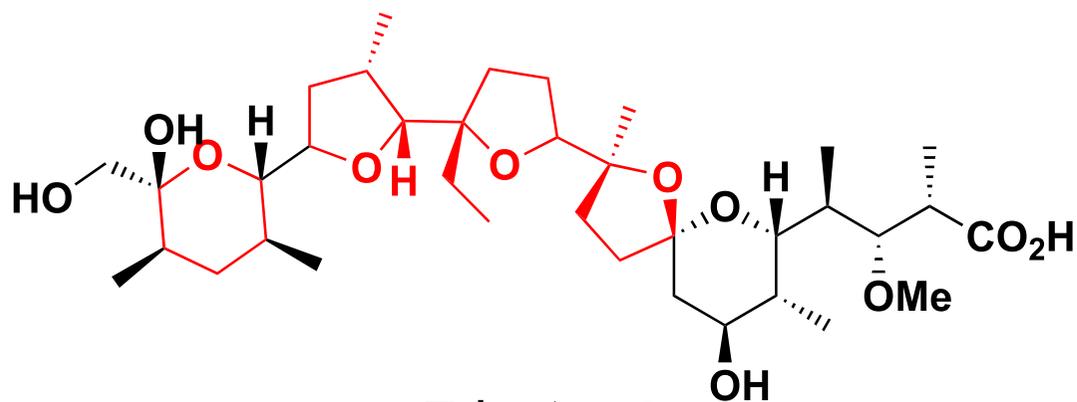


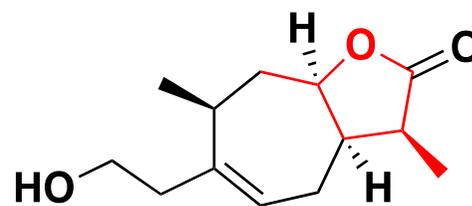
創薬化学を志向した光学活性 ヘテロ環化合物の精密合成

千葉大学 大学院理学研究院
化学研究部門機能物質化学講座
准教授 森山 克彦

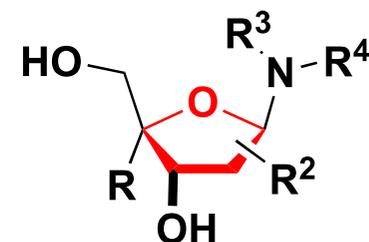
生物活性を有する高度に官能基化されたヘテロ環化合物



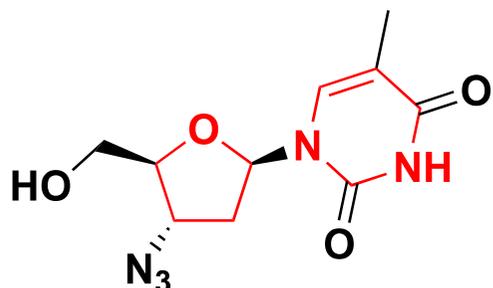
モネンシンA
(抗生物質)



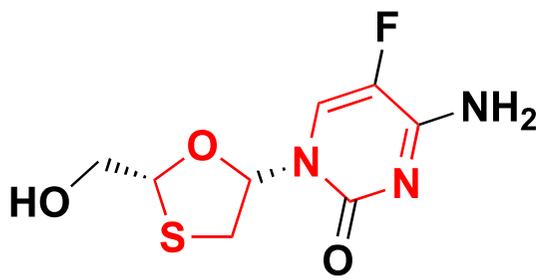
サンディバーシホリド
(抗腫瘍活性)



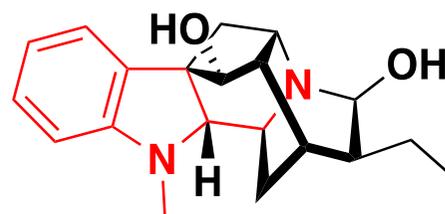
非天然型核酸
(抗菌ウイルス活性)



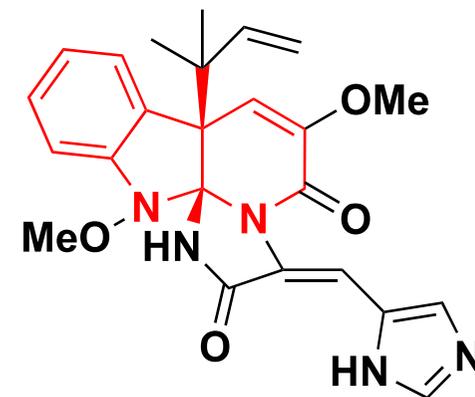
ジドブジン
(HIV治療薬)



エムトリシタビン
(HIV治療薬)



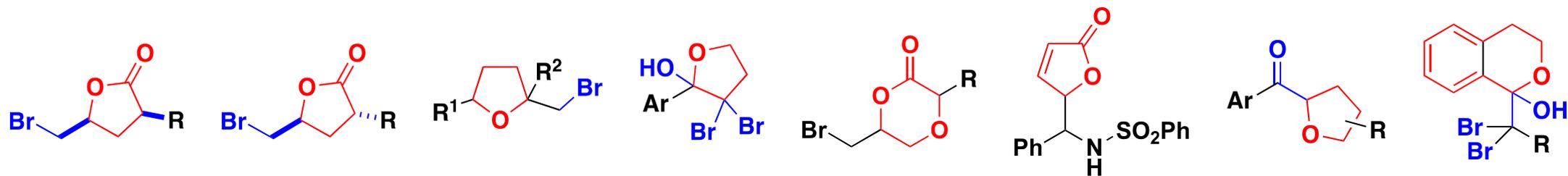
アジマリン
(抗不整脈薬)



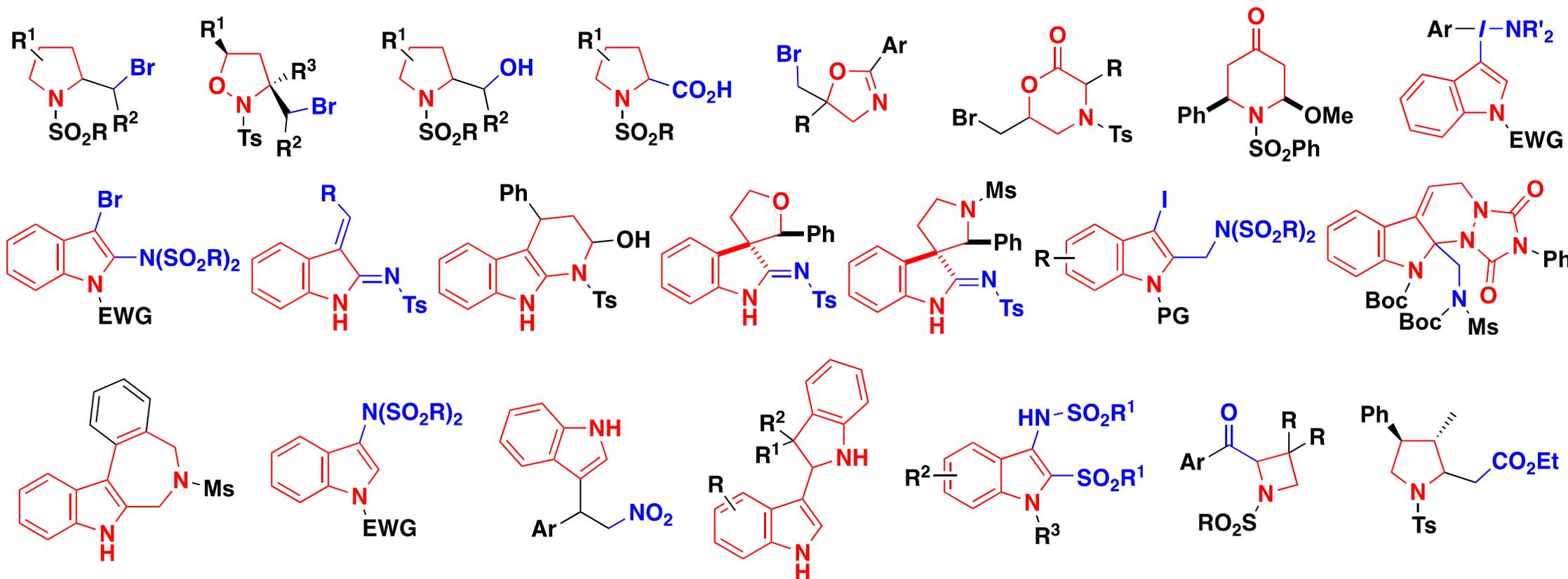
Oxaline
(抗がん活性)

当研究室で合成した高度に官能基化されたヘテロ環化合物

< 含酸素ヘテロ環化合物 >

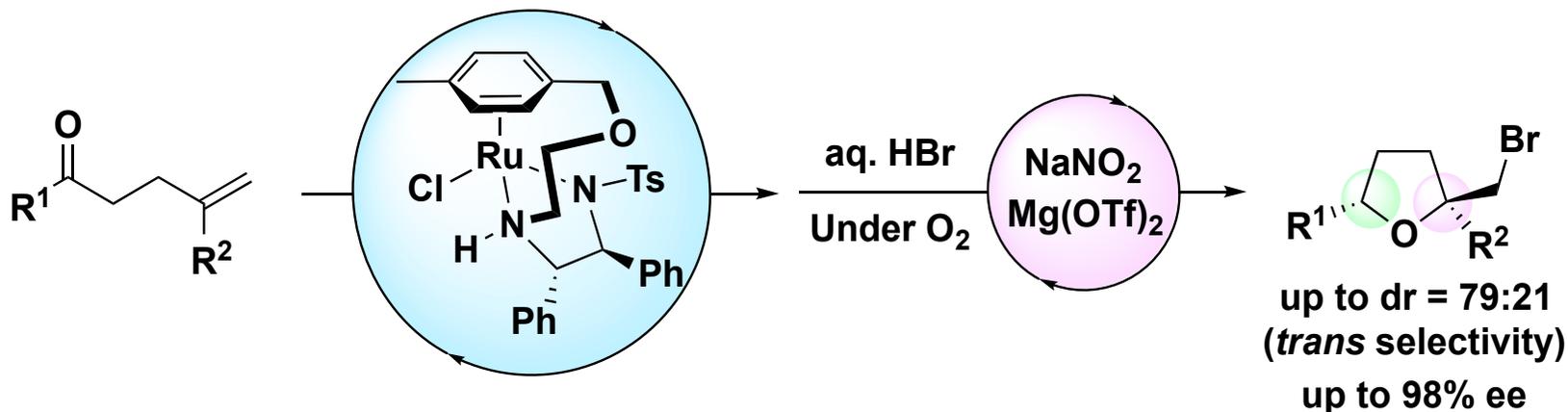


< 含窒素ヘテロ環化合物 >



光学活性ヘテロ環化合物の合成

1) 光学活性2-置換5-ブロモメチルテトラヒドロフラン誘導体の合成



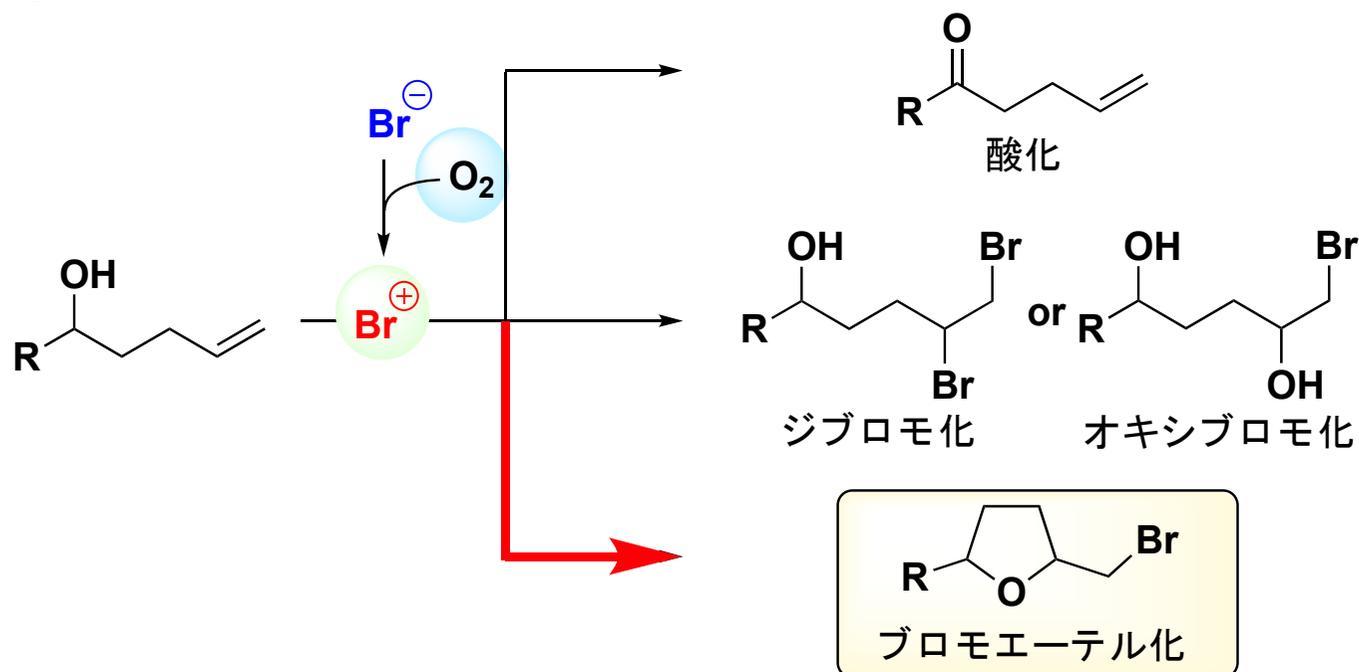
2) 新規光学活性有機触媒を用いた光学活性 α -カルボリン誘導体の合成



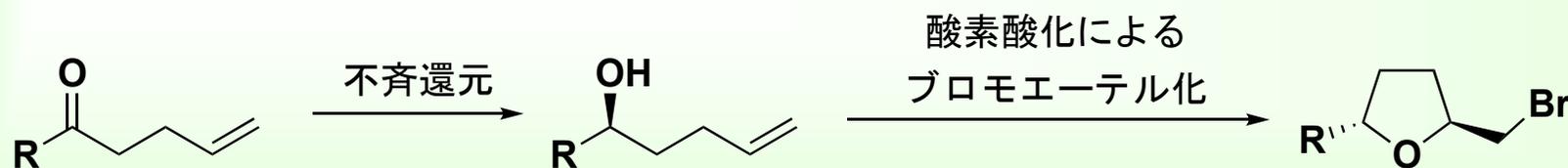
光学活性2-置換5-ブロモメチルテトラヒドロフラン誘導体の合成

臭化物イオンの酸化を利用した化学選択的ブロモエーテル化反応

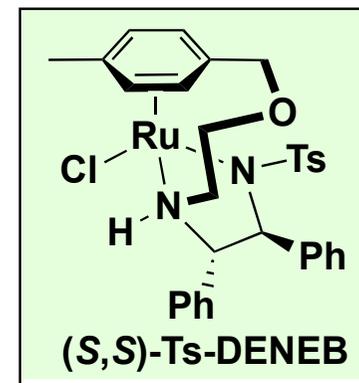
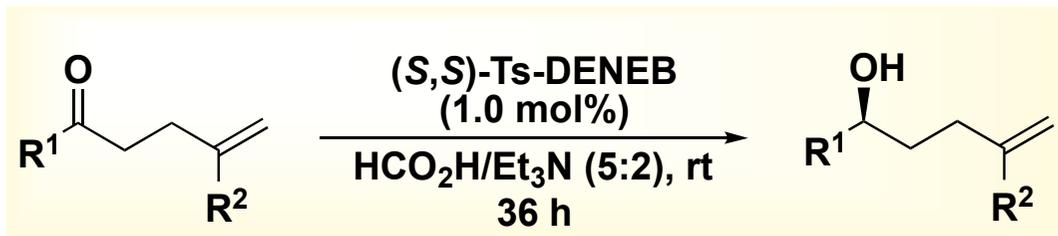
- 臭化物イオンの酸化によるアルケニルアルコールの反応性



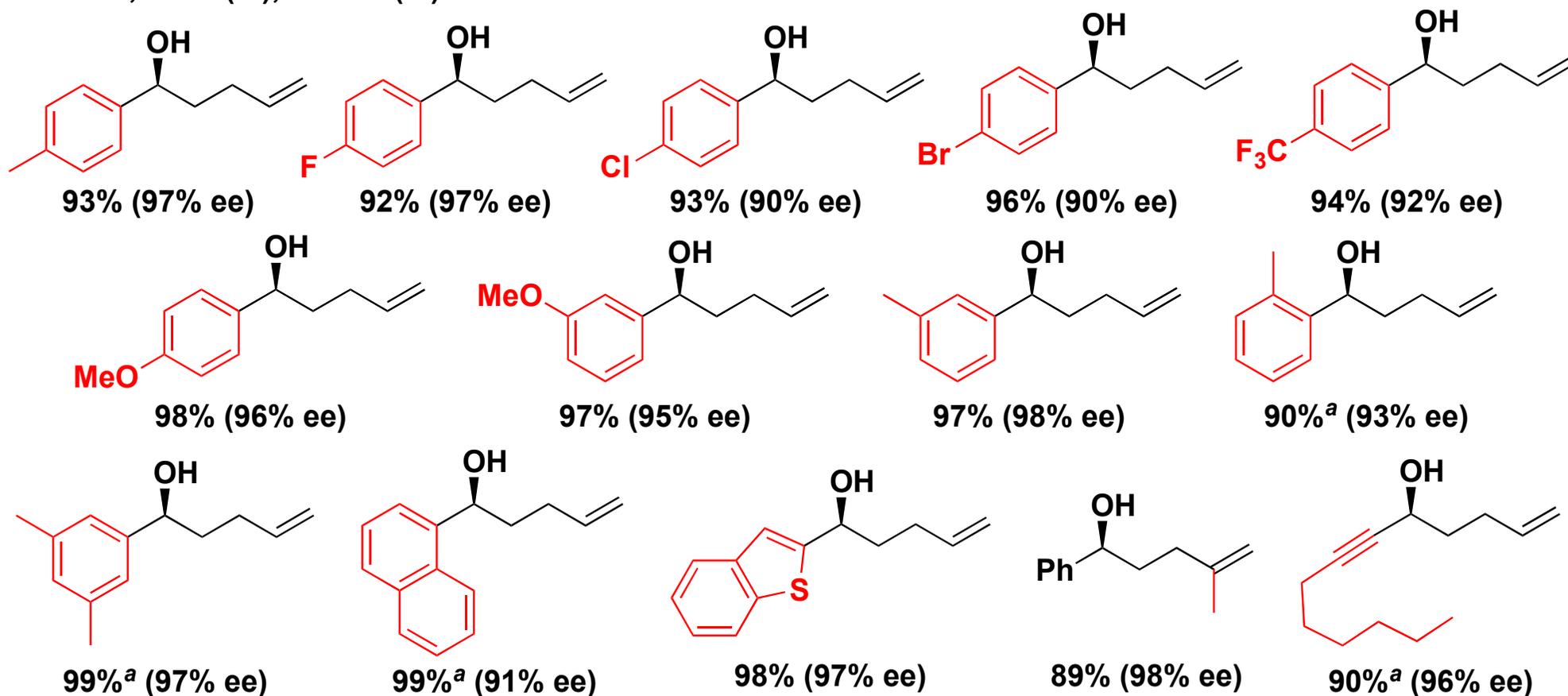
- 臭化物イオンの酸素酸化による光学活性2-置換-5-ブロモメチルテトラヒドロフランの不斉合成戦略



アルケニルケトンの不斉還元

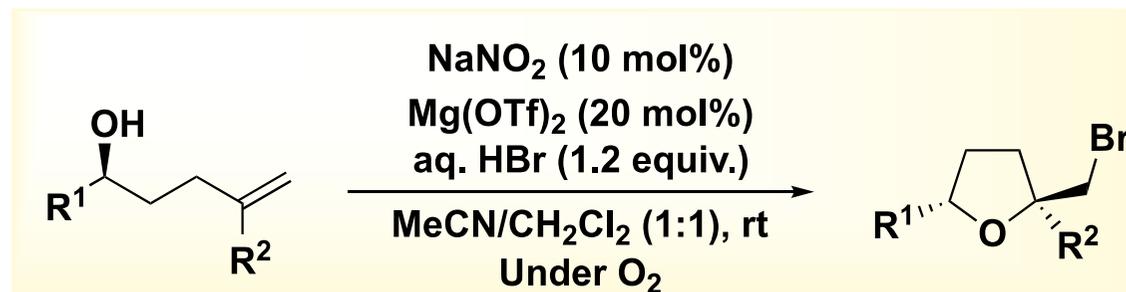


Product, Yield (%), and ee (%)

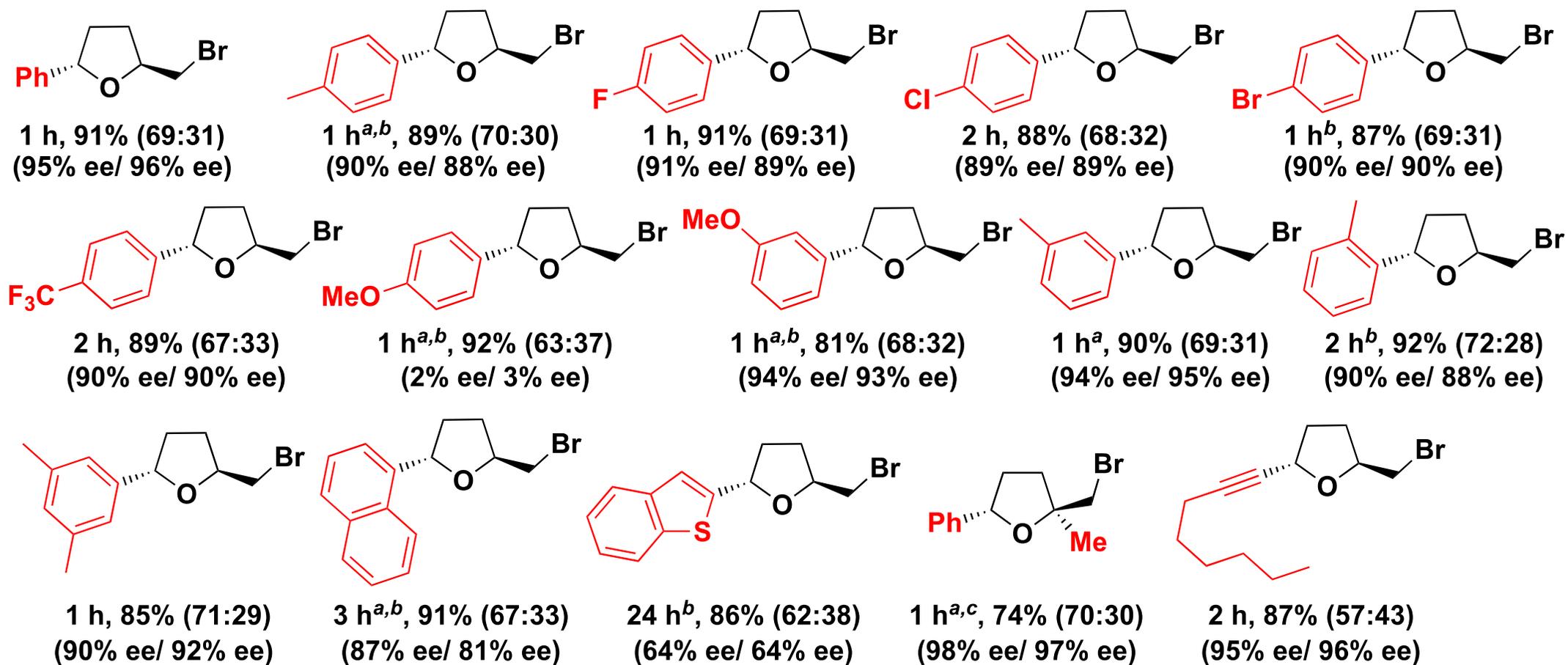


^a(S,S)-Ts-DENEb (5.0 mol%). ^bRecovery of S.M..

臭化物イオンの酸化を利用したブロモエーテル化反応



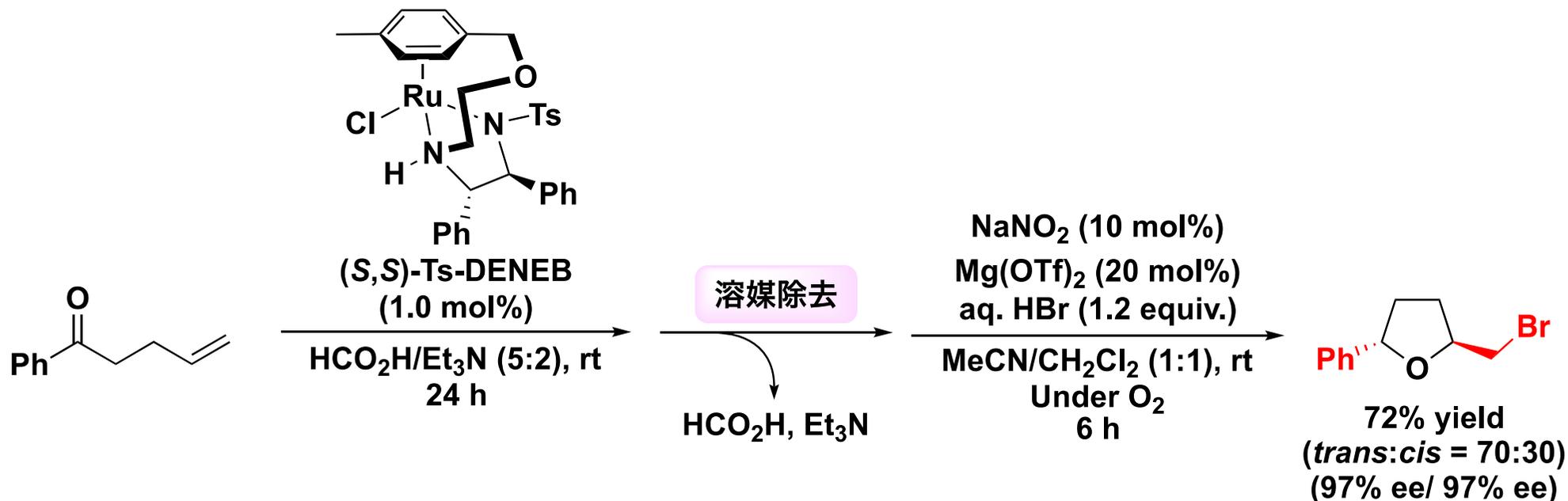
Product, Time (h), Yield (%) (dr (*trans:cis*)), and ee (%)



^aMeCN/CH₂Cl₂ (1:1, 0.25 M). ^bNaNO₂ (50 mol%)

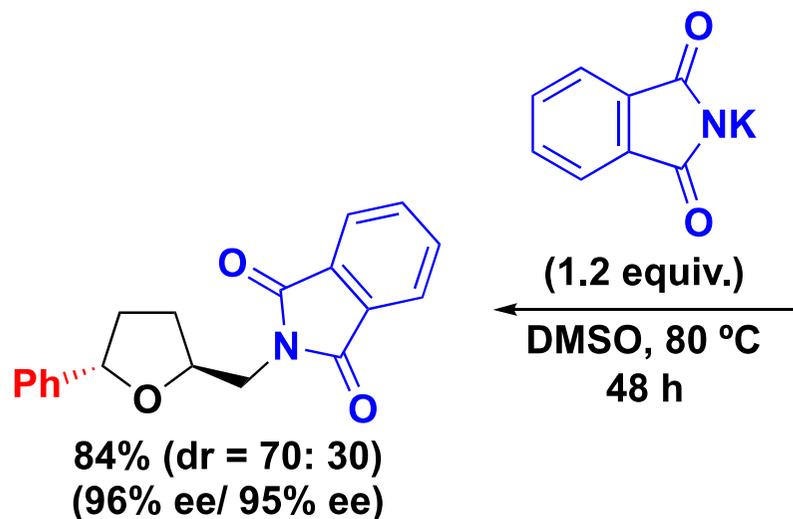
光学活性2-置換5-ブロモメチルテトラヒドロフラン合成の応用

○ 光学活性2-置換-5-ブロモメチルテトラヒドロフランのワンポット合成

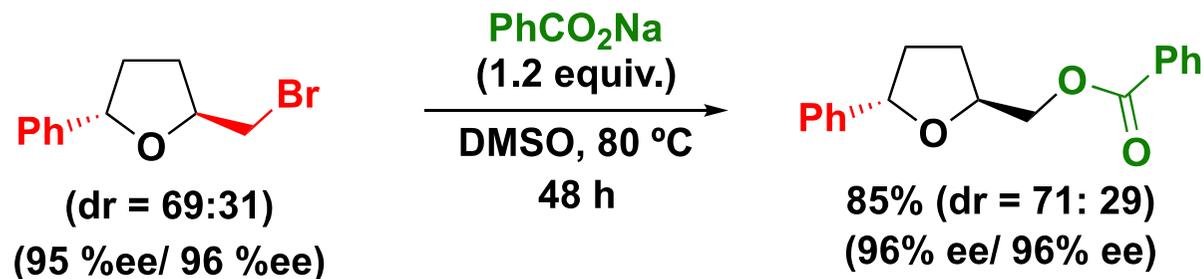


○ 光学活性2-置換-5-ブロモメチルテトラヒドロフランの誘導化

<アミノ化反応>



<エステル化反応>

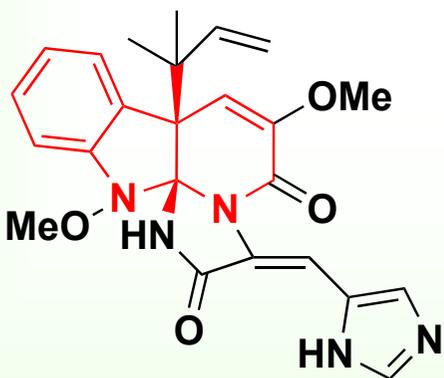


本技術に関する知的財産権

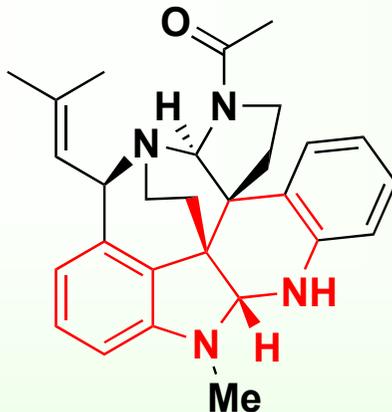
- 発明の名称 : 光学活性2-置換5-ブロモメチルテトラヒドロフラン誘導体及びその製造方法
- 出願番号 : 特願2019-025092
- 出願人 : 千葉大学
- 発明者 : 森山克彦、富塚亮彦

光学活性ヒドロ-1*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール骨格の合成戦略

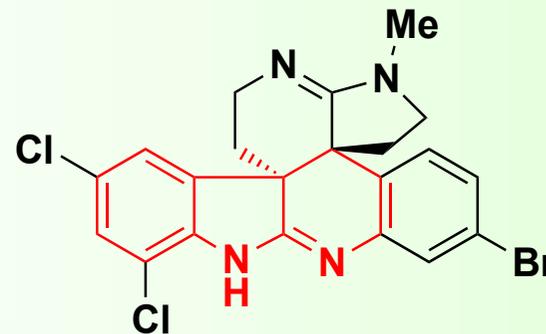
光学活性ヒドロ-1*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール骨格を有する天然物



Oxaline
抗がん活性

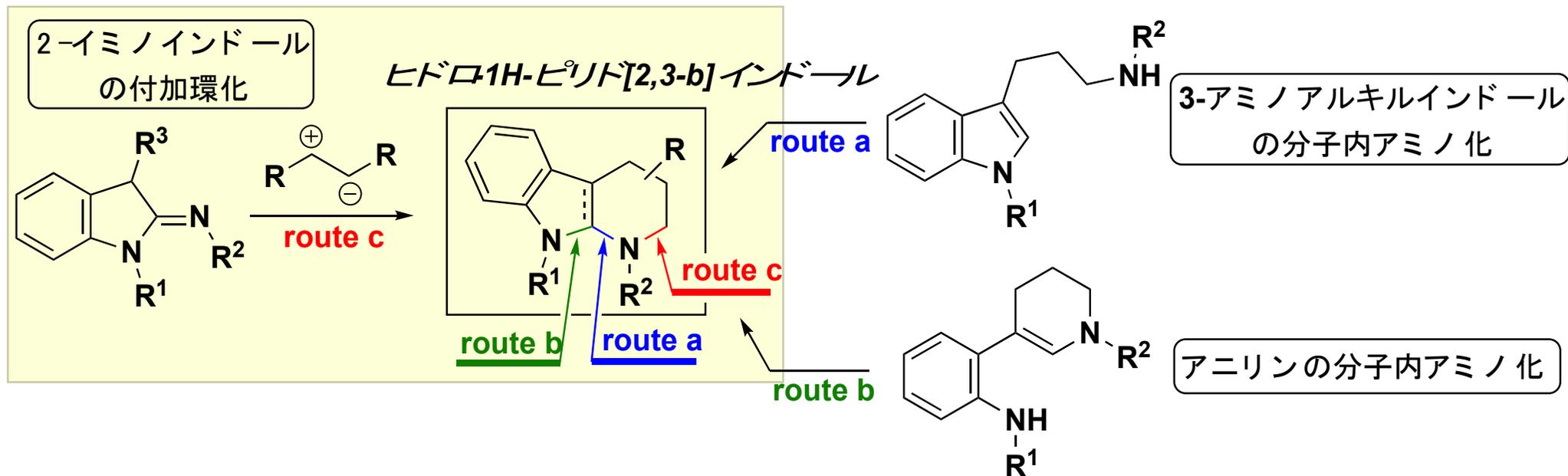


Communesin F



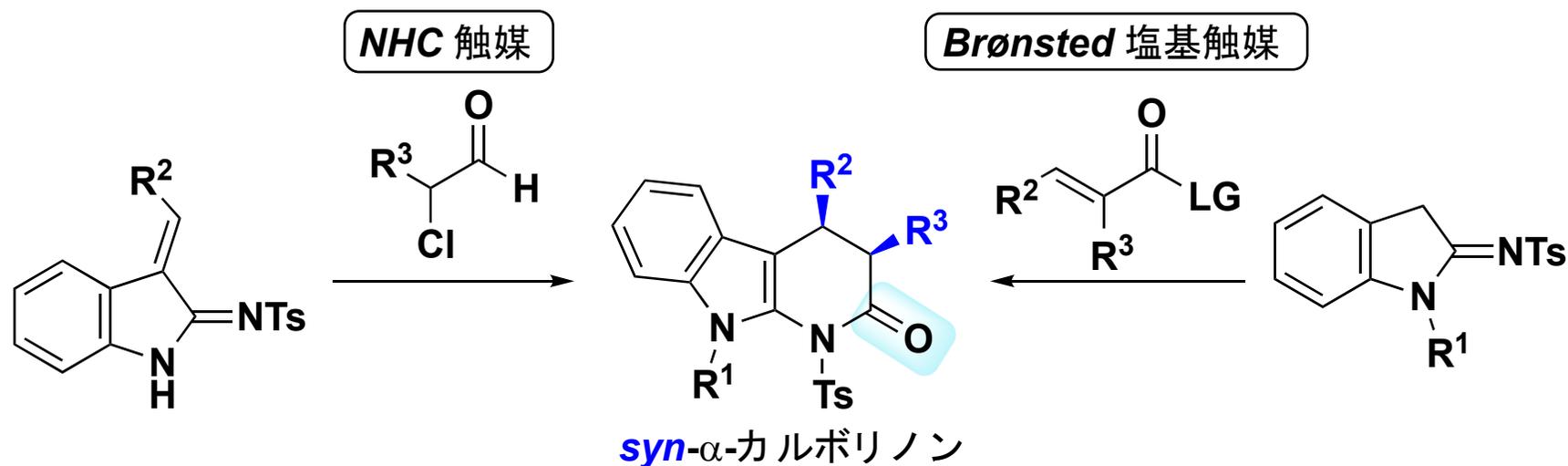
Perophoramidine

○ヒドロ-1*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール骨格の合成戦略

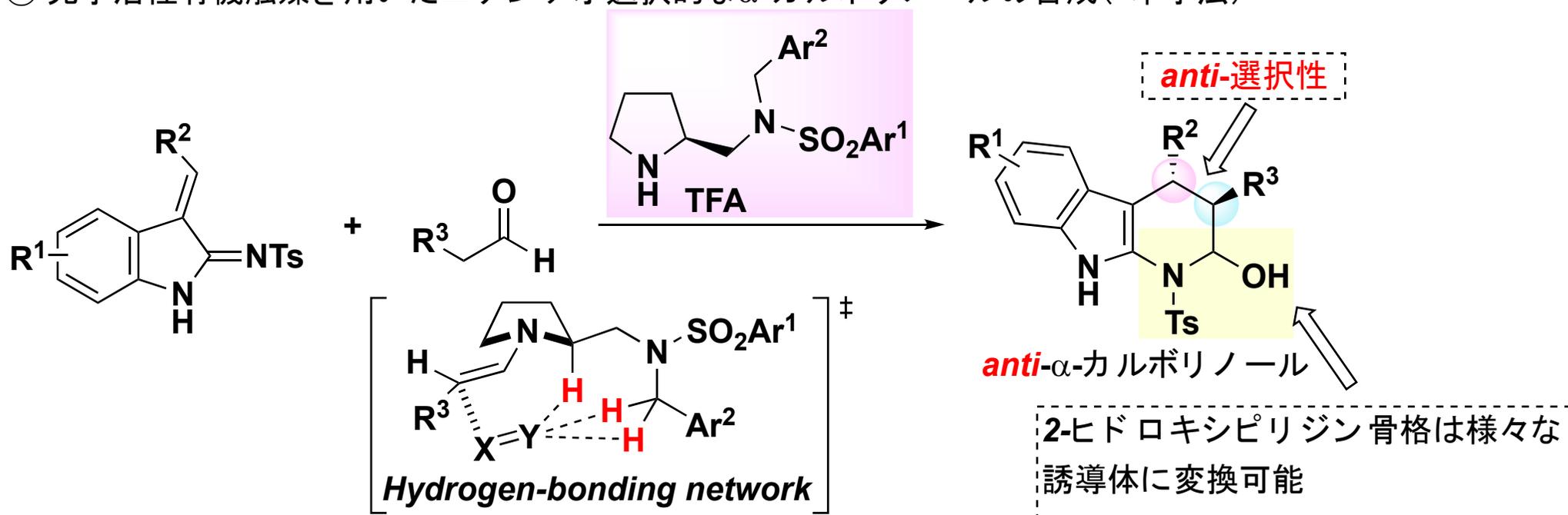


光学活性有機触媒を利用した*anti*- α -カルボリノールの合成

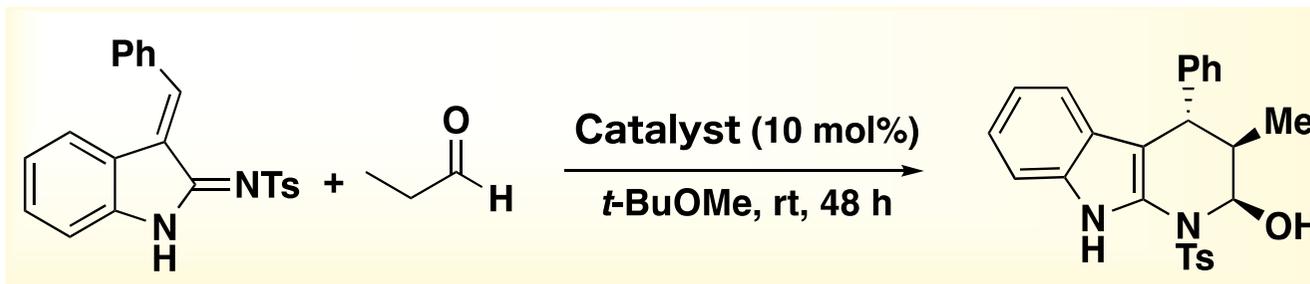
- 光学活性有機触媒を用いたエナンチオ選択的な α -カルボリノンの合成 (従来法)



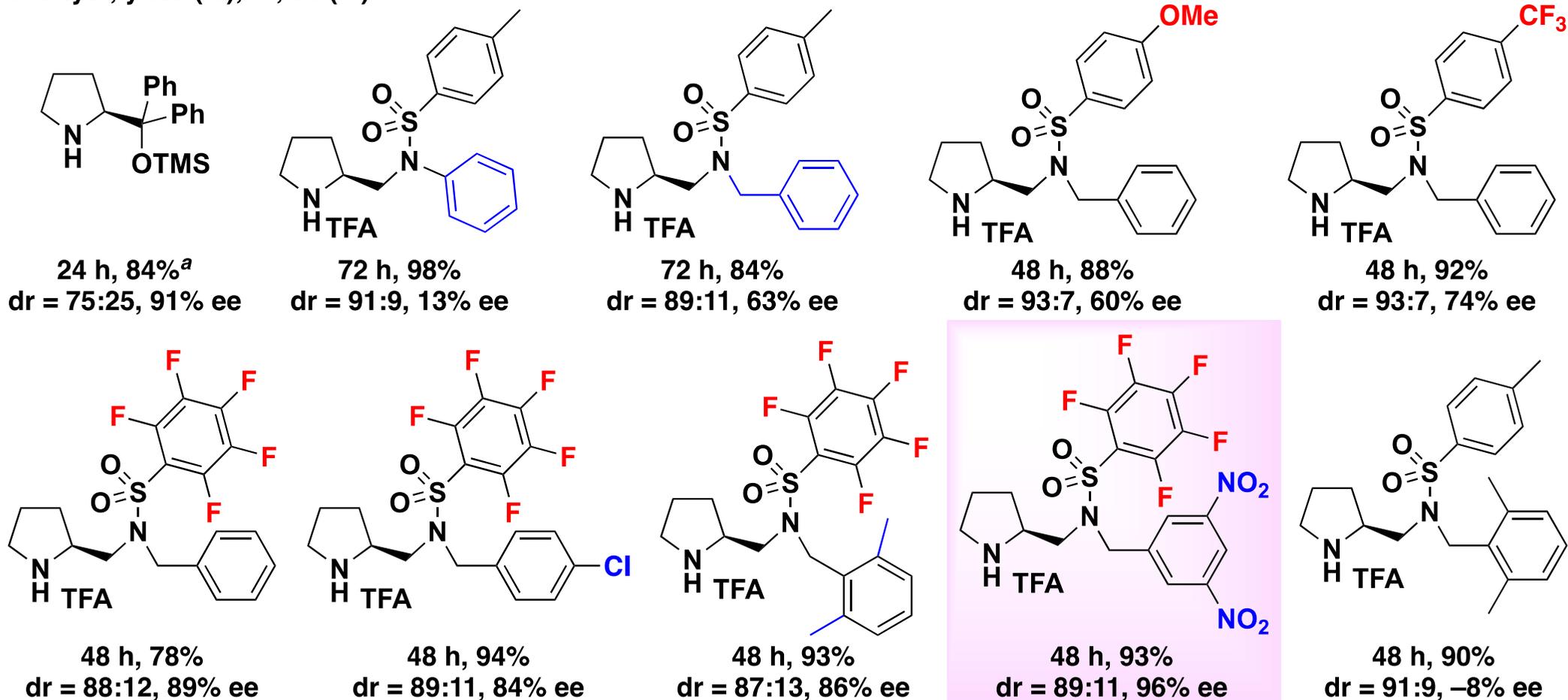
- 光学活性有機触媒を用いたエナンチオ選択的な α -カルボリノールの合成 (本手法)



エナンチオ選択的Michael/ヘミアミナル形成反応(1)

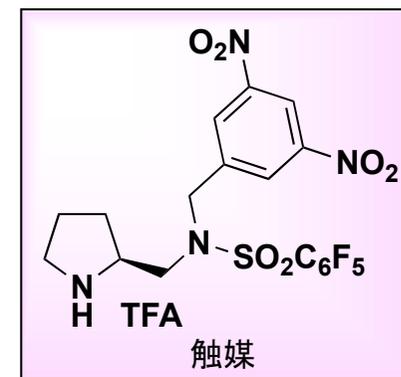


Catalyst, yield (%), dr, ee (%)

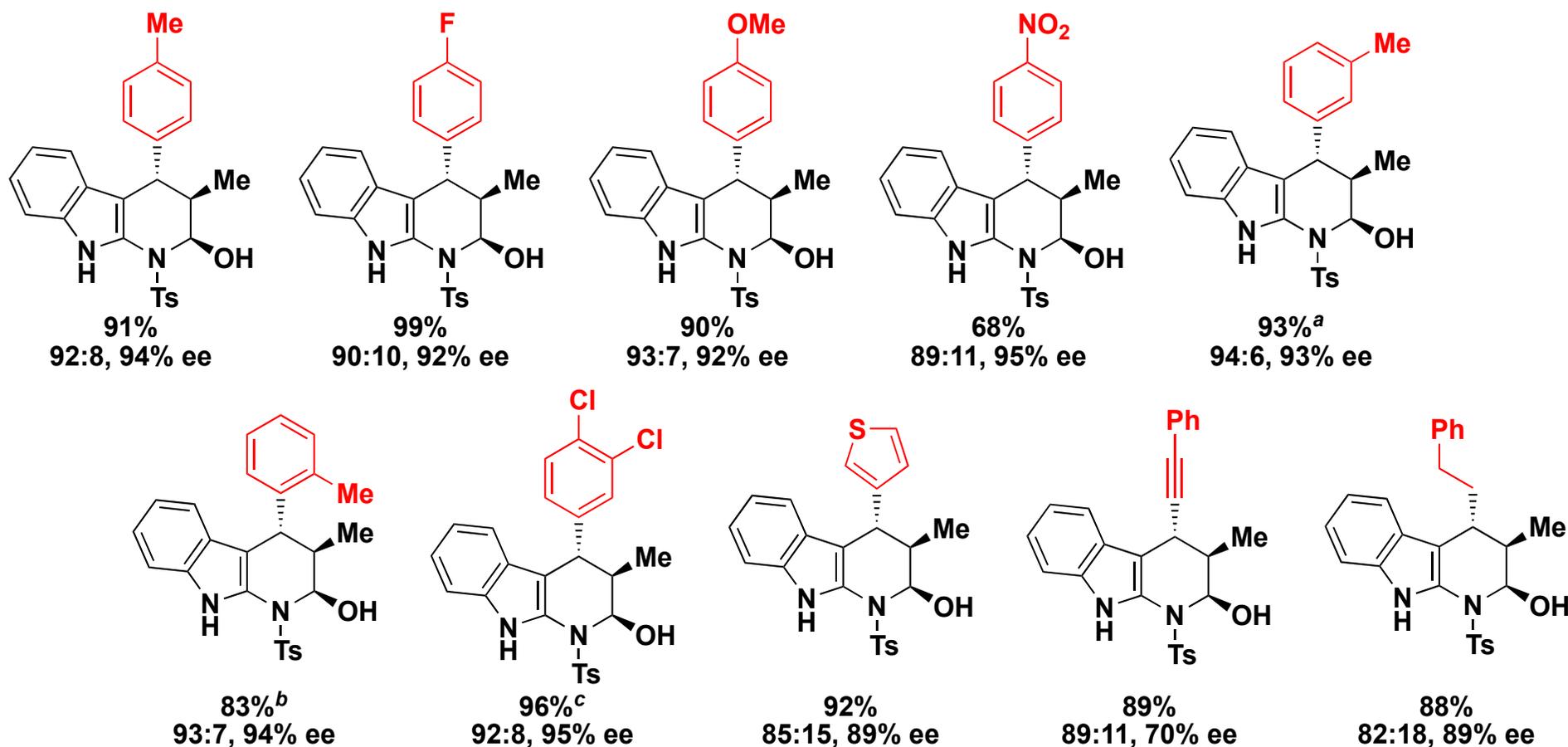


^a4-NO₂-C₆H₄CO₂H (10 mol %) was added in CHCl₃.

エナンチオ選択的Michael/ヘミアミナル形成反応(1)

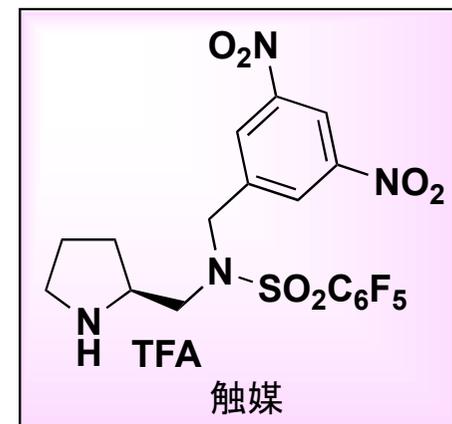
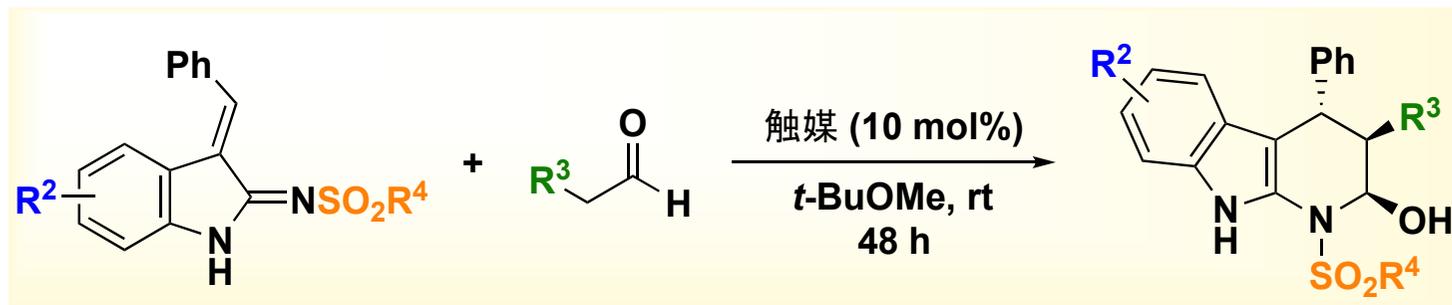


Product, Yield (%), dr, ee (%)

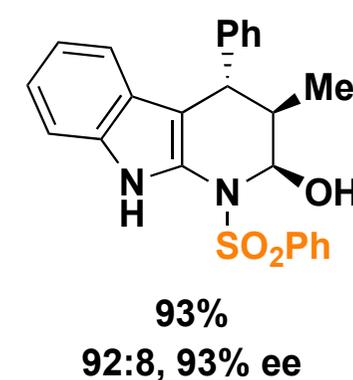
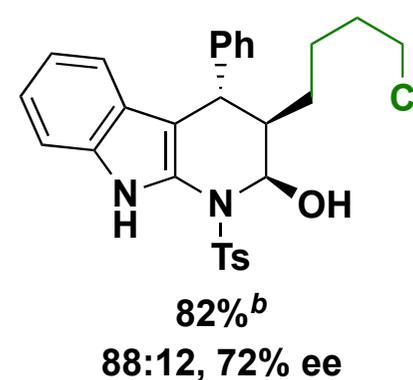
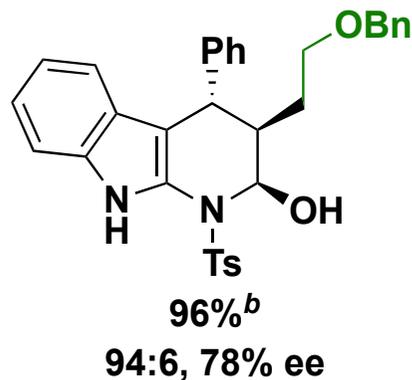
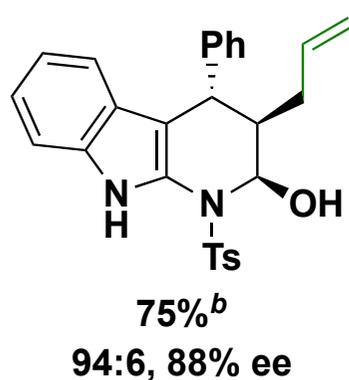
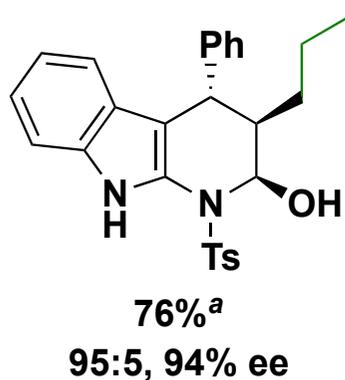
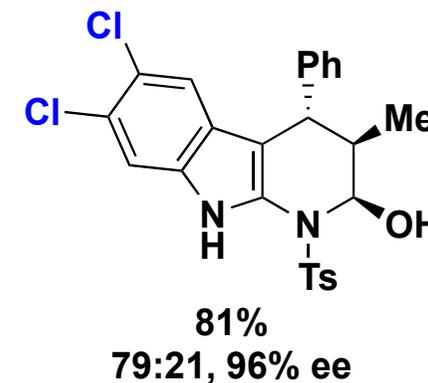
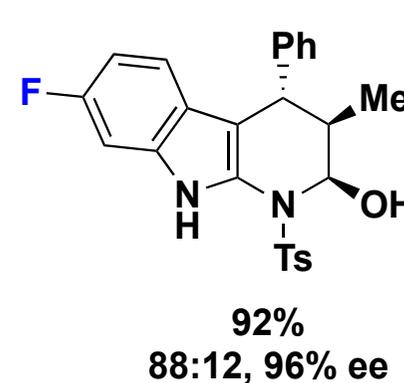
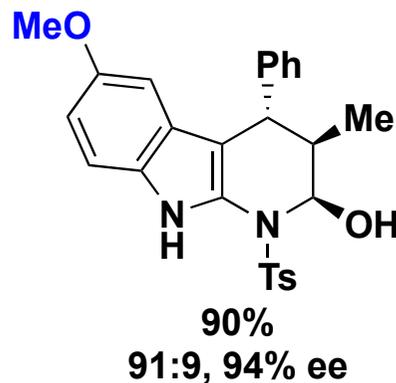
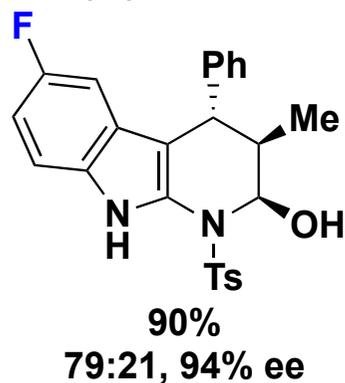
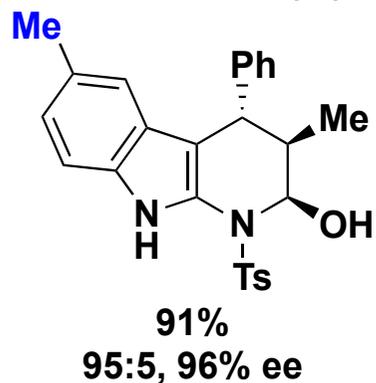


^aFor 72 h. ^bFor 120 h.

エナンチオ選択的Michael/ヘミアミナル形成反応(2)



Product, Yield (%), dr, ee (%)

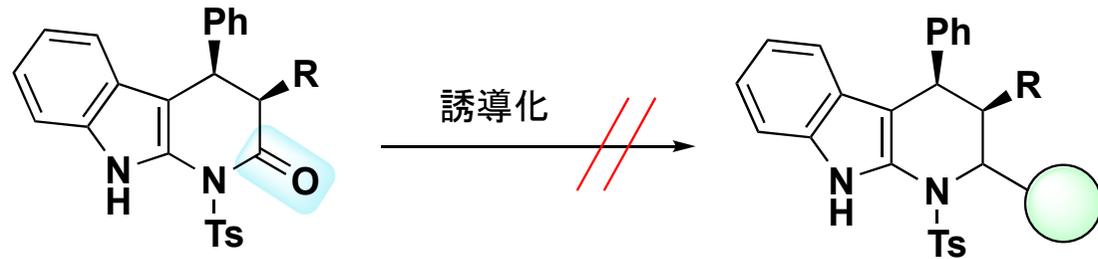


(85%^b, 93:7, 80% ee)

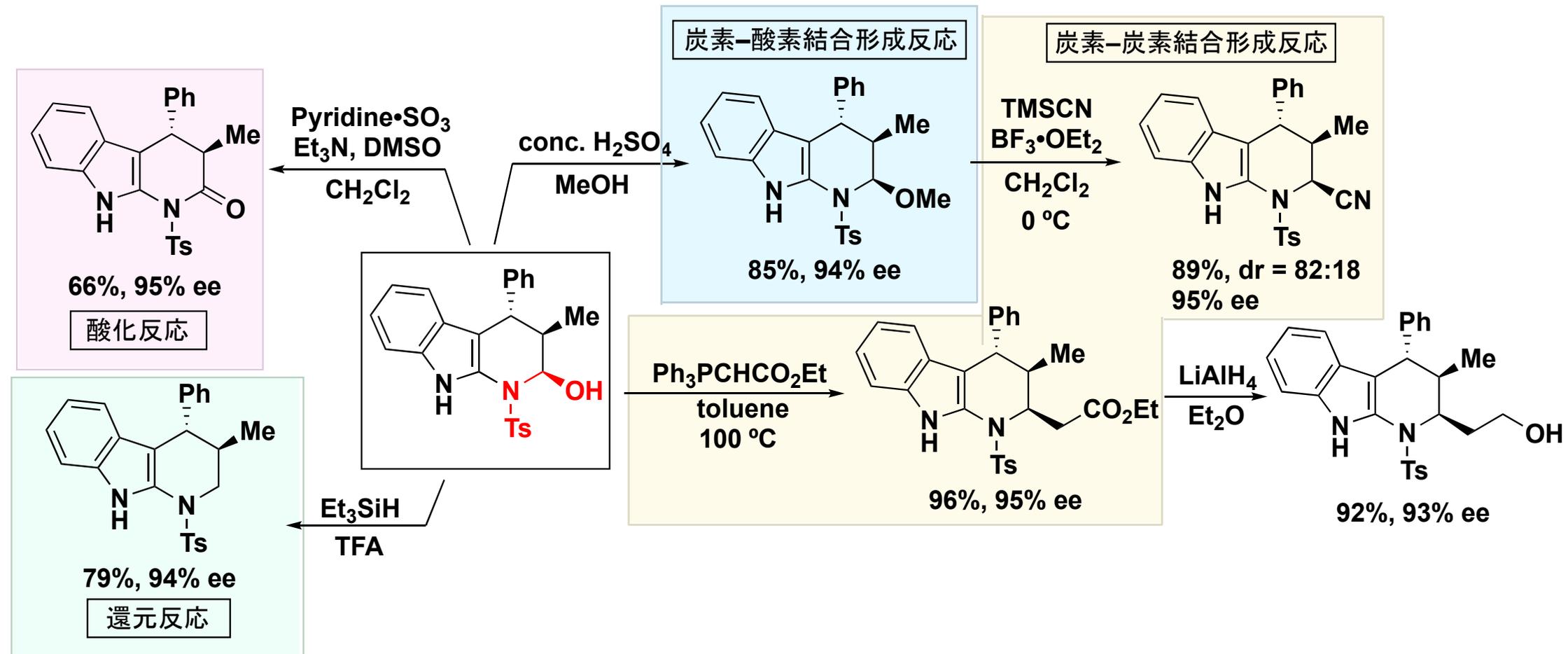
^aFor 168 h. ^bAt 40 °C.

光学活性 α -カルボリノールの誘導化

○ 光学活性 α -カルボリノールの誘導化 (従来法)



○ 光学活性 α -カルボリノールの誘導化 (本手法の利点)



本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 光学活性ピロリジン誘導体
またはその酸性塩、光学活性 α -カルボリン
誘導体、およびそれらの製造方法
- 出願番号 : 特願2021-132965
- 出願人 : 千葉大学
- 発明者 : 森山克彦、岡紫

想定される用途

- 本研究で合成した光学活性ヘテロ環化合物は、新しい医薬品や農薬のリード化合物や合成中間体としての利用、または有機材料としての利用が考えらる。
- 本研究で利用したカスタムメイドな有機触媒は、新しい光学活性化合物を得るための光学活性有機触媒として新たなに展開することが期待できる。

実用化に向けた課題

- 現在、高度に官能基化された光学活性ヘテロ環化合物の合成を確立し、様々な誘導化ができるところまで開発済みである。しかし、これらの化合物が想定している生物活性を示すか未解決である。
- 今後、この生物活性について実験データを取得し、医農薬品の原料としての有用性を評価する必要がある。

企業への期待

- 光学活性環状エーテル化合物や光学活性インドール化合物を用いた医農薬品や機能性有機材料への展開に関して具体的なターゲットの設定した共同研究。
- 本研究で用いた新規有機触媒や反応技術の実用化に向けた共同研究。

お問い合わせ先

千葉大学

学術研究・イノベーション推進機構

プロジェクト推進部門

TEL 043-290-3048

FAX 043-290-3519

e-mail ccrcu@faculty.chiba-u.jp