

甲南大学 総合研究所報

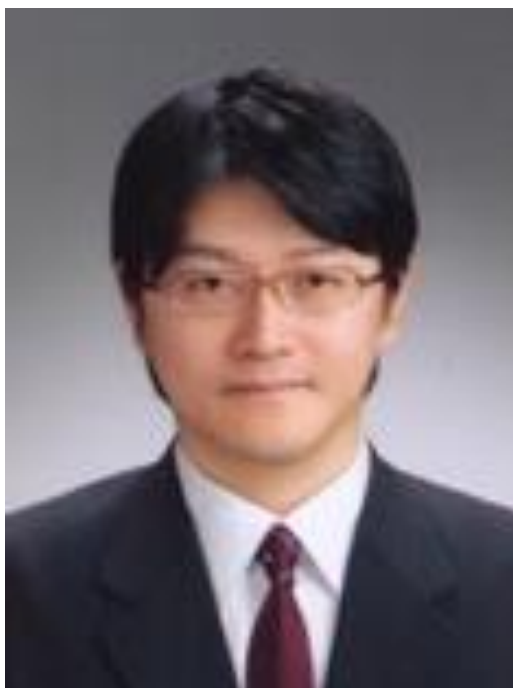
第 78 回 総合研究所公開講演会 (オンライン)

「甲南の教員が解説する Nobel Prize2022」

～ノーベル化学賞～

講 師 木本 篤志 (甲南大学 理工学部准教授)

2022 年 12 月 2 日 (金) 12 : 20～12 : 50 (Zoom 配信)



令和4年12月2日

甲南大学理工学部准教授 木本 篤志

【司会】今日はノーベル化学賞ということで「クリックケミストリーと生体直交化学の確立」という内容です。これを機能分子化学科の木本先生に解説していただきます。そうしましたら、早速よろしくをお願いします。

【木本】よろしくをお願いします。機能分子化学科の木本です。皆さん、こんにちは。お昼時にお時間いただきまして、今回ノーベル化学賞の「クリックケミストリーと生体直交化学の確立」という内容の解説をさせていただきます。よろしくをお願いいたします。

さて、ノーベル化学賞。ご存じの通り、クリックケミストリーが取ったわけなのですが、取られたのは、シャープレス先生、そしてメルダル先生、ベルトツィ先生のお三方がノーベル賞を取られました。どのような内容で取られたかという、これがノーベルプライズの所からピックアップした英語なのですが、日本語に訳すと、こちらに書いている通り「シャープレスとメルダルは分子構成単位、ある骨格を上手く繋げる方法論を見つけた。ベルトツィ先生はそれを使って生態系の応用、生物への応用というのを始めた」と、そういった内容となっております。

では、それぞれの先生がこの中でどのような役割を果たしたかということについて、順番に説明していきたいと思えます。その前にこのシャープレス先生。実は2回目のノーベル化学賞の受賞でして、1回目は2001年にノーレス先生と日本の野依先生の3人で共同受賞されて、その内容なのですが、クリックケミストリーとは全く関係がない有機化学の内容でノーベル賞を取られました。内容としては「キラルな化合物をいかに作るか」そういった内容となっております。この有名な、一番有名なのはこっちですかね。「香月シャープレス不斉エポキシ化反応」というもので、エポキシド化合物を作るのに、その不斉を制御して作ることが出来た。そういった内容、あるいはこの化合物を使ってオスミウム酸化すると、生成物の不斉が制御される。そういった内容でノーベル化学賞を取られました。主に1980年、あるいは1990年代の仕事となります。

これ、サイファインダーでせっかくサイファインダーが使える環境なので調べてみました。検索条件としてはこちらです。論文の著者をシャープレスにして、ジャーナル、いわゆる論文に絞りました。青がアシンメトリーということで、いわゆる不斉合成内容で検索した。赤が今回受賞対象となったクリックケミストリーで検索した。こちらのグラフの横軸が年で、縦軸が論文の数となっております。

そうすると、1990年代というのは、不斉合成をとっても頑張っていたということなのですが、ここの2001年で完全に変わってしまう。不斉合成の論文はゼロになり、その代わりにクリックケミストリーの論文が出始めて来ていたということなのです。つまり2001年ノーベル化学賞を取った年ですね。たまたま重なっているのだと思うのですが、そこで不斉触媒、不斉合成からクリックケミストリーという新しい分野に完全に変わってしまった。60歳にして完全に変えた。すごいですね。すごいことだなと思えますけれども、そういうことが2001年にあったということです。

その2001年を象徴する論文というのが、限界ではとても有名なクリックケミストリーの論文なのですが、「Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions」ということで、これ総説論文なのですが、やっていることはここに書いている通りで、「ちょっと、クリックケミストリーというのを考えてみた」そんな感じの論文です。

普通、総説というと今までの自分がやってきた研究の集大成的な、教科書のある1章を書いているような感じでやられるのですが、そうではなくて「ちょっとクリックケミストリーを考えてみます」そんな感じの論文です。書いていることは色々あるのですが、中にこういうことが書いてあります。これ耳が痛いのですが「難しい化合物をアクロバティックな、要は手の込んだすごく難しい複雑な合成反応を使って頑張っ

作るよりも、もっとモジュール化したパーツ、つまりレゴブロックみたいなものですね。ああいうので簡単に繋ぎ合わせて良いものを作った方が有機化学、合成化学としては良いのではないか」ということをいきなり言い出したわけです。さっきの論文のグラフを見た通りなのですけれど、いきなり言い出しました。それまでは不斉合成というとても複雑な合成をやっていたのに、突然それを否定するかのような「今時そんなことをやっていちゃだめだよ」と、そんな感じの論調で言い出したわけです。すごいですね。そこら辺が本当にすごいと思います。この論説の中では、後で説明しますがそれでもクリックケミストリー、どんな反応が良いのかということで色々な反応をやった結果、「これが良いですよ」みたいな、そんな感じの話がここに書かれています。

このクリックとは何なのかというのがこちらに書いてある絵で端的に表されているもので、クリックって別に **CLICK** 何かの頭文字を取って上手くもじっているとかではなくて、そのものクリックです。クリックというのは、ここに書いたようにベルトのバックル、あるいはシートベルトがカチッと。「カチッ」という効果音がクリックというものです。アメコミとか見ていると、たまにクリックという効果音が書かれていたりするような、そういう言葉です。ここに書いてある通り、緑色の丸とオレンジ色の四角を「カッチャン」とするというのが、この「カッチャン」の部分をちゃんと作りましょうというのが、このクリックケミストリーの最も大事なところ。そうすると、例えばこの「カッチャン」の所が上手くできたら、オレンジ色の四角ではなくて例えば赤い丸とか、そこを取っ替え引っ替えにしてあげたら、簡単に色々ライブラリ的に網羅的に作り分けられますよね、というのがクリックケミストリーの神髄ということです。

ここに文字だけで申し訳ないのですけれども、ではどんなものがクリックケミストリーとしてふさわしいかと。レゴブロックみたいに繋げるには、どんな反応が良いのかというのがまとめられている。日本語の所だけ見ていただいたらいいのですけれども、クリックケミストリーというのはモジュール化されて、かつ、適応範囲が広くて、なお且つその繋げる反応の収率が高い。とても効率よく反応が出来る。後は「精製も簡単な方がいいですよ、副生成物がないのがいいですよ」そういったことが書かれています。更にそこから「反応条件がシンプルな方がいいでしょう」ということが書かれています。

たいていの有機合成の反応というのは、水とか酸素とか酸とかアルカリとか、様々な因子によって影響があるわけですね。なので「そういうのではなくてどんなものでもいきますよ」と。「どんな条件でもいきますよ、そういうことがあるといいな」という風に書かれています。後は原料とか材料が簡単に入手出来たり、簡単に合成出来たりすることとか、簡単に除けること、そんな感じのことが条件として挙げられる。有機合成をやったことのある方なら分かると思うのですけれども、そんな反応はないですね。合成化学的には、まさに夢のような話。そんな簡単に出来て、どんな気質にも対応出来て「水でも酸素でもへっちゃらさ」みたいな、そんな反応なんてあるのかというのが、この後のストーリーに関わってきます。

注目したのがシャープレス先生。色々な反応をやっていく中で、最終的にこの段階で行きついたのはアジド。アジドって N_3 ですね。置換基のある構造にしたら N_3 、とアルキン、 CC 三重結合の反応で、こういったこと、トリアゾール環ですね、を形成する反応というのに着目します。この反応自体は実はすでに知られていて、人名反応でして「ヒュスゲン環化反応」という風に言われます。この反応を発見したヒュスゲン先生、ちなみにこちらに載せているのですけれども 2020 年に亡くなられました。もし御存命ならば、どうなったかなというのは誰しもが思っているところです。なので、上に書きましたけれどもヒュスゲン環化反応の再発見というのは、そういう意味でして「すでにある反応の中でクリックケミストリーの条件を満たす反応じゃないですか」ということが提案されてきました。

この反応をよく見ると、実はこのアジドとアルキンの反応で副生成物がないのです。余計なものはありません。例えば、ヒドロキシ基とカルボン酸が反応してエステルが出来れば、あるいは、水が副生成物として得られる。その他、色々な反応があるのですけれども、大体は脱離するものがないとかするわけなのですが、この反応は、実は全く副生成物がないということがポイントです。もう一つは大気下でも大丈夫。窒素置換をわざわざする必要がなくて空気中でやればいい。そして水があっても大丈夫。なんなら、水が溶媒でもあるというような反応で

した。論文の中でシャープレス先生はこんな感じの反応をされている。「アジドの誘導体を作ってきて、それとアルキンを反応させてあげるとこんなものが出来ますよ。ここのRの部分、置換基を色々変えてあげたら色々なものが出来ますよ」というようなコンセプトで話を進めていったわけです。

ところが、先程の条件の通り「シンプルな反応条件が良いですよ」というところだった訳なのですが、この最初のヒュスゲン環化反応というのは、こちらに示している通り加熱しないといけない。加熱条件が必要。70度。それなりに熱エネルギーをかけないといけないので、先程示した夢のような反応には、ちょっとまだ届いていないということがお分かりいただけたと思います。

そこで、それを何とかしようというのが話の流れとしては当然出てくる。そこで出てくるのが、メルダル。メルダル先生は何をやったかという、先程のヒュスゲン環化反応を室温で反応させることが出来たというのが、メルダル先生の最も重要な功績です。では、何をやったか。銅触媒を添加したということです。ここに書かれている通り、ヨウ化銅、1 価の銅ですね、1 価の銅を添加することによって、このヒュスゲン環化反応というのが室温で反応速度がすごく上がって、室温かつ高効率で反応が可能になったというのを報告しました。

ちょっと面白いのですけれども、シャープレス先生も当然同じ問題意識を持たれている訳なので、同じような検討を実はされていて、ほぼ同じ時期に「銅触媒が良いですよ」という論文が出ました。わずかながらメルダル先生の方が早いですけれども、これ偶然の一致だとしたら恐ろしいですよ。おそらく偶然の一致だとは思いますが、そういうことって往々にしてあります。ともかく、銅触媒を使うことで室温で反応が進むようになったということです。しかもこの論文の面白いところは、アジドの部分ではなくて、この高分子の粒子の末端のアミノ基にアルキンとアジドが反応。つまり、溶けていなくても反応が起っていると。これも普通、有機合成をやられていると分かるのですけれども、反応って溶けていないと基本いけません。溶けていない状態で反応がいくというのは、どちらかというとレアケースです。ところがこの銅を使ったヒュスゲン環化反応というのは不均一な成分でも反応が進むと。しかも高収率というのが、実はこの後大事な話になってきます。

ということで、先程申し上げたクリックケミストリーをもう一回復習してみると、モジュール化されて範囲が減る。要は、アジドとかアルキンを用意してあげたらオーケーということなので、これ良いですね。収率も非常に高いと。良いですね。そして酸素、水、関係なく反応が進むということで、先程申し上げた合成化学的には夢のような反応というのが、銅触媒を使ったヒュスゲン環化反応で実現されたということです。

ちょっとここでブレイクというか、クリックケミストリーを使って何か面白いことがどれだけ出来たかというのを少しだけ。自分が関わった中でちょっと説明させていただきます。これ、アザリ先生の所での御研究で、僕は全然関わっていません。隣の席の人が関わっていたのですけれども、こういう分子がある。ベンゼン環がいっぱい繋がった分子で、これを自己組織化すると、こういうチューブ状の集合体が出来ます。電子顕微鏡を見てもらうと竹輪みたいな感じで。これ一番分かりやすいのですけれども、竹輪みたいな繊維状の構造体が得られる。ここの末端にアジド基が入っている。この懸濁液のこの分散した状態に、この嵩高い置換基を持ったアジド基をクリック反応で導入すると、チューブの内側は込み入っているので、外側にしかつきません。その後小さいアルキンを反応させて内側をクリックして修飾すると。反応の途中過程においてそれぞれ電子顕微鏡で見ると、チューブ構造を保ったままチューブの外側、あるいは内側に修飾することが出来た。そういった論文です。なので、溶けていなくてもオーケーというのがとても役割を果たしたということです。

もう一つだけ、お示し。青学でちょっと学生さんが考えてやった仕事でして、これ何かというと、金粒子の表面にアジド基を導入して、それをクリックで金粒子を繋げると。そういったものです。こういったアジド基で修飾された金のナノ粒子に対して、二つアセチレンがついた化合物をクリック反応させると、金のナノ粒子が繋がったような構造が得られる。これが原料のアジド基が修飾された金粒子で、完全にランダムに散らばっているのですけれども、この未完成のアセチレン、イリミル化合物で架橋してあげると、完全にランダムではなくてカエルの卵みたいな、そういった三次元の数珠状の構造というのが得られる。更に、光反応性のアゾベンゼンを導入すると、こういう数珠状の構造が光を当てて、こちらのアゾベンゼンの構造が異性化することによって、その集

合状態を光で可逆的にコントロールする。そういったことに成功している。これも同じように、金ナノ粒子は別に溶解しているわけじゃない。溶液中に分散した状態。そこにクリックして新しい機能を導入することができた。そういったことも出来るということで、今回二つしかお示ししていませんけれども、銅のクリックが発見されたことによって、主に材料化学とか超分子化学の研究をしている方々にとっては本当に夢のような時間で、こんな感じで色々な修飾が出来て楽しいなという時期があって、色々な方が参入しました。

ただし、これちょっと気をつけないといけないのはアジド基を導入するのにアジ化ナトリウムを使う。アジ化ナトリウムは毒性が結構強いと。あるいは、そんなに安定性が高い（他のものに比べてですけども）、あまり良いものではないので、もしやられる場合はお気をつけください。ジクロロメタンを溶媒すると、爆発するものが出来てしまうので。ジアジドメタンが出来てしまうので。それが出来たら爆発するので、その辺は分かった上でちゃんとやらないと。猫も杓子もやっていた時期があって、結果、ここあそこで火事が起こったりしました。爆発事故も、そういう有機系の研究室で明らかに増えた感じがしました。そういう場合は、大体こういうアジ化ナトリウムを使ってアジ化の官能基ですね。N₃を導入する所でミスをしているということが結構ありました。

こんな感じでクリックケミストリー、インパクトを表にしてみました。例によってサイファインダーでクリックケミストリー検索をすると、1万7,000件。2002年ぐらいから出始めて1万7,000件ぐらいの検索があって、うち特許が2,400幾らあると。最近は年間1,200本ぐらいで推移しているみたいですね。2022年もそのぐらいになると思います。

ところが、ここからが次の話に繋がっていくのですが、銅触媒で確かに反応は発揮するのですが、銅というのはやはり生体毒性があるということで「生体内にこのクリックケミストリーを応用するのは、ちょっと出来なくはないけれど、コンセプト的に駄目ですよ」ということで「銅触媒を本当は使いたくないな。生体への応用をするためには、銅触媒はちょっと良くないでしょ」という話になってきた。そこで出てきたのが、ベルトツツイ先生なのですが。

ベルトツツイ先生、僕は非常に親近感を持つことがありまして。学生時代にバンドをやっていました。学校の時ハーバードだったみたいですが、バンドをやっていてキーボードなのです。これはツイッターでノーベル賞を取った時にトム・モレロという方から「おめでとう」みたいな感じのツイートがあったわけです。このトム・モレロというのは、ベルトツツイ先生と学生時代にバンドをやっていた。面白いですね。ハーバードのバンドで、バンド名が“Bored Of Education”というのが良いですね。そういうバンドをやっていて、このツイートを見てもらうといいのですが、IVYリーグのバンドバトルで優勝したみたいなことが書いてありました。ちなみに、レイジ・アゲインスト・ザ・マシーンというのは、マトリックスのエンディング曲とか、格闘技のPRIDEのオープニングとかに使われている。僕がバンドやっている時に、2002年前後にすごく活躍していたバンドです。音楽としてはミクスチャーですかね。レツェリとかそういう方向性でした。あまりこれを言うと、これだけで時間が終わってしまうので小ネタはこれぐらいにしておいて…。

では、ベルトツツイ先生は何をやったかという、銅触媒を使わずにとっても効率的にヒュスゲン環化反応を起こしたというのが結論です。実はベルトツツイ先生は、ヒュスゲン環化反応に着目する前に、こっちのシュタウディングー反応というのに着目して、同じようなコンセプトでアジドと何かを繋げて生態系を修飾する、そういうことをやられていました。このベルトツツイ・シュタウディングーライゲーションというもので、アジドとホスフィンが付いたエステルを混ぜて加熱するだけで、ここに付くよと。そういう反応を見つけて、細胞膜の表紙に使うというのがベルトツツイ先生の実はヒュスゲン環化反応に着目する前のストーリーでした。

ところが、やはり加熱するし反応時間がかかるということで、2000年と2002年のこの間に、ちょうどシャープレス先生が「ヒュスゲン環化反応、良いぞ」ということになって「では、ちょっとうちらもやりましょう。ただ銅があるから嫌だな」ということで、そういった目的意識で銅を使うことなく、ヒュスゲン環化反応を何とかしようということにしました。これが出来たことによって、生体内で何かを修飾する、そういったものがどんどんと加速していったという流れです。

では、何をやったかという、先程まではアルキンというのがこういう構造をしていたわけですね。所謂、鎖状ですかね。鎖状のアルキンだったのですが、ベルトツツィ先生はこの環状のアルキンに着目しました。あまりアルキンは環状化合物を作らないのですけれど、炭素の数が増えれば一応環状構造を取るということは知られています。アルキンの結合角は普通は sp 混成なので 180 度なのですが、歪みアルキンの場合は、この前ガウシアンで計算したのですけれど、結合角が大体 156 度ぐらいでしてかなり無理のある構造なわけですね。その無理がある構造だったら、より反応性は高くなるでしょうと、そういう風に考えられたようです。ソースはツイッターなのですけれども、有機化学の講義をやっている思いついたということが書かれていました。「最先端科学何とかへの教育への染み出し」というものですね。まさにそういう感じになった。その後、歪みによって促進されるケミストリーと。

ここまでで「なんでアジドなんか」という所が疑問として出てくる。もう一つは「生体直交って何なのだ」と。そこら辺の疑問に答えるのが、アジドというキーワードと繋がってくるということです。生体への応用ということは、生体内にある化合物、官能基とは反応してはいけません。何か生体を修飾しようとしたら他のものにくっついてしまった。これは本末転倒、話にならない。ところが、生体内というのはアミノ酸等、色々含まれているわけなのですが、当然のように反応性の官能基も山のようにあるということです。例えば、 OH ですね。ヒドロキシ基を修飾しようとすると、普通の糖の所にも反応してしまいますよね。あるいは、水と反応して駄目になりますよね。そういうことが起こりえるわけです。ポイントはアジドというのは生体内には全くないと。アルキンもありません。なので、この二つの反応というのは、他の生体内の官能基と反応する余地は全くないということです。なので、この組み合わせというのは生体内とは直交していますよということで、生体直交ということです。

直交性という言葉、分からないですね。僕も聞いた時「なんのことだ」と。生体直交って、量子化学で実は出てきますね。突然、量子化学の話をするのですけれども、直交ってここで出てくる。所謂「波動関数の規格直交化」というところから出てくると思います。二つの波動関数は、お互いに直交していなければならない。その直交というのを表す式というのが、これですね。二つの波動関数の積がゼロになる。所謂、重なりがないということですね。なので、日本語で言うところのことですね。官能基の組み合わせが生体内の官能基と全く相容れない状態というのが生体直交。

それも多分最初から考えられていて、彼女はここからスタートしていた。シュタウディンガーライゲーションからスタートしている、アジドからスタートしているという風に言われている。実際に生体内でどんなことをしていたかと言うと、これはベルトツツィ先生のグループから出てきたのですけれども、アジドを含んだ糖というのを用意しておいて、それを培地にばら撒いてあげると取り込んでくれる。代謝的に取り込んでくれる。そこに例えば、マーカーとか蛍光標識剤がついたようなアルキン、環状アルキンと反応させてイメージングが出来る。そういった風にやられています。ゼブラフィッシュの中に入れてあげてどうなっているかなというのをやられているようです。

ちなみにアジドの入った糖ですね、大体これぐらいの値段で売っています。バイオの分野だったら、そんなに量は使わなくて大丈夫だと思うのですけれど、我々有機合成の人間からすると天文学的な額なので、ちょっとあれですけれども。こういう様々なツールというのはもう市販されています。このアジドもそうなのですけれども、様々な波長の蛍光標識剤がついた環状アルキンというのもすでに市販されているので、ツールさえあれば出来る。後はアイデア次第という状態になっているようです。なので、糖だけではなくて脂質とか、DNA とか RNA とか、そういう所に修飾して、何とかかんとかという論文もあります。

以上、駆け足と小ネタを挟みながら、今年のノーベル化学賞「クリックケミストリーと生体直交性」についてお話をしました。まとめますと、シャープレスがその概念を考えて、メルダルが完成させて、ベルトツツィ先生が生体への適用をした。ただそこまでして、いわゆるサイエンティフィックな興味として、すごく完成はしているのですけれども、それを産業とか我々の身近までどうやって展開していくかというのは、多分今後の課題になってくるのではないかなと思います。

それでは、ちょうどいい時間となりましたので、終わりたいと思います。ありがとうございました。

— 了 —