



Structural Re-Programming

令和 6 年度－10 年度 学術変革領域研究 (A)

化学構造リプログラミングによる
統合的物質合成科学の創成

ニュースレター No.6, 2025 年 1 月

■領域メンバーの研究紹介



「不活性炭素-水素結合の切断と立体制御官能基化による
立体化学リプログラミング」

京都大学大学院理学研究科・教授

A01 松永 茂樹

Email matsunaga.shigeki.5x@kyoto-u.ac.jp

1. はじめに

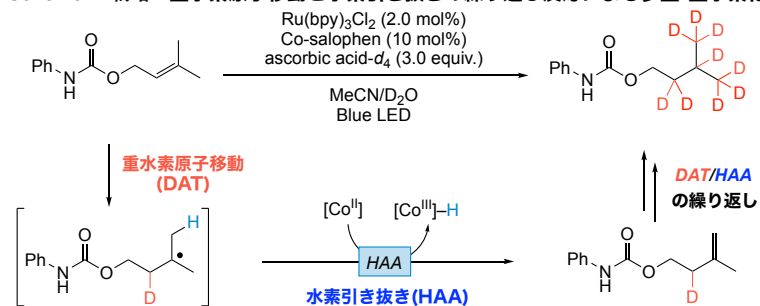
医薬品や機能性材料などに有用な新たなケミカルスペースの開拓が求められています。元素の置換や挿入を駆使した化学構造リプログラミング(SReP)は、そのための重要な合成手法となり得ます。また、多種多様な SReP 反応を実現するためには活性化学種や触媒活性種の設計と制御が重要です。我々は、SReP 反応へ適用可能な新規遷移金属触媒、キラル触媒、有機反応剤の開発に取り組んでいます。最終目標としている立体化学 SReP については研究途上ですので、本稿では、多重-重水素置換反応による重水素標識医薬品創出を目指した研究について紹介します。

2. 多重-重水素置換反応

医薬化学における重水素の注目度は高く、C-H/C-D 結合の結合エネルギーの違いを利用し、代謝抵抗性の向上や副作用の低減を意図した重水素標識医薬品が多数設計されています¹。また、ラマン分光や²H MRI などの解析ツールの発展に伴い、多重に重水素化されたアルキル基が、“生体の窓”を生かしたイメージングに有用であることも報告されています²。このような背景のもと、医薬品などの複雑分子に対し、様々な官能基を足掛かりとし、重水素を複数導入する反応が近年報告され始めています³。一方で、官能基が隣接していない、不活性な多重水素化アルキル部位を合成終盤に構築することは依然として困難です。この問題の解決を目指し、我々は、重アスコルビン酸を重水素源とした電子不足アルケンの DAT 重水素化反応の開発⁴で得た知見を基盤に、コバルトデューテリド種 ([Co^{III}]-D) からの重水素原子移動 (Deuterium Atom Transfer, DAT) を起点とする不活性アルケンの還元的多重水素化反応の開発に取り組みました⁵。

Scheme 1 に多重重水素化標識の戦略を示します。[Co^{III}]-D からの重水素原子移動によってラジカル中間体が生じます。次にコバルト触媒が水素引き抜き反応を起こせば異性化したアルケンが再生します。アルケンに対

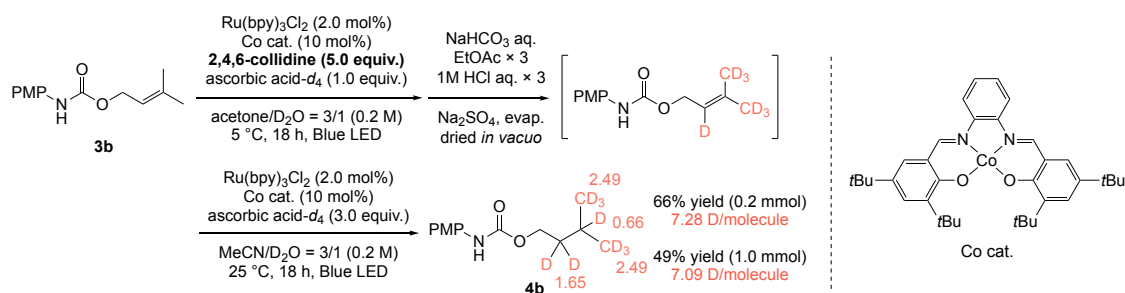
Scheme 1. 戦略：重水素原子移動と水素引き抜きの繰り返し反応による多重-重水素化



する重水素原子移動と水素引き抜き反応をワンポットで繰り返し行うことができれば、一挙に重水素置換を実現できるのではないかと考えました。

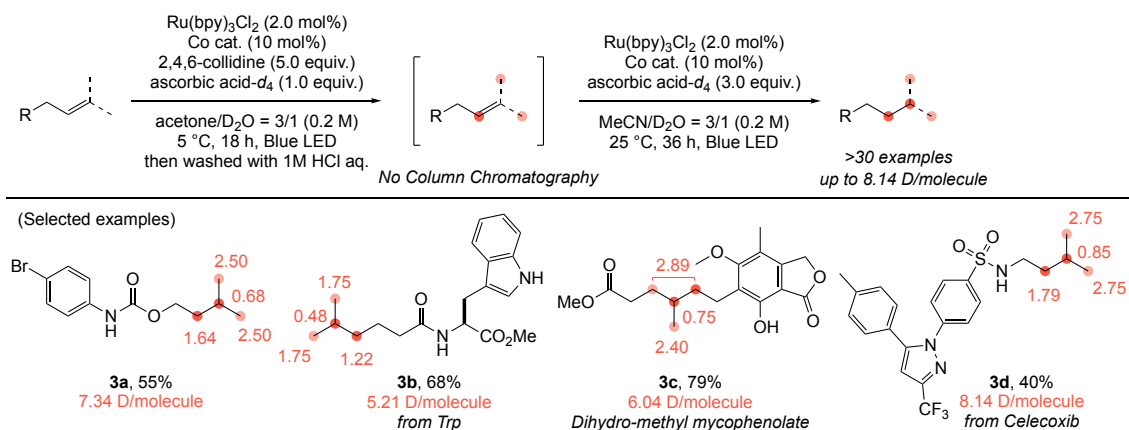
種々検討の結果、コバルト-salophen触媒を利用し、光酸化還元触媒である Ru(bpy)₃Cl₂ 共存下、青色光照射によって、所望の多重置換反応に成功しました。塩基として 2,4,6-collidine を添加することで水素-重水素置換反応が効率よく進行することを見出しました。一方、塩基非存在下では、アルケンの還元的重水素化が進行することも明らかとなりました(Scheme 2)。塩基の有無でコバルト触媒の触媒能をスイッチすることが本系の鍵となっています。

Scheme 2. 不活性アルケンの多重重水素化アルカンへの変換



本反応は、多様な官能基を有する複雑分子の置換 SReP 反応へと適用可能であり、その基質適用例の一部を Scheme 3 に示します。単純アルケンを足がかりに最高 8.14 D/分子という高い重水素導入率を達成することができました⁵。本手法は、優れた官能基許容性を示すことから、生物活性化合物の合成終盤で一挙に多重重水素化を実現できる有用なものです。今後、²H MRI などの生体イメージングへの応用が期待されます。

Scheme 3. 多重重水素置換反応の適用例



3. 参考文献

- [1] Di Martino, R. M. C.; Maxwell, B. D.; Pirali, T. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2023**, *22*, 562–584.
- [2] Allouche-Arnon, H.; Bar-Shir, A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 31624–31632.
- [3] Kopf, S.; Bourriquen, F.; Li, W.; Neumann, H.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 6634–6718.
- [4] Suzuki, A.; Kojima, M.; Matsunaga, S. *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214433.
- [5] Suzuki, A.; Higashida, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *under revision*.

■ 領域ニュース

領域のイベント

- ・ 第 1 回公開シンポジウムのプログラムが決定しました。

化学構造リプログラミングによる統合的物質合成科学の創成 第 1 回公開シンポジウム

- 日時：2025 年 2 月 15 日（土）13：30～2 月 16 日（日）12：00
- 開催地：東京大学 工学部 5 号館 51 号講義室（講演会）/工学部 2 号館展示室（交流会）

■ プログラム

【2 月 15 日（土）】

<13：30～> 開会挨拶（領域代表）

<13：40～14：40> A01 班 成果発表：各 20 分

- 鳶巢 守「不活性結合切断と原子挿入を基盤とする分子リプログラミング法の開発」
- 依光 英樹「超高活性触媒による芳香環構造リプログラミング」
- 松永 茂樹「不活性炭素-水素結合の切断と立体制御官能基化による立体化学リプログラミング」

<14：40～15：00> コーヒーブレイク

<15：00～16：00> A02 班 成果発表：各 20 分

- 山口 和也「金属-酸素・金属-金属結合の直接切断と元素置換による無機物質リプログラミング」
- 内田 さやか「金属酸化物クラスター集積制御と多電子レドックスによる結晶リプログラミング」
- 近藤 美欧「多核金属錯体の構成要素置換に基づく金属錯体リプログラミング」

<16：00～16：20> コーヒーブレイク

<16：20～17：35> 若手研究交流会口頭発表：各 15 分

- 兒玉 拓也（A01）「縮環 π 電子系配位子を有する錯体を鍵とした反応開発」

- 黒木 堯 (A01) 「電子注入に基づく芳香環リプログラミング」
- 米里 健太郎 (A02) 「サイト選択的酸素-硫黄交換反応による金属酸化物クラスターの構造リプログラミング」
- 小島 摩利子 (A03) 「タンパク質 N 末端修飾技術を用いた機能性脂質ナノ粒子の開発」
- 吉川 聡一 (A04) 「In situ/オペランド X 線吸収分光を利用した触媒活性点の構造解析」

<18:00~20:00> 若手研究交流会ポスター発表・懇親会

【2月16日(日)】

<9:00~10:20> A03 班 成果発表：各 20 分

- 小野田 晃 「機能部位・金属錯体触媒部位の連結によるタンパク質リプログラミング」
- 岡本 晃充 「核酸分子リプログラミングがもたらすエピゲノミック化学変換」
- 酒田 陽子 「速度論的制御を鍵とする超分子リプログラミング法の開拓」
- 神林 直哉 「高分子骨格の変換・挿入に基づくリプログラミング法の開拓」

<10:20~10:40> コーヒーブレイク

<10:40~11:40> A04 班 成果発表：各 20 分

- 山添 誠司 「X 線吸収分光を用いたオペランド計測による構造リプログラミング解析」
- 北浦 良 「リプログラミングされた分子・ナノ固体の物性探索」
- 高 敏 「分子構造の系統的探索に基づく化学構造リプログラミングの実現」

<11:40~> 閉会挨拶 (評価委員・領域代表)

受賞

・触媒学会 2024 年度高難度選択酸化反応研究会シンポジウムにおいて、山口 (A02) グループの若林空良 (D1) が優秀ポスター発表賞を受賞しました。

受賞業績名：均一系-不均一系ハイブリッド触媒による分子状酸素を酸化剤としたアミドの α 酸素化反応



・第 54 回石油・石油化学討論会の国際セッションにおいて、山口 (A02) グループの北條智裕 (D2) が優秀発表賞を受賞しました。

受賞業績名：Development of supported Fe-Mn-Pt catalysts for light olefins/paraffins selectivity switch in CO₂ hydrogenation

[https://www.sekiyu-](https://www.sekiyu-gakkai.or.jp/jp/compendium/jsaword.html)

[gakkai.or.jp/jp/compendium/jsaword.html](https://www.sekiyu-gakkai.or.jp/jp/compendium/jsaword.html)



・近藤 (A02) グループの安田 亘輝 (B4) が日本化学会秋季事業 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 にて優秀ポスター発表賞を受賞しました。

受賞業績名：パドルホイール型二核錯体から構築されるケージ化合物の合成と性質

<https://festa.csj.jp/2024/document/award.pdf>

・岡本 (A03) グループの篠原 陵大 (M1) が日本化学会秋季事業 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024 にて優秀ポスター発表賞を受賞しました。

受賞業績名：細胞内機能評価を指向した生体直交反応による耐酵素分解性ユビキチン鎖の構造制御合成

<https://festa.csj.jp/2024/document/award.pdf>

アウトリーチ報告

・山口 (A02) が 2024 年 12 月 26 日 (木) に東京大学大学院工学系研究科にて福井県立藤島高等学校の学生を対象 (参加者：高校生 7 名、引率教員 1 名) にアウトリーチ活動を行い、研究室見学 (SReP 共同研究拠点も含む)、及び、SReP 領域の研究紹介を行いました。

