

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13698

研究課題名(和文)ベンゼン環の触媒的不斉水素化

研究課題名(英文)Catalytic asymmetric hydrogenation of benzene rings

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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：金属担持触媒であるロジウム-炭素と光学活性ルテニウム錯体を触媒として同時に使用することによって、サリチル酸類が高立体選択的に水素化されることを見出した。例えば、サリチル酸メチルを基質とした場合、トランス/シス比 91/9、鏡像異性体過剰率91% eeで2-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチルが得られた。ここで得られた光学活性置換シクロヘキサンはWeinrebアミドと有機金属反応剤を利用したケトンへの変換、Pd/C触媒とルイス酸を使った水素化によるカルボニルからメチレンへの還元、アルキル化を経て幼若ホルモン活性をもつ化合物に変換できる。

研究成果の概要(英文)：We found that a concerted catalyst system, Rh/C and chiral ruthenium complex, allowed the hydrogenation of salicylates to proceed with high stereoselectivities. Ethyl salicylate was transformed to 91% ee of ethyl trans-2-hydroxycyclohexanecarboxylate with trans/cis = 91/9. The resulting optically active cyclohexane was transformed into a compound bearing juvenile hormone activity, as follows: (1) The ester was transformed into its Weinreb amide. The Weinreb amide was treated with aryllithium to give the ketone. The ketone carbonyl was reduced to methylene through the hydrogenation with Pd/C catalyst and a Lewis acid. The alkylation of the products gave the target compound.

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 ベンゼン サリチル酸 ロジウム ルテニウム

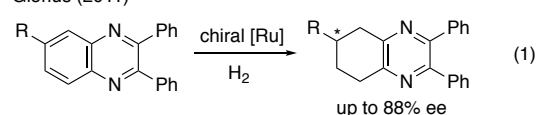
1. 研究開始当初の背景

有機分子のキラル構造は、医薬品、農薬などの生理活性をもつ有用な化合物だけでなく、液晶分子のような機能性材料にも見られる普遍的な構造である。このようなキラル化合物を市販し、利用するためには、片方の鏡像異性体のみを純粋なかたちで製造し、光学活性な化合物として供与する必要がある。その光学活性化合物の有力な供給法の一つとして触媒的不斉合成法がある。なかでも、光学活性遷移金属錯体を触媒とするアルケンやケトンの不斉水素化はこれまでに活発に研究され、現在では光学活性化合物の実用的な製法として採用され、実験室でのサンプル合成からファインケミカル製造まで有機合成化学の様々な局面で利用されている。また、近年では芳香族安定化を受けているピリジンやピロールのような化合物の不飽和結合も、適用可能な基質は限られているものの、高エナンチオ選択的に水素化できるようになってきた。

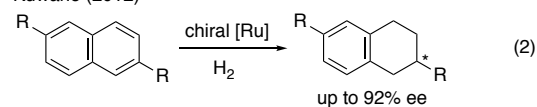
一方、ベンゼン環のような炭素原子のみで環が構成されている芳香環は、芳香族複素環に比べて大きく共鳴安定化を受けているため、水素化には激しい条件が必要となる。また、不斉触媒の設計に適した水素化触媒が知られていなかったため、芳香族炭素環の触媒的不斉水素化は、有機合成化学に残された未解決の課題であるといえる。関連した研究として、Glorius や申請者らによってキノキサリンの炭素環(式 1)^①あるいはナフタレン(式 2)^②の不斉水素化が報告されている。しかし、単環式のベンゼン環の触媒的不斉水素化(式 3)は報告例がない。

Known

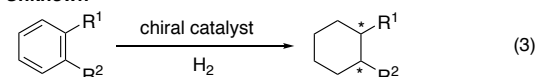
Glorius (2011)



Kuwano (2012)



Unknown



2. 研究の目的

以上の背景を受けて、本研究では単環式のベンゼン環の触媒的不斉水素化法の開発を目指した。具体的には、ベンゼン環の水素化に一般に利用されている金属担持触媒とアルケンやケトンの触媒的不斉水素化に高いエナンチオ選択性を示す光学活性金属錯体触媒を同時に利用する。これによって、ベンゼン環の触媒的不斉水素化に有用な金属担持触媒-光学活性金属錯体触媒複合触媒系を開発する。このような触媒系の構築による触媒的不斉反応の開発の前例はなく、この研究

分野に新しい研究手法を提示するものである。

3. 研究の方法

ベンゼン環の触媒的不斉水素化を実現するために、以下の考え方に基づいて研究を推進した。まず、ベンゼン環の水素化に触媒活性を示す金属担持触媒を用いてベンゼン環を部分的に水素化し、アキラルなシクロヘキサンあるいはシクロヘキサノンを得る。さらに、ここで生じるアキラルな中間体を光学活性金属錯体で水素化することによって、高エナンチオ選択的に光学活性シクロヘキサン生成物が得られると考えた。

具体的には、基質としてサリチル酸エステル(1)を選択した。上述の考え方に従うと、図1のように化合物1のベンゼン環は金属担持触媒によって立体障害の少ない炭素-炭素結合から水素化され、環状4置換アルケン2を与えらる。4置換アルケンは立体的に混み合っているため、金属担持触媒では水素化されにくい。中間体2は不安定なビニルアルコール構造をもつため容易に互変異性をおこし、対応するβ-ケトエステル中間体3が生成する。化合物3のケトン部位は野依、高谷らによって開発されたRu-BINAP触媒によって動的速度論的光学分割を伴って高エナンチオ選択的に水素化^③されることが報告されているので、光学活性シクロヘキサン4が生成すると考えられる。このような考え方に基づいて研究を推進した。

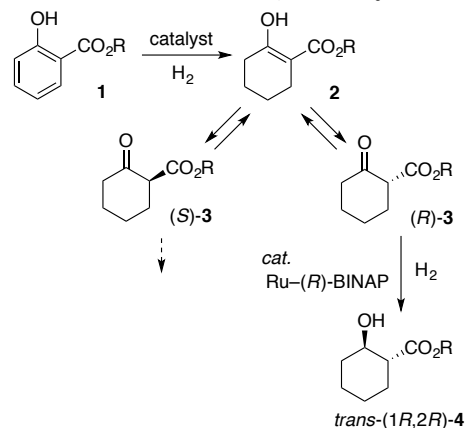


図1. 本研究の基になる作業仮説

4. 研究成果

図1で示した作業仮説のとおりベンゼン環の不斉水素化が進行するか確認するため、光学活性ルテニウム錯体[RuCl(p-cymene)-{(R)-BINAP}]Cl(5a)と金属担持触媒5% Rh/Cを共存させ、酢酸エチル中でサリチル酸エチル(1a)の水素化を試みた(図2)。その結果、69% eeのシクロヘキサン4aがトランス/シス比91/9、収率71%で得られた。この反応では5aとRh/Cの二つの触媒が必須である。触媒5aのみで水素化を試みた場合、反応は全く進行せず、未反応の1aが定量的に回収された。Rh/Cのみの場合、トランス/シス比19/81でラセミ体の4aが得られた。

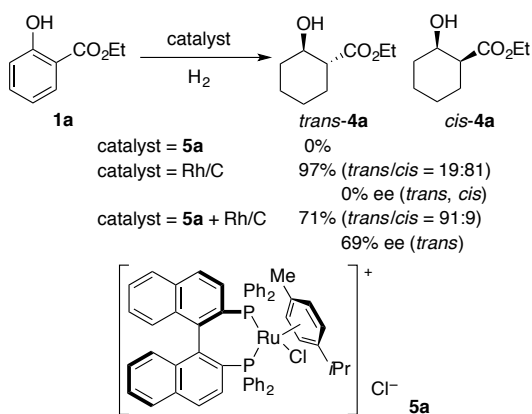


図2. 作業仮説の検証

不斉触媒 **5a** を用いて **1a** の不斉水素化に適した金属担持触媒を探索した (表 1)。Rh/C 以外の触媒を用いた場合、酢酸エチル溶媒中では反応はほとんど進行しなかったため、2-プロパノール中で検討した。その結果、金属担持触媒によって水素化生成物 **4a** の収率は大きく影響されたものの、立体選択性はほとんど影響を受けなかった。さらに、最も高い収率で生成物を与えた Rh/C 触媒を使って溶媒について検討したところ、非プロトン性溶媒を使うことによりトランス/シス比が大きく向上し、酢酸エチルが最も良好な結果を与えた。しかし、*trans-4a* の不斉収率はほとんど影響を受けなかった。

表 1. 金属担持触媒のスクリーニング

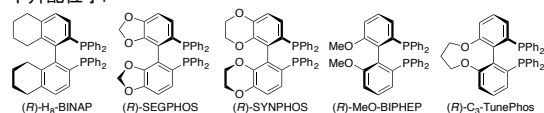
触媒	溶媒	収率 (%)	<i>trans/cis</i>	ee (<i>trans-4a</i>)
5% Pd/C	<i>i</i> PrOH	7	67/33	—
5% Pt/C	<i>i</i> PrOH	1	—	—
5% Ru/C	<i>i</i> PrOH	20	56/44	64
5% Rh/C	<i>i</i> PrOH	88	55/45	65
5% Rh/Al ₂ O ₃	<i>i</i> PrOH	35	51/49	68
5% Rh/C	EtOAc	71	91/9	69
5% Rh/C	DCE	54	85/15	65
5% Rh/C	cHexMe	75	77/23	57

金属担持触媒を Rh/C を固定し、各種不斉配位子と触媒前駆体 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ から調製される不斉触媒を使って、**1a** の不斉水素化を試みた (表 2)。不斉配位子のピアリール骨格が電子豊富な配位子を使うことによっ

表 2. 金属担持触媒のスクリーニング

不斉配位子	収率 (%)	<i>trans/cis</i>	ee (<i>trans-4a</i>)
(<i>R</i>)-BINAP	46	93/7	71
(<i>R</i>)-H ₂ -BINAP	81	92/8	85
(<i>R</i>)-SEGPHOS	97	92/8	87
(<i>R</i>)-SYNPHOS	>99	91/9	90
(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	94	92/8	90
(<i>R</i>)-C ₃ -TunePhos	>99	92/8	92

不斉配位子:



骨格が電子豊富な配位子を使うことによって、トランス/シス比を低下させることなくエナンチオ選択性を向上させることに成功した。特に、Zhang らによって開発された (*R*)-C₃-TunePhos^④ を不斉配位子として用いることにより、トランス/シス比 92/8、92% ee で水素化生成物 *trans*-(1*R*, 2*R*)-**4a** が良好な収率で得られた。さらに、事前に調製、単離した錯体 [RuCl(*p*-cymene){(*R*)-C₃-TunePhos}]Cl (**5b**) を不斉触媒とした場合も同様に反応が進行した。

ここで見出された Rh/C と **5b** からなる複合触媒系を利用して、様々なサリチル酸類の不斉水素化を試みた (表 3)。**1a** の代わりにメチルエステル **1b** を用いた場合、若干の立体選択性が低下みられたものの、目的の *trans-4b* が高エナンチオ選択性で得られた。より大きなエステル置換基をもつ **1c** や **1d** を基質とすると、トランス/シス比はさらに低下した。この不斉触媒系は、カルボン酸 **1e**、第二級アミド **1f**、ホスホン酸エステル **1h** の水素化にも有効であり、高エナンチオ選択的に水素化生成物を与えた。しかし、トランス/シス比は大きく低下した。また、第三級アミドを基質とした場合、水素化生成物の不斉収率が大きく低下した。触媒量を 1 mol% から 0.1 mol% に低減しても **1b** の水素化は立体選択性をほとんど低下させることなく進行し、93% ee の *trans-4b* を良好な収率で与えた。

表 3 基質適用範囲

R (1)	収率 (%)	<i>trans/cis</i>	ee (<i>trans-4</i>)	ee (<i>cis-4</i>)
CO ₂ Me (1b)	99	88/12	88	20
CO ₂ Et (1a)	98	91/9	91	17
CO ₂ Pr (1c)	91	85/15	82	28
CO ₂ tBu (1d)	90	82/18	89	—
CO ₂ H (1e)	>99	39/61	88	75
CONHEt (1f)	97	56/44	96	77
CONEt ₂ (1g)	>99	68/32	42	31
P(O)(OEt) ₂ (1h)	75	27/73	88	77
CO ₂ Me (1b) ^a	>99	89/11	93	21

^a The reaction was conducted with 0.1 mol% catalyst loading.

この金属担持触媒-光学活性ルテニウム錯体複合触媒系を利用した不斉水素化を利用して、農薬としての応用が期待される幼若ホルモン類縁体化合物 **6**^⑤ を合成した (図 3)。目的化合物の立体化学に合わせ、(*S*)-C₃-TunePhos-ルテニウム触媒を使ってサリチル酸メチル (**1b**) を水素化し (1*S*, 2*S*)-**4b** を不斉収率 93% ee で得た。エステル部位を Weinreb アミドに変換した後、ヒドロキシル基を MOM 基で保護し、化合物 **7** が得られた。別途調製した *p*-ベンジロキシフェニルリチウムを **7** の Weinreb アミド部位と反応させると、ケトン **8** が生成した。触媒量のルイス酸 Sc(OTf)₃ の共存下、Pd/C 触媒で **8** を水素化することにより、カルボニル基がメチレンに還

元され、**9** を与えた。クラウンエーテルの存在下、 K_2CO_3 を塩基として、**9** と β -クロロアミン **10** との求核置換反応を試みたところ、**9** のフェノール水酸基が求核剤として働き、選択的に目的化合物 **6** が得られた。

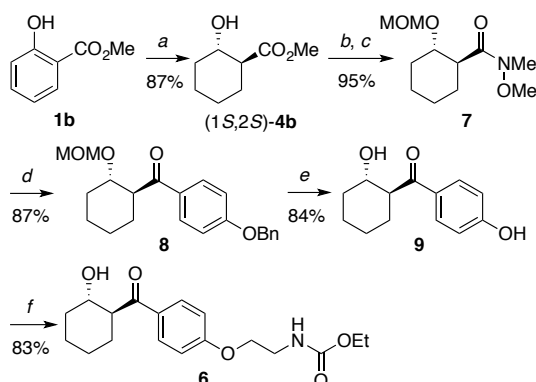


図 3. 幼若ホルモン類縁体 **6** の合成。^a H_2 (5.0 MPa), cat. $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$, (S)- C_2 -TunePhos, EtOAc. ^b H_2 (5.0 MPa), cat. $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$, (S)- C_2 -TunePhos, EtOAc. ^c H_2 (5.0 MPa), cat. $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$, (S)- C_2 -TunePhos, EtOAc. ^d H_2 (0.50 MPa), cat. 5% Pd/C, Sc(OTf)₃, EtOH. ^e H_2 (0.50 MPa), cat. 5% Pd/C, Sc(OTf)₃, EtOH. ^f $ClCH_2CH_2NHCO_2Et$ (**10**), K_2CO_3 , 18-Crown-6, toluene.

以上、本研究では、金属担持触媒 Rh/C と光学活性ルテニウム錯体触媒 **5b** を複合的に利用することにより、サリチル酸類のベンゼン環を高エナンチオ選択的かつジアステレオ選択的に水素化することに成功した。この研究成果は、単環式のベンゼン環の触媒的不斉水素化の世界で初めての成功例であり、極めて有意義である。また、この研究過程で金属担持触媒と光学活性遷移金属錯体を複合的に利用するという手法は前例のないものであり、触媒的不斉合成の分野に新しい研究アプローチをもたらすものである。

<引用文献>

- ① S. Urban, N. Ortega, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 2011, 3803-3806.
- ② a) R. Kuwano, R. Morioka, M. Kashiwabara, N. Kameyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 2012, 4136-4139. b) R. Kuwano, R. Ikeda, K. Hirasada, *Chem. Commun.*, 51, 2015, 7558-7561.
- ③ M. Kitamura, T. Ohkuma, M. Tokunaga, R. Noyori, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1, 1990, 1-4.
- ④ Z. Zhang, H. Qian, J. Longmire, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, 65, 2000, 6223-6226.
- ⑤ M. Rejzek, Z. Wimmer, M. Zarevúcka, D. Šaman, M. Pavlík, M. Řičánková, *Tetrahedron: Asymmetry*, 5, 1994, 1501-1512.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Y. Makida, M. Saita, T. Kuramoto, K. Ishizuka, R. Kuwano, "Asymmetric Hydrogenation of Azaindoles: Chemo- and Enantioselective Reduction of Fused

Aromatic Ring Systems Consisting of Two Heteroarenes." *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 55, No. 39, 2016, pp. 11859-11862. DOI: 10.1002/anie.201606083

- ② R. Ikeda, R. Kuwano, "Asymmetric Hydrogenation of Isoxazolium Triflates with a Chiral Iridium Catalyst." *Chem. Eur. J.*, Vol. 22, No. 25., 2016, pp. 8610-8618. DOI: 10.1002/chem.201600732

- ③ R. Kuwano, R. Ikeda, K. Hirasada, "Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Quinoline Carbocycles: Unusual Chemoselectivity in the Hydrogenation of Quinolines." *Chem. Commun.*, Vol. 51, No. 35, 2015, pp. 7558-7561. DOI: 10.1039/C5CC01971K

[学会発表] (計 11 件)

- ① R. Kuwano, M. Saita, Y. Makida, "Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Azaindoles." International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2016 (C&FC 2016), 2016年11月12日、台北(台湾)
- ② 才田雅博、榎田祐輔、倉本亮弘、石塚賢太郎、桑野良一「アザインドールの触媒的不斉水素化」第118回触媒討論会、2016年9月22日、岩手大学(岩手県・盛岡市)
- ③ R. Kuwano, "Enantioselective Hydrogenation of Heterocyclic Arenes." The International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2016 (ISPAC 2016), 2016年8月16日、クチン(マレーシア)
- ④ R. Kuwano, "Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Isoxazoles." 20th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHCXX), 2016年7月12日、京都テルサ(京都府・京都市)
- ⑤ 池田龍平、桑野良一「イソオキサゾリウム塩の触媒的不斉水素化：位置選択性と反応経路の解明」日本化学会第96春季年会、2016年3月24日、同志社大学京田辺キャンパス(京都府・京田辺市)
- ⑥ R. Kuwano, "Enantioselective Hydrogenation of Heteroarenes and Arenes." 5th UK-Japanese Symposium on Asymmetric Catalysis, 2016年3月14日、マンチェスター(UK)
- ⑦ R. Kuwano, "Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Carbocyclic Arenes." The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), 2015年12月16日、ホノルル(USA)
- ⑧ R. Kuwano, R. Ikeda, Y. Makida, "Enantioselective Hydrogenation of Carbocyclic Arenes." 13th

International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), 2015年11月12日、リーガロイヤルホテル京都(京都府・京都市)

- ⑨ 池田龍平、榎田祐輔、桑野良一「サリチル酸誘導体の触媒的不斉水素化」第116回触媒討論会、2015年9月18日、三重大学(三重県・津市)
- ⑩ 榎田祐輔、才田雅博、倉本堯弘、石塚賢太郎、桑野良一「アザインドール類の触媒的不斉水素化」第62回有機金属化学討論会、2015年9月9日、関西大学千里山キャンパス(大阪府・吹田市)
- ⑪ 桑野良一「芳香族化合物の触媒的不斉水素化」第52回化学関連支部合同九州大会、2015年6月27日、北九州国際会議場(福岡県・北九州市)

[図書] (計1件)

- ① Yusuke Makida, Ryoichi Kuwano, "Hydrogenation" in *N*-Heterocyclic Carbenes in Catalytic Organic Synthesis 1 (Science of Synthesis), Eds. by S. P. Nolan, C. S. J. Cazin, Thieme, 2016, pp. 261-283.

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

[その他]

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