

(添付資料)

■研究の背景

β -アミノアルコールは、隣り合った炭素上にアミノ基と水酸基を有する化合物であり、スフィンゴシンのような生体内やエフェドリンなどをはじめとする医薬品の中に広く見いだされる重要な構造です (図1)。

特に、2つの炭素が不斉炭素である場合、水酸基とアミノ基が同じ側を向くシン体と反対側を向くアンチ体に分かれます。さらに、それぞれに鏡像異性体が存在するため、医薬品などの開発・合成に用いられる有機化学には、4種類の異性体を作り分ける精密な触媒化学と、安価で入手容易な原料を用いて目的物を得る技術の両立が重要です。

これまで、ニトロ基は容易にアミノ基に還元できることから、アルデヒドとニトロアルカンを結合させるニトロアルドール反応 (Henry 反応ともいう) は、この β -アミノアルコールを立体選択的に得ることができる化学として注目されてきました。これまでの研究において、シン体を与える触媒反応は多くの成功例がありますが、アンチ体を与える触媒で汎用性に優れる報告は限られてきました。これは、シン体を与える反応が金属を含む6員環を経る化学として設計しやすいのに対し、アンチ体を与える反応では、そのような制御が難しかったためです (図3-上部)。

■研究の成果

本研究では、ニトロアルカンとアルデヒドの双方の位置を制御、活性化する新しい触媒の開発に成功しました。

具体的には、ニトロアルカンの活性化にニッケルを、アルデヒドの活性化に水素結合とハロゲン結合を用いることにしました。これまで独自に開発してきた触媒には、ビスイミダゾリジニルピリジン (PyBidine)-金属錯体があります (図3-下)。今回、PyBidine に新たな機能として、「ハロゲン結合」をもたらすヨウ素や臭素を導入した触媒を設計し、ハロゲン結合によって、アンチ選択的なニトロアルドール反応の達成を目指しました。

種々検討の結果、大変優れたアンチ選択的ニトロアルドール反応の開発に成功し、高い光学純度で目

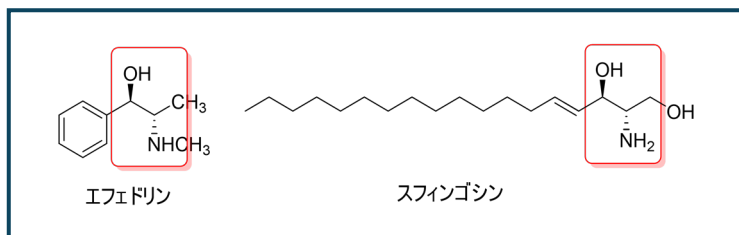


図1 アンチ体の β -アミノアルコール構造を有する重要化合物

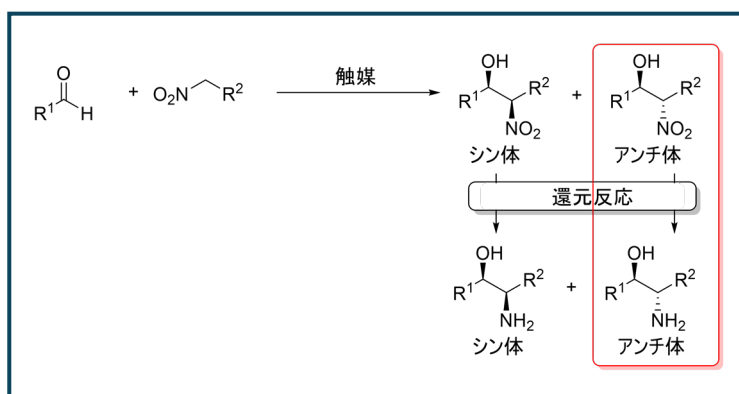


図2 アンチ選択的ニトロアルドール反応とアミノアルコール

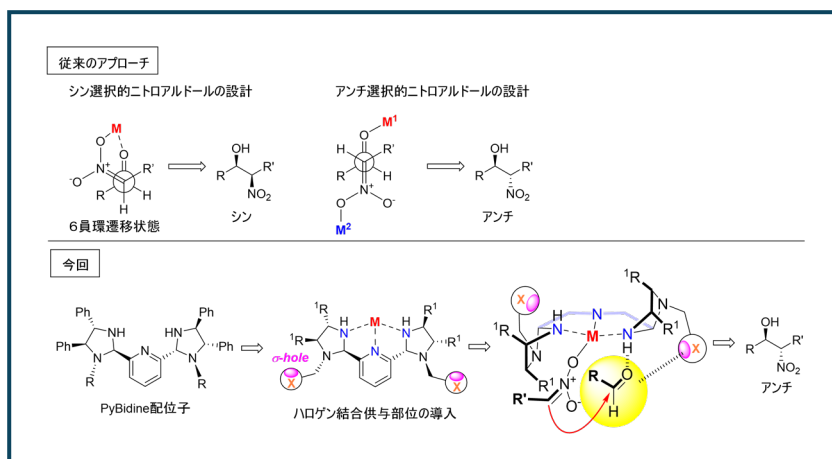


図3 従来の研究と本研究の比較

的物を得ることができるようになりました(図4)。

これだけ幅広い基質に適用可能なアンチ選択的なニトロアルドール反応の開発は、本研究が初めてであり、特に芳香族アルデヒドを用いた場合に、優れたアンチ選択性を確認することができます。これらの化合物からニトロ基を還元してアミノ基にする化学は確立されていますので、本研究の技術を用いて、光学活性なアンチ体のβ-アミノアルコール体の効率的合成法を提供できるようになります。

反応の遷移状態を計算科学によって解析し、ニトロアルカンがトリエチルアミンの作用でニッケルによって活性化され、アルデヒドは水素結合とハロゲン結合によって効果的に活性化されていることがわかりました(図5)。一つの触媒の上でこれだけ多様な相互作用を協調して機能されることは現代の科学でも難しく、最先端の触媒化学の成果であります。

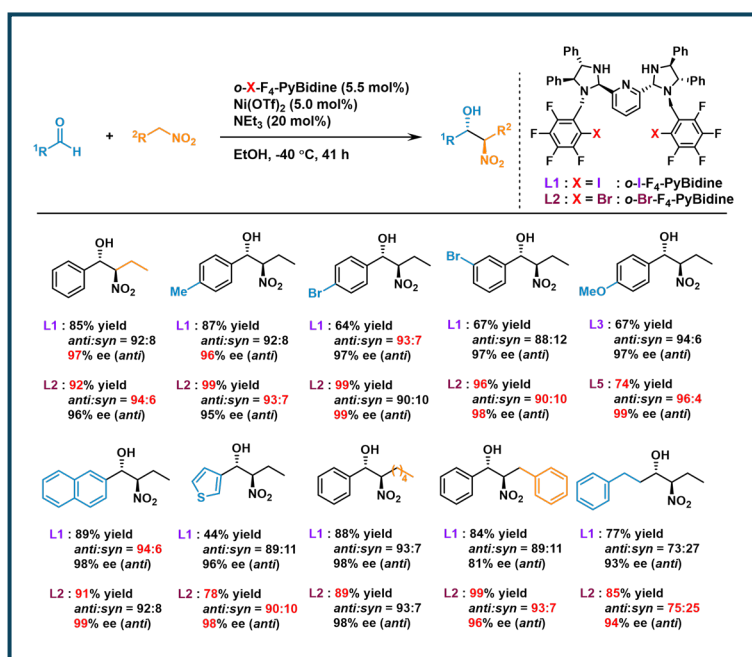


図4 本研究で達成したアンチ選択的なニトロアルドール反応

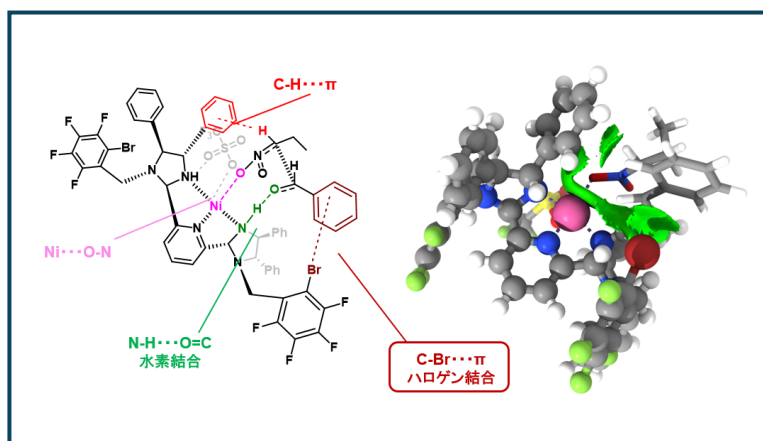


図5 触媒が基質を活性化している様子