

海外出張報告書

生産工学部 応用分子化学科 准教授 市川隼人

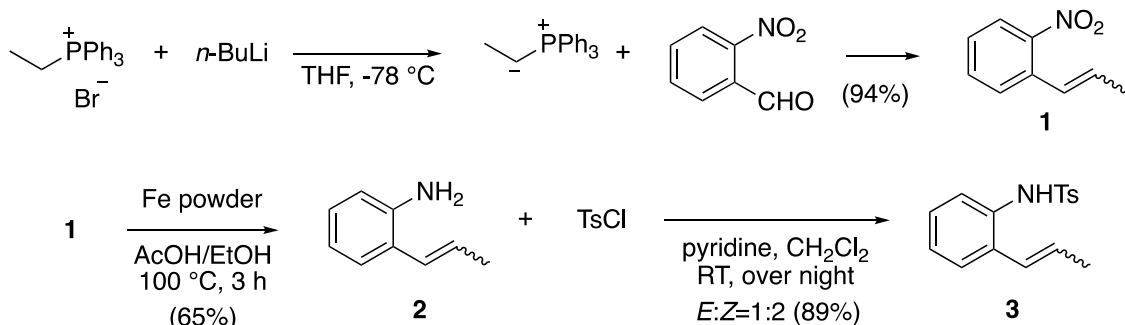
【諸論】

酸化は化学変化において最も汎用される反応の一つであり、数え切れない酸化剤が開発され、実験室的、工業的に使用されている。しかし多くの酸化剤は様々な問題を抱えているのが現状である。例えば、過マンガン酸塩やクロム酸塩などの重金属イオンを含む酸化剤は使用後に適切な廃液処理が必要であり、過酸化物は爆発性を有するため、運搬や取り扱いに注意が必要である。当研究室では安全で環境に優しい酸化に注目して研究を進めており、これまでに過酸化水素を酸化剤とする触媒的 Baeyer-Villiger 酸化を報告している。¹⁾ 触媒はジセレンド結合を有する有機化合物である。Baeyer-Villiger 酸化はケトンをエステルに変換することができるユニークな反応であるが、酸化剤に用いられるのは爆発性を有する過酸が一般的である。加えて過酸は反応後にカルボン酸として系中に残留するため、反応後には中和処理が不可欠である。その Baeyer-Villiger 酸化を過酸よりも安価な過酸化水素で進行するように触媒を開発したことでより安全に Baeyer-Villiger 酸化を行うことができるようになり、さらに反応後には水が副生するのみで中和処理も必要がなくなった。過酸化水素も安全で安価な酸化剤の一つであるが、無数の酸化剤の中で最も理想的な酸化剤は空気中の酸素であり、現在でも空気中の酸素を利用する酸化のための触媒開発が活発である。

一方、インドールは必須アミノ酸の一種であるトリプトファンにも含まれる最も基本的な複素環化合物の一つであり、潜在的に生理活性を有する分子に含まれる基本構造である。インドールの合成は古くから多くの化学者の注目を集めてきた。近年、Brederらはビニルアニリン誘導体の環化によるインドールの合成において、酸化剤として強力なフッ素化剤として知られる *N*-フルオロベンゼンスルホンイミド(NFSI)を使用したところ、触媒としてジフェニルジセレンドが効果的であることを報告した。²⁾ 最近はルテニウムやイリジウム錯体を中心としたフォトレドックス触媒を利用する化学変換が注目を集めており、複素環化合物の合成に応用される例が急増している。例えば Zhengらは $[\text{Ru}(\text{bpz})_3](\text{PF}_6)_2$ と酸素を利用したインドール合成を、³⁾ 名古屋大の北村、京大の下川らは $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ とブロモトリクロロメタンを利用した Fisher インドール合成を報告している。⁴⁾

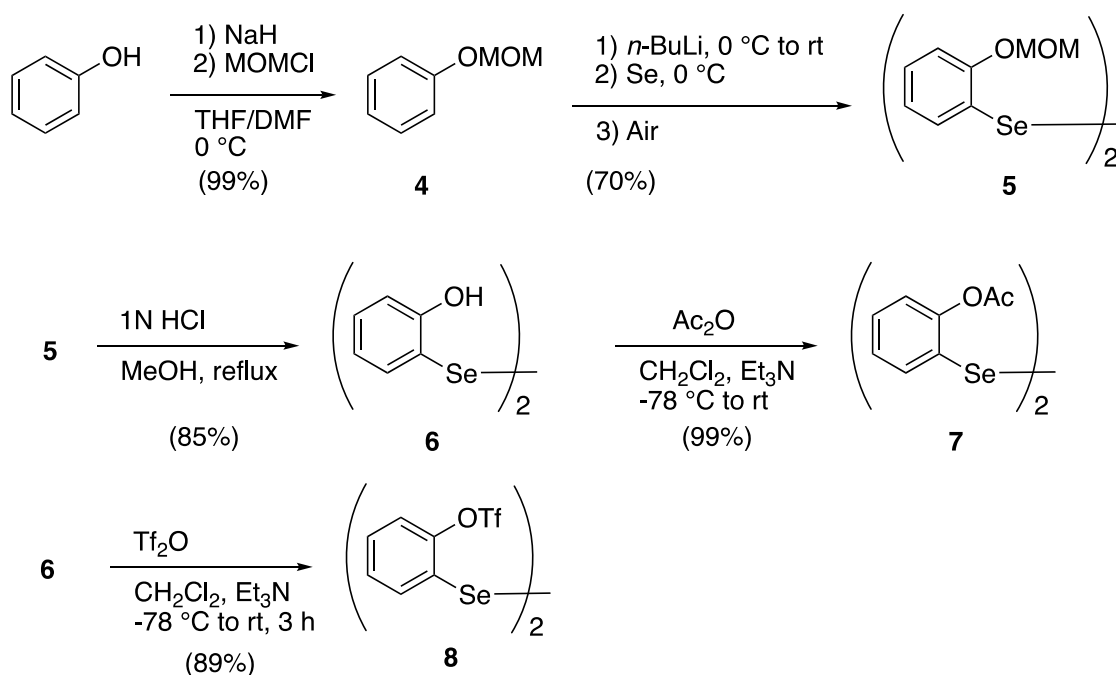
今回の海外派遣研究員は複素環化合物の合成におけるフォトレドックス触媒の活用

Scheme 1. Synthesis of vinylaniline **3**



を学ぶ機会にしたいと思い、コロラド州立大学のG. Miyake准教授に連絡を取り、客員教授としての受け入れを認めていただいた。Miyake准教授の研究室ではフォトレドックス触媒を用いた原子移動ラジカル重合(ATRP)の研究を中心に精密重合を主なテーマとしている。⁵⁾ 最近では研究室独自のフォトレドックス触媒を開発しており、⁶⁾ さらにはフォトレドックス触媒を用いずに可視光照射化での反応開発を精力的に進めている。⁷⁾ 私は二重結合の活性化に有効なジアリールジセレンイドと酸素を酸化剤とする有機フォトレドックス触媒を併用したインドール合成に注目して反応を提案した。Miyake准教授からのアドバイスでは、私が考えている反応に最適なフォトレドックス触媒としてピリリウム塩およびアクリジニウム塩を基本骨格とした触媒が良いとの回答だったので、それらの触媒を用いて研究を行うことにした。

Scheme 2. Synthesis of diselenides **5-8**



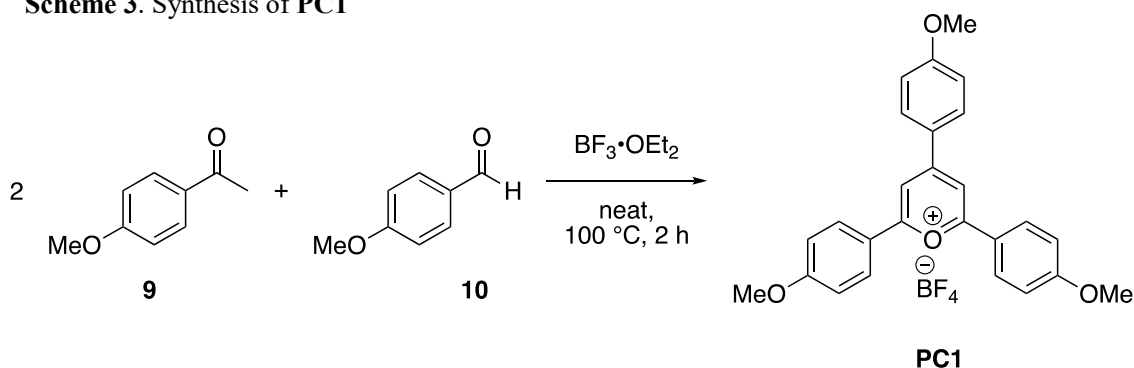
研究はまず基質と触媒の合成から始めた(Scheme 1)。

【実験および結果】

エチルトリフェニルホスホニウムブロミドを*n*-ブチルリチウムで処理することでリンイリドを発生させたのち, 2-ニトロベンズアルデヒドとWittig反応を行うことで2-(1-プロペニル)-ニトロベンゼン(**1**)を*E* / *Z*体の混合物として94%の収率で得た。引き続いて酢酸／エタノール中, 鉄粉末で**1**を還元することにより, 65%の収率で2-(1-プロペニル)-アニリン(**2**)を得た。続いてピリジン存在下ジクロロメタン中, トシルクロリドを作用させることでトシルアニリン**3**を89%の収率(*E*:*Z* = 1:2)で得た。

続いてジアリールジセレンドはScheme 2に示すように合成した。フェノールを出発物質としてMOMエーテル化, オルトリチオ化と引き続くセレンの導入によりジセレンド**5**を得た。MOMエーテルの脱保護により**6**は85%の収率で合成した。さらに無水酢酸で処理することにより**7**を, 無水トリフルオロメタンスルホン酸で処理することにより**8**をそれぞれ99%, 89%の収率で合成した。

Scheme 3. Synthesis of PC1



さらに可視光有機フォトレドックス触媒のうち, ピリリウム塩**PC1**はScheme 3に示すように二当量の4-メキシアセトフェノンと4-メキシベンズアルデヒドをトリフルオロボランと無溶媒で反応させ加熱することで赤色の固体として得た。粗結晶はアセトンにて三回再結晶操作を繰り返すことで精製した。

N-トシル-2-(1-プロペニル) アニリン(**3**)(*E*:*Z*=1:2)に対してそれぞれ0.05当量の2,4,6-トリス(4-メキシフェニル)ピリリウムテトラフルオロボレート(**PC1**)およびジフェニルジセレンド(**9**)存在下, アセトニトリル中, 青色LEDを照射しながら攪拌したところ, 対応するインドール**12**がわずかではあるが得られることを見出した(Table 1, Entry 2)。MOMエー

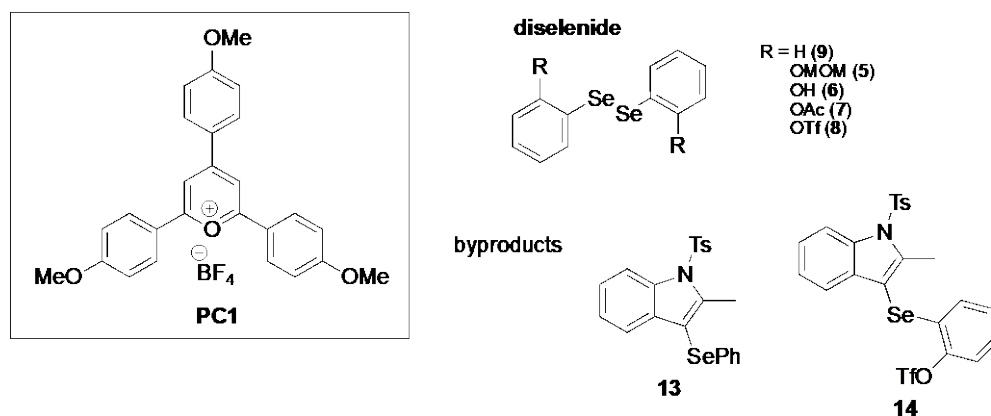
テルおよびヒドロキシ基を有するジアリールジセレニド**5,6**においても同様にわずかながら**12**を与えることがわかった(Entries 4 and 5)。アセテート及びトリフラートを有するジアリールジセレニド**7,8**を触媒に用いても同様の結果だった(Entries 6 and 7)。そこでジフェニルジセレニド(**9**)を一当量に増やして同じ条件で反応させたところ、**12**と分離困難な副生成物としてセレニドを有するインドール**13**の混合物を確認した(Entries 11 and

Table 1. Synthesis of indole **12** under blue LED irradiation.

3 $\xrightarrow[\text{Blue LED, time, MeCN}]{\text{PC1 diselenide}}$ **12**

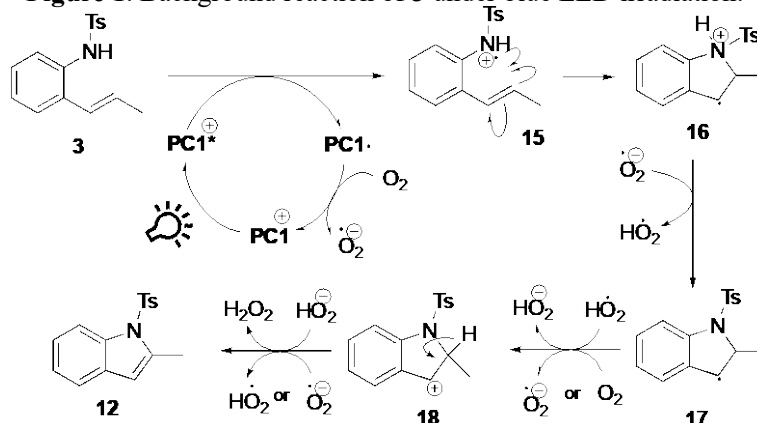
entry	PC1 (eq)	diselenide (eq)	time (h)	solvent	yield ^a	comment
1	0 ^b	9 (0.05)	65	reagent grade	0	Z isomer of substrate was slightly consumed
2	0.05	9 (0.05)	65	reagent grade	4 ^{c, d}	
3	0.05	9 (0.05)	65	anhydrous	messy ^d	
4	0.05	5 (0.05)	19	reagent grade	13 ^e	inseparable mixture
5	0.05	6 (0.05)	19	reagent grade	11	
6	0.05	7 (0.05)	24	reagent grade	23	diselenide was not recovered
7	0.05	8 (0.05)	24	reagent grade	13	trace amount of byproduct 14
8	0.05	7 (0.1)	24	reagent grade	13	
9	0.05	7 (0.2)	24	reagent grade	8	
10	0.05	8 (0.05)	24	reagent grade	trace	under O ₂
11	0.05	9 (1.0)	24	reagent grade	ND ^{c, f}	inseparable byproduct 13
12	0.05	9 (1.0)	24	anhydrous	ND ^{c, f}	inseparable byproduct 13
13	0.05	-	24	reagent grade	11	background reaction existed
14	0.05	-	24	anhydrous	0	under O ₂
15	0.05	-	24	reagent grade	0	with 2 eq. of NaHCO ₃

^a isolate yield; ^b without Blue LED; ^c Diselenide was recovered; ^d Recovered starting material was *E* isomer only; ^e NMR yield; ^f not determined.



12)。同様の副生成物はジセレニド**8**を用いた時にもインドール**14**として得られており、この生成物が得られることは ^{13}C 、 ^{19}F および ^{77}Se NMRで確認した。セレニドが副生成物に含まれることはすなわちジセレニドが触媒として十分に機能していないことが考えられる。つまり、副生成物を生じるバックグラウンドの反応がより速く進行し、未反応のジセレニドと生成物のインドール**12**がラジカル的に反応して副生成物**13**もしくは**14**を与えていると予想された。加えてジセレニドが関与する触媒サイクルが、バックグラウンドで進行するインドール形成よりもはるかに遅いことが推測された。予想されるバックグラウンドのインドール生成反応のメカニズムはFigure 1の通りである。

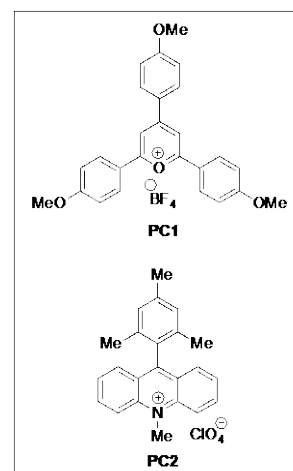
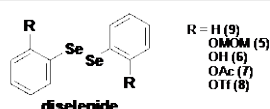
Figure 1. Background reaction of **3** under blue LED irradiation.



さらに本反応の知見を得るために、反応容器にBrederらの報告²⁾に記載されているナス型フラスコを用いて条件を検討することと、フォトレドックス触媒としてアクリジニウム塩**PC2**を用いて、同様の条件で研究を行った(Table 2)。反応容器をサンプル瓶からナス型フラスコに変更したことによる生成物への影響は見られなかったが、フォトレドックス

Table 2. Synthesis of indole **12** with photocatalysts.

entry	PC	diselenide (eq)	solvent	yield of 12 (%)	comment
1	PC1	-	reagent grade	trace	50 mL flask as a reaction vessel
2	PC1	8 (0.05)	reagent grade	6	50 mL flask as a reaction vessel
3	PC2	9 (0.05)	reagent grade	10	byproduct 19 in 19%
4	PC2	8 (0.05)	reagent grade	trace	19 in 7 %



触媒を**PC2**に変更したところ、少量のインドール**12**とともに副生成物としてベンズアルデヒド**19**が得られた(Entries 3 and 4)。フォトレドックス触媒を用いたオゾン分解の報告はこれまでのところ一例もなく、ジセレニドが関与する反応経路で**19**が得られたのかもしれないが、現在のところその経路は不明であり、大変興味もたれる。

【結論】

以上のようにビニルアニリン誘導体を基質として様々な条件でフォトレドックス触媒的インドール合成を検討した結果、ジセレニドが関与しない経路でも、少量ではあるが目的のインドール**12**が得られることがわかった。また、フォトレドックス触媒にアクリジニウム塩**PC2**を用いたところ、これまでに報告例がないオゾン分解生成物が得られることを見出した。今後はさらに効率の良い触媒作用を示すジセレニドの探究とオゾン分解生成物の合成におけるジセレニドの役割の解明が求められる。

今回このような貴重な研究の機会を与えていただいた日本大学およびコロラド州立大学Miyake准教授に感謝の意を表する。

【参考文献】

1) Ichikawa, H. Usami, Y. Arimoto, M. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8665; 2) Orgies, S.; Breder, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2748; 3) Maity, S.; Zheng, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9562; 4) Shimokawa, J.; Kitamura, M. *et al. Synthesis* **2019**, 51, 3214; 5a) Miyake, G.M. *et al. Science* **2016**, 352, 6289; 5b) Buss, B.L.; Miyake, G.M. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 3209; 6) Cole, J.P.; Chen, D.-F.; Miyake, G.M. *et al. ChemRxiv*, DOI: 10.26434/chemrxiv.11860221; 7) Chen, D.-F.; Chrisman, C.H.; Miyake, G.M. *ACS Catal.* **2020**, 10, 2609.

