



## キラルケイ素分子の効率的合成に成功 ～キラルケイ素医薬品の開発に期待～

### 概要

九州大学先導物質化学研究所の友岡克彦教授、井川和宣助教らの研究グループは、不斉ケイ素原子（※1）を有するキラルケイ素分子（※2）を効率的に不斉合成することに成功しました。また、合成したキラルケイ素分子が特異な生理活性（セロトニン受容タンパクに対する結合活性）を示すことを明らかにしました。今後、これらの成果は、キラルケイ素分子の特性を活用した新しい医薬品の開発に展開されることが期待されます。

本研究成果は、平成 28 年 4 月 1 日（金）にドイツ学術雑誌『Angewandte Chemie International Edition』のオンライン速報版に掲載されました。またその際に、掲載論文中、上位 5% の重要論文：Very Important Paper（VIP）に選抜されました。

### 背景

分子の中には、右手と左手のように鏡像体の関係にある異性体（鏡像異性体）を有するキラル分子が数多く存在します。その多くは分子内に不斉炭素原子（4 種類の異なる原子や原子団が結合した炭素原子）を有しています。鏡像異性体は生体内で異なる機能を発現することがあるために、キラル分子を医薬品として使用するためには一方の鏡像体のみを選択的に合成（不斉合成）しなければなりません。そのために、不斉炭素原子のキラリティーの制御を目的とする不斉合成法がこれまでに膨大に研究されてきました（図 1）。

これに対して、本研究グループでは不斉ケイ素原子を有するキラルケイ素分子に関する研究を系統的に行っています。ケイ素は生物の体を構成する炭素と同族の元素であり、砂や石の主成分として身近に存在することから、毒性はほとんど有りません。しかしながら、不斉ケイ素原子を有するキラルケイ素分子は自然界には存在せず、人の手によって作りださなければ手に入れることはできません。本研究グループは世界に先駆けて、様々な構造や官能基を有するキラルケイ素分子の不斉合成に取り組み、すでに多くの成果を得ていました。

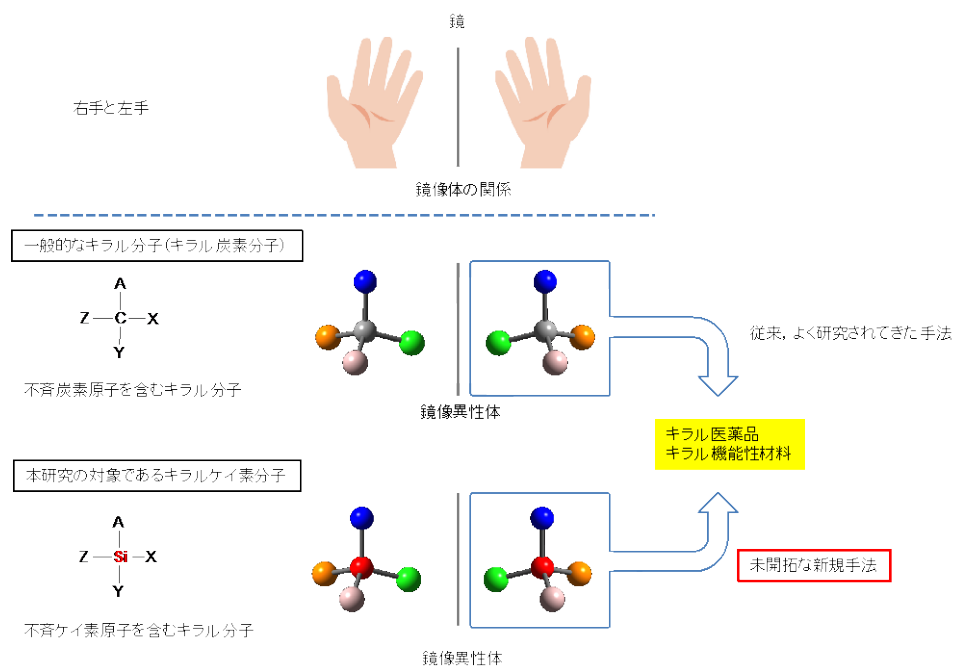


図 1 鏡像体の関係（手，キラル炭素分子，キラルケイ素分子）

## ■内容

本研究では、医薬品や生理活性天然物の構造として広く見受けられる不斉炭素原子を含むキラル5員環構造(※3)に着目して、その不斉炭素原子を不斉ケイ素原子に置き換えた分子 **A** を設計、不斉合成しています(図2)。

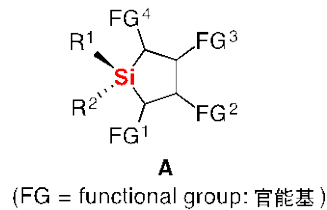


図2 本研究で設計、不斉合成したキラルケイ素分子

**A**の合成の鍵となるのはキラリティーの無いケイ素分子 **1** からキラルケイ素分子 **2** への化学反応です(図3)。この化学反応では、二つの水素原子「 $H_a$ と $H_b$ 」のどちらが反応するかによって、それぞれ逆の鏡像異性体を生じます。本研究グループでは、この化学反応を新たに開発したキラルリチウムアミド(※4) **3** を用いて行うことで、**2**の一方の鏡像異性体を高選択的に合成することに成功しました。

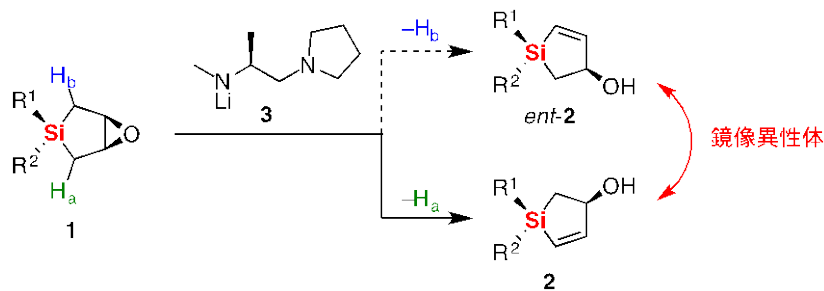


図3 本研究の鍵となる化学反応

さらに、一方の鏡像異性体として合成した **2** を変換して、様々なキラルケイ素分子を不斉合成することにも成功しました(図4)。これらの分子はいずれも世界で初めて合成されたものであり、医薬品の原料や機能性材料の素子としての利用が期待できます。

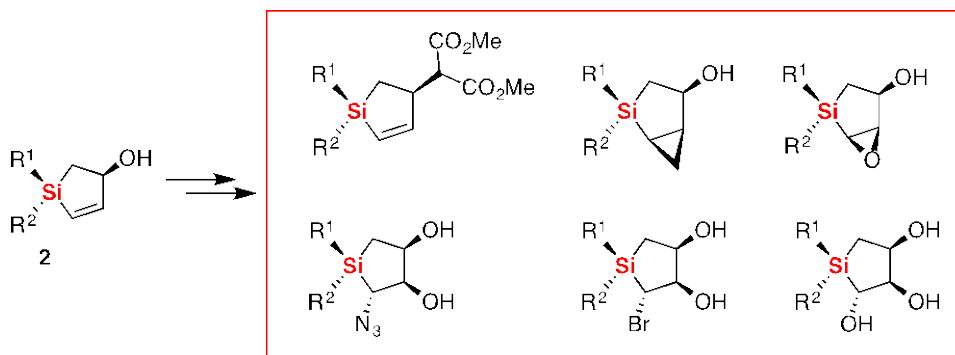


図4 本研究で不斉合成した新しいキラルケイ素分子

実際に、今回合成したキラルケイ素分子について生理活性を精査した結果、**4a** がセロトニン受容タンパク **5-HT<sub>2B</sub>** (※5) に対する顕著な結合活性を示すことを見出しました (図 5)。さらに興味深いことに、**4a** の不斉ケイ素原子の立体化学を逆にした分子 *epi-4a* や置換基の異なる分子 **4b** には有意な活性が認められませんでした。このことは、不斉ケイ素原子が分子の生理活性発現に重要な要素となることを明示しています。キラルケイ素分子の生理活性に関する研究は古くからなされていますが、その成功例は少なく、特に、今回の研究成果のように不斉ケイ素原子による生理活性の顕著な差が認められたのは世界で初めてです。

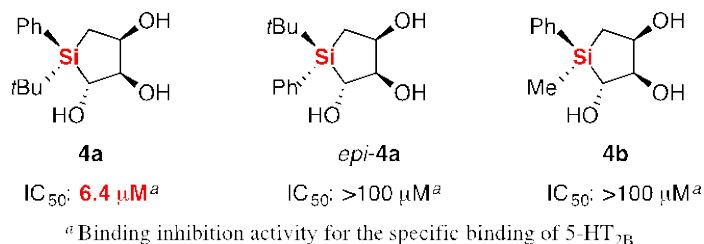


図 5 本研究で不斉合成したキラルケイ素分子 **4** の生理活性

### ■効果・今後の展開

今後、キラルケイ素分子の構造的な特徴や、合成上の利点、生体内での動態特性を活用することで、これまで用いられて来たキラル炭素分子医薬品に変わるキラルケイ素分子医薬品の開発が期待されます。

### ■論文掲載

題目: Enantioselective Synthesis of Silacyclopentanes

著者: Kazunobu Igawa, Daisuke Yoshihiro, Yusuke Abe, Katsuhiko Tomooka

雑誌名: Angewandte Chemie International Edition

DOI: 10.1002/anie.201511728

### 【用語解説】

(※1) 不斉ケイ素原子: 4種類の異なる原子や原子団が結合したケイ素原子。炭素と同様に不斉 (キラリティー) が発現するために、不斉ケイ素原子を有する分子には鏡像異性体が生じる。

(※2) キラルケイ素分子: 不斉ケイ素原子を有する分子。

(※3) 5員環構造: 5つの原子で環を形成している分子構造。

(※4) キラルリチウムアミド: 不斉炭素を有する光学活性リチウムアミド。強塩基性を示し、立体選択的に酸性度の高い水素を引き抜く反応性を持っている。

(※5) セロトニン受容タンパク **5-HT<sub>2B</sub>**: 腸の運動や神経伝達への関与が報告されており、その受容体拮抗剤は関連疾患の治療薬としての利用が期待されている。

#### 【お問い合わせ】

先導物質化学研究所

教授 友岡 克彦 (ともおか かつひこ)

電話: 092-583-7806

FAX: 092-583-7810

Mail: [ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp](mailto:ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp)

助教 井川 和宣 (いがわ かずのぶ)

電話: 092-583-7809

FAX: 092-583-7810

Mail: [kigawa@cm.kyushu-u.ac.jp](mailto:kigawa@cm.kyushu-u.ac.jp)