

2024年12月24日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 芳香族含有カルボン酸を効率的に合成するための カルボキシル化反応剤を開発 医薬品候補化合物のライブラリー合成法として期待

### 【発表のポイント】

- 簡便に取り扱えるとともに長期間保存できるカルボキシル化<sup>(注1)</sup>反応剤を開発しました。生物活性物質<sup>(注2)</sup>として重要な芳香族カルボン酸<sup>(注3)</sup>が得られます。
- 芳香族化合物<sup>(注4)</sup>や芳香族複素環化合物<sup>(注5)</sup>、トルエン誘導体など多岐の化合物を効率的にカルボキシル化することができます。
- 炭素同位体(<sup>13</sup>C)<sup>(注6)</sup>の導入法としても活用することができ、薬物代謝経路や反応機構の解明への応用が期待されます。

### 【概要】

二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)はその遍在性や安価な価格、低毒性などの観点から魅力的な1炭素資源<sup>(注7)</sup>とされています。特に近年、芳香族化合物や芳香族複素環化合物に含まれる炭素-水素(C-H)結合を反応部位として、CO<sub>2</sub>を導入する反応系の開発が進められています。この反応では、芳香族カルボン酸が得られ、これらは生物活性物質として重要な分子構造とされます。しかし、CO<sub>2</sub>は常温常圧下では気体状態であるため、精密に量り取ることが容易ではなく、これまでのCO<sub>2</sub>固定化反応<sup>(注8)</sup>では実験操作に慣れや経験が必要とされていました。

東北大学大学院薬学研究科の下平貫太大学院生、笹本大空助教、重野真徳准教授らの研究グループは、アルキルシリルカルボナートが芳香族化合物の実用的なカルボキシル化反応剤となることを見出しました。この反応剤は、芳香族化合物のC-H結合を活性化する塩基として、また、CO<sub>2</sub>源としての2つの役割を担います。さらに、本反応剤を用いて、多岐の芳香族含有カルボン酸が合成できることを示しました。本反応剤は医薬品候補化合物のライブラリー合成<sup>(注9)</sup>や炭素同位体の導入法に応用されることが期待されます。

本成果は2024年12月20日付で、アメリカ化学会の学術雑誌 Organic Letters に掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

二酸化炭素(CO<sub>2</sub>)はその遍在性や安価な価格、低毒性などの観点から魅力的な 1 炭素資源とされています。特に近年、芳香族化合物や芳香族複素環化合物に含まれる炭素-水素(C-H)結合を反応部位として、CO<sub>2</sub> を導入する反応系の開発が進められています。この反応では芳香族あるいは芳香族複素環カルボン酸が得られ、これらは生物活性物質あるいはその前駆体化合物を構成する重要な分子構造とされます。しかし、CO<sub>2</sub> は常温常圧下では気体状態であるため、精密に量り取ることが容易ではなく、これまでの CO<sub>2</sub> 固定化反応では実験操作に慣れや経験が必要とされていました。また、反応効率を上げるために、高圧条件下で実施するための特殊な反応装置が必要とされることもありました。

### 今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の下平貫太大学院生、笹本大空助教、重野真徳准教授らの研究グループは、アルキルシリルカルボネートが芳香族化合物の実用的なカルボキシル化反応剤となることを見出しました。この反応剤は、芳香族化合物の C-H 結合を活性化する塩基として、また、CO<sub>2</sub> 源としての 2 つの役割を担います。

これまで研究グループは、CO<sub>2</sub> と複合ブレンステッド塩基(複数のブレンステッド塩基を組み合わせることで生じる高活性な塩基)を用いた芳香族化合物 C-H 結合のカルボキシル化反応の開発に取り組んできました(図 1a-1)。その研究で、LiOt-Bu と CO<sub>2</sub> から合成されるリチウム *tert*-ブチルカルボネート(LiOCO<sub>2</sub>*t*-Bu) がカルボキシル化剤として用いられることも見出していましたが、空気下での安定性が低く、長期間保存ができないことがわかっていました(図 1a-2)。今回、研究グループはアルキルシリルカルボネート(**A**)を新たなカルボキシル化剤として取り上げました(図 1b)。このアルキルシリルカルボネート(**A**)を CsF および 18-crown-6<sup>(注 10)</sup>と作用することで、反応系内でアルキルカルボネート **B** を形成した後に、活性な塩基 **C** (MO*t*-Bu あるいは MOCEt<sub>3</sub> (M = Cs/18-crown-6))と CO<sub>2</sub> を与えます。これを活用すると、ベンゾチオフェンやベンゾフラン、インドールなどの芳香族複素環化合物の C-H 結合をカルボキシル(COOH)基へと変換できることを見出しました(図 2a)。さらに、ベンゼン環上やベンジル位<sup>(注 11)</sup>の C-H 結合に対して、効率的に COOH 基を導入することにも成功しました。

カルボキシル化剤の安定性について、LiOCO<sub>2</sub>*t*-Bu を 1 週間空気下で保存した場合には、カルボキシル化生成物は全く得られず、LiOCO<sub>2</sub>*t*-Bu の安定性が低いことがわかります。一方で、今回のアルキルシリルカルボネートでは十分な活性を保持できることを示し、安定性に優れていることがわかりました(図 2b)。

炭素同位体(<sup>13</sup>C)で標識化した化合物は反応機構の解明や薬物代謝経路の同定などに使用されています。ただし、炭素同位体を含む <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> は極めて高価です

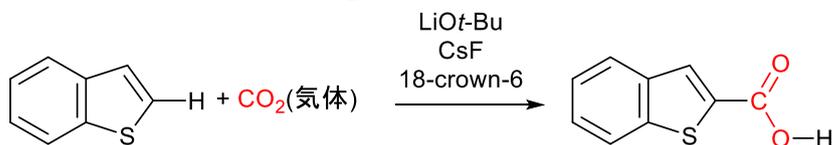
が、気体状態であるため、同位体標識化<sup>(注 12)</sup>実験に必要な量を正確に調整することは容易ではありません。一方で、本反応剤は揮発性の低い液体であるため、精密に秤量することができ、これを用いることで同位体標識した化合物が簡便に合成できることを示しました(図 2c)。

## 今後の展開

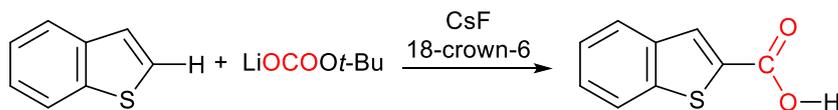
本研究にて、アルキルシリルカルボナートを用い、簡便な実験操作によって多岐の芳香族カルボン酸が効率的に得られることがわかりました。今後、本反応剤は医薬品候補化合物のライブラリー合成に活用されることが期待されます。さらに、本反応剤は簡便な炭素同位体(<sup>13</sup>C)標識化を実現するツールとしても期待されます。

### a. 研究グループの以前の研究

#### (1) 複合プレンステッド塩基とCO<sub>2</sub>を用いたカルボキシル化反応

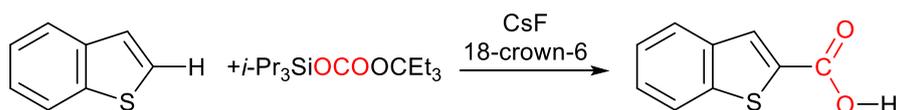


#### (2) LiOCO<sub>2</sub>t-Buを用いたカルボキシル化反応



LiOCO<sub>2</sub>t-Buがカルボキシル化反応剤になることは分かっていたが、空気中の安定性が乏しかった。

### b. 本研究



#### 【反応のポイント】

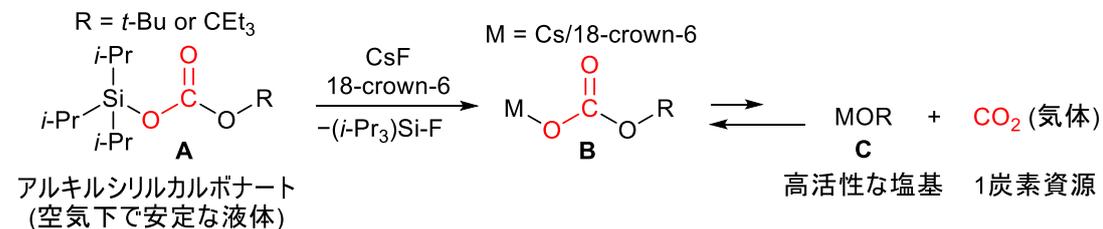
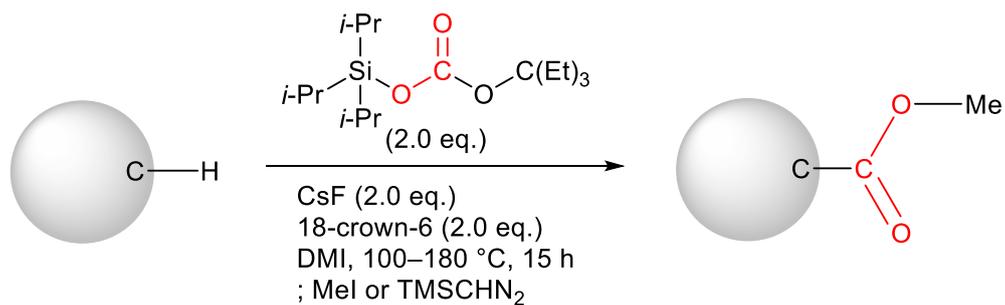
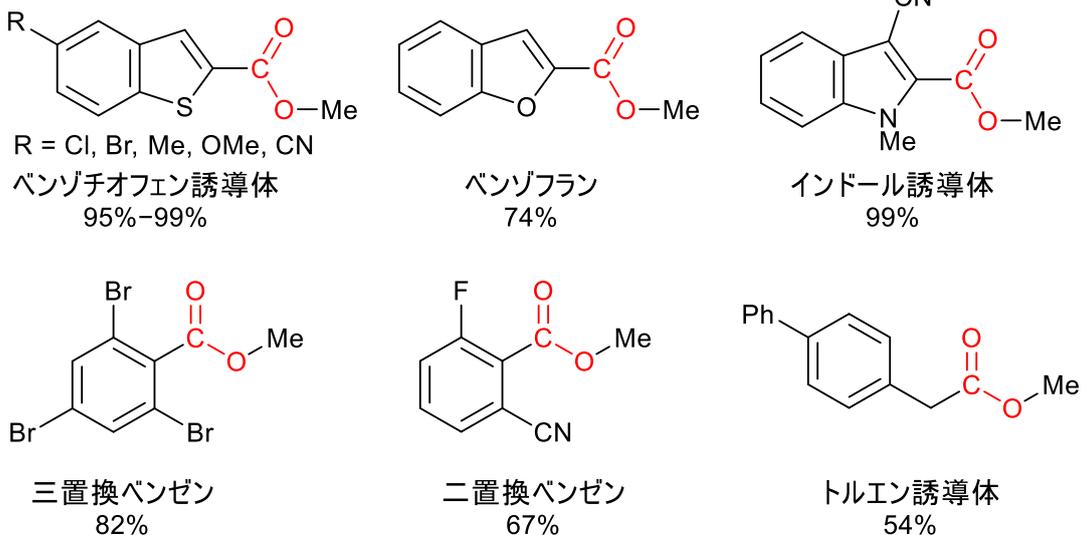


図 1. 本研究の基盤となる以前のカルボキシル化反応(a)と本研究のアルキルシリルカルボナート反応剤を用いるカルボキシル化反応(b)



a. 基質適用範囲 (一部抜粋)



b. カルボナートの安定性の比較



c. 炭素同位体導入実験

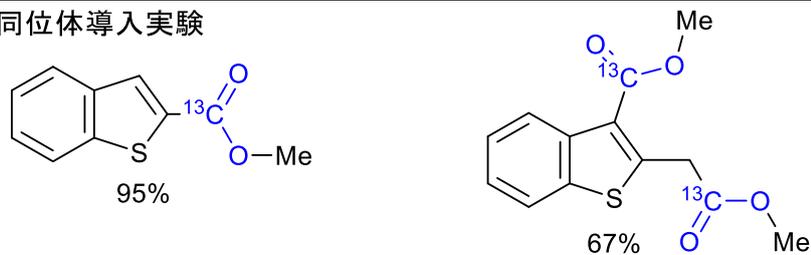


図 2. 本研究の概要

## 【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 さきがけ(JPMJPR22N7)、新エネルギー・産業技術開発機構(NEDO)(JPNP20004)、株式会社ダイセル、武田科学振興財団、日本医療研究開発機構(AMED)(JP23ama121040)、日本学術振興会(JSPS)科研費(23K19419)の支援を受けて行われました。本論文は『東北大学 2024 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』により Open Access となっています。(DOI: 10.1021/acs.orglett.4c04388)

## 【用語説明】

### 注1. カルボキシル化

カルボキシル(COOH)基を化合物に導入する反応のこと。

### 注2. 生物活性物質

人間を含む生物に何らかの影響を与える化学物質のこと。例えば、医薬品や農薬、ビタミンなどが挙げられる。

### 注3. カルボン酸

1つ以上のカルボキシル(COOH)基を有する化合物の総称。アミノ酸や脂肪酸など生物活性物質に多く見られる化合物である。

### 注4. 芳香族化合物

芳香族性を示す化合物の総称。主にベンゼン環を有する化合物。

### 注5. 芳香族複素環化合物

芳香族性を有する有機化合物の中でも、炭素および水素以外のヘテロ元素を環内含む化合物の総称。代表的なヘテロ元素には酸素や窒素、硫黄などが挙げられる。

### 注6. 同位体

同一の原子番号を持つが、中性子の数が異なる原子のこと。

### 注7. 1炭素資源

有機反応において、出発物質に1つの炭素からなる炭素原子団を供給する物質のこと。

### 注8. CO<sub>2</sub>固定化反応

気体状態の CO<sub>2</sub> を別の状態や物質に変換する反応のこと。

注9. ライブラリー合成

多数の反応剤や出発物質の組み合わせを利用して、膨大な種類の化合物を合成する手法。

注10. 18-crown-6

環状エーテル化合物の 1 つ。金属カチオンに配位することで、対アニオンの求核性や塩基性を高める効果を有する。

注11. ベンジル位

トルエン(Ph-Me)のメチル基炭素上の元素をさす。

注12. 同位体標識化

化合物中の特定の原子を同位体に置き換えること。

#### 【論文情報】

タイトル : Carboxylations of (hetero)aromatic C-H bonds using an alkyl silyl carbonate reagent

著者 : Kanta Shimotai, Ozora Sasamoto, Masanori Shigeno\*

\*責任著者 : 東北大学大学院 薬学研究科 准教授 重野真徳

掲載誌 : Organic Letters

DOI : 10.1021/acs.orglett.4c04388

URL: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.orglett.4c04388>

**【問い合わせ先】**

（研究に関すること）

東北大学大学院 薬学研究科 准教授 重野真徳

TEL: 022-795-5917

Email: [masanori.shigeno.e5@tohoku.ac.jp](mailto:masanori.shigeno.e5@tohoku.ac.jp)

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: [ph-som@grp.tohoku.ac.jp](mailto:ph-som@grp.tohoku.ac.jp)