

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	革新的分子合成法の開発を核とする独創的医薬シーズの創出
研究機関・ 部局・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・教授
氏名	金井 求

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成23年9月30日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付を受けた額			利息等収入 額	収入額合計	執行額	未執行額
	平成22・23年度	平成24年度	平成25年度				
直接経費	46,000,000	0	0	0	46,000,000	46,000,000	0
間接経費	13,800,000	0	0	0	13,800,000	13,800,000	0
合計	59,800,000	0	0	0	59,800,000	59,800,000	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	1,000,000	42,954,103	0	0	43,954,103
旅費	0	606,050	0	0	606,050
謝金・人件費等	0	25,000	0	0	25,000
その他	0	1,414,847	0	0	1,414,847
直接経費計	1,000,000	45,000,000	0	0	46,000,000
間接経費計	0	13,800,000	0	0	13,800,000
合計	1,000,000	58,800,000	0	0	59,800,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
示差熱・熱量同時測定装置	DTG-60・ (株)島津製 作所	1	3,045,000	3,045,000	2011/7/22	東京大学
グローブボックスシステム	VAC1019 65 OMNI -LAB ST OH-N・米 国 VAC社	1	7,822,260	7,822,260	2011/8/5	東京大学
CHIRALPAK IA セミ分取 カラム	20×250m m 5μm・ ダイセル化 学工業(株)	1	1,144,500	1,144,500	2011/8/23	東京大学
CHIRALPAK IC セミ分取 カラム	20×250m m 5μm・ ダイセル化 学工業(株)	1	1,144,500	1,144,500	2011/8/23	東京大学

5. 研究成果の概要

地球上に豊富に存在する銅触媒を用いて、酸化条件下で人工アミノ酸誘導体を合成する触媒反応を見出した。本反応では、*t*-ブチルヒドロペルオキシドを酸化剤として、アミノ酸誘導体とヘテロ環上の2種類の sp^3 炭素上のC-H結合を触媒的かつ選択的に活性化し、温和な条件のもとに高い位置選択性でカップリング反応が進行する、官能基選択性の高い収束的カップリング反応であることが特徴である。本反応の生成物を出発点として、分子の複雑性を向上させる数種の変換反応が可能であることを明らかにした。詳細な反応機構の解析も行き、ヘテロ環からの水素ラジカルの引き抜きに続く酸化を経て生成するカルボカチオンが重要な中間体であることを明らかにした。

課題番号	LS025
------	-------

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	革新的分子合成法の開発を核とする独創的医薬シーズの創出
	Drug Seeds Development Based on Innovative Catalyses
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	東京大学・大学院薬学系研究科・教授
	The University of Tokyo, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor
氏名 (下段英語表記)	金井 求
	Motomu Kanai

研究成果の概要

(和文):地球上に豊富に存在する銅触媒を用いて、酸化条件下で人工アミノ酸誘導体を合成する触媒反応を見出した。本反応では、*t*-ブチルヒドロペルオキシドを酸化剤として、アミノ酸誘導体とヘテロ環上の2種類の sp^3 炭素上のC-H結合を触媒的かつ選択的に活性化し、温和な条件のもとに高い位置選択性でカップリング反応が進行する、官能基選択性の高い収束的カップリング反応であることが特徴である。本反応の生成物を出発点として、分子の複雑性を向上させる数種の変換反応が可能であることを明らかとした。詳細な反応機構の解析も行い、ヘテロ環からの水素ラジカルの引き抜きに続く酸化を経て生成するカルボカチオンが重要中間体であることを明らかとした。

(英文): Using an abundant copper salt as a catalyst, a method for the synthesis of artificial amino acid derivatives under oxidative conditions have been developed. The reaction proceeds through catalytic and selective activation of two sp^3 C-H bonds in nitrones and heterocycles under very mild conditions. Excellent functional group tolerance and convergency are the two main characteristics of this reaction. The products can be rapidly converted to structurally more complex, synthetically useful building blocks through further conversions. Detailed mechanistic studies suggested that the reaction proceeds through a carbocation intermediate.

1. 執行金額 59,800,000 円
(うち、直接経費 46,000,000 円、間接経費 13,800,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成23年9月30日

3. 研究目的

(1)未開拓医薬素子の大量供給を実現する革新的分子合成法の開発

優れた医薬素子としての機能が期待できる化合物群を、クリーンかつ迅速に自在合成できる触媒法を確立する。鍵となるのは、反応系内での安定有機分子の触媒的活性化を経由する革新的触媒反応の開発であり、中でも地球の酸化的環境を活かして温和な条件で官能基選択性高く進行する反応条件を開発する。

(2)新規医薬素子の特性を活かした独創的医薬シーズ創出

上記の分子合成法開発により簡便供給が可能となった医薬素子の特性を活かして、概念的に新しい構造と機能を有する医薬リード分子の創出を図る。特に、非天然アミノ酸から構築する定まった3次元構造を有するネオペプチドの設計と合成を基軸とする、タンパク質間相互作用の阻害あるいは安定化からの創薬アプローチを検討する。非天然アミノ酸から構築されるネオペプチドは、安定かつ設計可能な3次元構造を有し、ペプチダーゼに認識されないために生体内で安定であり、さらに分子の親水性/疎水性バランスを自在にチューニングすることで生体膜透過性を獲得しうる。ネオペプチドの利点を活かして、現状のペプチド医薬の体内動態面における限界を克服し、新たな創薬概念を確立する。

4. 研究計画・方法

(1)未開拓医薬素子の大量供給を実現する革新的分子合成法の開発

ユビキタスソフトメタル触媒の新機能を開拓することにより、新しい合成法を実現する炭素骨格構築反応を確立する。我々が概念を確立したソフトメタル共役塩基触媒の特性を活かして、保護基フリーの基質(特に糖類)を用いた炭素-炭素結合形成反応を開発し、多官能基性医薬リードの合成を短工程化する。また、酸化的条件下にユビキタスメタル触媒により sp^3 C-H 結合を活性化し、これを契機として炭素-炭素結合形成反応を開発する。この反応においては、 pK_a に非依存的な反応開始点の選択が可能になり、従来法とは概念的に異なる合成ルートの選択が可能になりうるものと期待できる。最終的には、空気中の酸素を当量酸化剤として水を排出しながら炭素骨格を構築して行く新世代触媒を見出す。

(2)新規医薬素子の特性を活かした独創的医薬シーズ創出

独自の触媒的合成法により供給を容易としたビルディングブロックを用いて、独創的な医薬シーズの創出を行う。特に、酸化的炭素骨格構築反応により合成する非天然アミノ酸をモジュールとした人工ペプチドに依るタンパク質間相互作用のモジュレーター分子を設計合成し、これによる抗癌剤リード創出を検討する。

5. 研究成果・波及効果

本研究費を頂いて1年弱の後に、より大きな研究費であるERATOに採用されたため、最先端・次世代研究開発支援プログラムを廃止せざるを得なくなった。短期間であったため、当初の計画のうち(1)の方のみで端緒となる成果を得た。

安価な銅触媒(CuOBz-1,10 フェナンスロリン(1,10-phen.)錯体)の存在下に、比較的安全性の高い酸化剤であるTBHPを用いることで、酸素や窒素といったヘテロ原子の隣接位 sp³ C-H 結合が選択的に活性化され、カルボカチオンを経由してニトロン類と位置選択的な炭素-炭素結合形成反応が起きることを見出した(図1)。この成果は、安定で簡便に合成可能なニトロンの新しい反応性を見出した点と、複雑性化合物の合成へも展開できるレベルの温和な条件で官能基選択的に反応が進行する点で評価できる。生成物も反応性を有するニトロンであり、更なる変換により分子の構造複雑性を迅速に向上させることができた。

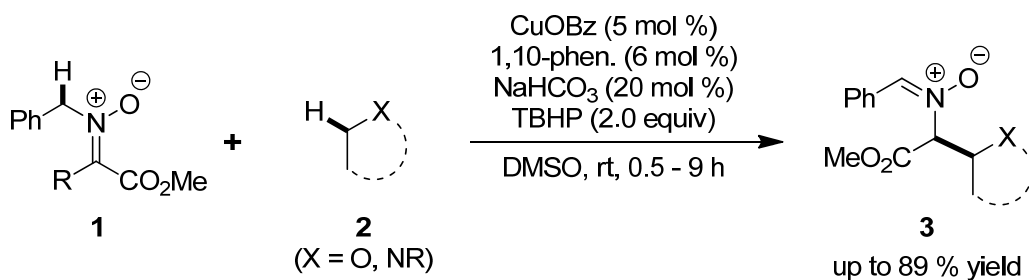


図1. ニトロンと複素環の触媒的酸化カップリング

本成果は、より簡便な空气中酸素を酸化剤として用いる反応や、より安定な sp³ C-H を活性化する触媒を将来的に開発して行くための出発点となるものである。特に、従来の方法ではアクセスしにくい非天然アミノ酸誘導体を迅速に合成することができるようになったため、独自医薬リードの簡便供給の基盤反応として期待できる。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計6件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計6件</p> <p>“Lewis Acid Catalyzed Benzylic C–H Bond Functionalization of Azaarenes: Addition to Enones” Hiroto Komai, Tatsuro Yoshino, Shigeki Matsunaga, Motomu Kanai, <i>Organic Letters</i> 2011, <i>13</i>, 1706–1709.</p> <p>“Recent Development in Synthetic Strategies for Oseltamivir Phosphate” Masakatsu Shibasaki, Motomu Kanai, Kenzo Yamatsugu, <i>Israel Journal of Chemistry</i> 2011, <i>51</i>, 316–328.</p> <p>“Catalytic Asymmetric Ring-Opening of <i>meso</i>-Aziridines with Malonates under Heterodinuclear Rare Earth Metal Schiff Base Catalysis” Yingjiu Xu, Lu-Quin Lin, Motomu Kanai, Shigeki Matsunaga, Masakatsu Shibasaki, <i>Journal of the American Chemical Society</i> 2011, <i>133</i>, 5791-5793.</p> <p>“A Facile Pathway to Enantiomerically Enriched 3-Hydroxy-2-Oxindoles: Asymmetric Intramolecular Arylation of α-Keto Amides Catalyzed by a Palladium–DifluorPhos Complex” Liang Yin Motomu Kanai, Masakatsu Shibasaki, <i>Angewandte Chemie, International Edition</i> 2011, <i>50</i>, 7620-7623.</p> <p>“Catalytic Migratory Oxidative Coupling of Nitrones” Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, <i>Organic Letters</i> 2011, <i>13</i>, 4288-4291.</p> <p>“Catalytic Migratory Oxidative Coupling of Nitrones through an Outer-Sphere C(sp^3)-H Activation Process” Shogo Hashizume, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, <i>Chemical Record</i> 2011, <i>5</i>, 236-241.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計0件</p>
<p>会議発表 計9件</p>	<p>専門家向け 計9件</p> <p>2011.4.15, 3rd UK Japan Symposium on Catalytic Asymmetric Synthesis, Chemistry Research Laboratory, Oxford University, UK, Motomu Kanai “Hard Anion-Conjugated Cu(I) Catalysis: Application to Asymmetric Tetrasubstituted Carbon Construction and Synthesis of Drug Leads”</p> <p>2011.6.6, The Uehara Memorial Foundation Symposium 2011 “Chembiomolecular Science: at the Frontier of Chemistry and Biology” Hyatt Regency Tokyo, Japan (June 6-8, 2011), Motomu Kanai “Catalytic Asymmetric Synthesis of Tamiflu and its Structural Diversification through Late-Stage Catalysis”</p> <p>2011.6.9, HELセミナー 東京、お茶の水税経、金井求「新不斉触媒反応の開発について」</p> <p>2011.6.10, HELセミナー 大阪、サムティフェイム新大阪、金井求「新不斉触媒反応の開発について」</p> <p>2011.6.24, 講演 大阪大学工学研究科、金井求「ハードアニオン共役1価銅不斉触媒」</p> <p>2011.6.30, 第1回ものづくりを革新する新しい触媒研究会：有機分子触媒からクロスカップリング金属触媒まで、名古屋工業大学、金井求「ハードアニオン共役1価銅不斉触媒」</p>

様式21

	<p>2011.7.29, University of Malaya (ACP lectureship), Malaysia, Motomu Kanai “Hard Anion-Conjugated Cu(I) Asymmetric Catalysis”</p> <p>2011.8.2, SPS-NTU/NUS Joint Seminar, Nanyang Technological University, Singapore, Motomu Kanai “Hard Anion-Conjugated Cu(I) Asymmetric Catalysis”</p> <p>2011.9.8, 14th Asian Chemical Congress 2011 (14ACC), 5th Asian Network of Metal Chemistry, Bangkok, Thailand, Motomu Kanai “Hard Anion-Conjugated Cu(I) Asymmetric Catalysis”</p> <p>一般向け 計0件</p>
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得 状況 計0件	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
Webページ (URL)	http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kanai/index.html
国民との科学・技術対話の実施状況	東京大学のオープンキャンパスに合わせて高校生を対象にした研究紹介を予定していたが、節電の影響でオープンキャンパスが12月に延期されたため未実施である。
新聞・一般雑誌等掲載 計0件	
その他	

7. その他特記事項

なし。