

遷移金属触媒を用いる sp^2 炭素-水素結合の 直接カルボキシル化反応

東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻

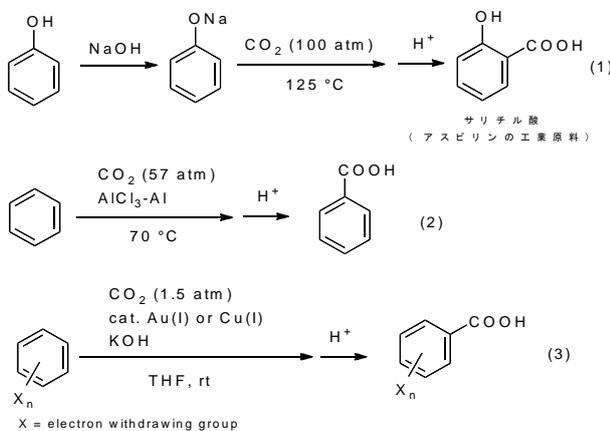
岩澤伸治

1. はじめに

炭素-炭素結合形成を伴いながら二酸化炭素を有機分子中に取り込む反応は、カルボン酸誘導体の合成法として古くから利用されてきている。しかし二酸化炭素は反応性が低く、一般にその合成には有機リチウムやマグネシウムなどの高反応性の有機金属反応剤を用いることが必要であり、またその前駆体として有機ハロゲン化物などの利用が必須であった。従ってより無駄のない原子効率の高い合成反応として、官能基を持たない単純な炭化水素化合物を原料として用い直接カルボン酸を得ることができれば、二酸化炭素の再利用という観点に加え、直截的な新しい物質合成法としても非常に魅力的である¹⁾。

そのような芳香族化合物を直接カルボキシル化する著名な反応として、コルベ・シュミット反応が知られている(Scheme 1, (1))²⁾。これは、強アルカリ性、高温、高圧二酸化炭素条件下でフェノールからサリチル酸を得る反応であり、アスピリンの工業的生産プロセスに利用されている。また、二酸化炭素加圧条件下、ベンゼンやトルエンといった単純な芳香族化合物に対しハロゲン化アルミニウムを作用させると、求電子的に活性化された二酸化炭素に対するフリーデル・クラフツ型反応が進行し、安息香酸誘導体を得られることも知られている(Scheme 1, (2))³⁾。これらは芳香族化合物の直接カルボキシル化を実現した先駆的かつ古典的な反応例であるが、いずれも高圧の二酸化炭素が必要なことに加え、前者では反応基質が求核力の高いフェノール誘導体に限られ、また後者では反応効率や生成物の位置選択性に問題があることが多い。さらに最近になって、遷移金属触媒の特徴的な反応性を活用することで、芳香族化合物から活性なアリアル金属種を発生させ、二酸化炭素との結合形成を触媒的に実現しようとする試みが注目を集めている。そして Nolan や侯らにより、金 (I) あるいは銅 (I) 触媒を用いる芳香族炭化水素の直接カルボキシル化反応も開発されるようになってい

る(Scheme 1, (3))⁴⁾。しかしこれらの反応では、反応基質が比較的酸性度の高い sp^2 炭素-水素結合を持つヘテロ芳香環や電子不足ベンゼン誘導体に限られており、より適用範囲の広い芳香族炭化水素の直接カルボキシル化反応の開発が望まれていた。本講演では、このような背景のもと最近我々が実現した、ロジウム、及びパラジウム触媒を用いる sp^2 炭素-水素結合の直接カルボキシル化反応について述べる。



Scheme 1. Direct Carboxylation of Aromatic Compounds

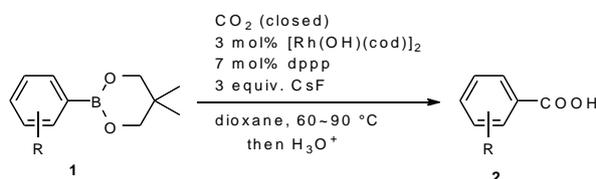
2. 芳香族炭素-水素結合の直接カルボキシ化反応

遷移金属触媒を利用して芳香族化合物と二酸化炭素を反応させるには、① sp^2 炭素-水素結合の活性化による sp^2 炭素-金属結合の形成、② sp^2 炭素-金属結合の二酸化炭素への求核付加、③遷移金属カルボキシレート錯体からの触媒活性種の再生、の3段階を実現しなければならない。このうち、①の sp^2 炭素-水素結合の活性化については、特に配位性官能基を持つ反応基質について近年活発に研究され、様々な形式の炭素-水素結合の直接変換反応が開発されてきたものの、二酸化炭素への求核付加と触媒再生(②、③)まで組み合わせて触媒的二酸化炭素固定化反応を実現した例は皆無であった。

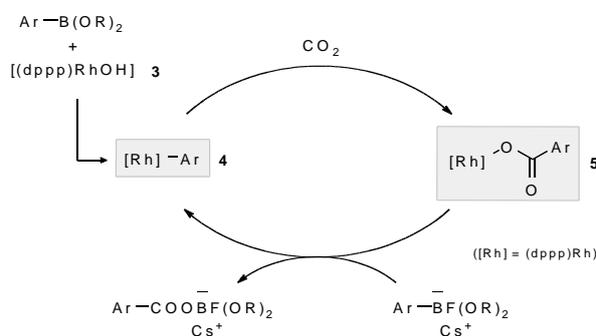
一方我々は以前、ロジウム(I)錯体を触媒として利用することで、二酸化炭素を用いる芳香族ボロン酸エステル誘導体のカルボキシ化反応の開発に成功している。1気圧の二酸化炭素雰囲気下、種々の芳香族ボロン酸ネオペンチルグリコラートエステル**1**とフッ化セシウムに対し、触媒量の $[Rh(OH)cod]_2/dpppp$ ($cod = 1, 5$ -シクロオクタジエン、 $dpppp = 1, 3$ -ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)を1, 4-ジオキサン溶媒中 $60^\circ C$ で作用させると、炭素-水素結合のカルボキシ化が触媒的に進行し、対応する安息香酸誘導体**2**が高収率で得られる(Scheme 2)⁵⁾。

本反応ではまず、ヒドロキシロジウム(I)ビスホスフィン錯体**3**とボロン酸エステルとのトランスメタル化によりアリールロジウム(I)錯体**4**が発生し、これが二酸化炭素へ求核付加を起こすことでロジウムカルボキシレート錯体**5**となる。続いて、これがアリールフルオロボラートとトランスメタル化を起こすことで安息香酸のボラート塩を生成すると共に、触媒活性種であるアリールロジウム錯体**4**が再生し、反応が触媒的に進行する。すなわち、ロジウム触媒系において、先に述べた素反応段階のうち、② sp^2 炭素-金属結合の二酸化炭素への求核付加、及び③カルボキシレート錯体からの触媒再生、が十分可能であることを示している。

我々はこれらの知見を元に、炭素-水素結合活性化の後に一価アリールロジウム錯体が活性種として発生する触媒サイクルを構築すれば、その高い求核力によって二酸化炭素への求核付加を実現できるものと考えた。しかし、通常一価ロジウム錯体による炭素-水素結合活性化は酸化的付加機構で進行し、三価アリールロジウム錯体が生成してしまう。そこで、三価ロジウム錯体から一価ロジウム錯体への変換を考え、メチルロジウム(I)錯体による炭素-水素結合活性化反応に着目した。メチルロジウム(I)錯体が炭素-水素結合活性化を起こせばアリール(メチル)(ヒドリド)ロジウム(III)錯体となるが、ここからメタンが還元的脱離することで求核力の高いアリールロジウム(I)錯体が生成し⁶⁾、カルボキシ化が進行するものと考えた。また、適切なメチル金属反応剤($Me-M'$)存在下で反応を行うことで、生じるカルボキシレート錯体からメチルロジウム(I)錯体が再生し、反応が触媒的に進行するものと期待した。(Scheme 4 参照)

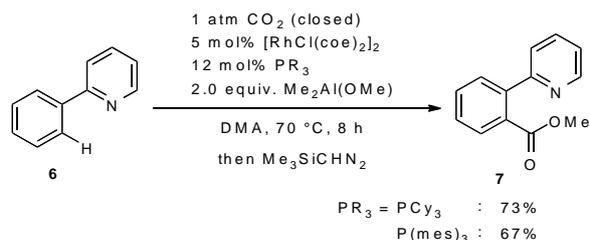


Proposed Mechanism



Scheme 2. Rh(I)-catalyzed Carboxylation of Arylboronic Esters

以上の想定の下、種々検討を行った結果、メチルアルミニウム反応剤 (MeAl(OMe)₂) 存在下、5 mol% の [RhCl(coe)₂]₂ (coe = シクロオクテン) と 12 mol% の P(Cy)₃ (Cy = シクロヘキシル基) または P(mes)₃ (mes = メシチル基) の組み合わせを触媒とすることで、2-フェニルピリジン **6** のオルト位炭素-水素結合の直接カルボキシル化が 1 気圧の二酸化炭素雰囲気下で進行し、メチルエステル化の後、対応する 2-(2-ピリジル)安息香酸メチルエステル **7** が良好な収率で得られることを見いだした (Scheme 3)。反応はジメチルアセトアミド溶媒中 70 °C と比較的穏やかな条件下で円滑に進行する。



Scheme 3. Rhodium(I)-catalyzed Carboxylation of Phenylpyridine

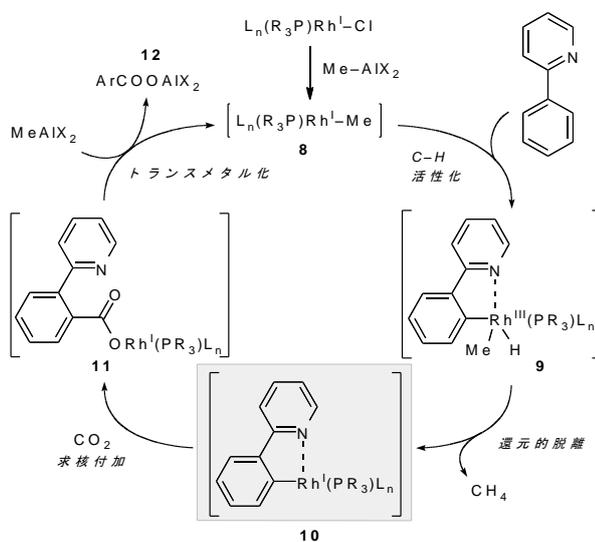
基質一般性を検討した結果、本反応は種々のフェニルピリジン誘導体に適用可能であることがわかった。例えば、フェニル基上にエステルやビニル基、フッ素などが存在してもこれらが損なわれることなく炭素-水素結合のカルボキシル化が円滑に進行する (Table 1, entries 1-4)。また、2-(2-ピリジル)ナフタレンを基質とした場合には、炭素-水素結合活性化は立体障害を避けるように位置選択的に進行し、3-位カルボキシル化体のみが選択的に得られた (entry 5)。さらに本反応はフランやベンゾフランといった複素芳香環にも適用可能である (entries 6 and 7)⁷⁾。

Table 1. Generality of the Rhodium(I)-catalyzed Reaction

entry	product	yield	entry	product	yield
1		75 %	5		66 %
2		51 %	6		69 %
3		68 %	7 ^a		88 %
4		58 %			

^a P(mes)₃ was employed instead of PCy₃.

本反応の反応機構についてはさらなる詳細な検討が必要ではあるが、現在のところ最初の想定に従い進行しているものと考えている (Scheme 4)。まず、メチルアルミニウム反応剤とロジウム錯体とのトランスメタル化によりメチルロジウム(I)-モノホスフィン錯体 **8** が生成し、これがピリジン環を配向性官能基とする芳香族炭素-水素結合活性化を起こすことでアリールロジウム(III)錯体 **9** となる。このロジウム(III)錯体 **9** は、金属上のヒドリドならびにメチル配位子間で還元的脱離を起こし、メタンの脱離を伴いながらアリールロジウム(I)錯体 **10** が生成する。生じた一価アリールロジウム錯体 **10** は高い求核性を持ち、二酸化炭素へ求核付加することでロジウム(I)カルボキシレート錯体 **11** となる。最後に、**11** がメチルアルミニウム反応剤とトランスメタル化を起こすことで、アルミニウムカルボキシレート **12** が生成



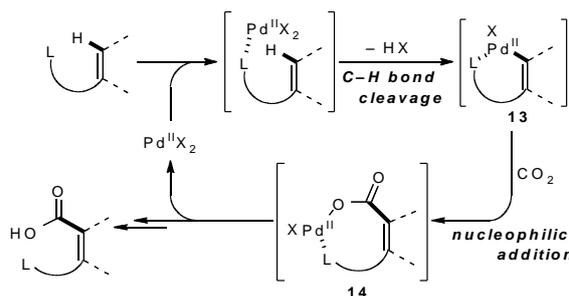
Scheme 4. Proposed Mechanism of Rhodium(I)-catalyzed Carboxylation

すると共に、触媒活性種であるメチルロジウム(I)錯体 **8** が再生し、反応が触媒的に進行する。

本反応の成功の鍵は、メチル化とメタンの還元的脱離との組み合わせにより、炭素-水素結合活性化後の三価ロジウム錯体から、高い求核力を持つ一価ロジウム錯体が生成する触媒サイクルを構築した点にある。今後、基質一般性の拡大、特に配向性官能基を持たない基質を用いた反応へと展開したい。

3. パラジウム触媒を用いるアルケニル炭素-水素結合の直接的カルボキシル化反応

さて、上記の反応では高い活性を持つ低原子価ロジウム錯体を再生させるため、アルミニウム還元剤が等モル量以上必要である。しかし高反応性で水や酸素に対し高い活性を持つ有機アルミニウム反応剤の使用は、実用性の高い合成反応開発の観点からは必ずしも望ましくはない。そこで次に、パラジウム(II)錯体の反応性に着目し、還元剤を用いない炭素-水素結合の直接的カルボキシル化反応の開発を目的に研究を行った。パラジウム(II)錯体は様々な炭素-水素結合官能基化反応に用いられており、その中心金属の原子価を変えずに炭素-水素結合の切断が進行する⁸⁾。その一方で、炭素-パラジウム(II)結合が二酸化炭素と反応し、カルボン酸誘導体を与える反応についても近年報告がなされている⁹⁾。そこで筆者は、これらを組み合わせることで還元剤を用いることなく触媒的炭素-水素結合カルボキシル化反応を実現できるものと考えた。すなわち、配向性官能基を有する基質に対し、パラジウム(II)錯体がキレーション効果による位置選択的な炭素-水素結合の切断を起こし、2価のパラジウム中間体 **13** が生じる。続いて、これが二酸化炭素へ求核付加を起こすことで、パラジウムカルボキレート錯体 **14** となるが、これも2価のパラジウム錯体であるため、酸化・還元過程を経ることなく、次の炭素-水素結合切断に関与し、反応が触媒的に進行するというものである (Scheme 5)。



Scheme 5. Expected Reaction Using Palladium (II) Complex

以上の想定に基づき、 α -フェニル-2-ヒドロキシスチレン **15a** (Table 2, R¹=H, R²=Ph) に対し、1気圧の二酸化炭素雰囲気下、diglyme 中、5 mol% の Pd(OAc)₂ を種々の塩基とともに 100 °C で作用させた。その結果、塩基として Cs₂CO₃ を用いたとき、炭素-水素結合のカルボキシル化に続くラクトン化が進行し、4-フェニルクマリン **16a** (R¹=H, R²=Ph) が良好な収率で得られることを見出した。

本反応は高い官能基許容性を示し、4-シアノフェニル基や3,4-メチレンジオキシフェニル基、ピロリル基、チエニル基といった様々な置換基を有する2-ヒドロキシスチレン類 **15** を用いることで対応するクマリン誘導体 **16** が収率良く得られることがわかった。また、4-ブロモフェニル基を有する基質についても問題なく反応が進行したことから反応系中において0価パラジウム錯体が生成していないことが示唆された。さらに本反応はフェノール上に置換基が導入された基質についても適用可能であり、3-ヒドロキシピリジン誘導体を基質として用いた場合も中程度の収率ながら対応するカルボキシル化体が得られることを見出した (Table 2)¹⁰⁾。

本反応は、1気圧の二酸化炭素雰囲気下、パラジウム触媒と塩基を用いるだけで効率的に炭素-水素結合の直接的カルボキシル化を行うことができ、合成中間体として

有用なクマリン誘導体を与える実用性を兼ね備えた二酸化炭素固定化反応である。

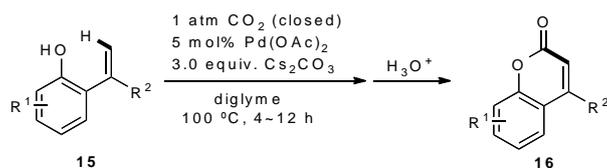
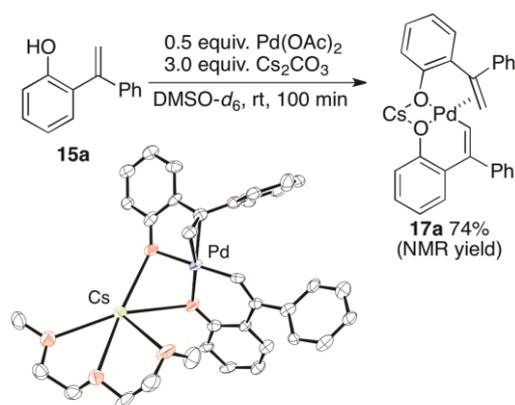


Table 2. Generality of the Palladium(II)-catalyzed Reaction

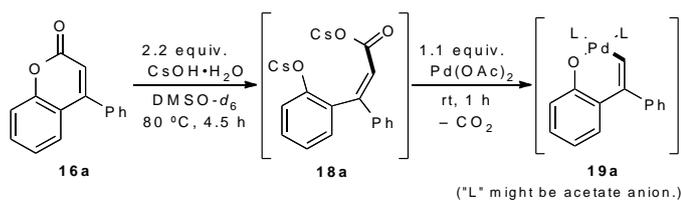
Products	
R = H 86% R = OMe 83% R = Me 82%	R = CF ₃ 81% R = CN 90% R = Br 82%
R = Me 75% ^a R = OMe 80% ^a	84% 73%
88%	83% ^b
74%	81%
50% ^c	

^a 7.5 mol% of Pd(OAc)₂ was employed. ^b Cyclooctane was used as solvent. ^c 10 mol% of Pd(OAc)₂ was employed.

続いて、本反応の反応機構を明らかにするべく検討を行った。まず、反応中間体の観測ならびに単離を目的に種々検討を行ったところ、Cs₂CO₃ 存在下、基質 **15a** に対し 0.5 倍モル量の Pd(OAc)₂ を作用させたとき、炭素-水素結合の切断が進行したアルケニルパラジウム錯体に対し、もう 1 分子の基質がセシウムフェノキシドとして配位した錯体 **17a** が室温下、速やかに生成することがわかった(Scheme 6)。単離した錯体 **17a** は Pd(OAc)₂ と同等の触媒活性を示したものの、錯体 **17a** のみを二酸化炭素雰囲気下、加熱条件に付してもカルボキシ化反応は進行せず、パラジウムカルボキシレート錯体などの中間体を観測することはできなかった。

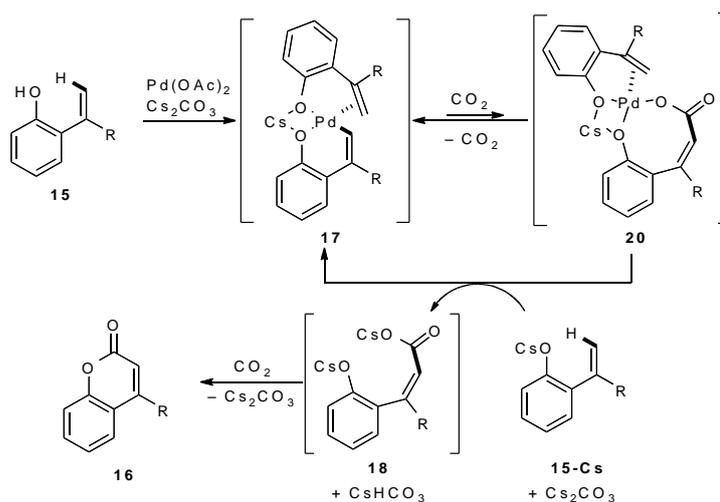


これは、錯体 **17a** は二酸化炭素への求核付加反応を起こしパラジウムカルボキシレート中間体を生成するものの、逆反応である脱カルボキシ化との平衡にあり、その平衡が原系に大きく偏っているためと考えられる。実際、クマリン **16a** の加水分解により反応系中で調製したセシウムカルボキシレート **18a** に対し、Pd(OAc)₂ を作用させたところ、脱カルボキシ化反応が室温下、速やかに進行し、アルケニルパラジウム錯体 **19a** の生成が確認された(Scheme 7)。



Scheme 7. Decarboxylation of Palladium Carboxylate Complexes

以上の結果を踏まえ、本反応の想定反応機構を Scheme 8 に示す。まず、Pd(OAc)₂ により基質 **15** のアルケニル炭素-水素結合の切断が進行し、2 分子目の基質がセシウム塩として配位することでアルケニルパラジウム錯体 **17** が生成する。続いて、生じた錯体 **17** は可逆的なカルボキシ化反応を起こしパラジウムカルボキシレート中間体 **20** を平衡的に生成する。これに対し 3 分子目のセシウムフェノキシド **15-Cs** が



Scheme 8. Proposed Mechanism

作用することで、セシウムカルボキシレート **18** が放出された後、次の炭素-水素結合の切断が進行し錯体 **17** が再生するという機構である。なお、セシウムカルボキシレート **18** は反応系中で二酸化炭素を介したラクトン化を起こし、クマリン誘導体 **16** を与えるものと考えている。

以上、我々は 2-ヒドロキシスチレン類を基質とし、アルケニル炭素-水素結合の直接的カルボキシ化反応を、還元剤を用いることなく実現することに成功した。本反応では 2 価のパラジウム錯体を用いることで中心金属の酸化・還元を経ない触媒サイクルを構築しており、二酸化炭素固定化反応における新たな方法論を提示するものとして大変意義深い。

参考文献

- 1) a) T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365. b) 鷹谷 絢, 岩澤 伸治, CSJ カレントレビュー Vol. 5 「不活性結合・不活性分子の活性化」、152 (2011).
- 2) A. S. Lindsey, H. Jeskey, *Chem. Rev.* **1957**, *57*, 583.
- 3) (a) G. A. Olah, B. Török, J. P. Joschek, I. Bucsi, P. M. Esteves, G. Rasul, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11379. (b) K. Nemoto, H. Yoshida, N. Egusa, N. Morohashi, T. Hattori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7855.
- 4) a) I. I. F. Boogaerts, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8858. b) I. I. F. Boogaerts, G. C. Fortman, M. R. L. Furst, C. S. J. Cazin, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674. c) L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670. d) H. Inomata, K. Ogata, S. Fukuzawa, Z. Hou, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3986.
- 5) a) K. Ukai, M. Aoki, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8706 (2006). b) J. Takaya, S. Tadami, K. Ukai, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2697 (2008). c) T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5792.
- 6) R. T. Price, R. A. Anderson, E. L. Muetterties, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *376*, 407.
- 7) H. Mizuno, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1251.
- 8) T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.
- 9) a) A. Correa, R. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15974 (2009). b) T. Fujihara, K. Nogi, T. Xu, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9106.
- 10) K. Sasano, J. Takaya, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10954.