

◆ 第5回公開成果報告会

2018年1月26日（金）、27日（土）に大阪大学豊中キャンパス南部陽一郎ホールにおいて、平成29年度第5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、班員、評価委員、班友、班員の所属研究室の学生、そして一般参加者を含め、101名の参加があった。

26日には長瀬産業株式会社の折井靖光博士による特別講演、班員による口頭発表7件と全班員によるポスター発表（55件）が行われ、27日には口頭発表6件が行われた。折井博士の特別講演においては、近年のAIの発展と今後の展望について、背景、問題点なども含めて丁寧に解説頂いた。その内容は非常に刺激的なもので、AIが研究に及ぼす影響、

AIの研究への利用を考える良い機会を与えていただいた。質問時間を大きく超過して質疑応答が行われたことから、トピックスに対する参加者の関心が極めて高いことがうかがえた。また、班員の発表では、幅広い研究分野における最先端の内容を報告いただき、これも予定時間を超過して活発な質疑応答が行われた。中分子の機能に関する成果やフロー合成の成果などが多く発表され、研究の順調な進展がうかがわれた。26日発表終了後、交流会を開催し、多くの班員・評価委員・班友の参加の下、研究に関する議論と情報交換を行うとともに今後の研究の進展を誓った。27日の発表終了後、各班に分かれて班会議が開かれ、本領域研究に関する議論、情報交換および事務連絡等が行われた。



参加者（班員・評価委員）写真

口頭発表プログラム

1月26日（金）

- OP-1 深瀬浩一（阪大・理）
- OP-2 土井隆行（東北大・薬）
- OP-3 永次 史（東北大・多元研）
- OP-4 羽村季之（関西学院大・理工）
- OP-5 鈴木孝紀（北大・理）
- OP-6 中田雅久（早稲田大・理工）
- OP-7 佐々木 誠（東北大・生命）

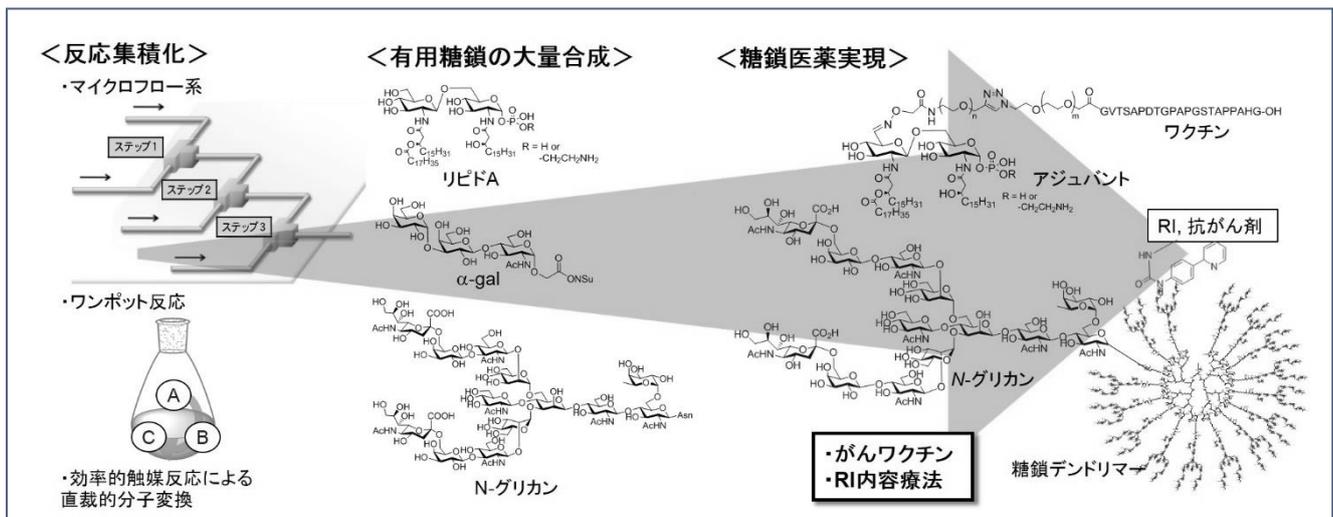
1月27日（土）

- OP-8 野上敏材（鳥取大・工）
- OP-9 松原誠二郎（京都大・工）
- OP-10 大嶋孝志（九大・薬）
- OP-11 安田 誠（阪大・工）
- OP-12 福山高英（大阪府立大・理）
- OP-13 岡野健太郎（神戸大・工）

〈領域研究紹介〉

◆ 糖鎖医薬実現につながる生命現象を制御する糖鎖複合中分子

糖鎖は感染、炎症、生体防御、がんなどの重要な生命現象に関与し、医薬品のターゲットとして注目を集めています。一方で、複雑な構造を持つ糖鎖は、合成による量的供給が困難で、糖鎖医薬はほとんど実現していないのが現状です。大阪大学の深瀬浩一教授ら（A01班）は、ワンポット反応、マイクロフロー反応をはじめとする反応集積化の手法を利用して、糖鎖の効率的な合成法を開発し、有用糖鎖の量的供給を可能としてきました（図）。さらに、これらの糖鎖をさまざまな分子と複合化することで、多機能中分子を創製し、糖鎖医薬の実現を行っています。これまでにヒト細胞内共生菌から副作用の少ない免疫アジュバント候補化合物（免疫系を刺激しワクチンの効果を高める化合物）を発見し、その合成を達成しました。また、がん抗原とアジュバントの複合体を合成し、これらの化合物が極めて効率的に抗原に対する抗体産生を誘導することも見出しました。他にも、ヒトのアスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖の効率合成も達成しています。ここで開発した合成法は複数の糖鎖合成に適用可能で、現在それらの分子を利用して免疫細胞やがんをターゲティングする方法についても開発しています。このがんターゲティング分子に放射線核種を複合化し、新たな放射線内用療法剤の開発も進んでいます。今後、これらの研究に関して基礎的な知見が集まることで、革新的な糖鎖医薬が実現されることが期待されます。



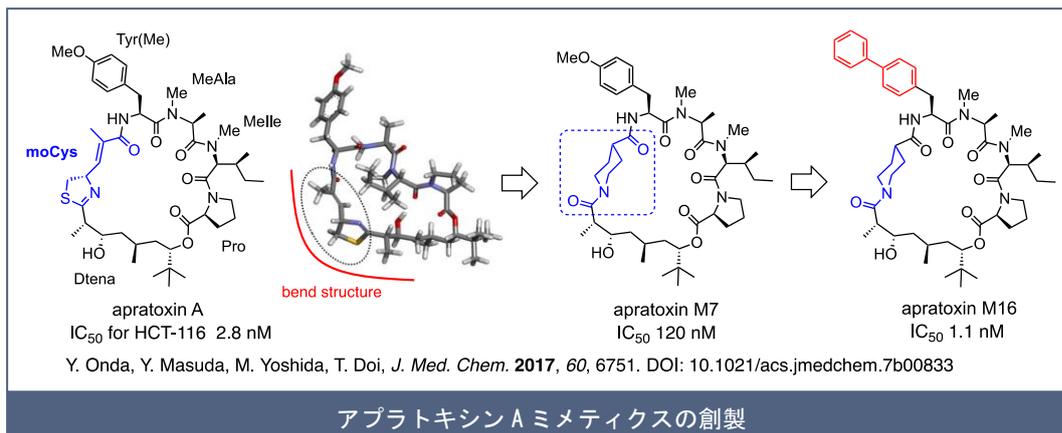
図・反応集積化が導く糖鎖医薬の実現

（監修 深瀬浩一）

◆ 中分子環状デプシペプチド天然物から創薬展開

環状ペプチドは、多様な構造に由来し強力な生物活性を示すものがあることから、広範な作用面を有し難解とされるタンパク質間相互作用を制御することができる中分子創薬の研究対象として注目されています。

東北大学薬学研究科の土井隆行教授ら (A01 班) は、強力な抗腫瘍活性を示す環状デプシペプチド天然物アプラトキシン A に着目し、それが示す致死性の原因がチアゾリンおよび α , β -不飽和アミド部位

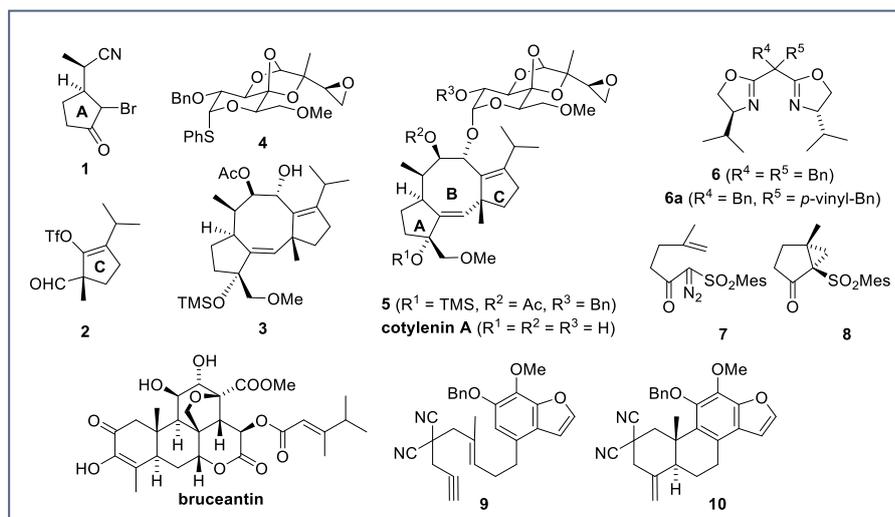


(MoCys)によるものと考え、その MoCys 部位を単純なアミノ酸で置き換えアプラトキシン A の三次元構造をミミクできる化合物としてアプラトキシン M1-M7 を設計・合成しました。その中でアプラトキシン M7 がガン細胞に対して最も強い細胞毒性を示したことから、反応性の高い MoCys 部位を単純なピペリジン-4-カルボン酸で代替できることを明らかにしています。さらに、その構造をもとに他のアミノ酸残基の側鎖について構造最適化を行い、アプラトキシン A に勝るとも劣らない強力な活性を示すアプラトキシン M16 を見出すことに成功しています。アプラトキシン M16 について 10 種類のガン細胞に対する細胞増殖抑制効果を評価することより、アプラトキシン M16 がそれぞれのガン細胞に対してアプラトキシン A と同等の効き目を示したことから、アプラトキシン A と同じ標的分子に対して効果を示していると結論づけています。今後、アプラトキシン M16 の抗腫瘍活性および毒性試験の評価が進められ、新規中分子医薬品の開発につながることを期待します。

(監修 土井隆行)

◆ 有用な生物機能多環式中分子の高効率合成

cotylenin A は *Cladosporium* 属の代謝産物であり、その構造は三環式 [5-8-5] 炭素骨格とトリオキサビシクロ [2.2.1]ヘプタン骨格を含む糖部分の特徴とする。cotylenin A は INF- α との併用による各種固形がんの強い増殖抑制効果、担がんマウスの腫瘍増殖抑制を示す。また、14-3-3 タンパク質に結合することにより生物活性を発現することが報告されており、さらなる生物科学研究が望まれている。cotylenin A の生産菌は増殖能を失っているため、その全合成が供給手段の一つであるが、cotylenin A のアグリコンである cotylenol



Structures of cotylenin A, bruceantin, and compounds 1-10

が合成されているのみである。早稲田大学の中田雅久教授ら (A02 班) は, cotylenin A の初の不斉合成と量的供給、新規誘導体創製を目指している。これまでに cotylenin A の A, C 環フラグメント **1**, **2** の触媒的不斉合成、それらを利用する **3** の合成、糖部分 **4** の不斉合成、**3** と **4** のグリコシル化による **5** の合成を達成している。

【速報】中田らより、本 News Letter 発行前に cotylenin A の初の不斉合成を達成したとの連絡が事務局に入った。

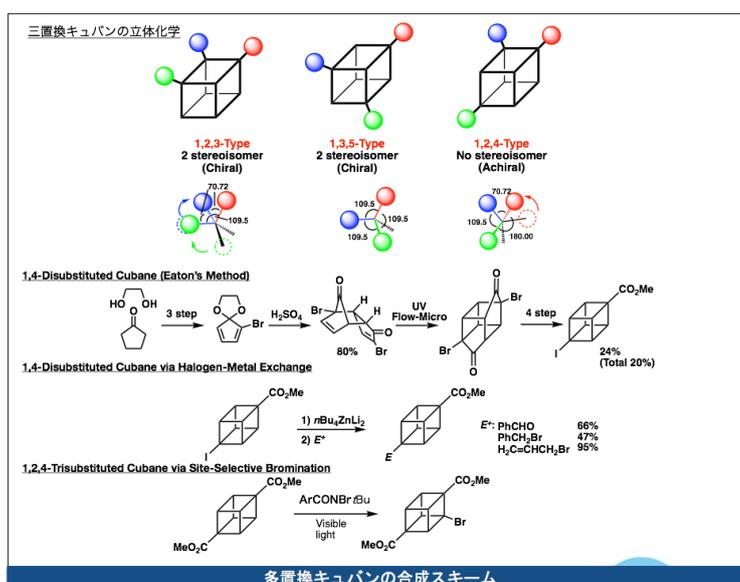
1 の合成中間体 **8** のフロー法による合成を目指し、不斉配位子 **6** の固定化と固定化した不斉触媒による **7** の触媒的不斉分子内シクロプロパン化 (CAIMCP) を検討している。**6a**, 4-tert-butylstyrene, divinylbenzene の共重合により得た高分子と CuOTf から調製した固定化不斉触媒を用い、バッチ法で **7** の CAIMCP を行ったところ、**8** を収率 87%、93% ee で得ている。**8** は結晶性が高いため、再結晶により光学的に純粋にできている。この不斉触媒固定化の成功をもとにフロー法に向けた固定化不斉触媒の創出とそれを用いる CAIMCP の開発が期待される。

bruceantin は急性リンパ性白血病の有力な治療薬候補として再浮上しているものの、入手困難であるため、その生物科学研究に寄与する不斉合成研究を行っている。これまでにエンイン環化異性化による bruceantin 炭素骨格の立体選択的不斉構築を検討し、設計・合成した不斉 NHC 金 (I) 触媒を用いる **9** の環化異性化反応により **10** を収率 41% (rsm 46%)、85% ee で得ている。収率と ee のさらなる向上、bruceantin 不斉合成への活用が期待される。

(監修 中田雅久)

◆ 新規三置換分子骨格の選択的合成

京都大学大学院工学研究科の松原誠二郎教授ら (A03 班) は、新規三置換分子骨格として 1964 年に Eaton が合成を発表した正立法体炭化水素 Cubane に着目した。Cubane 上の三置換体としては、1, 2, 3-, 1, 3, 5-, そして 1, 2, 4-型が考えられるが、 sp^3 炭素の骨格であるにも関わらず、その高い対称性により立体異性体の数が最小に絞られる。特に 1, 2, 4-置換型は、三つの置換基の中の二つが正立法体中心点から 180° の角度で、残りの置換基が 70.7° , 109.7° で配置できる特異的な置換パターンであるのに加えて、光学異性体が存在しないので合成上の利点になる。Eaton らはシクロペンタノンから出発し、光 [2+2] 付加を鍵反応とし数ステップを経て 1, 4-ジメトキシカルボニルキュバンを得ており、これは容易に 4-ヨードキュバンとなることを 1964 年に報告しているが、このヨウ素部分を金属種に変換し、各種親電子剤と反応できれば 1, 4-置換体が幅広く得られる。ここで $nBuLi$ 四等量を二塩化亜鉛に作用させて得られるジアニオン性亜鉛アート錯体を用いてこの変換を可



能にしている。また、1,4-置換体に対し、N-ブロモアミド誘導体を可視光照射下に作用させモノブロモ化を試みている。この手法はサイト選択性を有するので各種1,2,4-置換型キュバンを自在に合成できるルートができたと考えられる。今後このユニークなキュバンの置換基を自在に選択的に導入する手法を確立させ生物活性物質への応用が進展することが期待できる。

(監修 松原誠二郎)

◆ 多様な新物性を有するルイス酸

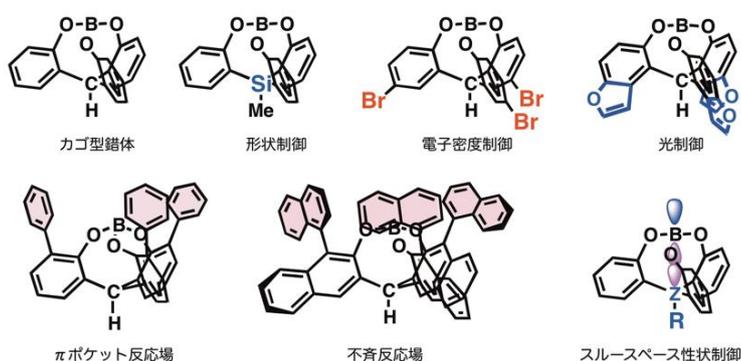
ホウ素は3本の結合の手と空の軌道を有しており、この空軌道はルイス酸としての性状を呈します。たとえばBF₃は強いルイス酸として作用し多くの有機合成反応の活性化試薬として用いられます。一方でB(OPh)₃は酸素の

非共有電子対がホウ素の空軌道に流れ込み、そのルイス酸性を弱めるために活性化試薬としての効果はほとんどありません。触媒としての利用の観点からは、ルイス酸性を中程度に調整する必要がありますことから、高度なデザインが求められています。大阪大学大学院工学研究科の安田誠教授

(A03班)らは、ホウ素にカゴ型の有機骨格を付与することで、ホウ素の触媒化を達成しました。有機骨格を用いていることの利点を活かし、図に示す多くのタイプの新しいルイス酸を次々と報告し、多くの新反応、新選択性の発現を実現しました。

特に最近、ホウ素の周りに芳香環を配した錯体を合成し、πポケット反応場を触媒として用いることで、芳香族化合物を優先的に活性化し、まったく新しいタイプの触媒を開発しました。さらにこの分子設計デザインを展開し、軸不斉と螺旋のキラリティを有する新規触媒を合成し、単純アミンのキラル認識を高レベルで可能としました。光照射での活性化の利用や、緻密なルイス酸性の調整等を可能とする膨大な量のルイス酸を、カゴ型のテンプレートをを用いて合成しています。また、他のベースメタルを用いたルイス酸反応も多数報告しており、合成中間体やビルディングブロックとして魅力的な官能性有機金属化学種の調製法も提供しています。これらは、マイクロフロー系を利用することで、実用的な合成反応としての実例がすでに報告されています。本領域の中分子合成における各ステージでの合成において、これらのルイス酸や反応系が威力を発揮することが強く期待されます。

(監修 安田 誠)



カゴ型ホウ素ルイス酸

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>

