

連続不斉四級炭素をつくる超高難度な化学合成を実現 ー医薬品など、新物質開発の新たな道を拓くー

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所（WPI-ITbM）・大学院工学研究科の大井貴史教授と大松亨介特任講師、今川直道氏は、連続不斉四級炭素とよばれる極めて複雑な構造をもつ分子を、完全な精度で効率的に化学合成するための革新的な手法を開発しました。本手法を用いることで、優れた機能を発現すると期待されながら、これまで合成不可能であった様々な分子をつくりだせるようになるため、医薬品などの新しい機能性物質の開発が飛躍的に進歩すると期待されます。本研究成果は、英国科学雑誌「Nature Chemistry（ネイチャー・ケミストリー）」に近く掲載されるのに先立ち、平成 25 年 11 月 24 日（英国時間）にオンライン速報版で公開されます。

【背景】

有機分子の中には、右手と左手のように鏡に映さないと重ならない形をした“キラル”な分子（図 1）が存在します。生体分子である DNA やたんぱく質を始め、私達の体内で働く物質の多くは、キラルな有機分子です。このような右手型と左手型の分子（専門用語で鏡像異性体）は、生体内で異なる働きをすることが知られており、一方は私達にうま味を感じさせるがもう一方は苦味を与える、あるいは一方だけが薬として働き、もう一方は毒であるというケースもあります。しかし、望みの一方だけをつくるのは難しく、通常の化学合成を行うと右手型と左手型が 1 : 1 の比で混ざった混合物が得られてしまいます。それは、うま味と苦味、あるいは薬と毒の混ざりものをつくりだす、ということを意味します。医薬品や食品など、私達の身体の中で働く物質を製造する際には、キラルな有機分子のうち必要な方だけを選択的につくらなければいけません。この問題を解決する方法の一つが、野依不斉還元反応（2001 年ノーベル賞）に代表される、片方のキラルな分子だけを選択的ににつくりだす不斉合成という化学技術です。

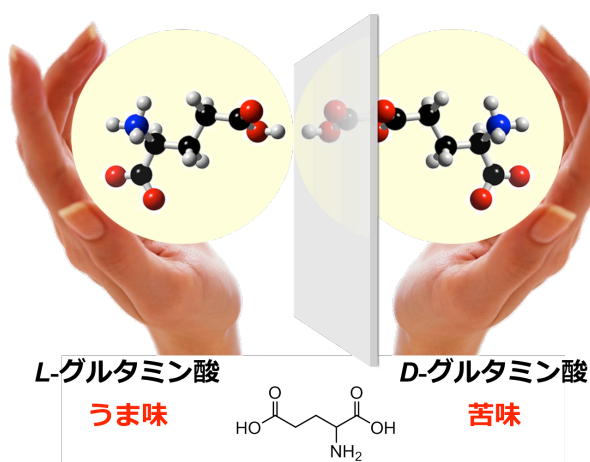


図 1 キラルな分子（互いに鏡映しの関係にあり、生体内で異なる働きをする）

【研究内容】

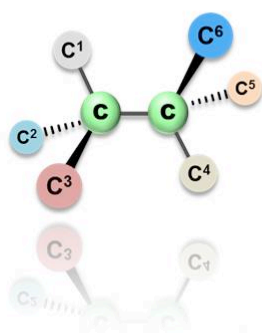
医薬などの機能性物質として働く分子を新たに発見するためには、化学者が、思い描いた分子を実際につくりだす（合成する）必要があります。しかし、あるひとつの不斉合成法が開発されれば、あらゆるキラル分子を合成できるわけではありません。野依不斉還元をはじめとする既存の方法では合成できない、複雑な構造をした有機分子が数多く存在します。なかでも不斉合成の最難関のひとつとされ、世界中の研究者の挑戦を退けてきたのが、今回の研究対象である“連続不斉四級炭素”とよばれる構造をもつ分子です（図2）。

連続不斉四級炭素とはー

四本の手にそれぞれ違うものがついた炭素原子を、専門用語で“不斉炭素”と呼びます。一部例外もありますが、不斉炭素をもつ分子は、ほとんどがキラルになります。さらに、四本の手についたものがすべて化学的に異なる炭素置換基である場合、“不斉四級炭素”という呼び名で分類されます。連続不斉四級炭素とは、文字通り、この不斉四級炭素が連続的につながった分子構造を指します。

不斉四級炭素という分類名が与えられているのは、これらが化学の世界で特別な意味をもつからに他なりません。立体的に混み合った構造であるため、その合成には高い反応エネルギーを要する上、目的の鏡像異性体以外の副生成物を生じやすく、化学合成の難易度がひとときわ高いという事実があります。一方で、天然から微量に取れる生物活性化合物の中には、不斉四級炭素あるいは連続不斉四級炭素がしばしば含まれるため、薬理学の分野でも重要な研究対象です。安定な炭素ー炭素結合でつくられる不斉四級炭素は、分子全体の化学的安定性の向上に寄与するという点も、医薬への応用を考える場合に魅力的になります。「医薬品などの機能性物質としての応用が期待されるが、天然からは微量しか取れず、人の手でつくりだすことも至難」ーそれが、連続不斉四級炭素をもつ分子です。

連続不斉四級炭素をつくる超高難度化学合成



極めて複雑で合成困難な“連続不斉四級炭素”

- 不斉四級炭素（四つの異なる炭素置換基をもつ不斉炭素●）が連続した分子構造
- 立体的に混み合っている
- 合成の際に、高い反応エネルギーが必要
- 鏡像異性体をはじめとする多くの副生成物を生じる
- 副生成物との分離が困難

薬理的価値

- 天然由来の生物活性化合物中にも含まれる
- 構造安定性に起因する様々な特徴が期待される（代謝安定性など）

独自に開発した触媒を活用

- 独自の配位子（Ion-paired ligand）とパラジウムから調製できる触媒を用いることで、完全な選択性で効率的に進行する反応を実現
- 大量合成（グラムスケール）にも適用可能

図2 研究の概要

いかにして合成するかー

連続不斉四級炭素を効率よく、かつ立体選択的につくるには以下の二通りの方法が挙げられます。

1. 幾何学的に純粋な四置換アルケン^{注1}に対する面選択的な付加反応 (図3)
2. 三置換炭素中心どうしの立体選択的な結合形成反応 (図4)

1による方法では生成物の二つの不斉炭素の相対的な立体配置は出発原料であるアルケンの幾何異性に大きく依存するため、幾何学的に純粋な四置換アルケンが出発原料として必要です。つまり、目的の連続不斉四級炭素をつくる前に、出発原料の入念な下準備が必要になります。しかし、そもそも幾何学的に純粋な四置換アルケンを合成するための一般的方法論が欠如しているため、この方法での連続不斉四級炭素合成は困難になります。

2による方法では、出発原料に対する特別な下準備は必要ありません。そのため、こちらの方法にもとづくアプローチの方が、より効率的な不斉合成法の開発につながります。しかし、立体的に混み合った二つの炭素原子をそれぞれの立体配置を選びながら結合させる、という離れ業が必要になります。

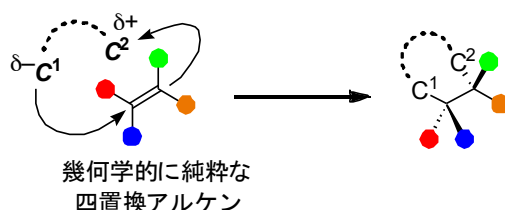


図3 四置換アルケンに対する面選択的な付加反応

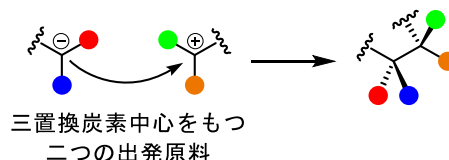


図4 三置換炭素中心どうしの立体選択的な結合形成反応

新たに開発した触媒が、成功の鍵

大井教授らは、連続不斉四級炭素をつくる化学反応の実現の鍵は、目的の反応を意のままに制御できる触媒の開発にあると考え、独自のアプローチにもとづく全く新しい不斉触媒の開発に取り組みました。試行錯誤の結果、分子内にキラルアンモニウムイオン部位をもつホスフィン配位子とパラジウムから調製できる不斉触媒を活用することで^{注2-5}、複数の連続する不斉炭素を一挙につくり出す触媒的環化付加反応が完全な立体選択性で進行することを発見しました (図5)。本反応は、生理活性化合物の主骨格として重要な連続不斉四級炭素を含む多置換ピロリジン誘導体^{注6}の効率的な不斉合成を可能にします。また、グラムスケールでの反応も実施し、大量合成へ展開できることも実証しています。さらに、本手法を用いることで従来合成例のなかった連続不斉四級炭素をもつトロンビン阻害活性化合

物（抗血液凝固薬）類縁体を創製しました。

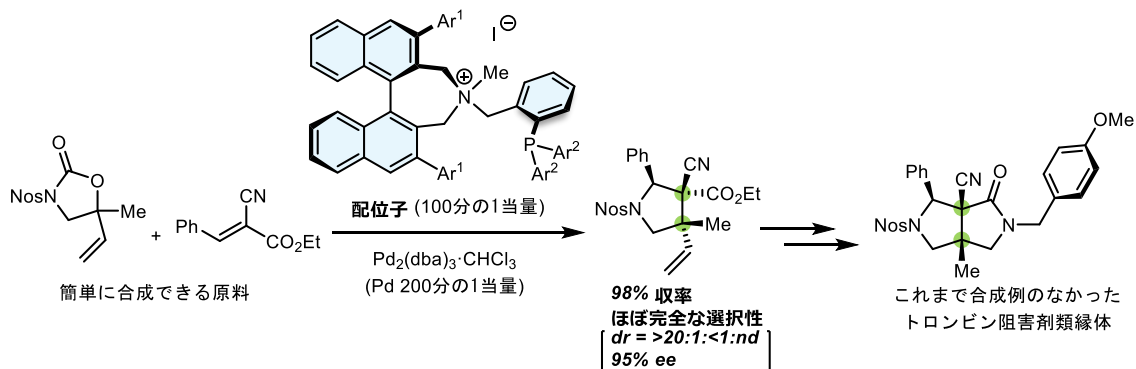


図5 独自のパラジウム錯体を活用した連続不斉四級炭素構築

【成果の意義】

今回開発した連続不斉四級炭素構築法は、優れた生物活性の発現が期待される複雑な分子の直接的な合成を可能にし、新薬の開発研究を大きく推進し得るものです。また、今回新たに開発した触媒は、既存の不斉触媒とは一線を画する卓越した機能を有しており、今後新たな化学反応への適用が進むことで、より多彩な有機分子を自在かつ迅速に合成できるようになると期待されます。本研究は、医薬品や有機材料の開発、動植物のシステムバイオロジーなど様々な分野における研究を加速し、同様に連続不斉四級炭素をもつ分子の不斉合成に挑む研究が益々盛んになると予想されます。

【用語説明】

注1 アルケン： $\text{C}_n\text{H}_{2n}(n \geq 2)$ で表される有機化合物で、炭素—炭素結合の間に二重結合を一つ有する不飽和炭化水素。

注2 アンモニウムイオン：窒素原子に四つの水素または有機基が結合した陽イオンの総称。

注3 ホスフィン：リン原子に三つの水素または有機基が結合した有機リン化合物の総称。

注4 配位子：金属に配位し触媒としての機能を引き出す化合物。

注5 パラジウム：原子番号 46 の元素。元素記号は Pd。クロスカップリング反応をはじめ、様々な化学反応の触媒として重要。

注6 ピロリジン誘導体：ピロリジンは有機化合物の一種で、五員環構造を有する脂肪族二級アミンの総称。誘導体とは、ある有機化合物を母体として考えたとき、官能基の導入、酸化、還元等、母体の構造や性質を大幅に変えない程度の改変がなされた化合物のこと。

【掲載雑誌名、論文名、著者】

掲載雑誌：Nature Chemistry（ネイチャー・ケミストリー）

論文名：Ligand-enabled multiple absolute stereocontrol in metal-catalysed cycloaddition for construction of contiguous all-carbon quaternary stereocentres (配位子の多点絶対立体制御能の利用に基づいた触媒的環化付加反応による連続不斉四級炭素構築)

著者：Kohsuke Ohmatsu, Naomichi Imagawa, Takashi Ooi（大松亨介、今川直道、大井貴史）