

らせん構造内部置換型[5]ヘリセン誘導体の合成及びジヒドロ[5]ヘリセニルホスフィンを用いた不斉反応への応用

山本, 耕介

<https://hdl.handle.net/2324/1500659>

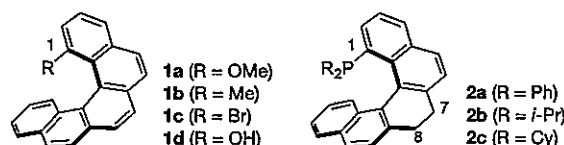
出版情報：九州大学, 2014, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

らせん構造内部置換型[5]ヘリセン誘導体の合成及び
ジヒドロ[5]ヘリセニルホスフィンを用いた不斉反応への応用

薬物分子設計学分野 3PS12005R 山本 耕介

【序論】

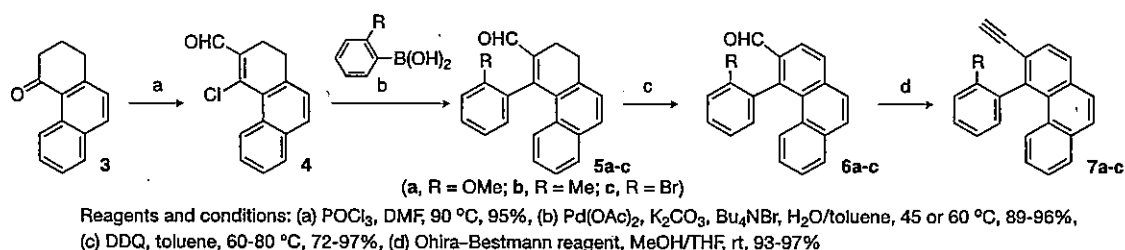
不斉遷移金属触媒反応は、極めて高い有用性を持つ。それは、微量の不斉源から、化学量論以上の光学活性物質を効率的に得ることができるためである。その触媒活性ならびに不斉収率を左右する不斉配位子として光学活性ホスフィン分子が汎用されており、これまでに軸不斉や中心不斉、面不斉を持つ優れた誘導体が開発されてきた。しかし、らせん不斉を持つものはごく少数であり、そのらせん空間の機能解明は非常に興味深い。芳香環がオルト位で縮環した[n]ヘリセン分子 (nは縮環した芳香環の数を表す) は、末端の芳香環同士の立体反発により、分子全体がねじれたらせん状構造を有し、らせんの右巻き (P体) と左巻き (M体) に由来する2つの光学異性体が存在する¹。無置換の[5]ヘリセンは、室温下、容易にらせんの反転、すなわちラセミ化が進行することが知られている。一方、らせん構造内部に位置する1位への官能基導入により、そのラセミ化障壁エネルギーは格段に上昇する。しかし、これまで[5]ヘリセン1位への官能基導入法は、極めて限定的であった。そのため、[5]ヘリセンのキラリティーの合成化学的利用のためには、新たな合成経路の確立及びその物性研究が必要である。以上の背景から、本研究では、1) 1位置換型[5]ヘリセン **1** の新規合成法開発 (発表論文 1)、2) 7,8-ジヒドロ[5]ヘリセニルホスフィン **2** の合成、3) 7,8-ジヒドロ[5]ヘリセニルホスフィン **2** を用いた不斉反応への応用を行った。



【実験・結果】

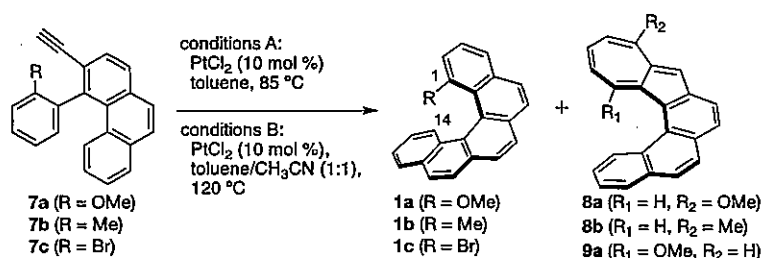
• 1位置換型[5]ヘリセンの合成

[5]ヘリセン骨格は、 π 酸性金属によるアルキンの環化異性化反応により構築することとした。また、1位置換基に対応する *o*-置換フェニル基を、鈴木-宮浦カップリング反応により導入することで、多様な[5]ヘリセンの合成が可能となる経路を立案した。Scheme 1 に合成経路を示す。



Scheme 1. 1位置換型[5]ヘリセン前駆体の合成

まず、環状ケトン **3** を、Vilsmeier-Haack 反応により β -クロロアクロレイン **4** へと導いた。次いで、**4** を、メトキシ、メチル、プロモ基を有するボロン酸との鈴木-宮浦カップリング反応、続く DDQ による酸化的芳香族化反応、さらに Oihira-Bestmann 試薬を用いた Seyferth-Gilbert 増炭反応に附することでアルキン体 **7a-c** へと導いた。続いて、 π 酸性金属として塩化白金を用いて環化異性化反応を検討した結果、所望の1位置換型[5]ヘリセン **1a-c** を得ることに成功した (Scheme 2)。



Scheme 2. 塩化白金(II)触媒によるアルキン体 7 の環化異性化反応

entry	alkyne	cond.	time (h)	yield (%)		
				1	8	9
1	7a	A	44	36	20	3
2		B	7	66	8	2
3	7b	B	7	44	7	0
4	7c	B	7	58	0	0

この際、アズレン骨格が縮環したヘリセン様化合物 **8, 9** が同時に生成することを明らかにした。塩化白金を用いたアズレン骨格形成反応はこれまで前例がなく、本知見はアズレン分子新規合成法へと展開された^{2,3}。[5]ヘリセンの収率向上を目指して種々条件検討を行った結果、アセトニトリルを共溶媒として 120 °C で反応を行うことで[5]ヘリセンの収率向上に成功した。さらに、1-メトキシ[5]ヘリセン **1a** をエタンチオラートにより脱メチル化することでヒドロキシ体 **1d** への変換が可能であった。これらの[5]ヘリセン **1a-d** と **8a, 9a** は X 線結晶構造解析によりその詳細な構造を明らかにした。解析結果から、置換基-C14 炭素間の距離と置換基の van der Waals 半径との間に正の相関関係が見出された。また、**1a-d** の ¹H-NMR スペクトルから、ヘリセン骨格内辺がなすねじれ角の総和が大きくなるに従い、C14 位水素のケミカルシフトが高磁場シフトすることがわかった。これらの結果は、固体及び溶液状態において、1 位置換基がヘリセン骨格に対して構造的変化を与えていることを示すものである。一方、臭素置換基を有する **1c** に関しては、光安定性が低く、自然光下、臭素の脱離を伴う渡環反応が進行し、ベンゾ[*g,h,i*]ペリレンが生成することが ¹H-NMR により明らかとなった。

• 1 位置換型 [5]ヘリセンのラセミ化障壁エネルギーの算出

化合物 **1a, 1b, 1d** はキラル HPLC カラムによる光学分割に成功した。また、**1d** はカンファースルホン酸エステルへと誘導することで、ジアステレオマー分離による光学分割が可能であることを見出した⁴。次に **1a-d** のラセミ化障壁エネルギー (ΔG^\ddagger) を算出した。まず、光学活性 **1a, 1b, 1d** の溶液を 150 °C または 200 °C で一定時間加熱し、そのエナンチオマー過剰率の経時変化をキラル HPLC カラムにて追跡した。その結果からラセミ化の速度定数を算出し Eyring 式を用いて ΔG^\ddagger 値を求めた。この際、**1d** はラセミ化の進行に伴い化合物の分解が見られたため、量子化学計算を用いてその ΔG^\ddagger 値を予測した。また、**1c** についても量子化学計算により ΔG^\ddagger 値を予測した。その結果、いずれの化合物も無置換の[5]ヘリセンより 6 kcal/mol 以上高い ΔG^\ddagger 値を有しており、1 位置換基導入によるキラリティーの熱的安定性が向上していることを確認した。特に、メチル基を導入した **1b** に関しては、芳香環がさらに縮環した[6]ヘリセンよりも高い ΔG^\ddagger 値を有していることが明らかとなった。これは、置換基の高さによる立体反発が大きくなったこと、およびリジッドな置換基を導入することで、ラセミ化過程において大きなエントロピーの損失があるためだと考える。

Table 1. 1 位置換型 [5]ヘリセンのラセミ化障壁エネルギー

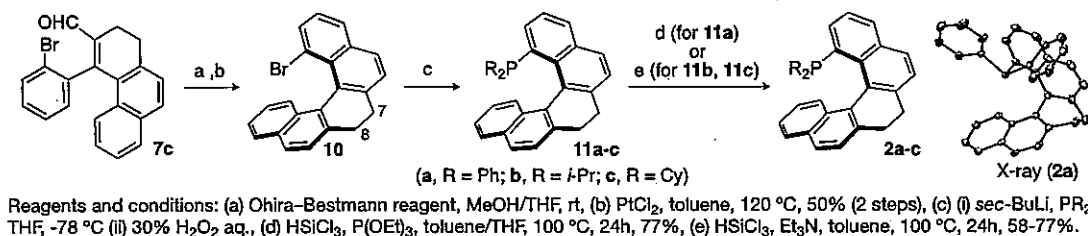
helicene	T (K)	ΔG^\ddagger_{exp} ^a [kcal mol ⁻¹]	$\Delta G^\ddagger_{calcd}$ ^b [kcal mol ⁻¹]
1a (R = OMe)	423	31.7	31.9
1b (R = Me)	473	38.5	37.1
1c (R = Br)	N/A	N/A	36.8
1d (R = OH)	N/A	N/A	30.5
[5]helicene ^c	293	24.1	-
[6]helicene ^d	478	24.1	-

^a Experimental results. Determined by Eyring equation, $\Delta G^\ddagger = -RT \ln(k_h/k_f)$. ^b Calculated results. PBE/6-31G(d), ^c Stegemeyer, H. et al. *Tetrahedron Lett.* 1970, 11, 937. ^d Martin, R. H. et al. *Tetrahedron Lett.* 1972, 13, 3707.

• 光学活性ジヒドロ [5]ヘリセニルホスフィンの合成

1 位臭素置換型 [5]ヘリセン **1c** の合成には成功したものの、その光に対する安定性から更なる官能基変換が困難であることが示唆された。そこで、[5]ヘリセンの 7,8 位をジヒドロ化した 7,8-ジヒ

ドロ[5]ヘリセン骨格を設計、合成し、ホスフィン配位子 **2a-c** へと導いた (Scheme 3)。



Scheme 3. ジヒドロ[5]ヘリセニルホスフィンの合成

化合物 **7c** を Seyferth-Gilbert 増炭反応及び塩化白金触媒による環化異性化反応に附することで、1-ブromo-7,8-ジヒドロ[5]ヘリセン **10** を得た。続いて、化合物 **10** に対し、*sec*-BuLi とクロロホスフィン試薬を作用させ、過酸化水素水で処理することで、リン上置換基の異なる 3 種のホスフィンオキシド体 **11a-c** へと導いた。さらに、化合物 **11a-c** をトリクロロシランを用いた還元条件に附することで、ホスフィン体 **2a-c** への変換に成功した。化合物 **10**、**11a-c** 及び **2a-c** は X 線結晶構造解析によりその詳細な構造を明らかにした。化合物 **10** と **1c** の X 線結晶構造の比較から、**10** は **1c** よりも末端芳香環の中心間の距離が遠くなっており、らせんピッチが広がっていることが判明した。一方、ホスフィン配位子 **2a-c** の X 線結晶構造から、フェニル基とアルキル基で、リン原子のローンペアの配向、すなわちヘリセン骨格に対する置換基の位置が異なっていることがわかった (Figure 1)。また、得られたホスフィンオキシド体 **11a**, **11b** は TADDOL 誘導体 **12**, **13** をそれぞれ光学分割剤とすることで分別結晶化が可能であった (Scheme 4)。

なお、化合物 **11c** は、キラル HPLC カラムにより光学分割を行った。光学活性ホスフィンオキシド体 **11a-c** は、還元条件でも光学純度をほぼ損なうことなく光学活性ホスフィン体 **2a-c** への変換が可能であり、CD スペクトル測定によりそれらの絶対配置を決定することができた。

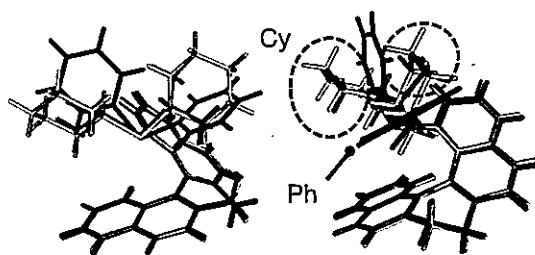
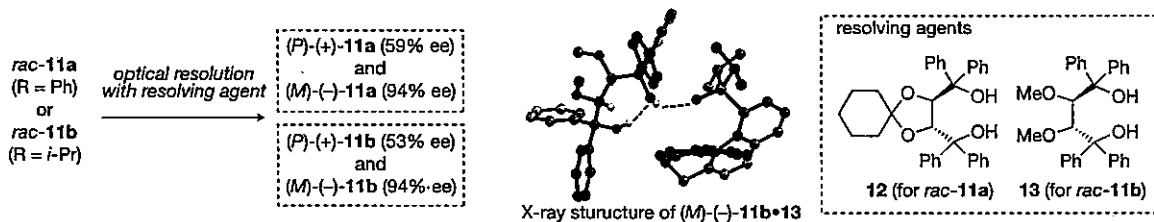


Figure 1. ホスフィン配位子の重ね合わせ

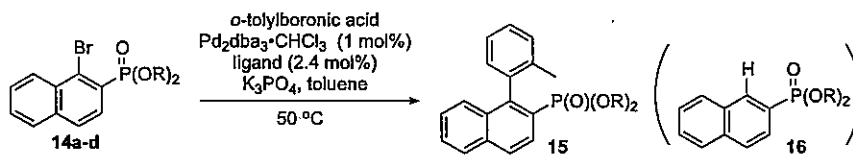


Scheme 4. ホスフィンオキシド体の光学分割

• ジヒドロ[5]ヘリセニルホスフィンを用いた不斉反応への応用

本研究で得られた光学活性ジヒドロ[5]ヘリセニルホスフィンを、不斉鈴木-宮浦カップリング反応⁵に適用し、不斉配位子としての機能を検討した (Table 2)。パラジウム触媒存在下、基質として、ジメチルホスホナート基を有するハロゲン化アリール **14a** と *o*-トリルボロン酸を、配位子として (*P*)-**2a** (R = Ph) を用いて反応を行った結果、66% ee で (*R*)-**15a** を与えることが明らかとなった。次に、ホスホナートの置換基が異なる基質に対し、同様の反応条件にて反応を行ったところ、置換基がエチル基 (**14b**)、イソプロピル基 (**14c**) と嵩高くなるのに従い ee が向上し、それぞれ 71% ee (*R*)、81% ee (*R*) のビアリール体 **15b**, **15c** を与えた。

Table 2. 不斉鈴木-宮浦カップリング反応



entry	ligand	substrate	time (h)	yield (%) ^a		ee (%) ^c
				15	16	
1		14a (R = Me)	24	52 ^b	6	66 (R)
2	(P)-2a	14b (R = Et)	36	65 ^b	15 ^b	71 (R)
3		14c (R = <i>i</i> -Pr)	17	63	15	81 (R)
4	(M)-2a	14c (R = <i>i</i> -Pr)	17	70	17	80 (S)
5	(M)-2b	14c (R = <i>i</i> -Pr)	48	56	18	71 (R)
6	(P)-2c	14c (R = <i>i</i> -Pr)	84	17	4	54 (S)

ligand

(P)-2a (R = Ph, 99% ee)
 (M)-2a (R = Ph, 99% ee)
 (M)-2b (R = *i*-Pr, 98% ee)
 (P)-2c (R = Cy, 99% ee)

^a Yields were determined by ¹H NMR spectroscopy. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. The absolute configurations were determined by comparing its optical rotation with that in the literature.

また、entry 3 の条件において、(P)-2a と逆のエナンチオマーである (M)-2a を配位子として用いた場合、80% ee で (S)-15c を与えた (entry 4)。次に、M 体の配位子 (M)-2b (R = *i*-Pr) を適用したところ、興味深いことに 71% ee で (R)-15c が得られた。また、P 体の配位子 (P)-2c (R = Cy) を用いた場合は、(M)-2a を用いた場合と同様に (S)-15c (54% ee) を与えた。以上の結果から、リン上置換基が Ph 基の配位子 2a と、*i*-Pr 又は Cy 基の配位子 2b, 2c では、エナンチオ選択性が逆転することが明らかとなった。

【結論】

本研究では、らせん構造内部に置換基を有する [5]ヘリセン誘導体の新規合成法の開発と、ジヒドロ [5]ヘリセン骨格の不斉ホスフィン配位子としての応用を検討した。その結果、塩化白金触媒による環化異性化反応を鍵工程として 4 種の 1 位置換型 [5]ヘリセン 1a-d の合成に成功した。また、アズレン骨格形成という新規骨格変換反応も見出した。[5]ヘリセン誘導体 1a-d の結晶構造解析および ¹H-NMR 測定により、置換基の高さとヘリセン骨格の構造変化との相関を見出した。[5]ヘリセンの合成法に基づき、ジヒドロ [5]ヘリセン骨格を基本骨格とするホスフィン配位子 2a-c の開発に成功した。本配位子を鈴木-宮浦カップリング反応に適用した結果、不斉配位子としての有用性を見出すことができた。さらに、リン上置換基の違いにより、配位子のらせんキラリティーとエナンチオ選択性の関係が逆転する現象を見出した。本成果は、これまで報告されたヘリセン型モノホスフィン配位子の中で、最も環数の少ない骨格で不斉誘起に成功した例である。

【参考論文】

1. a) Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463. b) Kogiso, T.; Yamamoto, K.; Suemune, H.; Usui, K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2934.
2. Yamamoto, K.; Nakamae, R.; Suemune, H.; Usui, K. *Molbank* **2014** accepted.
3. Usui, K.; Tanoue, K.; Yamamoto, K.; Shimizu, Y.; Suemune, H. *Org. Lett.* **2014**, *26*, 4662.
4. Usui, K.; Yamamoto, K.; Shimizu, T.; Biao, M.; Okazumi, M.; Demizu, Y.; Kurihara, M.; Suemune, H. *manuscript in preparation*.
5. Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.

【発表論文】

1. Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806.
2. Yamamoto, K.; Suemune, H.; Usui, K. *manuscript in preparation*.