

令和元年6月5日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04149

研究課題名(和文) 芳香族複素環の触媒的不斉水素化

研究課題名(英文) Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Heteroarenes

研究代表者

桑野 良一 (Kuwano, Ryoichi)

九州大学・理学研究院・教授

研究者番号：20273477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：チアゾール、ピラジン、アザインドールの高エナンチオ選択的な水素化の実現に向けて研究を実施した。チアゾールの水素化についてはルテニウム触媒によって、低収率ながらも最高97% eeで光学活性チアゾリンを得ることに成功した。ピラジンの水素化については、イリジウム錯体によって最高78% eeで光学活性ピペラジンが生成した。また、アザインドールの水素化については、触媒等の選択によって化学選択性を完璧に逆転させることに成功し、ルテニウム触媒によって最高94% eeで光学活性アザインドリンを、イリジウム触媒によって最高95% eeで4,5,6,7-テトラヒドロアザインドールを得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルケンやケトンの触媒的不斉水素化は光学活性化合物の供給法として普遍的に利用されている。一方、芳香族複素環の不斉水素化は、反応の進行に脱芳香族化が伴うために困難が予想され、利用可能な基質が限られている。そのため、高エナンチオ選択性が達成されていない芳香族複素環の触媒的不斉水素化を実現することは、有機化学の分野で学術的に極めて意義のある研究課題である。また、この手法によると従来の方法では入手不可能な新規の複素環構造を合成できる。このような構造は生理活性がほとんど評価されておらず、新しい低分子医薬品の候補化合物群としての利用が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have studied the highly enantioselective hydrogenations of thiazoles, pyrazines, and azaindoles in this project. The hydrogenation of thiazoles with a chiral ruthenium catalyst produces the desired oxazolidines with up to 97% ee, but its yield is very low. Pyrazines were saturated with hydrogen gas through a chiral iridium catalyst to give the piperazines with up to 78% ee. In the hydrogenation of azaindoles, we succeeded in reversing its chemoselectivity by the choice of catalyst. Use of a ruthenium complex as the catalyst allows the reduction to take place on the 5-membered ring to yield the azaindoline products with up to 94% ee. Meanwhile, the exclusive reduction of the 6-membered ring was achieved by using an iridium catalyst and installing a benzyl group on the pyridine nitrogen. The chiral iridium catalyst produced the 4,5,6,7-tetrahydroazaindoles with up to 95% ee.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒的不斉合成 水素化 ルテニウム イリジウム 芳香族複素環 アザインドール

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

光学活性な複素環は有用な生理活性化合物にしばしばみられる構造であり、その簡便かつ高選択的な合成法の開発は有機合成化学の重要な研究課題の一つである。高効率な光学活性複素環の合成法の実現に向けた一つのアプローチとして、ピロールやピリジンのような芳香族複素環の触媒的不斉水素化が挙げられる。芳香族複素環は、その結合が芳香族性ならびに高度な非局在化によって大きな安定化を受けているために、脱芳香族化を伴う水素化に対する反応性が極めて低い。そのため、芳香族複素環の触媒的不斉水素化は実現困難な反応と考えられていた。しかし、2000年にインドールの高エナンチオ選択的な水素化が報告されて以降、この研究課題が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が高い立体選択性で水素化できるようになり、対応する光学活性複素環を高い光学純度で合成できるようになった。また、本研究者もこの分野の研究に取り組み、インドール、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、ピリミジンの高エナンチオ選択的な水素化を世界で初めて実現した。

しかし、高エナンチオ選択的に水素化できない芳香族複素環は多く残されていた。実際、HIVプロテアーゼ阻害剤のインジナビルなどに含まれる光学活性ピペラジン構造を直截的に与えるピラジンや、親鉄剤アングバクチン、抗生物質アルチオマイシン、テロメラーゼ阻害剤テロメスタチンなどにみられるチアゾリン構造を与えるチアゾールの触媒的不斉水素化について高いエナンチオ選択性は達成されていなかった。

### 2. 研究の目的

高エナンチオ選択的な水素化が報告されていない芳香族複素環の触媒的不斉水素化の実現を目的とする。例えば、有用な生理活性化合物にしばしば見られるピペラジンやチアゾリンを直截的かつ高エナンチオ選択的に与えるピラジンおよびチアゾールの触媒的不斉水素化の実現を目指す。また、アザインドールの化学選択的かつ高エナンチオ選択的な触媒的不斉水素化について研究し、光学活性アザインドリンあるいは4,5,6,7-テトラヒドロアザインドリンを与える触媒系をそれぞれ開発する。

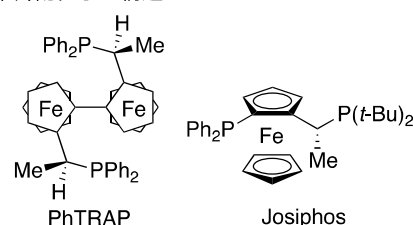
### 3. 研究の方法

(1) チアゾールの触媒的不斉水素化 チアゾールに類似の構造をもつオキサゾールの触媒的不斉水素化に高い立体選択性を示す光学活性

PhTRAP-ルテニウム錯体を不斉触媒とし、2,4-あるいは2,5-二置換チアゾールの触媒的不斉水素化を試みる。反応のエナンチオ選択性は、光学活性カラムを用いたHPLC分析によって得られる生成物の鏡像異性体過剰率で評価する。

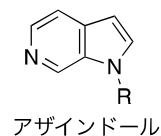
チアゾールの触媒反応では硫黄原子のルテニウムへの強い配位が触媒を阻害する可能性が予想される。そこで、本水素化がうまく進行しない場合は、何らかの方法でチアゾールの硫黄原子を保護し、その触媒的不斉水素化を試みる。

不斉配位子の構造



(2) ピラジンの触媒的不斉水素化 ピラジンの異性体であるピリミジンの水素化が不斉配位子 Josiphos、 $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ とヨウ素から反応系中で調製されるイリジウム錯体によって高エナンチオ選択的に進行することが見出されていた。そこで、このイリジウム触媒を用いて、各種置換ピラジンの触媒的不斉水素化を試みる。対称性から高い立体選択性が期待される2,5-二置換ピラジンを基質として選び、その高エナンチオ選択的な触媒的不斉水素化の実現を目指す。さらに、他の置換ピラジンの触媒的不斉水素化についても検討する。反応のジアステレオ選択性はキャピラリカラムによるGLC分析で、エナンチオ選択性は生成物をトリフルオロ酢酸無水物によってビス(トリフルオロアセトアミド)に誘導した後、光学活性カラムを用いたHPLC分析で評価する。

(3) アザインドールの化学選択的触媒的不斉水素化 光学活性 PhTRAP-ルテニウム錯体を不斉触媒とすることにより、インドールの触媒的不斉水素化が高エナンチオ選択的に進行することが既に見出されていた。そこで、この触媒を利用して、アザインドールのピロール環部位を化学選択的かつ高エナンチオ選択的に還元する触媒的不斉水素化を開発する。



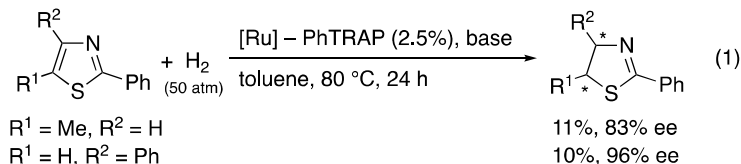
一方、キノリンやイソキノリンの触媒的不斉水素化が光学活性イリジウム錯体を不斉触媒とすることによって高エナンチオ選択的に進行することが他の研究者によって報告されている。そこで、これらのキノリン、イソキノリンの触媒的不斉水素化の方法を応用して、アザインドールのピリジン環部位の化学選択的な触媒的不斉水素化の実現を目指す。具体的には、これらの水素化に有用な光学活性イリジウム錯体を用いて、酸性条件下、あるいはピリジン環の窒素原子上をアルキル化することによって4級化し、活性化することによって、ピリジン環部位の化学選択的な水素化を実現するとともに高エナンチオ選択性を達成する。

反応の立体選択性は、光学活性カラムを用いた HPLC 分析で得られる生成物の鏡像異性体過剰率で評価する。

#### 4. 研究成果

##### (1) チアゾールの触媒的不斉水素化

2,4-ジフェニルチアゾールを基質とし、2.5 mol% の PhTRAP-ルテニウム錯体の共存下、水素圧 5.0 MPa、トルエン中、80 °C、24 時間攪拌したところ、96% ee のチアゾリンが低収率 (10%) ながらも得られた(式 1)。さらに、溶媒、反応温度の最適化を試みたが、収率が改善されることはなかった。

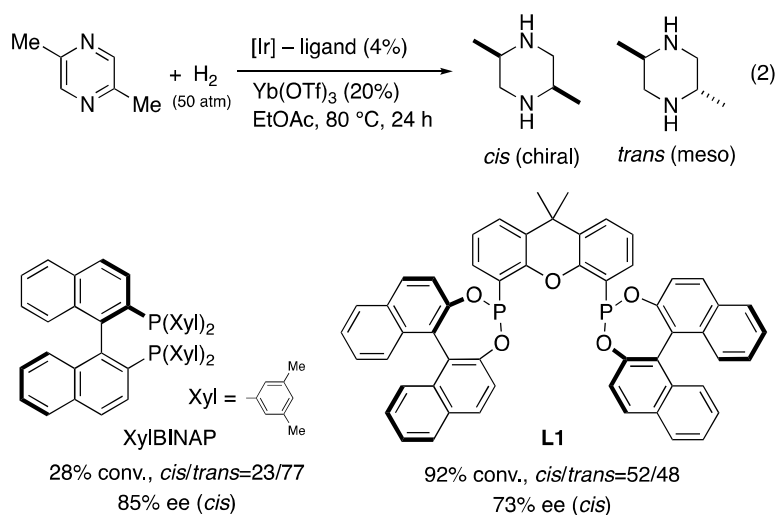


チアゾールの硫黄原子の配位によって触媒が失活しているものと考え、ソフトな硫黄原子と安定な金属錯体を形成するソフトな金属イオンの添加によって硫黄原子を保護することにより、収率の向上を目指した。比較的安価で入手容易な各種銀イオンをチアゾール基質に対して等量添加して、様々な反応条件で水素化を試みた。炭酸銀を添加した場合に、エナンチオ選択性 (97% ee) を低下させることなく収率を 30% まで向上させることに成功した。さらなる収率の向上を目指し、その他の遷移金属塩を添加して水素化を試みたが、それ以上の改善は見られなかった。

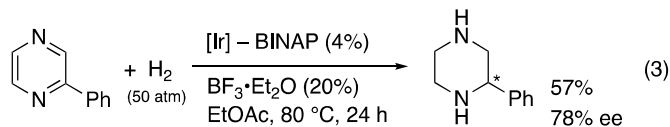
また、生成物であるチアゾリンの硫黄原子を反応系中で酸化することにより、生成物阻害の回避をねらい、酸化剤の存在下でチアゾールの水素化を試みた。ルテニウム触媒の酸化をできるだけ回避するために、Oxone やペルオキシ二硫酸カリウムなどの有機溶媒に不溶な無機塩の酸化剤を利用したが、チアゾリンの生成は確認できなかった。

##### (2) ピラジンの触媒的不斉水素化

6 員環の含窒素芳香族複素環であるアジン類の不斉水素化には一般にイリジウム錯体が触媒として利用される。そこで、各種不斉配位子と  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  から反応系中で調製される光学活性イリジウム錯体を不斉触媒として、2,5-ジメチルピラジンの触媒的不斉水素化を試みた。その結果、前述のピペリジンの水素化で添加物として利用していたヨウ素を用いるとアキラルなトランス体のピペラジンのみが生成することがわかった。一方、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  のみを添加して水素化を試みたところ、少量ではあるもののキラルなシス体の生成が確認された。そこで、式 2 に示す条件で、この水素化に適した不斉配位子を探索したところ、XylBINAP を用いた場合に低収率ながらもシス/トランス = 23/77 でシス体が 85% ee で得られた。また、不斉配位子 L1 を用いると転化率 92% で、シス体が 73% ee で生成した (シス/トランス = 52/48)。この基質の不斉触媒による水素化では、ピラジンの右側と左側が同様の立体選択性で進行することが予想されるため、キラルなシス体が主生成物になると期待される。しかし、実際にはトランス体が主生成物として得られている点で興味深い。

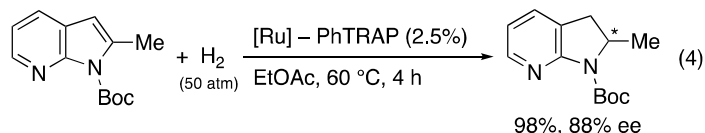


2-フェニルピラジンの水素化についても検討した(式 3)。不斉配位子 BINAP と  $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$  から調製されるイリジウム錯体を不斉触媒として、様々なルイス酸存在下で水素化を試みた。その結果、ルイス酸として  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  を添加して水素化した場合に最も良好に反応が進行し、目的の光学活性ピペラジンが収率 57%、78% で得られた。さらに、この条件でこの反応に適した不斉配位子の探索を行ったが、BINAP よりも優れた不斉配位子は見つからなかった。

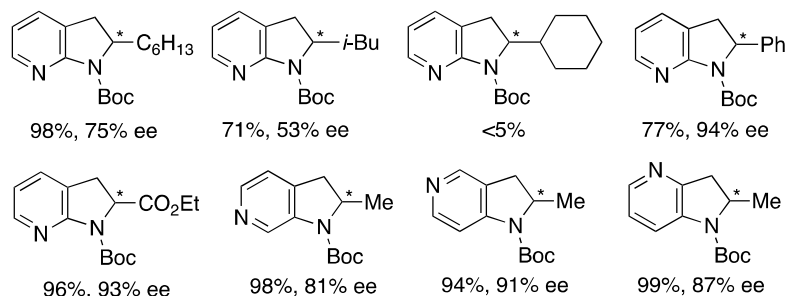


### (3-1) アザインドールのピロール環部位の化学選択的かつエナンチオ選択的水素化

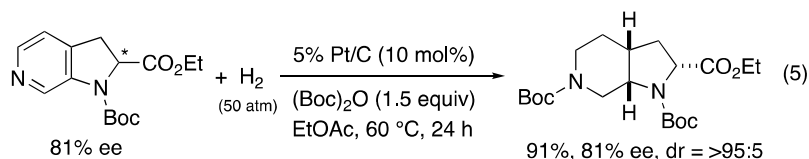
PhTRAP-ルテニウム触媒をはじめとするインドールの不斉水素化に高エナンチオ選択性を示す各種不斉触媒を用いて、1-Boc-2-メチル-7-アザインドールの水素化を試みた。光学活性イリジウム錯体、RUCY 型のルテニウム錯体、PhTRAP-ロジウム錯体を不斉触媒とした場合、水素化はほとんど進行しなかったが、PhTRAP-ルテニウム錯体を用いた場合のみ高収率で 88% ee の光学活性アザインドリンが生成した(式 4)。



下図のように、この不斉触媒を利用すると、様々なアザインドールの 5 員環部位が高化学選択的かつ高エナンチオ選択的に水素化される。2 位のアルキル置換基が大きくなるにしたがって収率、立体選択性は低下したが、電子求引性のフェニル基やカルボン酸エステル置換基をもつ場合は、90% ee を超える選択性で水素化が進行した。また、PhTRAP-ルテニウム触媒によって 7-アザインドールだけでなく 6-, 5-, 4-アザインドールも高い立体選択性で水素化された。

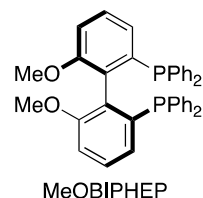


さらに、PhTRAP-ルテニウム触媒による不斉水素化によって得られる 80% ee の 6-アザインドリンを完全に飽和されたオクタヒドロアザインドールへの変換を試みた。ピリジン環の水素化に一般に利用されている白金触媒を用いてピリジン環部位の水素化を試みたが、目的の生成物は得られなかった。生成する 2 級アミンのルイス塩基性あるいは活性な水素原子によって反応が阻害されているものと考えられた。そこで、このピリジン環部位の水素化をアシル化剤 (Boc)<sub>2</sub>O の共存下で試みたところ、生成した 2 級アミンは速やかに Boc によって保護され、目的のオクタヒドロアザインドールを鏡像異性体過剰率をほとんど低下させることなく得ることに成功した(式 5)。この化合物はアストラゼネカ社によって見出された IAP 阻害剤の合成中間体として有用である。



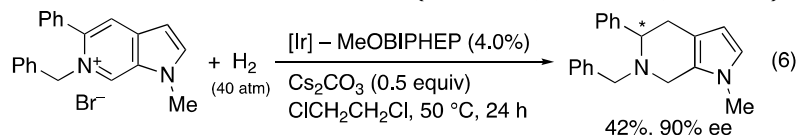
### (3-2) アザインドールのピリジン環部位の化学選択的かつエナンチオ選択的水素化

先述のとおり、アジン類の触媒的不斉水素化には光学活性ホスフィン配位子をもつイリジウム錯体が一般に触媒として利用される。また、窒素原子上を何らかの方法で 4 級化することによって、反応性が大幅に向上することも知られている。そこで、アザインドールの窒素原子上の置換基について検討した。まず、キノリンの不斉水素化に有用な



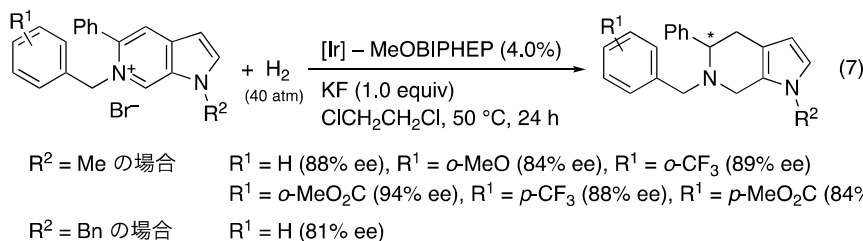
[IrCl(cod)]<sub>2</sub>-MeOBIPHEP 錯体を触媒とし、1-Boc-6-アザインドールの反応を試みたが、わずかにピロール環部位が還元された生成物が得られるのみであった。次に、5 員環の部位の反応性を下げるために Boc 基をメチル基に換えた基質の水素化を試みたが、この場合もアザインドリンが僅かに得られたのみであった。そこで、ピリジン環部位の反応性を向上させるために、臭化ベンジルによってピリジン環部位をピリジニウム塩にした基質を用いて水素化を行ったところ、ピリジン環部位が水素化され、4,5,6,7-テトラヒドロアザインドールが収率 42%、鏡像異性体過剰率 90% ee で得られた(式 6)。なお、この水素化では、反応の進行に伴って、臭化水素の生成がする。この酸を中和するために、化学量論量の炭酸セシウムを塩基として添加した。さらに、この反応の収率を向上させるべく、反応溶媒と塩基の組み合わせを最適化したところ、ジクロロエタン中、1 当量の KF を用いることによって、エナンチオ選択性の若干の低下 (88% ee) がみられたものの、高い収率 (97% (by <sup>1</sup>H

NMR) で目的の化合物を得ることに成功した。なお、この反応では、良好な結果を得るためには塩基の添加量を制御する必要があり、塩基の量が少ないと収率が低下し(0.1 当量、収率 57%、90% ee)、多いと立体選択性が著しく低下する(1.5 当量、収率 80%、58% ee)。

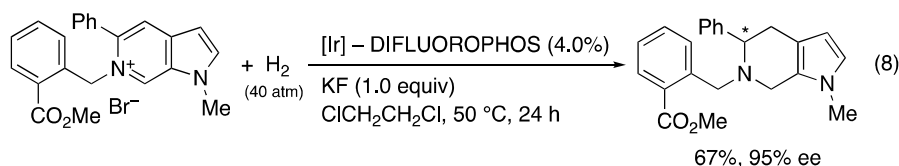


この最適化された反応条件を利用して、イリジウム触媒中の不斉配位子について検討した。まず、MeOBIPHEP 中のリン原子上のフェニル置換基をさまざまなものに換えて不斉水素化を試みた。このフェニル置換基上のメタ位に電子供与性あるいは求引性のメトキシ基やフルオロ基をもついずれの場合も立体選択性が大きく低下した(28% ee, 31% ee)。電子効果が小さなメチル基(3,5-キシリル基)をもつ配位子を用いた場合、立体選択性の変化の度合いが小さかった(62% ee)ことから、電子効果の影響が大きいと考えられるが、この部位の立体障害によっても立体選択性が低下していることがわかった。また、芳香族複素環であるフランや2級アルキルであるイソプロピル基をリン原子上にもつ配位子を用いた場合も立体選択性は著しく低下した。次に、MeOBIPHEP の軸不斉ピアリアル部位についても検討した。BINAP や H<sub>8</sub>BINAP のように 6,6' 位にアルコキシ基をもたない配位子を用いた場合、立体選択性が 70% ee, 54% ee であったのに対し、アルコキシ基をもつ配位子は MeOBIPHEP と同等の立体選択性を示した(83-92% ee)。特に、フッ素原子をもつ DIFLUOROPHOS のイリジウム錯体を不斉触媒とすると、単離収率 90% で 92% ee の光学活性 4,5,6,7-テトラヒドロアザインドールを与えた。

並行して、ピリジン部位に導入したベンジル基の置換基効果についても検討した(式 7)。このベンジル基のオルト位にメトキシカルボニル基をもつ基質を水素化したところ、著しくエナンチオ選択性が向上し、94% ee で水素化生成物が得られた。同じく電子求引性のトリフルオロメチル基をもつ場合では、エナンチオ選択性が 89% ee であり、パラ位が置換されている場合は 84% ee だったことから、電子効果よりもむしろこの官能基と不斉触媒との間の弱い相互作用が立体選択性の向上に大きく寄与しているものと考えられる。また、5員環の窒素原子がベンジル基で置換されている場合、立体選択性は 80% ee まで低下した。



ここまでの検討から最適とされた、ピリジン環部位の *o*-(メトキシカルボニル)ベンジル保護基と不斉触媒 DIFLUOROPHOS-イリジウム錯体を用いて 5-フェニル-6-アザインドールの不斉水素化を試みたところ、光学活性 4,5,6,7-テトラヒドロアザインドールが単離収率 67%、95% ee で得られた。



以上のように、我々は光学活性ルテニウム錯体を不斉触媒としてアザインドールのピロール環を選択的に還元する高エナンチオ選択的な不斉水素化の開発に成功した。また、不斉触媒として光学活性イリジウム錯体を用いることによって、ピリジン環を選択的に還元する不斉水素化が可能であることを示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Yushu Jin, Yusuke Makida, Tatsuya Uchida, Ryoichi Kuwano, Ruthenium-Catalyzed Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Isoquinoline Carbocycles, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有、83 巻、2018、3829 ~ 3839

DOI : 10.1021/acs.joc.8b00190

Yusuke Makida, Masahiro Saita, Takahiro Kuramoto, Kentaro Ishizuka, Ryoichi Kuwano, Asymmetric Hydrogenation of Azaindoles: Chemo and Enantioselective Reduction of Fused Aromatic Ring Systems Consisting of Two Heteroarenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有、55 巻、2016、11859-11862

DOI : 10.1002/anie.201606083

Ryuhei Ikeda, Ryoichi Kuwano, Asymmetric Hydrogenation of Isoxazolium Triflates with a Chiral Iridium Catalyst, Chem. Eur. J., 査読有、22 巻、2016、8610-8618  
DOI : 10.1002/chem.201600732

〔学会発表〕（計 15 件）

中山裕棋、榎田祐輔、桑野良一、イリジウム触媒によるアザインドールのピリジン環選択的な不斉水素化、日本化学会 第 99 春季年会、2019

中山裕棋、榎田祐輔、桑野良一、Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Pyridine Rings of Azaindoles、6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis (国際学会)、2018

桑野良一、Control of Chemoselectivity in Asymmetric Hydrogenation of Fused Heteroarenes、6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis (招待講演) (国際学会)、2018

桑野良一、Control of Chemoselectivity in Enantioselective Hydrogenation of Azaindoles with Chiral Metal Complexes、13th The International Symposium on Organic Reactions (招待講演) (国際学会)、2018

榎田祐輔、中山裕棋、桑野良一、Switchable Chemoselectivity in Asymmetric Hydrogenation of Azaindoles、第 14 回国際有機化学京都会議 (国際学会)、2018

榎田祐輔、中山裕棋、桑野良一、アザインドールの触媒的不斉水素化における化学選択性、第 122 回触媒討論会、2018

中山裕棋、榎田祐輔、桑野良一、アザインドールの触媒的不斉水素化における化学選択性、第 65 回有機金属化学討論会、2018

榎田祐輔、金玉樹、池田龍平、桑野良一、Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Quinoline and Isoquinoline Carbocycles、28th International Conference on Organometallic Chemistry (国際学会)、2018

桑野良一、Hydrogenation of Heterocyclic and Carbocyclic Arenes with Asymmetric Catalysis、The International Symposium on Frontiers in Catalytic Chemistry (招待講演) (国際学会)、2018

Ryoichi Kuwano, Yushu Jin, Ryuhei Ikeda, Kazuki Hirasada, Yusuke Makida, Enantioselective Hydrogenation of Quinolines and Isoquinoline Carbocycles、IRCCS-JST CREST Joint Symposium (招待講演) (国際学会)、2018

Ryoichi Kuwano, Yushu Jin, Ryuhei Ikeda, Kazuki Hirasada, Yusuke Makida, Chemoselective and Enantioselective Hydrogenation of Quinoline and Isoquinoline Carbocycles、ICCEOCA-12 and ARNCEOCA 3 (国際学会)、2017

Ryoichi Kuwano, Enantioselective Hydrogenation of Nitrogen-Containing Heteroarenes、OMCOS 19 (国際学会)、2017

Ryoichi Kuwano, Asymmetric Hydrogenation of Heteroarenes、ISPAC 2017 (招待講演) (国際学会)、2017

Ryoichi Kuwano, Masahiro Saita, Yusuke Makida, Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Azaindoles、C&FC 2016 (国際学会)、2016

Ryoichi Kuwano, Enantioselective Hydrogenation of Heterocyclic Arenes、ISPAC 2016 (招待講演) (国際学会)、2016

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。