

Title	スピロ化合物のキラリティーを利用するエナンチオ選択的触媒反応の開発
Author(s)	米澤, 浩司
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46450">https://hdl.handle.net/11094/46450</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

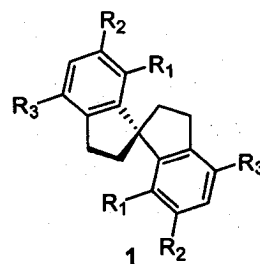
Osaka University

氏名	米澤 浩 司
博士の専攻分野の名称	博士 (理 学)
学位記番号	第 19858 号
学位授与年月日	平成 17 年 12 月 26 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	Development of catalytic enantioselective reactions using chiral spiro compounds (スピロ化合物のキラリティーを利用するエナンチオ選択的触媒反応の開発)
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

## 論文内容の要旨

Although, several kinds of chiral catalysts with a spiro skeleton have so far been reported, no systematic study on the utility of rigid spiro skeleton has been made in asymmetric catalysis. In our laboratory, asymmetric catalysts bearing a rigid spiro skeleton, which serve symmetrical chiral environment, have been investigated. To clear the feature of chiral spiro compounds in asymmetric catalysis, I have studied organocatalysts and ionic liquids with a spiro skeleton.

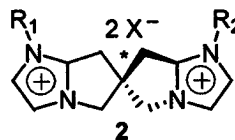
First, the introduction of various kinds of substituents onto the aromatic ring of 1,1'-spirobiindane-7,7'-diol (SPINOL), as an optically pure spiro backbone, has been performed. Among the SPINOL derivatives synthesized, the mixed reagent, 1a ( $R_1=OH$ ,  $R_2=R_3=H$ ) which can act as chiral Brønsted acid, and  $PBu_3$  efficiently catalyzed asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction of cyclohexanecarboxaldehyde with 2-cyclohexen-1-one to give the adduct with up to 84% ee.



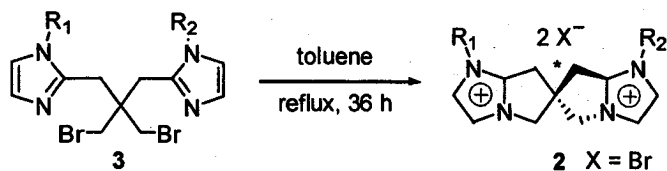
$R_1 = OH, -(OCH_2CH_2)_5O-$   
 $R_2 = H, Me, Pr, Bu, allyl$   
 $R_3 = H, Br, p-NO_2C_6H_4$

Secondly, spiro chiral crown ether 1b ( $R_1=-(OCH_2CH_2)_5O-$ ,  $R_2=R_3=H$ ) was found to work as a chiral phase transfer catalyst in the presence of KOH to promote the asymmetric benzylation of *tert*-butyl glycinate-benzophenone Schiff base to give the corresponding product with moderate enantioselectivity.

Finally, novel spiro bis(imidazolium) salts 2 as chiral ionic liquids have been designed and synthesized. The spiro chiral imidazolium salt 2 was successfully obtained from the key intermediate 3. The structure of spiro skeleton was unequivocally determined by the X-ray



$R_1 = Me, Pr, i-Pr$   
 $R_2 = Me, Et, i-Pr$   
 $X = Br, BF_4, CF_3SO_3, N(CF_3SO_2)_2, N(CF_3CF_2CF_2SO_2)_2$

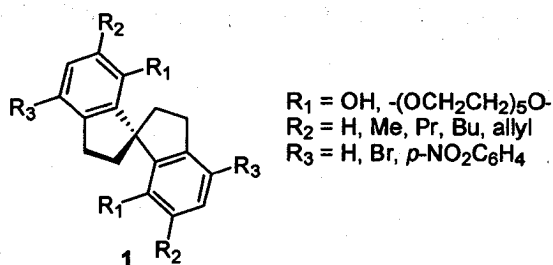


crystallographic analysis of 2a ( $R_1=R_2=Me$ ,  $X=N(CF_3SO_2)_2$ ). After the exchange of counter anions, 2b ( $R_1=Pr$ ,  $R_2=iPr$ ,  $X=N(CF_3SO_2)_2$ ) and 2c ( $R_1=R_2=iPr$ ,  $X=N(CF_3CF_2CF_2SO_2)_2$ ) were

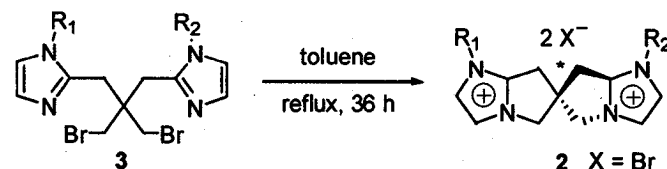
formed to be liquid at room temperature. Each enantiomer of 2d ( $R_1=R_2=iPr$ ,  $X=Br$ ) was separable by chiral stationary phase column (Sumichiral OA-4500). Optically pure 2c was obtained after the exchange of counter anion of optically pure 2d. This is the first example of optically pure ionic liquid obtained from unnatural products. As an application of 2, the asymmetric oxidation of thioanisole using iodoxybenzene as an oxidant was examined. The combined use of (-)-dibenzoyl-L-tartaric acid and (+)-2d in water resulted in moderate asymmetric induction (up to 61% ee).

当研究室では以前より、剛直なスピロ骨格によって生じる対称なキラリ空間に着目した触媒開発研究を行っている。しかしながら、スピロ化合物のキラリティーを利用する不斉触媒の報告は数例しかなく、未だその有用性は明らかとされていない。本研究では、キラリなスピロ骨格を利用するスピロ型有機分子触媒およびスピロ型イオン性液体の開発を行った。また不斉反応へ適用することで、スピロ化合物が構築するキラリティーの有用性を明らかにすることを目的とした。

有機分子触媒の母核として、未だ修飾方法が確立されていない光学活性1,1'-spirobiindane-7,7'-diol (SPINOL) に注目した。SPINOL への置換基導入を検討し、様々な SPINOL 誘導体 1 を合成した。合成した SPINOL 誘導体をキラリな Brønsted 酸として利用する、cyclohexanecarboxaldehyde と 2-cyclohexen-1-one との不斉 Morita-Baylis-Hillman 反応において、1a ( $R_1=OH$ ,  $R_2=R_3=H$ ) を使用したとき、最大 84% ee にて生成物を得た。また、SPINOL 誘導体の 7 位に pentaethylene glycol 鎖を導入したスピロ型キラリクラウンエーテルを合成した。合成した 1b ( $R_1=-(OCH_2CH_2)_5O-$ ,  $R_2=R_3=H$ ) と固体の水酸化カリウムから系内で相間移動触媒を調製して、benzyl bromide を用いる *tert*-butyl glycinate-benzophenone Schiff base の不斉ベンジル化に適用したところ、最大 63% ee にて生成物を得た。



また、有機分子触媒としてだけではなく、光学活性イオン性液体への展開も期待できる新規なスピロビスイミダゾリウム塩 2 をデザインし、その合成を検討した。安価なマロン酸ジエチルを出発原料に誘導される鍵化合物 3 から、アルキルイミダゾリウム塩形成と同時にスピロ環の構築を行う手法により、様々なスピロビスイミダゾリウム塩 2 を合成した。尚、その構造は 2a ( $R_1=R_2=Me$ ,  $X=N(CF_3SO_2)_2$ ) の X 線結晶構造解析により確認した。また、種々のカウンターアニオンの交換反応を



$R_1 = Me, Pr, iPr$   
 $R_2 = Me, Et, iPr$   
 $X = Br, BF_4, CF_3SO_3, N(CF_3SO_2)_2, N(CF_3CF_2CF_2SO_2)_2$

を行い、2b ( $R_1=Pr$ ,  $R_2=iPr$ ,  $X=N(CF_3SO_2)_2$ ) および 2c ( $R_1=R_2=iPr$ ,  $X=N(CF_3CF_2CF_2SO_2)_2$ ) は室温において液体であることを見出した。尚、2d ( $R_1=R_2=iPr$ ,  $X=Br$ ) を光学異性体分離カラム

(Sumichiral OA-4500) で光学分割することに成功した。分割後カウンターアニオンを交換することで、2c へ導くことができ、初めて非天然物由来のキラリティーを有する光学活性イオン性液体を得ることに成功した。

2 の不斉反応への応用として、iodoxybenzene による thioanisole の酸化反応を検討した。結果、(-)-dibenzoyl-L-tartaric acid と (+)-2d の組み合わせが、不斉収率を向上させ、最大不斉収率 61% ee で酸化生成物を得ることができた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、キラルなスピロ骨格を利用する有機分子触媒およびイオン性液体の開発について記述したものである。合成した新規なスピロ化合物を不斉反応へ適用することで、スピロ化合物が構築するキラリティーの有用性を見いだしている。

まず、有機分子触媒の母核として、未だ修飾方法が確立されていない光学活性 1,1'-spirobiindane-7,7'-diol (SPINOL) に注目し、様々な SPINOL 誘導体を合成している。合成した SPINOL 誘導体を  $\text{PBU}_3$  共存下、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルデヒドとの不斉 Morita-Baylis-Hillman 反応に適用し、SPINOL 誘導体に高い不斉誘起能があることを見いだしている。また、SPINOL 誘導体としてキラルなクラウンエーテルを合成し、相間移動触媒として利用できることも確認している。

さらに、有機分子触媒としてだけではなく、光学活性イオン性液体への展開も期待できる新規なスピロビスイミダゾリウム塩をデザインし、マロン酸エステルを原料として簡便な方法により様々なスピロビスイミダゾリウム塩を合成している。合成したスピロビスイミダゾリウム塩のカウンターアニオンを種々検討し、初めて非天然物由来のキラリティーを有する光学活性イオン性液体を得ることに成功している。合成したスピロビスイミダゾリウム塩の不斉識別能については、NMR 実験等において確認している。

上記の成果は、新規なスピロ化合物の持つキラリティーを不斉合成へ適用できることを示すものであり、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。