



ケトンの不斉ホウ素化反応の開発に初めて成功

研究成果のポイント

- ・ これまで報告例がなく達成が難しいとされていたケトン^{*1}の不斉ホウ素化^{*2}に、世界で初めて成功。
- ・ これにより、医薬品や機能性化学物質の開発が加速。
- ・ 反応のメカニズムを計算化学の手法を用いて説明。

研究成果の概要

光学活性^{*3}有機ホウ素化合物は、医薬品や液晶などの機能性材料の原料となるため、重要な化合物群です。今回、北海道大学大学院工学研究院の伊藤 肇教授らの研究グループは、ホウ素の近くに水酸基と不斉構造をもつ光学活性化合物の合成法の開発に世界で初めて成功しました。この研究では、これまで難しいとされ、研究報告例のなかったケトン化合物の光学活性銅(I)触媒による不斉ホウ素化に成功したことが鍵となっています。この反応は様々な脂肪族ケトン化合物に用いることができるため、多くの光学活性有機ホウ素化合物を高収率かつ高選択的に製造できるようになりました。また、触媒の働きを計算化学的方法によって明らかにできたため、さらに高効率な触媒の開発への展開も期待できます。本研究により、様々な医薬品や機能性化学物質の候補化合物が得られるようになり、その開発が加速することが期待されます。

なお、本研究成果は化学系トップジャーナルの一つである *Angewandte Chemie International Edition* で公開されました。

論文発表の概要

研究論文名 : Copper(I)-Catalyzed Enantioselective Nucleophilic Borylation of Aliphatic Ketones: Synthesis of Enantioenriched Chiral Tertiary alpha-Hydroxyboronates (銅(I)触媒による脂肪族ケトンのエナンチオ選択的ホウ素化反応 : 光学活性 α -ヒドロキシ有機ホウ素化合物の合成法)

著者 : 久保田浩司¹, 大崎 駿², Jin Mingoo (ジン ミング)², 伊藤 肇³

(¹マサチューセッツ工科大学, ²北海道大学大学院総合化学院, ³北海道大学大学院工学研究院)

公表雑誌 : *Angewandte Chemie International Edition*

公表日 : 米国東部時間 2017年5月3日(水)(オンライン公開)

研究成果の概要

(背景)

光学活性有機ホウ素化合物は、医薬品や液晶などの機能性材料の原料となるため、重要な化合物群です。特に、ホウ素のごく近くに酸素原子からなる構造を持つものは、医薬品などの基本構造となる可能性があり、その合成方法の開発が必要とされてきたものの、触媒の設計が難しく成功例がありませんでした。伊藤教授らの研究グループは数年前に、化合物であるアルデヒドに、不斉触媒を用いてホウ素基を直接導入し、光学活性ホウ素化合物を合成することに成功していました(論文発表: *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 420)。今回の研究では、用いる触媒、反応条件などを詳細に検討し、アルデヒドよりも不斉合成反応に用いることがはるかに難しいとされているケトン化合物を用いて、その不斉ホウ素化を達成しました(図1)。この反応は、ホウ素の近くに水酸基と不斉構造をもつ光学活性化合物の不斉合成に成功した世界で初めての研究例です。

(研究手法)

伊藤教授らの研究グループは、2000年に銅(I)触媒を用いた有機化合物のホウ素化反応を開発しました。それ以降、さらに重要な光学活性有機ホウ素化合物を合成するため、触媒の改良を続けてきました。今回、久保田博士、大崎氏が中心となりケトンに対し最適なホウ素化触媒の探索実験を行ったところ、「アルコキシ基をもつ不斉 NHC 型配位子(新谷 亮 大阪大学教授・林 民生 京都大学名誉教授らが開発)」と呼ばれる構造を触媒の構成要素とすると、反応が成功することがわかりました(図2)。

(研究成果)

脂肪族ケトンと呼ばれる化合物に対して、アルコキシ基をもつ NHC 型配位子を含む光学活性銅(I)触媒を用いて、化合物であるジボロンを反応させると、目的物である光学活性有機ホウ素化合物が効率よく得られました。テスト的に用いたケトンの他、類似の構造を持った十数種のケトンでも反応が成功することが確かめられたため、この反応が幅広い化合物に用いることができることがわかりました(図2と3)。さらに、反応のメカニズムを計算化学的手法(Gaussian 09, ωB97XD/SDDによる)を用いて解析したところ、触媒の働きの詳細が明らかになりました。

(今後への期待)

本反応で得られた光学活性有機化合物から、医薬品や機能材料の候補化合物が容易かつ迅速に合成できる可能性が高まりました。触媒の働きを計算化学的方法によって明らかにできたため、さらに高効率な触媒の開発も期待できます。ケトンだけではなく、不斉合成への応用が一般的には難しかった末端アルケンやケチミンと呼ばれる化合物に対しても本方法が適用できるよう、研究を進めます。

お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 教授 伊藤 肇(いとう はじめ)

TEL : 011-706-6561 FAX : 011-706-6561 E-mail : hajito@eng.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/organoelement/>

【参考図】

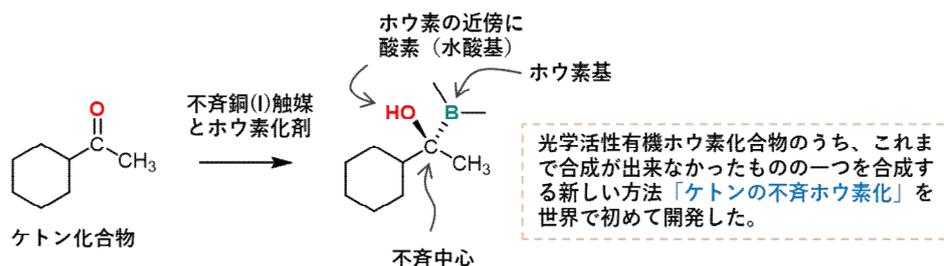
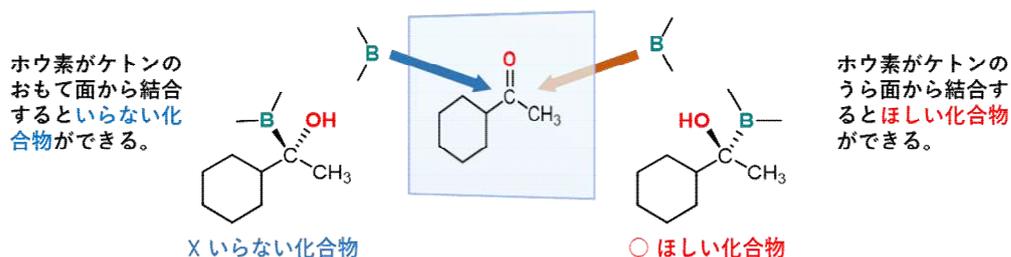


図 1. 本研究で達成できたこと



ケトンのおもて面とうら面のどちらかを認識する（上図の赤の方向からのみ反応させる：エナント面選択という）ための触媒設計は一般に非常に難しいが、様々な構造を持つ触媒を探索した結果、下記の構造を持つ触媒（下左図）が有効であることがわかった。計算化学的手法により、触媒がケトンをつかまえ、ケトンのうら側からホウ素と結合させる際の構造（遷移状態）が明らかになった。（下右図）

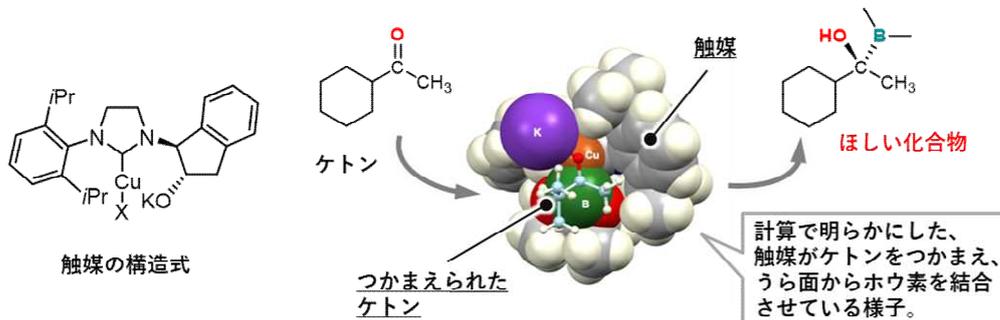


図 2. 反応設計のポイント

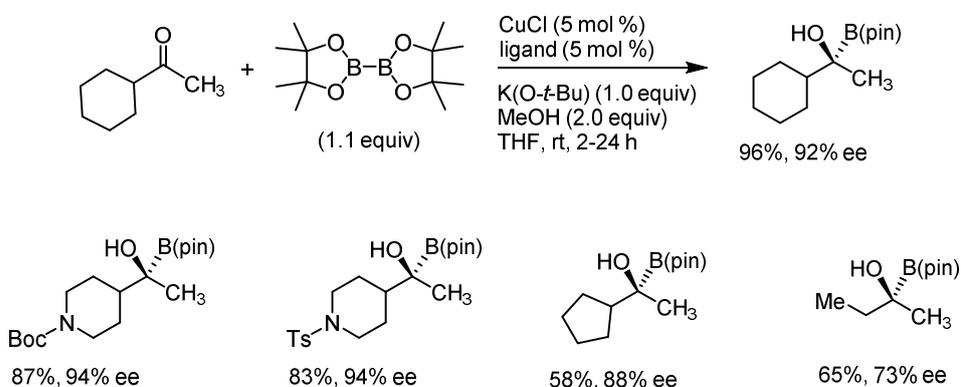


図 3. 詳細な反応条件と結果

【用語解説】

- * 1 ケトン … 有機化合物の一種。身近な例としては、除光液として用いられるアセトンが挙げられる。炭素と酸素の二重結合をもつ。

- * 2 不斉ホウ素化 … ある有機化合物にホウ素を付加させる反応をホウ素化反応という。不斉ホウ素化は、ホウ素化により光学活性体ができる反応。

- * 3 光学活性 … ある種の分子は、その分子を鏡に映した形状の分子と比べたときに構造が異なっている場合があり、このような分子を光学活性体と呼ぶ。光学活性体を合成する方法を不斉合成という。