

## 二つの触媒の協働作用により光エネルギーから医薬品骨格を構築

～安価なギ酸誘導体と安定な芳香環を光照射下反応させてα-アミノ酸の合成に成功～

### ポイント

- ・安価なギ酸塩と安定なヘテロ芳香環や芳香環を原料に、新しい形式のカルボキシル化反応を開発。
- ・可視光照射下、二つの触媒を組み合わせることで、脱芳香族カルボキシル化反応を実現。
- ・脱芳香族カルボキシル化反応により、医薬品の合成中間体であるα-アミノ酸を化学合成。

### 概要

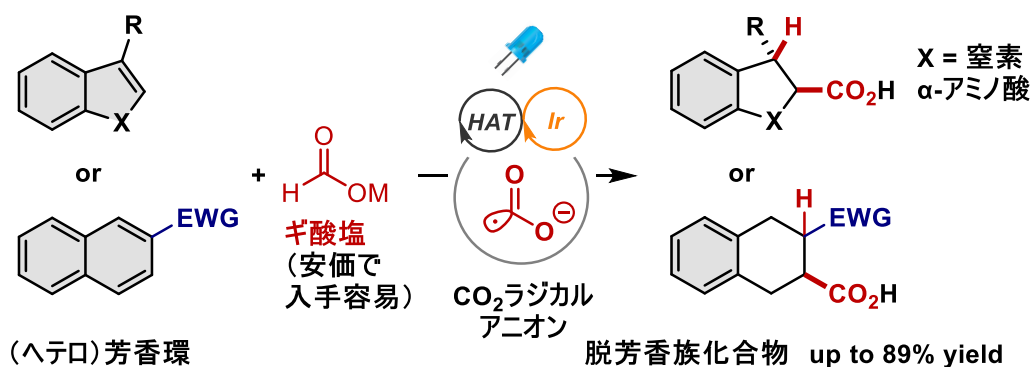
北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の美多 剛特任准教授の研究グループは、安価で入手容易な金属ギ酸塩 (H-CO<sub>2</sub>M: M はアルカリ金属) を一炭素資源として用いて、インドール\*<sup>1</sup>などの化学的に安定なヘテロ芳香環\*<sup>2</sup>にカルボキシ基\*<sup>3</sup>を導入する新反応の開発に成功し、α-アミノ酸の化学合成に成功しました。

ギ酸 (H-CO<sub>2</sub>H) はカルボキシ基を一つ有する最も単純な有機酸で、工業的に多用されている化合物です。ギ酸は安価で低毒性であり、近年の最新技術を用いると、地球上に無尽蔵に存在する二酸化炭素ガスを還元\*<sup>4</sup>することでも合成できます。

研究グループは、このギ酸の中和塩の一つである金属ギ酸塩と化学的に安定なヘテロ芳香環を原料に用いた、新しい形式のカルボキシル化反応\*<sup>5</sup>の開発に成功しました。すなわち、水素原子移動 (HAT) 触媒と光電子移動触媒の二種類の触媒を組み合わせる可視光 (青色) 照射下反応を行うと、通常、求電子剤\*<sup>6</sup>として働くギ酸が求核剤\*<sup>7</sup>として振る舞い、インドール骨格を脱芳香族化\*<sup>8</sup>しながらカルボキシル化反応が進行し、α-アミノ酸が生成することを突き止めました。生成するα-アミノ酸は、医薬品の合成中間体として有用な化合物です。

また、使用する原料の酸化還元電位\*<sup>9</sup>や推定反応機構を量子化学計算 (人工力誘起反応法 (AFIR法)\*<sup>10</sup>を含む) を用いて計算しながら効率的に反応開発を進めることで、ヘテロ芳香環のみならず、ナフタレンなどの芳香環に対するカルボキシル化反応の開発にも成功しました。

本研究成果は2023年2月3日 (金)、ACS Catalysis 誌に Article としてオンライン掲載されました。



ギ酸塩と (ヘテロ) 芳香族化合物を用いたα-アミノ酸の新しい合成法

## 【背景】

ギ酸は最も単純なカルボン酸であり、一炭素資源として工業的に広く用いられております。近年では地球温暖化物質として知られ、安価で低毒性であり、地球上に無尽蔵に存在する二酸化炭素ガスを還元することでも合成できます。ギ酸に含まれるカルボキシ基は一般的には求電的と考えられていますが、ギ酸の中和塩のひとつである金属ギ酸塩の C-H 結合を均等開裂させることで、求核的な「CO<sub>2</sub> ラジカルアニオン<sup>\*11</sup>」を発生させることができます (図 1)。CO<sub>2</sub> ラジカルアニオンは反応性が高く多彩な有機合成反応が実現できると期待されており、最近になってギ酸塩からの発生法が発見されるや否や、このラジカル種を用いた分子変換反応が続々と報告され、ギ酸塩を用いるカルボキシル化反応として注目を集めてきました。ただ、芳香環は化学的に安定だという先入観のためか、これまでにヘテロ芳香環や芳香環と反応させた報告例はありませんでした。研究グループは、ICReDD の強みである量子化学計算を用いて、ヘテロ芳香環に対する反応性を既に見積もっており、十分にカルボキシル化反応が進行する程度の活性化障壁<sup>\*12</sup>であることを確かめておりました。この脱芳香族カルボキシル化反応が実験的に実現できれば、安価でかつ取り扱い容易な化合物から有用な化合物を合成することができます。例えば、インドールを原料した場合には医薬品の合成中間体となり得る  $\alpha$ -アミノ酸が一工程で得られることから、本研究を開始しました。

## 【研究手法及び研究成果】

ギ酸塩と安定なヘテロ芳香環や芳香環との反応を進行させるためには、用いる触媒の選択が非常に重要でした。研究グループは過去の報告例を参考に、触媒を探索することで、アミン系の水素原子移動 (HAT) 触媒とフッ素原子が導入されたイリジウム光電子移動触媒の二種類の触媒を組み合わせ用い、可視光照射下反応を行うことで、ギ酸セシウムの C-H 結合が均等開裂され、インドールと脱芳香族化を起こしながら反応することを突き止めました (図 2)。原料の酸化還元電位や反応機構を量子化学計算 (人工力誘起反応法 (AFIR 法) を含む) を用いて計算し、効率的に反応開発を進めることで、ヘテロ芳香環のみならず、ナフタレンなどの芳香環に対するカルボキシル化反応の開発にも成功しました。最終的に、インドールのみならず、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン及びナフタレン誘導体に対して効率的にカルボキシル化反応が進行することが分かりました (図 3)。得られたカルボキシル化体のいくつかは、そのものが  $\alpha$ -アミノ酸であり、また、化学変換を施すことで医薬品の合成中間体として期待される他の化合物へ導くことができました。また興味深いことに、ナフタレン誘導体を原料に用いた場合には、カルボキシル化反応と二重結合の還元が同時に進行する、これまでに報告例のない反応形式を実現しました。今回開発した新手法は様々な (ヘテロ) 芳香環に一段階でカルボキシ基を導入し、有用カルボン酸誘導体を合成できる極めて優れた手法です。

## 【今後の展開】

今回一工程でインドールから有用な  $\alpha$ -アミノ酸の化学合成に成功したことにより、本反応の創薬研究への利用が十分に期待できます。また、CO<sub>2</sub> ラジカルアニオンを用いた新反応開発はここ数年の間に花開いた化学であり、今後更なる新反応が発見される可能性があります。研究グループは、ICReDD の基幹技術である AFIR 法を効果的に用いることで、この CO<sub>2</sub> ラジカルアニオンの反応性を予測して新しい反応の開発に繋げていく予定です。また、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すると共に、学術変革領域研究 (A) デジタル有機合成が目指す反応開発のデジタル化にも貢献します。

## 【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)、「文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B)」(22H02069)、「文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究 (A) デジタル化による高度精密有機合成の新展開」(22H05330)、「上原記念生命科学財団」、及び「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	Photoredox/HAT-Catalyzed Dearomative Nucleophilic Addition of the CO <sub>2</sub> Radical Anion to (Hetero)Aromatics (酸化還元/水素原子移動触媒による (ヘテロ)芳香環への CO <sub>2</sub> ラジカルアニオンの脱芳香族的求核付加反応)
著者名	Mangaonkar R. Saeesh <sup>1,2</sup> 、林 裕樹 <sup>1,2</sup> 、高野秀明 <sup>1,2</sup> 、神名 航 <sup>3</sup> 、前田 理 <sup>1,2,3,4</sup> 、美多 剛 <sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup> 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	<i>ACS Catalysis</i> (触媒反応の専門誌)
DOI	10.1021/acscatal.2c06192
公表日	2023年2月3日(金) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

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@icredd.hokudai.ac.jp

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

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

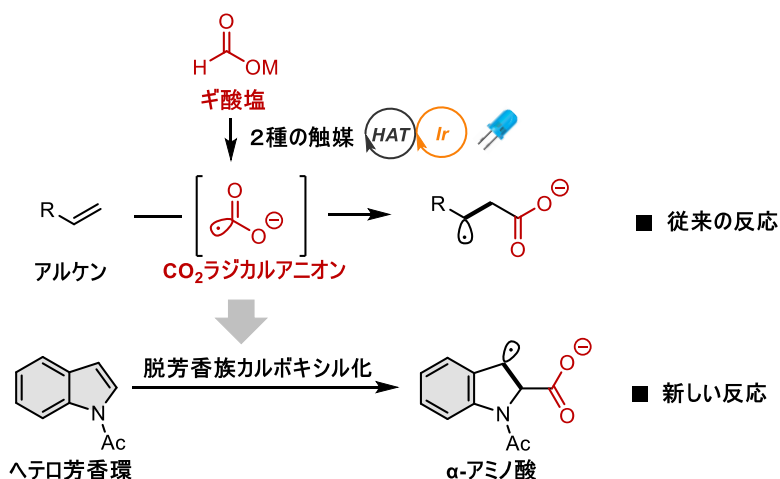


図 1. これまでの反応、及び今回開発した新反応

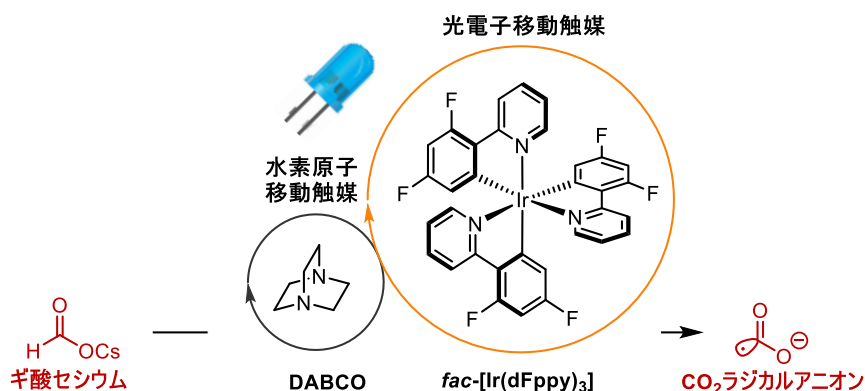


図 2. 可視光照射下、二種の触媒の協働作用による CO<sub>2</sub> ラジカルアニオンの生成

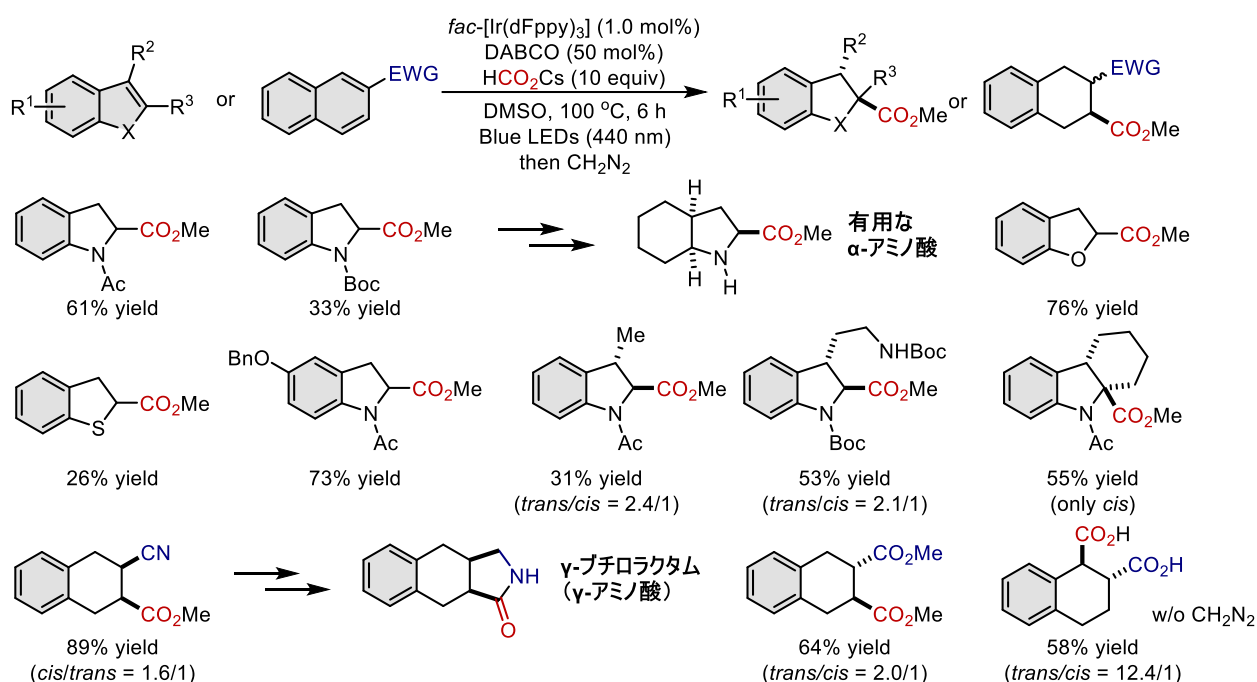


図 3. 様々な芳香族化合物を用いたカルボキシ化反応

### 【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）。一般的に安定で反応性が低い。
- \*3 カルボキシ基 …  $-C(=O)OH$  に代表される官能基。
- \*4 還元 … 電子を与えられる反応。
- \*5 カルボキシ化反応 …  $-C(=O)OH$  を導入する反応で、有用なカルボン酸誘導体を合成できる。
- \*6 求電子剤 … 電子を受け取る物質。
- \*7 求核剤 … 電子を与える物質。
- \*8 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。
- \*9 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。

- \*10 人工力誘起反応法 (AFIR 法) … 北海道大学の前田教授らが開発した量子化学計算に基づく化学反応経路の探索法。計算で入力した分子に人工的な力 (人工力関数) を加え、自動的に反応経路を算出することができる。未知の化学反応に対しても適用可能である。
- \*11 CO<sub>2</sub>ラジカルアニオン … 二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) に一電子を与えた状態の化合物。
- \*12 活性化障壁 … 化学反応が進行するために乗り越えなければならないエネルギーの障壁。原料と遷移状態のエネルギー差に相当する。

### 【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 17 の研究拠点の一つです。ICReDD では、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三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。

