

持続可能な社会構築に資する高選択的精密合成の開発と医薬学への応用

大阪大学大学院薬学研究科教授 赤井周司



近年、有機合成化学は大きく進歩し、複雑な分子骨格を持つ化合物の合成や高度な分子構造変換が可能になった。しかし、環境・資源・エネルギーなどの社会的課題に 대응するためには、さらなる飛躍が求められている。私は、副生成物を生じない高選択的で高効率のな反応・精製工程の簡素化、安全性、触媒自身の安定供給などを考慮した「高選択的精密合成の開発と医薬学への応用」を目指し、独自の手法で取り組んできた。

以下にその概要を示す。
加水分解酵素リパーゼは有機合成に古くから活用されてきたが、その用途はラセミ体の光学分割などに限定されていた。私たちは、リパーゼが有機溶媒中でアルコールからエステルの生成を触媒することに着目し、研究を行ってきた。その結果、リパーゼの高精度な分子認識能(鏡像体を一つの反応容器内で同時に用いて、ラセミのアルコールを光学的に純粋なエステルに100%収率で変換する「動的速度論的光学分割」)を開発し、独自の創製したラセミ化触媒とリパーゼを一つの反応容器内で同時に用いて、ラセミのアルコールを光学的に純粋なエステルに100%収率で変換し、その後「動的速度論的光学分割」の化学変換を経て生物活性を含むベンザインは極めて

高反応活性種ベンザインの反応位置制御

ベンゼン環内に三重結合を含むベンザインは極めて

高い化学反応性を示し、多置換ベンゼンや縮環ベンゼンの上工程合成に汎用されている。しかし、反応位置の制御は困難で、通常、分離困難な2種類の位置異性体の混合物が生じる。

私たちは、三重結合の隣接位置に適切な配向制御基(Directing Group, DG)を導入することで、ベンザインの反応位置を2通りに制御

これらのベンザイン反応を応用し、医薬品などの生物活性分子やその類似体を合成した(一例を図2Bに示す)。これらは、適切に化学修飾されたベンザインと種々の求アライン体との組み合わせによって、高精度に縮環・置換した環状分子の合成が可能である。

また、ポリエチレングリコール(PEG)への放射線誘導体合成に用いた(一例を図3Aに示す)

また、ポリエチレングリコール(PEG)への放射線誘導体合成に用いた(一例を図3Aに示す)

図1 リパーゼとラセミ化触媒を併用する動的速度論的光学分割(DKR)

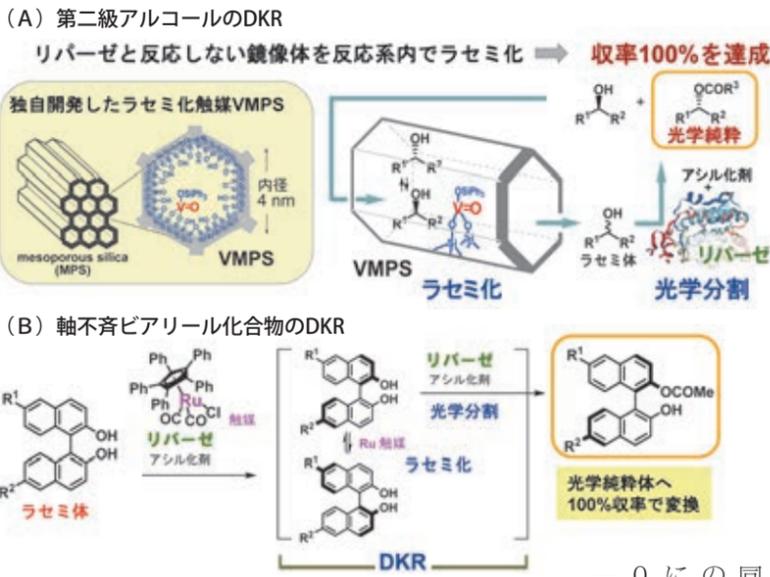


図2 ベンザインと種々の求アライン体との反応

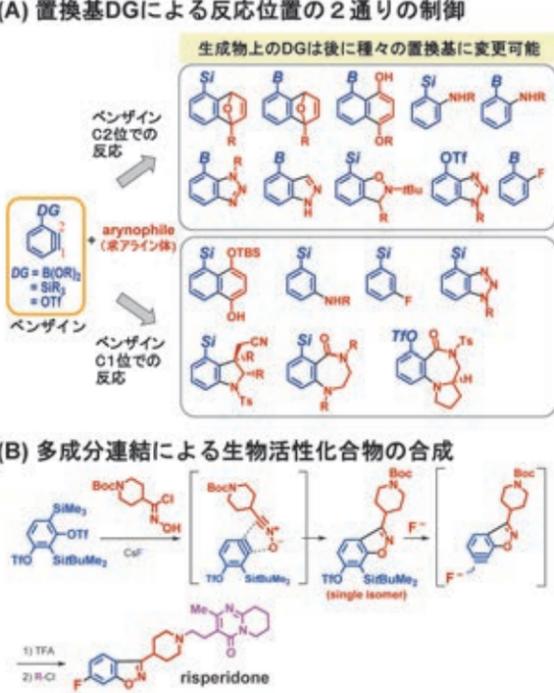
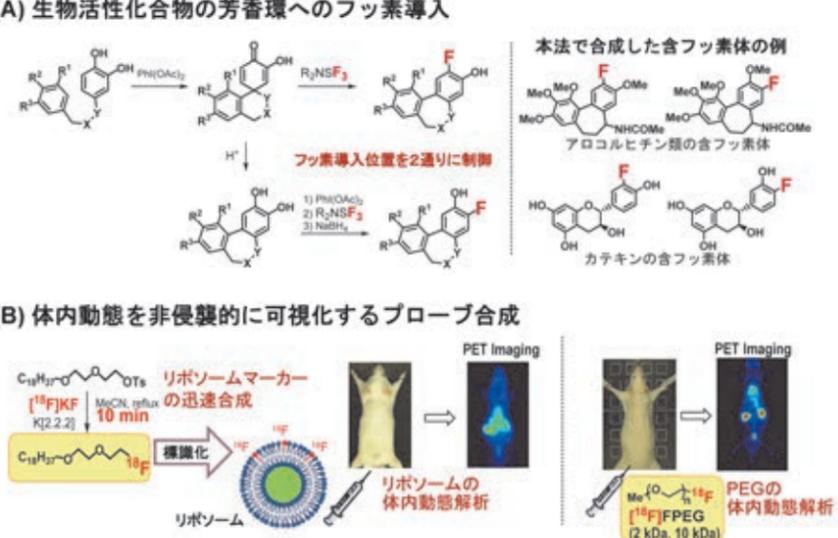


図3 フッ素化法の開発と医薬学への応用



子、ならびにその類似化合物群を短時間で合成できることを実証している。

薬物の代謝安定性や膜透過性の向上など、創薬研究においてフッ素化は極めて重要な構造展開法の一つである。私たちは、カテコール構造の二つの水酸基のどちらか一方を望み通りにフッ素に置き換える方法を開発し、天然物の含フッ素誘導体合成に用いた(一例を図3Aに示す)

また、ポリエチレングリコール(PEG)への放射線誘導体合成に用いた(一例を図3Aに示す)

Au、Ag、Mo、Coなどの遷移金属の特性を活用した位置および立体選択的な分子変換法を開発した(一例としてリパーゼ触媒DKR研究で見出したオキソメタル触媒を用い、プロパルギルアルコールの水酸基1, 3, 転位反応によるE、およびZ、エフンの作り分けを達成した。本研究に関わった全ての皆様に、紙面を借りて感謝致します。

【ダウンロード販売】

DPC施設疾患別患者動態

2022年版

制作・著作：株式会社エムシンク
販売形態：ダウンロード形式
仕様：Excel, Word
価格：198,000円(180,000円+税)

DPC病院の実力を知るデータの決定版!

- 病院別に疾患ごとの患者数、在院日数がわかる!
- 疾患ごとの症例数(処方件数)も把握できる!
- 同じ医療圏内の病院における疾患ごとの患者の増減が見える!
- 病院の取り組み状況を全国平均や近隣病院と比較できる!

◆まずはサンプルをダウンロードして、内容をご確認下さい

<https://yakuji-shop.jp/>

薬事日報社 ショップ

検索