

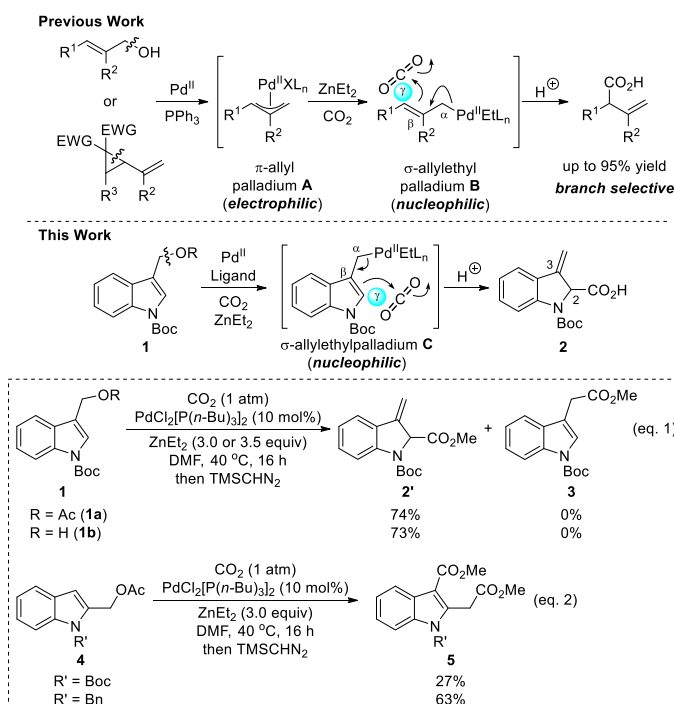


二酸化炭素を用いたインドリルメタノール誘導体の新規触媒的 カルボキシル化反応 Development of a Novel Catalytic Carboxylation Reaction of Indolylmethanol Derivatives with CO₂

石井聖、樋口裕紀、美多剛、佐藤美洋（北大院薬）

有機合成化学において、二酸化炭素 (CO₂) は安価で豊富に存在する魅力的な一炭素資源である。そのため、二酸化炭素を有機化合物に組み込む反応、いわゆる二酸化炭素固定化反応の開発が現在活発に行われている。こうしたなか、我々は新たな反応形式のカルボキシル化を開発するため、アリルパラジウム中間体を利用した反応開発を行っている。我々はこれまでに、アリルアルコール誘導体¹およびビニルシクロプロパン誘導体²に対し、CO₂雰囲気下 (1 atm)、Pd^{II}、PPh₃、および ZnEt₂ を作用させることで、β,γ-不飽和カルボン酸誘導体が分岐型選択的に得られることを報告している。本触媒反応では、最初に生成する求電子的な π-アリルパラジウム **A** が、ZnEt₂ と反応することで求核的な σ-アリルパラジウム **B** に変換され、その後パラジウムに対して γ 位で CO₂ と反応することで、分岐型目的物が生成していると考えられる。

そこで今回、3-インドリルメタノール誘導体 **1** を基質とした場合にも同様に、求核的な σ-アリルパラジウム **C** を生成させることができれば、エキソオレフィンの構築と同時にインドリン環の 2 位がカルボキシル化された化合物 **2** が得られると予想した。種々検討の結果、3-インドリルメチルアセテート **1a** (R = Ac)、および PdCl₂[P(*n*-Bu)₃]₂ を触媒として用いて反応を行ったところ、目的のカルボン酸メチル **2'** が 74% の収率で得られた。この際、位置異性体である **3** は全く観測されなかった (eq. 1)。また、アルコール体 **1b** (R = H) を直接用いた場合にも効率良く反応は進行し、**2'** を 73% の収率で得ることができた。次に、**1a** の位置異性体である 2-インドリルメチルアセテート **4** を用いて検討を行ったところ、インドール環の 3 位およびベンジル位の両方がカルボキシル化された化合物 **5** が主生成物として得られた (eq. 2)。本ダブルカルボキシル化の収率は窒素原子の保護基の構造に依存し、Boc 基に代え Bn 基で保護された基質を用いた場合、収率が 63% まで向上することがわかった。



<参考文献>

- 1) Mita, T.; Higuchi, Y.; Sato, Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16391-16394.
- 2) Mita, T.; Tanaka, H.; Higuchi, Y.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2754-2757.

発表者紹介

氏名 石井 聖 (いしい しょう)
所属 北海道大学大学院薬学研究院
学年 修士課程 1 年
研究室 精密合成化学研究室

