

## ◆ 第8回成果報告会 開催報告

2019年5月31日（金）、6月1日（土）に京都大学 桂キャンパス 船井哲良記念講堂において、令和元年度 第8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、一般の参加者を含め95名が参加した。

初日には口頭発表10件と全班員によるポスター発表64件が行われ、2日目には口頭発表10件が行われた。発表は中分子戦略に関

する未発表データや革新的な成果を含んだ最先端かつユニークな内容であり、予定時間を超過して熱心な質疑応答が行われた。初日の発表終了後にはポスター発表と同じ会場で交流会が開かれ、多くの班員、評価委員が参加し、それぞれのポスターを前に研究に関する議論の続きや情報・意見交換が活発に行われた。また、班員同士が大いに親睦を深め、共同研究を模索する良い機会にもなった。2日目の発表終了後には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。



集合写真

### 口頭発表プログラム

5月31日（金）

- A01-1 深瀬 浩一（大阪大・理）
- A01-2 田中 浩士（東工大・物質理工）
- A01-3 阿部 洋（名古屋大・理）
- A01-4 三木 康嗣（京都大・工）
- A01-5 島本 啓子（サントリー生命科学財団）
- A01-6 山田 英俊（関学大・理工）
- A02-1 田中 克典（理研）
- A02-2 高須 清誠（京都大・薬）
- A02-3 森本 善樹（大阪市大・理）
- A02-4 上田 善弘（京都大・化研）

6月1日（土）

- A01-7 後藤 佑樹（東京大・理）
- A02-5 長友 優典（東京大・薬）
- A02-6 岩崎 孝紀（東京大・工）
- A03-1 福山 高英（大阪府大・理）
- A03-2 宮村 浩之（東京大・理）
- A03-3 村井 利昭（岐阜大・工）
- A03-4 間瀬 暢之（静岡大・総合）
- A03-5 岡野 健太郎（神戸大・工）
- A03-6 折田 明浩（岡山理大・工）
- A03-7 依光 英樹（京都大・理）

（文責 浅野 圭佑）

## ◆ 新学術領域「中分子戦略」第7回若手シンポジウム開催報告

令和元年7月20日(土)、「中分子戦略」第7回若手シンポジウムが定山溪ビューホテル(札幌)にて、谷野圭持教授(北海道大)を世話人として開催された。今回も昨夏と同様、翌日の国際シンポジウムISMMSys-2との合同開催となり、若手シンポジウムとしては一日のみの開催となった。定山溪温泉は、札幌中心部からバスで1



参加者全員の集合写真

時間弱の山中に位置し、学会やシンポジウムの会場として大小のホテルが利用されている。全国各地から参加の教員および大学院生34名とISMMSys-2特別講演者であるGraham J. Bodwell教授(ニューファンドランドメモリアル大学)は正午過ぎに札幌駅前に集合し、大型バスで会場へ向かった。移動の車中では、どの店でラーメンを食したかの情報交換が行われるなど、参加者の多くが北海道の食を楽しみにして来られた様子が伺えた。

到着後は間を置かず、谷野教授の挨拶を皮切りにシンポジウムが始まった。まず、1件目の特別講演として、中田雅久教授(早稲田大理工院)に「八員炭素環を含む生物活性天然物の不斉全合成」をお話し頂いた。八員環や中員環が構築困難であることを紹介された後、独自の反応設計による打開策と天然物合成への展開について、大変分かり易くご講演頂いた。その後、若手研究者12名による口頭発表(質疑応答を含めて15分)が行われ、非常に熱がこもった質疑応答が交わされた。次に、2件目の特別講演として、山田英俊教授(関西学院理工)に「 $\alpha$ -1-4-D-グルコピラノシド環状三・四量体の化学合成」をお話し頂いた。独自の環状保護基を用いて「グルコースの立体配座の柔軟化」を実現し、存在不可能とさえ言われたミニシクロデキストリンの合成に成功するまでを裏話を含めて披露して頂いた。今年、Science誌に掲載されて大きな注目を集めた研究であり、山田教授の語り口も相まって聴衆を惹きつけるご講演であった。全ての講演で質疑応答が活発に行われたため、谷野教授が閉会を宣言した時点で、30分以上の時間超過となっていた。直ちに夕食となり、そのまま懇親会へと流れる慌ただしさであったが、ホテルの大浴場は24時間オープンであり、参加者に温泉を楽しんで頂いたのは幸いであった。

### 講演者一覧(敬称略)

特別講演 中田雅久(早稲田大理工学術院)「八員炭素環を含む生物活性天然物の不斉全合成」

山田英俊(関西学院大理工)「 $\alpha$ -1-4-D-グルコピラノシド環状三・四量体の化学合成」

口頭発表 二宮 良(京都大)、塚野千尋(京都大)、真鍋良幸(大阪大)、西本能弘(大阪大)、萬代恭子(京都大)、岡野健太郎(神戸大)、浅野圭佑(京都大)、藤川紘樹(サントリー生命科学財団)、大澤宏祐(東北大)、下山敦史(大阪大)、近藤 健(大阪大)、三木康嗣(京都大)

(文責 谷野圭持、池内和忠)

## ◆ The 2nd International Symposium on Middle Molecular Strategy for Young Scientists (ISMMSys-2) 開催報告

令和元年7月21日(日)にISMMSys-2が定山溪ビューホテル(札幌)にて、谷野圭持教授(北海道大)を世話人として開催された。この若手国際シンポジウムは本領域の若手研究者と海外の新進気鋭の研究者の交流を目的に去年から新設された。国内外合わせて教員および大学院生35名の参加があった。海外講演者としてGraham J. Bodwell教授(ニューファンドランドメモリアル大学)を招き、国内からは羽村季之教授(関西学院大)、井川貴詞准教授(大阪大)、折田明浩教授(岡山理科大)、下川淳准教授(京都大)の4人の若手研究者が講演を行った。最初に領域代表の深瀬浩一教授(大阪大)から挨拶があり、本領域の説明と本シンポジウムが国内外の若手研究者の架け橋になることの期待を込めた挨拶を述べられた。基調講演をお願いした



Graham J. Bodwell 教授の講演

した Bodwell 教授は芳香族化学分野においてトップクラスの先生であり、蛍光性化合物ピレンを巧みに利用した多様な $\pi$ -共役系有機化合物の合成と物性についてお話し頂いた。予定の講演時間を超過するほど議論が活発に交わされ、聴衆を非常に魅了した講演であった。続いて、4人の国内若手研究者の招待講演が行われた。羽村先生には高反応性中間体を用いた多環式芳香族化合物の合成について、井川先生には分散相互作用を利用したベンザインの位置選択的(2+2)環化二量化反応について、折田先生にはアミノホスホリルエチレン化合物の合成や物性および利用法について、下川先生にはヒンクデンチンAを始めとするヘテロ多環式天然物の合成について講演して頂いた。すべての講演において、若手研究者を中心として質疑応答が活発に行われた。講演時間外でも、Bodwell教授と多くの国内若手研究者が研究の議論はもちろんのこと、教育や将来のキャリアビジョンなどについて語り合っている光景が多く見られた。このように海外若手研究者と国内若手研究者の単なる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ことができた非常に有意義なシンポジウムとなった。

講演者一覧(敬称略)

基調講演

Graham J. Bodwell (ニューファンドランドメモリアル大学)



参加者全員の集合写真

「The “Pyrene”-ian Spring」

招待講演

羽村季之(関西学院大)「Efficient Access to Polycyclic Aromatic Compounds Using Reactive Molecules」

井川貴詞(大阪大)「Proximal Selective (2+2) Cyclodimerization of Benzynes Using Dispersion Interaction」

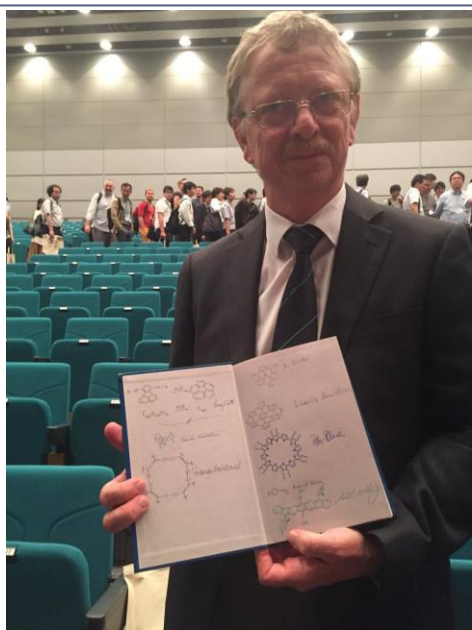
折田明浩(岡山理科大)「Amino(phosphoryl)ethynes: Synthesis, Physical Properties and Transformation to Aminotriazoles」

下川 淳(京都大)「Syntheses of Heteropolycyclic Natural Products」

## ◆ 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18)

### 開催報告

北海道らしいすがすがしい天候の下、2019年7月21日(日)–26日(金)18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-18) が、本領域の共催により開催されました。25か国、542名の参加者が札幌コンベンションセンターに集い、鈴木章先生らによる市民公開講座と勇壮な夕張太鼓のオープニングを皮切りに、Rainer Herges教授 (Keil University)のNozoe Lecture (キーノート講演)で幕が開きました。7件の特別講演 [Atsuhiko Osuka教授 (Kyoto University), Bin Liu教授 (National University of Singapore, Singapore), Chihaya Adachi教授 (Kyushu University), Thuc-Quyen Nguyen教授 (University of California, Santa Barbara, USA), Frank Würthner教授 (Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Germany), Graham Bodwell教授 (Memorial University of Newfoundland, Canada), Nazario Martín教授 (Universidad Complutense de Madrid, Spain)]に加え、30件の招待講演はすべてメインホールで行われ、パラレルセッションで実施した54件の一般講演でも活発な議論が交わされました。メインホールに隣接した会場では354件のポスター発表が行われ、181件から厳選された16件にポスター賞が、その内6件には Student Grantが手渡されました。次回ISNA-19は、2021.7.11からポーランドのワルシャワにて開催の予定です。札幌までお越しいただきました講演者、参加者の皆様に心より御礼を申し上げます。



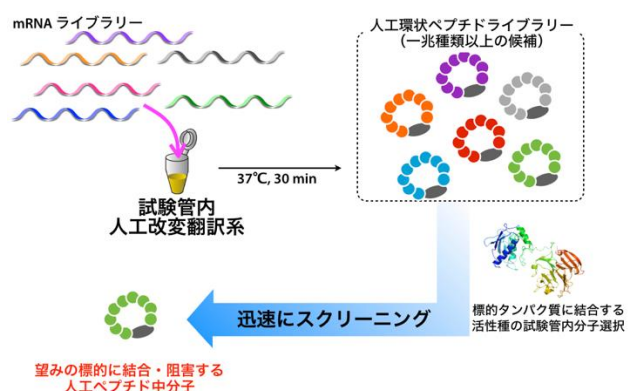
Nozoe Lecture 後の Herges 教授



学会ミキサーでの鈴木章先生による鏡開き

## ◆ 望みの生物活性をもつ人工ペプチド中分子の創製

中分子は生物機能分子のモチーフとして有望であり、小分子とバイオ医薬の谷間を埋める新機軸の創薬分子として近年大きな注目を受けています。既存の生物活性中分子開発戦略の多くは、スクリーニングで発見した天然物や人工中分子を親化合物とし、より良い活性を示すものに『改良』していくものが中心でした。一方で、東京大学大学院理学系研究科化学専攻の後藤佑樹准教授（A01 班）らは、任意の生物活性をもつ中分子を『ゼロから創製』する手法の確立に取り組んでいます。具体的には、人工改変を施した翻訳系を用いて、非常に大規模な多様性（1兆種類以上）の人工健常ペプチドの de novo ランダムライブラリーを構築します。これだけの多様性のライブラリーを用意すれば、その中に望みの新奇生物活性中分子が存在することが見込まれますが、本研究では試験管内分子選択技術を活用することで、目的活性種の効率探索を実現しています。2016-2017 年度の公募研究課題では、望みの標的に対して共有結合を介して結合する人工ペプチド中分子を創製することに成功しました。また、2018-2019 年度の公募研究課題では、特定の立体構造を有する中分子ペプチド阻害剤の開発原理の構築に取り組んでいます。一連の後藤准教授らの研究成果は、生物活性中分子を簡便に提供する新機軸の戦略として今後の発展が期待されます。

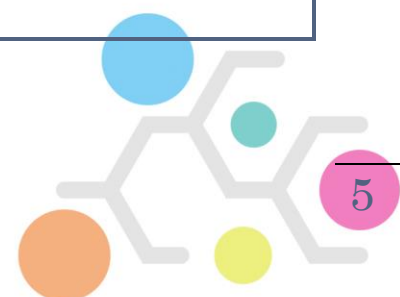


人工改変翻訳系を活用した人工ペプチド中分子の創製戦略

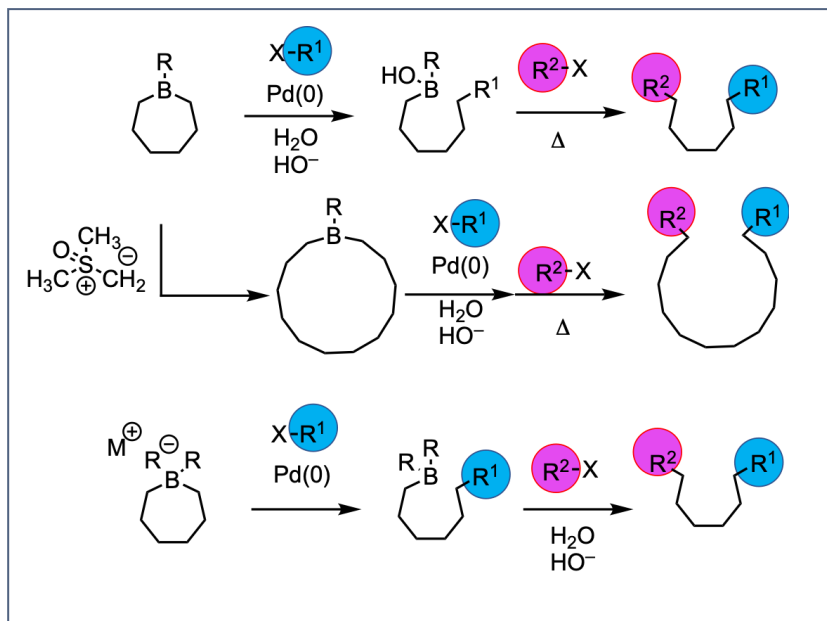
（監修 後藤佑樹）

## ◆ 環状ホウ素化合物を鍵中間体として利用する機能性分子の合成

ホウ素化合物は、その化学形（ボラン、ボリン酸、ボロン酸 そしてボラート塩）に依存した様々な化学的反応性を示します。東京工業大学の田中（浩）准教授らのグループ（A01 班）は、対称な環状ホウ素化合物が、形式的に両末端に異なるホウ素種を有する非対称鎖状化合物としてはたらくことに着眼したユニークな合成戦略の開発に取り組んでいます。



例えば、環状ボランは、開環反応を伴う鈴木宮浦反応によって、鈴木宮浦反応に対して反応性が低い鎖状ボリン酸誘導体に変換できます。そのボリン酸はより強い反応条件を用いることにより、鈴木宮浦反応が進行します。そのため、得られたボリン酸に対して新しい求核剤を加えて、加熱するだけで、段階的かつ連続的な鈴木宮浦反応を起こすことができます。さらに、メチリドを用いることで容易に環状拡大できるため、長鎖アルキルの末端に異なる置換基を有する材料や生体制御分子の合成への展開も期待できます。一方、環状ボラート塩を用いた場合には、無水条件下開環反応を伴う鈴木宮浦反応によって、無水条件



環状ホウ素化合物を用いる非対称化合物の合成

では反応しないボランが生成します。続いて、塩基性の水溶液を加えることにより、段階的かつ連続的な鈴木宮浦反応を起こさせることができます。本反応では反応性の高いボランに対する鈴木宮浦反応を2段階目に用いることができるため、反応性の低い基質に対しても連続的な反応を可能にすることが期待できます。

(監修 田中浩士)

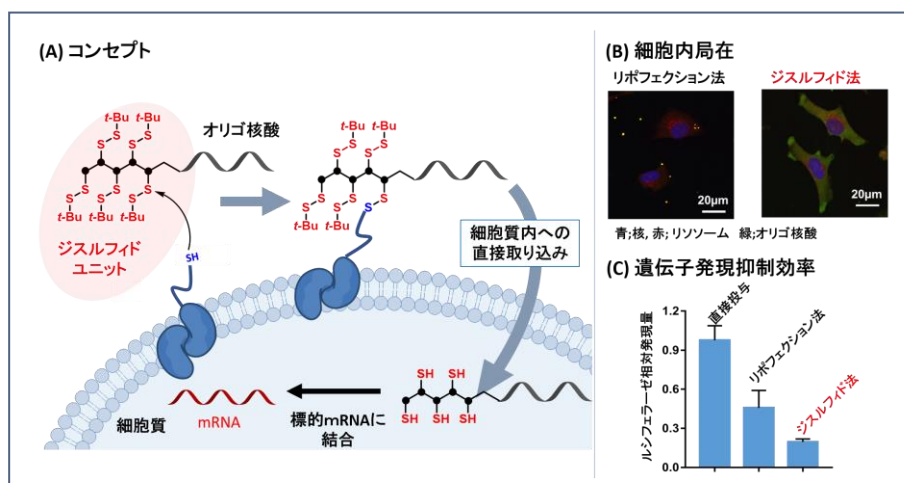
## ◆ オリゴ核酸の細胞質への直接的デリバリー

アンチセンス核酸や siRNA による遺伝子発現抑制法は、従来の低分子による医薬品では治療が困難な疾病に対する画期的な治療法として大きな期待を集めています。これらの核酸医薬においては、薬効分子であるオリゴ核酸分子がポリアニオン性であるため、細胞内への取り込み効率が低いことが大きな問題となっています。この問題を解決する方法として

リポソームを用いる手法や、リガンドコンジュゲートを用いる手法が

知られていますが、細胞質移行の効率の低さ、毒性、分子の不均一性などの観点で問題があり、これらの問題を回避した新たな手法の開発が強く求められています。

今回、名古屋大学の阿部洋教授ら (A01 班) は、オリゴ核酸分子の末端にジスルフィド構造を繰り返し導入し



オリゴ核酸の細胞質への直接的デリバリー法

たオリゴ核酸を開発しました。これは、ジスルフィド構造が細胞膜上のタンパク質が持つチオールと結合形成することで、細胞内取り込みを促進するような戦略です (図 A)。実際にジスルフィド分子ユニットを導入したオリゴ核酸の動態を解析したところ、非常に高効率に細胞内に取り込まれることが分かりました。更に特筆すべきことに、この手法ではオリゴ核酸の細胞内への取り込みだけでなく、細胞質への移行も非常に迅速かつ効率的であることが見出されました。細胞へのオリゴ核酸投与後 10 分後の顕微鏡観察においては、従来のリポフェクション法ではオリゴ核酸がエンドソームに局在しているのに対し、本ジスルフィド法ではオリゴ核酸は細胞質に局在していることが分かりました (図 B)。核酸医薬の標的分子は主に細胞質に存在するため、この迅速かつ高効率な細胞質分布は医薬応用に向けて望ましい特徴です。また、実際に siRNA に導入した場合に、リポフェクション法を凌駕する遺伝子サイレンシング効果を示しました (図 C)。現在複数の製薬会社とともに医薬応用に向けた共同研究プロジェクトに着手しており、本手法の実用化に向けて研究を進めています。

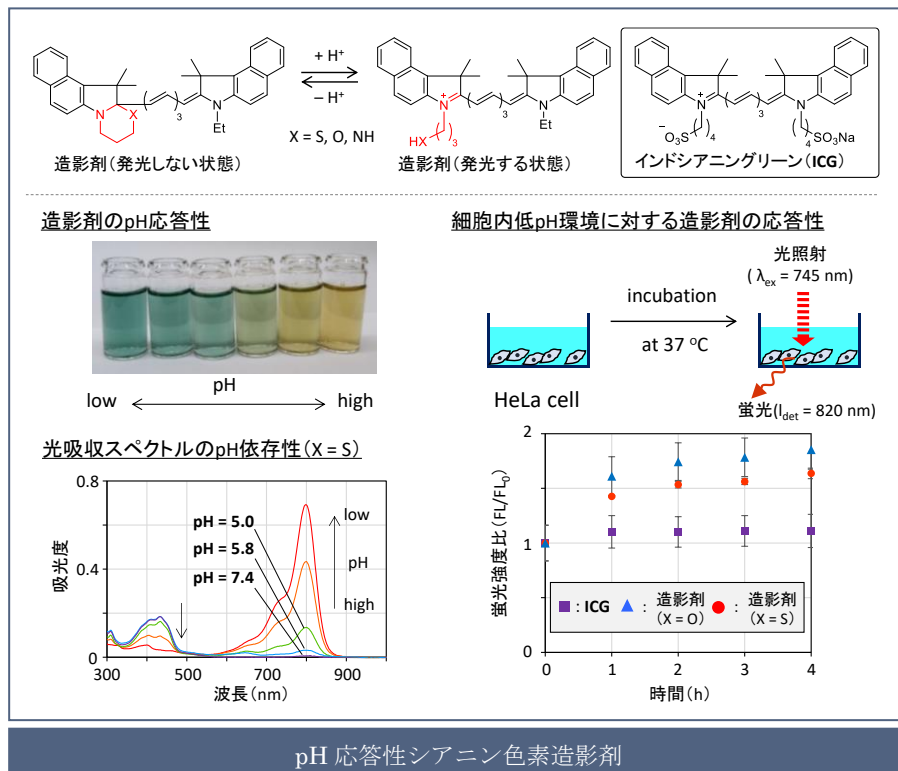
(監修 阿部 洋)

## ◆ pH 応答性シアニン色素造影剤の開発

腫瘍の高コントラストな可視化は、がんの完治、寛解の可能性を高めるため、活発に研究されています。特に、光励起を用いる蛍光イメージングは患者への負担の小さい診断法として利用されています。血管造影剤として認可されている近赤外色素 インドシアニングリーンを母体とする薬剤が、蛍光イメージングに利用できる造影剤として知られますが、正常組織、腫瘍組織の区別なく蛍光を発するため、コントラストの低下を引き起こしていました。京都大学の三木 (A01 班) らの研究グループは、インドシアニンググリーンに求核性官能基を修飾することで、pH 応答性を示す新しい

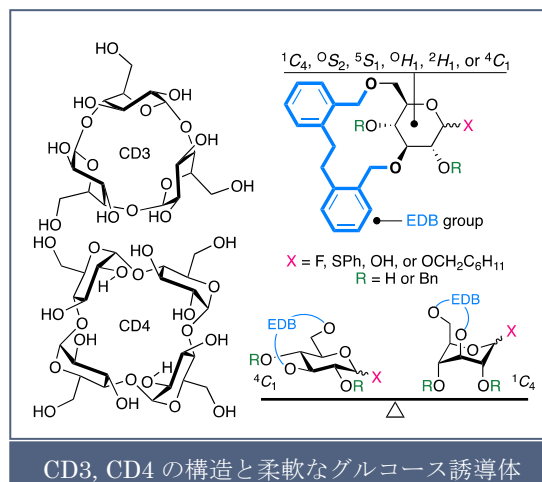
造影剤の開発に成功しました。この造影剤は、求核性官能基の種類を変化させることで、望みの pH 領域で発光するよう調節が可能です。特に、求核性官能基としてメルカプト基を採用することで、正常組織近傍の中性環境では発光せず、腫瘍組織近傍の弱酸性環境で発光する造影剤が創成されました。この造影剤は、腫瘍細胞内の低 pH 環境を識別し、発光することも明らかにされています。ごく最近、腫瘍ターゲティング中分子と複合化した造影剤も開発されており、*in vivo* 蛍光イメージング、光音響イメージングへの応用が期待されます。

(監修 三木康嗣)



## ◆ $\alpha$ -1-4-D-グルコピラノシド環状 3 および 4 量体の合成

シクロデキストリン (CD) は、環状化した  $\alpha$ -1-4-D-グルコピラノシドのオリゴマーで、6~8 量体 (CD6~CD8) が主に知られています。これらは D-グルコースだけで構成され、毒性がなく、酵素法で大量合成されるため安価であることから、科学研究のみならず一般製品にも、主にその包摂能を用いて広く活用されています。より大きな CD は CD35 まで確定されており、小さな方では横浜市立大学の中川先生らが 1994 年に化学合成した CD5 が、これまでの最小でした。さらに小さな CD3 と CD4 は、 $\alpha$ -1-4-D-グルコピラノース本来の安定な立体配座を保つことが難しく、その存在はこれまで疑問視されてきました。

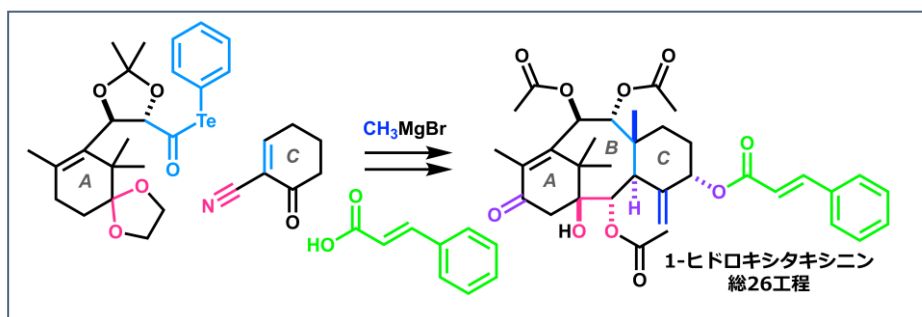


関西学院大学の山田 (A01 班) らは、CD3 と CD4 の存在を、化学合成することによって実証しました。両者を合成できた要因は、グルコピラノース環を柔軟化する方法の創出にあります。グルコースは、その 3 位および 6 位酸素を 1,1'- (エタン-1,2-ジイル) ジベンゼン-2,2'-ビス (メチレン) (EDB) 基で架橋すると、2 位や 4 位酸素上の保護基の有無や、アノマー位の置換基の種類と立体化学などの些細な違いによって、同一の骨格を持ちながらも、ピラノース環の立体配座が 4C1 と 1C4 の間で大きく変化しました。グルコースが「柔軟化した」と表現したこの現象は、グルコピラノース環が本来の 4C1 配座で居ようとする性質と、ピラノース環上の離れた位置にある酸素を架橋したことによる立体配座をアキシアル・リッチにしようとする性質が、拮抗した結果であると考えられます。また架橋した EDB 基はピラノース環の  $\beta$  面を跨いで、その面での立体障害となり、CD 合成に不可欠なグリコシル化反応に  $\alpha$ -選択性を提供しました。このグリコシル化反応を繰り返し、CD3 と CD4 の合成に成功しました。単結晶 X 線構造解析の結果、CD3 には空孔がないことが明らかになりましたが、CD4 には、小さな化学物質の包摂等が期待できます。

(監修 山田英俊)

## ◆ 1-ヒドロキシタキシニンの全合成

東京大学大学院薬学系研究科の長友(A02 班)らの研究グループは多様な官能基を多数有する複雑天然物の全合成に取り組んでいます。1-ヒドロキシタキシニンはイチイ科の植物から単離される天然物であり、マウス白血病細胞やヒト扁平上皮癌細胞に対して細胞毒性を示します。複雑に縮環した 6/8/6 員環炭素骨格に多数の高反応性の酸素官能基を有している本化合物およびその類縁体はタキサンジテルペンと総称され、有用な生物活性天然物群として注



目されています。本化合物およびその類縁体はタキサンジテルペンと総称され、有用な生物活性天然物群として注



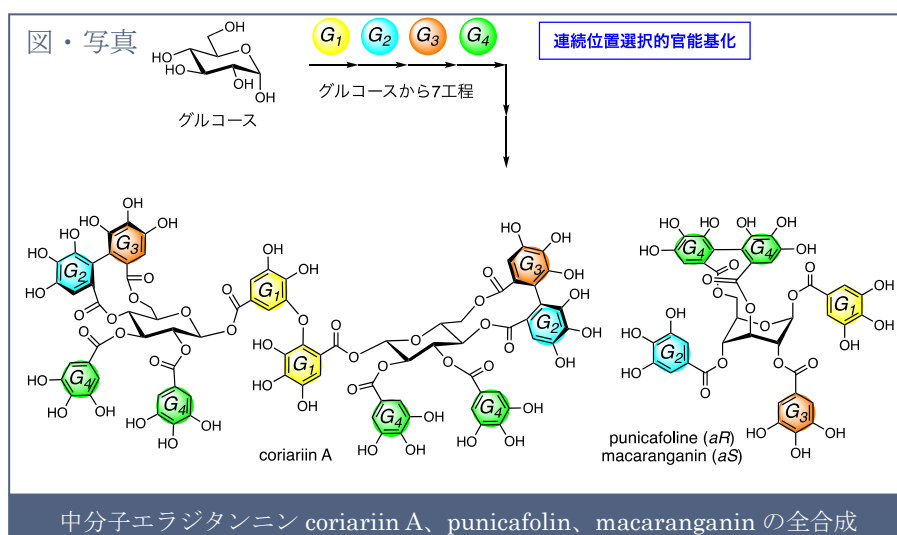
目されています。

本化合物の化学構造の特徴として、2つの第4級炭素と6つの不斉中心を含む歪んだ8員環構造が挙げられます。今回、本研究グループは、独自に開発した化学・立体選択的なラジカルカップリングを鍵反応として用いることで、複雑な環構造を効率的に構築し、標的分子1-ヒドロキシタキシニンの全合成を26工程で達成しました。本研究の応用展開により、抗がん剤タキソールのような、より高酸化度かつ強力な生物活性を有するタキサンジテルペン類の創出が期待されます。

(監修 長友優典)

## ◆ 連続位置選択的官能基化に基づく配糖体中分子合成

エラジタンニン類は千種を超える多様性を持つ植物由来ポリフェノール天然物です。グルコースを基本構造として、没食子酸あるいはその誘導体がどの水酸基にいくつ結合するかによって多様性を獲得しており、ほとんどの化合物が分子量500を超える中分子に分類されます。多様な生物活性が報告されており、詳しく調べるためには化学合成



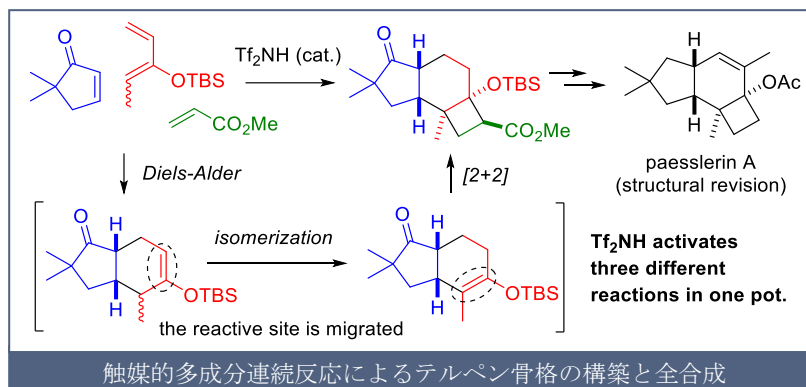
が必要になりますが、グルコースが

多数の水酸基を持つため、その選択的変換には多段階の保護・脱保護を要します。その結果、合成は煩雑化を免れず、合成工程の半数以上を保護・脱保護が占めることも少なくありません。京都大学化学研究所の上田善弘助教 (A02)らは、多数の水酸基を有するポリオール化合物の選択的官能基化研究に取り組んでおり、独自の手法をエラジタンニン合成へ展開しました。グルコースの狙った水酸基上に没食子酸ユニットを順次位置選択的に導入する触媒的手法を新たに開発することで、グルコースからわずか7工程で punicafolin 及び macaranganin の世界初の全合成を達成しました。また、エラジタンニンが二量化した天然物 coriariin A にも同様の連続位置選択的官能基化戦略は展開可能で、グルコースから7工程での全合成が可能となりました。位置選択的官能基化反応は多官能基性物質の合成に強力な威力を発揮するため、上田助教らによるさらなる位置選択的反応開発と中分子の効率的合成が大いに発展することが期待されます。

(監修 上田善弘)

## ◆ 一種の触媒で複数の異なる反応を活性化し複雑構造を構築する

複雑な分子構造をもつ化合物を構築するには、いくつかの合成中間体を単離生成しながら多段階の反応を経由する合成法が一般的です。一方、連続反応や多成分反応とよばれる方法では、複数の官能基に対して連続的に電子が移動して複数の結合が一挙に形成されます。そのため、反応・精製過程が短縮でき、経済的かつ省資源的に目的化合物を得ることができる特徴がありま



す。しかし、それを高選択的かつ高収率に行なうことはしばしば困難となります。

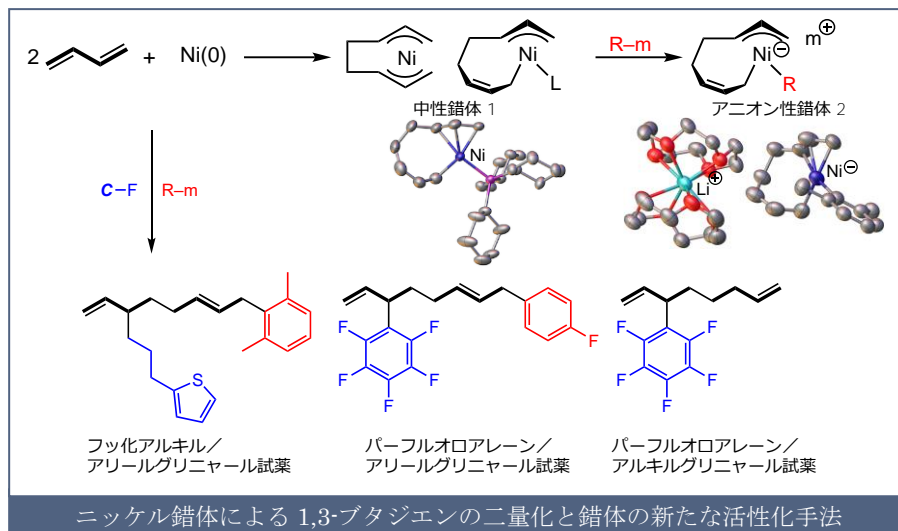
京都大学大学院薬学研究科の高須清誠教授らのグループ（A02 班）は、生物活性物質や機能性有機材料の合成を前提とする触媒的な連続反応や多成分反応の開発研究に取り組んでいます。多くの触媒的連続反応ではその触媒は同じ様式の反応を連続的に活性化するのですが、同一触媒が異なる様式の様々な反応を活性化する触媒的連続反応を開発することで複雑度の高い分子構造を容易かつ効率的に与えるプロセスを見出しました。彼らはトリフルイミド ( $\text{Tf}_2\text{NH}$ ) という強力なブレンステッド酸が触媒する反応を多く見出していました。それを巧妙に組み合わせることでプロトイルダンと呼ばれる一連の生物活性テルペンの基本骨格を一挙に構築することに成功しました。この反応では、 $\text{Tf}_2\text{NH}$  触媒が Diels-Alder 反応、シリルエノールエーテルの異性化、[2+2]環化付加を連続的に秩序よく進行させるだけでなく、連続反応中に反応点（結合形成起点）を移動させることで生成物の構造多様性を拡張することができます。興味深いことに、同じ基質にルイス酸触媒 ( $\text{EtAlCl}_2$ ) を用いるとステルプラン型テルペンの骨格が構築されますことも明らかにしました。本反応を利用して、抗腫瘍活性をもつパesslerin A やアレロパシー活性を示すメレオリドなどの天然物全合成に成功しています。これらの手法をさらに発展させることで、より魅力的な生物活性を示す中分子型生物活性天然物の合成が比較的容易に実現できることが期待されています。

（監修 高須清誠）

## ◆ ニッケル錯体の新たな活性化手法

ニッケルを触媒とした 1,3-ブタジエンの酸化的二量化反応は安価な炭素資源である 1,3-ブタジエンから様々な C8 化合物を作る有用な反応です。二分子の 1,3-ブタジエンが低原子価ニッケル上で酸化的二量化反応を起こして生じる中間体  $\text{Ni}(\text{C}_8\text{H}_{12})(\text{L})$  (1) 錯体については半世紀以上に予想されていましたが、その分子構造には不明な点が残されていました。東京大学大学院工学系研究科の岩崎准教授（A02 班）は、錯体 1 の分子構造を単結晶 X 線結晶構造解析により初めて明らかにしました。

さらに、錯体 1 の新たな活性化手法としてグリニャール試薬などの有機金属試薬を作用させ、アニオン性の高配位化学種 2 とすることにより、様々な炭素求電子剤と 1,3-ブタジエン由来の C8 炭素骨格が反応することを明らかにしました。この活性化手法により、1,3-ブタジエン 2 分子と炭素求電子剤、有機金属試薬との四成分連結反応が可能となりました。多成分連結反応では分子の繋

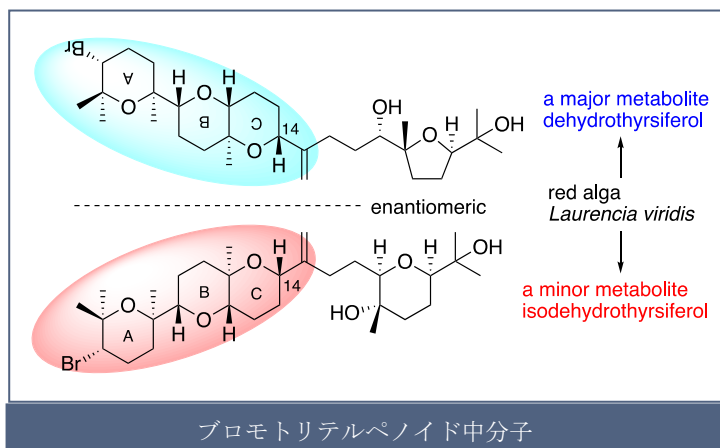


がり方や、導入される分子の数の制御がしばしば問題となります。岩崎准教授らが開発した活性化手法を利用すると、4つの分子が秩序よく連結され、完全な選択性で単一の生成物を得ることができます。これらの知見は、結合形成反応の集積化によって、単純な分子から複雑な分子を合成する手法の開発につながると期待されます。

(監修 岩崎孝紀)

## ◆ 反応集積化による海藻成分ブロモトリテルペノイド中分子の合成研究

紅藻が生産するチルシフェロール類と呼ばれているブロモトリテルペノイド中分子はこれまでに 30 種ほどが知られている。共通構造として ABC 環部を有しており、C14 位にバラエティーのある側鎖をもつユニークな構造をしている。最近、同一種の紅藻 *Laurencia viridis* から共通構造である ABC 環部の絶対配置がエナンチオメリックな関係にある分子も見出されており、天然物としては極めて興味深い分子群である。本中分子は A 環に特徴的な臭素原子を含むテトラヒドロピラン (THP) 環を有しており、生物活性としては強いもので P388 マウス白血病細胞に対して  $IC_{50} = 0.47 \text{ nM}$  の強力な細胞毒性を示すものも報告されている。チルシフェロール類のうちいくつかの化合物の化学合成が報告されてい



るが、本微量天然物の構造活性相関や作用機構研究を行うにはより効率的な化学合成法の開発が必要である。特徴的な含臭素 THP 環の構築法としてはヒドロキアルケンからのプロモカチオンによるプロモエーテル化反応が直裁的であると思われるが、今のところ含臭素 THP 環の位置及び立体選択的な化学合成法はない。一方、含臭素トリテルペノイド中分子の生合成は最近の研究から、オキソバナジウム(V) を活性部位にもつバナジウム依存型プロモペルオキシダーゼ (VBPO) 酵素が関与していると考えられている。本酵素はプロモカチオン等価体を発生させる酵素であり、含臭素 THP 環の形成を触媒していると考えられる。大阪市立大学の森本善樹教授 (A02 班) らは、細胞毒性ブロモトリテルペノイド中分子の構造活性相関や作用機構研究および生合成研究に貢献するため、

化学合成と VBPO 酵素合成との反応集積化による本中分子群の効率的合成法の開発に取り組んでいる。今後の成果に期待したい。

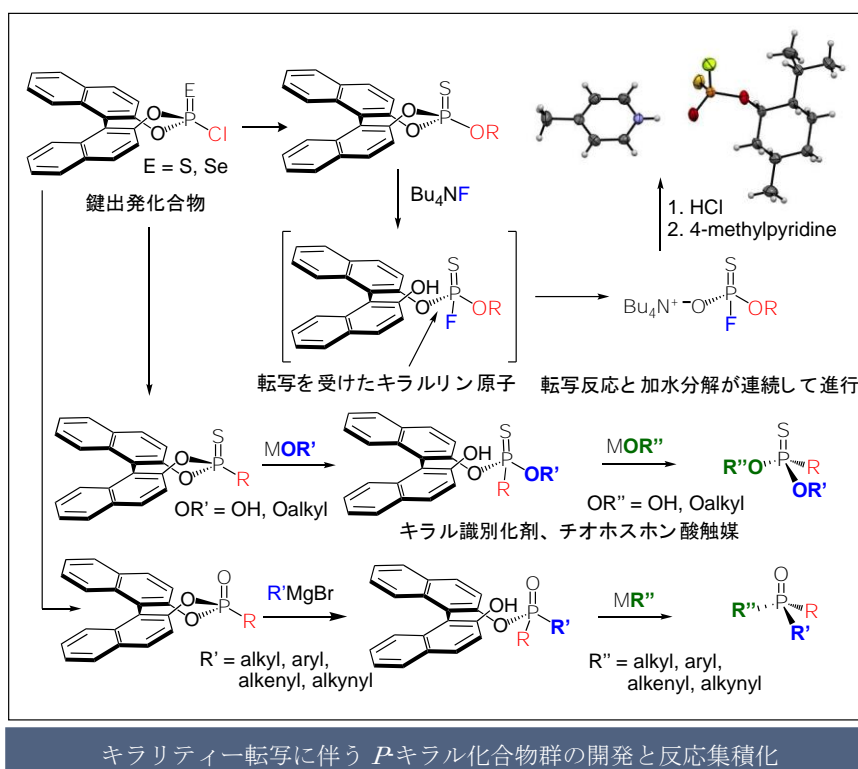
(監修 森本善樹)

## ◆ キラリティー転写の反応集積化による *P*-キラル化合物の合成

含窒素化合物とは異なり、有機リン化合物は三配位から六配位までの安定な化合物群を与えることができます。さらにリン原子上に異なる置換基を導入すると、リン原子がキラルな、いわゆる *P*-キラル化合物群が構成されます。そのうち光学活性三配位リン化合物は、遷移金属に対する光学活性配位子や光学活性求核触媒として広く利用されています。また *P*-キラル四配位化合物は生体分子に広く見られること、またリン原子上に、酸素、硫黄、セレン、窒素原子のようなヘテロ原子を含む置換基をリン原子上に導入すると、リン原子周りの立体環境やリン原子の親電子性を変化させることができ、

生体内での代謝安定性の制御も可能になります。そのためそれらの一般的合成法の開発は重要な課題の一つです。その中岐阜大学の村井 (A03 班) らは、ビナフチル基を有する四配位リン化合物への求核剤の付加が、ビナフチル基の軸不斉の、リン原子の中心性不斉への転写を伴って進行し、*P*-キラル化合物が高選択的に得られることを発見しました。転写反応のプロトコールは、チオリン酸誘導体を出発化合物に、求核剤としてはフッ化物イオンが利用されていますが、出発化合物のリン原子上にはビナフチルオキシ基と、炭素あるいは様々なヘテロ原子置換基を導入した基質を用いることができること、また求核剤としても炭素からヘテロ原子求核剤まで幅広い組合せが可能であること、その組合せの適用範囲が拡大されることで、従来法では合成に多段階を要する *P*-キラル化合物群の新たな一般的合成法が提供されることが期待されます。

(監修 村井利昭)



## ◆ ファインバブルフロー有機合成：後処理を必要としないモノづくりを目指し

て

医薬・農薬・香料などの高付加価値ファインケミカルズ

(Fine Chemicals, FC) による

恩恵を多くの人々が享受する

には、安全かつ安価な FC の生

産が望まれています。しかし、

FC の連続合成は、その工程数の

多さからフロー化が難しいと

されています。その一つの解決

策として、後処理が容易または

不要な反応の開発を追究する

ことにあります。この課題に対

し、静岡大学グリーン科学研究所の間瀬 (A03 班) は、気体が

関与する反応や化学量論的

反応など、クリーンかつシンプ

ルな手法の開発に取り組んでい

ます。そして、液体中に気体を

高濃度に分散する日本独自の技術であるファインバブル (FB) に着目し、FB-スラグフロー法を新たに提案しまし

た。従来、高温・高圧を必要としたフェノール 1 の水素添加において、最小限の水素量 (2 当量) で収率 88%、選

択性 90:10、水素消費効率 91% でケトン体 2 を得ることに成功しました。従来の Slug や Bubbling 手法と比較して、

目に見えない泡を利用する FB-Slug 手法の水素溶解・含有能力が高いことから、高効率水素添加の開発につなが

ったと考えられます。さらに、急速的・物質選択的に加熱または停熱する特性を有するマイクロウェーブ ( $\mu W$ )、

ならびにインライン解析を利用することにより、機械学習によるフロー反応条件迅速最適化手法を開発しました。

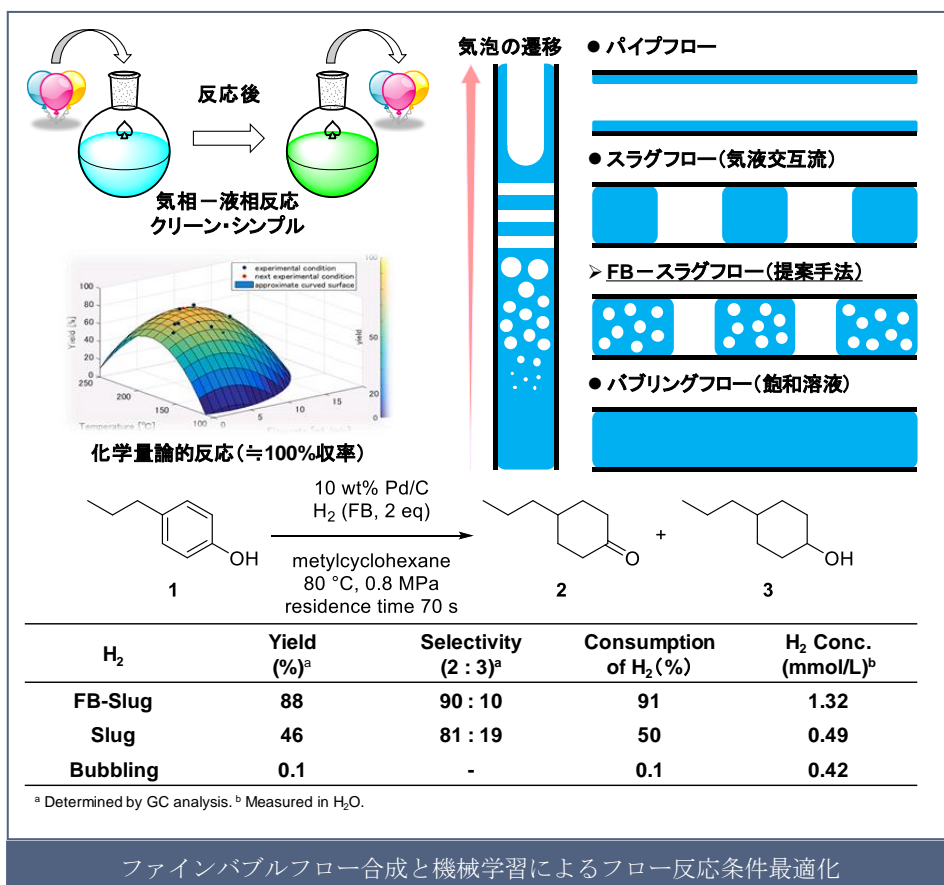
その結果、フィッシャーインドール合成において、3 実験 (計 30 分) で予想収率 95.4% となる反応条件が予測さ

れ、実際に収率 96.8% でインドールが得られました。計算上、月産 23 kg、年産 284 kg の生産性となることから、

小規模のプラントをデスクトップ上で構築できたと言えます。さらに、静岡大学で発見されたフェアリー化合物

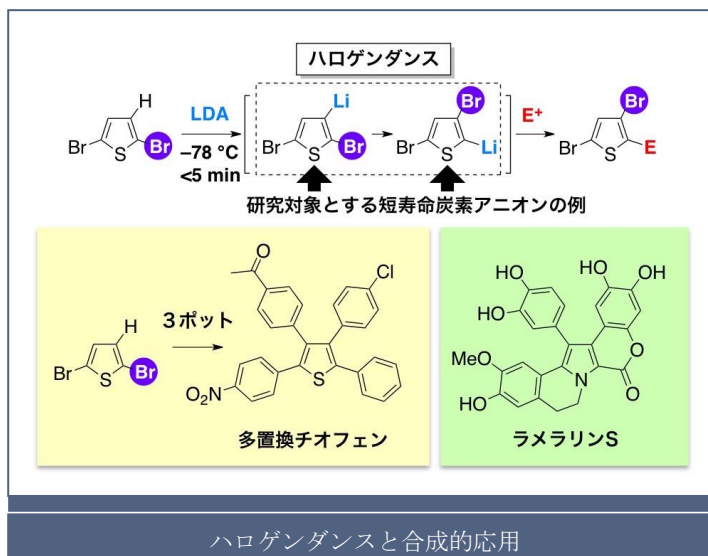
(植物成長調節剤) のフロー法による多段階合成に取り組んでおり、フロー手法の一般化の推進が期待されます。

(監修 間瀬暢之)



## ◆ ハロゲンダンスの制御を鍵とするヘテロ芳香族化合物の集積的合成

ハロゲンダンスとよばれる、ブロモ基を有するヘテロアリーリチウムの形式的ハロゲン-リチウム交換反応は、通常の芳香族求電子置換反応では導入が難しい位置にブロモ基を移動させながら、ワンポットでの求電子剤の導入が可能です。ブロモ基は多様な化学変換の足がかりとして信頼性を有するため、この反応を制御できれば、ヘテロ芳香族を含む中分子医薬や共役系機能分子の直接的かつ効率的な合成につながります。一方で、ハロゲンダンスの中間体である有機リチウムは、高い反応性のために比較的短寿命であり、適用可能な基質はチオフェンやフランに限られていました。



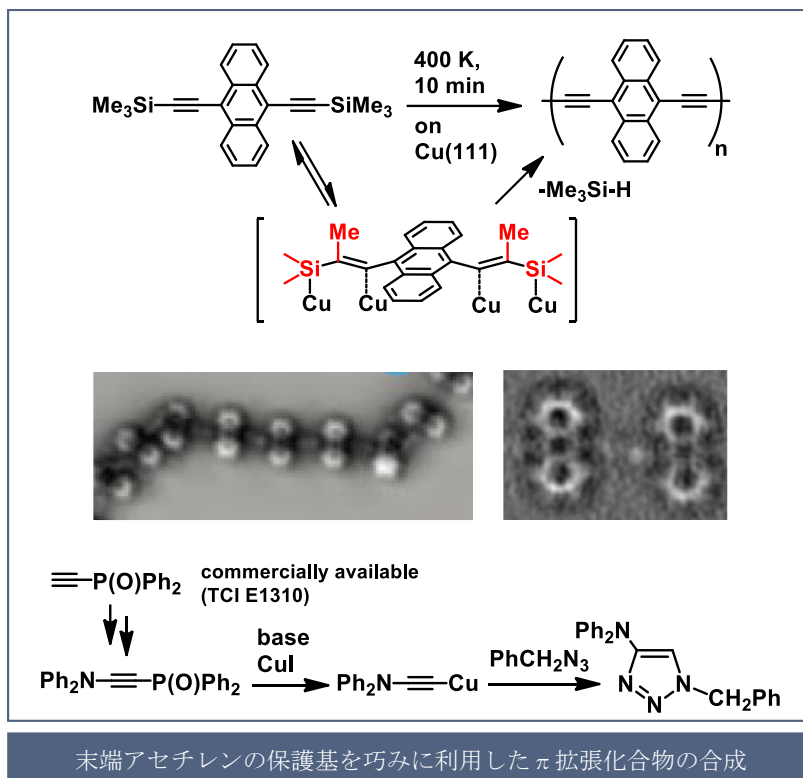
神戸大学の岡野健太郎 准教授 (A03 班) らは、ハロゲンダンスにおいて生じる二種類の有機リチウムを選択的に捕捉する手法の開発に取り組んでいます。具体的には、フローマイクロリアクターや、独自に見出した精密 in situ トランスメタル化を駆使して、多置換チオフェンを短段階で合成しています。また、これまで例がなかったピロールのハロゲンダンスにも成功し、ラメラリン類の全合成を達成しています。さらに、本手法はピリジンやピリダジンなどの六員環ヘテロ芳香族化合物にも適用できます。今後、幅広い置換様式を有するブロモ化されたヘテロ芳香族化合物を起点として、機能性中分子の合成に応用されることが期待されます。

(監修 岡野健太郎)

## ◆ 末端アセチレンの保護基を巧みに利用したアセチレンの変換反応

炭素-炭素三重結合をもつアセチレンは、剛直な骨格と豊富な $\pi$ 電子を有するため特異な化学的および物理的性質を示す。岡山理科大学の折田教授らのグループ (A03 班) は、これまで歪んだ三重結合を有する環状アセチレンの簡便合成や環歪みの開放を利用した渡環反応など新たな骨格・機能を持つ $\pi$ 共役化合物の創製に取り組んできました。最近彼らは、末端アセチレンの保護基を巧みに利用した新たなアセチレン誘導体や $\pi$ 拡張化合物の合成に取り組んでいます。例えば、9, 10 位をトリメチルシリルエチニル基で置換したアントラセンを高真空下で銅(111)面に蒸着し、400K でアニーリングした場合には、脱シリル化反応を伴った Glaser 型カップリングが生起し、アントリレンブタジイニレン オリゴマー (anthrylene-butadiynylene oligomer) が得られます。この反応ではアニーリング前に、ケイ素上からアセチレン炭素へメチル基が転位し、ケイ素-銅結合およびビニル炭素-銅結合をもつ興味深い中間体の生成を AFM で観測することができます。また、折田らは末端アセチレンの新たな保護基としてホスホリル基( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$  基)を開発しており、その強力な電子求引効果を利用することで、これまで高活

性なため取扱いが困難であったイナミン (アミノアセチレン) 誘導体を簡便に合成, 単離することにも成功しています. ここで得られたホスホリルイナミンは脱ホスホリル保護に続く Huisgen 環化付加によりアミノトリアゾールの合成に利用できます. この反応の鍵となるホスホリルエチンは最近になって東京化成(TCI)から市販されました.



(監修 折田明浩)

## ◆ 業績

### ・受賞

大石 徹 (A02班 研究代表者)

日本化学会第36回学術賞 (平成30年度) (2019.3.17)

若宮佑真 (D3) (A02班 大石 徹グループ)

日本化学会第 99 春季年会(2019)学生講演賞 (2019.4.11)

近藤 晃 (D3) (A01計画班 垣内史敏グループ)

日本化学会第 99 春季年会(2019)学生講演賞 (2019.4.11)

中川 翔 (D3) (A01 計画班 深瀬浩一グループ)

日本化学会第 99 春季年会(2019)学生講演賞 (2019.4.11)

## ◆ 今後の予定

### 【令和元年度】

・主催

<第9回成果報告会>

日時：2020年1月24、25日

場所：大阪大学、豊中キャンパス南部陽一郎ホール

世話人：深瀬浩一

・共催

<27th International Society of Heterocyclic Chemistry>

日時：2019年9月1—2日

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

<第36回有機合成化学セミナー>

日時：2019年9月17—19日

会場：ぎふ長良川温泉『ホテルパーク』

世話人：村井利昭

<第9回CSJ化学フェスタ2019>

日時：2019年10月15—17日

会場：タワーホール船堀

世話人：田中克典

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

日時：2019年11月21, 22, 23日

会場：Awaji Yumebutai International Conference Center

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





【令和2年度】

・共催

<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

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

