



Title	新規分子不斉化合物の合成と不斉触媒反応への応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	胡, 溟
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13178号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/69382">http://hdl.handle.net/2115/69382</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hu_Hao_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 胡 湜

## 学位論文題名

### 新規分子不斉化合物の合成と不斉触媒反応への応用

ある分子がその鏡像体と重ね合わせることができない立体化学的性質を「キラル」という。有機化学で最も普遍的なキラリティーは、異なる四つの置換基が結合した  $sp^3$  炭素に基づく中心不斉であるが、不斉炭素を持たない分子でもキラルになりうる。例えば、Ferroc-DMAP（面不斉）、BINAP や SEGPPOS（軸不斉またはアトロプ異性）など不斉炭素中心を持たない分子不斉化合物は、不斉触媒、不斉配位子として広く応用されており多大な成功を収めている。分子不斉化合物の有機合成領域における重要性にもかかわらず、それらの特殊な不斉場を構築するには、まだいくつかの問題点が残されているのが現状である。本研究では、三つの新規分子不斉化合物の合成、物性評価、不斉触媒反応への応用について検討し、以下の知見を得た。

#### メタロセンまたはハーフメタロセン縮環した面不斉ホスホールのエナンチオ選択的な合成

メタロセン縮環面不斉複素環化合物、例えば Ferroc-DMAP の古典的な合成手法はラセミ体を合成した後の光学分割であった。今回筆者は、メタロセンまたはハーフメタロセンが縮環した面不斉ホスホールのエナンチオ選択的な合成に成功した。我々の合成戦略の二つの特徴は、(i) メタロセンプラットフォームの 1 位および 2 位に適切な置換基を導入する。その際、キラルなオルト配向基を利用して置換基導入により生じる面性キラリティーを制御する、(ii) 導入した置換基間での閉環反応によって、メタロセンに縮環したホスホール環を形成する。

結果として、筆者は面不斉フェロセンまたはシマントレン縮環ホスホールを高収率でエナンチオ選択的に合成する手法を開発した。同一のキラル配向基を利用することにより、フェロセンまたはシマントレンの 1 位および 2 位にブromoおよび(Z)-2-ブromoビニル置換基を非対称に導入した。二重 Li/Br 交換した後、PhPBr<sub>2</sub> との反応で高い収率で面不斉メタロセン縮環ホスホールの合成に成功した。(S)-フェロコ[b]ホスホールの構造を X 線結晶構造解析によって決定し、その誘導化についても検討を加えた。

#### ジフェロセニルホスフィノ基を有する新規不斉配位子の合成及び応用

BINAP や SEGPPOS などの軸不斉ビアリール骨格を持つ二座不斉第三級ホスフィン配位子は、多くの場合ジアリールホスフィノ基を有する。これらの配位子が遷移金属にキレート配位すると、二つのリン上の四つのアリール基が不斉空間を構築するのに非常に重要な役割を果たしている。筆者は、SEGPPOS のジフェニルホスフィノ基のフェニル基をフェロセニル基という三次元に広がった特異な立体構造を持つ有機金属アリール基に換え、通常のフェニル基誘導体との違いを検討した。

筆者は従来の SEGPPOS の四つのフェニル基を特異なアリール基であるフェロセニル基で置換した新規不斉配位子 Fc-SEGPPOS を合成した。また、Tolman Electronic Parameter の測定と比較により、導入したフェロセニル基の電子効果がアリール基にも関わらず、ア

ルキル基と同程度の強い電子供与性であることを明らかにした。さらに、フェロセニル基を有するホスフィン配位子の Cone Angle と Percent Buried Volume 数値の測定によりフェロセニル基の嵩高さを定量化することができた。合成した Fc-SEGPPOS がパラジウム触媒による軸不斉アレンの触媒的不斉合成反応における優れた不斉配位子であることを示した。

### C<sub>2</sub>対称アトロプ異性ジヨードジエン化合物の合成及び不斉反応への応用

アトロプ異性を示すビアリール化合物の単一エナンチオマーは、有用な不斉場として不斉反応に広範囲に応用されてきた。非ビアリール型アトロプ異性化合物としては、アリーリアミド類、ジアリールエーテル類などが知られているが、ビアリール類化合物に比べればその例は圧倒的に少数であり、非ビアリール型アトロプ異性体化合物に関する研究はこの十年ほどに急速に発展してきた。1,3-ジエンの C2-C3 単結合の回転エネルギーの障壁がビアリール類の回転障壁にくらべて低いため、アトロプ異性ジエンの光学分割は容易ではない。現在まで報告されているほとんどのアトロプ異性体ジエンは、室温以上では C2-C3 単結合の回転が完全には阻害されずに徐々にラセミ化する。我々の研究グループは 2014 年の研究によって、ホスフィニル基を有するテトラリン骨格を持つアトロプ異性ジエン化合物が光学活性体として得られることを示し、この化合物が不斉反応において良い不斉場として作用することを示している。

今回筆者は、テトラリン縮環した 1,3-ジエン骨格の 1,4-位の「内側」にヨード基を導入し、新規アトロプ異性を有するジヨードジエン化合物の合成に成功した。また、ヨウ素原子の嵩高さによりこのジヨードジエン化合物が熱的に安定なアトロプ異性を示すことを見出し、光学分割にも成功した。適切な反応条件下、*t*-ブチル、メチル、トリメチルシリル基を有する三つのジヨードジエン化合物のいずれも北・スピロラクトン化反応の良好な不斉有機分子触媒として作用する。中でもトリメチルシリル基を有するジヨードジエンが最も高いエナンチオ選択性を示し、スピロラクトンが最高 73%ee で得られた。この反応は、非アリーリア系ヨード炭化水素が超原子価ヨウ素による不斉酸化反応触媒として作用する初めての例である。