九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

# Studies on Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Heteroarenes and Arenes: Isoxazoles and Salicylic Acid Derivatives

池田, 龍平

https://doi.org/10.15017/1654656

出版情報：九州大学, 2015, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

KYUSHU UNIVERSITY

（様式３）

氏　　名　：池田　龍平

論 文 名　：Studies on Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Heteroarenes and Arenes: Isoxazoles and Salicylic Acid Derivatives
(芳香環の触媒的不斉水素化の研究：イソオキサゾールとサリチル酸誘導体)

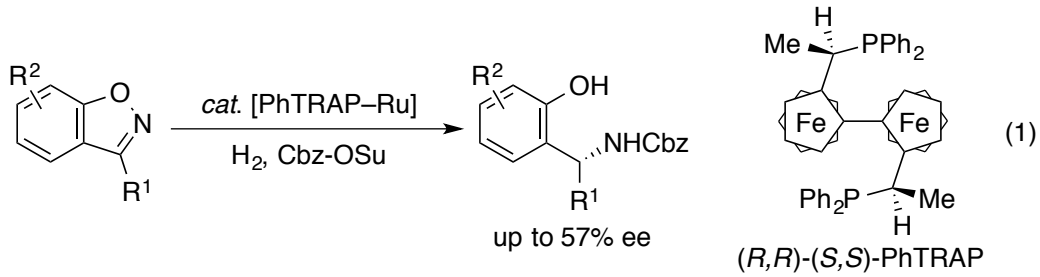
区　　分　：　甲

## 論　文　内　容　の　要　旨

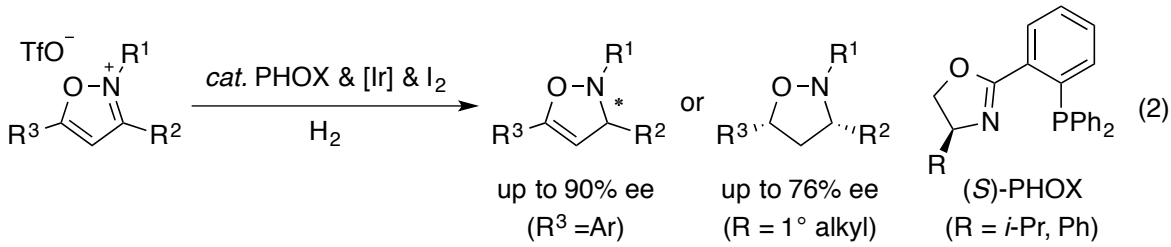
不斉遷移金属触媒を利用した不飽和化合物の水素化は、不斉有機合成において極めて重要な反応であり、古くから研究されている。一般的に、この反応ではアルケン、ケトン、イミンがその主な対象として研究されてきた。一方で、不飽和化合物でも芳香環は共鳴により強力に安定化されており、還元するためには激しい条件が必要なため、高い立体選択性を達成するのは難しいと考えられていた。また、芳香族複素環の場合には、環内に含まれるヘテロ原子の配位による触媒の失活も問題であった。しかしながら、この不斉水素化によって得られる光学活性環状骨格は天然物や生理活性物質に普遍的に存在する構造であることや、多置換の芳香環を不斉水素化すれば複数の不斉点を同時に導入できるといったことから、芳香環の触媒的不斉水素化は有機合成化学的に非常に強力な手法になると期待されていた。

申請者の所属する研究室が 2000 年に報告したインドールの触媒的不斉水素化をきっかけに、この分野は活発に研究されるようになり、現在では様々な芳香族複素環の高エナンチオ選択的な触媒的不斉水素化が達成されている。しかしながら、未だ高エナンチオ選択的な触媒的不斉水素化が実現されていない芳香環も多数存在する。これらの芳香環の還元生成物もまた天然物や生理活性物質にしばしば含まれていることから、この触媒的不斉水素化もまた有機合成化学的に有用な反応になり得る。申請者は、これまでに報告のない芳香環として、(ベンゾ) イソオキサゾール環およびベンゼン環に着目し、それらの高エナンチオ触媒的不斉水素化の開発を試みた。

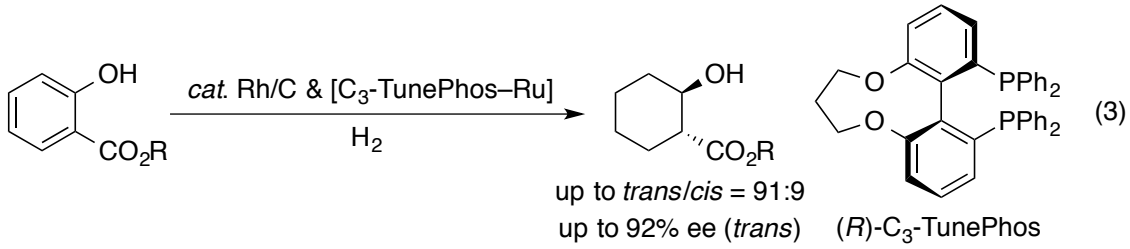
イソオキサゾールは環内に窒素－酸素結合を含む五員環芳香族複素環である。この不斉水素化の生成物として予想されるイソオキサゾリンおよびイソオキサゾリジンは生理活性物質の探索にも利用される構造である。また、これらの窒素－酸素結合は還元的に切断することが容易であるため、不斉補助基や合成前駆体として有用な光学活性化合物へ変換することも可能である。申請者の所属する研究室では、不斉配位子 PhTRAP が含窒素五員環芳香族複素環の不斉水素化に効果的であることを報告している。以前、申請者は PhTRAP–ルテニウム触媒を利用することで窒素原子と酸素原子を環内に含む五員環芳香族複素環であるオキサゾールの水素化が、高いエナンチオ選択性で進行することを報告している。[1] 今回、申請者は、PhTRAP–ルテニウム触媒が同様に窒素原子と酸素原子を環内に含む五員環芳香族複素環であるベンゾイソオキサゾールの水素化にも効果的ではないかと予想した。検討の結果、アシル化剤を共存させて水素化することで、窒素－酸素結合の水素化分解が進行し、アミノ基がアシル化された光学活性α置換 *o*-ヒドロキシベンジルアミンが最高 57% ee の光学純度で得られた(eq.1)。[2]




一方で、イソオキサゾールはベンゾイソオキサゾールの触媒的不斉水素化の条件ではうまく水素化できなかった。そこで、別の触媒系として、芳香族複素環の触媒的不斉水素化で一般的に利用されているイリジウム触媒に注目した。イリジウム触媒による芳香族複素環の不斉水素化の中にはアゾニウム塩を活性化された基質として利用する研究が知られている。これらの研究を参考に、イリジウム触媒でイソオキサゾリウム塩の水素化を試みたところ、ベンゾイソオキサゾールの触媒的不斉水素化とは対照的に、窒素－酸素結合の水素化分解を伴うことなく水素化が進行した。検討の結果、ホスフィノオキサゾリン型配位子 PHOX、$[IrCl(cod)]_2$ およびヨウ素から系中で調製される触媒で水素化することで、5 位の置換基がアリール基の場合には 4-イソオキサゾリンが最高 90% ee の光学純度で、また、5 位の置換基が一級のアルキル基の場合には *cis*-イソオキサゾリジンが最高 76% ee の光学純度で得られた。




芳香族複素環に対し、芳香族炭素環の高エナンチオ選択的な触媒的不斉水素化の報告は少なく、わずか三例が知られるのみである。 しかしながら、これらの報告は多環式芳香族炭素環の不斉水素化であり、より安定な単環式芳香族炭素環(ベンゼン環)については、不斉補助基を利用した反応が知られるのみで、触媒的不斉水素化の成功例は知られていない。今回、申請者はベンゼン環の還元に高活性な金属担持触媒と不斉ルテニウム触媒を組み合わせて利用することで、サリチル酸誘導体の水素化が高い立体選択性で進行することを見出した。ロジウム-炭素と $C_3$-TunePhos－ルテニウム錯体を触媒として用いることでサリチル酸エステルが定量的に還元され、最高 *trans*/*cis*=91:9、92% ee の光学純度で *trans* 体の 2-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エステルが主生成物として得られた。




**Reference**


1. R. Kuwano, N. Kameyama, R. Ikeda. *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 7312.
2. R. Ikeda, R. Kuwano. *Molecules* **2012**, *17*, 6901.