

平成22年 3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20750074
 研究課題名 (和文) 環境調和型反応を指向する新規分子内配位型不斉触媒・試薬の設計と合成
 研究課題名 (英文) Design and application of novel asymmetric catalysts and reagents for environmentally friendly reaction
 研究代表者
 中村 修一 (NAKAMURA SHUICHI)
 名古屋工業大学・大学院工学研究科・准教授
 研究者番号：20335087

研究成果の概要 (和文)：光学活性化合物の効率的合成法の確立を目指し、高次配位構造を形成可能である不斉有機分子触媒・試薬の開発を行った。有効な立体制御手法の無いケトン類へのアルドール反応に開発した不斉有機分子触媒を用いたところ、これまでに無い触媒活性・高立体選択性を示した。また、本触媒を用いることで、生理活性物質：コンボルタマイジン類の簡便合成法の開発にも成功した。さらに、環境調和型合成を目指し、開発した有機分子触媒の固相担持による回収再利用に成功した。

研究成果の概要 (英文)：In order to develop the synthesis of chiral compounds, we designed novel organocatalysts and reagents having a coordinative group in their structures. Although enantioselective aldol reaction to ketone is generally difficult, the reaction using our novel organocatalysts afforded good results. Especially, biologically active convolutamydine derivatives can be prepared by using the organocatalysts. Furthermore, organocatalyst could be easily introduced into montmorillonite. The catalyst was readily reusable without significant loss of catalytic activity or enantioselectivity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成・反応、環境調和型触媒設計

1. 研究開始当初の背景

光学活性化合物の効率的合成手法の確立は、21世紀のライフサイエンスを向上させる観点から非常に重要な研究である。しかしながら、現況の不斉合成技術において高効率的といえる技術は限られており、近年の地球環境の悪化に対応できる環境負荷の少ない合成技術は、十分に開発されていない。この

ため、これらの問題を解決する新規不斉触媒、試薬の開発が強く求められている。

2. 研究の目的

研究開始時の背景を鑑み、環境負荷の少ない新規不斉触媒、試薬の開発を目指した。そのための手法として、これまでに申請者が開発してきたヘテロアリアルールスルホニル

基をはじめとする高機能性保護・活性化基を不斉触媒または反応試薬に組み込むことにより、多機能性不斉触媒、多機能性試薬の開発、さらには新たな不斉反応場の構築手法を世界に先駆け開発することを目的とした。このような多機能性触媒等を使用する合成戦略を遂行することにより、用いる試薬類の低減化、高効率化が実現できると考えられ、より環境への負荷が少ない合成反応、すなわち近年の地球環境悪化の解決法を世界に提案することができる。

3. 研究の方法

不斉触媒に機能性置換基を付与することでさらに高機能性不斉触媒・合成試薬になると作業仮説を立て研究を行う。実際には、以下の2つの研究ステージを両輪のように進行させる。

(1) 不斉触媒としての利用

ヘテロアリアルスルホニル基を組み込んだ不斉配位子・触媒に注目し設計・合成を行う。特に新規キラルルイス酸、新規不斉有機触媒を中心に開発し、ヘテロアリアル基は、ルイス酸、または有機触媒内の水素原子と相互作用し、分子内配位により高度の不斉反応場を構築するようにデザインして導入を行う。適用する不斉合成反応としては、これまでにほとんど検討例の無いケトン類への触媒的アルドール反応を検討し、骨髄性白血病HL60に強力に作用するコンボルタマイジン類の合成を行う。このような不斉触媒類は、究極的少量 (ppmレベル) での反応の超高速化を可能とする可能性も秘めているため、その効果の確認を行い、環境調和型合成を目指し触媒の回収、再利用も検討する。

(2) 配位性反応試薬・反応気質への応用

同様のコンセプトに基づき、ヘテロアリアルスルホニル基を有する反応基質の合成を行い、それらを用いる触媒的不斉反応への展開を図る。

4. 研究成果

不斉触媒または反応試薬にこれまでに我々が開発してきたヘテロアリアルスルホニル基を組み込むことにより、多機能性不斉触媒、多機能性試薬の開発を検討した。実際に、ヘテロアリアルスルホニル基を有する不斉有機触媒を設計・合成し、これまでに高い不斉収率の得られる報告例がないイサチン類へのケトン類のアルドール反応を検討した所、高収率・高エナンチオ選択的に反応が進行することが明らかとなった。また、この反応を利用して、ヒト急性骨髄性白血病細胞 HL-60 に作用するコンボルタマイジン A の高エナンチオ選択的合成にも成功した。またこの反応は、求核剤と求電子剤が双方ともケトンとなる反応であるが、これまでの報

告では、高エナンチオ選択性を得るためには最低でも 10 mol% ほどの触媒量が必要であった。しかし、本触媒では、0.5 mol% でも高エナンチオ選択性を維持することが明らかとなり、通常の不斉有機触媒よりも反応速度の向上も図れた。通常、ケトン同士のアルドール反応では、触媒の有効性を示す指標 TON は最大でも 20 であったが、本触媒系ではおよそ TON=200 まで達成可能となった。すなわち、研究実施計画にあった触媒量の低減・合成反応の高速化には、一定レベルの成果が上げられたといえる。さらに開発した不斉有機分子触媒の適用範囲の拡大を目指し、他のケトン類へのアセトアルデヒドのアルドール反応を検討した所、高収率・高エナンチオ選択的に反応が進行することが明らかとなった。また、コンボルタマイジン B および E の世界初の高エナンチオ選択的合成にも成功した。

さらに、不斉反応場の形成の有効性を確認するために、反応機構を詳細に検討したところ、分子内のヘテロアリアル基が高次の水素結合ネットワーク構築に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、不斉触媒内のヘテロアリアルスルホニル基は、その電子求引能力により隣接する酸性水素の酸性度を高める重要な役割も果たしていた。

さらに触媒の有効利用、環境調和型合成を目指すために、開発した有機分子触媒の固相担持法による回収再利用を検討したところ、担持担体としてモンモリロナイトを用いた場合に、高効率で回収再利用が可能であることも明らかとした。通常有機触媒の固体担持法は、ポリマー結合型、イオン液体型、フルオラス型のいずれかであったが、モンモリロナイトでの担持は、これらの中で最も簡便であり、また、触媒活性も全く失わなかった。

また、ヘテロアリアルスルホニル基を有する試薬の開発としては、ヘテロアリアルスルホニル基を導入したイミンへの不斉求核付加反応として、ピロールの Friedel-Crafts 型反応を検討したところ、キラルプレンステッド酸触媒を用いることで、高収率・高立体選択的に生成物を与えることが明らかとなった。単純ピロールのイミン類への Friedel-Crafts 型反応においては、高エナンチオ選択性を与える例はこれまでに全く報告されておらず、高度な不斉反応場の構築が可能になったと言える。

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 3 件)

1. Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, 査読有
Chem. Eur. J. 2009, 15, 6790-6793.
2. Shuichi Nakamura, Yuki Sakurai, Hiroki Nakashima, Norio Shibata, Takeshi Toru, 査読有
Synlett 2009, (10), 1639-1642
3. Shuichi Nakamura, Noriyuki Hara, Hiroki Nakashima, Koji Kubo, Norio Shibata, Takeshi Toru, 査読有
Chem. Eur. J. 2008, 14(27), 8079-8081.

[学会発表] (計 25 件)

1. 原 範之・中村 修一・柴田 哲男・融 健、回収再利用可能な Montmorillonite 担持不斉有機触媒の開発とアルドール反応への応用、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 26 日(金)~29 日(月)、近畿大学
2. 中村修一 (招待講演)、ヘテロアリアルスルホニル基を利用する環境に優しい不斉合成手法の開発、アグリオミクスによる環境調和型物質循環の構築 平成 21 年度研究成果報告会、2010 年 3 月 6 日、名城大学
3. Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, Enantioselective Synthesis of (R)-Convolutamydines using Organocatalysts Having Heteroarenesulfonyl Group, Nagoya University Global COE-RCMS International Symposium on Organic Chemistry, January 12th, 2010, Nagoya University
4. Yuki Sakurai, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, and Takeshi Toru, Organocatalytic Enantioselective Addition of Non-N-Protected Pyrroles with (Arenesulfonyl)imines, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2009), December 13th to 17th in 2009, Hana Square of Korea University in Seoul
5. Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, Asymmetric Aldol Reaction of Acetaldehyde and isatin Derivatives for Enantioselective Synthesis of (R)-Convolutamydine B and E using Organocatalysts Having Heteroarenesulfonyl Group International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC 2009), December 13th to 17th in 2009, Hana Square of Korea University in Seoul
6. 原 範之・中村修一・柴田哲男・融 健、(R)-Convolutamydine 類の有機触媒的不斉合成、創薬懇話会 2009、2009 年 12 月 10 日(木)~11 日(金), アルモニーテラッセ(岐阜)
7. 中村修一 (招待講演)、ヘテロアリアルスルホニル基を用いる不斉合成反応とその応用、名古屋大学グローバル COE プログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成」第三回物質科学フロンティアセミナー 2009 年 11 月 30 日、12 月 1 日 名古屋大学 野依記念物質科学研究所
8. 原 範之・中村 修一・柴田 哲男・融 健、ヘテロアリアルスルホニル基を有する不斉有機触媒の開発とアルドール反応への応用、名古屋大学グローバル COE プログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成」第三回物質科学フロンティアセミナー 2009 年 11 月 30 日、12 月 1 日 名古屋大学 野依記念物質科学研究所
9. 櫻井雄基、中村修一、柴田哲男、融 健、ヘテロアリアルスルホニル基を用いる不斉 Aza-Friedel-Crafts 反応、名古屋大学グローバル COE プログラム「分子性機能物質科学の国際教育研究拠点形成」第三回物質科学フロンティアセミナー 2009 年 11 月 30 日、12 月 1 日 名古屋大学 野依記念物質科学研究所
10. Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, First Enantioselective Synthesis of (R)-Convolutamydine B and E with N-(Heteroarenesulfonyl)prolinamides, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, November 9-13, 2009, Kyoto Rihga Royal Hotel Kyoto
11. Yuki Sakurai, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, Organocatalytic Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Alkylation of Pyrroles with N-(Heteroarenesulfonyl)imines, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, November 9-13, 2009, Kyoto Rihga Royal Hotel Kyoto
12. 原 範之・中村修一・柴田哲男・融 健、ヘテロアレーンスルホニルプロリンアミド触媒を用いるアセトアルデヒドの不斉アルドール反応 ; (R)-Convolutamydine E 及び B の不斉合成、第 40 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2009 年 11 月 7-8 日、岐阜大学
13. 櫻井雄基・中村修一・柴田哲男・融 健、不斉有機触媒を用いるアリアルスルホニルイミンへのピロール類のエンアンチオ選択的付加反応の開発、第 40 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2009 年 11 月 7-8 日、岐阜大学
14. Hara Noriyuki, Nakamura Shuichi, Shibata Norio, Toru Takeshi, Asymmetric Aldol

Reaction of Acetaldehyde using Organocatalysts Having Heteroarenesulfonyl Group; Enantioselective Synthesis of (R)-Convolutamydine B and E, The 13th Asian Chemical Congress, September 14-16, 2009, Shanghai, China

15. Sakurai Yuki, Nakamura Shuichi, Shibata Norio, Toru Takeshi、Enantioselective Aza-Friedel-Crafts Alkylation of Pyrroles with N-(Heteroarenesulfonyl)imines Using Organocatalysts, The 13th Asian Chemical Congress, September 14-16, 2009, Shanghai, China
16. 原 範之・中村 修一・柴田 哲男・融 健、スルホンイミド型プロリン触媒を用いる (R)-Convolutamydine E 及び B の不斉合成、日本油化学会第 48 回年会、2009 年 9 月 10-12 日 (名工大)
17. 櫻井雄基, 中島弘樹, 中村修一, 柴田哲男, 融健、不斉有機触媒を用いたピロール類の N-ヘテロアリールスルホニルイミンへのエナンチオ選択的アザ・フリーデル・クラフツ・アルキル化反応の開発、日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム 平成 21 年 7 月 16、17 日 タワーホール船堀
18. 原範之, 中村修一, 柴田哲男, 融健、スルホンアミド型有機触媒を用いるコンボルトマイジン E 及び B の不斉合成、日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム 平成 21 年 7 月 16、17 日 タワーホール船堀
19. 原 範之, 中村修一, 柴田哲男, 融 健、ヘテロアリールスルホニルプロリンアミド触媒を用いるコンボルトマイジン類の不斉合成、第 55 回 (平成 21 年度) 日本薬学会東海支部総会・大会 2009 年 7 月 11 日 (土) 愛知学院大学薬学部
20. 櫻井雄基, 中島弘樹, 中村修一, 柴田哲男, 融 健、医薬品候補化合物の合成を目指したピロール類の N-ヘテロアリールスルホニルイミンへのエナンチオ選択的 Aza-Friedel-Crafts-Alkylation の開発、第 55 回 (平成 21 年度) 日本薬学会東海支部総会・大会 2009 年 7 月 11 日 (土) 愛知学院大学薬学部
21. 原 範之・中村修一・柴田哲男・融 健、新規スルホンアミド型有機触媒を用いるコンボルトマイジン A の不斉合成、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 28 日、日本大学
22. 原 範之・中島弘樹・中村修一・柴田哲男・融 健、分子内水素結合を有する新規スルホンイミド型有機触媒によるコンボルトマイジン A 類縁体の不斉合成、第 35 回 有機典型元素化学討論会、20

- 08 年 12 月 11 日、首都大学東京
23. 原範之, 中島弘樹, 中村修一, 柴田哲男, 融健、新規スルホンアミド型有機触媒を用いるコンボルトマイジン A の不斉合成、第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2008 年 11 月 9 日、名古屋大学
 24. 中村修一・山村明子・原 範之・平松祐一・中島弘樹・中村優子・柴田哲男・融健、ヘテロアリールスルホニル基を用いる不斉合成反応、第 94 回有機合成シンポジウム、2008 年 11 月 7 日、東京早稲田大学
 25. Noriyuki Hara, Hiroki Nakashima, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru、Enantioselective Synthesis of (R)-Convolutamydine A with Novel N-Heteroarylprolinamide、第 1 回 プロセス化学国際シンポジウム、平成 20 年 7 月 28 日 - 30 日、京都

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

1. 名称: プロリンアミド誘導体、それと酸との塩、それらで構成された有機触媒およびその有機触媒を用いた β -ヒドロキシカルボニル化合物の製造方法
発明者:
権利者: 名古屋工業大学
種類: PCT
番号: JPC/JP2009/54611
出願年月日: 2009 年 3 月 11 日
国内外の別: 外国
2. 名称: N-(2-thienylsulfonyl)-L-prolinamide およびその誘導体
発明者:
権利者: 名古屋工業大学
種類: 特願
番号: 2008-181079
出願年月日: 2008 年 7 月 11 日
国内外の別: 国内
3. 名称: N-(2-thienylsulfonyl)-L-prolinamide およびその誘導体
発明者:
権利者: 名古屋工業大学
種類: 特願
番号: 2008-181079
出願年月日: 2008 年 7 月 11 日
国内外の別: 国内

[その他]
ホームページ等
<http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/toru/lab.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 修一 (NAKAMURA SHUICHI)
名古屋工業大学・大学院工学研究科・
准教授
研究者番号 : 20335087

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし