

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05499

研究課題名(和文) 光学活性ヘリセン誘導体の触媒的不斉合成と機能性材料への応用

研究課題名(英文) Asymmetric Synthesis of Dibenzohelicenes via Nickel-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Triynes Using Helically Chiral Polymer Ligands

研究代表者

山本 武司 (Yamamoto, Takeshi)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：20624349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：右巻きらせん構造を有するポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)の側鎖に配位性のホスフィン部位を導入した(P)-PQXphosを用いてNi触媒によるトリインの不斉[2+2+2]環化を行うことで、光学活性ヘリセンが高いエナンチオ選択性で得られた。本反応ではリン上の置換基によりエナンチオ選択性が逆転し、リン上にフェニル基を有する配位子を用いると(-)-ヘリセンが最高86%eeで得られたのに対し、リン上に4-エトキシフェニル基を有する配位子を用いると、(+)-ヘリセンが最高91%eeで得られた。得られた光学活性ヘリセンの単結晶X線構造解析を行い、円偏光二色性や円偏光性発光などの光学特性評価を行った。

研究成果の概要(英文)：In the presence of poly(quinoxaline-2,3-diyl)-based helically chiral phosphine ligand (PQXphos), nickel-catalyzed intramolecular [2+2+2] cycloisomerization of triynes afforded optically active dibenzohelicenes with higher enantioselectivities than those of low-molecular-weight chiral phosphine ligands. Reversal of the enantioselectivity of PQXphos was investigated by changing the substituents on the phosphorous atom. Although (P)-PQXphos bearing phenyl group afforded (-)-helicenes up to 86% ee, (P)-PQXphos bearing 4-ethoxyphenyl group afforded enantiomeric (+)-helicenes up to 91% ee. The obtained chiral dibenzo[6]helicenes showed circular dichroism spectra and circular polarized luminescence properties based on the helical structure. The absolute configuration of chloro-substituted dibenzo[6]helicene was determined by single crystal X-ray structure analysis.

研究分野：触媒化学

キーワード：ヘリセン 不斉合成 高分子触媒 らせん高分子 ニッケル触媒 らせん不斉

## 1. 研究開始当初の背景

光学活性ヘリセンは芳香環がらせん状に縮環したキラル化合物であり、その特徴的な構造・物性を利用したキラル触媒や光学材料の開発が期待されている。これまでに、光学活性ヘリセンの効率的な触媒的不斉合成を目指し、キラルニッケル触媒を用いたトリインの分子内[2+2+2]環化異性化反応や、キラルロジウム触媒によるテトラインとジインの分子間ダブル[2+2+2]環化異性化反応、キラルGrubbs触媒を用いたオレフィンメタセシスによるラセミ体ジエンの速度論的分割法などが開発されてきた。しかしながら、そのエナンチオ選択性や基質一般性は不十分なものであり、新たなキラル触媒系の構築が必要とされていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、光学活性ヘリセンの高エナンチオ選択的合成法を確立し、ヘリセンのキラルらせん構造を利用した高機能性材料の創製に資することを目的とする。

## 3. 研究の方法

ニッケル触媒によるトリインの[2+2+2]環化異性化反応は、基質適用範囲が広く、様々なヘリセン骨格を効率的に構築できることから、ヘリセン誘導体の有力な合成手法となっている。キラル単座ホスフィン配位子がこの触媒反応系に有効であることが見出されているが、生成物のエナンチオマー過剰率は高いもので80% ee程度であり、実用的な合成法として確立するためには、配位子の最適化によるエナンチオ選択性の向上が不可欠となっている。

申請者の所属する研究室では、ポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)の側鎖に配位性のホスフィン部位を導入したキラルらせん高分子配位子 PQXphos の開発を行っている (Figure 1)。これまでに PQXphos が不斉パラジウム触媒反応において、キラル低分子配位子を凌ぐ高いエナンチオ選択性を発現することを見出している。本研究では、ニッケル触媒によるトリインの[2+2+2]環化異性化反応に PQXphos を適用し、配位子の構造最適化を行うことで、光学活性ヘリセンの高エナンチオ選択的合成法を確立した。また、得られた新規光学活性ヘリセンの物性評価を行った。

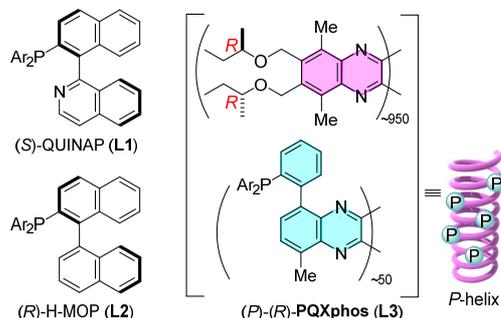
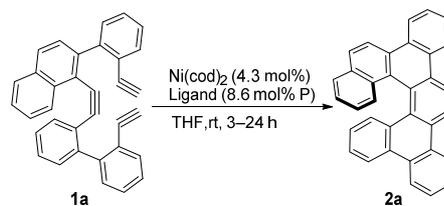


Figure 1. Chiral phosphine ligands

## 4. 研究成果

(1) キラルらせん高分子配位子によるジベンゾヘリセンの高エナンチオ選択的合成

キラルホスフィン配位子と  $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$  を THF 溶媒中室温で攪拌することで調製したキラルニッケル触媒を用いて、トリイン **1a** の [2+2+2]環化異性化反応を行った (Table 1)。低分子キラルホスフィン配位子を用いた検討では、(S)-QUINAP (**L1a**) が最も高いエナンチオ選択性を示し、(-)体のジベンゾ[6]ヘリセン **2a** が 65% ee で得られた (entries 1-3)。リン上にフェニル基を導入した右巻きのらせん高分子配位子 (P)-(R)-PQXphos (**L3a**) を用いて反応を行うと、**L1a** と同程度のエナンチオ選択性で反応が進行し、54% ee で (-)-**2a** が得られた (entry 4)。リン上の置換基が異なる右巻きの PQXphos を用いて反応を行ったところ、3,5-キシリル基を導入した **L3b** ではエナンチオ選択性が低下したのに対し、2-ナフチル基を導入した **L3c** ではエナンチオ選択性が逆転し、54% ee で (+)-**2a** が得られた (entries 5 and 6)。PQXphos のリン上置換基がエナンチオ選択性に与える影響について詳細に調べたところ、フェニル基の 4 位に置換基を導入したものは、その電子効果によらず (+)-**2a** を与えた (entries 7-10)。4-エトキシフェニル基を導入した **L3g** が最も高いエナンチオ選択性を示し、73% ee と **L3a** を用いたときよりも高いエナンチオマー過剰率で (+)-**2a** が得られた (entry 10)。PQXphos の配位性部位と類似の構造を有する低分子配位子 (R)-H-MOP (**L2**) では、このリン上置換基によるエナンチオ選択性の逆転が見られなかったことから (entries 3 and 4) このエナンチ

Table 1. Nickel-Catalyzed Asymmetric Cycloisomerization of **1a**

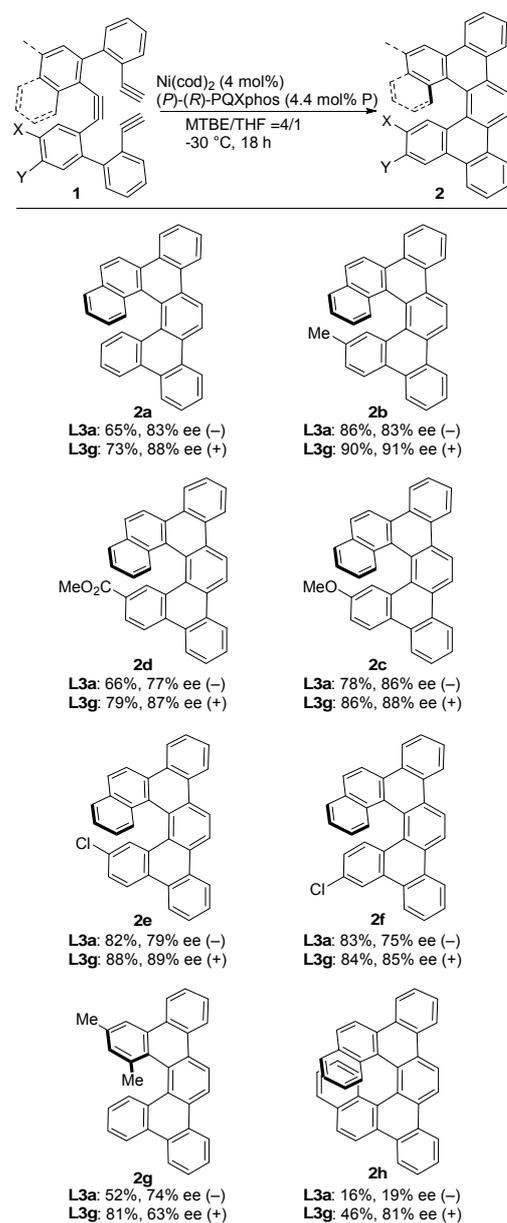
Entry	Ligand (Ar)	% Yield <sup>b</sup>	% ee <sup>d</sup>
1 <sup>a</sup>	<b>L1a</b> (Ph)	- <sup>c</sup>	65 (-)
2	<b>L2a</b> (Ph)	93	39 (-)
3	<b>L2b</b> (4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	>99	48 (-)
4	<b>L3a</b> (Ph)	82	54 (-)
5	<b>L3b</b> (3,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	- <sup>c</sup>	30 (-)
6	<b>L3c</b> (2-Nap)	- <sup>c</sup>	54 (+)
7	<b>L3d</b> (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	- <sup>c</sup>	50 (+)
8	<b>L3e</b> (4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	- <sup>c</sup>	48 (+)
9	<b>L3f</b> (4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	93	69 (+)
10	<b>L3g</b> (4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	95	73 (+)

<sup>a</sup> $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$  (20 mol%) and **L1a** (40 mol%) were used. <sup>b</sup>NMR yield of **2a**. <sup>c</sup>Not measured. <sup>d</sup>Determined by HPLC with chiral stationary phase.

オ選択性の逆転はらせん高分子触媒に特徴的な現象であることが示された。

さらなる反応条件の検討を行ったところ、4 mol%のニッケル触媒存在下、*t*-ブチルメチルエーテルとテトラヒドロフランの混合溶媒中、 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行う条件が最も良い結果を示した (Table 2)。リン上にフェニル基を有する(*P*)-(*R*)-**L3a**を用いると(-)-**2a**が65%収率、83%eeで得られた。一方で、リン上に4-エトキシフェニル基を有する(*P*)-(*R*)-**L3g**を用いると、エナンチオ選択性が逆転し、(+)-**2a**が73%収率、88%eeで得られた。置換基を導入したジベンゾ[6]ヘリセンの合成にも取り組んだところ、メチル基やメトキシカルボニル基、メトキシ基、クロロ基を導入し

Table 2. Substrate Scope<sup>a</sup>



<sup>a</sup>**1** (0.1 mmol), Ni(cod)<sub>2</sub> (4 μmol), and PQXphos (4.4 μmol P) were stirred in THF (0.4 mL) and <sup>t</sup>BuOMe (1.6 mL) at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 18 h. <sup>b</sup>NMR yield. <sup>c</sup>Determined by chiral HPLC analysis.

た **2b-f** において無置換のものと同程度の収率、エナンチオ選択性で反応が進行し、最高 91%ee で光学活性ヘリセンが得られた。すべての基質において(*P*)-(*R*)-**L3a** は(-)-**2** を与え、(*P*)-(*R*)-**L3g** はより高いエナンチオ選択性で(+)-**2** を与えた。これらの結果は、PQXphos がパラジウム触媒反応のみならず、ニッケル触媒反応においても従来の低分子キラル配位子を凌ぐ高いエナンチオ選択性を示す優れた不斉配位子であることを示している。

また、光学活性ジベンゾ[5]ヘリセン **2g** やジベンゾ[7]ヘリセン **2h** の不斉合成においても、PQXphos が有効な配位子として働くことを見出した。これらの基質においても PQXphos のリン上置換基によりエナンチオ選択性が逆転することが確認された。

(*P*)-(*R*)-PQXphos のリン上置換基によるエナンチオ選択性の逆転現象について計算化学的解析を行った。エナンチオ選択性を決定づけると考えられるニッケラサイクル中間体の安定構造を検討したところ、PQXphos の含ホスフィンユニットのキノキサリン環とリン上のフェニル基、および基質のフェニル基の3つの芳香環がスタッキングする  $\pi$ - $\pi$  相互作用が左巻きヘリセンの生成に重要であることが見出された。リン上のフェニル基のパラ位に置換基が存在する場合には、ポリキノキサリン主鎖との反発によりこの相互作用が形成されなくなり、逆のエナンチオマーである右巻きヘリセンの生成が優先されることを示す結果も得られた。

## (2) 光学活性ジベンゾ[6]ヘリセンの構造解析と光物性評価

合成した新規光学活性ジベンゾ[6]ヘリセンについて、その構造解析と物性評価を行った。クロロ基を有する (-)-**2e** の単結晶 X 線構造解析により、左巻きのらせんキラリティ (*M*) を有していることが確認された (Figure 2)。

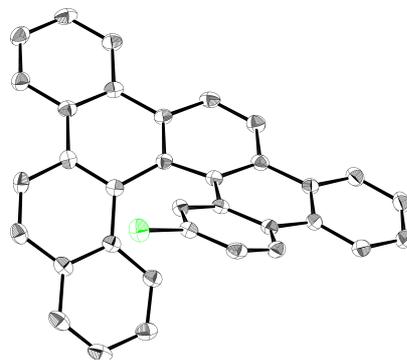
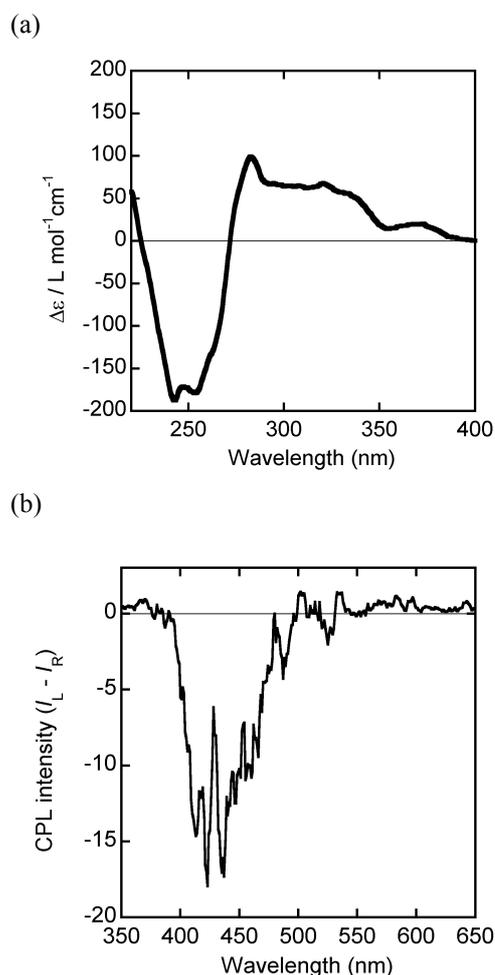


Figure 2. ORTEP diagram of (*M*)-(-)-**2e**. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

(*P*)-(+)-**2e** の円偏光二色性 (CD) スペクトルにおいては、250 nm 付近に負のシグナル、300 nm 付近に正のシグナルが観測された (Figure 3a)。円偏光発光 (CPL) 測定においては、430 nm 付近に右円偏光蛍光が観測され、その効率は他の光学活性ヘリセンと同程度

であることが確認された (Figure 3b,  $g_{lum} = 0.9 \times 10^{-3}$  )



**Figure 3.** (a) CD spectra of (P)-(+)-**2e** in THF. (b) CPL spectra of (P)-(+)-**2e** in THF.

以上、本研究課題では、キラルらせん高分子配位子を用いることで、光学活性ジベンゾヘリセンの高エナンチオ選択的合成を達成した。また、その構造物性に関する基礎的な知見を得ることに成功した。本手法を用いることで光学活性ヘリセンをベースとした機能性材料が開発できるものと期待される。

#### 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 7 件)

沖塚 真珠美, 足立拓海, 山本 武司, JANCARIK Andrej, STARY Ivo, STARA Irena G., 杉野目 道紀, “ポリキノキサリンのキラルらせん構造を利用した 光学活性ヘリセンの触媒的不斉合成”, 第 64 回高分子学会年次大会, 2015 年 5 月 27-29 日, 札幌コンベンションセンター

Takeshi Yamamoto, Masumi Okitsuka, Takumi Adachi, Andrej Jancarik, Ivo Stary, Irena G. Stara, Michinori Sugimoto, “Asymmetric Synthesis of Helicenes via Ni-Catalyzed [2+2+2] Cycloisomerization of Triynes Using Chiral Helical Polymer Ligand PQXphos”, 27th

International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD-27 (Chirality 2015)), 2015 年 6 月 28 日-7 月 1 日, Boston, USA

山本武司, 沖塚真珠美, 足立拓海, Jancarik Andrej, Stary Ivo, Stara Irena G., 杉野目道紀, “キラルらせん高分子配位子を用いたニッケル触媒トリイン環化異性化によるヘリセン類の不斉合成”, 日本化学会 第 96 春季年会 2016 年 3 月 24-27 日, 同志社大学 京田辺キャンパス

山本武司, 沖塚真珠美, 足立拓海, JANCARIK Andrej, STARY Ivo, STARA Irena G., 杉野目道紀, “キラルらせん高分子配位子を用いたトリインのニッケル触媒分子内環化によるジベンゾヘリセンのエナンチオ選択的合成”, 第 63 回有機金属化学討論会, 2016 年 9 月 14-16 日, 早稲田大学

Takaya Fujie, Takeshi Yamamoto, Masumi Okitsuka, Takumi Adachi, Andrej Jancarik, Ivo Stary, Irena G. Stara, Michinori Sugimoto “Nickel-Catalyzed Cyclotrimerization of Alkynes Using Helically Chiral Polymer Ligand for Enantioselective Synthesis of Chiral Biaryls and Helicenes”, Nordic/Kyoto OMCOS 2017, 2017 年 6 月 23-24 日, 京都大学桂キャンパス

Takaya Fujie, Takeshi Yamamoto, Masumi Okitsuka, Takumi Adachi, Andrej Jancarik, Ivo Stary, Irena G. Stara, Michinori Sugimoto, “Enantioselective Synthesis of Chiral Helicenes and Biaryls via Nickel-Catalyzed Cyclotrimerization of Alkynes Using Helically Chiral Polymer Ligand”, 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 2017 年 6 月 25-29 日, Jeju, Korea

Takaya Fujie, Takeshi Yamamoto, Masumi Okitsuka, Takumi Adachi, Andrej Jancarik, Ivo Stary, Irena G. Stara, Michinori Sugimoto, “Asymmetric Synthesis of Helicenes via Nickel-Catalyzed Cycloisomerization of Triynes Using Helically Chiral Polymer Ligand”, 2017 KIPS International Symposium, 2017 年 9 月 7-8 日, 京都大学桂キャンパス

〔その他〕

ホームページ

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/suginome-lab/jp/>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 武司 (YAMAMOTO, Takeshi)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：20624349