

## 114. 複合塩基を用いる直截的芳香族カルボキシル化反応

重野 真徳

東北大学 大学院薬学研究科 分子変換化学分野

Key words : プレンステッド塩基, 二酸化炭素, 炭素-水素結合変換, 安息香酸

### 緒言

二酸化炭素は安価であることに加えて、低毒性、不燃性、遍在性、大きな賦存量の観点から、その有効利用法の開拓は産学問わず関心が持たれる。芳香族および芳香族複素環カルボン酸は、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、有機ケイ素、有機ハロゲン化合物等)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。

先に我々は、複合プレンステッド塩基(LiO-*t*-Bu, CsF, 18-crown-6の組み合わせ)を用いると、電子豊富な芳香族複素環化合物(ベンゾチオフェンやベンゾフラン等)を反応基質としたカルボキシル化反応が効率的に進行することを明らかにした[1]。これらの反応点は、pKa 32以上の酸性度が低い炭素-水素結合であり、単独の塩基を用いる従来の反応系では用いられないとされていた[2~5]。本研究では、この複合プレンステッド塩基によるカルボキシル化反応の潜在性について検討し、芳香族環の炭素-水素結合およびインドール2位炭素-水素結合のカルボキシル化に展開できることを見出した。また、炭素-ハロゲン結合やエステル・アミド等の求電子性官能基が共存できることを示し、基質一般性が高い反応系として確立した[6]。

### 方法

芳香族炭素-水素結合およびインドール2位炭素-水素結合のカルボキシル化反応のモデル基質として、それぞれ1,3,5-トリプロモベンゼン **1A** および3-シアノインドール **3A** を用いて、反応条件を検討した。特に、アルコキシド塩基、アルカリ金属塩、配位子の組み合わせの効果を検討して、高活性な反応系の実現を目指した。

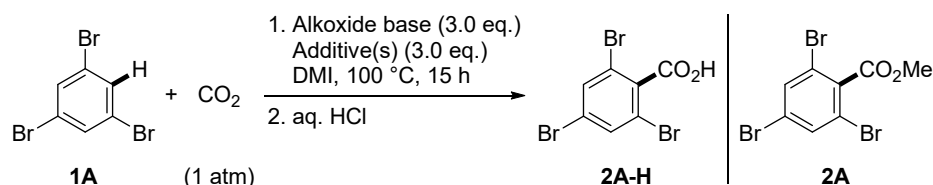
### 結果および考察

#### 1. 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°Cで加熱攪拌した後に、生成物の収率を比較した(表1)。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、メチルエステル化体**2A**として生成物を収率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)。このように、LiO-*t*-Bu, CsF, 18-crown-6からなる複合プ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

アリールラジカルの発生など)の進行は認められなかった。

表 1. **1A** のカルボキシル化反応の最適化<sup>a</sup>



Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of <b>2A-H</b> (%) <sup>b</sup>
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) <sup>c</sup>
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

- 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。
- b) 1,1,2-トリクロロエタンを内部標準として用い、<sup>1</sup>H 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)。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** から収率 57% で目的のカルボキシル化体を得られた。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 位のアリール上にて、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 (それぞれ **1H** および **1I**) を用いた際にも、反応は円滑に進行し、それぞれ対応する生成物を収率 71%、74% で与えた。

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 2)。アルゴンガス雰囲気下、**1A** および複合プ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 LiOCO<sub>2</sub>-*t*-Bu を用いて、同様の反応を実施した際には、カルボキシル化体 **2A** が収率 82% 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 LiOCO<sub>2</sub>-*t*-Bu を形成し、これがカルボキシル化反応に関与していること、および (2) LiOCO<sub>2</sub>-*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。

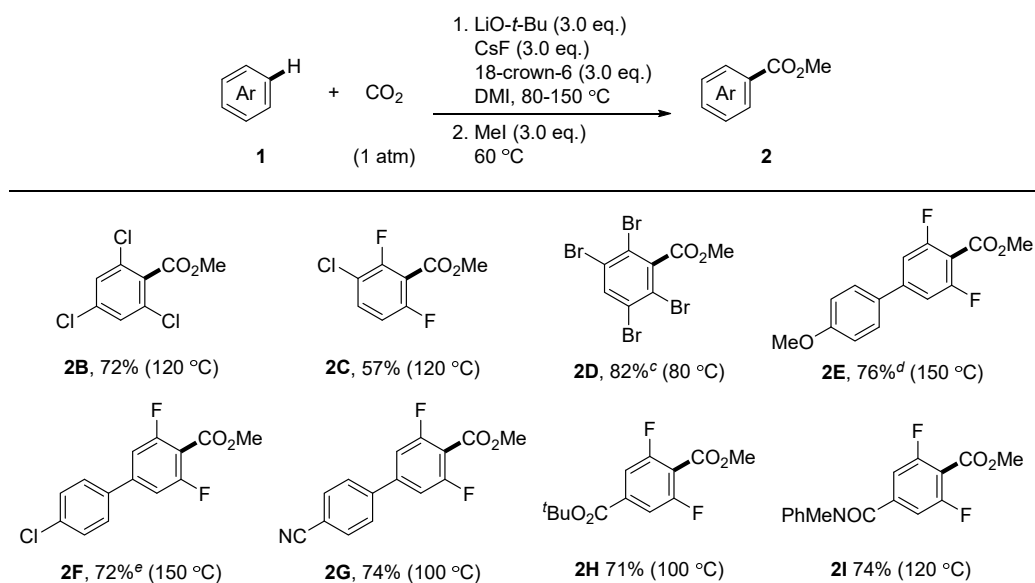


図 1. 芳香族炭素-水素結合カルボキシ化反応の基質適応範囲

- a) 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。
- c) LiO-*t*Bu (0.60 mmol)、CsF (0.60 mmol)、18-crown-6 (0.60 mmol) を用いた。
- d) LiO-*t*AmをLiO-*t*Buの代わりに用いた。
- e) LiO-*t*Bu (1.50 mmol)、CsF (1.50 mmol) を用い、18-crown-6は添加しなかった。

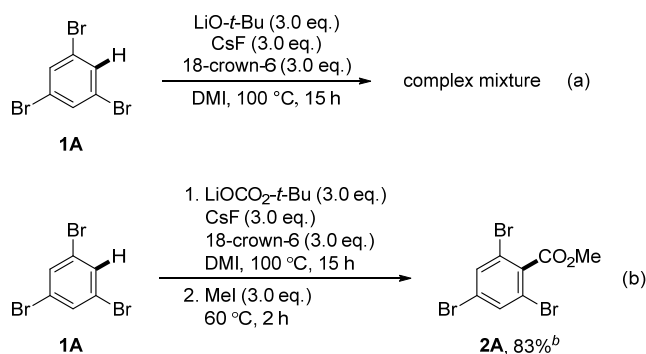


図 2. 反応機構に関する実験 (Ar 雰囲気下での反応) <sup>a</sup>

- 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 3)。二酸化炭素雰囲気下、アルコキシド塩基およびカルボネ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。

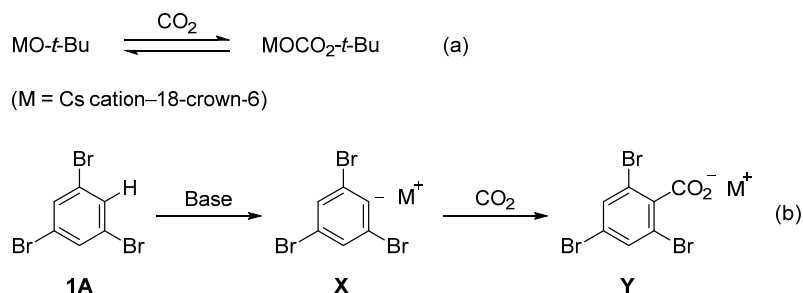


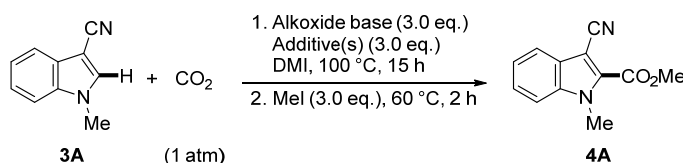
図3. 推定反応機構

- アルコキシド塩基およびカルボネート塩基は平衡状態にある。
- 基質 **1A** は脱プロトン化および二酸化炭素との反応でカルボキシラート **Y** を形成する。

## 2. インドール2位炭素-水素結合のカルボキシ化反応 [6]

**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 (表2)。項目1で述べた、**1A** の反応と同様に、CsF および 18-crown-6 を添加すると、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)。

表2. **3A** のカルボキシ化反応の最適化<sup>a</sup>



Entry	Alkoxide base	Additive(s)	Yield of <b>4A</b> (%) <sup>b</sup>
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) <sup>c,d</sup>

- 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。
- 1,1,2-トリクロロエタンを内部標準として用い、<sup>1</sup>H NMR スペクトルから生成物の収率を決定した。
- 120°C でカルボキシ化反応を行った。
- 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 4)。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** 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** が収率 91% で得られた。

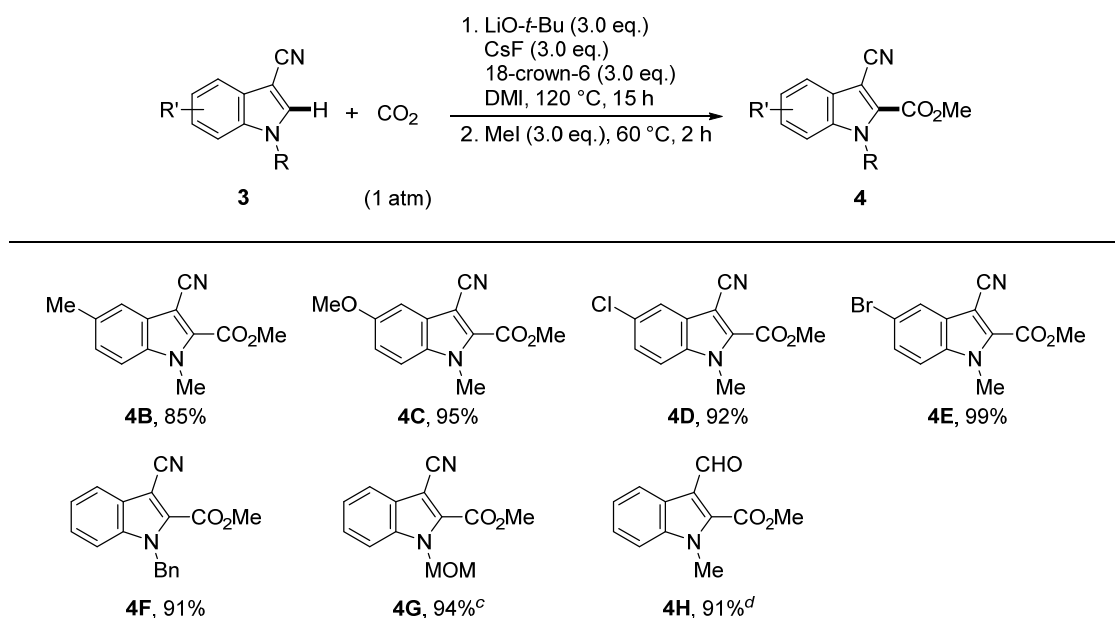


図 4. インドール 2 位炭素-水素結合カルボキシル化反応の基質適応範囲

- 基質 3 0.30 mmol スケールで反応を実施した。
- 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。
- 140°C でカルボキシル化反応を行った。
- 150°C でカルボキシル化反応を行った。

### 共同研究者・謝辞

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言を頂きました東北大学大学院薬学研究科の根東義則教授に深く御礼申し上げます。本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に心より感謝いたします。

### 文 献

- Shigeno M, Hanasaka K, Sasaki K, Nozawa-Kumada K, Kondo Y. Direct Carboxylation of Electron-Rich Heteroarenes Promoted by LiO-*t*Bu with CsF and [18]Crown-6. *Chem Eur J*. 2019 Mar 1;25(13):3235-3239. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30637844 DOI: 10.1002/chem.201805926.
- Luo J, Preciado S, Xie P, Larrosa I. Carboxylation of Phenols with CO<sub>2</sub> at Atmospheric Pressure. 2016 May 10;22(20):6798-802. Epub 2016 Mar 31. PMID: 26989848 DOI: 10.1002/chem.201601114.
- Yoo W -J, Capdevila M G, Du X, Kobayashi S. Base-mediated carboxylation of unprotected indole derivatives with carbon dioxide. 2012 Oct 19;14(20):5326-9. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23035967 DOI: 10.1021/ol3025082.
- Vechorkin O, Hirt N, Hu X. Carbon dioxide as the C1 source for direct C-H functionalization of aromatic heterocycles. 2010 Aug 6;12(15):3567-9. PMID: 20670021 DOI: 10.1021/ol101450u.

- 5) Banerjee A, Dick G R, Yoshino T, Kanan M W. 2016 Mar 10;531(7593):215-9. PMID: 26961655 DOI: 10.1038/nature17185.
- 6) Shigeno M, Tohara I, Nozawa-Kumada K, Kondo Y. Direct C-2 Carboxylation of 3-Substituted Indoles Using a Combined Brønsted Base Consisting of LiO-*t*Bu/CsF/18-crown-6. *Eur J Org Chem.* 2020 Mar 5;3(3):1987-1991. PMID: 30637844 DOI: 10.1002/chem.201805926.