



Title	スピロ化合物のキラリティーを利用する不斉触媒の合成と応用
Author(s)	桐山, 貴美子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/27471">https://hdl.handle.net/11094/27471</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名 桐 山 貴 美 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (理学)

学 位 記 番 号 第 25827 号

学位授与年月日 平成25年3月25日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

理学研究科化学専攻

学 位 論 文 名 スピロ化合物のキラリティーを利用する不斉触媒の合成と応用

論文審査委員 (主査)  
教 授 笹井 宏明(副査)  
教 授 深瀬 浩一 教 授 中谷 和彦 准教授 滝澤 忍

## 論文内容の要旨

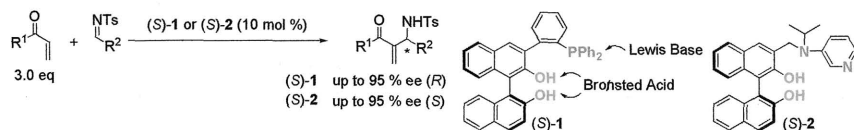
スピロ化合物とは 2 つの環が 1 つの原子を共有するビシクロ骨格を有する化合物であり、不斉原子をもたなくても置換基を適切な配置に導入することで、ビシクロ骨格にキラリティーを持たせることができる。スピロ化合物は既存のキラル化合物と比べて剛直な骨格を有し、特徴的な不斉場を形成する。

本申請者の所属する研究室では、光学活性スピロ骨格の特徴にいち早く着目し、不斉配位子の開発に成功している<sup>1)</sup>。

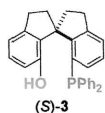
今回、本申請者は、光学活性スピロ骨格を有する酸・塩基型有機分子触媒の *aza*-Morita-Baylis-Hillman (*aza*-MBH) 反応への応用および <sup>i</sup>Pr-spiro bis(isoxazoline) 配位子 (<sup>i</sup>Pr-SPRIX) のエナンチオ選択的合成への展開について検討した。

1. 光学活性スピロ骨格を有する酸・塩基型有機分子触媒の *aza*-Morita-Baylis-Hillman (*aza*-MBH) 反応への応用

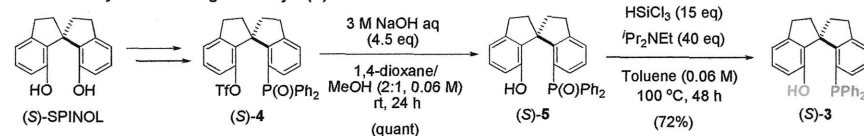
本申請者の所属する研究室では、プレnstレッド酸を有する (*S*)-BINOL の 3-位にスパーサーを介し、ルイス塩基として機能するホスフィノ基を導入した触媒 (*S*)-1、および、ピリジルアミノ基を導入した (*S*)-2 を開発し、これらの触媒が、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物と *N*-トシリミンとの不斉 *aza*-MBH 反応を高エナンチオ選択的に促進することを見いだしている (Scheme 1)<sup>2)</sup>。

Scheme 1 Enantioselective *aza*-MBH reactions using (*S*)-1 or (*S*)-2

光学活性なスピロ骨格を有する触媒が不斉反応において高い触媒活性を示すことと、プレnstレッド酸とルイス塩基を有する触媒が高い触媒活性を示していることを背景に本申請者は、スピロ骨格をキラル源とする酸・塩基型不斉有機分子触媒 (*S*)-3 を設計し、プレnstレッド酸部位とルイス塩基部位とを光学活性スピロ骨格に固定することによる高い立体選択性の発現を期待した。



(*S*)-1,1'-スピロビインダン-7,7'-ジオール ((*S*)-SPINOL)<sup>3a)</sup> から、フェノール性ヒドロキシ基とジフェニルホスフィノ基を有する (*S*)-3 を合成した。すなわち、(*S*)-SPINOL を既知化合物 (*S*)-4<sup>3b)</sup> へと導いた後、(*S*)-4 のトリフラート部位を加水分解して、フェノール (*S*)-5 を定量的に得た。次に、(*S*)-5 のホスフィンオキシド部位を還元することで目的の触媒 (*S*)-3 を収率 72% で合成した (Scheme 2)。

Scheme 2. Synthesis of Organocatalyst (*S*)-3

触媒 (*S*)-3 を用いて、種々のイミン 6 とメチルビニルケトンとの *aza*-MBH 反応を検討したところ、電子求引性の置換基を有するイミンでは高収率、高エナンチオ選択的に目的の付加体 (*S*)-7 が得られた。特に、基質として *p*-ニトロベンズトシリミンとエチルビニルケトンとを用いたところ、98% ee で目的の付加体 (*S*)-7 が得られた。一方、無置換のイミンでは触媒 (*S*)-3 を 20 mol% 用いることで高収率、高エナンチオ選択的に目的の付加体 (*S*)-7 が得られた。スピロ骨格を有する触媒 (*S*)-3 はピナフチル骨格を有する類似の触媒 8<sup>4)</sup> に比べ、ほとんどの場合において、より高いエナンチオ選択性で目的の生成物を与えた (Table 1)<sup>5)</sup>。プレnstレッド酸部位およびルイス塩基部位を 2 つの環が直交する剛直なスピロ骨格に導入することで、反応基質が深く取り込まれ、立体配座が効率的に固定されることで、高いエナンチオ選択性で生成物を与えたと考えられる。

Table 1. *aza*-MBH reaction using (*S*)-3 or phosphine-BINOL 8

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	( <i>S</i> )-3	Phosphino-BINOL 8
			Yield (Ee) (%)	
1	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86(92)	72(94)
2	Me	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86(93)	88(88)
3	Me	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72(95)	85(61)
4	Me	Ph	95(88) <sup>a)</sup>	83(83)
5	Et	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73(98)	85(88)

<sup>a)</sup> 20 mol% of (*R*)-3 was used

2. <sup>i</sup>Pr-spiro bis(isoxazoline) 配位子 (<sup>i</sup>Pr-SPRIX) のエナンチオ選択的合成への展開

本申請者の所属する研究室で開発された <sup>i</sup>Pr-SPRIX 配位子は、例えば、既存のキラル配位子では進行しない不斉 Wacker 型環化反応において生成物を高エナンチオ選択的に与える。しかし、高活性を示す (*M,S,S*)-<sup>i</sup>Pr-SPRIX 配位子を光学的に純粋に得るには光学分割を必要とするため、効率的な合成法の確立が望まれる。

荒井博士は SPRIX 配位子の不斉合成を試み、H-SPRIX 配位子において次亜塩素酸ナトリウム水溶液存在下でシンコナルカロイドを添加剤として用いた例を報告している<sup>6)</sup>。今回、オキシム 9 をニトリルオキシド前駆体として用い環化反応を検討し、9-アセチルキノジンをを用いたところ、(*M,S,S*)-<sup>i</sup>Pr-SPRIX が収率 30%、20% ee で得られた (Scheme 3)。わずかではあるものの、ヒドロキシ基を化学修飾することでエナンチオ選択性が向上することを見いだした。

Scheme 3. Enantioselective synthesis of <sup>i</sup>Pr-SPRIX in the presence of 9-acetyl quinidine

- 1) Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2009, *82*, 285.
- 2) (a) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 3680. (b) Takizawa, S.; Matsui, K.; Sasai, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 2007, *65*, 1089.
- 3 (a) Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam, K-C. *Tetrahedron-Asymmetry* 1999, *10*, 125. (b) Xie, J-H.; Wang, L-X.; Fu, Y.; Zhu, S-F.; Fan, B-M.; Duan, H-F.; Zhou, Q-L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 4404.
- 4) Shi, M.; Chen, L-H.; Li, C-O, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 3790.
- 5) Takizawa, S.; Kiriya, K.; Ieki, K.; Sasai, H., *Chem. Commun.* 2011, *47*, 9227.
- 6) Arai, M. A., Doctoral Dissertation, Tokyo University, 2000.

#### 論文審査の結果の要旨

本申請者は、スピロ骨格を有する酸-塩基型有機分子触媒を新規に合成し、イミンと  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を基質とするエナント選択的な aza-Morita-Baylis-Hillman 反応に適用することで、最高 97% の鏡像体過剰率で収率よく目的生成物を得ることに成功した。さらに、このスピロ型有機分子触媒が幅広い汎用性を有しており、これまで高い光学純度で生成物が得られなかった反応基質にも適用できることを示した。NMR を用いて反応メカニズムの解明にも取り組み、これまでの触媒との相違点を明らかとしている。これらの結果は、Chem. Commun. 誌に速報として発表している。さらに、スピロビスイソキサゾリン配位子 (SPRIX) のエナント選択的合成にも取り組み、超原子価ヨウ素試薬を酸化剤として用いることで、エナント選択性は見られないものの、反応中間体のジオキシム誘導体から収率よく望みのジアステレオマーが得られることを見いだした。シンコニン誘導体を添加して分子内ニトリルオキシド環化付加反応を行うとエナント選択性は低いながらも光学活性体として  $^1\text{Pr}$ -SPRIX が合成できることを初めて示した。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。