

触媒有機化学に関する研究

Studies on Catalytic Organic Chemistry

工学研究科 物質エネルギー化学専攻 辻 康之

背景と目的

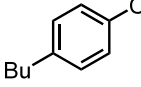
二酸化炭素 (CO_2) は安価、安定、低毒性かつ豊富に存在する有用な炭素源であり、その利用法の一つとして安息香酸誘導体の合成が挙げられる。安息香酸誘導体は医薬品や材料において重要な役割を果たす部分構造であり、古典的には Grignard 試薬や有機リチウム試薬と CO_2 とを反応させる合成法が知られている。しかしこれらの反応は官能基許容性の乏しさなど有機合成上問題点があった。そこで近年、有機亜鉛試薬や有機ホウ素試薬と遷移金属触媒を組み合わせた、 CO_2 からの安息香酸誘導体合成反応が報告されている。しかしこれらの有機金属試薬は対応するハロゲン化アリールから予め調整する必要があり、ハロゲン化アリールを触媒的に直接安息香酸へと変換する手法はより有用である。ところがそのような反応は極めて限定されている。反応溶液に電圧を印加する電解反応が最初に報告されたが、特殊な反応装置を用いる必要があるため一般性がない。ごく最近、パラジウム触媒を用いた反応が報告されたが、この反応では比較的反応性の高い臭化アリールしか基質として適応できないという制約があった。さらに発火性があり取り扱いに注意を要する有機亜鉛試薬や 10 気圧の CO_2 圧を必要とし、必ずしも汎用性の高い反応とは言えない。そこで本研究では、より反応性の低い塩化アリールのカルボキシル化反応を温和な条件で進行させることを目指し、ニッケル触媒を用いることによりこれを達成したので以下報告する。

結果

反応条件の最適化および基質適応範囲

4 - ブチル - 1 - クロロベンゼンを基質として最適条件を検討したところ、触媒として $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、配位子として PPh_3 、還元剤としてマンガン粉末、添加剤としてヨウ化テトラエチルアンモニウム (Et_4NI)、溶媒として 1,3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (DMI) を選択した場合に常温、常圧の CO_2 雰囲気下でカルボキシル化は進行し、トリメチルシリルジアゾメタンによるメチル化ののち、GC 収率 95% で目的物 **2a** が得られた (表 1、エントリー1)。 PPh_3 を添加しなかった場合、ニッケル触媒によるホモカップリングにより生じるビアリール体 **3a** が 27% 生じ、目的物の収率は低下した (エントリー2)。対照実験としてニッケル触媒、あるいは二酸化炭素を除いた条件で反応を行うと基質はほぼ消費されず、**2a** や **3a** も生じなかった。この結果は系中でアリールマンガン種が生じていないことを示唆する結果であると考えられる (エントリー3、4)。またヨウ化物イオンはマンガンからニッケル触媒への電子移動を促進する働きをしていると考えられ、 Et_4NI を除いた条件では反応はほとんど進行しなかった (エントリー5)。 PPh_3 に代えて他のホスフィン配位子を検討したが反応の効率は大きく低下した (エントリー6、7)。またこの反応では還元剤として用いる単体金属の選択も重要であり、マンガン以外の粉末亜鉛やアルミニウム、削

Table 1. Optimization of Reaction Condition



1a
0.50 mmol

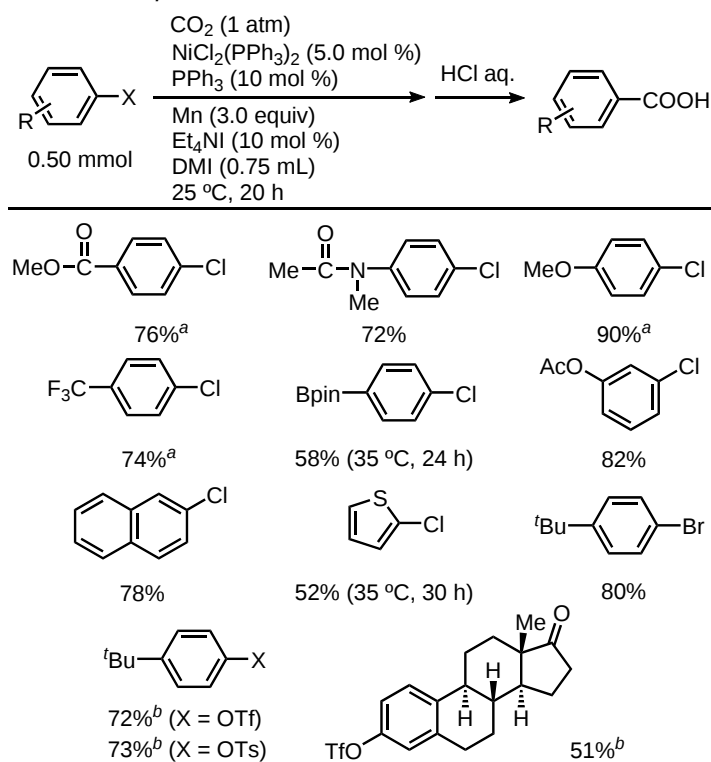
CO₂ (1 atm)
 NiCl₂(PPh₃)₂ (5.0 mol %)
 PPh₃ (10 mol %)
 Mn (3.0 eq.)
 Et₄Ni (10 mol %)
 DMI (0.75 mL)
 25 °C, 20 h

(1) HCl aq.
 (2) TMSCHN₂
 Et₂O/MeOH

Ar-COOMe + Ar-Ar

2a **3a**

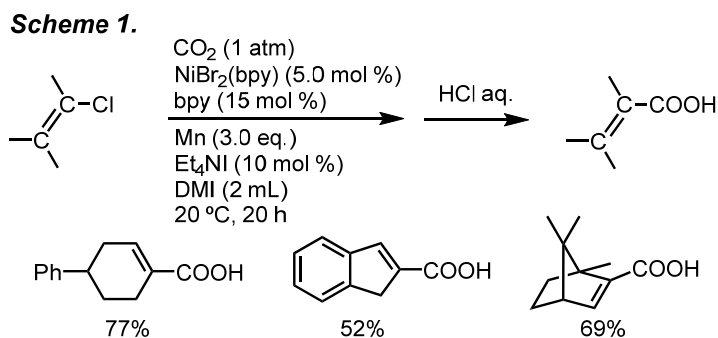
Entry	Catalytic system	2a (%) ^a	3a (%) ^a
1	Standard condition	95 (84) ^b	0
2	Without added PPh ₃ (P/Ni = 2)	53	27
3	Without CO ₂	-	trace
4	Without Mn	0	0
5	Without Et ₄ Ni	trace	trace
6	P(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄) ₃ (instead of PPh ₃)	53	0
7	PCy ₃	0	0
8	Zn (instead of Mn)	9	27
9	Mg	0	0

^a Determined by GC. ^b Isolated yield of carboxylic acid.**Table 2. Scope of Substrates**^a NiCl₂[P(*p*-MeOC₆H₄)₃]₂ (5 mol %), P(*p*-MeOC₆H₄)₃ (10 mol %), 40 °C, 24 h.^b NiCl₂(PPh₃)₂ (10 mol %), PPh₃ (20 mol %), 60 °C.

状マグネシウムなどを還元剤として用いた場合にはほとんどカルボキシル化反応は進行しなかった（エントリー8、9）。

本触媒系は様々な官能基を有する塩化アリールを基質としても進行し、エステル基やアミド基のような Grignard 試薬と反応する官能基や、鈴木・宮浦クロスカップリング反応の反応点となるボロン酸エステルのような官能基についてもそれらを損なうことなく目的のカルボン酸が得られた。さらにアリールブロマイドや、フェノールから1段階で誘導可能なトリフラート（-OTf）あるいはトシラート（-OTs）を反応点とした基質を用いた場合にもカルボキシル化は良好に進行した（表2）。

また興味深いことに PPh_3 に代えて、配位子として 2,2'-ビピリジン（bpy）を用いた場合には塩化アルケニルのカルボキシル化も進行し、対応する α,β -不飽和カルボン酸を良好な収率で得ることに成功した（スキーム1）。



スルホナートやハロゲン化アルケニルは上述したパラジウム触媒を用いた反応においてはカルボキシル化が達成されていない基質であり、合成化学における本反応の有用性は高いと言えるだろう。

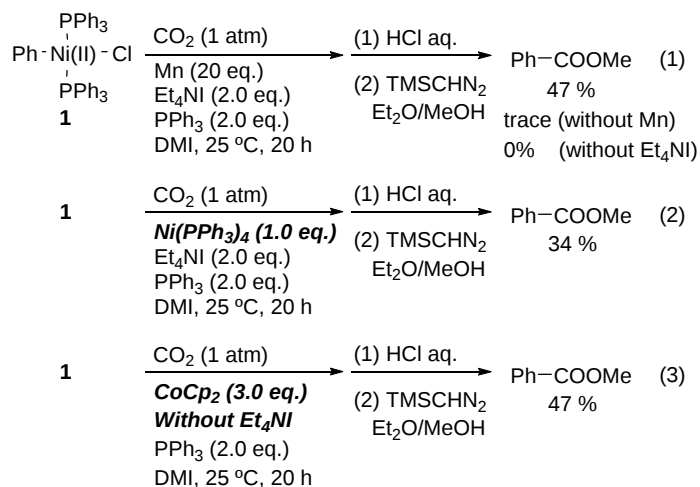
反応機構探索と推定反応機構

本反応の鍵段階は CO_2 の挿入である。式1に示すように0価ニッケルとクロロベンゼンとの酸化的付加により合成した錯体1を触媒反応とほぼ同様の条件で反応させたところ、マンガン共存下ではカルボキシル化が進行したにもかかわらず、マンガン非存在下では反応はほとんど進行しなかった。この結果から、還元により系中でニッケル1価が生じ、この化学種が CO_2 と反応しているのではないかと考えられる。

そこで、2価の $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ と0価の $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ を当量混合することで1価の $\text{NiCl}(\text{PPh}_3)_3$ を得る反応を参考に、当量の $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ を共存させた状態で酸化的付加錯体1を CO_2 と反応させたところ、期待した通りカルボキシル化が進行した（式2）。これは酸化的付加錯体と当量の0価ニッケルから1価のアリールニッケル種が系中で生じていることを強く示唆する結果である。

さらに均一系の1電子還元剤であるコバルトセン（ CoCp_2 ）を還元剤として用いた場合には Et_4NI を除いた条件でもカルボキシル化が進行し、安息香酸エステルは47%得られた（式3）。この結果は系中で1価のアリールニッケル種が生じていることの更なる裏付けとなるだけでなく、ヨウ化

物イオンが電子移動の過程のみに関与しているということをも示唆するものであるだろう。



以上の結果から想定される反応機構を図 1 に示した。まずマンガンによる還元によって 2 価のニッケル錯体から 0 価ニッケルが生成し、それにたいして塩化アリールが酸化的付加する (step a)。そこで生じる 2 価のアリールニッケル種がマンガンによる 1 電子還元によって 1 価のアリールニッケル種となり (step b)、より求核力の高い 1 価のアリールニッケル種の炭素 - ニッケル結合に二酸化炭素が挿入することでニッケルカルボキシラートが生じる (step c)。最後にニッケルカルボキシラートが還元されることで 0 価ニッケルが再生し、触媒サイクルが完結する。

この触媒サイクルでもっとも重要なのは 1 価のアリールニッケル種を生じさせる段階である (step b)。本触媒系において塩化アリールのカルボキシ化反応を常温、常圧の CO₂ 雰囲気下という極めて穏和な条件で進行させることができたのは、マンガンという適切な還元剤を利用し、求核力の強い 1 価のニッケル種を発生させた点にあると考えられる。

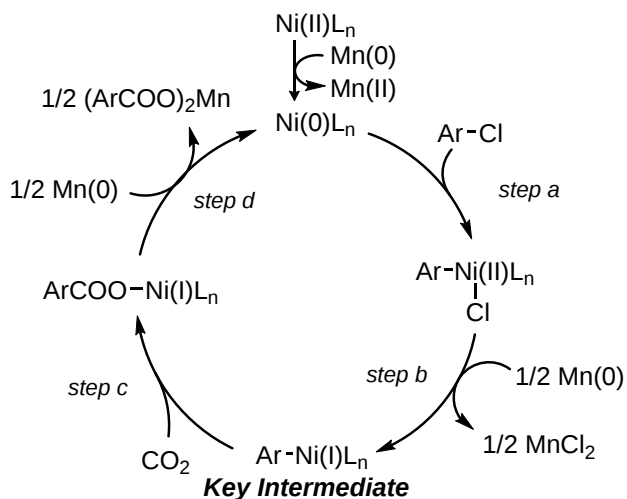


Figure 1. Plausible Mechanism

参考文献

Fujihara, T.; Nogi, K.; Xu, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9106-9109.