

平成 30 年度事業報告

(平成 30 年 4 月 1 日~平成 31 年 3 月 31 日)

事業の概要

当法人は定款に定める、「基礎有機化学を中心とした薬学の研究を実施し、あわせて若手研究者を育成することにより、薬学の進歩発達に資すること」を目的として以下の事業を行ってきた。

- (1) 基礎有機化学を中心とする薬学の研究
- (2) 薬学の研究者に対する指導育成
- (3) 研究業績の発表
- (4) その他この法人の目的を達成するために必要な事業

平成 26 年度以来、事業内容を薬学の研究と研究者の指導育成に重きを置いて活動している。具体的には、有機化学を志向する若手研究者に研究の場を提供し、アドバイザーボード委員により研究指導を受けながら研究成果を出していくことで、有能な人材を育成し薬学に貢献することを主眼として取り組んできた。

平成 30 年度は事業計画に基づいて、以下事業を実施した。

- I. 研究活動
- II. 研究員公募
- III. 研究業績の発表

I. 研究活動

平成 30 年度は合計 8 名の研究者で研究活動を開始し、研究成果の報告及びアドバイザーボードメンバーによる研究指導の場として、今年度第 1 回研究報告会を平成 30 年 5 月、第 2 回を 10 月、第 3 回を平成 31 年 1 月および第 4 回を 3 月に開催した。

1. 研究内容

1) テーマ：F シリーズ化合物を軸とした研究の展開

Firefly luciferase (Luc) (EC1.13.12.7)の発光反応は非常に感度が高いことから、様々な研究分野の cell-based assay のレポーター酵素として用いられている。カルボン酸を有するイソインドリノン誘導体 F-53 が、Luc 酵素活性を司るリジン-529 のアミノ酸残基に細胞内で共有結合し、cell-based assay の Luc 活性を強力に抑制することを見出した (Nakagomi *et al.*, PLoS ONE, 2013)。また、F-53 の側鎖カルボキシル基が細胞可溶性画分タンパク質との相互作用に重要な役割をもつことも明らかにした。今年度は、タンパク質との相互作用に F-53 の側鎖カルボキシル基が必要か確認する目的で、新規に合

成した Molecule A および B を結合した FG ビーズを用いて、相互作用タンパク質の解析を行なったが、カルボキシル基の有無によるタンパク質との反応性の違いが見られなかった。原因としては Molecule A のビーズとの結合に寄与する構造が障害になると考えられた。今後は解析法を再考する。

2) テーマ：触媒制御による位置選択的不斉エポキシ化

オレフィンのエポキシ化は医薬品や天然物合成において非常に重要な反応であり、これまでに様々な酸化剤や触媒が開発されてきた。一方で同一基質内に存在する複数のオレフィンを位置選択的にエポキシ化することは未だ困難な課題である。そこで、川端らによって開発された位置選択的アシル化触媒 (T. Kawabata, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890-12895.) の設計をもとに、位置選択的不斉エポキシ化触媒の開発を行った。その結果、6,6'-ジニトロジフェン酸を活性部位とする触媒が、ネリルアミンやゲラニルアミン誘導体のスルホンアミド近傍のオレフィンを位置選択的に不斉エポキシ化できることを見出した (*Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9320 - 9323.)。触媒を用いずに *m*CPBA を酸化剤として用いると位置選択性が逆転することから、本反応は触媒制御によって選択性が発現していることが分かった。現在、遠隔位選択的なエポキシ化を行える触媒の開発を行っている。

3) テーマ：アリルアルコールのエノラートおよびホモエノラートへの変換を利用する不斉反応の開発

アリルアルコールは様々な変換反応が可能であり、多くの化合物の合成中間体となるため、有機合成上重要な化合物である。特に酸触媒により炭素-酸素結合を切断し、生じるアリルカチオンを様々な求核剤で捕捉する反応が精力的に研究されている。一方、塩基を用いて水酸基の根元のプロトンを直接引き抜くことができればアリルアニオンが生成するが、そのような反応の報告例は未だ少ない。このアリルアニオンは対応するケトンのホモエノラート等価体であるため、求電子剤を共存させることでβ位が官能基化されたケトンが得られると考えられる。またホモエノラートの分子内プロトン移動によって、エノラートへ変換することも可能である。そのため、アリルアルコールからアリルアニオンの発生法が開発されれば、アリルアルコールをホモエノラートやエノラートの安価で入手容易な前駆体として利用することが可能となる。既に KHMDS を塩基として用いることで、アリルアルコールのエノラートへの異性化を伴うα,β-不飽和アミドへの触媒的付加反応を達成している。現在はホモエノラートへの変換に関する研究を行なっている。

4) テーマ：セラミド-1-リン酸の動的挙動解析に基づくホスホリパーゼ A2 分子認識機構の解明

セラミド-1-リン酸 (C1P) は細胞質型ホスホリパーゼ A2 (cPLA2α) と特

異的に結合し、細胞膜上のリン脂質からアラキドン酸を切り出す活性を促進している。しかしながら、細胞膜上に局所的に分布する C1P がどのようにして cPLA2 α を特異的に認識するのか、その分子基盤の詳細については不明である。そこで、C1P 親水部の構造に着目し、C1P および cPLA2 α との複合体形成の動的挙動を精密に解析することを計画した。本年度は、昨年度から引き続き親水部を構造改変した C1P 類縁体を合成し、16 種類の類縁体を得ることに成功した。そして、Åbo Akademi University, J. P. Slotte 教授の下で、C1P 類縁体を含む人工膜を用いた蛍光偏光度・蛍光寿命測定を行い、C1P ドメインの膜物性を解析した。その結果、水素結合形成に関する親水部の構造がドメインの流動性に与える影響は大きいことを明らかにした。今後は、cPLA2 α 存在下において、C1P ドメインの膜物性評価や表面プラズモン共鳴 (SPR) 法による C1P-cPLA2 α 分子間の相互作用解析を行う予定である。

5) テーマ：生合成を模倣したジテルペン天然物の効率合成

天然有機分子の中でもジテルペンは、生物活性の有用性と分子構造の多様性から多くの合成科学者の注目を集めてきた。ジテルペンを含む複雑天然物の合成には、これまで収束的な合成戦略が有効であると考えられてきたが、本研究では敢えて直線的合成戦略を採用し、生合成経路を模倣したセンブラン系ジテルペンの全合成研究を行なっている。

重要中間体である 14 員環骨格形成の際、1,6 位遠隔立体制御に成功し、センブラン骨格のジアステレオ選択的構築を達成した。さらに、 α -ジエノン構造を起点とする分子内ビニログスアルドール反応により、新規 5 員環エノン合成法を開発した。また、確立したセンブラン・カスバン骨格構築法をさらに発展させ、生合成下流化合物であるラチラン異性体の合成法を見出した。

6) テーマ：平衡統計力学理論の破綻する反応系の理論的・実験的解析

有機化学反応の反応性を定量的に記述する理論としては一般的にカノニカル遷移状態理論が知られているが、本理論は一定温度下の完全な熱平衡系を仮定したカノニカル分布を仮定しているため、そもそも非平衡系である化学反応の記述を行う上で根本的な欠陥を抱えている。特に、発熱的な反応の後に余剰の振動エネルギーを保ったまま次の反応が起こる反応系をカノニカル遷移状態理論で記述する場合、理論系と実験系との差異が大きくなる。また、反応のポテンシャルエネルギー曲面において複雑な枝分かれが起こる場合においても単純な遷移状態理論では理解・予測ができない。

現在、歴史的に重要な化合物であるノルボルニルカチオンの反応について検討を行っており、統計力学理論の破綻とそれを越えた反応生成物の予測法について明らかになってきている。

7) テーマ：ライソシン E およびメナキノン複合体の三次元構造解明研究

ライソシン E の抗菌活性発現機構は、新規な作用標的分子として脂質膜を構成するメナキノンとの選択的な複合体形成を特徴とするが、その相互作用様式の三次元構造的な理解は未だ不十分である。これまでに、メナキノンとの相互作用を指標とした網羅的構造活性相関研究から、ライソシンと同等以上の活性を有する類縁体を見出すことに成功していた（論文投稿中）。私はライソシン E とメナキノンの相互作用の三次元構造的な理解が重要と考え、今年度は 1) コンジュゲート分子の合成、2) 結晶化検討、3) 水溶液中での複合体測定法開発の 3 点を主とした検討を実施した。それぞれ、1) 新規側鎖エステル架橋体の合成、2) 複合体の水溶液調整を可能とする界面活性剤の発見、3) 電荷移動相互作用を伴う複合体形成の UV 滴定法の確立など、複合体構造の解析に有用な知見を得た。現在、界面活性剤を用いた相互作用解析手法について論文化を進めている。

8) テーマ：二重結合の移動反応を利用した不飽和脂肪酸の選択的合成法の開発

生体内には様々な脂質分子が存在し、その基本成分・前駆体として中心的な役割を果たすのが脂肪酸である。脂肪酸はそのアルキル側鎖の長さや不飽和度の違いによって、異なる生理活性、機能を示すことが知られている。有機合成化学の観点では、官能基変換に有用な二重結合を有する不飽和脂肪酸がビルディングブロックとして高い価値を有している。本研究では遷移金属触媒によるオレフィン移動反応を制御することで不飽和脂肪酸の二重結合の位置異性体を選択的に合成する方法を開発する。具体的には、二重結合の移動過程におけるアルキル上の金属種を配向基によって位置選択的に捕捉し、二重結合の位置選択性を制御する。まず初めにモデル基質を用いた予備実験を行った。8-アミノキノリン骨格を分子内に持ち、アルキル側鎖に 4 炭素のブテン基を有する基質を選定した。検討の結果、収率 65% で目的の内部オレフィン体を主生成物として確認することが出来た。通常、chain walking 反応系では、 α 、 β -不飽和ケトン体の生成が優先される。本結果は、『配向基により二重結合の生成位置の制御』を目指す本研究課題にとって非常に重要な知見である。現在、更なる収率の向上と位置選択性の向上を目指し検討を行っている。

2. 論文発表

- 1) M. Sai, Direct Synthesis of Indanes via Iron-Catalyzed Dehydrative Coupling/Friedel–Crafts Cyclization of Two Different Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019** (5), 1102–1106 (2019).
- 2) M. Sai and S. Matsubara, Copper-Catalyzed Direct and Stereoselective Synthesis of Conjugated Enynes from α -Allenols. *Adv. Synth. Catal.*, **361** (1), 39–43 (2019).

- 3) M. Sai, An Efficient Ga(OTf)₃/Isopropanol Catalytic System for Direct Reduction of Benzylic Alcohols. *Adv. Synth. Catal.*, **360** (22), 4330–4335 (2018).
- 4) M. Sai, Direct Reduction of Allylic Alcohols Using Isopropanol as Reductant. *Adv. Synth. Catal.*, **360** (18), 3482–3487 (2018).
- 5) T. Yasuda, J. P. Slotte, M. Murata, Nanosized Phase Segregation of Sphingomyelin and Dihydro-sphingomyelin in Unsaturated Phosphatidylcholine Binary Membranes without Cholesterol. *Langmuir*, **34**, 13426–13437 (2018).
- 6) Y. Yano, S. Hanashima, T. Yasuda, H. Tsuchikawa, N. Matsumori, M. Kinoshita, M. A. Al Sazzad, J. P. Slotte, M. Murata, Sphingomyelin Stereoisomers Reveal That Homophilic Interactions Cause Nanodomain Formation. *Biophys J*, **115**, 1530–1540 (2018).
- 7) H. Itoh, K. Tokumoto, T. Kaji, A. Paudel, S. Panthee, H. Hamamoto, K. Sekimizu, M. Inoue, Total Synthesis and Biological Mode of Action of WAP-8294A2: A Menaquinone-Targeting Antibiotic. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 6924.
- 8) S. D. Appavoo, T. Kaji, J. R. Frost, C. C. G. Scully, A. K. Yudin, Development of Endocyclic Control Elements for Peptide Macrocycles. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 8763.

3. 学会発表

- 1) 白井 孝宏、國信 洋一郎、金井 求
キノリン類に対する C2 選択的なトリフルオロメチル化反応の開発
日本薬学会第 139 年会 (2019 年 3 月 20-23 日、幕張メッセ)
- 2) 黒内 寛明
Nonstatistical effect on acid molecule addition to norbornene
日本化学会第 99 春季年会 (2019 年 3 月 16-19 日、神戸)
- 3) 安田 智一、J.Peter.Slotte
Dynamic behavior of ceramide-1-phosphate in lipid bilayers examined by fluorescence lifetime measurement.
日本化学会第 99 春季年会 (2019 年 3 月 16-19 日、甲南大学 岡本キャンパス)
- 4) 井端 悠貴・花島 慎弥・安田 智一・土川 博史・村田 道雄
新規コレステロール側鎖重水素標識体の開発とそれを用いた三成分膜での相状態の解明
日本化学会第 99 春季年会 (2019 年 3 月 16-19 日、甲南大学 岡本キャンパス)
- 5) 崔 允寛

ルイス酸触媒を用いるベンジルアルコールの脱水カップリングを基軸とする変換反応の開発

第 114 回有機合成シンポジウム 2018 年【秋】(2018 年 11 月、早稲田大学)

6) 山下 修治

複雑な分子骨格の効率合成を目指して

第 53 回天然物化学談話会 (2018 年 7 月 4-6 日、大阪)

7) 崔 允寛

アリルアルコールの異性化を利用する α , β -不飽和アミドへの触媒的マイケル付加反応

第 16 回次世代を担う有機化学シンポジウム (2018 年 5 月、大阪大学)

8) 信田 智哉、川端 猛夫

触媒制御によるネリルアミン誘導体の位置選択的不斉エポキシ化

シンポジウム モレキュラーキラリティー2018 (2018 年 5 月、千葉)

4. 科学研究費

30 年 4 月に以下 2 件の新規科学研究費を獲得した。

1) 山下修治研究員

研究種目：基盤研究

研究課題：「直線的合成戦略を活用したセンブラン系ジテルペンの網羅合成と新物質・新化学の開拓」

2) 黒内寛明研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「余剰の振動エネルギーを持つ中間体の起こすエン反応の反応動力学的解析」

II. 研究員公募

若手研究者を最長 5 年間指導育成し、有能な研究者を世の中に輩出するという主旨に基づき、若手研究者の公募を実施した。具体的には平成 30 年 9 月から日本薬学会誌、日本化学会誌、有機合成化学協会誌の紙面に、また国立研究開発法人 科学技術振興機構の Web サイトならびに当法人ホームページに募集広告を掲載し公募を行った。応募者の中からアドバイザーボードメンバーによる厳格なる審査を行い、平成 31 年 4 月に 3 名の優秀な若手研究員が入所することが決まった。

III. 研究業績の発表

研究成果は、上記研究活動内の 2. 論文発表、および 3. 学会発表に記載したとおり、各学術雑誌に掲載され、および各学会で発表を行った。また、研究業績は当法人ホームページにも掲載し広く公表している。

財団運営

1. 理事会の開催

平成 30 年 5 月 15 日 第 1 回定例理事会開催

- 議題 1：平成 29 年度事業報告について
- 議題 2：平成 29 年度決算報告について
- 議題 3：定時評議員会開催について
- 議題 4：事務局員採用と退職給付引当金処理の実施について

平成 30 年 6 月 1 日 第 2 回定例理事会開催

- 議題 1：代表理事および理事長、所長の選出について
- 議題 2：定期提出書類について
- 議題 3：規程類について
- 議題 4：事務局所要の職員の承認について
- 報告事項：理事長、所長の職務執行報告

平成 31 年 3 月 6 日 第 3 回定例理事会開催

- 議題 1：平成 31 年度事業計画（案）について
- 議題 2：平成 30 年度収支補正予算（案）について
- 議題 3：平成 31 年度収支予算（案）について
- 議題 4：資金調達及び設備投資（案）について
- 議題 5：戸梶監事の辞任と後任候補者の提案
- 議題 6：佐々木事務局長の辞任と後任候補者の提案
- 議題 7：臨時評議員会開催について
- 報告事項：理事長、所長の職務執行報告

2. 評議員会の開催

平成 30 年 6 月 1 日 定時評議員会開催

- 議題 1：議長選任について
- 議題 2：議事録署名人選任について
- 議題 3：平成 29 年度事業報告書について
- 議題 4：平成 29 年度決算報告書について
- 議題 5：理事および監事の選任について
- 議題 6：定款および規程類について

平成 31 年 3 月 11 日 臨時評議員会開催

- 議題 戸梶監事の辞任に伴う後任監事の選任について

3. その他会議、委員会等

平成 30 年 5 月 31 日 アドバイザリーボード委員による委員会及び人事委員会

平成 30 年 8 月 2 日 アドバイザリーボード委員による委員会及び人事委員会

平成 30 年 10 月 4 日 アドバイザリーボード委員による委員会及び人事委員会

平成 30 年 12 月 19 日 新規所員採用等に関するアドバイザリーボード委員による委員会及び人事委員会

平成 31 年 3 月 27 日 アドバイザリーボード委員による委員会及び人事委員会

以上

附属明細書

平成 30 年度事業報告には、「一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則」第 34 条第 3 項に規定する附属明細書「事業報告の内容を補足する重要な事項」が存在しないので作成しない。

令和元年 5 月
公益財団法人乙卯研究所