

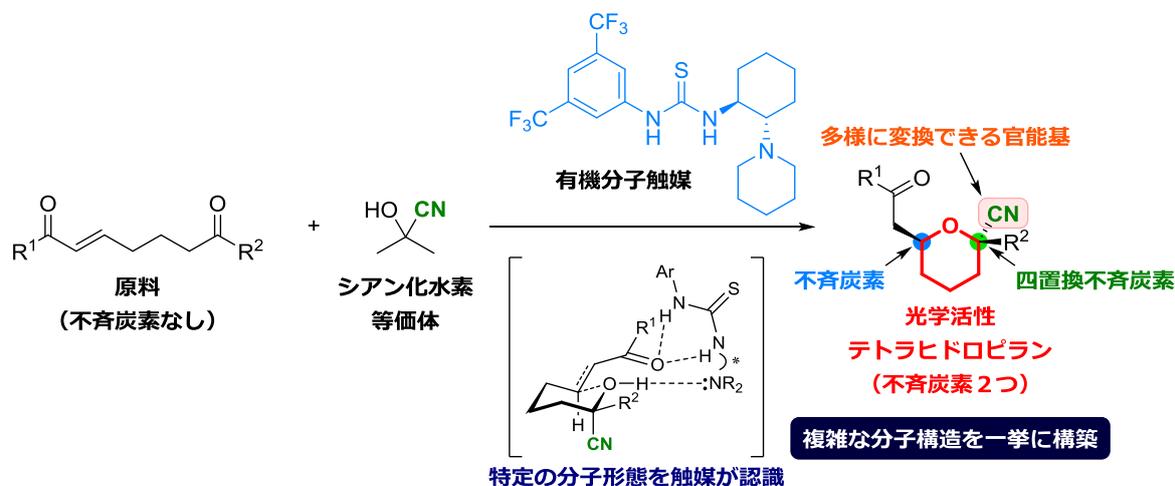
特定の分子にのみ反応する酵素の特徴を応用し精密有機合成を実現

—薬剤候補物質の効率的な合成へ—

概要

京都大学大学院工学研究科の松原誠二郎教授、浅野圭佑助教、米田直紀修士課程学生、藤井結稀修士課程学生、松本晃博士後期課程学生らの研究グループは、次世代の有機合成触媒として注目を集めている有機分子触媒¹を用いて、不斉炭素（4つ全て異なる置換基と結合している炭素原子）を2つ含む光学活性テトラヒドロピラン²と呼ばれる医薬品関連分子の高効率合成を達成しました。今回開発した反応では、酵素のモデルとしても扱われる有機分子触媒が、素早く形態を変化させながら反応の材料となる分子の特定の形態を緻密に認識することで、複雑な分子を一段階で構築します。特に、今回合成した光学活性テトラヒドロピランが持つ不斉炭素のうち1つは、最も構築が困難な構造のひとつである四置換不斉炭素です。本手法は2つの不斉炭素を一挙に高い純度で構築できます。この合成法により、これまで合成が困難であった医薬品候補分子を短工程で供給できることから、創薬研究などの高速化が期待できます。

本研究成果は、英国科学誌 *Nature Communications* に、2017年11月9日（日本時間午後7時）に掲載されました。



1. 背景

医薬品をはじめとする機能性分子には光学活性を持つ化合物が多く用いられています。光学活性化合物は右手と左手に例えられるように、その鏡像が重ならず異なる分子になる化合物です。これら対になる化合物同士は生体内で異なる作用を持つことが多く、医薬品として利用するには片方の鏡像異性体を高い純度で合成することが必要です。

こういった化合物には光学活性を生み出す部分構造があり、その多くには不斉炭素が含まれています。不斉

¹ 2000年頃から著しく発展してきた金属成分を含まない有機合成触媒。炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、ハロゲンなど資源量が多く毒性がない元素を用い、安価に合成できて化学的に安定なものが多い。

² 酸素原子1つと炭素原子5つから構成される6員環化合物。また、一方の鏡像異性体（光学異性体）の純度が高いキラール化合物は光学活性体と呼ばれる。癌治療薬などの中心骨格に含まれている。

炭素は生体内での作用を決定付ける三次元構造の礎になり、分子に多くの機能をもたらします。高機能な医薬品分子には複数の不斉炭素を持つものも多く、未来の医薬品を探索するうえでこのような分子には関心が集まっていますが、それらを合成することは簡単ではありません。特に、4つある置換基の全てが水素以外である四置換不斉炭素は、置換基間の大きさの差異などを識別しにくく、立体選択的に構築することが最も難しい構造のひとつです。有機化学ではこの問題の解決策として、触媒を利用した合成法を発展させてきました。本研究では、生体内の酵素のモデルとしても扱われる光学活性有機分子触媒に、素早く形態を変化させながら存在する基質分子の特定の形態のみを認識させ、四置換不斉炭素を含む2つの不斉炭素を一挙に構築しながら光学活性テトラヒドロピランの合成を達成しました。酵素は特定の基質にのみ反応する性質があり、今回の研究ではその特性を生かしました。光学活性テトラヒドロピランは、多くの医薬品の母骨格として利用されています。

2. 研究手法・成果

今回開発した反応では、ケトンを含む原料とシアン化水素等価体から少しずつ発生するシアノヒドリン中間体の特定の形態のみを認識して活性化する有機触媒を用いています。特定の形態の中間体のみと反応するため、一方の鏡像異性体だけが合成できます。また、この形態の環状構造の上では、嵩が小さく電気的陰性な置換基が環に対して垂直方向に配置されやすいことから、その両方の性質を併せ持つシアノ基³を導入したことが、四置換不斉炭素の構築における高い選択性につながっています。さらに、シアノ基は様々な官能基に変換できる代表的な有機基であり、今回合成した生成物に含まれる四置換不斉炭素がもたらす機能にさらに多様性を与えることができます。

3. 波及効果、今後の予定

本手法によって、興味を持たれながらも合成法の乏しさから入手困難であった医薬品関連分子を短工程かつ高純度で供給することができます。さらにこれらを基点に様々な誘導体を合成する突破口を与えるもので、創薬研究などの高速化につながる基盤技術です。今後は、より多くの不斉炭素を含む複雑な環状分子を合成する手法に展開します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会（15H05845、16K13994）、旭硝子財団、豊田理化学研究所、東京工業大学基金、内藤記念科学振興財団、生産開発科学研究所、東京生化学研究会、上原記念生命科学財団、京都大学教育研究振興財団、京都大学学術研究支援室による支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Organocatalytic enantio- and diastereoselective cycloetherification via dynamic kinetic resolution of chiral cyanohydrins

著者 : Naoki Yoneda, Yuki Fujii, Akira Matsumoto, Keisuke Asano* and Seijiro Matsubara*

掲載誌 : *Nature Communications*

³ 炭素原子と窒素原子のそれぞれひとつずつから構成され、その炭素原子で他の原子と結合をつくる有機基。