



Title	Catalytic Asymmetric synthesis of lignans using chiral Ir complex
Author(s)	蔣, 瑞
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101924">https://hdl.handle.net/11094/101924</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

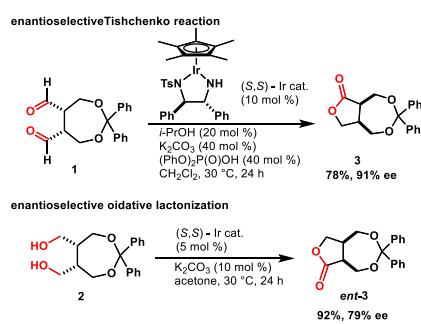
Name (RUI JIANG)

## Title

Catalytic Asymmetric synthesis of lignans using chiral Ir complex  
(キラルイリジウム錯体を用いたリグナンの触媒的不斉合成)

## Abstract of Thesis

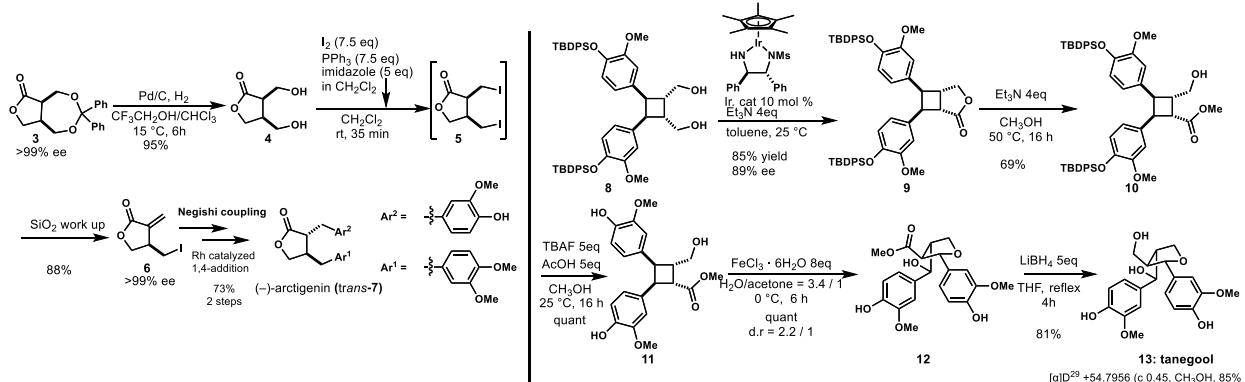
Lignans are a diverse and structurally complex class of plant-derived natural products. These compounds are widely distributed in various plant species. They are renowned for their wide array of pharmacological activities. Our group has developed an Ir-catalyzed, environmentally friendly asymmetric Tishchenko reaction of *meso*-dialdehyde and oxidative lactonization reaction of *meso*-diol (Scheme 1)<sup>1,2</sup>. I studied the application of these reactions in the synthesis of lignans and reported the enantiodivergent synthesis of lignan compound enterolactone<sup>3</sup>.



Scheme 1

Arctigenin is classified as a lignan which is isolated by Shinoda et al. from burdock in 1929. It exhibits potential therapeutic effects against inflammation, infections, metabolic disorders, and dysfunction of the central nervous system. I succeeded in the asymmetric synthesis of it using Ir catalyzed Tishchenko reeaction.

We investigated a process starting from lactone **3** (Scheme 2)<sup>4</sup>. Optically pure **3** can be obtained via



Scheme 2. asymmetric synthesis of (-)-arctigenin

Scheme 3. asymmetric synthesis of tanegool

$[\alpha]D^{25} +54.7956$  (*c* 0.45,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 85% ee)  
lit  $[\alpha]D^{25} +64.7$  (*c* 0.45,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

recrystallization. *cis*-Diol **4** was obtained by hydrogenolysis of lactone **3** under neutral conditions and the converted to the diiodide intermediate with preformed iodine-phosphine reactive species. Olefine **6** was obtained after  $\text{SiO}_2$  worked up. Then, follow Negishi coupling and Rh catalyzed 1,4 addition afford arctigenin in 77 % yield with 8:1 *trans/cis* ratio. Then, pure (-)-arctigenin was obtained by HPLC purification.

Tanegool is a type of lignan compound that can be isolated from *T. liukiuense*, *H. annuus*, and other sources. It exhibits biological activities such as anticancer, antioxidant, and antibacterial properties. I investigated the asymmetric synthesis of it using Ir-catalyzed oxidative lactonization (Scheme 2). The reaction of TBDPS protected substrate **8** provided **9** with 89%ee. Subsequent methanolysis using the weak organic base  $\text{NEt}_3$  yielded compound **10** in 69%. Compound **11** was obtained by deprotection of **10** under acidic condition. Ring cleavage/ring closure/hydration yielded compound **12** in quantitative yield with a 2.2:1 dr ratio. The final reduction using  $\text{LiBH}_4$  gave tanegool in 81% yield.

- 1) Suzuki, T.; Morita, K.; Matsuo, Y.; Hiroi, K., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2003. 2) Ismiyarto; Kishi, N.; Adachi, Y.; Jiang, R.; Doi, T.; Zhou, D.-Y.; Asano, K.; Obora, Y.; Suzuki, T.; Sasai, H.; Suzuki, T., *RSC Adv.* **2021**, *11*, 11606. 3) R. Jiang, Ismiyarto, T. Abe, D.Y. Zhou, K. Asano, T. Takayoshi, H. Sasai, T. Suzuki, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5051. 4) Jiang, R.; Zhou, D. Y.; Asano, K.; Suzuki, T.; Suzuki, T., *Tetrahedron* **2023**, *133*, 133287

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名(蔣瑞)		氏名
論文審査担当者	主査	教授 鈴木孝禎
	副査	教授 久保孝史
	副査	教授 齊藤尚平
	副査	准教授 鈴木健之

## 論文審査の結果の要旨

創薬研究において、光学活性化合物を触媒的不斉合成する方法論の開発は過去に2回のノーベル化学賞が与えられていることからも極めて重要な分野である。現代有機化学においては、環境調和性の観点も重要視されており、廃棄物低減を考慮するグリーンケミストリーの要件を満たす反応開発研究が盛んに行われている。

学位申請者は、所属グループが開発した酸化反応と還元反応を連続的に行うことで酸化反応及び還元反応で生成する副生成物を生じない分子内不斉 Tishchenko 反応の有用性を示すために抗腫瘍活性化合物であるリグナン化合物の enterolactone の合成を報告している。さらに本合成では化合物に固有な性質を巧みに利用し、選択的なエピメリ化反応法を開発し、同じキラル源から両方のエナンチオマーを合成するエナンチオダイバージェント合成を報告している。また日本脳炎にも有効な類縁化合物の arctigenin 合成では enterolactone 合成において得られた副生成物であった化合物が利用され、異なる芳香族ユニットを有する他のリグナン合成に応用可能な、より汎用性の高い合成設計が施されている。本合成ではこれまで天然物合成ではあまり用いられていないかった根岸カップリングの条件を利用することで脱ハロゲン化反応やオレフィンの異性化を起こさずに高収率でカップリング体を得て、最後に Rh 触媒を用いる共役付加反応にて arctigenin 合成を達成している。全合成の過程に於ける合成中間体の化合物特有のラセミ化現象に対する考察が行われ、ラセミ化を防ぐための細かな工夫が施されている。

また、候補者はエナンチオダイバージェント合成の観点から分子内不斉 Tishchenko 反応と相補的な関係となる触媒的不斉酸化的ラクトン化反応を用いるリグナン化合物抗腫瘍性など種々の生物活性を有する tanegool の初の触媒的不斉合成を達成した。触媒的不斉酸化的ラクトン化反応では従来法と比べ環境調和性の高い空気を酸化剤として用いる反応開発が研究され、高い選択性が達成されている。骨格構築においては化合物の特性を利用した鉄触媒による連続的な開環/閉環/水和反応が利用されている。連続反応における反応中間体のコンフォメーションの影響について考察され、生成物のジアステロ選択性を改善する検討も行われている。

以上のように、不斉触媒反応の開発にとどまらず、生物活性化合物であるリグナン類の触媒的不斉合成を化合物の特性をよく理解して達成した。本研究は創薬研究への展開も期待でき、本専攻の博士論文研究に相応しい業績である。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。