

平成 21 年 06 月 01 日現在

研究種目：特定領域研究
研究期間：2005 ～ 2008
課題番号：17065011
研究課題名（和文） 官能基炭素アニオン種を用いる高度な不斉分子変換反応の開発
研究課題名（英文） Development of Advanced Asymmetric Molecular Transformation with Functionalized Carbanions
研究代表者
川端猛夫 (KAWABATA TAKEO)
京都大学・化学研究所・教授
研究者番号：50214680

研究成果の概要：

安価に入手容易なアミノ酸や乳酸を出発物質とし、これらから生成するキラルな炭素陰イオン種を中間体として、4置換炭素を持つ環状アミノ酸や含窒素複素環、環状エーテル類を高い光学純度で製造する方法を開発した。これらは医薬品開発の中間体として、また生理活性天然物の合成中間体としても有用である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	3,800,000	0	3,800,000
2006 年度	7,700,000	0	7,700,000
2007 年度	7,700,000	0	7,700,000
2008 年度	7,700,000	0	7,700,000
年度			
総計	26,900,000		26,900,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成化学、エノラート、アミノ酸、複素環、不斉合成、4置換炭素

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸からキラルな炭素陰イオン種の発生法を見いだしていた。また、この炭素陰イオン種を中間体とする単純アルキル化による不斉合成法を開発していた。

2. 研究の目的

(1) アミノ酸から生成するキラルな炭素陰イオン種を中間体とする、複雑な置換様式を持つ多官能基性化合物の合成法の開発。

(2) 従来、-78 度等の低温条件を必要とした不斉反応を室温で行う方法の開発。

(3) 乳酸からキラルな炭素陰イオン種を生

成する方法の開発、およびそれを中間体とする不斉合成法の開発。

3. 研究の方法

(1) アミノ酸の窒素の置換基を検討することで、生成するキラルな炭素陰イオン種の不斉の寿命と純度を制御する。これにより、これまで単純アルキル化にのみ適用可能であった不斉反応を共役付加、アルドール反応へと展開する。

(2) 室温でキラルな炭素陰イオン種を生成できる塩基、溶媒、滴下法等の条件を検討し、室温での不斉合成法を開発する。

(3) 乳酸から生成するキラルな炭素陰イオン種はアミノ酸から生成するものとは異なり、その不斉寿命が極端に短い。この短い不斉寿命よりもさらに早く進行する反応を見つければ、このキラル陰イオン種を中間体とする不斉合成が可能になる。

4. 研究成果

(1) アミノ酸から生成するキラルな炭素陰イオン種を中間体とする不斉共役付加反応、不斉アルドール反応を開発した。これらにより高度に官能基化された連続する4置換-3置換炭素を持つ化合物の高選択的合成法の開発に成功した。

(2) 粉状の水酸化カリウムを DMSO 溶媒中で用いることにより、従来、-78 度等の低温無水条件を必要とした反応を、室温含水系で行うことが可能になった。

(3) 乳酸から生成するキラルな炭素陰イオン種を中間体とする4置換含有環状エーテル合成法を開発した。このキラルな炭素陰イオン種は-78 度でも1秒以下のラセミ化半減期しか持たない。

(4) 上記成果は C-O 軸性不斉エノラートを中間体とする世界初の不斉反応であり、不斉合成やエノラート化学の新分野の開拓につながるものである。(1)の成果は4置換炭素を持つ非天然型環状アミノ酸の不斉合成法として実用性が高く、工業利用が検討されている。

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16件)

(1) Axially Chiral Binaphthyl Surrogates with an Inner N-H-N Hydrogen Bond. T. Kawabata, C. Jiang, K. Hayashi, K. Tsubaki, T. Yoshimura, S. Majumdar, T. Sasamori, N. Tokitoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 54-55 (査読有り).

(2) Asymmetric Dieckmann Condensation via Memory of Chirality: Synthesis of the Key Intermediate for AS-3201, an Aldose Reductase Inhibitor. T. Watanabe, T. Kawabata, *Heterocycles*, **2008**, 76, 1593-1606 (査読有り).

(3) Direct Asymmetric Intramolecular Alkylation of β -Alkoxy- α -Amino Esters via Memory of Chirality. K. Moriyama, H. Sakai, T. Kawabata, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3883-3886 (査読有り).

(4) Powdered KOH in DMSO: An Efficient Base for Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality at Ambient Temperature. T. Kawabata, K. Moriyama, S. Kawakami, K. Tsubaki, *J. Am.*

Chem. Soc. **2008**, 130, 4153-4157 (査読有り).

(5) Synthesis of Chiral 2,2'-Dimethyl-1,1'-binaphthyl-8,8'-diamine and Barriers of Atropisomerization of the Related Binaphthyls. K. Tsubaki, D. T. T. Hai, V. K. Reddy, H. Ohnishi, K. Fuji, T. Kawabata *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, 18, 1017-1021 (査読有り).

(6) Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of Chiral Tetracosanaphthalenes. K. Tsubaki, K. Takaishi, D. Sue, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4238-4241 (査読有り).

(7) Stereochemical Diversity in Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality. T. Kawabata, S. Matsuda, S. Kawakami, D. Monguchi, K. Moriyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15394-15395 (査読有り).

(8) Synthesis of Chiral 1,2-Dihydropyridines and 2,3,4-Trisubstituted Pyridines from α -Amino Acids. D. Monguchi, S. Majumdar, T. Kawabata, *Heterocycles*. **2006**, 68, 2571-2578 (査読有り).

(9) Suzuki-Miyaura Coupling on the Three Upper Rims of Hexahomotrioxacalix[3]arenes. K. Tsubaki, M. Sakakibara, Y. Nakatani, T. Kawabata, *Tetrahedron*. **2006**, 62, 10321-10324 (査読有り).

(10) Bottom-Up Synthesis of Optically Active Oligonaphthalenes: Three Different Pathways for Controlling Axial Chirality. K. Tsubaki, H. Tanaka, K. Takaishi, M. Miura, H. Morikawa, T. Furuta, K. Tanaka, K. Fuji, T. Samamori, N. Tokitoh, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6579-6587 (査読有り).

(11) Synthesis and Optical Properties of the Helical Oligonaphthalenes. K. Takaishi, K. Tsubaki, H. Tanaka, M. Miura, T. Kawabata *YAKUGAKU ZASSHI* **2006**, 126, 779-786 (査読有り).

(12) Optical Properties of Oligo(2,3-dioxy-functionalized)naphthalenes. K. Tsubaki, M. Miura, A. Nakamura, T. Kawabata, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 1241-1244 (査読有り).

(13) Use of Zinc Enolate, Free from Other Metals, in Enantioselective Palladium-catalyzed Allylic Alkylation. N. Kinoshita, T. Kawabata, K. Tsubaki, M. Bando, K. Fuji, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1756-1763 (査読有り).

(14) Stereochemical Study on α -Alkylation of β -Blended α -Amino Acid Derivatives via

Memory of Chirality. T. Kawabata, J. Chen, H. Suzuki, K. Fuji, *Synthesis*, **2005**, 1368-1377 (査読有り).

(15) Memory of Chirality in Intramolecular Conjugate Addition of Enolates: A Novel Access to Nitrogen Heterocycles with Contiguous Quaternary and Tertiary Stereocenters. T. Kawabata, S. Majumdar, K. Tsubaki, D. Monguchi, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1609 – 1611 (査読有り).

(16) Convenient Preparation of Optically Active *N,N*-Bis(4-substituted-4-aminobutyl)amines. K. Tsubaki, T. Kusumoto, N. Hayashi, D. Tanima, K. Fuji, T. Kawabata, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 739-743 (査読有り).

[学会発表] (計 55 件)

(1) 2009年3月28日,日本薬学会第129年会(京都), 水素結合含有キラルピナフチルの軸性不斉の安定性及びラセミ化挙動, 林一広, 川端猛夫

(2) 2009年3月28日,日本薬学会第129年会(京都), 不斉軸に直結したカルベン炭素を持つ NHC の開発, 坂井啓紀, 川端猛夫

(3) 2009年3月28日,日本薬学会第129年会(京都), 平衡過程を経る高エナンチオ選択的不斉記憶型 β -ラクタム合成, 多久和正訓, 川端猛夫

(4) 2009年3月28日,日本薬学会第129年会(京都), 不斉記憶型アルドール反応の立体化学, 渡邊俊英, 川端猛夫

(5) 2008年12月9日, UK/Japan Joint Symposium on Asymmetric Catalysis (Kyoto), Selective Acylation by Intelligent Nucleophilic Catalysis. Takeo Kawabata

(6) 2008年12月9日, UK/Japan Joint Symposium on Asymmetric Catalysis (Kyoto), Asymmetric Synthesis of Cyclic Ethers via Planar Chiral Enolates, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata

(7) 2008年11月27日, 第27回メディスナルケミストリーシンポジウム(大阪), セリン誘導体の直接的アルキル化による THF 型アミノ酸の不斉合成, 坂井啓紀, 川端猛夫

(8) 2008年11月27日, 第27回メディスナルケミストリーシンポジウム(大阪), α -アミノ酸を出発物質とする四置換炭素含有 β -ラクタムの不斉記憶型合成, 多久和正訓, 川端猛夫

(9) 2008年11月8日, 有機合成シンポジウム(東京) 不斉記憶型アルドール反応による4置換炭素含有 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸類の合成, 渡邊俊英, 川端猛夫

(10) 2008年11月5日, 第34回反応と合成の進歩シンポジウム(京都) 面性不斉エノラートを經由するキラル環状エーテル類の不斉合成研究, 吉村智之, 川端猛夫

(11) 2008年10月25日, 第58回日本薬学会近畿支部総会・大会(神戸), セリン誘導体の直接的アルキル化による THF 型アミノ酸の不斉合成, 坂井啓紀, 川端猛夫

(12) 2008年10月25日, 第58回日本薬学会近畿支部総会・大会(神戸), 面性不斉エノラートを經由する四置換炭素含有環状エーテル類の不斉合成, 友原啓介, 川端猛夫

(13) 2008年10月25日, 第58回日本薬学会近畿支部総会・大会(神戸) ねじれ型アミド結合を持つ多置換アザビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体の不斉合成と反応性, 入江一之, 川端猛夫

(14) 2008年10月5日, 第19回基礎有機化学討論会(大阪), 水素結合を介するキラルピナフチルの合成と物性, 林一広, 川端猛夫

(15) 2008年7月30日, The First International Symposium on Process Chemistry [ISPC08] (Kyoto, Japan) Asymmetric Synthesis of dihydrobenzofurans and chromans via planar chiral enolates, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata

(16) 2008年5月27日, Third International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability (Shiga, Japan), Asymmetric Synthesis via Planar Chiral Enolates, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata

(17) 2008年5月23日, モレキュラー・キラリティー2008(岡山), 軸性不斉化合物を用いる不斉反応, 川端猛夫

(18) 2008年3月27日, 日本薬学会第128年会(横浜), β -アルコキシ- α -アミノエステルの直接的 α -アルキル化による不斉記憶型環化, 森山克彦, 川端猛夫

(19) 2008年3月27日, 日本薬学会第128年会(横浜), α -アミノ酸を出発物質とする多置換 β -ラクタムの不斉記憶型合成, 多久和正訓, 川端猛夫

(20), 2007年11月28日, 第26回メディスナルケミストリーシンポジウム, C-O 軸性不斉エ

ノラートを經由する四置換炭素含有環状エーテル類の不斉合成法の開発, 吉村智之、川端猛夫

(21) 2007年11月15日, 第27回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために C-O軸性不斉エノラートを經由する四置換炭素含有環状エーテル類の合成, 友原啓介、川端猛夫

(22) 2007年11月8日, 第92回有機合成シンポジウム, 金属ヒドロキシドを用いる室温での不斉記憶型環化: 4置換炭素を有する環状アミノ酸誘導体の合成, 森山克彦、川端猛夫

(23) 2007年11月5日, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム (長崎), 不斉記憶型アルドール反応による4置換炭素含有 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸類の合成, 渡邊俊英、川端猛夫

(24) 2007年10月27日, 第57回日本薬学会近畿支部総会・大会(大阪), C-O軸性不斉エノラートを経るキラルジヒドロベンゾフラン合成法の開発, 友原啓介、川端猛夫

(25) 2007年10月18日, 第37回複素環化学討論会 (長野), 水素結合を介する新規ピナフチル骨格の創製, 林一広、川端猛夫

(26) 2007年5月26日, 第5回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京), 不斉記憶型環化を用いた4置換炭素構築法の開発 森山克彦、川端猛夫

(27) 2007年3月30日, 第127日本薬学会年会 (富山), 不斉記憶型分子内共役付加における立体選択性の逆転現象, 門口大輝、川端猛夫

(28) 2007年3月30日, 第127日本薬学会年会 (富山), C-O軸性不斉エノラートを經由する不斉反応の開発, 吉村智之、川端猛夫

(29) 2007年3月26日, 233rd ACS National Meeting (Chicago, U. S. A.), Asymmetric Synthesis of Amino Acids with a Tetrasubstituted Carbon Center via Memory of Chirality. Takeo Kawabata

(30) 2006年12月14日, 第26回有機合成若手セミナー (大阪), 四置換炭素を持つ環状アミノ酸の enantiodivergent 合成, 松田誠司、川端猛夫

(31) 2006年12月4日, 第32回 反応と合成の進歩シンポジウム (広島), 金属ヒドロキシドを用いる室温での不斉記憶型環化 森山克彦、川端猛夫

(32) 2006年12月4日, 第32回 反応と合成の進歩シンポジウム (広島), アミノ酸誘導体の

アニオン型不斉アシル転位反応の開発, 寺岡文照、川端猛夫

(33) 2006年11月30日, 第25回メディシナルケミストリーシンポジウム (名古屋), アミノ酸を出発原料とするキラルジヒドロピリジン及び多置換ピリジンの合成, 門口大輝、川端猛夫

(34) 2006年11月28日, The 3rd Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists (Seoul, Korea), Toshihide Watanabe, Takeo Kawabata

(35) 2006年11月22日, 第36回複素環化学討論会 (長崎), Enantiodivergent なキラルエノラートの生成: 四置換炭素構築における立体化学の逆転, 松田誠司、川端猛夫

(36) 2006年11月16日, IKCOC-10 (The Tenth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry.(Kyoto), Enolate Chemistry at Room Temperature Using Metal Hydroxides, K. Moriyama, T. Kawabata

(37) 2006年10月28日, 第56回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), アミノ酸からの四置換炭素含有複素環への分子変換における立体化学の逆転, 松田誠司、川端猛夫

(38) 2006年10月28日, 第56回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 不斉記憶型アルキル化の反応機構, 渡邊俊英、川端猛夫

(39) 2006年10月28日, 第56回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京都), 水素結合を介する新規ピナフチル骨格の創製, 林一弘、川端猛夫

(40) 2006年7月24日, ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Development of an Asymmetric Aldol Reaction Based on Memory of Chirality, Toshihide Watanabe, Takeo Kawabata

(41) 2006年7月24日, ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles with a Tetrasubstituted Carbon Center. Daiki Monguchi, Takeo Kawabata

(42) 2006年7月13日, 日本プロセス化学会2006サマーシンポジウム (京都), 金属ヒドロキシドを用いるエノレート化学: α -アミノ酸から4置換炭素含有ヘテロ環への変換 森山克彦、川端猛夫

(43) 2006年7月13日, 第23回有機合成セミナー (北海道) 金属ヒドロキシドを室温で用いるアミノ酸誘導体の不斉環化, 森山克彦、川端猛夫

(44) 2006年3月29日,日本薬学会第126年会
(仙台), 非ラセミ化平衡を経るキラルエノレートの分子内共役付加, 門口大輝, 川端猛夫

(45) 2006年3月29日,日本薬学会第126年会
(仙台), アミノ酸を出発物質とする含窒素スピロ環の合成および立体化学の反転
松田誠司, 川端猛夫

(46) 2006年1月12日, *IUPAC Second International Symposium on Green/Sustainable Chemistry* (Delhi, India), Some Aspects of Asymmetric Synthesis Under Environmentally Benign Conditions, Takeo Kawabata

(47) 2005年12月16日, Pacificchem 2005 (Hawaii, USA), Stereochemical Reversal in Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality, Takeo Kawabata

(48) 2005年11月29日, 第24回メディシナルケミストリーシンポジウム (大阪), 四置換炭素を持つ含窒素複素環の不斉合成
門口大輝, 川端猛夫

(49) 2005年11月29日, 第24回メディシナルケミストリーシンポジウム (大阪), 不斉記憶型アルドール反応による β -ヒドロキシアミノ酸類の合成, 渡辺俊英, 川端猛夫

(50) 2005年11月24日, 第25回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために (神戸), 非ラセミ化平衡を経るキラルエノレートの分子内共役付加, 門口大輝, 川端猛夫

(51) 2005年11月24日, 第25回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために (神戸), 不斉記憶型アルキル化の反応機構: キラルエノレート中間体の光学純度とラセミ化挙動について, 渡辺俊英, 川端猛夫

(52) 2005年11月7日, 第31回 反応と合成の進歩シンポジウム (神戸), 室温での不斉記憶型反応, 川端猛夫, 門口大輝

(53) 2005年10月29日, 第55回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸), 不斉記憶型アルドール反応の開発, 渡辺俊英, 川端猛夫

(54) 2005年10月29日, 第55回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸), KOH/DMSO系を用いる不斉環化, 森山克彦, 川端猛夫

(55) 2005年10月29日, 第55回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸), 不斉記憶型環化を利用するスピロ環の合成, 松田誠司, 川端猛夫

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

名称: 新規光学活性環状アミノ酸およびその製造方法

発明者: 川端猛夫

権利者: 三菱化学株式会社

種類: 特許権

番号: 特願2007-077610

出願年月日: 平成19年3月23日

国内外の別: 国内

名称: ヘテロ元素を有する脂環式アミノ酸誘導体およびその製造方法

発明者: 川端猛夫, 井上徹

権利者: 長瀬産業株式会社

国立大学法人京都大学

種類: 特許権

番号: 特願2008-114479

出願年月日: 平成20年4月24日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川端 猛夫 (KAWABATA TAKEO)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号: 50214680

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: