

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 13 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410047

研究課題名(和文)水素借用反応に基づく医薬関連物質の究極的不斉合成

研究課題名(英文)ultimate asymmetric synthesis of medicinal compounds by borrowing hydrogen reaction

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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：キラルイリジウム錯体とアキラルなブレンステッド塩基系のリレー触媒作用を利用してタンデム不斉水素移動酸化/アルドール縮合反応を検討し、*trans*-ベンジリデン-*trans*-ヒドロキシテトラロンを高い不斉収率で進行することを見出した。本連続反応と位置立体選択的ヒドロホウ素化反応を利用してカタルポノールの2段階合成が達成された。

イリジウム触媒による不斉Tishchenko型反応を検討した。種々検討の結果、1,2-メソジアルデヒドの反応において目的とするラクトンが化学収率78%、不斉収率91%eeで得られた。これは不斉Tishchenko型反応の最初の成功例である。

研究成果の概要(英文)：Tandem asymmetric hydrogen transfer oxidation/aldol condensation under relay catalysis of a chiral iridium complex/achiral Brønsted base binary system is described for the synthesis of *trans*-benzylidene-*trans*-hydroxytetralones with high ee's. A two-step synthesis of catalponol was achieved using this sequential methodology together with regio- and stereoselective hydroboration.

Ir-catalyzed asymmetric Tishchenko type reaction has been investigated. The reaction involves a reduction step of dialdehyde, the intramolecular cyclization and the final oxidation to form lactone. The reaction of meso-dialdehyde took place selectively to give the desired lactone with 78% yield and 91% ee. This is the first example of asymmetric Tishchenko type reaction.

研究分野：有機化学

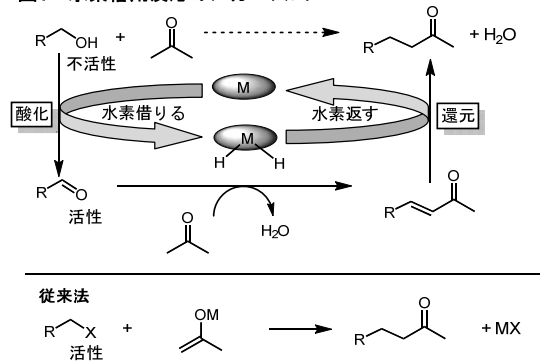
キーワード：イリジウム 水素借用反応 catalponol

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举に進行するため、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る。

今回、研究する水素借用反応の一例を図 1 に示す。通常、ケトン類のアルキル化はケトンを経由して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 (MX) が副生する (従来法)。一方、水素借用反応では一回の反応で水素分子の貸し借りをしながら、多段階の反応を経由する。アルコールを直接、反応基質として用いるため、副生成物が水だけの、クリーンな反応である。

図1 水素借用反応のメカニズム



この水素借用反応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 により *Science* 誌 (2010 年, 329 巻, p.635) でその概念が紹介された、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 (*Synlett*, 2005, 1450)。他に山口、藤田 (京大) が酸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、水素借用反応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現在まで Krische と我々のグループに限られる。我々は Ir 触媒を中心に研究を行っており、以上の展開は総説としてまとめ、*Chem.Rev.* 誌 (2011 年, 111 巻, p.1825) に報告している。

2. 研究の目的

環境に調和した効率的有機合成反応を開発することは、現代有機化学の最重要課題の一つである。このために必要不可欠な低環境負荷型の新規触媒反応の開発を行う。通常、低環境負荷型の反応とは原子効率の高い反

応を指すことが多いが、本研究では水素借用反応を基盤とする高原子効率、ステップエコノミー (工程の効率)、不斉点の制御を兼ね備えた究極の反応開発を目指す。

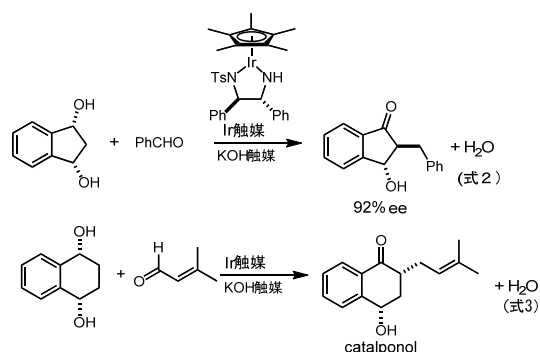
具体的には後周期遷移金属錯体触媒を用いる酸化、還元、炭素求核剤との縮合過程を含む不斉カスケード反応、分子内不斉 Tishchenko 型反応を検討する。本方法論の応用としてドーパミン合成促進作用を有する catalponol の合成の合成を行う。

3. 研究の方法

水素借用反応を基盤とする不斉カスケード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。関連した反応例としては石井らの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 (*J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 72)、また山口、藤田による 2 級アルコールと 1 級アルコールのカップリング反応 (*Org. Lett.*, 2005, 7, 4017) が知られる。

不斉合成への適用は最近、我々により初めてインダンジオールを基質として達成された (*Synthesis*, 2013, 2134) (式 2)。

今回、メソジオールと α, β -不飽和アルデヒドを基質に用い、catalponol の合成を検討した。Catalponol は京都大学の井上により、1971 年にノウゼンカズラ科のキササゲから単離された天然物で、解熱作用、ドーパミン合成促進作用、L-DOPA 誘導細胞毒性防御効果を有することが報告されている (*Tetrahedron Lett.* 1971, 3615)。これまで全合成の報告は 2010 年のスイスの Kundig らによる 1 例のみである (*Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 2306)。我々が水素借用反応を基盤とする不斉カスケード反応で catalponol の合成に成功すれば、高原子効率で廃棄物も水だけのステップエコノミーに優れた方法となる (式 3)。

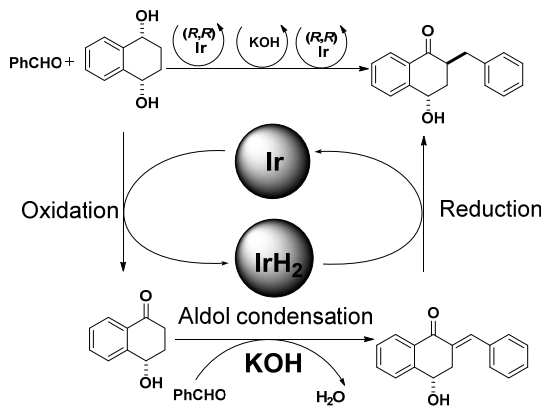


Tishchenko 反応は 1887 年に Claisen に発見された反応であり、数多くの報告がされている。我々は室温で進行し、最も基質一般性のある Tishchenko 反応を報告した (*synlett*, 2005, 1450)。しかし、その応用としてメソジアルデヒドの分子内不斉 Tishchenko 反応の成功例はなかった。

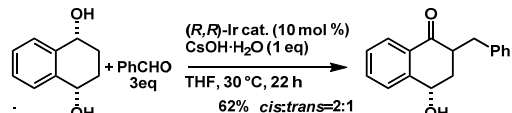
今回、メソ 1, 2-ジアルデヒドを基質に用い、分子内不斉 Tishchenko 反応を検討した。しかし、メソ 1, 2-ジアルデヒドを合成する良い方法が無かったため、基質合成法から検討を開始した。

4. 研究成果

水素借用反応を用いる不斉カスケード反応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。本反応を達成できれば、対称型のメソジオールから α 位がアルキル化された光学活性ヒドロキシケトンを生合成可能になる。本反応では、一段階目で遷移金属触媒による酸化反応で不斉を有するケトンが生成する。二段階目で塩基触媒により、アルドール反応が進行する。3 段階目の還元で第一段階目で利用した遷移金属触媒の還元型が再び作用する。この際エノン位置選択的、立体選択的に還元する。このように、本反応では 2 種類の触媒が共存するなかで、酸化、還元、炭素-炭素結合生成反応の触媒サイクルをいかに連携させながら制御できるかが、ポイントとなる。



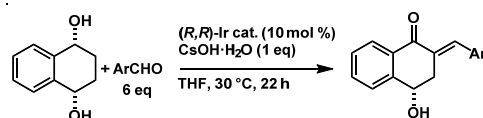
まずモデル反応として、テトラヒドロナフタレンジオールとベンズアルデヒドとの水素借用反応を検討した。種々検討の結果、目的とする酸化、Aldol 縮合、還元が連続的に起こる水素借用反応が進み収率 62% で反応は進行したものの、シス：トランス=2：1 の混合物として目的物は得られ、エノン体も 15% 残った。



本反応では塩基存在下で行うため、シストランス比は熱力学的安定性に支配されると考えられる。そこで合成全体の効率を考え、3 段階の連続反応を 2 段階連続反応に切り替え検討することにした。その結果アルデヒドをアルドール反応の基質兼酸化剤として大過剰用いることで 3 段階目の還元反応は抑えられエノン体が主生成物として得られ、目的とするエノン体が収率 82% (96% ee) で得ら

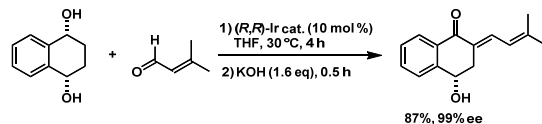
れることが分かった。

そこで種々の芳香族アルデヒドの不斉カスケード反応を行った。1-ナフトアルデヒドの反応は収率 82% 収率 (98% ee) で進行した。電子吸引基を有する芳香族アルデヒドの反応も高収率かつ高い選択性で反応は進行した。電子供与基を有する芳香族アルデヒドの反応では目的物が 99% ee 以上で得られた。なお本反応では用いる塩基により収率が影響された。KOtBu 等の塩基を用いると複雑な混合物を与えたが、CsOH·H₂O を用いた場合、最も収率良く目的物を与えた、なお NaOH, KOH を用いた場合反応もほぼ同程度の反応性を示した。

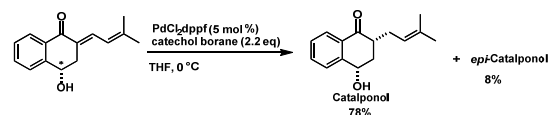


entry	Ar	temp(°C)	yield (%)	ee (%)
1	Ph	30	82	96
2	1-naphthyl	30	82	98
3	4-FC ₆ H ₄	20	92	98
4	4-ClC ₆ H ₄	30	62	92
5	4-BrC ₆ H ₄	30	82	96
6	4-MeC ₆ H ₄	20	69	>99
7	3,5-Me ₂ C ₆ H ₄	20	79	>99

そこで、 α , β -不飽和アルデヒドを基質に用い、catalponol の合成を検討した。種々検討の結果、ワンポット法で 2 段階目に KOH を加え、目的とするジエノン体が、87% の収率、不斉収率 99% ee で得られた。

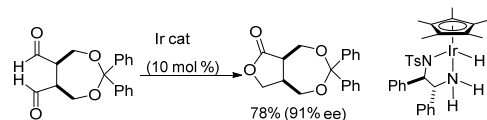


目的とするジエノン体が得られたので、次に最終目的物である Catalponol 合成のために位置及び立体選択的還元を検討した結果、星野らによる Pd 触媒を用いるヒドロホウ素化反応が有効で、カテコールボランを用いた場合、目的とする Catalponol が 78% の収率で、epiCatalponol を 8% の収率で得た。



次にメソジアルデヒドの分子内不斉 Tishchenko 反応を検討した。基質のメソ 1, 2-ジアルデヒドは対応するシクロブタンジオールを過ヨウ素酸ナトリウムを用いて酸化の開裂法で合成する方法を開拓した。このようにして得られたメソ 1, 2-ジアルデヒドを基質に用い、分子内不斉 Tishchenko 反応を検討した。触媒、溶媒、添加剤等種々条件検討を行った結果、収率 78% 不斉収率 91% で目的とするラクトン体が得られた。これは世界初の分子内不斉 Tishchenko 反応の成功

例である。



得られたラクトン体の生成メカニズムを考察するため、得られたラクトン体の絶対配置の決定を行った。ラクトン体を酸性条件下で脱保護し、ラクトンジオールに導いた後、モノベンジル化を行い、得られた2種類のモノベンジル体を分離し、ヒドロキシメチル基を酸化し、カルボン酸へ導いた後、脱炭酸により既知のラクトン体へ導き絶対配置を決定した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

① Suzuki, T.; Ismiyanto; Ishizaka, Y.; Zhou, D. Y.; Asano, K.; Sasai, H. One-Pot Catalysis Using a Chiral Iridium Complex/Bronsted Base: Catalytic Asymmetric Synthesis of Catalponol *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5176-9. (査読有)
DOI:10.1021/acs.orglett.5b02480

[学会発表] (計 10 件)

① Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric Tandem Reaction of meso-Diols and Aldehydes, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), Royton Hotel, Sapporo, July 13-18, 2014

② Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric Tandem Reaction of meso-Diols and Aldehydes, 2nd International Symposium on C-H Activation, Rennes University, Rennes, June 30-July 3, 2014

③ Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric Tandem Reaction of meso-Diols, 62nd Symposium on Organometallic Chemistry, Kansai University, Osaka, September 7-9, 2015

④ Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric Tandem Reaction of meso-Diols, Pacificchem 2015, Hawaii Convention Center, Honolulu, December 15-20, 2015

⑤ Suzuki, T., Enantioselective multi-catalytic synthesis of α -benzylidene- γ -hydroxy-1-tetralone, 17th International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis, Utrecht University, Utrecht, July 12-15, 2015

⑥ Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric

Tandem Reaction of meso-Diols, Chirality 2015, Park plaza hotel, Boston, June 28-July 1, 2015

⑦ Suzuki, T., Catalytic Asymmetric Synthesis of Natural Products Using Ir Catalyzed Tishchenko-type Reaction, Molecular Chirality Asia 2016, Grand Front Convention Center, Osaka, April 20-22, 2016

⑧ Suzuki, T., Ir Catalyzed Asymmetric Tandem Reaction of meso-Diols and Aldehydes, Late Stage Functionalization for Synthesis and Medicine, Mathematical Institute, Oxford, December 5, 2016

⑨ Suzuki, T., Catalytic Asymmetric Synthesis of Natural Products Using Ir Catalyzed Tishchenko-type Reaction, 27th International Conference on Organometallic Chemistry, Convention Center, Melbourne, July 17-22, 2016

⑩ Suzuki, T., Catalytic Asymmetric Synthesis of Natural Products Using Ir Catalyzed Tishchenko-type Reaction, 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, Antwerp University, Antwerp, July 10-15, 2016

[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