

平成 22 年 5 月 28 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005 ～ 2008

課題番号：17065014

研究課題名（和文） 不飽和カルボニル系を用いる高度連続変換反応の開拓

研究課題名（英文） Development of Efficient Cascade Reactions with Unsaturated Carbonyl

研究代表者

富岡 清 (KIYOSHI TOMIOKA)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：50114575

研究成果の概要：廃棄物の低減および資源リサイクルは 21 世紀最重要課題の 1 つである。連続反応の開発は反応や精製過程で生じる廃棄物を低減できるので上記目的に貢献しうる。我々は不飽和カルボニル系が連続的に複数の化学結合形成が可能な官能基である点に着目し、有用化合物の構築反応の開発を行なった。その結果、彼岸花アルカロイド(-)-lycorine、海洋アルカロイド(+)-halichlorine、インドールアルカロイド(-)-aspidospermidine など強力な生理活性を有する天然物をはじめとする有用化合物合成法の開発に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	8,500,000	0	8,500,000
2006 年度	17,000,000	0	17,000,000
2007 年度	17,000,000	0	17,000,000
2008 年度	17,000,000	0	17,000,000
総計	59,500,000	0	59,500,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：

キーワード：連続化反応, 合成力量, 環境調和, 原子効率, 有機合成

## 1. 研究開始当初の背景

不飽和カルボニル系は共役官能基であるため、求核種との反応の第一段階では求電子剤として機能し、次段階では求核剤として機能して求電子剤と反応し、連続型の複数結合形成が可能である。特に、求核種としてアニ

オン種を用いるとその能力が格段に発揮される。アニオン種は最大の求核性を発揮する優れた活性化学種であり、その特長はアニオン種としての化学結合形成性の高さにある。一つの結合を形成するたびに新たなアニオ

ン種が再生する仕組みは、アニオン種の結合形成力を最大限に発揮した力量有る連続型化学結合形成方法論となると期待した。

## 2. 研究の目的

本研究では、アニオン種を開始求核種とする不飽和カルボニル系へのタンデム型反応系を構築し、アニオン種が繰り返し再生するという特徴を活かした複数結合の連続構築法を開拓する。その中で、立体選択性、位置選択性、化学種選択性の基本化学を確立すると共に不斉選択性を発揮する不斉連続結合形成方法論も同時に開拓する。

## 3. 研究の方法

上記目的達成のため以下を計画実行した。

- (1) リチウムで活性化したアルキル、アリール、エノラート等の炭素求核剤および窒素、酸素、イオウ等のヘテロ元素求核剤の不斉活性化を可能とするキラル配位子群の探索。
- (2) 上記リチウムで活性化した炭素求核剤とヘテロ元素求核剤の不斉共役付加反応の探索、高機能化。
- (3) 上記手法の亜鉛やホウ素に直結するアニオン種の共役付加反応への拡張。
- (4) 上記アニオン種の銅やロジウム等の金属で複合化し新たな触媒的求核種への拡張。また、触媒的共役付加反応の探索、高機能化。
- (5) リチウムで活性化した炭素及びヘテロ元素求核剤の共役付加反応を可能とする活性化多重結合体に探索。すなわち、不飽和カルボニル基を分子内に有する不飽和カルボニル化合物、不飽和スルホン、ニトロオレフィン等分子内に複数の活性化多重結合を持つ分子での共役付加-分子内閉環タンデム型連続反応系の構築。
- (6) リチウムで活性化した炭素及びヘテ

ロ元素求核剤の化学種選択的共役付加反応を開始反応とするタンデム型連続反応系による共役付加-分子内閉環反応の構築。

(7) 触媒的タンデム型連続反応系の開拓。

## 4. 研究成果

以下の成果をあげた。これらが「5. 主な発表論文等」にあげるレベルの高い国際化学誌に掲載されたことは、先導的研究として評価されたことを示している。

(1) リチウムで活性化した炭素求核剤

- ① キラル配位子制御によるアリールリチウムの共役付加を契機とする、タンデム型不斉共役付加-分子内マイケル型不斉閉環反応を開発し、三つの不斉点を一挙に制御した環化体が高収率、高エナンチオ選択的に得られた。環化体は生理活性アルカロイド(-)-lycorine、及びその類縁体へと変換した。
- ② キラル配位子制御によるタンデム Michael-アルキル化反応を鍵工程とする (+)-halichlorine の形式全合成を達成した。
- ③ キラル配位子制御によるエステルエノラートの不斉共役付加反応における、キラル配位子-リチウムエノラート-リチウムアミド3成分活性種を NMR によって観測することに成功した。

(2) リチウムで活性化した窒素求核剤

- ① キラル配位子制御による触媒的不斉分子内ヒドロアミノ化反応を開発した。
- ② リチウムアミドのタンデム型の環化反応を開発した。付加のジアステレオ選択性は高度に制御される。生じた有機リチウム種の安定化、および受容体となるオレフィンの活性化基としてフェニルチオ基が有効であることを見いだした。
- ③ キラル配位子制御によるリチウムアミドの  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルへの不斉共役

付加-アルキル化連続反応によって構築した不斉4級炭素を利用してインドールアルカロイド(-)-*aspidospermidine*の不斉全合成を達成した。

- ④ キラル配位子制御によるリチウムアミドの $\alpha$ , $\beta$ -不飽和エステルへの不斉共役付加によって得られた $\beta$ -アミノエステルを *tert*-ブチルリチウムで処理すると、5員環ラクタム及び7員環ラクタムが得られる転位反応が進行することを見いだした。 $\beta$ -アミノエステルの持つ不斉を生成するラクタムに転写することに成功した。
- ⑤ キラル配位子制御によるリチウムアミドの不斉共役付加反応における、キラル配位子-リチウムアミド2成分錯体を NMR によって観測することに成功した。

#### (3) 亜鉛やホウ素に直結するアニオン種

- ① キラルアミドホスファン配位子のリン上の置換基の構造修飾を行い、ロジウム触媒によるアリールホウ素反応剤の *N*-ホスフィノイルイミン類への不斉付加反応の収率、及びエナンチオ選択性の向上に成功した。モレキュラーシーブスの添加によって収率及びエナンチオ選択性はさらに向上した。
- ② キラル配位子-ロジウム触媒を用いるアリールホウ素反応剤の付加反応を用いる3,6-トランス置換シクロヘキサノンの高収率・高選択的合成法を開発した。
- ③ キラル配位子-銅触媒を用いるジアルキルジンク反応剤の付加反応による2,5-トランスシクロヘキサノン、2,2,5-三置換シクロヘキサノンの高収率・高選択的合成法を開発した。
- ④ キラル配位子制御によるジアルキル亜鉛のニトロオレフィンに対する触媒的不斉付加を開発した。

- ⑤ キラル配位子制御によるジンクアセチリドのニトロオレフィン、およびアルデヒドに対する不斉付加を開発した。

#### (4) その他のアニオン種

- ① キラル配位子-銅触媒を用いる Grignard 反応剤の触媒的不斉アリル位置換反応の開発に成功した。
- ② キラルカルベン-銅錯体を触媒とするアリール Grignard 反応剤によるシンナミルブロミドのアリル位アリール化反応を高い位置選択性、およびエナンチオ選択性で達成することに成功した。
- ③ キラルカルベン配位子-銅触媒を開発し、Grignard 反応剤の触媒的不斉共役付加に成功した。
- ④ キラルカルベン-金錯体を触媒とするエナンチオ選択的エン-イン環化反応においてキラルリン配位子と同程度の選択性を達成した。

#### 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 38 件) 全て査読有り

- (1) Total Synthesis of (-)-Lycorine and (-)-2-*epi*-Lycorine by Asymmetric Conjugate Addition Cascade. Yamada, K.; Yamashita, M.; Sumiyoshi, T.; Nishimura, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11* (7), 1631-1633.
- (2) Aminolithiation of Carbon-Carbon Double Bonds as a Powerful Tool in Organic Synthesis. Tomioka, K.; Sakai, T.; Ogata, T.; Yamamoto, Y. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81* (2), 247-253.
- (3) Asymmetric Construction of Quaternary Carbon Centers by Sequential Conjugate Addition of Lithium Amide and in situ Alkylation: Utility in the Synthesis of (-)-Aspidospermidine. Suzuki, M.; Kawamoto,

- Y.; Sakai, T.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11* (3), 653-655.
- (4) Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution with Aryl and Ethyl Grignard Reagents. Selim, K.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Commun.* **2008**, (41), 5140-5142.
- (5) Consecutive Cyclization of Allylaminoalkene by Intramolecular Aminolithiation-Carbolithiation. Tsuchida, S.; Kaneshige, A.; Ogata, T.; Baba, H.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10* (16), 3635-3638.
- (6) Copper-catalyzed Asymmetric Alkylation of Imines with Dialkylzinc and Related Reactions. Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2874-2886.
- (7) A Ternary Complex Reagent for an Asymmetric Michael Reaction of Lithium Ester Enolates with Enoates. Yamamoto, Y.; Suzuki, H.; Yasuda, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (31), 4582-4584.
- (8) C<sub>2</sub> Symmetric Chiral NHC Ligand for Asymmetric Quaternary Carbon Constructing Copper-Catalyzed Conjugate Addition of Grignard Reagents to 3-Substituted Cyclohexenones. Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (12), 4578-4581.
- (9) Base-Induced Sequential Cyclization–Rearrangement of Enantioenriched 3-Aminoalkanoates to Five- and Seven-Membered Lactams. Sakai, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3* (8), 1486-1493.
- (10) Amidophosphane-Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents to Racemic 6-Substituted Cyclohexenones to Form 2,5-Di- and 2,2,5-Trisubstituted Cyclohexanone. Selim, K.; Soeta, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Asian J.* **2008**, *3* (2), 342-350.
- (11) Catalytic Asymmetric Intramolecular Hydroamination of Aminoalkenes. Ogata, T.; Ujihara, A.; Tsuchida, S.; Shimizu, T.; Kaneshige, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (38), 6648-6650.
- (12) Asymmetric Synthesis of 3-Amino-2-hydroxyalkanoates by Mannich Reaction of Menthyl Acetate with Imines and Subsequent Oxidation. Hata, S.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63* (35), 8514-8520.
- (13) Kinetic Resolution of 5-Substituted Cycloalkenones by Peptidic Amidophosphane-Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dialkylzinc. Soeta, T.; Selim, K.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63* (28), 6573-6576.
- (14) Peptidic Amidomonophosphane Ligand for Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diorganozincs to Cycloalkenones. Soeta, T.; Selim, K.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 629-635.
- (15) Enantioselective Conjugate Addition of a Lithium Ester Enolate Catalyzed by Chiral Lithium Amides. Duguet, N.; Harrison-Marchand, A.; Maddaluno, J.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8* (25), 5745-5748.
- (16) Efficient Catalytic Asymmetric Synthesis of *trans*-2-substituted 5-Arylcyclohexanones by Rhodium-Catalyzed Conjugate Arylation of Racemic 6-Substituted Cyclohexenones. Chen, Q.; Soeta, T.; Kuriyama, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (18), 2604-2608.
- (17) C<sub>2</sub> Symmetric Chiral N-Heterocyclic Carbene Catalyst for Asymmetric Intra-

- molecular Stetter Reaction. Matsumoto, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (33), 5843-5846.
- (18) Chiral Ligand-Controlled Asymmetric Conjugate Amination of Enoates with Lithium Mesitylmethyl(trimethylsilyl)amide. Sakai, T.; Doi, H.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2006**, 62 (35), 8351-8359.
- (19) Catalytic Asymmetric Reactions Using Environmentally Friendly Reagents And Catalyst. Asymmetric Synthesis vs Kinetic Resolution. Tomioka, K. *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78 (11), 2029-2034.
- (20) Asymmetric Synthesis of Intermediates for Otamixaban and Premafloxacin by the Chiral Ligand-Controlled Asymmetric Conjugate Addition of a Lithium Amide. Sakai, T.; Kawamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (12), 4706-4709.
- (21) Asymmetric Mannich-Type Addition of Lithium Glycolates to Imines Producing 3-Hydroxy-4-phenylazetid-2-ones. Fujieda, H.; Hata, S.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Heterocycles* **2005**, 66, 611-619.
- (22) Chiral Amidophosphane-Copper Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents to Nitroalkenes. Valleix, F.; Nagai, K.; Soeta, T.; Kuriyama, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2005**, 61 (31), 7420-7424.
- (23) Catalytic Asymmetric Addition of Terminal Alkynes to Aldehydes Mediated by (1R, 2R)-2-(Dimethylamino)-1,2-diphenylethanol. Yamashita, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347 (11-13), 1649-1652.
- (24) Asymmetric Synthesis of 5-Arylcyclohexenones by Rhodium(I)-Catalyzed Conjugate Arylation of Racemic 5-(Trimethylsilyl)cyclohexenone with Arylboronic Acid. Chen, Q.; Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2005**, 7 (20), 4439-4441.
- (25) Chiral Amino Alcohol-Mediated Asymmetric Conjugate Addition of Arylalkynes to Nitroolefins. Yamashita, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2005**, 7 (12), 2369-2371.
- (26) Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Dialkylzinc Reagents to  $\beta$ -Aryl- $\alpha,\beta$ -unsaturated *N*-2,4,6-Triisopropylphenylsulfonylaldimines with use of *N*-Boc-L-Val-Connected Amidophosphane-Copper(I) Catalyst. Soeta, T.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (1), 297-300.

[学会発表] (計 27 件)

- (1) カルベン配位子の設計と不斉触媒反応への展開, 富岡清, 徳島大学薬学部講演会, 徳島, 2009.1.28.
- (2) 炭素炭素二重結合のヒドロアミノ化反応, 富岡清, 長崎大学薬学部講演会, 長崎, 2008.11.11.
- (3) Hydroamination of Carbon-Carbon Double Bond. Tomioka, K. AI & Joan Meyers Memorial Symposium, Fort Collins, Colorado, USA, 2008.10.24-25.
- (4) Hydroamination of Carbon-Carbon Double Bond. Tomioka, K. North Dakota State University Seminar, USA, 2008.10.22.
- (5) Hydroamination of Carbon-Carbon Double Bond. Tomioka, K. North Carolina State University Seminar, USA, 2008.10.20.
- (6) 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, 富岡清, 有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化

- 学」, 大阪科学技術センター, 大阪, 2008.9.25.
- (7) Hydroamination of Carbon–Carbon Double Bond for Nitrogen-Containing Heterocycles. Tomioka, K. ICOS-17, Daejeon, Korea, 2008.6.22-27.
- (8) Asymmetric Amination for the Synthesis of Heterocycles. Tomioka, K. 5th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry Kuwait, 2008.3.3.
- (9) Asymmetric Reactions for Amines. Tomioka, K. Journées de Chimie Organique 2007, France, 2007.9.18.
- (10) The Development of C<sub>2</sub> Symmetric Chiral Carbene Catalyzed Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction. Matsumoto, Y.; Tomioka, K. The 3rd Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, Korea, 2006.11.27.
- (11) Synthetic Study toward (+)-Pancratistatin. Ishii, N.; Tomioka, K. The 3rd Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, Korea, 2006.11.27.
- (12) Catalytic Intramolecular Asymmetric Amination for the Short Step Alkaloid Synthesis. Ogata, T.; Ujihara, A.; Tomioka, K. ICOB-5 and ISCNP-25 IUPAC, Kyoto, 2006.7.24.
- (13) Catalytic asymmetric reactions using environmentally friendly reagents and catalysts. Tomioka, K. IUPAC 2nd International Symposium on Green/Sustainable Chemistry, Delhi, India, 2006.1.13.
- (14) Amidophosphate Ligands for Catalytic Asymmetric Reaction of Organometallics. Tomioka, K. PACIFI CHEM 2005, Hawaii, 2005.12.17.
- (15) Direct Generation of Carbon Radicals by Cleavage of C–H and Utility in C–C Bond Formation. Tomioka, K. PACIFI CHEM 2005, Hawaii, 2005.12.17.
- (16) Development of Asymmetric Reaction for the Synthesis of Biologically Potent Compounds. Tomioka, K. The 3rd Japan-Korea Young Scientists Meeting on Bioorganic and Natural Products Chemistry, Hyogo, 2005.9.25.
- (17) Catalytic Asymmetric Carbon–Carbon Bond Formation with Chiral Amidophosphanes. Tomioka, K. National Chao-Tung University, Taiwan, 2005.5.27.
- (18) 分子の基本的性質を基盤とする不斉付加反応, 富岡清, 富士通 Cache セミナー, 東京, 2005.4.26.
- [図書] (計 1 件)
- (1) Cumulenes and Allenes, Synthesis by Substitution. Ohno H.; Tomioka, K. *Science of Synthesis*; Houben-Weyl, 2007; Vol. 44, pp 71-174.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富岡 清 (KIYOSHI TOMIOKA)  
 京都大学・薬学研究科・教授  
 研究者番号 : 50114575

### (2) 研究分担者

山田 健一 (KENICHI YAMADA)  
 京都大学・薬学研究科・准教授  
 研究者番号 : 00335184  
 (H18→H19: 研究分担者)  
 (H20: 連携研究者)

山本 康友 (YASUTOMO YAMAMOTO)  
 京都大学・薬学研究科・助教  
 研究者番号 : 10452278  
 (H19: 研究分担者)  
 (H20: 連携研究者)