

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究 (A)

研究期間：2007～2009

課題番号：19685008

研究課題名 (和文) 多環式芳香族化合物の触媒的不斉水素化

研究課題名 (英文) Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Polycyclic Aromatic Compounds

研究代表者

桑野 良一 (KUWANO RYOICHI)

九州大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：20273477

研究成果の概要 (和文)：光学活性リン化合物 PhTRAP がキレート配位したルテニウム錯体を不斉触媒として、2,6-および 2,7-二置換ナフタレンの触媒的不斉水素化を試みたところ、最高 92% ee の光学活性テトラリンが得られた。この不斉触媒を用いてキノリンの不斉水素化を試みたところ、通常予想されるピリジン環ではなくベンゼン環が選択的に還元され、光学活性 5,6,7,8-テトラヒドロキノリンが最高 84% ee で得られた。

研究成果の概要 (英文)：Hydrogenations of 2,6- or 2,7-disubstituted naphthalenes proceeded in high yields with high enantioselectivity in the presence of the ruthenium complex which was chelated with the optically active bisphosphine, PhTRAP. The catalytic asymmetric hydrogenation produced optically active tetralines with up to 92% ee. The chiral ruthenium catalyst is also effective for the hydrogenation of quinolines to give 5,6,7,8-tetrahydroquinolines selectively. The asymmetric hydrogenation proceeded with up to 84% ee.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2009年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
年度			
年度			
総計	19,700,000	5,910,000	25,610,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

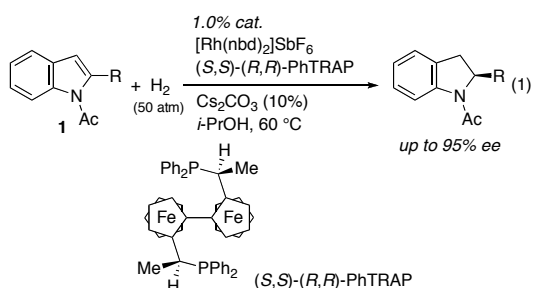
キーワード：触媒的不斉合成、水素化、芳香族化合物、ナフタレン、キノリン、光学活性化合物、ルテニウム、テトラリン

1. 研究開始当初の背景

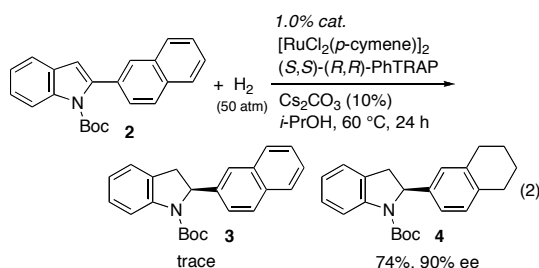
触媒的不斉水素化は光学活性化合物の優れた供給法として認知され、広く利用されている。これまで、この不斉反応はアルケン、

ケトン、イミンといった二重結合をもつ基質を対象に活発に研究され、膨大な成功例が知られている。しかし、ベンゼンのような芳香族性をもつ不飽和官能基の触媒的不斉水素

化については、最近まで報告がほとんどなかった。そのような状況のなか、本研究代表者は 2000 年に複素芳香族化合物の 1 つであるインドール **1** の触媒的不斉水素化を報告した (式 1)。これは、5 員環芳香族複素環化合物の水素化で高エナンチオ選択性を達成した世界初の例であるとともに、広範囲の基質に適用可能な芳香族化合物の触媒的不斉水素化を開発した世界初の成功例でもある。この研究が契機となって芳香族複素環化合物の触媒的不斉水素化に関する研究が世界中で活発に行われるようになり、現在までに、キノリン、ピリジン、フラン類の高エナンチオ選択的触媒的不斉水素化が国内外の研究者により報告されている。しかし、炭素原子のみで環骨格が構成されている芳香環を高エナンチオ選択的に還元した例は、知られていなかった。

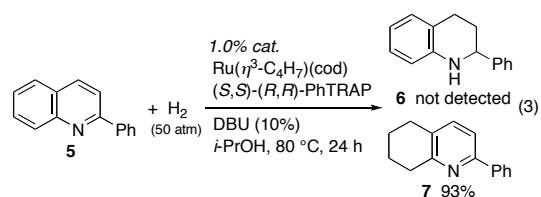


一方、本研究代表者は 2006 年にトランスキレート型不斉配位子 PhTRAP-ルテニウム錯体が *N*-Boc 保護インドールの触媒的不斉水素化に高い立体選択性を示すことを報告した。この研究の過程で、PhTRAP-ルテニウム錯体を触媒として 2-(2-ナフチル)インドール **2** の触媒的不斉水素化を試みたところ、目的とする 2-(2-ナフチル)インドリン **3** ではなく、ナフタレンの部分水素化により生じた 90% ee の化合物 **4** が単離収率 74% で得られることを見出した (式 2)。この結果は、PhTRAP-ルテニウム錯体が芳香族複素環だけでなく、炭素原子のみで環構造が構成されている芳香環の水素化に触媒活性を示すことを示唆している。



また、ほぼ同時期に、PhTRAP-ルテニウム錯体を触媒として 2-フェニルキノリン (**5**) の水素化を試みた (式 3)。その結果、期待された 2-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (**6**) の生成は確認されることなく、かわりに

5,6,7,8-テトラヒドロキノリン 7 が収率 93% で得られた。



2. 研究の目的

上述の背景を受け、本研究では不斉触媒 PhTRAP-ルテニウム錯体を利用して、(1) ナフタレンの触媒的不斉水素化、ならびに (2) キノリンのベンゼン環選択的触媒的不斉水素化の実現を目指した。

3. 研究の方法

(1) ナフタレンの触媒的不斉水素化

これまでの研究成果より、不斉触媒として申請者の研究グループによって開発された光学活性 PhTRAP-ルテニウム錯体を利用し、2,6-ナフタレンジカルボン酸エステルの水素化を行い、反応条件等の最適化を行った。この結果を起点にして、様々な二置換ナフタレンの触媒的不斉水素化を試みた。

(2) キノリンのベンゼン環選択的触媒的不斉水素化

(1)と同様に、光学活性 PhTRAP-ルテニウム錯体を触媒として利用し、様々な位置にメトキシ基をもつキノリンの水素化を試みた。置換基の位置によって水素化の位置選択性 (ベンゼン環 vs ピリジン環) やエナンチオ選択性がどのように変化するか調査した。その結果を基盤にして、様々な置換キノリンの触媒的不斉水素化を試みた。

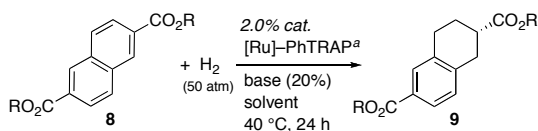
4. 研究成果

(1) ナフタレンの触媒的不斉水素化

基質として 2,6-ナフタレンジカルボン酸エステル **8** を選び、PhTRAP-ルテニウム錯体を不斉触媒として水素化を試みた (表 1)。当初、メチルエステル **8a** の水素化を試みたが、溶解性が極めて低いため、ほとんど反応しなかった。そこで、エステル置換基について検討したところ、イソブチルエステル **8c** を基質とした場合に、収率 51% で 69% ee の光学活性テトラリン **9c** を得ることに成功した。そこで、**8c** の触媒的不斉水素化について反応条件の最適化を試みた。その結果、本水素化の反応速度は反応系に添加する塩基や反応溶媒によって大きく影響され、DBU を用いることによって収率が大幅に向上した。反応溶媒としてアルコール系の溶媒を用いることによって、水素化はほぼ定量的に進行するようになった。エナンチオ選択性は塩基や反応溶媒によって大きく左右されることはな

かったが、アルコール系溶媒中で反応を行うことにより若干の向上が見られた。

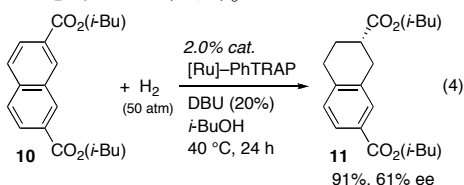
表 1. ナフタレン **8** の触媒的反応条件の最適化



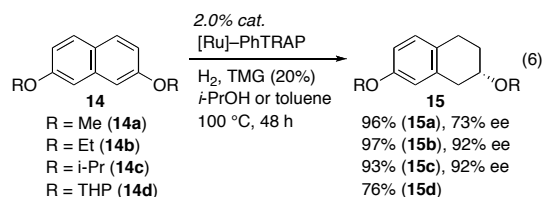
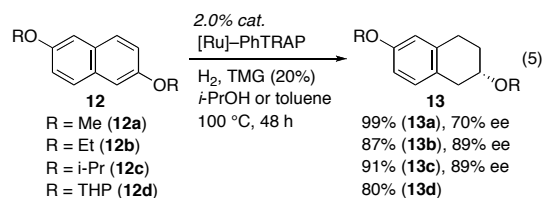
entry	R (8)	base	solvent	yield (9), %	ee (9), %
1 ^b	Me (8a)	Cs ₂ CO ₃	dioxane	10	22
2 ^b	Et (8b)	Cs ₂ CO ₃	dioxane	11	68
3 ^b	<i>i</i> -Bu (8c)	Cs ₂ CO ₃	dioxane	51	69
4 ^b	Bn (8d)	Cs ₂ CO ₃	dioxane	9	72
5	<i>i</i> -Bu (8c)	Cs ₂ CO ₃	dioxane	11	78
6	<i>i</i> -Bu (8c)	—	dioxane	0	—
7	<i>i</i> -Bu (8c)	K ₃ PO ₄	dioxane	21	76
8	<i>i</i> -Bu (8c)	DBU	dioxane	62	82
9	<i>i</i> -Bu (8c)	DBU	toluene	64	78
10	<i>i</i> -Bu (8c)	DBU	EtOAc	89	81
11	<i>i</i> -Bu (8c)	DBU	<i>i</i> -BuOH	99	83
12	<i>i</i> -Bu (8c)	DBU	<i>i</i> -PrOH	99	83

^a [Ru]-PhTRAP = [RuCl(*p*-cymene)]((*S,S*)-(1*R,2R*)-PhTRAP)]Cl. ^b At 60 °C.

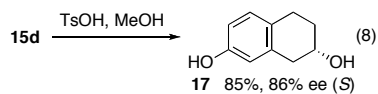
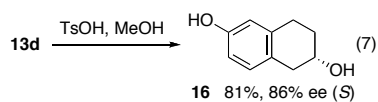
こうして最適化された反応条件下で、2,6-ナフタレンジカルボン酸エステル **10** も良好な収率で水素化され、61% ee のテトラリン **11** を与えた (式 4)。



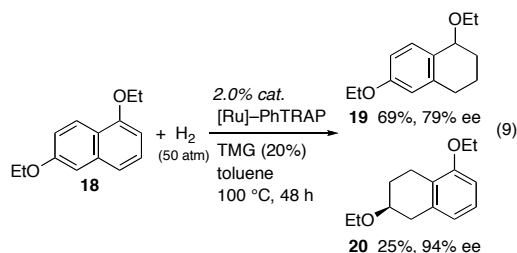
さらに、2,6-ならびに 2,7-ジアルコキシナフタレン **12**, **14** の触媒的不斉水素化について検討した (式 5, 6)。その結果、メトキシ基をもつ基質 **12a**, **14a** の水素化は、それぞれ



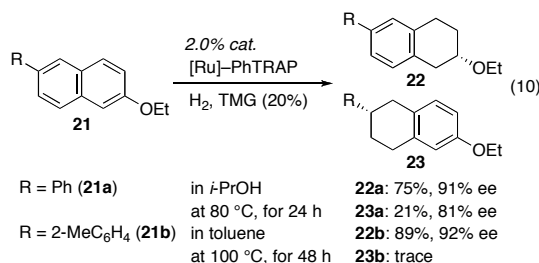
70% ee, 73% ee で進行し、満足な結果は得られなかった。しかし、エトキシ、2-プロポキシ置換ナフタレンを水素化したところ、90% ee 程度の高い立体選択性で水素化生成物を得ることに成功した。また、テトラヒドロピラニル (THP) 基でアセタール保護されたジヒドロキシナフタレン **12d**, **14d** の触媒的不斉水素化によって得られた **13d**, **15d** をそれぞれ酸で処理し、脱保護を行ったところ、ジヒドロキシテトラリン **16**, **17** が 86% ee で得られた (式 7, 8)。



次に、非対称な置換ナフタレンの触媒的不斉水素化を試みた。まず、1,6-ジエトキシナフタレン **18** の触媒的不斉水素化を試みたところ、1,2,3,4-テトラヒドロ体 **19** が 5,6,7,8-テトラヒドロ体 **20** よりも優先的に生成した。しかし、生成物の鏡像異性体過剰率は **20** のほうが高く、94% ee だった (式 9)。



2-エトキシ-6-フェニルナフタレン **21a** の水素化を試みたところ、エトキシ置換芳香環が優先的に水素化されたものの、フェニル置換芳香環の水素化による生成物 **23a** が少量得られた (式 10)。しかし、オルト位に置換基を導入した **21b** を基質とした場合、立体障害により **23b** の生成が抑制され、高い位置選択性かつ立体選択性で **22b** が得られた。



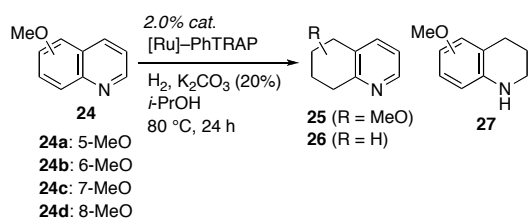
以上のように、本研究ではナフタレンの触媒的不斉水素化を高収率かつ最高 92% ee で進行させることに成功した。また、非対称置換ナフタレンの触媒的不斉水素化を位置選択的に進行させることが可能であることを証明した。これまでに、ナフタレンの触媒的不斉水素化の報告例は一切無く、本研究での成果は炭素のみで構成される芳香環の触媒的不斉水素化に関する世界初の成功例であるといつてよい。この結果は学術的に極めて興味深く、学界に大きなインパクトを与えることになるだろう。

(2) キノリンのベンゼン環選択的触媒的不斉水素化

5-, 6-, 7- および 8-メトキシキノリンの水素化を、光学活性ルテニウム錯体 [RuCl(*p*-

cymene){(S,S)-(R,R)-PhTRAP}Cl を触媒とし、炭酸カリウム存在下、水素圧 50 気圧、2-プロパノール中、反応温度 80 °C、24 時間で試みた。表 2 にその結果を示す。

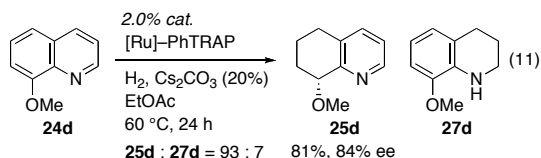
表 2. メトキシキノリン **24** の水素化



entry	substrate (24)	25 : 26 : 27	ee (25), %
1	24a	34 : 43 : 23	43
2	24b	25 : 0 : 75	61
3	24c	25 : 0 : 75	32
4	24d	83 : 11 : 6	77

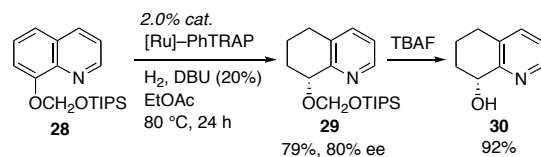
この結果より、キノリンの水素化の位置選択性は置換基の位置に大きく左右され、6 ないし 7 位に置換基をもつ **24b**, **24c** ではピリジン環の水素化が優先して進行し、通常の水素化生成物 **27** を主生成物として与える。一方、5 ないし 8 位に置換基をもつ **24a**, **24d** ではベンゼン環が優先して還元される。しかし、この水素化によって生じる **25a**, **25d** はベンジルエーテルであるため、本ルテニウム触媒によって加水素分解がおこるため、テトラヒドロキノリン (**26**) が副生成物として得られた。化合物 **26** は **25** を経由して生成するので、PhTRAP-ルテニウム触媒による 8-メトキシキノリンの水素化の位置選択性は極めて高く、94% の位置選択性でベンゼン環が水素化されていることがわかる。また、目的の水素化生成物 **25** の鏡像異性体過剰率についても、速度論的光学分割によって ee が向上した可能性は否定できないものの、8 位に置換基がある場合が最も高いことがわかる。この結果をうけ、様々な 8 位置換キノリンの触媒的不斉水素化を試みた。

まず、上記の **24d** の水素化で問題となった加水素分解による **26** の生成は、溶媒を非プロトン性有機溶媒である酢酸エチルを用いることによって抑制することができ、式 11



に示す反応条件で反応を行うことによって、84% ee の **25d** を良好な収率で得ることに成功した。そこで、8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン **30** の合成を目指し、様々な *O*-保護 8-ヒドロキシキノリンの触媒的不斉水素化を試みたところ、化合物 **28** を基質とした場合に水素化は **24d** と同様に良好なエナンチオ選択性で進行し、**29** が 80% ee で

得られた (スキーム 1)。化合物 **29** をフッ素アニオンで処理すると、脱保護が収率 92% で進行し、鏡像異性体過剰率の低下を伴うことなく *R* 体の **30** が得られた。



スキーム 1. 化合物 **30** の触媒的不斉合成

8 位の置換基として酸素官能基だけでなく、アリールあるいはアルキル置換基をもつキノリン **31** も PhTRAP-ルテニウム触媒によって良好な立体選択性かつ位置選択性で水素化され、光学活性な水素化生成物 **32** を与えた (表 3)。8 位にアリール基をもつ **31a**–**31c** はそれぞれ 70% ee 程度のエナンチオ選択性で水素化された。アリール置換基上の電子供与基、電子求引基が選択性に大きな影響を及ぼすことはなかった。しかし、電子供与基はエナンチオ選択性、求引基は位置選択性を若干向上させているようである。ただし、オルト位に置換基をもつ **31d** を水素化した場合は立体選択性、位置選択性ともに大きく低下した。8 位にアルキル置換基をもつ **31e** や **31f** の水素化はそれぞれ 78% ee, 81% ee で **32e** や **32f** を与えた。この結果より、アルキル置換基の立体的かさ高さは選択性に大きく影響しないと考えられる。

表 3. 8 位置換キノリン **31** の触媒的不斉水素化

2.0% cat. [Ru]-PhTRAP
 H_2 , DBU (20%)
i-PrOH
 60 °C, 24 h

31 → **32** / **33**

entry	R (31)	32 : 33	yield (32), %	ee (32), %
1	Ph (31a)	94 : 6	89	69
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (31b)	94 : 6	90	72
3	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ (31c)	98 : 2	87	67
4	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄ (31d)	75 : 25	52	43
5	Me (31e)	94 : 6	71	78
6	<i>n</i> -C ₆ H ₁₁ (31f)	94 : 6	81	81

以上のように、通常、ピリジン環が選択的に水素化を受けるキノリンの水素化が、PhTRAP-ルテニウム錯体を触媒とすることによって、ベンゼン環選択的に水素化されることを見出した。このような位置選択性の前例はいくつか報告されているが、現在の有機化学の常識から考えても、非常に珍しい現象である。また、この珍しい位置選択性を示す水素化について、高度に立体化学を制御することができることを実証した。これらの知見は、学術的に極めて興味深く、有機合成化学の発展に大きく貢献するだろう。

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 11 件)

- ① Jung-Yi Yu and Ryoichi Kuwano, “Rhodium-Catalyzed Cross-Coupling of Organoboron Compounds with Vinyl Acetate.” *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 48, 2009 年, pp. 7217–7220 (査読有).
- ② Satoshi Ueno, Masakazu Ohtsubo, and Ryoichi Kuwano, “[4+2] Cycloaddition of *o*-Xylylenes with Imines Using Palladium Catalyst.” *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 131, 2009 年, pp. 12904–12905 (査読有).
- ③ Satoshi Ueno, Ryosuke Shimizu, and Ryoichi Kuwano, “Nickel-Catalyzed Formation of a Carbon-Nitrogen Bond at the β Position of Saturated Ketones.” *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 48, 2009 年, pp. 4543–4545 (査読有).
- ④ Ryoichi Kuwano, “Catalytic Transformations of Benzylic Carboxylates and Carbonates.” *Synthesis*, 2009 年, pp. 1049–1061 (査読有, 総説).
- ⑤ Ryoichi Kuwano, “Catalytic Asymmetric Hydrogenation of 5-Membered Heteroaromatics.” *Heterocycles*, Vol. 76, 2008 年, pp. 909–922 (査読有, 総説).
- ⑥ Masato Ohsumi and Ryoichi Kuwano, “Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Benzylic Carbonates with Organostannanes.” *Chemistry Letters*, Vol. 37, 2008 年, pp. 796–797 (査読有).
- ⑦ Ryoichi Kuwano and Hiroki Kusano, “Benzyl Protection of Phenols under Neutral Conditions: Palladium-Catalyzed Benzylations of Phenols.” *Organic Letters*, Vol. 10, 2008 年, pp. 1979–1982 (査読有).
- ⑧ Jung-Yi Yu and Ryoichi Kuwano, “Suzuki-Miyaura Coupling of Diarylmethyl Carbonates with Arylboronic Acids: A New Access to Triarylmethanes.” *Organic Letters*, Vol. 10, 2008 年, pp. 973–976 (査読有).
- ⑨ Ryoichi Kuwano, Manabu Kashiwabara, Masato Ohsumi, and Hiroki Kusano, “Catalytic Asymmetric Hydrogenation of 2,3,5-Trisubstituted Pyrroles.” *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 130, 2008 年, pp. 808–809 (査読有).
- ⑩ Ryoichi Kuwano and Jung-Yi Yu “Suzuki-Miyaura Coupling of Benzylic Carbonates with Heteroarylboronic Acids.”

Heterocycles, Vol. 74, 2007 年, pp. 233–237 (査読有).

- ⑪ Masashi Yokogi and Ryoichi Kuwano, “Use of Acetate as a Leaving Group in Palladium-Catalyzed Nucleophilic Substitution of Benzylic Esters.” *Tetrahedron Letters*, Vol. 48, 2007 年, pp. 6109–6112 (査読有).

[学会発表] (計 6 件)

- ① 篠崎 桂一, 桑野 良一, 「イミダゾールの触媒的不斉水素化」 日本化学会第 89 春季年会, 2009 年 3 月 27 日, 日本大学 (船橋市).
- ② 三国 優太, 桑野 良一, 「2,4-二置換ピロールの触媒的不斉水素化」 日本化学会第 89 春季年会, 2009 年 3 月 27 日, 日本大学 (船橋市).
- ③ Ryoichi Kuwano, “Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Compounds.” UK/Japan Joint Symposium on Asymmetric Catalysis (2008), 2008 年 12 月 8 日, Kyoto University (Kyoto, Japan).
- ④ 平佐田 一樹, 桑野 良一, 「ルテニウム触媒を用いたキノリンのベンゼン環選択的な触媒的不斉水素化」 2008 年日本化学会西日本大会, 2008 年 11 月 16 日, 長崎大学 (長崎市).
- ⑤ 森岡 竜一, 柏原 学, 桑野 良一, 「ルテニウム触媒を用いたナフタレンの触媒的不斉水素化」 2008 年日本化学会西日本大会, 2008 年 11 月 16 日, 長崎大学 (長崎市).
- ⑥ Ryoichi Kuwano, “Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Compounds.” The 3rd PKNU-KU Joint Symposium on Sciences, Progress in Mathematics, Physics, and Chemistry, 2007 年 11 月 30 日, Pukyong National University (Pusan, Korea).

[図書] (計 3 件)

- ① 桑野 良一, 化学同人, 「使える! 有機合成反応 241 実践ガイド」 丸岡 啓二, 野崎京子, 石井 康敬, 大寺 純蔵, 富岡 清編, 2010 年, pp. 478–479.
- ② Ryoichi Kuwano, Wiley, In “*Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis*” Li-Xin Dai, Xue-Long Hou, eds., 2010 年, pp. 283–305.
- ③ Ryoichi Kuwano and Masaya Sawamura, Wiley, In “*Catalysts for Fine Chemical Synthesis, Volume 5, Regio- and Stereo-Controlled Oxidations and Reductions*” Stanley M. Roberts, John Whittall, eds., 2007 年, pp. 73–86.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑野 良一 (KUWANO RYOICHI)

九州大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：20273477