

新規ドミノ反応による光学活性 シクロアルケンの立体選択的合成

岐阜大学 工学部 化学・生命工学科

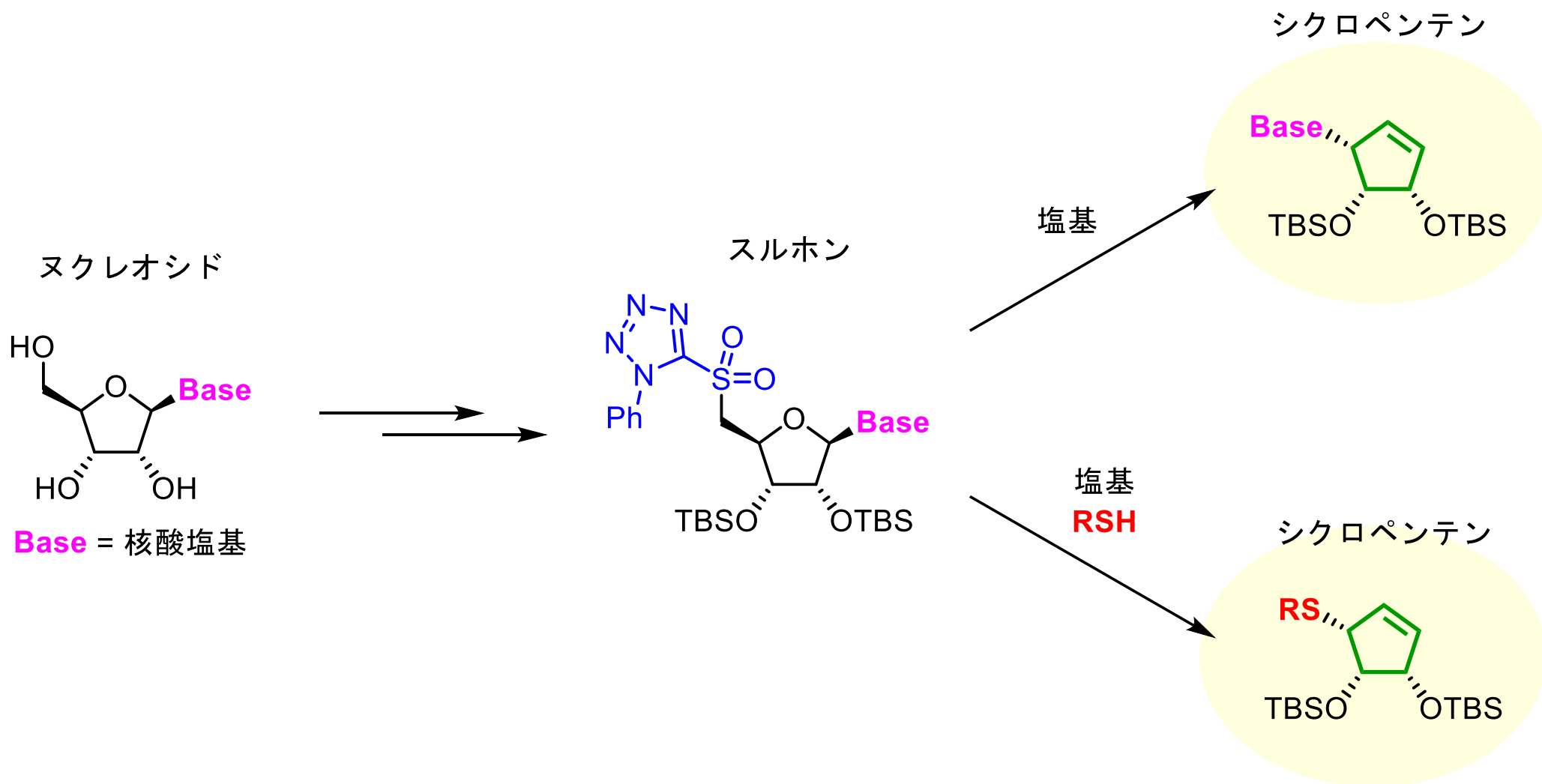
岐阜大学 糖鎖生命コア研究所

岐阜大学 One Medicine トランスレーショナル・リサーチ・センター

教授 岡 夏央

2024年8月27日

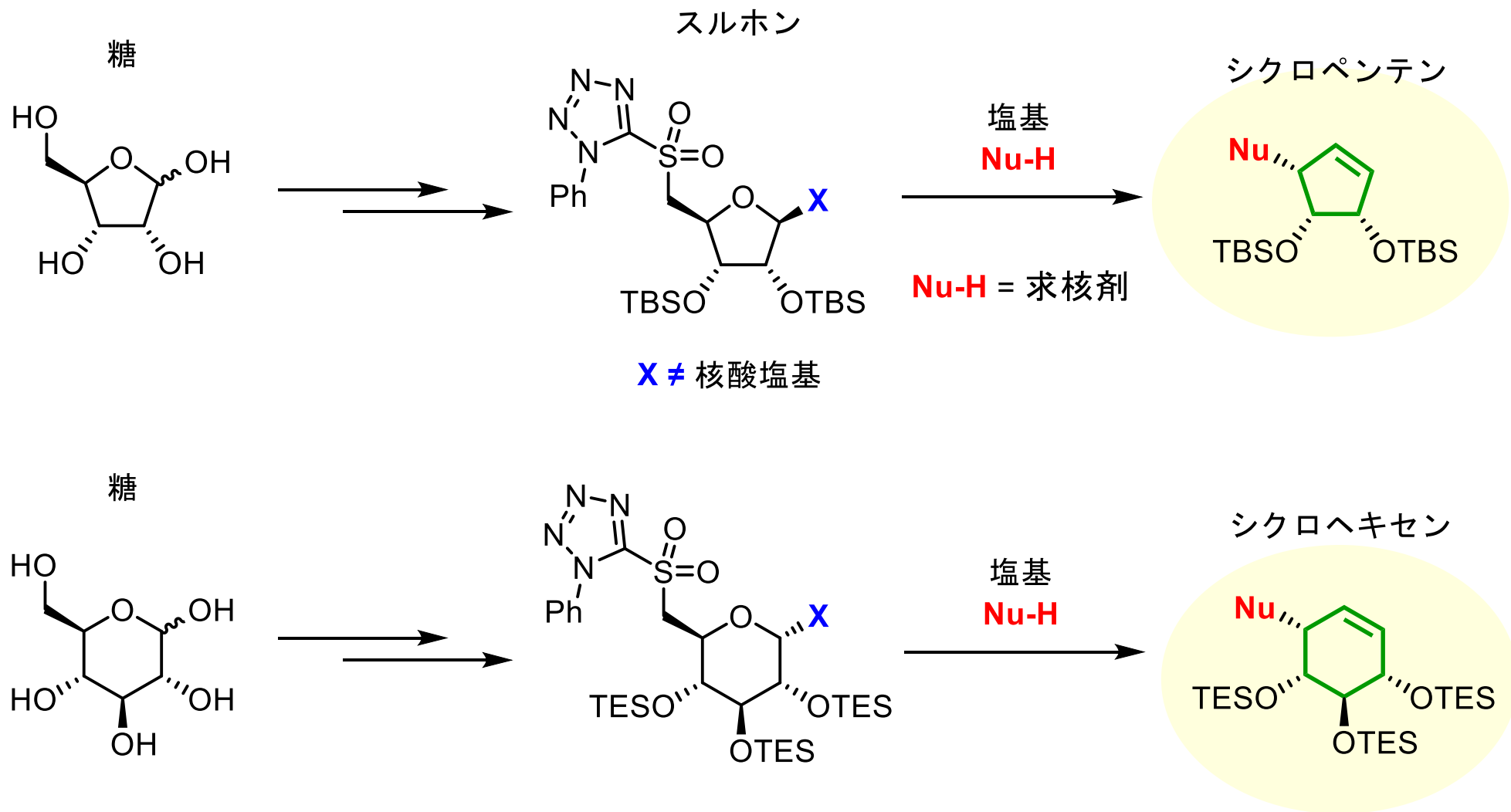
本技術の概要



シクロペンテンが単一の立体異性体としてヌクレオシドから短工程で得られる。

特願2019-199474

本技術の概要

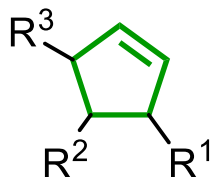


シクロペンテン、シクロヘキセンが糖から短工程で得られる。

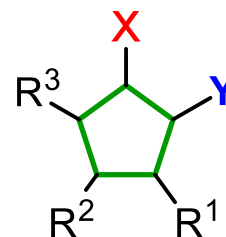
特願2021-166543

シクロアルケンの用途

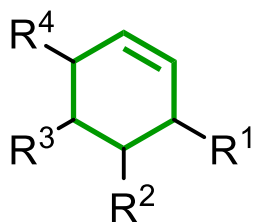
シクロペンテン



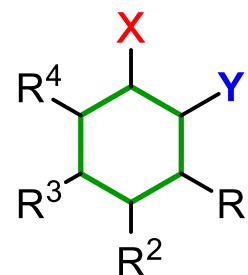
シクロペンタン



シクロヘキセン



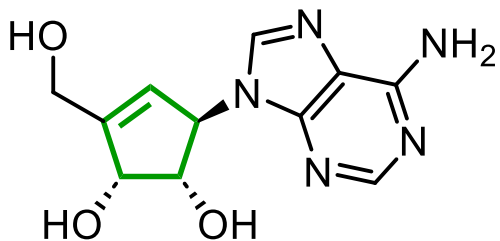
シクロヘキサン



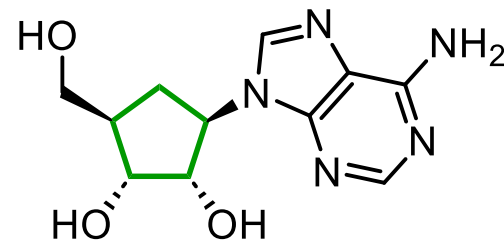
- 医薬品などの中心骨格にみられる
- シクロペンタン、シクロヘキサンの合成中間体として用いられる

シクロアルケンの用途

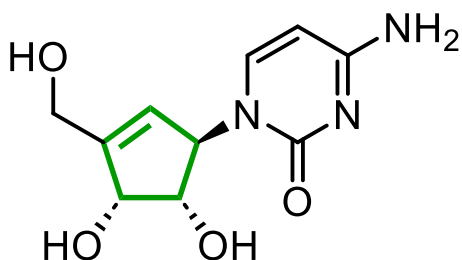
抗ウイルス性ヌクレオシド



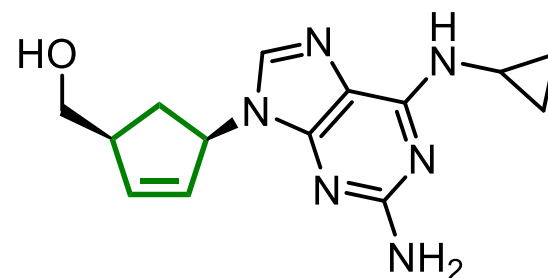
neplanocin A



aristeromycin



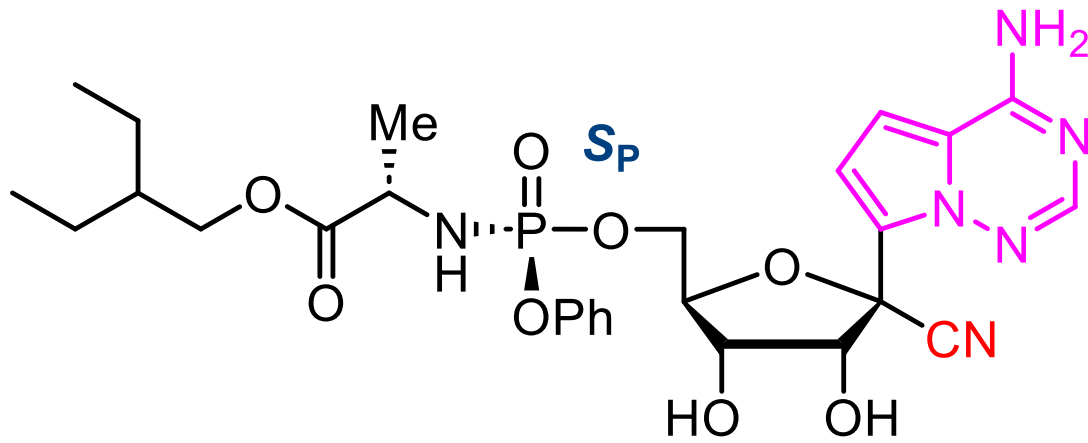
CPE-C



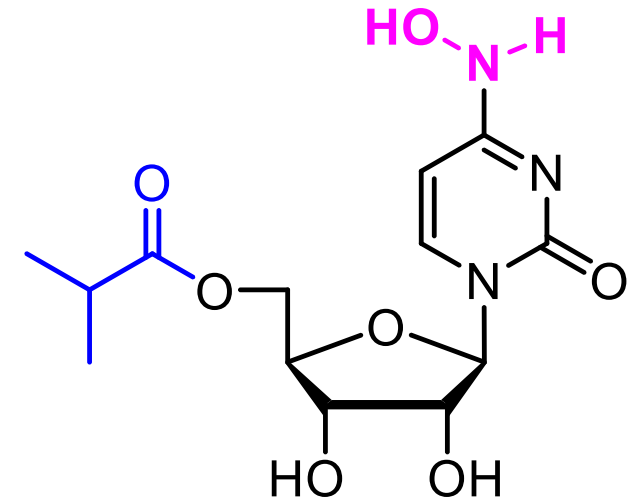
abacavir

Marquez, V. E. et al. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1687-1694.

抗ウイルス性ヌクレオシド



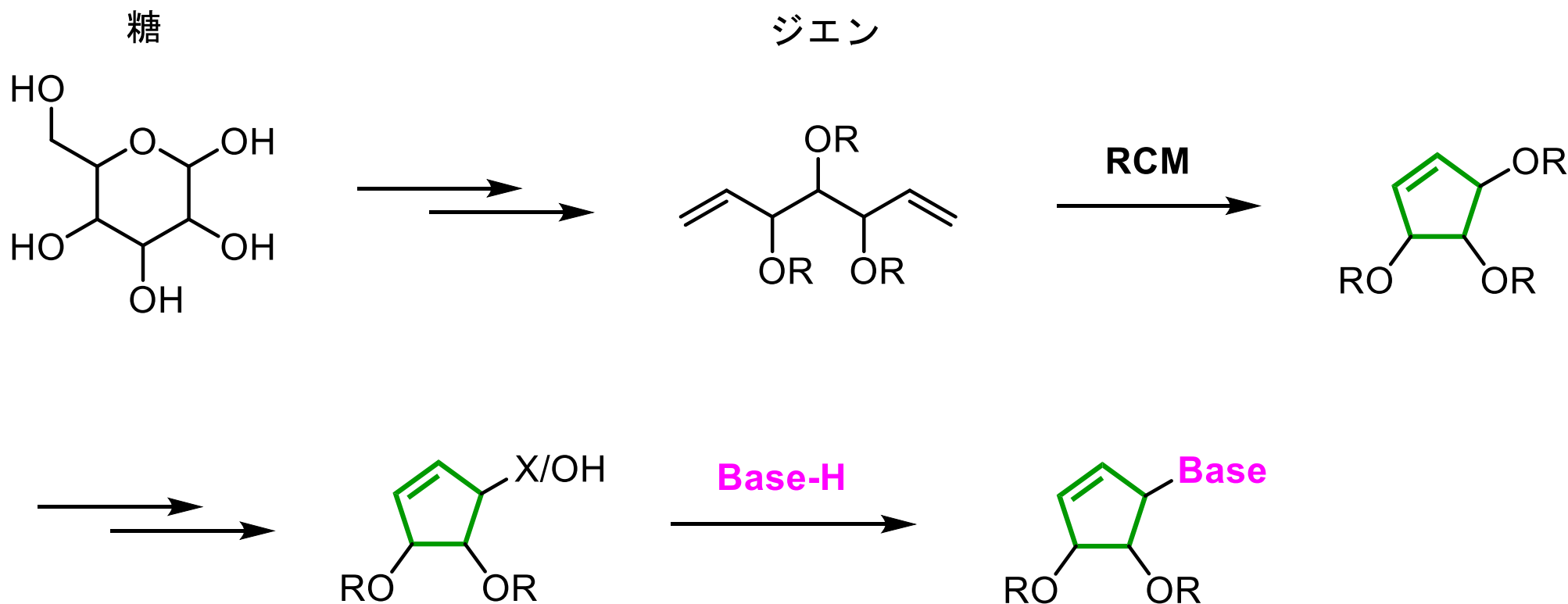
remdesivir



molnupiravir

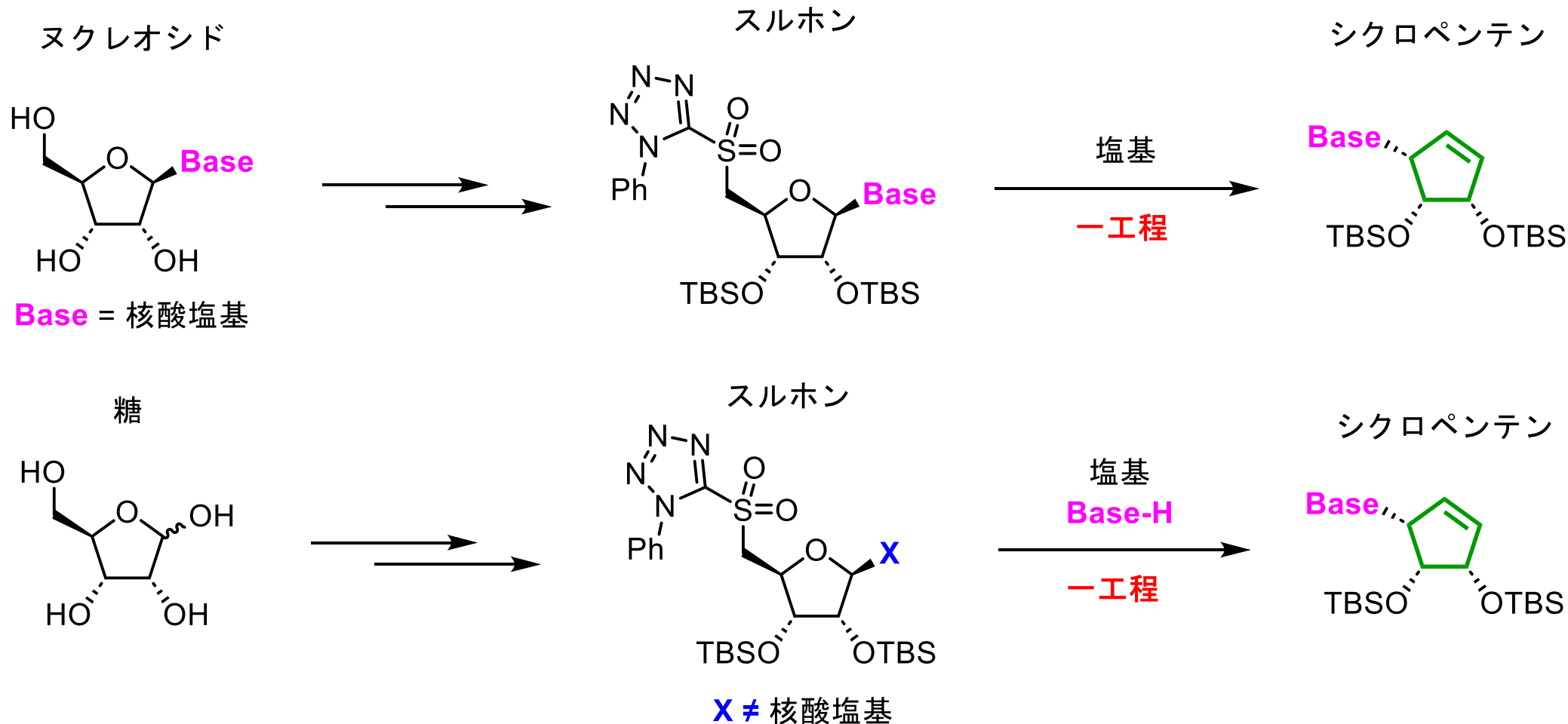
抗ウイルス性ヌクレオシドは、新型コロナウイルス感染症の治療薬としても用いられている。

従来技術とその問題点



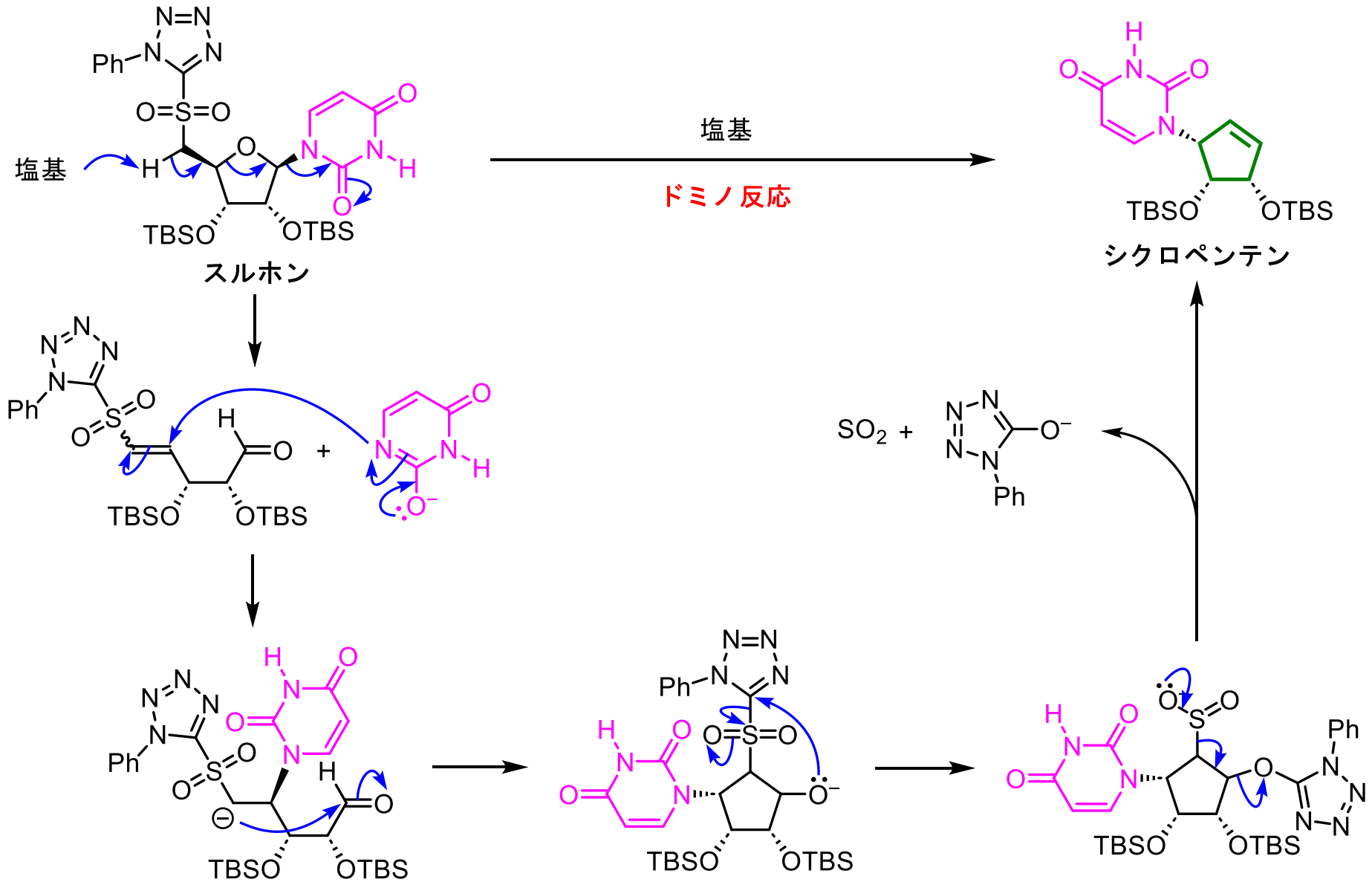
- 出発物である糖から多段階を経て合成することが多い
- 閉環メタセシス（RCM）は高価な遷移金属触媒を必要とする
- 核酸塩基の付加がボトルネックになることも多い

新技術の特徴・従来技術との比較



- 出発物であるヌクレオシド・糖から比較的短い工程で合成できる
- 遷移金属触媒などの高価な試薬を必要としない

新技術の特徴

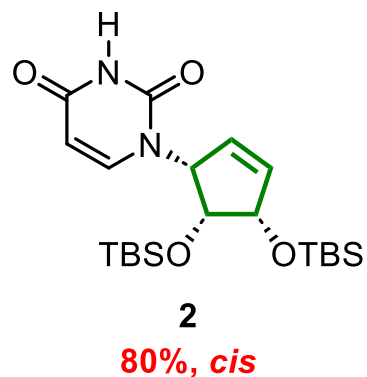
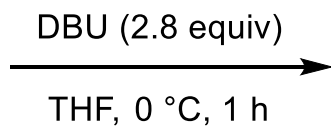
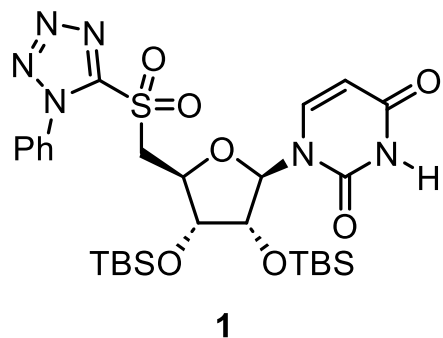


複数の反応からなる**ドミノ反応**を経ているため、糖骨格からシクロアルケン骨格が一段階で生成する

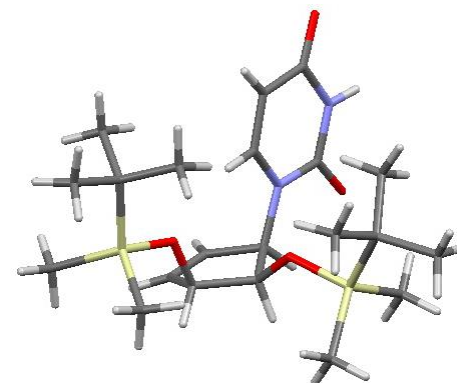
実施例

炭素環ヌクレオシドの合成

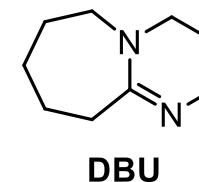
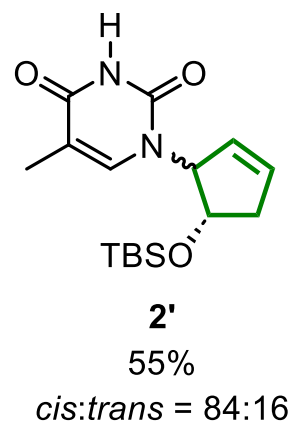
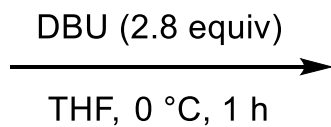
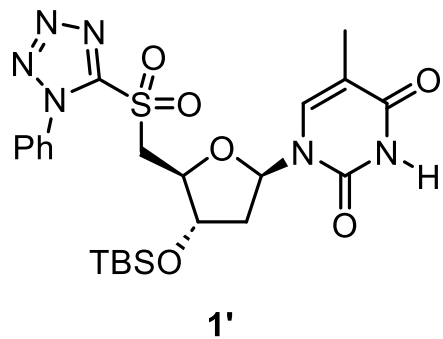
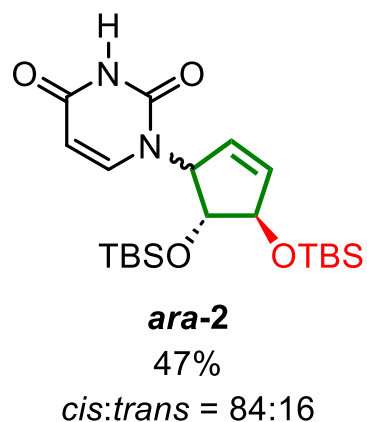
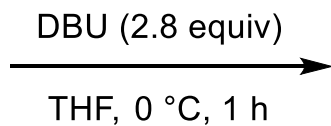
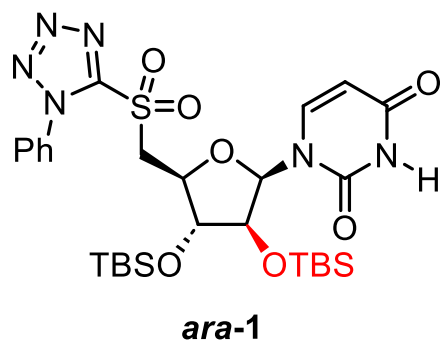
実施例



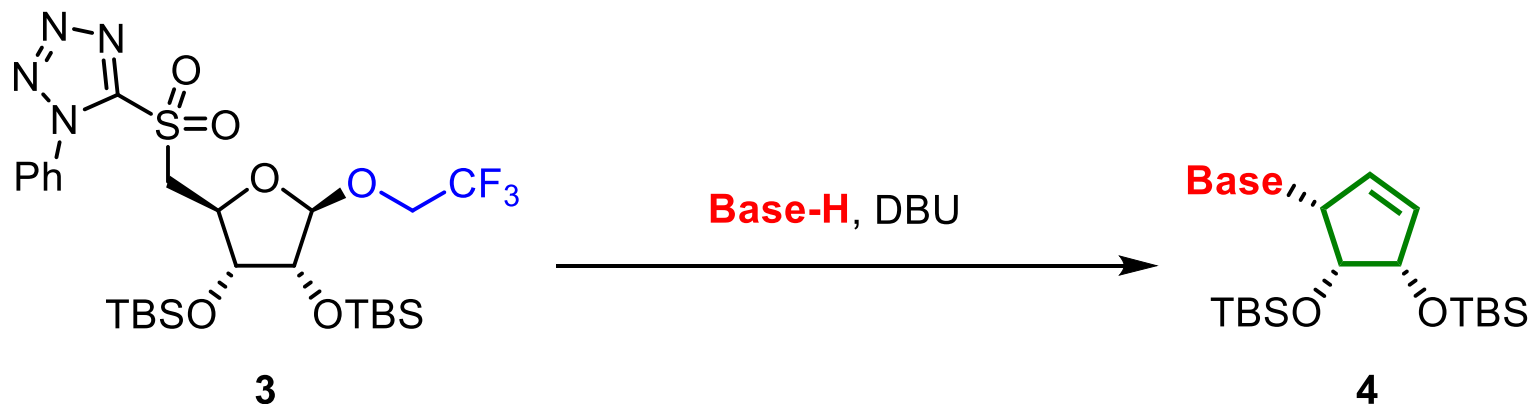
[X-ray]



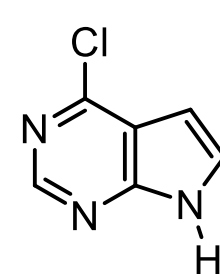
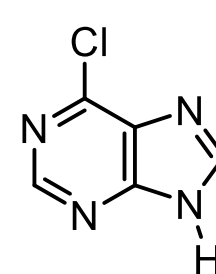
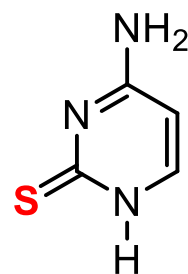
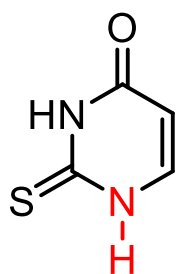
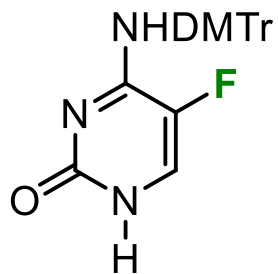
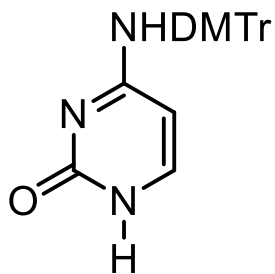
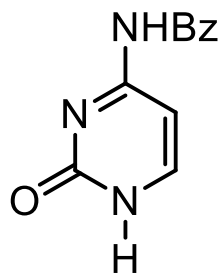
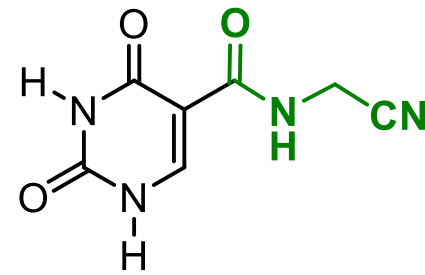
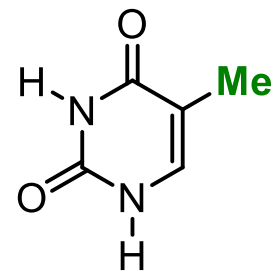
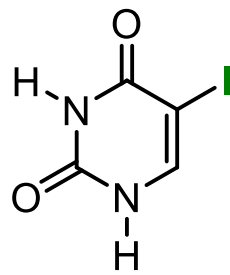
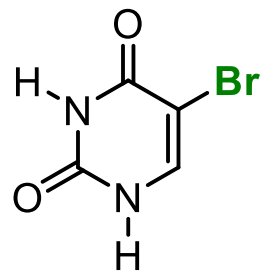
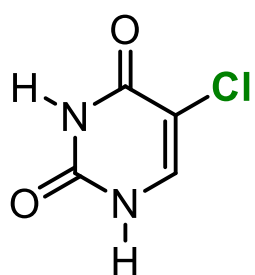
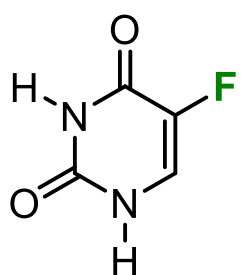
2



実施例

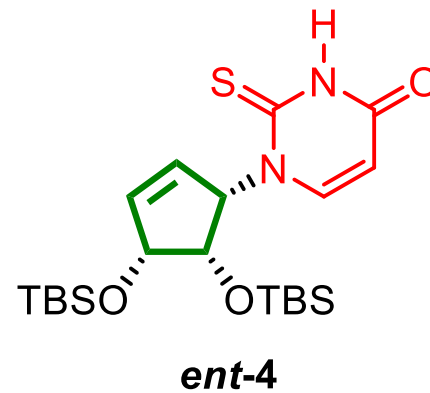
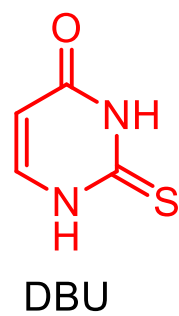
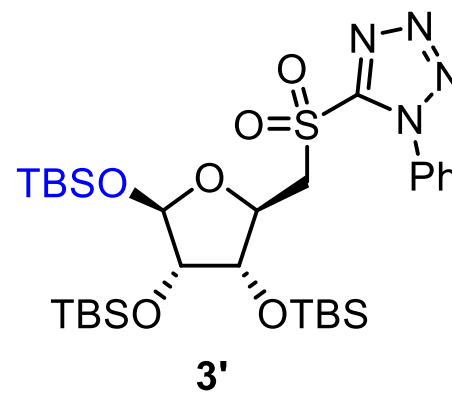
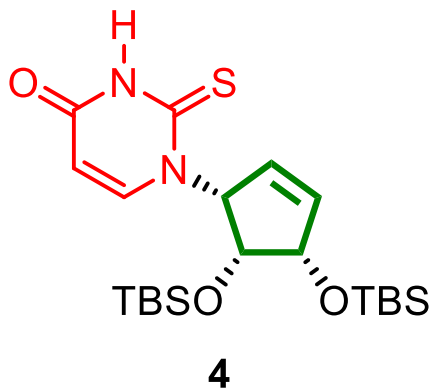
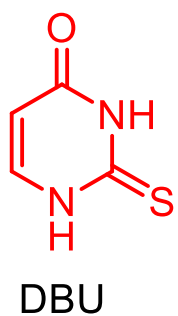
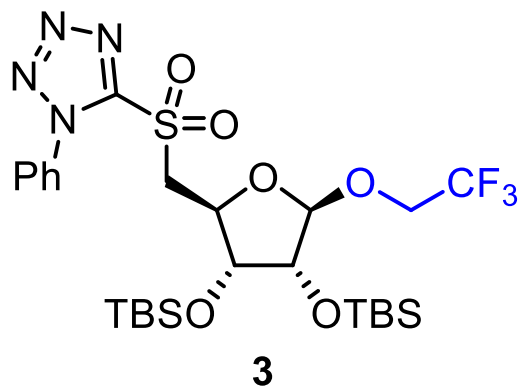


Base-H =



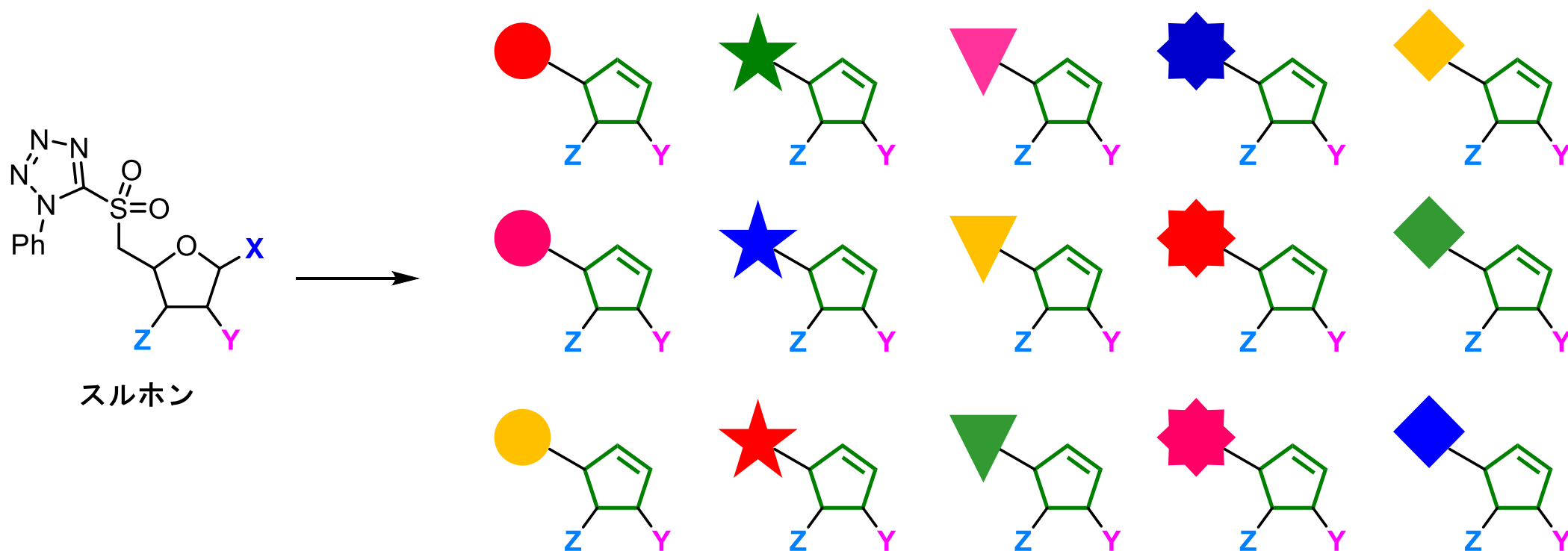
単一の原料と様々な核酸塩基の組み合わせで多種類の化合物が得られる

実施例



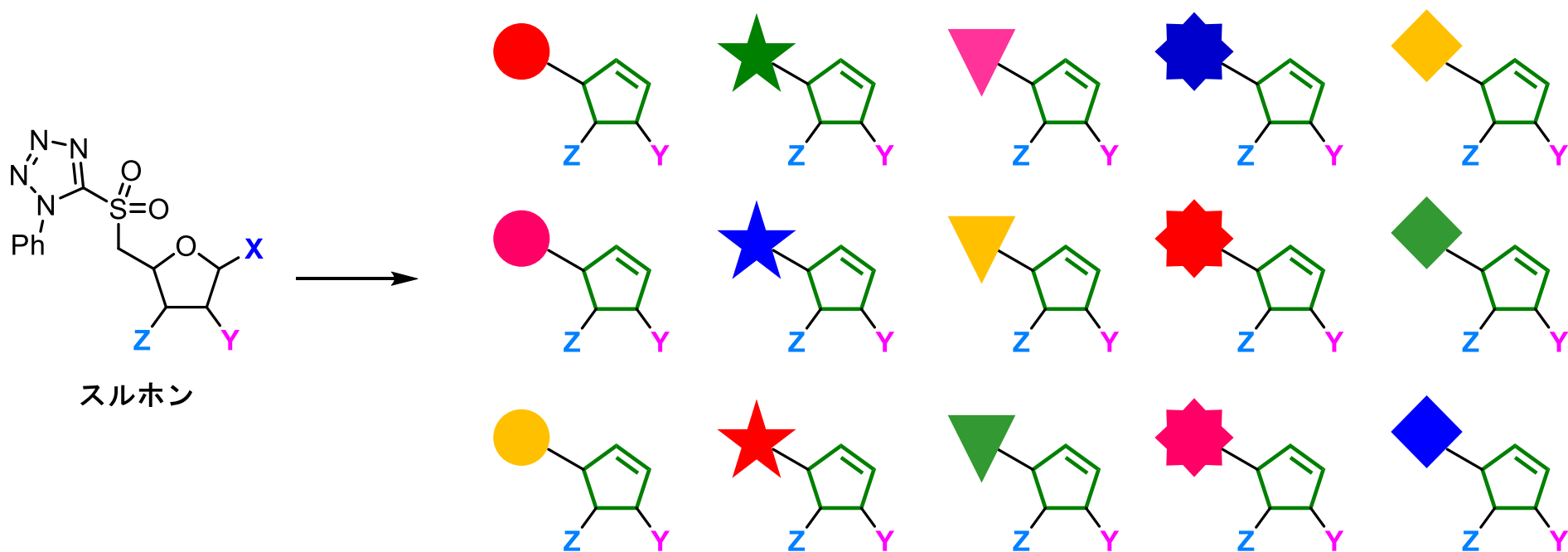
異なる糖との組み合わせも可能

炭素環ヌクレオシドの合成一まとめ

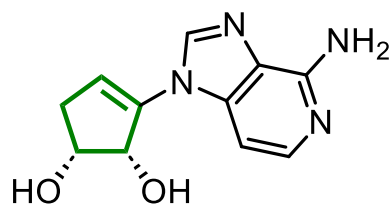


様々な糖 × 核酸塩基 → 多彩な炭素環ヌクレオシド

想定される用途



既報の抗ウイルス性炭素環ヌクレオシド

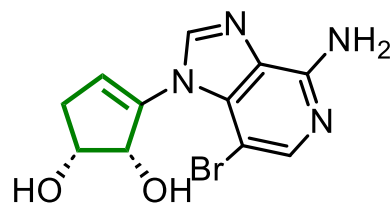


EC₅₀ against Ebola Zaire virus

0.43 μM

EC₅₀ against HCMV

<0.05 μM

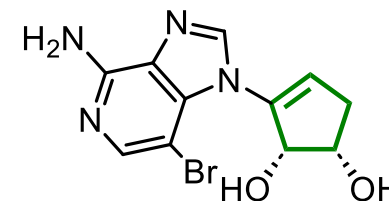


EC₅₀ against Ebola Zaire virus

0.35 μM

EC₅₀ against HCMV

<0.05 μM



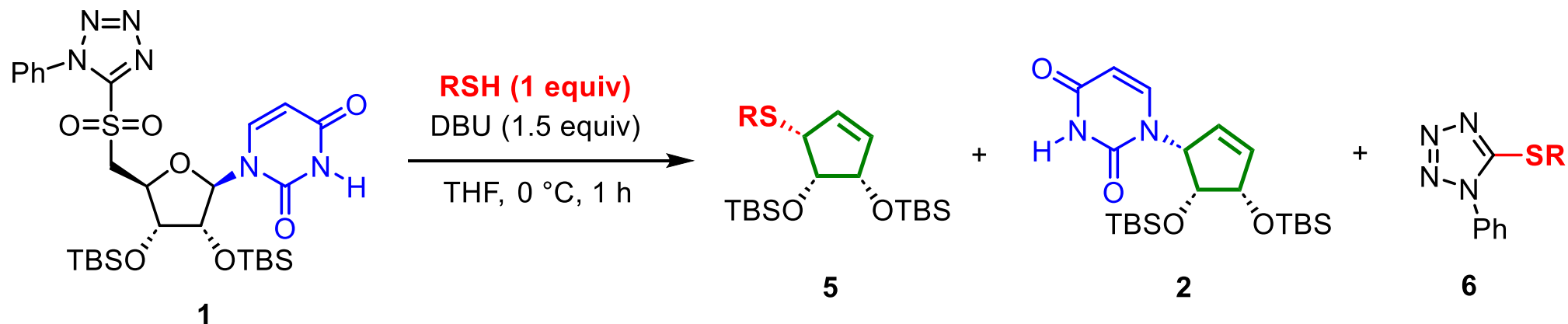
EC₅₀ against HCMV

0.06 μM

実施例

シクロアルケンの合成

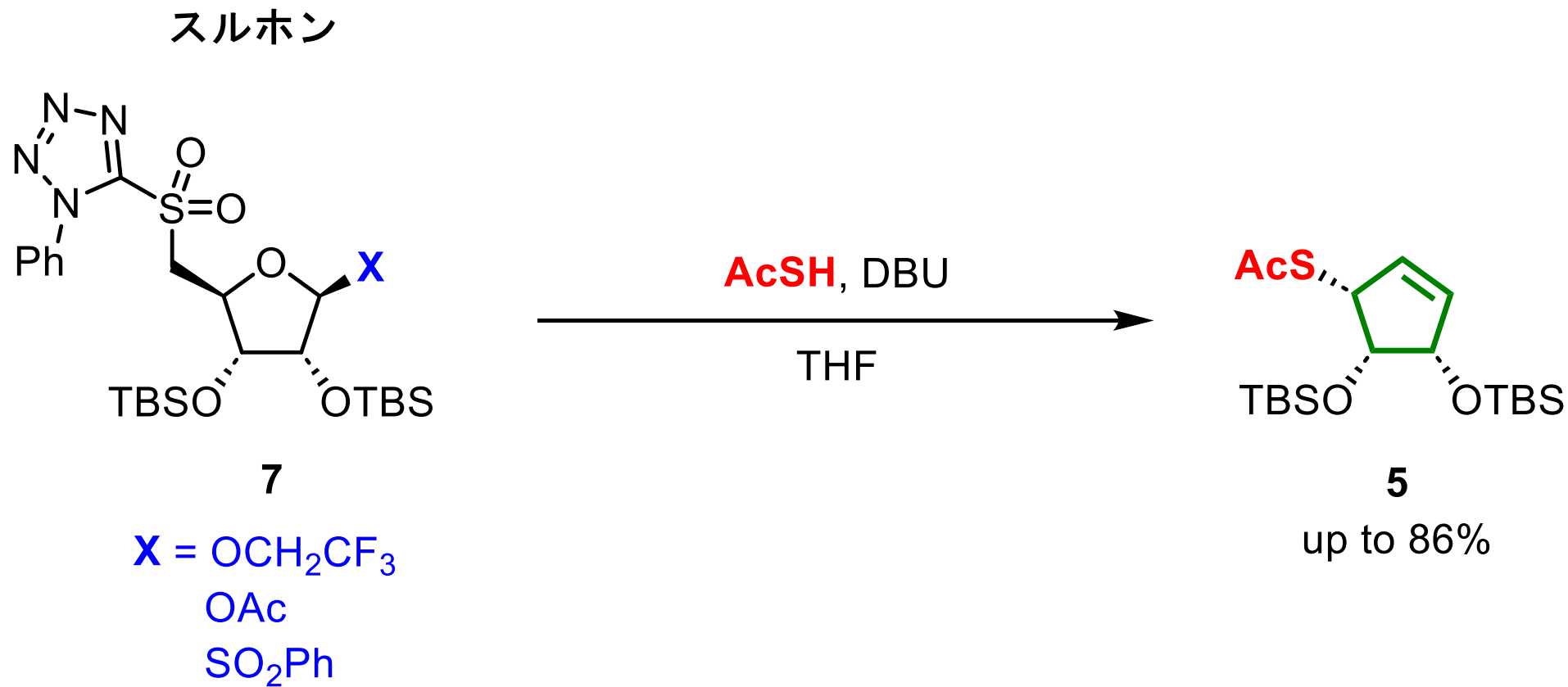
実施例



entry	RSH	5	2	6	entry	RSH	5	2	6
1		75%	0%	0%	4		53%	6%	10%
2		45%	14%	0%	5		19%	37%	–
3		59%	3%	24%	6		0%	0%	78%

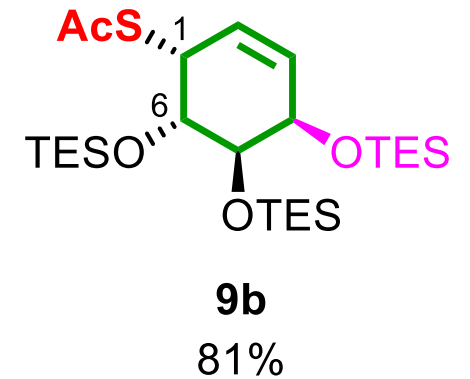
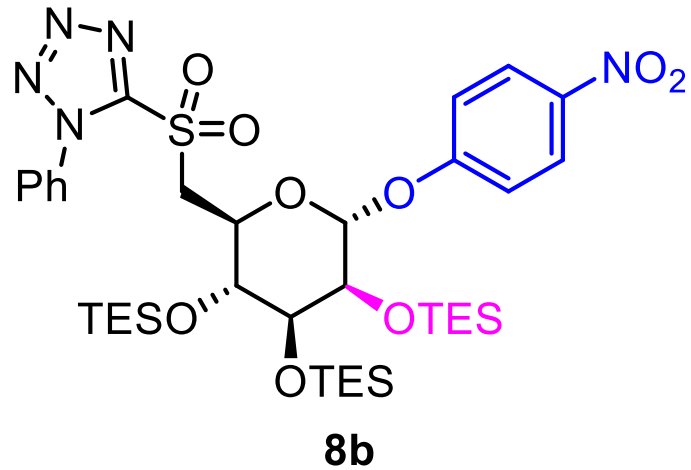
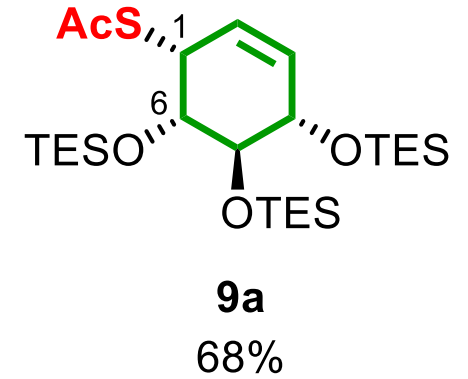
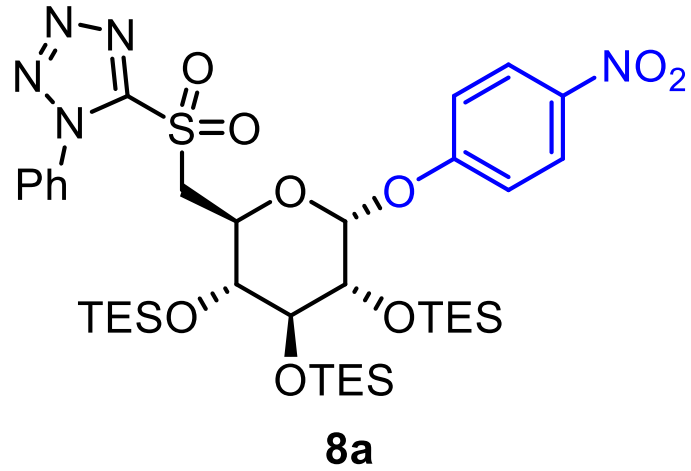
硫黄官能基の導入が可能だが、副生成物も生じる

実施例



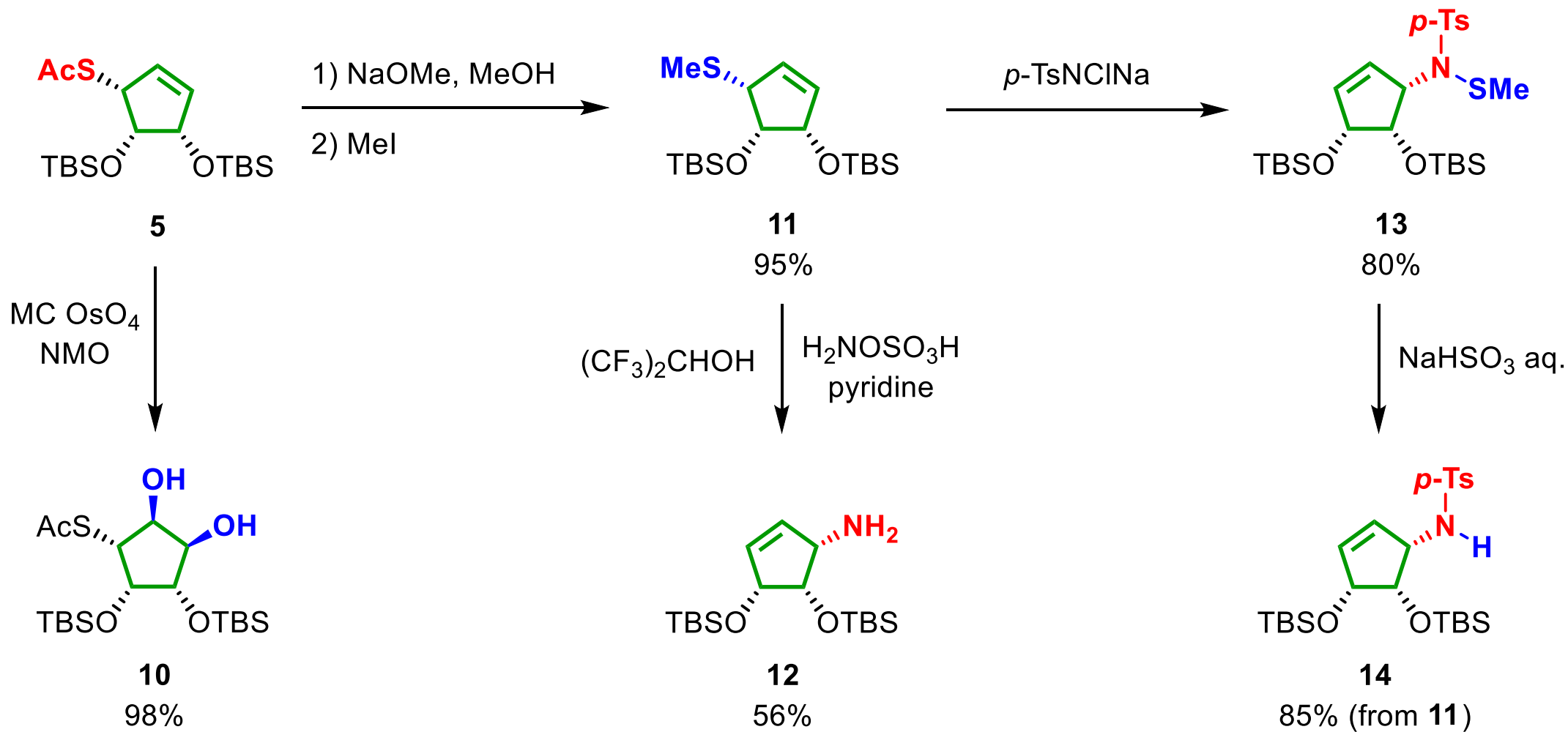
糖由来のスルホン7を用いると副反応が抑制された

実施例



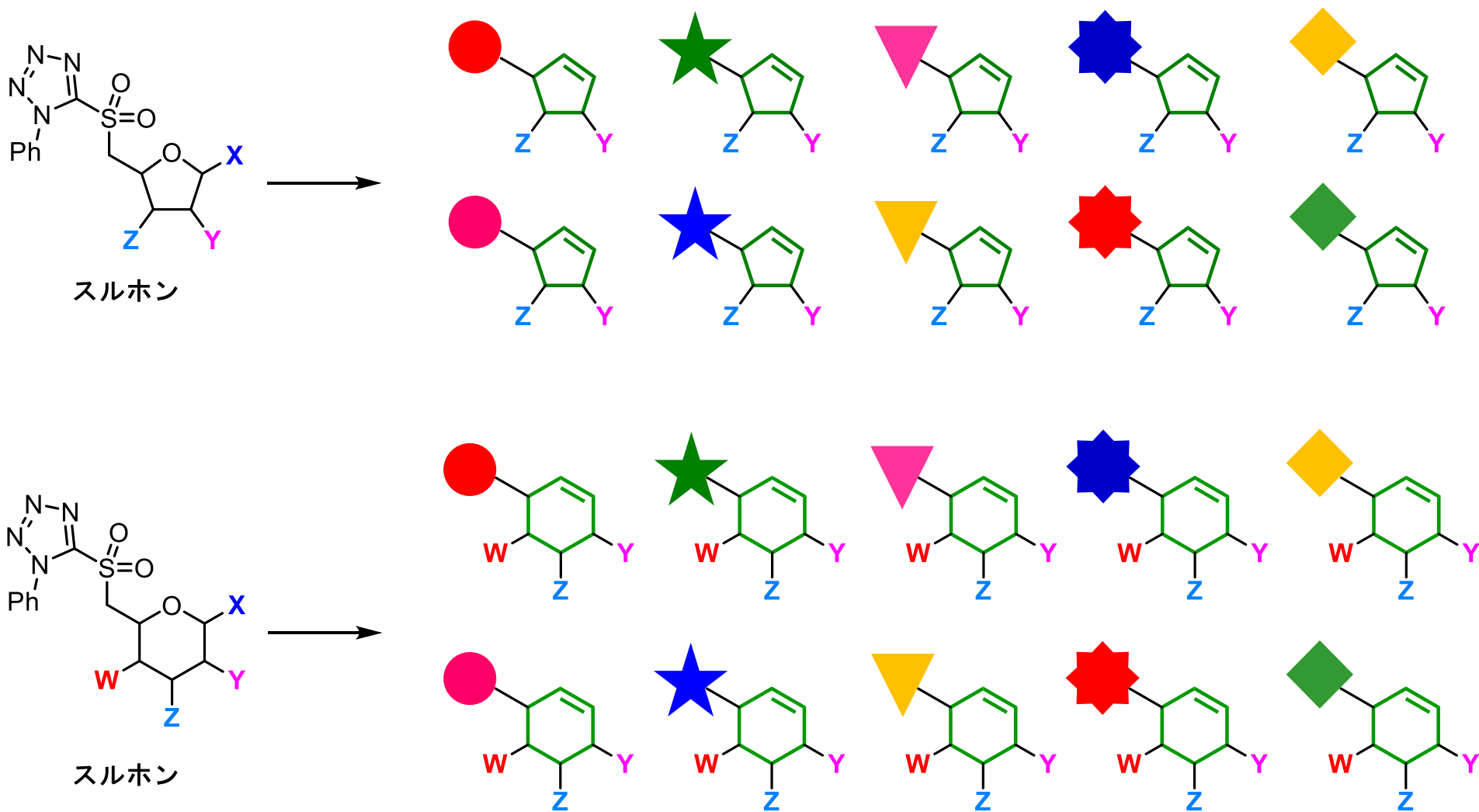
シクロヘキセンの合成も可能

実施例



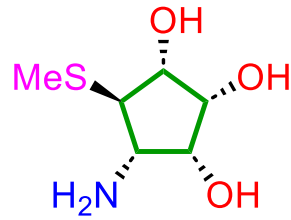
光学活性シクロペンタンやアミノシクロペンテンへ変換可能

シクロアルケンの合成一まとめ



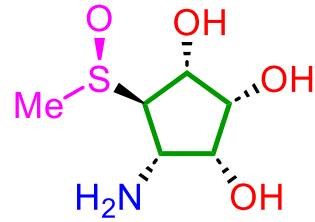
多種多様なシクロペンテン・シクロヘキセンが合成できる

想定される用途

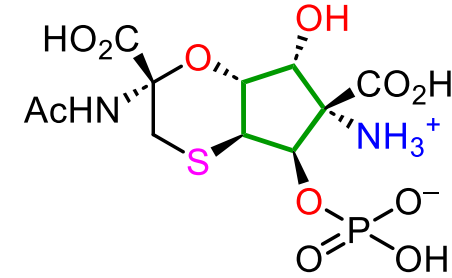


mannostatin A

(mannosidase inhibitors)

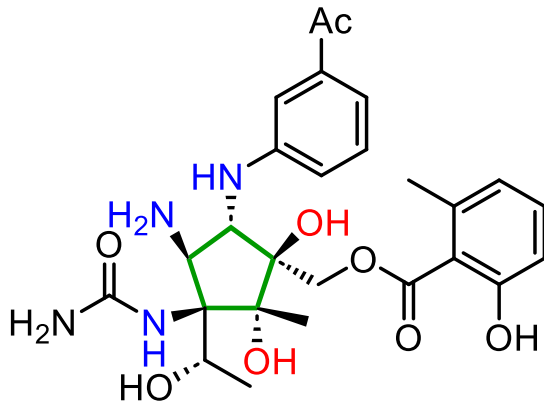


mannostatin B



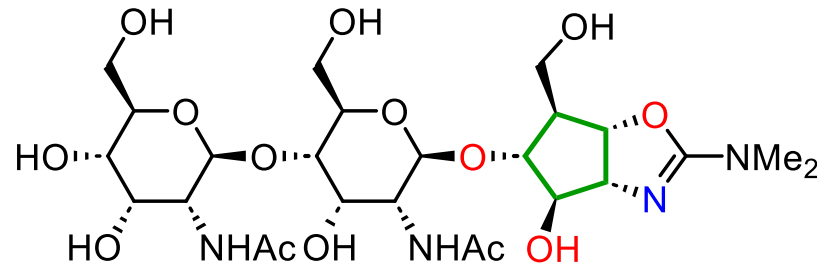
tagetitoxin

phytotoxic alkaloid
RNA polymerase inhibitor



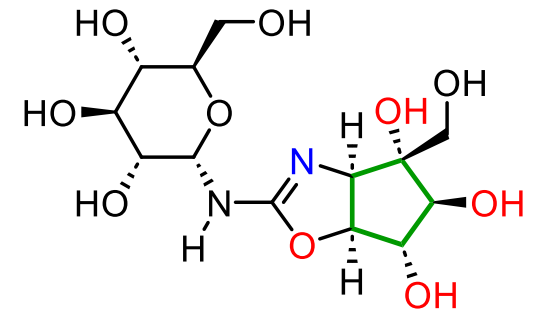
pactamycin

(antibiotic)



allosamidin

(chitinase inhibitor)



trehazolin

(trehalase inhibitor)

酸素、窒素、硫黄などで置換されたシクロアルカンの合成中間体

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：シクロペンテン誘導体及びシクロペンテン誘導体の製造方法
- 出願番号：特願2019-199474
- 出願人：国立大学法人東海国立大学機構
- 発明者：岡 夏央、安藤香織

- 発明の名称：シクロペンテン誘導体またはシクロヘキセン誘導体及びその製造方法
- 出願番号：特願2021-166543
- 出願人：国立大学法人東海国立大学機構
- 発明者：岡 夏央、安藤香織

お問い合わせ

- 本技術の応用・共同研究に関するお問い合わせなど、お気軽にご連絡ください。
- 核酸・糖の合成に関するご相談にも対応いたします。

お問い合わせ先

岐阜大学 学術研究・産学官連携推進本部
産学官連携推進部門 知的財産担当

TEL 058-293-2034

FAX 058-293-2032

e-mail sangaku@t.gifu-u.ac.jp