

WCCU Letters vol.7

挨拶

千葉大学キラリティーネットワーク研究会（WCCU）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。

昨年は、私どもの活動と関連する「分子キラリティー研究センター（MCRC）」、「ソフト分子活性化研究センター（SMARC）」、「千葉ヨウ素資源イノベーションセンター（CIRIC）」などと多角的に連携し、着実にシンポジウム企画などの活動を進めることができました。中でも、CIRICでは、定期的にセミナーを開催し、その研究成果を発信し始めています。

それが、今年に入り Corona Virous の感染拡大により、緊急事態宣言や自粛のため、多くの活動、生活を見直す事となりました。With Corona といわれる時代のなかで私たちは、学生の安全な環境を確保しつつ、着実に研究を進めて行かなければなりません。千葉大学全体としても入構規制が継続されており、メディア授業による教育が進められています。

しかしながら、このような不自由な時期であるからこそ、キラリティーを共通言語とする異分野の研究者が協働できる WCCU のネットワークを皆様の研究進展の一助として頂ければ幸いです。これまでと違う視点で研究を構想されてみてはいかがでしょうか。『創意工夫』という人間の優れた能力を活かし、この新しい時代に役立つ研究を進めて参りましょう。千葉大学の教員一同は、第3タームの8月から、感染に注意しながら、多くの学生で活気づく本来の大学の姿になることを心待ちにしています。今年度の WCCU シンポジウムの開催などは未定であります。様子を工夫して企画を立てていきたいと考えております。

今後ともご支援のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

研究会運営委員

理学研究院	荒井孝義	工学研究院	坂本昌巳
薬学研究院	根本哲宏	理学研究院	柳澤章
薬学研究院	荒井秀	工学研究院	矢貝史樹
工学研究院	三野孝	理学研究院	吉田和弘
理学研究院	森山克彦		

WCCU のホームページ <https://smarc.chiba-u.jp/wccu/>
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、<https://smarc.chiba-u.jp/wccu/admission.html> をご覧ください。

【活動記録】

第2回SMARC国際シンポジウム

John Paul Pezacki 教授 (University of Ottawa) を迎え、2019年7月25日に千葉ヨウ素資源イノベーションセンターにて、『New Stream of Chemical Biology』と題する SMARC シンポジウムを開催しました。

John Paul Pezacki 教授による Plenary Lecture に加え、Shinichiro Fuse 先生 (東工大学)、Naoki Kanoh 先生 (星薬科大学) による依頼講演、学内からは Hirofumi Dohi 先生、Kiyoe Ura 先生、Midori A. Arai 先生にも講演を頂き、生命科学、ケミカルバイオロジー分野の交流が大いに深まりました。

【集合写真】



第8回WCCUシンポジウム

2020年1月24日に開催しました。北里大学薬学部 山本 大介 先生、慶應義塾大学理工学部 佐藤 隆章 先生、東京大学薬学系研究科 相馬 洋平 先生にご講演を頂きました。千葉大学教員ならびに学生による講演も行い、化学者のネットワークが強化されました (出席者：87名)。

【集合写真】



WCCUホームページ

WCCUのホームページが<https://smarc.chiba-u.jp/wccu/>として刷新されました。

千葉化合物ライブラリー (CCL) [<https://smarc.chiba-u.jp/wccu/library.html>] と共に、今後ともよろしくお願い致します。是非、ホームページを訪問して頂き、ネットワークの構築と発展にご活用ください。



【運営委員の変更につきまして】

薬学研究院 西田 篤司 教授はご退職され、千葉大学に新設されました Innovation Management Organization (IMO) 副機構長ならびに共用機器センター長に着任されました。

薬学研究院 荒井 緑 准教授は慶應義塾大学理工学部の教授にご栄転されました。

両先生に替わりまして、薬学研究院 根本 哲宏 教授に運営委員に加わって頂くこととなりました。よろしくお願い致します。

【プロジェクト研究成果報告】

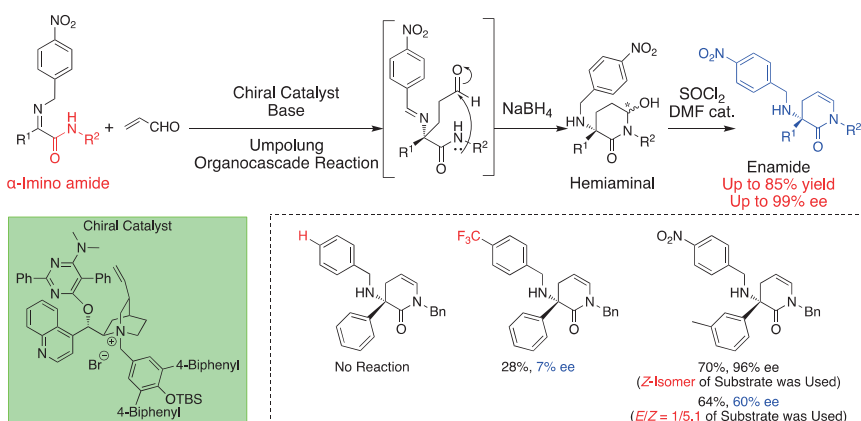
α -イミノアミドを基質とする極性転換不斉カスケード反応の開発

Yoshida, Y.; Hiroshige, T.; Omori, K.; Mino, T.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.*, 2019, 84, 7362–7371.

イミンを基質とする極性転換反応は、従来と比べて効率的な合成経路で有用なキラルアミン誘導体が合成可能であるため、近年注目されています。私達はこれまで、キラル相間移動触媒を用いる α -イミノエステルの極性転換マイケル付加反応に着目し、アミノアルコール類の高エナンチオ選択的合成に成功しています。今回、 α -イミノアミドを基質とする極性転換マイケル付加反応と続く環化カスケード反応による、生理活性天然物や医薬品の部分骨格にみられるキラルエナミドの触媒的不斉構築を行いました。

α -イミノアミドに対して、キラル触媒と塩基存在下でアクロレインを作用させると、極性転換マイケル付加反応と環化反応まで進行したヘミアミナルが得られ、本化合物を単離することなく塩化チオニルで処理することで、エナミドが高収率、高エナンチオ選択的に得られました。イミン部位の置換基として4-ニトロベンジル基を有している場合にはいずれも高収率、高エナンチオ選択性で生成物が得られた一方、

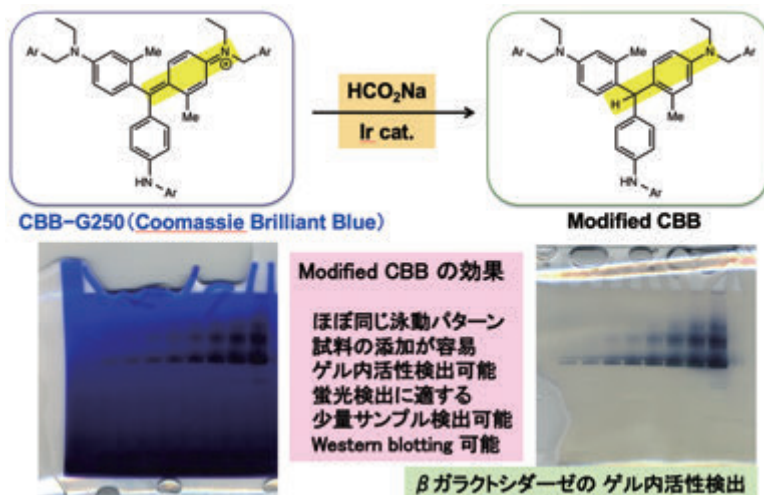
電子求引性を低下させた場合には収率やエナンチオ選択性の低下が見られました。このことからイミン部位の置換基は、基質の反応活性だけでなく生成物の立体制御にも関わっていることがわかりました。反応機構を調査したところ、基質のZ/E比が高いほど生成物のエナンチオ選択性が高くなるというユニークな特性があることがわかりました。



改変CBB合成法とそれを用いた新規Clear Native電気泳動法の開発

Suzuki, N.; Takamuku, Y.; Asakawa, T.; Inai, M.; Hino, T.; Iwata, S.; Kan, T.; Murata, T. *Anal. Biochem.* 2018, [DOI: 10.1016/j.ab.2018.02.007]

Blue Native電気泳動法 (BN-PAGE) は、クマシーブリリアントブルー G-250 (CBB G-250) が持つ高いタンパク質結合性と負電荷により、タンパク質を未変性状態で電気泳動することができる手法です。タンパク質の性質を調べるために非常に有効な手法なので多くの研究者が利用していますが、CBB G-250の濃い青色が邪魔となり、ゲル内での活性測定や蛍光検出が難しいという問題点がありました。そこで我々は各種還元剤を検討し、CBB G-250の青色を示す電子共役構造を分断する条件を確立し、ほぼ無色の改変CBBを大量に精製できる方法の開発に成功しました (図)。この改変CBBを用いてもBN-PAGEと同様にタンパク質を未変性状態で電気泳動することが可能でした。しかも、本手法を用いることでゲル内での活性測定や蛍光測定が可能となるばかりでなく、少量のタンパク質の同定やウェスタンブロッティング法への応用も可能となりました。現在、AMED BINDSプログラム等を通じて、多くの研究者に本手法のプロトコルと改変CBBを支援しています。

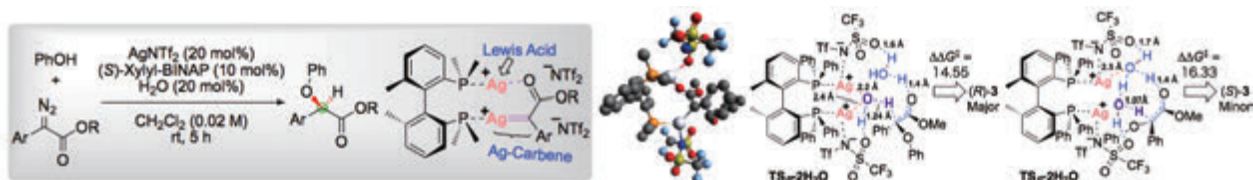


キラルホモ複核Ag-カルベン種を用いた不斉O-H挿入反応

Harada, S.; Tanikawa, K.; Homma, H.; Sakai, C.; Ito, T.; Nemoto, T. *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 12058-12062. (selected as a *Hot Paper*)

光学活性な α -オキシ- α -アリーールエステル誘導体は、インスリン抵抗性糖尿病の治療薬やPPARアゴニストの基本分子骨格であるため、その効率的な合成法の開発は、創薬科学研究において重要な研究課題の一つです。当該分子骨格の直接的な合成法の一つとして、 α -ジアゾ- α -アリーールエステル誘導体と、金属触媒から発生させた金属カルベン種のフェノール性水酸基に対するO-H挿入反応があります。本反応の開発は以前より行われてきましたが、基質適応性が限られる等の課題が残されていました。以上の研究背景を鑑み、我々は新しい触媒系によるO-H挿入反応の開発および反応メカニズム解析に取り組みました。

詳細な検討を行った結果、20 mol%の水を添加し、AgNTf₂と(S)-Xylyl-BINAPを2:1の比で用いることで、高エナンチオ選択的にO-H挿入反応が進行することを見出しました(最高光学収率92% ee)。実験的・計算科学的に反応機構解析を行ったところ、反応系中でホモ複核銀錯体を形成し、これが活性な触媒であることが示唆されました。またエナンチオ選択性発現段階は、フェノールの求核攻撃により生じる銀エノラートの不斉プロトン化のステップであり、水分子が水素結合ネットワークを介するプロトンシャトル触媒として働くことで、不斉認識が行われていることを明らかにしました。



ハロゲン結合供与型ヨウ素触媒を用いた π 電子系を活性化

Kuwano, S.; Suzuki, T.; Yamanaka, M.; Tsutsumi, R.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10220-10224.

「ハロゲン結合」は、ソフト性の高い化学種(官能基)を選択的に活性化できると期待できるため、機能性分子を創製するための新たな相互作用として注目を集めています。しかしながら、ヨウ素化合物- π 電子間のハロゲン結合(C-I \cdots π 型ハロゲン結合)が触媒化学へ活用された例はありませんでした。

本研究では、ハロゲン結合供与型ヨウ素触媒による π 電子系化合物の活性化機能の開拓、及び有用化合物の合成を目指しました。2-アルケニルインドールに対し、ハロゲン結合供与型ヨウ素触媒を作用させたところ、二量化反応の進行した目的物が高い収率で得られることを見出しました。更に、2-ビニルインドールと2-スチリルインドールを組み合わせることで、交差型[4+2]環化付加反応が進行し、目的物が高収率で得られました。実験化学と計算化学を用いた反応機構解析により、本環化付加反応はヨウ素化合物とインドール上の π 電子とのハロゲン結合形成を駆動力に進行していることが明らかになりました。計算化学を用いる遷移状態解析を行った結果、ヨウ素触媒はインドール3位上の π 電子とハロゲン結合を介して会合し、遷移状態の安定化に寄与していることが明らかとなりました。主要なジアステレオマーを与える遷移状態では、イン

ドールのNHプロトンとベンゼン環上の π 電子との間のN-H \cdots π 相互作用の存在も示唆されています。本研究は、C-I \cdots π 型ハロゲン結合を触媒化学へ適用した世界初の反応となりました。

