

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550122

研究課題名(和文) 水素自動移動プロセスに基づく革新的有機合成反応の開発

研究課題名(英文) Development of the innovative organic synthesis based on the hydrogen autotransfer process

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) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：キラルイリジウム錯体触媒を用いるジオールの非対称化反応を展開し、本触媒を用いるメソ第二級ジオールと芳香族アルデヒドとの不斉タンデムカップリング反応を開発した。インダンジオールとベンズアルデヒドのカップリング反応においても90%ee以上の高い不斉収率で反応が進行することを見出した。本反応の中間体を補足すべく、React-IRを用いOnePot反応の動的挙動を追跡したところ、エノン中間体を観測することに成功した。さらにこの反応溶液に2-プロパノールを添加した結果、速やかにエノン中間体が消失し、還元体が生成することがわかった。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric tandem coupling of meso-diols with aldehydes was achieved by using a chiral iridium catalyst. This tandem reaction consists of oxidative desymmetrization of the meso-diol, aldol condensation with an aldehyde, and reduction of the enone intermediate. A one-pot method using an excess of a hydrogen donor gave  $\alpha$ -benzyl- $\beta$ -hydroxyindan-1-ones in <94% ee and 88% yield. An asymmetric Hydrogen auto-transfer process in the absence of an additional H donor gave the desired benzyl ketone in 92% ee. The reaction intermediate enone was detected by using in situ IR spectroscopy.

研究分野：化学

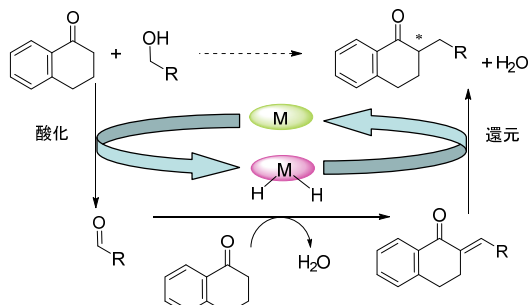
科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：タンデム反応 アルドール反応 ジオール アルデヒド 不斉触媒 イリジウム

### 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 型酸化やジオールの酸化的ラクトン化反応に対し、またロジウム錯体は不斉 Michael 反応に対し有効であり、いずれも有機化学の教科書 March 第 6 版に引用され、イリジウム錯体を使うアルデヒド合成も丸善実験化学講座第 5 版に掲載されている。

今回、研究する水素自動移動プロセスの一例を図に示す。ケトン類のアルキル化は従来ケトンを変性エノラートなどに活性化し、ハロゲン化アルキルと反応させるため、反応後に金属塩が副生する。さらにハロゲン化アルキルが入手容易できない場合は対応するアルコールから誘導する必要が生じる。一方、水素自動移動プロセスでは副生成物が水になるため、クリーンな反応であり、一回の反応で多段階の反応を経由することにより求電子試薬として不活性なアルコールを直接、反応基質として用いることができる。

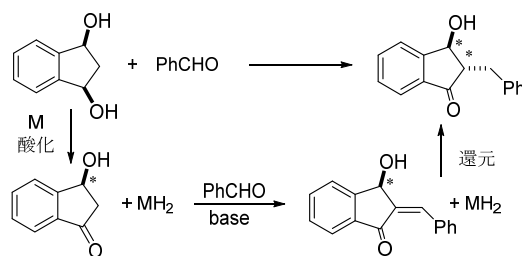


この水素自動移動プロセスは今世紀に入ってからいくつか成功例が見つかりだした反応であり、英国 Bath 大の Williams は水素借用反応と呼ぶなど、まだ定まった名称はないが、今年の *Science* 誌 (329 巻, p.635) でもその概念が紹介されるなど、現在、ホットな研究領域である。我々は酸素求核剤を用い、室温など温和な条件で進む Tishchenko 型の反応に成功している。他に山口、藤田 (京大) が窒素求核剤を用いるアミン合成を、石井 (関大)、Williams (英国)、Krische (米国) が炭素求核剤を用いるアルキル化、アリル化を報告しているが、水素自動移動プロセスは一般に反応条件が厳しく、不斉触媒反応への展開を報告しているのは Krische のグループに限られる。

### 2. 研究の目的

不斉本研究では水素移動反応と炭素-炭素結合生成反応の連携によるカスケード反応の開発を目指した。本反応は水素移動反応による酸化反応、塩基触媒によるアルドール縮

合、続く還元反応により構成される。



水素移動反応による酸化、還元、アルドール反応などの炭素-炭素結合生成反応は素反応として基本的かつ合成化学的に最重要な反応であり、それぞれの触媒サイクルをいかに制御しながら連携できるかが、本研究のポイントとなる。関連した反応例としてはイリジウム触媒を用いるケトンとアルコールのカップリング反応が石井らにより (*J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 72) また 2 級アルコールと 1 級アルコールのカップリング反応が山口、藤田により (*Org. Lett.*, 2005, 7, 4017) 報告されているが、不斉合成に適用した報告はない。

この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。すなわち、本研究により、数多くの不斉中心が一挙に構築されれば、触媒的不斉合成法の合成的有用性が大きく広がる。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、水素移動反応と炭素-炭素結合生成過程を含む不斉カスケード反応を開発できれば、学術的に興味もたれるばかりでなく、合成化学的応用が広く期待できる。

### 3. 研究の方法

これまでの研究の知見を基に、16 電子イリジウムアミド錯体などを用いて、不斉カスケード反応を研究した。大学院生と助教、研究代表者が連携しながら、水素自動移動プロセスを用いる不斉アルキル化反応などの不斉カスケード反応を開発し、医薬品合成への展開も検討した。本反応で用いるイリジウム 16 電子錯体は対応する 18 電子クロリド錯体から塩基存在下で調製するため、塩基触媒を用いれば 16 電子触媒に影響することなく、カルボニル化合物を基質とするアルドール反応に適用できるのではないかと期待した。

以前の酸化的非対称化反応では酸化剤の水素受容体としてアセトンやシクロヘキサノンを用いていたが、アルドール反応を避けるため、水素のない水素受容体として芳香族アルデヒドを酸化剤兼アルドール反応の基質として用いることにした。

不斉カスケード反応開発後は、反応機構の解明に向け、化学反応をリアルタイムで追跡できる React IR など最先端大型測定機器を駆使し、反応速度の研究、錯体構造の解明を行った。

#### 4. 研究成果

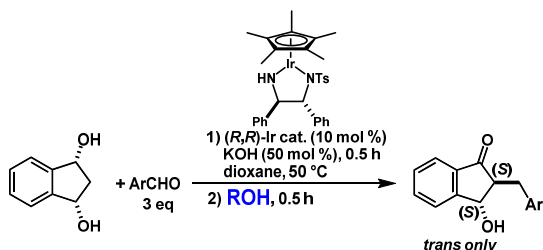
我々はキラルイリジウム錯体触媒を用いるジオールの非対称化反応を展開し、本触媒を用いるメソ第二級ジオールと芳香族アルデヒドとの不斉タンデムカップリング反応を開発した。

(<sup>5</sup>-pentamethylcyclopentadienyl)[(1*R*, 2*R*)-*N*-tosyl-1,2-diphenyl-1,2-ethanediamine] iridium {Cp\*[(*R,R*)-Tsdpen]Ir} 触媒を基質のインダンジオールに対し 10mol% 用いジオキサン溶媒中、3 当量のベンズアルデヒド存在下、50 °C で 30 分撹拌したところ、定量的に *S* 体のヒドロキシケトンが 98% ee で得られた。

そこで二段階目のアルドール反応の触媒として KOH を 50mol% 用い反応を行ったところ、不斉収率は 87% に下がったもののアルドール縮合が起こった生成物が 58% で得られた。なお生成物は文献に一致し、*E* 体のみが優先して得られることが分かった。

二つの触媒反応の組み合わせに成功したので、次にアルドール縮合で生成するエノンに対し、第三の触媒反応として還元反応を検討した。還元条件下ではカルボニル還元と 1,4 還元が考えられたが、1,4 還元が起これば連続する二つの不斉中心が生成する。先と同条件で反応開始し、30 分後に過剰の *i*PrOH を添加しさらに 30 分後に反応を停止した。

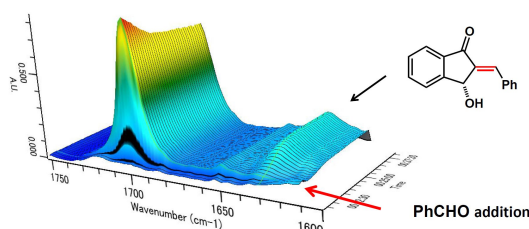
その結果、1,4 還元の起こったベンジル体が 80%、不斉収率を維持したまま単一ジアステレオマーとして得られた。なおこの化合物は文献値と一致したためトランス体であることがわかった。



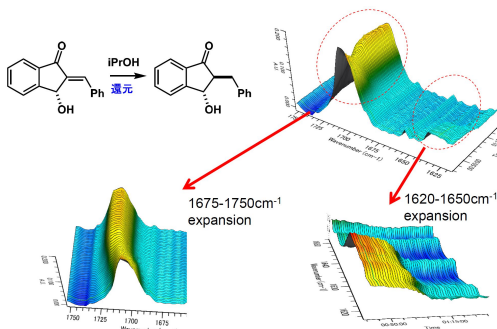
本反応の基質一般性を検討するために、インダンジオールと各種芳香族アルデヒドのカップリング反応を行った。その結果、電子供与性の MeO 基を有する芳香族アルデヒドで収率の低下がみられたものの、いずれの場合においても 88% ee 以上の高い不斉収率で反応が進行することを見出した。

entry	Ar	ROH	yield (%ee)
1	Ph	<i>i</i> PrOH	80 (92)
2	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>i</i> PrOH	88 (94)
3	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH	80 (88)
4	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH	56 (90)

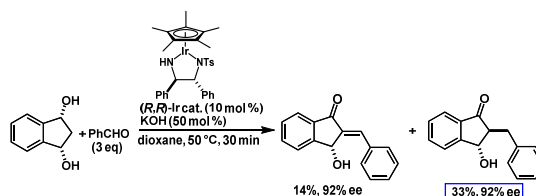
次に、本反応の中間体を補足すべく、React-IR を用い OnePot 反応の動的挙動を追跡したところ、エノン中間体を観測することに成功した。Ir 触媒と KOH 触媒存在下ジオキサン溶媒中インダンジオールに対し、ベンズアルデヒドを添加した。1700 cm<sup>-1</sup> 付近のカルボニルの変化は分かりづらいものの、ベンズアルデヒドを添加直後に 1630 cm<sup>-1</sup> 付近にエノンの CC 二重結合の伸縮振動由来と考えられる吸収が増えていく様子が観測された。



さらに 30 分後、この反応溶液に 2-プロパノールを添加した。先に生成した 1630 cm<sup>-1</sup> 付近の吸収が徐々に減衰していく様子が観察された。同時に、1700 cm<sup>-1</sup> 付近ではカルボニル吸収が高波数側に移動していく様子が確認できた。このように、本反応では水素供与体添加後、速やかにエノン中間体が消失し、還元体が生成することがわかった。



以上 OnePot 反応で成功したので、これらの知見をもとに水素自動移動型の反応へ展開できないか検討した。そこで新たに水素供与体を加えずに、反応を行ったところ、インダンジオールでは収率 33% 不斉収率 92% ee でベンジル体が獲られた。また本条件ではエノン体を目的物と同じ不斉収率でエノン体を副生することがわかった。またベンジル体とエノン体の絶対配置をそれぞれ決定し、エノン体がベンジル体の中間体であることを確認した。以上のように収率に向上の余地を残すものの、不斉水素自動移動プロセスを達成することに成功した。



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計2件)

Suzuki, T.; Ishizaka, Y.; Ghozati, K.;  
Zhou, D.-Y.; Asano, K.; Sasai, H.  
Enantioselective multicyclic  
synthesis of  $\alpha$ -benzyl- $\beta$ -hydroxy  
indan-1-ones, *Synthesis*, 2013, 45,  
2134. (査読有)  
DOI: 10.1055/s-0033-1338479

Suzuki, T., *Organic Synthesis  
Involving Iridium-Catalyzed  
Oxidation*, *Chem. Rev.* 2011, 111,  
1825-1845. (査読有)  
DOI: 10.1021/cr100378r

### 〔学会発表〕(計6件)

Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric  
Tandem Reaction of meso-Diols and  
Aldehydes, The 8th International  
Symposium on Integrated Synthesis  
(ISIS-8), Todaiji Temple Cultural  
Center, Nara November 29 - December 1,  
2013

Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric  
Tandem Reaction of meso-Diols and  
Aldehydes, Nagoya Symposium  
2013, Nagoya University, Nagoya, May  
23, 2013

Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric  
Tandem Reaction of meso-Diols and  
Aldehydes, The 23rd French-Japanese  
Symposium on medicinal and fine  
chemistry (FJS2013), ANA クラウンプラ  
ザホテル長崎グラバーヒル,  
Nagasaki, May 12-15, 2013

Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric  
Tandem Reaction of meso-Diols and  
Aldehydes, ICCOS-2012, Zelinsky  
Institute of Organic Chemistry, Moscow,  
Russia, September 15-20, 2012

Suzuki, T., Ir catalyzed oxidative  
desymmetrization of diols (invited),  
第58回有機金属化学討論会 2011年9月  
7-9日、名古屋大学(愛知県名古屋)

Suzuki, T., Ir catalyzed oxidative  
desymmetrization of diols, 2nd Annual  
World Congress of Catalytic  
Asymmetric Synthesis (WCCAS-2011),  
August 9-11, 2011, Beijing,  
China [invited]

### 〔図書〕(計1件)

Suzuki, T., Desymmetrization of meso  
diols. In *Comprehensive Chirality*,  
Yamamoto, H.; Carreira, E. M., Eds.  
Elsevier 2012; Vol. 5, 5648 (pp502-533).

### 〔その他〕

ホームページ等

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/cac/>

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

周 大揚 (ZHOU, Da-Yang)  
大阪大学・産業科学研究所・助教  
研究者番号: 00324848

朝野 芳織 (ASANO, Kaori)  
大阪大学・産業科学研究所・助教  
研究者番号: 00311762

### (3) 連携研究者

笹井 宏明 (SASAI, Hiroaki)  
大阪大学・産業科学研究所・教授  
研究者番号: 90205831