(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5800895号
(P5800895)

(45)発行日　平成27年10月28日(2015.10.28)　(24)登録日　平成27年9月4日(2015.9.4)

(51)Int.Cl.		F I		
C07F 1/08	(2006.01)	C07F	1/08	CSPB
B01J 31/22	(2006.01)	B01J	31/22	Z
C07F 1/12	(2006.01)	C07F	1/12	
C07C 63/70	(2006.01)	C07C	63/70	
C07C 63/72	(2006.01)	C07C	63/72	

請求項の数 18　(全 32 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2013-513744(P2013-513744)
(86)(22)出願日	平成23年6月9日(2011.6.9)
(65)公表番号	特表2013-534518(P2013-534518A)
(43)公表日	平成25年9月5日(2013.9.5)
(86)国際出願番号	PCT/GB2011/000868
(87)国際公開番号	WO2011/154700
(87)国際公開日	平成23年12月15日(2011.12.15)
審査請求日	平成26年4月11日(2014.4.11)
(31)優先権主張番号	1009656.8
(32)優先日	平成22年6月9日(2010.6.9)
(33)優先権主張国	英国(GB)

(73)特許権者　511083994
ユニバーシティー　コート　オブ　ザ　ユニバーシティー　オブ　セイント　アンドリューズ
UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY OF ST ANDREWS
イギリス国　ファイフ　ケイワイ１６　９エイジェイ　セイント　アンドリューズ　ノース　ストリート　カレッジ　ゲート
(74)代理人　100147485
弁理士　杉村　憲司
(74)代理人　100119530
弁理士　冨田　和幸

最終頁に続く

(54)【発明の名称】カルボキシル化触媒

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Z-M-ORの錯体であり、式中、

基Zは、窒素を含む複素環カルベンリガンドである2-電子ドナーリガンドであり、

Mは、銅、銀および金からなる群より選ばれる金属であり、および

ORはOH、アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選ばれる錯体の、基材のC-HまたはN-H結合でのカルボキシル化での使用。

【請求項２】

カルボキシル化は塩基の存在下に行われる、請求項1に記載の使用。

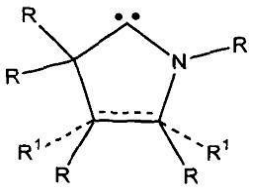
【請求項３】

塩基はアルカリ金属水酸化物またはアルコキシドである、請求項2に記載の使用。

【請求項４】

2-電子ドナーリガンドZは、次式

【化１】

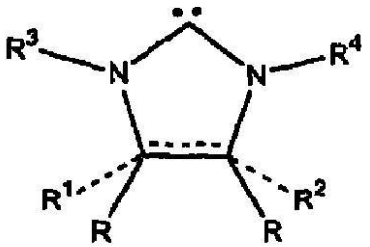


式中、基Rは同じか、または異なることができ、式中に示す基R^1は同じか、または異なることができ、およびリングにおける点線は随意の不飽和を表し、RおよびR[1]は、各々の存在について無関係に、次の、H、置換または非置換であることができる一級または二級アルキル基（たとえば、C1-C10またはC1-C4でもよく）、置換または非置換フェニル、置換または非置換ナフチル、または置換または非置換アントラセニルから、またはハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、およびシリルオキシからなる群より選ばれる官能基から選ぶことができるものの、窒素を含む複素環カルベンリガンドである、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項５】

窒素を含む複素環カルベンリガンドZは、次式

【化２】

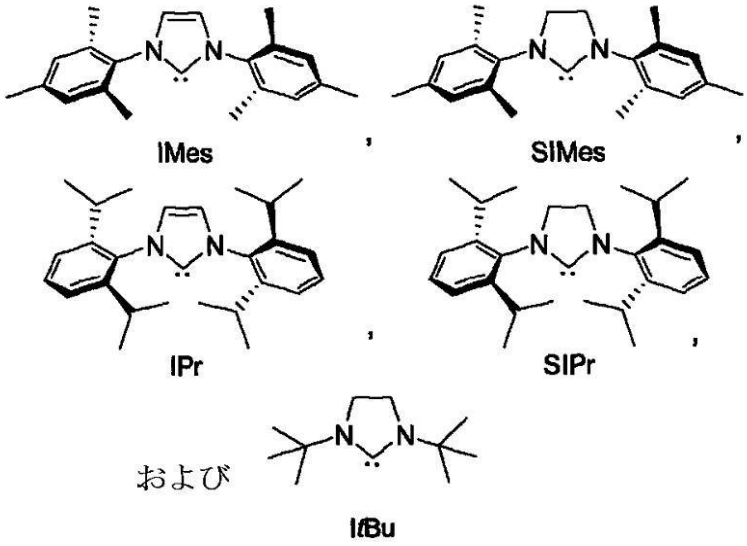


であり、式中、基R、R^1、R^2、R^3およびR^4の各々は同じか、または異なることができ、およびリングの点線は随意の不飽和を表し、その場合R^1およびR^2は不存在であり、各RおよびR[1]、R[2]、R[3]およびR[4]は、各々の存在について無関係に、次の、H、置換または非置換であることができる一級または二級アルキル基（たとえば、C1-C10またはC1-C4でもよく）、置換または非置換フェニル、置換または非置換ナフチル、または置換または非置換アントラセニルから、またはハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、およびシリルオキシからなる群より選ばれる官能基から選ぶことができる、請求項1ないし3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項６】

窒素を含む複素環カルベンリガンドZは、次の

【化３】



からなる群より選ばれる、請求項5に記載の使用。

【請求項７】

錯体は[M(OH)(IMes)]、[M(OH)(SIMes)]、[M(OH)(IPr)]、[M(OH)(ItBu)]、および[M(OH)(SIPr)]からなる群より選ばれる、請求項1に記載の使用。

【請求項８】

基材は置換または非置換の芳香族化合物である、請求項1ないし7のいずれか一項に記載の使用。

【請求項９】

基材は置換または非置換の複素環式芳香族化合物である、請求項8に記載の使用。

【請求項１０】

式Z-M-ORの錯体は、式Z-M-Xから、または式Z-M^+X^-の塩（式中、Xはアニオン性リガンドまたはアニオンである）の錯体からインサイツで形成される、請求項1ないし9のいずれか一項に記載の使用。

【請求項１１】

式中、Xはハライド、カルボキシラート、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホナート、アセタート、トリフルオロアセタート、テトラフルオロボラート、ヘキサフルオロホスファート、ヘキサフルオロアンチモナート、シアニド、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、イソシアナート、アジドおよびセレノシアナートからなる群より選ばれる、請求項10に記載の使用。

【請求項１２】

式Z-M-OH（式中、Mは銅または銀であり、および基Zは窒素を含む複素環カルベンリガンドである。）の銅または銀錯体。

【請求項１３】

式中、基Zは請求項4ないし6のいずれか一項に記載の式の窒素を含む複素環カルベンリガンドである、請求項12に記載の銅または銀錯体。

【請求項１４】

請求項12または請求項13に記載の式Z-M-OHの錯体を製造する方法であって、式Z-M-Xまたは式Z-M^+X^-の塩の錯体（式中、Mは銅または銀であり、およびXはアニオン性リガンドまたはアニオンである。）を、アルカリ金属水酸化物と反応させることを含む、方法。

【請求項１５】

式中、Xはハライド、カルボキシラート、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホナート、アセタート、トリフルオロアセタート、テトラフルオロボラート、ヘキサフル

オロホスファート、ヘキサフルオロアンチモナート、シアニド、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、イソシアナート、アジドおよびセレノシアナートからなる群より選ばれる、請求項14に記載の錯体を製造する方法。

【請求項１６】

式Z-M-OR（式中、ORはアルコキシドまたはアリールオキシドである。）の金属錯体を製造する方法であって、次の、式Z-M-OH（式中、Mは銅、銀または金であり、およびZは窒素を含む複素環カルベンリガンドである2-電子ドナーリガンドである。）を、式HORの化合物（式中、ORはアルコキシまたはアリールオキシである。）と反応させることを含む、方法。

【請求項１７】

同位元素により標識付けされたカルボン酸またはカルボン酸誘導体を調製するための方法であって、次の、

一般式R^X-COOHで表され、式中、R^X-はアルキル、芳香族、複素環式芳香族基であるカルボン酸を、式Z-M-OOC-R^Xの錯体を形成するために、請求項1で規定される式Z-M-ORの錯体と反応させること、

式Z-M-OOC-R^Xの錯体を、式Z-M-R^Xの錯体を形成するために加熱すること、

式Z-M-R^Xの錯体を、式Z-M-OOC-R^Xの同位元素により標識付けされた錯体を形成するために、同位元素により標識付けされた二酸化炭素と反応させること、および

式R^X-COOHの同位元素により同位体的に標識付けされたカルボン酸、または対応するカルボン酸塩またはカルボン酸誘導体を、錯体Z-M-OOC-R^Xから解離させること

を含む、方法。

【請求項１８】

同位元素により標識付けされたカルボン酸は、式Z-M-OOC-R^Xの同位元素により標識付けされた錯体から、次のいずれか、

酸との反応によるカルボン酸として、または

有機ハライドとの反応によるカルボン酸のエステルとして

解離される、請求項17に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明の分野を説明する。本発明は、金属水酸化物、アルコキシドおよびアリールオキシドの錯体の、カルボキシル化反応における、特に、カルボキシルを含む化合物を生産するためにC-HおよびN-H結合の機能化における使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

本発明に対する背景を説明する。二酸化炭素（CO_2）は大量に存し、そして再生可能なC1供給源と考えられ、それゆえに、この熱力学的および動力学的に安定な分子の遷移金属媒介活性化は、過去10年の間大いに注目を集めた[1]。これに関連して、C-C結合形成反応は、アリルハライド、アルケン、アルキンおよびアレンを伴うCO_2および独特な金属中心に単に関与し、限られた官能基適合性（functional group compatibility）ではあるが達成された[2－4，5]。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

なお、複素環式のN-HおよびC-H結合の遷移金属媒介カルボニル化は、有機化学での新生期エリアを表し、有用なシントンの効率的構築が可能になる[1]。パラジウムで触媒作用を及ぼされたNカルボニル化は、十分に立証されているが、触媒の高負荷およびガス状一酸化炭素またはグループVI金属カルボニル錯体のいずれかに有用性を必要とする[2]。この転換はまた、促成温度下に（under forcing temperatures）、モリブデンおよびタングステンカルボニルアミン種によって促進される[3]。C-カルボニル化へのいくつかの好首尾のア

プローチは、ルテニウム[1a]およびニッケル触媒[4]を使用して報告されているが、穏やかな条件下での例はつかみ難いままである。さらに、基材の範囲（substrate scope）は、電子が豊富であるか、または合成的に制限される配向基をもつかのいずれかのアーレンに制限され、そして生成物は位置異性体の混合物として回収されることが多い。

【０００４】

したがって、合成化学において基材（基質）にC1単位として炭素を、たとえばCO_2の形態で加える代替手段を見つける必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明の説明をする。第一の見地に従い、本発明は、基材のカルボキシル化において、式Z-M-OR

〔式中、

基Zは2-電子ドナーリガンド（2-電子供与体配位子）であり、

Mは金属であり、および

ORは、OH、アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選ばれる。〕

の錯体の使用を提供する。

【０００６】

基材はC-HまたはN-H結合でカルボキシル化しうる。典型的には、基材は最も酸性のC-HまたはN-H結合にてカルボキシル化される。基材は、置換または非置換の芳香族化合物、たとえば、置換または非置換の芳香族複素環化合物であることができる。カルボキシル化されうる基材の例には、5または6員環芳香族および芳香族複素環が含まれる。そのような基材の特定の例を以下に説明する。

【０００７】

式中、-ORはアルコキシで基Rは、一級、二級または三級アルキル基でよく（たとえば、C1-C10またはC1-C4アルキル基さえも）、それは、置換または非置換であることができ、そして不飽和であることができる。また、シクロアルキル基のRも採用することができ、たとえば、5または6員環または2環式基でさえありうる。シクロアルキル基のRは置換または非置換であってよく、また不飽和であってよい。式中、-ORはアリールオキシである場合、基Rは置換または非置換フェニル、置換または非置換ナフチル、または置換または非置換アントラセニル、または置換または非置換複素環であってよい。

【０００８】

金属Mは、銅、銀または金であることができる。

【０００９】

2-電子ドナーリガンドは、たとえば、ホスフィン、カルベンまたはホスファイトリガンドであることができる。

【００１０】

錯体Z-M-ORは、-CO_2の供給源として二酸化炭素それ自体を使ってC-HまたはN-H結合を含む基材（サブストレート）の範囲のカルボキシル化が可能であることが見出された。緩やかな温度および圧力を採用しうる。たとえば、温度は、0から100℃までであることができる。たとえば、1から10バールのCO_2圧力を採用することができる。より一層高いか、または低い温度および圧力が必要とされえ、または望ましいことがあり、そして反応のための適切な条件を難なく定めることができることは理解される。

【００１１】

それゆえ、本発明はカルボン酸、カルボキシラート塩（カルボン酸塩）またはカルボン酸誘導体の生産のためのプロセス（方法）を提供し、それには、

二酸化炭素を、ここに記載のように、式Z-M-ORの錯体の存在下に少なくとも1つのC-HまたはN-Hを含む基材と反応させること

が含まれる。

【００１２】

反応は、適切な塩基、たとえば、NaOH、KOHまたはCsOHのような金属水酸化物の存在下

に行われる。代わりに、アルカリ金属アルコキシド塩基を採用してもよい。

【００１３】

カルボキシラート誘導体には、エステルを含むことができ、たとえば、以下に記載するように調製される。他のカルボキシラート誘導体、たとえば、アミドのようなものはまた、本発明の方法を活用することによって生産することができる。

【００１４】

本発明のカルボキシル化プロセスでは、錯体Z-M-ORは、特定の例に関して、さらに詳細に以下に記載するように、比較的単純で、かつ好都合な手続きで触媒としてはたらくことができる。本発明は、C-HまたはN-H結合を機能化してカルボキシルが含まれる化合物を生産するためにCO_2を利用する直接的で経済的な方法を提供することができる。このようにして、本発明は、基材、たとえば、少なくとも1つのC-HまたはN-H結合を含む基材のカルボキシル化において、式Z-M-ORの錯体の触媒としての使用を提供する。

【００１５】

2電子ドナーリガンドZはいくつかの異なる形態であってよい。

【００１６】

ホスフィンリガンドの例には、式PR_3のものが含まれ、式中、各R基は同一でも異なってもよく、およびアルキル、アリール、環式または複素環式であってもよい。これらの基のすべては、置換または非置換、飽和または不飽和であってよい。基Rが環式または複素環式である場合、それは芳香族であってもよい。

【００１７】

有利には、ホスフィンリガンドは、トリフェニルホスフィンまたは置換トリフェニルフェニルホスフィン（triphenylphenylphosphine）であってよい。たとえば、次の、トリス(2 -トリル)ホスフィンおよびトリス(2-MeO-フェニル)ホスフィンおよびトリス(2,4-ジ-タート-ブチルフェニル)ホスフィンである。

【００１８】

ホスファイトリガンドの例には、式$P(OR)_3$のものが含まれ、式中、各OR基は同じか、または異なってもよく、およびRはアルキル、アリール、環式または複素環式であってよい。これらの基のすべては、置換または非置換、飽和または不飽和であってよい。基Rが環式または複素環式である場合、それは芳香族であることができる。

【００１９】

有利には、ホスファイト基は、トリフェニルホスファイトまたは置換トリフェニルホスファイトであってよく、典型的には、立体的に要求の多い置換基をもち、たとえば、トリス(2 -トリル)ホスファイトおよびトリス(2-MeO-フェニル)ホスファイトおよびトリス(2,4-ジ-タート-ブチルフェニル)ホスファイトである。

【００２０】

カルベンリガンドの例には、1またはそれよりも多く（1以上）のヘテロ原子を有する環式または非環式カルベンが含まれる。ヘテロ原子（またはヘテロ原子群）は、同じでも異なってもよく、およびたとえば、N、OまたはSであってよい。このようなヘテロ原子の存在はカルベンリガンドを安定化する。

【００２１】

有利には、カルベンリガンドは、複素環カルベンリガンド、特に、窒素含有複素環カルベンリガンド（NHC）である。NHCは、5または6員環、典型的には、5員環を有することができる。N-複素環カルベンリガンド（NHCリガンド）は、反応性中間体のための良好な安定化効果を提供することが示され、そして有機金属化学、触媒および医薬におけるそれらの使用が増加している（5,6）。

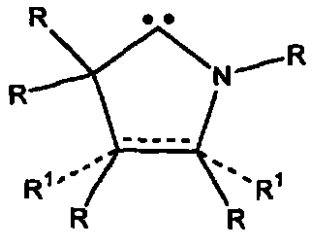
【００２２】

錯体において採用されるNHCは、飽和または不飽和であってよく、そして1以上の窒素原子を含むことができ、随意に、リングにおいて他のヘテロ原子（たとえば、OおよびSのようなもの）を含んでもよい。

【００２３】

たとえば、リガンドは、次の式、

【化１】

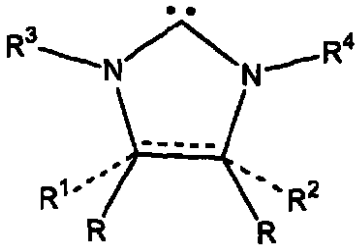


を有することができ、式中、基Rは同じか、または異なることができ、式中に示す基R^1は同じか、または異なることができ、およびリングにおける点線は随意の不飽和を表す。リングにおける1以上の炭素原子は（カルベン炭素は別として）0またはSで置換することができる。各RおよびR^1は、各々の存在について無関係に、次の、H、置換または非置換であることができる一級または二級アルキル基（たとえば、C1-C10またはC1-C4でも）、置換または非置換フェニル、置換または非置換ナフチル、または置換または非置換アントラセニルから、またはハロ、ヒドロキシル（水酸基）、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、およびシリルオキシからなる群より選ばれる官能基から選ぶことができる。

【００２４】

有利には、リングにおいて2つの窒素原子をもち、各々がカルベン炭素に隣接するNHCリガンドを採用することができる。この種のNHCカルベンリガンドは、次の式、

【化２】



を有することができ、式中、各々の基R、R^1R^2（R^1、R^2）、R^3およびR^4は同じか、または異なることができ、およびリングの点線は随意の不飽和を表し、その場合R^1およびR^2は不存在である。各RおよびR^1、R^2、R^3およびR^4は、各々の存在について無関係に、次の、H、置換または非置換であることができる一級または二級アルキル基（たとえば、C1-C10またはC1-C4でも）、置換または非置換フェニル、置換または非置換ナフチル、または置換または非置換アントラセニルから、またはハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、およびシリルオキシからなる群より選ばれる官能基から選ぶことができる。

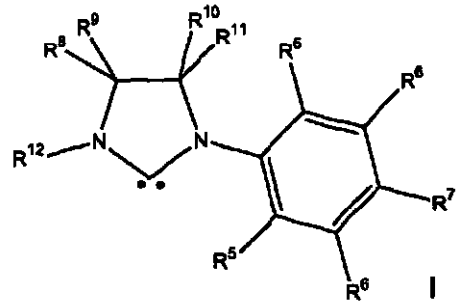
【００２５】

有利には、基R^3およびR^4は複素環式環でありうる置換または非置換芳香族環であることができる。上記構造における置換基R、R^1R^2（R^1、R^2）、R^3およびR^4には、置換されえ、およびヘテロ原子を含みうるアルキルおよび不飽和アルキル基、アリール基が含まれる。

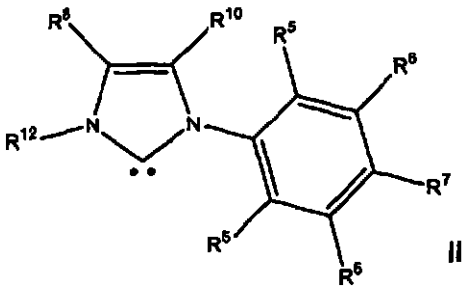
【００２６】

NHCカルベンリガンドの適切な例には、下記の化学式I～IV、

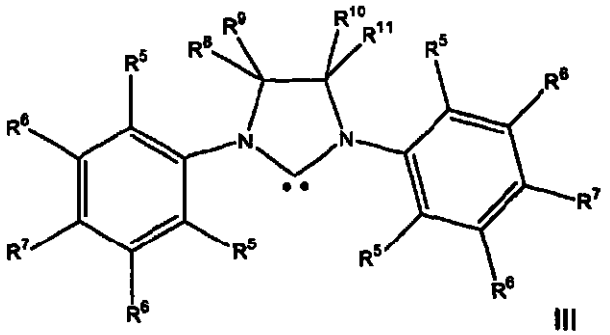
【化３】



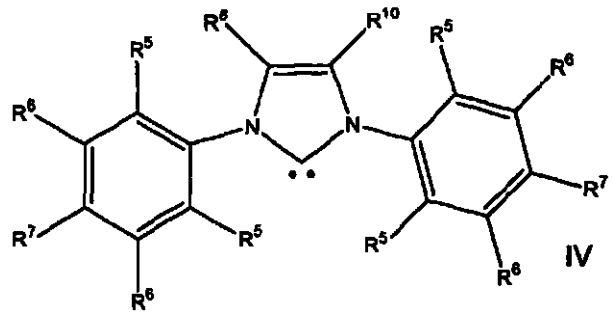
I



II



III



IV

に従うものが含まれる。

【００２７】

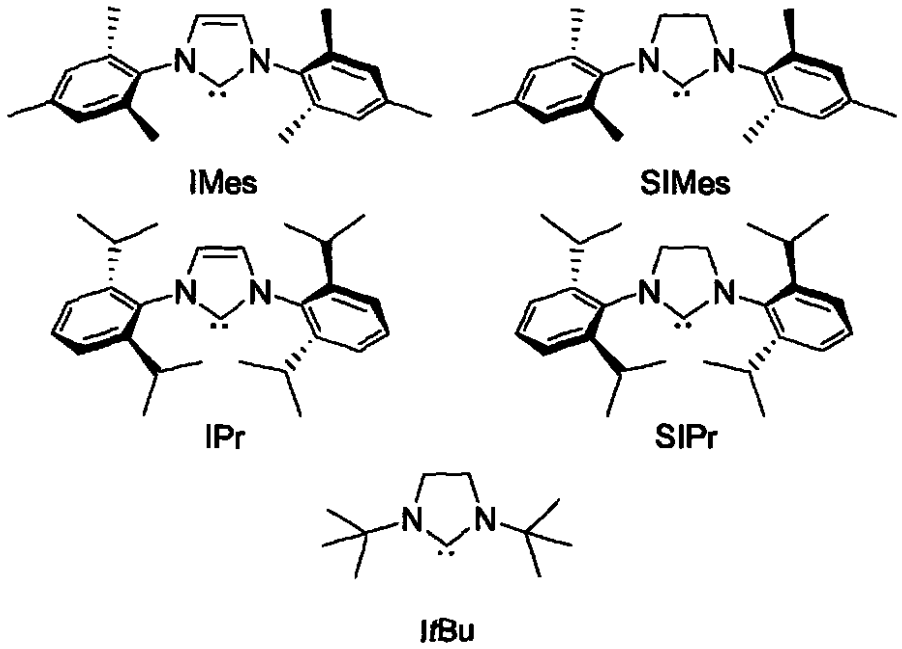
式中、各基R^5、R^6およびR^7は、各々の存在について無関係に、次の、H、置換または非置換であることができる一級または二級アルキル基（たとえば、C1-C10またはC1-C4でも）、置換または非置換フェニル、置換または非置換ナフチル、または置換または非置換アントラセニルから、またはハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、およびシリルオキシからなる群より選ばれる官能基から選ばれ、R^8、R^9、R^{10}およびR^{11}は、各々の存在について各々無関係

に、H、置換または非置換アルキル基（たとえば、C1-C10またはC1-C4でも）、置換または非置換アリールであり、または化学式（II）および（IV）において、炭素をもつそれらと一緒に、置換または非置換の、融合した4-8員環の炭素環式リング（carbocylic ring、carbocyclic ring）の、または置換または非置換の、融合した芳香族環の、好ましくは融合したフェニルリングを形成し、およびR^{12}はアルキル（たとえば、C1-C10またはC1-C4でも）またはシクロアルキル（たとえば、C3-C8）である。

【００２８】

たとえば、これらのNHCカルベン、すなわち、

【化４】



は錯体の形成にためのNHCカルベンファミリーの適切な例であり、アルキル置換芳香族環はカルベンの孤立電子対に対して追加の安定性を提供する。

【００２９】

式Z-M-ORの適切な錯体の例には、参考文献6において明らかにされるもののような金水酸化物錯体NHC-Au-OHが含まれる－〔“N複素環式のカルベン水酸化金錯体：ゴールデンシントン”、Gaillard（ゲイラード），S.、Slawin（スラビン），A. M. Z.、Nolan（ノラン），S. P.、Chem. Commun.（ケミカル・コミュニケーションズ）、2010年、46、2742-2744〕。同様の銅水酸化物錯体NHC-Cu-OHは以前に記述されてないが、参考文献6において記述されるものに類似したルート、たとえば、NHC-Cu-OHを与えるために、式NHC-Cu-Clの塩化物錯体のCsOHのような塩基との反応によって調製することができる。同様の銀水酸化物錯体NHC-Ag-OHはまた、同じように調製することもできる。対応する金水酸化物錯体のように、これらの銅および銀水酸化物錯体は従って、ここに記載するカルボキシル化プロセスにおいてか、または他のプロセスのために、たとえば、それらの塩基性が陽子を基材から抜き取るのに十分な場合に、触媒としての使用を見出すことができる。

【００３０】

式NHC-Cu-Xの錯体は、Xがハロゲン、たとえば、Clのようなものである場合のものが、たとえば、参考文献7に記述される〔Jurkauskas（ユルカウスカス），V.、Sadighi（サディギ），J. P.、Buchwald（バックウォルド），S. L.、銅カルベン錯体によって触媒作用を及ぼされたα，β不飽和カルボニル化合物の共役された還元、Org. Lett.（オルガニック・レターズ）、2003、5、2417-2420〕および参考文献8〔Kaur（カール），H.、Zinn（ジン），F. K.、Stevens（スティーヴンズ），E. D.、Nolan，S. P.、カルボニル化合物

の還元のための効果的な触媒としての（NHC）CuI（NHC =N-複素環カルベン）錯体。Organometallics（オルガノメタリックス）、2004、23、1157-1160〕。銀錯体NHC-Ag-Xはまた、参考文献14からも知られている〔de Fremont（ド・フリーモント），P.、Scott（スコット），N.、Stevens（スティーヴンズ），E. D.、Ramnial（ラムニアル），T.、Lightbody（ライトボディ），O. C.、Macdonald（マクドナルド），C. L. B.、Clyburne（クライバーン），J. A. C、Abernethy（アバネシー），C. D.、Nolan, S. P.、明確なN複素環カルベン銀(I)錯体の合成。Organometallics、2005、24、6301-6309〕。

【００３１】

銅、銀または金水酸化物錯体の例には、ZがNHC基、すなわち、IMes、SIMes,、IPr、ItBuまたはSIPrの1種である。このように、ここに記載した方法を行うために適切な錯体には、

[M(OH)(IMes)]、[M(OH)(SIMes)]、[M(OH)(IPr)]、[M(OH)(ItBu)]、および[M(OH)(SIPr)]が含まれ、式中、Mは、Au、AgまたはCuであることができる。

【００３２】

概して、式Z-M-ORの錯体は、Z、MおよびORは前記のようなものであり、式Z-M-Xの錯体において、またはZ-M $^{+}X^{-}$の塩において、式中Xはアニオン性リガンドまたはアニオンであり、たとえば、ハライド（ハロゲン化物）または偽ハライドであり、Xの置換によって調製することができる。それゆえ、適切な基Xには、ハライド、カルボキシラート（カルボン酸）、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホナート（アルキルスルホン酸塩）、アセタート（酢酸塩）、トリフルオロアセタート（トリフルオロ酢酸）、テトラフルロボラート（tetrafluroborate、テトラフルロホウ酸塩、tetrafluoroborate、テトラフルオロボラート）、ヘキサフルオロホスファート（ヘキサフルオロリン酸塩）、ヘキサフルオロアンチモナート（ヘキサフルオロアンチモン酸塩）、シアニド、チオシアナート（チオシアン酸塩）、イソチオシアナート、シアナート、イソシアナート、アジドおよびセレノシアナートが含まれる。

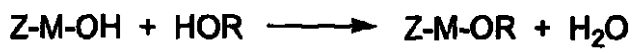
【００３３】

たとえば、本発明の水酸化物錯体および他の錯体は、式[M(X)(NHC)]の対応する錯体（式中、Xはハライド、たとえば、塩素、臭素またはヨウ素のような適切な離脱基である。）から作成することができる。適切な水酸化物との反応は水酸化物錯体を形成し、そしてアルコキシドまたはアリールオキシドとの反応は、Z-M-ORにおいてRがアルキルまたはアリールである対応する錯体を形成することができる。

【００３４】

基ORがヒドロキシルでない、すなわち、Rがアルキルまたはアリールである場合、式Z-M-ORの金、銀および銅錯体はまた、対応する水酸化物錯体の適したアルコールとの反応によって作成することができ、それゆえ、すなわち、

【化５】



である。

【００３５】

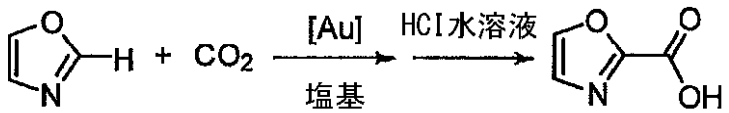
このように、別の見地に従い、本発明は、式Z-Cu-ORの銅または銀錯体を提供し、式中、基Zは上述のような2電子ドナーリガンドであり、および基ORは前記のようなヒドロキシルアルコキシおよびアリールオキシからなる群より選ばれる。

【００３６】

それゆえ、まださらに別の見地によれば、本発明は、前記のような式Z-M-ORの銅または銀錯体の製造の方法を提供し、この方法には、次の、

式Z-M-Xまたは式Z-$M^{+}X^{-}$の塩の銅（I）または銀錯体（式中、Mは銅または銀であり、Zは前記のような2電子ドナーリガンドであり、およびXはアニオン性リガンドまたはアニオン

である。）を、
アルカリ金属水酸化物、アルコキシドまたはアリールオキシドと反応させること
を含む。
【００３７】
Xは、ハライド、カルボキシラート、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルスルホナート、アセタート、トリフルオロアセタート、テトラフルロボラート（tetrafluroborate、テトラフルロホウ酸塩、tetrafluoroborate、テトラフルオロボラート）、ヘキサフルオロホスファート、ヘキサフルオロアンチモナート、シアニド、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、イソシアナート、アジドおよびセレノシアナートから選ぶことができる。対応する金錯体を同様にして作成することができる。
【００３８】
若干の銅アルコキシドおよびアリールオキシド錯体が参考文献12において記載されるように知られている〔N. P. Mankad（マンカド）、T. G. Gray（グレイ）、D. S. Laitar（レイター）、J. P. Sadighi、Organometallics、2004、23、1191〕。
【００３９】
あるいはまた、およびまださらに別の見地に従い、本発明は、式Z-M-ORの金属錯体の製造の方法を提供し、式中、ORは前記のようなアルコキシドまたはアリールオキシドであり、その方法には次の、式Z-M-OHの錯体（式中、前記のように、Mは銅、銀または金であり、およびZは2電子ドナーリガンドである。）を、上記のようにORがアルコキシまたはアリールオキシである化学式HORの化合物と反応させることが含まれる。
【００４０】
錯体Z-M-ORは、インサイツ（原位置）に生じることができる。たとえば、式[M(X)(NHC)]、または塩[M(NHC)$^{+}$X^{-}]の錯体と共に、水酸化物塩基の反応混合物への添加は、特定の例に関して後述するような[M(OH)(NHC)]を生じさせる。
【００４１】
本発明の方法は、広範囲の基材をカルボキシル化するのに用いることができ、その若干の例を、以下により一層詳細に説明する。
【００４２】
典型的な手順では、少なくとも1つのC-HまたはN-H結合を有する基材を、適切な溶媒において式Z-M-ORの錯体および塩基の存在下に、ガス状のCO_2と反応させる。適切な溶媒には、制限されないが、THF、トルエン、メタノール、ジエチルエーテルを包含することができる。反応後、手順の進行上または追加的な反応ステップの使用により、カルボン酸、カルボキシラート塩またはカルボキシラート誘導体、たとえば、エステルのようなものを分離することができる。たとえば、オキサゾールは、下記のスキーム1で示すように、対応するカルボン酸に高収率で（90%よりも高く）変換することができる。すなわち、
【化６】



スキーム１

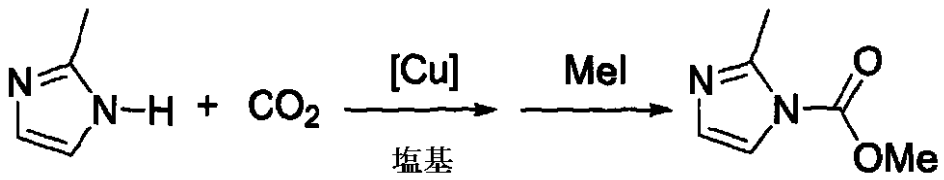
式中、[Au]は、[(IPr)AuOH]のような金水酸化物錯体である。塩基はKOHであってよく、および反応は、HCl水溶液によるクエンチング（急冷）/中和反応の前にTHFにおいて行うことができる。この反応のさらなる例を以下に記載する本発明の詳細な記載に与える。そのような反応において、金水酸化物錯体は、触媒としてはたらくことが示され、そしてまた、金水酸化物錯体がインサイツにおいて、対応する金塩化物錯体、例は[(IPr)AuCl]から形成することができたことも示された。
【００４３】

広範囲の他の基材、たとえば、複素環またはアーレン（芳香族炭化水素）をこのようにカルボキシル化することができる。さらなる例を以下に提供する。

【００４４】

銅錯体は同様に反応することが示され、たとえば、2-メチルイミダゾールは次のスキーム2において示すように窒素上でカルボキシル化することができ、そして得られるカルボキシラート生成物はその後のヨウ化メチルとの反応によってメチルエステルとして分離される。

【化７】



スキーム2

【００４５】

スキーム2において、[Cu]は、[(IPr)CuOH]のような銅水酸化物錯体であり、塩基はKOHを用いることができ、そして反応は、カルボン酸のメチルエステルを形成するように、ヨードメタンでのクエンチィング前にTHFにおいて行うことができる。スキーム1の金錯体の例でのように、銅水酸化物錯体は、触媒的に機能し、そしてインサイツで、所望により、対応する銅塩化物錯体、例は、[(IPr)CuCl]から、塩基の作用によって形成されることができる。

【００４６】

大抵、本発明のカルボキシル化プロセスは、基材上で最も酸性のHにてカルボキシル化を提供する。標的C-HまたはN-Hが錯体Z-M-ORのpKaよりも低いpKaを有する場合、そのとき反応が起こると予測することができる。たとえば、ここにさらに詳細に記載する金および銅水酸化物錯体は、27～32の状態（the order of）の範囲においてpKaの値を有し、そしてより一層低いpKaを伴うC-HまたはN-Hを有する基材と反応することができる。

【００４７】

可能な反応機構は、段階的な、そして以下のスキーム3で示されるように、金錯体の触媒的というよりはむしろ化学量論的濃度を伴ったプロセスを行うことによって解明された。この転換の重要な特長は、単純な酸/塩基交換および水の除去によって、NHCおよび新規なヒドロカルビルまたはヘテロシクリル基の双方をもつ金属種に直接導くために、C-HおよびN-H結合を使用することである。このプロセスは、反応体C-HまたはN-H結合の酸性の性質によって可能になる。

【００４８】

このように、もう一つの見地によれば、本発明は、式Z-M-Wの錯体を調製する方法を提供し、式中、Zは2電子ドナーであり、Mは銅、銀または金であり、そしてWはMに結合されるNまたはCを有する基材であり、この方法は、次の、

式Z-M-ORの錯体を提供することであり、式中、Zは前記のように2電子ドナーであり、Mは銅、銀または金であり、およびORはOH、アルコキシおよびアリールオキシからなる群より選ばれること、および

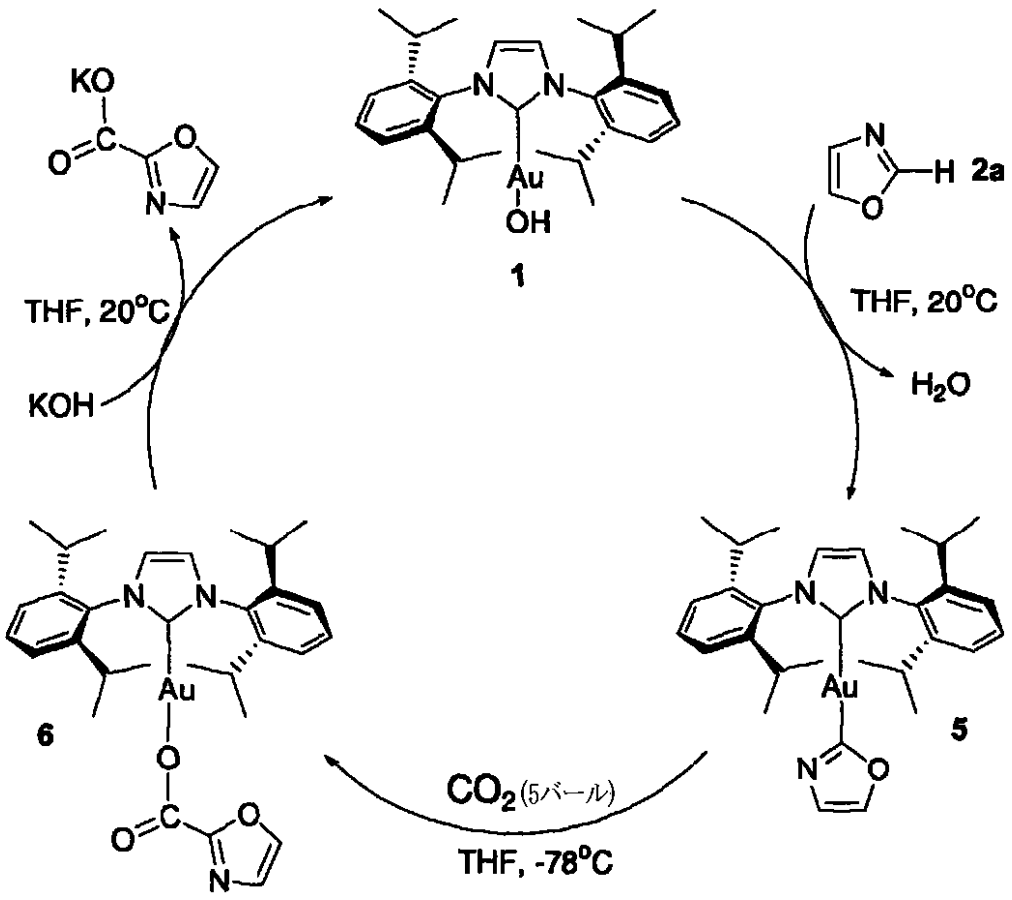
錯体のZ-M-ORを、錯体のM-OR結合よりも酸性である（より一層低いpKaを有する）C-HまたはN-H結合を含む基材と反応させること

を含む。

【００４９】

このように、ここに記載のカルボキシル化された基材を生産するプロセスは、段階的に、または単一の“ワンポット”の触媒的様式において要望通りに行うことができる。

【化８】



スキーム3

【００５０】

[Au(OH)(IPr)]（1）のオキサゾール（2a）との反応は、93%の分離収率において金（I）オキサゾール種5を与えた。5の溶液は、86%の収率において分離されたカルボキシラート錯体6を与えるために、-100℃にてCO_2で飽和させた。6のKOH（1当量）との反応は、カリウムオキサゾール-2-カルボキシラートの析出をもたらした。このように、塩基、KOHが金水酸化物錯体1を再生し、そしてカルボキシラート塩の生成物を中間体6から遊離することを見ることができる。

【００５１】

反応を、すべて一緒に存在する基材2a、CO_2、KOHおよび金水酸化物錯体1と共に実行するとき、スキーム3において示す完全なサイクルは作動する。このように、金水酸化物錯体1は、触媒として機能し、そして低濃度、たとえば、1.5モル%で、連続的に再生されるように存在することができる。このアプローチにより、90%を上回るカルボン酸生成物の分離収率が達成された。

【００５２】

本発明の方法は、最も酸性のC-HまたはN-H位置でカルボキシル基を導入する傾向があり、そして従って選択的である。たとえば、種々のオキサゾール誘導体のカルボキシル化の研究は、慣習的なアシル化技術を使用して見出されるC3位置でのものよりもむしろC2位置（酸素に隣接する炭素上）でのカルボキシル化を招いた。たとえば、チアゾールの[(IPr)AuCl]とのアシル化は、C2およびC5カルボキシル化生成物の2.3：1の混合物を与え、－これらの2つの位置でのC-Hのかなり類似したpKaに起因した。たとえば、生成物は、特定の

アゾールおよびピリミジン化合物をカルボキシル化することを目的とする反応において[(IPr)AuCl]を使用して形成されなかったが〔原位置に形成される水酸化物のための30.3(2)のpKa_{DMSO}〕、しかし、より一層多くの塩基[(ItBu)AuCl]〔原位置に形成される水酸化物のための32.4(2)のpKa_{DMSO}〕による反応は、以下に記載するように、これらのより一層酸性でない化合物をカルボキシル化（caboxylating）することに成功した。概略、本発明の方法は高い位置選択性を示す。

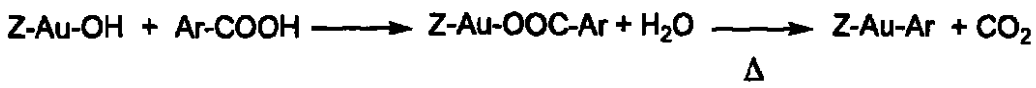
【００５３】

また、上記のスキーム3における6のようなカルボキシル化された種が、熱により脱カルボキシル化されうる、すなわち、5のような錯体を生成するための逆反応が起こりうることが見出された。

【００５４】

たとえば、式Z-Au-OHの金錯体のカルボキシラート付加生成物および広範な芳香族および複素環式芳香族カルボン酸は、以下の一般スキームに示すように脱カルボキシル（基）化（脱炭酸）されうる（参考文献5）。

【化９】



【００５５】

また、反応は、非芳香族カルボン酸について、および銅錯体を利用することによって好首尾であることも見出された。脱カルボキシル化のために採用されうる典型的な溶媒には、芳香族炭化水素類、たとえば、トルエンのようなもの、およびエーテル、たとえば、1,4-ジオキサンのようなものが含まれる。

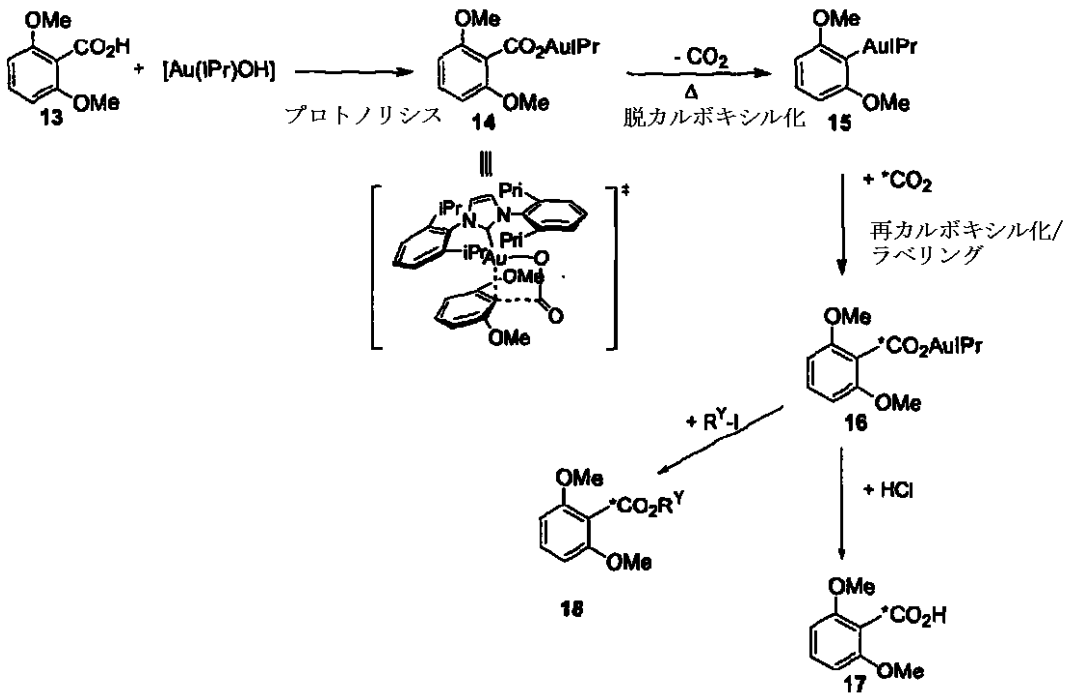
【００５６】

このようにして、またさらなる見地によれば、本発明は、一般式Z-M-R^xの錯体の調製のための方法を提供し、式中、Zは前記のような2電子ドナーリガンドであり、Mは金、銅および銀から選ぶことができる金属であり、そしてR^xは式R^x-COOHのカルボン酸から導かれる。この方法は、式Z-Au-OOC-R^xの錯体を形成するために、前記のような式Z-M-ORの錯体を、式R^x-COOHのカルボン酸と反応させること、および脱カルボキシル化するために加熱することを含む。カルボン酸は、置換または非置換であってよいアルキル、芳香族または複素環式芳香族のカルボン酸でありうる。

【００５７】

本発明のまたさらなる見地は、同位元素により標識付け（ラベリング）されたカルボン酸、カルボン酸塩および酸誘導体、たとえばエステル類のようなものの調製にある。一般的な方法を、以下のスキーム4において、基材として1,5ジメトキシ安息香酸(13)および同位元素により標識付けた（^{14}Cまたは^{13}C）二酸化炭素を指し示す$^*CO_2$と共に概説する。また、同位元素的に標識付けた酸素を有する二酸化炭素を使用することもできた。

【化１０】



スキーム4

【００５８】

金付加物14の形成後、熱による脱カルボキシル化は、16を形成するために標識付けたCO_2で再カルボキシル化（recarboxylated）することができる15を産生する（たとえば、6の調製のために上記のスキーム3において示すものに類似した状況を使用する）。標識付けたカルボン酸は、標識付けた酸17を形成するために鉱酸によって、またはエステル18を形成するためにアルキルまたはハロゲン化アリール（ヨウ化物、R^Y-I、この例で示される）によって、金から解離することができる。

【００５９】

このように、本発明は同位元素により標識付けたカルボン酸またはカルボン酸誘導体の調製を可能にするために、カルボン酸基材上でCO_2を交換する方法を提供し、その方法は次の、

一般式R^x-COOHのカルボン酸を、式Z-M-OOC-R^x-の錯体を形成するために、前記のような式Z-M-ORの錯体と反応させること、

式Z-M-R^xの錯体を形成するために加熱すること、

式Z-M-Rxの錯体を、式Z-M-OOC-R^xの同位元素により標識付けた錯体を形成するために、同位元素により標識付けた二酸化炭素と反応させること、および

式R^x-COOHの同位元素により同位体的に標識付けたカルボン酸または対応するカルボン酸塩またはカルボン酸誘導体を、錯体Z-M-OOC-R^xから解離すること

を含む。カルボン酸は、鉱酸のような酸との反応によって、または有機ハロゲン化物との反応によるエステルの形態において錯体から解離することができる。

【００６０】

大抵、化学式Z-M-R^xの錯体は、-R^xが、元々R^x-COOHの式Z-M-ORの錯体との反応から導かれなかったとしても、標識付けたカルボン酸またはカルボン酸誘導体を提供するために、標識付けた二酸化炭素でカルボキシル化することができる。しかし、上述の方法は、既存のカルボン酸上で、二酸化炭素を、標識付けた二酸化炭素で交換する便利な方法である。

【００６１】

基R^x-は、アルキル、芳香族または複素環式芳香族の基であってよく、それらは置換または非置換でありうる。たとえば、基R^x-は、一級、二級または三級アルキル基（たとえば、C1-C10またはC1-C4アルキル基さえ）であってよく、それらは置換または非置換でありえ、および不飽和であることができる。シクロアルキル基R^x-をも採用することができ、たとえば、5または6員環または二環式基でさえもよい。シクロアルキル基R^x-は、置換または非置換でよく、および不飽和であることができる。R^x-が芳香族である場合、基R^x-は、置換または非置換フェニル、置換または非置換ナフチルまたは置換または非置換アントラセニル、または置換または非置換複素環であることができる。

【００６２】

エステルを作成するとき、有機ハロゲン化物は、Cl、BrおよびIから選ばれるハロゲンを有することができる。上記のスキーム4で示される基R^Y-は、R^x-に関して上述のようなもののアルキル、芳香族または複素環式芳香族の基であることができる。カルボン酸塩は、塩基による処置によって、または酸の使用および次いで反応混合物を塩基性化することによる錯体Z-M-R^xから対応するカルボン酸R^x-COOHを解離させることによって調製することができる。

【００６３】

若干の好適例および実験結果の記載

金水酸化物錯体

【００６４】

[Au(OH)(IPr)]の形成を、室温のジクロロメタンで、CsOH.H_2Oの[Au(IPr)(Cl)]との反応の使用によって達成した（88%の分離収率）。より一層概略的には、THFおよびトルエンの1:1の溶液における60℃で24時間の場合に、NaOHおよびKOHの双方をまた、高い収率の[Au(OH)(IPr)]を生産するために用いることができる（それぞれ、92%および92%）。同じ一般的方法論を、他の金水酸化物錯体を調製するために用いることができる。

【００６５】

これらの錯体はまた、塩化物錯体の処理によっても得られうる（例は、水酸化物と共に原位置での[Au(IPr)(Cl)]）。

【００６６】

銅水酸化物錯体

【００６７】

銅水酸化物錯体を上述の金水酸化物錯体と同様にして作成することができる。たとえば、[Cu(IPr)Cl]を、以下に詳述するように、[Cu(IPr)OHを生産するためにCsOHと反応させることができる。

【００６８】

[Cu(IPr)(OH)]の合成：

100mLのシュレンク管（Schlenk tube）に、逐次的に、[Cu(IPr)Cl]（250.0mg、0.51mmol）、無水CsOH（18.0mg、0.12mmol）、トルエン（20mL）およびTHF（18mL）を負荷した。反応混合物を、60℃で12時間（h）撹拌した。結果として生じるオレンジ（色）の溶液を、セライト（Celite）の短いカラムを通してろ過し、そして減圧下に沈殿が観察されるまで濃縮した。生成物を、ペンタンの緩徐な追加（およそ30mL）によって結晶化させて、空気中でガラスフリット上に収集し、そして白色の微結晶性の固体として[Cu(IPr)(OH)]（132.0mg、55%収率）を産生させるために、減圧内で乾燥させた。生成物を不活性雰囲気下でTHF/ペンタンから再結晶させた。IR（KBr）：3690、3612、3275、3162、3027、2853、1471、1214、1183、1106、1056、938、808、764、570、548、451。^{1}H NMR（CD_2Cl_2*、300MHz）：δ7.56（2H、t、^2J_H=7.8Hz、Ar-CH）、7.35（4H、d、^2J_H=7.8Hz Ar-CH）、7.17（2H、s、イミド-CH）、2.60（4H、sept.、^2J_H=6.9Hz、^{i}Pr-CH_3）、1.32（12H、d、^2J_H=7.0Hz、^{i}Pr-CH_3）、1.24（12H、d、^2J_H=7.0Hz、^{i}Pr-CH_3）、-1.29（1H、幅広いs、OH）。^{13}C{^{1}H} NMR（CD_2Cl_2*、75.5MHz）：δ182.3（s、カルベンC）、146.3（s、Ar-C）、135.5（s、Ar-C）、130.7（s、イミド-C）、124.6（s、Ar-C）、123.6（s、Ar-C）、29.2（s、^{i}Pr-C）、25.0（s、^{i}Pr-C）、24.1（s、^{i}Pr-C）。解析的計算（Anal. Calcd.）$C_{27}H_{37}CuN$

$_2$O（MW 469.14）：C、69.12；H、7.95；N、5.97。実測（Found）：C、69.32；H、7.95；N、5.99。

【００６９】

銀水酸化物錯体

これらのものを、上記の金および銅錯体と同様の様式で作成することができる。

【００７０】

金属アルコキシド/アリールオキシド錯体

これらのものを、錯体Z-M-Xから、上記のようなアルコキシドまたはアリールオキシドとの反応によって、またはZ-M-OHからの水酸化物の置き換えによって調製することができる。

【００７１】

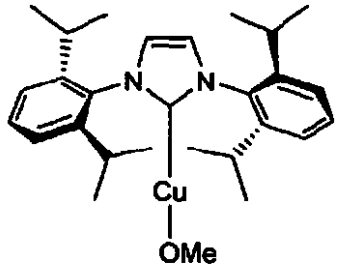
[Cu(IPr)(OR)]（R=アルキル）の実例合成

典型的に、[Cu(IPr)OH]（1）の100mg（0.213mmol）を、2mLのトルエンに入れた。1モル当量のROHを白色懸濁物に加えた。概して、錯体の溶解は数分内に起こり、その点で反応物を追加の1時間撹拌した。溶媒はその後ほぼ0.75mLまで真空下で除去し、その点で、生成物がペンタンの追加により溶液から沈殿した。生成物を溶液からろ別し、ペンタン（3×3mL）で洗浄して、減圧下に乾燥させた。

【００７２】

【化１１】

[Cu(IPr)(OMe)]

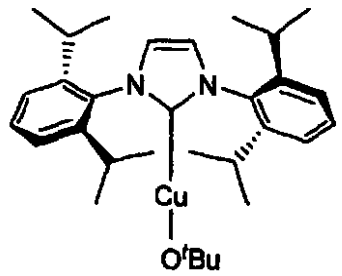


反応を14時間撹拌に委ねた。白色粉体。91%収率。同定を、前に報告した調製物の1H NMRによって確認した。[13]

【００７３】

【化１２】

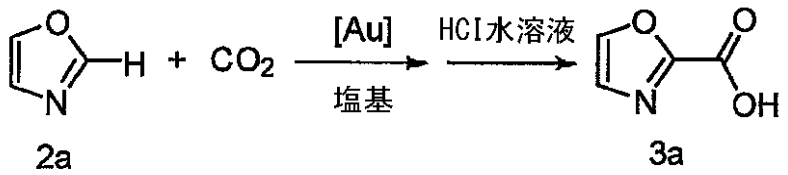
[Cu(IPr)(O^{t}Bu)]



反応を14時間撹拌に委ねた。白色粉体。93%収率。同定を、前に報告した調製物の1H NMRによって確認した。[12]

【００７４】

カルボキシル化反応－金錯体
オキサゾールのNHC-金（I）触媒でのカルボキシル化
【化１３】

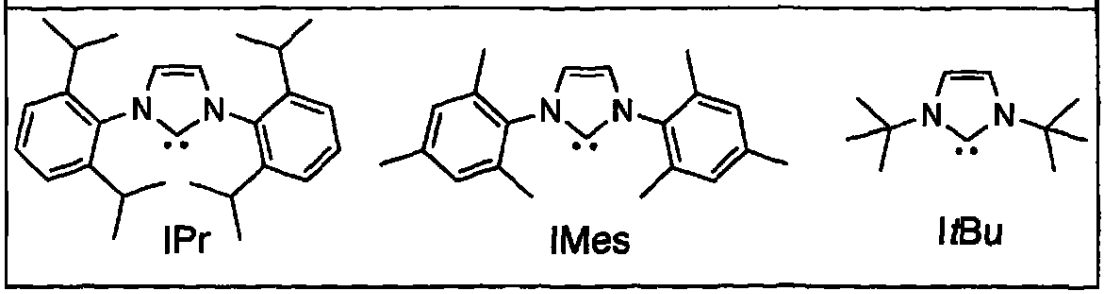


【００７５】
上記反応を、以下の表1に挙げるように金水酸化物錯体[Au]を用いて実行した。若干の例（項目6~9）においては、錯体を、原位置で、塩基（KOH）の対応する塩化物錯体との反応によって生じさせる。
【００７６】

【表１】

項目	[Au]	負荷(モル%)	T (°C)	TOF[b] (h^{-1})	収率[c] (%)
1	[(IPr)AuOH] (1)	3.0	45	14.1	94
2	1	0	45	0	0
3	1	1.5	45	13.8	93
4	1	1.5	20	16.5	96
5	1	1.5	8	16.9	94
6	[(IPr)AuCl]	3.0	45	8.7	88
7	[(IPr)AuCl]	3.0	25	0.4	86
8	[(IMes)AuCl]	3.0	45	n.d	76
9	[(I^{t}Bu)AuCl]	3.0	45	n.d	68

[a]条件:1ミリモルの2a, 1.05ミリモルのKOH, pCO_2=1.5バール, 5mLのTHF, t=12時間(h)。
[b]ターンオーバー周波数は2時間後に決定し, 1時間につきAuのモル当たりの酸のモルとして規定した。[c]分離生成物の収率



【００７７】

強塩基性の[(IPr)AuOH]（1）（IPr=1,3-ビス(ジイソプロピル)フェニルイミダゾル（phenylimidazol）-2-イリデン）種は、電位差滴定法によって定めたような30.3のpKa_{DMSO}を有する。オキサゾールは27.1のpKa_{DMSO}を有し、従って、錯体1はオキサゾールC2プロトンを除去するために十分に塩基性である。

【００７８】

表1は、オキサゾール（2a）、（pKa_{DMSO}=27.1）とCO_2との反応を、分離した[(NHC)AuOH]錯体および原位置に生じた錯体を使用して示す。45℃のTHFでの3モル%の1および1.05ミリモルのKOHの存在下、2a（1ミリモル）の、CO_2（1.5バール）での、およびその後の酸加水分解による処置は、定量的収率でのオキサゾール2-カルボン酸（3a）を与えた（表1、項目1）。カルボキシル化は、[(IPr)AuOH]またはKOHの不存在のいずれにおいてもそれ以外は同一の条件下では起こらなかった。

【００７９】

さらなるテストは、触媒負荷が、より一層低い温度でのより一層高いターンオーバー周波数（turnover frequencies）、CO_2の増大した溶解性と相関する観察と共に、1.5モル%に減少することができたことが分かった（表1、項目3-5）。原位置で[(IPr)AuCl]およびKOHから生じる[(IPr)Au]種もまた、2aのカルボキシル化のために活性を示したが、しかし、CO_2の消費対時間のプロファイルは明らかに、より一層低い温度で重要な誘導期間の存在を示す（表1、項目6および7）。代わりのNHCリガンドの存在は、3aのより一層低い収率を導いた（表1、項目8および9）。

【００８０】

触媒リサイクル実験は、[(IPr)AuOH]（1）を使用して行った。45℃での触媒溶液の水抽出は、有機相でのオキサゾール2-カルボン酸カリウムの回収および[(IPr)AuOH]の効果的なリサイクルを可能にする。触媒溶液の単一アリコートは1サイクルにつき98%の活性保持を伴い6回リサイクルすることができ、触媒の1モル当たり78.1モルの累積的なターンオーバー数を与えた。

【００８１】

多数の他の芳香族複素環は、例として[(IPr)AuOH]（1）を使用する最適化された触媒状況の下で、カルボキシル化触媒作用を受けた。金（I）媒介C-H活性化は、最も酸性のC-H結合について高い位置選択性を示した。オキサゾールは対応するC2カルボン酸にきれいに変換した（下記の表2、項目3a-3cを参照）。これらの基材が、伝統的アシル化方法論が採用されるとき、C3位置で選択的に反応する点に注目されることは興味深いことである[9]。

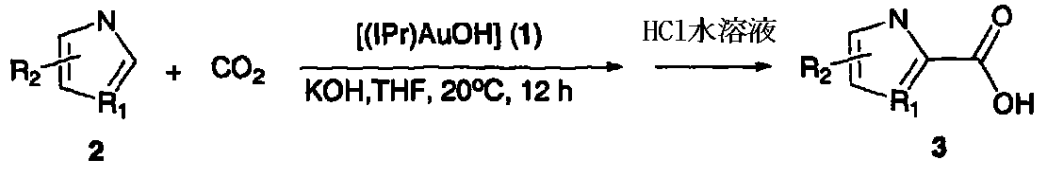
【００８２】

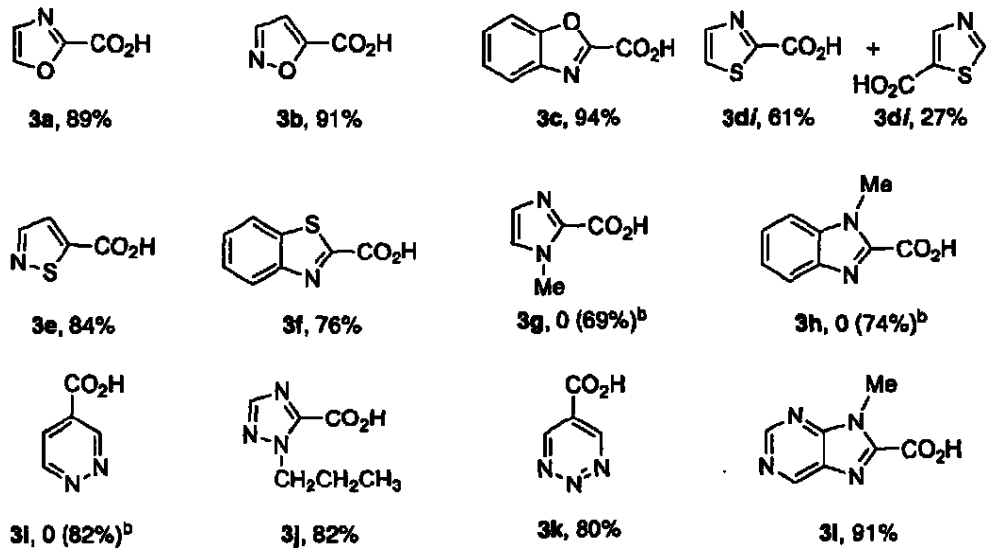
関連したチアゾールのカルボキシル化は匹敵する選択性を提供し、元のチアゾールはC2/C5位置異性体の2.3/1の混合物を与え、これらの位置において同様に酸性の陽子の存在に原因があった（表2、項目3d-3f）。アゾール（3g.3h）およびピリミジン（3i）は、[(IPr)AuOH]によって活性化されず、それはすべてのC-H結合は30.3を超えるpKa_{DMSO}を有するからであるが、しかし、より一層塩基性の[(ItBu)AuOH]（ItBu=1,3-ジ-タート-ブチルイミダゾル-2-イリデン）種（pKa=32.4）がそれらのカルボキシル化に触媒作用を及ぼすことができた（表2、項目3g-3i）。三または四のヘテロ原子を含む基材はまた、高い位置-選択性を伴ってそれらの対応するカルボン酸に変換した（表2、項目3j-3l）。

【００８３】

【表２】

芳香族複素環の[(IPr)AuOH]でのカルボキシル化[a]





[a]収率は分離したもので、2つの実行の平均である。[b]反応は[(ItBu)AuOH]を用いて行った。

【００８４】

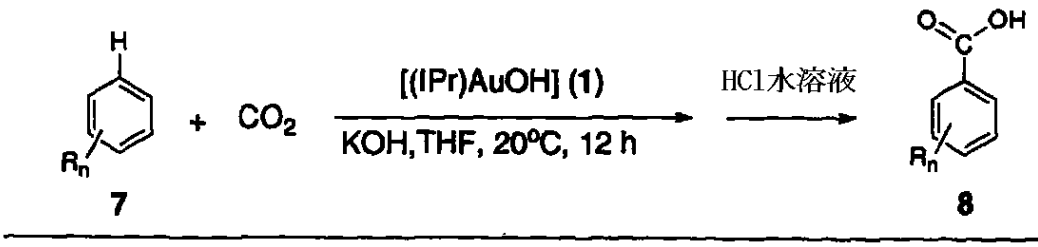
合成の方法論はカルボン酸がエステルに変換することを必要とすることが多い。これは、適切なハロゲン化アルキルとの反応によって達成することができた。それゆえ、このカルボキシル化プロトコルに次いで、良好な分離収率において対応するメチルエステル類4a-4cおよび4e-4fを提供するために、3a-3cおよび3e-3fのカリウムカルボキシラート塩類をヨードメタンでクエンチ（排除）した（>80%）［表2では示さないが、対応する構造を伴い、－すなわち、4aはカルボン酸3aのメチルエステルである。］。

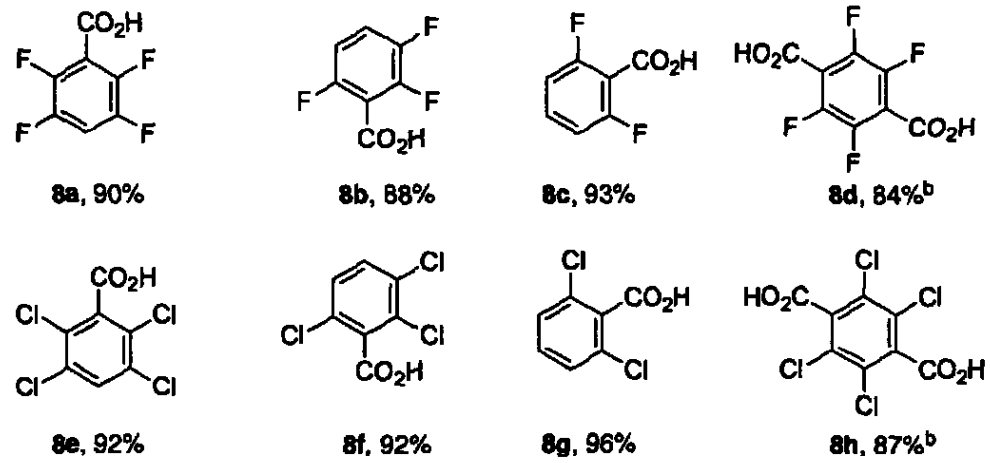
【００８５】

下記の表3は、一例の錯体として、[(IPr)AuOH](1)を使う、これらの例のハロゲン置換されたベンゼン化合物において、種々のアレーンのカルボキシル化についての結果を挙げる。

【００８６】

【表３】





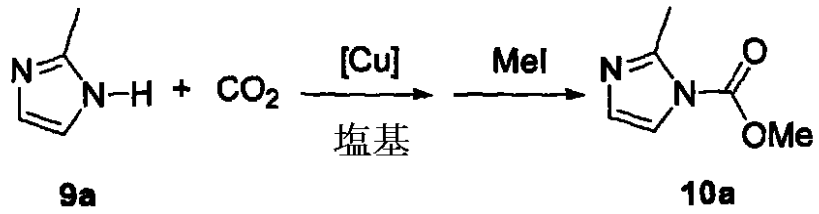
[a]収率は分離したもので、2つの実行の平均である。[b]反応は2当量のKOHを用いて行った。

【００８７】

カルボキシル化反応－銅錯体

[NHC-銅(I)]触媒による2-メチルイミダゾールのN-カルボキシル化を、下記の表4において示し、そこでは初期に形成されたカルボキシル化合物が、下記のスキームにおけるように、ヨウ化メチルでのクエンチングによってメチルエステルに変換し、そこでは[Cu]は表4に挙げるもののような銅錯体を指し示す。

【化１４】

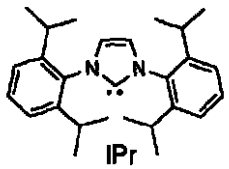


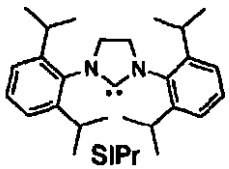
【００８８】

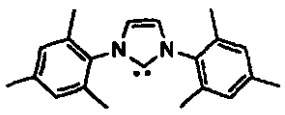
【表４】

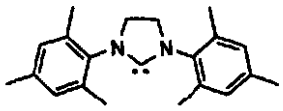
項目	[Cu]	負荷 (モル%)	塩基	溶媒	収率[b] (%)
1	[Cu(IPr)(OH)]	0.5	KOH	THF	32
2	[Cu(IPr)(OH)]	1.5	KOH	THF	89
3	[Cu(IPr)(OH)]	3.0	KOH	THF	93
6	[Cu(IPr)(OH)]	3.0	KOH	トルエン	78
7	[Cu(IPr)(OH)]	3.0	KOH	Et_2O	84
8	[Cu(IPr)(OH)]	3.0	KOH	ジオキサン	80
9	[Cu(IPr)(OH)]	3.0	KOH	メタノール	65
10	[Cu(IPr)Cl]	1.5	NaOH	THF	72
11	[Cu(IPr)Cl]	1.5	KOH	THF	84
12	[Cu(IPr)Cl]	1.5	CsOH	THF	91
13	[Cu(SIPr)Cl]	1.5	CsOH	THF	82
14	[Cu(IMes)Cl]	1.5	CsOH	THF	16
15	[Cu(SIMes)Cl]	1.5	CsOH	THF	23

[a]条件:1ミリモルの2a、1.1ミリモルの塩基、pCO_2=1.5バール、40℃、20Hz、5mLの溶媒、t=8時間（h）[b]分離収率。


IPr


SIPr


IMes

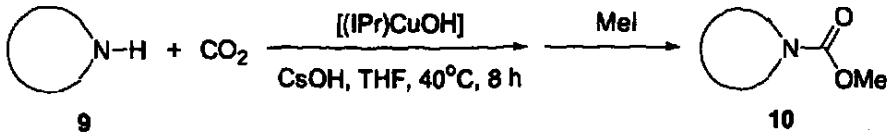

SIMes

【００８９】
上記の金の例と同様に、銅錯体の触媒は、塩化物錯体のヒドロオキシ塩基との反応によって、原位置に生じることができる（項目10～15）。代わりのNHCリガンドの使用が類似した反応条件下に10aのより一層低い収率を与えた点に注目すべき価値がある（表4、項目13-15）。

【００９０】
1.5～3モル%の触媒を用いて表4において上記に挙げた作業から見出される最適化された条件を使って、銅錯体を、多種多様な複素環のN-H結合をカルボキシル化するために用いた。結果を下記の表5に与え、そこでは、反応の部位でのHのpKaは各々の基材9の構造上に指し示される。

【００９１】

【表５】



9 10

項目	基材	収率(%)[a]	TOF (h^{-1})[b]
1	18.6 N, Br, N **9b**	CO_2Me N, Br, N **10b, 88%**	17.5
2	16.4 N, N, F **9c**	CO_2Me N, N, F **10c, 93%**	19.1
3	19.8–N, N, Br **9d**	MeO_2C–N, N, Br **10d, 85%**	16.6
4	15.0 N, O, O **9e**	CO_2Me N, O, O **10e, 90%**	20.3
5	N 37.0 **9f**	N, O, OMe **10f, 0%**	0
6	N–44.0 **9g**	N, O, OMe **10g, 0%**	0

[a]収率は分離したものであり、3つの実行の平均である。[b]ターンオーバー周波数は1時間後に決定し、1時間につきCuのモル当たりのエステルのモルとして規定した。

【００９２】

イミダゾール、インドールおよびピラゾール誘導体は、対応するメチルエステルにきれいに、かつ定量的に転換した（表5、項目1-3）。競合性のO-およびC-反応性は、インドリノンおよびピロロン（pyrrolones）のカルバモイル化 を問題にすることが報告されている[10]。しかしながら、水酸化銅錯体[Cu(IPR)(OH)]を伴う、9eの高度に位置選択的なN-カルボキシル化は、比較的低い収率とはいえ達成された（表5、項目4）。

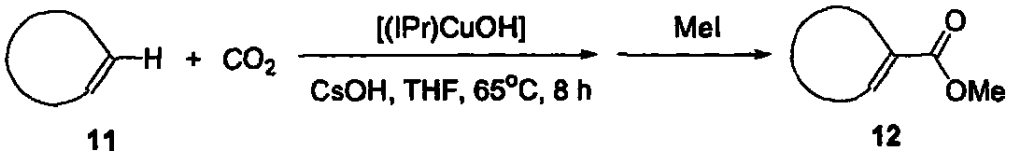
【００９３】

触媒活性は、律速なN-H活性化ステップを支持する、N-H結合（r^2=0.9989）の酸性度と相関しうる。[Cu(IPr)(OH)]（IPr=1,3-ビス（ジイソプロピル）フェニルイミダゾル-2 -イリデン）は、電位差滴定法により、27.7（2）のpKa_{DMSO}を有し、そしてそれでより一層低いpKaを有するC-HまたはN-H結合をカルボキシル化することが期待される。それらの高いpKa値から予測されるように、9fおよび9gは活性化されず、および生成物は何も検出されなかった（表5、項目5および6）。

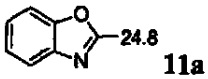
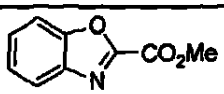
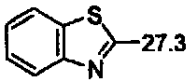
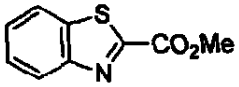
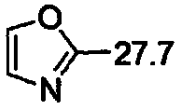
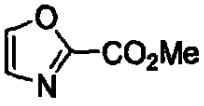
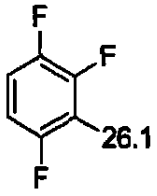
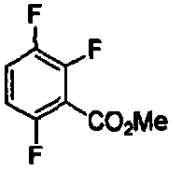
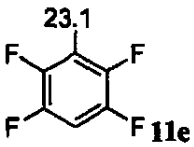
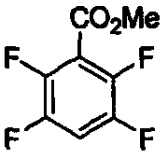
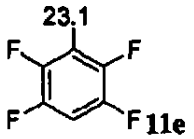
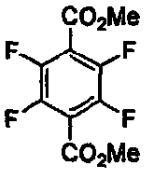
【００９４】
銅触媒によるC-H結合のカルボキシル化は以下の表6に例示され、そこでは、反応の部位でのHのpKaが各々の基材11の構造に示される。
【００９５】
複素環式芳香族化合物11a-11cの変換は、反応が40℃で行われるとき、対応するメチルエステルの16-29%のNMR収率だけを与え、単に65℃に反応温度を上げることは、高い収率において12a-12cを提供するために、触媒のターンオーバーを有意に改善した（表6、項目1-3に示すように）。12cについて、この経路は、慣習的なフリーデルクラフツ（Friedel-Crafts）機構とは異なり、それはC3-選択性を促進する[11]。ポリフッ化アレーン11d-11eは、類似反応条件下、12d-12eへのスムーズな変換を受けた（表6、項目4および5）。さらに、11eにおける2つの活性化C-H結合の存在は、CsOHの2.2当量が採用されたとき、左右対称のテレフタル酸エステル12fの簡便合成を可能にする。
【００９６】

【表６】

芳香族の[Cu(IPr)OH]でのC-カルボキシル化



11 12

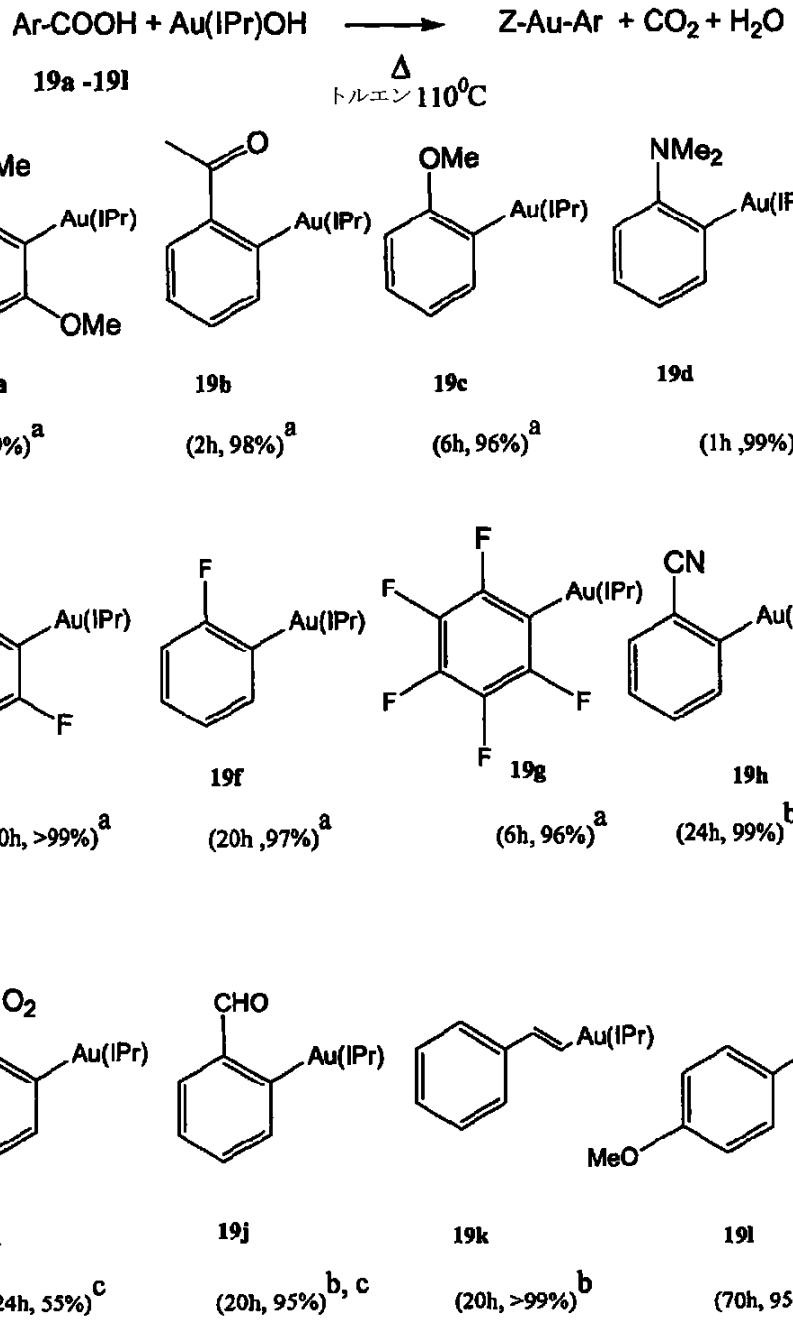
項目	基材	収率(%)[a]
1	 11a	 12a, 90%
2	 11b	 12b, 82%
3	 11c	 12c, 77%
4	 11d	 12d, 85%
5	 11e	 12e, 93%
6	 11e	 12f, 80%[b]

[a]収率は分離したものであり、3つの実行の平均である。[b] 2.2当量のCsOHを用いる。

【００９７】

【表７】

脱カルボキシル化反応を介した錯体の形成

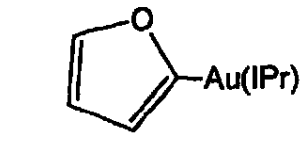


条件：0.033ミリモル[Au(IPR)(OH)]、0.033ミリモルカルボン酸、0.4mLトルエン、110℃。a：分離収率。b：120℃。c：内部標準としてメシチレンを用いたNMR収率。

【００９８】

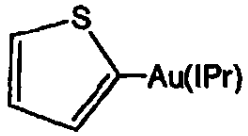
広範囲のカルボン酸は本方法において採用することができる。たとえば、p-メトキシ安息香酸のような比較的不活性な化合物でさえ高収率を与えることができる（19lでの結果）。

【００９９】
反応は同様に複素環式芳香族錯体に適用可能である。表8（下記）の生成物は、表7と同じ条件を使用して対応するカルボン酸から作成された。
【０１００】
【表８】



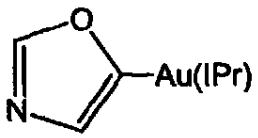
20a

(0.5h, >99%)[a]



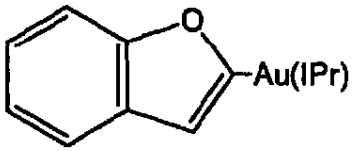
20b

(2h, 96%)[a]



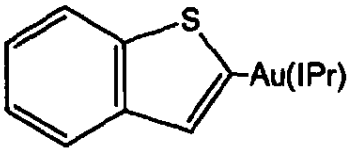
20c

(0.5h, >99%)[a]



20d

(2h, >99%)[a]



20e

(2h, 98%)[a]

【０１０１】
表7および8において上記に示した付加物は、式Z-M-OOC-R^xの錯体を形成するために、CO_2で、たとえば、同位体により標識付けたCO_2で再カルボキシル化することができる。収率は60％以上のオーダーであることができる。次いで、カルボン酸を、スキーム4に例示する手順に従い、金属錯体から再生することができる。
【０１０２】
参考文献
（1）（a）Aresta（アレスタ），M.、Carbon Dioxide Recovery and Utilisation（二酸化炭素回収および利用）。Kluwer Academic（クルバー・アカデミック・パブリッシャーズ）。Dordrecht（ドルドレヒト）、オランダ国、2003年。（b）Sakakura（サカクラ），T.、Choi（チョウイ），J. C、Yasuda（ヤスダ），H.、Chem. Rev.（ケミカル・レビューズ）、2007年、107、2365。（c）Jessop（ジェショップ），P. G.、Joo（ジョー），F.、Tai（タイ），C. C.、Coord. Chem. Rev.（コーディネーション・ケミストリー・レビュー）、2004年、248、2425。
（2）アリルハロゲン化物によるCO_2 カップリングについて：（a）Franks（フランクス），R. J.、Nicholas（ニコラス），K. M.、Organometallics、2009年、19、1458。（b）Johansson（ヨハンセン），R.、Wendt（ウェント），O. F.、Dalton Trans.（ドルトン・トランスアクションズ）、2007年、488。
（3）アルケン類によるCO_2カップリングについて：（a）Takimoto（タキモト），M.、Nakamura（ナカムラ），Y.、Kumura（クムラ），K.、Mori（モリ），M.、J. Am. Chem. Soc.（ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ）、2004年、126、5956。（b）Papai（パパイ），I.、Schubert（シューベルト），G.、Mayer（マイヤー），I.、Besenyei（ベセニェイ），G.、Aresta，M.、Organometallics、2004年、23、5252。

（4）アルキンおよびアレンによるCO2カップリングについて：（a）Saito（サイトウ），S.、Nakagawa（ナカガワ），S.、Koizumi（コイズミ），T.、Hirayama（ヒラヤマ），K.、Yamamoto（ヤマモト），Y.、J. Org. Chem.（ザ・ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー）、1999年、64、3975。（b）Aoki（アオキ），M.、Kaneko（カネコ），M.、Izumi（イズミ），S.、Ukai（ウカイ），K.、Iwasawa（イワサワ），N.、Chem. Commun.、2004年、2568。（c）North（ノース），M. 、Angew. Chem., Int. Ed.（アンゲバンデ・ケミカル・インターナショナル・エディション）、2009年、48、4104。

（5）CO_2および有機金属化合物試薬が関与する金属触媒作用カルボキシル化の最近の例について参照：（a）Ukai, K.、Aoki, M.、Takaya（タカヤ），J.、Iwasawa, N.、J. Am. Chem. Soc.、2006年、128、8706。（b）Yeung、（ヤン），C. S.、Dong（ドン），V. M.、J. Am. Chem. Soc.、2008年、130、7826。（c）Corea（コリア），A.、Martin（マーティン），R.、J. Am. Chem. Soc.、2009年、131、15974。

（6）“A N-Heterocyclic Carbene Gold Hydroxide Complex: A Golden Synthon（N複素環式のカルベン金水酸化物錯体：ゴールデンシントン）”、Gaillard, S.、Slawin, A. M. Z.、Nolan, S. P.、Chem. Commun.、2010年、46、2742-2744。

（7）Jurkauskas, V.、Sadighi, J. P.、Buchwald, S. L.、Conjugated Reduction of α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Copper Carbene Complex（銅カルベン錯体によって触媒作用を及ぼされたα,β不飽和カルボニル合成物の共役された還元）、Org. Lett.、2003年、5、2417-2420。

（8）Kaur, H.、Zinn, F. K.、Stevens, E. D.、Nolan, S. P.、(NHC)CuI (NHC=N-Heterocyclic Carbene) Complexes as Efficient Catalysts for the Reduction of Carbonyl Compounds（カルボニル化合物の還元のための効果的な触媒としての（NHC）CuI（NHC =N-複素環カルベン）錯体。Organometallics、2004年、23、1157-1160。

（9）（a）Park（パーク），C. M.、Kim（キム），S. Y.、Park, W. K.、Park, N. S.、Seong（セオン），C. M.、Bioorg. Med. Chem. Lett.（バイオオルガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ）、2008年、18、3844。（b）Nemoto（ネモト），K.、Onozawa（オノザワ），S.、Egusa（エグサ），N.、Morohashi（モロハシ），N.、Hattori（ハットリ），T.、Tetrahedron Lett.（テトラヘドロン・レターズ）、2009年、50、4512。（c）Olah（オラー），G. A.、Torok（テレク），B.、Joschek（ジョセック），J. P.、Bucsi（ブクシ），I.、Esteves（エステーブス），P. M.、Rasul（ラスール），G.、Prakash（プラカシュ），G. K. S. J. Am. Chem. Soc.、2002年、124、11379、およびそこに参照された文献。

（10）（a）Rajeswaran（ラジェスワラン），W. G.、Cohen（コーエン），L A.、Tetrahedron（テトラヘドロン）、1998年、54、11375-11380。（b）Hamashima（ハマシマ），Y.、Suzuki（スズキ），T.、Takano（タカノ），H.、Shimura（シムラ），Y.、Sedeoka（セデオカ），M.、J. Am. Chem. Soc.、2005年、127、10164-10165。

（11）（a）Park, CM、Kim, S. Y.、Park, W. K.、Park, N. S.、Seong, C. M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008年、18、3844-3847。（b）Nemoto, K.、Onozawa, S.、Egusa, N.、Morohashi, N.、Hattori, T.、Tet. Lett.（テト. ・レタ. ）、2009年、50、4512-4514。

（12）N. P. Mankad、T. G. Gray、D. S. Laitar、J. P. Sadighi、Organometallics、2004年、23、1191。

（13）A. Bonet（ボネット）、V. Lillo（リロー）、J. Ramirez（ラミレツ）、M. M. Diaz-Requejo（ジアゾレケホ）、E. Fernandez（フェルナンデス）、Org. Biomol. Chem.（オルガニック・アンド・バイオモレキュラー・ケミストリー）、2009年、7、1533。

（14）de Fremont, P.、Scott, N. M.、Stevens, E. D.、Ramnial, T.、Lightbody, O. C.、Macdonald, C. L. B.、Clyburne, J. A. C、Abernethy, C. D.、Nolan, S. P.、Synthesis of Well-Defined N-Heterocyclic Carbene Silver (I) Complexes（明確なN複素環カルベン銀(I)錯体の合成）。Organometallics、2005年、24、6301-6309。

（15）Dupuy（ヂュピュイ），S.、Lazreg（ラズレグ），F.、Slawin, A. M. Z.、Cazin

（カザン），C. S. J.; Nolan, S. P.、Chem. Commun.、2011年、47、5455-5457。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07F 1/10	*(2006.01)*	C07F	1/10	
C07C 51/15	*(2006.01)*	C07C	51/15	
C07C 69/76	*(2006.01)*	C07C	69/76	Z
C07C 67/10	*(2006.01)*	C07C	67/10	
C07B 59/00	*(2006.01)*	C07B	59/00	
C07D 263/34	*(2006.01)*	C07D	263/34	
C07D 261/18	*(2006.01)*	C07D	261/18	
C07D 263/58	*(2006.01)*	C07D	263/58	
C07D 277/56	*(2006.01)*	C07D	277/56	
C07D 275/02	*(2006.01)*	C07D	275/02	
C07D 277/68	*(2006.01)*	C07D	277/68	
C07D 233/90	*(2006.01)*	C07D	233/90	A
C07D 235/24	*(2006.01)*	C07D	235/24	
C07D 237/24	*(2006.01)*	C07D	237/24	
C07D 249/10	*(2006.01)*	C07D	249/10	
C07D 253/04	*(2006.01)*	C07D	253/04	
C07D 473/00	*(2006.01)*	C07D	473/00	
C07D 233/68	*(2006.01)*	C07D	233/68	
C07D 235/18	*(2006.01)*	C07D	235/18	
C07D 263/38	*(2006.01)*	C07D	263/38	
C07D 211/16	*(2006.01)*	C07D	211/16	
C07D 207/06	*(2006.01)*	C07D	207/06	
C07B 61/00	*(2006.01)*	C07B	61/00	３００

(74)代理人 100165951
弁理士 吉田 憲悟
(72)発明者 スティーブン ピー ノーラン
イギリス国 ケイワイ１６ ８エヌエル セイント アンドリューズ パイプランド ファーム ステディング ３
(72)発明者 キャサリン カジン
イギリス国 ケイワイ１６ ８エヌエル セイント アンドリューズ パイプランド ファーム ステディング ３

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開２０１０－０３７２４４（ＪＰ，Ａ）
特開２００７－２９７３４７（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５１５５０７（ＪＰ，Ａ）
Organometallics, ２０１０年 １月２６日, 29(4), p.917-927
Angewandte Chemie, International Edition, ２００８年, 47(31), p.5792-5795
Chemical Communications, ２０１０年 ３月２２日, 46(16), p.2742-2744

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｆ １／００
Ｂ０１Ｊ ３１／００
Ｃ０７Ｂ ５９／００
Ｃ０７Ｃ ５１／００

C07C 63/00
C07C 67/00
C07C 69/00
C07D 207/00
C07D 211/00
C07D 233/00
C07D 235/00
C07D 237/00
C07D 249/00
C07D 253/00
C07D 261/00
C07D 263/00
C07D 275/00
C07D 277/00
C07D 473/00
CAplus/REGISTRY(STN)