

## ◆ ISMMS-4 & 第7回成果報告会報告

2018年11月30日(金)、12月1日(土)に東北大学片平さくらホールにおいて、The 4th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-4)&平成30年度第7回公開成果報告会が開催された。班員、評価委員、班員の研究室員に一般の参加者も加えて参加者数は140名であった。国際シンポジウムとしてPlenary Lecture 2件、班員以外の招待講演3件、班員からの招待講演15件の口頭発表があり、最先端の独自の研究成果に加え領域内の共同研究成果についても紹介され、質疑応答が活発に行われた。全ての班員からポスター発表64件があった。1日目の発表終了後、同所で交流会が開かれ、多くの班員、評価委員が参加し、研究に関する議論および情報・意見交換が活発に行われた。2日目の昼食時にはA01～A03班に分かれて班会議が行われ、本領域研究推進に関する議論、意見交換および事務連絡等が行われた。

(文責 土井隆行・大澤宏祐)



集合写真

Program	December 1, Saturday
November 30, Friday	9:00 ILa-3 Motomu Kanai
13:00 ILa-1 Ryan Gilmour	9:40 ILb-7 Ken Ohmori
13:40 ILb-1 Katsuhiko Tomooka	10:00 ILb-8 Toshio Nishikawa
14:00 ILb-2 Junko Ohkanda	10:20 ILb-9 Satoshi Yokoshima
14:20 ILb-3 Hirokazu Arimoto	10:40 Coffee break
14:40 Coffee break	11:00 PL-2 Dale L. Boger
15:00 ILa-2 Yan-Mei Li	12:00 Lunch / Team Meeting
15:40 ILb-4 Kazuo Nagasawa	13:20 ILb-10 Kosuke Namba
16:00 ILb-5 Toshiyuki Hamura	13:40 ILb-11 Makoto Yasuda
16:20 ILb-6 Masahisa Nakada	14:00 ILb-12 Norio Shibata
16:40 Coffee break	14:20 ILb-13 Iwao Hachiya
17:00 PL-1 William DeGrado	14:40 ILb-14 Shinobu Takizawa
18:00 – 20:00 poster session and mixer	15:00 ILb-15 Yasuhiro Uozumi
	15:20 Closing

## ◆ The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14)の開催

平成30年11月12日(月)-16日(金)にIKCOC-14がリーガロイヤルホテル京都(京都)にて、開催された(President: Prof. Zen-ichi Yoshida, Chairman: Prof. Koichi Fukase)。この国際シンポジウムは3年に1度、京都で開催され、反応を中心とした有機合成、マテリアルサイエンス、ライフサイエンスなど多岐にわたる世界トップレベルの研究者を招待して、有機化学の最先端について研究発表、議論を行う。14回目を迎える今回は、中分子戦略領域長の深瀬浩一先生が組織委員長を務め、5日間で1025名の参加があり、非常に盛況な会であった。Opening LectureとしてIKCOC prize受賞のKlaus Müllen先生が講演され、Plenary LectureとしてDavid Milstein先生、Michael Grätzel先生、K. C. Nicolaou先生が講演された。いずれの先生方も本領域においてレジェンドと言えるような先生方で、迫力のあるご講演をいただいた。また、18件のInvited Lectureにおいても、それぞれの領域において世界をリードする先生方のご講演を聴くことができ、意義深いものであった。一般からは390件のポスターや57件の口頭講演も非常にレベルの高いもので、最先端の有機化学について活発に議論が交わされた。本会は、世界の有機化学者にとって、情報交換の場というだけでなく、将来に向けての重要な関係性を築くという点においても有意義なシンポジウムであった。

招待講演者一覧 (敬称略)

### Opening Lecture:

Klaus Müllen (Max Planck Institute for Polymer Research, Germany)

### Plenary Lecture:

David Milstein (The Weizmann Institute of Science, Israel)、Michael Grätzel (Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, Switzerland)、K. C. Nicolaou (Rice University Department of Chemistry, USA)

### Invited Lecture:



Cathleen Crudden (Queen's University, Canada)、Michael J. Krische (University of Texas at Austin, USA)、Benjamin List (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Germany)、Tomislav Rovis (Columbia University, USA)、Helma Wennemers (ETH Zurich, Switzerland)、Qi-Lin Zhou (Nankai University, China)、Chihaya Adachi (Kyusyu University, Japan)、Harry L. Anderson (Oxford University, UK)、Michael M. Haley (University of Oregon, USA)、Craig J. Hawker (University of California, Santa Barbara, USA)、Peter R. Schreiner (University of Giessen, Germany)、Ben Zhong Tang (The Hongkong University of Science and Technology, Hong Kong)、Geert-Jan Boons (Utrecht University, Netherland)、Martin D. Burke (University of Illinois, Urbana-Champaign, USA)、Young-Tae Chang (POSTECH, Korea)、Michal Hocek (Chales University, Czech)、Tom W. Muir (Prinston University, USA)、Nobuyoshi Yasuda (The University of Tokyo, JAPAN)



Müller 先生の講演



Milstein 先生の講演



Grätzel 先生の講演



Nicolaou 先生の講演

(文責 真鍋良幸)



## 〈領域研究紹介〉

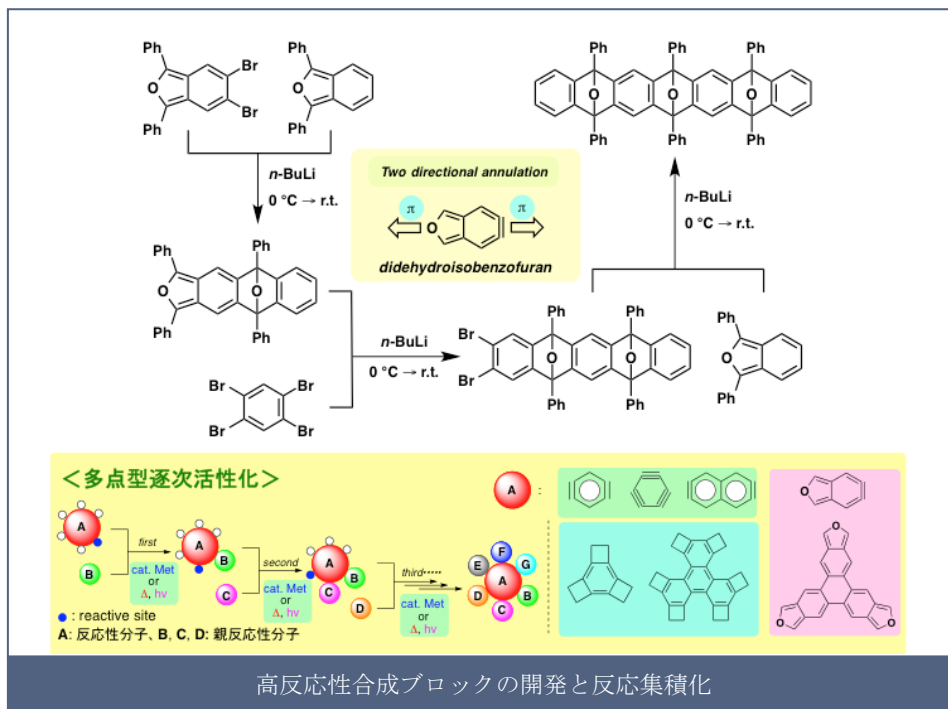
### ◆ 高反応性合成ブロックの反応集積化による多環式芳香族の合成

$\pi$ 共役系化合物は、その構造的特徴に基づく独特の反応性や物性を有し、生命科学・材料科学における重要な物質群です。しかし、これらを構成する芳香族化合物の合成には制限があり、また、これらに機能性発現のために重要な分子ユニットを複合化させる手法も不足しています。

関西学院大学の羽村(A01班)らは、“複数の反応部位を有する高反応性合成ブロック”を設計し、これを逐次的に活性化することによって、

これが多方向に“自在に反応集積化”する合成方法論の開拓とこれを利用した高次縮環芳香族化合物の合成を目指しています。中でも、本グループが開発したイソベンゾフランの不活性ガス中での単離・精製法を基盤として、これらを合成ブロックとする新しい反応集積化法の開発に取り組んでいます。従来、イソベンゾフランは、その不安定性のため用事調製によって合成反応に利用されてきましたが、この単離・精製法の発見を契機として、イソベンゾフランを活用する斬新な分子設計と独自の合成戦略が可能になっています。例えば、これの連続的環化付加反応を鍵として置換ペンタセンをはじめとする、幾つかのユニークな $\pi$ 電子系分子の合成を達成しています。最近では、イソベンゾフランに電子受容部位を組み込んだ新規高反応性分子であるジデヒドロイソベンゾフラン（上図）の発見法の開発に成功しています。この分子は、同一分子内に電子供与部位と電子受容部位とを併せ持つため、これの連続的な環化付加反応を駆使することによって、多重環化付加体を一挙に構築することが可能です。これらの結果は、望みの縮環数を持った高次構造を精密に合成する上で重要な知見であり、今後、多環式芳香族化合物と糖質、核酸、タンパク質などの生体分子との複合化によって、個々の固有の性質に加えてハイブリッド化によるユニークな性質の発現を特徴とする機能性中分子の創製が期待できます。

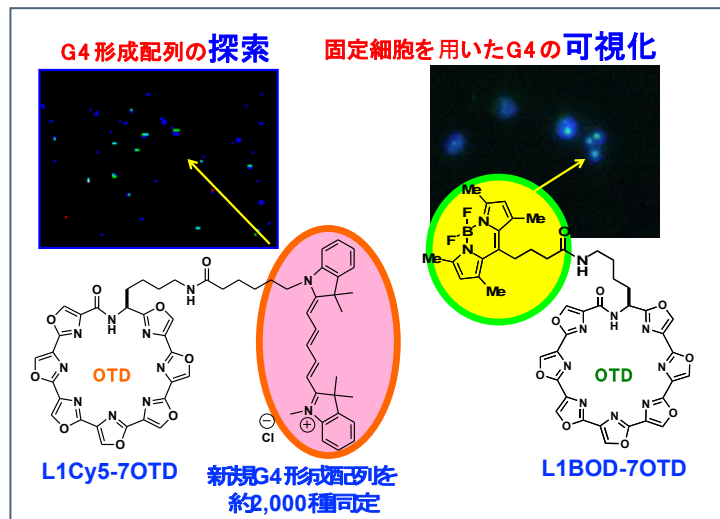
(監修 羽村季之)



## ◆ グアニン 4 重鎖を標的とする中分子型リガンドの創製とケミカルバイオロジ

### 一研究

グアニン 4 重鎖 (以下 G4) は、グアニン豊富な 1 本鎖 DNA において過渡的に形成される、DNA の特殊な高次構造の 1 つです。G4 を形成する配列は、ゲノム上に約 700,000 箇所以上存在すると考えられています。近年、G4 が様々な生命現象 (転写、複製など) に大きく関与していること、またがん関連遺伝子のプロモーター領域でその形成が多数確認されていることから G4 は、これを標的とする生命現象の制御機構解明、およびがんをはじめとする難治性疾患に対する薬剤標的として注目されています。東京農工大学の長澤 (A01 班) らの研究グループは、天然 G4 リガンドであるテロメスタチンの構造をヒントに、G4 と選択的かつ強力に相互作用する新規中分子型 G4 リガンド OTD (oxazole telomestatin derivative) の創製に成功しました。また OTD に蛍光分子を導入した蛍光 G4 リガンド (L1Cy5-7OTD および L1BOD-7OTD) を用いることで、約 2,000 種もの新規 G4 形成配列を DNA マイクロアレイ (マウス CpG アイランド) 上から網羅的に同定し、またさらに固定細胞内での G4 の可視化にも成功しています。今後 OTD 誘導体を用いた G4 を標的とするタンパク質の網羅的同定、また生細胞での G4 の可視化により、G4 形成を介した生命現象の制御機構の解明が期待されます。

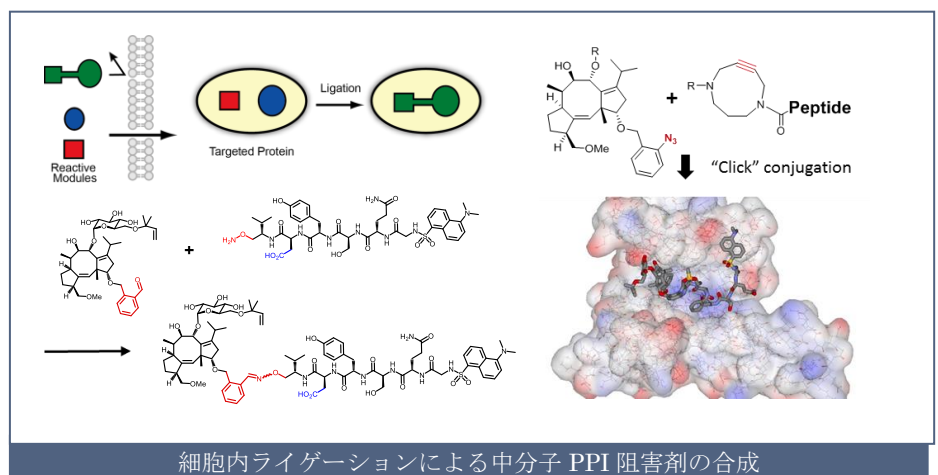


G4 リガンドによる G4 形成配列の探索と細胞内 G4 の可視化

(監修 長澤和夫)

## ◆ 低分子集積による中分子合成とたんぱく質間相互作用の制御

最近のたんぱく質間相互作用 (Protein-protein interactions: PPIs) を対象とする創薬においては中分子の応用に興味が集まっていますが、細胞膜透過性が低いことや構造展開に労力を伴うなどの重要な課題が残されています。信州大学学術研究院 (農学系) の大神田淳子教授 (A01 班) らは、中分子の細胞膜透過性の問題を改善す

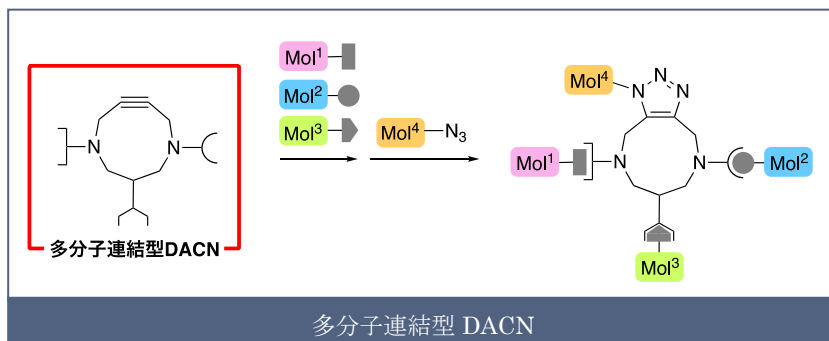


るための戦略として細胞内ライゲーシオンに基づいた中分子合成とたんぱく質間相互作用の制御について検討を進め、植物毒として知られるジテルペン系配糖体フシコクシン誘導体と短鎖ペプチド間のライゲーシオンを経て生成した天然物—ペプチド複合体が、細胞内リン酸化信号系を司る PPIs を制御することを明らかにしました。研究グループは、フシコクシンが 14-3-3 たんぱく質と H<sup>+</sup>-ATPase 複合体に結合して PPI を安定化する性質に注目し、フシコクシンにアルデヒド基、H<sup>+</sup>-ATPase の 14-3-3 結合配列ペプチドの C 末端にオキシアミノ基を導入した化合物をそれぞれ合理設計しました。in vitro 実験および HEK293 細胞実験の結果、両者間のオキシム生成反応を経て細胞内で生成した複合体が、14-3-3-PPIs の阻害に伴う顕著な細胞増殖阻害活性を示すことが明らかになりました。さらに、より生物直交性に優れた反応系の開発を目指して、友岡克彦教授 (A01 班) らが開発したヘテロ原子含有環状歪アルキン DACN を連結したペプチドとアジド基含有フシコクシンを設計し、無触媒環状付加反応の応用にも着手しています。DACN は、C-N $\sigma^*$ と C $\equiv$ C $\pi$ 結合の軌道相互作用により反応性が調節されていることが特徴です。設計したフシコクシンとペプチド間の反応は室温下では極めて遅く、DMSO 中で加熱すると異性体比 1:1 で環化付加体が生成しました。ところが緩衝溶液中 14-3-3 を共存させると 37 $^{\circ}$  C でも反応は進行し、興味深いことに一方の異性体を優先的に与えることがわかりました。これらの結果は 14-3-3 が鋳型として作用して位置選択的な反応が促進されることを示唆する結果であり、生物評価を含めた今後の詳細な検討が待たれます。本研究の成果は、細胞内たんぱく質間相互作用に対する新しい合成分子戦略を提案するものとして重要と考えられます。

(監修 大神田淳子)

## ◆ 多分子連結型 DACN の開発と応用

機能物質創製法の一つとして、異なる機能を有する複数の分子を化学反応によって連結させることで機能の集積化、相乗効果を発現させる手法があります。しかしながら、一般的な化学反応は反応条件の選択や調整に専門的な知識が必要であり、また、用いる化学種が水分や酸素と反応して分解することが多いために、その実施は容易ではありませんでした。この問題に対して、九州大学先導物質化学研究所の友岡克彦教授らのグループ (A01 班) では、アジド類とただ混ぜるだけで選択的に高収率で反応する「4,8-ジアザシクロノニン (DACN) 誘導体」の開発に成功しました。この DACN を用いることで様々な分子を簡便に連結することができます。また、その研究の一環としてごく最近、多分子間での簡便連結を可能にする「多分子連結型 DACN」の開発にも成功しました。これにより複数の分子で構成されたペプチドや糖鎖、核酸などの生体中分子の高効率な分子連結の実現とそれを利用した高機能物質の創製が期待されます。



(監修 友岡克彦)

## ◆ 高次ポリフェノール構造の精密ビルドアップ合成法の開発

ポリフェノールは、植物全般に豊富に含まれる身近な物質であり、昨今話題のいわゆる「フレンチパラドックス」の要因物質としても広く認知されています。しかし、これらは一般に分離困難な類縁化合物の混合物として扱われ、個々の化合物の化学的ふるまいが分子レベルで明らかにされた例は僅かです。東京工業大学理学院、大森建准教授らのグループ（A02班）は、「フラボノイド」と「糖」の類似性（アナロジー）に着目し、糖の合成化学において豊富に蓄積された知識をフラボノイドの領域に援用する

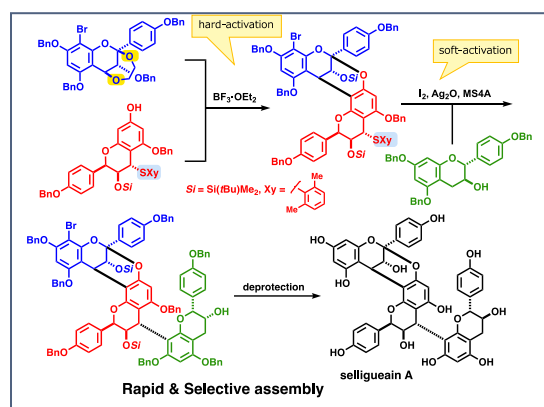
という奇抜なアイデアに基づいた、オリゴフラボノイドの効率ビルドアップ合成法の開発に取り組んでいます。同研究グループ

は、最近このコンセプトを様々な天然／非天然型フラバン誘導体の合成に展開し、これまで純粋に得ることの難しかった化合物を“潤沢に”供給可能する道を探るべく研究を進めています。ところで、フラボノイド（カテキン）類は一般に茶の渋味成分として知られますが、ある種のフラバン三量体は、シヨ糖の実に 35 倍もの甘味を持つことが知られています。同研究グループは、その要因が母核となる二重架橋型構造にあると推測し、その骨格の選択的構築法の開発に取り組んでいます。そして、特定の位置にカチオンを自在に発生できる新規モノマーの設計/合成を通じ、目的構造を一挙に構築できる「Flavan annulation」法を開発し、標的化合物の世界初の全合成を達成しました。また、あわせて新規類縁化合物の合成も行い、それらの甘味活性を評価した結果、甘味発現には当初予想した二重架橋型構造（二量体構造）のみでは不十分で、それにもう 1 つのフラバン単位が結合した三量体構造が必須であることを突きとめました。現在この研究を応用し、ポリフェノールを原料とした健康志向の新たな甘味料の開発に取り組んでいます。

（監修 大森 建）

## ◆ 縮環骨格をもつ中分子アルカロイドの合成研究

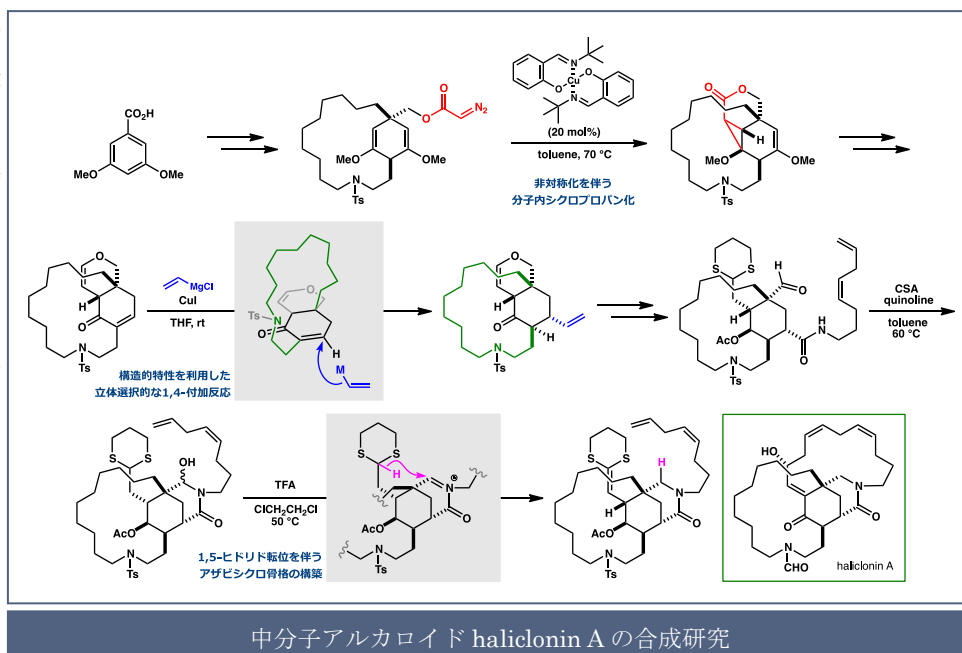
「中分子」という言葉が登場した背景には、Lipinski が提唱した Rule of Five があると思われます。すなわち医薬品の開発にあたって経口吸収性を良くする化合物の一般的な物性をまとめたものが Rule of Five であり、その中の一つに「分子量が 500 以下であること」ということが、化合物の水素結合能や脂溶性と並んで挙げられています。非常にわかりやすい指標であるため、医薬品開発の現場においてこの Rule of Five は汎用され、このことが分子量 500 超の分子に対する「特別感」を与えたとも言えます。もっともこの Rule of Five は合成低分子化合物に対する指標として提唱されているもので、天然物やトランスポーターの基質となる化合物にはあてはまりません。



オルトゴナル法に基づく迅速・選択的合成法



分子量 500 を超える生物活性中分子は、低分子化合物と比べて生体内標的分子との接触面積が増大し、親和性、選択性の向上を期待することができます。しかしながらその合成を低分子化合物の延長と捉えると、本質的な困難を避けることができません。すなわち合成標的の分子量の大きさにかかわらず使用可能・入手容易な原料は変わらないため、中分子化合物の合成にはその分多くのユニットを原料として用いる必要があり、必然的に工程数の増大をもたらします。



また合成中間体の分子量が大きくなると、分子全体に占める反応点の大きさは相対的に小さくなり、反応性は低下します。さらに分子サイズの増大に伴い共存する官能基も増える傾向にあることから、官能基選択性・共存性の問題がより顕在化します。そのような背景のもと、名古屋大学の横島聡教授（A02 班）らは縮環骨格をもつ中分子アルカロイドの合成研究を行っています。縮環骨格をもつ化合物の合成にあたっては、上記の合成上の問題点に加えて、一つの環に対する複数の結合形成が本質的に必要となることから、合成戦略の組み上げがさらに重要となりますが、彼らは特異な分子構造および分子内に存在する官能基を巧みに利用しながら、複雑に縮環した骨格の構築に成功しています。今後、標的化合物の合成経路を確立し、中分子アルカロイドを基盤とした創薬研究へと応用されることが期待されます。

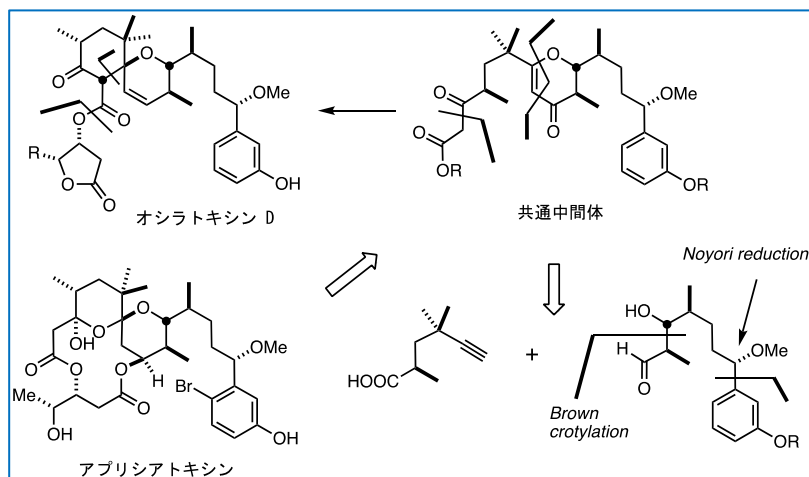
（監修 横島 聡）

## ◆ 海産天然中分子の魅力

海洋生物は中分子天然物の宝庫であり、様々な生物活性とユニークな化学構造をもった化合物が数多く見つっています。そのなかには、医薬品として魅力的な生物活性を示す分子が含まれていますが、その入手が困難なため、実用化されたものはハリコンドリン B の単純化アナログである抗がん剤、エリブリンなど極僅かしかありません。中分子天然物は、標的分子との相互作用面が広いため、構造修飾、単純化による活性のチューニングが可能であるという特徴をもっており、ここには本新学術領域が掲げる化学の活躍の場が確かにあります。名古屋大学生命農学研究所の西川教授（02 班）らは、1980 年代に単離・構造決定された中分子量のポリケチド天然物オシラトキシン D、アプリシアトキシンに注目し、その効率的合成法の開発と生物活性の全容解明を目指しています。アプリシアトキシンは、細胞内情報伝達の鍵酵素であるプロテインキナーゼ C（PKC）の活性化を介して、強力な炎症作用、発がん促進活性を示します。しかし、近年、京都大学の入江教授らはアプリシアトキシンの構造を単純化することで、炎症作用、発がん促進活性をもたず、抗腫瘍性を示す化合物の開発に成功しています。一方で、類似の骨格を



有するオシラトキシシン D は、その入手の困難さからほとんど生物活性が調べられていません。西川教授のグループは、これらの天然物が共通の炭素骨格を有していることを利用して、同一の前駆体からの関連化合物の効率的な合成法の開発を目指しています。今後、未解明なオシラトキシシン D の生物活性の解明と、中分子量の特徴を生かした、これら天然物の有効活用が期待されます。

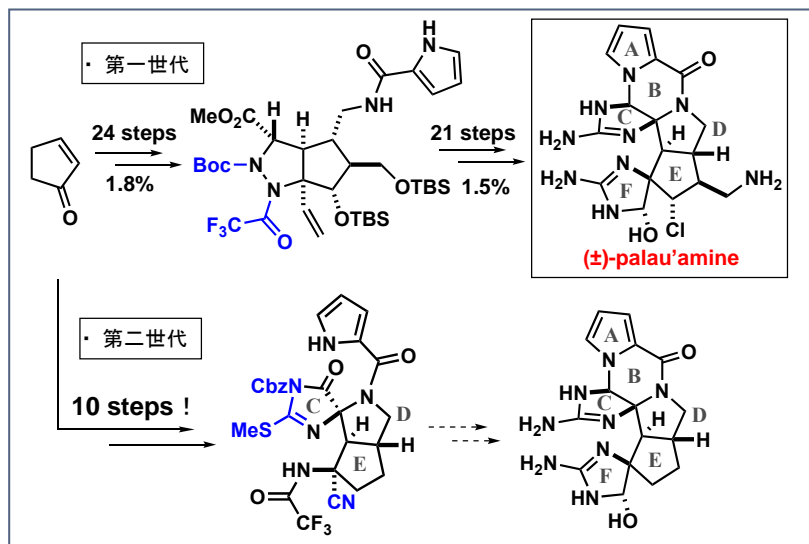


オシラトキシシン・アブリシアトキシシンの合成戦略

(監修 西川俊夫)

## ◆ 超複雑天然物 palau'amine の高効率合成研究

徳島大学大学院医歯薬学研究部の難波康祐教授 (A02 班) らは、複雑な生物活性天然物や天然中分子の機能解明を志向した実践的な合成研究に取り組んでいます。その一例として、最も合成が困難な天然物として知られる palau'amine の高効率合成研究を紹介しします。Palau'amine は、優れた免疫抑制作用 ( $IC_{50} < 1.8 \text{ ng/mL}$ ) を示す天然物ですが、最も合成が困難な天然物としても良く知られていました。実際に、1993 年の発見以降、60 報を超える palau'amine とその関連化合物の合成研究が報告されてきましたが、全合成の達成は現在も米国の Phil Baran 教授らと難波教授らの 2 例のみです。難波教授らは、palau'amine のプローブ化や誘導体化を視野に入れた全合成を 2015 年に谷



Palau'amine の第一世代全合成と第二世代合成研究

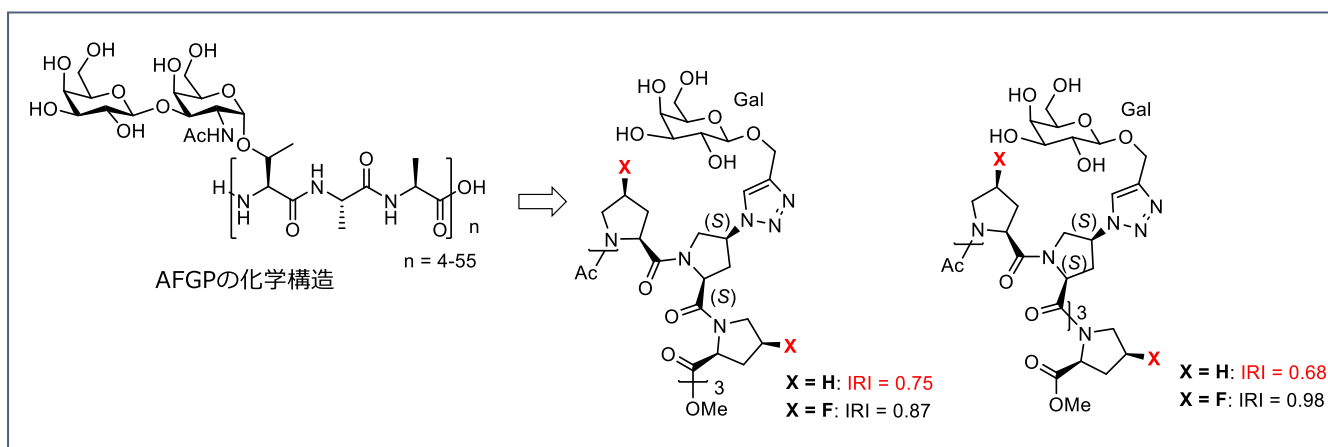
野教授 (A02 班) と協力して達成しました。しかしながら、全合成には 45 工程と多くの工程数を要したため、本合成経路を基に機能解明研究へと展開することは困難が予想されました。そこで難波教授らは先の全合成の知見を基に palau'amine の第二世代合成研究に取り組みました。現在までに、palau'amine の CDE 環部位の構築をわずか 10 工程で達成しており、今後、全ての環構造 (ABCDEF 環) を有する palau'amine 類縁体が 15 工程以内に得られると期待されています。ついで、本類縁体の生物活性を調査した後、これを用いた機能解明研究へと展開していく予定です。Palau'amine の鏡像異性体には全く異なる生物活性があることを本合成研

究によって見出しており、複雑な構造に秘められた生物活性の謎を、反応集積化を取り入れた実践的な合成研究によって明らかにしていくことを目指しています。以上のように、難波教授らは「全合成の達成が研究のスタート」をコンセプトに、様々な複雑天然物の全合成とその応用研究に日々取り組んでいます。

(監修 難波康祐)

## ◆ 中分子を基盤とする不凍作用物質の創製

名古屋工業大学の柴田哲男教授(A03 班)らは、中分子を基盤とする不凍作用物質の創製に取り組んでいます。不凍糖タンパク質 (antifreeze glycoprotein (AFGP))は、極地に生息する動植物が有する、低濃度で特異的に不凍作用を発揮する特殊な糖タンパク質の総称であり、糖とアミノ酸の繰り返し構造から構成される質量 2.6-33 kDa の巨大な分子です。不凍活性物質の利用は様々な分野で期待されていますが、天然資源から得られる AFGP は巨大な分子構造であるため合成することが簡単ではなく、そのうえ高温や酸性に弱いといった問題点があります。そのため AFGP と同様の不凍活性を持つ、比較的合成の容易な小中分子の人工不凍作用物質の開発が望まれています。しかしながら、AFGP の不凍活性発現の機構に不明な点が多いため構造簡略化が難しく、人工不凍作用物質の開発は困難な状況が続いています。そこで柴田らのグループは、不凍作用発現には分子の脂溶性部位と水溶性部位とが 3 次元的に並ぶことが重要であると仮定し、この仮説をもとに中分子不凍作用物質の分子設計に取り組みました。



### 不凍糖タンパク質 (AFGP) および設計した中分子不凍作用物質の分子構造

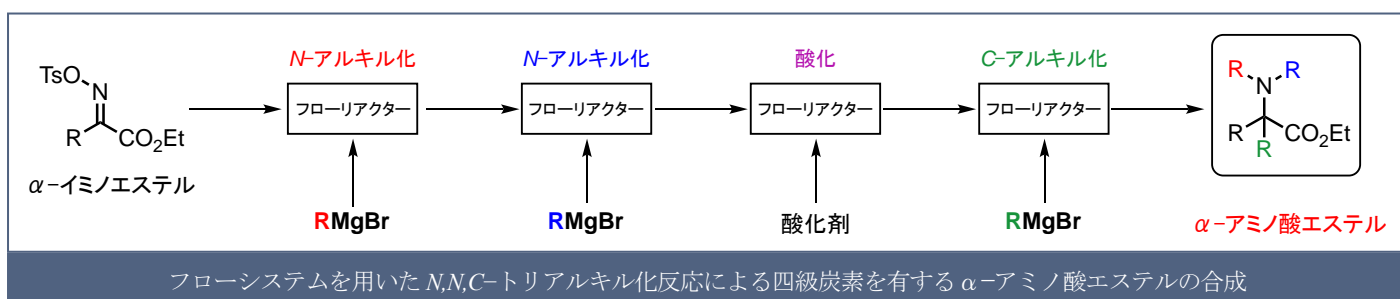
ヘリックス構造をとりやすい 10 残基程度のオリゴプロリンを主構造とし、プロリン鎖の 1 つ、または 2 つおきにプロリン 4 位に糖を導入した 2 種の分子を設計しました。また、ヘリックス構造の微細な変化が活性に影響を及ぼすと仮定し、4 位をフッ素化したプロリンを規則的に組み込みこんだものも合わせて合成しました。合成したそれぞれの糖プロリンオリゴマーの氷再結晶阻害 (IRI) 活性を評価したところ、非フッ素体は 5.0 mg/mL の濃度で弱いながらも IRI 活性を示したのに対し、フッ素体での IRI 活性はさらに低いものとなりました。これはフッ素が導くゴーシュ効果によって 3 次元ヘリックス構造が微妙に変化したことが原因であると推察しています。これらのことから、ヘリックス構造の微細な構造変化が不凍作用発現に関わることが明らかとなりました。これらオリゴ糖プロリン誘導体は分子量 2,000 以下の中分子にも関わらず IRI 活性を示すことから、今後、これらの構造を足掛か

りに実用的な中分子不凍活性作用物質の創製が可能になると期待されています。

(監修 柴田哲男)

## ◆ フローシステムを用いた反応集積化による $\alpha$ -アミノ酸エステルの合成

分子中に窒素原子を有する含窒素化合物は、医薬・農薬や機能性材料によく見られます。その中でも、アミノ酸・ $\beta$ -ラクタム系抗生物質などの生物活性化合物を効率的に合成するための新規合成反応の開発は強く望まれています。アミノ酸誘導体の窒素原子上および $\alpha$ 位の置換基は、その活性に大きな影響を及ぼすため、種々の置換基を効率的に導入する必要があります。多くの置換基を有する複雑な分子を合成するために、多段階反応の系統的制御は効率化を図る最も優れた方法の一つです。含窒素化合物合成によく用いられる出発物質として、カルボニル化合物とアミンから脱水縮合反応によって容易に合成できるイミンがあります。三重大学大学院工学研究科の八谷教授(A03班)らは、フローシステムを用いた反応集積化による含窒素化合物合成法の開発を行なっています。最近の研究として、 $\alpha$ -ケトエステルから調製した $\alpha$ -イミノエステルに、2種類 Grignard 反応剤、酸化剤、および先の2種類とは異なる Grignard 反応剤を連続的に反応させることによって  $N,N,C$ -トリアルキル化反応が進行し、 $N,N,C$ -トリアルキル化された四級炭素を有する $\alpha$ -アミノ酸エステルが合成できることを見出しています。本手法は、望みの位置に選択的に置換基を導入することが可能であるため、窒素原子を有する高次機能および生物機能中分子合成における鍵中間体の高効率な供給法として大いに期待されます。

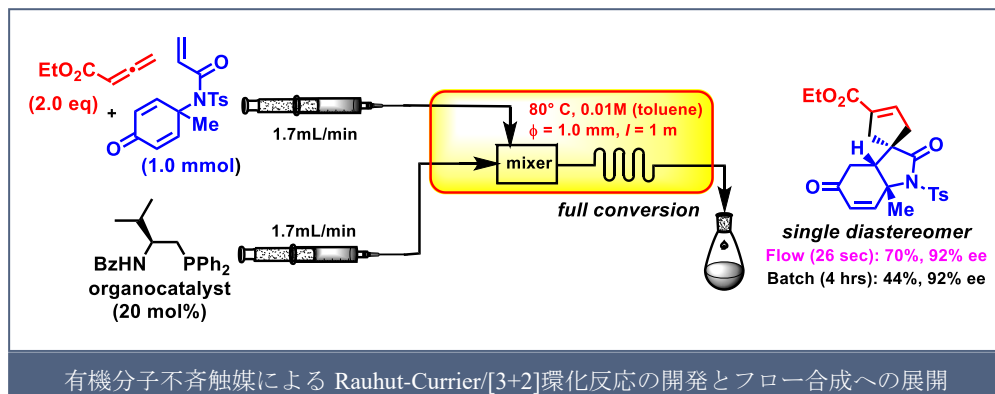


(監修 八谷 巖)

## ◆ 連続反応の集積化を基盤とする不斉分子変換プロセス

一つの容器内で、一度の実験操作で連続して反応が進行するドミノ反応は、生じた中間体が不安定で分解しやすい場合でも直ちに次の反応に供されるため、通常の方法では得ることが難しい生成物も省資源・省エネルギーにて

合成できる。大阪大学産業科学研究所の滝澤忍准教授 (A03 班) らは、多数の官能基が共存する反応基質を選択的に活性化可能な、Brønsted 酸 (BzHN) と Lewis 塩基 (PPh<sub>2</sub>) 機能を導入した有機分子触媒とフローリアクターを融合す



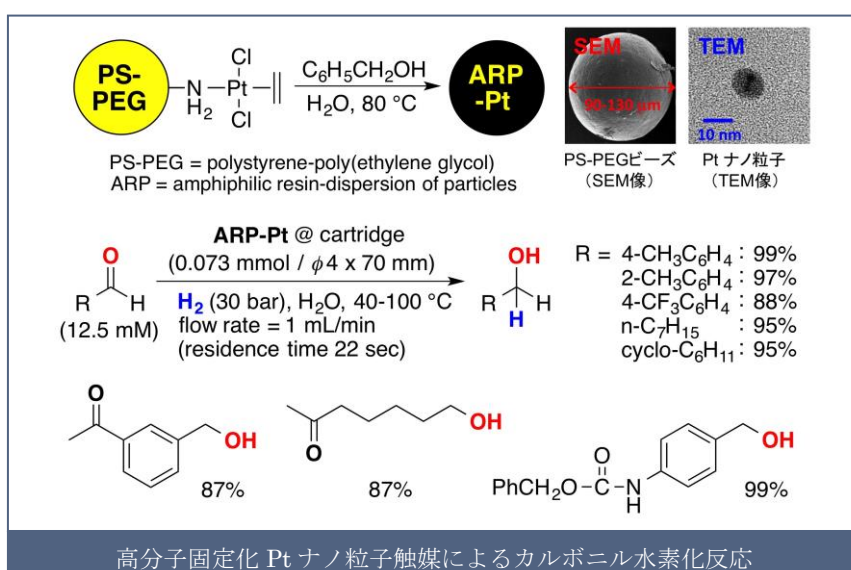
ることによって不斉ドミノ反応の集積化に成功し、医薬資源として有用なキラル多官能性含窒素複素環化合物の合成を達成した。本反応の生成物は高度に官能基化されており、反応機構も複雑なため副反応が起こりやすい。高活性な金属触媒よりも低活性で官能基選択性の高い有機分子触媒が優れた成果を与える反応形式の一つとなっている。不斉ドミノ反応の集積化は、より複雑なキラル分子骨格を簡便に構築可能とする合成プロセスとして今後の展開が期待される。

(監修 滝澤 忍)

## ◆ カルボニル基の触媒的水素化反応

カルボニル化合物からのアルコール合成は、古典的には化学量論量のヒドリド試薬による還元工程が知られており、現在でもよく利用されている。一方でオレフィン化合物の炭素-炭素二重結合 (C=C) への触媒的水素化反応は十分に開発されてきたのに対し、炭素-酸素二重結合 (C=O) に適用可能な水素化触媒は極めて未成熟であった。分子科学研究所の魚住らの研究グループは独自に開発してきた両親媒性高分子担持白金ナノ

粒子触媒 ARP-Pt がアルデヒド類のカル



ボニル基の水素化による還元反応をよく触媒し高効率で対応するアルコールを与えることを見出した。この触媒反応は ARP-Pt の高分子ビーズをカートリッジ化することで連続フロー合成システムへと展開され、そこでは僅か

22 秒の滞留時間（触媒との接触時間）でほぼ定量的に望みとするアルコールを得ることができる。さらにケトン類のカルボニル基では反応性が顕著に低いことを利用してケトンの C=O 基とアルデヒドの C=O 基を高度に識別する化学選択性が発現することも見出している。これは先行開発されてきたヒドリド試薬類によってさえ高難度な選択性である。ARP-Pt 触媒は酸素ガス下ではアルコールのカルボニルへの酸化も触媒することができ、すなわち使用するガス試薬の変更によって自在に酸化還元工程を司ることができる汎用性の高い触媒と言える。酸化還元工程とも基本的に水中で実施可能であり触媒金属種の漏出もない。分子変換の基幹工程である炭素-酸素結合の酸化還元が極めてグリーンかつクリーンな工程として提供される意義は計り知れない。

（監修 魚住泰広）

## 業績

### ・受賞

中川 翔（D3）（A01 計画班 深瀬浩一グループ）

第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018 優秀ポスター発表賞（2018.10.25）

松浦良史（M2）（A01 計画班 深瀬浩一グループ）

第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018 優秀ポスター発表賞（2018.10.25）

清水敬太（M1）（A01 班 細谷孝充グループ）

第112回有機合成シンポジウム2017年【秋】 優秀ポスター賞（2017/12/7）

中村 悠（D2）（A01 班 細谷孝充グループ）

第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（千葉大シンポジウム） 若手講演賞（2018/5/20）

International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS) Chemistry Letters

Young Award（2018/8/25）

目黒友啓（D3）（A01 班 細谷孝充グループ）

第29回基礎有機化学討論会 若手口頭発表賞：Chemical Science Award（2018/9/8）

吉田 優（准教授）（A01 班 細谷孝充グループ）

Thieme Chemistry Journal Awardees 2019（2018/11/29）

木村康明（助教）（A01 班 阿部洋グループ）

第45回国際核酸化学シンポジウム 大塚賞（若手優秀口頭発表賞）（2018.11.7）



阿部奈保子 (博士研究員) (A01班 阿部洋グループ)  
Functional Nucleic Acids 2018 優秀ポスター賞 (2018.11.23)

徳永大祐 (M2) (A01班 三木康嗣グループ)  
第38回有機合成若手セミナー 優秀研究発表賞 (2018.8.7)

大森 建 (A02班 研究代表者)  
平成30年度長瀬研究振興賞 (2018.4.26)

武田梨花子 (M2) (A02班 大森 建グループ)  
第114回有機合成シンポジウムポスター発表優秀賞

松本 瞭 (M1) (A02計画班 野上敏材グループ)  
第8回 CSJ 化学フェスタ2018 優秀ポスター発表賞 (2018.11.16)

加藤萌子 (M1) (A02計画班 野上敏材グループ)  
第13回 国際有機反応会議 (ISOR-13) 優秀ポスター賞 (2018.11.24)

長友優典 (A02班 研究代表者)  
Thieme Chemistry Journals Award 2019 (2018.11.29)

廣瀬 哲 (D1) (A02班 長友優典グループ)  
The 8th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Junior ICCEOCA-8) 優秀ポスター賞  
(2018.10.31)

岩崎孝紀 (A02班 研究代表者)  
有機合成化学奨励賞 (2018/12)  
Chemist Award BCA 2018

森本善樹 (A02班 研究代表者)  
平成30年度長瀬研究振興賞

西川慶祐 (助教) (A02班 森本善樹グループ)  
平成30年度有機合成化学協会第一三共研究企画賞

松村匡浩 (D2) (A02班 森本善樹グループ)  
第38回有機合成若手セミナー優秀研究発表賞



川西真司 (D3) (A02班 赤井周司グループ)  
第44回反応と合成の進歩シンポジウム 優秀発表賞 (2018.11.6)

尾上久晃 (D3) (A02班 大石 徹グループ)  
日本化学会第98春季年会(2018)で学生講演賞を受賞 (2018.4.13)

若宮佑真 (D2) (A02班 大石 徹グループ)  
第28回万有福岡シンポジウムでBest Poster賞を受賞 (2018.5.12)  
第60回天然有機化合物討論会で天然有機化合物討論会奨励賞を受賞 (2018.12.5)

大嶋 孝志 (A03班 計画班 研究代表者)  
有機合成化学協会 日産化学・有機合成新反応/手法賞

カンギョンミン (D2) (A03計画班 安田 誠グループ)  
第38回有機合成若手セミナー 優秀研究発表賞 (2018.8.7)

田中大貴 (M2) (A03計画班 安田 誠グループ)  
国際シンポジウムMACOS BCSJ賞 (ポスター賞) (2018.8.25)

掘井康稀 (M2) (A03計画班 安田 誠グループ)  
第29回基礎有機化学討論会 学生ポスター賞 (2018.9.8)  
第8回 CSJ化学フェスタ2018 優秀ポスター発表賞 (2018.11.16)

鈴木健介 (D1) (A03計画班 安田 誠グループ)  
第65回有機金属化学討論会 ポスター賞 (2018.9.21)  
第8回 CSJ化学フェスタ2018 優秀ポスター発表賞 (2018.11.16)

矢田哲治 (M2) (A03計画班 安田 誠グループ)  
第65回有機金属化学討論会 ポスター賞 (2018.9.21)

柴田哲男 (A03班 研究代表者)  
2019 ACS national Award (ACS Award for Creative Work in Fluorine Chemistry) (2019.4)  
International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018 Lecture Award (2018.5.17)

住井裕司 (助教) (A03班 柴田哲男グループ)  
平成29年度東海化学工業会賞 (学術賞) (2018.05.15)

権藤 聡 (M2) (A03班 柴田哲男グループ)  
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2018  
ベストプレゼンテーション賞 (2018.11.04)



岡本浩一 (M1) (A03班 依光英樹グループ)

28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28) Chemistry Letters Young Award (2018.8.3.)

柳 智征 (D1) (A03班 依光英樹グループ)

28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28) Poster Prize of Journal of Sulfur Chemistry (2018.8.31)

高橋郁也 (M1) (A03班 依光英樹グループ)

第65回有機金属化学討論会 ポスター賞 (2018.10.10)

桑原一真 (D2) (A03班 村井利昭グループ)

有機合成化学協会東海支部 優秀賞 (2018.11.13)

佐古 真 (助教) (A03班 滝澤 忍グループ)

The Fourth International Symposium on C-H Activation Poster Prize (2018.9.1)

八谷 巖 (A03 班 研究代表者)

平成 30 年度長瀬研究振興賞 (2018.4.26)

滝澤忍 (A03 班 研究代表者)

2019年度 日本薬学会学術振興賞 (2019.3.20)

垣内喜代三 (A03班 研究代表者)

The APA Award for Distinguished Achievements to the APA (アジア光化学協会功績賞) (2018.12)

・新聞、雑誌

羽村季之 (A01班 計画班 研究代表者)

Chem. Eur. J. 2018, 24, 14034. Selected as inside cover.

Tetrakis (phenylethynyl)tetracene: A New  $\pi$ -Extended Rubrene Derivative.

石垣侑祐 (助教) (A01班 鈴木孝紀グループ)

日経産業新聞 (2018.3.9) 日刊工業新聞 (2018.5.16)

「世界一長いC-C結合」

日刊工業新聞 (2018.9.25)

「変形する分子開発」





細谷孝充 (A01班 研究代表者)

Chem. Commun. 2018, 54, 3705. Selected as inside back cover.

Convergent synthesis of trifunctional molecules by three sequential azido-type-selective cycloadditions.

Chem. Commun. 2018, 54, 7904. Selected as back cover.

Staudinger reaction using 2,6-dichlorophenyl azide derivatives for robust aza-ylide formation applicable to bioconjugation in living cells.

Chem. Commun. 2018, 54, 13499. Selected as inside back cover.

Further enhancement of the clickability of doubly sterically-hindered aryl azides by para-amino substitution.

プレスリリース「3種の機能を備えた分子の収束的合成法の開発に成功」(東京医科歯科大学、2018/3/14)

プレスリリース「細胞中でも使える分子連結法の開発に成功」(東京医科歯科大学、2018/5/22)

日経産業新聞「アジドを保護する手法の開発に成功」(2018/6/26)

プレスリリース「アジドを保護する手法の開発に成功」(東京医科歯科大学、2018/6/19)

日経産業新聞「アジドを保護する手法の開発に成功」(2018/6/26)

三木康嗣 (A01班 研究代表者)

Wiley Researcher Academy, 2018, 14 (26). Selected as inside front cover.

Unique Tube-Ring Interactions: Complexation of Single-Walled Carbon Nanotubes with Cycloparaphenyleneacetylenes.

阿部洋 (A01班 研究代表者)

日経産業新聞「核酸医薬 副作用を抑制」(2018. 7.2)

柴田哲男 (A03 班 研究代表者)

Chem. Sci. 2018, 9, 4931-4936. Selected as Front cover.

An eccentric rod-like linear connection of two heterocycles: Synthesis of pyridine trans-tetrafluoro- $\lambda$ 6-sulfanyl triazoles

Chem. Commun. 2018, 54, 5522-5525. Selected as Inside Front cover.

Asymmetric synthesis of  $\alpha$ -trifluoromethoxy ketones with a tetrasubstituted  $\alpha$ -stereogenic centre via the palladium-catalyzed decarboxylative allylic alkylation of allyl enol carbonates

プレスリリース (名古屋工業大学、2018.7.31)

「フッ素化学の錬金術：フロンガスを医薬品に変換する製造プロセスの開発に成功」

財形新聞 (2018.8.5)

「名古屋工業大、産業廃棄物のフロンガスを有用物質に変換するプロセスを開発」

日刊工業新聞 (2018.8.21)

「名古屋工大、フッ素有機化合物を生成 フロンガスから簡易に」

プレスリリース (名古屋工業大学、2018.10.22)

「含フッ素医薬品を用いる分子変換新技術を開拓：新しい医薬品の創出に期待」

日刊工業新聞 (2018.10.30)

「フッ素をケイ素に変換 有機化合物ニッケル触媒活用」

プレスリリース (名古屋工業大学、2018.11.20)



「サリドマイドパラドックスを説明 ～鏡像異性体を持つ医薬品の使用に警鐘～」

朝日新聞 (朝日新聞デジタル 2018.11.21)

「サリドマイドの副作用 防ぐ仕組み解明」

毎日新聞 (デジタル毎日 2018.11.21)

「サリドマイドのリスク抑制解明」

中日新聞 (2018.11.21)

「サリドマイド 奇形化回避」

財形新聞 (2018.11.24)

「サリドマイドの光学異性体の謎を完全解明 名古屋工業大学の研究」

## ◆ 今後の予定

【平成 30 年度】

・主催

<第 6 回中分子戦略若手シンポジウム>

日時：2019 年 3 月 7 日 (木) ～8 日 (金)

場所：西鉄イン福岡およびアクロス福岡

世話人：大石 徹

・共催

<10th International Peptide Symposium>

日時：2018 年 12 月 3 日 (月) ～12 月 7 日 (金)

場所：ロームシアター京都/みやこめっせ

世話人：二木史朗、松崎勝巳

<日本化学会中長期テーマシンポジウム「生命科学における分子化学のプレゼンス」>

日時：2019 年 3 月 16 日 9：30 - 12：10

場所：甲南大学岡本キャンパス

企画：有本博一、北 将樹

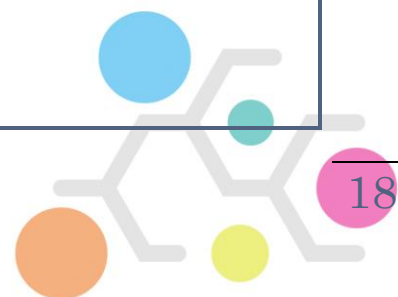
演者：中分子から深瀬浩一、土井隆行、化学コミュニケーションから掛谷秀昭、松永茂樹、山口信次郎

【平成 31 年度】

・主催

<第 8 回成果報告会>

日時：2019 年 5 月 31 日～6 月 1 日



場所：京都大学  
世話人：松原誠二郎

<第7回中分子戦略若手シンポジウム>

日時：2019年7月20, 21日（土, 日）  
場所：北海道  
世話人：谷野圭持

<第9回成果報告会>

日時：2020年1月  
場所：大阪大学  
世話人：深瀬浩一

・共催

<The 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18)>

日時：2019年7月21-26日  
場所：札幌コンベンションセンター  
世話人：鈴木孝紀

<27th International Society of Heterocyclic Chemistry>

日時：2019年9月1日（日）～9月6日（金）  
会場：ロームシアター京都/みやこめっせ  
世話人：赤井周司、北泰行

<ISMMS-5, ISONIS-12, ICAMS-2>

日時：2019年11月21, 22, 23日  
会場：Awaji Yumebutai International Conference Center（予定）  
世話人：垣内喜代三

<Gratama Workshop>

日時：2020年3月  
場所：長崎  
世話人：深瀬浩一

<Pacifichem 2020>

場所：Hawaii

- ・ Regulation of protein-protein & protein-biomolecule interactions using Middle Sized Molecular Strategy

Organizers: Koichi Fukase, Takayuki Doi, Masahisa Nakada, Kevin Burgess (Texas A & M Univ, USA), Xiaoguang Lei



(Pekin Univ, China), Heeyoon Lee (KAIST, Korea)

• Flow Synthesis using Flow and Microreactor Systems

Organizers: Koichi Fukase, Aaron Beeler (Boston University), Shawn Collins (University of Montreal)

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究」  
反応集積化が導く中分子戦略 領域事務局

大阪大学大学院理学研究科・理学部 天然物有機化学研究室内

〒560-0043 豊中市待兼山1番1号

TEL: 06-6850-5388 | FAX: 06-6850-5419 | Email: [middle-molecule@chem.sci.osaka-u.ac.jp](mailto:middle-molecule@chem.sci.osaka-u.ac.jp)

WEB: <http://www.middle-molecule.jp>

