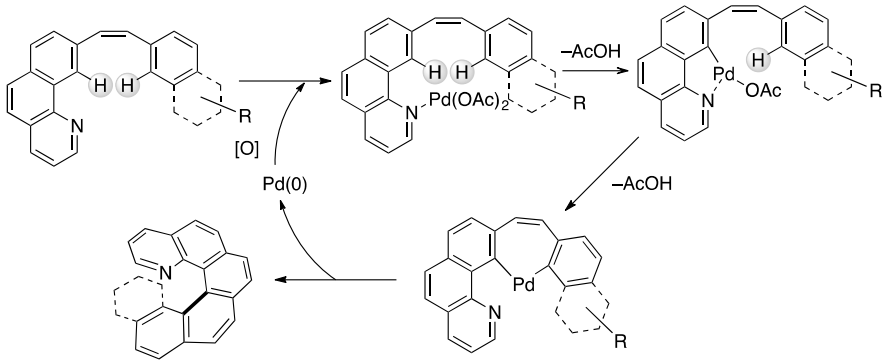
6　アザヘリセンを基盤とする酸塩基複合触媒の創製と応用	神川　憲

【目的】医農薬および機能性材料分野における光学活性有機化合物の高い需要を背景に、「キラルテクノロジー」が注目されており、近年では不斉有機分子触媒がこの技術を支える大きな新潮流となっている。しかし、遷移金属触媒を用いる従来の不斉触媒と比較した場合、これまでに報告されている不斉有機分子触媒の種類はまだまだ限られているのが現状である。従って、新たな不斉プラットフォームを活用した不斉有機触媒の開拓がこの領域のさらなる進展に必要不可欠である。本研究では、「らせん不斉を有するアザヘリセン」を不斉プラットフォームとする有機触媒の迅速合成を行う。これらのらせん状の不斉を有するアザヘリセンは、不斉反応を行うにあたり、効果的な不斉場を提供できる分子骨格を有しているが、未だに煩雑な工程を経て合成されていたため有機分子触媒への応用研究は軸不斉ビアリールのそれに比べて大いに立ち後れた状態にあった。そこで、本研究課題ではまず様々なアザヘリセンの迅速合成法を開発し、さらにそのアザヘリセンを活用して最終的には触媒や配位子として利用可能な分子の創製を行う。特に、分子変換の特性を活かし、π拡張アザヘリセンの創製と不斉配位子としての応用の可能性について明らかにすることを目的としている。

【方法】基質の予備的な活性化を必要としない C-H 結合の直接的な変換反応は、最も効率のよい方法として活発に研究が行われている。本研究課題のアザヘリセンを迅速に合成するにあたり、Sanford らによって報告された酢酸パラジウム(II)触媒を用いたベンゾ［*h*］キノリンとアレーン類との脱水素型カップリング反応に着目した。この反応ではベンゾ［*h*］キノリンの窒素原子が配向基として働き、ベンゾ［*h*］キノリンの 10 位のにアリール基が導入される。そこで、この反応をベンゾキノリンとアリール基とを互いに（*Z*）-オレフィンで架橋した（*Z*）-スチルベン型化合物における分子内反応へと適用することにより、アザヘリセン類の迅速な合成法になると考えた。具体的には、ベンゾキノリンを配向基とした Pd 触媒による C-H 結合の切断と、続く近傍の C-H 結合の切断を分子内で行なうことで、アザヘリセン類を簡便に合成できると考え、検討を行った（スキーム 1）。

【結果】Pd 触媒を用いた分子内脱水素型 C-H カップリング反応において、最適化された反応条件を用いることにより、電子供与性、あるいは電子求引性の置換基の有無に関わらず、脱水素型カップリング反応が進行し、対応する置換ヘリセン類を 87～94%の高い収率で得ることに成功した。さらに、より高次なヘリセンであるアザ［6］ヘリセンについても、基質を調製することにより 90%の高い収率で合成することに成功した。また得られたアザヘリセンの窒素原子を酸化したアザヘリセン *N*-オキシドとすることにより、ルイス塩基触媒へと変換することもできた。また、より π 拡張された分子で 2 回の脱水素型カップリング反応を行うことにより、S 字型ジアザヘリセンを 90%という非常に高い収率で得ることにも成功した。この S 字型ジアザヘリセンは、2 つのヘリセン部位が同じ側を向いた *DL* 体が選択的に得られており、キラルカラムによって光学分割することも可能である。さらに、2 つ窒素原子がヘリセン内部に位置しているため、不斉触媒反応の配位子として活用することも期待される。

スキーム　1　分子内脱水素型 C-H カップリング反応を活用したアザヘリセン類の合成法



6. アザヘリセンを基盤とする酸塩基複合触媒の創製と応用

神川　憲

大阪府立大学 大学院理学系研究科

Key words：アザヘリセン，らせん不斉，配位子，触媒

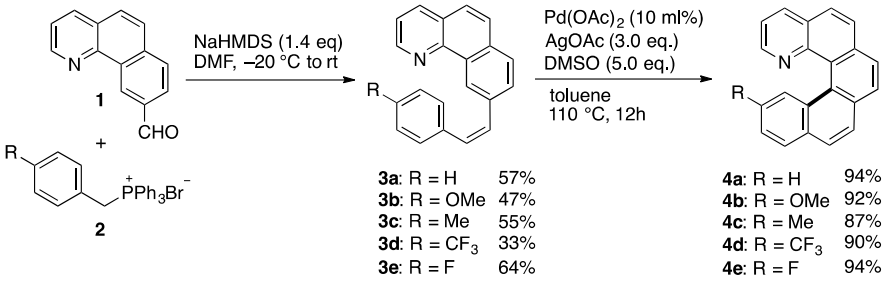
緒　言

医農薬および機能性材料分野における光学活性有機化合物の高い需要を背景に、「キラルテクノロジー」が注目されており、近年では不斉有機分子触媒がこの技術を支える大きな新潮流となっている。一般に有機分子触媒は、遷移金属に比べて安価であり、また遷移金属を用いないために生成物中の残留金属除去を必要としないことからグリーンケミストリーの観点においても大いに注目を集めている。しかし、遷移金属触媒を用いる従来の不斉触媒と比較した場合、これまでに報告されている不斉有機分子触媒の種類はまだまだ限られているのが現状である。従って、新たな不斉プラットフォームを活用した不斉有機触媒の開拓がこの領域のさらなる進展に必要不可欠である。そこで、本研究では「らせん不斉を有するアザヘリセン」を不斉プラットフォームとする有機触媒の迅速合成を行うことを目的としている。ヘリセンとは芳香環をオルト位で連結した際に、得られるらせん状の π 共役分子の総称である。らせん不斉を内在するヘリセン類は、その立体選択的合成を含め、いかにしてねじれた構造を制御し構築するかという点において、今なお合成化学的に興味がもたれており、活発に研究が行われている［1］。これまでに様々な方法論が提案されているが、基質合成の簡便さや、反応後に完全共役したヘリセンに誘導する為の変換が必要かどうかも考慮して合成ルートの検討を行うことが重要である。中でも、ヘリセンの合成手法として古くから用いられているスチルベン類の光環化反応は、高次ヘリセン合成になるほど基質合成の煩雑さが増加することを回避できる有用な手法の１つである［2］。しかしながら、過剰酸化を併発する点や、大希釈条件下での反応が必要とされる点において、改善の余地が残されている。また、ヘリセンの炭素骨格に窒素原子を埋め込んだアザヘリセンは、求核触媒やルイス塩基触媒としての活用が見込まれ、その内在するらせん不斉を効果的に活用することにより、不斉反応への応用が期待される分子群である。しかしながら、未だに煩雑な工程を経て合成されていたため有機分子触媒への応用研究は、軸不斉ビアリールのそれに比べて大いに立ち後れた状態にあった。一方、このような３次元的に複雑な骨格を有する化合物の合成に際して、従来の鈴木–宮浦クロスカップリング反応に代表される炭素–炭素結合生成反応は、信頼性のある方法論として幅広く利用されてきた。しかしながら、その反応を行うためにはカップリングパートナーになるアリールハライドとアリールメタルとをあらかじめ調製する必要があるため、複雑な骨格を有する分子の合成においてはそれらの導入が時として困難である。また、合成経路が多段階になる欠点も内在していた。そこで、このような問題を解決する手法として、目的の炭素–水素結合を直接切断し、官能基化を行う C-H 官能基化反応が近年ではアトムエコノミーの観点からも大いに注目を集めている［3］。この反応では、従来のような基質の予備的な活性化を必要としないために、反応基質をうまく設計することにより複雑な化合物を一挙に合成できる点が魅力である。そこで、本研究課題では、不斉有機触媒としての利用が見込まれるアザヘリセン類を脱水素型C-Hカップリング反応により迅速に合成する手法の開発を第一の目的とし、さらにこうして得られた種々のアザヘリセンを触媒や配位子として利用可能な分子を創製することを目的として検討を行った。

方法および結果

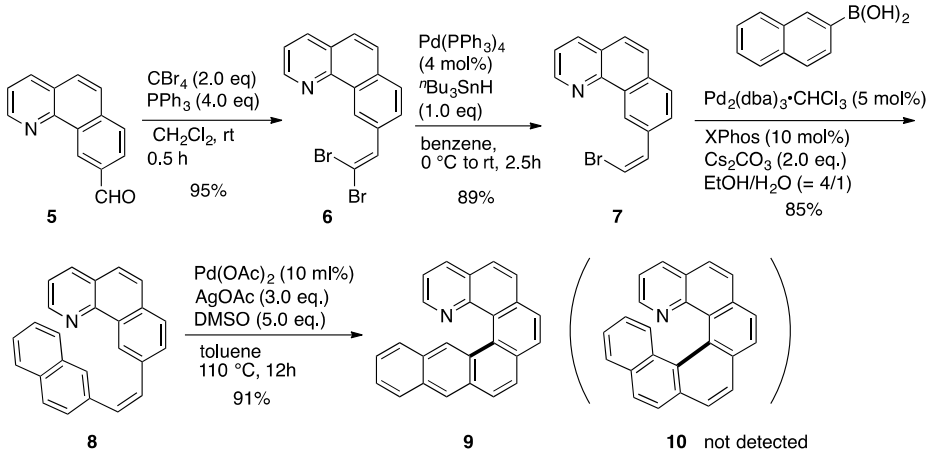
1. 脱水素型 C-H カップリング反応によるアザヘリセン類の合成

本研究に必要な基質は、ベンゾ［*h*］キノリン-9-カルボアルデヒド（**1**）とアリールブロミドホスホニウム塩 **2** との Wittig 反応により合成した（スキーム 1）。得られたアザヘリセン前駆体 **3a** に対して、Pd 触媒存在下、炭酸銀、DMSO、1,4-ベンゾキノン存在下で反応を行なったところ、目的とする 1-アザ［5］ヘリセンを 24%の収率で得ることに成功した［4］。そこで、収率の改善を目的として酸化剤や試薬の量を精査した結果、酢酸パラジウム存在下、3 当量の酢酸銀、4 当量の DMSO を用いた場合に、目的とする 1-アザ［5］ヘリセン **4a** を 94%の収率で単離することに成功した。この反応条件を用いて様々な置換基を有するアザヘリセン類の合成について検討を行なった。その結果、電子供与基や電子求引基の有無に関わらず、脱水素型カップリング反応が進行し、対応する置換アザヘリセン類 **4b-e** を 87～94%の高い収率かつ短段階で迅速に合成することに成功した（スキーム 1）。



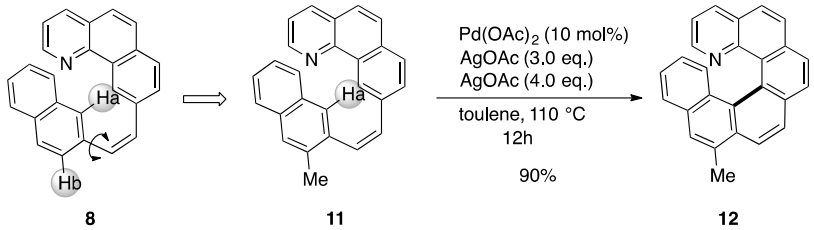
スキーム 1. 脱水素型 C-H カップリング反応を活用した置換アザヘリセンの合成

さらに、より高次なアザヘリセンであるアザ［6］ヘリセンの合成について検討を行なった。まずは、ベンゾキノリンとナフチル基とが互いに（*Z*）-オレフィンで繋がれた（*Z*）-スチルベン誘導体 **8** に対して、酢酸パラジウム触媒、酢酸銀、DMSO 存在下で反応を行なった。その結果、目的とするアザ［6］ヘリセン **10** は得られず、π 拡張された［5］アザヘリセン **9** が 91%で得られた。この原因として、ナフタレン環の 1 位における C-H 結合よりも、立体反発の少ない 3 位における C-H 結合が選択的にパラジウム触媒によって切断され、続いて環化が起こったためであると考えている（スキーム 2）。



スキーム 2. π 拡張された基質 8 における化学選択的アザヘリセンの合成

そこで、ナフタレン環の 1 位での反応を防ぐために、1 位にメチル基を導入した基質 **11** を合成し、同様の反応条件で脱水素型 C-H カップリング反応を行った（スキーム 3）。

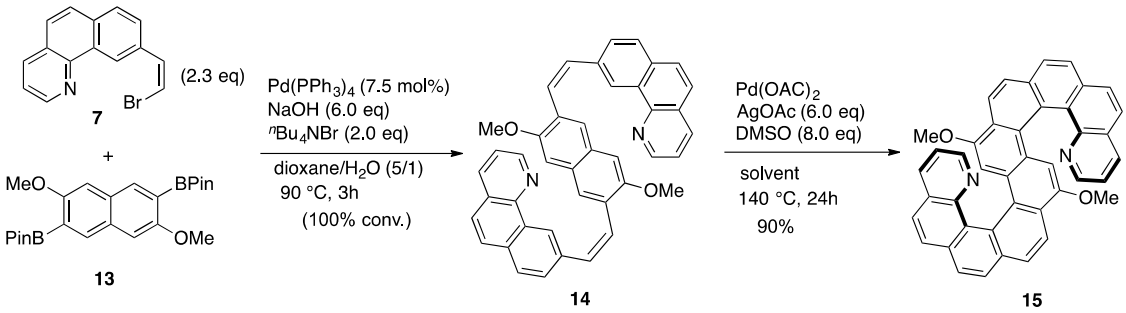


スキーム 3. 脱水素型 C-H カップリング反応を活用した置換［6］アザヘリセン 12 の合成

その基質 **11** を用いて、最適化した反応条件下で反応を行ったところ、目的とする 11-メチル-1-アザ［6］ヘリセン **12** を 90%と高い収率で合成することに成功した。

2. ダブル脱水素型 C-H カップリング反応による S 字型ジアザヘリセンの合成

分子内に複数のヘリセン部位を有する化合物は、多重ヘリセンと呼ばれ、近年特に注目が集まっている。なかでも、分子内に 2 つのアザヘリセン部位を S 字型に連結したジアザヘリセンは、2 つの窒素原子を活用したキレート型のキラル配位子や有機分子触媒への応用が可能な分子であるが、これまでにそのような分子の合成に関する報告例はなく、複数のヘリセンからなるキラル環境を効果的に活用したアザヘリセンの開発に興味が持たれる［5］。そこで、我々は (*Z*)-ブロモビニル基を有するベンゾキノリン **7** とナフチルボロン酸エステル **13** とのダブル鈴木–宮浦クロスカップリング反応により得られたアザヘリセン前駆体 **14** に対して、これまでに最適化した反応条件により Pd 触媒を用いた脱水素型 C-H カップリング反応を行ったところ、目的とする S 字型ジアザヘリセン **15** を 90%の収率で合成することに成功した（スキーム 4）。



スキーム 4. ダブル脱水素型 C-H カップリング反応による S 字型ジアザ［10］ヘリセン 15 の合成

次に、**15** の立体化学として二つのヘリセン部位が互いに同じ側を向いた *DL* 体、および互いに反対側を向いた *meso* 体の二種類の異性体の可能性が考えられる。そこで、**15** の立体化学を X 線結晶構造解析により確認した。その結果、二つのヘリセン部位が互いに同じ側を向いている *DL* 体が選択的に得られていることを確認した（図 1）。

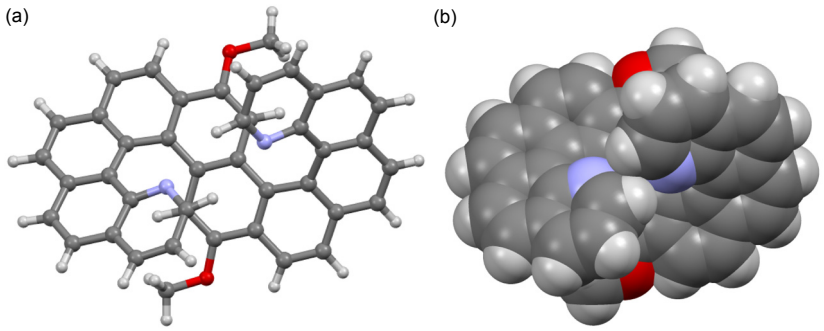


図 1. S 字型ジアザ［10］ヘリセン 15 の X 線構造

(a) 球棒モデル (b) 空間充填モデル

DL 体が選択的に得られた理由として速度論的に *DL* 体が得られた可能性と、熱力学的に安定な *DL* 体に熱異性化した可能性が考えられる。そこで、反応の経時変化を ^{1}H-NMR によって追跡した（図 2）。その結果、反応初期には、*meso* 体が優先して生成し、さらに反応開始 2 時間後以降からは、徐々に *DL* 体の生成が *meso* 体よりも多くなり、最終的にはそのほとんどが *DL* 体へと異性化したことを確認できた。このことから、生成物は、反応条件下で熱力学的に安定な *DL* 体に熱異性化し、*DL* 体が選択的に得られたことを明らかにすることができた。

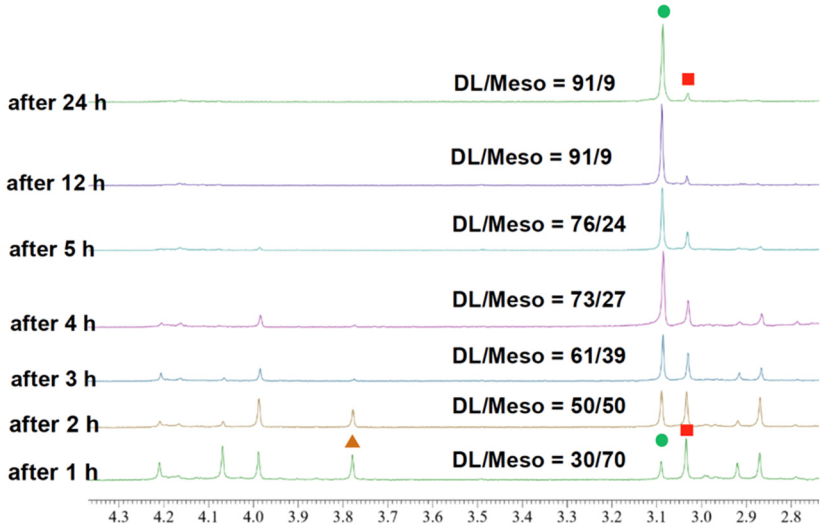


図 2. ^{1}H-NMR による S 字型ジアザ［10］ヘリセン 15 の *DL*（●）、および *meso*（■）体の生成比の経時変化

得られた S 字型アザヘリセンは、お互いの窒素原子同士が向かい合うことにより二座配位する配位子としての利用が期待できる。また、光学分割によってキラルな S 字型アザヘリセン **15** に調製することもでき、遷移金属と組み合わせることによってキラル触媒としての利用が可能である。また、**15** を酸化することにより、ルイス塩基触媒として活用が考えられる。そこで、まずは配位子としての可能性について検討するため、ジクロロメタン溶媒中、**15** に対して 1.0 eq の $PdCl_2(PhCN)_2$ を加えたところ、瞬時に沈殿が生成した。その沈殿を重 DMSO に溶解し、^{1}H-NMR を測定した。その結果を図 3 に示す。比較のために **15** の ^{1}H-NMR を図 3 (a)に示す。**15** と Pd との錯形成による Pd 錯体の ^{1}H-NMR を図 3(b)に示す。これらのスペクトルから得られた Pd 錯体は C_2 対称性を有しており、目的とする錯体の生成を示唆している。得られた金属錯体については、X 線結晶解析による詳細な構造決定を行うことを予定している。

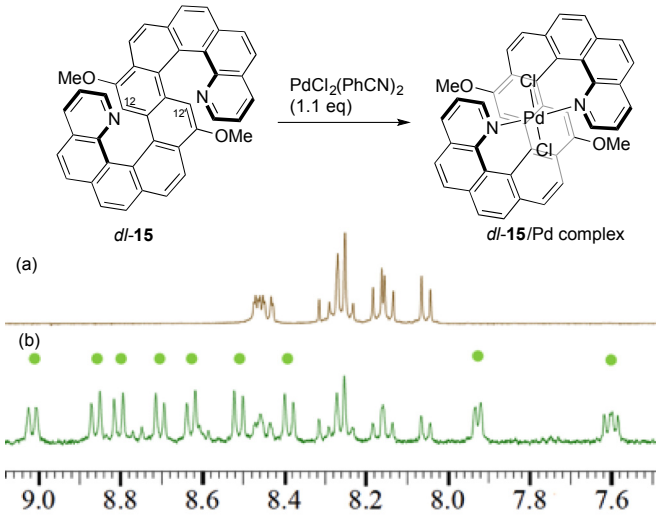


図 3. S 字型ジアザ［10］ヘリセン 15 と $PdCl_2(PhCN)_2$ との錯体(●) の ^{1}H-NMR

考　察

今回、我々はPd触媒を活用した脱水素型C-Hカップリング反応を活用することにより、簡便に対応するアザヘリセン類を合成することに成功した。いずれの基質においても非常に効率よく目的の化合物を得ることに成功していることから、Pd触媒を活用した脱水素型C-Hカップリング反応は、「らせん不斉を有するアザヘリセン」を不斉プラットフォームとする有機触媒の迅速合成に適した方法論であることを証明することができた。Pd触媒によるC-H結合切断と続くC-C結合生成が起こるために適切に設計された基質を用いたことが本反応が効率よく進行した原因であると考えている。さらに、多重ヘリセンの一種であるS字型アザヘリセンにおいても、90%という非常に高い収率で合成することに成功している。これはS字型ヘリセンの合成例として、これまでに報告された中でも最も効率の良い方法論である。またこの際に、熱力学的には不安定な*meso*体が反応初期に多く生成していることから、Pd触媒が反応系中において基質中の2つの反応部位にキレートしながら反応が進行した結果、速度論的に*meso*体を生成したのではないかと考えている。一方、熱力学的に安定な*DL*体は光学分割が可能であるため、光学活性体として利用できる。この光学活性体として活用できる*DL*体が選択的に得られることに加えて、アザヘリセン類が不斉触媒やルイス塩基触媒などに活用することができることから、本課題で提案した方法論は新たな有機触媒の合成法として有効である。具体的な例として、S字型アザヘリセン**15**とPd触媒との錯形成が進行することを確認することができた。これらは、トランス位で遷移金属と配位することから、触媒化学の観点からも興味ある特徴を有する配位子となる。今後、これらの触媒を活用したさらなる展開を行っていくことを計画している。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、大阪府立大学大学院理学系研究科神川研究室の津留崎陽大助教である。

文　献

1) Rickhaus M, Mayor M, Juriček M. Strain-induced helical chirality in polyaromatic systems. Chem. Soc. Rev. 2016; 45, 1542-56. DOI: 10.1039/C5CS00620A; (b) Shen Y, Chen C.-F. Helicenes: synthesis and applications. Chem. Rev. 2012; 112(3): 1463—535. PMID: 26765050. DOI: 10.1021/cr200087r

2) Mori K, Murase T, Fujita M. One-step synthesis of [16]helicene. Angew. Chem. Int. Ed. 2015; 54(24), 6847-53. PMID: 25907312. DOI: https://doi.org/10.1002/anie.201502436

3) Lyons T W, Sanford M S. Palladium-catalyzed ligand-directed C-H functionalization reactions. Chem. Rev. 2010; 110(2): 1147-69. PMID: 20078038. DOI: 10.1021/cr900184e

4) Lyons T W, Hull K L, Sanford M S. Controlling site selectivity in Pd-catalyzed oxidative cross-coupling reactions. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133(12): 4455–64. PMID: 21381698. DOI: 10.1021/ja1097918

5) Nakamura K, Furumi S, Takeuchi M, Shibuya T, Tanaka K. Enantioselective synthesis and enhanced circularly polarized luminescence of S-shaped double azahelicenes. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136(15): 5555-58. PMID: 24670158. DOI: 10.1021/ja500841f