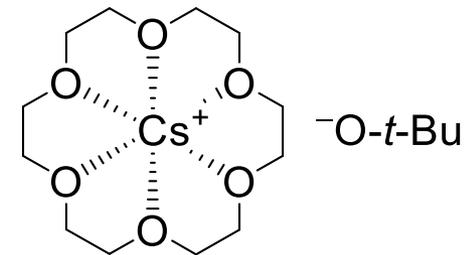


# 表題 「複合ブレンステッド塩基を活用した有機分子への 実践的二酸化炭素固定化法」



## 複合ブレンステッド塩基 + 熱エネルギー

- ・ 炭素－水素結合の効率的カルボキシル化反応
- ・ 優れた官能基許容性・高付加価値カルボン酸化合物群の合成

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

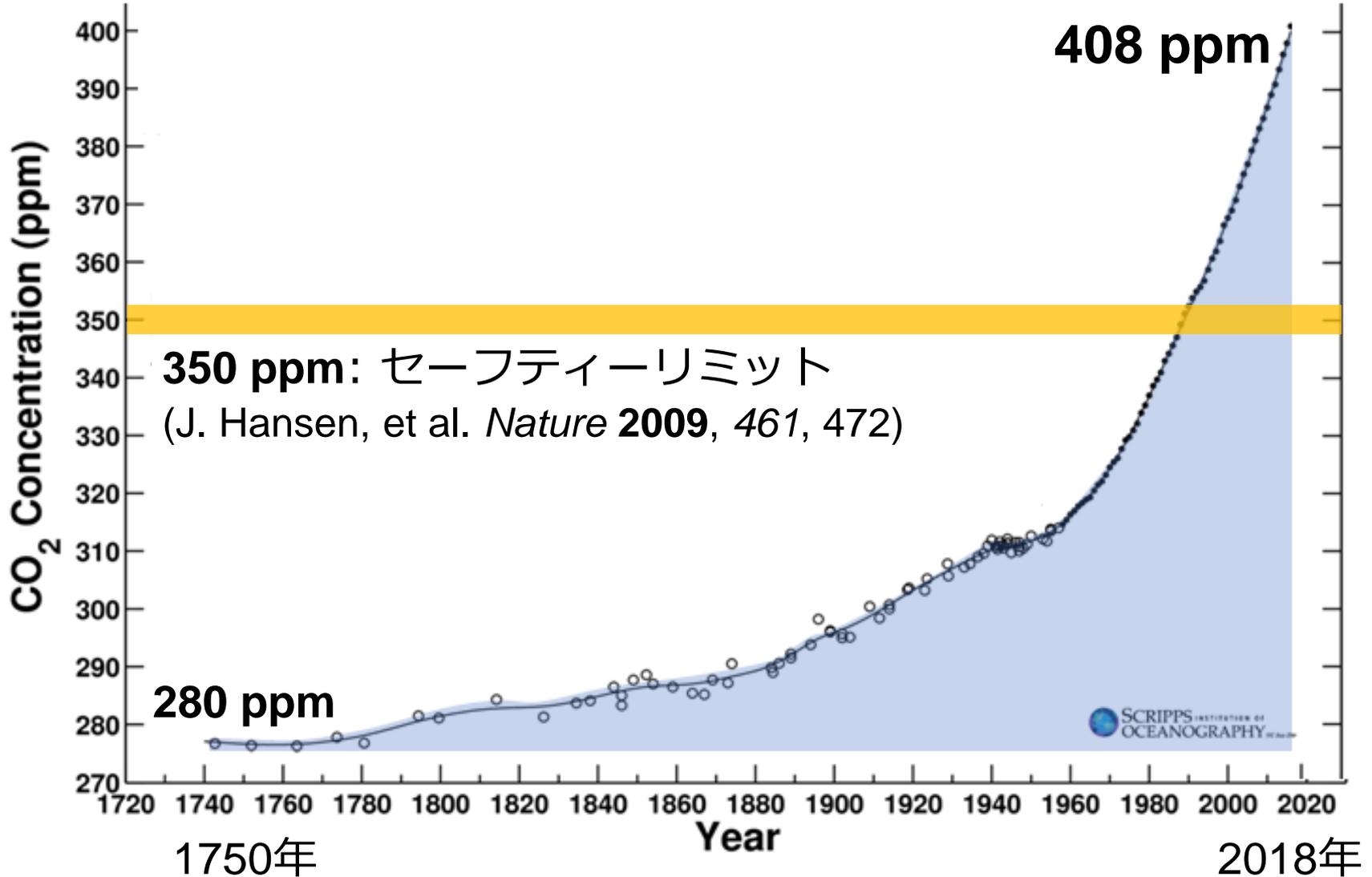
研究実施期間: 令和2年度～令和4年度

東北大学大学院薬学研究科 准教授 重野真徳



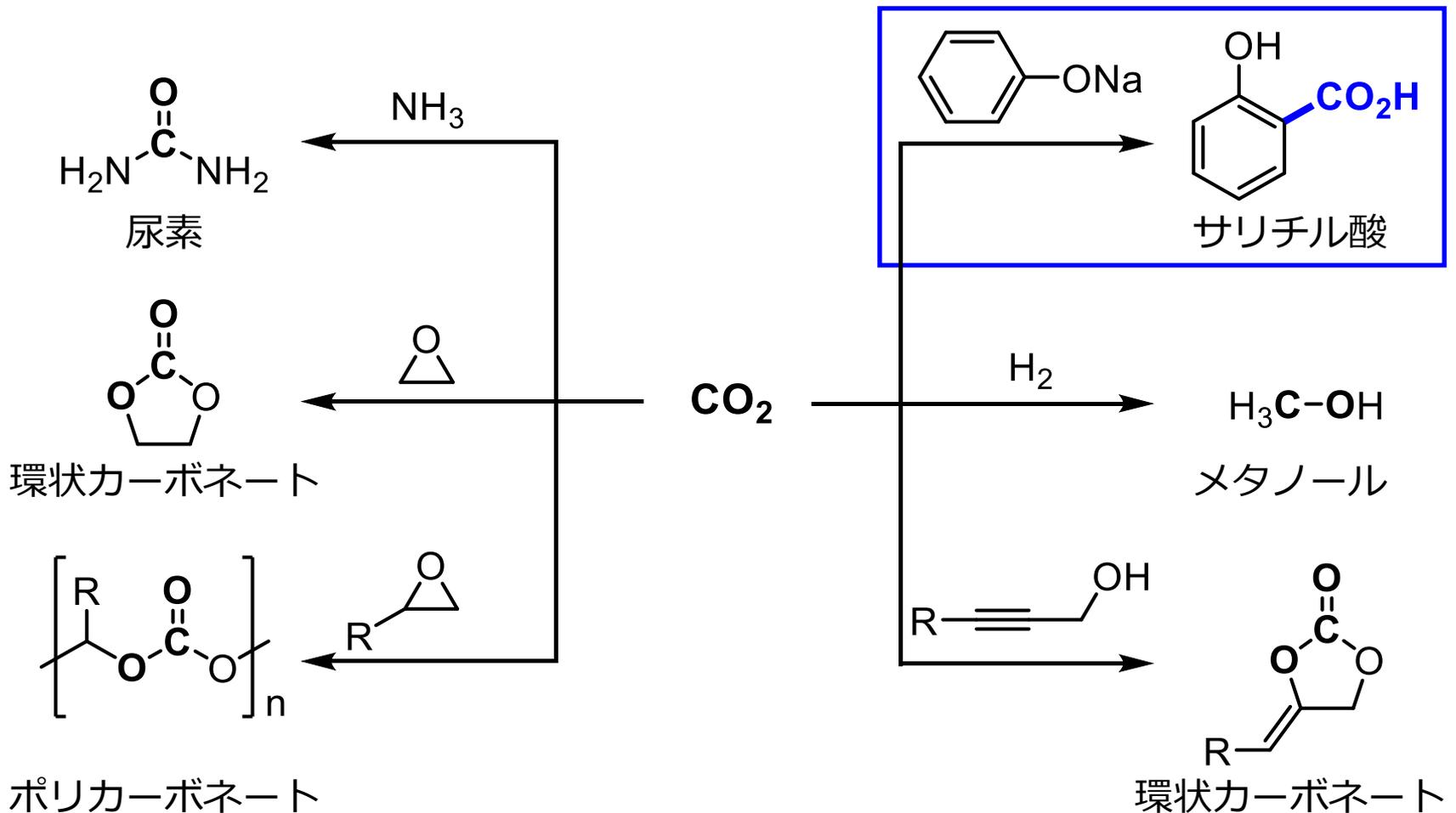
# 1. はじめに (研究背景)

## 空気中の二酸化炭素の濃度



出典) 米国スクリプス海洋研究所ウェブサイト

# 工業化された二酸化炭素の固定化反応

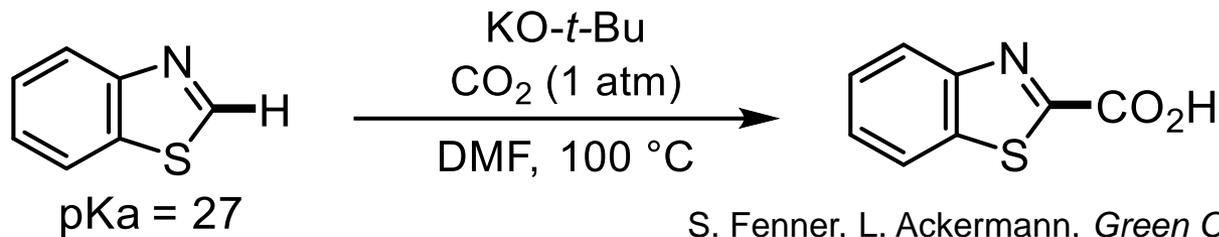
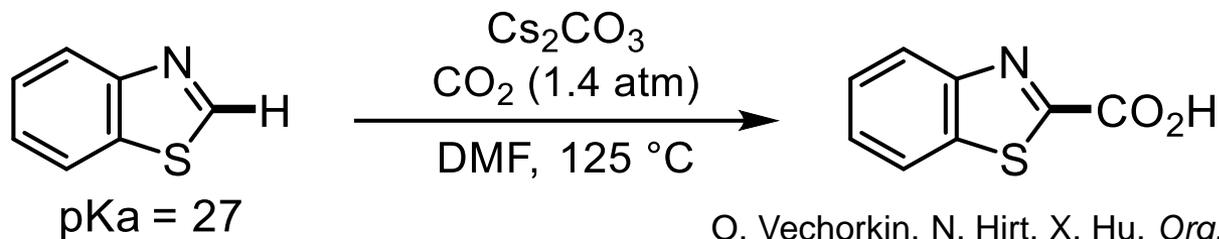


サリチル酸合成: Kolbe-Schmitt反応(1860年)

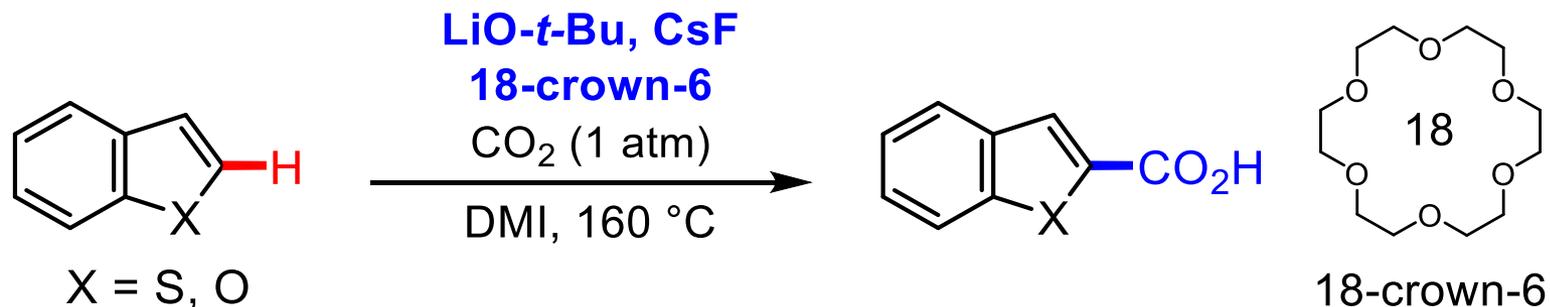
炭素-炭素結合形成を含む唯一のカルボキシル化反応

# 芳香族複素環炭素 – 水素結合のカルボキシル化反応

先行研究



我々の以前の研究: 本研究の基盤研究



pKa = 32 (benzothiophene)  
pKa = 33.2 (benzofuran)

**10<sup>5</sup> 倍以上酸性度(反応性)が低い**

M. Shigeno, Y. Kondo, et al. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3235.

M. Shigeno, Y. Kondo, et al. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4515.

複合ブレンステッド塩基が低活性な基質のカルボキシル化に有効

## 2. 研究開発目的

“複合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

## 3. 研究開発目標

全体目標：

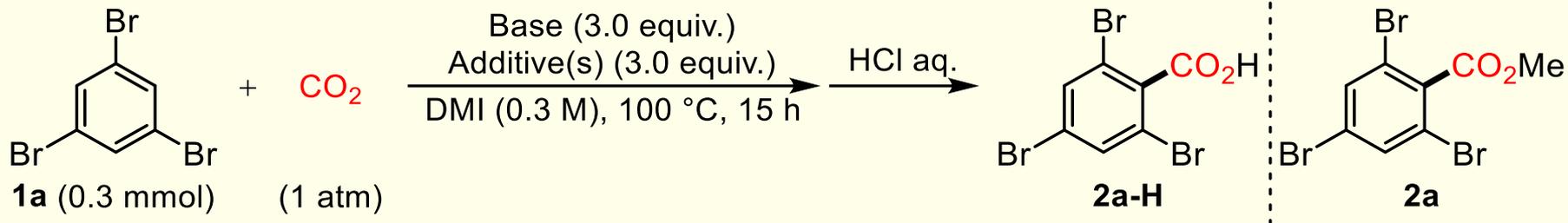
高活性複合ブレンステッド塩基を用いて、二酸化炭素分子を多様な有機分子の炭素－水素結合に固定化する方法論を構築する。高い効率性と官能基許容性を併せ持つ堅牢性が高い反応システムとして確立する。

サブテーマ1の目標：

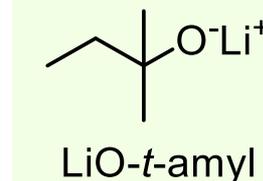
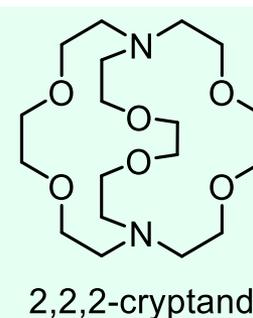
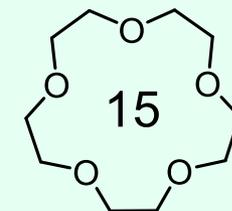
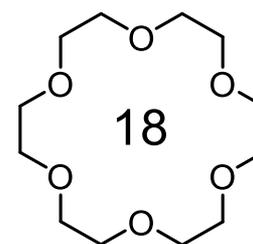
複合ブレンステッド塩基(LiO-*t*Bu/CsF/18-crown-6等を組み合わせて生じる塩基)を活用して、多岐の有機分子(ベンゼン、インドール、トルエン、フラン誘導体)の炭素－水素結合への二酸化炭素分子の固定化反応を開発する。**一連のカルボン酸群を網羅的に合成・供給できる反応系を構築する。**ハロゲン原子(フッ素あるいは塩素)をはじめとして、求電子性官能基(シアノ、ケトン、エステル、アミド、ニトロ基)を含む高い官能基許容性を併せもつ反応条件を確立する。**成果のアウトプットとして、英文の査読付き論文として3年間で3編以上を発表する。学会やセミナー等でも3回以上発表する。**

# 5-1. 研究成果の概要

## (1) 芳香族炭素-水素結合のカルボキシル化反応: 条件検討



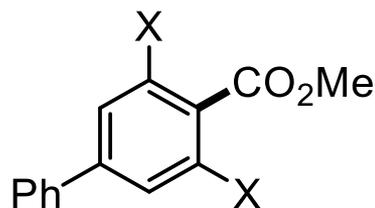
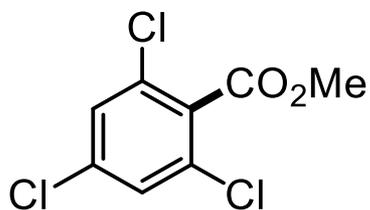
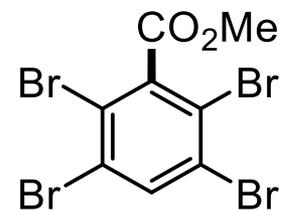
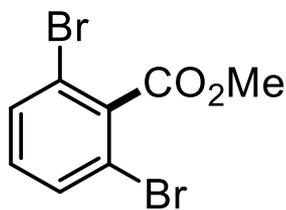
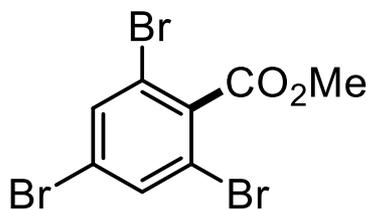
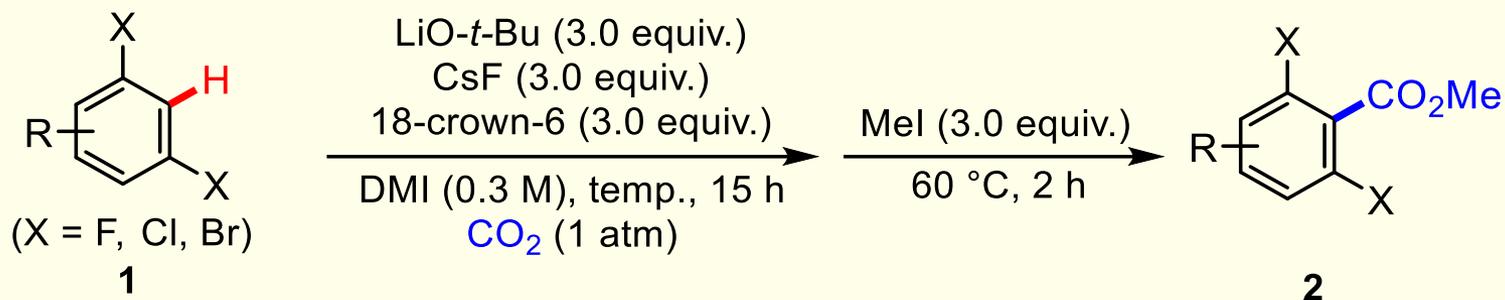
Entry	Base (3.0 equiv.)	Additive(s) (3.0 equiv.)	<b>2a-H</b> (%)
1	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF, 18-crown-6	86
2	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF, 18-crown-6	(84) <sup>a</sup>
3	LiO- <i>t</i> -Bu	-	5
4	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF	63
5	LiO- <i>t</i> -Bu	18-crown-6	11
6	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF, 15-crown-5	32
7	LiO- <i>t</i> -Bu	CsF, 2,2,2-cryptand	69
8	NaO- <i>t</i> -Bu	CsF, 18-crown-6	21
9	KO- <i>t</i> -Bu	CsF, 18-crown-6	77
10	LiOMe	CsF, 18-crown-6	0
11	LiO- <i>t</i> -amyl	CsF, 18-crown-6	81



<sup>1</sup>H-NMR yields.

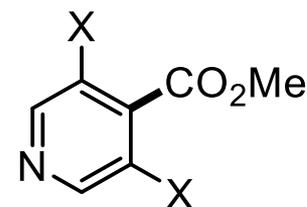
<sup>a</sup> Isolated yields of **2a** after esterification.

# (1) 芳香族炭素-水素結合のカルボキシル化反応: 基質適応範囲



Cl 2f 74% (150 °C)

F 2g 77% (150 °C)

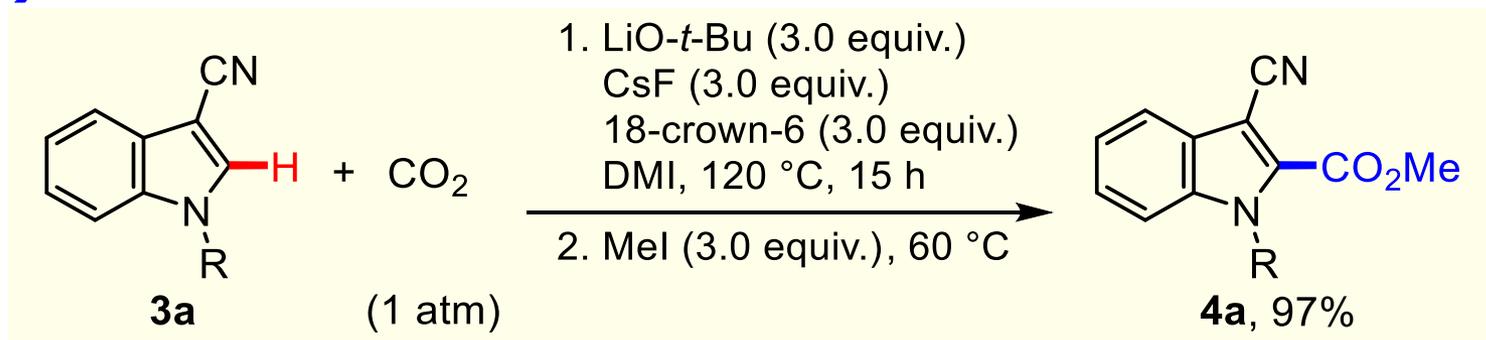


Cl 2i 79% (130 °C)

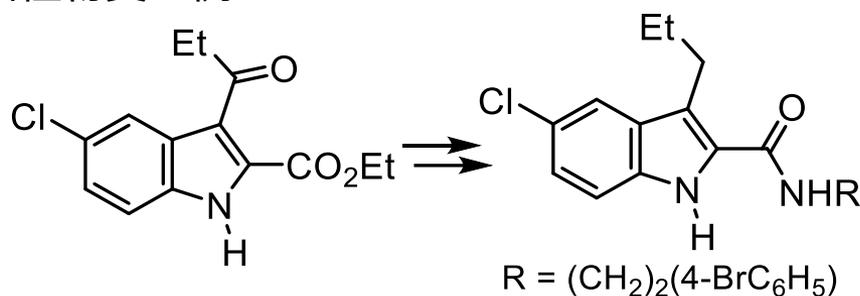
Isolated yields.

- 多岐の芳香族カルボン酸誘導体が合成可能。
- 合計43個の反応実施例。

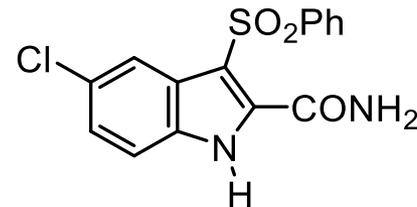
## (2) インドール2位炭素 – 水素結合のカルボキシル化反応



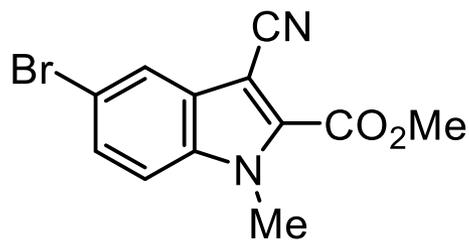
生物活性物質の例



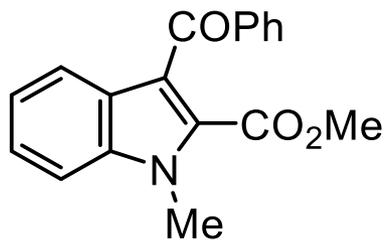
カンナビノイド受容体タイプ1の  
アロステリックモジュレーター特性



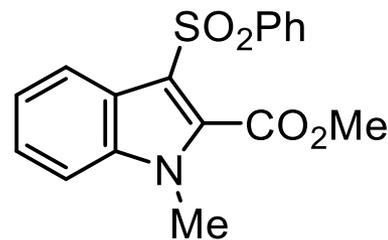
抗HIV特性



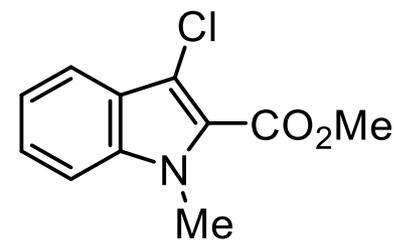
**4b**, 99%



**4c**, 66%



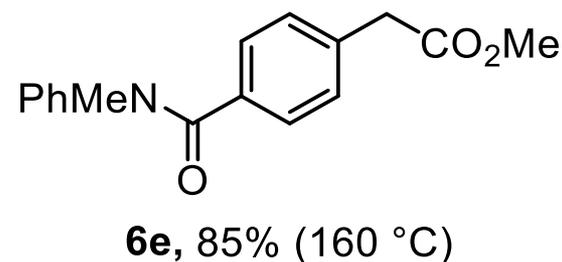
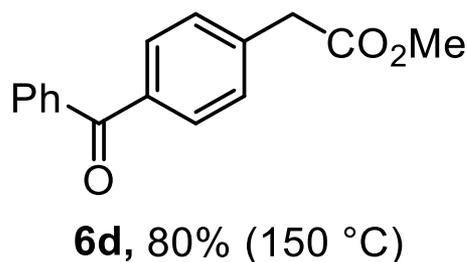
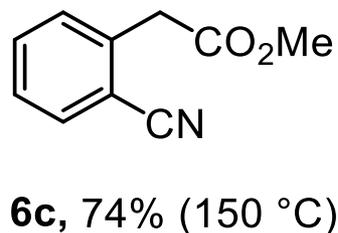
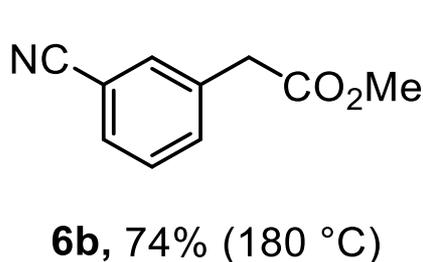
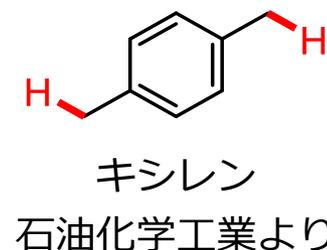
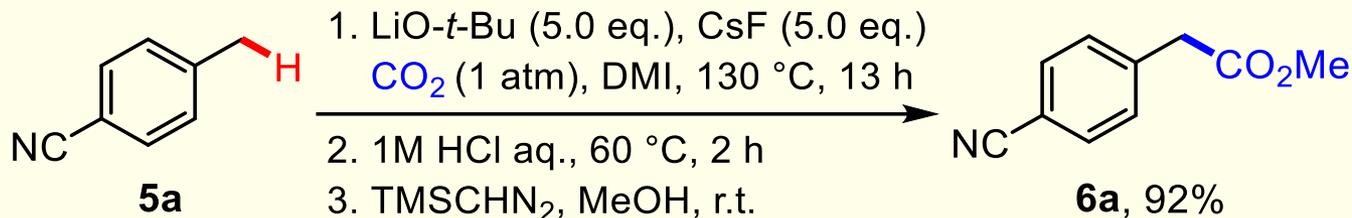
**4d**, 77%



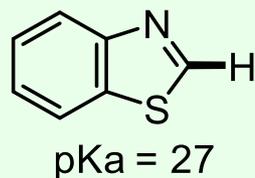
**4e**, 81%

- 多岐のインドールカルボン酸誘導体が合成可能。
- 合計25個の反応実施例。

### (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



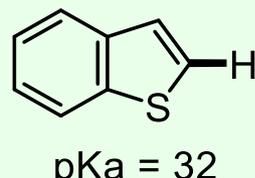
先行研究



酸性度

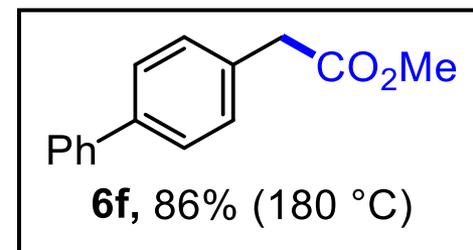
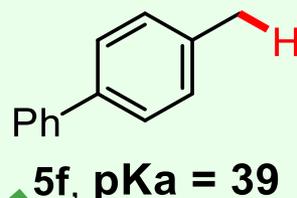
10<sup>5</sup>低い

我々の以前の研究



10<sup>7</sup>低い

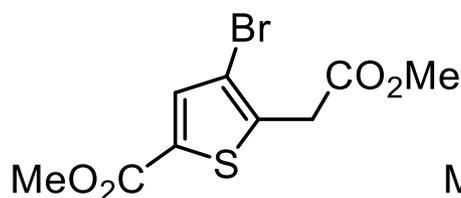
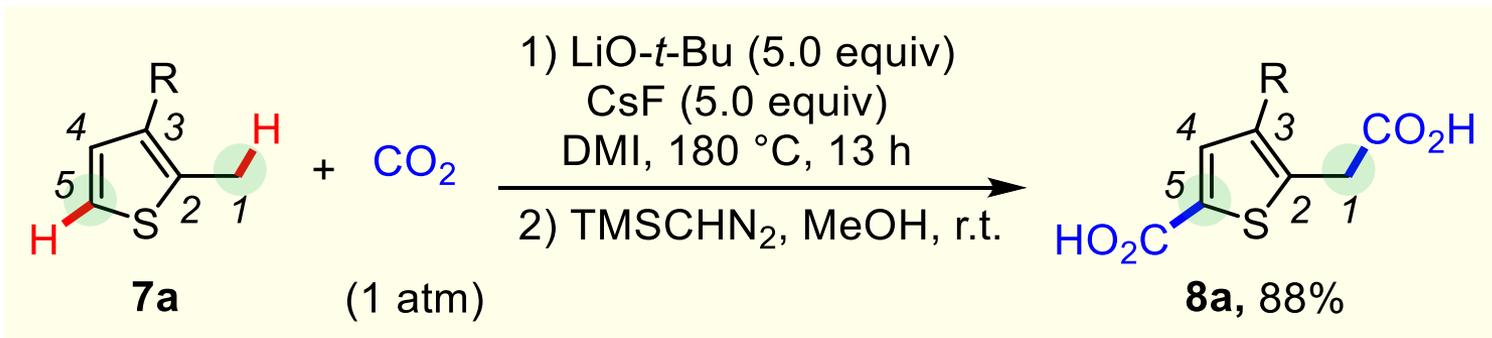
本研究



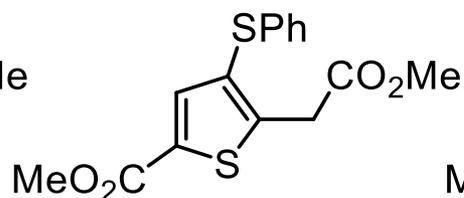
極めて反応性が低い  
基質の反応にも有効

- 多岐のフェニル酢酸誘導体が合成可能。
- 合計40個の反応実施例。

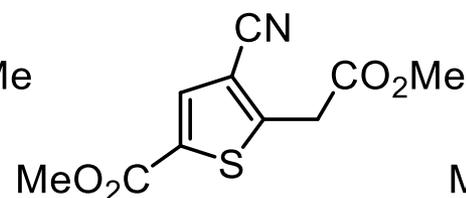
# (4) 芳香族複素環-2-アルキル化合物の1,5位 ダブルカルボキシル化反応



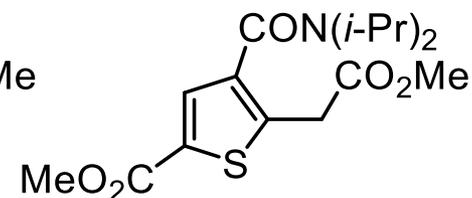
**8b**, 30% (140 °C)



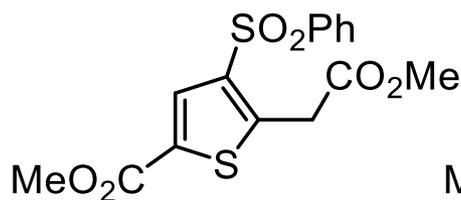
**8c**, 52% (180 °C)



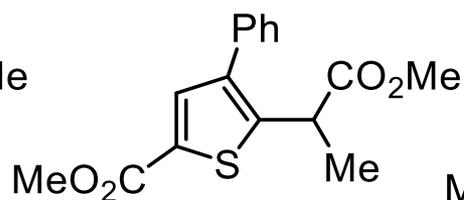
**8d**, 88% (140 °C)



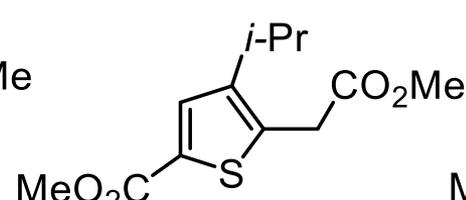
**8e**, 77% (150 °C)



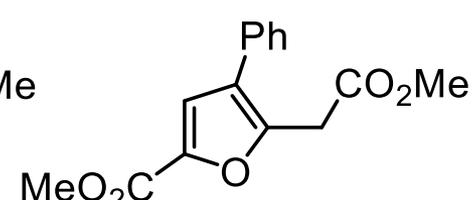
**8f**, 55% (130 °C)



**8g**, 74% (180 °C)



**8h**, 34% (220 °C)



**8i**, 70% (200 °C)

- 多岐の芳香族複素環ジカルボン酸誘導体が合成可能。
- 高分子合成の原料として利用可能。
- 合計18個の反応実施例。

## 5-3. 研究目標の達成状況

### 全体項目

#### ○目標を大きく上回る成果をあげた。

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

#### ○目標を大きく上回る成果をあげた。

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

誌上発表 (論文)

1. Masanori Shigeno,\* Kazutoshi Hayashi, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,\* "Catalytic C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) 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 CO<sub>2</sub>", **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 *b*-(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)

## 6. 研究成果の発表状況

誌上発表 (論文)

- Masanori Shigeno,\* Itsuki Tohara, Keita Sasaki, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo\* "Combined Brønsted Base-Promoted CO<sub>2</sub> Fixation into Benzylic C–H Bonds of Alkylarenes" ***Organic Letters***, **2022**, *24*, 4825. (IF : 6.1)
- Masanori Shigeno,\* Kazutoshi Hayashi, Toshinobu Korenaga,\* Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo\* "Organic superbases *t*-Bu-P<sub>4</sub>-catalyzed demethylations of methoxyarenes" ***Organic Chemistry Frontiers*** **2022**, *9*, 3656. (IF : 5.5) ***Selected as a cover picture.***
- 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.***
- Masanori Shigeno,\* Yuto Iseya, Ryotaro Kume, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo, "Palladium-Catalyzed Borylative Cyclizations of  $\alpha$ -(2-Bromoaryl) Ketones to Form 1,2-Benzoxaborinines" ***Organic Letters***, **2022**, *24*, 7227-7231. (IF : 6.1)
- Masanori Shigeno,\* Akihisa Kajima, Eito Toyama, Toshinobu Korenaga, Hiroyuki Yamakoshi, Kanako Nozawa-Kumada, and Yoshinori Kondo,\* "LiHMDS-Mediated Deprotonative Coupling of Toluene with Ketones" ***Chemistry – A European Journal***, **2023**, *29*, e2022035. (IF : 5.0)
- 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-P<sub>2</sub>" ***The Journal of Organic Chemistry***, **2023**, *88*, 1796. (IF : 4.2)

## 6. 研究成果の発表状況

### 口頭発表（学会等）

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”  
[Chemical Science Presentation Prize 優秀発表賞受賞](#)
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(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)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  $\alpha$ -(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”

## 6. 研究成果の発表状況

### 口頭発表（学会等）

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”