

第 一 回 慶應 有機化学 若手シンポジウム

Keio Organic Chemistry Symposium for Young Researcher



会期:2013年5月11日(土)

会場:慶應義塾大学矢上キャンパス創想館

主催:慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会

共催:慶應義塾大学理工学部

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

「均質な構造を持つ不均一反応場の構築と利用」

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

協賛:日本化学会、有機合成化学協会

第1回慶應有機化学若手シンポジウム

目次

開会の辞 13:00~13:10

1. 「生物活性物質を創る有機合成化学研究」

平井剛 先生 (理研) (座長: 斉藤毅)

13:10~13:35 p.3

2. 「銀触媒による二酸化炭素固定化反応」

菊地哲 先生 (慶大理工) (座長: 斉藤毅)

13:35~14:00 p.5

3. 「ラジカル反応を鍵とした高酸化度テルペノイドの全合成研究」

占部大介 先生 (東大院薬) (座長: 佐藤隆章)

14:00~14:25 p.7

休憩 14:25~14:45

4. 「ヒドリド転位型C-H結合官能基化を駆使する多環骨格の迅速構築」

森啓二 先生 (学習院大理) (座長: 佐藤隆章)

14:45~15:10 p.9

5. 「生物現象のまだ見ぬ新メカニズムを探る—クラゲとタマゴに関する試行錯誤」

犀川陽子 先生 (慶大理工) (座長: 高橋大介)

15:10~15:35 p.11

6. 「反応系内発生ホスゲンを用いるペプチドのマイクロフロー合成」

布施新一郎 先生 (東工大理工) (座長: 高橋大介)

15:35~16:00 p.13

休憩 16:00~16:20

7. 「ホウ素の特性を活かした新規合成反応の開発」

隅田有人 先生（東医歯大生材研）（座長：高橋大介）

16:20~16:45 p.15

8. 「チェーンウォーキングを経るジエン類の環化異性化を利用した環状有機化合物の合成」

河内卓彌 先生（慶大理工）（座長：大野修）

16:45~17:10 p.17

9. 「抗腫瘍性物質アプリロニン A の標的分子および作用機序に関する研究」

北将樹 先生（筑波大院数理物質）（座長：大野修）

17:10~17:35 p.19

閉会の辞 17:35

懇親会 18:00~19:30

生物活性物質を創る有機合成化学研究

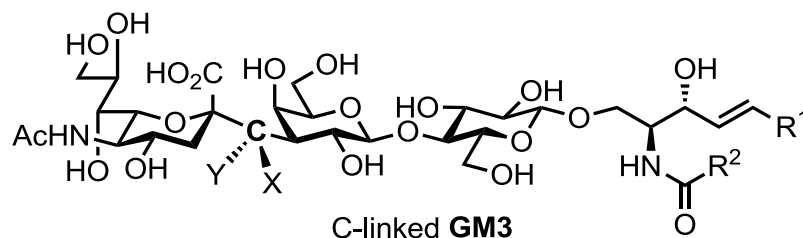
理化学研究所 袖岡有機合成化学研究室・環境資源科学研究センター

平井 剛

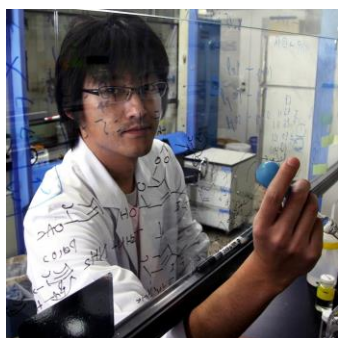
E-mail:gohirai@riken.jp

私達の研究は、天然有機化合物や生体分子を基盤として、合成化学者でなければ創出できない“新規分子”を設計・合成し、その利用価値を探る研究である。既存の天然物や生理活性物質そのものではなく、敢えて（結果を出しにくい）新規化合物で“勝負”する道を選んだ理由は、このスタンスの研究が天然物の探索研究と同様の意味を持つ、重要な有機合成化学のアプローチと考えたからである。取り組んでいる分子のほとんどは脂質誘導体であり、創出した分子を利用してタンパク質の翻訳後修飾制御を狙っている。未だ“使える”とはっきり断言出来るレベルにはないが、それなりにユニークな構造・機能を持っている分子群であると考えている。本講演では、その1つである“代謝安定型ガングリオシドアナログ”の開発について紹介したい。

ガングリオシド **GM3** は、重要な糖脂質の1つであり、細胞内・細胞間のシグナル伝達に関わっていることが知られている。しかしながら **GM3** は、細胞が持つ酵素によって分解・代謝されてしまい、ケミカルバイオロジー研究を展開しにくい分子である。すなわち、**GM3** をプローブにして細胞と処理しても、**GM3** は分解されてしまうため、観察している生物現象や同定した結合タンパク質が“**GM3** に由来するものである”とはっきり断言しにくい。そこで、我々は代謝物の影響を排除できる“代謝安定型 **GM3** アナログ”の創製を計画し、シアル酸が持つ *O*-シアロシド結合を *C*-シアロシドに置き換えたアナログを考案した。今回は、分子設計の概念と合成研究を中心に紹介したい。



平井 剛 (HIRAI, Go)



【生年月日】

1975年1月3日徳島県小松島市生まれ

【経歴】

1993年3月 栃木県立大田原高校卒業

1997年3月 東北大学理学部化学系卒業

2002年3月 東北大学大学院理学研究科博士後期課程修了[博士(理学)]

2002年4月 東北大学多元物質科学研究所助手

2004年10月 理化学研究所 研究員

2010年3月 理化学研究所 専任研究員

現在に至る

【My favorite papers 3】

1. Hubbard, R. E. *et al.* “Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor” *Nature* **1997**, 389, 753-758. <理由> M2の時の文献紹介のネタ。多分、化合物の構造と生物機能の関係に興味を持ち始めたきっかけの論文だと思います。
2. Hirai, G. and Sodeoka, M. *et al.* “Stereocontrolled and Convergent Entry to CF_2 -Sialosides: Synthesis of CF_2 -Linked Ganglioside GM4” *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15420. <理由> 何年も結果がなかった中で、ようやく出せた論文。
3. Bertozzi, C. R. *et al.* “Cell Surface Engineering by a Modified Staudinger Reaction” *Science* **2000**, 287, 2007. <理由> 3つ目は悩みました。有機化学者が少し生物っぽいことを勉強するには良い題材だと思います。

【学生へメッセージ】

恩師の平間先生は「熱心と野心（と愛嬌）」という言葉を私たち卒業生に送っていました。最近は、「死ぬ気でやれ、時には遊べ」と仰っているようです。思えば自分もこんな感じかもしれません。今皆さんが取り組んでいる研究を深く理解・追求する姿勢はとても重要ですが、有機化学はいろんな分野とのインターフェイスがあるので、今のうちに視野を“少し”広げておくことも重要だと思っています。躊躇せず、ぜひ一步踏み出してください。

銀触媒による二酸化炭素固定化反応

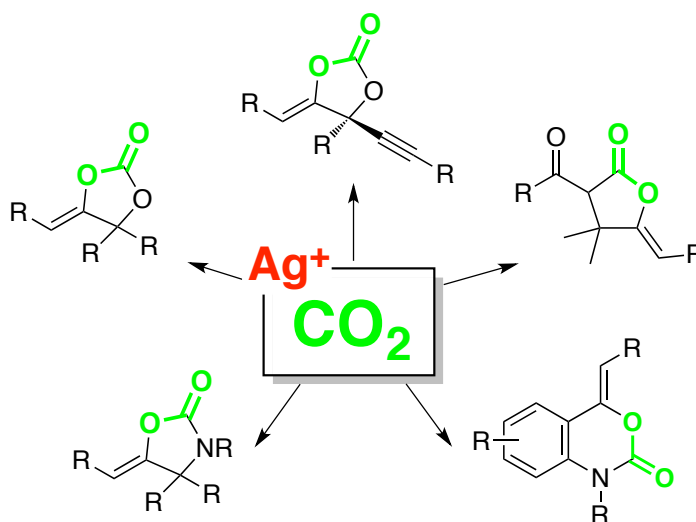
慶應義塾大学理工学部

菊地 哲

E-mail:skikuchi@chem.keio.ac.jp

我々の快適で便利な現代生活は化石燃料の酸素酸化反応で解放されるエネルギーに多くを依存している。その代償に酸化状態の高い炭素化合物として、いわば廃棄物として二酸化炭素が放出されており、したがって二酸化炭素は、発電設備や製造プロセスなどさまざまなプラントから安価に供給されることが期待できる魅力的なC1炭素源である。二酸化炭素自身の毒性は低く、気体のほか、液体でも固体でも取り扱いは容易である一方、反応性が低く、有機合成的に活用するためには、高温・高圧など過酷な反応条件の適用が不可欠であった。

最近我々は、銀触媒による炭素-炭素三重結合の活性化を鍵工程とする二酸化炭素の固定化反応が穏和な条件下進行することを見出した。プロパルギルアルコールやプロパルギルアミンと二酸化炭素との反応は銀触媒存在下円滑に進行し、対応する環状カーボナートやオキサゾリジノンなどが高収率で得られた¹⁾。さらに、ビスプロパルギルアルコールと二酸化炭素との反応が、光学活性な Schiff 塩基と銀触媒とを合わせ用いることで非対称化を伴いながら進行し、対応する光学活性環状カーボナートが高収率・高エンアンチオ選択的に得られることを報告した²⁾。本触媒系は、炭素-炭素結合生成反応を伴う二酸化炭素の固定化にも適用可能であり、適切な位置にアルキン部位を有するケトンと二酸化炭素との反応が温和な存在下円滑に進行し対応する γ -ラクトン誘導体が高収率で得られることを見出した³⁾。また最近、二酸化炭素雰囲気下、*o*-アルキニルアニリン誘導体に対し本触媒系を作用させたところ、様々な生物活性を示すことが知られているベンゾオキサジン-2-オン誘導体が高収率に得られることを見出した⁴⁾。



- 1) a) W. Yamada, Y. Sugawara, H.-M. Cheng, T. Ikeno, T. Yamada, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2604-2607.
b) S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 786-787.
- 2) S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4072-4073.
- 3) S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6989-6992.
- 4) T. Ishida, S. Kikuchi, T. Tsubo, T. Yamada, *Org. Lett.* **2013**, 14, 848-851.

菊地 哲 (KIKUCHI, Satoshi)



【生年月日】

1976年11月29日

【経歴】

1995年3月 私立 桐朋高等学校卒業

2000年3月 東京大学工学部化学生命工学科卒業

2005年3月 東京大学大学院工学系研究科

化学生命工学専攻博士課程修了[博士(工学)]

2005年4月 中央大学理工学部応用化学科任期制助教

2008年4月 慶應義塾大学理工学部化学科助教

2013年4月 慶應義塾大学理工学部化学科専任講師

現在に至る

【学生へメッセージ】

単なる“知識”の積み重ねだけではなく、得た知識を使う“知恵”を身につける努力を！！

--- MEMO ---

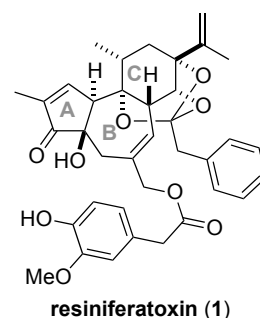
ラジカル反応を鍵とした高酸化度テルペノイドの全合成研究

東京大学大学院薬学系研究科

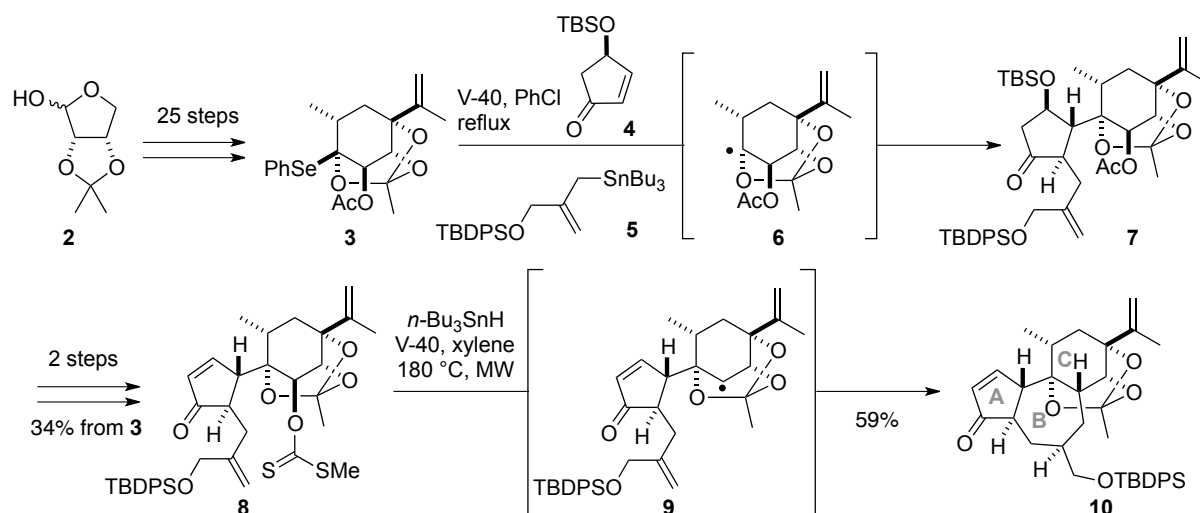
占部 大介

E-mail: d-urabe@mol.f.u-tokyo.ac.jp

我々は、重要な生物活性を示す天然有機化合物の全合成研究に取り組んでいる。レジニフェラトキシン(**1**)は、5/7/6員環の炭素環が縮環した骨格上に、多くの酸素官能基を有するジテルペンであり、イオンチャネル TRPV1 の強力なアゴニストとして鎮痛活性を有する。**1**のように多官能基・多環状構造を持つ天然物の全合成は困難であり、その効率的合成経路の確立は有機合成化学の視点から挑戦的な課題である。我々は最近、2つのラジカル反応を鍵工程とし、高度に酸素官能基化された**1**の炭素骨格構築に成功した^{1,2}。

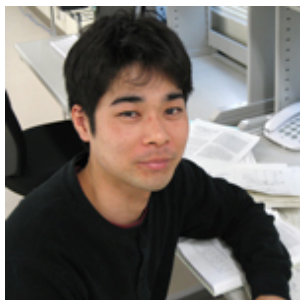


既知化合物**2**³から25工程で導いた**3**に対して、ラジカル開始剤V-40存在下**4**と**5**を作用させた。その結果、**3**から生じた α -オキシ橋頭位ラジカル**6**は速やかに3成分反応を起こし、高度に官能基化された**7**を与えた。その後、**7**を**8**へと導き、7-endoラジカル環化によりレジニフェラトキシンのABC環を有する**10**を合成した。本講演では、この2つのラジカル反応の詳しい開発経緯についても述べる。



参考文献 : 1) Murai, K.; Katoh, S.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Sci.*, DOI: 10.1039/c3sc50329a. 2) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4778. 3) Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4683.

占部大介 (URABE, Daisuke)



【生年月日】

1978年7月4日広島県福山市生まれ

【経歴】

1997年3月 私立金光学園高等学校卒業

2001年3月 名古屋大学農学部卒業

2006年3月 名古屋大学大学院生命農学研究科博士課程
後期修了 [博士(農学)]

2006年5月 米国ハーバード大学博士研究員

2008年1月 東京大学大学院薬学系研究科助教

現在に至る

【My favorite papers 3】

1. Kishi, Y. “Total Synthesis of *d,l*-Saxitoxin” *Heterocycles*, **1980**, *14*, 1477-1495.

<理由> 全合成の考え方が勉強できた一報です。

2. Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Anh Vu, V. “Highly Functionalized Organomagnesium Reagents Prepared through Halogen-Metal Exchange” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.

<理由> “こんなカルボアニオン反応ができるなんて！！”と感動した一報です。

3. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Tomita, M.; Tsujimoto, T.; Iwabuchi, T.; Isobe, M. “One-Pot Transformation of Trichloroacetamide into Readily Deprotectable Carbamates” *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3263-3265.

<理由> 私が学部4年生の春にもらった小さな研究課題ですが、実をむすんだのは博士課程3年の時でした。考える事をやめていなければ、もっと早く終えられたのに...と、自分の研究姿勢を見つめ直すことができる一報です。

【学生へメッセージ】

有機合成化学は物質創造・価値創造の学問です。無限の可能性の中に、自分の新しい世界(ケミストリー)を切り開いていきましょう。

ヒドリド転位型 C-H 結合官能基化を駆使する多環骨格の迅速構築

学習院大学理学部

森 啓二

E-mail: keiji.mori@gakushuin.ac.jp

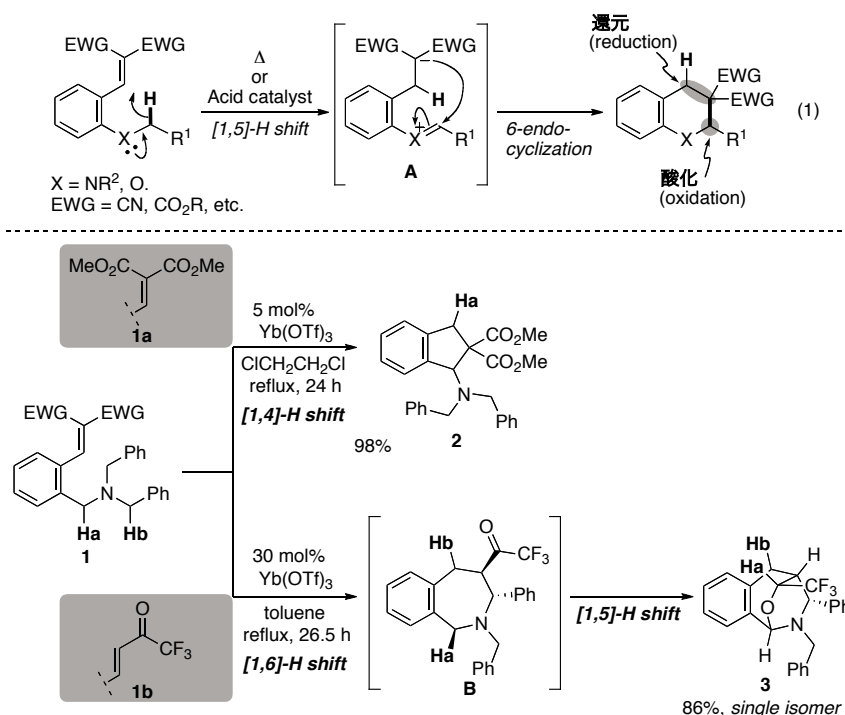
環境問題が大きくとりあげられている昨今、原子効率に優れた変換反応の開発は重要な研究課題の一つである。特に炭素-水素結合を直接変換する反応(C-H 結合官能基化)は、革新的な合成経路をもたらす潜在力を持つため、大きな注目を集めている。近年我々は、新しいC-H 結合官能基化反応の開発を目指し研究に取り組み、これまでにヒドリド転位による分子内での酸化還元を介する C-H 結合官能基化反応の開発に成功している(式1)。これまでは[1,5]-ヒドリド転位を介する手法に焦点が当てられてきたが、更に検討を重ねた結果、ほとんど例のない[1,4]-ヒドリド転位を介する手法、および[1,6]-および[1,5]-ヒドリド転位の連続的な利用による手法の二種の新規骨格構築法を開発することができた。

興味深いことにこの二種類の反応は、ベンジルアミン誘導体 **1** を起点として、求電子部位(EWG)を変更するのみで達成できることが分った。すなわち、オルト位にメチレンマロナート部位を持つベンジルアミン誘導体 **1a** の 1,2-ジクロロエタン溶液に対し、触媒量(5-10 mol%)の Yb(OTf)₃ を作用させ加熱すると、[1,4]-ヒドリド転位が進行したインダン誘導体 **2** を定量的に与えた。一方、求電子部位としてトランス配置の α, β -不飽和

トリフルオロメチルカルボニル部位を持つ基質 **1b** を用いると、[1,4]-ヒドリド転位ではなく連続的な

[1,6]-及び [1,5]-ヒドリド転位が起こり、ビスクロ[3.2.2]化合物 **3** が得られることが分った(式2)。

講演ではこの二つの反応の開発経緯について詳細に述べる。



森 啓二 (MORI, Keiji)



【生年月日】

1981年2月7日東京都国立市生まれ

【経歴】

1999年3月 千葉県立船橋高校卒業

2003年3月 東京工業大学理学部化学科卒業

2008年3月 東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻
博士後期課程修了 [博士(理学)]

2008年4月 学習院大学理学部化学科助教
現在に至る

【My favorite papers 3】

1. C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, “*Daphniphyllum* Alkaloids. 11. Biomimetic Total Synthesis of Methyl Homosecodaphniphyllate. Development of the Tetracyclization Reaction”, *J. Org. Chem.* **1996**, *57*, 2544–2553.
Heathcock らによるユズリハアルカロイドの合成に関する論文。標的化合物の主骨格である四環性骨格を単段階で構築する手法は圧巻。
2. B. D. Dangel, K. Godula, S. W. Youn, B. Sezen, D. Sames, “C-C Bond Formation via C-H Bond Activation: Synthesis of the Core of Teleocidin B4”, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11856–11857.
C(sp³)-H 結合官能基化を利用した Teleocidin B4 の合成に関する論文。配向基 (directing group) 制御による C(sp³)-H 結合官能基化の連続的な利用により、発ガン促進活性を持つ Teleocidin B4 の短工程合成に成功した秀逸な報告である。
3. Y. Nishii, K. Wakasugi, K. Koga, Y. Tanabe, “Chirality Exchange from sp³ Central Chirality to Axial Chirality: Benzannulation of Optically Active Diaryl-2,2-dichlorocyclopropylmethanols to Axially Chiral α -Arylnaphthalenes”, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5358–5359.
中心不斉から軸不斉への不斉転写を利用した論文。骨格転位により、ジクロロシクロプロパン部位の不斉を巧みにビアリアル軸不斉へと変換している点が興味深い。

【学生へメッセージ】

有機化学は“知識蓄積型”の学問です。教科書から学ぶことも大事ですが、実験して学ぶことの方が圧倒的に多く、身に付きやすいです。世界で“自分しか知らないことを知る楽しさ”を味わって下さい。

生物現象のまだ見ぬ新メカニズムを探る

—クラゲとタマゴに関する試行錯誤—

慶應義塾大学理工学部

犀川 陽子

E-mail: saikawa@appc.keio.ac.jp

生物現象に関わる有機化合物の探索は天然物化学の源流とも言える基礎研究であり、何が出るかわからない不安いっぱいの分野である。10年前に研究者として新たなテーマに取り組むことになって以来、学生と共に暗中模索を続けてようやく何か手がかりらしいものが見えてきた、そんなトピックスを紹介する。

1. ハクシオンクラゲから始まった「くしゃみ」の不思議

花粉の季節を過ぎてくしゃみが気にならなくなった5月、海には「ハクシオンクラゲ」の異名を持つアカクラゲが浮遊する。このクラゲの触手を乾燥させた粉は無差別に通りがかりの人々にくしゃみを引き起こす。このように誰にでもくしゃみを引き起こす化学物質は意外と少なく、アカクラゲを調べていくうちに非アレルギー性のくしゃみはどのように引き起こされるのか、疑問がどんどん膨らんだ。くしゃみを引き起こすことで有名なハナヒリノキの有毒成分はグラヤノトキシン類であることがわかっているが、実際試してみるとグラヤノトキシンの構造のちょっとした違いがくしゃみ活性に大きく影響することがわかった。くしゃみとはなんなのか。実験事実から垣間見えるメカニズム解明の手がかりを紹介する。

2. 雛に必要な「全部」が入った卵の不思議

卵の中には雛に必要な全ての物が揃っており、殻を破って出てくる頃には雛が完成している。当たり前のことだが、当時の学生さんが「では、黄身の中に骨になるカルシウムも含まれてるんですかね？」と訊いてきた。実は卵の卵殻からカルシウムが溶け出してそれが胚に運ばれるのである。その事実に単純に興味を持ったことが卵殻の仕組みを調べる研究に繋がった。卵殻の組成を調べてみると、卵殻内側と外側では炭酸カルシウムの結晶の状態が違い、内側には有機物が多く含まれている。どうやってカルシウムが胚へ移動するのか、そのメカニズムは全くわからないが、炭酸カルシウムの結晶状態を制御する気になる有機物質が得られてきた。卵の神秘に迫りたい、有機化学的アプローチの試行錯誤を紹介する。

犀川陽子 (SAIKAWA, Yoko)



【生年月日】

1975年4月18日神奈川県川崎市生まれ

【経歴】

1994年3月 神奈川県立多摩高等学校卒業

1998年3月 慶應義塾大学工学部応用化学科卒業

2002年4月 慶應義塾大学工学部応用化学科助手(有期)

2003年3月 慶應義塾大学大学院理工学研究科博士後期課程単位取得退学 [2004年7月 博士(理学)]

2008年4月 慶應義塾大学工学部応用化学科専任講師

2008年9月 米国ハーバード医学大学院訪問研究員
(~2009年9月)

現在に至る

【My favorite papers 3】

1. Y. Saikawa, K. Hashimoto, M. Nakata, M. Yoshihara, K. Nagai, M. Ida, T. Komiya, "The red sweat of the hippopotamus" *Nature* **2004**, 429, 363.

<理由>みんな(カバ含む)の汗と涙の結晶。結果が人を幸せにすると感じた思い出。

2. S. Adachi, K. Watanabe, Y. Iwata, S. Kameda, Y. Miyaoka, M. Onozuka, R. Mitsui, Y. Saikawa, M. Nakata, "Total Syntheses of Lactonamycin and Lactonamycin Z with Late-Stage A-Ring Formation and Glycosylation" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2087–2091.

<理由>自分の合成と論文の構成が評価された記念の初アング。

3. A. W. G. Burgett, Q. Li, Q. Wei, P. G. Harran "A Concise and Flexible Total Synthesis of (-)-Diazonamide A" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4961–4966.

<理由>合成もこんなに芸術的で面白いと初めて思った論文。

【学生へメッセージ】

自分で実験して、考えて、研究を進められる時期はどんな人でも実はとても短いものです。今研究できる環境を満喫して、自分のテーマに邁進してください。プライスレスな大きな糧になると思います。

反応系内発生ホスゲンを用いるペプチドのマイクロフロー合成

東京工業大学 大学院理工学研究科

布施 新一郎

E-mail: sfuse@apc.titech.ac.jp

ペプチド合成におけるアミド化では、通常、カルボン酸活性化時の α 位のエピメリ化を抑制するため、適切な縮合剤を選択して活性化エステルの求電子性を低下させ、反応時間を長めに設定して目的物を得る。一方で我々は、カルボン酸を強く活性化し、その滞留時間を秒単位以内で制御することにより、エピメリ化を抑制しつつ高収率かつ迅速にペプチドを得る手法の開発に取り組んできた。これまでの検討で、トリホスゲンを用いてエピメリ化を起こし易いカルボン酸、求核性の低いアミノ酸を基質とするマイクロフローペプチド合成法を確立したので報告する。

図1に示す通り、トリホスゲンと DIEA を一つの T 字型ミキサーで混合して系内でホスゲンを発生させてカルボン酸を活性化し、僅か 0.5 秒後に求核剤を反応させることで様々なジペプチドを得ることに成功した。本手法を用いると極めてエピメリ化を起こしやすい乳酸を水酸基遊離の状態でも用いても目的物を高収率 (98%) で得られ、エピメリ化もほぼ抑制できる (1%) ことがわかった。なお本反応を、バッチ反応容器を用いて行くと収率が激減する (<28%) ことが判明した。

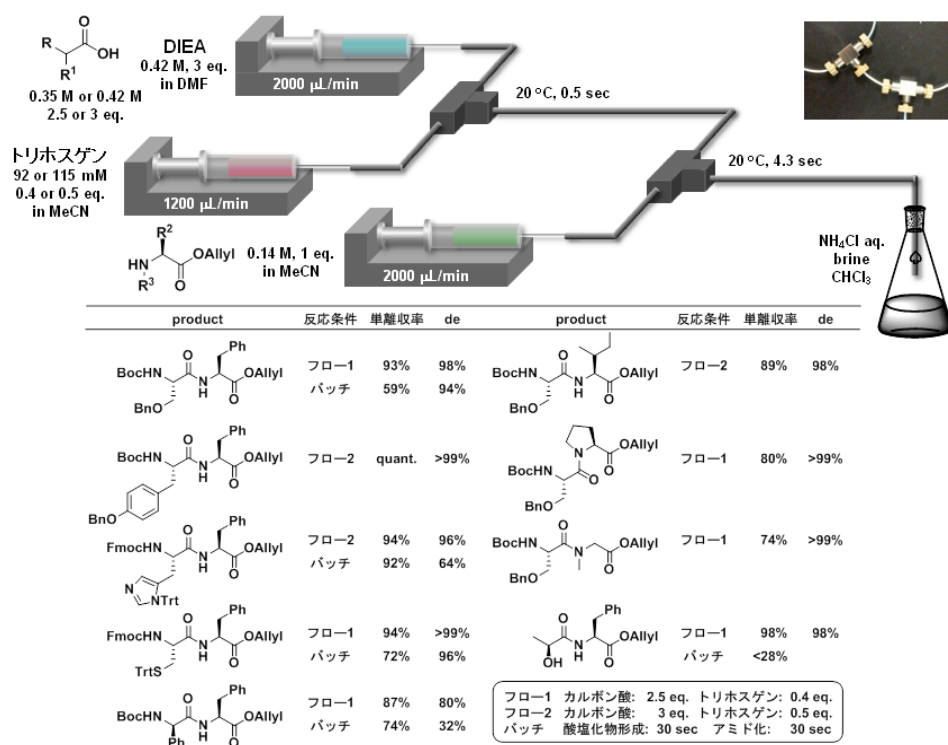


Figure 1

布施新一郎 (FUSE, Shinichiro)



【生年月日】

1977年12月27日群馬県高崎市生まれ

【経歴】

1996年3月 群馬県立高崎高等学校卒業

2000年3月 東京工業大学工学部卒業

2005年3月 東京工業大学大学院理工学研究科博士後期課程修了 [博士(工学)]

2005年4月 株式会社ケムジェネシス 主任研究員

2006年5月 ハーバード大学化学・化学生物学科
博士研究員 (Daniel E. Kahne 研究室)

2008年3月 東京工業大学大学院理工学研究科 助教
現在に至る

【My favorite papers 3】

1. H. Kim, A. Nagaki, J.-i. Yoshida, “A flow-microreactor approach to protecting-group-free synthesis using organolithium compounds *Nature Commun.*, **2011**, 2, 264.
バッチリアクターの利用では実現不可能なマイクロフロー合成例は、実は極めて少ない。本報告はその数少ない卓越した例の一つ。
2. T. Takahashi, H. Tanaka, H. Yamada, T. Matsumoto, Y. Sugiura, “DNA cleavage by a nine-membered masked enediyne, an analogue of the kedarcidin and C-1027 chromophores”, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1835-1837.
恩師の高橋先生と田中先生の論文で、洗練された分子設計と[2,3]Wittig 転位を鍵とする力強い合成により人工エンジンでDNAを切断した先駆的な研究。
3. T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, “A formal total synthesis of taxol aided by an automated synthesizer”, *Chem. Asian J.*, **2006**, 1, 370-383.
高橋先生、土井先生の指導のもと、自身、命懸けで取り組んだ研究。

【学生へメッセージ】

最近、日本の化学の元気がないというニュースをしばしば耳にしますが、本会で大いに勉強し、飲み、語り、有機合成の力で日本の化学を共に盛り上げましょう。

ホウ素の特性を生かした新規合成反応の開発

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 細谷研究室

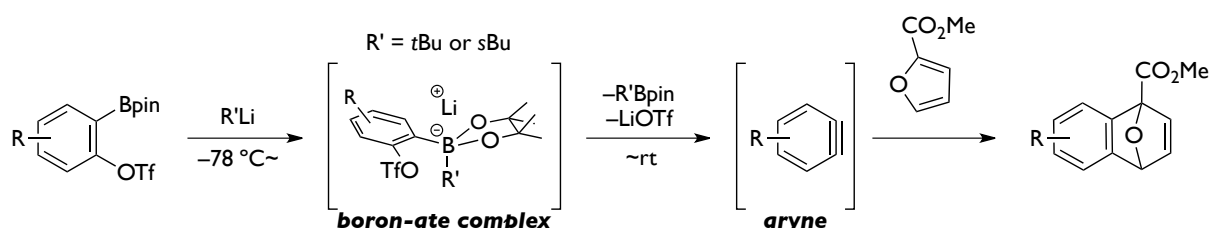
隅田 有人

E-mail: sumida.cb@tmd.ac.jp

ホウ素は平面三配位の元素であるが、これに求核剤が配位し、正四面体構造のホウ素アート錯体を形成することで独特な反応性を示す。今回、このようなホウ素の基本的性質を生かした反応を新たに開発したので紹介する。

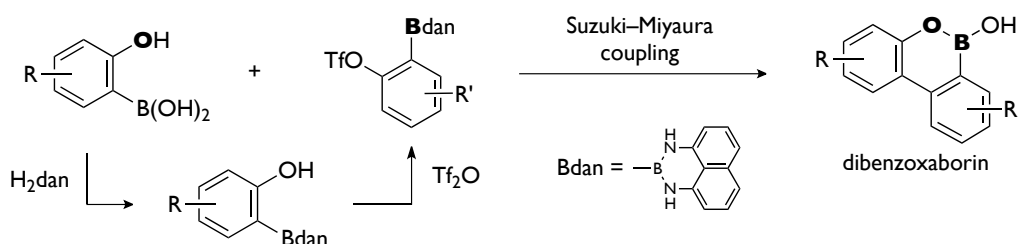
1. ホウ素アート錯体を経由する効率的なベンザイン発生法の開発

ベンザインは、一挙に複雑な多置換芳香環化合物を構築するために有用な高反応性中間体であり、近年、その有用性がますます高まっている。ベンザイン発生法については多くの手法が開発され、それぞれの特性を活かした応用がなされている。ホウ素を利用する効率的なベンザイン発生法が確立できれば、既存の手法と相補的な利用が可能になるなど、有機合成上有用であると考えられる。最近我々は、ホウ素アート錯体を経由する汎用性の高いベンザイン発生法の開発に成功した。



2. ジベンゾオキサボリン類の新規合成法の開発とその利用

ジベンゾオキサボリンは、ホウ素-酸素結合を同一環上に有する三環性のボロン酸ハーフエステルであり、有用なビルディングブロックである。また、新規ファーマコフォアや糖類認識分子などへの応用が期待できるが、既存の合成法は多様なジベンゾオキサボリン類の合成には不向きであった。そこで今回、ホウ素部位を保護することで、ホウ素選択的な鈴木-宮浦クロスカップリングを可能とする、効率的なジベンゾオキサボリン類の合成法を確立した。



隅田有人 (SUMIDA, Yuto)



【生年月日】

1981年8月13日大阪府高槻市生まれ

【経歴】

2000年3月 大阪府立三島高等学校卒業

2005年3月 京都薬科大学薬学部製薬科学科卒業

2007年3月 京都薬科大学大学院 修士課程 修了

2010年3月 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻
博士後期課程修了 [博士(工学)]

2010年4月 米国ハーバード大学 博士研究員

2011年1月 東京医歯大 生体材料工学研究所 特任助教

2012年1月 東京医歯大 生体材料工学研究所 助教

現在に至る

【My favorite papers 3】

1. D. S. Matteson, R. W. H. Mah, “Neighboring Boron in Nucleophilic Displacement”, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2599–2603.

<理由>数あるホウ素の反応の中でも、ホウ素の性質を引き出している先駆的な例であり、非常に魅力的な反応だと思います。

2. T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, “Mild Iridium-Catalyzed Borylation of Arenes. High Turnover Numbers, Room Temperature Reactions, and Isolation of a Potential Intermediate”, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 390–392.

<理由>他の方法では難しいベンゼンのメタ位の直接官能基化を、いとも容易くやっけてしまった論文です。見た目の派手さだけでなく、実用性も兼ね備えた素晴らしい反応だと思います。

3. H. Hoberg, D. Schaefer, G. Burkhart, C. Krüeger, M. J. Romão, “Nickel(0)-induced C–C Coupling between Carbon-dioxide and Alkynes as well as Alkenes”, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 266, 203–224.

<理由>学生時代のテーマがNi触媒だったので、参考にしていました。30年経っても引用され続けています。ドイツ語なので読めていませんが…

【学生へメッセージ】

「作れない化合物」, 「進行しない反応」を楽しんで下さい。それが「なぜか」を考えることで、色んなものが得られると思います。

チェーンウォーキングを経るジエン類の環化異性化を利用した環状有機化合物の合成

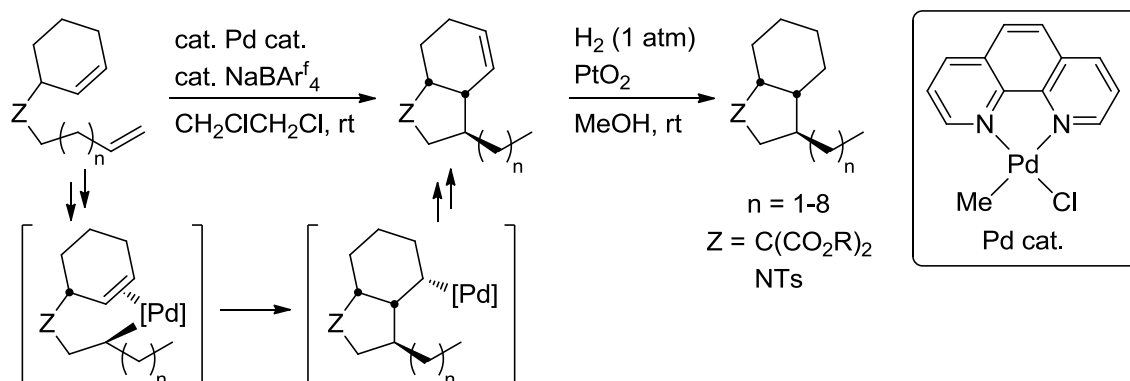
慶應義塾大学理工学部

河内 卓彌

E-mail: kochi@chem.keio.ac.jp

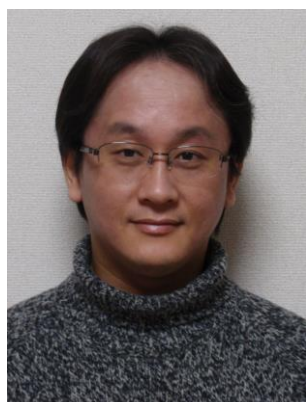
アルキル金属が β -ヒドリド脱離とオレフィンの挿入を繰り返し、オレフィンの解離を伴わずに、金属が炭素鎖上を移動する現象をチェーンウォーキングという。この現象はオレフィン重合反応に広く利用されており、特異な構造を有する様々なポリオレフィンが合成されてきた。また、チェーンウォーキングを利用すると、オレフィン部位から離れた活性化されていない sp^3 炭素-水素結合を炭素-炭素結合へ変換可能である。しかし、このような特長を有機小分子の合成に利用した例は報告されていなかった。

最近、我々は 1,n-ジエン類のチェーンウォーキングを経る触媒的環化異性化反応が進行することを見出した¹⁾。フェナントロリンパラジウム錯体を触媒として用いて様々な 1,n-ジエンの反応を行うと、チェーンウォーキングを経ることで選択的に五員環が形成できた。また、環化異性化後に水素添加反応を行うことで、様々なビシクロ[4.3.0]ノナン誘導体が得られた。オレフィン連結部位に窒素原子を含む基質を用いると、含窒素五員環化合物の合成も可能であった。本講演では、このチェーンウォーキングを経る環化異性化反応に関する最近の展開についても併せて報告する。



1) T. Kochi,* T. Hamasaki, Y. Aoyama, J. Kawasaki, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 16544 (2012).

河内卓彌 (KOCHI, Takuya)



【生年月日】

1975年12月30日東京都生まれ（横浜育ち）

【経歴】

1994年3月 麻布高等学校卒業

1998年3月 東京大学工学部化学生命工学科卒業

2000年3月 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻
博士前期課程修了

2004年9月 カリフォルニア大学バークレー校化学科大学院
修了 [Ph.D.]

2004年10月 東京大学大学院工学系研究科産学官連携研究員

2006年4月 日本学術振興会特別研究員 PD

2007年4月 慶應義塾大学理工学部化学科助教

2010年4月 慶應義塾大学理工学部化学科専任講師

現在に至る

【My favorite papers 3】

1. G. Stork, S. R. Dowd, “A New Method for the Alkylation of Ketones and Aldehyde: the C-Alkylation of the Magnesium Salts of N-Substituted Imines”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2178-2180.

<理由> UC Berkeley で metalloenamine の研究を始めてすぐに出会った論文。内容が濃く、一報で重要なことはほぼ明確に伝えている。

2. B. A. Bunin, J. A. Ellman, “A General and Expedient Method for the Solid-Phase Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Derivatives”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10997-10998.

<理由> 我が師匠の独立してからの一報目。こういう仕事をしなければと思う。知らない人は是非読んで勉強してください。

3. L. K. Johnson, C. M. Killian, M. Brookhart, “New Pd(II)- and Ni(II)-Based Catalysts for Polymerization of Ethylene and α -Olefins”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6414-6415.

<理由> 日本に帰国後、私の研究人生に最も多大な影響を与えてきた論文。

【学生へメッセージ】

現象に素直に向き合い、より深くまで理解しようという心を持って、化学を楽しみましょう。

抗腫瘍性物質アプリロニン A の標的分子および作用機序に関する研究

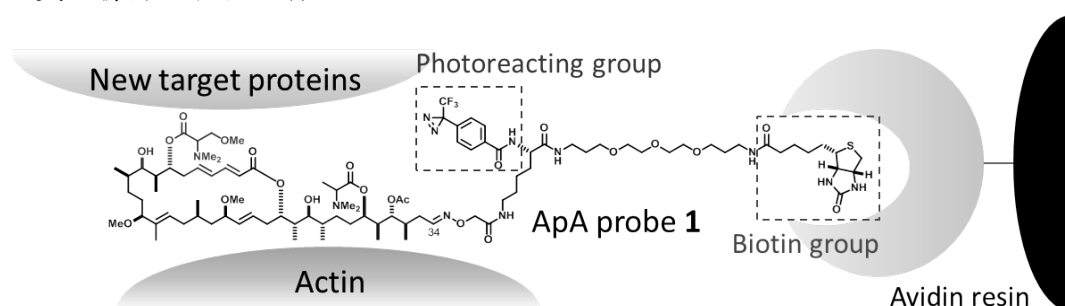
筑波大学 数理物質系

北 将樹

E-mail: mkita@chem.tsukuba.ac.jp

近年のケミカルバイオロジー分野の飛躍的な発展により、有機小分子を用いて、核酸やタンパク質など生体高分子の時空間的な構造変化を捉え、分子レベルでその機能を解明し制御することが可能になっている。我々は、アクチン脱重合活性を有する有機小分子をツールとして用いて、新規な薬理作用機構の解明や、抗がん剤リード化合物の創出を目指して研究を進めている。

アプリロニン A (ApA) は強力な抗腫瘍活性とアクチン脱重合活性を示す海洋天然物である。しかし ApA は細胞内のアクチンフィラメントに作用する濃度よりも 1000 倍以上低い濃度で細胞毒性を示し、その顕著な活性はアクチンとの相互作用のみでは説明できず、第二の標的分子の存在が予想される。蛍光基やビオチン基を持つ ApA 誘導体を用いて HeLa S3 腫瘍細胞の抽出液からアフィニティー精製を行い、アクチン関連タンパク質 (Arp2, Arp3) を見出した^[1]。Arp2/3 複合体はアクチンフィラメントに結合しその網目化や構造安定化に寄与する。この作用に関連して、ApA が接着斑キナーゼの脱リン酸化やプロテオリシスを引き起こすこと、およびナノモル濃度でアポトーシスを誘導することを見出した^[2,3]。一方、ApA 光親和性ビオチン誘導体 **1** を用いて相互作用を調べたところ、Arp2,3 は ApA には直接結合せず、ApA 特異的な標的分子ではないことが分かった^[4]。そこで腫瘍細胞に **1** を投与して *in situ* 光ラベル化実験を行ったところ、Arp2,3 とは異なる新たな標的タンパク質の標識と同定に成功した。



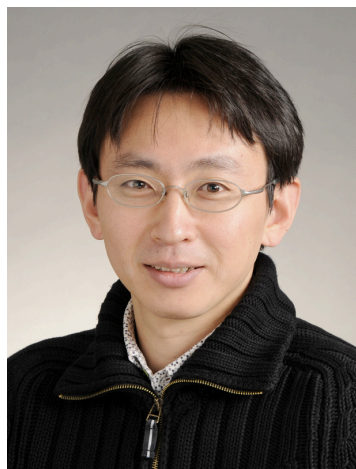
[1] *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9871.

[2] *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1754.

[3] *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 1175.

[4] *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20314.

北 将樹 (KITA, Masaki)



【生年月日】

1976年4月28日 愛知県名古屋市生まれ

【経歴】

1995年3月 東海高校卒業
1998年3月 名古屋大学理学部中退
2001年8月 同大学大学院理学研究科博士後期課程中退
2001年9月 同大学大学院理学研究科助手
2005年3月 学位取得 [博士 (理学)] (名古屋大学)
2007年6月 筑波大学大学院数理物質科学研究科講師
2011年11月 筑波大学数理物質系准教授
現在に至る

【My favorite papers 3】

1. J. K. Cha, W. J. Christ, J. M. Finan, H. Fujioka, Y. Kishi, L. L. Klein, S. S. Ko, J. Leder, W. W. McWhorter, K-P. Pfaff, M. Yonaga, D. Uemura, Y. Hirata, “Stereochemistry of Palytoxin. Part 4. Complete Structure”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7369-7371.
<理由> *JACS*に4報連続で掲載された、猛毒パリトキシンの構造決定。エレガントな天然物の構造決定研究は多数ありますが、その中でも金字塔だと思います。
2. M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Tomobe, M. Kobayashi, Y. Mitsui, Y. Yazaki, K. Goto, T. Masaki, “A Novel Potent Vasoconstrictor Peptide Produced by Vascular Endothelial Cells”, *Nature*, **1988**, *332*, 411-415.
<理由> 血管内皮細胞が生理活性ペプチドを産生することを発見し、従来の細胞機能の概念を覆した論文。大学入った頃に読んで強いインパクトを受けました。
3. R. M. Chemelli, J. T. Willie, C. M. Sinton, J. K. Elmquist, T. Scammell, C. Lee, J. A. Richardson, S. C. Williams, Y. Xiong, Y. Kisanuki, T. E. Fitch, M. Nakazato, R. E. Hammer, C. B. Saper, M. Yanagisawa, “Narcolepsy in Orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation”, *Cell*, **1999**, *98*, 437-451.
<理由> Reverse genetics アプローチから、食欲を促す脳内ペプチドが、実は睡眠と覚醒を制御することを発見した論文。天然物や生理活性物質って、やはり意外性があるって面白い！と改めて思いました。

【学生へメッセージ】

自分の取り組んでいる研究や仕事は、最先端だ！と自信をもちましょう。研究でも何でも、上手いかないほど、面白い。精一杯やっていたらきっと道は開けるはずですよ。楽観的にいきましょう。



第一回慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会

実行委員長 佐藤 隆章

実行委員 大野 修、高橋 大介、斉藤 毅