

分子状酸素が可能にする医薬品構成素子合成法の開発

代表研究者 熊田 佳菜子
東北大学 大学院 薬学研究科 分子変換化学分野 助教

研究要旨

持続可能な社会の実現が強く求められる現代において、薬学の分野では、人類の健康に寄与するとともに、直截的かつ環境調和性の高い医薬品合成法の開発が望まれている。これを達成するために本研究では、生体内での酵素反応をヒントに、銅触媒によって分子状酸素を活性化することで、分子状酸素を酸化剤として用いた sp^3 炭素-水素結合官能基化による医薬品構成素子（複素環化合物）の合成法の開発を計画した。複素環化合物は、その中に含まれるヘテロ原子が生体内タンパク質などの標的分子と水素結合を形成することで親和性が向上するため、多くの医薬品の基本骨格に見られる重要な化合物群である。本反応は、炭素-水素結合を直截官能基化するため、短工程かつ原子効率に優れており、また地球上に豊富に存在し、副生するのが水のみである分子状酸素を酸化剤として用いていることから、廃棄物の少ない環境調和性に優れた複素環化合物合成法である。

検討の結果、2-benzyl-N-phenylbenzamide 類を基質とし、触媒として酸化銅(I)、添加剤としてジメチルアミノピリジンを用いることで、分子状酸素を酸化剤とした sp^3 炭素-水素結合官能基化が進行し、3-ヒドロキシイソインドリノン類が高収率にて得られることが分かった。さらに、2'-benzyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine 類を基質とした際には、類似の反応条件でフェナントリジン類が合成できることも見出した。

本研究により、分子状酸素を酸化剤として用いた様々な複素環化合物（3-ヒドロキシイソインドリノン、フェナントリジン）の合成法を開発した。本反応は、効率的かつ環境調和性の高い医薬品構成素子合成法である。このような革新的化学反応による新しい反応プロセスを構築することで、設備の大幅簡素化・低コスト化等が可能になる。これは、資源小国の日本における産業の競争力向上に資する技術になると考えられる。