

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25年5月15日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22350019

研究課題名（和文） 面不斉を有するヘテロ環分子の創製とその応用

研究課題名（英文） Synthesis and Application of Planar Chiral Heterocycles

研究代表者

友岡 克彦（TOMOOKA KATSUHIKO）

九州大学・先導物質化学研究所・教授

研究者番号：70207629

研究成果の概要（和文）：

面不斉ヘテロ中員環分子の化学を開拓すべく、多様な面不斉分子の開発とそれらの変換、および不斉合成について検討した。その結果として、1) 面不斉9員環ジアリルアミドの多様な立体特異的変換法の開発、2) 白金錯体を用いた面不斉9員環ジアリルアミドの特異な官能基変換法の開発、3) 面不斉9員環ジアリルアミドのエナンチオ選択的不斉合成法の開発、4) 面不斉環状ケトンとそのエノレートの合成と応用、5) 面不斉[7]オルトシクロファン合成と応用、等を達成した。

研究成果の概要（英文）：

To explore the chemistry of planar chiral heterocycles, we achieved the following: 1) stereoselective multimodal transformations of planar chiral nine-membered diallylic amides; 2) a unique functional group transformation of planar chiral nine-membered diallylic amides by using PtCl₂ (2,4,6-trimethylpyridine) complexes; 3) enantioselective synthesis of planar chiral nine-membered diallylic amides; 4) synthesis and application of planar chiral (*E*)-5-cyclononen-1-one and its enolate; and 5) synthesis and application of planar chiral [7]orthocyclophanes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
2011年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2012年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

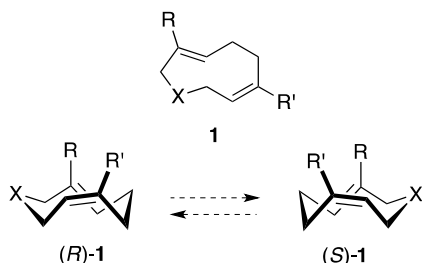
キーワード：有機化学，不斉合成，面不斉，ヘテロ中員環分子，面不斉錯体，面不斉カルボニル化合物

1. 研究開始当初の背景

不斉合成に関してはこれまでに膨大な研究がなされてきたが、それらは主に sp³炭素原子の中心性不斉を有するキラル分子を

対象とするものであった。他方、分子内の回転軸や面の存在によっても分子不斉が発現することが知られており、それらに由来するキラル分子は sp³炭素中心性不斉分子とは大きく異なる特性を有している。その様なキラ

ル分子の一つとして先に我々は、9員環 *E*, *Z*-ジアリルヘテロ環状分子 **1** が室温において安定な面不斉を有することを見出した。これは面不斉ヘテロ中員環分子の最初の例であり、その化学を探求することで新しいキラル分子の科学、不斉合成法が生み出されるものと期待される。

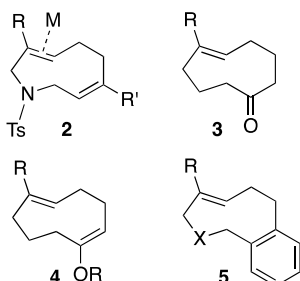


2. 研究の目的

面不斉ヘテロ中員環分子の化学の深化と応用展開を目的として、当該分子の構造-立体化学挙動の相関を明らかにするとともに、その光学活性体を効率的に合成するためのエナンチオ選択的合成手法の開発とそれにより得られる光学活性面不斉ヘテロ中員環分子の応用研究を行う計画である。

3. 研究の方法

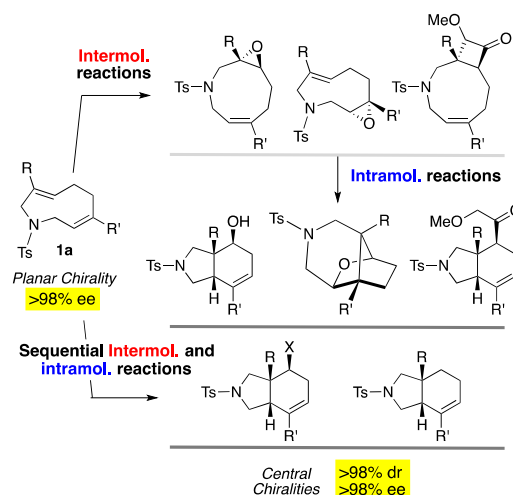
9員環 *E*, *Z*-ジアリルヘテロ環状分子 **1** に関して、その立体特異的変換法を開発し、多様な炭素中心性不斉分子の不斉合成素子としての利用を図る。また、キラル配位子としての利用を目指し、遷移金属錯体 **2** の合成とその反応を精査する。さらに、**1** の光学活性体を効率的に合成するためのエナンチオ選択的合成手法を開発する。一方、**1** とは異なる構造を有する新規な面不斉分子として環状ケトン **3** とそのエノール誘導体 **4**、およびオルトシクロファン **5** について、それらの合成と立体化学挙動の精査、応用展開を検討する。



4. 研究成果

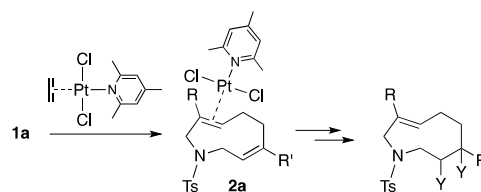
1) 面不斉ヘテロ中員環分子の立体特異的変換法の開発とその応用

9員環 *E*, *Z*-ジアリルヘテロ環状分子 **1a** (X = NTs) の各種分子間反応、分子内反応が立体特異的に進行し、その面不斉を炭素中心性不斉に変換できることを明らかにした。これにより他法では得難い特殊な骨格を有する各種キラル分子を効率的に不斉合成することに成功した。



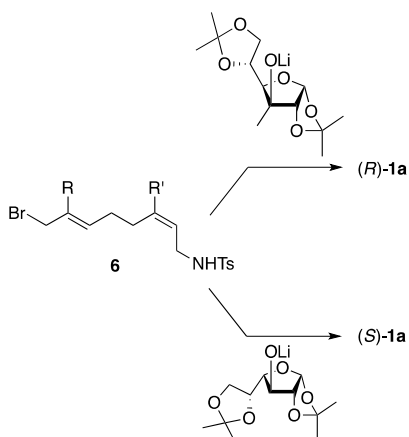
2) 面不斉白金錯体の創製と合成的利用

9員環 *E*, *Z*-ジアリルヘテロ環状分子 **1a** に PtCl₂(2,4,6-trimethylpyridine)-(2-ethylene)錯体を作用させると、白金が *E*-アルケンに配位した面不斉白金錯体 **2a** が選択的に得られることを見出した。また、この錯体形成により、従来法では困難であった **1** の *Z*-アルケン部位の選択的官能基変換にも成功した。



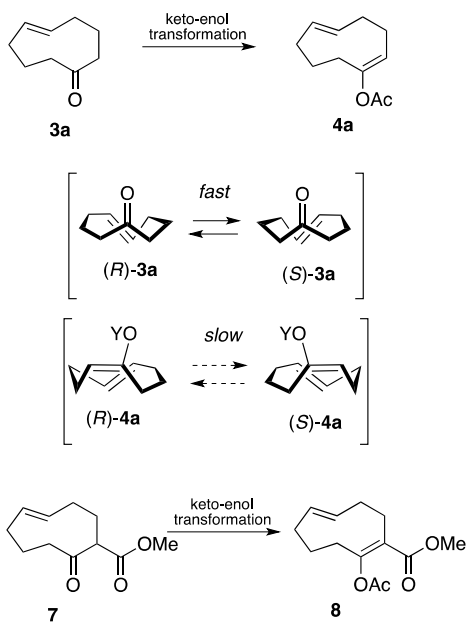
3) 面不斉ヘテロ中員環分子の不斉合成法の開発

9員環 *E*, *Z*-ジアリルヘテロ環状分子 **1a** をエナンチオ選択的に不斉合成することに初めて成功した。具体的には、アキラルな環化前駆体 **6** に対して糖由来のキラルなアルコキシドを作用させるという手法を開発した。これにより、環化反応を高立体選択的に行い、面不斉アミン類を高い光学純度で合成する事に成功した。



4) 面不斉ケトンの創製と立体化学挙動に関する研究

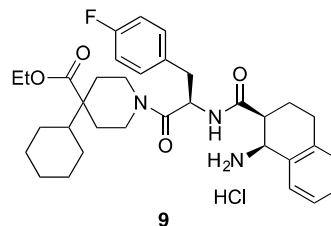
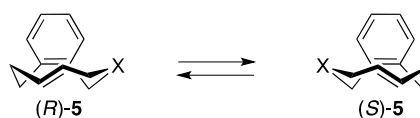
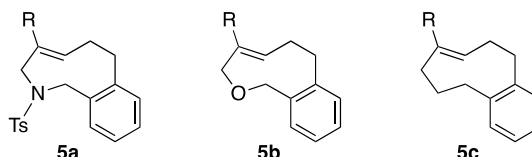
環状ケトン (*E*)-5-cyclononen-1-one (**3a**) が動的な面不斉を有することを、また、これをエノールエステル **4a** に誘導すると立体化学的に安定な面不斉分子となることを見出した。さらに、光学活性な **4a** の調製とその立体特異的変換反応の開発にも成功した。これらの知見に基づき、さらに、ケトエステル **7** とそのエノール誘導体 **8** についても合成、分析し、面不斉の存在を明らかにした。



5) 面不斉オルトシクロファン¹の創製

本研究で主たる研究対象としてきた *E*, *Z*-ジアルキル分子 **1** は熱的に不安定であるという欠点を有していた。そこで本研究では、新たにアンサ鎖に *E*-アルケン²を有するオルトシクロファン **5** を設計し、その合成と立体化学挙動について検討した。その結果、アンサ鎖にアミド基、もしくはエーテル基を有する [7]オルトシクロファン **5a** (X = NTs), **5b** (X

= O) の合成に成功するとともに、それらが安定な面不斉と熱的安定性を合わせ持つことを明らかにした。また、**5a** をエナンチオ選択的に不斉合成することに成功した。さらに、光学活性な **5a** を不斉合成素子として利用してメラノコルチン **4R** のアゴニストであるジペプチド **9** の効率的な不斉合成を達成した。一方、アンサ鎖にヘテロ原子を持たない [7]オルトシクロファン **5c** (X = CH₂) についてもその合成と立体化学挙動の解析を行い、この分子にも室温で単離可能なエナンチオマーが存在することを見出した。



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 7 件)

- 1) Tomooka Katsuhiko, Iso Chisato, Uehara Kazuhiro, Suzuki Masaki, Nishikawa-Shimono Rie, Igawa Kazunobu Planar-Chiral [7]Orthocyclophanes Angew. Chem. Int. Ed. 51 2012 10355-10358 10.1002/anie.201204484 査読有り

- 2) Tomooka Katsuhiko, Suzuki Masaki, Shimada Maki, Ni Runyan, Uehara Kazuhiro Stereoselective Multimodal Transformations of Planar Chiral 9-Membered Diallylic Amides

- Org. Lett.
13
2011
4926-4929
10.1021/ol202009x
査読有り
- 3) Katsuhiko Tomooka, Hiroko Inoue, Kazunobu Igawa
Synthesis and Stereochemical Behavior of (*E*)-Cyclononene Derivatives
Chem. Lett.
40
2011
591-593
doi:10.1246/cl.2011.591
査読有り
- 4) Tomooka Katsuhiko, Ezawa Takayuki, Inoue Hiroko, Uehara Kazuhiro, Igawa Kazunobu
Dynamic Chirality of (*E*)-5-cyclononen-1-one and its Enolate
J. Am. Chem. Soc.
133
2011
1754-1756
10.1021/ja1092375
査読有り
- 5) Katsuhiko Tomooka, Maki Shimada, Kazuhiro Uehara, Masato Ito
A Unique Functional Group Transformation of Planar Chiral Diolefinic Organonitrogen Cycles Utilizing PtCl₂ (2,4,6-trimethylpyridine) Complexes
Organometallics
29
2010
6632-6635
10.1021/om1009704
査読有り
- 6) 井上 寛子, 井川 和宣, 友岡 克彦
trans-シクロノネン骨格を有するケトエステル誘導体の合成とその立体化学的挙動
九州大学大学院総合理工学報告
32
2010
19-22
<http://www.tj.kyushu-u.ac.jp/info/online/>
査読有り
- 7) Tomooka Katsuhiko, Uehara Kazuhiro, Nishikawa Rie, Suzuki Masaki, Igawa Kazunobu
Enantioselective Synthesis of Planar Chiral Organonitrogen Cycles
J. Am. Chem. Soc.
132
2010
9232-9233
10.1021/ja1024657
査読有り
- [学会発表] (計 29 件)
- 1) 井川和宣, 野口恭平, 川端健志, 扇好信, 友岡克彦
面不斉・-アミノ酸とその誘導体の動的立体化学挙動
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 2) 井川和宣, 山浦佑太郎, 友岡克彦
立体配座が規制されたジヒドロオキシソニンの合成とその立体化学
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 3) 畑山有介, 井川和宣, 友岡克彦
1⁶位に置換基を有する面不斉 3-アザ[7]オルトシクロファンの合成とその立体化学
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 4) 井川和宣, 小川浩平, 川端健志, 上原和浩, 友岡克彦
6 位に置換基を有する面不斉 3-アザ[7]オルトシクロファンの合成とその動的立体化学挙動
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 5) 井川和宣, 町田康平, 上原和浩, 友岡克彦
面不斉[7]オルトシクロファンの合成とその立体化学
日本化学会第 93 春季年会
2013 年 3 月 22 日
草津 (立命館大学)
- 6) 友岡克彦
動的キラルなアルケンの設計, 合成, 応用
関学化学フォーラム (主催: 関西学院大学理工学研究科)
2013 年 1 月 28 日
神戸 (関西学院大学)
招待講演
- 7) 友岡克彦
非天然型キラル分子の化学
有機合成セミナー (主催: 有機合成化学協

- 会東海支部)
2012年11月26日
名古屋(名古屋大学)
招待講演
- 8) 友岡克彦
動的面不斉を有するヘテロ中員環化合物の化学
第24万有札幌シンポジウム
2012年7月7日
札幌(北海道大学)
招待講演
- 9) 友岡克彦
非天然型キラル分子の設計, 合成と反応
日本化学会第92春季年会
2012年3月27日
横浜(慶応義塾大学)
招待講演
- 10) 井川和宣, 町田康平, 友岡克彦
環上に芳香環を導入した面不斉ヘテロ中員環分子の合成と立体化学的挙動
日本化学会第92春季年会
2012年3月27日
横浜(慶応義塾大学)
- 11) 上原和浩, 倪潤炎, 鈴木征希, 島田麻木, 友岡克彦
面不斉中員環アミドおよびその誘導体の立体特異的渡環反応
日本化学会第92春季年会
2012年3月27日
横浜(慶応義塾大学)
- 12) 伊藤正人, 畑山有介, 友岡克彦
面不斉アミンを配位子とするパラジウム錯体の合成とその立体化学
日本化学会第92春季年会
2012年3月27日
横浜(慶応義塾大学)
- 13) 友岡克彦
「何をつくるか」「どうやってつくるか」
日本化学会第92春季年会
2012年3月25日
横浜(慶応義塾大学)
招待講演
- 14) Tomooka Katsuhiko
Chemistry of Planar Chiral Heterocycles
The 4th Novel Chiral Chemistries Japan 2012
2012年3月16日
東京(東京工業大学)
招待講演
- 15) Tomooka Katsuhiko, Uehara Kazuhiro, Suzuki Masaki, Nishikawa Rie, Shimada Maki, Ni Runyan, Igawa Kazunobu
Asymmetric Synthesis and Multimodal Transformations of Planar Chiral Organonitrogen Cycles
The 10th International Symposium on Organic Reactions
2011年11月23日
- 16) Ito Masato, Katanoda Keisuke, Akiyama Toshiyuki, Tomooka Katsuhiko
Catalytic Asymmetric Synthesis of Planar Chiral Organonitrogen Cycles
第58回有機金属化学討論会
2011年9月9日
名古屋(名古屋大学)
- 17) 友岡克彦
転位手法を基盤とする分子構築法の開発とその応用
有機化学セミナー
2011年9月1日
つくば(アステラス製薬株式会社化学研究所)
招待講演
- 18) 友岡克彦
動的面不斉を有する中員環分子の化学
第44回有機金属若手の会 夏の学校
2011年7月12日
神戸(シーサイドホテル舞子ビラ神戸)
招待講演
- 19) 伊藤正人, 橋本竜也, 友岡克彦
芳香環を含む新規中員環ラクタム類の合成とその立体化学
第48回化学関連支部合同九州大会
2011年7月9日
福岡(北九州国際会議場)
- 20) 伊藤正人, 片野田圭介, 秋山俊行, 友岡克彦
面不斉9員環スルホンアミドの触媒的不斉合成法の開発
第48回化学関連支部合同九州大会
2011年7月9日
福岡(北九州国際会議場)
- 21) 友岡克彦
意図せぬ研究展開:我々は何を間違え,そして見出したのか
創薬先端合成化学特論(徳島大学薬学部)
2011年6月24日
徳島(徳島大学)
招待講演
- 22) 友岡克彦
転位手法を基盤とする分子構築法の開発とその応用
第99回有機合成シンポジウム
2011年6月15日
東京(慶応義塾大学)
招待講演
- 23) 伊藤正人, 片野田圭介, 秋山俊行, 友岡克彦
パラジウム触媒を用いる面不斉中員環アミド類のエナンチオ選択的合成
日本化学会 第91春季年会
2011年3月27日
横浜(神奈川大学)

- 24) Tomooka Katsuhiko
Chemistry of Planar Chiral Heterocycles
Special Seminar (National Taiwan
University)
2010年11月11日
Taipei, Taiwan
招待講演
- 25) Tomooka Katsuhiko
Chemistry of Unnatural Chiral Molecules
Special Seminar (Seoul National
University)
2010年11月8日
Seoul, Korea
招待講演
- 26) Tomooka Katsuhiko
Chemistry of Planar Chiral
Heterocycles: Stereochemical Behavior
and Synthetic Utility
Fall International Convention of The
Pharmaceutical Society of Korea
2010年11月8日
Cheongju, Korea
招待講演
- 27) Tomooka Katsuhiko
Chemistry of Unnatural Chiral Molecules
Special Seminar (Korea Advanced
Institute of Science and Technology)
2010年10月19日
Daejeon, Korea
招待講演
- 28) 友岡克彦
面不斉ヘテロ中員環の化学
第45回天然物化学談話会
2010年7月8日
蒲郡 (三谷温泉ホテル明山荘)
招待講演
- 29) 友岡克彦
動的な面不斉を有する中員環化合物の化学
白鷺セミナー (大阪府立大学)
2010年5月28日
大阪 (大阪府立大学)
招待講演

[その他]

ホームページ等

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/tomooka>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

友岡 克彦 (TOMOOKA KATSUHIKO)
九州大学先導物質化学研究所・教授
研究者番号：70207629

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

井川 和宣 (IGAWA KAZUNOBU)
九州大学先導物質化学研究所・助教
研究者番号：80401529

伊藤 正人 (ITO MASATO)
九州大学先導物質化学研究所・准教授
研究者番号：20293037