

## 銀触媒を用いる二酸化炭素の固定化反応

慶應義塾大学 理工学部化学科 山田 徹

**Abstract:** 銀触媒と DBU の存在下、プロパルギルアルコールが穏和な条件で二酸化炭素を捕捉、環化反応の結果、環状炭酸エステルが効率よく得られることを見出した。この型式の反応に対し、銀触媒は炭素-炭素三重結合を効果的に活性化し、ユニークな反応性を示すことを明らかにした。この反応系は、二酸化炭素と新しい炭素-炭素結合を形成する反応にも適用可能で、二酸化炭素を 1 炭素ユニットとする様々な複素環化合物の合成法開発に成功した。

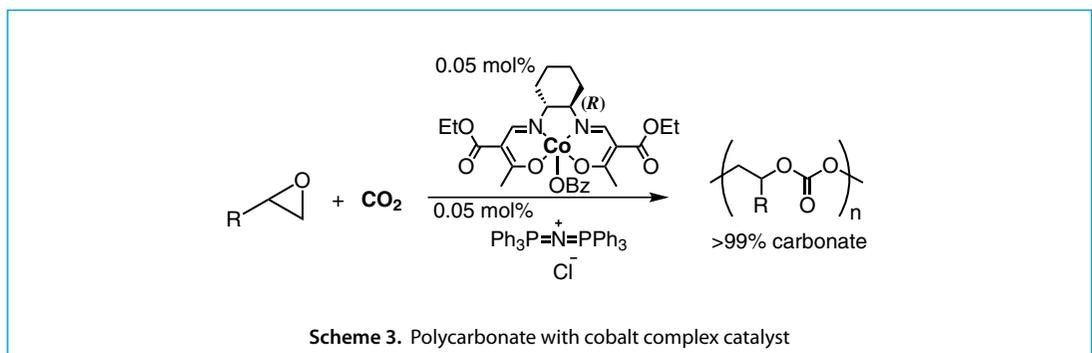
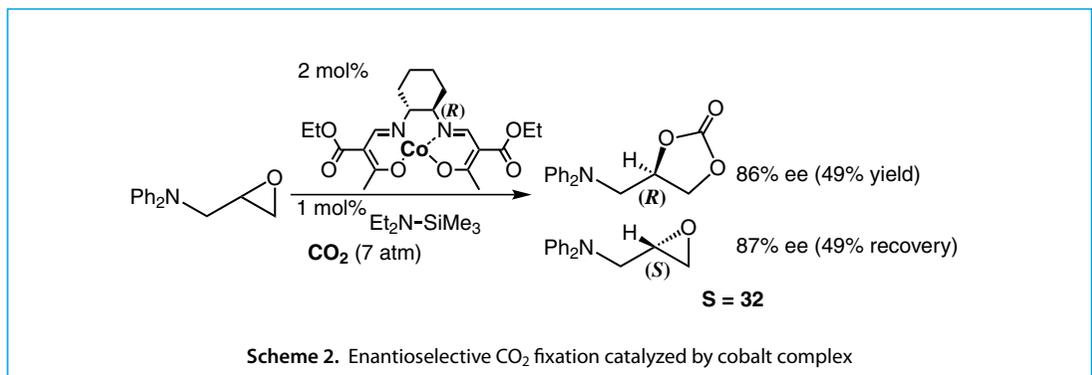
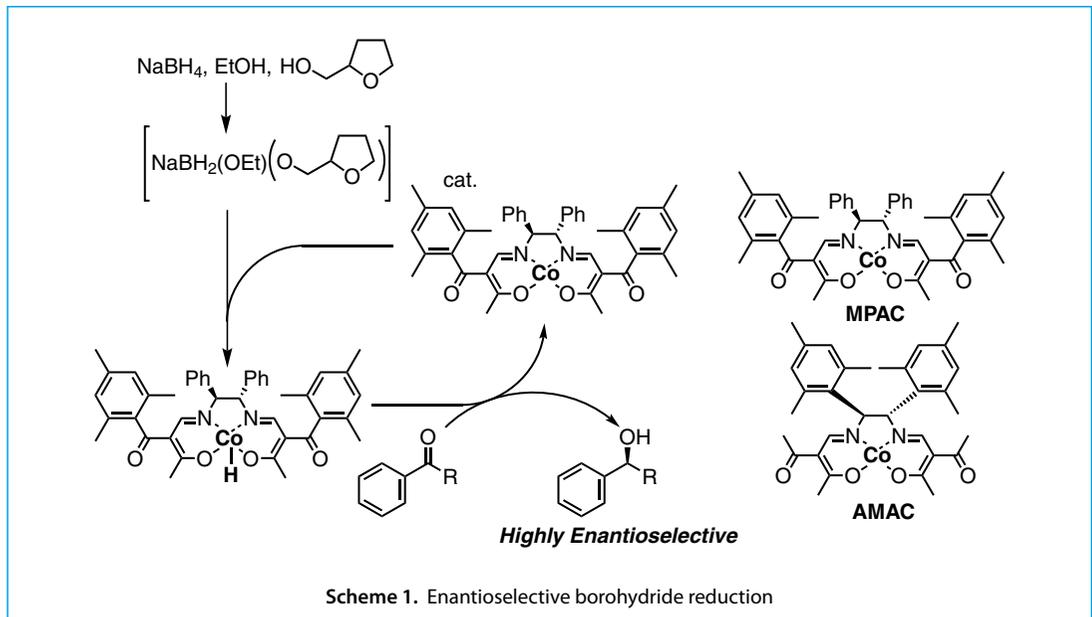
**Keyword:** 二酸化炭素, 銀触媒, アルキン, 環状炭酸エステル, 複素環化合物

## 1 はじめに

地球の平均気温がかつてない上昇傾向にあるとする「地球温暖化論」の根拠となる気温データの信憑性が疑われているが、大気中の二酸化炭素濃度が増加していることは事実であり、化石燃料にエネルギーを依存する人類の活動にも原因があることは認めざるをえない。化学的には炭化水素を酸化してエネルギーを解放し、究極的に最も酸化度が高い二酸化炭素を放出しており、化石燃料の燃焼や生命体の代謝、燃料電池まで同じ原理に基づいている。人類が直面している課題は、二酸化炭素の単なる排出削減ではなく、いずれ枯渇する化石資源に依存するエネルギー基盤を転換することであるが、二酸化炭素は強力な温室効果を有するため排出抑制技術にも注目が集まっている。一方、二酸化炭素は豊富に存在し安価に入手できること、人体に対して直接には無害であることから、有機化学的な合成資源として利用に関する研究も活発である。古くから Kolbe-Schmitt 反応によるサリチル酸の製造が実用化されているほか、最近ではメタノールとの反応による炭酸ジメチルの合成も報告されている。またエポキシドと二酸化炭素の反応から得られる環状炭酸エステルはポリカーボネートなどのポリマー前駆体や非プロトン性極性溶媒として、あるいは合成中間体として期待されており、ホットな研究分野である。しかし、これらの反応は、二酸化炭素の安定性のため超臨界条件を含めて高圧・高温の厳しい反応条件を必要とし、単純な化合物の工業的な製造目的に限定されている。より複雑な構造の環状炭酸エステルの合成や立体選択性実現などの高度な分子変換のためには穏和な条件の反応の開発が求められている。

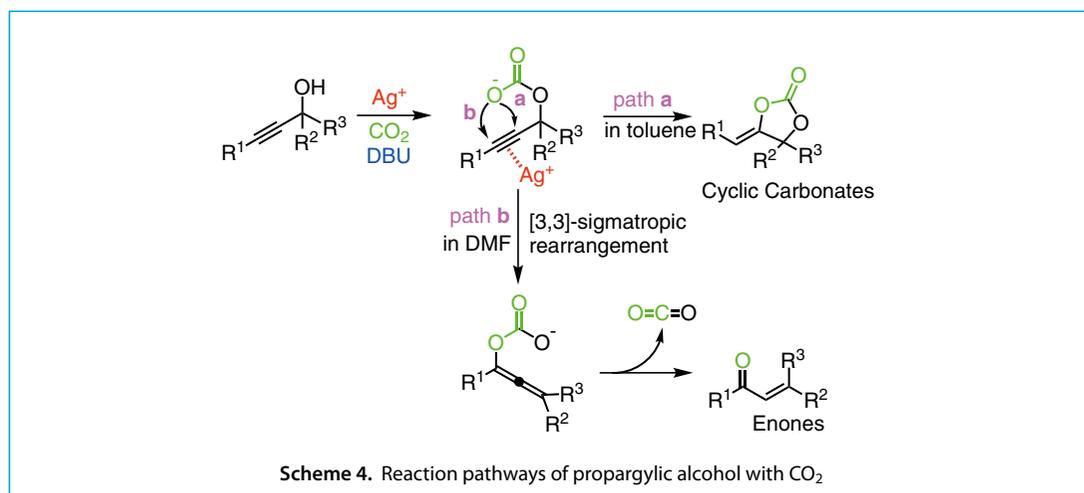
光学活性ケトイミナトコバルト錯体は、水素化ホウ素ナトリウムによるケトン類のエナンチオ選択的還元反応の触媒として開発<sup>1</sup>された (Scheme 1)。その後、この錯体はジアゾ酢酸エステル類を用いるスチレン誘導体のエナンチオ選択的シクロプロパン化反応の触媒として有効である<sup>2</sup>ことが明らかになった。反応機構に関する理論的な検討の途上で、光学活性ケトイミナトコバルト錯体は強い電子供与性化合物の共存条件でもルイス酸触媒として機能することが確認された<sup>3</sup>。この特性を活用して、特定のラセミ体のグリシドール誘導体に対する二酸化炭素の挿入反応が速度論的光学分割を伴っ

て進行し、光学活性環状炭酸エステルが得られることを見出した<sup>4</sup> (Scheme 2)。また、この触媒系はオキシランと二酸化炭素の交互共重合による脂肪族ポリカーボネートの合成にも適用することができる<sup>5</sup> (Scheme 3)。特にエチレンオキシドに対してはエーテル結合を含まない完全交互共重合体のポリカーボネートが得られ、シャープな熱分解特性が観測された<sup>6</sup>。



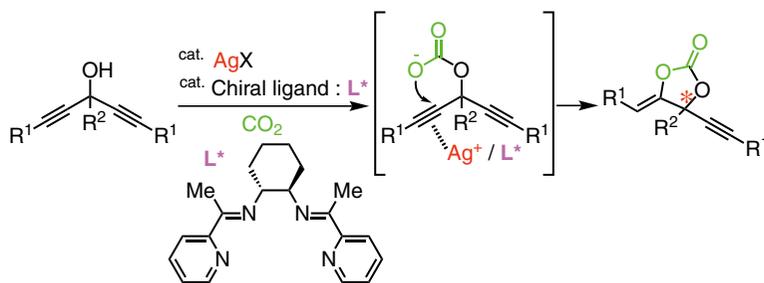
## 2 銀触媒による炭素-炭素三重結合の活性化

次に筆者らは、銀触媒が  $\pi$ -ルイス酸として活性化したプロパルギルアルコールが、塩基共存条件においてガス状二酸化炭素と反応し、対応する環状炭酸エステルを生成することを報告した<sup>7</sup>。従来の反応例<sup>8</sup>では、超臨界条件など高温・高圧の反応条件が必須であり、しかも適用可能な基質は末端アルキンかつ 1,1-ジメチル置換のプロパルギルアルコール類に限定されていた。炭素-炭素三重結合に対して  $\pi$ -ルイス酸として作用することが期待される触媒金属種を詳細に検討した結果、銀(I)錯体を触媒する場合にのみ、常圧から 10 気圧程度・室温から 50 °C 程度の穏和な条件で末端プロパルギルアルコールの他、アルキル置換プロパルギルアルコールも二酸化炭素を捕捉し、対応する環状炭酸エステルが高い収率で得られる反応への適用拡大に成功した。置換プロパルギルアルコールから得られる環状炭酸エステルのエキソオレフィン<sup>9</sup>は例外なく Z 体であり、銀触媒による炭素-炭素三重結合の活性化がキーステップとなることを強く示唆する。また、プロパルギルアミンからはオキサゾリジノン誘導体が得られる<sup>9</sup>。この検討途上では極性溶媒を用いる反応条件によって、水酸基が二酸化炭素を捕捉して生成するカーボナート中間体が [3,3]-シグマトロピー転位を伴い、アレン中間体経由と考えられる生成物として  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物に変換されることを見出した<sup>10</sup> (Scheme 4)。この反応機構は、同位体標識の二酸化炭素を用いた質量分析により確認した。この反応は、Meyer-Schuster 転位として知られているが、従来法の反応に比べると極めて穏和な反応条件で生成物が得られる。



これらの反応では塩基として DBU が必須であることから、*N*-メチルピリミジンモデル塩基とする銀触媒系の理論的な取り扱いにより、幾何異性を説明する遷移状態の解明の他、溶媒の極性により環状炭酸エステルと  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニルへの生成経路が制御される実験事実の理解に成功した<sup>11</sup>。すなわち、銀触媒は作業仮説のとおり、炭素-炭素三重結合を  $\pi$ -ルイス酸として活性化することがこれらの反応の重要な因子であることが確認された。

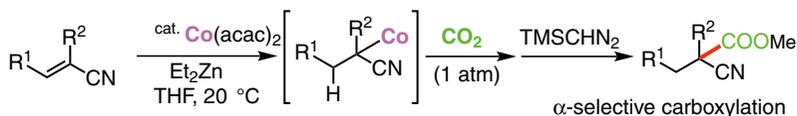
この反応機構によると対称なビスプロパルギルアルコールに対し、光学活性な配位子と銀触媒の存在下で二酸化炭素を反応させれば、非対称化の結果、対応する環状炭酸エステルが光学活性体として得られると考えた。実際、適切な光学活性 Schiff 配位子の共存条件で環状炭酸エステルが高いエナンチオ選択性で得られることを明らかにした<sup>12</sup> (Scheme 5)。この場合も得られる環状炭酸エステルのエキソオレフィン<sup>9</sup>は完全に Z 体選択的である。

Scheme 5. Enantioselective chemical incorporation of CO<sub>2</sub> into bispropargylic alcohols

### ③ 炭素-炭素結合の生成を伴う二酸化炭素の捕捉反応

#### 3-1. コバルト触媒による還元的二酸化炭素捕捉反応

二酸化炭素と炭素-炭素結合の形成を伴う二酸化炭素の捕捉反応は重要な検討課題である。上述までの二酸化炭素の捕捉反応は新たな酸素-炭素結合生成反応であり、二酸化炭素上の炭素原子の酸化状態の変化はない。筆者らの研究グループではこれまでにコバルト(II)錯体が2-プロパノール<sup>13</sup>、シラン<sup>14</sup>、水素化ホウ素ナトリウム<sup>15</sup>などを還元剤として用いる反応系において、対応するコバルト-ヒドリド中間体を想定する様々な形式の反応が進行することを報告した。1989年にフェニルシランと触媒量のビス(アセチルアセトナト)コバルト(II)錯体の存在下、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ニトリルのアルドール反応が報告された<sup>16</sup>。この反応では、フェニルシランとコバルト(II)錯体からコバルト-ヒドリド還元活性種が生成し、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ニトリルに1,4-付加の結果、コバルト-エノラート等価体が発生、カルボニル化合物に対する求核的付加反応でアルドール体を与える。コバルトアルコキシドはケイ素と金属交換の結果、アルドール成績体を与え、コバルト触媒が再生する。新しい炭素-炭素結合は、基質の $\alpha$ 位に選択的に形成されるため、コバルト-ヒドリド中間体のMichael付加型反応が鍵工程であると考えられる。標準的な反応条件では5-フェニルペンタ-2-エンニトリルとベンズアルデヒドからは対応するアルドール体が88%の収率で得られる。この反応条件でベンズアルデヒドの代わりに二酸化炭素を用いたところ、期待した二酸化炭素捕捉体は全く得られず、炭素-炭素二重結合が単純に還元された化合物が収率良く得られた。このことから、コバルト-ヒドリド種は発生したことが確認された。そこで、コバルト触媒に対する様々な還元剤を検討した結果、ジエチル亜鉛を作用させた場合、触媒量のコバルト錯体の存在下、常圧の二酸化炭素を捕捉し期待した生成物を与えた<sup>17</sup> (Scheme 6)。最適化条件は種々の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ニトリルに適用可能である。コバルト錯体の存在しない条件で $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ニトリルにジエチル亜鉛を作用させると、 $\beta$ 位にエチル基が導入されることから、ジエチル亜鉛はコバルト錯体の還元剤として作用し、コバルト-エノラート等価体を経由して二酸化炭素の捕捉が行われたと考えられる。この反応系は、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ニトリルのほか、*N*-メチルアニリド類にも適用可能である<sup>18</sup>。



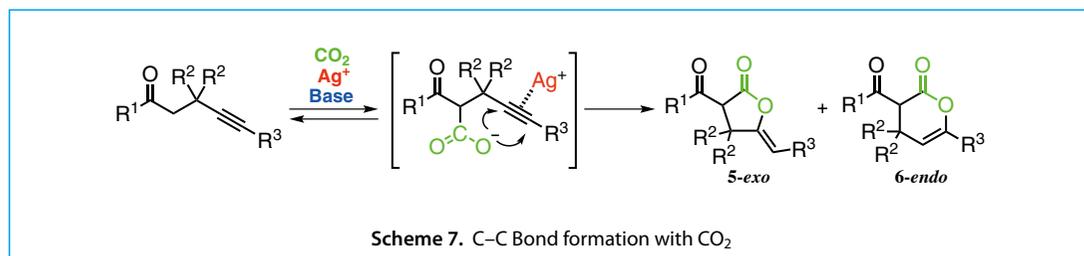
Scheme 6. Cobalt-catalyzed reductive carboxylation

### 3-2. 銀触媒を用いるエノラートを求核種とする炭素-炭素結合形成反応

第2節で述べたように、プロパルギルアルコールやプロパルギルアミンに対する二酸化炭素捕捉反応が、銀触媒存在下、温和な反応条件で進行し、対応する環状炭酸エステルやオキサゾリジノン誘導体が高い収率で得られる。これらの反応では二酸化炭素はアルコール性水酸基の酸素原子ないしアミノ基の窒素原子による求核反応で捕捉され生成物を与える。このような二酸化炭素との間に酸素-炭素結合あるいは窒素-炭素結合に続くアルキンへの環化反応については多数の報告例がある一方で、炭素-炭素結合形成に続くアルキンへの環化反応は報告例が少ないのが現状であった。そこで、カルボニル化合物と塩基から生成するエノラートを求核剤として用いれば、炭素-炭素結合形成を伴う二酸化炭素捕捉反応に展開できると考えた。

トリエチルアミンや1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)の存在下、カルボニル化合物の二酸化炭素に対する求核付加反応が進行し、対応するβ-ケトカルボン酸が得られることが報告されている<sup>19</sup>。しかし、β-ケトカルボン酸は熱的に不安定であり、容易に脱炭酸反応が起こり、出発物質と二酸化炭素に戻る。そのため、対応するカルボン酸を高い収率で得るためには、脱炭酸を抑制する工程が必要であった。銀触媒によるアルキンの活性化を利用する環化付加反応を適用すれば、熱的に不安定なβ-ケトカルボン酸をより安定な化合物に誘導できると考えた(Scheme 7)。

まず、アルキンを適切な位置に配置したケトン化合物に対し、塩基によるエノラートの生成、続く二酸化炭素への求核付加、銀触媒によるアルキンの活性化およびカルボキシラートアニオンのアルキンへの付加反応を経て、ラクトン誘導体がワンポットで得られる反応系の構築を目指した。



アルキンとケトン適切に配置した化合物をモデル基質として、1 MPaの二酸化炭素雰囲気下、2当量のDBUを用いて、炭素-炭素三重結合の活性化が期待される種々の金属塩を検討した(Table 1)。金属触媒のない条件では目的の生成物は全く得られない。パラジウム、銅または金を用いた場合には、期待する反応は全く進行しない、あるいは痕跡量の生成物を与えるのみであった。一方、銀塩を用いた場合には目的とする反応が進行した。酢酸銀を用いた場合、対応する5員環ラクトンが22%で、安息香酸銀の場合は収率40%で得られた。ケトンのα位プロトンの酸性度を考慮し、エノラート生成過程の促進を期待して種々の塩基を検討した。その結果、DBUよりも塩基性が高いと考えられるグアニジン骨格を有するトリアザビシクロ[4.4.0]-5-デセン(TBD)やテトラメチルグアニジン(TMGM)を用いた場合にも収率の改善は見られなかった。これに対して、TBDの7位にメチル基を有する7-メチル-トリアザビシクロ[4.4.0]-5-デセン(MTBD)を用いると収率が48%に改善された。さらに溶媒など反応条件の最適化により、安息香酸銀の存在下、塩基として4当量のMTBDを用いて、ジメチルホルムアミド(DMF)溶媒中、25℃で反応を行うと、対応する5員環ラクトンが収率91%で得られた<sup>20</sup>。

Table 1. Examination of reaction conditions

Entry	Metal Salt	Base	Solvent	Yield / % <sup>a</sup>
1	none	DBU	DMSO	0
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DBU	DMSO	trace
3	Cu(OTf) <sub>2</sub>	DBU	DMSO	0
4	CuBr	DBU	DMSO	0
5	AuCl	DBU	DMSO	0
6	(Ph <sub>3</sub> P)AuCl	DBU	DMSO	trace
7	AgOAc	DBU	DMSO	22
8	AgOBz	DBU	DMSO	40
9	AgOBz	TMG	DMSO	7
10	AgOBz	TBD	DMSO	3
11	AgOBz	MTBD	DMSO	48
12	AgOBz	MTBD	DMF	72
13 <sup>b</sup>	AgOBz	MTBD	DMF	91

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> 4 eq. MTBD, 25 °C.

こうして得られた最適化条件を種々のケトン化合物に適用した。アルキン末端に電子供与基や電子求引基を有する芳香環が置換した基質は高い収率で対応するラクトンに変換された。アルキル末端にアルキル基を有する場合にも反応は進行し、目的のラクトンが得られた。ベンゾイル基に電子供与基や電子求引基を有する基質も良好な収率で目的物が得られた。脂肪族ケトンへの適用は、脂肪族ケトンの反応性と生成物の選択性の観点から困難と予想したが、メチルケトン構造の基質は反応温度を 50 °C にしたところ 5 員環ラクトンが 58% の収率で得られた。1-フェニルエチルケトン構造の基質も 59% の収率で 5 員環ラクトンに変換された (Figure 1)。得られた 5 員環ラクトンはエキソオレフィンの幾何異性に関して単一であり、X 線結晶構造解析ないし NOE 実験により Z 体であることを確認した。

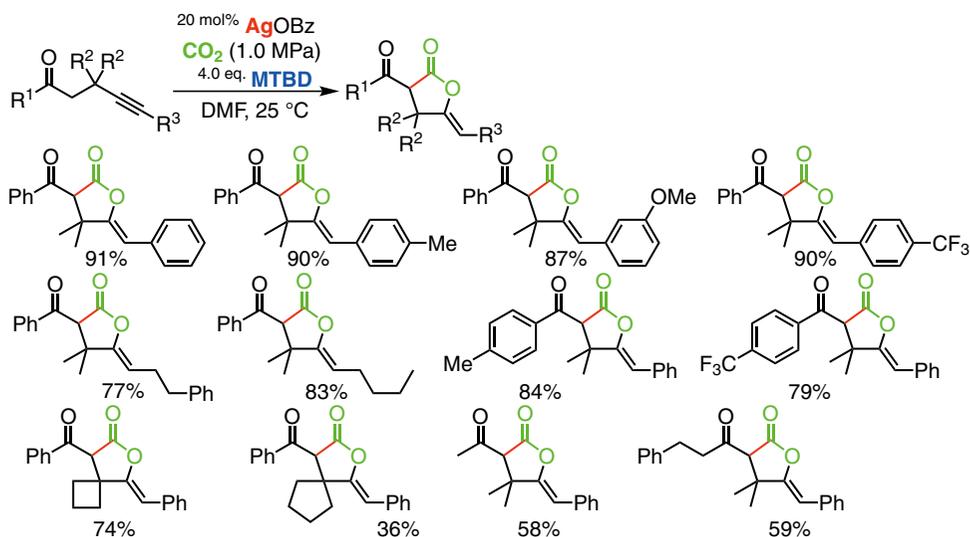
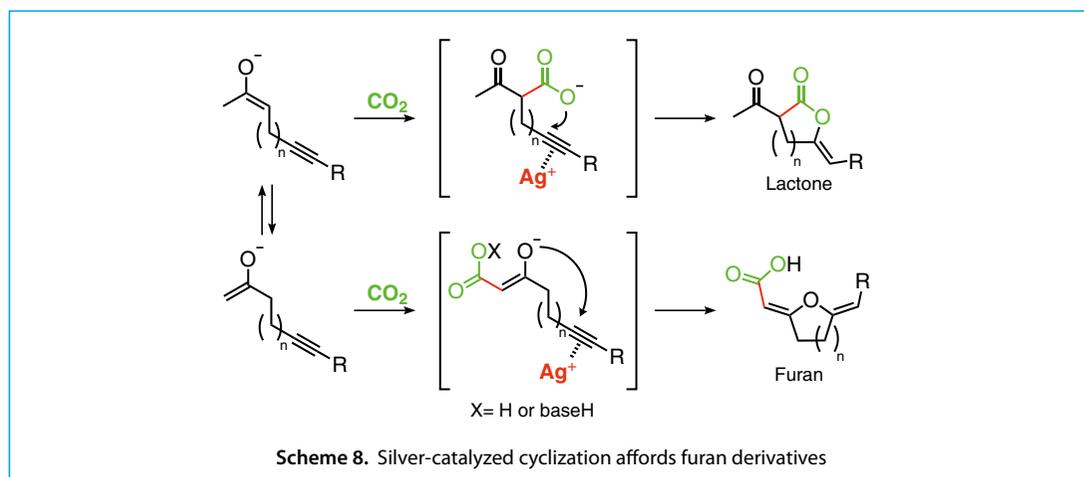
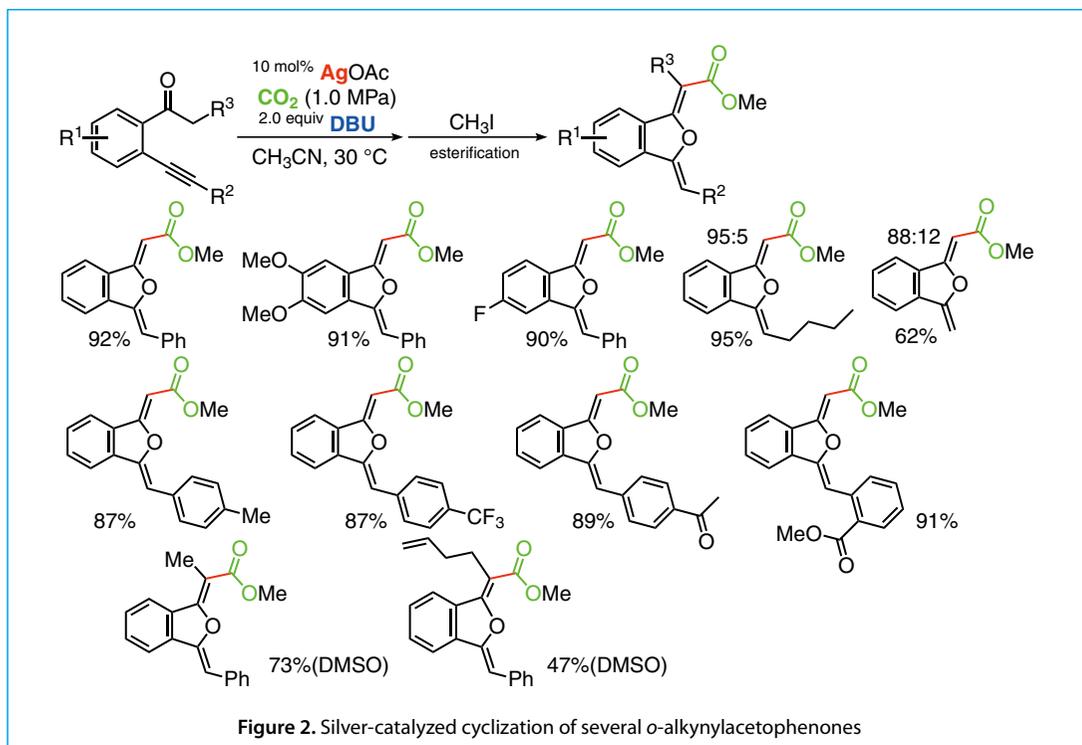


Figure 1. Silver-catalyzed CO<sub>2</sub> incorporation with C-C bond formation

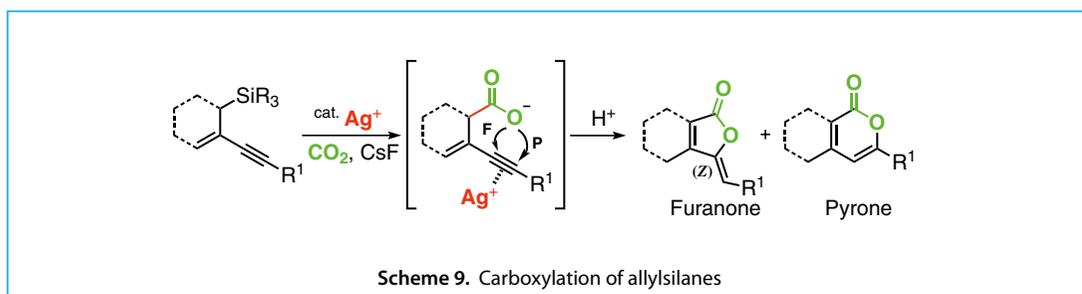
上述の反応では脂肪族ケトンを経験とした場合、目的とした5員環ラクトンとは別の副生成物が得られることがわかった。ESI-MS スペクトルから分子量は出発物質よりも44大きく、二酸化炭素が取り込まれて生成した化合物であると推定した。IR スペクトルではカルボン酸に特有の2500-3000  $\text{cm}^{-1}$  に幅広い吸収を示した。NMR による構造解析の結果、得られた副生成物はカルボキシル基を有するフラン誘導体であることがわかった。フラン誘導体の生成メカニズムは以下のように考察される (Scheme 8)。まず、塩基の作用により5員環生成に供されるエノラートとは反対側の $\alpha'$ 位のエノラートが二酸化炭素と反応してカルボキシレートアニオンが生成、その後ケトンカルボニルが直接環化して得られると考えた。この化合物も、二酸化炭素と新しい炭素-炭素結合が形成されており、フラン誘導体が選択的に得られる反応の開発を目指した。



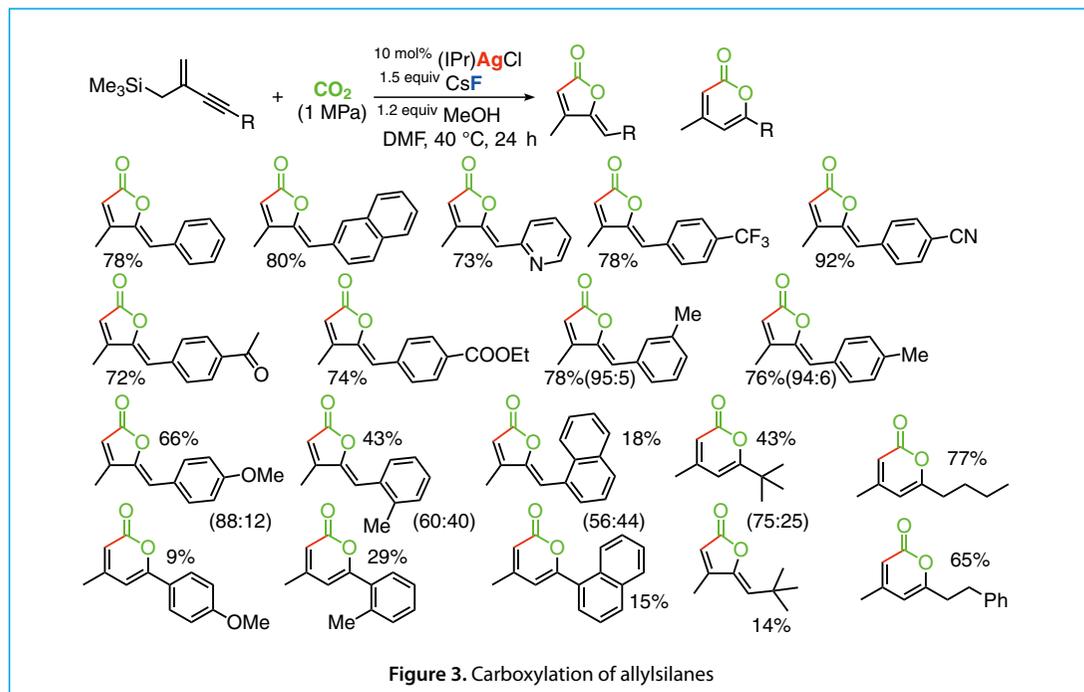
この反応でも銀触媒によるアルキンの活性化が鍵工程であり、オルト位にアルキンを有するアセトフェノンを経験にすれば二酸化炭素の捕捉により、ジヒドロイソベンゾフランが得られると考えた。この場合も各種の金属塩の効果を検討した結果、銀触媒のみが有効であることがわかった。ただしカルボン酸の精製に通常適用される逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーや逆抽出法では、得られたジヒドロベンゾフラン類の精製は困難であり、反応終了後4当量のヨードメタンを加え、対応するメチルエステルを取率92%で単離した。NOE測定により生成物が有する2つの二重結合の幾何異性はいずれもZ体であることが確認された。最適化条件：1 MPa の二酸化炭素、10 mol% の酢酸銀、2当量のDBU、アセトニトリル溶媒：を種々の基質に適用した<sup>21</sup> (Figure 2)。



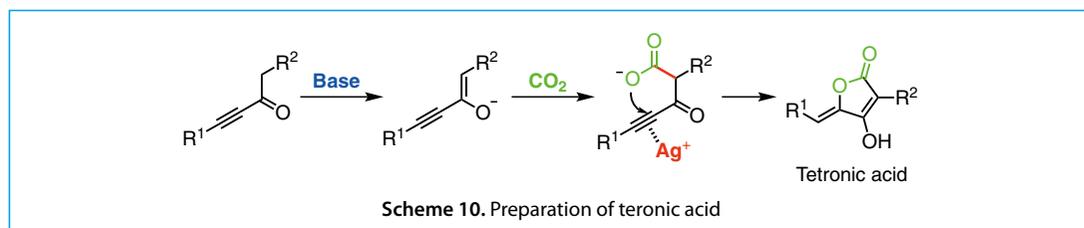
次にフッ化物アニオン共存下で有機ケイ素化合物を二酸化炭素に対する求核試剤として適用した。これまでの検討から、炭素-炭素三重結合を分子内に有するアリルシランに対し二酸化炭素を反応させると5員環または6員環ラクトンが生成すると考えられる (Scheme 9)。モデル基質のアリルシランに対して、DMF 溶媒中、フッ化セシウムとメタノールの存在下、1 MPa の二酸化炭素と反応させ、種々の金属種の触媒性能を調べた。メタノールは触媒サイクルを回転させるためのプロトン源として加えた。無触媒または銅塩存在下では対応する環化体はほとんど得られず、単純に二酸化炭素を捕捉した化合物がメチルエステル化後に得られた。これに対して、金錯体、酢酸パラジウムを共存させると対応する環化体として2-フラノンと2-ピロンがそれぞれ17%、49%の収率で得られた。フッ化銀の共存条件では反応は円滑に進行し、フラノンとピロンの生成比77:23、総収率70%で得られた。単純な脱シリル化体も8%の収率で得られたことから、フッ化物アニオン源としてはフッ化セシウムが優れていることがわかった。種々の対アニオンの銀塩を触媒として検討した結果、特にNHC配位子を有する銀錯体を触媒とした場合、2-フラノンと2-ピロンの生成比は93:7ないし94:6に改善され、反応温度を40℃とすると、選択性95:5以上で2-フラノンが得られることがわかった<sup>22</sup>。



こうして得られた最適化条件を種々のアリルシラン誘導体に適用した。一般的には 2-フラノン誘導体が選択的に得られたが、*o*-メチルフェニル基や 1-ナフチル基がアルキン末端に置換した基質では反応性ととも選択性は低下した。これに対し、アルキン末端がアルキル基で置換された基質からは 6 員環ラクトンが選択的に得られることが明らかになった (Figure 3)。生成物の構造は単結晶 X 線構造解析で確認され、2-フラノンの場合、エキソオレフィンの幾何異性は *Z* であり、銀触媒によるアルキンの活性化が鍵工程であることを支持する結果を得た。



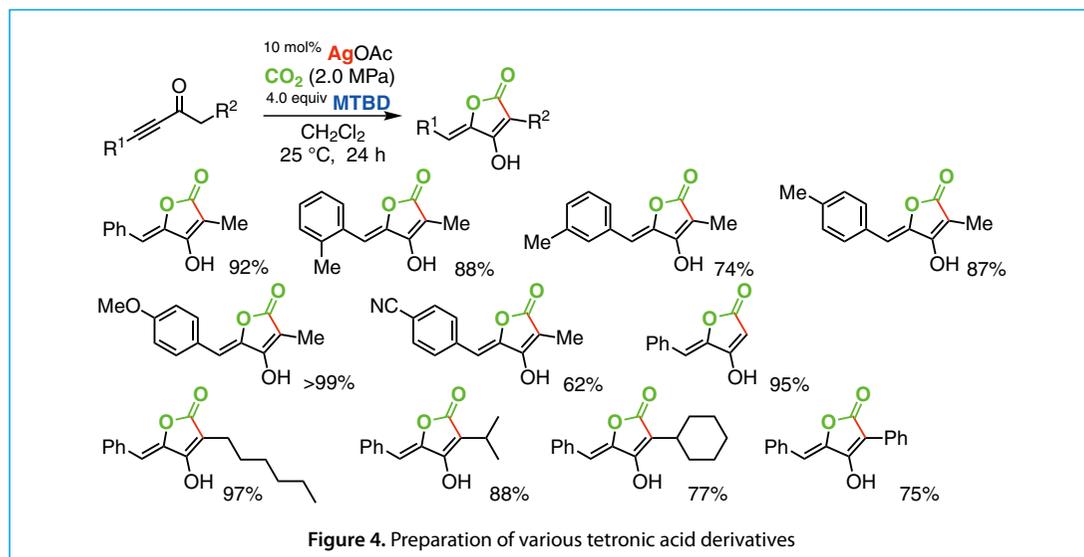
テトロン酸：4-ヒドロキシ-5*H*-フラン-2-オンは、天然有機化合物によく見られる構造であり、生物活性を示す化合物として医薬への応用が期待されている。これまで複数の合成法が報告されているが、一般には多段階工程を必要とすることが課題であった。上述の銀触媒で活性化されたアルキンによる二酸化炭素捕捉反応をイノンに適用すれば、極めて短工程でテトロン酸誘導体の合成が可能になると考えて検討を行った (Scheme 10)。



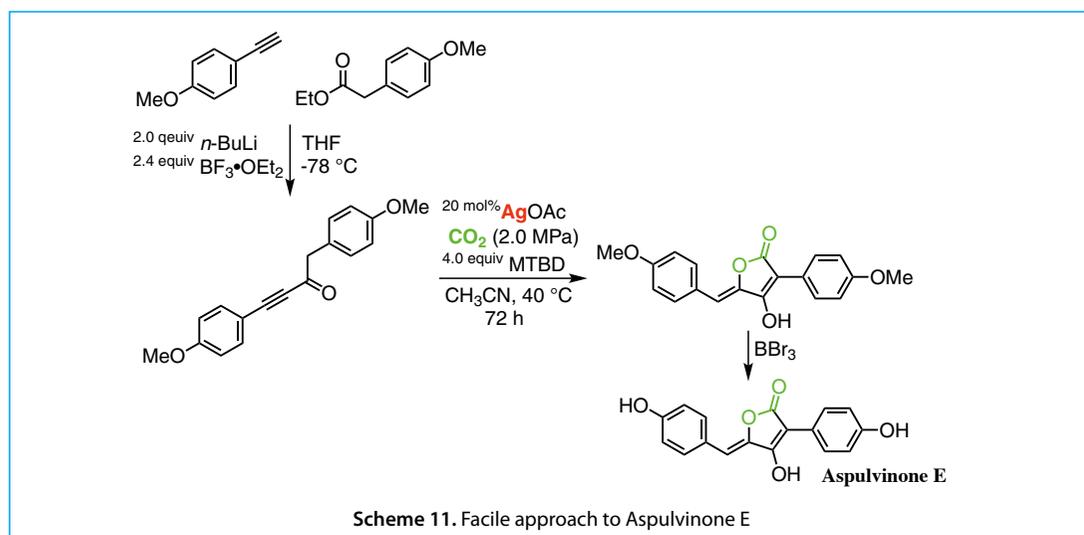
まず、ジクロロメタン溶媒中、酢酸銀を触媒として 2 MPa の二酸化炭素雰囲気下、モデル基質のイノンに対して、エノラート生成の塩基の検討を行った。トリエチルアミンや 1-メチルイミダゾールの共存条件では二酸化炭素の捕捉反応は進行せず、原料回収されるだけであった。TBD、DBU ないし MTBD を塩基とすると原料は完全に消費され、環化体がそれぞれ 77%、85%、90% の収率で得られた。

反応時間を 24 時間とすると、収率 92%、5 員環生成物の選択性 95% 以上で対応するテトロン酸誘導体が得られた<sup>23</sup>。

最適化条件を種々のイノン誘導体に適用した。アルキン末端に *o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基が置換した場合も速やかに反応し、5 員環のテトロン酸誘導体が収率良く得られた。また、メチルケトン型、長鎖アルキル基置換のいずれのイノン誘導体からも良好な収率で対応するテトロン酸が選択的に得られた。これに対し第 2 級アルキル基置換、シクロヘキシル基置換のイノン誘導体では 6 員環生成物が若干生成することが明らかになった (Figure 4)。

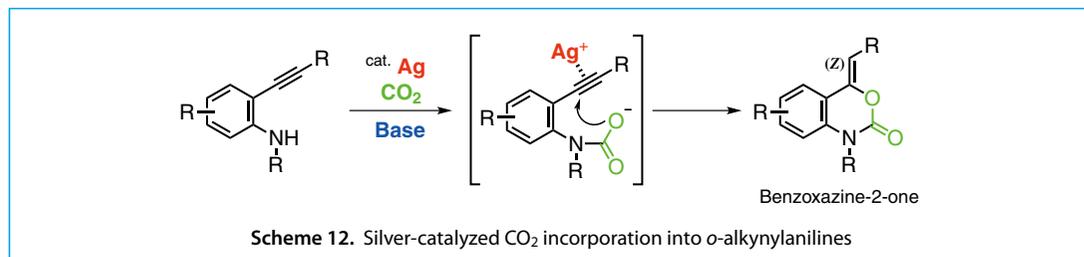


この反応を Aspulvinon E の短工程合成に適用した。原料となるイノンは、4-メトキシフェニル酢酸エチルに対するリチウムアセチリドの付加で容易に調製され、これを上述の条件で二酸化炭素と反応させると、対応するテトロン酸誘導体が収率 73% で得られる (Scheme 11)。メトキシ基を脱保護すると、わずか 3 工程で Aspulvinon E が合成できる。従来法は、ピルビン酸から Dieckmann 縮合などを經由した 6 段階で合成されており、今回提案の合成法の優位性は明らかである。

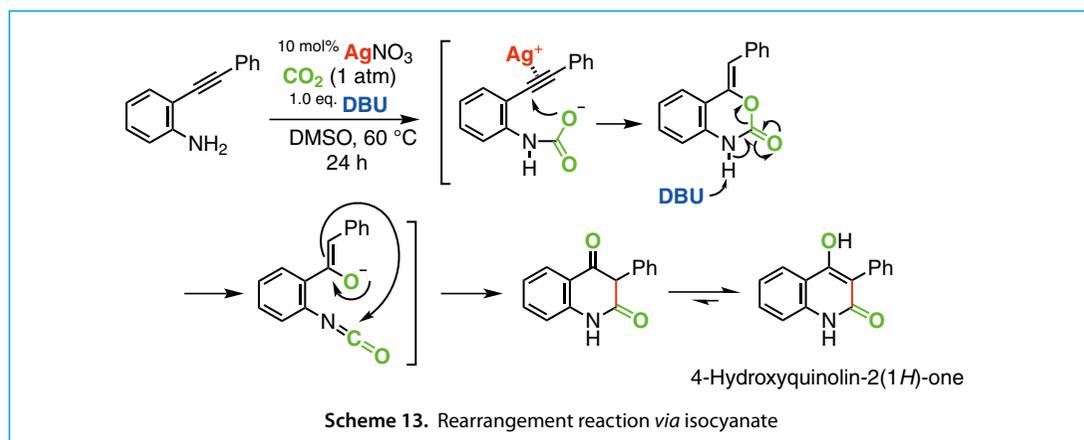


### 3-3. 銀触媒によるイソシアナート中間体を経由する複素環化合物合成

銀触媒によるアルキンの活性化を鍵工程とする二酸化炭素の捕捉反応は、*o*-アルキルアニリン誘導体にも適用可能で、対応するベンゾオキサジン-2-オン誘導体が高い収率で得られる<sup>24</sup> (Scheme 12)。

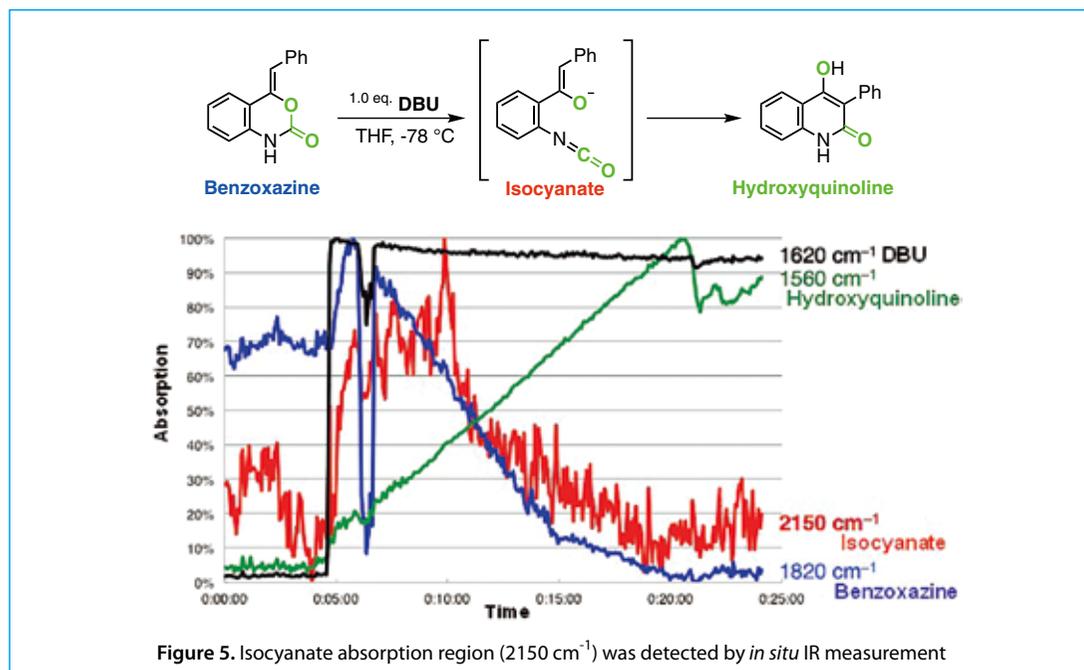


この反応の適用範囲の検討において、第1級 *o*-アルキルアニリンを用いた場合に副生成物が得られた。副生成物をトリメチルシリルジアゾメタンで処理すると、メチル化された化合物が無色柱状の単結晶として得られ、X線結晶構造解析の結果、副生成物は4-ヒドロキシキノリン-2(1*H*)-オン誘導体であることがわかった。反応機構を以下のように推定した (Scheme 13)。一次生成物は、ベンゾオキサジン-2-オンである。第1級アニリンを用いたため、反応系中ではDBUがアミド基上のプロトンを引き抜き脱炭酸の後、イソシアナートとエノラートが発生する。今度はエノラートがイソシアナートに対し炭素原子から付加すれば、4-ヒドロキシキノリン-2(1*H*)-オンが生成することが説明できる。

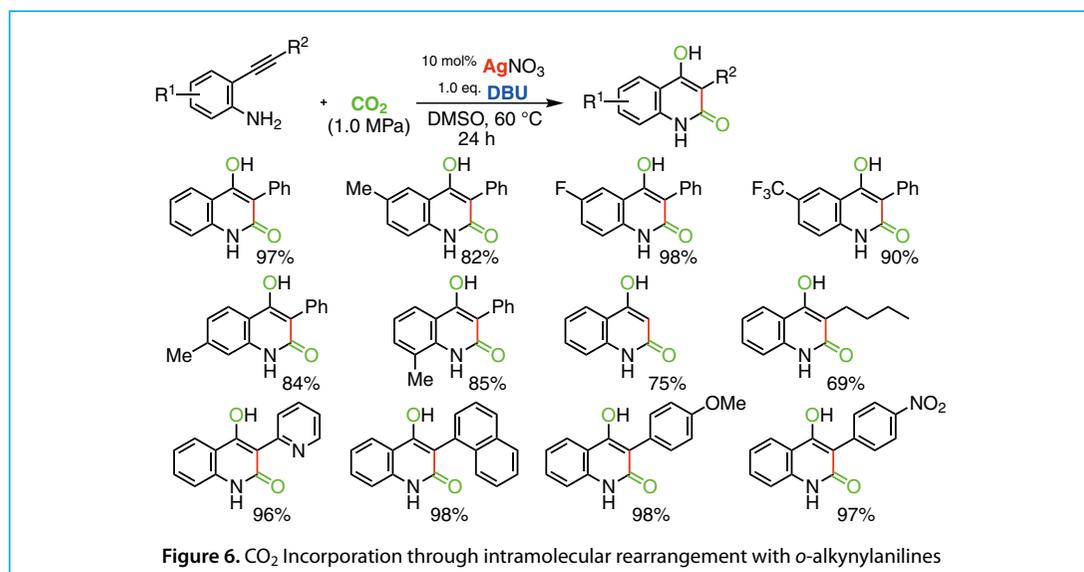


転位反応は分子内で進行すると予想され、得られた4-ヒドロキシキノリン-2(1*H*)-オンは1分子の二酸化炭素を捕捉した結果の化合物である。得られた化合物に含まれる2つの酸素原子は二酸化炭素由来であり、標識された二酸化炭素 (C<sup>18</sup>O<sub>2</sub>) との反応により得られたキノリンの分子量は天然の二酸化炭素との反応で得られるものより4だけ大きい。推定反応機構では中間体としてエノラートおよびイソシアナートが発生すると考えた。イソシアナートは2200 cm<sup>-1</sup>付近に特徴的に強い吸収を有する。そこで、時間分解赤外分光法によりイソシアナートの吸収ピークの検出を試みた。一次生成物のベンゾオキサジン-2-オンをTHFに溶解し、React IRのプロープを取り付けた後で-78℃に冷却した。測定開始後、1.0当量のDBUを加え、20分間測定を続けた。その結果、DBUを加えた直後から出発物質のベンゾオキサジン-2-オンのカルボニル基の吸収強度が時間を追って低下し、引き換えに4-ヒドロキシキノリン-2(1*H*)-オンのカルボニル基の吸収強度が向上した。この間にイソシアナートに帰属さ

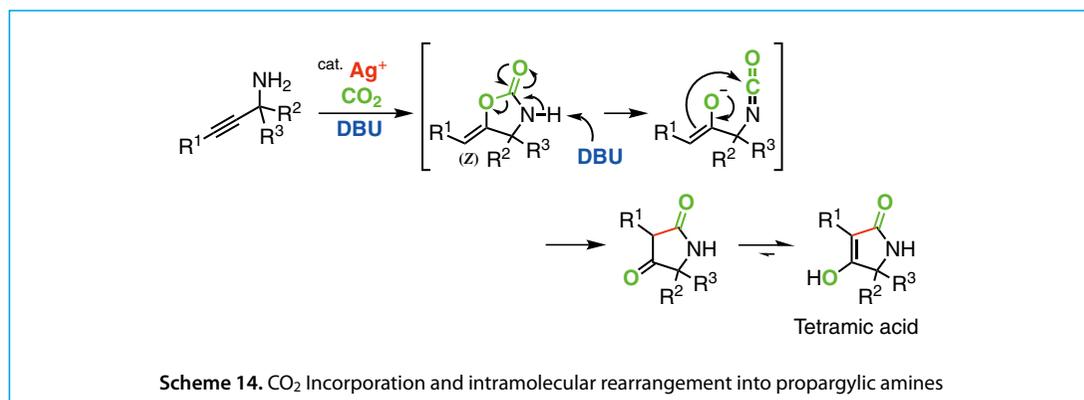
れる吸収が  $2150\text{ cm}^{-1}$  付近に観測され、反応の進行に伴ってこの吸収は観測されなくなった。以上の観測から、分子内転位反応において一次生成物のベンゾオキサジン-2-オンはイソシナートを経由して4-ヒドロキシキノリン-2(1*H*)-オンに変換される反応機構が確認された (Figure 5)。



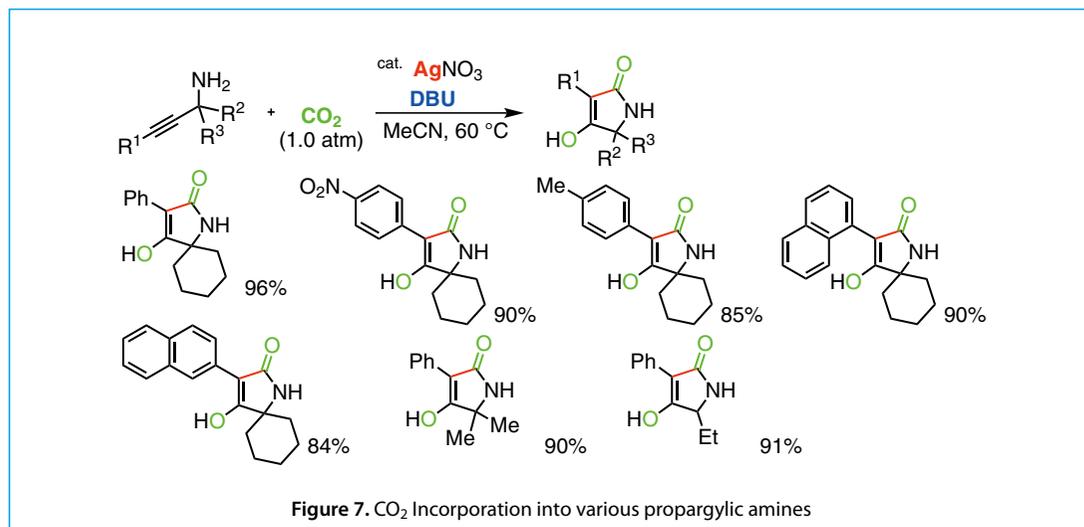
反応条件の検討の結果、*o*-アルキニルアニリンに対して大気圧の二酸化炭素雰囲気下、1.0 当量の DBU、10 mol% の硝酸銀触媒を DMSO 溶媒中、 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  で 24 時間攪拌すると、対応する 4-ヒドロキシキノリン-2(1*H*)-オンが収率 97% で得られた。最適化条件を種々の基質に適用した。中間体エノラートの反応性は立体的ないし電子的要因に影響されることなく、一次生成物から転位反応は連続的に起こり、種々の基質から高い収率で対応するヒドロキシキノリンが得られた<sup>25</sup> (Figure 6)。



テトラミン酸誘導体は陸上および海洋生物から単離される化合物群であり、医薬や農薬への応用が期待される種々の生物活性を示す。例えば、Reutericyclin はグラム陽性菌に対して殺菌性を示すことが知られており<sup>26</sup>、Discodermide は抗真菌性および細胞毒性を示すことが報告されている<sup>27</sup>。また、Spirotetramat はダニ駆除剤および殺虫剤として効果的に作用することが明らかにされ、最近農薬として実用化された<sup>28</sup>。このようにテトラミン酸は重要な複素環式化合物のひとつであるため、合成法が精力的に研究されており、さらに簡便かつ効率的な合成法の開発が期待されている。上述のイソシアナートの発生を鍵工程とする開環・閉環を経由する転位反応が5員環化合物の合成に適用すれば、第1級プロパルギルアミンと二酸化炭素から一次生成物としてオキサゾリジノンが生成、連続してDBUによる脱プロトンを引き金とする転位反応が進行し、対応するテトラミン酸が得られると考えた (Scheme 14)。

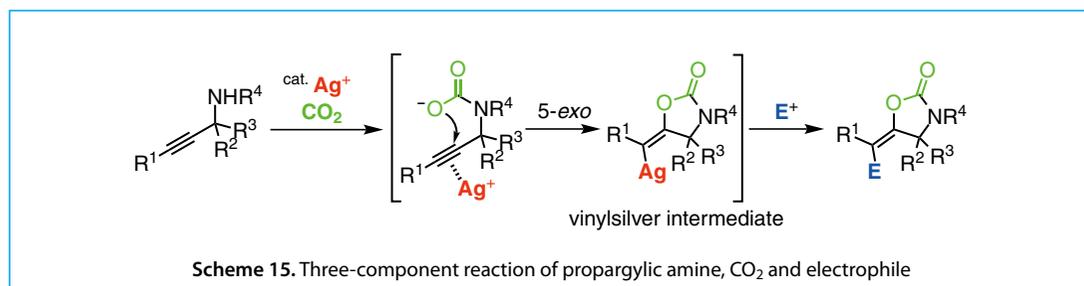


反応条件最適化の結果、大気圧の二酸化炭素雰囲気下、触媒量の硝酸銀、DBUをアセトニトリル溶媒中で反応させると、対応するテトラミン酸が収率96%で得られることがわかった<sup>29</sup>。アルキン末端の置換基R<sup>1</sup>について検討したところ、種々の芳香環置換基質に適用可能であることがわかった。置換基R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>にそれぞれメチル基を有するプロパルギルアミンを反応に供したところ、対応するテトラミン酸が収率90%で得られた。置換基R<sup>2</sup>にエチル基を有するプロパルギルアミンは二酸化炭素と反応させると対応するテトラミン酸に収率91%で変換されることがわかった (Figure 7)。



### 3-4. プロパルギルアミンに対する二酸化炭素とハロゲン原子の連続導入反応

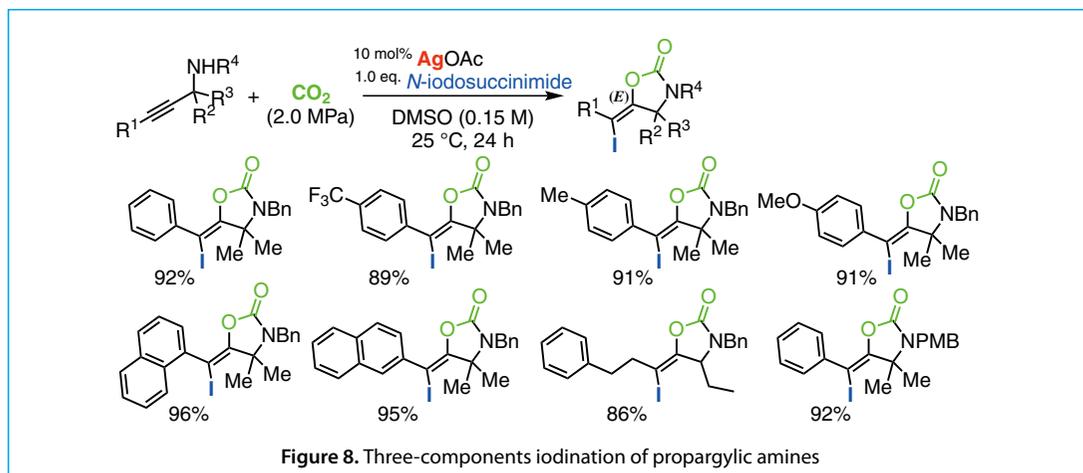
これまで述べてきた反応では、銀触媒は炭素-炭素三重結合を活性化し、カーボナートによる環化反応を効果的に促進する反応機構が提案された。すなわち、不安定なカーボナート中間体を銀触媒により活性化されたアルキンで捕捉し、安定な化合物へ誘導している点が特徴的である。推定反応機構によれば、適切な求電子剤 ( $E^+$ ) 存在下では炭素-銀結合が立体特異的に求電子剤により捕捉され、炭素-E結合を持つオキサゾリジノンが高い立体選択性で得られると想定した (Scheme 15)。得られるハロゲン化ビニル化合物は、金属触媒によるカップリング反応において有用性の高い反応剤のひとつである。そこで、プロパルギルアミンへの二酸化炭素とハロゲン基の連続導入反応の開発に取り組んだ。



まず、モデル基質のプロパルギルアミンに対して、DMSO 溶媒中、10 mol% の酢酸銀存在下、*N*-スクシンイミド誘導体を用いてハロゲン化剤の検討を行った。*N*-クロロスクシンイミド (NCS) を用いた場合、二酸化炭素を取り込んだ後に生成するオキサゾリジノンが収率 15% で得られたが、目的とするクロロビニル構造を有するオキサゾリジノンは得られなかった。*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) を用いた場合も目的のオキサゾリジノンは得られなかった。一方、*N*-ヨードスクシンイミド (NIS) を用いると反応は円滑に進行し、24 時間で反応が終了し、ヨードビニル構造を有するオキサゾリジノンが収率 92% で得られることがわかった<sup>30</sup>。

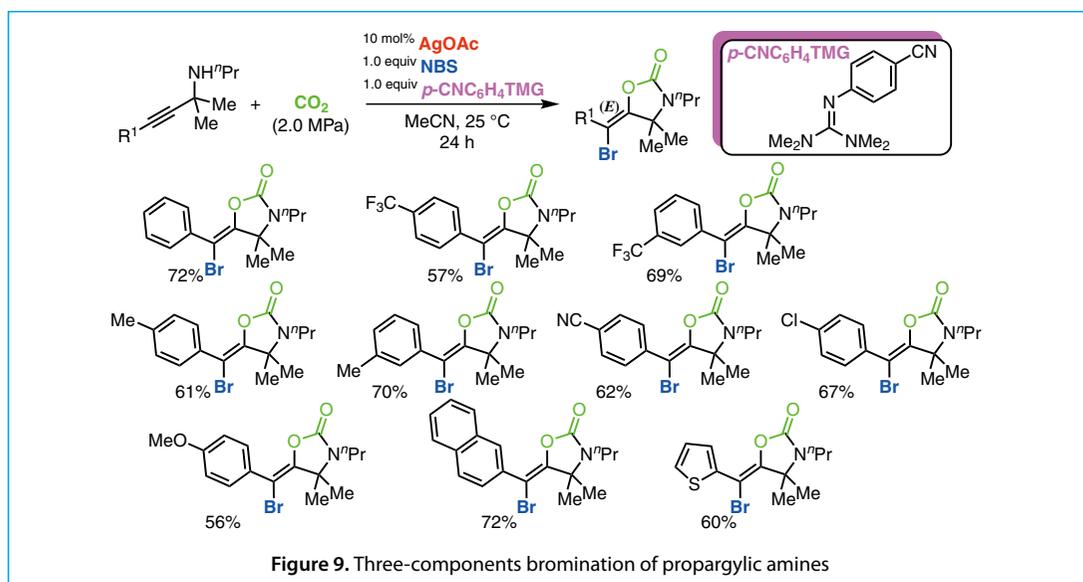
ハロニウムイオンはアルケンやアルキンへの環化付加反応、例えばハロラクトン化反応によく用いられる反応剤のひとつである。そのため、NIS 由来のヨードニウムイオンによる環化反応の結果としてオキサゾリジノンが生成した可能性も考慮しなければならない。そこで、銀触媒の有無による反応を比較した。酢酸銀を用いない場合、オキサゾリジノンは収率 10% で得られ、それとともにベンジルアミン部がヨードニウムカチオンによって酸化されて生成したと考えられるイミンが収率 20% で得られた。ヨードニウム源として NIS の代わりにヨウ素分子を用いると、オキサゾリジノンは全く得られず、イミンが収率 5% で確認されるだけであった。これらの結果から上述の反応ではヨードニウムカチオンによる環化反応は支配的ではないと考えられる。

最適化反応条件：DMSO 溶媒中、10 mol% の酢酸銀、2 MPa 二酸化炭素雰囲気：を種々の第 2 級プロパルギルアミンに適用したところ、アルキン末端にアルキル基が置換したプロパルギルアミンに対しても本反応は適用可能であることがわかった。窒素原子上の置換基をベンジル基から *p*-メトキシベンジル基に替えても目的生成物が収率 92% で得られた。上述のいずれの場合にも、得られたヨードビニルオキサゾリジノンは単一化合物として *E* 体<sup>31</sup> で得られた (Figure 8)。



次に臭素化反応への展開を検討した。ヨウ素化の最適化条件で *N*-ブロモスクシンイミドを用いて反応を試みたが、目的とするブロモビニルオキサゾリジノンには全く得られず、イミンが収率 18% で得られた。臭素カチオンによるイミン生成を抑制するため、臭素化された中間体から再び臭素カチオンを受け取る塩基性化合物の共存を検討することにした。*N*-*n*-プロピルプロパルギルアミンをモデル基質として、DMSO 溶媒中、銀触媒存在下、種々の塩基の共存を検討したところ、1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (TMG) を作用させると目的化合物の収率が 35% に改善された。アセトニトリルを溶媒として用いると、プロトン化体のオキサゾリジノンはほとんど生じなくなり、目的のブロモビニル化されたオキサゾリジノンが収率 68% で得られることを見出した。プロモ化体の選択性向上を目指して、グアニジンの置換基効果を調べた。窒素原子上に *p*-シアノフェニル基を有するグアニジンを用いるとプロトン化体はほとんど生成しなくなることがわかった。

こうして得られた最適化条件を種々のプロパルギルアミンに適用した。10 mol% の酢酸銀の存在下、NBS とグアニジン塩基を 1 当量、2 MPa の二酸化炭素雰囲気、アセトニトリルを溶媒として 25 °C で 24 時間攪拌した。その結果、アルキン末端に芳香環を置換した化合物群で対応するブロモビニル化されたオキサゾリジノン誘導体が収率良く得られることが明らかになった<sup>32</sup> (Figure 9)。



## 4 結論

当初、二酸化炭素は熱力学的な安定性の高さから不活性小分子として考えていたが、本稿で紹介した反応はいずれも最大圧力で 2 MPa、温度条件でも 60 °C 以下である。また、求核付加反応はアルコール性の酸素原子またはアミノ基の窒素原子だけでなく、有機塩基で発生するエノラートまたはフッ化物イオンと有機シラン化合物から発生するカルバニオン等価体とも十分に進行し、対応する環化生成物を与えることが明らかになった。特にエノラートと二酸化炭素の反応は、アセト酢酸エステル合成法の脱炭酸工程の逆反応であり、熱的に不安定とされる  $\beta$ -ケトカルボン酸に対して銀触媒で活性化されたアルキンのトラップによるラクTONの形成で安定化することにより、脱炭酸を十分に抑制できることを示した。その他の反応も、銀触媒または有機塩基が二酸化炭素を活性化した可能性もあるが、脱炭酸を抑制する環化工程が有効であったと考えられる。

二酸化炭素は安全安価な C1 合成ユニットである。従来は同様の目的にはホスゲンなど毒性の高い化合物が適用されており、これらを代替する上述の反応が特に複素環化合物の合成に有効に利用されることを期待する。

## 文献

- 1) T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2145.
- 2) a) T. Ikeno, M. Sato, H. Sekino, A. Nishizuka, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2139. b) T. Ikeno, I. Iwakura, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2151.
- 3) I. Iwakura, T. Ikeno, T. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2524.
- 4) H. Tanaka, Y. Kitaichi, M. Sato, T. Ikeno, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 676.
- 5) A. Okada, S. Kikuchi, K. Nakano, K. Nishioka, K. Nozaki, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1066.
- 6) A. Okada, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 209.
- 7) W. Yamada, Y. Sugawara, H. M. Cheng, T. Ikeno, T. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2604.
- 8) a) H. Laas, A. Nissen, A. Nürrenbach, *Synthesis* **1981**, 958. b) Y. Gu, F. Shi, Y. Deng, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 391. c) Y. Inoue, J. Ishikawa, M. Taniguchi, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1204. d) Y. Inoue, Y. Itoh, I.-F. Yen, S. Imaizumi, *J. Mol. Catal.* **1990**, *60*, L1. e) K. Uemura, T. Kawaguchi, H. Takayama, A. Nakamura, Y. Inoue, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *139*, 1. f) J. Fournier, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1721. g) J. Fournier, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3981. h) J. M. Joumier, J. Fournier, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 3271. i) P. L. Gendre, T. Braun, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8453. j) H.-S. Kim, J.-W. Kim, S.-C. Kwon, S.-C. Shim, T.-J. Kim, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *545-546*, 337. k) K. Iritani, N. Yanagihara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5499. l) P. Toullec, A. C. Martin, M. Gio-Batta, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5527. m) M. Costa, G. P. Chiusoli, M. Rizzardi, *Chem. Commun.* **1996**, 1699.
- 9) S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 786.
- 10) Y. Sugawara, W. Yamada, S. Yoshida, T. Ikeno, T. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12902.
- 11) S. Kikuchi, S. Yoshida, Y. Sugawara, W. Yamada, H.-M. Cheng, K. Fukui, K. Sekine, I. Iwakura, T. Ikeno, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 698.
- 12) S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4072.
- 13) K. Kato, T. Yamada, T. Takai, S. Inoki, S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 179.
- 14) S. Isayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1305.
- 15) T. Yamada, T. Nagata, K. D. Sugi, K. Yorozu, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4485.

- 16) S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2005.
- 17) C. Hayashi, T. Hayashi, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 565.
- 18) C. Hayashi, T. Hayashi, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 862.
- 19) a) E. J. Corey, R. H. K. Chen, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4086. b) E. Haruki, M. Arakawa, N. Matsumura, Y. Otsuji, E. Imoto, *Chem. Lett.* **1974**, 427. c) K. Chiba, H. Tagaya, S. Miura, M. Karasu, *Chem. Lett.* **1992**, 923. d) R. E. Tirpak, R. S. Olsen, M. W. Rathke, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4877. e) B. J. Flowers, R. Gautreau-Service, P. G. Jessop, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2947.
- 20) S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6989.
- 21) K. Sekine, A. Takayanagi, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11320.
- 22) K. Sekine, Y. Sadamitsu, T. Yamada, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5706.
- 23) Y. Sadamitsu, K. Komatsuki, K. Saito, T. Yamada, *Org. Lett.* **2017**, 19, 3191.
- 24) T. Ishida, S. Kikuchi, T. Tsubo, T. Yamada, *Org. Lett.* **2013**, 15, 848.
- 25) T. Ishida, S. Kikuchi, T. Yamada, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3710.
- 26) A. Höltzel, M. G. Gänzle, G. J. Nicholson, W. P. Hammes, G. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2766.
- 27) S. P. Gunasekera, M. Gunasekera, P. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4830.
- 28) E. Brück, A. Elbert, R. Fischer, S. Krueger, J. Kühnhold, A. M. Klueken, R. Nauen, J.-F. Niebes, U. Reckmann, H.-J. Schnorbach, R. Steffens, X. Waetermeulen, *Crop Prot.* **2009**, 28, 838.
- 29) T. Ishida, R. Kobayashi, T. Yamada, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2430.
- 30) K. Sekine, R. Kobayashi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2015**, 44, 1407.
- 31) 置換基の優先順位が変わるため表記は (E) になる。
- 32) N. Sugiyama, M. Ohseki, R. Kobayashi, K. Sekine, K. Saito, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2017**, 46, 1323.

### 執筆者紹介

山田 徹 (Tohru Yamada) 慶應義塾大学理工学部化学科 教授



[ご略歴] 1987年 東京大学大学院理学系研究科博士課程化学専攻修了 理学博士 (指導教員: 向山光昭先生), 1987年—1997年 三井石油化学工業株式会社 (現 三井化学), 1997年 慶應義塾大学理工学部 助教授, 2002年 同教授, 現在に至る。

[主な受賞歴] 1993年 日本化学会進歩賞, 2010年 有機合成化学協会 日産化学・有機合成新反応/手法賞

[ご専門] 有機合成化学, 不斉合成

[連絡先] E-mail: yamada@chem.keio.ac.jp

### TCI 関連製品

B1844	(R)-MPAC [= (1R,2R)-N,N-Bis[3-oxo-2-(2,4,6-trimethylbenzoyl)butylidene]-1,2-diphenylethylenediaminato Cobalt(II)]	100mg	16,900 円		
B1845	(S)-MPAC [= (1S,2S)-N,N-Bis[3-oxo-2-(2,4,6-trimethylbenzoyl)butylidene]-1,2-diphenylethylenediaminato Cobalt(II)]	100mg	18,700 円		
B2314	(R)-AMAC [= (1R,2R)-N,N-Bis(2-acetyl-3-oxo-2-butenylidene)-1,2-dimesitylethylenediaminato Cobalt(II)]	100mg	13,600 円		
B2315	(S)-AMAC [= (1S,2S)-N,N-Bis(2-acetyl-3-oxo-2-butenylidene)-1,2-dimesitylethylenediaminato Cobalt(II)]	100mg	28,100 円		
D1270	DBU (= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene)	25g	2,000 円	100g	5,600 円
T0148	TMG (= 1,1,3,3-Tetramethylguanidine)	25mL	3,100 円	100mL	8,200 円
T1982	TBD (= 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene)			5g	9,300 円
M1443	MTBD (= 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene)			1g	9,500 円
B0656	NBS (= N-Bromosuccinimide)	25g	1,700 円	100g	3,100 円
				500g	15,700 円
				500mL	24,800 円
				25g	31,600 円
				5g	30,600 円
				500g	8,400 円