

【若手研究(S)】

生物系 (医歯薬学 I)



研究課題名 不斉触媒反応開発を基軸とする革新的有機合成 および医薬候補分子骨格の拡張

東京大学・大学院薬学系研究科・准教授

かない もとむ
金井 求

研究分野：医歯薬学

キーワード：不斉合成

【研究の背景・目的】

標的分子の環境調和性高い自在合成法の確立を基盤として、医薬分子の候補骨格を拡張し、最終的に人類の健康に貢献する医薬の創出を促進することが、本研究の最大の目標である。生命科学と物質科学の橋渡しとして位置し人類の知の総結集ともいべき創薬は、天然資源の乏しい我が国の21世紀の重要な基幹分野の1つである。近年、世界的に新薬が出にくくなっている傾向があるが、その原因として、医薬リードの質が限界に達しつつある点が挙げられる。供給コストを最初から考えて、優れた生物活性が期待される化合物であっても合成が困難な場合にはリードから排除される場合がある。医薬分子の基本となる有機化合物は本来無限の多様性を持っているにもかかわらず、創薬の入り口で候補分子を「つくりやすさ」を基準に極端に限定せざるを得ない点は大きな問題である。本研究課題では、不斉触媒反応の開発を基盤として現状の有機合成化学の限界を克服していくとともに、創薬を推進しうる新骨格医薬リード分子群の一般的合成法の確立を目標とする。

【研究の方法】

1. ソフトメタル共役不斉塩基触媒の特性を活かした元素効率の高い炭素骨格構築反応の開発

ソフトメタルの π 電子親和性を利用したニトリル α 位、アリル位、ベンジル位、プロパルギル位等の官能基選択的脱プロトン化を促進するソフトメタル (Cu, Fe, Mn, or Co) 共役塩基不斉触媒を創出する。反応系内で安定有機分子からの脱プロトン化により触媒的に生成するソフトメタル共役核剤を用いて、新規な直接的触媒的不斉炭素骨格構築反応を開発する。

2. 不斉触媒反応開発を基盤とする医薬およびそのリード化合物の革新的合成

独自の不斉触媒反応の特色を活かして、医薬を含めた生物活性化合物の迅速合成法を確立する。特に、抗結核薬 R207910 の短工程合成、無保護の糖をアクセプターとする抗インフルエンザ薬リレンザの簡便合成、および脱対称化によるイノシトール 1,4,5-トリスリン酸の合成法の確立を目標とする。また、反応論開発を基盤とした特色ある医薬リード創製への貢献にも力を注ぐ。例えば、不斉触媒制御の直接的連続的アルドール反応を開

発することにより、不斉四置換炭素含有人工ポリケチドを網羅的に合成し、その医薬リードとしての機能を検討することを計画している。

【期待される成果と意義】

ソフトメタル-ハードアニオン共役塩基不斉触媒の炭素骨格構築触媒としての優れた機能は、私たちが世界に先駆けて発見したものである。独自の触媒を元素効率の高い不斉炭素骨格構築反応に展開し、方法論開発を基盤として標的分子の合成を革新的に効率化していく。さらに既知の医薬や生物活性化合物の合成法確立に留まらず、独自の不斉触媒反応の特徴を活かして特色ある医薬候補分子骨格の開拓を目指す。本研究により医薬合成の効率や環境調和性を格段に向上させるとともに、従来は合成がネックとなってアクセスできなかった新規医薬分子の選択が可能となり、潜在的医薬候補品の可能性を質的に向上できるものと期待される。医薬リードの枯渇が世界的に深刻化する前に新たなリード分子群を開拓しておくことは、世界産業や経済にとっても大きな意義を持つ。基礎となる合成方法論の拡充を通して有機合成化学の創造性を拡張し、創薬や機能性分子創製といった分野に貢献していきたい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tomita, D.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. "Enantioselective Synthesis of SM-130686 Based on the Development of Asymmetric Cu(I)F-Catalysis to Access 2-Oxindoles Containing a Tetrasubstituted Carbon" *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, in press.
- Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. "A Synthesis of Tamiflu by Using a Barium-Catalyzed Asymmetric Diels-Alder-Type Reaction" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070-1076.

【研究期間と研究経費】

平成21年度-25年度

86,100千円

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/index.html>