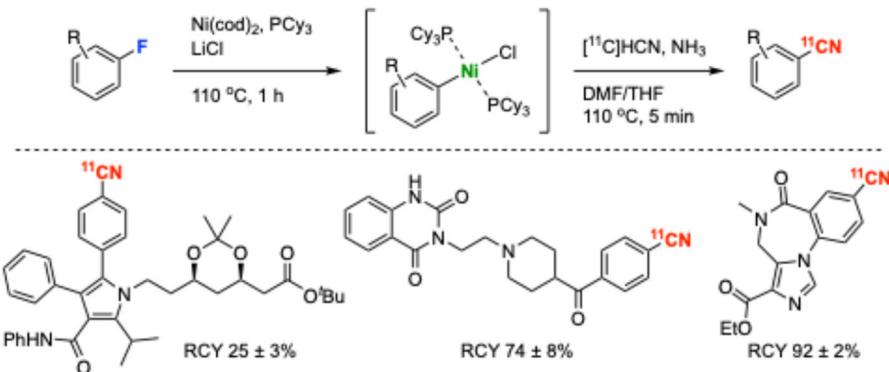


A2-07 複雑分子の精密改変による構造多様化戦略

丹羽 節（九大院薬）

化合物潜在空間から高い確度で生物活性分子を獲得するには、情報科学に供する実データとして、化合物合成と生物活性評価を効率よく進めることができが不可欠である。学術変革領域研究（A）「潜在空間分子設計」では、天然物の化学構造及び生物活性の多様性を基軸としているが、多くの天然物は複雑な化学構造を持つため化学合成に多大なリソースを要する。化学合成が困難なタンパク質等の生体高分子を視野にいれると、従来の全合成的手法とは異なる化学合成戦略が求められる。これに対し我々は、複雑な化学構造を持つ入手可能な化合物資源を精密変換することで、複雑構造を有する新規分子を効率よく得ることを着想した。いわば半合成的な本手法の実現できれば、天然物などの既存複雑分子を起点とする構造多様化を実現することで、情報科学に供する実データを稠密化できる。さらに、本手法を用いて生物活性分子に機能性部位連結することで、効率よく機能性分子プローブを取得でき、ケミカルバイオロジーや医薬学において有用な分子ツールの開発にもつながりうる。

この実現には、多数の極性官能基を含む化学構造にも適用できる、化学選択性の高い有機反応の開発が不可欠だと考えられる。本講演では、我々が取り組んできた PET プローブ開発¹、および短寿命核種を速やかに導入する標識反応の開発において得られた知見を起点とし、どのような有機反応を開発すべきかについて議論したい。例として、これまでに我々が開発したフッ化アリールの ¹¹C-シアノ化反応²を紹介する。フッ化アリールが有する炭素-フッ素結合は化学的安定性が高く、その切断を経る変換例は限られている³。これに対し我々は、ニッケル(0)錯体と塩化リチウムを用いることで炭素-フッ素結合の切断が容易に進行し、対応するアリールニッケル(II)クロリド錯体が得られることを見いだした。この錯体は[¹¹C]シアノ化物イオンとの十分な反応性を有しており、混合することでごく短時間に[¹¹C]シアノ化アリールを得られる。従来、化学的に安定な炭素-フッ素結合の切断を伴う反応では、ニッケル(0)錯体のような高反応性化学種の利用が必須であるためか、その官能基許容性が低かったが、我々が開発した ¹¹C-シアノ化反応は基質適用範囲が広く、生物活性分子の標識にも適用できるほどであった。本反応を題材として、複雑分子の精密改変の糸口となりうる反応設計指針について議論する。



- 1) T. Niwa, T. Hosoya *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, 96, 283.
- 2) Z. Zhang, T. Niwa, K. Watanabe, T. Hosoya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202302956.
- 3) 丹羽 節, 細谷孝充, 有機合成化学協会誌 **2019**, 77, 883; 丹羽 節, 細谷孝充, 有機合成化学協会誌 **2024**, 82, 433.

PROFILE

丹羽 節（九州大学大学院薬学研究院 教授）

2006 年東京大学大学院理学系研究科修士課程修了、2009 年京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了、2009 年ハーバード大学化学・生物化学科博士研究員、2010 年早稲田大学先進理工学部助教、2013 年理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター研究員、2016 年同副チームリーダー、2018 年理化学研究所生命機能科学研究センター副チームリーダー、2021 年東京医科歯科大学生体材料工学研究所准教授、2023 年 4 月より現職。有機反応の開発と深化に基づく医薬学・生命科学などの学際領域の推進を目指しています。