

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550059

研究課題名(和文) 動的速度論分割を基盤とするキラルなオキサヘテロヘリセンの触媒的不斉合成

研究課題名(英文) Catalytic asymmetric synthesis of chiral oxa-heterohelicenes based on dynamic kinetic resolution

研究代表者

入江 亮 (IRIE, Ryo)

熊本大学・自然科学研究科・教授

研究者番号：70243889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：「(ヘテロ)ヘリセン」は、巻き貝の模様のように、らせん状に捻れた構造を有する化合物として古くから知られている。ヘリセンには、鏡像の関係にある「右巻き」と「左巻き」のタイプのものがあり、それぞれを区別して合成する「不斉合成」法の開発が有機合成化学および材料科学の分野で大きな課題の一つとなっている。本研究では、キラルなヘテロヘリセンの触媒的不斉合成法の開発を目指した結果、穏和な条件下で複数の結合の形成が連続して起こる、まさにドミノ倒しのような新規環化反応の開発に成功した。この成果は、ヘテロヘリセン合成の新たな手法として、今後のさらなる発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Helicenes and heterohelicenes are well-known as helically twisted compounds like a pattern of snail. Thus, helicenes are chiral and the development of catalytic asymmetric synthesis of their right-handed and left-handed isomers is a very important subject in the research field of organic synthetic chemistry and materials science. Against to this background, we have tried to develop unprecedented catalytic asymmetric synthesis of novel heterohelicenes in the present study. In consequent, we found some new "domino" cyclization reactions, in which multiple bonds are formed one after another in one pot literally like "dominoes". These results should be very promising to provide new methods for the synthesis of a variety of heterohelicenes, which are otherwise difficult to synthesize.

研究分野：有機合成化学

 キーワード：ヘテロヘリセン ラセン不斉 複素芳香族化合物 共役系化合物 環化芳香族化 パラジウム触媒
 酸素酸化 環化異性化

1. 研究開始当初の背景

近年、官能基を有するヘテロヘリセンが優れた不斉有機触媒として機能することが明らかにされつつある。このため、新しいキラル螺旋分子触媒の創出に向けて、汎用性が高くかつ大量供給可能なヘテロヘリセン類の触媒的不斉合成法の開発が強く望まれている。しかしながら、従来の合成法のほとんどは、スチルベン誘導体の光環化反応/酸化的芳香族化(ラセミ合成)と光学分割の組み合わせに頼っている。本研究を開始した当初、不斉転写反応、不斉[2+2]環化異性化反応、不斉閉環メタセシス反応など、キラルなヘテロヘリセン類の優れた不斉合成法がいくつか報告されていたが、官能基を有する誘導体の合成に応用可能な方法はほとんど皆無であった。また、ヘテロヘリセン骨格に着目すると、チオフェンを含むものの合成研究が古くから活発に行われてきたことは対照的に、フランを含む類縁体の立体選択的合成法の開発は圧倒的に遅れている状況であった。このような背景の下、我々は最近、室温でラセミ化する新奇なオキサヘテロヘリセンの 2a の合成に成功した(図 1)¹。この知見を基に、本研究課題を提案するに至った。

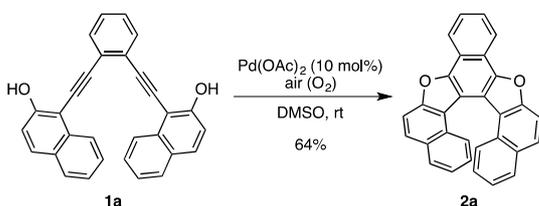


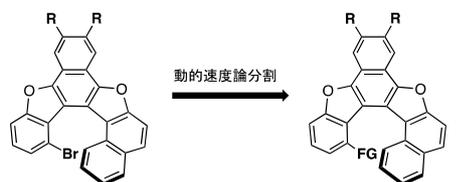
図 1. 本研究の糸口となった以前の研究成果

2. 研究の目的

オキサヘリセンの不斉合成例が極めて少ない主たる理由は、2a がそうであるように、それらが立体化学的に不安定で室温で容易にラセミ化することにある(言い換えると、動的立体化学挙動を示す)。そこで本研究では、それを逆手に取り、動的速度論分割を鍵とする光学活性なヘテロヘリセンの新しい不斉構築法を開発することを目的とした(図 2)。特に、得られるキラルなヘテロヘリセンを不斉有機触媒として活用することを視野に入れて、螺旋骨格の内側に官能基を有するものの合成に適用可能な方法の開発を志向した。この目的を達成するために、室温で立体化学的に準安定な(穏やかにラセミ化する)オキサヘリセンの一般的な合成法の確立を目指した。

3. 研究の方法

動的速度論分割に適用可能なヘテロヘリセンの効率的合成法を確立するために、主に2つの新規ドミノ環化芳香族化反応の開発を行った。1つは、Bergman-正宗反応を規範とする芳香族エンイン系の環化脱水素化(脱水素型 Bergman-正宗反応)である(図 3a)。



室温でラセミ化するヘテロヘリセンの一般的な合成法の開発

FG: 官能基(触媒機能を付与) 室温で立体化学的に安定

図 2. 研究目的

Bergman-正宗反応はエンジン(図 3 中、ジン系の を付した部分)からベンゼン環を構築する古くから知られた方法であり、従来の高温加熱条件下ではラジカル的に進行する^{2,3}。これに対して、我々は最近、パラジウム触媒と酸素を用いて環化と酸化が穏和な条件下ワンポットで起こる新形式の脱水素型 Bergman-正宗反応を見出している(図 1)¹。本研究では、本反応の改良を基軸として行った。もう1つは、Hopf 反応を規範とする芳香族エンイン系の環化異性化である(図 3b)。この反応も、Bergman-正宗反応と同様に古くから知られたベンゼン環構築法の1つであり、ジエニン(図 3 中、エンイン系の を付した部分)を基質として高温下ラジカル的に進行する⁴。本研究では、塩基触媒を用いることにより、ピニリデンオルトキノンメチッド(VQM)を反応中間体とする新形式の Hopf 型反応の開発をもう1つの基軸とした。この反応で得られるヘテロビアリール体は、続く環化脱水素化によりヘテロヘリセンに誘導できるものと期待される。

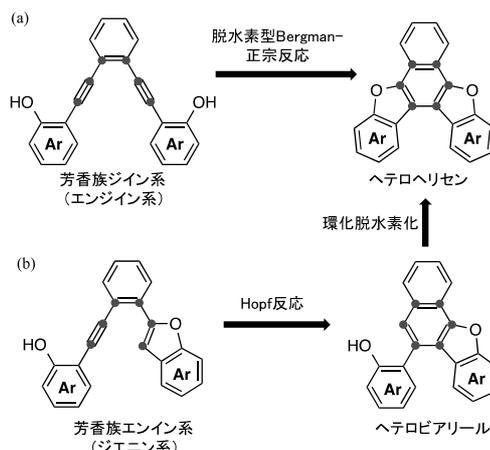


図 3. ヘテロヘリセンの合成戦略

4. 研究成果

脱水素型 Bergman-正宗反応(発表論文¹) 前述したように、本研究を開始した当時、我々は既に酢酸パラジウムを触媒とする芳香族ジン系 1 のドミノ環化脱水素化と、それを鍵反応とするオキサヘテロヘリセン 2a の合成を達成していた(図 1)¹。しかしながら、2a の収率は中程度にとどまり、反応の再現性も乏しいものであった。そこでまず、本反応の収率の改善および基質適用範囲の拡張に向けて反応条件を詳細に検討した。その

結果, DMSO 溶媒中, 酸素雰囲気下(1 atm), 酢酸パラジウム (10 mol%) を触媒とする以前の反応系に, 4 当量の水酸化ナトリウム水溶液 (1 M) とモレキュラーシーブ (MS 3A) を添加することで, 環化反応の収率および再現性が大きく改善されることを明らかにした (図 4)。特に, 塩基の効果は顕著であり, これを添加せずに本反応を行うと目的のオキサヘテロヘリセン 2 の収率が低下するとともに, 複数の環化異性体が副生した。この最適反応条件下, 本研究の基盤である速度論的分割に用いるプロモ基を有する 2b を, 中程度の収率ながら合成することに成功した。

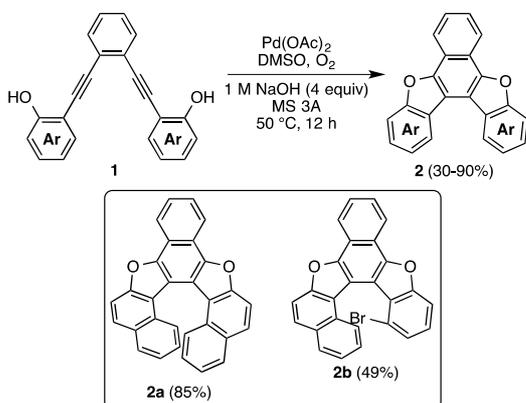


図 4. 脱水素型 Bergman-正宗反応の改良

一方, 同様な反応条件下, アニリンを求核部位として有する芳香族ジエン系 3a はジアザ [7]ヘリセン 4a を中程度の収率で与えた (図 5)。また, フェノール基とアニリン基を合わせもつ基質 3b からはアザオキサ[7]ヘリセン 4b が低収率ながら得られた。興味深いことに, 塩基の添加効果は基質に依存し, 3a の反応では塩基を添加すると収率が向上するが, 3b の反応に対しては塩基を用いない方がむしろ良い結果を与えた。これらの結果は, 動的速度論的分割に適用可能なヘテロヘリセン骨格の選択の幅を広げる有用な知見である。

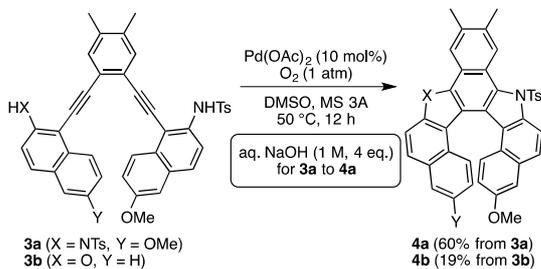


図 5. 脱水素型 Bergman-正宗反応によるアザヘリセンの合成

このように, 脱水素型 Bergman-正宗反応がヘテロヘリセン合成の有用な手法であることを示すことができた。これは, 本研究の当初の目的であるキラルなヘテロヘリセンの動的速度論的分割の研究を後押しする成果である。

Hopf 型反応 (発表論文 および) 芳香族ジエン系 1a に塩基触媒としてトリエチルアミン (10 mol%) を作用させると, 環化異性化反応が進行してフルベン骨格を内包する 5 が高収率で得られた (図 6)。この反応では, 塩基によって 1a の [1,5]水素転位が促進され, それによって生成した VQM (ビニリデンオルトキノンメチッド) 中間体が分子内逆電子要請型 [4+2]環化付加を起こして 5 を与えたと考えられる。

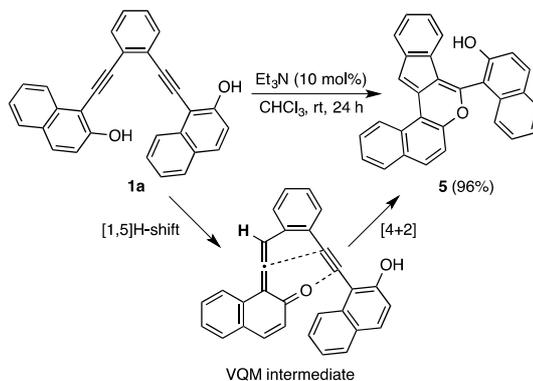


図 6. VQM を反応中間体とする芳香族ジエン系の環化異性化

上記の環化異性化反応に着想を得て, 芳香族エンイン系 6 の Hopf 型反応を検討した⁴。すなわち, フラン環を有する芳香族エンイン系に塩基を作用させると VQM が生成し, その求電子性 sp 炭素 (C6) と求核性の高いフランの位 (C1) との間で C-C 結合が形成され, ヘテロビアリール体 7 が得られるものと期待した (図 7. 反応経路 a)。しかしながら, トリエチルアミンを触媒とする 6 の環化異性化反応を行ったところ, 予想に反して 2 位と 6 位の間で C-C 結合形成が進行し, 複雑な三環性縮環構造を有する 8 が主生成物として得られた (反応経路 b)。化合物 8 の生成は, ジエン系 1a の場合と同様に, VQM の形成と [4+2]環化付加のドミノ反応機構によって説明できる。

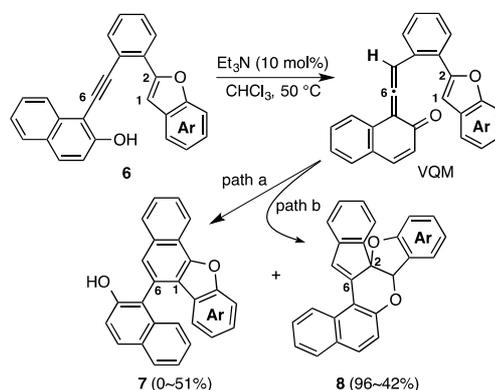


図 7. VQM を反応中間体とする芳香族エンイン系の環化異性化における 2 つの反応経路

酸触媒を用いる骨格転位反応
芳香族エンイン系 6 の Hopf 型反応によって

ヘテロヘリセン合成中間体 **7** を効率よく得ることはできなかったが、主として得られる **8** に *p*-トルエンスルホン酸を作用させると、定量的に **7** が生成することを見出した。この骨格転位反応を活用することで、芳香族エンイン系から **2a** や **2b** の合成前駆体として期待される **7** の誘導体を高収率で得ることができた。

まとめと今後の展望

以上述べたように、研究期間 3 年の間に動的立体化学挙動を示すヘテロヘリセンの効率的合成法の開発に目処を付けることができた。今後は、得られた知見を基盤として、当初の研究目的である動的速度論分割によるキラルなヘテロヘリセン類の新規不斉合成法の開発を達成したい。その成果を基に、革新的な不斉ヘリセン触媒の創製を目指す。

< 引用文献 >

- R. Irie, A. Tanoue, S. Urakawa, T. Imahori, K. Igawa, T. Matsumoto, K. Tomooka, S. Kikuta, T. Uchida, T. Katsuki, "Synthesis and Stereochemical Behavior of a New Chiral Oxa[7]heterohelicene", *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1343-1345.
- N. Darby, C. U. Kim, J. A. Salaun, K. W. Shelton, S. Takada, S. Masamune, "Concerning the 1,5-Didehydro[10]annulene System", *J. Chem. Soc. D.*, **1971**, 1516-1517.
- R. R. Jones, R. G. Bergman, "*p*-Benzyne. Generation as an Intermediate in a Thermal Isomerization Reaction and Trapping Evidence for the 1,4-Benzenediyl Structure", *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660-661.
- H. Hopf, H. Musso, "Preparation of Benzene by Pyrolysis of *cis*- and *trans*-1,3-Hexadiene-5-yne", *Angew. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 680

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- Synthesis, Stereochemical Characteristics, and Coordination Behavior of 2,2'-Binaphthyl-1,1'-biisoquinoline as a New Axially Chiral Bidentate Ligand, T. Kawatsu, H. Tokushima, Y. Takedomi, T. Imahori, K. Igawa, K. Tomooka, and R. Irie, *ARKIVOC* **2015**, accepted. (査読有り)
- Synthesis, structure, and spin equilibrium properties of [Fe^{III}X₂L]BPh₄-solvents (X = 1-methylimidazole and imidazole; L = *N,N'*-bis(3-ethoxycarbonylsalicylidene)-ethyl enediamine), T. Fujinami, D. Hamada, N. Matsumoto, Y. Sunatsuki, R. Irie, *Inorg. Chim. Acta* **2015**, *430*, 239-244. (査読有り)
- ジインおよびエンイン系のドミノ環化反応による縮合ヘテロ多環式化合物合成の新技术, 入江 亮, 古澤 将樹, 有田 光佑, 井川 和宣, 友岡 克彦, *有機合成化学協会誌* **2014**, *72*, 1131-1142. (査読有り)
- Base-catalyzed Schmittel cycloisomerization

of *o*-phenylenediyne-linked bis(areno)ls to indeno[1,2-*c*]chromenes, M. Furusawa, K. Arita, T. Imahori, K. Igawa, K. Tomooka, and R. Irie, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7107-7110. (査読有り)

Palladium-catalyzed tandem cyclodehydrogenation of *o*-phenylenediyne-linked bis(areno)ls to produce benzodifuran-containing condensed heteroaromatic ring systems, M. Furusawa, T. Imahori, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1134-1136. (査読有り)

[学会発表] (計 6 件)

- K. Arita, M. Furusawa, T. Imahori, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie, "Chiral Base-catalyzed Asymmetric Domino Cycloisomerization of Aromatic Diyne and Enyne Systems", Vietnam Malaysia International Chemical Congress (VMICC) 2014, 2014.11.8, Daewoo Hotel (Hanoi, Vietnam).
- M. Furusawa, Y. Shigeta, T. Imahori, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie, "Palladium-catalyzed Non-classical Dehydrogenative Bergman-Masamune Reactions of Enediyne Systems", 18th Malaysian International Chemical Congress, 2014.11.4, Putra World Trade Centre (Kuala Lumpur, Malaysia).
- M. Furusawa, Y. Shigeta, T. Imahori, K. Igawa, K. Tomooka, R. Irie, "Palladium-catalyzed Dehydrogenative Cycloaromatization of Enediyne Systems for the Synthesis of Heterohelicenes", ICOMC 2014, 2014.7.16, Royton Sapporo (Hokkaido, Sapporo).
- 有田光佑・古澤将樹・今堀龍志・隅本倫徳・藤本 斉・根平達夫・井川和宣・友岡克彦・入江 亮, 「ピニリデンオルトキノンメチッドを鍵中間体とする触媒の不斉環化異性化反応」, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学 (愛知, 名古屋).
- Ryo Irie, "Catalytic Domino Cyclization Reactions for Heterocycle Synthesis", 1st American-Japanese chemical society meeting in Yamaguchi University, 2014.11.21, Yamaguchi University, Yamaguchi Ube.
- 有田光佑・古澤将樹・今堀龍志・井川和宣・友岡克彦・隅本倫徳・藤本斉・入江 亮, 「レドックス共役プロトトロピック転位を活用する触媒的環化異性化反応」, 第 46 回酸化反応討論会, 2013 年 11 月 16 日, 筑波大学 (茨城, 筑波).

[図書] (計 4 件)

- Oxidation: C-N bond formation by oxidation: C-H bond activation, R. Irie, In "Comprehensive Chirality", Eds. H. Yamamoto, E. M. Carreira, Elsevier Science, 2012, Volume 5, Chapter 5.5, pp 137-167.
- Oxidation: C-O bond formation by C-H activation, R. Irie, In "Comprehensive Chirality", Eds. H.

Yamamoto, E. M. Carreira, Elsevire Science, 2012, Volume 5, Chapter 5.2, pp 36-68.

「トップドラッグから学ぶ創薬化学」
“Sharpless 不斉ジヒドロキシル化”,
入江 亮, 東京化学同人, 2012, 170-170.
「トップドラッグから学ぶ創薬化学」
“香月-Sharpless 不斉エポキシ化”,
入江 亮, 東京化学同人, 2012, 169-169.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sci.kumamoto-u.ac.jp/~irie/>

<http://www.sci.kumamoto-u.ac.jp/chiralmolecule/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

入江 亮 (IRIE, Ryo)

熊本大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：70243889

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

今堀龍志 (IMAHORI, Tatsushi)

熊本大学・大学院先端機構・特任助教

研究者番号：90433515