

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)



2023年4月10日
大阪公立大学

アラインを用いた不斉合成に関する総説論文を発表 ～多くの可能性を秘めた未開拓の分野を拓く～

<ポイント>

- ◇2001年、2021年ノーベル化学賞受賞の「不斉合成^{※1}」に関連する重要技術
- ◇合成中間体「アライン」を用いた不斉反応を様式ごとに詳述
- ◇複雑で多様な生理活性化合物合成を効率化し、医薬品や材料の開発に役立つ可能性

<概要>

ベンゼン環の一部が三重結合になった合成中間体「アライン」は、さまざまな有機分子変換に応用されており、非常に有用な化合物として長年、化学者の関心を集めてきました。さらにアライン化学の進展に伴い、複雑な立体構造を持つ化合物の合成効率を高め、新規化合物の創製を容易化が期待できるアラインの「不斉合成」反応の開発が注目されるようになりました。しかしながら、短寿命かつ不安定な構造をとるアラインを用いた不斉合成の開発には多くの課題があり、アラインの高い立体選択性を実現できる不斉反応の開発が待ち望まれています。

大阪公立大学大学院理学研究科の神川 憲教授は、アラインを用いた数々の不斉反応について、様式ごとに整理し、概要や特徴を詳述する総説論文を執筆しました。本分野における未解決課題や将来への展望についても解説しています。この総説論文は2023年3月31日、国際学術誌「Nature Reviews Chemistry」にオンライン掲載されました。

アラインを用いた不斉合成は、多くの可能性を秘めた未開拓の分野です。今後、多くの研究者がこの分野に参入し、それぞれの専門性や創造性を発揮することで、医薬品や材料などの開発に役立つ不斉合成の可能性を大きく広げることに繋がります。本総説はその一助になれば幸いです。



神川 憲 教授

<掲載誌情報>

- 【発表雑誌】 Nature Reviews Chemistry (IF=34.571)
- 【論文名】 Asymmetric reactions involving aryne intermediates
- 【著者】 Ken Kamikawa
- 【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1038/s41570-023-00485-y>

※1 不斉合成: 右手と左手の関係にある分子(鏡像異性体)のうち、一方を選択的に化学合成すること。これらは化学反応性や物性がほぼ等しいため、作り分けることは一般には困難である。また不斉合成を可能にする反応を不斉反応、もしくは不斉合成反応という。

<研究の背景>

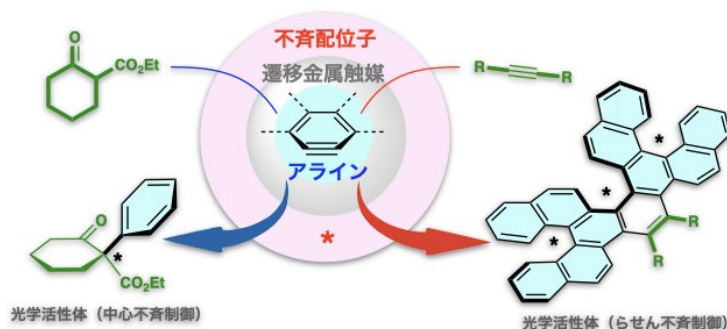
アライン (ベンザイン) は、1 世紀以上前に初めて提唱された、曲がった三重結合をもつ高反応性短寿命中間体です。アラインは構造が不安定にもかかわらず、さまざまな有機分子変換反応に応用されています。このようなアラインの化学が進展するにつれて、それを用いた不斉反応の開発が研究者の間で注目されるようになりました。

アラインは一度に 2 箇所での炭素-炭素結合形成を可能にする化学種であるため、それらを用いた不斉合成反応が可能になれば、複雑な骨格を有する化合物の効率的な合成や、キラルナノカーボンなど光学活性な新規化合物の創製に役立ちます。

しかしながら、アラインを用いた不斉合成の開発には未だ多くの課題があります。例えば、高い反応性由来する自発的な分解や副反応の併発。また、中性で短寿命のアラインを使うには、立体制御された反応場と十分な相互作用を介して反応を進行させられる条件を作りださねばなりません。

<研究の内容>

本総説論文では、アラインが関与する不斉反応に関する最近の進展に焦点をあて、反応様式ごとに詳述しています。これまでに多数報告されたジアステレオ選択的反応^{※2}を中心に、環化反応を活用する中心不斉^{※3}の制御、立体選択的な α -アリール化反応^{※4}、ビアリールの軸不斉^{※5}を制御する反応について述べています (右図)。さらに、近年大きな進展があった触媒的エナンチオ選択的反応^{※6}についても触れ、この分野が発展していくために乗り越えるべき課題、および今後の研究の方向性についても言及しています。



図：触媒的不斉 α -アリール化反応により生成物に含まれる中心不斉を制御した例 (青色) と、触媒的不斉環化反応によりヘリセン (らせん状に芳香環が連結した分子) のらせん不斉を制御した例 (赤色)。

*は不斉要素を表す。反応場となる遷移金属触媒に不斉要素を持った配位子が配位することで不斉環境をもつ反応場が構築され、その不斉の影響を受けて右手型分子が選択的に合成できたり、その逆が起こったりする。

※2 ジアステレオ選択的反応：分子構造中に、すでに不斉要素が含まれている化合物に対して反応を行うことにより、その不斉要素の影響でどちらか一方のジアステレオマー (一般に複数の中心不斉をもつ化合物) を優先的に合成する反応。

※3 中心不斉：鏡像異性体を生じさせるもとになる原子。キラル中心、不斉中心ともいう。炭素原子は、最大 4 つの原子または置換基が共有結合で結合することができるが、この結合する 4 つの原子 (置換基) がすべて異なる場合に、中心不斉が生じる。

※4 α -アリール化反応：カルボニル化合物の α 位 (カルボニル炭素の隣の炭素の位置) にアリール基 (芳香族化合物の総称) を導入する反応。

※5 軸不斉：中心不斉は持たないが、結合軸回りに配置された置換基の影響で結合軸での自由回転が阻害され、その結果として鏡像異性体が発生する不斉のこと。特に、ビアリールに代表される化合物のアリール-アリール結合軸回りの置換基における立体障害により生じる。

※6 触媒的エナンチオ選択的反応：分子構造中に、不斉要素が含まれない化合物に対して反応を行うことにより、一方のエナンチオマー (鏡像異性体) を優先的に合成する反応をエナンチオ選択的反応という。さらに、不斉な配位子を活用した触媒反応によりエナンチオマーを選択的に合成する反応は、触媒的エナンチオ選択的反応と呼ばれ、少量の不斉源から大量の光学活性体を得る方法としてもっとも効率的な反応である。

<期待される効果・今後の展開>

アラインを用いた不斉合成の進展は、複雑な立体構造を有する化合物の合成の効率を高め、光学活性な新規化合物の創製を容易にする可能性があります。特に、アラインを用いた触媒的なエナンチオ選択的反応の開発は、すでにキラルヘリセンの合成や難易度の高い第四級中心不斉の立体選択的構築につながっています。今後、さらに関連研究が進めば、不斉合成反応におけるアラインの活躍の場が広がり、新たな有用化合物の開発が期待できます。

<資金情報>

科学研究費補助金 基盤研究 B「アライン中間体を活用した非中心不斉化合物の触媒的不斉合成」

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院 理学研究科

教授：神川 憲 (かみかわ けん)

TEL：072-254-9721

E-mail：kamikawa@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：國田 (くにだ)

TEL：06-6605-3411

E-mail：koho-list@ml.omu.ac.jp