

A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker

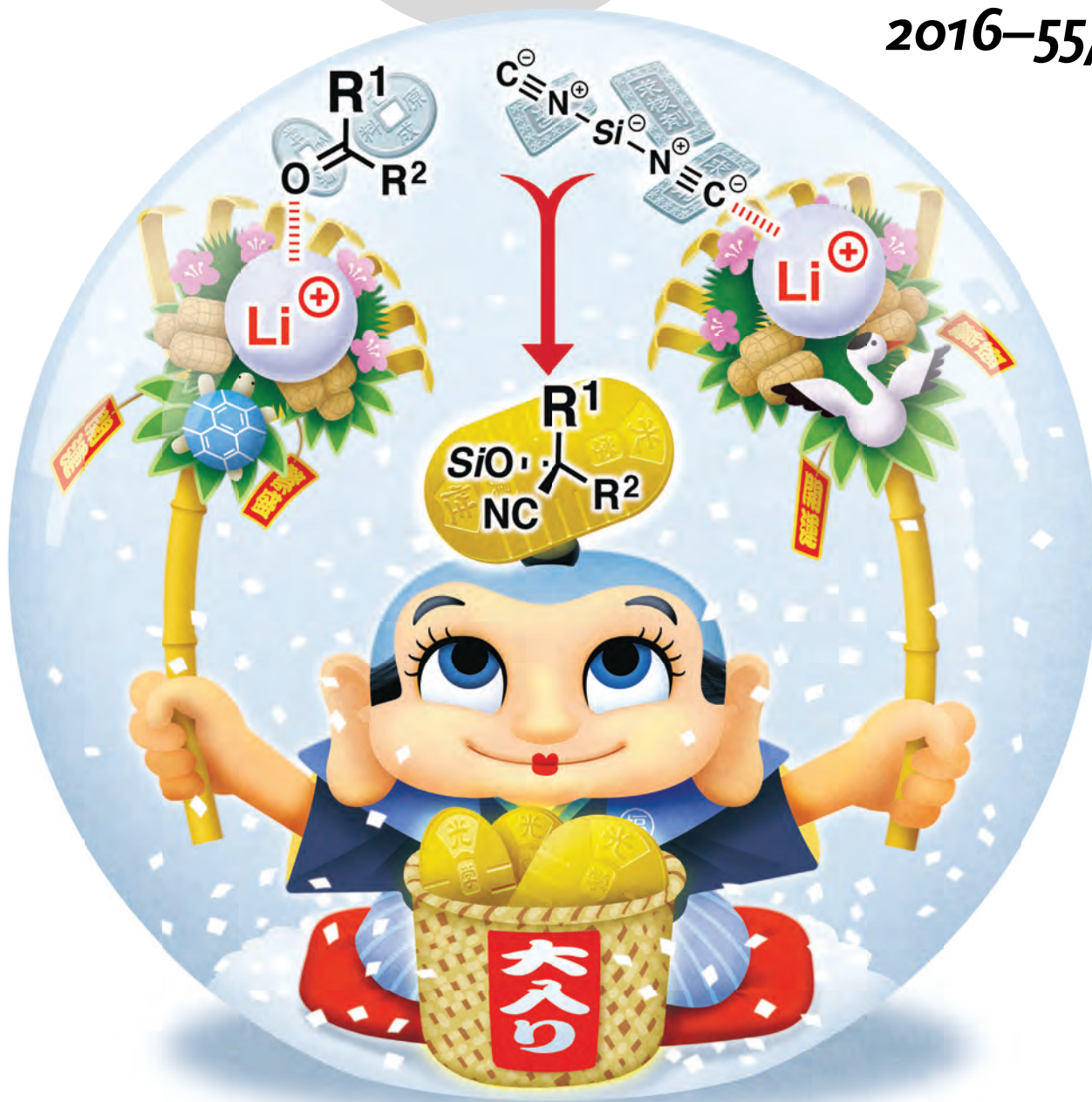
Angewandte Chemie

GDCh

International Edition

www.angewandte.org

2016–55/12



The catalytic enantioselective cyanosilylation ...

... of ketones with highly reactive lithium dicyanotrimethylsilicate involves two lithium centers and is represented by Mr. Fukusuke holding two Engi-kumades (bamboo rakes). In their Communication on page 4021 ff., K. Ishihara and co-workers report on an acid–base cooperative catalytic system, an (*R*)-BINOL-derived lithium phosphoryl phenoxide aqua complex, which activates both the ketone and lithium dicyanotrimethylsilicate.

WILEY-VCH

平成28年2月5日

記者会、記者クラブ 各位

ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの触媒的不斉合成法を開発 ～ 構造多様性四置換不斉炭素の構築とキラル合成素子ライブラリーの拡充 ～

名古屋大学大学院工学研究科（研究科長・新美智秀）化学・生物工学専攻の石原一彰教授（いしはらかずあき）、波多野学（はたのまなぶ）准教授、山川勝也（やまかわかつや）博士後期課程1年生らの研究チームは、不斉触媒を用いるケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの効率的な合成法を開発しました。

α -シアノヒドリンとは、同一炭素原子にヒドロキシ基とシアノ基が結合した有機化合物の総称です。ヒドロキシ基やシアノ基は、化学変換が容易な官能基のため、 α -シアノヒドリンは様々な光学活性化合物に変換することができます（ α -シアノヒドリンの構造多様性）。例えば、光学活性 α -シアノヒドリンは、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミノ酸、 β -アミノアルコールなどの有用な光学活性化合物に変換できます。これらの化合物を集めたキラル合成素子ライブラリーは光学活性原料・中間体として医薬品の開発・製造には欠かせません。アルデヒド由来の光学活性シアノヒドリンについては優れた合成法が多数報告されており、既に工業スケールでも製造されています。しかし、アルデヒドに比べ、ケトンは反応性が低く不斉誘導も難しいうえに、生成するケトン由来のシアノヒドリンは分解しやすく、反応条件の許容範囲が狭いために、これまでは優れた製造法がありませんでした。また、ケトン由来の光学活性シアノヒドリンは、構造多様性を有する四置換不斉炭素を持っており、キラル合成素子としての価値が極めて高いため、合成化学者が克服すべき重要な研究課題となっています。

今回、我々は新規不斉触媒として光学活性ピナフトール由来の2-ホスホリルフェノールのリチウム塩を開発し、助触媒としてシアン化リチウムを共存下、リチウムシアン化トリメチルシリルをシアノ源に用いたケトンの不斉シアノシリル化反応に成功しました。スケールアップも十分に可能です。

この不斉触媒技術を用いれば、これまで入手困難であった市場ニーズの高い多品目の光学活性化合物を製造することができ、キラル合成素子ライブラリーの飛躍的な拡充となるため、このライブラリーが新規な医薬品や不斉触媒の開発・製造の一助になるものと期待されます。

本研究は、ドイツ化学会誌「*Angewandte Chemie International Edition*（アンゲヴァンテ ケミー インターナショナル エディション）」(DOI: 10.1002/anie.201510682)のオンライン版に early view として掲載されました(2016年2月2日)。また、本論文は本誌の Cover Picture に採用される栄誉を受けました。なお、本研究は科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) の研究領域「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」(研究総括：入江正浩 (立教大学)) によってサポートされました。

問い合わせ先

<研究内容>

名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻
石原一彰 (教授)
TEL : 052-789-3331 FAX : 052-789-3331
E-mail : ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp

<報道対応>

名古屋大学総務部広報渉外課
TEL : 052-789-2699 FAX : 052-788-6272
E-mail : kouho@adm.nagoya-u.ac.jp

【ポイント】

- キラル合成素子は医農薬品や不斉触媒の開発・製造に欠かせない重要な物質です。
- 光学活性 α -シアノヒドリンはその構造多様性のため、様々な光学活性化合物に変換でき、その用途も広く、光学活性原料のなかでも特に商品価値の高い物質です。
- これまで、反応性の高いアルデヒド由来の光学活性 α -シアノヒドリンについては製造法がありましたが、反応性の低いケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンについては製造が困難でした。
- 反応性の低いケトン为原料に光学活性 α -シアノヒドリンを触媒的に不斉合成する方法を開発しました。
- 今回の研究成果によって合成可能になったケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンは四置換不斉炭素を有しており、その構造多様性から、様々な四置換不斉炭素を有する光学活性化合物を合成することも可能です。このことはキラル合成素子ライブラリーの大幅な拡充を意味しており、新規医農薬品や不斉触媒の開発の一助となることが期待されます。

【背景】

α -シアノヒドリンとは、分子内の同一炭素上にシアノ基とヒドロキシ基の2つの官能基が結合した化合物の総称です。光学活性 α -シアノヒドリンは、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミノ酸、 β -アミノアルコールなどの様々な有用な光学活性化合物に化学変換できるため、光学活性原料として医農薬品の開発・製造に欠かせません（図1）。アルデヒド由来の光学活性シアノヒドリンについては優れた合成法が多数報告されており、既に工業スケールで製造されています（図2）。しかし、ケトン由来の光学活性シアノヒドリンについては未だ確立された製造法もなく入手困難であることから、化合物としての有用性についても十分に検討できていないのが現状です。

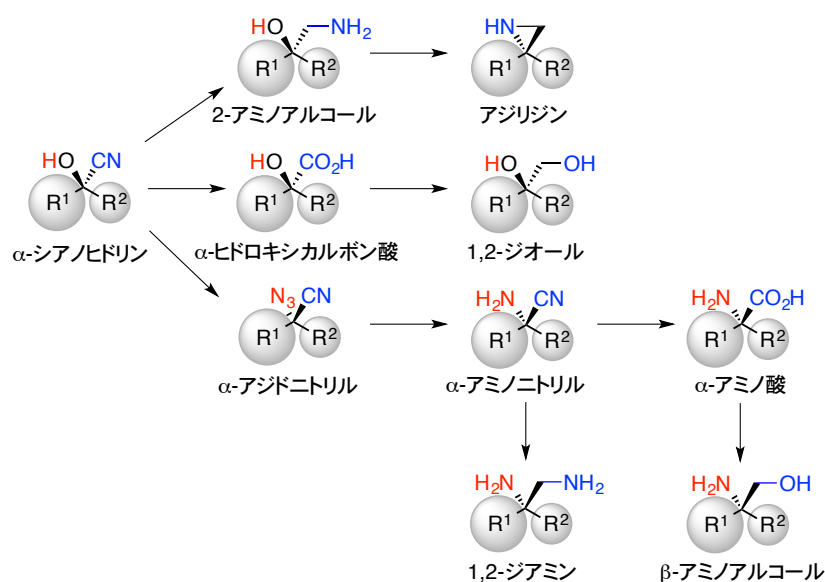


図1. 光学活性 α -シアノヒドリンとその誘導體

ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの製造を困難にしているのには幾つかの理由があります（図2）。第一に、ケトンはアルデヒドに比べ反応性に乏しく、反応性を高める工夫が必要です。第二に、ケトン由来の α -シアノヒドリンは不安定で逆反応によってケトンに分解しやすい

いため、穏やかな反応条件が求められます。第三に、ケトンは一アルデヒドに比べ不斉触媒によるプロキラル面の識別が難しく、より精密な不斉触媒の設計が求められます。

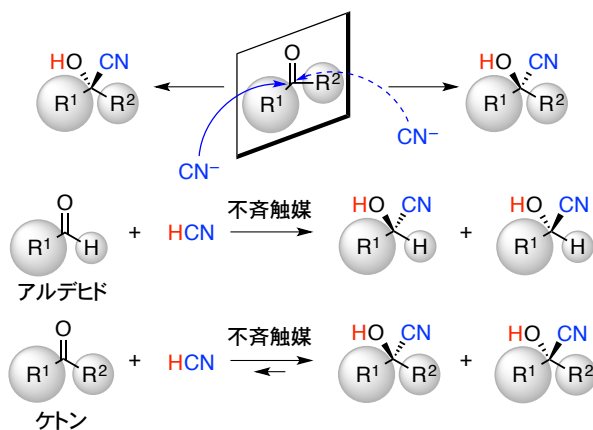


図2. アルデヒドまたはケトンから光学活性シアノヒドリンへの変換反応

これまでも、幾つかの研究グループによって、ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンを不斉合成するための触媒が開発されていますが、いずれも1~2日の反応時間を要したり、基質適用範囲が狭かったり、スケールアップが難しいなどの課題が残っており、現在も、より優れた不斉触媒の開発が求められています。

【研究成果】

今回、我々は光学活性ビナフトール由来の2-ホスホリルフェノールのリチウム塩**1**を新規不斉触媒として開発し、取り扱い容易なシアン化トリメチルシリル(Me_3SiCN)をシアノ源に用いたケトンの不斉シアノシリル化反応に成功しました(図3)。この反応には触媒の他にシアン化リチウム**2**が助触媒として用いることが重要です。触媒**1**及び助触媒**2**は反応系中で調製されます。

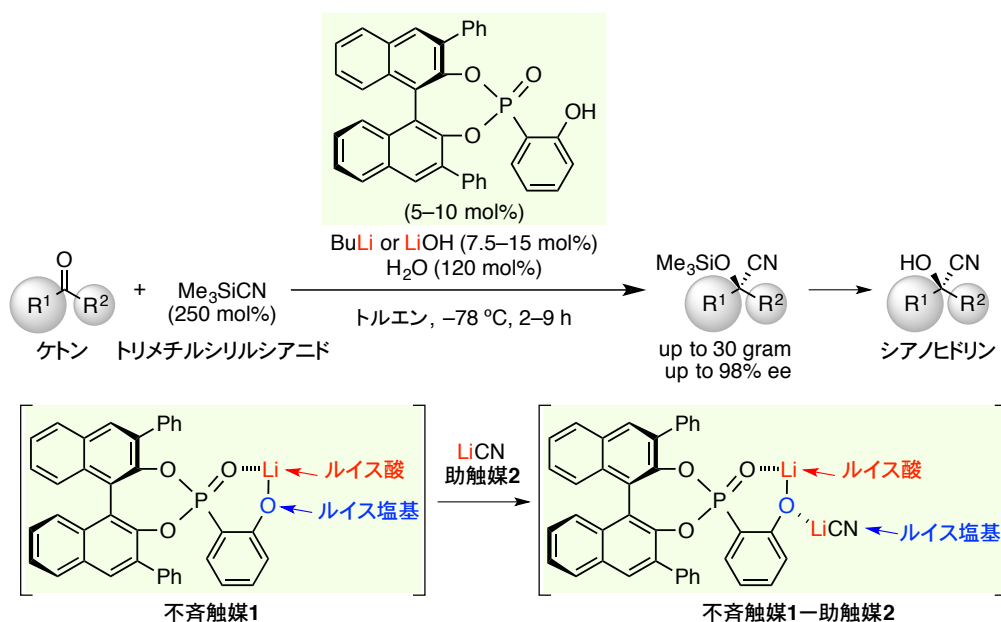


図3. ケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応

それぞれ5~10 mol%の不斉触媒と2.5~5 mol%の助触媒2を用いて-78°Cで反応を実施すれば2~9時間で完結します。基質一般性も広く、25の実施例があります(図4)。

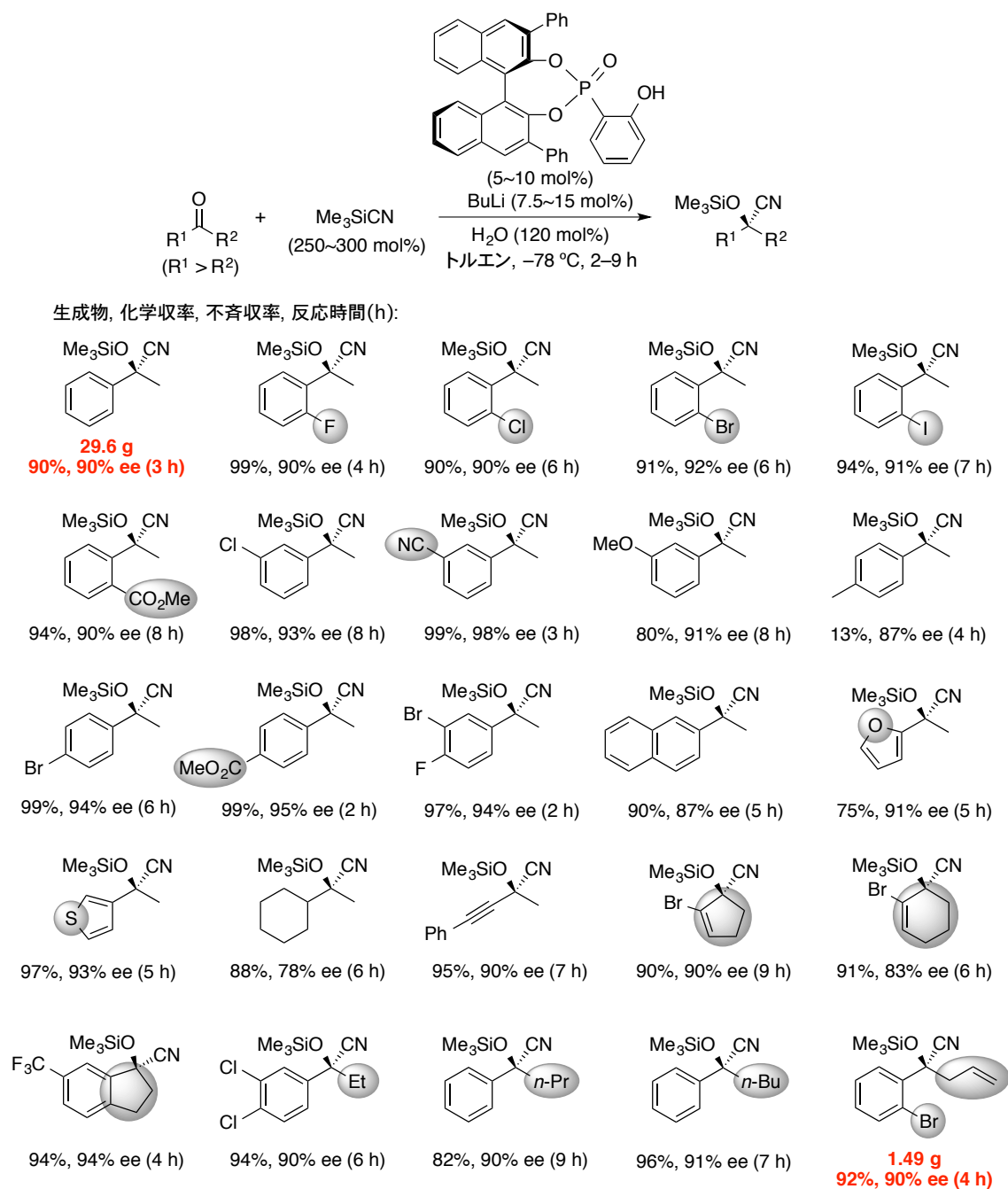


図4. 反応実施例

5 mol%の不斉触媒1と助触媒2を用いて30グラムスケールでも反応実施可能であることを実証しており、さらなるスケールアップも十分に可能です(図5)。

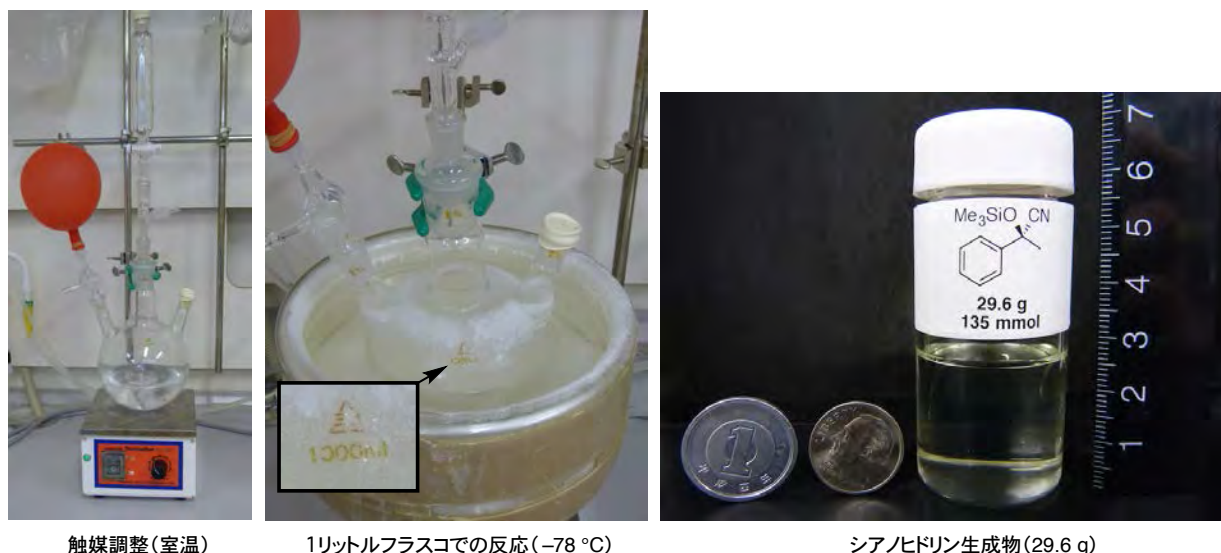


図 5. 30 グラムスケールでのシアノシリル化反応実験

光学活性ビナフトールは両鏡像異性体入手できますので、不斉触媒**1**も(*R*)/(*S*)-鏡像異性体を作り分けることができます。*(R)*-**1**を用いれば(*S*)- α -シアノヒドリンが、(*S*)-**1**を用いれば(*R*)- α -シアノヒドリンが選択的に得られます (図6)。

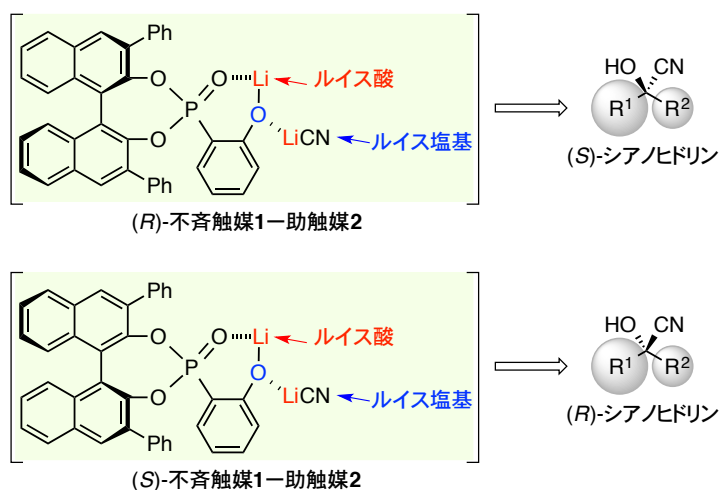


図6. 不斉触媒と生成するシアノヒドリンの鏡像異性相関

今回開発した2-ホスホリルフェノールのリチウム塩触媒は触媒内に酸点と塩基点が共存し、シアノシリル化反応を二重活性化することを特徴としています (図7)。触媒のリチウムカチオンが酸としてケトン活性化し、同時に触媒のフェノキシアニオンが塩基としてシアノ化剤を活性化します。触媒の酸性および塩基性は共に非常に弱いものですが、協同して働くことにより相乗的に反応を活性化することができます。シアノ化剤として用いるシアン化トリメチルシリルは安全に扱うことができる試薬です。これ自身、シアノ化剤としての活性は十分ではなく、適量の水と触媒量のブチルリチウムを添加することで、助触媒であるシアン化リチウムが発生し、それがシアン化トリメチルシリルと反応し、リチウムジシアノシリケート ($\text{LiMe}_3\text{Si}(\text{CN})_2$) と呼ばれる高活性シアノ化剤が発生することを見つけました。この高活性シアノ化剤は既知化合物ですが、活性が高すぎるため不斉触媒による立体化学制御には不向きであると考えられてきました。しかし、今回、反応性の低いケトンを経験に、この高活性シアノ

化剤を活用したところ、この酸塩基複合触媒が有効に働き、短時間で高選択的かつ高収率で望むシアノヒドリンのシリルエーテルを合成することに成功しました。

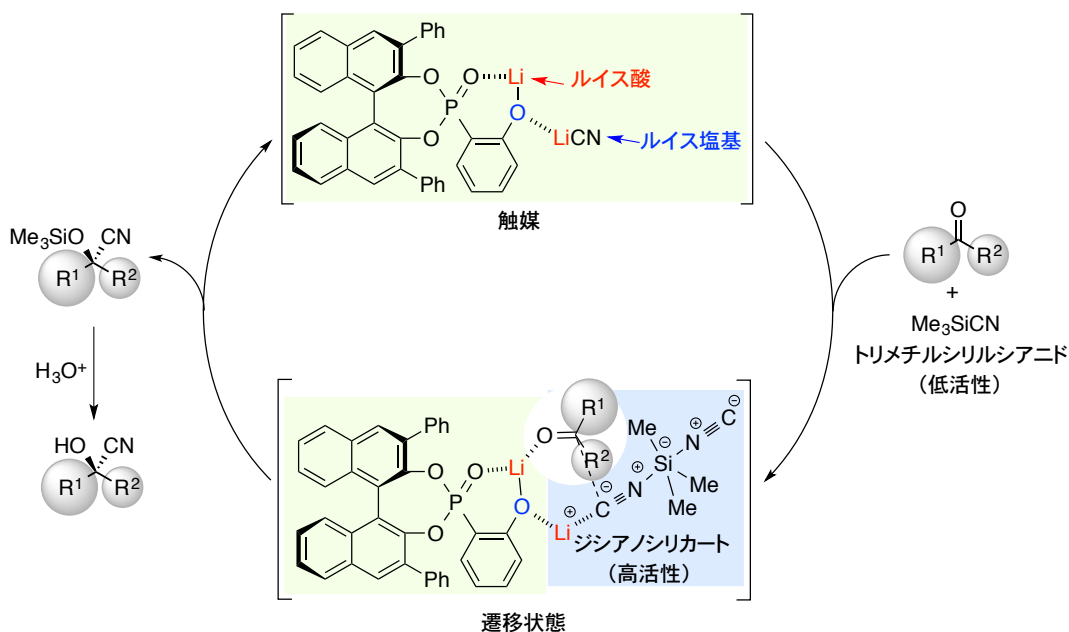


図7. 予想される反応機構

最後に、本触媒反応を鍵反応に光学活性スペルミジンアルカロイドの一つである(+)-13-ヒドロキシイソシクロセラベンジンの部分構造の不斉合成経路を示します(図8)。スペルミジンアルカロイドとは天然に広く存在する非蛋白性の塩基性窒素化合物の総称です。スペルミジアンアルカロイド類は特異な生理作用を示すことが知られており、抗菌活性、抗腫瘍活性、血圧降下作用などの生理活性が期待されます。

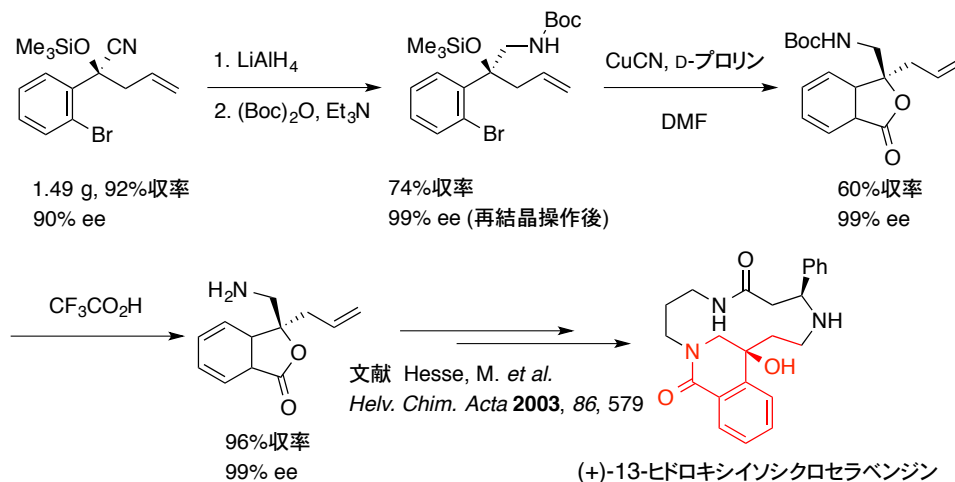


図8. (+)-13-ヒドロキシイソシクロセラベンジンの形式全合成

【今後の展開】

今回不斉合成したケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンは、従来の合成技術では合成困難であった四置換不斉炭素を有する α -アミノ酸、 α -ヒドロキシカルボン酸、 β -アミノアルコールなどに化学変換できます。本不斉触媒技術を利用して市場ニーズの高い多品目の光学活性化合物を製造し、キラル合成素子ライブラリーとして活用すれば、新規な医薬品や不斉触媒の開

発・製造の一助になるものと期待されます。また、本触媒を用いるか、あるいは今回と同様な触媒戦略でトリメチルシリルシアニド以外のシリル系求核剤を用いる様々な不斉反応に展開できる可能性があります。反応性が低さゆえにまだ達成できていない高難度不斉反応をターゲットに研究を継続していく予定です。こうした研究はキラル合成素子ライブラリーのさらなる拡充に繋がるものであり、新たな機能性物質の発見に繋がっていきます。

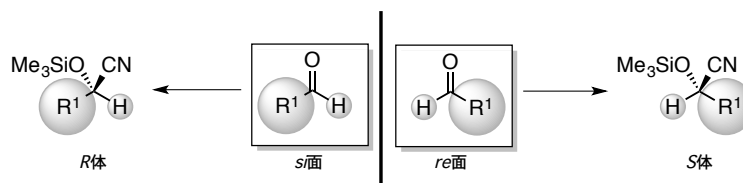
Cover Picture

The catalytic enantioselective cyanosilylation system between ketones and highly reactive lithium(I) dicyanotrimethylsilicate(IV) on two lithium(I) ion centers in the active species is represented by ‘Mr. Fukusuke’ with two ‘Engi-kumades (bamboo rakes)’ in the cover picture. In their Communication on page XXXX, K. Ishihara et al. report on an acid–base cooperative catalytic system by chiral (R)-BINOL-derived lithium(I) phosphoryl phenoxide aqua complex which dually activate ketones and lithium(I) dicyanotrimethylsilicate(IV).

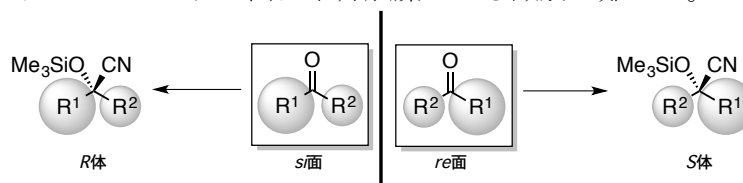


【用語説明】

- キラル合成素子：英語ではchiral building blockあるいはchiral synthonと表記する。標的とするキラル化合物を合成するための不斉炭素を含む部分構造や原料を指す。
- α -シアノヒドリン：同一炭素原子にヒドロキシ基(-OH)とシアノ基(-CN)が結合した有機化合物の総称。
- 構造多様性：多様な化学変換可能なこと。 α -シアノヒドリンはヒドロキシ基とシアノ基という化学変換可能な官能基を2つ有しており構造多様性に富む化合物である。
- 四置換不斉炭素：同一炭素原子に四つの異なる置換基が結合した不斉炭素。一般に四置換不斉炭素を含む光学活性化合物の合成は非常に難しい。
- キラル合成素子ライブラリー：様々な種類のキラル合成素子を集めた化合物群。合成素子の種類が多ければ多いほど、多様な光学活性化合物を合成できるので、医薬品候補の探索や不斉触媒の設計に有利である。
- アルデヒド：カルボニル基(C=O)の炭素原子にメチル基やフェニル基などの炭素置換基と水素原子がそれぞれ1つずつ結合した化合物。カルボニル基の近傍はケトンよりもアルデヒドの方が嵩高く反応性に富む。ケトンに比べアルデヒドのプロキラル面は不斉触媒による識別が易しい。



- ケトン：カルボニル基(C=O)の炭素原子にメチル基やフェニル基などの炭素置換基が2つ結合した化合物。例えば、アセトンは溶剤として、アセトフェノンは香料の成分として使われている。カルボニル基の近傍はアルデヒドよりもケトンの方が嵩高く反応性に乏しい。アルデヒドに比べケトンのプロキラル面は不斉触媒による識別が難しい。



- プロキラル面：化学反応によって生成物に不斉炭素が生じる際、その出発原料の反応面にはre面とsi面の2つのプロキラル面がある場合、その反応面をプロキラル面と呼ぶ。

【原著論文】

論文題目：“Enantioselective Cyanosilylation of Ketones with Extremely Reactive Lithium(I) Dicyanotrimethylsilicate(IV) Catalyzed by Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxide”

著者：波多野学（准教授）、山川勝也（博士後期課程1年生）、河合知明（学部卒、現社会人）、堀部貴大（博士後期課程修了、現特任助教）、石原一彰（教授、責任著者）

所属：名古屋大学 大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 生物機能工学分野

掲載誌：Angewandte Chemie International Edition（ドイツ化学会誌、Wiley-VCH出版）
アンゲヴァンデ・ケミー・インターナショナル・エディション

DOI: 10.1002/anie.201510682

有機化合物の 合成に新手法

名大グループが開発

薬品の材料となるアミノ酸などの種類を飛躍的に増やすことにつながる有機化合物の新たな合成方法を、名古屋大学院工学研究科の石原一彰教授(有機合成)の研究グループが開発した。グループの波多野学准教授は「従来の手法では

できなかったタイプのアミノ酸などに交換でき、新しい薬品の開発につながる」と話す。

医薬品や農薬などに使われるアミノ酸やアルコールなどは、「光学活性 α シアノヒドリン」という有機化合物をベースに合成できる。同グループは、新しい触媒を開発し、反応性が低いため活用が難しかったケトンという化合物を原料に、より活用の幅が広い化学構造の「光学活性 α シアノヒドリン」を作り出すことに成功した。成果は独化学誌「アンゲバンテ・ケミ―国際版」(電子版)に掲載された。

交換レート 3日

米ドル	114.67
カナダドル	86.22
EUユーロ	125.05
英ポンド	163.97
スイスフラン	114.95
豪州ドル	84.85
ニュージーランドドル	77.74
シンガポールドル	82.20
タイバーツ	3.28
香港ドル	15.05
韓国100ウォン	9.52
*インドネシア100ルピア	0.98
フィリピンペソ	2.56
インドルピー	1.85
メキシコペソ	7.37
南アフリカランド	8.81
*台湾元	3.44
中国元	17.68
ロシアルーブル	1.80
*マレーシアリンギット	27.45
ブラジルレアル	30.06
トルコリラ	41.36
サウジアラビアリヤル	31.16
スウェーデンクローナ	13.60

単位・円。外貨預金開設、一部通貨のトラベラーズチェック購入などに適用。手数料込み。三菱東京UFJ銀、みずほ銀調べ。※は参考相場。アルはブラジル銀行

創業支援を軸に事業展開してきたが、条件・期限付き承認制度の施行などの環境整備や要素技術の蓄積が進んできたことを受け、再生医療参入の時期が来たと判断した。まずは研究用試薬や培地を再生医療向けにパーソナルアップ。これを皮切りに体幹幹細胞、iPS細胞を活用した細胞医薬品メーカーとして確立することを目指していく。

再生医療進出に向け、フィジビリティの高い領域から3つのステップを踏む。まず、研究用として展開してきた培地や試薬を応用し再生医療向け製品を開発・投入する。

山中伸弥京都大学教授がiPS細胞を初めて作成したときの培養液が同社製品だったなど培養液技術は定評があることから、高付加価値化を先行させる。

この間、iPS細胞をヒトの血液や皮膚から作る「iPAPログラム」工程でRNAを活用、従来の1/10の成功率を実現した「mRNA iPAPログラムシグネチャー」を

ケトン由来 効率高く合成

名大、新不斉触媒を開発

名古屋大学大学院の研究グループは、新たな不斉触媒を用い、ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドロリンの効率的な合成法を開発した。光学活性 α -シアノヒドロリンはさまざまな医薬品の原料・中間体に使われているが、ケトン由来のシアノヒドロリンは反応性が低く不斉誘導も難しかった。ケトン由来は構造多様性を持った四置換不斉炭素を有するため、ライブラリー化できれば新しい光学活性化合物(キラリ化合物)の創製が可能となり、産業的にも極めて価値が高い。

光学活性 α -シアノヒドロリンは、同一炭素にヒドロキシ基とシアノ基が結合した有機化合物。両基は化学置換が容易な官能基であり、多彩なキラリ化合物に変換できる。すでにアルデヒド由来は工業的なプロセスが確立され、キラリ合成素子としてライブラリー化されている。一方、ケトン由来はケトンの反応性がアルデヒドに比べて低く、合成した α -シアノヒドロリンも不安定などの課題があり、効率的な合成はできていない。

新規不斉触媒として、2-ホスホリルフェノールのリチウム塩触媒を開発し、シアノ化トリメチルシリルをシアノ源に用いたケトンの不斉シアノシリル化反応に成功した。同触媒は触媒内に酸点と塩基点が共存しており、シアノシリル化反応

った試薬の新製品群を相次いで投入したが、いずれも再生医療向けへの応用がしやすいとみている。その他の製品も含め、現有製品を改良するだけでなく、原材料の変更やGMP対応などの手間がかかるが、技術的には短時間で事業化できるとみている。

また臨床応用可能なiPS細胞の凍結保存液、

アルカロイド系成分生産

微生物利用し高収率

石川県立大学生物資源工学研究所の南博道准教授と中川明博士研究員、京都大学大学院生命科学研究所の佐藤文彦教授の研究グループは、鎮痛剤

を二重活性化。さらに、水とブチルリチウムを添加して発生させたシアノ化リチウムを助触媒に、シアノ化トリメチルシリルをより活性が高いリチウムシアノシリカ

に交換し、高活性のシアノ源として活用した。これにより、短時間で高い選択性と収率を可能にした。不斉合成したケトン由来の光学活性 α -シアノヒドロリンは、従来技術では合成困難だった四置換不斉炭素を含む α -アミノ酸、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミナルコールなどに化学変換できる。

新規基盤技術は、多段階を組み合わせて多段階プロセスで作り出す。高価な基質成分を添加することなく、アルカロイドの厳密な生産系構築が可能となっている。

成分が医療分野で利用されているが、確立した技術ではグルコースなど安価な炭素源を出発原料に、大腸菌の代謝系の改変をはじめ、複数の菌株による高度な発酵技術を用いる。

石川県立 大 大
京 京

R体レチンリンカミテバインへの変換効率は60%と高く、1日当たり2・1gの収量が得られた。微生物利用のペライン生産技術は昨年、海外チームが合成生物学手法による酵母を使い成功例があるが、今回の石川県立大と京大の成果は、こ

細胞 医師主導で非小 東大など患者に

東京大学医学研究所附属病院、神奈川県立がんセンター、国立がん研究センター東病棟の3機関は8日、非小細胞肺癌に対するがんワクチン

抗がん剤

ビフィズス菌に内包

シシバイオ製薬は、帝京平成大 潜伏場所まで誘導

シシバイオ製薬は、帝京平成大と共同で新規抗がん剤の共同研究開発を開始する。ビフィズス菌を輸送手段としたアゴニスト分子を薬効成分にするという、これまでにない作用機序を持つ。開発した同大学から、開発の進捗に応じ全世界における開発・製造・商業化に関する独占的ライセンスを取得する権利も得た。共同研究開発するの

通常の抗体より分子量が小さく安定性や組織への浸透性に優れた「ナノアゴニスト分子」とすることで成功した。

さらに、このナノアゴニスト発現機能をビフィズス菌に組み込んだ。すい臓がんをはじめ多くのがんは酸素のない環境に好んで生息。一方、ビフィズス菌も嫌気性菌のため、静脈投与するとがん組織が潜んでいるのと同

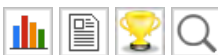
通常、TRAILは受容体に結合した後、受容体を3量化してからアポトーシスを誘導する。ところが通常の抗TRAIL-1抗体は3量化が難しくアポトーシスを誘導性が弱かった。これに対し、帝京平成大薬学部石田功教授らは、アルパカなどラクダ科の抗体が単一ドメインからなり変容容易である点に着目。抗原認識部位を取り出し、

後発薬の数量シエア80%目標は、CMO(医薬品製造受託)業界に託したい。製剤開発や治験薬製造の段階から受託

笠井 隆行 社長

の受託比率が高いとは思えない。バランスよく長期収載品、後発薬も受託したい。現在の生産能力は、設備投資の計画は、

大手製薬企業の工場を借り、浅い日本のCMO市場が託ニーズが大きかった長所、製品のライフサイクル



研究者検索

検索

詳細検索: 研究者 | 課題 | 記事

プレスリリース・記事

- ▶ プレスリリース一覧
- ▶ 今日の記事
- ▶ 今月の記事
- ▶ 日付から探す
- ▶ すべての記事一覧
- ▶ お知らせ

ランキング

- ▶ 研究者ランキング
- ▶ 研究者アクセス数
- ▶ 科研費 代表科研費
- ▶ アクセス数ランキング
- ▶ 研究者アクセス数
- ▶ 研究課題ランキング
- ▶ 研究機関ランキング
- ▶ プレスリリース

統計データ

- ▶ 科研費 科研費統計データ
- ▶ 研究分野別統計
- ▶ 研究機関別統計
- ▶ 2015年度データ
- ▶ 2014年度データ
- ▶ 2013年度データ
- ▶ 2012年度データ
- ▶ 2011年度データ

事業区分

- 科学技術振興機構(JST)
- JSPS 日本学術振興会(JSPS)
- 農業・食品産業技術総合研究機構(NARO)
- 厚生労働省(MHLW)
- 医薬基盤研究所(NIBIO)
- NEDEC 新エネルギー・産業技術総合研究所
- 文部科学省 文部科学省(MEXT)
- 内閣府 内閣府(CAO)
- 農林水産省 農林水産省(MAFF)

2016年2月8日の記事 > プレスリリース

名古屋大学

プレスリリース 掲載日:2016-02-08

ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの触媒的不斉合成法を開発 ～ 構造多様性四置換不斉炭素の構築とキラル合成素子ライブラリーの拡充 ～

いいね! 15 Tweet

名古屋大学大学院工学研究科（研究科長：新美 智秀）化学・生物工学専攻の石原 一彰教授（いしはら かずあき）、波多野学（はたの まなぶ）准教授、山川 勝也（やまかわ かつや）博士後期課程1年生らの研究チームは、不斉触媒を用いるケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの効率的な合成法を開発しました。

α -シアノヒドリンとは、同一炭素原子にヒドロキシ基とシアノ基が結合した有機化合物の総称です。ヒドロキシ基やシアノ基は、化学変換が容易な官能基のため、 α -シアノヒドリンは様々な光学活性化合物に変換することができます（ α -シアノヒドリンの構造多様性）。例えば、光学活性 α -シアノヒドリンは、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミノ酸、 β -アミノアルコールなどの有用な光学活性化合物に変換できます。これらの化合物を集めたキラル合成素子ライブラリーは光学活性原料・中間体として医薬品の開発・製造には欠かせません。アルデヒド由来の光学活性シアノヒドリンについては優れた合成法が多数報告されており、既に工業スケールでも製造されています。しかし、アルデヒドに比べ、ケトンは反応性が低く不斉誘導も難しいうえに、生成するケトン由来のシアノヒドリンは分解しやすく、反応条件の許容範囲が狭いため、これまでは優れた製造法がありませんでした。また、ケトン由来の光学活性シアノヒドリンは、構造多様性を有する四置換不斉炭素を持っており、キラル合成素子としての価値が極めて高いため、合成化学者が克服すべき重要な研究課題となっています。

今回、我々は新規不斉触媒として光学活性ビナフトール由来の2-ホスホリルフェノールのリチウム塩を開発し、助触媒としてシアニ化リチウムを共存下、リチウムシアニ化トリメチルシリルをシアノ源に用いたケトンの不斉シアノシリル化反応に成功しました。スケールアップも十分に可能です。

この不斉触媒技術を用いれば、これまで入手困難であった市場ニーズの高い多品目の光学活性化合物を製造することができ、キラル合成素子ライブラリーの飛躍的な拡充となるため、このライブラリーが新規な医薬品や不斉触媒の開発・製造の一助になるものと期待されます。

本研究成果は、ドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition (アンゲヴァンテ ケミー インターナショナル エディション)」(DOI: 10.1002/anie.201510682)のオンライン版に early view として掲載されました(2016年2月2日)。

関連研究者

石原一彰 科研費
 名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・教授 - 2015年度(平成27年度)

研究分野 ▶ 複合化学
 ▶ ナノテクノロジー・材料・光技術 ▶ 薬学
 ▶ 基礎化学 ▶ 材料化学

キーワード 有機合成化学 触媒・化学プロセス 有機工業化学 環境対応 有機化学

波多野学 科研費
 名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授 - 2014年度(平成26年度)

研究分野 ▶ 複合化学
 キーワード 不斉触媒反応 酸・塩基複合化学 酸・塩基複合触媒 有機金属反応剤 触媒化学

山川 勝也 科研費
 名古屋大学・特別研究員(DC1) - 2015年度(平成27年度)

研究分野 ▶ 複合化学

科研費でホームページを作ろう!!
 BIO IMPACT ▶ 詳しくはこちら

日本研究.comにコンテンツマッチング広告を掲載しませんか?

正社員・アルバイト・パート
 スタッフ募集しています

ライフサイエンス系研究者様 必見!
 研究用機器、関連製品
 最新・注目情報はこちら!! >>

お知らせ

また、本論文は本誌の CoverPicture に採用される栄誉を受けました。なお、本研究は科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST）の研究領域「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」（研究総括：入江 正浩（立教大学））によってサポートされました。

【ポイント】

- キラル合成素子は医薬品や不斉触媒の開発・製造に欠かせない重要な物質です。
- 光学活性 α -シアノヒドリンはその構造多様性のため、様々な光学活性化合物に変換でき、その用途も広く、光学活性原料のなかでも特に商品価値の高い物質です。
- これまで、反応性の高いアルデヒド由来の光学活性 α -シアノヒドリンについては製造法がありましたが、反応性の低いケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンについては製造が困難でした。
- 反応性の低いケトンを原料に光学活性 α -シアノヒドリンを触媒的に不斉合成する方法を開発しました。
- 今回の研究成果によって合成可能になったケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンは四置換不斉炭素を有しており、その構造多様性から、様々な四置換不斉炭素を有する光学活性化合物を合成することも可能です。このことはキラル合成素子ライブラリーの大幅な拡充を意味しており、新規医薬品や不斉触媒の開発の一助となることが期待されます。

【背景】

α -シアノヒドリンとは、分子内の同一炭素上にシアノ基とヒドロキシ基の2つの官能基が結合した化合物の総称です。光学活性 α -シアノヒドリンは、 α -ヒドロキシカルボン酸、 α -アミノ酸、 β -アミノアルコールなどの様々な有用な光学活性化合物に化学変換できるため、光学活性原料として医薬品の開発・製造に欠かせません（図1）。アルデヒド由来の光学活性シアノヒドリンについては優れた合成法が多数報告されており、既に工業スケールで製造されています（図2）。しかし、ケトン由来の光学活性シアノヒドリンについては未だ確立された製造法もなく入手困難であることから、化合物としての有用性についても十分に検討できていないのが現状です。

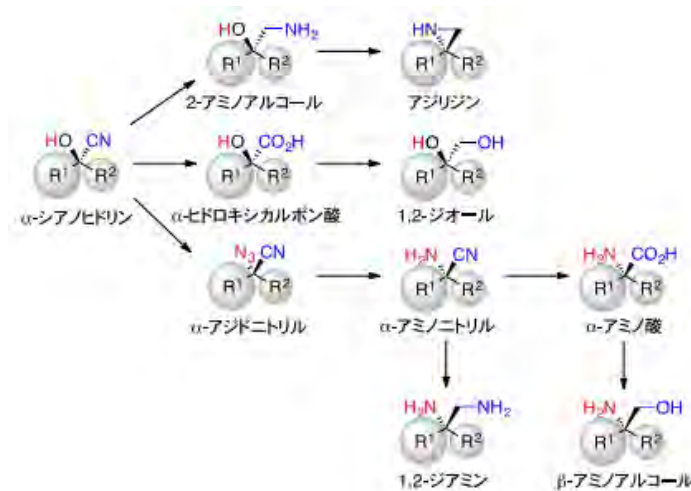


図1. 光学活性 α -シアノヒドリンとその誘導体

ケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンの製造を困難にしているのには幾つかの理由があります（図2）。第一に、ケトンはアルデヒドに比べ反応性に乏しく、反応性を高める工夫が必要です。第二に、ケトン由来の α -シアノヒドリンは不安定で逆反応によってケトンに分解しやすいため、穏やかな反応条件が求められます。第三に、ケトンはアルデヒドに比べ不斉触媒によるプロキラル面の識別が難しく、より精密な不斉触媒の設計が求められます。

日本の研究.comでは、研究発表等のプレスリリースや広告を掲載したい企業様を募集しております。詳しくは[こちら](#)をご覧ください。

ソーシャルアカウント

公式アカウント ニュースアカウント

[@researcherjp](#) [@rjp_news](#)

新着記事・プレスリリース

【プレスリリース】卒業生、富木さんがJAXA宇宙科学研究所で受賞
 東京電機大学

富木淳史 科研費
 独立行政法人宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究本部・助教 - 2008年度(平成20年度)

【プレスリリース】本学 勝野真吾名誉教授が平成27年度「第66回岐阜新聞大賞」を受賞されました
 岐阜薬科大学

勝野真吾 科研費
 岐阜薬科大学・薬学部 - 2013年度(平成25年度)

【プレスリリース】本田耕三さん（社会知能情報学専攻博士後期3年）、田原康之准教授、大須賀昭彦教授（社会知能情報学専

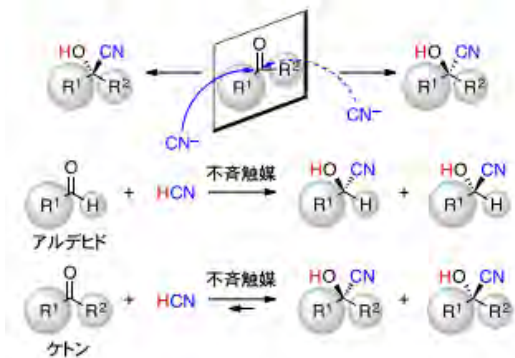


図2. アルデヒドまたはケトンから光学活性シアノヒドリンへの変換反応

これまでにも、幾つかの研究グループによって、ケトン由来の光学活性α-シアノヒドリンを不斉合成するための触媒が開発されていますが、いずれも1~2日の反応時間を要したり、基質適用範囲が狭かったり、スケールアップが難しいなどの課題が残っており、現在も、より優れた不斉触媒の開発が求められています。

【研究成果】

今回、我々は光学活性ビナフトール由来の2-ホスホリルフェノールのリチウム塩1を新規不斉触媒として開発し、取り扱い容易なシアニ化トリメチルシリル (Me₃SiCN)をシアノ源に用いたケトンの不斉シアノシリル化反応に成功しました(図3)。この反応には触媒の他にシアニ化リチウム2が助触媒として用いることが重要です。触媒1及び助触媒2は反応系中で調製されます。

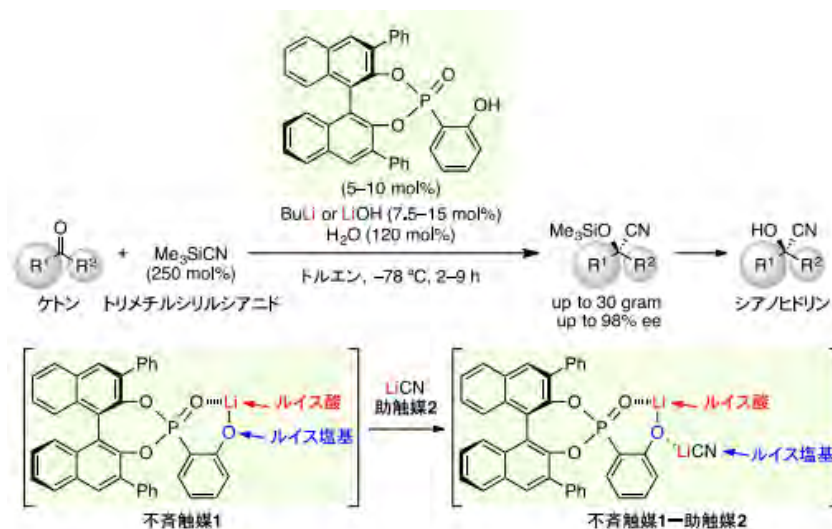


図3. ケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応

それぞれ5~10 mol%の不斉触媒と2.5~5 mol%の助触媒2を用いて-78°Cで反応を実施すれば2~9時間で完結します。基質一般性も広く、25の実施例があります(図4)。

攻)らの論文が電子情報通信学会論文誌・学生論文特集号において学生論文特集秀逸論文に選出

☑ 電気通信大学

田原康之 科研費

☑ 電気通信大学・准教授 - 2014年度(平成26年度)

大須賀昭彦 科研費

☑ 電気通信大学・教授 - 2012年度(平成24年度)

中川博之 科研費

☑ 大阪大学・情報科学研究科・准教授 - 2015年度(平成27年度)

☑ 【プレスリリース】可視光・水・空中窒素からのアンモニアの合成に成功

☑ 北海道大学

三澤弘明 JST CREST 科研費

☑ 北海道大学・電子科学研究所・教授 - 2015年度(平成27年度)

押切友也 科研費

☑ 北海道大学・電子科学研究所・助教 - 2015年度(平成27年度)

☑ 【プレスリリース】脳脊髄の髄鞘再生

をMRIで可視化することに成功—多発性硬化症や神経再生医療に新たな「眼」—

☑ 日本医療研究開発機構 ☑ 慶應義塾大学

岡野栄之 JST CREST

SCRS JSPS 科研費

内閣府
☑ 慶應義塾大学 医学部 - 2014年度(平成26年度)

中村雅也 CREST JST-CREST

ASTEP 科研費
☑ 慶應義塾大学 医学部 - 2014年度(平成26年度)

鈴木則宏 科研費

☑ 慶應義塾大学 医学部神経内科学 - 2014年度(平成26年度)

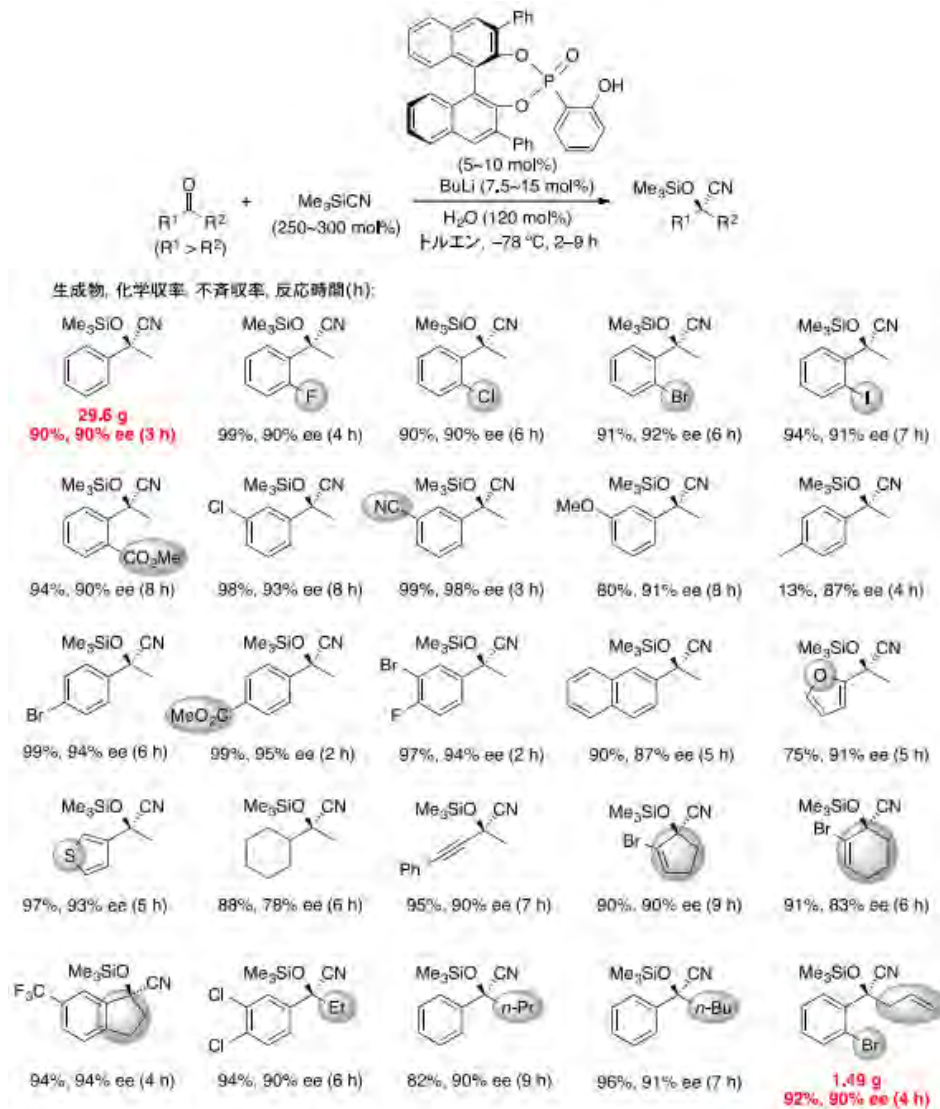


図4. 反応実施例

5 mol%の不斉触媒1と助触媒2を用いて30グラムスケールでも反応実施可能であることを実証しており、さらなるスケールアップも十分に可能です (図5)。

陣崎雅弘 科研費

☒ 慶應義塾大学・医学部・准教授 - 2014年度(平成26年度)

[もっと見る](#)

研究者アクセスランキング

1位: 小保方晴子 科研費

☒ 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター ユニットリーダー - 2012年度(平成24年度)

2位: 岡澤均 CRIST 産官学連携 科研費

☒ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 脳統合機能研究センター - 2014年度(平成26年度)

3位: 大谷拓也 科研費

☒ 早稲田大学・特別研究員(DC1) - 2013年度(平成25年度)

4位: 小島秀夫 科研費

☒ 茨城大学・教育学部・教授 - 2010年度(平成22年度)

5位: 大野真也 科研費

☒ 横浜国立大学・工学研究院・特別研究員 - 2013年度(平成25年度)

[もっと見る](#)

研究課題アクセスランキング

1位: ストレプトゾチン誘発糖尿病ラットの味らいの電顕的研究

JSPS 科研費 奨励研究(A) (1993年度)

代表者 宮本謙治 科研費 ☒ 九州歯科大学・歯学部・助手

2位: マウス味蕾におけるエストロゲンの機能解析

JSPS 科研費 基盤研究(C) (2013~2015年度)

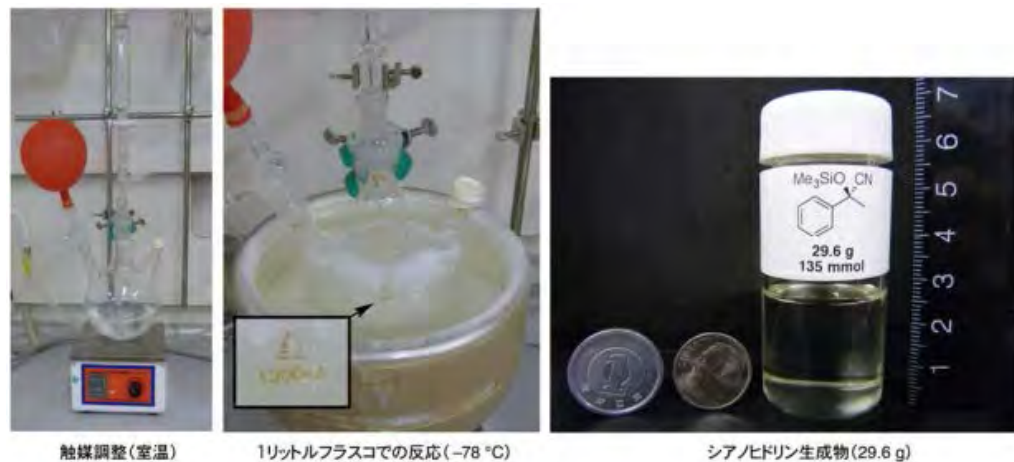


図 5. 30 グラムスケールでのシアノシリル化反応実験

光学活性ピナトールは両鏡像異性体入手できますので、不斉触媒1も(R)/(S)-鏡像異性体を作り分けることができます。(R)-1を用いれば(S)- α -シアノヒドリンが、(S)-1を用いれば(R)- α -シアノヒドリンが選択的に得られます(図6)。

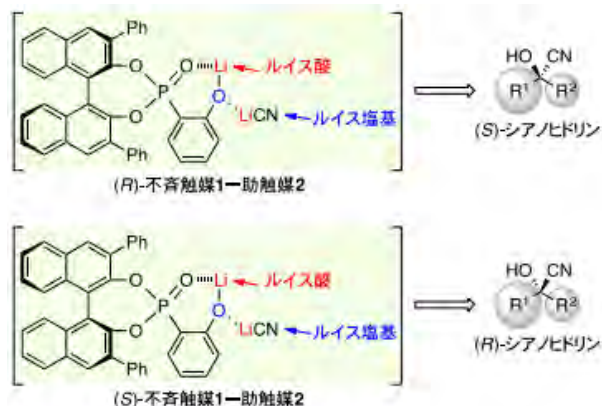


図6. 不斉触媒と生成するシアノヒドリンの鏡像異性相関

今回開発した2-ホスホリルフェノールのリチウム塩触媒は触媒内に酸点と塩基点が共存し、シアノシリル化反応を二重活性化することを特徴としています(図7)。触媒のリチウムカチオンが酸としてケトンを変性化し、同時に触媒のフェノキシアニオンが塩基としてシアノ化剤を活性化します。触媒の酸性および塩基性は共に非常に弱いものですが、協同して働くことにより相乗的に反応を活性化することができます。シアノ化剤として用いるシアン化トリメチルシリルは安全に扱うことができる試薬です。これ自身、シアノ化剤としての活性は十分ではなく、適量の水と触媒量のブチルリチウムを添加することで、助触媒であるシアン化リチウムが発生し、それがシアン化トリメチルシリルと反応し、リチウムジシアノシリケート(LiMe₃Si(CN)₂)と呼ばれる高活性シアノ化剤が発生することを見つめました。この高活性シアノ化剤は既知化合物ですが、活性が高すぎるため不斉触媒による立体化学制御には不向きであると考えられてきました。しかし、今回、反応性の低いケトンを基質に、この高活性シアノ化剤を活用したところ、この酸塩基複合触媒が有効に働き、短時間で高選択的かつ高収率で望むシアノヒドリンのシリルエーテルを合成することに成功しました。

代表者 豊島邦昭 科研費 九州歯科大学・歯学部・教授

2位: NF- κ Bシグナルの新たな時空間的制御機構の解明

JSPS 科研費 挑戦的萌芽研究

(2015~2016年度)

代表者 自見英治郎 科研費 九州歯科大学・歯学部・教授

4位: c-Src-p130Cas axis下流に存在する骨吸収調節因子の同定と機能解析

JSPS 科研費 基盤研究(B) (2014~2016年度)

代表者 自見英治郎 科研費 九州歯科大学・歯学部・教授

5位: スフェロイドを応用した共培養システムによる骨リモデリングの共役因子の解明

JSPS 科研費 挑戦的萌芽研究

(2015~2016年度)

代表者 西原達次 JST 科研費 九州歯科大学・歯学部・教授

5位: 途上国(ネパール)における歯科健康教育の実践とその評価

JSPS 科研費 基盤研究(C) (1998~2000年度)

代表者 小川孝雄 科研費 九州歯科大学・歯学部・助教授

もっと見る

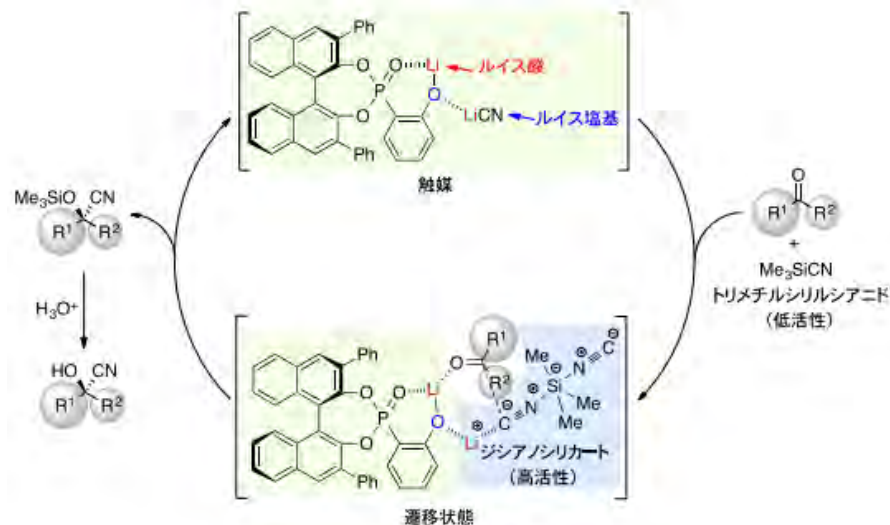


図7. 予想される反応機構

最後に、本触媒反応を鍵反応に光学活性スペルミジンアルカロイドの一つである(+)-13-ヒドロキシソシクロセラベンジンの部分構造の不斉合成経路を示します(図8)。スペルミジンアルカロイドとは天然に広く存在する非蛋白性の塩基性窒素化合物の総称です。スペルミジアンアルカロイド類は特異な生理作用を示すことが知られており、抗菌活性、抗腫瘍活性、血圧降下作用などの生理活性が期待されます。

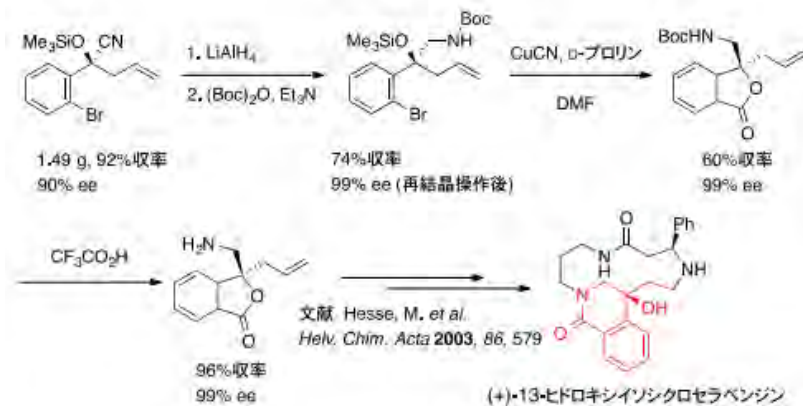


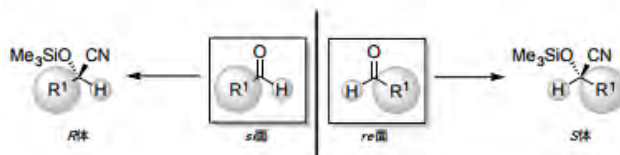
図8. (+)-13-ヒドロキシソシクロセラベンジンの形式全合成

【今後の展開】

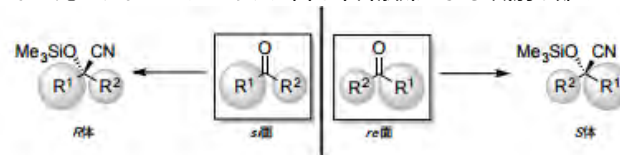
今回不斉合成したケトン由来の光学活性 α -シアノヒドリンは、従来の合成技術では合成困難であった四置換不斉炭素を有する α -アミノ酸、 α -ヒドロキシカルボン酸、 β -アミノアルコールなどに化学変換できます。本不斉触媒技術を利用して市場ニーズの高い多品目の光学活性化化合物を製造し、キラル合成素子ライブラリーとして活用すれば、新規な医薬品や不斉触媒の開発・製造の一助になるものと期待されます。また、本触媒を用いるか、あるいは今回と同様な触媒戦略でトリメチルシリルシアニド以外のシリル系求核剤を用いる様々な不斉反応に展開できる可能性があります。反応性が低さゆえにまだ達成できていない高難度不斉反応をターゲットに研究を継続していく予定です。こうした研究はキラル合成素子ライブラリーのさらなる拡充に繋がるものであり、新たな機能性物質の発見に繋がっていきます。

【用語説明】

- キラル合成素子：
英語ではchiral building blockあるいはchiral synthonと表記する。標的とするキラル化合物を合成するための不斉炭素を含む部分構造や原料を指す。
- α -シアノヒドリン：
同一炭素原子にヒドロキシ基(-OH)とシアノ基(-CN)が結合した有機化合物の総称。
- 構造多様性：
多様な化学変換可能なこと。 α -シアノヒドリンはヒドロキシ基とシアノ基という化学変換可能な官能基を2つ有しており構造多様性に富む化合物である。
- 四置換不斉炭素：
同一炭素原子に四つの異なる置換基が結合した不斉炭素。一般に四置換不斉炭素を含む光学活性化合物の合成は非常に難しい。
- キラル合成素子ライブラリー：
様々な種類のキラル合成素子を集めた化合物群。合成素子の種類が多ければ多いほど、多様な光学活性化合物を合成できるので、医薬品候補の探索や不斉触媒の設計に有利である。
- アルデヒド：
カルボニル基(C=O)の炭素原子にメチル基やフェニル基などの炭素置換基と水素原子がそれぞれ1つずつ結合した化合物。カルボニル基の近傍はケトンよりもアルデヒドの方が高低く反応性に富む。ケトンに比べアルデヒドのプロキラル面は不斉触媒による識別が易しい。



- ケトン：
カルボニル基(C=O)の炭素原子にメチル基やフェニル基などの炭素置換基が2つ結合した化合物。例えば、アセトンは溶剤として、アセトフェノールは香料の成分として使われている。カルボニル基の近傍はアルデヒドよりもケトンの方が嵩高く反応性に乏しい。アルデヒドに比べケトンのプロキラル面は不斉触媒による識別が難しい。



- プロキラル面：
化学反応によって生成物に不斉炭素が生じる際、その出発原料の反応面にはre面とsi面の2つのプロキラル面がある場合、その反応面をプロキラル面と呼ぶ。

【原著論文】

論文題目：“Enantioselective Cyanosilylation of Ketones with Extremely Reactive Lithium(I) Dicyanotrimethylsilicate(IV) Catalyzed by Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxide”

著者：波多野学（准教授）、山川勝也（博士後期課程1年生）、河合知明（学部卒、現社会人）、堀部貴大（博士後期課程修了、現特任助教）、石原一彰（教授、責任著者）

所属：名古屋大学 大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 生物機能工学分野

[詳細はこちら](#)
※参照元のページへ移動します

キーワード

[キラル合成素子ライブラリー](#) [プロキラル面](#) [\$\alpha\$ -シアノヒドリン](#) [医薬品](#) [ケトン](#) [アルデヒド](#) [不斉炭素](#)
[キラル合成素子](#) [構造多様性](#) [四置換不斉炭素](#) [光学活性化化合物](#)

関連研究課題

※関連研究者の研究課題のうち、記事に関連のありそうなテーマの研究課題をピックアップして表示しています。

[酸・塩基複合型超分子動的錯体を鍵とする高機能触媒の創製](#)

[JST 戦略的創造研究推進事業 > CREST | ナノテクノロジー・材料・光技術 > プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出](#)

研究期間 2009年度～2013年度(平成21年度～平成25年度) 配分総額 150,000,000円～500,000,000円

代表者 [石原一彰](#) [CREST 科研費](#) [名古屋大学大学院工学研究科](#) 教

授

[Home page](#)

BioPharma ASIA CONVENTION 2016
22- 24 MARCH 2016 | SINGAPORE

150 SPEAKERS | 100 EXHIBITORS | 2000 ATTENDEES

DOWNLOAD BROCHURE



You are not logged in.

[Home page](#) | [Help](#) | [Contact Us](#) | [Login](#)**Research News**[Science](#)[Technology](#)[Medicine](#)[Business](#)[Culture](#)[People](#)[All Latest News](#)[Resources](#)[Focus On...](#)[Ask An Expert](#)[Contributing Institutions](#)[Events Calendar](#)[Announcements](#)[Archives](#)[Media Organisations](#)[My Account](#)[General Info](#)[About ResearchSEA](#)[Asia Research News](#)[Our Services](#)**Medicine News**[Return to previous page](#)

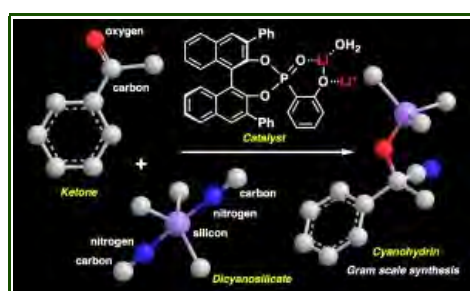
Article Released Mon-22nd-February-2016 08:59 GMT

Share this article:

Contact: [Koomi Sung](#)Institution: [Nagoya University](#)

Breakthrough Improves Method for Synthesizing Cyanohydrins as Pharmaceutical Precursors

A research group led by Dr. Kazuaki Ishihara, a professor at Nagoya University, has established a new method of chemically modifying ketones in a way that ensures that optically active cyanohydrins are obtained, enabling efficient production of pharmaceutical precursors at a high yield and with good selectivity.



A cyano group is added to a ketone using a chiral lithium(I) catalyst system to achieve control over the symmetry of the resulting pharmaceutical cyanohydrins.
Copyright : Nagoya University

Nagoya, Japan – In the production of pharmaceuticals, it is extremely important to produce molecules that have the right kind of symmetry. Even products that have the same composition, but are mirror images of each other, can have different effects in the body. Considerable interest has been generated by a recent advance made by scientists at Nagoya University, which was reported online in the journal *Angewandte Chemie*.

Specifically, these researchers managed to modify molecules called ketones by adding new chemical groups in a way that produces more of a single mirror image of the same type of molecule.

This study extends previous work on modifying ketones to produce cyanohydrins, which are useful molecules because they are precursors of carboxylic acids and some amino acids, which are the building blocks of life. The similarity of cyanohydrins and their derivatives to amino acids means that they have important pharmaceutical properties. However, in previous studies, the modification of ketones to produce cyanohydrins was inefficient, time-consuming, could only produce a small amount of desired product, and was only available for a narrow range of compounds.

These obstacles have now been overcome by an innovative new reaction. "Using a new catalyst, chiral lithium(I) phosphoryl phenoxide, we have been able to add a cyano group with excellent enantioselectivity on ketones using lithium dicyanotrimethylsilicate(IV)," says Dr. Manabu Hatano, an associate professor and the first author. "This reaction had a high yield despite only a weak Lewis acid catalyst being used."

Previous studies in which efforts were made to produce optically active cyanohydrins encountered difficulties when using ketones rather than aldehydes as the molecules to be cyanosilylated because they are less reactive. This was overcome by the new approach, which was demonstrated by synthesizing a key intermediate for the production of (+)-13-hydroxyisocycloclabenzine, a pharmaceutical that has antibacterial and antitumor effects.

"Another advantage of our new method is that the reaction time is much shorter, lasting only 2 to 9 hours rather than 1 to 2 days," according to Katsuya Yamakawa, another member of the research team. "This would be helpful in the pharmaceutical industry when attempting to produce the desired products on a large scale for medical use."

After the demonstration of this new catalytic system in a large-scale reaction, it is hoped that it can be applied widely for more effective cyanosilylation, enabling cheaper and more accurate production of pharmaceutical products.

The article "Enantioselective Cyanosilylation of Ketones with Lithium(I) Dicyanotrimethylsilicate(IV) Catalyzed by a Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxide" was published online in *Angewandte Chemie*, at doi: 10.1002/anie.201510682

Journal information

Angewandte Chemie, at doi: 10.1002/anie.201510682

Username

Password

Password reminder.

Create Account...
 Public - FREE!

 Journalist - FREE!

 Contributor
[more information...](#)

You are not logged in.

[Home page](#) | [Help](#) | [Contact Us](#) | [Login](#)

 [Email this page to a friend](#)

Keywords associated to this article: *Chemistry, Biological Sciences, Materials Sciences, Pharmaceutical Science, Synthetic Technology, Molecular Design*

More from Nagoya University

[Articles](#) | [Announcements](#) | [Events](#) | [Experts](#) | [Images](#)

[Home page](#) | [What's New](#) | [All Latest News](#) | [Focus On...](#) | [About ResearchSEA](#) | [Announcements](#) | [Contributing Institutions](#)
[Ask An Expert](#) | [Contact Us](#) | [Search](#) | [Terms And Conditions](#)



© ResearchSEA 2004 - 2015

Wiley-JAPAN

ワイリー・サイエンスカフェ

WILEY

化学・物理・工学 医学・看護・獣医学

<論文紹介> 名古屋大・石原 一彰教授らがケトン由来の光学活性α-シアノヒドリンの触媒的不斉合成法を開発 (ACIE)

投稿日: 2016年3月1日 作成者: admin

Tweet

名古屋大学大学院工学研究科 [石原 一彰教授](#)、波多野 学准教授、山川 勝也博士後期課程1年生らのグループは、ケトンを原料にして光学活性α-シアノヒドリンを得る効率的な触媒的不斉合成法を開発に成功しました。光学活性α-シアノヒドリンは、化学変換可能な官能基としてヒドロキシ基とシアノ基を有するため、α-ヒドロキシカルボン酸やβ-ヒドロキシアミンをはじめ医薬品などの用途に用いられる有用な化合物に容易に変換できます。

アルデヒドよりも反応性の低いケトンから光学活性α-シアノヒドリンを合成するのは困難とされ、これまでに報告された合成法には、反応に1~2日間を要することや基質適用範囲の狭さ、スケールアップの困難といった課題がありました。石原教授らが今回報告した合成法は、新規に開発した2-ホスホリルフェノールのリチウム塩触媒を用いてケトンの不斉シアノシリル化を行うもので、反応時間を2~9時間に短縮、また広い基質一般性をもちスケールアップも可能と、これまでの課題を克服しています。

石原教授らの報告はAngewandte Chemie International Editionの電子版で先行公開され、また右上の画像が近く [表紙に採用](#) される予定です。



- **論文** Hatano, M., Yamakawa, K., Kawai, T., Horibe, T. and Ishihara, K. (2016), [Enantioselective Cyanosilylation of Ketones with Lithium\(I\) Dicyanotrimethylsilicate\(IV\) Catalyzed by a Chiral Lithium\(I\) Phosphoryl Phenoxide](#). Angew. Chem. Int. Ed.. doi:10.1002/anie.201510682 (本文を読むにはアクセス権が必要です)
- **名古屋大学のプレスリリース** [ケトン由来の光学活性α-シアノヒドリンの触媒的不斉合成法を開発ー構造多様性四置換不斉炭素の構築とキラル合成素子ライブラリーの拡充ー](#) (2016年2月8日)

新着記事をTwitterでお知らせ

twitter

ワイリー・ジャパン理工学
(wileyjapan_pse) on Twitter

このブログをFeedlyでフォロー

Follow
on feedly

電子ジャーナルの読み方を変える
Anywhere Article | 読みやす
さとモバイル対応を大きく向上

Anywhere
Article Arrives.

Any format, any device, any time.



Wileyが学術出版倫理ガイド
ラインを改訂、オンライン公開

学術出版倫理ガイドライン
改訂版を公開 WILEY

RxnFinder

RxnFinder

リアクションファインダー

2016年3月

月	火	水	木	金	土	日
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

« 2月

サイト内を検索

検索

PUBLIC RELEASE: 22-FEB-2016

Breakthrough improves method for synthesizing cyanohydrins as pharmaceutical precursors

NAGOYA UNIVERSITY

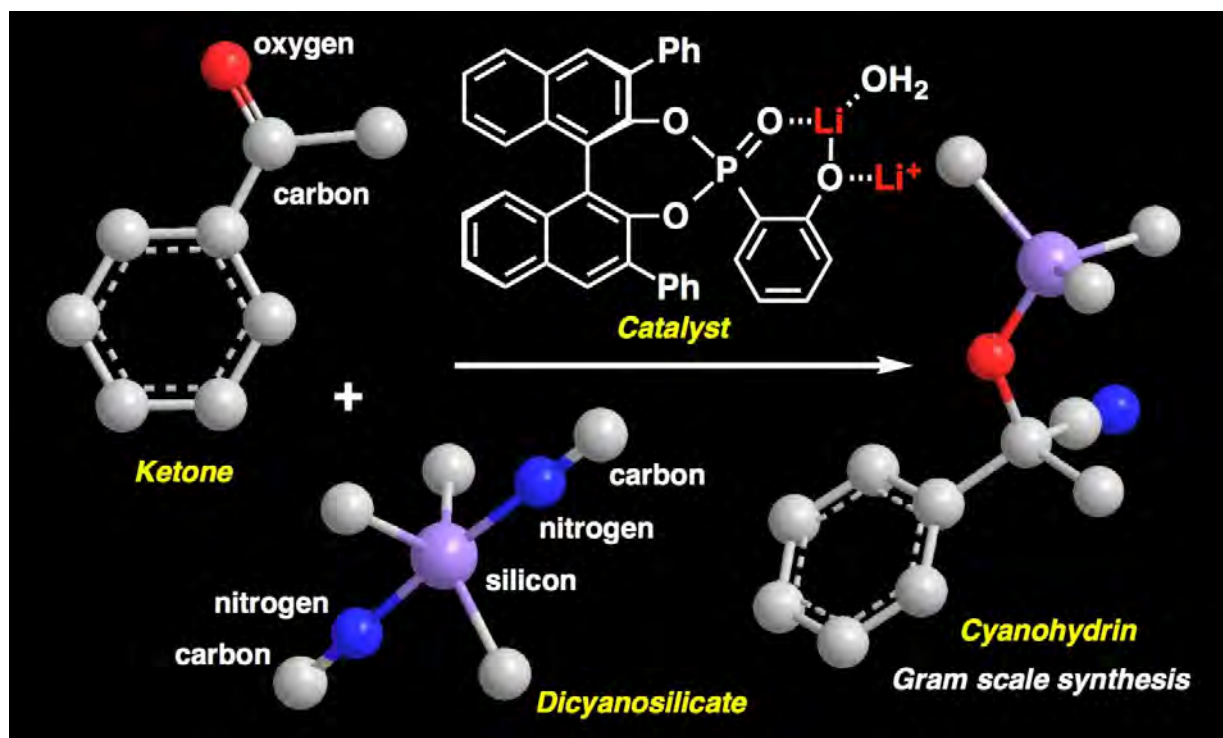


IMAGE: A CYANO GROUP IS ADDED TO A KETONE USING A CHIRAL LITHIUM(I) CATALYST SYSTEM TO ACHIEVE CONTROL OVER THE SYMMETRY OF THE RESULTING PHARMACEUTICAL CYANOHYDRINS. [view more >](#)

CREDIT: NAGOYA UNIVERSITY

Nagoya, Japan - In the production of pharmaceuticals, it is extremely important to produce molecules that have the right kind of symmetry. Even products that have the same composition, but are mirror images of each other, can have different effects in the body. Considerable interest has been generated by a recent advance made by scientists at Nagoya University, which was reported online in the journal *Angewandte Chemie*. Specifically, these researchers managed to modify molecules called ketones by adding new chemical groups in a way that produces more of a single mirror image of the same type of molecule.

This study extends previous work on modifying ketones to produce cyanohydrins, which are useful molecules because they are precursors of carboxylic acids and some amino acids, which are the building blocks of life. The similarity of cyanohydrins and their derivatives to amino acids means that they have important pharmaceutical properties. However, in previous studies, the modification of ketones to produce cyanohydrins was inefficient, time-consuming, could only produce a small amount of desired product, and was only available for a narrow range of compounds.

These obstacles have now been overcome by an innovative new reaction. "Using a new catalyst, chiral lithium(I) phosphoryl phenoxide, we have been able to add a cyano group with excellent enantioselectivity on ketones using lithium dicyanotrimethylsilicate(IV)," says Dr. Manabu Hatano, an associate professor and the

first author. "This reaction had a high yield despite only a weak Lewis acid catalyst being used."

Previous studies in which efforts were made to produce optically active cyanohydrins encountered difficulties when using ketones rather than aldehydes as the molecules to be cyanosilylated because they are less reactive. This was overcome by the new approach, which was demonstrated by synthesizing a key intermediate for the production of (+)-13-hydroxyisocyclocelabenzine, a pharmaceutical that has antibacterial and antitumor effects.

"Another advantage of our new method is that the reaction time is much shorter, lasting only 2 to 9 hours rather than 1 to 2 days," according to Katsuya Yamakawa, another member of the research team. "This would be helpful in the pharmaceutical industry when attempting to produce the desired products on a large scale for medical use."

After the demonstration of this new catalytic system in a large-scale reaction, it is hoped that it can be applied widely for more effective cyanosilylation, enabling cheaper and more accurate production of pharmaceutical products.

###

The article "Enantioselective Cyanosilylation of Ketones with Lithium(I) Dicyanotrimethylsilicate(IV) Catalyzed by a Chiral Lithium(I) Phosphoryl Phenoxide" was published online in *Angewandte Chemie*, at doi: 10.1002/anie.201510682

Disclaimer: AAAS and EurekAlert! are not responsible for the accuracy of news releases posted to EurekAlert! by contributing institutions or for the use of any information through the EurekAlert system.

Media Contact

Koomi Sung
press@aip.nagoya-u.ac.jp

<http://www.nagoya-u.ac.jp/en/> 