

## 研究室紹介

## —北から南から—

京都大学 大学院薬学研究科

薬品合成化学分野  
(高須研究室)

所在地 〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29

構成

教授 高須 清誠 (Kiyosei Takasu)

京都大学薬学部 (H5 富士研)・同大学院 (H10 博士・富士研) H8-H9 カンザス州立大学化学科訪問学生 (D. H. Hua 研) H10-H17 東北大学大学院薬学研究科助手 (井原研) H17-H19 同講師 (井原研、徳山研) H19-H23 京都大学大学院薬学研究科准教授 (竹本研) H23-現職

講師 瀧川 紘 (Hiroshi Takikawa)

名古屋大学工学部 (H15 石原研) 東京工業大学大学院理工学研究科 (H20 博士・鈴木・松本研) H20-H21 Max-Planck 石炭研究所博士研究員 (A. Fürstner 研) H21-H29 東京工業大学大学院理工学研究科助教 (鈴木・大森研) H29-現職

助教 山岡 庸介 (Yousuke Yamaoka)

京都大学薬学部 (H15 竹本研)・同大学院 (H20 博士・竹本研) H20-H23 シカゴ大学博士研究員 (山本研) H23-現職

学生 D4-1 名、D3-1 名、D1-1 名、M2-6 名、M1-5 名、B6-1 名、B4-5 名、秘書 (高田)

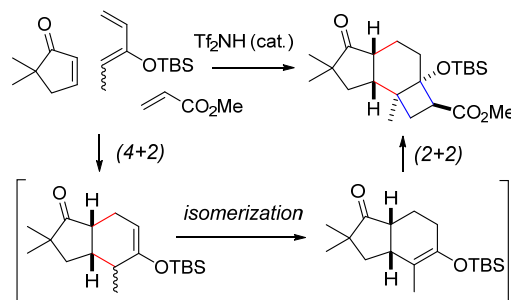
当研究室の研究目的は、生命科学の発展に貢献しうる化学反応、分子合成法および機能性分子の発見と発明である。特に、合成法の限られているような環状分子に焦点を当て、独創的な精密有機合成、精密分子設計の達成を目指して研究に取り組んでいる。「どのような反応を設計するか発想力」、「どのように分子を合成するか論理力」、「どのように分子の性質を理解するか解析力」を鍛えることが重要と考えて研究に勤しんでいる。

### 1. 医薬リード化合物創製を指向した複雑構造分子構築のための新反応開発

分子構造の構築には、結合形成および切断をひとつずつ繰り返す多段階合成法が一般的である。一方、連続反応や多成分反応を用いると、複数の官能基に対して連続的に電子が移

動して複数の結合が一举に形成でき、合成の短工程化が可能となる。当研究室では、複雑構造をもつ生物活性物質等の短工程合成を目指して、アニオン・カチオン・ラジカル・ペリ環状反応活性種をそれぞれ巧妙に使い分け、それらの素反応を連続化する迅速分子変換法の開拓研究を行なっている。

例えば、ひとつの触媒が一举に複数の異なる反応を活性化する多成分連続反応を見出し、天然物骨格を迅速に構築した (図1)<sup>1)</sup>。他にもエノラート・イナミド・ベンザインなど高反応性基質を巧妙に用いる新しい反応について検討し、種々の興味深い反応を明らかにしている<sup>2)</sup>。また、複雑分子構築に資する合成素子や触媒の開発にも力を入れている<sup>3)</sup>。



Tf<sub>2</sub>NH activates three different reactions in one pot.

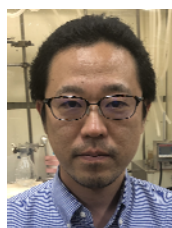
図1. 触媒的多成分連続反応の例



高須 (教授)



瀧川 (講師)



山岡 (助教)

## 2. シクロブタン・シクロブテンの化学

四員環は、環ひずみに由来する独特な反応性、固有の三次元構造を示す興味深い物質である。当研究室では、独自の四員環合成法<sup>4)</sup>を基盤として、様々なシクロブタンに関する化学的研究を展開している。例えば、電子環状反応を利用することで合成難度の高い多置換中員環化合物などに効率よく変換する方法(図2)<sup>5,6)</sup>や、三員環への環縮小反応など興味深い反応を見出している。また、四員環炭化水素を合成中間体として利用し、固体蛍光物質やグラフェンナノリボンなどの次世代有機材料の創製を目指した検討も展開している<sup>7)</sup>。

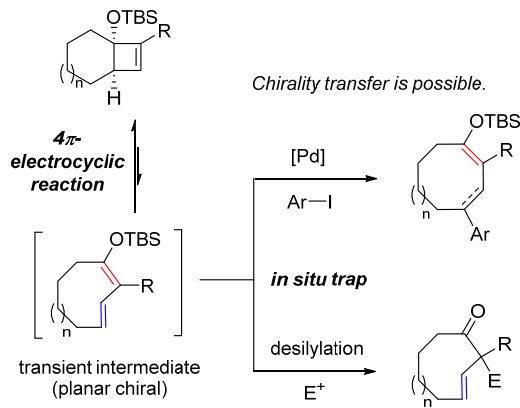


図 2. 縮環シクロブテンの 4π電子環状反応を利用する中員環合成

## 3. 機能性分子の設計と合成

当研究室では、有機化合物の動的構造変化や物性を精査し、生体環境での化学反応性を予見することで、これまでにない新たな生物機能を有する人工機能性分子の開発に挑戦している。我々の強みである有機合成力を駆使して、酸性環境でのみDNAを切断できる刺激応答分子<sup>8)</sup>や、膜タンパクの機能や構造を制御しうる分子の探索、生体内にとどまらず特異な物性を示す分子の開発にも注力している。

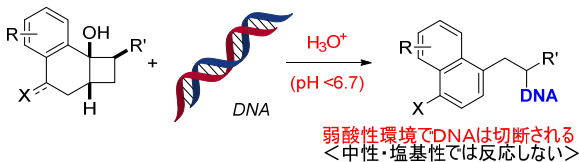


図 3. pH 応答型 DNA 切断分子

## 4. 生物活性天然物および関連化合物の合成研究

当研究室で見出した方法論を利用して、生物活性をもつ天然物や医薬候補化合物の合成研究を行っている<sup>1a,1c,2b,9)</sup>。また、天然物誘導体や類縁体を設計・合成し、新たな有用物質の創製にも取り組んでいる。

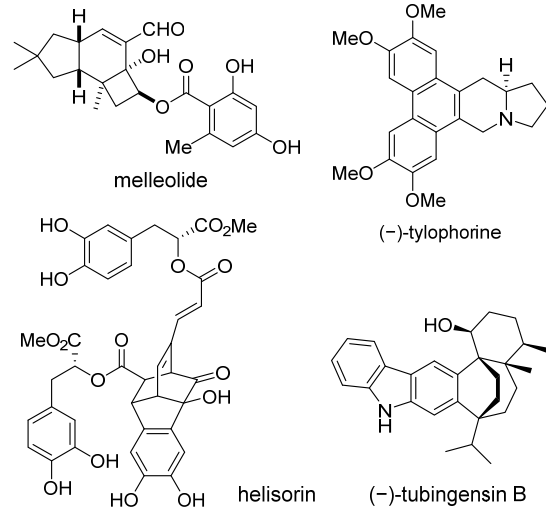


図 4. 当研究室で最近全合成を達成した天然物

- 1) a) K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1352 (2004); b) N. Shindoh, H. Tokuyama, Y. Takemoto, K. Takasu, *J. Org. Chem.*, **73**, 7451 (2008); c) Y. Mogi, K. Inanaga, H. Tokuyama, M. Ihara, Y. Yamaoka, K. Yamada, K. Takasu, *Org. Lett.*, **21**, 3954 (2019); d) 高須清誠, *有機合成化学協会誌*, **72**, 770 (2014).
  - 2) a) Y. Nagamoto, Y. Yamaoka, S. Fujimura, Y. Takemoto, K. Takasu, *Org. Lett.*, **16**, 1008 (2014); b) Y. Yamaoka, T. Yoshida, M. Shinozaki, K. Yamada, K. Takasu, *J. Org. Chem.*, **80**, 957 (2015); c) N. Ogawa, Y. Yamaoka, K. Yamada, K. Takasu, *Org. Lett.*, **19**, 3327 (2017).
  - 3) a) Y. Kuroda, S. Harada, A. Oonishi, Y. Yamaoka, K. Yamada, K. Takasu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 8263 (2015); b) Y. Kuroda, S. Harada, A. Oonishi, H. Kiyama, Y. Yamaoka, K. Yamada, K. Takasu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 13137 (2016).
  - 4) K. Takasu, *Isr. J. Chem.*, **56**, 488 (2016) and references therein.
  - 5) a) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.*, **15**, 7026 (2009); b) N. Shindoh, K. Kitaura, Y. Takemoto, K. Takasu, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 8479 (2011); c) K. Takasu, M. Tsutsumi, T. Ito, H. Takikawa, Y. Yamaoka, *Heterocycles*, **101**, 423 (2020).
  - 6) a) N. Arichi, K. Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 9579 (2015); b) T. Ito, M. Tsutsumi, H. Takikawa, Y. Yamaoka, K. Takasu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 11836 (2019).
  - 7) N. Ogawa, Y. Yamaoka, H. Takikawa, K. Tsubaki, K. Takasu, *J. Org. Chem.*, **83**, 7994 (2018).
  - 8) Y. Nagamoto, A. Hattori, H. Kakeya, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Commun.*, **49**, 2622 (2013).
  - 9) a) Y. Yamaoka, M. Taniguchi, K. Yamada, K. Takasu, *Synthesis*, **47**, 2819 (2015); b) N. Arichi, S. Fujiwara, M. Ishizawa, M. Makishima, D. H. Hua, K. Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 3408 (2017); c) K. Shimoda, D. Yoo, K. Yamada, H. Takikawa, Y. Yamaoka, K. Takasu, *J. Org. Chem.*, **84**, 11014 (2019).
- (2020年6月2日受理)