

Title	Spiro Chiral Ligand-Pd(II) Complex Catalyzed Enantioselective Construction of Heterocycles
Author(s)	Hussein, Mohamed
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/56058">https://hdl.handle.net/11094/56058</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/resource/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/resource/thesis/#closed"〉大阪大学の博士論文について〈/a〉</a> をご参照ください。

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

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

Osaka University

## Abstract of Thesis

Name (Mohamed Ahmed Abozeid Hussein)

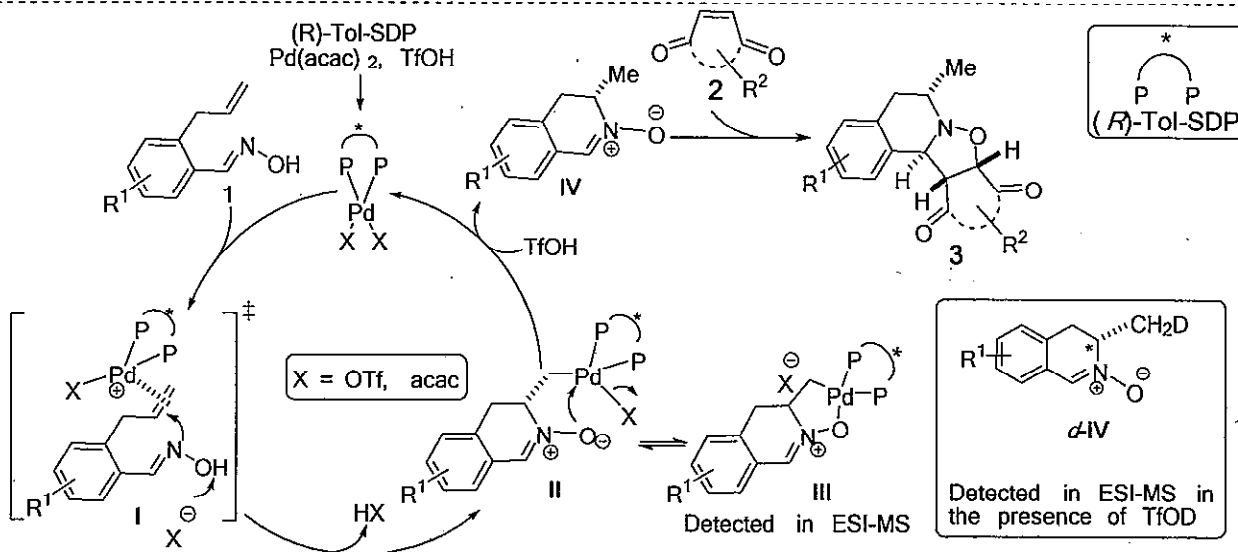
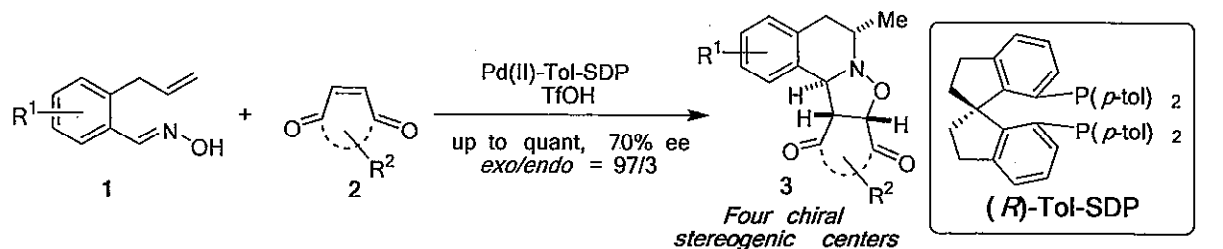
Title

Spiro Chiral Ligand-Pd(II) Complex Catalyzed Enantioselective Construction of Heterocycles  
(キラルスピロ型配位子-パラジウム(II)錯体を用いるエナンチオ選択的複素環構築)

The aim of my work is to design new and efficient synthetic methodologies for the enantioselective synthesis of heterocycles bearing multiple or quaternary chiral centers under spiro chiral ligand-Pd(II) complex catalysis.

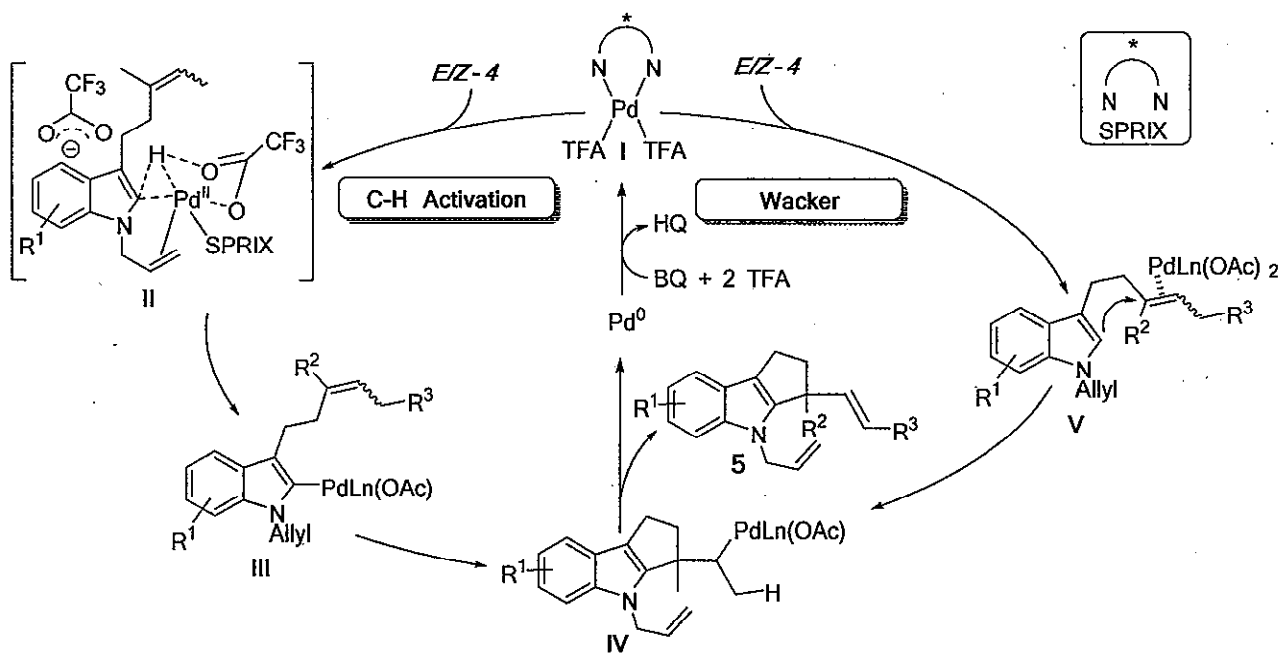
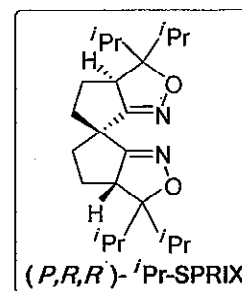
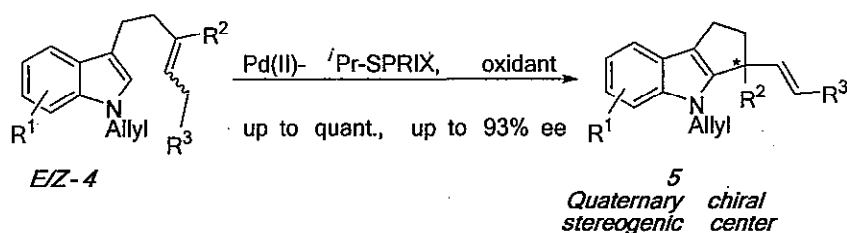
**Part 1: Pd(II) catalyzed diastereoselective and enantioselective domino cyclization/cycloaddition reactions of alkenyl oximes for polycyclic heterocycles with four chiral stereogenic centers**

The first diastereoselective and enantioselective domino cyclization/cycloaddition reactions of alkenyl oximes were established using a Pd(II)-(R)-Tol-SDP complex and triflic acid. The present process gave polycyclic heterocycles with four chiral stereogenic centers in almost quantitative yields and high stereoselectivities (up to 70% ee, *exo/endo* = 97/3). The protonolysis of the Pd-C bond of the palladium intermediate II / III was the key step in this transformation. Triflic acid was the best candidate to cleave this bond affording the corresponding nitron intermediate IV. The role of triflic acid was supported by the detection of deuterated nitron intermediate *d*-IV via ESI-MS analysis.



Part 2: Pd(II)-SPRIX catalyzed enantioselective Fujiwara-Moritani annulation of alkenylindoles for indole heterocyclic system with chiral quaternary carbon center

The first highly enantioselective intramolecular Fujiwara-Moritani annulation of 3-alkenylindole catalyzed by palladium(II)-SPRIX complex was developed. Various tricyclic indole products having quaternary chiral center were efficiently constructed in quantitative yields and 93% ee. The weak  $\sigma$ -donor nature of SPRIX ligand preserved the electrophilicity of palladium center at high level. As a result, the highly electrophilic palladium(II)-SPRIX complex could promote the reaction efficiently at 30 °C. In addition, the spiro skeleton of SPRIX ligand would provide a geometrically distinct and rigid chiral pocket to control the enantioselectivity. Both of the reactivity and selectivity was dependent upon the weakly coordinating allyl protecting group which work as assistant group in this transformation. The reaction might proceed *via* C-H activation or Wacker type mechanisms however, detailed mechanistic study was needed to detect the actual mechanism.



## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( Mohamed Ahmed Abozeid Hussein )			
	(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	滝澤 忍
論文審査の結果の要旨			
<p>本論文の著者は、光学活性なスピロ配位子を用いたパラジウム触媒反応による複素環の不斉合成に関する研究を行い、アルケニルオキシム誘導体の環化とそれに引き続く環化付加反応による4環式イソオキサゾール誘導体の合成と、アルケニルインドール類の不斉 Fujiwara-Moritani 反応によるインドール誘導体の合成において、いずれの場合にもパラジウム塩とスピロ骨格を持つキラル配位子が有効であることを見いだした。まず、アルケニルオキシムの環化/環化付加反応では、パラジウム(II)塩とスピロ型のキラルホスフィン配位子 (R)-Tol-SDP から調製した触媒を用いる反応系にトリフロロメタンスルホン酸を添加すると、反応中間体の炭素-パラジウム結合が切断できることを見だし、初めて本反応を高収率かつエナンチオ選択的に進行させることに成功した。また、パラジウム触媒を用いる Fujiwara-Moritani 反応では、スピロビスイソオキサゾリン配位子 (SPRIX) を用いて、最高 96:4 以上のエナンチオマー比で目的生成物が得られることを見いだしている。この際、窒素上の置換基がアリル基の場合のみ反応が高効率に進行する。このアリル基の置換基効果については重水素によりラベル化した誘導体を用いて検証し、反応メカニズムの解明に役立っている。これらの反応によって得られる化合物は多環式複素環化合物であり、生物活性物質合成への応用が期待できる。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。</p>			

