

◆ 平成30年度第6回成果報告会報告

2018年6月1日（金）、2日（土）に早稲田大学国際会議場（井深ホール・第一～第三会議室）において、平成30年度第6回成果報告会が開催された。本成果報告会は公開シンポジウムとして開催されたため、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101名であった。1日には口頭発表9件と全班員によるポスター発表が行われ、2日には口頭発表7件が行われた。発表は中分子の研究分野における未発表データ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。1日の発表終了後には大隈ガーデンハウスで交流会が開かれ、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。また、班員が大いに親睦を深める機会となった。2日の発表終了後には1～3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。



班員および評価委員と班友の集合写真

プログラム

6月1日（金）

12:00-13:00 受付
 13:00-13:10 領域代表挨拶（深瀬浩一）
 13:10-13:30 垣内 史敏
 13:30-13:50 藤本 ゆかり
 13:50-14:10 新藤 充
 14:10-14:30 二木 史朗
 14:30-15:15 ポスターセッション（A01, A02, A03 奇数番）
 15:15-16:00 ポスターセッション（A01, A02, A03 偶数番）
 16:00-16:20 平井 剛
 16:20-16:40 徳山 英利
 16:40-17:00 大石 徹
 17:00-17:20 赤井 周司
 17:20-17:40 谷野 圭持
 18:00-20:00 交流会

6月2日（土）

9:30- 9:50 大栗 博毅
 9:50-10:10 跡部 真人
 10:10-10:30 網井 秀樹
 10:30-10:45 コーヒーブレイク
 10:45-11:05 依光 英樹
 11:05-11:25 菅 誠治
 11:25-11:45 垣内 喜代三
 11:45-12:05 細谷 孝充
 12:05-12:10 閉会挨拶（深瀬浩一）
 12:10-13:10 班会議

（文責 中田雅久）

◆ 新学術領域「中分子領域」 第5回若手シンポジウム開催報告

平成30年8月17日(金)に、第5回若手シンポジウムが国民宿舎シーパル須磨(神戸)にて、西本能弘・小西彬仁(ともに阪大院工・安田研助教)を共同世話人として開催された。今回は翌日の国際シンポジウムISMMSys-1との共同開催であったため、若手シンポジウムとしては一日での開催となった。全国各地から、教員および大学院生35名の参加があった。



参加者全員での集合写真

領域代表の深瀬浩一教授(阪大院理)のご挨拶を皮切りにシンポジウムが始まった。特別講演では、「典型金属の性状制御」という演題で、安田誠教授(阪大院工)にご講演いただいた。スズやインジウム、ホウ素といった元素の合成的活用を中心に、歴史的な経緯から最新の研究成果に至るまで大変分かりやすくご講演いただいた。先生の気さくなお人柄も相まって、活発な質疑応答が行われた。さらに、若手研究者14名による口頭発表(15分)も行われた。非常に熱がこもった質疑応答が行われ、予定時間を大きく超過するほどであった。次回の若手シンポジウムのお世話をさせていただき大石徹教授(九大院理)のご挨拶で閉会となった。

また、夕食時からは、翌日のISMMSys-1特別講演者であるNoah Burns先生(スタンフォード大学)も加わられた。先生の明るいお人柄で学生も交えた自由な議論が行われた。海外の先生をお招きするのは初めての試みだったが、参加者、特に大学院生にとって良い経験となった。引き続き行われた懇親会では、自分の専門分野の枠を越えて深夜まで化学や教育についての活発な意見交換が行われ、アットホームな雰囲気です建設的な議論が随所で展開された。分野横断的な本領域の良さが活かされた有意義なシンポジウムとなった。

講演者一覧(敬称略)

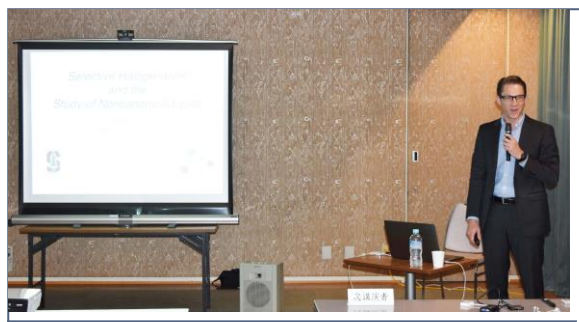
特別講演 安田 誠(阪大院工)「典型金属の性状制御」

口頭発表 若森晋之介(関西学院大)、奥田靖浩(岡山理科大)、佐古真(大阪大)、池内和忠(北海道大)、渡邊賢司(理化学研究所)、西川慶祐(大阪市立大)、森本浩之(九州大)、松本晃(京都大)、浅野圭祐(京都大)、三木康嗣(京都大)、上森理弘(早稲田大)、岩崎孝紀(東京大)、長友優典(東京大)、岡野健太郎(神戸大)

(文責 西本能弘)

◆ The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy for Young Scientists (ISMMSys-1) 報告

平成30年8月18日(土)にISMMSys-1が国民宿舎シーパル須磨(神戸)にて、西本能弘・小西彬仁(阪大院工・安田研助教)を共同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今回から新設された。国内外合わせて教員および大学院生36名の参加があった。海外若手講演者としてNoah Burns先生(スタンフォード大学)を招き、国内からは鬼塚和光助教(東北大)、梅宮茂伸助教(東北大)、上田善弘助教(京都大)、西本能弘助教(大阪大)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橋かけ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Burns先生は天然物合成分野において注目されている若きライジングスターであり、先生の最新の研究成果であるアルケンの不斉ハロゲン化とnoncanonical lipidの全合成を紹介された。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。鬼塚先生にはDNAとRNAを標的にした擬ロタキサン形成法の開発について、梅宮先生には酸素を用いた新規ネフ反応の開発について、上田先生には無保護グルコースの選択的官能基化を鍵としたエラジタンニン類の全合成について、西本先生には高周期典型金属触媒を用いたエノールエーテルと有機ケイ素化合物のカップリング反応について講演していただいた。すべての講演において、若手研究者を中心に質疑応答が活発に行われた。講演時間外でも、Burns先生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はなく、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。



Burns先生の講演



参加者全員での集合写真

講演者一覧(敬称略)

基調講演

Noah Burns (スタンフォード大学)
「Selective Halogenation and the Study of Noncanonical Lipids」

招待講演

鬼塚和光(東北大) 「Nucleic Acid Templated Reactions and Automatic Pseudorotaxane Formation」
梅宮茂伸(東北大) 「Development of Nef Reaction with Molecular Oxygen and Total Synthesis of Latanoprost」
上田善弘(京都大) 「Total Synthesis of Ellagitannins Based on Sequential Site-Selective

Functionalization of Unprotected D-Glucose]

西本能弘 (大阪大) 「Coupling Reaction of Enol Derivatives with Organosilicon」

(文責 西本能弘)

◆ International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS) の開催

International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS) が本領域共催のもと、2018年8月25日に開催された(会場: 京都大学理学研究科セミナーハウス、議長: 依光英樹(京都大学大学院理学研究科化学専攻、副議長: 村井利昭(岐阜大学工学部))。国内外から122人(一般: 59人、学生: 63人)が参加し、特別講演10件、招待講演8件、さらにポスター発表58件が行われた。特別講演者であるManuel Alcarazo (Georg-August-University Göttingen)、Xuefeng Jiang (East China Normal University)、



Chin-Fa Lee (National Chung Hsing University)、Nuno Maulide (University of Vienna)、David J. Procter (University of Manchester)、Patrick Walsh (University of Pennsylvania)、Michael Willis (University of Oxford)、土肥寿文(立命館大)、浦口大輔(名古屋大)、平野康次(大阪大)はいずれも典型元素を利用した有機合成に関する世界トップクラスの研究者であり、最新の研究成果に関する魅力的な講演の連続であった。国内の若手研究者を中心に依頼した招待講演においても、エネルギーシユな化学を拝聴することができ、有機合成化学における日本の先進性を改めて感じさせられた。ポスター発表も非常に盛況であり、特別講演者や招待講演者も交え、各所で活発な議論が行われた。学生や若手研究者と、海外の一流研究者との交流の場としても有意義であったと思われる。また日本化学会の支援のもと、学生講演者から優秀ポスター発表6件(Chemistry Letters Young Award 3件、BCSJ Award for Poster Presentation 3件)が選出され、閉会式において村井副議長より各賞が贈呈された。

ご参加・ご協力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。

(文責 依光英樹)

〈領域研究紹介〉

◆ ライフサイエンス研究に役立つ“逐次分子連結反応”の開発

東京医科歯科大学の細谷ら（A01 班）の研究グループでは、生命科学研究に役立つ手法の開発を目指し、逐次分子連結反応に着目し、基礎から応用まで一貫して研究に取り組んでいます。

本研究グループは以前、生物活性化合物に2種のアジド基を導入したジアジド化合物が光アフィニティプローブとして有用であることを報告しています。脂肪族アジド基と芳香族アジド基の光に対する反応性が大きく異なることを発見し、これら2種のアジド基を順次分子連結に利用することで、生物活性化合物の標的分子を同定できる独自の手法を開発しました。

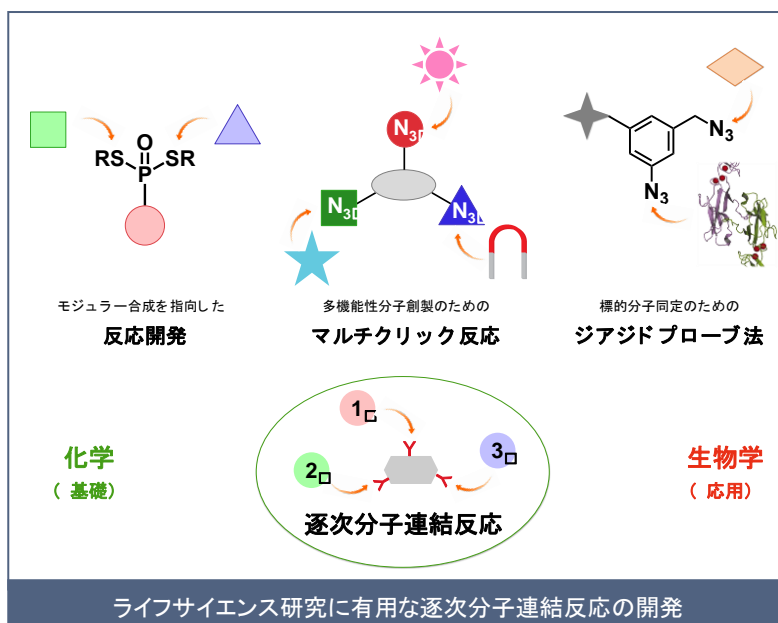
本手法を利用して、現在も様々な共同研究に取り組んでいます。

このような役立つ手法の開発のためには、独創的な基礎研究が不可欠です。同グループは現在も、生物学分野における有用な手法の開発を目指し、さまざまな逐次分子連結反応に関する研究を行っています。最近、多機能性分子を効率的に合成できる基盤的な手法として、3つのアジド基を区別しながらクリック反応を選択的に行うことで3つの分子を簡便に集積できる手法を開発し、タンパク質を二重標識するプローブ分子の開発も達成しています。また、Staudinger 反応によって強固なアザイリドを形成するクリック反応や、アジド基をホスフィンによって保護する手法の開発などにも成功しています。今後、これらの手法を利用することで、生命科学分野のさまざまなニーズに応えられる、さらに高次の技術開発が期待されます。

同グループはさらに、化合物ライブラリーの拡充に有用なモジュラー合成に着目し、多成分を集積して多様な化合物を簡便に合成できる手法の開発にも精力的に取り組んでいます。たとえば、アラインが芳香環の修飾に有用であることに着目し、他の分子連結部位を有するアラインの発生法や利用法を開発することで、多彩な多置換芳香族化合物をモジュラー合成できる手法を開発しています。また最近では、生物活性分子によく見られる硫黄原子やリン原子などのヘテロ原子に着目し、リン原子上に置換基を順次導入できる手法の開発なども行っています。合成した化合物はライブラリーに収蔵され、その中から興味深い生物活性分子が見いだされつつあります。

※ 細谷教授らの最新の研究成果については、ホームページ (<http://chembiolab.sakura.ne.jp/Home.html>) をご覧ください。

（監修 細谷孝充）



◆ ステープルドペプチドの細胞内移行

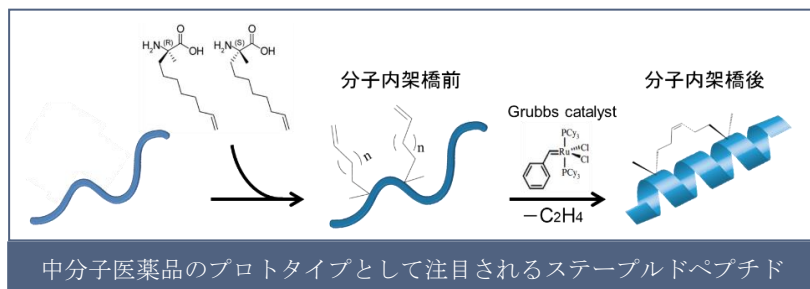
細胞内タンパク質-タンパク質間相互作用 (PPIs) の制御を目的とした生理活性ペプチドの設計基盤として、タンパク質の相互作用部位である α -ヘリックスモチーフが頻用される。これらのモチーフを模したペプチドは、一般に溶液中で安定な構造をとることはできず、PPIs を効果的に制御する

ことができない。この問題を解決する手法の一つとして、ヘリックス間を炭化水素鎖で架橋することで構造を規制したペプチド (ステープルドペプチド: 図) が用いられている [1]。分子内炭化水素架橋により、ペプチドの細胞内プロテアーゼによる切断に対する耐性或標的タンパク質との相互作用の向上が期待されるほか、細胞内移行能も付与されることが報告されている。しかし、ステープルドペプチドの細胞内移行を可能とする要因についての包括的検討はほとんどなされていなかった。

京都大学の二木史朗 (A01 班) らは、細胞内で PPI 活性を発揮することが報告されている (つまり確実に細胞内に移行することが確認されている)、鎖長や電荷などの構造的特徴が異なるステープルドペプチド 6 種を選択し、分子内架橋前・後のペプチドの細胞内への取込量を比較した。その結果、同研究グループは、検討した全てのペプチドにおいて、架橋前のペプチドの細胞内への取込量が架橋後のものと比べて高いことを見出した。また、ステープルドペプチド間の細胞内取り込み量の比較により、分子全体の疎水性と細胞内取込量に相関があることを見出した。これらの結果から、同研究グループは、ステープルドペプチドの細胞内移行には、分子内架橋による構造安定化よりも炭化水素鎖導入による疎水性の上昇が重要である可能性を指摘した。また、ステープルドペプチドの細胞内移行は、細胞の生理的養分取込機構であるエンドサイトーシスによって主に行われることを明らかにするとともに、刺激依存的に誘導される液相エンドサイトーシスであるマクロピノサイトーシスの関与も確認した [2]。

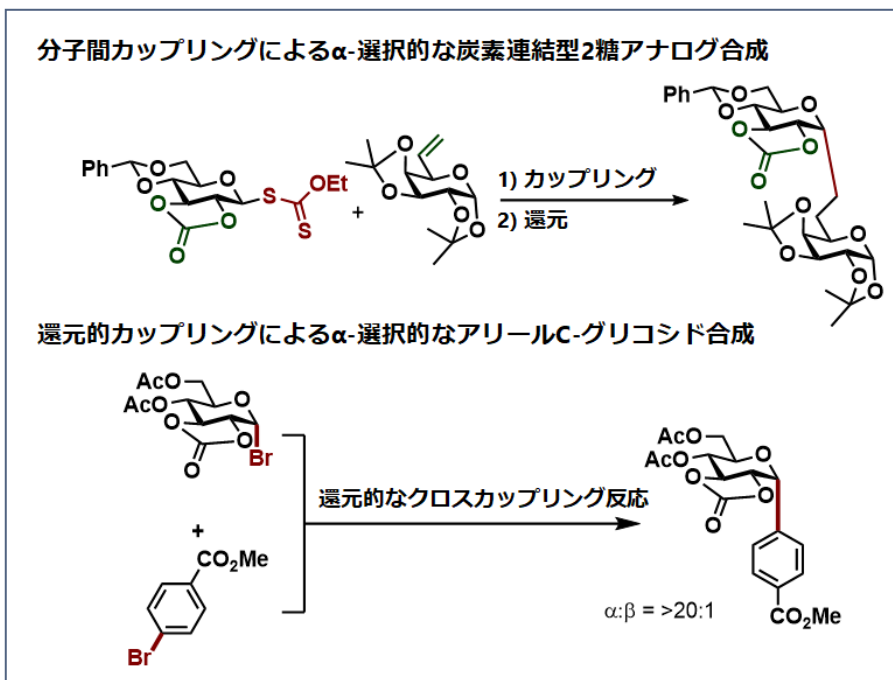
[1] Chistian, E. et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5891-5892; [2] Sakagami, K. et al., Mol. Pharm. 2018, 15, 1332-1340.

(監修 二木史朗)



◆ 代謝安定型中分子糖鎖の効率的合成法の開発

九州大学大学院薬学研究院の平井剛教授らのグループ (A01 班) は、生体内の酵素に分解されない糖鎖アナログの合成に取り組んでいます。糖鎖とタンパク質の相互作用は一般的には強くはないものの、独特の特異性を持ちます。しかし、生体内では糖鎖は分解されるため、その生体内での機能をずっと維持するのは困難です。そこで、分解酵素存在下でも糖鎖が切断されないアナログを開発すれば、糖鎖の機能を維持でき、創薬応用できる可能性も広がります。九大のグループでは、切断される



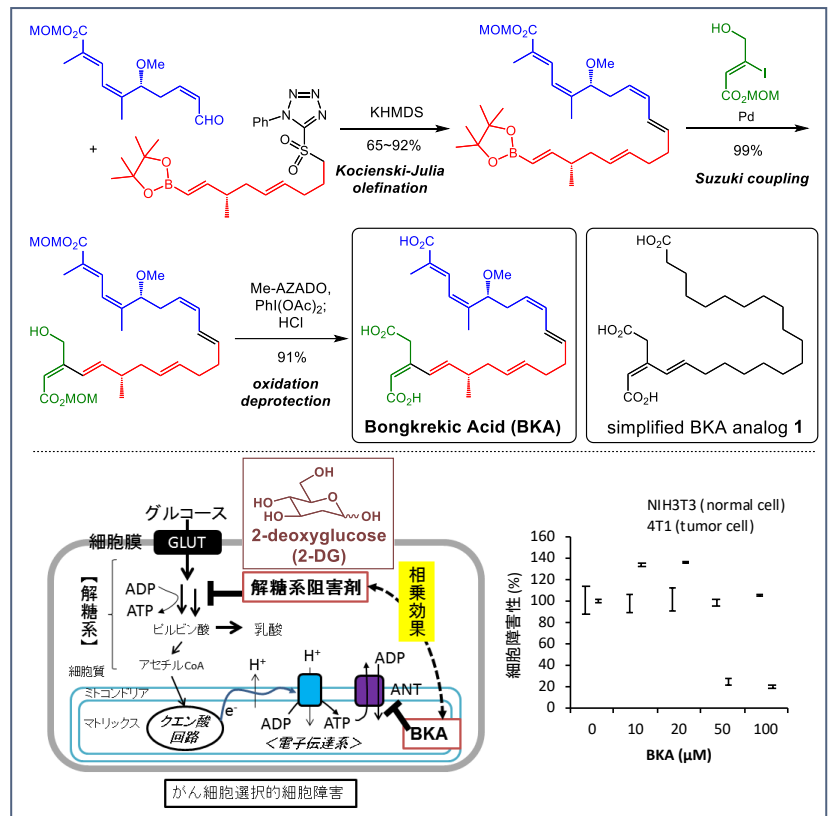
グリコシド結合の酸素原子を炭素原子に置き換えたアナログ (炭素連結型アナログ) の開発を目指しています。これまでも、炭素連結型の糖鎖アナログはいくつか報告がありますが、合成工程数を要しており、糖鎖がつながったより高分子量の中分子糖鎖へ応用するには、多くの問題点がありました。九大グループでは、中分子への展開を見据えた新しい革新的な合成手法の開発に取り組んでいます。効率的な合成法のポイントは、2つの糖のユニットを“分子間反応”で連結すること、さらに連結後の変換を少なくするため、糖上の置換基を1つもなくせずにカップリング反応を実現することにあります。九大グループはこれまでに、ドナー糖からグリコシルラジカルを発生させ、これをアクセプターと連結する新しい合成手法の開発に成功しています。これらの手法と反応集積化技術を組み合わせることで、生物学的に重要な代謝耐性型中分子糖鎖を種々創出可能であると期待されます。

(監修 平井 剛)

◆ ミトコンドリアに作用する中分子化合物によるがん細胞選択的障害性

ボンクレキン酸 (BKA) はココナッツ発酵食品による食中毒の原因毒素として単離・構造決定された中分子で、ミトコンドリア内膜のアデニンヌクレオチド輸送担体 (ANT) の強力な阻害剤であることが知られています。また近年、アポトーシス阻害剤作用も見出され生命科学研究に利用されています。しかし、BKA は量的供給が困難なため研究はあまり進展していませんでした。九州大学の新藤充教授ら (A01 班) は BKA の効率的な収束型合成法を開発しました。その構造活性相関研究に基づき、BKA の構造を大幅に簡略化したうえで ANT の阻害効果も

有する合成容易な誘導体 **1** を開発しました。また、同研究グループの狩野有宏准教授らは、BKA ががん細胞選択的に細胞障害性を示すことを見出しました。このがん細胞障害性は、BKA がミトコンドリアの電子伝達系を阻害することで解糖系が亢進し、培地中のグルコースの枯渇を招いた結果、エネルギー消費の激しいがん細胞が特異的に障害を受けたことによると考えられます。さらに、解糖系阻害剤 (2-deoxyglucose) との併用で BKA のがん細胞障害性が劇的に増強されました。本成果は、ミトコンドリアを標的とした新たな抗がん剤の開発に繋がると期待されます。



(監修 新藤 充)

◆ 農業分野に貢献する有機合成

北海道大学の谷野圭持教授 (A02 班) らは、複雑な分子構造を持つ天然有機化合物 (天然物) の合成に取り組んでいます。自然界の微生物や動植物が産生する天然物からは、数多くの医薬品やそのリード化合物が見出されてきました。天然物の安定供給や薬理活性の改良には人工合成が不可欠ですが、数十工程の多段階合成を必要とすることから実用化に至らない事例も少なくありません。医薬品に限らず、農業分野でもこのような問題が起こっています。ジャガイモシストセンチュウ (PCN) は、ジャガイモの根に寄生して収穫に甚大な損害を与える 1 ミリメートルほどの小生物です。その卵はシストと呼ばれる殻に包まれて土中で越冬しますが、この休眠状態で 10 年以上生存し、農薬も効きにくいいため深刻な問題となっています。PCN は、ジャガイモなどのナス科植物以外には寄生できないため、ナス科植物の根から分泌される特殊な物質を感知するまで、シストの中で休眠を続ける性質を持っています。そのセンチュウふ化促進物質としてジャガイモの水耕栽



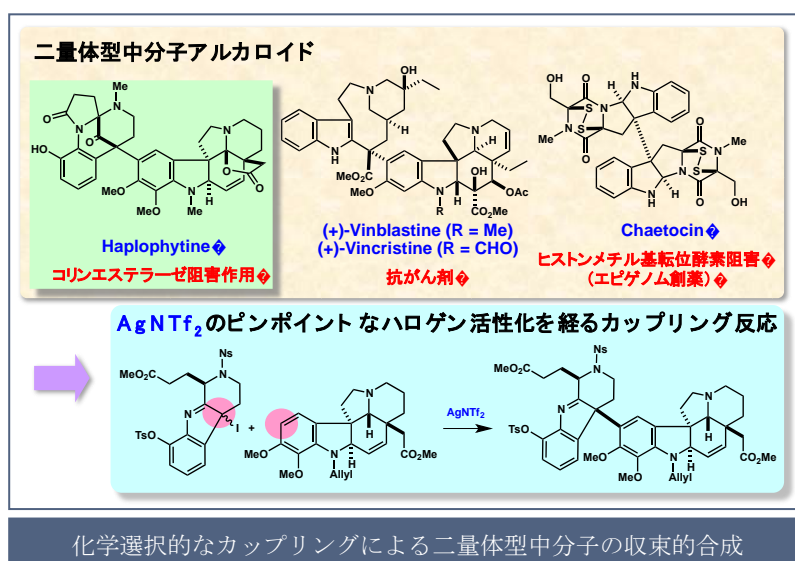
左：PCN (本来は無色) 中央：ジャガイモの根に付着した PCN のシスト (数百個の卵を内包したメスの死骸) 右：ソラノエクレピン A (1) の構造式

培液から発見されたのが、ソラノエクレピン A (1) です。複雑な分子構造を持つ 1 の人工合成は困難を極めました。2011 年に谷野らが 52 工程の多段階合成を経て、世界初の人工合成に成功しました。ジャガイモ以外の作物を植えた畑に 1 を散布し、休眠中の PCN 卵を騙してふ化させると、その幼生は数週間以内に餓死します。この方法は、他の昆虫や動植物に影響を与えない画期的な PCN 駆除法として期待され、1 の量的供給が求められています。本研究では、物質の大量合成に適したマイクロフロー法を活用し、1 の実用的供給法の開発を目指しています。

(監修 谷野圭持)

◆ 二量体型中分子アルカロイドの収束的合成戦略

東北大学大学院薬学研究科の徳山英利教授ら (A02 班) は、2 つの類似した母骨格からなる二量体型中分子アルカロイドの化学合成に取り組んでいます。このような二量体型中分子化合物は、 sp^3 炭素を多く含み広いケミカルスペースを有する創薬的に魅力的な化合物ライブラリーを形成するためのスカフォールドになる他、その多くは、単量体と比べてより強い生物活性を示すだけでなく、二量体構造を形成することで単量体にはない生物活性を



初めて発現するようになるなど、創薬の新たなリード化合物として期待されています。しかし、

合成上効率的な終盤での立体的に混んだ sp^3 炭素同士での二量化反応は、反応点周りの立体障害や多くの官能基が共存する中での化学選択性などクリアすべき課題が多く、量的供給を可能とする有効な合成手法が乏しいのが現状です。そのような現状を打破するため、徳山らのグループは、二量体型中分子アルカロイド (+)-haplophytine を合成標的化合物として、二量体型中分子アルカロイドの収束的合成を可能とする新たなカップリング反応の開発に取り組みました。

その結果、第四級炭素中心の構築を伴った高難易度のカップリングに対して、AgNTf₂ を用いた芳香族求電子置換反応を新たに確立し、この合成的課題を解決しています。合成終盤でのカップリング実現は、AgNTf₂ のもつ強力なハロゲン選択的な活性化能により可能になりました。さらに、第三級アミノ基や電子豊富なベンゼンなど多数の官能基が密集する中、右ユニットの化学選択的な酸化を含む骨格転移反応によって、(+)-haplophytine の収束的全合成が達成されました。本カップリング手法は、幅広い二量体型中分子化合物の効率的な化学合成の実現を可能にし、化合物供給の困難さのために立ち後れていた、天然由来生物機能中分子を基盤とした創薬分野を促進することが期待されます。

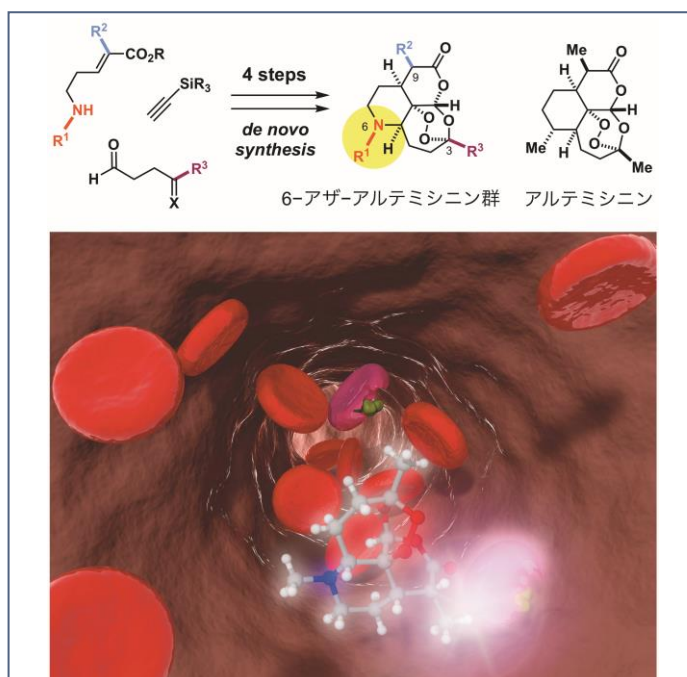
(監修 徳山英利)

◆ 元素置換戦略による中分子創薬リード化合物群のモジュラー式迅速合成

漢方薬の有効成分であるアルテミシニン¹は、赤血球内に侵入したマラリア原虫をほぼ一掃する薬効を示し、マラリア治療に革新をもたらしてきました。最近では、アルテミシニン類をがんや他の感染症の治療に適用する試みも活発になってきています。官能基が少ないアルテミシニン類の誘導化は、化学変換が可能なラクトン部周辺にほぼ限定されてきました。東京農工大学の栗博毅教授のグループ（A02班）では、アルテミシニンの構造を簡略化せずに窒素官能基や非天然型置換基を導入した6-アザアルテミシニン群を設計しました。母骨格の6位不斉炭素を窒素に置き換える“元素置換戦略”により、①モジュラー式触媒的不斉合成、②置換基の自在導入、③母骨格の水溶性改善が期待されます。実際に栗博毅グループでは、シンプルな三つの構築ブロックから僅か四工程で6-アザアルテミシニン骨格を構築する触媒的不斉合成プロセスを開発しました。

このアプローチにより、従来手付かずとなっていた母骨格のシクロヘキサン環部位へ様々な置換基を導入したアナログ群の創製を実現しています。北里大学との共同研究により、アルテミシニンよりも優れた抗マラリア治療効果を発現するリード化合物の創製に成功しています。触媒的不斉合成プロセスの改良と更なる構造活性相関研究が不可欠ですが、天然物を基盤として中分子創薬リード化合物群を合理的に低コストで創製するアプローチとして、今後の進展が期待されます。

（監修 栗博毅）



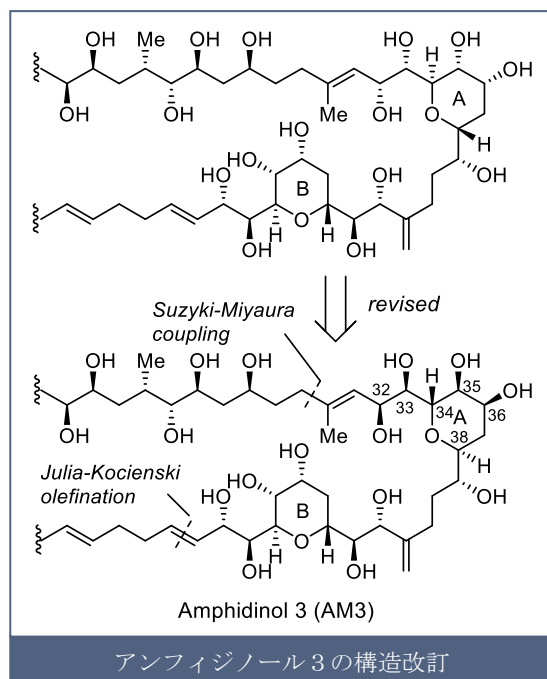
アザアルテミシニン群の設計と迅速合成

◆ 超炭素鎖化合物アンフィジノール3の構造改定と全合成

渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* から単離された海洋天然物であるアンフィジノール3（AM3）は、分子量が1,328の中分子（超炭素鎖化合物）であり、強力な抗真菌活性を有する。AM3の絶対配置は1999年に報告されたが、鎖状部分に多くの不斉中心が存在するため、絶対配置の決定が困難な化合物である。九州大学大学院理学研究院の大石徹教授（A02班）らは、合成化学的なアプローチによるAM3の絶対配置の確認を行った結果、提出構造に誤りがあることを見出し、2つのTHP環が互いにエナンチオマーの関係にあることが明らかになった。さらに、全絶対配置の確認、および生物活性発現機構の解明を目的として、AM3の全合成研究が行われた。THP環部に関する両エナンチオマーの合成原料である(3*R*)-および(3*S*)-(*E*)-1-ヨードヘキサ-1,5-ジエン-3-オールは、フ

ロー合成を利用することで効率的に行われた。また、分子量が1,000を超えるセグメントの鈴木-宮浦カップリングによる連結は大きな困難を伴ったが、種々条件を検討した結果、C1-C29部分とC30-C52部分の連結に成功した。さらに、C53-C67部分とのJulia-Kocienski オレフィン化反応による連結を行い、AM3の世界初の全合成に成功した。今後、様々な類縁体の合成による構造活性相関研究が進むことで、新たな抗真菌剤の開発に繋がることが期待される。

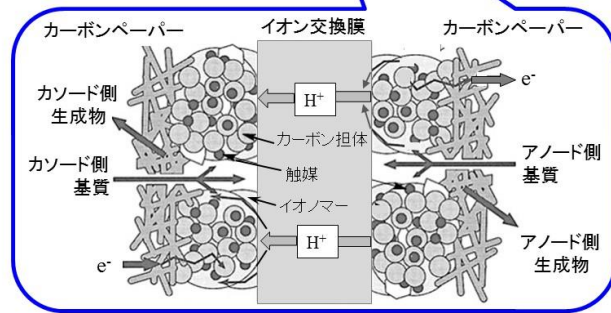
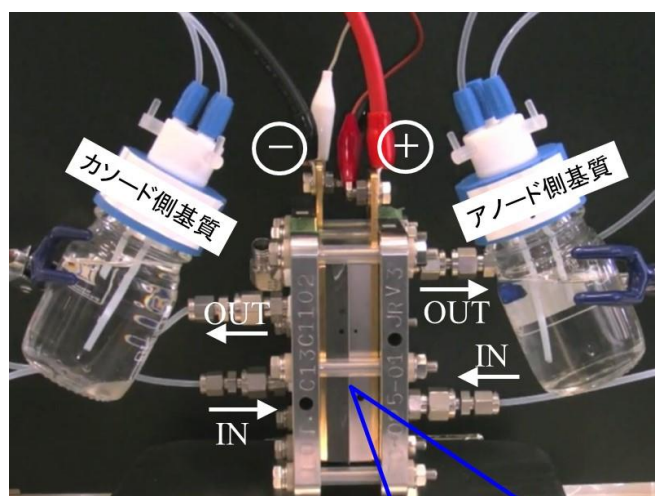
(監修 大石 徹)



◆ 有機電解反応の集積化

横浜国立大学の跡部 (A03 班) らは、反応場が微小空間であるマイクロリアクターの特徴を利用し、電気化学的に発生させた高活性反応種を制御することで、従来のバッチ型の電解セルでは決して実現できない全く新しい電解合成反応や電解システムの構築を目指しています。

最近の研究では、これまでに彼らが常用してきた電気化学マイクロリアクターで問題となっていたスケール収率の改善を指向して、燃料電池等で開発が進んでいる固体高分子電解質 (SPE) 電解ユニットを模した PEM 型のフロー電解システムを新たに開発しました。この電解ユニットでは、隔膜にプロトン交換膜を用いてカソードで有機化合物の還元や水素化、アノードでは有機化合物の酸化や酸素官能基化を常温・常圧において同時に行うことができます。また、カソード、アノードそれぞれに触媒が担持された多孔質カーボンを用いることで電極反応場を三次元化することもでき、反応を流通 (フロー) 方式で行うことで、スケール収率の大幅な向上も期待できます。さらに、支持電解質の添加が不要であり、イオン伝導性の無いガス状の反応物や無極性の反応媒体も用いることが出来るため、反応物の適用範囲が大幅に拡充されます。また、反応系によっては、液体 to 液体の直接反応も出来るため、溶媒濃縮



PEM 型フロー電解システム

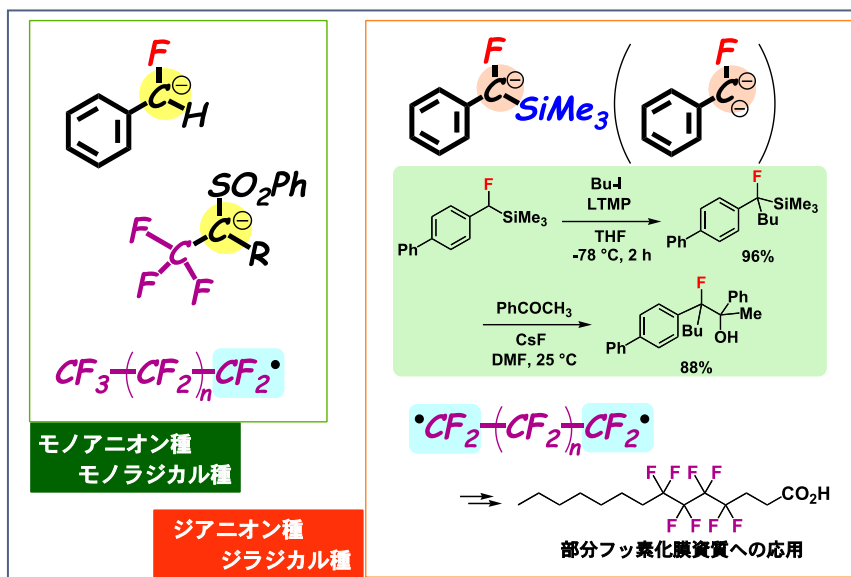
工程や気化・凝集工程に要するエネルギーも削減出来る上、カソードとアノードがイオン交換膜によってのみ隔てられたゼロギャップ電解方式となっているため、溶液抵抗の無いエネルギー効率に優れた電解合成が期待できます。加えて、この電解システムは規模による効率損失が少なく、風力や太陽光などの再生可能エネルギー導入を見越した起動停止の追従性にも優れていることから、オンデマンド、オンサイトでの化学品合成の可能性が大いに期待され、生産性の向上、安全性の確保や輸送コストの削減、一極集中型から分散型を実現する社会構築にも貢献することが予見されます。

跡部らはこのシステムを各種アルケンから Z-アルケンへの選択的電解水素化に適用し、極めて高いファラデー収率かつ極めて高い Z-アルケンの選択的電解水素化が達成されることも見出しました。この結果は有毒な鉛を触媒毒として添加する Lindlar 触媒プロセスの代替法として期待されております。

(監修 跡部真人)

◆ 置換基多重導入に基づくフッ素化合物の集積型合成

フッ素化合物は、フッ素原子が醸し出す特異な性質により、医薬・農業、液晶などの機能性材料として注目を浴びています。例えば、フッ素原子の電気陰性度の大きさや炭素-フッ素結合の強さから、フッ素を含まない系と比較した場合の生物活性の飛躍的向上、代謝の阻害、材料としての強度増加などの様々な機能が期待できます。従って、有機フッ素化合物の合成法の新開発は、学術的のみならず産業的にも重要な研究課題であります。含フッ素アルキルカルボアニオン種、含フッ素アルキルラジカル種を用いる合成反応は古くから研究が行われていますが、通常の有機化合物の合成と比較すると、含フッ素活性種の熱的安定性の低さ、反応制御の困難さなどの問題点を抱えています。従って、「反応



点を複数個有する含フッ素活性種」の

フッ素系中分子合成を指向する含フッ素活性種

研究は、ハードルがさらに高くなるためにこれまでにほとんど行われておりませんでした。二官能性含フッ素活性種は、一挙に2個の置換基導入ができるために、フッ素を含む中分子化合物の合成に有効です。

網井秀樹教授 (A03 班) らは、 α -シリルフッ化ベンジルに、塩基存在下でヨウ化アルキルを作用させると、ベンジル位がアルキル化されたフルオロベンジルシランが得られることを見出しました。さらに、シリル基をフッ化物イオンで活性化して求電子剤との反応を行うと、フルオロメチルベンゼンのベンジル位に様々な置換基を導入できました。シリル基の性質を活用することにより、フッ化ベンジルのジアニオン等価体の反応に開発したことになります。

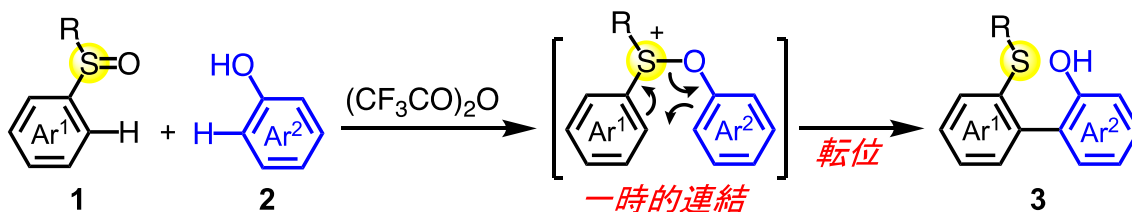
ジョードペルフルオロアルキルを用いる異種のアルケンへのラジカル付加反応の化学選択性の向上には、フロ

マイクロリアクターの利用が効果的です。ラジカル付加反応生成物の部分フッ素化カルボン酸は、新しい構造のフッ素系膜脂質の構成部品です。

(監修 網井秀樹)

◆ 新形式ビアリール構築法

二つの芳香環が連結した化合物「ビアリール」は、医農薬や機能性有機材料の背骨となる炭素骨格である。ビアリールを構築する最も有名な手法としてクロスカップリング反応が知られている。しかし出発原料の事前官能基化や重金属触媒の利用が必要であるという課題も残されており、それらを解決する新たなビアリール構築法の開発が求められている。京都大学大学院理学研究科の依光英樹教授（A03 班）らは、硫黄の特異な反応性を活用し、新形式のビアリール構築法を開発した。本手法の鍵は「二つのヘテロ原子を介した一時的連結と転位による炭素-炭素結合の構築」である。具体的には、アリールスルホキシド **1** をトリフルオロ酢酸無水物 ((CF₃CO)₂O) で活性化すると、**1** に対するフェノール **2** の求核攻撃が進行し、硫黄-酸素結合を介して二つの分子が一時的に連結される。そこからシグマトロピー転位反応が起きることで炭素-炭素結合が形成され、目的のビアリール **3** が得られる。得られたビアリール **3** にはヒドロキシ基 (-OH) とスルファニル基 (-SR) が残されており、これらを反応点として利用することで、機能性有機材料の分野において重要な多環式芳香族化合物の合成にも成功している。また本手法は重金属反応剤を全く必要としないため、重金属の混入が許されない中分子医農薬や有機エレクトロニクス材料の合成への応用も期待できる。

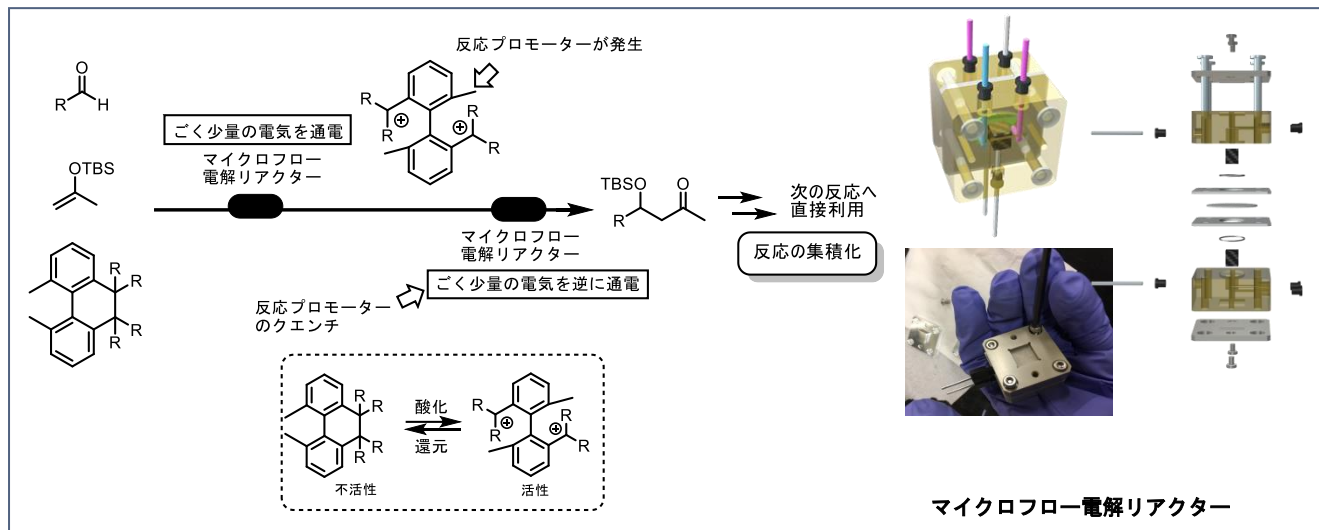


二つのヘテロ元素を介した一時的連結と転位を利用したビアリール構築法

(監修 依光英樹)

◆ 電解反応で発生させた高活性な反応プロモーターを用いる合成反応

電極を使って酸化・還元を行う手法を電解反応と言いますが、この反応の利点は、①化学的な酸化剤や還元剤を使うことなく反応が行えるので、環境への負荷が少ない方法であること、②電子の授受によるカチオン、アニオン、ラジカルイオンあるいはラジカルなどの高活性な化学種を容易に発生させることができること、などがあげられます。岡山大学の菅 誠治教授ら（A03 班）は、独自に開発したマイクロフロー電解リアクター（図）を使って発生させた高活性な活性種を反応プロモーターとして用いる反応集積化に適した高速分子変換の開発を行っ



図・写真のキャプション

ています。例えば、ごく少量の電気を使って中性分子を酸化し、炭素-炭素結合を切断することにより発生させた「有機ジカチオン」を反応プロモーターとする反応では、向山アルドール反応や Nazarov 環化などの反応をマイクロフロー反応系で高速かつ高効率で行うことが可能となりました。この際、フロー系の後半で逆に電気を流すことにより触媒をクエンチできるので、後続の反応の直接利用に適しています。また、最近では、ベンズアルデヒド誘導体をアセトニトリルに溶解させ、触媒量の電流量を通電することで、対応するシアノメチル化体が得られる反応や極微量の電気を通電することで開始するトリメチルシリルシアニドを用いたカルボニル化合物のシアノメチル化などにも取り組んでいます。これらの反応は、化学的な反応剤を用いることのない炭素-炭素結合形成手法であり、フロー系反応を集積していく上で、非常に有効であると期待されます。

(監修 菅 誠治)

業績

・受賞

岸 鉄馬 (A03班 滝澤 忍グループ)

日本薬学会第138年会学生優秀発表賞(口頭発表の部) (2018.3.28)

加藤結美 (A03班 計画班 松原誠二郎グループ)

第113回有機合成シンポジウム2018年【春】優秀ポスター賞 (2018.6.7)

草場未来 (A03班 滝澤 忍グループ)

第7回 JACI/GSC シンポジウム GSC ポスター賞 (2018.6.15)

下山敦史 (A01班 計画班 深瀬浩一グループ)

第18回 天然物化学談話会奨励賞 (2018.7.6)

・新聞、雑誌

赤井周司 (A02班 研究代表者)

Angew. Chem. Int. Ed. 2018, in press. Selected as cover picture.

Lipase-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of C1- and C2-Symmetric Racemic Axially Chiral
2,2'-Dihydroxy-1,1'-biaryls

◆ 今後の予定

【平成30年度】

・主催

<ISMMS-4 + 第7回成果報告会>

日時：平成30年11月30日（金）～12月1日（土）

会場：東北大学片平キャンパス 片平さくらホール

世話人：土井隆行

・共催

<IKCOC14>

日時：平成30年11月12日（月）～16日（金）

会場：Rihga Royal Hotel KYOTO

Chairman: Prof. Koichi Fukase

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>

