

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460018

研究課題名(和文)ベンザインの選択的環化付加反応を用いた光学活性ヘリセンの不斉構築と応用

研究課題名(英文)Asymmetric synthesis of helicenes by selective cycloaddition reactions of benzyne

研究代表者

井川 貴詞 (IKAWA, TAKASHI)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：20453061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ベンゼン環がオルト位で縮環したヘリセンと呼ばれるらせん状の化合物群は、現在、多くの科学者の注目を集め、様々な応用研究が進められている。しかし、合成に長い工程を経る必要があるのに加えて、目的の機能を持たせた誘導体を合成することが困難であり、研究を推進する上で大きな障害となっていた。今回、代表者は、ベンザインとフランの反応を利用する新しいヘリセン合成法を提案し、実際にその合成に成功した。更に、別途、新反応を開発し、ヘリセンとは異なる新しいタイプのらせん分子を合成することにも成功した。

研究成果の概要(英文)：Many scientists are now interested in helicenes, which is multiply fused benzenes at ortho positions, and they are working on various advanced researches using helicenes. However, it is still challenging to synthesize functionalized helicenes in short steps. In this research, the development of novel synthesis of helicenes using benzyne has been achieved. Additionally, novel helical molecules were successfully synthesized through new reaction using fused benzyne.

研究分野：有機化学

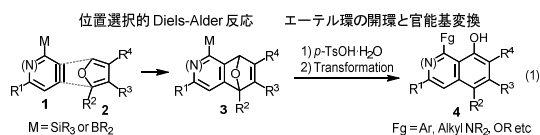
キーワード：ベンザイン ヘリセン ノナフラート 多環式芳香族化合物 連続反応 フラン 環化付加反応 らせん

1. 研究開始当初の背景

ヘリセンの特徴的な構造化学的及び物理的性質は、幅広い研究者の興味を惹きつけ、これまでに様々な不斉配位子や有機触媒、有機 EL 材料、ケミカルバイオロジー等への応用研究が展開されてきた。しかし、その機能発現のためには、特定の官能基を適切な位置に導入する必要がある。一般にヘリセンの合成では、精密にデザインされた前駆体を多工程にて合成し、終盤で一気にらせんを構築することが多いため、所望の位置に官能基を有するヘリセン誘導体を収束的に合成することは困難であった。

一方、ベンザインの環化付加反応は、多環式芳香族化合物を合成する有用な手法であり、古くから有機合成に幅広く利用されてきた。しかし、ベンザインの反応性が極めて高いため、位置選択性に乏しく、分離困難な位置異性体の混合物を与える。このように、ベンザインの環化付加反応の位置制御は、長年の課題として残されていた。

この点に着目し、最近、研究代表者は 3 位にケイ素置換基を有するベンザイン **1a** を用いて Diels-Alder (DA) 反応の位置制御を行う手法を開発し、これを檜山カップリングと組み合わせた高効率のピアリアル化合物合成法を開発することに成功している (式 1, $M = \text{SiR}_3$, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7673)。また、ホウ素置換ベンザイン **1b** の発生に世界で初めて成功し、これがフランとの DA 反応においてケイ素置換ベンザイン **1a** とは異なる位置選択性の傾向を示すことを明らかにした ($M = \text{B}(\text{pin})$, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5563)。更に、不安定で制御困難であった含窒素ベンザイン (ピリダイン) **1c** の環化付加反応をケイ素置換基によって制御することに成功し、多官能基化イソキノリン **4** を位置選択的に合成した ($M = \text{SiR}_3$, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16228)。

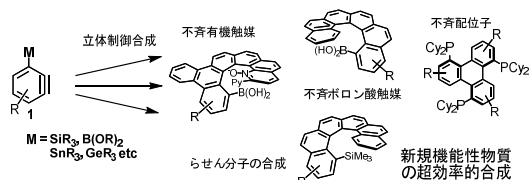


以上のように代表者は、ベンザイン反応の位置選択性の問題を解決しつつある。そこで今回、この手法を上手く活用することで、ベンザインを用いる多様なヘリセン類の精密有機合成が可能になると考えた。

2. 研究の目的

らせん不斉を有する電子共役系多環式芳香族化合物ヘリセンは、分子認識、半導体材料や超分子構造体として幅広い応用が考えられる化合物群である。また、最近では有機触媒や不斉配位子など、不斉合成への利用も活発に研究されている。しかし、これまで報告されたヘリセンの殆どは、多段階を経て合成されたため、入手可能なヘリセンの種類が少なく、大量合成が困難な場合が多い。ま

た、ヘリセンの立体選択的合成例は殆ど無く、主に光学分割によって調製されているのが現状である。そこで、研究代表者が独自に開発した位置選択性制御法及び、新たに開発する手法を用いて多様な光学活性ヘリセン類を位置及び立体選択的に合成し、種々の機能を有する新規ヘリセン誘導体を創製することを目的とし、研究を行った (Scheme 1)。



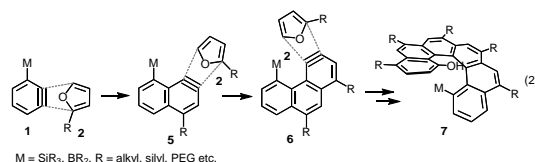
Scheme 1

3. 研究の方法

研究代表者は、上記の目的を達成すべく、以下に示す 3 つの方法にて研究を行った。

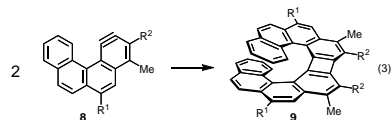
(1) ベンザインとフランとの連続的 [4+2] 環化付加反応によるヘリセン合成

代表者が独自に開発したベンザイン **1** の反応位置制御法により、ベンゼン環のオルト位で順にフラン **2** を縮合させ、多環式芳香環骨格を構築する (式 2)。それぞれの中間体として生じる多環式ベンザインについては、詳細に反応の位置選択性を調査する。



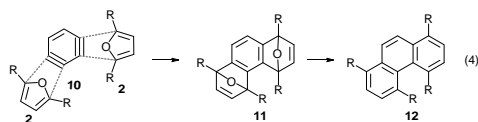
(2) 多環式ベンザインの [2+2] 環化付加二量化反応による新規らせん分子の合成

多環式ベンザイン **8** の二量化反応を利用して、らせん化合物 **9** を高効率に合成する (式 3)。[2+2] 環化付加二量化反応が効率的に進行するベンザイン基質、反応条件、並びに位置選択性を詳細に検討する。



(3) 1,3-ベンズジイン等価体の開発とらせん分子の合成への応用

より効率的なヘリセン合成を目指し、ベンゼン環の両オルト位を同時に伸長する 1,3-ベンズジイン **10** の等価体開発を行う。その後、フラン **2** 等のアライノファイルと反応させ、非対称な化合物を含め、様々な多環式芳香環骨格 **12** を構築する (式 4)。



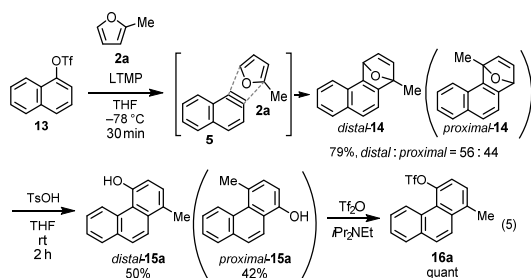
4. 研究成果

以下、3つの手法にてらせん化合物の合成を行い、下記に示す成果を得た。

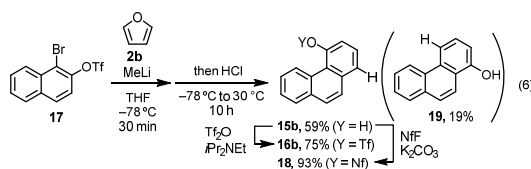
(1) ベンザインとフランとの連続的[4+2]環化付加反応によるヘリセン合成

二環性ベンザインのDA反応

まず、ナフチルトリフラート **13** から発生させた二環性ベンザイン **5** と 2-メチルフラン **2a** の反応は、選択性に乏しいものの良好に進行した。その後、トリル酸によるエーテル環の開環により、4-ヒドロキシフェナントレン **15a** が収率よく得られた。最後に、水酸基のトリフルリル化によって三環性ベンザイン前駆体 **16a** とした(式5)。

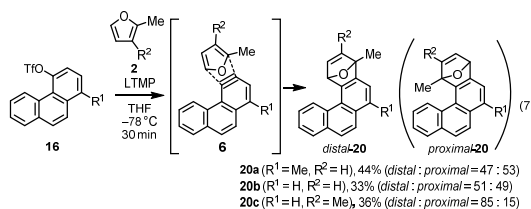


一方、無置換フラン **2b** との反応の場合には、前駆体 **17** が **5** の発生に必須であったが、その後の反応は比較的収率よく進行し、ノナフラート **18** へと容易に変換することができた。なお、このとき塩酸によるエーテル開環反応は、思いがけず所望の方向へ位置選択的に進行した(式6)。



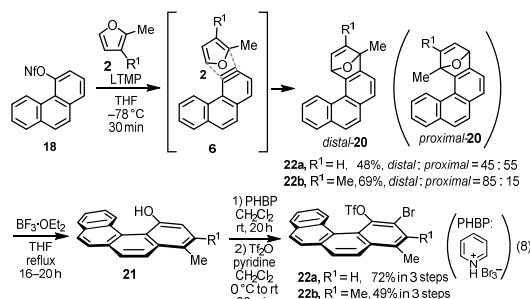
三環性ベンザインのDA反応

によって得たトリフラート **16** を三環性ベンザイン前駆体として用い、種々のフラン **2a-2c** との反応を試みた。その結果、環化体 **20a-20c** を得ることができた。なおこのとき、フラン上3位の置換基が位置選択性に大きな影響を及ぼすが、2位の置換基は、殆ど選択性に影響がないことが分かった(式7)。



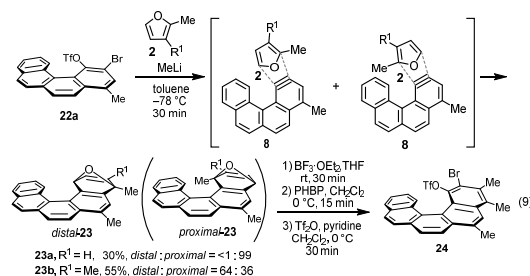
ノナフラート **18** についても同様の検討を行ったところ、**16** を前駆体として用いた場合から収率の改善が認められた(式8)。次に、得られた *distal*-**20** のエーテル環を BF_3 にて開環し、得られたフェノール誘導体 **21** の臭素化とトリフルリル化によって四環性ベンザイン

前駆体 **22** とした。



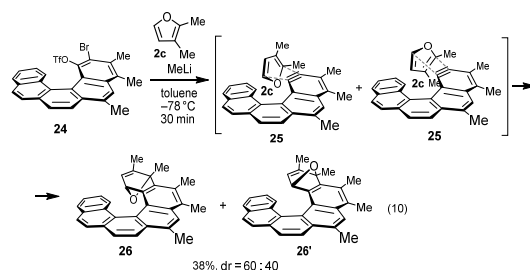
四環性ベンザインのDA反応

で得た **22a** を原料として、トルエン中、メチルリチウムを用いることで、四環性ベンザイン **8** を世界で初めて調製することに成功し、フラン **2** との反応により環化体 **23** を得た。このとき、2-メチルフラン **2a** との反応では、目的としない *proximal*-**23a** のみを与えた。一方、2,3-ジメチルフラン **2c** との反応では、選択的に *distal*-**23b** を得ることができた。また、得られた *distal*-**23b** を原料として、エーテル開環、臭素化、トリフルリル化によって五環性ベンザイン前駆体 **24** が得られた(式9)。



五環性ベンザインのDA反応

で得た **24** を原料として、四環性ベンザイン **8** を発生させたのと全く同じ条件で、五環性ベンザイン **25** を世界で初めて発生させることに成功した。また、**2c** との反応によって環化付加体 **26** を合成することにも成功した。このとき、反応はほぼ完全な選択性で進行したが、ジアステレオマーの 1:1 混合物となった。**26** は、エーテル環の開環により[6]ヘリセンへと容易に変換可能と考えられる(式10)。

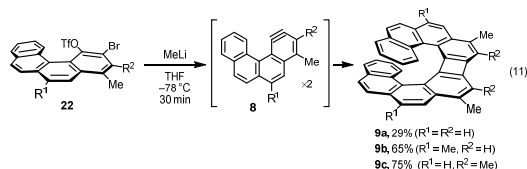


以上、二環性ベンザイン **5** からスタートし、オルト位でフランとの縮合反応を繰り返すことにより、これまで誰も調製した事のない多環式ベンザイン **8**、**25** を調製することができた。本法は、理論上、無限に芳香環を伸長する事が出来る手法であるとともに、フラン

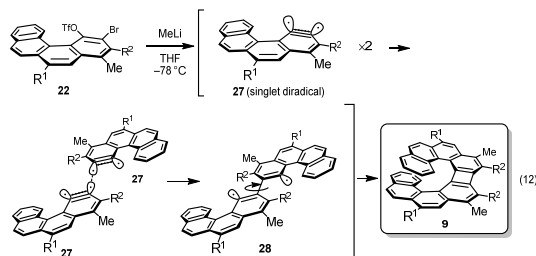
上の置換基を換えるのみで自由にヘリセンへ官能基を導入できる点で優れている。

(2)多環式ベンザインの[2+2]環化付加二量化反応による新規らせん分子の合成

次に、(1)で得た四環性ベンザイン前駆体 **22** を用いて、より効率的にらせん分子を合成する手法を開発した。本法は、多環式ベンザインの[2+2]環化付加二量化によって一挙に二倍の分子量のらせん分子を合成しようとするものである。ベンザインの[2+2]環化付加二量化反応は、古くから知られる反応であるが、一般的に収率が極めて低く、利用された例はほとんどない。また、反応機構についても殆ど議論されていないのが現状である。今回、代表者は、四環性ベンザイン **8** を THF 中で発生させた時、高収率で[2+2]環化付加二量化反応が進行することを見出した(式 11)。本反応は、四環性ベンザイン上のメチル基の位置に関わらず進行し、らせん状化合物 **9** を効率よく生成する。なお、本反応の反応混合物中より位置異性体は全く観測されておらず、完全な位置選択性で進行していると考えられる。



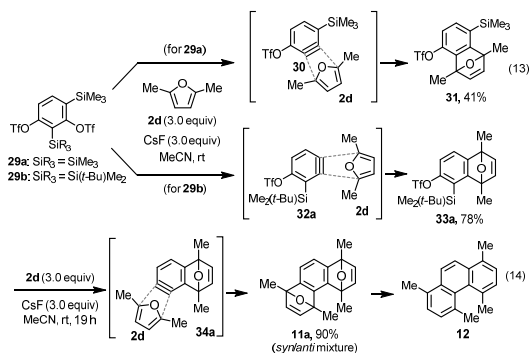
上記に示した[2+2]環化付加反応の高い位置選択性は、以下のような反応機構で反応が進行していると考えれば合理的に説明できる(式 12)。すなわち、一重項ジラジカル状態の四環性ベンザイン **27** 二分子が、立体的に有利な方向で一か所がラジカルカップリングを起こし、結合を生じた後、分子内のジラジカルが接近する方向へ回転し、もう一か所でラジカルカップリングが進行することにより生成物 **9** を与えると考えた。このメカニズムで反応が進行すれば、一段階目のラジカルカップリングが、最も立体的に有利な形で形成されるため、逆の位置異性体が生成しない。



この手法は、(1)の手法よりも短い工程でらせん分子を合成できるため、有用と考えられる。また、歪んだ4員環を利用する変換反応も期待できる。更に、四環性ベンザインの特徴的な反応としても、極めて興味深く、計算化学を駆使した今後の詳細なメカニズム解明が期待される。

(3)1,3-ベンズジイン等価体の開発 新規 1,3-ベンズジイン等価体の開発とらせん子の合成

最後に、ベンザインの両端を伸長させる事による効率的ヘリセンの合成について説明する。すなわち、新しい1,3-ベンズジイン等価体を開発することで、ベンゼン環上にふたつの三重結合を発生させることを可能にし、これをオルト位縮環構造の伸長反応に用いることができる。まず、それぞれ二つのトリメチルシリル基とトリフリルオキシ基を有する **29a** を合成し、2,6-ジメチルフラン **2d** 存在下、フッ化セシウムと反応させた。しかし、三重結合が、予期せぬ場所で発生したことを示す、環化付加体 **31** のみが得られ、目的の環化体は全く得られなかった(式 13)。そこで、二つのシリル基のうち一つを嵩高い *tert*-ブチルジメチルシリル基によって置換した **29b** を合成し、同様の検討を行った。その結果、1時間後には、環化付加体 **10a** を78%の収率で得られた。また、得られた **10a** を同様の条件に付したところ、もう一方の環化付加が進行した **11a** へと効率よく変換された。以上の結果より、**29b** は優れた1,3-ベンズジイン等価体となる可能性が示唆された。なお、**11a** はノナカルボニル二鉄試薬によって、二つの隣接するメチル基を有するフェナントレンへと導くことができた(式 14)。この分子自体の室温でのラセミ化障壁を測定していないが、フェナントレン環4位と5位のメチル基が平面上にないため、比較的短いらせん状分子(ヘリセン)である。



また、**29b** に対して(1)と同様の手法を適用すれば、二倍の高率で芳香環をらせん状に伸長することが可能であり、理論上は無限に長いヘリセンを合成することができる。

新規 1,3-ベンズジイン等価体による多環式複素環化合物の合成

最後に、今回開発した **29b** を多環式複素環化合物合成に応用した例を示す(Table 1)。すなわち、**29b** は段階的に三重結合を二回発生させる事が出来る点を利用して、二種類の異なる親ベンザイン分子 **I, II** と順に反応させることで多様な複素環が合成できた。このとき、それぞれの一段階目の反応の選択性は、主に *tert*-ブチルジメチルシリル基によって制御され、二段階目の反応の選択性は、一段階

目で生じた環状構造とそこに置換したヘテロ原子等によって制御されている。本反応はワンポットで行うことも可能であり、極めて効率的に多環式複素環が合成できる。また、一方を(1)のようなヘリセン合成に、もう一方を複素環骨格導入に利用すれば、更に多様なヘリセンの合成が可能であり、**29b**の開発は多方面で意義深いものと考えられる。

Table 1. 非対称多環式複素環化合物の合成

entry	aryneophile I	yield of 35	aryneophile II	11 (major isomer)	yield of 11
1		63%			78%
2		89%			79%
3		74%			55%
4		71%			68%
5		58%			49%

以上、代表者は3種類の新規ヘリセン及びヘリセン様のらせん分子合成法に成功した。今回は、時間の都合で、立体選択的なヘリセン合成までは至らなかったが、これら手法を駆使する事で、ヘリセンの不斉合成も達成できると考えられ、今後、高機能性ヘリセンの開発に寄与するものと大いに期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計15件)

- Ikawa, T.; Masuda, S.; Takagi, A.; Akai, S. "1,3- and 1,4-Benzdiazine Equivalents for Regioselective Synthesis of Polycyclic Heterocycles" *Chem. Sci.* **2016**, Advance Article. DOI: 10.1039/C6SC00798H
- Ikawa, T.; Yamamoto, R.; Takagi, A.; Ito, T.; Shimizu, K.; Goto, M.; Hamashima, Y.; Akai, S. "2-[(Neopentyl glycolato)boryl]phenyl Triflates and Halides for Fluoride-Ion-Mediated Generation of Functionalized Benzynes" *Adv. Synth. Cat.* **2015**, 357, 2287–2300. DOI: 10.1002/adsc.201500315
- Ikawa, T.; Kaneko, H.; Masuda, S.; Ishitsubo, E.; Tokiwa, H.; Akai, S. "Trifluoromethanesulfonyloxy-Group-Directed Regioselective (3+2) Cycloadditions of Benzynes for the Synthesis of Functionalized Benzo-fused Heterocycles" *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13,

526–529. DOI: 10.1039/C4OB01627K

- Ikawa, T.; Urata, H.; Fukumoto, Y.; Sumii, Y.; Nishiyama, T.; Akai, S. "Concise Synthesis of Multisubstituted Isoquinolines from Pyridines by Regioselective Diels–Alder Reactions of 2-Silyl-3,4-Pyridynes" *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16228–16232. DOI: 10.1002/chem.201404633
 - Ikawa, T.; Masuda, S.; Nishiyama, T.; Takagi, A.; Akai, S. "Synthesis of Fluorinated Aromatic Compounds by One-pot Benzyne Formation/Nucleophilic Fluorination" *Aust. J. Chem.* **2014**, 67, 475–480. DOI: 10.1071/CH13548
 - Takagi, A.; Ikawa, T.; Saito, K.; Masuda, S.; Ito, T.; Akai, S. "ortho-Selective nucleophilic addition of amines to 3-borylbenzynes: Synthesis of multisubstituted anilines by triple role of boryl group" *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 8145–8150. DOI: 10.1039/C3OB41787E
 - Takagi, A.; Ikawa, T.; Kurita, Y.; Saito, K.; Azechi, K.; Egi, M.; Itoh, Y.; Tokiwa, H.; Kita, Y.; Akai, S. "Generation of 3-Borylbenzynes, Their Regioselective Diels-Alder Reactions, and Theoretical Analysis" *Tetrahedron* **2013**, 69, 4338–4352. DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.016
 - Ikawa, T.; Takagi, A.; Goto, M.; Aoyama, Y.; Ishikawa, Y.; Itoh, Y.; Fujii, S.; Tokiwa, H.; Akai, S. "Regioselective Cycloaddition Reactions of Boryl- and Silylbenzynes with 1,3-Dipoles: Selective Synthesis of Benzo-Fused Azole Derivatives" *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2965–2983. DOI: 10.1021/jo302802b
- 〔学会発表〕(総計45件)
- 招待講演**(計6件)
- 第36回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために(京都薬科大学) 2016年8月9日「ベンザインを実験化学と理論化学の両面から斬る！」
 - The 7th Heron Island Conference on Reactive Intermediates and Unusual Molecules: Synthesis and Mechanism, July 9–15, 2016 (Heron Island). "1,3-Benzdiazine equivalent bearing traceless directing groups for regioselective synthesis of polycyclic angular heterocycles"
 - 第一回近畿薬学シンポジウム: 化学系の若い力(京都大学薬学部記念講堂) 2015年6月27日「ベンザイン反応の自在制御を目指して！」
 - UCLA Special Organic Seminar, Aug. 18, 2014, Los Angeles, USA "Challenges in Controlling Regioselectivities of Benzyne

Reactions”

5. The 6th Heron Island Conference on Reactive Intermediates and Unusual Molecules: Synthesis and Mechanism, July 7–13, 2013 (Heron Island). “Experimental and Theoretical Studies on Regioselective Cycloadditions of Benzynes Using Boryl and Silyl Groups as Directing Groups”

6. 日本薬学会東海支部会 学術奨励賞受賞講演(名古屋)2013年7月「フェノール類から多置換芳香族化合物の効率的合成」

国際学会 (計9件)

1. Ikawa, T.; Masuda, S., Takagi, A.; Akai, S. “1,3-Benzdiyne equivalent bearing traceless directing groups for regioselective synthesis of polycyclic angular heterocycles” The 7th Heron Island Conference on Reactive Intermediates and Unusual Molecules: Synthesis and Mechanism (Heron 7), Australia, Jul. 9–15, 2016. 口頭

2. Ikawa, T.; Urata, H.; Fukumoto, Y.; Nishiyama, T.; Akai, S. “Silicon Directed Diels–Alder Reactions of 3,4-Pyridynes for the Synthesis of Multi-substituted Isoquinolines” 248th ACS National meeting, San Francisco, USA, Aug. 10–14, 2014. 口頭

3. Ikawa, T.; Takagi, A.; Akai, S. “Experimental and Theoretical Study on Regioselective Reactions of 3-Silyl- and 3-Borylbenzyne” The 6th Heron Island Conference on Reactive Intermediates and Unusual Molecules: Synthesis and Mechanism (Heron 6), Australia, Jul. 7–13, 2013. 口頭

4. Ikawa, T.; Kaneko, H.; Masuda, S.; Akai, S. “TfO-directed (3+2) cycloadditions of benzynes for the regioselective synthesis of functionalized benzo-fused heterocycles” PacifiChem2015, Hawaii, Honolulu, USA, Dec. 15–20, 2015. ポスター

5. Ikawa, T.; Urata, H.; Fukumoto, Y.; Nishiyama, T.; Akai, S. “Silicon Directed Diels - Alder Reactions of 3,4-Pyridynes for the Synthesis of Multi-substituted Isoquinolines” 248th ACS National meeting, San Francisco, USA, Aug. 10–14, 2014. 口頭

国内学会 (計30件)

1. 井川貴詞, 福元 豊, 村上智成, 高木 晃, 青山 浩, 山本雄大, 常盤広明, 赤井周司 『多環式ベンザインの環化付加反応による新規ヘリセン様分子の合成』(優秀発表賞) 日本薬学会第 136 年会(横浜)2016年3月26–29日 口頭

2. 井川貴詞, 角居雄太, 高木 晃, 赤井周司 『ベンザインの立体選択的付加環化反応による2,3-二置換インドリン合成』第45回複素環化学討論会(早稲田大)2015年11月19日 口頭

3. 井川貴詞, 清水和則, 高木 晃, 後藤雅彦, 常盤広明, 赤井周司 『ボリル基を用いるベンザインの多成分位置制御連結反応及びその計算化学的解析』反応と合成の進歩シンポジウム(大阪)2015年10月11日 口頭

4. 井川貴詞, 金子英樹, 増田茂明, 赤井周司 『トリフリルオキシ基を用いるベンザイン反応の位置制御』第13回次世代を担う有機化学シンポジウム(滋賀), 講演要旨集 pp.46–47, 2015年5月22日–23日 口頭

5. 井川貴詞, 角居雄太, 高木 晃, 赤井周司 『ベンザインを用いる位置及び立体選択的な多置換インドリン骨格構築法の開発』日本薬学会第135年会(神戸)2015年3月25–28日 口頭

6. 井川貴詞, 増田茂明, 赤井周司 『新規ベンズジン等価体を活用する縮合複素環化合物の短工程合成』第44回複素環化学討論会(札幌)2014年9月10日 口頭

7. 井川貴詞, 増田茂明, 赤井周司 『ベンズジン等価体を用いる含フッ素多置換芳香族化合物合成法の開発』第12回次世代を担う有機化学シンポジウム(渋谷)2014年5月23日 口頭

8. 井川貴詞, 増田茂明, 赤井周司 『Benzdiyne等価体を用いる芳香環への連続的官能基導入法の開発』第104回有機合成シンポジウム(東京)2013年11月6–7日 口頭

9. 井川貴詞, 浦田博一, 西山剛史, 赤井周司 『シリルピリダインを用いる多置換イソキノリン骨格の位置選択的構築法の開発』第43回複素環化学討論会(長良川国際会議場), 2013年10月17–19日 口頭

{図書}(計1件)

1. 『ホウ素とケイ素の管制塔が反応を制御する!』薬事日報 2015年8月: 研究戦略、総ページ数: 新聞記事1頁

{その他}

ホームページ等

<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b002/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

井川 貴詞 (IKAWA, Takashi)

大阪大学薬学研究科・助教

研究者番号: 20453061