

Title	イソキサゾール環の官能基変換を基盤としたスピロ型キラル配位子の開発
Author(s)	重信, 匡志
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61475
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (重信 匡志)

論文題名

イソオキサゾール環の官能基変換を基盤としたスピロ型キラル配位子の開発

論文内容の要旨

金属錯体を用いる触媒的不斉合成において、優れた触媒活性と高い立体選択性を発現させるにはキラル配位子の選択が鍵である。そのため、有用性の高いキラル配位子の創出は触媒的不斉合成を成功に導く最重要課題の1つと言える。当研究室では、スピロ骨格を基盤とするキラル配位子を開発しており、これらの配位子が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ことを見出している。私は、これら既に合成されている配位子を基に構造の多様化を図れば、新規スピロ型キラル配位子の効率的開発が達成できると考えた。そこで、様々な反応性を示すイソオキサゾール環に着目し、その官能基変換を利用してスピロ型キラル配位子の実用的合成法の確立を目指した。

第一章 Pd 触媒によるイソオキサゾール環 5 位での直接的アリール化反応の開発とキラル配位子の修飾²⁾

当研究室で開発されたスピロ型キラル配位子 1 および 2 はイソオキサゾール環 5 位に C-H 結合を持っているため、C-H 結合活性化によりアリール基などを直接導入できればキラル配位子の効率的な修飾へと繋がる。しかし、イソオキサゾール環に対する直接的アリール化は 4 位での反応に限られていた。生物活性を示すイソオキサゾール化合物には 5 位に芳香環を持つものも多く存在しており、5 位選択的なアリール化は反応開発の観点からも興味深い。そこで、遷移金属触媒によるイソオキサゾール 5 位の直接的アリール化の開発を検討した。

反応条件の最適化を行った結果、2 価パラジウム塩と 2 座ホスフィン配位子を触媒系としたところ、直接的アリール化が効率良く進行することを見出した。具体的には、2 価パラジウム塩として PdCl₂(MeCN)₂ を 2

座ホスフィン配位子として DPPBz を用い、AgF 存在下にてイソオキサゾール基質とヨウ化アリールを反応させると、イソオキサゾール環 5 位での C-H 結合活性化が円滑に進行し、目的のクロスカップリング体が最高収率 86% で得られた (Scheme 1)。

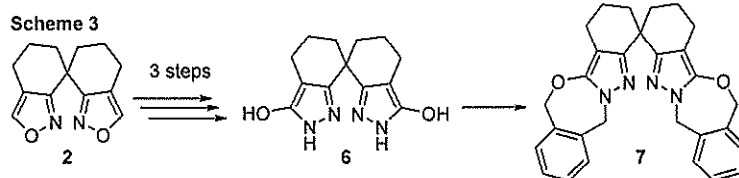
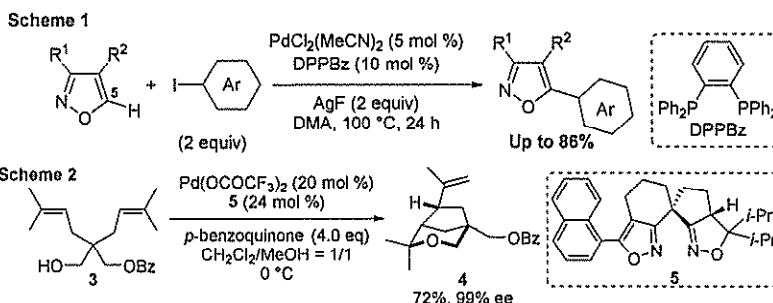
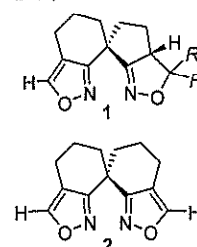
また、本直接的アリール化を応用してスピロ型キラル配位子 1 および 2 の修飾を行った結果、様々なアリール基を有する誘導体が良好な収率で得られキラル配位子の効率的合成に成功した。さらに、

合成したスピロ型キラル配位子について、パラジウム触媒によるアルケニルアルコール 3 のタンデム型環化反応へと適用し不斉誘起能を調査したところ、1-ナフチル基を有するスピロイソオキサゾリン-イソオキサゾール配位子 5 が目的の環化体 4 を 72% 収率、99% ee で与えることを確認した (Scheme 2)。

第二章 イソオキサゾールの官能基変換によるスピロビスピラゾール配位子の開発

キラル配位子のドナー部位としての利用例が少ないピラゾールに着目し、スピロ骨格にピラゾール環を組み込んだスピロ型キラル配位子の創出を検討した。その結果、イソオキサゾール環からピラゾール環へと効率よく変換する手法を見出し、スピロビスイソオキサゾール 2 を出発物質とした新規スピロビスピラゾール配位子 6 ならびに 7 の短段階合成に成功した。キラル配位子 7 については、単結晶 X 線構造解析や遷移金属との錯体形成能およびモデル反応を用いた不斉誘起能の調査も行い、7 がキラル配位子として機能することを確認した。

キラル配位子 7 については、単結晶 X 線構造解析や遷移金属との錯体形成能およびモデル反応を用いた不斉誘起能の調査も行い、7 がキラル配位子として機能することを確認した。

1) Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285.2) Shigenobu, M.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9572.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (重信 匡志)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	笹井 宏明
	副 査	教 授	深瀬 浩一
	副 査	教 授	梶原 康宏
	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、(1) イソオキサゾールの C-5 位の選択的アリール化と、これを応用したイソオキサゾール環を持つ新規スピロ型キラル配位子の合成、(2) スピロ型ビスピラゾール配位子の開発の 2 点について検討し、「イソオキサゾール環の官能基変換を基盤としたスピロ型キラル配位子の開発」にまとめている。</p> <p>イソオキサゾールの C-5 位の C-H 結合は、通常反応性に乏しく直接官能基化をすることは困難であり、これまで一段階の反応でアリール基を導入した例はなかった。本論文の著者は、パラジウム塩と適切なホスフィン配位子を用い、フッ化銀の存在下、ヨウ化アリールとの反応が効率よく進行することを見いだしている。また、この反応によりイソオキサゾール環とイソオキサゾリン環をもつスピロ型ハイブリッド配位子のイソオキサゾール部位に 1-ナフチル基を導入した新規キラル配位子を創製し、極めて効率の良い Wacker 型環化反応を達成している。スピロ型ピラゾール配位子の開発では、イソオキサゾールからピラゾールへの新しい変換反応を見だし、スピロ型ビスイソオキサゾール配位子をスピロビスピラゾールへと変換することに成功している。これらの結果は、新たなエナンチオ選択的触媒反応の開発に有用な成果である。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。</p>			