

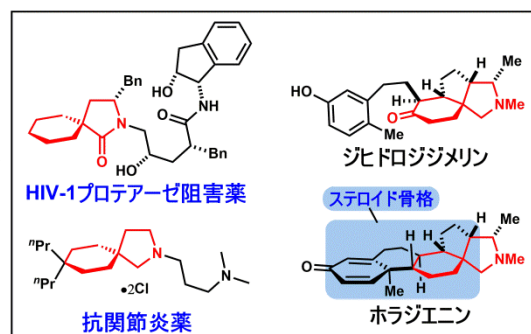
世界初！エナンチオ選択的な銀カルベノイド反応を開発

～医薬分子の迅速合成で創薬研究が加速化～

千葉大学薬学研究院 薬化学研究室に所属する根本哲宏教授、原田慎吾助教らは、カルベノイドの金属特性を活用したフェノール類の化学選択的かつエナンチオ選択的な脱芳香化反応を開発しました。

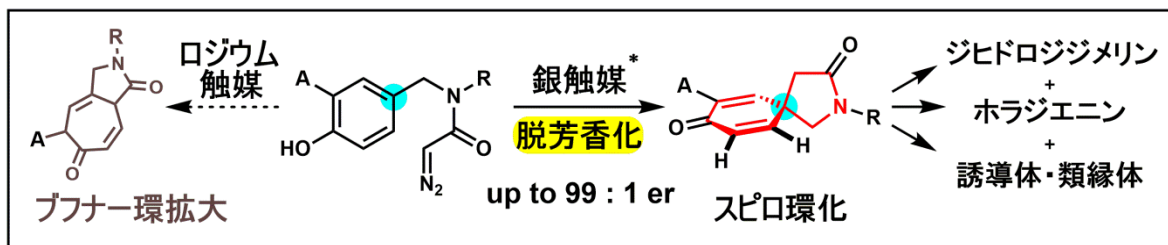
■ 研究背景と問題点

アザスピロ環を有する化合物は右図に示す通り**有用な生物活性**を示します。しかし三次元的に複雑な分子構造を持つものが多く、ジヒドロジメリン・ホラジエニンは未だに合成されたことがありません。即ち、医薬分子の有力候補にも関わらず、**創薬研究に活用されていません**。



■ 研究成果

当研究室では金属カルベノイドというユニークな反応性を有する高活性炭素化学種の反応性解明と有機合成化学への応用研究に取り組んでおります。今回我々は、金属カルベノイドが配位している金属種によって大きく異なる反応性を示すことを見出しました。下記のようなフェノール誘導体に対し、汎用されるロジウム触媒を作用させるとブフナー環拡大反応が進行するのに対し、**銀触媒**を作用させると化学選択的に**脱芳香化反応**が進行し、**アザスピロ環化合物**が得られることを見出しました。さらに不斉配位子を持つ銀触媒を使用することで、フェノール類の不斉脱芳香化反応へと展開することに成功しました。密度汎関数法に基づく理論計算により、**銀カルベノイド種は極めて高い求電子性**を有しており、反応性の差異に寄与していることを明らかにしました。



■ 今後期待できること

今回開発した合成法を用いることで、三次元的に複雑な構造を有する**アザスピロ環分子を迅速に合成**できます。ジヒドロジメリン・ホラジエニンを含む多種の生物活性物質の短工程合成が可能となり、**創薬シーズの創出が加速化**することでカルベノイド化学分野における学術的な芽となるだけでなく、機能性分子合成、医薬品リード開発という産業の芽に繋がると期待できます。

本件の詳細は、米国化学会誌 *J. Am. Chem. Soc.* に公開されました。DOI: 10.1021/jacs.7b04813

本研究は千葉大学戦略的重点研究強化プログラム「キラリティー物質科学」、千葉大学リーディングプログラム「ソフト分子活性化」、日本科学協会笹川科学研究助成、公益財団法人双葉電子記念財団、公益財団法人東京生化学研究会、長井記念薬学研究奨励支援事業、JSPS科研費 JP15K07850, JP16K18840の支援を受けて行われました。

本件に関するお問い合わせ・取材のお問い合わせ
千葉大学大学院薬学研究院・薬化学研究室 根本哲宏、原田慎吾
TEL:043-226-2920 メール: tnemoto@faculty.chiba-u.jp, Sharada@chiba-u.jp