

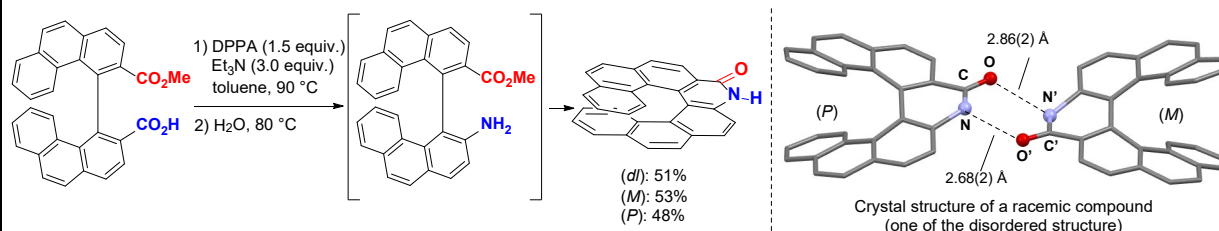
京都大学	博士 (薬科学)	氏名	XING YONGNING
論文題目	Synthetic Studies of Amide-functionalized Helicene-like Molecules (アミド基を持つヘリセン様分子の合成研究)		

Helicenes are unique  $\pi$ -conjugated and helical polyaromatic compounds, which consist of *ortho*-fused benzene or other aromatic rings with nonplanar screw-shaped skeletons. Particularly, heterohelicenes as well as heterohelicene-like molecules, which bear heteroatoms in their fused cyclic system, have attracted much attentions, because these derivatives are expected to show special optical properties and chemical behaviors.

Development of cyclization method is one of the topics for construction of helically twisted molecules, in which the intrinsic steric repulsion is included in the molecular framework. In this thesis, three concise synthetic strategies to access amide-functionalized helicene-like molecules are described. These strategies include the intramolecular amidation (Chapter 2), the one-pot cyclization from the biaryl dicarboxylic acid (Chapter 3), and the palladium-catalyzed domino coupling reaction (Chapter 4). Furthermore, the unique structural features and chiroptical properties of the amide-functionalized helicene-like molecules will be presented.

### Chapter 2. Synthesis of an amide-functionalized [7]helicene-like molecule via intramolecular amidation of biphenanthryl monomethylester and its structural analysis

The author designed the intramolecular amidation as a key cyclization to amide-functionalized [7]helicene-like molecules. After being prepared the monomethylester from the corresponding dicarboxylic acid, racemic helicene-like molecule was obtained under Curtius reaction conditions with DPPA and subsequent addition of H<sub>2</sub>O via the intramolecular amidation of the intermediary aniline-type  $\delta$ -amino acid derivative. This cyclization was readily expanded to the preparation of optically active (*P*)- and (*M*)-helicene-like molecule from (*S*)- and (*R*)-biphenanthryl monomethylester, respectively.



The helically twisted structure was confirmed by an X-ray analysis. Interestingly, the crystal structure showed unique molecular assembly, in which the *M* and *P* enantiomers associated pairwise through the hydrogen-bonding interactions of the amide functional groups. This paired complex furthermore forms alternately aligned *M*, *P*, *M*, *P* columnar packs in the crystal. This columnar packing was found to be caused from the interactions not only through the  $\pi$ - $\pi$  interaction between the  $\pi$ -faces, which is well known for helicene molecular assembly, but also through the hydrogen-bonding interactions via the amide groups.

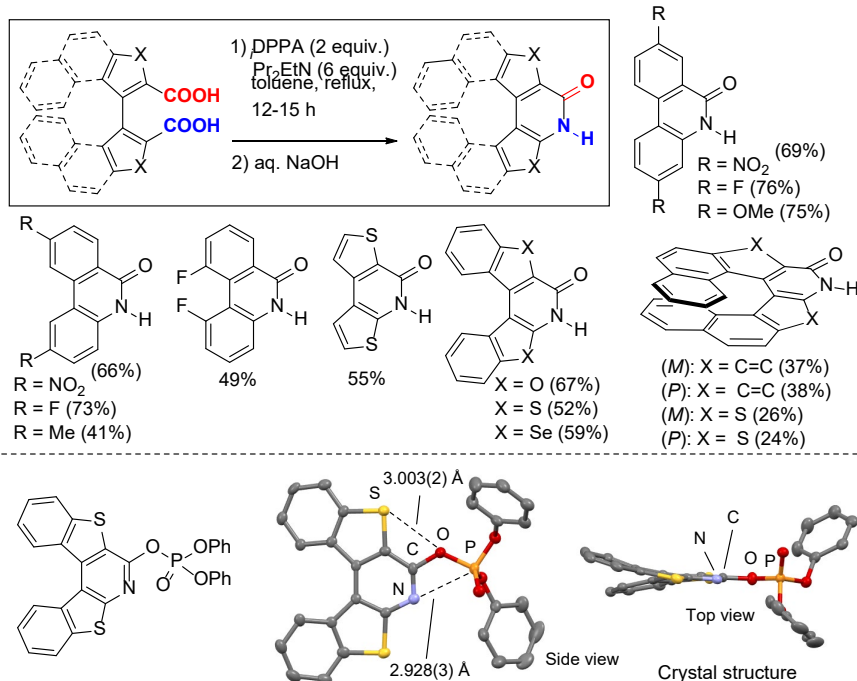
### Chapter 3. One-pot access to the amide-functionalized [7]helicene-like molecules and phenanthridinone derivatives from biaryl dicarboxylic acids

The author envisioned that direct cyclization from the dicarboxylic acid to helicene-like molecules as well as phenanthridinone derivatives would be possible, if the *in-situ* generated amino group undergoes cyclization with the alternative carboxyl group under Curtius reaction conditions. By the survey of the reaction conditions, use of 2 equivalents of DPPA gave the desired product. These conditions were applicable to the biaryl dicarboxylic acid derivatives to furnish phenanthridinone derivatives bearing a variety of substituents. This reaction conditions can be

applicable to the preparation of optically active (*M*)- and (*P*)-amide-functionalized [7]helicene-like molecules including sulfur containing derivatives from the corresponding (*R*)- and (*S*)-biaryl dicarboxylic acids.

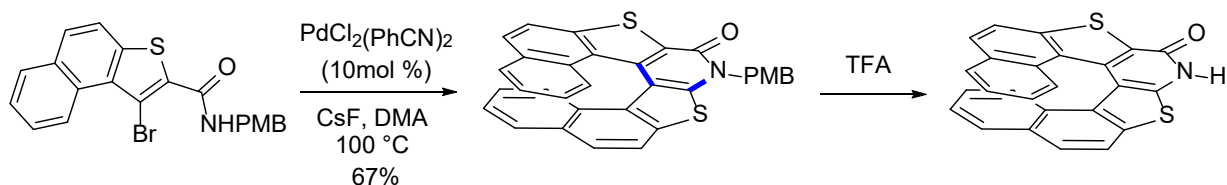
During the survey of the conditions, the author noticed that the phosphate ester derivatives were generated prior to treatment of the basic conditions in the case of the substrates including chalcogen atoms. An X-ray analysis of this phosphate ester derivatives indicated the helically twisted structure.

The racemization barriers of these amide-functionalized helicene-like molecules were also investigated. Experimental and calculated racemization barriers of the prepared derivatives indicated that [7]helicene-like molecules have enough racemization barriers to be stable as optically active forms in ambient temperature, although [5]helicene-like derivatives showed low racemization barriers. The chiroptical properties, the optical rotations and the CD spectra of these amide-functionalized helicene-like molecules were also discussed.



#### Chapter 4. Preparation of the amide-functionalized [7]helicene-like molecules by palladium-catalyzed domino coupling reactions

In the above chapters, the key intramolecular amide bond formations were proceeded from the biaryl substrates prepared in prior to the cyclization. Further straightforward way to access amide-functionalized helicene-like molecules would be the domino process through the biaryl formation and the intramolecular amidation. The author envisioned that the Pd catalyzed domino coupling process previously developed in our laboratory could be applicable to this strategy. After the survey of the reaction conditions, sulfur containing amide-functionalized [7]helicene-like molecule was obtained from the aryl bromide bearing PMB-amide group through subsequent C–C and C–N bond formations (shown in the blue bonds). The PMB-protecting group was readily deprotected to give the amide-functionalized helicene-like molecule.



※ 学位授与された方の「論文内容の要旨」、「論文審査結果の要旨」（審査教員作成）は、学位授与日から3ヶ月以内に京都大学学術情報リポジトリに掲載され公開されます。学位申請を行う方は掲載を承認されたものとします。

(論文審査の結果の要旨)

ヘリセンはらせん状にねじれた縮環構造を持つ有機分子であり、らせん不斉を持つ特異なキラル化合物として注目されている。中でもヘテロ原子で縮環構造内が官能基化されたキラルなヘテロヘリセンおよびヘテロヘリセン様分子は、ヘテロ官能基を活用した不斉触媒や自己集積性に基づいた光学デバイスなど種々の応用が期待される。この中で、縮環構造内にアミド基を持つヘリセン様分子は、水素結合を介した分子認識が期待されるが、これまでほとんど注目されてこなかった。筆者は本論文において、十分なラセミ化障壁を持ち特異なキラル素子として期待されるアミド型[7]ヘリセン様分子に着目し、その合成を検討するとともに物性を評価した。ビフェナントレンモノメチルエステルのラクタム化によるアミド型[7]ヘリセン様分子の合成と構造解析

軸性不斉ビフェナントレンジカルボン酸のモノメチルエステルを Curtius 転位により対応するアミノ酸誘導体へと変換し、そのラクタム化によりアミド型[7]ヘリセン様分子を合成した。また、光学活性なジカルボン酸を用いることにより、ヘリセン様分子の不斉構築も達成した。ラセミ体の X 線結晶構造解析から、らせん状にねじれた縮環構造となることを解明するとともに、結晶中で M 体と P 体がアミド基を介した水素結合により 2 量体を形成し、同一のキラリティを持つエナンチオマーがカラム状にパッキングする知見を得た。ヘリセンが持つ  $\pi$ - $\pi$  相互作用による自己集積性に、アミド基を介した水素結合による分子認識が加わることで高度な会合状態を示すアミド型ヘリセンの特徴を明らかにした。DFT 計算から本アミド型[7]ヘリセン様分子は 41.4 kcal/mol のラセミ化障壁を持ち、常温で安定な光学活性体として存在することも示した。

ビアリールジカルボン酸からのアミド型[7]ヘリセン様分子およびフェナントリジノン誘導体の合成

軸性不斉ビフェナントレンジカルボン酸を Curtius 転位条件に付し、モノエステル体を経ず直接アミド型[7]ヘリセン様分子を与える合成法を開発した。本法で硫黄を含む光学活性 [7]ヘリセン様分子の合成も達成するとともに、そのラセミ化障壁が 34.3 kcal/mol (132 °C) であることも示した。本合成法は種々のビアリールジカルボン酸に適用可能で、生物活性物質として有用なフェナントリジノン誘導体の合成も達成した。本法ではまずヘリセン様構造に DPPA 由来のリン酸部が結合したリン酸エステル体が生じ、その加水分解によりヘリセン様分子が生成する機構を、リン酸エステル体の単離、構造決定に基づき提案した。

パラジウム触媒ドミノ反応によるアミド型[7]ヘリセン様分子の合成

臭化アリールアミド誘導体のパラジウム触媒ドミノ反応により、アミド型[7]ヘリセン様分子を一挙に与える合成法を開発した。本反応は C-C 結合と C-N 結合の形成が脱アミド化を伴い連続的に進行するもので、ビアリールジカルボン酸類を事前調製することなく効率的にヘリセン様分子を与える方法である。さらに、アミド型[7]ヘリセン様分子が大きな比旋光度を示すことや CD スペクトルと絶対配置の関係を精査するとともに、一連のアミド型ヘリセン様分子のラセミ化障壁は、末端の環構造の重なりが大きくなればなるほど増大することを示し、アミド型ヘリセン様分子の立体構造と物性の関係を明らかにした。

以上のように、本論文は有機合成化学ならびにキラル化学に関する重要な知見を提供するものである。よって本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。さらに、令和3年3月22日、論文内容とそれに関連した試問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては(令和6年5月22日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。