

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15281

研究課題名(和文)電気化学的手法によるキラルヘテロヘリセンの簡便合成

研究課題名(英文)Electrochemical Synthesis of Chiral Heterohelicenes

研究代表者

佐古 真 (Sako, Makoto)

大阪大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：20804090

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)：電解合成を活用し調達容易な反応基質からヘテロヘリセン類の効率合成を達成した。ヒドロキシカルバゾールと2-ナフトール誘導体を電解合成条件に付すことで、複数の複素環を骨格中に有するヘテロ[7]ヘリセン、及びヘテロ[7]ヘリセンの両末端の芳香環間が酸化的に閉環した8員環生成物であるデヒドロ[7]ヘリセンを効率よく得ることに成功した。いずれの化合物についても光学純体のキラル光学特性について評価し、それらが円偏光発光特性を有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

既存のヘリセン型分子の合成は、多段階合成や遷移金属触媒を用いる手法がほとんどであり、高温条件や複雑な反応基質を必要としていた。それに対して本成果の電解合成は、単純な反応基質を用いた連続反応によりヘテロヘリセン類を効率よく供給でき、持続可能な環境調和型反応である。また、得られたヘテロヘリセンおよびデヒドロヘリセン類は円偏光発光特性を有することから、機能性分子としての応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Efficient syntheses of heterohelicenes were achieved by utilizing electrochemical synthesis using easily procurable starting materials. By subjecting hydroxycarbazole and 2-naphthol derivatives to electrochemical synthesis, we succeeded in efficiently providing hetero[7]helicenes having multiple heterocyclic rings in their frameworks and dehydro[7]helicenes, which are 8-membered ring products formed by oxidative ring closure between aromatic rings at both ends of a hetero[7]helicene. The chiral optical properties of the optically pure forms of both compounds were evaluated, and it was found that they possess circularly polarized luminescence properties.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヘリセン 電解合成 デヒドロヘリセン 連続反応 円偏光発光 ヒドロキシカルバゾール

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヘリセンは複数の芳香環がオルト位で縮環した非平面性らせん状化合物であり、右巻きと左巻きのヘリシティーに起因する鏡像異性体が存在する。光学活性なヘリセンは、効果的な不斉源として不斉配位子や有機分子触媒などへの応用やその独特な光学的、電子的性質から機能性化合物への利用が期待されている。しかしながら、既存のヘリセン型分子の合成の多くは、多段階合成や遷移金属触媒を用いる手法がほとんどであり、反応条件も高温を必要とするなど、現在も効率的な合成法の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、電気化学的手法を活用する新規ヘテロヘリセン類の革新的合成法の確立である。申請者が目指す電気化学的ヘリセン合成は、単純な反応基質に電気による分子活性化を施し、連続反応によりヘリセン分子を構築する手法である。1回の操作で多数の反応が起こる連続反応は、途中の生成する不安定中間体の単離を必要とせず、試薬や精製の際の溶媒等を節約できることから、持続可能な環境調和型反応として注目されている。金属や熱エネルギーを必要としない“電解合成”と時間とコストを抑える“連続反応”を組み合わせ、ヘリセンの多様性指向型構築を確立する。本手法により、多様性に富んだキラルヘリセン化合物の迅速合成が可能となれば、様々な分野の機能性化合物群を提供でき、ヘリセンの機能性材料としての発展に貢献できる。

### 3. 研究の方法

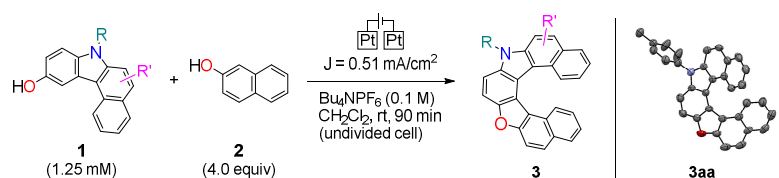
反応基質としてヒドロキシカルバゾール誘導体と 2-ナフトール誘導体を用い、電解合成の反応条件を検討した。また、反応の基質一般性や合成したヘリセン誘導体のキラル光学特性の評価を実施した。詳細な方法と結果については次項で説明する。

### 4. 研究成果

#### (1) ヘテロ[7]ヘリセンの合成

反応基質としてヒドロキシカルバゾール誘導体 **1** と 2-ナフトール **2** を 1 対 4 のモル比で混合し、電解質を含む有機溶媒に溶解した。両極に白金電極を用いて定電流電解にて反応条件を種々検討した。その結果、電解質としてテトラブチルアンモニウムヘキサフルオロホスファート ( $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ )、溶媒としてジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) を用い、電流密度  $0.45 \text{ mA/cm}^2$  で室温中空気下にて反応を実施すると、ピロール環とフラン環を含むヘテロ[7]ヘリセン化合物 **3** が得られた。

その構造は各種分光法や X 線結晶構造解析により同定した。本反応の官能基耐性について調査したところ、プロモ基やヨード基などのハロゲンや、ピナコラートボリル基を持つ反応基質も適用可能であり、ヘリセン合成後の化学変換も実施可能であった。得られたヘリセン誘導体はラセミ体であるものの、分取用キラルカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーによって光学分割を行い、合成したヘリセンの光学純粋体を得ることに成功した。また、光学純粋なヘテロヘリセン類のキラル光学特性の評価を行った。

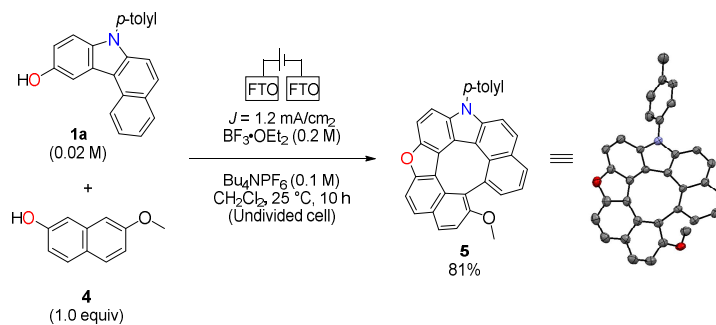


<b>3</b>	R	Yield
<b>3a-e</b>		
<b>3a</b>	p-tolyl	84%
<b>3b</b>	Ph	61%
<b>3c</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62%
<b>3d</b>	Me	68%
<b>3e</b>	Bn	64%
<b>3f</b>	p-tolyl, Me	67%
<b>3g</b> (R' = Me)		58%
<b>3h</b> (R' = OMe)		78%
<b>3i</b>	p-tolyl, Ph	83%
<b>3j</b>	p-tolyl, Ph	57%
<b>3k</b>		26%

特に、円偏光発光 (CPL) の測定を実施したところ、それらの  $g$  値 (異方性因子であり、左右円偏光発光強度の差と発光強度の比率 ( $= 2(I_L - I_R)/(I_L + I_R)$ ) で定義される) は  $3.0 \times 10^{-4}$  前後であり、低分子化合物としては比較的優れた円偏光発光特性を有していることが明らかとなった。本合成法では、種々の置換基を導入したヘテロヘリセン化合物を簡便に合成できることから、今後、体系的に CPL 特性に関する情報を取得することが出来ると期待される。

## (2) デヒドロ[7]ヘリセンの合成

上記研究を行っている過程で、2-ナフトール誘導体として 7-メトキシ-2-ナフトール **4** を適用した際、対応するヘテロ[7]ヘリセンの両末端の芳香環間で閉環反応が進行し、8員環生成物 **5** が得られた。本化合物（以後、デヒドロ[7]ヘリセンと称する）は、[7]ヘリセンと[8]サーキュレンの中間的構造を有する多環式芳香族化合物である。詳細に本電解ドミノ合成を検討した結果、F-doped Tin Oxide (FTO)を電極に三フッ化ホウ素を添加することで、ヒドロキシカルバゾール **1a** と 7-メトキシ-2-ナフトール **4**（混合比 1:1）との連続反応が効率よく進行し、目的のデヒドロ[7]ヘリセン **5** を高収率で得ることに成功した。本合成では、300 mg 以上のデヒドロ[7]ヘリセンを一度の実験操作で得ることも可能であった。また、光学純粋体のキラル光学特性の評価、ラセミ化障壁に関する熱的安定性、及び触媒的不斉合成についても実施した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sako Makoto, Higashida Keigo, Kamble Ganesh Taty, Kaut Kevin, Kumar Ankit, Hirose Yuka, Zhou Da-Yang, Suzuki Takeyuki, Rueping Magnus, Maegawa Tomohiro, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Chemo- and enantioselective hetero-coupling of hydroxycarbazoles catalyzed by a chiral vanadium(v) complex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 4878 ~ 4885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1Q000783A	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 該当する

1. 著者名 Kamble Ganesh T., Salem Mohamed S. H., Abe Tsukasa, Park Hanseok, Sako Makoto, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Chiral Vanadium(V)-catalyzed Oxidative Coupling of 4-Hydroxycarbazoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1755 ~ 1757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210367	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 Kasama Kengo, Kanomata Kyohei, Hinami Yuya, Mizuno Karin, Uetake Yuta, Amaya Toru, Sako Makoto, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki, Akai Shuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Chemo- and regioselective cross-dehydrogenative coupling reaction of 3-hydroxycarbazoles with arenols catalyzed by a mesoporous silica-supported oxovanadium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 35342 ~ 35350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ra07723f	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 Sako Makoto, Kanomata Kyohei, Salem Mohamed S. H., Furukawa Tomohiro, Sasai Hiroaki, Takizawa Shinobu	4. 巻 9
2. 論文標題 Metal-free C(aryl)-P bond cleavage: experimental and computational studies of the Michael addition/aryl migration of triarylphosphines to alkynyl esters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 2187 ~ 2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2qo00028h	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 Khalid Md. Imrul, Salem Mohamed S. H., Sako Makoto, Kondo Masaru, Sasai Hiroaki, Takizawa Shinobu	4. 巻 5
2. 論文標題 Electrochemical synthesis of heterodehydro[7]helicenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-022-00780-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Salem Mohamed S. H., Khalid Md. Imrul, Sako Makoto, Higashida Keigo, Lacroix Charlie, Kondo Masaru, Takishima Ryo, Taniguchi Taisei, Miura Masahiro, Vo Thanh Giang, Sasai Hiroaki, Takizawa Shinobu	4. 巻 365
2. 論文標題 Electrochemical Synthesis of Hetero[7]helicenes Containing Pyrrole and Furan Rings via an Oxidative Heterocoupling and Dehydrative Cyclization Sequence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 373 ~ 380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202201262	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12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mohamed S. H. Salem, Md. Imrul Khalid, 佐古真, 近藤健, 滝澤忍, 笹井宏明
2. 発表標題 電解連続反応による環状デヒドロキサヘリセンの合成
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Kamble, G. T.; Salem, M. S. H.; Sugizaki, A.; Park, H.; Sako, M.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 A Chiral Vanadium(V) Complex-Catalyzed Enantioselective Oxidative Coupling of Hydroxycarbazoles
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Kumar, A.; Sako, M.; Tamori, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Enantioselective Synthesis of Hetero[9]helicenes Using a Chiral Dinuclear Vanadium(V) Catalyst
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 滝澤忍, Khalid Md. Imrul, Salem H. Mohamed, 近藤健, 佐古真, 笹井宏明
2. 発表標題 酸化的ヘテロカップリング・脱水環化・脱水素環化反応による光学活性アザオキサデヒドロ[7]ヘリセン類のドミノ合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 朴韓哲; 佐古真; 滝澤忍; 笹井宏明
2. 発表標題 Vanadium Complex-catalyzed Enantioselective Oxidative Coupling of Hydroxycarbazoles
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム2020年
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Kamble, G. T.; Sako, M.; Higashida, K.; Kumar, A.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Chemo-, Regio- and Enantioselective Hetero-coupling of 3-Hydroxycarbazoles Catalyzed by Chiral Vanadium(V) Complexes
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Kumar, A.; Sako, M.; Mattan, I.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Enantioselective synthesis of hetero[9]helicenes via oxidative coupling/dehydrative cyclization sequence using a chiral dinuclear vanadium(V) catalyst
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Kamble, G. T.; Sako, M.; Higashida, K.; Kumar, A.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Chemo- and Enantioselective Hetero-coupling of 3-Hydroxycarbazoles Catalyzed by a Chiral Vanadium(V) Complex
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Salem, M. S. H.; Khalid, Md. I.; Sako, M.; Takizawa, S.; Sasai, H.
2. 発表標題 Electrochemical Synthesis of Azaoxa[7]helicenes via Oxidative Hetero-coupling/Dehydrative Cyclization Sequence of Arenols
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会 (2021)
4. 発表年 2020年 ~ 2021年

1. 発表者名 Ahmed Sabri, Mohamed S. H. Salem, Khalid Md Imrul, 佐古 真, 近藤 健, 笹井宏明, 滝澤 忍
2. 発表標題 ヘテロ[8]サーキュレン、デヒドロ[7]ヘリセン、及びヘテロ[7]ヘリセンの電解ドミノ合成
3. 学会等名 第51回 複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ankit Kumar, 佐古 真, 笹井宏明, 滝澤 忍
2. 発表標題 窒素・酸素・硫黄原子を含むヘテロ[9]ヘリセンのエナンチオ選択的合成
3. 学会等名 第51回 複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 サブリ アーメド, サレム エスエイチモハメド, カリド エムディ イムル, 近藤 健, 佐古 真, 笹井 宏明, 滝澤 忍
2. 発表標題 ヘリセン、デヒドロヘリセン、及びサーキュレンの電解合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規なデヒドロヘテロヘリセン化合物およびその製造方法	発明者 滝澤 忍、笹井 宏明、佐古 真、近藤 健、他1名	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、K20200148	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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