OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Asymmetric Hydrogenation of Pyridinium and Isoquinolinium Salts Catalyzed by Chiral Dinuclear Iridium Complexes
Author(s)	飯室, 敦弘
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55881
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名	（　飯　室　敦　弘　）
論文題名	Asymmetric Hydrogenation of Pyridinium and Isoquinolinium Salts Catalyzed by Chiral Dinuclear Iridium Complexes （キラルなイリジウム二核錯体を用いたピリジン塩およびイソキノリン塩の触媒的不斉水素化反応）

論文内容の要旨

本博士論文は光学活性な二座ホスフィン配位子を有する塩素架橋二核イリジウム錯体を用いたピリジン塩およびイソキノリン塩の触媒的不斉水素化反応についてまとめたものである。

光学活性な環状アミンは、医薬品や香料・農薬など様々な生物活性化合物に見られる重要な基本骨格であり、効率的な合成法の開発が強く求められている。含窒素芳香族化合物の触媒的不斉水素化反応は、最も効率的で還元剤由来の廃棄物を生じない環境調和性に優れた反応であることから注目されている。含窒素芳香族化合物の中でも、キノリン類やキノキサリン類、インドール類などの基質については、多くの不斉水素化反応が報告されてきたが、ピリジンやイソキノリンの不斉水素化は、ピリジン類やイソキノリン類の芳香族安定化による反応性の低さと生成物の高い配位能による触媒の失活のため困難であると考えられてきた。本申請者は、ピリジン類やイソキノリン類の還元生成物であるピペリジン類および 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン類を塩酸塩として捕捉することにより、触媒の失活を抑えることができることを見いだした。具体的には、光学活性な二座ホスフィン配位子を有する塩素架橋二核イリジウム錯体触媒を利用することによりピリジンの塩酸塩およびイソキノリンの塩酸塩の不斉水素化反応に成功した。

第一章では General Introduction として、ピリジン類およびイソキノリン類の不斉水素化反応に関するこれまでの研究例を合成戦略ごとに分類し、代表的な反応例とともに記載し、この分野の研究の進捗状況について概観した。さらに、本博士論文の概要をまとめた。

第二章では、光学活性な二座ホスフィン配位子を有する塩素架橋二核イリジウム錯体を触媒として用いることにより、置換イソキノリンの塩酸塩の不斉水素化反応を達成した。すなわち、基質の置換イソキノリンを塩酸塩に誘導することにより、触媒反応の転化率およびエナンチオ選択性が大幅に向上し、対応する置換 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンの塩酸塩が得られることを見出した。また、塩基処理という簡便な手法で対応するキラルな置換 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンが得られるという合成化学上の利点がある。本反応は、1 位と3 位をアルキル基およびアリール基で置換したイソキノリンだけでなく、 1,3 位の両方にフェニル基を有する1,3-ジフェニルイソキノリンの塩酸塩の不斉水素化反応でも反応が進行し、高ジアステレオ選択的かつ高エナンチオ選択的に反応が進行することを見出した。この反応を応用し、抗コリン薬の一種であるソリフェナシンの合成を行った。

第三章では、多置換ピリジン塩の不斉水素化反応の成果をまとめた。塩素架橋二核イリジウム錯体を触媒として用いることにより、二置換ピリジンの塩酸塩およびヨウ化水素酸塩ならびに三置換ピリジンの塩酸塩の不斉水素化反応を試みたところ、対応する光学活性な置換ピペリジンが、高ジアステレオ選択的かつ高エナンチオ選択的（最高82% ee）に得られた。また、三置換ピリジンである、2-methyl-7,8-dihydroquinolin-5(*6H*)-one の塩酸塩の不斉水素化反応を試みたところ、カルボニル基を保持されたままピリジン環のみが水素化された生成物が高ジアステレオ選択的に得られることを見出した。

第四章では、3-アミド-2-アリール-ピリジンの塩酸塩の不斉水素化を鍵段階とした NK1 受容体拮抗薬類縁体の合成に関する研究成果をまとめた。反応条件と基質の誘導体について徹底的な検討を行った結果、3 位のアミノ基をトリフルオロアセチル化し、(-)-カンファースルホン酸を基質に対して当量添加することにより反応性の大幅な向上に成功し、高ジアステレオ選択的かつ高いエナンチオ選択的な 3-アミド-2-アリールピリジンの塩酸塩の不斉水素化反応を達成した。

様式7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　飯　室　敦　弘　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授　真島和志 副査　教授　戸部義人 副査　教授　直田健	

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、光学活性な二座ホスフィン配位子を有する塩素架橋二核イリジウム錯体を触媒として用いたピリジン塩およびイソキノリン塩の触媒的不斉水素化反応による光学活性な環状アミン類の合成法についてまとめた学位論文であり、内容的に優れた学位論文である。

光学活性な環状アミン類は天然物など様々な生理活性化合物に見られる基本骨格であり、光学活性な環状アミン類の効率的な合成法の開発は医薬品のシード化合物創成に役立つことから、効率的な合成法の開発を企図した活発な研究が行われている。中でも、含窒素芳香族化合物の触媒的不斉水素化反応がキラルな環状アミン類を合成する手法として最も合理的かつ効率的であるが、基質の芳香族安定化による反応性の低さに加えて、生成物アミンの遷移金属に対する高い配位力による触媒活性の失活という問題があった。飯室敦弘君はピリジンおよびイソキノリンの塩酸塩を基質として用いることにより、基質の活性化を行うだけでなく、アミンの塩酸塩が生成することからアミンの金属への配位を防ぐことができ、結果として、触媒の失活を抑えることができることを見出した。これらの結果は従来の含窒素芳香族化合物の不斉水素化とは一線を画する優れた反応であり、学術的に高い評価を得ている。

飯室君は、第一章においてピリジン類およびイソキノリン類の不斉水素化反応を概観し、研究背景および本博士論文の概要をまとめている。

第二章において光学活性な二座ホスフィン配位子を有する塩素架橋二核イリジウム錯体を触媒として用い、イソキノリンの塩酸塩を用いた触媒的不斉水素化反応を行うことにより、反応性およびエナンチオ選択性の大幅な向上に成功した。直截的なイソキノリン類の触媒的不斉水素化を達成した最初の例であり、高い評価を得ている。

さらに、第三章では、多置換ピリジンの塩酸塩およびヨウ化水素酸塩の不斉水素化反応に挑戦し、対応するキラルなピペリジン類を高ジアステレオ選択性かつ高エナンチオ選択性で得ることに成功した。この方法は 2,6-二置換ピリジン類だけでなく、2,3-二置換ピリジン類、2,3,6-三置換ピリジン類にも適応可能である。

飯室君は、第三章に記載した成果をさらに発展させ、3-アミド-2-アリールピリジンの塩酸塩の触媒的不斉水素化により、NK1 受容体拮抗薬類縁体の合成を達成した。(-)-カンファースルホン酸を添加剤として用いることにより 3-アミド-2-アリールピリジンの塩酸塩の不斉水素化が比較的温和な条件で進行し、高ジアステレオ選択的かつ高エナンチオ選択的に対応する光学活性な 3-アミド-2-アリールピペリジンを得ることに成功した。

以上の研究成果は、含窒素芳香族化合物の不斉水素化の今後の発展にも繋がる成果であり、博士(理学)の学位論文として価値のあるものと認める。