

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H02780

研究課題名(和文) C-H結合とC-C結合の連続形成を伴う二酸化炭素固定化反応の開発

研究課題名(英文) Carbon dioxide fixation via consecutive C-H bond and C-C bond formations

研究代表者

依馬 正 (Ema, Tadashi)

岡山大学・環境生命自然科学学域・教授

研究者番号：20263626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：二酸化炭素(CO₂)をワンポット1段階で固定化する触媒反応とワンポット2段階で固定化する手法をいくつか開発することに成功した。CO₂に対してC-H結合形成反応とC-C結合形成反応を連続的に進行させることにより、アルデヒド、ニトリル、エナミン、アルコール、インドロ[3,2-b]カルバゾール、9員環シクロファン、トリス(インドリル)メタンなどを合成した。ヒドロシランを用いてCO₂を触媒的に還元することで発生させたギ酸シリルエステルやビス(シリル)アセタールが反応性中間体として働いた。特に、CO₂を用いて縮環ベンゼン骨格を構築することに初めて成功したことは特筆に値する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二酸化炭素(CO₂)を炭素源とする有機合成は重要である。これまで様々なCO₂固定化反応が開発されてきたが、CO₂に対するC-H結合形成反応とC-C結合形成反応は別々に研究されることが多かった。CO₂に対してC-H結合形成反応とC-C結合形成反応を連続的に進行させる試みは少なく未開拓領域である。本研究では、ヒドロシランを用いてCO₂を触媒的に還元することでギ酸シリルエステルやビス(シリル)アセタールを発生させつつC-C結合形成反応を進行させる多成分連結反応を開発した。CO₂を用いて縮環ベンゼン骨格を構築することに初めて成功した。ワンポット2段階反応によりアルデヒドなどの有用化合物も合成した。

研究成果の概要(英文)：We have succeeded in the development of several catalytic reactions or synthetic methods for carbon dioxide (CO₂) fixation in one-pot one-step or one-pot two-step manner. The C-H and C-C bonds were formed with CO₂ to synthesize various useful compounds such as aldehydes, nitriles, enamines, alcohols, indolo[3,2-b]carbazoles, nine-membered cyclophanes, and tris(indolyl)methanes. The reduction of CO₂ with hydrosilanes generated reactive species such as silyl formates and bis(silyl)acetals, which were used as building blocks for the formation of the above compounds. It should be noted that a fused benzene ring was constructed with CO₂ for the first time.

研究分野：有機合成化学、グリーンケミストリー

キーワード：二酸化炭素 触媒 ヒドロシラン ボラン ギ酸シリルエステル ビス(シリル)アセタール インドール

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素 (CO₂) は有機合成においてさらなる活用が望まれる炭素源である。CO₂ の化学原料としての利用は、他の C1 炭素源 (一酸化炭素、シアン化水素、ホスゲン：いずれも天然ガス (CH₄) の水蒸気改質を起点にして安価に大量製造可能) に比べると立ち遅れている。実際、世界中で年間 350 億トンもの CO₂ が排出されているにも関わらず、その 1% 以下しか有効利用できていない。再生可能炭素資源である CO₂ を有効活用する有機合成は、グリーンケミストリーの観点で重要である。CO₂ 化学固定法をいくつも確立し、炭素循環型社会の構築に貢献することが求められている。CO₂ 化学固定は古くから研究されてきたが、近年の世界人口の増加と発展途上国の台頭により資源とエネルギーを激しく消費する傾向にあるため、CO₂ 化学固定法の開発は、喫緊の課題となっている。

2. 研究の目的

様々な CO₂ 固定化反応が開発されているが、CO₂ に対する C-H 結合形成反応と C-C 結合形成反応はそれぞれ別々に研究されることが多かった。一方、CO₂ に対して C-H 結合形成反応と C-C 結合形成反応を連続的に進行させる試みは少なく未開拓領域である。CO₂ に対して C-H 結合と C-C 結合を連続的に形成させる方法を開発すれば、化学原料としての CO₂ の価値が高まると考え、本研究ではヒドロシランを用いて CO₂ に対する C-H 結合形成反応と C-C 結合形成反応を連続的に進行させることを狙った。ワンポットで CO₂ をホルミル基 (-CHO) やヒドロキシメチル基 (-CH₂OH) やメチル基 (-CH₃) へ変換する有用な分子変換技術を開発する。中でも、CO₂ からアルデヒドを合成した報告例はとても少ない。アルデヒドは一般に、適度な安定性と優れた反応性のため様々な有機合成に使われる有用な合成素子である。

3. 研究の方法

ヒドロシランを用いる CO₂ の触媒的還元反応は段階的に進行し、触媒や反応条件に応じてギ酸シリルエステル、ビス(シリル)アセタール、メトキシシラン、メタンが発生する (Scheme 1)。中でも、ギ酸シリルエステル、ビス(シリル)アセタール、メトキシシランは、反応性中間体としてのポテンシャルがある。「これらの中間体と炭素求核剤を同時または段階的に



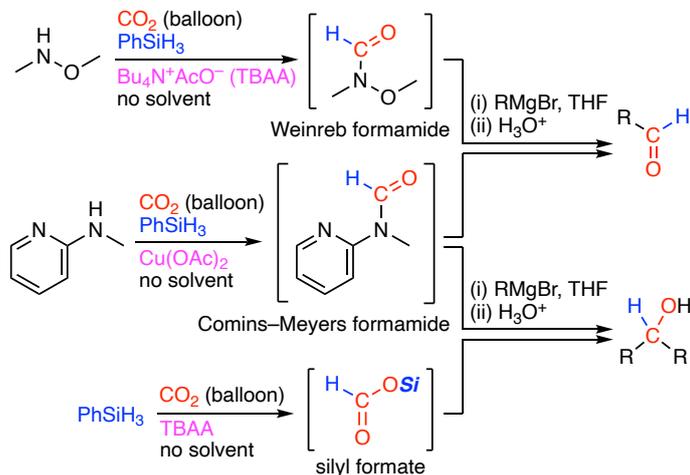
Scheme 1

に反応させれば連続的な C-H/C-C 結合形成反応を達成できるのではないかと想定して研究を進めた。その際、独自に発見した「無溶媒」で働く 2 種類の触媒 (Bu₄N⁺AcO⁻ と BPh₃) (異なる触媒活性種を発生) を用いた。有用な化合物群を合成するとともに、NMR スペクトルなどの分析方法を駆使してその反応機構についても研究した。

4. 研究成果

(1) CO₂ を用いる有用化合物のワンポット 2 段階合成

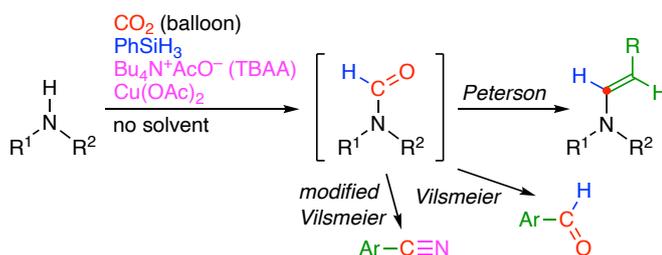
N-メチル-N-(2-ピリジル)ホルムアミド (Comins-Meyers ホルムアミド) は、Grignard 反応剤と反応してアルデヒドを与える有用な化合物である。無溶媒で CO₂ とフェニルシランと N-メチル-N-(2-ピリジル)アミンから Comins-Meyers ホルムアミドを合成し、そのままワンポットで Grignard 反応剤を加えてアルデヒドを得た (Scheme 2)。まず、無溶媒で触媒として働くことが確認されているテトラブチルアンモニウムアセテート (TBAA)



Scheme 2

を試したところ、Comins-Meyers ホルムアミドの合成収率は 63% であった。添加剤をスクリーニングしたところ、酢酸銅(II) を併用した場合に収率が高くなった (83%)。意外なことに、酢酸銅(II) を単独で用いたところ、目的生成物がさらに高い収率 (98%) で得られた。この反応混合物へ窒素雰囲気下で Grignard 反応剤を 2 当量加えたところ、良好な単離収率でアルデヒドが得られた。ヒドロシリル化反応の触媒活性種として想定していた銅ヒドリド種 [CuH] を NMR で検出することに成功し、酢酸銅単独で触媒反応が進行するメカニズムを提唱した。一方、Grignard 反応剤を過剰量加えると二級アルコールを合成できた。また、収率がやや低下するものの、Grignard 反応剤をギ酸シリルエステルに直接加える方法でも二級アルコールを合成できた。なお、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンと CO₂ から Weinreb ホルムアミドを合成し、同様の方法でアルデヒドを合成できることを以前報告しているが、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミンは市販の塩酸塩をアルカリで中和した後に蒸留精製しなければならないため、*N*-メチル-*N*-(2-ピリジル)アミンを用いる方がより簡便である。

CO₂ 固定化反応と Vilsmeier 反応を組み合わせるワンポット・アルデヒド合成を試みた。CO₂ とフェニルシランを用いて *N*-メチルアニリンの *N*-ホルミル化反応に適した触媒を探索したところ、テトラブチルアンモニウムアセテート (TBAA) と酢酸銅(II) の二成分触媒が優れていた。その反応混合物を用いてワンポットで Vilsmeier 反応を行うと、種々の芳香族アルデヒドを合成できた (Scheme 3)。



Scheme 3

あるいは、TBAA と酢酸銅(II) の二成分触媒を用いて、CO₂ とフェニルシランを用いて *N*-メチルアニリンの *N*-ホルミル化反応を無溶媒で行った後、そのまま改良型 Vilsmeier 反応を行うことによりワンポットでニトリル合成を達成した。一方、TBAA と酢酸銅(II) の二成分触媒を用いて、CO₂ とフェニルシランを用いて *N*-メチルアニリンの *N*-ホルミル化反応を無溶媒で行った後、ワンポットで α -シリルカルバニオンを混ぜて Peterson 反応に伏すことでエナミンを合成した。このように、この触媒系を活用することで、CO₂ をエナミン、アルデヒド、ニトリルという有用な官能基へ変換できた。

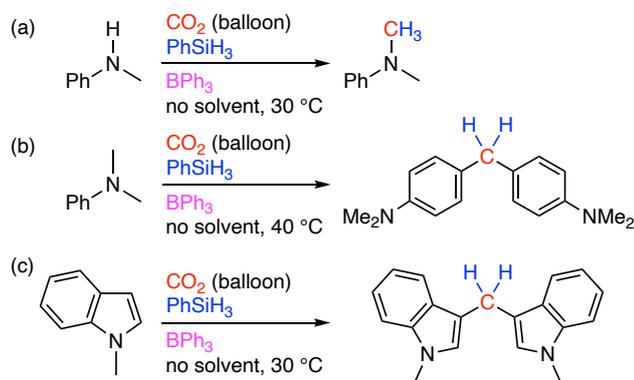
(2) CO₂ の触媒的変換反応の開発

CO₂ とフェニルシランとトリフェニルボランの存在下で *N*-メチルアニリンを 30 °C・無溶媒で反応させたところ、*N,N*-ジメチルアニリンを与える反応 (窒素原子にメチル基を導入する反応) が進行した (Scheme 4a)。反応機構を精査したところ、触媒活性種として想定していたボロヒドリド種 [HBPh₃] を NMR で検出するとともに、DFT 計算に基づいて触媒機構を提唱した。

さらに、電子密度の高い芳香環を炭素求核剤として用いると、CO₂ がメチレン基 (CH₂) に変換されて 2 つの芳香環をメチレン架橋することを発見した (Scheme 4b)。さらに探索を進めた結果、同様のメチレン架橋反応は 1-メチルインドールでも進行することが判明した (Scheme 4c)。

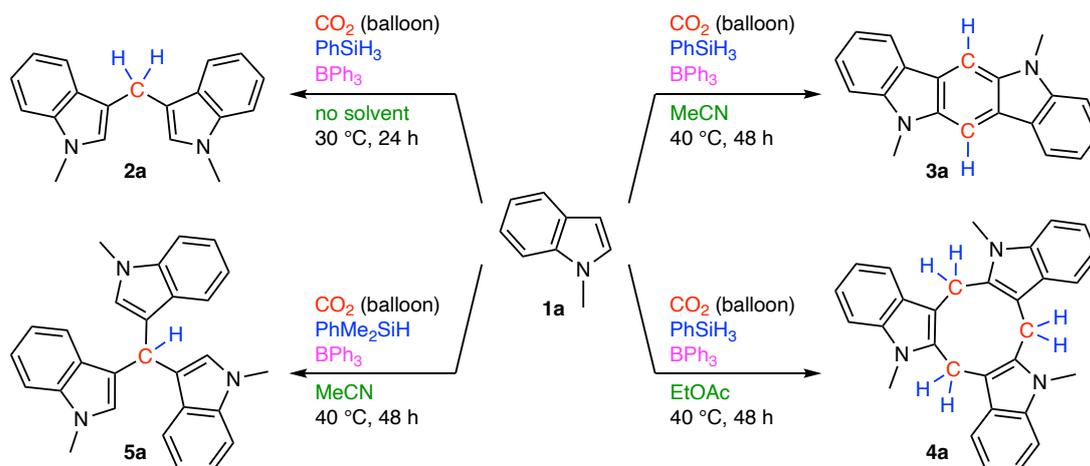
このような C-H 結合と C-C 結合の連続形成を伴う触媒的脱酸素性 CO₂ 変換反応が常温常圧付近で進行することは非常に珍しい。入手容易な試薬を用いて穏やかな条件で反応が進行する上に、生成物の芳香環メチレン架橋体は機能性色素や医薬品原料として有用な化合物である。

さらに詳しく精査したところ、興味深いことに、CO₂ 雰囲気下、アセトニトリル中 40 °C で 1-メチルインドール (1a) にフェニルシランとトリフェニルボランを作用させ



Scheme 4

ると、5,11-ジメチルインドロ[3,2-*b*]カルバゾール (**3a**) が選択的に得られた (Scheme 5)。2分子の CO₂ が脱酸素的に変換されつつ、2つの C-H 結合と4つの C-C 結合が連続的に形成されてベンゼン骨格が構築されている。**3a** は、NMR スペクトル、IR スペクトル、高分解能マスマスペクトル、X 線結晶構造解析により構造決定した。ベンゼン骨格を



Scheme 5

形成する炭素原子が二酸化炭素由来であることを証明するために、¹³C でラベル化された二酸化炭素 (¹³CO₂) を用いて実験を行った。¹³C でラベル化されていない**3a** の ¹H NMR スペクトルでは、6-位と 12-位のプロトンに帰属されるシングレットが 8.02 ppm に現れたが、¹³C でラベル化された生成物 **3a'** の ¹H NMR スペクトルでは、8.02 ppm にダブルダブレットが観測された (¹J_{CH} = 160 Hz, ⁴J_{CH} = 3.2 Hz)。これはプロトンに直結した ¹³C とカップリングし、パラ位の ¹³C と遠隔カップリングした結果である。また、**3a'** の ¹³C NMR スペクトルでは強いシングナルが 94.4 ppm に観測された。高分解能マスマスペクトルを測定したところ、**3a** は 284.1318 (M⁺)、**3a'** は 286.1380 (M⁺) に親ピークが見られた。以上の結果より、二酸化炭素がベンゼン骨格の形成に使われたことが証明された。インドロ[3,2-*b*]カルバゾール誘導体は、有機薄膜トランジスタ、有機薄膜太陽電池、有機発光ダイオード (OLED) といったデバイスで使用される有機半導体であり、それ以外の機能も報告されている。なお、**3a** の位置異性体は全く検出されなかった。

興味深いことに、溶媒をアセトニトリルから酢酸エチルに変更すると、5,11,17-トリメチル-5,6,11,12,17,18-ヘキサヒドロシクロノナ[1,2-*b*:4,5-*b'*:7,8-*b''*]トリインドール (**4a**) が選択的に得られた。3分子の CO₂ が脱酸素的に変換されつつ、6つの C-H 結合と6つの C-C 結合が連続的に形成されて9員環のシクロファン骨格が形成されている。**4a** は、NMR スペクトル、IR スペクトル、高分解能マスマスペクトル、X 線結晶構造解析により構造決定した。なお、**4a** の位置異性体は全く検出されなかった。

さらに、CO₂ 雰囲気下、アセトニトリル中でジメチルフェニルシランを用いると、**1a** からトリス(1-メチル-3-インドリル)メタン (**5a**) が合成された。反応の経時変化を ¹H NMR スペクトルで追跡した。内部標準物質としてメシチレンを加え一定時間ごとにサンプリングして ¹H NMR スペクトルを測定したところ、**1a** が 12 時間目から減少し始め、それに伴って **5a** が生成し始めた。また、ギ酸シリルエステル (HCO₂SiMe₂Ph) の生成量は 12 時間目で最大となり、その後、減少し始めると同時にジシロキサン (PhMe₂SiOSiMe₂Ph) が生成し始めた。インドールに由来する中間体は一切検出されず、**5a** が一気に増加した。これらの事実から、**1a** と (HCO₂SiMe₂Ph といった) 反応性中間体の反応が律速段階であることが想定される。

以上のように、ヒドロシランや溶媒の種類を変えるだけで **1a** から異なる 4 種類の生成物 (**2a**, **3a**, **4a**, **5a**) を選択的に作り分けることができた。CO₂ の還元に伴って発生する CO₂ 由来の活性種 (ギ酸シリルエステルやビス(シリル)アセタール) と芳香環の間で異なるタイプの多成分連結カスケード反応が進行した結果である。これら新反応については引き続き研究を進める価値がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|--------------------------|
| 1. 著者名 Manussada Ratanasak, Takumi Murata, Taishin Adachi, Jun-ya Hasegawa, Tadashi Ema | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Mechanism of BPh3-Catalyzed N-Methylation of Amines with CO ₂ and Phenylsilane: Cooperative Activation of Hydrosilane | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry A European Journal | 6. 最初と最後の頁 e202202210 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202202210 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Fan Yang, Yuta Saiki, Koichi Nakaoka, Tadashi Ema | 4. 巻 365 |
| 2. 論文標題 One-Pot Synthesis of Aldehydes or Alcohols from CO ₂ via Formamides or Silyl Formates | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis | 6. 最初と最後の頁 877-883 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202300031 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Koichi Nakaoka, Chao Guo, Yuta Saiki, Shin Furukawa, Tadashi Ema | 4. 巻 88 |
| 2. 論文標題 Synthesis of Enamines, Aldehydes, and Nitriles from CO ₂ : Scope of the One-Pot Strategy via Formamides | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01666 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Takumi Murata, Mahoko Hiyoshi, Shinsuke Maekawa, Yuta Saiki, Manussada Ratanasak, Jun-ya Hasegawa, Tadashi Ema | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Deoxygenative CO ₂ Conversions with Triphenylborane and Phenylsilane in the Presence of Secondary Amines or Nitrogen-Containing Aromatics | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Green Chemistry | 6. 最初と最後の頁 2385-2390 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1gc04599g | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Sha Li, Shoko Nakahara, Taishin Adachi, Takumi Murata, Kazuto Takaishi, Tadashi Ema | 4. 巻 146 |
| 2. 論文標題 Skeletal Formation of Carbocycles with CO ₂ : Selective Synthesis of Indolo[3,2-b]carbazoles or Cyclophanes from Indoles, CO ₂ , and Phenylsilane | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.4c04097 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 足立泰伸, 村田拓巳, 日吉真穂子, 前川伸祐, 佐伯佑太, Manussada Ratanasak, 長谷川淳也, 前田千尋, 高石和人, 依馬 正 |
| 2. 発表標題 トリフェニルボランとフェニルシランを用いるCO ₂ 固定化反応 |
| 3. 学会等名 第36回若手化学者のための化学道場 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sha Li, 中原祥子, 保井伶斗, 足立泰紳, 村田拓巳, 前田千尋, 高石和人, 依馬 正 |
| 2. 発表標題 二酸化炭素のヒドロシリル化を経由するインドールの触媒的変換反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本化学会第104春季年会 |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

| 6. 研究組織 | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|
| | | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|