

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：34311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590035

研究課題名(和文) アミノリチオ化 カーボリチオ化連続反応の開拓

研究課題名(英文) Lithium Amide in Consecutive Aminolithiation-Carbolithiation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：窒素求核剤の炭素-炭素二重結合の付加反応は有機合成化学上重要な炭素-窒素結合形成反応である。リチウムアミドの炭素-炭素二重結合への付加反応を契機とする連続反応の開発に取り組んだ。付加反応後に生じる有機リチウムは求核活性種であるため、更なる結合形成に利用できる。検討の結果、分子内アミノリチオ化-カーボリチオ化による含窒素複素環の一挙構築、リチウムアミドの不斉共役付加-アルキル化-環化連続反応の開発に成功した。開発した連続反応を利用して、数種の生物活性天然物の不斉全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：An addition reaction of nitrogen nucleophiles to C=C double bonds is important for C-N bond formation. Addition of lithium amides to olefins affords alkylolithiums, which is powerful nucleophiles and useful for additional bond forming reactions. We developed consecutive aminolithiation-carbolithiation reactions, and asymmetric one-pot [N+2+n] cyclization reactions. Asymmetric total synthesis of some natural products was also achieved by using our developed reactions.

研究分野：医歯薬学

キーワード：有機化学 薬学 カルバニオン 合成化学 活性種

### 1. 研究開始当初の背景

我々は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反応を開発してきた。窒素求核種であるリチウムアミドは不飽和エステルのような電子不足なオレフィンと良く反応するが、その一方で電子求引基により活性化されていない炭素-炭素二重結合への付加反応はより挑戦的な研究課題である。リチウムアミドの炭素-炭素二重結合への付加で生じるアルキルリチウムは求核活性種であり、更なる結合形成反応に利用できる。

### 2. 研究の目的

骨格構築は有機合成化学の王道である。アミノリチオ化-カーボリチオ化連続化による鎖状分子からの含窒素複素環の不斉一挙構築法は、未開拓な化学である。即ち、炭素-炭素二重結合へのリチウムアミドの付加による窒素-炭素及びリチウム-炭素結合形成、即ちアミノリチオ化反応の開拓を基盤とし、更に、生じたリチウム-炭素種と炭素-炭素二重結合を再度反応させ、新たな炭素-炭素結合を形成させ、同時に生じるリチウム-炭素結合をプロトン化すると含窒素複素環が得られる。プロトン化の代わりに、更に炭素-炭素二重結合と反応できれば多環含窒素複素環の構築法となる。不斉化も目標である。

### 3. 研究の方法

- (1) スチレン型炭素-炭素二重結合への分子内不斉ヒドロアミノ化反応を生物活性天然有機化合物合成へ応用すべく、Laudanosine 等のベンジルイソキノリンアルカロイド類の不斉合成を行う。
- (2) 分子内に2か所のスチレン型炭素-炭素二重結合を配置したアミンのダブルヒドロアミノ化により、ベルベリンアルカロイドの一挙合成を行う。
- (3) ベンゼン環を導入した基質での反応可能性を確認したアミノリチオ化-カーボリチオ化-プロトン化による含窒素複素環合成 (*Org. Lett.* **2008**, 10, 3635-3638) をより一般的な基質を用いた反応に拡張する。アニオンの安定化を狙って SPh 等の置換基を導入した二重結合へのアミノリチオ化-カーボリチオ化による効率的閉環反応を検討する。
- (4) 不飽和エステルへのリチウムアミドの共役アミノリチオ化により生成するリチウムエノラートは求核活性種であるため、これを利用したカスケード型結合形成反応を検討する。多結合・多不斉点の一挙構築へと展開する。

### 4. 研究成果

- (1) 分子内ヒドロアミノ化によるイソキノリンアルカロイドの全合成

ビスオキサゾリン配位子制御による分子内不斉アミノリチオ化において、基質であるアミノアルケンの構造と立体選択性の相関を検討した。その結果、アルケンの両末端にベンゼン環を有するスチレン型の基質を用いた場合、高い立体選択性で環化体が見出された。

分子内不斉アミノリチオ化を鍵反応として、(*S*)-laudanosine の短段階不斉全合成を達成した。

分子内不斉ヒドロアミノ化反応と Bischler-Napieralski 反応を鍵として、ベルベリンアルカロイド Javebreine A および *epi*-Javaberine A の不斉全合成を達成した。

スチレン型二重結合に対する一級アミンのダブルヒドロアミノ化反応により、ベルベリン骨格の一挙構築に成功した。

- (2) リチウムアミドの不斉共役付加を開始反応とするタンデム型結合形成反応

不飽和エステルに対するリチウムアミドの不斉共役付加反応-生じたエノラートのアルキル化-アミンの分子内  $S_N2$  反応をカスケード化させ、3-7 員環の多置換含窒素複素環の高立体選択的合成法を開発した。

上記のワンポット[N+2+3]環化反応を鍵として、(-)-Kopsinine の不斉全合成を達成した。

不飽和エステルに対する *N*-アリルリチウムアミドの不斉共役付加反応により生じたリチウムエノラートに対し、亜鉛塩を加えて亜鉛エノラートに変換すると、分子内オレフィンに対して付加反応が起こり、環化体が一挙に得られることを見出した。

- (3) アミノリチオ化-カーボリチオ化-プロトン化による含窒素複素環合成

反応毎に生じるアニオンの安定化を狙い SPh 基を導入した炭素-炭素二重結合へのアミノリチオ化-カーボリチオ化を行ったところ、期待通り反応は進行し、連続環化体が見出された。

分子内アミノリチオ化-カーボリチオ化連続環化反応において、アミノリチオ化のアクセプターにはスチレン型二重結合やビニルスルフィド等、生じたアニオンを安定化させる置換基が有効であったが、カルボリチオ化は末端二重結合に

対しても進行した。

- (4) アリールリチウムの不斉共役付加反応を利用した天然物合成、並びに連続反応への応用

アリールリチウムの  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルへの不斉共役付加反応を鍵として、(+)-*trans*-Dihydronarciclasine の不斉全合成を達成した。

アリールリチウムのビス  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルへの不斉ダブルマイケル反応により、三置換シクロヘキサン誘導体の高立体選択的合成法を開発した。

アリールリチウムの不斉ダブルマイケル反応を鍵として、(+)- $\beta$ -Lycorane の短段階不斉全合成を達成した。

ビス  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対するアリールリチウムの不斉共役付加反応において、不飽和エステルが反応する際の配座 (*s-cis* or *s-trans*) を生成物の立体化学から精査した。その結果、キラルジエーテル配位子を用いる不斉共役付加反応では、不飽和エステルが *s-cis* 配座をとり、*E*-リチウムエステルエノラートが中間体として生成していることが示唆された。

## 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14件)

Cyclic Model for the Asymmetric Conjugate Addition of Organolithium with Enoate. Katsumi Nishimura, Naoshi Fukuyama, Mitsuaki Yamashita, Takaaki Sumiyoshi, Yasutomo Yamamoto, Ken-ichi Yamada, and Kiyoshi Tomioka, *Synthesis* **2015**, 47 (15), 2256–2264. 査読有  
DOI: 10.1055/s-0034-1380702

Exploration of Dimethylzinc-Mediated Radical Reactions. Ken-ichi Yamada, and Kiyoshi Tomioka, *Chem. Rec.* **2015**, 15 (5), 854–871. 査読有  
DOI: 10.1002/tcr.201500017

Contiguous radical pivaloyloxy-methylation-directed  $C(sp^3)$ -H iodination of *N*-tosyl cycloalkanecarbalimine. Shintaro Fujii, Mayu Nakano, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (23), 3086–3089. 査読有  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.11.105

A Short Synthesis of (+)- $\beta$ -Lycorane by Asymmetric Conjugate Addition Cascade.

Katsumi Nishimura, Naoshi Fukuyama, Tomohisa Yasuhara, Mitsuaki Yamashita, Takaaki Sumiyoshi, Yasutomo Yamamoto, Ken-ichi Yamada, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron* **2015**, 71 (39), 7222–7226. 査読有  
DOI: 10.1016/j.tet.2015.03.014

Addition and *in situ* halo-cyclization of  $\omega$ -alkenyl Grignard reagents with aldehydes, ketones, carbon dioxide, and azodicarboxylate. Yasutomo Yamamoto, Misa Shimizu, Ai Ohara, Akari Miyawaki, and Kiyoshi Tomioka, *New J. Chem.* **2013**, 37 (12), 3873–3876. 査読有  
DOI: 10.1039/C3NJ00765K

One-pot synthesis of *N*-heterocycles by a tandem addition reaction of  $\omega$ -alkenylmagnesium bromide with C=N double bond–oxidative bromolactamization. Yasutomo Yamamoto, Yuji Takahama, Misa Shimizu, Ai Ohara, Akari Miyawaki, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (32), 4313–4315. 査読有  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.06.002

NMR studies on the structure of a lithium amide-chiral diether complex for an asymmetric reaction. Yasutomo Yamamoto, Hiroyuki Nasu, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron* **2013**, 69 (19), 3836–3840. 査読有  
DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.036

Total Synthesis of 8-*epi*-Javaberine A and Javaberine A. Yasutomo Yamamoto, Yuri Tabuchi, Ayana Baba, Kumiko Hideshima, Mai Nakano, Akari Miyawaki, and Kiyoshi Tomioka, *Heterocycles* **2012**, 86 (1), 469–485. 査読有  
DOI: 10.3987/COM-13-S(S)101

Critical Profiles of Chiral Diether-Mediated Asymmetric Conjugate Aminolithiation of Enoate with Lithium Amide as a Key to the Total Synthesis of (-)-Kopsinine. Shingo Harada, Takeo Sakai, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada, Yasutomo Yamamoto, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron* **2013**, 69 (15), 3264–3273. 査読有  
DOI: 10.1016/j.tet.2013.02.035

Total Synthesis of (+)-*trans*-Dihydronarciclasine Utilizing Asymmetric Conjugate Addition. Ken-ichi Yamada, Yuzo Mogi, Magdi A. Mohamed, Kiyosei Takasu, and Kiyoshi Tomioka, *Org. Lett.* **2012**, 14 (23), 5868–5871. 査読有  
DOI: 10.1021/ol302757y

General Entry to Asymmetric One-Pot [N+2+n] Cyclization for the Synthesis of 3- to 7-Membered Azacycloalkanes. Shingo Harada, Takeo Sakai, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada, Yasutomo Yamamoto, and Kiyoshi Tomioka, *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (17), 7212–7222. 査読有  
DOI: 10.1021/jo301495a

Steric Tuning of Chiral C<sub>2</sub>-Symmetric NHC in Gold-Catalyzed Asymmetric Cyclization of 1,6-Enynes. Ken-ichi Yamada, Yasumasa Matsumoto, Khalid B. Selim, Yasutomo Yamamoto, and Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron* **2012**, 68 (22), 4159–4165. 査読有  
DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.107

Catalytic Asymmetric Synthesis of (S)-Laudanosine by Hydroamination. Tokutaro Ogata, Tetsutaro Kimachi, Ken-ichi Yamada, Yasutomo Yamamoto, and Kiyoshi Tomioka, *Heterocycles* **2012**, 86 (1), 469–485. 査読有  
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)44

Total Synthesis of (-)-Kopsinine by the Asymmetric One-Pot [N+2+3] Cyclization. Shingo Harada, Takeo Sakai, Kiyosei Takasu, Ken-ichi Yamada, Yasutomo Yamamoto, and Kiyoshi Tomioka, *Chem. Asian J.* **2012**, 7 (10), 2196–2198. 査読有  
DOI: 10.1002/asia.201200575

〔学会発表〕(計 3 3 件)

富岡 清, Short step asymmetric synthesis of complex molecules, Pacifichem2015, 2015 年 12 月 15-20 日, Honolulu (Hawaii)

富岡 清, Paradigm re-shift of medicinal chemistry in Japan, ドイツ薬学会年会, 2014 年 9 月 24-26 日, Frankfurt (Germany)

富岡 清, Lithium Amide in Consecutive Aminolithiation-Carbolithiation, 14th Tetrahedron Symposium, 2013 年 10 月 22-25 日, Seoul (Korea)

富岡 清, Lithium amide-Chiral Diether as A Powerful Asymmetric Aminating Reagent, 11st International Symposium of Organic reactions (ISOR11), 2013 年 11 月 19-22 日, Taipei (Taiwan)

富岡 清, 彼岸花科アルカロイド類の不斉全合成, 第 48 回天然物化学談話会, 2013 年 7 月 3-5 日, アヤハレークサイド

ホテル(滋賀)

富岡 清, アミノリチオ化と炭素リチオ化の直結化学, 富山大学理学部-有機合成化学協会共催特別講演会, 2013 年 1 月 31 日, 富山大学理学部(富山)

〔図書〕(計 3 件)

富岡 清(分担執筆), Elsevier, Comprehensive Chirality Volume 3, 2012 年, 626-654.

富岡 清(分担執筆), Elsevier, Comprehensive Chirality Volume 4, 2012 年, 122-131.

富岡 清(分担執筆), Wiley-VCH, Copper-catalyzed Asymmetric Synthesis, 2014 年, 239-266.

〔その他〕

ホームページ等

[http://research-db.dwc.doshisha.ac.jp/rd/html/japanese/researchersHtml/3239/3239\\_Researcher.html](http://research-db.dwc.doshisha.ac.jp/rd/html/japanese/researchersHtml/3239/3239_Researcher.html)

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