

(0) 研究分野

分科会: 化学、生物

キーワード: 生物活性分子、細胞死、タンパク質化学修飾、触媒反応、含フッ素化合物

(1) 研究背景と研究目標

当研究室では、有機合成化学を基盤として、1) 生物活性物質を効率良く合成する為の新しい反応や方法論の開発、2) 新しい生物活性をもつ化合物の創製、3) 合成した化合物を用いた生物化学的研究を行っています。研究対象は、遷移金属触媒を用いたフッ素化合物や光学活性物質の新規な合成手法の開発から、細胞内情報伝達を制御する新しい低分子化合物の創製、ならびにそれを用いた生物化学的研究まで多岐に渡ります。特にタンパク質のメチル化やアシル化などの化学修飾に関連する酵素に着目し、解析のための新しい手法の開発および選択的阻害剤の開発に取り組んでいます。また、生物活性物質の標的タンパク質や結合部位同定やイメージングのための新しい化学的手法の開発にも取り組んでいます。独自に開発した新しい作用機序をもつ細胞死制御分子をプローブとして用い、未知の細胞死（ネクロシス）のメカニズムの解明を行っています。

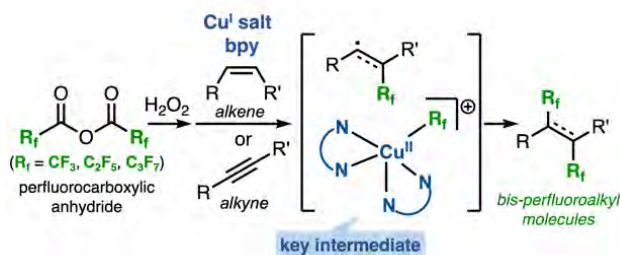
(2) 2021年度成果と今後の研究計画

(A) 生物活性化合物の効率的合成を指向した新規触媒反応、新規合成法の開発

触媒反応は、省資源・省エネルギー型の化学合成を実現するための理想的な方法である。当研究室では、合成医薬品を含む様々な生物活性化合物の効率的な合成法開発を目指し、金属錯体を駆使した新規触媒反応の開発に取り組んでいる。具体的には、含フッ素化合物の新規合成法、プロトン移動型の不斉触媒反応及び酸素を用いた酸化的触媒反応に関する研究を行っている。また、これらの触媒反応により得られる多官能基型分子の構造展開を可能とする新規変換反応の開発にも取り組んでいる。

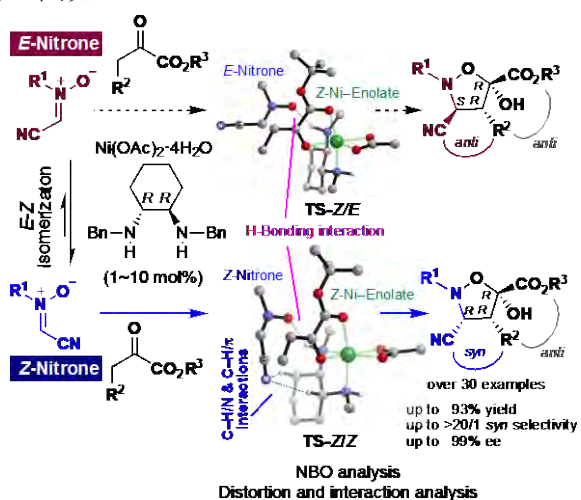
1) 含フッ素化合物の新規合成法の開発

2つのペルフルオロアルキル ( $R_f$ ) 基を有するユニークな分子の効率的な合成法の開発に成功した。銅錯体存在下、含フッ素酸無水物より系中で調製したジアシルペルオキシドとアルケンまたはアルキンを反応させることで、1,2-ビス-ペルフルオロアルキル化反応が円滑に進行することを見出した。



2) 遷移金属錯体触媒を用いる新規不斉触媒反応の開発

これまでに、ニッケル錯体触媒を用い環状E-ニトロンと $\alpha$ -ケトエステルとの触媒的不斉(3+2)環化付加反応の開発を報告している。本反応では*anti*付加体を選択的に得ることができる。一方、本年度はニトリル基を有するE/Z異性化可能なC-CNニトロンを用いた場合、Z-ニトロンが選択的に活性化され、これにより*syn*-付加生成物が得られることを見出した。DFT計算により、想定される反応機構について検証した結果、*syn*-付加選択性の発現には、Z-ニトロンのニトリル基と配位子間でのC-H/NおよびC-H/ $\pi$ 相互作用が重要であることを明らかとした。



### 3) 酸素を用いる酸化的触媒反応の開発

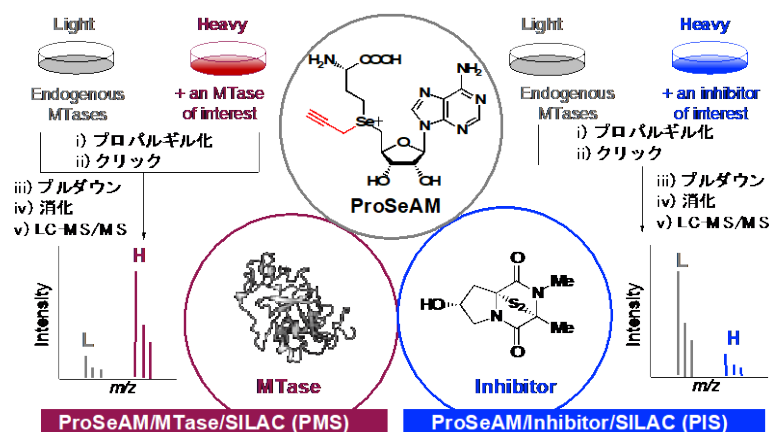
我々は、酸素を酸化剤として用い持続性ラジカルを鍵活性種とする酸化的触媒反応の開発を進めてきた。本年度は、酸素雰囲気下、オキシインドール単量体とカテコールとの脱水素型クロスカップリング反応について基質一般性の拡張に焦点を当てた。

**今後の計画** 1) 引き続き新規なフルオロアルキル分子の合成法の開発を行う。2) 遷移金属錯体触媒を用いる新規不斉触媒反応の開発では、新規触媒的不斉反応の開発を行うとともに、触媒設計コンセプトの更なる拡張を目指しそれらの機構解析を行う。3) 酸素を用いる酸化的触媒反応の開発については、反応機構解析に基づき、新規酸化的分子変換反応の開発を進める。

### (B) タンパク質メチル化反応を制御する低分子化合物の開発

タンパク質メチル化反応は重要な翻訳後修飾反応の1つである。しかし、酵素と基質の相関の多くは未解明のままである。我々は、天然のメチル源SAM (*S*-adenosyl-L-methionine) を合成化学的に改変したProSeAM (propargylic *S*-adenosyl-L-selenomethionine) を検出プローブとして用いることで、プロパルギル基を人工的目印を基質タンパク質に導入する戦略で研究を進めている。

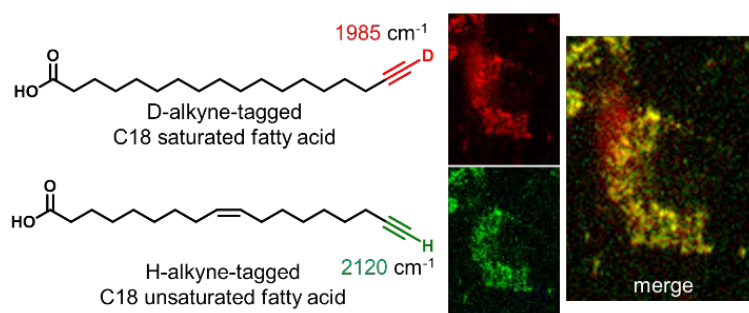
これまでに、ProSeAMによるタンパク質ラベル化と比較定量法 SILAC (stable isotope labeling by amino acids in cell culture) とを組み合わせた比較定量解析法を確立している。本年度は、基質探索法 PMS (ProSeAM/MTase/SILAC) と阻害剤評価法 PIS (ProSeAM/Inhibitor/SILAC) に関する知見を体系化し、Accountを執筆した。また本基盤技術を用いて新基質の同定を行った。



**今後の計画** タンパク質メチル化反応の検出法について更なる改良に取り組み、機能未知のタンパク質基質を探索する。

### (C) 重水素を利用した新規ラマンプローブの開発

これまでにアルキンを導入したラマンプローブを用いて低分子化合物の細胞内局在を明らかにする手法 Alkyne-tag Raman Imaging (ATRI) 法を開発してきた。昨年度より重水素を用いたラマンプローブの開発に着手し、本年度は新たに末端アルキンを重水素化することでアルキンのラマンシグナルが低波数側に  $135\text{ cm}^{-1}$  シフトすることを見出した。重水素化アルキンと末端アルキンをラマンタグとして用いることで、ほぼ同じ化学構造を有する炭素数18の飽和脂肪酸 (ステアリン酸, C18:0) と不飽和脂肪酸 (オレイン酸, C18:1) を生細胞内で区別して観察することに成功した。



**今後の計画** 重水素を導入することでユニークなラマンシグナルを示す構造をさらに探索し、新しいラマンプローブの開発へとつなげる。

### (3) 研究室メンバー

(2021年度)

(主任研究員)

袖岡幹子

(専任研究員)

闌闌孝介、五月女宜裕

(上級研究員)

河村伸太郎

(研究員)

Rajiv Kumar Verma、江越脩祐

(特別研究員)

Bakthavatsalam Subha、小池晃太

(テクニカルスタッフ)

寺山直樹、赤壁麻衣

(人材派遣技術員)

齋藤かなえ、原田浩志

(アシスタント)

齊藤泉

(研究パートタイマー)

王秀玲

(副主任研究員)

越野広雪 (環境資源科学研究センターユニットリーダー)

### (4) 発表論文等

1. “Dynamics in Catalytic Asymmetric Diastereoconvergent (3 + 2) Cycloadditions with Isomerizable Nitrones and  $\alpha$ -Keto Ester Enolates”, Tetsuya Ezawa, Yoshihiro Sohtome, Daisuke Hashizume, Masaya Adachi, Mai Akakabe, Hiroyuki Koshino, Mikiko Sodeoka, **J. Am. Chem. Soc.** **143**, 9094-9104 (2021).
2. “1,2-Bis-perfluoroalkylations of Alkenes and Alkynes with Perfluorocarboxylic Anhydrides via The Formation of Perfluoroalkylcopper Intermediates”, Takuma Tagami, Yuma Aoki, Shintaro Kawamura, Mikiko Sodeoka, **Org. Biomol. Chem.** **19**, 9148-9153 (2021).
3. “Deuteration of terminal alkynes realizes simultaneous live cell Raman imaging of similar alkyne-tagged biomolecules”, Syusuke Egoshi, Kosuke Dodo, Kenji Ohgane, Mikiko Sodeoka, **Org. Biomol. Chem.** **19**, 8232-8236 (2021).
4. “A decade of alkyne-Tag Raman imaging (ATRI): Applications in biological systems”, Subha Bakthavatsalam, Kosuke Dodo, Mikiko Sodeoka, **RSC Chem. Biol.** **2**, 1415-1429 (2021).
5. “Propargylic *Se*-adenosyl-L-selenomethionine: A Chemical Tool for Methylome Analysis”, Yoshihiro Sohtome, Tadahiro Shimazu, Yoichi Shinkai, Mikiko Sodeoka, **Acc. Chem. Res.** **54**, 3818-3827 (2021).

### Supplementary



Group photo of RIKEN Synthetic Organic Chemistry Laboratory

### Laboratory Homepage

[https://www.riken.jp/research/labs/chief/synth\\_org\\_chem/index.html](https://www.riken.jp/research/labs/chief/synth_org_chem/index.html)

<http://soc.riken.jp/>