



Title	新規分子不斉化合物の合成と不斉触媒反応への応用
Author(s)	胡, 昊
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13178号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13178
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69384
Type	doctoral thesis
File Information	Hu_Hao.pdf



博士学位論文

新規分子不斉化合物の合成と不斉触媒反応への応用

北海道大学大学院生命科学院

生命医薬科学コース

胡 湊

2018 年 3 月

謝辞

筆者の研究を直接御指導、御助言を頂き日々叱咤激励して頂いた徳島大学理工学研究部小笠原正道教授に心より深く感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学触媒科学研究所、高橋保教授に深く感謝いたします。

筆者を修士課程に受け入れて下さり、日本で研究する機会を与えてくださった岡山大学大学院自然科学研究科西原康師教授に心より深く感謝申し上げます。

筆者の修士研究を直接御指導、御鞭撻を賜り、様々な化学用語を教えてくださいくださった岡山大学大学院自然科学研究科岩崎真之助教に深く感謝申し上げます。

本論文を審査して下さいました北海道大学大学院薬学研究院、佐藤美洋教授、大西英博准教授に厚く御礼申し上げます。

共同研究させて頂きました立命館大学北泰行教授、土肥寿文准教授、及び北・土肥研究室の皆様に厚く御礼申し上げます。

X線結晶構造解析を行って下さいました、愛知教育大学、中島清彦教授、千葉大学、吉田和弘准教授、名古屋大学、大木靖弘准教授に厚く御礼申し上げます。

貴重なるご意見をお聞かせくださるとともに、公私にわたりご支援を頂きました北海道大学触媒科学研究所、宋志毅准教授、熊本大学、荒江祥永助教、西安交通大学、焦佼講師、西北工業大学、常宁輝講師、陝西師範大学、李靖講師、および呉威毅博士、陳璽朝博士、小川大輔博士、野依慎太郎氏に心より深く感謝申し上げます。

各種機械スペクトルデータを測定して頂きました、北海道大学機器分析センターのオペレーターの皆様に感謝いたします。

筆者を支え、励ましてくれた友人と後輩達に感謝いたします。

私を育て、日本の留學生活を支えてくれました両親、呉瑕ならびに親戚の皆様にかから感謝いたします。

2018 年春

博士論文

新規分子不斉化合物の合成と不斉触媒反応への応用

北海道大学大学院生命科学院

生命医薬科学コース

有機合成触媒分野

胡 湊

略語表

本論文では以下の略語を使用した

置換基：

Ac	acetyl
ⁿ Bu	<i>normal</i> -butyl
^t Bu	<i>tertiary</i> -butyl
Cp	cyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
DTBM	3,5-di- <i>tertiary</i> -butyl-4-methoxyphenyl
Et	ethyl
Fc	ferrocenyl
Me	methyl
Mes	mesityl
Ph	phenyl
TMS	trimethylsilyl

化合物：

BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
BIPHEMP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-6,6'-dimethylbiphenyl
cod	1,5-cyclooctadiene
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
DABN	2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl
dba	dibenzylideneacetone
DCM	dichloromethane
DIOP	<i>O</i> -isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DPPFA	<i>N,N</i> -dimethyl-1-[1',2-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]-ethylamine
H ₈ -BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl
LTMP	lithium tetramethylpiperidide
MeO-BIPHEP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl
NOBIN	2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthalene
PPFA	<i>N,N</i> -dimethyl-1-[2-(diphenylphosphino)ferrocenyl]-ethylamine
SEGPPOS	5,5'-bis(diphenylphosphino)-4,4'-bi(1,3-benzodioxole)
SYNPPOS	[(5,6), (5',6')-bis(ethylenedioxy)biphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenylphosphine)
THF	tetrahydrofuran

分析手段：

GC	gas chromatography
GPC	gel permeation chromatography
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometer
IR	infrared absorption spectrometry
NMR	nuclear magnetic resonance
TLC	thin layer chromatography
TEP	Tolman electronic parameter
$\%V_{\text{bur}}$	percent buried volume

ほか：

aq.	aqueous solution
cat.	catalyst
de	diastereomeric excess
$\% \text{ ee}$	enantiomeric excess
eq	equivalent
rt	room temperature

目次

第一章	序論	1
	面性不斉化合物	2
	アトロブ異性化合物	7
第二章	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	
	第1節 背景	14
	第2節 アセタールの基質合成	16
	第3節 フェロセン縮環した面不斉ホスホールのエナンチオ選択的合成	18
	第4節 フェロセン縮環した面不斉ホスホールの同定	22
	第5節 フェロセン縮環した面不斉ホスホールの誘導化	24
	第6節 シマントレン縮環した面不斉ホスホールのエナンチオ選択的合成	25
	結語	28
第三章	ジフェロセニルホスフィン基を有する新規不斉配位子の合成及び応用	
	第1節 背景	29
	第2節 Fc-SEGPPOS の合成	31
	第3節 Fc-SEGPPOS dioxide の光学分割と絶対配置の確定	34
	第4節 Fc-SEGPPOS の塩化パラジウム錯体の合成及び X 線結晶構造解析	36
	第5節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の合成	39
	第6節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の TEP 測定	41
	第7節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の塩化金(I)錯体の合成及び X 線結晶構造解析	43
	第8節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の Cone Angle 測定	46
	第9節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子と Fc-SEGPPOS の% V_{bur} 測定	48
	第10節 パラジウム触媒による軸不斉アレンの不斉合成反応への Fc-SEGPPOS の応用と SEGPPOS との反応性の比較	52
	結語	54
第四章	C_2 対称アトロブ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	
	第1節 背景	55
	第2節 テトラリン縮環したジヨードジエン化合物の合成	59
	第3節 ジヨードジエン化合物 48a の $^1\text{H-NMR}$ 解析	60
	第4節 ジヨードジエン化合物 48a-c の光学分割	61
	第5節 ジヨードジエン化合物 48a の誘導化	65
	第6節 ジヨードジエン化合物 48a の絶対配置の決定	66

第 7 節 ジョードジエン化合物 48a-c の不斉反応への応用	67
結語	69
総括	70
実験の部	71

第一章 序論

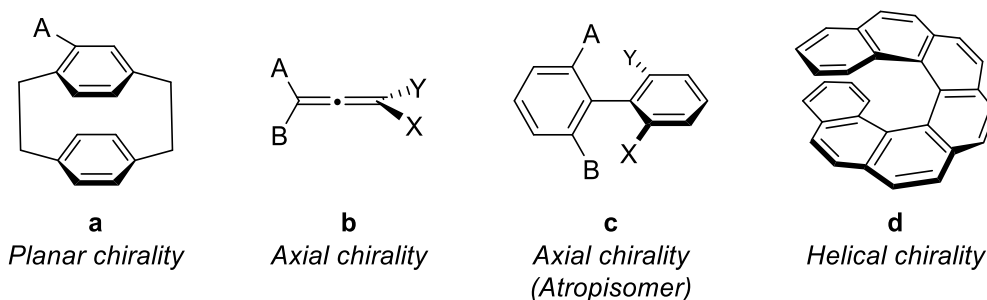


Figure 1-1. Non-Centrochirality

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。

たとえば、二種類以上の置換基が「非対称に」導入されたベンゼン誘導体の二つの面を、「架橋構造の構築」あるいは「遷移金属の配位」などによって差別化すると、分子の対称性が崩れ「面不斉」と呼ばれるキラリティーが発現する (Figure 1-1, a)。

また、アレン化合物にも適切な置換基導入により「不斉炭素を持たないキラリティー」が生じる。アレン類の二つの π 結合は互いに直交しており、両端の sp^2 炭素の結合平面も互いに直交している。そのため両端炭素上で置換基がそれぞれ異なる場合 (Figure 1-1, b、 $A \neq B$ かつ $X \neq Y$) にキラルとなる。置換アレン類にみられる「軸上のねじれによって誘起される」キラリティーを軸不斉と呼ぶ。

置換アレンの軸不斉は「自由回転の無い炭素-炭素二重結合の結合軸」に基づくが、単結合周りの回転に制限がかかる場合にも類似の軸不斉が生じることがある。例えばベンゼン環二つが直接結合したビフェニル類において、通常は二つのベンゼン環を結ぶ単結合は自由回転することができるが、ベンゼン環上の適切な位置に置換基を導入すると立体障害により回転が阻害される。ある程度の嵩高さを有する置換基をベンゼン環間の結合に対してオルト位に三つ以上導入すると、立体障害によりこの単結合周りの自由回転が阻害される。上図 c において $A \neq B$ かつ $X \neq Y$ の場合、置換ビフェニルはキラルとなる。このような軸不斉化合物は、「アトロプ異性」という (Figure 1-1, c)。

不斉炭素によらないキラル化合物、すなわち「非中心不斉化合物」は、上記の不斉面または不斉軸によりキラリティーが生じる化合物だけではない。1956 年、Newman らが合成したヘキサヘリセンはキラルな分子であり、この不斉要素は軸性キラリティーとして表示することができる¹。一方、ヘリセン分子全体が螺旋構造を有しており、この二次構造の螺旋に注目して「螺旋不斉」と呼ばれることも多い (Figure 1-1, d)。

以下に、本研究に関する面性不斉化合物とアトロプ異性化合物の現在までの研究背景について紹介する。

¹ Newman, M. S.; Lednier, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4765.

I. 面性不斉化合物

平面分子であるベンゼンに二種類の置換基 A, B を非対称に導入すると、置換ベンゼンの二つの面はエナンチオトピックとなるが、分子自体はアキラルである。このようなエナンチオトピック面を有するアキラルな平面分子の裏表を何らかの方法で差別化すると、キラリティーが生じる。エナンチオトピックな面を差別化する代表的な手段として、分子鎖で繋げる（アンサ化合物/シクロファン）、あるいは金属へのパイ配位（ π -アレーン錯体）などがある。このように「エナンチオトピック面の差別化により分子の対称性が崩れ」生じるキラリティーのことを「面不斉」と呼ぶ。

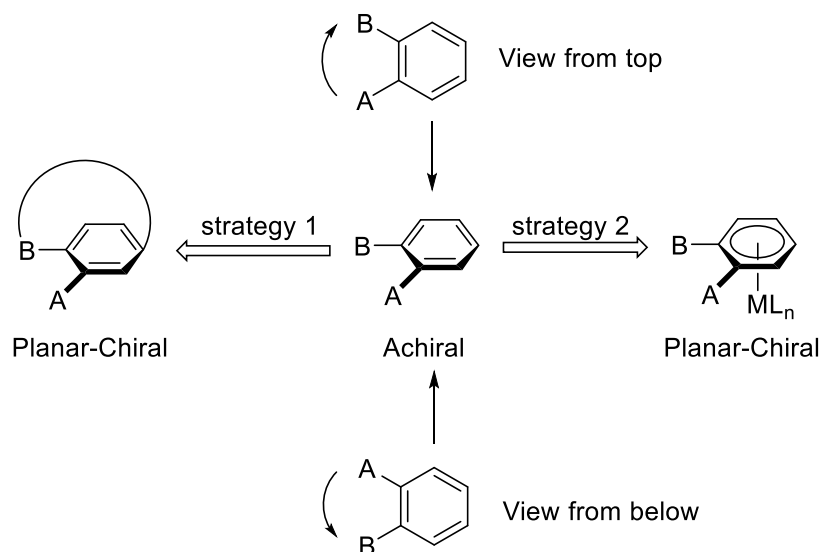


Figure 1-2.

このような特徴的な面不斉化合物のうち、芳香族化合物の面の片側を分子鎖で繋いだ面不斉アンサ化合物（シクロファン）、ジオキシ[n]パラシクロファン誘導体 **e**, **f** が 1947 年、Luttringhaus らにより最初に光学分割された² (Figure 1-3)。

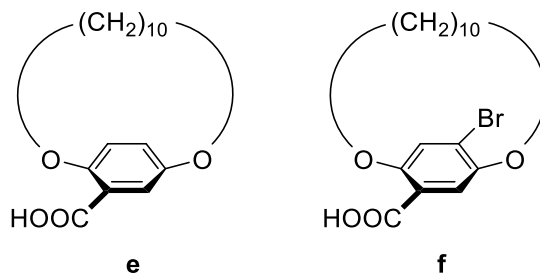


Figure 1-3.

「遷移金属の配位により芳香環のエナンチオトピック面が差別化された化合物」として π -アレーン錯体があるが、類似の面不斉はメタロセン誘導体においても見られる。面不斉メタロセン誘導体は優れたキラル・テンプレートとして多方面に利用されている。面不斉メタロセン誘導体を光学活性体として得る方法としては、キラルなメタロセン誘導体をラセミ体として合成してから適当な方法で光学分割する手法がある。一方、下図右に示すよ

² (a) Luttringhaus, A.; Gralbeer, H. *Ann.* **1947**, 557, 108-112; (b) Luttringhaus, A.; Eyring, G., *Angew. Chem.* **1957**, 69, 139; *Ann.* **1957**, 604, 111.

うに「一置換メタロセンに置換基 A をエナンチオ選択的に導入」できれば、面不斉メタロセン光学活性体として不斉合成することが可能である (Figure 1-4)。

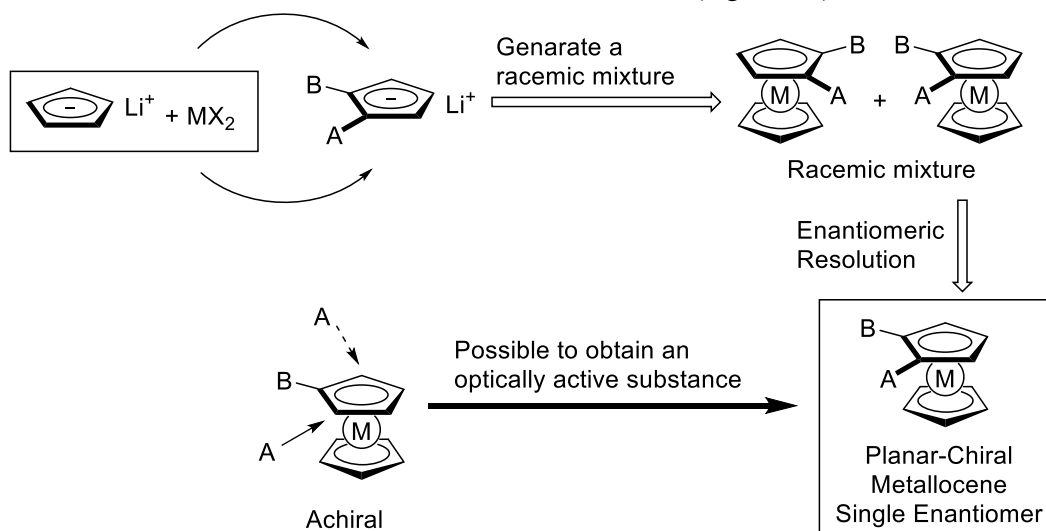
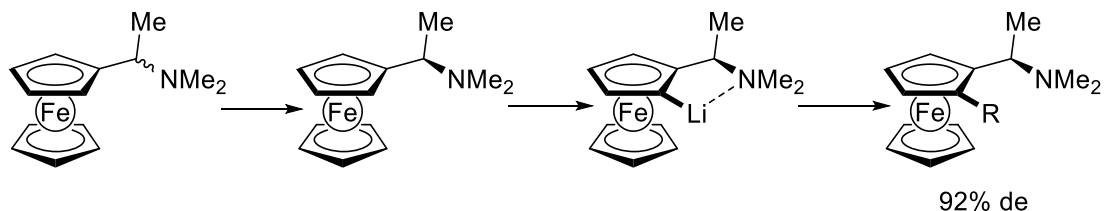


Figure 1-4.

光学分割によらない「面不斉メタロセンの不斉合成」を最初に実現したのは、1970 年の Ugi らによる中心性キラルな 1-*N,N*-ジメチルアミノエチル基を有するフェロセンのジアステレオ選択的リチオ化である³。Ugi の手法で用いられる (1-*N,N*-ジメチルアミノエチル)フェロセンは、酒石酸を分割剤とするラセミ体の光学分割により、容易に単一エナンチオマーが得られる。*N,N*-ジメチルアミノ基がキラルな配向基として作用し、リチオ化反応を 96:4 のジアステレオ選択性で進行する (Scheme 1-1)。

Scheme 1-1.



1974 年、熊田、林らは Ugi の手法を利用し、面性キラリティーを有する不斉配位子 PPFA を合成した⁴。PPFA は不斉配位子としてニッケルまたはパラジウム触媒による不斉クロスカップリング反応に利用され、第二級アルキル亜鉛試薬とハロゲンアルケニルの反応において優れたエナンチオ選択性を発揮することが報告された⁵ (Scheme 1-2)。なお、PPFA には置換フェロセンの面不斉と側鎖の中心不斉の二つの不斉要素があるが、面不斉が不斉クロスカップリング反応のエナンチオ選択性発現において重要な役割を果たしていることが示されている⁶。

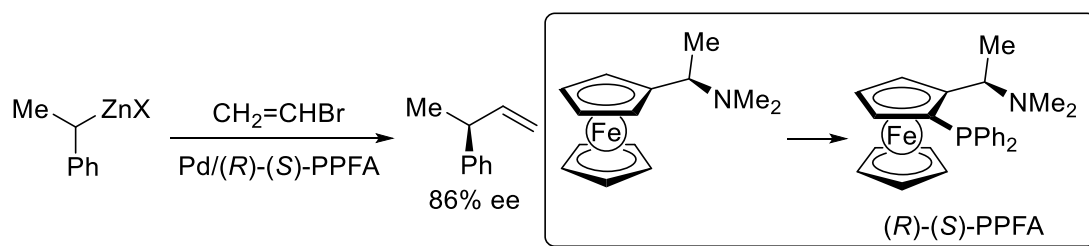
³ Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389.

⁴ Hayashi, T.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4405.

⁵ Hayashi, T.; Hagiwara, T.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 363.

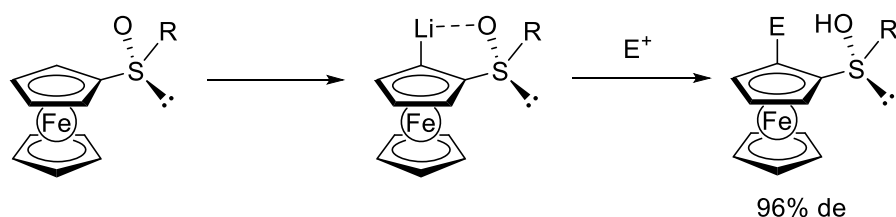
⁶ Hayashi, T.; Konishi, M.; Fukushima, M.; Mise, T.; Kagotani, M.; Tajaka, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 180.

Scheme 1-2.



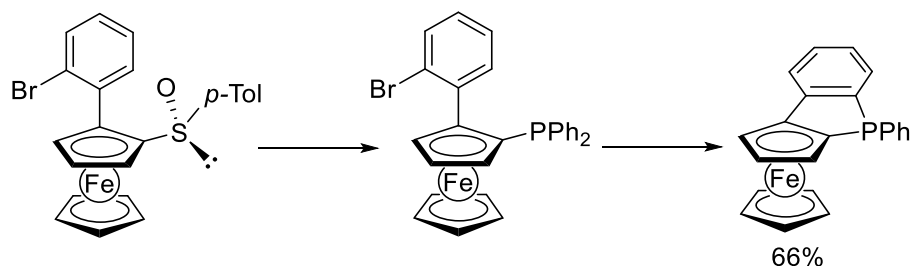
上記の例の様に、置換フェロセンの面性キラリティーは有効な不斉場であるが、Ugi らの面不斉フェロセンのジアステレオ選択的リチオ化法では、不斉配向基である 1-*N,N*-ジメチルアミノエチル基が最終生成物に残ってしまうため、合成できる面不斉フェロセンの種類に限られる。この問題点を解決する手法として、1993 年に Kagan らは、面不斉フェロセンのジアステレオ選択的リチオ化の新たな不斉配向基を二つ報告している⁷。その一つは、中心不斉イオウ原子を有するフェロセニルスルホキシドであり、スルホニル基が不斉配向基として作用する。フェロセニルスルホキシドのリチオ化反応は 96%以上のジアステレオ選択性で進行する (Scheme 1-3)。

Scheme 1-3.



不斉配向基であるアリールスルフィニル基は、リチオ化を経て様々な置換基に変換できる。2009 年、栗田らは Kagan のスルホキシドをキラル配向基とする手法を利用し、面不斉フェロセン誘導体を合成したのち、スルフィニル基をホスフィノ基に置換し、ベンゾフェロコホスホールを中程度の収率でエナンチオ選択的に合成した⁸ (Scheme 1-4)。

Scheme 1-4.



Kagan らによるもう一つのフェロセン誘導体のジアステレオ選択的リチオ化法は、さらに広範な応用ができる⁹。リンゴ酸から誘導化できる「キラルなブタントリオール由来のアセタール」を配向基として有するフェロセンのオルトリチオ化は、98%以上の高いジアステレオ選択性で進行する。適当な求電子剤との反応の後キラルアセタール部位を加水分解

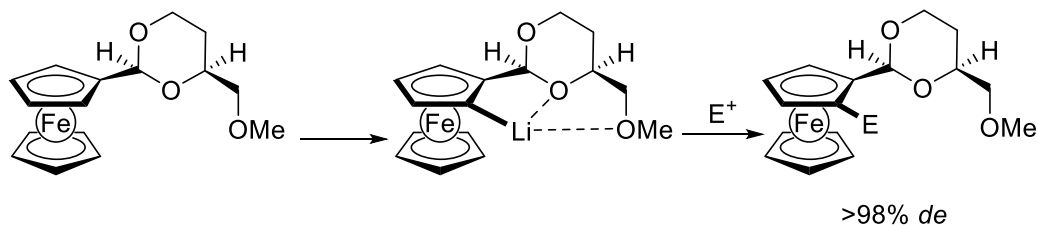
⁷ Rebiere, F.; Riant, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 568.

⁸ Yasuike, S.; Hagiwara, J.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Kakusawa, N.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. *Heterocycles* **2009**, *78*, 3001.

⁹ Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835.

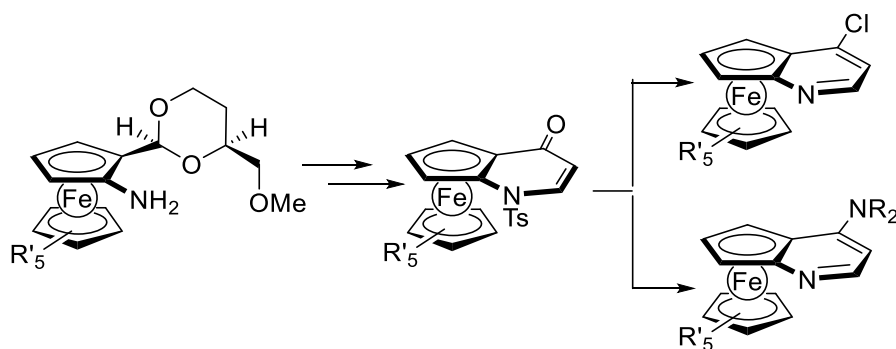
解すると、合成的に汎用性のあるホルミル基を有する面不斉 1,2-置換フェロエンが得られる (Scheme 1-5)。この手法は、現在までに報告されている最も高い選択性で二置換面不斉フェロセンを不斉合成する手法の一つである。

Scheme 1-5.



Scheme 1-5 の手法を利用して、2015 年に筆者の所属する研究グループは面不斉 Ferroc-DMAP のエナンチオ選択的合成法を報告している¹⁰。Ferroc-DMAP は 1990 年代に G. C. Fu により開発された高いエナンチオ選択性を示す有用な不斉有機分子触媒であるが、オリジナルの合成法ではラセミ体の光学分割が必要であり、その合成は煩雑であった¹¹ (Scheme 1-6)。

Scheme 1-6.



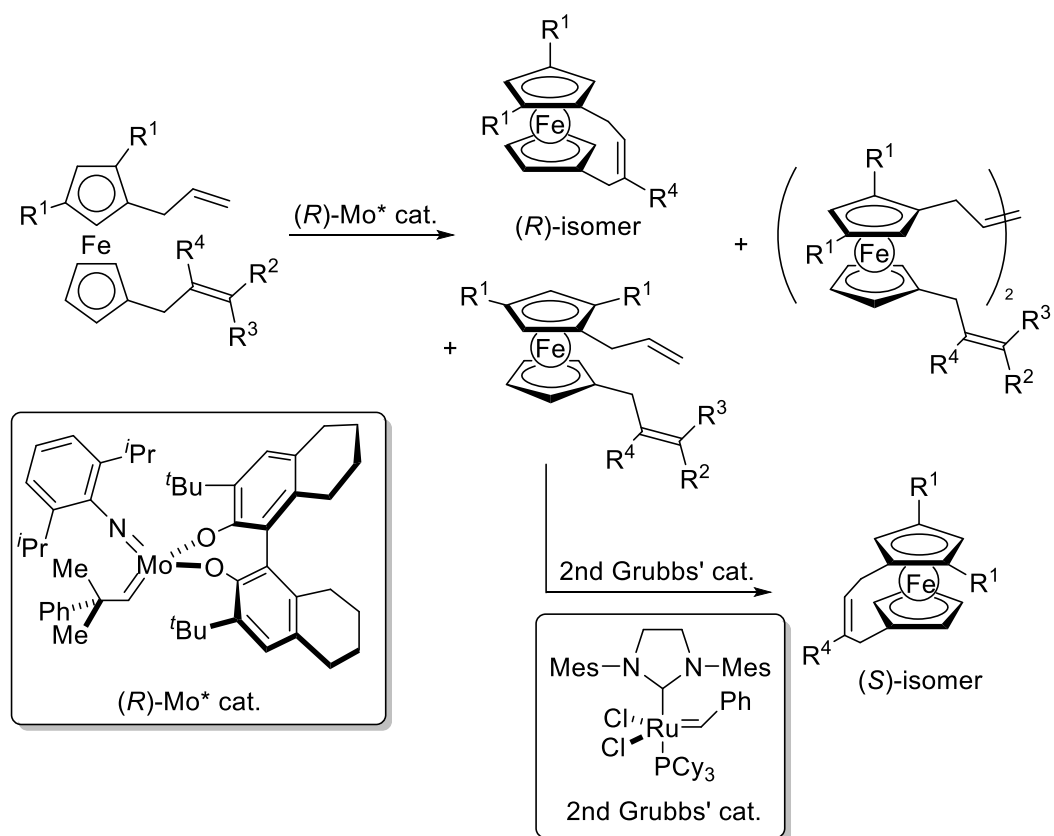
また近年、面不斉メタロセン類の触媒的不斉合成に関する研究が活発になされている。筆者の所属する研究グループは 2006 年に、Schrock 型モリブデン-アルキリデン錯体を用いたエナンチオ選択的閉環メタセシス反応を利用し、ラセミ体の面不斉フェロセンの高エナンチオ選択的速度論分割に成功した¹² (Scheme 1-7)。

¹⁰ Ogasawara, M.; Wada, S.; Isshiki, E.; Kamimura, T.; Yanagisawa, A.; Takahashi, T.; Yoshida, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2286.

¹¹ Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7230.

¹² Ogasawara, M.; Watanabe, S.; Fan, L.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 5201.

Scheme 1-7.



以上の様に、面性キラリティーを有するメタロセン分子の立体化学を制御する「エナンチオ選択的合成法」は、未だに報告例が少ない。これらの背景を踏まえ、今回筆者は、面性キラリティーを有する「メタロセンまたはハーフメタロセンが縮環したホスホール」の効率的なエナンチオ選択的合成手法の開発に着手することにした。第二章では、これらの面不斉ホスホールのエナンチオ選択的合成法と新たに合成した面不斉ホスホールの性質について述べる。

II. アトロプ異性化合物

ビフェニル誘導体の二つのアリール基を結ぶ「炭素-炭素単結合の回転障害」によりキラリティーが生じることが古くから知られている。1922 年 Christie と Kenner は、ブルシンを分割剤として用いて 6,6'-ジニトロビフェニル-2,2'-ジカルボン酸、および 4,4',6,6'-テトラニトロビフェニル-2,2'-ジカルボン酸の光学分割に成功し、炭素-炭素単結合の回転障害によりキラリティーが生じることを実験的に証明した¹³。一方、類似の構造を有するビフェニル-2,2'-ジカルボン酸は光学分割することはできない。

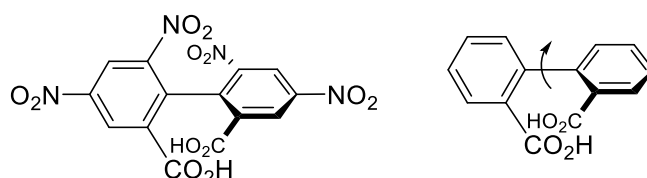


Figure 1-5.

後者の化合物が光学分割できない理由は、ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸では立体障害が無い場合、アリール環をつなぐ炭素-炭素単結合が室温において自由回転してしまうからである。このような単結合の回転障害により生じる不斉現象を「アトロプ異性」とよぶことが、1933 年に Kuhn によって提唱された¹⁴。単結合の回転障壁が十分に大きい場合、二つのアトロプ異性に基づくエナンチオマーを光学分割することが可能である (Figure 1-5)。

現在までに知られている光学分割可能なアトロプ異性化合物のほとんどはビアリール類であり、非ビアリール型のアトロプ異性化合物の例は相対的に少ない。以下その二種類のアトロプ異性化合物について述べる。

¹³ Christie, G. H.; Kenner, J. J. *Chem. Soc.* **1922**, 121, 614.

¹⁴ Kuhn, R. In: Freudenberg, K. (ed.) *Stereochemie*, Deuticke, Leipzig, 1933, pp. 803.

1. ビアリアル型

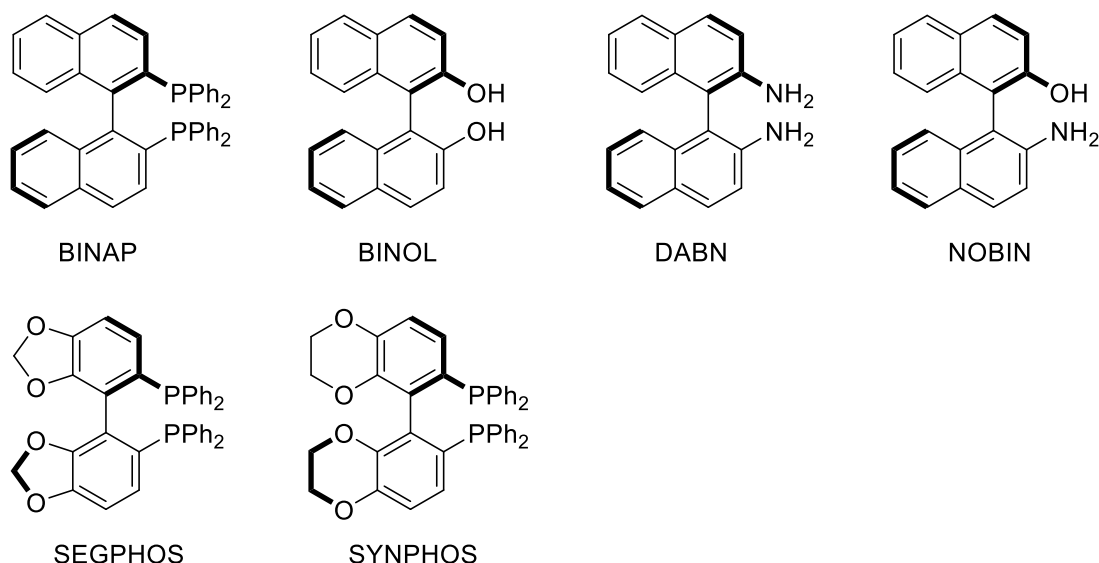


Figure 1-6. Examples of Atropisomeric Biaryl Compounds

ビアリアル型アトロプ異性化合物 (Figure 1-6) を不斉反応に応用した代表的な例は、BINAP などの一連の不斉配位子群である。野依らは 1980 年に BINAP の合成と応用を報告している¹⁵。BINAP はビアリアル型不斉配位子の初めての例ではないが¹⁶、その優れたエナンチオ選択性と特徴的な電子特性により現在にいたるまで最も成功した不斉配位子であり、不斉水素化反応など多くの遷移金属触媒による不斉反応に利用され、工業的にも応用されている。

一方、BINAP/遷移金属錯体触媒による不斉反応のエナンチオ選択性を改善するため、種々なアトロプ異性ビアリアルに基づくビスホスフィン配位子が開発された。代表的な例として、 H_8 -BINAP¹⁷、MeO-BIPHEP¹⁸、BIPHEMP¹⁹および SEGPPOS²⁰などが挙げられる (Figure 1-7)。または BINAP のジフェニルホスフィノ基部分のフェニル基を立体的に嵩高いアリール基で置換した配位子も報告されている²¹。

¹⁵ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

¹⁶ (a) Tamao, K.; Yamamoto, H.; Matsumoto, H.; Myake, N.; Hayashi, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389; (b) Grubbs, R. H.; DeVries, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1879.

¹⁷ (a) Zhang, X.; Mashima, K.; Koyano, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7283; (b) Zhang, X.; Mashima, K.; Koyano, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2309.

¹⁸ Schmid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schonholzer, P. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 370.

¹⁹ (a) Schmid, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schonholzer, P.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897; (b) Frejd, T.; Klingstedt, T. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 670.

²⁰ Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264.

²¹ (a) Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629; (b) Mashima, K.; Kusano, K.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, T.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064; (c) Gladiali, S.; Dore, A.; Fabbri, D.; Medici, S.; Pirri, G.; Pulacchini, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2861.

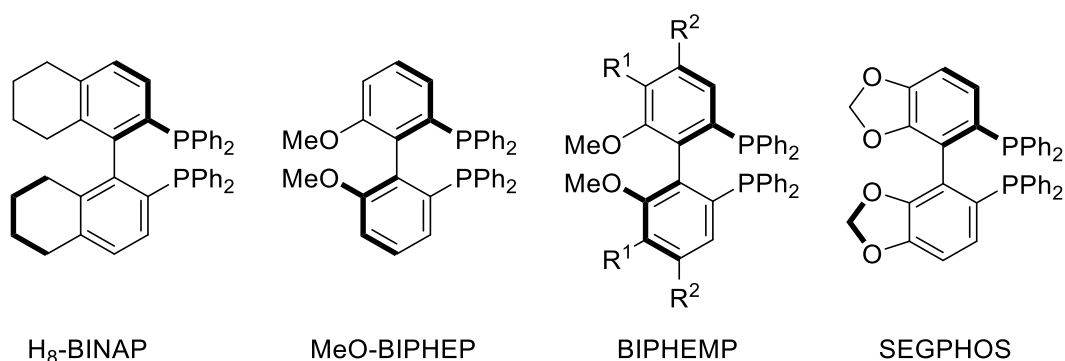
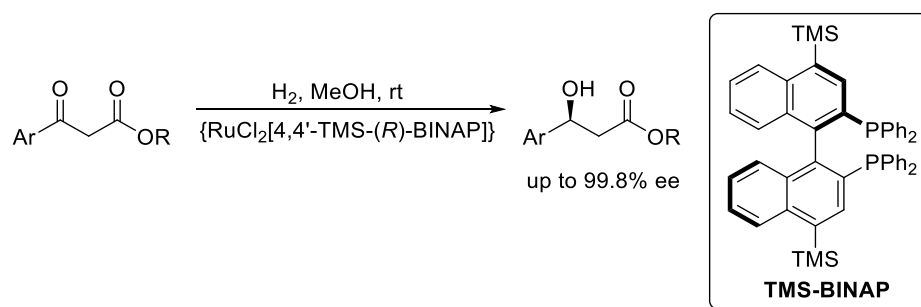


Figure 1-7.

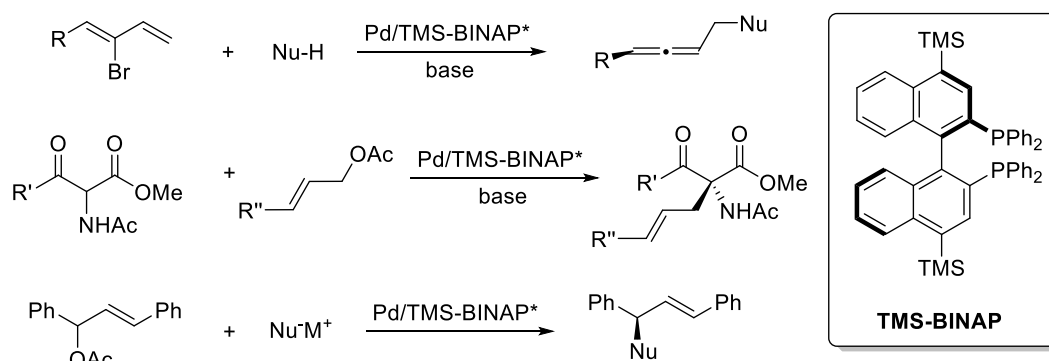
ビアリール骨格を修飾した一つの例として、2004 年 Lin らは、BINAP のビナフチル骨格の 4,4' 位に嵩高いトリメチルシリル基を導入した TMS-BINAP を合成した。4,4'-(SiMe₃)₂ 置換基の導入によって、ルテニウム触媒による β-アリールケトエステルの不斉水素化反応において通常の BINAP を用いた場合よりも高いエナンチオ選択性が得られることを報告した²² (Scheme 1-8)。

Scheme 1-8.



2005 年、筆者の所属する研究グループは Lin グループと共同研究を行い、TMS-BINAP を用いたパラジウム触媒による軸不斉アレンの不斉合成、アリル位アルキル化などの反応において BINAP より優れたエナンチオ選択性を示すことを報告した^{22d} (Scheme 1-9)。

Scheme 1-9.



BINAP とならんで成功を収めているビアリール型不斉配位子は、2001 年に高砂香料のチームによって開発された配位子 SEGPHOS²⁰ である。SEGPHOS はビアリール部分の二

²² (a) Hu, A.; Ngo, H. L.; Lin, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2501; (b) Hu, A.; Ngo, H. L.; Lin, W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2937; (c) Hu, A.; Lin, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 445; (d) Ogasawara, M.; Ngo, H. L.; Sakamoto, T.; Takahashi, T.; Lin, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2881.

面角が従来のビアリール不斉ホスフィン配位子と比べて小さいという立体特性をもち、各種の遷移金属触媒による不斉反応において非常に高いエナンチオ選択性を示す²³。

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²⁴。その点について第三章で詳細に述べる。第三章では、SEGPPOS のジフェニルホスフィノ基のアリー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。

²³ (a) Hayashi, T.; Tokunaga, N.; Inoue, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 305. Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125. (b) Chen, G.; Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2285. (c) Hatano, M.; Terada, M.; Mikami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 249. (d) Ogasawara, M.; Ueyama, K.; Nagano, T.; Mizuhata, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 217. (e) Mikami, K.; Hatano, M.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5767. (f) Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5764. (g) Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676.

²⁴ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hyashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.

2. 非ビアリール型

現在までに知られている非ビアリール型アトロプ異性化合物のほとんどが芳香族アミド、芳香族ケトン²⁵またはジアリールエーテル²⁶類化合物である (Figure 1-8)。

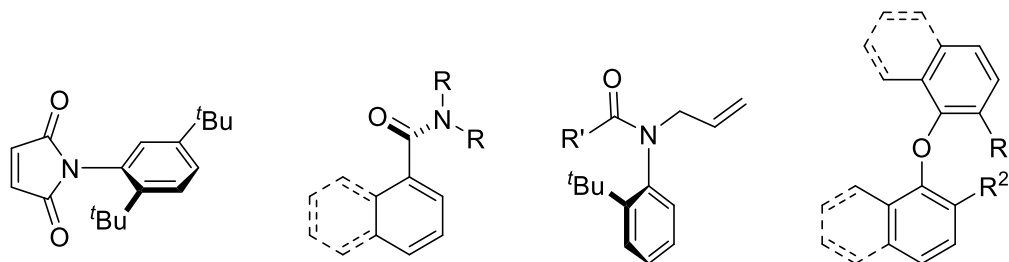


Figure 1-8. Non-Biaryl Atropisomers

1950年代、1,3-ジエンにおいてもアトロプ異性が発現する化合物が Kipping および Reichardt らにより発表された²⁷。しかしながら、それらのアトロプ異性を有するジエン化合物を単一のエナンチオマーとして光学分割した報告例はほとんどない²⁸。その理由は、1,3-ジエンの C2-C3 単結合の回転エネルギーの障壁が低いためである。現在までに報告されている光学活性 1,3-ジエンの C2-C3 単結合は、室温下では回転が完全に抑制されておらず、ゆっくりとラセミ化する例がほとんどである²⁹。

²⁵ (a) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131. (b) Clayden, J. *Chem. Commun.* **2004**, 127. (c) Bowles, P.; Clayden, J.; Tomkinson, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9219. (d) Clayden, J.; Westlund, N.; Wilson, F. X. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5577. (e) Bowles, P.; Clayden, J.; Helliwell, M.; McCarthy, C.; Tomkinson, M.; Westlund, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2607. (f) Hughes, A. D.; Price, D. A.; ShiShkin, O.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7607. (g) Kitagawa, O.; Izawa, H.; Taguchi, T.; Shiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4447.

²⁶ (a) Betson, M. S.; Clayden, J.; Worrall, C. P.; Peace, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5803. (b) Clayden, J.; Worrall, C. P.; Moran, W. J.; Helliwell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3234.

²⁷ (a) Alberman, K. B.; Haszeldine, R. N.; Kipping, F. B. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3284. (b) Kipping, F. B.; Wren, J. J. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2465. (c) Goldschmidt, V. S.; Riedle, R.; Reichardt, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 604, 121.

²⁸ (a) Pasto, D. J.; Borchardt, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6220. (b) Pasto, D. J.; Scheidt, W. R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1444. (c) Rosner, M.; Kobrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 708. (d) Yamada, M.; Rivera-Fuentes, P.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3532.

²⁹ (a) Boer, F. P.; Doorakian, G. A.; Freedman, H. H.; McKinley, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1225. (b) Kiefer, E. F.; Levek, T. J.; Bopp, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4751. (c) Rosner, M.; Kobrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 741. (d) Mannschreck, A.; Jonas, V.; Bodecker, H.-O.; Elbe, H.-L.; Kobrich, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2135. (e) Bomes, D. S.; Morton, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3491. (f) Jelinski, L. W.; Kiefer, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 281.

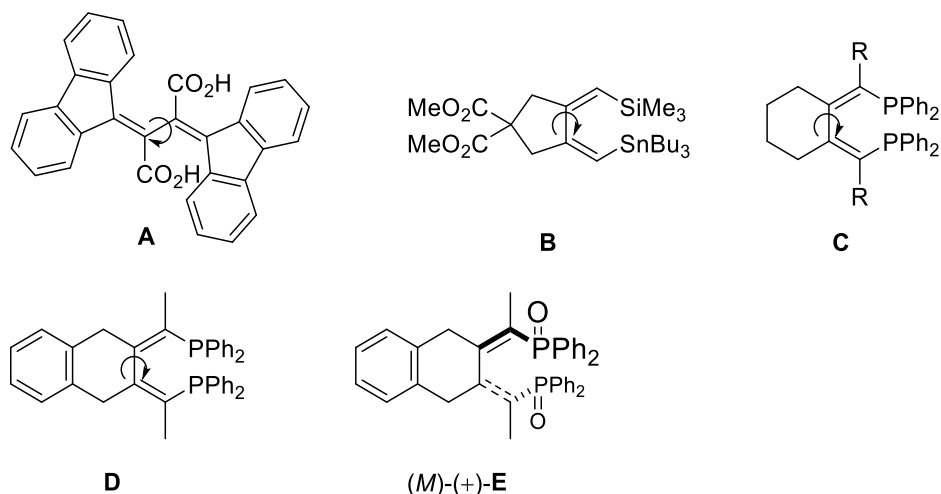


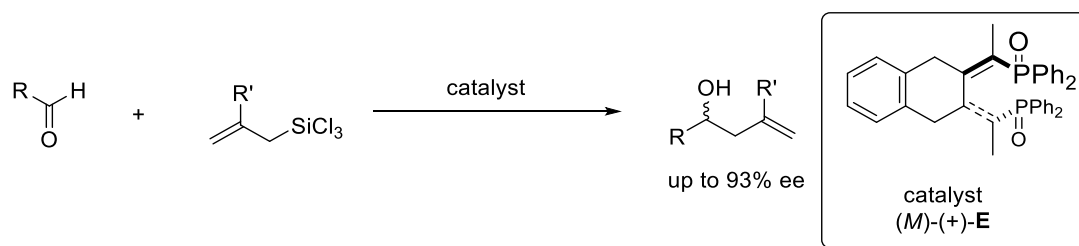
Figure 1-9. Possibilities of the Atropisomerism in 1,3-Dienes

例えば、光学活性な化合物 **A** は、室温下わずか 22 分で完全にラセミ化する^{29c} (Figure 1-9)。C2-C3 単結合の回転を抑制するには、考えられる方策が二つある。ひとつは、1,3-ブタジエンの C2-C3 結合を環構造と縮環させることで、それにより分子の自由度がさがり単結合が回転しにくくなる。もうひとつは 1,3-ブタジエンの 1 位と 4 位に嵩高い置換基を導入することである。二つの方法とも C2-C3 単結合の回転エネルギーの障壁を高くする。

一方、これらの方策により合成されたジエン化合物 **B**³⁰, **C**³¹, **D**³²では、完全に回転を阻害することはできずに溶液中ではゆっくりとラセミ化する。

2013 年、筆者の所属する研究グループはジエン化合物 **E** を合成した。化合物 **E** は 135 °C という高温下でもラセミ化しないことが明らかになった。**E** の光学活性体をルイス塩基触媒として用いると、アリルシランのアルデヒドへの不斉付加反応が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した³² (Scheme 1-10)。これらの事実は、テトラリン縮環したジエンのアトロプ異性が有用な不斉場を構築できることを示している。

Scheme 1-10.



³⁰ (a) Greau, S.; Radetich, B.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8579. (b) Warren, S.; Chow, A.; Fraenkel, G.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15402. (c) Singidi, R. R.; Kutney, A. M.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13078.

³¹ (a) Doherty, S.; Knight, J. G.; Robins, E. G.; Scanlan, T. H.; Champkin, P. A.; Clegg, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5110. (b) Doherty, S.; Mewman, C. R.; Rath, R. K.; Luo, H.-K.; Mieuwenhuyzen, M.; Knight, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3863. (c) Doherty, S.; Goodrich, P.; Hardacre, C.; Luo, H.-K. Mieuwenhuyzen, M.; Rath, R. K. *Organometallics* **2005**, *24*, 5945.

³² Ogasawara, M.; Kotani, S.; Nakajima, H.; Furusho, H.; Miyasaka, M.; Shimoda, Y.; Wu, W.-Y.; Sugiura, M.; Takahashi, T.; Nakajima, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13798.

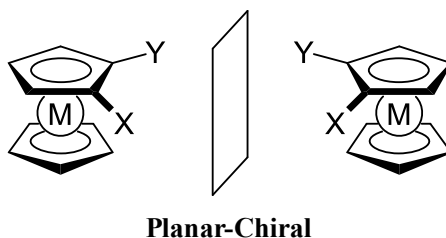
今回筆者は、エナンチオマーを安定に単離された例すら少ない「新たなジエン型アトロプ異性有機分子触媒の開発」に成功した。第四章では、 C_2 対称アトロプ異性ジヨードジエン触媒の合成と応用について述べる。

これらの研究の詳細について以下順に紹介する。

第二章 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

第1節 背景

メタロセンは、一般の有機化合物には見られない独特な立体構造を持つ有機金属化合物の一群である。多くのメタロセン誘導体は熱的にも化学的にも安定であり、その分子に含まれる η^5 -シクロペンタジエニル基は π 電子が非局在化した芳香族性を有しているため、求電子置換による芳香族化合物特有の化学修飾が可能である。 η^5 -シクロペンタジエニル基に対して二種類以上の置換基を非対称に導入すると、分子の対称性がくずれ、「面不斉」と呼ばれる独特な不斉が生じる。



面不斉を有するメタロセン類は、軸不斉ビアリール類と並んで不斉合成における重要なキラル・テンプレートである³³。

2000 年、Fu らはフェロセン縮環した種々なピリジン誘導体を合成した³⁴。これらの面不斉 *N*-ヘテロ環化合物は、優れた不斉有機分子触媒またはキラル配位子であることが実証されている (Figure 2-1)。

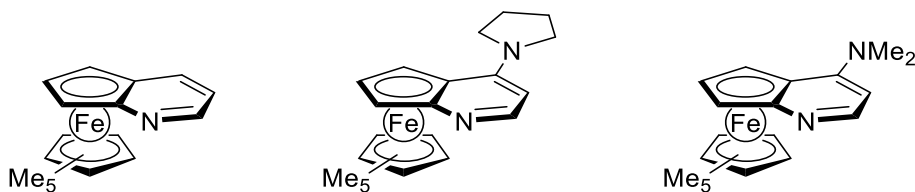


Figure 2-1.

しかし、Fu らのオリジナルの合成方法では、これらの面不斉 4-ジアルキルアミノピリジン誘導体 (Ferroco-DMAP) はまずラセミ体として合成され、その後適切な方法による光学分割が必要である。

³³ (a) Halterman, R. L. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 965; (b) Wagner, G.; Herrmann R. in *Ferrocenes* (Eds.: Togni, A.; Hayashi, T.), VCH, Weinheim, **1995**, Chap. 4, p. 173; (c) Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1475; (d) Richards, C. J.; Locke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2377; (e) Štěpnička, P.; Lamač, M. in *Ferrocenes* (Ed.: Štěpnička, P.), Wiley, Chichester, **2008**, Chap. 7, p. 237.

³⁴ (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412; (b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 542; (c) Marion, N.; Fu, G. C. in *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis* (Eds.: Dai, L.-X. Hou, X.-L.), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; p 307.

最近、筆者の所属する研究グループは、Fu の面不斉 4-ジアルキルアミノピリジン誘導体をエナンチオ選択的に得る新規かつ効率的な合成手法を開発した³⁵。この合成法の二つの特徴は、(i)フェ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、フェロセンに縮環したピリジン環を形成することである (Figure 2-2)。

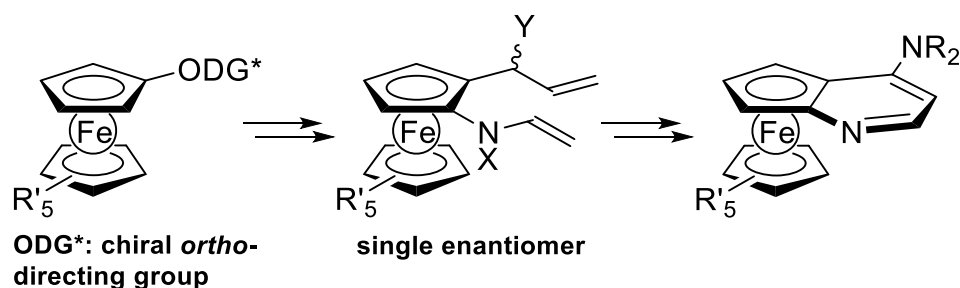


Figure 2-2.

これらの背景のもと、今回筆者は同様の合成戦略が他の様々なメタロセン縮環面不斉複素環分子の不斉合成に適用可能であり得ると想定した。この章では、フェロセンまたはシマンントレンと縮環した面不斉ホスホール誘導体 **13**³⁶および **22** のエナンチオ選択的合成の結果について詳細を述べる。

³⁵ Ogasawara, M.; Wada, S.; Isshiki, E.; Kamimura, T.; Yanagisawa, A.; Takahashi, T.; Yoshida, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2286.

³⁶ Yasuike, S.; Hagiwara, J.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Kakusawa, N.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. *Heterocycles* **2009**, *78*, 3001.

第2節 アセタールの基質合成

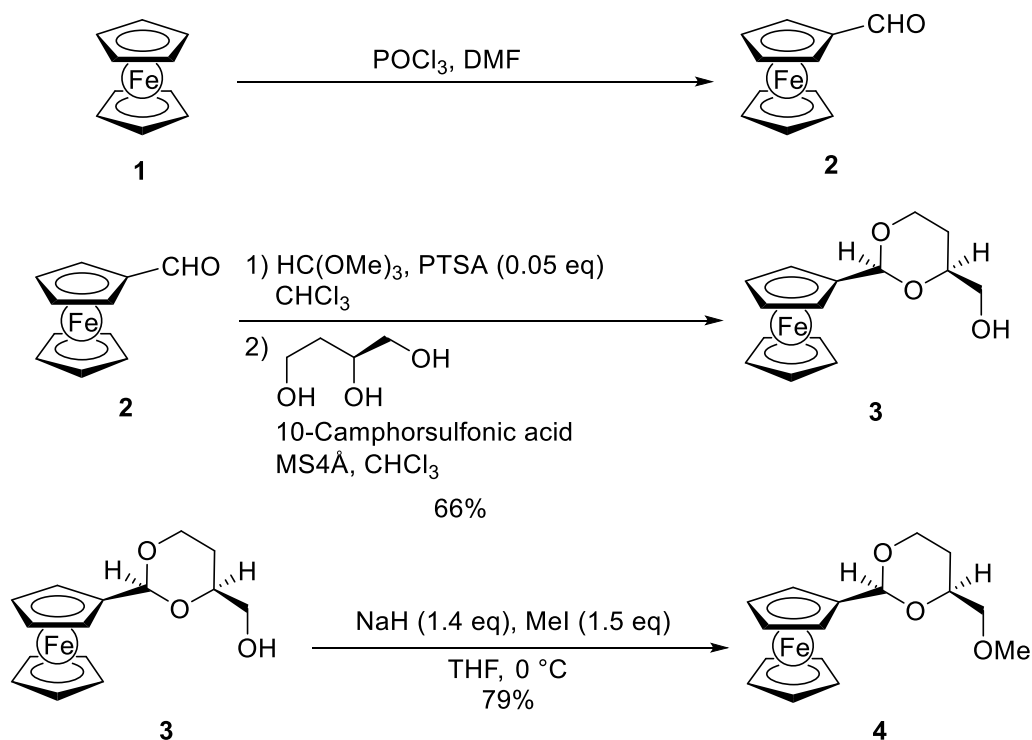
Kagan のキラルフェロセニルアセタール³⁷の合成法を以下に示す (Scheme 2-1)。

安価に市販されているフェロセンは電子豊富な芳香族性を示し、容易に求電子置換反応を受ける。フェロセンへのホルミル基の導入には Vilsmeier-Haack 反応が利用でき、塩化ホスホリル、DMF と反応させることでフェロセンカルボキシアルデヒドが高収率で得られる。

フェロセンカルボキシアルデヒドを *p*-トルエンスルホン酸触媒存在下、オルトギ酸トリメチルで処理してジメチルアセタールとした後、精製することなしにワンポットで 10-カンファースルホン酸触媒存在下で(-)-1,2,4-ブタントリオールとアセタール交換させると **3** が得られる。

得られた **3** の残存アルコール部位を NaH でアルコキシドとした後、ヨードメタンと反応させると、Kagan のキラルフェロセニルアセタール **4** が良い収率で得られる。

Scheme 2-1.

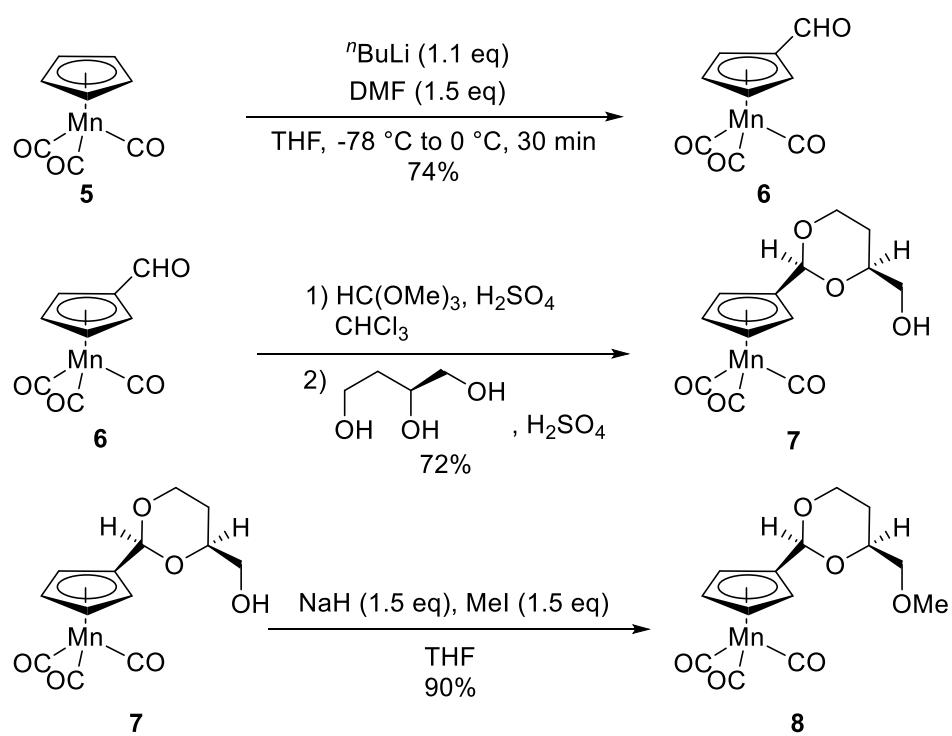


フェロセニルアセタール **4** のシマンentren類縁体 **8** も同様の経路で合成できる³⁸。アセタール縮合の段階は、シマンentrenカルボキシアルデヒドの低反応性のため、スルホン酸類の代わり濃硫酸を用いた (Scheme 2-2)。

³⁷ (a) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5835; (b) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733; (c) Mamane, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1019.

³⁸ Ferber, B.; Top, S.; Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4872.

Scheme 2-2.

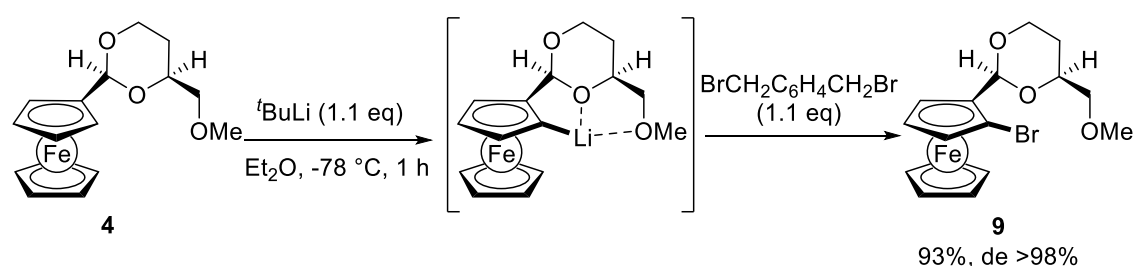


第3節 フェロセン縮環した面不斉ホスホールのエナンチオ選択的合成

次に、合成した Kagan のキラルフェロセニルアセタール **4** を用いて、フェロセン縮環した面不斉ホスホールを合成した結果について述べる。ホスホール分子に効果的なキラル環境を構築するためには、ホスホール環のリン原子周辺の右側と左側の立体環境に差をつけることが重要である。従って、 α -無置換フェロコ[b]ホスホールを合成ターゲットとした。

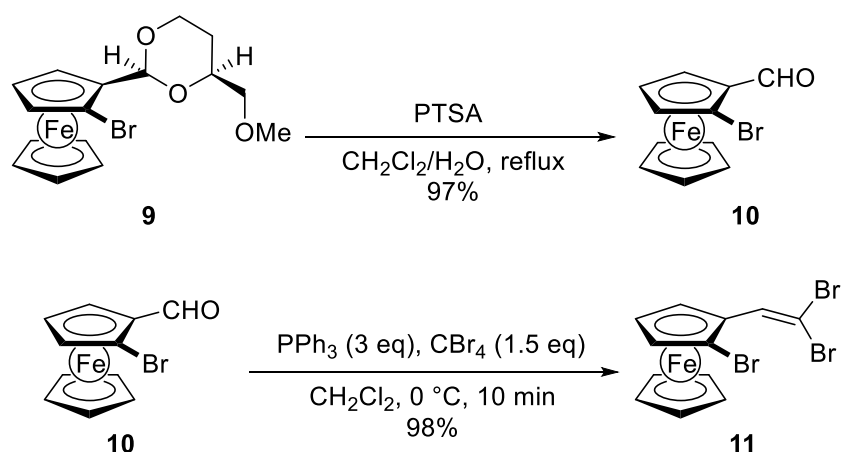
Kagan のキラルアセタール **4** は高いジアステレオ選択性でリチオ化できることが報告されている^{37b}。アセタールとメトキシ基の配向作用で、**4** をジアステレオ選択的にリチオ化した後、*p*-BrCH₂C₆H₄CH₂Br を用いて臭素化した。リチオ化段階のジアステレオ選択性は非常に高く (>98% de)、カラム精製の後 **9** は単一ジアステレオマーとして得られた (Scheme 2-3)。

Scheme 2-3.



続いて **9** をトリル酸を用いて加水分解した。得られたアルデヒド **10** に Ramirez 法による Wittig 反応でジブromoオレフィン化を行った。反応は 10 分間で完結し、トリブromイド体 **11** を単一エナンチオマーとして得られた³⁹ (Scheme 2-4)。

Scheme 2-4.

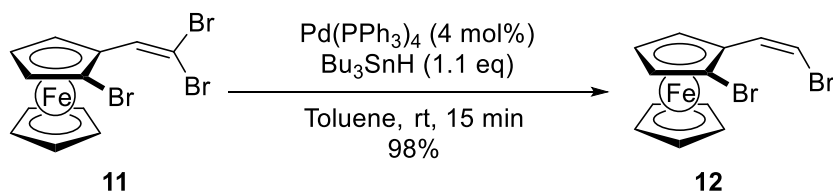


テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム触媒を用いて、トリブチルスズを還元剤としてトリブromイド体 **11** と反応させると、ジブromビニル基が位置選択的に還元される⁴⁰。位置選択性は 99%以上で、98%収率で生成物のモノブromビニル体 **12** が単一エナンチオマーの *Z* 体として得られた (Scheme 2-5)。

³⁹ (a) Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745; (b) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769.

⁴⁰ (a) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5716; (b) Uenishi, J.; Kawahama, R.; Shiga, Y.; Yonemitsu, O.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6759.

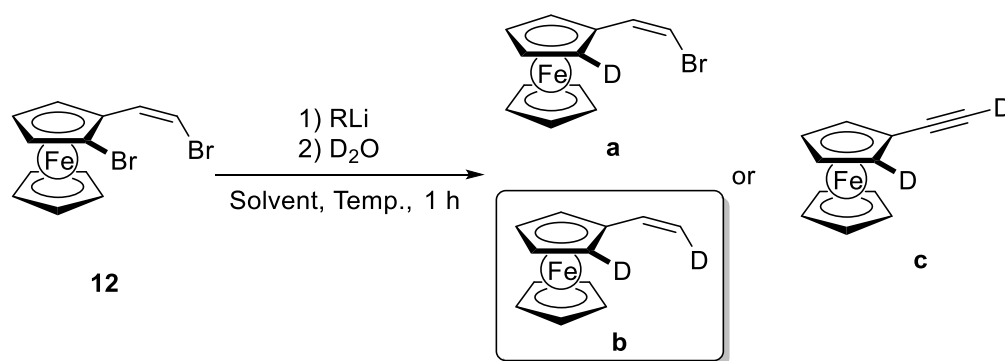
Scheme 2-5.



続いて化合物 **12** のリチオ化を検討した。ブチルリチウムが求核性と塩基性の両方を持つため、ジプロモ体 **12** のブロモビニル基が HBr の脱離によりアルキンとなる副反応が競合する⁴¹。まずは **12** のダブルリチオ化の反応条件検討を行った。**12** を様々な条件下ブチルリチウムで処理した後、重水でクエンチしたところ、以下の三種類の生成物が確認された：モノリチオ化体由来の生成物のモノブロモビニルフェロセン **a**、ダブルリチオ化生成物由来のビニルフェロセン **b**、脱離反応による生成物であるフェロセニルアセチレン **c** (Scheme 2-6)。これらの3種の生成物の生成比を $^1\text{H-NMR}$ 測定により決定した。結果を以下に示す (Table 2-1)。

⁴¹ Kurita, J.; Ishii, M.; Yasuike, S.; Tsuchiya, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1437.

Scheme 2-6.



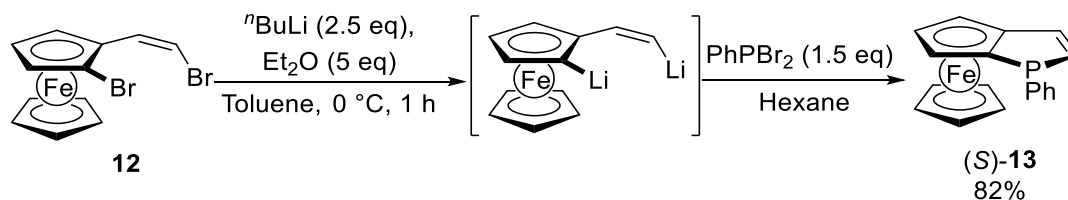
Entry	RLi	Solvent	Temp.	12	a	b	c
1	$n\text{-BuLi}$ (2.5 eq)	Et_2O	0 °C	-	-	50%	50%
2	$t\text{-BuLi}$ (5 eq)	Et_2O	-78 °C	-	-	63%	37%
3	$n\text{-BuLi}$ (2.5 eq)	Et_2O	-78 °C	-	>99%	trace	-
4	$t\text{-BuLi}$ (5 eq)	hexane	-78 °C	36%	36%	18%	10%
5	$t\text{-BuLi}$ (5 eq)	THF	-78 °C	trace	-	17%	82%
6	$t\text{-BuLi}$ (5 eq)	Toluene	-78 °C	66%	-	33%	trace
7	$t\text{-BuLi}$ (5 eq)	Toluene/ Et_2O (5 eq)	-78 °C	-	-	95%	5%
8	$t\text{-BuLi}$ (3 eq)	Toluene/ Et_2O (5 eq)	-78 °C	-	-	97%	3%
9	$t\text{-BuLi}$ (8 eq)	Toluene/ Et_2O (5 eq)	-78 °C	-	-	94%	6%
10	$n\text{-BuLi}$ (2.5 eq)	Toluene/ Et_2O (5 eq)	0 °C	-	-	94%	6%

Table 2-1.

様々な条件検討の結果、ダブルリチオ化反応が進行する鍵は適切な溶媒の選択が必要であることが分かった。すなわちトルエン溶媒中、基質ジブロモ体に対して 5 当量のジエチルエーテルを加えると、 n -ブチルリチウムや t -ブチルリチウムのいずれを用いても副生成物ほとんど生成しないことが明らかになった。

Entry 10 の条件を最適条件とした。**12** をトルエン溶媒中、0℃でブチルリチウムとジエチルエーテルを加えて 1 時間攪拌するとダブルリチオ化が完結する。その後、ジブロモフェニルホスフィンと反応させると環化反応が進行し、目的物の面不斉ホスホール **13** が単一エナンチオマーとして 82%の高収率で得られた (Scheme 2-7)。

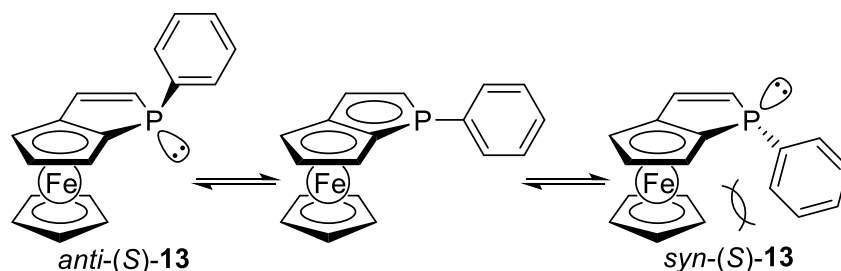
Scheme 2-7.



第4節 フェロセン縮環した面不斉ホスホールの同定

合成した直後の **13** を $^1\text{H-NMR}$ 測定することにより、二つの構造異性体 *anti*-**13** と *syn*-**13** が共存することが分かった。そのモル比は、*anti* : *syn* が 70 : 30 から 75 : 25 の間であった。ホスホール環は、リン原子上の非共有電子対を含む弱い芳香族性を示すため、**13** のリン原子は、ピラミッド反転を示す⁴²。

Scheme 2-8.



13 の重クロロホルム溶液を 50 °C に 4 時間加熱すると、**13** が異性化し熱力学的な平衡状態に到達する。その状態における二つの構造異性体のモル比は 96 : 4 となった。*syn* 異性体の相対的不安定性の原因は、**13** 中の P-Ph と Fe-(η^5 -C₅H₅) との立体反発と考えられる (Scheme 2-8)。

室温付近におけるピラミッド反転は非常にゆっくりであり、上記の混合物を注意深くシリカゲルでカラムクロマトグラフィー精製することで、微量の *syn* 異性体を取り除くことができる。得られた純粋な *anti* 異性体のジエチルエーテル溶液をゆっくりと濃縮することで、良好な単結晶が得られた。以下にその X 線結晶構造解析の結果を示す。Figure 2-3 に示した絶対配置に対して Flack パラメーターの値は 0.043(11) である。Flack パラメーターの値が 0 と近い場合、**13** の絶対配置は図のように *S* 体であると決定した。この結果は、出発物質のアセタールのジアステレオ選択的リチオ化の報告されている立体選択性から予測した結果と一致する。

⁴² (a) Egan, W.; Tang, R.; Zon, G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1442; (b) Egan, W.; Tang, R.; Zon, G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6205.

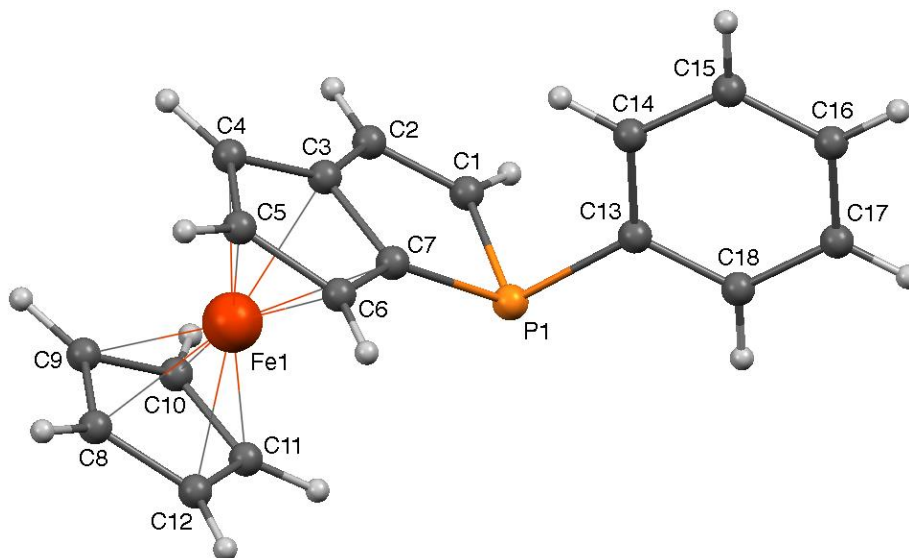


Figure 3. Ball-and-stick drawing of *anti*-(*S*)-**13**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): P1-C1 = 1.821(3), P1-C7 = 1.814(3), C1-C2 = 1.338(4), C2-C3 = 1.461(5), C3-C7 = 1.435(4), C3-C4 = 1.424(5), C4-C5 = 1.424(5), C5-C6 = 1.427(5), C6-C7 = 1.428(5), Fe1-least-squares plane_{C3-C7} = 1.640(5), Fe1-least-squares plane_{C8-C12} = 1.649(5); C1-P1-C7 = 88.7(1), C1-P1-C13 = 101.7(1), C7-P1-C13 = 104.9(1), dihedral angle between least-squares plane_{C1-C7} and least-squares plane_{C8-C12} = 0.29(10), Flack Parameter = 0.043(11).

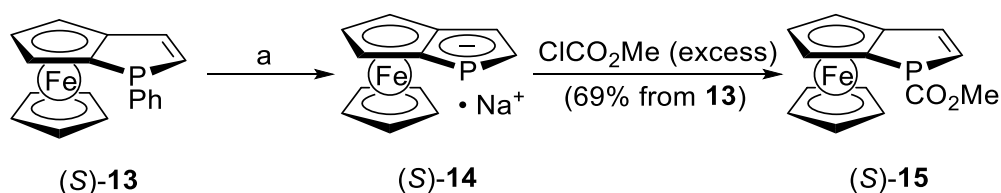
Cp 縮合ホスホール部分 C1-C7 中の七つの炭素原子の配向は、それらの最小二乗平面から ± 0.024 Å 偏差以内ではほぼ平坦である。C1-C7 面と C8-C12 面はほぼ平行であり、両者の二面角は 0.29° である。一方、リン原子 P1 は、FeCp 部分に向かって C1-C7 平面から 0.105 Å だけ離れている。**13** 中のホスホール環は、封筒のような屈曲構造を示す。C1-P1-C7 平面と C1-C4 平面との間の二面角は 4.66° である。C1-C2 距離は 1.338 Å であり、C2-C3 距離は 1.461 Å である。二つの値の差 (0.123 Å) は、他の構造解析されているホスホールと比較して非常に大きく⁴³、**13** のホスホール環の弱い電子非局在化（芳香族性が低いこと）を示す。これらの観察に対応して、P1 周りにおける三つの角度の和は 295.3° に過ぎない。すなわち、**13** のリン原子は明確なピラミッド構造をとっており、 sp^3 性が強い。

⁴³ (a) Coggon, P.; Engel, J. F.; McPhail, A. T.; Quin, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5773; (b) Ozbirn, W. P.; Jacobson, R. A.; Clardy, J. C. *Chem. Commun.* **1971**, 1062; (c) Ogasawara, M.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 1014; (d) Ogasawara, M.; Ito, A.; Yoshida, K.; Hayashi, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 2715.

第5節 フェロセン縮環した面不斉ホスホールの誘導化

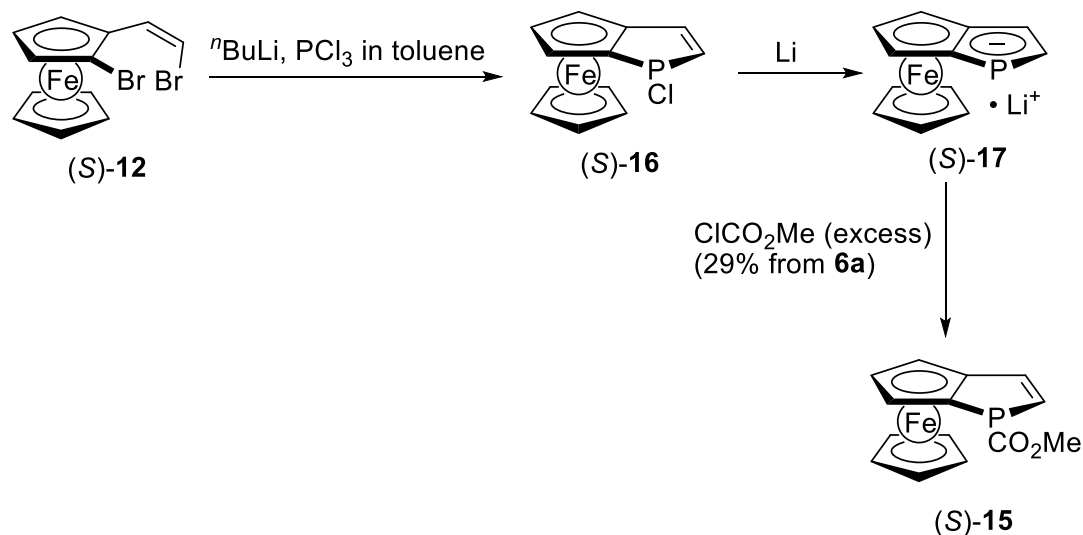
フェロコ[*b*]ホスホール (S)-**13** の対応するホスホリド・アニオンへの変換について検討した。**13** の THF 溶液に、金属リチウムまたはナトリウム・ナフタレニドを加えると溶液の色が暗赤色へと変化した⁴⁴。TLC 分析によると数時間でホスホールが消費された。この暗色溶液の ³¹P-NMR を測定したところ、シグナルは検出されなかった。分光分析では **13** の対応するホスホリド・アニオン **14** への転化は確認できなかったが、捕捉実験によりホスホリド・アニオン **14** の生成が示唆された。過剰のクロロギ酸メチルを暗色溶液に添加すると、対応する 1-(メトキシカルボニル)フェロコ[*b*]ホスホール **15** が 69%の収率で得られた (Scheme 2-9)。

Scheme 2-9.



またホスホール **15** は、下図に示す(S)-**12** を出発とする別法によっても調製できる (Scheme 2-10)。**15** は、**13** と同様に二つの異性体形態で存在する (¹H および ³¹P-NMR 分析)ことが認められた。**15** の主要異性体の構造は、**13** と同じように FeCp フラグメントに対してエステル基が *anti*-配向を有することが推測される。ここに示した **13** の反応性は、同様の構造を有するベンゾ[*b*]ホスホールの反応性と類似している⁴⁵。

Scheme 2-10.



⁴⁴ Braye, E. H.; Caplier, I.; Saussez, R. *Tetrahedron* **1971**, 27, 5523.

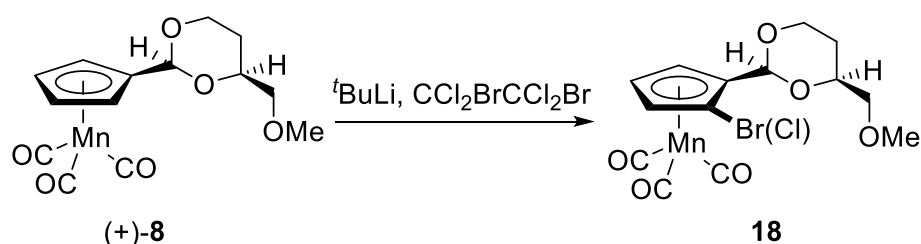
⁴⁵ Ogasawara, M.; Arae, S.; Watanabe, S.; Subbarayan, V.; Sato, H.; Takahashi, T. *Organometallics* **2013**, 32, 4997.

第 6 節 シマントレン縮環した面不斉ホスホールのエナンチオ選択的合成

サンドウィッチ型錯体のフェロセンのみならず、ハーフサンドウィッチ型錯体のプラットフォームとしてのシマントレン CpMn(CO)_3 を面不斉ホスホール合成へ利用することを検討した。シマントレン縮環した面不斉(*S*)-ホスホールのエナンチオ選択的合成は以下に示す反応経路によって達成できた。

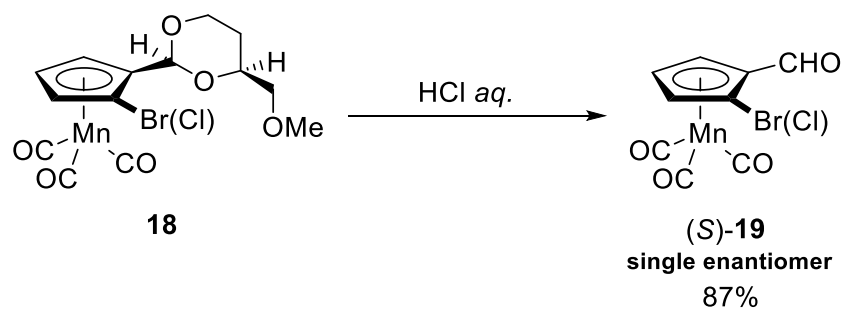
(*S*)-**22** の合成は本質的に(*S*)-**13** と同じであるが、反応条件のいくつかの変更が必要であった。合成の出発化合物は(-)-**4** と同じキラルオルト位配向基を有する Jaouen のキラルアセタール(+)-**8** である。まず、(+)-**8** をジアステレオ選択的にリチオ化した後、 $\text{CCl}_2\text{BrCCl}_2\text{Br}$ で臭素化し、**18** に変換した。その後、キラルアセタール部分を希塩酸で加水分解することで(*S*)-**19** が単一エナンチオマーとして得られた。

Scheme 2-11.



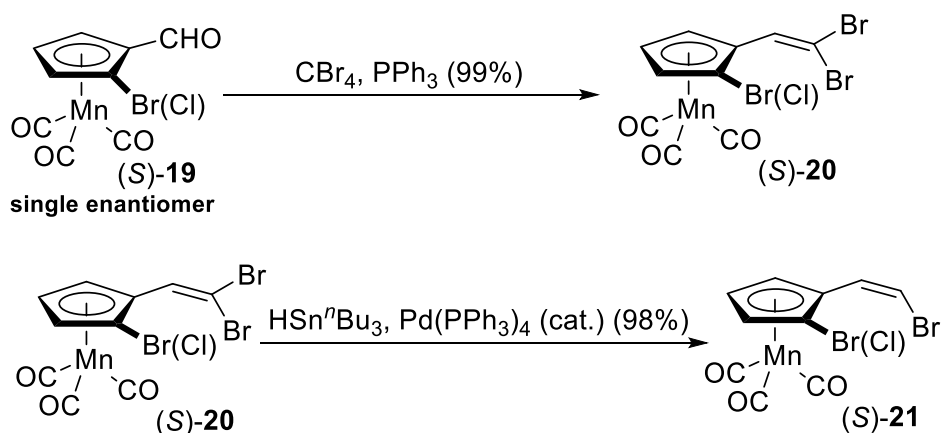
臭素化反応において $\text{CCl}_2\text{BrCCl}_2\text{Br}$ の用いることは重要であり、**13** の合成の際に用いた $p\text{-BrCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ ではシマントレン誘導体の臭化物は得られなかった。 $\text{CCl}_2\text{BrCCl}_2\text{Br}$ による臭素化生成物は、所望の Br-Cp 化合物 **18** に 0-10% の Cl-Cp が副生成物として混入していた。しかしながら、以下の合成ルートの最終段階でハロ-Cp 部位がリチウムと交換されるため、 Cl-Cp 種は対応する Br-Cp 誘導体から分離せずに混合物のまま合成を続行した。オルトリチオ化段階のジアステレオ選択性は非常に高く、臭素化生成物は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル (>99% de) において単一のジアステレオマーとして観測された (Scheme 2-11)。

Scheme 2-12.



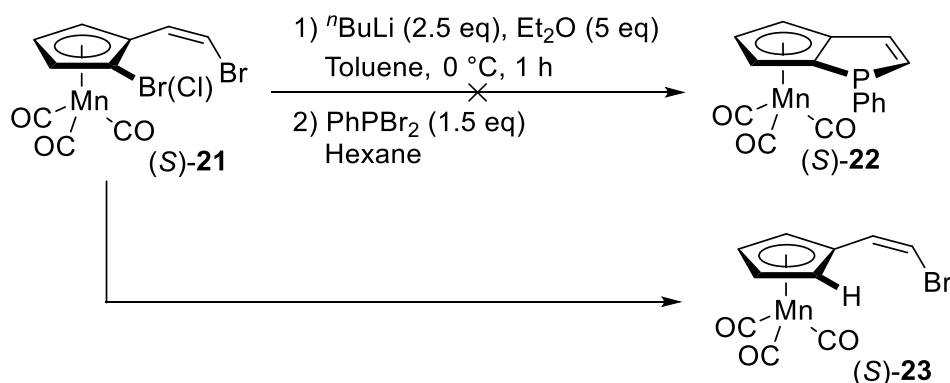
従って、この段階で臭素化粗生成物を精製せずに加水分解し、アルデヒド(*S*)-**19** を収率 87% で得た (**8** から) (Scheme 2-12)。アルデヒド(*S*)-**19** は、フェロセン縮合化合物の変換と同じ方法で(*S*)-**21** に変換できた (Scheme 2-13)。

Scheme 2-13.



13 の生成と同様な反応条件で、得られた $(S)\text{-21}$ をトルエン溶媒中、 0°C でブチルリチウムとジエチルエーテルを加えて 1 時間反応させた後、ジブロモフェニルホスフィンと反応させた。しかしこの条件では目標物のホスホール $(S)\text{-22}$ はまったく得られず、 CpBr 部位が水素置換された $(S)\text{-23}$ のみが NMR によって観測された。

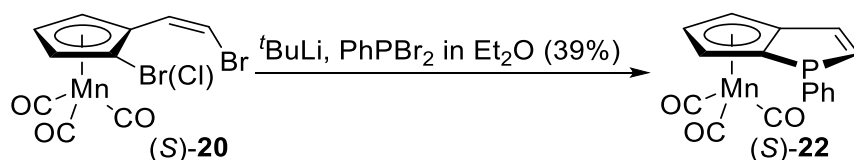
Scheme 2-14.



ビニル位の Br が前文の反応条件ではリチオ化されないことになる (Scheme 2-14)。その後、 $(S)\text{-21}$ をダブルリチオ化できる反応条件を検討した。その結果、 $(S)\text{-21}$ に対して最適化されたダブルリチオ化反応条件は $(S)\text{-12}$ の条件と異なり、 -78°C 、 Et_2O 溶媒中で $^t\text{BuLi}$ を使用した場合に最も良い結果を与えた。

$(S)\text{-21}$ を上記の条件でダブルリチオ化したのち PhPBr_2 と反応させることで、面不斉ホスホール $(S)\text{-22}$ を黄色油状物として収率 39% で得た (Scheme 2-15)。

Scheme 2-15.



(*S*)-**13**と同様に、ホスホール(*S*)-**22**も互いに相互変換可能である二つの異性体として存在する。*(S)*-**22**の二つのジアステレオマーは(*S*)-**13**の場合よりも容易に相互変換し、室温においても素早い平衡状態にある。そのためこれらの異性体を室温で分離することは不可能であった。*(S)*-**13**の場合と同様に、(*S*)-**22**中のより安定な異性体は *anti* 異性体であると推測することができる。熱力学的平衡における(*S*)-**22**の *anti/syn* 比は 75:25 であった。*(S)*-**22**の *syn* 異性体の割合が高い理由では、*p*-フェニル基と Mn(CO)₃ 基の立体的相互作用が小さいため、(*S*)-**22**中の Mn(CO)₃は、(*S*)-**13**中の Fe(η^5 -C₅H₅)より立体障害が少ないと考えられる。

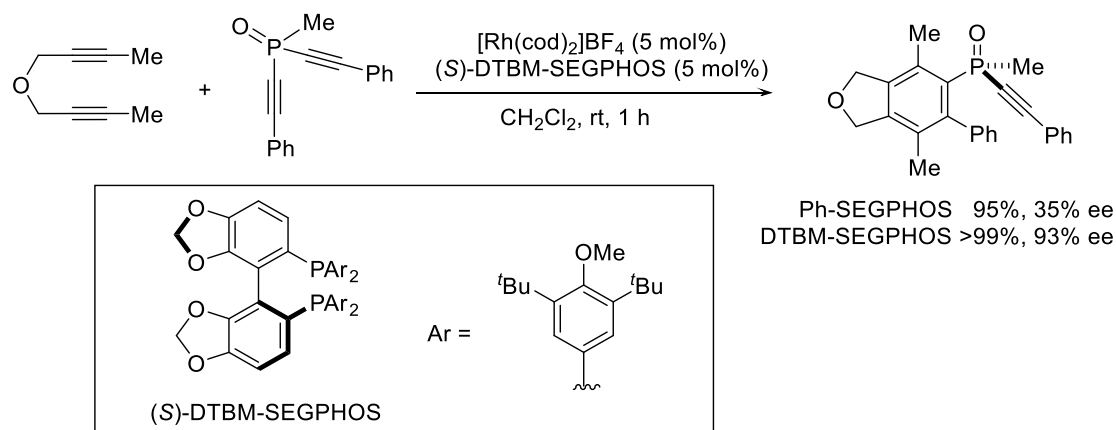
結語

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 位にブロモおよび(*Z*)-2-ブロモビニル置換基を非対称に導入した。二重 Li/Br 交換した後、PhPBr₂ 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*)-13** の構造を X 線結晶構造解析によって決定し、**(*S*)-13** の誘導化についても検討を加えた。

イン配位子も報告されている⁴⁷。BINAP や SEGPHOS などの二座配位に嵩高いベンゼノイドアリール基を導入した多くの場合で、不斉反応のエナンチオ選択性の向上が見られる。以下一つの典型例を挙げる⁴⁸。

2008 年、田中らはジインとジアルキニルホスフィンオキシドとのロジウム触媒[2+2+2]不斉環化反応を報告している。この反応の不斉配位子として SEGPHOS を用いた場合にはエナンチオ選択性が 35% ee であるが、DTBM-SEGPHOS を用いると 93% ee へと大幅な選択性の向上が見られた (Scheme 3-1)。

Scheme 3-1.



フェロセニル基は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であり、通常のベンゼノイドアリール基とは大きく異なる立体特性を有する。そのため、不斉ホスフィン配位子のリン原子上のアリール基として「フェロセニル基」を導入すれば、金属へ不斉ホスフィンが配位した際に従来に無い不斉環境を構築すると期待できる。これらの考察のもと、「ジフェロセニルホスフィノ基」を有する SEGPHOS 誘導体の合成と応用について検討した。

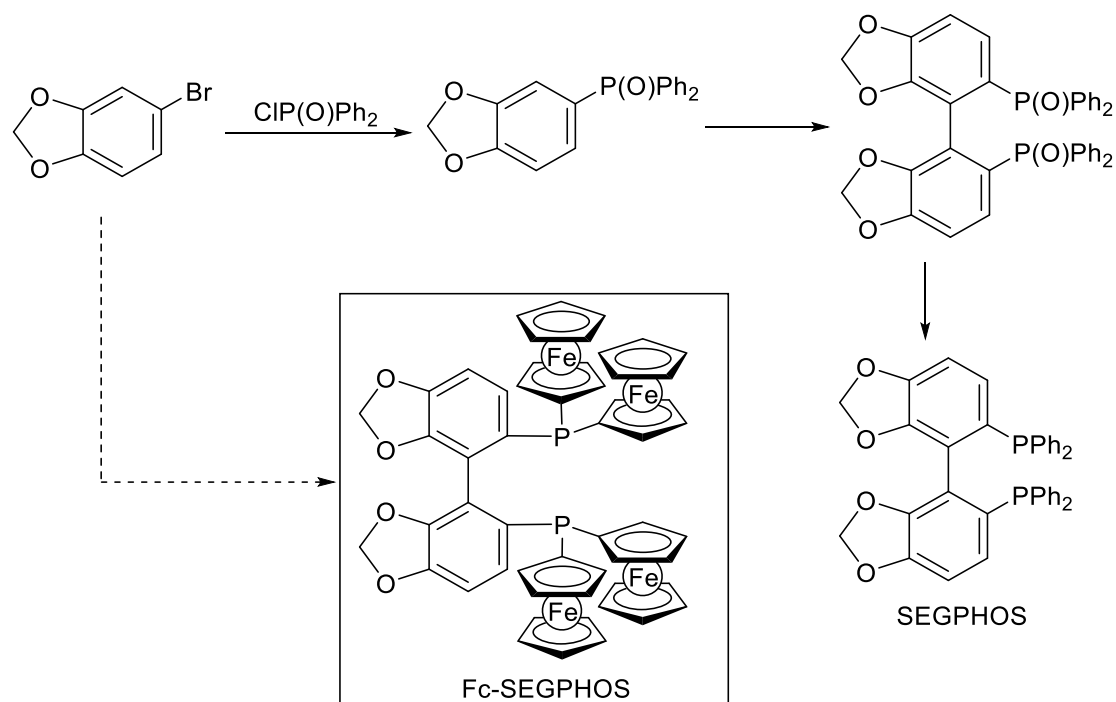
⁴⁷ Saito, T.; Yokozawa, T.; Zhang, X. Y.; Sayo, N. *Eur. Pat. Appl.* (1998), EP 850945 A1 19980701.

⁴⁸ Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano M.; Tanaka K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3410.

第2節 Fc-SEGPPOS の合成

合成ターゲットとして、SEGPPOS のリン原子上の四つのフェニル基を全てフェロセニル基に置き換えた不斉ホスフィン配位子 Fc-SEGPPOS を設計した。Fc-SEGPPOS の合成は、SEGPPOS の合成ルート⁴⁹を参考に、以下のように計画した (Scheme 3-2)。

Scheme 3-2.



フェロセンの選択的モノリチオ化には、次の二つの方法⁵⁰が報告されている。1) 20% tBuOK 存在下、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ にて tBuLi を加える⁵¹。2) $0\text{ }^\circ\text{C}$ において tBuLi とフェロセンを反応させる⁵²。

筆者は、他の化合物の合成への利用 (第五節) も考慮し、フェロセニルリチウムを固体状態で単離可能な手法 2 を用いることとした。 $0\text{ }^\circ\text{C}$ において THF 中で tBuLi とフェロセンを反応させたのち溶液を $-78\text{ }^\circ\text{C}$ まで冷却し、ヘキサンで希釈することでフェロセニルリチウムがオレンジ色の粉末として析出する。この懸濁液を冷やしたまろ過、ヘキサンで洗浄することで、**24** (FcLi) を最高 70%強の収率で単離することができた^{52c} (Scheme 3-3)。このフェロセニルリチウムには少量のフェロセンが混ざっているが、これ以上の精製はせずに以下の反応に用いた。

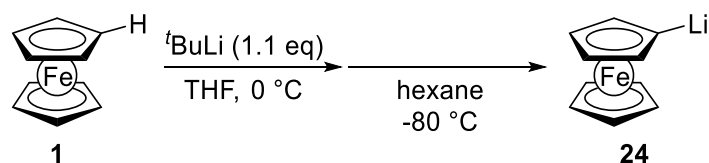
⁴⁹ Saito, T.; Yokozawa, T.; Ishizaki, T.; Moroi, T.; Sayo, N.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 264.

⁵⁰ Mueller-Westerhoff, U. T.; Sanders, R. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 512, 219.

⁵¹ (a) Mueller-Westerhoff, U. T.; Yang, Z.; Ingram, G. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 463, 163; (b) Busacca, C. A.; Eriksson, M. C.; Haddad, N.; Steve Han, Z.; Lorenz, J. C.; Qu, B.; Zeng, XZ.; Senanayake, C. H. *Org. Synth.* **2013**, 90, 316.

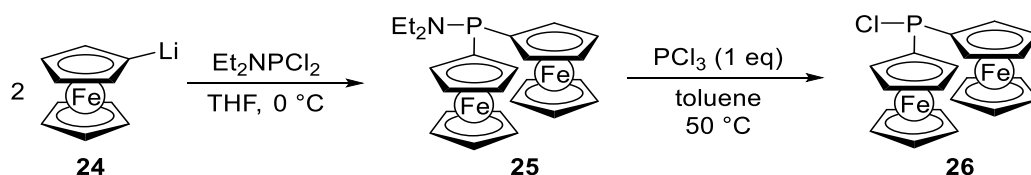
⁵² (a) Rebiere, F.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3121. (b) Guillaneux, D.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2502. (c) Bildstein, B.; Malaun, M.; Kopacka, H.; Wurst, K.; Mitterböck, M.; Ongania, K-H.; Oprohmolla, G.; Zanello, P. *Organometallics* **1999**, 18, 4325.

Scheme 3-3.



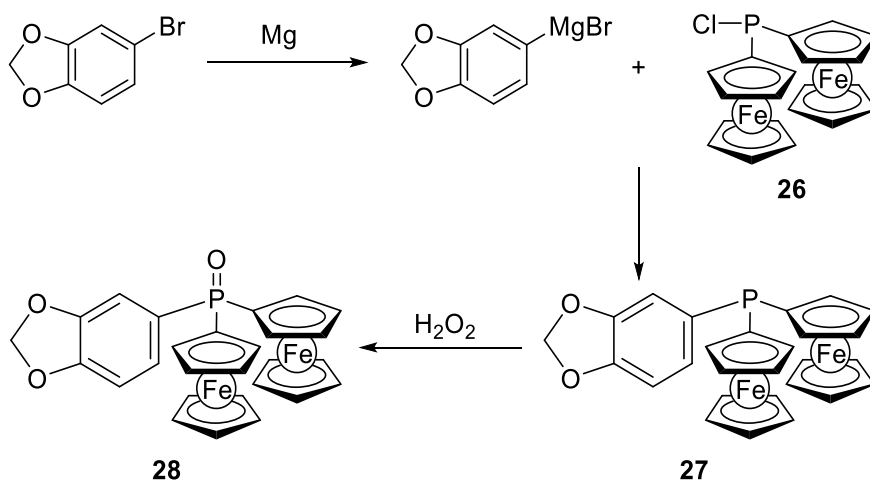
フェロセニリチウム **24** とジクロロ(ジエチルアミノ)ホスフィンとを 2:1 のモル比で反応させると、ほぼ定量的にジエチルアミノ(ジフェロセニル)ホスフィン **25** が得られる⁵³。次に、ジエチルアミノ(ジフェロセニル)ホスフィンと三塩化リンを反応させると^{52,54}、クロロジフェロセニルホスフィン **26** がほぼ定量的にえられた (Scheme 3-4)。

Scheme 3-4.



次に、クロロジフェロセニルホスフィン **26** と 4-ブロモ-1,2-メチレンジオキシベンゼンから調製した Grignard 試薬を反応させ、反応液を精製する前に過酸化水素水で酸化することにより、ホスフィンオキシド **28** が得られた (Scheme 3-5)。

Scheme 3-5.



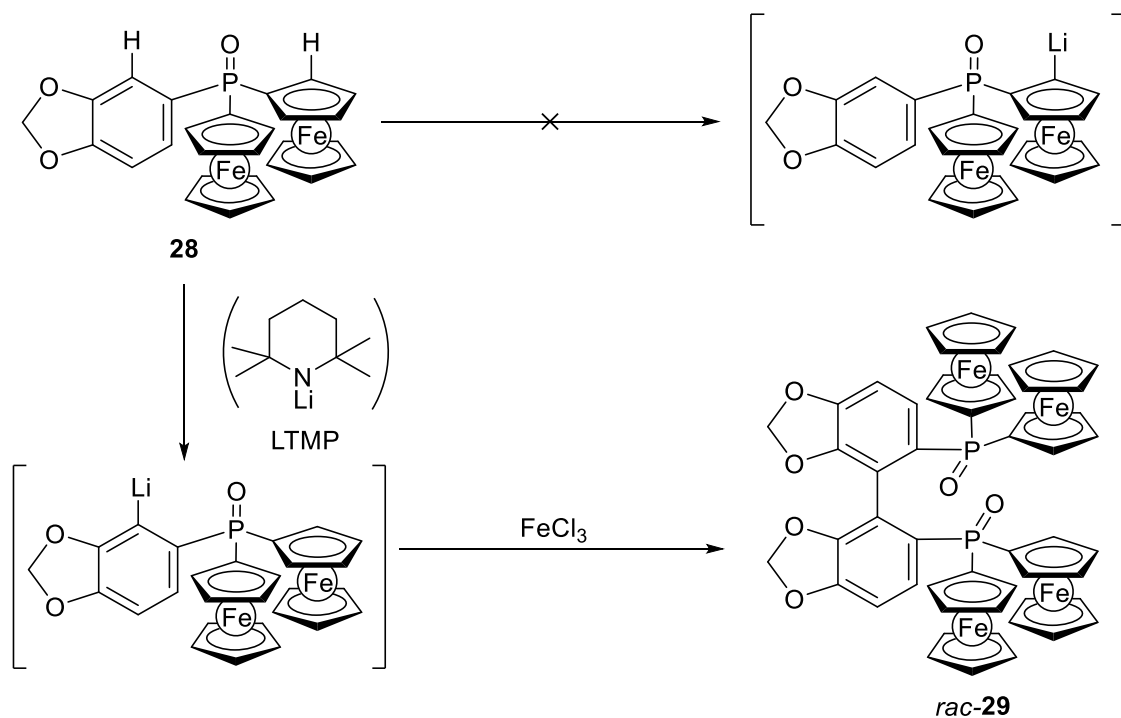
次にホスフィンオキシド **28** を塩基でリチオ化し、酸化的ホモカップリングさせる。フェロセンの Cp 環上の水素は酸性度が高いことが知られており、**28** のリチオ化がフェロセニル基に対して起こることが懸念された。LTMP を用いて **28** をリチオ化した結果、ベンゼン環のオルト位のプロトンが選択的にリチオ化された。続いて三塩化鉄を用いた酸化カップリング反応⁵⁵を行うことで、Fc-SEGPHOS のジオキシド (*rac*-**29**)がラセミ体として 50%の収率で得られた (Scheme 3-6)。

⁵³ Gäbler, C.; Korb, M.; Schaarschmidt, D.; Hildebrandt, A.; Lang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2979.

⁵⁴ Imamura, Y.; Mizuta, T.; Miyoshi, K. *Organometallics* **2006**, *25*, 882.

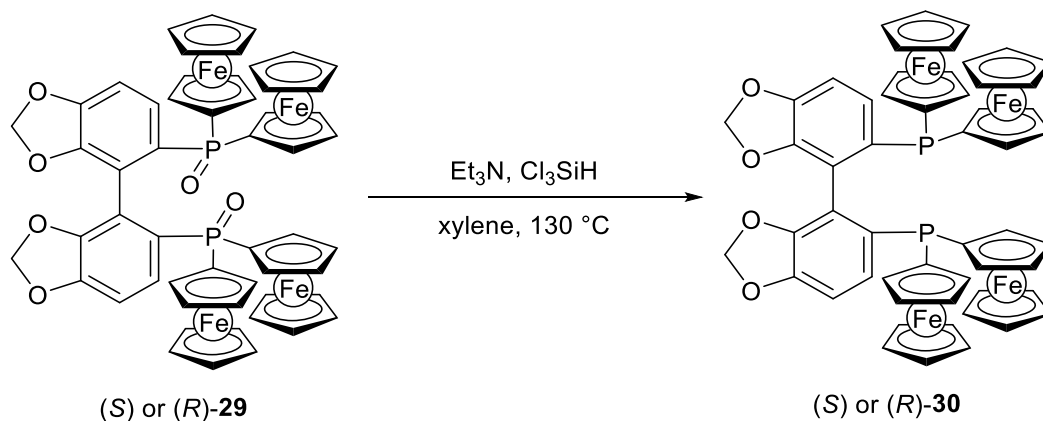
⁵⁵ Hu, A.; Ogasawara, M.; Sakamoto, T.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T.; Lin, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2051.

Scheme 3-6.



合成した Fc-SEGPPOS dioxide (*rac*-29)をキラル HPLC で光学分割し (詳細は第三節)、得られた *S* 体と *R* 体をそれぞれ還元することで、目的物の Fc-SEGPPOS 30 の合成に成功した。還元反応⁵⁵は、キシレン溶媒中トリクロロシランとトリエチルアミン存在下、130 °C で反応を行った (Scheme 3-6)。還元した Fc-SEGPPOS を少量とり過酸化水素で再び酸化し、キラル HPLC により分析した結果、この還元反応条件下では 29 はラセミ化せず立体保持されていることを確認した。

Scheme 3-7.

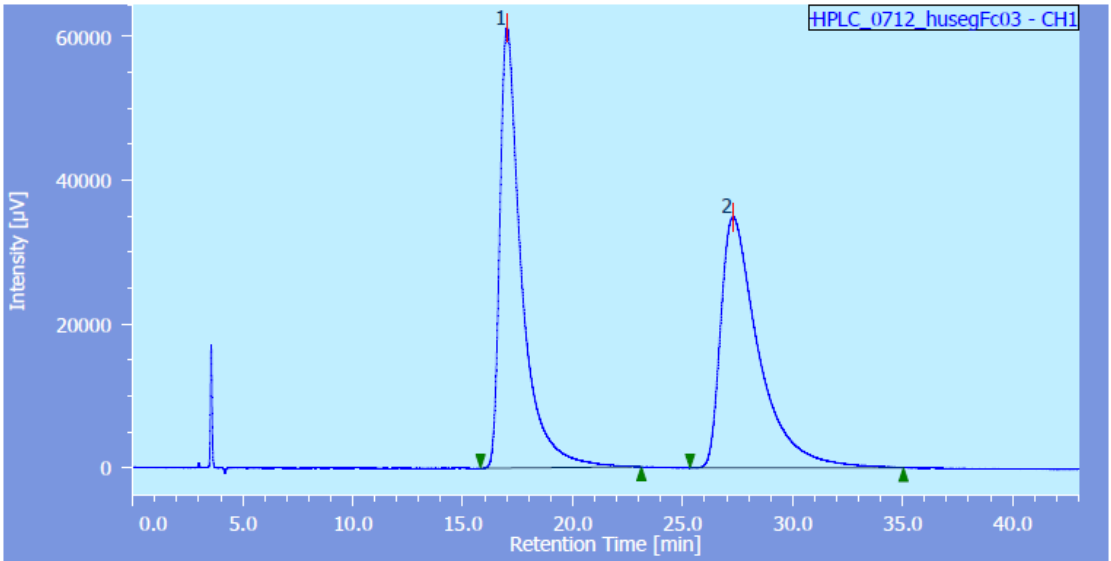


第 3 節 Fc-SEGPPOS dioxide の光学分割と絶対配置の確定

合成した Fc-SEGPPOS dioxide (*rac*-**29**)を以下の条件を用いキラル HPLC で分析した。また *rac*-**29** は難溶性であり、分取する際には IPA と等量の塩化メチレンを加えた溶媒を用いた。

分析条件：Daicel Chiralcel IA column {i.d., 4.6 mm; eluent, hexane: *i*PrOH = 5:1; flow rate, 1.0 mL/min, $t_1 = 17.0$ min [(*R*)-(-)-isomer], $t_2 = 27.3$ min [(*S*) (+)-isomer]}

分取条件：Daicel Chiralcel IA column (i.d., 20 mm; eluent, hexane : *i*PrOH : CH₂Cl₂= 5:1:1; flow rate, 3.0 mL/min)



#	ピーク名	CH	tR [min]	面積 [μV·sec]	高さ [μV]	面積%	高さ%	定量値	NTP	分離度	シンメトリー係数	警告
1	Unknown	1	17.008	4204761	61200	50.152	63.702	N/A	1842	4.609	2.107	
2	Unknown	1	27.283	4179298	34873	49.848	36.298	N/A	1430	N/A	2.092	

Figure 3-3.

分取した Fc-SEGPPOS dioxide (*S*)-**29** のジクロロメタン溶液をセライトろ過し、この溶液にジエチルエーテルをゆっくり拡散させることで、Fc-SEGPPOS dioxide の単結晶が得られた。この結晶の X 線結晶構造解析により絶対配置を決定した。

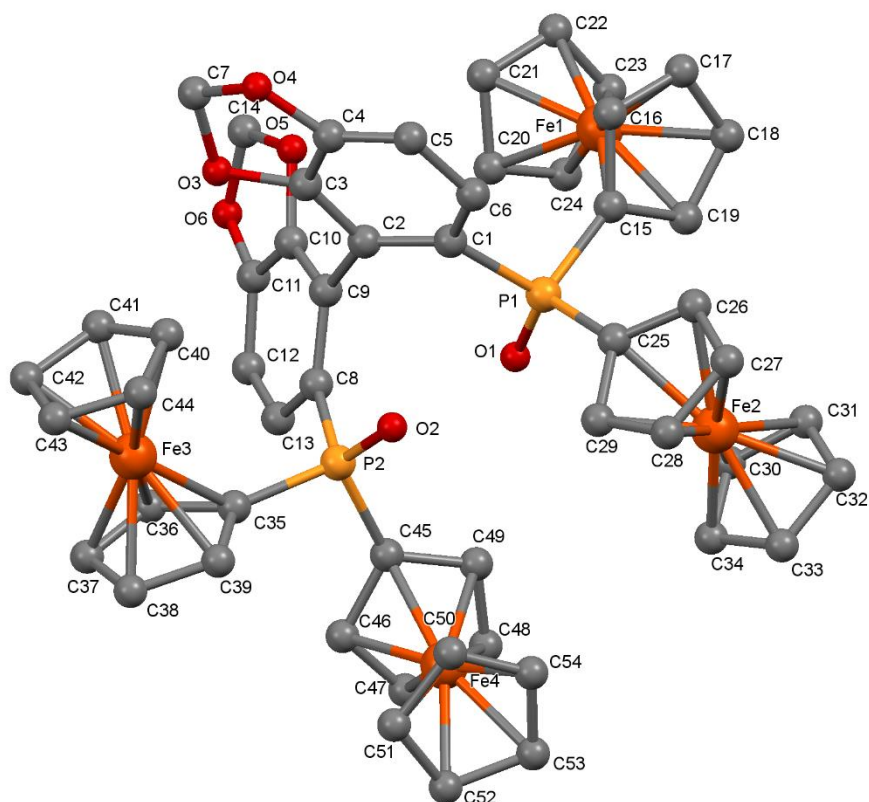


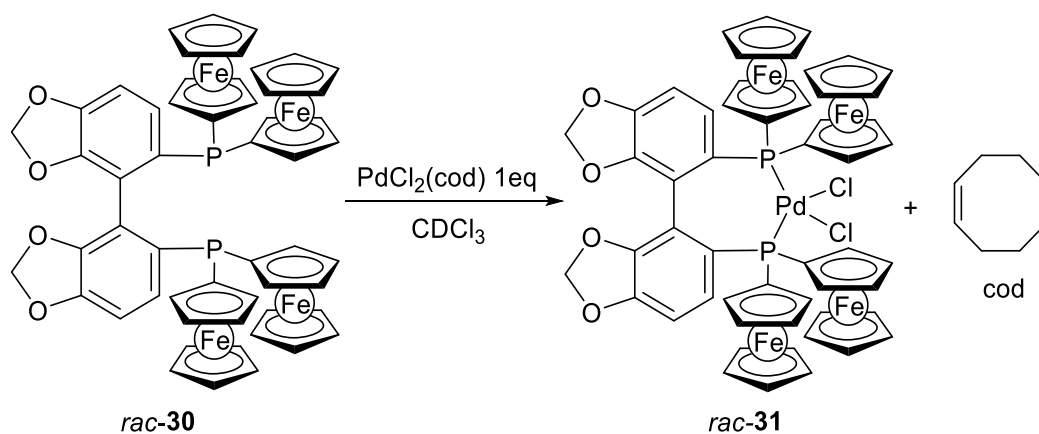
Figure 3-4. Ball-and-stick drawing of Fc-SEGPPOS dioxide (*S*)-**29**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): P1-C1 = 1.84(1), P1-C15 = 1.77(1), P1-C25 = 1.80(1), P1-O1 = 1.473(1), C2-C9 = 1.49(2), P2-C8 = 1.82(1), P2-C35 = 1.76(1), P2-C45 = 1.79(1), P2-O2 = 1.477(8); C1-P1-C15 = 105.6(6), C1-P1-C25 = 105.9(6), C15-P1-C25 = 101.2(6), C8-P2-C35 = 106.9(5), C8-P2-C45 = 102.8(5), C35-P2-C45 = 101.8(5), dihedral angle between least-squares plane_{C15-C19} and least-squares plane_{C20-C24} = 4.29, least-squares plane_{C25-C29} and least-squares plane_{C30-C34} = 3.52, least-squares plane_{C35-C39} and least-squares plane_{C40-C44} = 3.34, least-squares plane_{C45-C49} and least-squares plane_{C50-C54} = 3.76, least-squares plane_{C1-C6} and least-squares plane_{C8-C13} = 61.91, Flack Parameter = -0.009(18).

Figure 3-4 に示した絶対配置に対して Flack パラメーターの値は-0.009(18)であることから、図のように **29** の絶対配置は *S* 体であると決定した。C1-C6 平面と C8-C13 平面との間の二面角は 61.91°である。四つのフェロセニル基には多少の歪みが見られ、上下の Cp 環の間での二面角は 3.34°-4.29°である。

第4節 Fc-SEGPPOS の塩化パラジウム錯体の合成及びX線結晶構造解析

Fc-SEGPPOS (*rac*-**30**)と $\text{PdCl}_2(\text{cod})$ を等モル比で CDCl_3 中で反応させた (Scheme 3-8)。最初、赤ワイン色の溶液が得られるが、十分ほどで赤色微結晶が徐々に析出する。結晶を十分に析出させた後、溶液を除いた。得られた固体を再びジクロロメタンに溶解し、セライトでろ過した後に、この溶液中にヘキサンをゆっくり拡散させると、赤黒色の結晶が得られた。

Scheme 3-8.



(Fc-SEGP_{HOS})PdCl₂ (*rac*-**31**)を X 線結晶構造解析した結果、*S* 体と *R* 体の結晶はラセミ化合物 (*S*: *R* = 1:1) であることを明らかにした。*S* 体の結晶構造は以下に示す。

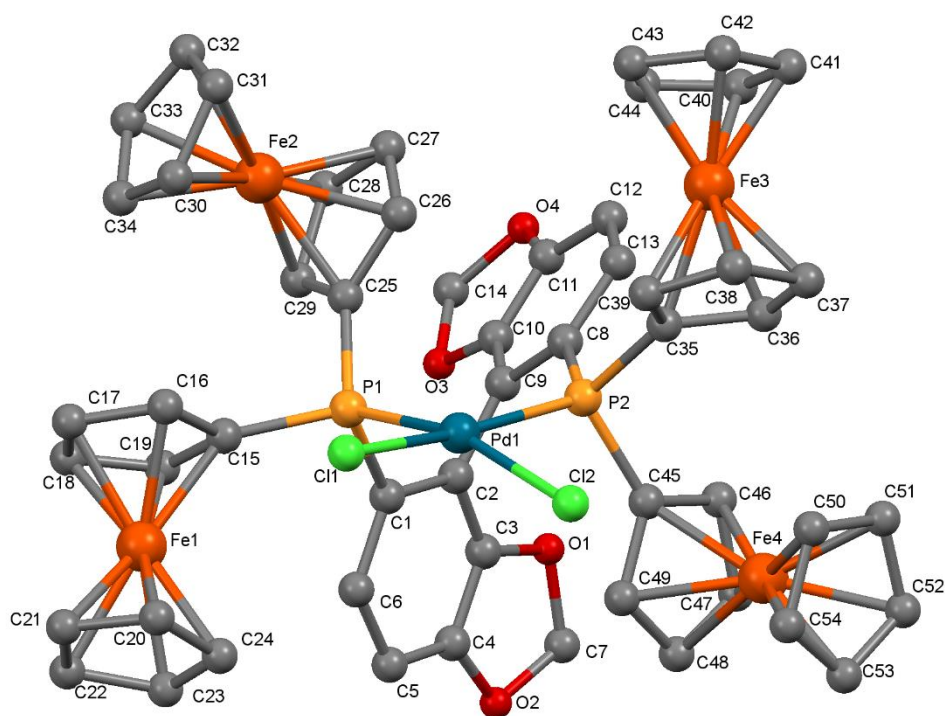


Figure 3-5. Ball-and-stick drawing of (Fc-SEGP_{HOS})PdCl₂ **31**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Pd1-P1 = 2.246(1), Pd1-P2 = 2.296(1), Pd1-Cl1 = 2.330(1), Pd1-Cl2 = 2.358(1), P1-C1 = 1.830(6), P1-C15 = 1.815(6), P1-C25 = 1.797(6), C2-C9 = 1.484(9), P2-C8 = 1.843(5), P2-C35 = 1.841(8), P2-C45 = 1.811(6); P1-Pd1-P2 = 94.07(5), Pd1-P1-C1 = 99.2(2), Pd1-P1-C15 = 122.5(2), Pd1-P1-C25 = 118.7(2), Pd1-P2-C8 = 122.3(2), Pd1-P2-C35 = 106.6(2), Pd1-P2-C45 = 113.3(2), C1-P1-C15 = 104.5(3), C1-P1-C25 = 106.3(3), C15-P1-C25 = 103.6(3), C8-P2-C35 = 107.8(3), C8-P2-C45 = 97.6 (3), C35-P2-C45 = 108.4(3), dihedral angle between least-squares plane_{C15-C19} and least-squares plane_{C20-C24} = 7.32, least-squares plane_{C25-C29} and least-squares plane_{C30-C34} = 3.88, least-squares plane_{C35-C39} and least-squares plane_{C40-C44} = 8.85, least-squares plane_{C45-C49} and least-squares plane_{C50-C54} = 2.26, least-squares plane_{C1-C6} and least-squares plane_{C8-C13} = 66.00.

Figure 3-5 に示したように、Fc-SEGPPOS がパラジウムに対してキレート配位することが明らかになった。また、C1-C6 平面と C8-C13 平面との間の二面角は Fc-SEGPPOS dioxide (*S*)-**29** の 61.91° に比べ、66.00° まで広がっている。パラジウムに配位すると四つのフェロセニル基の歪みが大きくなっている。中でもビアリール骨格とより近い Fe1, Fe3 のフェロセンでは歪みが特に大きく、Cp 環の間の二面角がそれぞれ 7.32°, 8.85° である。(Fc-SEGPPOS)PdCl₂ (*S*)-**31** の挟角 (bite angle)、P1-Pd1-P2 = 94.07(5)°, は [(*S*)-SEGPPOS]PdCl₂ (90.95°)⁵⁶、[(*S*)-BINAP]PdCl₂ (92.63°)⁵⁷ での挟角よりもかなり大きい。これらの歪みはフェロセニル基が非常に嵩高いため、立体反発を避けるように分子がより安定な立体配座をとることに起因していると考えられる。

⁵⁶ Mikami, K.; Aikawa, K.; Kainuma, S.; Kawakami, Y.; Saito, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3885.

⁵⁷ Véron, A. C.; Felber, M.; Blacque, O.; Spingler, B. *Polyhedron* **2013**, *52*, 102.

第 5 節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の合成

Tolman Electronic Parameter 測定法⁵⁸ (詳細は第五節) を利用してフェロセニル基の電子効果を測定するため、SEGPPOS や Fc-SEGPPOS **30** の電子環境と類似する単座ホスフィンを合成した。

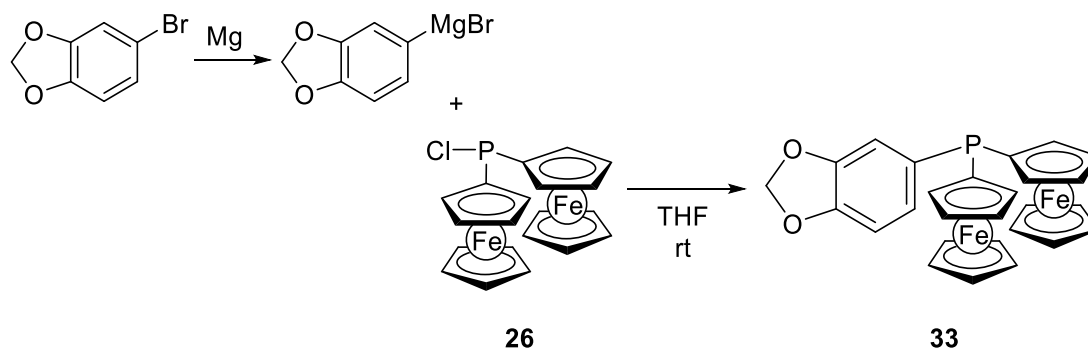
ジクロロフェニルホスフィンにフェロセニルリチウム二当量を反応させることで、ジフェロセニルフェニルホスフィン **32** を合成した (Scheme 3-9)。

Scheme 3-9.



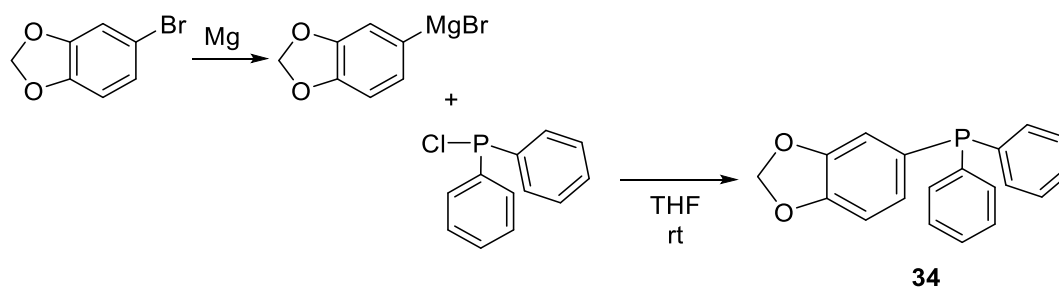
Grignard 試薬とクロロジフェロセニルホスフィンとの反応で、ジフェロセニル(メチレンジオキシフェニル)ホスフィン **33** を合成した (Scheme 3-10)。ホスフィン **33** は Fc-SEGPPOS **30** の半分の構造であり、両者は類似の電子環境を有すると考えられる。

Scheme 3-10.



同様に、SEGPPOS の半分の構造を有する単座ホスフィン ジフェニル(メチレンジオキシフェニル)ホスフィン **34** を合成した (Scheme 3-11)。

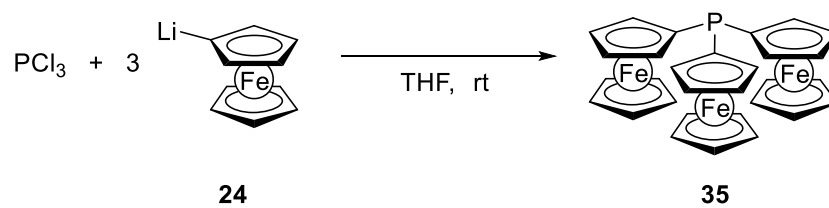
Scheme 3-11.



⁵⁸ Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2953.

最後に、トリフェロセニルホスフィン **35** を三塩化リンと三当量のフェロセニルリチウムとの反応により合成した (Scheme 3-12)。

Scheme 3-12.



第 6 節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の TEP 測定

Tolman Electronic Parameter (TEP)とは、Chadwick A. Tolman が提唱した単座配位子の電子供与性または求引性能を定量化する手法である。配位子 L の TEP 値は、赤外分光法による錯体 LNi(CO)_3 の $\text{A}_1\text{C-O}$ 振動モードの周波数を測定することによって決定される (Figure 3-6)。 LNi(CO)_3 錯体は、テトラカルボニルニッケル(0)から容易に合成できるため、モデル化合物として選択された。

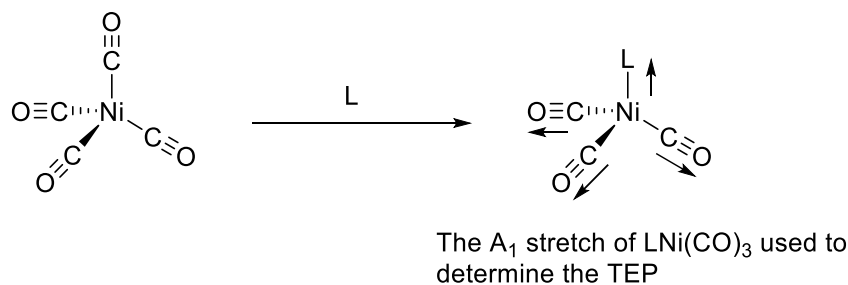
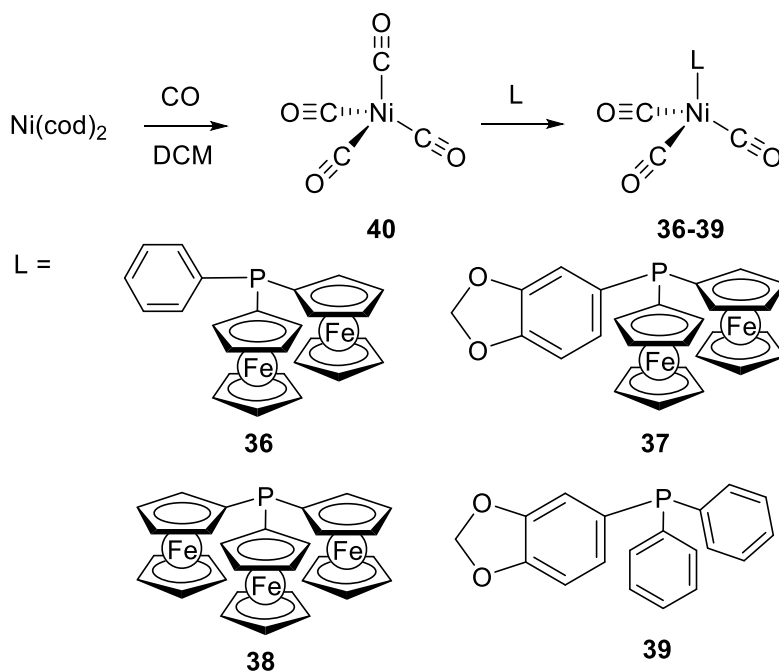


Figure 3-6.

前節で合成した四つの単座ホスフィン配位子の Tolman Electronic Parameter 測定を行った。テトラカルボニルニッケル(0)が高毒性であるため、ニッケル錯体の合成には Ni(CO)_4 を反応系中で発生させる手法を利用した⁵⁹。ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)のジクロロメタン溶液中に一酸化炭素ガスを吹きこむと、薄黄色溶液が透明になり Ni(CO)_4 40 に転化した。そこに調製した 1 当量のホスフィン配位子のジクロロメタン溶液を導入すると、反応は瞬時に完結し、 LNi(CO)_3 36-39 のジクロロメタン溶液が調製できる (Scheme 3-13)。

Scheme 3-13.



⁵⁹ Buchgraber, P.; Mercier, A.; Yeo, W.-C.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Organometallics* **2011**, 30, 6303.

調製した各 LNi(CO)_3 のジクロロメタン溶液をシリンジで NaCl セルに注入し、赤外分光法による測定が行った。今回新たに得られた測定値と既知のホスフィン配位子の TEP 値を以下の表で比較する。一酸化炭素が金属に配位すると、波数 $\nu(\text{CO})$ は遊離 CO の 2143 cm^{-1} から減少する。これは π -逆供与によって説明することができる。金属は d 軌道を介して電子を配位子の空の p 軌道に供与することによって、カルボニル配位子と π 結合を形成する。これは、金属-炭素結合を強化するが、同時に炭素-酸素結合を弱める。電子求引性の配位子が π -逆供与のために CO と競合すると、波数 $\nu(\text{CO})$ が増加する。逆に、電子供与性が強い配位子が金属上の π 電子の密度を増加させると、炭素-酸素結合は弱くなり、波数 $\nu(\text{CO})$ は減少する。

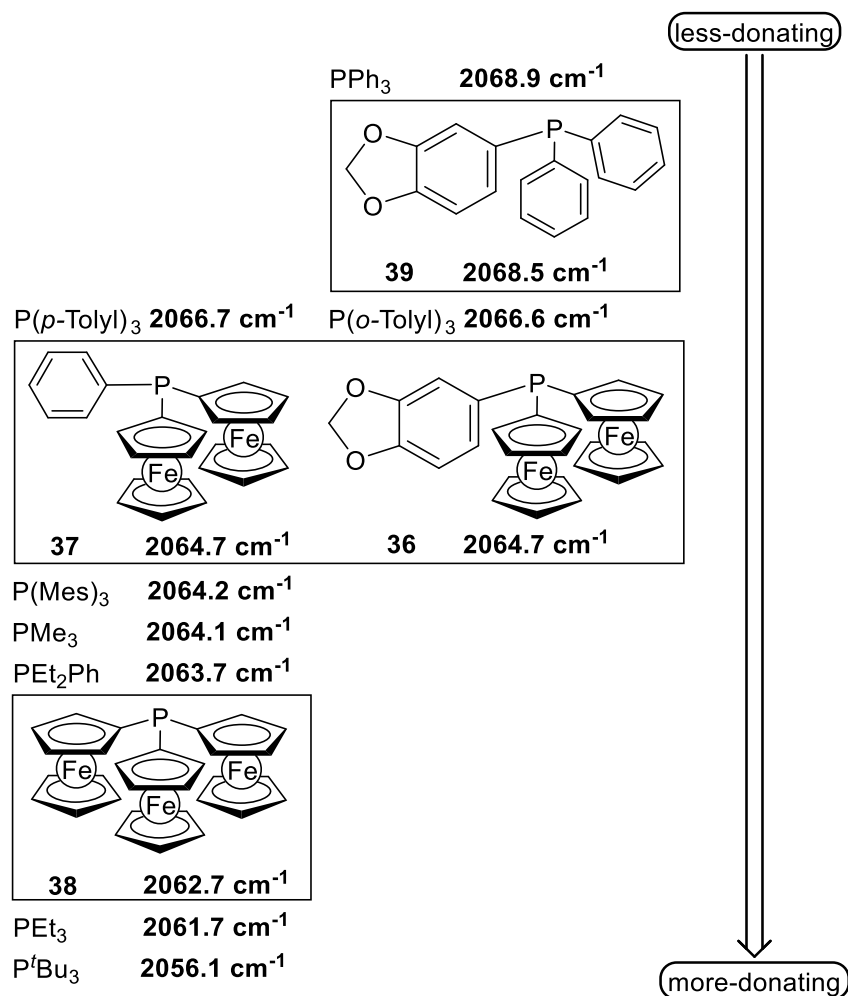


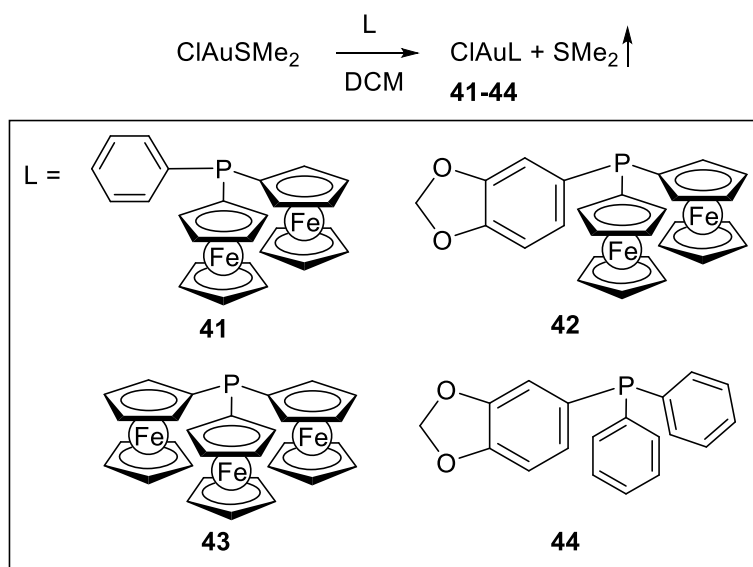
Figure 3-7.

測定結果と他既知ホスフィン配位子の波数値⁵⁸を比べた (Figure 3-7)。SEGPHOS の電子環境と類似する単座ホスフィン配位子 **39** より、Fc-SEGPHOS と類似する **37** の方の電子供与性が強い。また、トリフェロセニルホスフィンの電子供与性は、他のトリアリールホスフィンより強いことが分かった。測定結果により、フェロセニル基はアリール基にもかかわらず、アルキル基であるエチル基と同等の電子供与性を持つことが示された。

第 7 節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の塩化金(I)錯体の合成及び X 線結晶構造解析

Cone Angle と % V_{bur} (詳細は後述) の測定のため、今回合成した単座ホスフィン配位子の塩化金(I)錯体 **41-44** を合成した。クロロ(ジメチルスルフィド)金(I)のジクロロメタン溶液に 1 当量のホスフィン配位子を加え、配位子交換することによって塩化金(I)錯体 **41-44** が容易に合成できた⁶⁰ (Scheme 3-14)。

Scheme 3-14.



合成した塩化金(I)錯体 **41-43** をクロロホルム/ヘキサンから再結晶すると、良好な単結晶が得られた (錯体 **44** は結晶化しなかった)。以下はこれらの錯体の X 線結晶構造解析の結果である。

⁶⁰ Tamai, T.; Fujiwara, K.; Higashimae, S.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2114.

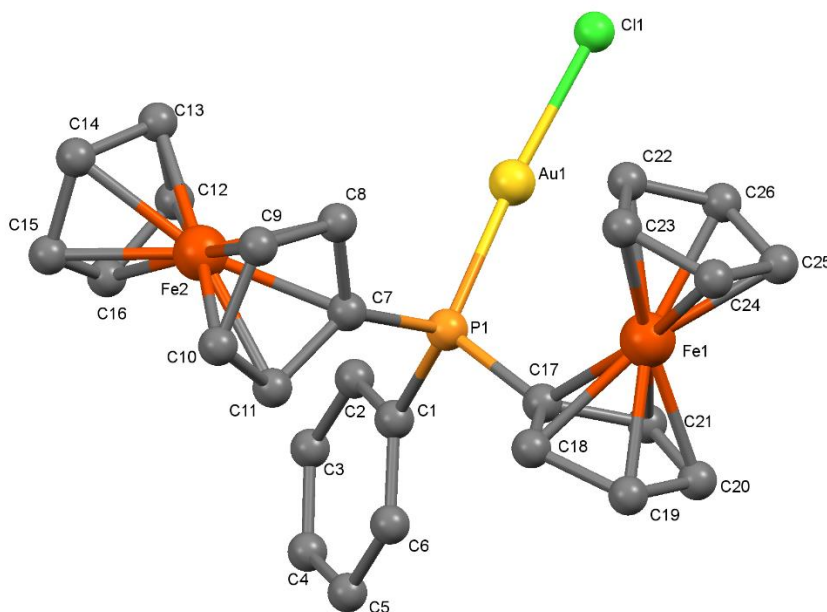


Figure 3-8. Ball-and-stick drawing of **41**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Au1-Cl1 = 2.288(2), Au1-P1 = 2.223(1), P1-C1 = 1.822(6), P1-C7 = 1.795(5), P1-C17 = 1.789(4); Cl1-Au1-P1 = 172.67(6), Au1-P1-C1 = 114.9(2), Au1-P1-C7 = 114.6(1), Au1-P1-C17 = 112.2(1), C1-P1-C7 = 106.5(2), C1-P1-C17 = 105.3(2), C7-P1-C17 = 102.1(2), dihedral angle between least-squares plane_{C7-C11} and least-squares plane_{C12-C16} = 4.71, least-squares plane_{C17-C21} and least-squares plane_{C22-C36} = 1.36.

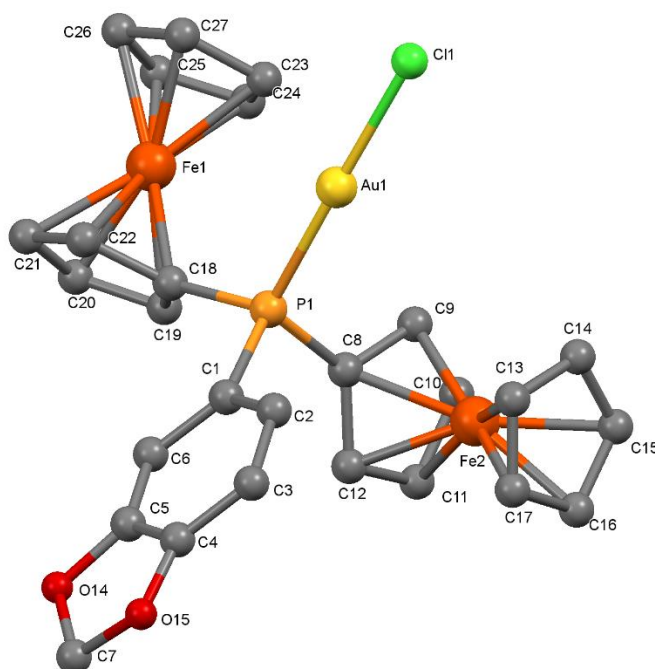


Figure 3-9. Ball-and-stick drawing of **42**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Au1-Cl1 = 2.279(2), Au1-P1 = 2.225(2), P1-C1 = 1.808(5), P1-C8 = 1.779(8), P1-C18 = 1.797(6); Cl1-Au1-P1 = 177.53(7), Au1-P1-C1 = 113.9(2), Au1-P1-C8 = 112.7(2), Au1-P1-C18 = 116.2(2), C1-P1-C8

= 105.1(3), C1-P1-C18 = 105.0(3), C8-P1-C18 = 102.7(3), dihedral angle between least-squares plane_{C8-C12} and least-squares plane_{C13-C17} = 2.63, least-squares plane_{C18-C22} and least-squares plane_{C23-C37} = 2.58.

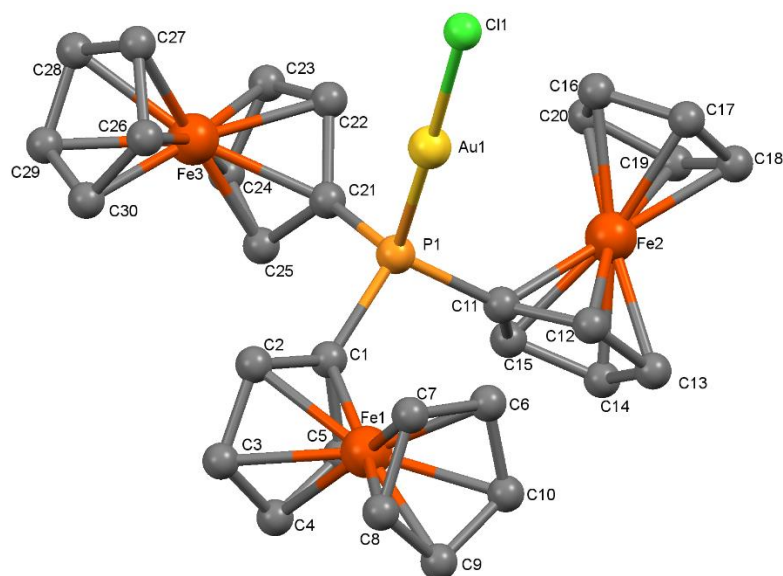


Figure 3-10. Ball-and-stick drawing of **43**. Selected bond lengths (Å) and angles (deg): Au1-Cl1 = 2.281(2), Au1-P1 = 2.223(1), P1-C1 = 1.787(5), P1-C11 = 1.795(5), P1-C21 = 1.778(6); Cl1-Au1-P1 = 177.18(6), Au1-P1-C1 = 116.0(2), Au1-P1-C11 = 113.6(2), Au1-P1-C21 = 111.5(2), C1-P1-C11 = 103.2(2), C1-P1-C21 = 106.2(2), C11-P1-C21 = 105.4(2), dihedral angle between least-squares plane_{C1-C5} and least-squares plane_{C6-C10} = 4.24, least-squares plane_{C11-C15} and least-squares plane_{C16-C20} = 1.64, least-squares plane_{C21-C25} and least-squares plane_{C26-C30} = 3.16.

第 8 節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子の Cone Angle 測定

Tolman Cone Angle とは、配位子のかさ高さの指標となるパラメーターである。その定義は、「金属ーリン原子結合長を 2.28 Å に固定した」錯体の頂点の金属と円錐の周りの置換基の原子とで形成される最も大きい立体角によって定義される⁵⁸(図を参照)。一般に第三級ホスフィン配位子のかさ高さはこのパラメーターによって分類される (Figure 3-11)。

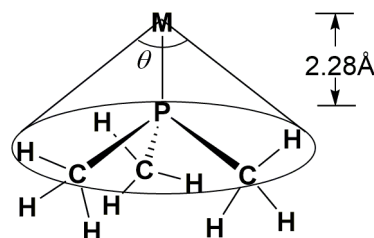


Figure 3-11.

フェロセニル基を導入したホスフィン配位子の立体特性について、まず Cone Angle の測定を行った。それぞれのホスフィン配位子の塩化金錯体の X 線結晶構造を分析し、結合長と角度を元に計算した。水素原子半径は 1.2 Å とし、 l_{MH} , θ^5 は X 線結晶構造解析の結果より得た。 θ^2 , θ^3 は θ^1 と同様に計算する (Figure 3-12)。

$$\theta^1 = \theta^4 + \theta^5$$

$$\sin \theta^4 = r_H / l_{MH}$$

$$\text{cone angle} = 2/3 (\theta^1 + \theta^2 + \theta^3)$$

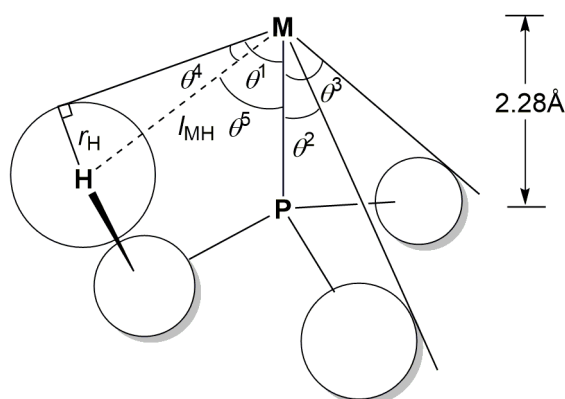


Figure 3-12.

トリフェニルホスフィン、および配位子 **36-38** の塩化金錯体の cone angle の計算値を以下に示す。トリフェニルホスフィンの塩化金錯体⁶¹の X 線構造を基にした cone angle の値は 161°であり、Tolman cone angle の値 (145°) よりも大きい。これは、塩化金錯体では金ーリン結合長が 2.23 Å であるのに対して、Tolman cone angle の算定には金属ーリン結合長として 2.28 Å を用いていることによる。このように、金属ーリン結合長と円錐角には相関があるが、以下に示す四つの塩化金錯体においては、金属ーリン結合長の分布は狭い範囲におさまっており (2.22 Å から 2.23 Å)、相対的に比較することができる (Figure 3-13)。

フェロセニル基を有するホスフィンが配位した三種の塩化金錯体の X 線構造解析により、いずれの錯体においてもフェロセニル基の CpFe 部位が金原子側に向いていることが

⁶¹ Borissova, A. O.; Korlyukov, A. A.; Antipin, M. Y.; Lyssenko, K. A. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 11519.

示された。そのため、いずれのフェロセニルホスフィン配位子においても cone angle は 200°を超える大きな値となる。

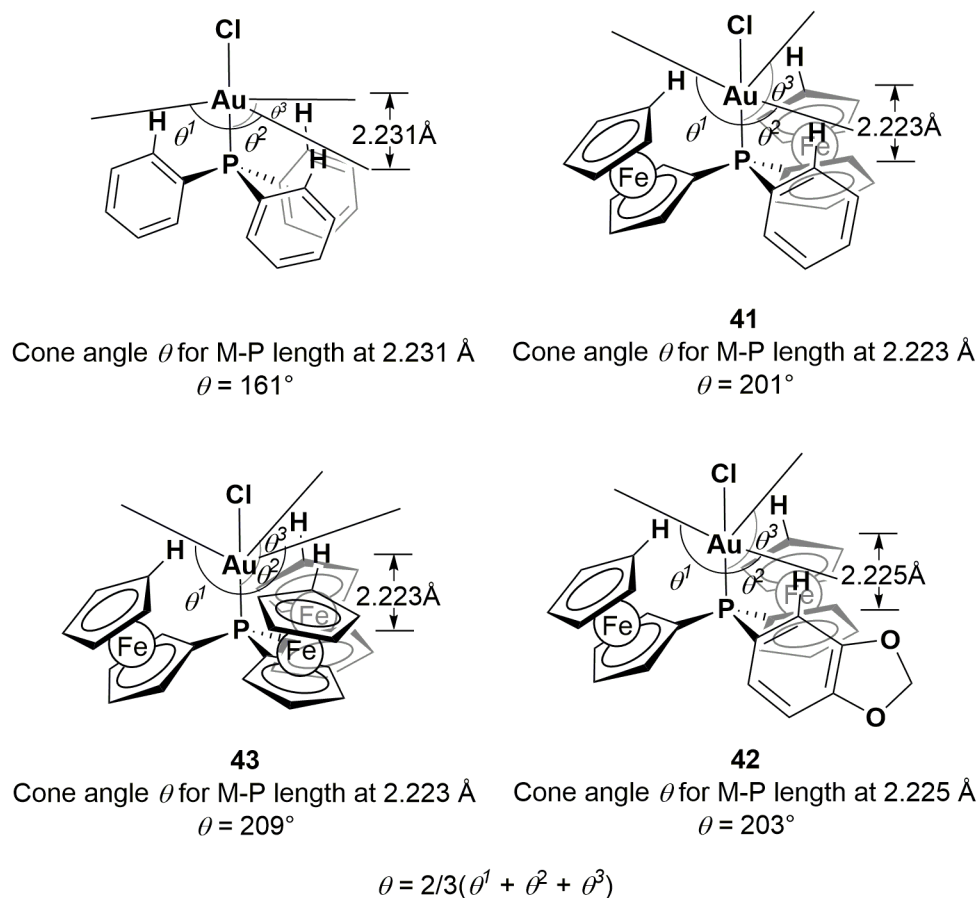


Figure 3-13.

以下に PPh_3 , PFc_3 の cone angle の値を、代表的な「嵩高いホスフィン配位子」の Tolman cone angle 値とともに示す⁵⁸ (Table 3-1)。今回測定に用いた $[(\text{R}_3\text{P})\text{AuCl}]$ 錯体中の Au-P 結合長は、Tolman cone angle の算定に用いられている金属-P 結合長 (2.28 Å) より短いため、金錯体中の cone angle の実測値は相対的に大きくなる。しかしながら、 PFc_3 と PPh_3 の比較により、相対的にフェロセニル基の嵩高さが見てとれる。その具体的な比較は次の章の % V_{bur} の測定により明らかにした。

Table 3-1. Cone angles of some ligands in $[(\text{R}_3\text{P})\text{Ni}(\text{CO})_3]$ complexes with M-P lengths at 2.28 Å

Ligands	PPh_3	PCy_3	P^tBu_3	$\text{P}(o\text{-Tol})_3$	PFc_3	$\text{P}(\text{Mes})_3$
Tolman cone angle	145°	170°	182°	194°		212°
Cone angle in $[(\text{R}_3\text{P})\text{AuCl}]$	161° (2.231 Å)				209° (2.223 Å)	

第9節 フェロセニル基を有する単座ホスフィン配位子と Fc-SEGPPOS の $\%V_{\text{bur}}$ 測定

前節で述べたように、cone angle の値は「金属ーリン結合長」により変化する。また cone angle の概念は、ホスフィン以外の配位子や多座配位子の立体特性（嵩高さ）の算定には適用できない。近年、配位子の嵩高さを見積もる新しい手法として、「Percent buried volume ($\%V_{\text{bur}}$)」が提案された⁶²。

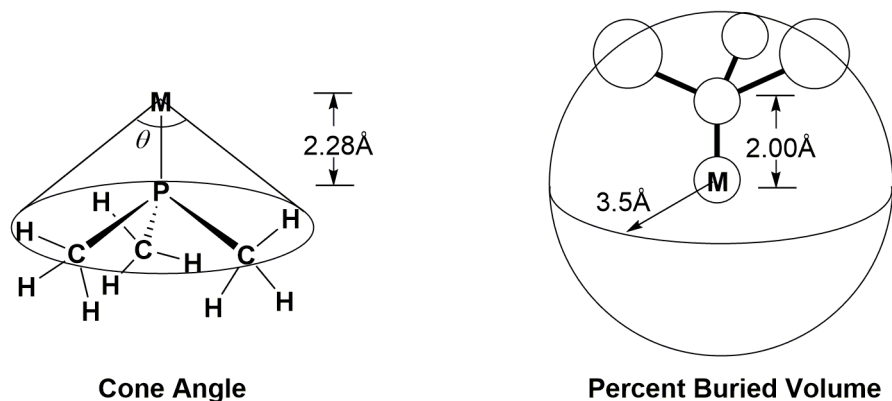


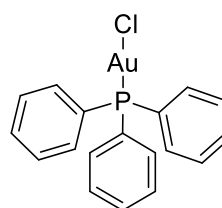
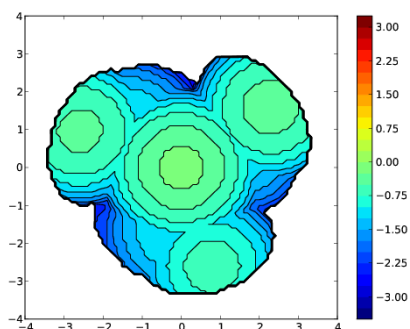
Figure 3-14.

$\%V_{\text{bur}}$ の定義は、「配位子が配位している金属原子を中心とした半径 3.5 Å の球体空間の中で配位子が占領する体積の割合」である。場合によっては、金属ーリン結合長を設定する必要がある。Cavallo らは、 $\%V_{\text{bur}}$ を簡便に算定できるオンラインソフトウェア、SamVca (Salerno molecular buried volume caculation)、を開発し web 上で無料公開している⁶³ (Figure 3-14)。

SamVca を利用してトリフェニルホスフィンと本研究で合成した三つのフェロセニルホスフィン配位子 **36-38** の塩化金錯体の $\%V_{\text{bur}}$ を計算した (Figure 3-15)。ここでは、金属ーリン結合長として X 線構造解析で得られた実測値、および 2.28 Å を採用し、双方の条件での $\%V_{\text{bur}}$ を計算した。得られた値を以下に示す (Figure 3-15)。

⁶² Nolan, S. P.; Clavier, H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 841.

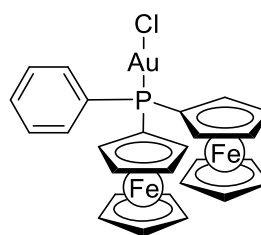
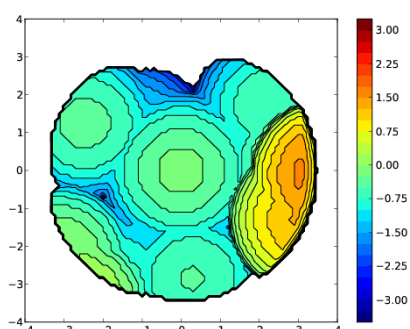
⁶³ (a) Poater, A.; Cosenza, B.; Correa, A.; Giudice, S.; Ragone, F.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1759; (b) <http://www.molnac.unisa.it/OMtools/sambvca.php>.



Cone angle = 161°

$\%V_{\text{bur}} = 30.8$ for M-P length at 2.231 Å

$\%V_{\text{bur}} = 29.9$ for M-P length at 2.28 Å

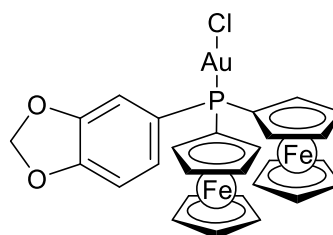
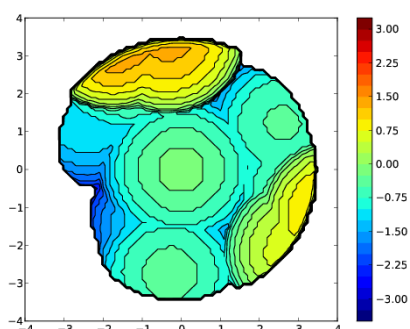


41

Cone angle = 201°

$\%V_{\text{bur}} = 40.9$ for M-P length at 2.223 Å

$\%V_{\text{bur}} = 39.8$ for M-P length at 2.28 Å

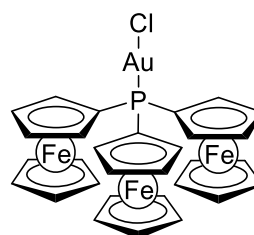
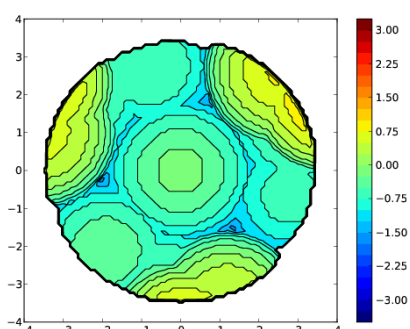


42

Cone angle = 203°

$\%V_{\text{bur}} = 41.9$ for M-P length at 2.225 Å

$\%V_{\text{bur}} = 40.9$ for M-P length at 2.28 Å



43

Cone angle = 209°

$\%V_{\text{bur}} = 43.5$ for M-P length at 2.223 Å

$\%V_{\text{bur}} = 42.3$ for M-P length at 2.28 Å

Figure 3-15.

結果として、今回実測したホスフィンの塩化金錯体中での Cone angle と% V_{bur} の値には直線的な正の相関があり、配位子の嵩高さの指標として適切であることが見て取れる。このことは、以前の報告にある cone angle と% V_{bur} の相関と一致する⁶²(Figure 3-16)。フェロセニル基を導入したホスフィン配位子では、塩化金錯体中での% V_{bur} 値がいずれも 40%を超えている。

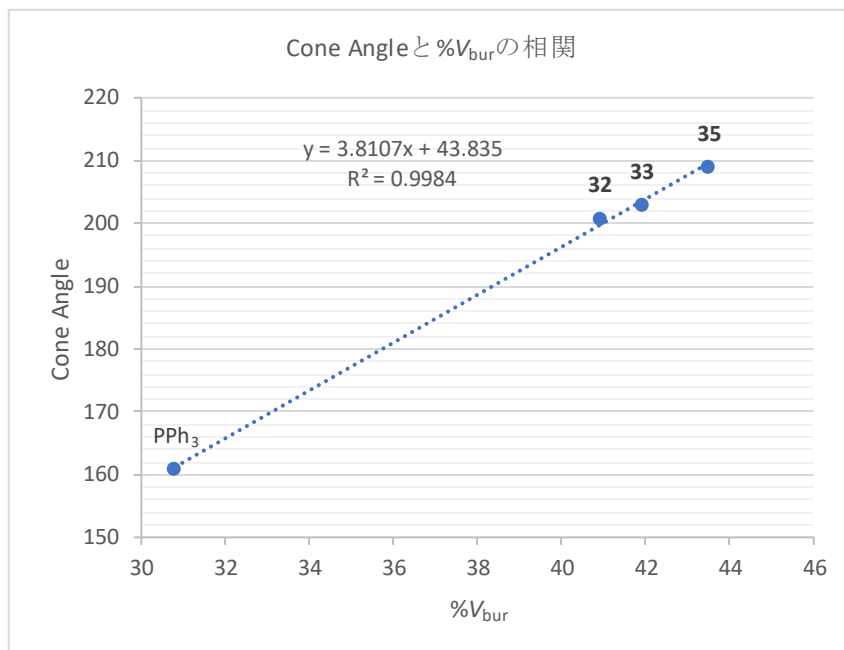


Figure 3-16.

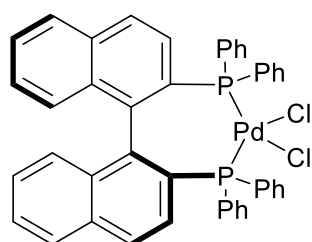
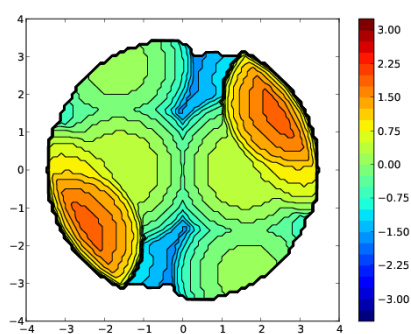
以下に代表的な「嵩高いホスフィン配位子」の塩化金錯体における% V_{bur} 値を示す (Table 3-2)。これらの値との比較で、フェロセニル基は 'Bu 基よりはるかに大きく、その嵩高さは *o*-トリル基やメシチル基に匹敵すると考えられる。

Table 3-2. % V_{bur} of some ligands in [(R₃P)AuCl] complex for M-P length at 2.28 Å

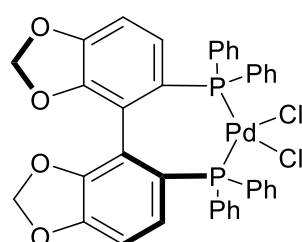
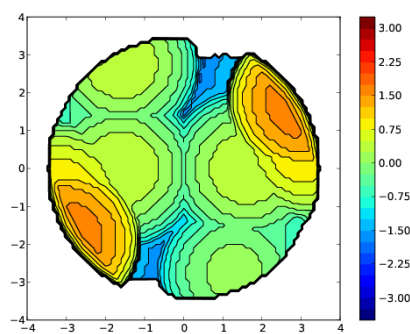
Ligands	PPh ₃	PCy ₃	P('Bu) ₃	P(<i>o</i> -Tol) ₃	PFc ₃	P(Mes) ₃
% V_{bur}	29.9	33.4	38.1	39.4	42.3	45.0

また、cone angle の概念適用できるのは単座配位子のみであるが、% V_{bur} は二座配位子の嵩高さの評価にも用いることができる。そこで、今回合成した錯体 (Fc-SEGP₂PHOS)PdCl₂ **31** と (SEGP₂PHOS)PdCl₂ および (BINAP)PdCl₂ との比較を行った。SamVca を利用して、三つの錯体の X 線構造解析データを基に% V_{bur} を計算した (Figure 3-17)。

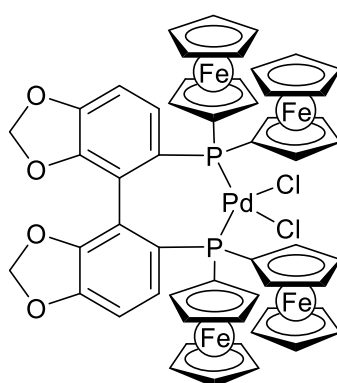
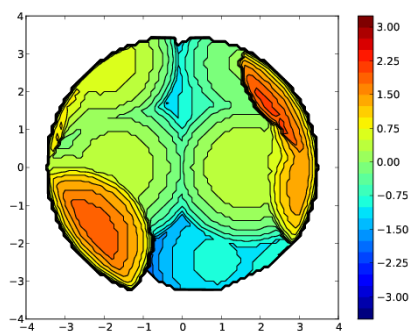
その結果、(Fc-SEGP₂PHOS)PdCl₂ **31** の% V_{bur} 値が、(SEGP₂PHOS)PdCl₂ および (BINAP)PdCl₂ の値よりも大きいことが示された。フェロセニル基の導入により Pd 原子周りが混み合っていることがわかる。三つのパラジウム錯体において、挟角が小さいほど% V_{bur} 値も小さくなっていることが見てとれる。(Fc-SEGP₂PHOS)PdCl₂ **31** では四つのフェロセニル基を相対的に狭い空間に配置する必要があり、その結果挟角が大きくなる。また、(Fc-SEGP₂PHOS)PdCl₂ **31** ではパラジウム原子周囲の空間の対称性も崩れている。対称性が崩れた原因として、フェロセニル基のリン原子と結合している Cp 環の上下が非等価であるため、フェロセニル基が立体障害をさけるため回転すると、対称性が崩れる。結論として、フェロセニル基をリン原子上に導入することにより、Fc-SEGP₂PHOS が金属と配位する際、金属原子周囲には従来の BINAP や SEGP₂PHOS と全く異なる不斉空間が構築される。



(*S*)-(BINAP)PdCl₂
 $\%V_{\text{bur}} = 55.3$



(*S*)-(SEGPPhOS)PdCl₂
 $\%V_{\text{bur}} = 54.8$



(*rac*)-**31**
 (Fc-SEGPPhOS)PdCl₂
 $\%V_{\text{bur}} = 55.4\text{--}57.8$

Figure 3-17.

第 10 節 パラジウム触媒による軸不斉アレンの不斉合成反応への Fc-SEGPPOS の応用と SEGPPOS との反応性の比較

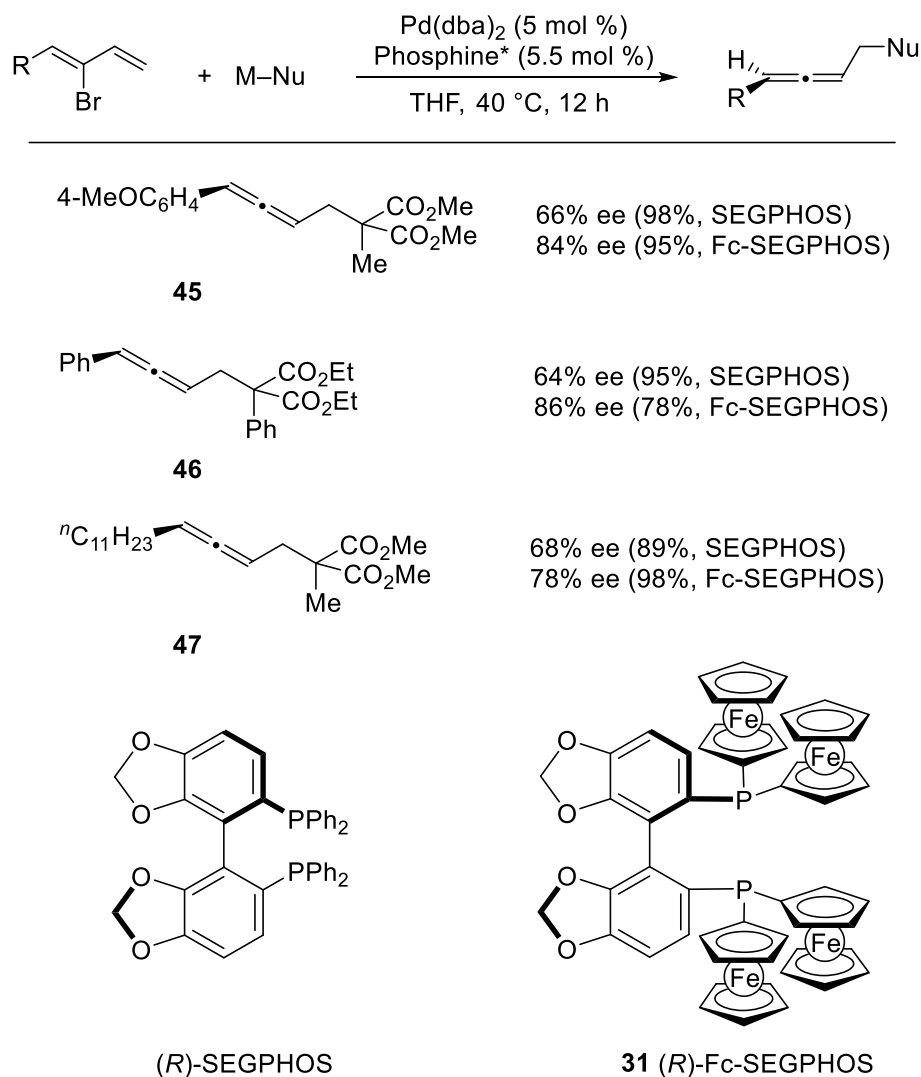
アレン類は二つの集積した炭素-炭素二重結合を有する化合物群であり、適当な位置に置換基を導入すると特有の軸性のキラリティーが生じる⁶⁴。当研究室の小笠原らは、均一系パラジウム錯体触媒を用いることにより様々な軸不斉置換アレン類を高収率、高エナンチオ選択性で合成する手法を開発している⁶⁵。また、SEGPPOS がこの反応の不斉配位子として有用であることが知られている。

今回合成した Fc-SEGPPOS **30** を、この軸不斉アレン合成反応へ応用することについて検討した。TEP, cone angle, %*V*_{bur}による比較で示した通り、フェニル基を有する従来の SEGPPOS と比べ、Fc-SEGPPOS **30** ではフェロセニル基の導入により金属周囲の不斉環境が大きく変わると予想される。両不斉ホスフィンを比較する際、不斉配位子以外は同じ反応条件下、同時に同じ環境で反応を行った (Scheme 3-15)。

⁶⁴ Ogasawara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 259.

⁶⁵ (a) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1042; (b) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2615; (c) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Fan, L.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3871; (d) Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5409; (e) Ogasawara, M.; Okada, A.; Watanabe, S.; Fan, L.; Uetake, K.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2007**, 26, 5025; (f) Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 177; (g) Ogasawara, M.; Okada, A.; Murakami, H.; Watanabe, S.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4240; (h) Ogasawara, M.; Murakami, H.; Furukawa, T.; Takahashi, T.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2009**, 7366; (i) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2089; (j) Ogasawara, M.; Ueyama, K.; Nagano, T.; Mizuhata, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 217; (k) Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5764; (l) Ogasawara, M.; Ngo, H. L.; Sakamoto, T.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2881; (m) Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5409.

Scheme 3-15.



結果として、4-MeOC₆H₄ 基を有するアレン化合物不斉合成では、エナンチオ選択性が SEGPPOS の 66% から Fc-SEGPPOS **30** の 84% まで向上した。フェニル基を有するアレン化合物のエナンチオ選択性も SEGPPOS の 64% から Fc-SEGPPOS の 86% までの大幅な向上を示した。また、脂肪族の直鎖アルキル基を有するアレン生成物のエナンチオ選択性も SEGPPOS の 68% から Fc-SEGPPOS **30** の 78% までの向上という結果が得られた。今回の結果では、Fc-SEGPPOS **30** が軸不斉アレンの不斉合成反応において SEGPPOS よりかなり優秀であることを明らかにした。

結語

今回筆者は、従来の SEGPHOS 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-SEGPHOS 30** を合成した。また、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、フェロセニル基の嵩高さを定量化することができた。合成した **Fc-SEGPHOS 30** 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。

第1節 背景

"アトロプ異性 (atropisomerism)"とは、単結合の回転が制限されることにより生じるキラリティー現象である⁶⁶。アトロプ異性が最初に実験的に観察されたのは、1922年のChristieとKennerによる2,2',6,6'-テトラ置換ビフェニル化合物においてである⁶⁷。

それ以来、様々なアトロプ異性を示すビアリール化合物が合成され、それら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⁶⁸。非ビアリール型アトロプ異性化合物としては⁶⁹、アリールアミド類 **a**, **b**⁷⁰、ジアリールエーテル類 **c**⁷¹など⁷²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 (Figure 4-1)。

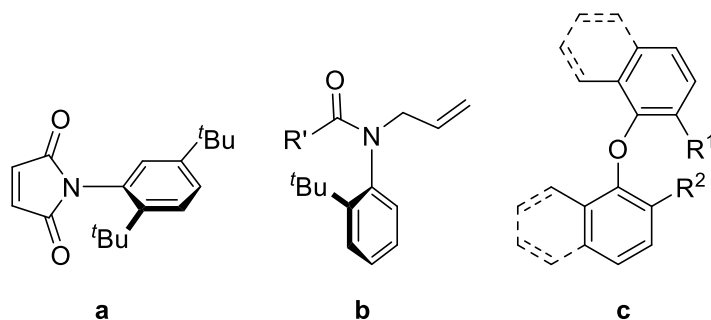


Figure 4-1. Non-Biaryl Atropisomers

⁶⁶ (a) Kuhn, R. In *Stereochemie*, Freudenberg, K., Ed.; Franz Deuticke: Leipzig, 1933; pp 803-824; (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. *Basic Organic Stereochemistry*; Wiley Interscience: New York, 2001; pp 622-632; (c) Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds - Principles and Applications*; RSC Publishing: Cambridge, 2008; pp 84-109.

⁶⁷ Christie, H.G.; Kenner, J. H. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 614.

⁶⁸ (a) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 145; (b) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155; (c) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857; (d) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1801; (e) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384.

⁶⁹ (a) Clayden, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 949; (b) Clayden, J.; Moran, W. J.; Edwards, P. J.; LaPlante, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6398.

⁷⁰ (a) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3131; (b) Hughes, A. D.; Price, D. A.; ShiShkin, O.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7607.

⁷¹ Betson, M. S.; Clayden, J.; Worrall, C. P.; Peace, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5803.

⁷² (a) Clayden, J. *Synlett*, **1998**, 810; (b) Clayden, J. *Chem. Commun.* **2004**, 127; (c) Ototake, N.; Morimoto, Y.; Mokuya, A.; Fukaya, H.; Shida, Y.; Kitagawa, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6752; (d) Clayden, J.; Worrall, C. P.; Moran, W. J.; Helliwell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3234; (e) Adams, R.; Ludington, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 794; (f) Adams, R.; Mecorney, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 798.

1,3-ジエンにおけるアルケニル-アルケニル結合周りのアトロプ異性の可能性は 1950 年代に指摘されていたが^{73, 74}、アトロプ異性を有するジエン化合物の光学分割の報告例は極めて少数である⁷⁵。その理由は、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である。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 (Figure 4-2)^{72, 76}。

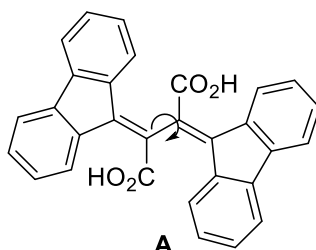


Figure 4-2.

例えば、光学活性を有する化合物 **A** は、室温下わずか 22 分で完全にラセミ化する⁷³。ジエン部位の C2-C3 単結合の回転をふさぐため、考えられる方策が二つある。一つは、1,3-ブタジエンの C2-C3 部位を環構造と縮環させ、より剛直な骨格を有するジエン分子とすることで回転を阻害することである。もう一つは 1,3-ブタジエンの 1 位と 4 位に嵩高い置換基を *cis* 配置となるように導入することで、ジエン骨格を非平面の不斉な立体配座にすることである。二つの方法とも C2-C3 単結合の回転エネルギーの障壁を高くすると予想できる (Figure 4-3)。

⁷³ (a) Alberman, K. B.; Haszeldine, R. N.; Kipping, F. B. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3284; (b) Kipping, F. B.; Wren, J. J. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3246; (c) Kipping, F. B.; Wren, J. J. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2465.

⁷⁴ Goldschmidt, v. S.; Riedle, R.; Reichardt, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 604, 121.

⁷⁵ (a) Pasto, D. J.; Borchardt, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 6220; (b) Pasto, D. J.; Scheidt, W. R. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1444; (c) Rösner, M.; Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14, 708; (d) Yamada, M.; Rivera-Fuentes, P.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3532.

⁷⁶ (a) Boer, F. P.; Doorakian, G. A.; Freedman, H. H.; McKinley, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1225; (b) Kiefer, E. F.; Levek, T. J.; Bopp, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4751; (c) Rösner, M.; Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, 13, 741; (d) Mannschreck, A.; Jonas, V.; Bödecker, H.-O.; Elbe, H.-L.; Köbrich, G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 2135; (e) Bomse, D. S.; Morton, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 3491; (f) Jelinski, L. W.; Kiefer, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 281.

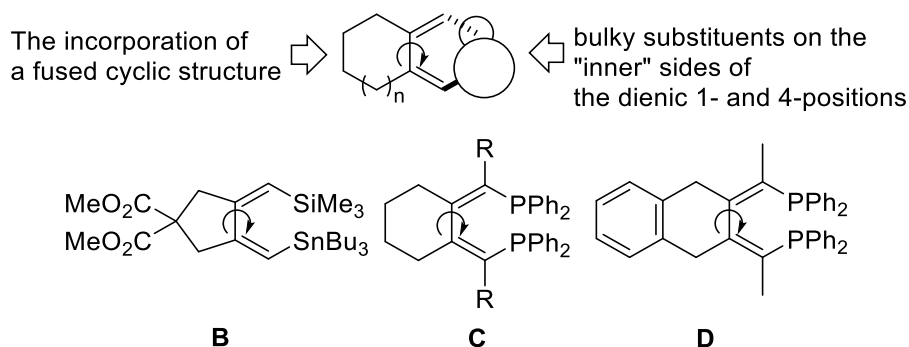


Figure 4-3.

これらの構造変換はアトロプ異性体 1, 3-ジエンのラセミ化障壁を増大させるが、シクロペンタン縮合(*Z, Z*)-1-シリル-4-スタニル-1, 3-ジエン **B**⁷⁷およびシクロヘキサンまたはテトラリン縮合(*Z, Z*)-1, 4-ビス(ホスフィノ)-1, 3-ジエン **C**⁷⁸および **D**⁷⁹では、依然として溶液中でそれぞれのアトロプ異性エナンチオマー間での遅い相互変換を示す (Figure 4-3)。

2013 年、筆者の所属する研究グループはテトラリン骨格を有するジエン化合物 **E** を合成した (Figure 4-4)⁷⁸。化合物 **E** は **D** と全く同じ骨格を有するが、末端の置換基をホスフィンからホスフィンオキシドにするだけで、**E** のジエン骨格は 135 °C においてもラセミ化しないことを明らかにした。

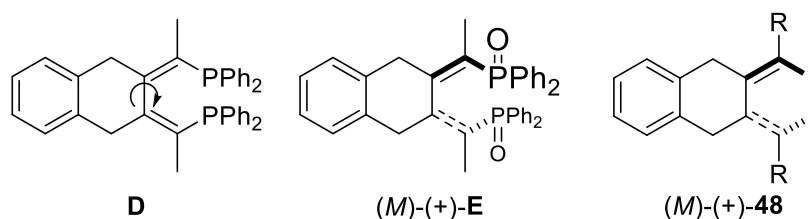


Figure 4-4.

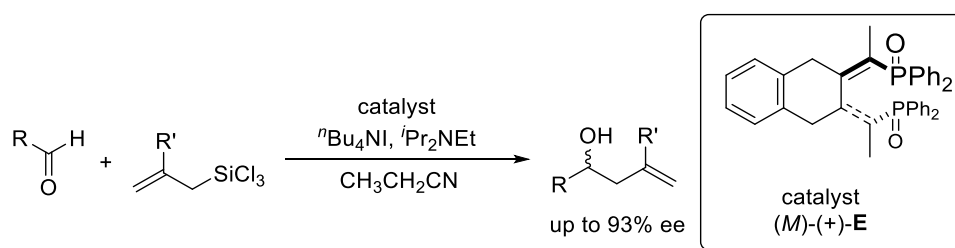
E の光学活性体は不斉ルイス塩基触媒として作用し、アリルシランのアルデヒドへの不斉付加反応が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した (Scheme 4-1)。

⁷⁷ (a) Gréau, S.; Radetich, B.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8579; (b) Warren, S.; Chow, A.; Fraenkel, G.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15402; (c) Singidi, R. R.; Kutney, A. M.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13078.

⁷⁸ (a) Doherty, S.; Knight, J. G.; Robins, E. G.; Scanlan, T. H.; Champkin, P. A.; Clegg, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5110; (b) Doherty, S.; Newman, C. R.; Rath, R. K.; Luo, H.-K.; Mieuwenhuyzen, M.; Knight, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3863; (c) Doherty, S.; Goodrich, P.; Hardacre, C.; Luo, H.-K.; Mieuwenhuyzen, M.; Rath, R. K. *Organometallic*, **2005**, *24*, 5945.

⁷⁹ Ogasawara, M.; Kotani, S.; Nakajima, H.; Furusho, H.; Miyasaka, M.; Shimoda, Y.; Wu, W.-Y.; Sugiura, M.; Takahashi, T.; Nakajima, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13798.

Scheme 4-1.



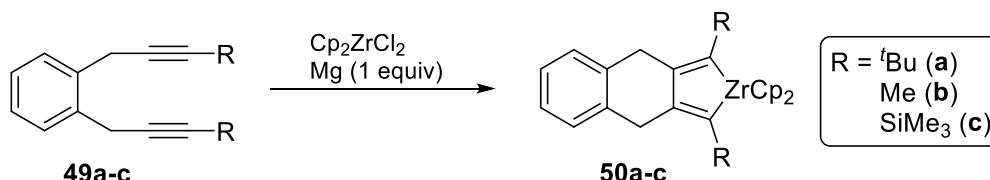
以上の結果は、**E**のようなテトラリン骨格を持つアトロプ異性体ジエン化合物を光学活性体として得ることができれば、不斉反応において良い不斉場として作用しうることを示している。それを踏まえ、今回筆者は、テトラリン縮環したジョードジエン化合物⁸⁰を合成した (Figure 4-4)。

⁸⁰ An example of 2,3-diiodo-1,4-diene derivative showing atropisomeric chirality was reported, but its enantiomeric resolution was not examined, see; Köbrich G.; Mannschreck, A.; Misra, R. A.; Rissmann, G.; Rösner, M.; Zündorf, W. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 3794.

第2節 テトラリン縮環したジヨードジエン化合物の合成

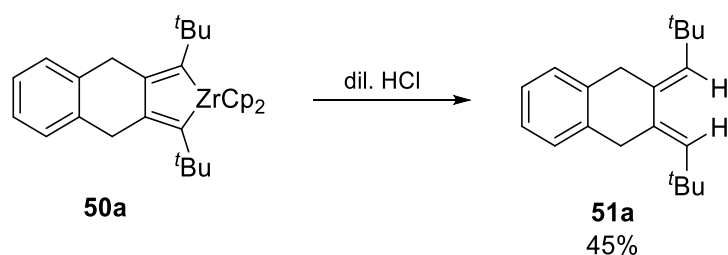
出発物質のビス(4,4-ジメチル-2-ペンチニル)ベンゼン **49a** から、マグネシウム存在下、二塩化ジルコノセンと反応させる⁸¹ことで、酸化的環化反応が起こり、**50a** のテトラリン縮環ジルコナシクロペンタジエン種が定量的に得られる (Scheme 4-2)。

Scheme 4-2.



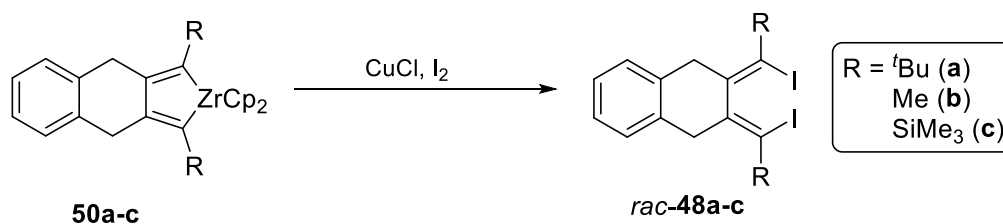
反応系中で得られたジルコナシクロペンタジエン種を求電子剤で処理すると、ジエン部位の「内側に」位置選択的に置換基を導入することができる。ジルコナシクロペンタジエン種 **50a** を塩酸で処理すると、ジエン内側が水素化された化合物 **51a** が中程度の収率 (45%) で得られる (Scheme 4-3)。

Scheme 4-3.



同様に、三種類の置換基を有するジルコナシクロペンタジエン種 **50a-c** を塩化銅存在下、ヨウ素で処理したところ、*t*-ブチル基 **48a** (40%)、メチル基 **48b** (68%)、トリメチルシリル基 **48c**⁸² (41%) を有する三つのジヨードジエン化合物を中程度から良好な収率で得ることができた (Scheme 4-4)。

Scheme 4-4.



⁸¹ (a) Negishi, E.; Takahashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 755; (b) Takahashi, T.; Kitora, M.; Hara, R.; Xi, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 2591; (c) Negishi, E. *Dalton Trans.* **2005**, 817.

⁸² Jia, Z.; Li, S.; Nakajima, K.; Kanno, K.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 293.

第3節 ジョードジエン化合物 **48a** の ^1H -NMR 解析

合成したジョードジエン化合物 **48a** の ^1H -NMR を測定した結果、テトラリン骨格のメチレン部位の二つの水素が AB ダブルレットとして観測された。対照的に、類似の水素化物 **51a** のテトラリン骨格のメチレン部位の二つの水素はシングレットとなる (Figure 4-5)。

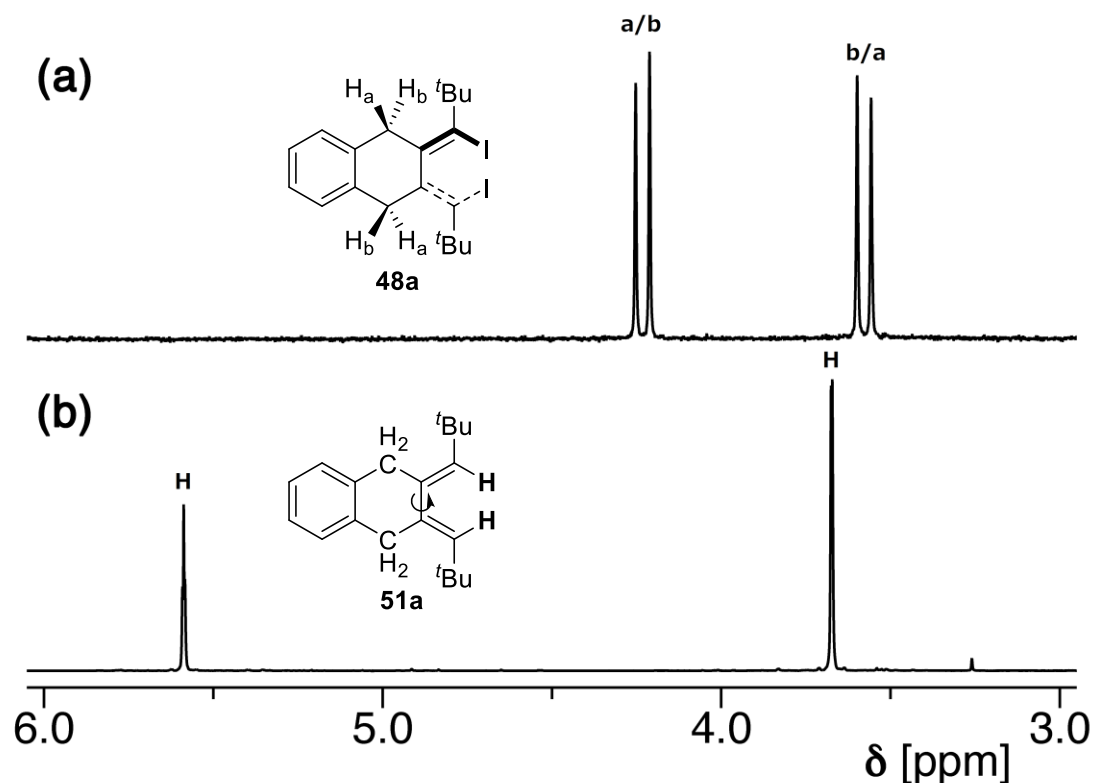


Figure 4-5.

このような現象が起こる理由は、**48a** ではヨウ素原子の嵩高さによってジエン部位のアトロプ異性が生じ、その結果メチレン部位の二つの水素が互いにジアステレオトピックとなる。さらに、 CDCl_3 中 140°C で ^1H -NMR を測定にも同じ AB ダブルレットが観測される。すなわち、 140°C においてもジョードジエン化合物 **48a** のジエン骨格の反転が無い、もしくは反転が NMR のタイムスケールよりも遅いことになる。

同様に、メチル基やトリメチルシリル基を有するジョードジエン化合物 **48b, c** の ^1H -NMR 測定においても「AB ダブルレット」が観測された。

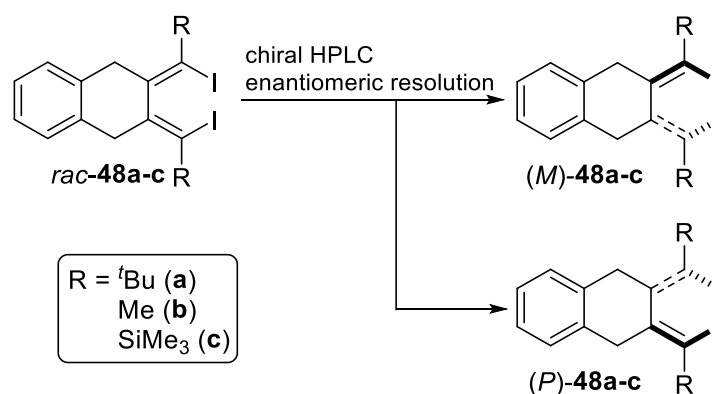
一方、水素化生成物 **51a** のテトラリン骨格のメチレン部位の二つの水素がシングレットである理由は、ジエン骨格が平面構造となってる、もしくは反転速度が NMR のタイムスケールより早いため、メチレン部位の二つの水素が等価に観測されているためである。

以上の結果により、今回合成したジョードジエン化合物においてヨウ素原子の嵩高さによってアトロプ異性が生じてることが示された。次に、ジョードジエン化合物の二つのエナンチオマーの光学分割の可能性について検討した。

第 4 節 ジョードジエン化合物 **48a-c** の光学分割

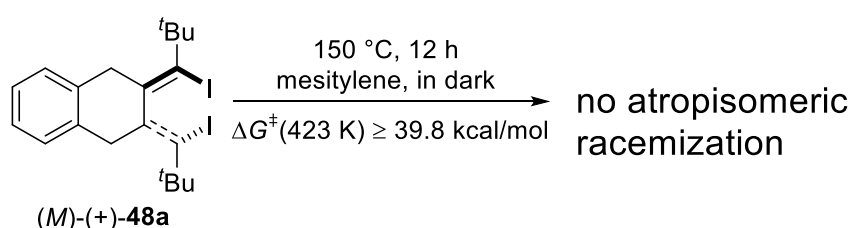
$^1\text{H-NMR}$ を測定した結果からジョードジエン化合物 **48a-c** がアトロプ異性を有することが示唆され、これらのジョードジエン化合物が二つのエナンチオマーに光学分割され得ることが考えられる。**48a** をキラル HPLC で分析した結果、Chiral column: Chiralcel OD-H を用いてヘキサンのみを溶媒として用いた条件で、面積比 1:1 の二つのピークが検出されること見出した。**48b**, **48c** もそれぞれの適切な分析条件で、二つのエナンチオマーに分かれた。以下の分析条件で、ジョードジエン化合物の **48a**, **48b**, **48c** の光学分割に成功した (Scheme 4-5)。

Scheme 4-5.



光学分割した(+)-体の **48a** のメシチレン溶液を暗所で 150 °C に加熱したが、12 時間後でも全くラセミ化していないことをキラル HPLC で確認した。キラル HPLC の検出限界を 0.1% ee と仮定して、150 °C における **48a** のラセミ化の活性化エネルギーは $\Delta G^\ddagger(423 \text{ K}) \geq 39.8 \text{ kcal/mol}$ と見積もることができる。このエネルギー障壁はラセミ化を阻止するには十分に大きな値である。また、**48a** の光学分割した精製サンプルを -30 °C において一年間以上保管しでも、ラセミ化はみられなかった (Scheme 4-6)。

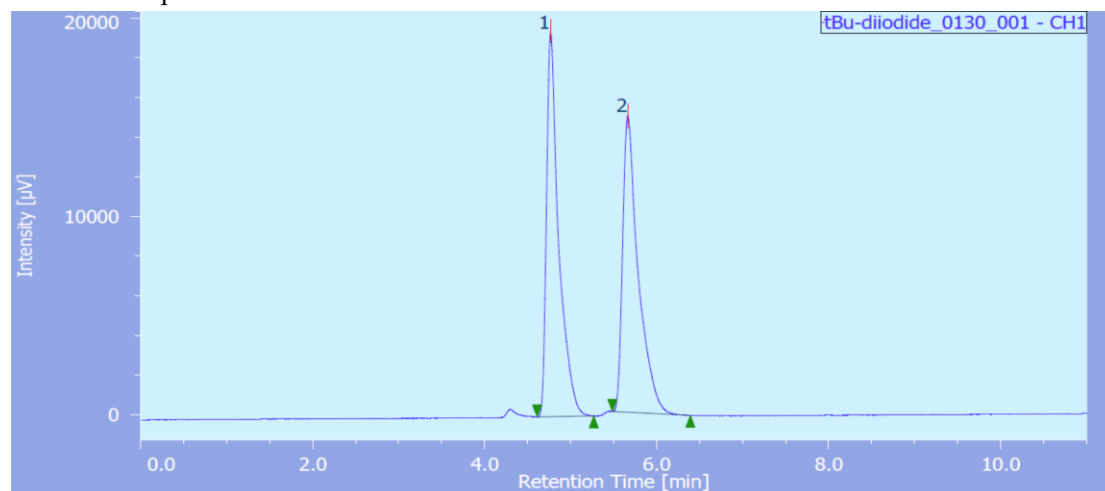
Scheme 4-6.



Chiral HPLC Analysis/Enantiomeric Resolution of 48a.

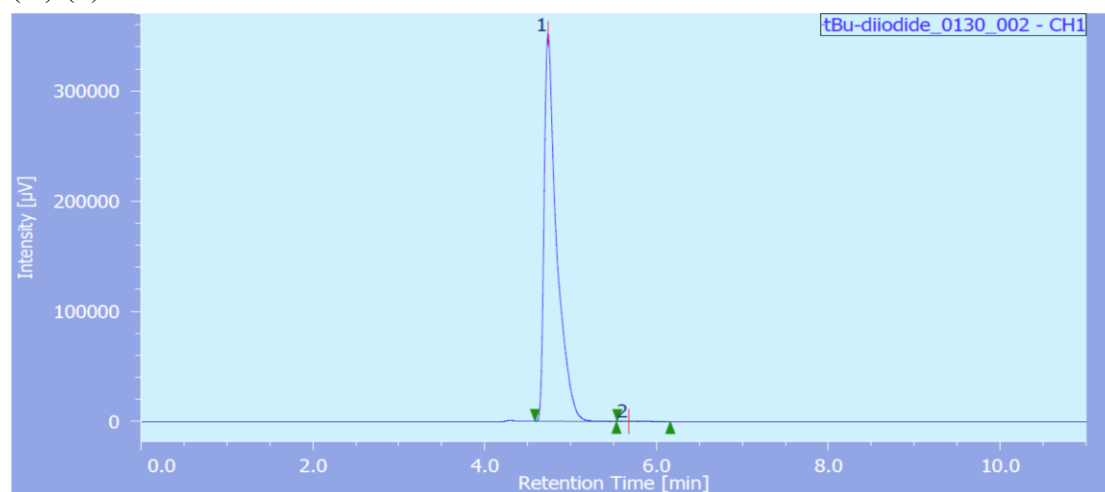
Chiral column: Chiralcel OD-H; eluent: hexane only; flow rate: 1.0 mL/min.

Racemic sample

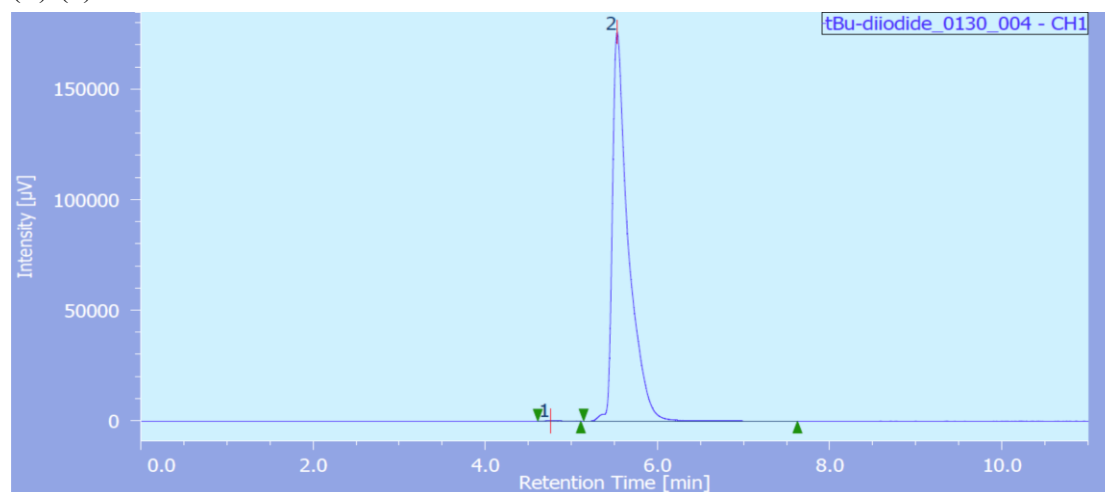


#	peak name	CH	tR [min]	area [μV·sec]	height [μV]	area %	height %	NTP	resolution	symmetry coefficient
1	(M)-isomer	1	4.767	190210	19447	50.289	56.546	7153	3.441	1.904
2	(P)-isomer	1	5.667	188023	14945	49.711	43.454	5746	N/A	1.873

(M)-(+)-isomer



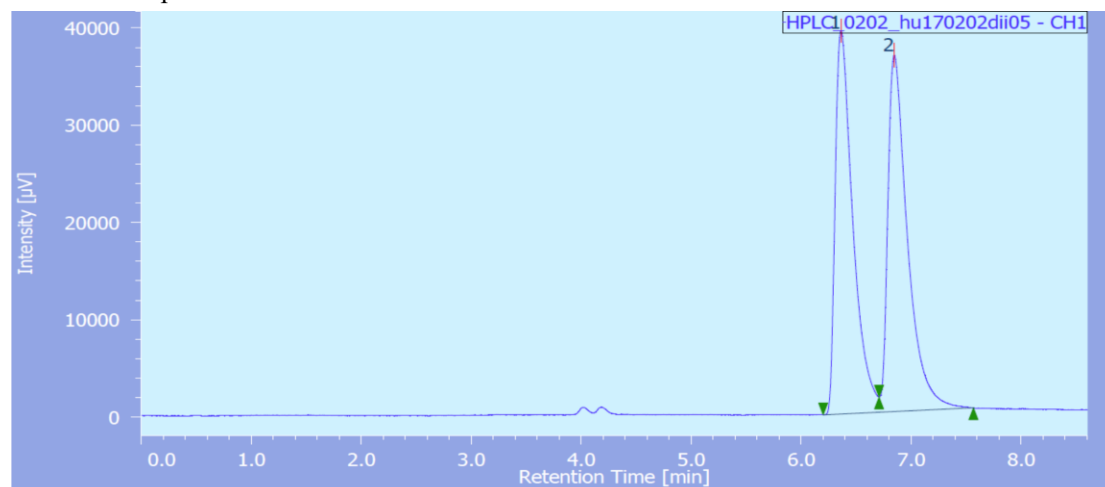
(P)-(-)-isomer



Chiral HPLC Analysis/Enantiomeric Resolution of 48b.

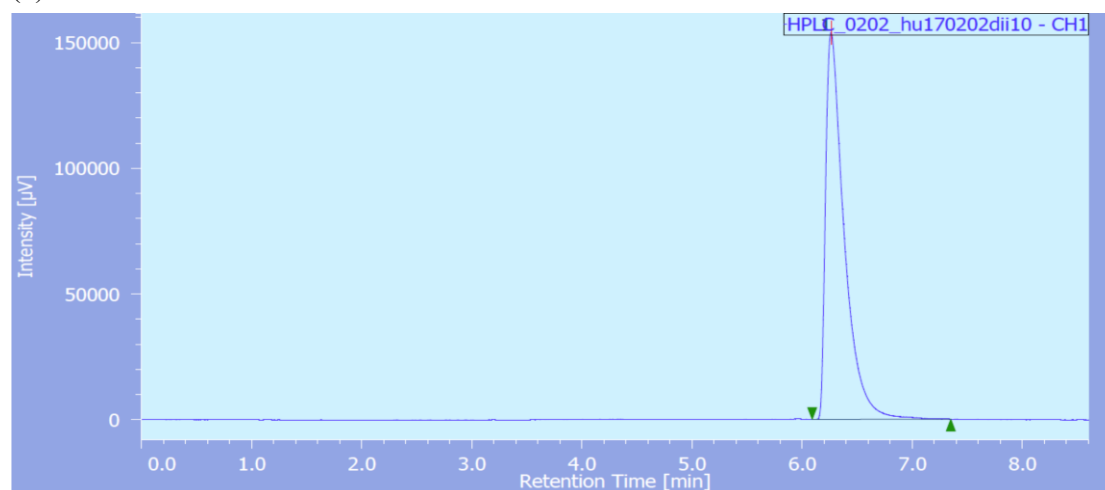
Chiral column: Chiralcel IB; eluent: hexane only; flow rate: 1.0 mL/min.

Racemic sample

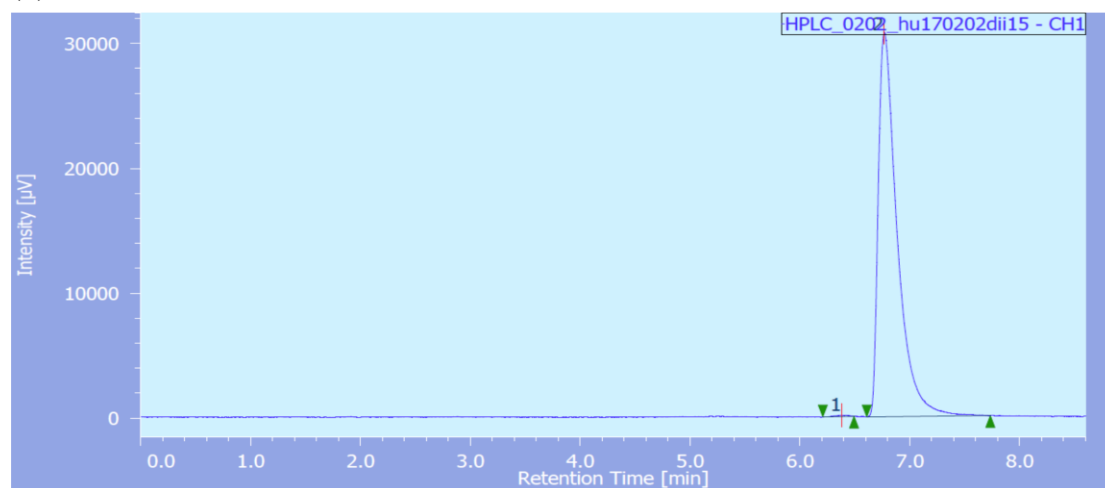


#	peak name	CH	tR [min]	area [μV·sec]	height [μV]	area %	height %	NTP	resolution	symmetry coefficient
1	(-)-isomer	1	6.367	440380	39406	49.075	51.839	8135	1.646	1.968
2	(+)-isomer	1	6.850	456983	36610	50.925	48.161	7996	N/A	1.894

(-)-isomer



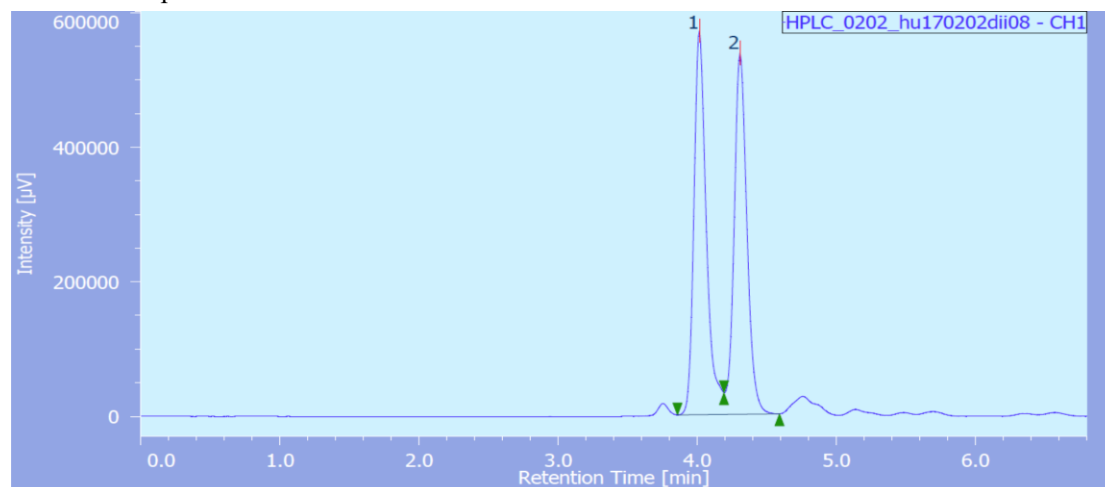
(+)-isomer



Chiral HPLC Analysis/Enantiomeric Resolution of 48c.

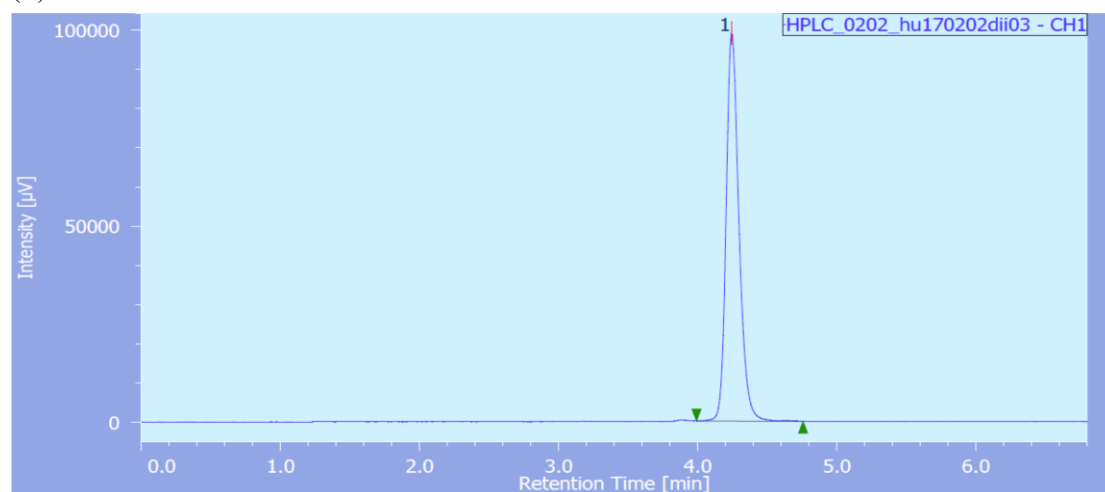
Chiral column: Chiralcel IA; eluent: hexane only; flow rate: 1.0 mL/min.

Racemic sample

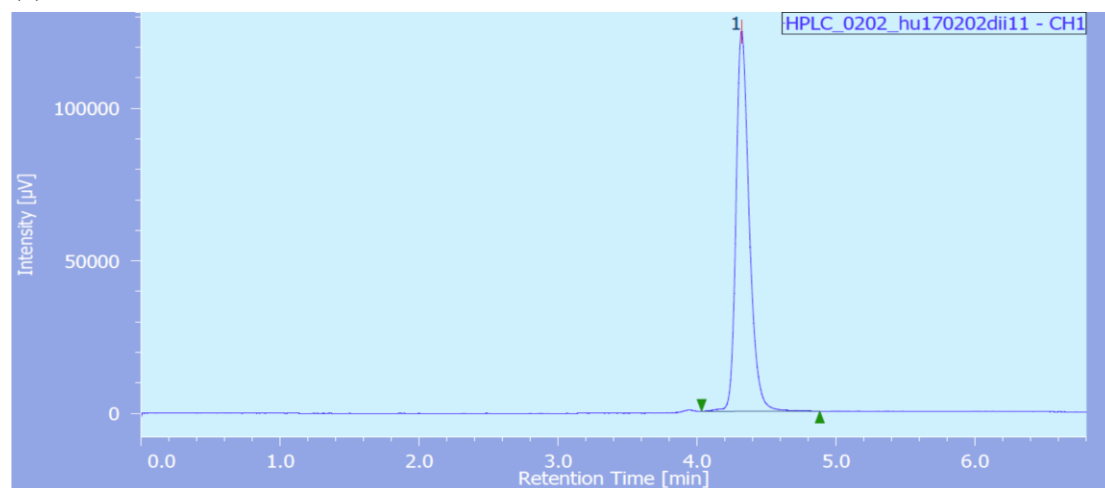


#	peak name	CH	tR [min]	area [μV·sec]	height [μV]	area %	height %	NTP	resolution	symmetry coefficient
1	(+)-isomer	1	4.017	3536882	570232	50.783	51.518	10880	1.848	N/A
2	(-)-isomer	1	4.308	3427864	536636	49.217	48.482	11262	N/A	N/A

(+)-isomer



(-)-isomer

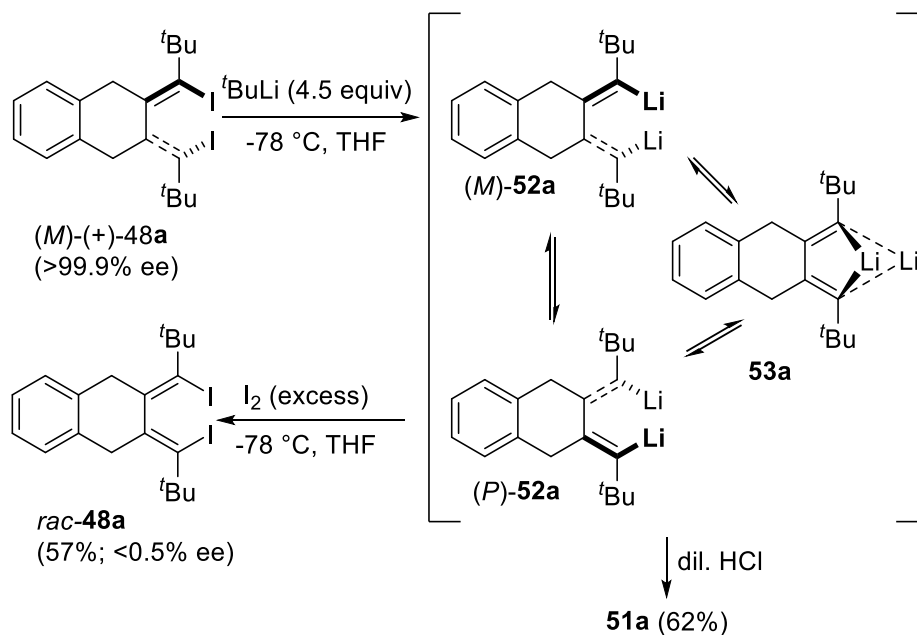


第 5 節 ジョードジエン化合物 **48a** の誘導化

合成したジョードジエン化合物のヨード基の誘導化の可能性について検討した。**48a** を THF に溶解し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ において 4.5 当量の *t*-ブチルリチウムと反応させた後、塩酸で反応溶液を処理するとヨウ素部位が水素化された生成物 **51a** が良好な収率で得られた。このことは、上記の条件下でヨード部位がリチオ化された化学種が生じていることを示す。

一方、リチオ化種をヨウ素で処理すると再びジョード体 **48a** に戻るが、 $>99.9\%$ ee の **48a** を用いても再生された **48a** はほぼラセミ体 ($<0.5\%$ ee) であった (Scheme 4-7)。

Scheme 4-7.



これらの結果は、発生したジリチオ化種 **52a** においてはリチウム原子がヨウ素原子よりも小さいため、C2-C3 結合の回転が阻害できないことを示している⁸³ (Scheme 4-7)。あるいは、**53a** のようなリチウムが架橋する中間体⁸⁴を経てラセミ化することも考えられる。

以上の実験結果により、今回合成したジョードジエン化合物をアトロプ異性に基づく立体を保持したまま誘導化することは難しいことが示された。

⁸³ Brown, K. J.; Berry, M. S.; Waterman, K. C.; Lingenfelter, D.; Murdoch, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4717.

⁸⁴ Xi, Z. F. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1342.

第 6 節 ジョードジエン化合物 **48a** の絶対配置の決定

光学分割した(+)-**48a** をペンタンから再結晶すると透明な単結晶が得られた。Figure 4-6 に示した絶対配置に対して Flack パラメーターの値は-0.05(2)であることから、図のように(+)-**48a** の絶対配置を *M* 体と決定した。

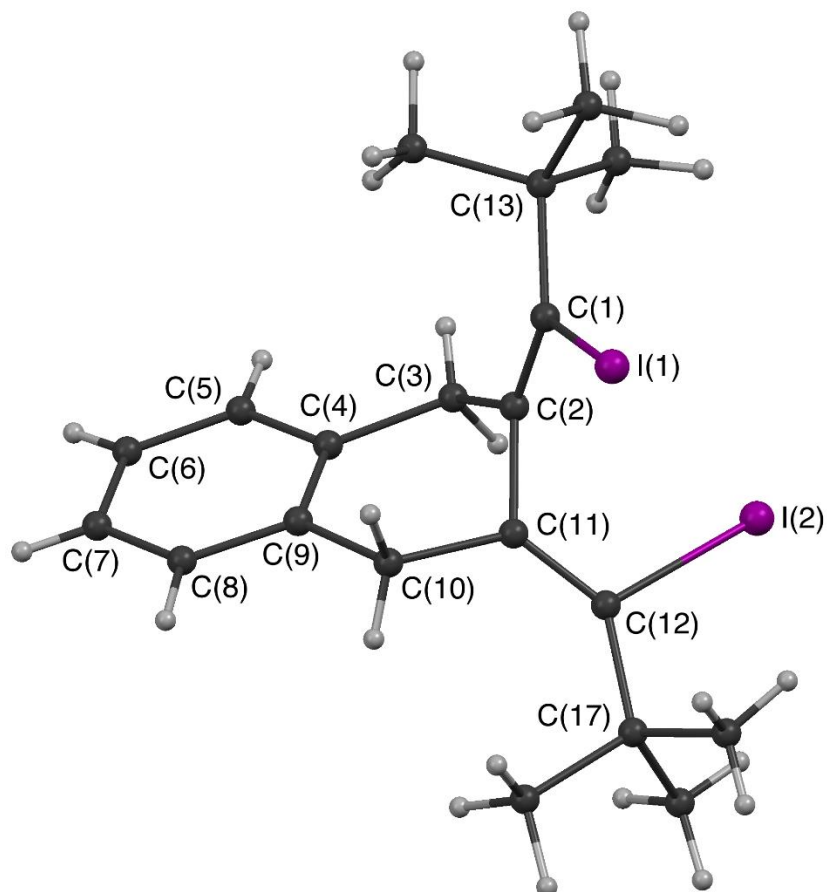


Figure 4-6.

第7節 ジョードジエン化合物 **48a-c** の不斉反応への応用

光学分割したジョードジエン化合物 **48a-c** を北・スピロラクトン化反応の触媒として応用した。*m*CPBA 存在下、ジクロロメタン溶液中 0 °C で、化合物 **54**^{85, 86} に対して 10 mol% のジョードジエン触媒を用いて反応が行った (Table 4-1)。

Table 4-1.

54 (+)-**48** (10 mol%)
*m*CPBA (1.3 equiv)
dichloromethane
0 to -20 °C **(S)-55**

Entry	Cat.	Additive	Temp	Time	Yield	% ee
1	R = <i>t</i> Bu	none	0 °C	16 h	52%	47 (<i>S</i>)
2	R = <i>t</i> Bu	none	0 °C	20 h	57%	52 (<i>S</i>)
3	R = Me	none	0 °C	20 h	47%	45 (<i>R</i>)
4	R = SiMe ₃	none	0 °C	20 h	60%	64 (<i>S</i>)
5	R = SiMe ₃	AcOH	0 °C	15 h	77%	69 (<i>S</i>)
6	R = SiMe ₃	AcOH	-20 °C	39 h	85%	73 (<i>S</i>)

t-ブチル基を有するジョードジエン **48a** を用いた場合、生成物のスピロラクトン **55** が 52%の収率、47% ee で得られた (Entry 1)。また、反応溶液の濃度を下げたところ、収率とエナンチオ選択性の向上がみられた (Entry 2)。Entry 2 と同じ反応条件で、メチル基及びトリメチルシリル基を有するジョードジエンを用いた場合、メチル体 **48b** では収率とエナンチオ選択性が低下するが (Entry 3)、トリメチルシリル体 **48c** を触媒として用いた場合には、三つの中で最も高い収率とエナンチオ選択性が得られた。触媒反応後の混合物から、**48a, b** は分解により回収することができなかったが、**48c** は約 50%を回収することができた (Entry 4)。回収した **48c** をキラル HPLC で分析すると、不斉酸化反応中のラセミ化は見られなかった。

⁸⁵ (a) Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Cämmerer, S.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3787; (b) Dohi, T.; Takenaga, N.; Nakae, T.; Toyoda, Y.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Fujioka, H.; Maruyama, A.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4558.

⁸⁶ (a) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2175; (b) Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9215; (c) Murray, S. J.; Ibrahim, H. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2376; (d) Bekkaye, M.; Masson, G. *Synthesis* **2016**, 48, 302.

北・スピロラクトン化反応に関する報告によれば、系中で生じる反応活性種である超原子価ヨウ素種(III)^{87, 88}が難溶性のため、添加剤として酢酸を加えることで反応性の向上がみられた。同様に酢酸の添加によって、収率が 77%まで向上し、エナンチオ選択性も 69% ee まで向上した (Entry 5)。同条件で反応温度を-20 °Cまで下げることにより、今回の反応において最も高い収率とエナンチオ選択性が得られた (Entry 6)。

⁸⁷ For recent reviews; see: (a) Silva, Jr., L. F.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1722. (b) Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 247. (c) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 3328. (d) *Hypervalent Iodine Chemistry-Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2016.

⁸⁸ For selected recent reviews on asymmetric hypervalent iodine organocatalyses, see: (a) Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073. (b) Ngatimin, M.; Lupton, D. W. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 653. (c) Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11849. (d) Parra, A.; Reboredo, S. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 19, 17244. (e) Berthiol, F. *Synthesis* **2015**, 47, 587.

結語

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、**48a-c** 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。中でもシリル基を有する **48c** 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、非アリール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⁸⁹。

⁸⁹ For selected examples on hypervalent alkenyliodine compounds, see: (a) Beringer, F. M.; Nathan, R. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2095. (b) Stang, P. J.; Olenyuk, B.; Chen, K. *Synthesis* **1995**, 937. (c) Shah, A.-H. A.; Khan, Z. A.; Choudhary, N.; Lohölter, C.; Schäfer, S.; Marie, G. P. L.; Farooq, U.; Witulski, B.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3578.

総括

本研究では、三種の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。

1. 面不斉フェロセンまたはシマン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、PhPBr₂ 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)-**13** の構造を X 線結晶構造解析によって決定し、(S)-**13** の誘導化についても検討を加えた。
2. 従来の SEGPHOS 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-SEGPHOS **30** を合成した。また、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、フェロセニル基の嵩高さを定量化することができた。合成した Fc-SEGPHOS **30** 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。
3. 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、**48a-c** 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。中でもシリル基を有する **48c** 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、非アリール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。

実験の部

一般事項

酸素や湿気に敏感なすべての反応は、通常のシュレンク操作を用いて窒素雰囲気下で行うか、アルゴン雰囲気下のグローブボックス内で操作を行った。反応溶媒として用いたベンゼン、ヘキサン、ジエチルエーテル、THF は金属ナトリウムとベンゾフェノンから蒸留して用いた。ジクロロメタンは水素化カルシウムから蒸留したものをを用いた。

各種測定機器は以下のものを使用した。

NMR: JEOL JNM-ECX400

GC: SHIMADZU GC-14B gas chromatograph (本体)

SHIMADZU CBP1-M25-025 fused capillary column (カラム)

SHIMADZU CR-6A-Chromatopac integrator (記録部)

GPC: Japan Analytical Industry LC-9201 (本体)

JAIGEL column 2H, JAIGEL column H-P (カラム)

HPLC: JASCO PU-2085 (ポンプ)

JASCO UV-2075 (検出器)

JASCO RI-2031 (検出器)

IR: SHIMADZU FTIR-8400

NMR データは以下の表記方法に従い記載した。

¹H-NMR 各試料の化学シフト値は、テトラメチルシラン (0 ppm) またはクロロホルム (7.24 ppm) を内部標準とした時の δ 値 (ppm) で示した。また、スピン結合定数は J 値 (Hz) で示した。カップリングパターンは、singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m), broad (br) で表記した。

¹³C-NMR 各試料の化学シフト値は、クロロホルム (77.00 ppm) を内部標準とした時の δ 値 (ppm) で示した。また、スピン結合定数は J 値 (Hz) で示した。カップリングパターンは ¹H-NMR と同様に表記した。

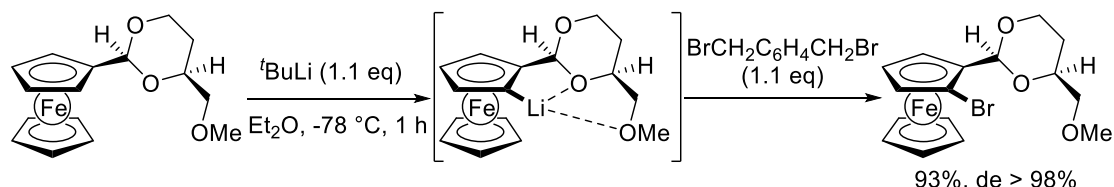
³¹P-NMR 各試料の化学シフト値は、85% H₃PO₄ (0 ppm) を外部標準とした時の δ 値 (ppm) で示した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学シリカゲル 60N (球状、中性、100-210 μ m) を充填剤として使用した。活性アルミナカラムクロマトグラフィーは、ナカライテスク活性アルミナ 200 を充填剤として使用した。TLC による分析では Merck 社製の Kiesel gel 60 PF₂₅₄ または TLC Aluminium oxide 60 PF₂₅₄, neutral を使用した。

第二章の実験項

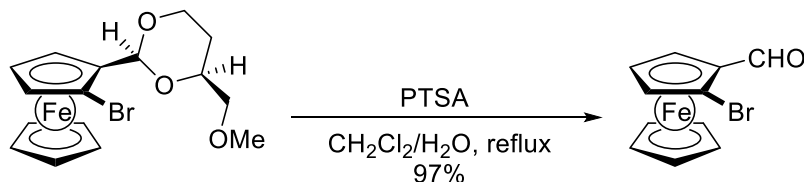
Jaouen's chiral acetal⁹⁰, PhPBr₂⁹¹は文献記載の方法で合成した。他の試薬は特に記述がない限り市販品を精製せず用いた。

(2*S*, 4*S*, *S*_{Fe})-4-(Methoxymethyl)-2-(α -bromo-ferrocenyl)-1,3-dioxane⁹² (**9**)



窒素雰囲気下、Kagan's chiral acetal (5.0 g, 16 mmol) をジエチルエーテル (80 mL) に溶かす。溶液をアセトン・ドライアイス浴で -78°C まで冷却し、 $t\text{BuLi}$ (1.8 M in pentane, 9.8 mL, 17 mmol) を -78°C で加えた後、溶液を室温下1時間攪拌した。1時間後、再び反応溶液を -30°C まで冷却した後、 $\text{BrCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ (4.6 g, 17 mmol) をジエチルエーテル (80 mL) に溶かし、カニユレーションで加えた。室温下反応は2時間ほどで完結する。シリカゲル TLC (CH_2Cl_2 : EtOAc = 40:1, 2% Et_3N) で反応の終結を確認した。反応溶液を水でクエンチ、ジエチルエーテルで三回抽出した。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 : EtOAc = 40:1, 2% Et_3N) にて精製した後、溶媒を留去し、赤い油状物質 **9** (5.8 g, 93%, $de > 98\%$) を得た。NMR スペクトルデータは論文値と一致した。

(*S*)- α -Bromo-ferrocenecarboxaldehyde³ (**10**)



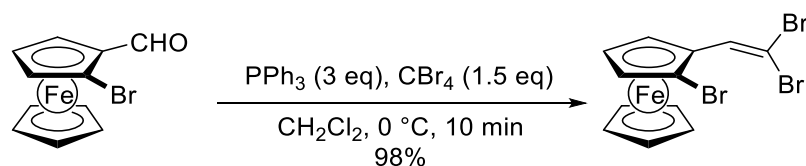
9 (4.8 g 15 mmol) のジクロロメタン (45 mL) 溶液に水 (20 mL)、*p*-トルエンスルホン酸 (4.0 g) を加え、還流管をつけ 40°C で一晩還流した。シリカゲル TLC (hexane : EtOAc = 10:1) で反応の終結を確認した。反応溶液をジクロロメタンで三回以上抽出、無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10:1) にて精製した後、溶媒を留去し、赤い油状物質 **10** (3.5 g, 97%) を得た。NMR スペクトルデータは論文値と一致した。

⁹⁰ Ferber, B.; Top, S.; Jaoune, G. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4872.

⁹¹ Hinke, A.; Kuchen, W. *phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1983**, 15, 93.

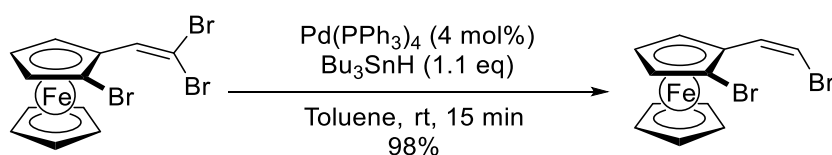
⁹² Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6733.

(S)-(η⁵-C₅H₃-1-Br-2-CH=CBBr₂)FeCp (11)



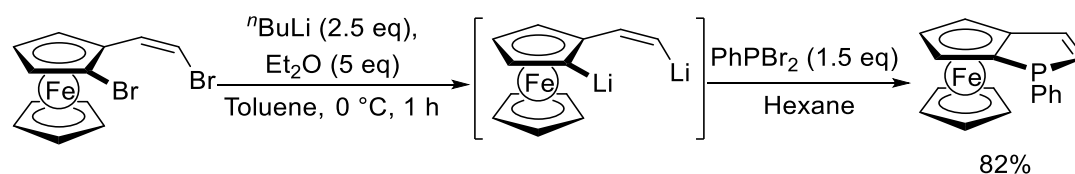
四臭化炭素 (4.9 g, 15 mmol) のジクロロメタン溶液 (70 mL) を 0 °C に冷却した後、トリフェニルホスフィン (7.8 g, 30 mmol) を少量ずつ加えた。反応溶液を 0 °C 下 10 分間攪拌し、オレンジ色の均一溶液を得た。次に、**10** (2.9 g, 9.8 mmol) のジクロロメタン溶液を加え、さらに 10 分間攪拌した。少量の水で反応をクエンチ、ヘキサンで希釈した後、副生成物のトリフェニルホスフィンオキシドが析出した。この懸濁液を少量のシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10:1) にて固形物を除去した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10:1) にて精製し赤褐色油状物質 **11** (4.3 g, 98%) を得た。 ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.22 (s, 5H), 4.31-4.32 (m, 1H), 4.54-4.55 (m, 1H), 5.07-5.08 (m, 1H), 7.35 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 65.9, 67.7, 70.9, 72.0, 78.4, 80.8, 85.7, 133.4. EI-HRMS Calcd for C₁₂H₉Br₃Fe: 447.7583. Found: 447.7585. [α]²³_D = +1027 (c 0.10, EtOAc).

(S)-(η⁵-C₅H₃-1-Br-2-(Z)-CH=CHBr)FeCp (12)



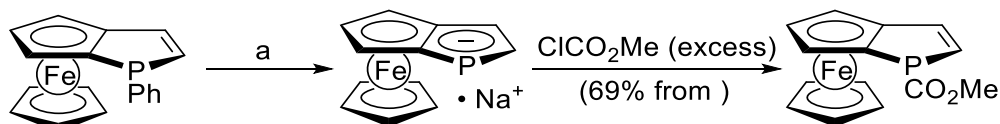
窒素雰囲気下、**11** (4.3 g, 9.6 mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.44 g, 0.38 mmol) をトルエン溶媒 (90 mL) に溶かし、室温下で水素化トリブチルスズ (3.1 g, 11 mmol) を加えた。反応は 1 時間以内に完結し、ガスクロマトグラフィーで反応終点を確認した。水で反応溶液をクエンチした後、有機層を無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (silica gel : K₂CO₃ = 10:1, hexane only) にて精製し赤褐色油状物質 **12** (3.5 g, 98%) を得た。 ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.19 (s, 5H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.55-4.56 (m, 1H), 5.23-5.25 (m, 1H), 6.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 66.8, 67.5, 70.7, 72.0, 77.7, 81.4, 104.9, 128.9. EI-HRMS Calcd for C₁₂H₁₀Br₂Fe: 369.8478. Found: 369.8476. [α]²³_D = +1524 (c 0.59, EtOAc).

(S)-1-Phenylferroco[b]phosphole (13)



窒素雰囲気下、**12** (0.34 g, 0.91 mmol) をトルエン溶媒 (15 mL) に溶かした。その後、脱水ジエチルエーテル (0.19 mL, 2.0 mmol) を加え、溶液を 0 °C まで冷却した。 n -BuLi (1.7 M in hexane, 1.2 mL, 2.0 mmol) を加え、0 °C 下 1 時間撹拌した。室温下 PhPBr₂ (0.26 g, 1.4 mmol) をヘキサン (75 mL) に溶かした別のシュレンクに先ほどの反応溶液をカニュレーションで加えた。³¹P NMR によって反応終点をチェックし、室温下 2 時間で反応が完結した。脱気した水で反応をクエンチし、有機層を真空ポンプで溶媒を留去した。残渣を窒素下シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : benzene = 3:1) にて精製し赤い固体 **13** (0.24 g, 82%) を得た。Anal. Calcd for C₁₈H₁₅FeP: C, 67.96; H, 4.75. Found: C, 67.76; H, 4.64. EI-HRMS Calcd for C₁₈H₁₅FeP: 318.0261. Found: 318.0261. $[\alpha]_D^{23} = -2242$ (c 0.05, benzene). **Major isomer (anti-1a):** ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.08 (s, 5H), 4.26-4.27 (m, 1H), 4.44-4.45 (m, 1H), 4.66-4.67 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 40.5$ and 7.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 11.9$ and 7.3 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 62.9, 68.4 (d, $J_{PC} = 11$ Hz), 70.7, 72.0 (d, $J_{PC} = 1.9$ Hz), 86.7, 95.5 (d, $J_{PC} = 4.8$ Hz), 128.4 (d, $J_{PC} = 6.7$ Hz), 128.8, 132.2 (d, $J_{PC} = 19.7$ Hz), 133.9 (d, $J_{PC} = 16.3$ Hz), 136.2, 136.3 (d, $J_{PC} = 20.6$ Hz). ³¹P NMR (CDCl₃): δ -15.3. **Minor isomer (syn-1a):** ¹H NMR (CDCl₃): δ 3.62 (s, 5H), 4.26-4.27 (m, 1H), 4.38-4.39 (m, 1H), 4.47-4.48 (m, 1H), 6.69 (dd, $J = 38.1$, and 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 11.5$, and 7.5 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.53-7.57 (m, 2H). ³¹P NMR (CDCl₃): δ -5.73.

anti-(S)-1-(Methoxycarbonyl)ferroco[b]phosphole (15)

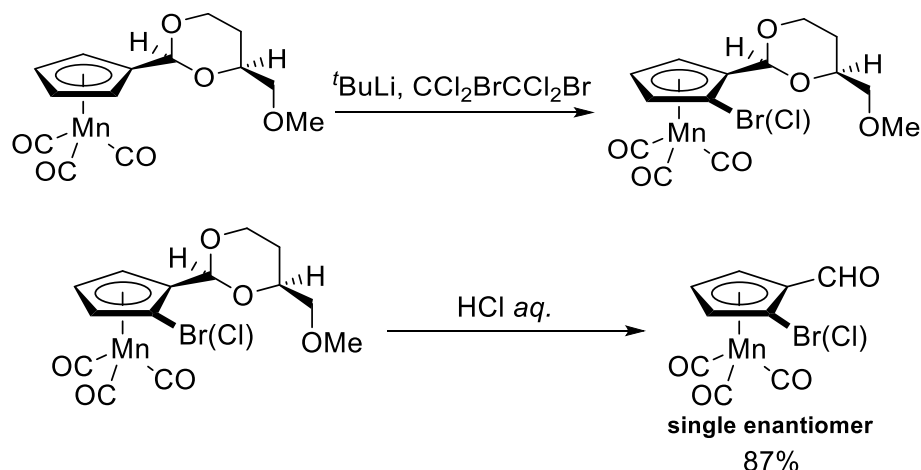


Method A. 窒素雰囲気下、ナフタレン (0.15 g, 1.1 mmol), ナトリウム (40 mg, 1.5 mmol), THF (3.0 mL) で調製した Sodium naphthalenide 溶液を **13** (0.12 g, 0.38 mmol) の THF (1.5 mL) 溶液にカニュレーションで加えた。室温下 12 時間撹拌した後、過剰のクロロギ酸メチルを加え、更に 1 時間撹拌した。反応終了後、真空ポンプで溶媒を留去し、残渣を窒素下シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 20:1) にて精製し、赤い固体 **15** (77 mg, 69%) を得た。

Method B. 窒素雰囲気下、**12** (0.30 g, 0.8 mmol), 脱水ジエチルエーテル (0.26 mL, 2.6 mmol), トルエン (10 mL), n -BuLi (1.7 M in hexane, 1.3 mL, 2.6 mmol) より上述の通りの条件で **12** をダブル Li/Br 交換した後、三塩化リン (0.26 g, 1.9 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液をカニュレーションで加えた。反応は 1 時間ほど完結し、真空ポンプで溶媒を留去した。脱水ヘキサンで残渣を抽出、窒素下セライト充填したカラムクロマトグラフィーでろ過し、再び真空ポンプで溶媒を留去した。残渣を THF (20 mL) に溶かした。室温下細かく切ったリチウム (92 mg, 13 mmol) を加えた。室温下反応溶液を 12 時間撹拌した後、過剰のクロロギ酸メチルを加え、更に 1 時間撹拌した。反応終了後、真空ポンプで溶媒を留去し、残渣を窒素下シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 20:1) にて精

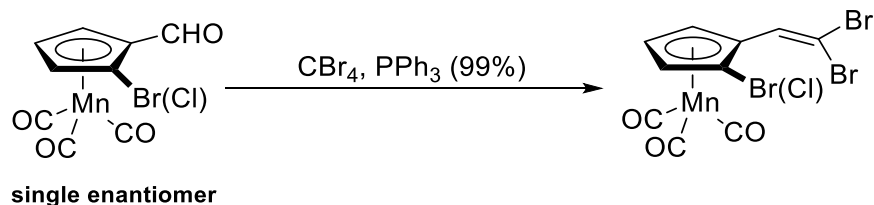
製し、赤い固体 **15** (69 mg, 29%)を得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.65 (s, 3H), 4.04 (s, 5H), 4.33 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 6.38 (dd, $J = 40.6$ and 7.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 13.2$ and 7.3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 52.2, 63.6, 69.4 (d, $J = 11$ Hz), 70.7, 72.8 (d, $J = 2.6$ Hz), 78.8 (d, $J = 4.4$ Hz), 94.6 (d, $J = 5.6$ Hz), 126.1 (d, $J = 14$ Hz), 138.6, 177.2 (d, $J = 32$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3): δ -14.1. EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FeO}_2\text{P}$: 300.0003. Found: 300.0003. $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -3413$ (c 0.08, benzene).

(*S*)-(η^5 -C₅H₃-1-Br-2-CHO)Mn(CO)₃ (19**)**



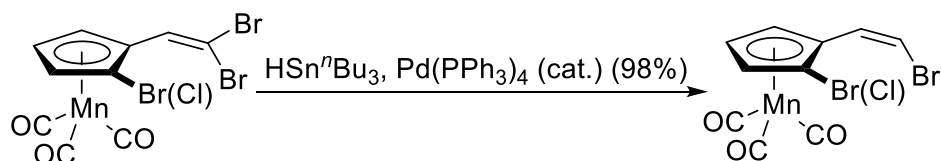
窒素雰囲気下、Jaouen's chiral acetal (3.0 g, 9.0 mmol) をジエチルエーテル (60 mL) に溶かす。溶液をアセトン・ドライアイス浴で -78°C まで冷却、 $t\text{-BuLi}$ (1.7 M in pentane, 6.2 mL, 9.9 mmol) を -78°C 下加えた後、溶液を室温下 1 時間攪拌した。1 時間後、再び反応溶液を -30°C まで冷却した後、1,2-Dibromotetrachloroethane (3.5 g, 11 mmol) を THF (30 mL) に溶かし、カニューレーションで加えた。室温下終夜反応させ、水で反応をクエンチした。無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を THF (0.25 L) に溶かした。室温下 10% HCl_{aq} (0.25 L) を加えた。暗所で反応は一日以上で完結する。シリカゲル TLC (hexane : EtOAc = 10:1, 2% Et_3N) で反応終点を観測した。反応溶液を炭酸カリウムで中和、ジエチルエーテルで三回以上抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 10:1, 2% Et_3N) にて精製した後、溶媒を留去し、黄色油状物質 **19** (2.4 g, 87%, ca. 5 mol% of (η^5 -C₅H₃-1-Cl-2-CHO)Mn(CO)₃) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.96 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 9.78 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 83.1, 83.3, 85.3, 88.2, 91.4, 186.5, 221.4. EI-HRMS Calcd for $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrMnO}_4$: 309.8674. Found: 309.8680. $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +331$ (c 0.13, CHCl_3).

(*S*)-(η⁵-C₅H₃-1-Br-2-CH=CBr₂)Mn(CO)₃ (20**)**



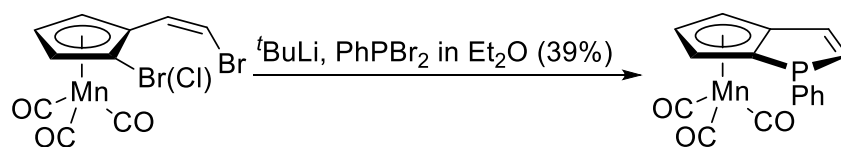
19 (3.1 g, 10 mmol) から、**10** と同じ手法で、黄色油状物質 **20** (4.7 g, 99%, ca. 5 mol% of (η⁵-C₅H₃-1-Cl-2-CH=CBr₂)Mn(CO)₃) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 4.78-4.79 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 7.16 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 80.7, 83.4, 88.2, 91.9, 94.3, 127.9, 223.2. EI-HRMS Calcd for C₁₀H₄Br₃MnO₃: 463.7091. Found: 463.7091. [α]²²_D = +424 (*c* 0.30, CHCl₃).

(*S*)-(η⁵-C₅H₃-1-Br-2-(*Z*)-CH=CHBr)Mn(CO)₃ (21**)**



20 (4.7 g, 10 mmol) から、**12** と同じ手法で、黄色油状物質 **21** (3.8 g, 98%, ca. 5 mol% of (η⁵-C₅H₃-1-Cl-2-CH=CHBr)Mn(CO)₃) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 4.79-4.80 (m, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 5.78-5.81 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 80.7, 81.2, 83.4, 88.5, 94.2, 109.8, 123.7, 223.5. EI-HRMS Calcd for C₁₀H₅Br₂MnO₃: 385.7986. Found: 385.7988. [α]²⁴_D = +164 (*c* 0.32, CHCl₃).

(S)-1-Phenylcymantro[*b*]phosphole (22)

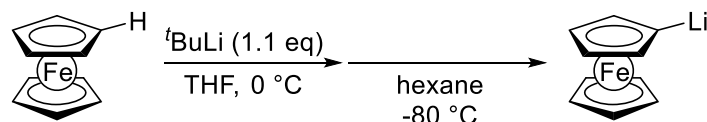


窒素雰囲気下、**21** (1.0 g, 2.6 mmol) をジエチルエーテル (30 mL) に溶かした。その後、溶液を -78°C まで冷却し、 $n\text{BuLi}$ (1.7 M in hexane, 6.9 mL, 11 mmol) を滴下して加え、 -78°C 下 1 時間攪拌した。室温下 PhPBr_2 (1.0 g, 3.9 mmol) をヘキサン (50 mL) に溶かした別のシュレンクに先ほどの反応溶液をカニュレーションで加えた。 ^{31}P NMR によって反応終点を観測し、室温下 1 時間で反応が完結した。脱気した水で反応をクエンチし、有機層を真空ポンプで溶媒を留去した。残渣を窒素下シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : benzene = 5:1) にて精製し黄色油状物質 **22** (0.35 g, 39%) を得た。EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{MnO}_3\text{P}$: 335.9748. Found: 335.9751. $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = -1933$ (c 0.19, benzene). **Major isomer (*anti*-1b):** ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.73 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 39.8$ and 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 11.2$ and 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 74.7, 82.6 (d, $J_{\text{PC}} = 8.3$ Hz), 84.9, 103.8 (d, $J_{\text{PC}} = 8.6$ Hz), 115.5 (d, $J_{\text{PC}} = 4.3$ Hz), 128.7 (d, $J_{\text{PC}} = 7.8$ Hz), 129.6, 131.1, 132.7 (d, $J_{\text{PC}} = 21.3$ Hz), 133.8 (d, $J_{\text{PC}} = 18.6$ Hz), 138.8 (d, $J_{\text{PC}} = 19.9$ Hz), 224.8. ^{31}P NMR (CDCl_3): δ -12.6. **Minor isomer (*syn*-1b):** ^1H NMR (CDCl_3): δ 4.77 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 42.0$ and 7.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 14.3$ and 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 71.9 (d, $J_{\text{PC}} = 4.3$ Hz), 81.4 (d, $J_{\text{PC}} = 21.3$ Hz), 85.6 (d, $J_{\text{PC}} = 3.3$ Hz), 100.2 (d, $J_{\text{PC}} = 23.5$ Hz), 119.8 (d, $J_{\text{PC}} = 6.5$ Hz), 128.9 (d, $J_{\text{PC}} = 8.0$ Hz), 129.8, 131.6 (d, $J_{\text{PC}} = 3.0$ Hz), 132.8 (d, $J_{\text{PC}} = 20.2$ Hz), 136.0 (d, $J_{\text{PC}} = 15.1$ Hz), 140.0 (d, $J_{\text{PC}} = 12.7$ Hz), 224.8. ^{31}P NMR (CDCl_3): δ -11.4.

第三章の実験項

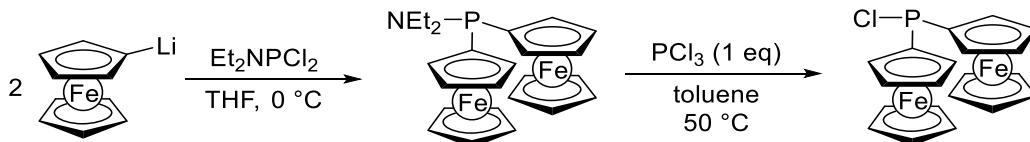
(Z)-2-Bromo-1-phenyl-1,3-butadiene⁹³, 3-bromo-1,3-dodecadiene⁹⁴, (Z)-2-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-1,3-butadiene⁹⁵ は文献記載の方法で合成した。その他の試薬は特に記述がない限り市販品を精製せず用いた。

Ferrocenyllithium⁹⁶ (24)



窒素雰囲気下、フェロセン (56 g, 0.30 mol) を THF (0.33 L) に溶かした。溶液を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、 $t\text{-BuLi}$ (1.7 M in pentane, 0.20 L, 0.33 mol) を 15 分かけて滴下で加えた。途中から黄色固体が析出し始める。その後、すぐに反応溶液をアセトン・ドライアイス浴で $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、乾燥ヘキサン (0.40 L) を加えたところ、黄色固体が更に多く析出する。次に、窒素雰囲気下 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ を維持して手早くガラスフィルターで反応溶液をろ過した (温度が高いあるいは時間が長いとフェロセニルリチウムの収量が減る)。フィルターに残る黄色固体が生成物のフェロセニルリチウムである。固体を乾燥ヘキサン (50 mL*10) で洗浄し、真空ポンプで溶媒を留去した。得たフェロセニルリチウム (黄色粉末、収量 35 g 以上、空気下発火性あり、オレンジ色だとフェロセンがまた混入している) はグローブボックスの中で長時間 (数ヶ月) 保管できる。

Diferrocenylphosphinous chloride (26)



窒素雰囲気下、**24** (17 g, 87 mmol) を THF に溶かした。溶液を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで冷却した後、(diethylamino)dichlorophosphine (6.1 g, 35 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、 ^{31}P NMR によって反応終点を確認した。少量の水で反応をクエンチ、真空ポンプで溶媒 THF を留去し、ヘキサンを加え残渣を抽出した。窒素雰囲気下セライトで溶けない固形物を除去した。また真空ポンプでヘキサンを留去し、赤褐色油状(diethylamino)diferrocenylphosphine (18 g, 精製できない) を得た。得られた(diethylamino)diferrocenylphosphine を $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで加熱し、真空ポンプで少量のフェロセンを除去した (^1H NMR で確認した)。次に、トルエン (0.12 L) を加え(diethylamino)diferrocenylphosphine を溶かした。三塩化リン (9.6 g, 70 mmol) を加え、 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反応を攪拌した。 ^{31}P NMR によって反応が 1 時間ほど完結することを確認した。その後、真空ポンプで溶媒を留去し、更に残渣を $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで加熱し、真空ポンプで副生成物をすべて除去した。窒素雰囲気下、トルエン溶媒によって再結晶し、黄色固体

⁹³ Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042.

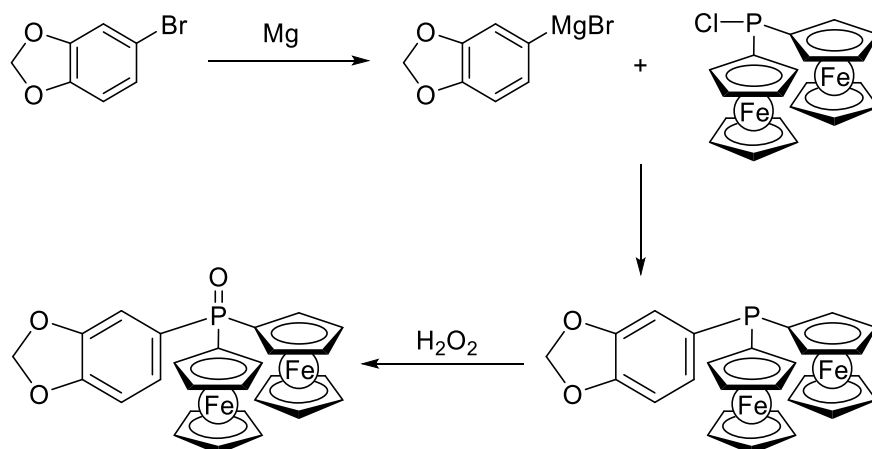
⁹⁴ Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5764.

⁹⁵ Ogasawara, M.; Murakami, H.; Furukawa, T.; Takahashi, T.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2009**, *47*, 7366.

⁹⁶ Bildstein, B.; Malaun, M.; Kopacka, H.; Wurst, K.; Mitterböck, M.; Ongania, K-H.; Oprohmolla, G.; Zanello, P. *Organometallics* **1999**, *18*, 4325.

26⁹⁷ (14 g, 89%) を得た。

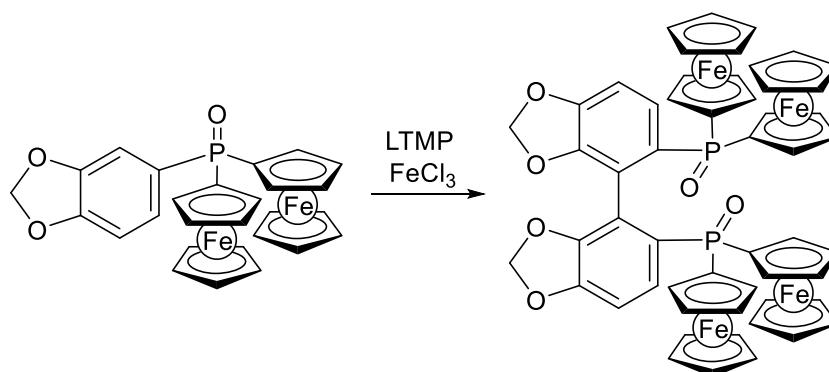
1,3-Benzodioxol-5-ylidiferrocenylphosphine oxide (**28**)



窒素雰囲気下、THF (10 mL) 溶媒中、マグネシウム (0.90 g, 37 mmol) を 1,2-dibromoethane (0.17 g, 0.9 mmol) で活性化した。そこに、別のシュレンクで調製した 4-bromo-1,2-(methylenedioxy)benzene (7.3 g, 36 mmol) の THF (75 mL) 溶液を室温下カニュレーションで加えた。マグネシウムが消費された後、反応溶液を **26** (11 g, 24 mmol) の THF (50 mL) 溶液にカニュレーションで加えた。室温下一晩反応を撹拌した後、TCL (benzene only) で反応終点を確認した。少量の水で反応をクエンチした後、エバポレーターで溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン (0.10 L) に溶かし、空気下撹拌しながら過酸化水素を一滴ずつ加え、TCL (benzene : acetone = 2:1) で反応終点を確認した。有機層を水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレーターで溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene:acetone = 2:1) にて精製し、黄色固体 **28** (6.5 g, 50%) を得た。
¹H NMR (CDCl₃): δ 4.21-4.22 (m, 2H), 4.24 (s, 10H), 4.38-4.39 (m, 2H), 4.41-4.42 (m, 4H), 6.02 (s, 2H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 12.4 and 7.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 69.5, 70.7 (d, *J*_{PC} = 10.5 Hz) 71.0 (d, *J*_{PC} = 13.7 Hz), 71.4 (d, *J*_{PC} = 10.5 Hz), 72.3 (d, *J*_{PC} = 12.9 Hz), 74.7, 75.9, 100.4, 108.2 (d, *J*_{PC} = 14.7 Hz), 110.6 (d, *J*_{PC} = 12.8 Hz), 126.1 (d, *J*_{PC} = 10.1 Hz), 127.9, 129.0, 147.3 (d, *J*_{PC} = 17.9 Hz), 150.0 (d, *J*_{PC} = 2.7 Hz). ³¹P NMR (CDCl₃): δ 29.2. ESI-HRMS Calcd for C₂₇H₂₃Fe₂OP: 560.9982. Found: 560.9984.

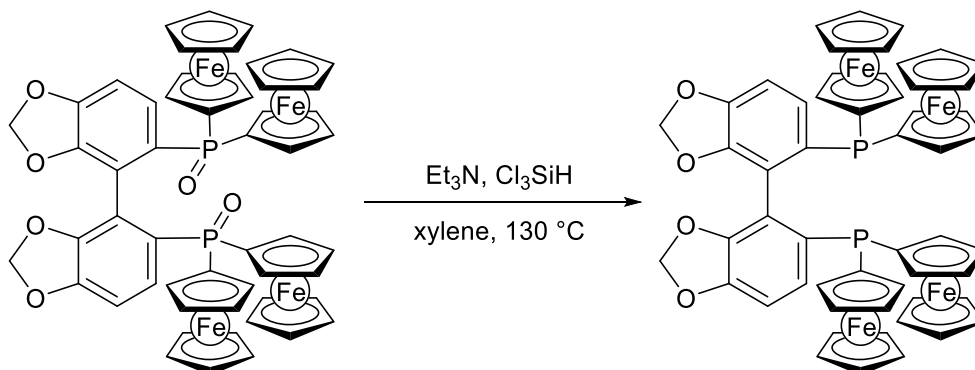
⁹⁷ Nesmeyanov, A. N.; Sazonova, V. A.; Romanenko, V. I. Dokl. Akad. Nauk. SSSR., Ser. Sci. Khim., 157 (1964) 922; Proc. Acad. Sci. USSR, 156/159 (1964) 922.

rac-Fc-SEGPPOS Dioxide (29)



窒素雰囲気下、0 °C まで冷却した 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (2.8 g, 20 mmol) の THF (12 mL) 溶液に *n*BuLi (1.7 M in hexane, 11 mL, 18 mmol) を滴下で加えた。同じ温度下反応溶液を 15 分撹拌した後、溶液を -15 °C 下 **28** (6.5 g, 12 mmol) の THF (18 mL) 溶液にカニユレーションで加えた。さらに 1 時間反応溶液を撹拌した後、0 °C 下三塩化鉄 (3.0 g, 18 mmol) の THF (18 mL) , トルエン (18 mL) 溶液にカニユレーションで加えた。室温下反応溶液を一晩撹拌した。10% HCl_{aq} で反応をクエンチし、ジクロロメタンで有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレーターで溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene : acetone = 2:1) にて精製し、黄色固体 **29** (3.3 g, 50%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 4.11-4.13 (m, 2H), 4.18 (s, 10H), 4.24-4.25 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 2H), 4.35-4.36 (m, 2H), 4.40-4.41 (m, 2H), 4.41 (s, 10H), 4.47-4.48 (m, 2H), 4.61-4.62 (m, 2H), 5.70-5.72 (m, 2H), 5.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 5.97 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 8.0 and 2.0 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 15.6 and 8.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 69.3, 69.4, 69.5, 70.2 (d, *J*_{PC} = 9.7 Hz), 70.6 (d, *J*_{PC} = 10.0 Hz), 71.5 (d, *J*_{PC} = 13.4 Hz), 71.8 (d, *J*_{PC} = 11.5 Hz), 73.9 (d, *J*_{PC} = 13.6 Hz), 74.6 (d, *J*_{PC} = 12.4 Hz), 77.6, 78.9 (d, *J*_{PC} = 21.6 Hz), 80.2, 101.0, 107.1 (d, *J*_{PC} = 16.4 Hz), 119.6 (d, *J*_{PC} = 8.4 Hz), 127.3 (d, *J*_{PC} = 47.9 Hz), 128.0 (d, *J*_{PC} = 52.2 Hz), 145.7 (d, *J*_{PC} = 16.6 Hz), 148.3 (d, *J*_{PC} = 2.5 Hz). ³¹P NMR (CDCl₃): δ 31.5. ESI-HRMS Calcd for C₅₄H₄₄Fe₂O₂P₂: 1075.0095. Found: 1075.0100. [α]²³_D = -90 (*c* 1.10, CHCl₃) (*R*-enantiomer), [α]²³_D = +92 (*c* 1.07, CHCl₃) (*S*-enantiomer).

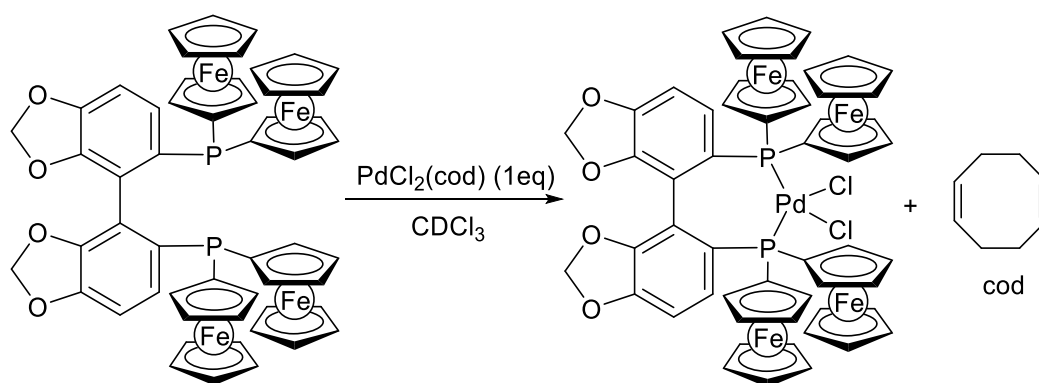
(*R*)- or (*S*)-Fc-SEGPPOS (30)



(*R*)- or (*S*)-**29** (0.35 g, 0.33 mmol) とトリエチルアミン (0.35 mL, 2.3 mmol) をキシレン (5.0 mL) に溶かし、溶液を脱気した。溶液を 0 °C まで冷却した後、トリクロロシラン (0.16 mL, 1.6 mmol) を加えた。反応溶液を 130 °C に加熱して一晩撹拌した。反応後少量の水

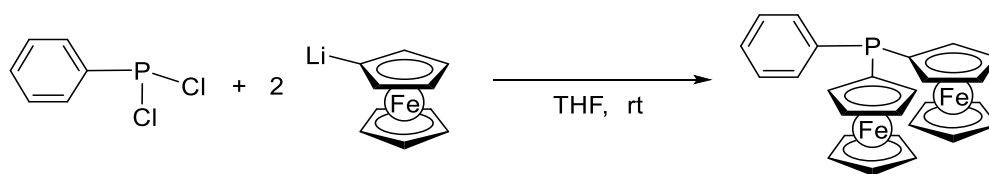
(透明溶液から沈殿が出る) で反応をクエンチし、セライトでろ過した。エバポレーターで溶媒を留去し、残渣を窒素下シリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene : acetone = 2:1) にて精製し、黄色固体(*R*)- or (*S*)-**30** (0.34 g, 99%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.83-3.84 (m, 2H), 3.87 (s, 10H), 4.10-4.11 (m, 2H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.26-4.28 (m, 2H), 4.38 (s, 10H), 4.38-4.39 (m, 2H), 4.48-4.49 (m, 2H), 4.55-4.56 (m, 2H), 5.27-5.28 (m, 2H), 6.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 6.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 68.7, 69.0, 69.4, 70.6, 71.0 (d, $J_{\text{PC}} = 5.2$ Hz), 71.7 (d, $J_{\text{PC}} = 9.6$ Hz), 71.9 (d, $J_{\text{PC}} = 9.9$ Hz), 75.1 (d, $J_{\text{PC}} = 20.9$ Hz), 75.3 (d, $J_{\text{PC}} = 20.6$ Hz), 79.5, 81.5 (d, $J_{\text{PC}} = 7.3$ Hz), 81.6 (d, $J_{\text{PC}} = 7.3$ Hz), 100.9, 108.5, 121.4, 128.9, 133.0, 145.9, 147.6. ^{31}P NMR (CDCl_3): δ -38.5. ESI-HRMS Calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{44}\text{Fe}_2\text{P}_2$: 1043.0197. Found: 1043.0206. $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +106$ (c 1.71, CHCl_3) (*R*-enantiomer), $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -86$ (c 1.70, CHCl_3) (*S*-enantiomer).

***rac*-(Fc-SEGP₂HOS)PdCl₂ (**31**)**



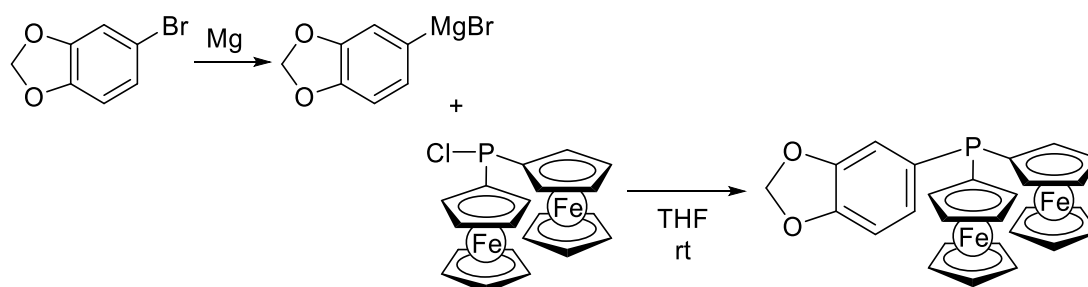
操作はグローブボックス内で行った。バイアル瓶に **30** (21 mg, 0.02 mmol) 、 $\text{PdCl}_2(\text{cod})$ (5.7 mg, 0.02 mmol) を重クロロホルム (2.0 mL) に溶かした。赤ワイン色の均一溶液をセライトでろ過し、一晩静置したところ、溶液が薄紅色となり、赤い細かい結晶が形成した。母液を除去し、少量の重クロロホルム (0.50 mL*3) で結晶 *rac*-(Fc-SEGP₂HOS)PdCl₂ を洗浄、自然乾燥させた。NMR 測定はヤングチューブを用いた。**31** の結晶は X 線結晶構造解析に直接用いられることができる。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 3.60-3.61 (m, 2H), 3.94-3.96 (m, 2H), 3.97 (s, 10H), 4.03-4.06 (m, 2H), 4.36-4.37 (m, 2H), 4.52 (s, 10H), 4.55-4.56 (m, 2H), 4.60-4.61 (m, 2H), 4.72-4.73 (m, 2H), 5.68 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 5.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 6.06-6.07 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.4$ and 1.2 Hz, 2H), 9.40 (dd, $J = 12.8$ and 8.4 Hz, 2H). ^{31}P NMR (CDCl_3): δ 11.6.

Diferrocenylphenylphosphine (32)



窒素雰囲気下、フェロセニルリチウム (1.0 g, 5.2 mmol) の THF (20 mL) 溶液を 0 °C まで冷却し、ジクロロフェニルホスフィン (0.37 g, 2.1 mmol) を加えた。反応は室温下 12 時間撹拌した後、脱気した水でクエンチした。ジエチルエーテルで有機層を抽出し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene:hexane = 1:1) にて精製し、オレンジ色固体 **32**⁹⁸ (0.35 g, 35%) を得た。

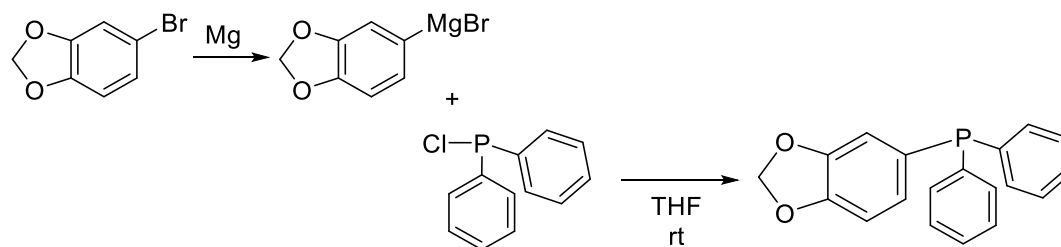
1,3-Benzodioxol-5-yl-diferrocenylphosphine (33)



窒素雰囲気下、THF (5.0 mL) 溶媒中、マグネシウム (0.11 g, 4.3 mmol) を少量の 1,2-dibromoethane (0.08 g, 0.4 mmol) で活性化した。そこに、別のシュレンクで調製した 4-bromo-1,2-(methylenedioxy)benzene (0.78 g, 3.9 mmol) の THF (10 mL) 溶液を室温下カニュレーションで加えた。マグネシウムが消えた後、反応溶液を **26** (1.1 g, 2.6 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液にカニュレーションで加えた。室温下一晩反応を撹拌した後、TCL (benzene : hexane = 1:1) で反応終点を確認した。少量の水で反応をクエンチした後、エバポレーターで溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene : hexane = 1:1) にて精製し、黄色固体 **33** (400 mg, 30%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 4.01-4.02 (m, 2H), 4.10 (s, 10H), 4.16-4.17 (m, 2H), 4.27-4.28 (m, 2H), 4.31-4.32 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 69.0, 69.9 (d, *J*_{PC} = 3.5 Hz) 70.5, 71.7, 71.8, 72.4, 72.6, 78.1 (d, *J*_{PC} = 3.9 Hz), 100.9, 108.0 (d, *J*_{PC} = 12.2 Hz), 113.1 (d, *J*_{PC} = 13.7 Hz), 128.5 (d, *J*_{PC} = 33.0 Hz), 132.2 (d, *J*_{PC} = 8.7 Hz), 147.3 (d, *J*_{PC} = 7.0 Hz), 148.3. ³¹P NMR (CDCl₃): δ -28.4. ESI-HRMS Calcd for C₂₇H₂₃Fe₂P: 523.0214. Found: 523.0219.

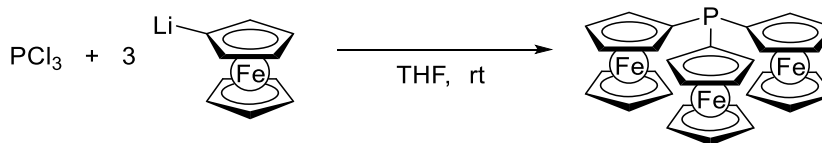
⁹⁸ Houlton, A.; Bishop, P. T.; Roberts, R. M. G.; Silver, J.; Herberhold, M. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 364(3), 381.

1,3-Benzodioxol-5-ylidiphenylphosphine (34)



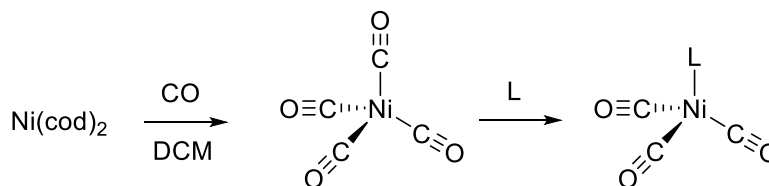
窒素雰囲気下、THF (5.0 mL) 溶媒中、マグネシウム (0.11 g, 4.3 mmol) を少量の 1,2-dibromoethane (75 mg, 0.4 mmol) で活性化した。そこに、別のシュレンクで調製した 4-bromo-1,2-(methylenedioxy)benzene (0.78 g, 3.9 mmol) の THF (10 mL) 溶液を室温下カニュレーションで加えた。マグネシウムが消えた後、反応溶液を **26** (0.57 g, 2.6 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液にカニュレーションで加えた。室温下一晩反応を撹拌した後、TCL (benzene : hexane = 1:1) で反応終点を確認した。少量の水で反応をクエンチした後、エバポレーターで溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene : hexane = 1:1) にて精製し、透明油状物質 **34** (480 mg, 61%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 5.96 (s, 2H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 10H). ³¹P NMR (CDCl₃): δ -3.9.

Triferrocenylphosphine (35)



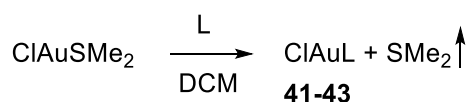
窒素雰囲気下、**24** (1.9 g, 10 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液を 0 °C まで冷却し、三塩化リン (0.34 g, 2.5 mmol) を加えた。反応は室温下 12 時間撹拌した後、脱気した水でクエンチした。ジエチルエーテルで有機層を抽出し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene only) にて精製し、黄色固体 **35** (0.88 g, 45%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 4.08 (s, 15H), 4.16-4.17 (m, 6H), 4.29-4.30 (m, 6H). ³¹P NMR (CDCl₃): δ -42.0.

LNi(CO)₃⁹⁹ (36-39)

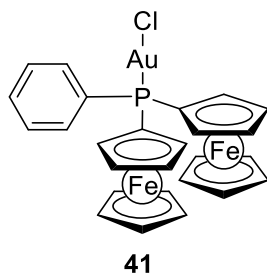


窒素雰囲気下、Ni(cod)₂ (28 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶かした。一酸化炭素ガスを溶液中吹き込むと、黄色溶液が透明になり Ni(CO)₄ が生成する。この透明溶液に別のシュレンクに調製したホスフィン配位子 (0.10 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を 0 °C 下カニュレーションで加えた。反応は瞬時に完了する。注射器で溶液を KBr セルに注入し、そのまま IR 測定を行った。

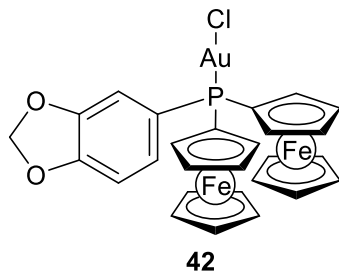
⁹⁹ Buchgraber, P.; Mercier, A.; Yeo, W-C.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 6303.

LAuCl¹⁰⁰ (41-43)

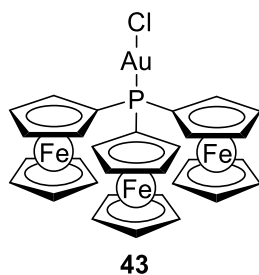
ClAuSMe₂ (30 mg, 0.10 mmol)、ホスフィン配位子 (0.10 mmol) をジクロロメタン (5.0 mL) に溶かし、室温下 30 分攪拌した。その後、真空ポンプで溶媒ジクロロメタンを 0.50 mL ぐらいまで濃縮し、そこにヘキサン (5.0 mL) を加えたところ固体が析出した。反応液をセライトでろ過、液体を除去した。固体を真空ポンプで乾燥し、LAuCl (**41-43**) を得た。



¹H NMR (CDCl₃): δ 4.21 (s, 10H), 4.25-4.26 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 6H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.77-7.82 (m, 2H). ³¹P NMR (CDCl₃): δ 23.9.



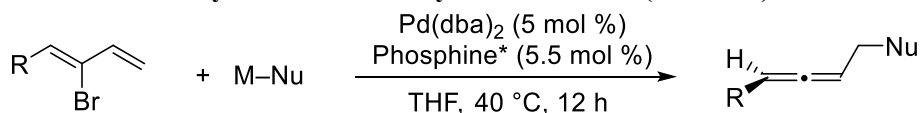
¹H NMR (CDCl₃): δ 4.22 (s, 10H), 4.24-4.25 (m, 2H), 4.41-4.42 (m, 2H), 4.47-4.48 (m, 2H), 4.49-4.50 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 14.8 and 8.0 Hz, 1H). ³¹P NMR (CDCl₃): δ 24.6.



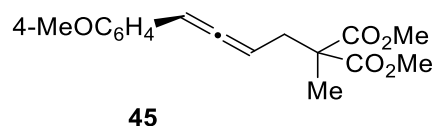
¹H NMR (CDCl₃): δ 4.15 (s, 15H), 4.39-4.41 (m, 6H), 4.48-4.49 (m, 6H). ³¹P NMR (CDCl₃): δ 14.6.

¹⁰⁰ Tamai, T.; Fujiwara, K.; Higashimae, S.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2114.

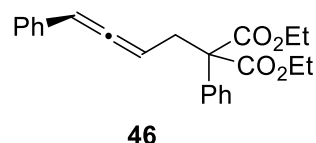
Typical Procedure for Asymmetric Allene Synthesis of 45-47 (Table 3-1).



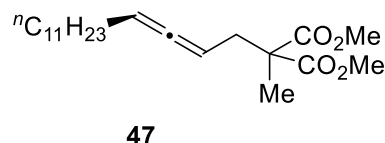
$\text{Pd}(\text{dba})_2$ (5.8 mg, 0.01 mmol)、 $(R)\text{-(+)-Fc-SEGPHOS}$ (11 mg, 0.01 mmol)、 $\text{Na}[\text{CMe}(\text{COOMe})_2]$ (50 mg, 0.30 mmol)、3-bromo-1,3-dodecadiene (57 mg, 0.20 mmol) を THF (4.0 mL) に溶かし、 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 下 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 20:1) にて精製し、白色固体 **47** (91 mg, 99%) を得た。



^1H NMR (CDCl_3): δ 1.51 (s, 3H), 2.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.42 (dd, $J = 16.0$ and 8.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 6.4$ and 2.4 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 19.9, 35.7, 52.5, 52.6, 53.8, 55.2, 89.2, 94.0, 114.1, 126.3, 127.9, 158.7, 172.1, 172.2, 206.3. ESI-HRMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 305.1389. Found: 305.1391. The enantiomeric purity of **45** was determined on a Daicel Chiralcel AD-H column (eluent: hexane : i PrOH = 20:1; flow = 0.8 mL/min; retention times; 14.3 min (R -enantiomer), 16.3 min (S -enantiomer)).



^1H NMR (CDCl_3): δ 1.20-1.26 (m, 6H), 3.16 (dd, $J = 7.2$ and 2.8 Hz, 2H), 4.18-4.29 (m, 4H), 5.42 (dd, $J = 14.4$ and 7.8 Hz, 1H), 6.02-6.05 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 13.9, 14.0, 36.0, 61.7, 61.8, 62.7, 89.9, 94.5, 126.8, 127.6, 128.1, 128.2, 128.4, 134.1, 136.4, 170.0, 170.1, 206.8. ESI-HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 365.1753. Found: 365.1759. The enantiomeric purity of **45** was determined on a Daicel Chiralcel AD-H column (eluent: hexane : i PrOH = 100:1; flow = 0.5 mL/min; retention times; 31.7 min (S -enantiomer), 35.4 min (R -enantiomer)).

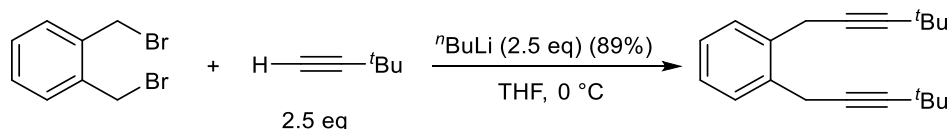


^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24-1.30 (m, 18H), 1.44 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.04-5.10 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 14.1, 19.7, 22.7, 28.8, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.61, 29.62, 29.65, 31.9, 36.0, 52.4, 52.5, 53.9, 84.9, 90.9, 172.2, 172.3, 205.9. ESI-HRMS Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Na}$: 375.2511. Found: 375.2514. The enantiomeric purity of **45** was determined on a Daicel Chiralcel OD-H column (eluent: hexane : i PrOH = 20:1; flow = 0.5 mL/min; retention times; 17.7 min (S -enantiomer), 19.2 min (R -enantiomer)).

第四章の実験項

1,2-Di(2-butyne)benzene (**49b**)¹⁰¹, 1,2-bis(3-trimethylsilyl-2-propynyl)benzene (**49c**)¹⁰², 1-naphtholcarboxylic acid (**54**)¹⁰³は文献記載の方法で合成した。その他の試薬は特に記述がない限り市販品を精製せず用いた。

1,2-Bis(4,4'-dimethyl-2-pentyl)benzene (**49a**)



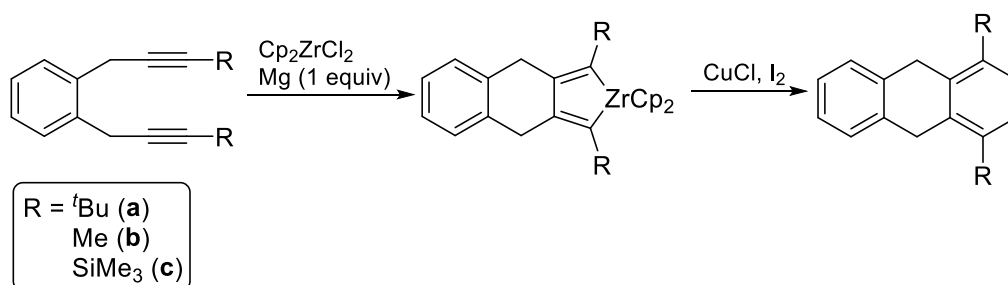
窒素雰囲気下、3,3-dimethyl-1-butyne (25 g, 0.30 mol) のTHF (0.20 L) 溶液を0 °Cまで冷却した。その後ⁿBuLi (1.5 M in hexane, 0.20 L, 0.30 mol) を滴下で加えた。0 °C 下10分間攪拌した後、反応溶液を α,α' -dibromo-*o*-xylene (33 g, 0.12 mol) のTHF (0.10 L) 溶液にカニユレーションで加えた。反応は50 °Cで進行し、およそ10時間後ガスクロマトグラフィーで反応終点を観測した。少量の水で反応をクエンチし、そのまま溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only) にて精製し、**49a** (29 g, 89%)を得た。 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.24 (s, 18H), 3.54 (s, 4H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 22.6, 27.5, 31.3, 75.3, 91.7, 126.8, 128.2, 135.3. EI-HRMS Calcd for C₂₀H₂₆: 266.2035. Found: 266.2031.

¹⁰¹ (a) Ogasawara, M.; Kotani, S.; Nakajima, H.; Furusho, H.; Miyasaka, M.; Shimoda, Y.; Wu, W.-Y.; Sugiura, M.; Takahashi, T.; Nakajima, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13798. (b) Nugent, W. A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2788.

¹⁰² Takahashi, T.; Li, S.; Huang, W.; Kong, F.; Nakajima, K.; Shen, B.; Ohe, T.; Kanno, K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7967.

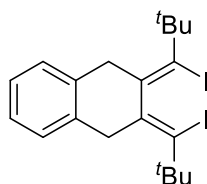
¹⁰³ Dohi, T.; Takenaga, N.; Nakae, T.; Toyoda, Y.; Yamasaki, M.; Shiro, M.; Fujioka, H.; Maruyama, A.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4558.

(Z,Z)-2,3-Di(1-iodoalkylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (48a-c): General Procedure.



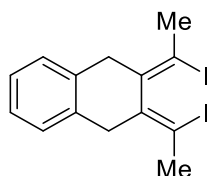
窒素雰囲気下、THF (20 mL) 溶媒中、マグネシウム (2.6 g, 0.11 mol) を 1,2-dibromoethane (0.41 g, 2.2 mmol) で活性化した。そこに、別のシュレンクで調製したジイン**49** (0.10 mol) と Cp_2ZrCl_2 (30 g, 0.10 mol) の THF (0.30 L) 溶液を室温下カニュレーションで加えた。12 時間ほど反応させた後、反応溶液を 0 °C まで冷却し、 CuCl (10 g, 0.10 mmol) とヨウ素 (52 g, 0.21 mol) を加えた。さらに 12 時間ほど反応させた後、3 N HCl_{aq} で反応をクエンチした。ヘキサンで有機層を抽出し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。セライトで溶液をろ過した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only) にて精製し、それぞれのジヨードジエン**48a-c**をラセミ体として得た。

(Z,Z)-2,3-Di(1-iodo-2,2-dimethylpropylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (48a). Yield: 42%.



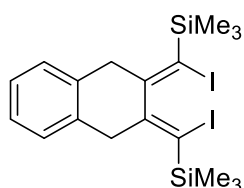
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.36 (s, 18H), 3.58 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 33.2, 36.4, 39.8, 119.4, 126.2, 128.1, 136.2, 149.0. Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{I}_2$: C, 46.18; H, 5.04. Found: C, 46.24; H, 5.12. EI-HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{I}_2$: 520.0124. Found: 520.0131. Chiral HPLC Conditions: Chiralcel OD-H; eluent, hexane; flow rate, 1.0 mL/min; t_1 = 4.7 min ((*M*)-(+)-isomer), t_2 = 5.6 min ((*P*)-(–)-isomer). $[\alpha]^{21}_{\text{D}}$ = +63.6 (*c* 0.33, CHCl_3 ; for the "fast-eluting isomer" on Chiralcel OD-H).

(Z,Z)-2,3-Di(1-iodoethylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (48b). Yield: 68%.



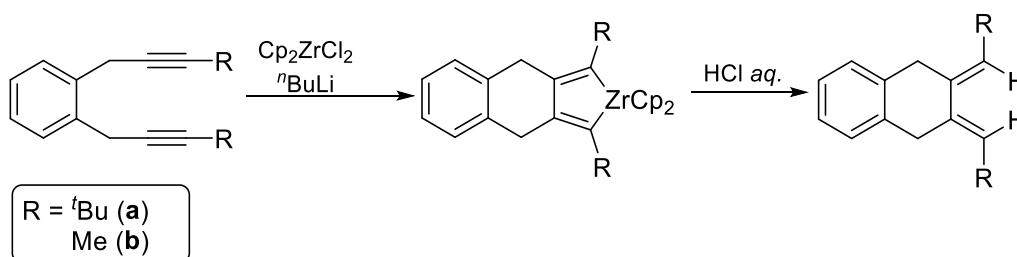
^1H NMR (CDCl_3): δ 2.59 (s, 6H), 3.47 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 7.07-7.11 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 29.3, 34.2, 95.6, 126.3, 128.6, 135.6, 145.1. Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{I}_2$: C, 38.56; H, 3.24. Found: C, 38.45; H, 3.11. HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{I}_2$: 434.9101 (M^+ –H). Found: 434.9106 (M^+ –H). Chiral HPLC Conditions: Chiralpak IB; eluent, hexane; flow rate, 1.0 mL/min; t_1 = 6.4 min ((–)-isomer), t_2 = 6.9 min ((+)-isomer). $[\alpha]^{23}_{\text{D}}$ = –25.4 (*c* 0.12, hexane; for the "fast-eluting isomer" on Chiralpak IB).

(Z,Z)-2,3-Di(1-iodo-1-trimethylsilylmethylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene¹⁰⁴ (48c).



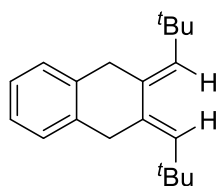
Yield: 41%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.32 (s, 18H), 3.60 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 1.6, 38.4, 104.7, 126.4, 128.2, 135.7, 160.2. EI-HRMS Calcd for C₂₀H₂₆I₂: 551.9662. Found: 551.9659. Chiral HPLC Conditions: Chiralpak IA; eluent, hexane; flow rate, 1.0 mL/min; *t*₁ = 4.0 min ((+)-isomer), *t*₂ = 4.3 min ((-)-isomer). [α]_D²³ = +49.9 (*c* 0.10, hexane; for the "fast-eluting isomer" on Chiralpak IA).

(E,E)-2,3-Di(alkylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (51a-b): General Procedure.



窒素雰囲気下、-78 °Cまで冷却したCp₂ZrCl₂ (0.35 mg, 1.2 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液にⁿBuLi (1.7 M in hexane, 1.5 mL, 2.4 mmol) を滴下で加えた。同じ温度下反応溶液を1時間攪拌した後、ジイン**49** (1.1 mmol) を-78 °C下加えた。室温下12時間ほど反応させた後、3 N HCl_{aq}で反応をクエンチした。ジエチルエーテルでものを抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。セライトで溶液をろ過した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane only) にて精製し、それぞれのジエンを得た。

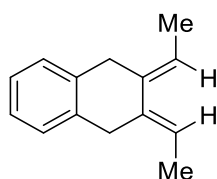
(E,E)-2,3-Bis(2,2-dimethylpropylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (51a).



Yield: 38%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.18 (s, 18H), 3.67 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H), 5.59 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 31.2, 32.3, 33.3, 126.0, 127.5, 133.3, 136.9, 138.0. HRMS Calcd for C₂₀H₂₈: 268.2191. Found: 268.2193.

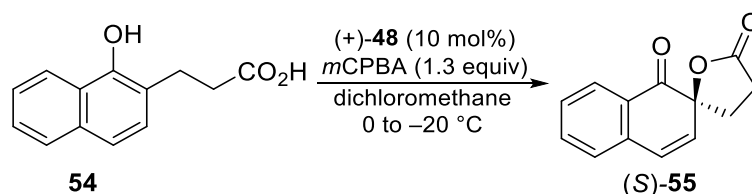
¹⁰⁴ Jia, Z.; Li, S.; Nakajima, K.; Kanno, K.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 293.

(*E,E*)-2,3-Di(ethylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene¹⁰⁵ (51b).



Yield: 80%. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 3.51 (s, 4H), 5.7 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ 13.7, 32.3, 116.7, 126.2, 127.9, 137.0, 137.7. HRMS Calcd for C₁₄H₁₆: 184.1252. Found: 184.1250.

Typical Procedure for Asymmetric Dearomatizing Spirolactonization of 55¹⁰⁶ (Table 4-1, entry 6).



空気下、(+)-48c (2.8 mg, 5.0 μmol, 10 mol %) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に含水 *m*-chloroperbenzoic acid (ca. 65% purity including abt. 25% water, 17 mg, 65 μmol) と酢酸 (17 μL, 0.30 mmol) を加えた。その反応溶液を−20 °C まで冷却し、10 分間攪拌した。その後、54 (11 mg, 50 μmol) を反応溶液に加えた。−20 °C 下反応が行い、TLC. で反応終点を観測した。反応終点を確認した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応をクエンチした。有機層をジクロロメタンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane : EtOAc = 8:1) にて精製し、スピロノラクトン(*S*)-55 (9.1 mg, 43 μmol, 85% yield) を得た。The enantiomeric purity of (*S*)-55 was determined on a Daicel Chiralcel OD-H column (eluent: hexane : *i*PrOH = 85:15; flow = 1.0 mL/min; retention times; 20.8 min (*R*-enantiomer), 25.9 min (*S*-enantiomer)).

¹⁰⁵ Nugent, W. A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2788.

¹⁰⁶ Dohi, T.; Maruyama, A.; Takenaga, N.; Senami, K.; Minamitsuji, Y.; Fujioka, H.; Cämmerer, S.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3787.

論文目録

本論文の研究に関する文献

“Enantioselective Synthesis of Ferrocene- or Cymantrene-Fused Planar-Chiral Phospholes” Hao Hu, Wei-Yi Wu, Tamotsu Takahashi, Kazuhiro Yoshida, Masamichi Ogasawara, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 325-329. DOI: 10.1002/ejic.201600875.

“Atropisomeric Chiral Diiododienes (*Z,Z*)-2,3-Di(1-iodoalkylidene)tetralins: Synthesis, Enantiomeric Resolution, and Application in Asymmetric Catalysis”, Masamichi Ogasawara, Hirotaka Sasa, Hao Hu, Yuta Amano, Hikaru Nakajima, Naoko Takenaga, Kiyohiko Nakajima, Yasuyuki Kita, Tamotsu Takahashi, Toshifumi Dohi, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4102–4105. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01876.

本論文以外の研究に関する文献

“Selective Synthesis of Multisubstituted Olefins Utilizing *gem*- and *vic*-Diborylated Vinylsilanes Prepared by Silylborylation of an Alkynylboronate and Diborylation of Alkynylsilanes” Jiao Jiao, Keita Hyodo, Hao Hu, Kiyohiko Nakajima, Yasushi Nishihara, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 285–295. DOI: 10.1021/jo4024057.

“Palladium-Catalyzed Regio- and Stereoselective Carbothiolation of Terminal Alkynes with Azolyl Sulfides” Masayuki Iwasaki, Nikola Topolovčan, Hao Hu, Yugo Nishimura, Glwadys Gagnot, Rungsaeng Na nakorn, Ramida Yuvacharaskul, Kiyohiko Nakajima, Yasushi Nishihara, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1642–1645. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00503.

“Concise Asymmetric Construction of *C*₂-symmetric 1,9-Diarylnonanoids Using a Hypervalent Silicon Complex: Total Synthesis of (–)-Ericanone” Shunsuke Kotani, Kosuke Kai, Yasushi Shimoda, Hao Hu, Shen Gao, Masaharu Sugiura, Masamichi Ogasawara, Makoto Nakajima, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 376-379. DOI: 10.1002/asia.201501080.