

独立行政法人**科学技術振興機構**
創造科学技術推進事業
追跡評価用資料
(追跡調査報告書)

井上光不斉反応プロジェクト(1996～2001)

総括責任者 井上 佳久

目 次

| | |
|--|----|
| 1 . はじめに | 1 |
| 2 . プロジェクトの研究成果の継続と発展の状況 | 1 |
| 2.1. プロジェクトのねらいと研究期間において達成された研究成果 | 1 |
| 2.1.1. プロジェクト発足時における研究課題を取り巻く状況 | 1 |
| 2.1.2. プロジェクトが目指したこと | 2 |
| 2.1.3. プロジェクトのねらいの達成度 | 3 |
| (1) 絶対不斉合成 | 3 |
| (2) 不斉光増感 | 4 |
| (3) 超分子光化学 | 5 |
| 2.2. 研究期間終了後の基礎研究として継続・発展 | 5 |
| (1) 絶対不斉合成 | 5 |
| (2) 不斉光増感 | 6 |
| (3) 超分子光化学 | 6 |
| 3 . 研究成果から生み出された科学技術的、社会的・経済的な効果効用及び波及効果 | 8 |
| 3.1. 科学・技術の進歩に貢献する成果 | 8 |
| 3.1.1. プロジェクトから生まれた新しい科学技術の潮流 | 8 |
| 3.1.1.1, 生命体におけるキラリティーの起源の解明 | 8 |
| 3.1.1.2. 光不斉反応に関する研究の活性化と光学収率の飛躍的向上 | 8 |
| 3.1.1.3. エントロピー化学への展開 | 8 |
| 3.1.1.4 超分子光化学の開拓 | 9 |
| 3.1.2. 統計資料に見た科学技術への貢献 | 9 |
| 3.2. プロジェクトの成果の応用へ向けての発展 | 15 |
| 3.2.1. キラリティーセンサー | 15 |
| 3.2.2. 2光子励起の機構解明とその活用 | 15 |
| 3.2.3. 円偏光記録材料への展開 | 15 |
| 3.2.4. 不斉光増感反応の進化、応用展開（生理活性物質等） | 15 |
| 3.3. プロジェクトから生み出された社会的経済的な効果効用及び波及効果 | 16 |
| 3.3.1. 経済的な効果効用及び波及効果 | 16 |
| 3.3.2. 社会的な効果効用及び波及効果 | 17 |
| 3.4. 人材育成の面から見たプロジェクト参加研究者の活動状況 | 17 |
| 4 . 添付資料 | |
| 4.1. 研究者リスト | |
| 4.2. 論文リスト | |
| 4.3. 特許リスト | |

1. はじめに

本プロジェクトは光不斉反応の可能性を追求し、新しい科学技術の芽を生み出すことを目的として、光不斉反応を絶対不斉合成（光のみによる分子キラリティー¹の誘起）、キラルな光増感剤による励起と反応環境の効果の検討、超分子系の光不斉反応場の利用、の三点から検討を行った。宇宙環境下でのアミノ酸の円偏光による絶対不斉合成の立証、キラリティーセンサーの開発、化学反応のエントロピー制御への展開等多くの重要な成果を挙げ、その後の発展および多くの研究者の育成が図られた²。

2. プロジェクトの研究成果の継続と発展の状況

2.1. プロジェクトのねらいと研究期間において達成された研究成果

生体分子や生物由来の天然物の多くはキラル（不斉）であり、互いに鏡像関係にある立体異性体（鏡像異性体）の一方のみで構成されている。医薬・農薬・調味料・香料・ナノ構造構築材料・環境適合材料などの合成物質についても、純粋な鏡像異性体を効率よく合成する必要性が急速に高まりつつある。鏡像異性体³の合成技術としては、キラル補助基⁴や不斉触媒を用いる熱的な不斉合成反応が長い歴史を有しており、医学、薬学、生理学、生化学、農学等様々な研究分野を支え、有用な化合物を世の中に送り出し、最近ではナノテクノロジーや環境調和型化学にも貢献している。光を利用した鏡像異性体の合成（光不斉反応）はHammondらの研究以来30年になるが、大きな進展は認められてこなかった。

本プロジェクトは、こうした光不斉反応の状況に対して、その可能性を追求し、この分野において科学技術の新しい流れを作り出すことを目指した。

2.1.1. プロジェクト発足時における研究課題を取り巻く状況

本プロジェクト発足時において研究課題を取り巻く世界的な科学技術の状況、研究開発の水準は次の通りであった。

生命現象に見られる化学反応や相互作用はキラリティーによる厳密な制御を受けており、鏡像異性体はそうした制御の構造的基盤をなすものと捉えることができる。生体関連物質だけでなく、医薬・農薬・調味料・香料などの合成物質についても、純粋な鏡像異性体を効率よく合成する必要性が急速に高まりつつあり、また、ナノテクノロジーや超分子構築材料などの工学材料分野においても、純粋な鏡像異性材料を使用することによる材料機能の大幅な向上が期待されていた。

鏡像異性体の合成技術としては、キラル補助基や不斉触媒を用いる熱的な不斉合成反応が長い歴史を有している。そうした熱反応に加えて、酵素反応も取り込んで、不斉合成は医学、薬学、生理学、生化学、農学など様々な研究分野の発展を支える基盤的な科学技術

¹ 鏡像異性体を持ちうるという性質

² M. Nishijima et al, J. AM. Chem. Soc. accepted (2007)

³ 像とその鏡像関係にある各々の立体異性体

⁴ 試薬の反応する方向を制御するために一時的に付加させておくキラル化合物

として、急速に発展してきた。しかし、熱反応は原理的に熱エネルギーにより駆動されるため、適用できる温度範囲には制約があり、低温では実用的な速度で反応が進行せず、高温では副反応が併発するために、本来目的としない化合物や異性体の生成が避けられない。

一方、酵素反応は、タンパク質の三次元的な立体構造による厳密な構造識別を原理とするために、非常に高い特異性（光学収率）が常温で得られるという大きな特長がある。しかし、化学合成の環境で効率よく機能する酵素は数少なく、また、その高い基質選択性のためにかえって基質適用範囲が狭く、逆の絶対配置を持つ鏡像異性体の合成が一般的に難しい、などの問題点も残され、不斉合成全般に対する主要な手法とはなり得ていない。

こうした背景を踏まえ、光を利用した鏡像異性体の合成（光不斉合成）が近年次第に注目を集めてきた。熱化学合成反応に比べて歴史は浅いものの、光化学合成反応には次のような特徴がある。原理的に熱エネルギーでは到達しえない高い電子準位にある励起状態経由の反応が可能であり、また、熱反応では絶対的制約となる反応温度の影響を全く受けない。こうした点から、光不斉合成反応には、熱化学合成反応には期待できない特異な骨格を有するキラル化合物を、一段階で、選択的に、高効率に得るという期待があった。事実、アメリカの光化学の父ともいえる George Hammond が、1965 年に初めて 1,2-ジフェニルシクロプロパンの光学活性なナフチルアミン誘導体による不斉光増感反応を報告して以来、これまでの約 30 年以上にわたる試みで、いくつかのキラル化合物の合成が可能であることが立証されてきた。しかしながら、本プロジェクトの構想時点での光不斉反応における光学収率は、最もはじめに Hammond らが報告した 7% という低い値にとどまっており、実用レベルはもとより基礎研究レベルにおいても、その真価が十分に活かされているとは認められてなかった、その理由は、光不斉反応を支配する諸因子が全く解明されておらず、手探り状態で研究が進められがちであり、その潜在的可能性が科学的に十分に探求されていないことにあると考えられる。

2.1.2 本プロジェクトが目指したこと

本プロジェクトは、光不斉化学のこうした状況を打開するために、不斉化学と光化学のそれぞれの特長を活かし、それらの接点から生まれる新しい不斉光化学の分野で「光と分子」、「分子と分子」、「場と分子」の間の励起状態相互作用を利用して、「光によるキラリティーの創出、増殖、伝播」を達成しようとするものである。不斉反応について、絶対不斉合成、即ち光のみによる分子キラリティーの誘起（光と分子の間の励起状態相互作用）

キラルな光増感化合物による励起と反応環境の効果の検討（分子と分子の間の励起状態相互作用）、超分子系の光不斉反応場の利用（場と分子の間の励起状態相互作用）の 3 つの視点から研究を行い、光を用いる新規不斉合成法の開発とそれによる光学収率の飛躍的増大を目指した。また、研究の発展の中から、光不斉反応を基盤に、基底状態・励起状態を問わず広範な弱い相互作用に基づく、分子認識現象とそれを利用する化学・生物反応全般を貫く普遍的な科学的原理の探求をも目論んだ。

2.1.3. 研究プロジェクトのねらいの達成度

本プロジェクトによってどのような研究成果が得られたか、また、プロジェクト終了時に当初の研究のねらいはどこまで達成されたかを (1) 絶対不斉合成、(2) 不斉光増感、(3) 超分子光化学の各研究課題毎に記す。

(1) 絶対不斉合成

光によるキラリティーの創出として、円偏光のみを不斉源とする絶対不斉合成の達成、全く新しい絶対不斉合成系の構築と理論的解明、Bonner の「宇宙空間における円偏光シンクロトロン放射によるキラリティー創成仮説」の実験的検証を行い、それを実証する知見を得た。以下に詳細を記す。

・1光子絶対不斉合成については、シンクロトロン挿入光源である波長・偏光可変(ヘリカル)アンジュレータからの真空紫外領域の円偏光を(E)-シクロオクテンの絶対不斉合成に利用して、左右の円偏光に対して逆の生成物を得た⁵。本研究は生命の起源に関するBonner 仮説⁶との関連も含めて詳細に紹介され、大きな反響を呼んだ。

・絶対不斉合成における理論的研究は、Kagan ら⁷が光分解系について鏡像体濃縮の解析を行っているのみである。本研究では光分解系のみならず、光可逆系も含めたあらゆる反応物と生成物双方の鏡像体過剰率の反応率依存性を完全に記述できる普遍的な理論式を初めて導いた⁸。

・ノルボルナジエン(HN)-クワドリシクラン(HQ)誘導体系では反応物と生成物双方で鏡像体濃縮が達成できるという合成化学的にも興味深い可能性を示した⁹。また、4-シクロオクテノンではラセミ混合物ではなく、完全にアキラル(キラルでない)な出発原料から光学活性生成物を得る絶対不斉合成に初めて成功した¹⁰。

・アミノ酸の絶対不斉合成に初めて成功したが、pH 依存性が有り、pH が1に近いような強酸性でないと進行しないことが分った¹¹。円偏光シンクロトロン放射がアミノ酸のホモキラリティーの起源である可能性を考えた場合、反応場の環境を考える上で、重要な示唆を与えている。

・光不斉反応の新しい機構として、1分子あたりに2光子以上の光を当て、反応物と生成物の両方の不斉変化を同時に進行させるという系を見出した。ノルボルナジエン(N)-クワドリシクラン(Q)の系で¹²、極めて画期的な例として反響も大きかった。

⁵ Y. Inoue et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 2627, 1996

⁶ W. A. Bonner and E. Rubenstein, Biosystems, 20, 99, 1987

⁷ H. Kagan et al., J. Am. Chem. Soc., 93, 2353, 1971

⁸ H. Nishino et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1693, 2001

⁹ H. Nishino et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1706, 2001

¹⁰ 「井上光不斉反応プロジェクト」研究終了報告書 p.21

¹¹ H. Nishino et al., Org. Lett., 3, 921, 2001

¹² H. Nishino et al., J. Photochem. Photobiol., :Chem., 147, 1, 2002

(2) 不斉光増感

触媒量のキラル増感剤しか要しない不斉光増感系を実現し、生成物キラリティーが温度、圧力、溶媒などによって反転するという従来の化学の常識を覆す現象を見出した。さらに、これらの環境因子による「光不斉反応の多元的制御」という手法を考案し、光化学の分野では従来不可能視されていた極めて高い光学収率を達成した。以下に詳細を記す。

・シクロヘプテンの光異性化反応は、*E*体が熱的に不安定な為、検討されていなかったが、低温条件下で反応を行い、*E*体を Diels-Alder 反応¹³で捕捉することにより可能となり、ヘキサン中 - 80 で 77%という世界最高値の光学収率を得ることが出来た¹⁴。

・光学活性な(*E, Z*)-1,3-シクロオクタジエンの合成に初めて成功し、熱的には合成困難な高歪のキラル化合物の合成が容易に行えることを実証した¹⁵。

・3-ベンゾイロキシシクロオクテンの *Z-E* 異性化反応で、基質濃度が低いと分子内光増感が優勢で *R*体¹⁶、高いと分子間光増感が優勢となって *S*体¹⁷が生成することを明らかにした。基質濃度の変化のみで、分子間増感と分子内増感を使い分けることにより生成物キラリティーを逆転させた最初の例である¹⁸。

・シクロオクテンの不斉光異性化反応において、ある温度で生成物のキラリティーが逆転することは総括責任者の「さきがけ」での研究で見出されているが¹⁹、さらに詳細な検討が行われた²⁰。本研究では圧力効果についても検討し、常圧側と高圧側では逆の絶対配置をもつ生成物を与えることを初めて明らかにした²¹。光増感剤のキラル置換基をグルコースなどの糖系のもに変わると溶媒依存性が強く現れ、ペンタン中では *R* 体過剰、エーテルを加えると *S* 体過剰に変化することが分かった²²。これらの結果は新しいエントロピー化学の幕を開くきっかけになったといえる。

・ジフェニルプロペンへのアルコールのエナンチオ区別²³極性付加反応は光反応でしか進行しないが、光学収率は2分子反応系の最高値である 33%が得られた²⁴。この系でもシクロオクテン同様、反応温度で生成物キラリティーが反転し、高温側ほど高い光学収率を与えるという不斉合成の常識に反する結果を得ており、立体区別過程がエントロピー支配を受けているためであることを立証したといえる。

¹³ 共役二重結合を持った化合物に多重結合を含む化合物を 1,4 位に付加させて 6 員環化合物を生成する反応

¹⁴ R. Hoffman and Y. Inoue, J. Am. Chem. Soc., 121, 10702, 1999

¹⁵ Y. Inoue et al., J. Am. Chem. Soc., 119, 472, 1997

¹⁶ Rectus ; 右手型(不斉炭素原子に結合している置換基のうち優位則の最低位のを最も遠くにおき、他の置換基について最優位のものから順にたどったとき右回り)の鏡像異性体

¹⁷ Sinster ; 左手型(同上の操作を行ったとき左回り)の鏡像異性体

¹⁸ T. Inoue et al., J. Am. Chem. Soc., 121, 9877, 1999

¹⁹ Y. Inoue et al., Nature, 341, 225, 1989

²⁰ Y. Inoue et al., Chem. Commun., 251, 2000

²¹ Y. Inoue et al., J. Am. Chem. Soc., 120, 10687, 1998

²² Y. Inoue et al., J. Am. Chem. Soc., 122, 406, 2000

²³ 1 方向のみからの付加反応

²⁴ S. Asaoka et al., J. Am. Chem. Soc., 121, 8486, 1999

(3) 超分子光化学

それまで本格的に試みられていなかった超分子(分子集合体、巨大分子)が与えるキラリな場の中での反応により、生成物の分子キラリティーを制御する研究を推進した。その結果、シクロデキストリン空洞内でのアントラセン誘導体の不斉光二量化に初めて成功し、最大 41%の光学収率を得た。また、全く新しい簡便かつ高感度の光学的絶対配置決定試薬(ポルフィリン誘導体)の開発に成功した。以下に詳細を記す。

・キラリティーセンサーを開発し、和光純薬から市販を開始した²⁵。二つのオクタエチル亜鉛ポルフィリンをジメチレン基でつないだ二量体はアキラリな分子であるが、キラリなアミンを配位させると不斉が誘起され、CD²⁶(円二色性)スペクトルで測定出来るようになる。キラリティーを測定する手段としてはX線、NMR、STM等があるが、これらに比べてCDの装置は簡便で、サンプルも極微量で良いという利点がある。

・鉄やマンガン等の金属をポルフィリンに挿入することはかなり困難であるが、2,6-ルチジンの存在下では室温付近の緩やかな条件でも効率的に反応が進行することを見出した²⁷。この手法で、不安定な構造のポルフィリン誘導体にも金属を配位させることが可能となった。キラリ触媒や生体関連化合物のキラリティーセンサーとして利用可能な様々なポルフィリン誘導体の合成に広く適用可能であり、上記のキラリティーセンサーはこの方法で合成されている。

・シクロデキストリンがゲスト分子を取り込むときに発生する熱量と両者の量論比を精密に測定することによって、包摂に伴うエンタルピー変化とエントロピー変化を求めた。鏡像体間でのエンタルピー変化とエントロピー変化の差の間には非常に明瞭な補償関係があることが判明した²⁸。

・ウシおよびヒト血清アルブミンがアントラセン誘導体の光二量化を促進し、鏡像体過剰率として前者は最大 41%、後者は最大 77%が得られることが分かった²⁹。

2.2. 研究期間終了後の基礎研究として継続・発展

ERATO 井上光不斉合成プロジェクトの研究は、井上佳久教授を代表研究者とする JST の ICORP(国際共同研究)「エントロピー制御プロジェクト」に引き継がれ、発展した。本 ICORP プロジェクトは韓国浦項科学技術大学の金基文教授を共同の代表研究者とし、2002年3月から2007年3月に亘って実施された。

研究の発展状況は次のとおりである。

(1) 絶対不斉合成

ロイシンなどのアミノ酸のラセミ体を、21 K、10⁻⁸ Torr という宇宙における彗星表面環

²⁵ V. Borovkov ら、和光純薬時報 Vol. 69, No.1 (2001)

²⁶ circular dichroism

²⁷ V. Borovkov et al., Synlett, 768, 1998

²⁸ M. V. Rekharsky and Y. Inoue, J. Am. Chem. Soc., 122, 4418, 2000

²⁹ 「井上光不斉反応プロジェクト」研究終了報告書 p.49

境を模擬した極低温高真空の氷中におき、シンクロトロン挿入光源であるヘリカルアンジュレーターからの円偏光を照射した結果、D-アミノ酸が優先的に光分解することを確認した。氷中では pH によらず絶対不斉合成が起きることが明らかになった。L-アミノ酸の鏡像体過剰率は低いものの、不斉自己触媒反応と組み合わせることにより、高い鏡像体過剰率に導くことができる。

(2) 不斉光反応

光増感不斉異性化反応や不斉光極性付加反応の研究を進展させ、これらの光化学反応を温度、溶媒、濃度等のエントロピー関連因子により多次的に制御できることを示した。例えば、(Z,Z)-1,3-シクロオクタジエンの (Z,E)-1,3-シクロオクタジエンへの不斉光増感異性化において、キラルな芳香族ポリカルボン酸エステルを増感剤として用い、光学収率 100% を初めて達成し、この反応は増感剤のキラル置換基を変えることにより、一方の異性体を温度とともに増加させたり、あるいは減少させたりできることを示した。また同様の増感剤を用いる芳香族不飽和結合へのアルコールの反マルコフニコフ付加についても、異性体比を温度により制御できることを示した。

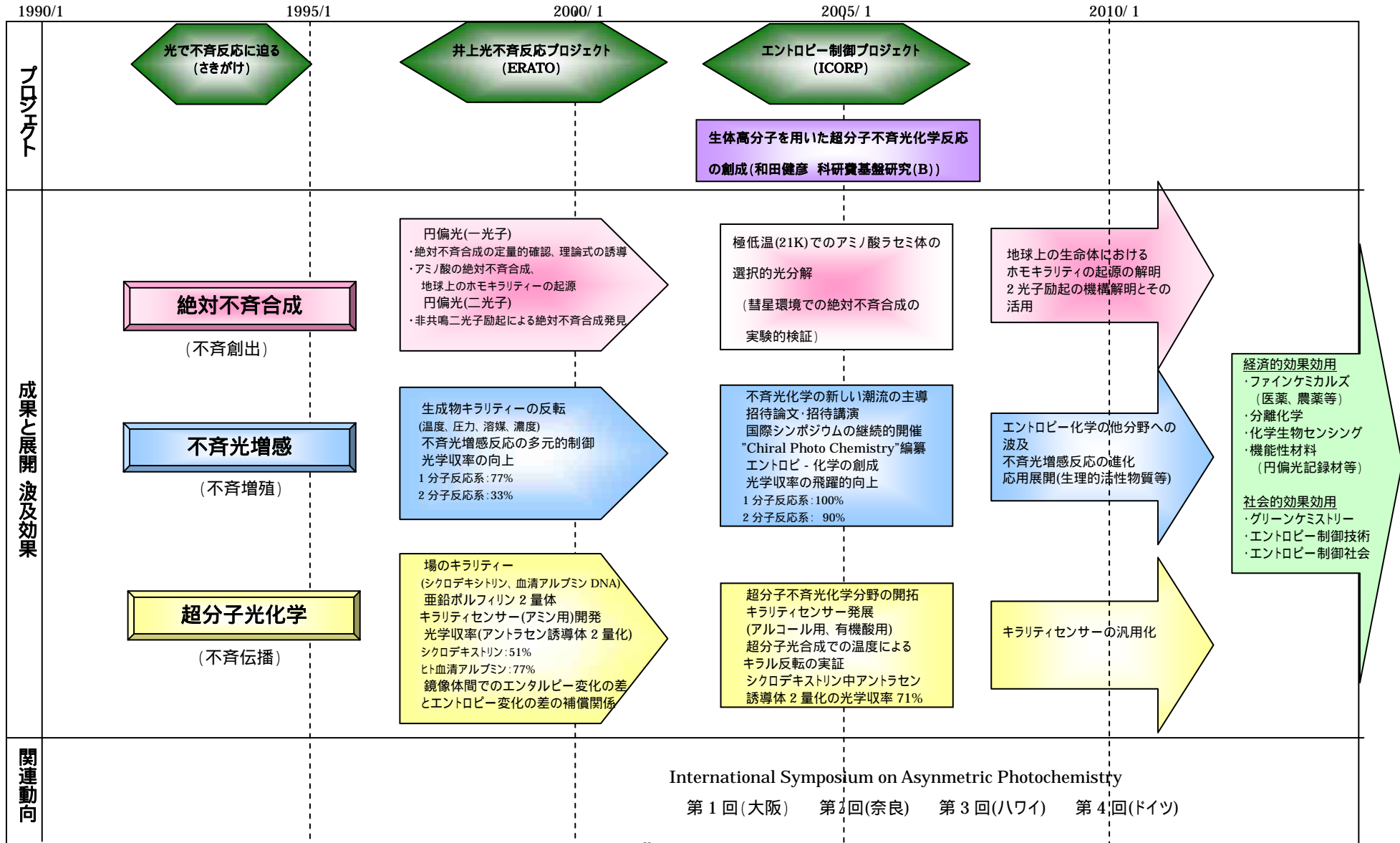
時間的にまた空間的に「ゆらぎ」のある超臨界二酸化炭素中で上記の二重結合へのアルコール類の不斉光増感極性付加反応を行い、臨界点近傍から超臨界に移る圧力領域において、極性付加体の不斉収率が顕著に上昇する現象を見出した。この現象は、亜臨界から超臨界に移行するときの媒体の二酸化炭素のクラスター構造の変化に起因すると考えられる。

(3) 超分子光化学

キラルなテンプレートあるいは超分子ホストを用いると、2-アントラセンカルボン酸の光環化二量化により生成する [2+2] 付加体の中のキラル体が高いエナンチオマー過剰率をもって生成することを示した。特に、超分子ホストとして血清アルブミン、中でもヒトのアルブミンを用いるとき、90% の光学収率を達成し、ヒトの血清アルブミンが極めて有効なキラルホスト効果をもつことを明らかにした。

超分子ホストの階層構造体の形成に関し、タル型ホスト材料キューカーピチュリル (CB[n]; n = 6-8) をシクロデキストリンと組み合わせ、二級アミンと新規な 1:1:1 の三体錯体を選択的に形成させた。また、CB をチオールで連結し、ナノカプセルを合成することに成功した。さらに、CB を連結した階層的なキラル超分子構造体の形成を行なった。

図 1 井上光不斉反応展開図



3. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的・経済的な効果効用及び波及効果

3.1. 科学・技術の進歩に貢献する成果

3.1.1. プロジェクトから生まれた新しい科学技術の潮流

3.1.1.1. 生命体におけるキラリティーの起源の解明

地球上の生命体が、アミノ酸ではL型、糖ではD型と、片方の鏡像体しか持っていないことは、進化における大きな謎とされてきた。この謎の答えの一つとして、「超新星爆発後に行われる中性子星を周回する高速電子からの円偏光シンクロトロン放射による絶対不斉合成が地球上におけるホモキラリティーの起源である」というW.A.Bonnerらの仮説がある。

円偏光による絶対不斉合成で得られる生成物の光学純度は数%以下と非常に低いが、東京理科大学の碓合憲三教授は極めて低い光学純度のアミノ酸を不斉源とする不斉自己触媒反応系を用いて85%以上（実際には反応を繰り返すことで99%以上に行われる）光学純度の生成物を得ることに成功している³⁰。ヘリカルアンジュレータから発生する円偏光シンクロトロン放射光で絶対不斉合成が起こるということを実証した本プロジェクトの結果と碓合教授らの研究を組み合わせると、Bonnerらの仮説の有力な裏付けになっているとすることができる³¹。

3.1.1.2. 光不斉反応に関する研究の活性化と光学収率の飛躍的向上

不斉光化学反応では高い光学収率は得られないということが、従来はこれまで通説となっていたが、1990年代になり、総括責任者のJSTさきがけ研究および本プロジェクトが中心となって、光異性化反応では100%、光付加反応では90%と、飛躍的に高い光学収率が得られるようになってきた。後記のように、光不斉反応に関する研究報告数は1991年頃から急増しており、「さきがけ」からの流れを含め本プロジェクトは、光不斉反応の適用範囲の拡大や、同反応の実用化に向けて研究活動が活発になってきたことに大きな貢献をしていると思われる。不斉光増感については、齊藤良太（東邦大学）のエントロピーによる化学反応制御に関する研究、Michael Oelgemoller（アイルランド ダブリン市立大学）のGreen Photochemistryの観点からのキラル光化学の研究、施敏（中国科学院有機化学研究所 & 華東理工大学）の光不斉合成に関する研究、Nicholas Turro（米国コロンビア大学）の不斉光化学に関する研究等、世界的に活発に行われるようになった。

3.1.1.3. エントロピー化学への展開

総括責任者はエントロピーによる化学反応制御の重要性を明らかにした。有機化学の分野において新しい潮流を切り開いたとすることができる。このような評価が海外からも広く得られていることは、井上総括責任者が多くの国際会議に招聘されていることから明らかであろう。本プロジェクトでは先ず温度でキラリティーが反転することが見出され、次いで圧力、溶媒等、エントロピー関連因子でキラリティーが制御できることが分ってきた。その後、キラル触媒を用いる熱的な不斉合成³⁵や酵素を用いる生物的な不斉合成³⁶でも、同じように温度による生成物キラリティーの反転現象が起きることが報告され、エントロピー因子の重要性が認識されはじめている。特に生体系では、いくつかの「弱い相互作用」

³⁰ J. Otera et al., Tetrahedron Lett., 39, 3201, 1998

³¹ R. S. Phillips, Trends Biotechnol., 14, 13, 1996

の協同効果によって、極めて精緻な分子認識と、それを利用した物質変換が達成されている。そこでは分子の柔軟性、会合状態、立体配座、溶媒和の変化など、系全体の秩序、即ち「エントロピー因子」が分子の認識や反応を支配していることが明らかになってきた。本プロジェクトの総括責任者が研究代表者を務めた JST の ICORP (国際共同研究)「エントロピー制御プロジェクト」(日本：井上佳久大阪大学大学院工学研究科教授、韓国：金基文浦項科学技術大学教授)によって、この流れは本格的なものとなった。JST の戦略的創造研究推進事業の中だけでも、2004 年に始まった「さきがけ」で阿部肇(富山大学薬学部)が「極性基が配列した低エントロピー型分子認識アレイの開発」というテーマで研究を推進して開始しているなど、エントロピー制御の研究分野の重要性に着目する研究者が増加してきたと言える。

さらに、ごく最近、エントロピー制御プロジェクトの成果として、キューカーピチュリル[7]と各種フェロセン誘導体の超分子錯体形成が、完全にエントロピーだけで制御されているのみならず、自然界で最も強い非共有結合をする超分子ペアであるアビジン・ピオチン複合体に匹敵する $3 \times 10^{15} \text{ M}^{-1}$ という驚異的に高い結合定数で錯体を形成することを明らかにし、その成果を Proc. Natl. Acad. Sci. USA³²に発表し、大きな反響を呼んだ。

3.1.1.4 超分子光化学の開拓

本プロジェクト以降、超分子不斉光化学という研究分野が世界的に広がってきたと言える。プロジェクト関係者では、中村朝夫(芝浦工大)が超分子のキラリ光化学の研究、Duran Hasek(米国ノートルダム大学)が生体超分子系のエントロピー制御に関する研究、Guy Hembury(英国マンチェスター大学)が超分子系のニューラルネットワーク制御に関する研究、Juha Lintuluoto(神戸大学)がキラリティーセンサーに関する研究を行っている。プロジェクト外部では、Nicolas Turro(米国コロンビア大学)、V. Ramamurthy(米国マイアミ大学)、Thorsten Bach(独ミュンヘン大学)等が、本プロジェクトの研究に触発されて超分子光化学の研究を行っている。

3.1.2. 統計資料に見た科学技術への貢献

プロジェクト主要論文の被引用数の年次推移、招待講演、受賞、プロジェクト前後での関連分野の論文数変化、などを下記に示す。

3.1.2.1. 主要論文の被引用数の推移

本プロジェクトの成果を表わす主要論文として次の 8 報を取り上げ、調査を行った。

V.V. Borovkov, J. M. Lintuluoto and Y. Inoue, J. Am. Chem. Soc., 123, 2979 (2001)

M. Rekharsky and Y. Inoue, J. Am. Chem. Soc., 122, 4418 (2000)

Y. Inoue, E. Matsushima and T. Wada, J. Am. Chem. Soc., 120, 10687 (1998)

Y. Inoue et al., Chem. Commun., 2627 (1996)

Y. Inoue et al., J. Am. Chem. Soc., 119, 472 (1997)

S. Asaoka et al., J. Am. Chem. Soc., 121, 8486 (1999)

³² Y. Inoue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104, 20737, 2007

R. Hoffman and Y. Inoue, J. Am. Chem. Soc., 121, 10702 (1999)

Y. Inoue et al., Chem. Commun., 251(2000)

表 1 プロジェクト主要論文の被引用数の年次推移

| | | | | | | | | | |
|------|----|-----|----|----|----|----|----|----|--|
| 年 | | | | | | | | | |
| 1996 | | | | 0 | | | | | |
| 1997 | | | | 0 | 0 | | | | |
| 1998 | | | | 2 | 2 | | | | |
| 1999 | | | 4 | 0 | 3 | 0 | 0 | | |
| 2000 | | 4 | 6 | 1 | 5 | 5 | 4 | 3 | |
| 2001 | 2 | 13 | 4 | 3 | 4 | 3 | 3 | 2 | |
| 2002 | 14 | 11 | 4 | 2 | 3 | 4 | 4 | 5 | |
| 2003 | 13 | 19 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 1 | |
| 2004 | 11 | 24 | 6 | 1 | 2 | 3 | 3 | 7 | |
| 2005 | 9 | 15 | 5 | 5 | 1 | 3 | 4 | 7 | |
| 2006 | 8 | 14 | 6 | 4 | 1 | 2 | 3 | 6 | |
| 合計 | 57 | 100 | 39 | 22 | 25 | 23 | 24 | 31 | |

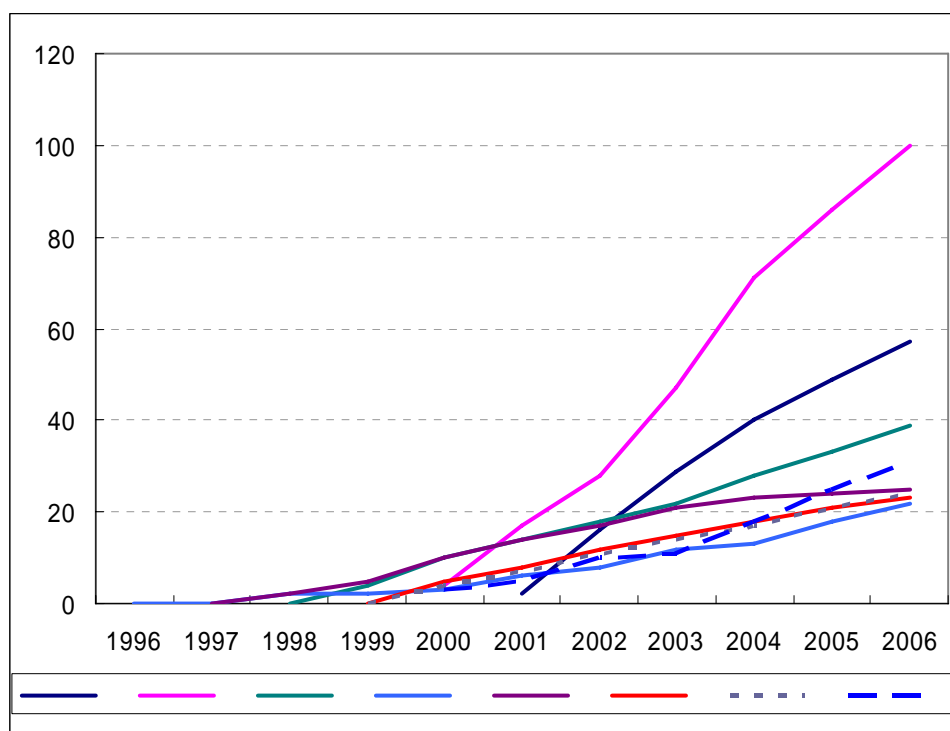


図 2 プロジェクト主要論文の被引用数の年次推移グラフ(累積)

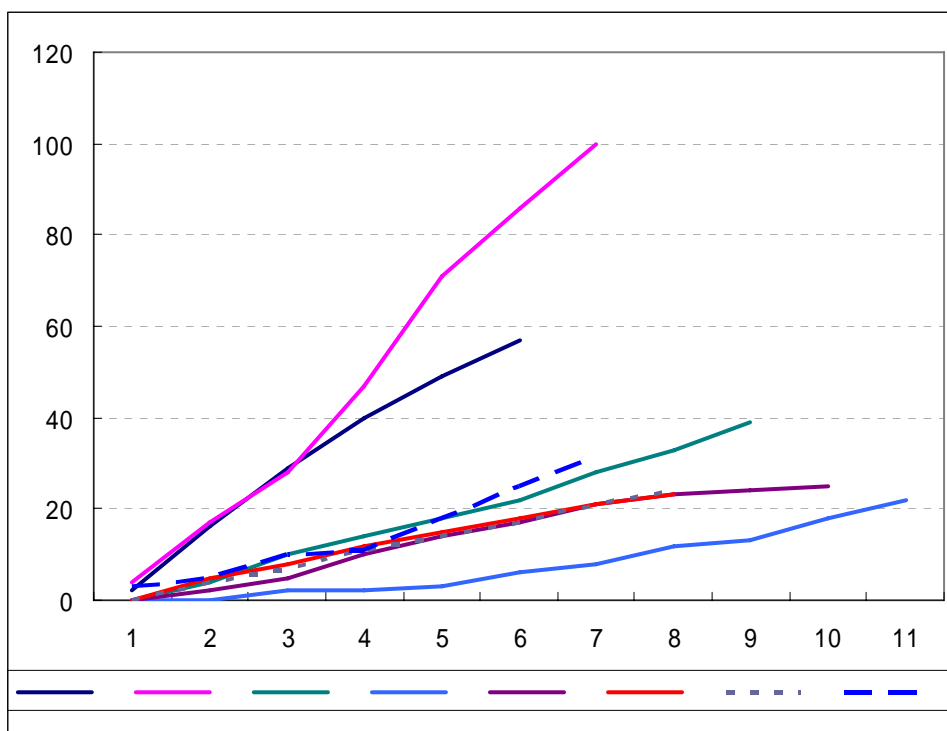


図 3 プロジェクト主要論文の被引用数の年次推移グラフ(累積 経過年)

3.1.2.2. 当研究分野の論文数の推移

キーワード ; (“chiral*” or “chiro*” or “asym*” or “diastereo*”) and (“photo*”)

表 2 当研究分野の論文数の年次推移

| 年 | 論文数 | 年 | 論文数 | 年 | 論文数 |
|------|-----|------|-----|------|------|
| 1965 | 5 | 1979 | 27 | 1993 | 743 |
| 1966 | 5 | 1980 | 29 | 1994 | 846 |
| 1967 | 3 | 1981 | 31 | 1995 | 811 |
| 1968 | 15 | 1982 | 31 | 1996 | 934 |
| 1969 | 14 | 1983 | 25 | 1997 | 1038 |
| 1970 | 13 | 1984 | 33 | 1998 | 1072 |
| 1971 | 19 | 1985 | 35 | 1999 | 1148 |
| 1972 | 16 | 1986 | 41 | 2000 | 1157 |
| 1973 | 12 | 1987 | 30 | 2001 | 1220 |
| 1974 | 14 | 1988 | 37 | 2002 | 1235 |
| 1975 | 26 | 1989 | 49 | 2003 | 1167 |
| 1976 | 22 | 1990 | 82 | 2004 | 1357 |
| 1977 | 25 | 1991 | 610 | 2005 | 1399 |
| 1978 | 20 | 1992 | 725 | | |

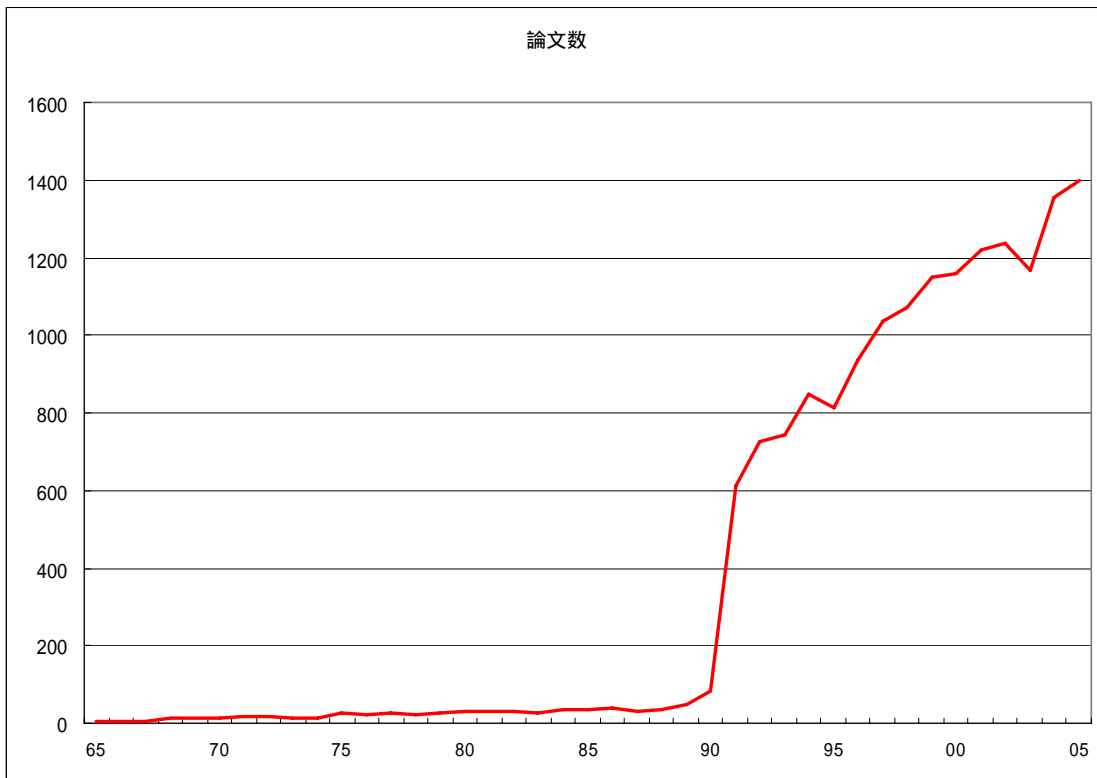


図 4 当研究分野の論文数の年次推移

表 3 当研究分野の論文数の推移(累積)

| 年 | 論文数(累積) | 年 | 論文数(累積) | 年 | 論文数(累積) |
|------|---------|------|---------|------|---------|
| 1965 | 5 | 1979 | 236 | 1993 | 2737 |
| 1966 | 10 | 1980 | 265 | 1994 | 3583 |
| 1967 | 13 | 1981 | 296 | 1995 | 4394 |
| 1968 | 28 | 1982 | 327 | 1996 | 5328 |
| 1969 | 42 | 1983 | 352 | 1997 | 6366 |
| 1970 | 55 | 1984 | 385 | 1998 | 7438 |
| 1971 | 74 | 1985 | 420 | 1999 | 8586 |
| 1972 | 90 | 1986 | 461 | 2000 | 9743 |
| 1973 | 102 | 1987 | 491 | 2001 | 10963 |
| 1974 | 116 | 1988 | 528 | 2002 | 12198 |
| 1975 | 142 | 1989 | 577 | 2003 | 13365 |
| 1976 | 164 | 1990 | 659 | 2004 | 14722 |
| 1977 | 189 | 1991 | 1269 | 2005 | 16121 |
| 1978 | 209 | 1992 | 1994 | | |

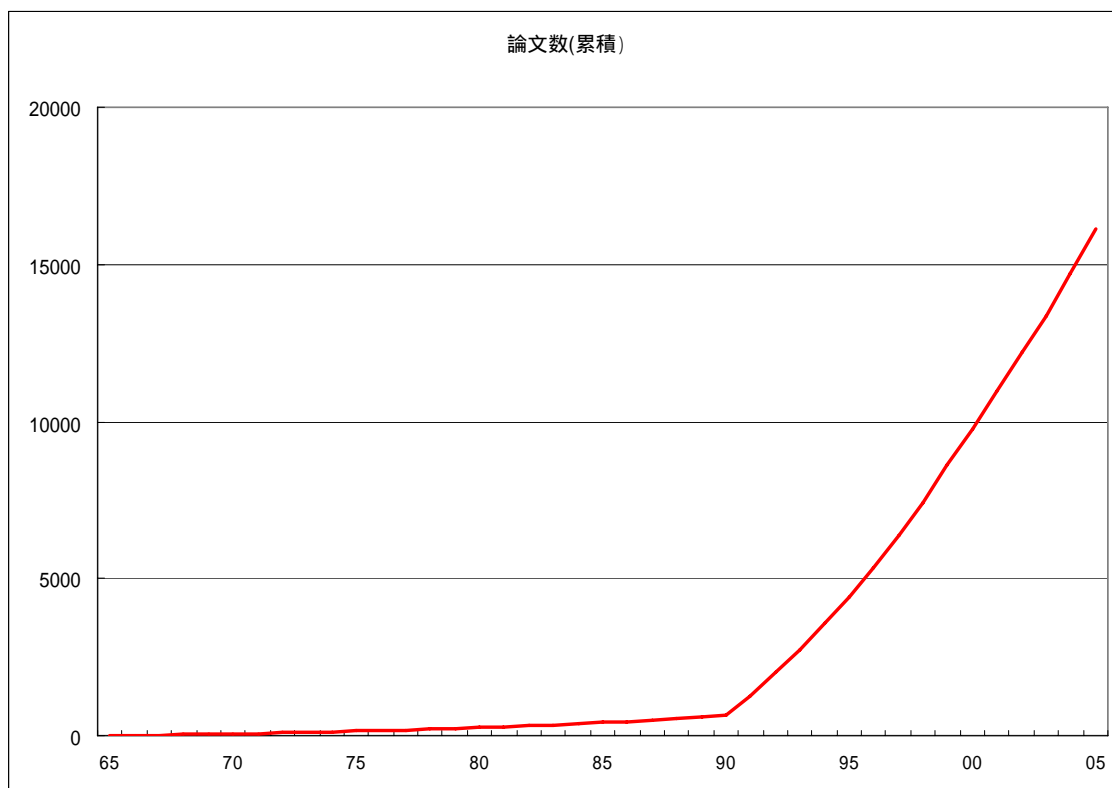


図 5 当研究分野の論文数の年次推移(累積)

表 2~3 および図 4~5 から光不斉反応に関する研究論文数は 1990 年まで、ほぼ横ばいであるが、1991 年以降、即ち ERATO「井上光不斉反応プロジェクト」の前段階の研究である、さきがけ研究「光で不斉合成に迫る」がスタートした年と軌を一にして、急増していることが分る。光不斉反応に正面から取り組んだ上記の二つのプロジェクト研究が、光不斉反応の研究の活性化に大きく貢献したものである。

3.1.2.3. 招待・基調講演

井上総括責任者のプロジェクト期間中の国際学会での招待・基調講演数は 17 回、国内では 20 回、計 37 回と著しく多く、本プロジェクトの研究成果が国内外で極めて注目されたことを示している。

3.1.2.4. 招待論文

キラル光化学が広く知られるようになって、井上総括責任者は Nature 誌からの依頼により、この分野の現状と将来を展望する解説記事を News & Views 欄に執筆した³³。

³³ Light on chirality”, Inoue, Y., Nature, 436/25, 1099, 2005

3.1.2.5. マスコミによる注目

プロジェクト中あるいは終了後に、「井上氏らはシンクロトロンで出来る円偏光を利用して生物のアミノ酸は宇宙で出来る中性子星の出す円偏光が当って L 体ばかりになったという仮説を証明した」という記事が、朝日新聞夕刊(2002/2/12)、読売新聞(2003/4/16)、産経新聞(2001/4/13)、信濃毎日新聞(2002/12/2)に掲載されている。

また、本プロジェクト終了後の発展として行われた ICORP エントロピー制御プロジェクトの成果として、キューカービチュリルとフェロセン誘導体の超分子錯体については、「結合力最強の人工分子、投薬効果高める」、「2分子、最強の結合。ガン検出薬の可能性」という記事が、日経新聞夕刊(2007/12/18)、朝日新聞(2007/12/19)、日経産業新聞(2007/12/19)、日刊工業新聞(2007/12/19)、化学工業日報(2007/12/19)、nikkeiBP_biotech(2007/12/18)に掲載された。

3.1.2.6. 学会、分科会、研究会の創設

2001年9月に“1st International Symposium on Asymmetric Photochemistry”が井上教授主催の下に大阪で開催された。以後、第2回が2003年に奈良で、第3回が2005年にハワイで、第4回は2007年にドイツで開催された。毎回世界中の研究者が一堂に集まり、相互のコミュニケーションを深めて活発な討論が行われている。

3.1.2.7. 外部発表件数

原著論文数

ERATO 期間中(1996~2001年) 118 報

ERATO 終了後(2001~2006年) 31 報

(但し、ERATO 終了後については、研究室から発表された論文 121 報のうち、ERATO のテーマの発展であるものをカウントした。9.2.2.論文リスト参照)

総説・解説

ERATO 期間中(1996~2001年) 24 報

ERATO 終了後(2001~2006年) 34 報

編・著書

ERATO 終了後 19 件

主なものとして：“Chiral Photochemistry”(共編・分担執筆)

Y. Inoue and V. Ramamurthy (Editors)

Marcel Dekker, New York (2004)

3.1.2.7. 受賞(井上総括責任者)

日本化学会進歩賞 1983年4月

第12回光化学協会賞 1998年9月

3.1.2.8. 特許出願

本プロジェクトで出願された特許は24件、その内国際出願は5件であった。公開されている日本特許は18件、日本特許として12件、外国特許として5件が確定している。

3.2 プロジェクトの成果の応用へ向けての発展

3.2.1. キラリティーセンサー

本プロジェクトの成果として、絶対配置決定のためのキラリティーセンサーが、和光純薬から市販されている。キラルなアミンは、亜鉛ポルフィリン二量体からなる試薬と混ぜ、CD(円二色性)を測定すると、左旋性が右旋性が分る。亜鉛の代わりに中心金属をマグネシウムとすると、キラルアルコール類、またフリーベースとすると、スルホン酸、カルボン酸、ホスフィン酸などのキラル有機酸の絶対立体配置決定試薬として利用できる。

現在はキラリティーが判定できるのはアミンとアルコール・酸に限られているが、超分子のキラリティー測定にも使用出来るようになってきた。CDだけで測定できるのは極めて有効で、ケトンやエステルまで測定できるようになると、需要は一気に増えると期待される。

3.2.2. 2光子励起の機構解明とその活用

2光子励起は、最近の2光子吸収材料の開発に伴い、実用化に向けた取り組みが始まっている。ISOM/ODS³⁴では2光子吸収記録による3次元記録が作業の中心となっており、吸収効率の向上と記録材料などへの応用に関するセミナー³⁵が開催される予定である。

3.2.3. 円偏光記録材料への展開

円偏光記録のための光源となる円偏光レーザーの開発(関西 TL0 技術移転資料 No.203)が進むなど、環境整備は進みつつあり、楕円偏光ホログラムの作成(電子情報通信学会有機光エレクトロニクス研究会 技術研究報告 7-13、2006年11月)が報告されるなど、今後の実用化が視野に入ってきた。

3.2.4. 不斉光増感反応の進化、応用展開(生理活性物質等)

キラルテンプレートを用いる不斉光増感反応や光電子移動反応は、その後多くの研究者によって用いられるようになり、ダブリン市立大学の Oelgemöller、ミュンヘン工科大学の Bach (Nature 誌に論文掲載)、ケルン大学の Griesbeck、ラムス大学(仏)の Hoffmann (Acc.Chem.Res に総説)らにより、生理活性物質を含むキラル化合物合成に応用されている。

³⁴International Symposium on Optical Memory and Optical Data Storage(2005/7/10-14,Hawaii)

³⁵二光子吸収材料セミナー(川俣 純、2007/3/16、中央大学駿河台記念館3階)

3.3 プロジェクトから生み出された社会的経済的な効果効用及び波及効果

3.3.1 経済的な効果効用及び波及効果

本プロジェクトの研究成果を基に、更に技術開発が積み重ねられることにより、将来、産業界において実用化が行われ、経済的な効果を生み出すと期待される分野を記す。

不斉光増感反応における成果から期待される効果

本研究の不斉光増感反応においては、反応が簡便なパスで達成できる。他の熱的反応では、困難で付加価値の高いキラル化合物の合成に適用できる可能性が示された。

(適用例)

- ・異性化反応：シクロヘプテン、1,3-シクロオクタジエン、
3-ベンゾイロキシシクロオクテン、シクロオクテン、等
- ・アルコール付加反応：ジフェニルプロベツへのアルコール付加反応、等

光増感反応研究で創成されたキラルな光増感剤は、上記の反応以外にも、キラル光触媒として、汎用的にキラル化合物合成に活用できると考えられ、触媒、試薬としての価値は高く、企業からも今後の有用性が期待されている。

また、関連して合成されたルテニウムビス(ピリジン)ホスフォナイト錯体は、フォトクロミック現象を示し、フォトクロミック材料としての展開も期待できる。

超分子光化学における成果から期待される効果

本プロジェクトにおけるポルフィリン誘導体、シクロデキストリン、蛋白などの超分子系でのキラル光化学反応の研究から、以下のような、光反応ならではの効率的反応が可能となり、他の方法では合成困難なファインケミカルズの合成に寄与できると予測される。

(適用例)

- ・シクロオクテンの光異性化
- ・アントラセン誘導体のエナンチオ区別光二量化

キラルな酸化還元反応は、化学工業において汎用的に有用である。この点から上記研究で検討されたルテニウムトリスピリジン錯体を連結したポルフィリンの活用が期待される。

(シトクローム P 4 5 0 類似のヒドロキシル化反応等)

上記研究での各種超分子は、光化学反応以外においても、合成触媒や酵素触媒によるキラル合成反応に適用できる可能性があり、応用面での展開が期待される。

製品化の期待される分類

以上のように、本プロジェクトの研究成果からは、次のような製品分野での実用化が期待される。

- ・医薬、農薬等のキラル合成中間体
- ・試薬類、特に核酸化学的標識剤
- ・キラリティーセンサー
- ・機能性素材(強誘電性液晶素材、ホログラム材料、フォトクロミック材料)
- ・その他、新規植物ホルモン阻害剤、生体接着素材、など

3.3.2 社会的な効果効用及び波及効果

エントロピーは系の秩序・規則性を表す物理量であり、化学反応の速度と平衡がエンタルピーとエントロピーの両者によって決まる。従来の化学では熱的な化学反応の収率や選択性の多くがエンタルピー項で説明できた。それに対して、ERATO 井上プロジェクトの研究の発展の中で、温度の支配を受けにくい電子的な励起状態を経由する光化学反応や内部に秩序構造をもっている超分子系など、従来の化学が対象としてこなかった、非共有結合性の「弱い相互作用」が重要な働きをする領域においては、エントロピー関連因子が化学反応の速度や平衡に対してエンタルピー項以上に大きな影響を及ぼすことが明らかになった。

この研究成果により、今後、エントロピー制御が効果的な穏和な条件下での反応設計、超分子ホストの構造最適化指針の確立、キラル化合物などの新しい有用資源の開発、超分子ナノ機能材料の創製、超分子階層構造の構築、エントロピー因子がよく効く水や超臨界流体を反応媒体とする環境調和型反応システムの構築などへの展開が視野に入ってきたといえる。井上総括責任者は、このような研究成果が生み出す科学技術の新しい流れとして、これまで実現できなかった新たな「エントロピー制御に基づくスマートケミストリーの創成」、より大局的な見地からは、従来の「エンタルピー制御化学」から新しい「エントロピー制御化学」へのパラダイムの転換を提言している。

20 世紀において先進工業国を中心に構築された社会システムは、井上総括責任者の言葉を借用して表現すれば、エンタルピー制御による社会システムであり、そこでは、大量のエネルギーを注ぎ込み、大量の排熱と廃棄物を発生させ、エントロピーを増大させながら生産が行われる社会システムであったといえる。それに対して、これから構築されるべきシステムは、低レベルのエネルギーのみを用い、排熱と廃棄物の発生を極小化し、エントロピー増大を最小化するものでなければならない。このような循環型・持続型の社会システムは、これまでも多くの識者によってその重要性が提起されてきたものであるが、その多くが具体的技術の裏付けを欠く、いわば「絵に描いた餅」であった。それに対して、本プロジェクトの研究成果の発展から描かれるものは、具体的な反応系や生産システムなど技術基盤への提言であり、今後のこの分野の科学技術の発展は、21 世紀の環境調和型反応システムの構築など、社会システム構築に関する重要な効果効用と波及効果を及ぼしうるものと期待されるよう。

3.4 人材育成の面から見たプロジェクト参加研究者の活動状況

科学技術の進歩に貢献する研究プロジェクトの成果として、発表論文や特許等の目に見える形での知的財産形成だけではなく、その基盤としての研究者の育成が研究ポテンシャルの形成として非常に重要である。このような人材育成の観点からのプロジェクト参加研究者のキャリアアップ、活動状況を下記に記す。

3.4.1 プロジェクト期間中の研究者の育成

外国人研究者が多かったという背景の下、研究プロジェクトの中では、毎週 2~3 名の研究者の発表を中心に、研究者全員が英語で討論を行う習慣であった。発表研究者は延べ 258

人に及んでいる。また、セミナーを41回、研究報告会を2回、プロジェクトシンポジウムを2回行っており、研究の進行の促進と同時に、研究者の育成にも大きく貢献したと考えられる。

3.4.2 プロジェクトから育った人材の状況

プロジェクトに参加した研究者の動静を参考資料4.1.に示す。国内研究者12名中大学に職を得た者5名、財団法人1名、社団法人1名、民間会社から出向して戻った者4名、別の民間会社に移動した者1名であった。海外からの参加研究者は9名おり、海外の大学に5名、会社に1名、国内の大学に1名、ICORP「エントロピー制御プロジェクト」に参加している者2名で、何れも場所を得て研究を続けている。

3.4.3 学位取得

西野英雄は本プロジェクトの研究により、2002年11月に工学博士の学位を得た。