

平成21年 6月 2日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2008

課題番号：17065006

研究課題名（和文） アルケンを活用する高度不斉変換反応の開拓

研究課題名（英文） Development of Asymmetric Catalysis by Using Alkene

研究代表者

三上 幸一 (MIKAMI KOICHI)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：10157448

研究成果の概要：連続反応の緊密さは手法により異なるが、基質から反応中間体を単離することのない One-pot 反応は Tandem (Domino)、中間体を単離しても化学変換することなく生成物を得られる連続反応は Consecutive と定義される。いずれの連続反応も、中間体の官能基変換や保護・脱保護の必要な非連続反応とは対照的に、原子効率(Atom Economy)の良い Green な反応となる。本研究ではプロセス有機合成化学の基礎となる「炭素資源の高度分子変換」を目的に、オレフィンの連続的な（不斉）分子変換反応を開発した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,800,000	0	3,800,000
2006年度	7,700,000	0	7,700,000
2007年度	7,700,000	0	7,700,000
2008年度	7,700,000	0	7,700,000
年度			
総計	26,900,000	0	26,900,000

研究分野：ものづくり技術（その他）

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機合成、不斉合成、原子効率、エン反応、カルボニル

1. 研究開始当初の背景

- (1) ビスアリルエーテルの[2,3]Wittig 転位において、カルボアニオンの発生点が α 位と α' 位の2か所あるため、生成物は位置異性体の混合物になってしまう事を明らかにしていた。
- (2) 触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応として最も効率的なカルボニル-エン反応の不斉触媒化に成功していた。

2. 研究の目的

- (1) CF_3 基の電子吸引効果により [2,3]Wittig 転位において、カルボアニオンの発生点の位置制御を行う。
- (2) ヒドロキシエチル基上のヒドロキシアニオンとのジアニオン反発効果によりカルボアニオンの発生点の位置制御を行う。

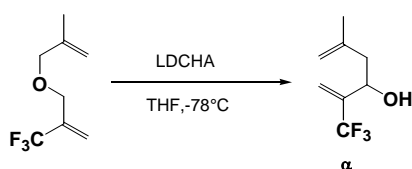
- (3) 更にその CF₃ 基とヒドロキシエチル基の相乗効果により完全に位置制御を行う。
- (4) 触媒的不斉カルボニル-エン反応を引き金とする連続的炭素-炭素結合生成反応の不斉触媒化を行う。

3. 研究の方法

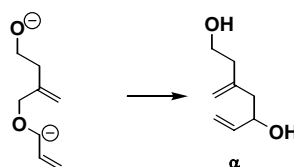
- (1) β-位に CF₃ 基を有するビスアリルエーテルの[2,3]Wittig 転位において、カルボアニオンの発生点の位置選択性を明らかにする。
- (2) β-位にヒドロキシエチル基を有するビスアリルエーテルの[2,3]Wittig 転位において、カルボアニオンの発生点の位置選択性を明らかにする。
- (3) β-位に CF₃ 基、β'-位にヒドロキシエチル基を有するビスアリルエーテルの[2,3]Wittig 転位において、それらの置換基の相乗効果により完全に位置選択性が、制御できるか？カルボアニオンの発生点を明らかにする。
- (4) 触媒的不斉カルボニル-エン反応を引き金とする連続的炭素-炭素結合生成反応の不斉触媒化を行うべく、用いる触媒の中心金属、配位子の検討をもとに、連続的不斉炭素-炭素結合生成反応を検討する。

4. 研究成果

- (1) **CF₃ 基の電子求引性に基づく位置制御** 100 % の位置選択性で単一の α-[2,3]転位生成物が得られた。この際、CF₃ 基の立体効果は影響しない。F と Li の間に相互作用は見られない。すなわち CF₃ 基の電子求引性の効果により位置制御した。

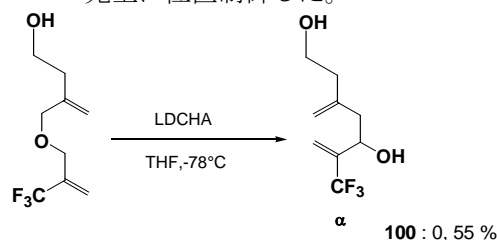


- (2) **ジアニオンの反発に基づく位置制御** ジアニオンの反発によってカルボアニオンの発生位置を α 位に制御した。嵩高いリチウムジシクロヘキシルアミド (LDCHA) を使い、完全に位置選択性を制御することに成功した。



2 n-BuLi 43 : 57 (47%)
 KH / n-BuLi 86 : 14 (65%)
 KH / LDCHA 100 : 0 (94%)

- (3) **ジアニオンの反発と CF₃ 基の電子求引性の相乗効果による位置制御** CF₃ 基とヒドロキシエチル基の両方を導入し、その相乗効果により KH を用いる必要なく、LDCHA のみで完全に位置制御した。



- (4) **oxy-Cope 転位の連続化** [2,3]転位と oxy-Cope 転位の連続化を検討したが、マイクロウェーブ(μw)を用い、短時間で oxy-Cope 転位を起こすことで対応するアルデヒドを単離した。
- (5) **連続的不斉エン反応-Friedel-Crafts アルキル化反応** カルボニル-エン反応にひきつづき連続的な Friedel-Crafts アルキル化反応を検討した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 8 件)

1. Dialkylzinc-accelerated α-Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds Catalyzed by Late-transition-metal Complexes
Tomita, Y.; Itoh, Y.; Mikami, K. *Chem. Lett.* **2008**, 37 (10), 1080-1081 査読有.
2. Fluorous Substituent-based Enantiomer and Diastereomer Separation: Orthogonal Use of HPLC Columns for the Synthesis of Non-proteinogenic Polyfluoro Amino Acids and Peptides
Tonoi, T.; Nishikawa, A.; Yajima, T.; Nagano, H.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (8), 1331-1335 査読有.
3. Fluorous Substituent-based Enantiomer and Diastereomer Separation: Orthogonal Use of HPLC Columns for the Synthesis of Non-proteinogenic Polyfluoro Amino Acids and

- Peptides
Tonoi, T.; Nishikawa, A.; Yajima, T.; Nagano, H.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (8), 1331-1335 査読有.
4. Fluorous "Racemic" Mixture Synthesis: Chiral CHIRACEL Columns for Simultaneous Demix and Enantio-Separation of Racemic Fluorous-Tagged Compounds
Tonoi, T.; Zhang, W.; Curran, D. P.; Mikami, K. *Chirality* **2008**, 20 (3-4), 597-603 査読有.
 5. Axial Chirality Control of *Tropos* BIPHEPs-Rh Complexes by Chiral Dienes: Synergy Effect in Catalytic Asymmetric Hydrogenation
Aikawa, K.; Takabayashi, Y.; Kawauchi, S.; Mikami, K. *Chem. Comm.* **2008**, (41), 5095-5097 査読有.
 6. Benzophenone-derived Catalysts with Self-adaptation: Highly Enantioselective Hydrogenation Irrespective of Substrates
Wakabayashi, K.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Heterocycles* **2008**, 76 (2), 1525-1535 査読有.
 7. Instant Chirality Control in Diphenylmethane-based Phosphoramidite Ligands: Highly Enantioselective Conjugate Addition to Nitroalkenes and Nitroacrylates
Wakabayashi, K.; Aikawa, K.; Kawauchi, S.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (15), 5012-5013 査読有.
 8. Zincate-type enolate for radical α -trifluoromethylation
Tomita, Y.; Ichikawa, Y.; Itoh, Y.; Kawada, K.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (50), 8922-8925 査読有.
 9. Enantiofacial Control of Planar Chiral Arene Ru Complexes Bearing *Tropos* Biphenyl Ligands
Aikawa, K.; Kaito, I.; Mikami, K. *Chem. Lett.* **2007**, 36 (12), 1482-1483 査読有.
 10. Enantioselective Catalysis of Ketoester-Ene Reaction of Silyl Enol Ether to Construct Quaternary Carbons by Chiral Dicationic Palladium(II) Complexes
Mikami, K.; Kawakami, Y.; Akiyama, K.; Aikawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (43), 12950-12951 査読有.
 11. Tandem Reductive Perfluoroalkylation of Esters with Perfluoroalkyl Titanate-Type Reagents
Mikami, K.; Murase, T.; Itoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (38), 11686-11687 査読有.
 12. Fluorous "Racemic" Mixture Synthesis: Simultaneous Strategy for Demixing and Enantioseparation of Racemic Fluorous-Tagged Products
Tonoi, T.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, (11), 1330-1333 査読有.
 13. Catalytic Asymmetric Synthesis and Anticancer Effects of the Novel Non-calcemic Analog of Vitamin D, 2 α -Fluoro-19-nor-22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin in D3 in Metastatic Lung Carcinoma
Nakagawa, K.; Okano, T.; Ozono, K.; Kato, S.; Kubodera, N.; Ohba, S.; Itoh, Y.; Mikami, K. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128 (6), 654-667 査読有.
 14. Dynamic Kinetic Resolution for the Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Antithrombotic Agents M58163 and M58169
Saitoh, F.; Nishida, H.; Mukaihira, T.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349 (4-5), 617-628 査読有.
 15. Asymmetric Synergy between Chiral Dienes and Diphosphines in Cationic Rh(I)-Catalyzed Intramolecular [4+2] Cycloaddition
Aikawa, K.; Akutagawa, S.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (39), 12648-12649 査読有.
 16. Experimental and Theoretical Studies on Radical Trifluoromethylation of Ti ate and Li Enolates
Itoh, Y.; Houk, K. N.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (23), 8918-8925 査読有.
 17. Radical Trifluoromethylation of Ketone Li Enolates
Itoh, Y.; Mikami, K. *Tetrahedron Symposia-in-Print*, **2006**, 62 (30), 7199-7203 査読有.
 18. Chiral Aminoalcohol NOBIN for Instantaneous Chirality Control of Racemic but *Tropos* BIPHEP-Rh(I)-Complexes: Highly Enantioselective Ene-Type Cyclization of 1,6-Enynes Catalyzed by Rh(I)-Complexes without Use of Acid
Mikami, K.; Kataoka, S.; Wakabayashi, K.; Aikawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (36), 6361-6364 査読有.
 19. Asymmetric Synthesis of Antithrombotic Agents M58163 and M58169: Dynamic Kinetic Reduction in Amide Formation Catalyzed by La-Linked BINOL Complex
Saitoh, F.; Nishida, H.; Mukaihira, T.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (24), 5454-5457 査読有.
 20. Radical Trifluoromethylation of Ketone Silyl Enol Ethers by Activation with Dialkylzinc
Mikami, K.; Tomita, Y.; Ichikawa, Y.; Amikura, K.; Itoh, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8 (21), 4671-4673 査読有.
 21. Modification of Alkoxy Ligands of BINOL-Ti Ladder: Isolation and X-ray Crystallographic Analysis
Mikami, K.; Matsumoto, Y.; Xu, L. *Inorganica Chimica Acta.* **2006**, 359 (13), 4159-4167 査読有.
 22. Achiral Benzophenone Ligand-Rhodium Complex with Chiral Diamine Activator for High Enantiocontrol in Asymmetric Transfer Hydrogenation
Mikami, K.; Wakabayashi, K.; Yusa, Y.; Aikawa, K. *Chem. Comm.* **2006**, (22), 2365-2367 査読有.
 23. Asymmetric Synthesis of Antithrombotic Agent M55529: The First Enantioselective Cyclic *N,O*-Acetal Formation
Saitoh, F.; Nishida, H.; Mukaihira, T.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (10), 2269-2272 査読有.
 24. "Achiral" Benzophenone Ligand for Highly Enantioselective Ru-Catalysts in Ketone Hydrogenation
Mikami, K.; Wakabayashi, K.; Aikawa, K. *Org. Lett.* **2006**, 8 (8), 1517-1519 査読有.
 25. A Useful Guideline for Rapid Separation and Identification of Fluorous Compounds by β -Cyclodextrin Columns
Mikami, K.; Tonoi, T.; Matsuzawa, H. *QSAR & Combinatorial Science* **2006**, 25 (8-9), 766-768

- 査読有.
26. Nanoflow Microreactor for Dramatic Increase not only in Reactivity but also in Selectivity: Baeyer-Villiger Oxidation by Aqueous Hydrogen Peroxide Using Lowest Concentration of a Fluorous Lanthanide Catalyst
Mikami, K.; Yamanaka, M.; Islam, M. N.; Tono, T.; Itoh, Y.; Shinoda, M.; Kudo, K. *J. Fluorine Chem., Special Issue for ACS Symposium* **2006**, 127 (4-5), 592-596 査読有.
 27. Radical Trifluoromethylation of Ti Ate Enolate: Possible Intervention of Transformation of Ti(IV) to Ti(III) for Radical Termination
Itoh, Y.; Mikami, K. *J. Fluorine Chem., Special Issue for ACS Symposium* **2006**, 127 (4-5), 539-544 査読有.
 28. Metal Enolates of α -CF₃ Ketones: Theoretical Guideline, Direct Generation, and Synthetic Use
Itoh, Y.; Mikami, K. *Chemical Record* **2006**, 6 (1), 1-11 査読有.
 29. Enantio-Discrimination and -Control of Neutral and Cationic Pt(II) Complexes Bearing *Tropos* BIPHEP Ligand: Its Application to Asymmetric Lewis Acid Catalysis
Mikami, K.; Kakuno, H.; Aikawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (44), 7257-7260 査読有.
 30. Chiral Bis-trifluoromethanesulfonylamide as a Chiral Bronsted Acid Catalyst for the Asymmetric Hetero Diels-Alder Reaction with Danishefsky's Diene
Tono, T.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (37), 6355-6358 査読有.
 31. Dual Chirality Control of Palladium(II) Complexes Bearing *Tropos* Biphenyl Diamine Ligands
Aikawa, K.; Mikami, K. *Chem. Commun.* **2005**, (46), 5799-5801 査読有.
 32. *Tropos* or *Atropos* Nature of Rh(I) Complexes Bearing a Tetrakis(phosphanyl)terphenyl (TETRAPHOS) Ligand: Highly Enantioselective Catalysis of Ene-type Cyclization
Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K. *Org. Lett.* **2005**, 7 (26), 5777-5780 査読有.
 33. Facile Radical Trifluoromethylation of Lithium Enolates
Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, 7 (22), 4883-4885 査読有.
 34. Theoretical Study on the *Tropos* Nature of the BIPHEP-Pd(II)/DABN and /DEPN Complexes: PIO Analysis of Phosphine-Pd(II) Interaction and Trans Influence
Yamanaka, M.; Mikami, K. *Organometallics.* **2005**, 24 (19), 4579-4587 査読有.
 35. Asymmetric Reduction of Ortho-multisubstituted Bwenzophenones Catalyzed by Diamine-Zn-Diol Complexes
Ushio, H.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (16), 2903-2906 査読有.
 36. Enantioselective Heck-Type Reaction Catalyzed by *tropos*-Pd(II) Complex with Chiraphos Ligand
Akiyama, K.; Wakabayashi, K.; Mikami, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347 (11-13), 1569-1575 査読有.
 37. Radical Trifluoromethylation of Titanium Ate Enolates
Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, 7 (4), 649-651 査読有.
 38. Chiral Aminonaphthol-catalyzed Enantioselective Carbonyl Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes High-Throughput Screened by CD-HPLC Analysis
Xu, L.; Shen, X.; Zhang, C.; Mikami, K. *Chirality* **2005**, 17 (8), 476-480 査読有.
- [学会発表] (計 8 件)
1. Tropos Catalysts for Industrial Processes of Catalytic Asymmetric Reactions
Mikami, K. 1st Zach System Symposium 09, Paris, France, 2009.5.15 (招待講演) .
 2. Asymmetric Catalytic Methods for Fluoroalkylation
Mikami, K. 19th Winter Fluorine Conference, Florida, U.S.A, 2009.1.11-16 (招待講演) .
 3. Helical Chirality Control over Fluorous Tag and Substituent by Remote Center of Chirality
Mikami, K. International Meeting on Fluorinated-Peptide Chemistry, Ochanomizu University, Tokyo, Japan, 2008.11.4 (招待講演) .
 4. フッ素化学と遷移金属化学の New Frontier
三上幸一, 有機合成化学協会東海支部 総合講演会, 三重, 2007.12.20 (招待講演) .
 5. Two Decades After Yale with My Mentor
Mikami, K. Yale Symposium, New Haven, U. S. A., 2007.3.31 (招待講演) .
 6. パイ電子系炭素分子の立体選択的分子変換
三上幸一, 炭素資源の高度分子変換 第二回シンポジウム, 東京, 2007.1.12-13 (依頼講演) .
 7. Enantio-Discrimination and -Control of Neutral and Cationic Metal Complexes Bearing *Tropos* Ligands: Application for Practical Asymmetric Synthesis
三上幸一, 味の素講演会, 川崎, 2005.12.1 (招待講演) .
 8. Trifluoromethylation of Metal Enolates and Theoretical Guideline
Mikami, K. ACS Meeting Fluorine Symposium, Washington D. C., U. S. A., 2005.8.2 (招待講演) .
 9. Fluorous Nanoflow Microreactor: Nanoflow Microreactor with Fluorous Lanthanide Catalysts for Increase in Reactivity and Selectivity
Mikami, K. ACS Meeting Fluorine Symposium, Washington D. C., U. S. A., 2005.8.2 (招待講演) .

〔図書〕（計 4 件）

1. Asymmetric Activation and Deactivation of Racemic Catalysts
Mikami, K.; Aikawa, K. In *New Frontier in Asymmetric Catalysis*; Mikami, K., Loutens, M., Eds.; WILEY: New York, 2007; Chapter 8, pp 221-257.
2. Chiral-Metal-Complex-Catalyzed Aliphatic Claisen Rearrangement
Mikami, K.; Akiyama, K. In *The Claisen Rearrangement*; Hiersemann, M., Nubbemeyer, U., Eds.; WILEY-VCH: Weinheim, 2007; Chapter 2, pp 25-43.
3. Active Pd(II) Complexes as either Lewis Acid Catalysts or Transition Metal Catalysts
Mikami, K.; Hatano, M.; Akiyama, K. In *Topics in Organometallic Chemistry*; Tsuji, J., Ed.; Springer: Berlin, 2005; 14 (Palladium in Organic Synthesis), pp 279-321
4. Ionic Liquids
Jodry, J. J.; Mikami, K. In *Green Reaction Media in Organic Synthesis*; Mikami, K., Ed.; Blackwell: Oxford, 2005; Chapter 1-2, pp 1-58.

〔その他〕

新聞報道

1. 不斉合成で4級炭素構築 医薬品産業などへ展開期待
三上幸一, 科学新聞 4 面, 2007.9.28.
2. 独自触媒プロセス開発 医薬中間体 高品質・低コスト製造へ
三上幸一, 日刊工業新聞 24 面, 2007.8.22.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三上 幸一 (MIKAMI KOICHI)
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号：10157448

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

相川 光介 (AIKAWA KOHSUKE)
東京工業大学・大学院理工学研究科・助教
研究者番号：30401532