

「合成と制御」研究領域 領域活動・評価報告書

-平成16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している。

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る。

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2.5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	110名	25名	10名

5. 研究実施期間

平成13年12月～平成17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

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回は訪問した。

7. 評価の手続き

平成 16 年 12 月	研究報告会開催
平成 17 年 3 月	研究報告書及び研究課題別評価提出
平成 17 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が、1期研究者10名は、独創的アイデアで、多くの有用な成果を得るとともに、新しい化学の領域を切り開く端緒を造りつつある。

有機化学分野においては、斬新な反応性を有する亜鉛アート錯体の開発、新しい有機ホウ素反応剤の開発などにより、多くの有用な有機合成手法を見出している。

また、触媒的有機合成反応において、未踏領域である多点認識不斉触媒による有用化合物の簡単な合成法の開発、および触媒設計のなかに水や水酸基配位子という新しい概念を導入し、有用な合成反応を系統的に開発し、新しい化学の領域を切り開いている。

材料化学分野においては、新しい構造の電子系有機材料により、有機EL材料として実用化に結びつけている。また、新現象として、2重板状配位子を持つ金属錯体が超音波で瞬時にゲル化する従来想像もつかない現象を見出し、今後の新しい化学の発展への期待を抱かせている。

生化学分野において、バイコマイシン耐性の持つ有望な新物質の合成に成功し、天然物化学のフロンティアを拓いている。また、DNAのミスマッチ塩基対を認識する分子の設計と開発に成功し、有機化学がDNA科学に貢献できることを示している。

高分子化学においても、新しい方法論に基づく分子量分布の狭い重縮合系高分子の創製に寄与している。

この領域は、日本がすでに世界の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いるため、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 研究開発戦略センター 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	京都大学 教授
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)産業技術総合研究所 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	15	104	119
口頭	107	65	172
その他	0	0	0
合計	122	169	291

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
18	5	23

注) 出願人 JST のみ対象。

(3) 受賞等

- ・内山真伸
井上研究奨励賞(2002年)
有機合成化学協会「研究企画賞」(第1製薬)(2003年)
- ・金井求
Theme Journals Award 2003 (2003年)
- ・杉野目道紀
名古屋メダル(2005年)
- ・袖岡幹子
日本化学会 学術賞(2004年).
- ・中谷和彦
第2回大阪バイオビジネスコンペ 審査員奨励賞(2002年)
- ・山口茂弘
日本化学会 進歩賞(2002年)
若手科学者賞(2005年)

(4) 招待講演

国際 21 件
国内 57 件

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 (研究実施場所)	現職 (応募時所属)	研究費 (百万円)
有本 博一 (兼任)	集積型生物活性物質の合成と機能 制御に関する研究 (名古屋大学)	名古屋大学大学院理学研究科 助教授 (静岡大学理学部助教授)	85
内山 真伸 (兼任)	金属アート錯体創製による芳香族 化合物の多様化 (東京大学)	東京大学大学院薬学系研究科 講師 (同上 助手)	98
金井 求 (兼任)	遷移状態相補的反応場の設計と不 斉触媒化 (東京大学)	東京大学大学院薬学系研究科 助教授 (同上 講師)	81
杉野目 道紀 (兼任)	機能性ホウ素化合物のデザイン・創 製・新反応 (京都大学)	京都大学大学院工学研究科 教授 (同上 助手)	82
袖岡 幹子 (兼任)	配位子としての水の特性を生かした 触媒反応 (東北大学)	東北大学多元物質科学研究所 教授 (同上)	90
直田 健 (兼任)	閉殻構造を有する多核有機金属分 子の合成と機能創出 (大阪大学)	大阪大学大学院基礎工学研究科 教授 (同上 助教授)	82
中谷 和彦 (兼任)	DNA・ドラッグ間相互作用の精密 制御 (京都大学)	京都大学大学院工学研究科 助教授 (同上)	88
山口 茂弘 (兼任)	有機エレメント 電子系の構築と組 織化 (名古屋大学)	名古屋大学大学院理学研究科 教授 (京都大学化学研究所 助手)	100
山口 正 (兼任)	機能性ナノ錯体の創製 (早稲田大学)	早稲田大学理工学術院 助教授 (東北大学大学院理学研究科 助手)	81
横澤 勉 (兼任)	重縮合における分子量と分子量分 布の制御 (神奈川大学)	神奈川大学工学部 教授 (同上)	80

研究課題別評価

1 研究課題名: 集積型生物活性物質の合成と機能制御に関する研究

2 研究者氏名: 有本博一

グループメンバー: 大石健(平成14年4月から平成16年3月)

劉兆鵬(平成16年4月から平成17年3月)

3 研究の狙い:

単独での結合能が低い低分子リガンドと受容体間の弱い相互作用を増強する手法として、ポリマー上に多数のリガンドを集積化するマルチバレント化が知られている。従来、主として糖質化学分野で限定的に研究されてきた本手法を所謂天然物にも広げ、多剤耐性菌、プリオン等の困難な課題克服を目指して研究を行った。

4 研究成果:

1) バンコマイシン耐性克服を目指して

抗生物質バンコマイシンのオリゴマーの重合度を制御して合成、分析する条件設定を最初に確立し、重合度と抗菌活性の相関について調べた。重合度が5より大きくなると抗菌性が却って失われることが明らかになった。ここで、新たに分かったことは同じグラム陽性菌でも黄色ブドウ球菌と腸球菌ではバンコマイシン誘導体に対する感受性が大きく異なることであった。両細菌はバンコマイシン抗菌性発現の一次作用点である細胞壁中間体の構造(D-Ala-D-Ala)末端が共通であることから従来提唱されていたモデルにおいては同様の挙動を示すと予想されていた。ここで、薬剤 細胞壁相互作用だけに着目したモデルの限界が見えたといえる。

そこで、基礎に立ち返りバンコマイシン2量体の設計と合成をおこなった。バンコマイシンと細胞壁モデルの共結晶のデータからバンコマイシンの糖部を短距離に固定化するリンカーが有望と思われた。アクチノマイシンの部分構造であるアクチノシン骨格に着目し、新規のバンコマイシン2量体を合成した。この分子は、種々のバンコマイシン耐性菌に優れた抗菌性を示したことから、作用機序について研究を行った。その結果、この2量体はバンコマイシン耐性腸球菌(VanB subtype)の耐性を誘起しないことが判明した。すなわち、バンコマイシン誘導体でありながら細菌にはバンコマイシンとは認識されないことになる。

バンコマイシン誘導体の抗菌力は、評価に用いる菌種によって大きくことなる。バンコマイシン耐性腸球菌のVanA型とVanB型の耐性度の違いも化学の精密さで議論できる状態に無い。化学者のバンコマイシン研究の多くは最小発育阻止濃度(MIC)の評価で化合物の優劣を判断するに留まり、バンコマイシンはなぜ効くかという問いに答えてこなかった。さきがけ研究で得られた化合物群を基に菌の個性を明らかにするべく研究中である。

なお、合成した化合物は動物を用いた非臨床試験においてもよい結果を与えており、高次評価中である。

2) その他の疾病を目標にして

バンコマイシン耐性以外に、異常プリオンの凝集阻害をめざしたマルチバレントポリマーの設計を国立感染症研究所と共同で進めた。集積化にもちいるリガンドとして シートブレーカーと呼ばれるペプチドに着目し、異常プリオンに持続感染するScN2a株を用いて評価をおこなった。現在のところ、画期的な活性を示す分子の創製にはいたっていない。生物活性評価にかなりの人的労力がかかることから大規模なスクリーニングに展開できないことが課題である。

5 自己評価:

バンコマイシン耐性克服にむけて実用化を期待できる有望新物質のデザインに成功した卓越し

た生物活性物質は優れたプローブ分子として生物現象理解の深化に貢献する。本研究においても第3年次後半になって抗菌性発現の機構研究が急速に進展した。バンコマイシンの抗菌性発現には複数の機序が関わっていることが浮き彫りになり、化学の視点を貫く生物学研究を志向する一人として知的刺激に富んだプロジェクトであった。

6 研究総括の見解:

天然物化学のフロンティアを拓いた。抗生物質バイコマイシンのオリゴマー、さらには 2 量体の抗菌活性の研究において、目覚ましい成果を挙げている。生物学の現象を化学をもってすれば、理解し精密に記述可能となる。このことを実例をもって示した。新興研究分野を大いに勇気づけるものであり注目に値する。臨床試験までを視野に入れたさらなる展開、実社会とのリンクが今後の課題である。

7 主な論文等:

論文

“Effects of β -Sheet breaker peptides polymers on scrapie-infected mouse neuroblastoma cells and their affinities to prion protein fragment PrP(81-145)”

Oishi, T.; Hagiwara, K.; Kinumi, T.; Yamakawa, Y.; Nishijima, M., Nakamura, K.; Arimoto, H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2626-2629.

特許

- 1) グリコペプチド抗生物質モノマー誘導体
特願 2004-344231 有本博一、路軍、山野佳則
- 2) グリコペプチド抗生物質ダイマー誘導体
特願 2004-344231 有本博一、路軍、山野佳則

招待講演等

- 1) 天然物活用のための有機合成 (依頼講演)
日本化学会第 81 春季年会 平成 14 年 3 月 29 日
- 2) Studies on biologically active natural products and their multivalent polymers
第 2 回 日中若手のための有機化学シンポジウム (依頼講演)
三重県磯部町 伊勢志摩ロイヤルホテル 平成 15 年 9 月 25 日

研究課題別評価

1 研究課題名: 金属アート錯体創製による芳香族化合物の多様化

2 研究者氏名: 内山 真伸

グループメンバー: 小林 稔(平成 14 年 4 月 ~ 平成 16 年 3 月)

3 研究の狙い:

ベンゼン環、ピリジン環、インドール環に代表される芳香族化合物は、生体における受容体や酵素などと医薬品・機能性分子との相互作用のキープレーヤーであることが近年の詳細な研究により分かってきた。芳香族化合物は、脂溶性に富み、かなり強固な構造をもつために、置換基の適切な方向性と疎水性結合(疎水場)を同時に提供し、レセプターや酵素などとの相互作用を可能とするためだと考えられている。しかしながら、高度に合成化学が発展した現在であっても、芳香族建築科学は未熟であり、機能性物質創製への展開が阻まれているのが現状である。芳香族化合物を自在に組み立てる斬新な合成法の開発は、我々有機化学者にとって急務な課題となっている。そこで、本プロジェクトでは、有機金属と理論化学を駆使して、新規な芳香族化合物を産み出す新建築方法の開発を目指した。

4 研究成果:

現在までに、芳香環上に直接金属を導入する方法や三重結合を作る方法などを開発し、不可能とされてきた芳香環上の隣り合う位置に連続して官能基を導入することを可能とした。その過程で、触媒的に水素転移や電子移動を引き起こすアート錯体なども偶然発見することができた。これらの反応は、芳香環が多く含まれる医薬品合成に特に威力を発揮した。さらには、一分子上に二つのアニオンを持つジアニオン型アート錯体を世界に先駆けて発見し、水中でのアニオン重合や置換位置を完全に制御して二重結合を作ることに成功した。

一方で、本研究では、理論計算を用いた反応経路解析・新反応設計にも積極的に挑んだ。近年の計算機の飛躍的な進歩によって、複数の金属種を含む錯体にも高精度量子化学計算が適用できるようになってきた。アート錯体が関わる金属錯体の反応は現在の有機合成化学の一端を担っているが、遷移構造解析によって、反応性や選択性を制御する因子について、理論的一般化・錯体設計に対する提唱を行うことができた。今回の研究によって、金属錯体の化学は、古典的に『会合状態の変化』のみで捉えられてきたが、『遷移状態の詳細な構造』こそが重要であることが明らかとなってきた。

5 自己評価:

本プロジェクトでは、有機金属と理論化学を駆使して、新規な芳香族化合物を産み出す新建築方法の開発にいくつか成功した。この芳香族建築手法は、これまでの合成効率を格段に上げるもので大きく環境への負荷を減らすことが可能となった。これまで、芳香環上の金属化学は、有機リチウム試薬と Grignard 試薬の独擅場であったが、アート錯体を用いる反応によって多くの官能基との共存が可能となり、芳香族建築科学の可能性を一気に広げることができた。

近年の有機合成化学分野において、有機金属錯体を用いる効率的な新規反応探索の重要性は年々高まってきている。有機合成反応は、今後より高い反応効率(反応性)とともに高選択性が求められるであろう。万能かつ単一の試薬の設計は当然不可能であるから、それぞれの金属の特性を理解し、かつ適切な反応設計が必要となる。今回報告したアート錯体は、構造特性上、反応性・機能性を制御しうる部位を多く有するため、テーラーメイド型試薬として今後大い

に活躍できる錯体群である。

一方で、生命維持にも必須である金属は、その多くが金属錯体として働くことが知られており、金属錯体の分子レベルでの解明は単に合成化学上の意義にとどまらず、薬学・医学・工学分野においても重要な研究領域となりつつある。今回の理論計算を用いたアート錯体の機能解析は、金属錯体の医薬品への応用や金属酵素に対する阻害剤のデザイン等にも示唆を与えるだろう。アート錯体を他の分野に応用することにも積極的に挑んでいる。世界に先駆けて発見した一分子上に二つのチャージが存在するジアニオン型錯体は、電池の電解質として、電池の軽量化、大容量化の可能性がある。また磁性や電導性なども大きく変わってくるかもしれない。現在、医薬品を含む様々な機能性分子への可能性を追求している。なにより、今回の成果によってこれまで不可能とされてきた物質群を作れるようになった。アート錯体を用いることで『反常識』であった化学が『常識』へと変わりつつある。

6 研究総括の見解:

有機金属化学の手法で、斬新な反応性を有する亜鉛アート錯体を開発し、この利用が有用な有機合成手法となり得ることを示した。この結果によって、これまで入手が容易でなかった有用化合物の入手の道が開けた。また理論的手法により反応解析を行い、これを一般化可能な概念として提唱した。優れた業績であり、高く評価できる。理論的アプローチでは、吟味対象とはしなかった多くの他の可能性をどう位置付けるかが課題として指摘される。

7 主な論文等: 論文

- 1) Generation of Functionalized Asymmetric Benzynes Using TMP-Zincates. Effects of Ligands on Selectivity and Reactivity of Zincates.
Masanobu Uchiyama,* Tomoko Miyoshi, Yumiko Kajihara, Takao Sakamoto, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, Yoshinori Kondo
J. Am. Chem. Soc. **124**, 8514-8515 (2002).
- 2) Stereoselectivity of Superacid-Catalyzed Pictet-Spengler Cyclization Reactions
Satoshi Nakamura, Masaru Tanaka, Tooru Taniguchi, Masanobu Uchiyama,
Tomohiko Ohwada*
Org. Lett. **5**, 2087-2090 (2003).
- 3) 4*H*-1,2-Benzoxazines with Electron-withdrawing Substituents on the Benzene Ring. Synthesis and Application as Potent Intermediates for Oxygen-Functionalized Aromatic Compounds.
Satoshi Nakamura, Masanobu Uchiyama, Tomohiko Ohwada*
J. Am. Chem. Soc. **125**, 5282-5283 (2003).
- 4) An Evaluation of Amide Group Planarity in 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Amides. Low Amide Bond Rotation in Solution.
Yuko Otani, Osamu Nagae, Yuji Naruse, Satoshi Inagaki, Masashi Ohno, Kentaro Yamaguchi, Gaku Yamamoto, Masanobu Uchiyama, and Tomohiko Ohwada*
J. Am. Chem. Soc. **125**, 15191-15199 (2003).

- 5) Development of a Catalytic Electron Transfer System Mediated by Transition Metal Ate Complexes: Applicability and Tunability of Electron-releasing Potential for Organic Transformations
Masanobu Uchiyama,* Yotaro Matsumoto, Shinji Nakamura, Tomohiko Ohwada, Nagao Kobayashi, Natsuno Yamashita, Atsushi Matsumiya, Takao Sakamoto
J. Am. Chem. Soc., **126**, 8755-8759 (2004).
- 6) Mechanism and Ligand-transfer Selectivity of 1,2-Addition of Organozincate Complexes to Aldehyde
Masanobu Uchiyama,* Shinji Nakamura, Tomohiko Ohwada, Masaharu Nakamura, Eiichi Nakamura
J. Am. Chem. Soc., **126**, 10897-10903 (2004).
- 7) Regio- and Chemoselective Direct Generation of Functionalized Aromatic Aluminum Compounds Using Aluminum Ate Base
Masanobu Uchiyama,* Hiroshi Naka, Yotaro Matsumoto, Tomohiko Ohwada
J. Am. Chem. Soc., **126**, 11526-11527 (2004).
- 8) Chemoselective Silylzincation of Functionalized Terminal Alkynes Using Dianion-type Zincate (SiBNOL-Zn-ate): Regio-controlled Synthesis of Vinylsilanes
Shinji Nakamura, Masanobu Uchiyama,* Tomohiko Ohwada
J. Am. Chem. Soc., **126**, 11146-11147 (2004).
- 9) A New Chemoselective Anionic Polymerization Method for Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAm) in Aqueous Media: Design and Application of Bulky Zincate Possessing Little Basicity
Minoru Kobayashi, Yotaro Matsumoto, Masanobu Uchiyama,* Tomohiko Ohwada
Macromolecules, **37**, 4339-4341 (2004).
- 10) 活性プロトンと共存できるアニオン重合 (特集「意外性に富んだ高分子合成」)
内山 真伸, *高分子*, **2004 (8)**, 600.
- 11) 計算科学が拓く次世代型反応設計～試薬のデザインから反応遷移状態のデザインへ～ 松本 洋太郎, 内山 真伸, *化学*, **2004 (5)**, 59, 64-65.

特許

- 1) 特願 2002 - 169836・内山 真伸・トリ置換芳香族化合物の製造法・科学技術振興事業団・2002年6月11日
- 2) 特願 2002 - 169837・内山 真伸・トリハロ置換芳香族化合物の製造法・科学技術振興事業団・2002年6月11日
- 3) 特願 2002 - 169838・内山 真伸・ベンザイン化合物の新規製造法・科学技術振興事業団・2002年6月11日

受賞

2002年 井上研究奨励賞

2003年 有機合成化学協会「研究企画賞」(第一製薬)

招待講演

- 1) 金属アート錯体の設計と機能, 千葉大学, 2002年6月
- 2) アート錯体の配位設計と機能発現～実験化学および理論計算からのアプローチ～, 依頼講演, 京都大学, 2004年12月
- 3) アート錯体の分子設計と機能 —元素を組み合わせる科学—, 京都大学(第2回有機元素化学セミナー), 2005年3月

研究課題別評価

1 研究課題名: 遷移状態相補的反応場の設計と不斉触媒化

2 研究者氏名: 金井求

グループメンバー: 吉川直樹(平成14年4月1日～8月31日)

市川英子(平成15年4月1日～平成16年8月31日)

加藤信樹(平成15年4月1日～平成17年3月31日)

3 研究の狙い:

合成的に極めて強力な方法論であるケイ素やホウ素で活性化された求核剤(TMSCN, アリルシラン、アリルボラン、ケテンシリルアセタール等)を用いるケトンやケトイミンに対する polar な遷移状態を経る求核付加反応を、遷移状態に相補的な静電的および立体的なポテンシャル空間を人工分子によって構築することで不斉触媒化することを研究の狙いとした。

4 研究成果:

4-1. 不斉チタン触媒を用いたケトンに対する不斉シアノシリル化反応の創製

D-グルコース由来の新規不斉配位子と $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ から調製した不斉触媒を用いることで高い基質一般性を有する初のケトンに対する触媒的不斉シアノシリル化反応を開発することができた。反応機構解析の結果、本反応はチタンがルイス酸として基質を活性化すると同時にホスフィンオキシドがルイス塩基として求核剤を活性化する Dual activation 機構で進行していることが強く示唆された。本反応を鍵工程とする抗腫瘍活性天然物ホストリエシンの触媒的不斉全合成を達成した。

4-2. 不斉希土類金属触媒を用いたケトンに対する不斉シアノシリル化反応の創製

中心金属をチタンからガドリニウムやサマリウムといった希土類金属に変えることによって、単一の不斉配位子を用いても上記とは逆配置のケトンシアノヒドリンが基質一般性高く合成できることを見いだした。反応機構解析の結果、希土類金属と不斉配位子の2:3錯体が実際の触媒活性種であり、反応は金属交換によって生成する希土類金属シアニドから進行していることが強く示唆された。本反応を鍵工程とした抗癌剤カンプトテシン、抗頻尿薬オキシブチニンの触媒的不斉合成を達成した。

4-3. 不斉希土類金属触媒を用いたケトイミンに対する不斉シアノ化反応の創製

上記希土類金属不斉触媒を用いて、反応系にプロトン源(例えば 2,6-ジメチルフェノール)を添加することで、ホスフィニルケトイミンに対する極めて基質一般性とエナンチオ選択性に優れた触媒的不斉 Strecker 反応を開発することができた。プロトン源は触媒構造をシリル化された2:3錯体から、より高活性、高エナンチオ選択性のプロトン含有 2:3 錯体へと変化させていることが ESI-MS を用いた構造論的研究から示唆された。本反応は現在知られているもっとも基質一般性の高い触媒的不斉 Strecker 反応であり、生成物は酸加水分解により容易に重要キラルビルディングブロックであるキラルジ置換アミノ酸へと誘導できる。本反応を鍵工程とする強力なアルドース還元酵素阻害剤ソルビニルの触媒的不斉合成ルートを確立した。

4-4. 不斉希土類金属触媒を用いたシアノマイケル反応

最近、上記希土類金属不斉触媒が…-不飽和アシルピロールに対するシアノ基の触媒的不斉マイケル反応を促進できることを見いだした。アシルピロールは容易にカルボン酸に加水分解できるために、本反応によりキラル・アミノ酸合成が可能になったことになる。本反応を鍵工程とした抗てんかん薬として世界的な市場を持つプレガバリンの触媒的不斉合成ルートを確立した。

4-5. 新規多点認識不斉触媒創製によるピリジンに対する不斉 Reissert 反応の開発

BINOL を母核として、ルイス酸としてアルミニウム、ルイス塩基としてキラルなスルホキンドを有する新規多点認識不斉触媒を創製し、ピリジン誘導体に対する脱芳香族化をとまなう不斉シアノ化反応である Reissert 反応に世界で初めて成功した。本反応を鍵工程として、ドパミン D4 受容体選択的阻害剤である CP-293,019 の中間体の触媒的不斉合成を達成した。

4 - 6 . キラルフッ化銅触媒を用いたケトンに対する触媒的不斉アリル化反応

アリルホウ素化合物やアリルケイ素化合物は、TMSCN に比較してルイス塩基による活性化が格段に困難である。我々は一価フッ化銅がこれらのアリル化剤と金属交換をおこし、極めて求核力の高いアリル銅を生成し、ケトンやアルデヒド、イミンといった基質に対して温和な条件下でアリル化反応を促進することを見いだした。i Pr DuPHOS を銅に対する不斉配位子として用い、さらにランタントリイソプロポキシドを触媒量添加することで反応性の劇的な向上がおこり、基質一般性の高いケトンに対する触媒的不斉アリル化反応の開発に成功した。同様の概念がケトンに対する触媒的不斉アルドール反応にも適用できることを明らかとした。

5 自己評価:

当初の目標以上のものが得られたものと考えている。特に4 - 6に示すフッ化銅触媒の反応は、遷移状態相補的反應場の考え方から設計したものであったが、予想外なトランスメタル化を経由する反応であることが明らかになりつつある。本概念は将来的に大きな発展性を秘めているものと期待している。実際、最近キラル銅アルコキシドを用いたニトリル化合物のアルデヒドへの直接的付加反応へと展開している。

6 研究総括の見解:

触媒的有機合成反応の開発において、ワールドリーダー級の結果を達成している。1点制御ではなく、2点あるいはそれ以上の反応点を制御することが望ましいことは自明であるが、人工的にしかも効率よくそれを実現することは容易でない。本研究では、この点を克服し新しい多点認識不斉触媒のいくつかの系を開発しており、さらに有用化合物の簡単合成への応用を達成している点が高く評価される。

7 主な論文等:

さきがけ研究に関する代表的論文

1) “Formal Catalytic Asymmetric Total Synthesis of Fostriecin”

Fujii, K.; Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 733-736.

2) “Switching Enantiofacial Selectivities Using One Chiral Source: Catalytic Enantioselective Synthesis of the Key Intermediate for (20S)-Camptothecin Family by (S)-Selective Cyanosilylation of Ketones”

K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, and M. Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9908-9909 (2001)

3) “General and practical catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines: significant improvement through catalyst tuning by protic additives”

Nobuki Kato, Masato Suzuki, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147-3151.

4) “Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of Cyanide to α,β -Unsaturated *N*-Acylpyrroles”

Tsuyoshi Mita, Kazuki Sasaki, Motomu Kanai, Masakatsu Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*,

514-515.

5) “New Entries in Lewis Acid-Lewis Base Bifunctional Asymmetric Catalyst: Catalytic Enantioselective Reissert Reaction of Pyridine Derivatives” Eiko Ichikawa, Masato Suzuki, Kazuo Yabu, Matthias Albert, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11808-11809.

6) “Catalytic Enantioselective Allylboration of Ketones”
Reiko Wada, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8910-8911.

特許

- 1) 柴崎正勝、金井求、浜島義隆「配位子及びそれを用いた不斉触媒」特開 2002-255985.
- 2) 柴崎正勝、金井求、山崎真五「触媒およびそれを用いたアリル化合物の製法」特開 2003-3311156.
- 3) 柴崎正勝、金井求「オキシブチニン及びその誘導体の製法」特開 2003-342229
- 4) 柴崎正勝、金井求、須藤豊「シアノ化合物の製造法」特願 2003-271127
- 5) 柴崎正勝、金井求、加藤信樹「ケイミンのシアノ化、及び当該シアノ化によるシロキシニトリルの製法」特願 2004-008262
- 6) 柴崎正勝、金井求、加藤信樹「配位子の合成方法」特願 2004-057387
- 7) 柴崎正勝、金井求、美多剛「 α , β -不飽和カルボン酸誘導体からのエナンチオ選択的 α -シアノカルボン酸誘導体の調製方法、及び該方法に用いる触媒」特願 2004-341949

受賞

Thieme Journals Award 2003 (2003)

招待講演

- 2003.6.21 京都大学化学系 COE 主催:有機合成プロセスのサイエンス
「多点認識概念を基盤とする不斉四置換炭素の触媒的合成」
京都大学大学院理学研究科
- 2004.8.20 8.25 The 7th IUPAC International Conference on Heteroatom Chemistry
“Recent Progress in Lewis Acid Lewis Base Bifunctional Asymmetric Catalysis” Shanghai, China
- 2004.11.11 11.12 北海道大学触媒化学研究センター研究討論会:明日を創る有機化学
「触媒的不斉四置換炭素構築法の開発」
- 2004.12.17 理研シンポジウム第1回「有機金属化学の最前線」
「不斉四置換炭素の触媒的構築法の開発」

研究課題別評価

1 研究課題名: 機能性ホウ素化合物のデザイン・創製・新反応

2 研究者氏名: 杉野目 道紀

グループメンバー: 松田学則 (2002 年 4 月 ~ 9 月)

三宅由寛 (2002 年 4 月 ~ 6 月)

Lars Uehlin (2002 年 4 月 ~ 2004 年 6 月)

大村智通 (2002 年 10 月 ~ 2004 年 3 月)

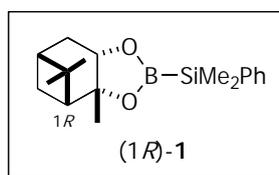
3 研究の狙い:

現代社会を支える新材料や新医薬品の開発において、多様な有機化合物を自由に創り出す方法の開拓がますます重要になりつつある。ホウ素は炭素と安定な結合を作ることのできる、特別な金属的要素である。ホウ素化合物は、触媒として働いたり、逆に触媒の作用によって有用な有機化合物に変化する興味深い性質を示す。本研究においては、このようなホウ素の特徴的な性質を最大限に発揮させることができる分子設計により、有機化合物を創り出す上で重要なツールとなる、新しいホウ素化合物の開発をめざした。

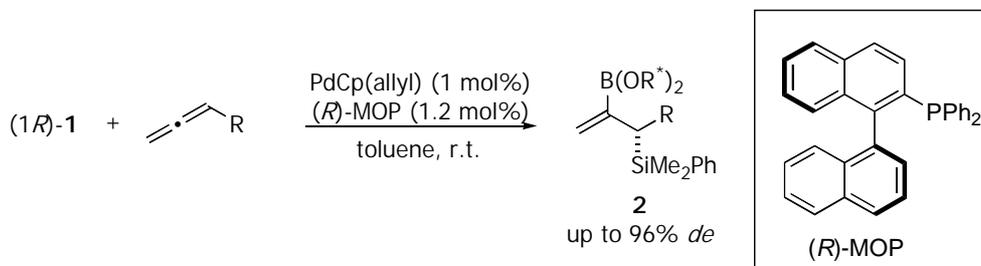
4 研究成果:

本研究で開発した機能性ホウ素反応剤を用いることで、以下に掲げる新しい合成反応を実現した。

(1) 遷移金属触媒による不斉シリルホウ素化反応

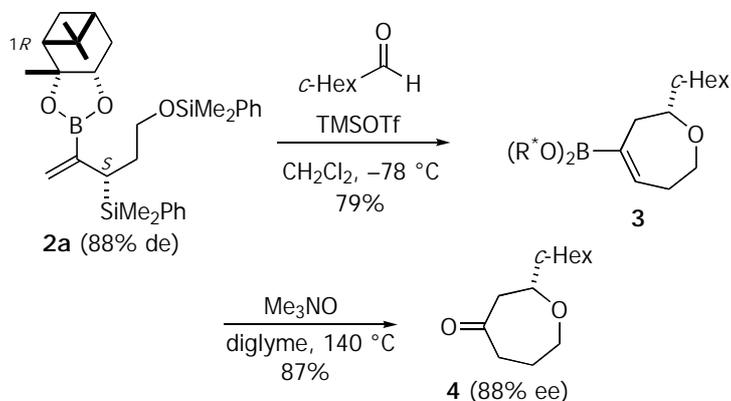


ホウ素上に光学活性ピナンジオキシ基を有するシリルボラン(1*R*)-1 を合成し、炭素-炭素二重結合への不斉付加反応を検討した。末端アレン化合物と(1*R*)-1 の反応をシクロペンタジエニル(-アリル)パラジウムと(*R*)-MOP (1:1)から調製した触媒の存在下で行うと、アレンの内部二重結合への付加反応がエナンチオ面選択的に進行し、最高で 96%de の不斉面選択性で光学活性 β -シリルアリルシランが見出された。選択性はアレン置換基のかさ高さに依存し、よりかさ高いアレンにおいて高い立体選択性が実現された。しかしながら、メチル基を有するアレン(1,2-ブタジエン)においても 86%de の選択性が得られたことは、この不斉付加反応が比較的広い適用範囲を持つことを示している。

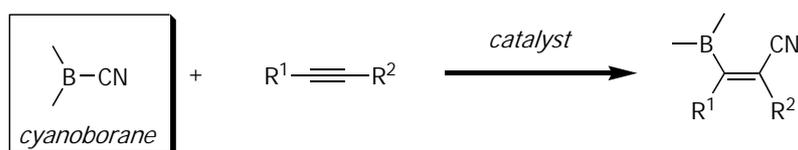


この反応で得られる光学活性アリルシランの合成化学的な利用についても検討した。88%de のアリルシラン 2a をルイス酸存在下アルデヒドと反応させたところ、7員環形成反応が進行し、環状有機ホウ素化合物 3 が得られた。3 の酸化処理によって得られた 7 員環ケ

トン 4 は 88% ee の光学純度を示したことから，7員環形成反応が完全なキラリティートランスファーを伴って進行したことが示された。今後の改良により，さらに光学純度の高いアリルシラン不斉合成法が開発されれば，中員環化合物の不斉合成に大きな威力を発揮することが期待される。

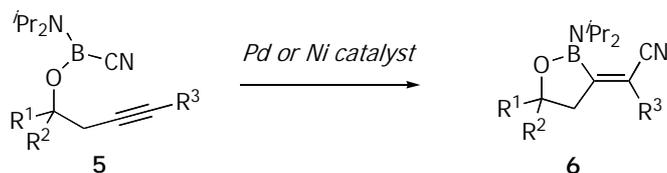


(2) 遷移金属触媒によるシアノホウ素化反応

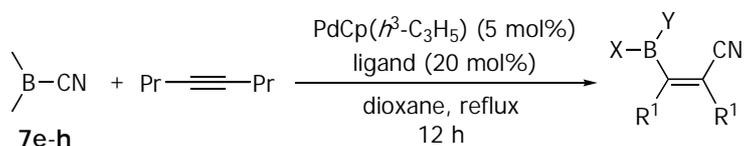


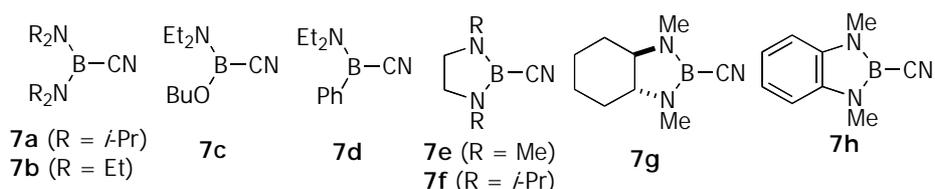
シアノボランは 1950 年代に初めて合成されて以来，永きにわたって合成化学的な利用が全く行われなかった化合物群である。シアノボランのホウ素・シアノ結合の不飽和有機化合物への付加反応は，合成化学的に重要な「ボリル基」と「シアノ基」を一度に有機骨格に導入できる魅力的な方法と思われる。本研究においては，触媒系の探索に加え，シアノボランの分子構造のデザインによって，シアノホウ素化を実現すべく検討を行った。

まず，分子内反応について検討を行った。ホウ素上にシアノ基とジイソプロピルアミノ基およびホモプロパルギルオキシ基を有する化合物を合成し，遷移金属触媒存在下での反応性を調べた。いくつかのパラジウム触媒やニッケル触媒の存在下，分子内シアノホウ素化反応が収率良く進行し，対応する 5 員環生成物が得られた。

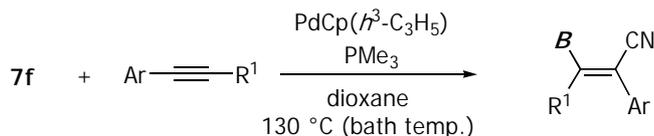


分子内反応が進行したことは，ホウ素・シアノ結合がパラジウム触媒によって活性化されることを示しており，我々はより一般性の高い分子間反応を検討することとした。下図に示した化合物に代表される様々なシアノボランについて検討した結果，ホウ素上に環状ジアミノ基を有するシアノボラン 7e-7h が有効なことがわかった。興味深いことに，対応する非環状シアノボラン 7a-7d を用いた場合には，シアノホウ素化生成物は全く得られない。4-オクテンの反応においては，シアノボラン 7h が最も良好な反応性を示した。

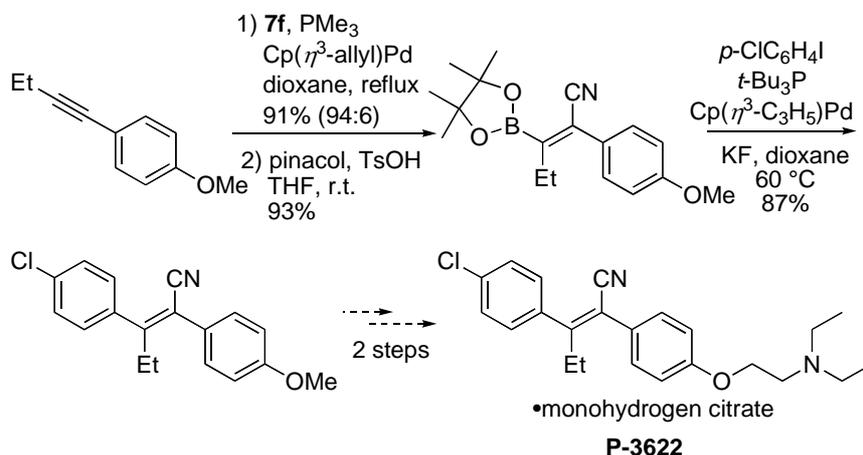




また、シアノボラン **7f** を用いて非対称 1-アリールアルキン類のシアノホウ素化反応を行ったところ、位置選択的な反応が進行し、シアノ基がアリール基側に導入された付加体を高い選択性で与えた。

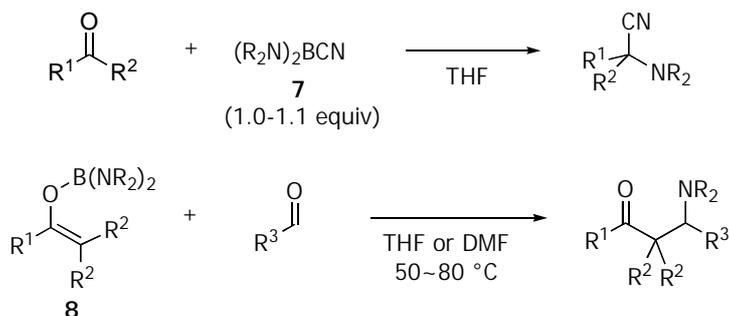


位置選択的なシアノホウ素化反応と、鈴木・宮浦カップリング反応を組み合わせることにより、スクアレン合成酵素阻害剤として知られる生理活性物質 P-3622 の合成を行うことができた。



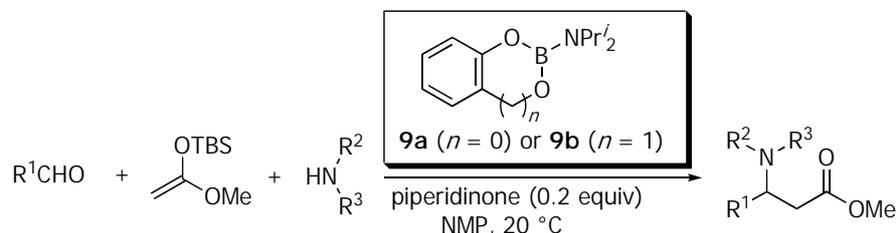
(3) 非酸性条件下におけるアミノ化炭素-炭素結合形成反応

シアノボランの反応性に関する検討を行っている際に、**7b** がアルデヒドと室温、無触媒で反応して、 α -アミノニトリルが高収率で生成することを見出した。また、その後の研究の結果、ジアミノボロンエノラート **8** がアルデヒドと反応し、 β -アミノケトンを見出した。これらの反応は、アルデヒドが直接シアノ化あるいはアルドール型の反応を受けた場合に生じるアルコール生成物が全く生成せず、アミン体のみが選択的に得られることを特徴としている。



これらの結果は、アミノボランがアルデヒドに作用して、効率的にイミニウムイオンを発

生しているためと考えられる。そこで、より一般的なイミニウム発生剤の開発を目指し、様々なアミノボランの検討を行ったところ、アミノボラン **9** が、効率的なイミニウムイオン発生剤として機能することを見出した。**9** の存在下、2級アミン、アルデヒド、およびシリルケテンアセタールの反応を行うと、 α -アミノエステルが高収率で得られた。



5 自己評価:

さきがけ研究に応募した際の研究企画書においては、上記研究課題名のもと、3つの具体的な研究テーマを示した。それらは(A)官能化シリルボランを用いる遷移金属触媒炭素-炭素結合形成反応、(B)シアノボランの遷移金属触媒反応(シアノホウ素化関連反応)、(C)求核部位を備えたアミノボランによるアミナーティブ炭素-炭素結合形成反応、である。

テーマ(A):目標の一つであった不斉シリルホウ素化については、従来困難とされてきた不斉ビスメタル化反応で90%を超える選択性を達成した点で一定の水準には達したと考えている。一方で、中心課題としてあげた、炭素-炭素結合の形成を伴うようなシリルホウ素化反応の実現は出来なかった。他の研究テーマの進捗具合とのかねあいもあり、あまり重点的な検討を行えなかった。

テーマ(B):当初のねらい通り、分子内反応で触媒の一次スクリーニングに相当する検討を行い、さらにホウ素上の置換基の構造最適化を行うことにより、アセチレンの分子間シアノホウ素化反応を実現した。触媒効率等の面でまだ完全なものとはなっていないが、当初の計画は達成できたのではないかと。

テーマ(C):当初アミノボランがここまで一般的なイミニウムイオン発生剤として機能するとは予想していなかった。ジアミノシアノボランやジアミノボロンエノラートが、Strecker及びMannich反応の非酸性条件下における新しい反応剤として機能することを見出したのをきっかけに、最終的にUniversalなイミニウムイオン発生剤として、**9**に代表されるイミニウムイオン発生剤を見出すことが出来た。

これらを総合すると、一見、研究企画時に提案した研究計画に沿った研究成果が得られているようであるが、いずれの課題においてもさらなる発展性が高く、今後の研究を展開していく上で重要な知見を積み重ねることが出来た。

6 研究総括の見解:

有機ホウ素反応剤の未踏領域を開発し、有用な合成反応を系統的に多数開発した点が高く評価される。これまで研究されていないが、ほとんど手つかずのシリルホウ素、シアノホウ素、アミノホウ素などの基本的化合物の創生、反応性の解明、合成反応への展開という一連の研究を通じて、有用合成反応を開発した域にとどまらず、新しい化学の領域が存在することを示したことは注目に値する。

7 主な論文等:

論文

- (1) Nickel-Catalyzed Silaboration of Small-Ring Vinylcycloalkanes: Regio- and Stereoselective (*E*)-Allylsilane Formation via C-C Bond Cleavage, M. Suginome, T. Matsuda, T. Yoshimoto, Y.

- Ito, *Organometallics* **2002**, *21*, 1537-1539.
- (2) 1,2-Azaboretidine Formation in the Reactions of (Boryl)(silyl)iminomethanes via Possible Generation of (Amino)(boryl)carbene Species, M. Suginome, T. Fukuda, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643-644, 508.
 - (3) Bis(dialkylamino)cyanoboranes: highly efficient reagents for the Strecker-type aminative cyanation of aldehydes and ketones., M. Suginome, A. Yamamoto, Y. Ito, *Chem. Comm.* **2002**, 1392-1393.
 - (4) Stereoselective Accesses to Enantioenriched Allyl-, Allenyl-, and Propargylsilanes via Si-Si Bond Activation by Palladium-Isocyanide Catalysts, M. Suginome, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 685, 218-229.
 - (5) Regio- and stereoselective synthesis of boryl-substituted allylsilanes via transition metal-catalyzed silaboration, M. Suginome, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 43-50.
 - (6) Palladium- and Nickel-Catalyzed Intramolecular Cyanoboration of Alkynes, M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6358-6359.
 - (7) Enantioface-Selective Palladium-Catalyzed Silaboration of Allenes via Double Asymmetric Induction, M. Suginome, T. Ohmura, Y. Miyake, S. Mitani, Y. Ito, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11174-11175.
 - (8) New Look at Boron Enolate Chemistry: Aminative C-C Bond Formation Using Diaminoboron Enolate with Aldehyde, M. Suginome, L. Uhelin, M. Murakami, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1167-1169.
 - (9) Aminoboranes as "Compatible" Iminium Ion Generators in Aminative C-C Bond Formations, M. Suginome, L. Uhelin, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13196-13197.
 - (10) Synthesis and Structural Analysis of Oligo(naphth-2,3-diyl)s, Y. Ito, T. Motomura, H. Nakamura, M. Suginome, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **2005**, 78, 142-146.
 - (11) Synthesis and Reactions of Cyclic Silylboranes, M. Suginome, H. Noguchi, T. Hasui, M. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **2005**, 78, 323-326.
 - (12) Stereoselective Synthesis of Highly Enantioenriched (*E*)-Allylsilanes by Palladium-Catalyzed Intramolecular Bis-Silylation: 1,3-Chirality Transfer and Enantioenrichment via Dimer Formation, M. Suginome, T. Iwanami, Y. Ohmori, A. Matsumoto, Y. Ito, *Chem. Eur. J.*, **2005**, in press.
 - (13) Palladium-Catalyzed Addition of Cyanoboranes to Alkynes Leading to Regio- and Stereoselective Synthesis of β Boryl- $\alpha\beta$ -unsaturated Nitriles, M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *Angew. Chem.* **2005**, in press

特許

Preparation of α -aminonitriles from bis(dialkylamino)cyanoboranes and carbonyl compounds, M. Suginome, A. Yamamoto, *Jpn.Kokai Tokkyo Koho* [JP 2003261526] (2003).

招待講演等

- (1) "Polymer-supported enantioenriched allylsilanes" M Suginome, T. Iwanami, Y. Ito, **Singapore International Chemical Conference-2, Singapore, December 18-20 (2001).**
- (2) 触媒のビスメタル化が拓くアリルシラン化学の新展開 第7回ケイ素化学シンポジウム 2002年11月25-26日
- (3) 「シアノボランの化学:新反応探索と合成化学的利用」 京都大学化学研究所 第1回有機元素化学セミナー 2004年1月19日(京都)
- (4) 「ケイ素-ホウ素結合の活性化を鍵とする新触媒反応」 第54回錯体化学討論会 2004年9月23~25日

- (5) 「光学活性キラル高分子の合成戦略－最近の展開－」 第53回高分子討論会 2004年9月15～17日
- (6) 「シアノボランの遷移金属触媒反応」 Organometallic Seminar－有機金属化学のニュートレンド－(触媒学会有機金属研究会主催) 2004年12月6日
- (7) 「演題未定」 第32回有機反応懇談会 2005年8月6日
- (8) 「演題未定」 第17回札幌シンポジウム (万有札幌シンポジウム組織委員会主催) 2005年7月2日

研究課題別評価

1 研究課題名: 配位子としての水の特性を生かした触媒反応

2 研究者氏名: 袖岡 幹子

グループメンバー: 諸橋直弥(平成14年4月～平成14年6月)

Laszlo Tamas(平成14年6月～平成15年3月)

染井秀徳(平成15年4月～平成16年11月)

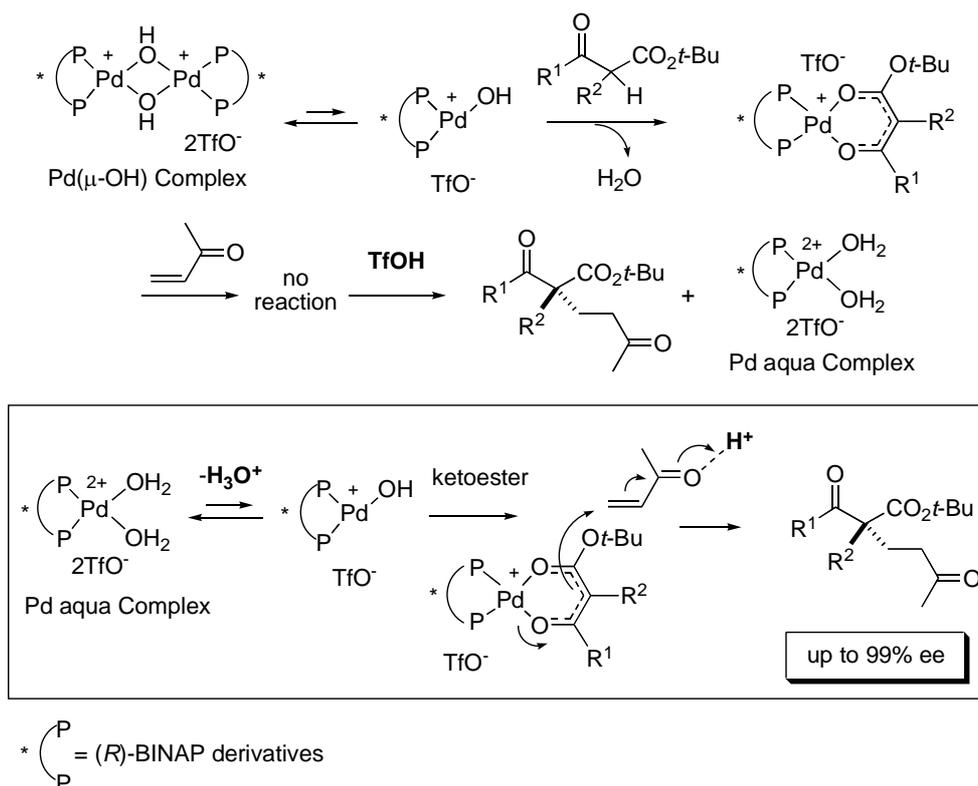
3 研究の狙い:

本研究の目的は、遷移金属に配位した水や水酸基の特性を生かした新規不斉触媒反応の開発である。触媒的不斉合成反応の開発は光学活性化合物の需要の増加に伴って目覚ましい発展を遂げているものの、未だ時代の要請に応えられるレベルにある反応は限られており、触媒設計のための新しい概念が求められている。申請者は遷移金属に配位した水のユニークな性質に着目し、配位子としての水分子を触媒反応の促進と選択性の向上の鍵として使うことを計画した。すなわち光学活性配位子をもつ遷移金属錯体上の水酸基をBronsted塩基として使って水素引き抜きを行い求核剤を活性化し、その結果生じる金属上に配位した水分子に今度はBronsted酸として求電子剤の固定と活性化を行わせて高選択的に生成物を得ようという考え方である。本触媒系は通常塩基性条件下で生成させるアニオンの反応を酸性条件下で行うことができ、さらに遷移金属の特性も利用できるというユニークさから、既存の触媒では反応の実現自体が困難な反応の不斉触媒化を達成できる可能性がある。

4 研究成果:

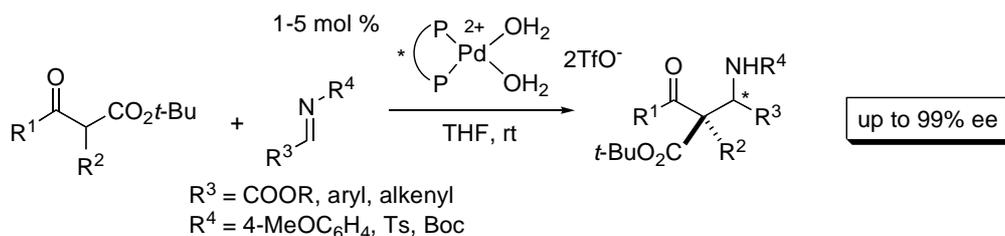
(1) 活性メチン化合物からのPdエノラートの生成と触媒的不斉マイケル反応の開発

さまざまな遷移金属の中から、パラジウムに着目し研究を開始した。まず、パラジウムに配位した水酸基が実際にBronsted塩基として働き、プロトンを引き抜いてパラジウムエノラートを生成することができるかを検討した。すなわち、NMRやESI-MSを用いた解析により、我々が開発した光学活性な複核Pd(\cdot -OH)錯体と \cdot -ジケトンや \cdot -ケトエステルとの反応で光学活性パラジウムエノラートが効率よく生成しうることを確認した。しかしながらこのエノラートそのものの求核性は弱く、エノンなどの求電子剤とは反応しなかった。そこでエノンを活性化する目的でBronsted酸(トリフルオロメタンスルホン酸)を添加したところ、マイケル反応が円滑に進行することを見いだした。更なる解析の結果、Bronsted酸性を合わせ持つPd aqua錯体が理想的な触媒前駆体になりうることを明らかにした。Pd aqua錯体を用いた場合にも同じPdエノラートが生成し、プロトン酸を加えずとも円滑に反応して高選択的にマイケル成績体を与えた。この実験事実は、当初期待したようなパラジウム上に配位した水分子のBronsted酸としての働きは不十分であったが、Pd aqua錯体から遊離したトリフルオロメタンスルホン酸が求電子剤を活性化し、パラジウムエノラートとの高選択的反応を実現するという酸-塩基協調型のユニークな反応が実現できたことを示している。本マイケル反応による不斉4級炭素の構築は、既存の触媒では実現しえなかった基質一般性と高いエナンチオ選択性(最高99% ee)を示した。



(2) 触媒的不斉マンニヒ型反応の開発

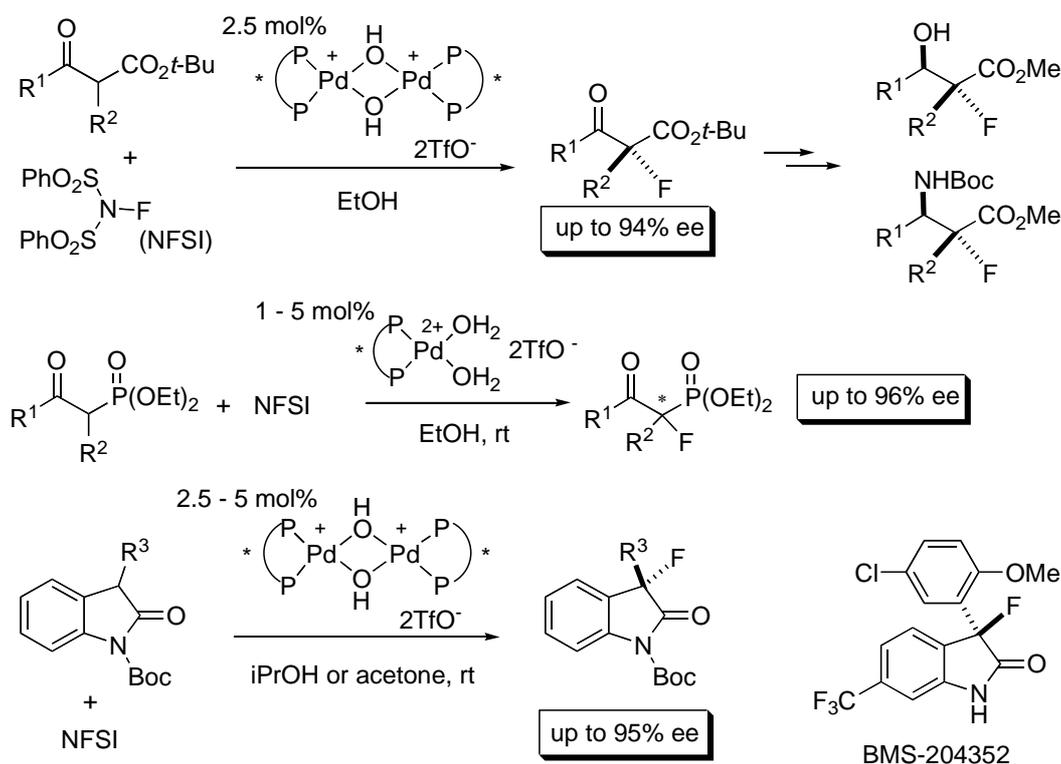
また、このPdエノラートの反応はBronsted酸と親和性の高いイミンを用いるマンニヒ型反応にも適用することができた。本反応は、反応性の高いイミノ酢酸型の基質に限らず幅広いイミンに適用可能で、様々な α -アミノ酸誘導体を高選択的に合成することができた(最高 99% ee)。本反応も酸-塩基協調型の反応の成功例である。



(3) 触媒的不斉フッ素化反応の開発

生物活性化合物にフッ素原子を導入して薬効を改善しようとする試みは、医薬品開発において頻繁に検討される手法である。しかし、芳香環上への置換やトリフルオロメチル基の導入が主流であり、合成上の困難さから、不斉炭素に直接フッ素が結合している化合物はまだ少ない。そのためフッ素で置換された不斉炭素を構築できる触媒的不斉フッ素化反応の開発は極めて興味深く、高いエナンチオ選択性と基質一般性を示す反応の開発が強く望まれていた。我々は、上記のPdエノラートの反応はフッ素化にも適用できると考え、求電子的フッ素化剤との反応の検討を行った。その結果、既存の反応を凌駕する効率的な触媒的不斉フッ素化反応の開発に成功した。この反応では酸性条件でも生成可能なPdエノラートの特徴が活かされており、反応の進行に伴ってフッ素化剤由来の酸性共生成物が蓄積していくにもかかわらず触媒は失活せず、反応は

完結する。本反応系は、様々な α -ケトエステルに対して90%を超える高い不斉収率でフッ素化体を与えた。得られた生成物は、光学活性 α -フルオロ α -ヒドロキシカルボン酸誘導体や α -フルオロ α -アミノ酸誘導体へと変換可能であり、現在これらのフッ素化合物の医薬化学的な応用を検討中である。なお、本触媒系の基質一般性は広く、 α -ケトエステルだけではなく、 α -ケトホスホン酸エステルも非常に優れた基質となりうることを見出した。生成物である光学活性 α -フッ素化 α -ケトホスホン酸は、優れたリン酸ミミックであり、ホスファターゼの阻害剤など様々な生物活性物質合成への展開を計画している。さらに、オキシインドール類の3位フッ素化にも適用することができた(最高95% ee)。この反応を鍵反応として脳梗塞の治療薬として現在臨床開発中のBMS-204352の触媒的不斉合成も達成した。さらに、本反応では基質一般性の高さだけでなく、環境調和性の高いエタノールや水を溶媒として用いることができる点も特徴である。



さらに、我々の開発した上記反応は、イオン性液体中でもエタノール中と同じ選択性でフッ素化が進行した。反応終了後エーテル抽出により生成物は容易に触媒から分離することができ、Pd触媒は効率良くイオン性液体に保持された。少なくとも10回以上Pd触媒を再利用し、繰り返しフッ素化反応を行うことに成功した。また、不斉マイケル反応においても触媒の再利用を行うことができた。

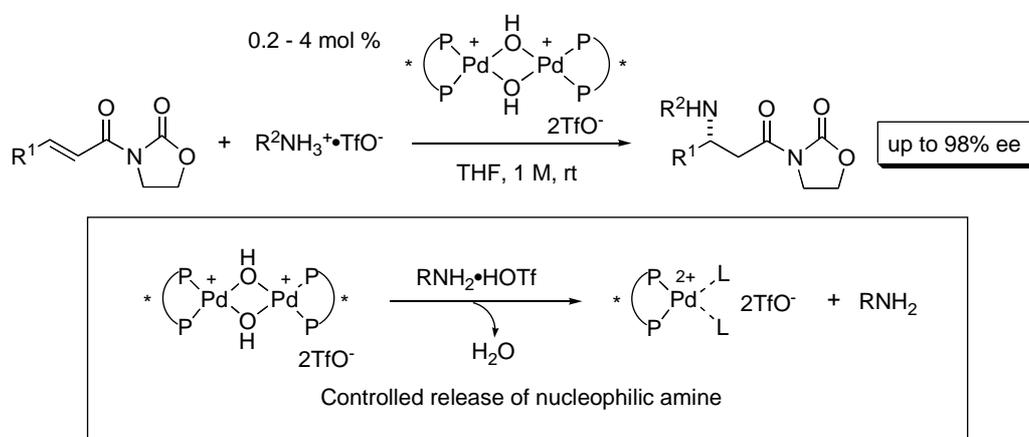
(3) アミン塩とPd錯体を用いた触媒的不斉アミノ化反応の開発

上述した炭素エノラートのMichael付加反応だけでなく、さまざまな求核剤の α -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は、光学活性化合物を合成する上で非常に有用な反応である。また、求核剤の α -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応は、プロトンの引き抜きとならび、パラジウムエノレート生成の魅力的な方法でもある。そこでパラジウム錯体をLewis酸として用いる不斉付加反応の検討も行った。

窒素求核剤の不斉共役付加反応は、 α -アミノ酸の合成に利用できることから非常に有用な反応である。しかし、既存の反応では、塩基性や求核性の強いアミンの場合、不斉触媒を介さない

反応による選択性の低下や、アミンの金属触媒への配位による反応性の低下が大きな問題となっていた。これに対し、これまでの我々の研究から、Pd 錯体がプロトン酸性においても失活しないことが明らかになってきたことから、アミンの孤立電子対の反応性をプロトン酸との塩として制御する方法を考案した。すなわち、アミン塩と Bronsted 塩基性を示す複核 Pd(\cdot -OH)錯体を組み合わせて用いたところ、芳香族アミンやアルキルアミンといった様々なアミンを高エナンチオ選択的に共役付加させることに成功した(最高 98% ee)。この反応では、フリーのアミンをコントロールしながら系中で生成させることで反応を抑制しており、上記の Pd エノラートの反応(マイケル反応やフッ素化反応)の場合とは異なる形式で Pd 錯体とプロトン酸の共同作業がなされている。

また、アミノ化反応においてアミンの共役付加に伴い一時的に生成する Pd エノラートはキラルであることから、続くエノラートのプロトン化もエナンチオ選択的に進行する可能性があると考え、 \cdot 位に不斉を誘起する不斉プロトン化も検討した。その結果、 \cdot 位のプロトン化が高度に制御されることが明らかとなった(最高 94% ee)。これは、アミンの共役付加反応における不斉プロトン化としては、我々の知る限り最初の例である。



5 自己評価:

さきがけ研究を通じて、パラジウムに配位した水や水酸基の特性を生かした、いくつかの新しい不斉反応の開発に成功した。特に当初の狙い通り、パラジウムヒドロキソ錯体やアクア錯体が Bronsted 塩基触媒として機能することを証明し、中性または酸性条件下での光学活性パラジウムエノラートのさまざまな求電子剤との反応を実現することができた。これらの反応は、既存の不斉 Lewis 酸や不斉塩基触媒を用いたアプローチとは異なる新しい反応系であり、Bronsted 酸-塩基協調型の反応というユニークな触媒設計概念を提案できたのではないかと考えている。

当初の研究計画で具体的に提案した基本反応のうち、アルキル化反応と二酸化炭素との反応以外は一応実現することができた。しかしより酸性度の低い基質やより反応性の低い求電子剤への展開などは、まだまだ今後の研究課題として残されている。逆に言えば、3年間という限られた研究期間の間に実際に示し得た反応例は限られているが、本さきがけ研究で実証した概念や触媒系は、さらに多くの反応に適用可能であり、今後「求核剤としての遷移金属エノラートの化学」は広がっていくものと期待している。

6 研究総括の見解:

遷移金属上の水や水酸基配位子というあまり注目されてなかった要素を、触媒設計の中に取り入れ有用反応を多く開発するのに成功している点が高く評価できる。この研究を通じて、種々の優れた不斉合成手法を開発した。さらに、遷移金属エノラートの有用性という従来ややなおざりにされていた分野を開拓した。当研究者は当プロジェクト以外にも多様な研究課題に取り組んでおり

優れた成果を挙げているのは評価できるが、当プロジェクトへの資力の集中という点で課題が残る。

7 主な論文等:

【論文・総説・著書】

- 1) Direct Generation of Nucleophilic Chiral Palladium Enolate from 1,3-Dicarbonyl Compounds: Catalytic Enantioselective Michael Reaction with Enones. Yoshitaka Hamashima, Daido Hotta, and Mikiko Sodeoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11240-11241 (2002).
- 2) An Efficient Enantioselective Fluorination of Various β -Ketoesters Catalyzed by Chiral Palladium Complexes. Yoshitaka Hamashima, Kenji Yagi, Hisashi Takano, László Tamás, and Mikiko Sodeoka. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14530-14531 (2002).
- 3) Immobilization and Reuse of Pd Complexes in Ionic Liquid: Efficient Catalytic Asymmetric Fluorination and Michael Reactions with β -Ketoesters. Yoshitaka Hamashima, Hisashi Takano, Daido Hotta, and Mikiko Sodeoka. *Org. Lett.*, **5**, 3225-3228 (2003).
- 4) Amine-salt-controlled, Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Various Amines and Asymmetric Protonation. Yoshitaka Hamashima, Hidenori Somei, Yuta Shimura, Toshihiro Tamura, and Mikiko Sodeoka. *Org. Lett.*, **6**, 1861-1864 (2004).
- 5) Catalytic Asymmetric Addition of β -Ketoesters to Various Imines Using Chiral Pd Complexes. Yoshitaka Hamashima, Naoki Sasamoto, Daido Hotta, Hidenori Somei, Natsuko Umebayashi, and Mikiko Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 1525-1529 (2005).
- 6) An Efficient Catalytic Enantioselective Fluorination of β -Ketophosphonates Using Chiral Palladium Complexes. Yoshitaka Hamashima, Toshiaki Suzuki, Yuta Shimura, Tadashi Shimizu, Natsuko Umebayashi, Toshihiro Tamura, Naoki Sasamoto, and Mikiko Sodeoka. *Tetrahedron Lett.* **46**, 1447-1450 (2005).
- 7) Development of Catalytic Asymmetric Reactions via Chiral Palladium Enolates. Yoshitaka Hamashima and Mikiko Sodeoka. *Chemical Record*, 231-242 (2004).
- 8) Development of Catalytic Enantioselective Reactions via Palladium Enolates as Key Intermediates. Mikiko Sodeoka and Yoshitaka Hamashima. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press (2004).
- 9) Fluorine in the Life Sciences. 袖岡幹子, *ファルマシア*, **39**, 1205 (2003).
- 10) エナンチオ選択的フッ素化反応の新展開. 濱島義隆, 袖岡幹子, *ファルマシア*, **40**, 507-511. (2004).
- 11) Asymmetric Reactions Catalyzed by Chiral Palladium Aqua and Hydroxo Complexes. Mikiko Sodeoka and Yoshitaka Hamashima in "My Favorite Organic Synthesis - The 60th Anniversary of the Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan", Ed. by the Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan, Kagaku Dojin, 192-193 (2002).
- 12) Mannich 反応 in 「有機合成のための触媒反応 103」92-93 (2004) 檜山為次郎・野崎京子編、東京化学同人。

【特許】

- 1) 光学活性フッ素化合物の製造方法 袖岡幹子, 濱島義隆
特願 2002-167944 (平成 14.6.7.出願)
特開 2004-10555 (平成 16.1.15.公開)
- 2) 光学活性 α -アミノ酸の製造方法 袖岡幹子, 濱島義隆

特願 2003-295599 (平成 15.8.19.出願)

国際出願番号 : PCT/JP2004/012156 (出願日 2004.8.18.)

【受賞】

平成 16 年 3 月 : 日本化学会学術賞

「パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応の開発」

【招待講演】

(国外)

- 1) "Catalytic Asymmetric Reactions via Palladium Enolates" Mikiko Sodeoka, Singapore International Chemical Conference (SICC-2), Frontiers in Chemical Design and Synthesis, (Invited Speaker) Singapore, 2001. 12. 18-20.
- 2) "Palladium Aqua or Hydroxo Complex as a Unique Chiral Catalyst" Mikiko Sodeoka, the 2002 Gordon Research Conference on Stereochemistry, (Invited Speaker) Salve Regina University, Newport, Rhode Island, USA, 2002. 6. 9-14.
- 3) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, Boehringer Ingelheim, Ridgefield, CT, USA, 2002.6.14.
- 4) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, 9th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS-IX) (Plenary Lecture) Namur, Belgium, 2002. 7. 8-12.
- 5) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry" Mikiko Sodeoka, The First Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Chemists (日中若手有機化学者シンポジウム) 上海, 中国, 2002.9.16-20.
- 6) "Enantioselective Catalysis Based on Palladium Enolate Chemistry." Mikiko Sodeoka, ETH-Hönggerberg, Zürich, Switzerland, 2003.7.4.
- 7) "Acid-Base Catalysis Using Chiral Palladium Complexes" Mikiko Sodeoka, the 2004 Gordon Research Conference on Organic Reactions and Processes (Invited Speaker), Roger Williams University, Providence, Rhode Island, USA, 2004. 7.18-23.

(国内)

- 1) "パラジウムと水の共同作業で光学活性分子をつくる" 袖岡幹子 学術振興事業団第 8 回基礎研究報告会 シンポジウム「ナノケミストリーの実現を目指して」~ 分子・原子の反応制御~ (東京) 2003.2.7.
- 2) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 第 20 回有機合成化学夏期大学(長野) 2003.7.23-25.
- 3) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 第 25 回有機化学コロキウム(日本化学会東北支部主催)(東北大学) 2003.9.19.
- 4) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応の開発" 袖岡幹子 第 84 回日本化学会春季年会(日本化学会学術賞受賞講演)(関西学院大学) 2004.3.26-29.
- 5) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 有機合成化学ミニシンポジウム(有機合成化学協会関東支部主催)(東工大) 2004.9.18.
- 6) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 理研シンポジウム第 1 回「有機金属化学研究の最前線」(理化学研究所) 2004.12.14.
- 7) "パラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応" 袖岡幹子 SORST ジョイントシンポジウム「進化する有機合成化学」(コクヨホール, 東京) 2005.1.17.

研究課題別評価

1 研究課題名:閉殻構造を有する多核有機金属分子の合成と機能創出

2 研究者氏名:直田 健

グループメンバー: 研究員 野阪 貴子(平成 14 年 4 月から平成 16 年 11 月まで)

技術員 郡 弘(平成 14 年 4 月から平成 16 年 11 月まで)

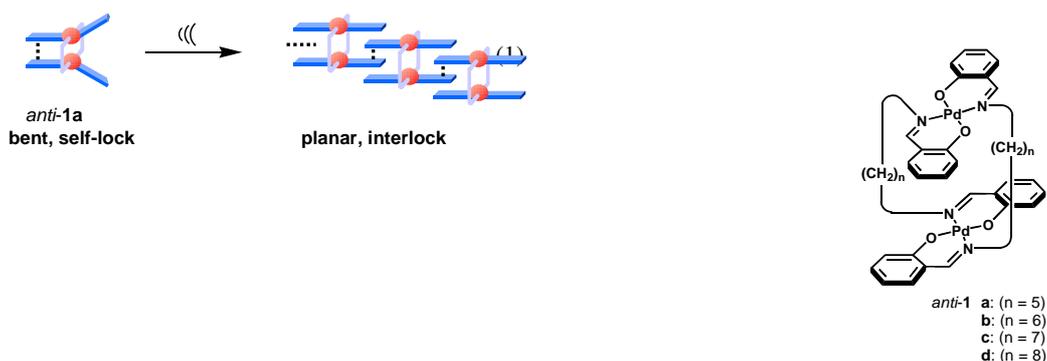
3 研究の狙い:

従来にない機能を有する多核有機金属分子を創出し、その機能を基礎応用の両面より究明する。研究当初は、以下に示す d-p 共役制御原理を分子の回転制御に応用し、分子時計の開拓を指向したが、以下に遭遇した事実の重要性より、これをすべて中断し、研究2年目より音響照射集合の機構と制御に研究目的の焦点を絞った。

4 研究成果:

(1)音で集まる分子の発見

溶液中で安定に存在する小分子を音響で瞬時に集合する技術が存在すれば、流体の流動性、揮発度、光透過度、などの液体の物性制御を瞬時にかつ簡便に行う手法として、人間生活に多くの恩恵をもたらさう。しかしながら、音響は分子集合の駆動力となる弱い非共有結合性相互作用を分子の併進運動によって破碎する効果が広く知られて利用されてもいるものの、これを逆に分子を集合させるための外部刺激として利用することは、科学の歴史上ありえないこととされてきた。本研究では、金属と配位子の d-p 共役に基づく配位平面の折れ曲がりと平面化の制御が音響によって行える原理を見出し、これを用いて対面する 2 枚の配位平面間の分子内スタッキングと分子間スタッキングの制御を行うことにより、秒単位の音響照射で安定溶液が瞬間的に分子集合を起こすことをあきらかにした(式1)。



この原理は、同一温度において永久安定であった溶液が秒単位の音響照射で瞬時にゲル化するという、これまで人類が一度も遭遇したことがない、相転移(図1)を可能にした。この安定溶液の瞬時ゲル化は、多くの溶媒で可能であり、錯体さえ溶解する条件であれば相当量の水を含んでも問題なく機能を発現することがわかった。またこのゲル化は、超音波と呼ばれる周波数帯域は必須ではなく、可聴帯域の上限である20kHz近辺が40kHz近辺の帯域の、10倍以上の速度でゲル化が進行することが示された。まさに人間の耳に聞こえる音で集まる分子であることを強く示唆する結果を得た。

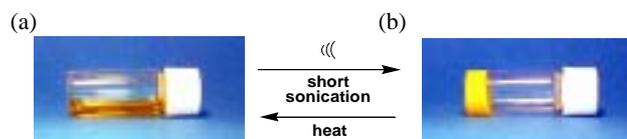


Figure 1. Pictures of *anti-1a* in acetone at 293 K. (a) A long-lived, stable solution under non-sonication conditions. (b) A gel just after sonication (0.45 W/cm^2 , 40 kHz) for 3 sec.

(2) 新しい集合様式とそれに基づくブロック共集合、交互共集合への展開

さらに、機構の詳細な検討より、このゲル化が、(1)超音波照射によるヘテロキラル 2 量体による開始反応(selflock interlock 変換) (2)その後起こるヘテロキラル連鎖集合による成長反応によって構成される、いわばこれをもってこそ集合重合“aggregation polymerization”と呼ぶべき、新しい形式の集合反応(図2)で進行することを明らかにした。次いで、この反応が停止反応のないリビング性を持って進行することをあきらかにし、その応用の一例として少量のゲルの添加によって開始される新形式のスイッチングゲル化を開拓した。さらにこの手法で初期開始ゲル化剤とし

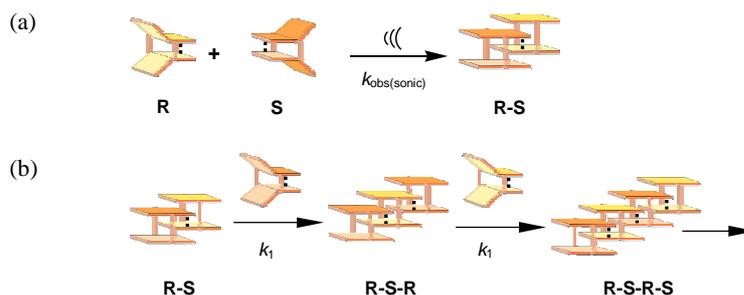


Figure 2. Proposed mechanism of the sonication-responsive aggregation polymerization. (a) Initiation step. (b) Propagation step.

て会合能の低い同様錯体を用いた場合、会合能の低い錯体の集合体(AAAAA)に、会合能の高い錯体 B が集合するブロック共集合(AAAAABBBBB)が進行することを明らかにした。また、集合分子としてパラジウム錯体と異種錯体を同時に用いた場合には、超音波照射によって上記の集合が交互に起こる交互共集合(ABABABABAB)という新現象を見出した。

(3) その他: 2 核シアノカルバニオン錯体の動的挙動

本研究者は、これ以外に当該テーマの範疇で、炭素炭素結合形成触媒の中間体として重要な多核金属シアノカルバニオン錯体の動的挙動の研究を行い、JACS 発表を JST 名で果たしている。

5 自己評価:

当初の具体的目標と公約が回転制御による分子時計の構築であったことを鑑みれば、この目的は、研究期間中では全く達成されなかったという結論をひくべきである。しかし、当初の目的を d-p 共役の制御に基づく機能制御と広く捉えた場合、ここに述べたすべての現象は、これまでの

分子集合において想像の範囲を超えており、その新規性と有用性は極めて高く、標記目的は相応以上の成果を持って達成したと自己評価する。技術員の郡氏は、本研究を主として発展させた立役者であり、またポスドクの野阪氏(群馬大学工学部助手内定)は、新集合重合への展開に大きな役割を演じた。2名の優秀研究者自身の力が大きい、マネージメントに関しては結果として成功であると断言できる。最初の1年間の格闘の上、上記のテーマが浮かび上がりこの世界を構築するために使用した2年間は誠に濃密であり、その学問的意味を確定させるために、2年で見切り発射論文を作成する方針は全くなかった。関連論文を1報すら出さず、この報告書を書く事態に関しては、当該テーマを遂行する上では最初から覚悟の上のことであり、また特許戦略上も必須であったと考えている。これに関して当人は、間に合った安堵感と「さきがけ」にふさわしい短期勝負をあえて仕掛けて、特許出願レベルでの完全新成果を収めたことに大きな満足感、そしてそれを遂行した研究員、見守っていただいた多くの方々に多大な感謝を感じている。現在投稿中の第1論文を含めて今後いくつかの関連論文での情報発信を行っていくことを約束したい。

6 研究総括の見解:

2重板状配位子をもつ金属錯体が、溶液状態で超音波照射することにより、ゲル化するという従来想像もされていなかった現象を見出した。超音波を入力として、ゲル化ないしゲル化で引起される事象を出力とする系は、非常に興味深く、今後新しいサイエンスと新しいテクノロジーの発展が期待される。なお、外部発表しないで知見の蓄積を行っているが、さきがけ研究で特に本領域で推奨している研究の進め方であり、ハイインパクト発表への1つの方法として期待される。

7 主な論文等:

論文

Naota, T.; Tanna, A.; Kamuro, S.; Murahashi, S.-I. Mechanism of the Interconversions between C- and N-Bound Isomers of Transition Metal α -Cyanocarbanions, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6842-6843.

特許

1. ゲル化剤及びその製造法、直田 健、郡 弘、日本国特許、出願 2002-064487
2. ゲル化制御剤及びゲル化制御方法、直田 健、郡 弘、日本国特許、出願 2004-090645
3. ゲル化制御剤及びゲル化制御方法、直田 健、郡 弘、PCT特許、3月25日出願

研究課題別評価

1 研究課題名: DNA-ドラッグ間相互作用の精密制御

2 研究者氏名: 中谷和彦

グループメンバー: 小堀哲夫:平成 14 年 4 月 1 日～平成 14 年 9 月 30 日
萩原伸也:平成 15 年 4 月 1 日～平成 15 年 5 月 31 日
Peng Tao:平成 15 年 9 月 1 日～平成 17 年 3 月 31 日
萩原正規:平成 16 年 10 月 16 日～平成 17 年 3 月 31 日

3 研究の狙い:

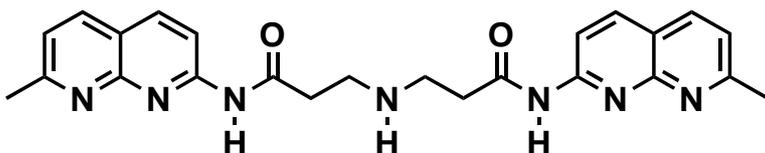
ヒトの遺伝子配列がほぼ明らかにされ、遺伝子科学の研究は急速に進展している。その具体的な成果の一つとなる「標的遺伝子のドラッグによる発現制御」、即ち遺伝子の複製、転写、翻訳の阻害あるいは活性化を実現するには、DNA配列を高精度に認識、結合するドラッグが必要である。しかし、「遺伝子の配列情報を基に、ドラッグを分子設計する」ことは、現在の有機化学のレベルでは不可能に近い。飛躍的な技術革新が続く遺伝子科学に追いついていくには、有機化学研究における技術的、概念的ブレイクスルーが不可欠である。我々は精密有機化学レベルでのドラッグとDNAの反応、認識に関する研究から、核酸塩基と相補的な水素結合部位を持つ擬似塩基の二量体を用いて、世界で初めてミスマッチDNAの認識に成功した。本研究では、我々が世界に先駆けて発見した擬似塩基二量体を用いるミスマッチ塩基対の認識モチーフを、ワトソン-クリック型G-C、A-T塩基対に拡張、一般化し、DNA塩基配列認識の新手法として完成させ、遺伝子科学における有機化学のさらに高次のブレイクスルーを目指した。

4 研究の成果:

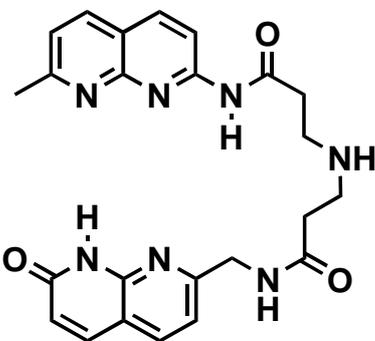
1) 新規な遺伝子変異(一塩基多型)の検出法を開発した。

具体的には、DNAミスマッチ塩基対を認識する分子の開発を行い、先に見出していたG-Gミスマッチ認識分子に加えて、G-AとC-Cミスマッチ認識分子の開発に成功した。

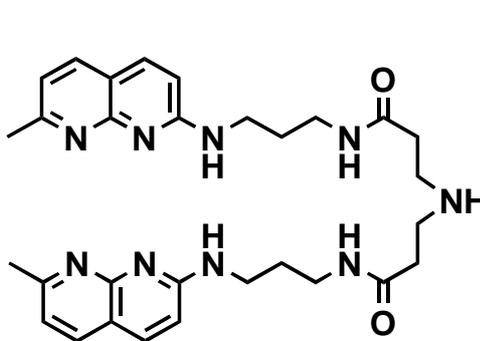
G-Gミスマッチ認識分子



G-Aミスマッチ認識分子



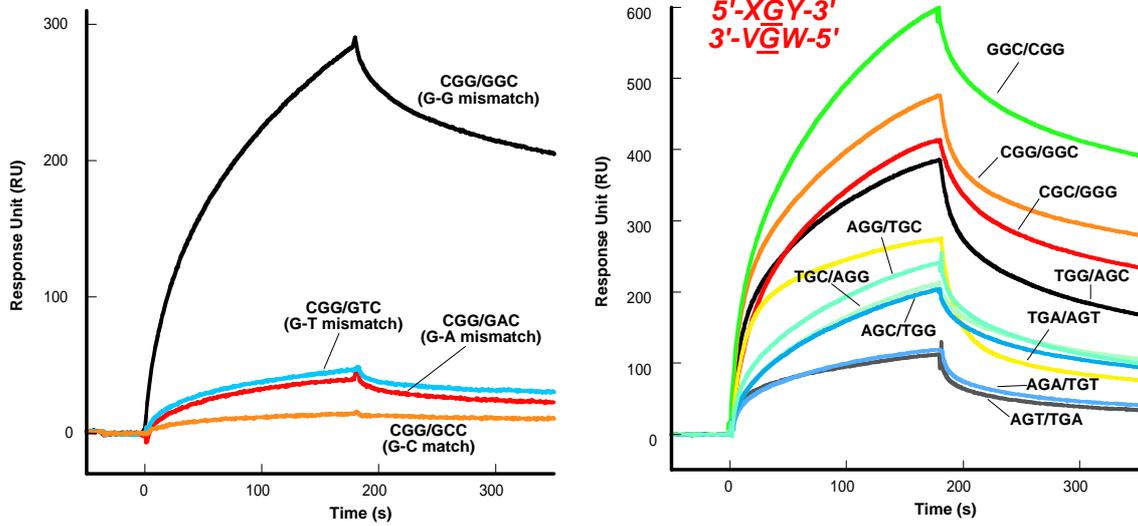
C-Cミスマッチ認識分子



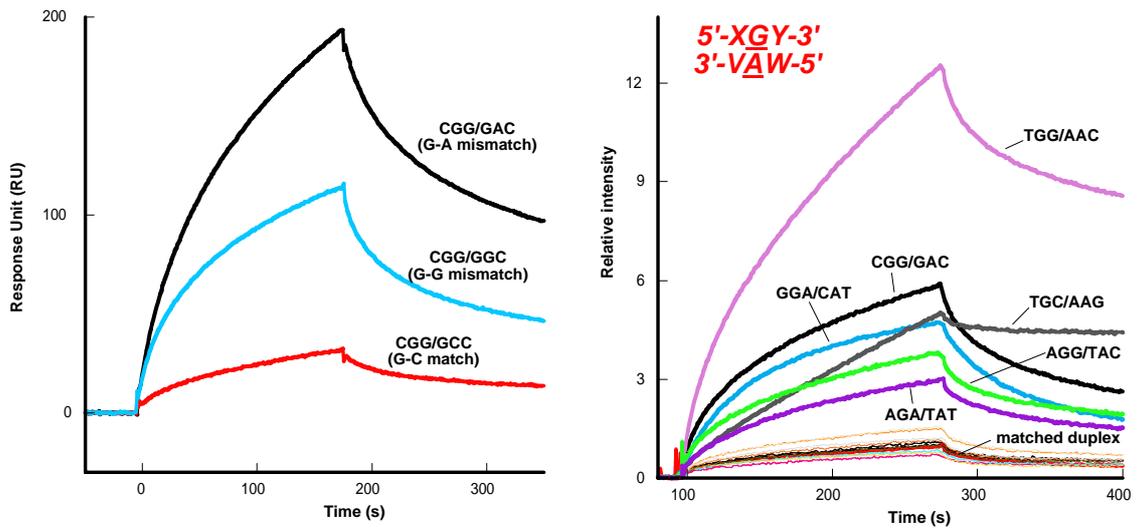
2) ミスマッチ認識表面プラズモン共鳴センサーの開発

上記ミスマッチ認識分子を表面プラズモン共鳴 (SPR) センサー上に固定化し、DNA 二本鎖中のミスマッチを検出するセンサーの作成に成功した。

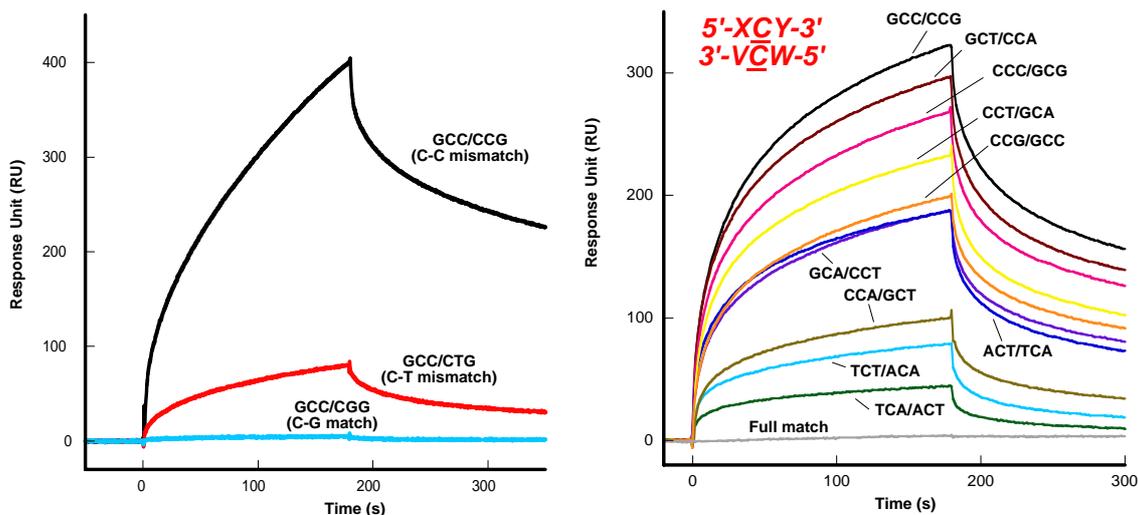
2 - 1) G - Gミスマッチ認識分子固定化 SPR センサーによる G - Gミスマッチ検出



2 - 2) G - Aミスマッチ認識分子固定化 SPR センサーによる G - Aミスマッチ検出



2 - 3) C - Cミスマッチ認識分子固定化 SPR センサーによる C - Cミスマッチ検出



3) RNA - タンパク結合阻害分子の開発

HIV - 1のRevタンパクとの相互作用に重要な役割を果たすHIV - 1 mRNAの特異構造 (RRE) に結合する分子を開発し、Rev - RRE 結合阻害分子が分子設計できることを実証した。

4) ミスマッチ認識分子がDNAの繰り返し構造に結合することを見出した。

重篤な遺伝子疾患であるトリプレットリピート病の原因遺伝子が形成する特異なヘアピン構造に、ミスマッチ認識分子が結合することを示し、トリプレットリピート病の発症予測に役立つプローブやセンサーの開発、治療薬剤の分子設計指針を初めて示した。また、テロメア配列にヘアピン構造を誘起することを確認し、抗癌剤のリード化合物を提案した。

5 自己評価:

当初の研究目標としてワトソン・クリック塩基対 (A - T, G - C) の認識を設定し、ミスマッチ塩基対認識分子の複合化によりワトソン・クリック塩基対を試みたが達成できなかった。DNAの安定性が向上するため、分子が結合する最初の取りかかりが無くなったためと考えている。この点に関しては構想レベルから研究を再構築する必要が生じ、本研究期間内に実現できなかったことは残念である。

一方、ミスマッチ認識分子が当初想定していた遺伝子変異の検出にとどまることなく、RNA - タンパク結合阻害やトリプレットリピート配列への結合、テロメア配列への結合など、核酸の重要構造に結合し生物活性を示す化合物分であることが明らかとなった。これらの発見により、有機化学を基盤とした分子設計が遺伝子科学に大きく貢献できることを明示でき、本研究の大きな成果であると考えている。

6 研究総括の見解:

DNA中の塩基対の認識方法に、すでに見出していた方法の効果的な展開がはかられている。特に、ミスマッチ塩基対を認識する分子の設計と開発に成功しており、将来の診断や治療への応用の可能性を開いた。有機化学がDNA科学に大きく寄与できることを示した点が高く評価できる。

7 主な論文等:

7 - 1) 論文

(1) Photochemistry of Benzophenone Immobilized in a Major Groove of DNA: Formation of Thermally Reversible Interstrand Cross-link, Nakatani, K.; Yoshida, T.; Saito, I. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 2118 - 2119

- (2) Suppression of DNA-Mediated Charge Transport by BamH I Binding, Nakatani, K.; Dohno, C.; Ogawa, A.; Saito, I. *Chem. Bio.* 2002, 9, 361-366.
- (3) N²-Phenyldeoxyguanosine: Modulation of the Chemical Property of Deoxyguanosine toward One Electron Oxidation in DNA, Nakatani, K.; Dohno, C.; Saito, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6802-6803.
- (4) Chemically Induced Hairpin formation in DNA Monolayers, Smith, E. A.; Kyo, M.; Kumasawa, H.; Nakatani, K.; Saito, I.; Corn, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6810-6811.
- (5) Guanine of the Third Strand of C.G*G Triplex Serves as an Effective Hole Trap, Dohno, C.; Nakatani, K.; Saito, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14580-14585.
- (6) Induction of a Remarkable Conformational Change in a Human Telomeric Sequence by the Binding of Naphthyridine Dimer: Inhibition of the Elongation of a Telomeric Repeat by Telomerase, Nakatani, K.; Hagihara, S.; Sando, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Maesawa, C.; Saito, I., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 662-666.
- (7) Assessment of the Sequence Dependency for the Binding of 2-Aminonaphthyridine to the Guanine Bulge, Nakatani, K.; Horie, S.; Murase, T.; Hagihara, S.; Saito, I., *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 2347-2353.
- (8) Formation and Destruction of the Guanine Quartet in Solution Observed by Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry, Sakamoto, S.; Nakatani, K.; Saito, I.; Yamaguchi, K., *Chem. Commun.* 2003, 788-789.
- (9) Affinity Labeling of a Single Guanine Bulge, Nakatani, K.; Horie, S.; Saito, I., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 8972-8973.
- (10) Hole Trapping at N⁶-Cyclopropyldeoxyadenosine Suggests a Direct Contribution of Adenine Bases to Hole Transport through DNA, Dohno, C.; Ogawa, A.; Nakatani, K.; Saito, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 10154-10155.
- (11) The SPR Sensor Detecting The Cytosine-Cytosine Mismatches, Kobori, A.; Horie, S.; Suda, H.; Saito, I.; Nakatani, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 557-562.
- (12) Detection of Guanine-Adenine Mismatches by Surface Plasmon Resonance Sensor carrying Naphthyridine-Azaquinolone Hybrid on the Surface, Hagihara, S.; Kumasawa, H.; Goto, Y.; Hayashi, G.; Kobori, A.; Saito, I.; Nakatani, K. *Nucleic Acids Res.* 2004, 32, 278-286.
- (13) Highly Sensitive Detection of GG Mismatched DNA by Surfaces Immobilized Naphthyridine Dimer through Poly(ethylene oxide) Linkers, Nakatani, K.; Kobori, A.; Kumasawa, H.; Saito, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1105-1108.
- (14) Solvent Effects on the Suppression of Oxidative Decomposition of Guanine by Phenyl Group Attachment in DNA, Yokojima, S.; Okada, A.; Yano, W.; Yoshiki, N.; Kurita, N.; Tanaka, S.; Nakatani, K. *J. Phys. Chem. B* 2004, 108, 7500-7505.
- (15) The binding of Guanine-Guanine Mismatched DNA to Naphthyridine Dimer Immobilized Sensor Surfaces: Kinetic Aspects, Nakatani, K.; Kobori, A.; Kumasawa, H.; Goto, Y.; Saito, I. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 3117-3123.
- (16) 2-Ureidoquinoline: a useful molecular element for stabilizing single cytosine and thymine bulges, Kobori, A.; Murase, T.; Suda, H.; Saito, I.; Nakatani, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3431-3433.
- (17) Chemistry challenges in SNP typing, Nakatani, K. *ChemBioChem.* 2004, 5, 1623-1633.
- (18) A new ligand binding to G-G mismatch having improved thermal and alkaline stability, Peng, T.; Murase, T.; Goto, Y.; Kobori, A.; Nakatani, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 259-262.

7-2) 特許

- (1) 「テロメアなどに結合し得る分子、それを用いた方法」
特開2002-30094号
国際出願 PCT/JP01/06150
- (2) 「バルジ塩基検出分子」
特願2002-61945号
- (3) 「ミスマッチ検出分子」
特願2002-61705号
- (4) 「グアニンバルジ修飾分子」
特願2002-62883号
- (5) 「ミスマッチ検出分子およびミスマッチ検出方法、並びにその利用」
特願2003-054674号
- (6) 「ミスマッチ認識分子およびミスマッチ検出方法、並びにその利用」
特願2003-054700号
- (7) 「バルジ塩基認識分子およびバルジ塩基検出方法」
特願2003-054707号
- (8) 「テロメア等に結合し得る分子およびその利用法」
特願2003-054711号
- (9) 「阻害剤」
特願2003-054725号
- (10) 「ミスマッチ検出分子およびそれを用いたミスマッチの検出方法」
特願2003-115609号
- (11) 「プローブの蛍光標識化方法」
特願2003-178902号
- (12) 「核酸のミスマッチ塩基対検出方法」
特願2004-282236号

7-3) 受賞

第二回大阪バイオビジネスコンペ(2002年) 審査員奨励賞

「ミスマッチ検出による SNP(遺伝子の一塩基多型)診断チップの開発」

7-4) 招待講演

- 1) 2002年第75回日本生化学会シンポジウム
「SPR によるミスマッチDNAの検出」
- 2) 2002年第8回機能性ホスト・ゲスト研究会サマーセミナー
「ミスマッチDNAの認識」
- 3) 2002年第5回CREST 計算化学研究会
「Simulation-Aided DNA Chemistry」
- 4) 2002年京都大学工学研究科物質エネルギー化学攻分子特別セミナー
「DNAと有機化学：反応と認識」
- 5) 2002年日本電子マスマユーザーミーティング
「DNAミスマッチ塩基対の認識 ミSNPタイピングへの応用-」
- 6) 2003年第5回生命化学研究会
「DNAの特異構造を認識するドラッグの分子設計」
- 7) 2003年日本薬学会123年会シンポジウム(有機化学のフロンティア)
「ミスマッチ認識リガンドを用いる SNP タイピング」
- 8) 2003年大阪府立大学白鷺セミナー

- 「DNAに結合する有機分子リガンドの分子設計」
- 9) 2003年 JST シンポジウム「生体高分子モデリングの新たな世界」
「ゲノムケミストリーを支える分子設計」
- 10) 2003年第52回高分子討論会
「ミスマッチ検出チップの開発」
- 11) 2003年東京大学工学研究科化学生命工学セミナー
「核酸の特異構造を認識する分子の設計」
- 12) 2003年東京大学薬学研究科
「特異な核酸構造に結合する低分子リガンドの開発」
- 13) 2004年大阪大学産業科学研究所シンポジウム「DNAの機能化学」
「ミスマッチ検出表面プラズモン共鳴センサーの開発」
- 14) 2004年 JST 異分野研究者交流フォーラム「ゲノムケミストリーに基づく総合的遺伝子診断・治療法の新技术創出」
「核酸結合性分子の新機能創出」
- 15) 2004年第4回大阪工業大学バイオベンチャーフォーラム
「ミスマッチ検出表面プラズモン共鳴センサーの開発、
SNP タイピングの新技术」
- 16) 2004年 日本化学会年会特別講演
「ミスマッチ結合リガンドによる SNP 検出法の開発」
- 17) 2004年慶應義塾大学 21世紀 COE プログラム KEIO LCC 講演会
「ミスマッチ検出 SPR センサーの開発、一塩基変異の検出に向けて」
- 18) 2004年 JST・SORST ジョイントシンポジウム(1)
「DNA コンジュゲートケミストリー」
「ミスマッチ認識に基づいた SNPs (遺伝子一塩基多型) 検出センサーの開発」
- 19) 2004年 日本学術振興会 薄膜第131委員会 第221回研究会
「表面プラズモン共鳴による DNA ミスマッチ評価」
- 20) International Symposium on Bioorganic Chemistry 2002 (ISBOC6) (Toronto) August 2002, 「Molecular Design of Mismatch DNA-binding Ligands: Application to the Detection of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)」
- 21) International Conference of Photochemistry 2003 (NARA) July 30, 「The Charge Transport in Duplex DNA containing Hole-Trapping Nucleotide Bases」
- 22) 2nd Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists 2003 (Nagoya) September 23, 「Molecular Design of Ligands Binding to Mismatched Base Pairs in Duplex DNA」
- 23) Tateshina Conference on Organic Chemistry 2003 (Nagano) November 16, 「Small Molecular Ligands Binding to Mismatched DNA」

研究課題別評価

1 研究課題名：有機エレメント 電子系の構築と組織化

2 研究者氏名：山口茂弘

グループメンバー：徐 彩虹(平成 14 年 3 月・平成 16 年 11 月)

3 研究の狙い：

有機電界発光(EL)素子や有機電界効果型トランジスタ(FET)に代表される有機エレクトロニクスは、現在最も脚光を浴びている分野の一つである。この分野の発展の鍵となるのが、発光効率、キャリア移動度、pn 半導体特性制御などの光・電子物性において真に優れた特性をもつ 電子系有機分子の創製である。本研究では、典型元素の特性を活かした分子設計という新たなアプローチにより新 電子系の構築に取り組んだ。これは、典型元素を 共役骨格に組み込んだ分子群を「有機エレメント 電子系」という枠組みで捉え、典型元素の特性を活かした分子設計と新合成法の開発により、従来の C、N、O を中心とした有機化学では実現できない革新的材料の創製に挑戦するというものである。具体的には、典型元素を骨格に導入したラダー型平面有機エレメント 電子系の分子設計、概念的に新しいアセチレン環化反応の開拓とそれを機軸とした一連の有機エレメント 電子系の合成、そして元素の及ぼす効果の解明に重点をおいた物性評価の三項目に取り組み、一連の新規 電子系分子群の創製を達成した。

4 研究成果：

電子系材料の分子設計においてまず重要となるのが、いかに 共役骨格の電子構造を修飾するかという点である。これに対する本研究のアプローチは、 共役骨格に典型元素を組み込み、典型元素と 共役系との軌道相互作用が最も有効に生じる系を創り出すことである。この軌道相互作用を巧く使うことにより、元素の“個性”を引き出すことができる。その鍵構造として、5員環共役ジエンであるヘテロール環に注目し、これを基本骨格とする一連の平面ラダー型 電子系の設計と合成に取り組んだ。本研究で得られた成果は、次の三点にまとめられる。

(1) ケイ素架橋オリゴ(*p*-フェニレンビニレン)の効率的合成法の開発

スチルベン骨格を14族ケイ素を含む2つのヘテロール環構造で固定したケイ素架橋スチルベン、およびこの 共役系をさらに拡張したラダー型ケイ素架橋オリゴ(*p*-フェニレンビニレン)の合成に取り組んだ。アセチレン類の分子内還元的二重環化反応という概念的に新しい反応を見つけ、ケイ素架橋スチルベン類の一般的合成法を確立した。これは、(*o*-シリルフェニル)アセチレン類の形式的な二電子還元を経る極めてシンプルな反応であるが、基質の適切な設計と反応条件の最適化によりほぼ定量的に進行させることが可能である。この反応を基に、拡張ケイ素架橋スチルベン、官能性ケイ素架橋スチルベン誘導体、ケイ素架橋スチルベンを構成単位とする 共役高分子、シラインデンを基本骨格とする 電子系化合物、さらには、Si、C 混合架橋構造をもつラダー型オリゴ(*p*-フェニレンビニレン)類(13 個環が縮合した完全平面ラダー分子の合成を達成、その長さは 2.9 nm に達する)など、多様な化合物群の合成に成功した。

(2) 縮合多環カルコゲン 電子系の合成法の開発

上述の反応の 16 族元素への適用を図る中で、全く新しい形式で進行する環化反応を見つけた。

ビス(*o*-ハロアリール)ジアセチレンを原料とする分子内三重環化反応である。これは、リチウム・ハロゲン交換によりジリチオ化した後に S、Se といった一連の 16 族カルコゲン単体と反応させると、三つの環骨格形成が同時に起こり、ジカルコゲニド結合を含む縮合多環式電子系を与えるという反応である。この方法と、銅を用いた脱カルコゲン反応との組み合わせによりヘテロアセン系分子を容易に合成できる。これまで有機エレクトロニクス分野の有望な材料として注目されながらも合成法の欠如のためにほとんど研究されてこなかった縮合多環ヘテロアセン系分子の初めての一般的合成法といえる。これまでに環が 7 個縮環したヘテロアセンの合成まで達成し、それらの構造特性、光物性、電気化学特性を明らかにしている。また、新たな展開として、ヘテロアセン類の酸化反応に基づいた電子構造修飾により、*p* 型から *n* 型への特変換が可能であることも示した。

(3) ラダー型 電子系の構造解析と光物性に及ぼす元素効果の解明

合成した一連のラダー型電子系の結晶構造解析を行い、各々の系の構造的特徴を明らかにした。特に、ケイ素上に長鎖アルキル基を導入したケイ素架橋スチルベン誘導体が共役平面に対し直交したアルキル鎖部分の自己組織化により、特異なパッキング構造を結晶中で形成することを明らかにした。また、ケイ素架橋スチルベン誘導体の光物性評価から、ケイ素の光物性に及ぼす顕著な効果を明らかにした。例えば、スチルベンという最も基本となる構造において、炭素架橋体では可視領域に全く蛍光を示さないのに対し、ケイ素架橋体では強い青色発光を示す。これは、蛍光寿命測定、分子軌道計算などの検討の結果、ケイ素の軌道の寄与により電子系の最低空軌道(LUMO)のエネルギー準位が著しく低下するためであることが明らかとなった。このように典型元素を導入することにより、特異な構造、物性をもつ電子系の構築が可能となる。

5 自己評価:

本研究プロジェクトでは、有機エレクトロニクス分野の基盤材料となりうる真に優れた電子系材料の開発を目的に、“有機エレメント 電子系”という新たな物質群の開発に取り組んだ。究極かつ個性ある電子系材料の創出を目指し、当初設計したいくつかの分子群の中でも、特にラダー型平面電子系の合成に重点を置き、その方法論の開拓から検討した。その中で、(*o*-シリルフェニル)アセチレン類の分子内還元的二重環化反応を見だし、ケイ素架橋オリゴ(*p*-フェニレンビニレン)類の合成を達成した。さらに、この方法論の 16 族元素への展開を検討する中で、ビス(*o*-ハロアリール)ジアセチレンの分子内三重環化反応というもう一つの新環化反応を見だし、縮合多環カルコゲン電子系分子群の創製を達成した。当初の計画を越える発展的展開ができたものと考えている。今回得られた成果は、典型元素化学と応用物理の間に位置する“機能典型元素化学”という新融合領域の礎になるものであり、今回開発した方法論の他の元素への展開や、得られた電子系分子群の有機エレクトロニクスへの応用により、さらにこの化学を展開できるものと考えている。

6 研究総括の見解:

有機構造化学、理論化学、合成化学より出発し、多くの優れた成果を生みだしつつ、物性、電子材料まで研究の枠を拡げ、有機ELとして実用化まで達成した点、極めて高く評価できる。世界にさきがけて新しい研究のスタイルを示した。

7 主な論文等:

論文

- 1) Ladder Oligo(*p*-phenylenevinylene)s with Silicon and Carbon Bridges, C. Xu, A. Wakamiya, and S. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- 2) A Key Role of Orbital Interaction in the Main Group Element-Containing π -Electron Systems, S. Yamaguchi and K. Tamao, *Chem. Lett. (Highlight Review)*, **34**, 2-7 (2005).
- 3) Ladder Bis-Silicon-Bridged Stilbenes as a New Building Unit for Fluorescent π -Conjugated Polymers, C. Xu, H. Yamada, A. Wakamiya, S. Yamaguchi, and K. Tamao, *Macromolecules*, **37**, 8978-8983 (2004).
- 4) General Silaindene Synthesis Based on Intramolecular Reductive Cyclization: Synthesis of New Fluorescent Silicon-Containing π -Electron Systems, C. Xu, A. Wakamiya, and S. Yamaguchi, *Org. Lett.*, **6**, 3707-3710 (2004).
- 5) All-anti Pentasilane: Conformation Control of Oligosilanes Based on Bis(tetramethylene)-Tethered Trisilane Unit, H. Tsuji, A. Fukazawa, S. Yamaguchi, A. Toshimitsu, and K. Tamao, *Organometallics* **23**, 3375-3377 (2004).
- 6) First Br₄ four Centre-Six Electron and Se₂Br₅ Seven Centre-Ten Electron Bonds in Nonionic Bromine Adducts of Selenanthrene, W. Nakanishi, S. Hayashi, S. Yamaguchi, and K. Tamao, *Chem. Commun.*, 140-141 (2004)
- 7) Bis-Silicon-Bridged Stilbene Homologues Synthesized by New Intramolecular Reductive Double Cyclization, S. Yamaguchi, C. Xu, and K. Tamao, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 13662-13663 (2003)
- 8) *Endo-Endo* Mode Intramolecular Reductive Cyclization of Cyclic 1,2-Bis(silylethynyl)benzenes, S. Yamaguchi, M. Miyasato, and K. Tamao, *Chem. Lett.*, **32**, 1104-1105 (2003).
- 9) The Double *N*-arylation of Primary Amines: A New Synthetic Strategy toward Multi-substituted Carbazoles with Unique Optical Properties, K. Nozaki, K. Takahashi, K. Nakano, T. Hiyama, H.-Z. Tang, M. Fujiki, S. Yamaguchi, and K. Tamao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 2051-2053 (2003)
- 10) Molecular Design of Colorimetric and Ratiometric Fluorescent Chemosensor with Triple Emission Changes: Fluoride Ion Sensing by a Triarylborane-Porphyrin Conjugate, Y. Kubo, M. Yamamoto, M. Ikeda, M. Takeuchi, S. Shinkai, S. Yamaguchi, and K. Tamao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 2036-2040 (2003)
- 11) Dibenzoborole-Containing π -Electron Systems: Remarkable Fluorescence Change Based on the ON/OFF-Control of the p_{π} - π^* Conjugation, S. Yamaguchi, T. Shirasaka,

- S. Akiyama, and K. Tamao, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8816-8817 (2002).
- 12) Synthesis, Structures, and UV-visible Absorption Spectra of Tri(9-anthryl)bismuthine Derivatives, S. Yamaguchi, T. Shirasaka, and K. Tamao, *Organometallics*, **21**(12), 2555-2558 (2002).
 - 13) A New Approach to Photophysical Properties Control of Main Group Element π -Electron Compounds Based on the Coordination Number Change, S. Yamaguchi, S. Akiyama, and K. Tamao, *J. Organomet. Chem. (Special Issue: Frontiers in Organometallic Chemistry)*, **652**, 3-9 (2002).
 - 14) Cross-Coupling Reactions in the Chemistry of Silole-Containing π -Conjugated Oligomers and Polymers, S. Yamaguchi, K. Tamao, *J. Organomet. Chem. (Special Issue: Cross-Coupling)*, **653**(1-2), 223-228 (2002).
 - 15) The Coordination Number-Photophysical Properties Relationship of Trianthrylphosphorus Compounds: Doubly Locked Fluorescence of Anthryl Groups, S. Yamaguchi, S. Akiyama, and K. Tamao, *J. Organomet. Chem. (Special Issue: Main Group Chemistry)*, **646**, 277-281 (2002).

特許

- 1) 特願 2004-068039・含カルコゲン縮環多環式有機材料,およびその製造方法・山口茂弘, 岡本敏宏・科学技術振興機構・2004年3月10日
- 2) 特願 2003-378923・多環縮環型 共役有機材料,その合成中間体,多環縮環型 共役有機材料の製造方法,および,多環縮環型 共役有機材料の合成中間体の製造方法・山口茂弘, 徐 彩虹・科学技術振興機構・2003年11月7日
- 3) PCT/JP03/10538・多環縮環型 共役有機材料,およびその合成中間体,並びに多環縮環型 共役有機材料の製造方法・山口茂弘, 徐 彩虹, 玉尾皓平・2003年8月21日

受賞

2002年3月 日本化学会進歩賞.

招待講演

- 1) 機能典型元素化学: 材料科学を指向した分子設計, 山口茂弘, 第12回理論化学シンポジウム, 滋賀, 平成16年9月12-14日(招待講演)
- 2) 元素をいかに使うか・有機エレクトロニクス材料の新分子設計, 山口茂弘, 第18回分子構造若手夏の学校, 仙台, 平成16年9月4-6日(招待講演)
- 3) 新有機エレクトロニクス材料への典型元素アプローチ, 山口茂弘, 有機金属若手の会, 京田辺, 平成16年7月15-17日(招待講演)
- 4) 典型元素を鍵とする機能性有機材料の創製, 山口茂弘, OMセミナー, 名古屋大学, 平成16年6月28日(招待講演)
- 5) 元素の特性を活かした有機材料開発, 山口茂弘, 東大21COEセミナー, 平成16年5月1日(招待講演)
- 6) 機能性典型元素化学: 典型元素架橋スチルベンの合成と光物性, 山口茂弘, 京都大学

- 元素化学セミナー，京都，平成 16 年 1 月 19 日（招待講演）
- 7) 機能性エレメント 電子系の化学，山口茂弘，東工大資源化学研究所セミナー，平成 15 年 12 月 3 日（招待講演）
 - 8) 元素をいかに使うか・有機エレメント 電子系の化学，山口茂弘，第 9 回機能性ホストゲスト化学研究会，博多，平成 15 年 8 月 21 日-22 日（招待講演）
 - 9) 13, 14, 15 族典型元素を含む機能性 電子系の設計と合成，山口茂弘，玉尾皓平，化学研究所発表会，京都大学化学研究所，平成 14 年 12 月 6 日（依頼講演）
 - 10) 典型元素を鍵とする機能性 電子系材料の設計，山口茂弘，分子研研究会，岡崎，平成 14 年 11 月 29 日-12 月 1 日（招待講演）
 - 11) 材料科学を指向した有機元素化学，山口茂弘，高分子学会東海支部夏季合宿，高分子学会東海支部、東海高分子研究会，愛知，平成 14 年 8 月 2-3 日（招待講演）
 - 12) 有機エレメント 電子系の化学，山口茂弘，甲南大学理工学部化学セミナー，神戸，平成 14 年 7 月 27 日（招待講演）
 - 13) 13, 14, 15 族典型元素を含む機能性 電子系の創製，日本化学会第 81 春季年会，山口茂弘，早稲田大学，東京，平成 14 年 3 月 26-29 日（受賞講演）
 - 14) 有機エレメント 電子系の機能化，山口茂弘，分子研研究会「無機金属化学の展望-全元素化学を目指して」，分子科学研究所，岡崎，平成 14 年 1 月 28-29 日（招待講演）

研究課題別評価

1 研究課題名: 機能性ナノ錯体の創製

2 研究者氏名: 山口 正

グループメンバー: 濱口智彦(H14.2.1 から H.17.3.31)

井頭(神山)麻子(H15.4.1 から H.16.3.31)

3 研究の狙い:

金属錯体は金属イオンの多機能・多様性から光化学, 磁性, 電気化学等, およびそれらの複合物性を持つことが期待でき, また, 有機配位子の設計性などから多彩な大きさや構造を持つナノ分子(多核錯体, クラスタ錯体, 錯体オリゴマー等)を作ることが出来る。本研究では機能性を有するナノサイズの金属錯体を合成することを目的とし, 以下に示す3つの項目について重点的に研究を進めた。

(A) 金属多核錯体をユニットとした dendritic 型多量体: 酸化還元活性を有するルテニウム三核錯体, $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{RCOO})_6(\text{L})_3]^+$ の多量体を合成し, 多電子移動系を構築しその機能を評価する。

(B) 金属クラスタ錯体からなる単分子磁石: 磁気異方性の大きな常磁性の金属クラスタ錯体を集積させた錯体を合成し, 比較的高温で働く単分子磁石の創製を目指す。

(C) 供与型金属-金属結合に基づく錯体の多核化と電導性: 比較的容易に金属-金属間結合を形成できる供与型金属-金属結合に着目し, 金属-金属結合によって多核錯体や一次元鎖化合物を合成する。一次元鎖化合物についてその電導性を評価する。

4 研究成果:

項目(A)に関しては, ルテニウム三核錯体をピリジンで連結した dendritic 型多量体および, ピラジン架橋の直鎖型多量体について研究を行った。まず, dendritic 型多量体については, 直径約 9nm になる第三世代の dendritic である 22 量体の合成に成功した。各ユニットは同じ電位で酸化還元が起こることから, この dendritic は一度に 22 個の電子をやりとりすることができる。また, 同様な dendritic 型の多量体を合成しそこに触媒活性部位となる Co ポルフィリンを導入した化合物を合成し, これが酸素の四電子還元反応を触媒出来ることを明らかにした。このことは, dendritic (dendritic) 型多量体が“電子プール”としての機能を果たすことを示している。また, dendritic の周辺ユニットに配位している末端配位子を電子供与性の dimethylaminopyridine に換え, 中央部の Ru₃ ユニットを安息香酸イオン架橋の Ru₃ ユニットにすることにより, 電位勾配を持つ第二世代の dendritic (十量体) の合成に成功した。

各ユニットに配位している末端配位子を適切に選択した直鎖型のピラジン架橋ルテニウム三核錯体の四量体を合成しこの四量体が設計通り, 14 段階 15 電子の酸化還元挙動を示すことも明らかにした。さらに, ルテニウム三核錯体の非対称なピラジン架橋二量体を合成し, その電解赤外スペクトルの線形解析から骨格間混合原子価状態における分子内電子移動速度等を決定し, ルテニウム三核骨格間の電子移動が十分に早いことを明らかにした。この錯体は非対称であることから骨格間混合原子価状態には二種類の電荷移動異性体が存在することが予測されるが, このことを直接的に観測し, マイナーな異性体が予測よりもかなり多く存在していることを明らかにした。これは, これまで用いられてきた Marcus-Hush のモデルが詳細な点において適切でないことを示していた。

項目(B)に関しては, ルテニウム複核クラスタ錯体, $[\text{Ru}_2(\text{chp})_4]^+$ (Hchp = 6-chloro-2-hydroxypropodone), をヘキサシアノメタル酸イオン上に集積した。中心金属イオンが Fe^{II}, Ru^{II} のものについては構造解析を行い, 直径が 2nm の巨大な分子であることを確認した。また, その他にも中心金属イオンが Cr³⁺, Co³⁺ のものなど合成に成功したが, 中心金属イオンが反

磁性であったり、常磁性であってもルテニウム複核ユニットと中心金属イオンとの間の磁氣的相互作用が弱く、また、全体の対称性が高いために目的とした単分子磁石の合成には至らなかった。今後は、より磁氣的相互作用が強いと考えられるハロゲン化物イオンを架橋配位子とし、球対称ではない錯体を合成する必要があると考えられる。

項目(C)に関しては、供与結合型白金・金属結合を有するクラスター錯体の合成に成功した。金属・金属間結合を有する $[\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4]$ の二つの axial 位に白金錯体を配位させ四核錯体、 $[\{\text{Pt}(\text{hppy})_2\}\{\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4\}\{\text{Pt}(\text{hppy})_2\}]$ (Hhppy = phenylpyridine), や同様な骨格が白金上の配位子である thienylpyridine (Hthpy) の S 原子により繋がった一次元鎖錯体、catena- $[\{\text{Pt}(\text{thpy})_2\}\{\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4\}]$ を合成することができた。また Cd^{2+} をアクセプターとして、四核錯体、 $[\{\text{Pt}(\text{dbbp})(\text{en})\text{CdX}\}_2(\cdot\text{-X})_2]$, $[\{\text{Pt}(\text{thpy})_2\text{CdX}\}_2(\cdot\text{-X})_2]$ (H_2dbbp = 4,4'-Di-(*t*-butyl)biphenyl; X = Cl, Br, I) を合成した。この錯体において Pt-Cd 間には強い供与結合型金属・金属結合が見られたが中央の Cd 間には結合は見られなかった。また、これらのうちのいくつかの化合物は原料とした白金錯体よりも強い発光を示すことが明らかになった。

また、 $[\text{Pt}(\text{dbbp})(\text{L})]$ (L = bipyridine derivative)と AgSbF_6 から Pt Ag Pt 型の一次元鎖錯体を数種類合成することが出来た。この錯体はこれまで得られていた一次元鎖錯体と異なり溶媒の喪失は見られなく、電気伝導度の測定が容易に行うことができた。しかし、いずれの化合物も絶縁体であり、また、部分酸化あるいは光照射を行ったが電気伝導性を示さなかった。

5 自己評価:

ナノサイズの大きさの金属錯体の集積体を、ある程度自在に制御して合成することが出来たことに関してはある程度評価できる。しかし、機能性の発現に関しては、不十分な結果となった場合が多い。例えば、電子プール機能を有する dendrimer に関した触媒機能を有する化合物は合成できたがその効率は低く、対象とした反応もそれ程有用性の高い多電子移動反応ではなかった。今後、電位勾配を有する dendrimer や、他の触媒活性部位の導入を行う必要がある。項目(B)に関しては、当初目的とした単分子磁石としての性質を示す錯体の合成に至らなかったのは残念であった。しかしこれらのユニットを用いた合成法に関する程度の知見が得られたことは評価できる。供与結合型金属・金属結合を有する錯体に関しても、多数の錯体を合成することができたが、電気伝導性を有する一次元鎖錯体が得られなかったことは残念である。しかし、研究期間の最後の期間に見出されたため詳細に研究できなかったが、供与結合型金属・金属結合を有する錯体が発光については多少評価できる。すなわち、比較的量子収率の大きな白金錯体がある種の供与結合型金属・金属結合を形成した場合、その発光が数倍になっており、今後、有機 EL 素子のリン光発光材料としての応用が期待できるからである。以上のように機能発現に関しては不十分であり、今後さらに研究を進めていく必要があると考えられる。

6 研究総括の見解:

合成的手法によって金属錯体の持つ大きな可能性を示した点は高く評価できる。未知の領域で多様な新しい型の錯体の合成に成功している。現在のところ、期待されるような優れた物性を有する系を見出していないが、もとよりハイリスクハイインパクト型研究であり、この結果も想定内のことである。金属錯体化学の進むべき方向の1つを示した意義は大きい。

7 主な論文等:

論文:

- 1) Observation and Dynamics of "Charge-Transfer Isomers", T. Ito, N. Imai, T. Yamaguchi, T. Hamaguchi, C. H. Londergan, C. P. Kubiak, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1376-1381.
- 2) An Unbridged Platinum(III) Dimer with Added Chloro Ligands in Equatorial Sites,

[Pt₂Cl₂(hppy)₄] (Hhppy = phenylpyridine), Synthesized by an Oxidation with Aurous Complex, T. Yamaguchi, O. Kubota and T. Ito, *Chem. Lett.*, **2004**, *33*, 190-191.

3) Tetramer of Oxo-Centered Triruthenium Complexes Possessing Reversible 14 Step 15 Electrons Redox Processes, T. Hamaguchi, H. Nagino, K. Hoki, H. Kido, T. Yamaguchi, T. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press. (BCSJ 賞)

特許 なし

受賞 なし

招待講演:

- 1) 「供与型金属 金属結合形成による新規骨格構造の形成」錯体化学討論会ミニシンポジウム, 東京, 2002年10月2日
- 2) 「供与型金属 金属結合形成による新規骨格構造の形成」名古屋大学21世紀COE無機化学若手研究会, 名古屋, 2003年1月10日

研究課題別評価

1 研究課題名：重縮合における分子量と分子量分布の制御

2 研究者氏名：横澤 勉

グループメンバー：棚谷 綾(平成 14 年 4 月～平成 15 年 3 月)

金 善郁(平成 14 年 4 月～平成 15 年 12 月)

鈴木幸光(平成 15 年 4 月～平成 16 年 5 月)

3 研究の狙い：

ポリアミドやポリエステルのような高分子は水やアルコールが脱離して縮合する重縮合によって作られている。しかしながらモノマーおよび反応途中に生成するオリゴマーがそれぞれ無秩序に反応するため種々の分子量のポリマーが生成する。本研究ではモノマーが開始剤およびポリマー末端に選択的に反応する重縮合を開発し、分子量のそろったポリアミド、ポリエステル、ポリエーテルなどの縮合系高分子およびそれらを含むアーキテクチャーを合成することを目的とした。

4 研究成果：

重縮合における分子量と分子量分布の制御を連鎖重合で進行する重縮合(連鎖重縮合)によって検討した。その結果、連鎖重縮合を行う3つのアプローチ、すなわち(1)共鳴効果を利用する方法、(2)誘起効果を利用する方法、そして(3)重合触媒移動法を開発できた。この3つのアプローチによって合成された分子量分布の狭い縮合系高分子を図1に示す。特に触媒移動型連鎖重縮合では、触媒がない限りモノマーどうしの反応は起こらないため、分子量の高い領域まで分子量が制御できた。前二者は常に成長末端へのモノマーの反応とモノマーどうしの反応の競争となるため制御できる分子量に限界があった。したがって触媒移動型重合アプローチのほうが連鎖重縮合として進化しており、次世代連鎖重縮合としてさらに展開されるものと思われる。

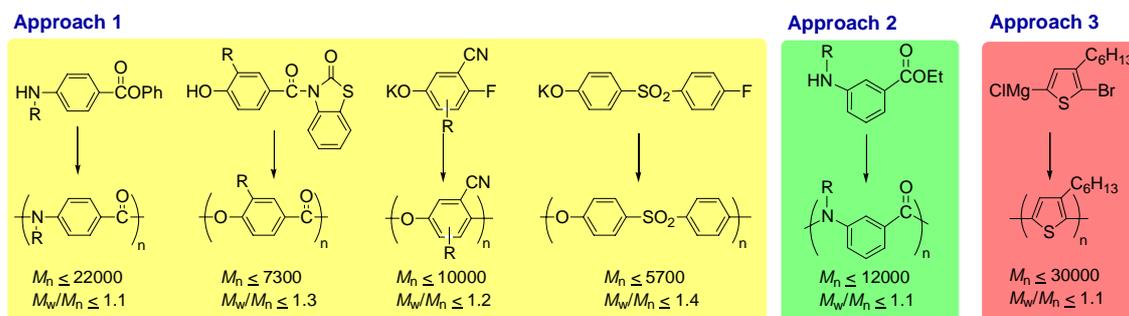
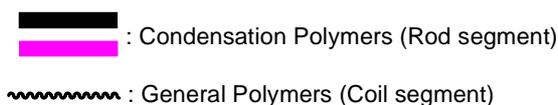


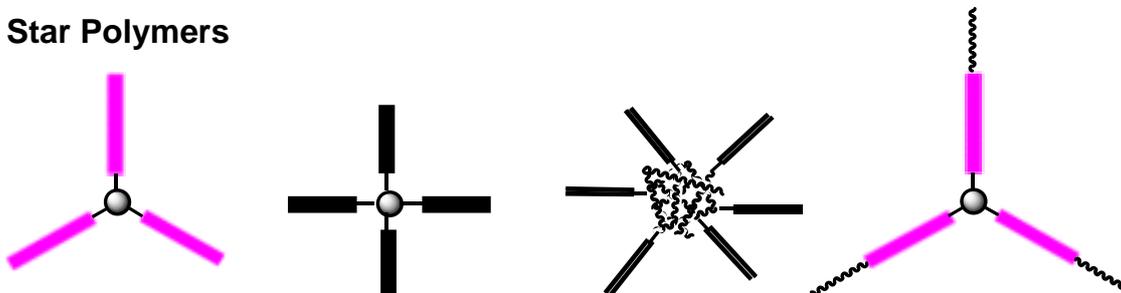
図1 連鎖重縮合によって得られる縮合系高分子

さらにこの連鎖重縮合法によって縮合系高分子を含むアーキテクチャーが可能になったことからより多種類のブロック共重合体や星型ポリマーを合成した。その形式図を図2に示す。さらにこれまでのコイル状共重合体では見られなかった自己組織化現象を見だし、生体材料のような自己組織化に基づく階層構造を持つナノまたはマイクロ材料の開発に応用できるものと考えている。

Block Copolymers



Star Polymers



Graft Copolymers



Comb-like Polymers



図2 縮合系高分子を含むアーキテクチャー

5 自己評価:

研究を開始した時点では、上記研究成果で述べたアプローチ1によってどれだけ多くの種類の縮合系高分子の分子量制御ができるか、およびそれらの縮合系高分子を含むアーキテクチャーの合成と自己組織化を計画して予定通りに進めることができた。そして研究途中にアプローチ2と3を見出すことができたのは単に分子量を制御できる縮合系高分子の幅が広がっただけではなく、当初計画していなかった連鎖重縮合の新しい方法論を提唱できた点で大きな成果であると思われる。特にアプローチ3の触媒移動型連鎖重縮合は有機金属化学においてもまだ見出されていなかった触媒の新しい特質を提示することができた。

6 研究総括の見解:

従来の重縮合手法での限界を破るべく、新しい方法論に基づく重縮合研究を行った。特に、共鳴効果の利用、誘起効果の利用を設計指針とした系が分子量分布の狭い縮合系高分子を得る優れた方法であることを示した。さらに、新しいアプローチとして触媒移動型連鎖重縮合法を提唱し、その有効性を示した点が高く評価される。これらの方法の適用できる系の拡大が今後の課題である。

7 主な論文等:

原著論文

- 1) T. Yokozawa, T. Taniguchi, Y. Suzuki, and A. Yokoyama: Chain-Growth Polycondensation of Monomer Consisting of Two Aromatic Rings. Synthesis of Well-Defined Poly(ether sulfone) from 4-Fluoro-4'-Hydroxydiphenyl Sulfone; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **40** (20) 1965-1974 (2002).
- 2) T. Yokozawa, M. Ogawa, A. Sekino, R. Sugi, and A. Yokoyama: Chain-Growth Polycondensation for Well-Defined Aramide. Synthesis of Unprecedented Block Copolymer Containing Aramide with Low Polydispersity; *J. Am. Chem. Soc.*, **124** (51) 15158-15159 (2002).

- 3) R. Sugi, Y. Hitaka, A. Sekino, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Bidirectional Propagation of Chain-Growth Polycondensation. Its Application to Poly(ethylene glycol)-Aromatic Polyamide- Poly(ethylene glycol) Triblock Copolymer with Low Polydispersity; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **41** (9) 1341-1346 (2003).
- 4) A. Yokoyama, K. Iwashita, K. Hirabayashi, K. Aiyama, and T. Yokozawa: Investigation of Aromatic Polyester Synthesis by Chain-Growth Polycondensation Method; *Macromolecules*, **36** (12) 4328-4336 (2003).
- 5) Y. Suzuki, S. Hiraoka, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Chain-Growth Polycondensation for Aromatic Polyethers with Low Polydispersities. Living Polymerization Nature in Polycondensation; *Macromolecules*, **36** (13) 4756-4765 (2003).
- 6) Y. Suzuki, S. Hiraoka, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Chain-Growth Polycondensation of Potassium 3-Cyano-4-fluorophenolate Derivatives for Well-Defined Poly(arylene ether)s; *Macromol. Symp.*, **199**, 37-46 (2003).
- 7) T. Yokozawa, M. Ogawa, A. Sekino, R. Sugi, and A. Yokoyama: Synthesis of Well-Defined Poly(*p*-benzamide) from Chain-Growth Polycondensation and Its application to Block Copolymers; *Macromol. Symp.*, **199**, 197-208 (2003).
- 8) R. Sugi, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Synthesis of Well-Defined Telechelic Aromatic Polyamides by Chain-Growth Polycondensation. Application to the Synthesis of Block Copolymers of Polyamide and Poly(tetrahydrofuran); *Macromol. Rapid Commun.*, **24** (18) 1085-1090 (2003).
- 9) Y. Suzuki, S. Hiraoka, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Solvent Effect on Chain-Growth Polycondensation for Aromatic Polyethers; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **42** (5) 1198-1207 (2004).
- 10) A. Yokoyama, R. Miyakoshi, and T. Yokozawa: Chain-Growth Polymerization for Poly(3-hexylthiophene) with a Defined Molecular Weight and a Low Polydispersity; *Macromolecules*, **37**, 1169 (2004).
- 11) T. Yokozawa, R. Sugi, T. Asai, and A. Yokoyama: Self-Initiated Chain-Growth Polycondensation for Aromatic Polyamides; *Chem. Lett.*, **33** (3) 272-273 (2004).
- 12) R. Miyakoshi, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Synthesis of Poly(3-hexylthiophene) with a Narrower Polydispersity; *Macromol. Rapid Commun.*, **25** (19) 1663-1666 (2004).
- 13) A. Tanatani, A. Yokoyama, I. Azumaya, Y. Takakura, C. Mitsui, M. Shiro, and T. Yokozawa: Helical Structure of *N*-Alkylated Poly(*p*-benzamide)s; *J. Am. Chem. Soc.*, submitted.
- 14) K. Iwashita, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Synthesis of Well-Defined Aromatic Polyesters by Chain-Growth Polycondensation under Suppression of Transesterification; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, submitted.
- 15) R. Sugi, Y. Hitaka, A. Yokoyama, and T. Yokozawa: Well-Defined Star-Shaped Aromatic Polyamides from Chain-Growth Polycondensation of Phenyl 4-(Alkylamino)benzoate with Multifunctional Initiators; *Macromolecules*, submitted.
- 16) T. Yokozawa, D. Muroya, R. Sugi, and A. Yokoyama: Convenient Method of Chain-Growth Polycondensation for Well-Defined Aromatic Polyamides; *Macromol. Rapid Commun.*, submitted.
- 17) A. Yokoyama, Y. Shimizu, and T. Yokozawa: Switch from Polymerization to Cyclization by Using Dimerized Monomer: Selective Cyclic Trimerization of 4-(alkylamino)benzoic Acid Dimer Phenyl Esters; *Macromol. Rapid Commun.*, submitted.

総説

- 1) 横澤 勉: 連鎖重縮合による縮合系高分子の分子量および分子量分布の制御; 有機合成化学協会誌, **60** (1) 62-73 (2002).
- 2) T. Yokozawa: Chain-Growth Polycondensation for Condensation Polymers with Defined Molecular Weights and Low Polydispersities. In *Recent Progress in Polycondensation*, T. Matsumoto, Ed.; Research Signpost (2002).
- 3) 横澤 勉, 横山明弘: 精密縮合系ブロックポリマーと新規熱可塑性エラストマーとしての可能性; 日本ゴム協会誌, **76** (8) 304-309 (2003).
- 4) 杉 龍司, 横山明弘, 横澤 勉: 連鎖重縮合による芳香族ポリアミド合成法を利用したブロック共重合体およびスターポリマーの合成; 高分子加工, **52** (10) 435-442 (2003).
- 5) T. Yokozawa and A. Yokoyama: Chain-Growth Polycondensation: Living Polymerization Nature in Polycondensation and Approach to Condensation Polymer Architecture; *Polym. J.*, **36** (2) 65-83 (2004).
- 6) 横澤 勉: 連鎖重縮合を基盤とした縮合系ブロック共重合体の合成と高次構造制御; 高分子の精密合成と高次構造制御, 高分子学会編, p. 63-102, NTS (2004).
- 7) 横澤 勉, 横山明弘: 高分子合成化学の最近の進展と接着技術への応用の可能性「重縮合」; 日本接着学会誌, **41** (2) 72-83 (2005).
- 8) T. Yokozawa and A. Yokoyama: Chain-Growth Polycondensation for Well-Defined Condensation Polymers and Polymer Architecture; *The Chemical Record*, in press.
- 9) 宮越 亮, 横山明弘, 横澤 勉: 金属触媒の分子内移動による特異な重縮合挙動; 高分子加工, 印刷中.
- 10) 横澤 勉: 重縮合における有機化学の新しい研究領域; 高分子, 印刷中.

招待講演

- 1) 横澤 勉: 重縮合における最近の進歩; 平成 14 年度東海シンポジウム, 2003 年 1 月 (名古屋).
- 2) 横澤 勉: 連鎖重縮合を基盤とした縮合系ブロックコポリマーの合成と高次構造形成; ポリマーフロンティア 21 高分子の精密合成と高次構造制御 - 機能性制御ポリマー創製のフロンティア - (高分子学会主催), 2003 年 11 月 (東京).
- 3) T. Yokozawa: Well-Defined Condensation Polymers with Low Polydispersities from Chain-Growth Polycondensation; 3rd International Symposium on High-Tech Polymers and Polymeric Complexes (HPPC-III), Lanzhou, China, July, 2004.
- 4) T. Yokozawa: Chain-Growth Polycondensation: Living Polymerization Nature in Polycondensation; XIII International Materials Research Congress, Symposium 12 "New Trends in Polymer Chemistry and Characterization", Cancun, August, 2004.
- 5) 横澤 勉: 高分子合成における有機化学の新現象: 連鎖重縮合; 有機合成化学ミニシンポジウム, 2004 年 9 月 (東京).
- 6) T. Yokozawa: Control over Molecular Weight and Polydispersity in Polycondensation; 2005 USA-Japan Forum: Advances in Polymer Chemistry and Their Impacts upon Society, Oregon, June, 2005 (scheduled).
- 7) T. Yokozawa: Condensation Polymers of Defined Architecture from Chain-Growth Polycondensation; The 8th SPSJ International Polymer Conference (IPC 2005), Fukuoka, July, 2005 (scheduled).
- 8) T. Yokozawa: Condensation Polymer Architecture from Chain-Growth Polycondensation; Pacific Polymer Federation IX Meeting (PPF IX) "Novel Synthetic Routes in Polymer Chemistry" Symposium, Hawaii, December, 2005 (scheduled).

- 9) T. Yokozawa: Chain-Growth Polycondensation: Living Polymerization Behavior in Polycondensation; Pacific Polymer Federation IX Meeting (PPF IX) "Frontiers in Living Polymerization" Symposium, Hawaii, December, 2005 (scheduled).
- 10) T. Yokozawa: Chain-Growth Polycondensation for Well-Defined Condensation Polymers and Polymer Architecture; Pacificchem 2005 Symposium "The New Age of Advanced Materials: The Integration of Supramolecular/Macromolecular Chemistry and Biotechnology", Hawaii, December, 2005 (scheduled).

出願特許

- 1) 特願 2002-282638・横澤 勉・ポリ(3-置換チオフェン)の製造方法・2002年9月27日.
- 2) 特願 2004-131363・横澤 勉・芳香族ポリアミドの製造方法・2004年4月27日.