

氏名 (本籍)	桑原 一真 (岐阜県)
学位の種類	博士 (工学)
学位授与番号	甲第572号
学位授与日付	令和2年3月25日
専攻	物質工学専攻
学位論文題目	Synthesis of <i>P</i> -stereogenic phosphonothioic acids and phosphonothioates via an axis-to-center chirality transfer and their properties (キラリティー転写を経由する <i>P</i> -キラルチオホスホン酸とチオホスホン酸エステルの合成とその性質の解明) (主査) 教授 船曳 一正
学位論文審査委員	(副査) 教授 村井 利昭 准教授 岡 夏央

論文内容の要旨

桑原氏の論文では、これまで立体選択的な合成例が乏しかったチオホスホン酸とチオホスホン酸エステルの、キラル補助基として光学活性なビナフトールを用いたキラリティー転写反応による網羅的合成と、得られた化合物の合成化学的应用について述べられている。

キラルな三価三配位リン化合物は合成化学分野において、配位子や有機分子触媒として多くの不斉反応に応用されてきた。さらにキラルな三価三配位リン化合物の重要性が高まるにつれて、ホスフィンオキシドなどのキラルな五価四配位リン化合物が合成前駆体として実用的であることから、その立体選択的合成法が多く報告されてきた。それら五価四配位リン化合物の中でチオホスホン酸は、そのリン原子が酸性官能基の構成要素であり、かつ立体中心でもあるという特徴を持つため、より精密なエナンチオマーの識別や、不斉反応での立体化学の制御が期待できる。しかし、その合成は古典的なキラルアミンによるジアステレオマー分割が主で、立体選択的な手法は酵素による非対称化に限られていた。このような背景の中、桑原氏の所属する研究室では軸性キラリティーを持つビナフチル基をリン原子上に組み込んだ、セレノリン酸クロリドを新たなキラル分子ツールとして応用する研究を展開してきた。その中で、ビナフチル基を持つチオリン酸エステルのリン原子上での置換反応が、ビナフチル基の軸性キラリティーから、リン原子上の中心性キラリティーへのキラリティー転写を伴って進行し、*P*-キラルモノフッ化チオリン酸塩が高いエナンチオ選択性で得られることが明らかにされていた。すなわちビナフチル基をキラル補助基とした五価四配位リン化合物が *P*-キラル化合物の有用な前駆体であることが示された。そこで桑原氏はこのキラリティー転写反応を応用することで *P*-キラルチオホスホン酸と *P*-キラルチオホスホン酸エステルを立体選択的に網羅合成できると考えた。

第二章では、ビナフチル基を持つチオホスホン酸エステルの加水分解による、*P*-キラルチオホスホン酸の合成について述べている。その加水分解反応は期待した通り、キラリティー転写を伴って進行し対応するチオホスホン酸が高いジアステレオ選択性で得られている。また得られた化合物はキラル識別剤として応用でき、キラルなアミンの光学純度を NMR で見積もることにも成功している。さらに、チタン錯体の不斉配位子として用いた、アルデヒドの不斉エチル化では、リン原子上のキラリティーが反応の立体選択性を制御するのに重要であることも明らかにしている。

第三章では、ビナフチル基を持つチオホスホン酸エステルのアルコール分解による、*P*-キラルチオホスホン酸エステルの合成について述べている。アルコール分解も加水分解と同様に、キラリティー転写を伴って進行していた。また、反応はチオホスホン酸エステルの酸素、セレン同族体でも同様に、高いジアステレオ選択性で進行した。また、得られた *P*-キラルセレノホスホン酸エステルを還元し、ジアステレオマー比の低下なしで亜ホスホン酸エステルへの変換も達成している。

第四章では、第三章のアルコール分解の基質適用範囲の拡大と、得られた化合物のさらなるアルコール分解による、*P*-キラルチオホスホン酸エステルの合成について述べている。二段階目のアルコール分解は、出発化合物のビナフチル基上の水酸基を強塩基で脱プロトン化すると立体選択的に進行し、対応する *P*-キラルチオホスホン酸エステルが高いエナンチオマー過剰率で得ている。

論文審査結果の要旨

委員会は、四章からなる論文内容について、主にその独自性・斬新さの点から精査した。その結果、試行錯誤を繰り返した末に達成した、選択的反応結果やそれによって得られる生成物の同定が明確に行われていること、従来法では合成困難な光学活性な有機リン化合物を導くことにも成功し、新しい分野を開拓していることから、十分な内容の博士論文であると判定した。

最終試験結果の要旨

以上、提出された学位論文、ならびに公聴会での質疑応答の結果、本論文は博士の学位に相応しい内容を有しており、桑原氏自身博士の学位に相応しい資質を有していることが認められた。よって、最終試験の結果を合格とした。

Hydrolysis of Phosphonothioates with a Binaphthyl Group *P*-Stereogenic *O*-Binaphthyl Phosphonothioic Acids and Their Use as Optically Active Ligands and Chiral Discriminating Agents, Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Minoura, M.; Murai, T. *Org. Lett.* **2018**, 20(5), 1375-1379.

Synthesis of *P*-Stereogenic Phosphonothioates via Alcolysis of Phosphonothioates with a Binaphthyl Group, Kuwabara, K.; Maekawa, Y.; Ebihara, M.; Maruyama, T.; Murai, T. *Heteratom Chem.* **2018**, 29(5-6), e21488.