

R-GIROの活動報告 特定領域型R-GIRO 研究プログラム(2009年度採択研究プロジェクト)

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イナブル精密合成研究

ヨウ素を用いた合成反応を開発し、機能性材料、医薬品の創生へ

世界で初めて超原子価ヨウ素を触媒として用いた
メタルフリーのクロスカップリング反応を開発しました。

私たちのプロジェクトは、独自のユニークな活性種や反応剤を開発するとともに、それを用いて高次構造を持つ新たな化合物を創り出し、創薬や機能性材料の開発につなげることを目標としています。地球環境保全や持続可能な社会の実現が重要課題となった現代、環境にやさしい“サステイナブルケミストリー”を求める声は、ますます大きくなっています。そのような状況において、私たちは30年以上も前から超原子価ヨウ素に着目し、世界に先駆けて合成反応の開発を進めてきました。毒性が低く、安全な超原子価ヨウ素は、いまや反応剤として水銀や鉛、タリウムをはじめとした重金属にとって代わるまでにその有用性が評価されています。加えてヨウ素は、世界の生産量の約40%を日本が占めており、天然資源の乏しい我が国にとってもひとときわ活用が期待される資源といえます。

超原子価ヨウ素反応剤を用いた私たちの革新的な成果の一つが、レアメタルを用いないクロスカップリング反応を開発したことです。クロスカップリングとは、有機化合物中の性質の異なる二つの炭素同士を結合させる反応のことです。いわゆる根岸カップリングや鈴木カップリングに代表されるように、その反応触媒にパラジウムを用いた手法がよく知られていますが、さらに優れたクロスカップリング反応を求めて、現在も世界中でさ

かに研究開発が行われています。

根岸・鈴木カップリング法を含め従来のクロスカップリングは、触媒として高価なレアメタルを必要とする上、合成過程でハロゲンやホウ素、金属を芳香環に導入するために反応工程が長く、また、官能基を損なうなどの課題がありました。私たちは、超原子価ヨウ素反応剤を触媒として用いることで、金属を用いない(メタルフリーな)芳香環クロスカップリング反応の開発に世界で初めて成功しました。高価な金属触媒に代わって手に入りやすいヨウ素を活用できる上、反応活性化のためのプロセスが不要になり、しかもホモダイマーが副生されるという問題も解消しました。こうして高効率な合成が可能になったことから、産業などへの応用可能性が一気に広がりました。

産業材への応用が期待されるヘテロ芳香環での
クロスカップリングにも成功しました。

さらに私たちは、従来はクロスカップリングが困難といわれてきたヘテロ芳香環においても容易にクロスカップリングを行う方法を見出し、ヘテロ芳香環と炭素芳香環はもちろん、性質の類似しているヘテロ芳香環同士の選択的クロスカップリングも可能にしました。それまでクロスカップリングにおいては、非対称な生成物を一段階で得る方法はありませんでした。

た。私たちは、ヨウ素反応剤特有のヨードニウム中間体を経由するまったく新しい反応機構を発見し、窒素(N)、硫黄(S)、酸素(O)などを位置選択的に結合させるカップリング反応を実現しました。

ヘテロ芳香環のポリマーは、優れた導電性や透明性、耐酸化性を持つことから、産業材料として大きな応用可能性を秘めています。すでにコンデンサや光電子デバイスの材料として、とりわけ透明性が要求される光学フィルムなどの帯電防止コーティング材などに導電性ポリマーが広く用いられています。私たちも企業と共同し、導電性ポリマーや液晶材料、太陽電池材料など、さまざまな機能性材料に結びつく新反応や化合物の開発を進めています。

超原子価ヨウ素を用いた不斉合成反応を
創薬につなげていきます。

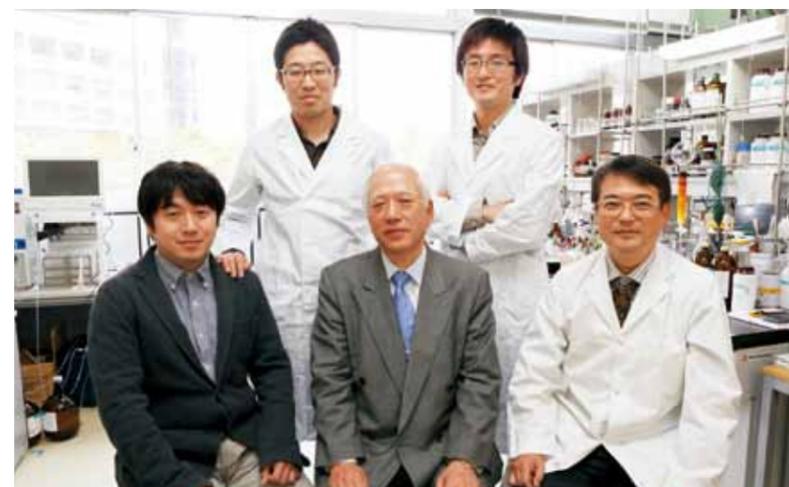
触媒的な利用に加え、近年不斉合成反応の開発に成功するなど、私たちの研究は超原子価ヨウ素を用いる合成の進展に大きな貢献を果たしています。

不斉合成とは、光学活性(キラルな)化合物の一つを化学合成することです。光学活性化合物は、右手と左手のように鏡に映したような対称の構造を持っています。こうした二つの分子のうち一方だけを選択的に合成

することを不斉合成といいます。光学活性化合物は、化学反応性や物性がほぼ等しいため、一方だけを分離するのは極めて困難です。従来の不斉合成には、主に金属が触媒として用いられてきましたが、触媒となる金属は、パラジウムやルテニウムといったレアメタルや、クロム、オスミウムなど有害元素であるため、グリーンケミストリーの観点から環境調和型の触媒の開発が求められていました。

そうした中で、私たちは最近、酸素架橋型ヨウ素新規不斉反応剤を設計開発し、高反応性に基づく世界最高水準の触媒的な分子内スピロ環化反応に成功しました。ヨウ素のような有機物を触媒にして不斉合成反応を成功させた私たちの報告は、世界に驚きをもって迎えられました。この成果をきっかけに、たとえばミセル反応場で超原子価ヨウ素を触媒として用いた不斉合成反応など、超原子価ヨウ素を用いるさまざまな反応の不斉化への展開可能性が広がってきました。

ヨウ素を用いる有機合成反応は、創薬への応用が期待されます。私たちはこれまで開発した化学反応を組み合わせることで、創薬の足がかりとなるシード化合物やリード化合物、さらには創薬候補化合物まで得ています。今後はより実用性の高い合成反応を開発し、抗がん剤やがんの自然転移抑制剤、希少な難病などの治療に役立つような低分子医薬品の開発に結びつけたいと考えています。



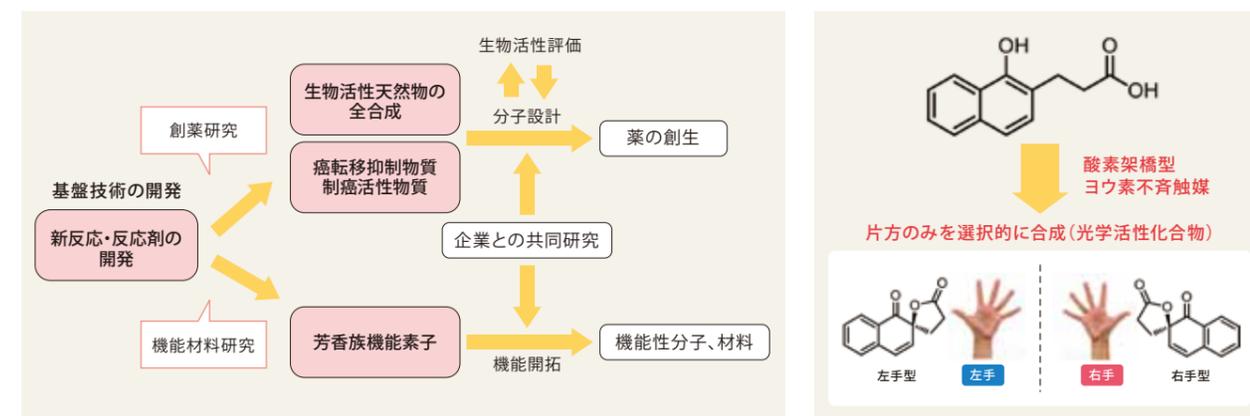
[写真 前列中央]
立命館大学薬学部 教授
北 泰行 プロジェクトリーダー

[写真 前列左]
立命館大学薬学部 助教
土肥 寿文

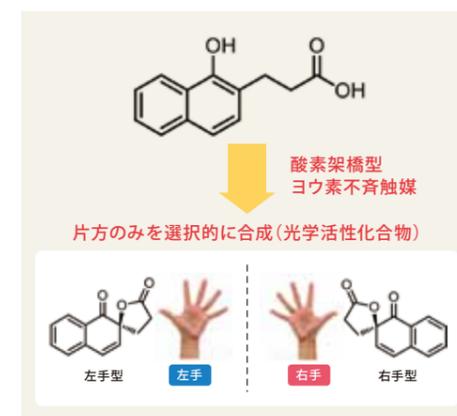
[写真 前列右]
総合科学技術研究機構 教授
梶本 哲也

[写真 後列右]
立命館グローバル・イノベーション研究機構 助教
森本 功治

[写真 後列左]
立命館グローバル・イノベーション研究機構 専門研究員
中村 光



新反応・反応剤の開発から創薬、機能性分子材料開発までの概念図



不斉合成反応

- 参考文献 / 1 Asymmetric Dearomatizing Spirolactonization of Naphthols Catalyzed by Spiroindane-Based Chiral Hypervalent Iodine Species. J. Am. Chem. Soc., 135 (11), 4558-4566 (2013). 2 Hypervalent Iodine Reagents as a New Entrance to Organocatalysts. Chem. Commun., (16), 2073-2085 (2009). 3 Metal-Free Oxidative Cross-Coupling of Unfunctionalized Aromatic Compounds. J. Am. Chem. Soc., 131 (5), 1668-1669 (2009).
- 連絡先 / 立命館大学びわこ・くさつキャンパス 北研究室 電話: 077-561-5829 http://www.ritsumeai.ac.jp/pharmacy/kita_lab0/index.html