

国立大学法人山口大学  
国立大学法人九州大学

## 立体的に込み入った部位へのシアノ化反応を開発 —非天然アミノ酸ユニットを持つペプチド医薬への応用に期待

### 【ポイント】

- 立体的に込み入った部位へのシアノ化を達成
- ペプチド鎖を有する基質に対しても開発したシアノ化が進行
- シアノ化生成物を非天然アミノ酸ユニットを持つペプチドに変換可能

### 【概要】

山口大学大学院創成科学研究科応用化学分野の西形孝司准教授らと九州大学先導物質化学研究所の國信洋一郎教授らは、銅触媒存在下、炭素—臭素結合を持つカルボン酸誘導体基質に対して安定なシアン化亜鉛を用いた銅触媒シアノ化反応を発見しました。

シアノ基はアミノ基などの機能性官能基への変換が容易なため、有用物質合成、特にアミノ酸合成に不可欠な官能基です。これまでにイオン反応を用いる求核的シアノ化反応が開発されてきましたが、立体的に込み入った部位へのシアノ化は困難であるという欠点がありました。

本研究で開発されたシアノ化反応は、安定で比較的毒性の低いシアン化亜鉛を用いることが可能である点、そしてカルボン酸誘導体中のアミド結合に銅が配位することで立体的に込み入った反応部位でシアノ化が進行する点が画期的な特徴として挙げられます。また、ペプチド鎖を持つ基質に対してもシアノ化が進行することから、本反応を応用することで非天然アミノ酸ユニットを持つペプチドを合成可能であることも示しました。ペプチド医薬などへの応用が期待されます。

この研究成果は『Journal of the American Chemical Society』(IF=14.695)に2020年1月15日に公開されました。

### 【背景】

#### シアノ化反応の重要性

炭素と窒素の結合を持つシアノ基は、カルボニル化合物やアミンなど様々な機能を持つ官能基へと変換可能であるため、有機合成上重要な官能基の一つです。このシアノ基を持つ重要な化合物群は、“シアノ化反応”と呼ばれ、1世紀以上前から多くの報告例があります。一般に、炭素—ハロゲン結合にシアン化物イオンを作用させることで、所望の炭素—シアノ基の結合が形成されますが、立体的に込み入った炭素—ハロゲン部位へのシアノ化は困難であるの

が現状です。多様な性質を有するシアノ基を持つ分子は、特異な化学的そして物理的性質を有することから医薬品や電子材料に至るまで様々な場面で需要があります。そこで、この非常に大きな需要を満たすためにも、シアノ基を持つ分子をより効率的かつ安全に作り出すためにも、革新的な“シアノ化反応”を開発する必要があります。本研究は、このような背景から有機合成的手法を用いたシアノ化反応開発に着手し、今回の成果を得るに至りました。

### 【研究内容】

本研究で開発されたシアノ化反応は、銅触媒を用いて $\alpha$ -ブromoアミド化合物①の“臭素”と安定で比較的毒性の低いシアン化亜鉛②からの“シアノ基”を交換することで進行しシアノ化分子③を生成します(図1)。この際に重要となるのがシアン化銅と呼ばれる中間体(活性種)です。シアン化銅は銅触媒とシアン化亜鉛との反応から作られる化学種であり、これが $\alpha$ -ブromoカルボニル化合物と銅触媒との反応から生じたラジカル種と反応することでシアノ化反応が進行します。この反応は次の特徴を持つ点で画期的です。

- ・立体的に込み入った部位へのシアノ化を達成
- ・ペプチド鎖を有する基質に対しても開発したシアノ化が進行

また、この反応で得られたシアノ化生成物③を合成化学的に変換することで非天然アミノ酸ユニットを持つペプチド⑤に変換可能であることを示すことができました(図2)。

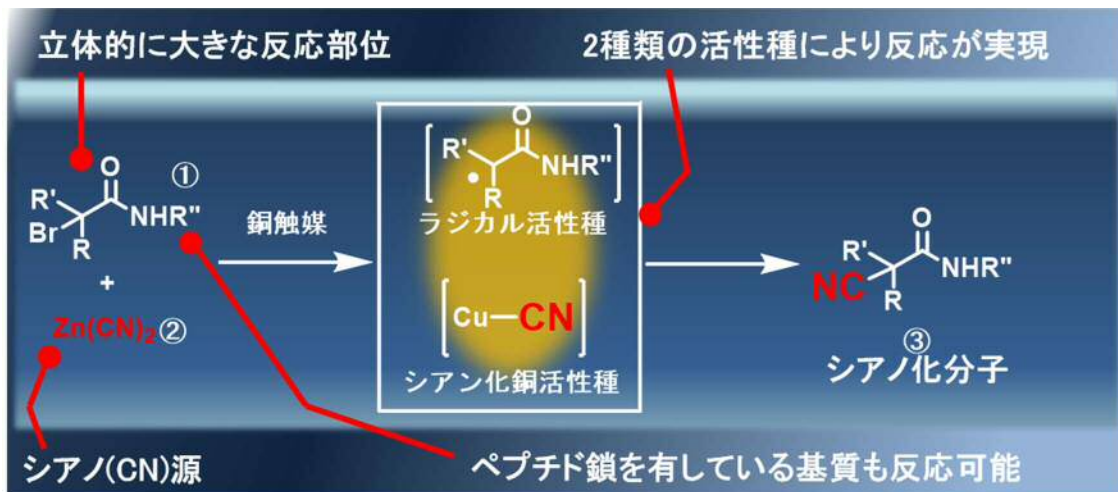


図1：開発したシアノ化反応 (Cu:銅触媒、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ :シアン化亜鉛、Br:臭素、CN:シアノ基)

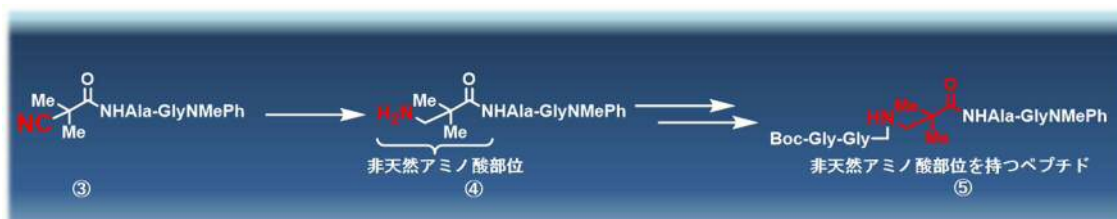


図 2 : シアノ化分子の変換 (Gly:グリシン、Ala:アラニン)

### 【今後の展開】

有機合成反応の発展に伴って、高度なシアノ化反応が開発されている一方で、立体的に込み入った部位へのシアノ化反応はその開発が遅れていました。本研究による銅触媒シアノ化反応の開発で、これまでに反応が難しかった立体的に込み入った基質を用いることができるようになっただけでなく、ペプチド鎖を持つ基質に対しても対応するシアノ化反応を進行させることに成功しました。

本成果は自然科学の基礎的な現象を発見したものであり、シアノ化反応研究分野に大きなブレークスルーを与えました。実用化には乗り越えるべきいくつかの壁がありますが、将来の非天然アミノ酸ユニットを含むペプチド医薬品の合成に役立つことを期待しています。

なお、本研究は、文部科学省新学術領域研究“ハイブリッド触媒”及び公益財団法人内藤記念科学振興財団、山口大学研究拠点形成事業の助成を受けて実施したものです。

### 【用語解説】

#### 触媒反応

触媒はそれ自身は反応の前後で変化しないが、反応の最中には物質に様々な反応性を付与する機能を有する。触媒を用いると、反応に必要なエネルギーを著しく低下できることから、近年では省エネルギープロセス確立に欠かせない方法論である。触媒には、酸(H<sup>+</sup>)のような単純なものや、金属、そして、複雑な有機分子など多岐にわたる。

#### シアノ基

炭素と窒素が三重結合で結合した官能基であり、CN で表記される。Zn(CN)<sub>2</sub> であればシアニ化亜鉛、そして CuCN であればシアニ化銅と呼ばれる。また、有機分子に組み込まれることでシアノ化分子となる。

#### 銅

原子番号 29 の遷移金属元素であり、硬貨にも使われている身近な元素。Cu と表記される。1,2,そして 3 価の酸化数を取り、電子状態によって金属中の電子移動の方向がきまる。今回は

1 価銅を反応に使うことで銅から 1 個の電子を  $\alpha$  -ブromoカルボニル化合物に移動させて反応を開始している。

#### $\alpha$ -ブromoカルボニル化合物 / $\alpha$ -ブromoアミド

非常に大きな炭素官能基を持つ臭素化物であり、 $\alpha$  -ブromoカルボニル化合物群に属する化学物質。この物質の特徴は2つあり、一つは、銅触媒を反応させると炭素ラジカル種という反応性の高い化学種を生成することが可能で、反応性の高い化学種は様々な分子合成に不可欠である。もう一つの特徴は、カルボニル基という官能基を持つため、反応後の官能基変換が容易で、これにより、望みの機能を分子に付与することが可能である。このような特徴を持つ化学種を用いて今回のシアノ化は行われている。

#### ラジカル

物質にはプラス、マイナス、そして中性の状態がある。それぞれの状態によってどのような有機反応が進行するのかが決まってくる。その中でもラジカルは中性物質に属するが、エネルギーの非常に高い状態を維持しており、あらゆる物質への反応性を有するため、その制御は難しい。近年では、光やある種の元素を用いたラジカルの制御法が開発されてきており、重要な最先端研究課題の対象である。身近なラジカル反応としては、食品などの酸化やオゾン層の破壊プロセスがある。