

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620083

研究課題名(和文) 含窒素複素芳香環化合物の直接的不斉水素化反応による光学活性環状アミンの効率的合成

研究課題名(英文) Efficient direct asymmetric hydrogenation of N-heteroaromatic compounds to produce optically active cyclic amines

研究代表者

真島 和志 (Mashima, Kazushi)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：70159143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは、独自に開発したイリジウム二核錯体を用いた複素芳香環化合物の不斉水素化反応の検討を行い、イソキノリン類やピリジン類の不斉水素化反応が効率的に進行することを見いだした。従来、イソキノリン類やピリジン類の不斉水素化反応は難しいとされてきたが、われわれはキノキサリンを塩酸塩へと誘導することでイソキノリン類の不斉水素化反応が効率的に進行し、高いエナンチオ選択性が達成されることを見いだした。さらに、基質の塩形成を用いて種々の複素芳香環化合物の不斉水素化反応を試み、効率的な光学活性環状アミン化合物の合成法を開発するとともに、外圏六員環遷移状態を経る反応機構により進行することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We found that asymmetric hydrogenation of 1- and 3-substituted and 1,3-disubstituted isoquinolinium chlorides using triply halide-bridged dinuclear iridium complexes $[\{\text{Ir}(\text{H})(\text{diphosphine})\}_2(\mu\text{-Cl})_3]\text{Cl}$ (1) proceeded when we applied the strategy of the HCl salt formation of isoquinolines to afford the corresponding chiral 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (THIQs) in high yield and excellent enantioselectivity after simple basic workup.

Effects of the salt formation were carefully evaluated based on controlled experiments including time-course experiments, ^1H and $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR studies, isolation, and characterization of several intermediates. Together with the function of the chloride anion of the isoquinolinium chlorides, we proposed a new outer-sphere mechanism including a coordination of the chloride anion of the substrates to an iridium dihydride species along with a hydrogen bond between the chloride ligand and the N-H proton of substrate salts.

研究分野：有機金属化学

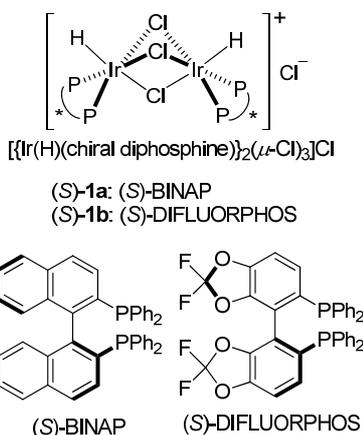
キーワード：不斉水素化反応 複素芳香環化合物 キノリン類 キノキサリン類 イソキノリン類 ジヒドリドイリジウム錯体 イリジウム二核錯体 外圏六員環遷移状態

1. 研究開始当初の背景

光学活性な環状アミン類は、天然物や医薬品などの様々な生理活性化合物に含まれる基本的な構造であり、それらを合成する際に目的エナンチオマーのみを高エナンチオ選択的かつ効率的に合成する手法が求められている。そのような合成法の一つに含窒素芳香族化合物の不斉水素化反応がある。水素化反応は、水素を還元剤として用いるため還元剤由来の廃棄物を生じない環境調和性の高い反応であり、工業的にも利用されている実用的な反応であるため、現在でも盛んに研究が行われている分野である。しかし、含窒素芳香族化合物を基質とした不斉水素化反応は、基質が芳香族性を持つ安定な構造をとっているため反応性が低い、また、生成物である環状アミンが触媒金属に配位することで触媒の失活を引き起こすといった要因により、近年になるまでほとんど報告されてこなかった。

2. 研究の目的

われわれは、独自に開発したイリジウム二核錯体(Scheme 1)を用いた複素芳香環化合物の不斉水素化反応の検討を行い、キノリン類やキノキサリン類の不斉水素化反応が効率的に進行することを見いだしている¹。しかしながら、不斉水素化反応が達成困難とされてきたイソキノリン類やピリジン類の不斉水素化反応は同様の条件下ではほとんど進行しなかった。そこで、われわれはキノキサリンの不斉水素化において得られた知見を基に、基質を塩酸塩へと誘導することでイソキノリン類の不斉水素化反応が効率的に進行することを見いだした²。本研究では、この基質の塩形成を用いて種々の複素芳香環化合物の不斉水素化反応を試み、効率的な光学活性環状アミン化合物の合成法を開発することを目的とした。



Scheme 1. Halogen-bridged Dinuclear Iridium Complexes

3. 研究の方法

1年間、大別して以下の2つの研究項目に取り組んだ。

(1)ピリジン類の不斉水素化反応

ピリジン類は不斉水素化反応が最も困難

な基質の一つとされ、これまでの報告例は特殊なピリジン類のみに限られていた。イソキノリンの不斉水素化で見られた基質の塩形成の効果により、効率的な反応を達成できるかどうか検討した。

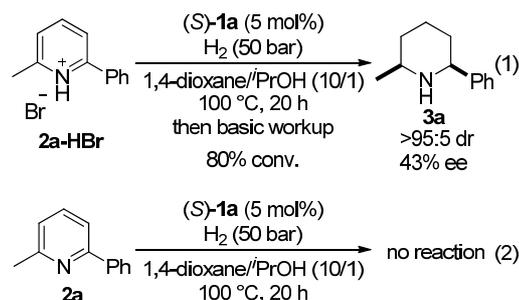
(2)基質の塩形成による収率・エナンチオ選択性の向上の機構解明

われわれはイソキノリン類の不斉水素化反応において基質を塩酸へと誘導することで、高収率・高エナンチオ選択的に進行することを明らかとしている。この基質の塩形成の効果を利用することでピリジン類の不斉水素化反応を達成できると考え検討を行った。

4. 研究成果

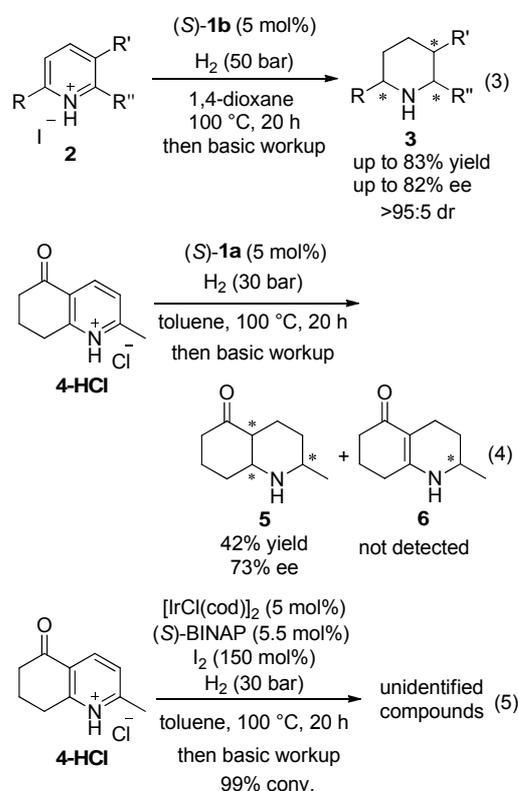
(1)ピリジン類の不斉水素化反応³

われわれは、これまでにイソキノリン類の不斉水素化反応において基質を塩酸塩へと誘導することで、収率およびエナンチオ選択性を向上できることを見出している²。そこで、この基質の塩形成の効果を利用することでピリジン類の不斉水素化反応を達成できると考え検討を行った。2-methyl-6-phenylpyridine (2a)をモデル基質として検討したところ、塩を形成しない場合全く反応が進行しなかったのに対して、塩へと誘導した基質は80%の転化率、43% eeで対応するピペリジン誘導体 3aを与えた (eqs. 1 and 2)。このとき得られた生成物は *syn* 体のみであり、*anti* 体はまったく観測できなかった。ピリジン塩の対アニオンは重要であり、ヨウ化水素酸塩を用いた場合に収率、エナンチオ選択性共に向上した。



最適化した条件下で基質一般性の検討を行ったところ、種々の2,6-二置換ピリジン塩が適用可能であり、高ジアステレオ選択的に反応が進行した。また、本触媒系は2,6-二置換ピリジン塩のみでなく2,3-二置換ピリジン塩も適用可能であった (eq. 3)³。さらに、本系を三置換ピリジン類へと適用することを企図し、7,8-dihydro-2-methylquinoline-5(6H)-one (4)の水素化を行った。ピリジン誘導体 4を塩酸塩 4-HClへと誘導し不斉水素化を行うことにより、3つの不斉点を有するピペリジン誘導体 5が得られた (eq. 4)。ピリジン 4の不斉水素化反応は既に報告されているものの、一つの二重結合

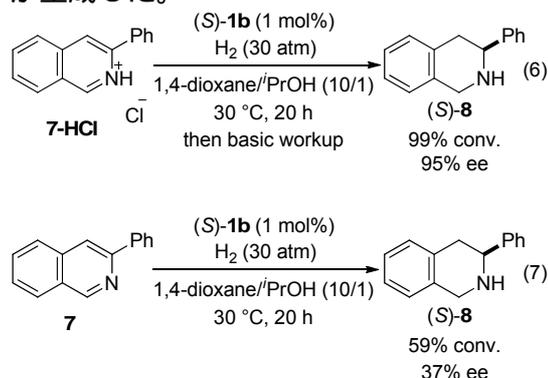
が残存したエナミン **6** が得られるのみであったことから、基質の塩形成による効果でエナミン **6** からピペリジン誘導体 **5** への水素化が進行したものと考えられる。そこで、ピリジン **4** の水素化に用いられている触媒系 (Ir-I_2) を用いても、基質を塩へと誘導することで同様の生成物が得られるのか検討を行ったが、ピペリジン誘導体 **5** は得られず構造不明の生成物が複数得られるのみであった (eq. 5)。また、イリジウム上のハロゲン配位子が異なるため生成物が異なる可能性を考慮し、ヨウ素架橋イリジウム二核錯体を別途合成し検討を行ったところ、塩素架橋イリジウム錯体と同様にピペリジン **5** が得られた。以上の結果より、ハロゲン架橋イリジウム二核錯体は、古典的に用いられる $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$ とヨウ素から生じる活性種とは異なる反応性を示すと言える。



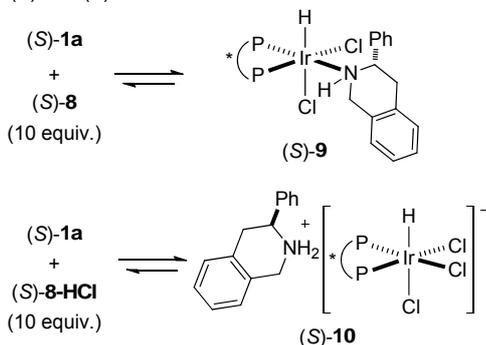
(2) 基質の塩形成による収率・エナンチオ選択性の向上の機構解明

われわれは、光学活性な 2 座ホスフィン配位子を有するハロゲン架橋イリジウム二核錯体を触媒として用いたイソキノリン類の不斉水素化において、基質を塩酸塩へと誘導することにより、高収率、高エナンチオ選択的に対応するテトラヒドロイソキノリンを与えることを見出している (eqs 6 and 7)²。塩酸塩形成の効果が、基質の反応性だけでなくエナンチオ選択性に大きく影響することを解明するため、イリジウム二核錯体 $(S)\text{-1a}$ とテトラヒドロイソキノリン ($(S)\text{-8}$) およびその塩酸塩 ($(S)\text{-8-HCl}$) との反応を検討した (Scheme 2)。テトラヒドロイソキノリンは、イリ

ジウムに配位し、生成物アミンが配位した単核錯体 $(S)\text{-9}$ が得られた。一方、テトラヒドロイソキノリン塩酸塩との反応においては、塩酸塩の塩化物イオンがイリジウムに配位したアニオン性錯体 $(S)\text{-10}$ が生成した。



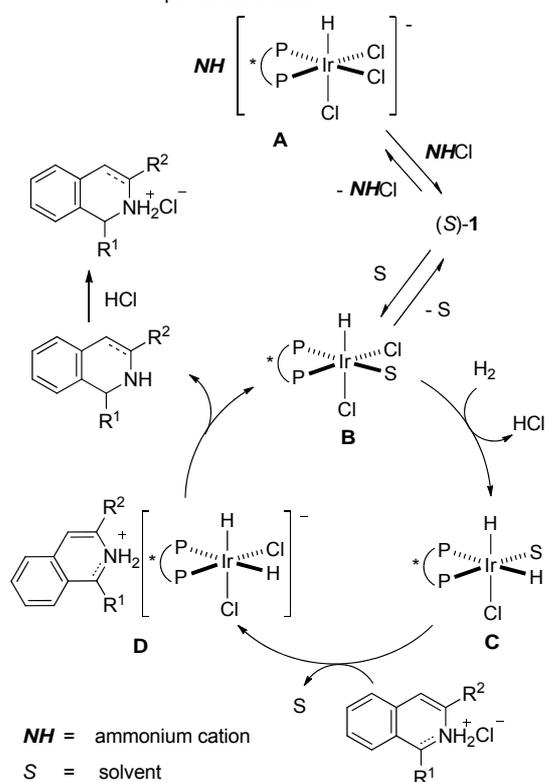
Scheme 2. Controlled Reactions of $(S)\text{-1a}$ with $(S)\text{-8}$ or $(S)\text{-8-HCl}$



アニオン性イリジウム錯体は、ヒドリド配位子を有するものの、イソキノリン塩酸塩へのヒドリド攻撃は起こらなかったため、 $(S)\text{-1a}$ を用いた量論反応を行ったところ、ジヒドリドイリジウム錯体が生成した。別途合成したジヒドリドイリジウム錯体を用いたイソキノリン塩酸塩との反応を行ったところ、水素分子が存在しない条件でヒドリド攻撃が進行し、水素化体を得られた。この結果は、ジヒドリド錯体が触媒活性種であることを支持している。

これらの実験結果から、Scheme 3 に示す反応機構を推定している。すなわち、イリジウム二核錯体は、アニオン性錯体 A と平衡状態にあり、溶媒の配位により中性の単核錯体 B を形成し、水素分子との反応によりジヒドリド錯体 C となる。基質塩酸塩の配位によりアニオン性ジヒドリド錯体 D となり、ヒドリド攻撃が進行することで還元が進行する。基質塩の対アニオンによりエナンチオ選択性が変化することやアニオン性錯体では塩化物イオンとアンモニウム塩の水素結合が可能なことから、ヒドリド攻撃の際、水素結合を介した外圏六員環遷移状態を経る反応機構が最も妥当である。

Scheme 3. Proposed Mechanism



<引用文献>

- (a) Tadaoka, T.; Cartigny, D.; Nagano, T.; Gosavi, T.; Ayad, T.; Genêt, J.-P.; Ohshima, T.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9990. (b) Cartigny, D.; Nagano, T.; Ayad, T.; Genêt, J. P.; Ohshima, T.; Mashima, K.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1886. (c) Nagano, T.; Imuro, A.; Schwenk, R.; Ohshima, T.; Kita, Y.; Togni, A.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11578.
Imuro, A.; Yamaji, K.; Kandula, S.; Nagano, T.; Kita, Y.; Mashima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2046.
Kita, Y.; Imuro, A.; Hida, S.; Mashima, K. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 284.
Kita, Y.; Yamaji, K.; Higashida, K.; Imuro, A.; Kandula, S.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1915.

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 3件)(全て査読有)

- Yusuke Kita, Atsuhiko Imuro, Shoji Hida, Kazushi Mashima, Iridium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Pyridinium Salts for Constructing Multiple Stereogenic Centers, *Chem. Lett.*, Vol. 43, 2014, 284-285
DOI: 10.1246/cl.130943

Yusuke Kita, Kenta Yamaji, Kosuke Higashida, Atsuhiko Imuro, Sathaiiah Kandula, Kazushi Mashima, Enhanced Effects of Salt Formation on Catalytic Activity and Enantioselectivity for Asymmetric Hydrogenation by Dinuclear Halide-Bridged Iridium Complexes, *Chem. Eur. J.*, Vol. 21, 2015, pp. 1915-1927

DOI: 10.1002/chem.201405408

Yusuke Kita, Kosuke Higashida, Kenta Yamaji, Atsuhiko Imuro, Kazushi Mashima, Asymmetric Hydrogenation of Quinazolinium Salts Catalyzed by Halide-bridged Dinuclear Iridium Complexes bearing Chiral Diphosphine Ligands, *Chem. Commun.*, Vol. 51, 2015, 4380-4382

DOI: 10.1039/C5CC00258C

[学会発表](計 10件)

喜多祐介・山地健太・東田皓介・飯室敦弘・真島和志、イリジウム触媒によるイソキノリン類の不斉水素化反応における基質の塩形成の効果、日本化学会第95春季年会、2015年3月26-29日、日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県・船橋市)

東田皓介・飯室敦弘・喜多祐介・真島和志、キラルジホスフィン配位子を有するイリジウム二核錯体を用いたキノリン類塩の不斉水素化反応、日本化学会第95春季年会、2015年3月26-29日、日本大学理工学部船橋キャンパス(千葉県・船橋市)

樋田翔士・喜多祐介・真島和志、複数の立体中心構築を指向した多置換ピリジン類塩の不斉水素化反応、新学術領域研究分子活性化 - 有機分子触媒合同シンポジウム、2014年6月20-21日、北海道大学(北海道・札幌市)

樋田翔士、多置換ピリジン類塩を基質とするイリジウム2核錯体による触媒的不斉水素化反応、第34回有機合成若手セミナー、2014年8月5日、大阪大学(大阪府・豊中市)

東田皓介・飯室敦弘・山地健太・Sathaiiah Kandula・真島和志、イリジウム二核錯体を用いたイソキノリン類塩の不斉水素化反応、第34回有機合成若手セミナー、2014年8月5日、大阪大学(大阪府・豊中市)

喜多祐介・山地健太・飯室敦弘・Sathaiiah Kandula・真島和志、Asymmetric Hydrogenation of Isoquinolinium Salts Catalyzed by Iridium Dinuclear Complex, 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis、オタワ(カナダ)

飯室敦弘・樋田翔士・喜多祐介・真島和

志、Iridium-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Multi-substituted Pyridium Salts、19th International Symposium on Homogeneous Catalysis、2014年7月6-11日、オタワ(カナダ)
東田皓介・飯室敦弘・山地健太・Sathaiah Kandula・真島和志、Asymmetric Hydrogenation of Isoquinolinium Salts Catalyzed by Chiral Iridium Complexes、The XXVI International Conference on Organometallic Chemistry、2014年7月13-18日、ロイトン札幌(北海道・札幌市)

樋田翔士・飯室敦弘・喜多祐介・真島和志、Asymmetric Hydrogenation of Multiple-substituted Pyridinium Salts Catalyzed by Dinuclear Iridium(III) Complexes、International Conference on Organometallic Chemistry 2014 Post-symposium in Osaka、2014年7月19日、大阪大学(大阪府、吹田市)

東田皓介・飯室敦弘・山地健太・Sathaiah Kandula・真島和志、Asymmetric Hydrogenation of Substituted Isoquinolinium Salts、International Conference on Organometallic Chemistry 2014 Post-symposium in Osaka、2014年7月19日、大阪大学(大阪府、吹田市)

〔その他〕

ホームページ等

大阪大学基礎工学研究科物質創成専攻 有機金属化学グループ

<http://www/organomet.chem.es.osaka-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

真島 和志 (MASHIMA, Kazushi)

大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授

研究者番号：70159143