

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		新規複核ホウ素触媒を用いた環状 2 級アミン類の速度論分割			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of A Multiboron Catalyst for Kinetic Resolution of Cyclic Secondary Amines			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)ノダ	名)ヒデトシ	研究期間 B	2016~2017年
	漢字 CB	野田	秀俊	報告年度 YR	2017年
	ローマ字 CZ	Noda	Hidetoshi	研究機関名	(公財)微生物化学研究会
研究代表者 CD 所属機関・職名		(公財)微生物化学研究会・微生物化学研究所・有機合成研究部・研究員			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>近年の創薬化学は従来の sp^2 炭素を中心とした平面型の分子から, sp^3 炭素を主骨格とする化合物へと急速に舵を切っている。中でも 3 次元空間にその骨格が広がるキラル環状 2 級アミン類は, 合成素子としての需要が極めて大きい。本研究課題では, 独自のコンセプトに基づいた複核ホウ素触媒の開発を基軸として, 現代の合成化学の力量を以てしても実用的な供給手法に乏しい, 多種多様なキラル環状 2 級アミン類の供給を目指した。申請段階において, B_3NO_2 からなるホウ素ヘテロ環がカルボン酸とアミン類との直接的アミド化反応における有用な触媒となることを見出していた。本触媒系の広範な基質適用範囲に加え, ラセミ体のキラル 2 級アミン類は安価に大量入手が可能であることから, 触媒の不斉化による速度論分割が有効な解決策になりうると期待し, 検討に着手した。</p> <p>本研究開始時に想定していた遷移状態を基に, ヘテロ環下部のホウ素原子近傍に多種多様な不斉源を導入した触媒を設計, 及び合成し, 速度論分割における触媒能を評価したが, 有意な不斉誘起は観測されなかった。これらの結果は, アミド化反応が想定遷移状態とは異なる遷移状態を経て進行していることを示唆すると考え, 当初予定を変更し, 直接的アミド化の反応機構解析を行った。速度論解析の結果より, ホウ素触媒の構造に依存して反応の律速段階が異なることが明らかとなった。また NMR 実験によって両基質は触媒の異なる部位と相互作用することを示し, 特にカルボン酸と触媒との水素結合が反応を円滑に進行させるために重要な役割を担っていることを明らかとした。最後に量子化学計算を用いて触媒サイクルのモデル化を行い, 観測結果と矛盾しない結果を得た(学術論文投稿中)。以上より得られた知見を踏まえると, 触媒への不斉源の導入はヘテロ環上部の窒素原子近傍へ行うことが望ましいと想定され, 現在検討を進めている。</p>					
キーワード FA	ホウ素触媒	不斉触媒	反応機構解析	アミド化	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

Cyclic secondary amines have received significant interests in drug discovery programs. In this research project, development of new multiboron catalysts for kinetic resolution of racemic amines was pursued. The proposal relied on the previously identified multiboron B₃NO₂ heterocycle, an efficient catalyst for direct amidation between broad range of carboxylic acids and amines. The proposed transition state for the C–N bond formation in the amidation suggested that the introduction of a chiral scaffold around the bottom boron atom would be effective to transfer the chiral information into substrate sets. Despite many attempts, no meaningful enantioinduction was observed. These unexpected results guided the project direction to obtaining mechanistic insights useful for designing a better asymmetric catalyst. Combined experimental and computational studies revealed that i) turnover limiting step in the catalytic cycle differs depending on the structure of catalysts, and ii) weak interaction between carboxylic acids and catalyst plays a key role in accelerating the reaction rate. The obtained mechanistic clues will lead to new chiral catalysts suitable for kinetic resolution of cyclic secondary amines.