正立方体型分子から六面体かご型分子へと骨格を変えることに成功 - 光学活性分子としての可能性開拓に期待 -

概要

京都大学大学院工学研究科 竹邊日和 修士課程学生と松原誠二郎 同教授の研究グループは、高対称正立方体分子(キュバン)から、非対称六面体かご型分子(クネアン)への「変形」を行う骨格異性化反応**1で、不斉誘導**2が起こることを世界で初めて示しました。正立方体分子(サイコロ型)であるキュバンは、種々の医薬分子におけるベンゼン骨格の代わりに導入され、薬理効果を向上させることで注目されています。対頂線上に二つ置換基があるキュバンは、高い対称性を有しており、この骨格に不斉環境を構築するにはさらに二つ以上の置換基を制御しながら導入する必要があります。しかし、今回特殊なパラジウム錯体を用いることで、キュバン骨格中の二本の炭素 – 炭素結合を選択的に組み変え、非対称化した六面体かご型分子クネアンを鏡像異性体比**2最大 89/11で一方の鏡像体にすることに成功しました。本研究は、不斉合成**2の新しい手法を示すだけでなく、キュバン導入により活性が改善される薬物分子に、さらに不斉環境を容易に設定することを可能にします。このようにして得られる六面体かご型分子クネアンは、光学活性分子としての可能性を新たに示すことになります。

本成果は、2022 年 5 月 31 日に国際学術誌「European Journal of Organic Chemistry」にオンライン掲載されました。

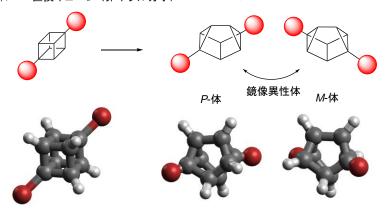
図 高対称性正立方体炭化水素キュバンは、図中の形でも光学活性を示せない。キャンディーを包む際、右に捻るか、左に捻るかで鏡像異性の関係がでるように、キュバンの捻れ変形方向を右か左に制御できればクネアンの不斉合成が可能になる。今回 Pd-ピンサー錯体*3の利用で実現している。

1. 背景

正立方体分子であるキュバンは、1964 年に米国シカゴ大学 Eaton が合成に成功して以来、その対頂線距離 *4 が 1,4-置換ベンゼンの距離と同じであることから、医薬品分子のベンゼン骨格に置き換え、活性を改善させる「生物学的等価体」 *5 として注目されてきました。このキュバンの置換に加え、キラリティー *6 を付与すれば、その生物学的等価体としての価値がさらに高まるはずですが、その高い対称性のため、キュバン骨格に置換基を導入して非対称化してキラリティーを与えるのは、非常に難しい工程になります。そこで、立方体骨格 そのものを変形させ、生物学的等価体としての機能を維持しながら、非対称かご型六面体クネアンとし、その変形の際の非対称化の方向(右回り、左回り)を制御することで、光学活性をも付与する技術です(図 1)。

図1.キュバンからクネアンへの異性化反応

1,4一二置換キュバン(非キラル分子) 2,6一二置換クネアン(キラル分子)



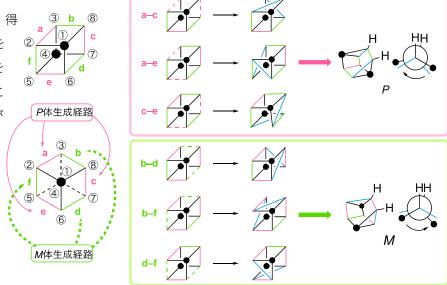
2. 研究手法・成果

出発物の 1,4-二置換キュバンは非常に対称性が高く、立方体を形成する 8 本の炭素一炭素結合のうち、 2 本が切断・再結合することで、2,6-二置換クネアンになります。生成物のクネアンの鏡像異性体のうち、一方のみを選択的に合成するためには、適切な 2 本の組み合わせを選択するという非常に難しい反応過程があります。一般の不斉合成では、鏡像体それぞれに到達する二つのルートの選択を行いますが、今回は 6 つの可能なルートのうちの 3 つについてどれかを選ぶという特殊な不斉合成です(図 2)。この反応を可能にしたのが、

パラジウムの周りに配位子を強固に **図2. それぞれの鏡像異性体(P体, M体)を与える結合の組み合わせ** 固定したピンサー型錯体です(図3)。

この研究成果は合成反応的な意味と、得られる分子の有用性という2つの意味を持ちます。先に述べたように、他に類をみない不斉合成の型を示した、ということであり、もう1つは、これまで利用がされなかったクネアン骨格の薬理活性物質への応用などが、新規な不斉分子骨格として盛んになることです。

図3. 用いた Pd-ピンサー錯体



3. 波及効果、今後の予定

キュバン分子が合成されたのは 1964 年であり、50 年以上が経過しています。長年「面白い分子」としての認識はあったものの、その変換反応や誘導化は、意外と停滞しており、今回の研究で、新規な不斉分子骨格への展開の可能性を示したことで、さらにその価値を高めていくと期待されます。多くの有機合成および薬学研究者の参入が予想されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (21H05233)、国立研究開発法人科学技術振興機構未来社会創造事業(JPMJMI20G4)の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 骨格異性化反応: 有機化合物が数種の元素しか用いないのに多様性を保証されているのは、同じ元素の種類と数からなる分子が連結順により全く異なる物質になることに起因する。この同一の元素からなる異なる物質を「異性体」という。今回キュバンという炭素骨格がその原子数を全く変えずに異なる分子クネアンに変化している現象がこのことばに当たる。

※2 不斉誘導、不斉合成、鏡像異性体比:生物の体の重要な成分であるアミノ酸は、D体とL体という鏡像異性体があり、鏡像という以外、他の性質が完全に同じである。生物はL体のみ使用している。このことは、生命の発生の謎である。今回「りゅうぐう」から「はやぶさ2」が持ち帰ったサンプルにアミノ酸が含まれていることが報道されたが、そのアミノ酸がD体なのかL体なのかは、非常に興味深い。製薬などにおいては、一方の鏡像異性体のみを合成する技術が重要で、それを不斉誘導、不斉合成という。この合成した化合物の鏡像異性体の純度を、鏡像異性体比として表す。

※3 ピンサー型錯体: Pincer (はさみ) に由来する。金属を中心にそれを挟み込むような配位子を指す。

※4 対頂線距離:立方体で一つの頂点から最も遠い頂点への距離。

※5 生物学的等価体:ベンゼンは、一番遠い二つの頂点に二つの置換基を入れた場合、それらは直線になる。この距離と方向性を利用した医薬品の設計は盛んに行われている。しかし、ベンゼンはその構造上タンパクに吸着などを誘引し、構造単位としては好ましくない部分がある。この距離と方向の関係を保ったまま吸着など起こさない分子骨格が生物学的等価体として利用されるキュバンである。

※6 キラリティー: アミノ酸の D 体と L 体のように、鏡に写した反転構造のような分子は鏡像異性体と呼ばれる。また、この鏡像異性体同士が重ならないときは、キラリティーを有するという。

<研究者のコメント>

この研究を始めた当初は、「対称性が高い正立方体を右に捻るか左に捻るかを制御するなんて本当にできるのか?」と思っていたので、P体と M体の比が 1:1 でなくなった日は大喜びでした。さらに、後日この成果にキュバン合成の開発者 Eaton 先生自身から祝意をいただけたのも、二重の喜びでした。今後も、クネアンというちょっと変わった形の分子の新たな面白さを発見できたらと思います(竹邊)。

<論文タイトルと著者>

タイトル:Catalytic Asymmetric Synthesis of 2,6-Disubstituted Cuneanes via Enantioselective Constitutional Isomerization of 1,4-Disubstituted Cubanes(1,4-二置換キュバンのエナンチオ選択的構造 異性化による 2,6-二置換クネアンの触媒的不斉合成)

著 者:Hiyori Takebe and Seijiro Matsubara (竹邊日和・松原誠二郎)

掲載誌:European Journal of Organic Chemistry DOI: 10.1002/ejoc.202200567