特集

化学構造リプログラミング～統合的物質合成科学の創成～　2

有機分子のリプログラミング

分子骨格を部分編集するための方法論

鳶巣　守　Mamoru TOBISU

有機分子の骨格構造を部分的に改変するための方法論（分子骨格のSReP）の開発について述べる。SRePの開発には，強固な化学結合の切断，環骨格の編集，立体化学の編集という3つの基盤技術が必要である。有機低分子のSReP開発のみならず，精密な化学構造構築が可能な有機化学者の強みを生かし，無機物質や巨大分子にSRePを展開するとともに，先端技術による構造解析・反応機構解析に基づく学理構築を目指している。

分子骨格のリプログラミング

Diels-Alder反応は，六員環骨格であるシクロヘキセン構造を構築するための代表的な手法である（図1）。しかし，得られたシクロヘキセン環の炭素原子の1つを酸素原子に置換した化合物**A**や，炭素原子を1つ消去して五員環のシクロペンテン**B**へと変換することは容易ではない。もし化合物**A**や**B**を最初からターゲットとしていた場合，従来の有機合成化学では，適した原料を用いて作り直す（*de novo*合成）のが一般的であった。しかし，より複雑な化合物を対象とする場合，*de novo*合成による分子骨格の部分的修正には多大な労力を要し，新規生物活性分子や機能性分子の探索におけるボトルネックとなる。

ここで示した例のように，いったん完成した分子骨格を起点とし，原子の置換，挿入，消去によって似て非なる分子骨格へと変換する方法論（分子骨格のSReP）の開発を担うのが学術変革領域「化学構造リプログラミング」A01班有機分子グループの使命である。本計画班のメンバーは，班長である依光英樹（京都大学），領域事務局長を兼任する松永茂樹（京都大学）および筆者から構成される。

とびす・まもる
大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻　教授
〔経歴〕2001年大阪大学大学院工学研究科分子化学専攻博士後期課程修了，博士（工学）。同大学助手，特任講師，准教授を経て現職。〔専門〕有機合成化学，有機金属化学。〔趣味〕卓球。
E-mail: tobisu@chem.eng.osaka-u.ac.jp

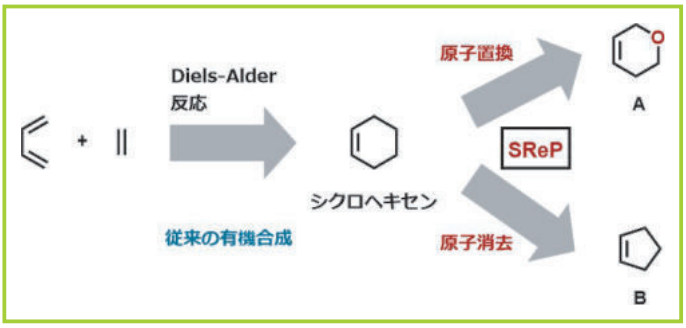

図1　分子骨格のリプログラミング（SReP）

基盤となる研究シーズ

有機低分子のSRePを開発するためには，従来法では不可能だった位置での「分子骨格の切断」と精緻な「原子挿入」を達成する必要がある。これらの鍵となる要素技術の確立に向けて，いくつかの研究シーズが計画班員によって発見されている。例えば，筆者らは，遷移金属触媒を利用するC–C結合やC–O結合などの不活性結合の活性化に関する研究基盤を有している。これにより，汎用性官能基であるカルボニル基を消去，置換する反応やアミドのC–C結合へ分子を挿入する反応（図2A）など分子SRePのプロトタイプとなる反応群を開発している[1]。

ピリジンやフラン，チオフェンといったヘテロ芳香環は，機能の宝庫と言われその合成は古くから有機合成化学の重要なターゲットとなってきた。しかし，*de novo*合成が基本であり，既存のヘテロ芳香環を別のヘテロ芳香環へと変換するのは，芳香族化による安定化に逆らった遷移状態を経由する分子変換を要するた

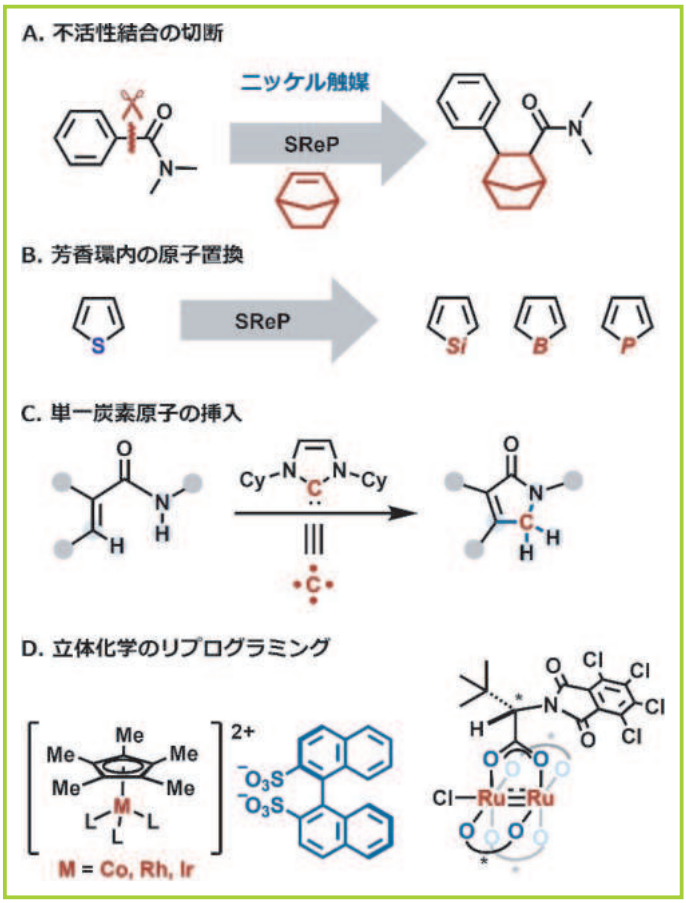

図 2　分子 SReP 実現に向けた研究シーズ

め，容易ではない。依光らは，芳香環内のヘテロ原子の消去・置換・挿入による芳香環 SReP の開発を世界に先駆けて達成している（図 2B）[2]。芳香環メタモルフォシスと称される本コンセプトの影響を受けた関連研究が現在世界中で展開されている。炭素原子の挿入については，筆者らは，N-ヘテロ環状カルベンという入手容易な化合物が原子状炭素等価体として機能することを見いだしており（図 2C）[3]，それらを用いた分子 SReP の開発を進めている。

分子構造のリプログラミングにおける重要な要素として立体化学がある。酸性度の高い C–H 結合が関与する場合を除けば，キラル中心の反転は一般には容易ではなく，また熱力学的により安定な立体異性体への異性化に基本的には限定される。したがって，分子中に存在する多様なキラル中心の立体化学を基質の構造に依存することなく自在にリプログラミングする手法は未開拓である。松永らは，不活性 C–H 結合の官能基化に有効なカチオン性金属錯体とキラルアニオンからなるイオン対型触媒[4]や，不斉 C–C 結合形成における触媒回転数で世界最高記録を持つ二核ルテニウム触媒[5]の開発など，キラル金属触媒の新たな設計，創出で卓越した成果を上げている（図 2D）。これらを基盤に立体化学のリプログラミング手法の開発を進めている。

班間協働の展望

本学術変革領域では，分野の枠組みを超えた協働が研究推進の要となる。上述の研究シーズを基に，分子骨格の SReP を広く展開するためには，他班との連携が不可欠である。従来の有機合成化学の学理だけでは通用しない方法論開発には，従来の有機合成化学にはない武器が必要になる。例えば，触媒という観点では，無機物質グループ（A02 班）が持つ独自の金属クラスター，ナノ粒子，分子性結晶酸化物，多核錯体を用いた精密有機合成への応用はほぼ未開拓であり，本領域における新触媒開発の突破口となる可能性がある。また，巨大物質グループ（A03 班）が扱う生体関連高分子，合成高分子，超分子は分子骨格の SReP の開発において特殊反応場としても魅力的なモチーフであり，本領域でしか成し得ない組み合わせの妙を存分に活用したいと考えている。さらに，言うまでもなく，SReP の開発には，触媒構造の決定や反応機構の解析が欠かせない。物理化学グループ（A04 班）と連携し，X 線吸収微細構造（XAFS）や反応経路自動探索による大規模 *in silico* スクリーニングなどの先端技術を駆使した連携を進めている。

1）R. Shimazumi et al., *JACS Au*. **2024**, *4*, 1676.
2）K. Nogi et al., *Chem. Commun*. **2017**, *53*, 4055.
3）M. Kamitani et al., *Science* **2023**, *379*, 484.
4）S. Satake et al., *Nat. Catal*. **2018**, *1*, 585.
5）T. Miyazawa et al., *Nat. Catal*. **2020**, *3*, 851.

© 2025 The Chemical Society of Japan