

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18835

研究課題名(和文)ヘリセンのラセン不斉は有効な不斉反応場となりうるか?

研究課題名(英文)Helical chirality of helicene that creates an effective asymmetric reaction field?

研究代表者

辻原 哲也(Tsujihara, Tetsuya)

岩手医科大学・薬学部・助教

研究者番号：10468316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、[6]ヘリセンのラセン不斉をキラル源とするホスフィナイト配位子の合成と触媒的不斉反応において触媒活性評価を行った。また、新たな触媒創製を指向した基盤化合物として1位硫黄官能基化[6]ヘリセンの合成、そしてその光学分割および官能基変換を行った。また、光学的に純粋な[7]チアヘリセンの合成も達成した。1位に硫黄官能基を有する[6]ヘリセンはこれまでに合成例はなく、本研究で得られた光学的に純粋な1位硫黄官能基化[6]ヘリセンは今後触媒的不斉合成や材料化学の分野での応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, a helicene-based phosphinite ligands has been synthesized and its catalytic activity has been evaluated using the model reaction. Furthermore, the synthesis and optical resolution of helically chiral 1-sulfur-functionalized [6]helicene have been accomplished. A novel enantiopure [7]thiahelicene has also been synthesized.

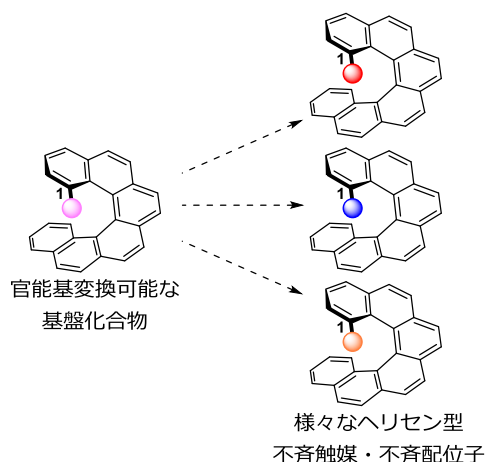
研究分野：有機合成化学

キーワード：ヘリセン 不斉リン配位子 Miyazaki-Newman-Kwart転位 硫黄官能基化ヘリセン 光学分割 チアヘリセン

## 1. 研究開始当初の背景

ヘリセンは、ベンゼン環や複素芳香環がオルト縮環して非平面のラセン構造を形成する魅力的な化合物である。ヘリセンには、右巻きの *P* 体および左巻きの *M* 体が存在し、これらは互いに重なり合わず、ヘリセンはラセン不斉をもつ。近年、ヘリセン骨格に適切な官能基を配置した機能性ヘリセンの開発研究が国内外の研究者によって活発に行われ、光学活性なヘリセンは液晶や分子スイッチ、生体分子のキラル認識、有機分子触媒や不斉配位子などに応用されている。触媒の不斉合成の研究分野では、ヘリセンのラセン不斉は新たなキラル源としてその活用が期待されている。しかし、ヘリセンの合成が未だ煩雑なことやヘリセン骨格への位置選択的な官能基導入が難しいことから応用例は限られているのが現状である。これに対して、申請者はヘリセン型不斉触媒を効率的に創製するために[6]ヘリセン1位に変換可能な官能基もつ化合物を基盤化合物として用いれば、官能基変換に基づく効率的な不斉触媒開発が可能になると考えた(図1)。*[6]*ヘリセンの1位は、立体的に最も混み合った位置であり、この位置での官能基変換は困難が予想される。しかし、不斉触媒としてヘリセンのラセン不斉を有効に活用するためには解決すべき課題である。

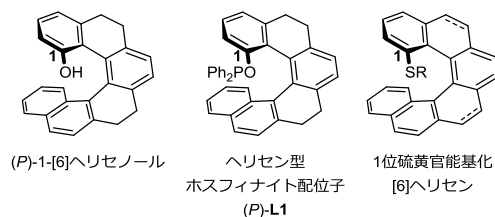
図1 1位の官能基変換に基づく合成戦略



## 2. 研究の目的

本研究は、上述の研究上の難点を改善するために[6]ヘリセン1位にヒドロキシ基をもつ1-[6]ヘリセノールの官能基変換を行い、ヘリセン型不斉触媒創製を目指すものである。具体的には以下の2項目を目的とする(図2)。

図2



## (1)ヘリセン型ホスフィナイト配位子の合成法の改良と不斉触媒活性評価

既にグラムスケール合成法を確立している1-[6]ヘリセノールについて、光学分割方法やホスフィナイト配位子への誘導方法を改良する。また、Pd触媒不斉アリル位アルキル化反応の基質適用範囲の拡大や他の触媒的不斉反応への応用も目指す。

## (2)1位硫黄官能基化ヘリセンの創製

1位に硫黄官能基をもつヘリセンはこれまでに報告されていない。そこで、1-[6]ヘリセノールの官能基変換により1位硫黄官能基化[6]ヘリセンを合成し、さらに光学分割および官能基変換を行う。

## 3. 研究の方法

1-[6]ヘリセノールの光学分割については、これまでに確立しているジアステレオマーへの誘導を経る方法ではなく、セミ分取用光学異性体分離カラムを用いる直接的で迅速な光学分割を検討した。また、ホスフィナイト配位子 (*P*)-L1 への誘導は、特に化合物の不安定性を考慮して従来の方法を改良した。

1位硫黄官能基化[6]ヘリセンについては、1-[6]ヘリセノールから対応する *O*-チオカルバメート体へと誘導し、Miyazaki-Newman-Kwart (MNK) 転位反応を鍵反応として合成を検討した。さらに、導入した硫黄官能基の官能基変換、光学分割法の確立を目指した。研究全体を通して、化合物の構造および純度は各種 NMR、X 線結晶構造解析および HPLC 分析によって確認した。

## 4. 研究成果

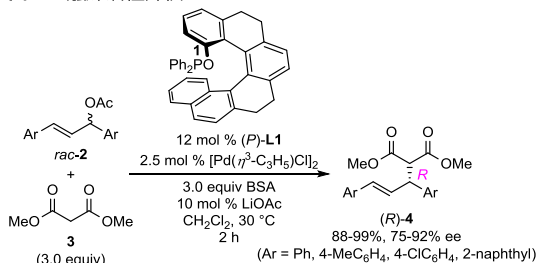
### (1)ヘリセン型ホスフィナイト配位子の合成法の改良と不斉触媒活性評価

①1-[6]ヘリセノールの光学分割；これまで1-[6]ヘリセノールの光学分割は、カンファン酸エステルのジアステレオマー混合物へと導いてシリカゲルカラムによるジアステレオマーの分離、その後エステル部分を加水分解して達成していた。1-[6]ヘリセノールを直接キラル HPLC にて光学分割が可能となれば研究効率の向上に繋がる。そこで、セミ分取用 chiralpak IA カラムを用いて検討したところ、1度の分取につき 100 mg を完全に光学分割する条件を見出すことに成功した。

②ホスフィナイト配位子の合成法の改良；これまで光学的に純粋なホスフィナイト配位子 (*P*)-L1 は、光学的に純粋な 1-[6]ヘリセノールを水素化ナトリウム存在下でクロロジフェニルホスフィンと反応させて合成していた。しかし、(*P*)-L1 は酸素や酸、そして熱に弱く、合成の再現性が取りづらいという問題があった。そこで、主にホスフィナイト配位子の精製方法について上記の3つの原因を回避するように精製を行ったところ収率・純度に改善が見られた。

③触媒的不斉反応での触媒活性評価；純度良く得られるようになった(*P*)-**L1** を用いて Pd 触媒不斉アリル位アルキル化反応を検討した(図3)。反応条件を最適化したのち基質適用範囲を確認したところ、4 例の反応基質ではあるものの収率 88-99%、不斉収率 75-92% ee にて生成物 (*R*)-**4** が得られることが明らかとなった。

図3 触媒活性評価

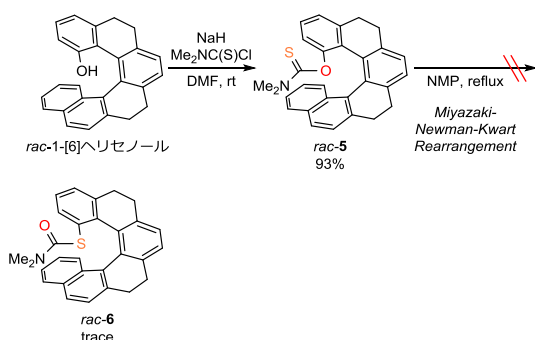


また、スチレンの Pd 触媒不斉ヒドロシリル化反応において(*P*)-**L1**の不斉触媒活性を評価したところ、20% ee で生成物が得られた。さらに、(*P*)-**L1**の有機 Lewis 塩基触媒としての利用を検討したものの、この場合は反応自体が進行しないことが明らかになった。

## (2)1 位硫黄官能基化ヘリセンの創製

①1 位への硫黄官能基の導入；研究背景に記載したように、[6]ヘリセンの1 位は立体的に最も混み合った位置であり、この位置での官能基変換は困難が予想される。しかし、解決できればヘリセンの更なる活用が進展すると考えられる。そこで、1-[6]ヘリセノールの官能基変換の一環として MNK 転位反応を鍵反応とする硫黄官能基の導入を検討した。1-[6]ヘリセノールから対応する *O*-チオカルバメート体 *rac-5* を合成し、*N*-メチルピロリドン中加熱還流条件下で *rac-5* の MNK 転位反応を検討した(図4)。しかし、目的転位生成物 *rac-6* は痕跡量得られるのみであった。

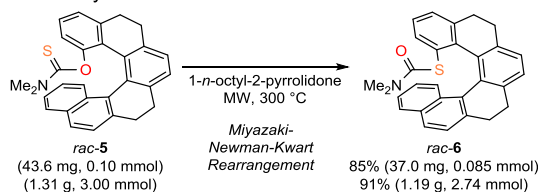
図4 初期検討



MNK 転位反応は一般に 200~300 °C の高温条件を必要とする反応であるため、効率的な加熱を行うべく、次にマイクロウェーブ反応装置を用いて検討を行った。反応温度や種々の反応溶媒の効果を調べることによって、1-*n*-オクチル-2-ピロリドン中マイクロウェーブ照射下 300 °C で4時間反応を行うことにより、目的転位反応生成物 *rac-6* が収率 85% で

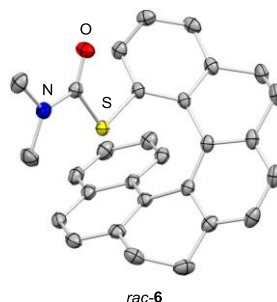
得られることを見出した(図5)。さらに、本最適反応条件を基にグラムスケールでの *rac-6* の合成にも成功した。

図5 Miyazaki-Newman-Kwart転位反応



得られた *rac-6* の構造については NMR、IR、HRMS、X 線結晶構造解析にて確認した(図6)。

図6 転位反応生成物 *rac-6* のX線構造



なお、光学的に純粋な原料 **5** を用いて MNK 転位反応を行うと生成物としてラセミ体の *rac-6* が得られることがわかった。これは反応温度が 300 °C と高温であるために反応進行途中でラセミ化が起こっているためと考えられる。

②光学分割法の確立；続いて、硫黄官能基を導入した *rac-6* について、ジメチルカルバモイル部位を除去し、得られるテトラヒドロ-1-[6]ヘリセンチオール *rac-7* の光学分割をキラル分割剤を用いて検討した(図7)。種々のキラル分割剤を検討したところ、L-イソロイシン由来のキラル分割剤 (*S,S*)-**8** を用いた際に TLC 上で各ジアステレオマーの良好な分離が確認された。すなわち、DIPEA 存在下で *rac-7* と(*S,S*)-**8** を反応させ、ジアステレオマー混合物を得て、ジアステレオマー混合物をシリカゲルカラムで分離した後、hexane-CH₂Cl₂ から再沈殿させることにより、(*P,S,S*)-**9a** および(*M,S,S*)-**10a** をそれぞれ収率 35%、32% で得た。各ジアステレオマーのジアステレオマー比は HPLC によって決定した。続いて、(*P,S,S*)-**9a** および(*M,S,S*)-**10a** のテトラヒドロ[6]ヘリセン骨格をすべての環が芳香環の[6]ヘリセン骨格へと変換した。2,4,6-collidine 存在下 Ph₃CBF₄を用いて脱水素化を行い、(*P,S,S*)-**9b** および(*M,S,S*)-**10b** をそれぞれ収率 87%、93% で得た。得られた(*P,S,S*)-**9b** および(*M,S,S*)-**10b** の相対および絶対立体配置については単結晶 X 線結晶構造解析によって決定した(図8)。

図7 1-[6]ヘリセンチオール光学分割

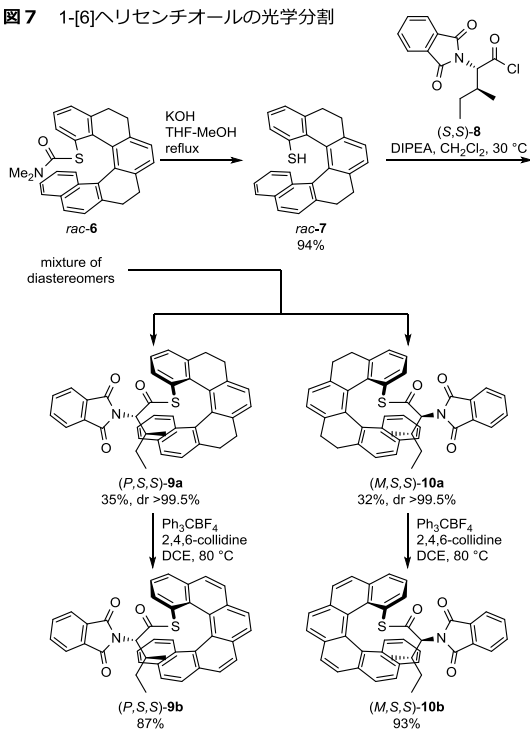
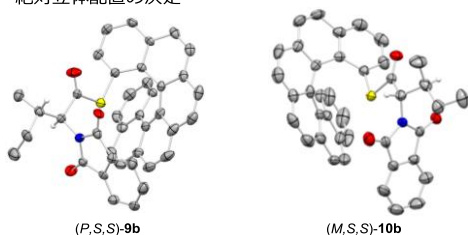


図8 絶対立体配置の決定



③官能基変換法の確立；得られた $(P,S,S)$ -**9a** および $(P,S,S)$ -**9b** の更なる官能基変換を行った (図9)。各化合物の THF 溶液に NaOMe を加えてキラル補助基を除去し、次いで AcCl を加えてアセチル化することで 1-[6]ヘリセンチオールのアセチル化体  $(P)$ -**11a** および  $(P)$ -**11b** を光学的に純粋に得ることに成功した。これらの化合物は様々な 1 位硫黄官能基化[6]ヘリセンを開発する上で有用なキラルビルディングブロックとして使用できると考えられる。さらに、 $(P,S,S)$ -**9b** を用いて新規な[7]チアヘリセンの合成を行った (図10)。先と同様に $(P,S,S)$ -**9b** のキラル補助基を除去し、次いで 1,1-diethyl-2-iodoethane でアルキル化、その後  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  を用いるチオフェン環の形成を経て、光学的に純粋な[7]チアヘリセン  $(P)$ -**12** の合成に成功した。

図9 1-アセチルチア[6]ヘリセンの合成

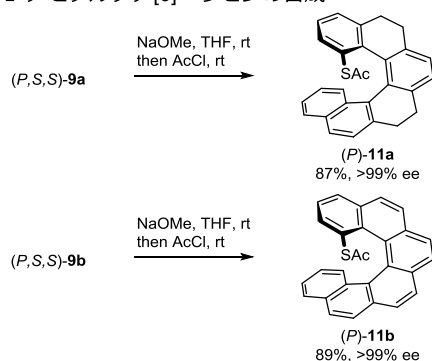
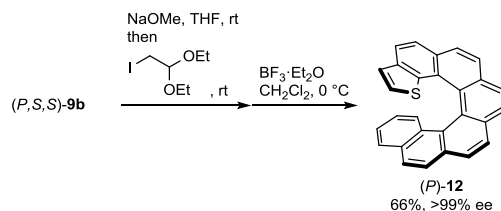


図10 [7]チアヘリセンの合成

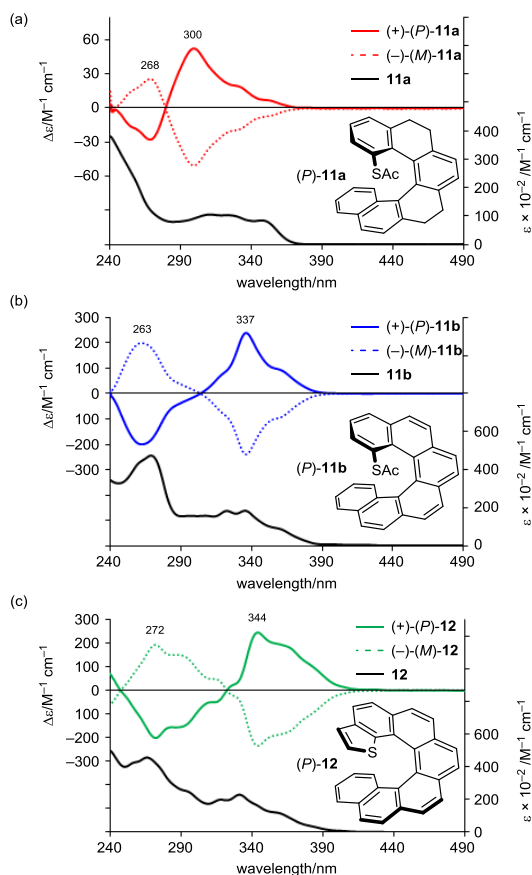


なお、1-[6]ヘリセンチオールのアセチル化体 **11a**、**11b**、および[7]チアヘリセン **12** の  $M$  体についても  $(M,S,S)$ -**10a** および $(M,S,S)$ -**10b** を用いることでそれぞれ合成を達成している。

④紫外可視吸収、円二色性スペクトル；得られた光学的に純粋な **11a**、**11b**、そして **12** を用いて UV-vis スペクトルおよび CD スペクトルの測定を行った (図11)。その結果、CD スペクトルでは UV-vis スペクトルの吸収領域に各エナンチオマー間で鏡面对称なスペクトルが得られた。また、過去に報告されている[6]ヘリセンの CD スペクトルとの比較から正の第一 Cotton 効果および負の第二 Cotton 効果を示す(+)-体のヘリセンは  $P$  体であり、その逆は  $M$  体であると確認した。これらの CD スペクトルから推察される絶対立体配置は、X 線結晶構造解析から得られた  $(P,S,S)$ -**9b** および $(M,S,S)$ -**10b** の絶対立体配置と一致した。

本研究で得られた 1 位硫黄官能基化ヘリセンについては、新たな不斉触媒の創製研究への活用を進めている。

図11 紫外可視吸収、円二色性スペクトル



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Tsujihara, T.; Zhou, D.-Y.; Suzuki, T.; Tamura, S.; Kawano, T. Helically Chiral 1-Sulfur-Functionalized [6]helicene: Synthesis, Optical Resolution, and Functionalization, *Org. Lett.* in press, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01470, 査読有り

〔学会発表〕(計 4 件)

(1) 辻原哲也、佐々木歩美、遠藤沙耶香、山高裕毅、鈴木健之、河野富一、ヘリセン型不斉触媒創製を指向した 1-[6]ヘリセンチオール誘導体の合成、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 27 日、東北大学、仙台

(2) Sako, M.; Takizawa, S.; Takeuchi, Y.; Tsujihara, T.; Ichinose, K.; Koderu, J.; Yoneyama, S.; Kawano, T.; Sasai, H., Vanadium(V)-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Oxa[9]helicene, Molecular Chirality Asia 2016, Knowledge Capital Congress Convention Center, 2016 年 4 月 20 日～22 日、大阪

(3) 佐藤成朗、岩渕杏子、留場守穂、辻原哲也、河野富一、Ni 触媒を用いるアルキニルシクロヘキサジエノンの還元的環化反応、第 54 回日本薬学会東北支部大会、2015 年 9 月 26 日、岩手医科大学、矢巾

(4) 辻原哲也、野崎奈央、城内亜沙子、佐藤ゆう美、鈴木健之、畠中 稔、河野富一、ヘリセン型ホスフィナイト配位子の開発、第 54 回日本薬学会東北支部大会、2015 年 9 月 26 日、岩手医科大学、矢巾

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

辻原 哲也 (TSUJIHARA TETSUYA)

岩手医科大学・薬学部・助教

研究者番号：10468316