

◆ The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1) 報告

本領域の第1回国際会議「The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1)」を開催した。

日時、会場：2016年2月6日 10:30-17:35、千里ライフサイエンスセンター サイエンスホール
プログラム：

Flash Chemistry: Organic Synthesis That Cannot Be Done in Batch (Jun-ichi Yoshida, Kyoto University)

Organic Synthesis Enables Chemical Biology Research: The Application of Rearrangement and Fragmentation Reactions (Tuoping Luo, Peking University)

Total Synthesis of Bioactive Middle Molecular Natural Products (Masahisa Nakada, Waseda University)

Synthesis in Glycoscience. Applications to Bacterial Glycan Function and Monitoring Blood Type Incompatible Organ Transplants (Todd Lowary, The University of Alberta)

Middle-size Drugs: Generation of Molecular-targeting Peptides “MicroAntibodies” by Directed Evolution in Conformationally Constrained Peptide Libraries (Ikuo Fujii, Osaka Prefecture University)

Microbial glyco-conjugates and eukaryotic innate immunity (Antonio Molinaro, University of Napoli Federico II)



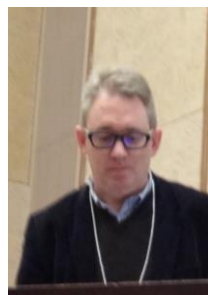
吉田先生



Luo先生



中田先生



Lowary先生



藤井先生



Molinaro先生

The 1st International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-1) は81名の参加者を集め、深瀬領域代表の挨拶と本領域の説明により始まった。その後、上記の先生方にご登壇願ひ、有機合成の戦略、中分子の効率合成とその機能、世界最先端のケミカルバイオロジーなどに関して、詳しくお話しいただいた。中分子戦略を標榜する本新学術領域に対して重要な方向性が示されるご講演で、活発な質疑がなされた。本シンポジウム終了後、和やかな歓談に包まれる懇親会が千里ライフサイエンスセンターにおいて催され、本領域の成功と発展を誓い合った。



(文責 真鍋良幸)

◆ 第1回成果報告会開催報告

「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」第1回成果報告会を開催した。

日時、会場：2016年2月7日 9:30-15:00, 千里ライフサイエンスセンター 千里ルーム

プログラム：

- 深瀬浩一 (大阪大学大学院理学研究科)
- 土井隆行 (東北大学大学院薬学研究科)
- 垣内史敏 (慶應義塾大学理工学部化学科)
- 北村 圭 (関西学院大学理工学部, 羽村季之教授の代理)
- 中田雅久 (早稲田大学理工学術院)
- 谷野圭持 (北海道大学大学院理学院)
- 田中克典 (国立研究開発法人理化学研究所)
- 野上敏材 (鳥取大学大学院工学研究科)
- 松原誠二郎 (京都大学工学研究科)
- 大嶋孝志 (九州大学大学院薬学研究院)
- 跡部真人 (横浜国立大学大学院環境情報研究院)
- 安田誠 (大阪大学大学院工学研究科)
- 吉田潤一 (京都大学大学院工学研究科)
- 福山高英 (大阪府立大学大学院理学系研究科)

第1回成果報告会は52名の参加者を集め、深瀬領域代表の挨拶と本領域の説明により始まった。その後上記の先生方にご登壇願ひ、有機合成の戦略、中分子の効率合成、新たな中分子の設計、中分子を用いたケミカルバイオロジーなどに関して、本年の成果と今後の研究計画をお話いただいた。活発な質疑がなされ、本領域推進における重要な情報交換の場となり、共同研究の推進にもつながったと期待できる。また、領域評価班の山本義則先生、馬場章夫先生、鈴木啓介先生には、本領域の活動に期待を込めた多くの助言をいただいた。



(文責 真鍋良幸)

◆ 第1回 新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム 報告



第1回 新学術領域研究若手シンポジウムは永木愛一郎講師（京都大学大学院工学研究科、A03 班）と福山高英准教授（大阪府立大学大学院理学系研究科、A03 班）の世話により、平成 28 年 3 月 11 日（金）～12 日（土）の日程で、シーパル須磨において開催された。今回の合宿は本領域の若手研究者を中心に企画したもので、班員および班員の主宰する研究室のスタッフおよび学生 21 名が参加した。最新の成果に関する発表を中心に、予定時間を大幅に超過して活発に議論が行われた。懇親会では、深夜まで白熱した意見交換が行われた。2 日間を通じて、親睦を深め、多くの情報交換が行われた有意義な合宿であった。

プログラム

3 月 11 日（金）

13:00～14:00 「反応集積化を用いた中分子の合成と機能」深瀬浩一（領域代表者）

14:15～18:15 「若手研究者による口頭発表および討論」（15 分間の発表・討論）

真鍋良幸（大阪大）、吉田将人（東北大）、鬼塚和光（東北大）、河内卓彌（慶応大）、北村圭（関西学院大）、アンバラ・ラクマット・プラディプタ（理研）、野上敏材（鳥取大）、浅野圭佑（京大）、矢崎亮（九州大）、舘野拓之（横浜国立大）、西本能弘（大阪大）、永木愛一郎（京大）、福山高英（大阪府大）

19:00～21:00 夕食

21:00～23:00 ミキサー

3 月 12 日（土）

9:00～11:00 「フロー・マイクロ合成について」福山高英、永木愛一郎

（文責 永木愛一郎）

◆ 日本化学会年会第 96 春季年会特別企画報告

日本化学会年会において本領域研究に関連する特別企画「反応集積化による生体機能中分子の効率合成」が催された。

日時、会場：2016 年 3 月 27 日 9:30-12:30、同志社大学京田辺キャンパス

参加者：120 名

プログラム：

深瀬浩一（阪大院理）「趣旨説明」

吉田潤一（京大院工）「フラッシュケミストリーに基づく反応集積化」

福山高英（阪府大院理）「フロー系による一酸化炭素の高効率導入法」

福山 透（名大院創薬科学）「天然物の効率合成への努力」

鈴木啓介（東工大院理工）「ハイブリッド天然物に学ぶ」

井上将行（東大院薬）「ペプチド系天然物中分子の合成・機能・活性」

大栗博毅（東農工大院工）「天然物の骨格を多様化するアセンブリーライン合成を目指して」

田中克典（理研・カザン大・JST さきがけ）「細胞表面での強・弱リガンド複合化による高選択的中分子合成戦略」

深瀬浩一先生から趣旨説明があった。中分子が生物機能性分子として潜在的に大きな可能性がありながら未開拓研究領域であること、そしてその要因の一つは合成困難なことにあると述べられ、中分子の効率的合成の必要性について熱く語られた。



深瀬浩一先生

吉田潤一先生から、空間集積化の概念、不安定な中間体を利用する反応集積化についてマイクロフローを活用する例について紹介があり、活性種の寿命に合わせて短時間で反応させるフラッシュケミストリーによりフラスコ内ではできない反応制御を可能とし、有機リチウム種を活用したポリフェノール合成、*o*-二置換ベンゼンの合成、TAC-101 の合成、三成分カップリング反応による α -ケトアミドの合成、フォトクロミックジアリールエテンの合成、さらに遷移金属触媒反応と組み合わせた boscalid の合成、valsartan の合成の他、海外企業のフロー合成法について紹介された。そして、マイクロフロー法は中分子を精密かつ迅速に合成する極めて有効な方法になるので積極的に活用すると良いと述べられた。



吉田潤一先生



福山高英先生から、アニオン、ラジカル、カチオンを一酸化炭素と反応性させてアシルアニオン、アシルラジカル、アシルカチオンをフロー系で発生させるフローカルボニル化について紹介があった。カルボニル化-菌頭反応、ラジカルカルボニル化を用いるアダマンタンアルボアルデヒドの合成、カチオンカルボニル化を用いるアダマンタンカルボン酸の合成の紹介に続き、アニオンカルボニル化について詳細に述べられた。マイクロフロー法を用いるアリルシラン、ベンジルシラン、ビニルシランから発生させた有機リチウム種を、バックプレッシャーレギュレータを使用することにより一酸化炭素と6気圧で反応させ、アシルリチウム種を生成させることに成功している。また、Heck-カルボニル化において一酸化炭素10気圧1.2等量で3,5-ビス(トリフルオロメチル)安息香酸メチルを定量的にフロー合成できると述べられた。



福山高英先生

福山透先生から、中分子合成と天然物合成は、目的化合物の合成を、いかに高効率化できるかが共通課題であろうという話しから始まり、モルヒネを例としてモルヒネ様の化合物を自由につくるためには半合成ではできないため、有機合成により骨格から合成する必要があることが述べられた。まず分子内溝呂木-Heck反応、アミンの分子内1,4-付加を鍵反応に用いるモルヒネのラセミ合成について紹介された。次に改良型として、分子内溝呂木-Heck反応、アミンの分子内1,6-付加により(-)-モルヒネの不斉全合成を達成したことについて述べられた。さらに溝呂木-Heck反応を用いない骨格構築法についても紹介があった。



福山透先生

鈴木啓介先生から、ポリケチドの生合成によりできる多様なポリアロマティック C-グリコシド天然物の合成研究について benzanthrins B の全合成を例にフェノールの O→C グリコシド転位を活用する紹介があった。saptomycin B の合成について一環性のγ-レゾルシン酸を用いた合成初期でのビス-C-グリコシル化の例に続いて、三環性の8,9-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロアントラセン-1-オンを設計して合成終盤でのビス-C-グリコシル化を達成したことが述べられた。アルドール反応、環化を経てピロン環を構築し、酸化-芳香化を行って saptomycin B の全合成を達成した経緯について詳細に述べられた。その際ナフトキノンの光レドックス反応という新規反応を見出したこと、そしてその反応を活用し spiroxin C の合成に成功したことが紹介された。



鈴木啓介先生

井上将行先生から、yaku' amide B の合成について、デヒドロアミノ酸の立体選択的合成が必要であること、第一級アミドとヨードアルケンとの銅触媒を用いたカップリングによりデヒドロアミノ酸含有ペプチドを合成する手法を開発したこと、デヒドロアミノ酸のアミド化においては、アズラクトン経由でアルケンのE,Zが異性化することが問題になることが述べられた。提唱構造の全合成および十数種類の立体異性体の全合成を行ったものの天然物とのHPLCの保持時間が異なることから、天然物を分解した部分構造について可能な立体異性体を合成して、順次断片の構造決定を行うことで、最終的に天然物の全合成を達成し、その立体配置を決定した。また、合成したすべての立体異性体と細胞毒性の間には、化合物のHPLCの保持時間から求めた疎水性と相関があることを見出している。



井上将行先生



大栗博毅先生から、シンプルなビルディングブロックをモジュラー式に、3ないし4ポットの反応でアルテミシニン構造を構築する方法が述べられた。不斉反応によるアミン合成、低原子価チタンを用いるピペリジン環の構築、およびオゾン酸化により 6-アザアルテミシニンの全合成を達成し、X 線結晶構造解析によりアルテミシニンとほぼ同じ立体構造をとっていることが明らかにされている。その手法を用いて類縁体を合成し、抗マラリア活性評価したところ、天然物と同等の活性を示した。さらに、マウスを用いた in vivo 試験でもアルテミシニンに匹敵する活性を示す化合物が見出されている。また、銅触媒を用いたジヒドロピリジン環の構築の後、分子内のアクリレートとタイプの異なる Diels-Alder 反応を実現して iboga 型骨格、aspidosperma 型骨格、andraginine 型骨格、ngouniensine 型骨格、unnatural 骨格の 5 系統をそれぞれ選択に構築できることが述べられた。



大栗博毅先生

田中克典先生により、細胞表面にある糖鎖クラスターによる認識能について概説があり、弱い相互作用による不均一なクラスター効果により選択的な認識が可能であろうという提案のもと、それらをイメージングする手法を開発したことについて紹介された。理研クリック反応によりアジド基を有する糖鎖をタンパク質に導入できることが述べられた。また、強い相互作用を用いてターゲットに蛍光分子を結合させ直接的にイメージングを行った場合、蛍光標識による差があまり現れないのに対し、強い相互作用でプレターゲッティングしたアセチレン化合物と、糖鎖による弱い相互作用により独立に結合した蛍光アジド化合物を、細胞上でクリック反応を行って細胞標識すると蛍光標識による識別力が大きく向上することが述べられた。



田中克典先生

以上のように、多様な中分子を効率良く合成するために (i) フロー法の活用、(ii) 単工程でのエレガントな合成法、(iii) 多様な骨格構築法、(iv) 細胞表面上での反応などが魅力的であることが示され、有意義な討論が行われた。

(文責 土井隆行)

◆ 今後の予定

【平成 28 年度】

・主催

< The 2nd International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-2) >

日時:平成 28 年 7 月 2 日(土)

会場:千里ライフサイエンスセンター (予定)

世話人:安田 誠

< 第 2 回成果報告会 >

日時:平成 28 年 7 月 3 日(日)

会場:千里ライフサイエンスセンター (予定)

世話人:安田 誠

< 第 2 回若手シンポジウム >

日時:平成 28 年 8 月 19 日(金), 20 日(土)

会場:ニュー砂丘荘 (鳥取市)

世話人:野上敏材

< 第 3 回成果報告会 >

日時:平成 29 年 1 月 28 日(土), 29 日(日)

会場:早稲田大学西早稲田キャンパス 63 号館

世話人:中田雅久

< 第 3 回若手シンポジウム >

日時:平成 29 年 2, 3 月

会場:京都

世話人:松原研のスタッフ

・共催

< The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12) and The 6th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis (GJSE-6) (<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/ISOR-12/index.php?ISOR-12>) >

吉田潤一教授主催. なお, 当新学術は共催で, 海外講演者 2 名分の招聘費用を国際活動支援班より支援.

日時:平成 28 年 4 月 22 日 (金) ~ 4 月 24 日 (日)

会場:京都テルサ

< The 10th International Symposium. on Integrated Synthesis (ISONIS-10) >

日時:平成 28 年 11 月 17 日 (木) ~ 11 月 19 日 (土)

会場:淡路夢舞台国際会議場

主催:深瀬浩一



・関連学会

<フロー・マイクロ合成研究会 第70回研究会>

日時:平成28年7月1日(金)

会場:大阪科学技術センター

【平成29年度】

・主催

<第4回成果報告会>

日時:未定

会場:京都大学

世話人:松原誠二郎

・関連学会

<フロー・マイクロ合成研究会 第30回公開講演会>

<フロー・マイクロ合成研究会 第72回研究会>

<フロー・マイクロ合成研究会 第73回研究会>

【平成30年度以降】

<IKCOC14>

日時:平成30年11月12日(月)～11月16日(金)

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>

