

天然 L-アミノ酸のキラリティーをワンツースパス！

～光学活性非天然アミノ酸を効率的に合成する新手法、創薬研究の加速に期待～

ポイント

- ・安価な L-アミノ酸を唯一の不斉源として高付加価値光学活性非天然アミノ酸を合成。
- ・これまで必須とされてきた高価な不斉触媒が不要。
- ・概念的に新しい触媒的不斉合成法を開発。

概要

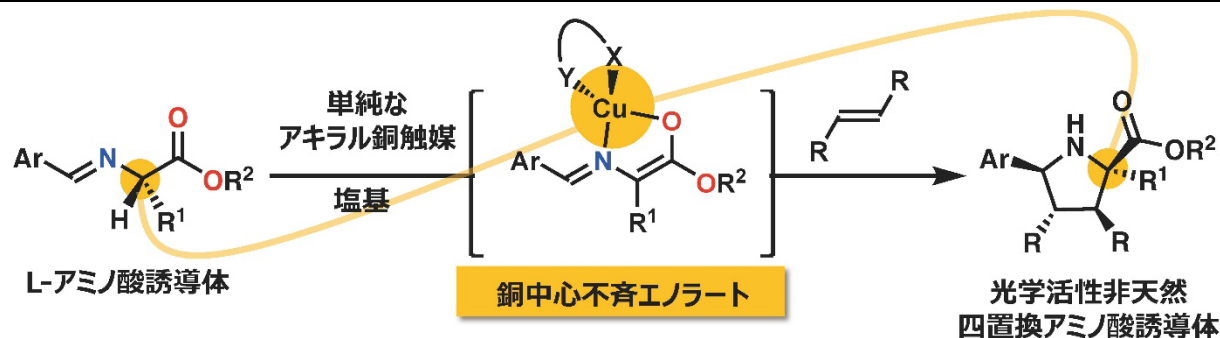
北海道大学大学院薬学研究院の佐藤美洋教授、森崎一宏助教、同大学大学院生命科学院修士課程 1 年の古木悠翔氏らの研究グループは、天然に豊富に存在する安価な L-アミノ酸から創薬において重要な光学活性^{*1}非天然アミノ酸を効率的に合成する新手法を開発しました。

アミノ酸及びその誘導体は、生命科学・創薬化学の研究において欠かすことができない重要な化合物です。多くのアミノ酸はその三次元的な配置から鏡像異性体^{*2}（L 体（左手型）と D 体（右手型））として存在しますが、鏡像異性体間で生物活性などが異なる場合が多いため、生命科学・創薬化学において利用するためには、それぞれを別々に合成（不斉合成）することが必要となります。

安価なアミノ酸からより付加価値の高い四置換型非天然アミノ酸^{*3}を合成する手法は、これまで数多く開発されてきました。一般に、天然のアミノ酸は L 体の鏡像異性体として存在しますが、四置換型非天然アミノ酸に変換するために必要な置換基を α 炭素に導入する際に、L-アミノ酸が本来持っていたキラリティー（不斉情報）^{*4}は失われてしまい、生成物は L 体と D 体の混合物として得られます。従って、四置換型非天然アミノ酸誘導体の一方の鏡像異性体のみを合成するには、天然アミノ酸由来のキラリティーを有効に利用することはできず、高価な不斉触媒^{*5}などを添加してそのキラリティーを利用することが不可欠であると考えられてきました。

一方、本研究では L-アミノ酸誘導体と銅触媒が相互作用した際に刹那的に生じる銅錯体の幾何構造に原料（L-アミノ酸誘導体）の不斉情報を”一時的に保存”し、最終的に生成物に転写させることで上記の問題を解決し、高価な不斉触媒に依存しないプロセスを実現しました。これにより、安価で豊富に存在する L-アミノ酸を唯一の不斉源として、付加価値の高い左手型の非天然アミノ酸を合成することが可能になりました。また、本手法は、様々な化合物の変換にも応用可能であり、一般的な合成技術へと発展することが期待されます。

なお本研究成果は、2025 年 4 月 1 日（火）公開の Journal of the American Chemical Society（アメリカ化学会誌）にオンライン掲載されました。



安価な天然 L-アミノ酸の不斉情報を保ったまま不斉中心を変換する新手法。

これまで必要不可欠と考えられていた高価な不斉触媒を使用しない経済的プロセス

【背景】

生体の構成成分でもある L-アミノ酸の多くは天然に豊富に存在し、安価に入手可能な化合物です。天然 L-アミノ酸を化学変換して、付加価値の高い四置換型非天然アミノ酸を合成する手法はこれまで数多く開発されてきました。しかし、L-アミノ酸誘導体の α 炭素に置換基を導入する際に、平面構造のエノラート中間体を一度経由するため、L-アミノ酸の持つキラリティー（不斉情報）は失われてしまい、ラセミ体の非天然アミノ酸が得られます（図 1A）。従って、光学活性な四置換型非天然アミノ酸誘導体を合成するには、天然アミノ酸由来のキラリティーを有効に利用することはできず、高価なキラル添加剤（キラル反応剤や不斉触媒など）が不可欠であると、長い間考えられてきました（図 1B）。

【研究手法・成果】

本研究では、安価な L-アミノ酸の誘導体から、キラル添加剤を用いずに光学活性な四置換型非天然アミノ酸誘導体を合成する新手法である「Reflexive Chirality Transfer (RCT) 法」を開発しました（図 1C）。RCT 法の不斉誘導機構は、これまでに報告されている不斉反応とは根本的に異なります。RCT 法では、本来失われてしまうはずの原料 L-アミノ酸誘導体の不斉情報を、触媒との相互作用によって一過的に誘起される反応性中間体の銅中心のキラリティーとして一時的に保存し、生成物である四置換型非天然アミノ酸誘導体のキラリティーとして再生します。本論文では、安価な L-アミノ酸の誘導体から、キラル添加剤を用いることなく四つの連続した不斉中心を有する非天然四置換アミノ酸誘導体が高い選択性で得られることを実証しています。

【今後への期待】

今回、研究グループが開発した RCT 法は様々な応用が可能であると考えられます。本手法の波及によって、従来では不可能と思われていた様々な光学活性分子への直裁的かつ経済的な合成ルートが開拓されることが期待できます。

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費補助金「基盤研究 B」（JP23H02596 及び JP23K27287）、「若手研究」（JP22K15240）、旭硝子財団化学・生命分野研究奨励の支援のもとで行われたものです。

論文情報

論文名 Reflexive Chirality Transfer (RCT): Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of α -Amino Acid Schiff Base with Non-Chiral Copper Catalyst (回帰的不斉転写法：アキラル銅触媒を用いた α -アミノ酸 Schiff 塩基の不均 1,3-双極性付加環化反応)
著者名 森崎一宏、古木悠翔、高坂蓮斗、長井世梨花、大西英博、佐藤美洋（北海道大学大学院薬学研究院）
雑誌名 Journal of American Chemical Society（化学の専門誌）
DOI 10.1021/jacs.5c00965
公表日 2025 年 4 月 1 日（火）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 佐藤美洋（さとうよしひろ）

T E L 011-706-3722 F A X 011-706-3722 メール biyo@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://hokudaigouka.main.jp/>

北海道大学大学院薬学研究院 助教 森崎一宏（もりさきかずひろ）

T E L 011-706-3238 メール kmorisaki@pharm.hokudai.ac.jp

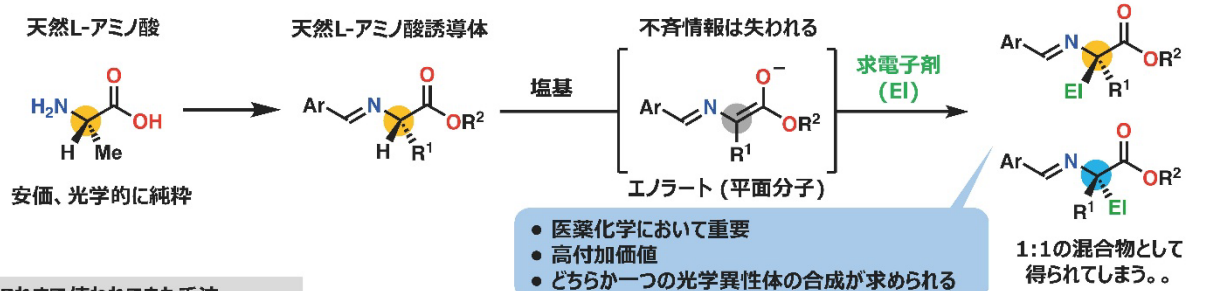
配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

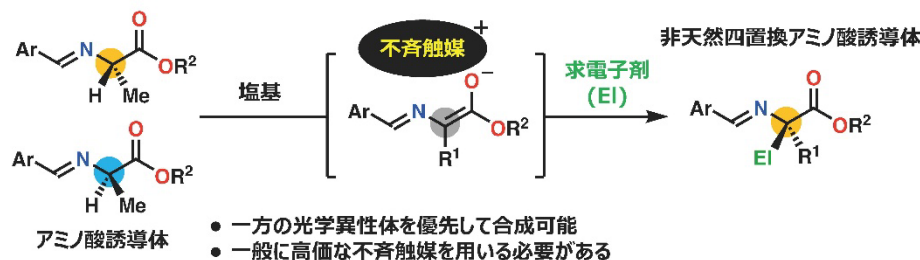
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

A. 有機化学におけるこれまでの常識



B. これまで使われてきた手法



C. 今回の研究 (Reflexive Chirality Transfer)

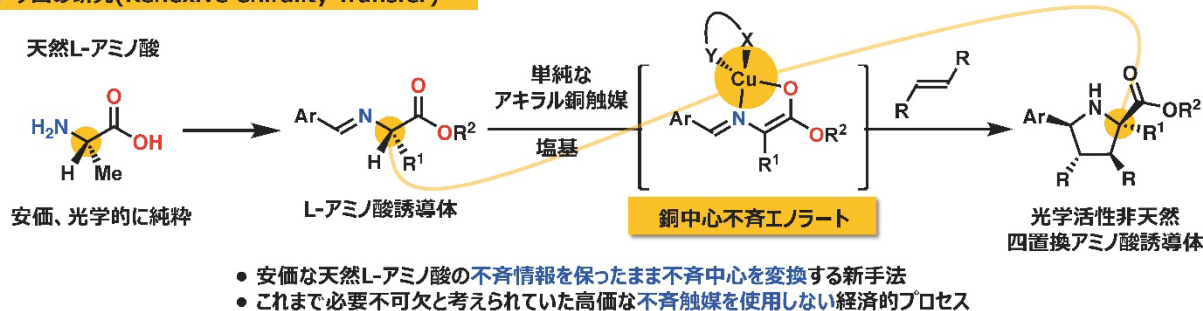


図 1. 本研究の概要図。

【用語解説】

- *1 光学活性 … 一方の鏡像異性体が他方より多く存在している状態のこと。
- *2 鏡像異性体 … 左手、右手の関係のように、互いに鏡に写した関係にある分子構造のことで、互いを重ね合わせることができない。分子内に不斉炭素を1個含むと、1対の鏡像異性体が存在する。鏡像異性体同士は化学的性質が同一であり、作り分けが困難である。一方、鏡像異性体間では生物活性が異なる例が多く知られており、特に医薬品の合成時には鏡像異性体の作り分けが重要である。
- *3 四置換型非天然アミノ酸 … アミノ酸のアミノ基とカルボキシ基が結合している炭素 (α炭素) に水素以外が置換しているもの。その多くが天然には存在しないため人工的な化学合成が必要となる。
- *4 キラリティー (不斉情報) … 鏡に映した像が元の像と重なり合わない (鏡像異性体の関係) 性質のこと。有機分子をはじめとする化合物にこの性質が多く見られる。
- *5 不斉触媒 … 一方の鏡像異性体を優先して与える性質のある分子で、自身は変化しないが特定の反応を加速させる効果があるもの。