

各報道機関文教担当記者 殿

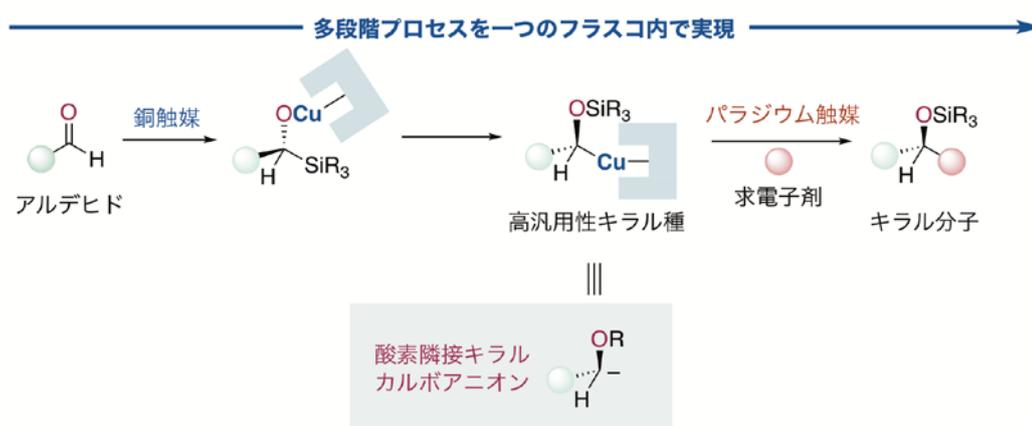
## キラルな医薬品の合成に向けた新しい戦略 ～アルデヒドから高汎用性キラル種をつくりだす～

金沢大学医薬保健研究域薬学系の**大宮寛久**教授らの研究グループは、**入手容易なアルデヒド(※1)から高汎用性キラル種を創成し、医薬品において重要な役割を担うキラル分子の選択的合成**に成功しました(図1)。

**アルデヒドから、高い汎用性をもつ“酸素隣接キラルカルボアニオン(※2)”を発生させ、これを一つのフラスコ内で連続的に次の反応に利用するプロセス**を見いだしたことが成功の鍵といえます。従来の手法では、このキラルカルボアニオンは、反応を制御することが困難な金属試薬を用いた多段階プロセスによる事前調製が必要です。本研究成果は、キラルな医薬品を選択的に合成するための新しい戦略を提供したといえ、医薬品や医薬品候補化合物の迅速な合成につながることを期待されます。

本研究成果は、2018年12月20日にアメリカ化学会誌『Journal of the American Chemical Society』のオンライン版に掲載されました。

### ■本手法■



### ■従来法■

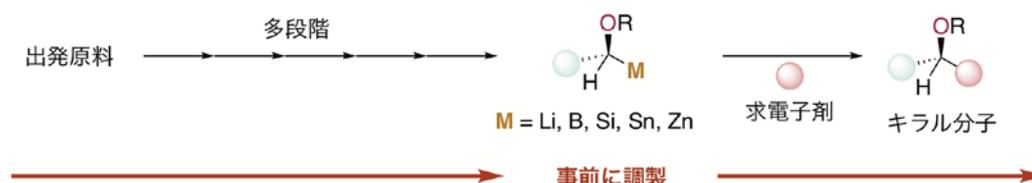


図1 研究概要

## 【研究の背景】

右手と左手のように、ある物体が自らの鏡写しの像の形と異なり、重ね合わせることができない関係をキラリティーと呼びます。物質の世界には、構成元素およびその並びは全く同じで、キラリティーの関係にあるキラル分子が数多く存在します。これらキラル分子は、化学的・物理的性質は類似していますが、生体への機能は全く異なることが知られています。例えば、一方のキラル分子が、優れた医薬品活性を示すにもかかわらず、もう一方が副作用を示すこともあります。したがって、有用な一方のキラル分子のみを選択的に合成する化学反応（不斉合成）を開発することは医薬品や医薬品候補化合物の合成において重要です。

## 【研究成果の概要】

酸素隣接キラルカルボアニオンは、キラル分子の不斉合成のための有用な化学反応種です。しかし、従来の手法で、酸素隣接キラルカルボアニオンを合成するには、反応制御が困難な金属試薬を用いた多段階プロセスによる事前調製が必要です（図1）。

一方、医薬保健研究域薬学系の大宮寛久教授、長尾一哲博士、藪下絢矢（大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程）、湯浅慧大（大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程）の研究グループは、アルデヒドから酸素隣接キラルカルボアニオンを触媒的（※3）に形成させ、これを活用した新しい不斉合成反応を開発しました。具体的には、下記の①と②のプロセスが一つのフラスコ内において、**各段階のキラル情報を維持させながら連続して起こる、銅触媒（※4）とパラジウム触媒（※5）のハイブリッド触媒システムを設計**しました（図1）。銅触媒に対する配位子（※6）として、独自にデザインしたキラル含窒素複素環カルベン（※7）が有効でした（図2）。このカルベンは触媒活性、反応制御および選択性発現に重要な役割を果たすことが分かりました。

- ① アルデヒドから、アルデヒドへのケイ素の不斉付加，続く転位反応を経て“酸素隣接キラルカルボアニオン等価体であるキラル銅種”をフラスコ内で触媒的に形成させる。
- ② フラスコ内で形成されたキラル銅種をパラジウム触媒存在下で求電子剤（※8）で捕捉する。

本手法を用いた、芳香族アルデヒドと臭化ベンゼンの反応により、抗ヒスタミン薬をはじめとした医薬品や医薬品候補化合物などに見られる重要な骨格であるキラルなジフェニルメタノールを合成できます（図3）。

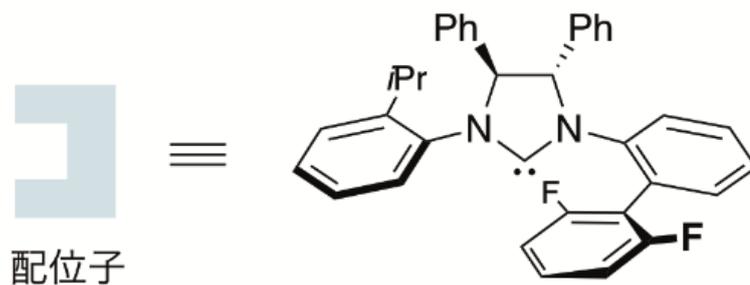


図2 キラル含窒素複素環カルベン

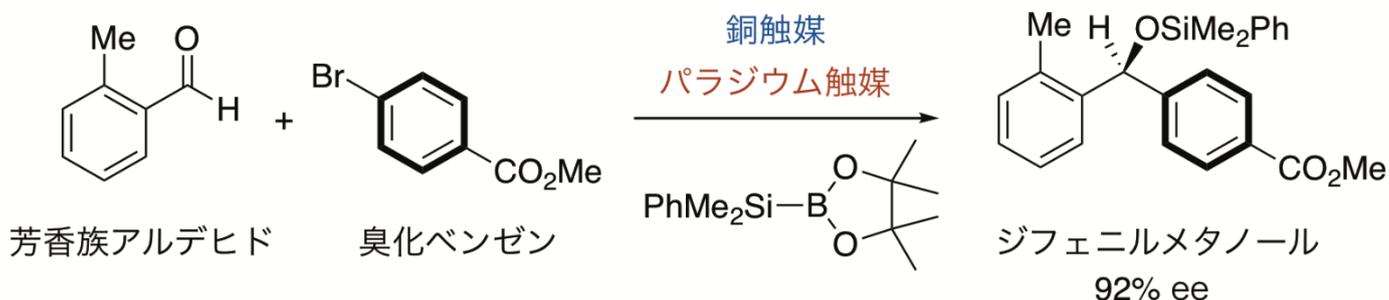


図3 キラルなジフェニルメタノールの不斉合成

#### 【今後の展開】

本研究で見いだされた、アルデヒドから形成される酸素隣接キラルカルボアニオンは、さまざまな求電子剤によって捕捉できる汎用性の高いキラル種です。つまり、これまでに至難とされてきた数々の不斉合成反応の開発へと展開でき、多様なキラル分子の合成が実現可能となります。これにより、複雑な構造を持つキラルな医薬品や医薬品候補化合物の迅速な合成へとつながると期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究(研究領域提案型)平成 29～33年度「分子合成オンデマンドを実現するハイブリッド触媒系の創製」(JP17H06449)、日本学術振興会科学研究費助成事業(JP18H01971)、公益財団法人 上原記念生命科学財団、金沢大学先魁プロジェクト 2018 の支援を受けて実施されました。

## 【掲載論文】

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

論文名 : Asymmetric Catalysis Using Aromatic Aldehydes as Chiral  $\alpha$ -Alkoxyalkyl Anions

(アルヒデドをキラル $\alpha$ -アルコキシアルキルアニオンとして用いる不斉触媒反応)

著者名 : Kenya Yabushita, Akihiro Yuasa, Kazunori Nagao, and Hirohisa Ohmiya  
(藪下絢矢, 湯浅慧大, 長尾一哲, 大宮寛久)

掲載日時 : 2018年12月20日 (米国東部標準時間) にオンライン版に掲載

DOI: 10.1021/jacs.8b11495

URL : <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jacs.8b11495>

## 【用語解説】

### ※1 アルデヒド

水素と結合した炭素と酸素の間に二重結合を持つ。天然などに見られ、容易に入手可能な有機化合物。

### ※2 カルボアニオン

炭素上に負の電荷をもつ化学種。

### ※3 触媒

化学反応の際、それ自身は変化せず、反応を進みやすくする物質。

### ※4 銅

原子番号 29 の元素 (Cu)。

### ※5 パラジウム

原子番号 46 の元素 (Pd)。

### ※6 配位子

金属中心に配位する有機分子の総称。

※7 カルベン

炭素周りに6電子しか持たない二価化学種。

※8 求電子剤

化学反応において電子を受け取る化学種。

---

**【本件に関するお問い合わせ先】**

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

大宮 寛久 (おおみや ひろひさ)

TEL : 076-234-4485

E-mail : ohmiya@p.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

小堂 菜美 (こどう なみ)

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp