



Title	Ir-Catalyzed Asymmetric Redox Reaction and Utilization for the Synthesis of Natural Products
Author(s)	Ismiyarto
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54036
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

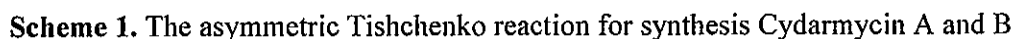
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Title

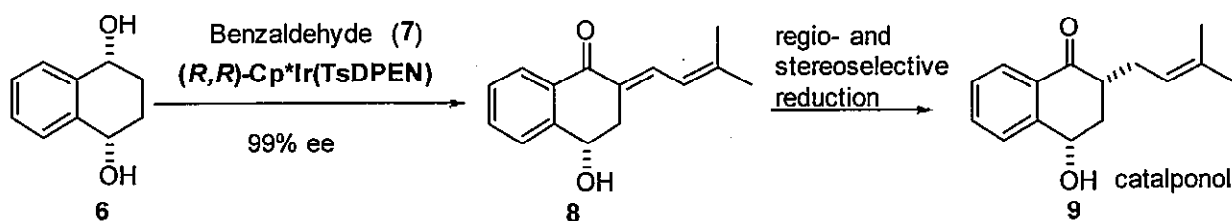
イリジウム触媒による不斉酸化還元反応および天然物合成への応用

Ir-Catalyzed Asymmetric Redox Reaction and Utilization for the Synthesis of Natural Products have been conducted. In the first project, base on our success in developing Ir-catalyzed oxidative desymmetrization of *meso* diols¹, *meso* secondary diols², and Tishchenko type reaction of aldehyde in the presence of an amino alcohol-based Ir bifunctional catalyst³, We have developed asymmetric Tishchenko type reaction of *meso* dialdehydes using chiral Ir complexes to afford enantioriched lactones up to 78% yield and 91% ee. Moreover, we have applied this reaction to the asymmetric Tishchenko for synthesis Cydamycin A and B. Thus, the dialdehyde **2** was synthesized from known diol **1** in 3 steps (*that consist: diphenyl ketal protection using diazonium, dihydroxylation and oxidative cleavage*). Asymmetric Tishchenko reaction of dialdehyde **2**, chiral (*R,R*)-Cp*Ir(TsDPEN), dichloromethane as solvent, K₂CO₃ (40 mol %) and diphenylphosphoric acid (40 mol%) as additive afforded the corresponding lactone in 78% yield, with 91% ee. Deprotection of diphenyl ketal moiety proceeded quantitatively. Finally, esterification and elimination proceeded in one step, giving the product cedarmycin with good yield. Optical rotation showed the same sign as the natural product cedarmycin (A and B) and we have determined successfully absolute configuration of cedarmycin show in the **scheme 1**.



The development of tandem catalytic processes is one of the main subjects for the modern synthetic organic chemistry. They lead to reduce the solvent, reagent, purification steps for green chemistry.¹ Suzuki, *et.al* (2005) have reported oxidative desymmetrization of *meso*-diols using chiral iridium complex catalysts.^{2,3} In this second project, The asymmetric tandem coupling of *meso*-tetrahydronaphthalene-1,4-diols and an aldehyde using a chiral Ir catalyst have been developed. This tandem reaction consists of oxidative desymmetrization of *meso*-diols, aldol condensation with an aldehyde. The reaction of *meso*-diol **6**, benzaldehyde **7** in the presence of a chiral Ir complex (10 mol %)

and CsOH in THF gave the desired benzylidene ketone **8** in 82% yield with 96% ee. The reaction of 4-fluorobenzaldehyde gave the corresponding fluorobenzylidene product in 92% yield and 98% ee. The reaction of **6** with aromatic aldehydes such as *p*-tolualdehyde and 3,5-dimethylbenzaldehyde bearing electron-donating substituents gave moderate yields with 99% ee. With the efficient multicatalytic oxidative desymmetrization of *meso*-diols in hands, we applied this methodology to the synthesis of catalponol **8** (Scheme 2).⁶ The corresponding dienone was obtained in 87% yield with 99% ee. Finally, catalponol was synthesized by the regio- and stereoselective reduction in good yield.



Scheme 2 The asymmetric tandem coupling of *meso*- tetrahydronaphthalene-1,4-diols

Reference

1. Suzuki, T., Morita, K., Matsuo, Y., Hiroi, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2003–2006.
2. Suzuki, T., Ghazat, K., Katoh, T., Sasai, H., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4286–4288
3. Suzuki, T., Yamada, T, Matsuo T, Watanabe K, Katoh, T, *Synlett*, **2005**, *9*, 1450–1452
4. J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **105** (2005) 1001.
5. T. Suzuki, Y. Ishizaka, K. Ghazati, D.-Y. Zhou, K. Asano, H. Sasai, *Synthesis* **45** (2013) 2134.
6. A. E. Garcia, S. Ouizem, X. Cheng, P. Romanens, E. P. Kuendig, *Adv. Synth. Catal.*, **352** (2010) 230.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Ismiyarto)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	笹井 宏明
	副 査	教 授	深瀬 浩一
	副 査	教 授	加藤 修雄
	副 査	准教授	鈴木 健之
論文審査の結果の要旨			
<p>学位申請者は、キラルな Ir 触媒を用いる二種類の新規エナンチオ選択的 redox 型反応を開発し、“Ir-Catalyzed Asymmetric Redox Reaction and Utilization for the Synthesis of Natural Products” (イリジウム触媒による不斉酸化還元反応および天然物合成への応用)と題する論文にまとめている。開発した反応は、対称なジアルデヒドを反応基質とする、これまで報告例のない分子内不斉 Tishchenko 反応や、メソジオールを反応基質とする不斉ドミノ型反応であり、学術的に極めて価値が高いものである。</p> <p>まず、候補者はシクロブタンジオール類の酸化的開裂を鍵反応とするメソジアルデヒドの一般的合成法を確立した。得られたメソジアルデヒドに対し、キラルアミノアルコールあるいはキラルジアミン配位子を不斉源とするイリジウム錯体を探索し、初めて分子内不斉 Tishchenko 反応が進行することを見出した。適切な溶媒、塩基、添加剤を選択することで最高 91% の不斉収率を達成している。本反応で得られるキラルラクトン類は対応するメソジオールの酸化的ラクトン化反応でも同じイリジウム触媒で合成可能であるが、得られる絶対配置が逆転するため、相補的な手法として使用可能であることを示した。さらに開発した反応により、抗生物質活性を有する cedarmycin 類等の絶対配置の決定、および初めての触媒的不斉合成にも成功している。</p> <p>また、候補者は複数の触媒を用いるメソジオールの不斉ドミノ型反応を見出した。テトラヒドロナフタレン 1,4 ジオールとアルデヒドを基質としてキラルジアミン配位子を有する不斉イリジウム触媒とアルカリ水酸化物触媒を用い、酸化的非対称化反応とアルドール縮合を組み合わせで一気に高度に官能基化されたヒドロキシエノン類を合成することを見出している。本反応は最高 99% を超える不斉収率で進行し、芳香族アルデヒド以外のエノール化可能な 3-メチル-2 ブテナールに対してもアルドール触媒の添加順序を後にすることで目的化合物を 87%、99% ee でジエノンを得ている。さらに本反応により得られたジエノンに対し、立体兼位置選択的なヒドロホウ素化プロトン化反応により、他の方法では多段階の反応を必要とする catalponol 等の生物活性天然物を簡便に合成できることを見いだしている。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。</p>			

