

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24年 3月31日現在

機関番号：13903

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22750089

研究課題名（和文）配位性官能基の導入による高機能性不斉合成触媒および試薬の開発

研究課題名（英文）Development of highly functional asymmetric catalysis and reagents by using coordinative group

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）：革新的な不斉合成技術の確立を目指し、配位性ヘテロアリアル基を活性化基・立体制御基として活用する新しい不斉合成触媒の開発を行った。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：Flustraminol BやAG-041R類の簡便合成法の開発にも成功した。さらに、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 having a coordinative heteroaryl 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 flustraminol and AG-041R derivatives can be prepared by using the organocatalysts. Furthermore, organocatalyst could be 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
平成22年度	2,500,000	750,000	3,250,000
平成23年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合科学・合成化学

キーワード：不斉合成・反応

1. 研究開始当初の背景

光学活性化合物の効率的合成法の確立は、21世紀のライフサイエンスを向上させる点から最重要課題である。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いる。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

研究開始当初の背景を鑑み、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高機能性保護・活性化であるヘテロアリアルスルホニル基を不斉触媒また

は反応試薬に組み込むことにより、多機能性不斉触媒・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し、普遍的な不斉合成手法を提案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

不斉触媒に高機能性保護・活性化であるヘテロアリールスルホニル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、特に環境にやさしい不斉触媒として近年注目されている不斉有機触媒を中心に開発し、導入するヘテロアリール基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およびケチミンへの不斉求核付加反応を検討し、高度に官能基化された化合物の合成を目指す。また、このような不斉触媒類は、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。

4. 研究成果

不斉触媒にこれまでに我々が開発してきたヘテロアリールスルホニル基を組み込むことにより、多機能性不斉触媒の開発を検討した。実際に、ヘテロアリールスルホニル基をプロリン触媒に組み込んだ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トリハロメチルケトン類へのアルドール反応を検討したところ、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、また、入手の容易なキナアルカロイド触媒に対してヘテロアリールスルホニル基を導入した不斉触媒を設計・合成し、この触媒を用い、これまでに高い不斉収率を与える報告例のないケトン類への脱炭酸アルドール反応、マンニッヒ反応を検討したところ、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。両反応とも、世界ではじめて高エナンチオ選択性を与える例であった。また、この手法を用いて生理活性物質である Flustramiinol B や AG-041R の不斉合成に成功した。この反応の反応機構を分子軌道計算、X線結晶構造解析等を用いて詳細に調査すると、ヘテロアリールスルホニル基と分子内のアミド基が水素結合して、高度な不斉反応場

を構築していることが明らかとなった。また、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り、簡便な回収操作で4回までのリサイクルが可能となることが明らかとなった。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。環境調和型不斉合成法の開発を目指し、開発した不斉有機触媒をモンモリロナイトに担持した固体触媒の開発を行ったところ、さらに、実験計画に記述した三成分連結型の α アミノリン酸合成反応の開発にも成功し、水中での不斉合成にも成功した。また、実験計画に記述した4置換不斉炭素を有する光学活性アミノリン酸類の世界で初めての触媒的高エナンチオ選択的合成にも成功した。

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4件)

1. Enantioselective Desymmetrization of *meso*-N-(Heteroarenesulfonyl)aziridines with TMSN₃ Catalyzed by Chiral Lewis Acids, Shuichi Nakamura, Masashi Hayashi, Yasutoshi Kamada, Ryosuke Sasaki, Yuichi Hiramatsu, Norio Shibata and Takeshi Toru, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51(29), 3820-3823. 査読有り
2. Enantioselective aldol reaction using recyclable montmorillonite-entrapped N-(2-thiophensulfonyl)prolinamide, Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, and Takeshi Toru, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352(19), 1621-1624. 査読有り
3. N-(Heteroarenesulfonyl)prolinamides Catalyzed Aldol Reaction between Acetone and Aryl Trihalomethyl Ketones, Noriyuki Hara, Ryota Tamura, Yasuhiro Funahashi, Shuichi Nakamura, *Org. Lett.* **2011**, 13(7), 1662-1665. 査読有り
4. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Addition of Malonic Acids Half Thioesters to Isatins, Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Yasuhiro Funahashi, Norio Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353(16), 2976-2980. 査読有り

[学会発表] (計25件)

1. マロン酸ハーフチオエステルを用いた有機触媒的脱炭酸型アルドール反応の開発

- 原範之・中村修一・柴田哲男、日本化学会第 92 春季年会 慶應義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス 2012 年 3 月 25 日(日)~28 日(水)
2. ヘテロアレーンスルホニル基を有する新規不斉有機触媒を用いたケチミン類への脱炭酸型マンニッヒ型反応の開発、○佐野正英・原範之・中村修一・柴田哲男、日本化学会第 92 春季年会 慶應義塾大学日吉キャンパス・矢上キャンパス 2012 年 3 月 25 日(日)~28 日(水)
 3. Organocatalytic Decarboxylative Addition of Malonic Acids Half Thioesters to Isatins: First Enantioselective Synthesis of (-)-Flustraminol B, Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011 (C&FC2011) Nara in Japan, December 4-8, 2011
 4. First Enantioselective Synthesis of (-)-Flustraminol B with Organocatalytic Decarboxylative Addition of Malonic Acids Half Thioesters to Isatins, Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 29 November (Tue) - 2 December (Fri) 2011 KEIO PLAZA HOTEL TOKYO
 5. Organocatalytic Enantioselective Aldol condensation between Malonic Acids Half Thioesters and Isatins, ○Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Nagoya University Global COE International Symposium 2011.11.28-30 Nagoya University, Higashiyama Campus Noyori Conference Hall
 6. Enantioselective Aldol Condensation between Thioesters and Isatins, ○Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, 10th International Symposium on Organic Reactions (ISOR10) November 21-24, 2011 at Keio University (Yokohama, JAPAN)
 7. イサチンへの有機触媒的脱炭酸型アルドール反応の開発、○原 範之・中村修一・柴田哲男、第 1 回 CSJ 化学フェスター2011 世界化学年記念大会ー 早稲田大学 大隈記念講堂・小野梓記念館 2011 年 11 月 13 日 (日) ~15 日 (火)
 8. ヘテロアレーンスルホニルイミンを用いた 4 置換炭素を有する 2-イミダゾリンの不斉合成、○前野友里・山村明子・中村修一・柴田哲男、第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (長野) 信州大学工学部 2011 年 11 月 5 日 (土) ~6 日 (日)
 9. ヘテロアレーンスルホニル基を有するアジリジンの TMS-NCS による触媒的不斉開環反応、○小鎗まどか・林 真志・中村修一・柴田哲男、第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (長野) 信州大学工学部 2011 年 11 月 5 日 (土) ~6 日 (日)
 10. ケトン類に対する脱炭酸型アルドール反応の開発 : (-)-Fulastraminol B の不斉合成 IP22, ○原 範之・中村修一・柴田哲男、第 42 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (長野) 信州大学工学部 2011 年 11 月 5 日 (土) ~6 日 (日)
 11. 有機触媒を用いるイサチンへの脱炭酸型不斉アルドール反応の開発○原範之・中村修一・柴田哲男、第 4 回有機触媒シンポジウム 東京理科大学 神楽坂キャンパス 2011 年 9 月 17 日 (土)
 12. ヘテロアリール基を有する不斉有機触媒を用いたトリハロメチルケトン類への不斉アルドール反応、○田村亮太・原範之・中村修一・柴田哲男、第 4 回有機触媒シンポジウム 東京理科大学 神楽坂キャンパス 2011 年 9 月 17 日 (土)
 13. Desymmetrization of meso-*N*-(Heteroarenesulfonyl)aziridines with TMSNCS Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids, ○Madoka Koyari, Masashi Hayashi, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, The 2nd International Symposium on Process Chemistry ISPC2011 国立京都国際会館 2011 年 8 月 10 日 (水) ~12 日 (金)
 14. *N*-(Heteroarenesulfonyl)prolinamides Catalysed aldol reaction of aryl trihalomethyl ketones, ○Ryota Tamura, Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, The 2nd International Symposium on Process Chemistry ISPC2011 国立京都国際会館 2011 年 8 月 10 日 (水) ~12 日 (金)
 15. Organocatalytic Enantioselective Decarboxylative Addition of Malonic Acids Half Thioesters to Isatins IP-68, ○Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, The 2nd International Symposium on Process Chemistry ISPC2011 国立京都国際会館 2011 年 8 月 10 日 (水) ~12 日 (金)
 16. Enantioselective Aldol Reaction between Acetone and Aryl Trihalomethyl Ketones using *N*-(Heteroarenesulfonyl)prolinamides, ○Noriyuki Hara, Ryota Tamura, Shuichi Nakamura, Symposium on Molecular Chirality 2011, Tokyo Institute of Technology, 2011 年 5 月 20 日-21 日
 17. 不斉有機触媒を用いるヘテロアレーンスルホニルイミンへのイソニトリルの付加反応、○前野友里・山村明子・中村修一、日本化学会第 91 春季年会 神奈川大学横浜キャンパス 2011 年 3 月 26 日(土)~29 日(火)

18. Recyclable montmorillonite-entrapped N-(2-Thiophenesulfonyl)prolinamide for asymmetric aldol reaction, ◦Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, 2010 環太平洋国際化学会議 PACIFICHEM 2010 2010年12月15日(水)～20日(月)ハワイコンベンションセンター
19. 不斉有機触媒を用いるアレニスルホニルイミンへのエナンチオ選択的脱炭酸型 Mannich 反応, ◦櫻井雄基・山村明子・中村修一・柴田哲男・融 健、第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 豊橋技術科学大学 2010年11月6日、7日
20. 回収再利用可能なモンモリロナイト担持有機触媒を用いる不斉アルドール反応, ◦原 範之・中村修一・柴田哲男・融 健、第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 豊橋技術科学大学 2010年11月6日、7日
21. ヘテロアリール基を有する不斉有機触媒を用いたケトン類へのアルドール反応, ◦田村亮太・原範之・中村修一・柴田哲男・融健 第41回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 豊橋技術科学大学 2010年11月6日、7日
22. モンモリロナイト担持 N-(2-チオフェンスルホニル)プロリンアミド触媒を用いる不斉アルドール反応への展開, ◦原 範之、中村修一、柴田哲男、融 健、第36回反応と合成の進歩シンポジウム、ウイックあいち、2010年11月1日(月)、2日(火)
23. Enantioselective Aldol Reaction Using Recyclable Montmorillonite-Entrapped N-(2-Thiophenesulfonyl)prolinamide 、 Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, 22nd International Symposium on Chirality (Chirality 2010; ISCD-22)Sapporo, July 12-July 15, 2010
24. Enantioselective Synthesis of (R)-Convolutamydine A, B and E with N-(Heteroarenesulfonyl)prolinamides 、 Noriyuki Hara, Shuichi Nakamura, Norio Shibata, Takeshi Toru, Molecular Chirality 2010 Sapporo, July 11-12, 2010
25. Montmorillonite 担持不斉有機触媒を用いる(R)-Convolutamydine A の不斉合成, ◦原 範之・中村修一・柴田哲男・融 健、第56回日本薬学会東海支部総会・大会、岐阜薬科大学 平2010年7月3日(土)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：ヘテロアレニスルホニル化キナアルカロイドアミン触媒およびこれを用いるβ-アミノカルボニル化合物の製造方法
 発明者：中村修一・柴田哲男・原 範之・田村亮太・佐野正英
 権利者：名古屋工業大学
 種類：PCT
 番号：特願 2011-263235
 出願年月日：2011年12月1日出願
 国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

[その他]
 ホームページ等
<http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/shibata/nakamura.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