

薬品分子化学

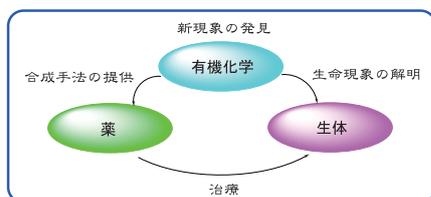
教授：竹本 佳司 講師：塚野 千尋 助教：小林 祐輔

特定助教：南條 毅

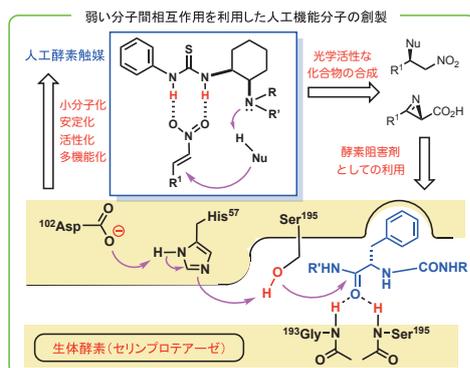


研究概要

有機化学とは有機分子の物性、構造そして反応性を理解し、これを自在に操ることで、これまで無かった様々な機能を発揮する新しい有機分子を創製する学問です。このことは、まさに薬学における有機化学の役割と重要性を示しています。疾患の治療には、有機反応によって構成、制御されている生体反応の本質的な理解と、有機化合物である『くすり』の自在合成が不可欠です。私たちの研究室では、有機化学における新現象の発見を基盤として創薬科学に貢献すべく、くすりの創と造に関する新しい技術の開発と生命現象の解明に取り組んでいます。



1) 人工生体機能分子の創製と機能の改変：生体内でいろいろな機能を担っている巨大な生体分子を模倣して、小型ながらも類似した機能を持つ有機小分子を作り出すことはできないだろうか？これが人工生体触媒を合成しようとした出発点でした。いろいろ検討した結果、セリンプロテアーゼという酵素をモデルとして、分子内にアミノ基を有するチオウレア触媒の開発に成功しました。この触媒は適切な三次元空間に、求電子剤を活性化するチオウレア部位と、求核剤を活性化するアミノ基を有するため、ほぼ中性条件下でさまざまな反応を立体選択的に進行させることができます。

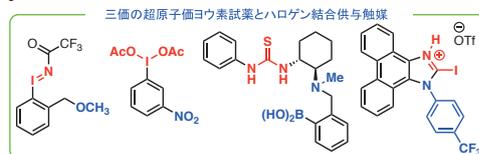


このような有機触媒は従来の金属触媒と比較して、安全性、利便性、経済性などに優れており、医薬品製造の実用的なツールとなります。我々は幾つかの医薬品の合成を完成させており、現在、より高機能な触媒の開発を目指して、糖転移酵素や非リボソームペプチド合成酵素を凌駕する人工触媒の開発を進めています。

主要論文

- Kobayashi, Y.; Nakatsuji, Y.; Li, S.; Tsuzuki, S.; Takemoto, Y. Direct *N*-glycofunctionalization of amides with glycosyl trichloroacetimidate by thiourea/halogen bond donor co-catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3646-3650.
- Kobayashi, Y.; Masakado, S.; Takemoto, Y. Photoactivated *N*-acyliminoiodinanes applied to amination: an ortho-methoxymethyl group stabilizes reactive precursors, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 693-697.
- Yasui, M.; Ota, R.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. Total synthesis of avenaol, *Nature Communications*, 2017, *674*, 8.
- Kurose T.; Tsukano C.; Takemoto Y. Synthesis of octahydro- and decahydro-quinolines by a one-pot cascade reaction of tetrasubstituted encarbamate, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4762-4765.

2) 独自の試薬と触媒を用いた新反応の開発研究：最近の医薬品は、分子量の小さな合成医薬品や天然化合物以外に、核酸やアミノ酸からなる分子量が数万のアプタマーや抗体も使用され始め、大型化、複雑化、高価格化する傾向にあり、その合成はますます困難になっています。我々は、これまで困難であった合成反応を実現する鍵は、独自の触媒や試薬を発見し、そこから新反応を開発することで、画期的な合成技術が生み出せると考えています。すでに、3価のヨウ素原子の温和な酸化能を生かして光照射で活性化するアミノ化試薬や α ケト酸とアルコールの選択的なエステル化試薬などを開発しています。



3) 生物活性を有する天然有機化合物の全合成研究：自然界から見つかった天然物は、将来、薬の種になることが期待される貴重な化合物です。我々は高度に官能基化された複雑構造天然物の全合成に取り組んでいます。前人未到の構造を如何に迅速合成するか、研究者の個性が発揮される場所です。我々は周期表の真中にある遷移金属 (Pd, Ir, Fe, Cu, Rh など) に解決の糸口があると考え、金属反応を研究対象としてきました。これまでに、ジエン鉄カルボニル錯体の可動性を利用した連続不斉炭素構築法や Pd や Ir 触媒を用いた様々な環形成反応の開発に成功しました。現在、avenaol と lyconesidene の全合成を効率的に行うために、Rh 触媒によるシクロプロパン化と連続エン-インメタセシス反応を検討しています。また、さらに複雑な糖タンパクの全合成にも挑戦するため、ホウ素触媒を用いた分岐オリゴ糖やハロゲン結合供与触媒を用いた *N*-グリコシルペプチドなどの合成にも取り組んでいます。このように、様々な生体機能分子の迅速かつグラムスケール合成を達成することで、生命現象の解明や医薬品シーズの発見を目指しています。

