

近年の創薬研究は、膨大な数の化合物から構成される「化合物ライブラリー」から目的とする生物活性を示す化合物(ヒット化合物)を探ることから始まる。ヒット化合物が見つければ、そこから構造を最適化して、創薬に向けた道が開けていく。

そのような化合物ライブラリーにはできるだけ多様な候補化合物を納めたい。そこで、効率的に多種類の化合物を作り出す合成法の開発が進んでいる。

有機化合物の中でも、リン(P)化合物は医薬品として多用されているほか、触媒反応を担う遷移金属の配位子(リガンド)としても使われる重要な化合物だ。

しかし、従来行われてきたリン化合物合成には、塩素原子を含む不安定な原料が使われており、多

能)が高く、ほかの置換基を呼び込みやすい一方で、不安定だった。これに対して、塩素の代わりに硫黄を結合させて、その能力を適切に抑えることで有用な手法の開発に繋がった。

有機合成化学において、脱離能が低い官能基を有する化合物は安定で取り扱いやすいが、その代わり置換反応が起きにくくなる。一方で脱離能の高い塩素原子を有する化合物は反応が起きやすい反面、不安定になる。それらのちょうど中間ぐらいの性質を示す脱離能を探索したところ、見いだしたのが硫黄原子を含む官能基だった。

有機リン化合物の応用の可能性を拡張

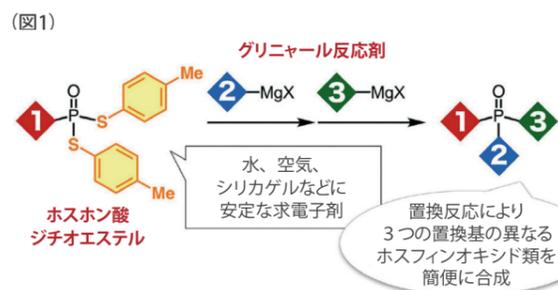
リン化合物は、リンから3つの手が伸びたような形をしている。医薬品では、この三次元的な形が重要で、それぞれの置換基の相互作用によって活性がチューニングされる。今回の研究成果では、3つの置換基を自由自在に変えられるのでチューニングしやすく、より活性の高い薬を作る手法として期待されている。

また、発光材料を含む有機材料

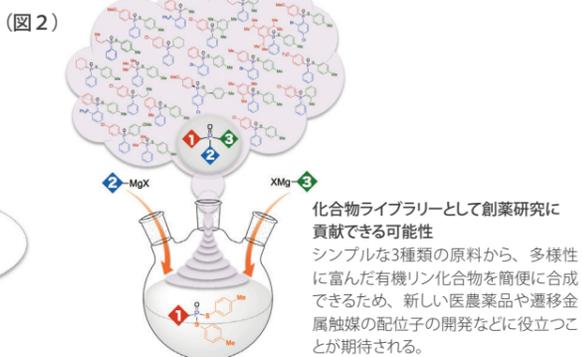
Research Worker Number 26

有機リン化合物の簡便な合成手法を開発 3つの置換基を持つ多彩な化合物を合成

生体材料工学研究所 生命有機化学分野 細谷孝充 教授
西山義剛 助教



(図1) 3つの異なる置換基を有するホスフィンオキシド類の簡便合成法



(図2) 化合物ライブラリーとして創薬研究に貢献できる可能性
シンプルに3種類の原料から、多様な有機リン化合物を簡便に合成できるため、新しい医薬品や遷移金属触媒の配位子の開発などに役立つことが期待される。

種類を合成するには効率が悪いといった課題があった。

安定性と反応性の バランスが良い出発原料

生体材料工学研究所生命有機化学分野の細谷孝充教授、西山義剛助教らの研究グループは、従来難しいとされてきた有機リン化合物を簡易にかつ効率的に合成する手法の開発に成功した。

ポイントは、安定性と反応性のバランスが良いホスホン酸ジチオエステル類を出発原料に使ったこと。ホスホン酸ジチオエステル類は、水や空気に触れても分解しないため扱いやすいのが特徴だ。

開発された合成手法では、ホスホン酸ジチオエステル類に対して、2種類のグリニャール反応剤

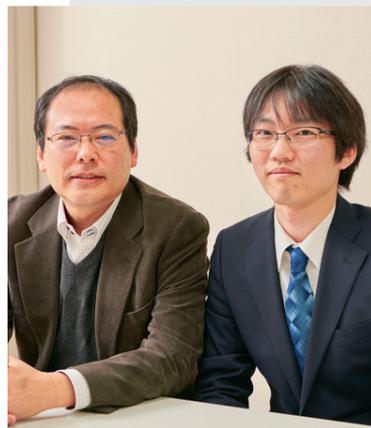
や触媒反応に使われる遷移金属の配位子を精密に設計・合成できたりするなど、応用の可能性は一気に広がる。

「炭素や窒素などを使った化合物の合成手法は世界中で研究されていますが、リン化合物については比較的研究者が少なく、基礎的な合成手法がほとんど確立されてきませんでした。そんな中、創薬研究にとって重要なリン化合物の効率的な合成手法を開発できたことは、とても大きな意味を持つと自負しています(細谷教授)」

今回使用しているグリニャール反応剤は有機金属(マグネシウム)試薬で、水に弱いなど弱点があるため、どんな置換基でも導入できるわけではない。今後は、異なる反応剤を使えるようにすることで、さらに幅広い化合物合成を可能にすることを目指す。

合成の段階から 医療応用を意識

細谷教授、西山助教らの研究成果により合成された化合物は、東京医科歯科大学の化合物ライブラリーに加わり、創薬研究に役立てられる可能性を持つ。そこでヒッ



ほそや・たかみつ(写真左)
1990年慶應義塾大学理工学部化学科卒業。1995年同大学院理工学研究科化学専攻博士後期課程修了(理学博士)。岐阜大学、東京工業大学を経て、2009年より東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所教授に就任。2012年より現職。理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターのチームリーダーを兼任。

にしやま・よしただけ(写真右)
2010年東京大学薬学部薬科学科卒業。2015年同大学院薬学系研究科薬科学専攻博士後期課程修了(薬科学博士)。修了後、東京医科歯科大学生体材料工学研究所助教に就任。

を順に反応させることで、3つの異なる置換基を有する様々なリン化合物(ホスフィンオキシド類)を作り出す。本手法では3つの異なる置換基をリン原子上に導入できるため、原理的にはそれぞれに100種類の原料を用いれば、100万種類の化合物を作ることが可能だ(図1)。

「反応においては反応性が高いほど良いと考えがちですが、あえて反応性を適切に低下させたことが本手法の鍵です。通常、置換反応にほとんど用いられない硫黄原子に着目し、これをリン原子上に配置することで、原料の安定性と効率的な置換反応の両方を実現できました(西山助教)」

今までの手法で用いられていた塩素原子は、抜け出す能力(脱離能)が高ければ、目的の活性を高める研究へとステップアップしていく(図2)。

一般的に有機合成化学は工学部や理学部といった学術領域で行われるが、医療系大学の中にあるこの研究室では、目的に応じた化合物合成ができるのが強みだと細谷教授は話す。

「通常の有機合成化学では、新しい化合物を作ること自体が目的ですが、ここでは医療応用という目的に向かって化合物合成や手法開発に取り組んでいます。合成段階から標的と相互作用しそうな官能基を入れてみるなど、基礎的な面白さもありつつ、応用に近い研究ができるのが本学ならではの醍醐味です」

実際に学内共同研究も行われており、ヒット化合物の構造最適化などを行っている。ヒット化合物は炭素や水素以外のテトラ原子を含むことも多く、珍しい構造がヒントとなって新しい合成アプローチを発想することもあるという。東京医科歯科大学ならではの好循環から、新たなヒット化合物が生まれ、医療応用に繋がることが期待される。