

環境に優しいキラル超原子価ヨウ素化合物を不斉触媒に用いる安心・安全な医薬品の合成

ヒドロキシナフチルカルボン酸の触媒的不斉分子内酸化カップリング反応による光学活性スピロラクトンの合成

所属：名古屋大学 大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 生物機能工学分野

研究者：石原 一彰(教授)、ウヤヌク ムハメット(助教)、安井 猛(修士2年生)

学術誌：化学分野で最高のインパクトファクター（2008 impact factor: 10.879）を誇るドイツ化学誌アンゲバンテ・ケミー *Angewandte Chemie International Edition* (Wiley 出版) に hot paper（注目の論文）として掲載されることが決まった。

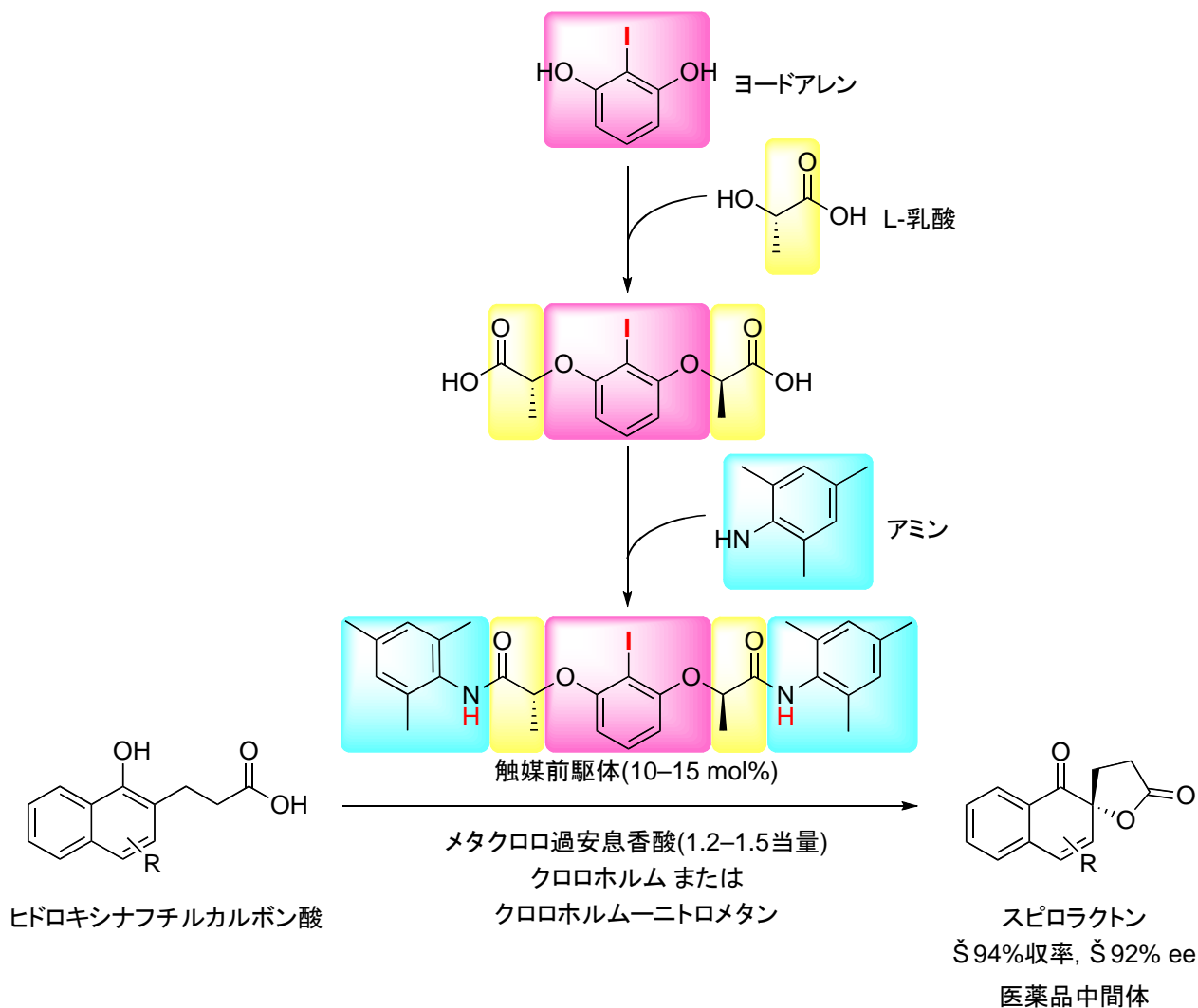
掲載予定日：2010年2月17日（水）

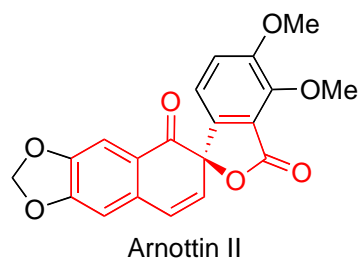
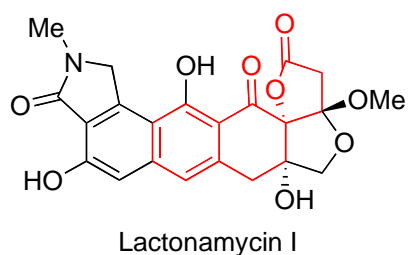
背景その1： 医薬品等の光学活性化合物を選択的に効率よく合成するために、不斉触媒の開発が鍵になる。野依博士のノーベル化学賞の研究業績に代表されるように、従来型の不斉触媒の多くは金属錯体であり、その金属イオンには、しばしば、パラジウムやルテニウムなどのレアメタルや、クロム、マンガン、オスミウムなどの有害元素が利用されてきた。しかし、最近では、環境問題や資源の有効利用の観点から、希少元素や有害元素の使用を回避する環境調和型の触媒開発が産業界から強く求められている。

背景その2： 上記の問題から、最近では、金属に頼らず、有機酸（リン酸、スルホン酸等）や有機塩基（アミン）などを不斉有機分子触媒に用いる方法が盛んに研究・開発されている。しかし、遷移金属の特徴である酸化・還元機能をもったキラル有機分子触媒の開発は遅れている。

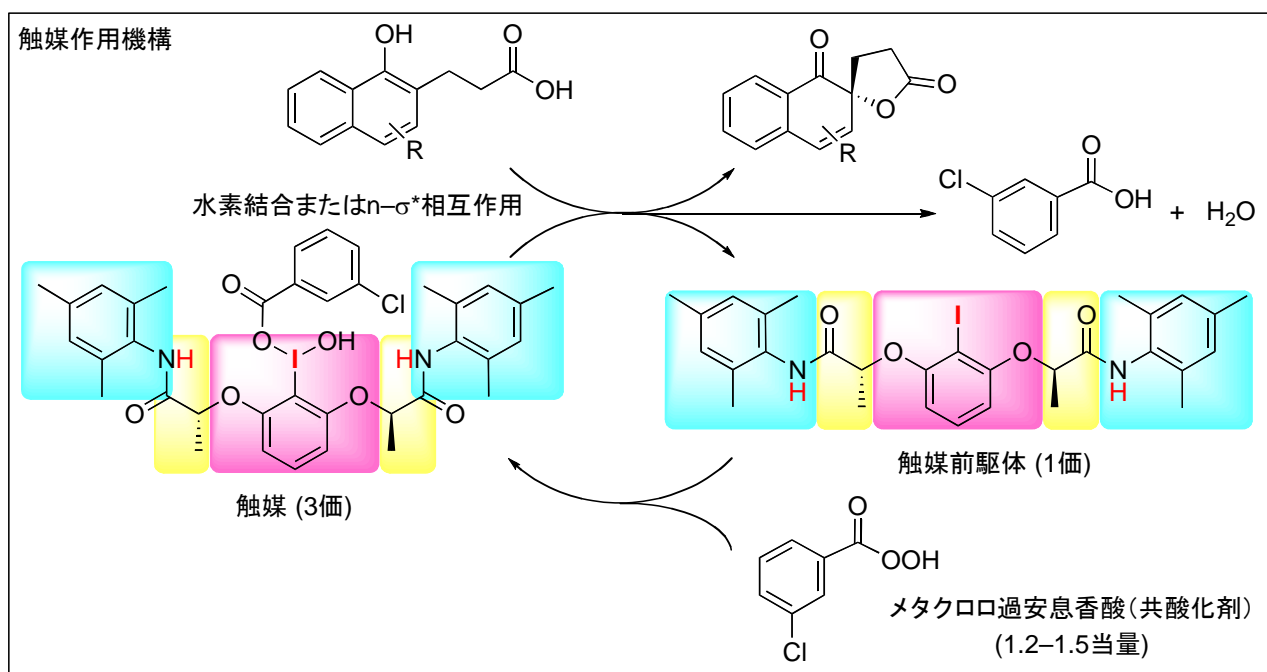
研究内容： ヨウ素はうがい薬や消毒薬にも使われる身近な化学物質である。化学的には、ヨウ素元素はハロゲンに属し、その中でも原子サイズが大きく分極しやすく電気陰性度が小さいため、その原子価（I価）を容易に拡張し、オクテット則を超える超原子価ヨウ素化合物（ヨウ素元素の超原子価: III, V, VII）を形成することが知られている。当研究室では、ヨウ素元素に遷移金属元素同様、価数を変化させる機能、即ち酸化・還元機能があることに着目し、レアメタルの代わりにヨウ素元素を用いた有機分子触媒の開発研究を行っている。因に、日本はチリに続き、ヨウ素生産量第2位であり、日本のヨウ素生産量のほとんどは千葉県の水溶性天然ガス鉱床（南関東ガス田）から産出する地下水から生産されており、資源小国である日本にとっては貴重な輸出資源である。千葉県は世界一のヨウ素産出地である。今回、我々は大阪大学名誉教授の北泰行らが開発したヒドロキシナフチルカルボン酸の不斉分子内酸化的カップリング反応に有効なキラル超原子価ヨウ素触媒の開発に成功した。この成果により、医薬品中間体として有用なスピロラクトンを最高92%の不斉収率（触媒条件）で合成することが可能になった。非触媒条件では、最高95%の不斉収率を達

成した。生成物の光学純度は1回の再結晶操作で>99%になった。現在、この選択性は超原子価ヨウ素触媒技術として世界最高である。また、今回開発した触媒前駆体は、天然物として安価に入手可能なL-乳酸をキラル源に僅か2段階で合成できるため、抗癌剤等の医薬品製造技術としての工業的な応用が期待される。例えば、抗生物質のメチシリン、バンコマイシン耐性株に対しても強い抗菌活性を示し、また、様々な癌細胞に対して細胞毒性を示す天然物ラクトナマイシン及びそのアナログ化合物の合成への適用が期待される。





触媒作用： 開発した不斉触媒前駆体（1 価）は、共酸化剤としてメタクロロ過安息香酸存在下、不斉触媒（3 価）になる。このキラル超原子価ヨウ素化合物が不斉触媒として機能し、ヒドロキシナフチルカルボン酸を光学活性スピロラクトンにすると同時に触媒は触媒前駆体に戻る。触媒前駆体は再び共酸化剤によって触媒として活性化されるので、ヒドロキシナフチルカルボン酸に対し、触媒量あればよい。触媒の水素結合または $n-\sigma^*$ 相互作用が鍵となって、不斉が誘起されると考えており、その反応機構については、現在も研究中である。



研究成果とその意義

1. 金属のかわりに超原子価ヨウ素を用いて環境に優しい不斉酸化触媒を開発した。
2. 超原子価ヨウ素触媒による不斉収率としては世界最高である。
3. 本触媒技術で合成出来る光学活性スピロラクトンは、さらに様々な合成変換が可能であることから、その応用範囲は広い。
4. 実用化可能な触媒技術であり、抗癌剤などの医薬品の製造技術として期待される。
5. ヨウ素は我が国の貴重な資源であり、国益に繋がる技術として期待される。
6. ヨウ素を金属代替元素とする環境調和型触媒合成技術の開発研究で、今後も世界をリードしていきたい。