



Title	バナジウム触媒を用いるエナンチオ選択的炭素-炭素結合形成反応の開発
Author(s)	佐古, 真
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61482
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

博士論文

論文題名 バナジウム触媒を用いるエナンチオ選択的炭素-炭素結合形成反応の開発

平成 29 年 2 月 2 日

専攻名 化学専攻

氏名 佐古 真

大阪大学大学院理学研究科

略語表

便宜上、本論文全般について以下に示す略語及び記号を用いた。

Ac	acetyl
acac	acetylacetone
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
aq.	aqueous solution
Ar	aryl
BINAM	1,1'-binaphthyl-2,2'-diamine
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOX	bis(oxazoline)
BOXAX	2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyl
BSA	<i>N,O</i> -bis(trimethylsilyl)acetamide
Bu or <i>n</i> -Bu	butyl or normal butyl
Bz	benzoyl
Cbz or Z	benzyloxycarbonyl
cod	1,5-cyclooctadiene
Cy	cyclohexyl
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DIOP	4,5-bis(diphenylphosphinomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxalan
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimethylethylenediamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	hertz

<i>i</i> -Pr	isopropyl
L	ligand
Me	methyl
Mes	mesityl (2,4,6-trimethylphenyl)
MS	mass spectrometry
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
MTBE	methyl <i>tert</i> -butyl ether
nbd	norbornadiene
ND	not determined
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
Ns	nosyl (2-nitrobenzenesulfonyl)
PG	protecting group
Ph	phenyl
ppm	parts per million
Pr or <i>n</i> -Pr	propyl or normal propyl
Py	pyridyl
quant	quantitatively
R	alkyl
rac	racemic
rt	room temperature
SEGPHOS	5,5'-bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
SFDP	9,9'-spirobifluorene-1,1'-diphosphine
SILOP	2,3-bis(siloxy)-1,4-bis(diphenylphosphino)butane
SPINOL	1,1'-spirobiindane-7,7'-diol
SPRIX	spiro bis(isoxazoline) ligand
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBDM	<i>tert</i> -butyldimethyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TfO	trifluoromethanesulfonate
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl (<i>p</i> -toluenesulfonyl)
X	halogen

目次

序論

第一節	触媒的不斉合成	1
第二節	軸性キラリティーを有するビアリール化合物とその不斉合成法	2
第三節	有機合成反応におけるバナジウム	4
第四節	バナジウム錯体を用いる不斉酸化的カップリング反応	5
第五節	本研究の概要	10
	参考文献	11

第一章	2-ナフトールのエナンチオ選択的な完全水中酸化的カップリング反応	13
第一節	緒言	13
第二節	反応条件の検討	16
第三節	基質一般性の検討	19
第四節	BINOL のラセミ化	20
第五節	グラムスケール合成	21
第六節	まとめ	21
	実験項	22
	参考文献	27
第二章	オキサ[9]ヘリセンの効率的エナンチオ選択的合成	29
第一節	緒言	29
第二節	2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレンの合成	35
第三節	反応条件の検討	35
第四節	単核バナジウム錯体の検討	38
第五節	オキサ[9]ヘリセンの絶対配置の決定	42
第六節	基質一般性の検討	43
第七節	オキサ[9]ヘリセンの誘導体合成	45
第八節	反応機構の考察	46
第九節	酸化的ヘテロカップリングの検討	49
第十節	他のヘテロヘリセン誘導体の合成検討	50
第十一節	まとめ	53
	実験項	54
	参考文献	95
総括		98
謝辞		99

序論

第一節 触媒的不斉合成

キラリティーとは、三次元の物体や現象がその鏡像体と互いに重なり合わない性質である。この性質を有する分子をキラル分子と呼び、互いに鏡像の関係にある立体異性体が存在することから、それらは鏡像異性体あるいはエナンチオマーと称される。これらキラル分子は光学活性（旋光性）を持ち、近年、光学活性化合物は、医薬品、農薬、香料、さらには液晶や液体クロマトグラフィー用のキラル識別剤といった機能性材料に利用されており、その合成法の開発は様々な分野において重要な課題となっている。例えば医薬品産業においては、サリドマイド事件を契機に光学活性体への認識が強まり、ラセミ体は50%不純物と言われるまでの考え方が定着し、光学活性な医薬品が年々増加している。

光学活性化合物を得る方法としては光学分割法、キラルプール法、酵素法、触媒的不斉合成法などが挙げられる。光学分割法はコスト面では有利であるものの、一方のエナンチオマーのみを必要とする場合においてその効率性は半減する。アミノ酸や糖などの天然のキラル源を利用するキラルプール法は、化学量論量あるいはそれ以上のキラル源が必要となる上に、適当な出発物質が得られない場合も多い。酵素法は非常に高い選択性で生成物が得られるものの、耐溶媒性、pH依存性、基質特異性といった条件の制限が多い。これらの方法に対し、少量の不斉源から大量の光学活性体を生成できる触媒的不斉合成法は非常に有用であり、これまでに数多くの反応が開発されている。2001年度のノーベル化学賞が「触媒的不斉合成」の分野で卓越した業績を上げた野依良治教授、W. S. Knowles博士、K. B. Sharpless教授の3氏に贈られたことからも、この分野が学術と産業の両面で極めて重要であると分かる。近年の触媒的不斉合成技術の発展により、不斉水素化¹⁾、不斉エポキシ化²⁾などの諸反応が工業化されるに至り、今後多くの反応で実用化が進むと期待されている。触媒的不斉合成において鍵を握るのが、反応を促進、かつ立体選択性を制御する「触媒」である。一般に用いられる触媒は、酵素触媒、金属を含まない有機分子触媒、および金属を含む金属触媒の三つに大別される。酵素触媒や有機分子触媒は、比較的安価で取り扱い易く、低毒性であるという利点を持っている。一方、金属触媒は酵素触媒や有機分子触媒よりも高い活性を示し、通常の条件では実現困難な分子変換を達成できるため、幅広い反応への適用が期待されている。触媒として働くキラルな遷移金属錯体は金属中心とキラル配位子から成り、これら二つの調和が高度な不斉制御を可能とする。そのため、キラル遷移金属錯体の電子的・立体的情報を必要に応じて精密に設計し、高い立体選択性やターンオーバー数を示す新規不斉触媒を開発することが、触媒的不斉合成において最も重要な課題の一つである。

第二節 軸性キラリティーを有するビアリール化合物とその不斉合成法

分子のキラリティーを決定する不斉源は次の四つに大別することができる (Figure 0-1) ³⁾。

- ① 中心性キラリティー：ある原子のまわりの 4 つの結合に全て異なる置換基を有する場合に生じる
- ② 軸性キラリティー：構成原子がある仮想軸の周りにキラルに配置する場合に生じる
- ③ 面性キラリティー：一つの面の分子内の表と裏で原子配列が異なる場合に生じる
- ④ ヘリシティー：らせん構造に由来する三次元構造をとる場合に生じる。

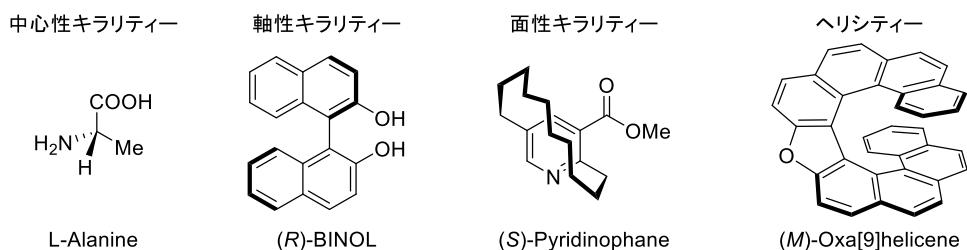
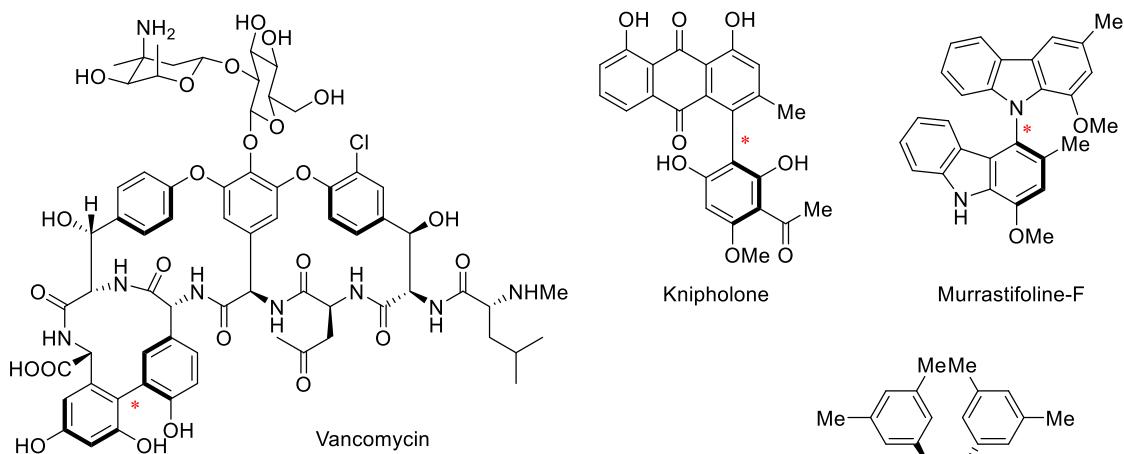


Figure 0-1. 不斉源の種類

これら四つの不斉源の中でも、軸性キラリティーを有する化合物の研究は最も盛んに行われている。特にビアリール化合物は有用な不斉補助基、不斉配位子および不斉有機分子触媒に利用されているだけでなく、天然物にも見受けられる重要な骨格である (Figure 0-2) ⁴⁾。

Natural products



Ligands and Catalysts

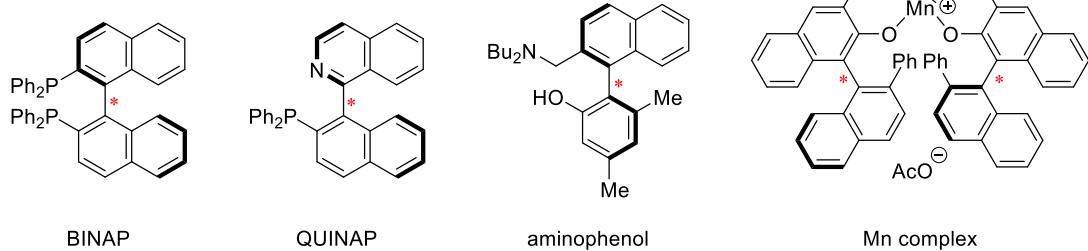
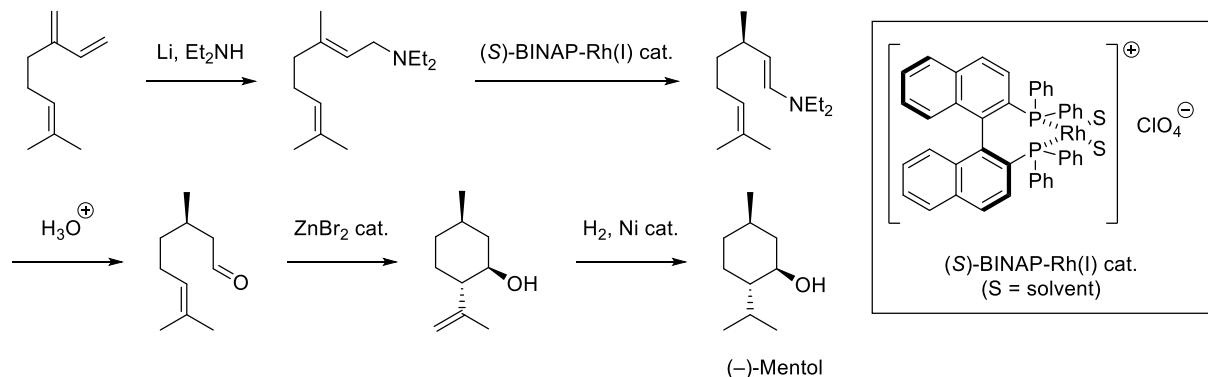


Figure 0-2.

工業的に使用されている例として、野依教授らによって報告された 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)-ロジウム錯体を触媒とする(-)-メントールの製造過程の不斉水素移動反応⁵⁾が知られている (Scheme 0-1)。



Scheme 0-1.

軸性キラリティーを有するビアリール化合物は学術・産業の両分野において重要な役割を担っており、その効率的な供給法や合成法の開発が強く望まれている。これまでに報告されている合成法は、大きく三つに分類される (Figure 0-3)⁴⁾。一つは、二分子のアリール化合物間における炭素-炭素結合形成を伴うビアリールカップリング反応である。古典的本手法は、不斉誘導が起こると同時にアリール間の結合が形成される、最も直接的な合成法である。二つ目は、ビアリール化合物の光学分割や非対称化反応を利用する合成法である。すなわち、先ず非立体選択性的な反応によりビアリール骨格を構築した後、ラセミ体の場合はキラル補助基やキラルカラムによって光学分割、あるいはアキラル分子の場合は結合軸に対して立体的要因を付与することで光学活性体ビアリール化合物を与える。この手法では 2 段階以上の合成、煩雑な光学分割や化学量論量のキラル試薬を必要とする。三つ目は、脱水素化反応や付加環化反応によって芳香環を構築し、ビアリール化合物を合成する手法である。この反応を用いて光学活性ビアリール化合物を与える場合、反応基質が持つ中心性キラリティーが軸性キラリティーへ転写される。

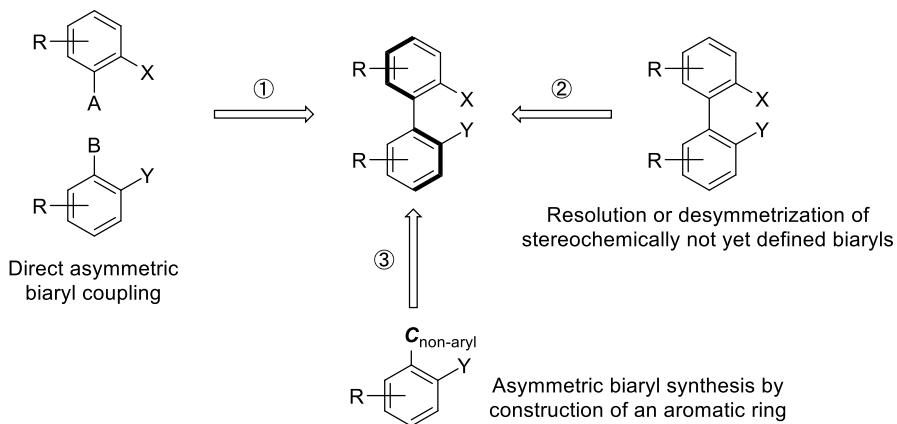
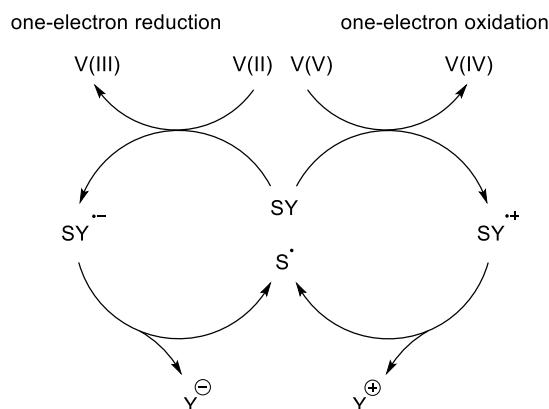


Figure 0-3.

第三節 有機合成反応におけるバナジウム⁶⁾

バナジウムは生物学的に必須元素のひとつである。ハロペルオキシダーゼやニトロゲナーゼのような酵素に含まれており、生体酸化還元反応においてその重要性を示している。有機バナジウム化合物を含むバナジウム錯体は、それらの酸化状態と配位数に依存して-3 値から+5 値までの幅広い酸化状態で存在を取り、一般には一電子酸化還元過程を経てその酸化状態を変える。その特性がバナジウム化合物のレドックス過程を制御し、様々な有機反応の開発を可能としている。

ラジカル種は有機合成において有用な中間体であり、ラジカル種を選択的に発生させる手法は数多く開発されている (Scheme 0-2)。金属のレドックス過程によって引き起こされる有機化合物の一電子還元あるいは一電子酸化は、アニオンラジカルあるいはカチオンラジカルを発生させる実用的な手法であり、特にバナジウム、チタンそしてマグネシウムを含む前周期遷移金属が用いられている。V(II)から V(III)のレドックス過程は一電子還元を促進することが知られており、V(I)種もまた同様の還元剤として作用する。5 値バナジウム化合物は、一般に V(V)-V(IV)間で一電子酸化を引き起こす。また、一電子酸化は V(IV)-V(III)間でも可能ではある。



Scheme 0-2.

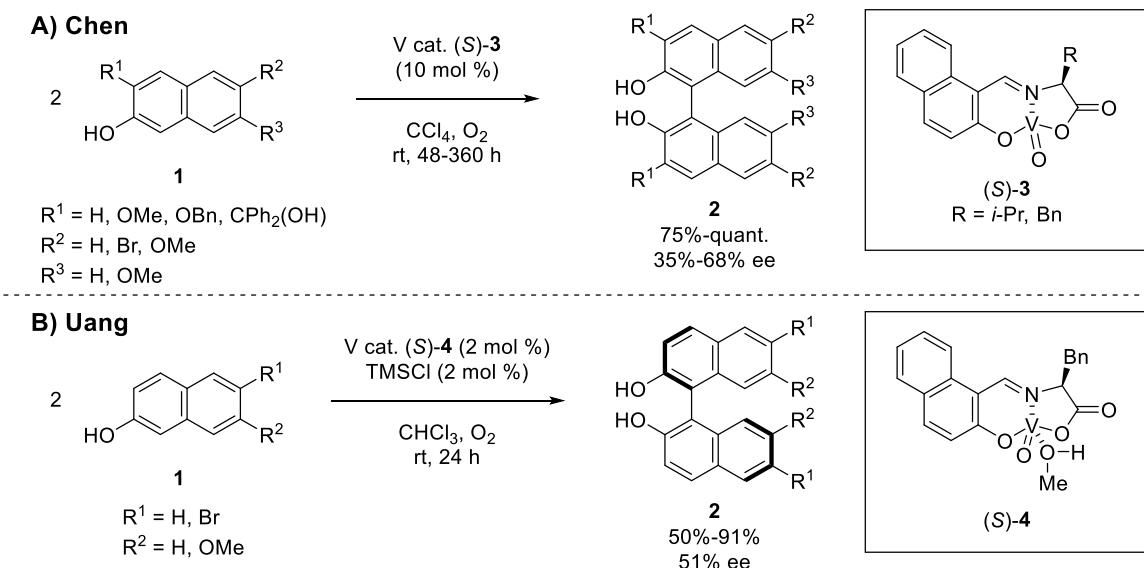
バナジウムを還元剤あるいは酸化剤として反応に利用する場合、反応を完結させるために化学量論量あるいは過剰量の金属塩を使用することが合成上の制限の一つとなっている。環境調和型プロセスを指向する現代有機化学において、それらの使用量を触媒量に抑えることが重要である。その際、化学量論量の共還元剤あるいは共酸化剤の適切な選択が触媒の可逆的なサイクルの実現のために必要不可欠である。金属共還元剤を用いる場合、それらは最終的に対応する酸化状態のより高い金属塩へと変換され、Lewis 酸として働き還元反応を促進する可能性がある一方で、触媒反応自体を遅らせる可能性もある。また、配位子を用いれば立体的な制御も可能となり、立体選択性または/あるいは立体特異的な化学変換も達成することができる。

バナジウムの優れたレドックス能や Lewis 酸性を活かし、過去 30 年にわたりバナジウムの化学は幅広い発展を遂げ、有機合成化学の分野において重要な領域となっている。例えば、バナジウム錯体はエポキシ化反応、スルフィドの酸化反応やハロペルオキデーションなど数多くの酸化反応やビアリールカップリング反応、マンニッヒ型反応やポリマー合成などの炭素・炭素結合形成反応の触媒として効果的である⁷⁾。最近では、不斉触媒反応への応用も活発に行われ⁸⁾、キラルバナジウム錯体の開発が盛んとなっている。実際に、エポキシ化反応^{8f)}、スルフィドのスルホキシドへの酸化反応^{8g)}、2-ナフトール類の酸化的カップリング反応^{8h)}、 α -ヒドロキシカルボニル化合物の酸化反応^{8j)}、Diels–Alder 反応^{8k)}、カルボニル化合物のシアノ化反応^{8l)}、メソエポキシドの開環反応^{8m)}およびフェノール類とアルジミンの Friedel–Crafts 型反応⁸ⁿ⁾などの不斉触媒反応が達成されている。また、バナジウムのレドックス能と Lewis 酸性の両方を協調的に活用する連続反応も報告されている^{8o–q)}。

第四節 バナジウム錯体を用いる不斉酸化的カップリング反応

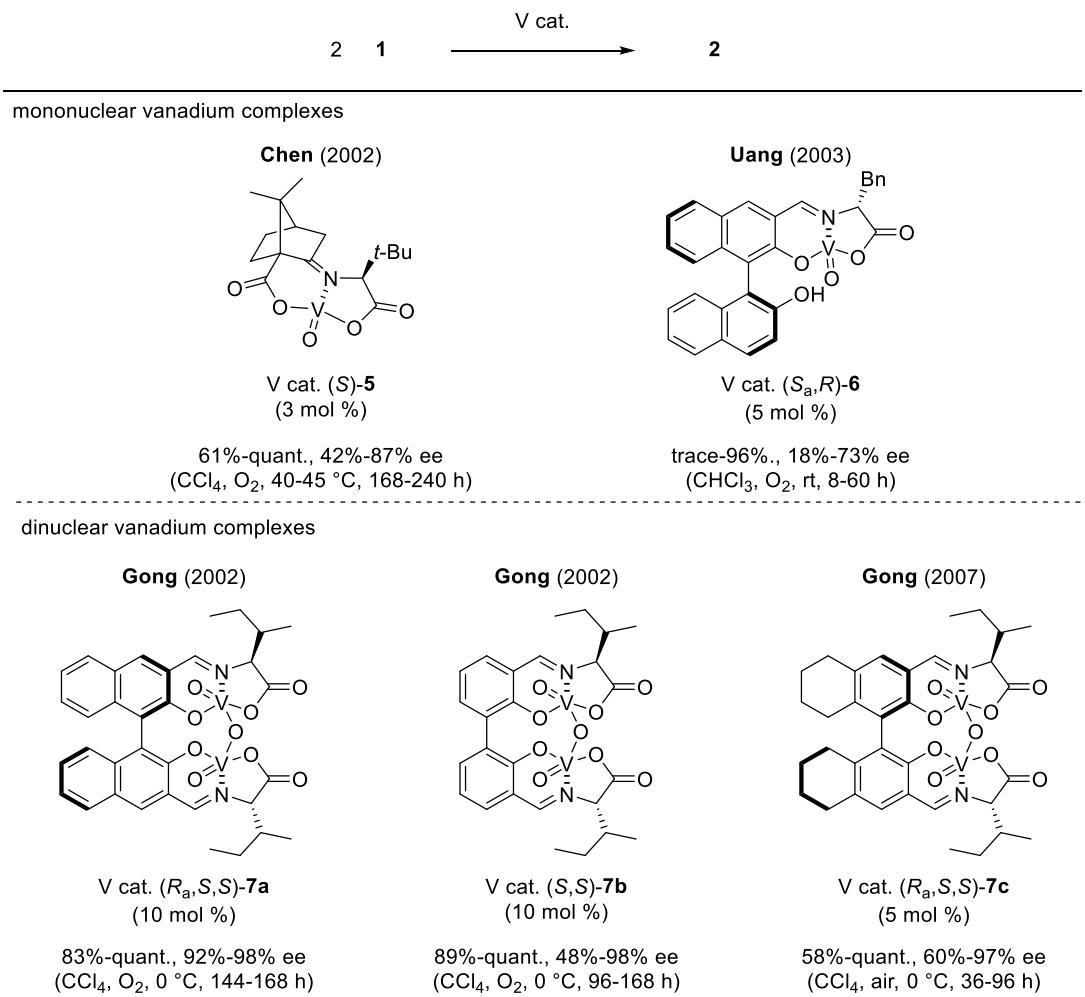
軸性キラリティーを有するビアリール化合物の最も直接的な合成法の一つはフェノール類の不斉酸化的カップリング反応である。フェノール類の酸化的カップリング反応に頻繁に用いられる銅、ルテニウムおよび鉄と同様に、バナジウムも本反応を促進する。

2001 年に Chen らと Uang らはそれぞれ独立して、単核バナジウム触媒による 2-ナフトール類 **1** の不斉酸化的カップリング反応を報告している。キラルバナジウム錯体(S)-**3** は酸化硫酸バナジウム (VOSO₄)、アルデヒド化合物そして不斉源である(S)-アミノ酸から調製し、BINOL 誘導体 **2** を最高 68% ee で得ることに成功している (Scheme 0-3)^{8h,i)}。しかしながら、触媒自体の活性は低く、反応完結までに最高で 360 時間を要した。Uang らは触媒量のトリメチルシリルクロリド(TMSCl)を添加することで、反応時間の短縮に成功しているものの、生成物のエナンチオ選択性は中程度に留まっている。



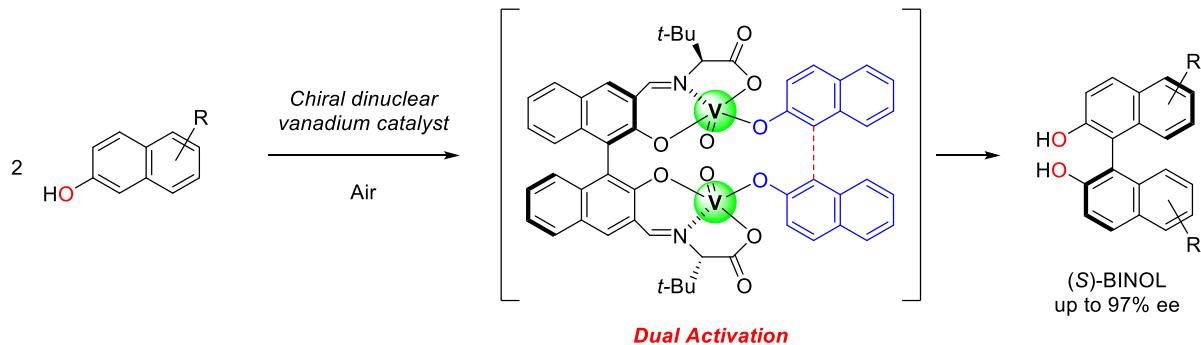
Scheme 0-3.

不斉収率のさらなる向上を目的に、2002 年に Chen らは *N*-ketopinidene 由来のバナジウム錯体 (*S*)-**5** を開発し⁹⁾、2003 年に Uang らはバナジウム錯体の分子内に Brønsted 酸部位を導入した触媒 (*S_a,R*)-**6** を調製し¹⁰⁾、それぞれ最高 87% ee、73% ee にて BINOL 誘導体を得ている。2002 年に Gong らは二つのバナジウム原子が酸素原子で架橋された二核バナジウム(V)錯体**7** が有効であることを見出し、0 °C、酸素雰囲気下で進行し、最高 98% ee で BINOL 誘導体を与えることを見出している¹¹⁾。しかしながら、バナジウム錯体の触媒活性は低く、反応完結には長時間（36-168 時間）を必要とする（Scheme 0-4）。

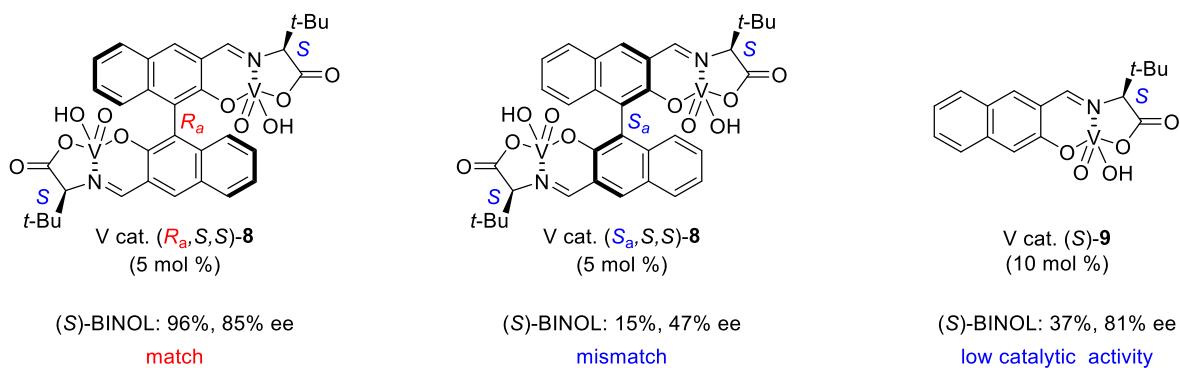


Scheme 0-4.

筆者の研究室でも Scheme 0-5 で示した、「二重活性化機構」に基づく二核バナジウム(V)触媒 (R_a, S, S)-**8** を開発している¹²⁾。本触媒は同一分子内の二つのバナジウム原子がそれぞれ基質である 2-ナフトールを活性化し、分子内カップリング反応を促進すると同時に配向制御を行い、高収率、高エナンチオ選択的に目的物の(S)-BINOL 誘導体を与える^{12a-f}。



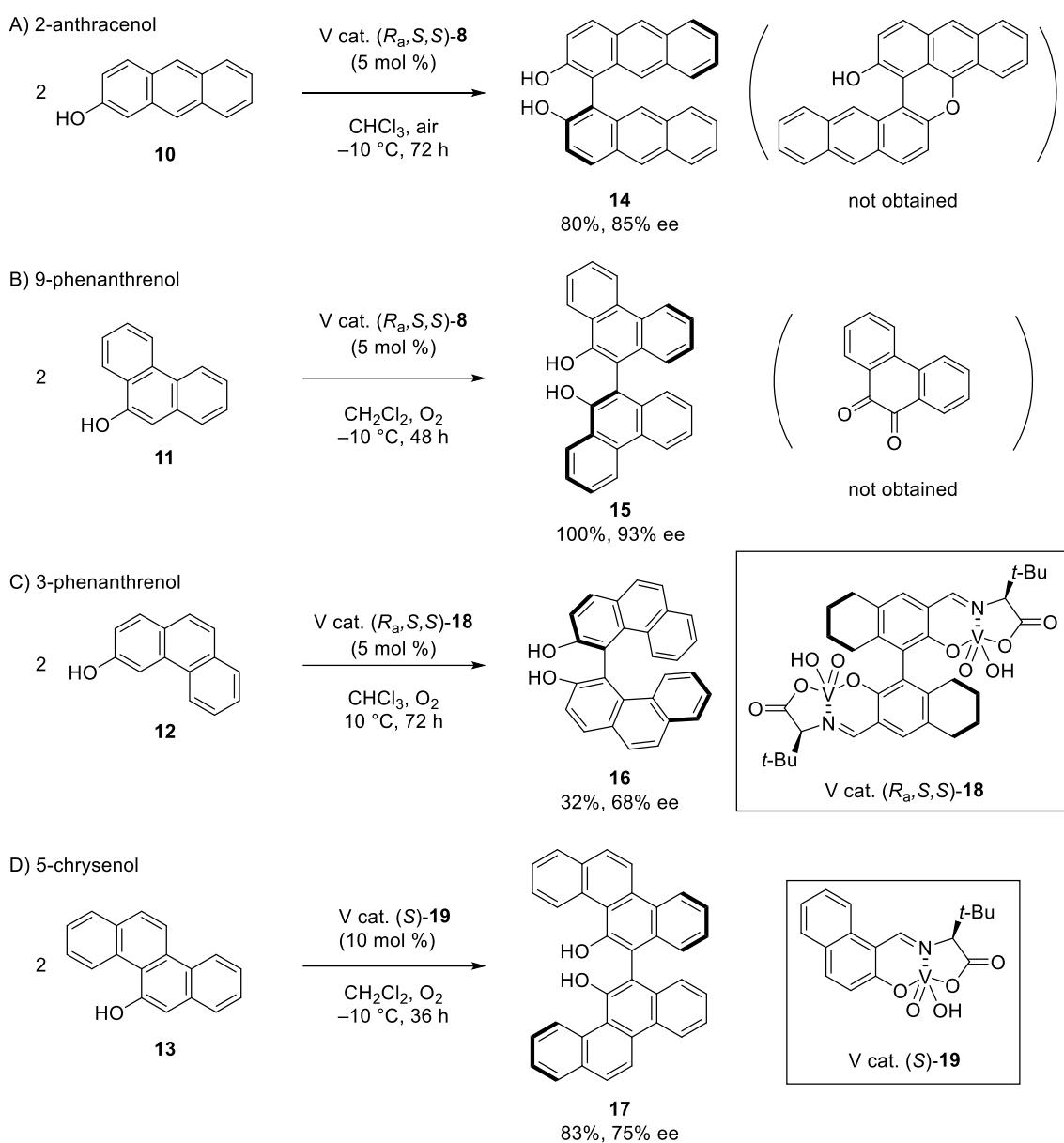
reaction conditions: 2-naphthol (0.2 mmol), CH_2Cl_2 , 30 °C, 24 h, air



Scheme 0-5.

多環式フェノール誘導体の不斉酸化的カップリング反応^{12g}

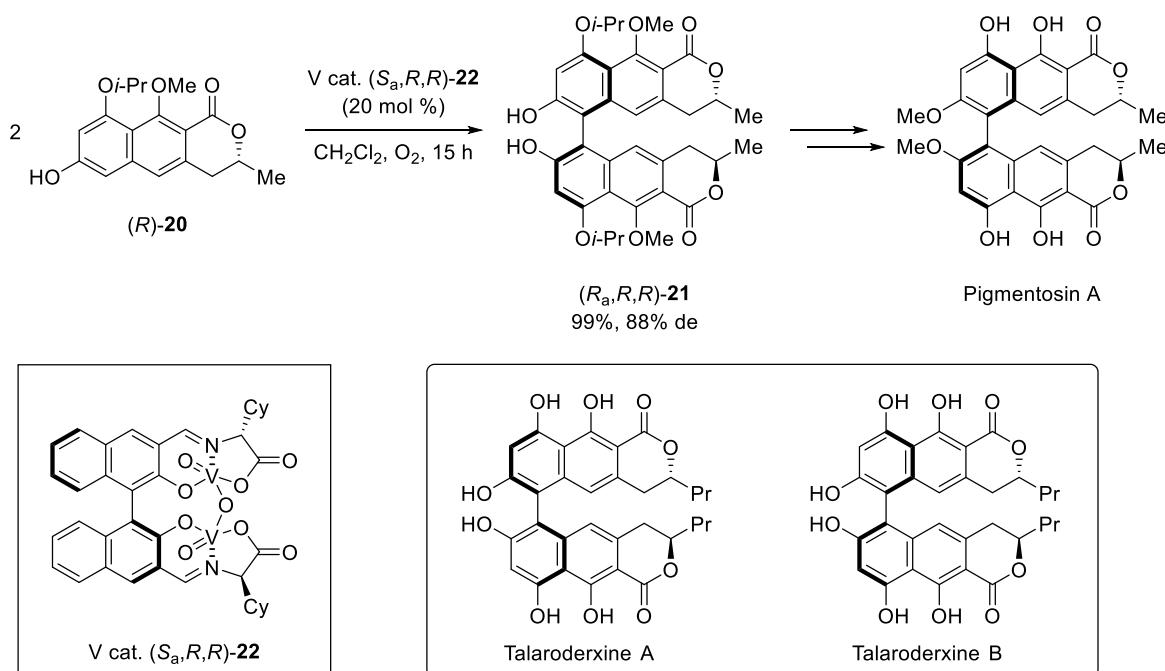
当研究室で開発した二核あるいは単核バナジウム錯体は基質や生成物が不安定でこれまで不斉酸化的カップリング反応が困難であった多環式フェノール誘導体 **10~13** に対しても有効であり、対応するカップリング生成物を高いエナンチオ選択性で得ることに成功している (Scheme 0-6)。例えば、2-ナフトールの π 系を拡張した 2-アントラセノール (**10**) または 9-フェナンスレノール (**11**) を反応基質とし、二核バナジウム触媒(R_a, S, S)-**8** を作用させたところ、対応するホモカップリング体 **14** が 80% 収率、75% ee で、**15** が定量的に 93% ee でそれぞれ得られる。3-フェナンスレノール (**12**) を H8-BINOL 由来の二核バナジウム錯体(R_a, S, S)-**18** の存在下で反応させると、ホモカップリング体 **16** が 32% 収率、68% ee で得られる。このカップリング生成物は分子内脱水環化反応を経て、らせん状非平面性芳香族化合物であるオキサ[7]ヘリセンへの誘導化が可能である。4 つのベンゼン環が縮環した 5-クリセノール (**13**) の不斉酸化的カップリングも同様に進行し、類似の単核バナジウム錯体(S)-**19** を用いることで、目的のカップリング生成物 **17** が 83% 収率、75% ee で得られる。



Scheme 0-6.

不斉酸化的カップリング反応を利用した天然物合成の例¹³⁾

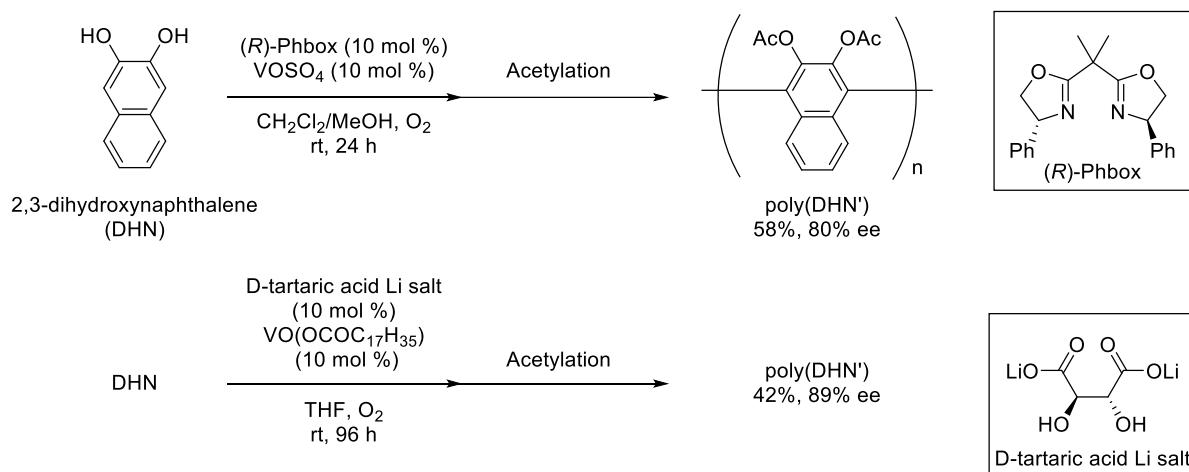
2012 年 Shaw らはキラルバナジウム錯体を用いる不斉酸化的カップリングを鍵段階とする生理活性物質の効率的な全合成を報告している (Scheme 0-7)。キラルな三環式のナフトピラノン (**20**) を基質とし、20 mol % の Gong らが開発した二核バナジウム錯体(*R_a,S,S*)-**22** を用いると、対応するカップリング生成物(*R_a,R,R*)-**21** が定量的に高いジアステレオ選択性 (88% de) で得られ、その後の二段階の反応を経て、Pigmentosin A の全合成を達成している。Shaw らは同様の合成法を用いて、類縁体である Telaroderxine A および B の全合成も併せて報告している。



Scheme 0-7.

不斉酸化的カップリング反応を利用したポリマー合成の例¹⁴⁾

2005 年にはバナジウム錯体を活用する BINOL 骨格を主鎖とするポリマーのエナンチオ選択的な合成反応が報告されている (Scheme 0-8)。Habae らはバナジウム塩とキラルビスオキサジリン配位子(*R*-Phbox)を組み合わせ、2,3-ジヒドロキシナフタレン (DHN) の不斉酸化的カップリングを成長反応とするポリマー化により、DHN の多量体の合成に成功している。ポリマー化過程における酸化的カップリングのエナンチオ選択性は、80% ee 以上であると推測される。また、バナジウムのステアリン酸塩とキラル配位子として酒石酸リチウム塩を触媒とした場合、より高い立体選択性が観測されている。



Scheme 0-8.

第五節 本研究の概要

以上のように、近年、キラルバナジウム錯体を活用する不斉触媒反応の開発が活発に行われている。前節では特に不斉酸化的カップリングに着目し、2-ナフトール類や多環式フェノール誘導体を基質とした例、天然物合成およびポリマー合成に応用した例を述べた。しかしながら、多くの反応でハロゲン系溶媒を必要とすることや、反応基質が2-ナフトール誘導体に限られているなど、多くの改善点が残っている。それ故に、バナジウムの新たな反応性の開拓や新規バナジウム錯体の開発は、触媒的不斉合成のさらなる発展に繋がると期待できる。そこで筆者は、バナジウム錯体の新たな可能性を見出すために次の二つの研究課題に着手した。

第一章 2-ナフトールのエナンチオ選択性的完全水中酸化的カップリング反応

第二章 オキサ[9]ヘリセンの効率的エナンチオ選択性的合成

参考文献

- 1) (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022. (c) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007.
- 2) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- 3) 原田馨、日高人才. 立体化学. 第一版, 東京, 大日本図書, 1986, p 236, (新化学ライブラリ一).
- 4) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breunig, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- 5) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73.
- 6) *Vanadium: The Versatile Metal*; Kustin, K., Pessoa, J. C., Crans, D. C., Eds.; American Chemical Society: Wahington, 2007; 1–27.
- 7) Selected reviews: (a) Hirao, T. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2707–2724. (b) Kirihara, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2281–2302.
- 8) Reviews: (a) Bolm, C. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 245–256. (b) Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 457–464. (c) Plass, W. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2378–2387. (d) Pellissier, H. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *284*, 93–110. (e) Takizawa, S.; Gröger, H.; Sasai, H. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 8992–8997. Selected examples (pioneering work): Epoxidation: (f) Michaelson, R. C.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1990–1992. Sulfoxidation: (g) Nakajima, K.; Kojima, M.; Fujita, J. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1483–1486. Oxidative coupling of 2-naphthols: (h) Hon, S.-W.; Li, C.-H.; Kuo, J.-H.; Barhate, N. B.; Liu, Y.-H.; Wang, Y.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 869–872. (i) Chu, C.-Y.; Hwang, D.-R.; Wang, S.-K.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 980–981. Oxidation of α -hydroxy carbonyl compounds: (j) Radosevich, A. T.; Musich, C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1090–1091. Diels–Alder reaction: (k) Togni, A. *Organometallics* **1990**, *9*, 3106–3113. Cyanation of aldehydes: (l) Belokon', Y. N.; North, M.; Parsons, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1617–1619. Ring opening of meso-epoxides: (m) Sun, J.; Dai, Z.; Yang, M.; Pan, X.; Zhu, C. *Synthesis* **2008**, 2100–2104. Friedel–Crafts-type reaction: (n) Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Kodera, J.; Nagata, Y.; Sasai, H. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11787–11790. Epoxidation and ring-opening cascade reaction: (o) Blanc, A.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2096–2099. (p) Han, L.; Liu, C.; Zhang, W.; Shi, X.-X.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1231–1233. (q) Han, L.; Zhang, W.; Shi, X.-X.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3064–3068.
- 9) Barhate, N. B.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2529–2532.
- 10) Chu, C.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 53–55.
- 11) (a) Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 914–915. (b) Luo, Z.; Liu, Q.; Gong, L.; Cui, X.; Mi, L.; Jiang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4532–4535. (c) Guo,

- Q.-X.; Wu, Z.-J.; Luo, Z.-B.; Liu, Q.-Z.; Ye, J.-L.; Luo, S.-W.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927–13938.
- 12) (a) Somei, H.; Asano, Y.; Yoshida, T.; Takizawa, S.; Yamataka, H.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1841–1844. (b) Takizawa, S.; Katayama, T.; Kameyama, C.; Onitsuka, K.; Suzuki, T.; Yanagida, T.; Kawai, T.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2008**, 1810–1812. (c) Takizawa, S.; Katayama, T.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2008**, 4113–4122. (d) Takizawa, S.; Katayama, T.; Somei, H.; Asano, Y.; Yoshida, T.; Kameyama, C.; Rajesh, D.; Onitsuka, K.; Suzuki, T.; Mikami, M.; Yamataka, H.; Jayaprakash, D.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3361–3371. (e) Takizawa, S.; Rajesh, D.; Katayama, T.; Sasai, H. *Synlett* **2009**, 1667–1669. (f) Takizawa, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1179–1188. (g) Takizawa, S.; Kodera, J.; Yoshida, Y.; Sako, M.; Breukers, S.; Enders, D.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1786–1793.
- 13) Grove, C. I.; Maso, M. J. D.; Jaipuri, F. A.; Kim, M. B.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4338–4341.
- 14) (a) Habaue, S.; Murakami, S.; Higashimura, H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 5872–5878. (b) Murakami, S.; Habaue, S.; Higashimura, H. *Polymer* **2007**, *48*, 6565–6570.

第一章 2-ナフトールのエナンチオ選択性完全水中酸化的カップリング反応

第一節 緒言

第一項 遷移金属錯体用いる 2-ナフトール類の不斉酸化的カップリング反応

光学的に純粋な BINOL 誘導体は有機合成化学において最も有用なキラル試薬の一つとして知られている¹⁾。BINOL 自身が不斉配位子として働くだけでなく種々の不斉反応に有効な BINAP 配位子や、リン酸エステルに代表される不斉有機分子触媒へと容易に変換できるため、BINOL の不斉合成法の開発はきわめて重要である (Figure 1-1)²⁾。これまでに BINOL の触媒的不斉合成は多くの研究者によって盛んに研究されている^{1c)}。

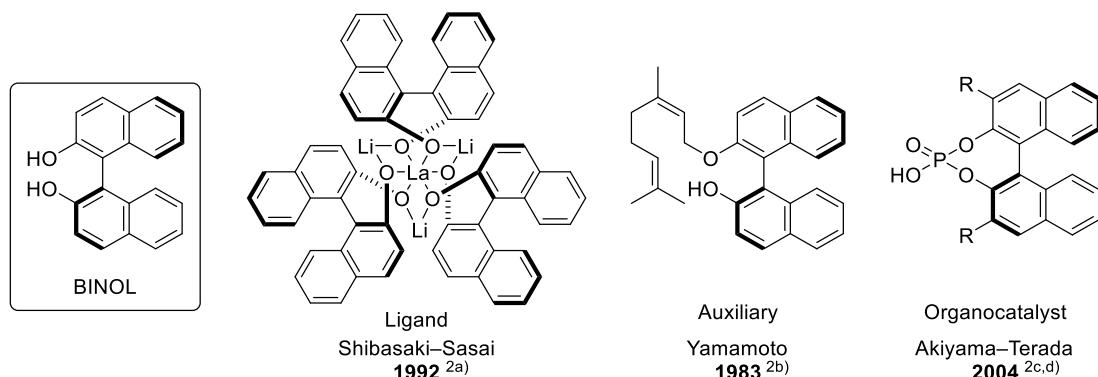
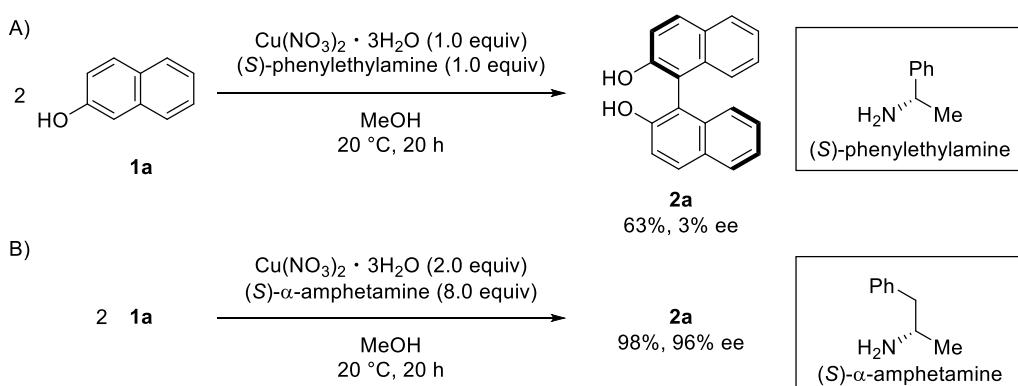


Figure 1-1.

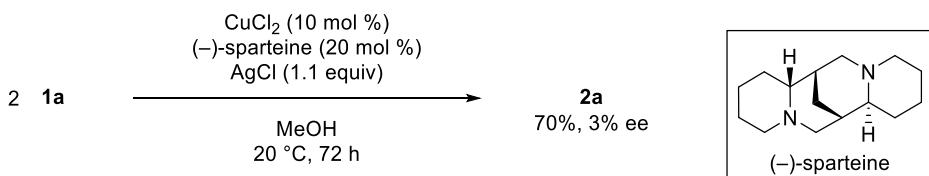
BINOL 誘導体の初めての不斉合成は 1978 年、Wynberg らによって化学量論量の硝酸銅と(S)-フェニルエチルアミンを用いて達成されている (Scheme 1-1A)³⁾。しかしながら、得られた BINOL (2a) のエナンチオ過剰率はわずか 3% ee であり実用的な反応とは言えなかった。1985 年、Brussee らはキラル源として(S)-α-アンフェタミンを 2-ナフトール (1a) に対して 8 当量用いることにより 2a の不斉収率を 96% ee にまで改善している (Scheme 1-1B)⁴⁾。これらの報告以降、過剰量の遷移金属およびキラル配位子の使用を避けるために、BINOL の触媒的不斉合成が活発に研究されるようになっている。



Scheme 1-1.

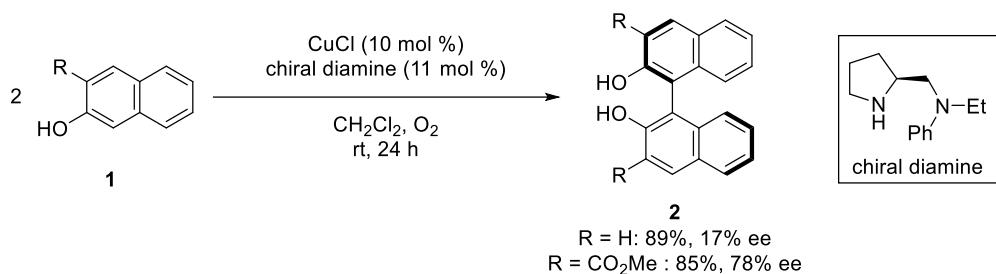
BINOL 誘導体の遷移金属触媒による不斉酸化的カップリング反応は、序論第四節で述べたバナジウム錯体の他、銅、ルテニウムおよび鉄錯体を用いて達成されている。

基質適用範囲が限られるものの、BINOL 誘導体の触媒的不斉合成の初期の研究段階は主としてキラル Cu 触媒によって開拓されてきた。1993 年に Kočovský らは、10 mol % の CuCl_2 、20 mol % の(–)-sparteine 及び酸化剤として 1.1 当量の AgCl を用いる **1a** の酸化的カップリングにより、化学収率 70%、不斉収率 3% ee にて **2a** の合成に成功している⁵⁾。しかしながら依然として不斉収率は低かった (Scheme 1-2)。



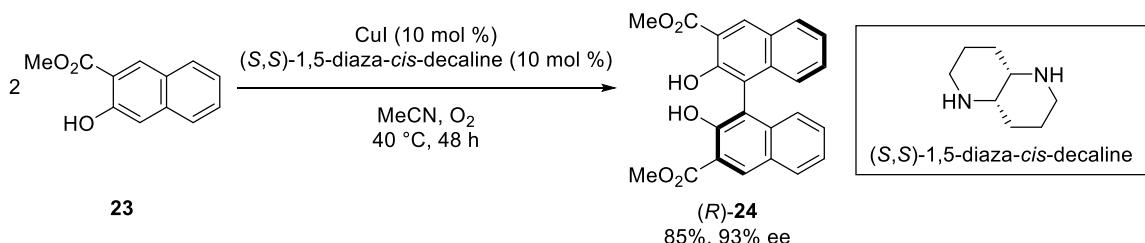
Scheme 1-2.

高エナンチオ選択性且つ実用的な BINOL 誘導体の触媒的不斉合成は、1999 年 Koga らによって達成されている⁶⁾。キラルなプロリンから誘導されるジアミンを不斉配位子に用いて Cu(I)錯体による 2-ナフトール誘導体の触媒的不斉カップリング反応に成功している (Scheme 1-3)。3 位にエステル置換基を有する基質からは高いエナンチオ選択性が観測され、最高 78% ee で(S)-BINOL 誘導体が得られている。さらに Cu の酸化剤として分子状酸素を用いており、環境負荷が小さくクリーンな反応といえる。



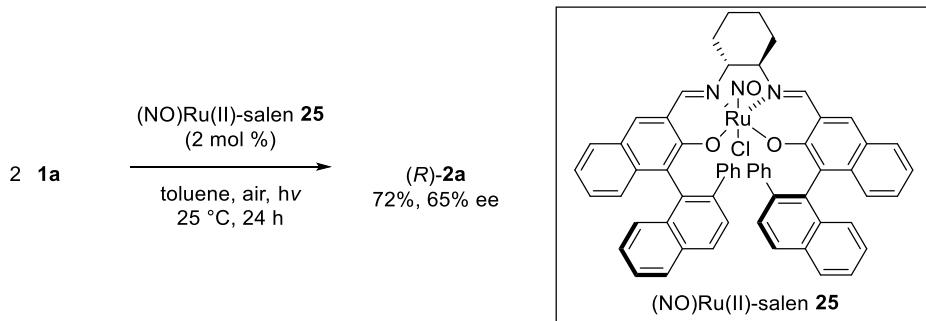
Scheme 1-3.

2001 年に Kozlowski らは、1,5-diaza-cis-decaline を配位子とする Cu(I)錯体を開発し、基質 **23** を用いて不斉収率を 93% ee にまで向上させている (Scheme 1-4)⁷⁾。しかしながら、2-ナフトールの 3 位にエステル基を持たない基質の場合、不斉誘起は観測されていない。



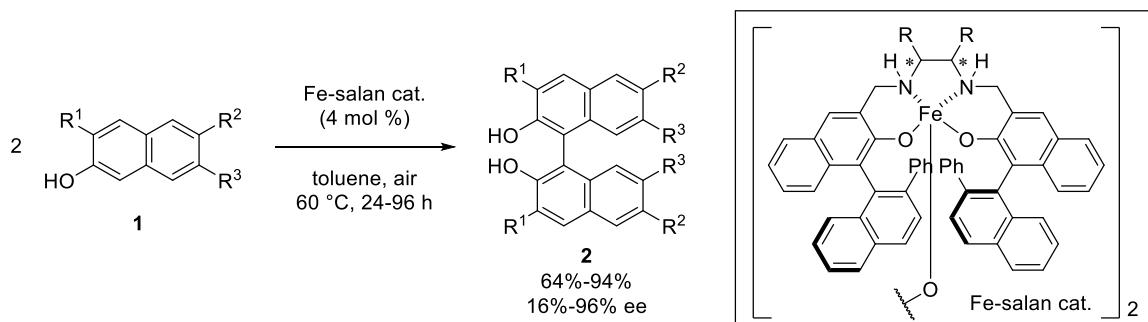
Scheme 1-4.

一方、2000年に香月らはキラル Ru(salen)触媒 **25** を用い、紫外線照射下において、**1a** の不斉酸化的カップリング反応において 65% ee の不斉誘起を達成している (Scheme 1-5)⁸⁾。本触媒は、2-ナフトールの 3 位にエステル置換基を必要としないという点で、前述した Cu 触媒系とは全く異なる。



Scheme 1-5.

近年の元素戦略の観点から、本カップリング反応においてもより安価で安全な金属触媒の開発が展開されている。2009年に香月らは、Fe-salan 触媒を用いて、2-ナフトール誘導体の不斉酸化的カップリング反応において最高 96% ee の高いエナンチオ選択性を達成している (Scheme 1-6)^{9a)}。安価で低毒性な Fe 触媒を用いているものの、系中に触媒活性種を発生させるには 60 °C にまで昇温する必要があった。本触媒は異なる種類の基質どうしのヘテロカップリング反応にも応用されている^{9b)}。電子的性質が異なる二種類の 2-ナフトール類のヘテロカップリング反応を高選択性に促進し、C3、C3' 及び C6' 位に種々の置換基をもつ光学活性な C_1 対称ビナフトール類の簡便な合成を達成している。他の鉄を用いた例としては、2016年に Pappo らによりキラルリン酸エ斯特ルを配位子とする鉄触媒を用いた 2-ナフトール類の不斉酸化的カップリングが報告されている¹⁰⁾。

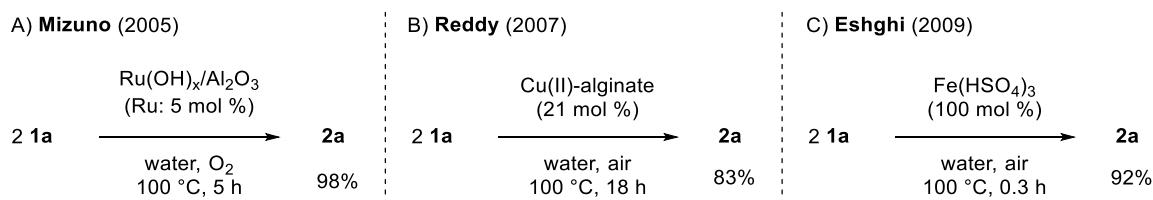


Scheme 1-6.

第二項 水を溶媒とした 2-ナフトールの酸化的カップリング反応

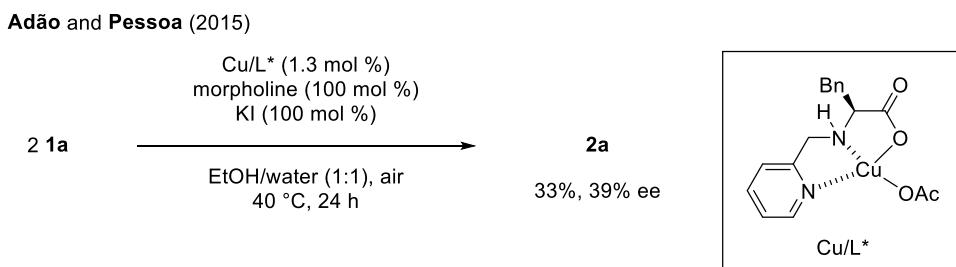
近年、水を溶媒として用いる有機合成反応が注目を集めている¹¹⁾。水は有機溶媒と比べて、低価格低毒性であり、安全性が高いなど多くの利点を有している。経済的・環境的な両分野の観点から水を媒体とすることは非常に興味深く、環境調和型の化学プロセスの一つとして期待される。序論第四節と第一章第一項で述べたように、遷移金属触媒を用いる 2-ナフトールの酸化的カップリング反応は有機溶媒、特にハロゲン系溶媒中で実施されている。それに対して、これまでに水を溶媒とする 2-ナフトールの酸化的カップリング反応の例は少ない。

2005 年に Mizuno らは、無機酸化物担体上に高分散担持した水酸化ルテニウム錯体 $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ が、分子状酸素を酸化剤とする 2-ナフトールの水中酸化的カップリングにおいて高い触媒活性を示すことを報告している。本反応系では、溶媒に溶出したルテニウム種が反応に関与しているのではなく、 $\text{Ru(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ 固体表面上で反応が進行しており、触媒の回収・再利用も可能である (Scheme 1-7A) ¹²⁾。2007 年に Reddy らは、アルギン酸ナトリウム (ALG) 上に銅 (II) を担持した不均一触媒が 2-ナフトールの水中酸化的カップリングに効果的であると報告している (Scheme 1-7B) ¹³⁾。2009 年に Eshghi らは、化学量論量の $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$ を使用しても水中で 2-ナフトールの酸化的カップリングが定量的に進行することを報告している (Scheme 1-7C) ¹⁴⁾。これらルテニウム、銅および鉄を利用した水中反応は BINOL を高収率で与えるものの、100 °C の反応温度を要し生成物はラセミ体である。



Scheme 1-7.

2015 年に Adão と Pessoa らはアミノ酸と銅から成る水に可溶なキラル銅触媒を開発し、エタノール/水の混合溶媒中、40 °C にて 2-ナフトールの不斉酸化的カップリングが進行することを見出している (Scheme 1-8) ¹⁵⁾。しかしながら、BINOL の化学収率および不斉収率は 33%、39% ee と満足できる値ではない。



Scheme 1-8.

これまでにルテニウム、銅および鉄を使用して2-ナフトール類の酸化的カップリングの試みが行われているものの、エナンチオ選択的な反応は一例のみであり、満足な結果は得られていない。そこで筆者は、当研究室で開発した二核バナジウム錯体のメタノールや水への安定性に着目し、本反応を水中においても高い立体選択性かつ効率的に促進できるのではないかと考え、研究に着手した。

第二節 反応条件の検討

当研究室ではこれまでに、5 mol % の二核バナジウム錯体(R_a, S, S)-**8** の存在下、空気中の分子状酸素を共酸化剤としジクロロメタン中 30 °C にて、2-ナフトールの酸化的カップリング反応が進行し、BINOL が定量的に 90% ee にて得られる報告している (Table 1-1, entry 11)¹⁶⁾。本研究では、反応溶媒をジクロロメタンから水に変更し、条件の検討を行った。溶媒を水にしたのみでは反応は全く進行せず、原料が回収された (entry 1)。空気雰囲気下から酸素雰囲気下に変え反応の促進を期待したものの、生成物は 11% 収率で、ラセミ体であった (entry 2)。2-ナフトールやバナジウム錯体の水への溶解度の低さや反応温度の低さが反応速度の遅い原因と考え、続いて界面活性剤の添加と昇温検討を行った。界面活性剤としてアニオン性のドデシル硫酸ナトリウム (SDS)、カチオン性のテトラブチルアンモニウムブロミド (TBAB) および中性の Triton X-100 をそれぞれ触媒量添加したものの、化学・不斉収率ともに大きな改善は見られなかった (entries 3-5)。次に反応温度を 40 °C に上昇したところ若干の不斉誘起が確認された。しかしながら、生成物の収率は 11% に留まった (entry 6)。反応温度 50 °C で行った時に反応に変化が見られ、BINOL が 91% の単

Table 1-1.

entry	air or O ₂ (1 atm)	temp. (°C)	additive (5 mol %)	yield ^a (%)	ee ^b (%)
1	air	30	—	no reaction	—
2	O ₂	30	—	11	rac
3	O ₂	30	SDS	9	rac
4	O ₂	30	TBAB	5	17
5	O ₂	30	Triton X-100	26	26
6	O ₂	40	—	11	28
7	O ₂	50	—	92 (91) ^c	80
8	O ₂	70	—	>99	74
9	O ₂	90	—	>99	66
10 ^d	O ₂	50	—	no reaction	—
11 ^e	air	30	—	quant	90

^a 1H NMR yield, 1,3,5-trimethoxybenzene was used as an internal standard.

^b Determined by HPLC.

^c Yield of isolated product.

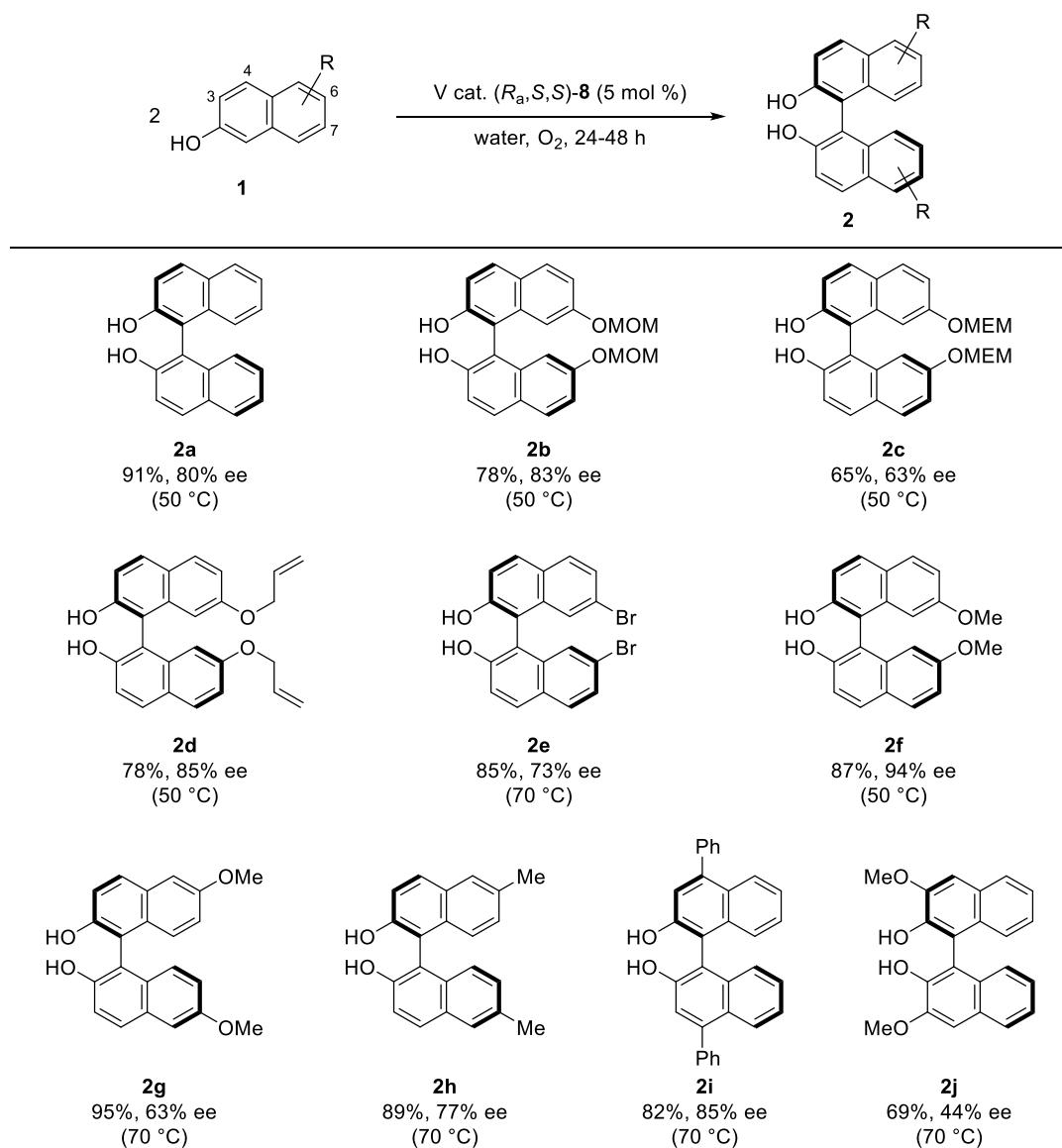
^d Without V cat. (R_a, S, S)-**8**.

^e Result when the reaction was carried out in CH₂Cl₂.¹⁶⁾

離収率、および 80% ee の選択性と最も良い結果で得られた (entry 7)。反応温度を 70 °C あるいは 90 °C とさらに高温に上昇させた場合、BINOL は定量的に得られたものの、エナンチオ選択性の低下が観測された (entries 8 and 9)。これらの原因として、高温下での生成物のラセミ化などの可能性が挙げられる。対照実験として、バナジウム触媒非存在下では反応は全く進行しなかった (entry 10) ことから、2-ナフトールからバナジウム金属への一電子移動を促進し、二重活性化機構を実現するためには 50 °C 以上の反応温度が必要であることが判明した。よって、Table 1-1. entry 7 の反応条件を本反応の最適条件とした。

第三節 基質一般性の検討

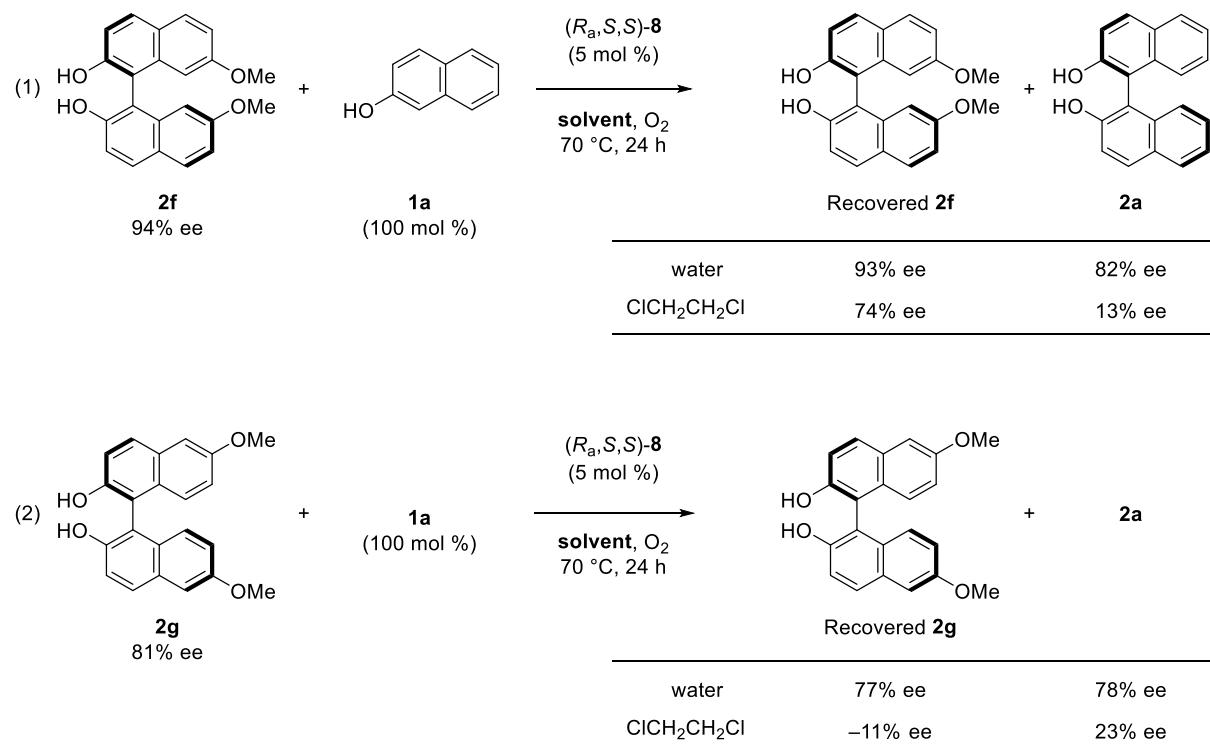
Table 1-2.



最適条件の下、種々の2-ナフトール誘導体を使用し、水中における本反応の基質一般性の検討を行った (Table 1-2)。2-ナフトールの7位、6位あるいは4位に電子供与性置換基 (MOM-O基、MEM-O基、allyl-O基、MeO基、Me基、Ph基) や電子求引性置換基 (Br基) を導入した様々な2-ナフトール誘導体は良い収率と高いエナンチオ選択性で対応するBINOLへと変換できた。3位にMeO基を持つ基質を用いた場合、生成物 **2j** は69%収率、中程度の44% eeで得られた。他の基質に比べてエナンチオ選択性が低下した理由として、3位の置換基の立体的な障害が影響し、二重活性化機構（序論第四節）を阻害していると考えられる。

第四節 BINOL のラセミ化

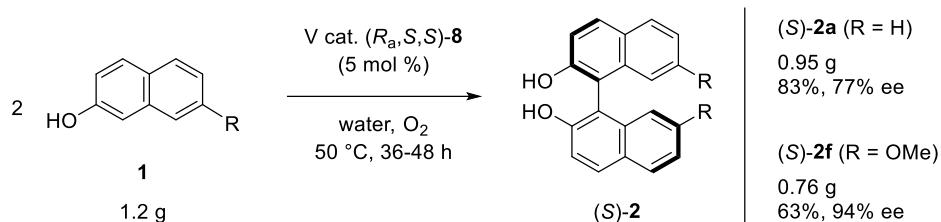
本反応条件下で生成物のBINOLがラセミ化を起こしているかを明らかにするために実験を行った。7,7'位あるいは6,6'位にメトキシ基が置換された光学活性なBINOL誘導体 **2f** (94% ee (*S*)) と **2g** (81% ee (*S*)) をカップリング反応の条件下 (100 mol %の2-ナフトールと5 mol %の(*R_a,S,S*)-**8**)、70 °Cの水中あるいは1,2-ジクロロエタン中でそれぞれ攪拌した。24時間後に回収した **2f** と **2g** の光学純度を測定し、攪拌前のそれらと比較を行った (Scheme 1-9)。水中の場合、回収した **2f** は93% ee (*S*)、**2g** は77% ee (*S*)を示し、若干のeeの減少が確認された。それに対して1,2-ジクロロエタン中の場合では、回収した **2f** は74% ee (*S*)、**2g** は11% ee (*R*)を示した。以上の結果から、水中ではBINOL誘導体のラセミ化によるeeの減少は有機溶媒中に比べて著しく抑えられることが明らかとなった¹⁷⁾。これはBINOL誘導体の水に対する溶解性の低さに起因していると考えられる。



Scheme 1-9.

第五節 グラムスケール合成

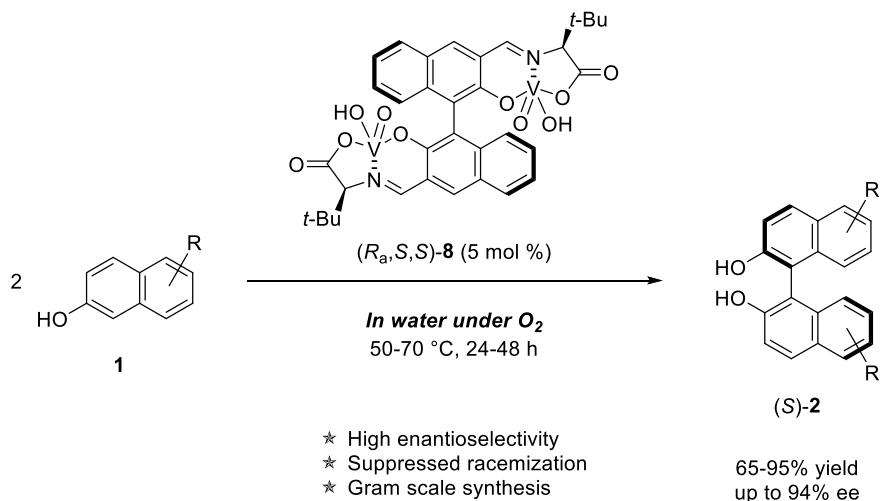
本手法の有用性を示すために、グラムスケールで本反応を行った (Scheme 1-10)。1.2 g の **1a** あるいは **1f** を 5 mol % の (*R_a,S,S*)-**8** 存在下で反応させたところ、(*S*)-**2a** は 83% 収率、77% ee で、(*S*)-**2f** は 63% 収率、94% ee でそれぞれ得られ、小スケールの反応の時と同程度の結果が確認できた。反応終了後にバナジウム触媒の回収を試みたものの、¹H NMR の結果から加水分解により触媒の一部は分解していることが確認された。



Scheme 1-10.

第六節 まとめ

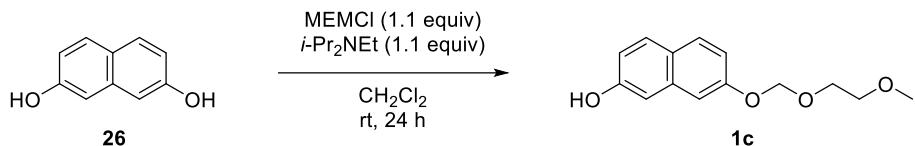
水中において、キラル二核バナジウム錯体(*R_a,S,S*)-**8** を触媒とし、2-ナフトール類 **1** の不斉酸化的カップリングを達成した。完全水中で高エナンチオ選択的（最高 94% ee）に達成した初めての例である¹⁸⁾。有機溶媒中の反応に比べて 50~70 °C の反応温度が必要であるものの、水中では 70 °C においても BINOL 誘導体のラセミ化はほとんど起こらないことが明らかとなった。本反応はグラムスケールでの実施も可能である。



実験項

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded with JEOL JMN ECS400 FT NMR, JNM ECA600 FT NMR or Bruker AVANCE II (¹H NMR 400, 600 or 700 MHz, ¹³C NMR 100, 150 or 175 MHz). ¹H NMR spectra are reported as follows: chemical shift in ppm relative to the chemical shift of TMS at 0 ppm, integration, multiplicities (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), and coupling constants (Hz). ¹³C NMR spectra are reported in ppm relative to the central line of triplet for CDCl₃ at 77 ppm. Optical rotations were measured with JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU 980 pump and UV-975 UV/Vis detector) using a mixture of hexane and 2-propanol as eluents. Column chromatography on SiO₂ was performed with Kishida Silica Gel (63–200 μm). Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. (R_a,S,S)-8, 1b, 1d, 1h, 1i, and 1j were prepared following the reported procedures.^{19,20} Products 2a, 2b, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, and 2j were identical in all respects with the data reported in the literature.^{16,21} Absolute configurations were assigned by comparison of the specific rotation reported in the literature.^{16,21}

Preparation of 7-((2-methoxyethoxy)methoxy)-2-naphthol (1c)



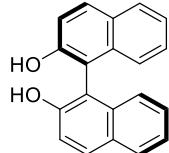
To a solution of 2,7-dihydroxynaphthalene (**26**, 961 mg, 6.0 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) were added *i*-Pr₂NEt (1.15 mL, 6.6 mmol) and 2-Methoxyethoxymethyl chloride (MEMCl) (0.75 mL, 6.6 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to rt, and then stirred for 24 h. After the reaction was completed, water was added to the reaction mixture and the solution was extracted with CH₂Cl₂. Organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, and evaporated in vacuo. After the purification via SiO₂ column chromatography (hexane/acetone = 3/1), the desired product was obtained as yellow oil (675 mg, 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.01 (s, 1H), 3.88–3.86 (m, 2H), 3.60–3.57 (m, 2H), 3.39 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.2 (C), 154.4 (C), 135.6 (C), 129.1 (CH), 129.1 (CH), 124.4 (C), 116.0 (CH), 115.9 (CH), 108.7 (CH), 108.4 (CH), 93.1 (CH₂), 71.3 (CH₂), 67.3 (CH₂), 58.6 (CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₆NaO₄, *m/z* = 271.0946 [(M + Na)⁺], found *m/z* = 271.0938; IR (KBr): ν 3360, 3062, 2931, 1635, 1515, 1448, 1200, 1159, 1007, 833 cm⁻¹.

General procedure for coupling reactions of 2-naphthols **1** using (R_a,S,S)-8 in water

A test tube was charged with a water (1 mL) heterogeneous solution of coupling substrate **1** (0.2 mmol) under O₂ (1 atm) atmosphere. Vanadium catalyst (R_a,S,S)-8 (0.01 mmol, 5 mol %) was added to the solution. The reaction mixture was stirred at 50 °C (for **1a**, **1b**, **1c**, **1d** and **1f**) or 70 °C (for **1e**, **1g**, **1h**, **1i** and **1j**)

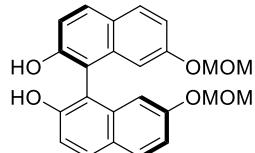
until the reaction had reached completion by monitoring with TLC analysis. Then the reaction mixture was directly purified by silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate/hexane to give the coupling product.

(S)-1,1'-bi-2-naphthol (**2a**)¹⁶



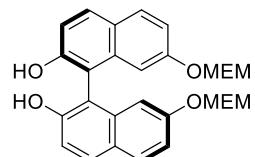
Reaction time: 24 h; Reaction temperature: 50 °C; 91% yield; $[\alpha]_D^{22} = -26.9$ (c 1.0, THF, 80% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.31 (td, $J = 7.8$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak AS-H column (hexane:2-propanol = 7:1, $\lambda = 229$ nm, flow rate = 1.0 mL/min); t_R (major enantiomer) = 9.8 min, t_R (minor enantiomer) = 15.1 min, 80% ee.

(S)-7,7'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-bi-2-naphthol (**2b**)¹⁶



Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 50 °C; 78% yield; $[\alpha]_D^{13} = +127.6$ (c 1.1, CHCl₃, 83% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.7$, 2.3 Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.99 (s, 4H), 3.31 (s, 6H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak AS-H column (hexane:2-propanol = 7:1, $\lambda = 235$ nm, flow rate = 1.0 mL/min); t_R (major enantiomer) = 16.5 min, t_R (minor enantiomer) = 27.9 min, 83% ee.

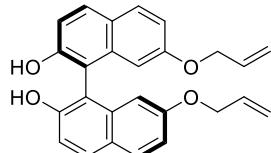
(S)-7,7'-bis((2-methoxyethoxy)methoxy)-1,1'-bi-2-naphthol (**2c**)



Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 50 °C; 65% yield, yellow oil; $[\alpha]_D^{22} = +61.9$ (c 0.7, CHCl₃, 63% ee); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.7$, 2.3 Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.10 (s, 4H), 3.70-3.62 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 4H), 3.28 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.4 (C), 153.3 (C), 134.6 (C), 131.1 (CH), 130.0 (CH), 125.4 (C), 116.0 (CH), 115.8 (CH), 110.2 (C), 107.9 (CH), 93.4 (CH₂),

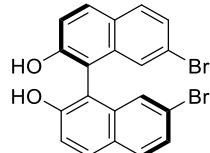
71.4 (CH₂), 67.5 (CH₂), 59.0 (CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₃₀NaO₈, *m/z* = 517.1838 [(M + Na)⁺], found *m/z* = 517.1826; IR (KBr): ν 3390, 3058, 2931, 1621, 1512, 1203, 1159, 1019, 982, 834 cm⁻¹; The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak AS-H column (hexane:2-propanol = 4:1, λ = 220 nm, flow rate = 1.0 mL/min); *t_R* (major enantiomer) = 22.0 min, *t_R* (minor enantiomer) = 30.1 min, 63% ee.

(*S*)-7,7'-bis(allyloxy)-1,1'-bi-2-naphthol (**2d**)¹⁶



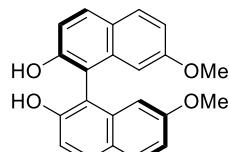
Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 50 °C; 78% yield; $[\alpha]_D^{22} = +177.6$ (*c* 1.5, CHCl₃, 85% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.90-5.80 (m, 2H), 5.15-5.09 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.32-4.21 (m, 4H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak IA column (hexane:2-propanol = 7:1, λ = 235 nm, flow rate = 1.0 mL/min); *t_R* (major enantiomer) = 12.2 min, *t_R* (minor enantiomer) = 22.7 min, 85% ee.

(*S*)-7,7'-dibromo-1,1'-bi-2-naphthol (**2e**)^{21a}



Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 70 °C; 85% yield; $[\alpha]_D^{21} = +129.1$ (*c* 1.8, CHCl₃, 73% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralcel OD-H column (hexane:2-propanol = 9:1, λ = 235 nm, flow rate = 1.0 mL/min); *t_R* (major enantiomer) = 15.9 min, *t_R* (minor enantiomer) = 33.4 min, 73% ee.

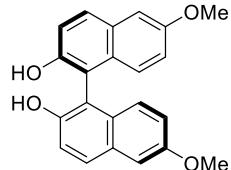
(*S*)-7,7'-dimethoxy-1,1'-bi-2-naphthol (**2f**)¹⁶



Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 50 °C; 87% yield; $[\alpha]_D^{22} = +122.3$ (*c* 1.0, CHCl₃, 94% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.56 (s, 6H); The enantiometric excess

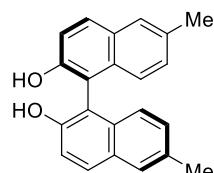
was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak AS-H column (hexane:2-propanol = 9:1, λ = 235 nm, flow rate = 1.0 mL/min); t_R (major enantiomer) = 18.8 min, t_R (minor enantiomer) = 28.0 min, 94% ee.

(S)-6,6'-dimethoxy-1,1'-bi-2-naphthol (**2g**)¹⁶



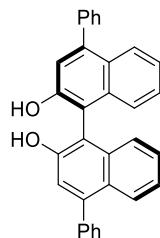
Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 70 °C; 95% yield; $[\alpha]_D^{20} = +25.6$ (*c* 1.6, CHCl₃, 63% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (dd, *J* = 9.2, 1.8 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 9.2, 1.8 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 9.2, 1.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.89 (s, 6H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak AS column (hexane:2-propanol = 4:1, λ = 260 nm, flow rate = 1.0 mL/min); t_R (major enantiomer) = 12.1 min, t_R (minor enantiomer) = 21.8 min, 63% ee.

(S)-6,6'-dimethyl-1,1'-bi-2-naphthol (**2h**)¹⁶



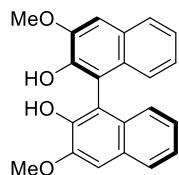
Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 70 °C; 89% yield; $[\alpha]_D^{17} = +51.9$ (*c* 0.7, CHCl₃, 77% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.47 (s, 6H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak AS-H column (hexane:2-propanol = 7:1, λ = 229 nm, flow rate = 1.0 mL/min); t_R (major enantiomer) = 8.2 min, t_R (minor enantiomer) = 12.9 min, 77% ee.

(S)-4,4'-diphenyl-1,1'-bi-2-naphthol (**2i**)^{21b}



Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 70 °C; 82% yield; $[\alpha]_D^{22} = -22.1$ (*c* 1.0, CHCl₃, 85% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.94 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 10H), 7.38 (s, 2H), 7.36-7.31 (m, 6H), 5.16 (s, 2H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralcel OD-H column (hexane:2-propanol = 4:1, λ = 220 nm, flow rate = 1.0 mL/min); t_R (minor enantiomer) = 8.4 min, t_R (major enantiomer) = 13.3 min, 85% ee.

(S)-3,3'-dimethoxy-1,1'-bi-2-naphthol (**2j**)¹⁶



Reaction time: 48 h; Reaction temperature: 70 °C; 69% yield; $[\alpha]_D^{23} = -6.2$ (*c* 1.2, CHCl₃, 44% ee); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 4H), 5.88 (s, 2H), 4.09 (s, 6H); The enantiometric excess was determined by HPLC with a Daicel Chiralpak AS column (hexane:2-propanol = 1:1, λ = 236 nm, flow rate = 1.0 mL/min); *t_R* (major enantiomer) = 19.2 min, *t_R* (minor enantiomer) = 46.4 min, 44% ee.

参考文献

- 1) (a) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405–2495. (b) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1–PR45. (c) In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts* (Zhou, Q.-L. Ed) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (2011). (d) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234–6458.
- 2) (a) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418–4420. (b) Sakane, S.; Fujiwara, J.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6154–6155. (c) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568. (d) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- 3) Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 397–408.
- 4) (a) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; te Koppele, J. M.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3313–3319. (b) Brussee, J.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3261–3262.
- 5) Smarčina, M.; Poláková, J.; Vyskočil, Š.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534–4538.
- 6) Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hahimoto, S.; Noji, M.; Koga, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264–2271.
- 7) Li, X.; Yang, J.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137–1140.
- 8) Irie, R.; Masutani, K.; Katsuki, T. *Synlett* **2000**, 1433–1436.
- 9) (a) Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082–6083. (b) Egami, H.; Matsumoto, K.; Oguma, T.; Kunisu, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13633–13635.
- 10) Narute, S.; Parnes, R.; Toste, F. D.; Pappo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16553–16560.
- 11) (a) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3166. (b) Raj, M.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2009**, 6687–6703. (c) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302–6337. (d) Bhowmick, S.; Bhowmick, K. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1945–1979. (e) Simon, M.-O.; Li, C.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415–1427. (f) In *Science of Synthesis Water in Organic Synthesis Workbench Edition* (S. Kobayashi, Ed) Thieme (2014).
- 12) Matsushita, M.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6632–6640.
- 13) Reddy, K. R.; Rajgopal, K.; Kantam, M. L. *Catal. Lett.* **2007**, *114*, 36–40.
- 14) Eshghi, H.; Bakavoli, M.; Moradi, H. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 663–667.
- 15) Adão, P.; Barroso, S.; Carvalho, M. F. N. N.; Teixeira, C. M.; Kuznetsov, M. L.; Pessoa, J. C. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 1612–1626.
- 16) Takizawa, S.; Katayama, T.; Somei, H.; Asano, Y.; Yoshida, T.; Kameyama, C.; Rajesh, D.; Onitsuka, K.; Suzuki, T.; Mikami, M.; Yamataka, H.; Jayaprakash, D.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3361–3371.
- 17) (a) Kyba, E. B.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2692–2693. (b) Kyba, E. P.; Gokel, G. W.; Jong, F. D.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Kaplan, L.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4173–4184.

- 18) Sako, M.; Takizawa, S.; Yoshida, Y.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 613–616.
- 19) Takizawa, S.; Rajesh, D.; Katayama, T.; Sasai, H. *Synlett* **2009**, 1667–1669.
- 20) (a) Marsilje, T. H.; Milkiewicz, K. L.; Hangauer, D. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 477–481.
(b) Sugimura, T.; Matsushita, N.; Minokami, K.; Kurita, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1762–1769. (c) Verga, D.; Percivalle, C.; Doria, F.; Porta, A.; Freccero, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2319–2323. (d) Zhang, J.; Liu, Q.; Liu, X.; Zhang, S.; Jiang, P.; Wang, Y.; Luo, S.; Li, Y.; Wang, Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1297–1300. (e) Sivapackiam, J.; Harpstrite, S. E.; Prior, J. L.; Gu, H.; Rath, N. P.; Sharma, V. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5842–5850.
- 21) (a) Lustenberger, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2865–2883. (b) Okuma, K.; Itoyama, R.; Sou, A.; Nagahora, N.; Shioj, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11145–11147.

第二章 オキサ[9]ヘリセンの効率的エナンチオ選択的合成

第一節 緒言

第一項 ヘリセン

ヘリセンは複数の芳香環がオルト縮合を繰り返して構成されるらせん状化合物の総称である。ベンゼン環のみから成るヘリセンはカルボヘリセンと呼ばれ、その数が六つの場合、[6]ヘリセンと称させる (Figure 2-1A)。らせん構造の一部に芳香族複素環を有するヘリセンはヘテロヘリセンと呼ばれる (Figure 2-1B)。例えば、一つのフラン環を含む七つの芳香環から成るヘリセンは、オキサ[7]ヘリセンと称される。ヘリセン化合物はある一定以上の長さになると、平面構造をとることが困難となるため非平面性のねじれ構造をとり、それに由来するキラル軸を持つ。これをヘリシティーと呼ぶ。このらせん構造は左巻き (*M*) と右巻き (*P*) の二種類に分けられ、これら二つは互いにエナンチオマーの関係にある (Figure 2-1C)。またヘリセンは多環式芳香族化合物であるため、 π 電子は高度に非局在化しており、その特異な電子状態や物性も注目されている。それ故に、光学活性なヘリセン化合物は多くの化学者の研究対象となり¹⁾、これまでにキラルな配位子^{1a)}、不斉補助基^{1b)}や有機分子触媒^{1c)}、液晶^{1d,e)}および分子モーター^{1f)}としての利用が期待されている (Figure 2-2)。

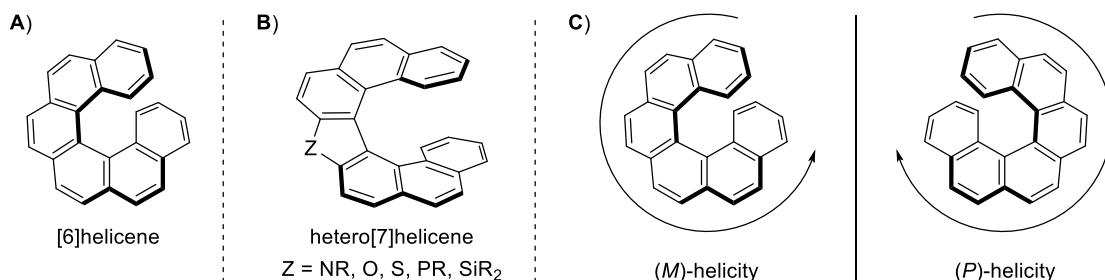


Figure 2-1.

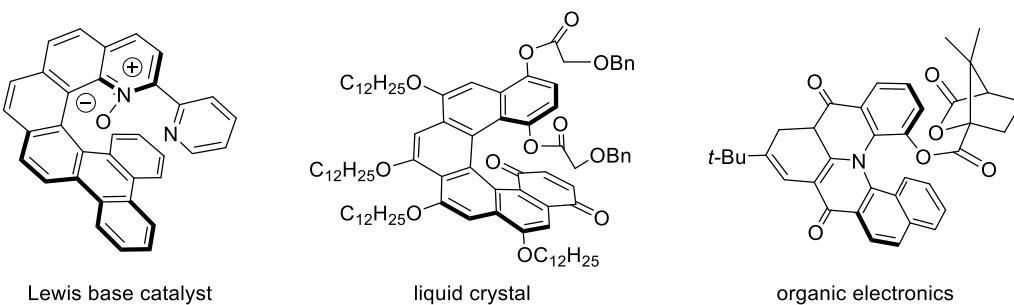
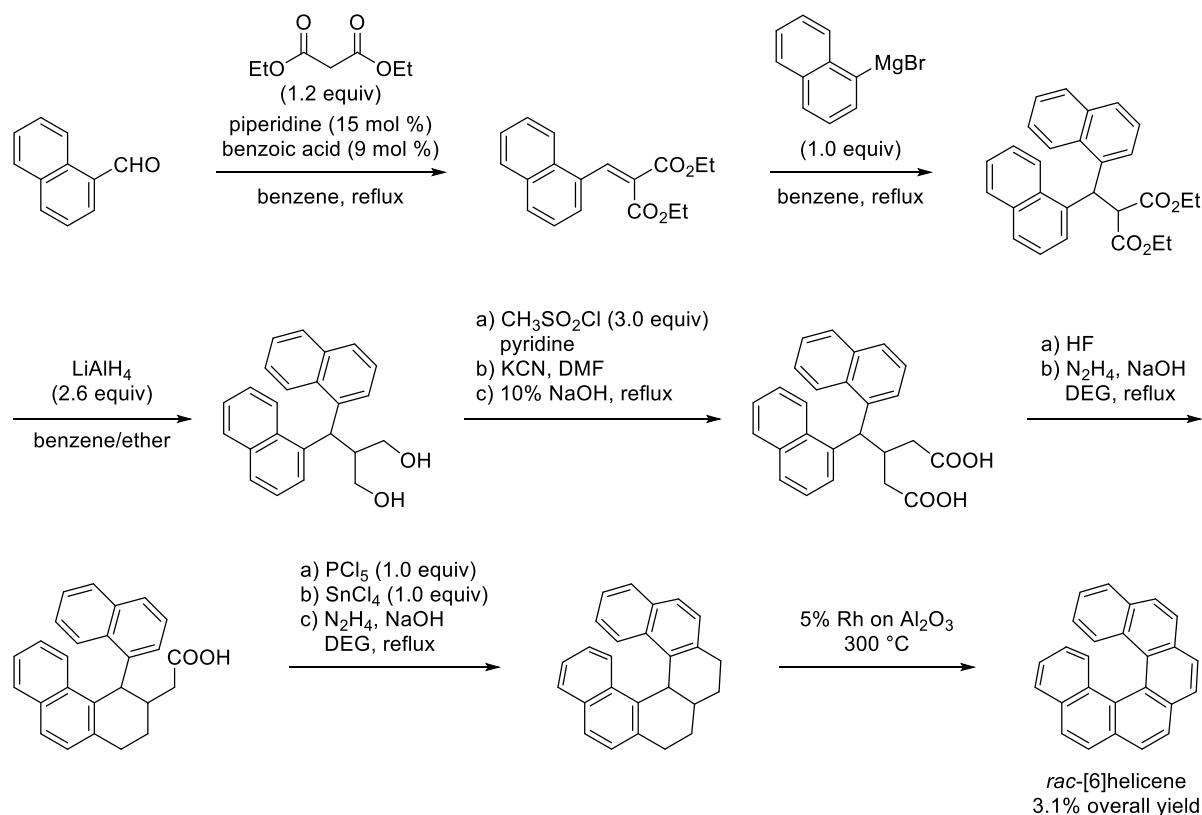


Figure 2-2.

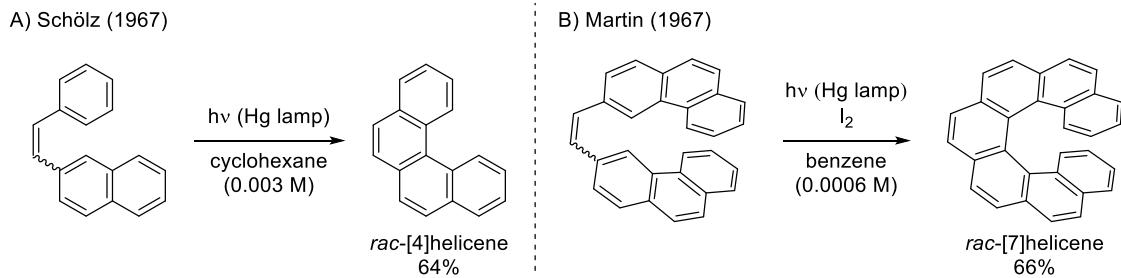
第二項 ヘリセンの合成法

1956年にNewmanらはヘリシティーを有するらせん状化合物として[6]ヘリセンの初の合成法と分割法を報告している (Scheme 2-1)²⁾。出発原料の1-ナフトアルデヒドから7ステップ、全収率3.1%でラセミ体の[6]ヘリセンの合成に成功しており、この報告以降、より高次なヘリセンの合成研究が活発に行われるようになった。



Scheme 2-1.

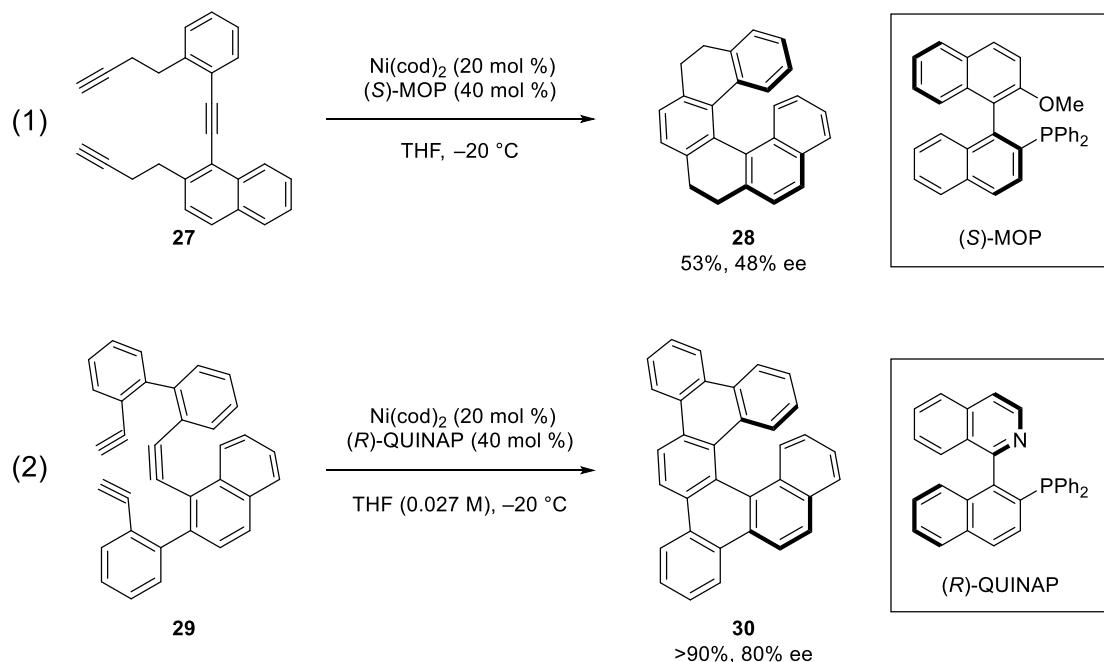
1960年代後半から、光環化反応を応用したヘリセン骨格の構築法が報告されるようになり、より短段階で効率的なカルボヘリセン合成が可能となった。光環化反応を利用する合成法の多くは、オレフィンの両末端にベンゼン環を有するスチルベン型の反応基質を用い、分子内で酸化的に環化反応を起こす。本合成法の先駆的な例として、1967年にSchöltzらは[4]ヘリセンの合成³⁾、同年にMartinらは[7]ヘリセンの合成⁴⁾を報告している (Scheme 2-2)。より長い高次ヘリセンの合成も試みられており、1975年にMartinらは分子内にオレフィン部位を二つ持つ環化前駆体を設計し、分子内ダブル光環化反応により[14]ヘリセンの合成を報告している⁵⁾。最近では、2015年にFujitaとMuraseらが前駆体設計を巧みに行い、[16]ヘリセン誘導体の合成を達成しており⁶⁾、現在はこれが最長ヘリセンの記録である。しかしながら、ヘリセン骨格の構築が比較的簡便になったものの、オレフィンの異性化による構造異生体の副生や分子間の副反応を抑えるための高希釈条件を必要とし、光環化反応による効率的不斉合成は困難となっている。



Scheme 2-2.

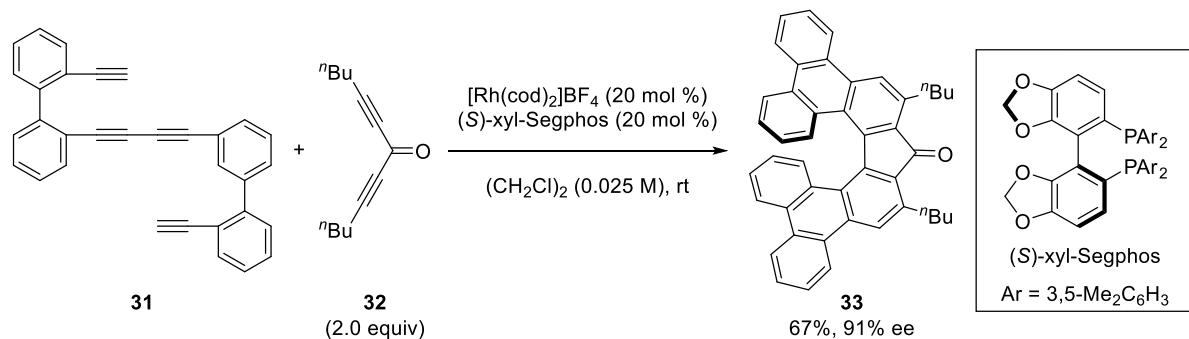
光環化反応以外にヘリセン骨格構築に用いられる反応に、Diels–Alder 環化付加反応^{7a,b)}、ビス(ハロメチル)ビアリール類の分子内ベンジリックカップリング反応^{7c)}、McMurry カップリング反応^{7d)}、ピナコールカップリング反応^{7e)}、遷移金属を用いる Heck 反応や s 反応などのカップリング反応⁸⁾や[2+2+2]環化付加反応⁹⁾、閉環オレフィンメタセシス¹⁰⁾などが用いられている。中でも、三つの炭素-炭素結合形成を経て一挙に芳香環を構築可能な[2+2+2]環化付加反応は、様々な遷移金属触媒で進行することが知られており、ヘリセンあるいはヘリセン様分子の触媒的不斉合成にも応用されている。

1999 年に Stará と Starý らは Ni(0)とキラルモノホスフィン配位子である(S)-MOP を用いたアルキン **27** の分子内[2+2+2]環化付加反応による[6]ヘリセン様分子 **28** の合成を達成している (Scheme 2-3, eq 1)^{11a)}。本例が、触媒的不斉反応によるヘリセン並びにヘリセン様分子の初めての合成例である。2013 年には基質に **29** を用いてニッケル触媒と(R)-QUINAP 配位子の存在下、芳香環のみから成る[6]ヘリセン誘導体 **30** を高収率かつ高いエナンチオ選択性で得ることに成功している (Scheme 2-3, eq 2)^{9f)}。



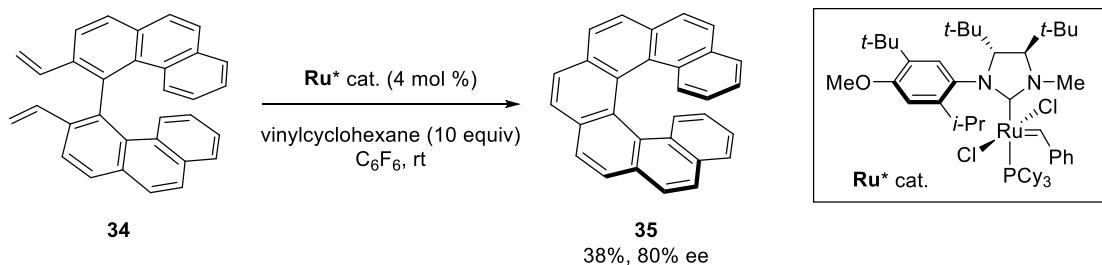
Scheme 2-3.

Tanaka らもロジウム触媒を用いる[2+2+2]環化付加反応を基盤とするヘリセン様分子のエナンチオ選択性合成を精力的に行っている^{9c}。例えば、2012年にRh(I)と(S)-xyl-Segphosから成るキラルロジウム錯体を触媒とし、テトライン³¹とジイン³²の分子間ダブル[2+2+2]環化付加反応を用いて高エナンチオ選択的にヘリセン様分子³³の合成を報告している (Scheme 2-4)^{9e}。一般的に、アルキンを用いる三量化反応は望まない分子間反応を避けるために高希釈条件を必要とし、さらに20 mol %の触媒を使用するなど、大量合成には適していない。



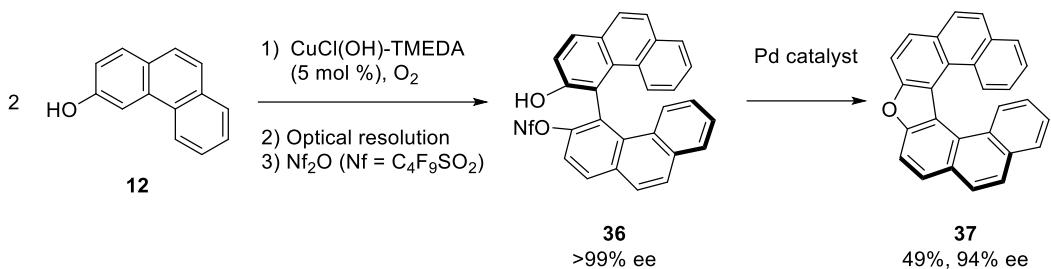
Scheme 2-4.

報告されている他の不斉合成法として、2008年にCollinsらはスチレン類³⁴の分子内不斉オレフィンメタセシス反応により[7]ヘリセン (**35**) を38%収率、80% eeで得ている。しかしながら、本反応の基質はラセミ体を使用し、閉環反応に速度論的光学分割を利用しているため、目的物の収率は最大で50%となる (Scheme 2-5)¹²。



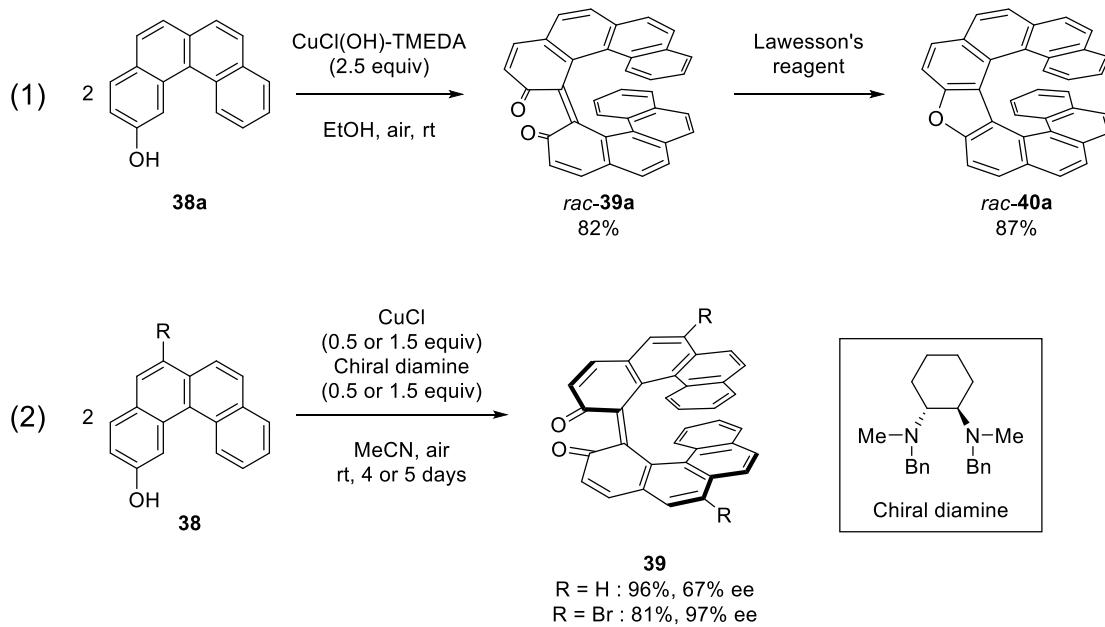
Scheme 2-5.

らせん骨格にフラン環を含むオキサヘリセンの合成に、フェノール類の酸化的カップリング反応を用いる手法がいくつか報告されている。2005年にNozakiらは銅触媒を用いて3-フェナントロール (**12**) の酸化的カップリング反応により4,4'-ビ(3-フェナントロール)を合成し、誘導化の後にカップリング体³⁶を得た。それに続くPd触媒を用いた分子内O-アリール化反応を経て、オキサ[7]ヘリセン (**37**) の立体特異的合成に成功している (Scheme 2-6)¹³。しかしながら、光学活性体を得るために、カップリング体の光学分割を必要とし、分子内O-アリール化反応も49%収率と改善の余地があり、光学純度も94% eeと若干のラセミ化を伴う。



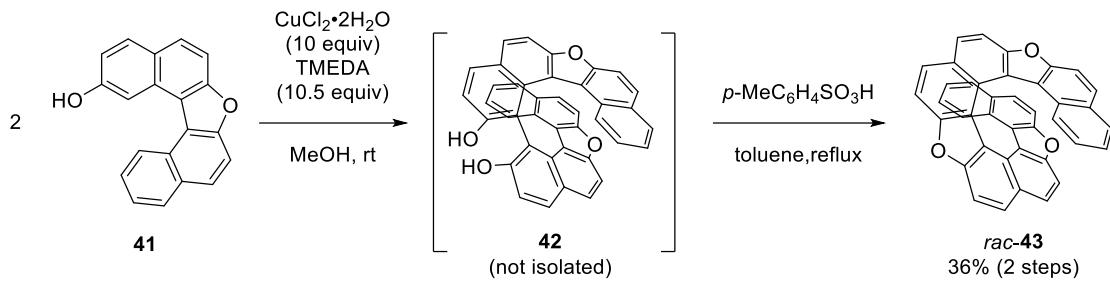
Scheme 2-6.

2011 年に Karikomi らは、化学量論量のアキラルな銅錯体を用いて 2-ヒドロキシベンゾ[*c*]フェナントレン (**38a**) の酸化的カップリングを行い、カップリング体であるキノン **39a** を経由し、その後、ローソン試薬を用いる分子内閉環反応によりオキサ[9]ヘリセン (**40a**) を高収率で得ることに成功している (Scheme 2-7, eq 1)^{14a-c}。2014 年には、本カップリング反応がエナンチオ選択的に進行することも見出しており、銅-キラルジアミン錯体存在下、目的のキノン誘導体 **39** を高収率、最高 97% ee で得られると報告している (Scheme 2-7, eq 2)^{14d}。しかしながら、本反応において高収率でキノン誘導体を得るためにには化学量論量あるいは過剰量の銅錯体と長い反応時間が必要である。



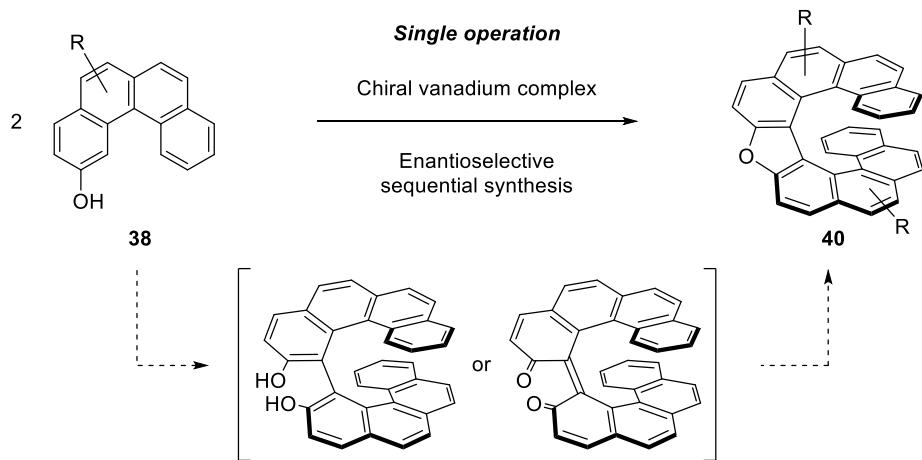
Scheme 2-7.

2015 年に Bedekar らは、BINOL から誘導が可能な多環式フェノール誘導体 **41** を基質に、銅錯体を用いる酸化的カップリングと酸による分子内脱水環化反応の段階的な手法により、オキサ[11]ヘリセン誘導体 **43** の合成を報告している (Scheme 2-8)¹⁵。以上の様に、多環式フェノール誘導体の酸化的カップリング反応を鍵段階とするオキサヘリセン合成が盛んに行われているものの、多段階を要し、効率的な触媒的不斉合成の例は皆無である。



Scheme 2-8.

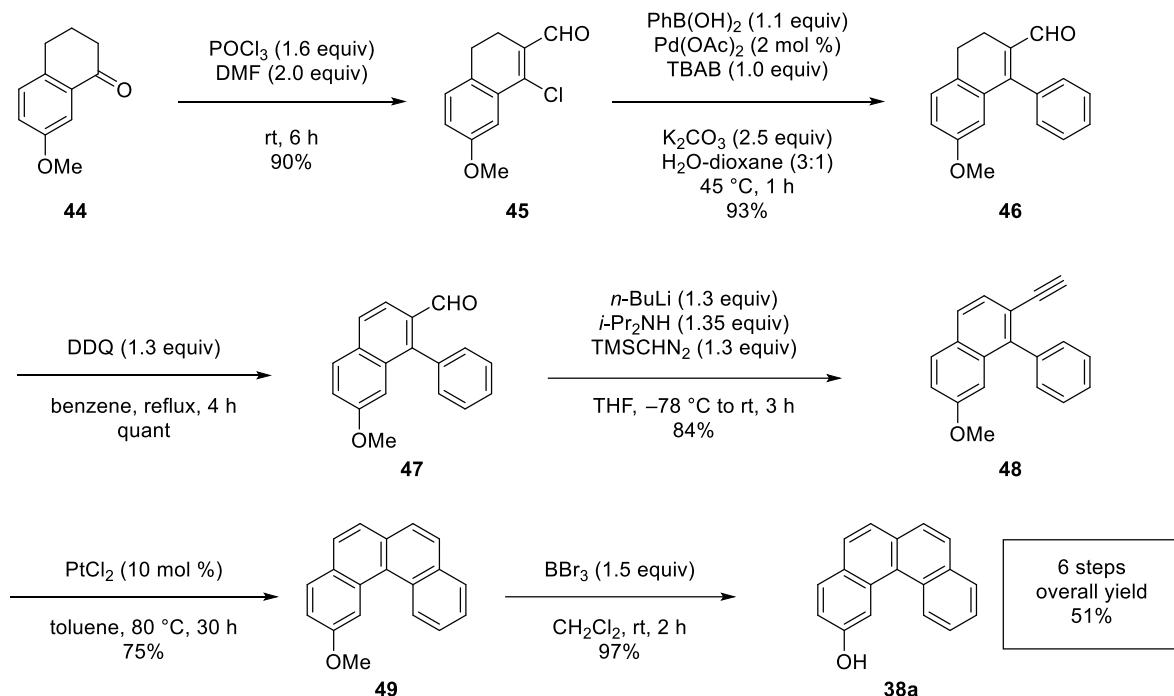
序論で述べたように、当研究室で開発した二核バナジウム錯体(*R_a,S,S*)-**8**が、2-ナフトール誘導体の不斉酸化的カップリング反応において優れたレドックス触媒作用を示し、また、インドールまたは2-ナフトールとイミンとの不斉フリーデル-クラフツ反応においては酸触媒として機能することを見出している。そこで筆者は、反応基質に多環式フェノールである2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレン類**38**を用いれば、バナジウム錯体のレドックス/酸触媒作用により不斉酸化的カップリングと分子内脱水環化の連続反応が進行して、オキサ[9]ヘリセン誘導体**40**を高収率かつ高エナンチオ選択性で合成できるのではないかと考え検討を行った (Scheme 2-9)。



Scheme 2-9.

第二節 2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレンの合成

2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレン (**38a**) の合成法の報告はあるものの¹⁶⁾、工程数の長さや他の置換基を有する誘導体の合成が行い難いことから、新たな合成法の開発を検討した (Scheme 2-10)。市販の 7-メトキシテトラロン (**44**) に対して、塩化ホスホリル (POCl_3) と DMF を作用させハロホルミル化反応を行い、得られた **45** とフェニルボロン酸との Suzuki–Miyaura カップリング反応によりカップリング体 **46**を得た。DDQ を用いて **46** を酸化してナフタレン誘導体 **47**へと導き、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) とトリメチルシリルジアゾメタン (TMSCHN_2) を作用させアルキン体 **48**とした。アルキン体 **48**を塩化白金(II)触媒存在下で環化させた後、脱メチル化することにより、目的の **38a**を全6工程、全収率51%で合成した。本合成法において、**45**の Suzuki–Miyaura カップリング反応で異なるアリールボロン酸を使用することで、また **49**の位置選択性な芳香族求電子置換反応によるハロゲン化により、様々な置換基を有する 2-ヒドロキシベンゾ[c]フェナントレン誘導体も可能である。



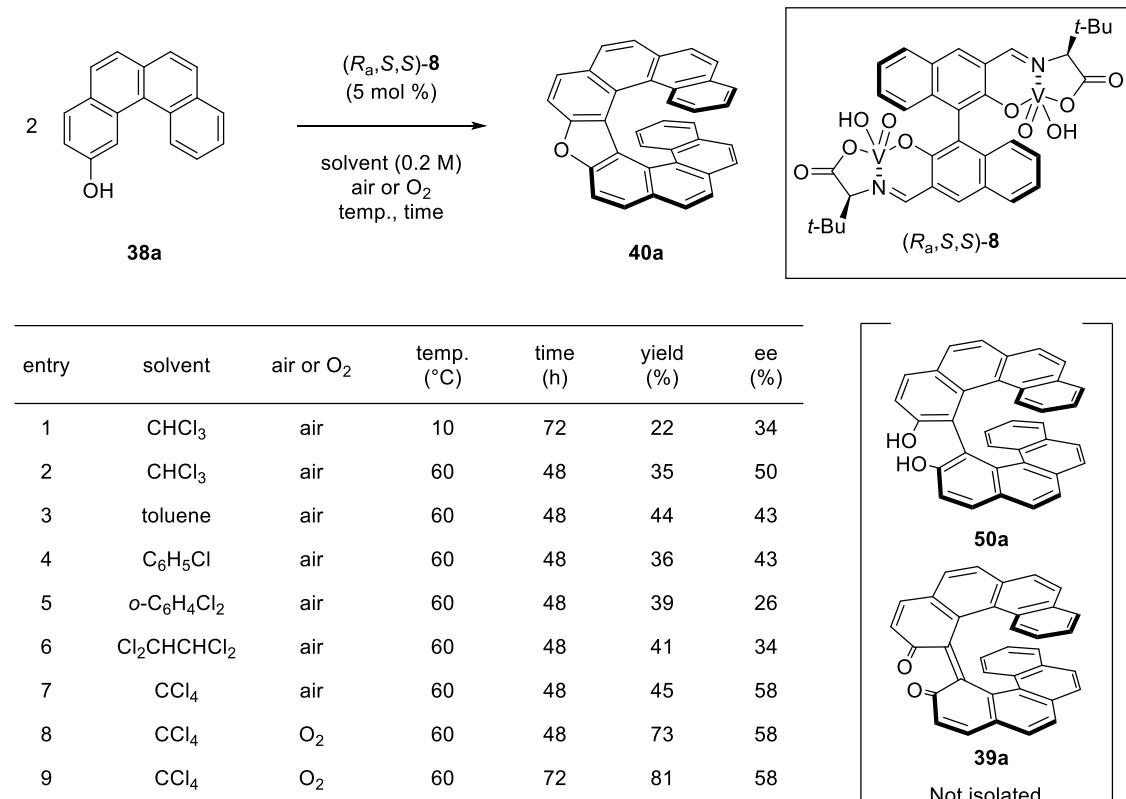
Scheme 2-10.

第三節 反応条件の検討

合成した反応基質 **38a** に対して触媒量のキラル二核バナジウム錯体(R_a,S,S)-**8**を用いて反応条件の検討を行った (Table 2-1)。クロロホルム中、5 mol %の(R_a,S,S)-**8**存在下、空気中の酸素を共酸化剤とし、**38a**を72時間反応させたところ、未反応の **38a**の回収とともに、酸化的カップリングと分子内環化反応の連続反応が進行し生成したオキサ[9]ヘリセン (**40a**)が22%収率、34% eeで得られた (entry 1)。この際、反応中間体として考えられるジオール体 **50a**、及び、キノン体 **39a**

の生成は確認されなかった。次に反応温度を 60 °C まで上昇させ反応を行ったところ、生成物の収率と ee の向上が確認された (entry 2)。反応温度 60 °C にて反応溶媒の検討を行った。トルエン、クロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、1,1,2,2-テトラクロロエタンおよび四塩化炭素を試した結果 (entries 3-7)、四塩化炭素を用いた場合に検討した中では最も高い不斉収率 (58% ee) が観測された (entry 7)。生成物の収率を向上させるために、空気雰囲気下から酸素雰囲気下へ変更することでバナジウム触媒の再酸化を促進し、反応時間を 72 時間まで延長させたところ、ヘリセン **40a** が 81% 収率、58% ee で得られた (entry 9)。次に、更なる化学収率とエナンチオ選択性の向上を目指して、様々な二核バナジウム錯体を調製した。

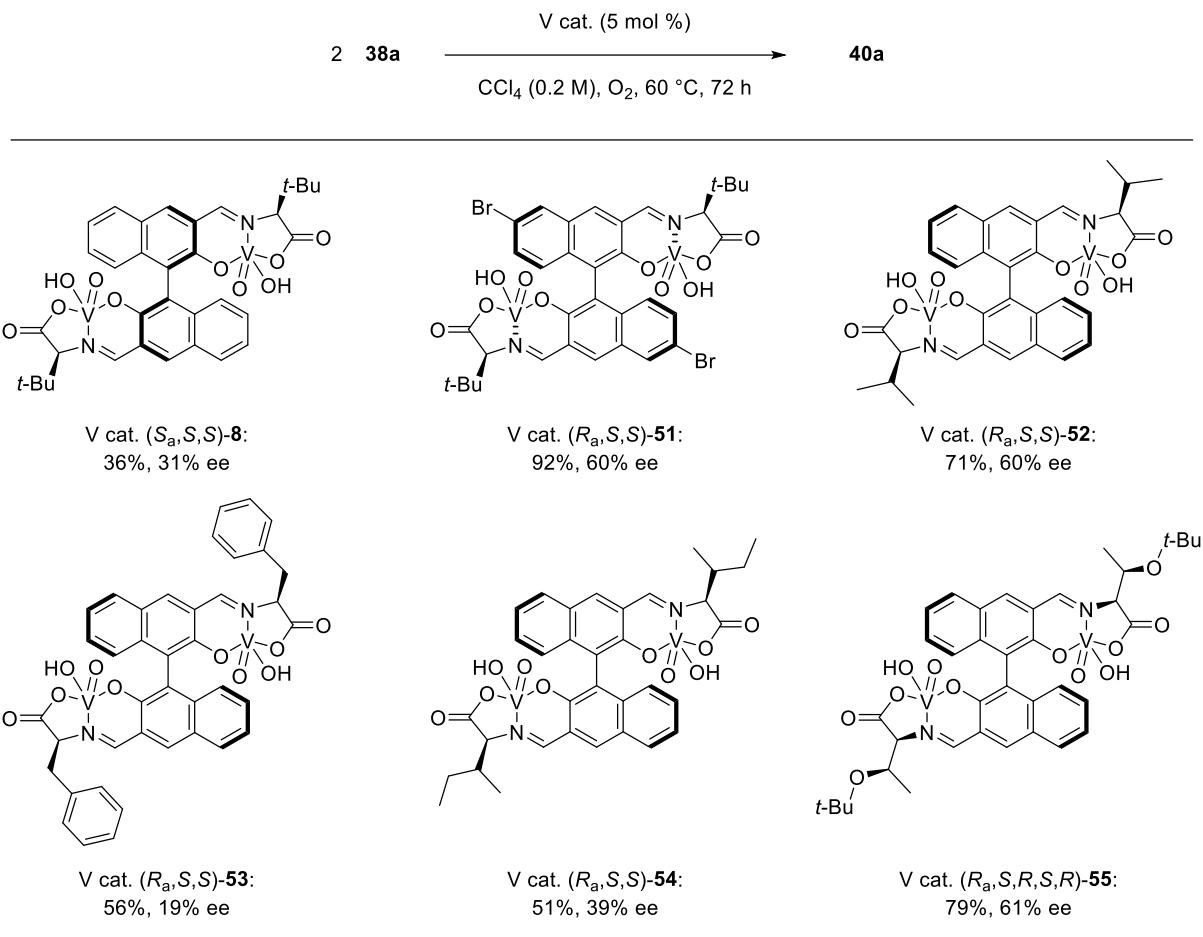
Table 2-1.



二核バナジウム錯体($R_a,S,S\text{-}8$)はビナフチル骨格由来の軸性キラリティーとアミノ酸由來の中心性キラリティーを併せ持っている。そこで、いずれの不斉源が生成物のキラリティーを決定しているか確かめるために、(S)-BINOL 誘導体から調製したジアステレオメリックなバナジウム錯体($S_a,S,S\text{-}8$)を用いて同様の反応を行った (Table 2-2)。その結果、**40a** は 36% 収率、31% ee で得られ、($R_a,S,S\text{-}8$)を使用した場合と同一のエナンチオマーが優先して得られた。従って、生成物のキラリティーを決定しているのはアミノ酸部位の中心性キラリティーであると言える。ビナフチル骨格の 6,6'位にプロモ基を有する触媒($R_a,S,S\text{-}51$)は、収率を 92% にまで向上できたものの、エナンチオ選択性に改善は見られなかった。プロモ基のような電子求引性置換基を持つ場合、バナジウム金属の電子密度は低下し酸性度が増すことで触媒活性が向上したと考えられる。次に、錯体調製の際に用いるアミノ酸を変更し、不斉炭素上の置換基の立体的な嵩高さがエナンチオ選択性に影響

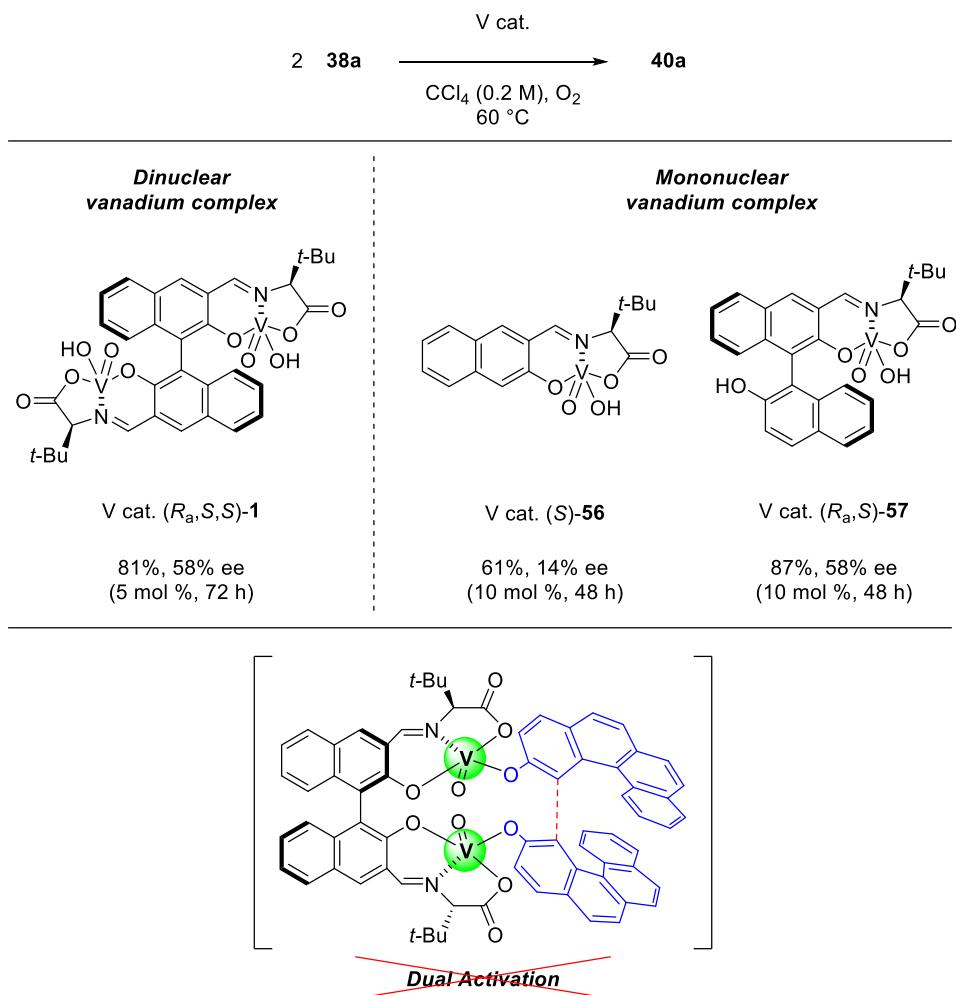
するか調査した。L-バリン、L-フェニルアラニン、L-イソロイシンおよび *O*-*tert*-ブチル-L-トレオニンの四種類を使用し検討を行ったものの、いずれの場合も劇的なエナンチオ選択性の改善は見られなかった。

Table 2-2.



バナジウム錯体の検討を行っている過程で、本反応において単核のバナジウム触媒が二核バナジウム錯体と同程度の反応促進効果を有していることが分かった (Table 2-3)。*(R*_a,*S*,*S*)-8 の部分構造を持つ单核バナジウム錯体(S)-56 を 10 mol %用いて 38a の酸化的カップリング反応を行ったところ、ヘリセン 40a が 61% 収率、14% ee で得られた。さらに、(R)-BINOL から誘導したビナフチル骨格を持つ单核バナジウム錯体(*R*_a,*S*)-57 は 40a を 87% 収率、58% ee で与え、化学收率・エナンチオ選択性に関しても二核バナジウム錯体(*R*_a,*S*,*S*)-8 と同じ触媒活性を示した。序論で述べたように、2-ナフトール類の酸化的カップリングにおいて二核バナジウム錯体は二重活性化機構による顕著な反応促進効果と配向制御を生み出し、一方で单核バナジウム錯体は二重活性化機構が無いため、両者の触媒活性には大きな差がある。本系では二重活性化機構にて進行していないことが示唆された以上の結果から、更なるエナンチオ選択性の向上を目指し、BINOL を母格に有する单核バナジウム錯体を新たに開発することとした。

Table 2-3.



第四節 単核バナジウム錯体の検討

Figure 2-3 に示すビナフチル骨格を有する単核バナジウム錯体の構造の中で、化学修飾が容易かつ立体的に影響を及ぼすと期待できる、アミノ酸上の R^1 、ビナフチル骨格 2' 位の R^2 および 3' 位の R^3 置換基に着目した。

まずは、これらの置換基を検討する前に、ジアステレオメリックな単核バナジウム錯体を調製し、ビナフチル骨格の軸性キラリティーとアミノ酸由来の中心性キラリティーのマッチ・ミスマッチの関係を確認した (Table 2-4)。(R_a, S)-57 および (S_a, S)-57 を用いても、反応は効率よく進行し、同一のエナンチオマーを主生成物として与えたため、生成物のキラリティーはアミノ酸由来の中心性キラリティーによって決められていることを確認した。良いエナンチオ選択性を示した (R_a, S) 体を母格に様々な錯体検討を行った。 R^1 が *tert*-ブチル基以外に、イソプロピル基の錯体 (R_a, S)-58 とベンジル基の錯体 (R_a, S)-59 を試みたものの、いずれもエナンチオ選択性の向上は観測されなかった。

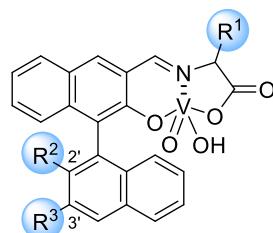


Figure 2-3.

Table 2-4.

$2 \quad 38\mathbf{a}$	$\xrightarrow[V \text{ cat. (10 mol \%)}]{CCl_4 (0.2 M), O_2, 60^\circ C, 48 \text{ h}}$	$40\mathbf{a}$
V cat. (R_a, S)-57: 87%, 58% ee	V cat. (S_a, S)-57: 91%, 41% ee	V cat. (R_a, S)-58: 91%, 57% ee
		V cat. (R_a, S)-59: 90%, 41% ee

次に R^1 を *tert*-ブチル基、 R^3 を水素基に固定し、 R^2 の置換基を検討した。フェノール性水酸基が及ぼす効果や立体的な嵩高さの影響を調べるために、メトキシ基、イソプロポキシ基およびフェニル基に置換した錯体を調製し、それらを反応条件に付した (Table 2-5)。フェニル基置換体(R_a, S)-62 を用いた際、エナンチオ選択性が若干低下したのみで大きな変化は見られなかったものの、収率に関してはヒドロキシ体(R_a, S)-57 が最も良い結果を与えた。同一分子内のフェノール性水酸基はバナジウムと協調的に基質 38a を活性化しており (Figure 2-4)、本連続反応を促進していると考えられる¹⁷⁾。

Table 2-5.

$2 \quad 1\mathbf{a}$	$\xrightarrow[V \text{ cat. (10 mol \%)}]{CCl_4 (0.2 M), O_2, 60^\circ C, 48 \text{ h}}$	$2\mathbf{a}$
V cat. (R_a, S)-57: 87%, 58% ee	V cat. (R_a, S)-60: 71%, 60% ee	V cat. (R_a, S)-61: 72%, 58% ee
		V cat. (R_a, S)-62: 76%, 50% ee

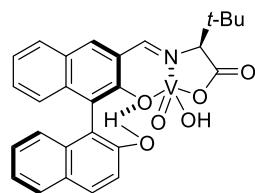
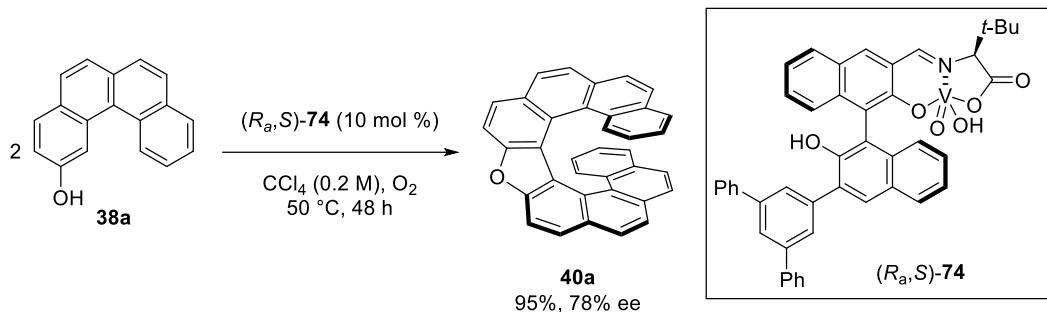


Figure 2-4.

Table 2-6.

2 38a	V cat. (10 mol %)	40a
	$\xrightarrow{\text{CCl}_4 \text{ (0.2 M), O}_2, 60^\circ\text{C, 48 h}}$	
V cat. (<i>R_a,S</i>)-57: 87%, 58% ee	V cat. (<i>R_a,S</i>)-63: 91%, 69% ee	V cat. (<i>R_a,S</i>)-64: 95%, 64% ee
V cat. (<i>R_a,S</i>)-65: 86%, 66% ee		
V cat. (<i>R_a,S</i>)-66: 95%, 75% ee 82%, 77% ee (50 °C)		V cat. (<i>R_a,S</i>)-68: 37%, 66% ee
V cat. (<i>R_a,S</i>)-69: 52%, 42% ee		V cat. (<i>R_a,S</i>)-71: 95%, 72% ee 92%, 78% ee (50 °C) 83%, 77% ee (40 °C)
V cat. (<i>R_a,S</i>)-70: 93%, 75% ee 91%, 79% ee (50 °C) 76%, 79% ee (40 °C)		V cat. (<i>R_a,S</i>)-72: 98%, 66% ee
V cat. (<i>R_a,S</i>)-73: 96%, 59% ee		V cat. (<i>R_a,S</i>)-74: 99%, 75% ee 95%, 78% ee (50 °C) 91%, 76% ee (40 °C) 74%, 77% ee (30 °C)

R^1 を $tert$ -ブチル基、 R^2 をヒドロキシ基に固定し、 R^3 の置換基についての検討を行った(Table 2-6)。ビナフチル骨格の3'位にメチル基、ヨード基およびフェニル基を導入した錯体(R_a,S)-63-65をそれぞれ触媒反応に用いたところ、いずれの場合においても生成物のエナンチオ選択性が向上し(64% ee - 69% ee)、3'位への嵩高い置換基の導入がエナンチオ選択性の改善に効果的であることが分かった。そこで、電子状態や立体的な嵩高さが異なるアリール基を持つ様々なバナジウム錯体を調製した((R_a,S) -66-74)。全体的な傾向として、アリール基を導入した錯体を使用した場合、生成物の収率とエナンチオ選択性の両方が向上した。中でも m -ターフェニル基を置換した(R_a,S)-74が最も良い結果を示し、40aが60 °Cにて99%、75% eeで得られ、50 °Cでは95%、78% eeで得られた。反応温度が40 °C以下では反応速度の低下とともにエナンチオ選択性の低下も観測された。特徴的な結果として、導入したベンゼン環のオルト位に置換基を有する(R_a,S)-68 ($R^3 = 2,6\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-}$)や(R_a,S)-69 ($R^3 = 9\text{-anthryl}$)を試した場合、生成物の収率が著しく低下した。これはバナジウム金属の近傍までこれらの置換基の立体的な嵩高さが影響し、反応を阻害したと考えられる。以上の結果から、本反応における最適な単核バナジウム錯体は(R_a,S)-74とし、四塩化炭素中、50 °C、酸素雰囲気下、48時間にて反応を行うことで、95%収率、78% eeと比較的高いエナンチオ選択性でヘリセン 40aを得ることに成功した。



第五節 オキサ[9]ヘリセンの絶対配置の決定

本触媒反応で得られる光学活性なオキサ[9]ヘリセン (**40a**) は一度の再結晶操作により容易に光学的に純粋なヘリセン **40a** へと導くことができた。すなわち、加熱した **40a** のヘキサン/ジクロロメタン混合溶液をゆっくりと冷却すると、ラセミ結晶が優先して析出し、光学的に純粋な **40a** を母液中から回収できた。この **40a** の比旋光度を測定した結果、 $[\alpha]_D^{19} = -2647$ ($c\ 0.32, \text{CHCl}_3$) とヘリセン特有の大きな値を示した。得られた **40a** の絶対配置を明らかにするため、メタノール/ジクロロメタン混合溶液中にて単結晶を成長させ、X 線構造解析を行った結果、結晶中では独立二分子として存在し、本反応で得られる光学活性なヘリセン **40a** は左巻き(*M*)のらせん構造を有していることがわかった (Figure 2-5)。

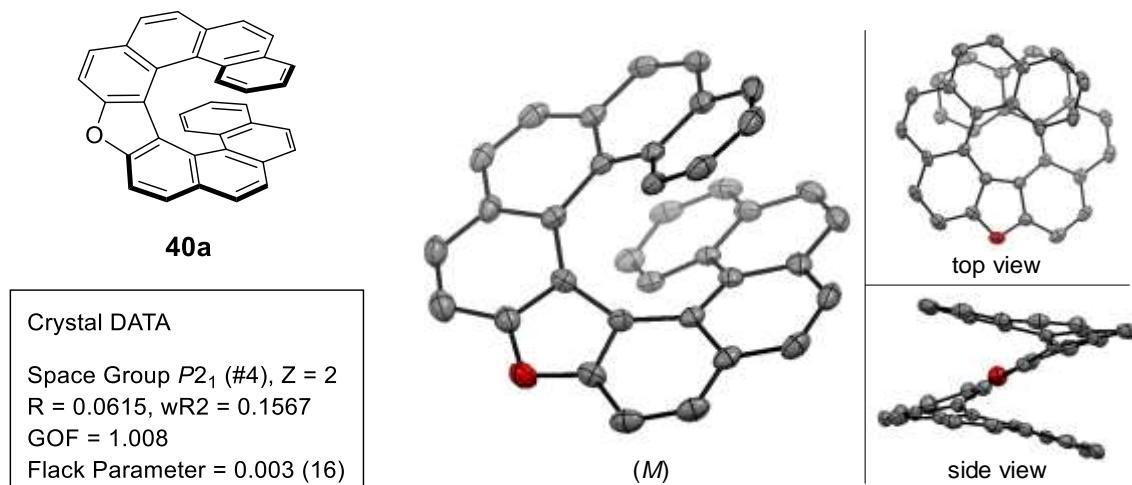
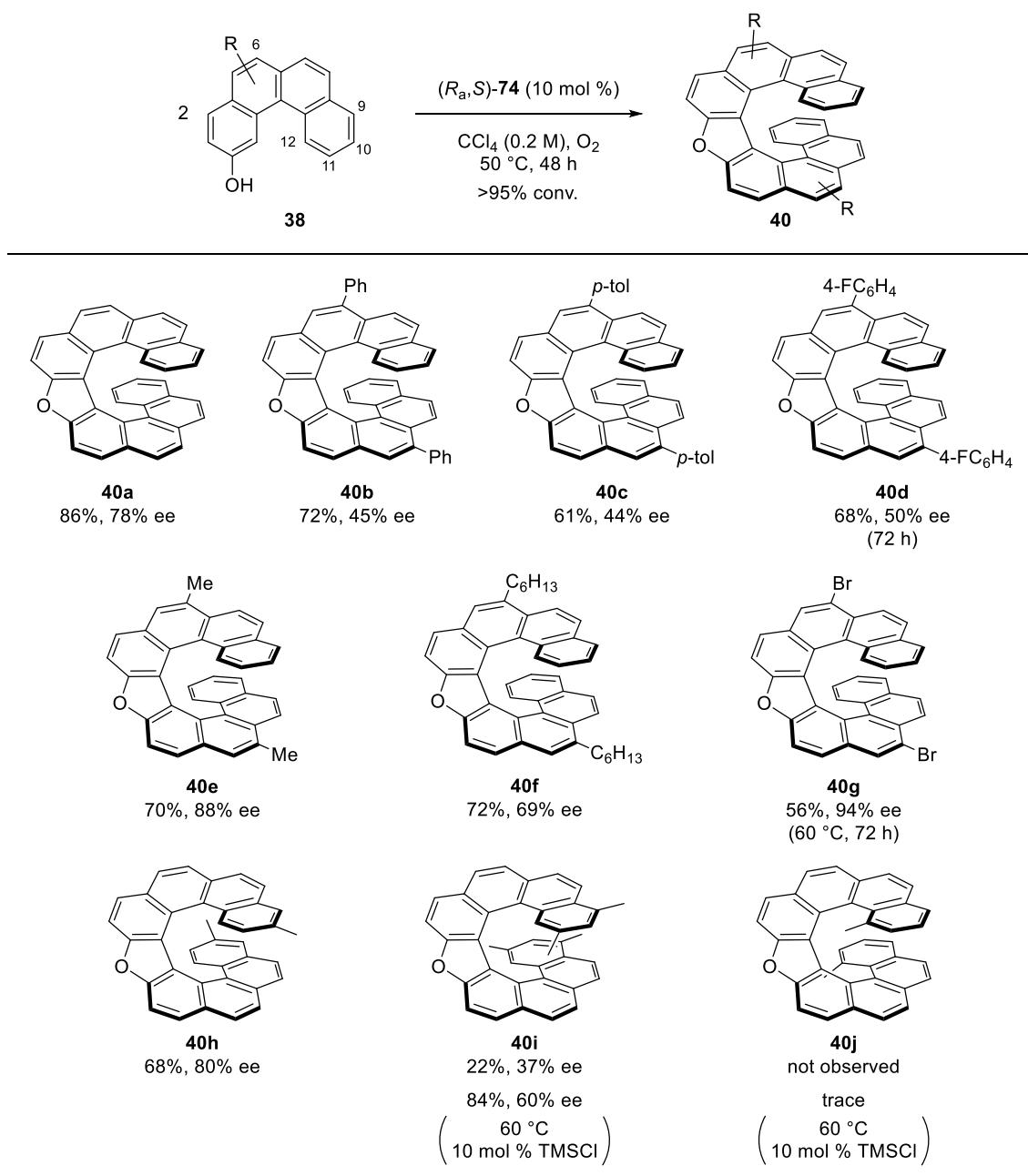


Figure 2-5.

第六節 基質一般性の検討

最適反応条件下、基質一般性の検討を行った (Table 2-7)。基質の 6 位にアリール基を有する基質 **38b-38d** は収率 61~72%で対応するヘリセン **40b-40d** を与えたものの、若干の不斉収率の低下 (44-50% ee) が観測された。アルキル基を持つ基質 **38e-38f** を用いた場合、反応は良好に進行し、それぞれ **40e** が 88% ee、**40f** が 69% ee で得られた。電子求引性のブロモ基を持つ **38g** を用いた場合、反応の進行が遅いため 60 °C、72 時間にて反応を行った。結果、ヘリセン **40g** を 56%と収率は中程度ながら 94% ee と高いエナンチオ選択性で得ることができた。基質の 10 位にメチル基を

Table 2-7.

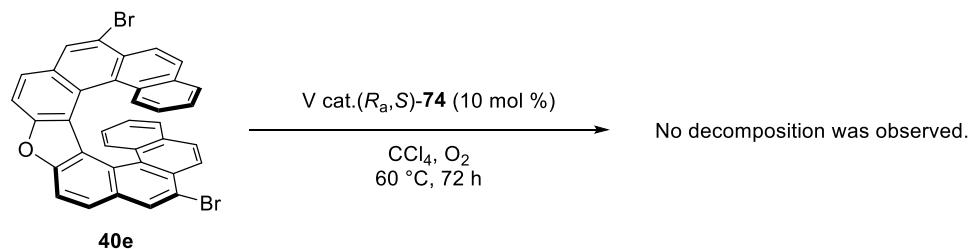


持つ基質 **38h** からは、ヘリセン **40h** が 68% 収率、80% ee で得られた一方で、9 位と 11 位に二つのメチル基を持つ基質 **38i** の反応活性は低かった (**40i**: 22% 収率、37% ee)。Uang らはトリメチルシリルクロリド (TMSCl) を添加することでバナジウム錯体の触媒活性が向上することを報告している¹⁸⁾。そこで、本系においても触媒量 (10 mol %) の TMSCl を添加し、60 °C にて **38i** を 48 時間反応させたところ、収率とエナンチオ選択性が向上し、ヘリセン **40i** が 84% 収率、60% ee で得られた。12 位にメチル基を持つ基質 **38j** を用いた場合、全く反応は進行せず、TMSCl の添加も反応促進効果を示さなかった。この原因は 12 位のメチル基が反応点の 1 位に近いために、反応が阻害されたためだと考えられる。

比較的高いエナンチオ選択性で得られた **40e** (88% ee) と **40g** (94% ee) に関して、反応中に速度論的光学分割が起こり、生成物の ee が上昇しているのかどうかを確認するために以下の二つの実験を行った。一つは、**40e** の生成過程における ee の経時変化を追った (Table 2-8)。内部標準物質として 1,3,5-トリメトキシベンゼンの存在下、最適条件下で **38e** を反応させ、6 時間後、24 時間後、48 時間後の基質の転換率、生成物の NMR 収率と ee を測定した。その結果、**38e** の転換率と **40e** の収率はほぼ一致し、**40e** の ee も各時間で大きな違いはなかった。二つ目にプロモ基を持つ生成物 **40g** を反応条件に付し、その安定性を確認したところ、**40g** の分解は起きていなかった (Scheme 2-11)。プロモ体の収率の低下の原因は基質の分解やオリゴマーの形成などが可能性として考えられる。以上の結果から、本反応では生成物の速度論的分割を伴う分解過程などは存在していないことが明らかとなった。

Table 2-8.

time	conv. of 38e	NMR yield of 40e	ee of 40e
6 h	56%	54%	90% ee
24 h	92%	89%	85% ee
48 h	>95%	94% (70%, isolated yield)	88% ee

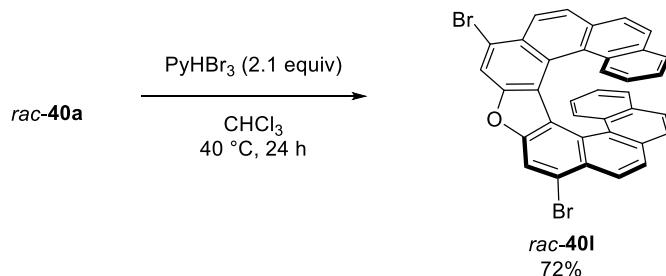
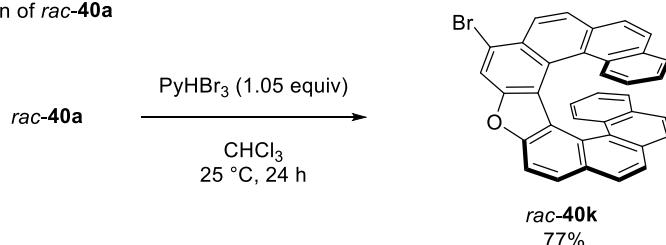


Scheme 2-11.

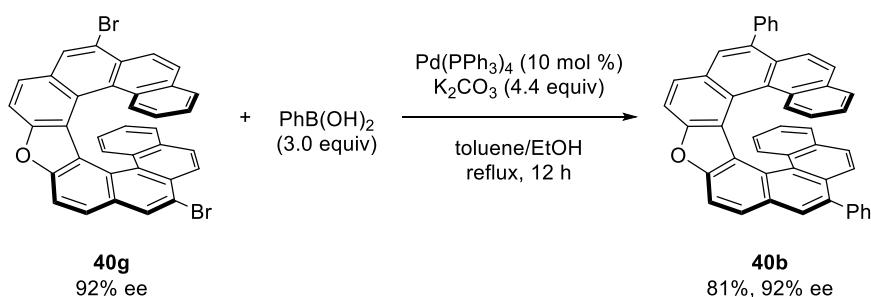
第七節 オキサ[9]ヘリセンの誘導体合成

合成したオキサ[9]ヘリセン類の応用研究において、その誘導体合成は重要である。そこでヘリセンへの置換基導入を検討した (Scheme 2-12)。まずは、得られた **40a** の誘導体合成として、位置選択的なプロモ化反応を行った。ヘリセン **40a** にプロモ化剤として 1.05 当量のピリジニウムトリブロミド (PyHBr₃) をクロロホルム中 25 °C で作用させるとモノブロモ体 **40k** が、2.1 当量の PyHBr₃ をクロロホルム中 40 °C で作用させるとジブロモ体 **40l** がそれぞれ選択的に良好な収率で得られた (Scheme 2-12A)。次に、プロモ基を持つ **40g** に対して Suzuki–Miyaura クロスカップリングを行い、アリール基の導入を行った。すなわち、10 mol % の Pd(PPh₃)₄ と塩基として炭酸カリウム (K₂CO₃) 存在下で **40g** (92% ee) と 3 当量のフェニルボロン酸 (PhB(OH)₂) を反応させたところ、光学純度を損なうことなくカップリング生成物 **40b** が 81% 収率で得られた (Scheme 2-12B)。

A) bromination of *rac*-**40a**



B) Suzuki–Miyaura coupling of **40g**



Scheme 2-12.

第八節 反応機構の考察

第一項 濃度効果の検討

反応機構について知見を得るために速度論解析を行った。バナジウムの触媒量を 5, 10, 15 mol % とした際の各反応の初速度を算出後、横軸をバナジウム触媒の濃度の対数 ($\ln [V \text{ cat.}]$)、縦軸に反応初速度の対数 ($\ln [\nu_0]$) にし、得られた結果をプロットした (Figure 2-6)。その結果、プロットした三点は直線上に乗り、近似曲線から求めたその傾きは 1.012 であった。すなわち、本触媒反応はバナジウム触媒に対して一次依存であることが明らかとなった。本結果から、二分子のバナジウム錯体がそれぞれ基質を活性化し、基質のラジカルカチオン種同士のラジカル-ラジカルカップリングが進行している機構は難しいと考えられる¹⁹⁾。以上より、バナジウム触媒によって発生した基質のラジカルカチオン種に、もう一分子の基質が求核攻撃し炭素-炭素結合が形成していると推測した²⁰⁾。

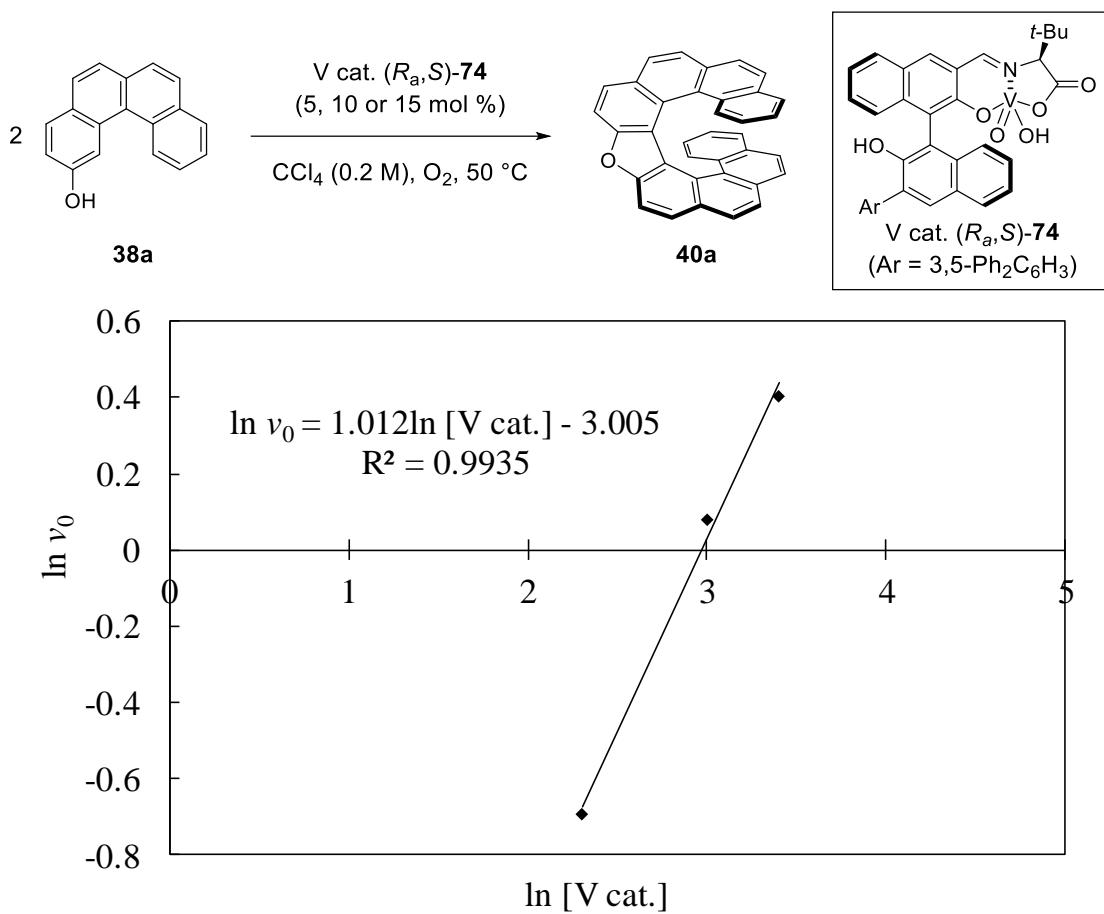
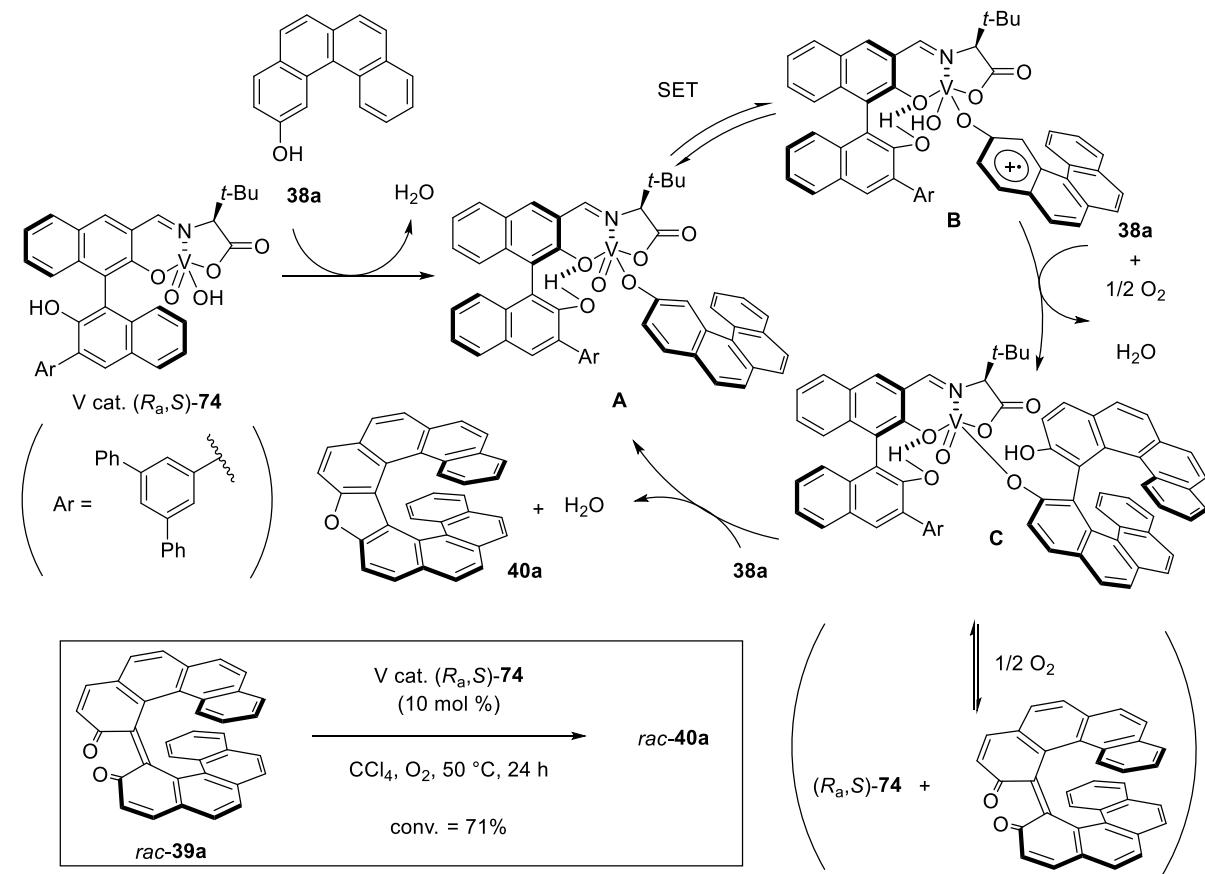


Figure 2-6.

第二項 本反応の推定機構

以上の結果から本反応の推定機構を Scheme 2-13 に示す。まず、バナジウム(V)錯体(R_a, S)-74 が **38a** と反応し、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 **B** が生成する。続く **38a** 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 **C** が得られる。最後に脱水を伴う分子内環化反応が起こり、目的生成物を与えるとともに中間体 **A** が再生する。本章第四節で述べたように、中間体 **A**、**B** および **C** においてバナジウム錯体のビナフチル骨格上のフェノール性水酸基は分子内水素結合を介して、バナジウム金属の Lewis 酸性を向上させるため活性が高いと考えられる。本反応において、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っているかを確かめるために、次の実験を行った。別途調製したラセミ体のキノン体 **39a**¹⁴⁾を(R_a, S)-74 の存在下で反応させ原料の転換率が 71% の時点での反応を停止したところ、残った **39a** と生成した **40a** はいずれもラセミ体だった。よって、本触媒反応のエナンチオ決定段階は中間体 **B** から中間体 **C** への炭素-炭素結合形成段階であると結論付けた。また、反応系中でキノン体 **39a** が形成しても、触媒サイクル中には含まれず、中間体 **C** との平衡に存在していると予想される。



Scheme 2-13.

第三項 エナンチオ選択性の発現機構の考察

本章第五節と前項で述べたように、本反応で得られるオキサ[9]ヘリセンの絶対配置は *M* 体であること、エナンチオ決定段階は炭素-炭素結合形成段階であることから、本反応における立体選択性の発現機構を推定した (Figure 2-7)。Scheme 2-13 の中間体 **B** の立体配置を考えたとき、アミノ酸部位の *tert*-ブチル基が張り出している方向 (Figure 2-7 の奥面) とは逆の方向 (Figure 2-7 の手前) から基質が近づき、バナジウムと結合を形成する。もう一分子の基質 **38a** の求核攻撃は、立体的に空いているビナフチル骨格上のターフェニル基が無い方向から起こると考えられる (Figure 2-7A)。

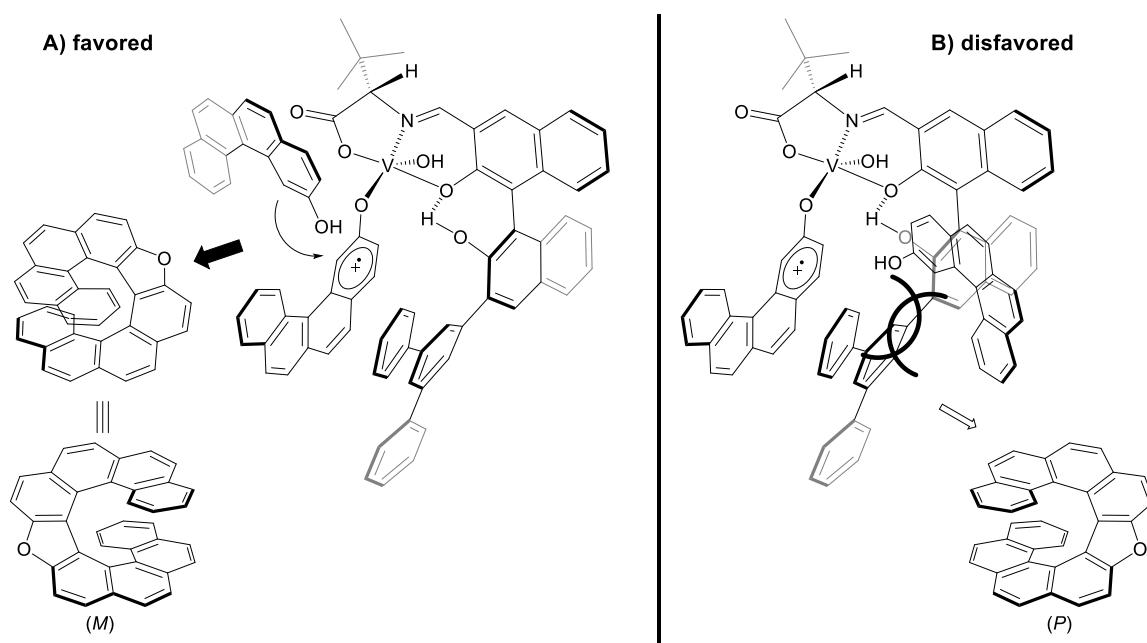
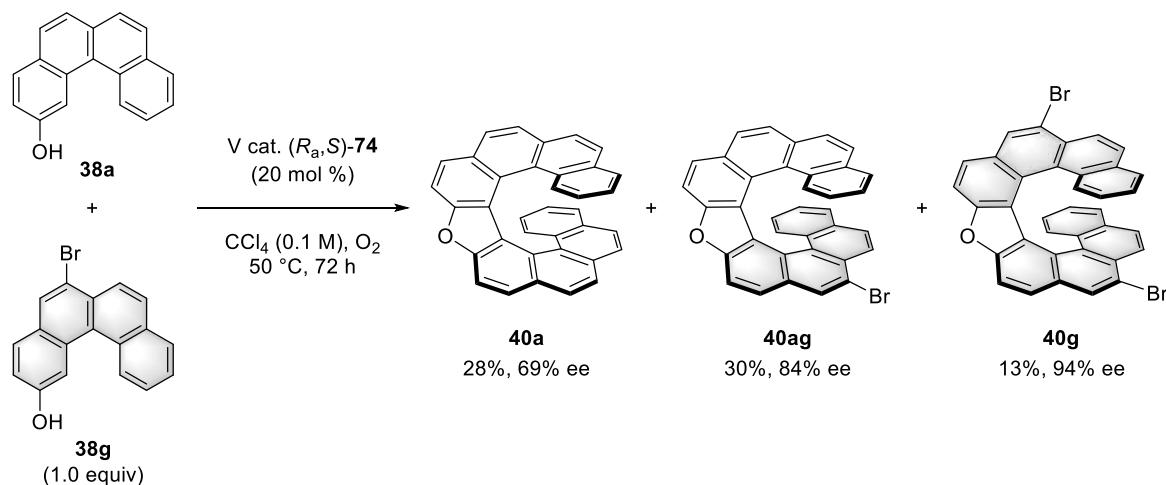


Figure 2-7.

第九節 酸化的ヘテロカップリングの検討

本触媒反応がラジカル-アニオンカップリングで進行しているならば、電子状態の異なる二つの基質を用いれば、ヘテロカップリング体が優先して得られると考えた¹⁹⁾。電子豊富な基質 **38a** と電子不足な基質としてプロモ基を有する **38g** を 1:1 の割合で混合し、バナジウム錯体(*R_a,S*)-**74** の存在下で反応させた結果、ヘテロカップリング体 **40ag** (30%収率、84% ee) とホモカップリング体 **40a** (28%収率、69% ee) および **40g** (13%収率、94% ee) の混合物が得られた (Scheme 2-14)。ヘテロカップリング体が優先して得られたこと、および反応が触媒に対して一次依存で進行することにより、本反応がラジカル-アニオンカップリングを経て進行していることが示唆された¹⁹⁻²¹⁾。

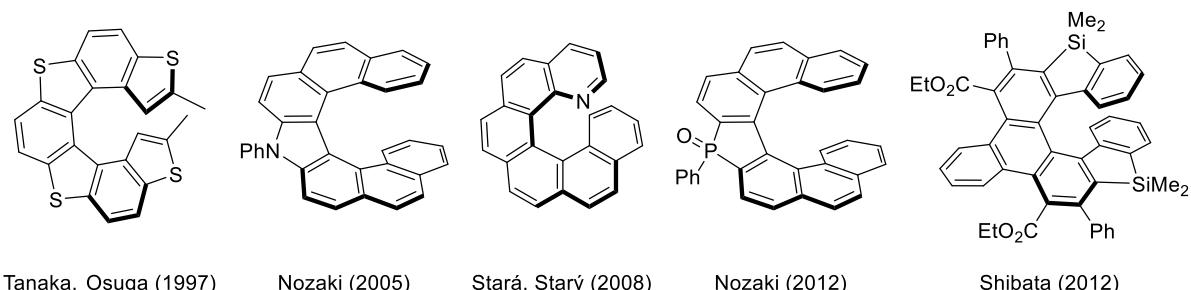


Scheme 2-14.

第十節 他のヘテロヘリセン誘導体の合成検討

第一項 ヘテロヘリセン

酸素以外のヘテロ原子（窒素、硫黄やリン）やケイ素を縮環骨格内に含むヘテロヘリセンの合成研究も盛んに行われている（Figure 2-8）^{9c,13,22}。ベンゼン環のみから成るカルボヘリセンに比べて、ヘテロ原子を導入しへリセンの電子構造の精密制御ができれば、ヘリセンのらせん状π共役系に由来する特徴的な物性を併せ持つ新たな有機分子触媒や配位子、発光特性や電荷輸送特性などを有する機能性材料の開発が期待される。



Tanaka, Osuga (1997)

Nozaki (2005)

Stará, Starý (2008)

Nozaki (2012)

Shibata (2012)

Figure 2-8.

そこで、アザヘリセン合成を目的にピロール環を有するカルバゾールに注目した。植物由来のアルカロイドにはカルバゾール骨格を含む化合物群が多数存在し²³、また有機ELなどの機能性材料としての利用も期待されていることから²⁴、生物学的、化学的にも注目を集めている（Figure 2-9）。そこで、筆者はカルバゾールの3位にヒドロキシ基を導入したヒドロキシカルバゾール誘導体を反応基質とする不斉酸化的カップリングの検討を行った。

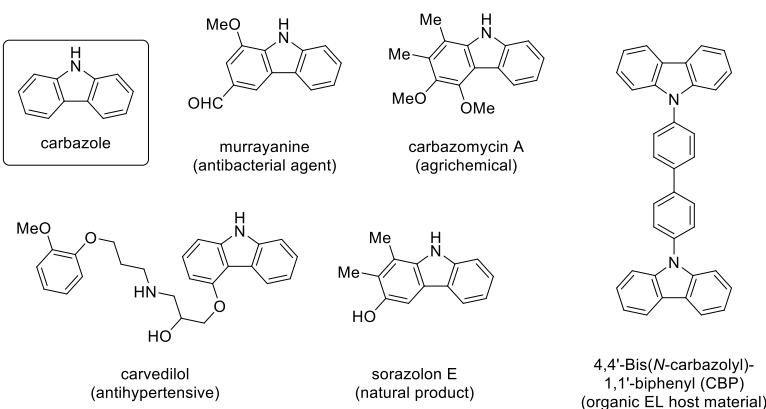
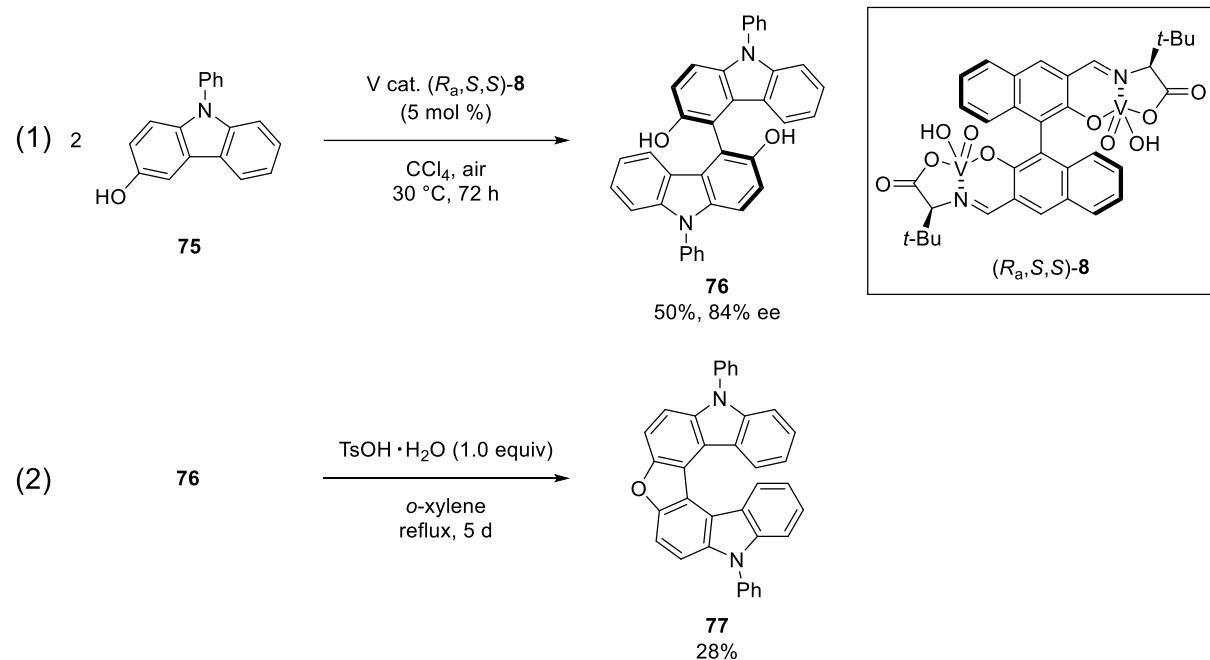


Figure 2-9.

第二項 3-ヒドロキシカルバゾール誘導体のエナンチオ選択性酸化的ホモカップリング反応

窒素原子上にフェニル基を有する3-ヒドロキシカルバゾール⁷⁵を基質として用い、ホモカップリングに有効な二核バナジウム錯体(*R_a,S,S*)-**8** (5 mol %)の存在下、四塩化炭素中空気雰囲気下、30 °Cにて反応を行ったところ、ホモカップリング体⁷⁶が50%収率、84% eeで得られた (Scheme 2-15. eq 1)。本反応において、酸化的カップリング反応により炭素-炭素結合は形成したものの、その後の脱水環化反応は進行しなかった。そのため、酸性条件下で高温に付することで⁷⁶の脱水環化反応を試みた。その結果、一つのフラン環および二つのピロール環を含むヘテロ[7]ヘリセン⁷⁷を低収率ながら合成することに成功した (Scheme 2-15. eq 2)。光学活性体の⁷⁶を反応に使用したもの、得られた⁷⁷は旋光性を示さなかった。これは、高温条件下でラセミ化が進行したことや、3つの五員環骨格により末端のベンゼン環同士の重なりが解消した動的ヘリシティーが原因と考えられる。



Scheme 2-15.

本反応はヒドロキシカルバゾール誘導体の不斉酸化的カップリングとして初めての例であり、ヘテロヘリセン合成以外の観点からも興味深い。実際、Figure 2-10 に示すようにビス(ヒドロキシカルバゾール)骨格をもつカルバゾールアルカロイドも天然に存在し^{23d}、本カップリング反応はこれら天然物の不斉合成への応用にも期待される。

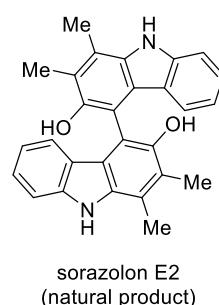
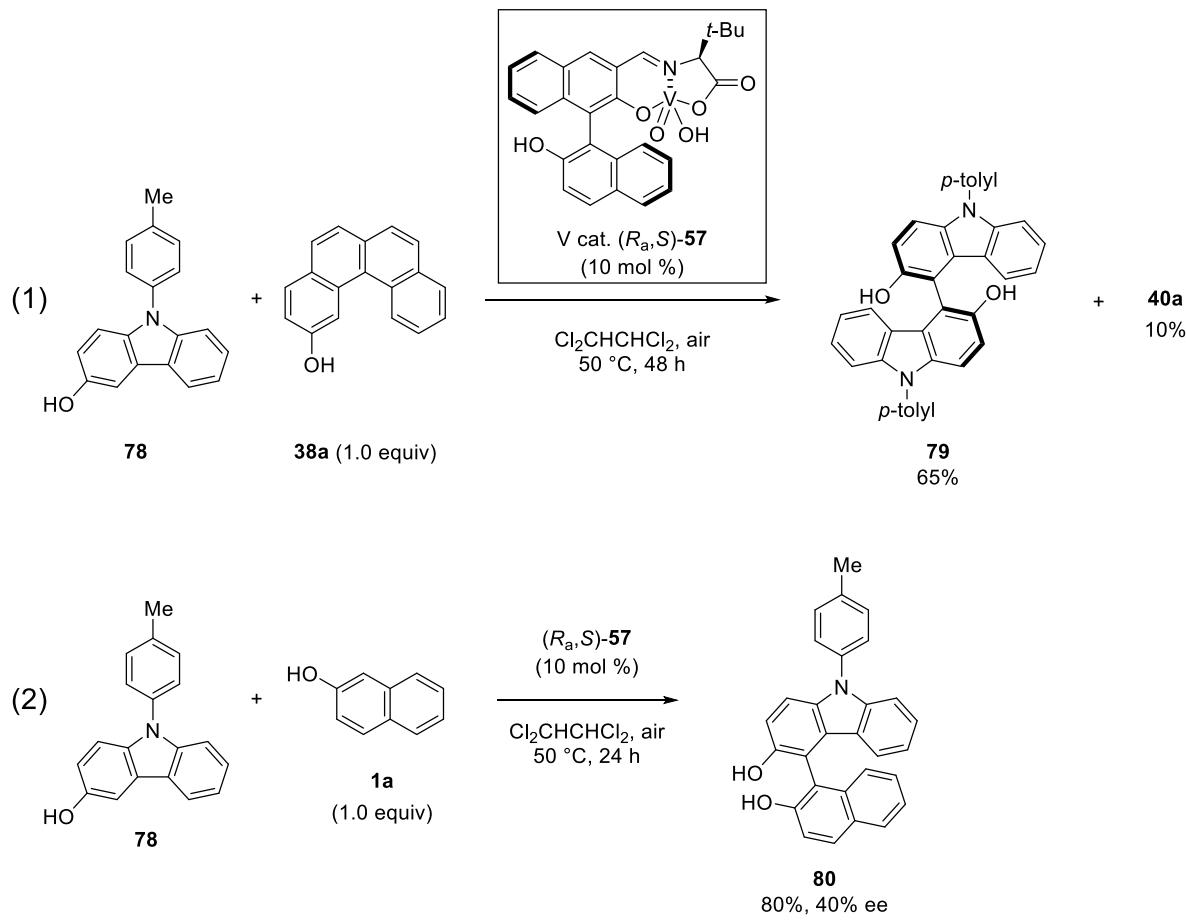


Figure 2-10.

第二項 3-ヒドロキシカルバゾール誘導体のエナンチオ選択性酸化的ヘテロカップリング反応

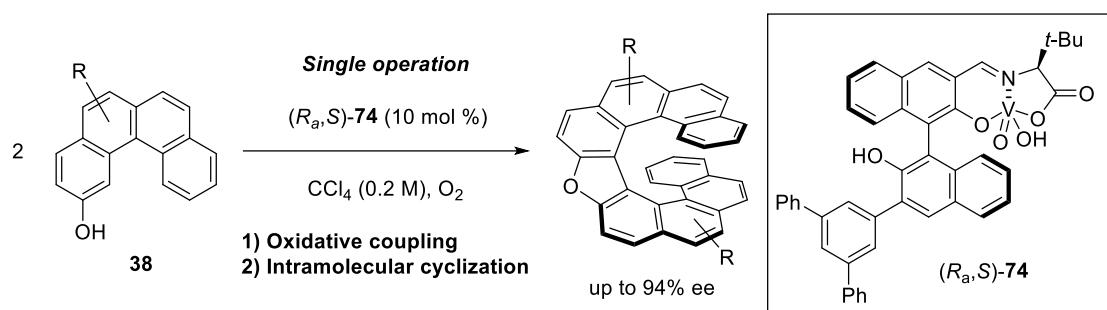
3-ヒドロキシカルバゾール誘導体 **78** に対して、オキサ[9]ヘリセン合成に有効であった多環式フェノール **38a** と单核バナジウム錯体(*R_a,S*)-**57** (10 mol %) を四塩化炭素中空気雰囲気下、50 °C にて作用させたところ、ヘテロカップリング体は全く生成せず、ホモカップリング体 **79** のみが観測された (Scheme 2-16. eq 1)。それに対して、カップリング反応剤として 2-ナフトール (**1a**) を使用したところ、ヘテロカップリングが優先して進行した。具体的には、**78** と 1.0 当量の **1a** を混合し、(*R_a,S*)-**57** (10 mol %) の存在下、四塩化炭素中空気雰囲気下、50 °C にて反応させると、ヘテロカップリング体 **80** が 80% 収率、40% ee で得られた。ヘテロヘリセン誘導体は得られなかつたものの、*C*₁ 対称ビフェノール誘導体のエナンチオ選択性的合成法として非常に興味深い。本反応はラジカル・アニオンカップリングを経て進行していると考えており、バナジウム錯体とカルバゾール誘導体から発生したラジカルカチオン種に対して 2-ナフトールが求核攻撃していると推測している。今後は、反応条件を精査しエナンチオ選択性を向上させ、ヘテロヘリセン誘導体の合成への展開が期待される。



Scheme 2-16.

第十一節　まとめ

新規に開発したキラル単核バナジウム錯体(*R_a,S*)-74 を触媒とし、多環式フェノール誘導体の酸化的カップリングと分子内環化の連続反応により、オキサ[9]ヘリセンの効率的不斉合成法を確立した²⁵⁾。本触媒反応において、バナジウム錯体は酸化還元触媒およびLewis酸触媒として働き、また錯体中のフェノール性水酸基は協調的にバナジウムの触媒活性を向上させていることが推測された。得られた光学活性なオキサ[9]ヘリセンは、一度の再結晶操作で光学的に純粋な生成物へと簡単に導くことができた。

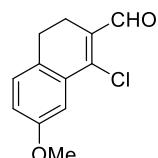


実験項

¹H-, ¹³C-, and ¹⁹F-NMR spectra were recorded with JEOL JMN ECS400 FT NMR, JNM ECA600 FT NMR or Bruker AVANCE II (¹H-NMR 400, 600 or 700 MHz, ¹³C-NMR 100, 150 or 175 MHz, ¹⁹F-NMR 565 MHz). ¹H-NMR spectra are reported as follows: chemical shift in ppm relative to the chemical shift of tetramethylsilane (TMS) at 0 ppm, integration, multiplicities (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), and coupling constants (Hz). ¹³C-NMR spectra are reported in ppm relative to the central line of triplet for CDCl₃ at 77 ppm and of multiplet for CD₃OD at 49 ppm. CF₃CO₂H used as external standards for ¹⁹F-NMR. FT-MS spectra were obtained with LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific). ESI-MS and APCI-MS spectra were obtained with JMS-T100LC (JEOL). Optical rotations were measured with JASCO P-1030 polarimeter. HPLC analyses were performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU 980 pump and UV-975 UV/Vis detector) using a mixture of hexane and 2-propanol or hexane and dichloromethane as eluents. FT-IR spectra were recorded on a JASCO FT-IR system (FT/IR4100). Column chromatography on SiO₂ was performed with Kanto Silica Gel 60 (40-100 μm). Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification.

Synthesis of substrates

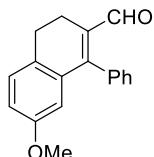
1-chloro-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde (**45**)



The compound **45** was prepared according to the literature procedure.²⁶⁾ POCl₃ (4.52 mL, 48 mmol) was added dropwise to DMF (4.65 mL, 60 mmol) at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 min, then cooled to 0 °C before the dropwise addition of 7-methoxy-1-tetralone (**44**) (5.45g, 30 mmol) in DMF (15 mL). The mixture was again warmed to room temperature and stirred for 6 h. The reaction mixture was poured into ice and quenched with sat. NaHSO₃ aq. (40 mL). The mixture was extracted with Et₂O (200 mL) and washed with H₂O and brine. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 1-chloro-3,4-dihydro-7-methoxy-naphthalene-2-carbaldehyde (**45**) in 90% yield as yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.38 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 2.8, 8.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H).

7-methoxy-1-phenyl-3,4-dihydronephthalene-2-carbaldehyde (46)



The compound **46** was prepared according to the literature procedure.²⁷⁾ A suspension of **45** (1.11 g, 5 mmol), phenyl boronic acid (671 mg, 5.5 mmol), tetrabutylammonium bromide (3.22 g, 10 mmol), Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.10 mmol) and potassium carbonate (1.73 g, 12.5 mmol) in degassed water (10 mL) and 1,4-dioxane (3.3 mL) was stirred for 1 h at 45 °C. After cooling, the mixture was diluted with water, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 1-phenyl-3,4-dihydro-7-methoxy-naphthalene-2-carbaldehyde (**46**) in 93% yield as yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.56 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.8, 8.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.8, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H).

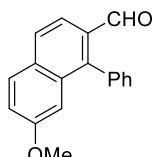
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.5, 158.2, 154.4, 136.1, 135.1, 134.8, 130.7, 130.4, 128.51, 128.49, 128.3, 114.8, 114.7, 55.3, 26.7, 20.7.

HRMS (APCI): calcd for C₁₈H₁₆NaO₂: *m/z* 287.1048 [M + Na]⁺, found 287.1042.

IR (KBr): 3051, 2960, 2839, 1659, 1563, 1365, 1046, 823, 706 cm⁻¹.

mp: 71-73 °C.

7-methoxy-1-phenyl-2-naphthaldehyde (47)



The compound **47** was prepared according to the literature procedure.²⁸⁾ A suspension of **46** (2.64 g, 10 mmol) and DDQ (3.04 g, 13.0 mmol) in benzene (50 mL) was stirred for 5 h at 80 °C. After cooling to room temperature, the mixture was filtered through a pad of celite and the solvent was evaporated. The residue was washed with 1 M NaOH aq. and the aqueous layer was extracted with toluene. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 1-phenyl-7-methoxy-naphthalene-2-carbaldehyde (**47**) in quantitative yield as yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.5, 1H), 3.70 (s, 3H).

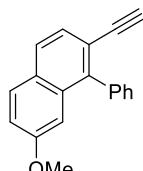
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.0, 158.2, 145.2, 135.4, 133.7, 131.59, 131.57, 130.9, 129.7, 128.34, 128.30, 128.0, 121.0, 120.0, 106.1, 55.2.

HRMS (APCI): calcd for C₁₈H₁₄NaO₂: *m/z* 285.0891 [M + Na]⁺, found 285.0887.

IR (KBr): 3061, 3002, 2862, 1680, 1423, 1273, 1231, 1032, 726 cm⁻¹.

mp: 70–72 °C.

2-ethynyl-7-methoxy-1-phenylnaphthalene (**48**)



The compound **48** was prepared according to the literature procedure.²⁸⁾ *n*-BuLi (1.64 M in hexane, 6.27 mL, 10.3 mmol) was added to a solution of diisopropylamine (1.5 mL, 10.7 mmol) in THF (53.4 mL) at 0 °C. After 10 min, the mixture was cooled to –78 °C before TMSCHN₂ (0.6 M in hexane, 17.1 mL, 10.3 mmol) was added dropwise and stirring was continued for 30 min. A solution of **47** (2.07g, 7.9 mmol) in THF (26.4 mL) was then added dropwise and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction was quenched with water and the aqueous layer was extracted with MTBE. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 2-ethynyl-7-methoxy-1-phenylnaphthalene (**48**) in 84% yield as colorless oil.

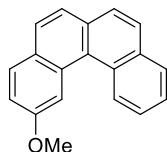
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52–7.49 (m, 3H), 7.46–7.41 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.5, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 142.3, 138.7, 133.3, 130.2, 129.4, 128.8, 128.1, 127.6, 127.2, 126.9, 119.2, 119.0, 105.2, 83.6, 80.6, 55.1.

HRMS (APCI): calcd for C₁₉H₁₅O: *m/z* 259.1123 [M + H]⁺, found 259.1111.

IR (KBr): 3288, 3063, 2833, 1622, 1508, 1231, 1036, 840, 629 cm⁻¹.

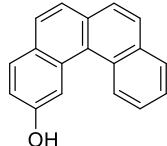
2-methoxybenzo[*c*]phenanthrene (**49**)



The compound **49** was prepared according to the literature procedure.²⁸⁾ A solution of **48** (1.18g, 4.55 mmol) and PtCl₂ (121 mg, 0.46 mmol) in toluene (45 mL) was stirred for 30 h at 80 °C under N₂. The reaction mixture was filtered through a short plug of a silica gel (hexane/CH₂Cl₂ = 2/1). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica column chromatography to afford 2-methoxybenzo[*c*]phenanthrene (**49**) in 75% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

Benzo[c]phenanthren-2-ol (**40a**)



BBr₃ (1.0 M in CH₂Cl₂, 1.77 mL, 1.77 mmol) was added to a solution of **49** (304.2 mg, 1.18 mmol) in CH₂Cl₂ (11.8 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at room temperature. After cooling to 0 °C, the reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford benzo[c]phenanthren-2-ol (**40a**) in 97% yield as white solid.

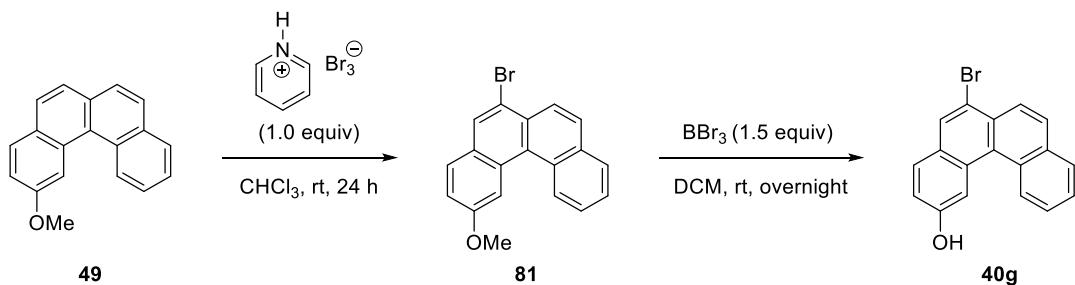
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.1, 133.3, 131.7, 131.6, 130.5, 130.4, 128.6, 127.6, 127.2, 126.9, 126.3, 126.1, 125.7, 124.7, 116.3, 111.2.

HRMS (APCI): calcd for C₁₈H₁₃O: *m/z* 245.0966 [M + H]⁺, found 245.0955.

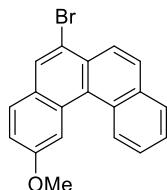
IR (KBr): 3230, 3045, 1604, 1525, 1497, 1415, 1309, 1218, 745 cm⁻¹.

mp: 112-115 °C.



Scheme 2-17.

6-bromo-2-methoxybenzo[*c*]phenanthrene (**81**)



To a solution of **49** (857 mg, 3.3 mmol) and pyridinium tribromide (1.06 g, 3.3 mmol) in CHCl₃ was stirred for 24 h at room temperature. The reaction was quenched with 10w% Na₂S₂O₃ aq. and extracted with CHCl₃. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product was recrystallized from cyclohexane to afford 6-bromo-2-methoxybenzo[c]phenanthrene (**81**) in 92% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

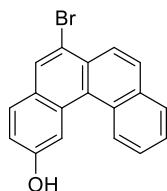
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.3, 133.3, 130.8, 130.4, 130.0, 129.5, 129.0, 128.5, 128.3, 127.5, 126.4, 126.3, 125.5, 118.8, 117.2, 109.4, 55.6. (Two carbon overlapped.)

HRMS (APCI): calcd for C₁₉H₁₃O: *m/z* 257.0961 [M – Br]⁺, found 257.0960.

IR (KBr): 3170, 2952, 2830, 1609, 1500, 1219, 1050, 877, 742, 539 cm⁻¹.

mp: 121-123 °C.

6-bromobenzo[*c*]phenanthren-2-ol (**40g**)



The procedure followed that for preparation of compound **40a**. **40g** was obtained in quantitative yield as white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.21 (br, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.46

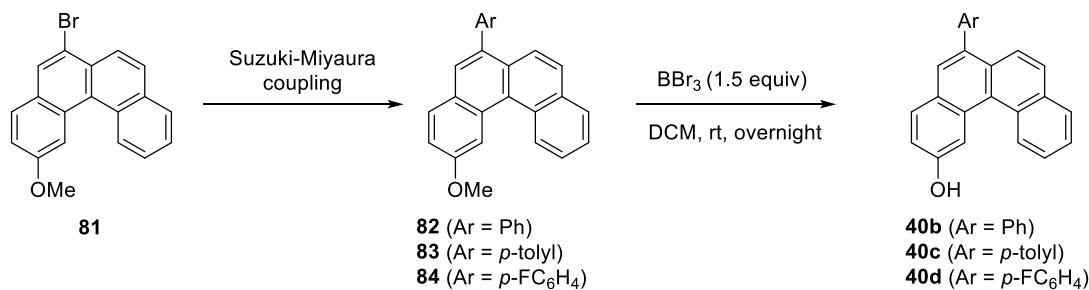
(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 112.0, 117.1, 118.9, 125.5, 126.4, 126.4, 127.7, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.5, 129.6, 129.9, 130.5, 130.9, 133.3, 154.3.

HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrO}$: m/z 321.9993 [M] $^+$, found 321.9984.

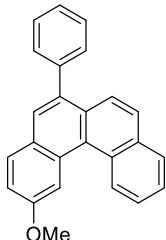
IR (KBr): 3341, 3052, 1609, 1502, 1356, 1194, 873, 815, 798, 741 cm^{-1} .

mp: 191-194 $^\circ\text{C}$.



Scheme 2-18.

2-methoxy-6-phenylbenzo[*c*]phenanthrene (**82**)



A suspension of **81** (101 mg, 0.30 mmol), phenyl boronic acid (44 mg, 0.36 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.5 mg, 0.003 mmol) and potassium carbonate (91 mg, 0.66 mmol) in toluene (1.0 mL) and ethanol (0.9 mL) was stirred for 18 h under reflux condition. After cooling, the reaction mixture was quenched with 0.5 M NaOH aq., and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography to 2-methoxy-6-phenylbenzo[*c*]phenanthrene (**82**) in 80% yield as white solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.67 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 5H), 7.31 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

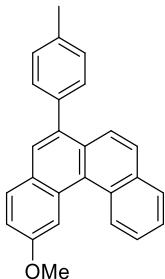
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.2, 141.0, 136.4, 133.0, 130.9, 130.5, 130.4, 130.0, 129.9, 128.33, 128.29, 127.84, 127.80, 127.6, 127.4, 127.2, 127.0, 125.89, 125.87, 124.8, 116.9, 109.1, 55.6.

HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{O}$: m/z 335.1436 [M + H] $^+$, found 335.1426.

IR (KBr): 3047, 2961, 1597, 1502, 1252, 1215, 1034, 829, 758, 541 cm^{-1} .

mp: 127-129 $^\circ\text{C}$.

2-methoxy-6-(*p*-tolyl)benzo[*c*]phenanthrene (83**)**



The procedure followed that for preparation of compound **82**. **83** was obtained in 76% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

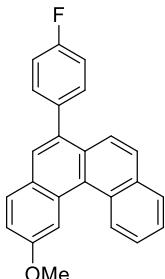
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 138.0, 136.9, 136.3, 133.0, 130.8, 130.4, 130.3, 130.1, 129.9, 129.0, 128.3, 127.9, 127.3, 127.6, 127.3, 126.9, 125.84, 125.82, 124.8, 116.8, 109.0, 55.6, 21.3.

HRMS (APCI): calcd for C₂₆H₂₁O: *m/z* 349.1592 [M + H]⁺, found 349.1582.

IR (KBr): 3044, 2959, 1607, 1503, 1424, 1214, 888, 827, 761 cm⁻¹.

mp: 117-119 °C.

6-(4-fluorophenyl)-2-methoxybenzo[*c*]phenanthrene (84**)**



The procedure followed that for preparation of compound **82**. **84** was obtained in quantitative yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 3H), 7.68 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.31 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.03 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (d, ¹J_{C-F} = 246.3 Hz), 158.2, 136.9, (d, ⁴J_{C-F} = 3.8 Hz), 135.2, 133.0, 131.9 (d, ³J_{C-F} = 7.7 Hz), 131.0, 130.4, 129.94, 129.88, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 127.1, 125.99, 125.95, 124.5, 117.0, 115.2 (d, ²J_{C-F} = 22.0 Hz), 109.0, 55.6. (One carbon overlapped.)

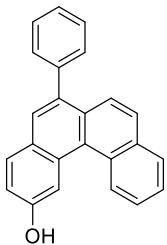
¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -114.9.

HRMS (APCI): calcd for C₂₅H₁₈FO: *m/z* 353.1342 [M + H]⁺, found 353.1331.

IR (KBr): 3050, 2959, 1610, 1505, 1251, 1218, 829, 760, 543 cm⁻¹.

mp: 131-133 °C.

6-phenylbenzo[*c*]phenanthren-2-ol (40b**)**



The procedure followed that for preparation of compound **40a**. **40b** was obtained in 96% yield as light red solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H).

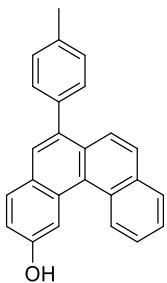
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 141.0, 136.4, 132.9, 131.1, 130.4, 130.4, 130.1, 128.3, 128.3, 127.9, 127.8, 127.8, 127.2, 127.1, 127.0, 126.0, 125.9, 124.7, 116.7, 111.7.

HRMS (APCI): calcd for C₂₄H₁₇O: *m/z* 321.1279 [M + H]⁺, found 321.1266.

IR (KBr): 3504, 3438, 3062, 1600, 1500, 1442, 1208, 1191, 886, 819, 703 cm⁻¹.

mp: 167-170 °C.

6-(*p*-tolyl)benzo[*c*]phenanthren-2-ol (40c**)**



The procedure followed that for preparation of compound **40a**. **40c** was obtained in 94% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

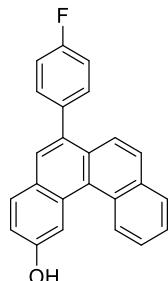
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 138.0, 136.9, 136.3, 132.9, 131.0, 130.4, 130.3, 130.3, 130.2, 129.0, 128.2, 127.9, 127.8, 127.0, 125.9, 125.8, 124.8, 116.7, 111.6, 21.3.

HRMS (APCI): calcd for C₂₅H₁₉O: *m/z* 335.1436 [M + H]⁺, found 335.1425.

IR (KBr): 3343, 3049, 2925, 1610, 1498, 1209, 889, 826, 755, 543 cm⁻¹.

mp: 169-172 °C.

6-(4-fluorophenyl)benzo[*c*]phenanthren-2-ol (40d**)**



The procedure followed that for preparation of compound **40a**. **40d** was obtained in 93% yield as yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80-7.34 (m, 3H), 7.66 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.7, 2H), 5.38 (s, 1H).

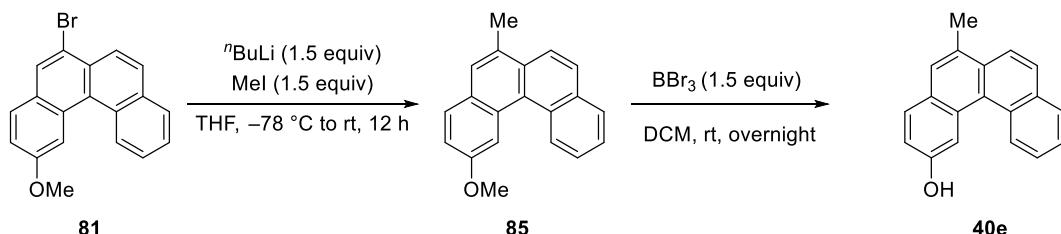
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (d, ¹*J*_{C-F} = 246.3 Hz), 154.2, 136.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2.9 Hz), 135.3, 132.9, 131.9 (d, ³*J*_{C-F} = 7.7 Hz), 131.1, 130.3, 130.3, 130.0, 128.3, 127.9, 127.8, 127.2, 127.1, 26.1, 126.0, 124.4, 116.8, 115.2 (d, ²*J*_{C-F} = 21.1 Hz), 111.6. (One carbon overlapped.)

¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ -114.8.

HRMS (APCI): calcd for C₂₄H₁₆FO: *m/z* 339.1185 [M + H]⁺, found 339.1175.

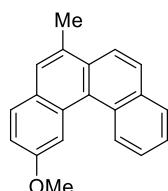
IR (KBr): 3593, 3460, 3043, 1604, 1507, 1250, 1227, 1208, 1154, 829 cm⁻¹.

mp: 174-176 °C.



Scheme 2-19.

2-methoxy-6-methylbenzo[*c*]phenanthrene (85**)**



To a solution of **81** (168.6 mg, 0.50 mmol) in THF (5 mL) was added ⁿBuLi (2.5 M in hexane, 0.30 mL, 0.75 mmol) at -78 °C. After 30 minutes, MeI (0.050 mL, 0.75 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, the combined organic layer was washed with brine,

dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. The crude product was purified by GPC using chloroform as the eluent to give 2-methoxy-6-methylbenzo[*c*]phenanthrene (**85**) in 53% yield as white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.26 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

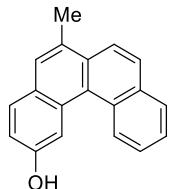
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 157.5, 132.9, 131.1, 130.6, 130.5, 129.8, 129.1, 128.4, 128.2, 127.5, 127.22, 127.19, 127.1, 125.8, 125.6, 122.7, 116.4, 109.3, 55.5, 20.2.

HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}$: m/z 257.0961 [$\text{M} - \text{Me}$]⁺, found 257.0959.

IR (KBr): 3049, 2997, 2928, 1609, 1501, 1235, 1034, 809, 600 cm^{-1} .

mp: 97-99 °C.

6-methylbenzo[*c*]phenanthren-2-ol (**40e**)



The procedure followed that for preparation of compound **40a**. **40e** was obtained in quantitative yield as white solid.

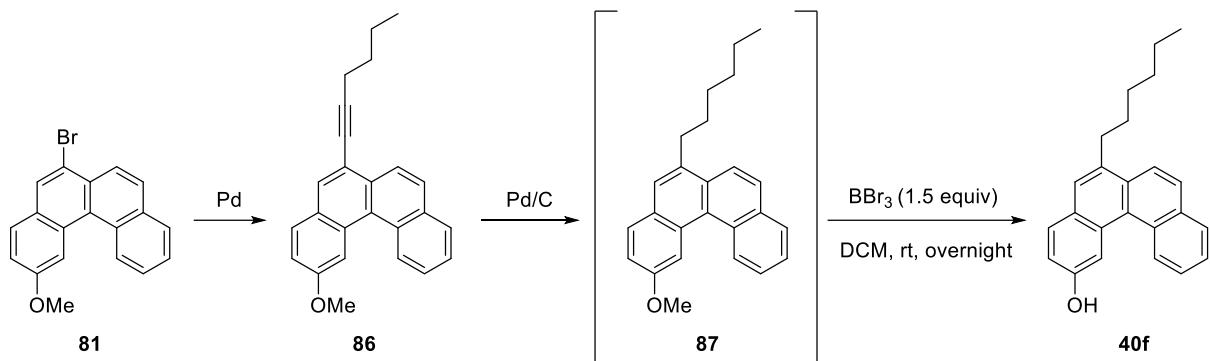
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 8.7$ Hz, 2.7 Hz, 1H), 5.09 (bs, 1H), 2.78 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.4, 132.9, 131.3, 130.6, 130.5, 129.9, 129.5, 128.3, 127.7, 127.4, 127.2, 126.8, 126.0, 125.7, 122.7, 116.3, 111.8, 20.2. (One carbon overlapped.)

HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}$: m/z 259.1123 [$\text{M} + \text{H}$]⁺, found 259.1109.

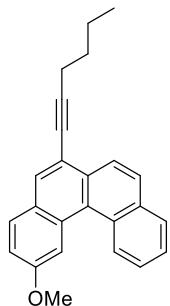
IR (KBr): 3333, 3057, 2937, 1608, 1504, 1196, 873, 795, 741 cm^{-1} .

mp: 124-126 °C.



Scheme 2-20.

6-(hex-1-yn-1-yl)-2-methoxybenzo[c]phenanthrene (86**)**



A mixture of 1-hexyne (0.038 mL, 0.33 mmol), triphenylphosphine (63 mg, 0.24 mmol), CuI (11 mg, 0.06 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0.06 mmol), and the mixture of **81** (101 mg, 0.30 mmol) in the mixture of 1:1 THF/diisopropylamine (4.4 mL) degassed by bubbling of N₂ for 30 minutes was stirred under reflux for 14 h. After the reaction, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with chloroform. This mixture was extracted with 10% HCl aq. The organic layer was washed two more times with water, dried with MgSO₄, and the solvent was evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography to 6-(hex-1-yn-1-yl)-2-methoxybenzo[c]phenanthrene (**86**) in 89% yield as yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

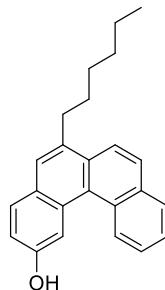
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.5, 133.3, 131.3, 131.2, 131.1, 130.4, 129.7, 128.5, 127.8, 127.7, 127.3, 126.9, 125.94, 125.87, 124.9, 118.0, 116.8, 109.2, 94.5, 79.0, 55.6, 31.1, 22.2, 19.5, 13.7.

HRMS (APCI): calcd for C₂₅H₂₃O: *m/z* 339.1749 [M + H]⁺, found 339.1741.

IR (KBr): 3050, 2959, 1607, 1501, 1210, 889, 749, 543 cm⁻¹.

mp: 70-72 °C.

1-(2-hydroxybenzo[*c*]phenanthren-6-yl)hexan-1-one (40f**)**



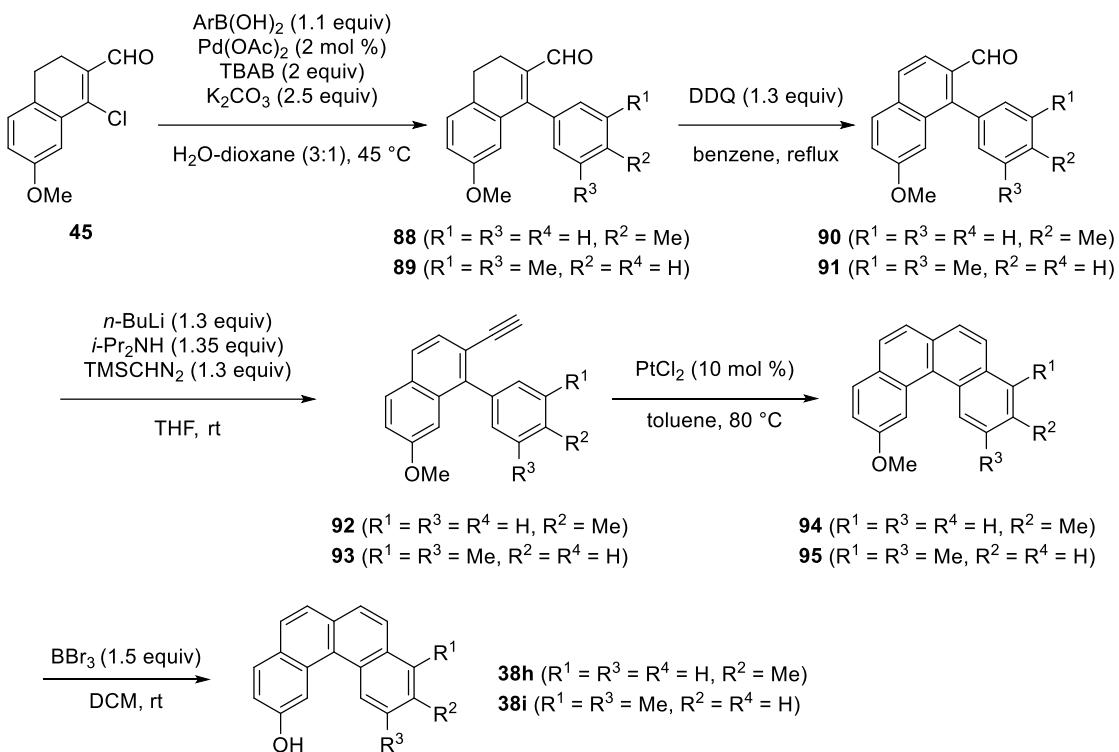
A mixture of **86** (107 mg, 0.32 mmol) with 10% Pd/C (11 mg) in MeOH (3.2 mL) was stirred at rt under H₂ (balloon) for 24 h. After the reaction, the mix was filtrated through Celite and then evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography to 6-hexyl-2-methoxybenzo[*c*]phenanthrene (**87**). A subsequent deprotection of methyl group was performed following the procedure for preparation of compound **40a** to give 1-(2-hydroxybenzo[*c*]phenanthren-6-yl)hexan-1-one (**40f**) in 23% overall yield in 2 steps as yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.6, 134.4, 132.8, 130.7, 130.5, 129.6, 128.23, 128.18, 127.8, 127.2, 127.1, 126.5, 125.8, 125.6, 122.5, 116.4, 111.8, 33.7, 31.8, 30.8, 29.5, 22.7, 14.1. (One carbon overlapped.)

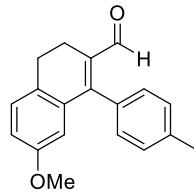
HRMS (APCI): calcd for C₂₄H₂₄O: *m/z* 328.1827 [M]⁺, found 328.1818.

IR (KBr): 3350, 3049, 2953, 2855, 1605, 1499, 1210, 803, 749, 539 cm⁻¹.



Scheme 2-21.

7-methoxy-1-(*p*-tolyl)-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde (88**)**



The procedure followed that for preparation of compound **46**. **88** was obtained in 90% yield as yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.51 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 3H), 6.82 (dd, $J = 8.2$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

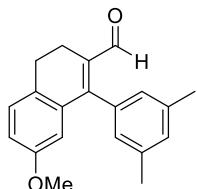
¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 193.4, 158.1, 154.4, 138.3, 136.2, 134.6, 131.9, 130.7, 130.3, 128.9, 128.3, 114.7, 114.6, 55.1, 26.6, 21.2, 20.7.

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$: m/z 301.1204 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, found 301.1198.

IR (KBr): 3000, 2943, 2852, 1654, 1596, 1362, 1038, 828, 711 cm^{-1} .

mp: 65-67 °C.

1-(3,5-dimethylphenyl)-7-methoxy-3,4-dihydronaphthalene-2-carbaldehyde (89**)**



The procedure followed that for preparation of compound **46**. **89** was obtained in 90% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.82 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 6H).

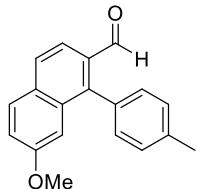
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.5, 158.0, 154.6, 137.6, 136.1, 134.8, 134.4, 130.6, 130.0, 128.3, 128.1, 114.9, 114.4, 55.1, 26.6, 21.1, 20.6.

HRMS (EIS): calcd for C₂₀H₂₀NaO₂: *m/z* 315.1361 [M + Na]⁺, found 315.1354.

IR (KBr): 3003, 2959, 1659, 1565, 1362, 1280, 1038, 861, 712 cm⁻¹.

mp: 114-116 °C.

7-methoxy-1-(*p*-tolyl)-2-naphthaldehyde (90**)**



The procedure followed that for preparation of compound **47**. **90** was obtained in quantitative yield as yellow solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.88 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz), 3.72 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

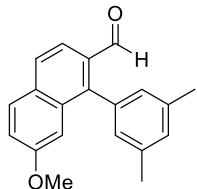
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 192.9, 158.1, 145.1, 137.9, 133.7, 132.1, 131.6, 131.4, 130.7, 129.5, 128.9, 127.7, 120.8, 119.9, 106.4, 55.0, 21.2.

HRMS (ESI): calcd for C₁₉H₁₆NaO₂: *m/z* 299.1048 [M + Na]⁺, found 299.1042.

IR (KBr): 3050, 2939, 1678, 1509, 1391, 1237, 1178, 1037, 739 cm⁻¹.

mp: 66-68 °C.

1-(3,5-dimethylphenyl)-7-methoxy-2-naphthaldehyde (**91**)



The procedure followed that for preparation of compound **47**. **91** was obtained in quantitative yield as yellow oil.

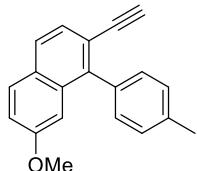
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.89 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 193.1, 158.0, 145.6, 137.7, 135.1, 133.7, 131.5, 129.8, 129.5, 128.7, 127.6, 120.6, 119.8, 106.4, 55.1, 21.2.

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₁₈NaO₂: *m/z* 313.1204 [M + Na]⁺, found 313.1198.

IR (KBr): 3013, 2858, 1683, 1599, 1457, 1292, 846, 730 cm⁻¹.

2-ethynyl-7-methoxy-1-(*p*-tolyl)naphthalene (**92**)



The procedure followed that for preparation of compound **48**. **92** was obtained in 79% yield as pink oil.

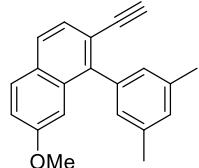
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.14 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.0, 142.3, 137.1, 135.7, 133.4, 130.1, 129.4, 128.8, 127.0, 126.9, 119.3, 118.8, 105.3, 83.8, 80.5, 55.0, 21.3.

HRMS (APCI): calcd for C₂₀H₁₇O: *m/z* 273.1279 [M + H]⁺, found 273.1265.

IR (KBr): 3287, 3053, 2934, 1621, 1507, 1273, 1035, 839, 600 cm⁻¹.

1-(3,5-dimethylphenyl)-2-ethynyl-7-methoxynaphthalene (93)



The procedure followed that for preparation of compound **48**. **93** was obtained in 71% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.39 (s, 6H).

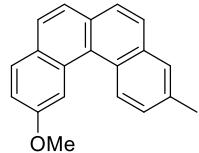
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 142.7, 138.5, 137.4, 133.4, 129.4, 129.2, 128.8, 128.0, 127.0, 126.9, 119.1, 118.7, 105.7, 83.9, 80.4, 55.2, 21.4.

HRMS (ESI): calcd for C₂₁H₁₈NaO: *m/z* 309.1255 [M + Na]⁺, found 309.1252.

IR (KBr): 3308, 3004, 2938, 1618, 1506, 1424, 1226, 845, 622 cm⁻¹.

mp: 127-129 °C.

2-methoxy-10-methylbenzo[*c*]phenanthrene (94)



The procedure followed that for preparation of compound **49**. **94** was obtained in 72% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

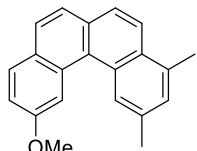
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.1, 135.3, 133.6, 131.5, 131.1, 129.9, 128.53, 128.50, 128.0, 127.9, 127.1, 127.0, 126.9, 126.7, 126.6, 124.7, 116.3, 109.0, 55.5, 21.3.

HRMS (APCI): calcd for C₂₀H₁₇O: *m/z* 273.1279 [M + H]⁺, found 273.1268.

IR (KBr): 3009, 2912, 1624, 1513, 1424, 1218, 836, 552 cm⁻¹.

mp: 116-118 °C.

11-methoxy-2,4-dimethylbenzo[*c*]phenanthrene (**95**)



The procedure followed that for preparation of compound **49**. **95** was obtained in 52% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H).

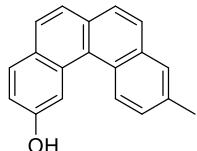
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 135.0, 134.5, 131.6, 131.2, 130.8, 130.2, 129.8, 128.7, 128.4, 126.9, 126.7, 125.8, 125.2, 124.5, 123.1, 116.4, 109.1, 55.4, 22.1, 20.1.

HRMS (APCI): calcd for C₂₁H₁₉O: *m/z* 287.1436 [M + H]⁺, found 287.1425.

IR (KBr): 3057, 2913, 1608, 1494, 1448, 1216, 1023, 834 cm⁻¹.

mp: 129-131 °C.

10-methylbenzo[*c*]phenanthren-2-ol (**40h**)



The procedure followed that for preparation of compound **40a**. **40h** was obtained in 87% yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 4H), 7.47 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 2.58 (s, 3H).

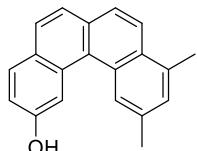
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 135.4, 133.5, 131.6, 131.1, 130.3, 128.6, 128.5, 128.0, 127.3, 127.1, 127.0, 126.8, 126.3, 124.7, 116.2, 111.6, 21.3. (One carbon overlapped.)

HRMS (APCI): calcd for C₁₉H₁₅O: *m/z* 259.1123 [M + H]⁺, found 259.1115.

IR (KBr): 3207, 2921, 1519, 1420, 1307, 1203, 832, 789, 548 cm⁻¹.

mp: 147-149 °C.

9,11-dimethylbenzo[*c*]phenanthren-2-ol (40i**)**



The procedure followed that for preparation of compound **40a**. **40i** was obtained in quantitative yield as white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.9, 135.1, 134.3, 131.8, 131.2, 130.8, 130.2, 128.7, 128.5, 127.0, 126.3, 125.7, 125.1, 124.5, 123.1, 116.1, 112.0, 22.1, 20.0.

HRMS (APCI): calcd for C₂₀H₁₇O: *m/z* 273.1279 [M + H]⁺, found 273.1269.

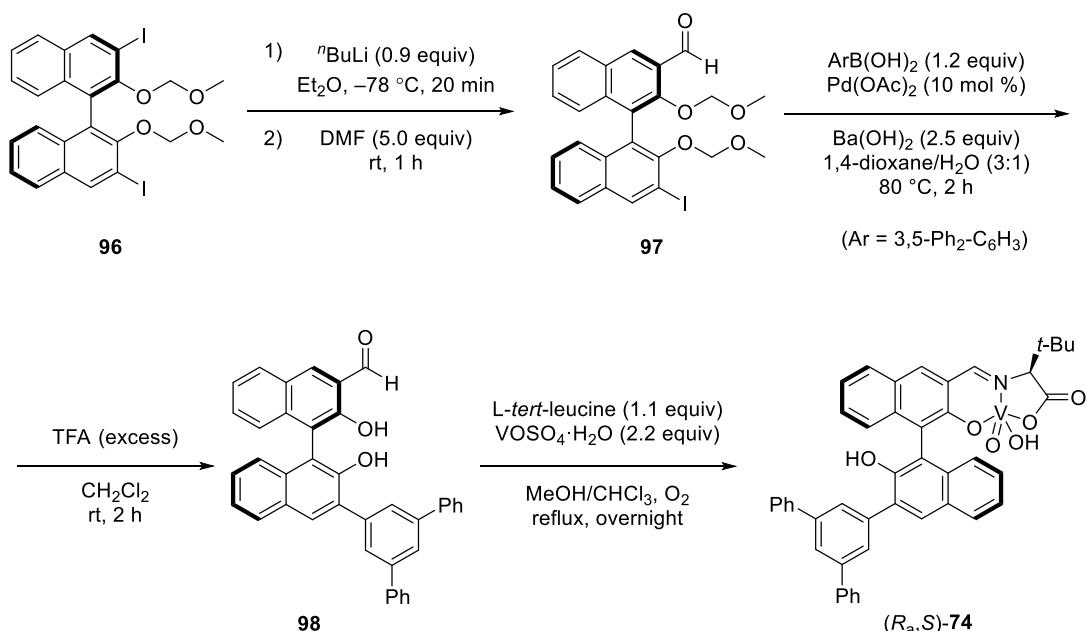
IR (KBr): 3349, 3044, 2917, 1609, 1498, 1423, 1353, 1207, 835, 533 cm⁻¹.

mp: 70–73 °C.

Preparation of dinuclear vanadium complexes

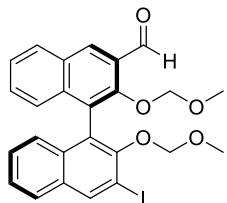
Dinuclear vanadium complexes was prepared according to the literature procedure.²⁹⁾

Preparation of mononuclear vanadium complexes



Scheme 2-22.

(R)-3'-iodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalene]-3-carbaldehyde (**97**)



To a solution of **96** (1.25 g, 2.0 mmol) in Et₂O (20 mL) was added ⁷BuLi (2.0 M in hexane, 0.90 mL, 1.8 mmol) at -78 °C. After 20 minutes, DMF (0.78 mL, 10 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched with 1.0 M HCl aq. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, the combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The crude product was purified by silica gel column chromatography to give *(R)*-3'-iodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-[1,1'-binaphthalene]-3-carbaldehyde (**97**) in 47% yield (450 mg) as yellow solid.

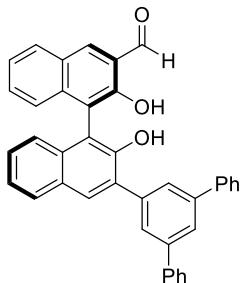
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190.8, 154.0, 152.3, 140.3, 136.9, 133.6, 132.3, 131.7, 130.1, 129.9, 129.4, 128.8, 127.3, 127.0, 126.6, 126.5, 126.2, 126.0, 125.5, 100.4, 99.7, 92.4, 57.0, 56.5. (One carbon overlapped.)

HRMS (ESI): calcd for C₂₅H₂₁NaO₅: *m/z* 551.0331 [M + Na]⁺, found 551.0319.

$[\alpha]_D^{24}$ +47.3 (*c* 0.56, CHCl₃)

(R)-3'-([1,1':3',1"-terphenyl]-5'-yl)-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaphthalene]-3-carbaldehyde (**98**)



A suspension of **97** (52.8 mg, 0.10 mmol), (3,5-Diphenylphenyl)boronic acid (32.9 mg, 0.12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11.6 mg, 0.010 mmol) and Ba(OH)₂ (42.8 mg, 0.25 mmol) in degassed water/1,4-dioxane (1/3, 1 mL) was stirred for 2 h at 80 °C. After cooling, the reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The crude product was purified by silica-gel column chromatography to give coupling product. A subsequent deprotection of methoxymethyl group was performed. Trifluoroacetic acid (excess) was added to a solution of coupling product in CH₂Cl₂ (1.0 mL) at

room temperature. The mixture was stirred for 1 h. After concentrated, the reaction mixture was purified by silica gel column chromatography to afford (*R*)-3'-(*[1,1':3',1"-terphenyl]-5'-yl*)-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaphthalene]-3-carbaldehyde (**98**) in 86% overall yield in 2 steps as yellow solid.

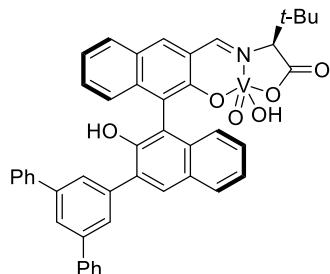
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.66 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.97-7.89 (m, 3H), 7.84 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 4H), 7.50-7.31 (m, 10H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196.7, 154.5, 149.1, 142.3, 141.1, 139.1, 138.7, 137.8, 133.2, 131.3, 130.8, 130.4, 130.2, 129.4, 128.9, 128.6, 127.9, 127.6, 127.5, 127.0, 125.6, 125.2, 125.0, 124.5, 124.1, 122.3, 115.9, 114.4.

HRMS (APCI): calcd for C₃₉H₂₆NaO₃: *m/z* 565.1780 [M + Na]⁺, found 565.1772.

$[\alpha]_{D}^{22}$ +19.68 (*c* 1.06, CHCl₃)

mononuclear vanadium complex (*R_a,S*)-**74**



A round-bottomed flask was charged with **98** (46.6 mg, 0.086 mmol), L-*tert*-leucine (12.4 mg, 0.094 mmol), VOSO₄•xH₂O (34.2 mg, 0.19 mmol), MS 3A (86 mg), MeOH (4.3 mL) and CHCl₃ (2 mL) under O₂ (balloon). The reaction mixture was refluxed, and the consumption of **97** was monitored by TLC. The resulting solution was gradually cooled down to r.t. and filtered through celite to remove MS 3A. The filtrate was evaporated, and the resulting black solid was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with H₂O. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated in vacuum to give desired vanadium complex (*R_a,S*)-**74** in 66% yield as dark green solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.46-7.23 (m, 13H), 4.25 (s, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.24 (s, 9H).

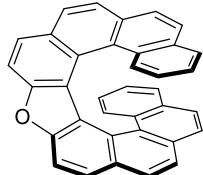
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 150.9, 143.1, 142.5, 139.2, 138.6, 134.9, 133.0, 131.2, 130.9, 130.8, 130.7, 130.6, 129.9, 129.4, 129.0, 128.6, 128.3, 127.4, 127.1, 126.7, 126.3, 125.8, 125.6, 125.3, 124.7, 124.4, 123.8, 119.3, 118.5, 84.3, 38.5, 28.2.

HRMS (ESI): calcd for C₄₆H₃₈NNaO₆V: *m/z* 774.2036 [M + OMe - OH + Na]⁺, found 774.2027.

Vanadium-catalyzed enantioselective synthesis of oxa[9]helicenes

A test tube was charged with benzo[*c*]2-phenanthrol **38** (1.0 eq), mononuclear vanadium catalyst (10 mol %) and CCl₄ (0.2 M) under O₂ at 50 °C or 60 °C. The mixture was stirred for 48-72 h. The reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford oxa[9]helicene **40**.

benzo[5,6]phenanthro[3,4-*b*]benzo[5,6]phenanthro[4,3-*d*]furan (**40a**)



86% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.26 (J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (td, J = 7.5 Hz, 1.4 H, 2H), 6.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.72 (td, J = 7.5 Hz, 1.4 H, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.2, 129.9, 129.5, 129.5, 127.6, 127.3, 126.9, 126.5, 126.3, 126.2, 125.3, 125.2, 124.6, 124.3, 124.0, 122.2, 121.0, 110.9.

HRMS (APCI): calcd for C₃₆H₂₁O: *m/z* 469.1592 [M + H]⁺, found 469.1573.

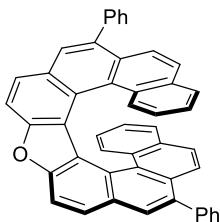
IR (KBr): 3044, 1581, 1489, 1342, 1245, 1221, 1063, 834, 756 cm⁻¹.

mp: 280-283 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 78%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: t_R = 6.2 min, second peak: t_R = 8.6 min.

[α]_D¹⁹ -2647.2 (*c* 0.32, CHCl₃) for 99% ee (*M* isomer).

3,11-diphenylbenzo[5,6]phenanthro[3,4-*b*]benzo[5,6]phenanthro[4,3-*d*]furan (**40b**)



72% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (s, 4H), 7.96 (s, 2H), 7.69-7.45 (m, 14H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.87 (t, J = 8.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.3, 141.0, 137.0, 130.3, 129.3, 128.8, 128.2, 127.8, 127.4, 127.3, 127.2, 126.9, 126.6, 126.5, 126.0, 124.4, 123.7, 122.4, 122.2, 121.1, 111.4.

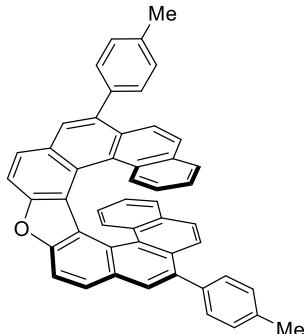
HRMS (APCI): calcd for C₄₈H₂₉O: *m/z* 621.2218 [M + H]⁺, found 621.2200.

IR (KBr): 3051, 1577, 1475, 1240, 1062, 822, 751, 702 cm⁻¹

mp: >300 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 45%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: t_R = 12.8 min, second peak: t_R = 33.1 min.
 $[\alpha]_D^{22}$ –685.2 (*c* 0.46, CHCl₃) for 45% ee.

3,11-di-p-tolylbenzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (**40c**)



61% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (s, 4H), 7.95 (s, 2H), 7.51 (m, 8H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 7.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.87 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.90–5.81 (m, 2H), 2.53 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.3, 138.0, 137.0, 136.8, 130.1, 129.3, 128.9, 128.8, 128.4, 127.7, 127.4, 127.2, 126.8, 126.6 (C), 126.4, 126.0, 124.3, 123.6, 122.4, 122.3, 121.2, 111.3, 21.3.

HRMS (APCI): calcd for C₅₀H₃₃O: m/z 649.2531 [M + H]⁺, found 649.2518.

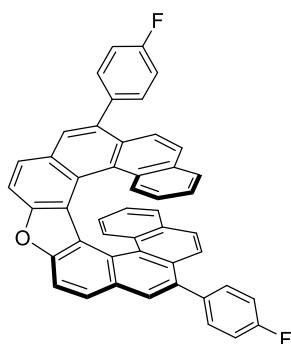
IR (KBr): 3036, 2916, 1693, 1508, 1239, 822, 747, 563 cm⁻¹.

mp: >300 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 44%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: t_R = 8.9 min, second peak: t_R = 18.0 min.

$[\alpha]_D^{20}$ –720.0 (*c* 0.41, CHCl₃) for 44% ee.

3,11-bis(4-fluorophenyl)benzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (**40d**)



68% yield. The reaction was performed for 72 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (s, 4H), 7.94 (s, 2H), 7.57–7.52 (m, 4H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44

(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.29-7.26 (4H), 6.87 (td, $J = 7.4$ Hz, 1.2 Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.87 (td, $J = 7.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.3 (d, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 246.3$ Hz), 154.4, 136.8 (d, $^4J_{\text{C}-\text{F}} = 3.8$ Hz, C), 135.9, 131.7 (d, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 7.7$ Hz), 129.3, 128.7, 128.3, 127.8 (CH), 127.4 (CH), 127.0, 126.7, 126.5, 126.0, 124.3, 123.7, 122.5, 122.0, 121.1, 115.2 (d, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 22.0$ Hz), 111.5. (One carbon overlapped.)

^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3): δ -116.1.

HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{O}$: m/z 657.2030 [M + H]⁺, found 657.2014.

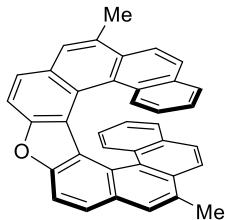
IR (KBr): 3047, 1604, 1510, 1221, 1157, 824, 799, 752 cm^{-1} .

mp: >300 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 50%, determined by HPLC (Chiralcel OD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25°C; 280 nm) first peak: $t_R = 10.1$ min, second peak: $t_R = 29.6$ min.

$[\alpha]_D^{23} -758.6$ (c 0.44, CHCl_3) for 50% ee.

3,11-dimethylbenzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (**40e**)



70% yield.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.23-8.18 (m, 4H), 7.84 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.62-7.67 (m, 4H), 7.31 (dd, $J = 8.2$ Hz, 0.9 Hz, 2H), 6.71 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.69 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 153.8, 130.7, 129.4, 129.1, 129.0, 127.2, 126.7, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 125.8, 123.4, 123.2, 122.1, 121.1, 120.4, 110.8, 19.8.

HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{25}\text{O}$: m/z 497.1905 [M + H]⁺, found 497.1887.

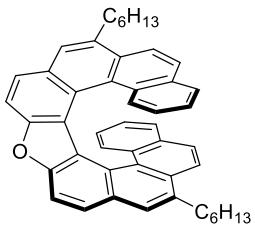
IR (KBr): 3064, 2932, 2857, 1580, 1482, 1260, 1119, 865, 747, 597 cm^{-1} .

mp: >300 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 88%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: $t_R = 5.7$ min, second peak: $t_R = 10.0$ min.

$[\alpha]_D^{19} -2252.5$ (c 0.35, CHCl_3) for 88% ee.

3,11-dihexylbenzo[5,6]phenanthro[3,4-*b*]benzo[5,6]phenanthro[4,3-*d*]furan (40f**)**



72% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 4H), 7.82 (s, 2H), 7.65-7.59 (m, 4H), 7.30 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.68 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.71 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 2H), 3.16-2.98 (m, 4H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.62-1.12 (m, 12H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.8, 135.2, 129.1, 129.0, 128.8, 127.5, 127.0, 126.8, 126.6, 126.0, 125.9, 125.7, 124.0, 123.2, 122.1, 121.1, 120.2, 110.9, 33.4, 31.9, 30.8, 29.7, 22.8, 14.2.

HRMS (APCI): calcd for C₄₈H₄₅O: *m/z* 637.3470 [M + H]⁺, found 367.3443.

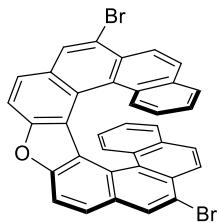
IR (KBr): 3049, 2928, 1578, 1480, 1349, 1234, 821, 797, 748, 602 cm⁻¹.

mp: 65-67 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 76%, determined by HPLC (Chiraldak IB, hexane/dichloromethane = 9/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: t_R = 12.4 min, second peak: t_R = 22.1 min.

[α]_D²³ -1490.0 (*c* 0.54, CHCl₃) for 76% ee.

3,11-dibromobenzo[5,6]phenanthro[3,4-*b*]benzo[5,6]phenanthro[4,3-*d*]furan (40g**)**



56% yield. The reaction was performed at 60°C for 72 h.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.34 (s, 2H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.87 (td, J = 8.7 Hz, 1.1 Hz, 2H), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.78 (td, J = 8.7 Hz, 1.1 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.4, 129.6, 129.4, 129.4, 127.9, 127.8, 127.3, 126.9, 126.7, 126.4, 125.5, 124.8, 123.4, 123.3, 122.7, 120.9, 119.7, 111.9.

HRMS (APCI): calcd for C₃₆H₁₈Br₂O: *m/z* 623.9724 [M]⁺, found 623.9710.

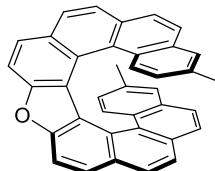
IR (KBr): 3063, 1577, 1474, 1248, 1226, 1065, 817, 744 cm⁻¹.

mp: >300 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 94%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 0.3 ml/min; 25 °C; 350 nm) first peak: t_R = 22.7 min, second peak: t_R = 32.5 min.

[α]_D¹⁸ -1667.7 (*c* 0.35, CHCl₃) for 94% ee.

15,20-dimethylbenzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (**40h**)



68% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.2, 133.5, 129.8, 129.6, 129.4, 127.4, 126.6, 126.25, 126.16, 126.0, 125.3, 125.01, 124.98, 124.43, 124.36, 123.8, 121.0, 110.8, 20.8.

HRMS (APCI): calcd for C₃₈H₂₅O: *m/z* 497.1905 [M + H]⁺, found 497.1891.

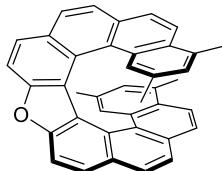
IR (KBr): 3041, 2917, 1580, 1488, 1253, 1212, 831, 630 cm⁻¹.

mp: 160–163 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 80%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: t_R = 5.6 min, second peak: t_R = 8.3 min.

[α]_D¹⁷ -2515.5 (*c* 0.36, CHCl₃) for 80% ee.

14,16,19,21-tetramethylbenzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (**40i**)



84% yield. The reaction was performed in the presence of TMSCl (10 mol %) at 60 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.42 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 2.58 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.9, 131.7, 131.6, 129.9, 129.2, 127.5, 127.4, 127.3, 126.5, 126.0, 125.4, 125.2, 124.6, 124.2, 123.4, 122.0, 121.6, 110.5, 20.3, 20.1.

HRMS (APCI): calcd for C₄₀H₂₈O: *m/z* 525.2218 [M + H]⁺, found 525.2198.

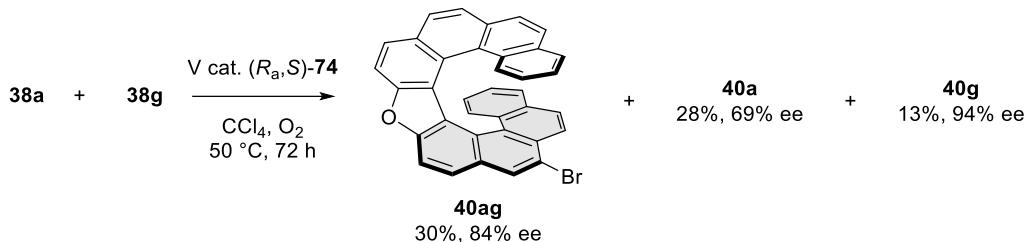
IR (KBr): 3049, 2915, 2866, 1579, 1482, 1373, 1255, 1080, 829, 561 cm⁻¹.

mp: >300 °C. Orange solid.

Enantiomeric excess: 60%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: t_R = 10.4 min, second peak: t_R = 13.1 min.

[α]_D²¹ -1465.4 (*c* 0.43, CHCl₃) for 60% ee.

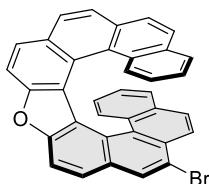
Vanadium-catalyzed enantioselective oxidative hetero-coupling



Scheme 2-23.

A test tube was charged with **38a** (0.02 mmol), **38g** (0.02 mmol), mononuclear vanadium catalyst (0.004 mmol) and CCl_4 (0.2 mL). The mixture was stirred for 72 h under O_2 at 50 °C. The reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The crude product was purified using PTLC to afford **40ag** (30% yield, 84% ee) along with homo-coupling products **40a** (28% yield, 69% ee) and **40g** (13% yield, 94% ee).

3-bromobenzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (**40ag**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.34–8.26 (m, 4H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (td, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.79–5.71 (m, 2H).

¹³C NMR (175 MHz, CDCl_3): δ 154.4, 154.2, 130.1, 129.53, 129.49, 129.4, 129.3, 128.0, 127.64, 127.56, 127.1, 126.9, 126.8, 126.64, 126.57, 126.44, 126.35, 125.9, 125.43, 125.35, 125.2, 124.7, 124.1, 123.5, 123.2, 122.6, 122.2, 121.3, 120.6, 119.6, 111.8, 111.0. (four carbons overlapped.)

HRMS (APCI): calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{19}\text{BrO}$: m/z 546.0619 [M]⁺, found 546.0600.

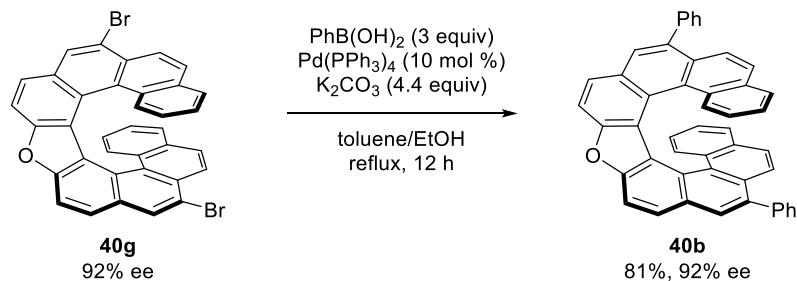
IR (KBr): 3040, 2923, 2851, 1578, 1473, 1250, 1065, 835, 744, 591 cm^{-1} .

mp: 132–135 °C. Yellow solid.

Enantiomeric excess: 84%, determined by HPLC (Chiraldak AD-H, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 400 nm) first peak: t_{R} = 7.3 min, second peak: t_{R} = 10.7 min.

$[\alpha]_D^{21}$ –1642.9 (*c* 0.31, CHCl_3) for 84% ee.

Derivatization of 2g



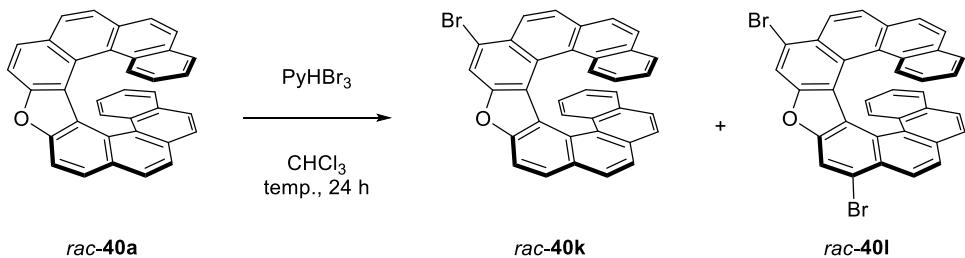
Scheme 2-24.

A suspension of **40g** (7.2 mg, 0.01150 mmol), phenyl boronic acid (4.2 mg, 0.03449 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.33 mg, 0.00115 mmol) and potassium carbonate (6.98 mg, 0.05058 mmol) in toluene/ethanol (10/9, 0.20 mL) was stirred for 12 h under reflux condition. After cooling, the reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The yield (81% yield) of **40b** was determined by ^1H NMR using 1,2-dichloroethane as an internal standard.

Enantiomeric excess: 92%, determined by HPLC (Chiralpak AD-3, hexane/2-propanol = 99/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 280 nm) first peak: $t_{\text{R}} = 10.7$ min, second peak: $t_{\text{R}} = 26.0$ min.

Bromination of oxa[9]helicene (**40a**)

Table 2-9.

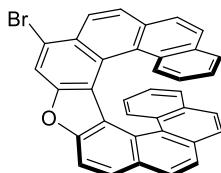


entry	PyHBr ₃ (equiv)	Temp. (°C)	40k : 40l^a	yield ^b
1	1.05	25	81 : 19	40k : 77%
2	1.2	25	69 : 31	ND
3	2.1	25	40 : 60	40k : 38%, 40l : 58%
4	3.0	25	36 : 65	ND
5	2.1	40	20 : 80	40l : 72%

^aThe ratio was estimated by ¹H NMR. ^bIsolated yield of product. ND: Not determined.

To a solution of **40a** and pyridinium tribromide (1.05 - 3.0 equiv) in CHCl₃ was stirred for 24 h at 25 °C or 40 °C. The reaction was quenched with 10% Na₂S₂O₃ aq. and extracted with CHCl₃. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated under vacuum. The crude product was purified using PTLC and brominated products were obtained.

5-bromobenzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (*rac*-**40k**)



77% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H).

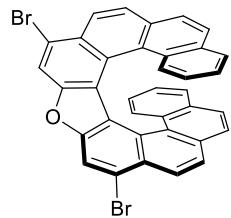
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.3, 153.2, 130.1, 130.0, 129.63, 129.59, 129.56, 128.2, 127.6, 127.2, 127.1, 126.64, 126.56, 126.3, 125.96, 125.94, 125.49, 129.46, 125.2, 125.0, 124.7, 124.3, 124.23, 124.22, 124.1, 122.5, 122.4, 121.2, 120.9, 120.6, 115.2, 111.0. (four carbons overlapped.)

HRMS (APCI): calcd for C₃₆H₂₀BrO: *m/z* 547.0692 [M + H]⁺, found 547.0686.

IR (KBr): 3044, 1596, 1565, 1487, 1258, 908, 833, 733 cm⁻¹.

mp: 213-215 °C. Yellow solid.

5,9-dibromobenzo[5,6]phenanthro[3,4-b]benzo[5,6]phenanthro[4,3-d]furan (*rac*-**40I**)



72% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 2H), 8.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.80-5.74 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.3, 130.1, 129.7, 129.0, 128.6, 127.8, 127.0, 126.7, 125.7, 125.3, 125.1, 125.1, 124.5, 124.44, 124.39, 122.7, 121.8, 120.5, 115.2.

HRMS (APCI): calcd for C₃₆H₁₉Br₂O: *m/z* 624.9803 [M + H]⁺, found 624.9791.

IR (KBr): 3046, 1735, 1565, 1485, 1318, 1259, 926, 830, 748 cm⁻¹.

mp: 230-233 °C. Yellow solid.

Mechanistic studies

Kinetic study

According to the general procedure of the vanadium-catalyzed enantioselective synthesis of oxa[9]helicenes, the reaction of **38a** was conducted with varying the catalyst loading (5, 10 and 15 mol %). An aliquot of the reaction solution was sampled periodically (30, 45, 60, 75 min) and analyzed by ¹H NMR.

Table 2-10.

catalyst loading (mol %)	[V cat.] (mmol/L)	product	time (min)				initial rate (mmol/min)
			30	45	60	75	
5	10	40a (mmol)	(0)	0	0.00075	0.0015	0.00005000
10	20		0	0.00175	0.00325	(0.00475)	0.0001083
15	30		0	0.00325	0.0045	(0.0055)	0.0001500

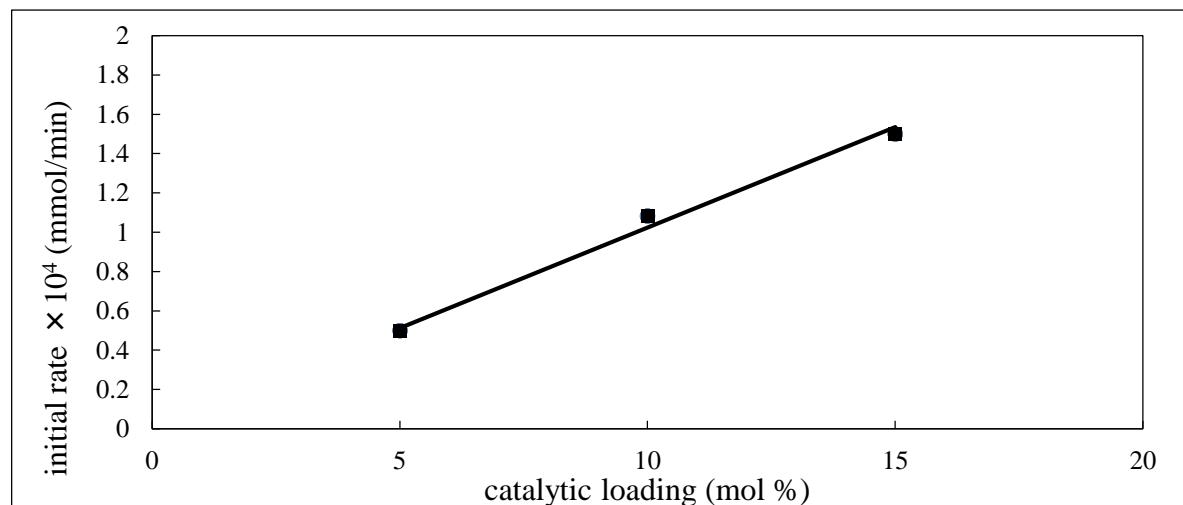


Figure 2-11.

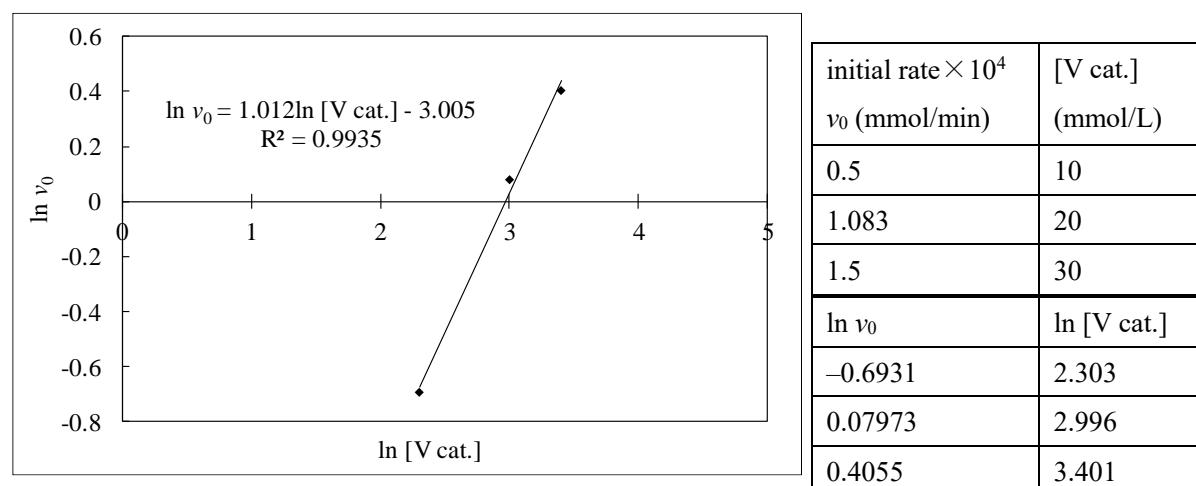
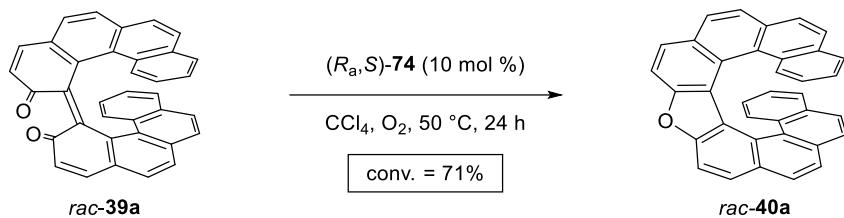


Figure 2-12.

Confirmation of kinetic resolution from **39a** to **40a**



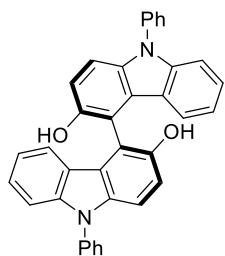
Scheme 2-25.

A test tube was charged with **rac-39a** (1 eq), mononuclear vanadium catalyst (10 mol %) and CCl₄ (0.2 M) under O₂ at 50 °C. The mixture was stirred and stopped at the 71% conversion. The reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The product's ee was analyzed and kinetic resolution was not observed in the reaction from **39a** to **40a**.

Vanadium-catalyzed enantioselective oxidative homo-coupling of 3-hydroxycarbazole

A test tube was charged with 9-phenyl-9*H*-carbazol-3-ol (**75**), dinuclear vanadium catalyst (*R_a,S,S*)-**8** (5 mol %) and CCl₄ (0.2 M) under air at 30 °C. The mixture was stirred for 72 h. The reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 9,9'-diphenyl-9*H,9'H*-[4,4'-bicarbazole]-3,3'-diol (**76**) in 50% yield as orange solid.

9,9'-diphenyl-9*H,9'H*-[4,4'-bicarbazole]-3,3'-diol (**76**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.64 (m, 8H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.87 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.5, 141.5, 137.6, 136.2, 129.9, 127.5, 127.3, 126.1, 122.4, 121.8, 121.5, 119.8, 115.0, 111.8, 111.6, 109.6.

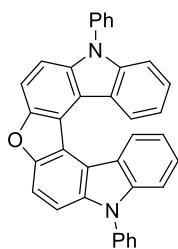
HRMS (ESI): calcd for C₃₆H₂₄N₂O₂Na: *m/z* 539.1735 [M + Na]⁺, found 539.1730.

Enantiomeric excess: 84%, determined by HPLC (Chiralcel OD-H, hexane/2-popanol = 4/1; flow rate 1.0 mL/min; 25 °C; 230 nm) first peak: t_R = 10 min, second peak: t_R = 15 min.

Acid-mediated Intramolecular cyclization of **76**

A test tube was charged with **76** (20.66 mg, 0.040 mmol), TsOH•H₂O (1.0 equiv, 7.61 mg) and *o*-xylene (0.20 M, 0.20 mL) under air. The mixture was stirred for 5 d under reflux condition. The reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The crude product was purified by PTLC to afford 1,7-diphenyl-1,7-dihydrofuro[2,3-*c*:5,4-*c*]dicarbazole (**77**, 5.5 mg) in 28% yield as yellow solid.

1,7-diphenyl-1,7-dihydrofuro[2,3-*c*:5,4-*c*]dicarbazole (**77**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.70-7.66 (m, 8H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H), 7.04 (td, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 2H).

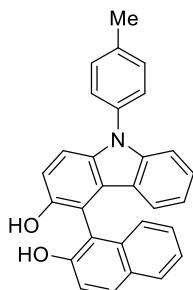
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 141.5, 138.6, 138.0, 130.0, 127.9, 127.8, 127.6, 125.5, 122.89, 118.2, 117.4, 117.1, 109.3, 109.3, 109.1.

HRMS (APCI): calcd for C₃₆H₂₃N₂O: *m/z* 499.1810 [M + H]⁺, found 499.1792.

Vanadium-catalyzed Enantioselective Oxidative Hetero-coupling of 3-Hydroxycarbazole with 2-naphthol

A test tube was charged with 9-(*p*-tolyl)-9*H*-carbazol-3-ol (**78**), 2-naphthol (**1a**, 1.0 equiv), mononuclear vanadium catalyst (*R_aS*)-**57** (10 mol %) and Cl₂CHCHCl₂ (0.1 M) under air at 50 °C. The mixture was stirred for 24 h. The reaction mixture was then filtered through a short pad of silica gel and the solvent was evaporated. The crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-9-(*p*-tolyl)-9*H*-carbazol-3-ol (**80**) in 80% yield as yellow solid.

4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-9-(*p*-tolyl)-9*H*-carbazol-3-ol (**80**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.30 (m, 10H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.77-6.81 (td, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.51 (s, 3H).

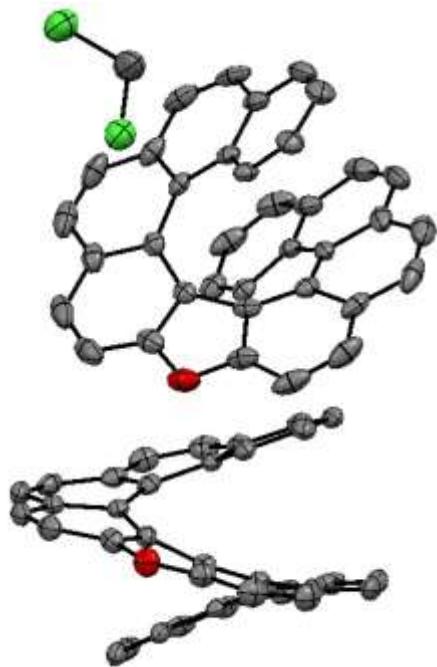
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.4, 148.4, 141.6, 137.5, 136.3, 134.80, 132.9, 131.4, 130.5, 129.4, 128.4, 127.5, 127.1, 126.0, 124.2, 124.0, 122.3, 122.1, 121.3, 119.6, 117.8, 114.9, 111.84, 111.80, 110.6, 109.6, 21.2.

HRMS (ESI): calcd for C₂₉H₂₁NO₂Na: *m/z* 438.1470 [M + Na]⁺, found 438.1466.

Enantiomeric excess: 40%, determined by HPLC (Chiralpak IA, hexane/2-propanol = 4/1; flow rate 1.0 ml/min; 25 °C; 365 nm) first peak: t_R = 12 min, second peak: t_R = 17 min.

X-ray crystallographic data for compound **40a**.

The single crystal was obtained by recrystallization from CH₂Cl₂/MeOH.



Experimental

Data Collection

A yellow platelet crystal of C₇₃H₄₂Cl₂O₂ having approximate dimensions of 0.237 x 0.200 x 0.076 mm was mounted on a glass fiber. All measurements were made on a Rigaku R-AXIS RAPID 191R diffractometer using filtered Cu-K α radiation.

The crystal-to-detector distance was 191.00 mm.

Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive monoclinic cell with dimensions:

$$\begin{array}{ll} a = & 15.0088(4) \text{ \AA} \\ b = & 10.2881(3) \text{ \AA} \quad b = 105.568(8)^\circ \\ c = & 16.785(2) \text{ \AA} \\ V = & 2496.7(3) \text{ \AA}^3 \end{array}$$

For Z = 2 and F.W. = 1022.04, the calculated density is 1.359 g/cm³. Based on the reflection conditions of:

$$0k0: \quad k = 2n$$

packing considerations, a statistical analysis of intensity distribution, and the successful solution and refinement of the structure, the space group was determined to be:

$$P\bar{2}_1 (\#4)$$

The data were collected at a temperature of -150 \pm 1°C to a maximum 2q value of 136.4°. A total of 72 oscillation images were collected. A sweep of data was done using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 0.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. A second sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 60.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 180.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 240.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=54.0° and f = 320.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0

to 260.0° in 20.0° step, at c=20.0° and f = 0.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. Another sweep was performed using w scans from 80.0 to 260.0° in 20.0° step, at c=20.0° and f = 120.0°. The exposure rate was 5.0 [sec./°]. The crystal-to-detector distance was 191.00 mm. Readout was performed in the 0.100 mm pixel mode.

Data Reduction

Of the 48714 reflections that were collected, 9074 were unique ($R_{\text{int}} = 0.0462$); equivalent reflections were merged.

The linear absorption coefficient, m, for Cu-Ka radiation is 15.768 cm⁻¹. An empirical absorption correction was applied which resulted in transmission factors ranging from 0.704 to 0.887. The data were corrected for Lorentz and polarization effects.

Structure Solution and Refinement

The structure was solved by direct methods¹ and expanded using Fourier techniques. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined using the riding model. The final cycle of full-matrix least-squares refinement² on F² was based on 9074 observed reflections and 737 variable parameters and converged (largest parameter shift was 0.00 times its esd) with unweighted and weighted agreement factors of:

$$R_1 = \sum |F_O| - |F_C| / \sum |F_O| = 0.0554$$

$$wR_2 = [\sum w (|F_O|^2 - |F_C|^2)^2 / \sum w |F_O|^2]^{1/2} = 0.1567$$

The standard deviation of an observation of unit weight³ was 1.01. A Sheldrick weighting scheme was used. Plots of $\sum w (|F_O| - |F_C|)^2$ versus |F_O|, reflection order in data collection, sin q/l and various classes of indices showed no unusual trends. The maximum and minimum peaks on the final difference Fourier map corresponded to 1.63 and -2.45 e⁻/Å³, respectively. The absolute structure was deduced based on Flack parameter, 0.003(16), refined using 4231 Friedel pairs.⁴

Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber⁵. Anomalous dispersion effects were included in Fcalc⁶; the values for Df and Df' were those of Creagh and McAuley⁷. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell⁸. All calculations were performed using the CrystalStructure^{9,10} crystallographic software package.

References

(1) SIR92: Altomare, A., Cascarano, G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Burla, M., Polidori, G., and Camalli, M. (1994) J. Appl. Cryst., 27, 435.

(2) Least Squares function minimized:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 \quad \text{where } w = \text{Least Squares weights.}$$

(3) Standard deviation of an observation of unit weight:

$$[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$$

where: N_o = number of observations

N_v = number of variables

(4) Flack, H. D. (1983), Acta Cryst. A39, 876-881.

(5) Cromer, D. T. & Waber, J. T.; "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, The Kynoch Press, Birmingham, England, Table 2.2 A (1974).

(6) Ibers, J. A. & Hamilton, W. C.; Acta Crystallogr., 17, 781 (1964).

(7) Creagh, D. C. & McAuley, W.J.; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.6.8, pages 219-222 (1992).

(8) Creagh, D. C. & Hubbell, J.H.; "International Tables for Crystallography", Vol C, (A.J.C. Wilson, ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, Table 4.2.4.3, pages 200-206 (1992).

(9) CrystalStructure 4.0: Crystal Structure Analysis Package, Rigaku Corporation (2000-2010). Tokyo 196-8666, Japan.

(10) CRYSTALS Issue 11: Carruthers, J.R., Rollett, J.S., Betteridge, P.W., Kinna, D., Pearce, L., Larsen, A., and Gabe, E. Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, UK. (1999)

EXPERIMENTAL DETAILS

A. Crystal Data

Empirical Formula	C ₇₃ H ₄₂ Cl ₂ O ₂
Formula Weight	1022.04
Crystal Color, Habit	yellow, platelet
Crystal Dimensions	0.237 X 0.200 X 0.076 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	Primitive
Lattice Parameters	a = 15.0088(4) Å b = 10.2881(3) Å c = 16.785(2) Å β = 105.568(8) ° V = 2496.7(3) Å ³
Space Group	P2 ₁ (#4)
Z value	2
D _{calc}	1.359 g/cm ³
F ₀₀₀	1060.00
m(CuKa)	15.768 cm ⁻¹

B. Intensity Measurements

Diffractometer	R-AXIS RAPID 191R
Radiation	CuKa ($\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$)
Voltage, Current	45kV, 55mA
Temperature	-150.0°C
Detector Aperture	783 x 382 mm
Data Images	72 exposures
w oscillation Range (c=54.0, f=0.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=60.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=120.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=180.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=240.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°
w oscillation Range (c=54.0, f=320.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°

w oscillation Range (c=20.0, f=0.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°
w oscillation Range (c=20.0, f=120.0)	80.0 - 260.0°
Exposure Rate	5.0 sec./°
Detector Position	191.00 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2q_{\max}$	136.4°
No. of Reflections Measured	Total: 48714 Unique: 9074 ($R_{\text{int}} = 0.0462$) Friedel pairs: 4231
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.704 - 0.887)

C. Structure Solution and Refinement

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares on F^2
Function Minimized	$\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	$1/[0.0033F_o^2 + 1.0000s(F_o^2)]/(4F_o^2)$
$2q_{\max}$ cutoff	136.4°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	9074
No. Variables	737
Reflection/Parameter Ratio	12.31
Residuals: R1 ($I > 2.00s(I)$)	0.0554
Residuals: R (All reflections)	0.0615
Residuals: wR2 (All reflections)	0.1567
Goodness of Fit Indicator	1.008
Flack Parameter (Friedel pairs = 4231)	0.003(16)
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	1.63 e ⁻ /Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	-2.45 e ⁻ /Å ³

参考文献

- 1) Selected reports, see: (a) ligand: Aillard, P.; Voituriez, A.; Dova, D.; Cauteruccio, S.; Licandro, E.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12373–12376. (b) auxiliary: Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Geerts-Evrard, F.; Pecher, J.; Martin, R. H.; Castelet, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 557–566. (c) organocatalyst: Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547–553. (d) liquid crystal: Saito, N.; Kanie, K.; Matsubara, M.; Muramatsu, A.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6594–6601. (e) Miah, M. J.; Shahabuddin, M.; Karikomi, M.; Salim, M.; Nasuno, E.; Kato, N.; Iimura, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 203–211. (f) molecular motor: Chen, W.-C.; Lee, Y.-W.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1472–1475. Recent reviews, see: (g) Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463–1535. (h) Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051–1095. (i) Aillard, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 15263–15278. (j) Shigeno, M.; Kushida, Y.; Yamaguchi, M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4955–4970.
- 2) (a) Newman, M. S.; Lutz, W. B.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3420–3421. (b) Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765–4770.
- 3) Dietz, F.; Schölz, M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6845–6849.
- 4) Flammand-Barbieux, M.; Nasielski, J.; Martin, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *7*, 743–744.
- 5) Martin, R. H.; Baes, M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2135–2137.
- 6) Mori, K.; Murase, T.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6847–6851.
- 7) Selected examples (pioneer work), see: (a) Diels-Alder reaction: Weidlich, H. A. *Ber.* **1938**, *71*, 1203–1209. (b) Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1683–1687. (c) “benzylic-type” coupling: Jenard-De Koninck, A.; Defay, N.; De Ridder, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1960**, *69*, 558–562. (d) McMurry coupling: Dubois, F.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039–5040. (e) pinacol coupling: Modler-Spreitzer, A.; Fritsch, R.; Mannschreck, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *48*, 1844–1848.
- 8) (a) Kina, A.; Miki, H.; Cho, Y.-H.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1728–1732. (b) Xue, X.; Scott, L. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3937–3940. (c) Kamikawa, K.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406–7408. (d) Côté, J.; Collins, S. K. *Synthesis* **2009**, 1499–1505. (e) Shimizu, M.; Nagao, I.; Tomioka, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8096–8099. (f) Shimizu, M.; Nagao, I.; Tomioka, Y.; Kadokami, T.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8014–8026.
- 9) Recent reviews, see: (a) Stará, I. G.; Starý, I. Phenanthrenes, Helicenes and Other Angular Acenes. In *Science of Synthesis*; Siegel, J. S., Tobe, Y., Eds.; Thieme: Stuttgart, 2010; Vol. *45b*, pp 885. (b) Tanaka, K. Synthesis of Helically Chiral Aromatic Compounds via [2+2+2] Cycloaddition. In *Transition-Metal-Mediated Aromatic Ring Construction*; Tanaka, K., Ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2013; pp 281. (c) Tanaka, K.; Kimura, Y.; Murayama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 375–385. Recent reports, see: (d) Shibata, T.; Uchiyama, T.; Yoshinami, Y.; Takayasu, S.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1311–1313. (e) Sawada, Y.; Furumi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi,

- K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080–4083. (f) Jančářík, A.; Rybáček, J.; Cocq, K.; Vacek Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Pohl, R.; Bednárová, L.; Fiedler, P.; Císařová, I.; Stará, I. G.; Starý, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9970–9975. (g) Heller, B.; Hapke, M.; Fischer, C.; Andronova, A.; Starý, I.; Stará, I. G. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 98–102. (h) Šámal, M.; Chercheja, S.; Rybáček, J.; Vacek Chocholoušová, J.; Vacek, J.; Bednárová, L.; Šaman, D.; Stará, I. G.; Starý, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8469–8474. (i) Tsujihara, T.; Inada-Nozaki, N.; Takehara, T.; Zhou, D.-Y.; Suzuki, T.; Kawano, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4948–4952. (j) Yamano, R.; Hara, J.; Murayama, K.; Sugiyama, H.; Teraoka, K.; Uekusa, H.; Kawauchi, S.; Shibata, U.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 42–45.
- 10) Collins, S. K.; Granbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923–2926.
- 11) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Vyskočil, Š.; Šaman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993–1996.
- 12) Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323–9329.
- 13) Nakano, K.; Hidehira, Y.; Takahashi, K.; Hiyama, T.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7136–7138.
- 14) (a) Karikomi, M.; Yamada, M.; Ogawa, Y.; Houjou, H.; Seki, K.; Hiratani, K.; Haga, K.; Uyehara, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5867–5869. (b) Salim, M.; Akutsu, A.; Kimura, T.; Minabe, M.; Karikomi, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4518–4520. (c) Salim, M.; Ubukata, H.; Kimura, T.; Karikomi, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6591–6593. (d) Karikomi, M.; Toda, M.; Sasaki, Y.; Shibuya, M.; Yamada, K.; Kimura, T.; Minabe, M.; Hiratani, K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7099–7101.
- 15) Sundar M. S.; Bedekar A. V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5808–5811.
- 16) Wilds, A. L.; Werth, R. G. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1154–1161.
- 17) Selected reviews and papers, see: (a) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1236–1256. (b) Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021–12022. (c) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. (d) Chu, C.-Y.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 53–55. (e) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583. (f) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568. (g) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357. (h) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680–3681. (i) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010. (j) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743. (k) Paull, D. H.; Abraham, C. J.; Scerba, M. T.; Alden-Danforth, E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655–663. (l) Sodeoka, M.; Hamashima, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5787–5798. (m) Terada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101–119. (n) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549. (o) Park, J.; Hong, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931–6943. (p) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7777–7789. (q) Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696–1707. (r) Liu, F. *Chirality* **2013**, *25*, 675–683. (s) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1044–1057. (t) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.;

- Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365–2377. (u) Kim, H.; Oh, K. *Synlett* **2015**, *26*, 2067–2087.
- 18) Chu, C.-Y.; Hwang, D.-R.; Wang, S.-K.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 980–981.
- 19) Guo, Q.-X.; Wu, Z.-J.; Luo, Z.-B.; Liu, Q.-Z.; Ye, J.-L.; Luo, S.-W.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13927–13938.
- 20) (a) Egami, H.; Matsumoto, K.; Oguma, T.; Kunisu, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13633–13635. (b) Libman, A.; Shalit, H.; Vainer, Y.; Narute, S.; Kozuch, S.; Pappo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11453–11460.
- 21) Notes: Cyclic voltammetry was performed in CH₂Cl₂/MeCN (10 : 1, v/v) in the presence of Bu₄NPF₆. $v = 100 \text{ mVs}^{-1}$, versus Fc/Fc⁺. $E_{38\text{a}(\text{ox})} = 1.04 \text{ V}$. $E_{38\text{g}(\text{ox})} = 0.84 \text{ V}$.
- 22) Selected reports, see: (a) Tanaka, K.; Suzuki, H.; Osuga, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4465–4470. (b) Míšek, J.; Teplý, F.; Stará, I. G.; Tichý, M.; Šaman, D.; Císařová, I.; Vojtíšek, P.; Starý, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188–3191. (c) Nakano, K.; Oyama, H.; Nishimura, Y.; Nakasako, S.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 695–699. (d) Shibata, T.; Uchiyama, T.; Yoshinami, Y.; Takayasu, S.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1311–1313. (e) Oyama, H.; Nakano, K.; Harada, T.; Kuroda, R.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2104–2107. (f) Nakamura, K.; Furumi, S.; Takeuchi, M.; Shibuya, T.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5555–5558. (g) Murayama, K.; Oike, Y.; Furumi, S.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1409–1414. (h) Wang, X.-Y.; Wang, X.-C.; Narita, A.; Wagner, M.; Cao, X.-Y.; Feng, X.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12783–12786.
- 23) (a) Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303–4427. (b) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193–3328. (c) Maneerat, W.; Ritthiwigrom, T.; Cheenpracha, S.; Promgool, T.; Yossathera, K.; Deachathai, S.; Phakhodee, W.; Laphookhieo, S. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 741–746. (d) Karwehl, S.; Jansen, R.; Huch, V.; Stadler, M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 369–375.
- 24) (a) Zhang, Y.; Wada, T.; Sasabe, H. *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 809–828. (b) Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Tao, Y.-T.; Ko, C.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9404–9411. (c) Díaz, J. L.; Dobarro, A.; Villacampa, B.; Velasco, D. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2528–2536. (d) Beaujuge, P. M.; Reynolds, J. R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 268–320. (e) Wang, C.; Dong, H.; Hu, W.; Liu, Y.; Zhu, D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2208–2267.
- 25) Sako, M.; Takeuchi, Y.; Tsujihara, T.; Kodera, J.; Kawano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11481–11484.
- 26) Stokes, B. J.; Vogel, C. V.; Urnezis, L. K.; Pan, M.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2884–2887.
- 27) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264–6267.
- 28) Mamane, V.; Dipl.-Chem. P. H.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 4556–4575.
- 29) Takizawa, S.; Rajesh, D.; Katayama, T.; Sasai, H. *Synlett* **2009**, 1667–1669.

総括

本論文をまとめると次のように要約できる。

第一章 2-ナフトールのエナンチオ選択性完全水中酸化的カップリング反応

触媒調製時に水中でも安定な二核バナジウム触媒(R_a,S,S)-**8**に着目し、反応に有機溶媒を一切用いない完全水中下での2-ナフトール類**1**の不斉酸化的カップリング反応の開発を検討した。その結果、BINOL誘導体**2**を良好な収率と最高94% eeという高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。完全水中で高エナンチオ選択性な2-ナフトールの酸化的カップリングを実現した初めての例である。有機溶媒中の反応に比べて50~70 °Cの反応温度が必要であるものの、水中では70 °CにおいてもBINOL誘導体のラセミ化はほとんど起こっていないことが明らかとなった。本反応はグラムスケールでの実施も可能である。

本研究の一部は下記の一報により既に公開されている。

“Enantioselective and Aerobic Oxidative Coupling of 2-Naphthols Derivatives Using Chiral Dinuclear Vanadium(V) Complex in Water”

Sako, M.; Takizawa, S.; Yoshida, Y.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 613–616.

第二章 オキサ[9]ヘリセンの効率的エナンチオ選択的合成

これまでに触媒的不斉合成が困難であったオキサヘリセン誘導体のキラルバナジウム錯体を活用する効率的エナンチオ選択的合成法の開発を検討した。新規に開発した単核バナジウム錯体(R_a,S)-**74**は酸化還元能とLewis酸性の両触媒作用を協調的に働き、多環式フェノール誘導体の酸化的カップリング/分子内脱水環化の連続反応を可能とした。その結果、オキサ[9]ヘリセン誘導体を良好な収率と最高94% eeという高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。反応機構研究から、本触媒反応はバナジウム錯体に対して一次依存であることが明らかになり、酸化的カップリングの段階はラジカル-アニオンカップリングを経て進行していると示唆された。本反応で得られる生成物の絶対配置を単結晶X線構造解析によりM体であると決定し、立体選択性の発現機構を考察した。

本研究の一部は下記の一報により既に公開されている。

“Efficient Enantioselective Synthesis of Oxahelices Using Redox/Acid Cooperative Catalysts”

Sako, M.; Takeuchi, Y.; Tsujihara, T.; Kodera, J.; Kawano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11481–11484.

謝辞

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました大阪大学産業科学研究所・機能物質化学研究室 笹井宏明教授に心より厚く御礼申し上げます。

本研究を通じて、直接御指導をして頂きました大阪大学産業科学研究所・機能物質化学研究室 滝澤忍准教授に心より感謝いたします。

本研究を進めるにあたり有益な御助言・御指導を頂きました大阪大学産業科学研究所 総合解析センター 鈴木健之准教授、大阪大学産業科学研究所・機能物質化学研究室 竹中和浩助教に深く感謝いたします。

実験や普段の生活面でお世話になり、楽しい研究生活を過ごさせて下さった大阪大学産業科学研究所・機能物質化学研究室の皆様に深く感謝いたします。Gan B. Bajracharya 博士、Sridharan Vellaisamy 博士、Priyabrata Das 博士、Mohanta Suman Chandra 博士、平田修一博士、Dhage Yogesh Daulat 博士、秋田三俊博士、高谷修平博士、Fan Lulu 博士、Nguyen Tue Minh-Nhat 博士、林賢今博士、Arteaga Arteaga Fernando 博士、Ismiyarto 博士、吉田泰志博士、脇田和彦博士、Abozeid Mohamed Ahmed 博士、Daniel Hack 博士、Steffen Marder 修士、小寺純平修士、鈴木通恭修士、永田佳大修士、岸鉄馬修士、Bijan Mohon Chaki 修士、Abhijit Sen 修士、武内芳樹修士、坂井智弘修士、澤田和哉修士、一ノ瀬和弥学士、米山心学士、青木孝憲学士、草場未来学士、杉寄晃将学士、新居田恭章学士、野本裕也学士、H. D. P. Wathsala 学士、Lukas Shober 学士、瀧石朋大氏、土井貴裕氏

この3年間、同期として励まし合って研究に取り組み公私にわたり大変お世話になりました重信匡志修士に心より感謝いたします。

日常の事務や雑務等においてお世話して下さいました、本多綾香さんに御礼申し上げます。

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感謝いたします。

最後に、様々なかたちで支えて下さった友人・知人、長い学生生活を優しく支えてくれた家族に深く感謝いたします。

平成29年
佐古 真