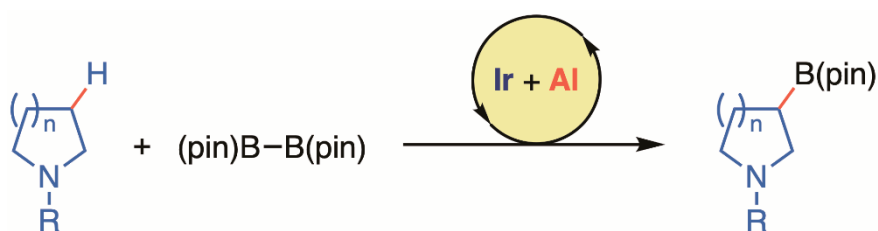


**【目的】**創薬研究において、ドラックライクネス（薬らしさ）に及ぼす重要な指標として知られるようになった  $F_{sp^3}$  ( $sp^3$  炭素の数/全炭素の数) は、小さいほど、すなわち平面性が高いほど溶解性の懸念が高まり、開発難度が上がると言われている。したがって、より  $F_{sp^3}$  の大きく ( $sp^3$  炭素が多い)、三次元性の高い化合物の効率的な合成手法が、現代の創薬において求められる有機合成化学の重要な使命である。その中で最も有用な反応と考えられるのが、C( $sp^3$ )-H 結合官能基化である。特に、入手容易な分子骨格の C( $sp^3$ )-H 結合を、官能基、反応サイト、およびエナンチオ選択的に変換できる反応は、創薬およびプロセス化学において革新的な反応として期待される。しかしながら、現状、このような反応の例は極めて少なく、汎用性に優れたものは皆無と言っていい。本研究では、ホウ素が多様な有機基あるいは官能基に容易に変換できることに加え、それ自身が生理活性発現の鍵官能基となりえること、また C-H ホウ素化反応の官能基選択性が他の C-H 官能基化に比べ優れることに着目して、同反応のサイトおよびエナンチオ選択性の制御に取り組んだ。

**【方法および結果】**医薬品によく見られる飽和含窒素複素環化合物の窒素をアシル保護することによって、ルイス塩基部位を有する反応基質を合成した。これを、イリジウム触媒、および光学活性アルミニウムルイス酸触媒存在下、ホウ素化剤としてビス（ピナコラート）ジボロンと反応させて、不斉 C-H ホウ素化反応を検討した。いくつかの光学活性アルミニウムルイス酸触媒を検討したところ、3,3'-位に *p*-置換アリール基、6,6'-位にトリイソプロピルシリル基を有する光学活性ピナフトール誘導体とトリアルキルアルミニウムとの反応によって反応系中で調製したルイス酸触媒が良好なエナンチオ選択性を与えることがわかった。生成物の立体絶対配置は、酸化反応によってボリル基を水酸基へと変換して得られた生成物の旋光度を、文献既知の光学活性体と比較することによって決定した。本反応の律速段階は、C-B 結合を形成する還元的脱離の段階にあること、この時に 3,3'-位のアリール基のパラ位置換基と Ir 上のボリル基との立体反発がエナンチオ選択性の発現に寄与していることを、密度汎関数法を用いた理論化学計算によって明らかにした。いくつかの *N*-ピバロイル飽和含窒素複素環化合物の不斉 C-H ホウ素化を検討した結果、中程度から良好なエナンチオ選択性で反応が進行し、光学活性ホウ素化生成物が中程度の収率で得られた。得られたホウ素化体の C-B 結合は、炭素求核剤と続く酸化剤との反応によって、立体化学を損なうことなく C-C 結合に変換することができた。したがって本研究成果は、有機基をはじめとするさまざまな官能基を有する飽和含窒素複素環化合物の不斉合成に有用であるものと期待できる。

イリジウム/アルミニウム協働触媒によるエナンチオ選択的 C( $sp^3$ )-H ホウ素化反応



- **exclusive  $\beta$ -selectivity**
- **enantioselectivity by cooperative Ir/chiral Al catalysis**