

# 科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料 〔事後評価用〕

平成14年度採択分

平成20年 3月31日現在

研究課題名（和文）ルイス酸・遷移金属触媒を用いる環境調和型分子変換プロセスの開拓

研究課題名（英文）Development of Sustainable Processes for Molecular Transformations Using Lewis Acid/Transition Metal Catalysts

研究代表者

山本 嘉則（YAMAMOTO YOSHINORI）  
東北大学・大学院理学研究科・教授



研究の概要：環境調和型分子変換プロセスの開拓は21世紀の最重要課題の一つである。これを実現するため、本研究では(1)個々の変換プロセスの触媒化、(2)置換反応から付加反応への移行、および(3)変換プロセス全体のコンバージェント化、を目指して新規分子変換反応の開発および有用生理活性化合物の全合成について検討した。

研究分野：理学

科研費の分科・細目：化学・物質変換

キーワード：ルイス酸触媒、遷移金属触媒、環境調和型分子変換、付加反応

## 1. 研究開始当初の背景

環境調和型分子変換プロセスの開拓は21世紀の最重要課題の一つである。これを実現するため、遷移金属触媒およびルイス酸触媒を用いる分子変換反応が世界中で活発に研究されており、重要な発見があいついでいる。上記2つの特性（遷移金属とルイス酸）を兼ね備えた新しい触媒系を用いた新規分子変換法について研究を開始した。

## 2. 研究の目的

次の2つを本研究の中心課題とした。(1)個々の変換プロセスの触媒化、(2)変換プロセスが全体としてコンバージェントであること。(1)については新規触媒反応の開拓または既存反応の触媒化を目的とする。(2)に関しては、ターゲットに至るまで廃棄物を生じないコンバージェントプロセスの開拓を行う。

コンバージェントプロセス



ダイバージェントプロセス



## 3. 研究の方法

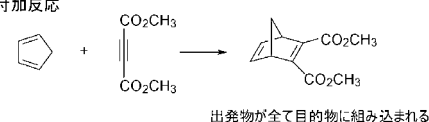
従来の教科書ではS<sub>N</sub>1, S<sub>N</sub>2等々多くの置換反応を勉強し、それを実用に供する場面が出てくるが、環境調和の観点からすれば10~20年後には、置換反応は付加反応に置き換えられるのではないかと考えられる。そのような観点に立ち、電子配位性ルイス酸触媒

によるC-C多重結合への付加反応と遷移金属触媒によるC-H結合活性化を基盤とした分子構築法の開発を行った。また、これらを組み合わせることで、プロセス全体のコンバージェント化を目指した。

置換反応



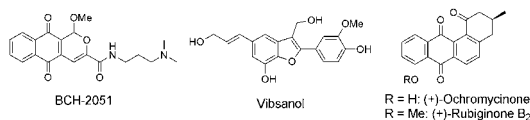
付加反応



## 4. 研究の主な成果

π電子配位性ルイス酸触媒およびルイス酸・遷移金属両機能性触媒反応の開発

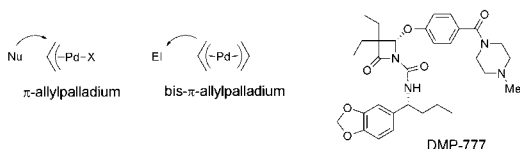
13族由来のルイス酸が、C-C多重結合に高い親和性を有することを明らかにした。これによりσ-πキレーションを経る立体制御が達成された。この研究中、二価のパラジウムが遷移金属触媒としてだけではなく、同時にルイス酸触媒としても働くことを見いだした。その応用として、抗腫瘍物質BCH-2051および抗酸化剤vibsanolの合成に成功した。また、金触媒を用いた反応により、抗生物質(+)-ochromycinoneおよび(+)-rubiginone B2のエナンチオ選択的合成に成功した。



#### [ 4 . 研究の主な成果 ( 続き ) ]

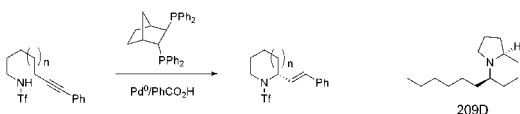
##### ビス- $\pi$ -アリルパラジウム触媒反応の開発

求電子剤である  $\pi$ -アリルパラジウム錯体に対し、我々が開発したビス- $\pi$ -アリルパラジウム錯体は高い求核性を示す。その応用として光学活性ビス- $\pi$ -アリルパラジウム触媒を用い、イミンの不斉アリル化に成功し、さらに抗生物質 DMP-777 の合成中間体を得ることに成功した。また、関連する反応として、三成分連結によるシアノインドールの新規合成法を開発した。



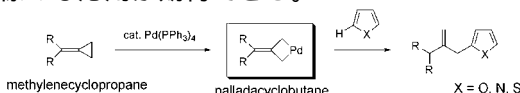
##### C-C 多重結合に対するプロ求核体の触媒的付加反応

パラジウム-酢酸触媒を用いると、アミンとアルキンの分子内反応が、反応系外に副生成物を排出することなく、含窒素ヘテロ環化合物を高収率で与えることを見いだした。この反応を応用し、インドリジチンアルカロイド 209D の立体選択的合成に成功した。さらにアルコールの分子内反応によって、環状エーテルの触媒的合成にも成功している。



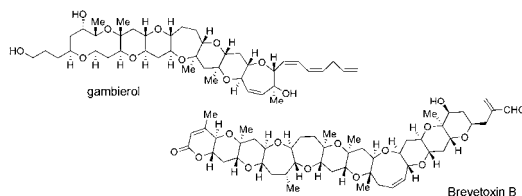
##### 炭素-水素結合の活性化

メチレンシクロプロパンとパラジウム触媒を用い、種々の複素芳香環化合物の触媒的  $\alpha$  位アリル化に成功した。また、同様の反応によってケトンの  $\alpha$  位の触媒的アルキル化にも成功した。従来、ケトンの  $\alpha$ -アルキル化は、エノレートあるいはエナミンに変換後アルキル化する必要があったが、この手法では中性条件下で直接的にアリル化することが可能である。一方、メチレンアジリジンを用いると、ピリジン環あるいはベンゼン環を有するピロール誘導体を与えることを見いだした。この骨格を有する生理活性物質は多く、様々な応用が期待できる。



##### ポリ環状エーテルの高効率全合成

ルイス酸による分子内アリル化反応とルテニウム触媒による閉環メタセシスを組み合わせた収束的 ( コンバージェント ) 分子構築法により、巨大なポリ環状エーテル骨格を有する海産毒ガンビエロールおよびブレベトキシン B の全合成に成功した。



##### 5 . 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

本研究で開発された、ルイス酸・遷移金属両機能性触媒は、ルイス酸触媒と遷移金属触媒とに大別されてきた従来の認識にブレークスルーを与え、学術上の大きなインパクトを与えた。中でも金触媒による反応は、それまでほとんど研究例がない手つかずの分野であったが、本発見をきっかけに現在では世界中で活発に研究が進められている。また、個々の反応開発だけでなく、実際に様々な有用生理活性天然物の効率的合成に応用することで、その実用性を証明することができた。これらの知見はさらなる新プロセス創出のきっかけとなり、実用的には各必要プロセスの効率化・環境調和型への転換をうながすきっかけとなるであろう。

##### 6 . 主な発表論文

( 研究代表者は太字、研究分担者には下線 )

- 1) S. Kamijo, **Y. Yamamoto**, "Synthesis of Allyl Cyanamides and N-Cyanoindoles via the Palladium-Catalyzed Three Component Coupling Reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 11940-11945 (2002).
- 2) N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, **Y. Yamamoto**, "AuCl<sub>3</sub>-Catalyzed Benzannulation: Synthesis of Naphthyl Ketone Derivatives from *o*-Alkynylbenzaldehydes with Alkynes" *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 12650-12651 (2002).
- 3) R. A. Fernandes, A. Stimac, **Y. Yamamoto**, "Chiral Bis- $\pi$ -allylpalladium Complex Catalyzed Asymmetric Allylation of Imines: Enhancement of the Enantioselectivity and Chemical Yield in the Presence of Water" *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 14133-14139 (2003).
- 4) I. Kadota, H. Takamura, H. Nishii, **Y. Yamamoto**, "Total Synthesis of Brevetoxin B" *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 9246-9250 (2005).
- 5) I. Nakamura, Y. Mizushima, **Y. Yamamoto**, "Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzofuranes by Platinum-Olefin Catalyzed Carboalkoxylation of *ortho*-Alkynylphenyl Acetates" *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 15022-15023 (2005).

##### ホームページ等

<http://hanyu.chem.tohoku.ac.jp/~web/lab/pages/j/rese.html>