

論文の内容の要旨

論文題目 複核ニッケルシッフ塩基錯体の応用展開と協奏的触媒機能発現についての研究

氏 名 毛利 伸介

【序論】

当研究室では、2007 年以降、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^{1a)}。複核シッフ塩基触媒は、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。私はホモニッケル複核シッフ塩基^{1b)}を活用することで、反応系で耐水性を示すとともに、従来の単核のサレン錯体とは明らかに異なった機能を発現することを見いだした。

(1) ホモ複核シッフ塩基錯体を活用したホルムアルデヒド水溶液を用いた触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応の開発

光学活性ヒドロキシメチル基を有する化合物は医薬品や生体内物質にも多く存在し、生理活性上重要なユ

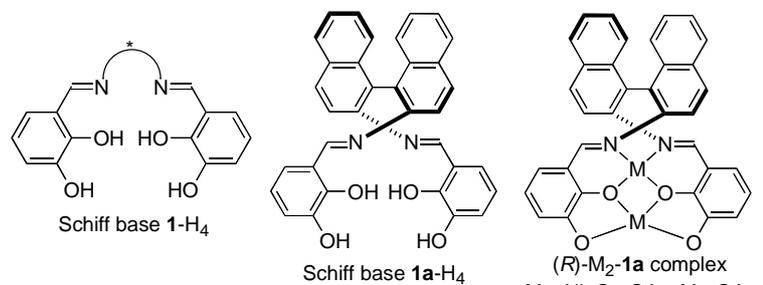
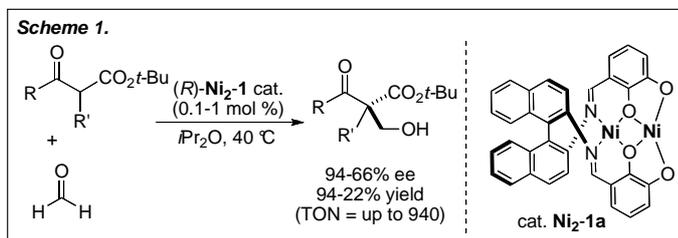


Figure 1. Structures of dinucleating Schiff bases and homodinuclear Schiff base complexes.



ニットである。通常、ヒドロキシメチル化反応にはC1ユニットとして単体ホルムアルデヒドの前駆体であるパラホルムアルデヒドやトリオキサンが用いられることが多いが、コストおよび簡便性を考慮するとホルムアルデヒド水溶液（ホルマリン）の使用が望ましい。しかしながら、ホルマリン水溶液の使用のためには触媒が耐水性を持たねばならず、その使用に大きく制限がかかっていた。ホルムアルデヒド水溶液を用いたβ-ケトエステルへの直接的触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応は袖岡らによる2007年の報告が一例あるが、希少金属であるパラジウムの使用が必須であり、選択性及び基質一般性にも改良の余地があった^{2a)}。これらの問題点を改善するために、私は複核シッフ塩基錯体に着目した。二つの遷移金属を含むホモ複核シッフ塩基錯体はBrønsted塩基-Lewis酸の性質を持ち、(1) 両基質の認識、活性化 (Dual Activation) が可能となるだけでなく、

(2) 酸素および湿気に対して高い安定性を有することからホルムアルデヒド水溶液を用いた反応へ適用可能であると考えられる。検討した結果、ホモ複核ニッケルシッフ塩基錯体が最も高い収率と選択性を与えることがわかった。最終的に、空気存在下、ホルムアルデヒド水溶液を1.1当量使用するという、従来にない反応条件で反応が効率よく進行し、わずか0.1 mol %の触媒を用いるのみで、対応するヒドロキシメチル体を最高94%収率、93% eeで得ることに成功し、

また触媒回転数は最高940回を記録した (Scheme 1)^{2b)}。

(2) 3-アミノオキシインドールの触媒的不斉合成反応の開発

オキシインドールの3位に不斉四置換炭素をもつ骨格は生理活性物質や天然物にみられる。特に3-アミノオキシインドール骨格を有する化合物には、有用な医薬品があるにも関わらず、その触媒的不斉合成法は、触媒量や基質一般性の面において多くの問題点を残している。私は、ホモ複核ニッケルシッフ塩基 **1a** 錯体及び単核ニッケルシッフ塩基 **2** 錯体を用いることで3-アルキル置換のオキシインドールの触媒的不斉アミノ化反応を達成した (Scheme 2)。条件検討の結果、興味深いことに50 °C条件という高温条件下、わずか1 mol %のホモ複核ニッケル塩基錯体 **1** を用いることで、高エナンチオ選択的なオキシインドールの触媒的不斉アミノ化反応を達成した (Table 1)。また、興味深いことに、単核ニッケルシッフ塩基錯体 **2** を用いることで、エナンチオ選択性が反転した生成物が得られた (Scheme 2, Table 2)。両手法は種々の基質に適用可能であった。この逆転

Scheme 2.

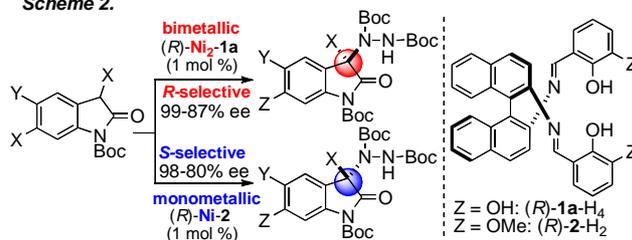


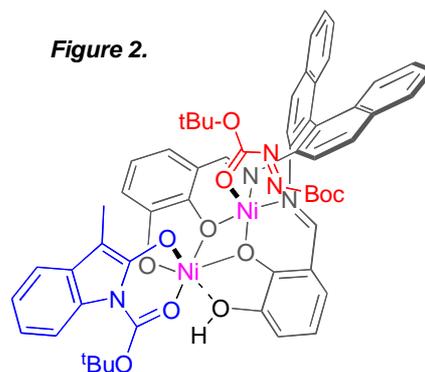
Table 1. (R)-Selective Catalytic Asymmetric Amination of Oxindoles **3** with Homobimetallic (R)-Ni₂-1 Complex

entry	X	Y	Z	3	4 (x mol %)	cat. (x mol %)	5	time (h)	% yield ^b	% ee
1	Me	H	H	3a	4a	1	5aa	18	99	99
2	allyl	H	H	3b	4a	1	5ba	18	99	97
3	(E)-cinnamyl	H	H	3c	4a	1	5ca	18	86	91
4	Bn	H	H	3d	4a	1	5da	18	93	99
5	Me	MeO	H	3e	4a	1	5ea	18	91	94
6	Me	F	H	3f	4a	1	5fa	18	95	96
7	allyl	F	H	3g	4a	1	5ga	18	90	98
8	allyl	Cl	H	3h	4a	1	5ha	18	93	95
9	-CH ₂ CO ₂ Me	H	H	3i	4a	1	5ia	18	98	96
10	-CH ₂ CN	H	H	3j	4a	1	5ja	18	89	87
11	Me	H	H	3a	4b	2	5ab	18	94	95
12	Me	Br	H	3k	4b	2	5kb	18	92	91
13	Bn	H	Cl	3l	4a	1	5la	18	98	99

Table 2. (S)-Selective Catalytic Asymmetric Amination of Oxindoles **3** with Monometallic (R)-Ni-2 Complex

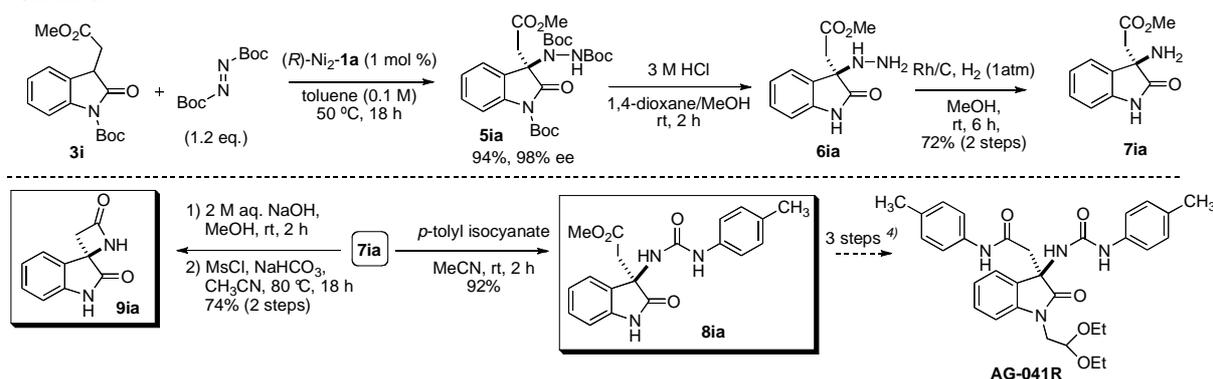
entry	X	Y	Z	3	cat. (x mol %)	5	time (h)	% yield ^b	% ee
1	Me	H	H	3a	1	5aa	18	99	94
2	allyl	H	H	3b	1	5ba	18	94	80
3	(E)-cinnamyl	H	H	3c	1	5ca	18	95	92
4	Bn	H	H	3d	1	5da	18	93	93
5	Me	MeO	H	3e	1	5ea	18	96	98
6	Me	F	H	3f	1	5fa	18	91	87
7	allyl	F	H	3g	1	5ga	18	93	92
8	allyl	Cl	H	3h	1	5ha	18	94	87
9	-CH ₂ CO ₂ Me	H	H	3i	1	5ia	18	96	91
10	Bn	H	Cl	3l	1	5la	18	91	85

現象はニッケルエノラート中間体の位置が異なることに由来していると推測している。複核ニッケル錯体ではより立体的にすいた外側の O_2O_2 配位場が Brønsted 塩基として機能しニッケルエノラートが発生していると考えられるのに対し(Figure 2)、単核ニッケル錯体では内側の N_2O_2 配位場でニッケルエノラートが発生していると考えられる。複核ニッケル錯体では内部のニッケルが Lewis 酸として効果的に機能し、内部側よりアミノ化剤が接近するため(R)-体を選択的に与えるのではないかと考えている。



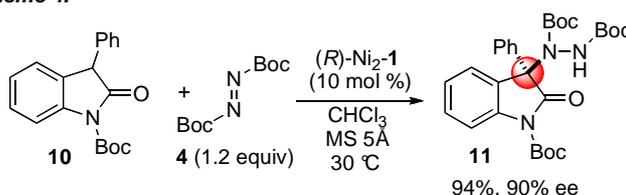
本反応の有用性を実証するために、アミノ化体の変換反応を実施した(Scheme 3)。グラムスケールの触媒的不斉アミノ化反応でエナンチオ選択性を損なう事なく(98% ee)で **5ia** の合成に成功した。**5ia** の3個の Boc 保護基は塩酸によって脱保護を行った。脱保護体 **6ia** から N-N 結合の切断を種々の条件検討を行った結果、Rh/Cが最も効率よく、望みの化合物 **7ia** が72%得られた(2 steps)。**7ia** とイソシアネートとの反応により gastrin/CCKB 受容体拮抗薬である AG-041R の鍵中間体(**8ia**)の合成を実現した。また化合物 **7ia** からは74%(2 steps)でスピロ-β-ラクタム骨格の構築(**9ia**)が可能であった。

Scheme 3.

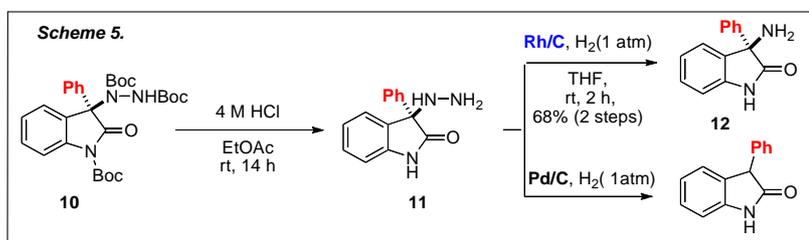


一方で、3-アリール置換したオキシインドールに対しては同じ条件は適用できなかった。これは3-アルキル置換のオキシインドールと比較して酸性度が高いため触媒非関与反応が増大していると予想される。そこで改めて反応条件の最適化を行った。その結果、触媒量を 10 mol % に増やし、 $CHCl_3$ 中 $30\text{ }^\circ\text{C}$ にて反応させることで 90% ee にて生成物を得ることに成功した(Scheme 4)。

Scheme 4.



Scheme 5.



本最適化条件は、一定の基質一般性を有している。また、アミノ化反応においては、生成物中の N-N 結合の選択的切断が有用物質合成への展開において重要となる。特に 3-アリールオキシインドールでは、Pd/C (H_2 , 1 atm)を用いた場合には C-N 結合切断が定量的に進行してしまい、目的の 3-アミノオキシインドール体を得るためには、Rh/C 触媒を用いることが必須であった(Scheme 5)。

【結論】

私は複核ニッケルシッフ塩基錯体の反応系で耐水性を発見した。さらにオキシインドールのアミノ化反応において本複核錯体と単核ニッケル錯体間にエナンチオ選択性逆転現象がおきることを見いだした。このことは、複核ニッケルシッフ塩基錯体において2つのニッケル中心同士の協奏的機能が効果的に発現していることを示唆している。

参考文献

- 1) (a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *有機合成化学協会誌*. **2010**, 68, 1142.
(b) Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2170.
- 2) (a) Fukuchi, I.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 349, 509.
(b) Mouri, S.; Chen, Z.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem Commun.* **2009**, 5138.
- 3) Mouri, S.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Furutachi, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1255.
- 4) Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7522.