

令和 2 年 9 月 15 日現在

機関番号：17401
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17K05788
 研究課題名(和文) ビニリデンオルトキノンメチッドの生成を鍵とするアルキンの不斉ヒドロアリール化

研究課題名(英文) Asymmetric Hydroarylation of Alkynes Based on the Formation of Vinylidene ortho-Quinone Methides

研究代表者
 入江 亮 (Ryo, Irie)

熊本大学・大学院先端科学研究部(理)・教授

研究者番号：70243889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：顕著な電子および光物性を有するカルバゾール(CBZ)に軸不斉や螺旋不斉を導入することで、独特なキラル機能性分子材料の創出が期待される。これに対して、我々はアルキン-インドール系の触媒的不斉ヒドロアリール化を開発するとともに、それによって軸不斉を有するCBZビアリアル誘導体が高い光学純度で得られることを明らかにした。また、CBZビアリアル体からヘテロヘリセンへの変換を検討し、螺旋不斉と軸不斉をあわせもつCBZヘリセンの不斉合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルキンの不斉ヒドロアリール化反応は未だに例が極めて限られており、しかも従来法のほとんどがパラジウムや金などの貴金属触媒に基づいている。これに対して、本研究では、安価な有機触媒を用いるアルキンの不斉ヒドロアリール化の開発に世界に先駆けて成功した。その斬新な反応機構や立体化学経路も明らかにすることができた。本反応によって得られる光学活性化化合物は他法では得難く、キラルな機能性分子材料としての応用研究への展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Introduction of axial and helical chirality to carbazoles (CBZ), which have remarkable electro and photo properties, may lead to characteristic chiral functional materials. To this end, we have developed catalytic asymmetric hydroarylation of linked alkyne-indole systems and thereby, achieved the synthesis of CBZ-biaryl derivatives with axial chirality in high optical purity. Furthermore, transformation of the CBZ biaryls thus obtained to heterohelicenes was examined to permit successful asymmetric synthesis of CBZ-helicenes with both helical and axial chirality.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 有機触媒 塩基触媒 アルキン ヒドロアリール化 分子内環化 軸不斉化合物 螺旋不斉化合物

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長足の進歩を遂げてきた有機合成化学の中にあつて、“不斉炭素原子をもたない”キラルな有機化合物の一方のエナンチオマーを優先して合成(不斉合成)することは、なお困難な課題である。このような化合物、とりわけ“軸不斉”や“螺旋不斉”を有するキラルな芳香族化合物は、捻れた π 共役系に由来する特異な物性や機能を示すことから、その実用的な不斉合成法の開発が強く求められている。そこで、本研究では、軸不斉を有するピアリール類とそれを変換して得られる螺旋不斉ヘリセン類の不斉合成に着目した。本研究に着手した当初は、これらキラルな芳香族化合物の不斉合成法として、遷移金属錯体を触媒(金属触媒)として用いる立体選択的反応(エナンチオ選択的反応)が専ら研究されていた。一方、キラルな有機化合物を高い触媒(有機触媒)とする不斉合成反応が、反応操作が容易、官能基耐性や環境調和性がといった金属触媒を凌駕する特長から、近年大きな関心を集めている。しかし、“軸不斉”や“螺旋不斉”を有する芳香族化合物の不斉合成法にキラルな有機触媒が適用された例は、未だ極めて少ない。

2. 研究の目的

複素芳香族化合物の一種であるカルバゾール(carbazole: CBZ)は、高い正孔輸送性や蛍光性、熱安定性など、光電子材料の構成要素として魅力的な物理的性質を有する。それゆえ、そのような π 共役系にキラリティを導入し、特異なキラル物性を発現させる試みは極めて興味深い。本研究では、そうした分子の一つとして軸不斉を有するCBZ含有ピアリール誘導体(CBZピアリール)を新たに設計し、その高効率な不斉合成法の開発を目的とした(図1)。さらに、CBZピアリールを不斉合成素子として利用し、その軸不斉を螺旋不斉に変換することで、CBZが螺旋構造に組み込まれたヘテロヘリセン(CBZヘリセン)を光学活性体として得ることも目指した。

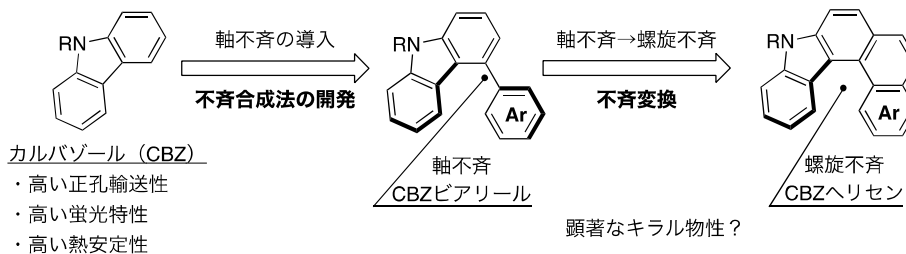


図1. 本研究の目的

3. 研究の方法

アルキンの触媒的不斉ヒドロアリール化反応は、軸不斉を有するキラルなピアリール化合物の有用な合成法の1つとして注目されている。しかしながら、その手法は未だ極めて限られており、しかもすべてキラルな金属触媒を基盤としている。これに対して、先に我々は、架橋アルキン-ベンゾフラン系にキラルな有機触媒(塩基触媒)を作用させることで、軸不斉を有するキラルなビニリデンオルトキノンメチド(vinylidene ortho-quinone methide: VQM)中間体が生成するとともに、分子内のベンゾフラン環に対して脱芳香化を伴う環化付加反応(芳香族求電子付加反応: $A_{DE}Ar$)を優先的に起こすことを明らかにしている(図2, $X=O$, 経路a)。また、この反応では、芳香族求電子置換反応($S_{E}Ar$)を経てアルキンのヒドロアリール化体が副生成物として得られることも見出している($X=O$, 経路b)。そこで本研究では、反応基質として架橋アルキン-インドール系を設計し、そのVQMの生成反応を鍵とする $S_{E}Ar$ に基づくアルキンの不斉ヒドロアリール化を開発することで、目的とする軸不斉を有するCBZピアリールを高効率的不斉合成する戦略を立てた($X=NR$, 経路b)。

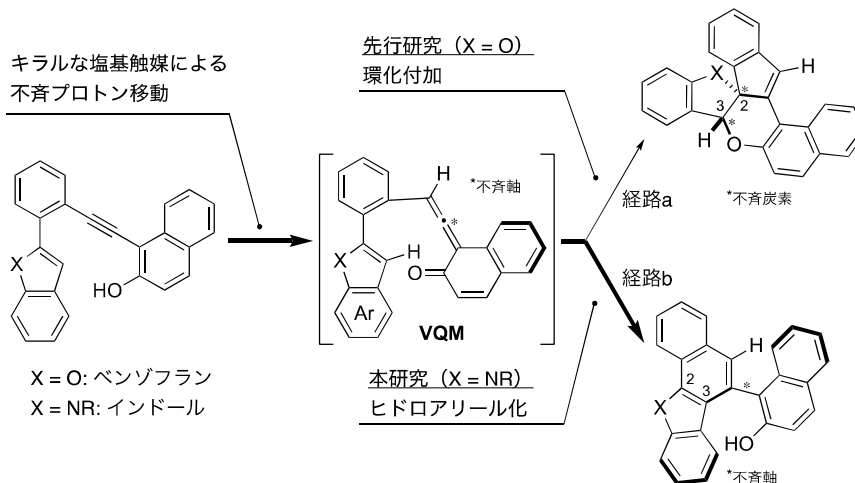


図2. 本研究の方法

4. 研究成果

まず、環化反応の選択性(ヒドロアリール化 vs. 環化付加)を明らかにするために、架橋アル

キン-インドール系 1_{NH} に対して触媒量のトリエチルアミンを作用させたところ、望みのヒドロアリール化が支配的に進行し、CBZ ピアリアル 2_{NH} が単一の生成物として得られた (図3)。これは、同じ反応条件下、ベンゾフラン 1_{O} が環化付加体 3_{O} を優先して与えることは対照的である。インドール 1_{NH} のヒドロアリール化が高選択的に進行した理由として、(1)インドール環の求電子剤に対する反応性は1位よりも2位で高く(ベンゾフラン 1_{O} では、この関係は逆転する)、○と●の位置で炭素-炭素結合が形成されやすい、(2)ベンゾフランに比べて、インドールは芳香族安定化エネルギーが高いため、脱芳香化を伴う環化付加 (Ad_{EAr}) よりも芳香環が維持されるヒドロアリール化 (S_{EAr}) の方が起きやすい、ことが挙げられる。

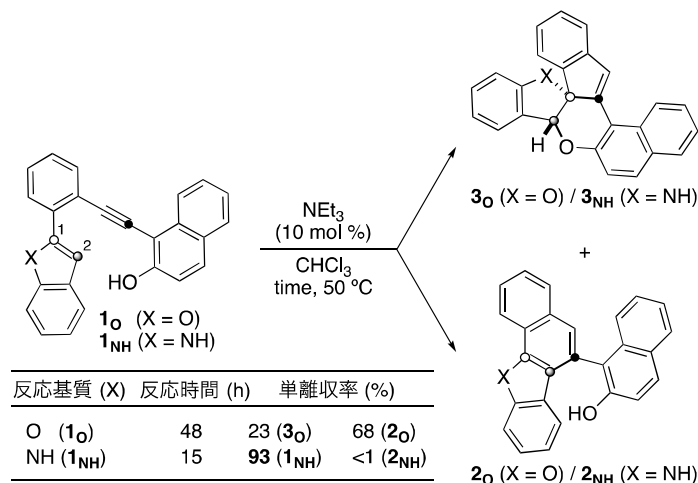


図3. 環化の位置選択性に及ぼすヘテロ環の効果

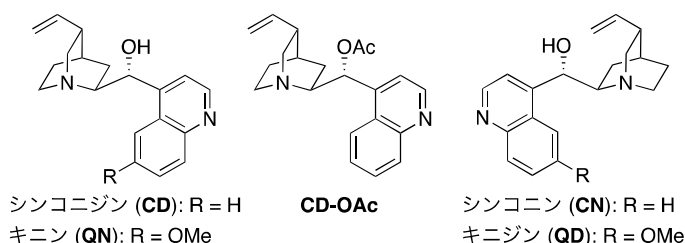
次に、アルキン-インドール系のヒドロアリール化の立体化学制御に向けて、反応条件を種々検討した (表1)。まず、 1_{NH} に対して、クロロホルム中、室温下でキラルな塩基触媒としてシンコニジン (CD) を 10 mol% 作用させたところ、 2_{NH} が高収率で得られたものの、エナンチオ選択性 (不斉収率) は極めて不十分であった (エントリー1)。これに対して、インドール環の窒素原子をメチル基で保護した 1_{NMe} を用いると、エナンチオ選択性は大きく改善されて負の旋光度を有する (-)- 2_{NMe} が高い光学純度で得られた (87% ee, エントリー2)。また、CD の代わりにシンコニン (CN) を触媒として用いると、正の旋光度を有する (+)- 2_{NMe} が同様に高い光学純度で得られた (84% ee, エントリー3)。すなわち、CD と CN は擬エナンチオマーの関係にあり、両者

表1. 触媒的不斉ヒドロアリール化の反応条件の検討

エントリー	反応基質 (R)	触媒	生成物	収率 (%)	不斉収率 (% ee)
1 ^a	H	CD	(-)- 2_{NH}	95	20
2 ^a	Me	CD	(-)- 2_{NMe}	93	87
3 ^a	Me	CN	(+)- 2_{NMe}	94	84
4 ^a	Me	QN	(-)- 2_{NMe}	62	85
5 ^a	Me	QD	(+)- 2_{NMe}	55	82
6 ^a	Me	CD-OAc	-	未反応	-
7 ^b	Me	CD	(-)- 2_{NMe}	93	95

^a 溶媒としてクロロホルム (CHCl_3) を使用。

^b 溶媒としてジクロロメタン (CH_2Cl_2) を使用。



を使い分けることで 2_{NMe} の両エナンチオマーを選択的に合成することができる。類似のキニン (QN) やキニジン (QD) を触媒として用いても反応は高エナンチオ選択的に進行したが、それらの触媒活性は CD や CN に比べると劣る (エントリー 4 および 5)。興味深いことに、CD の水酸基をアセチル基で保護した CD-OAc はまったく触媒活性を示さなかったことから、CD のアミノ基と水酸基が協同して反応を触媒することが強く示唆された (エントリー 6)。さらに、興味深いことに、溶媒をクロロホルムからジクロロメタンに変えるとエナンチオ選択性が飛躍的に向上し、 2_{NMe} が高い光学純度 (95% ee) かつ高収率で得られることを見出した (エントリー 7)。

表 1 のエントリー 7 の条件下、様々なアルキン-インドール系の不斉ヒドロアリール化を検討した (表 2)。その結果、窒素原子上の置換基として、メチル基以外にも、エチル基 (C_2H_5)、メトキシメチル基 (CH_3OCH_2)、ベンジル基 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$)、*p*-メトキシベンジル基 (*p*- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$)、およびフェニル基 (C_6H_5) を有する基質 **1b** ($\equiv 1_{\text{NMe}}$)~**1g** それぞれの反応において、対応する CBZ ピアリール **2b** ($\equiv 2_{\text{NMe}}$)~**2g** が高エナンチオ選択的に得られた (90~95% ee, エントリー 2~8)。さらに、インドールを構成するベンゼン環の様々な位置に電子求引基または電子供与基を導入したいずれの基質 **1h**~**1m** も、置換基をもたない基質 **1b** と同様に、極めて高い光学純度の **2h**~**2m** を与えた (94~96% ee, エントリー 9~14)。

一方、先に述べたように、無置換体 **2a** ($\equiv 2_{\text{NH}}$) を **1a** ($\equiv 1_{\text{NH}}$) から直接合成する場合は不斉収率が低い (エントリー 1)。しかし、*N*-メトキシメチル基、*N*-ベンジル基、および *N*-*p*-メトキシベンジル基のような窒素原子上の置換基は容易に NH 基に変換されるため、間接的ではあるが、**2d**~**2f** の *N*-置換基の除去によって **2a** を高い光学純度で得ることが可能である。

表 2. 触媒的不斉ヒドロアリール化の基質適用範囲

エントリー	反応基質	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	生成物	収率 (%)	不斉収率 (% ee)
1	1a	H	H	H	H	H	(-)- 2a	97	20
2	1b	CH ₃	H	H	H	H	(S _a)-(-)- 2b	93	95
3 ^a	1b	CH ₃	H	H	H	H	(S _a)-(-)- 2b	97	94
4	1c	C ₂ H ₅	H	H	H	H	(-)- 2c	97	94
5	1d	CH ₃ OCH ₂	H	H	H	H	(+)- 2d	95	95
6	1e	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	H	H	(S _a)-(+)- 2e	97	90
7	1f	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	H	(+)- 2f	94	91
8	1g	C ₆ H ₅	H	H	H	H	(+)- 2g	95	91
9	1h	CH ₃	Cl	H	H	H	(S _a)-(-)- 2h	96	94
10	1i	CH ₃	H	H	Me	H	(-)- 2i	95	96
11	1j	CH ₃	Me	H	H	H	(+)- 2j	96	95
12	1k	CH ₃	Me	H	Me	H	(+)- 2k	96	96
13	1l	CH ₃	H	Me	H	Me	(+)- 2l	82	96
14	1m	CH ₃	H	OMe	H	H	(+)- 2m	48	96

^a CD 1 mol%, 144 h.

本反応で用いられる CD や CN は市販品であり、安価に入手可能である。さらに、1 mol% の触媒量でも、高収率かつ高エナンチオ選択的に目的物が得られる (表 2, エントリー 3)。また、グラム量の基質を用いた反応にも問題なく適用可能である (図 4)。

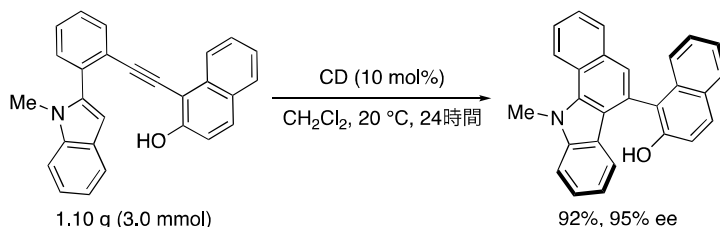


図 4. グラムスケールの不斉ヒドロアリール化

CBZ ピアリール(-)-**2b**, (+)-**2e**, および(-)-**2h** の絶対配置は、単結晶 X 線構造解析によって S_a と決定された (図 5)。すなわち、CD を触媒として得られる CBZ ピアリールは、旋光度の符号の正負 (-/+) にかかわらず S_a 体であることが示された。これらの結果より、本不斉ヒドロアリール化の立体化学は次のように説明される: (1) CD / CN が基質 **1** に作用することでプロトン

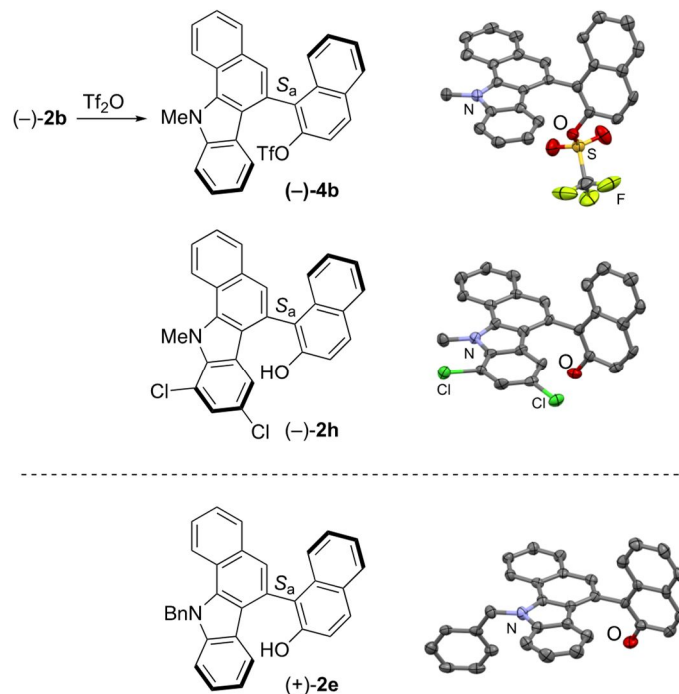


図5. 単結晶X線構造解析によるCBZビアリアル誘導体の絶対配置の決定

移動反応がエナンチオ選択的に進行して軸不斉を有する(S_a)-/ (R_a) -VQM 中間体を与え、(2) それに対してインドールが立体特異的に反応して(S_a)-/ (R_a) -2 がエナンチオ選択的に生成する。

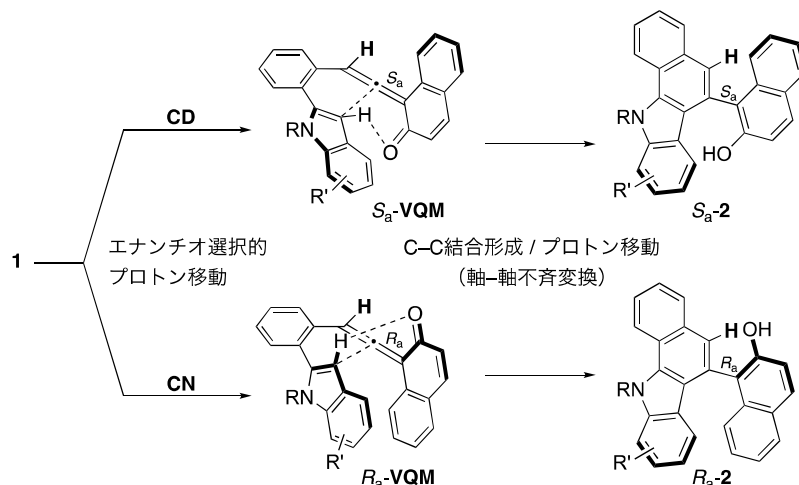


図6. VQM中間体を経由するヒドロアリール化の立体化学

アルキン-インドール系の不斉ヒドロアリール化によって得られる CBZ ビアリアル体を不斉合成素子として利用し、その軸不斉を螺旋不斉に変換してキラルな CBZ ヘリセンを不斉合成することを検討した。種々検討した結果、CBZ ビアリアル体を四段階でアルキン-CBZ 系へと変換する方法を確立することができた。次いで、得られたアルキン-CBZ 系に CD をキラルな塩基触媒として作用させることで、ヒドロアリール化に基づく環化芳香化が円滑に進行し、螺旋不斉と軸不斉をあわせもつキラルな CBZ ヘリセンを得ることに成功した。

アルキンの不斉ヒドロアリール化反応は未だに例が限られており、しかも従来法のほとんどがパラジウムや金などの貴金属触媒に基づいている。これに対して、本研究では、キラルな有機触媒を用いるアルキンの不斉ヒドロアリール化の開発に世界に先駆けて成功した。その斬新な反応機構や立体化学経路も明らかにすることができた。また、本法は、基質のアルキン-インドール系を簡便に合成することができ、反応の操作性や基質一般性が高く、用いる触媒は市販品として安価に入手可能であることから、実用性も兼ね備えている。今後、得られる光学活性な CBZ ビアリアルや CBZ ヘリセンを機能性材料の構成要素とする応用研究への展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Sachie Arae, Shota Beppu, Takahiro Kawatsu, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie	4. 巻 20
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Benzocarbazole Derivatives Based on Catalytic Enantioselective Hydroarylation of Alkynes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4796-4800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b01945	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 Sachie Arae, Masaki Furusawa, Shota Beppu, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie	4. 巻 72
2. 論文標題 Vinylidene ortho-Quinone Methides: Unique Chiral Reaction Intermediates in Catalytic Asymmetric Synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chimia	6. 最初と最後の頁 892-899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2533/chimia.2018.892	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 Sachie Arae, Takaaki Mori, Takahiro Kawatsu, Daiki Ueda, Yusuke Shigeta, Nobutsugu Hamamoto, Hitoshi Fujimoto, Michinori Sumimoto, Tatsushi Imahori, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Tharmalingam Punniyamurthy, Ryo Irie	4. 巻 46
2. 論文標題 Synthesis and stereochemical properties of chiral hetero[7]helicenes structured by a benzodiheterole ring core	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1214-1216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.170410	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 該当する

1. 著者名 Shota Beppu, Sachie Arae, Masaki Furusawa, Kosuke Arita, Hitoshi Fujimoto, Michinori Sumimoto, Tatsushi Imahori, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie	4. 巻 なし
2. 論文標題 Stereoselective Intramolecular Dearomatizative [4+2] Cycloaddition of Linked Ethynyl-naphthol-Benzofuran Systems	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6914-6918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201701481	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13件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 荒江祥永, 別府翔太, 河津貴大, 井川和宣, 友岡克彦, 入江亮
2. 発表標題 アルキンの高エナンチオ選択的ヒドロアリール化を基盤とする軸不斉ベンゾカルバゾール誘導体の効率的合成
3. 学会等名 モレキュラー・キラリティー2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 入江 亮
2. 発表標題 触媒的脱水素および酸化還元不均化型分子内プロトン移動反応を基盤とする縮合多環骨格構築法
3. 学会等名 第51回 酸化反応討論会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒江 祥永, 別府 翔太, 河津 貴大, 井川 和宣, 友岡 克彦, 入江 亮
2. 発表標題 アルキンの触媒的かつ高エナンチオ選択的ヒドロアリール化を基盤とする 軸不斉ベンゾカルバゾール誘導体の不斉合成
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 Sachie Arai, Shota Beppu, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, and Ryo Irie
2. 発表標題 Asymmetric Synthesis of Benzo[a]carbazole Derivatives with Axial Chirality by Enantioselective Hydroarylation of Alkynes Catalyzed by Chiral Bases
3. 学会等名 第6回 日英触媒的不斉合成シンポジウム (6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sachie Arae, Shota Beppu, Takahiro Kawatsu, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, and Ryo Irie
2. 発表標題 Catalytic Enantioselective Hydroarylation of Alkynes for Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Benzo[a]carbazoles
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryo Irie
2. 発表標題 Base-catalyzed Regio- and Stereoselective Cycloisomerization of Linked Alkyne-Benzoheterole Systems
3. 学会等名 ISPAC2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 別府 翔太, 荒江 祥永, 井川 和宣, 友岡 克彦, 入江 亮
2. 発表標題 キラルな塩基触媒を用いる架橋アルキン-インドール系の 不斉分子内ヒドロアリール化
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 別府 翔太, 荒江 祥永, 隅本 倫徳, 井川 和宣, 友岡 克彦, 藤本 斉, 入江 亮
2. 発表標題 キラルな塩基触媒を用いるアルキンの分子内不斉ヒドロアリール化
3. 学会等名 第10回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masaki Furusawa, Shota Beppu, Sachie Arae, 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 第24回日本化学会九州支部 日韓合同セミナー (The 24th Joint Seminar of the Kyushu Branch of the CSJ and the Busan Branch of the KCS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入江 亮
2. 発表標題 アルキンの環化脱水素化および環化異性化を基盤とするキラルな多環式ヘテロ縮環系化合物の合成と立体化学制御
3. 学会等名 第52回有機金属若手の会夏の学校(招待講演) (招待講演)
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 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (27th ISHC Congress) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山根梨代, 荒江祥永, 井川和宣, 友岡克彦, 入江亮
2. 発表標題 不斉ヒドロアリール化を鍵反応とするキラルな多重ヘリセンの合成研究
3. 学会等名 第31回若手研究者のためのセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山根 梨代, 荒江 祥永, 井川 和宣, 友岡 克彦, 入江 亮
2. 発表標題 アルキンのヒドロアリアル化を鍵反応とするカルバゾール骨格を有するキラルなヘテロヘリセンの不斉合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

入江研究室 http://kumamotolab.wixsite.com/irie-laboratory
--

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