

機関番号：34311

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790007

研究課題名 (和文) 高活性複合系リチウム反応剤の構造研究に立脚した更なる活性化反応剤の開拓

研究課題名 (英文) Structure of reactive aggregate of lithium reagents and its application to the generation of highly-activated reagents.

研究代表者

山本 康友 (YAMAMOTO YASUTOMO)

同志社女子大学・薬学部・助教

研究者番号：10452278

研究成果の概要 (和文)：反応中における活性種の姿形を明らかにすることは、化学反応の理解を深めるばかりではなく、不斉反応や連続反応への応用を行う上でも重要である。本研究ではリチウムエステルエノラート、キラルジエーテル、リチウムアミドから成る3成分複合反応剤が不斉マイケル反応において極めて高い反応性・立体選択性を示すことを見出した。NMRにより上記3種の反応剤が1:1:1で錯体形成することを確認した。

研究成果の概要 (英文)：Organolithiums are one of the most frequently-used reagents in synthetic chemistry. To better understand their reactivity and reaction mechanisms, it is necessary to elucidate the structure of reactive organolithium reagents. We found that a ternary complex reagent of lithium ester enolate-chiral diether-lithium diisopropylamide was formed in an equimolar mixture of these reagents in toluene based on low-temperature NMR spectroscopy. This complex shows high reactivity and enantioselectivity in an asymmetric Michael reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機リチウム, NMR, 構造解析, 多成分錯体, 不斉反応

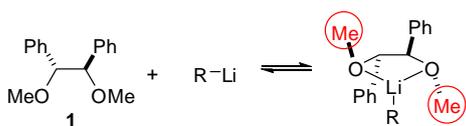
1. 研究開始当初の背景

(1) 有機リチウムは古典的な金属反応剤であり、古くから有機合成に利用されてきた。その汎用性ゆえに構造研究も行われており、1s軌道に2個、2s軌道に1個の単純な電子構造を持つリチウムは、様々な会合状態を取ることが知られている。一般には4量体、6量体として存在することが多いが、例えば THF等の配位性の分子を加えると会合度は低下し、2量体、時には単量体が生成することが

X線結晶構造解析により確かめられている。

(2) 当研究室では、不斉分子が配位して有機リチウムの会合度が低下すれば、不斉化と活性化が同時に達成可能である、という着想を基にしてキラルジエーテル **1** を設計、開発した。配位子 **1** と錯形成したリチウム反応剤は様々な反応に適用可能であり、炭素、窒素、酸素、イオウ各原子を不飽和カルボニル化合物、イミン等へ高立体選択的に付加させることができる。これは、平衡で存在し得る有機

リチウムよりも、キラルジエーテル **1** が配位し不斉化された錯体の方が遙かに反応性が高いためである。



2. 研究の目的

(1) 汎用求核剤である有機リチウムの有用性をさらに拡大するべく、有機リチウムの構造と反応性の関連を精査し、構造論に基づいたリチウム反応剤の活性化手法を開発する。

- ① 元来活性化の必要がない程に反応性の高い有機リチウムが、不斉配位子を加えると、さらに、遙かに反応性の高い活性種になる — この興味深い現象を、有機リチウムの構造の観点から解き明かすことが本研究課題の第一の目的である。
- ② 有機リチウムの反応性と構造との因果関係が明らかになれば、より活性な反応剤を作る必要条件も明らかになる。一般性の高い有機リチウムの活性化手法の開発が第二の目的である。

3. 研究の方法

- (1) リチウムエノラートとキラルジエーテルとの錯体形成を NMR により確認する。
- (2) リチウムエノラート-キラルジエーテル錯体をさらに活性化させる複合化反応剤の検討を行う。活性化・不斉化度合の評価系として不斉 Michael 反応を行う。
- (3) リチウムエノラート-キラルジエーテル-リチウムアミドから成る 3 成分複合反応剤の構造を NMR により確認する。
- (4) 合成化学展開として、リチウムエステルエノラートの不斉 Michael 付加-タンデムアルキル化反応による 3 連続不斉点構築法の開発と、海洋アルカロイド Halichlorine の合成研究を行う。

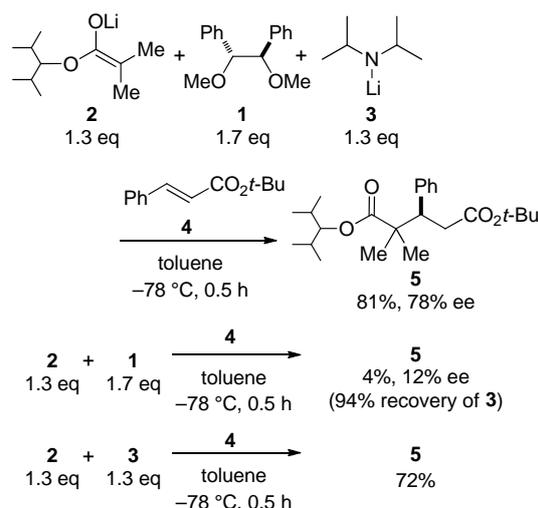
4. 研究成果

(1) リチウムエステルエノラートの不斉 Michael 反応 (*Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (31), 4582-4584.)

当研究室ではリチウムエステルエノラートがキラルジエーテル配位子存在下、イミンへ立体選択的に付加することを報告している。さらに興味深いことに、この反応にリチウムアミドが存在すると、エノラートの反応性及び立体選択性が飛躍的に向上することも見出している。(*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060-2061.) このエノラートの活性化・不斉化

手法の一般性を検証するため、不斉 Michael 反応への適用を試みた。

リチウムエステルエノラート **2** のシナム酸エステル **4** への不斉 Michael 反応の例を示す。キラルジエーテル **1**、LDA **3** の存在下 -78°C で 0.5 時間反応を行うと、Michael 付加体 **5** が 81% 収率、78% ee で得られた。ジエーテル **1** のみではエノラート **2** の活性化は十分でなく、付加体の収率は僅か 4% であり、ほとんどは原料回収だった。エノラート **2** に LDA **3** を共存させるとラセミの付加体 **5** が 72% 収率で得られた。以上より、エノラートの活性化にはリチウムアミドが重要であることがわかった。



上記のシナム酸エステル **4** への不斉 Michael 反応では、LDA の代わりに $\text{LiN}(c\text{-Hex})_2$ を用いると、付加体 **5** が 96% 収率、93% ee で得られた。用いるリチウムアミドの構造によってエノラートの反応性、立体選択性が大きく異なるという実験事実は、エノラートとリチウムアミド、不斉配位子 **1** が複合化錯体を形成している可能性を示唆している。そこでエノラート **2** とキラルジエーテル **1**、及び LDA **3** の錯体形成を NMR により検証することとした。

(2) リチウムエステルエノラート複合化反応剤の構造研究 (*Tetrahedron* **2010**, *66* (13), 2470-2473.)

Toluene- d_8 中、 -80°C で $^1\text{H-NMR}$ による解析を行った。*i*- Pr_2NH **7** (Chart 1, A) に 1 当量の *n*-BuLi を加え LDA **3** を調整し (B)、これにエステル **6** を加えてリチウムエステルエノラート **2** を調整した (C, D)。エノラート **2** とキラル配位子 **1** との当量混合溶液中の NMR は、配位子 **1** 単独の NMR と比較すると、配位子 **1** 由来のメチルプロトン H^{h} 、メチンプロトン H^{g} が共に $\text{H}^{\text{h}2}$, $\text{H}^{\text{g}2}$ へと低磁場シフトした (E, F)。さらにエノラートメチンプロトン H^{e} は $\text{H}^{\text{e}2}$ へ、メチルプロトン H^{f} は $\text{H}^{\text{f}2}$ へとシフトした。これらの結果は、配位子 **1** とエノラ

ート 2 が錯体形成したことを強く示唆している。

配位子 1、エノラート 2、LDA 3 の 3 成分をモル比 1:1:1 で混合すると、配位子 1 由来の新たなピーク H^{e3} 、 H^{h3} 、エノラート由来の H^{i3} および LDA 3 由来の H^{b3} が観測された。また、同時に H^{e2} 、 H^{h2} も検出されたことから、配位子 1-エノラート 2 の二成分錯体と 1-2-3 の三成分複合錯体が共存していることが示唆された。

また、 ^{13}C NMR でも二成分錯体 1-2、三成分錯体 1-2-3 の生成を確認できた。

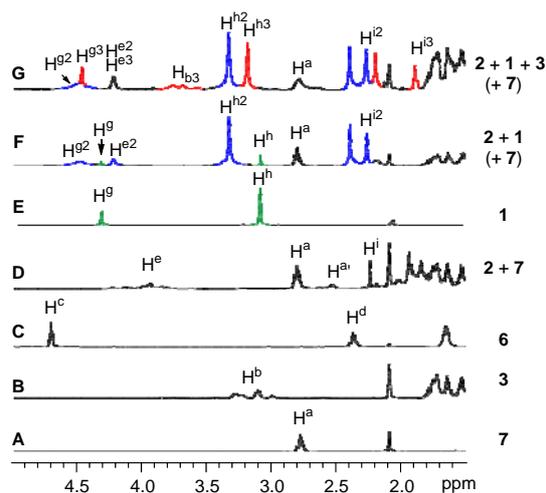
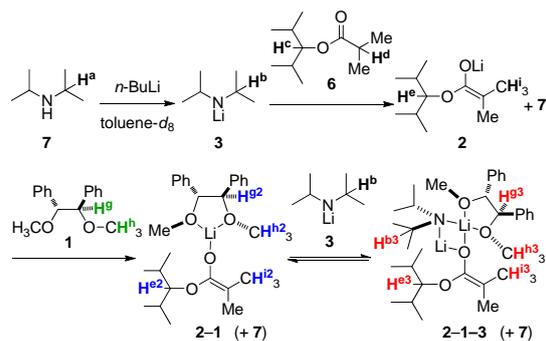


Chart 1. 1H NMR

次に 6Li 、 ^{15}N の両同位体で標識した $[^6Li, ^{15}N]$ -LDA を用いて、 6Li NMR 測定を行った (Chart 2)。 6Li 、 ^{15}N のスピン量子数 I はそれぞれ 1、 $1/2$ であり、リチウムと窒素の結合に関する情報がシグナルの多重度として得られる。 $[^6Li]$ -エノラート 2 と配位子 1 との 1:1 混合溶液中では 1 種類の singlet (δ 0.40 ppm) のみが観測されたのに対し (O)、 $[^6Li]$ -エノラート 2、配位子 1、 $[^6Li, ^{15}N]$ -LDA 3 の 1:1:1 混合溶液中では 2 組の doublet (δ 0.70 ppm, $J = 4.6$ Hz, 1.52 ppm, $J = 5.5$ Hz) が観測された (P)。これは 2 種の 6Li がそれぞれ 1 種の ^{15}N とカップリングしていることを意味しており、三成分複合錯体の形成を強く裏付ける結

果である。

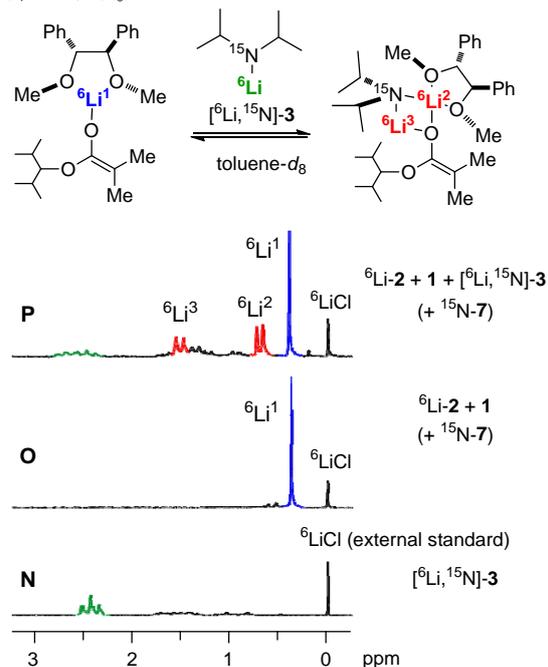


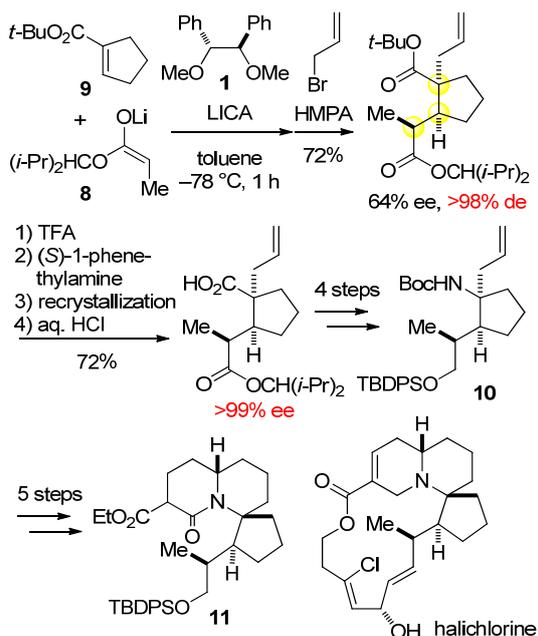
Chart 2. 6Li NMR

リチウム反応剤の反応性、立体選択性を反応剤の構造という観点から研究した例はほとんどなく、上記 NMR 研究をまとめた論文の査読の際にも "a particularly nice interface between synthesis and structural/mechanistic organolithium chemistry" との評価を受けた。

(3) リチウムエステルエノラートの不斉共役付加-タンデムアルキル化による 3 連続不斉点構築と halichlorine の合成研究 (*Org. Lett.* **2009**, *11* (9), 2007-2009.)

合成化学展開として、リチウムエステルエノラートの不斉共役付加-アルキル化連続反応による 3 連続不斉点の構築を検討した。キラルジエーテル 1 及び *i*-PrN(c-Hex)Li (LICA) 存在下、リチウムエステルエノラート 8 を 5 員環 α,β -不飽和エステル 9 へ不斉共役付加させ、生じたリチウムエノラートを連続的にアルキル化したところ、反応は立体選択的に進行し、3 連続不斉点を有するジエステルが 72% 収率、64% ee で単一のジアステレオマーとして得られた。*t*-Bu エステルを対応するカルボン酸へと変換後、(*S*)-1-phenethylamine で光学分割を行い、光学純品のカルボン酸を 72% 収率で得た。その後カルボン酸の Curtius 転位を行い、さらにもう一つのエステル基をアルコールに還元、次いで TBDPS 基で保護して Danishefsky らの報告している Halichlorine の合成中間体 10 (*Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542-3545) へと変換し、形式合成を達成した。さらにその後 5 工程の変換で Halichlorine の core structure であ

る三環性骨格の構築を行った。



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 8 件)

- ① NMR Studies of a Ternary Complex Reagent of Lithium Ester Enolate, Chiral Diether, and Lithium Diisopropylamide in an Asymmetric Michael Reaction. Yasutomo Yamamoto, Yorinobu Yasuda, Hassan Oulyadi, Jacques Maddaluno, Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron* **2010**, 66 (13), 2470-2473. 査読有
- ② Asymmetric Construction of Binaphthyl by the Chiral Diether-Mediated Conjugate Addition of Naphthyllithium to Naphthalenecarboxylic Acid BHA Ester. Mitsuru Shindo, Yasutomo Yamamoto, Ken-ichi Yamada, Kiyoshi Tomioka, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57 (7), 752-754. 査読有
- ③ Asymmetric Construction of Three Contiguous Stereogenic Centers by Conjugate Addition-Alkylation of Lithium Ester Enolate. Yasutomo Yamamoto, Yorinobu Yasuda, Hiroyuki Nasu, Kiyoshi Tomioka, *Org. Lett.* **2009**, 11 (9), 2007-2009. 査読有
- ④ Enantioselective Conjugate Addition of a Lithium Ester Enolate Catalyzed by Chiral Lithium Amides: a Possible Intermediate

Characterized. Baptiste Lecache, Nicolas Duguet, Hassan Oulyadi, Catherine Fressigné, Anne Harrison-Marchand, Yasutomo Yamamoto, Kiyoshi Tomioka, Jacques Maddaluno, *Org. Lett.* **2009**, 11 (9), 1907-1910. 査読有

- ⑤ Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Centers by Sequential Conjugate Addition of Lithium Amide and in situ Alkylation: Utility in the Synthesis of (-)-Aspidospermidine. Mayuko Suzuki, Yoshito Kawamoto, Takeo Sakai, Yasutomo Yamamoto, Kiyoshi Tomioka, *Org. Lett.* **2009**, 11 (3), 653-655. 査読有
- ⑥ Aminolithiation of Carbon-Carbon Double Bonds as A Powerful Tool in Organic Synthesis. Kiyoshi Tomioka, Takeo Sakai, Tokutaro Ogata, Yasutomo Yamamoto, *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81 (2), 247-253. 査読有
- ⑦ Consecutive Cyclization of Allylaminoalkene by Intramolecular Aminolithiation-Carbolithiation. Susumu Tsuchida, Atsunori Kaneshige, Tokutaro Ogata, Hiromi Baba, Yasutomo Yamamoto, Kiyoshi Tomioka, *Org. Lett.* **2008**, 10 (16), 3635-3638. 査読有
- ⑧ A Ternary Complex Reagent for An Asymmetric Michael Reaction of Lithium Ester Enolates with Enoates. Yasutomo Yamamoto, Hirokazu Suzuki, Yorinobu Yasuda, Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (31), 4582-4584. 査読有

[学会発表] (計 10 件)

- ① 山本 康友、リチウムアミド-キラルジエーテル複合反応剤の NMR 構造、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月、静岡
- ② 山本 康友、NMR Studies of a Ternary Complex Reagent of Lithium Ester Enolate, Chiral Diether, and Lithium Diisopropylamide in an Asymmetric Michael Reaction、Pacificchem2010、2010 年 12 月 16 日、Honolulu, Hawaii
- ③ 山本 康友、高活性複合系リチウム反応剤の不斉共役付加反応と構造研究、第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (支部会奨励賞受賞者講演)、2010 年 10 月 30 日、摂南大学
- ④ 山本 康友、高活性複合系リチウム反応

剤の不斉 Michael 付加反応と構造研究、
第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、
2009 年 11 月 17 日、金沢市文化ホール

- ⑤ 山本 康友、高活性複合系リチウム反応剤の不斉 Michael 付加反応と構造研究、第 59 回日本薬学会近畿支部大会、2009 年 10 月 24 日、近畿大学
- ⑥ 山本 康友、4 級炭素の不斉構築を鍵とする(-)-Aspidospermidine の不斉全合成、第 51 回天然有機化合物討論会、2009 年 10 月 7 日、名古屋
- ⑦ 山本 康友、リチウムエステルエノラート三成分反応剤の高選択的不斉 Michael 付加反応、第 58 回日本薬学会近畿支部大会、2008 年 10 月 25 日、神戸薬科大学
- ⑧ 山本 康友、A Ternary Complex Reagent for An Asymmetric Michael Reaction of Lithium Ester Enolates with Enoates、The 20th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry、2008 年 9 月 8 日、Bordeaux, France
- ⑨ 山本 康友、A Ternary Complex Reagent for An Asymmetric Michael Reaction of Lithium Ester Enolates with Enoates、The First international Symposium on Process Chemistry、2008 年 7 月 30 日、京都国際会館
- ⑩ 山本 康友、A Ternary Complex Reagent for An Asymmetric Michael Reaction of Lithium Ester Enolates with Enoates、17th International Conference on Organic Chemistry、2008 年 6 月 24 日、Daejeon, Korea

[図書] (計 1 件)

- ① 山本康友 (分担執筆)、化学同人、使える！有機合成反応 241 実践ガイド、2010、206-207, 356-357, 436-437, 450-451

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 康友 (YAMAMOTO YASUTOMO)
同志社女子大学・薬学部・助教
研究者番号：10452278