

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22534

研究課題名(和文)インドールの陽極酸化を伴う新規骨格形成反応の開発研究

研究課題名(英文)An anodic oxidation of indole for a new transformation

研究代表者

佐藤 英祐 (Sato, Eisuke)

岡山大学・自然科学学域・助教

研究者番号：20880248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：インドール化合物は電子豊富な方向族化合物であるため、容易に酸化することができる。本研究では、電気の力を駆動力とした有機電解合成法によるインドール化合物の陽極酸化に取り組んだ。臭化リチウムをハロゲンメディエーターとして用いることで、酸化的な骨格変換が可能であることがわかり、2種類の三環性インドール化合物がそれぞれ異なった反応を引き起こすことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物の陽極酸化は、化学量論量の酸化剤を使用することなく酸化的な骨格変換を可能とするため、環境調和型の有機合成法として世界中で注目を浴びている手法である。今回、医薬品をはじめとした生物活性分子や有機材料などに見られるインドール化合物の酸化的な骨格変換を陽極酸化によって達成した。これにより、このような有用分子を反応剤由来の廃棄物を生じることなく合成することが可能になった。また、電子豊富なインドール化合物の酸化方法として、ハロゲンメディエーターが広く使用できることも明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The electron rich property of the indole skeleton makes it easy to oxidize under mild conditions. In this research, the anodic oxidation of indole compounds were performed. The use of lithium bromide as a halogen mediator enables the anodic transformation, and two type of tricyclic indole compounds showed different skeletal transformations.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機電解合成 陽極酸化 インドール

1. 研究開始当初の背景

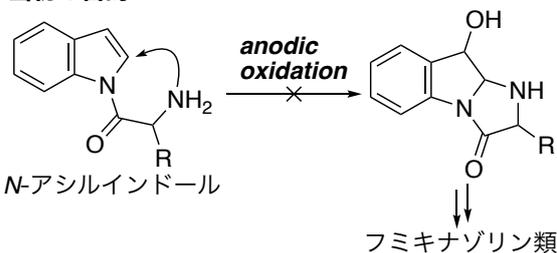
電気の力を利用した有機電解合成法は、環境低負荷な骨格変換を可能とするため、近年になって世界中で注目を浴びている有機合成法の一つである。さまざまな有機化合物のうち、本研究では電子豊富な芳香族化合物であるインドール化合物に注目した。インドールを部分骨格に有する有機化合物はインドールアルカロイドと呼称される天然有機化合物群を代表して、生物活性分子に多く存在している。そのほかにも、有機半導体などの有機材料分子としての利用も期待される。

2. 研究の目的

上記の背景のもと、本研究ではインドール化合物の陽極酸化による骨格変換に取り組んだ。インドール化合物は電子豊富な芳香族化合物であるため、容易に酸化されることが期待された。また、インドールアルカロイドの生合成過程においても、類似する生合成過程が含まれているため、生合成模倣型の酸化骨格変換も可能であると考えた。

研究当初は、インドール環の2位と3位を酸化したのちに、インドールの窒素上に連結させた窒素原子からの環化反応を行うことでフミキナゾリン類のアルカロイド骨格形成を達成できると考えて研究に着手した(図1)。しかしながら、当初目的としていた骨格変換の進行は認められなかった。この反応においては、インドール上の窒素原子がアシル基によって修飾されていたため、環全体が電子不足となってしまう、酸化が進行しにくくなったと考えた。そこで、インドール上の窒素原子を保護しない2種類の化合物に対する陽極酸化を試みることにした。

当初の目的



今回取り組んだインドール化合物の陽極酸化

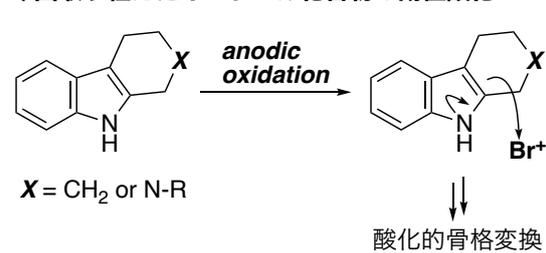


図1 研究概要

3. 研究の方法

上述した窒素原子がアシル基で保護された化合物の陽極酸化と分子内環化反応は全く進行しなかったため、インドール上の窒素原子にアシル基を有しない化合物に対する骨格変換を試みることにした。すなわち、インドールの2位と3位に環式骨格を縮環させた化合物に対して、陽極酸化をおこなった。これにより、インドール環上の2位と3位が酸化されたのちに、セミピナコール型の転位反応が進行すればスピロオキシインドール骨格が形成できると考えた。この骨格変換によって得られるスピロオキシインドール骨格は、インドールアルカロイドの一種として広く天然に存在する部分骨格であり、自然界においてもトリプトファンを基礎骨格とする出発原料より環化と転位によって生合成されている。従って、本手法は天然有機化合物の生合成を模倣した合成法の一つとして活用できると考えた。

また、陽極酸化においてはハロゲンmediatorを用いることにした。有機電解合成法において、通常有機化合物は電極表面上での酸化還元を受けにくいいため、ハロゲン化物イオンや芳香族3級アミンといった酸化還元を受けやすい化合物を添加剤として利用する。これにより、電極上ではこれらのmediatorが酸化還元を受けて、それらが有機化合物に対して電気の力を橋渡しすることで間接的な電解酸化、還元が実現できる。今回は、当研究室で他の陽極酸化型骨格変換を行うことができる実績のあったハロゲンmediatorとして臭化物イオンを用いて検討をおこなった。

4. 研究成果

(1) セミピナコール型の転位反応

インドール化合物として、2位と3位に窒素を含む6員環が縮環したテトラヒドロカルボリン化合物の陽極酸化をおこなった(図2)。上述したように、ハロゲンメディエーターとして臭化ナトリウムを共存させて、非分離型セル中で白金電極を用いて2 F/molの通電をおこなった。化合物中に存在する二つの窒素原子のうち、インドール環の外にある窒素原子のみをBoc基で保護した化合物を陽極酸化すると、セミピナコール型の転位反応が進行した化合物を高収率で得ることができた。それに対して、二つの窒素原子を保護していない化合物や両方の窒素原子をBoc基で保護した化合物に対して陽極酸化を行うと、どちらの化合物においても転位体を得ることができなかった。以上の結果より、陽極酸化条件において2級アミンが容易に酸化されてしまうため、アミンの保護が必須であったことに加えて、インドール上の窒素原子を保護してしまうと環全体の電子密度が減少してしまうため、酸化反応を受けにくくなってしまうことが明らかとなった。

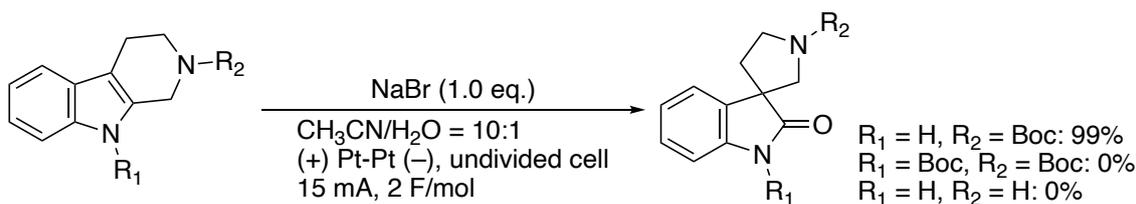


図2 陽極酸化によるセミピナコール型転位反応

(2) 酸化的芳香族化

上記のセミピナコール型の転位反応を検討している際に、2級アミン部位を持たないテトラヒドロカルバゾールに対して陽極酸化を行うと、酸化的な芳香族化が進行しカルバゾール骨格が形成されることがわかった。通常、テトラヒドロカルバゾールの酸化的な芳香族化には加熱条件や化学量論量の酸化剤が必要であるため、陽極酸化条件下における芳香族化が可能であれば、環境低負荷な化学反応として有用である。

さまざまな条件検討の結果、窒素原子がアセチル基で保護されたテトラヒドロカルバゾールを用いることで酸化反応が効率的に進行することがわかった(図3)。また、陽極酸化の際に陰極上で進行すると想定している水素発生を促進するために、微量の水や酢酸を反応系内に添加することで酸化反応の収率が向上し、特に酢酸を用いたときに再現よく酸化体を得ることができた。その一方で、臭化物イオンの陽極酸化によって生じるブロモニウムイオン等価体が芳香族環と反応して、化合物中への臭素の導入も確認された。

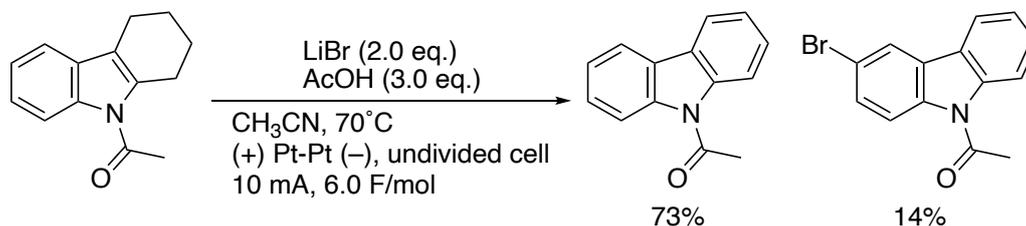


図3 陽極酸化によるカルバゾール骨格の合成

(3) 今後の展望

これまでの研究において、臭化物イオンをハロゲンメディエーターとして用いることで、インドール化合物の陽極酸化による骨格変換が可能であることがわかった。現在、それらの酸化的骨格変換における基質一般性の調査をおこなっている。それに加えて、インドール化合物の酸化による、他の反応系において同様の手法が適用可能かどうかを調査する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Eisuke, Niki Yuta, Mitsudo Koichi, Suga Seiji	4. 巻 -
2. 論文標題 Electro-oxidative Trimerization of 1,2-Dimethoxybenzene: Reductive Workup Strategy and Alternating Current Electrolysis to Peel off the Precipitated Radical Cation Ion Pair.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.220112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Eisuke, Fujii Mayu, Tanaka Hiroki, Mitsudo Koichi, Kondo Masaru, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki, Washio Takeshi, Ishikawa Kazunori, Suga Seiji	4. 巻 86
2. 論文標題 Application of an Electrochemical Microflow Reactor for Cyanosilylation: Machine Learning-Assisted Exploration of Suitable Reaction Conditions for Semi-Large-Scale Synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16035 ~ 16044
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.1c01242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mitsudo Koichi, Kobashi Yoshiaki, Nakata Kaito, Kurimoto Yuji, Sato Eisuke, Mandai Hiroki, Suga Seiji	4. 巻 23
2. 論文標題 Cu-Catalyzed Dehydrogenative C ₂ O Cyclization for the Synthesis of Furan-Fused Thienoacenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4322 ~ 4326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.1c01256	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横山雄大、小倉実夏、菅誠治、佐藤英祐、光藤耕一
2. 発表標題 陽極酸化を用いたイソクロマンのシアノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寒川紗衣、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 陽極酸化を用いたスピロオキシンドール骨格の形成法
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井麻由、佐藤英祐、光藤耕一、菅誠治
2. 発表標題 電気化学的手法を用いたアルデヒドのアルキニル化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 雪上絢加、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 電気化学的連続脱水素化反応によるカルバゾール骨格の形成法
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木千華、國本俊平、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 連続型両極フロー電解：エポキシドの転位とニトロメチル化反応の集積化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仁木祐太、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 触媒量の電気で進行するアリルアリールエーテルのClaisen転位反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤英祐、仁木祐太、刀脇樂、菅誠治
2. 発表標題 触媒量の電気によって駆動する新規転位反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寒川紗衣、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 インドール類の電解酸化転位反応によるスピロオキシインドール骨格の形成法
3. 学会等名 2021年日本科学界中国四国支部大会 高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木千華、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 電気化学的手法によるトリメチルシリルシアニドとエポキシドの反応
3. 学会等名 2021年日本科学界中国四国支部大会 高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雪上絢加、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 電気化学的手法を用いた連続的脱水素化反応によるカルバゾール骨格の形成法
3. 学会等名 2021年日本科学界中国四国支部大会 高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤英祐、國本俊平、田中宏樹、光藤耕一、菅誠治
2. 発表標題 マイクロフロー電解リアクターによるカルボニル化合物のシアノメチル化反応とニトロメチル化反応
3. 学会等名 2021年日本科学界中国四国支部大会 高知大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤英祐、國本俊平、光藤耕一、菅誠治
2. 発表標題 マイクロフロー電解系を用いたカルボニル化合物のシアノメチル化およびニトロメチル化反応
3. 学会等名 第45回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仁木祐太、光藤耕一、佐藤英祐、菅誠治
2. 発表標題 電解法による1,2-ジメトキシベンゼンの三量化反応
3. 学会等名 第45回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井麻由、佐藤英祐、光藤耕一、菅誠治
2. 発表標題 電気化学的手法を用いたシアノシリル化反応のフロー系への展開と機械学習による反応最適化
3. 学会等名 第45回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松邨和馬、佐藤英祐、光藤耕一、菅誠治
2. 発表標題 ピロリジン由来N-アシルイミニウムイオンのアリル化反応における立体選択性の逆転現象
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井麻由、佐藤英祐、光藤耕一、菅誠治
2. 発表標題 マイクロフロー電解リアクターを用いたシアノシリル化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------