

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：26402

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05498

研究課題名（和文）非電子的な芳香環の活性化を利用した新規なピリジン骨格修飾法の開発

研究課題名（英文）Development of Novel Modification Method of Pyridine Framework Using Non-Electronic Activation

研究代表者

西脇 永敏（Nishiwaki, Nagatoshi）

高知工科大学・環境理工学群・教授

研究者番号：30237763

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：置換基間反発を利用することにより、芳香族化合物の非電子的な活性化を検討した。8位にアルキル基が置換した1-メチルキノリウム塩を合成し、8位のアルキル基を高高くするに従ってどの程度骨格が歪むかを、理論的および実験的アプローチにより検証するとともに、それに伴って反応性が高くなることも明らかにした。

さらに同程度の嵩高さを有するハロゲン原子が置換したナフタレンについても同様の検討を行ない、ハロゲン間の反発により骨格が歪むとともにハロゲンダンスやホモカップリングなどの反応が進行することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香族化合物は材料科学など多くの分野で幅広く用いられているが、その骨格修飾法は意外と少なく、いくつかの反応様式に分類されている。本研究では置換基間反発により、芳香環の活性化を達成しており、新たな方法論を提供したという点でその意義は大きい。置換基が高くなるにつれて、骨格の歪みが大きくなり、それに伴って反応性が向上することを系統的な検討により明らかにした。こうして得られた知見は当該分野の研究者にとって有用な情報になる。また、対称なナフタレン骨格を簡便な操作で非対称化することができ、従来法では入手が困難であった骨格が容易に得られることから合成化学的な有用性も高い。

研究成果の概要（英文）：The non-electronic activation of aromatic compounds by steric repulsion between peri-substituents. 1-Methylquinolinium salts with an alkyl group substituted at the 8-position were synthesized, and it was confirmed that the quinoline framework is distorted as the 8-alkyl group became bulkier by theoretical and experimental approaches. It was also found that the reactivity increases with increasing the bulk of the 8-alkyl group. The similar study was also carried out for naphthalenes substituted with halogen atoms at the 1- and 8-positions. It was found that the skeleton is distorted by steric repulsion between halogens, and that reactions such as halogen dance and homo coupling proceed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：置換基間反発 キノリン環 ナフタレン 非対称化 芳香族性 環歪み

1. 研究開始当初の背景

芳香族化合物は医・農薬、光学・電子材料などの基本骨格であり、その重要性は増大の一途を辿っている。それに伴い数多くの骨格修飾法が開発されてきたが、反応性に乏しい芳香環を修飾する方法論の種類は少ない。その多くは電子供与基や求引基によって電子状態を変化させることによる活性化、炭素-ハロゲン結合と遷移金属触媒を利用した官能基化、あるいはベンザイン中間体を經由した脱離-付加反応が大部分を占める。言い換えると、それ以外の手法で芳香環を活性化する方法論がほとんどないことを意味している。

一方、芳香環の平面性を乱すことにより、 π 共役系の重なりを弱め芳香族性が崩れ興味深い物性を示すという現象は、シクロファン、サーキュレン、ヘリセンなどの例を挙げるまでもなく、構造有機化学の分野で古くから盛んに研究されてきた。しかしながら、これらの基質を合成することは困難であるがために導入できる置換基にも制限があることから、簡便な骨格修飾法としての利用には至っていない。一方、芳香環に適度なストレスを与え、平面性を低下させさえすれば、高度に湾曲させなくても十分に活性化できると考えられるが、このアプローチについては全く検討がなされていない。

2. 研究の目的

本研究では、単純な置換基の立体反発のみによって芳香環を活性化できることを明らかにし、非電子的な活性化が可能であることを証明する。また、キノリン環のように分極した骨格だけでなく、炭化水素であるナフタレン環にも本手法を応用し、汎用的な合成法の確立を目指す。

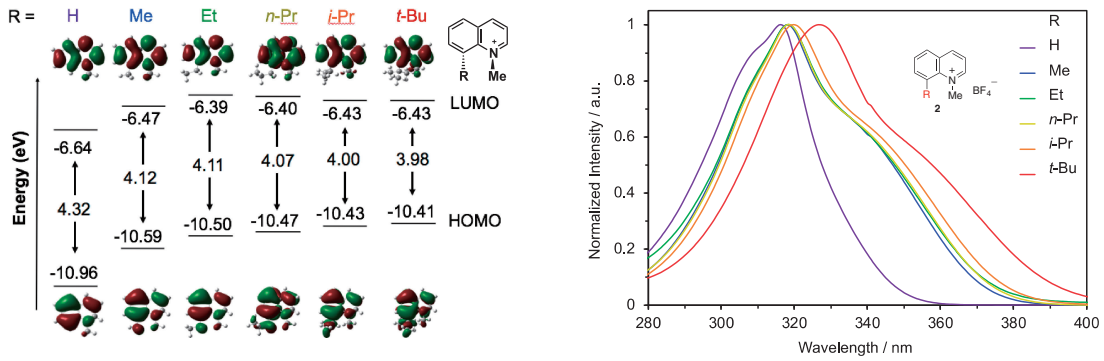
3. 研究の方法

1位と8位にアルキル基を導入したキノリニウムイオンを用いて、8位の置換基の嵩高さを調整することにより、環骨格に生じる歪みを測定し、理論的に求めた値との比較を行なう。また、実際に反応基質として用い、8位のアルキル基の嵩高さと反応性の相関について理論的および実験的という2つのアプローチから明らかにする。

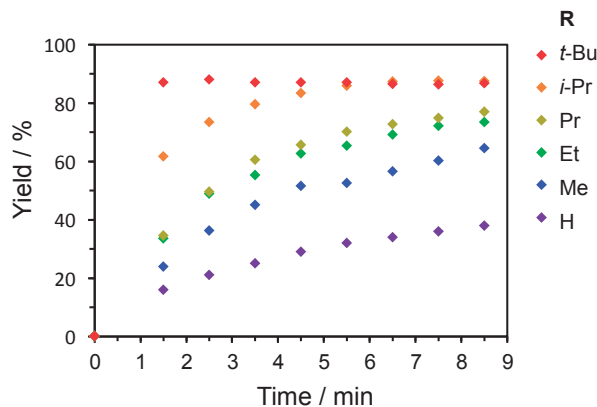
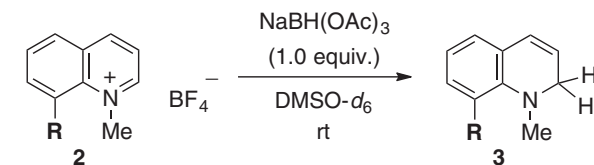
本手法をナフタレン環にも応用する。1,8-ジメチルナフタレンのメチル基にブromo基を順次加えていき、嵩高さと環歪みおよび反応性との相関について調べる。さらに1,8位にヨード基が直接置換した基質を用いて、合成化学的に有用な骨格への誘導を図る。

4. 研究成果

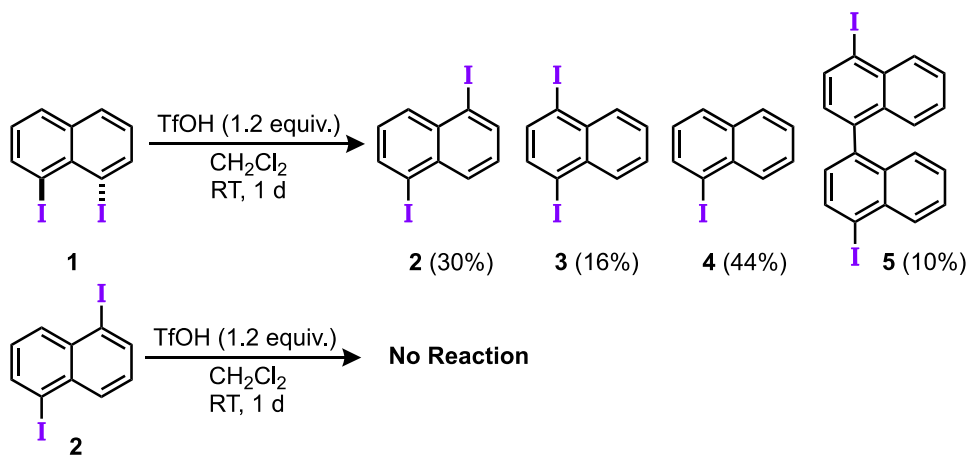
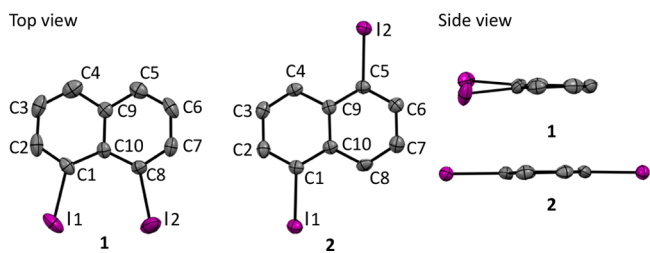
まず、Skraup 合成により8位にアルキル基が置換したキノリン環を構築した後、N-メチル化して対応するキノリニウム塩を合成した。この骨格を利用することの利点は、環骨格を構築する際に原料を替えるのみで8位のアルキル基の嵩高さを調整することができる。X線結晶構造解析を行なったところ、8位の置換基が嵩高くなるにつれて置換基間反発が増大しており、事前にDFT計算で予測したよりも環骨格が大きく歪んでいることを明らかにした。また、NMRスペクトルのケミカルシフトから芳香族性が低下しており、嵩高いアルキル基を導入したことによってHOMOのエネルギー準位が高くなる様子をUVスペクトルにより確認した。



8位の置換基の嵩高さと反応性の相関を調べるために、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムとの反応を評価方法として用いた。その結果、8位の置換基が嵩高くなるにつれて、反応速度が速くなる様子を観察したものの、速度定数を算出するには至らなかった。この問題は、基質間の競争反応を用いることにより解決することができ、tert-ブチル基が置換した基質が無置換の基質に比べて訳30倍の高い反応性を示すことを明らかにした。



次にアルキル基の代わりに同程度の嵩高さを有するヨード基やブromo基を導入したナフタレンを基質に用いた。peri位に置換基を有する基質(1,8体)と、その比較対象として、同様の電子状態を有しているものの置換基間反発を持たない基質(1,5体)を同条件で反応させ、その違いを評価した。その結果、後者では全く反応しない条件下でも前者は容易に反応することを明らかにし、ヨウ素間の立体反発が反応性を高めていることを確認した。すなわち、ハロゲンが異なった位置に転位するハロゲンダンス反応が進行し、従来法では合成が困難な骨格を容易に得ることに成功した。また、本手法により対称なナフタレン環を非対称化する方法であることから合成化学的に有用である。また、ヨウ素が置換した基質の場合、反応条件を選べば、ヨードナフタレンがホモカップリングすることも見出した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Kento Iwai, Noa Nishiguchi, Nagatoshi Nishiwaki	4. 巻 88
2. 論文標題 Halo-Jacobsen Rearrangement Induced by Steric Repulsion between peri-Iodo Groups	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.3c00165	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Annisa Indah Reza・Kento Iwai・Nagatoshi Nishiwaki
2. 発表標題 A Steric Repulsion Study: Nitration Reaction on peri-Substituted Napthalenes
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩井健人・西口乃亜・西脇永敏
2. 発表標題 ヨウ素の高高さを利用したナフタレン環の非電子的活性化
3. 学会等名 2022ハロゲン利用ミニシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩井健人・西口乃亜・西脇永敏
2. 発表標題 骨格歪みを利用した1,8-ジヨードナフタレンの新奇Jacobsen反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Annisa Indah Reza・Kento Iwai・Nagatoshi Nishiwaki
2. 発表標題 Steric Repulsion between peri-Substituents Distorting Naphthalene Ring
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

高知工科大学 教員情報詳細 https://www.kochi-tech.ac.jp/profile/ja/nishiwaki-nagatoshi.html

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
---------	---------