

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

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。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行った。

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 反応を検討した結果、研究室で独自に開発した C_2 対称ビスイミダゾリジンピリジン (PyBidine) 配位子-Ni(OAc)₂ 錯体を用いた際に高ジアステレオ、高エナンチオ選択的にチオクロマンルースピロオキシインドール化合物を得ることに成功した。本錯体触媒による反応では、金属中心とその近傍に位置するプロトンとの協調機能が発現し、高立体選択性を得ていることが示唆された。

そこで、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。ビスイミダゾリジン-ヨードベンゼン (I-Bidine) 有機触媒を開発し、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。

新規光学活性チオクロマン化合物の触媒的不斉合成

