

「合成と制御」研究領域 領域活動・評価報告書

—平成17年度終了研究課題—

研究総括 村井 眞二

1. 研究領域の概要

この研究領域は、材料化学などの領域における有用な物性と機能を持った新物質創製に対する要請に応え、新現象・新反応・新概念に基づく新しい化学の展開、さらには新合成手法と新機能物質の創製に関する研究を対象とするものです。

具体的には、有機合成の革新的手法・革新的なシステム、高分子合成法などに加え、有機系・有機無機複合系物質、生理活性物質、分子エレクトロニクス材料など優れた機能を持つ新物質・新材料へのアプローチが含まれます。

2. 研究課題・研究者名

別紙一覧表参照

3. 選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

- 1) 選考は「合成と制御」領域に設けたアドバイザー9名と研究総括で行う。
- 2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。
- 3) 提案課題が、研究領域に含まれ、提案者自身の研究構想であり、独創性を有し、実現に必要な手掛りがあり、適切な規模で実施でき、今後の科学技術にインパクトを与える可能性を有すること。

4. 選考の経緯

1応募課題につき領域アドバイザー3名が書類審査し、書類選考会議において採用予定者の2・3倍の面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補者を選定した。

選考	書類選考	面接選考	採用者
対象者数	155名	27名	12名

5. 研究実施期間

平成14年11月～平成18年3月

6. 領域の活動状況

領域会議:第1回領域会議 平成14年4月20,21日 豊中市
 第2回領域会議 平成15年2月10,11日 神戸市
 第3回領域会議 平成15年11月27,28日 浜松市
 第4回領域会議 平成16年7月23,24日 北広島市
 第5回領域会議 平成16年12月11日 東京
 第6回領域会議 平成18年3月4日 豊中市

研究成果報告会(1期研究者):平成16年12月10日 東京

研究成果報告会(2期研究者):平成18年3月3日:豊中市

研究総括(または技術参事)の研究実施場所訪問:

研究者の研究実施場所を少なくとも年1回は訪問する。

7. 評価の手続き

平成18年2月 研究報告書及び研究課題別自己評価提出

平成18年3月 研究報告会開催

平成18年4月 研究総括による評価

8. 評価項目

- (1) 研究目標の達成状況
- (2) 得られた研究成果の科学技術への貢献
- (3) 外部発表、特許を通じての新たな知見取得等の研究成果の状況
- (4) 研究リーダーとしての資質

9. 研究結果

本領域は、有機合成の革新的手法・システムの開発とともに、優れた機能をもつ新物質・新材料の創製を目指している。155名の応募者から選ばれた2期研究者12名は、独創的アイデアを発揮して、3年半にわたり精力的に研究に取り組み、次世代の科学技術に向けて疑いもなく世界を先導する成果を挙げている。森田、塩見らの新機能性物質のスピン制御によって目指す研究、岩本、澤村らの界面制御の原子レベルでの制御の道を拓く研究、垣内、中村らの結合切断形成の新手法開発と新有用中間体の合成法の開発、山子の高分子鎖長の新しい制御法の開発、西川らの有名猛毒天然物の初の完全立体制御合成、二木らの遺伝子導入のための新しい物質の創生、村上らの新しい薬理の解明と薬剤開発への応用、眞鍋らの複雑な構造を有する生理活性物質の迅速合成法の開発、徳山らのモチーフを天然物に求める新機能材料の開発研究などである。当領域のグループ内で互いに刺激しあいながら生れた成果であり、世界中が注目している最先端の研究成果である。

この領域は、日本がすでに世界トップレベルにあるが、その中で上記の先導する成果をあげたということは、ワールドリーダーとして、世界を先導しているという意味である。

これらの成果を社会に寄与するまで様々な課題が残されており、研究者の継続的努力とともにさらなる研究サポートが望まれる。

10. 評価者

研究総括 村井 眞二 (独)科学技術振興機構 上席フェロー

領域アドバイザー氏名(五十音順)

相田 卓三	東京大学 教授
井上 佳久	大阪大学 教授
澤本 光男	京都大学 教授
柴崎 正勝	東京大学 教授
玉尾 皓平	理化学研究所フロンティア研究システム システム長
銅金 巖*1	(株)住化技術情報センター前社長
中村 栄一	東京大学 教授
中浜 精一	(独)産業総合技術研究所 研究コーディネータ
山本 嘉則	東北大学 教授

*1 平成 13 年 8 月—平成 16 年 12 月まで参画

(参考)

(1)外部発表件数 平成 17 年 3 月現在

	国内	国際	計
論文	6	120	126
口頭	193	88	281
その他	2	5	7
合計	201	213	414

注) 論文は数より質を強く指導した。

(2)特許出願件数

国内	国際	計
16	3	19

注) 出願人JSTのみ対象。

(3)受賞等

岩本武明

第 7 回(平成 14 年度)ケイ素化学協会奨励賞

第 53 回(平成 15 年度)日本化学会進歩賞

第 10 回(平成 17 年度)ケイ素化学協会シンポジウムホスター賞

垣内史敏

有機合成化学協会奨励賞(2003 年)

文部科学省若手科学者賞(2005 年)

徳山英利

2002 年度日本薬学会奨励賞

Banyu Young Chemist Award(2005 年)

中村正治

Banyu Young Chemist Award(2005 年)

有機合成化学協会研究企画賞(2005 年)

西川俊夫

Synlett Assistant Professor Award 2004

森田 靖

2002/2003 年大阪大学英文研究年報・論文 100 選

IUPAC JCOU-15のVIP賞

有機合成化学協会関西支部長賞(2004 年)

2004/2005 年大阪大学英文研究年報・論文 100 選

(4)招待講演

国際 9件

国内 10件

(学協会が主催する国際会議や国内学会の本会議の招待講演に限定)

別紙

「合成と制御」領域 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名	現職 (応募時所属)	研究費 (百万円)
岩本武明 (兼任)	ケイ素単体表面構造を持つ配位不飽和ケイ素分子の創製	東北大学大学院理学研究科助教授 (同上 助手)	83
垣内史敏 (兼任)	触媒的不活性炭素結合切断反応の設計・開発・展開	慶応義塾大学工学部教授 (大阪大学大学院工学研究科 講師)	109
澤村正也 (兼任)	遷移金属錯体触媒の精密組織化と応用	北海道大学大学院理学研究科教授 (同上)	87
塩見大輔 (兼任)	スピン波動関数変調型有機フェリ磁性体の開拓	大阪市立大学大学院理学研究科助教授 (同上)	84
徳山英利 (兼任)	天然物の構造モチーフを基盤とした機能性分子の開発	東京大学大学院薬学系研究科助教授 (同上 講師)	74
中村正治 (兼任)	不飽和炭化水素類を活用する精密合成反応	京都大学化学研究所教授 (東京大学大学院理学系研究科講師)	91
二木史朗 (兼任)	細胞を標的とする機能性ペプチドの開発と展開	京都大学化学研究所教授 (同上 助教授)	83
西川俊夫 (兼任)	次世代型天然物合成を目指した基礎的研究	名古屋大学大学院生命農学研究科助教授 (同上 助手)	79
眞鍋史乃 (兼任)	糖鎖迅速合成と多様性指向型合成への挑戦	理化学研究所細胞制御化学研究室 研究員 (同上)	80
村上啓寿 (兼任)	蛋白核外移行を制御する生物活性物質の合成	大阪大学大学院薬学研究科寄付講座教授 (同上 助教授)	79
森田 靖 (兼任)	スピン非局在型有機中性ラジカルの創製とその電子構造・物性の解明	大阪大学大学院理学研究科助教授 (同上 助手)	81
山子 茂 (兼任)	新しいリビングラジカル重合による有機ナノ分子合成	大阪市立大学大学院理学研究科教授 (京都大学大学院工学研究科助教授)	91

研究課題別評価

1 研究課題名:

ケイ素単体表面構造をもつ配位不飽和ケイ素分子の創製

2 研究者氏名: 岩本 武明

研究員: 田中 陵二 (研究期間 H.15.6~H.18.3)

研究員: 小林 秀樹 (研究期間 H.15.8~H.18.3)

リサーチスタッフ: 内山 馨 (研究期間 H.15.4~H.16.3)

3 研究のねらい:

ケイ素を含む二重結合化合物やケイ素二価化学種など配位不飽和ケイ素化合物は、一般には、容易に多量化してしまう反応性中間体である。近年、不飽和ケイ素上に嵩高い置換基を導入し、多量化を速度論的に抑えることで、アルケンやカルベンのケイ素類縁体が安定な化合物として合成されるようになったが、その多くは基本的な有機化合物のケイ素類縁体に限られている。一方、ケイ素単体の(001)清浄表面にはケイ素-ケイ素二重結合化合物に類似した活性点があることが知られている。近年、このケイ素表面に様々な分子を吸着させ、表面に機能を持たせることが注目を集めているが、その構造や反応性は原子分子レベルで必ずしも常に明確ではない。ケイ素表面の構造上の特徴を持つ高度に構造制御された不飽和ケイ素化合物が合成できれば、ケイ素表面の反応性、ケイ素表面に吸着した小分子の構造上の特徴や化学的な挙動を原子分子レベルで理解する上で重要な役割を果たすと期待される。本研究ではケイ素単体表面の構造上の特徴を持つ構造制御された不飽和ケイ素化合物の合成と反応性の解明を目指した。

4 研究成果:

ケイ素(001)面にはこれまで安定に合成されたジシレンにはない構造上の特徴がある。縮合多環ケイ素骨格内のケイ素-ケイ素二重結合構造、非対称シス折れ曲がりケイ素-ケイ素二重結合構造、並列したケイ素-ケイ素二重結合構造などである。これらの構造上の特徴を持つジシレンの合成を目指し以下の研究を行った。

ケイ素表面モデルとしての安定な縮合二環式ジシレンの合成、構造と反応

本研究では 2 つのケイ素五員環が縮環した骨格を持つ初めての安定な縮合二環式ジシレンを合成した。この化合物は Si(001)面の表面から第三層までの構造とトポロジ的に同じ構造を持つ。このジシレンの合成は四員環状ジクロロシランの還元縮合によりケイ素-ケイ素二重結合の生成と環拡大が一気に進行することにより達成された。この方法はより複雑な縮合多環式ジシレンだけでなく、縮合多環骨格をもつケイ素クラスター合成への応用が期待される。X 線結晶構造解析の結果、合成した縮合二環式ジシレンは二重結合上の置換基が対称に 3.6 度シスに折れ曲がったケイ素-ケイ素二重結合を持つことを見出した。このような置換基のシス折れ曲がり、ケイ素(001)面で提案されている構造上の特徴であり、これまでに安定に合成されたジシレンにはまったく見られない特異な構造である。一方、NMR スペクトルより溶液中ではこのジシレンは速やかに環反転していることが明らかになった。ケイ素(001)表面のジシレン部分は 50 度以上大きくシスに折れ曲がり、しかも非対称な構造を持つことが、STM や理論計算で示されており、合成した縮合二環式ジシレンはケイ素(001)面のモデルとしては必ずしも理想的ではなかったが、その反応性を Si(001)面のものと比較し、類似性があることを明らかにした。特にフェナントレンキノン(PQ)と反応では[4+2]付加体を与えることを明らかにし、PQ が酸素で二重結合ケイ素に結合し、フェナントレン環が芳香族性を持ち分子間で π スタッキングしていることなど、これまで表面科学的方法あるいは理論計算で推定されているケイ素表面上での PQ の吸着構造と一致する構造上の特徴を見出した。

高度に立体制御されたジシレンジアステレオマーの合成と構造

平面構造をもつアルケンとは異なり、ジシレンのケイ素-ケイ素二重結合は置換基が二重結

合面に対してトランスに折れ曲がった、トランス折れ曲がり構造が一般には安定である。一方、置換基が二重結合面に対して同じ側に折れ曲がったシス折れ曲がり構造は安定構造ではないが、ケイ素(001)面の高い反応性を特徴付ける特異な構造の一つである。これまでに多くのジシレンの構造が明らかにされているが、ジシレンの二重結合周りの構造、電子状態と反応性の相関については明確な系統的研究はなかった。本研究では、シスおよびトランス折れ曲がり構造を持つジシレンの性質の比較を目的として、研究者がこれまでに合成した剛直な環状アルキル基で安定化されたケイ素二価化合物(シリレン)を骨格とし利用し、縮合三環式テトラアルキルジシレンのジアステレオマーを立体選択的に合成単離した。合成したジアステレオマーのケイ素-ケイ素二重結合はいずれもトランス折れ曲がり構造であったが、剛直な縮合三環式骨格の異なる立体配置のため、顕著に異なる構造上の特徴を示した。合成したジシレンはケイ素-ケイ素二重結合のねじれ角が大きいほど、ケイ素-ケイ素二重結合距離が伸長し、折れ曲がり角が増加する傾向があり、ケイ素-ケイ素二重結合周りの構造パラメータの間に相関があることを見出した。そしてこれらの相関が二重結合のねじれに伴う 3π 軌道準位の上昇による、効果的な $\pi(\text{Si}=\text{Si})-\sigma^*(\text{Si}=\text{Si})$ 相互作用で説明できることを明らかにした。またケイ素-ケイ素二重結合に対するケイ素-ケイ素単結合の付加反応を初めて見出した。

縮合三環式オリゴシランの合成、構造および光反応

本研究では環内に並列したケイ素-ケイ素二重結合をもつシクロヘキサシラ-1,4-ジエンの前駆体として期待される *anti*-トリシクロ[3.1.0.0^{2,4}]ヘキサシランを初めて合成単離することに成功し、X線結晶構造解析および新しい骨格異性化を明らかにした。合成したトリシクロヘキサシランはトリシクロ[2.2.0.0^{2,5}]ヘキサシランへ定量的に光異性化した。この光異性化では中間体にシクロヘキサシラ-1,4-ジエンの生成が期待されたが、種々のケイ素-ケイ素二重結合捕捉剤との反応では捕捉生成物は得られなかった。しかし、レーザー閃光分解を行ったところ、シクロヘキサシラ-1,4-ジエンに帰属する過渡吸収帯を持つ短寿命化合物が生成することを見出した。そしてこれらの吸収帯がシクロヘキサシラジエンの 2 つのケイ素-ケイ素 π 軌道が互いに空間経路相互作用した結果できた 2 つの $\pi-\pi^*$ 遷移に帰属可能であることを理論計算により明らかにした。

5 自己評価:

ケイ素(001)面の第三層までの構造とトポロジ的に同じ構造を持つ不飽和ケイ素化合物を合成し、その分子構造と反応性を明らかにすることができ、当初の研究目標の1つであるケイ素表面の構造上の特徴を持つ化合物の合成、およびケイ素表面の構造と反応性の比較は達成できた。またケイ素表面構造の特徴に着目した不飽和ケイ素分子を設計合成することで、ケイ素-ケイ素二重結合化合物の構造と反応性に関するより深い知見を得ることができ、当初の目標はある程度達成できたものと考えている。しかし、ケイ素(001)面の第四層までのモデル化合物であり、Si(001)面の構造と反応性を比較的良く再現すると期待されるノルアダマンテン骨格を持つジシレンの合成が期間内に達成できず、モデル分子を用いたケイ素表面の構造の原子分子レベルでの理解の検討が十分に行えなかったのは残念であった。また本研究で合成した化合物は、速度論的に安定化するために導入された置換基の立体障害のため反応性が低く、有用な表面修飾反応へ結びつく新しい反応の検討が十分には行えず、今後取り組むべき研究課題として残った。まだまとまった形になっていないが、本さきがけ研究で蓄積された、構造制御されたオリゴシランの合成法や官能基が導入されたケイ素二価化合物前駆体合成法は、精密に構造制御されたシリコンクラスターや、不飽和ケイ素化合物を機能中心とする化合物の合成へ応用展開できるものと期待される。

6 研究総括の見解:

歪のかかった構造を持つケイ素2重結合を含む一連の化合物を合成した。この新しい化合物の酸素やフェナントレンキノンとの反応などで、ケイ素表面の良いモデルになることを提案した。さらにトランス折れ曲がりという歪んだケイ素2重結合の合成を行い、ねじれとトランス折れ曲がりの間の相対関係を初めて見出した。これらの一連の高歪2重結合に関する研究は、化学結合の本質を明らかにしていく努力の一環として高く評価される。

7 主な論文等:

論文

A Stable Fused Bicyclic Disilene as a Model for Silicon Surface

Hideki Kobayashi, Takeaki Iwamoto, and Mitsuo Kira, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15376–15377 (2005).

受賞

平成 14 年 11 月 第 7 回(平成 14 年度)ケイ素化学協会奨励賞受賞

「安定な低配位ケイ素およびゲルマニウム化合物の化学」

平成 16 年 3 月 第 53 回(平成 15 年度)日本化学会進歩賞受賞

「新規なケイ素 π 電子化合物および関連分子系の創出」

平成 17 年 10 月 第 10 回(平成 17 年度)ケイ素化学協会シンポジウムポスター賞

小林秀樹・岩本武明・吉良満夫 「縮環二環式ジシレンの反応 ~ケイ素(001)表面吸着との比較」

研究課題別評価

1 研究課題名:

触媒的不活性炭素結合切断反応の設計・開発・展開

2 研究者氏名: 垣内 史敏

グループメンバー: 水島 英一郎 (研究期間 H15.4.1~H18.3.31)

グループメンバー: 小谷 真志 (研究期間 H15.4.1~H16.3.31)

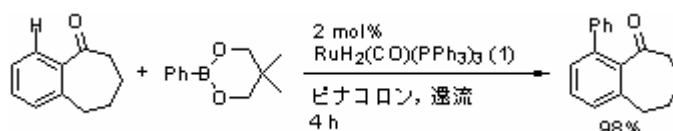
3 研究のねらい:

炭素-水素結合や炭素-酸素結合などの結合は、結合エネルギーが大きいため通常不活性であり、有機合成反応に利用することは困難である。こらら不活性結合を合成反応を利用することが可能となれば、有機合成化学における方法論を大きく変えることが可能になると考え研究を行った。特に、有機合成化学において重要である炭素-炭素結合生成反応の新手法の開発、有機合成化学において重要かつ有用な合成中間体である有機ケイ素化合物の新規合成法の開発、またこれら反応の反応機構を明らかにし、反応の高効率化や、新しい作用原理の発見を目指し研究を行った。

4 研究成果:

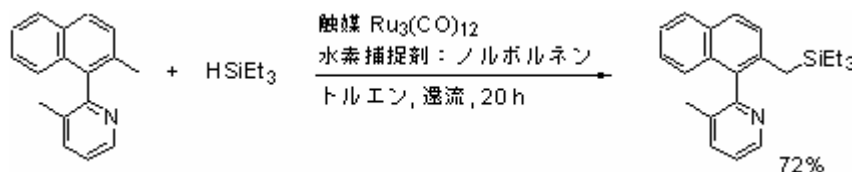
1) 炭素-水素結合切断を経る芳香環への炭素基導入の新手法の開発

炭素-水素結合を利用した炭素-炭素結合生成反応の新しい型として、芳香族ケトンと芳香族ボロン酸エステルとの反応による芳香族ケトンのオルト位選択的なアリール化反応を開発した。この反応では、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (1) 錯体が高い触媒活性を示した。また、触媒反応を効率的に進行させるために、溶媒としてピナコロン、またはアセトンを用いることが重要であることを明らかとした。この反応の適用範囲は広く、様々な芳香族ケトンやエステルを基質に用いることが可能であった。芳香族ボロン酸エステル以外にも、アルケニルボロン酸エステルやアルキルボロン酸エステルを用いることも可能であり、それぞれ対応するアルケニル化およびアルキル化生成物が得られることを明らかにした。



2) 炭素-水素結合切断を経るシリル化反応の開発

芳香族イミン、オキサゾリン、ピリジン、アミンなどの含窒素芳香族化合物の炭素-水素結合切断を経るオルト位選択的なケイ素化反応の開発に成功した。この反応では、触媒として錯体 1 または $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (2) が高い活性を示した。ケイ素源として種々のトリオルガノヒドロシランを用いることができる。この反応では形式的に水素2原子が余るが、tert-ブチルエチレンまたはノルボルネンなどのオレフィンを水素化することにより処理する手法を用いれば、触媒反応が高効率的に進行することを見出した。また、 sp^2 炭素-水素結合のみならず、 sp^3 炭素-水素結合切断を利用したシリル化反応へと展開した。

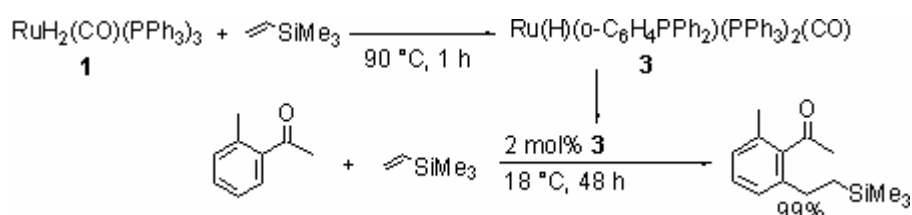


この反応は、ベンジル位のメチル基選択的に進行する。現段階では、ベンジル位の炭素-水

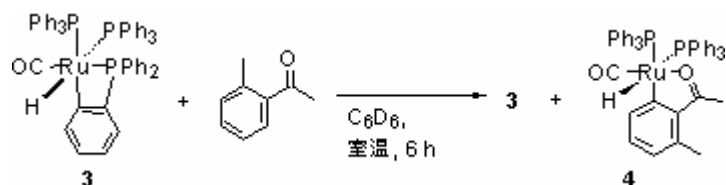
素結合のシリル化を行えるに留まっているが、更なる詳細な検討を加えることにより、多様な sp^3 炭素-水素結合の切断を経るシリル化反応も可能になると考えている。

3) 炭素-水素結合のオレフィンへの付加反応の機構の解明

芳香族炭素-水素結合のオレフィンへの付加反応の高効率化を目指し検討を行ったところ、錯体 **1** を予めトリメチルビニルシランと反応させることにより、高活性を示す $Ru(H)(o-C_6H_4PPh_2)(PPh_3)_2(CO)$ (**3**) を発生させることが可能であることを見出した。錯体 **3** を触媒に用いれば、芳香環のアルキル化反応が温でも定量的に反応が進行し、目的のアルキル化生成物が定量的に得られることを見出した。この方法では従来法より反応温度を約 $100^\circ C$ 低下させることができた。また、触媒量を $0.1 mol\%$ ($1/1000$ 当量) に減少させることも可能である。不活性炭素-水素結合を利用した合成反応において、このような高効率で進行する反応系は未だ報告されておらず、現在多くの国々で活発に研究が行われているこの分野の関連研究に、重要な知見を与える結果であると考えている。

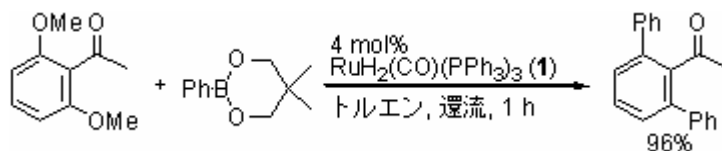


触媒反応の進行を ^{31}P NMRならびに 1H NMRで追跡することにより、触媒サイクルの resting stateとして錯体 **3** と、芳香族ケトンのオルト位がメタル化された錯体 (**4**) が存在することを分光学的手法により決定した。今後、これらの知見を基にして反応性と構造の相関に関して詳細に検討し、より活性の高い錯体の合成が可能になると期待できる。



4) 芳香族エーテルの炭素-酸素結合切断を経る炭素-炭素結合生成反応の開発

芳香族エーテルの芳香族炭素-酸素結合切断を経る有機ホウ素化合物とのカップリングによる炭素基導入の新手法を開発した。オルト位にアルコキシが存在する芳香族ケトンを用いて有機ボロン酸エステルとのカップリング反応を、**1** を触媒に用いてトルエン還流条件下で行うことにより、炭素-酸素結合の切断を経るに有機基導入反応が定量的に進行することを見出した。



これまでに芳香族炭素-酸素結合の低原子価遷移金属錯体への酸化的付加反応を直接観測した例は知られていなかった。**1** とオルトフェノキシピバロフェノンとの反応を行ったところ、オルト位の炭素-酸素結合がルテニウムへ酸化的付加した錯体を得られた。これは、エーテル結合の芳香族炭素-酸素結合の遷移金属への酸化的付加を直接観測した初めての例である。このようにヘテロ原子の金属への配位を利用すれば通常切断が困難な結合を切断する

だけでなく、生成した錯体を安定化できるため様々な結合を安定に単離同定することが可能となることが明らかとなった。

5 自己評価:

さきがけ研究を通して、不活性炭素結合を利用したいくつかの合成反応を開発することができた。特に、炭素—水素結合を利用した反応では、これまでの手法では炭素—炭素不飽和結合に単純付加させる型の反応がほとんどであった。本研究で見出した有機ホウ素化合物とのカップリング反応では、M-H 種をケトンなどのカルボニル化合物と反応させることにより M-OR 種へ変換し、有機金属試薬とカップリングさせるという新しい合成手法を開発することができた。また、ヘテロ原子が金属へ配位することにより様々な不活性炭素結合の切断が容易になり、それらを利用した触媒反応へと展開できることを明らかにした。

本研究で開発した触媒系や方法論は、多くの国々で関連する研究が盛んに研究されるようになってきていることから明らかなように、これからも広く発展して行くものと期待している。

6 研究総括の見解:

環境低負荷という見地と有機合成原料基盤の広がりという見地とから、極めて重要な反応、すなわち炭素—水素結合を直接有用基へと変換するという手法の展開を図った。切断可能な結合を炭素—水素結合以外に、炭素—酸素結合などヘテロ環原子結合も本反応がつかえることも示された。反応のスコープが限定的であることが課題であるが、当面大きな進歩が見られ、将来の発展が期待される。

7 主な論文等:

論文(原著論文)発表

1. Fumitoshi Kakiuchi, Mayumi Usui, Satoshi Ueno, Naoto Chatani, and Shinji Murai
The Ruthenium-Catalyzed Functionalization of Aryl Carbon-Oxygen Bonds in Aromatic Ethers with Organoboron Compounds
Journal of the American Chemical Society, 126巻, 9号, 2706-2707ページ, 2004年
2. Fumitoshi Kakiuchi, Kazuyuki Tsuchiya, Mitsutaka Matsumoto, Eiichiro Mizushima, and Naoto Chatani
Ru₃(CO)₁₂-Catalyzed Silylation of Benzylic C-H Bonds in Arylpyridines and Arylpyrazoles with Hydrosilanes via C-H Bond Cleavage
Journal of the American Chemical Society, 126巻, 40号, 12793-12794ページ, 2004年
3. Fumitoshi Kakiuchi, Yuusuke Matsuura, Shintaro Kan, and Naoto Chatani
A RuH₂(CO)(PPh₃)₃-Catalyzed Regioselective Arylation of Aromatic Ketones with Arylboronates via Carbon-Hydrogen Bond Cleavage
Journal of the American Chemical Society, 127巻, 16号, 5936-5945ページ, 2005年

受賞

1. 有機合成化学協会奨励賞, 2003年3月
2. 平成17年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞, 2005年4月

1 研究課題名:
遷移金属錯体触媒の精密組織化と応用

2 研究者氏名:澤村 正也
研究員:大塚 雄紀 (研究期間 H.15.4~H.16.9)
研究員:山内 禎啓 (研究期間 H.16.10~H.18.3)

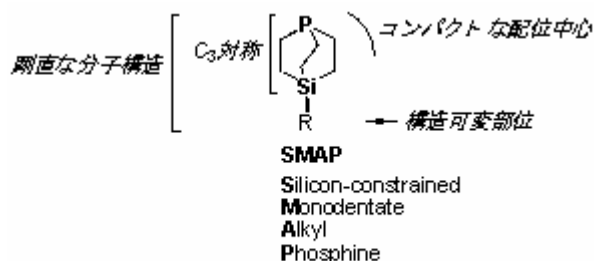
3 研究のねらい:

固体表面上での有機分子の自己組織化と単分子膜の形成は普遍性の高い自然現象である。この現象を利用した機能性表面の開発に関する研究は、現在様々な分野への広がりを見せている。遷移金属と有機配位子からなる分子触媒を固体表面上に組織化することにより、分子触媒の設計自在性・高選択性という特徴と固体触媒の高活性・回収利便性などの特徴を併せ持つ新形式の触媒を創製する新しい試みもすでに行われている。しかし、このような研究はまだ始まったばかりで、有効性、一般性は十分に実証されていない。本研究者は、自己組織化に適した分子構造を持つ有機配位子を設計・合成し、これを利用して遷移金属錯体を固体表面上に原子レベルの精密さで組織化することにより、この新しい研究分野にブレイクスルーを起こすことができる考えた。酸-塩基協同作用や分子認識などの機能を持つ高活性高選択的触媒を、自己組織化という普遍的な自然現象を利用して、思うがままに作り出す。これが本研究の最終目標である。

4 研究成果:

(1)コンパクトで官能基化可能なホスフィン配位子の開発

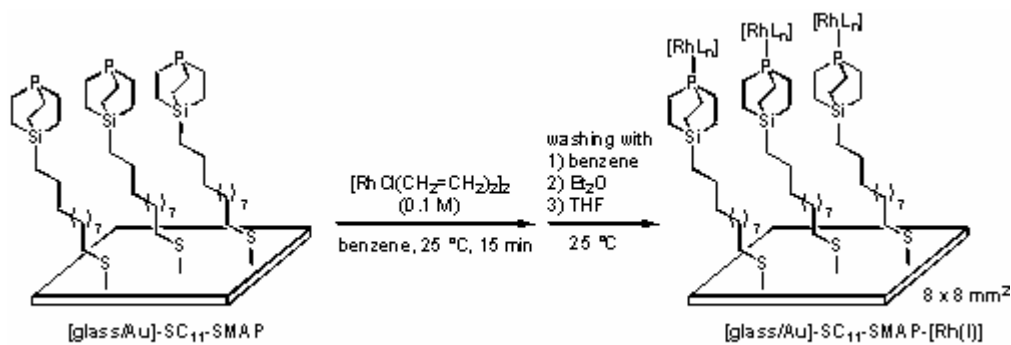
金属錯体の精密組織化には、官能基化可能でコンパクトなホスフィン配位子が有効と考え、ケイ素官能性かご型トリアルキルホスフィン SMAP (Silicon-constrained Monodentate Alkylphosphine) を設計し、その合成法と各種誘導体への変換法を確立した。シンプルなかご型骨格は、均質で対称性の良い(C_3)分子表面を提供するので、2次元の自己組織化に適している。



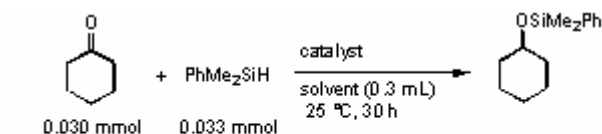
コンパクトで官能基化可能なホスフィン配位子SMAP

(2)金表面での SMAP 自己組織化単分子膜の形成と触媒反応への応用

チオール末端を持つ長鎖アルキル基がケイ素原子上に置換した SMAP 誘導体 (HSC_{11} -SMAP) は、金表面においてリン原子孤立電子対が高密度に集積した自己組織化単分子膜を形成した。その表面被覆率 (30%) は、単純な直鎖アルカンチオールによる被覆率 (33%) にほぼ匹敵する。原子レベルでの精密組織化が実現したと考えられる。この表面を $[RhCl(CH_2=CH_2)_2]_2$ と反応させて得た表面は、ケトンのヒドロシリル化に非常に高い触媒活性を示した。例えば、対応する均一系の SMAP 配位子では 51 回しか触媒回転しない反応条件において、この表面触媒は 4800 の回転数の触媒作用を示した。ヘキサンを溶媒とすると触媒回転数は 9500 に向上し、無溶媒の条件では 50000 に達した。



金表面組織化SMAPのRh(I)錯体化

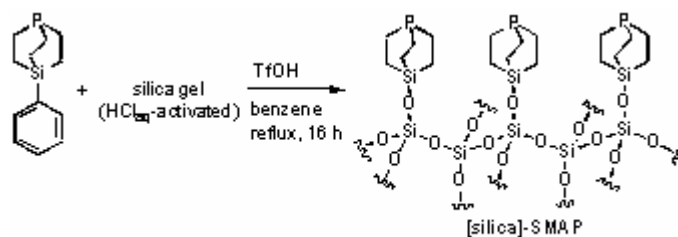


catalyst	solvent	TON
[glass/Au]-SC _{11r} -SMAP-[Rh(I)]	hexane	9 500
[glass/Au]-SC _{11r} -SMAP-[Rh(I)]	CH ₂ Cl ₂	4 800
[glass/Au]-SC _{11r} -SMAP-[Rh(I)]	PhMe ₂ SiH (0.3 mL)	50 000
Ph-SMAP + [RhCl(CH ₂ =CH ₂) ₂] ₂ (P:Rh = 1:1)	CH ₂ Cl ₂	0
Ph-SMAP + [RhCl(CH ₂ =CH ₂) ₂] ₂ (P:Rh = 1:1)	CH ₂ Cl ₂	51

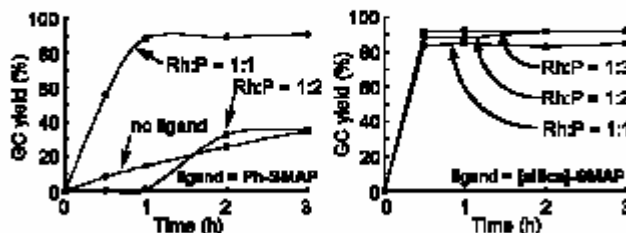
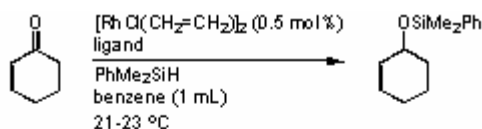
Rh 触媒ヒドロシリル化における表面組織化の効果

(3) シロキサン型 SMAP によるシリカゲル表面の修飾と触媒反応への応用

剛直な SMAP 骨格を直接シリカ表面に結合させ、表面構造の特徴を積極的に活かすことのできる固定化ホスフィン配位子を開発した。リン原子の孤立電子対の配向が固体表面に対しほぼ垂直方向に規定されるため、同一表面上の2つのリン原子が1つの金属中心に同時に配位することができない。Rh 錯体化した表面は、ケトンのヒドロシリル化に高い活性を示した。



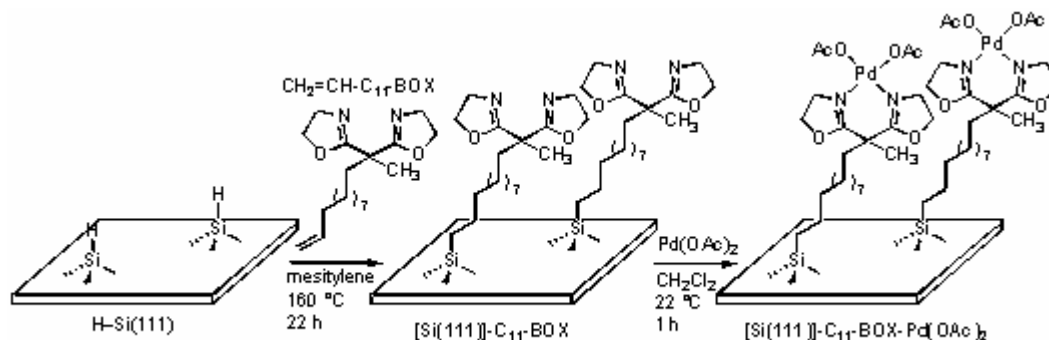
シリカゲル表面へのSMAPの固定化



Rh 触媒ヒドロシリル化におけるSMAP配位子のシリカゲル固定化効果

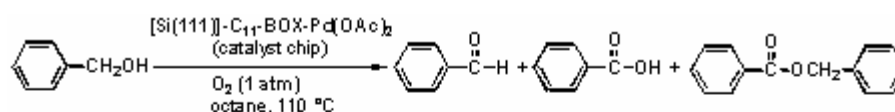
(4) 単結晶シリコン表面へのビスオキサゾリン配位子の組織化と触媒反応への応用

単結晶シリコンの表面は反応性に富み、多彩な化学修飾が可能である。特に、炭素—炭素二重結合に対する表面Si-Hのヒドロシリル化により、化学的に安定なSi-C(sp³)結合を介して有機分子を表面固定化できる点が、触媒反応場としての応用において優れていると考え、これを基盤とする遷移金属錯体の組織化を行った。具体的には、窒素系キレート配位子であるビスオキサゾリンを炭化水素鎖介してSi(111)表面に固定化し、これを酢酸パラジウム(II)の溶液で処理することによりパラジウム錯体組織化表面を作製した。



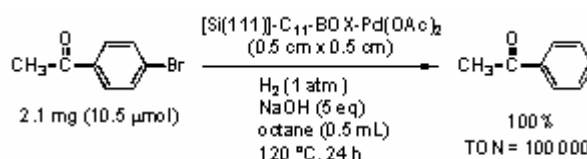
単結晶シリコン表面を基盤とするビスオキサゾリン単分子層の作製とその錯体化

シリコン表面上に組織化されたパラジウム錯体触媒は、アルコールの酸素酸化反応に対し非常に高い活性を示した。例えば、ベンジルアルコール 2.0 mmolの酸化反応では、100 °C、72 hで回転数 850000 の触媒作用を示した。またこの表面触媒は、芳香族ハロゲン化物の加水素分解にも高い活性を示した。例えば、4-ブromoアセトフェンのアセトフェンへの変換反応は、オクタン中、120 °C、24 時間の条件下、触媒回転数 100000 で定量的に進行した。



alcohol (mg, mmol)	octane (mL)	catalyst chip (cm x cm)	S/C	time (h)	conv. (%)	GC yield (%)			TON
						aldehyde	acid	ester	
5.4, 0.05	0.5	0.5 x 0.5	480 000	20	98	86	1.6	5.2	430 000
108.0, 1.0	7.0	2.0 x 2.0	600 000	20	91	84	0.6	2.2	520 000
216.0, 2.0	7.0	2.0 x 2.0	1 200 000	20	39	35	trace	1.7	430 000
216.0, 2.0	7.0	2.0 x 2.0	1 200 000	72	84	66	0.7	8.2	850 000

シリコン表面組織化 BOX-Pd 触媒によるベンジルアルコールの酸素酸化



シリコン表面組織化 BOX-Pd 触媒による芳香族ハロゲン化物の加水素分解

5 自己評価:

金やシリコンなどの平滑な固体表面に遷移金属錯体を組織化し、いくつかの化学反応に対し、その触媒活性が均一系触媒と比較して著しく向上することを示した。今後は、なぜ高活性が得られたか、表面にどのような反応場が形成されるのかを明らかにする必要がある。また、活性を向上させるだけでなく、この触媒を用いなければ起こらない新反応を開発するという課題も残された。当初の目標として、表面構造の特性を活かして、異種作用点を持つ多成分系触媒表面を開発し、酸—塩基協同作用や分子認識などの機能を持つ高活性高選択的触媒を開発する

ことも掲げたが、これを試みる段階まで到達することはできなかった。

なお本研究の鍵化合物として新規ホスフィン配位子 SMAP を設計したが、その合成法を確立するための研究が難航し、本格的な研究の展開がやや遅れる結果となった。しかし、合成した SMAP 配位子は、金表面における原子レベルの精密組織化が実現するなど、設計どおりの機能を発揮し、研究期間終盤での本研究の大きな発展につながっている。

6 研究総括の見解:

新しい立体的に小さく、反応性官能基を持つリン配位子を合成した。この配位子を金表面やシリカゲル表面に規則正しく配列することに成功した。こうして作った修飾触媒は、いくつかの反応で従来より高い活性を示した。触媒固定化と高活性化に新しい道を示したものとして、将来が大いに期待される研究である。

7 主な論文等:

論文(原著論文)発表

- (1) A. Ochida, K. Hara, H. Ito, M. Sawamura, Nonvolatile Me_3P -like *P*-Donor Ligand: Synthesis and Properties of 4-Phenyl-1-phospha-4-silabicyclo[2.2.2]octane, *Org. Lett.*, **5**, 2671-2674 (2003).
- (2) H. Ito, A. Watanabe, M. Sawamura, Versatile Dehydrogenative Alcohol Silylation Catalyzed by Cu(I)-Phosphine Complex, *Org. Lett.*, **7**, 1869-1871 (2005).
- (3) H. Ito, K. Takagi, T. Miyahara, M. Sawamura, Gold(I)-Phosphine Catalyst for the Highly Chemoselective Dehydrogenative Silylation of Alcohols, *Org. Lett.*, **7**, 3001-3004 (2005).
- (4) H. Ito, C. Kawakami, M. Sawamura, Copper-Catalyzed γ -Selective and Stereospecific Substitution Reaction of Allylic Carbonates with Diboron: Efficient Route to Chiral Allylboron Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16034-16035 (2005).
- (5) K. Hara, R. Akiyama, M. Sawamura, Strong Counteranion Effects on the Catalytic Activity of Cationic Silicon Lewis Acids in Mukaiyama Aldol and Diels-Alder Reactions, *Org. Lett.*, **7**, 5621-5623 (2005).
- (6) A. Ochida, S. Ito, T. Miyahara, H. Ito, M. Sawamura, Electronically Tunable Compact Trialkylphosphines: SMAPs Bridged Bicyclic Phosphines, *Chem. Lett.*, **35**, 294-295 (2006).

特許出願

- (1) 発明者: 澤村正也、伊藤 肇、原 賢二、落田温子
発明の名称: 新規なトリアルキルホスフィン誘導体
出願人: 独立行政法人 科学技術振興機構
出願日: 平成15年2月28日
- (2) 発明者: 澤村正也、原 賢二、田山 忍
発明の名称: シリコン担体の表面に金属錯体を固定化した触媒を使用する有機化合物の製造法
出願人: 独立行政法人 科学技術振興機構
出願日: 平成16年3月9日
- (3) 発明者: 澤村正也、伊藤 肇
発明の名称: 水酸基のシリル化方法
出願人: 独立行政法人 科学技術振興機構
出願日: 平成16年3月9日

研究課題別評価

1 研究課題名: スピン波動関数変調型有機フェリ磁性体の開拓

2 研究者氏名: 塩見大輔

研究員: 伊瀬智章(研究期間 H.15.4~H.18.3)

3 研究のねらい:

強磁性体(「磁石」)は、不対電子を持つ分子や金属イオンの集合体であり、不対電子のスピンの、固体の巨視的レベルで同じ方向に揃っているものを指す。強磁性のほかに、「磁石」としての性質を示すスピン整列様式(スピンの向きの揃い方)としてフェリ磁性がある。これにはいくつかのタイプがあるが、一般によく知られているのは、大きさの異なるスピン(例えばスピン量子数 $S = 1$ と $S = 1/2$)が逆向きににそろい、その差し引き分の磁気モーメントが同じ方向に向いて、狭義の強磁性体と同じように「磁石」として振舞うものである。結晶として単離できる安定な有機ラジカルでは、多くの場合、結晶固体中で分子間に反強磁性的な(スピンの逆向きになる)交換相互作用が見出されている。したがって、有機ラジカル分子を使って磁性体を化学合成しようとする場合には、狭義の強磁性体よりもむしろフェリ磁性体の方が容易ではないかと予想されたこともあった。しかし、有機強磁性体の発見後 14 年が経過した現在でもなお、スピンの大きさの異なる 2 種類の有機分子からフェリ磁性体が合成できたという報告はない。有機フェリ磁性体は、分子科学(分子磁性)・有機固体物性の分野に残された大きなマテリアルチャレンジであり、次世代の磁気量子機能物質を開拓するうえで重要なターゲットになる。

有機フェリ磁性体を得るためにまず第一に必要なことは、大きさの異なるスピンを持つ 2 種類の開殻分子を、併進対称性の保たれた 1 つの結晶相として「共結晶化」させることである。さらに、結晶中で 2 種類の分子の 3 次元的な交互配列が実現し、最近接の分子間に反強磁性的な交換相互作用が働けば、フェリ磁性体になる可能性がある。

本さがけ研究では、開殻有機分子の結晶構造(分子配列・パッキング)を制御して、有機フェリ磁性体を得ることを一つの目標とした。2 種類の開殻分子を共有結合で、あるいは、非共有結合的な分子間相互作用によって連結することで、2 成分系の共結晶化と分子配列制御を達成することをめざした。

二つ目の目標は、自身で提案した一般化フェリ磁性スピン整列の理論モデルを実験的に実証することである。大きさの異なるスピン同士の反平行整列というフェリ磁性の概念を拡張すると、2 種のうちの一方の基底スピン状態が一重項($S = 0$)であっても、広い意味でのフェリ磁性スピン整列が起こり得ることを理論的考察から予言した。「基底状態が一重項である」というのは、分子が十分に孤立して、 $S = 0$ がよい量子数になっている場合を指すものであり、分子間の磁気相互作用が顕著になる場合には、スピン波動関数が変調を受け、基底一重項の分子であっても、有限の、検出可能な大きさの磁気モーメントを持つことがあり得る。さらに、外場(圧力等による格子変形や磁場)によって、基底一重項分子の持つ実効的な磁気モーメントが変化し、量子磁気スイッチング現象も起こり得る。一般化フェリ磁性スピン整列を発現し得る分子集積系を、上記の「従来型」のフェリ磁性体と共通の結晶工学的アプローチと、基底一重項分子を磁性金属イオンのキレート配位子として用いる磁性錯体アプローチを用いて合成することを試みた。

4 研究成果:

4-1 単成分フェリ磁性

2 種類の開殻分子を強制的に共結晶化させるための、いわば究極的な方法として、共有結合を用いるアプローチ—単成分フェリ磁性—を提案した。基底スピン多重度が三重項($S = 1$)の π ビラジカルと $S = 1/2$ の π モノラジカルを σ 結合でつないでトリラジカルにすると、不対電子は π 軌道を占有しているために、ビラジカルとモノラジカルとの間の磁気相互作用はきわめて小さくなる。したがって、2 種類の開殻分子(ビラジカルとモノラジカル)を、それぞれの磁気的自由度を保ったままで、結晶中で必ず共存させることができる。さらに、中性分子の結晶構造(分子のパッキン

グ)を決定する要因として最も基本的な van der Waals 力(細密充填の原理)をあらわに考慮し、擬似的な二等辺三角形型の骨格を持つトリラジカル分子を設計・合成した。X 線結晶構造解析の結果、合成した擬二等辺三角形型のトリラジカルは、すべて head-to-tail 型の分子配列をとることがわかった。この配列によって、ひとつの分子のビラジカル部分は、結晶格子中で隣接する分子のモノラジカル部分と最近接になった。トリラジカルのうち特に *p*-エステル体では、分子間に強磁性的な相互作用が働くものが得られ、結晶中で基底七重項($S = 3$)の 6 スピンクラスターが強磁性的に鎖状に並んでいることがわかった。 π ラジカル複合分子で、分子の電子状態(スピン状態)の制御だけでなく、幾何学的な構造も制御することで、フェリ磁性を与える必要条件である「スピン多重度の異なる分子の交互配列」が、極めて高い確率で達成できることが示された。

4-2 有機塩フェリ磁性

開殻分子の二成分系において共結晶化を達成するためのもうひとつのアプローチとして、有機酸・有機塩基にそれぞれスピン多重度の異なるラジカルを導入して、酸-塩基対(有機塩)の形でヘテロ分子集合系の構築を試みた。有機酸として、安息香酸・フェノール・スルホン酸の誘導体を、塩基としてピリジン誘導体を合成し、種々の組み合わせで共結晶化を試みた。その結果、ピリジン置換ビラジカルと安息香酸置換モノラジカルとの組み合わせで良質の単結晶(共結晶)が得られた。結晶構造解析の結果、分子間の選択的な OH-N 水素結合が共結晶化のドライビングフォースとして有効に働いていることがわかった。この有機塩でも、最近接の分子対が head-to-tail 型に配列し、ビラジカルとモノラジカルとの交互配列が得られた。単結晶を用いた磁気測定の結果、5 K で磁気相転移を起こすことがわかった。これは、異種スピンを持つ分子間を水素結合で連結し磁気相転移を起こした初めての例であるが、単結晶を用いた異方性磁化率によると、フェリ磁性体ではなく反強磁性体への相転移であると考えられる。

4-3 一般化フェリ磁性

一般化フェリ磁性の理論的枠組みのさらなる一般化をはかり、かつ、現実の分子系の多様な分子配列・磁気相互作用パターンに対応するために、理論モデルの拡張を行なった。ビラジカルとモノラジカルが交互に鎖状に並んだ分子鎖モデルで、分子間相互作用の空間的対称性(トポロジー)が異なる複数のケースについて、ハミルトニアン行列の厳密対角化と量子統計力学計算を行なった。その結果、ビラジカル部が基底一重項であり、繰り返し基本単位内にスピンフラストレーションが生じている、という条件が満たされれば、一般化フェリ磁性スピン整列は常に起こり得ることを明らかにした。

安定な基底一重項のビラジカルのうち、遷移金属イオンに対するキレート配位能を持つものを用いて、理論モデルを多核金属錯体の形で具現化した化合物を合成した。金属イオンや対アニオンの種々の組み合わせを検討した結果、数種の銅(II)およびニッケル(II)の錯体についてX線結晶構造解析に成功した。そのうち、[Ni(hfac)₂]から得られた錯体では、理論モデルの繰り返し単位に相当する三角形型錯体を実現していた。この錯体の磁化率の測定値を解析した結果、基底一重項ビラジカルが錯体中で $S = 1$ のスピンを担っていることがわかった。これは、孤立状態では一重項であったビラジカルが、分子間で競合的に働く反強磁性相互作用によって、三重項($S = 1$)状態を基底状態で担うことを実験的に示した最初の例である。この擬似的な三重項状態は、一般化フェリ磁性状態の実現にとって本質的に重要な部分であり、理論モデルが部分的に実証されたことになる。

単成分フェリ磁性アプローチで、ビラジカル部分を基底一重項の分子で置き換えると、一般化フェリ磁性のモデル系を単成分で構築できることになる。*p*-フェニレン型のビラジカルフェノール誘導体を新たに設計・合成し、これから、エステル連結型のトリラジカルを数種合成した。このうち二等辺三角形型に近い誘導体では、ビラジカル部分とモノラジカル部分との交互配列が実現しており、ここでも、分子の幾何学的な対称性(擬二等辺三角形型の骨格)が交互分子配列を導いていることがわかった。磁化率を測定した結果、最近接のビラジカル-モノラジカル分子対では、反強磁性的な磁気結合が認められたが、隣の分子対との間の磁気結合はかなり弱く、現有装置で測定可能な温度範囲内(最低温度 1.9 K)では、一般化フェリ磁性で予想される磁気挙動は見られていない。1.9 K 以下の超低温領域での磁気測定を現在検討している。

5 自己評価:

フェリ磁性体を得るためには、多成分系での分子配列の制御が必須であり、単一の開設分子成分からなる強磁性体に比べると結晶構造制御はさらに困難である。本研究では、多成分系の分子配列制御の方策として、単成分アプローチと超分子化学的アプローチを提案し、開設 2 成分系での交互配列を高い確率で得るための方法論を確立した。特異な強磁性スピクラスタや、転移温度が 5 K という有機磁性体としては比較的高温での磁気相転移を見出した。従来の有機強磁性体の開発では、結晶中での分子配列制御の方策として多くのアプローチが提案されてきたものの、「偶然に頼る」部分が多く残されていたことを考えると、単結晶単離できる安定ラジカルで開設 2 成分系での交互配列を確立したことは、フェリ磁性体に限らず広く分子性物質の物性研究への寄与があったと考えられる。

研究提案で掲げていた、一般化フェリ磁性理論(量子磁気スイッチングを含む)の実証までには到らなかった。理論で予言していた特異な磁気挙動を示すためには、2 種の開設分子種の交互配列だけでなく、ある一定のバランス(大小関係)を保った反強磁性相互作用を分子間に与える必要があった。しかし分子性結晶で、分子の並び方だけでなく、分子間の交換相互作用をも完全に制御することは難しく、課題を残す結果となった。なお、基底一重項($S = 0$)のビラジカルでも分子集合系中であれば $S = 1$ のスピンを担い得ることは、一般化フェリ磁性状態の実現のポイントとなるが、これが現実の分子系(遷移金属錯体のモデル系)で起こることを実験的に示すことができた。これは一見、地味な結果ではあるが、従来の固体物性物理・磁性の常識に反する一般化フェリ磁性の実現に向けての重要な一歩であったと考えられる。

6 研究総括の見解:

重金属を含まない有機物質でミクロの磁石をつくることは、永年の懸案である。本研究で始めて、2成分系の結晶構造の制御に成功した。このための方法論として、酸塩基相互作用という方法と単成分化という方法が有効であることを示した。さらに進んで、相互作用の向上のため、望ましい分子位置の確保を、DNA を用いる方法で開拓した。世界最初の有機系フェリ磁性体の実現に向けて勇気をもって研究を進め、研究のガイディングプリンシプルを創出している極めて意義深い研究結果である。

7 主な論文等:

論文(計 16 件)

- 1) Cytosine-Substituted Nitronyl Nitroxide Radical: A Key Component for Bio-Inspired Molecule-Based Magnetics, D. Shiomi, M. Nozaki, T. Ise, K. Sato, and T. Takui, *J. Phys. Chem. B*, **2004**, *108*, 16606-16608.
- 2) Syntheses, Crystal Structures and Magnetic Properties of Nitronyl Nitroxide Triradicals Composed of Ground-State Singlet Biradicals and Monoradicals: Spin Clusters in the Crystal, T. Ise, D. Shiomi, K. Sato, and T. Takui, *Chem. Mater.*, **2005**, *17*, 4486-4492.
- 3) Magnetic Ordering in a Genuine Organic Crystal of Triangular Antiferromagnetic Spin Units, K. Takeda, Y. Yoshida, Y. Inanaga, T. Kawae, D. Shiomi, T. Ise, M. Kozaki, K. Okada, K. Sato, and T. Takui, *Phys. Rev. B*, **2005**, *72*, 24435/1-6.
- 4) Magnetic Phase Transition in a Heteromolecular Hydrogen-Bonded Complex of Nitronyl Nitroxide Radicals, K. Hayakawa, D. Shiomi, T. Ise, K. Sato, and T. Takui, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 9195-9197.
- 5) Experimental Evidence for the Triplet-Like Spin State Appearing in Ground-State Singlet Biradicals as a Key Feature for Generalized Ferrimagnetic Spin Alignment, K. Maekawa, D. Shiomi, T. Ise, K. Sato, and T. Takui, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 2102-2107.

特許 なし

受賞 なし

招待講演等 なし

研究課題別評価

1 研究課題名：天然物の構造モチーフを基盤とした機能性分子の開発

2 研究者氏名：徳山 英利

研究員：Fu She Han（研究期間 H.15.4～H.18.3）

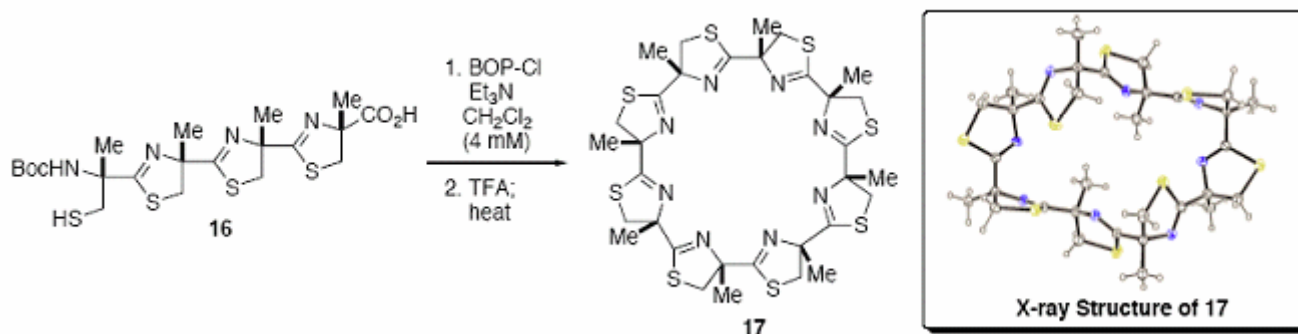
3 研究のねらい：

DNA を初めとして、天然には複素環の繰り返し構造によって構成され、3次元的な多点相互作用を行うことによって様々な機能を示す分子が数多く存在する。本研究では、チアゾリン、インドール、インドリンなど天然に既に存在する複素環の繰り返し構造にヒントを得て、構造多様性を有するこれら複素環の繰り返し構造の簡単な合成法を確立し、生理活性等の様々な機能を示す分子を創製することをねらいとした。

4 研究成果：

4- 1 光学活性オリゴチアゾリンの合成

天然からはチアゾリン、チアゾール、オキサゾール等の複素環の繰り返し構造を有する化合物が見出され、それらが様々な興味深い生理活性を示す。そこで、光学活性チアゾリンを選び、鎖状オリゴマーの簡便な合成法の開発および環状オリゴマーの合成とその機能について検討を行った。まず、同じ操作の繰り返しによるオリゴチアゾリン鎖の簡便な合成法を確立し、続いて、8～12個のチアゾリンユニットから構成される大環状分子の構築に成功した。



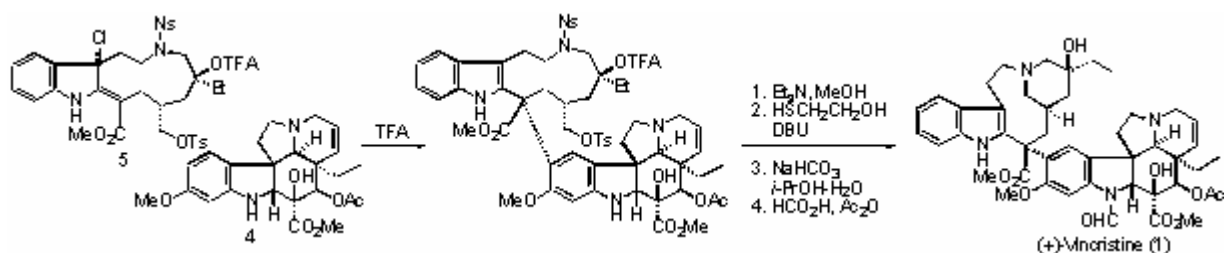
4- 2 多様な生理活性を示す2量体型インドールアルカロイドの合成

現在臨床利用されている抗腫瘍性化合物ビンブラスチンに代表されるように、天然からはインドール構造が様々な様式で結合することで多彩な生理活性を示す化合物が多く見いだされている。本研究では、5つの環からなるアスピドスペルマ型インドールユニットを共通構造として有し、それらが異なる結合様式で結合したビנקリスチン(1)、コノフィリン(2)、ハプロフィチン(3)の3つの二量体型インドールアルカロイドに着目した。2つのユニットの部分変換による幅広い誘導体の合成を可能にすべく、それぞれの化合物に関してインドールユニット間の結合形成法の確立を含めた全合成研究を行った。

4- 2- 1 ビンクリスチンの全合成

ビנקリスチン(1)に関してはこれまで天然物を用いた半合成の例はあるが、完全な形での全合成の報告はない。本研究では、すでに達成しているビンブラスチンの合成法をもとに、まず、独自のインドール合成法を応用して下部

ユニット(4)と 11 員環状 2 級アミンを有する上部ユニット(5)を合成した。さらに、両ユニットの立体選択的カップリング反応の条件を確立し、1 の全合成を達成した。

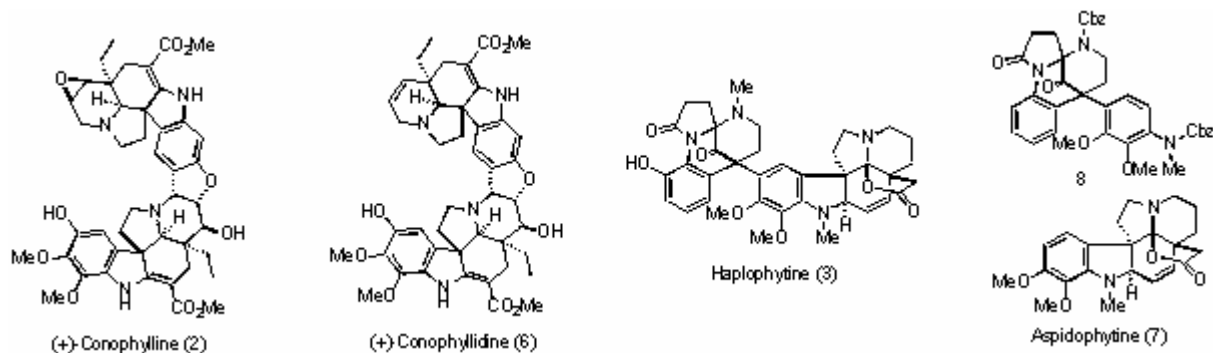


4-2-2 コノフィリンの全合成

コノフィリン(2)は、ジヒドロフラン環により二つのアルピドスペルマ型インドールユニットが結合した特徴的な構造を有する二量体型インドールアルカロイドである。その強い抗腫瘍活性や2型の糖尿病の再生医療に関する応用も期待されているなど広く注目を集めている。本研究では、立体選択的なカップリング反応を確立し 2 およびその誘導体であるコノフィリジン(6)の全合成を達成することができた。

4-2-3 ハプロフィチンの合成研究

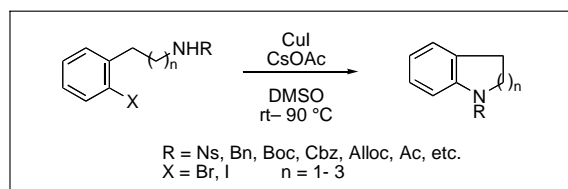
ハプロフィチン(3)は、中南米産の植物の葉より得られる駆虫作用を有するインドールアルカロイドであり、アミナル構造を含む左部4環性骨格やラクトンを有する右部アスピドスペルマ骨格など複雑かつ特異な構造を有している。まず、右セグメント、(-)-アスピドフィチン(7)の全合成を達成し、つづいて、特徴的な左部ビシクロ[3.3.1]骨格の骨格転位反応を経る合成手法を確立しモデル化合物 8 の合成を行った。



4-3 含窒素複素環の簡便な合成反応の開発と強力な抗腫瘍性化合物の合成

4-3-1 CuI-CsOAc を用いる芳香族アミノ化反応の開発

アニリン構造を有する含窒素環状構造は多くの医薬や天然物に含まれ、その効率的な合成法の確立は重要な課題である。我々は、CuIとCsOAcの組み合わせが穏和な条件下での芳香族ハロゲン化物の分子内アミノ化反応に有効であることを見いだした。本反応はインドール、インドリンの繰り返し構造を有する抗腫瘍性化合物の合成に威力を発揮し、以下に示した類縁化合物の実用的な合成を可能にした。

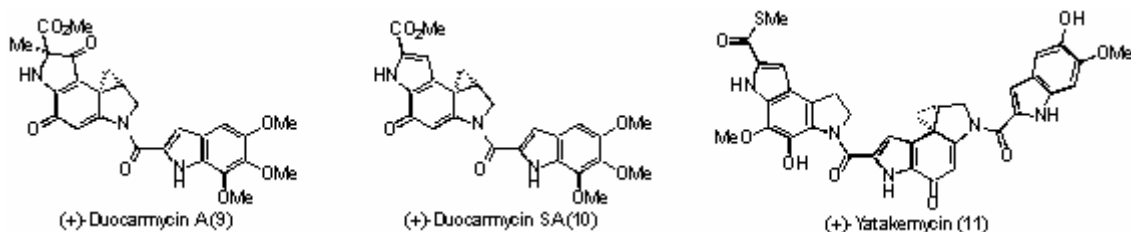


2-3-2 デュオカルマイシン A および SA の全合成

デュオカルマイシン類は、DNA の配列特異的なアルキル化により強い抗腫瘍活性を示す抗腫瘍性抗生物質である。本研究では CuI-CsOAc の組み合わせを用いた芳香族ハロゲン化物の分子内アミノ化反応を3度用いて収束的な(+)-デュオカルマイシン A(9)の不斉全合成を達成した。同様な合成戦略によって(+)-デュオカルマイシン SA(10)の合成も達成した。

2-3-3 ヤタケマイシンの全合成

ヤタケマイシン(11)は、シクロプロパン構造を有するデュオカルマイシン類や CC-1065 等の類縁化合物の中で最も高い抗腫瘍活性を示し、最近注目を集めている化合物である。CuI-CsOAc の組み合わせを用いた分子内アミノ化反応を鍵反応とした合成手法は極めて有効であり、グラムスケールでの効率的な全合成を達成することができた。



5 自己評価 :

まず、光学活性チアゾリン系化合物の合成法と機能性分子の開発に関しては、当初計画通り繰り返しの操作による効率的なオリゴマーの合成法を確立することができた。さらに、環状二量化、三量化反応がスムーズに進行することを見だし、大環状化合物の合成と X-線結晶構造解析による構造決定へと展開することができた。独自性の高い合成戦略によってユニークな化合物の創製を行うことができたが、その機能については、光学活性ヒドロキシカルボン酸の分子認識、金属カチオン種への選択的な配位等の予備的知見にとどまっており今後の継続課題である。

二量体型インドールアルカロイドの合成と生理活性の課題については、計画以上の成果を挙げることができた。長年に渡って未解決の合成的課題であったカップリングの立体化学の問題を解決し、癌の化学療法で重要な役割を担っているビンブラスチン、ビンブラスチンの全合成を達成することができた。さらに、最近注目を集めているコノフィリンのコノフィリジンに関して効率性の高い収束的な全合成を達成することができた。これらの合成経路の確立によって、構造の異なるユニット同志を確立したカップリング反応によって結合し、diversity を指向した合成と生理活性評価による新規生理活性化合物の創製に道筋をつけることができた。現在この方針のもとで研究を継続中である。また、銅触媒を用いたアミノ反応と応用については、簡便で適用範囲の広いアミノ化反応を確立することに成功し、インドール、インドリンの繰り返し構造を有する3つの天然物の全合成へと展開した。これによって、芳香族アミノ化反応が、インドリン、インドール構造を有する化合物の一般的な合成戦略として極めて有用であることを示せたのではないかと考えている。

6 研究総括の見解 :

新しい生理活性化合物の合成の手法として、コンビナトリアル手法があるが、あまりよい結果が得られていない。本研究では、天然物中に存在するヘテロ環の繰り返し構造を取り込むという新しい方法論を開発しようとし

た。チアゾール環などを鍵構造として新物質の合成に成功するとともに、従来よりも優れた効率で天然物合成も行った。臨床利用されているが高価なビンクリスチンの全合成の達成など高度な合成を行った。ヘテロ環ユニット繰り返しで得られた結果が何に応用できるかは今後の課題であるが、将来の発展が期待される。

7 主な論文等:

論文 14件

主要論文

1. Shinjiro Sumi, Koji Matsumoto, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Enantioselective Total Synthesis of Aspidophytine," *Org. Lett.*, **5**, 1891 (2003).
2. Ken Yamada, Toshiki Kurokawa, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of Duocarmycins," *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630 (2003).
3. Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination," *Org. Lett.*, **5**, 4987 (2003).
4. Takeshi Kuboyama, Satoshi Yokoshima, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Stereocontrolled Total Syntheses of Vincristine," *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.*, **101**, 11966 (2004).
5. Tohru Yamashita, Nobutaka Kawai, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama, "Stereocontrolled Total Synthesis of Eudistomin C," *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15030 (2005).

特許 該当なし

受賞

1. 2003年3月 2002年度日本薬学会奨励賞
2. 2005年11月 Banyu Young Chemist Award

招待講演

1. "新規合成方法論の開発と有用化合物合成への展開," 徳山英利
日本薬学会第123年会 2002年度日本薬学会奨励賞受賞講演、長崎、2003年3月27日。
2. "Copper-mediated Aryl Amination and Its Application to Synthesis of Duocarmycins and Yatakemycin," H. Tokuyama, K. Yamada, K. Okano, G. Katoh, T. Kubo, T. Fukuyama, International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, December 14-21, 2005.
3. "Synthetic Studies on Structurally Complex Indole Alkaloids," (Plenary Lecture) Hidetoshi Tokuyama, The 21st Mona Symposium Natural Products and Medicinal Chemistry, Kingston, Jamaica, January 3-6, 2006.

研究課題別評価

1 研究課題名:

不飽和炭化水素を活用する精密有機合成

2 研究者氏名: 中村正治

研究員: 梁 春根 (研究期間 H.16.6~H.17.3)

3 研究のねらい:

手に入りやすい簡単な分子から、複雑な構造の有用分子を作り出すことは合成化学の基本です。本課題ではエチレン・アセチレン類などの有機工業化学の基本的な原料を、精密有機合成に直接活用する新規の分子変換プロセスの開発を目指しています。新たな有機金属活性種を創り出すことによって、これらの不飽和炭化水素類を用いる効率的な結合生成反応を見だし、究極的には貴重な化石資源の有効利用に新しい道を拓くことを目標に研究を進めてきました。

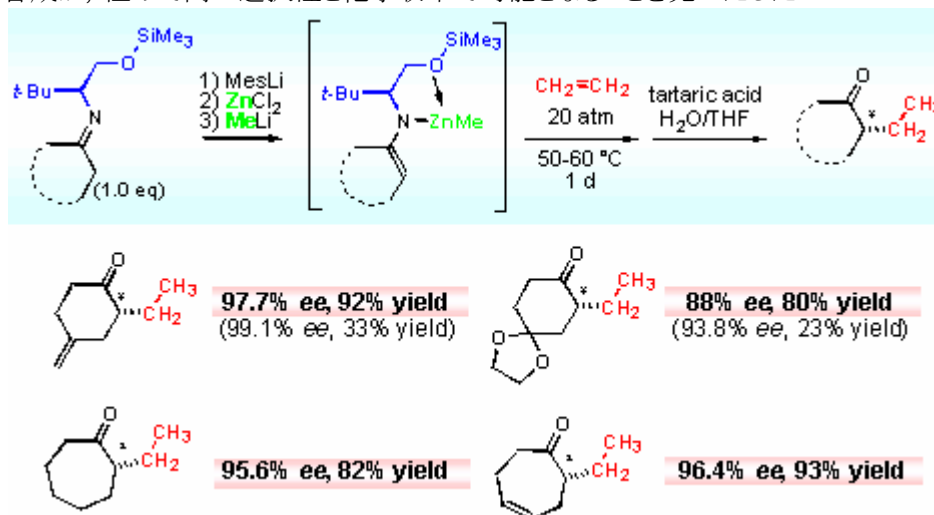
4 研究成果:

人類の繁栄の確固たる物質基盤の確立のためには、エネルギー資源のみならず化学資源の開発、活用が必須である。現在の化学工業の発展は化石資源、特に石油の大量消費に基づくものであり、次代の化学工業の在り方を考えると、現行の化学プロセスの革新が急務であることに疑いを容れる余地は無い。このことは、既存の反応触媒の高効率化の追求などは必ずしも抜本的な解決策を与えるものではなく、むしろ「**化学資源活用**」のコンセプトに基づいた**全く新規な分子変換の設計、開発**が必要であることを意味する。従前の有機合成化学、とくに分子骨格の構築に重要な炭素-炭素結合生成反応には、カルボニル化合物などの極性化合物が目的とする反応の足がかりとして広く用いられている。これらの極性化合物は石油化学工業の第一次化成品であるエチレン等の無極性化合物から多段階工程を経て合成される物質群であり、もしこの後者を足がかりとする精密炭素-炭素結合生成反応が可能となれば、化学工業におけるパラダイムシフトの第一歩となる。

しかしながら、このような合成プロセスの革新は決して容易なことではない。エチレンや α オレフィン類を基質とする精密制御された炭素骨格構築法自体が存在しないためである。このような背景のもと、我々はさきがけ研究において、これらの「炭素源」を活用するあたらしい合成反応の開発という基礎研究に取り組んできた。これまでにない有機金属活性種や触媒反応を発見することによって、当初期待していた以上の成果を現在までに挙げている。これらの成果について以下紹介する。

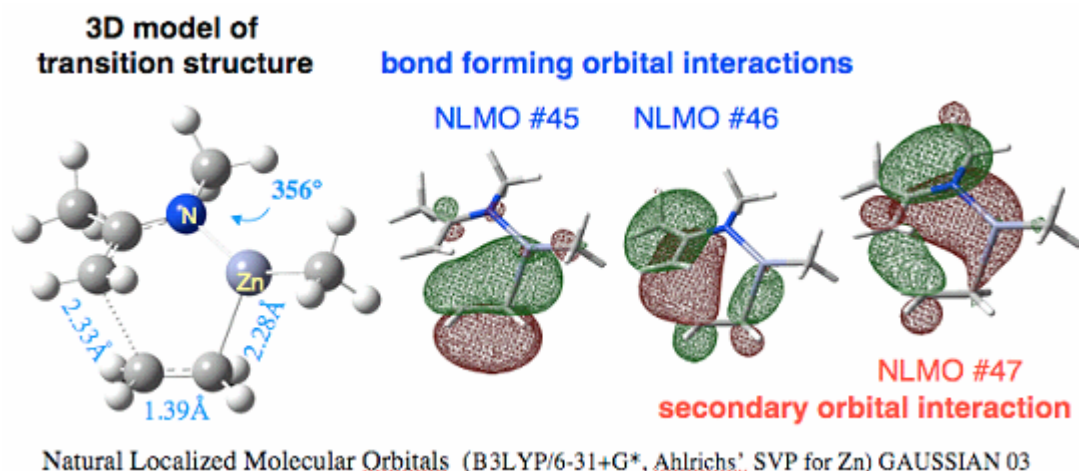
1. エチレン類を用いる光学活性化合物の高選択的合成反応開発

エチレンのような第一次工業産物を、光学活性有機物のような高付加価値化合物の骨格形成反応に利用する反応は、選択性、収率の面からこれまでまったく成功例が無かった。我々は下図に示す光学活性な亜鉛エナミドという有機金属活性種を創出することにより、医薬品中間体としての重要性の高い光学活性なカルボニル化合物群の合成が、極めて高い選択性と化学収率で可能となることを見いだした。

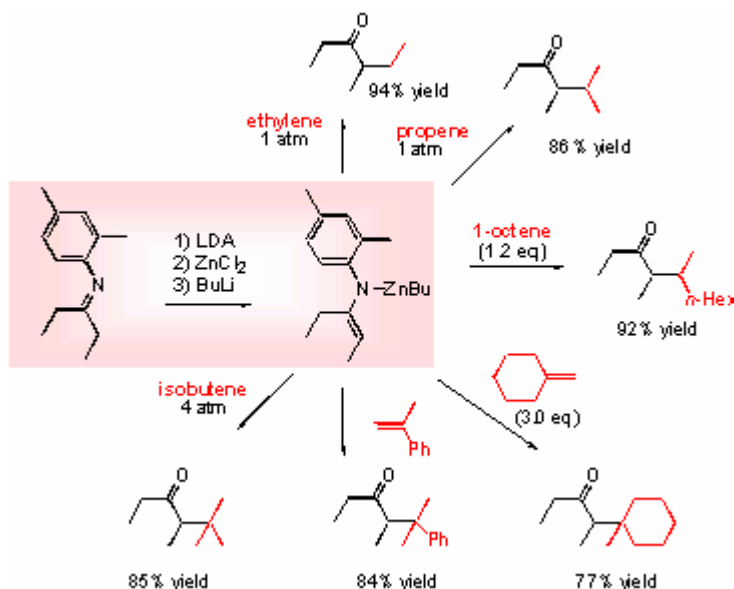


2. α オレフィン類を炭素源とするケトン類の新規アルキル化反応の開発.

前述のエチレンへの付加反応に関して、量子化学計算を用いた反応機構の精査を行ったところ下図に示すように、亜鉛エナミド基質とエチレンの軌道相互作用による活性化エネルギーの低下を鍵としてこの新規炭素-炭素結合精製反応が進行していることがありきらかとなった(下図).



この知見に基づき更に亜鉛上の置換基を工夫することによって、多種多様な α オレフィンによる α 位アルキル化反応が可能であることを最近見だし、単純アルケンによる精密炭素骨格合成法の大きな可能性を示すことができた.

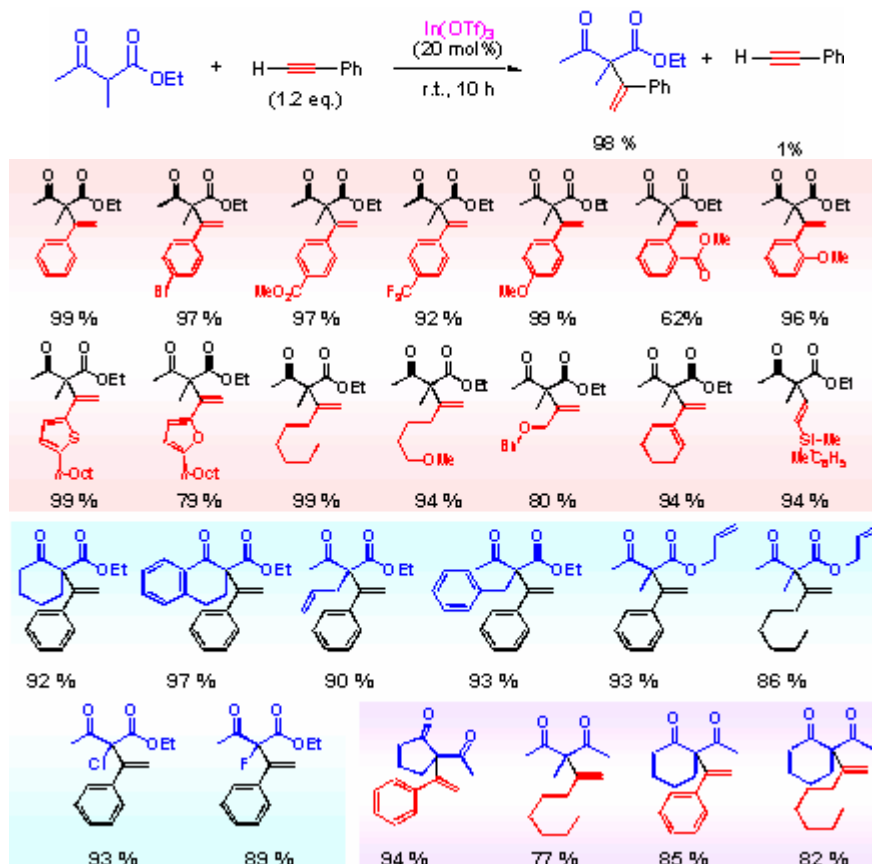


3. アセチレン類を用いる触媒的炭素骨格構築反応の開発

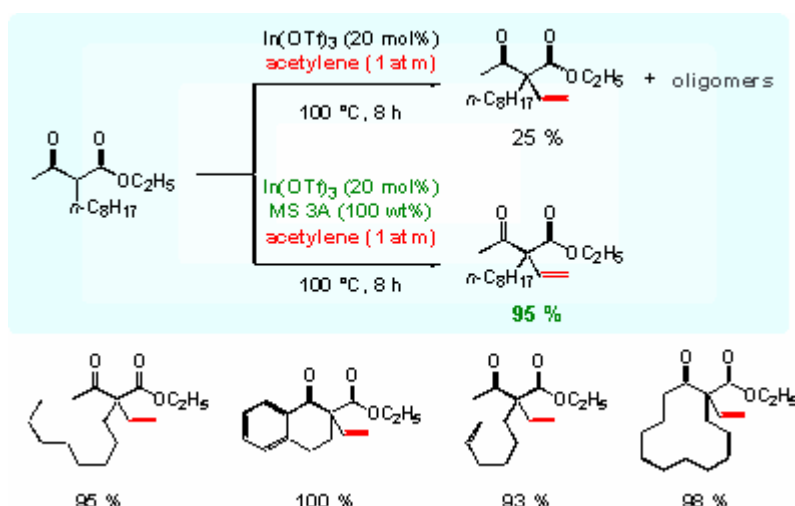
アセチレンは石油資源に依存しない炭素源の一つであり、歴史的にも化学工業との係りの深い化合物であるが、高度に制御された炭素骨格構築法への利用法の開発は進んでいないのが現状である。我々は次項に述べるようにエチレンの非極性炭素-炭素二重結合の金属による活性化に基づく炭素-炭素結合の生成反応の検討を行なっている中で、インジウム塩を触媒とすることである種のカルボニル化合物がアルキン類に触媒的に高収率で付加し効率的な炭素骨格構築法となることを発見した。従前のアルキンの化学では、酸素や窒素などのヘテロ元素化合物の付加や有機金属化合物の化学量論的な付加反応のみが有効な化学変換であったため、この新規触媒反応はアルキン類の合成化学的利用に新しい道を拓くものである。

下図に示すようにケトエステル類とアルキンとの等量混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸インジウムを触媒として加え、加熱攪拌することで定量的に生成物を得ることが可能となる。ここで得られる生成物は、医薬品などの生理活性物質合成の中間体としての利用が可能であるが、同様な化合物を従来法で合成するためには、多段階工程と生成物の数10倍程度の廃溶媒や副生成物が発生する。これに対し本触媒反応

は、単工程、触媒量の金属塩、無溶媒、低エネルギー、で進行するなどの利点に加え、まったく副生成物を生じないという特徴もある。多様な官能基が存在する場合も反応は円滑に進行し、対応するアルケニル化生成物を良好な収率で与える極めて応用性の高い炭素-炭素結合生成反応であることが明らかとなった。

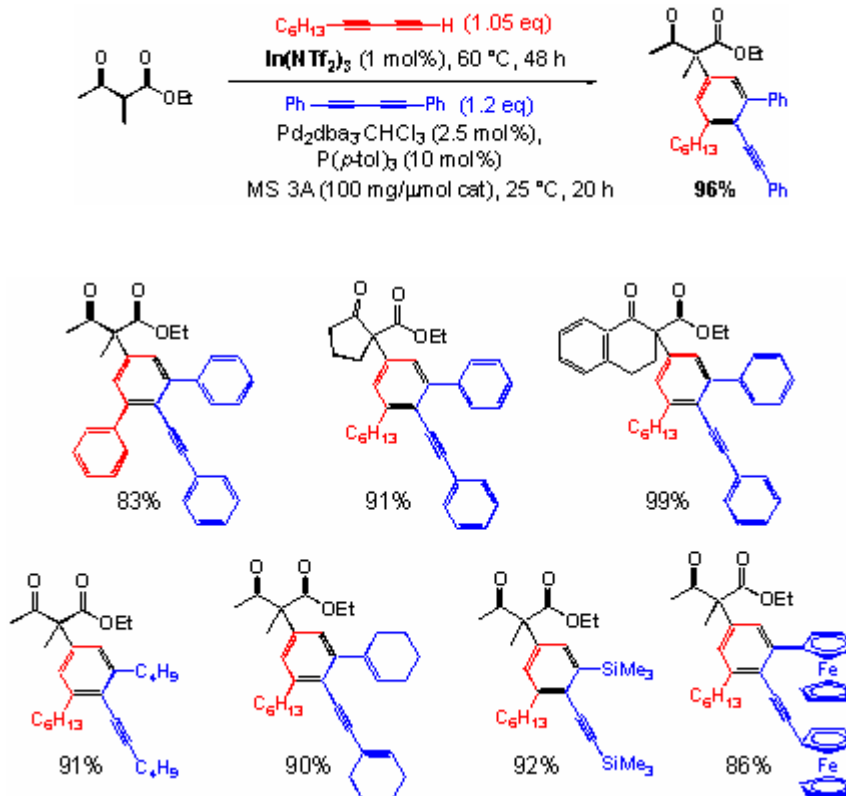


最近アセチレンを用いる汎用性の高い直接ビニル化反応の開発にも成功した。下図には一例としてモレキュラーシブによる触媒の活性化の例を示したが、他にもアルミナやシリカゲルの様な細孔担体の存在下反応が円滑に進行することを見いだしている。これはこれら担体表面を微細加工することによって反応場をナノスケールで制御する手法が有効に働くことを期待させる結果である。



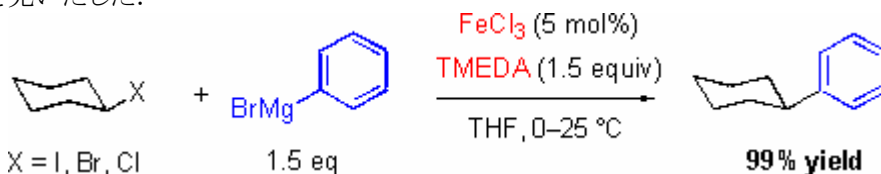
同イリジウム触媒系を共役ジエン類へのβジカルボニル化合物への付加反応へと応用することで、共役エンイン類の新しい位置選択的な合成法へと展開することが可能であることを見いだした。本反応では、原理的に生成可能な4つの位置異性体のうち、たった一つだけが選択的に、かつ高収率で生成する興味深い炭素-炭素結合生成反応である。ここで得られたエンイン化合物はさらに既知反応であるパラジウム触媒によるベンズアニユレーション反応を速やかに受け、もう一分子の共役ジエンあるいはエンイン化合物と交差

付加環化反応による多置換芳香族化合物を高収率で与えることが判明した。同反応は見方を変えるとカルボニル基質の α 位に芳香環を導入する新手法であり、既存の芳香環導入法では不可能であった複雑な官能基を有する他置換芳香環を効率よく導入できるユニークな合成反応となった。

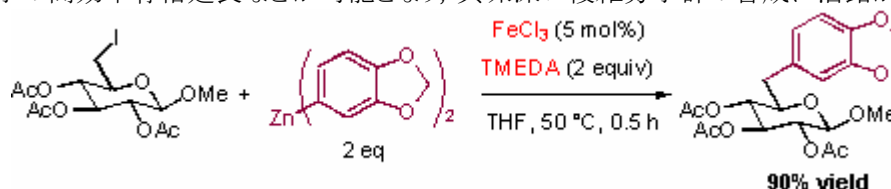


4. 鉄触媒を用いる選択的炭素-炭素結合形成反応の開発

これまで触媒的な精密合成反応では、注目をされることの無かった鉄触媒に注目し新規炭素骨格構築手法の開発を行なった。パラジウムやロジウムに代表される貴金属触媒が化学資源として地理的、経済的、政治的な制限が大きい現実を踏まえると、これらの貴金属触媒を鉄などの卑金属触媒に置換することは興味深いテーマでもある。さらにこれまで未開拓の反応性の発見に遭遇することも想像に難くない。事実われわれは研究の過程で下図に示すように、鉄触媒がこれまでの金属触媒には不可能であった化学変換を可能とすることを見いだした。



本反応の発見によって、種々の有機金属試薬とハロゲン化アルキルの効率的なカップリング反応に、安全性、経済性に優れた鉄を触媒とすることが可能となった。更に最近上式の有機マグネシウム化合物を有機亜鉛化合物へと変えることで種々の官能基を有する基質同士の結合反応を達成した。これによって糖誘導体の複雑分子の高効率骨格延長などが可能となり、興味深い複雑分子群の合成に活路が拓かれた。



5 自己評価:

研究期間中にエチレンやアセチレンなど活性化されていない π 電子系に対して効率的に付加反応を起こす炭素ユニットの探索を続けてきた。この結果、独自に設計創出した有機亜鉛試薬や有機インジウム試薬が、求め続けた新反応を効率的に起こすことを見だし、さらには効率の良い炭素-炭素結合形成反応へと応用することが出来た。これらの成果は、本研究の目標であった、不飽和炭化水素類、特に、

オレフィン類やアセチレン化合物を直接活用する精密合成反応が可能であるということを示すと同時に、既存のカルボニル化合物やハロゲン化アルキルなどの求電子的な化合物を出発原料とした合成経路では困難であった化合物群の合成に有効であることを示すことが出来た。その一方でこれら単純有機分子を出発原料とした場合、最終生成物に求められる「構造的な複雑さ」を効率的に実現する為には、まだまだ方法論として未成熟であり、単工程多段階結合生成反応などへの応用研究が必要であることを痛感した。当初本課題研究の主旨であった未活用炭素資源の有効利用の為の新反応開発という考え方は、時流をさきがけたものであったことは、当該研究最終年度の平成17年度から京大丸岡教授を代表とした文部科学省特定領域研究が開始されていることから確認できよう。また、本研究期間中に、鉄を触媒とする新規クロスカップリング反応を開発することができた。これは上述の炭素資源の活用という概念に対し、金属資源の活用という概念であるといえる。本さきがけ研究を通して、これら化学資源の活用を新反応開発の指針として展開できたことは、特許や論文・学会発表以上に大きな成果ではなかったかと感じている。

6 研究総括の見解:

単純な原料から、高負荷価値型変換を行うことを念頭におき、アルケンやアルキンといった非極性型出発物質も使える新反応を見出した。さらに、助剤として用いる金属種をどこにでもありふれた鉄などを含む触媒系を開発した。高分子反応への適用の可能性や、液晶分子の効率的な新合成法を考案するなど高く評価される成果を挙げている。

7 主な論文等:

論文(17件)

- [1] "Iridium-Catalyzed Addition of Active Methylene Compounds to 1-Alkynes" Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13002-13003.
- [2] "Iron-Catalyzed Cross-Coupling of Primary and Secondary Alkyl halide with Aryl Grignard Reagents" Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.
- [3] " α -Alkylation of Ketones by Addition of Zinc Enamides to Unactivated Olefins", Nakamura, M.; Hatakeyama, T.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11820-11825.
- [4] "Alkylation of Magnesium Enamide with Alkyl Chlorides and Fluorides" Hatakeyama, T.; Ito, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14192-14193.
- [5] "3-Zincio benzofuran and Indole: Versatile Tools for Constuction of Conjugated Structures Containing Multiple Benzoheterole Units" Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 944-947.

特許(6件)

- [1]
発明者: 中村正治・遠藤恒平・中村栄一
発明の名称: 「カルボニル化合物の触媒的 α 位アルケニル化法による新規オレフィン類の合成」
(特願 2003-333802)
出願人: 科学技術振興機構
- [2]
発明者: 中村正治・宮崎壮宏・中村栄一
発明の名称: 「カルボニル化合物の製造方法」(特願 2004-39078)
出願人: 科学技術振興機構
- [3]
発明者: 中村正治・松尾敬子・伊藤慎庫・中村栄一
発明の名称: 「芳香族化合物の製造方法」(特願 2004-33941)
出願人: 科学技術振興機構
- [4]
発明者: 中村正治・高瀬俊和・江口恵二
発明の名称: 「低温フロー迅速インジェクション NMR (Cold Flow Rapid Injection for NMR)」

(特願 2004-224663)

出願人: 科学技術振興機構

[5]

発明者: 中村正治・松尾敬子・伊藤慎庫・中村栄一

発明の名称: 「芳香族化合物の製造方法」(特願 2004-282578)

出願人: 科学技術振興機構

受賞(2件)

2005年11月 Banyu Young Chemist Award

2005年12月有機合成化学協会研究企画賞

招待講演(1件)

2005年7月 The 13th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (**OMCOS 13**) (Geneva, Switzerland)

研究課題別評価

1 研究課題名：

細胞を標的とする機能性ペプチドの開発と展開

2 研究者氏名：二木 史朗

研究員：桑田 啓子 (研究期間 H. 15. 4~H. 17. 8)

田所 明子 (研究期間 H. 15. 11~H. 18. 3)

3 研究のねらい：

アルギニンと呼ばれるアミノ酸を多く含んだペプチドを用いて、細胞内にタンパク質や薬物を効率よく導入する方法が注目されている。本研究では、様々なペプチドのデザインを通して、どのようなメカニズムでこれらのペプチドが細胞内に導入されるかを理解し、高い膜透過能と細胞選択能を併せ持った新しい細胞内薬物導入ペプチドの開発を目指した。

4 研究成果：

著者は、ペプチド化学・ペプチド工学的手法と細胞生物学的手法を併用し、(i) 配列や立体構造を念頭にデザインしたアルギニンペプチドを用いて膜透過機序の解明を図るとともに、(ii) 高い膜透過能と細胞選択性を併せ持つ高機能性キャリアペプチドを開発することを目的として、以下の研究を行った。

(1)アルギニンペプチドの膜透過機序の解明

当初、HIV-1 Tat ペプチドを含めたアルギニンペプチドの膜透過は、通常の細胞の物質取り込み経路であるエンドサイトーシスを介さない未知の機序によるものとされていた。しかし、その後の研究の進展により、かなりの割合でエンドサイトーシスが寄与することが明らかになってきた。著者は、マクロピノサイトーシスと呼ばれる特殊なエンドサイトーシスが、アルギニンペプチドの細胞内取り込みに重要な役割を果たしていることを見出し、この際、アクチンと呼ばれる細胞骨格形成タンパク質の形態が大きく変化することを世界に先駆けて明らかとした(図1)。これはすなわち、アルギニンペプチドとの相互作用により細胞内に何らかの刺激・情報が伝わり、細胞膜に影響を及ぼすことで、効率的な細胞内取り込みが行われる可能性を示唆する結果である。さらに、著者は、細胞とアルギニンペプチドとの相互作用により、アクチンの形態変化を誘導する Rac1 と呼ばれるタンパク質が実際に活性化されていることを指摘した。また、ヘパラン硫酸をはじめとする細胞表層の硫酸化された糖タンパク質とアルギニンペプチドの相互作用がアクチンの形態変化とマクロピノサイトーシスの誘導には重要であり、これらの糖タンパク質とペプチドが接することで、細胞内情報伝達系が活性化されることを指摘した。これらの結果は、細胞表層にアルギニンペプチドの取り込みに関与する受容体の存在の可能性をも示唆するものである。

マクロピノサイトーシスがアルギニンペプチドの細胞内取り込みに重要な役割を果たすことが明らかになったが、同時に、この取り込み過程はアルギニンペプチドの鎖長や配列に依存することや、濃度により複数の取り込み経路が活性化されることを明らかにした。さらに、通常、エンドサイトーシスが抑制される4℃でも取り込みが認められたことから、エンドサイトーシスを介さない経路もやはり存在することを指摘した。エンドサイトーシスは細胞膜表面より、細胞外の物質を脂質小胞で包み込む形で細胞内部へ取り込む過程であり、たとえ導入分子がエンドサイトーシスで取り込まれたとしても、その膜を透過して、細胞質内へと移行することなしには機能や薬効を発揮できない。また、前述のようにエンドサイトーシスが抑制される4℃においても細胞内にペプチドが移行することから、アルギニンペプチドが脂質膜を何らかの形で通過するトリックが存在するはずである。これを可能とする機序の一つとして著者らはアニオン化合物との複合体形成を考えている。例えば、生体膜の主要な構成脂質であるホスファチジルコリン存在下に、アルギニンペプチドをリン酸バッファーとクロロホルムとの混液に加えると、アルギニンペプチドはクロロホルム層に分配可

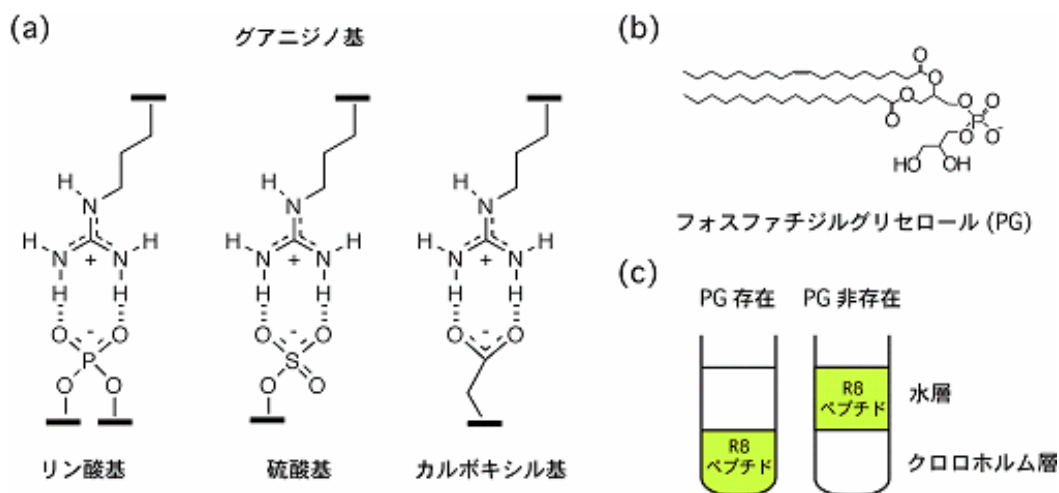
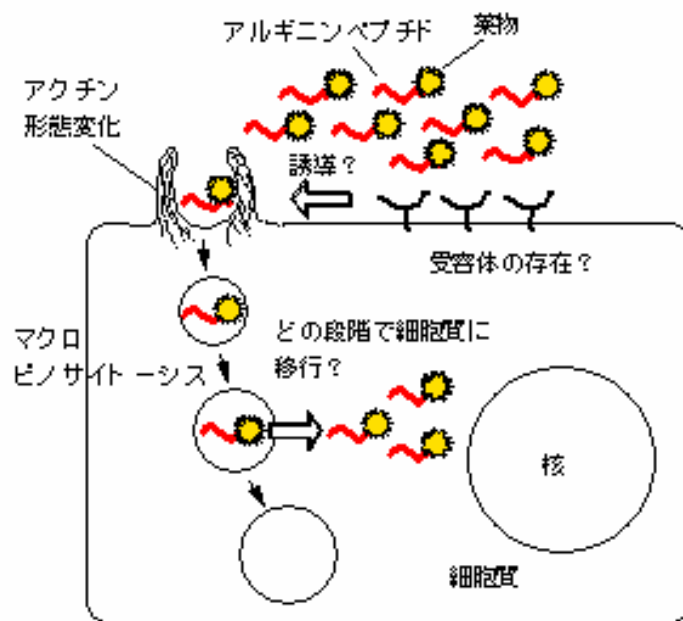


図2. アニオンとの複合体形成によってアルギニンペプチドの膜透過が促進されることを示唆する例。(a) アルギニンのグアニジノ基はリン酸基、硫酸基、カルボキシル基などとの間に2本の水素結合を形成しうる。ホスファチジルグリセロール(PG)(b)などの疎水性を有するアニオンが存在すると、アルギニンペプチドはこれらと複合体を形成することによりクロロホルム層に分配される(c)。

能である(図2)。また、血清非存在下において、カルボン酸、リン酸、硫酸などアルギニンのグアニジノ基と二本の水素結合で結合しうる官能基とピレンブチレートなどの疎水性原子団を併せ持つ両親媒性分子の存在下、アルギニンペプチドの細胞への取り込みが高まり得ることも見出している。現在、この方法のタンパク質などの細胞導入への応用に関しても検討中である。

(2) 新しい概念による細胞内核酸送達系の開発

既に著者らは、ステアリル化したオクタアルギニン(R8)ペプチドとの複合体が、高い遺伝子導入能を持つ市販のカチオン性リポソーム、リポフェクタミンとほぼ同等の遺伝子導入活性を示すことを見出している。この系は培養細胞では高い導入能を示すと考えられるが、生体への適用を考えると、血中での安定性を考えるとこのままの形での投与は難しい。そこで、北海道大学薬学研究所原島秀吉教授との共同研究で、ステアリル R8 ペプチドをリポソームに埋め込むことにより、

表層に R8 ペプチドが呈示されたりポソームの調製に成功した。この内部に適切に折り畳んだプラスミド DNA を予め入れておくことにより、アデノウイルスベクターと同等のトランスフェクション効率を示した。ウイルス由来ベクターは高い遺伝子導入能を有する反面、感染等の危険が現時点では完全にクリアされておらず、同等の DNA 導入活性を有するに関わらず感染の恐れのない上記の非ウイルスベクターの開発は意義深い。これに関しては、現在、さらに細胞標的分子や、核移行が得られることを見出した。また、同時にリポソーム上のアルギニンペプチドの電荷密度が細胞内移行機序に重要な働きをすること明らかにし、この違いにより異なる機序で細胞内に移行することを示した。ウイルス由来ベクターは高い遺伝子導入能を有する反面、感染等の危険が現時点では完全にクリアされておらず、同等の DNA 導入活性を有するに関わらず感染の恐れのない上記の非ウイルスベクターの開発は意義深い。これに関しては、現在、さらに細胞標的分子や、核移行ペプチドを複合的に呈示したりポソームを開発中であり、より高選択性で高効率の遺伝子導入を目指している。

このほかにも、著者は、ヒスチジンタグキレート複合体や RNase S タンパク質複合体が細胞内に導入可能なことを見出し、後者に関しては細胞内で HIV-1 の複製阻害効果を発揮することなどを報告した。また、エンドソーム脱出効果を持つ膜融合ペプチドを用いたりポソームの細胞質への移行と遺伝子発現効率の向上などについても検討した。

5 自己評価：

当初の研究目標として、(1)アルギニンペプチドの膜透過機序の解明、(2)新しい概念による細胞内核酸送達系の開発、(3)細胞への標的化の制御をあげた。

(1)に関しては、配列や構造を念頭にデザインしたアルギニンペプチドと細胞生化学的手法を併用し、検討を行った結果、ペプチドとの相互作用により、細胞骨格タンパク質の構造変化とマクロピノサイトーシスと呼ばれる特殊な取り込み系が活性化されることを見いだした。また、ペプチドが細胞表層と相互作用する際や膜を通過する際における負電荷を帯びた分子との相互作用の重要性を示唆する結果を得た。取り込み機序の全容を解明するためには更なる検討が必要ではあるが、これらの知見はキャリアペプチドの設計において有用な知見を与えてくれるものと考えている。また、この過程で、プレンプチレート存在下にアルギニンペプチドが非常に効率よく細胞内に移行することを見いだした。現在の所、血清非存在下でしか見られない現象であるが、投与条件等の検討により、従来のアルギニンペプチドによる細胞移送とは異なる概念によるブレイクスルー的な移送系になり得るかも知れず、今後その可能性についてさらに追求して行きたいと思っている。(2)に関しては、アルギニンを呈示したりポソームに DNA を内包させることで、アルギニンペプチドを用いての細胞導入の際に問題になる DNA とのアグリゲーションを回避し、アルギニンペプチドの性質を活かした形での遺伝子移送系を樹立することが出来た。生体への適用を含めてその実用性に関して今後さらに検討を進めたいと考えている。(3)に関しては、残念ながら具体的な設計指針をたてるには至らなかったが、今後(1)の機序解明が進むにつれて、方向性が定まってゆくと期待される。

アルギニンペプチドを追ったさきがけ研究の3年間に於いて得られたもう一つの収穫は、アルギニンペプチドを通して細胞という複雑系を一生懸命見る機会を得ることが出来たことである。この化学の観点から細胞を理解しようとする過程で得られた「感触」を大切に、今後の研究を進めてゆきたい。

6 研究総括の見解：

高機能の細胞内薬物導入ペプチドの開発に向けて大きな進展があった。まず、アルギニンペプチドが効率よく細胞内へ移行する方法を見出し、その作用機構を明らかにした。これらの研究を進展させ、遺伝子導入のための新しいタイプのナノ脂質粒子(リポソーム)を創出するに至った。新しい膜透過機構を含む点やさらなる広い応用が期待される。

7 主な論文等：

論文

- (1) Arginine Carrier Peptide Bearing Ni(II) Chelator to Promote Cellular Uptake of Histidine-Tagged Proteins, Shiroh Futaki, Miki Niwa, Ikuhiko Nakase, Akiko Tadokoro, Youjun Zhang, Makoto Nagaoka, Noaya Wakako, Yukio Sugiura, *Bioconjug. Chem.*, 15(3), 475-481 (2004)
- (2) RNase S Complex Bearing Arginine-rich Peptide and Anti-HIV Activity, Shiroh Futaki, Ikuhiko Nakase, Tomoki Suzuki, Daisuke Nameki, Ei-ichi Kodama, Masao Matsuoka, Yukio Sugiura, *J. Mol. Recogn.*, 18(2), 169-174 (2004)
- (3) Cellular Uptake of Arginine-Rich Peptides: Roles for Macropinocytosis and Actin Rearrangement, Ikuhiko Nakase, Miki Niwa, Toshihide Takeuchi, Kazuhiro Sonomura, Noriko Kawabata, Yukihiko Koike, Masanori Takehashi, Seigo Tanaka, Kunihiko Ueda, Jeremy C. Simpson, Arwyn T. Jones, Yukio Sugiura, Shiroh Futaki, *Mol. Ther.*, 10(6), 1011-1022 (2004)
- (4) Development of a Non-viral Multifunctional Envelop-type Nano Device by a Novel Lipid Film Hydration Method, Kentaro Kogure, Rumiko Moriguchi, Kentaro Sasaki, Masaharu Ueno, Shiroh Futaki, Hideyoshi Harashima, *J. Control. Release*, 98(2), 317-323 (2004)
- (5) Anionic Fullerenes, Calixarenes, Coronenes, and Pyrenes Activators of Oligo/Polyarginines in Model Membranes and Live Cells, Florent Perret, Masamichi Nishihara, Toshihide Takeuchi, Shiroh Futaki, Adina N. Lazar, Anthony W. Coleman, Naomi Sakai, Stefan Matile, *J. Am. Chem. Soc.*, 127(4), 1114-1115 (2005)

特許

- (1) 特願 2003-343857: 原島秀吉、二木史朗、小暮健太郎: 核移行能を有するポリアルギニン修飾リポソーム: 独立行政法人 科学技術振興機構: 2003年10月1日 同 PTC 出願 (PCT/JP2004/14500)
- (2) 特願 2004-205217: 茶木伸治、小暮健太郎、二木史朗、原島秀吉: リポソーム封入物質がエンドソームから脱出可能なリポソーム: (独)科学技術振興機構: 2004年7月12日
- (3) 特願 2005-086890: 小暮健太郎、中村孝司、秋田英万、原島秀吉、二木史朗: 目的物質を効率的に核内に送達可能なリポソーム: 国立大学法人北海道大学、国立大学法人京都大学: 2005年3月24日

招待講演

- (1) 第12回アンチセンスシンポジウム
吹田、2002.11.28-29(講演日 11.28)
塩基性ペプチドによる細胞内効率的物質導入
二木史朗
- (2) 3rd Peptide Engineering Meeting (PEM-III)
Boston, 2003. 7. 17-18(講演日 7. 17)
Potential of arginine-rich peptides as carriers for intracellular protein delivery
Shiroh Futaki
- (3) 第19回バイオハイブリッド研究会
横浜、2004.5.24
塩基性ペプチドとのハイブリッド化によるタンパク質・薬物の効率的細胞内導入
二木史朗
- (4) CBI学会 2004年大会
東京、2004.7.28-30(講演日 7.28)
アルギニンペプチドの膜透過と細胞内デリバリー
二木史朗

研究課題別評価

1 研究課題名:

次世代型天然物合成を目指した基礎的研究

2 研究者氏名: 西川俊夫

グループメンバー: 辻本 恭(研究期間 H15.4~H18.3)

3 研究のねらい:

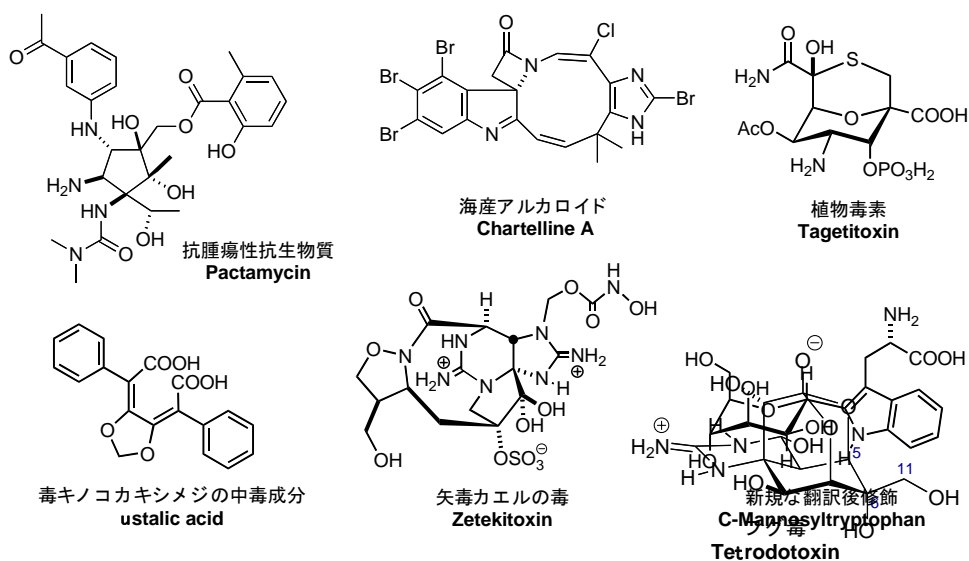
天然からはごく僅かしか得られない有用な生理活性を示す天然有機化合物(天然物)を完全化学合成で供給する事は、有機合成化学の責務である。しかしその多くは複雑な構造をもっているため、精密有機合成反応が発展した現在でも、完全化学合成による供給は極めて困難な状況にある。本研究では、天然物合成への社会的期待に応えられるような真に効率の良い合成を実現するために必要な解決策を見出す事を目的としている。具体的には、比較的分子量が小さい(500 前後)多環多官能性の天然物を選び、実際に全合成に挑戦しつつこの問題を解決する。最終的なゴールは、20-25 段階で数百ミリグラムから1グラム程度の最終生成物を合成できるルートの確立である。

4 研究成果:

多官能性・多環性天然物の全合成

本研究で全合成研究を開始した天然物の合成の進捗状況の概要を以下に記す。Pactamycin の合成では、nitron とアセチレンの分子内[2+3]環化付加反応とアジリジン形成を伴う環縮小によって、シクロペンタン誘導体を合成した。この化合物は pactamycin のシクロペンタン環上の官能基導入に必要な手がかりをすべて持っている。Chartelline の合成では、モデル実験でアミド窒素上での求核置換反応によってβ-ラクタム環を形成できることを示し、この反応を活用して chartelline の重要な官能基インドレニン-スピロβ-ラクタムが一段階で構築できる反応を確立した。現在、それを渡環反応に展開して全合成を検討中である。Tagetitoxin、zetekitoxin は、最終年度にその合成をスタートしたため、まだ発表できる段階に至っていない。しかし、Tagetitoxin の合成では、6-臭化-1,6-アンヒドロ糖を使ったヘキソースの1,6位への同時に炭素鎖を導入する反応を見いだした。一方 zetekitoxin の合成では、グアニジンを含んだ3環性部分と2置換イソオキサゾリジン部分に分けて研究を展開しているが、後者に関しては NMR、MS 解析から推定された zetekitoxin の化学構造を合成化学的に検証しつつ合成を進めている。Ustalic acid は、簡単だが構造的に特徴ある化合物で、ごく最近対応するジメチルエステルの合成に成功した。C-Mannosyltryptophan の合成は本研究以前に報告しているが、短段階合成を目指した研究途上で Pd 触媒による内部アセチレンと *o*-ヨウダニリンの heteroannulation(Larock のインドール合成法)が異常な位置選択性を発現することを見いだした。その原因を解明する一連の実験から、ある特定のトリメチルシリルアセチレンを使うとケイ素-メチル炭素間の結合が切断される反応を見だし、その一般性を検討中である。

研究対象とした天然物の構造

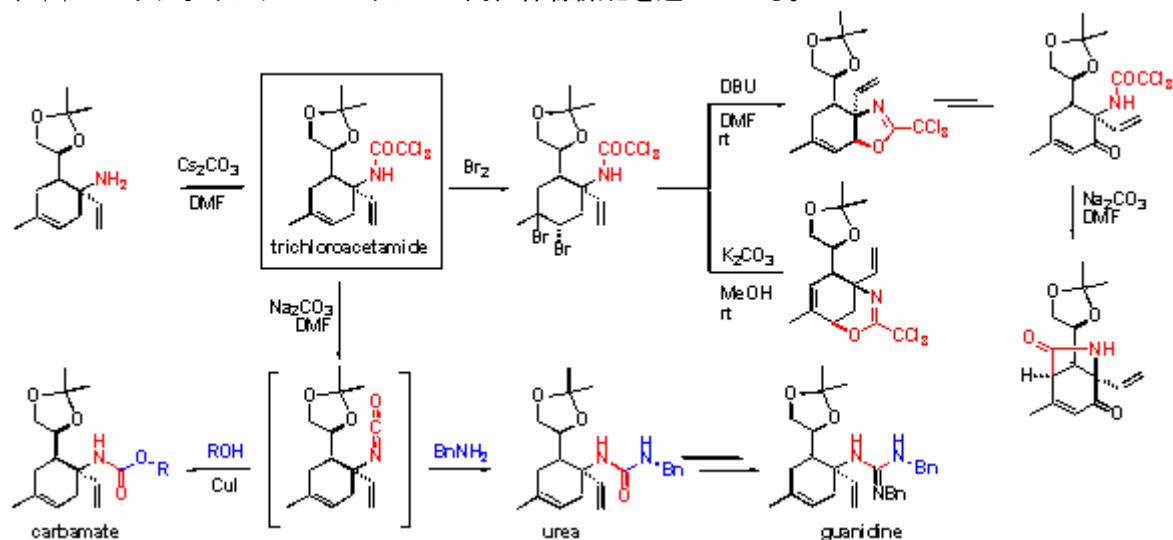


単段階合成への挑戦

フグ毒テトロドキシンの効率的な全合成(第2世代)に成功した。70 工程近くかかった第1世代の全合成の教訓を生かし、本合成の後半では保護基をできるだけ使わない合成ル

ートの開拓に力を注いだ。期待したほどの工程数の短縮化は実現しなかったものの、様々なルートを検討した結

果、第1世代の全合成の約半分の工程数で全合成が可能になった。このルートでは、ヘキサオール、アミノトリオールなど通常の全合成の中間体としては考えられない高極性、水溶性中間体を経由している事が特徴である。また、この全合成研究では、アミノ基の保護基として使われているトリクロロアセトアミドの多機能性の拡大を合わせて検討した。下のスキームに我々がこれまでに見いだしたトリクロロアセトアミドを活用した反応をまとめた。いくつかの反応は、合成研究途上で偶然見つかった副反応をきっかけして開発したものだが、複雑な天然物の全合成研究は新しい反応を発見する一つの契機になることを実感した。なおこれらの反応を積極的に合成ルートに組み込む事で、様々なテトロドトキシン類縁体の効率的な合成が可能になった。現在、11-デオキシテトロドトキシン、5,6,11-トリデオキシテトロドトキシンの同位体標識化を進めている。



トリクロロアセトアミドの多機能性

5 自己評価:

本研究で新たに合成を始めた天然物は、未だ全合成が報告されていないものばかりで、3年間のプロジェクトにしては、多くの天然物の合成に手を出しすぎた感がある。危惧されたとおり、どれもまだ完成していないが、それぞれ特徴ある合成ルートの開拓ができつつあるので、完成すれば全合成としての国際的な評価にも十分耐えうるものになると考えている。一方、天然物の全合成の意義を示し、周辺領域への波及効果を認識してもらうためには、完全化学合成でしか入手できない化合物を使った実験によって重要な課題を解くことにあると考えている。その意味では、全合成が完成してからが正念場ともいえ、そのためにも短工程化への挑戦を続ける必要がある。

天然物は多様な化学構造を有しているため、それらの全合成を効率化する一般的な方法を提案することは容易でない。この課題に対して、テトロドトキシンの合成では積極的に保護基の問題を取り上げ、トリクロロアセトアミドの多機能性を拡大できた。しかし、このような多機能性をもった保護基は他にはなかなか見いだせそうもない。一方、典型的な多官能性天然物であるテトロドトキシンの合成では、極性官能基をほとんど保護していない中間体を利用して全合成を行った。中間体が DMF, DMSO 等に可溶であれば無保護でいろいろな反応が可能であること実感できた。反応性の面では予想以上のメリットもあり、多官能性化合物の合成において半ば常識化している保護基の問題を考え直す契機になった。

ふぐ毒テトロドトキシンは、我々が第1世代の全合成を完成させた頃から、世界的にこの化合物の全合成を狙った研究が目立って増えてきており、とくに J. Du Bois らの C-H 活性化を使った全合成 (2003) には、少なからず衝撃を受けた。C-H 活性化が多官能性天然物を効率的に合成するための有効な手段なるとうすうす感じていたからである。第2世代の全合成をつかえば同位体標識体の合成的供給は十分可能だと考えているが、目標として掲げた25工程にはほど遠い。「ふぐ毒の謎」を解くためには様々な誘導体の供給が必要不可欠で、さらなる短工程化を検討中である。しかし、一般に有毒物質として知られている化合物の合成を効率化することは、社会的にはなかなか受け入れがたいかもしれない。今後の標的分子の設定には、この点の配慮が必要であることを痛切に感じた。

6 研究総括の見解:

次世代天然物合成を、必要な物質を必要なだけ合成するという、当然の枠をはめて展開した。フグ毒テトロドトキシンの短縮合成を完成させた。そのとき保護基の役割について深く研究し、特にトリクロロアセトアミド基の多機能性を明らかにした。天然物合成のフロンティアを開く研究として、国内外を先導する成果を挙げた点、高く評価される。

7 主な論文等:

論文(計 12 件)

1. Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. The First Asymmetric Total Synthesis of Tetrodotoxin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8798–8805.
2. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Yoshida, K.; Iwabuchi, T.; Asai, M.; Isobe, M. Stereocontrolled Synthesis of 8,11-Dideoxytetrodotoxin, Unnatural Analog of Puffer Fish Toxin. *Chem. Euro. J.*, **2004**, *10*, 452–462.
3. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. An efficient total synthesis of optically active tetrodotoxin. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4782–4785.
4. Nishikawa, T.; Kajii, S.; Isobe, M. Novel Synthesis of Bromoindolenine with Spiro- β -lactam in Chartelline. *Synlett*, **2004**, 2025–2027.
5. Tsujimoto, T.; Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. Synthesis of Functionalized Cyclopentane for Pactamycin, A potent Antitumor Antibiotic, *Synlett* **2005**, 433–436.

受賞、

Synlett Assistant Professor Award 2004

研究課題別評価

1 研究課題名：

糖鎖迅速合成と多様性合成への挑戦

2 研究者氏名：眞鍋史乃

研究員：植木 章晴 （研究期間 H. 15. 4～H. 17. 7）

研究員：山田 聡 （研究期間 H. 15. 7～H. 15. 9）

研究員：土肥 弘久 （研究期間 H. 16. 4～H. 17. 2）

研究員：山口 真範 （研究期間 H. 16. 4～H. 16. 12）

研究員：石井 一之 （研究期間 H. 17. 4～H. 18. 3）

研究員：杉岡 智教 （研究期間 H. 17. 4～H. 18. 3）

3 研究のねらい：

糖鎖は生体内において様々な活性を持つことが知られてきた。しかしながら、糖鎖研究は自然界からの入手の難しさ、精製の難しさがネックとなっている。有機化学的手法により糖鎖を供給することは非常に糖鎖科学に貢献することとなる。しかしながら、有機化学的手法による合成では、糖鎖延長合成に必要である素反応の種類は限られているにも関わらず、反応終了後の精製の多大な労力と時間が必要となる。これらの問題点を解決するために、糖鎖合成自動化、機械化を目的として、検討を行う。また、糖鎖ライブラリーの構築法について検討を行う。

4 研究成果：

糖鎖はグリコシル化反応、一時的保護基の除去反応の素反応の繰り返しからなる行程を経て合成される。生体内高分子であるペプチドや核酸においては自動合成機が市販されており、最近では受託合成も盛んになっており、生化学の分野に大きな貢献を果たしている。糖鎖合成を自動化する試みは1960年代にも行われたが、当時のグリコシル化反応の収率や基質一般性における限界により、しばらく研究はとだえていた。1994年 Danishefsky が彼らのグリカール法を固相反応に応用したことを契機として再び研究されるようになったものの、いまだ明確なビジョンは見えていない。糖鎖は自然界からの供給に限界があり、また、タンパク質や核酸と違い、分子生物学的手法により合成、増幅することはできない。有機合成的手法によれば、天然、非天然の構造に関わらず、充分量合成できる。

可溶性高極性である低分子量ポリエチレングリコール (PEG) を支持担体としてマニュアル操作により糖鎖合成を行う手法の開発を行っていた。本手法の特長は以下のとおりである。PEGの高極性により、反応後の目的物のみの単離が短いシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより簡便に行える。これは固相合成における濾過操作に相当する。固相合成法においては固相に基質を担持することにより、濾過を可能にする物理化学的性質を一定に揃え、かつ、他

の試薬と分離できるようにする。PEG の高極性により、目的物の物理化学的性質を一律に揃え、反応後の精製をルーチン化できる。また、反応系が均一系であるので、反応性を高いまま保つことができる。また、PEG に基質を結合させたまま、通常の NMR や MS、呈色反応により、反応追跡を行うことができる。

一連の糖鎖合成を自動化、機械化することは実用化の視点からも非常に意義深い。自動化を実現した経緯を以下に述べる。

まず、ひとつひとつのマニュアル作業を逐一、書き出し、デジタルカメラで撮影し、機械化において解決すべき点を、機械の設計、組み立てを行った島津製作所株式会社、およびエステック株式会社とともに洗い出した。その結果、機械操作においては、固体試薬を用いることができない、すなわち、乾燥に用いられる Na_2SO_4 や糖鎖合成において用いられるモレキュラーシーブは使用することができない制約があることが明らかになった。また、分液操作も機械化において困難であるとされたので、後処理における水の使用を行わないこととした。また、低温反応は機械に負担になることもあり、グリコシル化反応の温度は -20°C から室温付近がよいことも明らかになった。

以上の知見をもとに、機械化を目的として反応系を最適化することとした。加えてグリコシル化反応、一時的保護基の脱保護反応、キャッピング反応それぞれがお互いに干渉しないこと、シリカゲルカラムにおいての PEG 溶出極性において用いた試薬が混入しないこと、室温にて長時間安定である試薬のみを用いることが求められた。

	最適化前	問題点	最適化後
グリコシル化反応	チオグリコシドあるいはフッ化糖を糖供与体	固体試薬が使用できない 反応温度 -40°C	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などを活性化剤としてイミデートを糖供与体にする 反応温度 0°C
キャッピング反応	$\text{Ac}_2\text{O} - t\text{Pr}_2\text{Et}$	$t\text{Pr}_2\text{Et}$ がシリカゲル精製においてPEG画分に混入	Ethyl isocyanate formate (中性条件)に変更
脱保護反応	Pyridine- H_2O あるいは HDTG	水が使用できない HDTG は室温で不安定	Pyridine-MeOHに変更

そこで、糖供与体をチオグリコシドあるいはフッ化糖から可溶性の試薬のみを使用できるイミデートへと変え、また、一時的保護基であるクロロアセチル基の脱保護反応はピリジンメタノールにより行うこととした。キャッピング反応は中性条件において水酸基と速やかに反応するイソシアネートを用いることとした。

機械は、反応容器、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行う精製部、試薬、溶媒を保存する場所、ニードル(溶媒を注入する大容量ニードル、試薬を注入する小容量ニードル、反応溶液、精製液を移動する溶液ニードルの3種)、及びニードル洗浄部、熱循環制御ユニット、真空制御ユニット、動作制御部(PC, およびソフトウェア)から成る。



ソフトウェアはエクセルをインターフェースソフトとしており、ログファイルにより、動作確認や問題点の洗い出しができるようにした。また、有機化学者の視点にたち、反応追跡が可能であり、反応時間や温度などについてフレキシブルな対応が可能であることも考慮した。また、有機溶媒、酸性試薬に対する耐久性に優れた機械部品の選択や形状についても検討した。例えば、溶媒のキャップの直径の 1 mm の差がニードルをさす操作の再現性に影響することや、ニードルの穴を下部からサイドに変更することにより、セプタムの詰まりを防ぐことが明らかになった。

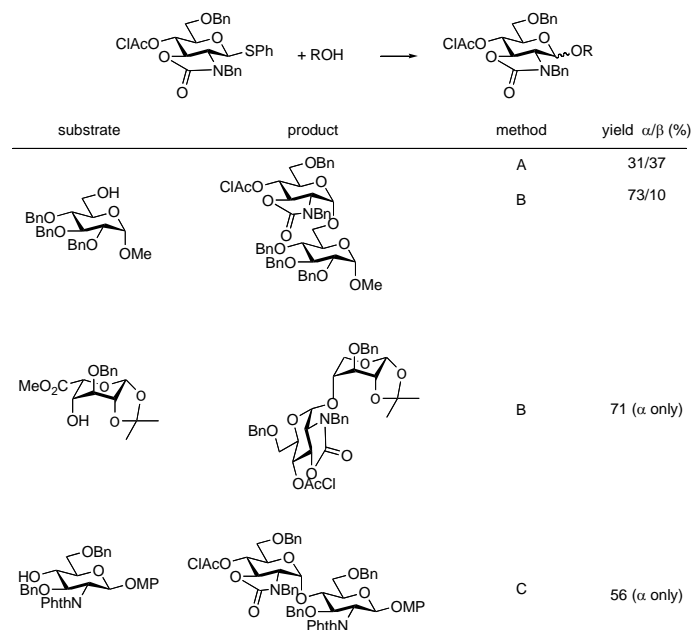
現時点においてマニュアルで行っていたグリコシル化反応、キャッピング反応、脱保護反応それぞれが進行することを確認している。機械化における反応条件設定を行っており、今後実際に糖鎖合成を行う予定である。

糖鎖合成自動化、機械化に関しては多段階合成の場合、途中で混合物を分離できないために、液相における合成よりもより厳密な立体制御のグリコシル化反応が必要となる。また、特に 2-amino-2-deoxy 糖に関しては、糖鎖合成化学の始祖である Lemieux や Paulsen がアジド基を保護基として糖鎖合成化学に導入して以来 40 年間、1,2-*cis* グリコシル化反応反応については解決されていない。2-アジド糖は立体選択性が充分ではなく、また、その合成法にも問題がある。

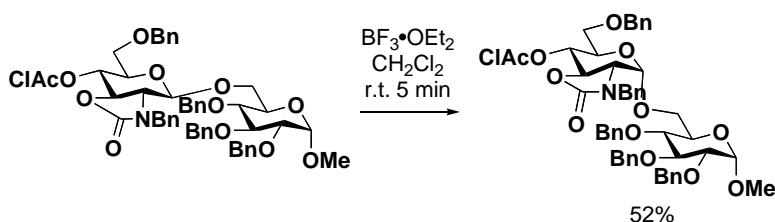
2, 3-trans アミノアルコールをオキサゾリジノンにして固定化することにより、ピラノース環にひずみを生じさせることにより α 選択性を増すことにした。検討の結果、この新規糖供与体は高い 1, 2-*cis* 選択性を示すことが明らかになった。

新規糖供与体は簡便に合成できる。また、反応性の高い糖受容体を用いてグリコシル化反応を行うと α 体と β 体の混合物を与えてしまうが、溶媒としてジオキサソートルエンを用いることにより、反応性の高い水酸基に対しても高い α 選択性を達成することができた。反応性の低い水酸基を糖受容体とすると、溶媒に関わらず、高い α 選択性を与えることも明らかにした。また、本糖供与体の特長としては、可溶性の糖供与体活性化試薬で活性化可能であり、0°Cから室温において反応できるので、機械化、自動化に適した糖供与体である。また、糖受容体として用いたもののなかには医薬品として用いられているヘパリン合成に有用である化合物を含んでおり、更なる展開を目指す予定である。

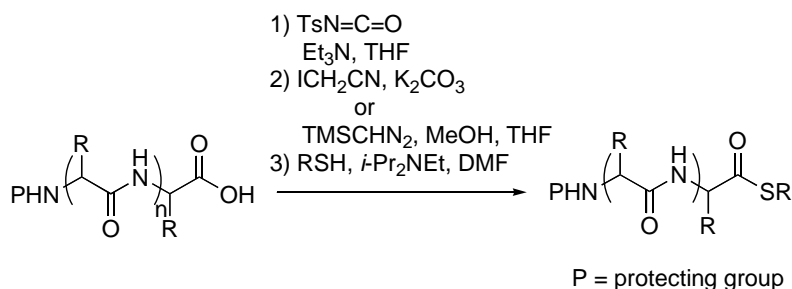
非常に興味深いことに、このひずんだ構造を持つ糖構造はたとえ β 体が生じたとしても、比較的弱い酸性条件において熱力学的に安定である α 体に異性化できる。このような弱い酸性条件において異性化する糖ユニットは初めて見出されたものである。このアノメリゼーションはオキソカルベニウムイオンを介するものであると想定できるが、一方、同じようにオキソカルベニウムを与えるはずのグリコシル化反応においての活性化については反応性が高くない。現在、この相反する反応機構について解明中である。



methods: A) AgOTf, PhSCI, DTBMP, CH₂Cl₂, rt. B) AgOTf, PhSCI, DTBMP, dioxane-toluene (3:1), 0 to rt. C) N-(Phenylthio)- ϵ -caprolactam, Ti₂O, CH₂Cl₂, rt.

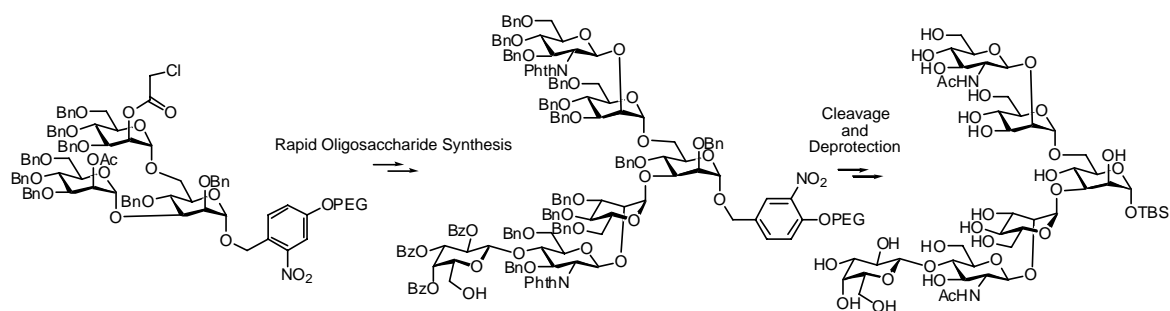


糖鎖合成から複合糖質合成への展開は非常に興味深い。生体内においては糖鎖は何らかの生体内分子と結合して複合糖質として存在している。特に糖タンパク質はポストゲノム時代の研究テーマとして注目されるであろう翻訳後修飾を持つ。また、現在の分子生物学的手法においては均一な糖タンパク質を供給できない。そこで、均一な糖鎖を持つ糖ペプチドや糖タンパク質を合成することは非常に大きな意味を持つと思われる。現在のペプチド化学において native chemical ligation 法や block 合成においてチオエステルは非常に大きな役割を持つ。しかし、現在一般的に広く用いられている Fmoc 固相合成法においては Fmoc 除去時の塩基性条件においてチオエステル部の不安定性に問題があり、合成に困難が生じている。この問題点を解決すべく種々の検討が行われているが、一長一短がある。我々はカルボン酸に *p*-toluenesulfonyl isocyanate を塩基性条件において作用させ、ペプチド側鎖官能基を損なうことなく、トシルアミドを温和な条件において合成する手法を開発した。ヨードアセトニトリルやトリメチルシリルジアゾメタンにより、トシルアミドをアルキル化し、チオールを塩基性条件により作用させることにより、チオエステルを合成できる。本手法は糖ペプチドにも応用可能であった。通常の Fmoc 法によるペプチド合成、切り出し後、チオエステルへと変換できる一般性の高い手法であり、糖ペプチド合成へも応用できると考えている。



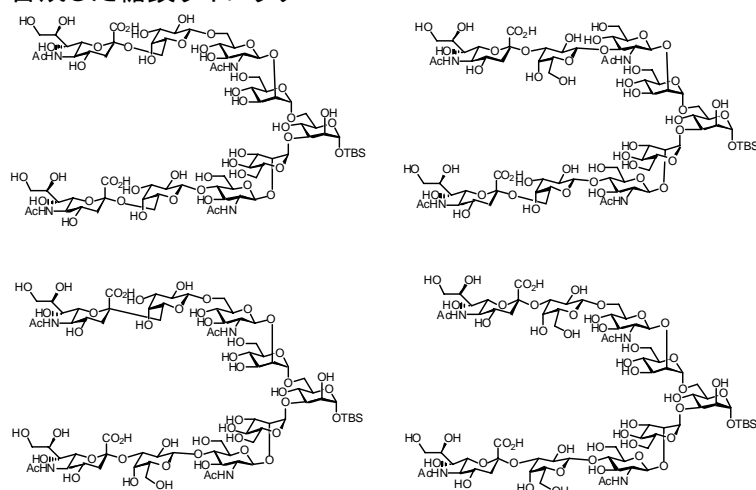
また、本手法によれば、チオエステル部のアルキル、アリアル部に様々な修飾を行ったチオールを導入できる。この手法を用いて、one-pot において one-pot において2回 block coupling を行うことが可能であった。ペプチド合成においてはその性質に起因する精製の難しさなどを考慮すると本手法は非常に有効であると期待できる。

また、実験室におけるマニュアル合成によりタンパク質 *N*-結合型糖鎖 Complex タイプの迅速系統的合成を行った。PEGを用いる糖鎖迅速合成において6糖の合成に成功し、さらにこの6糖をもとにして糖転移酵素の基質特異性を利用しての糖鎖ライブラリーの合成を行った。末端シリル基はアノマー位の保護基としてと同時に、疎水性タグとしてはたらき、酵素、糖供与体を逆相カラムクロマトグラフィーにより単離する場合に有用であった。



以上、糖鎖自動合成を主目的として、糖鎖自動合成機の設計、実現、また、新規立体選択的糖供与体の開発、複合糖質合成への展開を行うことができた。

合成した糖鎖ライブラリー



5 自己評価：

糖鎖自動合成機に関して実現化を達成し、素反応に関して条件設定を行った。実現にあたっては非常に優れた外部協力者を得ることができた。今後は素反応を組み合わせる糖鎖合成を行う。

また、高分子担体を用いて合成した6糖を基にして、酵素の基質特異性を利用して糖鎖ライブラリーを合成することに成功した。また、糖鎖合成から、ペプチドが結合した複合型糖鎖の合成への発展の足がかりをつかむことができた。

研究当初には考えていなかったアミノ糖に関する新規 1,2-*cis* グリコシル化反応を見出すことができた。この反応は有用性のみならず、メカニズムの観点からも現時点で説明できない部分があり、非常に興味深く、今後発展させていく予定である。

これらの結果をもとに、今後、得られた新規 1,2-*cis* 選択的と自動化を組み合わせる

リコサミノグリカンのような生理活性を持つ糖鎖の自動合成を目指す予定である。

迅速合成系において、世界的に 1,2-*cis* グリコシドの形成、分岐型糖鎖の合成については未解決の問題となっている。リアルタイムモニタリングを行いながらの分岐型糖鎖の迅速合成については反応条件を見出したものの、複雑な構造を持つ糖鎖の合成には至っていないが、今後これらの方法論を組み合わせ、糖鎖合成を行いたい。

6 研究総括の見解：

タンパクの固相自動合成は広く行われているが、糖鎖にはこの方法は適用し難い。本研究では、高分子であるポリエチレングリコールを基盤として順次糖鎖を延長する方法を開発した。この方法で糖鎖ライブラリー構築への利用に成功した。また、本方法を改良し、糖鎖の自動合成装置を開発した。他の多くの研究がメリットを受ける成果であり高く評価される。

7 主な論文等：

さきがけの成果を発表した論文、特許、受賞、招待講演等の件数および主要なもの（5件以内）をそれぞれ分けて（論文、特許、受賞、招待講演等に分類して）記載する。

論文

1. Shinya Hanashima, Shino Manabe, Kei-ichiro Inamori, Naoyuki Taniguchi, Yukishige Ito, “Synthesis of Bisubstrate Type Inhibitor of N-acetylglucosaminyltransferases using Polymer-resin Hybrid Strategy” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 5674-5677.
2. Shinya Hanashima, Shino Manabe, Yukishige Ito, “Divergent Synthesis of Sialylated Glycan Chains: Combined Use of Polymer Support, Resin Capture-release and Chemo-Enzymatic Strategies” *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 4218-4244.
3. Shinya Hanashima, Kei-ichiro Inamori, Shino Manabe, Naoyuki Taniguchi, Yukishige Ito, “Systematic Synthesis of Bisubstrate-Type Inhibitors of N-acetylglucosaminyltransferases” *Eur. Chem. J.* in press.
4. Shino Manabe, Tomoyuki Sugioka, Yukishige Ito, “Synthesis of Peptide Thioesters Compatible with Solid-Phase Fmoc methodology”, *Peptide Science*, in press.

特許

発 明 者：眞鍋史乃、山口真範、花島慎弥、伊藤幸成、田中浩二、濱崎勇二

発明の名称：糖鎖合成方法および糖鎖自動合成装置；2004-320361

出 願 人：独立行政法人理化学研究所、科学技術振興機構、株式会社島津製作所

出 願 日：2004年11月4日出願

発 明 者：眞鍋史乃、山口真範、伊藤幸成

発明の名称：糖鎖合成におけるキャッピング試薬；2004-363017

出 願 人：科学技術振興機構、独立行政法人理化学研究所

出 願 日：2004年12月25日出願

発 明 者：眞鍋史乃、杉岡智教、伊藤幸成

発明の名称：ペプチドチオエステルの新規合成法

出 願 人：独立行政法人理化学研究所、科学技術振興機構

出 願 日：2005年10月22日出願

発 明 者：眞鍋史乃、石井一之、伊藤幸成

発明の名称：cis グリコシドを与える新規糖供与体

出 願 人：独立行政法人理化学研究所、科学技術振興機構

出 願 日：2006年2月22日出願

招待講演

1. 「糖鎖固相合成のルネッサンス」、近畿化学協会ロボット・マイクロ合成研究会10回公開講演会、2003年8月、大阪
2. 「高分子担体／固相糖鎖合成における新手法の開発」、第53回高分子学会、2004年9月、札幌
3. 「糖鎖固相合成のルネッサンス」、第14回光学活性化合物シンポジウム、東京、2004年10月

1. 研究課題名: 蛋白核外移行を制御する生物活性物質の合成

2. 研究者氏名: 村上 啓寿

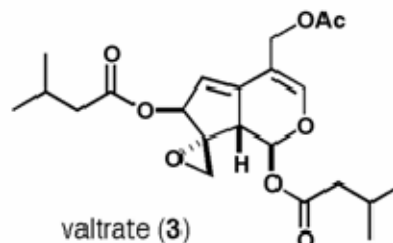
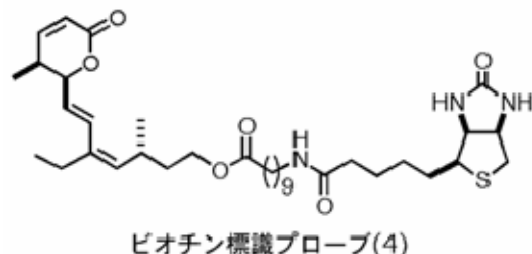
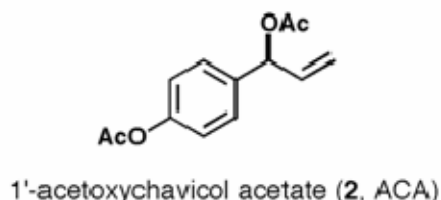
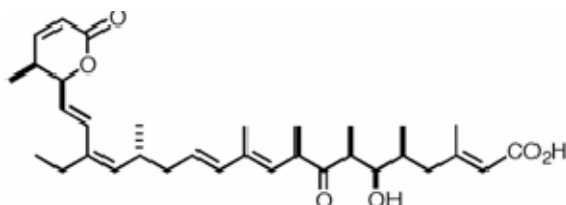
研究員: 金子 雅文 (研究期間 H.15.4.1~H.18.3.31)

研究員: 清水 伸泰 (研究期間 H.15.7.1~H.17.6.30)

3. 研究のねらい

最近の分子生物学の進歩に伴い、多数の蛋白の機能が急速に解明されている。エイズウィルスやがん細胞においては、パスポートのような役割を果たす特定のアミノ酸配列(核外移行シグナル、以下 NES と略す)を有する蛋白が核から細胞質へと輸送され、その蛋白が細胞質で機能することにより自らの増殖に関与していることが解明された。本プロジェクトでは、薬用植物からこれらの蛋白の核から細胞質への移行過程を制御する化合物を見出し、その分子をシーズ(種)と位置づけ、より作用の増強された抗エイズ薬や抗がん剤に繋がるリード化合物の合成を行う。

4. 研究成果



核外移行シグナル(NES)を有し重要な疾病に関与する蛋白として、エイズウィルスの複製に関与する Rev 蛋白や化学療法剤の効果の乏しいがん細胞の増殖に関与する MAPKK が明らかにされている。これまで NES 含有蛋白の核外移行阻害物質としては、放線菌の産生成分である leptomycin B(1, LMB)が知られていたが、合成や化学修飾による構造変換が極めて困難であることから、本化合物をシーズとする医薬リード化合物の探索は検討されなかった。そこで、著者は、NLS、NES および GFP(green fluorescence protein) の融合タンパク質を発現させた分裂酵母を用いて、これまで人類により服用経験のある薬用植物から新規 NES 含有蛋白核外移行阻害天然物の探索を行い、新規活性成分として 1'-acetoxychavicol acetate (2, ACA)および valtrate (3)を発見した。また、2 および 3 は、宿主細胞であるリンパ球細胞にほとんど傷害性を示すことなく、それぞれ 2 μ M および 1 μ M の濃度で HIV-1 ウィルスの増殖を 81%, 90%阻害した。また、両者は、MAPKK

が活性化されている腫瘍細胞株に対して、低濃度で選択的な生育阻害を示すことも明らかにした。

LMB は α,β -不飽和ラクトン構造を有しており、NES 含有蛋白の輸送担体 CRM1 の 529 番目の Cys 残基のチオール基が Michael 付加反応を起こすことで共有結合を形成し、核外移行阻害作用を示すことが報告されている。そこで、両者の作用機序を比較解析することを目的として、ストレプトアビジンに対して高い親和性を示すビオチンで標識したプローブ分子(4)を合成し、2 および 3 との競合実験を行った。その結果、両者も LMB と同様に、CRM1 の 529 番目の Cys 残基のチオール基と共有結合を形成し、NES 含有蛋白の核外移行を阻害することを証明した。また、両者と *N*-acetyl-L-cystein methyl ester との反応成績体を解析し、2 の 1-acetoxy-2-ene 構造および 3 のエポキシ部分が活性発現に必須の構造部位であることを明らかにした。

続いて、ACA(2)の不斉合成法を確立し、各種合成アナログの構造活性相関解析の結果、1' 位の立体配置および 4 位アセトキシル基の加水分解が 2 の活性発現に重要であることを見出した。さらに、より活性の増強された合成アナログの論理的な設計を目指し、以下の検討を行った。各種合成アナログの 4 位アセトキシル基の加水分解時の活性化エネルギーを分子軌道法を用いて計算したところ、活性との間に良好な関係が観察された。本加水分解においては、芳香環上の置換基が特に大きく影響することが推察されたことから、活性化エネルギーを基に強力な活性を示すと考えられるハロゲンアナログを設計した。このようにして設計したハロゲンアナログを合成し、それらの NES 含有蛋白核外移行阻害活性を評価したところ、シーズとして位置づけた天然物である ACA(2)より 50 倍強い活性を示す化合物を創製することができた。

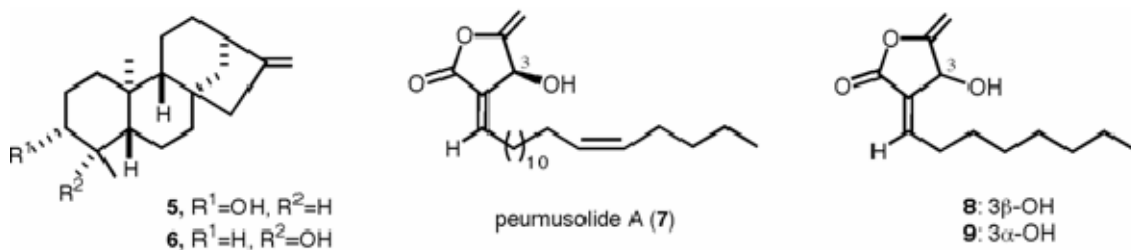
一方、上記活性天然物の標的蛋白である CRM1 については、立体構造既知の相同性の高い蛋白は見出されていなかった。そこで、京都大学薬学研究科の仲西先生との共同研究により、フォールド認識法によって CRM1 のモデル構造を構築し、分子動力学計算によりドッキングスタディを行ったところ、合成アナログの活性と計算した相互作用エネルギーに良好な相関性が見出された。さらに、本結合様式モデルを用いて、相互作用エネルギーの低い 1' 位の置換基の異なる活性増強アナログを設計・合成したところ、合成したアナログは予想通り、2 より活性が約 2 倍上昇していた。以上の結果から、ACA(2)の各種アナログを用いて構築した CRM1 と 2 の結合モデルは、活性アナログ設計の有用なツールとなることが証明された。

一方、valtrate (3)については、不斉 Diels-Alder 反応を鍵反応とする光学活性イリドイドの基本骨格の構築法を確立し、5,6-dihydrovaltrate の合成を達成するとともに、本合成アナログが天然物 3 と同程度の NES 含有蛋白核外移行阻害能を有することを見出した。3 は、不安定なヘミアセタールがエステル化された化合物であり、3 の脱アシル化体は不安定で単離できない。それゆえ、3 からの各種アナログの合成は、極めて困難であると思われる。今回合成した 5,6-dihydro アナログが天然物 3 と同程度の活性を示したことから、3 の各種アナログの合成の道が開かれたと考え

られる。

上述の2化合物(2,3)は、いずれも輸送担体であるCRM1の529番目のシステイン残基上のチオール基と結合し、NES アンタゴニスト作用により蛋白核外移行阻害作用を示すことが明らかにされた。そこで、これまで全く見出されていないNES 非アンタゴニスト作用 MAPKK 核外移行阻害剤の探索に着手した。まず、アッセイ法としては間接蛍光抗体法を利用し、MAPKKの局在化を直接観測する方法とした。そして、本アッセイ法で活性を示し、前述の分裂酵母のアッセイ法では活性を示さない化合物をNES 非アンタゴニスト作用 MAPKK 核外移行阻害物質として探索した。本評価系を用いて、薬用植物から活性物質の探索を行った結果、中央アフリカ薬用植物 *Annona senegalensis* から活性化合物として2種の *ent*-kaurenol(5,6)を同定した。また、南米産薬用植物 *Peumus boldus* MOLINA.から *peumusolide* A(7)と命名した活性新規化合物を単離した。これら3種のNES 非アンタゴニスト作用 MAPKK 核外移行阻害物質は、間接蛍光抗体法の系において50 μ M(5,6)、5 μ M(7)の濃度で完全にMAPKK核外移行を阻害した。また、プローブ分子4を用いた競合実験においてCRM1との結合に競合しないことが判明し、LMBや2,3と明確に作用機序が異なることを証明した。また、これらのうち7は、MAPKKが高度に活性化された細胞株に対して選択的な生育阻害作用を示すことも明らかにした。

さらに、動物モデルでも効果を示す適度な疎水性を有するアナログを設計し、それらの3位の両エナンチオマー(8,9)を合成したところ、3S配置の立体異性体8が天然物 *peumusolide* A(7)とほぼ同程度のMAPKK核外移行阻害活性を示すことが判明した。また、8は9と比較して4倍強い活性を示したことから、3位立体配置が活性に重要な関与をしているとともに、側鎖二重結合および長鎖アルキル側鎖が活性に影響を及ぼさないことを明らかにした。



5. 自己評価

ACA(2)については、合成した各種アナログの構造活性相関の結果から、分子軌道計算による活性化エネルギーを基にしたアナログの論理的な設計法を見出し、シーズとした天然物より50倍活性の増強された化合物を見出すことができた。また、立体構造既知の相同性の高い蛋白が知られていないNES含有蛋白の輸送担体CRM1の立体構造モデルをフォールド認識法によって構築し、各種合成アナログのドッキングスタディーにより、構築したモデルの妥当性を検証すること

ができた。この立体モデルは、新規抗 HIV 薬や抗がん剤のリード化合物探索にも有効であると考えられ、各種アナログの合成と生物活性の評価の産物である。また、valtrate(3)についても、その 5,6-dihidro 体が天然物と同程度の活性を示すことを明らかにし、各種アナログの合成が可能な柔軟性のある合成ルートを確立でき、先に構築した CRM1 立体モデルを用いた論理的な活性増強アナログの創製が強く期待される。

さらに、NES 非アンタゴニスト様 MAPKK 核外移行阻害物質を世界で始めて見出し、それらが抗がん剤のシーズ分子となることも明らかにすることができた。特に、peumusolide A(7)からは、動物モデルでも有効な疎水性を示すアナログを最終段階でようやく見出すことができた。

当初、動物モデルでも活性を示す医薬リード化合物の合成を目標としてきたが、目標地点まで到達したとは言い難い。しかしながら、有望なリード化合物の発見に繋がった論理的なデザインも可能になったことから、迅速かつ正確な医薬リード化合物の創製が可能になったと考えている。

6. 研究総括の見解

新しい着眼点で薬剤開発を行った。エイズウイルスやガン細胞の増殖抑制のため、タンパクの核外移行を阻害する方法を明らかにした。とくに薬用植物から見出した天然物をシーズ分子とし、新たな作用機構をもつリード化合物の呈示に成功した。将来の結実が期待され高く評価される。

7. 主な論文等

特許出願

1. 村上啓寿、田村理、抗 HIV 化合物とその利用、科学技術振興機構、2003.12.16 出願(特願 2003-418796)。
2. 村上啓寿、田村理、MEK 核外移行阻害剤とその利用、科学技術振興機構、2003.12.16 出願(特願 2003-418797)。
3. 村上啓寿、田村理、Rev 蛋白核外移行制御物質の新規アッセイ法、科学技術振興機構出願日:2004.4.28 出願(特願 2004-134589)。
4. 村上啓寿、田村理、1'-(S)-アセトキシシャビコールアセテートの立体選択的化学合成法、科学技術振興機構、2005.1.31(特願 2005-23641)。
5. 村上啓寿、田村理、新規 MAPKK 核外移行阻害物質とその利用、科学技術振興機構、2005.1.31 出願(特願 2005-23645)。

招待講演

1. 薬用植物由来の核外移行シグナル受容体阻害成分の探索、第39回植物化学シンポジウム、

東京、2002年11月

2. 核外移行シグナル含有蛋白を標的とする生物活性天然物の探索、日本薬学会東海支部特別講演会、名古屋、2003年2月

3. 蛋白核外移行を制御する分子の探索、日本薬学会第124年会ミニシンポジウム：薬学における生命志向型化学、大阪、2004年3月

4. Synthesis of probe molecules derived from biologically active natural products、3rd Japan-Korea Young Scientists Meeting on Bioorganic and Natural Products Chemistry、三田、2005年9月

1 研究課題名: スピン非局在型有機中性ラジカルの創製とその電子構造・物性の解明

2 研究者氏名: 森田 靖

グループメンバー: 福井晃三(平成 15 年 1 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日)
槇 優 (平成 15 年 10 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日)
Md. Taifur Rahman(平成 15 年 11 月 1 日～平成 16 年 10 月 31 日)

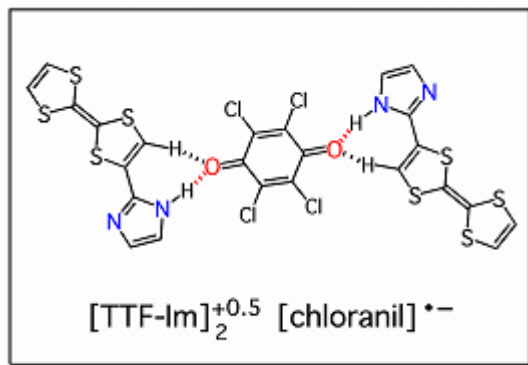
3 研究のねらい:

有機フリーラジカルなどの開殻有機分子は、不安定な短寿命の化学種として認識されてきたが、有効な安定化を施すことにより、新しい機能性材料の源として現在注目を集めている。この分野の研究の基盤を充実させるためには、開殻有機分子の集合化のための新しい設計指針の案出、分子骨格・電子構造的に新規な化合物の開発が不可欠である。本研究課題では、電荷移動錯体中における水素結合の電子的効果に基づく開殻有機分子の合成と物性の制御に着目した研究を行った。また、電子スピンの分子骨格全体に広く非局在化した平面および曲面構造を有する安定な開殻有機分子の合成と、電子スピンの密度分布のトポロジックな対称性に着目した物性発現を目指した。その結果、従来から知られていた開殻有機分子では達成されていなかった新しいいくつかの興味深い物理化学的現象を見出し、さらにその機構も明らかにすることができた。

4 研究成果:

4-1 水素結合による開殻有機分子の集合化と金属的電導性の発現

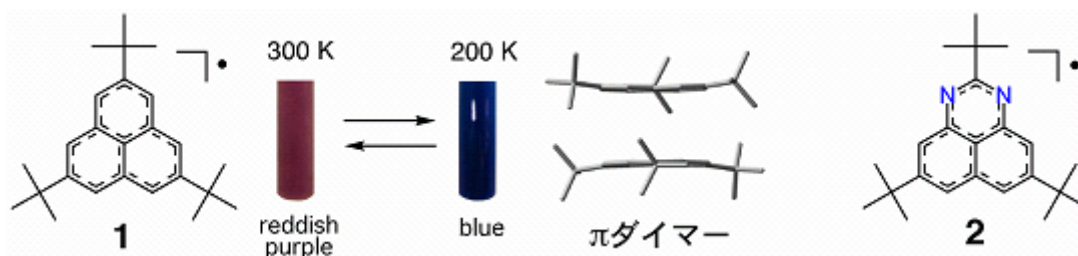
電荷移動(CT)錯体における構成分子のイオン化度は、構成分子個々の電子供与能と受容能の関係によって主に規定されており、その度合いによって錯体の電気伝導性が予想できるほどこれまでの実験結果は蓄積されている。我々は、分子間水素結合を活用することにより、従来の経験則からは電動度の低い半導体あるいは絶縁体になることが予想される構成分子を用いても、高電動性を発現する新しい分子設計指針を提唱した。すなわち、CT錯体中における水素結合の電子的な効果を利用し、構成分子の組成とイオン化度を制御するというアイデアである。さらに、この電子的効果を活用した水素結合型の分子性金属の創出にも成功し、新しい有機電子材料開発のための複合物性発現に向けた研究の端緒を切り開いた。



4-2 電子スピンの関与したサーモクロミズムと作用機構の分子レベルでの解明

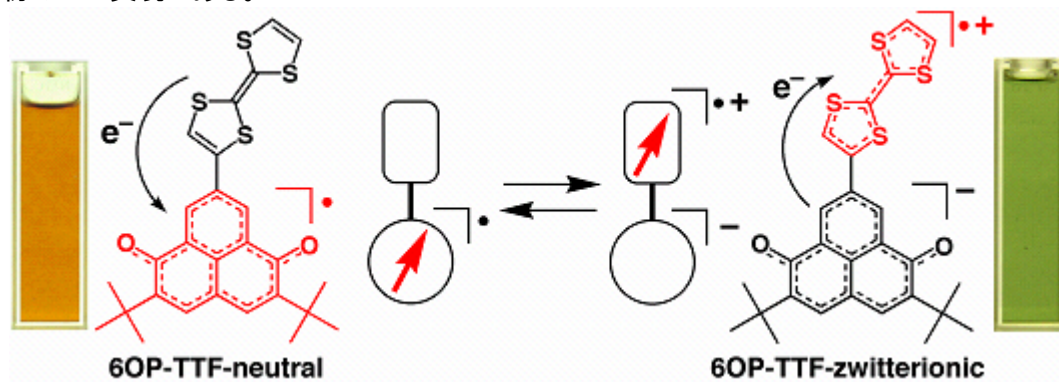
我々が設計・合成した三つの π -ブチル基を有するフェナレニル誘導体 1 およびその骨格上に二つの窒素原子を導入した誘導体 2 は、分子内に広く非局在化した電子スピンと高いスピン分極構造を有し、空気中でも取り扱うことが可能なほど安定な中性ラジカルである。従来の中性ラジカルには無いこのような特徴を反映し、溶液中において 1 および 2 は、サーモクロミズムを伴った興味深い会合挙動を示すことを見出した。ESRやUV-visスペクトルのみならず、開殻分子の研究にはほとんど用いられてこなかった質量分析法や溶液NMR法を積極的に活用した結果、1 では π ダイマーとモノマー間、2 では σ ダイマーとモノマー間にそれぞれ熱平衡が存在することでサーモクロミズムが発現することを明らかにし、中性ラジカル会合体におけるヘテロ原子効果や芳香族性についての初めて議論を展開した。さらに、結晶状態では温度による色の変化を示さない 1

と対照的に、2 は単結晶におけるサーモクロミズムを示した。詳細な結晶構造解析および単結晶を用いた偏光吸収スペクトルから、その起源を分子レベルで明らかにした。このサーモクロミズムは、連続的な色調変化が特徴であり、開殻有機分子結晶においては世界で初めての例である。色と磁性の二つの因子が外部の熱エネルギーにより制御可能な複合物性を有しており、分子磁気温度センサー等への応用が期待される。



4-3 純有機開殻分子におけるスピン中心移動型のスピンスイッチングシステムの創製

フェナレニルラジカルに二つの酸素原子を置換基として導入した 6-オキソフェナレノキシラジカル(6OP)は、溶液および固体状態での高い安定性に加えて、電子スピンの非局在性と分極性、およびクロラニルと同程度の高い電子受容能を有している。穏和な環境変化によるスピン密度分布のスイッチングの実現を目的として、代表的な電子供与体であるテトラチアフルバレン(TTF)を導入した 6OP-TTF を設計・合成した。電気化学的測定の結果、6OP-TTFは溶媒分子との水素結合またはプロトン化により、TTF部位の酸化電位と6OP部位の還元電位の差が大きく変化することがわかった。このような溶媒効果を強く反映し、トルエン中では中性ラジカル構造を、トリフルオロエタノール中では両性イオン型ラジカル構造を有していた。さらに、混合溶媒中での二種類のラジカル間の温度制御によるスイッチングを検討した結果、50 K というわずかな温度差での100%変換を達成した。純有機開殻分子を基盤としたスピン中心移動型のスピンスイッチングシステムの初めての実現である。



6OP-TTFが示す溶媒変化および温度変化によるスピン中心移動現象と色の変化

4-4 曲面π拡張共役型の安定中性ラジカルの開発とその物性の解明

フラレン C_{60} やカーボンナノチューブの発見により、平面状のπ共役系化合物の世界の他に曲面状のπ共役系化合物の存在が広く認識され、近年その合成や物性がクローズアップされている。これらの分子における曲面π共役電子構造の電子状態や分子間相互作用を解明するために、 C_{60} の部分骨格であるコラヌレンを基盤にした曲面π拡張共役型の中性ラジカルを分子設計した。そして、コラヌレンの曲面π共役系に電子スピンの大きく流れ込んだ中性ラジカルを合成・単離することに初めて成功した。コラヌレン曲面π共役上の電子スピンは、5員環を含む非交互炭化水素構造の特徴からコラヌレンの片側部分に偏る傾向があることを明らかにした。さらに我々は、フェナレニルをコラヌレン骨格に組み込んだ曲面π拡張共役分子を設計し、アニオン体を安定に発生させることに成功した。各種NMR測定および理論計算から、フェナレニルアニオンの性質を色濃く反映した電子構造を有しており、曲面π共役を有するフェナレニルシステムの初めての合

成に成功した。

4-5 ニトロニルニトロキシドの新規な分子間相互作用様式の解明

ニトロニルニトロキシド(NN)は、スピン局在型安定中性ラジカルの代名詞とも言える開殻有機分子システムであり、初めての有機強磁性体の構成成分として広く知られ、関連の論文数は年々加速度的に増加している。私たちは、このNNに関して長年明らかにされてこなかった二つの重要な分子性錯体を見出した。(1)face-to-face型構造を有するNN会合ダイマーの生成:一般的なNN誘導体であるフェニル置換体(PNN)のトルエン溶液は、二分子が会合した三重項ダイマーの明瞭なESR信号を与えた。微細構造および超微細構造の詳細な解析から、反転中心を有するface-to-face型ダイマーであることがわかった。PNN以外のNN系ラジカルも類似の三重項シグナルを常に与える可能性があるため、NNを用いた高スピン分子の研究には、三重項ESRスペクトルの正しい帰属と解釈が不可欠であるという注意を初めて喚起した。(2)NNとヨウ素による分子性錯体の生成:芳香族化合物の酸化剤としてよく用いられるヨウ素分子をPNNのトルエン溶液に共存させると、上記の三重項スペクトルが消失し新たに幅広い吸収が現れた。パルスESRを用いた電子スピンニューテーション法による測定および結合定数や g 値の解析から、この化学種はヨウ素分子によるPNNの酸化反応によって生成すると考えられるジラジカル分子ではなく、スピン量子数 $S = 1/2$ のPNNとヨウ素との分子性錯体(PNN-I) $_2$ であることを明らかにした。

5 自己評価:

開殻有機分子は、そのスピンの広がりにより、スピン局在型と非局在型に分類される。我々の研究対象は主に、スピンが分子骨格全体に広く非局在化している安定な開殻有機分子であり、その合成・単離は、世界的にも希少な成功例となっている。ヘテロ原子効果、トポロジーの対称性、中性ラジカル会合体における芳香族性、スピン中心移動、中性ラジカル単結晶の連続的なサーモクロミズム、曲面 π 拡張共役上のスピンの挙動等、古くから研究されてきたスピン局在型の開殻有機分子には無い基礎化学的にも新しい重要な概念、現象を見出すことができた。また、特許戦略の関係からここには書くことができない重要な成果も得ることができ、当初の目標の多くを達成できたと考える。精密有機合成化学出身の本研究者がこれらの成果を得られた最大の理由は、物理化学で博士号を取得したグループメンバー(博士研究員)と机を並べて毎日密接に議論・研究できたことである。真に学際的な新研究分野を開拓するには、異分野間の緊密な共同作業・研究が不可欠であると再確認した。フェナレニルラジカルをピラミッド型に π 拡張したトリアンギュレン分子をさらに二次元 π 拡張した高スピン非ケクレ型縮合多環芳香族炭化水素の合成については、約半年間試行錯誤した。しかし、その目的遂行のための端緒にも到達できなかった。精密有機合成化学の力量が問われる今後の重要なターゲットであると認識している。

大きな π 電子システムを有しスピンが広く分子骨格全体に非局在化した安定な開殻有機分子についての研究は、世界的に見てもまだ5~6年が経ったところであり、未知の性質、興味深い固体物性の発現の可能性は大いにある。有機合成化学者に課せられた役割は、スピンを基盤にした斬新かつ複合的な物性発現のための分子設計・合成である。スピン非局在型の開殻有機分子に関する研究は、基礎学問的にも応用・物性を指向した研究としても重要であり、今後の有機化学の一つの大きな潮流となると確信する。

最後になるが、本研究課題の推進に大きく貢献してくれた所属研究室の4人の博士後期課程学生が学位を取得し、アカデミック(日本学術振興会特別研究員-PD 2人、広島大学大学院工学研究科助手および大阪市立大学大学院理学研究科助手内定)の道に進んでくれたことは、教育者としても望外の喜びである。

6 研究総括の見解:

長い歴史がある安定な有機中性ラジカルの研究に大きな進展をもたらした。従来不安定とされていたスピン非局在型ラジカルの立体障害による安定化に成功した。これらのラジカルの溶液状態の温度による変化を明らかにし、サーモクロミズムの新しい型を創出した。新しい分子結晶性2次電池の開発など有機物質による電池という新領域を開いた点も高く評価できる。

7 主な論文等:

論文(計12件)

1. "Aromaticity on the Pancake-Bonded Dimer of Neutral Phenalenyl Radical as Studied by MS and NMR Spectroscopies and NICS Analysis", Suzuki, S.; Morita, Y.; Fukui, K.; Sato, K.; Shiomi, D.; Takui, T.; Nakasuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2530-2531.
2. "Spin Transfer and Solvato-/Thermochromism Induced by Intramolecular Electron Transfer in A Purely Organic Open-Shell System", Nishida, S.; Morita, Y.; Fukui, K.; Sato, K.; Shiomi, D.; Takui, T.; Nakasuji, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7277-7280
3. "Hydrogen-Bonded Networks in Organic Conductors: Crystal Structures and Electronic Properties of Charge-Transfer Salts of Tetracyanoquinodimethane with 4,4'-Biimidazolium having Multi Protonated States", Morita, Y.; Murata, T.; Fukui, K.; Yamada, S.; Sato, K.; Shiomi, D.; Takui, T.; Kitagawa, H.; Yamochi, H.; Saito, G.; Nakasuji, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2739-2744
4. "A Purely Organic Molecular Metal Based on a Hydrogen-Bonded Charge-Transfer Complex: Crystal Structure and Electronic Properties of TTF-Imidazole-*p*-Chloranil", Murata, T.; Morita, Y.; Fukui, K.; Sato, K.; Shiomi, D.; Takui, T.; Maesato, M.; Yamochi, H.; Saito, G.; Nakasuji, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6343-6346
5. "The First Bowl-Shaped Stable Neutral Radical with a Corannulene System: Synthesis and Characterization of the Electronic Structure", Morita, Y.; Nishida, S.; Kobayashi, T.; Fukui, K.; Sato, K.; Shiomi, D.; Takui, T.; Nakasuji, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1397-1400

特許

「分子結晶性二次電池」

特願2006-47614号

森田 靖、岡藤武治、佐藤正春

受賞

1. 2004-2005年大阪大学英文研究年報(Annual Report)論文100選
受賞題目:A Purely Organic Molecular Metal Based on a Hydrogen-Bonded Charge-Transfer Complex: Crystal Structure and Electronic Properties of TTF-Imidazole-*p*-Chloranil
Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 6343-6346
2. 第2回有機合成化学協会関西支部賞
受賞題目:フェナレニル系安定開殻有機分子の開発
3. Fifteenth International Conference on Organic Synthesis、Very important paper 賞
受賞題目:Stable Phenalenyl Anion Derivatives: Syntheses and Crystal Structures of Hexaazaphenalenyl Anion Salts

招待講演

1. "Exploring Design Criteria for Molecular Conductor: New Roles of Hydrogen Bonding in Charge-Transfer Complex", The 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、symposium No. 115 entitled "Science and Engineering of the Future with Multifunctional Conducting Molecular Materials"、2005年12月15~20日、米国ハワイ州ホノルル
2. "Hydrogen-Bonded Charge-Transfer Complexes of TTFs Containing Nucleobase or Imidazole Moiety", The Fifth International Symposium on Crystalline Organic Metals, Superconductors and Ferromagnets、2003年9月21~26日、Port-Bourgenay, France

研究課題別評価

1 研究課題名：新しいリビングラジカル重合による有機ナノ分子合成

2 研究者氏名：山子 茂

研究員:Ho-Gyun Kim(研究期間 H.15.5~H.15.7)

研究員:Biswajit Ray(研究期間 H.16.3~H.17.2)

研究員:Na Pan(研究期間 H.17.4~H.18.3)

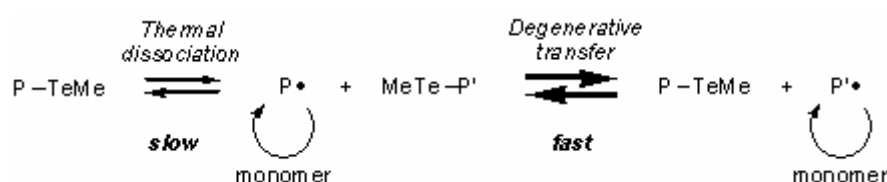
3 研究のねらい：

大きさと構造が高度に制御されたマクロ分子の合成法の開発は、ナノサイエンス、ナノテクノロジーの基盤となる重要な課題である。リビングラジカル重合は多くの極性官能基と共存できるラジカル重合の特長を活かしつつ、分子構造の精密制御を可能にする重合法であり、新しい機能や従来品を凌駕する機能を持つ機能性ナノ構造有機材料の合成法として大きな威力を示すことが期待されている。本研究では、当該研究者が開発した有機テルル化合物を用いるリビングラジカル重合法 TERP を基盤として、この方法を実践的に利用するための問題点の解決を図ると共に、基礎化学の見地から、生成する重合体の分子量およびその分布をさらに高度に制御する方法の確立を図った。そして、開発した方法を利用して、構造の制御された有機材料、有機-無機ハイブリッド材料などのナノ構造材料を創製することを目指した。

4 研究成果：

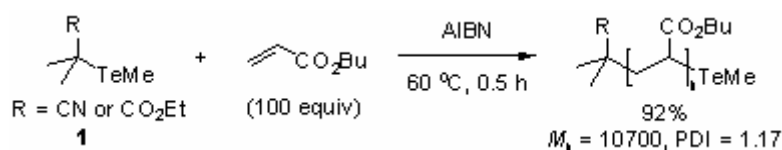
(1)TERP の重合機構の解明

当時開発していた TERP(第1世代)を実践的に使うための大きな問題点として、重合条件に高い温度と長い時間を必要とする点で挙げられた。この点の解決と共に、より高度に重合を制御できる開始剤の設計を目指し、反応動学的な手法を用いて TERP の反応機構の解明を行った。その結果、TERP が熱解離機構と交換連鎖機構の二つの活性化機構で進行していることを明らかにした(下図)。熱解離機構は炭素-テルル結合の熱解離により炭素ラジカルが生成する機構であり、交換連鎖機構は重合末端ラジカルと有機テルル化合物との間のテルルグループ移動反応に基づく有機テルル化合物の活性化機構である。さらに、実験結果は二つの活性化機構のうち、交換連鎖機構が主な活性化機構であることを強く示唆していた。すなわち、ひとたび熱解離により有機テルル化合物から炭素ラジカルが生成すると、主として交換連鎖機構により重合が進行することを明らかにした。



(2)第2世代 TERP の開発

上記の結果より、第1世代TERPにおいては熱解離による重合開始ラジカル供給過程が律速段階であり、そこに高温と長い時間が必要であることが強く示唆された。そこで、アゾ開始剤を炭素ラジカル供給源として加えることで、交換連鎖反応のみを利用した高速重合系の開発に成功した。アクリル酸ブチルの重合を例にとると、第1世代では1とモノマーとを100℃、24時間加熱しても7割程度の収率であったが、AIBNを加えることで60℃、0.5時間で重合が完結した。さらに、AIBNを加えてもフリーなラジカル重合が併発することなく、高度な重合の制御が行えた。



本重合系は高い汎用性を持ち、代表的な共役モノマーである、スチレン系、(メタ)アクリル酸エステル、アミドなどの重合を高度に制御できた。さらに、様々な極性官能基を持つビニルモノマーの重合制御も可能であった。

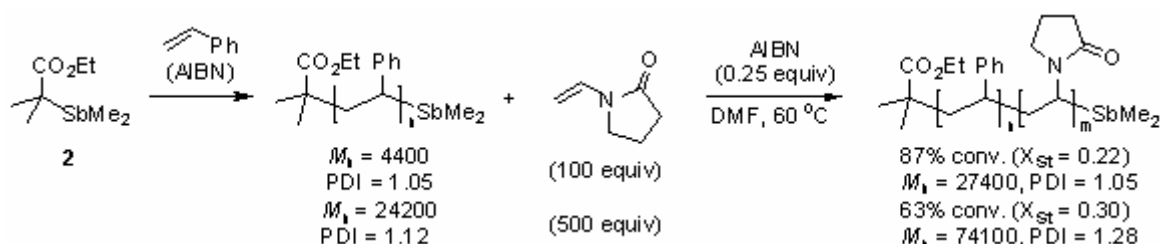
すなわち、配位性を持つ窒素官能基を持つモノマーや、フリーな水酸基やカルボン酸も重合系に共存できた。さらに、従来法では重合制御が困難である、ビニルピロリドンのような非共役モノマーの重合も高度に制御できることがわかった。いずれの場合にも短時間で高いモノマー転化率に達することから、現在、この重合系を中心として、TERP を大スケールで行う検討を進めているところである。

(3) 有機アンチモンを用いるリビングラジカル重合 SBRP の開発

(1) で述べた反応機構解析の結果は、用いるヘテロ元素化合物をうまく選択することで、交換連鎖反応をより活性に行い、それによりさらに高度に重合を制御できる可能性を示唆している。これまで炭素ラジカル前駆体として用いられるヘテロ元素化合物は有機ハロゲン化合物と有機カルコゲン化合物に限られており、その他のヘテロ元素化合物の重要性は全く認識されていなかった。そこで、量子化学計算を用いてモデル反応を検討することで、ヘテロ元素化合物の反応性の予測しながら、新しい重合系の開発について検討を行った。

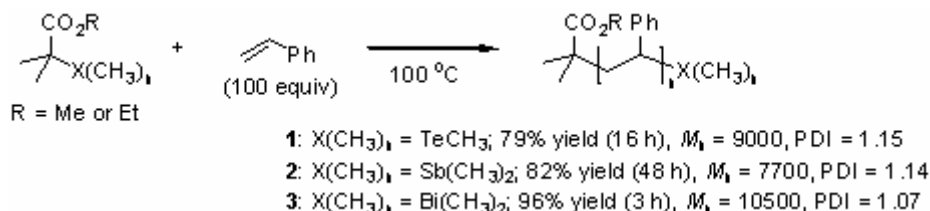
量子化学計算より交換連鎖反応に対して高い活性を持つことが予想された、有機アンチモン化合物を用いて重合反応の検討を行った。その結果、スチレン、アクリル酸エステル、アミド、ニトリルなどの共役モノマーや N-ビニルピロリドンや酢酸ビニルなどの非共役モノマーの重合を高度に制御できることがわかった。これらのモノマーにおける SBRP の重合制御の程度は TERP とほぼ同程度であった。一方、MMA の重合には SBRP は TERP よりも優れていた。すなわち、TERP を用いた重合ではジテルリドを加えることで初めて重合制御が可能であったが、SBRP では添加剤を加えることなく重合制御が行えた。この結果は、ヘテロ元素の違いによる効果であると考えている。実際、速度論的解析により交換連鎖速度を見積もったところ、アンチモンはスチレンよりも交換連鎖反応速度が 2 倍であり、重合の制御の結果と良い一致を示した。

SBRP が N-ビニルピロリドンの重合制御に有効であることを利用して、このポリマーを含むブロック共重合体の合成について検討を行った。例えば、1 とスチレンとから合成したポリスチレンブロックに対して N-ビニルピロリドンを作用させたところ、構造の制御された対応するジブロック共重合体を得られた(下図)。このブロック共重合体は、共役ビニルモノマーと非共役ビニルモノマーを逐次重合させた初めての例である。また、ここで得られ共重合体は両親媒性の化合物であり、その溶液物性についても興味深いものと考えている。



(4) 有機ビスマス化合物を用いるリビングラジカル重合 BIRP の開発

有機ビスマス化合物も興味深いことから、3 を合成して重合反応へ利用した。理論計算より有機ビスマス化合物は熱解離が容易に起こることが期待されたため、AIBN を加えない第 1 世代 TERP と同様の条件下において、スチレンおよび MMA の重合について検討を行なった。スチレンの重合を例に取り、TERP、SBRP と比較した結果を下表に示した。BIRP は重合速度および反応制御のいずれにおいても、TERP や SBRP より短い時間で重合が完了すると共に、低い多分散度を持つポリマーを与えることから、この重合系が極めて優れていることを明らかにした。



5 自己評価:

本研究を行うまでは、全く高分子化合物を研究対象として取り扱った経験が無く、大変不安を抱えてのスタートであった。その一方では、有機合成の視点を最大限利用して高分子合成の研究を行うことに注意を払った。その点において、高分子専門の研究者とは少し違った研究展開が行えたのではないかと考えている。

本研究を通じて、我々の開発した TERP、SBRP、および BIRP が既存のリビングラジカル重合法には無い、多

くの合成的な利点を持つことを明らかにした。これらの方法を実際に産業界で利用するにはまだいくつものハードルがあるが、うまく産業界のニーズと結びつけることで、本重合系の産業界での利用へと是非発展させたいと考えている。一方、申請時に提案をしたラジカル重合における立体規則性の制御については、まだほとんど手がついておらず、今後さらに検討を行う必要がある。

これまで有機テルル化合物はラジカル化学にほとんど利用されておらず、その重要性は十分に認識されていなかった。また、有機アンチモンおよびビスマス化合物を炭素ラジカル前駆体としてラジカル反応に利用した例はこれまで全くなく、本研究結果が初めての例である。本研究の発展により、これまで全く未開拓の分野であった、高周期ヘテロ元素化合物を用いる新しいラジカル化学を創造できるものと期待している。

6 研究総括の見解:

分子量分布の極限まで小さいポリマーの合成は、サイエンスとして重要である。当研究では、テルル、アンチモン、ビスマスという炭素との結合エネルギーの小さい元素の系を用いて、開始剤をうまく組合せると、狭い分子量分布が達成できることを示した。一部非共役系モノマーも使えることは画期的である。ブロック共重合とも組合せ、新しい材料の入手に道を開いた点が高く評価される。

7 主な論文等:論文 (5 件)、

1. Yamago, S.; Iida, K.; Nakajima, M.; Yoshida, J., "Practical Protocols for Organotellurium-Mediated Living Radical Polymerization (TERP) by in situ Generated Initiators from AIBN and Ditellurides", *Macromolecules* 2003, 36, 3793-3796.
2. Goto, A.; Kwak, Y.; Fukuda, T.; Yamago, S.; Iida, K.; Nakajima, M.; Yoshida, J. "Mechanism-Based Invention of High-Speed Living Radical Polymerization Using Organotellurium Compounds and Azo-Initiators", *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8720-8721.
3. Yamago, S.; Ray, B.; Iida, K.; Yoshida, J.; Tada, T.; Yoshizawa, K.; Kwak, Y.; Goto, A.; Fukuda, T. "Highly Versatile Organostibine Mediators for Living Radical Polymerization", *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 13908-13909.
4. Kwak, Y.; Goto, A.; Fukuda, T.; Yamago, S.; Ray, B. "Mechanism and Kinetics of Organostibine-Mediated Living Radical Polymerization of Styrene", *Z. Phys. Chem.* 2005, 219, 283-293.
5. Yamago, S. "The Development of Organotellurium-Mediated and Organostibine-Mediated Living Radical Polymerization Reactions", *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2006, 44, 1-12.

特許 (7件)

1. 発明者:山子茂
発明の名称:不安定物質の精製装置、不安定物質の精製方法
出願番号:特願 2004-114703 出願日:2004年 4 月 8 日
出願人:J 科学技術振興機構
2. 発明者:山子茂、亀島隆
発明の名称:有機アンチモン化合物の合成とそれを用いたリビングラジカル重合反応によるポリマーの製造方法およびポリマー
出願番号:特願 2004-135493 出願日:2004年 6 月 23 日
出願人:科学技術推進機構・大塚化学株式会社
3. 発明者:山子茂、Ray Biswajit, 亀島隆, 河野和浩
発明の名称:有機アンチモン化合物、その製造方法、リビングラジカル重合開始剤、それを用いるポリマーの製造方法およびポリマー
出願番号:特願 2004-265223 出願日:2004年 9 月 23 日
出願人:科学技術推進機構・大塚化学株式会社
4. 発明者:山子茂、伊東治、亀島隆、大門恵美子、河野和浩、周健
発明の名称:有機ビスマス化合物、その製造方法、リビングラジカル重合反応、それを用いるポリマーの製造方法およびポリマー
出願番号:特願 2004-255327 出願日:2004年 12 月 14 日
出願人:科学技術推進機構・大塚化学株式会社
5. 発明者:山子茂、菅生久仁彦、亀島隆、大門恵美子、河野和浩、周健、伊東治

発明の名称:有機ビスマス化合物、その製造方法、リビングラジカル重合開始剤、それを用いるポリマーの製造方法及びポリマー

出願番号:特願 2005-255327 出願日:2005年9月2日

出願人:科学技術推進機構・大塚化学株式会社

6. 発明者:山子茂, Ray Biswajit, 亀島隆, 河野和浩

発明の名称:有機アンチモン化合物を用いたリビングラジカル重合反応によるブロック共重合体、ランダム共重合体の製造方法およびポリマー

出願番号:PCT/JP2005/012016 出願日:2005年6月23日

出願人:科学技術推進機構・大塚化学株式会社

7. 発明者:山子茂, 菅生久仁彦, 亀島隆, 大門恵美子, 河野和浩, 周健, 伊東治

発明の名称:有機ビスマス化合物、その製造方法、リビングラジカル重合開始剤、それを用いるポリマーの製造方法及びポリマー

出願番号:PCT/JP2005/023093 出願日:2005年12月14日

出願人:科学技術推進機構・大塚化学株式会社

招待講演 (3件)

1. Yamago, S. "Tellurium for New Radical Reactions", 2003, October, Academia Sinica, Taipei, Taiwan (Invited lecture from National Science Foundation in Taiwan).
2. 山子茂"有機テルル化合物を用いた新しいリビングラジカル重合", 第53回高分子学会年次大会, 2004年5月, 神戸.
3. Yamago, S. "Organotellurium-Mediated Living Radical Polymerization (TERP)", Pacific Polymer Conference IX, 2005, December, Maui, USA.