

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05494

研究課題名(和文) 不斉水素借用反応の開発と生物活性物質合成への応用

研究課題名(英文) Development of Asymmetric Hydrogen Borrowing Reactions and Application to Synthesis of Biologically Active Substances

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は連続型の反応において、その工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が無い環境調和型の不斉触媒反応の開発を目指した。その結果、キラルイリジウムジアミン錯体がメソ体のジアルデヒドに対し、世界初の不斉分子内Tishchenko反応を高エナンチオ選択的に進行させることを見出した。本反応を利用し、天然由来の抗生物質作用を有するCedarmycinAとCedarmycin B、抗生物質作用を有するエンテロラクトン、抗酸化作用や抗炎症作用を併せ持つアルクチゲニンの触媒的不斉合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では外部から酸化剤や還元剤を加えることが無い環境調和型の不斉触媒反応として、世界初の不斉分子内Tishchenko反応を達成した。さらに4種類の天然有用化合物の触媒的不斉合成に本反応を達成し、本反応の有用性を示すことができた。またエンテロラクトンの合成研究においては合成中間体のエピメリ化が起こることを見出し、さらに検討することでエピメリ化とエピメリ化を選択的に起こす条件を見出し、エンテロラクトンのエナンチオダイバージェント合成に成功した。一連の反応や合成は学術的に斬新であり、環境調和性が高く社会的意義も大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop environmentally benign asymmetric catalytic reactions without the addition of external oxidants or reductants by incorporating oxidation and reduction into the process in a continuous reaction.

As a result, we found that a chiral iridium-diamine complex is the world's first highly enantioselective asymmetric intramolecular Tishchenko reaction for meso dialdehyde. Using this reaction, we succeeded in catalytic asymmetric synthesis of Cedarmycin A and Cedarmycin B with naturally occurring antibiotic activity, enterolactone with antibiotic activity, and arctigenin with both antioxidant and anti-inflammatory activities.

研究分野：有機化学

キーワード：水素借用反応 イリジウム Tishchenko反応 ラクトン エンテロラクトン セダルマイシン アルクチゲニン エピメリ化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

触媒量の不斉源から大量の光学活性体を合成可能な美しい方法である触媒的不斉合成法の開発は現代有機合成化学の最重要課題の一つである。これらの発明の波及効果は大きく、多くの付加価値の高い医薬品や香料等の工業的合成に発展した。

しかし、通常、水素化反応では大過剰の水素を必要とし、反応終了後に棄てられる。また酸化反応、還元反応では反応の進行とともにそれぞれ目的物の他に対応する酸化剤の還元体、還元剤の酸化体を副生する。

2. 研究の目的

連続型の反応において、その工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、環境調和型の不斉触媒反応を開発することを目的とした。

すなわち、原料または中間体に潜在する酸化還元能を利用する不斉水素借用反応の開発を目指した。さらに本方法論の有用性を示すべく有用天然物を全合成することを目的とした。

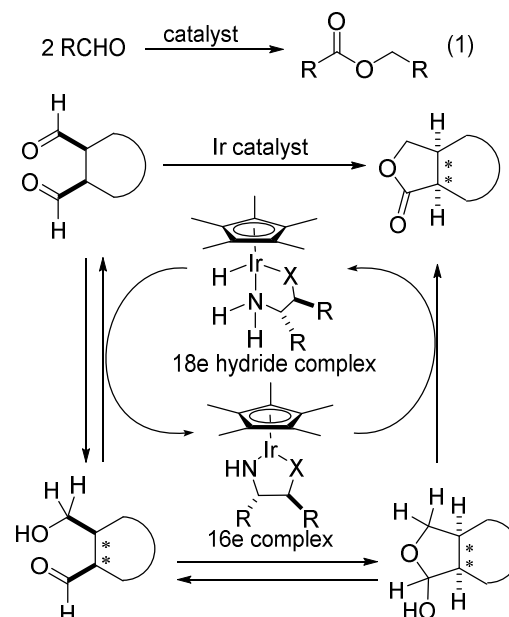
3. 研究の方法

不斉水素借用反応としてメソ体のジアルデヒドに対し、不斉分子内 Tishchenko 反応を検討した。

Tishchenko 反応 (式 1) は二量体エステルを合成する方法として工業的にも有用であるが、不斉合成への応用例は無かった。

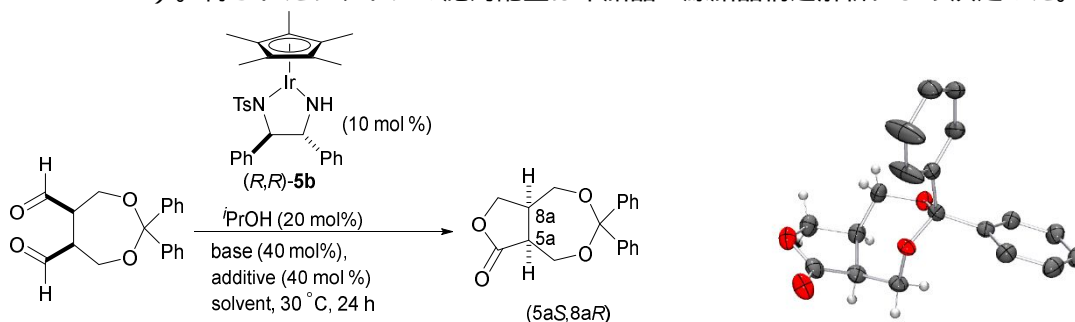
基質にメソジアルデヒドを用いれば不斉合成に展開可能であると考えた。すなわち、メソジアルデヒドがエナンチオ場選択的に還元後、分子内環化によりラクトールを生成し、最後に酸化されるとキラルラクトンが得られるはずである。

そこでメソ体のジアルデヒドの合成法を確立することから開始した。さらに触媒としては種々の不斉配位子から不斉イリジウム錯体触媒を調製し、本反応における有効性を探索した。得られた光学活性ラクトン骨格を有する化合物から有用天然物の合成法を検討した。



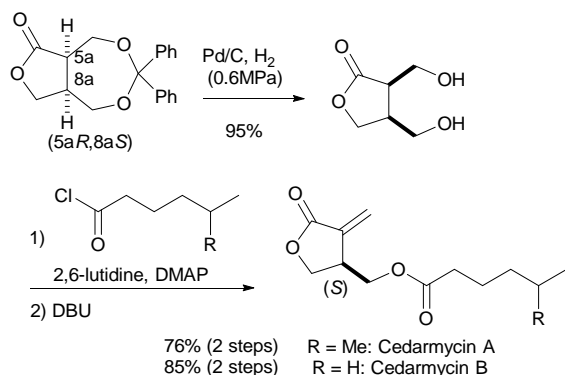
4. 研究成果

キラルイリジウムジアミン錯体がメソ体のジアルデヒドに対し、世界初の不斉分子内 Tishchenko 反応を高エナンチオ選択的に進行させることを見出した (RSC Adv. 2021, 11, 11606-11609)。得られたラクトンの絶対配置は単結晶 X 線結晶構造解析により決定した。

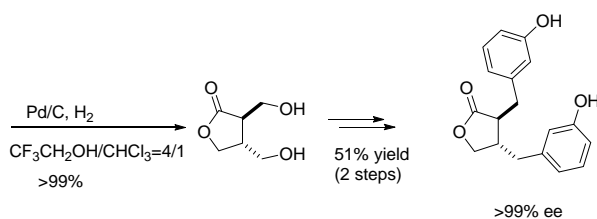
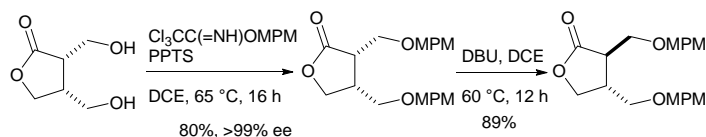
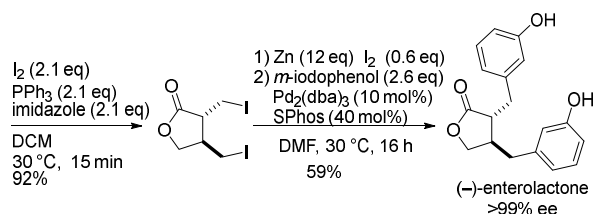
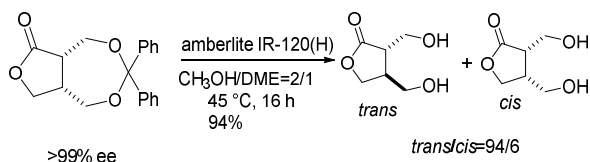
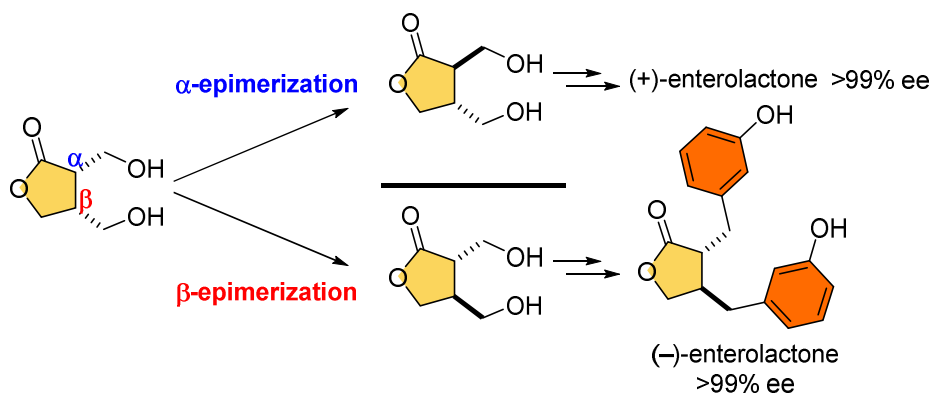


Entry	Solvent	Base	Additive	Yield (%) ^b	Ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	none	83	78
2	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	none	>99	68
3	CH ₂ Cl ₂	K ₃ PO ₄	none	87	80
4	CH ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	(PhO) ₂ PO ₂ H	78	91

本反応を利用し、天然由来の抗生物質作用を有する Cedarmycin A と Cedarmycin B の合成を達成した。本研究により天然体の絶対配置が *S* 体であることを明らかにした。

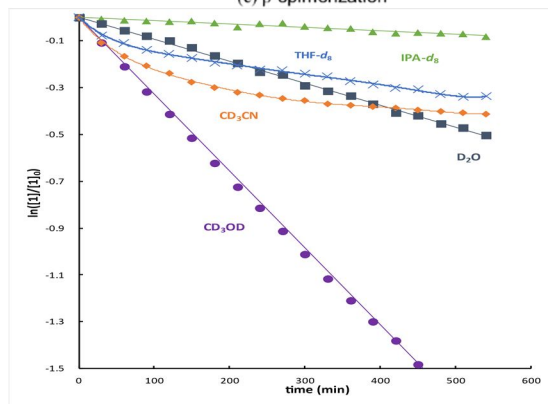
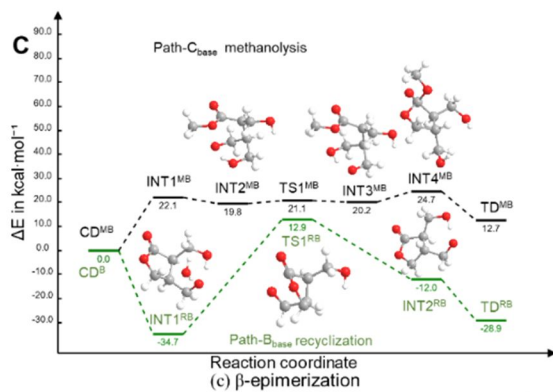
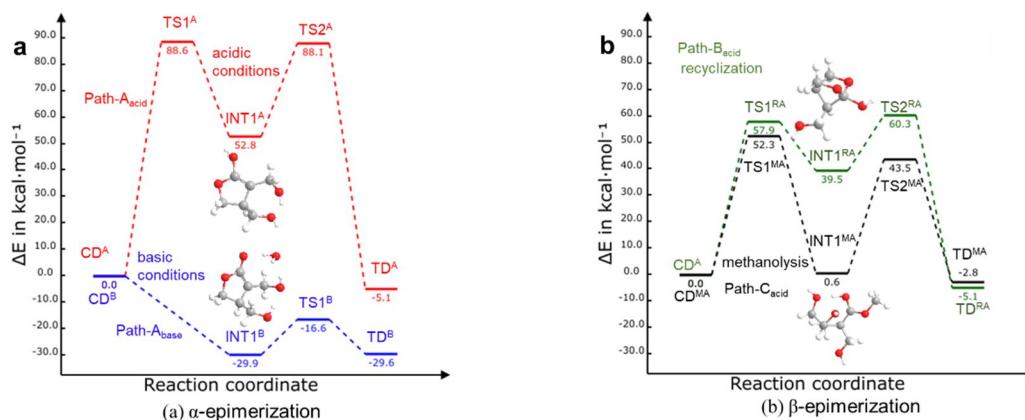
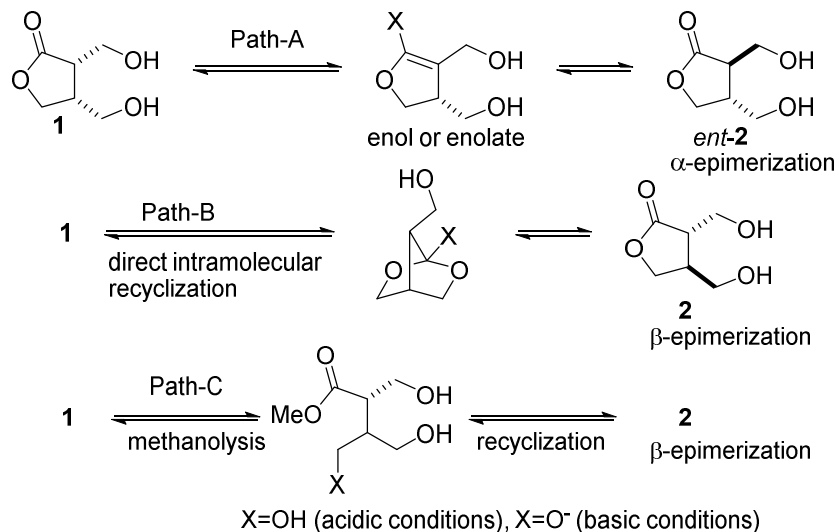


さらに抗生物質作用を有するエンテロラクトンの触媒的不斉合成に成功した。またエンテロラクトンの合成研究においては合成中間体のエピメリ化が起こることを見出し、さらに検討することでエピメリ化とエピメリ化を選択的に起こす条件を見出し、エンテロラクトンのエナンチオダイバージェント合成に成功した (J. Org. Chem. **2022**, 87, 5051-5056)



選択的にエピメリ化が起こる条件について経路 A,B,C の三種類の経路を想定し DFT 計算や反応速度の研究を行うことにより、酸性条件下ではラクトン環の加溶媒分解開裂が優先

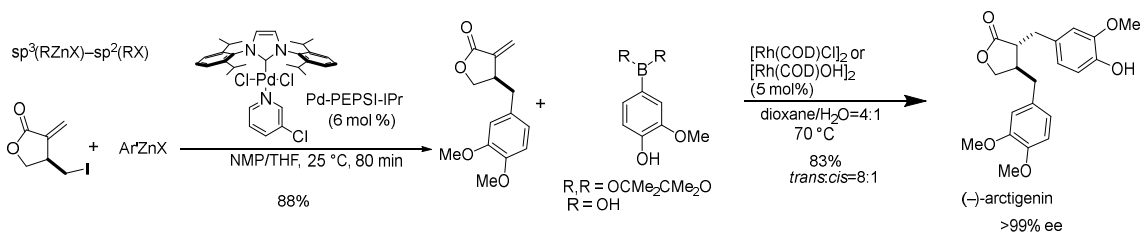
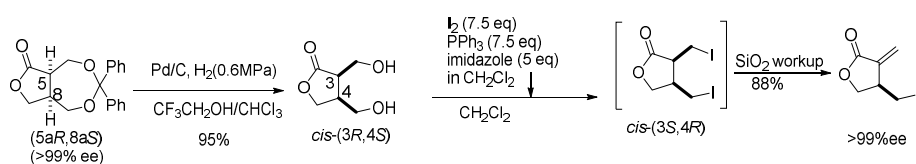
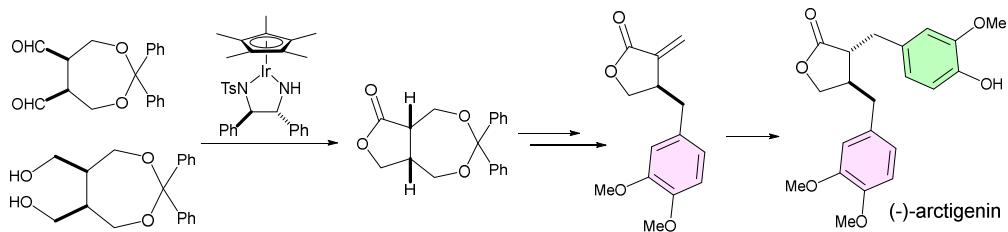
することが分かった。



さら

にエンテロラクトンの類縁体であるアルクチゲニンの合成にも展開した。本合成では異なる芳香環ユニットを導入する合成戦略を構築した。

抗酸化作用や抗炎症作用を併せ持つアルケチゲニンの触媒的不斉合成に成功した (Tetrahedron 2023, 133, 133287.)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Jiang, R.; Ismiyanto; Abe, T.; Zhou, D.-Y.; Asano, K.; Suzuki, T.; Sasai, H.; Suzuki, T.,	4. 巻 87
2. 論文標題 Using - and -Epimerizations of cis-2,3-Bis(hydroxymethyl)- -butyrolactone for the Synthesis of Both Enantiomers of Enterolactone	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ismiyarto, Kishi Nobuki, Adachi Yuki, Jiang Rui, Doi Takahiro, Zhou Da-Yang, Asano Kaori, Obora Yasushi, Suzuki Takayoshi, Sasai Hiroaki, Suzuki Takeyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Catalytic enantioselective intramolecular Tishchenko reaction of meso-dialdehyde: synthesis of (S)-cedarmycins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 11606 ~ 11609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1RA00915J	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jiang, R. Zhou, D. Y. Asano, K. Suzuki, T. Suzuki, T.	4. 巻 133
2. 論文標題 Catalytic asymmetric synthesis of (-)-arctigenin using a chiral Ir complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 133287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2023.133287	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takeyuki Suzuki
2. 発表標題 Asymmetric Tishchenko Reaction and their Application in Enantiodivergent Synthesis of Natural Products
3. 学会等名 ICPAC KK2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeyuki Suzuki
2. 発表標題 ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS USING Ir CATALYZED DESYMMETRIZATION
3. 学会等名 RACS-2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022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)	
研究分担者	周 大揚 (Zhou Da-Yang) (00324848)	大阪大学・産業科学研究所・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------