

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5806686号
(P5806686)

(45) 発行日 平成27年11月10日 (2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月11日 (2015.9.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 F 1/12 (2006.01)

C O 7 F 1/12 C S P

C O 7 C 233/65 (2006.01)

C O 7 C 233/65

C O 7 C 231/06 (2006.01)

C O 7 C 231/06

C O 7 C 235/46 (2006.01)

C O 7 C 235/46

C O 7 C 233/11 (2006.01)

C O 7 C 233/11

請求項の数 17 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-555480 (P2012-555480)
 (86) (22) 出願日 平成23年3月2日 (2011.3.2)
 (65) 公表番号 特表2013-521268 (P2013-521268A)
 (43) 公表日 平成25年6月10日 (2013.6.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2011/000284
 (87) 国際公開番号 W02011/107736
 (87) 国際公開日 平成23年9月9日 (2011.9.9)
 審査請求日 平成26年2月28日 (2014.2.28)
 (31) 優先権主張番号 1003483.3
 (32) 優先日 平成22年3月2日 (2010.3.2)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 511083994
 ユニバーシティー コート オブ ザ ユ
 ニバーシティー オブ セイント アンド
 リューズ
 UNIVERSITY COURT OF
 THE UNIVERSITY OF
 ST ANDREWS
 イギリス国 ファイフ ケイワイ16 9
 エイジェイ セイント アンドリューズ
 ノース ストリート カレッジ ゲート
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 100119530
 弁理士 富田 和幸

最終頁に続く

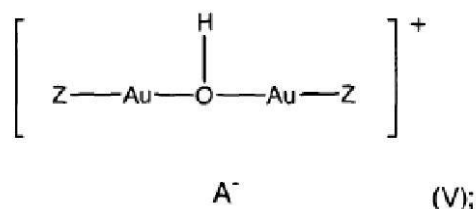
(54) 【発明の名称】 金錯体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

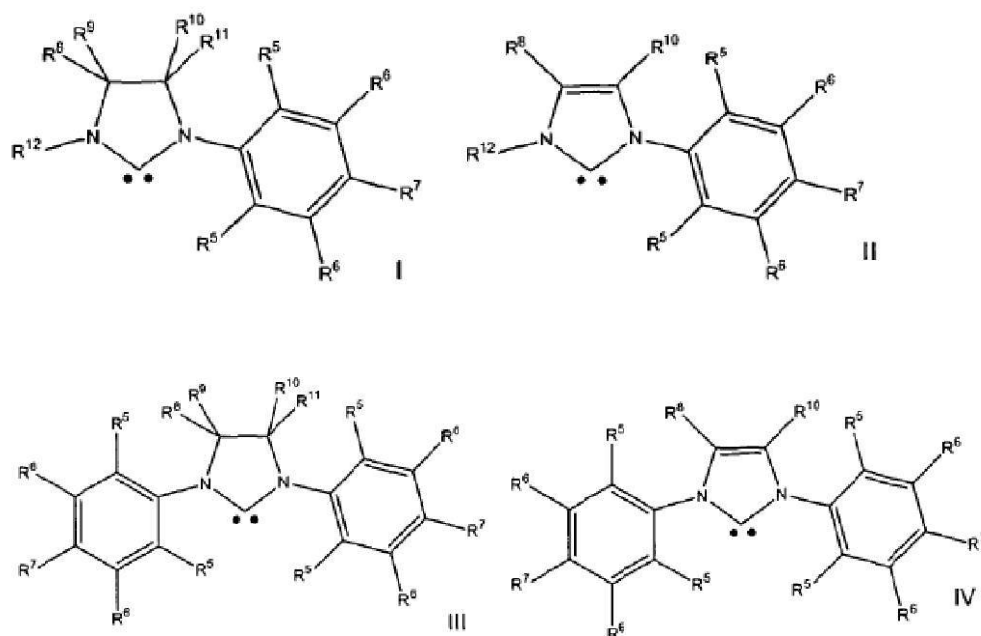
Z - Au - O H 形状の水酸化金(I)錯体又は下記一般式 V の水酸化二金(I)錯体:

【化 1】



(式中、基 Z は、各存在について同一でも異なってもよい下記式の窒素含有複素環式カルベン配位子

【化 2】



10

(式中、各基 R^5 、 R^6 及び R^7 は、各存在について独立して、H、一級若しくは二級アルキル基、フェニル、ナフチル及びアントラセニルから選択され； R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、各存在について各々独立して、H、アルキル基若しくはアリール基であるか、又は式 (II) 及び (IV) ではそれらを担う炭素と一緒に縮合 4 ~ 8 員炭素環若しくは縮合芳香族環を形成し； R^{12} はアルキル又はシクロアルキルである) であり； A^- は、陰イオンである) の触媒としての使用。

20

【請求項 2】

前記錯体を、ニトリルの水和、エニンの骨格転位、エニンのアルコキシ環化、アルキン水和、マイヤー・シュスター反応、アリル性アセテートの 3,3' 転位、プロパギル性アセテートの環化、ベックマン転位及びヒドロアミノ化からなる群より選択した変換を実施するための触媒として若しくは触媒の現場生産用に使用する請求項 1 に記載の触媒としての使用。

30

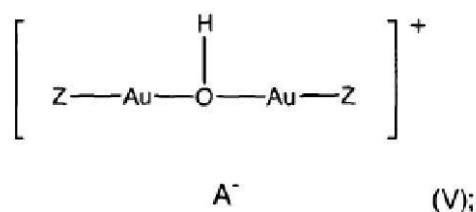
【請求項 3】

前記錯体が一般式 V のものであり、前記陰イオン A^- を BF_4^- 、 PF_6^- 、 SbF_6^- 、 $[B\{C_6H_3(CF_3)_2\}_4]^-$ 及び $[B(C_6F_5)_4]^-$ からなる群より選択する請求項 1 又は 2 に記載の触媒としての使用。

【請求項 4】

前記 Z - Au - OH 形状の水酸化金(I)錯体中の基 Z が、又は前記下記一般式 V の水酸化二金(I)錯体：

【化 3】



40

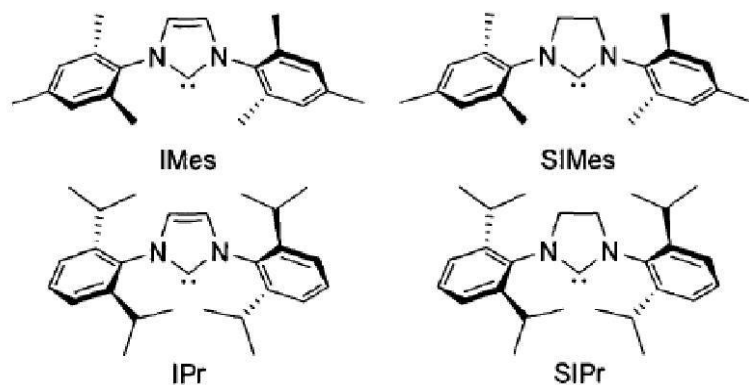
中の少なくとも 1 つの基 Z が、前記式 (II) 又は式 (IV) (式中、 R^8 及び R^{10} は、それらを担う炭素原子と一緒に縮合フェニル環を形成する) である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の触媒としての使用。

【請求項 5】

前記窒素含有複素環式カルベン配位子が下記式

50

【化 4】



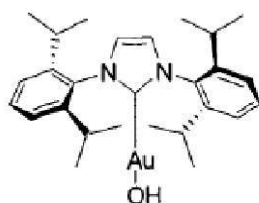
10

のいずれか一つの構造を有する請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の触媒としての使用。

【請求項 6】

前記水酸化金錯体が下記構造式

【化 5】



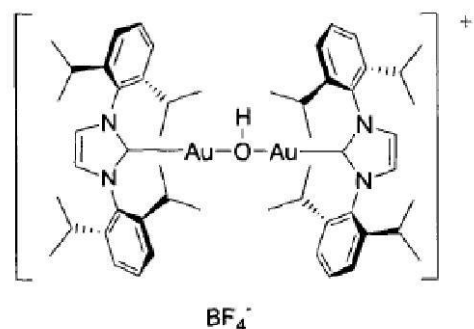
20

を有する請求項 1 又は 2 に記載の触媒としての使用。

【請求項 7】

前記水酸化金錯体が下記構造式

【化 6】



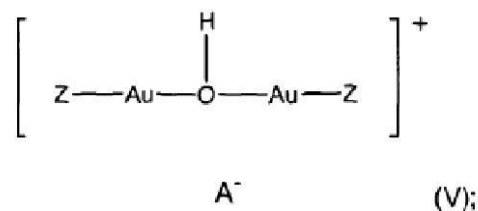
30

を有する請求項 1 又は 2 に記載の触媒としての使用。

【請求項 8】

Z - Au - OH 形状の水酸化金(I)錯体又は下記一般式 V の水酸化二金(I)錯体：

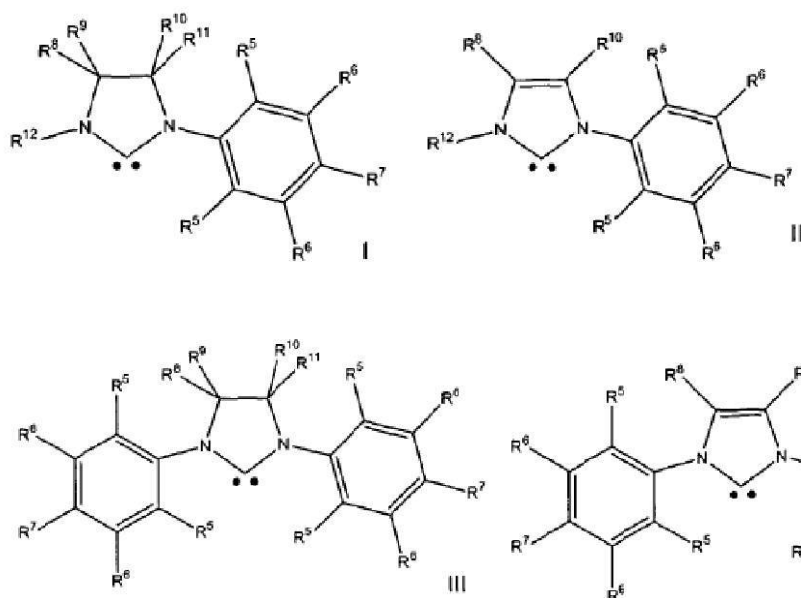
【化 7】



40

(式中、基 Z は、各存在について同一でも異なってもよい下記式の窒素含有複素環式カルベン配位子

【化 8】



(式中、各基 R^5 、 R^6 及び R^7 は、各存在について独立して、H、一級若しくは二級アルキル基、フェニル、ナフチル及びアントラセニルから選択され； R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、各存在について各々独立して、H、アルキル基若しくはアリール基であるか、又は式 (II) 及び (IV) ではそれらを担う炭素と一緒に縮合 4 ~ 8 員炭素環若しくは縮合芳香族環を形成し； R^{12} はアルキル又はシクロアルキルである) であり； A^- は、陰イオンである)。

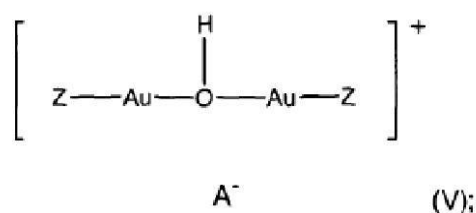
【請求項 9】

前記錯体が一般式 V のものであり、前記陰イオン A^- を BF_4^- 、 PF_6^- 、 SbF_6^- 、 $[B\{C_6H_3(CF_3)_2\}_4]^-$ 及び $[B(C_6F_5)_4]^-$ からなる群より選択する請求項 8 に記載の錯体。

【請求項 10】

前記 Z - Au - O - H 形状の水酸化金(I)錯体中の基 Z が、又は前記下記一般式 V の水酸化二金(I)錯体：

【化 9】



中の少なくとも 1 つの基 Z が、前記式 (II) 又は式 (IV) (式中、 R^8 及び R^{10} は、それらを担う炭素原子と一緒に縮合フェニル環を形成する) である、請求項 8 又は 9 に記載の錯体。

【請求項 11】

前記窒素含有複素環式カルベン配位子が下記式

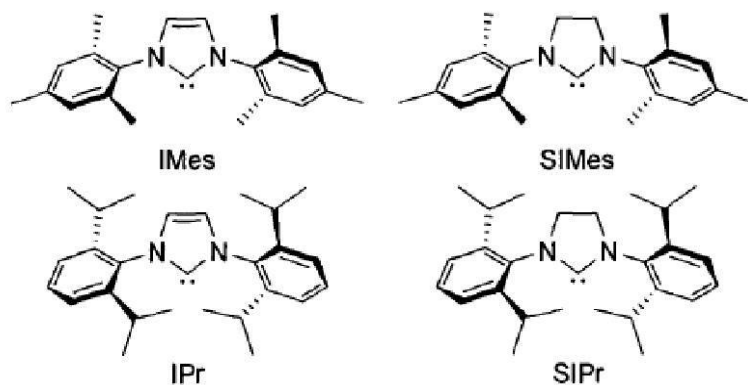
10

20

30

40

【化 1 0】



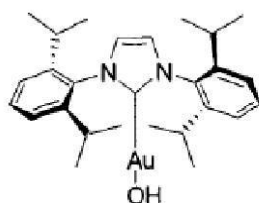
10

のいずれか一つの構造を有する請求項 8 又は 9 に記載の錯体。

【請求項 1 2】

下記構造式

【化 1 1】



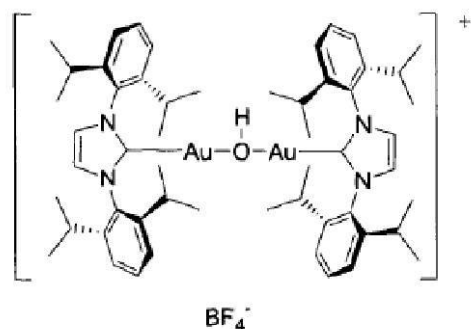
20

を有する請求項 8 に記載の錯体。

【請求項 1 3】

下記構造式

【化 1 2】



30

を有する請求項 8 に記載の錯体。

【請求項 1 4】

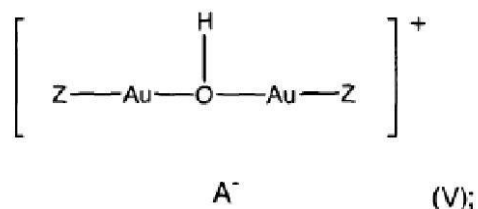
Z - Au - X 形状 (式中、X はハロゲンである) のハロゲン化金(I)錯体をアルカリ金属水酸化物と反応させることを備える、請求項 8 及び 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の Z - Au - OH 形状の水酸化金(I)錯体の製造方法。

40

【請求項 1 5】

請求項 8 及び 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の Z - Au - OH 形状の少なくとも 1 種の金(I)錯体と HA 形状の酸を反応させることを備える、請求項 8 ~ 1 1 及び 1 3 のいずれか 1 項に記載の下記一般式 V :

【化 1 3】

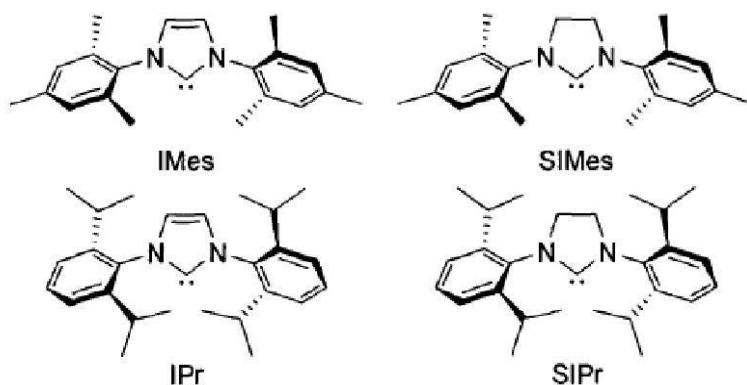


の金錯体の製造方法。

【請求項 1 6】

Z - Au - OH 形状の水酸化金(I)錯体(式中、基 Z は、下記式

【化 1 4】

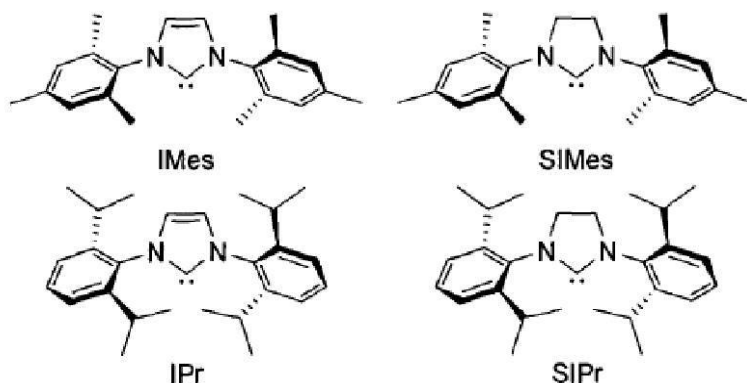


から選択されるいずれか一つである)を含む、癌治療用の医薬製剤。

【請求項 1 7】

Z - Au - OH 形状の水酸化金(I)錯体(式中、基 Z は、下記式

【化 1 5】



から選択されるいずれか一つである)の、癌治療用の医薬製剤の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明をもたらす研究は、欧州共同体の第7次研究枠組み計画(FP7/2007-2013)/ERC助成金契約番号No. 227817の下、欧州研究会議から財政支援を受けている。

【0002】

本発明は、水酸化金錯体、その製造及び使用の提供に関する。

【背景技術】

【0003】

後期遷移金属(LTM)の水酸化物錯体は、多目的合成試薬として役立つことができる

10

20

30

40

50

環境に優しい錯体として開示されている（参考文献 1）。かかるシントンは、単純な環境に無害の反応化学によって多数の生成物の単離を可能にする。L T Mの中でも、単核直線状の水酸化銅及び水酸化銀について報告された例はなく、金について三つの例が知られているのみである。これらすべては、金(III)金属中心を伴う（参考文献 1 及び 2）。金(I)は、有機金属化学、均一触媒反応（参考文献 3）及び医薬品（参考文献 4）における使用の増加がみられており、興味深い。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

第一態様によると、本発明は Z - Au - OH 形状（基 Z は 2 電子供与配位子である）の水酸化金(I)を提供する。

10

【0005】

2 電子供与配位子は、例えばホスフィン配位子、カルベン配位子又はホスファイト配位子とすることができる。

【0006】

ホスフィン配位子の例としては、R₃P 形状（各 R 基は同一でも異なってもよく、アルキル、アリール、環式又は複素環式とし得る）のものが挙げられる。これらの基の全ては、置換又は未置換でもよく、飽和又は不飽和でもよい。基 R が環式又は複素環式である場合、それを芳香族基とすることができる。

【0007】

20

ホスフィン配位子は、トリフェニルホスフィン又は置換トリフェニルホスフィンであるのが有利である。例えば、トリス(2 - トリル)ホスフィン、トリス(2 - MeO - フェニル)ホスフィン及びトリス(2, 4 - ジ - tert - ブチルフェニル)ホスフィンである。

【0008】

ホスファイト配位子の例としては、RO₃P 形状（各 RO 基は同一でも異なってもよく、R はアルキル、アリール、環式又は複素環式とし得る）のものが挙げられる。これらの基の全ては、置換又は未置換でもよく、飽和又は不飽和でもよい。基 R が環式又は複素環式である場合、それを芳香族基とすることができる。

【0009】

30

ホスファイト基は、トリフェニルホスファイト又は置換トリフェニルホスファイト、典型的には、立体的に嵩高い置換基を持つもの、例えば、トリス(2 - トリル)ホスファイト、トリス(2 - MeO - フェニル)ホスファイト及びトリス(2, 4 - ジ - tert - ブチルフェニル)ホスファイトとし得る。

【0010】

カルベン配位子の例としては、1 個以上のヘテロ原子を有する環式又は非環式カルベンが挙げられる。1 個のヘテロ原子（又は複数のヘテロ原子）は、同一でも異なってもよく、例えば N、O 又は S とし得る。かかるヘテロ原子の存在は、カルベン配位子を安定化する。

【0011】

40

カルベン配位子は、複素環式カルベン配位子、特に窒素含有複素環式カルベン配位子（NH C）であるのが有利である。NH C は 5 又は 6 員環、典型的には 5 員環を有し得る。N - 複素環式カルベン配位子（NH C 配位子）は、反応中間体に対し良好な安定化効果を提供することが示されており、その有機金属化学、触媒反応及び医薬品への使用が増加している（参考文献 5 及び 6）。

【0012】

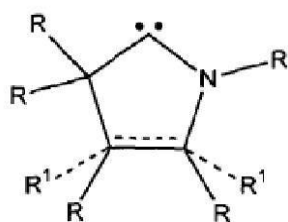
水酸化金錯体に用いる NH C は、飽和又は不飽和でもよく、環中に 1 個以上の窒素原子を含有することができ、任意で環中に他のヘテロ原子（O 及び S のような）を含有し得る。

【0013】

50

例えば、配位子は、

【化 1】

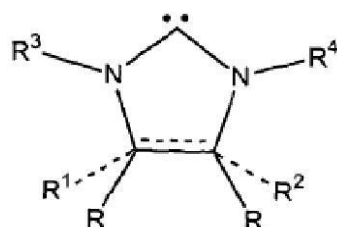


(式中、基 R は同一でも異なってもよく、基 R¹ は、存在する場合、同一でも異なってもよく、環中の点線は任意の不飽和を表す) の形状を有することができる。環中の 1 個以上の炭素原子 (カルベン炭素は別として) は O 又は S で置換されていてもよい。R 及び R¹ の各々は、各存在に対して独立して H、置換若しくは未置換であり得る一級又は二級アルキル基 (例えば C₁ - C₁₀、より適切には C₁ - C₄)、置換若しくは未置換フェニル、置換若しくは未置換ナフチル、置換若しくは未置換アントラセニル、又はハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ及びシリルオキシからなる群より選択した官能基から選択することができる。

【0014】

環中に各々がカルベン炭素に隣接した 2 個の窒素原子を持つ NHC 配位子を用いるのが有利な場合がある。この種類の NHC カルベン配位子は、

【化 2】



(式中、基 R、R¹、R²、R³ 及び R⁴ の各々は同一でも異なってもよく、環中の点線は任意で不飽和を表し、この場合 R¹ 及び R² は存在しない) の形状を有することができる。R、R¹、R²、R³ 及び R⁴ の各々は、各存在に対して独立して H、置換若しくは未置換であり得る一級又は二級アルキル基 (例えば C₁ ~ C₁₀、より適切には C₁ ~ C₄)、置換若しくは未置換フェニル、置換若しくは未置換ナフチル、置換若しくは未置換アントラセニル、又はハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ及びシリルオキシからなる群より選択した官能基から選択することができる。

【0015】

基 R³ 及び R⁴ は、複素環式芳香族環であり得る置換又は未置換芳香族環とするのが有利な場合がある。上記構造中の置換基 R、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、アルキル基および不飽和アルキル基、置換されてもよく、ヘテロ原子を含有してもよいアリール基を含むことができる。

【0016】

NHC カルベン配位子の適切な例としては、下記式 (I) ~ (IV) :

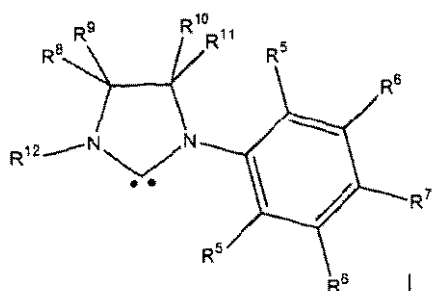
10

20

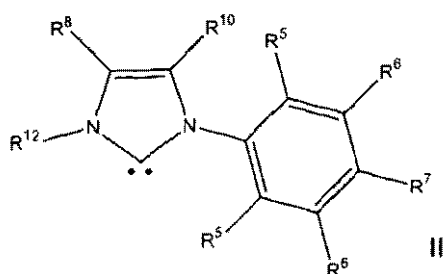
30

40

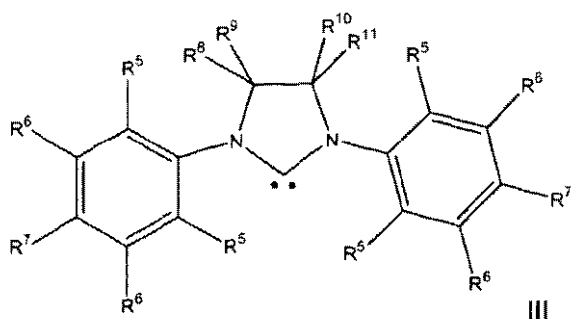
【化 3】



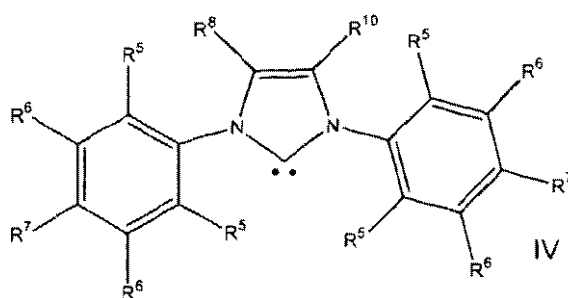
10



20



30



(式中、各基 R^5 、 R^6 及び R^7 は、各存在について独立してH、置換若しくは未置換であり得る一級又は二級アルキル基(例えばC1～C10、より適切にはC1～C4)、置換若しくは未置換フェニル、置換若しくは未置換ナフチル、置換若しくは未置換アントラセニル、又はハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、シアノ、シアナト、チオシアナト、アミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、ボリル、ボロノ、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ及びシリルオキシからなる群より選択した官能基から選択され； R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、各存在について各々独立してH、置換若しくは未置換アルキル基(例えばC1～C10、より適切にはC1～C4)、置換若しくは未置換アリール基、又は式(II)及び(IV)においてそれらを担う炭素と一緒に置換若しくは未置換の縮合4～8員炭素環又は置換若しくは未置換の縮合芳香族環、好ましくは縮合フェニル環を形成し； R^{12} はアルキル(例えばC1～C10、より適切には

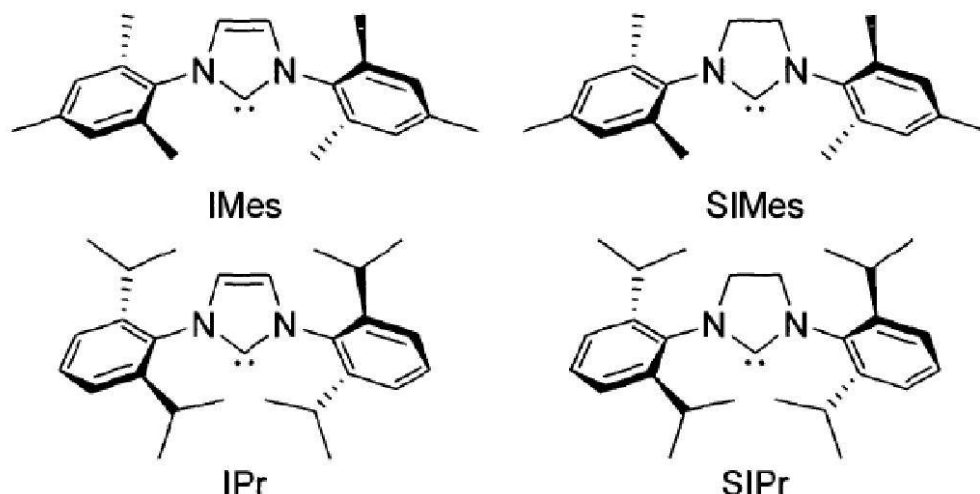
40

50

C 1 ~ C 4) 又はシクロアルキル (例えば C 3 ~ C 8) である) のものが挙げられる
【 0 0 1 7 】

例えば、これら N H C カルベン

【 化 4 】



10

は水酸化金錯体の形成に適した N H C カルベンファミリーの例であり、アルキル置換した芳香族環がカルベンの孤立電子対に更なる安定化を提供する。

【 0 0 1 8 】

N H C - A u - O H 形状 (すなわち、Z が N H C である) の錯体は、N H C - A u - C l のような金錯体の A g S b F₆ との併用を伴う触媒系において潜在的な中間体として仮定されている (参考文献 2 7) 。しかしながら、かかる種が実際に存在する直接的な証拠はこれまでに提示されていない。これ以降で議論する本発明の方法は、良好な純度レベル (典型的には > 9 7 %) の固体形態で単離し得る N H C - A u - O H 錯体を提供する。同様に、Z - A u - O H 形状 (ここで Z はアセトニトリル (C H₃ C N) である) の錯体の存在は、反応混合物中の想定される中間体の一つとして示唆されている (参考文献 2 9) が、確認されていない。従って、本発明は、Z - A u - O H 形状 (特に Z が N H C である) の錯体を含むか又は該錯体からなるか又は該錯体を実質的に含む固形生成物を提供する。Z - A u - O H 錯体は、後述するように触媒としての用途を見出すことができる。様々な反応に対して、従来技術の金触媒で見られるような、触媒系の一部としての銀錯体の使用は必要としない。

20

30

【 0 0 1 9 】

水酸化金 (I) 錯体は、例えば Z - A u - X 形状 (X はハロゲンである) の金錯体からハロゲン、例えば塩素を置換することによって作成してもよい。Z - A u - X 錯体は、当分野で既知であるようないずれかの手段によって作成することができる。

【 0 0 2 0 】

例えば、Z が N H C 配位子であり、X が C l である場合、金ハロゲン錯体を、(L) A u C l (L はジメチルスルフィド配位子又はテトラヒドロチオフェン配位子) と N H C とを溶媒中で混合して “ S y n t h e s i s a n d S t r u c t u r a l C h a r a c t e r i z a t i o n o f N - H e t e r o c y c l i c C a r b e n e G o l d (I) C o m p l e x e s . ” d e F r e m o n t , P . ; S c o t t , N . M . ; S t e v e n s , E . D . ; N o l a n , S . P . O r g a n o m e t a l l i c s , 2 0 0 5 , 2 4 , 2 4 1 1 - 2 4 に記載されるような (N H C) A u C l 錯体をもたらすことによって合成することができる。あるいは、(N H C) A u C l を塩基の存在下で H A u C l₄ 及び N H C · H X 塩から作成してもよい。

40

【 0 0 2 1 】

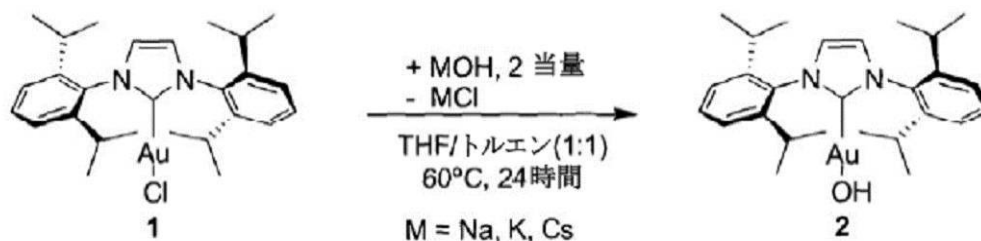
50

例えば、水酸化金(I)錯体を、下記スキーム 1 に示し、合成方法の例において後でさらに十分に説明するようなハロゲン化金(I)錯体と水酸化物、例えばアルカリ金属水酸化物との反応によって作成することができる。

【 0 0 2 2 】

【 化 5 】

スキーム 1



10

【 0 0 2 3 】

上記化合物 1 は、市販の $[AuCl(IPr)]$ (ここで、IPr は、N,N'-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン) である (参考文献 12)。

【 0 0 2 4 】

この反応は、工業用溶媒であっても空气中で良好な収率にて進行することが示されている。このように、第二態様によると、本発明は、Z-Au-X 形状 (式中、Z は上述のような 2 電子供与配位子であり、X はハロゲンである) のハロゲン化金(I)錯体をアルカリ金属水酸化物と反応させることを備える本発明の第一態様の金(I)錯体の製造方法を提供する。反応を実施し得る典型的な溶媒としては、ハロゲン化溶媒が挙げられる。例えば、ジクロロメタン又はジクロロエタンのような塩素化溶媒である。また THF のようなエーテル性溶媒又はエーテル性溶媒の混合物も、芳香族炭化水素の存在下又は不存在下で用い得る。芳香族炭化水素とエーテル性溶媒のような酸素化溶媒との混合物、例えば THF/トルエン混合物、例えば 1:1 の THF/トルエン混合物を用い得る。

20

【 0 0 2 5 】

水酸化金錯体生成物を、溶媒の蒸発によって単離することができ、続いてトルエンのような炭化水素で洗浄し、濾過及び/又は乾燥して、用いた溶媒の残りを除去することができる。代替的な単離手法は、先ず、生成物を溶解する溶媒、例えば THF 中で反応を行うことを含む。次いで、生成物がそれほど溶解しない液体 (例えば、トルエン) を加え、蒸留を行って一部又は全部の溶媒を除去し、それによって生成物を沈殿又は晶出させる。簡単な濾過及び乾燥は、単離した水酸化金生成物を生成させる。

30

【 0 0 2 6 】

本発明の水酸化金(I)錯体は、触媒として又は医薬品 (例えば、抗癌剤として) における及びシントンの用途を見出すことができる。本発明の水酸化金(I)錯体は、それ自体が触媒として又は医薬品における用途を見出し得る広範囲の金錯体の生成用合成中間体としての用途を見出すことができる。本発明の水酸化金(I)錯体は、触媒として、又は触媒の現場生産用に、数多くの変換を実施するために使用し得る。例えば、変換は、ニトリルの水和、エニンの骨格転位、エニンのアルコキシ環化、アルキン水和、マイヤー・シュスター反応、アリル性アセテートの 3,3' 転位、プロパギル性アセテートの環化、ベックマン転位及びヒドロアミノ化からなる群より選択する。

40

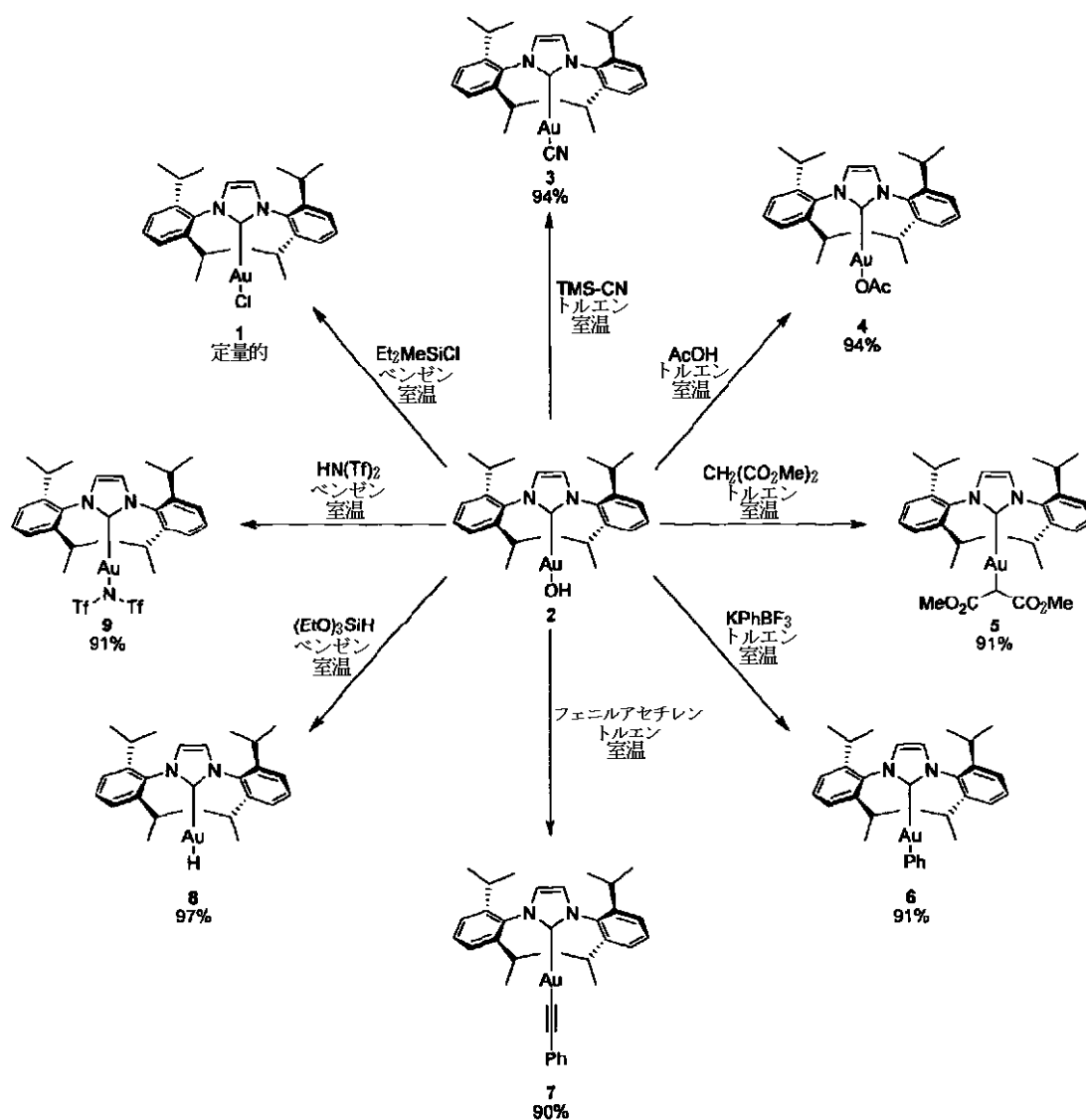
【 0 0 2 7 】

例示的な錯体 2 の合成有用性の例を下記スキーム 2 に示す。

【 0 0 2 8 】

【化 6】

スキーム 2



【0029】

このように、本発明の錯体のヒドロキシド基は、大抵その塩基性の性質のため、広範囲の置換基と大抵高収率で容易に置換できることが分かる。2のような水酸化物錯体の使用は、代替経路と比較して有益であり得る。反応は一般に空气中で実施することができるので、大抵は他の合成経路で必要とされ得るような補助試薬を使用する必要がない。

【0030】

例えば、Gray及び共同研究者らは、最近1の同族体が金-アリール結合を発生させるのに効率的な合成前駆体であることを示した(参考文献7)。この反応は、上記スキームに示した錯体6の合成に塩基及びボロン酸の使用を伴う。2のような錯体は既に組み込まれた塩基の機能を有するので、これらをボロン酸と直接反応させることができる。実際、上記スキームに示したように、6を作成するために2を用いて室温で行った反応は定量的であると分かった。さらに、Molanderによって開発されたトリフルオロボレート(参考文献8)である他のボロン系供給剤は、高収率で役割を果たすこともできる。このように、 $[\text{Au}(\text{Ph})(\text{IPr})]$ (6)を、室温で6時間、トルエン中で91%の単離

収率で得た。従って、Au - C 結合形成をもたらす本発明の水酸化金(I)錯体とボロン試薬との反応は、スキーム 1 に図示した一工程合成経路を用いることにより異なる官能基を有する多数の金錯体の調製を可能にすることができる。

【0031】

他の酸プロトン ($pK_a < \text{約} 30$) 含有試薬を可能性のある反応相手として使用し、中性種又は陰イオン - 陽イオン対 (例えば、Y がホスフィン、ホスファイト、NHC であり、X が適当な対イオンである $[NHC - Au - Y]^+ X^-$) をもたらすことができる。

【0032】

金アセチリドの合成は、通常塩基を伴い、アルカリ金属水酸化物を用いる場合には加熱を伴い又はリチウム塩基を用いる場合には冷却を伴う。しかしながら、2 を室温でトルエン中フェニルアセチレンと反応させた場合、 $[Au(CCP h)(IPr)]$ (7) を 90% の収率で得た。

【0033】

最も基本的なプロトノリシス反応は、H を金に供給するものである。Tsui 及び共同研究者らは、最近かかる供給を $[Au(O^tBu)(IPr)]$ から達成した (参考文献 9)。同様のプロトコルを用いると、2 をシントンとして、またシランを H 源として用いて H 原子を上手く供給することができる。この経路は 97% の収率で $[Au(H)(IPr)]$ (8) の形成をもたらす。この結果は、2 に関する反応における推進力としての Si - O 結合の形成が、極めて一般的であり、多種多様なケイ素系試薬の影響を受けやすい場合があることを示唆する。

【0034】

金が中心にある触媒の多数の変型の中で著しい注目を集めているものが、所謂 Gagosz 型の錯体 $[Au(NTf_2)(IPr)]$ (9) である (NTf_2 がビス - (トリフルオロメタンスルホニル) イミデートである) (参考文献 10)。この化合物は、他の金系触媒について銀系共触媒によって行われる通常の活性化を必要としない単一成分触媒である。錯体 9 は、1 と感光及び感湿性の高価な $AgNTf_2$ との反応によってこれまでに入手できた。2 の単離は、 $HNTf_2$ でのプロトノリシスによる 9 の直接的合成を室温で 91% の収率で可能にする。従って、9 への合成経路の改良を提供し、本発明の第三態様を構成する。

【0035】

本発明の水酸化金(I)錯体は、塩基性であり、幅広い供給源からプロトン除去するのに用いることができる。例えば、下記の実施例セクションで議論するようなフッ素化有機化合物である。

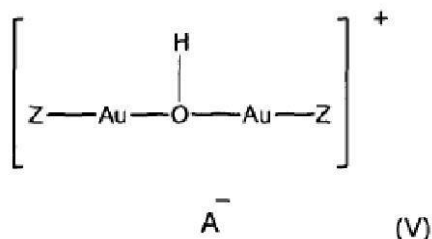
【0036】

本発明の水酸化金(I)錯体の更なる用途は、それ自体多目的触媒とし得る二核金錯体の調製である。

【0037】

従って、本発明の更なる態様は、一般式 V :

【化 7】



(式中、各 Z は同一でも異なってもよい 2 電子供与配位子であり、 A^- は陰イオンである) の水酸化二金錯体を提供する。

【 0 0 3 8 】

2 電子供与配位子 Z は、本発明の第一態様の金(I)錯体に関して上で議論した同一の種類のものですることができる。陰イオン A が BF_4^- であり、両方の基 Z が PR_3 であり、各 R がメシチルである式 V の錯体は、既知であり（参考文献 28）、特定の金クラスター錯体の合成における中間体として記載されているが、触媒としての用途は記載されていない。従って、本発明は、A が BF_4^- であり、両方の基 Z が同一で PR_3 形状のホスフィンである場合に各 R がメシチルでないことを条件とする式 V の錯体を提供する。

【 0 0 3 9 】

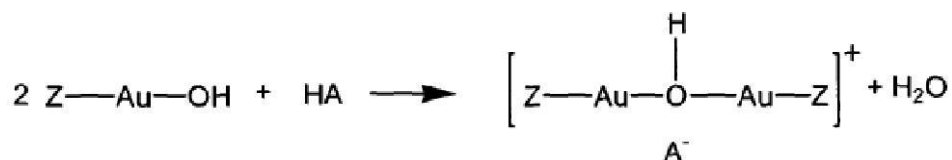
式 V の錯体の陰イオン A^- は、例えば BF_4^- 、 PF_6^- 、 SbF_6^- 、 BARf_4^- ($= [\text{B}\{\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2\}_4]^-$) 又は FABA^- ($= [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$) とすることができる。

10

【 0 0 4 0 】

式 V の二金錯体は、下記式

【 化 8 】



20

に従い、適当な酸 HA との反応によって Z - Au - OH 形状の水酸化金(I)錯体から調製することができる。

【 0 0 4 1 】

そして異なる Z 基を必要とする場合、例えば、異なる Z 基を有する 2 種の Z - Au - OH 錯体を使用することができる。

【 0 0 4 2 】

従って、本発明の更なる態様は、本発明の第一態様の金(I)錯体を酸と反応させることを備える一般式 V の金錯体の製造方法を提供する。

【 0 0 4 3 】

正式には、一般式 V の錯体は本発明の第一態様の金錯体 (Z - Au - OH) を Z - Au⁺ A⁻ 形状の塩と共に含むと考え得るが、例示的な化合物は互いに等価な複数の金原子を有することが NMR データ及び X 線構造決定により分かった。水酸化物部分は、これらの間にブリッジを形成する。一般式 V の錯体は、触媒として、合成において、また医薬品（例えば、抗癌剤として）において用途を見出すことができる。

30

【 0 0 4 4 】

触媒における用途について、二核金錯体を良好な純度（典型的には > 97%）で得ることができる単離された材料として調製することができる。従って、本発明は、特に Z が NH₂ である式 V の形状の錯体を含むか又は該錯体からなるか又は該錯体を実質的に含む固形生成物を提供する。式 V の錯体は後述するように触媒としての用途を見出すことができる。様々な反応について、従来技術の金触媒で見られるような触媒系の一部としての銀化合物の使用を必要としない。

40

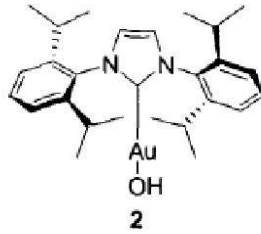
【 0 0 4 5 】

しかしながら、幾つかの状況下で、これらを便利に現場で調製することができる。

【 0 0 4 6 】

例えば、上で議論した錯体 2

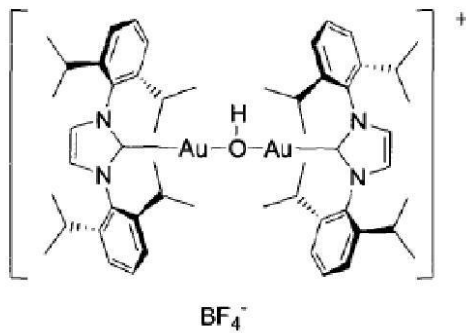
【化 9】



10

をテトラフルオロホウ酸ジエステルエーテル錯体とベンゼン中で反応させて 90% の単離収率の下記 12

【化 10】



20

を生成することができる。

【0047】

錯体 12 である $[Au(IPr)]_2(\mu-OH)BF_4$ は多目的触媒である。

【0048】

その単離材料としての調製の代替手段として、特定の実施例を参照して後で論じるように、反応混合物中に $Au(IPr)(OH)$ 及び $HBF_4 \cdot OEt_2$ (又は水中の HBF_4) を提供することによって、12 を現場で触媒用として調製し得る。従って、本発明の水酸化金(I)錯体を、適当な酸の使用により二核水酸化金錯体用として現場で活性化することができる。

30

【0049】

二核水酸化金錯体の代替的な調製方法が利用可能である。例えば、錯体 2 である $[Au(IPr)(OH)]$ を、水との単純反応によって 12 に変換される中間錯体 13 の $[Au(IPr)(CH_3CN)]BF_4$ を介して、錯体 12 の $[Au(IPr)]_2(\mu-OH)BF_4$ に変換することができる。

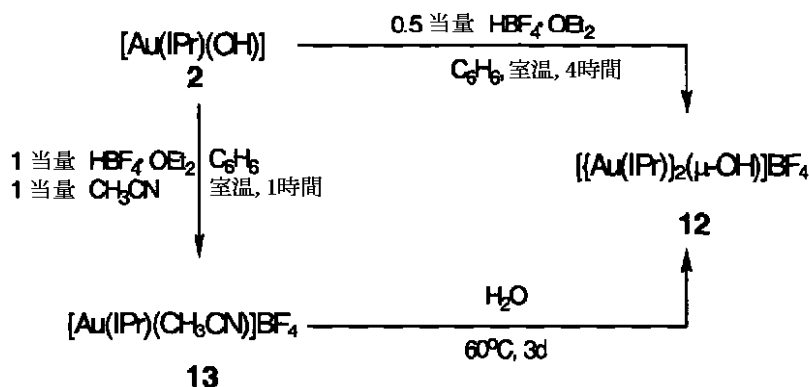
【0050】

上記相互変換を下記スキーム 3 に図示する。

40

【0051】

【化 1 1】



スキーム 3

スキーム 3 : $[\text{Au}(\text{IPr})(\text{CH}_3\text{CN})]\text{BF}_4$ (13) 及び $\{[\text{Au}(\text{IPr})]_2(\text{OH})\}\text{BF}_4$ (12) への合成経路

【0052】

本発明の水酸化金(I)錯体のように、二核(二金)錯体は、触媒として又は医薬品(例えば、抗癌剤として)における及びシントンとしての用途を見出すことができる。

【0053】

本発明の第一態様の水酸化金(I)錯体のように、本発明の二金錯体を、多数の変換実施用触媒として使用し得る。例えば、変換を、ニトリルの水和、エニンの骨格転位、エニンのアルコキシ環化、アルキン水和、マイヤー・シュスター反応、アリル性アセテートの3,3'転位、プロパギル性アセテートの環化、ベックマン転位及びヒドロアミノ化からなる群より選択する。

【0054】

本発明の医療用途のために、上述した水酸化金(I)錯体若しくは式Vの二金錯体又はそれらの生理学的に許容し得る塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体を治療方法に用いることができる。その方法は、治療すべき疾病を改善、治療又は予防するのに十分な治療上有効な量の錯体をヒト又は動物の被検体に投与することを備え得る。例えば、錯体を癌の治療に用い得る。

【0055】

本発明の医療用途のために、上述した水酸化金(I)錯体若しくは式Vの二金錯体又はそれらの生理学的に許容し得る塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体は、該錯体又はその生理学的に許容し得る塩、エステル若しくは他の生理学的機能性誘導体を1種以上の医薬として許容し得る担体と共に、また任意で他の治療成分及び/又は予防成分と共に含む医薬製剤として提示し得る。担体は、前記製剤の他の成分と相溶性であり且つ被投与者に有害でないという意味で許容されなければならない。

【0056】

医薬製剤は、経口、局所(皮膚、口腔及び舌下を含む)、直腸又は非経口(皮下、皮内、筋肉内及び静脈内を含む)、経鼻及び経肺投与(例えば、吸入による)に適したものを包含する。該製剤は、必要に応じて、個別の投与単位で便利に提供することができ、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。全ての方法は、有効錯体を液体担体若しくは微細な固形担体又はその両方と結合させ、次いで所要に応じて生成物を所望の製剤に成形する工程を含む。

【0057】

担体が固体である経口投与に適した医薬製剤は、それぞれ所定量の有効錯体を含有する巨丸剤、カプセル剤又は錠剤のような単位用量製剤として最も好ましく提供される。錠剤は、任意で1種以上の付属成分と共に、圧縮又は成型することにより作ることができる。圧縮錠は、粉末又は顆粒のような自由流動形態の有効錯体を任意で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、平滑剤、表面活性剤又は分散剤と混合して適当な機械内で圧縮することによって調製することができる。成型錠剤は、有効錯体を不活性な液状希釈剤と共に成型することによって作ることができる。錠剤は、任意にコーティングすることができ、またコーティングしない場合任意に溝をつけることができる。カプセル剤は、有効錯体を単独で又は1種以上の付属成分との混合物でカプセルシェルに充填し、次いでこれらを通常の方法で封止することによって調製することができる。カシェ剤はカプセル剤に類似し、有効錯体を任意の付属成分と一緒にライスペーパー包装材料で封止したものである。有効錯体はまた、例えば投与前に水に懸濁し得るか又は食物に振りかけ得る分散性顆粒として調剤することができる。顆粒を、例えば小袋に充填することができる。担体が液体である経口投与に適した製剤は、液剤として又は水性若しくは非水性溶液中の懸濁剤として又は水中油型液状エマルジョンとして提供し得る。

10

【0058】

経口投与用製剤は、制御放出剤形、例えば、有効錯体を適当な放出制御マトリックス中に調剤するか又は適当な放出制御皮膜でコーティングした錠剤を包含する。かかる製剤は特に予防的使用に便利である。

【0059】

20

担体が固体である直腸投与に適した医薬製剤は、単位用量坐剤として最も好ましく提供される。適当な担体としては、ココアバター及び当業界で通常用いる他の材料が挙げられる。坐剤は、有効錯体を軟化した又は溶融した担体と混合し、次に鋳型の中で冷却し成形することによって便利に形成することができる。

【0060】

腸管外投与に適した医薬製剤は、水性又は油性ビヒクル中の有効錯体の無菌の液剤又は懸濁剤を包含する。

【0061】

注射製剤は、ボラス注射又は連続点滴に適し得る。かかる製剤は、該製剤の導入後使用が必要となるまで封止した単位用量又は多回投与容器で便利に提供する。あるいは、有効錯体を、使用前に無菌でパイロジェンを含まない水のような適当なビヒクルで作製する粉末剤の形態とすることができる。

30

【0062】

有効錯体はまた、筋肉内注射又は移植により、例えば皮下に又は筋肉内に、投与し得る長時間作用型デポー製剤として調剤することができる。デポー製剤は、例えば適当な高分子若しくは疎水性材料、又はイオン交換樹脂を含んでもよい。かかる長時間作用型製剤は予防用途に特に好都合である。

【0063】

口腔を介する経肺投与に適した製剤は、有効錯体を含有し望ましくは0.5～7ミクロンの直径を有する粒子が被投与者の気管支樹に送達されるように提供する。

40

【0064】

一つの可能性として、かかる製剤は、吸入器具での使用に適した例えばゼラチンの穴あきカプセルで、あるいは有効錯体と適当な液体又は気体噴霧剤と任意で界面活性剤及び/若しくは固形希釈剤のような他の成分とを含む自己発射製剤として、便利に提供し得る細かく粉碎した粉末剤の形態である。適当な液体噴霧剤としてはプロパン及びクロロフルオロカーボンが挙げられ、適当な気体噴霧剤としては二酸化炭素が挙げられる。有効錯体を溶液又は懸濁液の液滴の形態で調合する自己発射製剤も用いることができる。

【0065】

かかる自己発射製剤は、当業界で既知のものに類似し、確立された手順によって調製し得る。これらは、所望の噴霧特性を有する手動で操作可能な又は自動的に機能する弁を備

50

えた容器で適当に提供され；弁は、その各作動で例えば25～100マイクロリッターの固定容積を供給する定量型のものであるのが有利である。

【0066】

更なる可能性としては、有効錯体をアトマイザー又はネブライザー用の溶液又は懸濁液の形態とすることができ、これにより加速気流又は超音波攪拌を用いて吸入用の細かな液滴の霧を生成する。

【0067】

経鼻投与に適した製剤は、上記経肺投与について述べたものと一般に類似した製剤を包含する。投与に際し、かかる製剤が望ましくは鼻腔内に保持することができる10～200ミクロンの粒径を有するべきであり；これは、必要に応じて、適当な粒径の粉末の使用又は適当な弁の選択によって達成することができる。他の適切な製剤は、鼻の近くに持ち上げた容器から鼻孔を通る急速吸入による投与用に20～500ミクロンの粒径を有する粗い粉末剤及び0.2～5%w/vの有用錯体の水性又は油性の溶液又は懸濁液を含む点鼻剤を包含する。

【0068】

上記医薬製剤は、上述の担体成分に加えて、希釈剤、緩衝液、香味剤、結合剤、表面活性剤、増粘剤、潤滑剤、保存剤（抗酸化剤を含む）などのような適当な1種以上の追加の担体成分と、製剤を意図する被投与者の血液と等張にする目的で含める物質とを含み得ることを理解すべきである。

【0069】

医薬として許容し得る担体は、当業界で周知であり、限定しないが、0.1M、好ましくは0.05Mのリン緩衝液又は0.8%生理食塩水が挙げられる。更に、かかる医薬として許容し得る担体は、水溶液又は非水性溶液、懸濁液及びエマルションとすることができる。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油及びオレイン酸エチルのような注射用有機エステルである。水性担体としては、水、アルコール/水溶液、生理食塩水及び緩衝媒体を含むエマルション又は懸濁液が挙げられる。非経口ピヒクルは、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸化リンゲル又は固定油を包含する。例えば、抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなどのような保存剤及び他の添加剤も存在し得る。

【0070】

局所製剤に適した製剤を、例えばゲル、クリーム又は軟膏として提供することができる。かかる製剤は、例えば傷若しくは潰瘍に、傷若しくは潰瘍の表面上に直接広げて又は治療すべき領域上に施用し得る包帯、ガーゼ、メッシュなどのような適切な支持体上に持たせて適用することができる。

【0071】

例えば傷又は潰瘍のような治療すべき部位の上に直接噴霧するか又は振りかけることができる液体又は粉末製剤も提供し得る。あるいは、包帯、ガーゼ、メッシュなどのような担体に製剤を噴霧するか又は振りかけて、次いで治療すべき部位に適用することができる。

【0072】

家畜への使用のための治療用製剤は、粉末剤又は濃縮液の形態とし得るのが好都合である。標準的な家畜製剤の慣習に従って、ラクトース又はスクロースのような従来の水溶性賦形剤を粉末剤に組み込んで、物理特性を改善することができる。従って、本発明の特に適した粉末剤は50～100%w/w、好ましくは60～80%w/wの有効成分と、0～50%w/w、好ましくは20～40%w/wの従来の家畜用賦形剤とを含む。これらの粉末剤を動物飼料に、例えば中間プレミックスにより添加するか又は動物飲料水に希釈することができる。

【0073】

本発明の濃縮液は、錯体又はその誘導体若しくは塩を適当に含み、任意で家畜用として許容し得る水混和性溶媒、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリ

10

20

30

40

50

セロール、グリセロールホルマール又は最大30% v/vのエタノールを混合した溶媒のようなものを含み得る。前記濃縮液を動物の飲料水に投与することができる。

【0074】

本発明の更に好ましい特徴及び利点は、添付した図面を参照して説明する下記の幾つかの実施形態の詳細な説明から分かるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0075】

【図1】図1は、X線によって決定した水酸化金(I)錯体の構造を示す。

【図2】図2は、X線によって決定した本発明の二金錯体の構造を示す。

【図3】図3は、本発明の錯体を触媒として使用して得られた結果の表を示す。

10

【実施例】

【0076】

[幾つかの好ましい実施形態及び実験結果の記載]

[水酸化金(I)錯体]

2の形成は、室温のジクロロメタンにおけるCsOH・H₂Oと1の[Au(IPr)(Cl)]との反応を使用することによって達成した(単離収率88%)。より一般的には、上記スキーム1の条件を用いる(THFとトルエンの1:1溶液、24時間、60)場合、NaOH及びKOHの双方を用いて、それぞれ92%及び92%の高収率の所望の[Au(OH)(IPr)](2)を生成させることもできた。

【0077】

20

上記スキーム1に図示した錯体2である[Au(OH)(IPr)]を、分光法及び単結晶X線分光法によって特徴付けた。[Au(OH)(IPr)](2)の¹H NMRは、NHCBu格の2個の水素についてCDCl₃において7.12およびCD₂Cl₂において7.20の一重線を示す(参考文献17)。それに対し、[AuCl(IPr)](1)のNHCBuプロトンは0.07 ppm低磁場にシフトする。2のカルベン性炭素¹³C NMR共鳴がCD₂Cl₂において171.9 ppmで見られた。金-水酸化物フラグメントの存在は、赤外線スペクトルの特徴的なO-H伸縮(3627 cm⁻¹)によって確かめられる。

【0078】

X線研究のため、錯体を含有する飽和ジクロロメタン溶液へのペンタンの遅延拡散によって単結晶を成長させた。Au-OH結合は特徴が共有結合性であり、C1炭素(IPrの)-Au-O配置は図1に示すX線データに由来する構造の表示で示されるように直線状である。

30

【0079】

図1において、明確にするため大部分のH原子を省略する。2について選択した結合距離(Å)及び角度(°): Au1-O1 2.078(6)、Au1-C1 1.935(6)、O1-H1 0.97(2)、C1-Au1-O1 177.1(3)、Au1-O1-H1 111.9(19)。

【0080】

2.078(6)のAu-O1結合長は、金と酸素原子との間の共有結合を示す。直線状錯体について予測されるように、C1-Au1-O1の角度は177.1(3)°であると測定された。

40

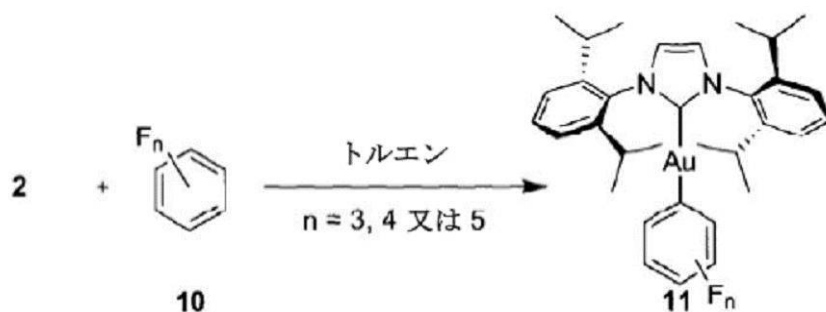
【0081】

[水酸化金(I)錯体の反応性]

上で議論しスキーム2で図示した反応に加えて、下記に示すように錯体2の[Au(OH)(IPr)]をフルオロアレーンと反応させて、プロトノリシス反応を受ける2の能力の評価を得る。

【0082】

【化 1 2】



10

【0083】

フルオロアレーン 10 (a - b) を伴うプロトンリシス反応 [下記表 1] は、出発物質の完全な転化及び対応する錯体 11 a 及び 11 b へのそれぞれ単離収率 86 % 及び 93 % の転化をもたらした。しかしながら、トリフルオロベンゼン 10 c の場合、反応が観察されず、2 が変化せずに回収されたため、これはあてはまらない。これらの反応結果及び 10 に対するプロトンの既知 pK_a 値 (基質に対するプロトンの酸性度の測定値) から、最高 29 ~ 31 の pK_a 値のプロトンに関連するプロトンリシス反応は成功するであろうことが推定される (参考文献 11)。

【0084】

【表 1】

20

表1. $[\text{Au}(\text{OH})(\text{IPr})] \text{ 2}^{[a]}$ による幾つかのフルオロアレーン10の脱プロトン化

合成法	フルオロアレーン	条件	$pK_a^{[b]}$	収率 (%) ^[c]
	10			
1		60°C, 14時間	29.0	93
	10a			
2		80°C, 24時間	23.1	86
	10b			
3		80°C, 24時間	31.5	0 ^[d]
	10c			

30

[a] 反応条件: トルエン (0.8 mL) 中、 $[\text{Au}(\text{OH})(\text{IPr})] \text{ 2}$ (50 mg, 0.083 mmol), フルオロアレーン **10**(0.166 mmol). [b] フルオロベンゼンの DMSO 溶液について予測される pK_a (25) [c] 単離収率

[d] 未転化

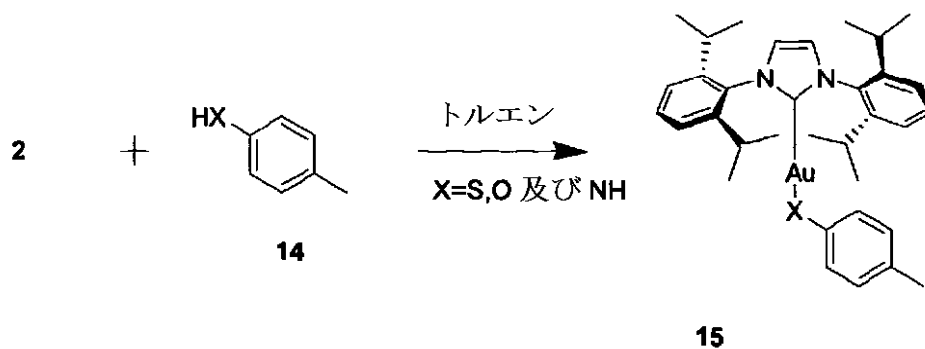
40

【0085】

下記に示すようなトリフェノール、フェノール及びアニリンとの 2 の反応性を比較する更なる研究は、2 の塩基性を確認した。

【0086】

【化 13】

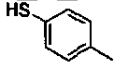
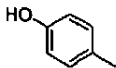
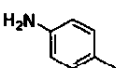


10

【0087】

【表 2】

表2. $[\text{Au}(\text{OH})(\text{IPr})] \text{2}^{\text{[a]}}$ からのヘテロ原子-金結合の形成

合成法	基質 14	条件	収率(%) ^[b] 生成物 15 a - c
1	 14a	室温, 14時間	96
2	 14b	60°C, 14時間	89
3	 14c	100°C, 24時間	85

20

30

[a] 反応条件: トルエン (0.5mL) 中、 $[\text{Au}(\text{OH})(\text{IPr})] \text{2}$ (0.05 mmol), 物質 **14** (0.05 mmol)[b] 生成物 **15a - 15c** の単離収率

【0088】

$\text{p}K_{\text{a}}$ が 10.3 の p -チオクレゾール (**14a**) のヘテロ原子が持つプロトン (参考文献 26) は、室温で **2** と容易に反応して高い単離収率の **15a** をもたらす。 $\text{p}K_{\text{a}}$ が 8.9 の p -クレゾール (**14b**) の酸性度の低いプロトン (参考文献 12) は依然として 2.9 ~ 3.1 の推定限界値をはるかに下回っており、**15b** の形成がきれいに観察される。 $\text{p}K_{\text{a}}$ が 3.0 と推定される最も難しい p -トルイジン (**14c**) は、より一層厳しい条件及び温度を必要として、水の排除及び **15c** の形成をもたらした。

40

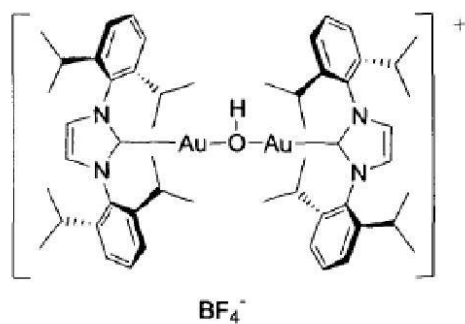
【0089】

[二核金錯体]

下に図示する錯体 **12** の $[\{\text{Au}(\text{IPr})\}_2(\mu\text{-OH})]\text{BF}_4$ は様々な経路によって作成することができる。

【0090】

【化 14】



10

【0091】

大気下水中で60℃にて3日間攪拌することにより13の $[Au(IPr)(CH_3CN)]BF_4$ から製造して、高収率で12の形成をもたらす。水性母反応物からDCMで12の簡単な抽出を試みると、問題がある。その理由は、この簡単な操作下で12が転化して13に戻るからである。12の満足な単離は、有機相を水洗し、続いて単離可能な生成物を濾過により回収することによって達成された。

【0092】

より経済的で実用的な合成経路は、 $[Au(OH)(IPr)](2)$ を利用することであり、ベンゼン中室温で4時間0.5当量の $HBF_4 \cdot OEt_2$ との簡単な反応を行って90%の単離収率で12を生成する。

20

【0093】

錯体12の $[\{Au(IPr)\}_2(\mu-OH)]BF_4$ はまた、 $[Au(IPr)Cl]$ から出発して作成することができる。クロリドを $AgBF_4$ で引き抜いて形式的に推定 $[Au(IPr)]^+BF_4^-$ 種を発生させ、沈殿した $AgCl$ をセライトによる濾過によって除去した後、有機相を水で3回洗った。DCM/ペンタンからの再結晶化により81%の収率で12を得た。

【0094】

$[Au(IPr)(OH)](2)$ はまた、高価な感光性及び感湿性の銀塩を用いることなく、無水条件下での $[Au(IPr)(CH_3CN)]BF_4(13)$ の合成に上手く用いることができる。錯体2を1当量のアセトニトリルの存在下で1当量の $HBF_4 \cdot OEt_2$ と単純に反応させて13への完全な転化を得る。

30

【0095】

$[\{Au(IPr)\}_2(\mu-OH)]BF_4(12)$ 及び $[Au(IPr)(CH_3CN)]BF_4(13)$ の詳細な合成方法

12の経路A： $[Au(IPr)(CH_3CN)]BF_4(13)$ (2g、2.80mmol)を水(3mL、167mmol)に懸濁し、空气中60℃で72時間攪拌した。反応混合物をDCMで抽出し、有機相を大過剰の水で4回洗い、 $MgSO_4$ の上で乾燥させた。この混合物を濾過し、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。生成した白色粗生成物を CH_2Cl_2 /ペンタンから再結晶化して、1.71g(96%)の白色微結晶固体を得た。

【0096】

12の経路B： $[Au(OH)(IPr)](2)$ (97mg、0.160mmol)をベンゼン(2mL)に溶解し、テトラフルオロホウ酸-ジエチルエーテル錯体(11.0μL、0.080mmol)をシリンジによって加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応物にペンタンを加えて生成物を白色固体として沈殿させた。白色粗生成物を CH_2Cl_2 /ペンタンから再結晶化して92mg(90%)の白色微結晶固体を得た。

40

【0097】

1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$): 7.50(t, $J=7.8$ Hz, 4H), 7.26(s, 4H), 7.24(d, $J=7.8$ Hz, 8H), 2.39(sept, $J=6.9$ Hz, 8H), 1.19(d, $J=6.9$ Hz, 24H), 1.11(d, $J=6.9$ Hz, 24H)。 ^{13}C NMR(75MHz、 $CDCl_3$): 162.6

50

, 145.4, 133.6, 130.7, 124.4, 124.2, 124.1, 28.6, 24.4, 23.8。 ^{19}F NMR (185 Hz): -154.90, -154.85。 IR (cm^{-1}): 3621, 3167, 3137, 3084, 2964, 2928, 2871, 1596, 1553, 1472, 1421, 1386, 1365, 1329, 1215, 1058, 947, 807, 762, 707, 581, 455。元素分析 (計算値): C 51.06 (50.87), H 5.27 (5.77), N 4.36 (4.39)。

【0098】

2からの[Au(IPr)(CH₃CN)]BF₄ (13)の合成:[Au(OH)(IPr)]をトルエン(2 mL)に溶解し、トリフルオロホウ酸-ジエチルエーテル錯体(0.23 mL、0.166 mmol)をシリンジによって加えた。次いで、アセトニトリルを加えて、この不均質反応混合物を室温で2時間攪拌した。ペンタンを加えて、114 mg (96%)の白色微結晶固体を沈殿させ、そのNMRはデータ13の合成を裏付けた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.44 (sept, J = 6.9 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 12H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 12H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): 166.3, 145.5, 133.0, 131.5, 124.8, 124.6, 121.0, 28.9, 24.7, 24.0, 2.7。 ^{19}F NMR (185 Hz): -154.98, -153.92。

【0099】

[12の構造]

錯体12である [{Au(IPr)}₂(μ-OH)]BF₄はX線によって図2に示す構造を有することが分かった。

【0100】

12の構造の選択した結合距離[]及び角度[°]: Au1 - Au2, 3.746(1); Au1 - O1, 2.070(5); Au2 - O1, 2.072(5); Au1 - C1, 1.957(7); Au2 - C31, 1.948(7); Au1 - O1 - Au2, 129.5(3); O1 - H10, 0.97(2); Au1 - O1 - H10, 105(5); Au2 - O1 - H10, 107(5); C1 - Au1 - O1, 174.2(2); C31 - Au2 - O1, 173.8(2)。DFT値: Au - Au 3.886; Au - O 2.081; Au - C 1.974; O - H 0.976; Au - O - Au 137.9; Au - O - H 109.7。

【0101】

Au1 - C1 (1.957(7)) 及び Au2 - C31 (1.948(7)) 結合距離は2の実測値 (1.935(6)) よりも長かった。12の実測 Au1 - Au2 距離は3.746 であり、ファンデルワールス相互作用の範囲内である。錯体12は、Schmidbar及び共同研究者らによって報告され、2.4384(6) のAu - Br 結合長及び3.6477(1) のAu - Au 結合距離が実測される二核の[{(Ph₃P)Au}₂Br]BF₄ 錯体を思い起こさせる(参考文献14および15)。

【0102】

[水酸化金(I)錯体及び二核水酸化金錯体の触媒活性]

[A: ニトリルの水和]

[Au(IPr)(OH)](2)を水性媒体中140 (マイクロ波加熱)でベンゾニトリルのベンズアミドへの水和について試験して、1時間後に23%の収率を得た。これに対し、2.5 mol%の [{Au(IPr)}₂(μ-OH)]BF₄ (12)は、15分後に87%の転化率をもたらし、30分後に転化率が96%に達した。

【0103】

これは、140 で15分後に5 mol%を与え、ベンゾニトリルのベンズアミドへの転化率が54%である既知の触媒[Au(IPr)(NTf₂)](16: NTf₂ = ビスト

10

20

30

40

50

リフルオロメタンスルホンリ)イミデート)の使用に引けを取らない。

【0104】

単離した12を用いて得た結果は、次の一般的な手順を用いて実施した反応と共に下の表3にまとめて示す。

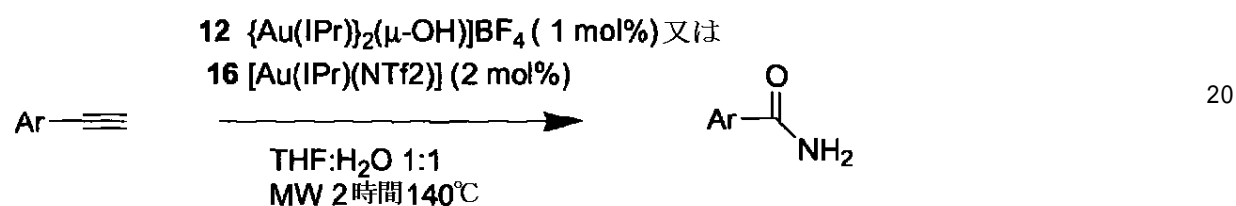
【0105】

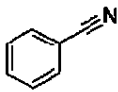
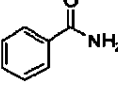
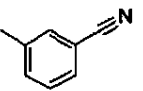
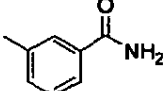
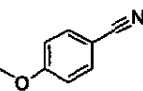
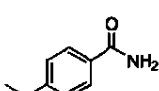
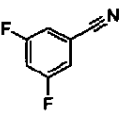
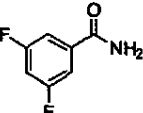
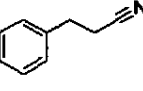
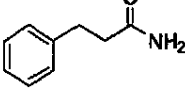
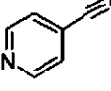
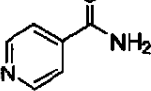
代表的な反応では、大気下で2 mLのマイクロ波バイアル中のTHF (0.5 mL) に $[Au(IPr)(NTf_2)]$ (13 mg, 20 μ mol, 2 mol%) 又は $[Au(IPr)_2(\mu-OH)]BF_4$ (17 mg, 10 μ mol, 1 mol%) を加えた。ベンゾニトリル (103 mg, 1 mmol) を加え、次に蒸留 H_2O (500 μ L) を加えた。このバイアルをシールして、140 °C で2時間 (7 bar)、マイクロ波で加熱した。転化率はガスクロマトグラフィーによって決定した。

【0106】

【表3】

表3. 12又は16によって触媒したニトリル水和



合成法	基質	生成物	12での転化率	16での転化率
1			98%	99%
2			97%	82%
3			94%	76%
4			100%	100%
5			90% ^[a]	30% ^[b]
6			75% ^[c]	31% ^[d]

[a] 2.5 mol% の 12 [b] 5 mol% の 16 [c] 2.5 mol% の 12, 6時間 [d] 5 mol% の 16, 6時間.

【0107】

$[Au(IPr)(OH)]$ (2) からの $[Au(IPr)_2(\mu-OH)]BF_4$ (12) の

現場調製は等しく良好な結果を提供する。2 及び基質を含有する反応混合物への 0.5 当量の $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ (金に対して) の添加は、予備単離した 12 を用いた場合と同一の触媒転化率をもたらす。

【0108】

単離した 12 の使用によるか又は 12 の現場調製による触媒作用を以下で反応 B ~ I によってさらに説明する。

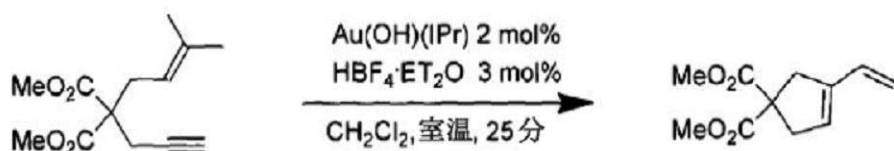
【0109】

[B : エニンの骨格転位]

乾燥ジクロロメタン中で、Echavarren の過程 (参考文献 16) に従って、室温での 25 分間の完全な転化で骨格転位が観察された。先行技術におけるように銀化合物を必要とはしない。

【0110】

【化 15】



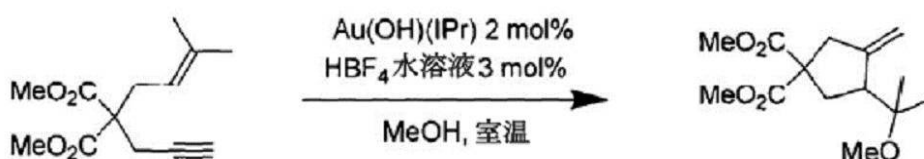
【0111】

[C : エニンのアルコキシ環化]

この反応は Echavarren によって以前に報告されており (参考文献 17)、 $\text{Au}(\text{Me})(\text{PPh}_3)$ (3 mol%) 及び HBF_4 (6 mol%) を室温で 4 時間反応させる。Gagosz も現場で生成させた幾つかの触媒を用いたこのアルコキシ環化を報告している (参考文献 18)。最も良好な以前の結果は、X-Phos 及び SbF_6 を対陰イオンとして持つ陽イオン性金錯体で得られた。[[$\text{Au}(\text{IPr})$] $_2$ (μ -OH)] BF_4 (12) の現場生成を用いた結果は優れており、反応はより容易に実施される。

【0112】

【化 16】



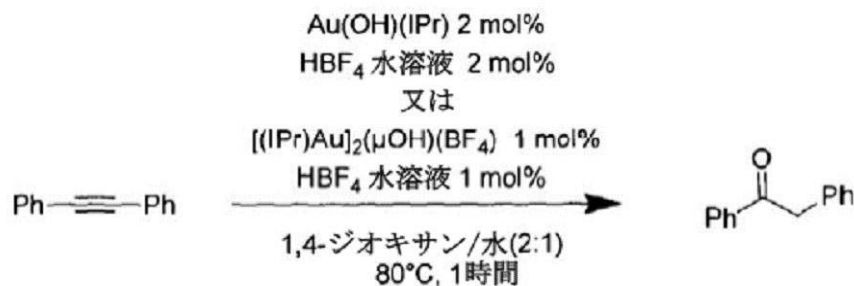
【0113】

[D : アルキン水和]

この反応については、ジオキサン/水 (2 : 1) 混合物中 5 mol% の $\text{Au}(\text{IPr})\text{Cl}$ と 10 mol% の AgSbF_6 とを 80 °C で 1 時間 30 分使用したことが以前に報告されている (参考文献 19)。Tanaka は金前駆体の別の酸活性化を報告した (参考文献 20)。メタノール/水 (2/1 ~ 6/1) 中 1 mol% の $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Me}]$ と 50 mol% の H_2SO_4 とを 70 °C で 5 時間反応させて 53% の単離収率をもたらした。本方法は、銀を必要とせず実施が比較的単純である。

【0114】

【化 17】



10

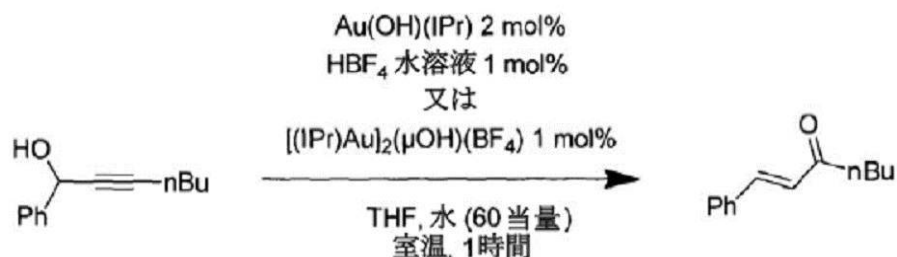
【0115】

[E:マイヤー・シュスター反応]

マイヤー・シュスター反応については、MeOH/水混合物中2mol%の $[(\text{IPr})\text{AuCl}]/\text{AgSbF}_6$ を60で一晚使用したことが以前に報告されている(参考文献21)。反応は今や銀を用いずに行うことができる。

【0116】

【化 18】



20

【0117】

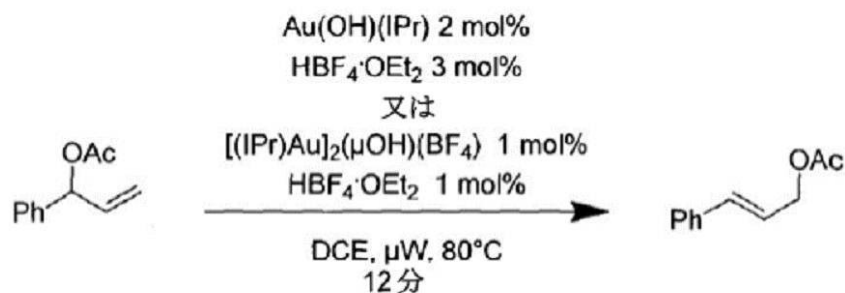
[F:アリル性アセートの3,3'転位]

DCE中3mol%の $[(\text{IPr})\text{AuCl}]$ と2mol%の AgBF_4 とを80で12分間使用したことが以前に報告されている(参考文献22)。下記の反応は銀共触媒/活性剤の使用を必要としない。

30

【0118】

【化 19】



40

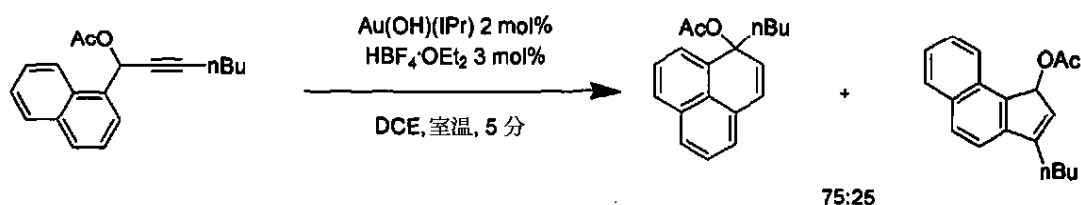
【0119】

[G:プロパギル性アセートの環化]

以前、2mol%の $[(\text{IPr})\text{AuCl}]$ と2mol%の AgBF_4 とをDCM中室温で12分間使用したことが報告されている(参考文献23)。12(現場で生成)を用いることによって、この場合も同様に銀を必要としない。

【0120】

【化20】



10

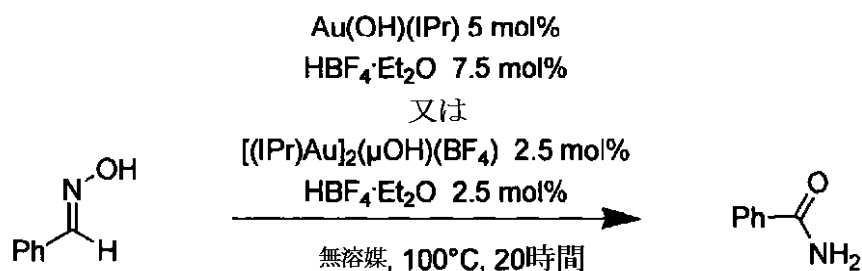
【0121】

[H:ベックマン型転位]

以前には、5 mol%の Au(IPr)Cl と10 mol%の AgBF_4 とを無溶媒100で20時間用いていた(参考文献24)。銀は作用機序において役割を果たすと推測されていた。この反応は今や銀を用いずに行われる。

【0122】

【化21】



20

【0123】

[I:ヒドロアミノ化]

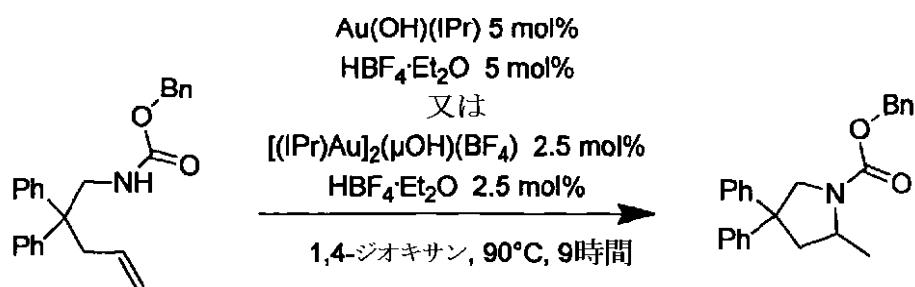
Widenhoeferは、幾つかの条件を用いてこの反応を達成した：ジオキサン中 $[\text{Au(PPh}_3)\text{Cl}]$ 5 mol%と AgOTf 5 mol%を60で18時間(参考文献25)；ジオキサン中 $[\text{Au(IPr)Cl}]$ 5 mol%と AgOTf 5 mol%を45で15時間(参考文献26)。

【0124】

12又は2から現場で生成させた12を用いる場合、銀を必要としない。

【0125】

【化22】



40

【0126】

50

反応 A ~ I の結果の要約を表 4 に示し (図 2) 、ここで $AuOH$ は $[Au(IPr)(OH)](2)$ の使用を参照し (HBF_4 を用いる場合 12 を現場生成し) 、 $Au_2(\mu OH)$ は前もって単離して反応混合物に加えた $\{[Au(IPr)]_2(\mu - OH)\}BF_4(12)$ の使用を参照する。

【 0 1 2 7 】

[ヒト癌細胞に対する水酸化金錯体の活性]

本発明の水酸化金錯体を、ヒト癌細胞株に対するその細胞毒性について評価した。

【 0 1 2 8 】

下記に示すように、LNCaP (前立腺癌) 細胞株、MDA MB 2 3 1 (乳癌) 細胞株及び B 4 2 C L 1 6 (乳癌) 細胞株を用いて、錯体 2 の IC_{50} 濃度及び IC_{10} 濃度を試験した。

【 0 1 2 9 】

IC_{50} (μM) LNCaP	IC_{10} (μM) LNCaP	IC_{50} (μM) MDA MB231	IC_{10} (μM) MDA MB231	IC_{50} (μM) B42 CL16	IC_{10} (μM) B42 CL16
1.40	2.30	0.90	1.42	0.18	0.41

【 0 1 3 0 】

ヒト尿路上皮細胞株 (SV - HUC - 1) 及び膀胱癌細胞株 (MGH - U1) に対する 2 の活性も測定して結果を下記に示す。

【 0 1 3 1 】

IC_{50} (μM) SV-HUC-1	IC_{10} (μM) SV-HUC-1	IC_{50} (μM) MGH-U1	IC_{10} (μM) MGH-U1
0.10	0.35	0.18	0.45

【 0 1 3 2 】

同じ患者由来のヒト前立腺上皮細胞株 P 2 1 T Z 及び前立腺癌細胞株 P 2 1 P Z に対する 2 の活性も下記に示す。

【 0 1 3 3 】

IC_{50} (μM) P21TZ	IC_{10} (μM) P21TZ	IC_{50} (μM) P21PZ	IC_{10} (μM) P21PZ
0.43	0.82	0.35	0.50

【 0 1 3 4 】

抗癌剤シスプラチンの細胞毒性も、下記のように比較目的で 3 つのこれら細胞株に対して評価した。これらの結果は、錯体 2 がシスプラチンよりも更に低い IC_{50} 値を有することを示している。

【 0 1 3 5 】

細胞株	SV-HUC-1	LNCaP	MDA MB231
$IC_{50}(\mu M)$	25	18	28

【 0 1 3 6 】

確立された前立腺癌株及び乳癌株 (LNCaP 及び MDA MB 2 3 1) は膀胱細胞株

(SV-HUC-1及びMGH-U1)よりも感受性が低く、また前記膀胱細胞株は前立腺細胞株及び乳房細胞株(B42 CL16及びP21TZ及びP21PZ)と同様の感受性を有した。同じ患者に由来する正常上皮細胞と腫瘍細胞との間では感受性がわずかに相違しているだけであった。2の全体の活性は、シスプラチンによって示されたものを上回った。

【0137】

[試験プロトコル]

細胞毒性アッセイ：化合物/錯体をDMSOに溶解しDMSOで希釈した。最終希釈は個々の培地で行い、DMSOの最終濃度は常に0.01%未満であった。細胞をピペットでマイクロタイタープレート(NUNC)に4000細胞/ウェルで移し、空气中5%CO₂中37℃で24時間インキュベートした。様々な濃度の化合物/錯体を10μLの容積で細胞に加えた。これらのプレートを3日間5%CO₂の空气中37℃でインキュベートした。光の不存在下で3時間インキュベーションした後、Dojindo kit CCK-8(細胞係数キット-8、DojindoテクノロジーズUSA、CK04-11)法を用いて、細胞の生存率を測定した。これらのプレートをELISAプレートリーダー上で450nmの波長で読み取った。

【0138】

参考文献

1. H. W. Roesky, S. Singh, K. K. M. Yusuff, J. A. Maguire, N. S. Hosmane, *Chem. Rev.* 106, 3813 (2006).
2. a) G. Marcon, S. Carotti, M. Coronello, L. Messori, E. Mini, P. Orioli, T. Mazzei, M. A. Cinellu, G. Minghetti, *J. Med. Chem.* 45, 1672 (2002); b) M. A. Cinellu, G. Minghetti, M. V. Pinna, S. Stoccoro, A. Zucca, M. Manassero, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2304 (2003).
3. a) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* 2008, 108, 3239; b) A. Arcadi, *Chem. Rev.* 108, 3266 (2008); c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* 108, 3326 (2008). 10
4. a) K. M. Hindi, M. J. Panzner, C. L. Cannon, W. J. Youngs, *Chem. Rev.* 2009, 109, 3859; b) H. G. Raubenheimer, S. Cronje, *Chem. Soc. Rev.* 37, 1998 (2008).
5. a) N. M. Scott, S. P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2005, 1815; b) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* 108, 3351 (2008).
6. a) F. Glorius Ed. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Springer-Verlag: Berlin, Germany, 2007. b) S. P. Nolan Ed. *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006; c) F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chem., Int. Ed.* 47, 3122 (2008); d) N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 1776; e) S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* 109, 3612 (2009). 20
7. D. V. Partyka, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Angew. Chem., Int. Ed.* 45, 8188 (2006).
8. G. A. Molander; B. Canturk, *Angew. Chem., Int. Ed.* 48, 9240 (2009).
9. E. Y. Tsui, P. Müller, J. P. Sadighi, *Angew. Chem., Int. Ed.* 47, 8937 (2008).
10. a) N. Mezaillies, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* 7, 4133 (2005); b) L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* 26, 4704 (2007). 30
11. K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* 63, 1568 (2007).
12. F. G. Bordwell, R. J. McCallum, W. N. Olmstead, *J. Org. Chem.* 49, 1424 (1984).
13. pK_a for m-toluidine, see: L. K. Blair, J. Baldwin, W. C. Smith, Jr., *J. Org. Chem.* 42, 1817 (1977).
14. A. Bayler, A. Bauer, H. Schmidbaur, *Chem. Ber.* 1997, 130, 115-118.
15. For structural comparison with a Pt congener, $[(PtPh(cod))_2(\mu-OH)]BF_4$ see: Y. Suzuki, K. Osakada, *Organometallics* 2004, 23, 5081-5084. 40

16. Nieto-Oberhuber, C.; Paz Muñoz, M.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.
17. Nieto-Oberhuber, C.; Paz Muñoz, M.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.
18. Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136.
19. Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448-449.
20. Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563-4565.
21. Ramón, R. S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1767-1773.
22. Marion, N.; Gealageas, R.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653-2656.
23. Marion, N.; Díez-González, S.; de Frémont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647-3650.
24. Ramón, R. S.; Bosson, J.; Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2010**, DOI: 10.1021/jo902461a
25. Han, X.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1747-1749.
26. Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303-5305.
27. Marion, N.; Carlqvist, P.; Gealageas, R.; de Fremont, P.; Maseras, F.; Nolan, S.P. ; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437-6451.
28. Sharp, P.R.; Yang, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6983-6984.
29. Kissner, R.; Welte, G.; Geier, G.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 1773-1777.

10

20

【 図 1 】

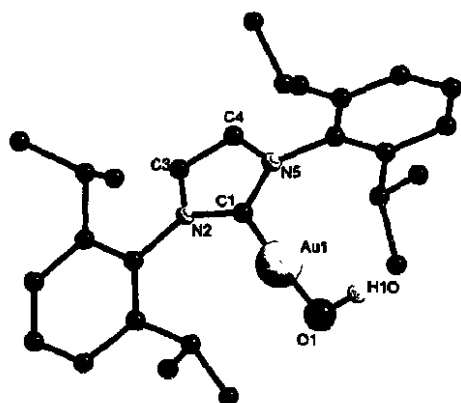


Fig. 1

【 図 2 】

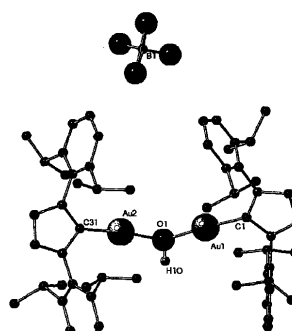


Fig. 2

表4

合成法	金属材料	IBR (当量)	A	B	C	D	E	F	G	H	I
			ニトリル水和	硝酸塩	アルコキシ/アルキル水和	マイスター 水溶液	3,3 単位	プロパル キル性酢酸	ベンゾマン ズ型 触媒	ビドロ アミノ化	
1	-	1	-	<2%	-	-	-	<5%	-	(48%)	-
2	AuOH	-	23%	-	-	12%	-	-	17% (5%)	-	-
3	AuOH	0.5	99%	-	16%	90%	-	-	46% (5%)	-	-
4	AuOH	1	98%	>99%	90%	>99% (93%)*	-	85%	81% (4%)	>99%	-
5	AuOH	1.5	-	>99%	>99%	>99%	100%	>99% (93%)*	100%	92% (4%)	>99%
6	Au ₂ (uOH)	-	>99%	38%	30%	88%	-	-	-	25% (6%)	-
7	Au ₂ (uOH)	1	-	>99%	>99%	>99%	-	>99%	-	90% (6%)	>99%

* 増量効果
b アミノドへの酸化であり、カタンに由来する生体動

* アミノ化率は、アミノ化生成物

* 溶解度

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 69/74 (2006.01)		C 0 7 C 69/74	A
C 0 7 C 67/475 (2006.01)		C 0 7 C 67/475	
C 0 7 C 69/757 (2006.01)		C 0 7 C 69/757	Z
C 0 7 C 49/784 (2006.01)		C 0 7 C 49/784	
C 0 7 C 45/26 (2006.01)		C 0 7 C 45/26	
C 0 7 C 49/796 (2006.01)		C 0 7 C 49/796	
C 0 7 C 69/145 (2006.01)		C 0 7 C 69/145	
C 0 7 C 231/10 (2006.01)		C 0 7 C 231/10	
C 0 7 D 233/02 (2006.01)		C 0 7 D 233/02	
C 0 7 D 233/06 (2006.01)		C 0 7 D 233/06	
C 0 7 D 213/81 (2006.01)		C 0 7 D 213/81	
C 0 7 D 207/06 (2006.01)		C 0 7 D 207/06	
A 6 1 K 31/555 (2006.01)		A 6 1 K 31/555	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
B 0 1 J 31/22 (2006.01)		B 0 1 J 31/22	Z
C 0 7 B 61/00 (2006.01)		C 0 7 B 61/00	3 0 0

(74)代理人 100175606

弁理士 上利 美由紀

(72)発明者 スティーブン ピー ノーラン

イギリス国 ケイワイ 1 6 8 エヌエル セイント アンドリューズ パイプランド ファーム
ステディング 3

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 1 6 9 8 0 (J P , A)

特開 2 0 0 7 - 0 4 5 7 9 1 (J P , A)

特開 2 0 0 6 - 0 6 3 0 0 0 (J P , A)

特開昭 6 1 - 2 2 9 8 8 1 (J P , A)

Chemistry - A European Journal , 2 0 0 7 年 , 13(22) , p.6437-6451

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 F 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

B 0 1 J 3 1 / 0 0

C 0 7 C 4 5 / 0 0

C 0 7 C 4 9 / 0 0

C 0 7 C 6 7 / 0 0

C 0 7 C 6 9 / 0 0

C 0 7 C 2 3 1 / 0 0

C 0 7 C 2 3 3 / 0 0

C 0 7 C 2 3 5 / 0 0

C 0 7 D 2 0 7 / 0 0

C 0 7 D 2 1 3 / 0 0

C 0 7 D 2 3 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)