

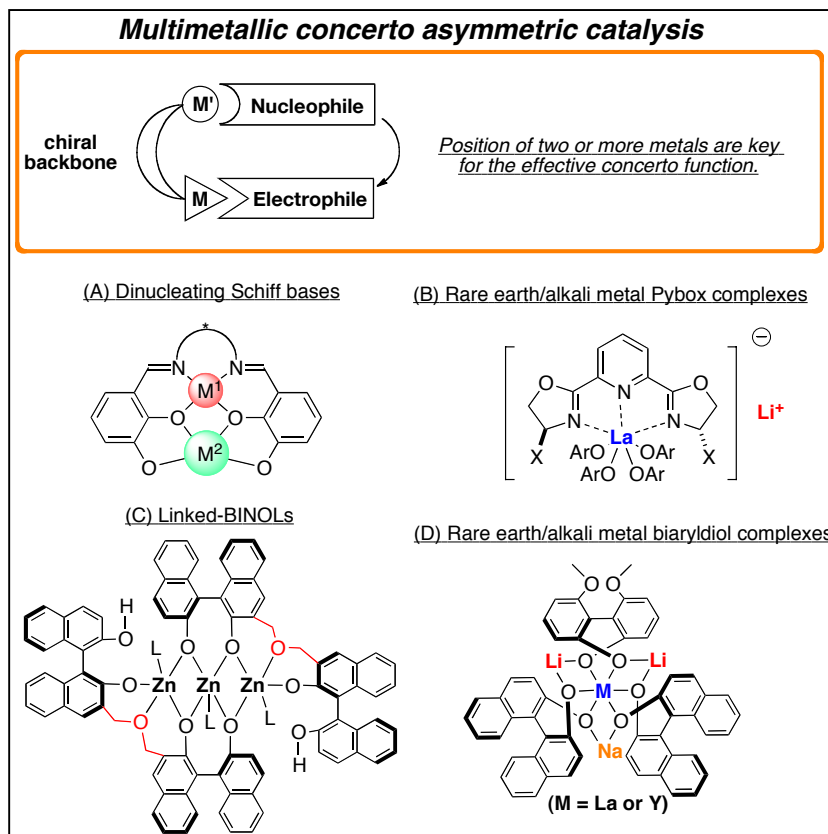
複核金属触媒の協奏的機能を活用した精密有機合成

東京大学大学院薬学系研究科 松永 茂樹

1. はじめに

光学活性化合物は医薬品等の合成における重要なビルディングブロックであり、高い効率、選択性の実現のみならず、廃棄物を最小限に押さえた環境調和性の高い合成法の開発が強く求められている。触媒量の不斉源により光学活性化合物を生み出す触媒的不斉合成は、潜在的にもっとも効率のよい手法になりうるものであり、多くのグループが精力的に研究に取り組んでいる。この課題に対し我々は「複数の金属の協奏的機能の発現」をキーワードとした研究を展開し、複核触媒の開発、新規不斉反応への展開、そして医薬品や天然物の効率的合成への応用に関して取り組んでいる。「多中心協奏機能不斉触媒」に関する概念図を下記に示す¹。適切なキラル配位子より調製した複核錯体中の一方の金属中心Mがルイス酸として求電子剤(E⁺)を活性化すると同時に、他の金属部M'が求核剤(Nu⁻)との相互作用による位置制御(あるいは活性化)を行うことで、単核で反応を制御する場合と比較して、より高い触媒活性が実現できるのではないかと、より精密な立体制御が可能となるのではないかとというのが発想の源である。このコンセプトに基づき不斉配位子を設計する(あるいは既存の配

位子をうまく活用すること)ことで、具体的には右図に示す、(A)複核 Schiff塩基触媒²⁴、(B)希土類/アルカリ金属/Pybox触媒⁵、(C)複核 linked-BINOL触媒⁶、(D)希土類/アルカリ金属/biaryldiol触媒⁷に関する研究に取り組んできた。本講演では、これらの成果の中から (A)複核 Schiff塩基触媒系に関して、希土類金属を含むヘテロ複核 Schiff塩基触媒²及び希土類金属を含まない複核 Schiff塩基触媒³⁴

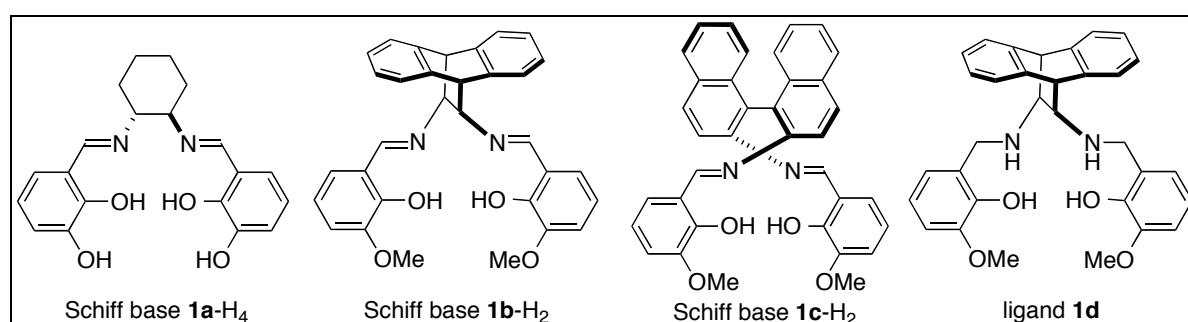


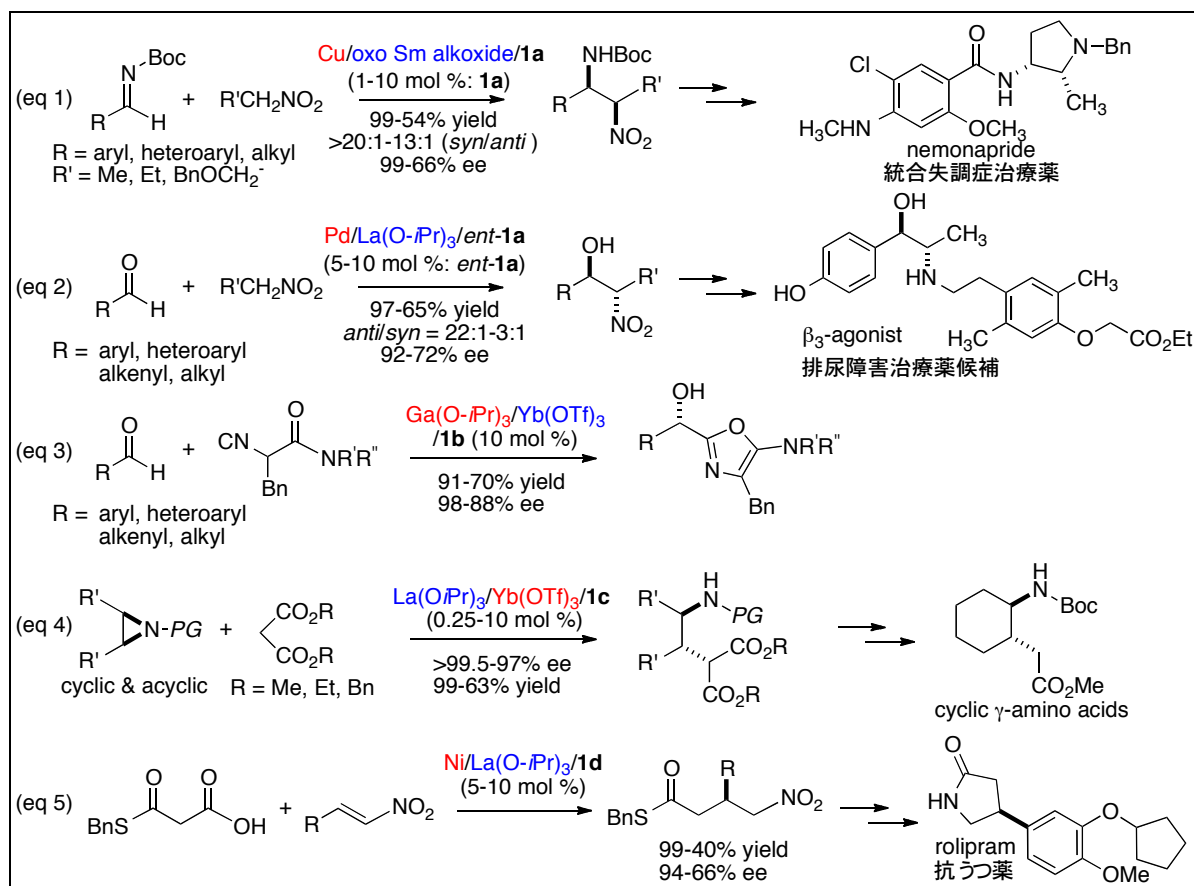
の開発の経緯、触媒の特性と反応機構、および生理活性物質合成への応用を含めた代表的応用例に関して発表する。

2. ヘテロ複核シッフ塩基触媒

複核金属錯体を不斉触媒として用いるもう1つのメリットとして、金属の組み合わせを変えることで多種多彩なキラル空間を迅速かつ容易に調製可能となることがあげられる。これにより、様々な反応に対してそれぞれ最適なキラル反応場を迅速に探索することができる。「組み合わせの妙」による多彩なキラル空間の提供という観点から考えると、組み込むことのできる金属種を出来るだけ幅広くすることが望ましい。新しい構造の複核錯体があれば、これまで困難であった反応への適用が大いに期待できるからである。2006年まで我々は主にBINOLをベースとした多核金属触媒系に関する研究に取り組んできたが^{6a, 7a}、上記のような背景のもと、BINOLでは組み込むことの出来なかった金属種を組み込んだ複核触媒の創製を目指し研究を開始した。

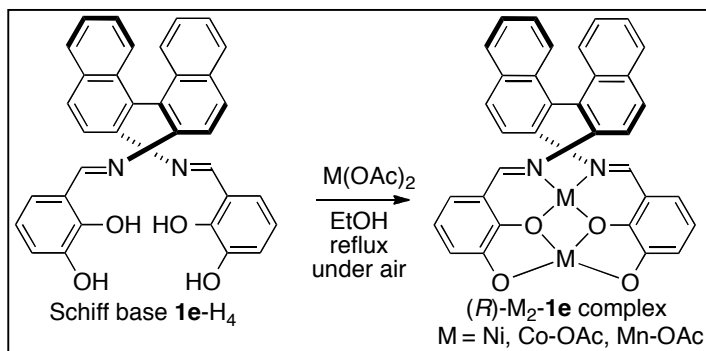
磁性に関する研究分野において遷移金属/希土類金属-ヘテロ複核シッフ塩基錯体の研究が盛んに行われていることに着目し⁸、触媒機能という全く異なる観点から複核シッフ塩基錯体に関して検証を行った。種々検討の結果、二核性シッフ塩基 **1a** を活用することで内部 N_2O_2 配位場に遷移金属、外部 O_2O_2 配位場にブレンステッド塩基性を有する希土類金属アルコキッドを選択的に配置した触媒系が *syn*-選択的なニトロマンニヒ型反応[Cu/oxo Sm alkoxide/**1a**] (eq 1)^{2a, 2d} や *anti*-選択的なニトロアルドール反応[Pd/La(O-*i*Pr)₃/**1a**] (eq 2)^{2b} に有効であることを見いだした。さらに、それぞれの反応は統合失調症治療薬および排尿障害治療候補薬の効率的な合成へと応用することができた。また、外部 O_2O_2 配位場の一方を MeO 基とした二核性シッフ塩基 **1b** や **1c** では外部配位場にルイス酸性を有する希土類トリフレートを組み込むことが可能となり、イソシアニドのアルデヒドへの α -付加を経由するオキサゾール合成[Ga(O-*i*Pr)₃/Yb(OTf)₃/**1b**] (eq 3)^{2c}、および *meso*-アジリジンのマロン酸エステルによる不斉開環反応[La(O-*i*Pr)₃/Yb(OTf)₃/**1c**] (eq 4)^{2f} が高い選択性で進行することを見いだした。後者の反応で得られる生成物は γ -アミノ酸へと容易に導くことができ、効率的な合成手法の少ない環状 γ -アミノ酸を高い光学純度で提供できる点で *foldamer* 研究や創薬研究において有用であると考えている。また、シッフ塩基型配位子のみならず、還元型の配位子 **1d** も複核触媒の調製に有効であり⁹、マロン酸ハーフチオエステルの脱炭酸的マイケル反応[Ni/La(O-*i*Pr)₃/**1d**] (eq 4)^{2e} による鎖状 γ -アミノ酸合成、及び抗うつ薬合成への応用に成功した。





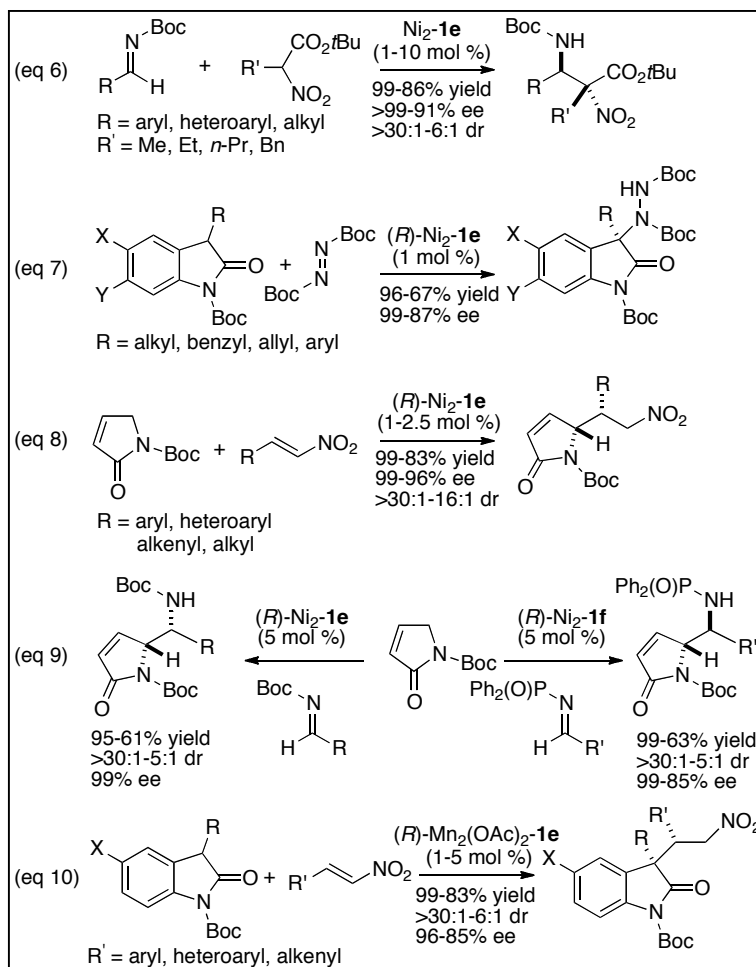
3. ホモ複核遷移金属 Schiff 塩基触媒

二核性 Schiff 塩基 **1a** は外部 O_2O_2 配位場にイオン半径の大きな希土類金属を選択的に取り込むという特徴を有していた。外部配位場の空間を狭くすることでイオン半径の小さな金属種をも安定に配置することができるのではないかと考え検討を行った結果、ピナフチルジアミンを母核とする Schiff 塩基 **1e** が有効であることを見いだした。2モル当量の $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ と Schiff 塩基 **1e** を混合することで効率よく複核 $\text{Ni}_2\text{-1e}$ 触媒^{3a} が得られ、その構造は ESI-MS 及び元素分析により同定した。¹H-NMR ではシグナルが観測されなかったことから、 $\text{Ni}_2\text{-1e}$ 錯体は常磁性を示す構造を有することが示唆された。本触媒は空气中、室温下でも安定で、長期間保存（6ヶ月）した場合でも触媒活性が低下しないことが確認された¹⁰。複核 $\text{Co}_2(\text{OAc})_2\text{-1e}$ 触媒^{3b}、複核 $\text{Mn}_2(\text{OAc})_2\text{-1e}$ 触媒^{3c} についてはそれぞれ $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ から空気雰囲気下で触媒を調製することで3価の状態の触媒を効率よく得ることができた。



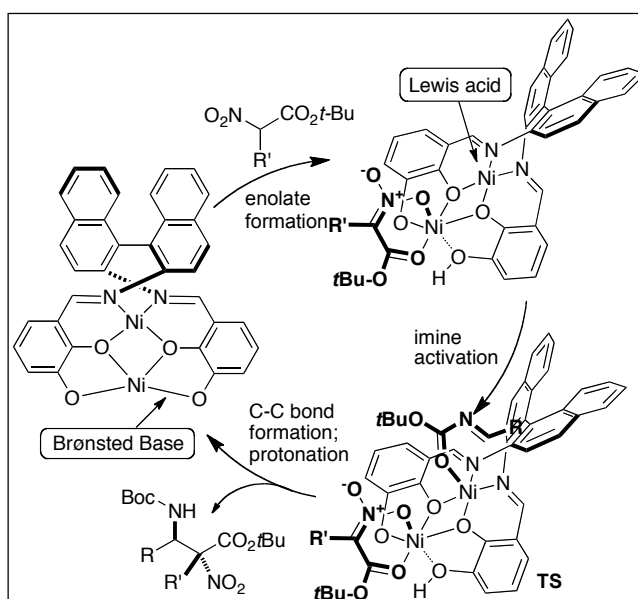
ホモ複核遷移金属 Schiff 塩基触媒を用いることで、ヘテロ複核触媒では良好な結果が得

られなかった様々な反応に対して高い選択性と反応性を実現することができた³。右式にはホモ複核触媒の代表的応用例を示す。Ni₂-1e 触媒では nitroacetate を求核剤とする直接的触媒的不斉 Mannich 型反応(eq 6)^{3a}、オキシインドールのアミノ化反応(eq 7)^{3c}、α,β-不飽和γ-ラクタムを求核剤とする直截的触媒的不斉 vinylogous マイケル反応(eq 8)^{3f} および *syn*-選択的マンニッヒ型反応(eq 9 左)^{3f} が高い立体選択性にて進行した。anti-選択的マンニッヒ型反応の実現にはイミンとして Diphenylphosphinoyl イミンを使用し、さらに F 基を導入した触媒 Ni₂-1f を用いることが重要であった(eq 9 右)^{3g}。一方、Co₂(OAc)₂-1e 触媒



によりアルキノン(alkynone)への触媒的不斉マイケル反応^{3b}が、Mn₂(OAc)₂-1e 触媒を用いることでオキシインドールのニトロアルケンへのマイケル反応(eq 10)が効率よく進行した^{3d}。現在、連続4級不斉炭素を有する天然物 chimonanthine および calycanthine の触媒的不斉全合成を達成するべく検討を進めており^{3h,3i}、最新のデータとあわせて紹介する予定である。

上述の反応では、アミノ化以外の全てのケースにおいて、単核の錯体では低収率、低選択性にとどまることが確認されており、外部配位場の Ni, Mn, Co 中心の重要性が示された。また、ホモ複核シッフ塩基触媒系の速度論解析の結果から、1分子の複核触媒のみが律速段階に関与していることが分かっており、分子内の異なる環境下に置かれた二つの金属中心の協奏的機能が高い触媒性能発現において重要であると考えている。現在推定している反応機構を右図に

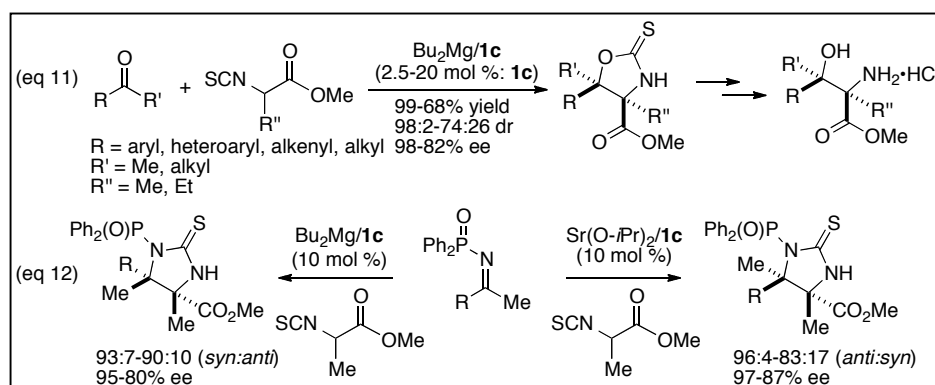


示す。分子モデルより、外部 Ni は錯体の歪みにより平面 4 配位構造を取ることができず、ひとつの Ni-O 結合がアピカル位に位置し他の Ni-O 結合よりも弱くなっているのではないかと想定している。その結果、Ni-O 結合が Brønsted 塩基として機能し、系中で Ni-enolate を触媒的に生成する鍵となっている。内部 Ni 中心は Lewis 酸としての機能を果たし、求電子剤の接近方向を制御しているものと推定している。配位環境の異なる 2 つの金属によって 2 つの反応剤の面制御が精密に行われることで高い立体選択性を伴って C-C 結合形成が進行し、最後に触媒上のフェノール性プロトンによるプロトン化により触媒が再生し、生成物が解離することで触媒サイクルが完結する。

4. Group 2 金属シッフ塩基触媒

不斉水素化反応では決して合成できない「連続 4 置換不斉炭素の立体制御」は、我々の 10 年強に渡る直截的触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応に関する研究における最大の目標の一つであった。4 置換炭素の立体制御は単独でも困難であるが、立体障害のためさらに難易度の高い連続 4 置換炭素の立体制御・構築に成功した例は極めて少ない。Group 2 金属とシッフ塩基 **1c** から調製される触媒を活用することで、この課題に対する鍵となる成果を得ることができた。求核剤として α -イソチオシアナートエステルを用いることで、アルドール体を不可逆的に捕捉することで塩基条件下におけるレトロアルドール反応の問題を克服することができた。Bu₂Mg と **1c** から調製される触媒が単純ケトンに対する直截的アルドール反応(eq 11)において良い結果を与え、連続 4 置換不斉炭素を有する生成物を高い立体選択性で得ることに成功した^{4a}。生成物は脱硫に続く酸処理により容易に脱保護可能であり、 β -ヒドロキシアミノ酸を得ることができた。さらに、ケチミンへの付加にも成功し、Bu₂Mg/**1c** 触媒では *syn*-選択的な反応が、Sr(O-*i*Pr)₂/**1c** 触媒では *anti*-選択的な反応が効率よく進行することを見いだした(eq 12)^{4b}。マンニヒ生成物は脱硫的クロスカップリング反応により創薬研究において重要な合成素子となるイミダゾリン化合物へと誘導可能である。予備的な解析から Bu₂Mg/**1c** 触媒と Sr(O-*i*Pr)₂/**1c** 触媒はともにオリゴマー種であることが示唆され、CD ス

ペクトル解析から Mg-**1c** 触媒と Sr-**1c** 触媒ではピナフチル部の二面角に大きな差のある会合状態をとっていることがわかった。



謝辞：上記研究は東京大学大学院薬学系研究科 柴崎正勝名誉教授（現・微化研）および金井 求教授のご指導の下に行ったものであり、引用文献にあげた数多くの共同研究者の方々とともに深く感謝いたします。

<参考文献>

1. Accounts: (a) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. 有機合成化学協会誌, **2010**, 68, 1142. (b) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1117.
2. Heterobimetallic Rare Earth Metal Schiff Base Catalysts: (a) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4900. (b) Handa, S.; Nagawa, K.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3230. (c) Mihara, H.; Xu, Y.; Shepherd, N. E.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8384. (d) Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4925. (e) Furutachi, M.; Mouri, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2351. (f) Xu, Y.; Lin, L.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, *in press*.
3. Homobimetallic Transition Metal Schiff Base Catalysts: (a) Chen, Z.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2170. (b) Chen, Z.; Furutachi, M.; Kato, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2218. (c) Xu, Y.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3353. (d) Kato, Y.; Furutachi, M.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9168. (e) Mouri, S.; Chen, Z.; Mitsunuma, H.; Furutachi, M.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1255. (f) Shepherd, N. E.; Tanabe, H.; Xu, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3666. (g) Xu, Y. *et al. unpublished results*. (h) Mitsunuma, H.; Matsunaga, S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 469. (i) Mitsunuma, H. *et al. unpublished results*.
4. Group 2 Metal Schiff Base Catalysts: (a) Yoshino, T.; Morimoto, H.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17068. (b) Lu, G.; Yoshino, T.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, *in press*.
5. (a) Morimoto, H.; Lu, G.; Aoyama, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9588. (b) Lu, G.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6847. (c) Morimoto, H.; Yoshino, T.; Yukawa, T.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 9125.
6. (a) Account: Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 60. (b) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10842. (c) Yukawa, T.; Seelig, B.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Berkessel, A.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11988.
7. (a) Account: Shibasaki, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Synlett* **2008**, 1583. (b) Kakei, H.; Sone, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13410. (c) Sone, T.; Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10078. (d) Mihara, H.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 359. (e) Sone, T.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1677.
8. Review: Sakamoto, M.; Manseki, K.; Okawa, H. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219, 379.
9. For the utility of salan ligands, see Egami, H.; Matsumoto, K.; Oguma, T.; Kunisu, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13633 and references therein.
10. Ni₂-**1e** 触媒は現在、和光純薬工業より市販されている。