

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14224

研究課題名(和文)ベンゾジヘテロール骨格を有するヘテロヘリセンの動的立体化学挙動と応用に関する研究

研究課題名(英文)Studies of Dynamic Stereochemical Behavior of Benzodiheterole-containing Heterohelicenes and Their Application

研究代表者

荒江 祥永(Arae, Sachie)

熊本大学・大学院先端科学研究部(理)・助教

研究者番号：90754896

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文):ヘテロヘリセンの外縁部の置換反応による動的速度論分割に基づく不斉合成手法の開発を目的に研究を行った。その結果、各種ベンゾジヘテロール骨格を有するヘテロヘリセン類の量的合成を達成した。また、得られたヘテロヘリセンを用いた位置選択的置換基導入反応を検討し、室温下、立体化学挙動が「動的(ラセミ化する)」から「準静的(ラセミ化しにくい)」に切り替わる反応系を見出した。さらに、こうしたユニークな立体化学挙動を利用し、キラル触媒を用いた動的速度論分割も達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、ヘテロヘリセン合成は、もっぱら「分子歪みが大きくラセミ化しない」ものを標的とし、「分子歪みの小さいアキラルな非環式基質」を環化させる方法をとっていた。しかし、この手法は、分子歪みの上昇に打ち勝つために高い反応温度など厳しい環化反応条件を必要とするため、立体化学制御が極めて難しいという課題があった。これに対して本手法は、分子歪みが中程度の「動的」ヘテロヘリセンの置換反応によって、分子歪みが増大した「準静的」ヘテロヘリセンを得るというものである。このように、これまでにないヘテロヘリセン類の不斉合成手法の開発に取り組んだものであるという点で、本研究は学術的意義がある。

研究成果の概要(英文):In this research, we aimed at development of a new efficient synthetic approach to heterohelicenes based on dynamic kinetic resolution.

We developed a new synthetic route to benzodiheterole-containing heterohelicenes and their highly regioselective peripheral modification. Kinetic analyses revealed that the stereochemical stability of the heterohelicenes thus obtained were highly dependent on the substituent. Based on these results, we achieved dynamic kinetic resolution of heterohelicenes with chiral catalyzt.

研究分野：有機化学

キーワード：ヘテロヘリセン 螺旋不斉 動的速度論分割

1. 研究開始当初の背景

複数 (n 個) のベンゼン環がオルト縮環することで分子全体が螺旋状に捻れた構造を有する化合物は、[n]ヘリセンと称される (図 1). そのベンゼン環の一部またはすべてをヘテロ芳香環に置き換えたものは、ヘテロ[n]ヘリセンと区別してよばれる. なかでも、ヘテロ芳香環としてヘテロールを含むヘテロ[n]ヘリセンは、螺旋不斉と捻れたπ共役系に由来する独特なキラル光学および電気化学的特性を示すことから、キラル機能性材料としての応用が期待されている. しかしながら、その光学活性体の合成法が未発達であるがゆえに、応用研究は極めて遅れていた. そこで本研究では、ヘテロヘリセン類の新たな立体化学制御法に基づく不斉合成法の開発を目指した.

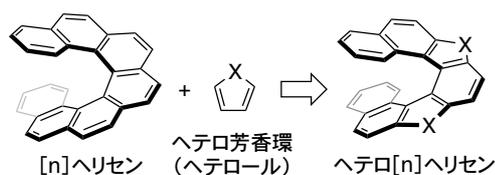


図1 [n]ヘリセンとヘテロ[n]ヘリセン

2. 研究の目的

一般に、π共役系はエネルギー的に有利な平面構造をとりやすいが、π共役系が捻れた非平面構造を有するヘテロヘリセンは分子中に大きな歪みを含んでいる. ゆえに、その環形成は分子歪みを増大させるために困難であり、反応条件は自ずと厳しくなる. 近年、キラル触媒を用いた不斉環化反応がいくつか報告されているものの、キラルなヘテロヘリセンの不斉合成に適用可能な手法は未だ極めて少ない. こうした現状を打破するために、本研究では動的速度論分割を基軸とする合成戦略を立てた (図 2).

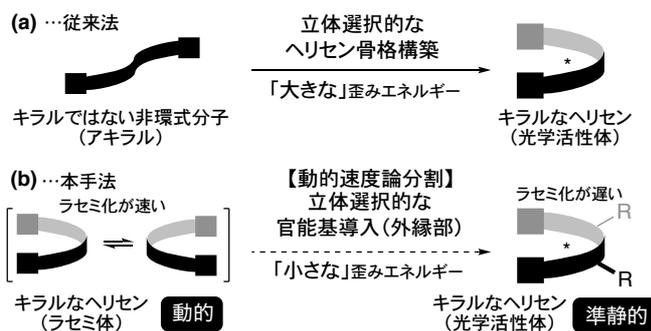


図2 本研究の戦略

従来、ヘテロヘリセン合成は、もっぱら「分子歪みが大きくラセミ化しない」ものを標的とし、「分子歪みの小さいアキラルな非環式基質」を環化させる方法をとっていた (図 2a). しかし、この手法は、分子歪みの上昇に打ち勝つために高い反応温度など厳しい環化反応条件を必要とするため、立体化学制御が極めて難しいという課題がある.

これに対して、本研究では、合成が容易な「分子歪みが中程度でラセミ化する (動的) ヘテロヘリセン」を予め調製し、その「外縁部」の置換反応によって「分子歪みが増大したラセミ化しにくい (準静的) ヘテロヘリセン」を得るヘテロヘリセン合成の新手法の開発を目指した. (図 2b). すなわち、本手法は、環化反応と置換反応によって分子歪みを段階的に増大させる合成法や、従来のエナンチオ選択的環化反応ではなく、ヘテロヘリセンの置換反応による動的速度論分割に基づく立体化学制御という点で類を見ない.

3. 研究の方法

本研究に取り組むにあたり、以前より合成法の開発を進めてきた「ベンゾジヘテロール骨格を有するヘテロ[7]ヘリセン類」に着目した (図 3). 我々は、こうした骨格を有するヘテロヘリセン類において、外縁部に位置する「ヘテロ原子の種類」のみならず、「ヘテロ原子上の置換基の種類」によって、その立体化学的挙動が顕著に変化することを DFT 計算により明らかにしている (Chem. Lett. 2017, 46, 1134). すなわち、ジオキサ[7]ヘリセンや無置換のジアザ[7]ヘリセンは動的挙動を示すのに対し、外縁部の窒素原子上に置換基を有するジアザ[7]ヘリセンは準静的挙動を示す. この独特な立体化学的挙動を利用すれば、動的ヘテロヘリセン類の「外縁部修飾」による立体化学制御を達成できると考えた. そこで本研究では、各種ベンゾジヘテロール骨格を有するヘテロヘリセン類を合成し、それらを用いた外縁部における位置選択的な置換基導入反応 (研究成果 A)、ジアステレオマー誘導化と光学分割および動的速度論分割 (研究成果 B) について検討した. また、本研究を遂行する中で新たに見出した空気中で安定な σ-ヘテロアリアル錯体の簡便な合成手法についても併せて検討した (研究成果 C).

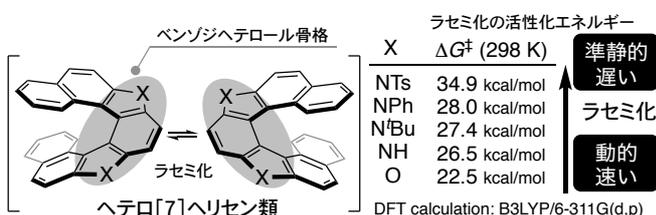


図3 ヘテロ[7]ヘリセンの立体化学挙動

4. 研究成果

(A) 各種ヘテロヘリセン類の外縁部における位置選択的な置換基導入反応の検討

室温下、立体化学挙動が動的から準静的に切り替わるヘテロヘリセンの合成を検討した (図4). まず、ベンゾジヘテロール骨格を有するヘテロヘリセン類を合成し、その速度論解析によりラセミ化の活性化エネルギー (ΔG^\ddagger) を算出したところ、ヘテロヘリセン **1_{NH}** や **2_H** が室温において動的な挙動を示すことを明らかにした. さらに、得られたヘテロヘリセン類を用いて外縁部への位置選択的な置換基導入を検討した. その結果、**1_{NH}** の窒素原子上への置換基導入 (**1_{NH}** → **1_{NR}**) や、**2_H** の C6(6')位選択的な置換基導入を達成した (**2_H** → **2_{Si}**).

次に、置換基を導入した各種ヘテロヘリセン類のラセミ化の速度論解析を行った. その結果、窒素原子上に置換基を導入した **1_{NR}** は、**1_{NH}** に比べて準静的な挙動を示すことが明らかとなった. 興味深いことに、*N*-COO^tBu や *N*-COOPh, *N*-Ts 基を導入したものは、メチル基やベンジル基などのアルキル基を導入したものよりもさらに立体化学的に安定であり、置換基の種類によっても立体化学挙動に顕著な違いが現れることがわかった. 一方、**2_{Si}** は、導入した置換基の種類によらず、**2_H** と同程度の動的な挙動を示した.

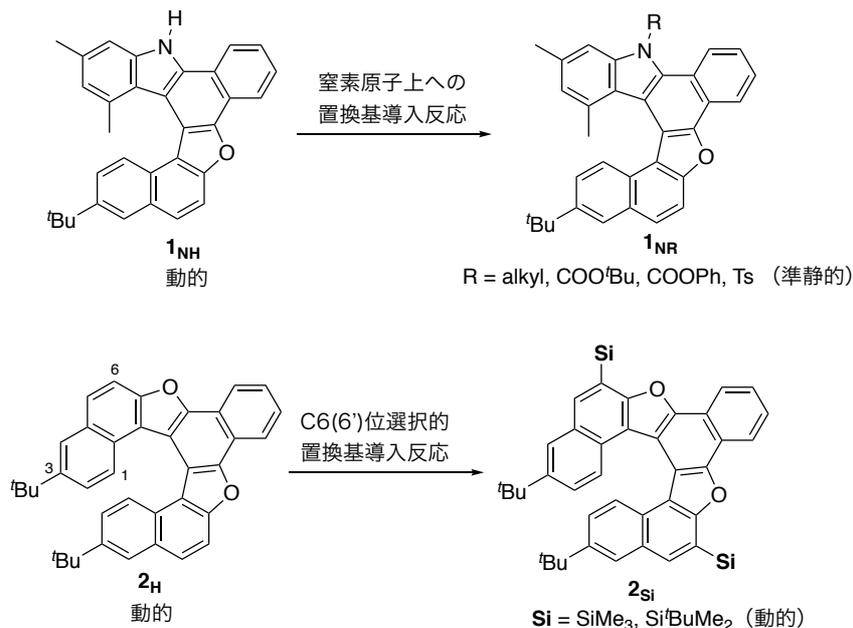


図4 ヘテロヘリセンの位置選択的置換基導入反応と速度論解析

(B) ヘテロヘリセン類のジアステレオマー誘導化と光学分割および動的速度論分割の検討

上記 (A) の知見をもとに、ヘテロヘリセン類の光学分割や動的速度論分割について検討した (図5). 動的ヘテロヘリセン **1_{NH}** について、(+)-カンファースルホンクロロリドやクロロギ酸(-)-メンチルを作用させると、**1_{NR}** が得られた. これらはいずれも ¹H NMR 解析によりジアステレオマー混合物として得られることがわかったが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってジアステレオマーを分離することはできなかった. また、銅触媒と酸素を用いる **1_{NH}** の脱水素型カップリングによって、**1_{NN}** の合成に成功した. この化合物は、螺旋不斉と N-N 軸に由来する軸不斉の2種類の分子不斉を有する点でユニークであり、2種類のジアステレオマー混合物として得られた. これらのジアステレオマーは、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することが可能であった.

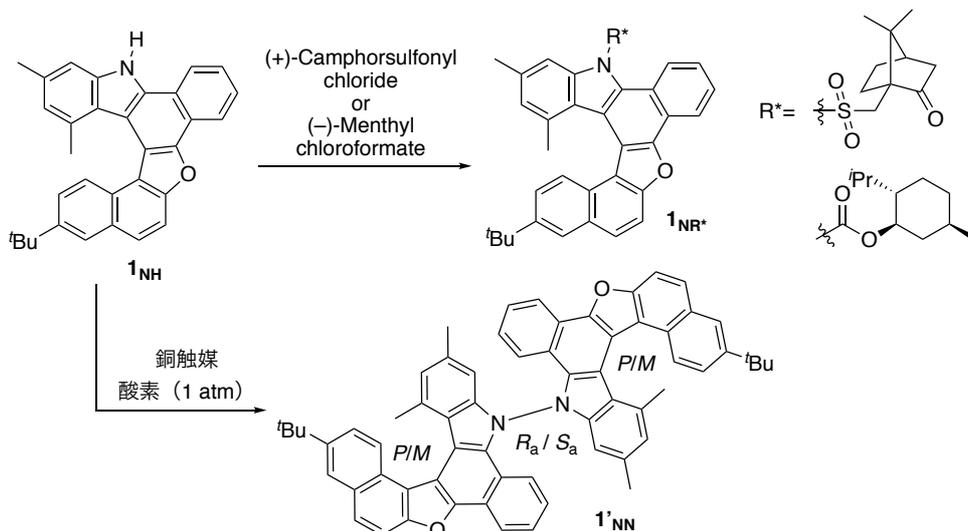


図5 ヘテロヘリセン 1_{NH} のジアステレオマー誘導化

キラル DMAP 触媒を用いたヘテロヘリセン 1_{NH} の動的速度論分割についても検討した. 室温下, 1_{NH} に対してキラル DMAP 触媒とクロロギ酸フェニルを作用させたところ, ヘテロヘリセン 1_{NCOOPh} がラセミ体として得られた. 低温下で本反応を行ったところ, エナンチオ選択性は低いものの, 1_{NCOOPh} を光学活性体として得ることに成功した (図 6).

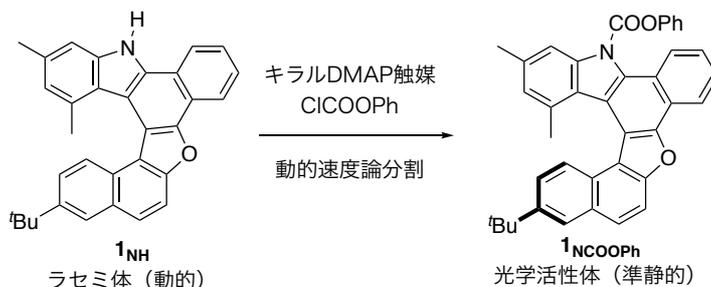


図6 キラルDMAP触媒を用いた 1_{NH} の動的速度論分割

(C) σ -ヘテロアリール錯体の合成と反応特性

本研究を遂行する中で, 以下に示す σ -ヘテロアリール錯体の簡便な合成手法の開発も達成した (図 7). o -アルキニルナフトール誘導体 **3** に対して, 塩基存在下パラジウム錯体を作用させたところ, 分子内ヒドロパラジウム化が進行し, 各種 σ -ヘテロアリールパラジウム錯体 **4** が得られた. この錯体は, 空气中で極めて安定でシリカゲルカラムにより容易に精製することができる.

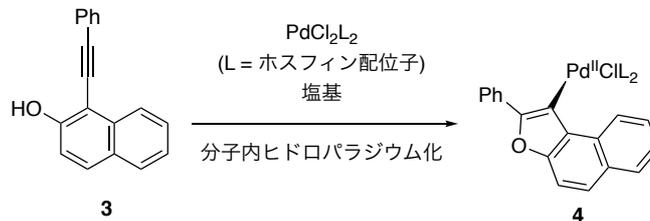


図7 分子内ヒドロパラジウム化による σ -ヘテロアリール錯体の合成

また, 得られた σ -ヘテロアリール錯体の反応性についても精査した (図 8). パラジウム錯体 **4** に対して, トリエチルホスフィンやトリシクロヘキシルホスフィンを作用させると, 容易に配位子交換反応が進行し, 対応するパラジウム錯体 **5** が得られた. また, パラジウム錯体 **4** を前駆体とした鈴木-宮浦クロスカップリングを検討したところ, 反応は円滑に進行し, 対応するカップリング生成物 **6** が得られることも明らかにした.

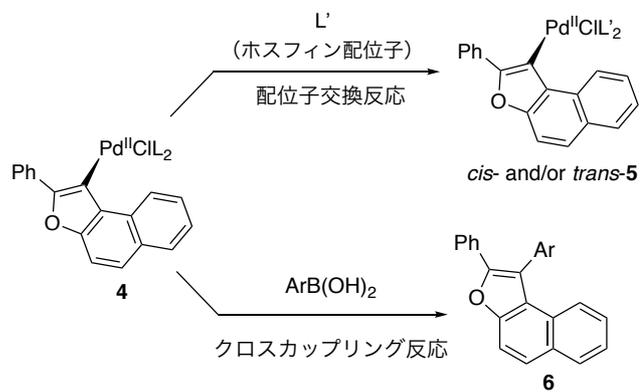


図8 σ -ヘテロアリール錯体を用いた配位子交換反応とクロスカップリング反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 荒江 祥永, 入江 亮
2. 発表標題 o-アルキニルナフトール誘導体の分子内ヒドロパラジウム化による空气中で安定なパラジウム(II)-(-ヘテロアリール)錯体の合成
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 Sachie Arae, Takaaki Mori, Nobutsugu Hamamoto, Michinori Sumimoto, Hitoshi Fujimoto, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie
2. 発表標題 Synthesis and Dynamic Stereochemical Behavior of Benzodiheterole-containing Hetero[6]- and [7]helicenes
3. 学会等名 The 29th International Symposium on Chirality (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sachie Arae, Shota Beppu, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie
2. 発表標題 Regio- and Stereoselective Intramolecular Cyclization Reactions of Benzoheteroles and Alkynes through the Formation of Vinylidene ortho-Quinone Methide Intermediates
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒江 祥永, 今里 大志, 森 崇彰, 井川 和宣, 友岡 克彦, 入江 亮
2. 発表標題 ベンゾジヘテロール骨格を有するアザオキサ[6]ヘリセン類の合成と立体化学挙動に関する研究
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Arae, R. Kobayashi, T. Imazato, T. Mori, N. Hamamoto, H. Fujimoto, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie
2. 発表標題 Highly Regioselective Postmodification of Benzodiheterole-based Heterohelicenes and Substituent Effects on Their Stereochemical Behavior
3. 学会等名 6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒江 祥永, 小林 稜, 片岡 天明, 井川 和宣, 友岡 克彦, 入江 亮
2. 発表標題 ジオキサ[7]ヘリセンの合成および高位置選択的な直接誘導化
3. 学会等名 第44回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Arae, R. Kobayashi, T. Kataoka, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie
2. 発表標題 Efficient Synthesis and Highly Site-selective Post-functionalization of Benzodiheterole-containing Heterohelicenes
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Arae, R. Kobayashi, T. Kataoka, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie
2. 発表標題 Efficient Synthesis of a Variety of Oxa[7]helicenes based on Highly Regioselective Post-transformation
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒江 祥永, 小林 稜, 片岡 天明, 濱本 信次, 藤本 斉, 井川 和宣, 友岡 克彦, 入江 亮
2. 発表標題 ベンゾジヘテロール骨格を基盤とするヘテロ[7]ヘリセン類の合成, 高位置選択的外縁部修飾, および立体化学的特性
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒江 祥永, 今里 大志, 森 崇彰, 井川 和宣, 友岡 克彦, 入江 亮
2. 発表標題 フロインドール骨格を含むヘテロ[6]ヘリセン類の合成および動的立体化学挙動
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Arae, R. Kobayashi, T. Kataoka, N. Hamamoto, H. Fujimoto, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie
2. 発表標題 Regioselective Direct Functionalization of Heterohelicenes and Their Stereochemical Behavior
3. 学会等名 Molecular Chirality 2018
4. 発表年 2018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
---------	---------