

# インドールなどの化学的に安定なヘテロ芳香環に 二酸化炭素を二分子導入する新手法を開発

～計算科学を用いた反応設計～

## ポイント

- ・ AFIR 法などの量子化学計算を巧みに用いて、開発前例のないダブルカルボキシル化反応を開発。
- ・ 豊富で安価、低毒性な二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) を利用した化学合成に成功。
- ・ 安定なヘテロ芳香環を原料として、医薬品の合成中間体として期待される新物質の合成に成功。

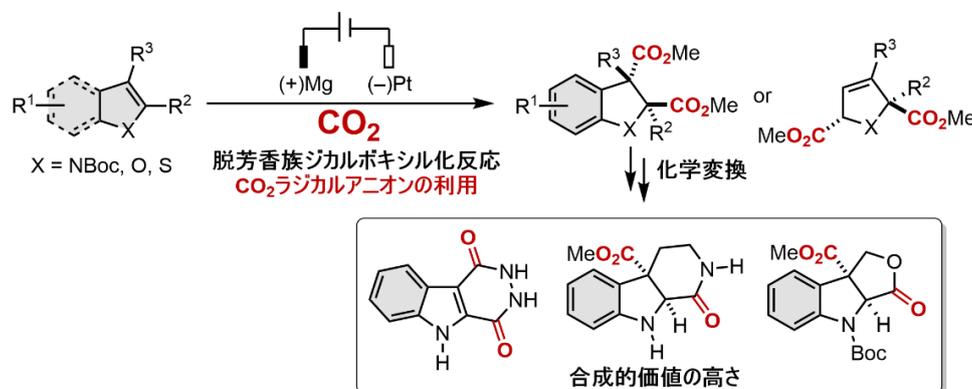
## 概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の美多 剛特任准教授及び同拠点拠点長・同大学院理学研究院の前田 理教授らの研究グループは、二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) を炭素資源として用いて、インドール<sup>\*1</sup>などの化学的に安定なヘテロ芳香環<sup>\*2</sup>に CO<sub>2</sub> を二分子導入する新反応の開発に成功しました。

CO<sub>2</sub> は地球温暖化物質として知られ、世界的に排出規制が強化されつつある化合物ですが、有機合成化学の観点からすると安価で低毒性、かつ尽きることのない魅力的な炭素資源です。また、近年のカーボンニュートラル戦略に立脚した、CO<sub>2</sub> の効率的かつ大規模なリサイクルが求められています。すなわち、CO<sub>2</sub> から低コストかつ効率的に、持続可能社会を支えるための付加価値の高い有機化合物を創出し続ける研究は、天然資源の少ない日本にとって非常に重要です。

今回、研究グループは電気化学による電解還元法<sup>\*3</sup>を用いることで、インドールなどの化学的に安定なヘテロ芳香環を脱芳香族化<sup>\*4</sup>しながら、CO<sub>2</sub> を二分子導入する新しい形式のダブルカルボキシル化反応<sup>\*5</sup>の開発に成功しました。使用する原料の酸化還元電位<sup>\*6</sup>や反応機構を量子化学計算 (人工力誘起反応法 (AFIR 法)<sup>\*7</sup>を含む) で予想しながら反応開発を進めることで、通常年単位の開発時間を要する新反応開発において、わずか 8 か月でその開発に成功しました。

なお、本研究成果は、日本時間 2022 年 2 月 22 日 (火) 公開の Journal of the American Chemical Society 誌のオンライン版に Article として掲載される予定です。



ヘテロ芳香環に対するダブルカルボキシル化反応の開発

## 【背景】

安価で低毒性、かつ地球上に豊富に存在する二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) を炭素資源として利用して、人類の持続的な繁栄に必要な有機化合物を、環境への負荷なく効率良く化学合成することが世界的に求められています。そのため、CO<sub>2</sub> 固定化のための斬新かつ効率的な新反応を創出し続けることは、天然資源の少ない日本にとって非常に重要です。しかし、CO<sub>2</sub> は直線状(O=C=O)の化学的に安定な分子であるため、CO<sub>2</sub> を活性化して原料に組み込むためには特殊な反応条件を用いる必要があります。今回、我々の研究グループでは、電気化学という環境にやさしい反応条件を用いることで、天然有機化合物の部分骨格にも数多く見られるインドールを初めとする化学的に安定なヘテロ芳香環をカルボキシル化する (CO<sub>2</sub> を活性化して原料に組み込む) ことに成功しました。ヘテロ芳香環の1つの水素原子をカルボキシ基\*<sup>8</sup>に変換するカルボキシル化反応に関してはこれまでに数多くの報告例がありました (図1, 上段スキーム)、ヘテロ芳香環の二重結合を還元しつつカルボキシ基を導入する、いわゆる「脱芳香族カルボキシル化反応」に関してはこれまでほとんど研究されていませんでした (図1, 下段スキーム)。加えて、高い収率で2つのカルボキシ基を一挙に導入するダブルカルボキシル化反応の報告例は一切なく、研究グループはこの未知の分子変換反応を、ICReDDの基盤となる計算科学を用いて開発すべく研究に着手しました。

## 【研究手法】

脱芳香族カルボキシル化反応を開発するためには、原料として用いる化学的に安定なヘテロ芳香環、もしくはCO<sub>2</sub>を、一電子還元\*<sup>9</sup>する必要があります。実際、量子化学計算を用いて還元電位の予測値を算出したところ、CO<sub>2</sub>の方がヘテロ芳香環よりも圧倒的に一電子還元を受けやすく、CO<sub>2</sub>が最初に一電子還元されて生じるラジカルアニオン種\*<sup>10</sup>がヘテロ芳香環に付加することがわかりました。併せて、そのラジカルアニオン種がヘテロ芳香環と反応する反応経路もICReDDの基幹技術である人工力誘起反応法(AFIR法)を用いて正確に求めました。この計算先導の開発方法を取り入れて合成研究に取り組みました。

## 【研究成果】

計算科学を巧みに用いて原料の化学構造を設計し、実際に電解装置でCO<sub>2</sub>と反応させることで、インドールなどの安定なヘテロ芳香環が脱芳香族化されながらCO<sub>2</sub>が導入されることがわかりました。1つCO<sub>2</sub>が導入された化合物、2つCO<sub>2</sub>が導入された化合物の混合物とした得られたため (図1, 下段スキーム)、その後、実験的に電解反応の反応条件を最適化することで (この過程は計算科学で予測しにくい)、選択的に2つのCO<sub>2</sub>を導入することができ、これまでに報告例のない高効率ダブルカルボキシル化反応の開発に成功しました。すなわち、還元電位を適切に制御するために導入した置換基を有する、インドール、ベンゾフラン、フラン、ベンゾチオフェン、チオフェン、イソベンゾフラン及びピラゾール誘導体において、効率的にダブルカルボキシル化反応が進行することがわかりました (図2)。得られたダブルカルボキシル化体のいくつかは、短工程で医薬品の化学合成の際の中間体として期待される高付加価値な有用化合物へ化学変換することができました。このように使用する原料の還元電位や反応機構を計算科学で予想しながら反応開発を進めた結果、わずか8か月でその開発に成功しました。また、通常実験的に求めることが難しい-3Vを超える極めて高い還元電位の原料 (計算科学的には仮想値を求められる) を用いた場合には、カルボキシル化反応が進行しないことも確かめ、利用できる基質を提案することができました。本新手法で得られたダブルカルボキシル化体は他の方法で合成するのが困難であり、今回開発した新手法は様々なヘテロ芳香環から一段階で合成できる極めて優れた方法です。

## 【今後の展開】

試行錯誤を実験の場のみを求めるのではなく、その多くを量子化学計算によって代替し、意味のある新反応を創出した本研究は、次世代型の有機合成研究といえます。

研究グループは、本手法の一般性の確立に向けて研究を行っています。今後も計算科学と実験科学のシナジーにより、高付加価値品を合成可能な有機合成反応の開発に取り組みます。電解反応においては、電極、電解質、溶媒、電流値、電圧値などの検討すべきパラメータが多数あるため、その反応条件の最適化においては、機械学習を活用し効率的に研究を進め、ICReDDが目指す計算科学、情報科学、実験科学の融合研究を実現します。

## 【謝辞】

本研究は、「JST ERATO (前田化学反応創成知能プロジェクト) (JPMJER1903)」、「文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」、「文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽) (21K18945)」、「上原記念生命科学財団」 「公益信託医用薬物研究奨励富岳基金」 「内藤記念科学振興財団」の支援のもとで行われました。

## 論文情報

論文名	Electrochemical Dearomative Dicarboxylation of Heterocycles with Highly Negative Reduction Potentials (還元電位の極めて大きいヘテロ芳香環の脱芳香族電解ダブルカルボキシル化反応)
著者名	ユウヨン <sup>1,2</sup> , 神名 航 <sup>3</sup> , 高野秀明 <sup>1,2</sup> , 林 裕樹 <sup>1,2</sup> , 前田 理 <sup>1,2,3,4</sup> , 美多 剛 <sup>1,2</sup> (1北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD), <sup>2</sup> JST, ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクト, <sup>3</sup> 北海道大学大学院理学研究院化学部門, <sup>4</sup> 物質・材料研究機構, 合型材料開発・情報基盤部門 (MaDIS))
雑誌名	Journal of the American Chemical Society (化学全般の専門誌)
DOI	10.1021/jacs.1c13032
公表日	日本時間 2022 年 2 月 22 日 (火) (米国太平洋標準時間 2022 年 2 月 21 日 (月)) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

### 【研究に関すること】

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任准教授 美多 剛 (みたつよし)

T E L 011-706-9653 F A X 011-706-9655 メール tmita[at]icredd.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/mita-tsuyoshi>

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 拠点長・同大学院理学研究院

化学部門 教授 (拠点長) 前田 理 (まえださとし)

T E L 011-706-8118 F A X 011-706-8118 メール smaeda[at]eis.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~theochem/>

### 【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構研究プロジェクト推進部グリーンイノベーショングループ

加藤 豪 (かとうごう)

T E L 03-3512-3528 F A X 03-3222-2068 メール eratowww[at]jst.go.jp

### 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press[at]general.hokudai.ac.jp

科学技術振興機構総務部広報課 (〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3)

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkoho[at]jst.go.jp

### 【参考図】

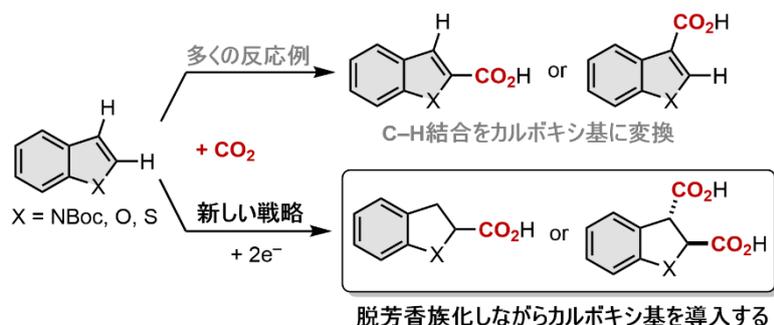


図 1. CO<sub>2</sub> を用いたヘテロ芳香環のカルボキシル化反応

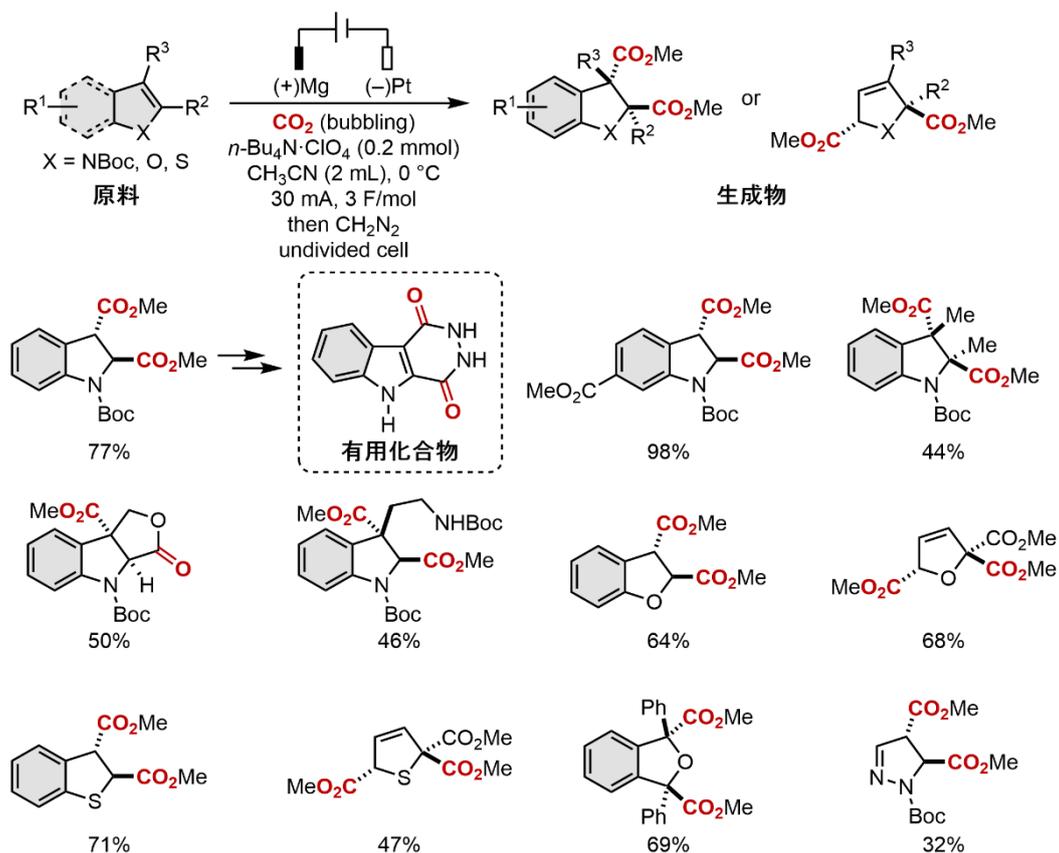


図 2. インドール，ベンゾフラン，フラン，ベンゾチオフェン，チオフェン，イソベンゾフラン及びピラゾール誘導体などのヘテロ芳香環を原料として用いた電解カルボキシル化反応。

### 【用語解説】

- \*1 インドール … ピロール環とベンゼン環が縮合した芳香族化合物。天然有機化合物の部分骨格にも数多く見られ，芳香族性を示す。
- \*2 ヘテロ芳香環 … 窒素，酸素，硫黄などが導入された芳香環（ $\pi$  電子の数が  $4n+2$  で共鳴している環状有機化合物）。
- \*3 電解還元法 … 陽極に電気陰性度の高いマグネシウム，亜鉛，アルミニウム及び鉄などの犠牲電極を用い，陰極に炭素や白金などを用いて，電気を流して化学反応を行うこと。
- \*4 脱芳香族化 … 化学的に安定な芳香環（ $\pi$  電子の数が  $4n+2$  で共鳴している環状有機化合物）を崩して化学反応を起こすこと。一般的に非常に難しい化学プロセス。
- \*5 ダブルカルボキシル化反応 … カルボキシ基（ $-C(=O)OH$ ）を一挙に 2 つ導入する化学反応。
- \*6 酸化還元電位 … 化合物の電子の出し入れの指標。実験的にはサイクリックボルタンメトリー（電位を循環的に変化させて，そのときの応答電流を測定する手法）で測定する。
- \*7 人工力誘起反応法（AFIR 法）… 前田教授らが開発した量子化学計算に基づく反応経路探索法。反応する分子同士の間人工的な力（人工力関数）を加え，反応経路を網羅的に探索する手法。
- \*8 カルボキシ基 …  $-C(=O)OH$  に代表される官能基。
- \*9 一電子還元 … 基質に一電子を与えるプロセス。反対は一電子酸化で，基質から一電子奪うプロセス。
- \*10 ラジカルアニオン種 … 基質に一電子を与えた状態の化合物。

## 【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド) は, 文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され, 2018 年 10 月に本学に設置されました。WPI の目的は, 高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり, ICReDD は国内にある 14 の研究拠点の 1 つです。

ICReDD では, 拠点長の下, 計算科学, 情報科学, 実験科学の 3 つの学問分野を融合させることにより, 人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問, 「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し, 新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

