

2022 年ノーベル化学賞



～新たな機能を創造するこれからの合成化学：クリックケミストリー～

近畿大学農学部生物機能科学科 教授

北山 隆

2022 年のノーベル化学賞は、『クリックケミストリーと生体直交化学の開発』に対して、米国・スタンフォード大学のベルトツツイ博士 (Carolyn Ruth Bertozzi)、デンマーク・コペンハーゲン大学のメルダル博士 (Morten P. Meldal)、そして米国・スクリプス研究所のシャープレス博士 (K. Barry Sharpless) の 3 名に授与されました。特にシャープレス博士は、2001 年に野依良治博士らと共に「キラル触媒を用いる不斉水素化および酸化反応の開発」でノーベル化学賞を受賞しており、史上 5 人目となる 2 回目のノーベル賞受賞者となり (化学賞では 2 人目)、とてつもない快挙を打ち立てました。

Click chemistry (クリックケミストリー) の誕生

“クリックケミストリー”とはシャープレス博士がフィン博士 (M.G. Finn)、コルブ博士 (H.C. Kolb) と共に 2001 年に発表した概念で、シートベルトのバックルが“カチッと音を立てて (clicking)” つながるように、望みの場所だけで効率的に反応し、そして簡単な操作でさまざまな分子を結合することのできる合成反応の総称です (図 1)。

さて、シャープレス博士の 1 度目のノーベル化学賞受賞の研究テーマにあるように、不斉炭素の立体制御ができるような高度で繊細な化学技術を人類がもつまでになったにも関わらず、なぜこのような一見単純に見える概念をシャープレス博士は提唱したのでしょうか。しかも 1 度目のノーベル賞を 2001 年 10 月に受賞できることをまだ知らないその年に。

多くの化学者は自然を模範として研究を進めてきましたし、この姿勢は今後も変わらないでしょう。例えば生物が作り出したような高い機能をもっているものをお手本に、それ自身やそれに近い構造を意識し、そ

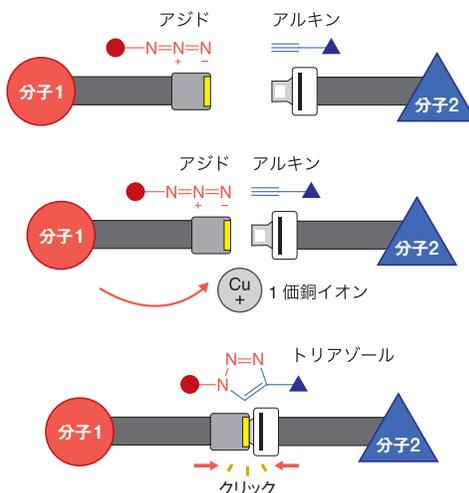


図 1 クリックケミストリー概念

れに近い機能やそれ以上の機能をもつものを生み出そうとしてきました。というのは、生命そのものが、化学的な複雑性から生み出された究極的な機能もっているからであると考えれば分かりやすいでしょう。

そして化学技術の進展と歩を合わせるように、複雑な構造をもつ天然物やその誘導体、あるいは類縁体が医薬品開発に大きな役割を果たし、そして実際に医薬品として活躍し続けていることから、自然の偉大さと化学技術のすさまじい進歩を感じることができます。

このように化学者は、何世紀にもわたって蓄積された化学の知識と洗練されたツールを使用して、誰もが簡単にできないような複雑な分子を合成できるようになりました。

しかし、大きな問題点の 1 つは、複雑な分子を化学合成で得るためには多くの工程 (ステップ) が必要で、各ステップで不要な副生成物ができることです。もちろんそれは多い時もあれば少ない時もあります。作業

を進める際、多くの場合はこれらの副生成物を除去する必要があり、必要な物質が複雑で不安定な構造の時は、副生成物を除く時に影響を受けてしまい、合成で得ようとした分子がほとんど残らない場合があります。熟練した才能のある化学者だけがこれらのハードルを乗り越えて困難な目標を達成できるのですが、この手法で成功を取めるためには多くの労力と時間、そして費用がかかる可能性があるのです。

実は、化学者が新しい機能をもつ複雑な分子を創り出そうとする場合、目的の機能をもつと知られている分子と構造の似た分子の合成から始めることが多く、機能の確かめられていない分子の中から探すことがあっても、やはりなじみのある分子を手がかりにする傾向があります。そこで、分子の合成において機能を得ることがゴールであるとするれば、分子のパーツの間をつなぐ反応の適用範囲が広いほど、問題解決のために使用できる分子のパーツは多様になります。すでに一定の機能をもつ分子を的確な位置で結合すれば、目的の機能をもつ複雑な分子を合成できる可能性があります。そのための化学的ツールや考え方が限られていたのです。そしてこの部分に焦点を当てた研究概念が存在しないことにシャープレス博士らは気づきました。

シャープレス博士は、自らが取り組んできた2001年の1度目のノーベル化学賞の対象となった複雑で繊細な化学を脱却し、シンプルさと機能性を優先する新しい化学の理想を見いだすことを目的としました。それが「クリックケミストリー」です。そして繊細で熟練を要する従来の合成手法をクリックケミストリーで置き換える試みは、「単純な方法で複雑な分子を合成できるのか」という問いかけであり、複雑な手法を用いて複雑な分子を合成する有機化学者に対する暗黙の挑戦にもなったのです。

クリックケミストリーの条件

シャープレス博士らにより最初に発表された論文ではクリックケミストリーを以下のように定義しています。

- a) モジュール（規格）型で適用範囲が広い反応
- b) 立体特異的な反応
- c) シンプルな反応条件（理想的には酸素と水に影響されない）

- d) 容易に入手できる出発物質と試薬
- e) 無溶媒か水など無害な溶媒、または容易に除去できる溶媒を使用
- f) 簡単に精製できる（必要に応じて結晶化や蒸留などの非クロマトグラフィー法で精製）
- g) 生成物は生理的条件下で安定

そして熱力学的に有利な発熱反応によって安定な生成物を与えることが必要であるとしています。このようにシンプルで効率的な反応は、環境負荷の少ないグリーンケミストリーに直結する条件にもなります。

さて、これらの条件を満たす反応があれば何ができるのでしょうか。先述したように、機能性をもつ複雑な分子は熟練した化学者によって、いわば「一つずつ積み上げて作る」というイメージで合成するのが、従来の一つの考え方でした。もちろん、最初に大きな機能性分子から反応する場合がありますが、やはりその中の反応性のある部分を利用して構造を変えながら望みの機能をもつかどうかを、一つずつ作りながら確認する必要があります。一つずつではなく、効率的に反応して誘導体化する技術も開発されていますが、クリックケミストリーにあるようなシンプルさと汎用性をもち合わせているものはありませんでした。

クリックケミストリーは「望みの場所だけで効率的に反応し、そして簡単な操作でさまざまな分子を結合」する合成反応ですので、小さい分子や大きい複雑な分子（ビルディングブロック）であっても、どの分子間でもさまざまな環境下で結合できることとなります。通常、機能性の高い分子は、大きな構造をもつことが多くなりますので、その構造の中には望ましくない反応をする部分が存在する可能性も高くなります。もしそれを完全に回避できれば、機能性をもつ、あるいは機能性を生み出すためのビルディングブロックを的確な位置でつなぎ合わせるができるようになりますので、これまでできなかった機能性物質を合成できることになることが期待できます。

これらは自動車の組み立てに例えると分かりやすいかもしれません。手元にあるボルトとナットが、ある車の組み立てに使う専用のもつとすれば、その車と全然形が違う別の乗り物を作るのは難しいでしょう。最終的にどんな形ができるのかを決定するのは、パーツとパーツのつながり方、そしてつなぎ目となるボルトとナットにあります。つまり重要なのは、パーツとな

る分子と分子を結合する方法で、それが最終生成物の構造と機能を決定付けることになります。

クリックケミストリーの反応例

2001年にシャープレス博士がクリックケミストリー概念を提唱した時には、すでに以下のようにいくつかの反応の候補が挙げられていました。

A) 不飽和型の付加環化反応：1,3-双極子付加環化反応 (図2), Diels-Alder 反応 (図3) とその類似反応も含む

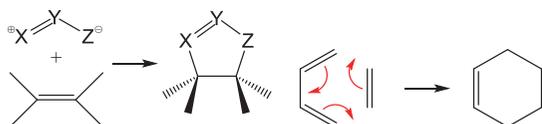


図2 1,3-双極子付加環化反応 図3 Diels-Alder 反応

B) ひずみの大きな環状化合物を対象とする開環反応：エポキシド (図4), アジリジン, アジリジニウムイオン, エピスルホニウムイオンなどの開環反応

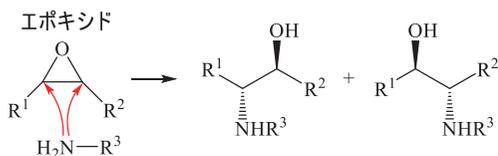


図4 アミンによるエポキシドの開環反応

C) カルボニル化学 (図5)：尿素, チオ尿素, 芳香族複素環, オキシムエーテル, ヒドラゾン, およびアミドの形成反応など

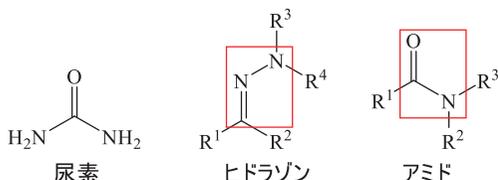


図5 非アルドール型カルボニル化学の例

D) 炭素-炭素多重結合への付加反応：エポキシ化 (図6), ジヒドロキシル化, アジリジン化, およびハロゲン化スルフェニル付加などの酸化的型だけでなく, Nu-H 反応剤を用いる Michael 付加反応 (図7) も含む

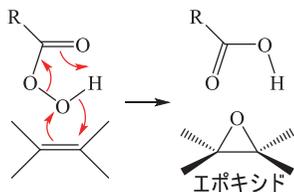


図6 エポキシ化

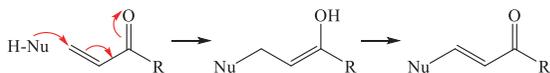


図7 Michael 付加

しかし2001年当時はクリックケミストリーのすべての条件を高いレベルで満たす反応は見つかっていませんでした。ただ、1,3-双極子付加環化反応のひとつであるアジドとアルキンによるトリアゾール合成 (ヒュースゲン (Huisgen) 型 1,3-双極子付加環化反応) についてはシャープレス博士らもかなり注目していました。

銅触媒を用いるアジドとアルキンとの環化付加反応 (Cu-catalyzed azide alkyne cycloaddition : CuAAC) の発見

アジドとアルキンによりトリアゾールを生成する反応は、生成物が安定であるなど、クリックケミストリーのいくつかの条件を高いレベルでクリアしていました。しかし、この反応を進めるには高い温度が必要で、副生成物ができることも分かっていたため、このままではクリックケミストリーの目的を達成するものではありませんでした。

そしてクリックケミストリー概念が発表された翌2002年、ついにシャープレス博士とメルダル博士らはそれぞれ独自に、クリックケミストリーの代表的な連結反応となる銅触媒を用いるアジドと末端アルキンとの環化付加反応 CuAAC を見つけました (図8)。

この反応は、室温下で速やかに効率よく反応し、副生成物ができないなど、クリックケミストリーの条件を高いレベルで満たしました。

メルダル博士による CuAAC の発見

まず記載しなければいけないのは、CuAAC の発見には劇的なドラマが存在するという事です。先述したように、アジドとアルキンの反応を改善できれば、すばらしいクリック反応になることが予測できていた

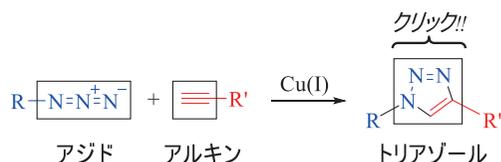


図8 CuAAC の発見

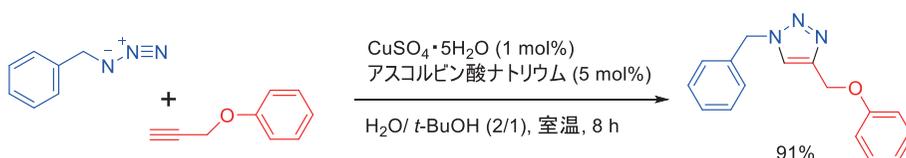


図9 硫酸銅を用いた CuAAC (論文記載のプロパルギル型アジドで表記)

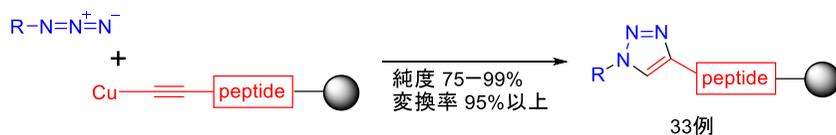


図10 メルダル博士らが開発した CuAAC (論文記載のアリル型アジドで表記)

ため、シャープレス研究室では開発研究を進めていました。そして硫酸銅とアスコルビン酸ナトリウムを組み合わせた（これによって一価の銅（Cu(I)）が生成）環境下でアジドとアルキンを反応すると、室温で速やかに反応が進行し、しかも1種類の生成物のみが得られることを、共同研究者のフォーキン博士（V.V. Fokin）が発見しました（図9）。

しかし運命のいたずらでしょうか、当時はクリックケミストリーの研究とは無縁のメルダル研究室から僅かな月日の差で CuAAC に関する論文が提出されたのです。フォーキン博士の論文内でも論文作成の準備中にメルダル博士の論文が掲載されたことが記載されています。大発見のタイミングというのは得てしてこのような偶発性を引き起こす神秘性をもち合わせているように感じます。

ではメルダル博士はどのようにしてアジドとアルキンが銅触媒下で反応することを発見したのでしょうか。メルダル博士らはアルキンを、アジドではない別の化合物（ハロゲン化アシル）と反応させる検討を行っていました。ところが目的の生成物は得られなかったものの、そこにはトリアゾールが存在することに気づきました。この反応では彼らの本来の目的の化合物を得るために様々な触媒を試していましたが、その中に銅触媒も含まれていました。そしてそのハロゲン化アシルにはアジド基が結合していたのです。この反応では、アルキンと反応しているはずの反応性の高いハロゲン化アシルでさえ容器内に残っていること、そして1種類のトリアゾールのみが生成していたことにより、アジドとアルキンが極めて高い選択性で反応していることを見いだしました。彼らはこの反応そのものがすば

らしい発見であることに気づき、ペプチドを用いて反応を詳細に検討し、そしてシャープレス研究室での発見より一足先に CuAAC を確立して報告しました（図10）。この発表が数か月遅れていたらメルダル博士は今回のノーベル賞を逃していたことでしょう。

2002年にシャープレス研究室から CuAAC が報告された直後から、著者（北山）はシャープレス研究室に1年間留学する機会を得てクリックケミストリーの研究に携わりました。当時は CuAAC をさらに改善する研究や他の反応を用いたクリックケミストリーの拡充、そして CuAAC を用いた機能性材料の開発が研究室内で活発に行われていましたが、研究すればするほど CuAAC が素晴らしい反応であることに気づかされました。また博士研究員（ポストドクター）として研究をしていたフォーキン博士は、硫酸銅を用いた反応を開発した業績が認められて助教授（アシスタントプロフェッサー）に昇格し、私がシャープレス研究室で研究を始めた時は、スタッフ専用の居室への引越し作業中でした。

あれから20年経過した現在でも CuAAC が精力的に利用されていることから、これが最も優れたクリック反応の一つであったことが裏付けられています。そしてこの反応の発見が創薬、ケミカルバイオロジー、材料化学など幅広い分野で活用される発端となり、熟練の有機化学者の特権であった合成反応を誰もが使えるようになったのです。

生体直交化学：ケミカルバイオロジー分野への応用

2022年度のノーベル化学賞ではもう一つの重要な化学分野が受賞対象となりました。それはベルトッ

ツイ博士が確立した“生体直交化学 (bioorthogonal chemistry)”です。これは「標的とする生体分子を、その機能を損なわせることなく修飾する化学」のことを意味します。生体内での反応により新しい化合物を合成して機能を発現させたい時に、生体内に存在する分子と反応してしまえば、得たい機能だけを見ることができなくなりますが、それを精度よく回避できれば生体分子の機能を正確に、そして細胞が生きたまゝの状態で調べることができることになるはずで

す。シャープレス博士が2001年に提出したクリックケミストリー概念の論文の引用件数が現時点で15,000回を超え、多くの薬剤開発や機能性材料の開発研究に利用されているにもかかわらず、なぜノーベル化学賞の対象がクリックケミストリーだけにならなかったのでしょうか。それはおそらくクリックケミストリーが実用化という面で社会に役立っているというインパクトが少し弱かったことによるものではないかと

思います。このクリックケミストリーを代表する反応であるCuAACをヒントに、生体直交化学を大きな領域に築き上げ、そしてクリックケミストリーを开花させたのがベルトツツイ博士でした。ベルトツツイ博士は生体直交化学を発展させるために、様々な反応を検討し、その中でもアジドと有機リン化合物が良好な組み合わせであることを発見しました。しかし、反応が遅いため生体内の情報をリアルタイムで見ることが難しいという課題を抱えていました。2002年に報告されたアジドとアルキンのCuAACを知ったベルトツツイ博士は、この反応を生体直交化学に利用できればこれまでの課題を解決できると考えましたが、生体内でCuAACを利用するには銅触媒が毒性を示す(銅は微量元素として生体には必要であるが)ため、新たに発生したこの大きな課題を克服する必要があります。そこでベルトツツイ博士はアルキンを8員環の中に組み込んだシクロオクチンの利用を考えました。アルキンは直線状の構造ですが、8員環の中では直線状になることができません。そのひずみにより生じた不安定性、すなわち高くなった反応性を利用することで、銅触媒が無くてもアジドと速やかに反応する「歪み促進型アジド-アルキン環化付加反応 (SPAAC: strain-promoted azide-alkyne cycloaddition)」を2004年に見だし、その後、アジド基が結合した糖タンパク質を細胞表面に発現したJurkat細胞(ヒト白血病T細胞由来細胞)に対し、生理的条件下でもシクロオクチン誘導体と結合させたことで、生体直交型反応としてSPAACを応用することについて成功したのです(図11)。

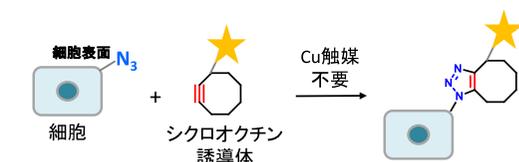


図11 ベルトツツイ博士らが開発した細胞表面でのSPAAC反応

これらが発見が発端となり、さらに反応速度が非常に速い反応も開発され、生きた細胞内での高度な利用が可能になったことで、生体直交化学は今日に至るまでに劇的な成長を続けることになりました。そして現在、生体直交化学を利用して、ベルトツツイ博士らによって開発された新たながん治療薬剤の臨床試験が行われています。

このように、クリックケミストリーと生体直交化学のめぐり逢いが、化学史を大きく動かすこととなりました。

このように、クリックケミストリーと生体直交化学のめぐり逢いが、化学史を大きく動かすこととなりました。

in situ クリックケミストリー：酵素を鋳型とするアジドとアルキンとの環化付加反応

実はクリックケミストリーとして銅触媒を用いないアジドとアルキンとの環化付加反応は、すでに2002年にシャープレス研究室で開発されていました。それはクリックケミストリー概念をシャープレス博士と共に提唱した共同研究者のフィン博士によって開発された「*in situ* クリックケミストリー」です。“*in situ*”とは「細胞や酵素など生体内で」という意味でも使われます。*in situ* クリックケミストリーは、創薬の標的となる生体分子(タンパク質など)を鋳型(反応容器)として、生体分子に親和性のあるアジドやアルキンと結合した分子同士のクリック反応を進行させ、より強い効果をもつ新規化合物を得ようとするものです。鋳型内に入ったそれぞれの分子内のアジドとアルキンがちょうど良い距離に近付いた時にしか反応しないことを利用したもので、生成した化合物がそのまま優れた薬剤になるため、生物活性物質の探索に非常に有効であることが分かります(図12)。フィン博士らは神経伝達物質の加水分解に関する酵素として知られるアセチルコリンエステラーゼを用いて、非常に強い親和性をもつ化合物を見いだすことで、*in situ* クリック

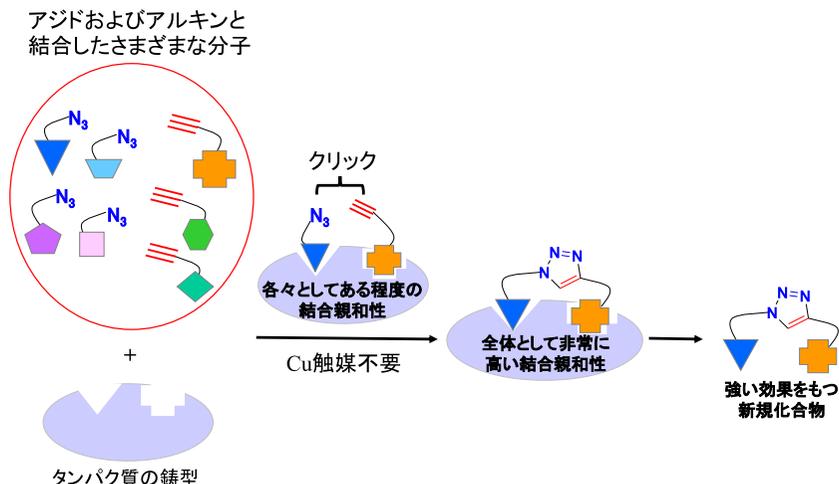


図 12 *in situ* クリックケミストリー

ケミストリーの有用性を証明しました。

またここでは詳述しませんが、有用な生物活性を有し、反応官能基を多く含む複雑な構造をもつ天然物に対し、クリックケミストリーを利用することで、保護基などを用いない簡単な誘導体化が可能となったことから、効果の高い薬剤を速やかに開発することができるようになりました。この取り組みは2015年にノーベル生理学・医学賞を受賞した大村智博士も、シャープレス博士との共同研究で進めていました。このように、*in situ* クリックケミストリーを含めて、クリックケミストリーにより、新たな薬剤開発の道が切り拓かれました。

クリックケミストリーのその他の応用

材料科学の分野でも、希望する機能性を与えるためにクリックケミストリーが縦横無尽に活用されていると言えます。例えば、重合体（ポリマー）の表面修飾や多孔質化などの機能化や、弾性率、ガラス転移温度、屈折率、透明度そして溶解度などの物理化学的性質をコントロールした新しいブロック共重合体や dendrimer（中心から規則的に分枝した構造をもつ樹状高分子）を簡単に作るができるなど、実に広い範囲に活用されています。一例として、半導体的な性質をもつ有用な単層カーボンナノチューブは、有機溶媒に非常に溶けにくいために扱にくかった面がありましたが、溶解しやすい物質をクリック反応で結合することによって、全体として有機溶媒に溶けるようになり、

性質を大きく変えることができたという例もあります。

また福井県立大学の日奔隆雄博士、近畿大学の柏崎玄伍博士、および著者（北山）との共同研究によって、周囲の極性の変化に反応する蛍光色素にアルキンを結合した物質と、糖と作用させるための分子にアジドを結合した物質をクリック反応によって結合し、特定の糖を感度よく検出する新たな蛍光分子（蛍光プローブ）を合成することができました。これは一定の機能をもつもの同士をクリック反応によって結合することで、新たな機能性物質を創った例となります。

さいごに

シャープレス博士が2001年10月に受賞した1度目のノーベル化学賞のテーマは、今回のクリックケミストリーとはまったく異なる研究内容でした。私はその約半年前の3月にシャープレス博士からあるきっかけで直接連絡を受けたことから、運よく接点をもつことができたのですが、すでにその時にはクリックケミストリー概念が完成していたことを知りました。すなわち1度目のノーベル賞受賞が決まっていなかったとしても、あるいは受賞できるかどうか分からないにもかかわらず、「触媒的不斉合成反応の開発（2001年ノーベル化学賞受賞テーマ）」の研究をすでにほぼ取りやめ、クリックケミストリーの研究を始めていたのです。大きな研究成果をあげている研究分野をさらに発展させたいと思うのが普通の考え方であり、それは間違った考え方ではないと思うのですが、シャープレス博士はむしろ

これまでに行っていた研究の方向性とはまったく逆の発想とも言える研究に全力を傾注し始めていたのです。シャープレス博士による歴史的な2001年の最初の論文が掲載される前に、そのことを知った時は、とにかく驚愕して身震いしたことを鮮明に思い出します。その時の化学、もっと言えば人類に貢献するためにまだ足りないものを誰よりも早く気づき、1度目のノーベル賞の受賞などなくても、化学に対する愛情、そして果てしない情熱がシャープレス博士を突き動かしていたことを、2002年からシャープレス研究室で過ごした1年間の研究生活の中で感じない日はありませんでした。

クリックケミストリー提唱後の初期は、その概念があまり受け入れられていないことを耳にしたことがあります。しかし、クリックケミストリーの創成期である2002年のシャープレス研究室であっても、研究室内ではクリックケミストリーの概念そのものに対する議論が研究員間で日々交わされていたことを懐かしく思い出します。このような状況であっても、確固たる信念で構築した概念に基づき研究を進め、そして一つずつ結果を積み重ねてきた力と継続こそが、とてつもなく大きなうねりを生み出し、そして化学史を劇的に突き動かすまでに至ったことは疑う余地もありません。分子を簡単に共有結合でつなぐクリックケミストリーはすでになくてはならない概念および技術になっており、多くの分野で研究手法に大きな変化をもたらしています。

しかしシャープレス博士がクリックケミストリーで目指している「合成化学の目的は、新しい（複雑な）化合物を得ることではなく、有用な特性（すなわち機能性）を生み出すこと」は達成したとはまだまだ言えないでしょう。例えばたった数種類のヌクレオチドが単純な結合で核酸を構成して多様な機能を獲得していることを考えると、これだけ発展した科学技術をもってしても、自然の力にはまったく追いついていないのではないのでしょうか。逆に人類が科学（化学）の発展によって成せること、やるべきことは今後も山ほどあることとなります。

将来、新たなクリック反応の開発を含め、クリックケミストリーの活用による新たな発見によって、ノーベル賞がいくつも生まれるのではないかとワクワクします。この内容を熟読した高校生の皆さんの新鮮な発

想に期待せずにはられません。

そしてシャープレス博士が2回のノーベル賞を受賞したことは、化学史上の必然であったと感じているのは私だけでしょうか。