

文部科学省科学研究費助成事業「学術変革領域研究（A）」

2023～2028年度

2024

Oct.

News Letter

12

炭素資源変換を革新する グリーン触媒科学

領域略称名「グリーン触媒科学」 領域番号 23A206 <https://greencatalysis.jp/>

● 研究紹介

光エネルギーを活用する擬天然物の触媒的合成

九州大学大学院薬学研究科・教授

A03班 平井 剛

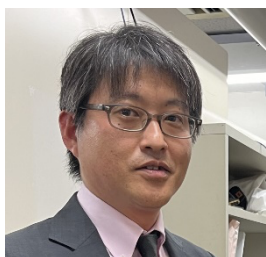
● トピックス

活動・業績・報道などの紹介



Green Catalysis

研究紹介



光エネルギーを活用する擬天然物の触媒的合成 九州大学大学院薬学研究院・教授 A03 平井剛

gohirai@phar.kyushu-u.ac.jp

1. はじめに

創薬研究・生命科学研究において、天然物や生体分子そのものでなく、その分子構造を少し変化させたアナログ分子（擬天然物）の開発は、基礎研究の発展と社会貢献を同時に満たす重要な課題であり、有機化学者の使命の1つである。抗がん剤エリブリンが、その代表と言える。今後のアンメットメディカルニーズに応えるには、エリブリンのような天然物様の sp^3 原子リッチで、独特の分子構造をもつ擬天然物を創製し、ケミカルスペースを拡大することが重要と考えている。

しかし、課題は山積みである。まず、擬天然物の分子設計指針が明確に存在しないので、天然物構造とその合成法に依存した類縁体の合成にとどまる傾向がある。一方で天然物そのものは、複雑かつ官能基が比較的密集して存在する特異な構造をもつ。確実な分子構築を実現するためには、官能基許容性に乏しい反応を多用せざるを得ず、そのために適切な中間体を準備する必要がある。擬天然物合成を効率化できる有機合成プロセスは依然として発展途上であり、高度に官能基化された化合物合成に適用できる、信頼性の高い触媒反応の開発は有機合成化学の抱える長年の課題になっている。

これら2つの課題は両輪の関係にあり、新たな合成プロセスの開発は、従来の合成技術に依存しない、研究者のユニークな発想に基づく擬天然物開発を加速させるはずである。こうした生物活性分子創製研究は、学術の変革に繋がると期待している。

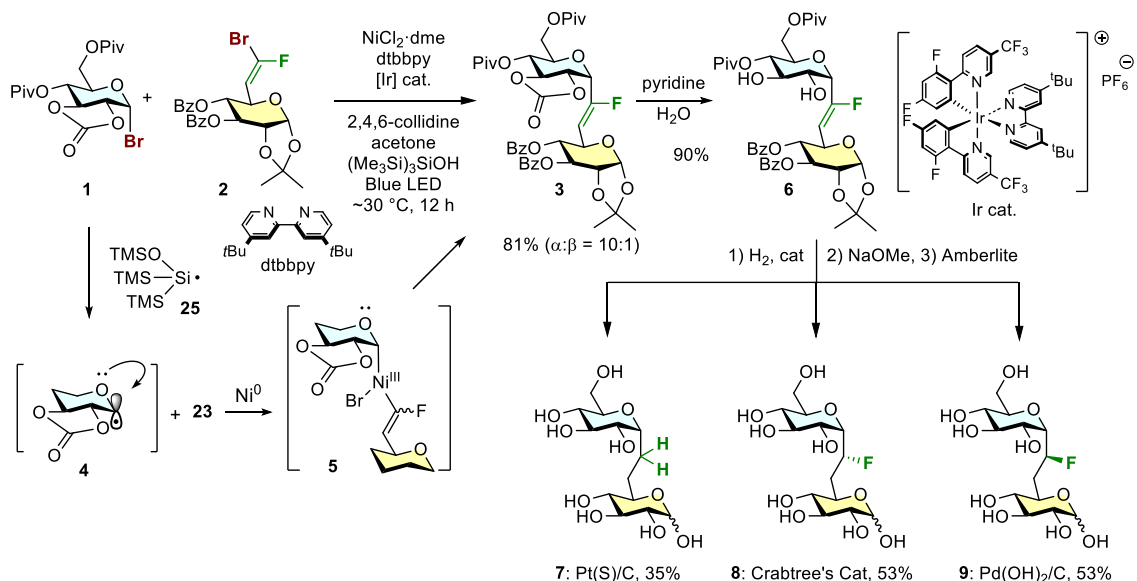
2. これまでの研究成果

擬天然物として、私達は糖鎖のアナログ（擬糖鎖）の開発に取り組んできた。糖鎖は、生体内で様々な機能を発揮しているが、細胞内の糖加水分解酵素によって切断されるため、その機能を維持することはしばしば困難である。私達は、糖鎖のグリコシド結合の酸素原子を炭素原子に置き換え、生体内安定性を獲得した炭素連結型糖鎖アナログの創製に取り組んできた。その際、単純な CH_2 連結型だけでなく、炭素連結部に F 原子を導入した CHF 連結型アナログも考案した。これら3種の炭素連結型アナログは、構造的に非常に似通っているが、その配座分布は F 原子の電子求引性によって変化すると予想される。見た目そっくりなこれらアナログ（連結部編集型擬糖鎖と呼ぶ）を効率的に合成する手法を確立し、連結部の違いによる生物活性の変化を検証した。



ポイントとなる炭素連結部の構築には、配座制御されたアノマー位ラジカル種 **4** を活用したカップリング反応によって実現しようと考えた。種々検討し、最終的にブromo糖 **1** とブromoフルオロオレフィン部を持つ糖誘導体 **2** (もしくは脂質) を、Ir 光触媒、Ni 触媒、(TMS) Si_3OH と処理して還元的にカップリングさせることで、フルオロビニルC-グリコシドアナログ **3** を合成する手法を確立した。生成物 **3** は、環状保護基を除去して **6** とした後に、適切な触媒存在化水素添加することで、3 種の連結部編集型 2 糖 (イソマルトースアナログ) **7-9** に導くことができた^[1]。これらの生物活性は劇的に異なり、イソマルトースアナログでは CH_2 体で活性が向上し、 CHF 体では活性が消失した。メリビオサミンアナログでは、 CH_2 体や(*S*)- CHF 体では活性が低下したが、(*R*)- CHF 体で 5 倍程度の活性増強が見られた^[2]。

あらゆる連結部編集型糖鎖・複合糖質を合成するには、この方法論だけでは不十分である。本領域研究では、この問題解決を中心とした研究を展開していく。



3. 参考文献

[1] Hirai, G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2237-2247.

[2] Hirai, G. et al. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 11909-11920.



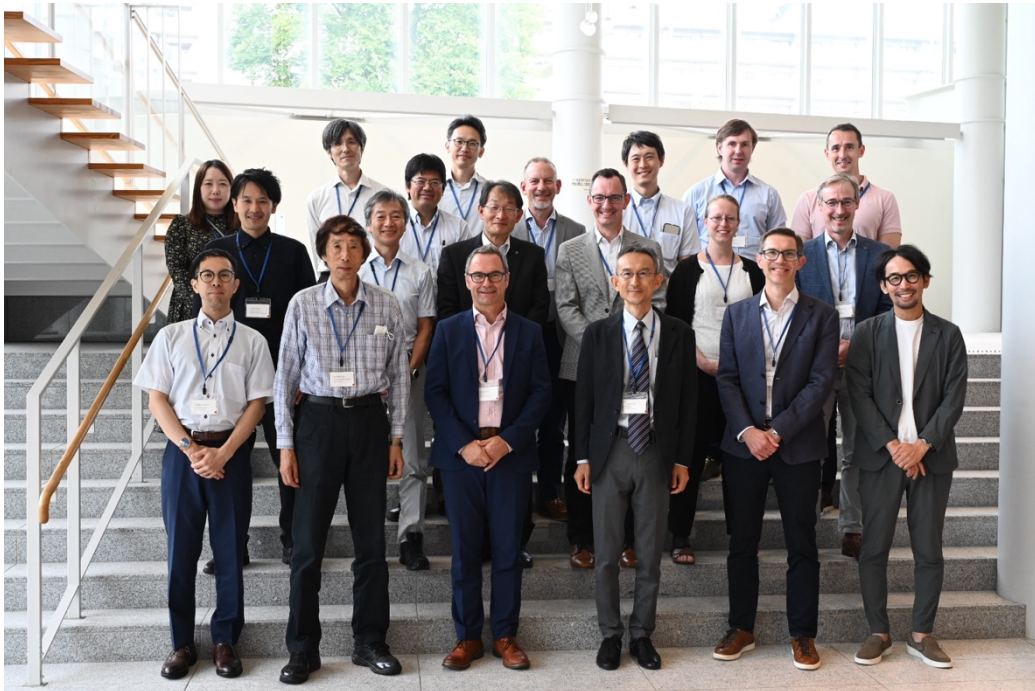
トピックス

業績・報道・活動などの紹介

【イベント開催報告】

・ 8th UK-Japan Catalysis Meeting

8th UK-Japan Catalysis Meeting 「Green Catalysis Science for Sustainable Society」を、令和6年9月25日（水）、26日（木）に京都大学宇治キャンパスにて開催しました。計画班・公募班員らに加え、多くの若手研究者が参加し、日英の最先端の研究成果について発表を行なった。ポスター発表では、学生発表者を中心に活発な議論や交流を図った。



・ 第1回若手リトリート A TABLE（非公開）

令和6年9月27日（金）、28日（土）に奈良ロイヤルホテルにおいて、第1回若手リトリート A TABLE（非公開）を開催しました。若手の計画班・公募班員に加え、所属研究室の若手教員・博士研究員らが募り、活発な交流とディスカッション、協創研究の促進のための議論を行いました。

【イベント開催案内】

・ 第2回公開シンポジウム

第2回公開シンポジウムを、令和6年12月13日（金）、14日（土）に筑波大学にて開催します。詳細は追ってお知らせ致します。



【受賞】

・井上将行教授 (A03) が万有生命科学振興国際交流財団より 2024 年度名古屋シルバーメダルを受賞しました。

業績名: “Total Synthesis of Highly Oxygenated Natural Products”

https://www.msd-life-science-foundation.or.jp/symp/nagoya/nagoya_silver_medal_recipients.html

<https://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1727769975>

【プレスリリース】

・吉戒 (A03) グループの論文「Stereoselective Hydroxyallylation of Cyclopropenes with Cyclopropanols via NHC Catalysis of Transient Organozinc Species」(Angewandte Chemie International Edition 誌掲載について)

<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2024/08/press20240830-03-medicine.html>