

# 創薬を指向する配位性活性化基を用いる不斉合成法開発

名古屋工業大学大学院工学研究科

中村修一

薬理活性化化合物・医薬品候補化合物の効率的かつ立体選択的合成手法（不斉合成手法）の確立は、21世紀のライフサイエンスを向上させる観点から重要である。このための手法として、数多くの不斉合成手法の開発が検討されてきたものの、複雑な分子骨格・構造の構築となるとまだ手がつけられない場合も多い。そこでこれら問題の解決を目指し、不斉多機能性触媒や高機能性活性化基を相乗的に発展させることで、困難な医薬品候補化合物合成のブレイクスルーを試みた。特に配位性活性化基を有効に用いる手法での問題解決に挑んだ。

新しい不斉合成用の触媒として、新規光学活性イミダゾリン触媒を設計・合成した。また本触媒は、実行計画において、これまでの反応の1,000倍以上の活性化を可能とする触媒の開発を目指していたが、設計触媒が2,000倍以上の活性を示す例を見出した。さらに、開発した触媒は、特徴的な位置に配位性のイミダゾリン基が存在することで、金属塩、ルイス酸の配位子としても機能し、金属錯体触媒として、特徴的な反応活性を示すことも見出している。さらにシノコナルカロイド分子に配位性ヘテロアリアル基を導入した不斉触媒も開発した（図1）。

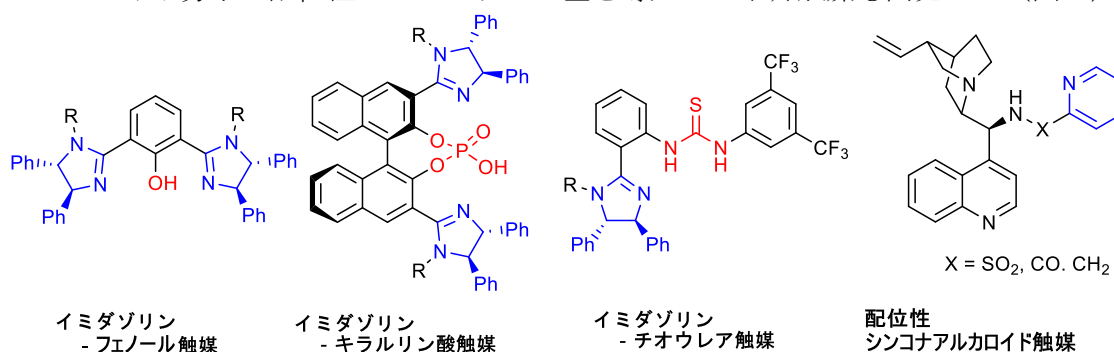


図1. 開発したオリジナルな不斉触媒

また、開発した不斉触媒を用いる合成手法として、これまでに全く検討例のないβ-二置換オレフィン類への水中での不斉Friedel-Crafts化反応の検討を行った。この種の反応は、四置換の光学活性化化合物を立体選択的に得ることができるため、重要な研究であるが、環境調和型溶媒の水を用いた不斉合成手法の検討例は、未だ報告されていない。そこで、様々なβ-二置換オレフィン類に対し、設計・開発したイミダゾリン触媒を用い、水中にて不斉反応を検討したところ、高立体選択的に生成物が得られることが明らかとなった（図2）。

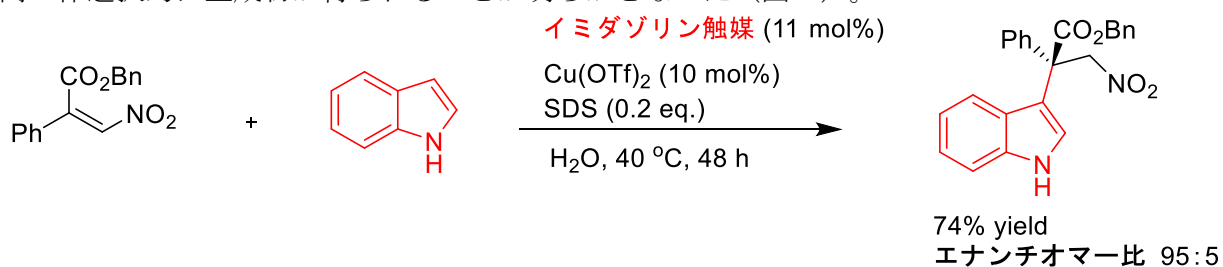


図2. 開発触媒の水中での利用：水中Friedel-Crafts反応

水溶媒を用いる本手法は、他の有機合成においても、高立体選択性を発現することを既に見出しており、現在、その汎用性について調査を行っている。さらには、医薬品等の部分構造に重要な四置換不斉炭素を有するアミン類の合成にも成功しており、多くの不斉合成反応を可能とするイミダゾリン触媒を見出すことに成功している。特に、環状および鎖状ケチミンへの世界初のビニロガスMannich反応の開発に成功し、既存触媒の2,000倍以上の活性化効果の発現にも成功した(図3)。また、反応機構を分子軌道計算解析によって解明した。

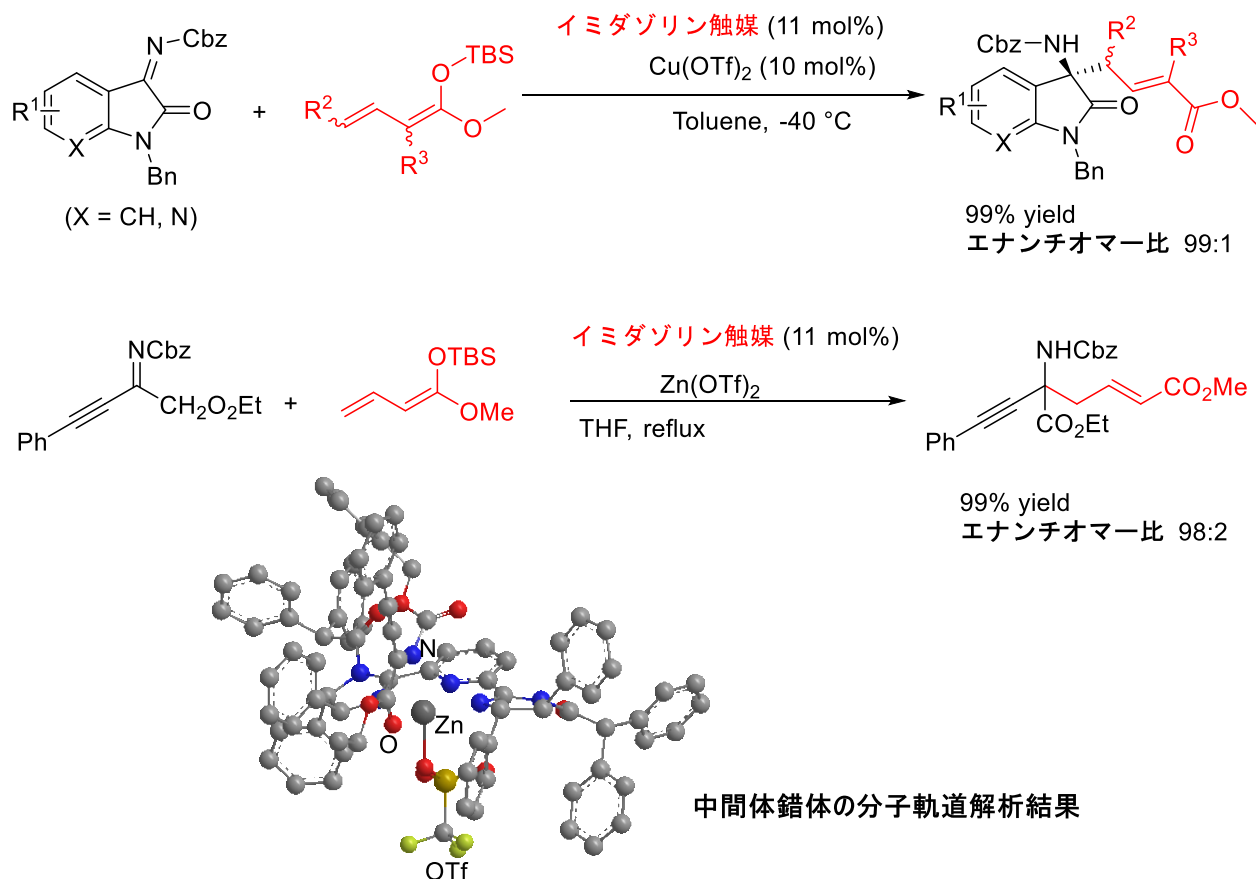


図3. 環状および鎖状ケチミンへの不斉ビニロガスMannich反応

得られた化合物は生物活性物質合成を目指した各種の合成的変換が可能であることも明らかにした(図4)。

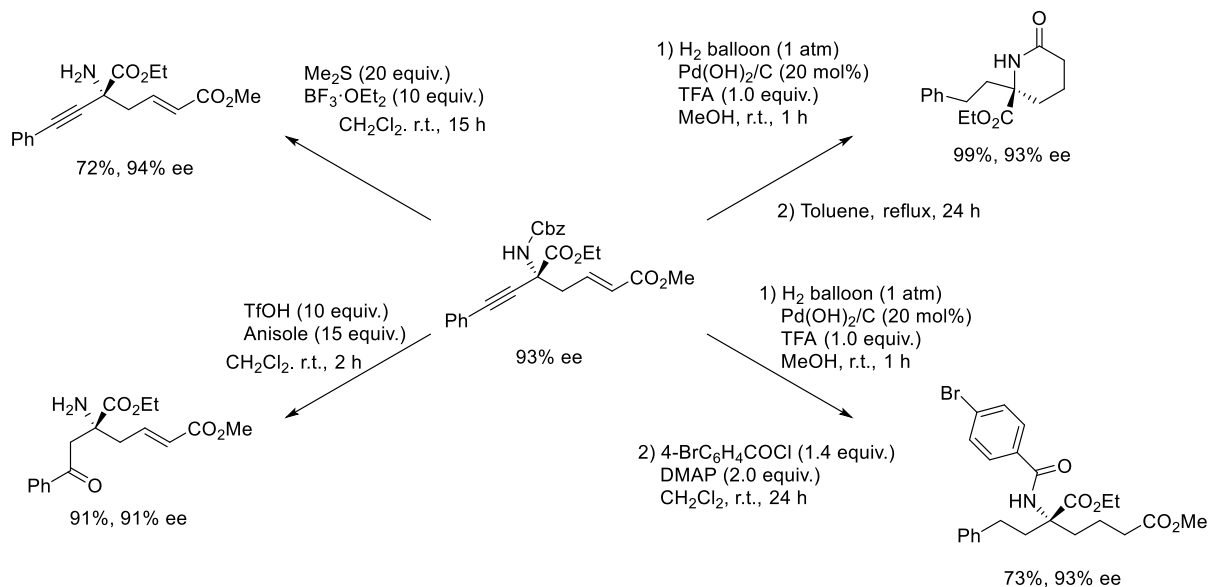


図4. 生成物の合成変換例

さらに、世界で初めて鎖状ケトン類への光学活性アミナル形成反応にも成功し、各種プレスリリース等で紹介された（図5上）。さらに、アジドエステルから合成した3員環アジリンへの炭素求核剤の付加反応において、連続する四置換不斉炭素をほぼ完全に立体制御して合成することにも成功した（図5下）。この例は、ケチミン類へのオキサゾリン2位で反応する世界初の成功例であり、光学活性N,O-アセタール形成を可能とした。

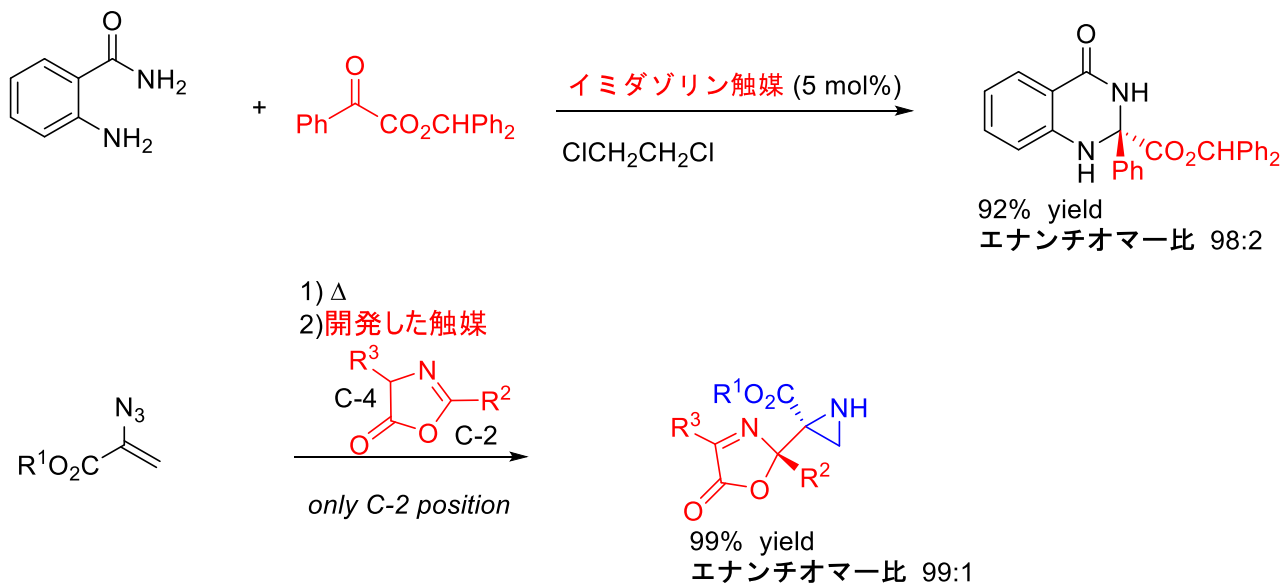


図5. その他の不斉合成反応への応用

以上、まとめると本研究においてオリジナルな不斉触媒の開発を行い、これまでに合成しにくいとされてきた四置換不斉炭素を有する化合物の高立体選択的合成法の開発に成功した。今後は、より環境調和型の不斉触媒・合成手法開発へと発展させていきたい。

最後に、本研究を支援いただきました公益財団法人アステラス病態代謝研究会に心より感謝申し上げます。

#### 論文発表

S. Nakamura, K. Matsuzaka, T. Hatanaka, Y. Funahashi, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2868-2872.

S. Nakamura, T. Wada, T. Takehara, T. Suzuki, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 53745379.

K. Ogura, T. Takehara, T. Suzuki, S. Nakamura, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4544-4548.

K. Fujita, M. Miura, Y. Funahashi, T. Hatanaka, S. Nakamura, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2104-2108.