

## R-GIROの活動報告

Project Theme 創薬ならびに有用機能性有機分子創生を志向するサステナブル精密合成研究

## 環境に優しいヨウ素を用い、機能性分子創生から創薬へ

## 世界初、ヨウ素反応剤を用いて芳香環にカチオンラジカル種が生成することを発見しました。

優れた生物活性を持つ天然物の多くは微量しか得られず、しかも構造が複雑で合成も困難です。そのため、有用な天然物を効率よく大量合成することは、有機合成化学にとって大きなテーマの一つです。中でも、私たちが長年にわたって研究してきたヨウ素は、日本が世界で有数の生産量を誇る数少ない資源であり、また、環境にやさしい化学[グリーンケミストリー (注1)]にも合致します。

私たちは、毒性の強い重金属酸化剤である水銀、鉛、タリウムなどの反応剤に代わるものとして、超原子価ヨウ素反応剤に注目し、これまでに数々の新反応を開発してきました。とりわけ世界に大きなインパクトを与えたのが、超原子価ヨウ素反応剤をフルオロアルコール中で反応させると、芳香環にカチオンラジカル種が生成するのを発見したことです (1994年)。この結果から、同様の条件下で求核剤を存在させると、求核剤はカチオンラジカル種と容易に反応することが明らかになりました。これによって、金属反応剤を用いることなく、芳香族化合物に炭素、窒素、酸素および硫黄求核種を直接導入する、まっ

たく新しい反応を確立しました。この反応は極めて一般性が高く、目下さまざまな芳香族化合物への応用展開を計っています。

## 金属触媒を使わないクロスカップリング反応でビアリール合成を達成しました。

有機化合物中の炭素と炭素を、触媒を用いて結合させるクロスカップリング反応は、日本で生まれた化学分野の革新技術として世界から高く評価され、その応用が広がっています。しかし、触媒として高価なレアメタルを必要とすること、また、芳香環を官能基化するための反応工程が長いことが残された課題でした。

先に述べたように、私たちはパラジウムやニッケルといった高価なレアメタルに代わってヨウ素反応剤を用い、官能基化のプロセスを経ずに、芳香環から直接カチオンラジカル種を生成させることに成功しました。さらに、最近になって、この活性種が容易に他の芳香環とクロスカップリング反応を起こすことを世界で初めて見出しました。これらの成果は、これまでの二つの問題点を一気に解消する革新的な方法であり、新たに高い関心を集めています。これにより、従来クロスカッ

プリングが困難とされてきたチオフェンやピロールなどのヘテロ芳香環においても、思い通りのクロスカップリング体を容易に、かつ効率よく合成できるようになりました。

これらの反応で得られるビアリール骨格は、有機EL (エレクトロルミネッセンス) や化学製品の材料として、その他機能性有機化合物の骨格として有用だけでなく、医薬などの創薬分野にも汎用性が高いことから、私たちの方法はまさに今世界で求められているグリーンサステナブルということが出来ます。

## 新規合成反応の開発、天然物合成、そして創薬研究にも力を注いでいます。

これまでにヨウ素反応剤の特性を利用した、さまざまな新反応を開発してきましたが、とりわけ私たちは、創薬への展開に精力を傾けています。医薬品開発研究においては、常に、医薬品候補として十分な活性を有するリード化合物とその誘導体である類縁体を網羅的に入手し、評価できる新しい合成法の開発が望まれています。

私たちは、前述の反応を応用し、アルツハイマー病治療薬となるガ

ランタミンや、強力な制がん活性を有するディスコハブディン類の合成を世界に先駆けて達成しました。現在も、生体内で活性を示す化合物を求め、コンピュータ支援などによって分子設計を行いながら、研究所や製薬企業と共同で創薬研究を進めています。

## 機能性有機化合物の合成にも応用の可能性は広がっています。

応用の可能性はさらに広がります。たとえば、電極材料、帯電防止剤、コンデンサーなどには、透明性に優れた導電性ポリマーとして、これまではポリチオフェン系導電性ポリマーが用いられてきました。しかし、導電性、溶剤溶解性、透明性などの物性において十分満足できるポリマーはいまだ得られていません。

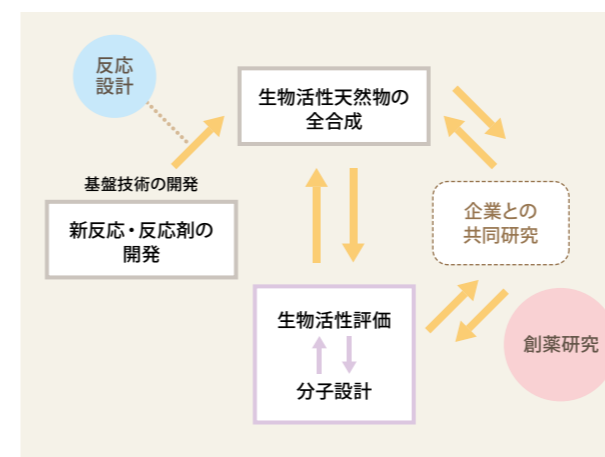
私たちは、開発した金属触媒を用いないクロスカップリング反応で種々のヘテロビアリール合成を行い、化学企業と共同で優れた機能を有する導電性ポリマーを開発します。



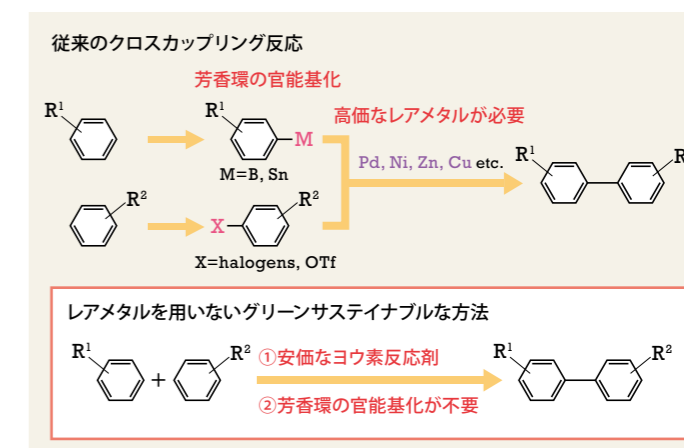
北 泰行 教授

Yasuyuki Kita

基盤反応・反応剤開発による創薬研究



クロスカップリング反応



(注1) グリーンケミストリー … 人体、生態、環境に対する害を最小限にした物質生産を科学する学問 (環境に優しい化学)

●参考文献 / 1 Metal-free oxidative cross-coupling of unfunctionalized aromatic compounds. J. Am. Chem. Soc., 131, 1668-1669 (2009). 2 Hypervalent iodine reagents as a new entrance to organocatalysts. Chem. Commun., 2073-2085 (2009). 3 Unusual ipso substitution of diaryliodonium bromides initiated by a single-electron-transfer oxidizing process. Angew.Chem.Int.Ed, 49, 3334-3337 (2010).

●連絡先 / 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス (BKC) 北研究室 電話 : (外線) 077-561-5829 HP : <http://www.ritsumeit.ac.jp/pharmacy/kita/index.htm>