

# 炭素－酸素結合活性化を基軸とする 触媒的脱酸素カップリングシステムの開発

## Development of Catalytic Deoxygenative Coupling System via C-O Bond Activation

(日本化学会推薦)

代表研究者 大阪公立大学 森内 敏之 Osaka Metropolitan University Toshiyuki MORIUCHI

Catalytic C-O bond activation of carbon dioxide as a C1 building block under ambient pressure for the synthesis of ureas was achieved by using a commercially available  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$  catalyst. This catalytic system efficiently transforms various primary amines into ureas. The catalytic transformation of chiral amine into the corresponding chiral urea without loss of chirality was performed. Furthermore, a gram-scale catalytic reaction was successfully demonstrated to validate the scalability of this catalytic activation of carbon dioxide. A commercially available easy-to-handle  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  was also performed to serve as an efficient catalyst in the catalytic utilization of carbon dioxide under ambient pressure for the synthesis of ureas from disilylamines. This catalytic system exhibited a wide range of substrate applicability without the use of any dehydrating reagent or base, including a gram-scale catalytic reaction. It is noteworthy to mention that this transformation can be applied to the synthesis of unsymmetric ureas. We have also developed  $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ -catalyzed deoxygenative coupling reaction of allyl alcohols with trimethylsilyl enol ethers for one-step synthesis of  $\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds, which could be performed with both aromatic and aliphatic trimethylsilyl enol ethers. This catalytic system was found to be applicable to catalytic deoxygenative coupling reaction of benzyl alcohols.

### 研究目的

世界を変革するための17の目標「持続可能な開発目標」の観点から、二酸化炭素を炭素資源として利用する分子変換反応や、バイオマスの変換として重要なアルコールの脱酸素 C-C 結合形成反応の開発は重要な研究課題である。特に、二酸化炭素を地球環境に対する脅威と考えるのではなく、貴重な再生可能資源として活用することができれば、二酸化炭素の削減のみならず化石燃料消費の削減にも繋がると考えられる。そのため、化学関連分野において、二酸化炭素を高付加価値な化学品に変換する触媒の開発が注目されている。そのような分子変換システムを創出するためには、二酸化炭素の活性化あるいは二酸化炭素との反応を可能にする基質の活性化を実現する触媒活性中心の設計が必要不可欠である。従来華々しく触媒として用いられてきた貴金属群は枯渇の懸念があるため、希少金属を用いない効率的な

触媒反応の開発が望まれている。生体必須元素の一つと考えられている前周期遷移金属バナジウムは生物環境に広く分布しており、その化合物は生体内の種々の反応の制御に関与している。また、バナジウムはクラーク数が高く、安価に入手できる金属である。バナジウムは高いルイス酸性、多様なレドックス (酸化還元) 状態、酸素親和性を有するため、新奇な触媒反応への展開が期待される。一方、医薬品、化粧品、肥料、樹脂の原料として重要な尿素誘導体は、従来、猛毒のホスゲンを使ったアトムエコノミーの低い方法で合成されてきた。二酸化炭素を C1 ユニット (炭素源) とする尿素誘導体の合成が注目を集めているが、一般的に、高温・高圧などの過酷な反応条件が必要である。また、バイオマスの変換として重要なアルコールの脱酸素 C-C 結合形成反応では、量論量の金属還元剤が必要であるとともに不要な金属酸化物を生じるという問題点があった。この

ような背景の下、本研究では、クラーク数が高く、入手が容易なバナジウム触媒のルイス酸性・レドックス特性・酸素親和性を最大限に活用し、常圧下での二酸化炭素の炭素-酸素結合の触媒的活性化を行い、二酸化炭素を C1 ユニットとする尿素誘導體合成の触媒システムの開発に取り組んだ。さらに、バナジウム中心の一電子移動に基づくレドックス特性と酸素親和性を利用したアルコールの触媒的脱酸素カップリング反応の開発に関する研究を展開した。

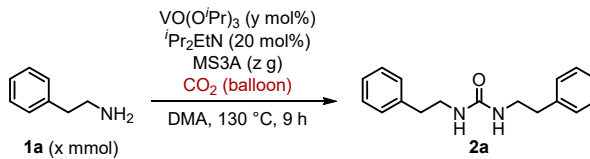
## 研究経過

### VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> 触媒による二酸化炭素活性化に基づく

**尿素誘導體の合成:** 本研究では、二酸化炭素の酸素の補足が可能なルイス酸性・酸素親和性を有するバナジウムに着目するとともに、二酸化炭素との反応を可能にするアミン基質の活性化に基づく戦略により研究を展開した。アミン基質の活性化として、研究代表者らが既に開発しているイミドバナジウム錯体の一段階合成法に注目した<sup>1</sup>。触媒としてオキソバナジウム(V)トリイソプロポキシド (VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>)、塩基として *N,N'*-ジイソプロピルエチルアミン (<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN) を基質に対してそれぞれ 20 mol% 用い、脱水剤としてモレキュラーシーブ 3A (MS3A) 存在下、風船雰囲気下での二酸化炭素と 2-フェニルエチルアミン (**1a**) の反応を *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) 溶媒中 130 °C で行ったところ、対応する尿素誘導體 **2a** が NMR 収率 45% で得られた (Table 1, Entry 1)。MS3A の添加量を増やすと収率の向上が見られた (Entries 1-3)。この反応は濃度にも依存しており、2-フェニルエチルアミン (**1a**) を 0.30 mmol、DMA 溶媒を 2.0 mL、MS3A を 2.0 g 用いた場合、91% の収率で尿素誘導體 **2a** が得られることが明らかとなった (Entry 4)。バナジウム触媒量の低減について検討を行ったところ、バナジウム触媒 8 mol% の条件においても、濃度をさらに下げて反応時間を 12 時間で行うことにより、収率が 93% に向上した (Entry 5)。

次に、基質汎用性について検討を行った。脂肪族第一級アミンを基質に用いて二酸化炭素との反応を行ったところ、対応する尿素誘導體が良好な収率で得られた (Table 2, Entries 1-8)。例えば、ブロモ基を有する 2-(4-ブロモフェニル)エチルアミン (**1b**) を基質に用いた場合にも触媒反応は効率的に進行し、尿素誘導體 **2b** が 85% の収率で得られた (Entry 1)。興味深いことに、キラルアミンである (*S*)-(-)-1-フェニル

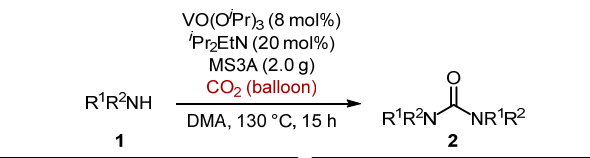
**Table 1.** VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>-catalyzed urea formation from **1a** and carbon dioxide.<sup>a</sup>



Entry	<b>1a</b> (x mmol)	VO(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub> (y mol%)	MS3A (z g)	NMR yield <sup>b</sup> (%)
1	0.60	20	0.4	45
2	0.60	20	1.2	69
3	0.60	20	2.0	81
4	0.30	20	2.0	91
5 <sup>c</sup>	0.15	8	2.0	93

<sup>a</sup> Reaction conditions: **1a** (x mmol), VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (y mol%), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN (20 mol%) and MS3A (z g) in DMA (2.0 mL) under carbon dioxide (balloon) at 130 °C for 9 h. <sup>b</sup> NMR yield (%) = [**2a** (mmol) × 2 / **1a** (mmol)] × 100. <sup>c</sup> Reaction time was 12 h.

**Table 2.** Substrate scope of amines in the catalytic synthesis of ureas.<sup>a</sup>

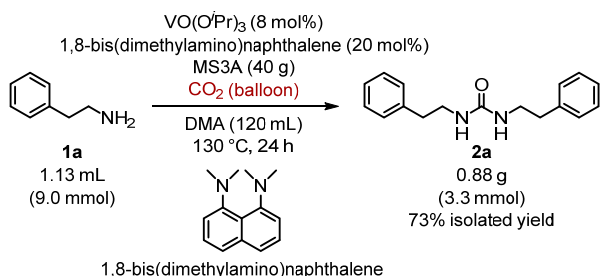


Entry	NMR yield <sup>b</sup>	Entry	NMR yield <sup>b</sup>
1	<b>2b</b> , 85%	6	<b>2g</b> , 77%
2	<b>2c</b> , 82%	7	<b>2h</b> , 81%
3	<b>2d</b> , 89%	8	<b>2i</b> , 78% <sup>c</sup>
4	<b>2e</b> ( <i>S,S</i> ), 60%	9	<b>2j</b> , 37% <sup>d</sup>
5	<b>2f</b> , 89%	10	<b>2k</b> , 0%

<sup>a</sup> Reaction conditions: **1** (0.15 mmol), VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (8 mol%), <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN (20 mol%), MS3A (2.0 g) in DMA (2.0 mL) under carbon dioxide (balloon) at 130 °C for 15 h. <sup>b</sup> NMR yield (%) = [**2** (mmol) × 2 / **1** (mmol)] × 100. <sup>c</sup> Reaction time was 24 h. <sup>d</sup> 15 mol% VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> was used.

ルエチルアミン (**1e** (*S*)) を基質に用いた場合、キラリティーを保持したまま対応する尿素誘導體 **2e** (*S,S*) に変換されることが明らかになった (Entry 4)。エーテル部位を有する基質に対しても本触媒システムは有効であった (Entry 6)。芳香族アミンである *p*-アニシジン (**1j**) の反応においても低収率ではあるが反応は進行し、尿素誘導體 **2j** が生成した (Entry 9)。一方、第二級アミンであるジブチルアミンを用いたところ、反応は進行しなかった (Entry 10)。

さらに、2-フェニルエチルアミン (**1a**) を基質に用いたグラムスケールの触媒反応も効率的に進行し、単離収率 73% に対応する尿素誘導体 **2a** を得ることに成功した (Scheme 1)。



**Scheme 1.** Gram-scale catalytic reaction of **1a** with carbon dioxide (balloon) by using VO(O*i*Pr)<sub>3</sub> catalyst.

**NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> 触媒による二酸化炭素活性化に基づく尿素誘導体の合成:** 上述の触媒システムでは、塩基や脱水剤の添加が必須であることや、空気不安定な VO(O*i*Pr)<sub>3</sub> 触媒を用いる必要があった。次に、基質にジシリルアミンを用いることで、塩基や脱水剤を必要としない常圧の二酸化炭素を炭素源とする尿素誘導体合成法の開発に取り組んだ。

触媒として取り扱いが容易なメタバナジン酸アンモニウム (NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub>) 20 mol% を用い、風船雰囲気下での二酸化炭素とジシリルアミン **3a** の反応を DMA 溶媒中 100 °C で行ったところ、対応する尿素誘導体 **2a** が 95% の NMR 収率で生成した (Table 3, Entry 1)。溶媒の効果を検討したところ、二酸化炭素の溶解性の良い極性溶媒である *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、*N*-メチルピロリドン (NMP) を用いた場合にも触媒反応が良好に進行したが、DMA に劣る結果となった (Entries 2-4)。1,4-ジオキサン、トルエン、メシチレンなどの非極性溶媒や無溶媒条件では生成物は確認されなかった (Entries 5-8)。触媒量を 8 mol% に低減しても触媒反応は効率的に進行し、120 °C の条件において、94% の単離収率で尿素誘導体 **2a** が得られた (Entry 9)。

基質汎用性について明らかにするため、種々の脂肪族のジシリルアミン誘導体を基質に用いて触媒反応の検討を行ったところ、いずれの場合も対応する尿素誘導体が良好な収率で生成した (Table 4, Entries 1-7)。キララルなジシリルアミン **3e** (*R,R*) を基質に用いた場合、キラリティーを保持したまま対応する尿素誘導体 **2e** (*R,R*) が得られた (Entry 4)。エーテル部位を有するジシリルアミン **3g** に対しても本触媒システム

**Table 3.** VO(O*i*Pr)<sub>3</sub>-catalyzed urea formation from **3a** and carbon dioxide.<sup>a</sup>

Entry	<b>1a</b> (x mmol)	NH <sub>4</sub> VO <sub>3</sub> (y mol%)	Solvent	Temperature (z °C)	NMR yield <sup>b</sup> (%)
1	0.30	20	DMA	100	95
2	0.30	20	DMF	100	80
3	0.30	20	DMSO	100	87
4	0.30	20	NMP	100	89
5	0.30	20	1,4-Dioxane	100	N.D.
6	0.30	20	Toluene	100	N.D.
7	0.30	20	Mesitylene	100	N.D.
8	0.30	20	neat	100	N.D.
9	0.60	8	DMA	120	94 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reaction conditions: **3a** (x mmol), NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> (y mol%) in solvent (1.0 mL) under carbon dioxide (balloon) at z °C for 15 h. <sup>b</sup> NMR yield (%) = [**2a** (mmol) × 2 / **3a** (mmol)] × 100. <sup>c</sup> Isolated yield.

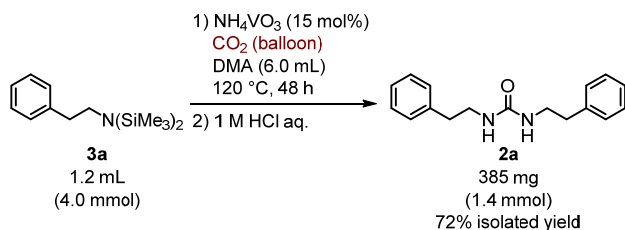
**Table 4.** Substrate scope of disilylamines in the catalytic synthesis of ureas.<sup>a</sup>

Entry	Isolated yield <sup>b</sup>	Entry	Isolated yield <sup>b</sup>
1	<b>2b</b> , 76%	6	<b>2g</b> , 68%
2	<b>2c</b> , 85%	7	<b>2h</b> , 72%
3	<b>2d</b> , 89%	8	<b>2i</b> , 58%
4	<b>2e</b> ( <i>R,R</i> ), 77%	9	<b>2m</b> , 46%
5	<b>2f</b> , 70%	10	<b>2n</b> , 54%

<sup>a</sup> Reaction conditions: **3** (0.60 mmol), NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> (8 mol%) in DMA (1.0 mL) under carbon dioxide (balloon) at 120 °C for 15 h. <sup>b</sup> Isolated yield (%) = [**2** (mmol) × 2 / **3** (mmol)] × 100.

は有効であった (Entry 6)。NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub> 触媒システムは、アニリン誘導体のジシリルアミンを用いた反応にも有効であり、対応する尿素誘導体が中程度の収率で生成した (Entries 8-10)。

本触媒システムは、常圧の二酸化炭素を炭素源とするグラムスケールの触媒反応にも適応可能であり、単離収率 72% に対応する尿素誘導体 **2a** の合成に成功した (Scheme 2)。



**Scheme 2.** Gram-scale catalytic reaction of **3a** with carbon dioxide (balloon) by using  $\text{NH}_4\text{VO}_3$  catalyst.

さらに、ジシリルアミンとアミンの求核性の違いを利用することにより、one-pot で非対称尿素誘導体の触媒的合成にも成功した。本触媒システムは、常圧の二酸化炭素を炭素源とするジシリルアミンからの尿素誘導体合成の初めての触媒システムである。

### VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> 触媒によるアルコールとシリルエノールエーテルとの脱酸素カップリング反応: $\gamma,\delta$ 不飽和

カルボニル化合物は天然物合成の重要なビルディングブロックである。シリルエノールエーテルを用いたアリルアルコールのアルキル化による  $\gamma,\delta$ 不飽和カルボニル化合物の合成法は数例報告されているが、貴金属触媒や促進剤を用いる必要があった。研究代表者らは既に、オキソバナジウム触媒のルイス酸性・酸素親和性を活用し、アリルアルコール誘導体からアリルアミン誘導体への一段階合成の効率的な触媒システムを開発している<sup>2</sup>。さらに、バナジウム触媒のルイス酸性・レドックス特性・酸素親和性を巧みに利用することにより、量論量の金属還元剤を必要としないアリルアルコールの脱酸素還元的カップリング反応の触媒システムの開発にも成功している<sup>3</sup>。これらの触媒システムの知見をもとに、VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> 触媒によるアルコールとシリルエノールエーテルとの脱酸素カップリング反応について検討を行った。

触媒として VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>、脱水剤として MS3A 存在下、窒素雰囲気下での 1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オール (**4a**) とシリルエノールエーテル **5a** の反応をトルエン溶媒中 50 °C で行ったところ、対応する  $\gamma,\delta$ 不飽和カルボニル化合物 **6aa** が NMR 収率 43% で生成した (Table 5, Entry 1)。反応温度の上昇とともに収率が向上し、反応温度 100 °C において  $\gamma,\delta$ 不飽和カルボニル化合物 **6aa** が 85% の単離収率で得られた (Entries 2-3)。MS3A を用いなかった場合には、目的生成物が痕跡量しか確認されず、MS3A が重要な役割を果たしていることが明らかとなった (Entry 4)。

シリルエノールエーテルの基質汎用性について検討を行った (Table 6)。*p*-置換アセトフェノンから誘

**Table 5.** VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>-catalyzed deoxygenative coupling reaction of **4a** with **5a**.<sup>a</sup>

Entry	MS3A (x g)	Temperature (°C)	NMR yield (%)
1	0.2	50	43
2	0.2	80	69
3	0.2	100	86 (85) <sup>b</sup>
4	—	100	trace

<sup>a</sup> Reaction conditions: **4a** (0.20 mmol), **5a** (0.20 mmol), VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (5 mol%), and MS3A (x g) in toluene (2.0 mL) under nitrogen atmosphere for 8 h. <sup>b</sup> Isolated yield.

**Table 6.** Substrate scope of **5**.<sup>a</sup>

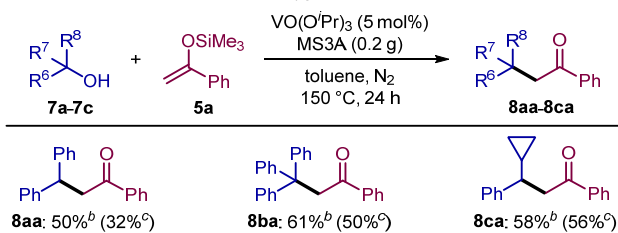
Entry	Product	Entry	Product
1		5	
2		6	
3		7	
4			

<sup>a</sup> Reaction conditions: **4a** (0.20 mmol), **5** (0.24 mmol), VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (5 mol%), and MS3A (0.2 g) in toluene (2.0 mL) under nitrogen atmosphere at 100 °C for 12 h. <sup>b</sup> NMR yield. <sup>c</sup> Isolated yield.

導したシリルエノールエーテルを基質に用いた場合にも、触媒反応が効率的に進行した (Entries 1-2)。プロピオフェノンから誘導したシリルエノールエーテル **5d** では、 $\gamma,\delta$ 不飽和カルボニル化合物 **6ad** が単離収率 76% で得られた (Entry 3)。脂肪族ケトンから誘導したシリルエノールエーテルとの反応もスムーズに進行した (Entries 4-5)。6員環あるいは5員環の環状シリルエノールエーテルを基質に用いた場合、 $\gamma,\delta$ 不飽和カルボニル化合物 **6ag** あるいは **6ah** がそれぞれ単離収率 76% および 64% で生成した (Entries 6-7)。

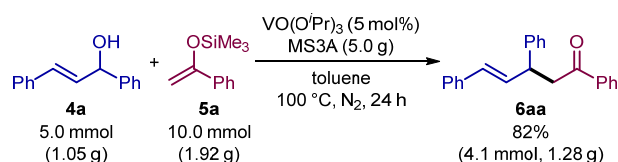
本触媒システムは、ベンジルアルコール誘導体とシリルエノールエーテルとの脱酸素カップリング反応にも適応可能であり、対応するケトン **8** が中程度の収率で得られた (Table 7)。

Table 7. VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>-catalyzed deoxygenative coupling reaction of **7** with **5a**.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Reaction conditions: **7** (0.20 mmol), **5a** (0.40 mmol), VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (5 mol%), and MS3A (0.2 g) in toluene (2.0 mL) under nitrogen atmosphere at 150 °C for 24 h. <sup>b</sup> NMR yield. <sup>c</sup> Isolated yield.

アリルアルコール **4a** とシリルエノールエーテル **5a** とのグラムスケールの脱酸素カップリング反応も効率的に進行し、単離収率 82% で対応する  $\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物 **6aa** が得られた (Scheme 3)。



Scheme 3. Gram-scale VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>-catalyzed deoxygenative coupling reaction of **4a** with **5a**.

## 考察

本研究では、クラーク数が高く、入手が容易なバナジウム触媒のルイス酸性・レドックス特性・酸素親和性を活用することにより、常圧下での二酸化炭素の炭素-酸素結合の触媒的活性化を可能にし、二酸化炭素を C1 ユニットとする尿素誘導体合成の触媒システムの開発に成功した。さらに、アルコールの炭素-酸素結合の触媒的活性化にも展開し、アルコールとシリルエノールエーテルとの脱酸素カップリング反応の触媒システムを開発した。今後、常圧の二酸化炭素を C1 ユニットとするウレタンや炭酸エステル合成の触媒システムの開発に取り組む予定である。また、バイオマス由来のアルコールの触媒的分子変換反応の開発も計画している。

## 参考文献

1. Arylimidovanadium(V) Complexes for a Tridendritic Centrosymmetric Structural Motif or Axial Chirality, T. Moriuchi, M. Nishina, T. Hirao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 83-86.
2. Oxovanadium(V)-Catalyzed Direct Amination of Allyl Alcohols, T. Sakuramoto, T. Hirao, M. Tobisu, T. Moriuchi, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1175-1178.
3. Oxovanadium(V)-Catalyzed Deoxygenative Homo-

coupling Reaction of Alcohols, T. Sakuramoto, Y. Donaka, M. Tobisu, T. Moriuchi, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 17571-17576.

## 研究の発表

### 口頭発表

1. Hydrazine Derivatives Controlled Vanadium-Catalyzed Coupling Reactions, Toshiyuki Moriuchi, 12th International Vanadium Symposium (V12), November 3, 2021, Virtual Meeting.
2. 二酸化炭素を炭素源とするホルムアミド誘導体の合成、山手愛梨、森内敏之、日本化学会第 102 春季年会、J401-1am-06、2022 年 3 月 23 日、オンライン。
3. 鉄触媒による二酸化炭素活性化に基づく尿素誘導体の合成、松谷崇生、土中陽介、板崎真澄、森内敏之、日本化学会第 102 春季年会、D202-4am-06、2022 年 3 月 26 日、オンライン。
4. バナジウム触媒を用いた常圧の二酸化炭素活性化を経由する尿素誘導体合成、青山航太郎、松谷崇生、板崎真澄、森内敏之、日本化学会第 102 春季年会、D202-4pm-09、2022 年 3 月 26 日、オンライン。

### ポスター発表

1. 二酸化炭素活性化を経由した触媒的な尿素誘導体の合成、松谷崇生、土中陽介、森内敏之、錯体化学会第 71 回討論会、PD2-05、2021 年 9 月 16 日、オンライン。
2. 二酸化炭素を炭素源とするホルムアミド誘導体の合成、山手愛梨、森内敏之、第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021、P1-028、2021 年 10 月 19 日、オンライン。

### 誌上発表

1. Oxovanadium(V)-Catalyzed Amination of Carbon Dioxide Under Ambient Pressure for the Synthesis of Ureas, T. Moriuchi, T. Sakuramoto, T. Matsutani, R. Kawai, Y. Donaka, M. Tobisu, T. Hirao, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 27121-27125.
2. Oxovanadium(V)-Catalyzed Synthesis of Ureas from Disilylamines and Carbon Dioxide under Ambient Pressure, T. Matsutani, K. Aoyama, T. Moriuchi, *ACS Omega* **2022**, *7*, 10476-10482.