

## ◆ 有機合成化学合同国際シンポジウムの開催

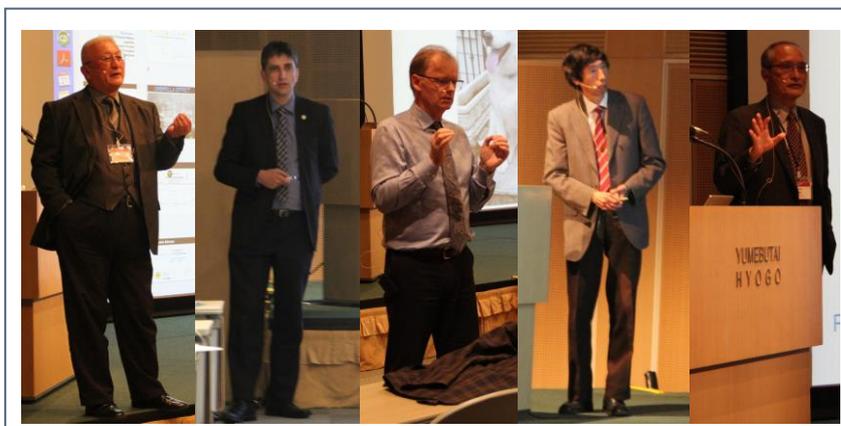
本新学術領域の国際シンポジウム The 5th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-5)が、The International Conference on Super Functional Catalysts (ICSFC、魚住 ACCEL 国際会議)、The 2nd International Conference on Automated Flow and Microreactor Synthesis (ICAMS-2)および The 12th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-12)との合同開催というスタイルで、2019年11月21～23日に開催された(会場：淡路夢舞台国際会議場(兵庫県)、合同議長：垣内喜代三(奈良先端科学技術大学院大学))。会議には国内外より総勢196名(企業56名、大学・公的機関56名、学生67名)が参加し、基調講演5件、招待講演12件に加えて、ポスター発表98件(このうちセレクトされた6件は口頭でも発表)が行われた。高機能触媒(反応)や新合成反応の



集合写真

開発から、中分子生物機能分子や新奇機能性分子の創製、さらには、マイクロフロー合成を利用した連続反応・多段階反応の集積化法の開発まで、有機合成化学の多岐にわたる領域の研究に関する活発な討議が行われた。初日最初の魚住泰広先生(分子科学研究所)の基調講演では、超高活性触媒の設計概念から触媒反応実証まで迫力あるプレゼンテーションでご紹介いただき、聴衆全員を魚住ワールドへ惹き込んでいた。同じく、A. Stephen K. Hashmi先生(独国 Heidelberg University)からは、金錯体による触媒的合成反応開発の最近の動向から先生の最新の成果まで丁寧な語り口でご紹介いただいた。二日目は Michael G. Organ先生(加国 University of Ottawa)の基調講演から始まり、機械学習を活用した全自動型フローマイクロ合成システムの開発状況および成果をご紹介いただき、企業からの多くの参加者も聞き入っていた。二日目最後の丸岡啓二先生(京都大学)、三日目最後の戸部義人先生(大阪大学・台湾国立交通大学)からは、それぞれ有機触媒合成反応、新規 $\pi$ 系分子創製に関する先生方のこれまでおよび先鋭的なお仕事をご紹介いただいた。ポスター発表者の中から選ばれた6件の口頭発表では、短い発表の時間の中でも最新の成果発表に対して濃密な議論がかわされていた。

そのうち2件は博士課程の大学院生の



基調講演

(左より魚住先生、Hashmi先生、Organ先生、丸岡先生、戸部先生)

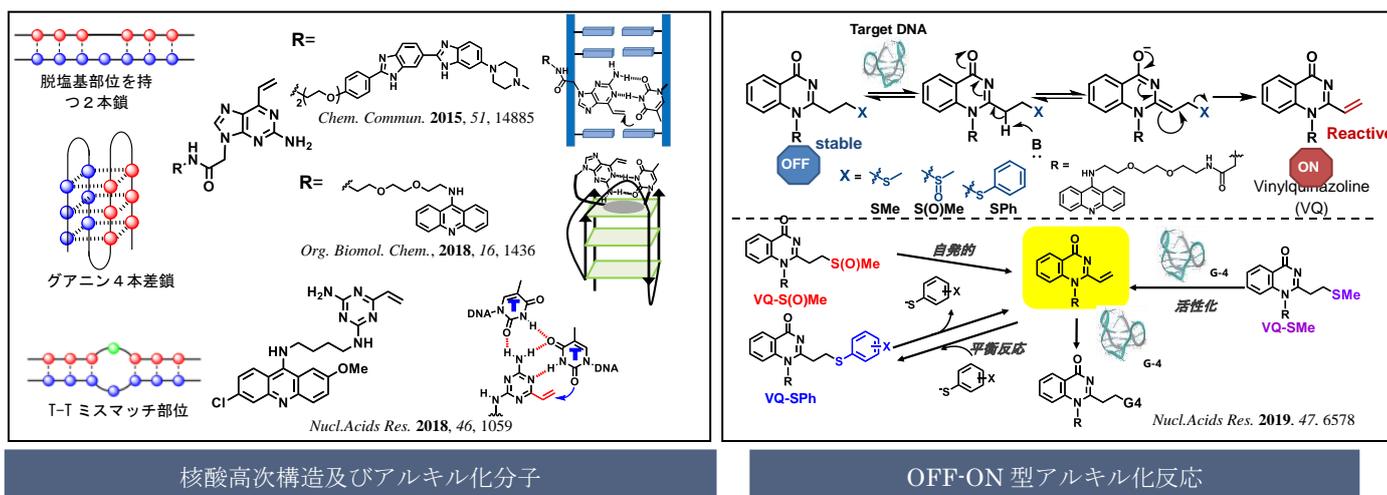
発表で、教員顔負けの堂々とした発表がされていた。若い世代を中心にお願ひした招待講演においても、フレッシュでエネルギッシュな非常にレベルの高い研究を拝聴することができた。バンケットやナイトポスターセッション等では、基調講演者や招待講演者を含めた国内外の第一線で活躍されている先生方と学生諸君との間で和気藹々とした雰囲気の中で活発な議論が行われ、本シンポジウムの大事な目的の一つである“人のミキシング”も充分に行われていた。閉会式では、学生発表者から選出された優秀ポスター賞 7 件が発表されるとともに、次回の開催予定(2020年)について深瀬浩一領域代表よりアナウンスがあり、閉会となった。

ご参加いただいた講演者、参加者皆様に心より御礼申し上げます。

(文責 森本 積・垣内喜代三)

## ◆ 核酸高次構造を標的とした中分子の開発

遺伝子の発現異常は様々な疾患の原因となることがわかっています。特に最近では配列が異常となった遺伝子を標的とする核酸医薬が次世代のバイオ医薬品として非常に注目を集めています。しかし、近年の研究により、遺伝子はその配列情報のみならず、核酸が形成する高次構造が、遺伝子発現を制御するうえで非常に重要な働きを持つことが分かってきています。東北大学多元研の永次ら (A01 班) は核酸高次構造を標的としたアルキル化能を持つ中分子の開発について勢力的に研究を展開しています。核酸高次構造は生体内において蛋白質が結合することで機能する例が多く、標的核酸高次構造に共有結合を形成するアルキル化分子は、これらの高次構造がかかわる遺伝子発現を効率的に制御できると考えられます。永次らはまず、核酸の高次構造に疎水空間があることに着目し、水素結合により活性化されるアルキル化部位と標的核酸高次構造に結合する部位とを持つ分子を設計しました。この分子を用いて、モデル核酸高次構造として、脱塩基部位を持つ 2 本鎖 DNA に対するアルキル化を検討しました。その結果、この分子は脱塩基部位向いのチミンを非常に選択的にアルキル化すること、また 2 本鎖や 1 本鎖 DNA には反応しないことを見出し報告しています。次に核酸高次構造として、病気の原因となることが知られている T-T ミスマッチ及びグアニン 4 本鎖をアルキル化する分子を設計し、アルキル化を検討しました。



核酸高次構造及びアルキル化分子

OFF-ON 型アルキル化反応

その結果、図に示すそれぞれの分子を用いて、標的核酸高次構造に対する選択的なアルキル化反応を達成しました。さらにより高い反応性を持つ構造としてビニルキナゾリン (VQ) 誘導体が設計されました。しかし、反応性が高く

なると不安定性も高くなり、反応系内における水などの求核種との反応が進行すると考えられます。

そこで永次らは、このジレンマを解決する手段として、安定な前駆体であるビニル基をスルフィド基で保護した分子を設計しました。本分子は標的の核酸高次構造に接近し、脱離反応が誘導され高い反応性を持つビニル基が誘導される、OFF-ON 型のアルキル化分子になると期待されます。核酸高次構造結合部位として、様々な核酸高次構造に結合するアクリジンと VQ 前駆体を持つ分子 (**SMe**, **S(O)Me**, **SPh**) を用いて、効率的に反応が活性化される脱離基が検討されました。その結果、**S(O)Me** が最もアルキル化反応が速いこと、さらに、**SPh**, **SMe** の順で、アルキル化反応が進行することがわかりました。これらの脱離基からビニル基が誘導されるメカニズム検討の結果、**S(O)Me** は自発的にビニル体を誘導すること、**SPh** からのビニル体への誘導は平衡反応であること、また **SMe** では標的高次構造に結合し活性化されビニル体を誘導することがわかりました。今後、細胞内での高次構造選択的アルキル化による遺伝子発現制御の方法論として展開できると期待されます。

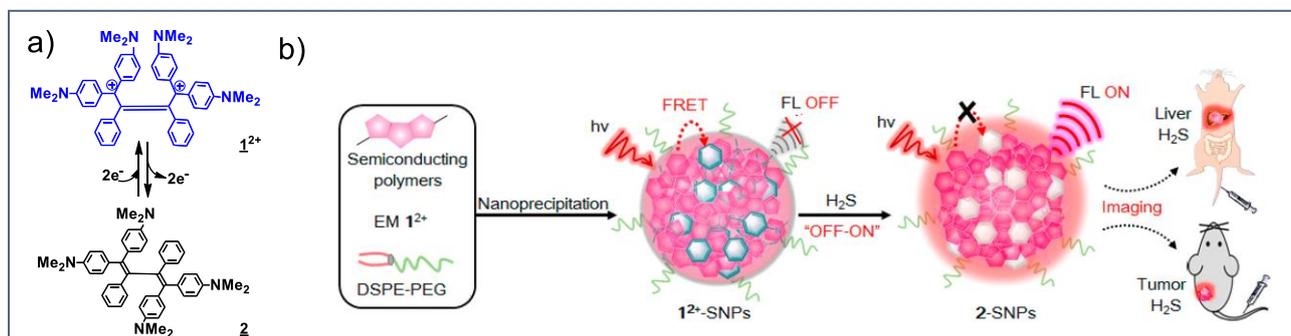
(監修: 永次 史)

## ◆ 近赤外エレクトロクロミック物質を利用した硫化水素のバイオイメーキング

電位の変化を入力としてその色調を可逆に変化させるエレクトロクロミック物質 (EM) は、近年、航空機のスマートウインドウや自動車の防眩ミラーなどに広く使用され、また表示板やディスプレイにも利用されています。北海道大学の鈴木孝紀教授ら (A01 班) は、図 a に示すヘキサアリアルプタジエン型電子供与体 **2** と、その二電子酸化により生じる安定な二価陽イオン  $1^{2+}$  の酸化還元対を、近赤外 (NIR) 領域での大きな吸収変化を示す EM として開発しています。バイオイメーキングに有効な NIR 領域で応答すること、及び  $1^{2+}$  が水中でも分解せず非常に安定であることを利用し、鈴木教授らは南京大学 Deju Ye 教授らと共に、 $1^{2+}$  と **2** の EM に基づく  $H_2S$  のバイオプローブを構築しました。 $H_2S$  は近年、生物界で第 3 のガス状伝達物質として認知され、また、肝ガンなど多くの疾患によって局在や濃度が変化することが示唆されています。この NIR 有機 EM を用いて、 $H_2S$  の非侵襲的かつリアルタイムでのイメーキングシステムを構築できたのは、生体内の他の還元性物質である、システインやビタミン C、ホモシステイン、グルタチオン、ジチオトレイトールなどに優先して、 $1^{2+}$  が  $H_2S$  と高選択的かつ迅速 ( $100 - 300 M^{-1}s^{-1}$ ) に反応するためです。

実際のイメーキングには上記 EM を蛍光性半導体ポリマーと組み合わせて使用します (図 b)。NIR に強い吸収を持つ二価陽イオン  $1^{2+}$  (吸収極大 685 nm,  $\log \epsilon$  4.66; 吸収端 900nm) は、蛍光共鳴エネルギー移動によって、ポリマーの NIR 蛍光 (830 nm) を効率良く消光するのに対し、可視部にほとんど吸収のない中性ジエン **2** は消光しません。そのため、 $1^{2+}$  が  $H_2S$  と反応して **2** になる反応を、NIR 蛍光の ON/OFF メカニズムとして利用することができるのです。ポリマーと EM 色素の共存は、PEG で修飾されたステアリン酸誘導体を用いてリポソームを作成し、両者を包含することで達成されました。平均粒径が約 30-40 nm のナノ粒子として作成されたバイオプローブは、生理的条件下で安定であり細胞毒性を示しません。バイオプローブ中の  $1^{2+}$  は マクロファージ細胞中で、内在性/外在性の  $H_2S$  と迅速に反応し、蛍光を発することが明らかになりました。また、マウスを用いた *in vivo* の実験では、肝臓の内在性  $H_2S$  をバイオプローブの静脈注射によりイメーキングできることも示されました。ナノ粒子作成に際して葉酸タグを組み込んだ場合には、KB 細胞へのバイオプローブの集積とその蛍光イメーキングが、また、蛍光性半導体ポリマーの代わりに一重項酸素増感剤を組み込んだナノ粒子を用いることで、光線力学療法を通じた腫瘍

体積の減少も確認されています。重金属を含まない有機近赤外 EM に関する研究例はごく限られています。特性のチューニングを行いながら開発を進めることで、病理学/医学的な応用を視野に入れた更なる展開が期待されています。



有機近赤外エレクトロクロミック物質による硫化水素のバイオイメーキング

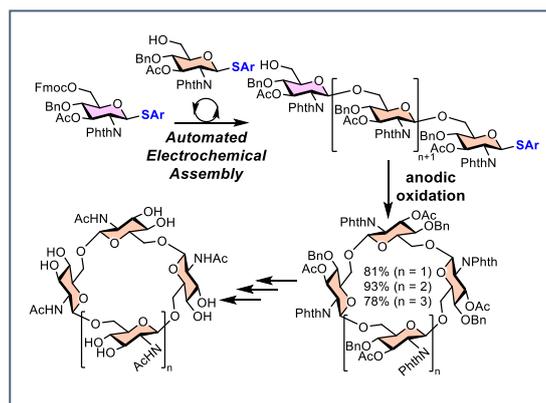
(監修 鈴木孝紀)

## ◆ 環状オリゴ糖中分子を電気化学的に創る

最近、関西学院大学の山田 (A01 班) らが、存在すら疑問視されていたシクロデキストリン型環状 3 糖、4 糖の合成を報告し、環状オリゴ糖の合成に注目が集まっています (本領域 News Letter 第 12 号)。シクロデキストリンは機能性環状化合物の先駆けとも呼べる中分子化合物であり、酵素法によって大量合成可能となったことで、学術研究のみならず、食品・日用品など様々な用途に用いられています。一方、鳥取大学の野上 (A02 班) らは液相電解自動合成によって、環状オリゴ糖の前駆体となる鎖状オリゴ糖を簡便に合成する手法を開発しています。今回、この電気化学的な手法を鎖状オリゴ糖の環状オリゴ糖への変換に適用したところ、

環化グリコシル化反応が進行し、高い収率で対応する環状オリゴグルコサミン 4~6 糖が得られました。何故、電気化学的手法を用いると効率的に環化グリコシル化反応が進行するかについては明らかになっていません。しかしながら、支持電解質であるテトラブチルアンモニウム塩 ( $\text{Bu}_4\text{NX}$ ) のアニオン ( $\text{X}^-$ ) が環状オリゴ糖の収率や立体選択性に影響を与えることから、グリコシルトリフラート中間体の発生が鍵になっていると思われます。今後、グルコサミン以外の単糖や  $\beta$ -1,6-グリコシド結合以外にも拡張できれば、様々な環状オリゴ糖の合成が可能になります。また本手法の有用性を示すため、野上らは生物活性を有する環状オリゴ糖として、グルコースの  $\beta$ -1,3-ならびに  $\beta$ -1,6-グリコシド結合からなる  $\beta$ -グルカン 13 糖の合成にもチャレンジしています。これら取り組みと並行して液相電解自動合成装置の改良にも取り組んでおり、近い将来グラムスケールでのオリゴ糖中分子の合成も可能になると期待されます。

(監修 野上敏材)



環状オリゴグルコサミンの合成スキーム

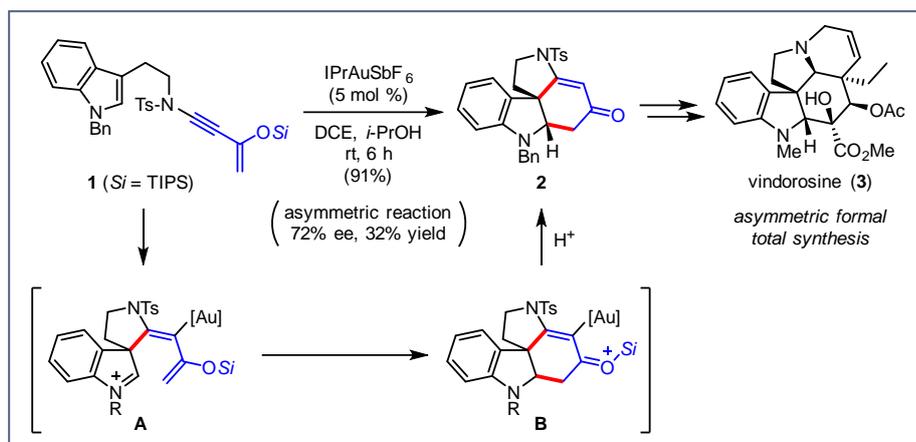
## ◆ 金触媒連続環化反応を基盤とするアルカロイド骨格の構築

近年の創薬研究において、三次元的な基本骨格を有する低分子化合物や中分子化合物に注目が集まっています。複雑な構造を持つアルカロイドはこの点で大変有望ですが、基本骨格の構築に多段階を要するため、創薬研究への利用には困難を伴うことが少なくありません。

京都大学大学院薬学研究科の大野浩章教授らのグループ（A02 班）は

この問題を解決するべく、生物活性アルカロイドに存在する三次元的な基本骨格を簡便に構築する反応の開発を行っています。彼らが最近報告したアスピドスペルマアルカロイド骨格の一式構築反応を図に示します。アスピドスペルマアルカロイドは特徴的な五環性インドリン骨格を有するインドールアルカロイドで、多様な生物活性を示す 250 種類程度の類縁体が報告されています。彼らのグループは、市販のトリプタミンから容易に導けるイナミド **1** に対して金触媒を反応させることで、アスピドスペルマアルカロイドの共通基本骨格に相当するピロロ[2,3-*d*]カルバゾール誘導体 **2** を 91% の収率で得ることに成功しました。本反応は、金触媒によって活性化されたイナミドに対するインドールの求核攻撃と、生成したイミニウム中間体 **A** に対するシリルエノールエーテル部の求核攻撃により進行しているものと考えられます。さらに本反応の不斉触媒化にも成功し、ビンドロシン (**3**) の不斉形式全合成を達成しました。このような研究をさらに発展させることによって、アルカロイドを基盤とする中分子創薬研究がより一層加速するものと期待されます。

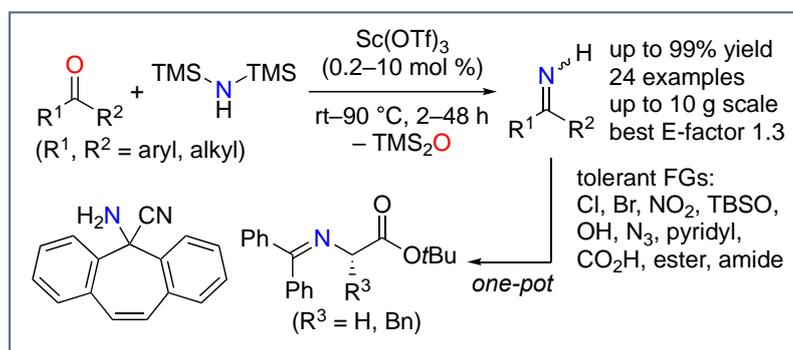
（監修：大野浩章）



金触媒連続環化反応を用いたアスピドスペルマアルカロイド骨格の構築

## ◆ 無保護ケチミンの効率的な触媒的合成法を開発と one-pot 連続反応への応用

アミノ酸に代表される含窒素有機化合物は、様々な医薬品や生物活性物質に見られる重要な構造であり、その効率的な合成法の確立は医薬化学における重要な課題の一つです。この課題に対し、九州大学大学院薬学研究院の大嶋孝志教授らのグループ (A03 班) は、窒素原子が無保護の NH-ケチミンを用いた新たな触媒系の開発に取り組み、種々の触媒が窒素上無保護ケチミンを効率的に活性化できることを見出しました。これまでに①Et<sub>2</sub>Zn とカル



無保護ケチミンを経由する one-pot 連続反応

ボン酸 1:1 の比率で調製した協奏機能触媒を用いたアルキニル化反応、②チオウレア-アミン型の協奏機能型有機触媒を用いた触媒的不斉 Mannich 型反応、③C<sub>1</sub>-対称キラルリン酸触媒を用いた触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応、④キラル銅触媒を用いた触媒的不斉脱炭酸 Mannich 型反応などの開発に成功し、非天然アミノ酸類の新しい合成法を開発し報告しています。これは従来必要であった保護基を使用しないことから、より廃棄物の少ない環境調和性に優れた合成手法になりえます。しかし、原料となる無保護ケチミンの合成には等モル量以上の活性な試薬を必要とする古典的な手法が従来用いられており、生成した等モル量以上の副生成物の除去が必要であることから、原料合成も含めた反応全体での環境調和性の向上が望まれていました。そこで大嶋らは、無保護ケチミンのより環境調和性の高い合成法の開発に取り組み、(TMS)<sub>2</sub>NH を窒素化剤に用い、Sc(OTf)<sub>3</sub> 触媒存在下ケトンと反応させることで、様々な無保護ケチミンを高収率で直接合成できる新規手法の開発に成功しました。本手法は従来法よりも少ない廃棄物量で 10 g スケールの大量合成にも適用可能であり、既存の手法では合成困難な無保護ケチミンの合成も初めて実現しました。また、本手法の共生成物が低反応性である特徴を生かし、合成した無保護ケチミンを単離せずに次の反応に用いる「ワンポット反応」に応用することで、非天然アミノ酸など様々な有用化合物のより効率的な合成を達成しました。

(監修: 大嶋孝志)

## ◆ 業績

### ・受賞

岩崎孝紀 (A02班 研究代表)

Thieme Chemistry Journals Award 2019 (2019.1)

2018年度石油学会奨励賞 (2019.5)

先端錯体工学研究会奨励賞 (2019.12)

小竹佑磨 (D3) (A03班 布施新一郎グループ)

第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(2019)学生講演賞 (2019.6.5)

山本竜駒 (M1) (A01 計画班 深瀬浩一グループ)

第51回 若手ペプチド夏の勉強会、学生討論部門優秀賞 (2019.8.7)

小野莉紗子 (M1) (A01 計画班 深瀬浩一グループ)

第6回 FCCA シンポジウム・グライコサイエンス若手フォーラム 2019、ポスター賞 (2019.8.22)

第9回 CSJ 化学フェスタ 2019、優秀ポスター発表賞受賞 (2019.10.17)

深井雅輝 (M1) (A02班 大石 徹グループ)

有機合成化学協会九州山口支部ポスター賞最優秀発表賞 (平成30年度) (2019.8.31)

梅野圭太郎 (M2) (A02班 大石 徹グループ)

第56回化学関連支部合同九州大会、有機合成化学協会九州山口支部ポスター賞優秀発表賞 (2019.8.31)

二瓶 涉 (特任研究員) (A01 計画班 深瀬浩一グループ)

第13回東北糖鎖研究会、優秀論文賞 (2019.9.6)

深井雅輝 (M1) (A02班 大石 徹グループ)

日本化学会秋季事業-第9回CSJフェスタ2019で優秀ポスター賞 (2019.11.20)

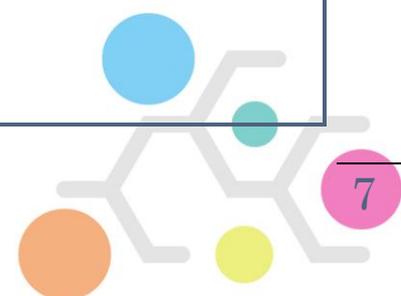
松浦良史 (D1) (A01 計画班 深瀬浩一グループ)

内藤ひかり (M2) (A01 計画班 深瀬浩一グループ)

第25回 日本エンドトキシン・自然免疫研究会、優秀演題賞受賞 (2019.11.30)

平尾宏太郎 (M2) (A01 計画班 深瀬浩一グループ)

2019 生有研シンポジウム、Best discussion 賞 (2019.12.16)



・新聞、雑誌

岩崎孝紀 (A02班 研究代表)

Chem. Eur. J. 2019, 25 (65), 14817. Selected as Cover Feature.

Molecular Packing and Solid-state Photophysical Properties of 1,3,6,8-Tetraalkylpyrenes

Organometallics 2019, 38 (14), 2701. Selected as Cover Picture.

Structure of the Complex Ni(C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>)(L) and Its Reactivity toward Organometallic Reagents

有本博一 (A01班 研究代表者)

プレスリリース "AUTACs: Cargo-specific degraders using selective autophagy" (Molecular Cell, 76, in press (2019))

## ◆ 訃報

本領域の公募班員である山田英俊先生 (関西学院大学理工学部) が11月23日に急逝されました (享年57歳)。心よりご冥福をお祈り申し上げますとともに謹んでお知らせいたします。

## ◆ 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

### 【令和2年度】

・主催

<取りまとめシンポジウム>

日時：2020年10月22、23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

< Gratama Workshop >

日時：2020年4月21-23日

場所：長崎

世話人：深瀬浩一

< Pacificchem 2020 >

日時：2020年12月15日～20日

場所：Hawaii

- ・ Middle molecular strategy for regulation of protein-protein & protein-biomolecular interactions (#370), Dec 19 (Sat) One Day (AM/PM)

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 (#369), Dec 15 (Tue) One Day and 16 (Wed) AM

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>

