

## キラルバナジウム触媒によるヘリセン様化合物の簡便合成



研究ノート

佐古 真\*, 滝澤 忍\*\*, 笹井 宏明\*\*\*

The Development of Efficient Synthesis for Oxahelicenes  
Using Chiral Vanadium Catalyst

Key Words : Vanadium, Oxidative coupling, Polycyclic phenol, Helicene

## 1. はじめに

有機バナジウム錯体中のバナジウムは、一般に一電子酸化還元過程を経て-3価から+5価までの幅広い形式的酸化状態を取り、そのレドックス過程を制御することで、反応性に富むラジカル活性種を選択的に発生させることが可能である。また、高原子価のバナジウム化合物はLewis酸としても作用する。価格面では、パラジウムなどの後周期遷移金属に比べてはるかに安価で入手も容易である。そのため、

バナジウム錯体の優れたレドックス能やLewis酸性を活かした触媒反応の開発は、有機合成化学の分野においても興味深い研究領域の一つとなっている。これまでに様々なキラルバナジウム錯体が開発されており、キラルバナジウム錯体を用いる不斉触媒反応(エポキシ化反応、スルフィドのスルホキシドへの酸化反応、2-ナフトール類の酸化カップリング反応、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボニル化合物の酸化反応、Diels-Alder反応、カルボニル化合物のシアノ化反応、メソエポキシドの開環反応、Friedel-Crafts型反応、不斉エポキシ化反応と開環反応のカスケード反応)も検討されている<sup>1)</sup>。このような背景下、著者らの研究室では、図1に示すキラル二核バナジウム触媒( $R_a, S, S$ )-1の開発に成功しており、2-ナフトールや種々の多環式フェノール誘導体のエナンチオ選択的酸化カップリング反応に有効であることを見いだしている<sup>2)</sup>。本触媒は、触媒分子中の二つのバナジウムが複数の反応基質を同時に活性化する二重活性化機構により反応を促進し、キラル配位子が構築する不斉環境により高いエナンチオ選択性を発現する。有用な酸化触媒として知られるキラルな銅や鉄、マンガン錯体と比較しても、反応基質の適用範囲が広く、反応条件も穏和である。また、酸素をバナジウム触媒の再酸化剤として利用でき、その場合



\* Makoto SAKO

1989年7月生  
大阪大学大学院 理学研究科 化学専攻  
博士後期課程 (2017年)  
現在、大阪大学 産業科学研究所  
機能物質化学研究室 助教  
博士(理学) 有機合成化学  
TEL: 06-6879-8466  
FAX: 06-6879-8469  
E-mail: sako43@sanken.osaka-u.ac.jp



\*\* Shinobu TAKIZAWA

1971年10月生  
大阪大学大学院 薬学研究科 薬品化学  
専攻 博士後期課程 (2000年)  
現在、大阪大学 産業科学研究所  
機能物質化学研究室 准教授  
博士(薬学) 有機合成化学  
TEL: 06-6879-8466  
FAX: 06-6879-8469  
E-mail: taki@sanken.osaka-u.ac.jp



\*\*\* Hiroaki SASAI

1956年7月生  
慶応義塾大学大学院 工学研究科 応用  
化学専攻 博士課程 (1985年)  
現在、大阪大学 産業科学研究所  
機能物質化学研究室 教授  
工学博士 有機合成化学  
TEL: 06-6879-8465  
FAX: 06-6879-8469  
E-mail: sasai@sanken.osaka-u.ac.jp

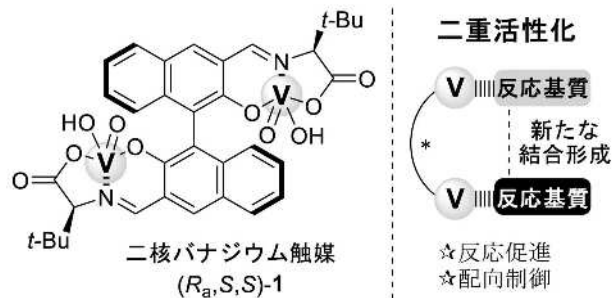


図1 キラル二核バナジウム触媒と二重活性化機構

の共生成物は水のみで、環境への負荷も低い。本稿では、キラルバナジウム触媒を用いる多環式フェノールの酸化カップリングと分子内環化の連続反応によるオキサヘリセンの効率的なエナンチオ選択的合成に関する最近の成果<sup>3)</sup>について紹介したい。

## 2. レドックス・酸協同触媒を活用するオキサヘリセンの効率的なエナンチオ選択的合成

ヘリセンは複数の芳香環がオルト位で縮環した非平面性らせん状化合物であり、右巻き (*P*) と左巻き (*M*) のヘリシティーに起因する鏡像異性体が存在する。光学活性なヘリセンは、効果的な不斉源としてキラル配位子や有機分子触媒などへの応用やその独特な光学的、電子的性質から機能性化合物への利用が期待されている。これまでにキラルな遷移金属触媒を用いる環化付加反応による、ヘリセン様化合物の触媒的不斉合成が報告されている<sup>4)</sup>。一方で、らせん骨格にフラン環を含むオキサヘリセンの合成法として、多環式フェノール誘導体の酸化カップリング反応を鍵段階とする手法がいくつか報告されているものの、多段階を要し、触媒的不斉合成に関しては未開拓であった<sup>5)</sup>。我々は、反応基質に多環式フェノールである2-ヒドロキシベンゾ [*c*] フェナントレン (**2**) を用いれば、バナジウム触媒のレドックス/酸触媒作用によりエナンチオ選択的酸化カップリングと分子内脱水環化の連続反応が進行して、一挙にオキサ [9] ヘリセン (**3**) をエナンチオ選択的に合成できるのではないかと考えた (図2)。

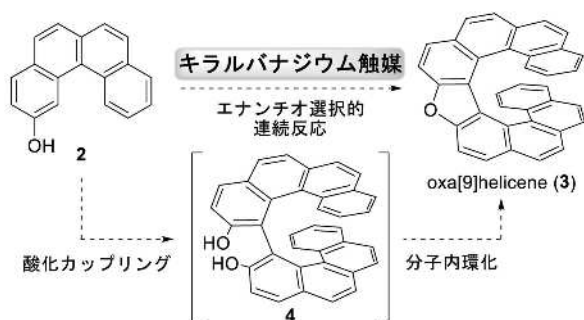


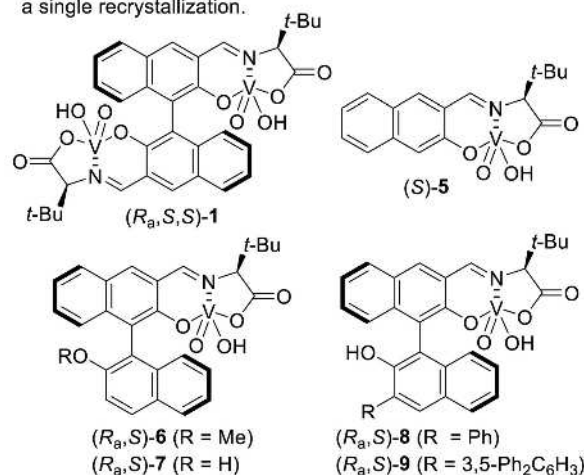
図2 オキサ [9] ヘリセンのエナンチオ選択的合成

多環式フェノール **2** に触媒量の (*R<sub>a</sub>,S,S*)-**1** を用いてカップリング反応条件を精査した結果、四塩化炭素中、60 °C、酸素雰囲気下、72 時間にて反応を行ったところ、期待通りヘリセン **3** が 81% 収率、58%

表1 オキサ [9] ヘリセン (**3**) のエナンチオ選択的合成

$2 \xrightarrow[\text{60 } ^\circ\text{C, 48 h}]{\text{vanadium complex (10 mol \%)} \text{ CCl}_4, \text{O}_2} 3$			
entry	catalyst	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	( <i>R<sub>a</sub>,S,S</i> )- <b>1</b>	81	58
2	( <i>S</i> )- <b>5</b>	61	19
3	( <i>R<sub>a</sub>,S</i> )- <b>6</b>	71	60
4	( <i>R<sub>a</sub>,S</i> )- <b>7</b>	87	58
5	( <i>S<sub>a</sub>,S</i> )- <b>7</b>	91	41
6	( <i>R<sub>a</sub>,S</i> )- <b>8</b>	86	66
7	( <i>R<sub>a</sub>,S</i> )- <b>9</b>	99	75
8 <sup>d</sup>	( <i>R<sub>a</sub>,S</i> )- <b>9</b>	95	78 (99) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectra using 1,3,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as an internal standard. <sup>b</sup> Determined by HPLC (Daicel Chiralpak AD-H). <sup>c</sup> 5 mol % of (*R<sub>a</sub>,S,S*)-**1**. <sup>d</sup> 50 °C. <sup>e</sup> After a single recrystallization.



ee で得られた (表1, entry 1)。この際、ジオール体 **4** やその他の反応中間体は観測されなかった。バナジウム錯体の検討を行っている過程で本反応では、単核バナジウム錯体を用いても良好に反応が進行することが明らかとなった。そこで、ナフチル骨格を持つ単核バナジウム錯体 **5** やピナフチル骨格を持つ錯体 **6-7** を検討したところ、ピナフチル骨格上にフェノール性ヒドロキシ基を持つ錯体 **7** が良い結果を与えた (entries 2-5)。同一分子内のフェノール性ヒドロキシ基はバナジウムと協調的に反応基質 **2** を活性化して、本連続反応を促進していると考えられる。最終的には錯体のピナフチル骨格の 3' 位に 3,5-ジフェニルフェニル基を導入した (*R<sub>a</sub>,S*)-**9** を用い、50 °C 下 48 時間攪拌を行うと、95% 収率、78% ee と比較的高いエナンチオ選択性でオキサヘリセン **3** を得ることができた (entry 8)。本触媒反応で得られる光学活性な **3** は、一度の再結晶操作により容易に

光学的に純粋な **3** へと導くことができ、また、X線結晶構造解析により、 $(R_a,S)$ -**9** を用いて得られる光学活性な **3** は、左巻き (*M*) のらせん構造を有していることがわかった (図3)。

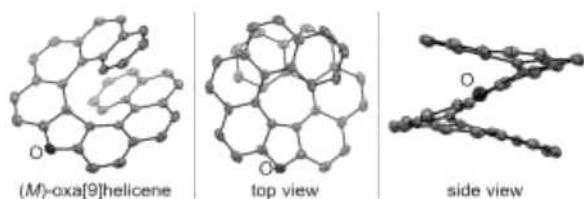


図3 オキサ[9]ヘリセン (**3**) のX線結晶構造

多環式フェノール **2** のホモカップリングの推定機構を図4に示す。まず、バナジウム (V) 錯体  $(R_a,S)$ -**9** が **2** と脱水縮合し、バナジウムフェノキシド中間体 **A** を与える。次にバナジウム (V) への一電子移動によりラジカルカチオン種が発生、続く **2** の求核攻撃と分子状酸素によるバナジウム (IV) の再酸化により中間体 **B** が得られる。最後に脱水を伴う分子内環化反応が起こり、目的生成物 **3** を与えるとともに中間体 **A** が再生する。中間体 **A**、及び **B** においてバナジウム錯体のピナフチル骨格上のフェノール性ヒドロキシ基は分子内水素結合を介して、バナジウ

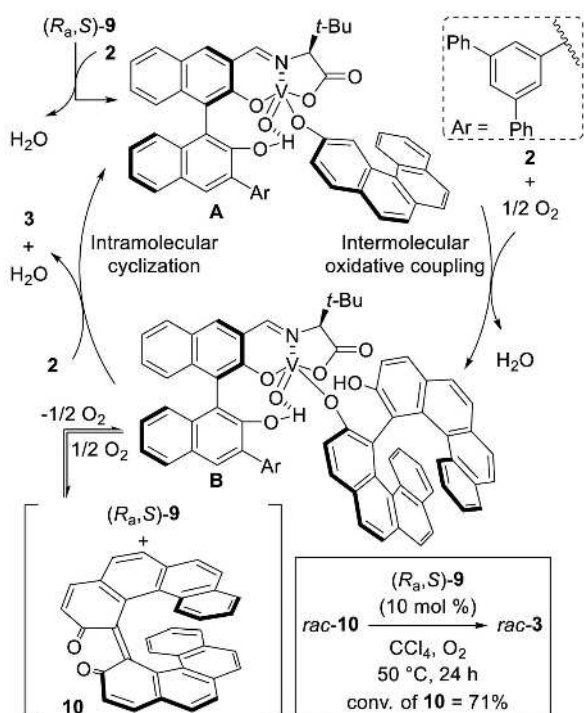


図4 推定反応機構

ム金属のLewis酸性の向上に寄与していると考えられる。本反応においては、炭素-炭素結合形成後の分子内環化反応の際にキラルバナジウム錯体存在下で速度論的光学分割が起こる可能性がある。刈込らの方法<sup>6)</sup>で別途調製したラセミ体のキノン体 **10** を、触媒  $(R_a,S)$ -**9** を用いてヘリセンへと変換し、71% 転換率の時点での未反応の **10** と新たに生成した **3** の光学純度を確認したところ、いずれもラセミ体であった。このことから、本触媒反応のエナンチオ決定段階が図4の **A** から **B** の炭素-炭素結合形成段階であることが強く支持された。実際、本触媒反応系中でキノン体 **10** の形成は確認されていないため、系中で **10** が生成しても触媒サイクル中には含まれず、中間体 **B** との平衡にあると考えられる。最近は、異なる反応基質同士のヘテロカップリングの開発や合成したヘリセン分子の機能性材料としての応用を検討している。

## おわりに

本稿では、キラルバナジウム錯体を触媒とするエナンチオ選択的酸化カップリング反応に関して、筆者らの最近の成果を述べた。バナジウム錯体を用いることで、ラセミ体としての合成も困難であったオキサヘリセン類の高効率かつ高エナンチオ選択的な合成を達成した。穏和な条件下で反応を促進するバナジウム触媒の特性と、キラルシッフ配位子による立体環境制御により、生成物の過剰酸化などの副反応を抑制することができた。

本研究成果は、文献に記載した学生諸氏の努力に支えられたものであり、深く感謝いたします。機器分析にあたり、ご協力していただきました、大阪大学産業科学研究所・総合解析センターの皆様には感謝いたします。本研究の一部は、文部科学省、日本学術振興会、科学技術振興機構 (JST) の支援を受けて行われたものであり、関係諸機関に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) Langeslay, R. R.; Kaphan, D. M.; Marshall, C. L.; Stair, P. C.; Sattelberger, A. P.; Delferro, M. *Chem. Rev.* in press (DOI:10.1021/acs.chemrev.8b00245).
- 2) Recent review and reports. a) Sako, M.;

- Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, *76*, 874; b) Sako, M.; Aoki, T.; Zumbärgel, N.; Schober, L.; Gröger, H.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Org. Chem.* in press (DOI: 10.1021/acs.joc.8b02494); c) Zumbärgel, N.; Sako, M.; Takizawa, S.; Sasai, H.; Gröger, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4723; d) Sako, M.; Sugizaki, A.; Takizawa, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2751.
- 3) Sako, M.; Takeuchi, Y.; Tsujihara, T.; Koderu, J.; Kawano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11481.
- 4) Tanaka, K.; Yamano, R.; Shibata, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2017**, *75*, 458.
- 5) a) Sundar, M. S.; Bedekar, A. V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5808; b) Salim, M.; Akutsu, A.; Kimura, T.; Minabe, M.; Karikomi, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4518; c) Nakano, K.; Hidehira, Y.; Takahashi, K.; Hiyama, T.; Nozaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136.
- 6) Karikomi, M.; Yamada, M.; Ogawa, Y.; Houjou, H.; Seki, K.; Hiratani, K.; Haga, K.; Uyehara, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5867.

