

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：17104

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655086

研究課題名(和文)光学活性擬アザヘリセンの合成と不斉反応への展開

研究課題名(英文)Synthesis and reaction of optical active azahelicene

研究代表者

北村 充(KITAMURA, MITSURU)

九州工業大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10313199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：これまで様々な不斉反応が開発されており、その反応剤としてもっばら点不斉や軸不斉などを有する化合物が用いられている。一方、精密有機合成化学において、らせん不斉触媒を用いた不斉反応の例は少ない。代表的ならせん化合物にヘリセンが挙げられる。ヘリセンの内部は優れた不斉環境であり、そのらせん内部に窒素原子などの配位部位を持つ化合物を合成出来れば優れたらせん不斉反応剤となると期待される。本研究では新たならせん不斉反応剤として擬アザヘリセンジオールを取り上げその合成を目的として検討を行った。その結果シスおよびトランス体の擬アザヘリセンジオールの合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Efficient asymmetric reactions have been developed, in which central chiral or axial chiral asymmetric reagents have been used commonly. However there are few reports on the asymmetric reaction using helical chiral reagents. Azahelicene is one of the good candidate for the asymmetric reactions as a new helical chiral source. We archived the synthesis of new helical compounds, pseudo azahelicendiols.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：合成化学

キーワード：ヘリセン

1. 研究開始当初の背景

これまで様々な不斉反応が開発されており、その反応剤としてもっぱら点不斉や軸不斉などを有する化合物が用いられている。らせん不斉は、DNAの二重らせんやタンパク質の α -ヘリックスなど生命活動のいろいろな場面で見られ、これらが重要な不斉源や反応場であることは疑う余地はない。一方、精密有機合成化学において、らせん不斉触媒を用いた不斉反応の例は少ない。それは、らせんのコアとなる母核の設計が困難であることが一つの理由である。これまでに開発された実用的ならせん不斉触媒は、Takenakaらにより開発された[5]アザヘリセン *N*-オキシドおよびその[6]ヘリセン誘導体のみであり、らせん不斉を有する不斉触媒の開発は、未開拓の領域である。

2. 研究の目的

代表的ならせん化合物にベンゼン環が円を描くように縮環したヘリセンが挙げられる。一般に、 n 個のベンゼン環が縮環したヘリセンを[n]ヘリセンと示し、例えば、[5]ヘリセンはベンゼン環5つがつながったヘリセンである。ヘリセンの内部は優れた不斉環境であり、そのらせん内部に窒素原子などの配位部位を持つ化合物を合成出来れば優れた不斉反応剤となると期待される。1,14-ジアザ[5]ヘリセン(**1**)はヘリセン内部に窒素原子を有する化合物である。**1**の共役酸のpKaは10.3と、一般のピリジンと比べて高い塩基性を有する。これは、有機塩基触媒として用いられる *N,N*-ジメチルアミノピリジン(DMAP)とほぼ同程度の値である。従って、**1**は不斉塩基触媒として利用できると期待されるが、それは難しい。アザヘリセン**1**のらせん不斉の異性化は早いためである。一般にヘリセンのらせん不斉は[6]ヘリセンでは保たれるが、[5]ヘリセンでは容易に失われる。特にペリ位が炭素から窒素に置き換わったアザヘリセンはペリ位の立体障害が減少し、

異性化しやすい。したがって、ヘリセン内部に窒素を持つアザヘリセンを不斉触媒に用いるには、そのらせん不斉を維持する工夫が必要となる。アザヘリセン**1**の7,8位の二つ炭素(CH)が sp^3 炭素(CH₂)となるアザヘリセン型化合物(擬アザヘリセン)**1'**の窒素周辺の環境はアザヘリセン**1**と大きく変わらない。擬アザヘリセン**1'**も、アザヘリセン**1**と同様にらせん不斉の維持は難しいが、**1'**の7,8位にヒドロキシ基が置換したトランスジオール**2**については、そのジオールが置換した炭素の中心不斉を制御することができればそのヒドロキシ基を足がかりにらせん不斉を制御することが出来ると期待される。本研究では新たならせん不斉反応剤として擬アザヘリセンジオールを取り上げその合成を目的として検討を行った。この合成が実現すれば新たならせん化合物の有用性、また新たな不斉触媒反応の道を切り拓くものとなる

3. 研究の方法

標的分子としてアザヘリセン**2**を設定し二つのアプローチで合成しようと計画した。

i) アプローチ A

これまでに軸不斉を有するピアリール-*o,o'*-ジカルボニル化合物の分子内ピナコールカップリングを行うと対応するトランスジオールを与えることが明らかになっている。この反応では出発物のピアリール化合物が安定な軸不斉化合物の場合、その軸不斉が生じる不斉点に完全に転写される。

同様なカップリングがピキノリンジアルデヒドで進行すれば擬アザヘリセントランスジオール**2**を合成出来るものと考えた。

ii) アプローチ B

Scherfらは、*o*-プロモベンズアルデヒドにNi(0)錯体を作用させるとシス体の9,10-ジヒドロ-9,10-フェナントレンジオールが合成出来ることを報告しており、8-プロモ-7-ホルミ

ルキノリンに対して同様な反応が進行すれば、シス体のジオール2が得られ、このヒドロキシ基を異性化させれば望みのトランス体のジオール2を合成出来ると考えた。

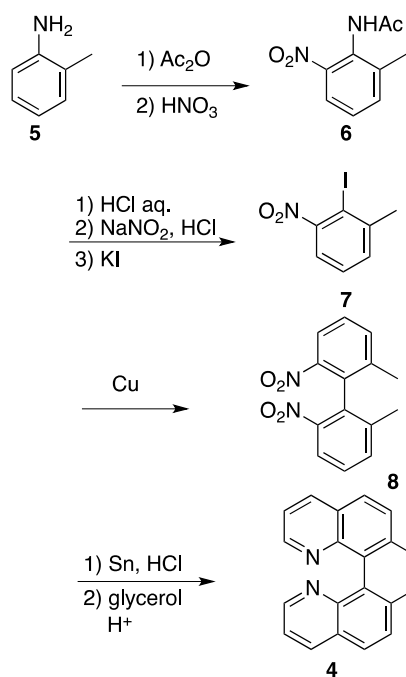
4. 研究成果

i) アプローチ A

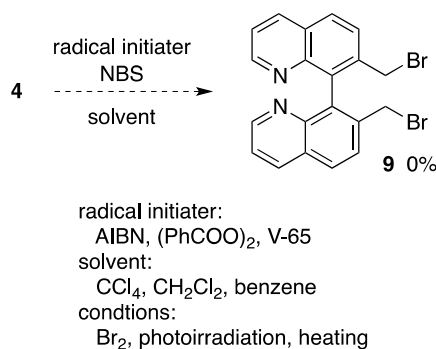
カップリング前駆体となる7,7'-ジホルミル-8,8'-ビキノリン3は7,7'-ジメチル-8,8'-ビキノリン4のベンジル位の酸化により合成出来ると考え、まず4の合成を行った。

オルトトルイジン5に対し、無水酢酸を作用させアミノ基のアセチル化した後、硝酸を作用させてニトロ基を導入した。この粗精製物には目的のオルトニトロ化体の他に、パラニトロ化体の副生が確認されたが、Witt-Uttermann 溶液を用い溶解度の差を利用してオルトニトロ化体を選択的に得た。すなわち、ニトロ化後の粗精製物に対して Witt-Uttermann 溶液（水、水酸化カリウム、エタノールの混合溶液）を加えるとオルトニトロ化体のみが溶解した。パラニトロ化体はこの溶液に不溶なため、溶液をろ別するとオルトニトロ化体6のみが溶解した溶液が得られた。この溶液に酢酸を滴下し酸性にすると、目的のオルトニトロ化体6を結晶として得ることができた。続いて、6に対し希塩酸を作用させてアセチル基を除去した後、生じたアミノ基をジアゾ化した。このジアゾニウム塩をKIで処理しヨウ素化体7を得た。ヨウ化物7のウルマン反応を行いピアリール8を合成した後、スズによるニトロ基の還元、スクラップの手法を用いキノリン部を構築しジメチルビキノリン4を合成した。

次に4のベンジルメチル基の酸化を試みた。一般にベンジル位の臭素化はラジカル反応を用いることで容易に進行することが知られている。そこで N-ブロモスクシンイミド（NBS）を臭素化剤とし、種々の溶媒やラジカル開始剤を用いて検討した。しかし望みの

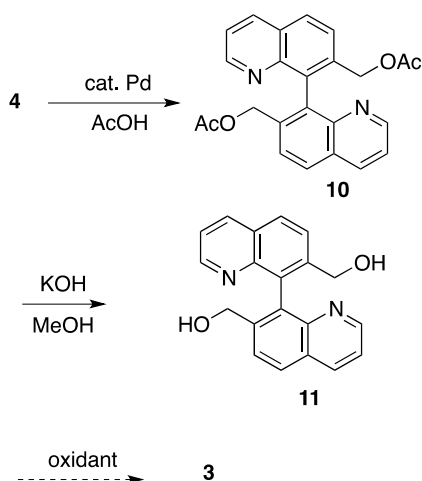


ジブromo体9は全く得られなかった。また、4のベンジル位の直接ジホルミル化や、ジカルボキシル化も試みたが、望みの酸化生成物は全く得られなかった。



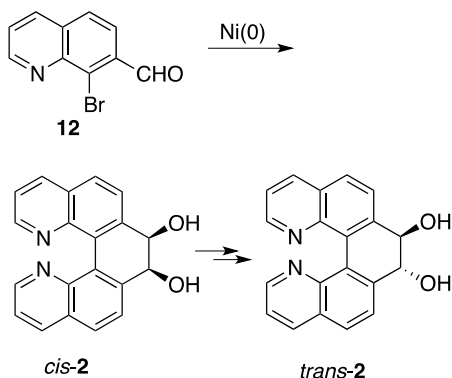
近年、遷移金属触媒を用いた反応開発において C-H 結合直接活性化反応の進展が目覚ましい。その研究においてピリジン窒素の近傍の C-H 結合が比較的容易に官能基されることが明らかにされている。この反応を利用することによりジメチルビキノリン4のベンジル位を酸化できるのではないかと考え検討した。その結果、ビキノリン4にパラジウム触媒存在下、酸化剤を反応させると期待通りジアセタート10を得ることが出来た。

10 の二つのアセチル基を加水分解してジオール 11 へと誘導した。11 のジヒドロキシ基を酸化し、ホルミル基に誘導できれば 3 が合成出来る。種々 11 の酸化を試みたが、ジアリデヒド 3 は得られず、アプローチ A によるアザヘリセン 2 の合成を断念した。なお本研究で得られたピキノリンジオール 11 はヒドロキシ基とピリジン窒素の二つの配位性官能基を有している。11 を光学的に純粋に得ることが出来れば新たな不斉触媒としての利用が期待できる。



ii) アプローチ B

8-ブロモ-7-ホルミルキノリン 12 に対して Ni(0)錯体を反応させると、期待通り擬アザヘリセンシスジオール 2 を得ることが出来た。このジオールから 2 段階でトランス体のジオール 2 へと誘導することが出来た。



以上のように、目的とするアザヘリセンジオール 2 の合成に成功した。今後は、2 の大

量合成法の確立、シスジオール 2 への光学活性体導入によるらせん不斉の制御や、トランスジオール 2 の光学分割および、そのらせん不斉制御について取り組む。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 「8,8'-ピキノリンジオールの合成」, 福馬弘章, 小林充明, 岡内辰夫, 北村充, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月 27 日

2. 「7,7'-置換-8,8'-ピキノリン類の合成」, 福馬弘章, 北村充, 有機合成化学協会九州山口支部第 25 回若手セミナー, 福岡, 2013 年 8 月 24 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.che.kyutech.ac.jp/chem27/chem27.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

北村充 (KITAMURA MITSURU)

九州工業大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号: 10313199