

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670003

研究課題名(和文)トリプチセンを単位構造とする剛直な有機ハニカム分子の創製

研究課題名(英文)Synthetic study of organic honeycomb structure consisting of a triptycene unit

研究代表者

新藤 充 (SHINDO, MITSURU)

九州大学・先端物質化学研究所・教授

研究者番号：40226345

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：イノラートとトリプチセンとの4連続反応によりトリプチセンが生成することを見出した。本反応は9位に水酸基、10位にアルキル基を有するトリプチセンを1反応で合成することができる。当初はベンザインをリチウムハロゲン交換による方法で発生させていたが低収率であった。そこでベンザインの生成法を詳細に検討したところ、フッ化ベンゼンのオルトリチオ化法が最も適していることがわかった。さらに、オルトメトキシベンザインをイノラートと反応させると、位置選択的に反応が進行し、酸素官能基が同一面にそろったトリプチセンが得られ、さらにフッ素置換のトリプチセンも得られ、ハニカム分子の単位構造の足場作りができた。

研究成果の概要(英文)：We found a new synthetic method of triptycenes by the reaction of ynolates and arynes. This reaction contained four successive reactions of three cycloadditions and ring-opening of a Dewar anthracene intermediate. The products were obtained by only one operation and had a hydroxy group at C9 and an alkyl group at C10. While the lithium-halogen exchange method for generation of arynes gave low yields, ortho-lithiation was found to result in much better yields. o-Methoxybenzyne was converted into a triptycene in which all the O-function positioned at the same face. Furthermore, the fluorinated triptycene was also successfully obtained. These results become fundamental perception for construction of the honeycomb structure.

研究分野：有機合成化学

キーワード：トリプチセン ハニカム構造 イノラート ベンザイン 連続反応 環化付加

1. 研究開始当初の背景

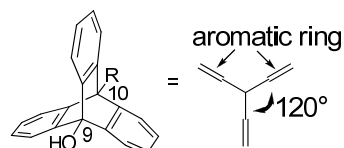
ハニカム構造は正六角形が連続的規則的に密にパッキングされた対称性の高い構造である。ハニカム構造は堅牢で機械的強度に優れた構造体であり、軽量かつ強度を要する構造体に汎用される。分子レベルのハニカム構造では例えばグラフェンが挙げられ、近年電子材料等として活発に研究されている。有機分子では大環状分子が分子認識化学、自己組織化を含む超分子化学分野で活発に研究されているが、ハニカム構造に類する堅牢で規則的な多孔性有機分子構造の構築は未だ報告例はない。

申請者は先行研究によりイノラートとベンザインとの連続環化反応によるトリプチセンのワンポット合成法を見出した。トリプチセンはピシクロ[2.2.2]オクタン構造に3つの芳香環が縮合したC₃対称性をもつ剛直な分子であり、C₉-C₁₀軸に関して3つの芳香環が120度の角度で固定されており、まさにハニカム構造の正六角形の頂点の単位構造となるところに本研究の着想を得た。

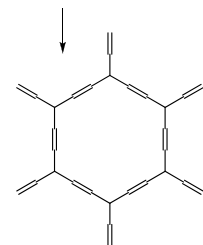
トリプチセンは従来、その構造的特性から超分子化学や材料科学でしばしば使われてきたが、合成に多段階を要すること、さらにその収率も十分ではないこと、また化学修飾に関する知見が少ないことから合成化学者による精緻な合成化学的な検討を施す必要がある。

2. 研究の目的

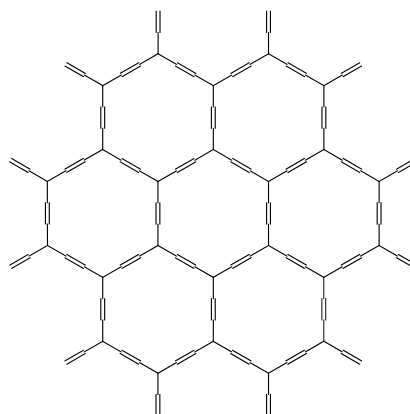
上記トリプチセン合成法を基盤に、トリプチセンに化学修飾を施すことで、トリプチセンアラインの生成を検討する。そのトリプチセンアラインとイノラートとの反応で新たな複合イプチセンを構築する。これらの検討により、トリプチセンが各頂点に配置された正六角形状の大環状化合物(シクロドデシプチセン)の合成の基盤を構築する。さらにこの環のエキソ芳香環に重複トリプチセン構築法を連続的に行うことでシクロドデシプチセンの連続縮合分子構造、すなわち有機ハニカム分子構造を構築することを最終的な目標とする。有機分子で構成されるハニカム構造は多様な構造修飾が可能であるため、分子認識、人工膜、界面反応制御、分子選択的吸着材など多様な機能性分子の開発に繋がる。



トリプチセン



シクロドデシプチセン



有機ハニカム分子

3. 研究の方法

(1) ベンザイン(アライン)の生成法の検討: イノラートと反応させるアラインの生成法によってトリプチセンの収率は大きく依存する。リチウムハロゲン交換法、オルトリチオ化法、ケイ素法、ホウ素法などを検討する。

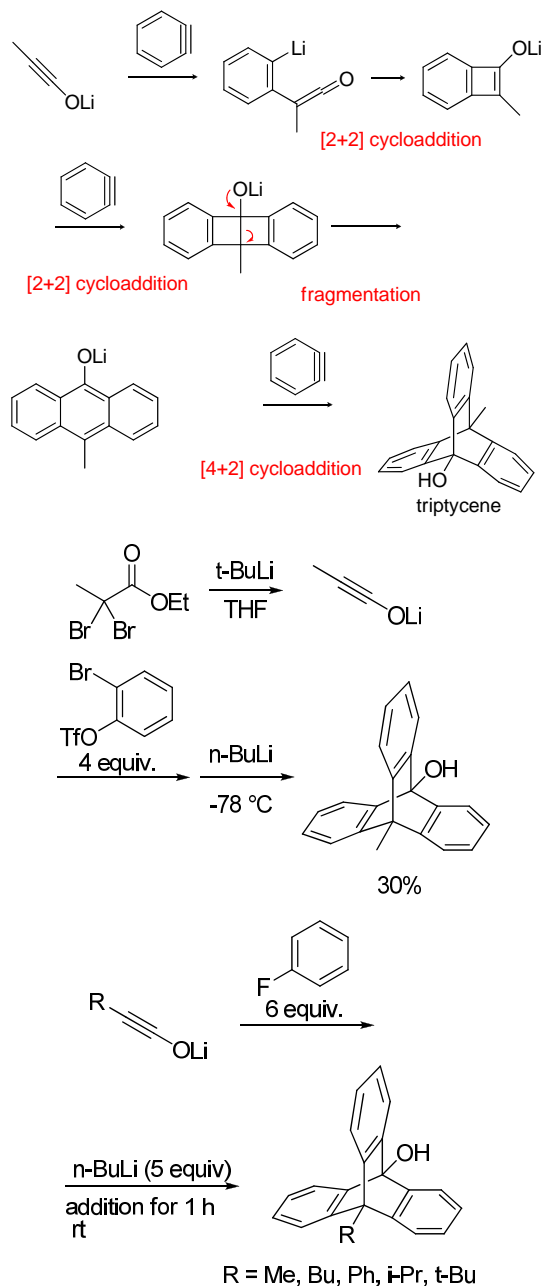
(2) ハニカム分子の単位構造化を目指したアライン上の置換基の検討: トリプチセンを単位構造としたハニカム構造を構築するにはトリプチセン上にアラインを生成するに必要な官能基の導入が必須である。そこでイノラートに反応させるアラインに置換基を挿入しておきトリプチセンを合成する。

(3) トリプチセンの化学修飾; 生成したトリプチセンの官能基変換についても検討する。特に9位水酸基を重点的に行う。

4. 研究成果

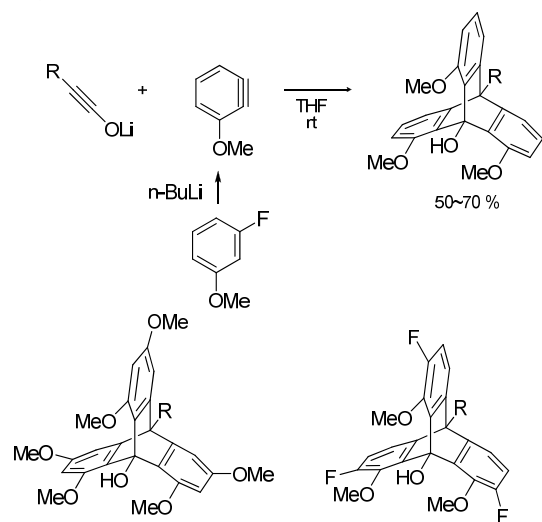
(1) イノラートとアライン(ベンザイン)とを反応させるとダブル付加環化で生成したDewarアントラセンが速やかに生成し、さらにアラインと付加環化することで9-ヒドロキシトリプチセンがワンポットで得られる新規連続反応を見出した。4工程が一挙に進行し、さらに9位水酸基、10位アルキル基が備わっている点で特徴的である。アラインの生成法はトリプチセンの収率に強く影響した。ジプロモ(ハロ)ベンゼンのリチウ

ムハロゲン交換法で行うと、トリプチセンの収率は30%前後にとどまり、再現性も良くなかった。副生するプロモブタンが関わると副反応が低収率の原因と思われる。また、アラインとプチルリチウムとの付加生成物など副生成物が多いのも低収率の原因である。グリニヤール試薬やアミド強塩基などによるメタル化、フッ化セシウムとシリルベンゼンとの方法などさまざまな既知のアライン生成法を試したが、良好な結果は得られなかった。しかしフルオロベンゼンのオルトリチオ化法を検討したところ比較的良好な収率(40~70%)を与えることがわかった。

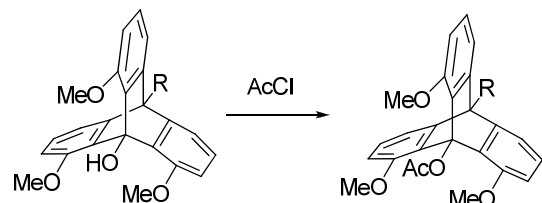


(2) 置換アラインの検討を行い、3-メトキシ-1-フルオロベンゼンを原料とする3-メトキシベンゼンを基質とした場合、レジオ選択的にシン置換トリプチセンが良好

な収率で得られた。メトキシ基の誘起効果および2次軌道相互作用が影響しているものと考えられる。さらに3,5-ジメトキシベンゼンでもトリプチセンが得られた。2-アルキルベンゼンでは反応性が著しく低下した。オルト位の立体障害が反応を阻害すると思われる。イノラートの生成法はリチウムハロゲン交換法が最も適切であった。イノラート上の置換基はメチル基、イソプロピル基、プチル基、フェニル基でトリプチセンを合成することができた。また、1,4-ジフルオロ-2-メトキシベンゼンをアライン前駆体にするフッ化トリプチセンが得られた。この化合物は今後、トリプチセンアラインを生成する際の前駆体となると考えられる。



(3) 生成したトリプチセンの9位水酸基の官能基変換を検討した。アセチル化は、塩化アセチルを過剰量作用させることでほぼ定量的に生成した。興味深いことに塩基を共存させると全く反応が進行しなかった。臭化水素酸を作用させると3つのメトキシ基のうち、一つだけが脱メチル化された。以上のように、イノラートを用いたトリプチセンの合成法をほぼ確立することができた。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件) 全て査読有

Heterogeneous Rhodium-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Cross-Coupling Affording Nonsymmetrical Biaryl Amines, Kenji

Matsumoto, Masahiro Yoshida, Mitsuru Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55** (17), 5272-5276 (2016)

Efficient Total Synthesis of Bongkreic Acid and Apoptosis Inhibitory Activity of its Analogues, Kenji Matsumoto, Masaki Suyama, Satoshi Fujita, Takuya Moriwaki, Yukiko Sato, Yoshifumi Aso, Satoshi Muroshita, Hiroshi Matsuo, Keishi Monda, Katsuhiko Okuda, Masato Abe, Hiroyuki Fukunaga, Arihiro Kano, Mitsuru Shindo, *Chem. Eur. J.* **21**, 11590-11602 (2015).

Generation of Ynolates via Reductive Lithiation Using Flow Microreactors, Satoshi Umezumi, Yoshiya Yoshiiwa, Manabu Tokeshi, Mitsuru Shindo, *Tetrahedron Lett.* **55**, 1822-1825 (2014).

Synthesis and Reactions of Ynolates via a Stop-Flow Method with a Flow Microreactor, Toshiya Yoshiiwa, Satoshi Umezumi, Manabu Tokeshi, Yoshinobu Baba, Mitsuru Shindo, *J. Flow Chem.* **4**, 180-184 (2014).

Aerobic Oxidative Homocoupling of Aryl Amines Using Heterogeneous Rhodium Catalysts, Kenji Matsumoto, Kento Dougomori, Shohei Tachikawa, Takanori Ishii, Mitsuru Shindo, *Org. Lett.* **16**, 4754-4757 (2014).

〔学会発表〕(計 10 件)

藤本 茂伸, 松本 健司, 新藤 充, 不均一系パラジウム触媒を用いた分子内酸化的カップリング反応の開発, 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.26. (横浜市パシフィコ横浜)

太刀川 祥平, 松本 健司, 新藤 充, 不均一系触媒による芳香族化合物の酸化的トリフルオロアセトキシ化反応の開発, 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.26. (横浜市パシフィコ横浜)

Mitsuru Shindo, Hisashi Wauke, Kazumasa Matsuo, Kenji Matsumoto, Cu(II)-catalyzed Dissymmetrization of Dithiomalonates, *Pacificchem2015* (Invited), 2015.12.19(米国ホノルル市)

松本健司, 堂籠健斗, 太刀川祥平, 新藤充, 不均一系触媒による空気酸化型 C-H/C-H ビアリアルカップリング反応の開発, 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015.10.26-27, (東大阪市近畿大学)

K. Matsumoto, S. Tachikawa, S. Fujimoto, M. Shindo, Convenient and regioselective synthesis of biaryl compounds by heterogeneously catalyzed aerobic oxidative coupling, The third international Symposium on Process Chemistry, 7.13-15, 2015, Kyoto International Conference Center, (京都国際会議場),

新藤充, イノラートを起点とする合成反応、

創薬懇話会 2015 in 徳島 (日本薬学会医薬化学部会主催)(招待講演) 2015.7.2-3 (徳島県鳴門市)

松本健司, 太刀川祥平, 新藤充, 不均一系触媒を用いた芳香族化合物の酸化的トリフルオロアセトキシ化反応の開発, 第 5 2 回化学関連支部合同九州大会 2015.6.27 (北九州市北九州国際会議場)

新藤充, イノラートの化学, 有機合成化学協会中国四国支部「化学道場」(招待講演) 2014.8.30 (岡山県倉敷市)

松本健司, 堂籠健斗, 新藤充, 不均一系触媒を用いた芳香族アミン類の空気酸化型脱水素カップリング, 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム 2014.7.31-8.1 (東京都江戸川区タワーホール船堀)

新藤充, アレロパシーの化学, 東京工業大学大学院生命理工学専攻講演会(招待講演) 2014.6.27 (横浜市東京工業大学)

榮心勁・梅津智・松本健司・新藤充, イノレートとベンザインとの環化付加によるトリプチセンの合成研究, 第 5 1 回化学関連支部合同九州大会 2014.6.28 (優秀発表賞) (北九州市国際会議場)

〔図書〕(計 1 件)

Shindo, M. and Matsumoto, K. (2016) 'Recent Advances in the Chemistry of Metal Ynolates' in Patai's Chemistry of Functional Groups. 1-31., edited by J. Zabicky. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/dv01/contents/research2.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新藤 充 (SHINDO, Mitsuru)

九州大学・先導物質化学研究所・教授

研究者番号: 40226345

(3) 連携研究者

松本 健司 (MATSUMOTO, Kenji)

九州大学・先導物質化学研究所・助教

(現・徳島文理大学薬学部・講師)

研究者番号: 20531817