

Environment Research and Technology Development Fund

環境研究総合推進費 終了研究成果報告書

2RF-2002 複合ブレンステッド塩基を活用した
有機分子への実践的二酸化炭素固定化法
(J P M E E R F 2 0 2 0 2 R 0 2)

令和2年度～令和4年度

Practical CO₂ Fixation into Organic Molecules Using a Combined Brønsted Base

〈研究代表機関〉
東北大学

○図表番号の付番方法について

「Ⅰ．成果の概要」の図表番号は「0．通し番号」としております。なお、「Ⅱ．成果の詳細」にて使用した図表を転用する場合には、転用元と同じ番号を付番しております。

「Ⅱ．成果の詳細」の図表番号は「サブテーマ番号．通し番号」としております。なお、異なるサブテーマから図表を転用する場合は、転用元と同じ図表番号としております。

令和5年5月

目次

I. 成果の概要	1
1. はじめに（研究背景等）	
2. 研究開発目的	
3. 研究目標	
4. 研究開発内容	
5. 研究成果	
5－1. 成果の概要	
5－2. 環境政策等への貢献	
5－3. 研究目標の達成状況	
6. 研究成果の発表状況	
6－1. 査読付き論文	
6－2. 知的財産権	
6－3. その他発表件数	
7. 国際共同研究等の状況	
8. 研究者略歴	
II. 成果の詳細	
II－1 複合ブレンステッド塩基を活用した有機分子への実践的二酸化炭素固定化 法 （東北大学）	12
要旨	
1. 研究開発目的	
2. 研究目標	
3. 研究開発内容	
4. 結果及び考察	
5. 研究目標の達成状況	
6. 引用文献	
III. 研究成果の発表状況の詳細	25
IV. 英文Abstract	28

I. 成果の概要

課題名 複合ブレンステッド塩基を活用した有機分子への実践的二酸化炭素固定化法
 課題代表者名 重野 真徳 (東北大学大学院薬学研究科
 准教授)

重点課題 主：【重点課題⑦】気候変動の緩和策に係る研究・技術開発

副：【重点課題⑩】地域循環共生圏形成に資する廃棄物処理システムの構築に関する研究・技術開発

行政要請研究テーマ（行政ニーズ） (3-3) 一般廃棄物の質の変化に対応した一般廃棄物エネルギーの安定的な回収及び有効活用に関する研究

研究実施期間 令和2年度～令和4年度

研究経費

16,146千円（合計額）

（各年度の内訳：令和2年度：5,382千円、令和3年度：5,382千円、令和4年度：5,382千円）

研究体制

他のサブテーマはない。

研究協力機関

研究協力機関はない。

本研究のキーワード 二酸化炭素固定、ブレンステッド塩基、熱エネルギー、芳香族カルボン酸、炭素－水素結合

1. はじめに（研究背景等）

二酸化炭素は産業革命以降、増加の一途を辿り、2018年には空気中の濃度が408 ppmを超えるに至った（*Chemistry in Context*, American Chemical Society, 2015, 8th Ed.）。1年間で、平均2 ppmずつ増加しており、セーフティリミットとされる350 ppmを大きく上回る（*Climate Change 2014*, IPCC, 2014）。我が国のエネルギー源を見ると、化石燃料が80%以上の割合を占め、二酸化炭素排出に繋がっている（2017年度：石油39%、石炭25%、天然ガス・都市ガス23%）。特に、東日本大震災以降は、原子力発電の縮小により、その割合は増大している。太陽光・水力・バイオマス等の再生可能エネルギーの活用も重要とされるが、その効率化やシステム構築までには費用と時間がかかる。従って、今後数10年間のスパンで考えると、排出され続ける二酸化炭素の有効利用法の開発は現代化学者に課せられた急務の課題である。少し見方を変えると、二酸化炭素は、安価であることに加えて、低毒性、不燃性であるため、1炭素源として汎用されたクロロギ酸メチル（腐食性をもつ）、一酸化炭素、ホスゲンと比べて、経済性、安全性の観点から魅力的な原料物質でもある。

ところで、多置換芳香族カルボン酸は、生理活性天然物、医薬品、農薬に広く見られる構造モチーフであり、二酸化炭素を1炭素源とした効率的な合成法の確立は重要である。特に、芳香族化合物の炭素－水素結合を反応点とした直截的なカルボキシル化反応は興味深い。これは、出発物質が予め官能基化された化合物（有機金属・ハロゲン化合物等）と比較してより単純な構造で入手容易であり、ステップおよびアトムエコノミーの観点から優れるためである。本研究では、複合ブレンステッド塩

基を用いて、芳香族炭素－水素結合の直截的なカルボキシル化反応を開発する。ハロゲン原子や求電子性官能基を含む高い官能基許容性をもつ反応条件を探索する。本研究は安価な二酸化炭素を用いて高付加価値化合物を効率的かつ実践的に供給する反応システムを確立するものである。

2. 研究開発目的

本研究では、“ブレンステッド塩基”と“熱エネルギー”を活用して、有機分子炭素－水素結合への二酸化炭素の固定化反応を実現する。二酸化炭素の炭素原子は最高の酸化度(+IV)で熱力学的に安定な状態にあるため、反応性に乏しいとされるが、今回、これら2つを活用することで効率的な二酸化炭素の物質変換プロセスを実現する。申請者は、これまでに、高活性なブレンステッド塩基を有機合成化学で利用して、炭素－水素結合あるいは炭素－酸素結合などの有機分子に遍在する化学結合の直截的な分子変換反応を開発してきた。これを基盤として、二酸化炭素を用いて有用なカルボン酸化合物群を与える反応系を構築する。熱エネルギーも利用して、効率的な化学変換を実現する。芳香族カルボン酸の合成については、古くは、1860年に、数10気圧の二酸化炭素雰囲気下で、フェノール類のカルボキシル化反応が実施できることが見出された(Kolbe-Schmitt反応)。これはアスピリンの工業的合成に展開されたが、それ以外の反応基質への展開は未だにほぼ未開拓の状況にある。しかし、他分野への応用研究を考えると、多岐の芳香族化合物に適応できるキャパシティーが高い反応系の開発が強く望まれる。本研究では、これを具現化するとともに、インドールやベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応にも展開し、堅牢性が高いカルボキシル化反応として確立する。

3. 研究目標

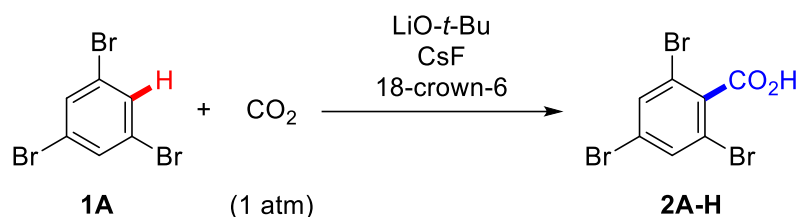
全体目標	高活性複合ブレンステッド塩基を用いて、二酸化炭素分子を多様な有機分子の炭素－水素結合に固定化する方法論を構築する。高い効率性と官能基許容性を併せ持つ堅牢性が高い反応システムとして確立する。
サブテーマ1	複合ブレンステッド塩基を活用した有機分子への実践的二酸化炭素固定化法
サブテーマリーダー /所属機関	重野真徳／東北大学大学院薬学研究科
目標	複合ブレンステッド塩基(LiO-tBu/CsF/18-crown-6等を組み合わせて生じる塩基)を活用して、多岐の有機分子(ベンゼン、インドール、トルエン、フラン誘導体)の炭素－水素結合への二酸化炭素分子の固定化反応を開発する。一連のカルボン酸群を網羅的に合成・供給できる反応系を構築する。ハロゲン原子(フッ素あるいは塩素)をはじめとして、求電子性官能基(シアノ、ケトン、エステル、アミド、ニトロ基)を含む高い官能基許容性を併せもつ反応条件を確立する。成果のアウトプットとして、英文の査読付き論文として3年間で3編以上を発表する。学会やセミナー等でも3回以上発表する。

4. 研究開発内容

<芳香族炭素－水素結合のカルボキシル化反応>

複合ブレンステッド塩基の有効性を探索するために、1,3,5-トリブロモベンゼン**1A**をモデル基質として検討を行った。この基質は目的のカルボキシル化反応の他に、副反応として、*t*-ブトキシド塩基からの1電子移動による炭素－臭素結合の開裂を伴ったアリールラジカル形成、あるいは脱プロトン化後のカルボアニオン中間体からのアライン形成が競合すると考えられる。従って、**1A**はブレンステッド塩基の活性評価に加えて、官能基許容性を評価するために適切な基質である。

図0.1 芳香族炭素－水素結合のカルボキシル化反応のモデル反応

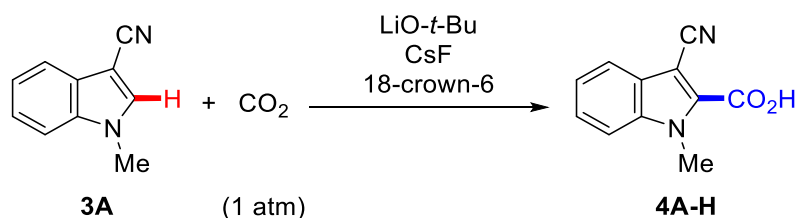


複数の置換基をもつ芳香族化合物のカルボキシル化にも展開した。例えば、各種ハロゲン原子に加えて、シアノ、スルホンアミド、アミド、トリフルオロメチル基等を有する基質を取り上げた。

<インドール 2 位炭素－水素結合のカルボキシル化反応>

多岐の生理活性物質の基本構造であるインドールのカルボキシル化反応を開発することを目指した。本研究では、3-シアノ-1-メチルインドール **3A** をモデル基質として条件を最適化した。多様な置換基をもつインドール誘導体の合成を志向して、100 °C 程度の比較的温和な反応条件下で実施できる反応系を確立することを目指した。得られた条件をもとに、各種誘導体の合成に展開した。

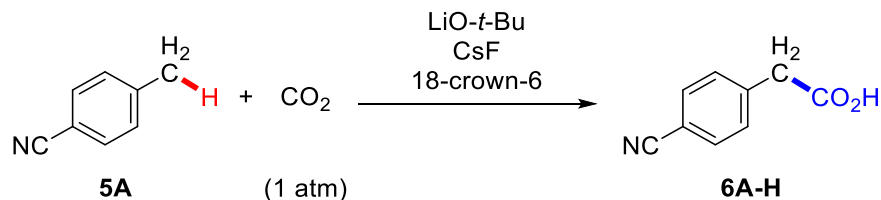
図0.2 インドール 2 位炭素－水素結合のカルボキシル化反応のモデル反応



<芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応>

芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素 (sp³)－水素のカルボキシル化反応として、4-シアノトルエン **5A** をモデル基質として反応条件を探索した。この反応でも多様な置換基が許容されるよう、条件を最適化して、実践性が高い反応系として確立することを目指した。

図0.3 芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応のモデル反応



<フルフラールのカルボキシル化反応>

非可食バイオマスから年間 40 万トン生産されるフルフラールのカルボキシル化反応を検討した。生成物を酸化して得られるフラン-2,5-ジカルボン酸はポリエチレンテレフタレートの代替高分子ポリエチレンフランエートの原料となる。

<展開研究>

化学プラントから出る排ガスは、純度が高い二酸化炭素ガスではなく、他の化学成分のガスを含む。そのような混合状態での二酸化炭素の固定化反応を検討した。

また、本研究では、多様な芳香族カルボン酸誘導体が得られる。これらの生物活性物質としての応用可能性を検討した。

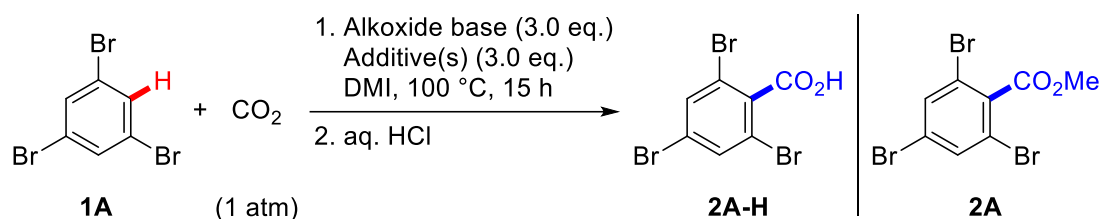
5. 研究成果

5-1. 成果の概要

<芳香族炭素－水素結合のカルボキシル化反応>

1Aのカルボキシル化反応の条件検討を実施した(図0. 4)。ここでは、各種アルコキシド塩基やアルカリ金属塩およびエーテル系配位子の添加効果を詳細に検討した。その結果、LiO-*t*-Bu、CsF、18-crown-6からなる複合ブレンステッド塩基の有効性が高く、目的のカルボキシル化体**2A-H**が収率良く得られることを明らかにした。

図0. 4 **1A**のカルボキシル化反応の条件検討^a



Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of 2A-H (%) ^b
1	LiO- <i>t</i> -Bu	–	5
2	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	63
3	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	86 (84) ^c
4	LiO- <i>t</i> -Bu	CsCl + 18-crown-6	15
5	LiO- <i>t</i> -Bu	CsI + 18-crown-6	9
6	LiO- <i>t</i> -Bu	RbF + 18-crown-6	75
7	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 15-crown-5	74
8	NaO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	21
9	KO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	77

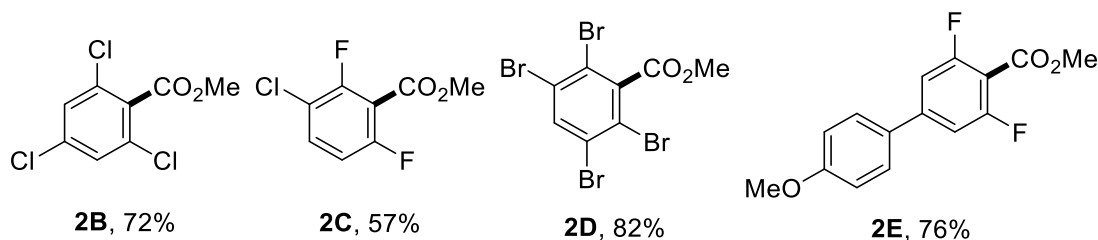
^a反応には**1A** (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (0.90 mmol), 添加剤 (0.90 mmol), DMI (1.0 mL) を用いた。

^b1, 1, 2-トリクロロエタンを内部標準として用い、¹H NMRスペクトルから生成物の収率を決定した。

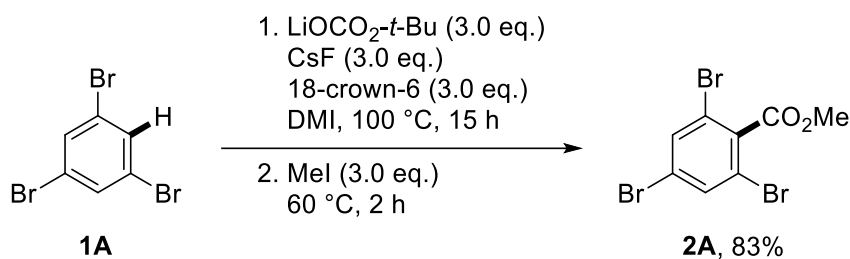
^c反応終了後に反応溶液をMeIで処理した後に、シリカゲルクロマトグラフィーによって**2A**を単離した。

本条件を用いて、基質適応範囲を評価した(図 0. 5)。例えば、2つから4つのハロゲン原子を芳香族環上に有する基質のカルボキシル化反応を検討して、生成物**2B-2E**が良好な収率で得られることを示した。

図0. 5 芳香族炭素－水素結合カルボキシ化反応で得られる生成物の例

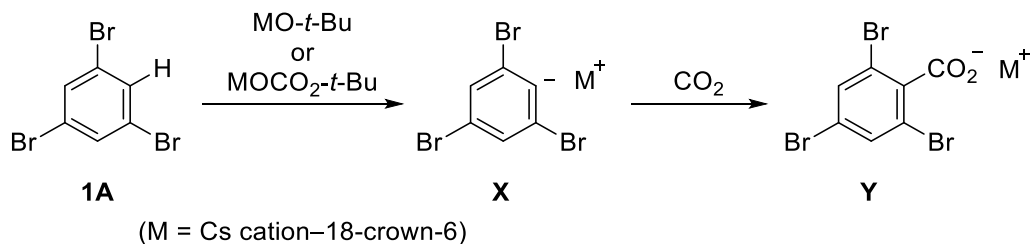


反応機構解析として、以下の実験を検討した(図0. 6)。アルゴンガス雰囲気下、**1A**および $\text{LiOCO}_2\text{-}t\text{-Bu}$ を100 °Cで加熱攪拌すると、カルボキシ化体**2A**が収率83%で得られた。この結果から、今回の反応系では、 $\text{LiO-}t\text{-Bu}$ と二酸化炭素が反応して、熱力学的に安定で塩基性がより低い $\text{LiOCO}_2\text{-}t\text{-Bu}$ を形成し、これがカルボキシ化反応に関与していることがわかった。

図0. 6 Ar雰囲気下、 $\text{LiOCO}_2\text{-}t\text{-Bu}$ を用いたカルボキシ化反応

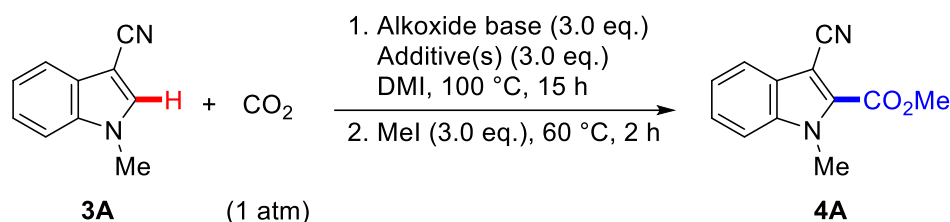
本カルボキシ化反応の反応機構について述べる (図0. 7)。二酸化炭素雰囲気下、アルコシキド塩基($\text{MO-}t\text{-Bu}$)およびカルボナート塩基($\text{MOCO}_2\text{-}t\text{-Bu}$)は平衡状態で存在する。このいずれかの塩基によって、基質**1A**が脱プロトン化して、アリアルアニオン**X**が生じる。次に、**X**と二酸化炭素が反応して、カルボキシラート**Y**を与えたものと考えている。

図0. 7 推定反応機構



<インドール2位炭素－水素結合のカルボキシ化反応>

3Aのカルボキシ化反応についても、セシウム塩およびクラウンエーテルの添加効果を中心に、反応条件を検討した(図 0. 8)。その結果、 $\text{LiO-}t\text{-Bu}$ 、 CsF 、18-crown-6を組み合わせ、120 °Cで加熱攪拌すると、目的のカルボキシ化体**4A**が高収率97%で得られることを見出した。

図0. 8 **3A**のカルボキシル化反応の条件検討^a

Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of 4A (%) ^b
1	LiO- <i>t</i> -Bu	–	7
2	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	28
3	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	82
4	LiO- <i>t</i> -Bu	18-crown-6	6
5	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	quant. (97) ^{c,d}

^a反応には**3A** (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (0.90 mmol), 添加剤 (0.90 mmol), DMI (1.5 mL)を用いた。

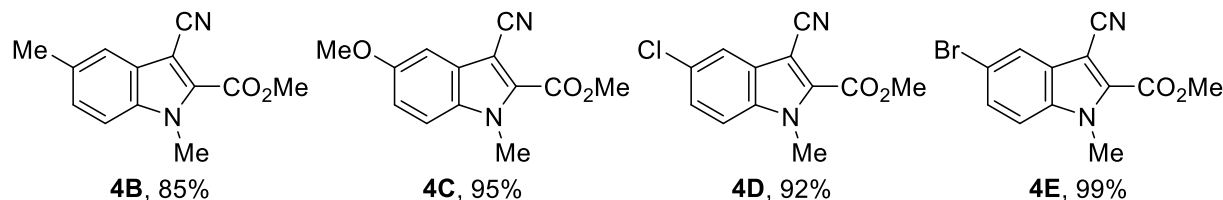
^b1,1,2-トリクロロエタンを内部標準として用い、¹H NMRスペクトルから生成物の収率を決定した。

^c120 °Cでカルボキシル化反応を行った。

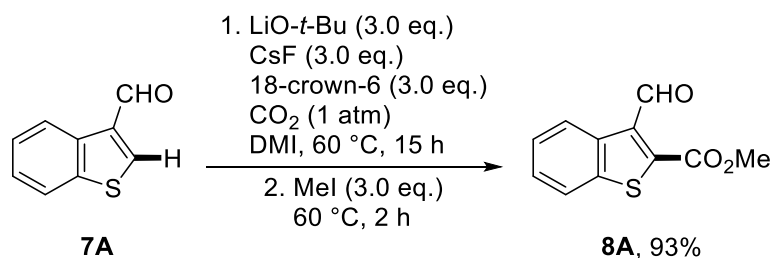
^d反応終了後に、シリカゲルクロマトグラフィーによって**4A**を単離した。

最適条件をもとにして、基質適応範囲を検討した。一例として、5位の置換基として、電子供与性のメチル基およびメトキシ基に加え、塩素および臭素原子を有する基質が用いられ、カルボキシル化体生成物**4B**–**4E**がいずれも収率良く得られることを示した(図0. 9)。

図0. 9 インドール2位炭素–水素結合カルボキシル化反応で得られる生成物の例



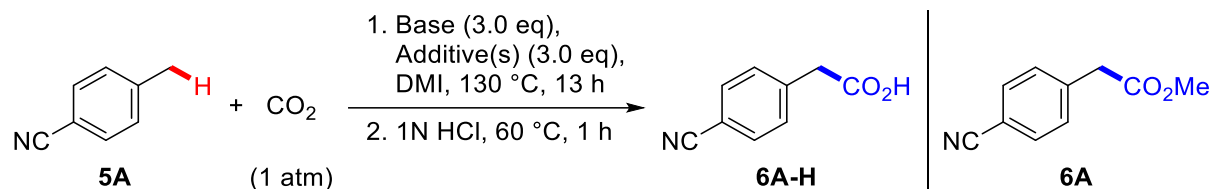
この反応系の展開として、3位にホルミル基を有する芳香族複素環炭素–水素結合のカルボキシル化反応の開発にも取り組んだ(図0. 10)。一般的には、ホルミル基は求電子性が高いため、その保持は容易でないと考えられる。しかし、本反応系を用いた場合には、3位にホルミル基を有するベンゾチオフェン**7A**から望みのカルボキシル化体**8A**が高収率で得られることを見出した。

図0. 10 3位にホルミル基を有するベンゾチオフェン**7A**のカルボキシル化反応

＜芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応＞

4-シアノトルエン**5A**をモデル基質として反応条件を評価した(図0. 11)。その結果、LiO-*t*-BuおよびCsFをそれぞれ5当量ずつ用いて、二酸化炭素雰囲気下、DMI溶媒中で加熱攪拌すると、目的のカルボキシル化反応が収率良く進行することを見出した。

図0. 11 **5A**のカルボキシル化反応の条件検討^a



Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of 6A (%) ^b
1	LiO- <i>t</i> -Bu	–	44
2	LiO- <i>t</i> -Bu	LiF	41
3	LiO- <i>t</i> -Bu	RbF	76
4	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	80
5	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	69
6	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	(92) ^{c,d}

^a反応には**5A** (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (0.90 mmol), 添加剤 (0.90 mmol), DMI (1.5 mL)を用いた。

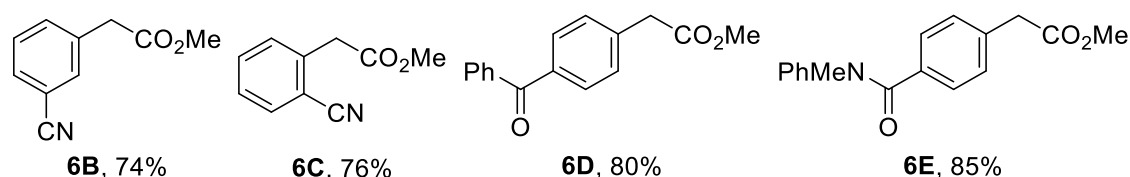
^b1,1,2-トリクロロエタンを内部標準として用い、¹H NMRスペクトルから生成物の収率を決定した。

^c反応には**5A** (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (1.50 mmol), 添加剤 (1.50 mmol), DMI (1.5 mL)を用いた。

^dカルボキシル化生成物をTMSCHN₂と処理することで、メチルエステル化体**6A**に変換した。その後、シリカゲルクロマトグラフィーによって**6A**を単離した。

芳香族アルキル化合物のカルボキシル化についての基質適応範囲を調べた。例えば、メタ位およびオルト位にシアノ基を有するシアノトルエンの反応を検討して、目的のカルボキシル化体**6B**および**6C**が収率良く得られることを見出した。また、ベンゾイル基およびアミド基をもつ基質を用いた反応では、対応するカルボキシル化生成物**6D**および**6E**がいずれも高収率で得られた(図0. 12)。さらには、酸性度が低く、反応活性が低いと予想された、電子豊富な基質にも本反応系が適応できることを見出した。

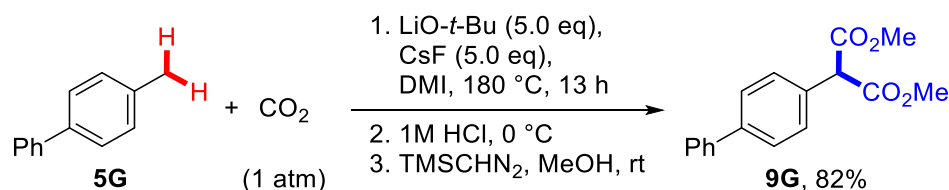
図0. 12 芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応で得られる生成物の例



ここまでの実験では、カルボキシル化後の反応溶液に1M HClを添加して、80 °Cで加熱攪拌した後生成物を得ていた。一方で、反応終了後の1M HCl処理を低温0 °Cにて行ったところ、ベンジル位に2つの二酸化炭素分子が導入されたジカルボキシル化生成物**9G**が収率良く得られることを見出した

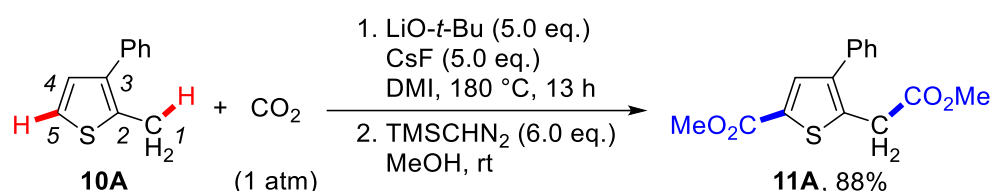
(図0. 13)。

図0. 13 芳香族アルキル化合物**5G**のベンジル位炭素－水素結合のジカルボキシル化反応 ^{a, b}



今回のベンジル位カルボキシル化反応に関連して、2位にメチル基を有するチオフエン誘導体**10A**の反応では、1, 5位でのジカルボキシル化反応が進行することも見出した(図0. 14)。

図0. 14 2-メチルチオフエン誘導体**10A**の1, 5位ジカルボキシル化反応



<フルフラールのカルボキシル化反応>

フルフラールの反応を検討したところ、中程度の収率40%でカルボキシル化反応が進行することを見出した。

<展開研究>

二酸化炭素と酸素の混合ガスを用いて反応を検討したところ、カルボキシル化体はほとんど得られなかった。酸素分子が目的の反応を阻害したためと考えられる。

また、生物系研究者と連携して芳香族カルボン酸誘導体の用途探索を行い、特徴的な生物活性を有する化合物を見出した。

5－2．環境政策等への貢献

<行政等が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政等が活用することが見込まれる成果>

“重点課題⑦気候変動の緩和策に係る研究・技術開発”に関連して、本研究で開発した反応系は、温室効果ガスの二酸化炭素を有機分子に固定化して、有用物質に変換する技術として活用できる。例えば、医薬品、香料、液晶等の機能性材料の基本骨格である、高付加価値の芳香族含有カルボン酸誘導体を合成することができる。また、石油化学工業あるいは非可食性バイオマスから大量に得られる、トルエン類あるいはフルフラールを原料物質として利用することも可能である。従って、今回の研究は、二酸化炭素の有効活用に資する技術であり、カーボンニュートラル及び循環経済の実現に貢献するものと期待できる。

本研究は、“重点課題⑩地域循環共生圏形成に資する廃棄物処理システムの構築に関する研究・技術開発”および“行政ニーズ3-3. 一般廃棄物の質の変化に対応した一般廃棄物エネルギーの安定

的な回収及び有効活用に関する研究”にも相当する。現在、地域における一般廃棄物やバイオマスの燃焼処理によって生じる熱の活用が求められている。ここで、熱は電気、原子力、鉱物、化学エネルギー（一般廃棄物もこれに含まれる）などから最終的に生じる形体であるので、あまり質がよくないとされている。これは熱力学第2法則によって熱を電気エネルギーなどにもどす効率がよくないためである。本研究では、熱を化学変換プロセスのエネルギー源として積極的に取り入れて、二酸化炭素の固定化反応を効率化する点も特徴である。

5－3．研究目標の達成状況

全体目標	目標の達成状況
高活性複合ブレンステッド塩基を用いて、二酸化炭素分子を多様な有機分子の炭素－水素結合に固定化する方法論を構築する。高い効率性と官能基許容性を併せ持つ堅牢性が高い反応システムとして確立する。	<u>目標を大きく上回る成果をあげた。</u> 複合ブレンステッド塩基を用いて、二酸化炭素を有機分子に固定化する反応を開発した。今回の反応は、効率性、基質一般性、官能基共存性を併せ持ち、当初の予定以上に様々な芳香族含化合物が反応基質として利用できることを示した。その結果、機能性物質の基本骨格として重要な芳香族含有カルボン酸を網羅的に供給することが可能となった。さらに、国内の化学メーカーとの共同研究にも展開した。

サブテーマ1 目標	目標の達成状況
複合ブレンステッド塩基 (LiO- <i>t</i> Bu/CsF/18-crown-6 等を組み合わせて生じる塩基) を活用して、多岐の有機分子 (ベンゼン、インドール、トルエン、フラン誘導体) の炭素－水素結合への二酸化炭素分子の固定化反応を開発する。一連のカルボン酸群を網羅的に合成・供給できる反応系を構築する。ハロゲン原子 (フッ素あるいは塩素) をはじめとして、求電子性官能基 (シアノ、ケトン、エステル、アミド、ニトロ基) を含む高い官能基許容性を併せもつ反応条件を確立する。成果のアウトプットとして、英文の査読付き論文として3年間で3編以上を発表する。学会やセミナー等でも3回以上発表する。	<u>目標を大きく上回る成果をあげた。</u> 複合ブレンステッド塩基を用いて、ベンゼン、インドール、トルエン、フラン誘導体を含む、多様な有機分子への二酸化炭素の固定化反応を開発した。特に、高活性な塩基を創製することで、当初の目標よりも基質一般性および官能基共存性に優れる反応系として構築することができた。さらに、成果のアウトプットとして、3年間で合計12編の英文の査読付き論文を発表し、国内外の学会で合計23回発表した。また、国民との科学・技術対話も行った。

6．研究成果の発表状況

6－1．査読付き論文

<件数>

12件

<主な査読付き論文>

- 1) Masanori Shigeno,* Kazutoshi Hayashi, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,*
“Catalytic C(sp²)-C(sp³) Bond Formation of Methoxyarenes by the Organic Superbase *t*-

- Bu-P4” , *Organic Letters*, 2020, 22, 9107-9113. (IF : 6.1)
- 2) Masanori Shigeno,* Akihisa Kajima, Kunihiro Nakaji, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Catalytic amide base system generated *in situ* for 1,3-diene formation from allylbenzenes and carbonyls” , *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2021, 19, 983-987. **Selected as a cover picture.** (IF : 3.9)
- 3) Masanori Shigeno,* Keita Sasaki, Kazuya Hanasaka, Itsuki Tohara, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Combined Brønsted-Base-Mediated Direct C-H Carboxylation of Heteroarenes with CO₂” , *Heterocycles*, 2021, 103, 592-608. (IF : 0.7) **Invited paper.**
- 4) Masanori Shigeno,* Masaya Imamatsu, Yusuke Kai, Moe Kiriya, Shintaro Ishida, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo, “Construction of 1,2,3-Benzodiazaborole by Electrophilic Borylation of Azobenzene and Nucleophilic Dialkylative Cyclization” , *Organic Letters*, 2021, 23, 8023-8027. (IF : 6.1)
- 5) Masanori Shigeno,* Kazuya Hanasaka, Itsuki Tohara, Koki Izumi, Hiroyuki Yamakoshi, Eunsang Kwon, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Direct C-H Carboxylation Forming Polyfunctionalized Aromatic Carboxylic Acids by Combined Brønsted Bases” , *Organic Letters*, 2022, 3, 809-814. (IF : 6.1)
- 6) Masanori Shigeno,* Itsuki Tohara, Keita Sasaki, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo* “Combined Brønsted Base-Promoted CO₂ Fixation into Benzylic C-H Bonds of Alkylarenes” *Organic Letters*, 2022, 24, 4825. (IF : 6.1)
- 7) Masanori Shigeno,* Kazutoshi Hayashi, Toshinobu Korenaga,* Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo* “Organic superbase *t*-Bu-P4-catalyzed demethylations of methoxyarenes” *Organic Chemistry Frontiers* 2022, 9, 3656. (IF : 5.5) **Selected as a cover picture.**
- 8) Masanori Shigeno,* Itsuki Tohara, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “1,5-Double-Carboxylation of 2-Alkylheteroarenes Mediated by a Combined Brønsted Base System” *Synlett*, 2022, DOI: 10.1055/a-1990-5360. (IF:2.3) **Invited paper**, Special Issue Honoring Masahiro Murakami’ s Contributions to Science.
- 9) Masanori Shigeno,* Akihisa Kajima, Eito Toyama, Toshinobu Korenaga, Hiroyuki Yamakoshi, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “LiHMDS-Mediated Deprotonative Coupling of Toluenes with Ketones” *Chemistry - A European Journal*, 2023, 29, e2022035. (IF : 5.0)
- 10) Masanori Shigeno,* Yoshiteru Shishido, Amane Soga, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Defluorinative Transformation of (2,2,2-Trifluoroethyl)arenes Catalyzed by the Phosphazene Base *t*-Bu-P2” *The Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88, 1796. (IF : 4.2)

6－2．知的財産権

特に記載すべき事項はない。

6－3．その他発表件数

査読付き論文に準ずる成果発表	12件
その他誌上発表（査読なし）	0件
口頭発表（学会等）	23件

「国民との科学・技術対話」の実施	1件
マスコミ等への公表・報道等	0件
本研究費の研究成果による受賞	2件
その他の成果発表	2件

7. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

8. 研究者略歴

研究代表者

重野 真徳

京都大学工学部卒業、京都大学大学院工学研究科合成生物化学専攻、博士(工学)、
現在、東北大学大学院薬学研究科准教授

研究分担者

分担者なし。

II. 成果の詳細

II-1 複合ブレンステッド塩基を活用した有機分子への実践的二酸化炭素固定化法

東北大学大学院
薬学研究科

重野 真徳

[要旨]

1. 研究開発目的

本研究では、“ブレンステッド塩基”と“熱エネルギー”を活用して、有機分子炭素－水素結合への二酸化炭素の固定化反応を実現する。二酸化炭素の炭素原子は最高の酸化度(+IV)で熱力学的に安定な状態にあるため、反応性に乏しいとされるが、今回、これら2つを活用することで効率的な二酸化炭素の物質変換プロセスを実現する。申請者は、これまでに、高活性なブレンステッド塩基を有機合成化学で利用して、炭素－水素結合あるいは炭素－酸素結合などの有機分子に遍在する化学結合の直截的な分子変換反応を開発してきた。これを基盤として、二酸化炭素を用いて有用なカルボン酸化合物群を与える反応系を構築する。熱エネルギーも利用して、効率的な化学変換を実現する。芳香族カルボン酸の合成については、古くは、1860年に、数10気圧の二酸化炭素雰囲気下で、フェノール類のカルボキシル化反応が実施できることが見出された(Kolbe-Schmitt反応)。これはアスピリンの工業的合成に展開されたが、それ以外の反応基質への展開は未だにほぼ未開拓の状況にある。しかし、他分野への応用研究を考えると、多岐の芳香族化合物に適応できるキャパシティーが高い反応系の開発が強く望まれる。本研究では、これを具現化するとともに、インドールやベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応にも展開し、堅牢性が高いカルボキシル化反応として確立する。

2. 研究目標

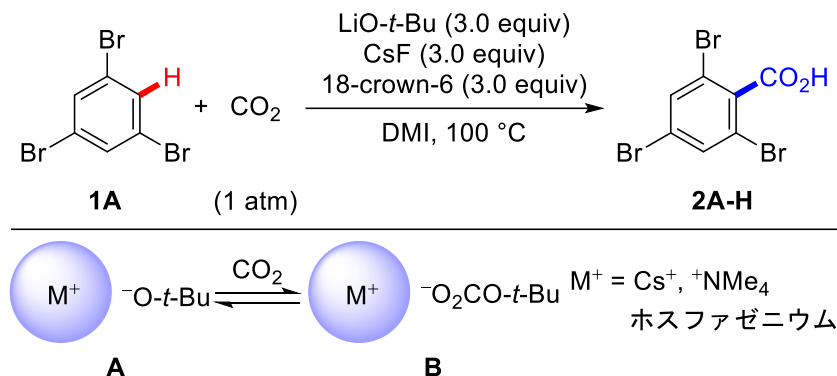
複合ブレンステッド塩基(LiO-tBu/CsF/18-crown-6等を組み合わせて生じる塩基)^{1), 2)}を活用して、多岐の有機分子(ベンゼン、インドール、トルエン、フラン誘導体)の炭素－水素結合への二酸化炭素分子の固定化反応を開発する。一連のカルボン酸群を網羅的に合成・供給できる反応系を構築する。ハロゲン原子(フッ素あるいは塩素)をはじめとして、求電子性官能基(シアノ、ケトン、エステル、アミド、ニトロ基)を含む高い官能基許容性を併せもつ反応条件を確立する。成果のアウトプットとして、英文の査読付き論文として3年間で3編以上を発表する。学会やセミナー等でも3回以上発表する。

3. 研究開発内容

＜芳香族炭素－水素結合のカルボキシル化反応＞

複合ブレンステッド塩基の有効性を探索するために、1,3,5-トリプロモベンゼン**1**をモデル基質として検討を行った(図1.1)。この基質は目的のカルボキシル化反応の他に、副反応として、*t*-ブトキシド塩基からの1電子移動による炭素－酸素結合の開裂を伴ったアリールラジカル形成、あるいは脱プロトン化後のカルボアニオン中間体からのアライン形成が競合すると考えられる。従って、**1**はブレンステッド塩基の活性評価に加えて、官能基許容性を評価するために適切な基質である。今回の反応系では、*t*-ブトキシド塩基**A**は二酸化炭素と反応してカルボナートアニオン**B**と平衡状態にある。アルコキシドアニオンが反応系内で低濃度に保たれる。言い換えると、二酸化炭素が高活性な塩基をマスクする役割も果たす。これによって、副反応の進行が抑制でき、高い官能基許容性が実現できると考えられた。本研究では、*t*-ブトキシド塩基のカチオン(Li, Na, K)に加えて、セシウム塩のアニオン部および配位子を網羅的に検討して、最適な反応条件を確立することを目指した。

図1.1 芳香族炭素－水素結合のカルボキシル化反応

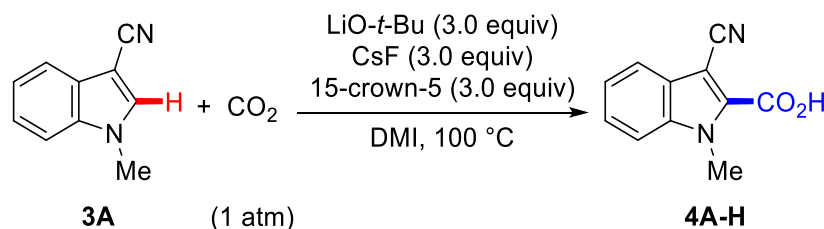


複数の置換基をもつ芳香族化合物のカルボキシル化にも展開した。例えば、各種ハロゲン原子に加えて、シアノ、エステル、アミド等を有する基質を取り上げた。

<インドール2位炭素－水素結合のカルボキシル化反応>

多岐の生理活性物質の基本構造であるインドールのカルボキシル化反応を開発することを目指した(図1.3)。特に、インドールの2位にカルボキシル基を有する化合物の誘導体は注目されており、カンナビノイド受容体タイプ1のアロステリックモジュレーター特性³⁾や抗ウイルス特性⁴⁾を示す。従って、その効率的かつ実践的な合成法の開発は医学・薬学分野で強く望まれるものである。本研究では、3-シアノ-1-メチルインドール3Aをモデル基質として条件を最適化した。多様な置換基をもつインドール誘導体の合成を志向して、100 °C程度の比較的温和な反応条件下で実施できる反応系を確立することを目指した。得られた条件をもとに、各種誘導体の合成に展開した。

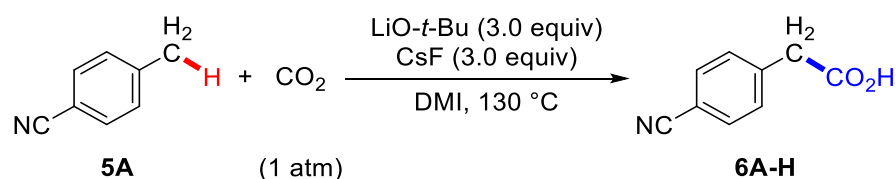
図1.2 インドール2位炭素－水素結合のカルボキシル化反応



<芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応>

トルエンやキシレンに代表される石油化学工業から大量に得られる芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素(sp³)－水素の直截的カルボキシル化にも取り組んだ。4-シアノトルエン5Aをモデル基質として反応条件を探索した。この反応でも多様な置換基が許容されるよう、条件を最適化して、実践性が高い反応系として確立することを目標とした。

図1.3 芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素－水素結合のカルボキシル化反応



<フルフラールのカルボキシル化反応>

非可食バイオマスから年間40万トン生産されるフルフラールのカルボキシル化反応を検討した。生成物を酸化して得られるフラン-2,5-ジカルボン酸はポリエチレンテレフタレート(PET)の代替高分子ポリエチレンフラノエート(PEF)の原料となる。

<展開研究>

化学プラントから出る排ガスは、純度が高い二酸化炭素ガスではなく、他の化学成分のガスを含む。そのような混合状態での二酸化炭素の固定化反応を検討した。

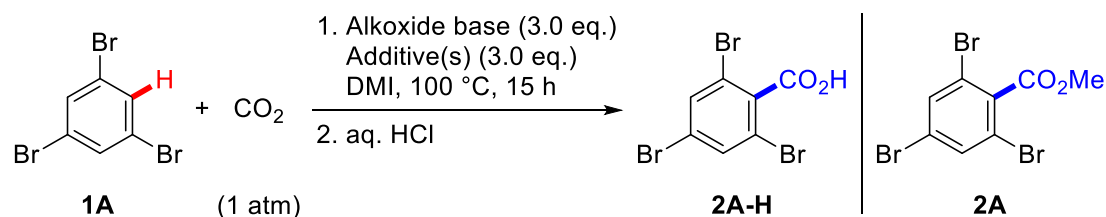
また、本研究では、多様な芳香族カルボン酸誘導体が得られる。これの生物活性物質としての応用可能性を検討した。

4. 結果及び考察

<芳香族炭素-水素結合のカルボキシル化反応>

1Aのカルボキシル化反応の条件検討を実施した。ここでは、1気圧の二酸化炭素雰囲気下、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)を溶媒として用い、100℃で加熱攪拌した後に、生成物の収率を比較した(図1.4)。まずはLiO-*t*-Buを単独で作用させた際には、目的のカルボキシル化体2A-Hは収率5%に留まった(entry 1)。次に、CsFを添加すると、反応効率が大幅に改善して、収率63%で2A-Hが得られた(entry 2)。これに、18-crown-6を組み合わせると、生成物の収率がさらに向上して、生成物をメチルエステル化体2Aとして収率84%で単離した(entry 3)。この3つの反応試剤を組み合わせることが有効であり、CsFやLiO-*t*-Buを除いて反応を実施した際には、生成物はほとんど得られなかった(entries 4, 5)。また、セシウム塩として、CsFの代わりにCsClやCsIを用いた際には、低収率を与えた(entries 6, 7)。フッ化物塩として、RbFを用いた際には、良好な収率で反応が進行した(entries 8, 9)。15-crown-5あるいは2,2,2-cryptandを配位子とした際にも、比較的円滑に反応が進行するものの、18-crown-6を用いた場合には及ばなかった(entries 3, 10, 11)。LiO-*t*-Buの代わりに、NaO-*t*-BuやKO-*t*-Buを用いた際には、収率は低下した(entries 12, 13)。このように、LiO-*t*-Bu、CsF、18-crown-6からなる複合ブレンステッド塩基の有効性が高いことが認められた。また、重要なこととして、想定された副反応(ハロゲンダンス、アライン形成、1電子移動型反応によるアリーールラジカルの発生など)の進行は認められなかった。

図1.4 1Aのカルボキシル化反応の最適化^a



Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of 2A-H (%) ^b
1	LiO- <i>t</i> -Bu	—	5
2	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	63
3	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	86 (84) ^c
4	LiO- <i>t</i> -Bu	18-crown-6	11
5	—	CsF + 18-crown-6	2
6	LiO- <i>t</i> -Bu	CsCl + 18-crown-6	15
7	LiO- <i>t</i> -Bu	CsI + 18-crown-6	9

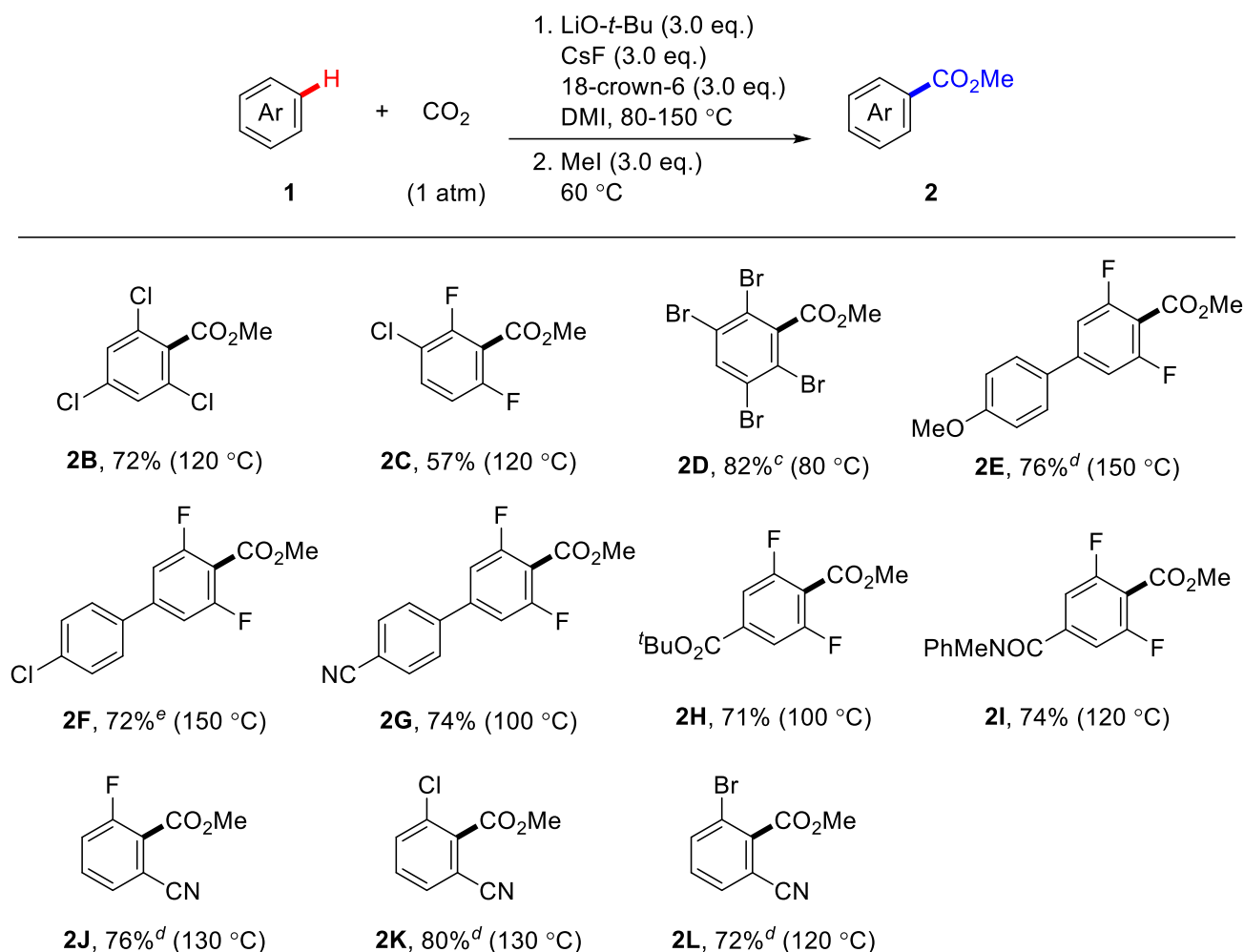
8	LiO- <i>t</i> -Bu	LiF + 18-crown-6	9
9	LiO- <i>t</i> -Bu	RbF + 18-crown-6	75
10	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 15-crown-5	74
11	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 2,2,2-cryptand	69
12	NaO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	21
13	KO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	77

^a反応には**1A** (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (0.90 mmol), 添加剤 (0.90 mmol), DMI (1.0 mL) を用いた。

^b1, 1, 2-トリクロロエタンを内部標準として用い、¹H NMRスペクトルから生成物の収率を決定した。

^c反応終了後に反応溶液をMeIで処理した後に、シリカゲルクロマトグラフィーによって**2A**を単離した。

本条件を用いて、2つから4つのハロゲン原子を芳香族環上に有する基質のカルボキシル化反応を実施した(図1.5)。1, 3, 5-トリクロロベンゼン**1B**を用いた際には、目的のカルボキシル化体**2B**が収率72%で得られた。1, 2, 4-置換形式のトリハロ化合物**1C**からも収率57%で目的のカルボキシル化体が得られた。1, 2, 4, 5-テトラブロモベンゼン**1D**では、高収率82%でカルボキシル化反応が進行した。また、1, 3-ジフルオロベンゼンの5位のアール上にて、官能基共存性を調べた。電子供与性置換基のメトキシ基に加えて、塩素原子およびシアノ基も保持され、それぞれ対応する生成物**2E**、**2F**、および**2G**を収率良く与えた。加えて、5位にエステルおよびアミド部位を有する基質を用いた際にも、反応は円滑に進行して、対応する生成物**2H**および**2I**をそれぞれ収率71%, 74%で与えた。1つのハロゲン原子とシアノ基を有する基質(**1J**-**1L**)を反応基質として用いることもでき、収率良くカルボキシル化体を得られた。

図1.5 芳香族炭素－水素結合カルボキシ化反応の基質適応範囲^{a, b}

^a基質**1** 0.30 mmolスケールで反応を実施した。

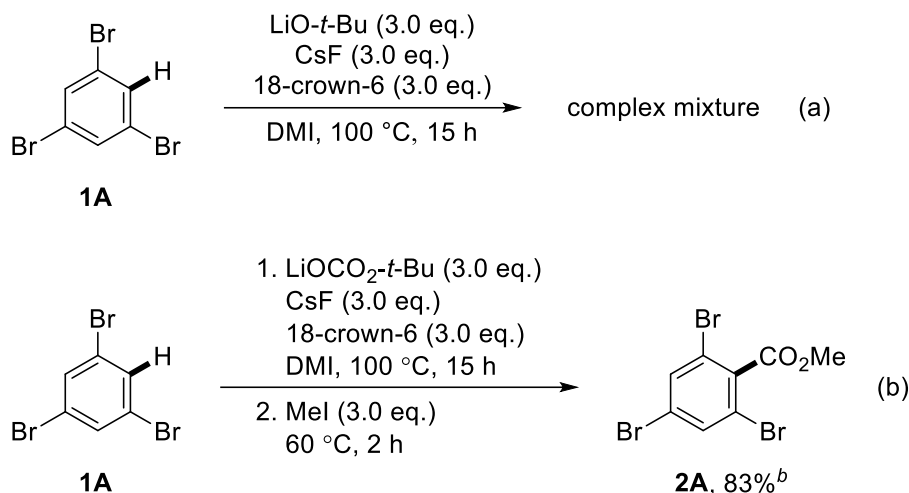
^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。

^cLiO-*t*-Bu (0.60 mmol), CsF (0.60 mmol), 18-crown-6 (0.60 mmol)を用いた。

^dLiO-*t*-AmをLiO-*t*-Buの代わりに用いた。

^eLiO-*t*-Bu (1.50 mmol), CsF (1.50 mmol)を用い、18-crown-6は添加しなかった。

反応機構に関する知見を得る目的で、以下の実験を行った(図1.6)。アルゴンガス雰囲気下、**1A**および複合ブレンステッド塩基を100 °Cで加熱攪拌すると、複雑な反応系を与えた(式a)。一方、LiO-*t*-Buの代わりにLiOCO₂-*t*-Buを用いて、同様の反応を実施した際には、カルボキシ化体**2A**が収率83%で得られた(式b)。この結果から、今回の反応系では、(1) LiO-*t*-Buと二酸化炭素が反応して、熱力学的に安定で塩基性がより低いLiOCO₂-*t*-Buを形成し、これがカルボキシ化反応に関与していること、および(2) LiOCO₂-*t*-BuはLiO-*t*-Buと比べて塩基性などの反応性が低いために、二酸化炭素雰囲気下では副反応(ハロゲンダンスや1電子移動型反応によるアリールラジカル発生など)の進行が抑えられていることがわかった。

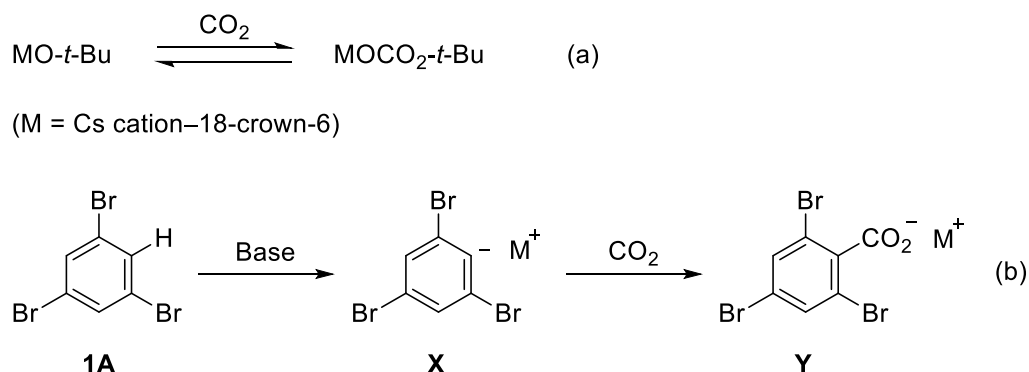
図1.6 反応機構に関する実験 (Ar雰囲気下での反応)^a

^a基質**1A** 0.30 mmolスケールで反応を実施した。

^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。

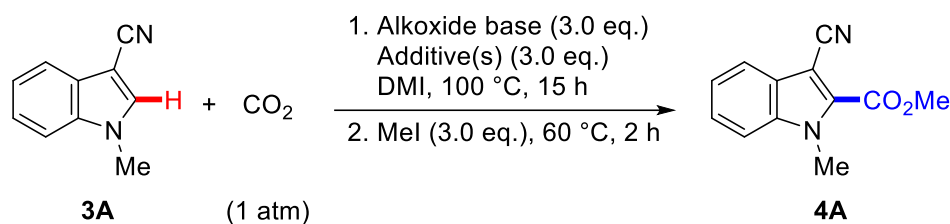
本カルボキシ化反応の反応機構を示す(図1.7)。二酸化炭素雰囲気下、アルコキシド塩基およびカルボナート塩基は平衡状態で存在する(式a)。このいずれかの塩基によって、基質**1A**が脱プロトン化して、アリールアニオン**X**が生じる。次に、**X**と二酸化炭素が反応して、カルボキシレート**Y**を与えたものと考えている。なお、本反応系では、熱力学的に安定なLiFが形成することを駆動力として、高い活性をもつセシウムアルコキシド塩基が発生するために、効率的に反応が進行したものと理解している。

図1.7 推定反応機構



<インドール2位炭素-水素結合のカルボキシ化反応>

3Aのカルボキシ化反応についても、セシウム塩およびクラウンエーテルの添加効果を中心に、反応条件を検討した(図1.8)。項目1で述べた、**1A**の反応と同様に、CsFおよび18-crown-6の添加すると、目的のカルボキシ化反応が高収率82%で進行した(entries 1-3)。CsFやLiO-*t*-Buを除いて反応を行った際には、**4A**はほとんど得られなかった(entries 4, 5)。また、CsF以外のセシウム塩(CsCl, CsI)を用いた場合にも、目的の反応はほとんど進行しなかった(entries 6, 7)。LiO-*t*-Bu、CsF、および18-crown-6を用い、反応温度を120 °Cに昇温すると、**4A**が単離収率97%で得られた(entry 8)。

図1.8 **3A**のカルボキシル化反応の最適化^a

Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of 4A (%) ^b
1	LiO- <i>t</i> -Bu	–	7
2	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	28
3	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	82
4	LiO- <i>t</i> -Bu	18-crown-6	6
5	–	CsF + 18-crown-6	0
6	LiO- <i>t</i> -Bu	CsCl + 18-crown-6	8
7	LiO- <i>t</i> -Bu	CsI + 18-crown-6	1
8	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	quant. (97) ^{c,d}

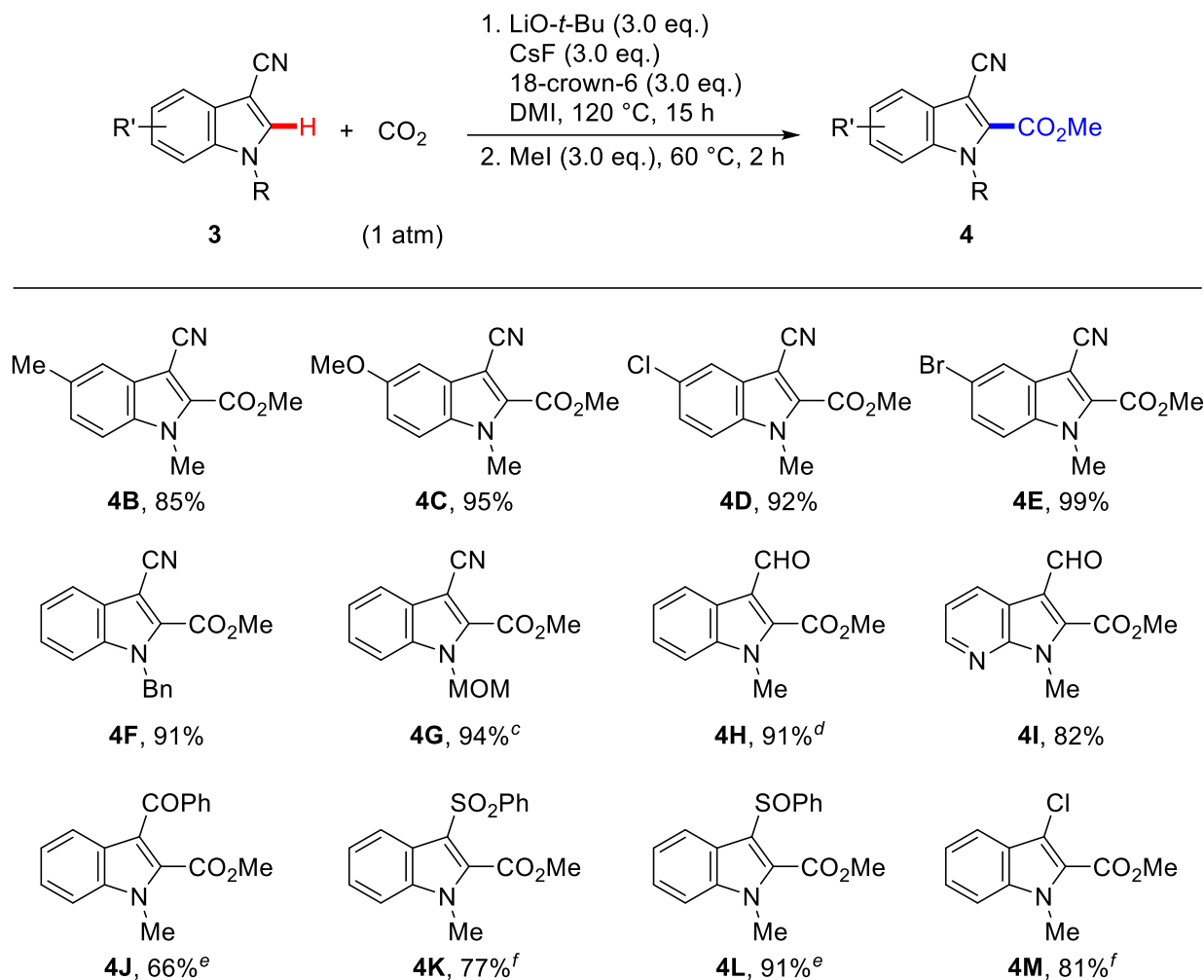
^a反応には**3A** (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (0.90 mmol), 添加剤 (0.90 mmol), DMI (1.5 mL)を用いた。

^b1,1,2-トリクロロエタンを内部標準として用い、¹H NMRスペクトルから生成物の収率を決定した。

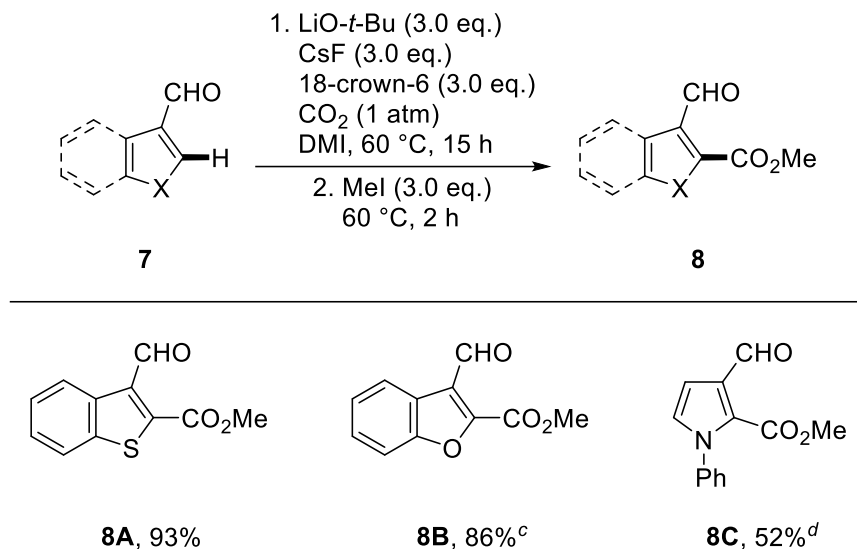
^c120 °Cでカルボキシル化反応を行った。

^d反応終了後に、シリカゲルクロマトグラフィーによって**4A**を単離した。

最適条件をもとにして、基質適応範囲を検討した(図1.9)。電子供与性のメチル基およびメトキシ基を5位に有する基質を用いた際、目的のカルボキシル化体**4B**および**4C**がそれぞれ収率85%, 95%で生成した。塩素および臭素原子も保持され、生成物**4D**および**4E**がそれぞれ収率92%, 99%で得られた。また、窒素原子上でベンジル基およびメトキシメチル基を有する場合にも、反応は円滑に進行した。3位でシアノ基の代わりにホルミル基を有する基質**3H**および**3I**を用いると、ホルミル基を損なうことなく反応が進行し、対応するカルボキシル化体**4H**および**4I**がそれぞれ収率91%, 82%で得られた。さらに、3位の置換基として、ベンゾイル基、スルホニル基、スルフィニル基、および塩素原子をもつ基質(**3J**から**3M**)を検討し、いずれの場合にも目的のカルボキシル化体得られることを示した。

図1.9 インドール2位炭素－水素結合カルボキシル化反応の基質適応範囲^{a, b}^a基質**3** 0.30 mmolスケールで反応を実施した。^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。^c140 °Cでカルボキシル化反応を行った。^d150 °Cでカルボキシル化反応を行った。^e180 °Cでカルボキシル化反応を行った。^f160 °Cでカルボキシル化反応を行った。

ここで、一般的には、ホルミル基は求電子性が高いため、その保持は容易でないと考えられる。しかし、上述の通り、3位にホルミル基を有するインドールのカルボキシル化反応が円滑に進行することを見出した。今回の反応系を用いて、ホルミル基を持つ他の芳香族複素環の反応を調査した(図1.10)。その結果、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、およびピロール誘導体の反応にも適応でき、対応するカルボキシル化体**8A-8C**が中程度から良好な収率で得られることを示した。

図1.10 3位にホルミル基を有する芳香族複素環炭素－水素結合のカルボキシ化反応^{a, b}

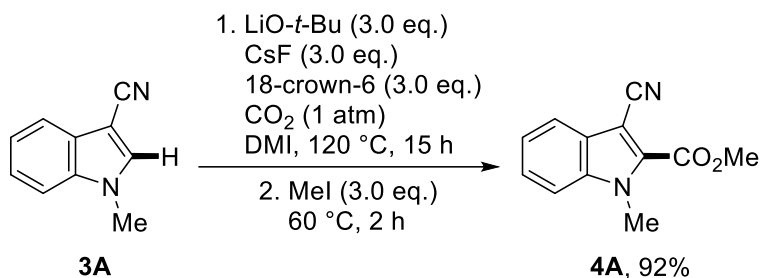
^a基質**7** 0.30 mmolスケールで反応を実施した。

^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。

^c80 °Cでカルボキシ化反応を行った。

^d130 °Cでカルボキシ化反応を行った。

このインドールを基質とした反応においても、LiOCOC₂-*t*-Buの形成を経由してカルボキシ化反応が進行することを確認した(図1.11)。即ち、LiOCOC₂-*t*-Bu、CsF、および18-crown-6を用いて、Ar雰囲気下で基質**3A**の反応を行ったところ、カルボキシ化体**4A**が収率92%で合成できることを示した。

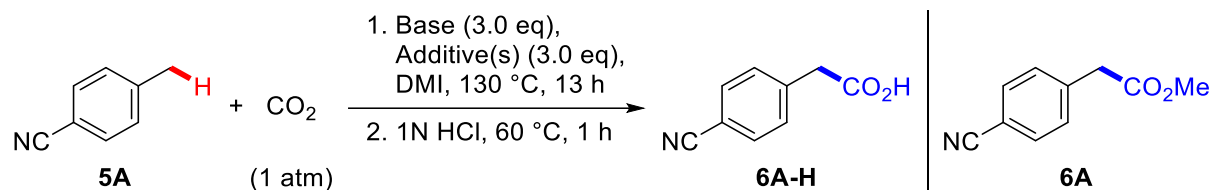
図1.11 反応機構に関する実験 (Ar雰囲気下での反応)^{a, b}

^a基質**3A** 0.30 mmolスケールで反応を実施した。

^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。

<芳香族アルキル化合物のベンジル位炭素－水素結合のカルボキシ化反応>

4-シアノトルエン**5A**をモデル基質として反応条件を評価した。本反応系についても、アルカリ金属塩やクラウンエーテルの添加効果を検討した(図1.12)。まずは、LiO-*t*-Bu単独で反応を実施した際には、望みのカルボキシ化体**6A-H**を収率44%で得た(entry 1)。次に、フッ化物塩およびセシウム塩の添加効果を評価したところ、CsFを用いて反応を行った際に、収率は80%に向上した(entries 2-6)。この反応系においては、クラウンエーテル15-crown-5および18-crown-6を添加すると、収率は低下した(entries 7, 8)。LiO-*t*-BuおよびCsFを5当量用いた際に、目的のカルボキシ化反応が収率92%で進行することを示した(entry 9)。なお、この場合には、カルボキシ化体**6A-H**をTMSCHN₂と処理することで、メチルエステル化体**6A**として生成物を単離精製した。

図1.12 5Aのカルボキシル化反応の最適化^a

Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of 6A (%) ^b
1	LiO- <i>t</i> -Bu	—	44
2	LiO- <i>t</i> -Bu	LiF	41
3	LiO- <i>t</i> -Bu	RbF	76
4	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	80
5	LiO- <i>t</i> -Bu	CsCl	40
6	LiO- <i>t</i> -Bu	CsI	29
7	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 15-crown-5	78
8	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF + 18-crown-6	69
9	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	(92) ^{c,d}

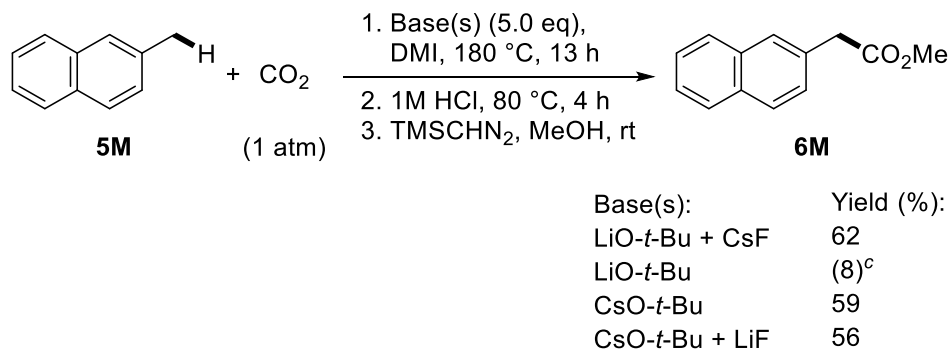
^a反応には5A (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (0.90 mmol), 添加剤 (0.90 mmol), DMI (1.5 mL)を用いた。

^b1,1,2-トリクロロエタンを内部標準として用い、¹H NMRスペクトルから生成物の収率を決定した。

^c反応には3A (0.30 mmol), アルコキシド塩基 (1.50 mmol), 添加剤 (1.50 mmol), DMI (1.5 mL)を用いた。

^dカルボキシル化生成物をTMSCHN₂と処理することで、メチルエステル化体6Aに変換した。その後、シリカゲルクロマトグラフィーによって6Aを単離した。

芳香族アルキル化合物のカルボキシル化についての基質適応範囲を調べた(図1.13)。はじめに、電子不足な反応基質を中心に検討した。これは、比較的ベンジル位の酸性度が高く、活性が高いと考えられる基質である。まずは、メタ位およびオルト位にシアノ基を有するシアノトルエンを検討したところ、いずれの場合にも円滑に反応は進行し、目的のカルボキシル化体6Bおよび6Cが収率良く得られた。また、ベンゾイル基およびアミド基をもつ基質を用いた反応では、対応するカルボキシル化生成物6Dおよび6Eをそれぞれ収率80%, 85%で与えた。さらに、酸性度が高いカルボニルαプロトンをもつ基質を用いた際にも、ベンジル位で選択的にカルボキシル化された生成物6Fが良好な収率で合成できることを示した。次に、より反応性が低い、電子的に中性から豊富な基質の反応に展開した。その結果、各種置換基を有する芳香族環の存在下において、望みのカルボキシル化体6G–6Jが高収率で得られることを見出した。これに加えて、ベンゾオキサゾールやベンゾチオフェン等の芳香族複素環部位を有する場合においても、目的物6Kおよび6Lが収率80%以上で得られた。また、2-メチルナフタレンを用いた際にも、収率83%でカルボキシル化反応が進行した。求核付加が起こり得る、アルケンあるいはアルキン部位を有する基質が適応できることも示した。さらに、チオメチル基を有する電子豊富な基質を用いた場合においても、目的の反応が円滑に実施できることを明らかにした。

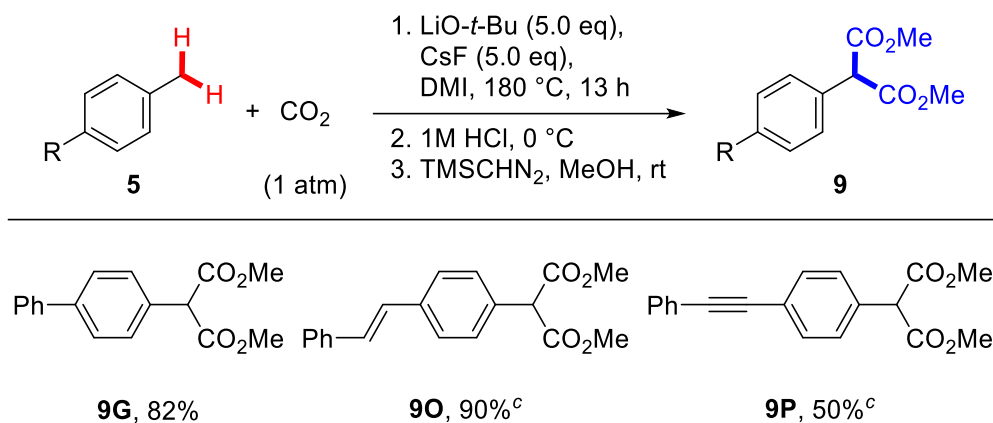
図1. 14 CsO-*t*-Buの反応性評価^{a, b}

^a基質**5M** 0.10 mmolスケールで反応を実施した。

^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。

^c1,1,2-トリクロロエタンを内部標準として用い、¹H NMRスペクトルから生成物の収率を決定した。

ここまでの実験では、カルボキシル化後の反応溶液に1M HClを添加して、80 °Cで加熱攪拌した後生成物を得ていた。一方で、反応終了後の1M HCl処理を低温0 °Cにて行ったところ、ベンジル位に2つの二酸化炭素分子が導入されたジカルボキシル化生成物**9G**が収率良く得られることを見出した(図1. 15)。同様に、アルケン部位およびアルキニル部位を有する基質のジカルボキシル化反応に適応できることも示した。

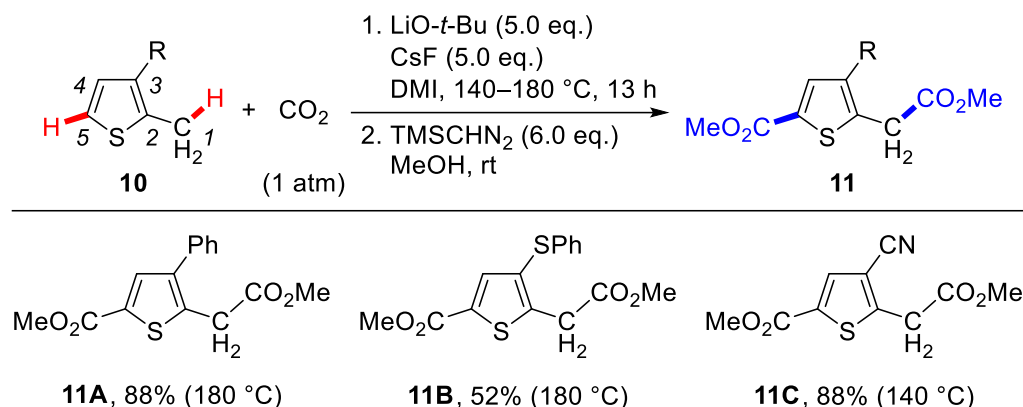
図1. 15 芳香族アルキル化合物**5**のベンジル位炭素－水素結合のジカルボキシル化反応^{a, b}

^a基質**5** 0.30 mmolスケールで反応を実施した。

^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。

^cLiO-*t*-Buの代わりに、LiOCEt₃を用いた。

今回のベンジル位カルボキシル化反応に関連して、2位にメチル基を有するチオフエン誘導体**10**の反応では、1, 5位でのジカルボキシル化反応が進行することを見出した(図1. 16)。我々は以前に、2-メチルベンゾチオフエンを基質とした際には、1, 3位でのジカルボキシル化反応が進行することを見出していたが、²⁾本反応はより遠隔位でのジカルボキシル化が進行したものである。

図1. 16 2-メチルチオフエン誘導体**10**の1, 5位ジカルボキシル化反応^{a, b}

^a基質**10** 0.20 mmolスケールで反応を実施した。

^b生成物はシリカゲルクロマトグラフィーによって単離した。

<フルフラールのカルボキシル化反応>

フルフラールの反応を検討したところ、中程度の収率40%でカルボキシル化反応が進行することを見出した。

<展開研究>

二酸化炭素と酸素の混合ガスを用いて反応を検討したところ、カルボキシル化体はほとんど得られなかった。酸素分子が目的の反応を阻害したためと考えられる。

また、生物系研究者と連携して芳香族カルボン酸誘導体の用途探索を行い、特徴的な生物活性を有する化合物を見出した。

5. 研究目標の達成状況

複合プレンステッド塩基を用いて、ベンゼン、インドール、トルエン、フラン誘導体を含む、多様な有機分子への二酸化炭素の固定化反応を開発した。特に、高活性な塩基を創製することで、当初の目標よりも基質一般性および官能基共存性に優れる反応系として構築することができた。さらに、成果のアウトプットとして、3年間で合計12編の英文の査読付き論文を発表し、国内外の学会で合計23回発表した。また、国民との科学・技術対話も行った。

6. 参考文献

- 1) M. Shigeno, K. Hanasaka, K. Sasaki, K. Kumada-Nozawa, Y. Kondo, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3235.
- 2) M. Shigeno, K. Sasaki, K. Kumada-Nozawa, Y. Kondo, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4515.
- 3) L. Khurana, H. I. Ali, T. Olszewska, K. H. Ahn, A. Damaraju, D. A. Kendall, D. Lu, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3040.
- 4) M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421.

Ⅲ. 研究成果の発表状況の詳細

(1) 誌上発表

<査読付き論文>

【サブテーマ1】

- 1) Masanori Shigeno,* Kazutoshi Hayashi, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Catalytic C(sp²)-C(sp³) Bond Formation of Methoxyarenes by the Organic Superbase *t*-Bu-P4”, *Organic Letters*, **2020**, *22*, 9107-9113. (IF : 6.1)
- 2) Masanori Shigeno,* Akihisa Kajima, Kunihiro Nakaji, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Catalytic amide base system generated *in situ* for 1,3-diene formation from allylbenzenes and carbonyls”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2021**, *19*, 983-987. **Selected as a cover picture.** (IF : 3.9)
- 3) Masanori Shigeno,* Keita Sasaki, Kazuya Hanasaka, Itsuki Tohara, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Combined Brønsted-Base-Mediated Direct C-H Carboxylation of Heteroarenes with CO₂”, *Heterocycles*, **2021**, *103*, 592-608. (IF : 0.7) **Invited paper.**
- 4) Masanori Shigeno,* Yoshiteru Shishido, Kazutoshi Hayashi, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “KO-*t*-Bu catalyzed thiolation of β-(hetero)arylethyl ethers via MeOH elimination/hydrothiolation”, *European Journal of Organic Chemistry*, **2021**, 3932-3935. (IF : 3.3)
- 5) Masanori Shigeno,* Masaya Imamatsu, Yusuke Kai, Moe Kiriya, Shintaro Ishida, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo, “Construction of 1,2,3-Benzodiazaborole by Electrophilic Borylation of Azobenzene and Nucleophilic Dialkylative Cyclization”, *Organic Letters*, **2021**, *23*, 8023-8027. (IF : 6.1)
- 6) Masanori Shigeno,* Kazuya Hanasaka, Itsuki Tohara, Koki Izumi, Hiroyuki Yamakoshi, Eunsang Kwon, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Direct C-H Carboxylation Forming Polyfunctionalized Aromatic Carboxylic Acids by Combined Brønsted Bases”, *Organic Letters*, **2022**, *3*, 809-814. (IF : 6.1)
- 7) Masanori Shigeno,* Itsuki Tohara, Keita Sasaki, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo* “Combined Brønsted Base-Promoted CO₂ Fixation into Benzylic C-H Bonds of Alkylarenes” *Organic Letters*, **2022**, *24*, 4825. (IF : 6.1)
- 8) Masanori Shigeno,* Kazutoshi Hayashi, Toshinobu Korenaga,* Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo* “Organic superbase *t*-Bu-P4-catalyzed demethylations of methoxyarenes” *Organic Chemistry Frontiers* **2022**, *9*, 3656. (IF : 5.5) **Selected as a cover picture.**
- 9) Masanori Shigeno,* Itsuki Tohara, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “1,5-Double-Carboxylation of 2-Alkylheteroarenes Mediated by a Combined Brønsted Base System” *Synlett*, **2022**, DOI: 10.1055/a-1990-5360. (IF:2.3) **Invited paper**, Special Issue Honoring Masahiro Murakami's Contributions to Science.
- 10) Masanori Shigeno,* Yuto Iseya, Ryotaro Kume, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo, “Palladium-Catalyzed Borylative Cyclizations of α-(2-Bromoaryl) Ketones to Form 1,2-Benzoxaborinines” *Organic Letters*, **2022**, *24*, 7227-7231. (IF : 6.1)
- 11) Masanori Shigeno,* Akihisa Kajima, Eito Toyama, Toshinobu Korenaga, Hiroyuki Yamakoshi, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “LiHMDS-Mediated Deprotonative Coupling of Toluenes with Ketones” *Chemistry - A European Journal*, **2023**, *29*, e2022035. (IF : 5.0)
- 12) Masanori Shigeno,* Yoshiteru Shishido, Amane Soga, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,* “Defluorinative Transformation of (2,2,2-Trifluoroethyl)arenes Catalyzed by

the Phosphazene Base *t*-Bu-P2” *The Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88, 1796. (IF : 4.2)

<その他誌上発表(査読なし)>

【サブテーマ1】

特に記載すべき事項はない。

(2) 口頭発表(学会等)

【サブテーマ1】

- 1) 重野 真徳、佐々木 慶太、花坂 和也、東原 樹、根東 義則、第49回複素環化学討論会(国内、オンライン)、2020年、“複合ブレンステッド塩基を用いた芳香族複素環の直截的カルボキシル化反応”
- 2) 重野 真徳、化学系学協会東北大会(国内、オンライン)、2020年、“Brønsted-base promoted direct transformations of unreactive chemical bonds”(招待講演)
- 3) 林 和寿、重野 真徳、根東 義則、日本薬学会第141年会(国内、オンライン)、2021年、“有機超塩基 *t*-Bu-P4が触媒するメトキシアレーンのC(sp²)-C(sp³)結合形成反応”
- 4) 穴戸 良瑛、重野 真徳、根東 義則、日本薬学会第141年会(国内、オンライン)、2021年、“*t*-BuOK塩基を用いたフェネチルエーテルのアルコキシ-チオール交換反応”
- 5) 泉 幸希、佐々木 慶太、重野 真徳、根東 義則、日本薬学会第141年会(国内、オンライン)、2021年、“複合ブレンステッドによるトリフルオロメチルアレーンの加水分解反応”
- 6) 東原 樹、佐々木 慶太、重野 真徳、根東 義則、第32回万有仙台シンポジウム(国内、オンライン)、2021年、“複合ブレンステッド塩基によるベンジル位カルボキシル化反応”
- 7) 重野 真徳、林 和寿、中村 隆太郎、根東 義則、第47回反応と合成の進歩シンポジウム(国内、オンライン)、2021年、“フォスファゼン塩基 *t*-Bu-P4 による炭素-メトキシ結合の触媒的交換反応”
- 8) 伊勢谷 優仁、久米 遼太郎、重野 真徳、根東 義則、第60回日本薬学会東北支部大会(国内、オンライン)、2021年、“Pd触媒によるB,N-ナフタレン骨格合成”
- 9) 重野 真徳、林 和寿、根東 義則、第14 回有機触媒シンポジウム(国内、オンライン)、2021年、“フォスファゼン塩基 *t*-Bu-P4による芳香族メトキシ化合物の触媒的変換”
- 10) 東原 樹、佐々木 慶太、重野 真徳、根東 義則、第32回万有仙台シンポジウム(国内、オンライン)、2021年、“複合ブレンステッド塩基によるベンジル位カルボキシル化反応”
- 11) Yuto Iseya, Ryotaro Kume, Masanori Shigeno, Yoshinori Kondo, International Summer Seminar on Organic Chemistry(国内、オンライン)、2021年、“Palladium-catalyzed borylative cyclization of α -(2-bromoaryl)ketones to construct benzo-1,2-oxaborinin-1-ols”
- 12) Masanori Shigeno, Pacificchem 2021(国外、オンライン)、2021年、“Organic superbases *t*Bu-P4 catalyzes exchange reactions of carbon-methoxy bonds”
- 13) 重野 真徳、第3回 BINDS 合成勉強会(国内、対面)、2022年、“複合ブレンステッド塩基による芳香族含有化合物群のカルボキシル化反応”
- 14) 重野 真徳、林 和寿、中村 隆太郎、根東 義則、化学系学協会東北大会、2022年、“Organobase catalysis for C-O bond exchange reactions”(招待講演)
- 15) 重野 真徳、第38回有機合成化学セミナー、2022年、“高活性ブレンステッド塩基が拓く炭素-水素・炭素-酸素結合の直截的分子変換”(招待講演)
- 16) 曾我 天音、林 和寿、重野 真徳、根東 義則、日本薬学会第142年会(国内、オンライン)、2022年、“有機超塩基 *t*-Bu-P4が触媒する芳香族トリフルオロメトキシ化合物の芳香族求核置換

反応”

- 17) 遠山 瑛斗、花坂 和也、重野 真徳、根東 義則、日本薬学会第142年会（国内、オンライン）、2022年、” 複合ブレンステッド塩基によるアリルベンゼンのダブルカルボキシル化反応”
- 18) 桐山 萌、今松 将也、甲斐 佑典、重野 真徳、根東 義則、日本薬学会第142年会（国内、オンライン）、2022年、” 1,2,3-ベンゾジアザボロールの合成”
- 19) Masanori Shigeno, Kazutoshi Hayashi, Ryutaro Nakamura, Yoshinori Kondo, International Symposium on Pure & Applied Chemistry Kota Kinabalu 2022 (Kota Kinabalu, Malaysia, オンライン), 2022年、”Phosphazene base *t*-Bu-P4 promoted carbon-methoxy bond exchange reactions” (招待講演)
- 20) 林 和寿、重野 真徳、是永 敏伸、根東 義則、第48回反応と合成の進歩シンポジウム（国内、対面）、2022年、”有機超塩基 *t*-Bu-P4触媒による芳香族メトキシ化合物の脱メチル化反応”
- 21) 重野 真徳、産学協力研究委員会「分子性触媒による高度分子変換技術」第194委員会講演会（国内、対面）、2023年、”有機超塩基触媒による炭素-酸素結合の直截的分子変換反応”
- 22) 林 和寿、重野 真徳、是永 敏伸、根東 義則、日本薬学会第143年会（国内、オンライン）、2023年、”有機超塩基 *t*-Bu-P4触媒による芳香族メトキシ化合物の脱メチル化反応”
- 23) 桐山 萌、今松 将也、甲斐 佑典、重野 真徳、根東 義則、第34回万有仙台シンポジウム（国内、対面）、2023年、”アゾベンゼンのオルト位ホウ素化-環化によるBN含有インドールの合成”

(3) 「国民との科学・技術対話」の実施

【サブテーマ1】

- 1) 重野 真徳、宮城県立古川黎明高等学校SSHアドバンスコース特別セミナー「大学での研究活動」にて成果紹介（オンライン）（2021年1月14日、聴講者数25名）

(4) マスコミ等への公表・報道等

【サブテーマ1】

特に記載すべき事項はない。

(5) 本研究費の研究成果による受賞

- 1) Chemical Science Presentation Prize（優秀発表賞）、第49回複素環化学討論会、2020年9月29日、重野 真徳
- 2) 第40回有機合成化学協会奨励賞、公益財団法人有機合成化学協会、2022年2月16日、重野真徳

(6) その他の成果発表

- 1) 学術論文(6)に記載の *Organic Letters*, **2022**, *3*, 809-814の論文について、Chemistry Viewsにて取り上げられた(2022年1月26日、“Direct C-H Carboxylation of Aromatic Compounds”)。
https://www.chemistryviews.org/details/news/11336406/Direct_CH_Carboxylation_of_Aromatic_Compounds.html
- 2) 学術論文(11)に記載の *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e2022035の論文について、Chemistry Viewsにて取り上げられた(2022年12月28日、“Deprotonative Coupling of Toluenes with Ketones”)。
<https://www.chemistryviews.org/deprotonative-coupling-of-toluenes-with-ketones/>

IV. 英文Abstract

Practical CO₂ Fixation into Organic Molecules Using a Combined Brønsted Base

Principal Investigator: Masanori Shigeno

Institution: Aoba, Sendai 980-8578, Japan

Tel: 022-795-5917

E-mail: masanori.shigeno.e5@tohoku.ac.jp

Cooperated by: Graduate School of Pharmaceutical Science, Tohoku University

[Abstract]

Key Words: CO₂ fixation, Brønsted base, Thermal energy, Aromatic carboxylic acids, Carbon-hydrogen bonds

Utilization of CO₂ is an important topic in the modern scientific research area. This is because the atmospheric CO₂ concentration has continuously increased after the industrial revolution and has reached 408 ppm, exceeding the safety limit of 350 ppm. Besides, from the viewpoint of organic synthesis, CO₂ is an ideal C1 source owing to its low cost, low toxicity, high abundance, nonflammability, and high reproducibility. However, CO₂ is kinetically and thermodynamically stable, rendering its efficient utilization difficult.

In this project, we developed the CO₂ fixation into C-H bonds of aromatic compounds using combined Brønsted base system and thermal energy. The obtained products are aromatic carboxylic acid derivatives, which are an important structural motif of various functional materials such as biologically active compounds, pharmaceuticals, and agrochemicals. Our system covers a wide range of substrates including arenes, heteroarenes, and alkylarenes. Furthermore, the system is compatible with a variety of functional groups such as halogen, cyano, ketone, amide, and ester moieties.