

## 非金属錯体触媒による医薬品構成素子合成法の開発

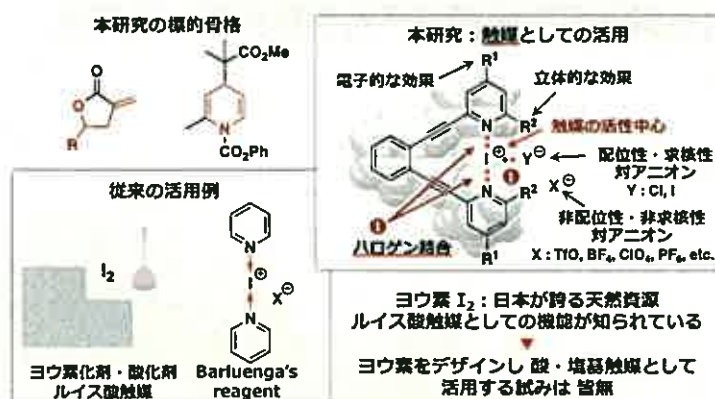
自然科学研究機構 分子科学研究所 生命・錯体分子科学研究領域  
榎山 儀恵

### 〔I〕 研究目的

近年、触媒反応が進展し、医薬品原体の製造に、様々な金属触媒や金属反応剤が使われるようになってきた。一方で、金属触媒や金属反応剤に由来する金属不純物は、副作用の要因のひとつとして挙げられている。金属元素不純物に指定されていない「元素」で構成される触媒反応システムの開発は、化学反応に由来する金属不純物の混入要因をなくし、金属元素不純物に起因する副作用のリスクを低減するうえで、重要な課題である。

そこで本研究では、金属元素不純物に指定されていない「元素」で構成する非金属錯体触媒反応システムの開発を試みた。具体的には、反応基質の活性化部位を「ヨウ素I」、ビスピリジンエチニルフェニルを配位子とするヨードニウム錯体（以下、 $[N-I-N]^+X^-$ 錯体）を合成し、触媒機能の付与をめざした。特に、抗悪性腫瘍薬スピロ環状ラクトンや抗白血病薬セスバニンラセミ体合成への応用展開を念頭に、細見-櫻井アリル化反応、ならびに、ピコリンとケテンシリルアセタールとのアルドール反応に適用して、触媒機能を評価した。

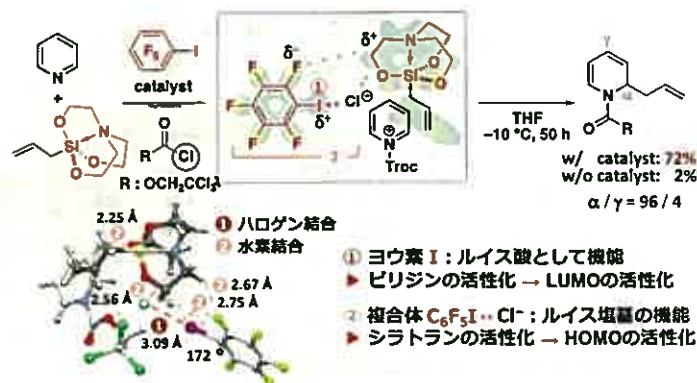
### ◆ ヨウ素を触媒としてデザインし 医薬品構成素子を合成する



本研究により、非金属元素 $[N-I-N]^+X^-$ 錯体触媒の有用性を示すことができれば、これまで汎用されてきた金属元素錯体触媒反応を非金属元素 $[N-I-N]^+X^-$ 錯体触媒反応に転換できる。本研究の成果は、元素戦略性や環境調和性に富んだ医薬品製造工程の開発に繋がるものである。

### 〔II〕 研究背景：報告者のこれまでの研究

応募者は、非共有結合性の相互作用を活用した有機分子変換システムを開発してきた（代表的な研究成果：*J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11353-11359.）。ごく最近では、ヨウ素元素とハライドとの間に働く非共有結合性の相互作用「ハロゲン結合」を活用して、ピリジン類とアリルケイ素化合物とのアリル化反応（式：論文再投稿準備中）を見出している。これらの触媒システムにより、既存の触媒反応系では困難だった反応の進行を達成することができた。一方で、これまでのハロゲン結合供与体触媒の開発研究では、中性のハロゲン結合供与部位が反応基質の活性化に活用されてきた。本研究では、開発してきた触媒システムよりも高活性なハロゲン結合供与体触媒の開発を目的として、カチオン性の三中心四電子ハロゲン結合に着目し、触媒システムへの活用を試みた。

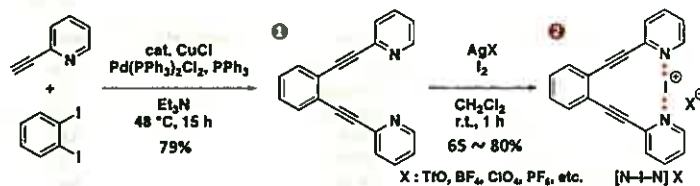


### 〔Ⅲ〕 研究方法と実験結果

検討は、[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体の合成と三次元構造の解明、続いて、細見-櫻井反応ならびにアルドール反応の検討の順で行った。以下に、詳細をまとめる。

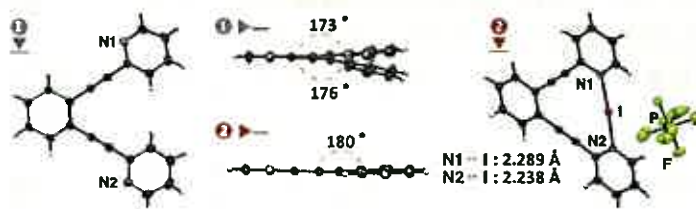
#### (1) [N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体の合成

まず、ジヨードベンゼンとエチニルピリジンとの菌頭カップリングにより、配位子となるビスエチニルピリジンを合成した。続いて、種々の銀塩と分子ヨウ素を、ジクロロメタン溶媒中、室温で攪拌して、目的とする[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup> (TfO, BF<sub>4</sub>, ClO<sub>4</sub>, PF<sub>6</sub>)を中程度から良好な収率で得た。



#### (2) [N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体の三次元構造の解明

次に、[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>の三次元構造を明らかにするため、単結晶X線構造回折を行った。その結果、配位子の状態では、ピリジン環の窒素原子は、三角平面構造の外側（ベンゼン環側）に位置しているのに対し、錯形成後は、ヨウ素を介して、三角平面構造の内側に位置することがわかった。例えば、ヘキサフルオロホスフェート錯体の場合、窒素とヨウ素との原子間距離は、それぞれ、2.238Åと2.289Åであり、窒素とヨウ素との間に、ハロゲン結合の存在が示唆された。また、[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体は、ヨウ素原子を介して、完全な平面構造となることが明らかとなった。



#### (3) アルデヒド類に対する細見-櫻井反応の検討

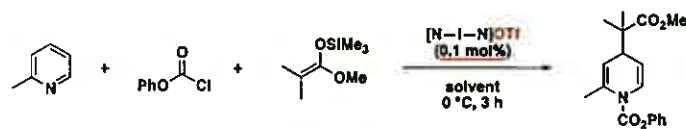
[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体の触媒機能を明らかにするため、細見-櫻井反応を検討した。検討は、0.1 mol%の[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体、アセトニトリル溶媒中、30°C、24時間攪拌して行った。その結果、試した錯体の中で、過塩素酸塩と分子ヨウ素混合触媒系の場合に、もっとも良好な収率を与えた。また、本触媒システムは、市販で容易に入手可能なMe<sub>3</sub>SiIによる収率には劣るものの、一般的にケイ素ルイス酸触媒として用いられるMe<sub>3</sub>SiOTfよりも良好な結果であった。対照実験からも、本触媒システムの潜在性が示唆される。

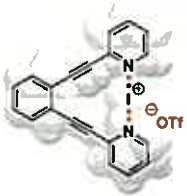


catalyst	yield	TON
[N-I-N] OTf	<1%	—
[N-I-N] OTf + I <sub>2</sub>	41%	410
[N-I-N] BF <sub>4</sub> + I <sub>2</sub>	<1%	—
[N-I-N] SbF <sub>6</sub> + I <sub>2</sub>	60%	600
[N-I-N] ClO <sub>4</sub> + I <sub>2</sub>	65%	650
Me <sub>3</sub> SiOTf	31%	310
Me <sub>3</sub> SiI	81%	810
[N-I-N] X		
[2,6-Ph <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O] <sub>2</sub> AlNTf <sub>2</sub> (5 mol%)	93%	19

#### (4) ピコリンに対する向山型アルドール反応の検討

[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体触媒システムの汎用性を拡大するため、ピコリンに対する向山型アルドール反応を検討した。検討は、0.1 mol%の[N-I-N]<sup>+</sup>TfO<sup>-</sup>錯体存在下、0°C、3時間攪拌して行った。その結果、炭化水素系溶媒の場合に、極めて良好な反応効率で、目的生成物が得られることがわかった。本反応は、無触媒では、ほとんど進行しないことから、[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体の強力な触媒活性が示唆される。



[N-I-N] OTf	solvent	conc. (M)	yield
	methyl <i>n</i> -hexane	0.2	86%
	<i>n</i> -hexane		79%
	<i>n</i> -hexane		77%
	THF		62%
	toluene		60%
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		54%
	CH <sub>3</sub> CN		39%
	methyl <i>n</i> -hexane	0.6	>90%
		0.8	>90%
w/o catalyst	methyl <i>n</i> -hexane	0.2 ~ 0.6	<5 ~ 20%

#### 【IV】本研究の総括と展望

以上、本研究では、金属元素不純物に指定されていない「元素」で構成する非金属錯体触媒反応システムの開発研究の一環として、[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体触媒の開発を行った。本研究により、[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体の触媒機能を見出すことができた。今後は、配位子の分子修飾により、より高活性な[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体触媒の開発をめざすとともに、汎用性を拡大していきたい。また、実際に、本触媒システムを抗悪性腫瘍薬スピロ環状ラクトンや抗白血病薬セスパンラセミ体の合成に応用し、[N-I-N]<sup>+</sup>X<sup>-</sup>錯体触媒の有用性を確立したいと考えている。

最後に、本研究の遂行にあたり、多大なるご支援を賜りましたアステラス病態代謝研究会関係者の皆様に、厚く御礼申し上げます。