

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05096

研究課題名(和文) 二酸化炭素を用いる触媒的マルチカルボキシル化の開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Multi-Carboxylation Using CO₂

研究代表者

美多 剛 (Mita, Tsuyoshi)

北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授

研究者番号：00548183

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、求核的な η^3 -アリルパラジウム中間体を反応系中で発生させ、CO₂を同時に複数個導入するマルチカルボキシル化反応の開発を行った。まず、2-インドリルメチルアセタートを基質として用いて検討を行ったところ、インドール環の脱芳香族化を伴うカルボキシル化が効率良く進行し、ベンジル位とインドール3位の両方がカルボキシル化されたダブルカルボキシル化体が得られることを見出した。続いて、単環性ヘテロ芳香環であるフルフリルアセタートや2-ピロリルメチルアセタートを基質として検討を行ったところ、ベンジル位と遠隔位置であるフランおよびピロール5位が反応したダブルカルボキシル化体が得られることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CO₂は豊富な一炭素資源であり、それを有機化学物に効率良く組み込む固定化反応の開発が活発に研究されている。これまでにCO₂を触媒的に同時に複数個導入する反応は例が少なく、効率的にCO₂を2つないしは複数個導入できれば、CO₂の有効利用という点で有用である。また、 η^3 -アリルパラジウム中間体は通常求電子的であり、求核剤とは速やかに反応するものの、求電子剤と反応させるためには極性転換が必要であり、その中でも反応性に乏しいCO₂と反応させることは困難が予想される。今回、その η^3 -アリルパラジウム中間体をジエチル亜鉛によって極性転換を起こし、反応性の低いCO₂を二分子導入できたことは学術的に意義深い。

研究成果の概要(英文)：My research focuses on the development of catalytic multi carboxylation with CO₂ via η^3 -allylpalladium intermediate using Pd/ZnEt₂ reaction system. When 2-indolylmethyl acetate was used as a substrate, double carboxylation smoothly proceeded though dearomative process of indole nucleus, affording doubly carboxylated products at the benzylic position as well as the 3-position of indole (Org. Lett. 2018, 20, 7603-7606). Carboxylation of furfuryl acetate and 2-pyrrolylmethyl acetate also afforded doubly carboxylated products at the benzylic position as well as the 5-position of furan and pyrrole (Synlett 2019, 30, 841-844). As catalytic double carboxylation using CO₂ has been limited, this type of catalytic double carboxylation of diverse heteroaromatic compounds is highly unique and extremely useful for alkaloid synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：二酸化炭素 固定化反応 脱芳香族化 ダブルカルボキシル化 フラン ピロール パラジウム 極性転換

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

地球上に豊富に存在する CO₂ は、石油等の化石資源に代わる一炭素源であるが、その化学的な安定性ゆえに、CO₂ をカルボン酸ユニットとして有機化合物に固定化することは挑戦的な課題であり、世界中の多くの研究者が取り組んでいる。しかし、これらの触媒反応のほとんどが、CO₂ 雰囲気下 (大過剰の CO₂ を使用) 基質に対して 1 当量の CO₂ を取り込む反応であり、2 当量組み込む触媒的なダブルカルボキシル化反応の開発は、研究開始当初は数例しか報告されていなかった。報告者はこれまでに、遷移金属触媒を用いた数多くの CO₂ 固定化反応を開発してきた。その中でも、パラジウム触媒を用いるアリルアルコール、ビニルシクロプロパン、および *N*-アレニル-2-ヨウダニリンの π -アリルパラジウム種を経由するカルボキシル化に成功し、有用化合物の化学合成に繋げてきた (*Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16391; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2754; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2710.)。これらの反応は、いずれも基質がパラジウム(0)に酸化的付加した後に生成する、求電子的な π -アリルパラジウム(II)種に対して、ジエチル亜鉛が作用し、求核的な σ -エチルアリルパラジウム(II)種が立体障害を避けアルキル基末端に生成した後、パラジウムに対して γ 位で CO₂ と反応し、分岐型の β,γ -不飽和カルボン酸を生成するのが特徴である。本触媒的カルボキシル化においては、極めて高い収率でカルボキシル化体が得られるものの、基質に対して CO₂ をひとつしか組み込むことができなかった。そこで、本反応を応用展開することで、CO₂ を 2 当量以上組み込むダブルカルボキシル化を実現すべく研究に取り組んだ。

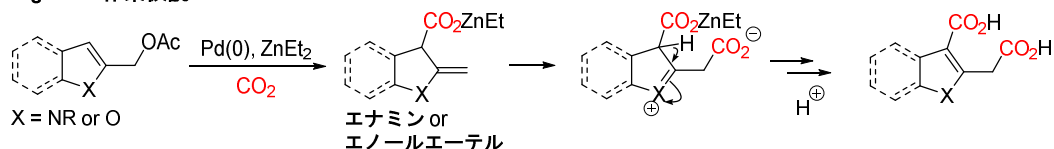
2. 研究の目的

CO₂ の炭素資源としての可能性を背景に、その固定化反応の開発は世界的な広がりを見せているにも関わらず、ポリカーボネート誘導体の合成法以外で、遷移金属触媒を用いて触媒的に CO₂ を基質に対して 2 分子以上導入した分子変換反応は、研究開始当初ニッケル触媒を用いたものが数例報告されているのみであった。おそらく最初の CO₂ が導入されることで、酸性度が向上し、ニッケル触媒の失活を招くことが要因の一つとして考えられる。CO₂ の炭素資源としての有用性に着目すると、CO₂ を可能な限り基質に固定化する手法の開発に興味が見られ、そのための触媒系の構築が求められている。その端緒を開くべく、まず基質に対して 2 分子導入するダブルカルボキシル化反応を創出することが本研究の目的である。そこで、報告者の開発した求核的なアリルパラジウム中間体からのカルボキシル化を応用し、反応後に生成する、「エナミン」、「エノールエーテル」等の中間体から 2 回目のカルボキシル化が進行することで、遷移金属の失活に依存しないダブルカルボキシル化が実現できるのではないかと考えた。これは全く新しい形式のタンデム分子変換反応である。ダブルカルボキシル化体は、その後の分子変換が比較的容易なカルボキシ基を 2 つ有しているため合成素子としても非常に魅力的な化合物である。そのため、CO₂ を用いて効率良く合成する手法の開発は重要であり、有機合成化学のさらなる発展に寄与できるものと考えられる。

3. 研究の方法

インドール、ピロール、およびフランの 2 位にメチレンアルコールを有する化合物を反応基質として選定した (Figure 1)。それらを用いて適切なリン配位子存在下、パラジウム触媒、および極性転換に必要なジエチル亜鉛を加えて CO₂ 雰囲気下、触媒的なカルボキシル化反応を実施した。この場合、カルボキシル化が γ 位で進行するならば、脱芳香族化により 2-メチレン-3-カルボン酸誘導体が生成すると考えられる。しかし、その 2-メチレン-3-カルボン酸のエキソオレフィン部がエナミンもしくはエノールエーテル構造をとるため、2 回目のカルボキシル化、続く再芳香族化がさらに進行し、ダブルカルボキシル化体が得られると考えた。

Figure 1. 作業仮説



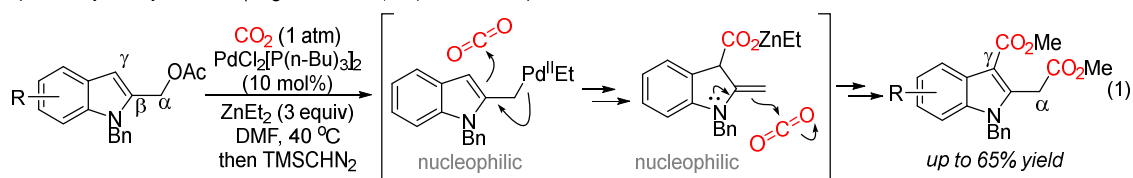
4. 研究成果

まず、2-インドリルメタノール誘導体を基質として用いてダブルカルボキシル化の検討を行った (Figure 2, eq. 1)。パラジウム触媒として PdCl₂[P(*n*-Bu)₃]₂ を用いて 1 atm の CO₂ 雰囲気下、3 当量のジエチル亜鉛を用いて 40 °C で反応を行った。初めにインドールの窒素上の保護基の検討を行ったところ、ベンジル基が導入された基質を用いた場合にダブルカルボキシル化が効率良く進行し、インドール環のベンジル位とインドール 3 位の両方がカルボキシル化された化合物が最高 65% の収率で得られることがわかった (*Org. Lett.* **2018**, *20*, 7603-7606.)。続いて、単環性ヘテロ芳香環であるフルフリルアセタートや窒素上がカルバメール基で保護された 2-ピロリルメチルアセタートを基質として、同様の反応条件下ダブルカルボキシル化の検討を行ったところ、

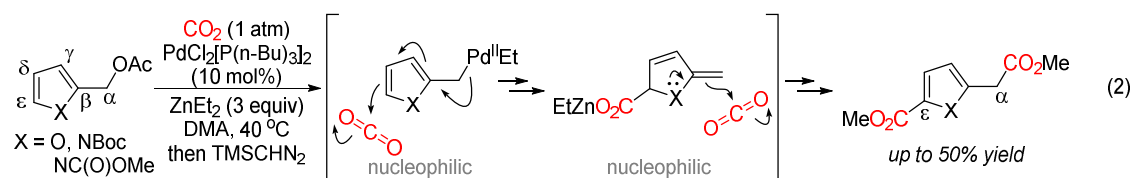
これらの基質においてもダブルカルボキシル化が効率良く進行した (Figure 2, eq. 2)。しかし、カルボキシル化される位置が異なり、ベンジル位と遠隔位置であるフラン 5 位の両方が反応したジカルボキシル化体が選択的に得られることがわかった。ヘテロ芳香環の共役を通して一回目のカルボキシル化が β 位で進行したことは興味深い現象である。一方で、芳香族性の高いチオフェンを用いた場合にはほとんど反応せず、チアゾールを用いた場合には脱芳香族化によるカルボキシル化は進行しない代わりに、チアゾール環のベンジル位でのモノカルボキシル化が選択的に進行した。ナフタレンや電子求引性の置換基を有するベンジルアセタートを用いた場合でもカルボキシル化は進行したが、この場合もベンジル位のモノカルボキシル化に留まった。これらの結果を包括する合理的な反応機構を提案し、報文として発表した (*Synlett* **2019**, *30*, 841-844.)。続いて、3-ベンゾフランニルメチルアセタートを用いて検討を行ったところ、炭素-酸素結合の開裂を伴うダブルカルボキシル化反応が進行し、環拡大したクマリン誘導体が得られた (Figure 2, eq. 3)。詳細な反応機構解析の結果、一回目のカルボキシル化が通常通り進行した後、パラジウムに対して S_N2 様の酸化的付加が進行して炭素-酸素結合が切断されていることがわかった。その後、二回目のカルボキシル化が進行し環化することで、環拡大したクマリンが得られたと考えられる。クマリンは天然にみられる骨格であり、安定なヘテロ芳香環であるベンゾフランから CO_2 を 2 当量用いて合成できたことは有機合成上意義深い。これらのダブルカルボキシル化では、発火性のあるジエチル亜鉛の使用が必要であるが、現在、計算科学主導によりアルキル金属試薬を用いないダブルカルボキシル化の開発にも取り組んでいる。

Figure 2. パラジウム触媒によるダブルカルボキシル化

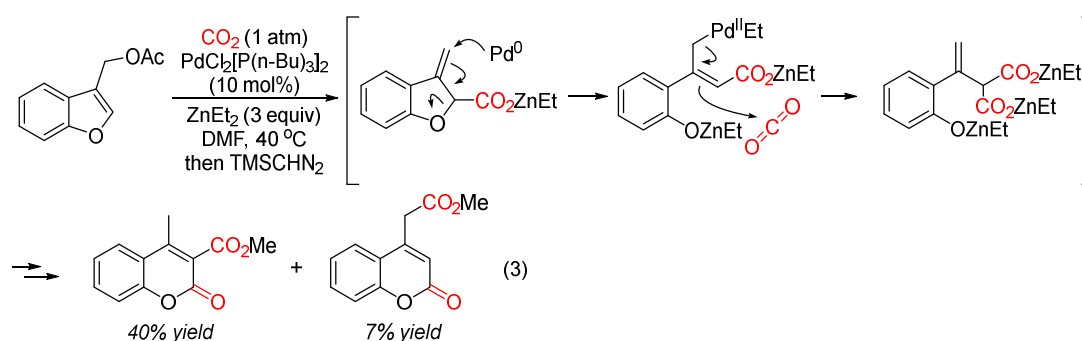
1) 2-Indolylmethyl acetate (*Org. Lett.* **2018**, *20*, 7603-7606.)



2) Furfuryl acetate and 2-pyrrolylmethyl acetate (*Synlett* **2019**, *30*, 841-844.)

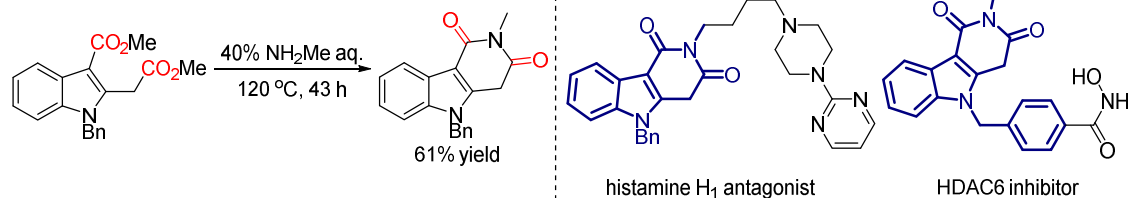


3) Benzofuranylmethyl acetate (unpublished results)



最後に得られたダブルカルボキシル化の合成化学的な応用を目指し、誘導体化の検討を実施した (Figure 3)。インドール誘導体のダブルカルボキシル化体に対して、メチルアミン水溶液を作用させると、分子内環化が効率良く進行して環状イミドが 61%の収率で得られることがわかった。この環状イミド骨格はヒスタミン H_1 アンタゴニストや HDAC6 阻害剤の共通骨格として知られており、本骨格を触媒的に CO_2 2 分子から合成できたことは特筆に値する。

Figure 3. 誘導体化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mita Tsuyoshi, Harabuchi Yu, Maeda Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Discovery of a synthesis method for a difluoroglycine derivative based on a path generated by quantum chemical calculations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 7569 ~ 7577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0SC02089C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsuyoshi Mita, Hiroki Masutani, Sho Ishii, Yoshihiro Sato	4. 巻 30
2. 論文標題 Catalytic Carboxylation of Heteroaromatic Compounds: Double and Single Carboxylation with CO ₂	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 841 ~ 844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1612414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 美多 剛, 佐藤 美洋	4. 巻 578 (5)
2. 論文標題 二酸化炭素を炭素資源とした有機合成 -アリル遷移金属種を用いた触媒的カルボキシル化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 現代化学	6. 最初と最後の頁 64 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuyoshi Mita, Sho Ishii, Yuki Higuchi, Yoshihiro Sato	4. 巻 20
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Dearomative Carboxylation of Indolylmethanol Derivatives	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7603-7606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b03337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Tsuyoshi Mita
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Allylic Carboxylation with Carbon Dioxide
3. 学会等名 Asia Pacific Society for Materials Research 2019 Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 美多 剛
2. 発表標題 二酸化炭素を炭素資源とした有機合成： -アミノ酸の化学合成およびアリル金属種のカルボキシル化
3. 学会等名 第7回柴崎セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuyoshi Mita
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Double Carboxylation of Heteroaromatics with Carbon Dioxide
3. 学会等名 The 14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-14) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuyoshi Mita
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Dearomative Carboxylation of Indole Derivatives
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi (ICPAC Langkawi) 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 美多 剛、益谷 洸毅、石井 聖、佐藤 美洋
2. 発表標題 パラジウム触媒によるヘテロ芳香環のダブルカルボキシル化
3. 学会等名 日本薬学会第139回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井 聖、樋口 裕紀、美多 剛、佐藤 美洋
2. 発表標題 Pd触媒を用いたインドール骨格を有する化合物に対する新規CO ₂ 固定化反応の開発
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ICR ₂ DD https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/mita-tsuoyoshi 精密合成化学研究室 http://gouka.pharm.hokudai.ac.jp/FSC/jpn/page/top_page.htm
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------