Sat. Mar 25, 2023

K101

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

[K101-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Kei Ohkubo, Takeshi Serizawa
9:00 AM - 11:20 AM K101 (K101, Lecture Hall Bldg. [1F])

[K101-4am-01] Development of Well-defined Glycopolymers with Molecular Recognition Ability
○Yoshiko Miura[1] （1. Kyushu University）
9:00 AM - 9:50 AM

[K101-4am-02] Precise Design of Organic/Polymeric Microstructures with Novel Optical and Laser Functions
○Yohei Yamamoto[1] （1. Univ. of Tsukuba）
10:00 AM - 10:50 AM

[K101-4am-03] Development of organic functional materials using photophysical properties induced by molecular assembly
○Hajime Shigemitsu[1] （1. Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University）
10:50 AM - 11:20 AM

K103

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

[K103-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Kazunori Matsuura, Minoru Ueda
9:00 AM - 11:40 AM K103 (K103, Lecture Hall Bldg. [1F])

[K103-4am-01] Structures and Functions of lipids and membrane-active molecules in biological environments
○Michio Murata[1] （1. Osaka University）
9:00 AM - 9:50 AM

[K103-4am-02] Upgrading Molecular Recognition and Catalysis with Cooperative Effects
○Tadashi Ema[1] （1. Okayama University）
9:55 AM - 10:45 AM

[K103-4am-03] Development of Rapid Synthetic Approaches of Natural Product Analogues by Expansion of Biosynthetic Processes
○Oguri Hiroki[1] （1. Department of Chemistry, Graduate School of Science, The University of Tokyo）
10:50 AM - 11:40 AM

©The Chemical Society of Japan

[K101-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Kei Ohkubo, Takeshi Serizawa

Sat. Mar 25, 2023 9:00 AM - 11:20 AM K101 (K101, Lecture Hall Bldg. [1F])

[K101-4am-01] Development of Well-defined Glycopolymers with Molecular Recognition Ability

○Yoshiko Miura[1] (1. Kyushu University)

9:00 AM - 9:50 AM

[K101-4am-02] Precise Design of Organic/Polymeric Microstructures with Novel Optical and Laser Functions

○Yohei Yamamoto[1] (1. Univ. of Tsukuba)

10:00 AM - 10:50 AM

[K101-4am-03] Development of organic functional materials using photophysical properties induced by molecular assembly

○Hajime Shigemitsu[1] (1. Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University)

10:50 AM - 11:20 AM

©The Chemical Society of Japan

精密な構造を持つ生体分子認識性の糖鎖高分子の開発

（九大院工）三浦　佳子
Development of Well-defined Glycopolymers with Molecular Recognition Ability (*Graduate School of Engineering, Kyushu University*) Yoshiko Miura,

Since living organisms are complex and precise molecular systems, which are supported by interactions between biomacromolecules. The interactions between biomacromolecules are based on multivalent effects, which are a combination of a number of weak interactions. The multivalent effects are controlled by the precise structure of the biomacromolecule. If the similar precise molecular structures of biopolymers are realized by the synthetic polymers, it is expected to control the interaction with biomacromolecules. In my study, glycopolymers (polymers with sugar side chains), which show particularly remarkable multivalent effects, were studied for the development of molecular systems to their application as biofunctional materials.[1]

Saccharides are interacted with sugar recognition proteins, which usually have multiple structures. Sugar recognition sites in proteins are regularly arranged, and the bio-interactions are strictly controlled. Block copolymers, multi-block copolymers, star polymers, cyclic polymers, and nanogels of glycopolymers were prepared using a precise polymer synthesis method based on controlled radical polymerization. The design and control of biological interactions were achieved by controlling the spatial arrangement of sugars and other functional groups. Those glycopolymers are suitable for interaction with sugar recognition proteins. Since molecular recognition of saccharides is involved in many diseases, those results lead to fundamental knowledge of biofunctional materials and macromolecular medicine through the precise glycopolymers.
Keywords : Glycopolymers; Controlled polymerization, Nanogels, Molecular Recognition

生命体は複雑かつ精密な働きをした分子システムで、その根幹を生体高分子間の相互作用が支えている。生体高分子間の相互作用は多数の弱い相互作用が組み合わせられた、多価効果によって特異的で強い結合が達成されている。生体の分子認識は生体高分子が精密な構造を有し、種々の官能基を精密に空間配置することによって制御している。生体高分子の精密な構造や分子認識能を模倣することができれば、生体が発揮しているのと同じような生体分子認識性を発揮することができる。

生体分子認識が多価効果によっているため、ナノメートルサイズの大きな反応場が必要であり、天然系では生体高分子による反応場が用いられている。そして、原理的には合成高分子でもナノメートルオーダーの反応場を形成することができる。ペプチド（タンパク質）や核酸は、メリフィールドの固相合成法が良く発達し、自由で精密な設計が可能であり、デノボデザインによる合目的的な合成分子システムを設計することができる。従来の高分子合成においては、高分子の分子量や配列の制御は困難であったが、近年、合成高分子の化学は各段に進歩して、生体高分子の合成にも迫るような、分子配列、構造の制御が可能になってきた。本研究では、精密な合成高分子合成法を基礎として、生体分子認識作用の制御を行った。

多価効果は、生体分子認識増強の重要な原理である。特に糖鎖―タンパク質間の相互作用において多価効果の発現は顕著である。高分子の側鎖に糖鎖を結合させた、“糖鎖高分子”は多価効果に基づく大きな分子認識能を発揮する。[1] 本研究では、糖鎖高

© The Chemical Society of Japan

分子の合成に精密制御ラジカル重合を活用して高分子の分子認識能の制御を行い、分子認識能の設計、生体機能材料、高分子医薬の展開について検討した。

（１）制御ラジカル重合による糖鎖高分子の分子配列と分子認識性の制御

糖鎖を側鎖に有するモノマーの合成を行い、制御ラジカル重合によって、糖鎖高分子を調製し、糖鎖を含む官能基の空間配置の制御を行った。制御ラジカル重合の手法としては主に、可逆的付加開裂連鎖移動（RAFT）重合法を用い、分子量の制御、ブロック共重合体およびマルチブロック共重合体の合成、特殊形状高分子の合成を行った。[2] 糖鎖を認識する糖認識タンパク質（レクチン）は、明確な構造と対称的な形状および、複数の糖鎖結合部位を有している。制御ラジカル重合による糖鎖の空間配置の制御によって、タンパク質に対する糖鎖の結合数や結合定数の制御、すなわち糖鎖高分子の生体分子認識能を制御できることを示した。例えば、糖認識タンパク質の糖結合サイトの長さと合成高分子の分子鎖長には明確な相関があり、分子鎖長やシーケンスの制御によって生体間相互作用を制御することができた。[3] さらには、高分子の主鎖構造や側鎖の運動性が生体間相互作用に与える影響について、分光解析や熱力学解析を行い、分子認識性の合成高分子を自由に設計するための基礎的な知見を得た。

（２）糖鎖高分子による高分子医薬創製に関する検討

糖鎖―タンパク質の相互作用は種々の疾病に関わっており、精密な糖鎖高分子によって生理活性糖の働きを制御し、高分子医薬としての作用を検討した。重合性の硫酸化糖鎖を合成、重合し、グリコサミノグリカンの働きを取り入れた合成高分子を調製した。硫酸化糖鎖高分子は、糖鎖密度、分子鎖長によってタンパク質との相互作用を制御することができ、例えばアミロイドβの生成阻害、凝集抑制、細胞成長因子との結合といった作用を示した。[4] 硫酸化糖鎖高分子を用いたナノゲルにおいては、癌細胞の血管新生の働きを阻害した。[5] また、顕著な生理活性を示す糖鎖高分子として、シアリルオリゴ糖を有する糖鎖高分子の調製を行った。シアリルオリゴ糖は、インフルエンザウイルスの感染に関わっており、糖鎖高分子によって感染を阻害できる。感染に関与するタンパク質、ヘマグルチニンに対して、適切な分子鎖長によって複数の結合を作り、高密度な糖鎖を配置させた糖鎖高分子が優れた阻害能を発揮した。また、ヘマグルチニンが三角形の形状を持つことから、３本鎖の高分子を設計することで、効率的な阻害能を発揮することができた。[6]

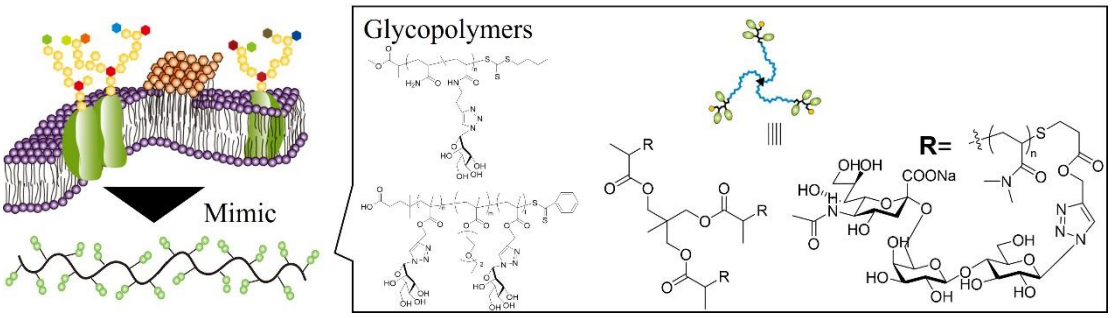


Figure 1 Concept of glycopolymers as glycoclusters and examples of glycopolymers via controlled polymerization.

1)*Chemical Reviews*, **2016**, *116*, 1673. 2) *Chem Commun*, **2018**, *54*, 84. 3) *Biomacromolecules*, **2021**, *22*, 3119. 4) *Bull Chem Soc Jpn*, **2010**, *83*, 1004. 5) *Nature Chem*, **2017**, *9*, 715. 6)*Biomacromolecules*, **2021**, *23*, 1232.

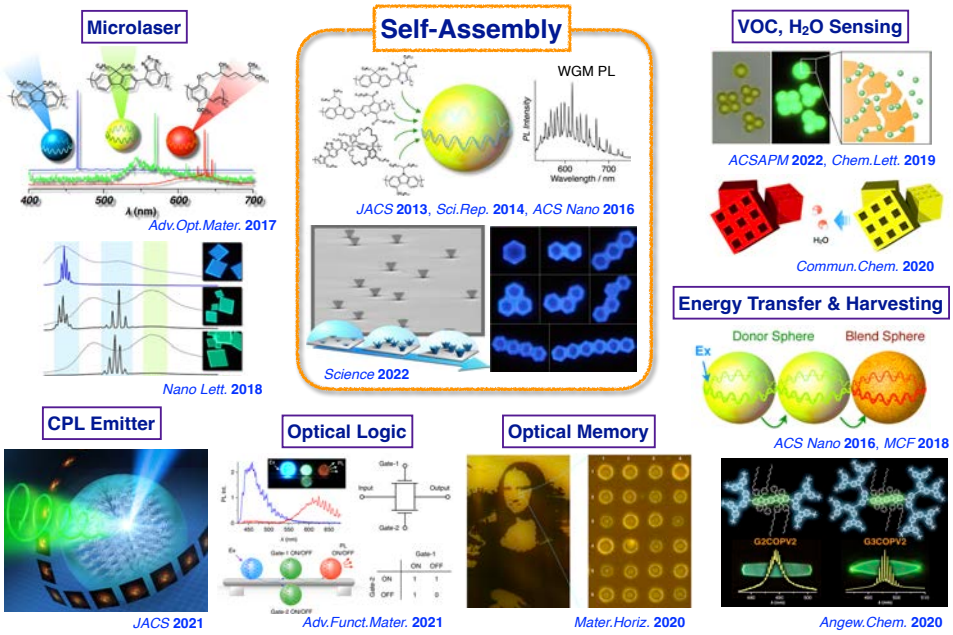
© The Chemical Society of Japan

有機・高分子マイクロ構造体の精密設計と光・レーザー機能発現

（筑波大数理物質）○山本 洋平
Precise Design of Organic/Polymeric Microstructures with Novel Optical and Laser Functions
(*Faculty of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba*) ○Yohei Yamamoto

For the construction of molecularly assembled materials, it is important to control the assembling structure at each level from nano to microscale. In material research, lasers are often used for spectroscopic measurement and light irradiation. However, researches on the development of laser materials and laser resonators are limited. Here, I show the formation of micrometer-scale molecular assemblies with precisely controlled molecular arrangements, morphologies, and orientations on a macroscopic scale. Novel photonics functions are realized from the microstructures such as optical resonator and laser, circularly polarized light emission, optical sensing, optical memory, and optical logic devices.
Keywords : Self-assembly; π-conjugated Molecules; Microlaser; Sensing; Optical Devices

分子集合体材料の構築において，ナノ～マイクロスケールの各階層における集積構造の制御，およびさらに大きなスケールへの集積構造の形成は極めて重要である。また，有機材料研究において，分光計測や光照射などにレーザーを用いることは多いが，レーザー材料およびレーザー共振器そのものの開発に関する研究は限られている。山本洋平氏は，分子配列および分子集合構造が精密に制御されたマイクロスケールの分子集合体の形成を実現し，さらに巨視的なスケールへの配列・配向構造を実現した。また，作製したマイクロ構造体から，光共振器特性やレーザー特性をはじめ，円偏光発光，光センシング，光メモリー，光論理素子など，新しいフォトニクス機能を実現した。



© The Chemical Society of Japan

分子集積が誘起する光学特性を利用した有機機能材料の創製

（阪大院工）○重光 孟

Development of organic functional materials using photophysical properties induced by molecular assembly

(*Graduate School of Engineering, Osaka University*) ○Hajime Shigemitsu

Supramolecular assemblies of organic dyes exhibit photophysical properties that distinct from those of their monomolecular states. We found that water-soluble organic dye molecules acquire photocatalytic activity by self-assembly. Their potentials of such supramolecular photocatalysts for energy and medical applications were successfully demonstrated. As a different research topic, multiple excimer dyes (*e.g.* pyrene, perylene) attached on cyclodextrins which are chiral cyclic scaffolds exhibited bright circularly polarized luminescence (CPL) properties. These emergent photophysical properties by self-assembly or accumulation of organic dyes lead to new photo-functional materials.

Keywords : Supramolecular Assembly; Photocatalyst; Circularly Polarized Luminescence; Photodynamic Therapy; Hydrogen Evolution

有機色素の集合体は、単分子状態とは大きく異なる物性を示すことが知られている。例えば、近年では凝集誘起発光(Aggregation-induced emission (AIE))やエネルギー・電荷移動や非線形光学現象など、超分子集合体で観測される特異な光学現象に注目が集まり、デバイスやバイオマテリアルへの応用を志向した研究が盛んに行われている[1]。本研究で、我々は『イオン性有機色素分子の自己集合による光触媒活性の発現』並びに『シクロデキストリン(CD)環上での有機発色団の集積による高輝度円偏光発光(Circularly polarized luminescence (CPL))特性の発現』を見出した。本発表では、これらの詳細と展望を示す。

① 水溶性有機色素の自己集合による光触媒の発現[2-5]

凝集誘起消光(Aggregation-causing quenching (ACQ))は集合体形成によって誘起される消光現象であり、多くの蛍光分子で生じる一般的な光物性変化である。単分子状態では眩く光る蛍光分子が凝集によって輝きを失ってしまうため、応用には不向きであると考えられてきた。この消光現象には、様々な要因が考えられる。励起子の移動や衝突によるエネルギー損失に加えて、項間交差や電荷分離の促進などの要因も考えられる。これらの結果

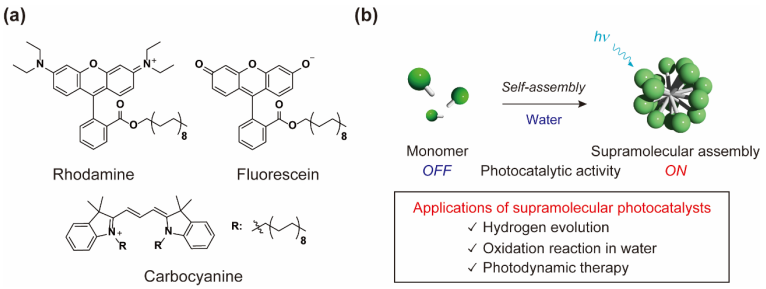


Figure 1. (a) Chemical structures and (b) schematic representation of supramolecular photocatalysts.

© The Chemical Society of Japan

生じる三重項や電荷分離状態は、室温ではほとんどが発光することなく失活してしまうため、発光量子収率の観点からは好まれないが、寿命が比較的長いため、化学反応に利用できる可能性がある。すなわち、ACQ を引き起こした分子集合体は光触媒として機能すると考えられる。我々は、この仮説に基づいて様々なイオン性色素（ローダミン、フルオレセイン、カルボシアニン）色素分子が水中で自己集合することで、触媒活性を獲得することを見出し、それらを『超分子光触媒』と名付けている(Figure 1)。これらの超分子光触媒は水中で水素発生や酸化反応を進行させ[2,3]、光照射によって癌細胞を効率的に死滅させることが可能であった[4,5]。

② シクロデキストリンを基盤とした高輝度 CPL 分子の創出[6]

円偏光発光(CPL)は、三次元ディスプレイやバイオセンシングなど多様な分野への応用が期待されている。バイオセンシングやイメージングへの応用には CPL を示す有機小分子を用いることが望ましい。しかしながら、有機分子による CPL は一般的に『発光量子収率』や『異方性』が低い。さらに、それらをセンシングに応用するためには『分子認識能』を付与する必要もあるため、その開発は困難である。我々は、独自の分子設計戦略に基づいてキラルな環状オリゴ糖であるシクロデキストリンに複数のピレン部位を修飾した高輝度 CPL 分子(Pyrene-cyclodextrin (PCD))の創出に成功した。また、PCD 内部への特定のゲスト分子の包接によって CPL の掌性が反転することを見出し、バイオセンシングへの可能性を示すことに成功した。

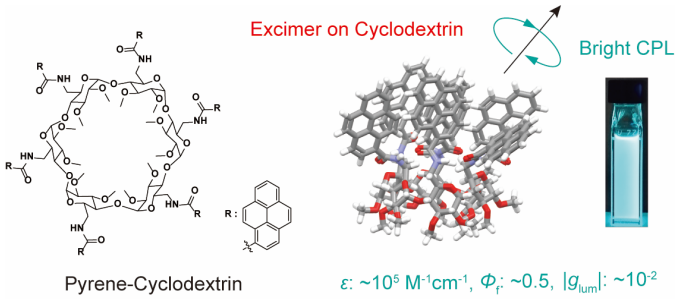


Figure 2. Chemical structure of a pyrene-cyclodextrin (**PCD**) and CPL from **PCD**.

[1] Z. Zhao, H. Zhang, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 9888.,
[2] H. Shigemitsu, Y. Tani, T. Tamemoto, T. Mori, X. Li, Y. Osakada, M. Fujitsuka, T. Kida, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11843.
[3] H. Shigemitsu, T. Tamemoto, K. Ohkubo, T. Mori, Y. Osakada, M. Fujitsuka, T. Kida, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 11217.
[4] H. Shigemitsu, K. Ohkubo, K. Sato, A. Bunno, T. Mori, Y. Osakada, M. Fujitsuka, T. Kida, *JACS Au* **2022**, *2*, 1472.
[5] H. Shigemitsu, K. Sato, S. Hagio, Y. Tani, T. Mori, K. Ohkubo, Y. Osakada, M. Fujitsuka, T. Kida, *ACS Appl. Nano Mater.* **2022**, *5*, 14954.
[6] H. Shigemitsu, K. Kawakami, Y. Nagata, R. Kajiwara, S. Yamada, T. Mori, T. Kida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114700.

© The Chemical Society of Japan

[K103-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Kazunori Matsuura, Minoru Ueda

Sat. Mar 25, 2023 9:00 AM - 11:40 AM K103 (K103, Lecture Hall Bldg. [1F])

[K103-4am-01] Structures and Functions of lipids and membrane-active molecules in biological environments

○Michio Murata[1] (1. Osaka University)

9:00 AM - 9:50 AM

[K103-4am-02] Upgrading Molecular Recognition and Catalysis with Cooperative Effects

○Tadashi Ema[1] (1. Okayama University)

9:55 AM - 10:45 AM

[K103-4am-03] Development of Rapid Synthetic Approaches of Natural Product Analogues by Expansion of Biosynthetic Processes

○Oguri Hiroki[1] (1. Department of Chemistry, Graduate School of Science, The University of Tokyo)

10:50 AM - 11:40 AM

©The Chemical Society of Japan

生体環境における脂質と膜活性分子の構造と機能の解明

（阪大院理）○村田道雄

Structures and Functions of Lipids and Membrane-active Molecules in Biological Environments

(*Graduate School of Science, Osaka University*) Michio Murata

The structure and dynamics of lipids in biological membranes have been regarded as the last frontier of life science since the membrane lipids and fatty acids are representative endogenous substances that do not have a clear conformation. That is, we aimed to precisely analyze the conformations and intermolecular interactions of highly flexible biomolecules by using solid-state NMR under the biological environments. The correlation between structure and function of the lipids was examined by semiquantitative treatment of ensembles of rapidly changing conformations. An overview of major research results will be presented.

Keywords : Lipid bilayers; solid-state NMR; Lipid rafts; sphingomyelin.

生物機能を有する生体分子，特に，低分子有機化合物の化学構造の研究には古い歴史があるが，現在でもその重要性は失われていない。分析手法の進歩に伴って構造解析の対象が，溶液や結晶から脂質二重膜や分子会合体に拡大し，立体配座や動態の解析が可能になってきた。特に，生命科学の最後のフロンティアとも云える生体膜での脂質の構造についても，固体 NMR を用いて原子レベルでの解明が進んでいる。

1. モデル膜におけるラフト脂質の立体配座

生体膜における脂質の構造と機能については，近年，学際的研究が盛んに行われている。特に脂質ラフトは，膜脂質の相分離によって生じる微小で短寿命のドメインであり，細胞間情報伝達を司るプラットフォームとして注目を集めている。真核生物の生体膜は数千種の脂質から構成され，さらに膜脂質とタンパク質が相互作用する複雑な分子集合体であり，その解析的究明は非常に困難である。一方で，原子・分子レベルの研究では，この複雑性を回避するために脂質組成を単純化したモデル膜を用いることが多い。我々はこの脂質ラフトの難問を解くために，モデル膜を用いて生体膜脂質本来の構造と相互作用を解明することを試みた。すなわち，モデル膜を用いて生体膜で脂質分子が形成する自己会合体を再現すること，また，極性頭部，中間極性部，炭化水素鎖の各部分について立体配座と動態を精密に解明することを試みた。例えば，化学合成によって脂肪鎖部分の各メチレン基を位置特異的に重水素標識し，固体 NMR によって二重膜中の脂質の揺らぎと配向を綿密に調べた。その結果，典型的ラフト脂質であるスフィンゴミエリンのみが密に充填されたクラスターが，コレステロールの存在時に生じることを実験的に明らかにし，細胞膜上の脂質ラフト形成に関する長年の疑問に答えることができた。

2. 古細菌膜の高熱・高塩濃度耐性を司る枝分かれ脂質の立体配座と平均配向

古細菌膜脂質として，好塩菌 *Halobacterium salinarum* のホスファチジルグリセロリ

© The Chemical Society of Japan

ン酸メチルエステル（PGP-Me）を取り上げ，そのメチル分岐鎖の平均的な立体配座を明らかにした。メチル分岐の３か所を部分的に重水素化した PGP-Me の固体重水素 NMR を用いて，水和二重層膜中のメチル基とメチレン基の立体配座と平均配向を調べた。この結果と共同研究者による分子動力学シミュレーションを組み合わせることにより, PGP-Me 鎖が典型的な膜脂質とは異なる平均配向を取ることを明らかにした。すなわち，通常のリン脂質ではすべての C-C 結合が膜の法線に対して同じ角度を取ることが多いが，PGP-Me 鎖の C-C 結合は，法線に対して平行または傾斜した配向を交互に取っていた。この古細菌脂質に特徴的な平均配向はメチル分岐鎖の絡み合いを引き起こし，優れた熱安定性と高塩濃度耐性に重要な役割を果たすと考えられる。

3. 脂肪酸と結合タンパク質の相互作用・認識機構

水溶性の低い長鎖脂肪酸を細胞質中ミトコンドリアへ輸送してエネルギー生産に利用するためには，脂肪酸結合タンパク質（FABP）が必要である。末端カルボキシル基以外は炭化水素鎖からなる脂肪酸の長さを FABP が認識するメカニズムを調べた。この問題を解くために，共同研究者とともに開発した熱量測定法を用いて両者の親和性を総合的に評価し，さらに高分解能結晶 X 線回折によって，FABP の脂質認識機構を精査した。その結果，心筋型 FABP が，ミトコンドリアにおける β 酸化の基質として重要な炭素数 C_{10}〜C_{18} の脂肪酸を, 結合ポケットにおける水クラスターの水分子数を増減することによって，ほぼ同じ親和性で取り込むことを明らかにした。これらの知見は, タンパク質が鎖長の異なる多様な脂質を認識する一般的機構の解明に役立つ。

4. 生物活性天然物の膜中での自己集合体の構造

我々は, 脂質二重膜に結合して生物活性を表す天然有機化合物の構造研究を長年行って来た。例えば，渦鞭毛藻の抗真菌物質アンフィジノール，抗生物質アンフォテリシンＢや植物由来サポニンについて膜中で形成される分子会合体や膜脂質との相互作用を解明した。特に，有機合成と固体 NMR を駆使することによって，アンフォテリシンＢの薬理作用を担うイオンチャネル会合体の構造決定に最近成功した事例は特筆に値する。

講演内容に関する総説

モデル膜について: Molecular substructure of the liquid-ordered phase formed by sphingomyelin and cholesterol: Sphingomyelin clusters forming nano-subdomains are a characteristic feature. Murata, M., Matsumori, N., Kinoshita, M., London, E. *Biophysical Reviews* **14,** 655–678 (2022).

脂肪酸と結合タンパク質について：Experimental and theoretical investigations into the mechanism of interactions between membrane-bound fatty acids and FABPs: A model system to investigate the behavior of lipid acyl chains in contact with proteins. Sugiyama, S., Matsuoka, D., Hara, T., Sonoyama, M., Matsuoka, S., Murata, M. *Chem. Phys. Lipids* **247,** 105227 (2022).

© The Chemical Society of Japan

協同効果を用いる分子認識と触媒の高性能化

（岡山大学学術研究院自然科学学域）○依馬 正

Upgrading Molecular Recognition and Catalysis with Cooperative Effects

(*Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University*) ○Tadashi Ema

Biopolymers that are essential for vital activities can exert their outstanding molecular functions using "cooperative effects" of multiple weak interactions. This award recipient has been studying the upgrading of molecular functions such as molecular recognition and catalysis by using multiple weak interactions in cooperative (synergetic) manners in the ground state or the transition state. Several nice results obtained in the fields of molecular recognition, catalysis, and biocatalysis will be presented.

Keywords : Cooperative Effect; Molecular Recognition; Catalysis; Biocatalysis; CO_2 Fixation

生命機能分子（酵素・抗体・核酸など）の卓越した分子認識・触媒機能の駆動力が複数の分子間力が織りなす協同効果にある点に着目し、意識的に協同効果を取り入れる戦略で分子認識と触媒の高性能化に挑戦した。協同効果の本質を理解して自由自在に活用することを究極の目標として設定し、協同効果の有効性を分子認識化学・触媒化学・生体触媒化学を中心とする研究分野で多角的に検証・実証した結果を発表する。

[1] 機能性大環状化合物・不斉識別試薬の創成

多重水素結合で種々のキラル分子を取り込み、NMR スペクトルによる不斉識別を可能にする汎用性の高い試薬「Chirabite-AR」を開発した[1)]。複数の水素結合ドナー・アクセプター部位が空孔の内側に配置され、ビナフチル基が絶妙の配座で固定されているため、汎用的で切れ味の良い不斉識別能を示す。69 μg（5 mol%）の試薬を用いて高感度分析できる例もあった。その他に、多重水素結合型の蛍光性アニオンセンサー[2,3)]、サンドイッチ型二重 π-π スタッキングを駆動力とする芳香族分子センサー[4)]、多重配位結合能をもつ環状ポルフィリン多量体（ナノリング）[5)]などの機能性大環状化合物群を創成し、それらの分子認識特性を明らかにした。

[2] 多官能性金属錯体触媒・有機触媒の創成

二酸化炭素（CO_2）とエポキシドから環状炭酸エステルまたはポリカーボネートを合成する反応に有効な二官能性ポルフィリン金属錯体触媒を開発した。金属イオン（ルイス酸）とハロゲン化物イオン（求核剤）が協同的に作用してエポキシドの開環を促進する。環状炭酸エステルを高選択的に与えるうえでは、中心金属イオンはマグネシウムまたは亜鉛が適しており、ポルフィリン環のメゾ位のベンゼン環のメタ位にヘキサメチレン基を介して四級アンモニウムブロミドを連結した構造が高い触媒活性（TOF = 12,000～46,000 h^{-1}, TON = 55,000～310,000）を示した[6–9)]。一方、中心金属イオンをアルミニウムに置き換えた二官能性ポルフィリン錯体は交互共重合活性を示すようになり、0.001 mol%（10 ppm）の触媒充填量でも効率よく反応を促進し、最大で分子量 281,000 の脂肪族ポリカーボネート（2,000 量体）を与えた[10)]。その他、種々のキラル触媒（金属錯体触媒・有機触媒）の開発に成功し、CO_2 を用いる内部エ

© The Chemical Society of Japan

ポキシド（末端エポキシドより反応性が低い）の速度論的光学分割については、Chirabite-AR の誘導体を開発して初めて達成した[11]。フェニルシランを還元剤として用いて CO_2 を還元的･脱酸素的に変換できる大環状五核亜鉛錯体触媒も開発した[12]。さらに、エステル交換反応に有効な三官能性有機触媒も開発した[13]。

[3] 改変型生体触媒の創成

加水分解酵素リパーゼが種々の二級アルコールに対して高いエナンチオ選択性を示す実用的な生体触媒であることは広く知られていたが、分子機構は未解明であった。種々検討のうえ、リパーゼの二級アルコールに対する高いエナンチオ選択性と幅広い基質特異性を両立できるメカニズム（遷移状態モデル）を提唱した[14]。遷移状態における配座の要請（立体電子効果を含む）と立体反発が主な要因となりエナンチオ選択性が生じており、*R*-選択性（経験則）も説明できた。後になって、リパーゼの遺伝子発現系と試験管内リフォールディングシステムを独自に確立し、遷移状態モデルに基づいて酵素構造を改変することで触媒性能（酵素活性とエナンチオ選択性）を制御した[15,16]。I287F/I290A 二重変異体は、野生型酵素が乏しい性能しか示さない苦手基質に対しても優れた性能を示すように設計されており、実際に、野生型酵素を凌駕する性能を示した。例えば、野生型酵素は 1-phenyl-1-hexanol に対して反応速度が遅いうえに *E* 値（エナンチオ比）は 5 であったが、I287F/I290A 二重変異体は短時間でも素早く反応して 200 以上の *E* 値を与えた。2 つの変異部位は遷移状態における CH/π 相互作用と立体障害の制御を担うが、触媒性能を格段に向上させるためにはこれら 2 つの変異が同時に導入される必要があり、この事実によりこれら 2 つのアミノ酸残基による協同作用を確認した。反応速度定数などの数値もそれを支持した。

【参考文献】 1) T. Ema, D. Tanida, T. Sakai, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10591. 2) T. Ema, K. Okuda, S. Watanabe, T. Yamasaki, T. Minami, N. A. Esipenko, P. Anzenbacher, Jr., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1302. 3) A. Akdeniz, T. Minami, S. Watanabe, M. Yokoyama, T. Ema, P. Anzenbacher, Jr., *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2016. 4) T. Ema, N. Ura, K. Eguchi, Y. Ise, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6090. 5) C. Maeda, S. Toyama, N. Okada, K. Takaishi, S. Kang, D. Kim, T. Ema, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15661. 6) T. Ema, Y. Miyazaki, S. Koyama, Y. Yano, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4489. 7) T. Ema, Y. Miyazaki, J. Shimonishi, C. Maeda, J. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15270. 8) C. Maeda, T. Taniguchi, K. Ogawa, T. Ema, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 134. 9) C. Maeda, J. Shimonishi, R. Miyazaki, J. Hasegawa, T. Ema, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6556. 10) J. Deng, M. Ratanasak, Y. Sako, H. Tokuda, C. Maeda, J. Hasegawa, K. Nozaki, T. Ema, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5669. 11) T. Ema, M. Yokoyama, S. Watanabe, S. Sasaki, H. Ota, K. Takaishi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4070. 12) K. Takaishi, B. D. Nath, Y. Yamada, H. Kosugi, T. Ema, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9984. 13) T. Ema, D. Tanida, T. Matsukawa, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2008**, 957. 14) T. Ema, J. Kobayashi, S. Maeno, T. Sakai, M. Utaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 443. 15) T. Ema, S. Kamata, M. Takeda, Y. Nakano, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5440. 16) T. Ema, Y. Nakano, D. Yoshida, S. Kamata, T. Sakai, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6299.

© The Chemical Society of Japan

生合成の拡張による天然物類似化合物群の迅速合成法の開発

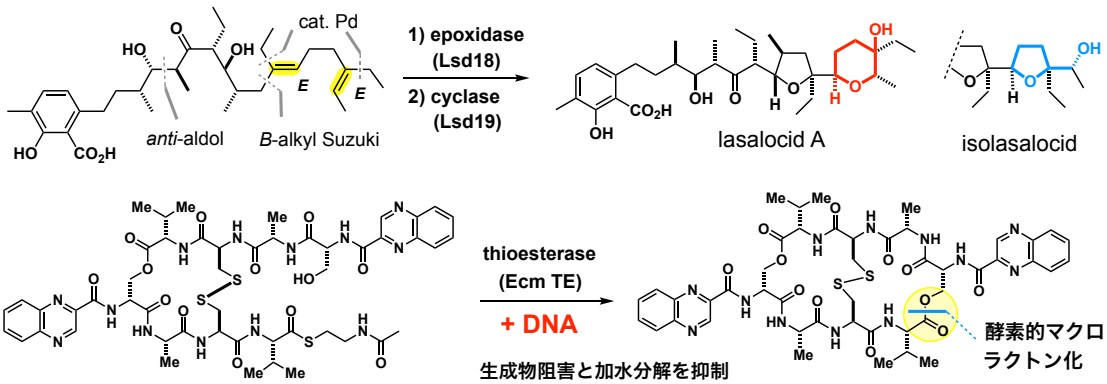
（東大院理）大栗 博毅

Development of Rapid Synthetic Approaches of Natural Product Analogues by Expansion of Biosynthetic Processes (*Graduate School of Science, The University of Tokyo*) ○Hiroki Oguri

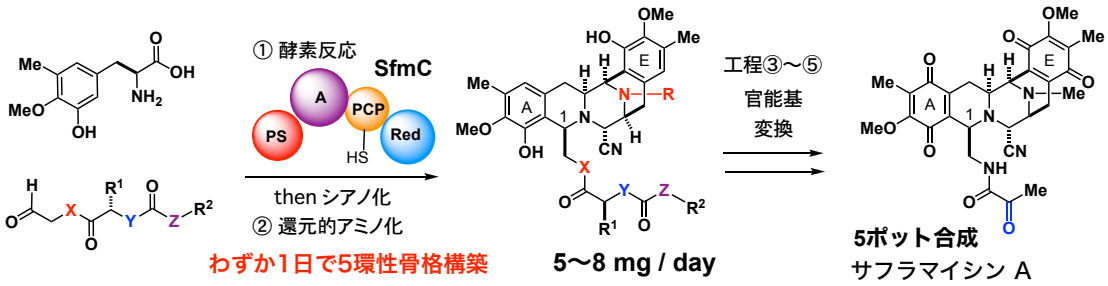
Based on the biosynthetic pathways and structure-function relationships of natural products, we are developing advanced platforms for design and rapid synthesis of biologically relevant molecules with novel, complex, and diverse molecular structures. This presentation will focus on chemical-enzymatic synthesis, concise synthesis of natural product analogs based on element substitution strategies, and biogenetically inspired divergent synthetic process for systematically generating skeletal variations of biologically active molecules.
Keywords: Natural Products; Biosynthesis; Biomimetic Synthesis; Skeletal Diversity; Chemo-enzymatic Synthesis

生体機能性分子群を創り出す基盤技術として、分子骨格レベルで三次元構造を多様化する合成化学の重要性が認識されるようになった。演者らは、多彩な二次代謝産物が生合成されるプロセスを合理的に拡張する合成化学的なアプローチを展開した。生命進化の歴史が刻みこまれた天然物をモチーフとして、分子骨格・立体化学・官能基を系統的に改変する合成化学的アプローチを開拓した。天然物に類似した化合物群のモジュラー式迅速合成・骨格多様化・機能化を実現する合成論理・戦略の提案と体系化を進め、天然資源と相補的な分子探索リソースを提供する分子技術を開発している。天然物ファルマコフォアを迅速に構築し、自在に多様化する有機合成化学を基盤として、感染症学、生合成工学やケミカルバイオロジーと融合した研究を展開した。

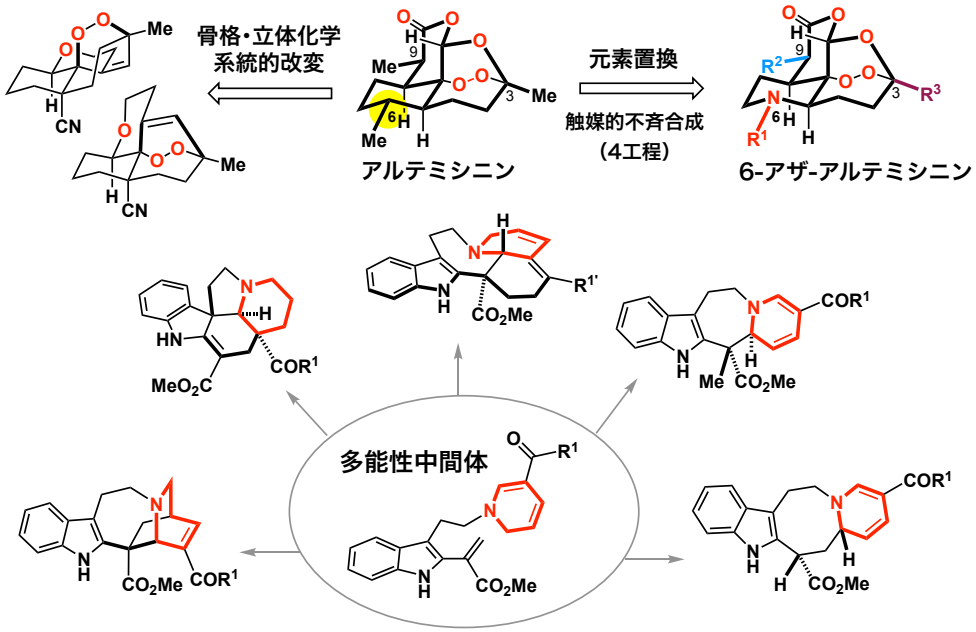
ポリケチドの生合成鍵中間体群を合成し、Baldwin 則に従わない酵素的なエーテル環生合成機構を解明した [1]。非リボソーム依存型ペプチド合成酵素の常識を覆す特異な生合成機構を提案、実験的に証明した [2]。“DNA 共存下での酵素合成”によるマクロ環群の創製 [3]やサフラマイシン類の化学-酵素ハイブリッド全合成に成功した [4]。



© The Chemical Society of Japan



セスキテルペン類のファルマコフォアに着目し、“骨格多様化合成”を基盤として抗感染症医薬品候補群を創製する本研究の概念を実証した[5]。また、縮環骨格に組み込まれた不斉炭素を窒素原子に置き換える“元素置換戦略”により、既存のアルテミシニン系薬剤よりも優れた *in vivo* 抗マラリア治療効果を発揮するリード化合物の創製に成功した[6]。短寿命の仮想生合成中間体を安定化した多能性中間体を設計・合成し、5 系統のインドールアルカロイド骨格の作り分けを実現した[7]。複雑なアルカロイドの構造を簡略化することなく、骨格・立体化学や官能基を多様化した化合物群を短工程で合成できる。分子骨格を系統的に多様化して生体機能性分子群を創り出す“骨格多様化合成”を開拓した[8-11]。



1) *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12230. 2) *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6,* 408. 3) *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 818. 4) *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10705. 5) *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7096. 6) *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9694. 7) *Nat. Chem.* **2014**, *6,* 57. 8) *Chem. Sci.* **2019**, *10,* 5686. 9) *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 652. 10) *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1098. 11) *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 924 *as a highlight review.*

© The Chemical Society of Japan