

**国際共同研究事業（ICORP）における  
平成 24 年度追跡評価結果について**

研究プロジェクト推進部  
研究評価タスクフォース

国際共同研究事業（ICORP）における研究プロジェクトの追跡評価を実施したので報告する。なお、この評価は「基礎研究に係る課題評価の方法等に関する達」（平成 19 年 7 月 25 日）に基づき実施したものである。

**1. 対象研究プロジェクトおよび評価報告書**

平成 18 年度終了（研究期間：平成 14 年 10 月～19 年 9 月）の下記 1 プロジェクト

■エントロピー制御プロジェクト

共同研究相手国　：韓国

共同研究相手機関：浦項科学技術大学

代表研究者　　：井上 佳久

Kimoon Kim（金 基文）

評価報告資料：エントロピー制御プロジェクト　追跡評価報告書

**2. 評価委員**

◎碓合 憲三 委員 東京理科大学 理学部 教授

朝隈 純俊 委員 住友ベークライト株式会社 執行役員・技術部部长

黒田 玲子 委員 東京理科大学 総合研究機構 教授

徳丸 克己 委員 筑波大学 名誉教授

富田 春生 委員 大阪大学 カネカ基盤技術協働研究所 招聘研究員

注：◎印は主査

**3. 評価の進め方**

JST 事務局による各研究プロジェクトについての追跡調査実施

↓

追跡調査報告書＝追跡評価用資料の作成

↓

評価委員選定・委嘱

↓

評価用資料の評価委員への送付

↓

追跡評価委員会開催

↓

評価委員会による追跡評価報告書(案)作成

↓

追跡評価報告書(案)の元・研究総括への送付(事実確認・意見等)

↓

追跡評価報告書の完成

↓

JST 研究主監会議／理事会報告

↓

JST ホームページにて公開

#### 4. 参考資料

エントロピー制御プロジェクト追跡評価用資料

戦略的創造研究推進事業  
ICORP  
エントロピー制御プロジェクト  
追跡評価用資料

2012年7月

科学技術振興機構

## 目次

目次.....	1
報告書要旨.....	3
プロジェクトの展開状況.....	5
第1章 プロジェクトの概要.....	6
1.1 スタート時の背景とプロジェクトの狙い.....	6
1.1.1 スタート時の背景.....	6
1.1.2 ERATO「井上不斉合成プロジェクト」の成果 6).....	6
1.1.3 ICORP プロジェクトの狙い 19).....	9
1.2 プロジェクトの研究成果.....	9
1.2.1 研究成果の概要.....	9
1.2.2 絶対不斉合成とホモキラリティの起源.....	10
1.2.3 キラル増感剤による不斉光増感反応.....	10
1.2.4 エントロピー制御.....	12
1.2.5 超分子系の不斉増感反応, キラル超分子光化学.....	15
1.2.6 センサー, 分子認識, リセプターなどの応用面.....	19
1.2.7 プロジェクトの成果に対する評価.....	20
第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況.....	21
2.1 各研究テーマの展開、および、現在の状況.....	21
2.1.1 研究成果全般.....	21
2.1.2 絶対不斉合成とホモキラリティの起源.....	21
2.1.3 キラル増感剤による不斉光増感反応.....	21
2.1.4 エントロピー制御.....	23
2.1.5 超分子系の不斉増感反応, キラル超分子光化学.....	25
2.1.6 センサー, 分子認識, リセプターなど.....	29
2.1.7 その他.....	31
2.2 プロジェクトメンバーの活動状況.....	33
第3章 プロジェクト成果の波及と展望.....	34
3.1 科学技術への波及と展望.....	34
3.1.1 プロジェクト報文の被引用件数.....	34
3.1.2 プロジェクト以後の報文の被引用件数.....	35
3.1.3 関連キーワードによる報文数の推移.....	36
3.2 社会・経済への波及と展望.....	37
3.2.1 応用、実用化に向けた検討.....	37
3.2.2 今後期待される波及効果.....	38

参考文献 ..... エラー! ブックマークが定義されていません。

## 報告書要旨

光不斉合成に関連する一連の研究はすでにさきがけあるいは科研費研究などの場で緒についており、絶対不斉合成や不斉光増感反応などの研究土壌は培われていたと言える。

これらの前駆的段階を受けて行われた ERATO「井上不斉合成プロジェクト」では、シンクロトロン円偏光によるエナンチオマーの濃縮（ホモキラリティの起源）、熱的には困難な光学活性化合物の不斉光増感合成、ポルフィリンやシクロデキストリン、血清アルブミンのホスト特性を利用した超分子光化学の導入、さらに温度によるキラリティの反転をきっかけとする「エントロピー制御」コンセプトの提唱など、この分野を飛躍的に発展させる数多くの成果があげられた。

ICORP プロジェクト「エントロピー制御」は上記の諸成果をベースに、光化学と超分子化学に焦点を絞り、「非共有結合性の、弱い相互作用が支配的な系」におけるエントロピー因子の役割を解明し、それを反応と平衡の制御に利用することを基本的な狙いとして、韓国浦項科学技術大学の Kimoon Kim 教授グループとの国際共同研究の形で推進された。

その結果、宇宙環境をシミュレートした絶対不斉合成によるホモキラリティ起源の追跡、有機キラル増感剤を用いた不斉光増感反応、天然品を凌駕するキューカービチュリル/フェロセン系強力錯体の合成、光による面性キラリティの創成、超臨界流体中のキラル光化学反応を利用した光学収率の飛躍的上昇、エンタルピー/エントロピー補償則の励起状態への拡大適用、同補償則に基づく分子認識全般の定量的・包括的解釈、エントロピー制御化学の提唱、キラル超分子化学（超分子系の不斉増感反応）の立ち上げ、キラリティセンサーや分子認識、リセプターへの応用など、多岐にわたる成果がプロジェクト期間を通じて蓄積された。

韓国側のスペシャリティとして本プロジェクトに取り込まれた超分子化学の分野はエントロピー制御の思想にきわめて適合した対象であり、わが国が得意とする光不斉合成の研究や方法論と有機的に結合して相乗的な効果を発揮、上記の成果を生み出したものである。とりわけ韓国側からはじめて導入されたホスト物質群としてのキューカービチュリル系の化合物（CB）が超分子研究の裾野を大きく拡大する結果につながったことは注目に値する。

これらの結果は、本プロジェクトの事後評価委員会で、「化学反応系や平衡系のエントロピー制御についてきわめて独創的な成果であり、新しい概念を提起したもの」と高く評価されている。

プロジェクト終了後も、キラル不斉光増感反応やエントロピー制御、キラル超分子化学、センサー・分子認識などの研究がほぼプロジェクトの方向付けに沿ったスタンスで続行され、面キラリティ変換、不斉光異性化・光環化反応、不斉光増感付加反応、超臨

界流体中の不斉合成、超分子系ホスト・ゲスト錯体、キラルスイッチング等々、多彩な実績を上げつつ現在に至っている。とくに超分子系の不斉増感反応では、アントラセンカルボン酸やキューカービチュリル、シクロデキストリン、ポルフィリン、血清アルブミンなどのホスト化合物を縦横に用いて新たな分野を開拓したと言えよう。

本プロジェクト成果の応用展開として、JST シーズ顕在化事業「キューカービチュリルをホストとする超強力錯体のバイオ分野への応用検討(2008～2009)」、および JST 企業研究者活用型研究推進事業「キューカービチュリルをホストとする人工超分子系の高選択的合成法の開発とバイオ分野への応用検討(2009～2010)」が実施され、前者ではキューカービチュリル/フェロセン錯体のバイオ分野への利用、後者ではキューカービチュリルの選択的修飾法をバイオの視点から検討し、それぞれ一定の成果をあげた。

さらにユニークな試みとして、JAXA/JSF宇宙環境利用に関する地上研究「臨界密度ゆらぎの中での化学過程」がある。基礎化学分野での宇宙環境利用にかかわるもので、不斉化反応については超臨界CO<sub>2</sub>の中で圧力を変化させると、生成物の光学収率(ee)が臨界密度の近傍で急激に上昇する現象が見出された。

その他、近い将来に実現が期待されるアイテムとしては、エントロピー制御が効果的な温和な条件での反応設計、キラル化合物系の新たな有用資源開発、超分子ナノ機能材料の創製、超分子階層構造の構築、エントロピー制御に基づくスマートケミストリーの創成、さらにはエントロピー因子の寄与が大きい水や超臨界流体を反応媒体とする環境調和型システムの構築などがあげられる。

プロジェクトの展開状況

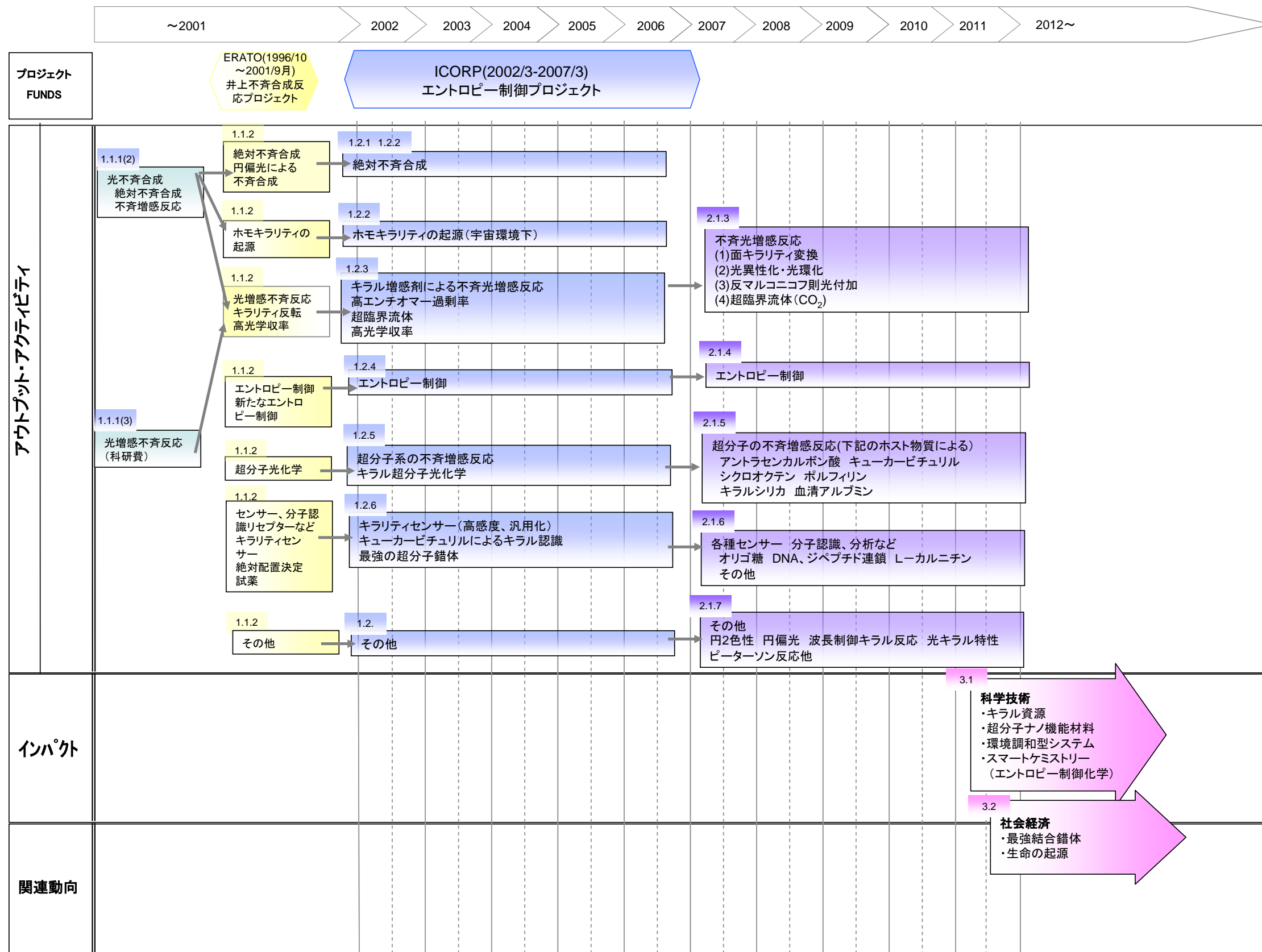


図 プロジェクトの展開状況(まとめ図)



## 第1章 プロジェクトの概要

### 1.1 スタート時の背景とプロジェクトの狙い

#### 1.1.1 スタート時の背景

(1) 本プロジェクトに至る前駆的なものとして、井上教授によるさきがけ研究および科研費研究が実施されている。また直接本プロジェクトに結びつくものに、ERATO「井上不斉合成プロジェクト」がある。

(2) この中、さきがけ研究「光で不斉合成に迫る」では、円偏光を用いる絶対不斉合成と不斉光増感反応の2テーマを扱い、続くERATO、ICORPでのホモキラリティ起源やキラリティの増殖にかかわる研究につないだ<sup>1,2,3</sup>。

(3) また科研費関連では、1988—1996の期間、光増感不斉合成を一貫テーマとする研究が断続的な形で進められた。主たる成果として、光増感による不斉増殖の実証、キラル芳香族エステルによるオレフィン—シクロプロパン誘導体の一重項増感光異性化を100%の光学収率で達成<sup>4,5</sup>、生体および人工由来のキラル超分子系を利用した、より広範なキラル場による不斉反応サイトの構築、それによる新たな光不斉反応の方法論創成などがあげられる。

#### 1.1.2 ERATO「井上不斉合成プロジェクト」の成果<sup>6</sup>

さきがけ、科研費の序論的研究の結果をふまえて、ERATO「井上不斉合成プロジェクト」（1996–2001）が実施された。目的は光不斉合成反応の可能性を追求し、新たな科学技術の芽を創出することで、絶対不斉合成（光のみによるエナンチオマー合成）、光増感剤による励起と反応環境の効果、超分子系の光不斉反応場への利用、の各テーマについて検討を進め、以下の結果を得た。

---

<sup>1</sup> Inoue Y et al., *J Org Chem*, 57,1332-1345, 1992 (参考文献 No.1)

<sup>2</sup> Inoue Y et al., *J Chem Soc Chem Commun*,718-720, 1993 (参考文献 No.2)

<sup>3</sup> Inoue Y et al., *J Am Chem Soc*,117,11033-11034, 1995 (参考文献 No.3)

<sup>4</sup> Inoue Y et al., *Chem Lett*, 593-596, 1991 (参考文献 No.4)

<sup>5</sup> Inoue Y et al., *J Org Chem*, 57,1332-1345, 1992 (参考文献 No.1)

<sup>6</sup> ERATO「井上不斉合成プロジェクト」終了報告書 (参考文献 No.5)

### (1) 絶対不斉合成<sup>7,8</sup>

シンクロトロン挿入光源の波長・偏光可変ヘリカルアンジュレータからの円偏光（真空紫外領域）を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（エナンチオマーの濃縮，図1）。この結果はホモキラリティの起源に関するBonner仮説<sup>9</sup>の裏付けになるもので、大きい反響を呼んだ。

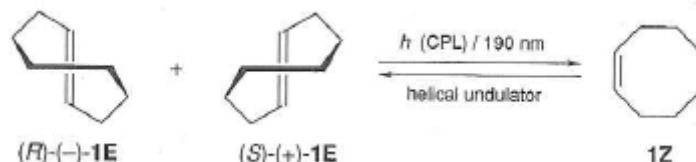


図1 シクロオクテンの絶対不斉合成

### (2) 不斉光増感

シクロオクテンおよびシクロヘプテンの光異性化反応を低温域で行い、キラルなE体をDiels–Adler反応で捕捉してヘキサン中、 $-80^{\circ}\text{C}$ で77%の光学収率を達成した<sup>10,11</sup>。また熱的には困難な光学活性(E,Z)1,3-シクロオクタジエンの合成に成功し、高歪のキラル化合物が得られることを実証した<sup>12,13</sup>。

さらに3-ベンゾイロキシシクロオクタジエンについて、基質の濃度により分子間増感と分子内増感とを使い分けて生成物のキラリティを逆転できることを見出した<sup>14</sup>。

### (3) 超分子化学

ポルフィリン関連では、金属ポルフィリンのヘテロダイマーがキラルアルコールやキラルアミンの絶対配置を検出するためのキラリティセンサーになり得ることを実証し、室温でさまざまな金属を挿入する条件を確立した<sup>15</sup>。

<sup>7</sup> Inoue Y et al., *Chem Commun*, 23, 2627-2628, 1996 (参考文献 No.6)

<sup>8</sup> Nishio H et al., *Org Lett*, 3, 921-924, 2001 (参考文献 No.7)

<sup>9</sup> Bonner WA et al., *Biosystems*, 20, 99-111, 1987 (参考文献 No.8)

<sup>10</sup> Shi M et al., *J Chem Soc Perkin Trans*, 2, 2421-2427, 1998 (参考文献 No.9)

<sup>11</sup> Hoffmann R et al., *J Am Chem Soc*, 121, 10702-10710, 1999 (参考文献 No.10)

<sup>12</sup> Inoue Y, *J Am Chem Soc*, 119, 472-, 1997 (参考文献 No.11)

<sup>13</sup> Shi M et al., *J Chem Soc Perkin Trans*, 2, 1725-1729, 1998 (参考文献 No.12)

<sup>14</sup> Inoue Y, *J Am Chem Soc*, 121, 9877-, 1999 (参考文献 No.13)

<sup>15</sup> Borovkov VV et al., *Org Lett*, 2, 1565-1568, 2000 (参考文献 No.14)

シクロデキストリンに関しては、種々のキラルゲストと超分子錯体を作る際の熱力学的データを求め、キラル認識におけるエンタルピー・エントロピー補償則が成立することを明らかにした<sup>16</sup>。

さらに血清アルブミンの疎水性ポケットが光化学反応の不斉反応場として有効であることを認め、不斉光環化2量反応で77%のエナンチオマー過剰率 (ee) を得た<sup>17</sup>。

#### (4) エントロピー制御

温度・圧力・溶媒などのエントロピー関連因子によりキラリティの反転が生じ、反転温度以上の温度領域で光学収率が温度とともに上昇することを明らかにした<sup>18</sup> (図 2)。

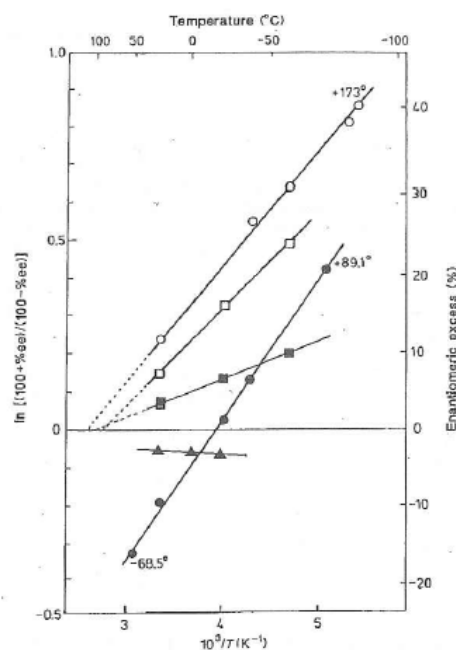


図 2 光学収率(ee)の温度依存性

この予想外の結果が引き金になって「エントロピー制御」のコンセプトが生まれ、この思想を軸として「光不斉合成からエントロピー制御」へと研究が進捗し、ひいては「エントロピー化学」を立ち上げるきっかけとなった。

<sup>16</sup> Reharsky M, *J Am Chem Soc*, 122,4418-4435, 2000 (参考文献 No.15)

<sup>17</sup> ERATO 「井上不斉合成反応プロジェクト」 終了報告書 (参考文献 No.5)

<sup>18</sup> Inoue Y et al., *Nature*, 341, 225-226, 1989 (参考文献 No.16)

### 1.1.3 ICORPプロジェクトの狙い<sup>19</sup>

本共同研究は光化学と超分子化学に焦点を絞り、さまざまな系におけるエントロピー因子の役割を解明し、それを反応と平衡の制御に利用する狙いで実施された（これらの系では「非共有結合性の弱い相互作用」が重要な働きをしている）。

そのために、日本側が得意な光化学（光エネルギーの吸収により反応が進行する励起状態の化学）と、韓国側が得手とする超分子化学（分子間力によって形成される分子組織体ではじめて発現する基底状態の化学）の分野で、「エントロピー制御化学」の創成を目指して研究を進めた。

## 1.2 プロジェクトの研究成果

### 1.2.1 研究成果の概要

#### (1) 研究成果全般<sup>20, 21</sup>

ERATO で得られた重要な成果の一つ「温度によるキラリティの反転」から生み出された「エントロピー制御」の基本思想に立脚し、光不斉合成と超分子化学を結合した形で日韓共同研究を推進して、ホモキラリティの起源にかかわるエナンチオマーの濃縮（絶対不斉合成）、不斉光合成における高い光学収率の達成、エンタルピー／エントロピー補償則の励起状態への拡張、新たな超分子光化学の開拓など広い範囲にわたって先端的な知見を集積した。その結果、従来軽視されがちなエントロピーにスポットを当てて主役の座に引き上げるにより、その役割と重要性を強調した。

#### (2) 国際共同研究の意義と成果

韓国側のスペシャリティとして本プロジェクトに取り込まれた超分子化学の分野はエントロピー制御化学の思想にきわめて適合した対象であり、日本側の得意技である光不斉合成の技術や方法論と有機的に結合して相乗的な効果を発揮、超分子系の不斉増感反応やキラル超分子光化学の提唱、血清アルブミンをホストとする超分子系など種々の斬新的な成果を生み出した。

---

<sup>19</sup> 井上, 光化学, 33, 129-134, 2002 (参考文献 No.17)

<sup>20</sup> ICORP 「エントロピー制御」 終了報告書(参考文献 No.18)

<sup>21</sup> Inoue Y et al., *Nature*, 436,1099-1100, 2005 (参考文献 No.19)

とりわけ本共同研究で韓国側からはじめて導入された超分子ホスト物質群としてのキューカービチュリル (CB) が、研究の裾野を大きく広げる結果につながった事実は注目に値する。図 3 は CB の模式図である。

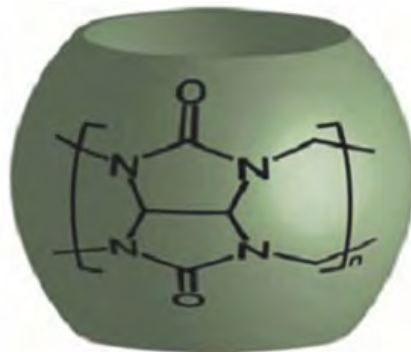


図 3 CB の模式図

### 1.2.2 絶対不斉合成とホモキラリティの起源

ERATOで得られた結果 (1.1.2) を発展させ、宇宙環境をシミュレートした 21K,  $10^{-8}$ Torr (極低温/氷中) の条件下に、円偏光アンジュレータによるシンクロトロン放射光を照射することにより、ラセミのアミノ酸がpHに依存する形でエナンチオマー選択的に光分解されて、L体を多く含むアミノ酸になることを地上実験でたしかめた (Bonner仮説をさらに強く支援する結果となった) <sup>22, 23</sup>。

### 1.2.3 キラル増感剤による不斉光増感反応

ERATO の成果を継承する形で不斉光増感反応の検討を進め、2 分子反応系についても「温度によるキラリティの反転」を見出すことによりエントロピー制御の普遍性を実証した。

#### (1) 有機キラル増感剤による不斉光反応—高いエナンチオマー過剰率の達成

キラルな芳香族ポリカルボン酸エステル増感による 1,3-シクロオクタジエンの光増感不斉異性化反応において、外部エントロピー関連因子の多次的制御により光学収率 100%を達成し、より制御が困難な芳香族アルケンへの反マルコニコフ型キラル付加などの 2 分子反応系についても温度による生成物のキラリティ反転が起こることを明らかに

<sup>22</sup> Inoue Y et al., *Viva Origino*, 33, 41-172, 2005 (参考文献 No.20)

<sup>23</sup> Nishino H et al., *Viva Origino*, 32, 6-6, 2004 (参考文献 No.21)

した<sup>24</sup>。さらに、キラル光極性付加反応において 52%の光学収率を得た（世界記録）。

## (2) 光による面性キラリティの創成

1 分子系については、新たな電子的励起状態を経由する不斉誘導法としての「光の面性キラリティによる面性キラリティの創成」のために光学活性なパラシクロファンを合成、それを光増感剤としてシクロオクタジエンのキラル光増感反応を検討した。その結果、低温（-140℃）において 87%の光学収率が達成され、エキシプレックスを経由する励起状態での面性キラリティ移動の有効性と有用性が明らかになった<sup>25</sup>。

## (3) 超臨界流体中のキラル光化学反応

超臨界流体は時間的・空間的に揺らぎのある系としてエントロピー制御の観点から興味深い対象である。超臨界状態にあるCO<sub>2</sub>を媒体とし、キラル増感剤を用いるシクロオクテンの不斉異性化反応、および芳香族アルケンへのアルコールのキラル極性付加反応について、亜臨界から超臨界までの圧力範囲で、生成物の光学純度を指標とし臨界揺らぎの化学反応に対する影響を調べた。その結果、亜臨界から超臨界に移行する過度段階において生成物の光学収率が飛躍的に上昇することを見出した<sup>26,27,28</sup>。この現象は、両状態で生じるクラスターのサイズおよびクラスタリング強度の差によると考えられる。

## (4) 組織構造体（ミセル）中の“Entropy Cooling”と実効温度

ミセル中ではアルキル基が規則正しく配列することによって低エントロピー環境を与え、その結果「実効温度」が低下している筈である。この現象をシクロオクテンの光増感エナンチオ区別異性化反応に対する活性化パラメーターから推定することを試み、ミセル中では反応を 25℃で行っても均一溶媒中での-16℃でのエナンチオマー過剰率(ee)を与えたことから、同一温度の均一溶媒中よりも、「実効温度」が 40℃も低くなっていることを立証した。

---

<sup>24</sup> Fukuhara G, *Chem Commun*,2006,1712-1714, 2006 (参考文献 No.22)

<sup>25</sup> Maeda R et al., *J Am Chem Soc*, 133, 10379-10381, 2011 (参考文献 No.23)

<sup>26</sup> Nishiyama Y et al., *J Phys Chem A*,111,13432-13440, 2007 (参考文献 No.24)

<sup>27</sup> Yang C et al., *J Org Chem*,73, 5786-5794, 2008 (参考文献 No.25)

<sup>28</sup> Fukuhara G et al., *J Org Chem* ,74, 6714-6727, 2009 (参考文献 No.26)

## 1.2.4 エントロピー制御

### (1) NADH モデルによる還元反応

温度範囲を広く取れるキラル光化学反応でエントロピー因子による生成物のキラリテイ反転を見出したが、その後、基底状態反応であるNADH(Nicotinamide Adenine Dinucleotide)モデルによるピルビン酸エステルの還元反応でも、同様に温度によって生成物の絶対配置がSからRに反転することを明らかにした<sup>29</sup> (図 4)。

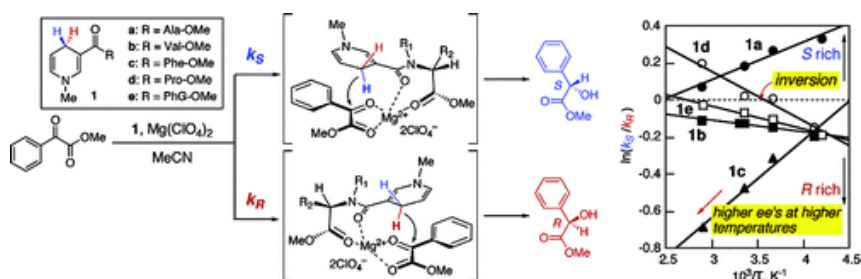


図 4 NADH モデルによる還元反応

### (2) エンタルピー・エントロピー補償則の励起状態反応への拡大適用<sup>30</sup>

エンタルピー・エントロピー補償則(図 5)の励起状態反応への展開適用を試み、励起状態でも温度・圧力・溶媒などのエントロピー因子が決定的な役割を果たすこと、およびエナンチオ区別の活性化パラメータ  $\Delta\Delta H$  と  $\Delta\Delta S$  の間に明確な補償則が成立することを示した。

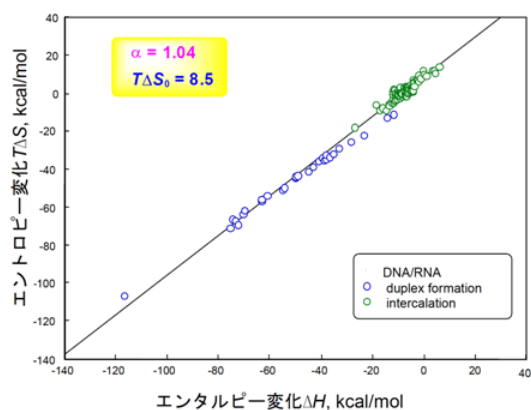


図 5  $\Delta H/\Delta S$  補償則の例

<sup>29</sup> Saito R et al., *Org Lett*, 8,2067-2079, 2006 (参考文献 No.27)

<sup>30</sup> Fukuhara G et al., *J Org Chem*, 71,8233-8243, 2006 (参考文献 No.28)

### (3) キラルクロマトグラフィーにおけるエントロピー制御

キラルクロマトグラフィーにおけるエントロピー制御について検討した結果、エナンチオマーの保持時間や溶出順序が、温度や溶媒組成などのエントロピー因子によって大きく影響を受け、これら因子の調節によって良好な分離条件が得られるとともに、溶出順序の逆転まで起こり得ることを見出した。クロマトグラフィーのエントロピー制御につながる成果である。

### (4) エンタルピー・エントロピー補償則に基づく分子認識全般の定量的・包括的理解

「エンタルピー・エントロピー補償則」に基づく分子認識の定量的理解に関する理論をさらに発展させ、化学から生物にいたるさまざまな超分子相互作用、さらに励起状態におけるキラル相互作用まで適用可能なことを明らかにし、基底状態におけるより効率的な新規ホストのみならず、不斉光化学反応におけるキラル光増感剤の分子設計にも利用できることを示した。

さらにエンタルピー変化度/エントロピー変化度のプロットの傾き $\alpha$ （超分子錯体形成時のコンホメーション変化の定量的指標）と載片 $T_XS_0$ （脱溶媒和の定量的指標）のプロットから、人工ホストの多くはコントロールが容易なコンホメーション変化が少なく、脱溶媒和も小さい、いわば「硬い」分子設計を目指しているのに対して、自然は長い進化の歴史を通じて、コンホメーション変化も大きい、水中での錯体形成に特有な脱溶媒和を積極的に利用したエントロピー変化も大きい（やわらかい）超分子系をデザインしていることを見出した。今後の超分子化学、ナノ材料設計の進むべき方向を示していると考えられる。

### (5) エントロピー制御化学への挑戦と成果

A. 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のみで説明できることから従来ともすれば軽視されてきた「化学過程におけるエントロピー項の寄与」にあらためて注目し、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秩序構造を備えた超分子系など、これまでの化学が対象として取り上げることの少なかった領域において、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を明らかにした。

B. さらに広範な化学反応における「エントロピー制御」の可能性とその原理・機構の解明、それをを用いた生成物の組成や収率、立体構造などの積極的制御を目的に研究を進めた。具体的には、光化学と超分子化学の分野に焦点を絞り、さまざまな系におけるエン



トロピー因子の役割を解明し、それを積極的に反応と平衡の制御に利用する研究を行った（これらの系では非共有結合性の弱い相互作用が重要な働きをされると考えられる）。共同研究の立場からは、日本側の「光化学」と韓国側の「超分子化学」の分野を融合した「エントロピー制御化学」および「超分子光化学の創成・開拓」を目指して研究を推進した。その結果、キラル化合物の光学的合成、キラルナノ空間の創出、高度に構造制御された超分子錯体の創製、天然あるいは人工超分子が作る低エントロピー環境下でのキラル光反応の自在なコントロールや超分子キラリティ発現の原理、ならびに超分子の自由度の変化を利用した高感度キラリティセンサーの開発などに結びつく諸成果を得た。図6はエントロピー化学の展開を系統的に示したものである。

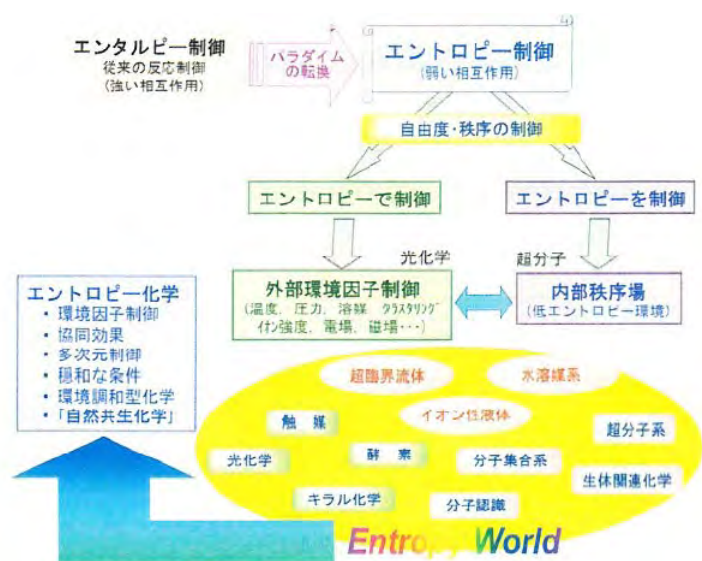


図6 エントロピー化学の展開

(6) エントロピー制御化学の確立と発展

A. 外部のエントロピー関連因子によって反応を制御する「外部エントロピー制御」では、系の秩序がより大きく変化するような反応系や媒体を用いることにより、遷移状態でのダイナミックな変化を制御する動的エントロピー制御の適用範囲と限界を明らかにした<sup>31</sup>。

B. 超分子固有の低エントロピー環境を利用する「内部エントロピー制御」では、逆に pre-organized, pre-oriented された低エントロピー環境下での静的エントロピー制御により、超分子系不斉反応と超分子錯体平衡の選択性の向上、さらには階層的超分子ナノ構造構築のための指針を見出した。

<sup>31</sup> 井上, 化学と工業, 59,152-154, 2006 (参考文献 No.29)

### 1.2.5 超分子系の不斉増感反応, キラル超分子光化学

超分子のホスト・ゲスト錯体では、弱い相互作用による結合（非共有結合性）で系のゆるやかな秩序が保たれており、その意味でエントロピー制御の典型例を与えている。ここでは超分子系不斉増感反応の扱いを通じてキラル超分子光化学の概念を提唱し、エントロピー制御の意義をより明らかにした。

#### (1) キラル超分子光化学概念の提唱

無機のアルキルホストであるゼオライトをキラル増感剤で修飾し、それを超分子不斉増感反応に応用する手法を始めとし、有機・無機複合キラルホスト POST1、デンプンから酵素が産生するシクロデキストリン誘導体、DNA、タンパク質などの生体系キラル超分子が提供する 3-次元的に秩序立ったキラルな低エントロピー環境を広範に扱うキラル超分子光化学を提唱し、その有効性を実証した。

#### (2) 有機・無機複合キラルホスト POST-1 による超分子不斉光増感反応

有機・無機複合キラルホスト POST-1 を用いるシクロオクテンの超分子不斉光増感反応を行い、そのキラルなナノポアが超分子不斉増感場として機能することを明らかにした<sup>32</sup> (図 7)。

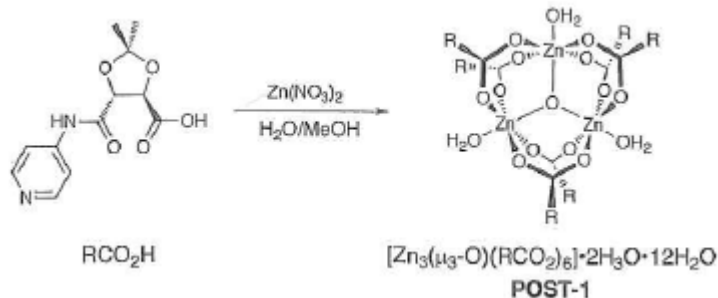


図 7 Post-1

#### (3) シクロデキストリン誘導体による超分子不斉光化学反応のエントロピー制御

シクロデキストリンは、グルコピラノースを基本骨格とする天然の環状オリゴ糖であるが、内部に疎水空間を有することから低エントロピーのキラル光不斉反応場として利用できる。ここではアントラセンカルボン酸の光酸化二量化反応により生成する[2+2]

<sup>32</sup> Gao Y et al., *Chirality*, 17, S19-S23, 2005 (参考文献 No.30)

付加体(図 8)のうちキラルな二つの生成物のエナンチオマー過剰率(ee)に注目した。

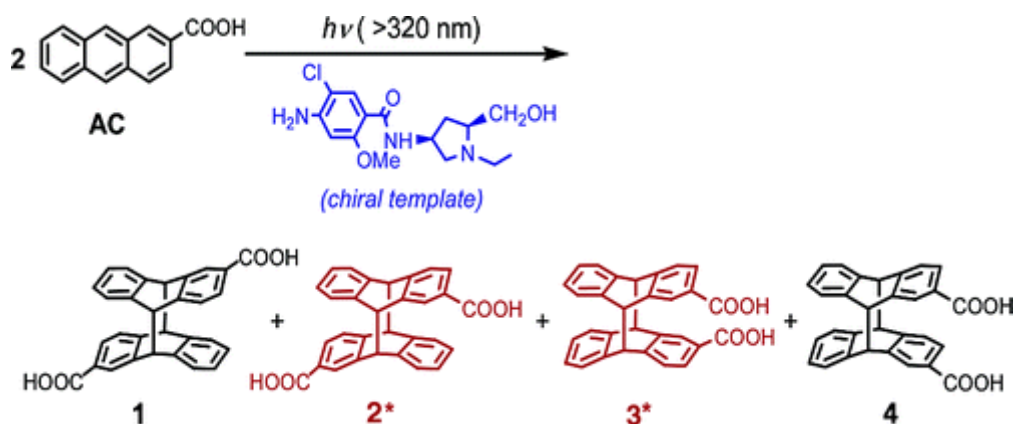


図 8 アントラセンカルボン酸の 2 量化

天然のシクロデキストリンをそのまま用いた場合には温度や圧力などのエントロピー制御因子を駆使することにより、2 分子反応にもかかわらず比較的良好な 41%のエナンチオマー過剰率が得られた。さらにシクロデキストリンの 1 級側にジアミノ側鎖を有する誘導体を用いた場合には、51%を達成した<sup>33</sup>。

また 1 級側水酸基をビフェニルジスルホン酸エステルでキャッピングした誘導体をキラルホストとし、温度や溶媒などのエントロピー関連因子を効果的に用いることにより、ee は 58%まで向上した<sup>34</sup>。

#### (4) 新規水素結合性キラルテンプレートを用いる超分子不斉光化学反応

TKS-159 は腸管運動促進剤として市販されている薬品の主要成分であるが、分子内にピロール環とベンズアミド部分を有し、芳香族カルボン酸と水素結合を介して錯体を形成することにより、芳香族の re 面と si 面を区別できる新しいキラルテンプレートとして機能すると考えられる。そこで TKS-159 ならびにそのエナンチオマーおよびジアステレオマーをキラルテンプレートとして用いる 2-安息香酸カルボン酸の超分子キラル不斉環化付加反応について検討し、温度によるエントロピー制御も加味しつつ、両生成物で 40%の高 ee を得た<sup>35</sup>。

さらにベンズアミド部分を修飾することにより ee が 60%まで向上することを見出した。有効なキラルテンプレートとしての役割が期待される。

<sup>33</sup> Yang C et al., *Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem*, 57, 433-437, 2007 (参考文献 No.31)

<sup>34</sup> Reharrsky M, *Proc National Acad Sci USA*, 104, 20737-20742, 2007 (参考文献 No.32)

<sup>35</sup> Mizoguchi J et al., *Org Lett*, 8, 6051-6054, 2006 (参考文献 No.33)

#### (5) 血清アルブミンを超分子ホストとするキラル光化学反応

ウシ血清アルブミン(BSA)およびヒト血清アルブミン(HSA)をキラルホストとする 2-アントラセンカルボン酸の超分子不斉環化 2 量化反応を行い、これらの生体系超分子が提供する低エントロピー環境下では均一溶媒中とは異なる挙動を呈することを明らかにし、ヒト血清アルブミンで 90%の光学収率を達成した<sup>36,37</sup>。

#### (6) パンコマイシンを用いる生体系超分子相互作用によるエントロピー項の解明

抗生物質パンコマイシンの作用機序の解明とともに、生体系の超分子相互作用におけるエントロピー項の寄与を明らかにするために、バクテリア細胞表面を模したペプチドグルカンの単量体と 2 量体の相互作用をカロリメトリーを用いて定量的に測定した。その結果、2 量体において共同効果によるパンコマイシンの結合の増強が認められ、細胞表面での相互作用の詳細が明らかにされた<sup>38</sup>。

#### (7) キューカービチュリル-シクロデキストリン複合超分子錯体の形成 (図 9)

タル型のホスト、キューカービチュリル(CB)とシクロデキストリン(CD)を組み合わせることにより、2 級アミンと 1:1:1 の錯組成を持つ三位錯体のみが選択的に生成することを見出した<sup>39</sup>。

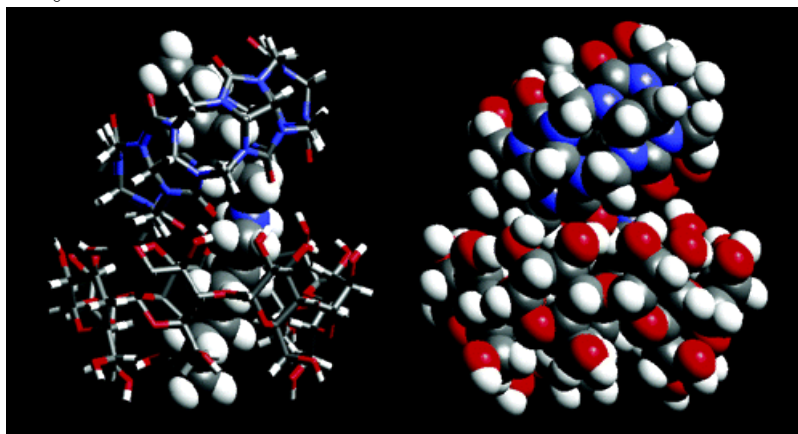


図 9 CB/CD 錯体

<sup>36</sup> Nishijima M et al., *J AM Chem Soc*, 129, 3478-3479, 2007 (参考文献 No.34)

<sup>37</sup> Nishijima M et al., *J Org Chem*, 72, 2707-2715, 2007 (参考文献 No.35)

<sup>38</sup> Reharrsky M et al, *J AM.Chem Soc*, 128, 7736-7737, 2007 (参考文献 No.36)

<sup>39</sup> Rekharsky MV et al., *Org Lett*, 8, 815-818, 2006 (参考文献 No.37)

#### (8) アキラルなキューカービチュリルを用いたキラル認識法

アキラルなキューカービチュリルに光学活性なアミンを結合させ、続いてそれよりも弱く結合するラセミのキラルアミンを加えることにより、95%の高いエナンチオ選択性で3体錯体を形成させた<sup>40</sup>。

#### (9) 階層構造を有するキューカービチュリル超分子錯体

キューカービチュリルと2種のアミンによる3体錯体は“Commander-Sergeant-Soldier”型の新しい超分子ポリマー錯体を形成することを見出し、新しい階層型のキラル超分子構造体形成の新技术となることを明らかにした。

#### (10) 最強の超分子錯体（フェロセン／キューカービチュリル）<sup>41</sup>

アミノ基を有するフェロセン誘導体（ゲスト分子, 図10）とキューカービチュリル（ホスト分子）が、生体系で二つの構成要素を結合する手段として頻用されるアビジン-ビオチン錯体系や抗原-抗体系を上回る強固な錯体を形成することを見出し、この超分子錯体形成が完全にエントロピーのみで制御されていることを明らかにした（「エンタルピー・エントロピー補償則」を覆すはじめての超分子系となった）。この系はフェロセン分子の酸化還元により超分子の生成解離を自在に制御できる新たな機能を備えている。図11,12はそれぞれフェロセン／キューカービチュリル錯体およびアビジン-ビオチン複合体の模式図である。

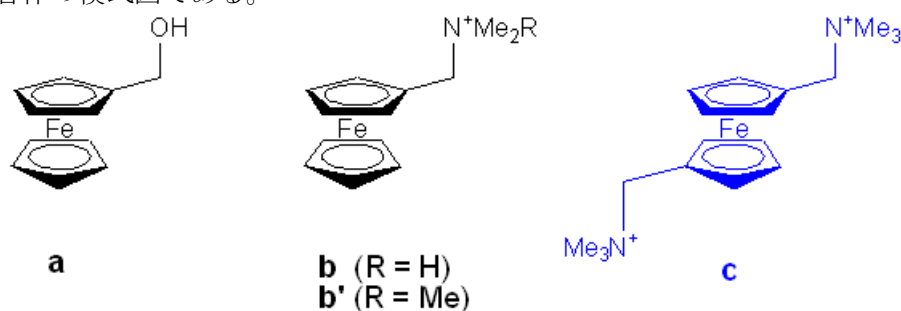


図 10 フェロセンの模式図

<sup>40</sup> Rekharsky MV et al., *J Am Chem Soc*, 128,14871-14880, 2006 (参考文献 No.38)

<sup>41</sup> Reharrrsky M, *Proc National Acad Sci USA*,104, 20737-20742, 2007 (参考文献 No.32)

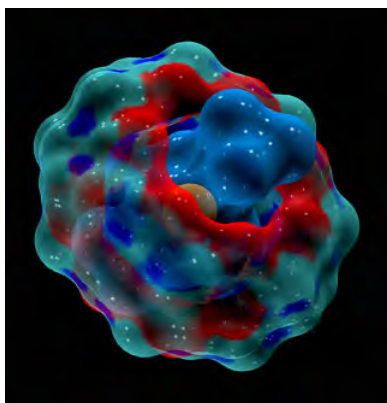


図 11 フェロセン/CB系最強錯体

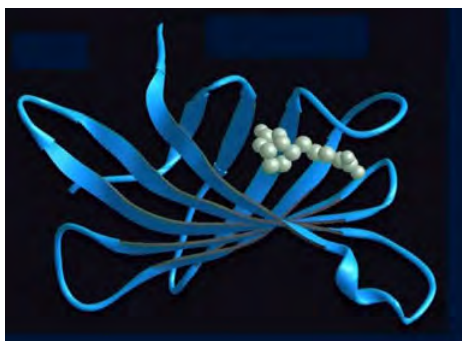


図 12 アビジン/ビオチン複合錯体

#### 1.2.6 センサー，分子認識，リセプターなどの応用面

##### (1) キラルアルコールおよび有機酸の絶対配置決定試薬

和光純薬から市販されている亜鉛ポルフィリン2量体をベースとするキラリテイセンサーの高感度化・汎用化を検討した結果、中心金属をMgとすることによりキラルアルコール類の、またフリーベースのポルフィリンとすることでキラル有機酸（カルボン酸、スルホン酸、フォスホン酸など）の絶対配置決定試薬となることが明らかになった<sup>42</sup>。

##### (2) 円二色分光計2波長同時較正用試薬

ポルフィリンの一つのピロール環を還元したクロリンの2量体を合成し、キラル分離したところ、このビスクロリンは400nmと650nmにほぼ同じ強度の強い分裂型円二色スペクトルを示すことを見出し、円二色分光計と紫外可視分光計の2波長同時較正用標

<sup>42</sup> Hembury GA et al., *Chem Rev*, 108,1-73, 2008 (参考文献 No.39)

準サンプルとして特許申請した。

### 1.2.7 プロジェクトの成果に対する評価

プロジェクト終了後に開催された評価委員会では、「この研究の成果を簡潔に言えば、化学反応系、平衡系のエントロピー制御について、きわめて独創的な成果を得、さらに新しい概念を提出したもので、これは、今後さらなる発展と熟成を経て研究の新しい潮流を創出し、それを国際的に先導するものである。これは、井上グループの高い研究水準、代表者の広い視野に立った卓越した洞察力とともに、韓国の **Kim** 教授のグループとの共同研究によってもたらされた成果によるもので、文字通り、当初誰にも予想できなかったほどに ICORP の実を結実させたと言える」と非常に高い評価を与えている。

## 第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況

### 2.1 各研究テーマの展開、および、現在の状況

#### 2.1.1 研究成果全般

キラル分子認識などに関する研究はほぼプロジェクトの方向に沿ったスタンスで続行された（若干超分子系のウエイトが高まった印象がある）。主たる成果としては、光化学的な面／面キラリティ変換で従来のee最大値 87%を達成したこと、超臨界CO<sub>2</sub>流体中の光環化反応で共溶媒の添加によりエナンチオ選択効果が急上昇したことなどがあげられる。なお絶対不斉合成についてはその後の報文が見当たらない。

#### 2.1.2 絶対不斉合成とホモキラリティの起源

ICORP 終了後現在まで本テーマに関する新たな報文は見当たらない。

#### 2.1.3 キラル増感剤による不斉光増感反応

ICORP の結果を継承し、更に掘り下げる形で検討を進めた結果、面キラリティ変換、光異性化・光環化、不斉光増感付加反応、超臨界流体中での光不斉反応の各テーマについて、新たな知見を蓄積した。

##### (1) 面キラリティ変換

光化学的な面／面キラリティの変換をR-10-パラシクロファン-1,2-カルボキシレート  
を面キラル増感剤として、Z-シクロオクテンおよびZ,Z-シクロオクタジエンをプロキラ  
ル基質として行い、面性のE-およびE,Z-キラル異性体をそれぞれ 44%, 87%のeeで合成  
した<sup>43</sup>。後者は光不斉反応では従来の最大値である。

##### (2) 光異性化・光環化

6-0-(2-ナフトイル)カードランを多糖類の増感剤としてキラル光学的性質や超分子  
錯体の合成、(Z, Z)-1, 3-シクロオクタジエン(1ZZ)との光不斉反応(図 13)について調べ

---

<sup>43</sup> Maeda R et al., *J AM Chem Soc*, 133,10379-10381, 2007 (参考文献 No.23)



た。増感された 1ZZ のエナンチオ区別光異性化は、高歪のキラル (E, Z) 異性体を与え、ee 値は溶液中で 8.7%、固相で 11.7% を示した<sup>44</sup>。これは従来の不斉合成では最大の値である。

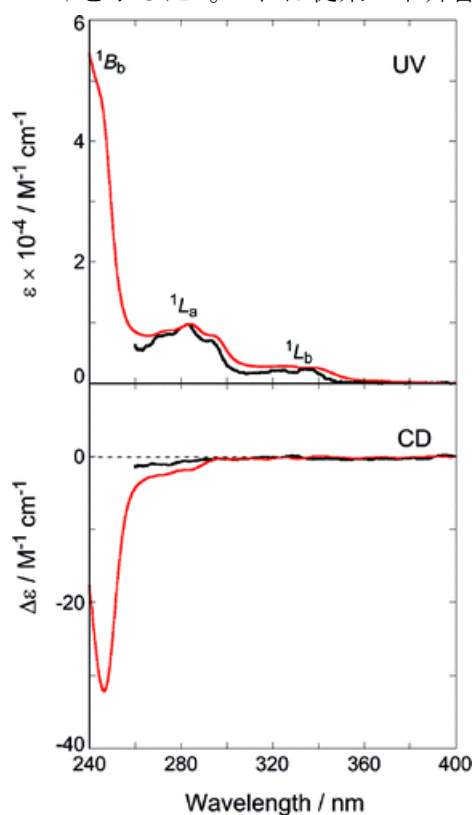


図 13 シクロオクタジエンの光異性化

### (3) 不斉光増感付加反応

マイクロリアクターの中で、メタノールの (R)-(+)-(Z)-リモネンへの光増感ジアステレオ区別付加反応について検討した。反応生成物(シスおよびトランス)-4-イソプロペニル-1-メトキシ-1-メチルシクロヘキサン)は水銀灯の照射時間とともに増加し、ジアステレオ過剰率 (de) はバッチ式に比べて若干大きい<sup>45</sup>。

### (4) 超臨界流体

超臨界 CO<sub>2</sub> 流体中、ナフタレンジカルボキシレートを増感剤とする 5,5-ジフェニル-4-ペンテン-1-オールの光環化は、共溶媒としてジメチルエーテルを加えることにより、通

<sup>44</sup> Fukuhara G et al., *Org Lett*, 13, 1856-1859, 2011 (参考文献 No.40)

<sup>45</sup> Sakeda K et al., *J Photochem Photobiol A*, 192, 166-171, 2007 (参考文献 No.41)

常の有機溶媒系に比してエナンチオ選択性が著しく増大する<sup>46</sup>。臨界近傍でのクラスター構造変化によるものと考えられる。

また光学活性アルキルおよびナフタレンカルボキシレートを増感剤とするアルコール類の芳香族アルケンへの反マルコニコフ則光付加反応を調べ、光増感エナンチオ区別に及ぼすクラスタリングの効果について考察した。生成物の ee が臨界密度の近傍で急激に変化するの、クラスタリングの臨界圧依存性によるものである。

さらに超臨界CO<sub>2</sub>中でのメタノール→ジフェニルプロパンの光付加における ee 値は温度・圧力による制御が可能で、この場合にも臨界密度の近くでクラスタリング構造の変化に伴い急激に上昇する<sup>47</sup>。

#### 2.1.4 エントロピー制御

ERATO/ICORP で研究の流れを作ったエントロピー制御に関わる検討をさらに発展させ、励起 CT 錯体、キューカービチュリルをホストとする超分子錯体など本テーマに適合する諸系について重要な結果を得た。

##### (1) ジアステレオ区別反応

キラル-*p*-シアノベンゾエートと 1,1-ジフェニルエテン 2 の反応において、電荷移動 (CT) 帯の選択的励起で形成される励起 CT 錯体は、構造・反応性の面で直接励起による生成物とは異なる。通常のエキンプレックス (励起錯体) はフレキシブルで環境条件に左右されるが、この場合の CT 錯体は  $\pi$ - $\pi$  充填構造で硬く、活性化エンタルピー/活性化エントロピーの勾配が小さい<sup>48</sup>(図 14)。

---

<sup>46</sup> Nishiyama Y, et al., *J Am Chem Soc*, 130, 7526-+, 2008 (参考文献 No.42)

<sup>47</sup> Nishiyama Y, *Chem Lett*, 36,1488-1489, 2007 (参考文献 No.43)

<sup>48</sup> Matsumura K, *J Org Chem*, 75, 5461-5469, 2010 (参考文献 No.44)

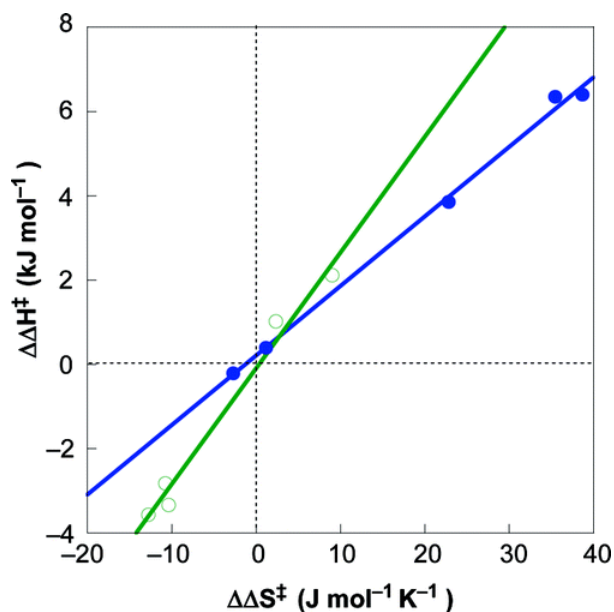


図 14 直接励起と CT 励起

## (2) ホスト・ゲスト錯体

非極性のコアとカチオン置換基を組み合わせたゲスト物質が水中でキューカービチュリル(CB)-7 およびシクロデキストリンと強く結合することは既知である。ここではフェロセンベースのゲストをCB-7 およびシクロデキストリンと組み合わせた時の親和力を計算し、静電力と形態エントロピーの役割を解析した<sup>49</sup>。さらにフェロセンと大きさや極性が類似しているビスクロ(2,2,2)オクタンコア(図 15)による一連の系を設計した<sup>50</sup>。これらの化合物はフェロセンと同様、CB-7 と強く結合すると予測される。

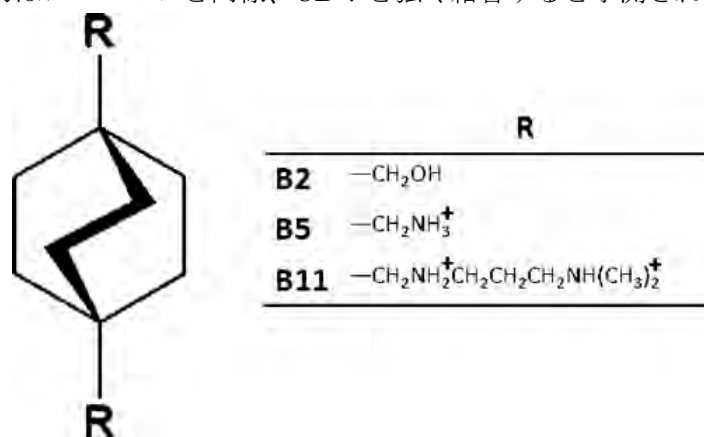


図 15 CB/ビスクロオクタン錯体

<sup>49</sup> Jeon WS et al., *J Am Chem Soc*, 127, 12984-12989, 2005 (参考文献 No.45)

<sup>50</sup> Moghaddam S et al., *J Am Chem Soc*, 133(10), 3570-3581, 2011 (参考文献 No.46)

### (3) 立体・温度制御

キラルメソポーラスシリカ(CMS)生成にかかわる因子と生成のメカニズムを解明するために、9種のアミノ酸から得られた両性化合物をテンプレートとし、CMSの合成に及ぼすアミノ酸のキラルセンター上の置換基の影響を種々の温度で調べた。生成したCMSのeeは置換基の立体障害と温度に依存し、288K、両性のN-パルミトイルPheおよびMetの存在で90%を超える値を示す。eeの温度依存性から $\Delta\Delta H$ および $\Delta\Delta S$ が求められ、両者とも置換基のバルク度とともに増大することが認められた(CMSのエナンチオ純度を決定する因子となる)<sup>51</sup>。図16にCMSのらせん構造を示した。

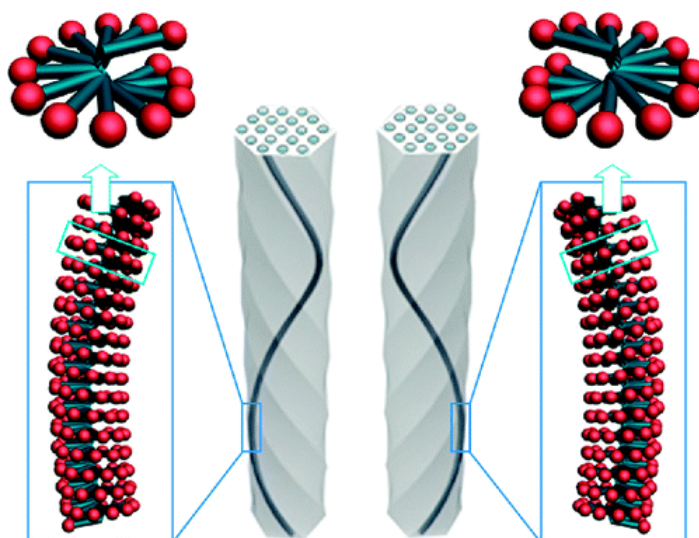


図 16 CMS のらせん構造

### (4) 位置制御光環状付加

1,3-ジビニル-2-シクロペンチルテトロネート(1)の分子内(2+2)-光環化反応を種々の条件で行い、化学的に似た2重結合を区別することで $\gamma$ -シクロデキストリン存在下に85/15のジアステレオ選択性と位置選択性を実現した<sup>52</sup>。

#### 2.1.5 超分子系の不斉増感反応, キラル超分子光化学

ICORP で提起したキラル超分子光化学のコンセプトに沿って、アントラセンカルボ

<sup>51</sup> Qiu HB et al., *J Phys Chem C*, 112, 1871-1877, 2008 (参考文献 No.47)

<sup>52</sup> Fleck M et al., *Chem Commun*, 8,822-824, 2007 (参考文献 No.48)

ン酸やキューカービチュリル、シクロオクテンをはじめとする多くの系について検討し、この分野を体系づけるための基礎データを得た。

### (1) アントラセンカルボン酸

$\gamma$ -シクロデキストリン(CD)をナフタレンで修飾し、錯体形成時の硬軟キャッピング剤の効果やアントラセンカルボキシレート(AC)のFRET、および光不斉反応について検討した。UV、可視域の円二色性や蛍光スペクトルから2個のACがCDの作る空間に取り込まれて右手系のらせん構造を作ること、ナフタレンキャップがCD内部のACにFRETメカニズムでエネルギーをトランスファーすること、およびCDの修飾により結合力の向上することが認められた<sup>53</sup>。

### (2) キューカービチュリル関連

キューカービチュリル(CB)6とN-アルキルおよびN,N'-ジアルキルピペラジンの超分子錯体について光散乱、NMR、X線回折などの測定を行い、その安定度とオリゴマー化の度合いがアルキル鎖の長いほど上昇することを見出した。X線結晶解析でCB6-アルキルピペラジンの結晶構造と分子量およびホスト/ゲストオリゴマーの性質間に明らかな相関が認められた<sup>54</sup>。

---

<sup>53</sup> Wang QA et al., *Beilstein J Org Chem*, 7, 290-297, 2011 (参考文献 No.49)

<sup>54</sup> Rekharsky MV et al., *Chem Eur J*, 15, 1957-1965, 2009 (参考文献 No.50)

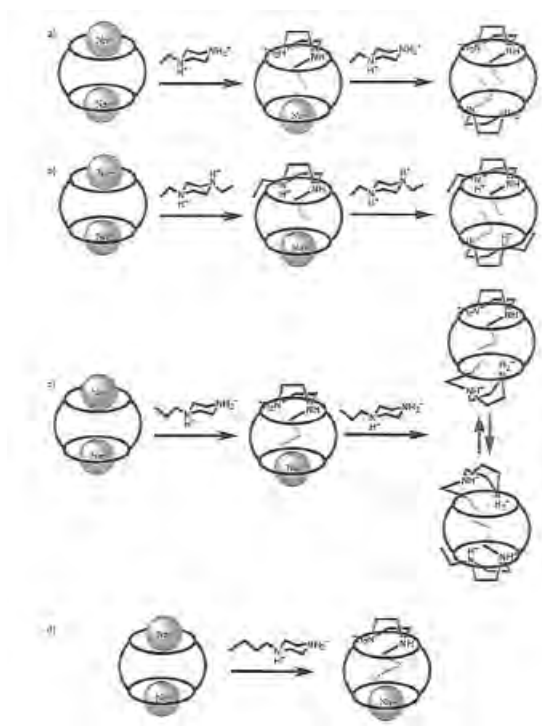


図 17 CB/ピペラジン錯体

### (3) シクロオクテン

(Z)-シクロオクテンの超分子エナンチオ区別光異性化のためのキラル増感ホストとしてメチル、メトキシなどの置換基が入った 6-O-ベンゾイル-β-シクロデキストリンを合成した。修飾CDの安定度は置換基により大きく変化し、メタノール含有量とともに直線状に低下する。光異性化時のE-異性体のeeは、置換基の位置とサイズに依存し、0~46%の範囲で変動する<sup>55</sup>。メチル/メトキシの見かけ上は小さな構造変化でも、ゲストのエナンチオ区別光異性化の挙動に大きく影響することが知られた。

### (4) ポルフィリン系

キラリティと超分子化学を組み合わせた超分子不斉合成が多くの分野で注目を集めている。その中でポルフィリン系の化合物は種々の目的に適う有力な研究対象であり、この系に属する超分子システムが広く取り上げられてきた。ポルフィリンは4個のピロール環からなる有力なホスト物質であり、とくに二つのポルフィリン単位をエタンで架橋したアキラルなビスポルフィリンは、超分子不斉合成のホスト役として有効な構造モチーフとなる(図 18)。このシステムは異なった型の非対称コンホメーションを取ること

<sup>55</sup> Lu RH et al., *Chem Commun*, 2008, 374-376, 2008 (参考文献 No.51)

が可能で、異なった官能基を持つ種々のキラルゲストに対し、それぞれの光キラル応答を示す。多様性を生じる要因の一つは架橋エタン部位のセミフレキシブル/セミリジッドな特性にあり、二つのポルフィリン間の回転は阻害されても、ねじれ程度の変形は許容できる屈曲性が保たれていることが特異な挙動の基本となっている<sup>56</sup>。

ビスポルフィリノイドのモチーフは最も簡単なもので適用範囲も広く、超分子光不斉合成の要件を充たす物質といえる。

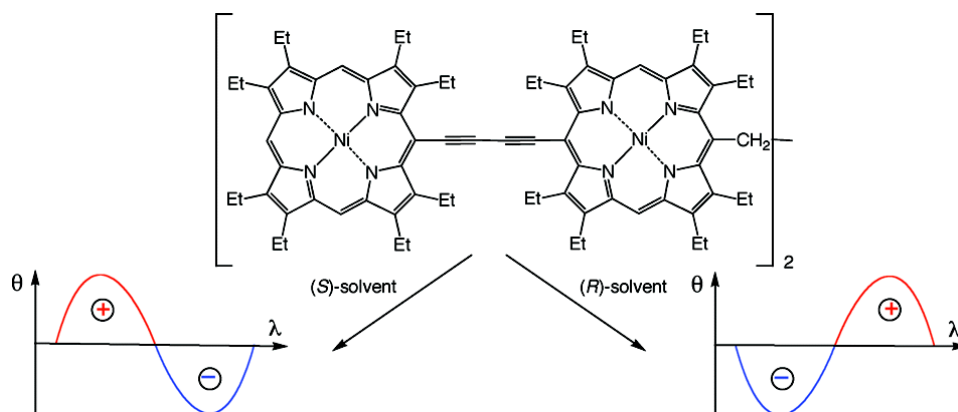


図 18 ポルフィリン誘導体

## (5) 血清アルブミン

ウシの血清アルブミン(BSA)と結合した2-アントラセンカルボキシレート(AC)の電子吸光、円二色性、蛍光スペクトルを検討した結果から、BSAには4個の結合ポケットが存在し、それぞれ1,3,2,3個のACが集積している(この順に結合力が小さくなる)。疎水性やキラル環境がそれぞれの間で明らかに異なっている<sup>57</sup>。

図 19 に AC/BSA 系の蛍光発光スペクトルを示した。

<sup>56</sup> Borovkov V et al., *Org Lett*, 10, 1283-1286, 2008 (参考文献 No.52)

<sup>57</sup> Nishijima M et al., *J Org Chem*, 72, 2707-2715, 2007 (参考文献 No.35)

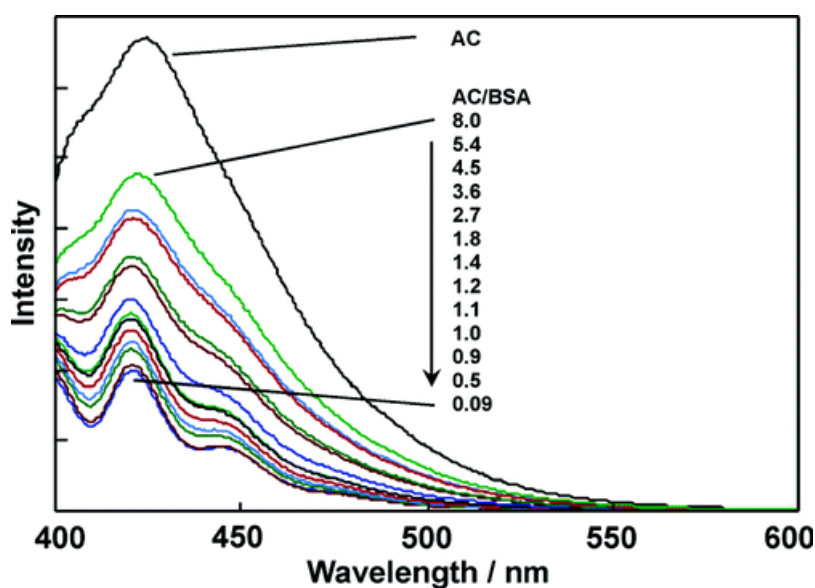


図 19 AC/BSA

## (6) シクロデキストリン

メチル-3-メトキシ-2-ナフトエート(NA)のエナンチオ区別光環状 2 量化的ためのキラルホストとして、一連の修飾  $\gamma$ -シクロデキストリン(CD)を用いた。NA- $\gamma$  CDの錯体形成はUV-可視、蛍光各スペクトルおよび円 2 色性でフォローし、すべての  $\gamma$  CDはNAと安定なホスト・ゲスト系を作り、2 段階の錯体形成時の結合力は修飾  $\gamma$  CDの構造に強く依存することを見出した。NA光環状 2 量化的エナンチオ選択性も  $\gamma$  CDによるところが大きい。2 次のrim修飾は水素結合ネットワークの形成を阻害し、CDの骨格をフレキシブルにする結果、エナンチオ選択性を低下させることがわかった<sup>58</sup>。

## (7) キラルスイッチング

光学活性を持つビス(カテコールケタル)1-3 を調製し、その光キラル特性を理論・実験両面から検討した。この化合物は 1-e位置の酸化によりコンホメーションが変わり、分子光スイッチへの利用が可能である<sup>59</sup>。

### 2.1.6 センサー, 分子認識, リセプターなど

ICORP では、もっぱら、ポルフィリン系センサーが用いられたが、その後 PRNA( $\alpha$

<sup>58</sup> Liang WT et al., *Pure Appl Chem*, 83, 769-778, 2011 (参考文献 No.53)

<sup>59</sup> Fukui M et al., *Org Lett*, 9, 3977-3980, 2007 (参考文献 No.54)



ペプチドRNA)、キラルチオフェン、キューカービチュリルなど、より多岐にわたるシステムを取り上げ、識別する対象もオリゴ糖、DNA、ジペプチド連鎖など大きく広げる結果となった。

### (1) オリゴ糖

カードラン-ポリチオフェンの錯体が水性溶媒中で高感度・高選択性の糖類化学センサーとして利用できる-4糖類のアルカボースを、単・3・5糖類から識別する<sup>60</sup>。

### (2) DNA

Gly/Lysとの連鎖構造を持つ一連の $\alpha$ ペプチドRNA(PRNA)オリゴマーが第2世代のPRNAとして検討された。予想されたとおり、Lysを含むPRNAはDNAと安定な連鎖錯体を作る。核酸対間の水素結合とLys側鎖のアミノウムカチオン/DNAのリン酸アニオン間の静電力が主要な役割を果たしている<sup>61</sup>。

### (3) キラリティ

エナンチオ体のビナフチル単位をオキシエチレンでチオフェンにつなぎ、ビナフトクラウンエーテルの空洞を備えたポリキラルチオフェンとした。このキラルクラウンエーテル/ポリチオフェン錯体の空洞部にキラルカチオンのゲストを導入すると、ビチオフェンの骨格がねじれて短縮され、光シグナルが変化してゲストのキラリティを認知する。この方法はキラル光のシグナルや円二色性を利用せず、最大級のエナンチオ選択性を示す<sup>62</sup>。

別にポルフィリン系の超分子システムを利用したキラリティセンサーの例もある。

### (4) ジペプチド連鎖

キューカービチュリル(CB)7がPhe-GlyやTyr-Glyと強固に結合して超分子錯体を作ることから、これらのペプチド連鎖を認識するリセプターとして利用する提案がされている<sup>63</sup>。図20はCBによるジペプチド連鎖の認識メカニズムを示す。

---

<sup>60</sup> Fukuhara G, *J Am Chem Soc*, 133,768-770, 2011 (参考文献 No.55)

<sup>61</sup> Wada T et al., *Chem Lett*, 39, 112-113, 2010 (参考文献 No.56)

<sup>62</sup> Hembry GA, *Chem Rev*, 108, 1-73, 2008 (参考文献 No.39)

<sup>63</sup> Rekharsky MV, *Chem Commun*, 19, 2236-2238, 2008 (参考文献 No.57)

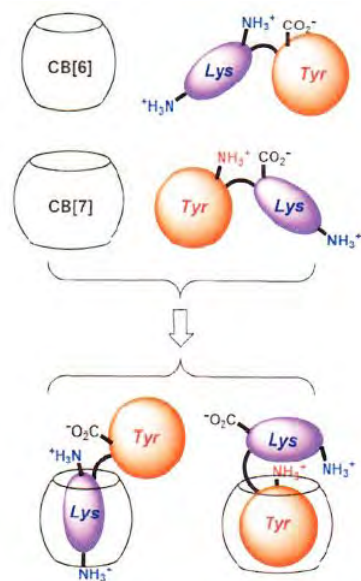


図 20 CBによるジペプチド連鎖認識

## (5) L-カルニチン

ピロガロール(4)アレンをL-カルニチンやバイオ分野で重要な他のアンモニウムイオンのリセプターとして用いることができる<sup>64</sup>。等温カロリメトリーにより錯体形成時の熱力学に基づいた解明を行った。

### 2.1.7 その他

#### (1) 円二色性・円偏光

置換キラルシクロファン の円二色スペクトルを時間依存密度関数法(TD-DFT)でシミュレートし、回転および振動の円二色性の測定結果を計算値と比較した<sup>65</sup>。また(R)-メシチルプロキロキシ基を有するキラルビフェノールエーテルの極性・非極性溶媒中での光キラル特性を測定し、計算値と比べることにより溶液中のコンホメーションを決定した<sup>66</sup>

<sup>64</sup> Schnatwinkel B, *Tetrahedron Lett*, 50, 1374-1376, 2009 (参考文献 No.58)

<sup>65</sup> Mori T, *J Phys Chem*, 111, 7995-8006, 2007 (参考文献 No.59)

<sup>66</sup> Mori T, *J Phys Chem*, 111, 4222-4234, 2007 (参考文献 No.60)

## (2) 波長制御キラル反応

ジステレオ区別Paterno-Buchi反応では、励起状態にある錯体の構造・反応性が通常のエキシ錯体とは著しく異なり、ジステレオ面選択性と温度依存性が両モードで逆の関係を呈する。波長と温度を組み合わせることにより反応のメカニズムが解析されるとともに、光不斉合成生成物の立体化学構造を制御することができる<sup>67</sup>。

## (3) 光キラル特性

分子内で交換可能な面キラリティを備えた光学活性 7,12-ビス(ジシアノメチレン)-7,12-ジヒドロベンズアントラセン(1)の絶対配置を円二色スペクトルの理論-計算値の対比から決定した。室温で放置すると1は自然にラセミ化し、その速度はキラルHPLCの分離プロファイルおよびCDスペクトルの消滅挙動から見積もられる(5~20°C)。ラセミ化のメカニズムについても考察した<sup>68</sup>。

## (4) ピーターソン反応他

(4R)-N-(トリメチルシリル)メチル-4-アルキルオキサゾリジン-2-オンはピーターソン反応により(E/Z)-(4R)-N-(2',3'-ジフェニルブチル-1'-フェニル)-4-アルキルオキサゾリジン-2-オンを与え(図 21)、温度を上げるとZ-選択性とE異性体のジアステレオ選択性が上昇する<sup>69</sup>。

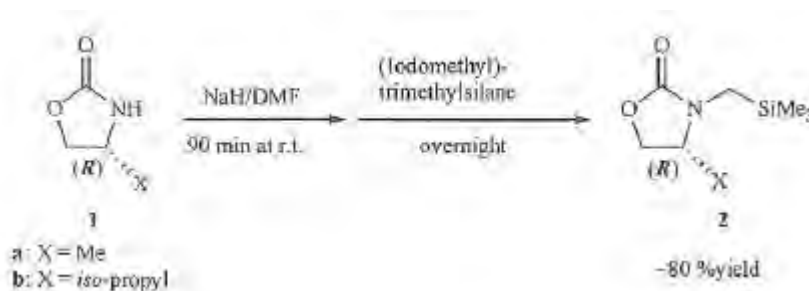


図 21 ピーターソン反応

<sup>67</sup> Matsumura K et al., *J Am Chem Soc*, 131, 17076-17077, 2009 (参考文献 No.61)

<sup>68</sup> Saito H, *Chirality*, 20, 278-281, 2008 (参考文献 No.62)

<sup>69</sup> Solomon MR et al., *Lett Org Chem*, 6, 362-366, 2009 (参考文献 No.63)

## 2.2 プロジェクトメンバーの活動状況

プロジェクトのメンバー中、下記の3名は ICORP の成果をベースに現在の業務にステップアップした。

- 和田 健彦 : 東北大学多元物質科学研究所教授 (ICORP では阪大准教授)  
V.Borovkov : 大阪大学先端科学イノベーションセンター研究員  
メテック北村 (株) 本部技術部研究員  
M.V.Rekharsky : 武田薬品工業 (株)

## 第3章 プロジェクト成果の波及と展望

### 3.1 科学技術への波及と展望

#### 3.1.1 プロジェクト報文の被引用件数

表 1 はプロジェクトから発表された報文の被引用件数をまとめたものである。

CB6,7、シクロデキストリン、ポルフィリン系などをホストとする超分子系錯体に関するものが主流を占めている。内容は光不斉合成、分子ないしキラリティの認識、光環化 2 量化、キラルスイッチングなど多岐にわたり、10 件のうち 4 件は MV.Rekharsky 氏を筆頭研究者とするものである。

図 22 に上位 6 件について検索した被引用件数の年次推移を示す。

表 1 主要論文 (ICORP 期間中)

No	書誌事項
①	Jeon WS, Moon K, Park SH, Chun H, Ko YH, Lee JY, Lee ES, Samal S, Selvapalam N, Rekharsky MV, Sindelar V, Sobransingh D, Inoue Y, Kaifer AE, Kim K "Complexation of ferrocene derivatives by the cucurbit[7]uril host: A comparative study of the cucurbituril and cyclodextrin host families" <i>J Am Chem Soc</i> , 127, 12984-12989, 2005
②	Rekharsky MV, Inoue Y "Complexation and chiral recognition thermodynamics of 6-amino-6-deoxy-beta-cyclodextrin with anionic, cationic, and neutral chiral guests: Counterbalance between van der Waals and coulombic interactions" <i>J Am Chem Soc</i> , 124, 813-826, 2002
③	Borovkov VV, Hembury GA, Inoue Y "Origin, control, and application of supramolecular chirogenesis in bisporphyrin-based systems" <i>Accounts Chem Res</i> , 37, 449-459, 2004
④	Nakamura A, Inoue Y "Supramolecular catalysis of the enantiodifferentiating [4+4] photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate by gamma-cyclodextrin" <i>J Am Chem Soc</i> , 125, 966-972, 2003
⑤	Rekharsky M, Inoue Y, Tobey S, Metzger A, Anslyn E "Ion-pairing molecular recognition in water: Aggregation at low concentrations that is entropy-driven" <i>J Am Chem Soc</i> , 124, 14959-14967, 2002
⑥	Kawasaki T, Sato M, Ishiguro S, Saito T, Morishita Y, Sato I, Nishino H, Inoue Y, Soai K "Enantioselective synthesis of near enantiopure compound by asymmetric autocatalysis triggered by asymmetric photolysis with circularly polarized light" <i>J Am Chem Soc</i> , 127, 3274-3275, 2005

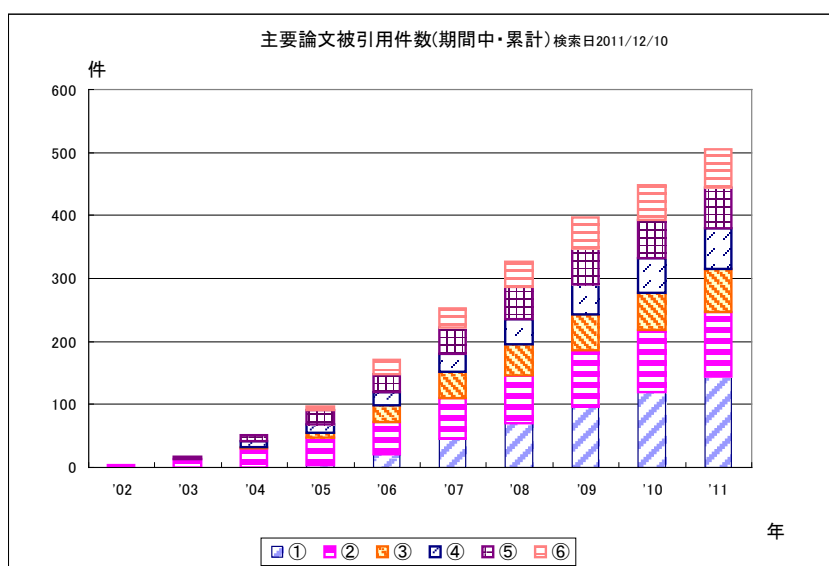


図 22 主要論文被引用件数推移 1 (累積/ICORP 期間中)  
web of science で検索 2011/12/10

### 3.1.2 プロジェクト以後の報文の被引用件数

表 2 にプロジェクト終了後現在までの期間に発表された報文数の被引用件数を示す。プロジェクト報文の場合と同様、超分子の関連が大部分で、対象となった物質系もほぼ共通している。1 が経過時間の割には多数に上っていることが目を惹くが、この論文は総説に属するものであり、特定のテーマに向けた興味というよりは、「超分子を利用したキラリティ認識」に対する全般的な関心の深さを物語るものと思われる。2 については、CB7 がフェロセン誘導体と作る錯体が、従来最強とされているアビジン/ビオチン対と同レベルないしそれを上回るホスト-ゲスト親和力を発現することが注目を集めた結果であろう。

図 23 は上位 5 件について調べた被引用件数の年次推移である。

表 2 主要論文 (ICORP 終了後~現在)

No	書誌事項
①	Hembury GA, Borovkov VV, Inoue Y "Chirality-sensing supramolecular systems" <i>Chem Rev</i> , 108, 1-73, 2008
②	Rekharsky MV, Mori T, Yang C, Ko YH, Selvapalam N, Kim H, Sobransingh D, Kaifer AE, Liu SM, Isaacs L, Chen W, Moghaddam S, Gilson MK, Kim KM, Inoue Y "A synthetic host-guest system achieves avidin-biotin affinity by overcoming enthalpy-entropy compensation" <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 104, 20737-20742, 2007

③	Rekharsky MV, Ko YH, Selvapalam N, Kim K, Inoue Y "Complexation thermodynamics of cucurbit[6]uril with aliphatic alcohols, amines, and diamines" <i>Supramol Chem</i> , 19, 39-46, 2007
④	Yang C, Mori T, Origane Y, Ko YH, Selvapalam N, Kim K, Inoue Y "Highly stereoselective photocyclodimerization of alpha-cyclodextrin-appended anthracene mediated by gamma-cyclodextrin and cucurbit[8]uril: A dramatic steric effect operating outside the binding site" <i>J Am Chem Soc</i> , 130, 8574-+, 2008
⑤	Nishijima M, Wada T, Mori T, Pace TCS, Bohne C, Inoue Y "Highly enantiomeric supramolecular [4+4] photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate mediated by human serum albumin" <i>J Am Chem Soc</i> , 129, 3478-+, 2007

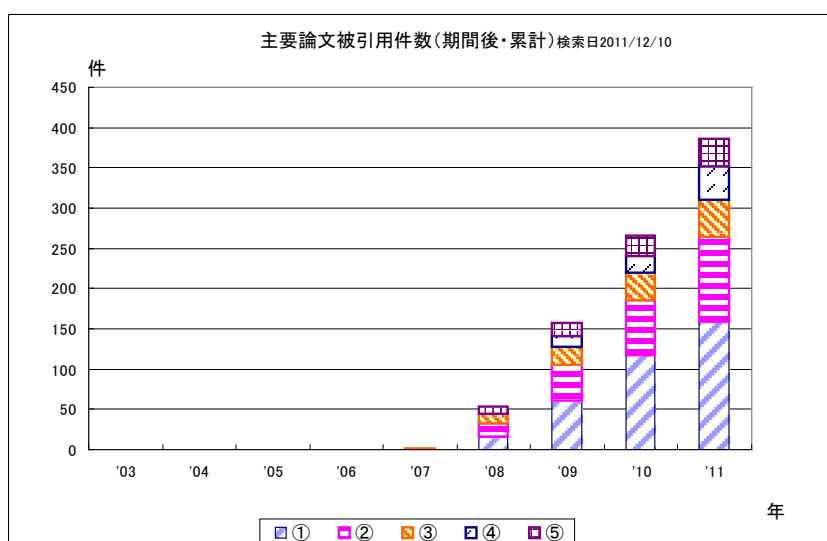


図 23 主要論文被引用件数推移 2 (累積/ICORP 終了後~現在) web of science で検索 2011/12/10

### 3.1.3 関連キーワードによる報文数の推移

図 24 に photo×(chiro\*-asym\*-enantio\*-diastereo\*) をキーワードとする報文件数の年次推移を示した。このキーワードの組み合わせは不斉光化学そのものを意味しているが、井上教授自身の指摘によれば同氏の Nature に掲載された論文をきっかけに報文の件数、すなわち不斉光化学を扱った研究が飛躍的に増加したとある。さらに論文数の増加は現在までも継続しており、この期間中に推進された ERATO や ICORP 各プロジェクトのインパクトも相当あったものと推定される。

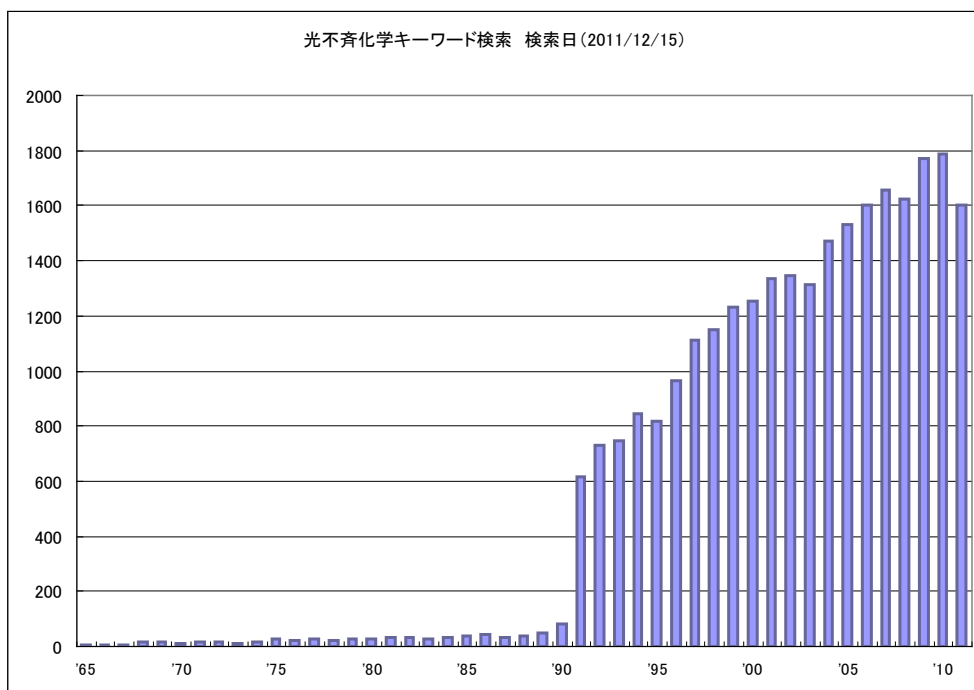


図 24 photo×(chiro\*- asym\*- enantio\*-diastereo\*) 検索  
web of science で検索 2011/12/10

## 3.2 社会・経済への波及と展望

### 3.2.1 応用、実用化に向けた検討

本プロジェクトの成果を利用した応用展開・実用化に向けた検討として、以下の各事業が推進された。

(1) JST シーズ顕在化事業(2008.10~2009.9)「キューカービチュリルをホストとする超強力錯体のバイオ分野への応用検討」

人工超分子系におけるホスト分子として、機能性官能基を有するキューカービチュリル誘導体の合成に成功した。得られたキューカービチュリル誘導体は高い水溶性を持ち、生体分子の修飾などに有用な構造・物性を有する（その機能性官能基と反応させることにより、タンパク質や色素分子と容易に連結できる）。さらにこの誘導体に対して、天然で最強の親和力を備えたアビジン-ビオチン系を超える親和力をもつゲスト分子を設計し、その合成に成功した。これらのホスト・ゲスト分子は、生化学分野で汎用される標準的なツールとして活用できる。



(2) JST 企業研究者活用型研究推進事業(2009.10~2010.9) 「キューカービチュリルを  
ホストとする人工超分子系の高選択的合成法の開発とバイオ分野への応用検討」

テンプレート法により、超分子ホストとしてのキューカービチュリルの合成収率を大幅に向上させた。また新規選択的合成法を用いて、キューカービチュリルへの反応性官能基導入量を制限し、ゲスト分子との相互作用時の立体障害を軽減した構造を実現した。官能基導入量を制限されたキューカービチュリルは従来の系よりゲスト化合物との相互作用がほぼ4倍向上することを証明した。構造の簡素化による立体障害の低減によるものと思われる。

(3) JAXA/JSF 宇宙環境利用に関する地上研究(2009.4~2012.3) 「臨界密度ゆらぎ中での化学過程」

化学過程に及ぼす重力の影響を調べる目的で、H16年度から「メゾスコピック系の微小重力化学研究班WG」が編成され、基礎化学分野での宇宙環境利用にかかわる検討を続けてきた。

その結果、臨界点近くの不斉化反応およびコロイド粒子の挙動の2テーマについてH20年から新たなWGを立ち上げ、活動を開始した。このうち不斉化反応については、超臨界CO<sub>2</sub>の中で圧力を変化させて反応させると、生成物の光学収率(ε)が臨界密度の近傍で大きく上昇する現象が見出されている {1.2.3.(3)}。

化学反応における重力の効果という、メゾスコピックスケールの分子集合体などの系に関する新たな視点からの研究として注目される。

### 3.2.2. 今後期待される波及効果

全般に本プロジェクトの成果がもたらした具体的な波及効果を現在の時点で求めることはかなり困難であるが、近い将来に実現が期待される効果としては以下の諸項目があげられよう。

(1) 近未来における超分子ホストの構造最適化指針の確立、超分子階層構造の構築、エントロピー制御が効果的な温和な条件での反応設計など。より長いタイムスパンでは、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成をはじめ、エントロピー因子の寄与が大きい水や超臨界流体を反応媒体とする環境調和型光選択認識・反応システムの構築など、環境を配慮した21世紀型リスク削減型新産業の基盤創成にも資するものとの期待が持てる。

(2). 本研究の結果、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」が可能となる。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「エントロピー制御化学」へのパラダイムの転換、ひいては「省エネルギー」から「節エントロピー」社会への変換を先導するものとなる。

(3) その他、種々の分野への広範囲な波及としては以下の可能性がある。

- A. 合成化学（不斉合成，触媒反応） → 動的反応制御，フレキシブル配位子
- B. 分子認識（人工系，生体系） → エンタルピー・エントロピー補償則
- C. 超分子化学（分子設計） → エントロピー制御ホスト設計，階層構造構築
- D. 分離化学（各種クロマト） → 多因子制御，キラル分離
- E. 化学・生物センシング → キラリティセンサー，植物ホルモン制御
- F. 生化学（酵素・DNA/RNA） → エントロピー制御に基づく化学修飾
- G. グリーンケミストリー → 多因子制御，媒体・水/超臨界流体

(4) さらに将来への期待を込めてマスメディアなどで取り上げられたトピックとして以下の2件がある。

#### A. キューカービチュリル/フェロセン錯体の最強結合(1.2.5)

天然物で最強とされるたんぱく質のアビジン/ビオシン系と同等ないしそれを上回る結合強度を持つ人工超分子系として紹介された。医学研究の手段として有効な手法を提供する他に癌などの検出試薬や新しい投薬法としての利用が可能で、たとえば一方の分子を細胞の表面に取り付け、試薬などをつけた他方の分子を投与すれば両者が固く結合する。既存品に比べて精製・投薬コストが十分の一程度に低下するという大きなメリットがある<sup>70,71,72</sup>。

#### B. ホモキラリティの発現—生命の起源(1.2.2.)

中性子星からのシンクロトロン放射光により選択的に濃縮されたアミノ酸エナンチオマー（左旋性）が原始地球に流れ着き、このアミノ酸を原料にしてたんぱく質や遺伝

---

<sup>70</sup> 朝日新聞朝刊 2007.12.19 (参考文献 No.64)

<sup>71</sup> 日経新聞夕刊 2007.12.18 (参考文献 No.65)

<sup>72</sup> 日経産業新聞 2007.12.19 (参考文献 No.66)

子、それらを包む膜が生じ、生命となった—という仮説が記載されている<sup>73</sup>。

---

<sup>73</sup> ヨミダス歴史館 2003.4.16 (読売データベース) (参考文献 No.67)

## 参考文献

No.	書誌事項
1	Inoue Y, Yamasaki N, Yokoyama T, Tai A, "Enantiodifferentiating Z-E photoisomerization of cyclooctene sensitized by chiral polyalkyl benzenepolycarboxylates", <i>J Org Chem</i> , 57, 1332-1345, 1992
2	Inoue Y, Okano T, Yamasaki N, Tai A, "First photosensitized enantiodifferentiating polar addition: anti-markovnikov methanol addition to 1,1-diphenylpropene", <i>J Chem Soc, Chem Commun</i> , 1993, 718-720 1993
3	Inoue Y, Dong F, Yamamoto K, Tong LH, Tsuneishi H, Hakushi T, Tai A, "Inclusion-Enhanced Optical Yield and E/Z Ratio in Enantiodifferentiating Photoisomerization of Cyclooctene Included and Sensitized by .beta.-Cyclodextrin Monobenzoate", <i>J Am Chem Soc</i> , 117, 11033-11034, 1995
4	Inoue Y, Shimoyama H, Yamasaki N, Tai A, "Enantiodifferentiating Photoisomerization of 1,2-Diphenylcyclopropane Sensitized by Chiral Aromatic Esters", <i>ChemLett</i> , 20, 593-596, 1991
5	ERATO 「井上不斉合成反応プロジェクト」 終了報告書
6	Inoue Y, Tsuneishi H, Hakushi T, Yagi K, Awazu K, Onuki H, "First absolute asymmetric synthesis with circularly polarized synchrotron radiation in the vacuum ultraviolet region: direct photoderacemization of (E)-cyclooctene", <i>Chem Commun</i> , 1996, 2627-2628, 1996
7	Nishino H, Kosaka A, Hembury GA, Shitomi H, Onuki H, Inoue Y, "Mechanism of pH-Dependent Photolysis of Aliphatic Amino Acids and Enantiomeric Enrichment of Racemic Leucine by Circularly Polarized Light", <i>Org Lett</i> , 3, 921-924, 2001
8	Bonner WA, Rubenstein E, "Supernovae, neutron stars and biomolecular chirality", <i>Biosystems</i> , 20, 99-111, 1987
9	Shi M, Inoue Y, "Geometrical photoisomerization of (Z)-cyclooctene sensitized by aromatic phosphate, phosphonate, phosphinate, phosphine oxide and chiral phosphoryl esters", <i>J Chem Soc Perkin Trans 2</i> , 2421-2427, 1998
10	Hoffmann R, Inoue Y, "Trapped Optically Active (E)-Cycloheptene Generated by Enantiodifferentiating Z-E Photoisomerization of Cycloheptene Sensitized by Chiral Aromatic Esters", <i>J Am Chem Soc</i> , 121, 10702-10710, 1999
11	Inoue Y, Tsuneishi H, Hakushi T, Tai A, "Optically Active (E,Z)-1,3-Cyclooctadiene: First Enantioselective Synthesis through Asymmetric Photosensitization and Chiroptical Property", <i>J Am Chem Soc</i> , 119, 472-478, 1997
12	Shi M, Inoue Y, "Enantiodifferentiating photoisomerization of (Z)-cyclooctene and (Z,Z)-cycloocta-1,3-diene sensitized by chiral aromatic amides", <i>J Chem Soc Perkin Trans 2</i> , 1725-1729, 1998

13	Inoue T, Matsuyama K, Inoue Y, "Diastereodifferentiating Z-E Photoisomerization of 3-Benzoyloxycyclooctene: Diastereoselectivity Switching Controlled by Substrate Concentration through Competitive Intra- vs Intermolecular Photosensitization Processes", <i>J Am Chem Soc</i> , 121, 9877-9878, 1999
14	Borovkov VV, Lintuluoto JM, Inoue Y, "Supramolecular Chirogenesis in Bis(zinc porphyrin): An Absolute Configuration Probe Highly Sensitive to Guest Structure", <i>Org Lett</i> , 2, 1565-1568, 2000
15	Rekharsky M, Inoue Y, "Chiral Recognition Thermodynamics of $\beta$ -Cyclodextrin: The Thermodynamic Origin of Enantioselectivity and the Enthalpy-Entropy Compensation Effect", <i>J Am Chem Soc</i> , 122, 4418-4435, 2000
16	Inoue Y, Yokoyama T, Yamasaki N, Tai A, "An optical yield that increases with temperature in a photochemically induced enantiomeric isomerization", <i>Nature</i> , 341, 225-226, 1989
17	井上佳久, "不斉光化学反応のエントロピー制御", <i>光化学</i> , 33(2), 129-134, 2002
18	ICORP 「エントロピー制御」 終了報告書
19	Inoue Y, "Synthetic chemistry - Light on chirality" <i>Nature</i> , 436, 1099-1100, 2005
20	西野英雄, 井上佳久, "円偏光シンクロトロン放射によるアミノ酸の絶対不斉合成—生命ホモキラリティーの起源の検証実験—", <i>Viva Origino</i> , 33, 41-172, 2005
21	Inoue Y, Nishino H, Hosaka M, Katoh M, "Terrestrial proof for the extraterrestrial origin of homochirality on earth. Circularly polarized synchrotron radiation photolysis of aliphatic amino acids in water and in ice at various temperatures", <i>Viva Origino</i> , 32, 6-6, 2004
22	Fukuhara G, Mori T, Wada T, Inoue Y, "The first supramolecular photosensitization of enantiodifferentiating bimolecular reaction: anti-Markovnikov photoaddition of methanol to 1,1-diphenylpropene sensitized by modified beta-cyclodextrin", <i>Chem Commun</i> , 1712-1714, 2006
23	Maeda R, Wada T, Mori T, Kono S, Kanomata N, Inoue Y, "Planar-to-Planar Chirality Transfer in the Excited State. Enantiodifferentiating Photoisomerization of Cyclooctenes Sensitized by Planar-Chiral Paracyclophane", <i>J Am Chem Soc</i> , 133, 10379-10381, 2011
24	Nishiyama Y, Kaneda M, Asaoka S, Saito R, Mori T, Wada T, Inoue Y, "Mechanistic study on the enantiodifferentiating anti-Markovnikov photoaddition of alcohols to 1,1-diphenyl-1-alkenes in near-critical and supercritical carbon dioxide", <i>J Phys Chem A</i> , 111, 13432-13440, 2007
25	Yang C, Mori T, Inoue Y, "Supramolecular enantiodifferentiating photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate mediated by capped gamma-cyclodextrins: Critical control of enantioselectivity by cap rigidity", <i>J Org Chem</i> , 73, 5786-5794, 2008
26	Fukuhara G, Mori T, Inoue Y, "Competitive Enantiodifferentiating Anti-Markovnikov Photoaddition of Water and Methanol to 1,1-Diphenylpropene Using A Sensitizing Cyclodextrin Host", <i>J Org Chem</i> , 74, 6714-6727, 2009

27	Saito R, Naruse S, Takano K, Fukuda K, Katoh A, Inoue Y, "Unusual temperature dependence of enantioselectivity in asymmetric reductions by chiral NADH models", <i>Org Lett</i> , 8, 2067-2070, 2006
28	Fukuhara G, Mori T, Wada T, Inoue Y, "Entropy-controlled supramolecular photochirogenesis: Enantiodifferentiating Z-E photoisomerization of cyclooctene included and sensitized by permethylated 6-O-modified beta-cyclodextrins", <i>J Org Chem</i> , 71, 8233-8243, 2006
29	井上佳久, "エントロピー制御化学 キラル光化学からのアプローチ", 化学と工業, 59(2),152-154(2006)
30	Gao Y, Wada T, Yang K, Kim K, Inoue Y, "Supramolecular photochirogenesis in sensitizing chiral nanopore: Enantiodifferentiating photoisomerization of (Z)-cyclooctene included and sensitized by POST-1", <i>Chirality</i> , 17, S19-S23, 2005
31	Yang C, Fukuhara G, Nakamura A, Origane Y, Mori T, Wada T, Inoue Y, "Enhanced ternary 1 : 2 host-guest complexation of amino-gamma-cyclodextrins with 2-anthracenecarboxylic acid", <i>J Incl Phenom Macrocycl Chem</i> , 57, 433-437, 2007
32	Rekharsky MV, Mori T, Yang C, Ko YH, Selvapalam N, Kim H, Sobransingh D, Kaifer AE, Liu SM, Isaacs L, Chen W, Moghaddam S, Gilson MK, Kim KM, Inoue Y, "A synthetic host-guest system achieves avidin-biotin affinity by overcoming enthalpy-entropy compensation", <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 104, 20737-20742, 2007
33	Mizoguchi J, Kawanami Y, Wada T, Kodama K, Anzai K, Yanagi T, Inoue Y, "Enantiodifferentiating photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylic acid using a chiral N-(2-hydroxymethyl-4-pyrrolidiny)benzamide template", <i>Org Lett</i> , 8, 6051-6054, 2006
34	Nishijima M, Wada T, Mori T, Pace TCS, Bohne C, Inoue Y, "Highly enantiomeric supramolecular [4+4] photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate mediated by human serum albumin", <i>J Am Chem Soc</i> , 129, 3478-3479, 2007
35	Nishijima M, Pace TCS, Nakamura A, Mori T, Wada T, Bohne C, Inoue Y, "Supramolecular photochirogenesis with biomolecules. Mechanistic studies on the enantiodifferentiation for the photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylate mediated by bovine serum albumin", <i>J Org Chem</i> , 72, 2707-2715, 2007
36	Rekharsky M, Heseck D, Lee M, Meroueh SO, Inoue Y, Mobashery S, "Thermodynamics of interactions of vancomycin and synthetic surrogates of bacterial cell wall", <i>J Am Chem Soc</i> , 128, 7736-7737, 2006
37	Rekharsky MV, Yamamura H, Kawai M, Osaka I, Arakawa R, Sato A, Ko YH, Selvapalam N, Kim K, Inoue Y, "Sequential formation of a ternary complex among dihexylammonium, cucurbit[6]uril, and cyclodextrin with positive cooperativity", <i>Org Lett</i> , 8, 815-818, 2006

38	Rekharsky MV, Yamamura H, Inoue C, Kawai M, Osaka I, Arakawa R, Shiba K, Sato A, Ko YH, Selvapalam N, Kim K, Inoue Y, "Chiral recognition in cucurbituril cavities", <i>J Am Chem Soc</i> , 128, 14871-14880, 2006
39	Hembury GA, Borovkov VV, Inoue Y, "Chirality-sensing supramolecular systems", <i>Chem Rev</i> , 108, 1-73, 2008
40	Fukuhara G, Imai M, Yang C, Mori T, Inoue Y, "Enantiodifferentiating Photoisomerization of (Z,Z)-1,3-Cyclooctadiene Included and Sensitized by Naphthoyl-Curdlan", <i>Org Lett</i> , 13, 1856-1859, 2011
41	Sakeda K, Wakabayashi K, Matsushita Y, Ichimura T, Suzuki T, Wada T, Inoue Y, "Asymmetric photosensitized addition of methanol to (R)-(+)-(Z)-limonene in a microreactor", <i>J Photochem Photobiol A-Chem</i> , 192, 166-171, 2007
42	Nishiyama Y, Wada T, Asaoka S, Mori T, McCarty TA, Kraut ND, Bright FV, Inoue Y "Entrainer effect on photochirogenesis in near- and supercritical carbon dioxide: Dramatic enhancement of enantioselectivity", <i>J Am Chem Soc</i> , 130, 7526-+, 2008
43	Nishiyama Y, Wada T, Mori T, Inoue Y, "Critical control by temperature and pressure of enantiodifferentiating anti-markovnikov photoaddition of methanol to diphenylpropene in near critical and supercritical carbon dioxide", <i>Chem Lett</i> , 36, 1488-1489, 2007
44	Matsumura K, Mori T, Inoue Y, "Solvent and Temperature Effects on Diastereodifferentiating Paterno-Buchi Reaction of Chiral Alkyl Cyanobenzoates with Diphenylethene upon Direct versus Charge-Transfer Excitation", <i>J Org Chem</i> , 75, 5461-5469, 2010
45	Jeon WS, Moon K, Park SH, Chun H, Ko YH, Lee JY, Lee ES, Samal S, Selvapalam N, Rekharsky MV, Sindelar V, Sobransingh D, Inoue Y, Kaifer AE, Kim K, "Complexation of ferrocene derivatives by the cucurbit[7]uril host: A comparative study of the cucurbituril and cyclodextrin host families", <i>J Am Chem Soc</i> , 127, 12984-12989, 2005
46	Moghaddam S, Yang C, Rekharsky M, Ko YH, Kim K, Inoue Y, Gilson MK, "New Ultrahigh Affinity Host-Guest Complexes of Cucurbit[7]uril with Bicyclo[2.2.2]octane and Adamantane Guests: Thermodynamic Analysis and Evaluation of M2 Affinity Calculations", <i>J Am Chem Soc</i> , 133, 3570-3581, 2011
47	Qiu HB, Wang SG, Zhang WB, Sakamoto K, Terasaki O, Inoue Y, Che S, "Steric and temperature control of enantiopurity of chiral mesoporous silica", <i>J Phys Chem C</i> , 112, 1871-1877, 2008
48	Fleck M, Yang C, Wada T, Inoue Y, Bach T, "Regioselective [2+2]-photocycloaddition reactions of chiral tetronates - influence of temperature, pressure, and reaction medium", <i>Chem Commun</i> , 822-824, 2007

49	Wang, QA, Yang, C, Fukuhara G, Mori T, Liu Y, Inoue, Y, "Supramolecular FRET photocyclodimerization of anthracenecarboxylate with naphthalene-capped-gamma-cyclodextrin", <i>Beilstein J Org Chem</i> , 7, 1-8, 2011
50	Rekharsky MV, Yamamura H, Mori T, Sato A, Shiro M, Lindeman SV, Rathore R, Shiba K, Ko YH, Selvapalam N, Kim K, Inoue Y, "Supramolecular Complexation of N-Alkyl- and N,N '-Dialkylpiperazines with Cucurbit[6]uril in Aqueous Solution and in the Solid State", <i>Chem-Eur J</i> , 15, 1957-1965, 2009
51	Lu RH, Yang C, Cao YJ, Wang ZZ, Wada T, Jiao W, Mori T, Inoue Y, "Supramolecular enantiodifferentiating photoisomerization of cyclooctene with modified beta-cyclodextrins: critical control by a host structure", <i>Chem Commun</i> , 374-376, 2008
52	Borovkov V, Yamamoto T, Higuchi H, Inoue Y, "Supramolecular chirogenesis in weakly interacting hosts: Role of the temperature, structural, and electronic factors in enhancement of chiroptical sensitivity", <i>Org Lett</i> , 10, 1283-1286, 2008
53	Liang WT, Zhang HH, Wang JJ, Peng Y, Chen B, Yang C, Tung CH, Wu LZ, Fukuhara G, Mori T, Inoue Y, "Supramolecular complexation and photocyclodimerization of methyl 3-methoxy-2-naphthoate with modified gamma-cyclodextrins", <i>Pure Appl Chem</i> , 83, 769-778, 2011
54	Fukui M, Mori T, Inoue Y, Rathore R, "A new class of chiroptical molecular switches based on the redox-induced conformational changes", <i>Org Lett</i> , 9, 3977-3980, 2007
55	Fukuhara G, Inoue Y, "Highly Selective Oligosaccharide Sensing by a Curdlan-Polythiophene Hybrid", <i>J Am Chem Soc</i> , 133, 768-770, 2011
56	Wada T, Sawa N, Sato H, Kikkawa M, Onodera K, Sakamoto S, Inoue Y, "Active Control by External Factors of DNA Recognition Behavior of alpha-Peptide Ribonucleic Acids Containing Basic Amino Acid Residues", <i>Chem Lett</i> , 39, 112-113, 2010
57	Rekharsky MV, Yamamura H, Ko YH, Selvapalam N, Kim K, Inoue Y, "Sequence recognition and self-sorting of a dipeptide by cucurbit[6]uril and cucurbit[7]uril", <i>Chem Commun</i> , 2236-2238, 2008.
58	Schnatwinkel B, Rekharsky MV, Borovkov VV, Inoue Y, Mattay J, "Pyrogallol[4]arenes as artificial receptors for L-carnitine", <i>Tetrahedron Lett</i> , 50, 1374-1376, 2009
59	Mori T, Inoue Y, Grimme S, "Quantum chemical study on the circular dichroism spectra and specific rotation of donor-acceptor cyclophanes", <i>J Phys Chem A</i> , 111, 7995-8006, 2007
60	Mori T, Inoue Y, Grimme S, "Experimental and theoretical study of the CD spectra and conformational properties of axially chiral 2,2 '-, 3,3 '-, and 4,4 '-biphenol ethers", <i>J Phys Chem A</i> , 111, 4222-4234, 2007



61	Matsumura K, Mori T, Inoue Y, "Wavelength Control of Diastereodifferentiating Paterno-Buchi Reaction of Chiral Cyanobenzoates with Diphenylethene through Direct versus Charge-Transfer Excitation", <i>J Am Chem Soc</i> , 131, 17076+, 2009
62	Saito H, Mori T, Origane Y, Wada T, Inoue Y, "Chiroptical properties and racemization behavior of highly distorted donor-acceptor tetracyanoanthraquinodimethane with interconvertible planar chirality", <i>Chirality</i> , 20, 278-281, 2008
63	Solomon MR, Saito H, Sivaguru J, Jockusch S, Inoue Y, Adam W, Turro NJ, "Isolation and syn Elimination of a Peterson Adduct to Obtain Optically Pure Product in the Diastereoselective Synthesis of Oxazolidinone-Functionalized Enecarbamates", <i>Lett Org Chem</i> , 6, 362-366, 2009
64	朝日新聞朝刊 2007.12.19
65	日経新聞夕刊 2007.12.18
66	日経産業新聞 2007.12.19
67	ヨミダス歴史館 2003.4.16 (読売データベース)