

Title	キラル配位子スピロビスイソオキサゾリンを用いる不斉酸化的環化反応
Author(s)	辻原, 哲也
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1854
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【112】

氏名	つじ はら もつ や 辻 原 哲 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 2 2 5 2 8 号
学位授与年月日	平成 20 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	キラル配位子スピロビスイソキサゾリンを用いる不斉酸化的環化反応
論文審査委員	(主査) 教 授 笹井 宏明 (副査) 教 授 深瀬 浩一 教 授 加藤 修雄 准教授 鈴木 健之

論 文 内 容 の 要 旨

近年、様々な分野においてキラルな有機化合物の需要が高まり、効率的かつ高立体選択的な新規不斉合成法の開発が有機合成化学における最重要課題の一つになっている。その新規触媒的不斉反応を開発するためには、金属触媒の反応性を左右するキラル配位子の選択が重要となってくる。学位申請者の所属研究室ではこれまで不斉反応の配位子として用いられたことがなかったイソキサゾリンと不斉スピロ骨格を併せ持つキラル配位子スピロビスイソキサゾリン (SPRIXs) の特異な反応加速効果を活用し、様々な新規不斉反応の開発を行っている。しかし、SPRIXs の大量供給には改善点が残されていた。学位申請者は分別再結晶を用いる光学分割法を検討し、さらに SPRIXs を用いる新規触媒的不斉反応の開発を目指し研究を行った。

学位申請者の所属研究室で開発した SPRIXs の供給には光学異性体分離カラムを用いる煩雑なラセミ体の光学分割が必要不可欠であった。そこで、SPRIXs の Pd に対する良好な親和性を活用し、光学活性パラジウムクロリドダイマーとの錯体形成を利用した光学分割法について検討を行った。MeOH 中、2 当量の光学活性パラジウム

クロリドダイマーと 1 当量の (*M',S',S'*)-*i*-Pr-SPRIX を 2 時間攪拌し、NH₄PF₆ 水溶液を加えてさらに攪拌することでジアステレオマー錯体の混合物を得た。その後、CH₂Cl₂-Et₂O から再結晶することで単一のジアステレオマー錯体を得、*dppe* との配位子交換反応によって光学的に純粋な (-)-*i*-Pr-SPRIX を得ることに成功した。また、単一のジアステレオマー錯体について X 線結晶構造解析によりその構造を確認し、最終的に得られた (-)-*i*-Pr-SPRIX は (*P,R,R*) 体であることが明らかとなった。さらに (*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX および (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX の円二色性 (CD) スペクトルを測定し、その Cotton 効果のパターンからこれまで不明であった Me-, Et-, *i*-Bu-SPRIX の絶対配置の決定に成功した。

キラル配位子 (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIXs と [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ から調製した触媒を用いるエナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応について検討を行った。基質としてアルケニルウレアを選択し、一酸化炭素雰囲気下、MeOH 中 -40℃ で反応を行ったところ、環状β-アミノ酸誘導体を収率 83%、不斉収率 88% ee にて得た。また、生成物の絶対配置を X 線結晶構造解析によって決定した。本反応は SPRIXs 以外の既存のキラル配位子では促進されず、SPRIXs の特性を十分示すものである。さらに、スピロ骨格を持たないビスイソキサゾリン配位子を用いて比較検討を行ったところ、本反応条件下においてスピロ骨格が Pd 錯体の安定化に寄与していることが明らかになった。また、*i*-Pr-SPRIXs と [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ から調製した Pd 錯体の X 線結晶構造解析に成功し、Pd 中心の構造を基に本反応の反応機構、特に立体選択性発現の段階について考察を行った。本反応によって生理活性物質として興味深い環状β-アミノ酸誘導体やアルカイド関連化合物を光学活性体として効率的に供給できるものと期待される。また、反応機構の解析から得られた情報は新規不斉反応の設計に重要な指針となる。

Pd-SPRIX 触媒の新展開として Pd(II/IV) サイクルを経るエンイン不斉環化反応の開発を行った。*(P,R,R)*-*i*-Pr-SPRIX と Pd(OCOCF₃)₂ から調製した Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX] 錯体を不斉触媒として用い、酸化剤として PhI(OAc)₂ を加え、AcOH-CH₃CN(9:1) 中 30℃ で反応を行ったところ、二環式ラクTON を収率 89%、不斉収率 92% ee で得ることに成功した。既存の不斉配位子と Pd(OCOCF₃)₂ から調製した触媒では良好な選択性が得られず、現在のところ本不斉反応を高立体選択的に促進するのは SPRIXs のみである。本反応は Pd(II/IV) サイクルを経る触媒的不斉反応の初めての例である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の著者は、キラル配位子スピロビスイソキサゾリン (SPRIX) の効率的な光学分割法を開発し、SPRIX-Pd 錯体を触媒とする二種類の新規エナンチオ選択的反応の開発に成功している。まず、(*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIXs と [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ から調製した触媒を用いるエナンチオ選択的分子内酸化的アミノカルボニル化反応について検討を行い、アルケニルウレアを出発物質として一酸化炭素雰囲気下、MeOH 中 -40℃ で反応を行ったところ、環状β-アミノ酸誘導体を収率 83%、不斉収率 88% ee にて得ている。生成物の絶対配置については、X 線結晶構造解析によって決定している。本反応は SPRIXs 以外の既存のキラル配位子では促進されず、SPRIXs の特性を十分示すものである。さらに、スピロ骨格を持たないビスイソキサゾリン配位子を用いて比較検討を行い、本反応条件下においてスピロ骨格が Pd 錯体の安定化に寄与していることを明らかとした。また、*i*-Pr-SPRIXs と [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂ から調製した Pd 錯体の X 線結晶構造解析にも成功し、Pd 中心の構造を基に本反応の反応機構、特に立体選択性発現の段階について考察している。本反応によって生理活性物質として興味深い環状β-アミノ酸誘導体やアルカイド関連化合物を光学活性体として効率的に供給できるものと期待される。また、反応機構の解析から得られた情報は新規不斉反応の設計に応用できる。

Pd-SPRIX 触媒の新展開として Pd(II/IV) サイクルを経るエンイン不斉環化反応の開発にも成功している。*(P,R,R)*-*i*-Pr-SPRIX と Pd(OCOCF₃)₂ から調製した Pd(OCOCF₃)₂[(*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX] 錯体を不斉触媒として用い、酸化剤として PhI(OAc)₂ を加え、AcOH-CH₃CN(9:1) 中 30℃ で反応を行うことで二環式ラクTON

ンを収率89%、不斉収率92% eeで得ることに成功している。既存の不斉配位子とPd(OCOCF₃)₂から調製した触媒では良好な選択性が得られず、現在のところ本不斉反応を高立体選択的に促進するのはSPRIXsのみである。本反応はPd(II/IV)サイクルを経る不斉反応の初めての例として意義深い。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。