

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22350041

研究課題名（和文） スピロ型配位子を活用する触媒的分子骨格構築反応の開拓

研究課題名（英文） Efficient construction of organic molecular skeleton by using spiro-type catalysts

研究代表者

笹井 宏明 (SASAI HIROAKI)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：90205831

研究成果の概要（和文）：本研究では、既存触媒ではラセミ体の合成すら困難な反応をエナンチオ選択的に促進する新規分子骨格構築反応の開発を行った。本申請者が創製した酸化的条件下でも安定なスピロビスイソキサゾリン（SPRIX, **1**）等のキラル配位子を活用したところ、以下の成果を得た。

SPRIX配位子を用いると、通常求核剤として働くPdエノラート種が求電子剤として振る舞い、カルボニル基 α 位でアセトキシ化が進行することを見出した。本手法を応用することで、大気圧の酸素雰囲気下にてアルキニルシクロヘキサジエノン**2**から、多官能性キラルベンゾフラン誘導体**3**を高収率で得ることに成功した。本反応はアルキン部位のアセトキシパラデーションを契機として進行し、生成したビニルPd結合にシクロヘキサジエノンのオレフィンが挿入した後、生じたPdエノラートにアセタートが求核攻撃して生成物を与える。さらにSPRIXの特長を活用して、アルケニルアルコール**4**を基質としたエナンチオ選択的Pd(II/IV)触媒反応の開発を行い、光学活性な4-アセトキシ-2,2-ジフェニルテトラヒドロフラン(**5**)の効率合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：We have developed a unique chiral ligand SPRIX (**1**), possessing isoxazoline coordination sites on a rigid spiro backbone. The good affinity of SPRIX towards Pd(II) and its high stability under acidic and oxidative conditions encouraged us to explore new asymmetric Pd catalysis. Herein, we have developed an enantioselective oxidative sequential reaction of alkynyl cyclohexadienones **2** catalyzed by Pd-SPRIX complex, which involves an unusual carboxylation of Pd enolate intermediate. The reaction of **2** in the presence of 10 mol % of Pd(OAc)₂ and 15 mol % of (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX (**1d**) under an oxygen atmosphere (1 atm) in a 9:1 mixture of AcOH-toluene at 60 °C proceeded smoothly to give product **3** in good yields with up to 71% ee. We have also developed a novel enantioselective Pd(II)/Pd(IV) catalysis of alkenyl alcohols utilizing 1,1-diphenylbut-3-en-1-ol (**4**), leading to optically active 4-acetoxy-5,5-diphenyltetrahydrofuran (**5**) in 92% yield with 90% ee.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2011年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2012年度	3,100,000	930,000	4,030,000
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：不斉合成

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機化学、合成化学、触媒、キラル配位子、分子認識

1. 研究開始当初の背景

少量の光学活性化合物から大量の光学活性体を得ることのできる触媒的不斉合成は、医薬品や農薬等を副作用の少ない光学活性体として供給できるばかりでなく、省資源・省エネルギープロセスにつながることから、現代有機合成化学において重要な研究テーマである。現在、光学活性体合成プロセスの約 30%を不斉分子触媒プロセスが占めるまでに成長している。しかし、その多くは官能基変換反応であり、化合物の骨格形成反応における不斉触媒反応の利用は限られている。触媒的不斉合成では、新規キラル配位子の創製が新反応の開発に重要な役割を担うことが多い。申請者もスピロビスイソオキサゾリン配位子 (Figure 1, SPRIX) を創製し、SPRIX をキラル配位子として活用する新規エナンチオ選択的 Pd 触媒反応を報告している。SPRIX は、イソオキサゾリン環を利用した唯一の配位子であると共に、スピロ骨格を有する点でも他に類例の少ないキラル配位子である。SPRIX は、酸性、塩基性および酸化的条件下でも安定であり、すでに、Pd-SPRIX 錯体を触媒として、アルケニルジオールの Wacker 型環化反応、およびジアルケニルアルコールのタンデム環化反応 (*J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 2907)、一酸化炭素雰囲気下でのアミノカルボニル化反応 (*J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9274)が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを見いだしている (SPRIX に関する総説: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285)。これらの反応を既存のキラル配位子を用いて検討すると目的の化合物を光学活性体として得ることができないばかりでなく反応そのものが進行しない。スチレンと一酸化炭素の交互共重合反応は、ホスフィン系配位子やオキサゾリン系配位子を用いても進行するものの、得られるポリマーの重合度、分子量の分散度、ポリマーの光学純度、触媒効率等の点で他の触媒を凌駕する結果が得られている (*Synlett* **2009**, 310)。

最近、Pd 触媒反応として、4 価の Pd が触媒サイクルに含まれる Pd(II/IV)触媒系が注目されている。Pd(II/IV)系触媒反応は、Sorensen らが初めてラセミ化合物の合成を報告 (*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690)し、その後、Tse (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906) と Sanford (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836) が、それぞれ独立にエニン類の環化反応に展開した。しかし、この Pd(II/IV)触媒系において、

エナンチオ選択的反応に成功した例は報告されていなかった。これは、既存のホスフィン系配位子やオキサゾリン配位子等は、Pd(II/IV)系触媒反応条件下では不安定であり、Pd(II/IV)触媒系に適用できるキラル配位子が知られていないためである。そこで申請者らは、SPRIX 配位子を Pd(II/IV)触媒系で進行するエニン類の環化反応に適用し、高収率かつ高エナンチオ選択的に目的の反応が進行することを見出した (*J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452)。Pd(II/IV)触媒系として初めてのエナンチオ選択的反応である。この反応においてもオキサゾリン系やホスフィン系等の既存のキラル配位子では生成物はラセミ体で得られるのみであった。

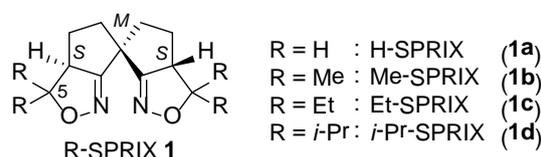
2. 研究の目的

本研究では、4 価の Pd が反応中間体として寄与する Pd(II/IV)系触媒反応や、Baldwin 則からは反応が進行しにくいとされている 5-endo-trig 型環化反応等、既存の触媒ではラセミ体の合成すら困難な反応をエナンチオ選択的に促進する新規分子骨格構築反応開発を行った。新規骨格構築反応に、申請者が独自に開発した酸化的条件下でも安定なスピロビスイソオキサゾリン配位子 (SPRIX) 等のキラル配位子を活用すると共に、SPRIX 配位子自体の触媒的不斉合成による光学活性体としての供給や、より効果的な不斉空間を持つ新規スピロ型配位子の創製も検討した。

3・4. 研究の方法・成果

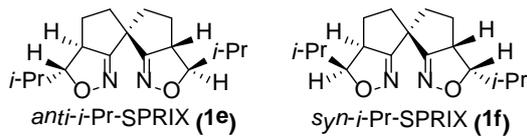
(1) 高機能な SPRIX 配位子の開発

Figure 1



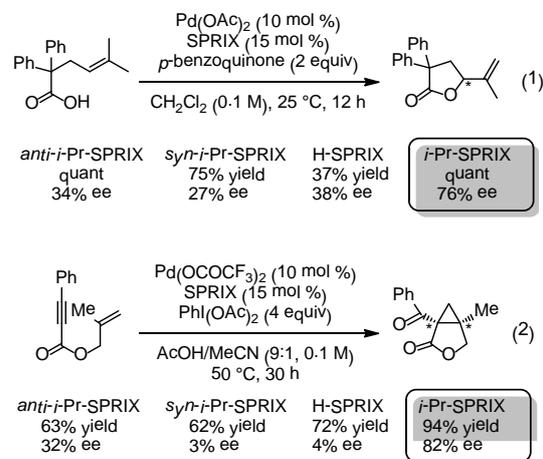
さらに高機能な SPRIX 配位子の開発を目指して、汎用性の高い *i*-Pr-SPRIX (1d) の構造的特徴を正確に把握しようと試みた。1d の *i*-Pr 基が不斉環境に及ぼす影響を明らかにするため、イソオキサゾリン環 5 位炭素の立体配置を制御した *anti*-*i*-Pr-SPRIX (1e) ならびに *syn*-*i*-Pr-SPRIX (1f) を設計した。

Figure 2



新規 SPRIX (Figure 2) は、これまでに確立している手法を用いることで合成できた。新規 SPRIX の X 線結晶構造解析、錯体形成能や不斉 Pd 触媒反応への適用を通して *i*-Pr 基がエナンチオ選択性に及ぼす効果を精査したところ、同一炭素原子に2つの *i*-Pr 基が協調的に働き効果的な不斉環境を作り上げていることを明らかにした (Scheme 1)。

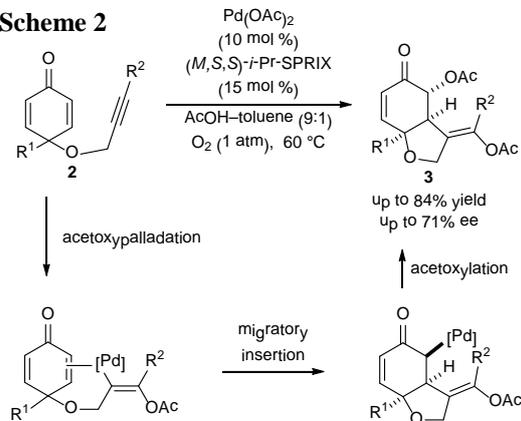
Scheme 1



(2) Pd エノラートの極性転換：アルキニルシクロヘキサジエノンの環化的ジアセトキシ化反応

通常求核剤として働く Pd エノラート種が求電子剤として振る舞い、カルボニル基 α 位でアセトキシ化が進行することを見出した。

Scheme 2



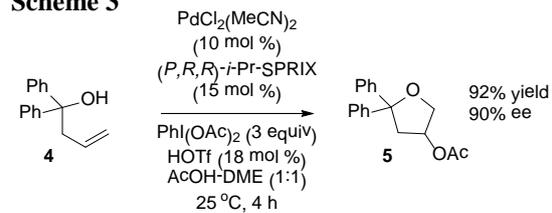
10 mol % の Pd(OAc)₂ と 15 mol % の (*M,S,S*)-*i*-Pr-SPRIX を触媒に用い、酢酸-トルエン 9:1 混合溶媒中、大気圧の酸素雰囲気下

にてアルキニルシクロヘキサジエノン基質 **2** を 60 °C で攪拌したところ、光学活性なベンゾフラン誘導体 **3** が高収率で得られた。本反応はアルキン部位のアセトキシパラデーションを契機として進行し、生成したビニル Pd 結合にシクロヘキサジエノンのオレフィンが挿入した後、生じた Pd エノラートにアセタートが求核攻撃して生成物 **3** を与える。カルボニル基 α 位で起きた特異なアセトキシ化は、Pd エノラート中間体の LUMO のエネルギー準位により説明できる。すなわち、他の Pd エノラート種に比べ、低い σ ドナー性を示す SPRIX が配位することで LUMO が低下し、その結果求核攻撃を受け易くなったと推察される (Scheme 2)。

(3) エナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒によるアルケニルアルコールの酸化的分子内環化反応

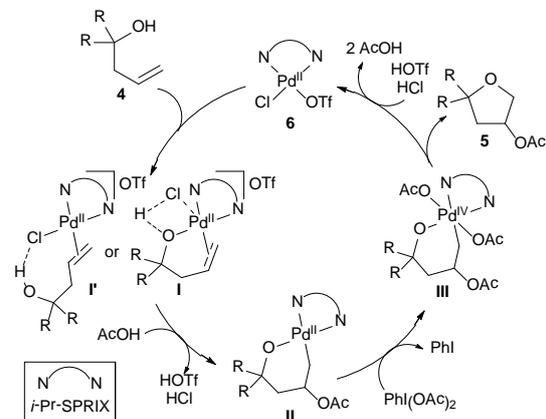
SPRIX 配位子を用いるとアルケニルアルコールを基質としたエナンチオ選択的 Pd(II)/Pd(IV)触媒反応が進行して光学活性なテトラヒドロフランが得られることを見出した。

Scheme 3



1,1 - ジフェニル - 3 - ブテン - 1 - オール (**4**) を基質に、10 mol % の PdCl₂(MeCN)₂ と 15 mol % の (*P,R,R*)-*i*-Pr-SPRIX 存在下、3 当量の PhI(OAc)₂ を酸化剤として用い、18 mol % の TfOH を加え、酢酸-ジメトキシエタン 1:1 混合溶媒中 25 °C で 4 時間攪拌したところ、光学活性な 4 - アセトキシ - 2,2 - ジフェニルテトラヒドロフラン (**5**) が 92% 収率、90% ee で得られた (Scheme 3)。

Scheme 4



本反応の推定触媒サイクルを Scheme 4 に示す。まず、PdCl₂(MeCN)₂、*i*-Pr-SPRIX と TfOH から生成した Pd 触媒 **6** がオレフィンを活性化し、エナンチオ選択性決定段階であるアセテートによる求核攻撃を促す。この際、基質のヒドロキシ基が Pd に配位してキレート錯体を形成していると予想される。続いて、アセトキシ化で生成した環状 Pd(II)中間体 **II** が、PhI(OAc)₂ の作用により Pd(IV)種 **III** へと酸化される。最後に、C–O 結合を形成する還元的脱離により、**5** が生成すると共に Pd(II)触媒が再生する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Facile Synthesis of α -Methylidene- γ -Butyrolactones: Intramolecular Rauhut-Currier Reaction Promoted by Chiral Acid-Base Organocatalysts, Takizawa, S.; Nguyen, T. M.-N.; Grossmann, A.; Suzuki, M.; Enders, D.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1202-1209, 査読有.
- ② Vanadium-Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts-Type Reactions, Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Kodera, J.; Nagata, Y.; Sasai, H. *Dalton Trans* **2013**, in press, DOI: 10.1039/C2DT32202A, 査読有.
- ③ DFT Study on 5-Endo-Trig-Type Cyclization of 3-Alkenoic Acids Using Pd-SPRIX Catalyst: Importance of the Rigid Spiro Framework for Both Selectivity and Reactivity, Gabr, R. K. M.; Hatakeyama, T.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Okada, Y.; Nakamura, M.; Sasai, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, in press, DOI: 10.1002/chem.201203189, 査読有.
- ④ *o*-(Hydroxyalkyl) P-Chirogenic Phosphines as Functional Chiral Lewis Bases, Rémond, E.; Bayardon, J.; Takizawa, S.; Rousselin, Y.; Sasai, H.; Jugé, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1870-1873, 査読有.
- ⑤ Enantioselective Multicatalytic Synthesis of α -Benzyl- β -hydroxyindan-1-ones, Suzuki, T.; Ishizaka, Y.; Ghozati, K.; Zhou, D.-Y.; Asano, K.; Sasai, H. *Synthesis* **2013**, in press. DOI: 10.1055/s-0033-1338479, 査読有.
- ⑥ Enantioselective Synthesis of α -Alkylidene- γ -Butyrolactones: Intramolecular Rauhut-Currier Reaction Promoted by Acid/Base Organocatalysts, Takizawa, S.; Nguyen, T. M.-N.; Grossmann, A.; Enders, D.; Sasai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5423-5426, 査読有.
- ⑦ Design and Synthesis of Spiro Bis(1,2,3-triazolium) Salts As Chiral Ionic Liquids, Yoshida, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 843-851, 査読有.
- ⑧ Pd(II)-SPRIX Catalyzed Enantioselective Construction of Pyrrolizines/Pyrroloindoles Employing Molecular Oxygen As the Sole Oxidant, Ramalingan, C.; Takenaka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2889-2894, 査読有.
- ⑨ Chlorinative Cyclization of 1,6-Enynes by Enantioselective Palladium(II)/Palladium(IV) Catalysis, Takenaka, K.; Hashimoto, S.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1067-1070, 査読有.
- ⑩ Enantioselective Cyclization of 4-Alkenoic Acids via an Oxidative Allylic C-H Esterification, Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3506-3509, 査読有.
- ⑪ A Bifunctional Spiro-Type Organocatalyst with High Enantiocontrol: Application to the Aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions, Takizawa, S.; Kiriyama, K.; Ieki, K.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9227-9229, 査読有.
- ⑫ Synthesis of Spiro Bis(1,2,3-triazolium) Salts As Chiral Ionic Liquids, Yoshida, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6877-6879, 査読有.
- ⑬ Asymmetric Synthesis of Chiral Spiro Bis(isoxazoline) and Spiro (Isoxazole-Isoxazoline) Ligands, Takenaka, K.; Nagano, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 379-381, 査読有.
- ⑭ Enantioselective 6-Endo-Trig Wacker-Type Cyclization of 2-Geranylphenols: Application to Facile Synthesis of (-)-Cordiachromene, Takenaka, K.; Tanigaki, Y.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 767-770, 査読有.
- ⑮ Acid-Base Organocatalysts for the Aza-Morita-Baylis-Hillman Reaction of Nitroalkenes, Takizawa, S.; Horii, A.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 891-894, 査読有.
- ⑯ Enantioselective Wacker-Type Cyclization of 2-Alkenyl-1,3-Diketones Promoted by Pd-SPRIX Catalyst, Takenaka, K.; Mohanta,

- S. C.; Patil, M. L.; Rao, C. V. L.; Takizawa, S.; Suzuki, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3480-3483, 査読有.
- ⑰ Formal Total Synthesis of Ottelione Using Iridium-Catalyzed Oxidative Desymmetrization, Suzuki, T.; Ghozati, K.; Zhou, D.-Y.; Katoh, T.; Sasai, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7562-7568, 査読有.
- ⑱ Enantioselective Synthesis of Isoindolines: Organocatalyzed Domino Process Based on the aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) Reaction, Takizawa, S.; Inoue, N.; Hirata, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725-9729, 査読有.
- ⑲ Pd-Catalyzed 5-Endo-Trig-Type Cyclization of β,γ -Unsaturated Carbonyl Compounds: an Efficient Ring Closing Reaction to Give γ -Butenolides and 3-Pyrrolin-2-ones, Bajracharya, G. B.; Koranne, P. S.; Nadaf, R. N.; Gabr, R. K. M.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9064-9066, 査読有.
- ⑳ An Enantioselective Organocatalyzed aza-MBH Domino Process: Application to the Facile Synthesis of Tetrahydropyridines, Takizawa, S.; Inoue, N.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 377-380, 査読有.

[学会発表] (計 13 件)

- ① Enantioselective Organocatalyzed Aza-Morita-Baylis-Hillman (Aza-MBH) Reaction of Ketimines, Takizawa, S.; Arteaga-Arteaga, F.; Yoshida, Y.; Vellaisamy, S.; Rémond, E.; Bayardon, J.; Jugé, S.; Sasai, H. First Japan-USA Organocatalytic Symposium, Hawaii, USA, December 15-18, 2012 (招待講演).
- ② Development of Chiral Spiro Bis(isoxazoline) Ligand "SPRIX", Sasai, H. Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC) 2012, Siem Reap, Cambodia, October 19-21, 2012 (招待講演).
- ③ Dual Activation In Asymmetric Organocatalyses, Sasai, H. 17th Malaysian Chemical Congress (17MCC) 2012, Kuala Lumpur, Malaysia, October 15-17, 2012 (基調講演).
- ④ Umpolung Reactivity of Pd Enolate: Cyclative Diacetoxylation of Alkynyl Cyclohexadienones Catalyzed by Pd-SPRIX, Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Takizawa, S.; Sasai, H. The 6th Kansai-CMDS Meeting on OMCOS, 2012, Gangwon-do, Korea, September 21-23, 2012 (招待講演).
- ⑤ Enantioselective C-C Bond-forming Reactions Catalyzed by Vanadium(V) Complexes, Sasai, H.; Takizawa, S.; Kodera, J. 8th International Vanadium Symposium Chemistry, Biological Chemistry, & Toxicology (V8), Washington DC, USA, August 15-18, 2012 (招待講演).
- ⑥ Development of Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using Multi-functional Organocatalyst, Sasai, H. International Conference on Functional Organic Materials and Related Devices, Hsinchu, Taiwan, June 16-17, 2012 (招待講演).
- ⑦ Exploring Novel Enantioselective Domino Reactions Promoted by Bifunctional Organocatalysts, Sasai, H. 3rd International Symposium on Organic Synthesis and Drug Development (ISOSDD2012), Changzhou, China, May 20-23, 2012 (招待講演).
- ⑧ Development of Chiral Spiro Bis(isoxazoline) Ligand "SPRIX", Sasai, H. BIT's 3rd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis-2012, Beijing, China, May 12-14, 2012 (招待講演).
- ⑨ 新規エナンチオ選択的触媒反応系の開拓, 笹井宏明, 北海道大学GCOE-第17回精密合成化学セミナー ジョイントシンポジウム, 北海道大学 (北海道), 12月19日, 2011年 (招待講演).
- ⑩ Catalytic Enantioselective Reactions via Pd(II/IV) Catalysis, H. Sasai, 14th Asian Chemical Congress 2011, Bangkok, Thailand, September 5-8, 2011 (招待講演).
- ⑪ Development of Enantioselective Catalyses Using Chiral Spiro Compounds, H. Sasai, Chirality 2011, Liverpool, UK, July 10-13, 2011 (招待講演).
- ⑫ Exploring a New Asymmetric Reaction Using Chiral Spiro Bis(isoxazoline) Ligand "SPRIX", H. Sasai, The International Symposium on Physical Organic Chemistry and Synthetic Materials, Tianjin, China, July 2, 2011 (招待講演).
- ⑬ 多機能不斉触媒の開発と触媒の不斉反応への応用, 笹井宏明, Symposium on Molecular Chirality 2011, 東京工業大学 (東京), 5月20~21日, 2011年 (受賞講演).

[図書] (計 3 件)

- ① Direct C-C Bond Formation (Henry, aza-Henry), Sasai, H. In *Comprehensive Chirality*; Yamamoto, H.; Carreira, E., Eds. ELSEVIER Ltd, UK, 2012; Volume 4 (Synthetic Methods III - Catalytic Methods: C-C Bond Formation), Chapter 4.12, pp 214-242.
- ② (aza) Morita-Baylis-Hillman Reaction, Sasai, H.; Takizawa, S. In *Comprehensive*

Chirality; Yamamoto, H.; Carreira, E., Eds. ELSEVIER Ltd, UK, 2012; Volume 6 (Synthetic Methods V - Organocatalysis), Chapter 6.9, pp 234-263.

- ③ Immobilization of Multicomponent Asymmetric Catalysts (MACs), 「Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis」 (Itsuno, S. Ed.), Takizawa, S.; Sasai, H. John Wiley & Sons, (2011) pp293-322.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/soc/socmain.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

笹井 宏明 (SASAI HIROAKI)

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：90205831

(2)研究分担者

竹中 和浩 (TAKENAKA KAZUHIRO)

大阪大学・産業科学研究所・助教

研究者番号：20423113

滝澤 忍 (TAKIZAWA SHINOBU)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：50324851