

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：34311

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460021

研究課題名(和文) 不飽和カルボニルへの共役付加と酸化還元を鍵とするドミノ型結合形成反応

研究課題名(英文) Domino bond-forming reactions by conjugate addition to unsaturated carbonyl compounds and the following redox reactions

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：末端オレフィン構造をもつ求核剤の不斉共役付加-環化連続反応の開発に取り組んだ。N-アリルリチウムアミドを、 α -不飽和エステルへ不斉共役付加させ、生じた中間体リチウムエノラートを亜鉛エノラートへと変換させると、分子内オレフィンへの付加反応が進行し、ワンポットで環化体が高収率、高立体選択的に得られた。また、有機強塩基触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化環化反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric conjugate addition of N-allyl lithium amide to α -unsaturated esters and the following cyclization reaction was examined. Conversion of intermediate lithium enolate to zinc enolate was effective to react with intramolecular olefin, and the cyclized product was obtained in a one pot with high enantio- and diastereoselectivity in high yield. We also found strong organobase-catalyzed intramolecular hydroamination reaction of aminoalkenes.

研究分野：医歯薬学

キーワード：連続反応 多結合一挙形成

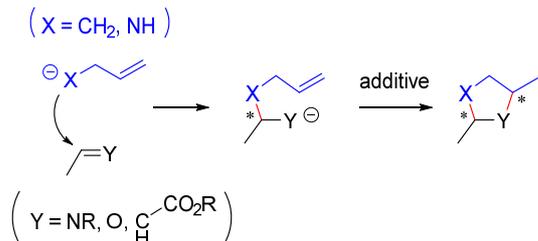
1. 研究開始当初の背景

申請者はリチウム反応剤の不斉共役付加反応を鍵とするドミノ型結合形成反応に取り組んできた。リチウムアミドの不飽和エステルへの不斉共役付加反応、生じたリチウムエノラートのアルキル化、アミノ基の分子内求核置換反応、をカスケード化させることで、3つの結合と2つの不斉点の挙構築が可能である(*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7212)。リチウム反応剤の共役付加を皮切りにアニオン種が繰り返し生成し、求電子剤と連続的に反応して複数の結合を挙に構築できる効率的な反応である。その一方で、反応相手は求電子剤に限定される。

この制約を打破すべく、申請者はアニオン中間体の酸化を鍵としたドミノ型反応に着目し、 ω -アルケニル Grignard 反応剤の求核付加 - 酸化 - 環化連続反応を見出した(*Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4313, *New J. Chem.* **2013**, *37*, 3873)。アニオン反応では不活性な末端オレフィンがプロモニウムへと変換されて環化が起こると想定している。

2. 研究の目的

末端オレフィン構造をもつ求核剤の付加反応を開始反応とし、生じた中間体アニオン種を末端オレフィンへと付加させる、ワンポット環状構造構築法を開発する。



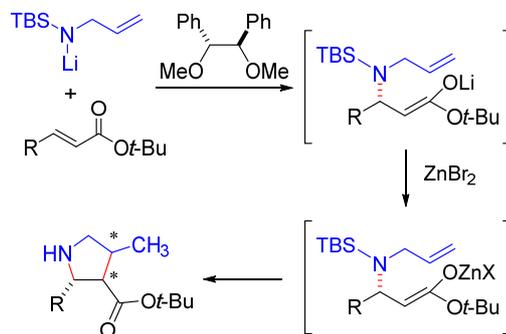
当研究室ではキラル配位子制御によるリチウム反応剤の α,β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応を研究してきた。本法は種々のリチウム反応剤に対し有効であることが分かっており、これを開始反応として連続反応へと発展させれば、多不斉点の高立体選択的構築法へと展開できる。

そこで、*N*-アリルリチウムアミドの α,β -不飽和エステルへの不斉共役付加 - 環化連続反応を計画した。

3. 研究の方法

キラルジエーテル配位子制御による *N*-アリルリチウムアミドの不斉共役付加 - 環化連続反応を開発する。亜鉛エノラートは末端オレフィンへ環化反応を起こすことが文献上知られている(Normant, J.-F. et al. *Synlett* **2002**, 919)。そこで、リチウムアミドの共役付加で生じるリチウムエノラートを亜鉛エノラートへと変換すれば、末端オレフィンへの付加反応が進行し、ワンポット環化反応が

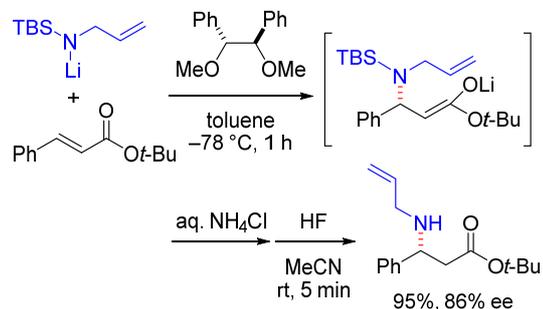
達成できると期待した。



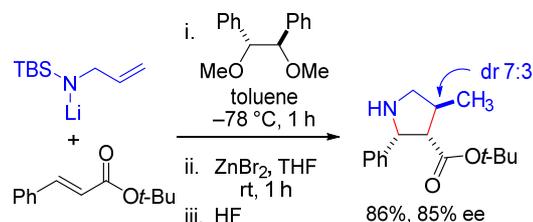
4. 研究成果

(1) *N*-アリルリチウムアミドのケイヒ酸エステルへの不斉共役付加 - 環化連続反応

N-アリルリチウムアミドをケイヒ酸エステルへ不斉共役付加させるとリチウムエステルエノラートが生じる。この段階ではエノラートはオレフィンとは全く反応せず、塩化アンモニウムでクエンチしたのち HF で脱シリル化すると付加体が得られる。



共役付加で生じる中間体エノラートに対して臭化亜鉛を加えて亜鉛エノラートへと変換すると、分子内オレフィンへの付加環化反応が進行し、環化体が高収率かつ高立体選択的に得られた。

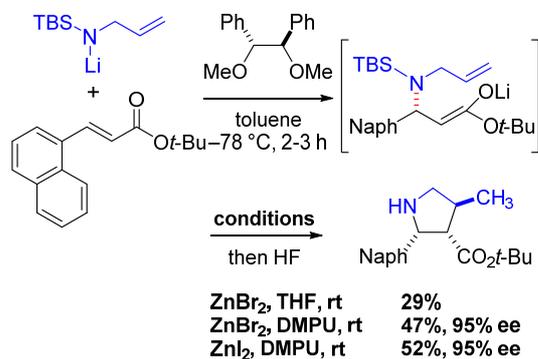


得られた環化体は、メチル基の立体化学の違いに由来するジアステレオマーが 7/3 の比で得られており、ベンジル位とエステル α 位の相対立体配置は *cis* で完全に制御されていた。この結果は、エノラートの亜鉛が窒素に配位しつつ環化が起こったためだと解釈できる。

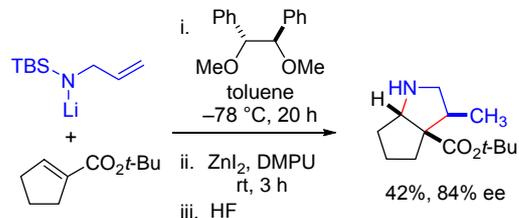


(2) *N*-アリルリチウムアミドの α,β -不飽和エステルへの不斉共役付加 - 環化連続反応における基質一般性の検討

ケイヒ酸エステルを用いた場合に所望の環化反応が首尾良く進行したので、次に不飽和エステルに関し基質一般性を検討した。 β 位に1-ナフチル基を有する不飽和エステルを用いた場合、臭化亜鉛、THF 溶媒で環化反応を行うと目的の環化体は僅か 29% 収率であり、大部分は原料の不飽和エステルの回収であった。不斉共役付加の段階では原料は完全に消失しており、この段階で反応を止めて生成物を単離すると付加体がほぼ定量的に得られた。このことから、臭化亜鉛と THF を加えた段階でレトロアザマイケル反応が環化反応と競合して起こり、結果として原料の不飽和エステルが回収されたと考えられる。反応条件を検討したところ、DMPU 溶媒を用いると環化反応が促進され収率が大幅に向上した。またヨウ化亜鉛を用いた場合に最も良い結果を与えた。



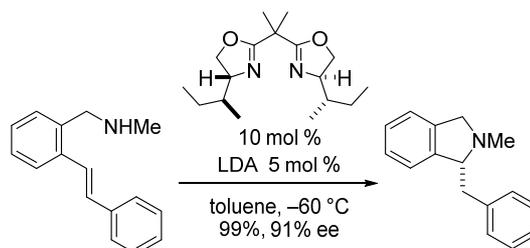
環状不飽和エステルに対しても本連続反応は適用可能であった。5 員環不飽和エステルへの不斉共役付加 - 環化連続反応においても上記と同様のレトロアザマイケル反応が問題であったが、ZnI₂ と DMPU を用いることで目的の環化体が中程度の収率、良好な立体選択性で得られた。



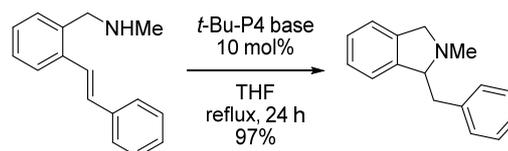
(3) ホスファゼン塩基触媒を用いたアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化反応

アニオン活性種の反応性は、当然ながらカウンターカチオンの種類によって変化する。アニオンを活性中間体とする連続反応の検討中、有機強塩基で発生させたアニオンの反応性に興味を持ち、ホスファゼン塩基から発生させた窒素アニオンの反応を検討した。

我々は LDA-Box 配位子を触媒とする分子内不斉ヒドロアミノ化反応を既に報告している (*Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6648, *Heterocycles* **2012**, *86*, 469)。原料のアミノアルケンから生じたリチウムアミドが分子内のオレフィンに付加して環化反応が進行すると想定している。有機リチウムの分子内オレフィンへの付加反応ではオレフィンにリチウムが配位する遷移状態が提唱されており (*Org. Lett.* **2007**, *9*, 1911) リチウムアミド触媒によるアミノアルケンの分子内ヒドロアミノ化においても、同様にリチウムがオレフィンに配位して反応が進行している可能性がある。



有機強塩基で発生させた窒素アニオンが同様の環化反応を起こすかどうか検討した。ホスファゼン P4 塩基触媒を用いたところ、THF 中、加熱還流することで分子内ヒドロアミノ化反応は進行し、目的の環化体が 97% 収率で得られた。



上記のホスファゼン塩基触媒による分子内ヒドロアミノ化反応は、アミンの窒素上の置換基に対して基質一般性は見られたものの、高い置換基を有する基質の場合は反応の完結に高温・長時間を要した。また、5-*exo*, 6-*exo* 環化反応のいずれにも本反応は適用できた。

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 3 件)

Enhancement of Self-Assembly and Gelation Ability of *N,N*-Didodecanoyl Ethylenediamine Organogelator by Terminal Functionalization. Yasutomo Yamamoto, Akane Oyanagi, Akari Miyawaki, Kiyoshi Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5889. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.11.066

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, 2256-2264. 査読有
DOI: 10.1055/s-0034-1380702

A Short Synthesis of (+)- β -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, 7222-7226. 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2015.03.014

〔学会発表〕(計 10 件)

山本 康友, 段階的アミノリチオ化による javaberine A の全合成, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月, 仙台国際センター (仙台市)

山本 康友, javaberine A の不斉全合成, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月, 仙台国際センター (仙台市)

山本 康友, Total Synthesis of Javaberine A and *epi*-Javaberine A by an intramolecular hydroamination reaction, 11th International Symposium on Carbanion Chemistry, 2016 年 7 月, Rouen (France)

山本 康友, Strong base-catalyzed hydroamination of alkenes, EMN Hawaii Meeting, 2016 年 3 月, Kona (Hawaii)

山本 康友, Javaberine A の不斉全合成研究, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月, 神戸サンボーホール (神戸市)

山本 康友, 求核付加反応を起点とする多結合一挙形成法の開発, 第一回近畿薬学シンポジウム: 化学系の若い力, 2015 年 6 月, 京都大学 (京都市)

山本 康友, Total Synthesis of javaberine A and *epi*-javaberine A, The 24nd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2014 年 9 月, Lyon (France).

〔その他〕

ホームページ等

<http://research-db.dwc.doshisha.ac.jp/rd/html/japanese/researchersHtml/3247/32>

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