



Title	キラル配位子SPRIXの置換基効果：より優れた不斉環境の構築と効率的合成法の開拓
Author(s)	林, 賢今
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/54032
rights	
Note	

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

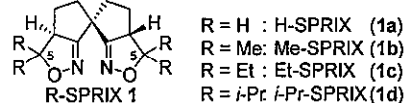
氏 名 (林 賢 今)

論文題名

キラル配位子SPRIXの置換基効果：より優れた不斉環境の構築と効率的合成法の開拓

論文内容の要旨

金属触媒を用いる不斉合成において優れた触媒活性と立体選択性を発現させるには、金属中心の電子密度を制御しつつその周りに不斉環境を構築できる適切なキラル配位子の選択が重要である。当研究室では、2つの環が1つの原子を共有している剛直なスピロ骨格に、特徴的な反応促進効果が期待できるイソオキサゾリン配位部位を組み合わせたキラル配位子スピロビスイソオキサゾリン (SPRIX) **1** の開発に成功している¹⁾。SPRIX は、Pd 触媒を用いる不斉酸化の環化反応に有効であり、なかでもイソオキサゾリン環の5位に *i*-Pr 基を持つ *i*-Pr-SPRIX **1d** は、様々な骨格構築反応を高エナンチオ選択的に進行させる²⁾。そこで筆者は、機能性のより高い SPRIX 配位子の創出を目指し種々検討を行った。

第一章 キラル配位子 SPRIX の不斉環境に関する研究³⁾

新規 SPRIX 配位子の開発に先立ち、これまでに最も有効であった **1d** の構造的特徴の理解が必須と考え、以前に報告された Pd-*i*-Pr-SPRIX 錯体 (Figure 1) の X 線構造を基に下記2点を作業仮説として立てた。

- Figure 1 にある緑色で示した橋頭位水素に対して *trans* 位にある *i*-Pr 基 (赤色)
⇒ 不斉環境の構築に直接関与している
- Figure 1 にある緑色で示した橋頭位水素に対して *cis* 位にある *i*-Pr 基 (青色)
⇒ *trans* 位にある *i*-Pr 基の配座を固定し、より効果的な不斉環境の構築を支援している

この作業仮説を検証するため、*i*-Pr 基を橋頭位水素に対して *cis* 位のみに導入した *anti*-*i*-Pr-SPRIX **1e** ならびに *trans* 位のみに導入した *syn*-*i*-Pr-SPRIX **1f**、*i*-Pr 基より嵩高い *t*-Bu 基を *trans* 位のみに導入した *anti*-*t*-Bu-SPRIX **1g** をそれぞれ設計・合成し、エナンチオ選択的 Pd 触媒反応への適用を通して不斉配位子としての機能を評価した (Scheme 1)。

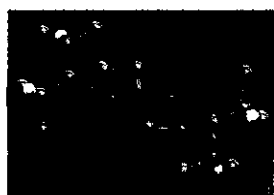
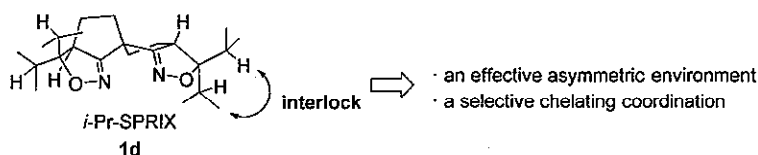


Figure 1. Quadrant view of Pd-*i*-Pr-SPRIX complex based on its X-ray structure



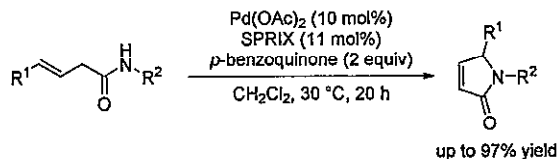
Scheme 1. Structures of *anti*-*i*-Pr-SPRIX **1e**, *syn*-*i*-Pr-SPRIX **1f** and *anti*-*t*-Bu-SPRIX **1g**

その結果、エナンチオ選択性に関する序列は、*i*-Pr-SPRIX **1d** >> *anti*-*t*-Bu-SPRIX **1g** ≥ *anti*-*i*-Pr-SPRIX **1e** > H-SPRIX **1a** ≈ *syn*-*i*-Pr-SPRIX **1f** となった。イソオキサゾリン環5位置換基の配置がエナンチオ選択性に顕著な影響を与えると示せたものの、その序列は予想とは大きく食い違っていた。その主たる要因が、各配位子の配位形式にあることを Pd(OCOCF₃)₂ との錯体形成実験により明らかにした。すなわち、**1d** では望みのキレート錯体のみが観測されたのに対し、他の SPRIX では上記の序列に従いキレート錯体の割合が減少していった。これらの結果と X 線構造解析から、*i*-Pr-SPRIX **1d** では触媒活性種となるキレート錯体が選択的に生成すると共に、イソオキサゾリン環5位炭素に結合した2つの *i*-Pr 基が協調的に機能する「interlock 機構」によって効果的な不斉環境が構築されていると考えられる。



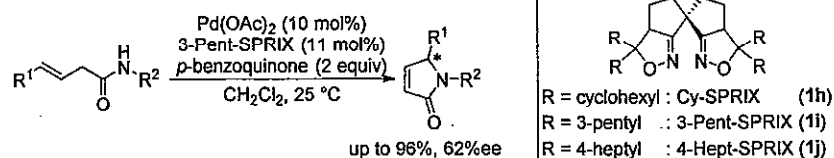
第二章 β,γ -不飽和アミドのエンантиオ選択的 5-endo-trig 型環化反応: 効果的な不斉環境を持つ SPRIX 配位子の開発

5 位置換ピロリノン骨格は、様々な生物活性天然物や医薬品に見られる重要な基盤構造である。当研究室では、2010 年に Pd-SPRIX 触媒を用いた β,γ -不飽和アミドの 5-endo-trig 型環化反応を報告している (Scheme 2)⁴⁾。本触媒反応は、(-)-sparteine、BOX など既存の配位子では進行せず、Pd-SPRIX 触媒を用いた場合のみ 1 段階で 5 位置換ピロリノン骨格が構築できる。しかしながら、光学活性な *i*-Pr-SPRIX 1d を用いてエンチオ選択的合成を試みても、得られたラクタム生成物の光学純度は最高 43% ee に留まっていた。そのため本研究では、5-endo-trig 型環化反応でのより高いエンチオ選択性を目指し、効果的な不斉環境を持つ新規 SPRIX の開発を行った。第 1 章の結果を踏まえ、*i*-Pr



Scheme 2. Pd(II)-SPRIX-catalyzed 5-Endo-trig-type Cyclization of β,γ -Unsaturated Alkenyl Amides

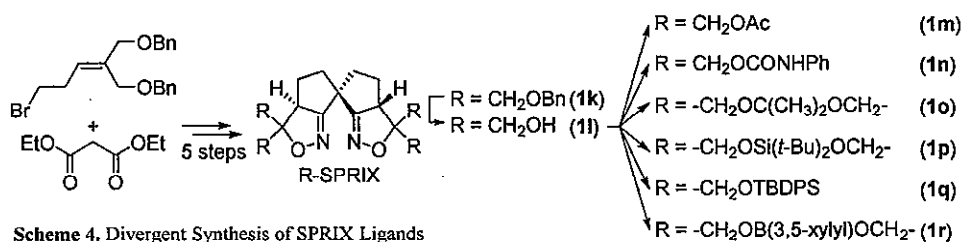
基に類似し、かつ *i*-Pr 基より嵩高いシクロヘキシル基 (Cy)、3-ペンチル基 (3-Pent)、4-ヘプチル基 (4-Hept) を有する新規配位子 Cy-SPRIX 1h、3-Pent-SPRIX 1i、4-Hept-SPRIX 1j を設計・合成した (Scheme 3)。各新規 SPRIX を触媒反応に適用した結果、1i をキラル配位子として用いた際 1d よりも高い最高 62% ee のエンチオ選択性が認められた。未だエンチオ選択性に改善の余地を残すものの、5 位置換ピロリノン誘導体の触媒的不斉合成に成功した。



Scheme 3. Enantioselective 5-Endo-trig-type Cyclization of β,γ -Unsaturated Alkenyl Amides by Pd(II)-SPRIX Catalyst

第三章 SPRIX 配位子のダイバージェント合成: 酸素官能基の導入と誘導化

従来の手法で置換基の異なる SPRIX を得るには、出発物質であるホモアリル化合物を変更した多段階プロセスをその都度必要としていた。そこで、①「官能基の誘導体化による多様性の獲得」、②「基質との二次的相互作用が期待できるヘテロ原子の導入」という 2 つのコンセプトを基に、ヒドロキシメチル基を側鎖に有する HOCH₂-SPRIX 1i を鍵中間体として設計し、SPRIX 配位子のダイバージェント合成を図った (Scheme 4)。鍵中間体 1i は、ヒドロキシ基をベンジルエーテルとして保護した BnOCH₂-SPRIX 1k を調製後、三塩化ホウ素を用いる脱保護によって得られた。続いて、1i にあるヒドロキシ基の官能基変換を利用することで、AcOCH₂-SPRIX 1m、PhNHCOOCH₂-SPRIX 1n、Me₂C(OCH₂)₂-SPRIX 1o、*t*Bu₂Si(OCH₂)₂-SPRIX 1p と TBDPSOCH₂-SPRIX 1q、(3,5-xylyl)B(OCH₂)₂-SPRIX 1r など様々な SPRIX のダイバージェント合成に成功した。



Scheme 4. Divergent Synthesis of SPRIX Ligands

references:

- 1) (a) Arai, M. A.; Arai, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1795. (b) Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285.
- 2) For selected recent reports, see: (a) Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452. (b) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3480. (c) Takenaka, K.; Hashimoto, S.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1067. (d) Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3506. (e) Takenaka, K.; Dhage, Y. D.; Sasai, H. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 11224. (f) Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4675.
- 3) Takenaka, K.; Lin, X.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chirality*, **2015**, *27*, 532.
- 4) Bajracharya, G. B.; Koranne, P. S.; Nadaf, R. N.; Gabr, R. K. M.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9064.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (林 賢 今)			
	(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	加藤 修雄
	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、キラル配位子スピロビスイソオキサゾリン (SPRIX) の置換基がもたらす不斉環境の解析と、効果的な置換基を導入した新規な SPRIX 誘導体の合成とエナンチオ選択的触媒反応への応用を検討し、「キラル配位子 SPRIX の置換基効果：より優れた不斉環境の構築と効率的合成法の開拓」と題する論文にその結果をまとめた。まず、不斉環境の解析については、新たに二つのイソプロピル置換基を導入した <i>syn</i>-iPr-SPRIX および <i>anti</i>-iPr-SPRIX 配位子、ならびに二つの <i>tert</i>-ブチル基を導入した <i>anti</i>-tBu-SPRIX を立体選択的に合成し、NMR による錯体形成の確認と、エナンチオ選択的反応での生成物の光学純度を評価することでテトライソプロピル置換 SPRIX との比較を行っている。その結果、遷移金属との錯体形成に axial 置換と equatorial 置換の 2 組のイソプロピル置換基がもたらすインターロック機構が重要であることを明らかにしている。 候補者は、上記の iPr-SPRIX の不斉環境の解析結果を基に、シクロヘキシル基、3-ペンチル基、4-ヘプチル基あるいは、酸素官能基との相乗的な効果が期待できる上にダイバージェントな合成が可能なベンジルオキシメチル基 (BOM 基) 及びその脱ベンジル体に多様な官能基を導入した SPRIX 誘導体を合成し、iPr-SPRIX 配位子を用いて促進される様々な Pd 触媒反応への適用も検討している。成功例は限られるものの、新たに合成した 3-ペンチル置換 SPRIX 配位子を用いるエナンチオ選択的な β,γ-不飽和アミド誘導体の 5-<i>endo-trig</i> 型環化反応においては、既存の iPr-SPRIX を凌駕するエナンチオ選択性を確認している。 以上の結果は、特徴的な反応加速効果を持つ SPRIX 配位子の特性を明らかとしたばかりでなく、今後のキラルリガンドの設計と合成に大いに役立つ知見である。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。			

