

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 4 月 7 日現在

機関番号：13903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410117

研究課題名(和文)新規ビスイミダゾリン金属-触媒創製に基づく環境調和型合成技術の開発

研究課題名(英文) Development of environmental friendly synthesis using novel bis(imidazoline)-metal catalysts

研究代表者

中村 修一 (NAKAMURA, Shuichi)

名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20335087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：広範囲の触媒的エナンチオ選択的反応かつ循環型触媒システムに適用可能な新規不斉触媒の開発を目指し研究を行った。特に、不斉ビスイミダゾリン触媒を設計・合成し、様々な不斉合成反応の開発を行うとともに、生物活性物質の合成を検討し、反応機構解析を行った。その結果、開発したビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いることで、これまでに達成がされていなかったニトリル類の活性化に基づく、光学活性アミン類の合成に成功した。また、水中での不斉合成技術の確立、触媒の回収再利用法の確立も可能となり、環境調和型不斉合成技術を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：In order to develop the catalytic enantioselective reactions and environmentally friendly reaction process, we designed novel chiral catalysts. In particular, we designed and synthesized an asymmetric bis(imidazoline) catalyst, developed various asymmetric synthesis reactions, investigated synthesis of biologically active substances, and analyzed reaction mechanism. As a result, we successfully synthesized optically active amines using the developed bisimidazoline-palladium catalyst based on the activation of nitriles which have not been achieved so far. It was also possible to establish the asymmetric synthesis technique in water, establish the recycling method of catalyst recovery, and developed environmentally conscious asymmetric synthesis technology.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 環境調和型合成 有機合成 エナンチオ選択的 生物活性物質 触媒

### 1. 研究開始当初の背景

ファインケミカル類の生産過程は、現状では地球環境の悪化に対応した生産手法とはなっておらず、広範囲の触媒的エナンチオ選択的反応かつ循環型触媒システムに適用可能な新規不斉触媒の開発が切望されている。

### 2. 研究の目的

上記の点を鑑み、広範囲の触媒的エナンチオ選択的反応に適用可能な新規不斉触媒を提案する。この不斉触媒は、我々がこれまでに開発してきた新規不斉触媒を大幅に発展させることにより創製し、現状の合成技術では難しいとされている不斉合成反応に利用することにより、そのブレイクスルーを目指す。特に最重要課題でありながら、未だ未解決の問題である四置換不斉炭素構築手法の確立を目指し、世界中で広く用いられている不斉触媒の一部を、我々が開発した新規触媒へ置換えることを目指した。

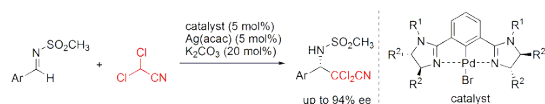
### 3. 研究の方法

広範囲のエナンチオ選択的反応に適用可能な新規ビスイミダゾリン触媒を設計・合成する。合成する触媒としては、新規遷移金属錯体触媒、金属-塩基複合型触媒、二金属協奏機能触媒として利用可能な種々のビスイミダゾリン触媒の開発を行った。

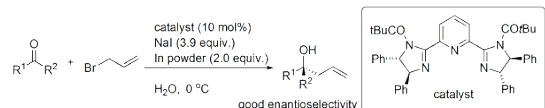
### 4. 研究成果

広範囲の触媒的エナンチオ選択的反応かつ循環型触媒システムに適用可能な新規不斉触媒の開発を目指し研究を行った。本年度は、前年度までに設計・合成した、不斉ビスイミダゾリン触媒を用い、様々な不斉合成反応の開発、および生物活性物質の合成を検討した。

まず、アセトニトリルの  $\alpha$  位にハロゲン原子を導入したジハロアセトニトリル類を用い、我々が開発してきたビスイミダゾリン-パラジウム触媒によるイミンへの反応を検討した。その結果、触媒のイミダゾリン上の置換基が立体選択性、収率に大きな影響を及ぼすことが明らかとなり、触媒活性化にアセチルアセトナト銀を用いることで、世界で初めて高い立体選択性の発現に成功した。

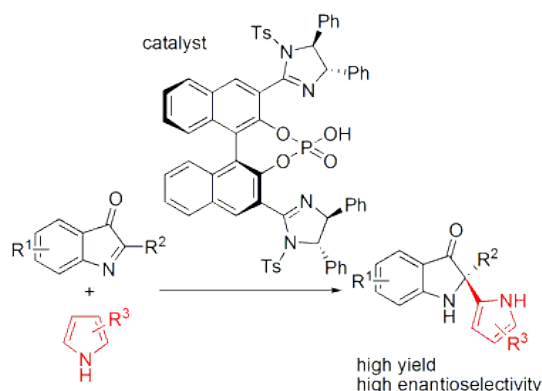


また、ビスイミダゾリンとインジウム金属を用いて、ケトン類の不斉アリル化反応を検討したところ、ヨウ化ナトリウムの転嫁が重要であり、環境調和型の溶媒として近年注目を集めている水中においても、高収率で反応が進行し、高立体選択的に生成物が得られることも明らかとなった。



さらに、ビスイミダゾリン触媒に光学活性

リン酸部位を導入した触媒を設計・合成し、環状ケチミンへのピロール類のFriedel-Crafts反応を検討したところ、高立体選択的に四置換不斉炭素を有する化合物の合成にも成功した。合成した化合物は、生理活性物質骨格に多く含まれる構造であるために、実際に、抗 HIV 活性を有する trigonolimine C の類縁化合物の合成も行った。本合成手法は、グラムスケールでの合成にも適用可能であり、触媒の回収再利用も可能となることが明らかとなった。



現在、これらの知見を活かし、さらに高機能性の新規ビスイミダゾリン触媒の開発も行い、これまでに達成できなかった不斉合成反応に関して検討を行っている。

### 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7件)

1. Enantioselective Barbier-type Allylation of Ketones Using Allyl halide and Indium in Water  
Shuichi Nakamura\*, Yoshichika Hara, Takashi Furukawa, Tsunehisa Hirashita, *RSC Advances*, **2017**, 7(25), 15582-15585. doi:
2. Desymmetrization of Aziridine with Malononitrile using Cinchona Alkaloid Amide/Zinc(II) Catalysts, Noriyuki Shiomi, Mami Kuroda, Shuichi Nakamura\*, *Chemical Communications*, **2017**, 53(11), 1817-1820
3. Enantioselective Oxidative Ring-Opening Reaction of Aziridines with Nitroesters Using Cinchona Alkaloid Amide/Nickel(II) Catalysts, Noriyuki Shiomi, Keisuke Yamamoto, Kazuma Nagasaki, Tsubasa Hatanaka, Yasuhiro Funahashi, Shuichi Nakamura\*, *Organic Letters*, **2017**, 19(1), 74-77
4. Direct catalytic enantioselective Mannich-type reaction of dichloroacetonitriles using chiral bis(imidazoline)-Pd catalysts, Masaru Kondo, Mami Sugimoto, Shuichi

- Nakamura\*, *Chemical Communications*, **2016**, 52(93), 13604-13607
- Enantioselective Construction of Imidazolines Having Vicinal Tetra-substituted Stereocenters by Direct Mannich Reaction of  $\alpha$ -Substituted  $\alpha$ -Isocyanoacetates with Ketimines, Shuichi Nakamura\*, Ryota Yamaji, Masaru Iwanaga, *Chemical Communications*, **2016**, 52(47), 7462-7465.
  - Organocatalytic Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of Cyclic Ketimines with Pyrroles using Imidazoline-phosphoric Acid Catalysts, Shuichi Nakamura\*, Nazumi Matsuda, Mutsuyo Ohara, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22(28), 9478-9482.
  - Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition of Malonic Acid Half Thioesters to Coumarin-3-carboxylic Acids Using *N*-Heteroarenesulfonyl *Cinchona* Alkaloid Amides, Shuichi Nakamura\*, Ayaka Toda, Masahide Sano, Tsubasa Hatanaka, Yasuhiro Funahashi, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358(7), 1029-1034.

[学会発表](計 15 件)

- 日本化学会第 97 春季年会 3 月 16 日 (木)-19 日(日) 慶応義塾大学 日吉キャンパス  
シンコナルカロイドアミド/亜鉛(II)触媒を用いたマロノニトリルによるアジリジンの不斉開環反応  
○黒田 真未・塩見 法行・中村 修一
- 日本化学会第 97 春季年会 3 月 16 日 (木)-19 日(日) 慶応義塾大学 日吉キャンパス  
新規ビスイミダゾリン配位子-ルイス酸触媒を用いた 2H-アジリンへのエナンチオ選択的なヒドロホスホニル化反応の開発  
○羽山 大樹・中村 修一
- 第 9 回有機触媒シンポジウム、12 月 1-2 日、名古屋大学 ES ホール  
新規光学活性イミダゾリン-リン酸触媒を用いた環状ケチミンとピロールの不斉 Friedel-Crafts 反応開発  
○松田奈純・小原睦代・中村修一
- 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016、1 月 14 - 16 日、タワーホール船堀  
ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたアレノニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発  
○大森将司・近藤健・中村修一
- 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016、1 月 14 - 16 日、タワーホール船堀  
ルイス酸/プレンステッド塩基触媒を用いた アジリジンの酸化的不斉開環反応の開発  
○山本敬祐・塩見法行・中村修一
- 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016、1 月 14 - 16 日、タワーホール船堀  
ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた  $\alpha,\alpha$ -ジチオアセトニトリルのイミン類への不斉求核付加反応  
○斉藤光・近藤健・中村修一
- 第 4 2 回反応と合成の進歩シンポジウム、1 月 7 - 8 日、清水文化会館マリナート  
イミン類に対するアレノニトリルの不斉求核付加反応の開発  
○大森将司、近藤健、中村修一
- 第 4 2 回反応と合成の進歩シンポジウム、1 月 7 - 8 日、清水文化会館マリナート  
 $\alpha,\alpha$ -ジチオアセトニトリルを用いたイミンへの不斉求核付加反応  
○斉藤光、近藤健、中村修一
- 第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 11 月 5,6 日、豊橋技術科学大学 アジリジンの酸化的不斉開環反応による光学活性な  $\alpha$ -アミノケトンの新規合成手法の開発  
○山本敬祐・塩見法行・中村修一
- 第 6 3 回有機金属化学討論会、9 月 14 - 16 日、早稲田大学西早稲田キャンパス  
(口頭) ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたジクロロアセトニトリルによる不斉マンニッヒ型反応の開発  
○近藤 健・杉本 菜未・中村 修一
- 第 49 回 有機金属若手の会 夏の学校 東海大学嬌恋高原研修センター 7 月 11 (月) - 13 日(水)  
(口頭) ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いた イミン類に対する不斉ジクロロシアノメチル化反応の開発  
○近藤 健・杉本 菜未・中村 修一
- 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム 7 月 28 日(木),29 日(金) 名古屋国際会議場  
リン酸触媒を用いるケチミンとピロールの不斉 Aza-Friedel-Crafts 反応  
○松田奈純・中村修一・小原睦代
- 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム 7 月 28 日(木),29 日(金) 名古屋国際会議場  
光学活性なピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を用いたジクロロアセトニトリルのイミン類に対する不斉求核付加反応の開発  
○杉本 菜未・近藤 健・中村 修一
- Molecular Chirality Asia 2016 4 月 20 日(水)-22 日(金) Knowledge Capital Congress Convention Center, Osaka  
Enantioselective Aza-Friedel-Crafts

Reaction of Ketimines with Pyrroles using Novel Phosphoric Acid Catalysts  
Nazumi Matsuda, Shuichi Nakamura, Mutsuyo Ohara

( )

研究者番号 :

15. Molecular Chirality Asia 2016 4月20日(水)-22日(金) Knowledge Capital Congress Convention Center, Osaka  
Catalytic Enantioselective Synthesis of Chiral a,b-Dichloro-a-aminonitriles  
Masaru Kondo, Mami Sugimoto, Shuichi Nakamura

(3)連携研究者

( )

研究者番号 :

(4)研究協力者

( )

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称:新規光学活性イミダゾリン-フェノール型触媒と光学活性アジリジンの製造方法  
発明者:中村修一・羽山大樹  
権利者:名古屋工業大学長  
種類:特願  
番号:2017-017178  
出願年月日:平成29年2月2日  
国内外の別:国内

名称:光学活性 - アミノケトン類の製造方法とそれを用いるテトラゾール[1,5-a]キノリン化キナアルカロイド触媒  
発明者:中村修一・塩見法行・山本敬祐  
権利者:名古屋工業大学長  
種類:特願  
番号:2016-202353:  
出願年月日:平成28年10月14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://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/nakamura/index.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