

2. ソフト分子活性化による生物活性チオクロマンの創製

荒井 孝義

*千葉大学 大学院理学研究科 基盤理学専攻 化学コース 有機合成化学研究室

Key words : チオクロマン, 触媒的不斉合成, 硫黄, 後周期遷移金属, ヨウ素

緒言

医薬の開発において、リード化合物中に存在する『ヘテロ原子を自在に異なった原子に置き換える化学』は、活性と選択性向上のために重要である。例えば、硫黄を含む環状化合物は、医薬品中などに見出される特徴的な化合物群であり、チオクロマン化合物には、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用、抗エストロゲン作用、抗 HIV 作用などの重要な生理活性を示すものが報告されている。本研究では、酸素や窒素などのハード性の高い元素を硫黄やリンなどのソフトな原子に置き換える化学を『ソフト分子活性化科学』として創始し、新規光学活性チオクロマン類の立体選択的合成手法の確立を目指した。

方法、結果および考察

1. チオクロマンニルースピロオキシインドール化合物の触媒的不斉合成

当研究室においては、独自に開発した光学活性イミダゾリンアミノフェノール (IAP) -Ni(OAc)₂ 錯体触媒を用い、新規チオクロマン化合物の触媒的不斉合成を進めてきた (図 1) [1\)](#)。

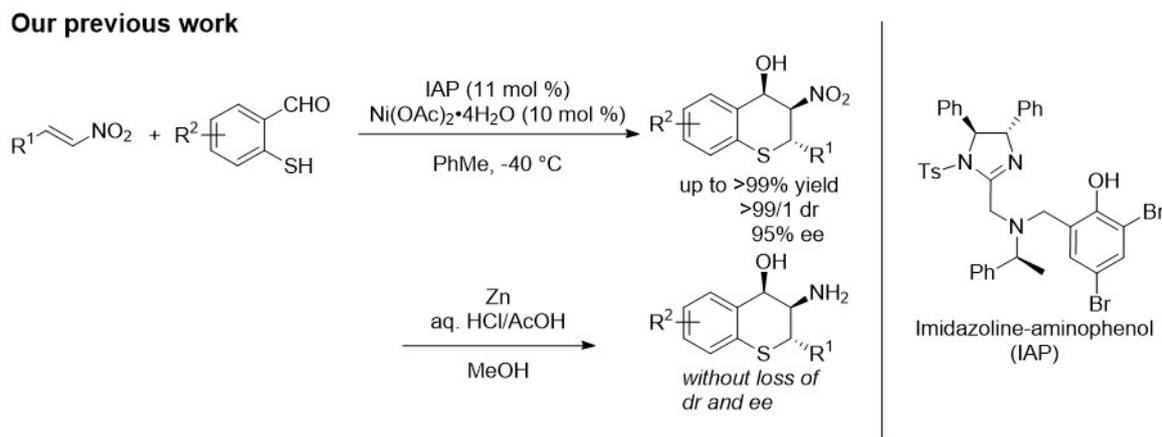


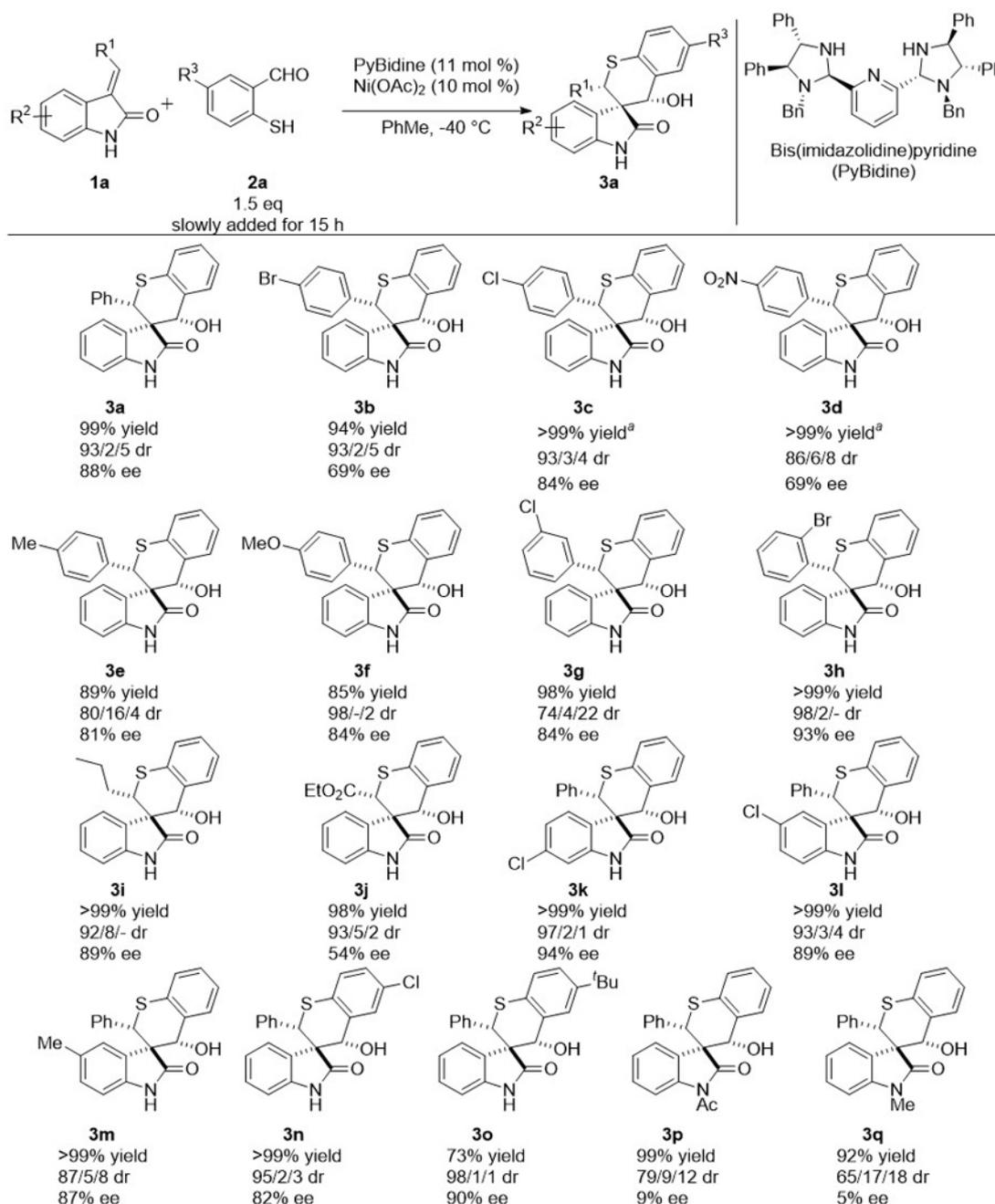
図 1. 三置換チオクロマン化合物の触媒的不斉合成

研究室で独自に開発、報告した IAP-Ni(OAc)₂ 触媒によるチオクロマンの触媒的不斉合成の成功例。

まず、チオクロマン骨格を有するスピロオキシインドール化合物の触媒的不斉合成を目指し、チオサリチルアルデヒドとメチレンインドリノンの触媒的不斉 Michael/aldol 反応を検討した。ニトロアルケンとチオサリチルアルデヒド

の不斉 Michael/Henry 反応において実績のあるイミダゾリン-アミノフェノール (IAP) -Ni(OAc)₂ 錯体を用いたが、目的のチオクロマンニル-スピロオキシインドール化合物はラセミ体として得られるのみであった。一方、同じく研究室で独自に開発した C₂ 対称ビスイミダゾリンピリジン (PyBidine) 配位子を用いたところ Ni(OAc)₂ 錯体とした際にエナンチオ選択性に大幅な向上が見られた (表 1) [2](#)。

表 1. PyBidine-Ni(OAc)₂ によるチオクロマンニル-スピロオキシインドールの触媒的不斉合成



a) Thioalicylaldehyde was slowly added for 0.5 h.

(*S,S*)-ジフェニルエチレンジアミン由来の PyBidine - Ni(OAc)₂ 錯体を用いることで得られた生成物を再結晶し、X線結晶構造解析を行い、(*2'S, 3'S, 4'R*)-体が主生成物であることが明らかになった。チオクロマン骨格上のフェニル基、アミド基、ヒドロキシル基が all-*trans* の立体をとっている。

ESI-MS を用いて錯体と基質の相互作用を調べた結果、PyBidine-Ni(OAc)₂ 錯体に対してチオサリチルアルデヒドが配位したイオンピークが観測され、触媒とチオサリチルアルデヒドとの間に強い相互作用が示された。このことから、光学活性チオクロマニル-スピロオキシインドールの合成における想定反応機構を図 2-a のように考えている。即ち、まず PyBidine-Ni(OAc)₂ 錯体とチオサリチルアルデヒドからニッケルチオラートが生成する。次にメチレンインドリノンに対して Michael 反応が進行し、続く分子内 aldol 反応により生成物が得られるとともに触媒が再生されるというものである。

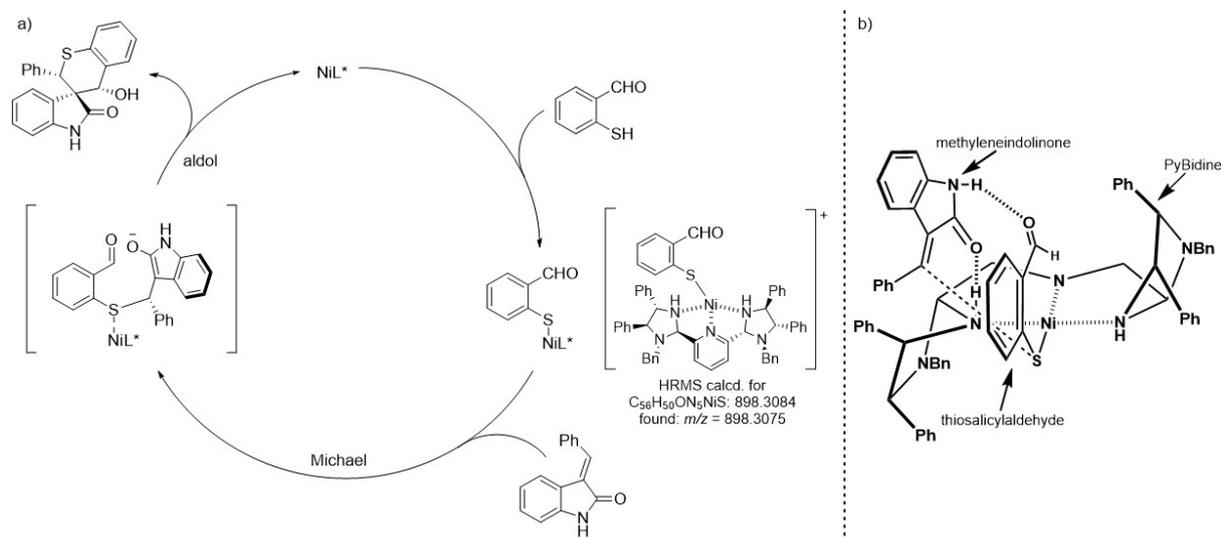


図 2. PyBidine-Ni(OAc)₂ 触媒による Michael/aldol 反応

a) 想定触媒サイクル、b) 遷移状態モデル。

紙面の都合上詳細を割愛するが、PyBidine-金属錯体を用いる不斉[3+2]環化付加反応において DFT 計算により PyBidine 配位子の NH と基質の間に水素結合が形成されていることが示唆されている³⁾。今回の反応においてもメチレンインドリノンのカルボニル部位が PyBidine 配位子のイミダゾリジン環上の NH と水素結合を形成していると想定している。図 2-b において、チオサリチルアルデヒドが PyBidine の Ph 基との立体反発を避けるようにして Ni 錯体のエクソトリアル位に配位していると考えられる。このとき、インドール上の N が保護されている基質を用いた場合、立体選択性が大きく低下することからインドールの NH とチオサリチルアルデヒドのアルデヒド部位の間に水素結合が形成されていると考えられる。アルデヒド部位が図 2-b に示すように位置し環化反応が進行することで、(2*S*, 3*S*, 4*R*)-体が主生成物として得られることが説明できる。

2. ソフト分子活性化に基づく新規光学活性有機触媒の開発

以上のように、錯体触媒において、金属中心とその近傍に位置するプロトンとの協調機能によるチオクロマニル-スピロオキシインドールの触媒的不斉合成に成功した。

次に金属中心をソフト性の高い非金属元素に置き換えた不斉有機触媒の開発に着手した。例えばヨウ素などのソフト性の高いハロゲン化合物では、 σ^* -軌道がルイス酸性を示すことが知られており、ハロゲン結合を形成することで立体制御能を有する触媒の開発が期待されている。そこで、非金属性元素自身が示すルイス酸性を、第二級アミンの水素結合と『協働』させる有機触媒の創製を目指し、ビスイミダゾリジン-ヨードベンゼン (I-Bidine) 有機触媒の開発を行った。

市販のイソフタロニトリルから容易に合成できるヨウ素を導入したアルデヒドと光学活性ジアミンと縮合してイミダゾリジン環を構築し、所望の I-Bidine を得た。このとき、イミダゾリジン環の二つの窒素に挟まれた炭素は新たな不斉点となるが、all-*trans* の I-Bidine が単一生成物として得られる。

得られた I-Bidine の触媒活性は、ニトロアルケンとチオサリチルアルデヒドの不斉 Michael/Henry 反応¹⁾を指標として検証した。R が benzyl 基の I-Bidine を用いると、ジアステレオ選択性は低いものの、ニトロ基と水酸基が *syn* に配置された速度論的生成物を 55%不斉収率で与えた (図 3)。

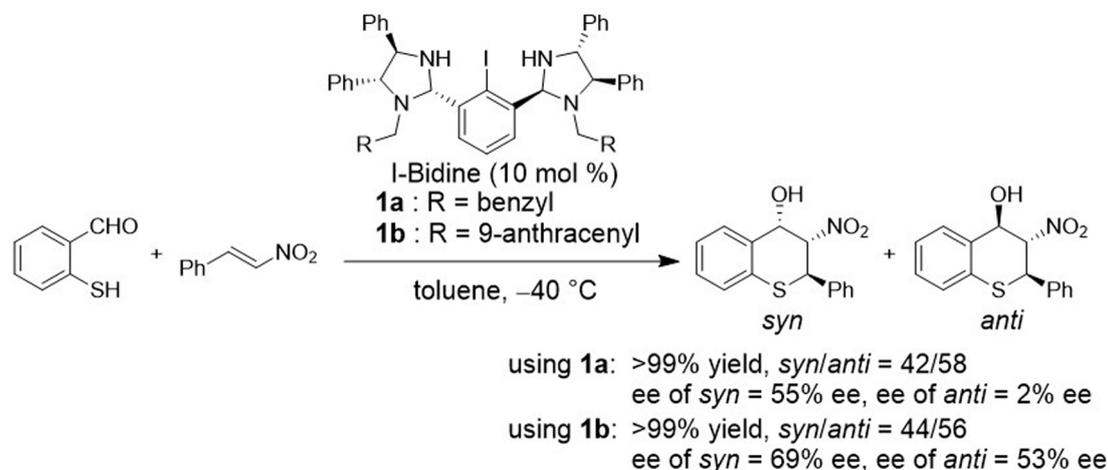


図 3. I-Bidine 有機触媒によるチオクロマンの触媒的不斉合成

Thiosalicyl aldehyde was added using a syringe pump over 15 h.

syn-体の不斉が誘起される事実は、チオサリチルアルデヒドのニトロアルケンへの Michael 付加の後、Henry 反応において速度論分割が起きていることを示しているばかりでなく、I-Bidine のルイス酸性に基づく協働作用性により、環状遷移状態を経て光学活性な *syn*-体を与えていることを示唆するものである。I-Bidine 中のヨウ素を水素に置き換えた分子では不斉誘起が見られず、またイミダゾリジンをイミダゾリンにした分子の触媒能は低いものであった⁴⁾。

以上、独自の錯体触媒化学の推進により、チオクロマン、特にチオクロマンニル-スピロオキシインドールの触媒的不斉合成に成功した。ソフト性の強いイオウと高い親和性の期待できる含ヨウ素有機触媒によるチオクロマンの触媒的不斉合成にも可能性を見出した。

現在、より効果的なハロゲン結合有機触媒の創製とともに、今回の研究で創製した新規光学活性チオクロマン化合物の生物活性を検証中である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、千葉大学大学院理学研究科の畷野哲特任助教である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Arai T, Yamamoto Y. Diversity-Oriented Asymmetric Catalysis (DOAC): Stereochemically Divergent Synthesis of Thiochromanes Using an Imidazoline-Aminophenol-Nickel Catalyzed Michael/Henry Reaction. *Org. Lett.* 2014;16:1700-03. doi: 10.1021/ol500361w
- 2) Arai T, Miyazaki T, Ogawa H, Masu H. PyBidine-Ni(OAc)₂-Catalyzed Michael/Aldol Reaction of Methyleneindolinones and Thiosalicylaldehydes for Stereochemically Divergent Thiochromanyl-spirooxindoles. *Org. Lett.* 2016;18:5824-27. doi: 10.1021/acs.orglett.6b02783
- 3) Arai T, Ogawa H, Awata A, Sato M, Watabe M, Yamanaka M. PyBidine-Cu(OTf)₂-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition using imino esters: Harmony of Cu-Lewis acid and imidazolidine-NH hydrogen-bonding in concerted catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015;54:1595-99. doi: 10.1002/anie.201410782
- 4) Arai T, Suzuki T, Inoue T, Kuwano S. Chiral Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine) Organocatalyst for Thiochromane Synthesis Using an Asymmetric Michael/Henry Reaction. *Synlett* 2017;122-7. doi: 10.1055/s-0036-1588614