

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5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

研究成果の概要（和文）：医薬品や生物活性天然物が有する不斉炭素原子に直結する原子は、炭素、窒素、酸素、硫黄が大部分を占める。この四大原子を反応点とする反応剤の不斉付加反応に取り組んだ。その結果、有機リチウム、リチウムエノラート、リチウムアミド、有機ホウ素、有機マグネシウム、有機亜鉛の不斉付加反応の開発に成功した。開発した不斉反応を用いて数種の生理活性天然物の短段階不斉全合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：Most chiral carbon centers of biologically active compound directly connect to representative 4 atoms, carbon, nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. Asymmetric addition reaction of these 4 atoms develops the methodology for the efficient synthesis of useful medicines and biologically active molecules. We achieved asymmetric addition of organolithiums, lithium enolates, lithium amides, organoboranes, organomagnesiums, and organozincs. Asymmetric total synthesis of some natural products was also achieved by using our developed asymmetric reaction as a key step.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2009年度	8,300,000	2,490,000	10,790,000
2010年度	10,200,000	3,060,000	13,260,000
2011年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
年度			
総計	38,400,000	11,520,000	49,920,000

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：四大元素、キラル配位子、不斉触媒、天然物合成、連続反応

1. 研究開始当初の背景

（1）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。

（2）我々は、反応剤の活性化と不斉制御を同時に可能とするキラル配位子の開拓研究を一貫して遂行してきた。すなわち、 C_2 対称なキラルジエーテルとリチウムで活性化した反応剤を共存させると、ジエーテルの二個の酸素原子が反応剤のリチウムにキレートし、エーテル酸素上置換基がキレート面の上下に固定され、その結果、有効な不斉空間を

構築するという概念に立った不斉合成である。こうした概念に基づいて設計したキラルジエーテルやアミノジエーテル配位子は、リチウムで活性化した炭素求核剤、硫黄求核剤、酸素求核剤、窒素求核剤の求電子剤との不斉反応を高選択的に制御した。

2. 研究の目的

本研究では、炭素、窒素、酸素、硫黄の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。キラル配位子法の精密化、触媒化、構造研究、さらに天然物を含む生物活性化合物の不斉全合成研究を通し、一般性の高い不斉空間構築法を開発する。

3. 研究の方法

- (1) リチウムで活性化した四大原子反応剤の不斉付加反応を可能とするキラル配位子群を探索する。配位子による反応剤活性化の評価、及び新規配位子の設計を目的とし、キラル配位子と反応剤錯体の構造解析を行う。
- (2) ロジウム、銅触媒をキラル分子触媒化するアミドホスファン配位子を高機能化するために、ペプチド連結型アミドホスファンを合成しその制御能を精査する。さらにリン原子上フェニル基に置換基を置き立体制御能を高める。
- (3) 連続三不斉中心二結合の一挙構築不斉閉環法を開拓する目的で、炭素反応剤による不斉共役付加-分子内マイケル反応タンデム型反応を検討する。
- (4) 四級炭素を含む連続三不斉点の一挙構築を可能にするリチウムエステルエノラートと不飽和エステルとのマイケル型付加反応と生成するエノラートの直接アルキル化による連続反応を確立する。
- (5) 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。

4. 研究成果

- (1) リチウムで活性化した四大原子反応剤の不斉付加反応、およびキラル配位子と反応剤錯体の構造解析

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 反応において、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。

キラルジエーテル配位子-リチウムエステルエノラート-リチウムアミド3成分活性種を NMR で直接観測することに成功した。

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。

キラルジエーテル配位子-リチウムアミド2成分錯体を NMR で観測することに成功した。

- (2) キラルアミドホスファン配位子による不斉付加反応

キラルアミドホスファン-ロジウム触媒によるアリールポロキシンの*N*-ホスフィニルイミンへの不斉付加反応を開発した。リン原子上フェニル基にオルトメチル基を導入すると立体選択性が飛躍的に向上した。競合するイミンの加水分解反応を抑えるにはモレキュラーシーブスの添加が効果的であった。

ロジウム触媒によるイミンのアリール化反応では、トリフェニルボランを求核剤とするとイミンの加水分解がほぼ完璧に抑制でき、高収率、高エナンチオ選択性を達成した。

アリール Grignard 反応剤を求核剤とする、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。

- (3) 炭素反応剤の不斉付加を開始反応とするタンデム型結合形成反応

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。

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四級炭素を含む連続三不斉点の一挙構築を鍵として、海洋アルカロイド Halichlorine の形式合成を達成した。

- (4) リチウムアミドの単純炭素-炭素二重結合への付加反応

N-アリルアミノアルケンの分子内アミノリチオ化-カルボリチオ化連続環化反応

を開発した。
リチウムアミドの分子内アルケンへの不斉アミノリチオ化によるテトラヒドロイソキノリンアルカロイドの不斉合成に成功した。

(5) キラルカルベンを用いた不斉反応

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。
アリール Grignard 反応剤を求核剤とした、キラルカルベン - 銅触媒による不斉アリル位アリル化反応を開発した。
キラルカルベン - 金触媒による 1,6-Enyne の不斉環化反応を開発した。

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 32 件) 全て査読有り

Steric Influence of *N*-Phosphorus-arylimines on the Rhodium-Catalyzed Asymmetric Arylation. Hao, X.; Chen, Q.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2011**, 67 (35), 6469-6473.

DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.107

Chiral *N*-Heterocyclic Carbene-Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Allylic Arylation of Aliphatic Allylic Bromides: Steric and Electronic Effects on γ -Selectivity. Selim, K. B.; Nakanishi, H.; Matsumoto, Y.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (5), 1398-1408.

DOI: 10.1021/jo102386s

Rhodium-Catalyzed Asymmetric Phenylation of *N*-Phosphinoylarylimines with Triphenylborane. Hao, X.; Chen, Q.; Kuriyama, M.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Catal. Sci. Tech.* **2011**, 1 (1), 62-64.

DOI: 10.1039/c0cy00083c

Stereoselective Formal Synthesis of (+)-Allokainic Acid via Thiol-Mediated Acyl Radical Cyclization. Yamada, K.; Sato, T.; Hosoi, M.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58 (11), 1511-1516.

DOI: 10.1248/cpb.58.1511

Stereoselective Radical Addition of an Acetal to Sterically Tuned Enantiomerically Pure *N*-Sulfinyl Imines. Akindele, T.; Yamada, K.; Sejima, T.; Maekawa, M.;

Yamamoto, Y.; Nakano, M.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58 (2), 265-269.

DOI: 10.1248/cpb.58.265

Chiral Carbene Approach to Gold-Catalyzed Asymmetric Cyclization of 1,6-Enynes. Matsumoto, Y.; Selim, K. B.; Nakanishi, H.; Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (2), 404-406.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.11.039

Efficient Chiral *N*-Heterocyclic Carbene/Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Allylic Arylation with Aryl Grignard Reagents. Selim, K. B.; Matsumoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (46), 8733-8735.

DOI: 10.1002/anie.200904676

Steric Tuning of the Amidomonophosphane-Rhodium(I) Catalyst in Asymmetric Addition of Arylboroxines to *N*-Phosphinoyl Aldimines. Hao, X.; Kuriyama, M.; Chen, Q.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, 11 (19), 4470-4473.

DOI: 10.1021/ol901866y

Iron Chloride Enhancement of Dimethylzinc-Mediated Radical Conjugate Addition of Ethers and an Amine to Alkylidenemalonates. Yamada, K.; Maekawa, M.; Yamamoto, Y.; Nakano, M.; Akindele, T.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (44), 6040-6043.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.08.034

Chiral Amidophosphane-Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Conjugate Arylation of Acyclic Enones with Arylboronic Acids. Chen, Q.; Kuriyama, M.; Hao, X.; Soeta, T.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57 (9), 1024-1027.

DOI: 10.1248/cpb.57.1024

Asymmetric Construction of Three Contiguous Stereogenic Centers by Conjugate Addition-Alkylation of Lithium Ester Enolate. Yamamoto, Y.; Yasuda, Y.; Nasu, H.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, 11 (9), 2007-2009.

DOI: 10.1021/ol900447n

Accessing the Amide Functionality by the Mild and Low-Cost Oxidation of Imine. Mohamed, M. A.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (26), 3436-3438.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.02.174

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.

DOI: 10.1021/ol9003564

Dimethylzinc Initiated Radical Reactions. Akindele, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (2), 345-355.

DOI: 10.1021/ar800166q

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.

DOI: 10.1021/ol802759j

Tandem Conjugate Addition-Aldol Cyclization of 2-Formylbenzylidene-malonate with Ether Radicals by the Mediation of Dimethylzinc. Yamada, K.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Yamamoto, Y.; Nakano, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2009**, *65* (4), 903-908.

DOI: 10.1016/j.tet.2008.11.009

Chemoselective Conjugate Addition of Dimethylzinc-Mediated Ether and Acetal Radicals to Alkylidenemalonates and Asymmetric Reactions. Yamada, K.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Nakano, M.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (24), 9535-9538.

DOI: 10.1021/jo801541m

Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution with Aryl and Ethyl Grignard Reagents. Selim, K. B.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Commun.* **2008**, (41), 5140-5142.

DOI: 10.1039/b809140d

A Ternary Complex Reagent for An Asymmetric Michael Reaction of Lithium Ester Enolates with Enoates. Yamamoto, Y.; Suzuki, H.; Yasuda, Y.; Iida, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (31), 4582-4584.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.05.101

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.

DOI: 10.1021/ol801397v

[学会発表](計 73 件)

Catalytic Asymmetric Reactions Mediated by Chiral Molecule and Metal. Tomioka, K. The 4th Novel Chiral Chemistries Japan, 東京工業大学くらまえホール(東京都), 2012.3.15.

Aminolithiation-Carbolithiation Conjugate Process. Tomioka, K. ISOR-10, 慶應大学(神奈川県), 2011.11.23.

Consecutive aminolithiation-carbolithiation of olefins. Tomioka, K. PACIFICHEM2010, Honolulu, Hawaii, 2010.12.16.

Recent Progress in Dimethylzinc-Initiated Radical Reactions. Tomioka, K. The 4th Pacific Symposium on Radical Chemistry, Shanghai, China, 2009.11.21.

Hydroamination of Carbon-Carbon Double Bond for Nitrogen-Containing Heterocycles. Tomioka, K. ICOS-17, Daejeon, Korea, 2008.6.25.

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, 2008.9.25.

[図書](計 1 件)

富岡 清(分担執筆), 化学同人, 使える!有機合成反応 2 4 1 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

富岡 清 (TOMIOKA KIYOSHI)
同志社女子大学・薬学部・教授
研究者番号: 5 0 1 1 4 5 7 5

(3) 連携研究者

山田 健一 (YAMADA KEN-ICHI)
京都大学・薬学研究科・准教授
研究者番号: 0 0 3 3 5 1 8 4
(H20: 連携研究者)

山本 康友 (YAMAMOTO YASUTOMO)
同志社女子大学・薬学部・助教
研究者番号: 1 0 4 5 2 2 7 8
(H20: 連携研究者)