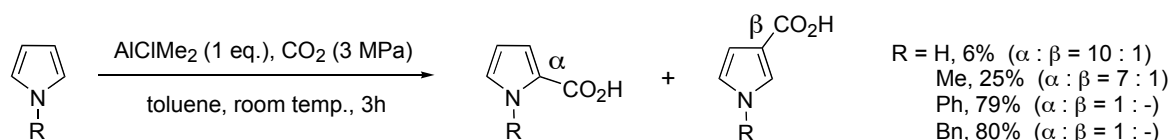


二酸化炭素を用いた含窒素芳香族化合物の直接カルボキシル化

○根本耕司・小野澤智・江草直樹・諸橋直弥・服部徹太郎（東北大院環境）

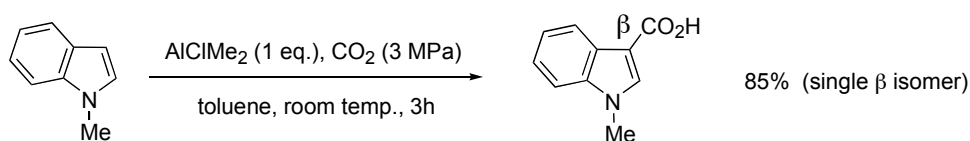
ピロールカルボン酸やインドールカルボン酸は、生理活性を有する天然物や医薬品に数多く存在する。従来の含窒素芳香環骨格合成法は、Hantzsch 合成や Fischer 合成に代表されるように、閉環反応に基づくものが多かった。しかしながらこれらの手法では、位置選択的な官能基の導入のためには、基質の予備官能基化が不可避であるため、反応が多段階に及ぶという欠点があった。一方当研究室では Lewis 酸を用いた二酸化炭素による芳香族化合物の直接カルボキシル化について検討してきた¹⁾。本手法が含窒素芳香族化合物に応用できれば大幅な合成の効率化が期待できる。そこで本研究では、含窒素芳香族化合物の直接カルボキシル化について検討したので報告する。

まず、1-メチルピロールを基質として、Lewis 酸の最適化を検討した。芳香族炭化水素の反応では AlCl_3 や AlBr_3 が必須だったが、興味深いことに、1-メチルピロールの場合には、より Lewis 酸性の低い AlClMe_2 を用いた場合に効率よく反応が進行することを見出した。そこで、 AlClMe_2 を用いて窒素上の置換基の効果を検討した。その結果、無置換のピロールはあまり反応しないが、Ph 基や Bn 基置換体は収率良く対応するカルボン酸を与えた。



Scheme 1 Direct carboxylation of pyrrole derivatives

種々検討の結果、1-メチルインドールを基質とした場合にも、 AlClMe_2 を用いた時に最も効率よく反応が進行することが明らかとなった。



Scheme 2 Direct carboxylation of *N*-methylindole

最後に、反応機構について検討した。二酸化炭素非存在下において、基質と Lewis 酸を混合して 3 h 攪拌後、重水で反応を停止したところ、1-メチルインドールについては、3-位重水素化体が、ピロール、インドールについては、1 位の重水素化体を得られた。このことから、1-メチルインドールの反応では、3 位の H の脱離により、系中で有機アルミニウムが生成していると考えられる。また、ピロール、インドールの反応では、カルボン酸の収率が低いことから、1 位の H の脱離により生じたカルバミン酸は、2、3 位へのカルボキシル化が起こりにくいと考えられる。

1) K. Nemoto, H. Yoshida, Y. Suzuki, N. Morohashi, and T. Hattori, *Chem. Lett.*, 35, 820 (2006).