

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05784

研究課題名(和文) イリジウム触媒を用いる不斉レドックスカスケード反応の開発と応用

研究課題名(英文) Development and application of asymmetric redox cascade reaction using iridium catalyst

研究代表者

鈴木 健之 (Suzuki, Takeyuki)

大阪大学・産業科学研究所・准教授

研究者番号：10262924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：多段階行程に酸化と還元を組み込むことで外部から酸化剤や還元剤を加えることなく、原料または中間体に潜在する酸化還元能を利用するレドックスニュートラルな不斉カスケード反応と考えた。レドックスニュートラルな不斉カスケード反応として不斉Tishchenko型反応をキラルイリジウム触媒により実現した。本反応の応用として得られた光学活性ラク톤を用い、セダルマイシンの合成に成功した。不斉Tishchenko型反応の触媒活性種の構造を調べるために、コールドスプレーイオン化質量分析を検討し、反応中間体を観測することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本技術は環境調和型反応として実用性にも優れ、キラルテクノロジーとしても魅力的である。医薬品など有用化合物には多数の不斉中心を含むものも多く、本研究が目指す不斉合成法は将来の創薬研究に対しても有効な手法となる。このように、不斉レドックスカスケード反応を開発できれば、合成化学的応用が広く、触媒的不斉合成法の新たな潮流となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric Tishchenko-type reaction was realized as a redox-neutral asymmetric cascade reaction using a chiral iridium catalyst. As an application of this reaction, we succeeded in the catalytic asymmetric synthesis of the cedarmycin from the optically active lactone product. In order to investigate the structure of catalytically active species in the asymmetric Tishchenko type reaction, cold spray ionization mass spectrometry was investigated and reaction intermediates was observed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：レドックスカスケード イリジウム Tishchenko反応 還元 酸化 ラク톤 不斉合成

1. 研究開始当初の背景

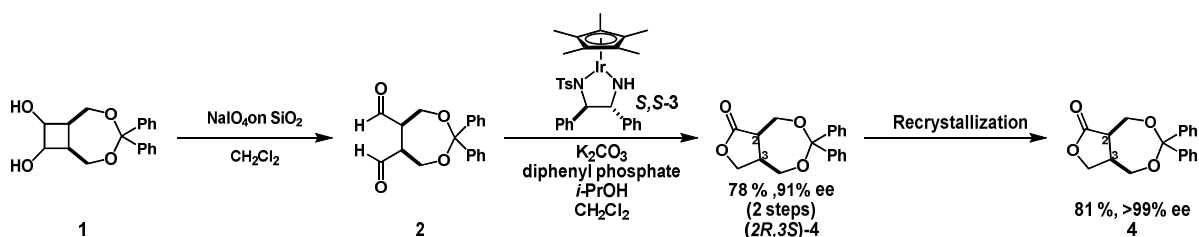
生体内では酵素の触媒作用により、数種類の化学反応が同一系で連続的に行われている。このような連続反応では多段階の反応が一挙に進行するため、溶媒、試薬、分離精製過程の軽減につながり、グリーンケミストリーの観点からも重要である。これまで我々は新規ロジウムまたはイリジウムアミド錯体を開発し、水素移動型の触媒反応に関する研究を行ってきた。我々が開発したイリジウム錯体は Oppenauer 型酸化¹ やジオールの酸化的ラクトン化反応² に、またロジウム錯体は不斉 Michael 反応³ に対し、有効である。レドックスカスケード反応では一回の反応で水素分子の貸し借りをしながら、多段階の反応を一気に進行させる。このため、反応系全体では副生成物が水だけの、クリーンな反応である。我々は独自のイリジウム錯体を開発し、室温など温和な条件で進む Tishchenko 型の反応に成功し、イリジウム触媒によるレドックスカスケード反応について総説としてまとめ、Chem.Rev.誌に報告した⁴。不斉レドックスカスケード反応の成功例は Krische(米国)によるアリル化⁵、我々によるアルドールカスケードによる catalponol 合成⁶、Zhao による芳香族アミノ化等⁷、成功例は限られていた。

2. 研究の目的

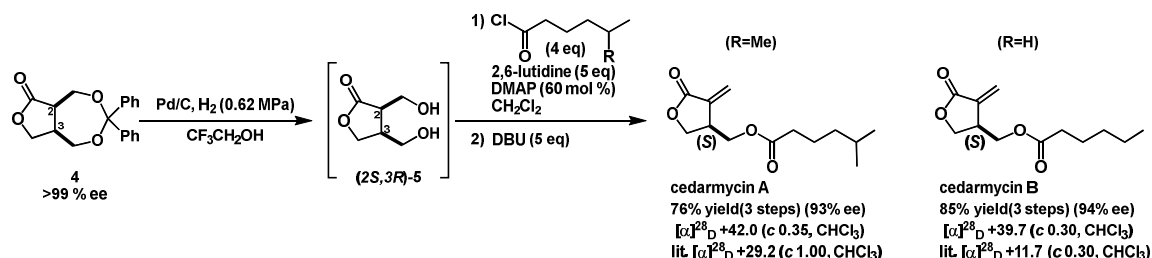
不斉レドックスカスケード反応の展開として、後周期遷移金属錯体触媒を用いる酸化、還元過程を含む分子内不斉 Tishchenko 型反応の合成的応用を検討した。Cedarmycin は五十嵐、古米に杉から単離された抗生物質活性を有する天然物であるが、これまでラセミ体での合成しか報告されておらず、天然物の絶対配置も決定されていなかった⁸。キラルイリジウム触媒を用いる不斉 Tishchenko 型反応で得られた光学活性ラクトンを用い、Cedarmycin の合成を検討した。

3. 研究の方法

塩化メチレン溶媒中、シリカゲルに担持した過ヨウ素酸ナトリウムを用いてジオール **1** の酸化的開裂を行い、ジアルデヒド **2** を得た。単離精製せずに *S,S*-不斉イリジウムジアミン錯体触媒 **3**、添加剤、塩基を加え不斉 Tishchenko 型反応を行った結果、ラクトン **4** が得られた。



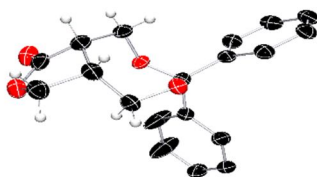
ラクトン **4** をトリフルオロエタノール溶媒中、Pd/C 触媒存在下で加水素分解を行い、アセタール部位を脱保護し、ラクトンジオール **5** を得た。続いてラクトンジオール **5** を塩化メチレン溶媒中、2,6-ルチジン、DMAP 存在下でそれぞれ対応する塩化ヘキサノイルを用いジエステル体へ導き、ワンポットで DBU を用いて処理し、脱離反応を行うことで目的とする Cedarmycin 類を得ることに成功した。目的生成物の単離精製は分取 TLC で行い構造決定には NMR、旋光光度計、HPLC を用いた。



4. 研究成果

酸化開裂反応、Tishchenko 型反応によりラクトン 4 は収率 78% (91% ee) で得られた。得られたラクトンをヘキサン、酢酸エチルで再結晶し、光学純度が >99% ee に向上した。単結晶 X 線回折の結果より *R,R*-Ir 触媒を用いた時にはラクトンの立体配置が (2*S*,3*R*) で得られることが分かった。

合成した CedarmycinB の旋光度を測定したところ +39.7 であり、天然物と同じ立体配置をしていることがわかった。続いて、CedarmycinA を同様の手順で合成したところ収率 76% (93% ee) であった。こちらも旋光度を測定したところ +42.0 であり天然体と同じ立体配置であった。以上の結果より Cedarmycin の絶対配置が *S* 体であることが分かった。



参考文献

1. Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1601-1602.
2. Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2361-2363.
3. Suzuki, T.; Torii, T., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1077-1081.
4. Suzuki, T., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1825-1845.
5. Bower, J. F.; Skucas, E.; Patman, R. L.; Krische, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15134-15135.
6. Suzuki, T.; Ismiyanto; Ishizaka, Y.; Zhou, D. Y.; Asano, K.; Sasai, H., *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5176-9.
7. Zhang, Y.; Lim, C. S.; Sim, D. S.; Pan, H. J.; Zhao, Y., *Angew Chem Int Ed Engl* **2014**, *53*, 1399-403.
8. Sasaki, T.; Igarashi, Y.; Saito, N.; Furumai, T., *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 567-572.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 鈴木健之
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Synthesis of Cedarmycins Using Chiral Iridium Complex
3. 学会等名 Tetrahedron symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木健之
2. 発表標題 Catalytic asymmetric synthesis of cedarmycins using chiral iridium complex
3. 学会等名 XXII International Conference on Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeyuki Suzuki, Ismiyanto, Takahiro Doi, Naoki Kishi, Da-yang Zhou, Kaori Asano, Yasushi Obora, Hiroaki Sasai
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Synthesis of Natural Products Using Ir Catalyzed Tishchenko-type Reaction
3. 学会等名 Tetrahedron symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	朝野 芳織 (ASANO Kaori) (00311762)	大阪大学・産業科学研究所・助教 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	周 大揚 (ZHOU Dayang) (00324848)	大阪大学・産業科学研究所・助教 (14401)	