

# WCCU Letters vol.4

## 挨拶

千葉大学キラリティーネットワーク研究会に平素より多大なるご支援を賜りまして、篤く御礼申し上げます。

千葉大学では、2015年からグローバルプロミネント研究基幹よって戦略的重点研究領域(Strategic priority research areas)が設定され、これらの研究領域には重点的な支援が行われています。『キラルな光で拓く革新的物質科学(キラリティー物質科学) 代表:尾松 孝茂 教授』はその中の一つであり、vol.3でもご報告致しましたように、WCCUは2015年4月1日にスタートしました分子キラリティー研究センターの「キラル分子化学研究部門」を担っております。千葉大学を代表する研究領域を推進し、その期待に足る成果を挙げていかなければならないと気を引き締めております。

その一方で、世界は目まぐるしく変動します。大学においても、常に次に繋がる新しい取り組みが求められます。新奇なキラル分子の創製と利用を推進するWCCUでは、西千葉キャンパスの「キラリティー物質科学」と亥鼻キャンパスの「治療学創製研究」に代表される医学・薬学との間に新しいネットワークを形成する活動も始めました。「千葉化合物ライブラリー」は、新しいネットワークが円滑に機能するための糧です。その「千葉化合物ライブラリー」も1000化合物に達しました。千葉だけに千(枚)個の化合物を目指してきました最初の目標もクリアです。次は、2000、3000を目指して参ります。勿論、化合物を集めるだけが目標ではなく、そこから有益な生物活性化合物を見つけていかなければなりません。2015年には、真菌医学研究センターの知花 博治先生を中心としまして、化合物ライブラリーから抗真菌物質を見出すことにも成功しました。千葉化合物ライブラリーを利用してみたいと思われる方は、是非、ご連絡ください。

引き続き、WCCUの活動にご支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

理学研究科	荒 井 孝 義	工学研究科	坂 本 昌 巳
薬学研究院	西 田 篤 司	理学研究科	柳 澤 章
薬学研究院	荒 井 秀	薬学研究院	荒 井 緑
工学研究科	三 野 孝	工学研究科	矢 貝 史 樹
理学研究科	吉 田 和 弘	理学研究科	森 山 克 彦

WCCUのホームページ<http://wccu.chem.chiba-u.jp/>

千葉大学化合物ライブラリーのホームページ<http://wccu.chem.chiba-u.jp/index-2.html>  
を是非訪問ください。

千葉大学外の皆様も年会費1,000円でWCCUの会員になっていただけます。

WCCUの会員になって頂いた方には、講演会の企画や活動内容をWCCUニュースとしてE-mail配信するほか、WCCU Lettersをお送りしています。

入会方法の詳細は、<http://wccu.chem.chiba-u.jp/members.html>をご覧ください。

## 【活動記録】

### 千葉大学キラリティーネットワーク研究会(WCCU) & ソフト分子活性化(SMA)研究会 ジョイントワークショップ開催報告

ソフト分子活性化(SMA)研究会代表 加納 博文

2016年3月17日千葉大学自然科学総合研究棟 1 の 1 階大会議室にて標記ワークショップを開催しました。WCCUでは、毎年同時期にそれまでに3回の講演会を行ってきたということでした。昨年度は、新たに立ち上がった、私たちが進めるSMA研究会とジョイントで、国際ワークショップを企画することになりました。SMAは千葉大学リーディングプログラム採択候補課題である「先導的ソフト分子の活性化と機能創製」における研究課題であり、「ソフトハロゲン系」、「ソフト金属系」、および「ソフト $\pi$ 電子系」分子の活性化に基づく触媒化学を展開しています。

今回のWCCUとの共同ワークショップでは、午前中の5件がWCCU関連の講演で、午後の6件がSMA関連の講演でした。その中には、国内外で活躍されている先生方を招待して、関連分野の最新の発表がいくつかありました。昼休み直後には、2つの研究会で進めている関連分野の26件のポスター発表がありました。最後に特別講演として、カナダ・ブリティッシュコロンビア大のMarco A. Ciufolini教授の招待講演を予定していましたが、急遽体調不良のためキャンセルされ残念でした。その後、夕方6時からはげやき会館コルザにてパーティーを開催し、研究についての討論をするなどして懇親を深めました。

全体としては、普段あまりお互い馴染みの少ない分野の研究者が本ワークショップで会することとなり、異分野が融合した討論が進み、インタラクティブで、大変有意義な時間を過ごせました。今後、2つの研究分野がさらに進展するものと期待できます。

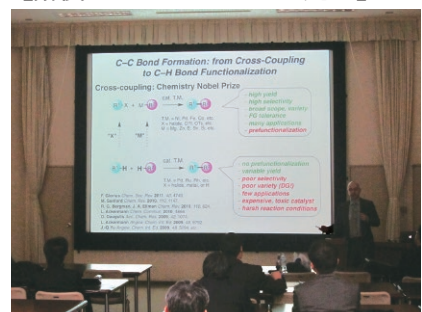
#### 【集合写真】



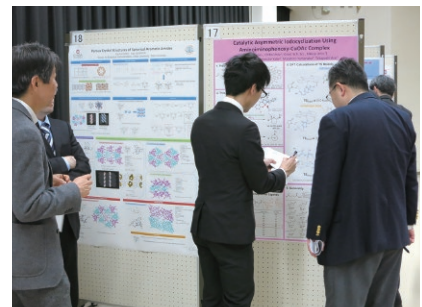
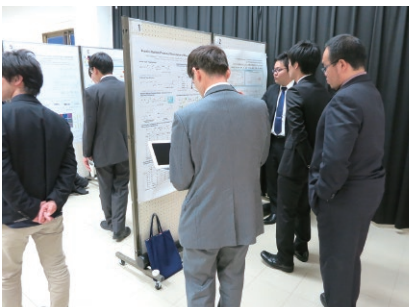
#### 【松元研究担当理事の挨拶】



#### 【講演の一コマ:Laurean先生】



#### 【ポスターセッションの様子】



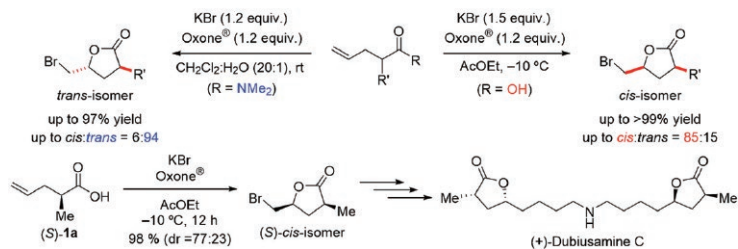
## 【プロジェクト研究成果報告】

### 臭化物の酸化を利用した $\alpha, \gamma$ -二置換 $\gamma$ -ブチロラク톤の Divergent 合成

Moriyama, K.; Sugiue, T.; Nishinohara, C.; Togo, H. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 9132-9140.

ハロゲン化物イオンを酸化することにより反応系中で正電荷をもつプロモニウムイオン中間体を形成させる手法(酸化的極性転換)は、海洋生物が生産する二次代謝物の生合成経路にも利用されており、環境調和型に適した分子変換反応です。我々は、臭化物イオンの酸化的極性転換を利用した様々な分子変換反応を達成してきました。今回、臭化物イオンの酸化的極性転換を利用した  $\alpha$ -置換アルケニルカルボニル化合物のジアステレオ選択的ブロモラクトン化による  $\alpha, \gamma$ -二置換  $\gamma$ -ブチロラク톤のジアステレオマーの作り分けに成功しました。具体的には、 $\alpha$ -置換ペンテン酸からは *cis*-体の  $\alpha$ -置換- $\gamma$ -ブロモメチル- $\gamma$ -ブチロラクトンが、 $\alpha$ -置換ペンテンアミドからは *trans*-体の  $\gamma$ -置換- $\gamma$ -ブロモメチル- $\gamma$ -ブチロラクトンが高ジアステレオ選択的に得られました。また、本反応において、本法で作られたプロモニウムイオン種は従来の有機臭素化剤と比べると高い反応活性を示すことがわかりました。

さらに、この方法を鍵反応とする天然物アルカロイドの一つである (+)-Dubiusamine C の不斉全合成に成功しました。Dubiusamine C は Dubiusamine 類の中でも希少なアルカロイドとして知られており、このような希少天然物の人工的合成は重要です。光学活性  $\alpha$ -メチルペンテン酸の *cis* 選択的ブロモラクトン化反応により、(*S*)-*cis*- $\gamma$ -ラクトン環の構築を基に7工程、総収率42%で (+)-Dubiusamine C を得ることができました。今後はこのようなハロゲン化物イオンの極性転換を基盤とする不斉触媒反応を挑戦していきます。



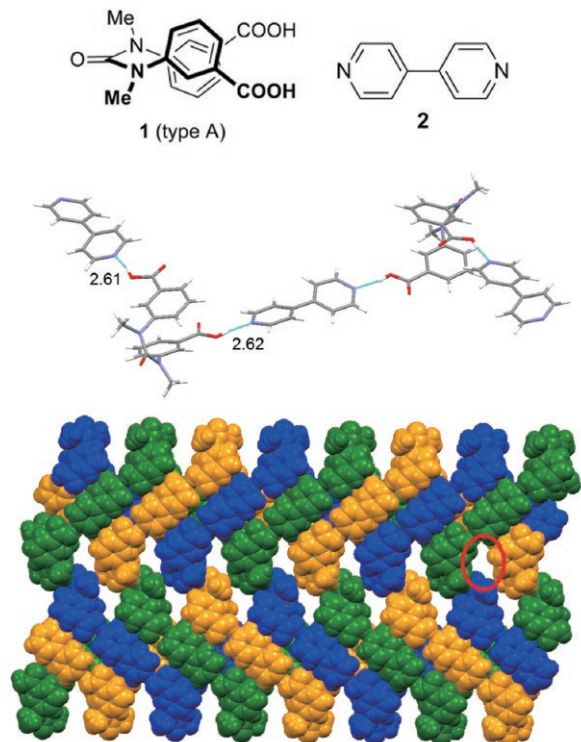
### U字型の芳香族ウレアカルボン酸をビルディングブロックとして結晶中で多重らせん構造を形成

Hisamatsu, S; Masu, H.; Takahashi, M. Kishikawa, K.; Kohmoto, S. *Cryst. Growth Des.*, 2013, 13, 2327-2334.

結晶中でキラルならせん構造を形成することは、不斉反応場の構築や不斉結晶化現象の解明につながるものと期待されます。著者らは、シンプルなる有機低分子を非共有結合で組み合わせることで、結晶中でらせんやジグザグなど様々なネットワーク構造を構築できることを示してきました。

本研究では、芳香族ウレアカルボン酸とジピリジル誘導体をビルディングブロックとし、これらを共結晶化することで水素結合ネットワークを形成しました。芳香族ウレアはU字型の立体配座をとり、末端のメタ位にカルボキシ基を導入することで、ねじれた水素結合ネットワークを形成できると考えられます。芳香族ウレアジカルボン酸 1 と 4,4'-ビピリジン 2 の共結晶においては、三重のらせん構造が形成されました。結晶中には逆向きのらせん構造も形成されるため、結晶全体ではアキラルな構造となりますが、ホモキラルな連鎖構造を構築できたことは、結晶化条件等によって結晶全体のキラリティーを偏らせ得ることを示唆しています。

研究グループでは引き続き、有機結晶中でのらせん状ネットワーク構造の構築を目指して研究を進めています。

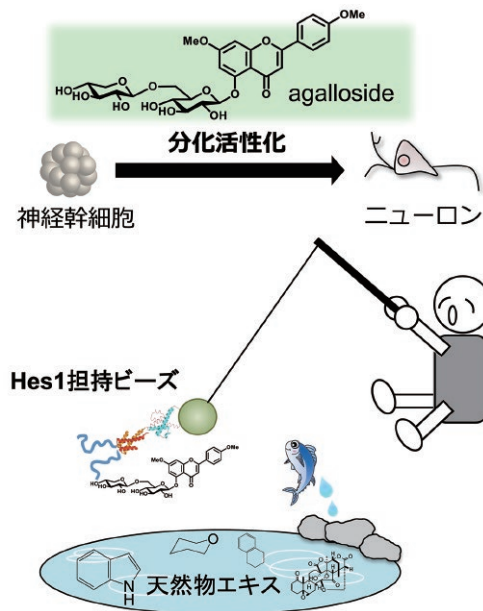


## タンパク質ビーズを用いた神経幹細胞分化活性化剤の発見

Arai, M. A.\*; Ishikawa, N.; Tanaka, M.; Uemura, K.; Sugimitsu, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M.\* *Chem. Sci.* 2016, 7, 1514-1520.

神経幹細胞は、ニューロン、アストロサイトなどの神経細胞に分化することができ、1990年代に成人の脳内にも存在することが明らかとなりました。このような幹細胞は再生医療での利用が期待されている一方で、幹細胞の分化をコントロールする小分子の開発はまだまだ発展途上です。我々は神経幹細胞の分化を阻害している転写因子 hairy and enhancer of split 1 (Hes1) に着目し、Hes1の機能を阻害し神経幹細胞の分化を促進する天然物を見いだすことに成功しました。

天然物の単離は我々が提唱している「標的タンパク質指向型天然物単離」法を用いて行いました。すなわち、Hes1をセファロースビーズに結合させ、天然物のエキスと混合することにより、Hes1に結合する天然物の情報をHPLC等で得ます。その情報を元に標的タンパク質に結合する天然物を単離する方法です。この方法により単離されたagallosideはHes1の二量体形成を細胞内で阻害し、マウス神経幹細胞のニューロンへの分化を促進させました。Hes1の機能を阻害し、神経幹細胞の分化を促進する初めての化合物です。今後もこのような手法を用いて、神経幹細胞分化を促進し、再生医療に役立つ天然物を見いだして行こうと考えています。



## 手繋ぎクッキーマン(ポリマー金属錯体)による触媒の回収と再利用が可能な不斉ヨードラクトン化反応

Arai, T.; Kojima, T.; Watanabe, O.; Itoh, T.; Kanoh, H. *ChemCatChem*. 2015, 7, 3234-3238.

触媒的不斉ヨードラクトン化は、その生成物から様々な化学変換が可能であり天然物等の複雑な化合物の合成に用いられる重要な反応です。私たちは、オリジナルの不斉触媒を開発する研究から、ビス(アミノイミノ)ピナフトールと酢酸亜鉛から調製できる亜鉛三核錯体 (tri-Zn) を開発しました (右図)。本錯体を用いると、わずか1 mol %の触媒量で、定量的に99.9% eeの選択性にて目的化合物を与える触媒的不斉ヨードラクトン化が実現できます (WCCU Letters vol. 3ならびに *Chem. Comm.* 2014, 42, 8287-8290をご覧ください)。

今回の研究では、亜鉛三核錯体 (tri-Zn) の研究成果を基にアミノイミノピナフトール骨格を有する光学活性ポリマー配位子を開発し、ポリマー型亜鉛触媒を用いて高選択的な不斉ヨードラクトン化を達成しました。アミノイミノピナフトール骨格を有するポリマー配位子は、3,3'-ジホルミルピナフトール (下図、赤い部分) とテトラアミン (下図、青い部分) を加熱還流下で縮合させることにより調製できます。この際、酢酸亜鉛共存下に錯体形成も同時に行う手法を用いると、再現性良く触媒活性の高いポリマー錯体 (polymer-Zn) を得ることができます。このポリマー錯体触媒は、5回以上リサイクルできました。これらの成果は、右に示すような掲載雑誌のカバーピクチャーになっています。

ソフトなヨウ素を用いる化学を高立体選択的に、実用性の高い反応とする研究は「キラリティー物質科学」は勿論、「ソフト分子活性化」の科学にも貢献するものであります。

