

藤森科学技術振興財団 研究実施概要報告書

(西暦) 2024 年 5 月 16 日

公益財団法人藤森科学技術振興財団
理事長 藤森 明彦 殿

藤森科学技術振興財団の助成金による研究が終了しましたので、下記のとおり報告をいたします。

所属機関 慶應義塾大学理工学部

職 名 専任講師

氏 名 小椋 章弘



【提出書類】

(1) 研究実施概要報告書（本紙）

添付書類（A4 版 3 枚以内）：研究状況を示す写真等の資料

(2) 収支報告書

添付書類：助成金を充当した経費の領収書

領収書を添付しない場合：支払一覧表と支払部門担当者確認署名

(1) テーマ

※スペースが足りない場合は、

枠を追加いただいて構いません。

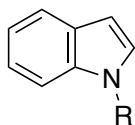
[2,3]-Meisenheimer 転位を活用する高原子効率・低廃棄物な複素環合成法の開発

(2) 本研究の期間

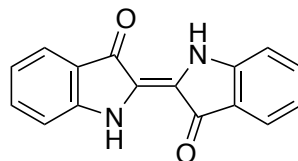
(西暦) 2023年4月～2024年3月

(3) 本研究の目的

本研究では、低廃棄物・高原子効率的な新規インドール合成法、新規インディゴ合成法の開発を行った。これら骨格は、医薬品や色素の主骨格として社会的需要が大きいものの、その化学合成は処理の困難な多くの副生成物を生じたり、エネルギーを消費する高温反応が必要なものである。本研究では、これまで SDGs の観点からは注目されていなかったシグマトロピー転位を駆使する戦略によって、いずれも安価な試薬を使用し、副生成物として水、及び容易に除去可能な酢酸などしか生じず、また過酷な加熱条件などは必要ない、SDGs にふさわしい合成法の確立を目指した。



インドール



インディゴ

(4) 本研究の概要

【インドール合成】

〈第一世代〉

アニリンとアリルアルコールを原料とした既知反応にて得た *N*-アリルアニリンを過酸化水素を用いた酸化で *N*-オキシドとし、[2,3]-Meisenheimer 転位により *N*-アリルオキシアニリンとする。これを金属ヒドリド錯体による異性化に付すことで、二重結合の異性化が進行し、系中で [3,3]-シグマトロピー転位と脱水が順次起こることで、インドール骨格が構築できると考えた。

〈第二世代〉

上記 *N*-アリルオキシアニリンを一重項酸素による形式的エン反応に付すと、ヒドロペルオキシド部位の生成に伴い二重結合の異性化が進行し、系中で [3,3]-シグマトロピー転位と脱水が順次起こることで、インドール骨格が構築できると考えられた。

〈第三世代〉

N-アリルアニリンにヒドロキシアミノ基が置換した化合物を用いて同様に [2,3]-Meisenheimer 転位を行った後、イミニウムカチオンを生成させると、アザ Cope 転位、[3,3]-シグマトロピー転位、脱水、Pictet-Spengler 反応が順次起こり、テトラヒドロカルボリン骨格が一挙に構築できると考えた。

【インディゴ合成】

[2,3]-Meisenheimer 転位により得られた *N*-アリルオキシアニリンを、オゾン酸化に付すことでアルデヒドとする。これにピロリジンなどの第二級アミンを反応させると、生じたエナミンが [3,3]-シグマトロピー転位と脱水を順次起こし、3-アミノインドールが得られると考えられる。これを温和に酸化、加水分解することで、インディゴとなると考えた。

これらのテーマに関して、目的の反応を進行させる最適条件の探索、得られた化合物のさらなる変換、様々な置換基を有する基質を用いた適用範囲の調査、計算化学やラベル化実験による反応機構の解明を行うことを企図した。

(5) 本研究の内容及び成果

【インドール合成】

〈第一世代〉

N-アリルアニリンを過酸化水素を用いた酸化に付したところ、単独では低収率にとどまったが、トリクロロアセトニトリルを共存させると良好な収率にて酸化と [2,3]-Meisenheimer 転位により *N*-アリルオキシアニリンを得ることができた。これにルテニウム触媒による異性化を行ったところ、期待通り二重結合の異性化と [3,3]-シグマトロピー転位と脱水が進行し、目的のインドール骨格を良好な収率で得ることができた。これら二段階はいずれも中和を必要とする副生成物が全く生じないため、精製に関わる廃棄物の量を従来法に比べて削減することができた。反応の基質一般性を確認し、計算化学による反応機構解析を行った。

〈第二世代〉

上記 *N*-アリルオキシアニリンに対し、光増感を行った酸素を作用させた。一重項酸素の発生方法や様々な添加剤も検討したが、目的の反応は全く進行しなかった。類似の反応性を示すことが知られているアゾ試薬へと試薬を変更して試みたものの、これも目的とする反応性を示さなかった。

〈第三世代〉

ヒドロキシアミノ基の置換した *N*-アリルアニリンに [2,3]-Meisenheimer 転位を行い、脱シアノ化を伴う手法にてイミニウムカチオンを生成させた。すると予想した通りアザ Cope 転位、[3,3]-シグマトロピー転位、脱水、Pictet-Spengler 反応が連続的に起こり、テトラヒドロカルボリンを唯一の生成物として与えた。本反応は、わずか 1 当量の試薬で 7 つの結合切断と 4 つの結合生成を完全な制御のもと行うことを可能とした。この反応も基質適用範囲を調査し、計算化学と各種対照実験による反応機構解析を行った。

【インディゴ合成】

[2,3]-Meisenheimer 転位により *N*-アリルオキシアニリンを合成し、オゾン酸化を行いアルデヒドとした。このアルデヒドは非常に不安定であったため、単離精製することなくピロリジンなどの第二級アミンを反応させたものの、目指していた [3,3]-シグマトロピー転位の進行は見られず、窒素-酸素結合が切断された副生成物を与えるのみであった。

(6) 本研究の考察

【インドール合成】

〈第一世代〉

トリクロロアセトニトリルと過酸化水素を温和な塩基性条件にて共存させると、ペルオキシイミデートが生じると考えられる。これが酸素-酸素結合の切断を駆動力としてアニリンの窒素原子を効率的に酸化している可能性が高い。続くルテニウム触媒による異性化は可逆である可能性が高いが、続く[3,3]-シグマトロピー転位は極めて活性化エネルギーが低いことが計算化学や核磁気共鳴分光法を用いた反応解析から示唆されており、続く脱水とともに非可逆的にインドール骨格へと収束させているようである。

〈第二世代〉

まず気体である一重項酸素を溶液中に十分な量発生させるのは難しいことが挙げられる。また一重項酸素は電子不足化学種であり、電子豊富なオレフィンとでないと十分な反応性が得られない可能性がある。アゾ試薬は溶液に容易に溶解することから、直接または様々な活性化剤の存在下で反応することを期待したが、これもオレフィン側の反応性が低かったためか反応が見られなかった。

〈第三世代〉

本反応においては計算化学による解析を行い、反応条件において目的のアザ Cope 転位、[3,3]-シグマトロピー転位が円滑に進行するエネルギー範囲内にあることが確認された。第一世代の反応を含め、窒素-酸素結合の切断を駆動力とする[3,3]-シグマトロピー転位の有用性を為す点であると考えられる。

【インディゴ合成】

中間体として用いることを想定していたアルデヒドが予想以上に不安定であったことが、目的の反応を妨げていたと考えられる。エノールトリフラートやエノールシリルエーテルなどに導くことで安定化する可能性はあるが、いずれの方法も試薬が高価であり、現在の工業生産法と比べてコスト的に見合わない判断される。

(7) 共同研究者（所属機関名、役職、氏名）

共同研究者はおらず、指導している学生3名と研究を進めた。

(8) 本研究の成果の公表先

【論文発表】

"Synthesis of Indoles via Sigmatropic Rearrangements and Olefin Isomerization"
Adv. Synth. Catal. **2024**, *366*, 465-472. (添付論文)

他、一報投稿準備中

【学会発表】

"シグマトロピー転位を駆使した原子効率の高いインドール合成法の開発"
第122回 有機合成シンポジウム、東京、2023年7月19~20日

"連続的[3,3]-シグマトロピー転位を鍵としたテトラヒドロ-β-カルボリン合成法の開発"
第52回 複素環化学討論会、仙台、2023年10月12~14日

【招待講演】

"「触媒の先」を見たい反応開発"

第11回慶應有機化学若手シンポジウム、横浜、2024年5月11日

【注】 この報告書を当財団のホームページ等に掲載します。予めご了承ください。