

# 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

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)		
論文調査委員	主 査	九州大学	教授 桑野 良一
	副 査	九州大学	教授 徳永 信
	副 査	九州大学	教授 大石 徹

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

触媒的不斉合成は、医薬品、農薬、機能性材料などの原料となる光学活性化合物の有力な供給法の一つであり、現在でも活発に研究されている。とりわけ、触媒的不斉水素化は研究例が多く、有機合成の様々な局面で利用されている。しかし、その基質はアルケン、ケトン、イミンといった二重結合に限られていた。一方、芳香環は水素と反応する $\pi$ 軌道が大きく安定化されており、水素化を受けにくい。芳香環の水素化は一般に高温・高圧条件を要し、利用可能な触媒も金属担持触媒に限られているため、この反応の立体化学制御は困難であると考えられてきた。近年、環内にヘテロ原子をもつ芳香族複素環の触媒的不斉水素化については多くの成功例が報告されている。しかし、高収率かつ高立体選択的に水素化可能な基質は限られている。また、芳香族炭素環の触媒的不斉水素化は数例しか成功例がなく、単環式のベンゼン環のエナンチオ選択的水素化は知られていなかった。本研究者は、博士後期課程の研究において、ヘテロ原子-ヘテロ原子結合をもつ芳香環の触媒的不斉水素化ならびにベンゼン環の触媒的不斉水素化に関する研究を行い、以下に示す興味ある成果を得た。

### 1) ルテニウム触媒によるベンゾイソオキサゾールの触媒的不斉水素化

イソオキサゾールは環内に窒素-酸素結合をもつ芳香族複素環である。この結合は、水素化条件で容易に開裂することが知られている。従って、触媒を介してイソオキサゾールを水素と反応させると、一般に窒素-酸素結合の開裂による開環生成物が得られる。本研究者は、光学活性ルテニウム触媒を使ってベンゼン環が縮環したベンゾイソオキサゾールを水素化すると、開環生成物である $\alpha$ -置換 *o*-ヒドロキシベンジルアミンが最高 57% ee の立体選択性で得られることを見出した。

### 2) イリジウム触媒によるイソオキサゾールの触媒的不斉水素化

イソオキサゾールをキラルなイソオキサゾリンやイソオキサゾリジンへ選択的に水素化することは、窒素-酸素結合の開裂を伴うため困難である。そこで、本研究者は、基質の窒素原子を4級化し、イリジウム錯体を触媒として用いることによって、この結合開裂を回避し、イソオキサゾール環を選択的に水素化することに成功した。また、光学活性オキサゾリン-ホスフィン化合物を不斉配位子として用いることにより、光学活性イソオキサゾリンやイソオキサゾリジンを良好なエナンチオ選択性(最高 90% ee)で得ることに成功した。さらに、重水素標識実験などによる反応機構の解析によって、5 位の置換基によって反応経路が変化するという興味深い知見を得た。

### 3) サリチル酸の触媒的不斉水素化

単環式のベンゼン環の水素化に触媒活性を示す金属錯体はほとんど例がなく、それを基盤にしたベンゼン環の触媒的不斉水素化の開発は困難である。そこで、本研究者は、芳香環をロジウムなどの金属担持触媒で部分的に還元することによりアキラルなアルケンやケトンに変換し、それを光学活性金属触媒によって不斉水素化すれば、高エナンチオ選択的にベンゼン環をシクロヘキサン環へ変換できると着想した。この着想を基にサリチル酸類の触媒的不斉水素化を検討したところ、金属担持触媒ロジウム-炭素と光学活性ルテニウム触媒を共存させることによって、サリチル酸エチルが *trans/cis* 比 91/9、92% ee で 2-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチルに変換されることを見出し、単環式ベンゼン環の触媒的不斉水素化を実現した。また、反応機構に関して研究を行い、光学活性ルテニウム触媒が金属担持触媒による副反応を抑制するとともに、金属担持触媒が光学活性ルテニウム触媒の活性化に関与していることを明らかにした。

以上の結果は、有機合成化学の分野において価値ある業績と認められる。よって、本研究者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。