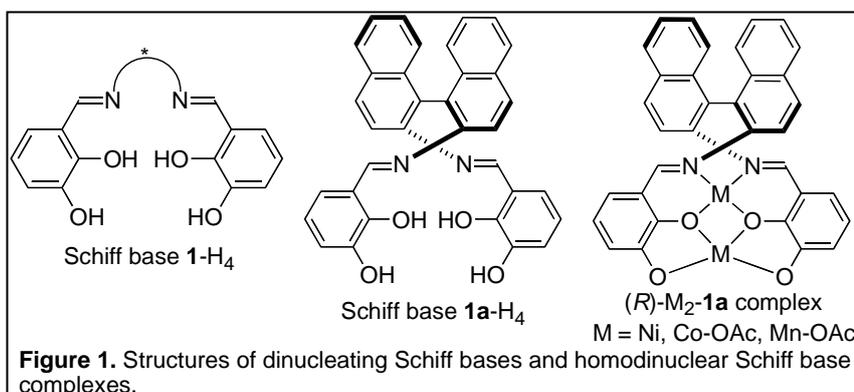


2金属協奏機能触媒を活用した 光学活性オキシインドール合成法の確立と医薬合成への展開

東京大学大学院 薬学系研究科 有機合成化学教室
松永 茂樹

1. はじめに

我々は、最近、二核性 Schiff 塩基 **1** が遷移金属を含む複核触媒を調製するのに有効であることを見だし、各種金属の組み合わせにより多彩なキラル反応場を創製することで様々な反応へと応用可能であることを報告している¹⁾。複核 Schiff 塩基触媒は、従来盛んに研究が行われてきた単核のサレン錯体とは大きく異なる触媒特性を有しており、異なる配位環境下にある2つの金属中心の協奏的機能発現が高い触媒活性と選択性の実現に寄与していることがわかっている。今回、ビナフチルジアミンを母核とするホモ複核遷移金属 Schiff 塩基 **1a** 触媒系を活用することでオキシインドールを求核剤とするニトリアルケンへの触媒的不斉 1,4-付加反応²⁾および触媒的不斉アミノ化反応³⁾に成功したので報告する。

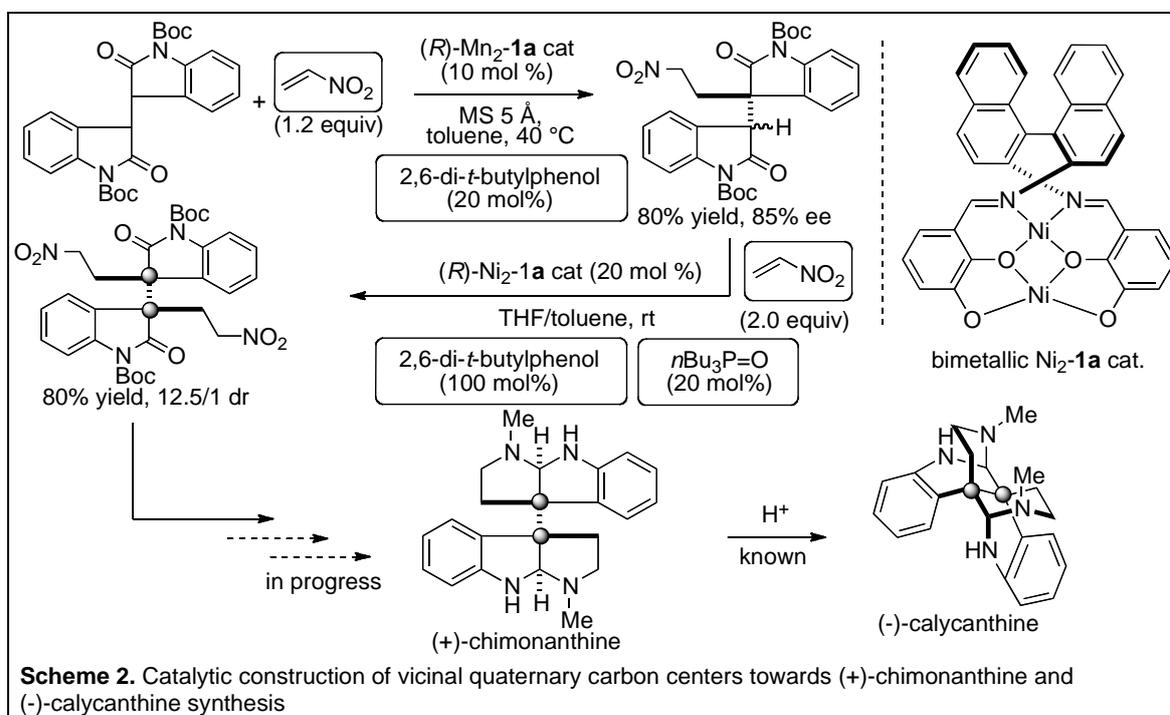
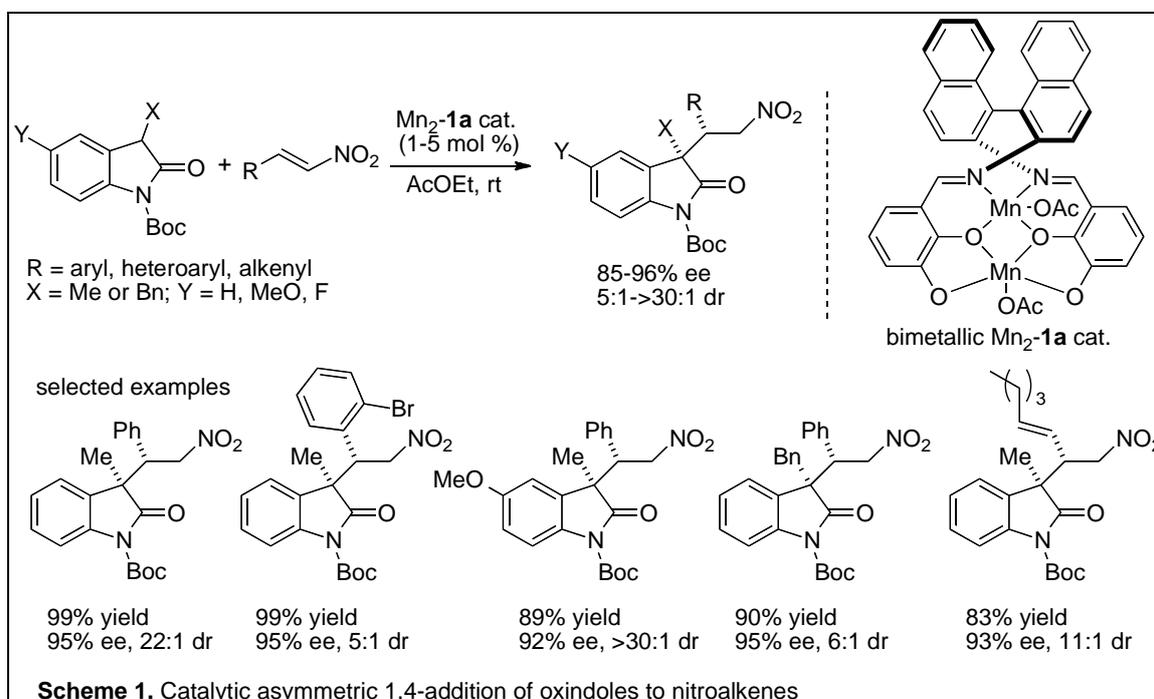


2. 方法および3. 研究成果

(a) オキシインドールを求核剤とするニトリアルケンおよびニトロエチレンへの触媒的不斉 1,4-付加反応²⁾

3位に4級炭素を有する光学活性β-アミノオキシインドールはインドールアルカロイドおよび医薬品の有用な合成中間体である。オキシインドールを求核剤とするニトリアルケンへの触媒的不斉 1,4-付加反応はβ-アミノオキシインドールを与える有用な手法となりうる。各種 1,3-ジカルボニル化合物のニトリアルケンへの触媒的不斉 1,4-付加反応については非常に多くの報告例があるものの、オキシインドールを求核剤とする反応は我々の研究開始当初には実現されていなかった。これはエノラート種の反応点が、他の求核剤とオキシインドールでは異なることに起因すると考えられる。事実、既に我々がβ-ケトエステルの触媒的不斉 1,4-付加反応に有効であることを報告していた Co₂-**1a** 触媒^{1c)}では良好な結果を得ることは出来なかった。触媒の探索を行った結果、新規 Mn₂-**1a** 触媒が有効であり、1-5 mol % の触媒を用いることで室温にて円滑に反応が進行し、β-aryl、β-heteroaryl、およびβ-alkenyl ニトリアルケンから高いエナンチオ選択性にて生成物を得ることに成功した(Scheme 1)。単核の Mn サレン触媒を用いたコントロール実験では反応性および立体選択性が大幅に低下することから、2つの Mn 中心、特に外部 O₂O₂ 配位場の Mn フェノキシド部が触媒能発現の鍵となっていることが示唆さ

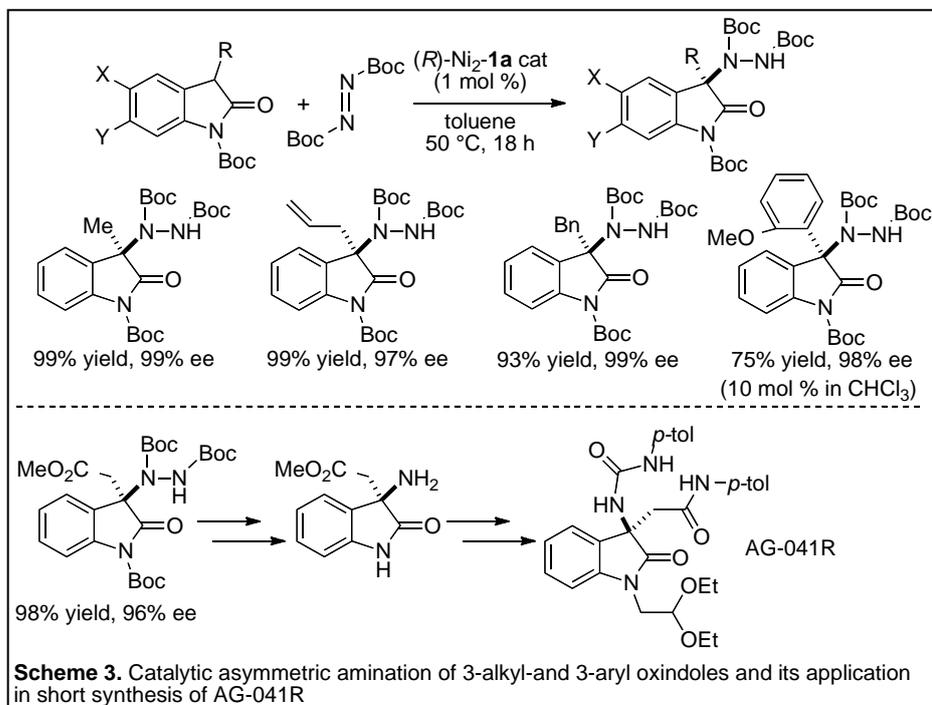
れた。また、反応性の高さ故に立体制御が困難と考えられるニトロエチレンへの適用にも取り組んだ。 Mn_2-1a 触媒あるいは Ni_2-1a 触媒を用いることで 80% ee を超える選択性にて生成物を得ることに成功した。さらに、本反応の応用展開として現在、ニトロエチレンへのダブルマイケル反応を鍵とする天然物の全合成研究に取り組んでおり、Scheme 2 に示すように連続する四級不斉炭素中心の構築に成功している。その際、ニトロエチレンのポリマー化を防ぎ、望みの 1 : 1 付加体を効率よく得るためにはプロトン源の添加が有効であることを見いだした。



(b) オキシインドールの触媒的不斉アミノ化反応³⁾

3-アミノオキシインドールは医薬品合成における極めて有用な合成素子であるが、光学活性3-アミノオキシインドールを触媒的不斉合成する手法は限定的であり、構造的多様性の確保の観点から異なる方法論の開発が強く望まれている。我々は、3-置換オキシインドールの触媒的不斉アミノ化反応の開発を目指し検討を行った。ニトロアルケンへの1,4-付加反応に有効であったMn₂-**1a**触媒では満足のいく

結果を得ることはできなかったが、Ni₂-**1a**触媒が本反応には最適であり、わずか1 mol %の触媒量にて反応が完結し、最高99% eeにて生成物を得ることに成功した。また、本反応の応用展開としてガストリンCCK-Bレセプターアンタゴニストである



AG-041Rの短工程触媒的不斉合成へと展開した。

4. まとめ

ホモ複核遷移金属シッフ塩基触媒系を活用することでオキシインドールを求核剤とする触媒的不斉1,4-付加反応および触媒的不斉アミノ化反応を開発し、その応用展開として4置換不斉炭素中心を有する医薬候補化合物および天然物の合成研究を行った。

5. 発表論文、参考文献

1) (a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 1142. (b) Xu, Y.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3353. (c) Chen, Z.; Furutachi, M.; Kato, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2218.

2) (a) Mitsunuma, H.; Matsunaga, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 469. (b) Kato, Y.; Furutachi, M.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168.

3) (a) Mouri, S.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Furutachi, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1255. (b) Mouri, S.; Mitsunuma, H.; Chen, Z.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *manuscript in preparation*.

6. 謝辞 新たな研究体制の立ち上げ時に貴重なご援助をいただきました公益財団法人アステラス病態代謝研究会に厚く御礼申し上げます。