

自己評価報告書

平成23年 4月28日現在

機関番号：34311

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008~2011

課題番号：20249002

研究課題名 (和文) 四大原子反応剤の不斉反応の開拓と生理活性有機化合物の不斉合成への展開

研究課題名 (英文) Asymmetric Addition of carbon, nitrogen, oxygen and sulfur nucleophiles and its application to the synthesis of biologically active compounds.

研究代表者

富岡 清 (TOMIOKA KIYOSHI)

同志社女子大学・薬学部・教授

研究者番号：50114575

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：四大元素、キラル配位子、不斉触媒、天然物合成、連続反応

1. 研究計画の概要

医薬品や生物活性天然有機化合物などの有用な有機化合物の構造上の特徴は、合成の食指を興奮させる骨格と複数の不斉炭素を持つ光学活性体が多い点である。これら生物活性低分子化合物の不斉炭素に直結する原子は、炭素、窒素、酸素、硫黄原子と多彩である。しかしながら、これら四大原子反応剤の不斉反応を、共通概念を基盤とした制御剤を用いて可能にした研究は極めて少ない。本研究では、これら四大原子を反応点とする反応剤とプロキラル炭素原子との不斉的な結合形成反応を可能にする、共通概念の構築を目的とする。

2. 研究の進捗状況

- (1) キラルジエーテル配位子制御によるリチウムエステルエノラートの α , β -不飽和エステルへの不斉 Michael 反応を検討した。リチウムエノラート、ジエーテル配位子、リチウムアミドを共存させるとエノラートは極めて高い反応性・立体選択性を示すことを明らかにした。
- (2) キラルカルベン-銅触媒による Grignard 反応剤の 3 位置換型シクロヘキサノンへの 1,4-付加反応を利用した不斉 4 級炭素構築法を開発した。
- (3) *N*-アリルアミノアルケンのアミノリチオ化-カルボリチオ化連続環化反応を開発した。
- (4) アミノホスファン-銅錯体による不斉アリル位アリール化反応を開発した。
- (5) ジメチル亜鉛を開始剤とする THF ラジカルの α , β -不飽和イミンへの共役付加反応

を開発した。

- (6) ジメチル亜鉛を開始剤とするエーテルラジカルのアルキリデンマロネートへの官能基選択的共役付加反応を開発した。
- (7) ジメチル亜鉛を開始剤とするエーテルラジカルの α , β -不飽和エステルへの共役付加-タンデム環化反応を開発した。
- (8) キラルジエーテル配位子制御によるリチウムアミドの α , β -不飽和エステルへの不斉共役付加-タンデムアルキル化反応による不斉 4 級炭素構築、ならびに本反応を鍵とする(-)-Aspidospermidine の不斉全合成を達成した。
- (9) アリールリチウムの不斉ダブルマイケル反応を鍵とする(-)-Lycorine および(-)-2-*epi*-Lycorine の不斉全合成を達成した。
- (10) イミンからアミドへの Pinnick 酸化反応を開発した。
- (11) キラルアミドホスファン-ロジウム触媒によるアリールボロキシンの *N*-ホスフィンイリイミンへの不斉付加反応を開発した。
- (12) キラルカルベン-銅触媒による不斉アリル位アリール化反応において、カルベン配位子の構造最適化を行い、高い位置選択性と立体選択性を両立させるカルベン配位子を開発した。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

有機ホウ素試薬のイミンへの付加反応、Grignard 試薬によるアリル位アリール化反

応、エンイン環化反応に効果的なキラル配位子-金属触媒を新たに開発した。またリチウム反応剤の不斉共役付加を開始反応とするタンデム結合形成反応を開発し、数種の生物活性分子の不斉全合成を達成した。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 多不斉点一挙構築法の開拓を目的として、不斉点を既に持つラセミ体への不斉付加反応、引き続き熱力学的安定性を利用した異性化に挑戦する。その達成に向けて、キラルアミドホスフェン配位子を制御剤とするアルキル亜鉛-銅触媒反応、アリールホウ酸-ロジウム触媒反応を駆使して置換シクロアルケノンを基質として挑戦する。

(2) キラル配位子と反応剤錯体の構造解析を最先端の物理機器を駆使して行う。その結果は、キラル配位子の高機能化にフィードバックし、キラル配位子機能の極大化を図る。

(3) 窒素、酸素、及び硫黄反応剤の多彩な多不斉点構築触媒的不斉付加反応を達成する。

(4) リチウムアミドの単純炭素-炭素二重結合への触媒的不斉付加反応を開拓する目的で、リチウムアミドとして活性化したアミンの分子内オレフィンへの立体選択的不斉付加反応を検討する。さらには、リチウムアミドの単純炭素-炭素二重結合への付加を開始反応とするタンデム型閉環反応を開発する。

(5) α , β -不飽和カルボニル類への炭素及び窒素求核剤の不斉共役付加-タンデムアルキル化による多不斉点一挙構築法を開発する。

(6) 多不斉点構築反応をアスピドスペルマアルカロイド、テトラヒドロイソキノリンアルカロイド等の生物活性分子の短段階不斉全合成に展開する。

5. 代表的な研究成果

(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 29 件)

- ① Efficient Chiral *N*-Heterocyclic Carbene/Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Allylic Arylation with Aryl Grignard Reagents.
Khalid B. Selim, Yasumasa Matsumoto, Ken-ichi Yamada, Kiyoshi Tomioka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (46), 8733-8735. 査読有

- ② Steric Tuning of the Amidomonophosphane-Rhodium(I) Catalyst in Asymmetric Addition of Arylboroxines to *N*-Phosphinoyl Aldimines.

Xinyu Hao, Masami Kuriyama, Qian Chen, Yasutomo Yamamoto, Ken-ichi Yamada, Kiyoshi Tomioka,

Org. Lett. **2009**, 11 (19), 4470-4473. 査読有

- ③ Total Synthesis of (-)-Lycorine and (-)-2-epi-Lycorine by Asymmetric Conjugate Addition Cascade.

Ken-ichi Yamada, Mitsuaki Yamashita, Takaaki Sumiyoshi, Katsumi Nishimura, Kiyoshi Tomioka,

Org. Lett. **2009**, 11 (7), 1631-1633. 査読有

- ④ 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

- ⑤ 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

[学会発表] (計 57 件)

- ① 富岡 清, Consecutive aminolithiation-carbolithiation of olefins, PACIFICHEM2010, 2010/12/16, Honolulu, Hawaii.

- ② 富岡 清, Recent Progress in Dimethylzinc-Initiated Radical Reactions, The 4th Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2009/11/21, Shanghai, China

- ③ 富岡 清, 二重結合のヒドロアミノ化反応を基軸とする含窒素複素環の合成, 有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」, 2008/9/25, 大阪.

- ④ 富岡 清, Hydroamination of Carbon-Carbon Double Bond for Nitrogen-Containing Heterocycles, The 17th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-17), 2008/6/25, Daejeon, Korea.