

薬品合成化学

教授：高須 清誠 講師：瀧川 紘 助教：山岡 庸介



研究概要

医薬品や医用材料の多くは有機分子であり、新しい医薬品や材料の開発には新規化合物の創製が必須です。化学反応を駆使して分子を自在に組み立てられることは有機合成化学者の特権です。その特権を最大限に活かすためには、「どのような物質を創るかを考える発想力」、「どのような方法で合成するかを考える論理力」、「どのように使えば効果的かを考える解析力」の醸成が大変重要となります（図1）。薬品合成化学分野では、生命科学に貢献する新しい反応及び分子構造の発見と発明を目指し、日々研究を行なっています。以下に、当分野で展開している研究テーマについて概説します。

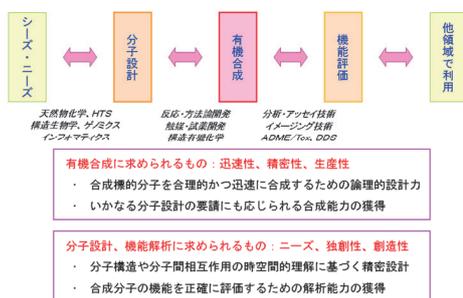


図1 薬品合成化学分野の研究の位置づけ

1) 短行程高次分子変換の方法論の開拓

複雑な分子構造をもつ化合物を構築するためには多段階を経由する合成が一般的です。即ち、ひとつの結合を形成するために一段階の作業を要し、それを多段階にわたって積み重ねます。一方、連続反応や多成分反応とよばれる方法では、複数の官能基に対して連続的に電子が移動して複数の結合が一挙に形成されます。そのため、反応・精製過程が短縮でき、経済的かつ省資源的に目的化合物を得ることができる特徴があります。しかし、それを高選択的かつ高収率に行なうことはしばしば困難となります。我々は生理活性物質の短行程合成を目指して、アニオン・カチオン・ラジカル・ペリ環状反応活性種をそれぞれ巧妙に使い分け、それらを集積することで有用な分子変換法の開発研究を行なっています。また、前例のない選択的分子変換を可能とする触媒や触媒反応の開発も検討しています。

2) 生体機能性人工分子の創製

生体内で分子を機能させるためには、生体高分子と低分子の特異的な相互作用を精密に理解する必要があります。我々は、有機化合物の動的構造変化や物性を精査し、生体内環境での化学反応性を予見することで、天然物には見られない新たな機能を有する人工機能性低分子の開発に挑戦しています。我々の強みである有機合成力を活

用し、酸性環境でのみDNAを切断できる刺激応答分子を創製しました（図2）。膜タンパクの機能や構造を制御しうる分子の探索、生命活動を模倣した運動をする分子集合体の開発や、生体内に関わらず特殊な環境に応答するスイッチ分子開発にも注力しています。

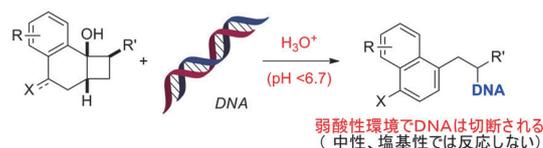


図2 pH応答型DNA切断分子

3) シクロブタン・シクロペンテンの化学

四員環炭化水素は、環ひずみに由来する独特な反応性、固有の三次元構造を示します。しかし、合成法が限定的であり、その化学的研究は十分になされていません。我々は独自に開発した実践的四員環合成法を基盤として、様々なシクロブタンに関する化学的研究を展開しています。例えば、シクロペンテンの電子環状反応を応用して、合成難度の高い多置換中員環化合物に効率よく変換する方法を明らかにするとともに分子不斉に関する興味深い現象も発見しました（図3）。また、シクロブタンを原料として、カーボンナノチューブやグラフェンなどの次世代有機材料の開発にも取り組んでいます。

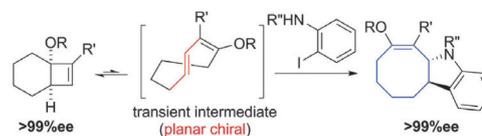


図3 四員環炭化水素の独創的反応例

4) 生物活性天然物の合成研究

当研究室で開発・確立した方法論を活用して、興味深い生物活性をもつ天然物や医薬品の合成研究を行っています（図4）。また、天然物の誘導体や類縁体を設計・合成し、新たな化合物の創製も目指しています。

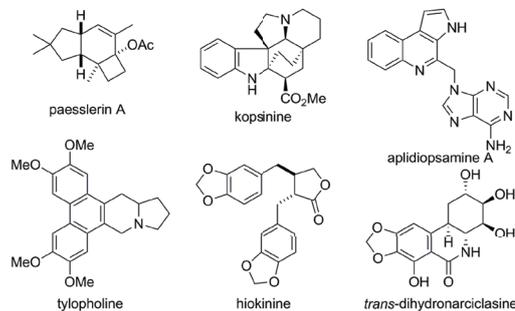


図4 全合成した生物活性天然物

主要論文

- Ogawa, N.; Yamaoka, Y.; Takikawa, H.; Tsubaki, K.; Takasu, K. Synthesis and Properties of Tribenzocarbazoles via an Acid-Promoted Retro (2+2)-Cycloaddition of Azapropellanes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7994-8002.
- Ogawa, N.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. Synthesis of π -Extended Fluoranthenes via a KHMDS-Promoted Anion and Radical Reaction Cascade. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3327-3330.
- Kuroda, Y.; Harada, S.; Oonishi, A.; Kiyama, H.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. Use of a Catalytic Chiral Leaving Group for Asymmetric Substitutions at sp^3 -Hybridized Carbon Atoms: Kinetic Resolution of β -Amino Alcohols by *p*-Methoxybenzylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13137-13141.
- Arichi, N.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. An Arylative Ring Expansion Cascade of Fused Cyclobutenes via Short-Lived Intermediates with Planar Chirality. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9579-9682.