第7回

慶應有機化学若手シンポジウム

Keio Organic Chemistry Symposium for Young Researchers

会期：2019年5月11日（土）

会場：慶應義塾大学 矢上キャンパス
創想館地下2階 マルチメディアルーム

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・理工学研究科

協賛：日本化学会、有機合成化学協会

開催趣旨

有機化学は自然科学の根幹を成す学術領域の一つであり、特に近年では、基礎有機化学や有機合成化学のみならず、有機金属化学、有機材料化学あるいは生物有機化学等の学際領域も目覚しい進歩を遂げております。また、これらの多様な有機化学領域において若手研究者が新たな分野を続々と立ち上げ、異分野を巻き込む新たなパラダイムシフトを起こしております。このような背景の下、若手研究者による情報発信および自己啓発の場として 2013 年より年 1 回（計 6 回）慶應有機化学若手シンポジウムを開催してきました。本シンポジウムにおいては 6～9 件の若手研究者の招待講演を企画し、塾内外の学生・大学関係者・企業関係者など最大で 300 名以上の参加者を集め、熱気ある討論と濃密な情報交換が行われました。そこで、盛況であった 6 回のシンポジウムに引き続き、第 7 回慶應有機化学若手シンポジウムの開催に至りました。今回も有機化学に関連する幅広い分野で先駆的研究を展開している全国の大学の若手研究者による計 8 件の招待講演を企画しました。本シンポジウムは企画･立案から実施にいたるまで基本的に全てを実行委員の若手教員が担当しており、本学部内研究室主催者の先生等からのご協力を仰ぎながら開催しているものです。実行委員一同、本シンポジウムが有機化学およびその関連分野の研究者や学生間での活発な意見交換や交流の場となることを期待しております。

なお、本シンポジウムは慶應義塾大学理工学部・理工学研究科の共催とさせていただいております。また、ご協賛いただきました日本化学会および有機合成化学協会にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会

第７回慶應有機化学若手シンポジウム

目次 ＆ プログラム

開催趣旨 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ p.1

目次＆プログラム ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ p.2

<u>プログラム</u>

開会の辞　　12：30～12：40

講演

1. 「短寿命芳香族炭素アニオンの反応制御」

岡野　健太郎　先生（神戸大院工）

12：40～13：10

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ p.4

2. 「π拡張型らせん状芳香族化合物の合成と分子機能の評価」

廣瀬　崇至　先生（京大化研）

13：10～13：40

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ p.6

3. 「生命らしいダイナミクスを誘起する分子システムの設計」

伴野　太祐　先生（慶大理工）

13：40～14：10

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ p.8

休憩　　14：10～14：30

4. 「試験管内人工生合成系で擬天然物をつくる」

後藤　佑樹　先生（東大院理）

14：30～15：00

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　p.10

5. 「高度に湾曲したπ共役分子の合成戦略」

瀬川　泰知　先生（名大院理・JST ERATO）

15：00～15：30

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　p.12

6. 「実験と理論のマリアージュ：反応開発から機能まで」

平野　圭一　先生（東大院薬）

15：30～16：00

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　p.14

休憩　　16：00～16：20

7. 「生合成遺伝子制御に基づく天然物創薬リバイバル」

恒松　雄太　先生（静岡県大薬）

16：20～16：50

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　p.16

8. 「電子顕微鏡で分子の反応を観察する」

原野　幸治　先生（東大院理）

16：50～17：20

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　p.18

閉会の辞　　17：20～

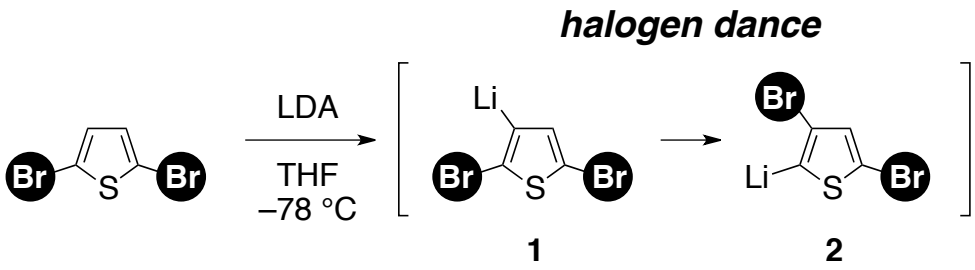
懇親会　　18：30～20：00

短寿命芳香族炭素アニオンの反応制御

神戸大学大学院工学研究科
岡野健太郎
E-mail: okano@harbor.kobe-u.ac.jp

有機リチウムや有機マグネシウムをはじめとする炭素アニオンは、強調するまでもなく重要な反応中間体であり、広く有機合成に用いられている。一方、寿命の短い炭素アニオンは、これまでほとんど利用されてこなかった。例えば、有機化学のどの教科書にも載っているベンザインは、対応する炭素アニオンを経由して発生させられるが、このアニオン中間体を捕捉した例は限られている。

最近、われわれは、短寿命芳香族炭素アニオンの高い合成的ポテンシャルに気がつき、五員環ヘテロ芳香環のブロモ基が移動するハロゲンダンスに取り組んでいる。（六員環構造の）ベンザインの例とは異なり、たとえば 2,5-ジブロモチオフェンに対して LDA などのリチウムアミドを作用させると、脱プロトンにより生じた炭素アニオン **1** は、ブロモ基の移動をともない、速やかに（−78 °C，数分以内）炭素アニオン **2** へ変換される。生じたチエニルリチウム **2** は、最終的にさまざまな求電子剤により捕捉できるが, 比較的単純な変換が報告されているのみであった [1]。今回, 本反応の合成的応用を目的とした, 短寿命芳香族炭素アニオンの制御に向けたいくつかのアプローチ [2] を紹介するとともに、これまで不可能であった炭素アニオン **1** の捕捉と応用、その他のヘテロ芳香環の一般性についても述べたい。



(1) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046. (2) Okano, K.; Sunahara, K.; Yamane, Y.; Hayashi, Y.; Mori, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16450; Miyagawa, N.; Murase, Y.; Okano, K.; Mori, A. *Synlett* **2017**, *28*, 1106; Hayashi, Y.; Okano, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 958; Yamane, Y.; Sunahara, K.; Okano, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1688; Mari, D.; Miyagawa, N.; Okano, K.; Mori, A. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14126.

岡野健太郎（OKANO, Kentaro）

【生年月日】
1979 年 12 月 3 日　東京都生まれ
【経歴】
1998 年 3 月　兵庫県立長田高等学校 卒業
2003 年 3 月　京都大学工学部工業化学科 卒業
2007 年 4 月　東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程 中退
2007 年 5 月　東北大学大学院薬学研究科 助手
2009 年 3 月　東京大学　博士（薬学）
2009 年 4 月　東北大学大学院薬学研究科 助教
2015 年 4 月　神戸大学大学院工学研究科 講師
同　特命准教授・准教授を経て　現在に至る

【My favorite papers 3】

1. A. Vaitiekunas, F. F. Nord, “Tetrabromothiophene from 2-Bromothiophene by Means of Sodium Acetylide in Liquid Ammonia”, *Nature* **1951**, *168*, 875–876.
   ＜理由＞　ハロゲンダンスのオリジナル論文。結果の意外性が面白い。目的物ではなくても、得られた化合物の構造をきちんと決めるのは重要。
2. T. R. Hoye, B. Baire, D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, “The Hexadehydro-Diels–Alder Reaction”, *Nature* **2012**, *490*, 208–212.
   ＜理由＞　アラインの新規発生法に関する論文。鎖状化合物の分子内 Diels–Alder 反応を用いており、やるべきことはまだまだあると認識させられる。
3. M. J. Koh, R. K. Khan, S. Torker, M. Yu, M. S. Mikus, A. H. Hoveyda, “High-Value Alcohols and Higher-Oxidation-State Compounds by Catalytic *Z*-Selective Cross-Metathesis”, *Nature* **2015**, *517*, 181–186.
   ＜理由＞　*Z*-選択的オレフィンメタセシスに関する仕事のまとめ。シンプルなアイデアながら、合成的に使えるように触媒の改良がなされたことに加えて計算化学的な考察も加えられた論文です。こんな切れ味の仕事をしたい。

【学生へのメッセージ】

自身を振り返ると、大学院のドクターコースの時が一番充実していた気がします。全力で化学に打ち込める時間は長く続くわけではありません。好奇心を大切にして、今、目の前にある化学をおおいに楽しんでほしいと思います。

π拡張型らせん状芳香族化合物の合成と分子機能の評価

京都大学化学研究所
廣瀬　崇至
E-mail: hirose@scl.kyoto-u.ac.jp

π拡張型の分子骨格にキラルな歪みを加えることで、キラリティーを持つ電子状態に由来するユニークな物性の発現が期待される。しかしながら、「大きなπ共役系」と「キラリティー」を兼ね備えた化合物については、現段階で報告例が限られている。本研究では、美しい化学構造を持つπ拡張型らせん状化合物の合成を行い、分子構造に特徴的な分子機能の探究を行った (Figure 1)。

ヘキサベンゾコロネンをらせん状に展開したπ拡張型[7]ヘリセン誘導体 (**1**) は、均一に拡張されたπ共役骨格に由来して、約 800 nm に吸収端を有する狭い HOMO–LUMO ギャップを示した。フェムト秒過渡吸収分光測定から **1** の励起状態寿命は約 1.2 ps であり、[7]ヘリセンと比較して 10^4 倍におよぶ超高速の励起状態ダイナミクスを示すことを明らかにした[1]。ベンゼン環が正六角形状に縮環したケクレンをらせん状に展開したπ伸長型ヘリセン誘導体 (**2**) は、大きならせん径に由来して「非常に柔らかい分子ばね」として振る舞うことを明らかにした[2]。

本発表では、均一にπ共役系を拡張したらせん型芳香族分子が「世界最高レベルの優れたキラル分子機能」や「高い柔軟性を持つ分子ばね材料」を実現する上で有用であることを紹介する。

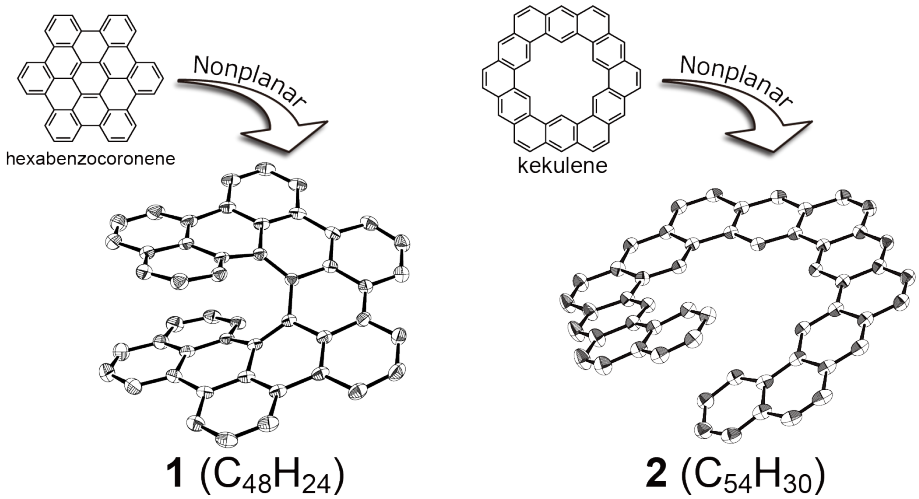


Figure 1. X-ray Crystal Structures of helically-twisted polycyclic aromatic hydrocarbons.

[1] Y. Nakakuki, T. Hirose, K. Matsuda et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4317−4326.
[2] Y. Nakakuki, T. Hirose, K. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15461−15469.

廣瀬崇至（HIROSE, Takashi）

【生年月日】
1982 年 10 月 3 日　大分県大分市生まれ
【経歴】
2001 年 3 月　大分県立大分上野丘高等学校卒業
2005 年 3 月　九州大学工学部卒業
2010 年 3 月　九州大学大学院工学府博士後期課程修了
[博士（工学）]
2010 年 4 月　東京大学博士研究員（学振 PD）
2010 年 5 月　アイントホーフェン工科大学訪問研究員
2011 年 11 月　京都大学工学研究科助教
2018 年 11 月　京都大学化学研究所准教授
現在に至る

【My favorite papers 3】

1. S. Kobatake, S. Takami, H. Muto, T. Ishikawa, M. Irie, “Rapid and Reversible Shape Change of Molecular Crystals on Photoirradiation”, *Nature*, **2007**, *446*, 778–781.
フォトクロミック分子の単結晶が光照射で可逆に外形を変化することを報告した論文。結晶性を維持したまま有機単結晶が大きく変形することは当時予想外であり、とても驚きました。セレンディピティーの発見から現象が起こるメカニズムを真摯に探究する入江先生の熱い姿勢を学んだ代表的な研究。

2. P. Jonkheijm, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, “Probing the Solvent-Assisted Nucleation Pathway in Chemical Self-Assembly”, Science, **2006**, *313*, 80–83.
温度可変の分光測定からπ共役分子の自己集合における「核形成過程」を解析した論文。この論文をきっかけに「どのようなプロセスを経由して超分子構造が形成されるか？」という超分子形成プロセスに関する研究領域が急速に発展した。物理化学モデルを用いて超分子化学の本質を解き明かすことの面白さに気づいた研究。

3. J. A. Schellman, “Circular Dichroism and Optical Rotation”, *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 323–311.
光（電磁波）と物質（電子）の相互作用の本質が見えてくる論文。40 年以上前の文献でありながら、非常に勉強になります（温故知新）。遷移磁気双極子モーメントは有機分子の円偏光物性を理解する上で非常に重要です。物理化学と量子化学の知識に基づいて、有機化合物の本質に迫る研究を展開していきたいなと思います。

【学生へのメッセージ】「新しいものを創る！」という熱意をもって、何かに夢中に取り組んだ経験は、人生の財産です。自分のアイデアが形になる瞬間は最高です。

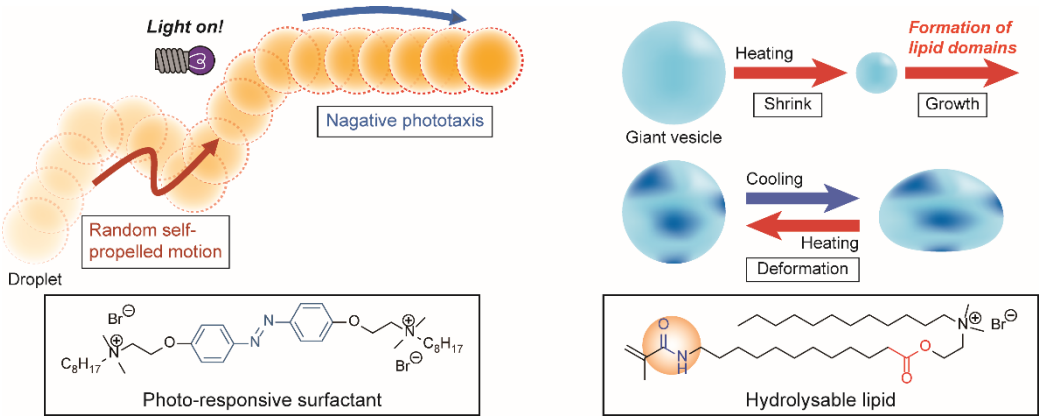
生命らしいダイナミクスを誘起する分子システムの設計

慶應義塾大学理工学部
伴野　太祐
E-mail: banno@applc.keio.ac.jp

生命にみられるダイナミックな挙動，例えば，生命の最小単位である細胞はどのような仕組みで運動するでしょうか？もちろん単純な化学反応によるものではなく，ATP の加水分解反応がトリガーとなって様々なタンパク質が協奏的にはたらく結果であり，複雑な化学反応ネットワークにより誘起される現象です。また，細胞はただ単に動くだけでなく，特定の物質や刺激に対して方向性をもった動きを示したり（走性），ときには，その場の環境に応じて自らの性質を違うものに変えたりします。このような生命の「やわらかさ」をつくりだすことができれば，微妙な環境の変化に応答して，その場の環境に最も適した機能を発現する構造へと自発的に転移するような，全く新しい材料の創出につながるものと期待されます。

分子科学の観点から生命のやわらかさをつくりだすためには，複数の分子を組み合わせて，個々の分子の性質を単純にたし合わせた以上の機能があらわれる，創発性をもった分子システムが必要となると考えられます。しかし，このような「１＋１が３や４になる」分子システムは偶然に発見されること（セレンディピティ）がほとんどであり，それを合理的に設計する指針は未だ確立されていません。

私はこれまで，学生時代からの一貫した研究スタイルである界面活性剤や脂質といった両親媒性分子の分子デザインを基軸として，それが形成する細胞サイズの有機分子集合体が細胞らしくダイナミックにふるまう分子システムを構築してきました。本講演では，水中を自発的に動く（自己駆動する）液滴の走光性を中心に，最近見出した，温度変化に応答したベシクルの変形ダイナミクスについても紹介します。



伴野太祐（BANNO, Taisuke）

【生年月日】
1983 年 8 月 10 日山梨県甲府市生まれ
【経歴】
2002 年 3 月　慶應義塾志木高等学校卒業
2006 年 3 月　慶應義塾大学理工学部卒業
2011 年 3 月　慶應義塾大学大学院理工学研究科
　　博士課程修了[博士（工学）]
2011 年 4 月　東京大学大学院総合文化研究科助教
2012 年 11～12 月　マンチェスター大学訪問研究員
2015 年 4 月　慶應義塾大学理工学部助教
2018 年 4 月　慶應義塾大学理工学部専任講師
現在に至る

【My favorite papers 3】

1. F. M. Menger, C. A. Littau, “Gemini Surfactants: A New Class of Self-Assembling Molecules”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10083-10090.
＜理由＞　１＋１が１０！？界面活性剤の分子構造をモノマーからダイマーに変えるだけで機能が 10 倍に。学生時代に扱った化合物群で，思い入れも強いです。

2. J. H. van Esch, B. L. Feringa, “New Functional Materials Based on Self-Assembling Organogels: From Serendipity to Design”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2263-2266.
＜理由＞　セレンディピティによる知見でも，きちんと積み重ねれば合理的なデザインの指針を確立できるというメッセージ。いつか自分もそうなりたいという目標です。

3. B. Lewandowski, D. A. Leigh *et al.*, “Sequence-Specific Peptides Synthesis by an Artificial Small-Molecule Machine”, *Science*, **2013**, *339*, 189-193.
＜理由＞　マンチェスターの滞在時期に公刊された論文。最近何かと注目されている分子機械ですが，Leigh グループの分子機械はどれも精緻で非常に美しいです。

【学生の皆さんへのメッセージ】

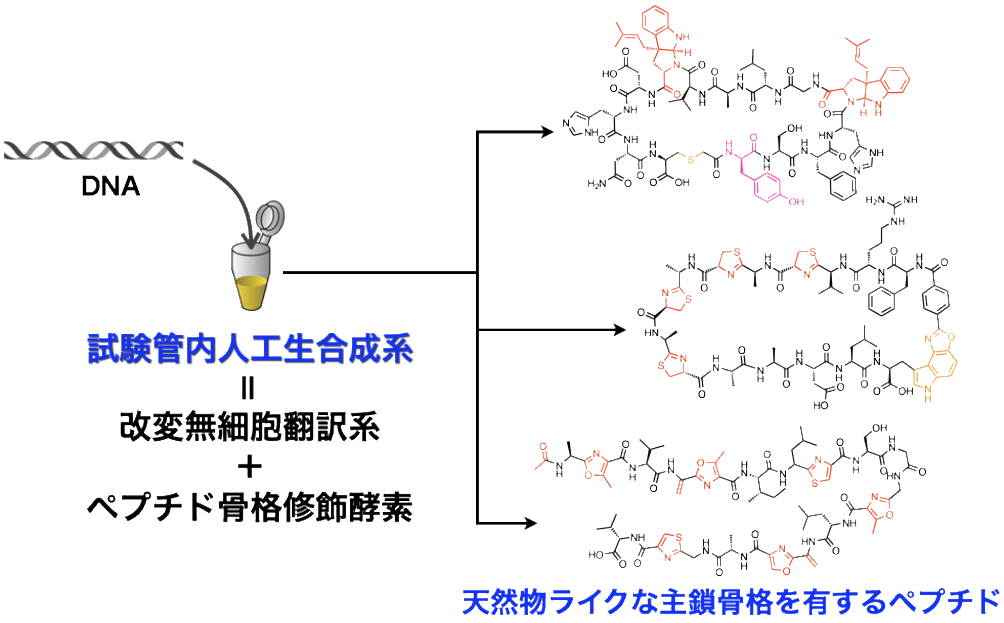
学生の間でしか体験できないことはたくさんあります。私自身，学生時代に自分の分野に閉じこもっていたことを今でも後悔しています。「興味を持ったら行動＆挑戦」が大切です。そして，専門分野の全く異なる人と交流して，１つの結果に対して色々な視点があることを知りましょう。きっと目の前の世界が変わると思います。

試験管内人工生合成系で擬天然物ペプチドをつくる

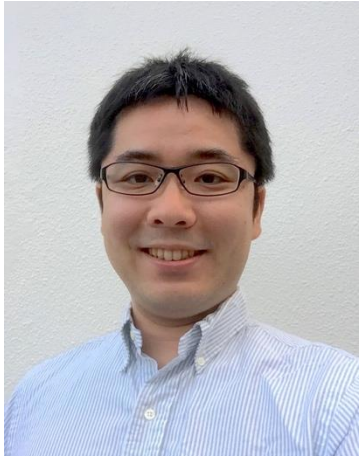
東京大学大学院理学系研究科化学専攻
後藤　佑樹
E-mail: y-goto@chem.s.u-tokyo.ac.jp

強い生物活性を示すペプチド性天然物は、タンパク質には見られない特殊な主鎖骨格や側鎖構造を持つものが多い。これら特殊な骨格は、ペプチダーゼによる分解への耐性や標的分子への結合、また細胞膜の透過性に大きく寄与しており、当該天然物の強い生物活性に重要な役割を果たしている。長い進化の過程を経て生み出されたこれら特殊骨格は、強い生物活性を示すペプチド性天然物における特徴的かつ重要な局所骨格モチーフと言えよう。

天然物に広く見られるこれらの骨格を、de novo の人工生物活性ペプチドの構成要素として活用できないだろうか？我々はこの発想のもと、天然物の局所骨格を持ちつつ全体構造は全く新規な人工分子『擬天然物ペプチド』の創製戦略を展開している。本講演では、DNA 鎖を加えてインキュベーションするだけで、天然物ライクな人工ペプチドを簡単に合成できる試験管内人工生合成系について紹介する。さらに、この人工生合成系を活用した擬天然物ペプチドライブラリーの構築および生物活性擬天然物の創製例についても報告する。



後藤佑樹（GOTO, Yuki）



【生年月日】

1981 年 2 月 4 日兵庫県丹波市生まれ、神戸市育ち

【経歴】

1999 年 3 月　甲陽学院高等学校 卒業

2003 年 3 月　京都大学工学部工業化学科 卒業

2005 年 3 月　京都大学大学院工学研究科
合成・生物化学専攻 修士課程修了

2008 年 3 月　東京大学大学院工学系研究科
先端学際工学専攻 博士課程修了

2008 年 3 月　イリノイ大学アーバナ・シャンペーン校
Research Associate

2009 年 10 月　東京大学先端科学技術研究センター 助教

2010 年 4 月　東京大学大学院理学系研究科化学専攻 助教

2016 年 10 月　東京大学大学院理学系研究科化学専攻 准教授

【My favorite papers 3】

1. W. G. Lewis, *et al.*, “Click chemistry in situ: Acetylcholinesterase as a reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1053-1057.
   ＜理由＞ 4 回生の時、最初の雑誌会で紹介した論文の一つ。当時は読むだけで必死だった。この論文のみに限らず、過度な試行錯誤に頼らずに機能性分子を開発できる方法論はかっこいいと思います。
2. L. Xie, *et al.*, “Lacticin 481: In vitro reconstitution of lantibiotic synthetase activity”, *Science*, **2004**, *303*, 679-681.
   ＜理由＞ 博士課程時代、研究プロポーザルプログラムのために読み込んだ。結果的に縁あって、この論文の著者の研究室でポスドクをすることになった。直接ではないものの僕の現在の研究にも繋がっており、お世話になった論文の一つ。
3. P. G. Arnison, *et al.*, “Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: overview and recommendations for a universal nomenclature”, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 108-60.
   ＜理由＞ 総勢 65 名の PI による共著 Review。当時、統一的な命名がなされていなかったペプチド性天然物の一群を整理し、RiPPs と名付けた。協力して研究分野を盛り上げ、推進していく気概が感じられ、アツい。

【趣味】　旅行（ご当地グルメ・離島・秘湯系温泉）、キャンプ、（昔は）登山

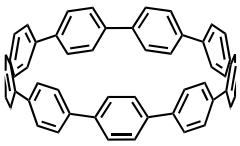
高度に湾曲したπ共役分子の合成戦略

名古屋大学大学院理学研究科・JST ERATO伊丹分子ナノカーボンプロジェクト
瀬川　泰知
E-mail: ysegawa@nagoya-u.jp

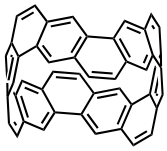
sp^2炭素を構成単位とする芳香族炭化水素は、共役したπ電子に由来した様々な電子物性を有し、有機機能性材料に欠かせない化合物群である。sp^2炭素は本来平面だが、適切な分子設計によって非平面構造をとることが知られており、このような構造柔軟性によって炭素骨格のみから非常に多種多様な湾曲芳香族炭化水素を構築できる。一方で、湾曲構造に伴うひずみエネルギーを乗り越える経路でなければ合成できないため、湾曲分子は一般に合成が難しく、その合成法は未だ限られている。

我々はこれら「湾曲した芳香族炭化水素」の化学に着目し、革新的合成法の開発を鍵として新奇化合物群の系統的合成を行なった。ベンゼン環がパラ位で環状につらなったシクロパラフェニレン[1]、ベンゼン環が全て縮環した筒状分子カーボンナノベルト[2]、複数の7員環を有し負極率をもつワープドナノグラフェン[3]、ひとつの共役系に複数のヘリセン構造をもつマルチヘリセン[3]といったこれまでにない湾曲芳香族炭化水素の合成は既存の有機合成反応だけでは不可能であり、明確な合成ターゲットに基づく新反応開発[4]との両輪で研究を推進することで達成できたと確信している。

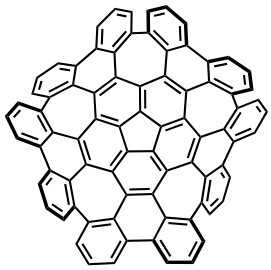
講演では、できるだけ未発表の分子について、現場の苦労とともに紹介したい。



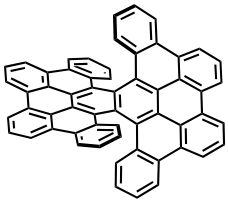
シクロパラフェニレン



カーボンナノベルト



ワープドナノグラフェン



マルチヘリセン

1. (a) Y. Segawa, H. Ito, K. Itami, *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1*, 15002. (b) Y. Segawa, A. Yagi, K. Matsui, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5136.
2. (a) Y. Segawa, A. Yagi, H. Ito, K. Itami, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1430. (b) G. Povie, Y. Segawa, T. Nishihara, Y. Miyauchi, K. Itami, *Science* **2017**, *356*, 172. (c) G. Povie, Y. Segawa, T. Nishihara, Y. Miyauchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10054.
3. (a) K. Kawasumi, Q. Zhang, Y. Segawa, L. T. Scott, K. Itami, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 739. (b) K. Kato, Y. Segawa, L. T. Scott, K. Itami, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1635. (c) T. Fujikawa, Y. Segawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7763. (d) T. Fujikawa, Y. Segawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3587. (e) H. A. Lin, Y. Sato, Y. Segawa, T. Nishihara, N. Sugimoto, L. T. Scott, T. Higashiyama, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2874. (f) K. Kato, Y. Segawa, L. T. Scott, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1337.
4. (a) Y. Segawa, T. Maekawa, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 66. (b) Y. Saito, Y. Segawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5193. (c) L. Meng, T. Fujikawa, M. Kuwayama, Y. Segawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10351.

瀬川泰知（SEGAWA, Yasutomo）

【生年月日】

1982年7月22日　千葉県市川市生まれ

【経歴】

2001年3月　私立開成高校卒業

2005年3月　東京大学工学部卒業

2009年9月　東京大学大学院工学系研究科 博士課程修了
［博士（工学）］

2009年10月　名古屋大学物質科学国際研究センター 助教

2013年11月　名古屋大学大学院理学研究科 特任准教授
JST ERATO伊丹分子ナノカーボンプロジェクト
グループリーダー（化学合成G） 研究総括補佐

現在に至る

【My favorite papers 3】

1. G. C. Welch, R. R. S. Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, “Reversible, metal-free hydrogen activation.” *Science* **314**, 1124-1126 (2006).
＜理由＞新しい化学が今まさに生まれようとしているところをリアルタイムで感じた。
2. D. R. Stuart, K. Fagnou, “The catalytic cross-coupling of unactivated arenes.” *Science* **316**, 1172-1175 (2007).
＜理由＞衝撃が大きすぎて、「触媒的C–H官能基化ってこれからまだ何かすることあるんだろうか」と思った。
3. S. Pekker *et al.*, “Rotor–stator molecular crystals of fullerenes with cubane.” *Nature Materials* **4**, 764 (2005).
＜理由＞宇宙一美しい共結晶かと。出自の全く異なる2分子が対称性よく組み合わさる様は、オイラーの公式 $e^{i\pi} = -1$ を彷彿とさせる。

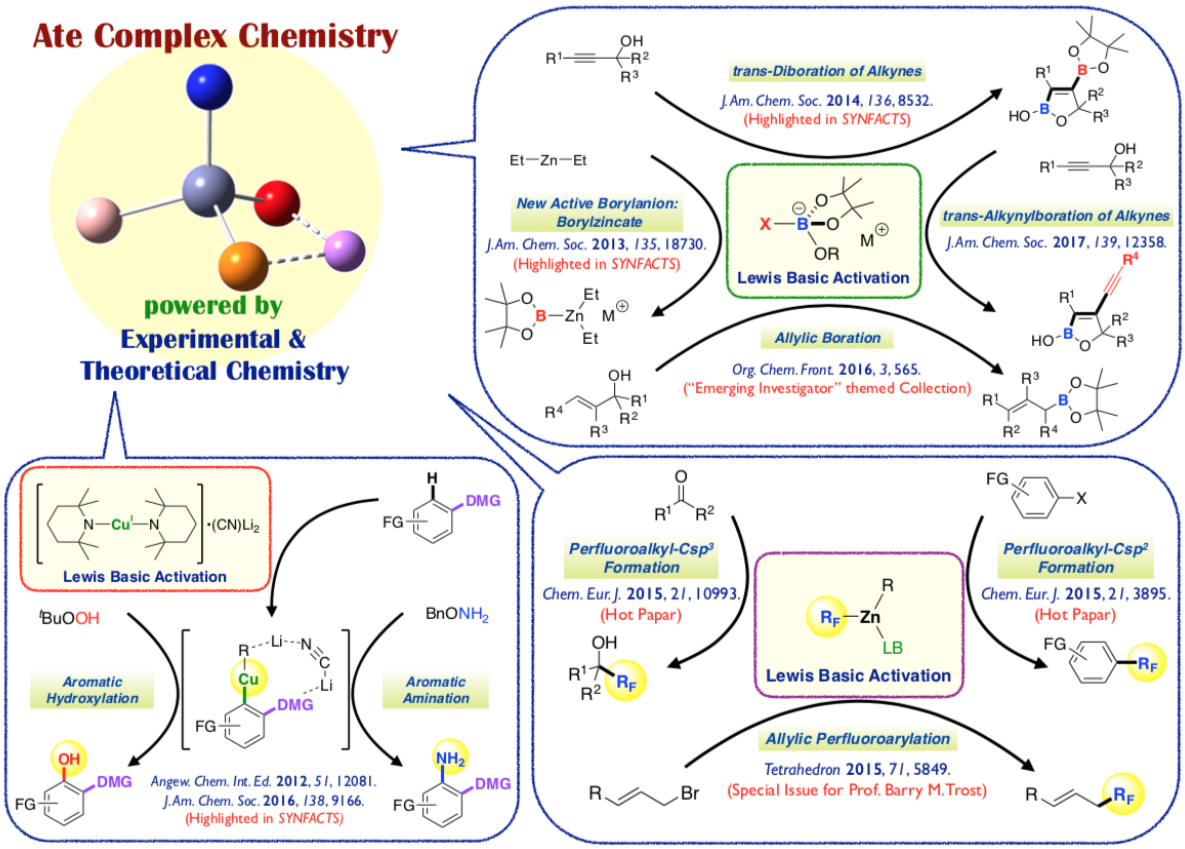
【研究を通して忘れられない体験】

X線結晶構造解析で分子の形が見える瞬間は、いつも感慨深い。苦労して合成した学生・研究員が分子構造を見て喜ぶ姿を見るのが研究生活最大の楽しみ。カーボンナノベルトの時はラボメンバーも集めてお祭り騒ぎに → https://youtu.be/cABZla9w0uo

実験と理論のマリアージュ：反応開発から機能まで

東京大学大学院薬学系研究科
平野　圭一
E-mail: k1hirano@mol.f.u-tokyo.ac.jp

芳香環を含むπ共役系ユニットは一般に剛直かつ化学的な耐久性に富み、構造的特徴として sp^2、sp 混成炭素によって置換基の方向性が規定されるために二次元的な分子デザインに欠かせない合成ブロックです。これらの特徴により、π共役系分子は生理活性分子や機能性材料の素子のほとんどに含まれる極めて重要な化合物群とされます。それゆえに、π共役系の望みの位置に、望みのタイミングで、望みの立体・化学選択性をもって置換基を導入する反応を開発することは、多くの分野への波及効果が期待できる非常に重要な研究といえます。私たちは特にヘテロ元素導入に注目し、効率的かつ選択的な反応の開発に取り組んできました。特に（半）金属試薬のアニオン性活性化（アート化）を基盤としてホウ素、酸素、窒素、さらにはフッ化アルキル基の導入法を開発したので、これらについて紹介します。



平野圭一（HIRANO, Keiichi）

【生年月日】
1981 年 4 月　栃木県日光市生まれ
【経歴】
2000 年 3 月　栃木県立宇都宮高等学校卒業
2004 年 3 月　東京大学薬学部卒業
2006 年 3 月　東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了
2009 年 9 月　ミュンスター大学化学･薬学部博士課程修了 [Dr.rer.nat.]
2009 年 10 月　スタンフォード大学化学科博士研究員
2011 年 10 月　東京大学大学院薬学系研究科博士研究員
2012 年 4 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. T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, “Enantioselective Mannich-Type Reaction Catalyzed by a Chiral Brønsted Acid”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566-1568 & D. Uraguchi, M. Terada, “Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356-5357.
   ＜理由＞ 時が経つほど、これら 2 報の偉大さを感じます。いつか僕もこのような「日本発」で「世界を席巻する」触媒・試薬を創ってみたい！
2. K. Tani, B. Stoltz, “Synthesis and structural analysis of 2-quinuclidonium tetrafluoroborate”, *Nature*, **2006**, *441*, 731-734.
   ＜理由＞ 一見、小さくて簡単な分子のようで、実は様々な反応性が潜んでいる *anti*-Bredt アミドの合成・単離に関する論文です。慎重かつ膨大な実験があると思われますが、簡潔に化学の美しさを表現し尽くした奥深い傑作だと思います。
3. G. Barbe, A. Charette, “Highly Chemoselective Metal-Free Reduction of Tertiary Amides”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 18-19.
   ＜理由＞シンプルなものほど美しい、そんなことを教えてくれた論文です。基本的な反応性をうまく使いこなすことで良い研究をするお手本だと思っています。

【学生へのメッセージ】研究生活は大変なことがたくさんあるかと思いますが、実験も勉強も発表も、そして研究室の外でも、「全力で」「とにかく楽しむ」ことが大切だと思います。有機化学を、学生生活を目一杯楽しみ尽くしてください！

生合成遺伝子制御に基づく天然物創薬リバイバル

静岡県立大学薬学部
恒松　雄太
E-mail: tsunematsu@u-shizuoka-ken.ac.jp

自然界に生息する微生物、植物、海産生物などを対象にして、これまでに数多くの天然物が発見されてきた。天然物そのものに限らず、その合成誘導体など天然物を基盤とした様々な有機化合物が古くから医薬品や健康補助食品として幅広く使用されており、人々の健康的な生活を支えている。また基礎研究の側面からは、生物活性天然物の作用機序を解析する過程にて、細胞内外のシグナル伝達経路など様々な生命科学現象が紐解かれ、関連する科学領域を発展させてきた。以上のように、天然物が人類に与えてきた恩恵は大きく、今後も次々と構造新規な有用天然物が発見されることが望ましい。一方で、世界中の多数の製薬企業が天然物をリード化合物とした創薬(天然物創薬)研究部門を縮小廃止してしまった。抗体など新たな創薬モダリティと比較し、新規天然物の獲得効率が悪く、研究従事者には高い専門性・技術力が要求され、なおかつ多大な時間と労力が費やされること、物質生産性が低いなどの理由が挙げられる。これら問題点を解決した「次世代型の天然物獲得法」を構築し、天然物創薬復興の礎とすることが演者の大きな研究目標である。

演者が着目したのは、「天然物の生合成」である。時に複雑な炭素骨格を有する天然物であるが、実はその原料はアミノ酸や脂肪酸など実に単純な化合物であり、複数の酵素による連続的な化学反応(時に30~50段階にも及ぶ)によって生合成される。興味深いことに、一種の天然物を生合成するために用いられる酵素群をコードする遺伝子は、染色体上の特定の領域に集積して存在しており(Biosynthetic Gene Cluster: BGC)、生合成される天然物の化学構造に対して特徴的な構成を示す。つまり、BGC は「天然物の設計図」である。近年の次世代型シークエンス技術は膨大な数量の生物種のゲノム情報を世に提示し、8 割ほどの BGC が通常の培養条件下では不活性化状態にある、すなわち休眠型遺伝子であることが示されている。つまり、我々人類は微生物の本来もつ天然物生産能力のうち、氷山の一角のみを利用していたに過ぎないのかも知れない。一方、これら休眠型 BGC を人為的に制御し、発現させることができれば、これまでに発見されてこなかった天然物の獲得が期待できる。本講演では、糸状菌(カビおよびキノコ)休眠型 BGC の活性化を目指した遺伝子エンジニアリングを基盤とした演者らの取り組みを紹介する。

恒松　雄太（TSUNEMATSU, Yuta）

【生年月日】
1983 年 8 月 26 日島根県大田市長久町生まれ
【経歴】
2002 年 3 月　島根県立大田高等学校卒業
2006 年 3 月　名古屋大学理学部化学科卒業
2008 年 3 月　名古屋大学大学院理学研究科物質理学専攻 (化学系) 博士前期課程修了
2011 年 3 月　京都大学薬学研究科医薬創製情報科学専攻 博士後期課程修了 [博士（薬科学）]
2011 年 4 月　静岡県立大学薬学部　博士研究員
2012 年 4 月　同　特任助教, 2014 年 8 月　同　助教
2017 年 7 月　同　講師, 現在に至る
この間、2014 年 9 月～2015 年 8 月独国 Jena 市 Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology – Hans Knöll Institute (HKI)にて客員研究員を兼任

【My favorite papers 3】

1. C. T. Walsh, M. A. Fischbach, “Natural products version 2.0: connecting genes to molecules”, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 2469-2493.

＜理由＞生合成研究に挑戦することを決意させてくれた総説。version 3.0 目指します。

2. S. Bergmann, J. Schumann, K. Scherlach, C. Lange, A. A. Brakhage, C. Hertweck, “Genomics-driven discovery of PKS-NRPS hybrid metabolites from *Aspergillus nidulans*”, *Nat. Chem. Biol.*, **2007**, *3*, 213-217.

＜理由＞たった一つの遺伝子操作で新規化合物を作り出すマジシャン Hertweck 教授に憧れてドイツに留学しました。あくまでドイツビールは副産物です。

3. J. P. Nougayrede, S. Homburg, F. Taieb, M. Boury, E. Brzuszkiewicz, G. Gottschalk, C. Buchrieser, J. Hacker, U. Dobrindt, E. Oswald, “*Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells”, *Science*, **2006**, *313*, 848-851.

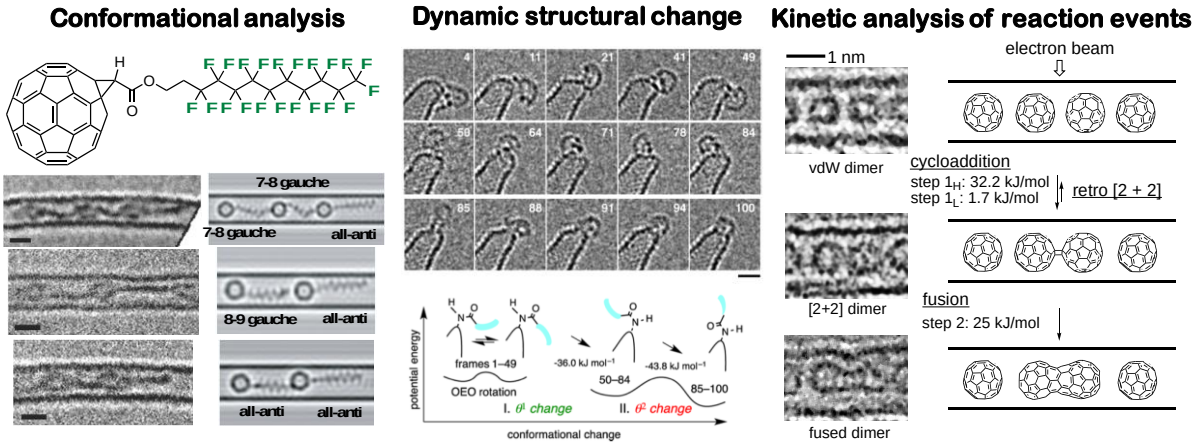
＜理由＞大腸がんリスク因子コリバクチンの発見。その後世界中にて構造決定レースが繰り広げられた。最高峰の知と技術の集結にて、最近構造決定されつつあります。

【学生へのメッセージ】七転八起かつ take it easy に。D3 時の誕生日の朝、ラボで新着論文を眺めていたら、自分が発見していた新規化合物が論文掲載されていた。フマギリンの生合成遺伝子を特定していたが、学会発表一週間前に別グループより同内容が JACS に論文発表された。こんな自分でも大学に職を得て、楽しく過ごしています。

電子顕微鏡で分子の反応を観察する

東京大学大学院理学系研究科化学専攻
原野　幸治
E-mail:harano@chem.s.u-tokyo.ac.jp

「分子模型を見るがごとくに，有機分子のかたちや動き，反応を観察したい」科学者の長年の夢である．原子分解能をもつ電子顕微鏡はそれを実現する可能性を秘めた装置であるが，有機固体は電子線照射下で容易に分解することが電子顕微鏡の分子科学応用を妨げてきた．我々は，カーボンナノチューブを担体として個々に担持した分子や集合体は電子線照射下で十分に安定であることを見いだし，分子の動的な振る舞いを原子分解能の動画として撮影する技術「Single-molecule atomic-resolution real-time electron microscopy（SMART-EM）イメージング」法を確立した．この手法により電顕観察の実時間スケールで一つ一つの分子が刻々と構造変換する様子を捉えることができ，さらには得られた単分子動画の各フレームを，TEM シミュレーションと照らし合わせて解析することで，一つの分子の中でどの部分が硬いか，柔らかいかという事まで明らかにできる．氷に包埋して動きを凍結した生体試料を観察するクライオ電顕と大きく異なる点である．これまでに単一炭化水素鎖，ペプチド鎖や生理活性物質など種々の有機化合物の動的挙動をイメージングすることを実現しており，最近では化学合成の中間体を捕捉して構造解析したり，数百個程度の分子の化学反応を動画で記録し反応の頻度を統計的に処理することで，反応速度論や反応機構の議論を行えることを実証している．本講演では以上のような SMART-EM による分子科学研究の取り組みを紹介すると共に，その応用可能性を議論したい．



原野幸治（HARANO, Koji）

【生年月日】
1980 年 3 月 21 日山口県宇部市生まれ
【経歴】
1998 年 3 月　久留米大学附設高等学校卒業
2002 年 3 月　東京大学理学部化学科卒業
2007 年 3 月　東京大学大学院理学系研究科
　　博士後期課程修了 [博士（理学）]
2007 年 4 月　東北大学大学院理学研究科　博士研究員
2007 年 7 月　東京大学大学院理学系研究科　助教
2015 年 4 月　東京大学総括プロジェクト機構・大学院理学
　　系研究科　特任准教授
現在に至る

【My favorite papers 3】

1. Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. *Nature* **1985**, *318*, 162.
＜理由＞ データは *m/z* = 720 のピークを示すマススペクトルのみ，だがフラーレン科学の未来予想まで書いてある（しかもかなり当たっている）すごい論文.

2. Inokuma, Y.; Yoshioka, S.; Ariyoshi, J.; Arai, T.; Hitora, Y.; Takada, K.; Matsunaga, S.; Rissanen, K.; Fujita, M. *Nature* **2013**, *495*, 461.
＜理由＞藤田先生の化学会賞受賞講演の最後に，掲載直前だった結晶スポンジ法の成果を話されて，衝撃で腰が抜けて講演後しばらく立ち上がれませんでした．斬新な成果は自分の手の中にあるものからこそ生まれる，という大事なことを教わりました.

3. Gimzewski, J.; Joachim, C.; Schlittler, R.; Langlais, V.; Tang, H.; Johannsen, I. *Science* **1998**, *281*, 531.
＜理由＞分子が表面上でベアリングのように回るさまを STM で捉えた論文．卒研の最初に塩谷光彦先生から「こんな感じのものを金属錯体でつくって」といわれ,「できそうにもないけど, それに挑戦してこそ最先端研究だな！」と勝手に納得しました.

【学生へのメッセージ】
最先端研究や境界領域研究に取り組む過程では，教科書で勉強した知識だけでなく，自分の化学的センスに基づいた状況判断が大変重要になってきます. 新しい事に挑戦するときは常に不安がつきまとい，どうしても過去の事例に拠り所を求めがちですが，真に重要な発見は既存概念を打ち破るものですから従来研究の延長線上には存在しません．自分の知識とセンスを信じ自分の化学を切り拓いてください.

KO
シンポ

【慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会】

第７回実行委員長　岩崎有紘［化学科］

実行委員　高橋大介［応用化学科］　河内卓彌［化学科］
佐藤隆章［応用化学科］　酒井隼人［化学科］
三浦洋平［応用化学科］　齊藤巧泰［化学科］
小椋章弘［応用化学科］　松丸尊紀［化学科］