

【目的】 低分子医薬において環構造は生物活性を決定づける重要な部位であるが、頻出する環構造 100 種類のうち実に 61 種類は窒素原子を含む複素環である。よって分子の環構造に窒素原子を効率的かつ自在に導入する新手法の開発は重要な課題である。含窒素複素環の中でも四員環のβラクタムはその環歪みに由来する顕著な抗生物活性を特徴として、古くから抗生物質として盛んに利用されてきた。近年医療現場において脅威が増大している薬剤耐性菌への対応を考えると、新規活性物質の合成探索は健康増進や疾病予防の観点から見て、今もなお喫緊の課題であると言える。既存の合成法に依拠した探索だけでは、比較的合成法に限られた環歪みを有する新規候補分子を効率的に合成することは難しいため、これらの化合物群を効率的に合成する新手法の開発が特に望まれる。本研究代表者は全く新しい有機窒素前駆体として五員環イソオキサゾール誘導体が適用可能であることを見出し、種々の遷移金属触媒系と組み合わせることにより様々な含窒素複素小員環骨格の選択的な合成法を達成してきた。環構造を有する含窒素活性種前駆体を用いた研究は代表者らの研究を契機として盛んに行われるようになり、現在ではこれを含むオキシム誘導体の N-O 結合活性化を経る触媒的分子変換は複素環合成における一大潮流となっている。そこで本研究では化学生物学分野において必須技術となりつつある生体イメージングへの展開を視野に、遷移金属触媒を用いる生物活性候補分子となりうる含窒素小員環の構築手法の開発に焦点を当てて研究を行った。

【方法および結果】 本研究では以上の経緯を踏まえ、遷移金属触媒を用いる多様な複素環の選択的合成手法を発展させることにより、含窒素環状骨格、とりわけ高い抗生物活性を有する含窒素小員環の効率的な不斉合成法の開発を目標として研究に取り組んだ。本触媒系では効率的な不斉転写により原料に含まれる不斉炭素の立体情報はほぼ完璧に生成物へと転写された。この知見を生かし、キラルなホスフィン配位子を用いる触媒的非対称化法によりアジリジン及びアザ二環式シクロプロパンを高いエナンチオ選択性で得ることに成功した。本研究成果により新しい置換様式を含む様々な含窒素小員環の不斉合成法を確立したので、これをもとに現在、共同研究者とのさらなる連携により、生物活性分子に対する NMR あるいは蛍光プローブの導入による生体イメージングへの展開を計画している。

新規含窒素前駆体を用いた含窒素小員環分子の触媒的不斉合成

