



Title	スピロビラクタムのエナンチオ選択的構築を基盤とする新規キラル配位子の開発
Author(s)	高谷, 修平
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50467
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

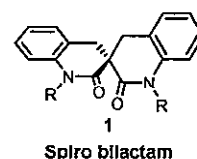
論文内容の要旨

氏 名 (高谷 修平)

論文題名 スピロビラクタムのエナンチオ選択的構築を基盤とする新規キラル配位子の開発

論文内容の要旨

スピロ化合物とは、二つの環が一つの原子を共有した化合物であり、置換基の適切な配置によりスピロ中心がキラル中心となる。スピロ骨格は、剛直な骨格に由来する効果的な不斉環境を持つため、近年、多くの研究者によってスピロ型キラル配位子の開発が行われている¹⁾。当研究室では、Pd触媒によるBuchwald-Hartwig反応を鍵段階としたスピロビラクタム1の触媒的不斉合成法を開発し、再結晶操作のみで光学的に純粋な1が得られることを見出している²⁾。今回私は、1のラクタム部位に着目し、種々の化学修飾によりスピロ中心だけにキラリティーを持つ新規キラル配位子の開発を行った。さらに、C₂対称スピロ化合物の新規エナンチオ選択的合成法の開発にも取り組んだのでその詳細を述べる。

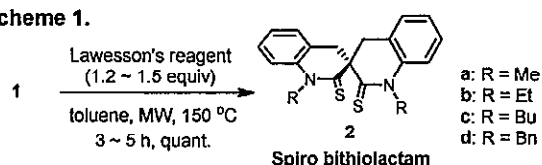


第一章 スピロビチオラクタム配位子の開発

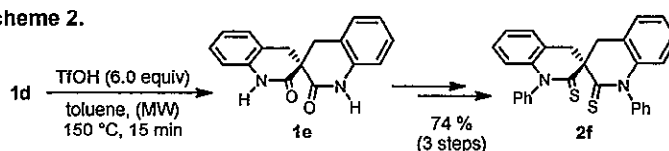
硫黄原子は遷移金属に配位することが知られており、なかでもスルフィドやスルホキンドは種々のキラル配位子へと応用されている。一方、チオアミドは遷移金属に対して親和性を示すものの、キラル配位子への適用は限られていた³⁾。そこで私は、1にあるラクタム部位のチオラクタムへの変換を通して、チオアミド基をドナーとする新規スピロ型キラル配位子の開発を行った。

目的とするスピロビチオラクタム2は、1とチオカルボニル化試薬であるLawesson試薬を、トルエン中マイクロウェーブ照射下150℃にて撹拌することで定量的に得られた (Scheme 1)。次に、窒素原子上置換基の効果を検討するため、二級ラクタム1eを調製しフェニル基を有する2fの合成を試みた。まず、TfOHを用いた1dの脱ベンジル化⁴⁾により1eへと導いた。その後、Cu触媒によるC-N結合形成フェニル化反応とチオカルボニル化を行い、三段階収率74%にて2fの合成に成功した (Scheme 2)。

Scheme 1.

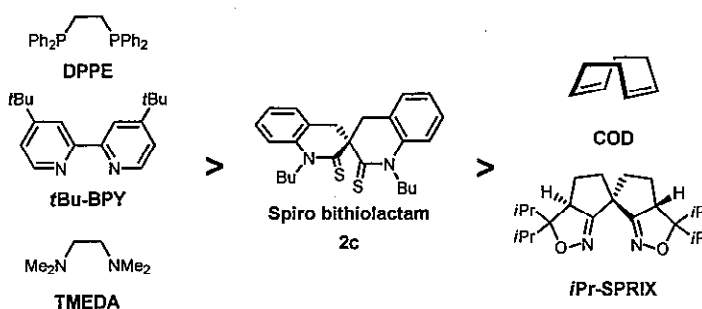


Scheme 2.



続いて、2の配位能力を調査した。その結果、2はPdをはじめ種々の遷移金属との錯体形成を示し、対応する錯体を高収率で与えた。Pd錯体の良好な結晶が得られたのでX線構造解析を行い、2が硫黄原子を通してPdにキレート配位していることを明らかにした。2の配位能力をより詳細に調べるため、別途合成した中性錯体PdCl₂(2c)を用いて配位子交換実験を行った。その結果、2の配位力は、DPPEやTMEDA、tBu-BPYなどの電子豊富な配位子と、CODやiPr-SPRIXなどの電子供与能力が低い配位子との中間程度であると判明した (Scheme 3)。

Scheme 3.



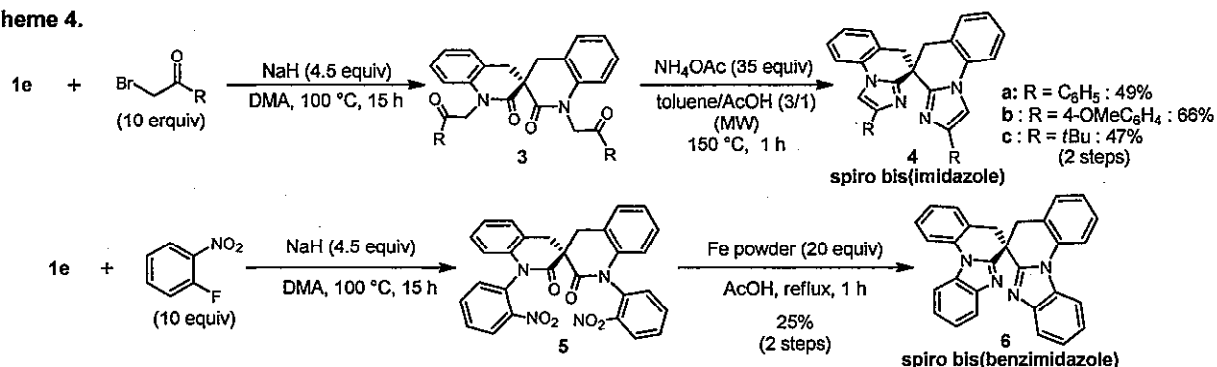
第二章 スピロビスイミダゾール配位子の開発

五員複素環式化合物であるイミダゾールは配位子として機能することが知られている。実際、多くの金属酵素ではヒスチジン由来のイミダゾールが金属に配位し、その触媒活性に影響を与えている。しかしながら、イミダゾール分子自体の平面性によりキラル配位子への適用は困難であった⁵⁾。私はキラルスピロ骨格を活用すれば有用なキラルイミ

ダゾール配位子が開発できると期待し、1にイミダゾールを組み合わせたスピロビスイミダゾールを設計・合成した。

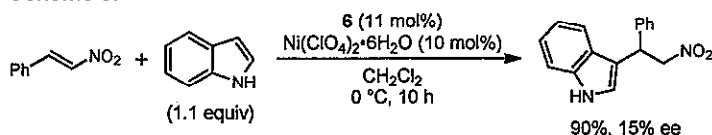
まず、1eとNaHをDMA溶媒中で撹拌した後、 α -ハロケトンを加えて100℃で15時間撹拌することによりアルキル化体3を調製した。得られた3とNH₄OAcを、トルエン-酢酸混合溶媒中150℃にて1時間加熱し脱水縮合を行うことで、対応するスピロビスイミダゾール4の合成に成功した。また、スピロビスベンズイミダゾール6の合成も併せて行った。1eと2-フルオロニトロベンゼンからアリアル化体5に導き、5にあるニトロ基の還元と脱水縮合をワンポットで行い、目的の6を二段階収率25%で得た(Scheme 4)。

Scheme 4.



続いて4bの配位子としての機能を調査した結果、4bはPd、RhやZnと錯体形成することを見出した。また、6をNi触媒による不斉Friedel-Crafts反応に適用したところ、生成物を90%収率15% eeにて与え、6によるエナンチオ選択性の発現を確認した(Scheme 5)。

Scheme 5.

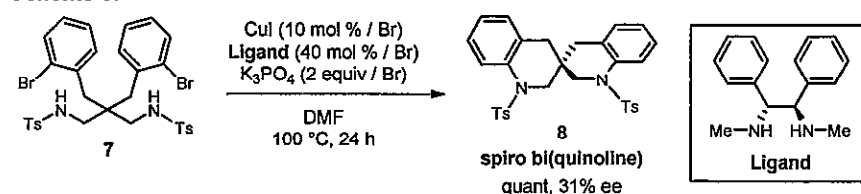


第三章 Cu触媒を活用するスピロピキノリンのエナンチオ選択的構築

光学活性スピロ化合物を得るためには、通常、煩雑な光学分割を必要とする。そのため近年、Pd、RhやIr等の遷移金属を触媒としたエナンチオ選択的合成が、C₂対称スピロ化合物の効率的な供給法として注目されている。しかしながら、これらの金属はレアメタルと呼ばれ、埋蔵量が少なく価格高騰などによる調達状況の悪化が懸念されるため、代替金属の利用が望まれている。そこで私は、より安価でかつ入手容易なCuに着目し、C-N結合形成(Ullmann-Goldberg反応)によるC₂対称スピロ化合物の触媒的不斉合成を試みた。

1,3-プロパンジアミン誘導体7を基質に用いて反応条件を精査した結果、Br基に対して10 mol %のCuI、配位子としてキラルなジメチルジアミン配位子を40 mol %用い、2当量のK₃PO₄存在下、DMF溶媒中100℃で24時間反応させた際に、スピロピキノリン8が定量的に31% eeで得られた(Scheme 6)。本反応はCu触媒を利用したC₂対称スピロ化合物の不斉合成として初めての例である。8は、一度の再結晶操作で光学的に純粋な生成物へと導くことができた。8のX線結晶構造解析にも成功し、その絶対配置の決定にも成功した。

Scheme 6.



Reference

- 1) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*; Zhou, Q.-L. Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2011; pp137-170.
- 2) Takenaka, K.; Itoh, N.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1483.
- 3) a) M. Shi, W.-L. Duan, G.-B. Rong, *Chirality*, **2004**, 642. (b) W. Zhang, M. Shi, *Synlett*, **2007**, 19.
- 4) Rombouts, F.; Franken, D.; Martínez-Lamenca, C.; Braeken, M.; Zavattaro, C.; Chen, J.; Trabanco, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4815.
- 5) (a) Miyata, K.; Kutsuna, H.; Kawakami, S.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4649. (b) Miyata, K.; Kitamura, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 2138.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (高 谷 修 平)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	笹井 宏明
	副 査	教 授	久保 孝史
	副 査	教 授	中谷 和彦
	副 査	准教授	鈴木 健之
論文審査の結果の要旨			
学位申請者は、スピロ中心がキラル中心となるスピロ化合物の特異なキラリティーに着目し、スピロビラクタムのエナンチオ選択的構築を基盤とする新規キラル配位子の創製を検討した。まず、スピロビラクタムの改良合成法を開発し、得られたスピロビラクタムより一段階で合成できるスピロビチオラクタムが種々の遷移金属と錯体を形成することを見いだした。スピロビチオラクタムの配位能については、配位子交換反応により精査し、エナンチオ選択的触媒反応に用いることのできる配位能力があることを確認している。さらに、スピロビスイミダゾール配位子の設計と合成を行い、Rh, Pd ならびに Zn と錯形成することを見いだした。これらのキラル配位子を活用して、エナンチオ選択的新規遷移金属触媒反応の開発には至っていないものの、スピロビスイミダゾール配位子を用いて Ni 触媒による不斉 Friedel-Crafts 反応が高収率で進行することを確認している。 申請者は、C_2 対称スピロ化合物の新規合成法にも取り組み、CuI とジアミン型配位子から調製した触媒により、スピロビキノリンが 66:34 の選択性ながら定量的収率で得られることを見いだした。本反応は Cu 触媒を利用した C_2 対称スピロ化合物の不斉合成として初めての例である。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。			