

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410108

研究課題名(和文) 二酸化炭素ガスによるC(sp³)-H結合の触媒的カルボキシル化反応の開発研究課題名(英文) Development of Catalytic Carboxylation of C(sp³)-H Bonds with Carbon Dioxide

研究代表者

美多 剛 (MITA, Tsuyoshi)

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：00548183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：CO₂は地球上に豊富に存在し、化石燃料に代わる魅力的な一炭素資源であるため、その有効利用が求められている。一方でC(sp³)-H結合の触媒的な切断と続く官能基化は比較的難しい。本研究の目的は、未だ熱的な触媒反応の前例がないC(sp³)-H結合のCO₂によるカルボキシル化を開発することである。検討の結果、AlMe₃、Co(acac)₂、およびXantphosから調製したメチルコバルト種を触媒として用いることで、アリルベンゼンや1,4-ジエンのアリル位のC(sp³)-H結合の切断を経る触媒的カルボキシル化が効率良く進行し、直鎖型のカルボン誘導体が選択的に得られることがわかった。

研究成果の概要(英文)：A catalytic carboxylation of the allylic C(sp³)-H bond of terminal alkenes with CO₂ was developed with the aid of a cobalt/Xantphos complex. A wide range of allylarenes and 1,4-dienes were successfully transformed into the linear styrylacetic acid and hexa-3,5-dienoic acid derivatives in moderate to high yields, with excellent regioselectivity. The carboxylation showed remarkable functional group tolerability, so that selective addition to CO₂ occurred in the presence of other carbonyl groups such as amide, ester, and ketone. Since styrylacetic acid derivatives can be readily converted into optically active γ -butyrolactones through Sharpless asymmetric dihydroxylation, this allylic C(sp³)-H carboxylation showcases a facile synthesis of γ -butyrolactones from simple allylarenes via short steps.

研究分野：有機合成化学

キーワード：二酸化炭素 C-H結合活性化 カルボキシル化 C(sp³)-H結合 遷移金属錯体 コバルト トリメチルアルミニウム ラクトン

1. 研究開始当初の背景

CO₂は地球上に豊富に存在し、安価で低毒性な一炭素資源であるため、その有効利用が広く求められている。しかし、CO₂は他のカルボニル化合物と異なり、化学的に安定で求電子性に乏しく、有機化合物への固定化が比較的困難とされる。一方で、高い結合エネルギーを有するC(sp³)-H結合を遷移金属触媒により切断した後、C(sp³)-M種(sp³炭素-金属種)を発生させ官能基化させることは長年困難とされてきた。そのひとつの要因としてC(sp³)-MはC(sp²)-Mとは異なり、金属からのd電子の逆供与を受けにくいため不安定な活性種であることが挙げられる。それらの課題を克服し、CO₂およびC(sp³)-H結合の両者を効率良く活性化できるような熱的な触媒反応を開発すべく、新たな触媒系の開発に取り組んだ。試行錯誤の結果、適切な誘導基を基質に導入することでC(sp³)-H結合がイリジウム錯体により触媒的にトリエチルシリル化され、得られた化合物を単離することなくCsF存在下、CO₂ガスと反応させることで、見かけ上のC(sp³)-H結合の触媒的カルボキシル化反応の開発に成功した(Mita, T. *et al. Org. Lett.* **2012**, *14*, 3462)。その後、本触媒的シリル化反応が窒素隣接位でも進行することを見出し、生じるシリル化体に対してCsF存在下、CO₂ガスを作用させることでα-アミノ酸骨格が構築できることを明らかにした(Mita, T. *et al. Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2970)。どちらのシリル化反応においても発生する水素を捕捉するノルボルネン等のアルケンを必要としないことが特筆すべき点である。しかし、一旦C(sp³)-H結合をケイ素原子で置き換えた後にカルボキシル化を進行させるため、等量のケイ素廃棄物を生じることから、本プロジェクトではシリル体を経由せず、C(sp³)-H結合を遷移金属触媒を用いて直接活性化し、カルボキシル化する手法の開発を行う。非常に難易度が高くチャレンジングなテーマであるが、本手法が可能となれば、原子効率の高いCO₂固定化反応となるはずである。

2. 研究の目的

CO₂は地球上に豊富に存在し、化石燃料に代わる魅力的な一炭素資源であるため、その有効利用が求められている。一方でC(sp³)-H結合の触媒的な切断と続く官能基化は比較的難しく、温和な条件下、CO₂を用いて触媒的にC(sp³)-H結合のカルボキシル化に成功した報告例はUV照射による方法を除いては知られていない。本研究の目的は、CO₂の有効利用、および新規反応の開発による有機合成化学のさらなる発展を目指し、未だ前例の少ないCO₂を用いる遷移金属触媒によるC(sp³)-H結合のカルボキシル化を開発することである。

3. 研究の方法

アリルベンゼン誘導体を基質として用い、アリル位のC(sp³)-H結合を触媒的に切断して、アリル金属種を発生させた後に、CO₂へ付加させることを考案した。そこで、着目したのが低原子価のπ-アリルコバルト種である。コバルト原子上にアルキル基が置換したアルキルコバルト種は、アルカンを放出しつつアリル位のC(sp³)-H結合を切断してπ-アリルコバルト種を生成することが知られている。しかし、本手法で生成した低原子価のπ-アリルコバルトを用いた分子変換反応は一切報告されていない。これまで報告されている触媒的なカルボキシル化の多くは、低原子価の遷移金属中間体を経由するものであり、低原子価のアリルコバルト種も十分に求核性を有するのではないかと予想した。すなわち、本中間体を触媒的に生成させることができれば、新たな形式のCO₂との反応が実現可能ではないかと考えた。想定反応機構としては、最初にC(sp³)-H結合が低原子価のアルキルコバルト種に酸化的付加を起こすと予想される。本ステップではコバルトの価数が一旦増加するものの、その後のアルカンの放出を伴う還元的脱離により再度低原子価となり、求核性が発現されると考えられる。また、低原子価であるがゆえに、アルキルコバルト調製時に用いる有機金属試薬(AlMe₃、ZnMe₂、BEt₃等)とさらに反応し、還元的脱離によりカップリング体が生成する心配はない。本分子変換反応は、完全に未開発であり非常に難易度が高く挑戦的なものである。

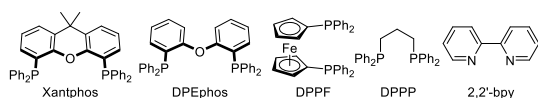
4. 研究成果

まず、アリルベンゼン誘導体 **1a** を基質に用いて、反応条件の検討を行った(Table 1)。Co(acac)₂とXantphosから調製した触媒を用い、アルキル化試薬としてAlMe₃を用いてカルボキシル化の反応を実施した。その結果、カルボキシル化体 **2a** が少量ながら得られてくることがわかった(entry 1)。位置選択性は極めて高く、分岐型化合物のみが選択的に得られた。本カルボキシル化では配位子の選択が非常に重要であり、DPEPhos、DPPF、DPPP、2,2'-bpyでは全く反応が進行せず、アルケンの異性化のみ進行した(entries 2-5)。続いて、さらなる収率の改善を目指し反応条件の最適化を行った。その結果、entry 1と比較して、より少ない量のAlMe₃(1.5当量)を用いて低濃度(0.05 M)で実施した場合にアルケンの異性化が抑制され、目的物の収率が20%程度向上した(entry 6)。最終的にCsFを添加することでさらに収率が向上し71%となった(entry 7)。CsFの本反応における役割は定かではないが、おそらくCsFがCO₂と反応してCO₂の溶媒への溶解度を向上させ収率の向上に寄与しているのではないかと考えている。

Table 1. Condition Screening

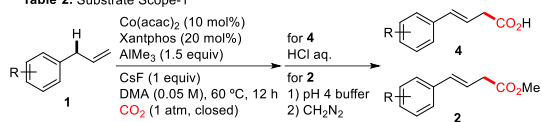
entry	ligand	yield of 2a (%) ^a	yield of 3a (%) ^{a,b}
1	Xantphos	32	41
2	DPEphos	0	77
3	DPPF	0	91
4	DPPP	0	86
5	2,2'-bpy	0	90
6 ^c	Xantphos	58	14
7 ^{c,d}	Xantphos	71	20

^aYields were determined by ¹H NMR analysis using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. ^bE/Z mixture. ^c1.5 equiv of AlMe₃ was used in DMA (0.05 M). ^d1 equiv of CsF was added.

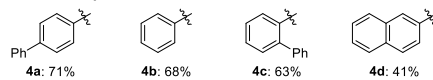


続いて基質の適用範囲の検討を行った (Table 2)。まず、無置換のアリルベンゼン (1b) をカルボキシル化反応に付したところ、良好な収率で対応する β,γ-不飽和カルボン酸 4b が得られた。また、オルト位にフェニル基を有する基質 1c を用いた場合も収率良く反応が進行することがわかった。一方、2-アリルナフタレン (1d) からはアルケンの異性化が 40%程度進行し、カルボン酸 4d の収率は中程度であった。続いて、芳香環上にトリフルオロメチル基が置換したアリルベンゼン誘導体 1e および 1f を用いて反応を行ったところ、対応するカルボン酸 4e および 4f がそれぞれ 65%、55%の収率で得られた。アルコキシ基を有するアリルベンゼン誘導体 1g-1i から良好な収率で反応が進行し、対応する直鎖型カルボン酸 4g-4i が収率良く得られた。また、フェノール性水酸基を有するオイゲノール (1j) は、水酸基を保護することなく反応に利用可能であった。1j を予め 0.5 当量の AlMe₃ と反応させ、水酸基をアルミニウムアリアルオキシドとしたのちに、さらに 1.5 当量の AlMe₃ を加えカルボキシル化を行うことで、対応するカルボン酸 4j が 72%の収率で得られた。さらに、分子内にアミド、エステル、およびケトン部位を有する基質 1k-1m から良好な収率でカルボキシル化が進行した。これらの基質中のカルボニル基は一般に CO₂ よりも求電子性が高いため、有機リチウム試薬や Grignard 試薬と CO₂ との反応には共存させることができない。これに対し、本触媒系においてはこれらの官能基を損なうことなく CO₂ との反応が選択的に進行することは特筆すべき点といえる。また、複素芳香環化合物も本反応に利用可能であった。すなわち、インドール誘導体 1n からカルボン酸 4n が 84%の収率で得られた。また、キノリン誘導体 1o を用いた場合には、反応溶液に pH 4 の緩衝液を加えたのちに抽出を行い、CH₂N₂ 処理をすることで、メチルエステル体 2o が 63%の収率で得られた。

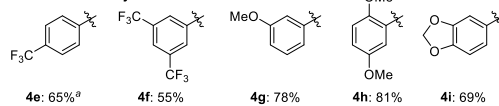
Table 2. Substrate Scope-1



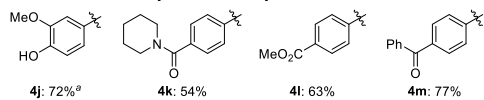
Electron-neutral allylarenes



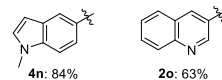
Functionalized allylarenes



Carbonyl-substituted allylarenes



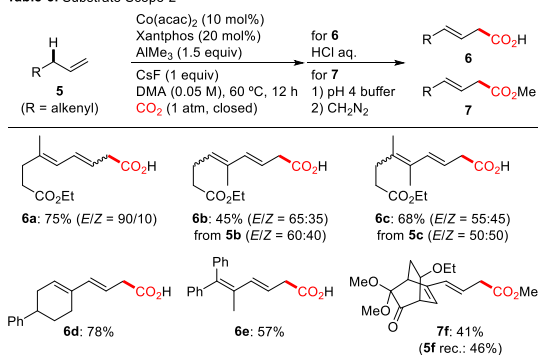
Heteroarenes



^a2.0 equiv of AlMe₃ was used.

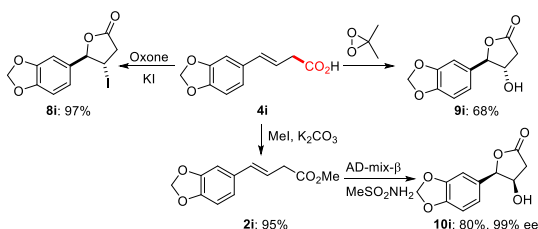
以上の結果より、様々なアリルベンゼン誘導体が良好な収率かつ高い位置選択性にて直鎖型カルボン酸へと変換されたことから、続いて筆者は、1,4-ジエン化合物も本カルボキシル化反応に対してアリルベンゼン誘導体と同様の反応性を示すのではないかと考え、検討を行った (Table 3)。まず、内部アルケン部位の置換様式が異なる 1,4-ジエン 5a-5c を基質として反応を行った。その結果、基質 5a からは収率良くカルボキシル化が進行したが、基質 5b および 5c の反応では原料が残存し、カルボキシル化体 6b および 6c の収率は中程度であった。また、基質 5b および 5c はアルケン部位の幾何異性体の混合物を用いたが、カルボキシル化体 6b および 6c の幾何異性体混合比は基質とほぼ同等であった。これらの結果から、内部アルケンの幾何異性よりも置換様式が反応に大きく影響を及ぼすことが示唆された。次に、シクロヘキセン部位を有する基質 5d のカルボキシル化を行ったところ、対応するカルボン酸 6d が 78%の収率で得られた。また、内部アルケン部位にフェニル基が置換した基質 5e を用いた場合には、原料が回収されたものの、カルボキシル化体 6e が 57%の収率で得られた。さらに、より複雑な炭素骨格を有するビスクロ[2.2.2]オクタン由来の 1,4-ジエン化合物 5f からカルボキシル化が進行することがわかった。この基質はケトン部位に加えジメチルケタール部位を有することから、反応終了後に pH 4 の緩衝液を加え、抽出および CH₂N₂ 処理を行った。その結果、メチルエステル体 7f が 41%の収率で得られるとともに 46%の収率で原料が回収された。カルボキシル化の収率は中程度であったものの、本反応条件下ではジメチルケタール部位が保持されることがわかった。

Table 3. Substrate Scope-2



アリルベンゼン類のカルボキシル化によって得られる生成物は、共役していないアルケン部位とカルボン酸部位を有することから、生物活性天然物に広く見られる γ -ラクトンへと容易に変換することが可能である (Scheme 1)。天然に存在するサフロール (**1i**) のアリル位 C(sp³)-H 結合カルボキシル化によって得られるカルボン酸 **4i** をヨードラクトン化およびジメチルジオキシランによるアルケンのエポキシ化に伏すことで、 β 位が官能基化された *anti*- γ -アリールブチロラクトン **8i** および **9i** の立体選択的な合成が可能であった。さらに、**4i** のメチルエステル化によって得られる **2i** に対して AD-mix β を作用させると、*syn*- β -ヒドロキシ- γ -アリールブチロラクトン **10i** が高い光学純度で得られた。このように、異なる立体化学を有する γ -アリールブチロラクトン類をアリルベンゼン類から短工程にて容易に作り分けることに成功した。

Scheme 1. Derivatization



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- Yuki Higuchi, Tsuyoshi Mita, Yoshihiro Sato “Palladium-Catalyzed Intramolecular Arylative Carboxylation of Allenes with CO₂ for the Construction of 3-Substituted Indole-2-Carboxylic Acids” *Org. Lett.* **2017**, *19*, in Press. (査読有)
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01055
- Kenichi Michigami, Tsuyoshi Mita, Yoshihiro Sato “Cobalt-Catalyzed Allylic C(sp³)-H Carboxylation with CO₂” *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6094-6097. (査読有)
- Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Yoshihiro Sato “One-Pot Synthesis of α -Amino Acids through Carboxylation of Ammonium Ylides with CO₂ Followed by Alkyl Migration” *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5236-5243. (査読有)
DOI: 10.1021/acs.joc.6b00837
- Tsuyoshi Mita, Hiroyuki Tanaka, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato “Palladium-Catalyzed Carboxylation of Activated Vinylcyclopropanes with CO₂” *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2754-2757. (査読有)
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01231
- Tsuyoshi Mita, Keisuke Saito, Masumi Sugawara, Yoshihiro Sato “Stereoretentive Addition of *N*-*tert*-Butylsulfonyl- α -Amido Silanes to Aldehydes, Ketones, α,β -Unsaturated Esters, and Imines” *Chem. Asian. J.* **2016**, *11*, 1528-1531. (査読有)
DOI: 10.1002/asia.201600270
- 美多 剛 “C(sp³)-H 結合のシリル化およびトリホウ素化、続く二酸化炭素によるカルボキシル化の開発” *有機合成化学協会誌* **2015**, *73*, 810-820. (査読有)
- Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato “Highly Regioselective Palladium-Catalyzed Carboxylation of Allylic Alcohols with CO₂” *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16391-16394. (査読有)
DOI: 10.1002/chem.201503359
- Tsuyoshi Mita, Kenta Suga, Kaori Sato, Yoshihiro Sato “A Strained Disilane-Promoted Carboxylation of Organic Halides with CO₂ under Transition-Metal-Free Conditions” *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5276-5279. (査読有)
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02645
- Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Keisuke Saito, Yoshihiro Sato “Catalytic Enantioselective Silylation of *N*-Sulfonylimines: Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids from CO₂ via Stereospecific Carboxylation of α -Amino Silanes” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3028-3031. (査読有)
DOI: 10.1021/ol501143c
- Tsuyoshi Mita, Hiroyuki Tanaka, Kenichi Michigami, Yoshihiro Sato “Ruthenium-Catalyzed C-H Silylation of 1-Arylpyrazole Derivatives and Fluoride-Mediated Carboxylation: Use of Two Nitrogen Atoms of the Pyrazole Group” *Synlett* **2014**, *25*, 1291-1294. (査読有)

DOI: 10.1021/jacs.7b02775

DOI: 10.1055/s-0033-1341230

11. Tsuyoshi Mita, Jianyang Chen, Yoshihiro Sato “Synthesis of Arylglycines from CO₂ through α -Amino Organomanganese Species” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2200-2203. (査読有)
DOI: 10.1021/ol500701n

12. Tsuyoshi Mita, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato “Carboxylation with CO₂ via Brook Rearrangement: Preparation of α -Hydroxy Acid Derivatives” *Org. Lett.* **2014**, *16*, 14-17. (査読有)
DOI: 10.1021/ol403099f

[学会発表] (計 7 件)

1. Tsuyoshi Mita “Synthesis of α -Amino Acids from Carbon Dioxide” HU-SNU Joint Symposium, 2016年11月24日, 北海道大学薬学部, 臨床薬学講義室 (北海道札幌市)
2. Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Keisuke Saito, Yoshihiro Sato “Copper-Catalyzed Enantioselective Silylation Followed by Stereoretentive Addition to Carbon Electrophiles” Molecular Chirality Asia 2016, 2016年4月20日-2016年4月22日, ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪府大阪市)
3. 美多 剛 “二酸化炭素を用いた α -アミノ酸の化学合成” 第 10 回プロセス化学ラウンジ, 2015年12月4日-2015年12月5日, 和光純薬工業(株)湯河原研修所 (静岡県熱海市)
4. 美多 剛 “二酸化炭素を一炭素源として用いた新規カルボキシル化反応の開発” 第 32 回有機合成化学セミナー, 2015年9月15日-2015年9月17日, ニューウェルシティー湯河原 (静岡県熱海市)
5. Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Jianyang Chen, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato “One-Pot Synthesis of α -Amino Acids from CO₂ and Imine Equivalents” Organic Chemistry Symposium, Royal Society of Chemistry Roadshow, 2015年6月1日, 青葉サイエンスホール, 東北大学 (宮城県仙台市)
6. 美多 剛, 池田 祐人, 佐藤 美洋 “イリジウム触媒によるエナンチオ選択的 C-H ほう素化反応の開発” 日本薬学会第 135 年会, 2015年3月26日-2015年3月28日, デザインクリエイティブセンター神戸 (兵庫県神戸市)
7. Tsuyoshi Mita, Masumi Sugawara, Keisuke

Saito, Yoshihiro Sato “Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids Using CO₂ via Copper-Catalyzed Silylation Followed by Stereospecific Carboxylation” The 9th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2014年12月1日-2014年12月5日, Selangor (Malaysia)

[図書] (計 1 件)

1. 美多 剛, 佐藤 美洋 “第 7 節 二酸化炭素を一炭素源として用いる α -アミノ酸の化学合成 in 二酸化炭素を用いた化学品製造技術, 2016, pp. 132-145, Ed. 杉本 裕, S&T 出版.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

研究室ホームページ

http://gouka.pharm.hokudai.ac.jp/FSC/jpn/page/top_page.htm

6. 研究組織

(1)研究代表者

美多 剛 (MITA, Tsuyoshi)

北海道大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号: 00548183

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし