

報道関係各位

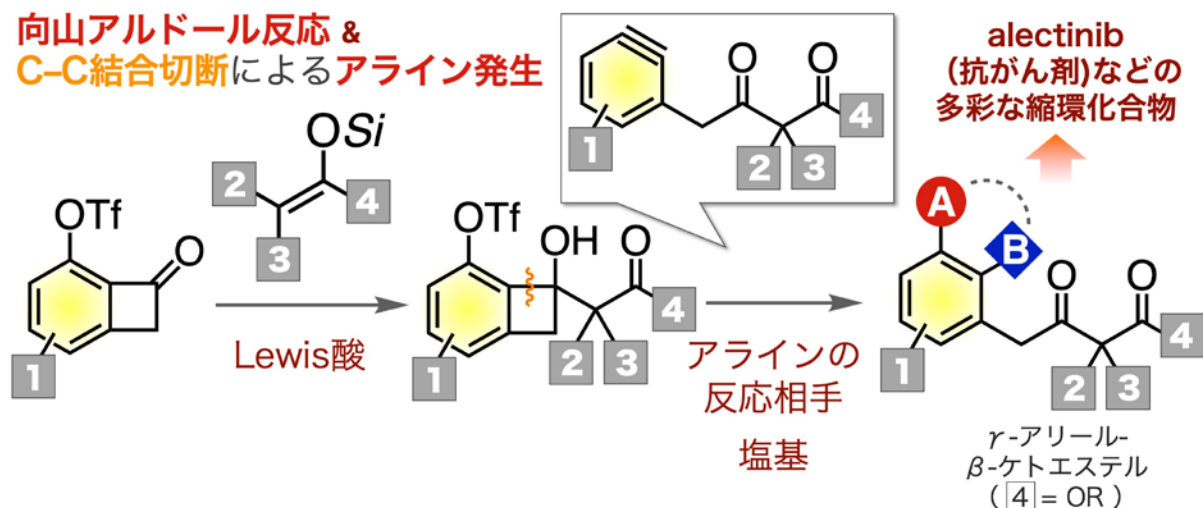
2019年11月1日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「医薬品開発を加速する新型アラインの発生法を開発」
— 炭素-炭素結合の切断を経た γ -アリアル- β -ケトエステル類の簡便合成に成功！ —

【ポイント】

- 本研究グループは、様々な縮環化合物の合成において重要な、 γ -アリアル- β -ケトエステル類^{*1}の新しい合成法を開発しました。
- 向山アルドール反応^{*2}と炭素-炭素結合の切断を組み合わせることで、 γ -アリアル- β -ケトエステル型のアライン^{*3}の発生と変換に成功しました。
- 新たに開発された本手法は、医薬品開発をはじめとする幅広い分野で役立つことが期待されます。



【図1】炭素-炭素結合の切断によって発生させた γ -アリアル- β -ケトエステル型アラインを経る合成手法

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学分野の細谷孝充 教授、吉田 優 准教授、内田 圭祐氏（博士課程学生、日本学術振興会特別研究員）、南 安規プロジェクト准教授の研究グループは、炭素-炭素結合を切断することにより γ -アリアル- β -ケトエステル型のアラインを発生させる手法の開発に成功しました（図1）。発生させたアラインを様々な反応相手と反応させることにより、多彩な縮環化合物の合成に重要な γ -アリアル- β -ケトエステル類を効率的に合成できることを明らかにしました。さらに、本手法を応用することで、抗がん剤である alectinib の類縁体の合成にも成功しました。本手法によって、従来法では困難であった多置換縮環型化合物を合

成できるようになるため、医薬品の開発などに広く役立つと期待されます。この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、2019 年 10 月 24 日に、アメリカ化学会の有機化学専門誌 Organic Letters のオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

γ -アリアル- β -ケトエステル類は、抗がん剤 alectinib をはじめとする、様々な縮環化合物の合成中間体として重要な化合物群ですが、その合成は容易ではありません。とくに、医薬品開発などにおける構造相関の研究において、さまざまな置換基を有する γ -アリアル- β -ケトエステル類を簡便に合成できる新しい方法論が強く求められています。

【研究成果の概要】

本研究グループは、 γ -アリアル- β -ケトエステル型のアラインを発生させる手法の確立に成功し、本手法を利用することで多様性に富んだ γ -アリアル- β -ケトエステル類を合成することに成功しました。本研究の中核をなす γ -アリアル- β -ケトエステル型のアライン中間体の発生は、ベンゾシクロプロテンン類を用いた向山アルドール反応によるアライン前駆体の効率的な合成と、それに炭酸カリウムといった弱い塩基を作用させることによる炭素-炭素結合の切断を経たアライン発生法を組み合わせることで実現できました(図1)。

【研究成果の意義】

本研究で新たに開発された本手法を応用することで、抗がん剤である alectinib の類縁体も効率的に合成できることから、今後、医薬品の開発などに広く役立つことが期待されます。

【用語説明】

*1 γ -アリアル- β -ケトエステル類

γ 位にベンゼン環、 β 位にカルボニル基を有するエステル化合物。これらの化合物をさらに誘導することで、抗がん剤 alectinib などの幅広い縮環型化合物を合成できる。

*2 向山アルドール反応

故向山光昭 東大名誉教授らによって開発された反応。Lewis 酸触媒を用いて、ケトンなどのカルボニル化合物とシリルエノールエーテルやケテンシリルアセタールを反応させ、 β -ヒドロキシカルボニル化合物を合成する手法である。代表的な炭素-炭素結合形成反応であり、反応条件が穏和であることから、複雑な構造の有機化合物の合成などに広く利用されている。

*3 アライン

ベンゼン環の一部が三重結合になった短寿命化学種。「ベンザイン」とも呼ばれ、幅広いベンゼン類の合成に役立つ中間体として利用されている。

【論文情報】

掲載誌: Organic Letters

論文タイトル: Synthesis of Diverse γ -Aryl- β -ketoesters via Aryne Intermediates Generated by C–C Bond Cleavage

<http://dx.doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03418>

【研究者プロフィール】

細谷 孝充(ホソヤ タカミツ) Hosoya Takamitsu

東京医科歯科大学 学生体材料工学研究所

生命有機化学分野 教授

・研究領域

有機合成化学、ケミカルバイオロジー



吉田 優(ヨシダ スグル) Yoshida Suguru

東京医科歯科大学 学生体材料工学研究所

生命有機化学分野 准教授

・研究領域

有機合成化学、ケミカルバイオロジー



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 学生体材料工学研究所

生命有機化学分野 細谷 孝充(ホソヤ タカミツ)

吉田 優(ヨシダ スグル)

TEL:03-5280-8114 FAX:03-5280-8114

E-mail: thosoya.cb@tmd.ac.jp(細谷)、s-yoshida.cb@tmd.ac.jp(吉田)

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp