キラリティーの起源・増幅および
不斉合成に関する研究

平成 24 年度～平成 28 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

研　究　成　果　報　告　書

平成 29 年 3 月

学校法人名　東京理科大学
大学名　東京理科大学
研究組織名　総合研究院
キラリティー研究センター
研究代表者　椎名　勇
（東京理科大学　理学部応用化学科）

まえがき

文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業として平成24年度—28年度にキラリティー研究センターにおいて実施した。本書は、キラリティー研究センター5年間の研究成果報告書である。

キラリティー研究センターは、不斉の起源の解明および不斉合成反応の開発を集中的に研究することにより、(1)人類のキラリティーに関する自然観を深め、同時に(2)人類に役立つ物質を創製し、これら双方の活動を通じて世界的なキラリティーの研究拠点を構築することを目的として創設された。(1)、(2)それぞれの目的を担うチームとして「不斉の起源の解明・解析グループ」および「不斉合成法の開発・応用グループ」を置き、本学のキラル分子化学に携わる研究者を中心に学外の方を含めたメンバーで検討を続けている。

前者の領域では増幅高感度不斉認識、不斉計測、表面不斉、結晶不斉、不斉触媒反応ならびに物理化学的なアプローチから研究が展開され、また後者の領域では合成化学、触媒化学、金属化学ならびに反応解析化学などの他方面からの有機的な取り組みが功を奏し優れた不斉触媒反応が開発されている。さらに、キラルな構造を有する医薬品類の実用的な合成法も確立されている。

本研究センターではこれまでの研究成果により、24年度は日本化学会学術賞、紫綬褒章、25年度は東京都功労者表彰(技術振興功労)、日本薬学会英文学術誌論文賞、堀場雅夫賞、長瀬研究振興賞、26年度は井上学術賞、27年度は文部科学大臣科学技術賞、市村学術賞（功績賞)、Pannonia大学名誉博士号、28年度は東レ科学技術賞に示されるように優れた実績が得られている。以下に研究センター設立の経緯・理念、メンバー各員の研究成果要旨および業績と発表論文の抜粋、センターとしてのトピックス、シンポジウム等開催状況、受賞・広報について記載する。

平成29年3月

東京理科大学総合研究機構
キラリティー研究センター
センター長 椎名　勇

目次

1. キラリティー研究センター設立の理念 ・・・・・・・・・・・・・ 1
2. 研究グループとメンバー ・・・・・・・・・・・・・ 3
3. 研究施設・設備等 ・・・・・・・・・・・・・ 4
4. 評価体制 ・・・・・・・・・・・・・ 5
5. 特に優れた研究成果 ・・・・・・・・・・・・・ 6
6. 主要な受賞 ・・・・・・・・・・・・・ 7
7. シンポジウム開催状況 ・・・・・・・・・・・・・ 20
8. 研究成果および業績（メンバーごと）
不斉合成法の開発・応用グループ ・・・・・・・・・・・・・ 34
不斉の起源の解明・解析グループ ・・・・・・・・・・・・・103
10. 発表論文（全体リスト） ・・・・・・・・・・・・・173

キラリティー研究センター設立の理念

平成 24 年度～平成 28 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
（東京理科大学　総合研究院）
事業所在地：東京都新宿区神楽坂 1-3

事業の目的・意義及び計画の概要

キラリティー研究センターは、前身のハイテクリサーチセンター「キラルマテリアル研究センター」（平成19-23年度）の成果を踏まえ、その焦点を絞り、研究をより発展させる目的で設立された。結晶不斉および反応解析の物理化学者を新たに加え、キラリティーをキーワードとして研究者が集合し、キラリティーの起源と増幅を解明し、さらにキラル化合物の物質生産法の開発等、キラリティー研究を推進する組織でユニークなものである。

事業の意義・目的

実像と鏡像の関係にあって重ね合わせることが出来ない事象は、不斉でありキラル（形容詞）、キラリティー（名詞）と呼ばれ化学、生命科学、物理など広くサイエンスと関連が深い。生物のタンパク質はL-アミノ酸から、DNAはD-糖から構成されているとおり、生命はキラル化合物の一方のみを用いている。広い科学的見地から、そもそも生命のL-アミノ酸などはいかなるプロセスで高い不斉の偏りに至ったのか、また不斉の起源や増幅機構は何かということは150年以上前から多くの研究者の興味を集めてきた長年の謎とされている。さらに生命がキラルであるので一方のキラリティーを持つ化合物を不斉合成する手法の開発や、キラリティーの高感度認識方法の開発が重要な課題となっている。また、2次元表面不斉をはじめとするキラル計測も開拓の余地が大きいとされている分野である。本プロジェクトは、キラリティーを切り口として専門を異にする研究者が集まり、主に２つのキラリティーに関する研究プロジェクトに取り組む。１つは、不斉の起源の解明であり、２つ目はキラル化合物の実用的合成法の開発である。

太古の時代に存在していたと考えられる超微小のキラリティーの対称性の乱れはいくつか考えられている。それらとアミノ酸のキラリティーをつなぐ研究はほとんどない。増幅高感度不斉認識、不斉計測、表面不斉、結晶不斉、不斉触媒反応などを総合的に組み合わせて、さらに物理化学的なアプローチを取り入れ、不斉の起源解明の研究を推進する。不斉の起源に関する知見が得られ

れば、人類のキラリティーに対する自然観を深化させる重要な意義をもつ。

医薬品等の合成においては鏡像異性体の一方のみを選択的に合成する事が必須である。しかし優れた不斉触媒反応は限られており、一般性があり、高度に高い不斉識別能を有する不斉触媒反応の開発は化学の大きな課題の一つである。有機合成化学と触媒化学、金属化学、不斉を計測する分析化学、反応を解析する物理化学の研究者が集まり、共同研究を行う事により、優れた不斉触媒反応の開発を目指す。さらに、開発した触媒反応を用いて、実際に有用な生物活性物質の実用的な合成を行う。これらが実現できれば、化学のみならず、医薬、薬学等の分野にも大きな影響を与える事が期待される。

キラリティーは多くの専門分野（物理、化学、生命科学、宇宙科学、鉱物学など）に関連するものであり、本研究プロジェクトは、キラリティーを全面に掲げた学術的に高水準の研究成果を挙げる事を目的とする。これにより、人類のキラリティーに対する自然観を深化させる意義をもつものと言える。

研究グループとメンバー

不斉の合成法の開発・応用グループ

総合化学研究科総合化学専攻・教授	椎名　勇	○	センター長
総合化学研究科総合化学専攻・教授	斎藤　慎一	○	グループ長
総合化学研究科総合化学専攻・教授	杉本　裕	○	
東北大学大学院理学研究科・教授	林　雄二郎		
理学部応用化学科	殿井　貴之		(27 年度から)
総合化学研究科総合化学専攻・教授	佐藤　毅		(26 年度まで)
総合化学研究科総合化学専攻・教授	齊藤　隆夫		(26 年度まで)

不斉の起源の解明・解析グループ

総合化学研究科総合化学専攻・教授	硤合　憲三	○	グループ長
総合化学研究科総合化学専攻・教授	由井　宏治	○	
総合化学研究科総合化学専攻・教授	宮村　一夫		
総合化学研究科総合化学専攻・教授	築山　光一		
東京工科大学工学部・教授	山下　俊		
早稲田大学理工学術院・教授	朝日　透		
福井大学学術研究院工学系部門・准教授	川崎　常臣		
理学部応用化学科	松本　有正		(27 年度から)

○印は運営委員

研究施設・設備等

本事業専用の研究施設は、神楽坂校舎 11 号館別館 373.59 ㎡である。使用者は研究プロジェクトに参加している研究者と共に、大学院生・卒研生も測定等で施設を利用しており、全部で少なくとも 100 名は超える。上記専用以外の施設は，研究機器センター（神楽坂校舎 5 号館 B2F）およびメンバーの各々の研究室である。本事業として新規購入した研究装置は核磁気共鳴装置、研究設備は飛行時間型質量分析計システム、ガスクロマトグラフ質量分析計である。なお，既存する設備で本研究に供したものは、円２色性分散計、核磁気共鳴装置、旋光計、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、粉末 X 線回折、顕微鏡、走査トンネル顕微鏡（STM)、元素分析装置などである。

評価体制

各年度ごとに、キラリティー研究センター　研究成果報告書を発行して関係者に配布している。研究成果報告書には、メンバーごとの研究活動状況（研究内容、論文、招待講演、外部資金獲得状況、受賞、広報）を記載してあり、これを自己評価に資している。

＜外部（第三者）評価の実施結果と対応状況＞
各年度終了後，研究プロジェクトに参加した研究者全員が研究成果および発表状況を提出して全体を成果報告書にまとめ，外部評価に資している。
外部評価委員は齋藤幸夫（名誉）教授（慶應義塾大学)、新藤　斎教授　（中央大学)、柴田高範教授（早稲田大学）である。さらに、平成 26 年度からアドバイザリー委員制度が発足し、上記外部評価委員および北原　武名誉教授（東京大学）をアドバイザリー委員として、平成 26 年 8 月 28 日にアドバイザリー委員会を開催した。その評価結果および委員会での議論を以降の研究実施の参考に資した。

さらに平成 28 年 7 月 28 日に外部評価委員（一部）を招き、学内において研究評価部会で評価を受けた。総合所見についてである。「A」: 優れた研究成果を上げている、「B」: 研究成果は上がっている、「C」: あまり研究成果が上がっていない　のうち、すべてが「A」の評価で 11 件であった。

特に優れた研究成果

(1)　椎名　勇教授らはラセミ体のカルボン酸からほぼ 100%の収率で光学的にほぼ純粋なカルボン酸エステルを与える動的速度論的光学分割反応を開発することに成功した。本手段を用いることで、イブプロフェンに代表される非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）をラセミ体から非常に高い収率で一方の鏡像体に変換する手段も確立し、この方法の幅広い基質一般性も併せて報告している。本研究成果は掲載学術誌の表紙を飾るとともに Hot Article として選定され、国内でも「朝日新聞」2012 年 10 月 29 日（朝刊科学面）、「化学工業日報」10 月 10 日、「薬事日報」10 月 19 日、「薬事ニュース」10 月 19 日、「科学新聞」10 月 26 日、「日刊工業新聞」10 月 26 日、「薬事ニュース」2013 年 1 月 18 日（特集［全面］記事）、「フジサンケイビジネスアイ」2013 年 4 月 3 日等の媒体より広範に報道された。

(2)　硤合教授と川崎客員准教授および松本講師の共同研究は、Soai 反応と呼ばれる硤合らが見出した不斉自己触媒反応（キラル生成物が自己を不斉合成する触媒として作用し、鏡像体過剰率が顕著に増幅する反応）を用いるものであり、世界的に高い評価を受けている。本反応を駆使することにより、従来はキラリティーを誘導することは到底不可能とされていたキラル要因から、高い鏡像体過剰率のキラル化合物を生成させることが可能であり、不斉の起源解明に用いている。キラルな無機鉱物である辰砂を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応の論文は、*Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, *52*, 9135 の Hot Paper に取り上げられた。また、アキラル有機化合物が形成するキラルらせん構造を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応は、Chem. Lett. 2013, 42, 711 の Editor’s Choice に選ばれた。さらに、酸素同位体（質量数 16 の酸素と質量数 18 の酸素）の違いによるキラル化合物（グリセリン）存在下で不斉自己触媒反応を行った論文は、*Org. Biomol. Chem.* 2013, *11*, 2928 の Inside Front Cover に採用されている。キラルなメソポーラスシリカを用いた不斉自己触媒反応の論文は，*Chem. Commun.* 2015 *51*, 8742 の Front Cover に採用された。

主要な受賞

本センターではメンバーによる受賞が質・量ともに顕著であった。これらの中には、日本化学会学術賞や文部科学大臣表彰科学技術賞、紫綬褒章、井上学術賞、東レ科学技術賞、市村学術賞功績賞のように本センターの研究成果が客観的に学協会等から高い評価を得ていることを示すものである。
平成 24 年度から 28 年度までの 5 年間の主要な受賞を紹介する。

日本化学会学術賞　平成 25 年 3 月 23 日（総合化学研究科総合化学専攻 椎名　勇 教授）
「高選択的な脱水縮合反応の開発ならびに薬理活性化合物の不斉合成研究」

公益社団法人日本化学会は，学会で定める 6 つの分野において先導的・開拓的な研究業績を挙げた研究者を学術賞の対象としています（毎年 12 件以内で本年は 10 名受賞）。椎名教授の発見した様々な有機合成反応の中で，「高速脱水縮合反応の開発ならびに不斉誘起を伴う脱水縮合反応の開発」が今回の受賞対象となりました。以下に，研究内容の概略を紹介します。

１．高速脱水縮合反応の開発

カルボン酸とアルコールの脱水縮合によるカルボン酸エステルの生成は最も基本的かつ重要な生体機能分子の骨格形成反応です。椎名教授は芳香族カルボン酸無水物の脱水作用に着目し，これを酸触媒により活性化して用いると脂肪族カルボン酸とアルコールの脱水縮合が速やかに進行する現象を発見しました（1994 年）。引き続き，酸触媒に代わり求核的塩基性触媒を使用することで酸性条件に適さない基質を用いた場合でも対応する縮合体が高収率で得られる改良法を確立しました（2002 年）。特に、ここで開発した 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物（MNBA）は優れた脱水縮合剤として働き，MNBA を用いれば従来合成困難であった中員環ラクトン等の不安定分子さえも容易に構築できます。椎名教授は自ら抗腫瘍剤オクタラクチン A の不斉全合成を行い，この研究を通じて MNBA が８員環ラクトン部の形成に最も有効に作用する試薬であることを証明しています（2004 年）。その後，MNBA は他の研究者により様々な医薬品，農薬，香料等の製造に汎用され，現在では 860 件を超える合成研究での使用実績が報告されています。さらに椎名教授は本反応の反応機構の解明に取り組み，カルボン酸と MNBA から生じる混合酸無水物が触媒により活性化されてイオン対を与え，これとアルコールが反応し対応するエステルが生成する遷移状態を密度汎関数法(DFT 計算)を用いて決定しています（2012 年）。この研究により，MNBA の構造上の特徴が脱水縮合反応の遷移エネルギーを低下させ，穏やかな条件で目的とする縮合体が得られる理由が示されました。

２．不斉誘起を伴う脱水縮合反応の開発

一方，椎名教授は脱水縮合反応の不斉触媒化すなわち，不斉エステル化反応の開発に成功しました（2007 年）。また，特定の条件の下で原料のラセミ化を併発させ，不斉エステル化反応と組み合わせることでラセミ体のカルボン酸から 100%に近い収率でほぼ純粋なキラルカルボン酸エステルを与える動的速度論光学分割反応（DKR）も世界で初めて開発しています（2012 年）。DKR で得られるイブプロフェン等のキラルな 2-アリールプロピオン酸は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）として 広く用いられる医薬品であり，活性本体である純粋な(*S*)型化合物のみを使用した新薬の開発が期待されています。さらに，椎名教授は不斉エステル化の反応機構の解明にも成功し，本反応の遷移状態を DFT 計算により決定しました。現在，椎名教授から報告された遷移構造をテンプレートとし，本反応に類似した官能基変換反応の開発が世界的に活発に検討されています。

以上のように，椎名教授は有機合成化学ならびに医薬品製造化学の発展に大きく貢献したことが高く評価され，日本化学会学術賞が授与されました。

紫綬褒章　平成 24 年 4 月 29 日（総合化学研究科総合化学専攻 硤合　憲三 教授）

紫綬褒章は、学術、芸術上の発明、改良、創作に関して事績の著しい方の中から選ばれるものです。硤合教授は、長年にわたり有機合成化学，特にキラル化学の研究に携わり受章となりました。

生成物が自己を合成する不斉触媒として作用して自己増殖し、しかも反応中に鏡像体過剰率が向上するという、きわめて独創性に富んだ不斉自己触媒反応（硤合反応）を発見して、分子不斉の起源を解明する糸口を与える貴重な貢献をなし、我が国の分子不斉化学および有機合成化学研究の発展に寄与しました。

生体関連有機化合物には，L-アミノ酸のように一方のエナンチオマーから成り立っているものが多いことが知られています。従って，この生命の特質の一つであるホモキラリティーの由来，すなわち如何なる要因が有機化合物の不斉の起源として作用し，不斉が増幅してホモキラリティーに至ったのかを化学的に解明することは，19 世紀中葉のパスツール以来多くの研究者の関心を集めてきた重要かつ根源的な興味深い研究課題となっています。これまでに不斉の起源として複数の実験・理論が提唱されてきましたが，それにより生じる鏡像体過剰率は一般に極めて低いものであり，生体に見られるような高い鏡像体過剰率との関連付けは長年の謎とされてきました。

硤合教授は，キラルな生成物が自己を合成する触媒として作用し，しかも極微小不斉から高い鏡像体過剰率に増幅する不斉自己触媒反応を初めて発見し，不斉の起源・ホモキラリティーの解明の課題に取り組み，キラル化学分野で以下に示す顕著な成果を挙げています。すなわち，自発的絶対不斉合成を初めて実現したのをはじめ，円偏光，不斉無機結晶を不斉源として用いて，高鏡像体過剰率の有機化合物と関連付けることに成功しました。さらに，アキラル有機化合物が形成する不斉結晶を不斉起源とするキラル化合物の高エナンチオ選択的不斉合成を行い，炭素同位体置換キラル化合物による不斉誘導現象を見出しています。また，アキラルな有機結晶から絶対配置が制御されたキラル有機結晶への脱水による変換により，絶対配置が規定されたキラル結晶を生成することに成功しており，これは新しい不斉の起源になり得るとされています。同教授の研究成果は，有機化合物における不斉の起源やホモキラリティーに至る過程を解明する鍵を与えるものと考えられており，これらの成果は *Science, Nature* 誌をはじめ国際的に著名な雑誌に発表されており，同教授が見出した反応は，現在では硤合反応（Soai Reaction, Soai Asymmetric Autocatalysis）として世界的な注目を集めています。

硤合教授の主要業績は，東京理科大学総合研究機構の研究センターである高機能新素材合成解析センター（平成 9-13 年），ナノサイエンス・テクノロジー研究センター（平成 14-18 年），キラルマテリアル研究センター（平成 19-23 年）および現キラリティー研究センター(平成 24 年-)で行われた研究であります。

Asian Core Program Lectureship Award 平成 24 年 12 月（東北大学大学院理学研究科 林　雄二郎　教授）

日本学術振興会のアジア研究拠点事業（Asian Core Program)の「アジアにおける最先端有機化学の新展開」という研究交流プログラムにおいて、平成 24 年 12 月にシンガポールで国際シンポジウムが開催された。優秀な発表に対し、講演賞が授与され、翌年度授与国における1週間程度の講演旅行が与えられる。“Organocatalyst in Total Synthesis”という題目の講演に対し、シンガポールと台湾から講演賞を授与された。

東京都功労者表彰(技術振興功労)　平成 25 年 10 月 01 日(総合化学研究科総合化学専攻　佐藤　毅　教授)

「準安定なカルベノイド種の化学の開拓と有機化合物の新しい合成法の発明」

長年に渡り、準安定なカルベノイド種並びにその関連化合物の化学の開拓と有機化合物の新しい合成法の発明に従事し多大な成果をあげました。この成果は医薬科学や機能性材料の合成に大きく寄与し、東京都民に対し間接的に大きな功労があると認められました。

東京都は、都民生活の向上に特に功労があった者を、東京都功労者として表彰しています。功労者表彰は、地域活動功労、消防・災害対策功労等 12 部門の他に”科学技術の進歩、産業の発展、都民生活の向上に特に功労があった者“を対象としました、東京都功労者表彰（技術振興功労）1 部門があります。

東京都功労者表彰（技術振興功労）の対象者は、“科学技術発展のため尽力し、科学技術の進歩、産業の発展、都民生活の向上に貢献し、かつ、20 年以上在職した功労顕著な者で、科学技術上優れた研究・開発を行った者，又は研究・開発の育成実施に尽力した者”を始めとするいくつかの条件を満たした者である必要があります。

堀場雅夫賞　平成 25 年 10 月 17 日（総合化学研究科総合化学専攻　由井 宏治教授）

『電子を用いた新しい水計測法の開発とその応用』

水溶液中で作動する電極・触媒表面や細胞内小器官の間隙や酵素の反応ポケットといった界面・ナノ空間に存在する水やその他の分子の微視的構造環境を計測できる技術への要望が高まりつつある。そのような局所空間の分子は絶対量が少ないだけでなく、埋もれた環境に存在するため、その計測技術には高感度性だけでなく測定空間選択性も要求される。近年、このような対象に対して、Raman 散乱光を用いる研究が盛んに検討されているが、信号強度の問題からリアルタイム計測はまだ一般的でないのが現状である。一方で Raman Optical Activity (ROA)というラマン散乱光をベースとしたタンパク質等の生体キラル分子の構造解析が盛んになりつつある。しかし、ROA の信号も大変微弱であり、信号取得に数 10 時間かかることは稀ではない。本研究は過渡的に生成した電子を用いて、分子のラマン散乱断面積を飛躍的に増大させる新しい手法を提案するものである。近年、生体分子の構造形成や機能発現、また表面や界面における水の構造や物性などの理解が、生物分野・工業分野で重要しされている。本研究は上述の電子増強の原理を用いて、そのような局所空間の水の局所高感度分析について実際の応用例を示すことに成功した。将来的には、水中の生体分子の構造（キラリティ等も含む）へ応用展開を検討している。

長瀬研究振興賞　平成 25 年 4 月（福井大学大学院工学研究科材料開発工学専攻 川﨑　常臣　准教授）

イミン分子が形成する単結晶面を利用したエナンチオ選択的シアン化水素付加反応の研究に対し、今後の科学技術の発展に貢献すると判断され、本賞が授与された。生成する化合物はキラルアミノ酸へと誘導可能であり、アミノ酸にキラリティーが生じた過程を有機合成化学の観点から検証・解明できる可能性がある。
研究助成金が贈呈された。
タイトル：アキラルイミン結晶の二次元分子配向を利用したエナンチオ選択的アミノ酸合成法の開拓

財団法人　長瀬科学技術振興財団ホームページ：www.nagase-f.or.jp

平成 26 年度　第 31 回　井上学術賞（Inoue Prize for Science）
2015 年 2 月 4 日（**総合化学研究科総合化学専攻 椎名　勇 教授**）

授賞業績：迅速かつ高選択的な脱水縮合反応の開発ならびに薬理活性化合物の合成研究（Developments of Rapid and Stereoselective Dehydration Condensation Reactions and Their Applications for Total Synthesis of Biologically Active Molecules）

脂質、タンパク質および炭水化物は人間が生きていく上で必要な三大栄養素として広く知られている。いずれも小さな有機物が脱水縮合して生成する化合物であるが、これらの内、脂質を形成する際に使われる化学結合はエステル結合、タンパク質を形成する際に使われる化学結合はペプチド結合と呼ばれている。また、医薬品を含め、人体に作用する化学物質の中にもエステル結合やペプチド結合が多数存在する。したがって、カルボン酸を用いた脱水縮合は、古くから薬の製造を目的として、合成化学の研究対象とされてきた。しかしながら、高い化学収率を保ったまま、複雑な構造をもった有機化合物を迅速に与える手段は限られていた。

まず、椎名勇氏は芳香族カルボン酸無水物の脱水作用に着目し、これを酸触媒により活性化して用いると、脂肪族カルボン酸とアルコールの脱水縮合が速やかに進行することを発見した。引き続き、酸触媒に代わり求核的塩基性触媒を使用することで、酸性条件に適さない基質を用いた場合でも、対応する縮合体が高収率で得られる改良法を確立した。特に、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物（MNBA）は優れた脱水縮合剤として働き、MNBA を用いれば従来合成困難であった中員環化合物などの不安定分子さえも容易に人工生産できることを自ら証明した。その後、MNBA は他の研究者により膨大な数の医薬品、農薬、香料などの製造に活用され、現在では全世界で一千件を超える使用実績が報告されている。

一方、同氏は反応機構の解析結果をもとに脱水縮合の不斉触媒化に取り組み、原料のラセミ化を併発させることでラセミ体のカルボン酸から 100%に近い収率で光学的にほぼ純粋な非ステロイド性抗炎症薬が合成できる方法（動的速度論光学分割法）を世界で

初めて開発した。様々な薬理活性化合物を効率良く与える同氏の脱水縮合反応は関連する製薬学などへも大きく寄与しており、井上学術賞にふさわしいと判断された。

HGCS Japan Award of Excellence 2014　2014 年 9 月 15 日（総合化学研究科総合化学専攻 斎藤　慎一　教授）

第 12 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム(HGCS 2014)における発表が高く評価され受賞者として選定された。ホスト・ゲスト化学シンポジウムでは Springer 社発刊"Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry"誌と連携して，上記の賞を設けている。応募者の中から 2 名を選び，同誌へ掲載する総説の執筆を依頼する。掲載論文には"HGCS Japan Award of Excellence 2014"と明示される。

平成 27 年度　文部科学大臣表彰　科学技術賞［開発部門］（The Prize for Science and Technology 2015 [Development Category] (The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology)）　2015 年 4 月 15 日　**（総合化学研究科総合化学専攻 椎名　勇 教授）**

「医薬品と新素材の高効率生産を可能にした脱水縮合反応の開発（Development of the Dehydration Condensation Reactions for the Effective Syntheses of Pharmaceuticals and New Chemicals）」

この表彰は、科学技術に関する研究開発、理解増進等において顕著な成果を収めた者について、その功績を讃えることにより、科学技術に携わる者の意欲の向上を図り、もって我が国の科学技術水準の向上に寄与することを目的とするものです。その中でも科学技術賞　開発部門は我が国の社会経済、国民生活の発展向上等に寄与する画期的な研究開発若しくは発明であって、現に利活用されているものを行った個人若しくはグループ又はこれらの者を育成した個人に与えられます。

平成 26 年度　第 47 回　市村学術賞 ・ 功績賞（The Ichimura Prize in Science FY 2014）2015 年 4 月 23 日　**（総合化学研究科総合化学専攻 椎名　勇 教授）**

「高効率な医薬品製造を可能にした革新的脱水縮合反応の開発（Development of Innovative Dehydration Condensation Reaction that Enables Highly Efficient Pharmaceutical Manufacturing）」

市村賞は、リコー三愛グループ各社を統轄した創業者、故市村清氏の昭和 38 年 4 月 29 日紺綬褒章受章を記念して、科学技術の普及啓発に資するとともに科学技術水準の向上に寄与することを目的とし創設されました。中でも市村学術賞は、大学ならびに研究機関で行われた研究のうち、学術分野の進展に貢献し、実用化の可能性のある研究に功績のあった技術研究者またはグループに贈呈されます。

椎名教授は 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物に代表される新しい脱水縮合試薬を設計し、これを利用して薬理活性天然物の全合成を実践するとともに自ら高速縮合反応のメカニズムを解明しました。本試薬の開発により、有害な金属触媒や激しい反応条件を用いることなく、極めて穏やかな環境下で迅速にエステルやペプチドなどのカルボン酸誘導体を得ることが可能となっています。特に、鎖状の原料を環状構造へ導く際にその威力を最大限に発揮し、従来は供給困難とされた不安定分子さえも容易に生産できます。本反応は新型マクロライド系抗生物質、分子標的抗がん剤、糖尿病治療薬ならびに抗インフルエンザ治療薬の合成等で幅広く活用され、我が国の機能性物質の創製分野に大きく寄与している点で高く評価されました。

ハンガリーのパンノニア大学から名誉博士号(Doctor Honoris Causa)を授与されました。(総合化学研究科総合化学専攻 硤合　憲三　教授)

称号名　：　名誉博士号

受賞内容　：　L-アミノ酸や D-糖類は，タンパク質や遺伝子として生物を構成する主要化合物である。興味深いことに，これらは（右手と左手の関係のように）実像と鏡像を重ね合わせることができない関係にあるキラル（不斉）な分子である。しかも地球上の全ての生物を通じて同じ L-アミノ酸や D-糖類を用いており，そのホモキラリティーの起源の解明は，生命の起源にも関連する科学における謎とされ，長年に渡り大きな興味を集めている。硤合教授は，不斉自己触媒反応を発見した。本反応は，最初に僅かな不斉を持つピリミジルアルカノールが，含窒素アルデヒドと亜鉛試薬の反応において不斉自己触媒として作用し，自己と同一構造を持つピリミジルアルカノールが鏡像体過剰率を向上させながら不斉自己増殖するものである。本反応は，極微小を持つキラル化合物から極めて高い鏡像異性体に至る化学過程が存在することを明らかにしたものである。同教授の Nature 論文(1995 年，378 巻，167 頁)は，Nature 編集者が選んだ 1950-2000 年の過去 50 年間に Nature に掲載された化学厳選論文 35 報に入っており，現在では Soai reaction (硤合反応)として引用言及されている。同教授は，さらに不斉自己触媒反応を用いて絶対不斉合成，円偏光を用いる不斉自己触媒反応，キラルなミネラルである水晶，辰砂を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応，アキラルな有機化合物が形成するキラル結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応を見出している。同氏の論文は，化学分野のみならず，物理学，生物学，数学，宇宙科学，生命の起源など幅広いジャーナルに引用されており，科学の広い分野にインパクトを与えている。 以上の顕著な科学的業績により，硤合教授はパンノニア大学 (ハンガリー, University of Pannonia)から名誉博士号 (Doctor Honoris Causa)を授与された。

東レ科学技術賞　平成 29 年 3 月 15 日（総合化学研究科総合化学専攻 硤合　憲三 教授）
「不斉自己触媒反応の発見とホモキラリティーの起源の研究」

生物を構成する化合物には、L-アミノ酸に代表されるように２つの可能な鏡像異性体のうち一方のみが存在する場合が多く、これは生命のホモキラリティーと呼ばれており、その起源は長年の謎とされている。

キラルな化合物が不斉自己触媒として作用し、不斉自己増殖する反応を発見した。

本反応は、はじめに鏡像体過剰率が低い不斉自己触媒を用いても、生成物の鏡像体過剰率が向上し、最終的にほぼ一方のみの鏡像異性体に到達するものである。

本反応を用いて水晶や円偏光、炭素同位体キラル化合物等を不斉源のキラリティーと相関した絶対配置をもつキラル化合物に至る化学プロセスを具現化し、ホモキラリティー成立の起源を解明する鍵を与えるものとして高く評価された。

シンポジウム開催状況

国際シンポジウムを開催し、キラリティー研究センターの成果をポスター主体で発表すると共に、招待講演者との議論を通じて研究推進を図った。

(1) 国際シンポジウム 第 11 回 Symposium on Chemical Approaches to Chirality（平成 24 年 9 月 26 日,東京）を主催した。ポスター含めて成果公表した。招待講演者 E. Juaristi（メキシコ），M. McBride（アメリカ），C. Moberg（スウェーデン），M. Lahav（イスラエル），椎名勇（キラリティー研メンバー），および ポスター発表。参加者 293 名。

(2) 国際シンポジウム 第 12 回 Symposium on Chemical Approaches to Chirality（25 年 11 月 27 日,東京）を主催した。ポスター含めて成果公表した。招待講演者 A. Spivey（Imperial College, UK） I. Gridnev(東北大)，金井求（東大），S. Davies(Oxford, UK)，斎藤慎一（キラリティー研メンバー），朝日透（早大，キラリティー研メンバー），およびポスター発表。参加者 194 名。

(3) 国際シンポジウム第 13 回 Symposium on Chemical Approaches to Chirality（平成 26 年 11 月 12 日，東京）を主催した。ポスター含めて成果公表した。招待講演者 O. Trapp (Heidelberg，ドイツ), J. Nitschke (Cambridge, UK), C. Welch (Merck, USA), I. Stara (Prague，チェコ)，P. Perlmutter(Monash，オーストラリア)，柴崎正勝（微化研）, A. Matsumoto(理科大)およびキラリティー研究センターからのポスター発表。参加者 268 名。

(4) 国際シンポジウム第14回Symposium on Chemical Approaches to Chirality（平成27年11月18日，東京）を主催した。ポスター含めて成果公表した。招待講演者James W. Canary (New York University, USA), Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui, Japan), Béla Barabás (Budapest University of Technology and Economics, Hungary), Kazuaki Ishihara (Nagoya University, Japan), Jérôme Lacour (University of Geneva, Switzerland)，およびポスター発表。参加者160名。

(5) 国際シンポジウム第 15 回 Symposium on Chemical Approaches to Chirality(平成 28 年 11 月 30 日，東京)を主催した。ポスター含めて成果公表した。招待講演者 Ivo Stary(Czech Academy of Sciences, Prague, Czech), Mohamed Amedjkouh(University of Oslo, Oslo, Norway), Mikiji Miyata(Osaka University, Osaka, Japan), Kuiling Ding(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, China), Cristobal Viedma(Universidad Complutense, Madrid, Spain)，およびポスター発表。参加者 280 名。

インターネットホームページ：http://www.tus.ac.jp/rist/lab/lablist/cat-02center/1719.html

11th Symposium on Chemical Approaches to Chirality

General Information

Date:

September, 26, 2012

Venue:

Morito Memorial Hall (森戸記念館)

Location:

Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo

Organized by:

Research Center for Chirality,

Research Institute for Science & Technology (RIST)

Tokyo University of Science

Program

10:25	**Opening Remarks**
10:30	**Plenary Lecture (PL-01)** (Chairperson: Shinichi Saito)
Eusebio Juaristi *(CINVESTAV,Mexico)* **Green Synthesis of α,β- and β,β-Dipeptides under Solvent-free Conditions and their Application in Organocatalyzed Asymmetric Aldol Reaction**	
11:15	**Invited Lecture (IL-01)** (Chairperson: Susumu Kobayashi)
Isamu Shiina *(Tokyo University of Science, Japan)* **Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic α-Arylalkanoic Acids**	
11:50	**Lunch**
13:20	**Poster Session**
14:40	**Plenary Lecture (PL-02)** (Chairperson: Tsuneomi Kawasaki)
Michael McBride *(Yale University, USA)* **Viedma Ripening: Homochirality from New Kinds of Crystal Growth**	
15:25	**Plenary Lecture (PL-03)** (Chairperson: Takao Saito)
Christina Moberg *(KTH Royal Institute of Technology, Sweden)* **Minor Enantiomer Recycling – a Strategy for Improving Enantioselectivity**	
16:10	**Coffee Break**

16:35	**Plenary Lecture (PL-04)** (Chairperson: Takanori Matsuda)
Meir Lahav ***(Weizmann Institute of Science, Israel)*** **Reduction of Symmetry in Crystals and "Ordered Polar Water" Created near Surfaces of Acentric Crystals as Studied by Pyro-Electricity**	
17:20	**Closing Remarks**
18:00	**Banquet**

Organizing Committee

- Kenso Soai (Chair, Tokyo University of Science, +81 3 5228 8261,soai(a)rs.kagu.tus.ac.jp: change "(a)" to "@")
- Isamu Shiina (Tokyo University of Science)
- Shinichi Saito (Tokyo University of Science)
- Arimasa Matsumoto (Tokyo University of Science)
- Yujiro Hayashi (Tohoku University)
- Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui)

12th Symposium on Chemical Approaches to Chirality

General Information

Date: Novenver, 27, 2013
Venue: Ienohikari Kaikan Convention Hall (家の光会館) 7F
Location: 11, Funagawaramachi, Ichigaya, Shinjuku-ku, Tokyo
Organized by: Research Center for Chirality,
Research Institute for Science & Technology (RIST)
Tokyo University of Science

Program

10:25	Opening Remarks
10:30	Plenary Lecture (PL-01) Chair: Isamu Shiina (Tokyo University of Science)

Alan Spivey *(Imperial College London, UK)*

Catalytic Acylation, Sufonylation and Phosphorylation of Alcohols and Amines

11:15	Invited Lecture (IL-01) Chair: Takashi Otani (Tokyo University of Science)

Shinichi Saito *(Tokyo Univ. of Science, Tokyo)*

New Methods for the Synthesis of Interlocked Compounds. Induction of Chirality and Beyond.

11:50	Lunch
13:00	Poster Session
14:20	**Plenary Lecture (PL-02)** Chair: Yujiro Hayashi (Tohoku University, Sendai)

Motomu Kanai *(The Univ. of Tokyo, Tokyo)*

Cu(I)-Catalyzed Asymmetric C-C Bond-Formations

15:05	**Plenary Lecture (PL-03)** Chair: Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui, Fukui)

Ilya Gridnev *(Tohoku University, Sendai)*

Diligent Approach to a Sophisticated Problem: On the Mechanism of Chirality Amplification in Soai Reaction.

15:50	Coffee Break
16:10	**Invited Lecture (IL-02)** Chair: Takanori Matsuda (Tokyo University of Science)

Toru Asahi *(Waseda University, Tokyo)*

Generalized HAUP Study on Optical Properties in Nickel Sulfate Hexahydrate Crystals.

16:45	**Plenary Lecture (PL-04)** Chair: Kenso Soai (Tokyo University of Science)

Steve Davies ***(University of Oxford, UK)***

Stereocontrol in Alkaloid Synthesis.

17:30	**Closing Remarks**
17:40	**Banquet**

Organizing Committee

Kenso Soai (Chair, Tokyo University of Science, +81 3 5228 8261,soai(a)rs.kagu.tus.ac.jp: change "(a)" to "@")

Isamu Shiina (Tokyo University of Science)

Shinichi Saito (Tokyo University of Science)

Arimasa Matsumoto (Tokyo University of Science)

Yujiro Hayashi (Tohoku University)

Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui)

13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality

General Information

Date: November, 12, 2014

Venue: Ienohikari Kaikan Convention Hall (家の光会館) 7F

Location: 11, Funagawaramachi, Ichigaya, Shinjuku-ku, Tokyo

Organized by: Research Center for Chirality,

Research Institute for Science & Technology (RIST)
Tokyo University of Science

Program

10:25 **Opening Remarks**

10:30 **Plenary Lecture (PL-01)** Chair: Isamu Shiina (Tokyo University of Science)

Oliver Trapp *(University of Heidelberg, Germany)*

From Dynamic Catalytic Systems to Coulomb Explosion Imaging

11:05 **Plenary Lecture (PL-02)** Chair: Shinichi Saito (Tokyo University of Science)

Patrick Perlmutter *(Monash University, Australia)*

The Asymmetric Synthesis of Chiral Natural and Unnatural Targets: Selecting the Best Approach

11:40 Lunch

13:10 Poster Session

14:25 **Plenary Lecture (PL-03)** Chair: Kenso Soai (Tokyo University of Science)

Masakatsu Shibasaki *(Bikaken, Tokyo)*

Recent Progress in Cooperative Asymmetric Catalysis

15:00 **Invited Lecture (IL-01)** Chair: Takashi Otani (Tokyo University of Science)

Arimasa Matsumoto *(Tokyo University of Science, Tokyo)*

Structure Analysis of Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidylalkanol

15:20 **Plenary Lecture (PL-04)** Chair: Tsuneomi Kawasaki (Fukui University, Fukui)

Christopher Welch *(Merck, USA)*

Recent Advances in High Throughput Analysis of Enantiopurity for Pharmaceutical Process Research & Development

15:55 Coffee Break

16:15 Plenary Lecture (PL-05) Chair: Takanori Matsuda (Tokyo University of Science)

Irena Stará *(Czech Academy of Sciences, Prague)*

Helical Aromatics: Curiosities Stealing the Spotlight

16:50 Plenary Lecture (PL-06) Chair: Tsuyoshi Satoh (Tokyo University of Science)

Jonathan Nitschke *(University of Cambridge, UK)*

Stereochemical Communication and Memory within Complex Metal-organic Structures

17:30 Closing Remarks

17:40 Banquet

Organizing Committee

- Kenso Soai (Chair, Tokyo University of Science, +81 3 5228 8261,soai(a)rs.kagu.tus.ac.jp: change ″(a)″ to ″@″)
- Isamu Shiina (Tokyo University of Science)
- Shinichi Saito (Tokyo University of Science)
- Arimasa Matsumoto (Tokyo University of Science)
- Yujiro Hayashi (Tohoku University)
- Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui)

14th Symposium on Chemical Approaches to Chirality

Date:	Wednesday, November 18, 2015
Venue:	Morito Memorial Hall
Location:	Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo
Organized by:	Research Center for Chirality, Research Institute for Science & Technology (RIST) Tokyo University of Science
Organizing Committee:	Kenso Soai (Chairperson)(Tokyo University of Science) Isamu Shiina (Tokyo University of Science) Shinichi Saito (Tokyo University of Science) Arimasa Matsumoto (Tokyo University of Science) Yujiro Hayashi (Tohoku University) Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui)
Contact:	Kenso Soai, Professor Department of Applied Chemistry, Tokyo University of Science Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8601 Japan.□ Phone: +81-3-5228-8261, Fax: +81-3-5261-4631 e-mail: soai@rs.kagu.tus.ac.jp

— Programs —

10:25 **Opening remarks**

10:30 Plenary Lecture 1 (Chairperson: Isamu Shiina)
James W. Canary (New York University, USA)
Redox-Reconfigurable Stereochemistry and Ambidextrous Catalysis

11:15 Invited Lecture 1 (Chairperson: Yujiro Hayashi)
Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui, Japan)
Spontaneous Formation of an Enantioenriched α-Amino Nitrile: a Chiral Precursor for Strecker Amino acid Synthesis

11:50 Lunch

13:20 Poster Session

14:40 Plenary Lecture 2 (Chairperson: Arimasa Matsumoto)
Béla Barabás (Budapest University of Technology and Economics, Hungary)
Analysis of Social Network of Researchers Working on Soai- reaction and Related Topics

15:25 Plenary Lecture 3 (Chairperson: Shinichi Saito)
Kazuaki Ishihara (Nagoya University, Japan)
Rational Design of Chiral Acid–Base Combined Catalysts

16:10 Coffee Break

16:35 Plenary Lecture 4 (Chairperson: Kenso Soai)
Jérôme Lacour (University of Geneva, Switzerland)
From Stereogenic Nitrogen Atoms to Cationic Helical Derivatives

17:20 Closing Remarks

18:00 Banquet

15th Symposium on Chemical Approaches to Chirality

Date:	Wednesday, November 30, 2016
Venue:	Memorial Hall, Bld. 1 (17F)
Location:	Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo
Organized by:	Research Center for Chirality, Research Institute for Science & Technology (RIST) Tokyo University of Science
Organizing Committee:	Kenso Soai (Chairperson)(Tokyo University of Science) Isamu Shiina (Tokyo University of Science) Shinichi Saito (Tokyo University of Science) Arimasa Matsumoto (Tokyo University of Science) Yujiro Hayashi (Tohoku University) Tsuneomi Kawasaki (University of Fukui)
Contact:	Kenso Soai, Professor Department of Applied Chemistry, Tokyo University of Science Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8601 Japan. Phone: +81-3-5228-8261, Fax: +81-3-5261-4631 e-mail: soai@rs.kagu.tus.ac.jp

— Programs —

10:25 **Opening remarks**

10:30 Plenary Lecture 1 (Chairperson: Isamu Shiina)
Ivo Starý (Czech Academy of Sciences, Prague, Czech)
"Helicenes at Nanoscale: Their Synthesis and Properties"

11:15 Invited Lecture 1 (Chairperson: Yujiro Hayashi)
Mohamed Amedjkouh (University of Oslo, Oslo, Norway)
"Remote Asymmetric Amplification with Soai Reaction in Synergistic and Responsive Autocatalytic Systems"

11:50 Lunch

13:20 Poster Session

14:40 Plenary Lecture 2 (Chairperson: Arimasa Matsumoto)
Mikiji MIyata (Osaka University, Osaka, Japan)
"Supramolecular Chirality of Two-fold Helical Assemblies of Organic Molecules in Crystals"

15:25 Plenary Lecture 3 (Chairperson: Shinichi Saito)
Kuiling Ding (Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shanghai, China)
"Chiral Ligand Design: from Spiro to Spiro"

16:10 Coffee Break

16:35 Plenary Lecture 4 (Chairperson: Kenso Soai)
Cristobal Viedma (Universidad Complutense, Madrid, Spain)
"Chiral Symmetry Breaking in Chiral Crystallization: Pharmaceuticals and the Origin of Life"

17:20 Closing Remarks

18:00 Banquet

研究成果および業績

（メンバーごと）

不斉合成法の開発・応用グループ（前半 P34-P102）

不斉の起源の解明・解析グループ（後半 P103-P172）

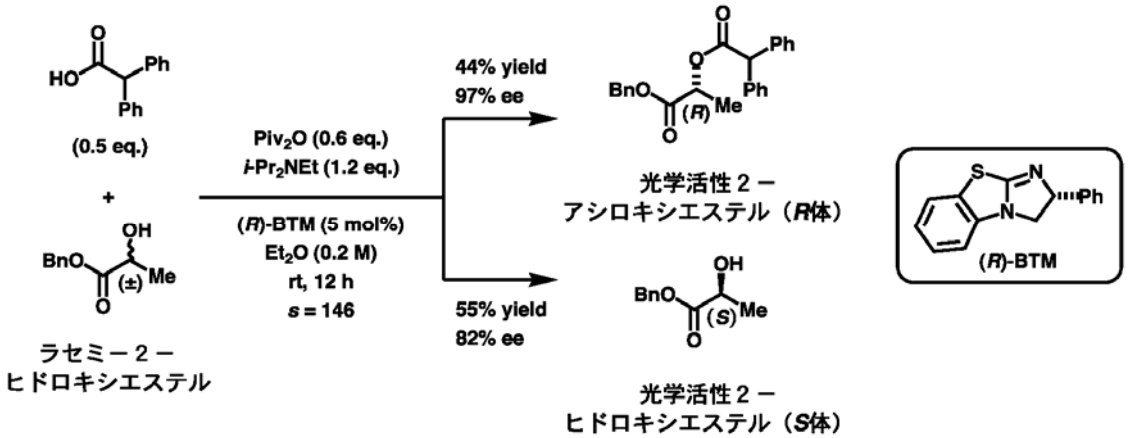
不斉触媒を活用した光学活性有機化合物の創製

総合化学研究科総合化学専攻　　椎名　勇

カルボン酸塩化物やカルボン酸無水物等の活性なアシル基供与体を用いた第２級アルコールの速度論的光学分割反応は合成的価値の高い光学活性化合物を入手するための有用な手段であり、これまでにもいくつかの優れた方法論が提案されている。一方、我々の研究室ではカルボン酸無水物を脱水縮合剤として用いることで、活性化されていないカルボン酸とアルコールを直接縮合させることに成功している。この反応では塩基触媒である 4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）あるいはそのオキシド（DMAPO）が対称カルボン酸無水物へ作用することで真の活性種が発生し、これと遊離のカルボン酸との反応により混合酸無水物が系内で一旦形成される。引き続き、触媒による二回目の無水物の活性化を経ることで対応するエステルが高収率で得られる。そこで、我々は上述の方法において塩基触媒として DMAP の代わりに不斉求核触媒を用いれば、新規な不斉エステル化反応が開発できると考えた。

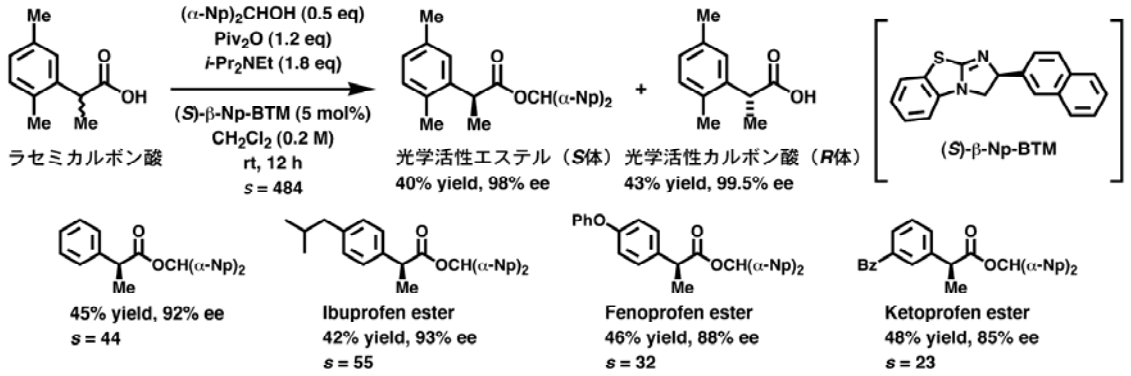
(1)ラセミ 2-ヒドロキシエステル類の速度論的光学分割

まず、脱水剤として働くピバル酸無水物ならびに不斉求核触媒として働く(*R*)-ベンゾテトラミソール（(*R*)-BTM）の存在下、アキラルなカルボン酸であるジフェニル酢酸をアシル基供与体として用い、ラセミ乳酸ベンジルの速度論的光学分割を下記の条件で行ったところ、対応する 2-アシロキシエステルならびに 2-ヒドロキシエステルが高い光学純度をもって得られることを見出した。本法によればベンジルエステルのみならず、メチルエステルやエチルエステル等のフェニル基を全く含まない基質の速度論的光学分割も同様に実現できる。

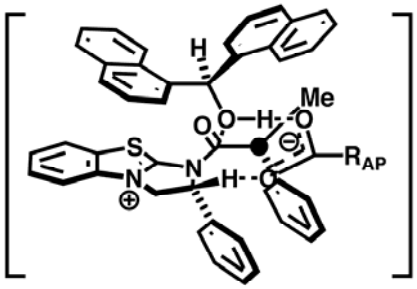


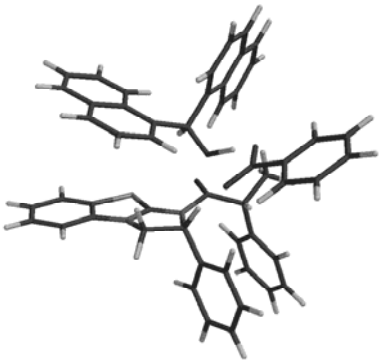
(2)ラセミ 2-アリールプロピオン酸類の速度論的光学分割

次に、アキラルなカルボン酸とラセミアルコールの関係を入れ替え、分割対象をラセミカルボン酸として検討を行うこととした。不斉求核触媒、脱水縮合剤ならびに求核剤について詳細に検討したところ、(*S*)-β-Np-BTM の存在下、ピバル酸無水物を脱水縮合剤として用い、求核剤にジ（α-ナフチル）メタノールを作用させることで種々の 2-アリールプロピオン酸類が効率的に速度論的光学分割され高い反応速度比（*s* 値；すなわち k_{fast}／k_{slow}）を与えることが分かった。



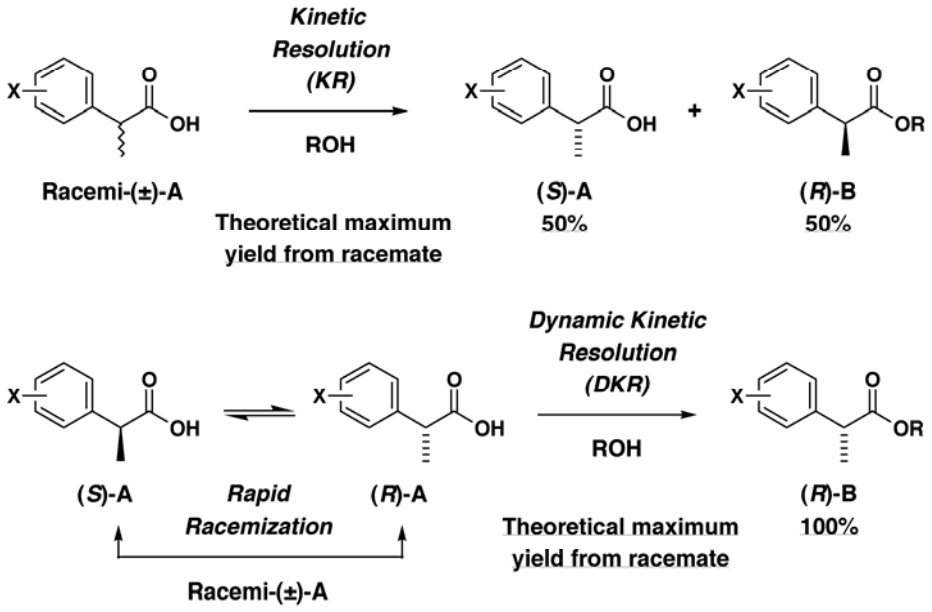
上記反応では不斉求核触媒の存在下、脱水剤とラセミカルボン酸のアシル基交換反応が速やかに進行し鍵中間体である混合酸無水物（**MA**）のラセミ体が一旦生成する。密度汎関数法（B3LYP/6-31G*//B3LYP/6-31G*）を用いて系内で調製される(*S*)-および(*R*)-**MA**、(*S*)-β-Np-BTM ならびにジ（α-ナフチル）メタノールから成る反応活性種が(*S*)-カルボン酸エステルへと変換される遷移状態（右図）、ならびに(*R*)-カルボン酸エステルが形成される構造をそれぞれ決定し両者の軌道エネルギーを比較したところ、前者は後者よりも低い値を示すことが判明した。これにより、(*S*)-カルボン酸から生じた混合酸無水物（(*S*)-**MA**）が(*S*)-β-Np-BTM により優先的に活性化され、次いでジ（α-ナフチル）メタノールと反応することで対応する(*S*)-カルボン酸エステルが選択的に得られることが分かった。



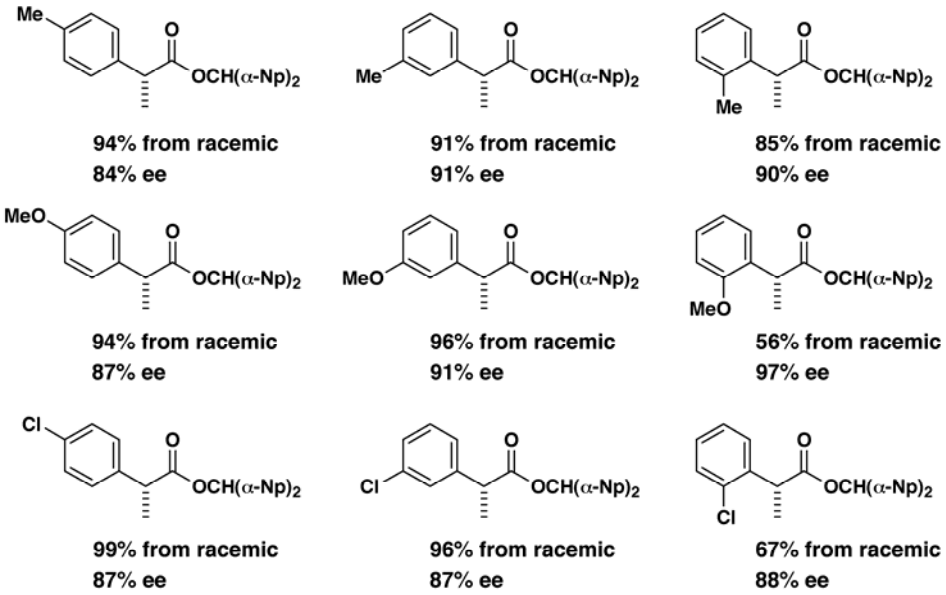


(3)ラセミ 2-アリールプロピオン酸類の動的速度論的光学分割

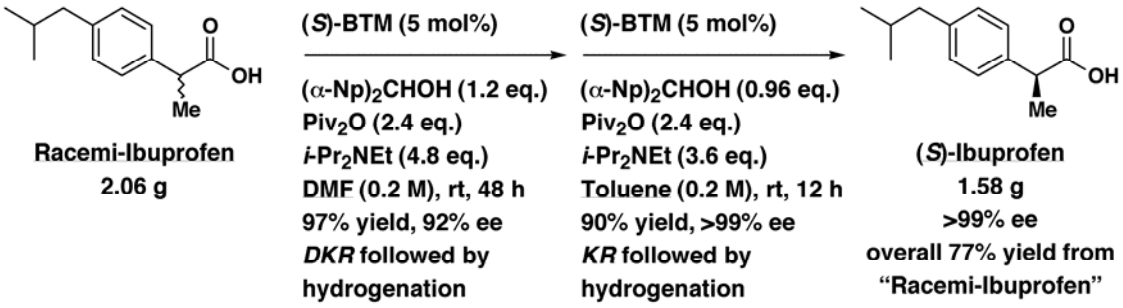
先の項目で確立した速度論的光学分割（**KR**）は光学的に純粋な両鏡像異性体をそれぞれ調製したい場合には有効な手段となるが、ラセミ体を原料とする方法であるため収率が 50%を越えないという原則に縛られる。一方、特定の条件の下で原料のラセミ化を促すことができれば、ルシャトリエの法則に則り理論上 100%の収率で一方の鏡像体に収束させることも可能になる。そこで我々はこの概念をラセミカルボン酸の不斉エステル化に適用し、ラセミ体のカルボン酸から 100%に近い収率で光学的にほぼ純粋なカルボン酸エステルを与える新奇反応、すなわちラセミカルボン酸の動的速度論光学分割法（**DKR**）の開発を試みることにした。



詳細な反応条件の検討を通じて上記 **DKR** は溶媒の極性に応じて効率が劇的に変化することを突き止め、最終的に *N,N*-ジメチルホルムアルデヒド（DMF）中で反応を行うことにより、様々な置換基を芳香環に導入した 2-アリールプロピオン酸類が **DKR** の対象となり得ることが分かった。同様に、ラセミ体の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）も一方の鏡像体に高収率で変換することができる。



引き続き、イブプロフェンやナプロキセン等の汎用 NSAIDs の光学活性体をさらに高い鏡像体過剰率で得るために、我々は **DKR** と **KR** を組み合わせて用いる手法（**DKR**/**KR** 法）を立案した。下図には光学的に純粋なイブプロフェンをラセミイブプロフェンから収率良く調製するスキームを示した。**DKR**/**KR** 法を用いることにより、ラセミ体の NSAIDs を最大限の効率で一方のエナンチオマーへ偏らせ、目的とする(*S*)型化合物を大量に生産することが可能となった。



学術論文（審査制度有）

(1) MNBA-Mediated β-Lactone Formation: Mechanistic Studies and Application for the Asymmetric Total Synthesis of Tetrahydrolipstatin,
Isamu SHIINA, Yuma UMEZAKI, Nobutaka KURODA, Takashi IIZUMI, Shunsuke NAGAI, and Takashi KATOH,
Journal of Organic Chemistry, **2012**, *77*, 4885–4901.

(2) A New Method for Production of Chiral 2-Aryl-2-fluorpropanoic Acids Using an Effective Kinetic Resolution of Racemic 2-Aryl-2-fluoropropanic Acids,
Atsushi TENGEIJI and **Isamu SHIINA**,
Molecules, **2012**, *17*, 7356–7378.

(3) Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic α-Arylalkanoic Acids: an Advanced Asymmetric Synthesis of Chiral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs),
Isamu SHIINA, Keisuke ONO, and Kenya NAKATA,
Catalysis – Science & Technology, **2012**, *2*, 2200–2205.

(4) Kinetic Resolution of Racemic Secondary Benzylic Alcohols by the Enantioselective Esterification Using 3-PCA with Chiral Acyl-transfer Catalysts,
Isamu SHIINA, Kenya NAKATA, Keisuke ONO, and Teruaki MUKAIYAMA,
Helvetica Chimica Acta, **2012**, *95*, 1891–1911.

(5) A New Method for Production of Chiral 2-Aryloxypropanoic Acids Using Effective Kinetic Resolution of Racemic 2-Aryloxycarboxylic Acids,
Atsushi TENGEIJI, Kenya NAKATA, Keisuke ONO, and **Isamu SHIINA**,
Heterocycles, **2012**, *86*, 1227–1252.

(6) Ridaifen B, a Tamoxifen Derivative, Directly Binds to Grb10 Interacting GYF Protein 2,
Senko TSUKUDA, Tomoe KUSAYANAGI, Eri UMEDA, Chihiro WATANABE, Yu-ta TOSAKI, Shinji KAMISUKI, Toshifumi TAKEUCHI, Yoichi TAKAKUSAGI, **Isamu SHIINA**, and Fumio SUGAWARA,
Bioorganic & Medicinal Chemistry, **2013**, *21*, 311–320.

(7) Fine Structures in Vibrational Circular Dichroism Spectra of Chiral Molecules with Rotatable Hydroxyl Groups and Their Application in the Analysis of Local Intermolecular Interactions,
Kohzo KONNO, **Isamu SHIINA**, and Hiroharu YUI,
Journal of Molecular Structure, **2013**, *1035*, 260–266.

(8) Total Synthesis of AMF-26, an Antitumor Agent for Inhibition of the Golgi System, Targeting ADP-Ribosylation Factor 1,
Isamu SHIINA, Yuma UMEZAKI, Yoshimi OHASHI, Yuta YAMAZAKI, Shingo DAN, and Takao YAMORI,
Journal of Medicinal Chemistry, **2013**, *56*, 150–159.

(9) Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxy-γ-butyrolactones by Asymmetric Esterification Using Diphenylacetic Acid with Pivalic Anhydride and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst,

Kenya NAKATA, Kouya GOTOH, Keisuke ONO, Kengo FUTAMI, **Isamu SHIINA**,
Organic Letters **2013**, *15*, 1170–1173.

(10) Novel Tamoxifen Derivative Ridaifen-B Induces Bcl-2 Independent Autophagy without Estrogen Receptor Involvement,
Yukitoshi NAGAHARA, Midori TAKEYOSHI, Seiya SAKEMOTO, **Isamu SHIINA**, Kenya NAKATA, Keiko FUJIMORI, Yanwen WANG, Eri UMEDA, Chihiro WATANABE, Shoko UETAKE, Takao YAMORI, Shingo DAN, Yoji YOSHIMI, Takahisa SHINOMIYA, and Masahiko IKEKITA,
Biochemical and Biophysical Research Communications, **2013**, *435*, 657–663.

(11) Search for Novel Anti-tumor Agents from Ridaifens Using JFCR39, a Panel of Human Cancer Cell Lines,
Wen-zhi GUO, Yanwen WANG, Eri UMEDA, **Isamu SHIINA**, Shingo DAN, and Takao YAMORI,
Biological and Pharmaceutical Bulletin, **2013**, *36*, 1008–1016.

(12) Ridaifen-SB8, a Novel Tamoxifen Derivative, Induces Apoptosis via Reactive Oxygen Species-Dependent Signaling Pathway,
Wen-zhi GUO, **Isamu SHIINA**, Yanwen WANG, Eri UMEDA, Chihiro WATANABE, Shoko UETAKE, Yoshimi OHASHI, Takao YAMORI, and Shingo DAN,
Biochemical Pharmacology, **2013**, *86*, 1272–1284.

(13) Kinetic Resolution of Racemic α-Hydroxyphosphonates by Asymmetric Esterification Using Achiral Carboxylic Acids with Pivalic Anhydride and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst,
Isamu SHIINA, Keisuke ONO, and Takayoshi NAKAHARA,
Chemical Communications, **2013**, *49*, 10700–10702.

(14) An Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (–)-Centrolobines via the Asymmetric Esterification Catalyzed by (*R*)-(+)-*N*-Methylbenzoguanidine ((*R*)-NMBG),
Kenya NAKATA, Tatsuya TOKUMARU, Hidetoshi IWAMOTO, Yutaka NISHIGAICHI, and **Isamu SHIINA**,
Asian Journal of Organic Chemistry, **2013**, *2*, 920–922.

(15) A Novel Tamoxifen Derivative, Ridaifen-F, Is a Nonpeptidic Small-molecule Proteasome Inhibitor,
Makoto HASEGAWA, Yukari YASUDA, Makoto TANAKA, Kenya NAKATA, Eri UMEDA, Yanwen WANG, Chihiro WATANABE, Shoko UETAKE,Tatsuki KUNOH, Masafumi SHIONYU, Ryuzo SASAKI, **Isamu SHIINA**, and Tamio

MIZUKAMI,
European Journal of Medicinal Chemistry, **2014**, *71*, 290–305.

(16) Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine-Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis,
Isamu SHIINA,
The Chemical Record, **2014**, *14*, 144–183.

(17) An Adventurous Synthetic Journey with MNBA from Its Reaction Chemistry to the Total Synthesis of Natural Products,
Isamu SHIINA,
Bulletin of Chemical Society of Japan, **2014**, *87*, 196–233.

(18) 脱水縮合を伴う速度論的光学分割反応の開発 (Development of Kinetic Resolution of Racemic Alcohols and Carboxylic Acids Accompanied with Dehydration Condensation),
椎名　勇, 中田健也,
有機合成化学協会誌, **2014**, *72*, 919–928.

(19) Total Synthesis of the Proposed Structure of Astakolactin,
Takayuki TONOI, Keisuke MAMEDA, Moe FUJISHIRO, Yutaka YOSHINAGA, and **Isamu SHIINA**,
Beilstein Journal of Organic Chemistry, **2014**, *10*, 2421–2427.

(20) Total Synthesis of (3*R*,16*E*,20*E*,23*R*)-(–)-Eushearilide and Structural Determination of Naturally Occurring Eushearilide,
Takayuki TONOI, Ryo KAWAHARA, Yutaka YOSHINAGA, Takehiko INOHANA, Keiko FUJIMORI, and **Isamu SHIINA**,
Tetrahedron Letters, **2015**, *56*, 1356–1359.

(21) The First Non-enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic 2-(1*H*-pyrrol-1-yl)alkanoic Acids by the Asymmetric Esterification Using Chiral Acyl-transfer Catalyst,
Takayoshi NAKAHARA, Atsushi TENGEIJI, Eri TOKUMARU, and **Isamu SHIINA**,
Peptide Science, **2015**, 11.

(22) Ridaifen G, Tamoxifen Analog, Is a Potent Anticancer Drug Working through a Combinatorial Association with Multiple Cellular Factors,
Kentaro IKEDA, Shinji KAMISUKI, Shoko UETAKE, Akihito MIZUSAWA, Nozomi OTA, Tatsuki SASAKI, Senko TSUKUDA, Tomoe KUSAYANAGI, Yoichi TAKAKUSAGI, Kengo MOROHASHI, Takao YAMORI, Shingo DAN, **Isamu SHIINA**, and Fumio SUGAWARA,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, **2015**, *23*, 6118–6124.

(23) Nonenzymatic, Enantioconvergent Dynamic Kinetic Resolution (DKR) of Racemic 2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)alkanoic Acids as α-Amino Acid Equivalents,
Eri TOKUMARU, Atsushi TENGEIJI, Takayoshi NAKAHARA, and **Isamu SHIINA**,
Chemistry Letters, **2015**, *44*, 1768–1770.

(24) Enantioselective Total Synthesis of Naturally Occurring Eushearilide and Evaluation of Its Antifungal Activity,
Takayuki TONOI, Ryo KAWAHARA, Takehiko INOHANA, and **Isamu SHIINA**,
Journal of Antibiotics, **2016**, 69, 697–701.

(25) M-COPA, a Golgi Disruptor, Inhibits Cell Surface Expression of MET Protein and Exhibits Antitumor Activity against MET-Addicted Gastric Cancers,
Yoshimi OHASHI, Mutsumi OKAMURA, Asaka HIROSAWA, Naomi TAMAKI, Akinobu AKATSUKA, Kuo-Ming WU, Hyeong-Wook CHOI, Kentaro YOSHIMATSU, **Isamu SHIINA**, Takao YAMORI, and Shingo DAN,
Cancer Research, **2016**, *76*, 3895–3903.

(26) M-COPA, a Novel Golgi System Disruptor, Suppresses Apoptosis Induced by Shiga Toxin,
Takayuki HATTORI, Miho WATANABE-TAKAHASHI, **Isamu SHIINA**, Yoshimi OHASHI, Shingo DAN, Kiyotaka NISHIKAWA, Takao YAMORI, and Mikihiko NAITO,
Genes To Cells, **2016**, *21*, 901–906.

(27) Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxyacetals by Asymmetric Esterification Using a Mixed Anhydride Protocol,
Kenya NAKATA, Eri TOKUMARU, Takahiro SAITOH, Takayoshi NAKAHARA, Keisuke ONO, Takatsugu MURATA, and **Isamu SHIINA**,
Heterocycles, **2017**, *96*, 印刷中.

(28) Expeditious Synthesis of Carboxylic Esters and High-yielding Macrolactones Using Trifluoromethyl-substituted Benzoic Anhydrides with 4-(Dimethylamino)pyridine: an Evaluation of The Reactivities of Aromatic Acid Anhydrides as Dehydration Reagents Compared with 2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride,
Isamu SHIINA and Takayuki TONOI,
Heterocycles, **2017**, *96*, 印刷中.

(29) M-COPA Suppresses Endolysosomal Kit-Akt Oncogenic Signalling Through Inhibiting the Secretory Pathway in Neoplastic Mast Cells,

Yasushi HARA, Yuuki OBATA, Keita HORIKAWA, Yasutaka TASAKI, Kyohei SUZUKI, Takatsugu MURATA, **Isamu SHIINA**, and Ryo ABE,
PLOS ONE, **2017**, 印刷中.

著書･総説･解説

(1) 椎名　勇、
「医薬品の不純物を有効成分に変化させる方法の開発（純度は2倍、効果は3〜4倍！）」科研費NEWS 2012年度VOL.4、文部科学省・独立行政法人 日本学術振興会、 (2013年2月).

(2) Medium-Sized Lactones, in Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity (ed T. Janecki),
Isamu SHIINA and Kenya NAKATA,
193–227 (2013), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.
doi: 10.1002/9783527666911.ch5

(3) 混合酸無水物 (mixed-anhydride),
椎名　勇, 中田健也,
有機合成化学協会誌, **2014**, *72*, 943.

(4) カルボン酸，ケトン，アルコールなどの変換反応,
椎名　勇,
「大学院講義有機化学Ⅱ　3章」（第2版）(株)東京化学同人、179–193.

(5) カルボニル化合物の反応,
椎名　勇,
「有機合成法実験ハンドブック　16章」（第2版）丸善(株)、359–371.

(6) 複素環の合成,
椎名　勇,
「有機合成法実験ハンドブック　29章」（第2版）丸善(株)、1066–1070.

(7) 不斉エステル化反応を用いたキラル医薬品の合成 —抗炎症剤および抗肥満薬の製造を例として— (Synthesis of Chiral Pharmaceutical Drugs by Using Asymmetric Esterification −Application for the Production of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs, and Tetrahydrolipstatin; THL−),
中田健也, 殿井貴之, 椎名 勇,
月刊ファインケミカル, **2016**, *45*, 41–49.

(8) 医薬品,
椎名 勇,
「理工系の基礎 教養化学」（理工系の基礎シリーズIII）丸善(株)、125–130.

招待講演

(1) 2012年7月6日（金）　ビシクロ[5.3.0]骨格を含む多置換ラクトン類の不斉全合成、第47回天然物化学談話会、阿蘇プラザホテル

(2) 2012年8月31日（金）　触媒的不斉縮合反応 － 計算科学による活性化剤の設計と展開、日本化学会関東支部講演会「進化する有機分子触媒–その最先端と展望–」、日本化学会７階ホール

(3) 2012年9月26日（水）　Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic α-Arylalkanoic Acids、11th Symposium on Chemical Approaches to Chirality、Tokyo University of Science

(4) 2013年3月23日（土）　高選択的な脱水縮合反応の開発ならびに薬理活性化合物の不斉合成研究、平成24年度「日本化学会（第30回）学術賞」受賞講演、立命館大学びわこ・くさつキャンパス

(5) 2013年6月14日（金）　Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic 2-Arylalkanoic Acids Using Chiral Acyl-Transfer Catalysts、International Symposium on Homogeneous Chemical Reactivity、Ibaraki University（Mito）

(6) 2013年7月19日（金）　有機合成化学の体系化–合成を指向した構造変換反応の開発・戦略をサポートするDFT計算の活用、武田薬品工業研究所講演会、武田薬品工業湘南研究所（神奈川県藤沢市）

(7) 2013年9月14日（土）　計算化学によるトランスアシル化触媒（反応）の機能評価–抗肥満剤の合成を例として、有機分子触媒による未来型分子変換 第２回有機分子触媒　若手セミナー招待講演、ラフォーレ倶楽部　伊東温泉湯の庭

(8) 2013年10月9日（水）　抗腫瘍活性化合物リダイフェン–合成・創薬展開からメカニズム解析まで、BioJapan 2013 World Business Forum、パシフィコ横浜

(9) 2013年11月25日（月）　ゴルジ体機能を阻害する抗がん剤の不斉全合成（１）、東京理科大学総合研究機構フォーラム2013、東京理科大学（野田キャンパス）

(10) 2014年1月15日（水）　有機合成化学の体系化–汎用性の高い縮合反応の開発・戦略をサポートするDFT計算の活用–、大正製薬有機合成化学講演会、大正製薬大宮総合研究所（埼玉県さいたま市）

(11) 2014年3月8日（土）　ゴルジ体機能を阻害する抗がん剤の不斉全合成（２）、東京理科大学総合研究機構・研究センター部 平成25年度第1回領域専門部会、東京理科大学（野田キャンパス）

(12) 2014年5月12日（月）　新規ゴルジ体機能阻害活性物質M-COPAの不斉全合成、文部科学省がん化学療法基盤支援活動第3回シンポジウム　アカデミア

からの抗がん剤創薬に向けて　天然物の有効利用、万国津梁館（沖縄県名護市）

(13) 2014年10月16日（木）　ラセミ体のアミノ酸を光学活性なアミノ酸エステルへと変換する新規手法の発明、BioJapan 2014 World Business Forum、パシフィコ横浜

(14) 2014年10月29日（水）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（１）カルボン酸エステル等価体を用いる不斉アルドール反応、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(15) 2014年10月29日（水）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（２）カルボン酸無水物を用いた高速脱水縮合反応の開発、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(16) 2014年10月29日（水）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（３）ボトシニンおよびボトシノリド類（植物成長阻害剤）の不斉全合成、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(17) 2014年10月29日（水）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（４）エポキシキノール類（血管新生阻害剤）の化学、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(18) 2014年10月30日（木）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（５）エリスロマイシン（抗菌剤）の合成研究、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(19) 2014年10月30日（木）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（６）テトラヒドロリプスタチン（抗肥満剤）の不斉全合成、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(20) 2014年10月30日（木）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（７）コプロフィリン誘導体（抗がん剤）の不斉全合成、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(21) 2014年10月30日（木）　カルボン酸関連化合物を利用した有機合成 (Organic Synthesis Using Carboxylic Acids and Related Compounds)（８）不斉エステル

化反応の開発、京都大学大学院理学研究科特別講義、京都大学　吉田キャンパス（京都府京都市）

(22) 2014年11月23日（日）　ラセミカルボン酸の動的速度論的光学分割反応による光学活性含窒素化合物の合成、東京理科大学総合研究機構フォーラム2014、東京理科大学（野田キャンパス）

(23) 2015年4月30日（木）　現代の有機合成の潮流を変えた脱水縮合反応の開発、平成27年度　学校法人東京理科大学記者懇談会、アグネスホテル（東京都新宿区）

(24) 2015年11月11日（水）　Enantioconvergent Dynamic Kinetic Resolution of Racemic 2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)alkanoic Acids to Provide Chiral Alpha-Amino Acid Derivatives by the Asymmetric Esterification、The 13th International Kyoto Conference New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13)、リーガロイヤルホテル京都

(25) 2015年11月23日（月）　ユーシェアリライドの不斉合成研究、東京理科大学総合研究院フォーラム2015、東京理科大学（野田キャンパス）

(26) 2016年5月14日（土）　新規抗菌性物質ユーシェアリライド類の不斉全合成、第71回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大学（小金井キャンパス）

(27) 2016年6月3日（金）　有機分子触媒による高効率脱水縮合反応の確立ならびに薬理活性化化合物の立体選択的合成法の開発、第5回 JACI/GSCシンポジウム、ANAクラウンプラザホテル神戸

(28) 2016年7月21日（木）　Novel tamoxifen derivative Ridaifen-B induces apoptosis and autophagy without estrogen receptor involvement、12th International Congress of Cell Biology (ICCB 2016)、Prague Congress Centre, Czech Republic

(29) 2016年9月3日（土）　M-COPA, a novel Golgi disruptor, suppresses apoptosis induced by Shiga toxin、41st FEBS Congress 2016、Kuşadası Ephesus Convention Center, Turkey

(30) 2016年11月16日（水）　薬はどのような形をしているのか?　分子の形の調べ方、彫り方と磨き方、第2回 日本薬学図書館協議会 関東地区協議会、東京理科大学（神楽坂キャンパス）

(31) 2016年11月21日（月）　ゴルジ体機能を阻害する抗がん剤の不斉全合成（３）、東京理科大学総合研究院フォーラム2016、東京理科大学（野田キャンパス）

(32) 2016年11月29日（火）　M-COPA, a new Golgi disruptor, inhibited growth of RTK-addicted human cancer cells、EORTC-NCI-AACR (ENA) Molecular Targets and Cancer Therapeutics Symposium、ICM - International Congress Center Munich, Germany

特許

(1) 「光学活性カルボン酸エステルの製造方法」
椎名　勇
特願 2014-018887
2014.2.3

(2) 「光学活性カルボン酸エステルの製造方法」
椎名　勇
PCT（国際特許移行）WO 2015115650 A1
2015.2.2

広報（新聞報道、その他特記事項）

(1) 「抗肥満剤の合成に関する学術論文（*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885-4901）」が、“The Journal of Organic Chemistry” Featured Article に選定された。
論文名：MNBA-Mediated β-Lactone Formation: Mechanistic Studies and Application for the Asymmetric Total Synthesis of Tetrahydrolipstatin
2012 年 5 月

(2) 「抗肥満剤の合成に関する学術論文（*J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4885-4901）」が、Thieme 出版社の SYNFACTS の Highlight に掲載された。
SYNFACTS **2012**, *8*(9), 0939.
2012 年 8 月

(3) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2200-2205)」が、“Catalysis Science & Technology” Cover Figure Article として選定され、研究概要のイメージ図が当該号の表紙として掲載された。
論文名：Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic □-Arylalkanoic Acids: an Advanced Asymmetric Synthesis of Chiral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
2012 年 11 月

(4) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2200-2205)」が、“Catalysis Science & Technology” Hot Article として選定され、無償で世界各国に配信された。
論文名：Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic □-Arylalkanoic Acids: an Advanced Asymmetric Synthesis of Chiral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
2012 年 11 月

(5) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が、“Catalysis Science & Technology” の Most Read (Downloaded) Articles の一つとしてランク入りした。
論文名：Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic □-Arylalkanoic Acids: an Advanced Asymmetric Synthesis of Chiral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
2012 年 11 月

(6) 雑誌“化学（2012 年 12 月号）”の「化学掲示板」で“今月のヘッドライン”として、下記論文の内容を報道した朝日新聞（2012 年 10 月 29 日付（朝刊科学面））の記事が、“混ざりものの薬をピュアに！”と題して紹介された。
論文名：Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic □-Arylalkanoic Acids: an Advanced Asymmetric Synthesis of Chiral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)
2012 年 12 月

(7) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が『化学工業日報』で報道された。
化学工業日報，2012 年 10 月 10 日付

(8) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が『薬事日報』で報道された。
薬事日報，2012 年 10 月 19 日付

(9) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が『薬事ニュース』で報道された。
薬事ニュース，2012 年 10 月 19 日付

(10) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が『THE DOCTOR』で報道された。
THE DOCTOR，2012 年 10 月 22 日付

(11) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が『日刊工業新聞』で報道された。
日刊工業新聞，2012 年 10 月 26 日付

(12) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が『科学新聞』で報道された。
科学新聞，2012 年 10 月 26 日付

(13) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal*. *Sci*. *Technol*. **2012**, *2*, 2200-2205)」が『朝日新聞』の朝刊科学面で報道された。
朝日新聞，2012 年 10 月 29 日付（朝刊科学面）

(14) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2200-2205)」が『薬事ニュース』で特集記事として報道された。
薬事ニュース，2013 年 1 月 18 日付（特集[全面]記事）

(15) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が米国化学会より注目の論文として選定され、プレス向けリリース特集記事として米国化学会ホームページに掲載された。
論文名：Total Synthesis of AMF-26, an Antitumor Agent for Inhibition of the Golgi System, Targeting ADP-Ribosylation Factor 1
2013 年 1 月

(16) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が“Journal of Medicinal Chemistry” Cover Figure Article として選定され、研究概要のイメージ図が 2 月 14 日号および 2 月 28 日号の表紙として掲載された。
論文名：Total Synthesis of AMF-26, an Antitumor Agent for Inhibition of the Golgi System, Targeting ADP-Ribosylation Factor 1
2013 年 2 月

(17) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が、“Journal of Medicinal Chemistry”の Most Read (Downloaded) Articles の一つとしてランク入りした。
論文名：Total Synthesis of AMF-26, an Antitumor Agent for Inhibition of the Golgi System, Targeting ADP-Ribosylation Factor 1
2013 年 2 月

(18) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『日経バイオテク ONLINE』のトップ記事で報道された。
日経バイオテク ONLINE，2013 年 2 月 8 日付（トップ記事）

(19) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『日刊工業新聞』で報道された。
日刊工業新聞，2013 年 2 月 8 日付

(20) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『化学工業日報』で報道された。
化学工業日報，2013 年 2 月 8 日付

(21) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『日刊薬業』で報道された。
日刊薬業，2013 年 2 月 8 日付

(22) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『フジサンケイビジネスアイ』で報道された。
フジサンケイビジネスアイ，2013 年 2 月 20 日付

(23) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『科学新聞』で報道された。
科学新聞，2013 年 2 月 22 日付

(24) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『日経バイオテク』で報道された。
日経バイオテク，2013 年 2 月 25 日付

(25) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『薬事ニュース』で報道された。
薬事ニュース，2013 年 3 月 1 日付

(26) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『神戸新聞』で報道された。
神戸新聞，2013 年 3 月 4 日付

(27) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『THE DOCTOR』で報道された。
THE DOCTOR，2013 年 3 月 4 日付

(28) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『山形新聞』で報道された。
山形新聞，2013 年 3 月 6 日付

(29) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『四国新聞』で報道された。
四国新聞，2013 年 3 月 8 日付

(30) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『中國新聞』で報道された。
中國新聞，2013 年 3 月 8 日付（夕刊）

(31) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『東奥日報』で報道された。
東奥日報，2013 年 3 月 18 日付（夕刊）

(32) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『北海道新聞』で報道された。
北海道新聞，2013 年 3 月 18 日付（夕刊）

(33) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究（*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」が『静岡新聞』で報道された。
静岡新聞，2013 年 3 月 25 日付

(34) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法」の研究成果が、「医薬品の不純物を有効成分に変化させる方法の開発（純度は 2 倍、効果は 3〜4 倍！）」として、文部科学省および独立行政法人 日本学術振興会が発行する科研費 NEWS 2012 年度 VOL.4 の「２．最近の研究成果トピックス」に掲載された。
2013 年 3 月 25 日

(35) YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
東京理科大学研究成果　椎名勇教授　記者会見（2012 年 10 月 09 日）
YouTube　http://www.youtube.com/watch?v=DMQE8qSJboI
従来の２倍の純度で非ステロイド性抗炎症薬を合成することに成功
公開日: 2012/10/24

(36) YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
Production of Chiral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Their Esters
YouTube　http://www.youtube.com/watch?v=3vKArZh8d4g&feature=youtu.be
A research team led by Professor Isamu Shiina of the Department of Applied Chemistry at Tokyo University of Science has succeeded in using a new catalytic reaction to synthesize non-steroidal anti-inflammatory drugs with double the previous levels of purity.
公開日: 2012/12/13

(37) YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
東京理科大学椎名研究室・がん研究会分子薬理部　合同記者会見
YouTube　http://www.youtube.com/watch?v=fy_Zy8hKzDc&feature=youtu.be
ゴルジ体を標的とする新しい抗がん剤の人工合成に成功
公開日: 2013/03/13

(38) 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の不純物を有効成分に変える方法 (*Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2200-2205)」が『フジサンケイビジネスアイ』で報道された。
フジサンケイビジネスアイ
2013 年 4 月 3 日付

(39) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」ががん患者とその家族向け情報誌『ライフライン 21 がんの先進医療 2013 Apr.vol.9』の特報記事（p.66）で紹介された。
ライフライン 21 がんの先進医療 **2013** Apr. vol.9
2013 年 4 月 20 日発行

(40) 「抗菌活性化合物の人工合成に関する研究 (*Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*,

920-922)」が国際化学ニュースサイト Chemistry Views 編集部により注目の論文として選ばれ、ChemistryViews.org (www.ChemistryViews.org) に掲載された。
<http://www.chemistryviews.org/details/ezine/5398031/Asymmetric_Esterification_for_Total_Synthesis.html>
論文名：An Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (–)-Centrolobines by AsymmetricEsterification Catalyzed by (*R*)-(+)-*N*-Methylbenzoguanidine ((*R*)-NMBG)
2013 年 11 月 4 日

(41) 「抗菌活性化合物の人工合成に関する研究 (*Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 920-922)」が、2013 年 10 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論文名：An Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (–)-Centrolobines by AsymmetricEsterification Catalyzed by (*R*)-(+)-*N*-Methylbenzoguanidine ((*R*)-NMBG)
2013 年 11 月 30 日

(42) 「抗菌活性化合物の人工合成に関する研究 (*Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 920-922)」が、2013 年 11 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論文名：An Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (–)-Centrolobines by AsymmetricEsterification Catalyzed by (*R*)-(+)-*N*-Methylbenzoguanidine ((*R*)-NMBG)
2013 年 12 月 27 日

(43) 「ゴルジ体に作用する抗がん剤の人工合成に関する研究 (*J. Med. Chem.* **2013**, *57*, 150-159)」を主な題材として、『日刊工業新聞』の「拓く 研究人」のコーナーで紹介された。「拓く 研究人」は、日本の科学技術を支える研究者が考える研究の醍醐味、研究ポリシー、研究テーマをライフワークに選んだ理由などについて迫るコーナーで、隔週で掲載される特集記事である。
日刊工業新聞
2014 年 1 月 29 日付

(44) 「向山アルドール反応を用いた抗がん剤の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183 等)」が“体内の「アルドール反応」をフラスコ内で有機合成「もっと自在に」　独創の系譜”として『毎日新聞』の科学面（13 面の半紙面）で報道された。
毎日新聞
2014 年 12 月 4 日（木）付

(45) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究

(*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 3 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 4 月 10 日

(46) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 4 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 5 月 9 日

(47) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 5 月–2014 年 4 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 5 月 9 日

(48) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 5 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 6 月 15 日

(49) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 6 月–2014 年 5 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 6 月 15 日

(50) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 6 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 7 月 29 日

(51) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 7 月–2014 年 6 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 7 月 29 日

(52) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 7 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 8 月 26 日

(53) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 8 月–2014 年 7 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2014 年 8 月 26 日

(54) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 8 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 9 月 25 日

(55) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 9 月–2014 年 8 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 9 月 25 日

(56) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 9 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 10 月 24 日

(57) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 10 月–2014 年 9 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 10 月 24 日

(58) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 10 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 11 月 18 日

(59) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 11 月–2014 年 10 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral

Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 11 月 18 日

(60) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 11 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 12 月 19 日

(61) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2013 年 12 月–2014 年 11 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2014 年 12 月 19 日

(62) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 12 月時において最もダウンロードされている 15 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2015 年 1 月 16 日

(63) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 1 月–2014 年 12 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 : Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2015 年 1 月 16 日

(64) 「医薬品や新素材の高効率生産を可能にする脱水縮合反応の開発」

TUS Journal, vol. 198（6 面　Labo Scope）

2015 年 7 月 22 日（水）付

(65) 「脱水縮合反応による医薬品の高効率合成」［Labo Scope (Shina Laboratory)］
YouTube
https://www.youtube.com/watch?v=mNvaR8we5eA
2015 年 7 月 22 日（水）公開

(66) 「Enabling More Efficient Production of Drugs and New Materials」［Labo Scope (Shina Laboratory)］
YouTube
https://www.youtube.com/watch?v=Mmrh5NslQhk
2015 年 8 月 26 日（水）公開

(67)「CSJ Journal Selects Vol. 2 (2015) Hot Article」として下記論文が選出された。
論文名：An Adventurous Synthetic Journey with MNBA from Its Reaction Chemistry to the Total Synthesis of Natural Products
2015 年 8 月 10 日

(68) 「向山アルドール反応を用いた抗がん剤の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183 等)」が“有機化合物　自在に生む”として『読売新聞』の科学面（10 面の半紙面）で報道された。
読売新聞
2015 年 10 月 1 日（木）付

(69) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 4 月–2015 年 3 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論文名：Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2015 年 4 月 22 日

(70) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 5 月–2015 年 4 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論文名：Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2015 年 5 月 15 日

(71) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 6 月–2015 年 5 月期（1

年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 ： Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2015 年 6 月 20 日

(72) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 7 月–2015 年 6 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 ： Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2015 年 7 月 16 日

(73) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 8 月–2015 年 7 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 ： Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2015 年 8 月 26 日

(74) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 9 月–2015 年 8 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 ： Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis

2015 年 9 月 18 日

(75) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 10 月–2015 年 9 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。

論 文 名 ： Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural

Product Synthesis
2015 年 10 月 16 日

(76) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 11 月–2015 年 10 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論文名：Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2015 年 11 月 10 日

(77) 「不斉向山アルドール反応を用いた薬理活性化合物の合成に関する研究 (*The Chemical Record* **2014**, *14*, 144-183)」が、2014 年 12 月–2015 年 11 月期（1 年間）において最もダウンロードされている 25 件の論文の一つ「Most Accessed Article」となった。
論文名：Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Using Chiral Diamine–Coordinated Sn(II) Triflate: Development and Application to Natural Product Synthesis
2015 年 12 月 10 日

(78)「がん研究会と東京理科大、エーザイ、RTK 増幅癌治療標的にゴルジ体、人工合成 M-COPA で RTK 陽性胃癌の増殖を抑制」
日経バイオテク ONLINE，2016 年 5 月 11 日付（トップ記事）

(79)「新抗がん剤物質を同定　ゴルジ体標的に新治療法　＜東京理科大学＞」
フジサンケイビジネスアイ，2016 年 5 月 27 日付

(80)「がん研究会と東京理科大、エーザイ、RTK 増幅癌治療標的にゴルジ体、人工合成 M-COPA で RTK 陽性胃癌の増殖を抑制」
日経バイオテク，2016 年 5 月 30 日付

(81) YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
東京理科大学椎名研究室・がん研究会分子薬理部　合同記者会見
YouTube　https://www.youtube.com/watch?v=hTLjzpUiCdo&t=1219s
胃がんの新規抗がん物質を同定
－ゴルジ体を標的とした新しい治療法へ道－
公開日: 2016/07/11

(82) YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
東京理科大学椎名研究室・がん研究会分子薬理部　合同記者会見
YouTube　https://www.youtube.com/watch?v=9vn2NfoMrMM&feature=youtu.be
ダイジェスト版　胃がんの新規抗がん物質 M-COPA を同定

－ゴルジ体を標的とした新しい治療法へ道－
公開日: 2016/07/11

(83) YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
東京理科大学椎名研究室・がん研究会分子薬理部　合同記者会見
YouTube　https://www.youtube.com/watch?v=4yBaG8TrI70
（アニメーション入り一般向け解説版）
ゴルジ体を標的とする新しい抗がん剤「M-COPA」の作用メカニズム
公開日: 2016/09/30

(84) （英語版）YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
東京理科大学椎名研究室・がん研究会分子薬理部　合同記者会見
YouTube　https://www.youtube.com/watch?v=VG7dC0XlhPQ
M-COPA, a Golgi Disruptor, Exhibits Antitumor Activity against MET-Addicted Gastric Cancers
公開日: 2016/11/27

(85) （英語版）YouTube を利用して記者会見の模様ならびに研究成果の映像を公開した。
東京理科大学椎名研究室・がん研究会分子薬理部　合同記者会見
YouTube　https://www.youtube.com/watch?v=WwQMBts_60s
Total Synthesis of AMF-26 (M-COPA), an Antitumor Agent for Inhibition of the Golgi System
公開日: 2016/11/27

受賞

(1) 平成 24 年度「日本化学会（第 30 回）学術賞」受賞
授賞業績 : 高選択的な脱水縮合反応の開発ならびに薬理活性化合物の不斉合成研究
受賞日：2013 年 3 月 23 日

(2) 平成 25 年度　日本薬学会英文学術誌論文賞
発表題目：Search for Novel Anti-tumor Agents from Ridaifens Using JFCR39, a Panel of Human Cancer Cell Lines
受賞日：2013 年 6 月 1 日

(3) 「13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality」Best Poster Award
発表題目：Total Synthesis and Determination of Absolute Configuration of Eushearilide
受賞日：2014 年 11 月 12 日

(4) 平成 26 年度　第 31 回　井上学術賞（Inoue Prize for Science）
授賞業績 : 迅速かつ高選択的な脱水縮合反応の開発ならびに薬理活性化合物の合成研究（Developments of Rapid and Stereoselective Dehydration Condensation Reactions and Their Applications for Total Synthesis of Biologically Active Molecules）
受賞日：2015 年 2 月 4 日

(5) 平成 26 年度　第 47 回　市村学術賞 ・ 功績賞（The Ichimura Prize in Science FY 2014）
授賞業績：高効率な医薬品製造を可能にした革新的脱水縮合反応の開発（Development of Innovative Dehydration Condensation Reaction that Enables Highly Efficient Pharmaceutical Manufacturing）
受賞日：2015 年 4 月 23 日

(6) 平成 27 年度　文部科学大臣表彰　科学技術賞［開発部門］（The Prize for Science and Technology 2015 [Development Category] (The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology)）
授賞業績：医薬品と新素材の高効率生産を可能にした脱水縮合反応の開発（Development of the Dehydration Condensation Reactions for the Effective Syntheses of Pharmaceuticals and New Chemicals）
受賞日：2015 年 4 月 15 日

(7) 「14th Symposium on Chemical Approaches to Chirality」Best Poster Award
発表題目：Asymmetric Total Synthesis of Merrillianin and Its Derivatives
受賞日：2015 年 11 月 18 日

(8) Journal of Antibiotics (JA) Cover Headline Article (9/2016)　((公財)日本感染症医薬品協会 および Nature Publishing Group 社）
発表題目：Enantioselective Total Synthesis of Naturally Occurring Eushearilide and Evaluation of Its Antifungal Activity
受賞日：2016 年 9 月 22 日

外部資金獲得状況

(1) 平成 24 年度　文部科学省科学研究費補助金　基盤研究（B）230 万円（代表）
(2) 平成 24 年度　文部科学省科学研究費補助金　挑戦的萌芽研究 90 万円（代表）
(3) 平成 24 年度　文部科学省科学研究費補助金　新学術領域研究 130 万円（代表）
(4) 平成 24 年度　厚生労働省科学研究費補助金　創薬基盤推進研究事業 4,550 万円（代表）

(5) 平成 25 年度　文部科学省科学研究費補助金　基盤研究（B）230 万円（代表）
(6) 平成 25 年度　文部科学省科学研究費補助金　挑戦的萌芽研究 90 万円（代表）
(7) 平成 25 年度　厚生労働省科学研究費補助金　創薬基盤推進研究事業 4,095 万円（代表）
(8) 平成 26 年度　文部科学省科学研究費補助金　基盤研究（B）230 万円（代表）
(9) 平成 26 年度　厚生労働省科学研究費補助金　創薬基盤推進研究事業 3,890 万円（代表）
(10) 平成 26 年度　科学技術振興機構　研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）ハイリスク挑戦タイプ 405 万円（代表）
(11) 平成 27 年度　厚生労働省科学研究費補助金　創薬基盤推進研究事業 3,112 万円（代表）
(12) 平成 27 年度　科学技術振興機構　研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）ハイリスク挑戦タイプ 1,830 万円（代表）
(13) 平成 28 年度　科学技術振興機構　研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）ハイリスク挑戦タイプ 1,977 万円（代表）
(14) 平成 28 年度　文部科学省先端研究基盤共用促進事業・新たな共用システム導入支援プログラム 757 万円（代表）

ユニークなキラリティーを持つ有機分子の創製

総合化学研究科総合化学専攻　　斎藤　慎一

有機分子にはキラリティーを持つものが数多く存在し、そのキラリティーは異なる置換基の導入、配座の固定、ねじれ構造、あるいは面不斉など、さまざまな形で発現することが知られている。そこで我々は新しい合成手法を活用することにより中員環化合物や金属錯体をはじめとする有機分子を合成し、その立体構造、ならびにキラリティーに関する詳細な検討を行った。

(1) フェニロゴスアミドの立体構造とその性質

アミド結合のC−N結合の間に共役構造を導入することによりその性質が保持された原子団、すなわちアミドの類縁体を合成することができる。そこでアミド結合のC−N結合間にベンゼン環を導入した化合物、すなわちフェニロゴスアミドを合成し、その立体構造を明らかにした。その過程で分子間水素結合によりスタックした結晶構造をもつ分子や、ねじれた構造をもつ分子を見いだした。また、合成したフェニロゴスアミドの反応性や分光学的な性質についても詳細な検討を行った。

(2) 二座配位型のカルベン配位子を含むパラジウム錯体の構造

二座配位型のカルベン配位子の構造に着目し、こうした配位子の合成を行った。さらに合成した配位子を含むパラジウム錯体やロジウム錯体などの合成に成功し、その立体構造を明らかにした。興味深いことに、カルベン配位子の構造を少し変化させることによりシス体／トランス体の構造を容易に制御できることがわかった。また、合成した化合物の構造やその動的挙動についてはＮＭＲやＸ線結晶解析により明らかにし、その結果一部のカルベン錯体がねじれ構造を有しており、キラルな分子であることを示した。

(3)中員環化合物の合成とそのキラリティー

中員環化合物（７−９つの原子から構築された環状化合物）はその合成が比較的困難であり、活発な研究が現在もすすめられている。我々は三員環化合物であるメチレンシクロプロパンをはじめとする小員環化合物を出発原料として用いることにより効率的に中員環化合物が合成できることを明らかにした。また、合成した中員環化合物はその構造上の制約により配座がある程度固定されること、またそのためにキラリティーが発現する場合があることを見いだした。また、合成した化合物の動的キラリティーに関してＮＭＲにより詳細な解析を行った。また含窒素３員環化合物であるアジリジン、含窒素４員環化合物である

アゼチジンの反応性に着目し、各種不飽和化合物との反応について検討を行った。その結果、環拡大反応を利用する含窒素中員環化合物の新たな合成法を見いだした。

(4) ユニークな構造を有するインターロック化合物の合成

ロタキサンとは環状分子をダンベル状の分子が貫通した構造を持っているインターロック化合物である。我々は２つの手法を用いてキラルロタキサンを合成した。すなわち、環構造にキラル中心を導入した後にロタキサンへと変化することによりキラルロタキサンを合成した。また、合成したキラルロタキサンのＣＤスペクトルを解析することによりＣＤシグナルがロタキサンの様々な部位で誘起されていることを明らかにした。また、環状分子とダンベル状の分子の対称性を下げることにより、ロタキサン構造に由来するキラリティーを発現する分子を構築した。

さらに我々は３つのコンポーネントからなるインターロック化合物を合成した。例えば、１つの環と２つの軸から成る化合物（［３］ロタキサン）や１つの軸と２つの環からなる化合物（ロタカテナン）の合成に成功した。ロタカテナンに関してはその構成成分の配列を合成化学的に制御することにより配列異性体を合成することにも成功した。また、［２］ロタキサンにおける環構造の動的挙動を制御すると同時に、環構造の運動における速度論的パラメーターを明らかにした。

学術論文（審査制度有）

(1) Synthesis and properties of phenylogous amides.
Yamasaki, R.; Ikeda, H.; Masu, H.; Azumaya, I.; Saito, S. *Tetrahedron,* **2012,** *68,* 8450-8456.

(2) Cycloaddition Reaction of 2-Vinylazetidines with Benzyne: A Facile Access to 1-Benzazocine Derivatives.
Aoki, T.; Koya, S.; Yamasaki, R.; Saito, S. *Org. Lett.* **2012,** *14*, 4506-4509.

(3) Synthesis and structure of bidentate NHC-metal complexes with xanthene skeleton: the formation of *cis* and *trans* complexes.
Saito, S.; Kobayashi, T.; Makino, T.; Yamaguchi, H.; Muto, H.; Azumaya, I.; Katagiri, K.; Yamasaki, R *Tetrahedron* **2012,** *68,* 8931-8936.

(4) Ni-Catalyzed [4+3+2] Cycloaddition of Ethyl Cyclopropylideneacetate and Dienynes: Scope and Mechanistic Insights.

Yamasaki, R.; Ohashi, M.; Maeda, K.; Kitamura, T.; Nakagawa, M.; Kato, K.; Fujita, T.; Kamura, R.; Kinoshita, K.; Masu, H.; Azumaya, I.; Ogoshi, S.; Saito, S. *Chem. Eur. J.* **2013,** *19,* 3415-3425.

(5) Synthesis of rotacatenanes by the combination of Cu-mediated threading reaction and the template method: the dual role of one ligand
Hayashi, R.; Wakatsuki, K.; Yamasaki, R.; Mutoh, Y.; Kasama, T.; Saito, S. *Chem. Commun.* **2014,** *50*, 204-206.

(6) Mechanistic Origin of Chemo- and Regioselectivity of Nickel-Catalyzed [3 + 2 + 2] Cyclization Reaction.
Komagawa, S.; Wang, C.; Morokuma, K.; Saito, S.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013,** *135*, 14508-14511.

(7) Synthesis of [2]Rotaxanes by the Copper-Mediated Threading Reactions of Aryl Iodides with Alkynes.
Ugajin, K.; Takahashi, E.; Yamasaki, R.; Mutoh, Y.; Kasama, T.; Saito, S. *Org. Lett.* **2013,** *15*, 2684-2687.

(8) Synthesis of monocyclic nine-membered compounds by the [4+3+2] cycloaddition-bond cleavage strategy.
Yamasaki, R.; Kato, K.; Hanitani, D.; Mutoh, Y.; Saito, S. *Tetrahedron Lett.* **2013,** *54*, 3507-3509.

(9) Synthesis of Large [2]Rotaxanes. The Relationship between the Size of the Blocking Group and the Stability of the Rotaxane
Saito, S.; Takahashi, E.; Wakatsuki, K.; Inoue, K.; Orikasa, T.; Sakai, K.; Yamasaki, R.; Mutoh, Y.; Kasama, T. *J. Org. Chem.* **2013,** *78*, 3553-3560.

(10) Acid-Mediated Ring-Expansion Reaction of N-Aryl-2-vinylazetidines: Synthesis and Unanticipated Reactivity of Tetrahydrobenzazocines
Shimizu, T.; Koya, S.; Yamasaki, R.; Mutoh, Y.; Azumaya, I.; Katagiri, K.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2014,** *79*, 4367-4377.

(11) Synthesis of Rhodium–Primary Thioamide Complexes and Their Desulfurization Leading to Rhodium Sulfido Cubane-Type Clusters and Nitriles
Mutoh, Y.; Sakigawara, M.; Niiyama, I.; Saito, S.; Ishii, Y. *Organometallics* **2014,** *33*, 5414-5422.

(12) Synthesis of [3]Rotaxanes that Utilize the Catalytic Activity of a Macrocyclic Phenanthroline–Cu Complex: Remarkable Effect of the Length of the Axle Precursor
Y. Yamashita, Y. Mutoh, R. Yamasaki, T. Kasama, S. Saito, *Chem. Eur. J.* **2015,** *21,* 2139-2145.

(13) Synthesis of a Homochiral [2]Rotaxane from a BINOL-derived Macrocyclic Phenanthroline
Saito, S.; Hirano, Y.; Mutoh, Y.; Kasama, T. *Chem. Lett.* **2015,** *44*, 1509-1511.

(14) A Macrocyclic Phenanthroline-Copper Complex with Less Steric Hindrance: Synthesis, Structure, and Application to the Synthesis of a [2]Rotaxane
Saito, S.; Ohkubo, T.; Yamazaki, Y.; Yokoyama, T.; Mutoh, Y.; Yamasaki, R.; Kasama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015,** *88*, 1323-1330.

(15) Synthesis of [3]Rotaxanes by the Combination of Copper-Mediated Coupling Reaction and Metal-Template Approach
Hayashi, R.; Mutoh, Y.; Kasama, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2015,** *80*, 7536-7546.

(16) Synthesis of interlocked compounds utilizing the catalytic activity of macrocyclic phenanthroline–Cu complexes
Saito, S. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2015,** *82*, 437-451.

(17) Sequence-Selective Synthesis of Rotacatenane Isomers
Hayashi, R.; Slavik, P.; Mutoh, Y.; Kasama, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81,* 1175-1184.

(18) Cytotoxicity of zinc, copper and rhodium complexes with 1,10-phenanthroline or 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline in cultured vascular endothelial cells
Hara, T.; Matsuzaki, H.; Nakamura, T.; Yoshida, E.; Ohkubo, T.; Maruyama, H.; Yamamoto, C.; Saito, S.; Kaji, T.
Fundamental Toxicological Sciences **2016**, *3,* 109-113.

(19) Synthesis and the Shuttling Behavior of [2]Rotaxanes with Pyrrole Moiety
Matsuoka, Y.; Mutoh, Y.; Azumaya, I.; Kikkawa, S.; Kasama, T.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81,* 3479-3487 **(Selected as Featured Article, ACS Editors' Choice, and cover art)**.

(20) A ruthenium tellurocarbonyl (CTe) complex with a cyclopentadienyl ligand: systematic studies of a series of chalcogenocarbonyl complexes [CpRuCl(CE)(H_2IMes)] (E = O, S, Se, Te)
Suzuki, A.; Arai, T.; Ikenaga, K.; Mutoh, Y.; Tsuchida, N.; Saito, S.; Ishii, Y.
Dalton Transactions **2017***, 46,* 44-48.

(21) Synthesis of Tricyclic Benzazocines by Aza-Prins Reaction
Katamura, T.; Shimizu, T.; Mutoh, Y.; Saito, S. *Org. Lett.* **2017***,* in press (DOI:10.1021/acs.orglett.6b03577).

著書･総説･解説

(1) Cyclopropylidineacetic Acid Ethyl Ester
R. Yamazaki, S. Saito, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, 2012. DOI: 10.1002/047084289X.rn01506.

招待講演

(1) [Invited Lecture] “Bis(N-Heterocyclic carbene)-Metal Complexes: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity” University of Strasbourg, Strasbourg, France, June, 2012.

(2) [Invited Lecture] “Synthesis of Medium-sized Rings: Development of New Ni-catalyzed Reactions” Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, France, June, 2012.

(3) [Invited Lecture] “Synthesis of Medium-sized Rings: Development of New Ni-catalyzed Reactions” University of Strasbourg, Strasbourg, France, June, 2012.

(4) [Invited Lecture] “Synthesis of Medium-sized Rings: Development of New Ni-catalyzed Reactions” University of Rouen, Rouen, France, June, 2012.

(5) [Invited Lecture] “Bis(N-Heterocyclic carbene)-Metal Complexes: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity” University of Caen, Caen, France, June, 2012.

(6) [Invited Lecture] “Bis(N-Heterocyclic carbene)-Metal Complexes: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity” University of Haute Alsace, Mulhouse, France, June, 2012.

(7) [Invited Lecture] “New Methods for the Synthesis of Complex Interlocked Compounds” Mini-symposium on Supramolecular Coordination Chemistry Chemical Topology and Molecular Machines, Tokyo, Japan, December, 2013.

(8) [Invited Lecture] “New Methods for the Synthesis of Interlocked Compounds. Induction of Chirality and Beyond.” 12th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Tokyo, Japan, November, 2013.

(9) [招待講演] 「大環状銅錯体の触媒活性を利用した高次インターロック化合物の創製」
第15回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム、東京、２０１４年１０月

受賞

(1) HGCS Japan Award of Excellence 2014
（第 12 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム実行委員会）
受賞日　２０１４年９月１５日

(2) Akihiro Shibuya, Yuichiro Mutoh, Shinichi Saito, Best Poster Award, 15th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, November 30, 2016. Synthesis of Functionalized Homochiral [2]Rotaxanes from BINOL-derived Macrocyclic Phenanthroline.

外部資金獲得状況

(1) 平成２４年　財団法人　篷庵社　研究助成　50 万円（代表）

(2) 平成２５年　財団法人　篷庵社　研究助成　50 万円（代表）

(3) 平成２６年度　文部科学省科学研究費補助金　基盤研究(C) 160 万円（代表）

(4) 平成２７年度　文部科学省科学研究費補助金　基盤研究(C) 120 万円（代表）

(5) 平成２８年度　文部科学省科学研究費補助金　基盤研究(C) 120 万円（代表）

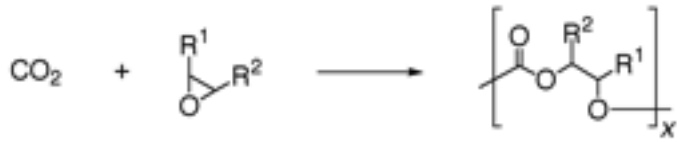
キラル機能性分子の設計とその触媒利用

総合化学研究科総合化学専攻　　杉本　裕

本課題は，新規キラル機能性分子を設計し，様々な有機化合物の不斉合成を実現する触媒として利用することを目的とする。特に二酸化炭素とエポキシドの交互共重合により合成される脂肪族ポリカーボネートの主鎖繰り返し構造を立体選択的に制御するための触媒開発を中心に研究を進める。そして新規触媒を用いて合成される立体規則的脂肪族ポリカーボネートの諸物性を取得し，従来型非規則的ポリカーボネートの物性と比較する。

近年，環境問題，エネルギー問題の観点から，二酸化炭素が注目されている。しかし，緑色植物の行う光合成がすべての生命活動の根源であることからもわかるように，二酸化炭素は有機合成において有用な原料物質であると言える。また，二酸化炭素は大気中に豊富に存在する炭素資源と位置づけることもできることから，枯渇資源に代わる有用な合成原料として幅広い利用が期待される。

実際に，二酸化炭素を用いた有機合成はいくつかあるが，その中でも，二酸化炭素とエポキシドの交互共重合によるポリカーボネートの合成(Scheme 1)は，活発に研究されている反応である。我々も，種々の金属ポルフィリン錯体や金属シッフ塩基錯体がこの交互共重合反応の触媒として有効であることを報告している。



Scheme 1. Alternating Copolymerization of Carbon Dioxide and Epoxide.

ところで，一般にポリマー主鎖の立体化学（立体規則性）は高分子材料の物性を決める要因の１つである。立体化学の揃った（イソタクチックな）ポリマーは，そうでない（アタクチックな）ポリマーとは異なる物性（ガラス転移点や融点，弾性率など）を示すことがあるため，立体規則的ポリマーを得ることは非常に重要な課題である。

よって本研究では，二酸化炭素とエポキシドの交互共重合における立体化学の制御に注目した。これまでにいくつかの光学活性な遷移金属錯体を重合触媒に用いて共重合を行い，生成するポリカーボネートの立体化学を制御した報告

がある。しかし，ポリカーボネートの立体化学のみならず，分子量とその分布の制御，さらには触媒の活性など，これまで以上の向上が望まれている。

(1) 面不斉イソシアヌレートの光学分割及び異性化挙動

イソシアヌル酸に二つのビフェニル基を導入したイソシアヌレートを合成し，キラル HPLC を用いた光学分割に成功した。しかしこのイソシアヌレートが溶液中で比較的容易に異性化（ラセミ化）することがわかった。そこで新たに分子内架橋されたイソシアヌレートを設計し，合成した。合成した架橋タイプイソシアヌレートを光学分割し，その異性化挙動を調べたところ，100 °C の溶液中でもまったく異性化が起こらないことがわかった。

(2) 錯体形成により面不斉を発現する金属錯体の設計と光学分割

アキラル配位子が中心金属に特定の立体環境で配位して初めてキラリティーを発現する新しい概念を提唱し，その錯体を合成した。平面四配位をとるパラジウム(II)に二つの非対称二座配位子を互い違いに配位させると四つの配位部位の方向性によってエナンチオ面を生じる。このとき，その面の片面を通る架橋で配位子を繋ぐと錯体は面不斉となる。このような設計方針に基づき，新規面不斉パラジウム錯体を合成し，さらに光学分割することに成功した。また配位子–パラジウム間のイオン結合部位と配位結合部位の位置相違による溶液中のラセミ化に対する安定性を比較した。

(3) 様々な分岐構造を有する二酸化炭素由来ポリカーボネートの合成と物性の比較

三分岐または四分岐星形の二酸化炭素由来ポリカーボネートを合成し，そのガラス転位温度を比較したところ，対応する鎖状ポリカーボネートよりも低いガラス転位温度を示した。また分岐部位が立体的に混み合っている六分岐星形のポリカーボネートでは，鎖状のものと同程度のガラス転位温度を示した。以上の結果から，組成や平均重合度は同じであっても，分岐構造を適宜選択することにより，異なる物性をもつポリカーボネートが得られることがわかった。

(4) H 字形二酸化炭素由来ポリカーボネートの合成と物性の比較

上述の知見に基づき，H 字形ポリカーボネートの合成も行った。この例の場合には，H という文字の縦棒と横棒に相当する構造を共有結合でつないだものと相補的な水素結合でつないだものをそれぞれ合成した。すると二通りの合成法によるポリマーが同じガラス転位温度を示したことから，ポリカーボネートの一次構造の構築には，共有結合だけでなく水素結合も用いることができると

わかった。この知見は，より複雑な構造のポリカーボネートの合成を容易にする可能性があり，極めて重要である。

(5) 側鎖に二重結合を有する二酸化炭素由来脂環式ポリカーボネートの合成と官能基変換

二酸化炭素由来ポリカーボネートに新たな特性を付与するには，モノマー（エポキシド）レベルでの分子設計が重要となる。しかしながら，モノマーの構造が複雑になるほど，二酸化炭素との効率的な共重合が難しくなり，所望のポリマーが得られない。そこで新たに，反応性側鎖を有するモノマーからポリマーを合成し，その後の高分子反応による側鎖修飾を試みることとした。

具体的にはシクロヘキサジエンものエポキシドと二酸化炭素との共重合を行い，生成したポリマーの側鎖二重結合に種々の反応剤を付加することにより，新たな官能基を有するポリマーを合成した。たとえば，臭素との反応を試みたところ，ポリマー主鎖の分解を起こすことなく，ほぼ定量的に付加反応が進行し，対応する臭素化ポリマーを得ることに成功した。このような手法をさらに発展させることにより，より複雑な構造をポリマーであっても，比較的容易に合成することができるようになると期待される。

(6) 側鎖にクロロメチル基を有する二酸化炭素由来ポリカーボネートの合成と第四級アンモニウム塩化，およびその導電特性

次に，エピクロロヒドリンと二酸化炭素から側鎖にクロロメチル基を有するポリマーを合成し，続く，第三級アミン（ピリジン等）との反応により，側鎖に第四級アンモニウム塩を有するポリマーを合成した。得られたアンモニウム塩型ポリカーボネートの特性を調べたところ，低い表面抵抗を示したことから，このポリマーが電気伝導性を有することがわかった。

(7) 環状ポリカーボネートの合成

「末端」を持たない環状ポリマーは直鎖型ポリマーとは異なる特性を有しており，その合成法の開拓とともに，多彩な用途範囲が興味の対象として，研究が進められている。そこで，二酸化炭素由来ポリカーボネートにおいても，新たな特性の発現を期待して，環状ポリマーを合成することとした。

まず，両末端にオレフィン部位を有する直鎖型ポリカーボネートを合成した。これは水を開始剤とする二酸化炭素とエポキシドとの交互共重合により合成される両末端にヒドロキシ基を有するポリカーボネートに 4-ペンテン酸を反応させて合成した。続いてこのポリマーを高希釈下，第 2 世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いた分子内メタセシス反応により環状体へと変換した。

合成したポリマーは，GPC による解析から，対応する直鎖型のものに比べて流体力学的体積が減少していることが示唆され，環状体であることの特徴を強く表している。

(8) コバルトポルフィリン錯体/*N*-ヘテロ環状カルベン系触媒による二酸化炭素とエポキシドの交互共重合

二酸化炭素とエポキシドの交互共重合には，遷移金属を含む金属錯体が触媒として利用されている。中でも塩化コバルトテトラフェニルポルフィリン錯体（(TPP)CoCl）は，副反応の併発することなく，温和な条件下で効率よくポリカーボネートを合成できる優れた触媒である。また錯体のポルフィリン配位子は化学的に安定な物質で，触媒の分離・回収・再利用を意図するときには，その「頑丈さ」から使い勝手のよい錯体を与える。しかしながら，コバルトポルフィリン錯体を用いて不斉選択的な重合は，ポルフィリン骨格の対称性と合成手法の都合により，なかなか実現することが難しい。また，コバルトポルフィリン錯体が触媒として機能するには，助触媒としてルイス塩基や第四級オニウム塩の添加が必須である。

そこで，将来的な「不斉助触媒」として機能する添加剤を探索すべく，新たな助触媒の検討を行った。その結果，単独では有機触媒としても用いられているイミダゾール型の環状カルベンが，助触媒として優れた性能を示すことがわかった。たとえば，(TPP)CoCl に等モル量のカルベン前駆体を加え，それらから系中で生成する複合体を触媒として二酸化炭素とシクロヘキセンオキシドの共重合を試みたところ，効率よくポリカーボネートが得られた。

ここでは，構造がシンプルでアキラルなカルベン種を用いたが，キラルなカルベン等を利用することで，不斉選択的な共重合への展開が期待できる。

【学術論文（審査制度有）】

(1) Planar-Chiral Metal Complexes Comprised of Square-Planar Metal and Achiral Tetradentate Ligands: Design, Optical Resolution, and Thermodynamics. H. Goto, T. Hayakawa, K. Furutachi, H. Sugimoto* and S. Inoue, *Inorg. Chem.*, **51 (7)**, 4134–4142 (2012)

(2) Isocyanurates with Planar Chirality: Design, Optical Resolution, and Isomerization. H. Goto, M. Sudoh, K. Kawamoto, H. Sugimoto* and S. Inoue, *Chirality*, **24 (10)**, 867–878 (2012)

(3) Dual Catalyst System for Asymmetric Alternating Copolymerization of Carbon Dioxide and Cyclohexene Oxide with Chiral Aluminum Complexes. Lewis Base as a Catalyst Activator and Lewis Acid as a Monomer Activator. K. Nishioka, H. Goto, and H. Sugimoto*, *Macromolecules*, **45 (20)**, 8172–8192 (2012).

(4) ニッケルチアポルフィリン錯体による二酸化炭素−エポキシドの交互共重合. 本多 智，中澤 彰仁，杉本 裕*，*高分子論文集*, **70 (10)**, 544–549 (2013)

(5) Synthesis of H-shaped Carbon-Dioxide-Derived Poly(Propylene Carbonate) for Topology-based Reduction of the Glass Transition Temperature. A. Yoshida, S. Honda, H. Goto, and H. Sugimoto*, *Polym. Chem.*, **5 (6)**, 1883–1890 (2014), *selected as back cover*

(6) Carbon-dioxide-derived unsaturated alicyclic polycarbonate: Synthesis, characterization, and post-polymerization modification. S. Honda, T. Mori, H. Goto, and H. Sugimoto*, *Polymer*, **55 (19)**, 4832–4836 (2014)

(7) 金属ポルフィリン錯体による二酸化炭素とエポキシドとの交互共重合.杉本裕*，*触媒*, **58 (1)**, 32–37 (2016)

(8) Direct Copolymerization of CO_2 and Diols. M. Tamura, K. Ito, M. Honda, Y. Nakagawa, H. Sugimoto, and K. Tomishige*, *Sci. Rep.*, **6**, 24038 (2016)

(9) Synthesis of four- and six-armed star-shaped polycarbonates by immortal alternating copolymerization of CO_2 and propylene oxide. H. Sugimoto,* H. Goto, S. Honda, R. Yamada, Y. Manabe, and S. Handa, *Polym. Chem.*, **7 (23)**, 3906–3912 (2016)

(10) Polymer cyclization inhibits thermal decomposition of carbon-dioxide-derived poly(propylene carbonate)s. S. Handa* and H. Sugimoto*, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **54 (20)**, 3336–3342 (2016)

(11) Carbon Dioxide-Derived Immortal Brush Macromolecules with Poly(propylene carbonate) Side Chains. S. Handa* and H. Sugimoto*, *Macromolecules*, **49 (18)**, 6810–6816 (2016)

【学術論文（審査制度無）】

(1) 二酸化炭素を直接原料とする脂肪族ポリカーボネートの合成, 杉本 裕, *ケミカルエンジニヤリング*, **57 (3)**, 175 - 180 (2012)

(2) 二酸化炭素を直接原料とする脂肪族ポリカーボネートの合成と物性の向上, 杉本 裕, *Material Stage*, **15**, 43–51 (2016).

【著書･総説･解説】

(1) 第 1 部 透明性を維持しつつ機能性を付与する　第 10 章 バイオマスプラスチックの透明性と他機能性との両立　[8] 二酸化炭素からの脂肪族ポリカーボネートの直接合成と樹脂物性の向上, 杉本 裕, *透明性を損なわないフィルム・コーティング剤への機能性付与*, 技術情報協会, 466–471 ページ (2012)

(2) CO_2 を原料とするポリマー合成技術開発の現状について, 杉本 裕, *工業材料*, **60 (3)**, 18–21 (2012)

(3) CO_2 の有効利用技術の動向と事業展望, 杉本 裕, *日本エネルギー学会誌*, **91 (4)**, 260–267 (2012)

(4) 二酸化炭素の有効利用の考え方と研究開発, 杉本 裕, *ペトロテック*, **35 (6)**, 397–402 (2012)

(5) 第 2 編 3 章 4 節 二酸化炭素原料からのポリカーボネート樹脂の合成技術, 杉本 裕（監修）, *二酸化炭素の直接利用最新技術集成*, エヌティーエス, 231–243 ページ (2013)

(6) 二酸化炭素由来脂肪族ポリカーボネートとその研究開発動向, 杉本 裕, *ファインケミカル*, **42 (1)**, 5–10 (2013)

(7) 第 1 章 透明樹脂・フィルムの設計と高耐熱・高透明化技術　第 7 節 二酸化炭素からの脂肪族ポリカーボネートの直接合成と樹脂物性の向上, 杉本 裕, *【ガラス代替へ向けた】透明樹脂・フィルムへの機能性付与と応用技術*, 技術情報協会, 56–61 ページ (2014)

(8) 二酸化炭素を直接原料とする脂肪族ポリカーボネートの合成と物性の向上, 杉本 裕, *マテリアルステージ*, **15 (2)**, 43–51 (2015)

(9) 第 4 章 第 1 節 二酸化炭素由来脂肪族ポリカーボネートとその研究開発動向　杉本 裕監修), *二酸化炭素を用いた化学品製造技術*, S&T 出版, 229–236 ページ (2016)

(10) CO_2 とジオールからポリカーボネートを直接合成！　安全かつ環境にやさしい夢の合成法, 田村 正純, 中川 善直, 杉本 裕, 冨重 圭一, *化学*, **71 (9)**, 19–24 (2016)

(11) CO_2 とジオールからの直接プラスチック合成, 田村 正純, 中川 善直, 杉本

裕，冨重 圭一，*プラスチックスエージ*, **63 (1)**, 印刷中 (2017)

【招待講演】

(1) [依頼講演] 二酸化炭素を直接原料とする脂肪族ポリカーボネートの合成, 杉本 裕, サイエンス＆テクノロジー（株）・セミナー, 東京, 2012.09.24.

(2) [依頼講演] 二酸化炭素の化学的利用技術の現状と新展開, 杉本 裕, 石油エネルギー技術センター・第 14 回月例報告会, 東京, 2012.11.30.

(3) [依頼講演] 炭酸ガスを化学原料とする技術, 杉本 裕, 新化学技術推進協会・環境技術部会講演会, 東京, 2013.08.02.

(4) [依頼講演] 二酸化炭素を原料とした有機材料の合成, 杉本 裕, 日本産業機械工業会・環境ビジネス委員会, 東京, 2013.09.04.

(5) [依頼講演] CO_2 の有効利用技術の動向と事業展望, 杉本 裕, (株)技術情報センター･『CO_2 化学的有効利用技術の動向と展望』セミナー, 東京, 2013.09.06.

(6) [招待講演] CO_2 as Carbon Source for Chemicals and Plastics, H. Sugimoto, Japan-Poland “Clean Coal Technology meeting” at AGH University of Science and Technology, Krakow, 2013.11.25.

(7) [招待講演] CO_2 as Carbon Source for Chemicals and Plastics, H. Sugimoto, Japan-Poland “Clean Coal Technology meeting” at IChPW, Zabrze, 2013.11.26.

(8) [招待講演] CO_2 as Carbon Source for Chemicals and Plastics, H. Sugimoto, Japan-Poland “Clean Coal Technology meeting” at GIG, Katowice, 2013.11.27.

(9) [依頼講演] 二酸化炭素の工業用有機材料への化学的利用技術と事業化展望, 杉本 裕, サイエンス＆テクノロジー（株）・『二酸化炭素の貯留・有効利用技術の現状と今後の展開』セミナー, 東京, 2014.10.24.

(10) [依頼講演] “CO_2 の有効利用技術の動向と事業展望” , 技術情報センター（株）・『CO_2 の化学的有効利用技術の最新動向と展望』セミナー, 東京, 2014.12.18.

【特許】

(1) [登録] ポリカーボネートの製造方法及びポリカーボネート, 特許第 4997461 号（平成 24 年 5 月 25 日初回登録）

(2) [出願] ポリカーボネート化合および電解質組成物，特願 2012-146456

(3) [公開] ポリカーボネート化合および電解質組成物，特開2014-009282（平成26年1月20日公開）

(4) [登録] ブロック共重合体の製造方法及びブロック共重合体，特許5505920（平成26年3月28日初回登録）

【広報（新聞報道，その他特記事項）】

(1) 東北大学プレスリリース，日本経済新聞，化学工業日報，研究成果内容紹介記事掲載（平成 28 年 4 月 19～27 日）

【外部資金獲得状況】

(1) 共同研究　日本ゼオン（株），100 万円，「エピクロロヒドリン等と二酸化炭素との共重合，得られた重合体の変性，その特性評価」（平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日）
(2) 共同研究　丸善石油化学（株），100 万円，「二酸化炭素・エチレンオキシド共重合体の共同研究」（平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日）
(3) 共同研究　東ソー（株）, 100 万円，「カーボネートジオールの合成研究」（平成 24 年 4 月 1 日～平成 25 年 3 月 31 日）
(4) 公益信託 ENEOS 水素基金（分担者）, 350 万円，「二酸化炭素とジオールからポリカーボネート直接合成のための固体触媒反応システムの開発」（平成 26 年 10 月 1 日～平成 27 年 9 月 30 日）
(5) 文部科学省科学研究費助成金・挑戦的萌芽研究（代表者），290 万円，「二酸化炭素クロスカップリング」（平成 28 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日）

キラルな天然有機化合物の全合成

東北大学大学院理学研究科　　林　雄二郎

鏡像異性体は生体内で異なる活性を示す場合が多く、不斉炭素を含む生物活性分子において、一方の鏡像異性体を高い立体選択性で合成する事が求められている。一方、低分子有機化合物を反応の触媒として用いる有機触媒は、一般に安価であり、金属を用いないため、生成物に残留金属が混入する心配がない。水や酸素に安定であるため、厳密な無水、酸素の除去といった条件が必要無く、実験操作上の利点も有する。有機触媒は従来の有機金属触媒にない有用性を有している。このような利点から、現在有機触媒反応が爆発的に進展している。筆者は光学活性な有機触媒を用いた不斉触媒反応により、光学活性有用合成中間体の効率的な合成について研究を行ってきた。さらに開発した反応を利用し、強力な生物活性を有する低分子有機化合物の効率的な全合成について研究を行ってきた。その成果について報告する。

(1) ジアリールプロリノールを触媒とする不斉アルドール反応

アルドール反応は有機合成化学上重要な炭素−炭素結合性反応であり、多くの天然物に見られるβ−ヒドロキシカルボニル化合物を与える。水和体として市販されているピルバルデヒドを求電子的アルデヒドとし、ホルミル基のα−位に水素を有するアルデヒドとの交差アルドール反応が、ジアリールプロリノールを触媒とする事ですみやかに進行し、対応するアルドール体が高い不斉収率で得られる事を見出した。

さらに本触媒はグリオキザール、アルキニルアルデヒド、クロラール、ホルムアルデヒド、ジクロロアセタルデヒドを求電子剤とする不斉アルドール反応にも有効である。特にグリオキザール、クロラール、ホルムアルデヒド、ジクロロアセタルデヒドは水和体が市販されているが、水和体のまま用いても反応は円滑に進行するため、操作上の利点が大きい。

（２）diphenylprolinol silyl ether を用いた形式的 3+2 付加環化反応

シクロペンタン骨格は多くの天然物、生物活性物質に見られる重要な骨格である。3+2 付加環化反応はこの基本骨格の優れた合成法の一つである。スクシンアルデヒドとニトロアルケンの混合物に我々の開発した diphenylprolinol silyl ether を加えると、不斉触媒マイケル反応に引き続く、Henry 反応が連続的に進行し、シクロペンタン骨格が一挙に組み上がる事を見出した。生成物は高い光学純度を有している。

（３）diphenylprolinol silyl ether を用いた形式的 6+2 付加環化反応

同一分子内にフルベン部位とホルミル基を合わせ持つ基質に diphenylprolinol silyl ether を作用させると、形式的な 6+2 付加環化反応が進行し、トリシクロペンタノイド誘導体が高い不斉収率で得られる。初めての有機触媒を用いる不斉 6+2 付加環化反応である。

（４）diphenylprolinol silyl ether を用いた反応機構に関する研究

diphenylprolinol silyl ether にアルデヒドを作用させるとエナミンが生じる。一方、diphenylprolinol silyl ether にα，β−不飽和アルデヒドを作用させるとイミニウム塩が生じる。いずれにおいても、触媒上の diphenylsiloxymethyl 部位がエナミン、イミニウム塩のオレフィン部位の一方の面を効果的に遮蔽するために高い不斉が発現する事をエックス線結晶構造解析および ab initio 計算により明らかにした。

（５）プロスタグランジン E_1 メチルエステルの３ポット合成

プロスタグランジン類は極少量で活性を示す生物活性天然有機化合物である。diphenylprolinol silyl ether を用いる形式的不斉 3+2 付加環化反応を見出しているが、本反応を鍵反応として、酸素を用いる新規 Nef 反応を開発し、プロスタグランジン E_1 メチルエステルの３ポットでの効率的な全合成に成功した。

（６）タミフルのワンポット、ワンフロー合成

タミフルは３つの連続する不斉点を有する、シクロヘキセンを基本骨格とするインフルエンザ治療薬である。我々の研究グループは以前より有機触媒を用いた効率的な全合成研究を行い、すでに３ポット、２ポットでの全合成を報告した。ワンポット反応は同一容器内で複数の反応を順次行うために、中間体を単離する必要がなく、それぞれの反応における精製工程を省略するので操作時間の短縮、廃溶媒の低減といった利点を有する環境調和型の反応である。そこで、ワンポットでの全合成を検討した。最初の反応としてこれまで tert-ブチルエステルを有するニトロアルケンをマイケル受容体として用いていたが、エステルのアミンへの変換に Curtius 転位を用いる必要があり、これがポット数の増大につながっていた。tert-ブチルエステルをアセタミドに変換する事により、Curtius 転位を行う必要がなく、ワンポットでの全合成を達成することができた。

しかし、反応時間は 57 時間であり、次により迅速な合成法の開発を目指した。反応のスキームを大幅に見直し、時間をパラメーターの一つとして反応条件の最適化を行った。有機触媒を用いる１段階目の不斉マイケル反応にチオウレアを添加する事により、反応時間を 30 分に短縮する事に成功した。一番長時間の反応である、５位の立体を制御するためのチオールのマイケル反応と引き続く、異性化、レトロマイケル反応による３段階の反応を、迅速な異性化反応におき変えることにより、大幅な時間短縮と工程数の減少を実現した。また Bu_4NF を用

いる異性化反応、Zn を用いるニトロ基のアミノ基への還元反応にマイクロ波を用いる事により、反応時間の短縮化に成功した。最終的に１時間での全合成に成功した。

フロー合成は、反応試剤をチューブに流しながら反応を行うため、大きな反応釜が必要なく、スケールアップが容易で、再現性のある信頼性の高い合成手法である。タミフルのワンフローでの合成を検討した。反応試剤を溶媒に溶ける条件において、反応を最適化し直したところ、310 分の滞留時間、総収率 13%でタミフルの合成に成功した。

（７）バクロフェンのワンポット合成

バクロフェンは GABA 作動薬である。diphenylprolinol silyl ether を用いるニトロメタンとα，β−不飽和アルデヒドとの不斉マイケル反応を基盤として、入手容易な化合物からのワンポット合成を行った。市販品のアリールアルデヒドとアセタルデヒドとのアルドール縮合でα，β−不飽和アルデヒドを合成し、同一容器内にニトロメタンと diphenylprolinol silyl ether を作用させ、不斉マイケル反応を進行させる。以下、アルデヒドのカルボン酸への酸化、ニトロ基のアミンへの還元を全て同一容器内で行い、ワンポットでのバクロフェンの不斉全合成を達成した。

（８）Horsfiline, Coerulescine の３ポット合成

Horsfiline, Coerulescin は４級不斉炭素を含む、インドールアルカロイドの一種である。β,β−２置換α，β−不飽和アルデヒドに対する diphenylprolinol silyl ether を用いるニトロメタンの不斉マイケル反応を基盤として、ワンポット反応を活用して、３ポットでの短工程全合成を達成した。

（９）RQN-18690A の全合成

RQN-18690A は抗腫瘍活性を有する天然有機化合物である。ジアリルプロリノール、およびプロリンを用いる不斉触媒アルドール反応を利用し、立体選択的な反応を活用する事により、初の全合成を達成した。この合成により天然物の絶対立体構造を決定することができた。

学術論文（審査制度有）

(1) Diarylprolinol in an asymmetric aldol reaction of an α-alkyl-α-oxo aldehyde as an electrophile, Y. Hayashi, Y. Yasui, M. Kojima, T. Kawamura, H. Ishikawa, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4570-4572.

(2) Organocatalytic 1,4-Addition Reaction of α,β–γ,δ-Diunsaturated Aldehyde versus 1,6-Addition Reaction, Y. Hayashi, D. Okamura, S. Umemiya, T. Uchimaru, *ChemCatChem.*, **2012**, *7,* 959-962.

(3) Stereoselective synthesis of zoanthenol ABC-ring by radical strategy, S. Yamashita, N. Suda, Y. Hayashi, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 1389-1391.

(4) Concise Synthesis of the Tetracyclic Framework of Azadiradione: Tandem Radical Cyclization, S. Yamashita, A. Naruko, T. Yamada, Y. Hayashi, M. Hirama, *Chem. Lett.*, **2013**, *42*, 220-221.

(5) Pot-Economy in the Synthesis of Prostaglandin A_1 and E_1 Methyl Esters, Y. Hayashi, S. Umemiya, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3450-3452.

(6) Asymmetric Mannich Reaction of α-Keto Imines Catalyzed by Diarylprolinol Silyl Ether, Y. Hayashi, D. Sakamoto, H. Shomura, D. Hashizume, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 7678-7681.

(7) Stoichiometric Reactions of Enamines Derived from Diphenylprolinol Silyl Ethers with Nitro Olefins and Lessons for the Corresponding Organocatalytic Conversions – a Survey, D. Seebach, X. Sun, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, N. Purkayastha, A. K. Beck, J. Duschmale, H. Wennemers, T. Mukaiyama, M. Benohoud, Y. Hayashi, M. Reiher, *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 799-852.

(8) Asymmetric Aldol Reaction of Glyoxal Catalyzed by Diarylprolinol, Y. Hayashi, M. Kojima, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2883-2885.

(9) Diarylprolinol in an Asymmetric, Direct Cross-Aldol Reaction with Alkynyl Aldehydes, Y. Hayashi, M. Kojima, Y. Yasui, Y. Kanda, T. Mukaiyama, H. Shomura, D. Nakamura, L. Ritmaleni, I. Sato, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2887-2892.

(10) Asymmetric Formal [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Succinaldehyde via Diarylprolinol-mediated Domino Aldol–Acetalization Reaction for the Construction of Tetrahydrofuran, Y. Hayashi, K. Nishino, I. Sato, *Chem. Lett*, **2013**, *42*, 1294-1296.

(11) Remote 1,6-Stereocontrol by Iminium-mediated Organocatalytic Events, M. J. Lear, Y. Hayashi, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 3499-3501.

(12) One-Pot Synthesis of (-)-Oseltamivir and Mechanistic Insights into the Organocatalyzed Michael Reaction, T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 17789-17800.

(13) Organocatalyst-Mediated Dehydrogenation of Aldehydes to α,β-Unsaturated Aldehydes, and Oxidative and Enantioselective Reaction of Aldehydes and Nitromethane Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, Y. Hayashi , T. Itoh, H. Ishikawa, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 3661-3669.

(14) Solvent-mediated Tuning of the Regioselectivity of Intramolecular Diaryl Ether Formation: Total Synthesis of (+)-Aspercyclide C, T. Yoshino, S. Yamashita, I.

Sato, Y. Hayashi, M. Hirama, *Chem. Lett*., **2014**, *43*, 349-351.

(15) Asymmetric Aldol Reaction of Formaldehyde Catalyzed by Diarylprolinol, Y. Yasui, M. Benohoud, I. Sato, Y. Hayashi, *Chem. Lett*., **2014**, *43*, 556-558.

(16) Diphenylprolinol silyl ether catalyzed asymmetric Michael reaction of nitroalkanes and β,β-disubstituted α,β-unsaturated aldehydes for the construction of all-carbon quaternary stereogenic centers, Y. Hayashi, Y. Kawamoto, M. Honda, D. Okamura, S. Umemiya, Y. Noguchi, T. Mukaiyama, I. Sato, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 12072-12082.

(17) Asymmetric Aldol Reaction of α-Acetoxyimino Aldehydes and its Application in the Synthesis of Substituted 1,2-Oxazine Derivatives, Y. Yasui, K. Ogata, I. Sato, Y. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3106–3118.

(18) Asymmetric Organocatalyzed Michael Addition of Nitromethane to 2-Oxoindoline-3-ylidene acetaldehyde and Three "One-pot" Sequential Synthesis of (–)-Horsfiline and (–)-Coerulescine, T. Mukaiyama, K. Ogata, I. Sato, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 13583-13588.

(19) Nef reaction with molecular oxygen in absence of metal additives and its mechanistic insight, S. Umemiya, K. Nishino, I. Satoh, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 15753-15759.

(20) A Theoretical and Experimental Study of the Effects of Silyl Substituents in Enantioselective Reactions Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, Y. Hayashi, D. Okamura, T. Yamazaki, Y. Ameda, H. Gotoh, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, D. Seebach, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 17077-17088.

(21) The Asymmetric Catalytic Mannich Reaction Catalyzed by Organocatalyst–A Personal Account–, Yujiro Hayashi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn*., **2014**, *72*, 1228-1238.

(22) Asymmetric Organocatalyzed Epoxidation of 2-Oxoindoline-3-ylidene Acetaldehydes, T. Mukaiyama, K. Ogata, T. Ono, Y. Hayashi, *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 155-159.

(23) Asymmetric Aldol Reaction of Chloral Catalyzed by Diarylprolinol, Y. Hayashi, S. Watanabe, Y. Yasui, S. Umemiya, *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 1646-1649.

(24) Asymmetric Aldol Reaction of α,α-Disubstituted Acetaldehydes Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether for the Construction of Quaternary Stereogenic Centers, Y. Hayashi, H. Shomura, Q. Xu, M. J. Lear, I. Sato, *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 4316-4319.

(25) Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Succinaldehyde and Nitro-alkene Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, S. Umemiya, Y. Hayashi,

Eur. J. Org. Chem. **2015**, 4320-4324.

(26) Two Reaction Mechanisms via Iminium Ion Intermediates: The Different Reactivity of Diphenylprolinol Silyl Ether and Trifluoromethyl-Substituted Diarylprolinol Silyl Ether, H. Gotoh, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J*. **2015**, *21*, 12337-12346.

(27) Asymmetric Nitrocyclopropanation of α-Substituted α,β-Enals Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether for the Construction of All-Carbon Quaternary Stereogenic Centers, Y. Hayashi, T. Yamazaki, Y. Nakanishi, T. Ono, T. Taniguchi, K. Monde, T. Uchimaru, *Eur. J. Org. Chem*. **2015**, 5747-5754,.

(28) Oxidative Amidation of Nitroalkanes with Amine Nucleophiles using Molecular Oxygen and Iodine, J. Li, M. J. Lear, Y. Kawamoto, S. Umemiya, A. R. Wong, E. Kwon, I. Sato, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2015**, *54*, 12986-12990.

(29) Formal Synthesis of Ezetimibe Using a Proline-mediated Asymmetric, Three-component Mannich Reaction, Y. Shimazaki, S. Koshino, Y. Hayashi, *Chem. Lett*., **2016**, *18*, 30-32.

(30) One-Pot Synthesis of (*S*)-Baclofen via Aldol Condensation of Acetaldehyde with Diphenylprolinol Silyl Ether Mediated Asymmetric Michael Reaction as a Key Step, Y. Hayashi, D. Okamura, D. Sakamoto, *Org. Lett*., **2016**, *18*, 4-7.

(31) Pot economy and one-pot synthesis, Y. Hayashi, *Chem. Sci*., **2016**, 7, 866-880.

(32) Total Synthesis of 7,10-Epimer of the Proposed Structure of Amphidinolide N, Part I: Synthesis of the C1-C13 Subunit, K. Ochiai, S. Kuppusamy, Y. Yasui, T. Okano, Y. Matsumoto, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J*. **2016**, *22*, 3282-3286.

(33) Total Synthesis of 7,10-Epimer of the Proposed Structure of Amphidinolide N, Part II: Synthesis of C17-C29 Subunit and Completion of the Synthesis, K. Ochiai, S. Kuppusamy, Y. Yasui, K. Harada, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J*. **2016**, *22*, 3287-3291.

(34) Mechanism of Oxidative Amidation of Nitroalkanes with Oxygen and Amine Nucleophiles by Using Electrophilic Iodine, J. Li, M. J. Lear, E. Kwon, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J*. **2016**, *22*, 5538-5542.

(35) $^{16}O/^{18}O$ Exchange of Aldehydes and Ketones caused by $H_2{}^{18}O$ in the Mechanistic Investigation of Organocatalyzed Michael, Mannich, and Aldol reactions, Y. Hayashi, T. Mukaiyama, M. Benohoud, N. R Gupta, T. Ono, S. Toda, *Chem. Eur. J*. **2016**, *22*, 5868-5872.

(36) The DFT Calculation with NBO Analysis of *E*/*Z* Enamines Derived from α-Alkoxyaldehyde with Pyrrolidine, T. Mukaiyama, T. Uchimaru, Y. Hayashi, *Bull.*

Chem. Soc. Jpn. **2016**, *89*, 455-459.

(37) Sterically Demanding Oxidative Amidation of α-Substituted Malononitriles with Amines Using O_2, J. Li, M. J. Lear, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 9060-9064.

(38) Asymmetric Aldol Reaction of Dichloroacetaldehyde Catalyzed by Diarylprolinol, Y. Hayashi, D. Nakamura, Y. Yasui, K. Iwasaki, H. Chiba, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 2345-2351.

(39) Enantioselective Total Synthesis of RQN-18690A (18-Deoxyherboxidiene), Y. Matsumoto, K. Hibino, M. Yonaga, H. Kakeya, Y. Hayashi, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3382-3385.

(40) Time Economical Total Synthesis of (−)-Oseltamivir, Y. Hayashi, S. Ogasawara, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3426-3429.

(41) Asymmetric Diels–Alder Reaction of α-Substituted and β,β-Disubstituted α,β-Enals via Diarylprolinol Silyl Ether for the Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters, Y. Hayashi, B. P. Bondzic, T. Yamazaki, Y. Gupta, S. Ogasawara, T. Taniguchi, K. Monde, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15874-15880.

(42) Multistep Continuous–Flow Synthesis of (-)-Oseltamivir, S. Ogasawara, Y. Hayashi, *Synthesis*, **2016**, *49*, 424-428.

著書･総説･解説

(1) M. Benohoud, Y. Hayashi, "Enamine Catalysis of Mannich Reactions" in "Asymmetric Organocatalysis 1: Lewis Base and Acid Catalysts", (Ed. B. List), George Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2012, pp. 73-134.

(2) M. Benohoud, Y. Hayashi, "Mannich Reaction and Baylis-Hillman Reaction" in "Water in Organic Synthesis", (Ed. S. Kobayashi), George Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2012, pp. 385-432.

(3) M. Shoji, Y. Hayashi, "Enantioselective Organocatalysis: A Powerful Tool For the Synthesis of Bioactive Molecules", in "Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules", (Ed. J. Cossy, S. Arseniyadis), A John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2012, pp. 189-212.

(4) H. Ishikawa, Y. Hayashi, "Total Synthesis of Oseltamivir and ABT-341 Using One-Pot Technology" in "Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications", (Ed. M. Christmann, S. Brase) Wiley, 2013, pp. 61-65.

(5) H. Gotoh, Y. Hayashi, "Diarylprolinol Silyl Ethers: Development and Application as Organocatalysts" in "Sustainable Catalysis", (Ed. P. J. Dunn, K. K. Hii, M. J.

Krische, M. T. Williams), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013, pp. 287-316.

(6) N. Mase, Y. Hayashi, “The Aldol Reaction: Organocatalysis Approach” in “Comprehensive Organic Synthesis” second edition (Ed.-in-Chief P. Knochel, G. A. Molander, Vol. Ed. K. Mikami), Elsevier, Amsterdam, 2014, Vol. 2, pp. 273-339.

(7) ポットエコノミーを指向した効率的天然物合成、石川勇人、林　雄二郎、ファインケミカル（シーエムシー出版）、**43**、NO 2, 6-14（2014）

(8) 「ここまでできる！短工程合成」、林　雄二郎、佐藤格、化学（化学同人）、vol 69, No. 3, 64-65 (2014).

(9) 有機触媒の医薬品合成への応用、林　雄二郎、ファインケミカル（シーエムシー出版）、**43**、NO 6, 58-67（2014）

(10) 有機合成実験法ハンドブック　第２版、有機合成化学協会編、第２版編集委員、丸善出版　2015年11月30日発行

(11) 超強力生物活性アンフィジノライドNのエピマー合成と短工程ポット合成、林　雄二郎，化学（化学同人）、vol 71, No. 4, 49-51 (2016).

(12)イミニウム塩を活性種とする求核触媒、in 「有機分子触媒の化学」日本化学会編、林　雄二郎、第2章、化学同人、京都、pp. 45-51,　2016年11月15日

(13)有用物質合成（医薬品等）への応用、in 「有機分子触媒の化学」日本化学会編、第18章、林　雄二郎、石川勇人、化学同人、京都、pp. 195-201,　2016年11月15日

招待講演

(1) 大学院講義「医薬品プロセス化学・機能性有機化学特論」、岐阜薬科大学、2012年5月15,　16日

(2) 有機触媒とone-pot反応、岐阜薬科大学、2012年5月16日

(3) 有機触媒による反応のデザイン、有機合成夏期セミナー「明日の有機合成化学」、有機合成化学協会関西支部、大阪科学技術センター 、2012年8月30日

(4) 有機触媒とone-pot合成、日本化学会関東支部主催講演会「進化する有機分子触媒ーその最先端と展望ー」、　日本化学会７階ホール、2012年8月31日

(5) 有機触媒と医薬品合成、第２回大塚有機合成シンポジウム、大塚製薬株式会社、2012年10月16日

(6) 有機触媒を起点とした生物活性化合物の合成（Synthesis of biologically active compounds based on the orgnocatalyst)、新領域研究グループ「有

機合成化学を起点とするものづくり戦略」主催、　第93回日本化学会春季年会　特別企画講演、2013年3月22日

(7) Organocatalyst in Total Synthesis, University of Oxford, UK, 2012年4月23日

(8) Organocatalyst in Total Synthesis, Dr. Reddy's, Cambridge Science Park, UK, 2012年4月24日

(9) Organocatalyst in Total Synthesis, University College London, UK, 2012年4月25日

(10) Organocatalyst in Total Synthesis, Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Horsham Research Centre, UK, 2012年4月27日

(11) Organocatalyst and Total Synthesis, Campus Asia Program, Summer School 2012, A Cooperative Asian Education Gateway for a Sustaiable Society, Tohoku University, 2012年8月21日

(12) Organocatalyst and Total Synthesis, University of Munnich, Germany, 2012年9月17日

(13) Organocatalyst in Total Synthesis, University of Salerno, Salerno, Italy, 2012年9月19日

(14) Organocatalyst in Total Synthesis, Università degli studi della Basilicata, Potenza, Italy, 2012年9月21日

(15) Organocatalyst in Total Synthesis, ISCHIA Advanced School of Organic Chemistry, Ischia Island (Napoli), Italy, 2012年9月23日

(16) Organocatalyst in Total Synthesis, Organocatalysis in Rome CA, Workshop Organized with the support of COST-ORCA (OrganoCAtalysis) action CM905-27th and 28th September 2012, Sapienza University of Rome, Italy, 2012年9月28日

(17) Organocatalyst in Total Synthesis, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, China, 2012年10月30日

(18) Organocatalyst in Total Synthesis, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, China, 2012年11月1日

(19) Organocatalyst in Total Synthesis, WuXi Apptec Co., Ltd., Shanghai, China, 2012年11月2日

(20) Organocatalyst in Total Synthesis, Novartis Institute for Tropical Diseases Pte Ltd, Singapore, 2012年12月10日

(21) Organocatalyst in Total Synthesis, Albany Molecular Research Singapore Research Centre（AMRI）, Singapore, 2012年12月11日

(22) Organocatalyst in Total Synthesis, the 7th International Conference on cutting-edge organic chemistry in Asia and the 3rd new phase international conference on

cutting-edge organic chemistry in Asia (ICCEOCA-7/NICCEOCA-3), Nayang Technological University, Singapore, 2012年12月13日

(23) Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by Diarylprolinol, First Japan-USA Organocatalytic Symposium, Hawaii Prince Hotel Waikiki, USA, 2012年12月16日

(24) Organocatalyst in Total Synthesis, University of Hawaii at Manoa, 2012年12月20日

(25) Business Forum、BioJapan 組織委員会＆株式会社ICSコンベンションデザイン、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月11日

(26) 有機触媒を用いたプロスタグランジンの３ポット合成、第31回メディシナルケミストリーシンポジウム、日本薬学会医薬化学部会主催　アステールプラザ　広島、2013年11月22日

(27) Three “One-Pot Synthesis of Prostaglandin E_1 Methyl Ester via Organocatalyst, 4th UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis, Sendai International Center, Japan, 2013年4月19日

(28) One-pot reaction in total synthesis, Gordon Research Conference on High-Throughput Chemistry & Chemical Biology, Colby-Sawyer College in New London, NH, USA, 2013年6月3日

(29) Pot-Economy in Total Synthesis, Jokichi Takamine 130 Years of Glasgow-Japan Collaboration symposium, University of Glasgow, Glasgow, Scottland, 2013年9月5日

(30) Pot-Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, Universidad Complutense in Madrid, Madrid, Spain, 2013年9月9日

(31) Pot-Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, University of Valencia, Valencia, Spain, 2013年9月11日

(32) Pot-Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, ICIQ (Institut Catala d’Investigacio Quimica), Tarragona, Spain, 2013年9月12日

(33) Pot-Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, University of Oviedo, Oviedo, Spain, 2013年9月13日

(34) Pot-Economy in Total Synthesis, XXXIV Biennial Meeting of The Spanish Royal Society of Chemistry, Santander, Spain, 2013年9月16日

(35) Pot-Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, Universidad del País Vasco, San Sebastián, Spain, 2013年9月19日

(36) Pot-Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, University of the Basque Country, Bilbao, Spain, 2013年9月20日

(37) Pot-Economy in Total Synthesis, International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, Tohoku University, Sendai, Japan, 2013年9月30日

(38) Pot Economy in Total Synthesis, National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan, 2013年10月28日

(39) Pot Economy in Total Synthesis, National Chung Cheng University, ChiaYi, Taiwan, 2013年10月29日

(40) Pot Economy in Total Synthesis, National Tsing Hua University, HsinChu, Taiwan, 2013年10月30日

(41) Pot Economy in Total Synthesis, National Chiao Tung University, HsinChu, Taiwan, 2013年11月1日

(42) Pot Economy in Total Synthesis, Nanyang Technological University, Singapore, 2014年1月20日

(43) Pot Economy in Total Synthesis, National University of Singapore, Singapore, 2014年1月21日

(44) Pot Economy in Total Synthesis, Novartis Institute for Tropical Diseases Pte Ltd., GSK, and A-star, Singapore, 2014年1月22日

(45) Pot Economy in Total Synthesis, Mitsui Chemicals Singapore R&D Centre and AMRI, Singapore, 2014年1月24日

(46) 医薬品合成における有機触媒の重要性、第31回創薬セミナー、日本薬学会創薬セミナー委員会主催、大津プリンスホテル、滋賀、2015年8月26日

(47) 有機触媒を用いた生物活性化合物の短工程合成、第９回北里化学シンポジウム、平成27年度AKPS研究集会、北里大学　白金キャンパス、2015年9月26日

(48) Pot-Synthesis of medicinally important organic compound by organocatalyst, The 39th Naito Conference on The Chemistry of Organocatalysts, Chateraise Gateaux Kingdom, Sapporo, Japan, 2015 年 7 月 9 日

(49) Pot Economy in Total Synthesis, Gordon Research Conference Natural Products, Proctor Academy, NH, USA, 2015 年 7 月 26 日

(50) Pot Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, University of Cologne, Cologne, Germany, 2015 年 9 月 7 日

(51) Pot Economy in Total Synthesis, Dominocat first Symposium, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, 2015 年 9 月 10 日

(52) Pot Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, Karlsruhe Institute of Technology, Karlsruhe, Germany, 2015 年 9 月 14 日

(53) Pot Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, Karlsruhe Institute of Technology, University of Konstanz, Konstanz, Germany, 2015 年 9 月 15 日

(54) Pot Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, University of Houston, Houston, USA, 2015 年 10 月 12 日
(55) Pot Economy and Organocatalysis in Total Synthesis, Rice University, Houston, USA, 2015 年 10 月 13 日
(56) Organocatalyst and pot-economy in total synthesis of biologically active compounds, 14th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other Bioactive Compounds, The San Luis Resort, Galveston Island, Texas, USA, 2015 年 10 月 15 日
(57) Pot-economy and Organocatalysis in total synthesis, PacificChem 2015, Hilton Hawaiian Village, Hawaii, USA, 2015 年 12 月 18 日
(58) Pot-economy in Total Synthesis, Korea University, Seoul, Korea, 2016 年 3 月 7 日
(59) Pot-economy in Total Synthesis, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea, 2016 年 3 月 8 日
(60) Pot-economy in Total Synthesis, Postec (Pohang University of Science and Technology), Pohang, Korea, 2016 年 3 月 10 日
(61) Pot-economy in Total Synthesis, Seoul National University, Seoul, Korea, 2016 年 3 月 11 日
(62) 有機触媒を用いた天然物の短工程ポット合成、岐阜大学工学部　および集中講義、2016 年 6 月 22 日
(63) Pot-economy in Total Synthesis, University of Chicago, Chicago, IL, USA, 2016 年 7 月 19 日
(64) Pot-economy in Total Synthesis, Brandeis University, Boston, MA, USA, 2016 年 7 月 21 日
(65) Pot-economy in Total Synthesis, Boston College, Boston, MA, USA, 2016 年 7 月 22 日
(66) Pot-economy and Time Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, Aarhus University, Aarhus, Denmark, 2016 年 8 月 29 日
(67) Pot-economy and Time Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, 2016 年 8 月 30 日
(68) Pot-economy and Time Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, Stockholm University/KTH, Stockholm, Sweden, 2016 年 8 月 31 日
(69) Pot-economy and Time Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, 2016 年 9 月 2 日
(70) Pot-economy and Time Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, Advances in Organic Chemistry – Smolenice 2016, Smolenice, Slovakia, 2016 年 9 月 5 日

(71) Pot-economy and Time Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary, 2016 年 9 月 9 日

(72) Pot-Economy and Time-Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, Satellite International Mini Symposium on Middile Molecular Strategy in Sendai, Katahira-campus, Tohoku University, Sendai, 2016 年 9 月 20 日

(73) 有機触媒で如何に簡単に有用物質を作れるか？文部省科研費新学術領域研究「有機触媒」特別企画：有機分子触媒による未来型分子変換、日本化学会秋季事業　第６回 CSJ 化学フェスタ 2016、タワーホール舟堀（東京）、2016 年 11 月 16 日

(74) Pot-Economy and Time-Economy in the Synthesis of Biologically Active Molecules, 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), Awaji Yumebutai International Confernece Center, Awaji Island, Japan, 2016 年 11 月 18 日

受賞

(1) Asian Core Program Lectureship Award, 2012, Singapore

(2) Asian Core Program Lectureship Award, 2012, Taiwan

外部資金獲得状況

(1)　平成２４年度　科学研究費補助金（新学術領域研究）1,490 万円（代表）

(2)　平成２５年度　科学研究費補助金（新学術領域研究）1,500 万円（代表）

(3)　平成２５年度　科学研究費補助金（基盤 B）410 万円（代表）

(4)　平成２５年度　科学研究費補助金（萌芽）160 万円（代表）

(5)　平成２６年度　科学研究費補助金（基盤 B）280 万円（代表）

(6)　平成２６年度　科学研究費補助金（新学術領域研究）570 万円（代表）

(7)　平成２６年度　科学研究費補助金（萌芽）160 万円（代表）

(8)　平成２７年度　科学研究費助成金（新学術領域研究）850 万円（代表）

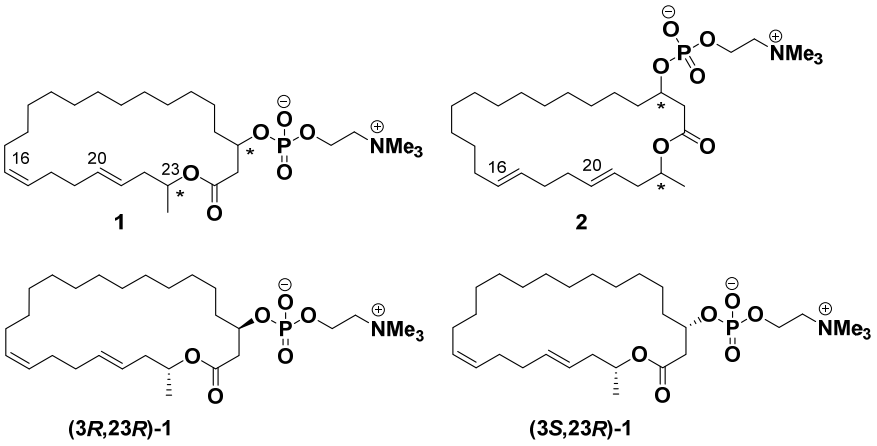
(9)　平成２８年度　科学研究費助成金（新学術領域研究）220 万円（代表）

(10)　平成２８年度　科学研究費助成金（萌芽）140 万円（代表）

(3*S*, 16*E*, 20*E*, 23*S*)-ユーシェアリライドの不斉全合成

総合化学研究科総合化学専攻　　殿井　貴之

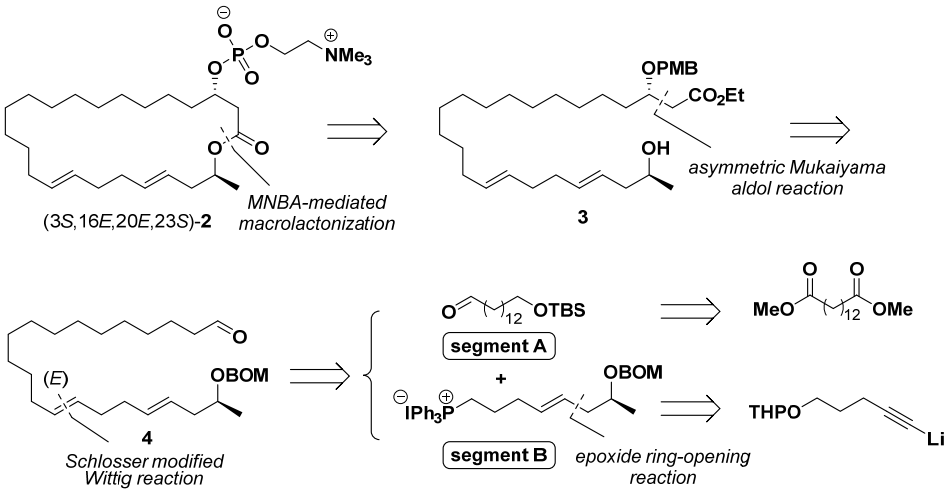
ユーシェアリライド(**1**)は、2006 年に星薬科大の細江らによって青カビの一種である *Eupenicillium shearii* IMF54447 より単離・構造決定された天然のマクロライドであり、



糸状菌や酵母類など多くの病原性真菌に対する抗真菌活性を示すことが報告されていた[1]。特にヒト病原体として知られるコウジカビ類（*Aspergillus fumigatus*）、皮膚糸状菌種（*Trichophyton spp.*）、さらにカンジダ属菌種（*Candida spp.*）に対する著しい抗真菌活性が見出されていることから、新規マクロライド系抗生物質としての様々な応用が期待できる。

これまで本ユーシェアリライドの推定構造として、一般的なポリエン系マクロライドとは異なる特異な分子構造が提案されていた。すなわち、炭素 23 位にメチル基を有するβ-オキシ 24 員環ラクトンを主骨格とし、炭素 16 位および 20 位にそれぞれ（16*Z*）および（20*E*）の幾何異性を持つ 2 つの非共役二重結合部位を含み、また炭素 3 位および 23 位に 2 つの不斉中心を有し、さらに炭素 3 位にコリン残基を有するリン酸エステル側鎖を併せ持つという特徴的な分子構造が提示されていた。一方で、C3 位および C23 位の不斉中心の相対ならびに絶対立体配置は未解明のままであった。当初、我々は(3*R*,23*R*)-**1** およびそのジアステレオマーである(3*S*,23*R*)-**1** の不斉全合成を実施し、NMR 解析によりこれらの立体構造を精査したところ、提出構造 **1** が天然物と一致しないことを明らかにした[2]。

そこで我々は、新たなマクロライド構造 **2** を提示し、このものの不斉全合成を試みた。すなわち不斉アルドール反応、Schlosser 改良型 Wittig 反応、ならびに MNBA 脱水縮合反応を鍵工程とする収束的全合成を計画した（スキーム）。



セグメント A は、市販の脂肪族ジカルボン酸誘導体から、末端エステル部位の還元および酸化を経て 3 ステップで合成した。一方、セグメント B は、市販のアルキニルアルコールから出発し、合成既知化合物である THP 保護されたアルキニルアルコールへと誘導後、$LiAlH_4$ による還元および保護基の着脱を経て、末端水酸基をホスホニウム塩へと変換することで収率良く合成できた。得られた両セグメントを Wittig オレフィン化反応によりカップリングすることにより、炭素 16-17 位のオレフィン部位を立体選択的に構築した。この際、シュロッサー条件に付すことで、完全に *E* 選択的なオレフィン部位の構築に成功した。さらにシリル基の脱保護、末端水酸基の酸化を経て非共役ジエナールへと誘導後、エノールシリルエーテルとの不斉向山アルドール反応に付すことで 3 位不斉中心を高ジアステレオ選択的に構築できた。続く、エステル交換および保護基の着脱を経て、目的のセコ酸へと誘導した。得られたセコ酸に対し、塩基触媒の存在下、MNBA を作用させたところ分子内脱水縮合反応が速やかに進行し、24 員環ラクトンを収率良く構築できた。最後に、水酸基上にホスホリルコリン部位を導入することで(3*S*,16*E*,20*E*,23*S*)-**2** の不斉全合成を達成した。得られた合成品と文献記載の天然物のスペクトルは完全に一致したことから、ユーシェアリライ

ドの正しい立体構造を明らかにできた[3]。最終的に我々は、ユーシェアリライドの絶対構造を厳密に決定する上で考慮が必要な 8 種類の立体異性体、すなわち、(3*R*,16*Z*,20*E*,23*R*)、(3*R*,16*E*,20*E*,23*R*)、(3*R*,16*Z*,20*E*,23*S*)、および(3*R*,16*E*,20*E*,23*S*)の立体を有する異性体とこれらの炭素3位を光延反転させて得られるジアステレオマーの計8種類の立体異性体を合成し、これらのスペクトルを比較した。その結果、 (3*S*,16*E*,20*E*,23*S*)-(+)-ユーシェアリライドが確かに天然物であると確認することができた。

以上、我々は新規マクロライド系抗生物質として期待されるユーシェアリライドの効率的かつ収束的な全合成を計画し、Schlosser 改良型 Wittig オレフィン化反応、不斉向山アルドール反応、ならびに MNBA マクロラクトン化を鍵工程として、ユーシェアリライドの初の不斉全合成を達成できた。

ユーシェアリライドの人工合成法が確立され、その量的供給が可能となったことから、現在、ユーシェアリライドの構造活性相関研究を進めている。その端緒として既述の立体異性体の生物活性評価が進行中である。今後さらに、活性発現に必要なユーシェアリライドの立体構造ならびに活性部位を明らかにすることで、天然型化合物の活性を凌駕するユニークな誘導体の開発と新規生物活性の獲得を目指したい。

学術論文（審査制度有）

1. Total Synthesis of the Proposed Structure of Astakolactin,
Takayuki Tonoi, Keisuke Mameda, Moe Fujishiro, Yutaka Yoshinaga, Isamu Shiina,
Beilstein J. Org. Chem. **2014**, *10*, 2421–2427.

2. Total synthesis of (3*R*,16*E*,20*E*,23*R*)-(−)-eushearilide and structural determination of naturally occurring eushearilide,

Takayuki Tonoi, Ryo Kawahara, Yutaka Yoshinaga, Takehiko Inohana, Keiko Fujimori, Isamu Shiina,

Tetrahedron Lett. **2015**, *56*, 1356–1359.

3. Enantioselective Total Synthesis of Naturally Occurring Eushearilide and Evaluation of Its Antifungal Activity,

Takayuki Tonoi, Ryo Kawahara, Takehiko Inohana, Isamu Shiina,

J. Antibiot. **2016**, 69, 697–701.

4. Expeditious Synthesis of Carboxylic Esters and High-yielding Macrolactones Using Trifluoromethyl-substituted Benzoic Anhydrides with 4-(Dimethylamino)pyridine: an Evaluation of The Reactivities of Aromatic Acid Anhydrides as Dehydration Reagents Compared with 2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride,

Isamu Shiina, Takayuki Tonoi,

Heterocycles (in press).

著書・総説・解説

中田健也、殿井貴之、椎名　勇「不斉エステル化反応を用いたキラル医薬品の合成―抗炎症剤および抗肥満薬の製造を例として―」

月刊ファインケミカル **2016**, *45*, 41-49.

受賞

Ryo Kawahara, Yutaka Yoshinaga, Takehiko Inohana, Takayuki Tonoi, Isamu Shiina, 13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Best Poster Award, Chiral Materials Research Center, 2014.11.12. Total Synthesis and Determination of Absolute Configuration of Eushearilide.

キラルスルホキシドを活用する新規不斉合成法の開発研究

総合化学研究科総合化学専攻　　佐藤　毅

キラルスルホキシドは不斉合成法の不斉補助基として大変優れた性質を示し、これを不斉源とする不斉合成法の開発が活発に行われてきたが、現在でも有機合成化学の重要な研究テーマの一つである。我々は、隣接炭素上に塩素基を有する光学活性なスルホキシド類を合成し、これ等を活用する不斉合成の新しい方法の開拓を検討している。例えば光学活性な１－クロロビニル *p*－トリルスルホキシドにカルボン酸 *tert*-ブチルエステル類を付加させるとスルフィニル基からの 1,2-, 1,3-, 1,4-同時多点不斉誘導が起こり、様々なカルボン酸類の新規不斉合成法を開発できた。この反応を利用し、最近研究を続けているマグネシウムカルベノイドの 1,3-CH 挿入反応を活用するビシクロ[n.1.0]アルカン類の合成反応が立体特異的に進行することを見出し様々なビシクロ[n.1.0]アルカン類並びにシクロプロパン類の不斉合成法の開発を行った。更に、光学活性なジクロロメチル *p*－トリルスルホキシドの合成法を確立し、これを出発物とし、更にマグネシウムカルベノイドの 1,5-CH 挿入反応を利用する広範な不斉合成法を開発中である。これ等研究の目標は多点不斉炭素を有するテトラヒドロフラン類やピロリジン類の不斉合成を始めとして、主に環状化合物である。

学術論文（審査制度有）

(1) New synthesis of Multisubstituted Cyanocyclopropanes by Intramolecular S_N2 Reaction and 1,3-CC Insertion of Magnesium Carbenoids as the Key Reactions
Hideki Saitoh, Tatsuya Watanabe, Tsutomu Kimura, Yuich Kato, T. Satoh
Tetrahedron, **68** (11), 2481-2495 (2012).

(2) A New Approach to the Synthesis of 1-Oxaspiro[4.n]alkanes and Tetrahydrofurans by the 1,5-CH Insertion Reaction of Magnesium Carbenoids
T. Satoh, Tsukasa Yasoshima, Hitoshi Momochi
Tetrahedron Lett., **53** (16), 2074-2077 (2012).

(3) New Synthesis of Multi-substituted α-Chlorocyclobutanones from 1-Chloro-3-cyanoalkyl *p*-Tolyl Sulfoxides by 4-*Exo-Dig* Nucleophilic Ring

Closure of Magnesium Carbenoids to a Nitrile Group as the Key Reaction
Hideki Saitoh, Taro Sampei, Tsutomu Kimura, Yuichi Kato, Naoyuki Ishida, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **53** (24), 3004-3008 (2012).

(4) Quantum Chemical Characterization of Magnesium Carbenoids
Tsutomu Kimura, T. Satoh
J. Organometal. Chem. **715**, 1-4 (2012).

(5) Synthesis of Spiro[2.6]nonadienones and Spiro[3.6]decadienones by the Reaction of Cyclopropyl- and Cyclobutylmagnesium Carbenoids with Lithium Phenolates and Naphtholates
T. Satoh, Tsutomu Kimura, Yuki Sasaki, Shinobu Nagamoto
Synthesis, **44** (13), 2091-2101 (2012).

(6) Coupling Reaction of Magnesium Alkylidene Carbenoids with α-Sulfonyl-allyllithiums: An Efficient Route to Multi-Substituted Vinylallenes
Tsutomu Kimura, Gen Kobayashi, Masashi Ishigaki, Mio Inumaru, Jo Sakurada, Tsuyoshi Satoh
Synthesis, **44** (23), 3623-3632 (2012).

(7) A Novel Consecutive Reaction of Lithium Acetylides with 2-Aryl-1-chlorovinyl *P*-Tolyl Sulfoxdes Leading to the Formation of (*Z*)-Enediynes
Tsutomu Kimura, Yuka Nishimura, Naoyuki Ishida, Hitoshi Momochi, Hironori Yamashita, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **54** (9), 1049-1051 (2013).

(8) Configurational Stability of Optically Active Dichloromethyl *p*-Tolyl Sulfoxide and Its Anionic Species: Experimental and Theoretical Study
Tsutomu Kimura, Takahiro Tsuru, Hitoshi Momochi, T. Satoh
Heteroatom Chemistry, **24** (2), 131-137 (2013).

(9) Alkenylation of 1- and 2-Naphthols by Using Magnesium Alkylidene Carbenoids as Electrophilic Alkenylating Agents
Tsutomu Kimura, Masaya Watanabe, Gaku Kashiwamura, Jo Sakurada, Tsuyoshi Satoh

Synthesis, **45** (5), 659-667 (2013).

(10) Efficient Synthesis of Cyclopropanecarboxylic Acid Esters Starting from the Conjugate Addition of Lithium Ester Enolates to 1-Chlorovinyl *p*-Tolyl Sulfoxides
Tsutomu Kimura, Yoshiaki Hattori, Hitoshi Momochi, Nobuhito Nakaya, T. Satoh
Synlett, **24** (4), 483-486 (2013).

(11) A Novel One-pot Synthesis of Cyclopropanols Based on the Reaction of Magnesium Carbenoids with Lithium Enolate of Ketones
Gaku Kashiwamura, Tsutomu Kimura, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **54** (20), 2533-2535 (2013).

(12) Synthesis of Small Ring-containing Conjugated Dienes via the Coupling Reaction of Cyclopropyl- and Cyclobutylmagnesium Carbenoids with α-Sulfonylallyllithiums
Tsutomu Kimura, Mio Inumaru, Takuma Migimatsu, Masashi Ishigaki, T. Satoh
Tetrahedron, **69** (19), 3961-3970 (2013).

(13) A Novel One-pot Synthesis of Cyclopropanols Based on the Reaction of Magnesium Carbenoids with Lithium Enolate of Ketones
Gaku Kashiwamura, Tsutomu Kimura, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **54** (20), 2533-2535 (2013).

(14) Synthesis of Small Ring-containing Conjugated Dienes via the Coupling Reaction of Cyclopropyl- and Cyclobutylmagnesium Carbenoids with α-Sulfonylallyllithiums
Tsutomu Kimura, Mio Inumaru, Takuma Migimatsu, Masashi Ishigaki, T. Satoh
Tetrahedron, **69** (19), 3961-3970 (2013).

(15) Degree of Vinylidene Character of α-Heteroatom-substituted Vinylmagnesium Chlorides: A DFT Study to Discern the Role of the Halogen Atom in Magnesium Alkylidene Carbenoid Chemistry
Tsutomu Kimura, T. Satoh
Tetrahedron, **69** (31), 6371-6374 (2013).

(16) Nucleophilic Substitution at the Alkenyl and Cycloropyl Carbon Atoms of Magnesium Carbenoids: A DFT Study
Tsutomu Kimura, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **54** (37), 5072-5074 (2013).

(17) マグネシウムカルベノイドの求電子的性質を活用する有機合成： 最近の展開とＤＦＴ計算による反応の本質の解明
佐藤 毅、 木村 力
有機合成化学協会誌、**71** (10), 1033-1044 (2013).

(18) Synthesis of Cyclopropane-fused α-Chlorolactones Utilizing the Nucleophilicity of Cyclopropylmagnesium Carbenoids
Tsutomu Kimura, Junichiro Nishida, Gaku Kashiwamura, Gen Kobayashi, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **55** (8), 1428-1430 (2014).

(19) Synthesis of α-Halobutenolides Using the Nucleophilicity of Magnesium Alkylidene Carbenoids
Tsutomu Kimura, Kazuki Fukuda, Gaku Kashiwamura, Tsuyoshi Satoh
Heterocycles (invited), **90** (1), 163-171 (2015).

受賞

(1) 東京都功労者表彰（技術振興功労）、 東京都、平成 25 年 10 月 1 日

外部資金獲得状況

(1) 平成 22-24 年度 文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C） 455 万円
代表者「マグネシウムカルベノイドの化学を基盤とする分子構築の新手法」

新規複素環合成法の開発に関する研究

総合化学研究科総合化学専攻　　齊藤　隆夫

複素環化合物は，生体関連有機化合物などを含め自然界に多く存在し，医薬品や農薬，機能性材料など多くの合成品の中にもその母核としてよく含まれている。本研究課題では，新しい環形成反応を開拓し，有用な複素環化合物や天然物を合成することを目的としている。医薬品は，大量に供給する必要があるため，その多くが天然物をシードにして合成新薬の開発が行われている。そのような新規複素環化合物の合成や新しい合成方法の開拓を目的とする中で，特に複素環骨格内に窒素や酸素を含む複素環化合物や天然物化合物の新規合成方法の開発を本センターの課題として取り組んでいる。

その一環として，具体的にはγ-ラクトン構造をもつ(+)-Heteroplexisolide E と(-)-epi-Litsenolide D_2 および(-)-5,6-seco-Germacrene lactone の全合成とそれらの一般的類縁体合成方法の開拓，および官能基化されたカルボジイミドのタンデム反応によるキナゾリノン類の新規合成方法の開発である。キラリティーをもつ天然物合成と同時にアキラルな新規複素環形成反応の開発も不斉反応への展開を視野に入れ以下の研究成果を得ることができた。

その一環として，キラルな触媒あるいはキラルな基質を用い，光学活性な複素環化合物の新規合成方法の開発を１つの課題として検討している。例えば，キラルな Indabox−Cu(II)触媒を用いニトロンとアリールメチレンマロン酸エスレルとのエナンチオ選択的 1,3−双極子環化付加反応によより，光学活性なイソオキサゾリジンを合成することができた。さらに，同キラル Indabox−Cu(II)触媒を用いたニトロンとアセチレン親双極子剤とのエナンチオ選択的不斉衣笠反応により光学活性なβ−ラクタムを一挙に合成することができた。両反応とも最高レベルの鏡像体過剰率を達成でき，さらなる展開を行っている。さらに，キラルカンファーより合成したスルフィドをキラル有機触媒として用いたイミンとハロゲン化物との Corey-Chaykovsky 反応によるエナンチオ選択的アジリジン合成において有用な結果を得た。不斉反応と同時にアキラルな新規複素環形成反応の開発も不斉反応への展開を視野に入れ以下の研究成果を得た。

（１）(+)-Heteroplexisolide Ｅの最初の全合成

全工程の中で鍵となる段階は，①アリルアルコール誘導体の位置選択的根岸カップリング，②効率的アルドール縮合反応および ③パラジウム触媒による加水素分解プレニル化反応で，全７工程を高効率的に行うことで既知物質より６２％の収率で(+)-Heteroplexisolide E を合成する手法を開拓できた。

（２）(+)-Heteroplexisolide Ｅのの全合成方法の開発

(+)-Heteroplexisolide E の最も効率のよい全合成方法を実験的に開発するにあたり，幾つかの合成ルートを実験的な効率性を含めて，それらの詳細について明らかにすることができた。

（３）官能基化されたカルボジイミドのＣ−求核付加反応と分子内ＮＨ−置換環化を含むタンデム反応手法による２，３−二置換キナゾリン−４−オン類の合成法

キナゾリン−４−オン類は重要な薬理活性を示すことから，それらの合成法は数多く知られている中で，①カルボジイミドのクムレン炭素へのグリニヤールや有機銅試薬を求核付加させ，②引き続き生じたＮＨ基を近傍のエステル基へ分子内求核置換環化反応をワンポットで連続的に行わせることにより，高い効率性でもって目的の２,３−二置換キナゾリン−４−オン類を数十種類合成する一般的合成法を確立することができた。

（４）アリルアルコール誘導体の位置選択的臭素化とそれに引き続く連続的炭素—炭素結合生成反応の新手法

様々なアリルアルコール誘導体に対してワンポットで臭素付加—位置選択的臭化水素脱離—薗頭，根岸あるいは鈴木−宮浦クロスカップリング反応の３連続反応を行うことにより，合成上重要な様々なアルケン基質を高効率的に合成する新しい手法を見出した。

(5)N,N'-ビス[2-(2-アルキン-1-イル)フェニル] カルボジイミドあるいはそれらのナフチル類縁体を，ロジウム触媒存在下トルエン溶媒中加熱すると，分子内でカルボジイミドの C=N と２つのアルキン結合間で[2 + 2 + 2]環化反応が起こり，全環で５つ，６つあるいは７つの環がピロロ[1,2-a][1,8]ナフチリジン部位でL-型（直交）に縮合したπ-共役化合物を与えた。これらの化合物は，スカイブルー色から金橙色の蛍光を持ち，極性溶媒中であっても高い量子収率を示す特徴がある。これらの特性は，サイクリックボルタメトリー測定と DFT 計算により，HOMO と LUMO のエネルギーレベルと関連付けることができた。

(6)[3]-1-ヘテロデンロラレン類に属する 2-ビニル-１-アザ-１，３-ブタジエンのジエン伝達ヘテロ Diels-Alder 反応の報告例は未だに無かった。今回，初めての例を開発し，しかも Diels-Alder 反応の特性を活かしてヘキサヒドロキナゾリン-２-オン誘導体を高い立体選択性で合成することができた。１段階目の反応では，トシルイソシアナートを用いることにより１-アザジエン側でヘテロ Diels-Alder 反応が位置特異的に起こり，２段階目の Diels-Alder 反応ではテトラシアノエチレン，N-フェニルマレイミド，メチルビニルケトンなどのジエノフィルと高い配向，π-面および立体（*endo* vs. *exo*）選択性でもって環化付加物を生成した。

学術論文（審査制度有）

(1) First total synthesis of (+)-heteroplexisolide E.
Noriki Kutsumura, Akito Kiriseko, Takao Saito.
Tetrahedron Lett., **2012**, *53*, 3274-3276.

(2) Total Synthesis of (+)-Heteroplexisolide E.
Noriki Kutsumura, Akito Kiriseko, Takao Saito.
Heterocycles, **2012**, *86*, 1367-1378.

(3) Functionalized Carbodiimide Mediated Synthesis of 2,3-Disubstituted Quinazolin-4(3*H*)-ones via the Tandem Strategy of C-Nucleophilic Addition and Intramolecular NH-Substitution Cyclization.

Hayato Nakano, Noriki Kutsumura, Takao Saito.
Synthesis, **2012**, *44*, 3179-3184.

(4) Novel One-pot Method for Regioselective Bromination and Sequential Carbon–Carbon Bond-forming Reactions of Allylic Alcohol Derivatives
Noriki Kutsumura**,** Yusuke Matsubara, Kentaro Niwa, Ai Ito, Takao Saito
European J. Org. Chem., **2013**, *in press.*

(5) Hydrindacene-Based Acetylenic Macrocycles with Horizontally and Vertically Ordered Functionality Arrays
Hidetoshi Kawai,*Tatsuya Utamura, Erina Motoi, Tomoko Takahashi, Hiroyoshi Sugino, Manabu Tamura, Masakazu Ohkita, Kenshu Fujiwara, Takao Saito, Takashi Tsuji and Takanori Suzuki
Chemistry - A European Journal, **2013**, *in press.*

(6) Intramolecular [2+2+2] cycloaddition of bis(propargylphenyl)carbodiimides: synthesis of L-shaped π-extended compounds with pyrrolo[1,2-*a*][1,8] naphthyridine corner units
Takashi Otani, Takao Saito, Ryota Sakamoto, Hiroyuki Osada, Akihito Hirahara, Naoki Furukawa, Noriki Kutsumura, Tsukasa Matsuo, and Kohei Tamao
Chem. Commun., **2013**, *49*, 6206-6208. DOI: 10.1039/C3CC42792G.

(7) Diene-transmissive hetero Diels–Alder reaction of 2-vinyl α,β-unsaturated aldimines: a new entry for the stereoselective synthesis of hexahydroquinazolin-2-ones
Satoru Kobayashi, Kenji Kudo, Ai Ito, Satoru Hirama, Takashi Otani and Takao Saito
Org. Biomol. Chem., **2014**, in press. DOI:10.1039/C4OB00224E.

(8) The diene-transmissive hetero Diels–Alder reaction of 2-vinyl α,β-unsaturated aldimines: stereoselective synthesis of hexahydroquinazolin-2-ones
Satoru Kobayashi, Kenji Kudo, Ai Ito, Satoru Hirama, Takashi Otani and Takao Saito
Org. Biomol. Chem., **2014**, *12*, 4061-4064.

DOI: 10.1039/C4OB90071E **Issue 42 Inside front cover**

(9) Acid-responsive fluorescent compounds based on nitro-group-substituted L-shaped pentacycles, pyrrolo[1,2-*a*][1,8]naphthyridines
Kotaro Tateno, Rie Ogawa, Ryota Sakamoto, Mizuho Tsuchiya, Takashi Otani, and Takao Saito
Org. Lett., **2014**, *16*, 3212-3215.

(10) DBU-promoted regioselective HBr-elimination of vicinal dibromides: effects of the adjacent oxygen and/or other heterofunctional groups
Noriki Kutsumura, Shohei Toguchi , Masatoshi Iijima , Osamu Tanaka, Izumi Iwakura , Takao Saito
Tetrahedron, **2014,** *70*, 8004-8009.

(11) Triflic acid-promoted cycloisomerization of 2-alkynylphenyl isothiocyanates and isocyanates: a novel synthetic method for a variety of indole derivatives
Takao Saito, Yoshihiko Sonoki, Takashi Otani, and Noriki Kutsumura
Org. Biomol. Chem., **2014**, *12*, 8398-8407.
DOI: ISSN 1477-0520 PP 8356-835. **Issue 42 Outside front cover**

(12) Rhodium(I)-catalysed "ene-type" cycloisomerization of *N*-[2-(2-alkyn-1-yl)phenyl] carbodiimides leading to 3-(*cis*-alken-1-yl)-2-aminoquinolines
Takashi Otani, Misato Onishi, Takafumi Seino, Naoki Furukawa and Takao Saito
RSC Adv., **2014**, *4*(96), 53669-53673.

著書

(1) SUPER 理科事典 四訂版 増進道･受験研究社, B5 判 768 ページ
2013 年 12 月 04 日発行 齊藤隆夫 監修

不斉自己触媒反応と不斉の起源研究

総合化学研究科総合化学専攻　　硤合　憲三

自然界に存在するアミノ酸など生体関連有機化合物の多くは，可能な鏡像異性体のうち一方のみであることが知られている。このように，すべての生命の生体関連化合物が単一の不斉（ホモキラリティー）であることは，生命のきわめて重要な特質のひとつである。

いかなる要因およびプロセスにより天然のアミノ酸は L 型になったのだろうか？生体関連化合物のホモキラリティーは，生命の起源および進化にも深く関わっている問題であり，有機化合物の不斉の起源およびホモキラリティーに至るプロセスに対して深い関心が寄せられている。

有機化合物の不斉の起源として右および左円偏光や隕石に含まれる微小キラル物質などが提唱されている。しかし，これらの要因が有機化合物に誘起する不斉の偏り（鏡像体過剰率）は一般に極微小に過ぎない。したがって，極微小の鏡像体過剰率をもつ化合物がいかに高い鏡像体過剰率をもつ化合物になったのかを説明でき，両者を関連付けるプロセスの解明が長年の課題とされてきた。

われわれは，極微小不斉の化合物が，自己を合成する不斉自己触媒として作用し，その反応中に鏡像体過剰率を著しく向上させ，最終的にほぼ一方のみの鏡像異性体になるという不斉自己触媒反応を見出している。そこで，不斉の起源とされる諸力により誘起される程度の極微小不斉の化合物をもとに，不斉自己増殖反応により，きわめて高い鏡像体過剰率の有機化合物に至る化学プロセスを具現化することを目的として研究を行った。これまでに，第４級飽和炭化水素，チアヘリセン，エポキシド，隕石，有機共結晶などが持つキラリティーを用いて不斉自己触媒反応を行うことにより，それらキラル物質の不斉認識を行ってきた。

なお本研究は，松本有正助教，川崎常臣客員准教授，朝日透客員教授と連携して推進したものである。

(1) アキラルなテノイルグリシンが形成するキラル結晶の絶対構造と不斉自己触媒反応におけるエナンチオ選択性の理論的予測および実験的検証

アキラルなテノイルグリシンはキラル結晶を形成する事およびその絶対構造を明らかにした。不斉自己触媒反応の不斉開始剤として作用する時のエナンチ

オ選択性を計算により予測した。さらに実験を行って，計算予測と実験結果が一致する事を明らかにした。

本結果は，アキラル有機化合物が形成するキラル結晶の絶対構造と不斉自己触媒反応のエナンチオ選択性の相関性を初めて明らかにしたものである。

(2) ガンマ型グリシン結晶の絶対構造と旋光性

グリシンはアキラルなアミノ酸であるが，ガンマ型グリシン結晶はキラル構造である事が知られている。しかし，その絶対構造と旋光性の関係は不明であった。本研究ではガンマ型グリシン結晶の絶対構造を単結晶 X 線構造解析で，決定するとともに旋光性を測定する事に成功した。これにより，従来は不明であった**ガンマ型グリシン結晶の絶対構造と旋光性の関係を明らかにした。**

(3) キラルなジオールとアキラルアルコールの組み合わせによる不斉自己触媒反応のエナンチオ選択性の逆転現象

キラルなジオールが不斉自己触媒反応の不斉開始剤として作用する。キラルナジオールにアキラルなアルコールを添加すると，エナンチオ選択性が逆転する現象を見出した。

(4) アキラルな核酸塩基であるアデニンが誘起する不斉自己触媒反応

アデニンはアキラルな核酸塩基であるが，アデニンに二硝酸塩の結晶がキラルとなり，不斉自己触媒反応を誘起する事を見出した。本結果は，生命にとって遺伝情報をつかさどる重要な核酸のアキラルな塩基が不斉の起源として作用する事を示したものである。

(5) 酸素同位体置換によるキラルなグリセリンが不斉開始剤として作用する不斉自己触媒反応

グリセリンの一方の第1級アルコールの酸素原子を^{18}Oに置換したキラルなグリセリンが不斉自己触媒反応の不斉開始剤として作用する事を明らかにした。グリセリンは油脂の基本骨格を形成する生体関連化合物である。

(6)アキラルなヒドリキシトリエステルが形成するキラル結晶を不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応

アキラルなヒドロキシトリエステルである Tris(2-hydroxyethyl) 1,3,5-benzenetricarboxylate はらせん状に配列してキラル結晶を形成する事が知られている。このキラル結晶を不斉開始剤として用いて不斉自己触媒反応を行ったところ，結晶のキラリティーに相関した絶体配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で得られた。本結果は，掲載誌（*Chem. Lett.* **2013**, *42*, 711）の Editor’s Choice に選出された。

(7) キラルな無機結晶である辰砂をトリガーとする不斉自己触媒反応

辰砂は鉱物であり，硫化水銀を成分とし，らせん状のキラル結晶を形成する事が知られている。辰砂の存在下で不斉自己触媒反応を行ったところ，辰砂のらせん状キラリティーに相関した絶体配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で得られる事を明らかにした。さらに辰砂の表面におけるピリミジルアルカノールの会合状態を観察した。本成果は天然のキラル無機結晶がキラル有機化合物の不斉の起源として作用し得る事を不斉自己触媒反応と組み合わせる事により明らかにしたものである。本成果は、掲載誌（*Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 9135）で Hop Paper として取り上げられた。

(8) アキラルなシトシン一水和物からの加熱及び減圧脱水によるシトシン無水物のキラル結晶の生成及びこれを用いる不斉自己触媒反応

核酸塩基であるシトシンは水から結晶化するとアキラルなシトシン一水和物結晶を形成する事が知られている。本結晶のエナンチオトピック面から加熱脱水する事によりエナンチオトピック面に相関したキラリティーを持つシトシン無水物結晶が生成する事を明らかにした。さらに加熱ではなく減圧により脱水するとキラリティーが逆であるシトシン無水物結晶が得られた。本結果はアキラルな水和物結晶から脱水する事によりキラル結晶が生成した初めての例である。ここで生成したシトシンキラル結晶は不斉自己触媒反応のトリガーとして有効に作用する事を明らかにした。

(9) キラルな有限長単層カーボンナノチューブを不斉開始剤とする不斉自己触媒反応

単層カーボンナノチューブにはキラル構造を持つものが存在する事が知られているが，単離した例はほとんど知られていない。本研究ではその構成ユニットである有限長単層カーボンナノチューブをキラル分離し，不斉自己触媒反応の不斉開始剤として用いたところ有限長単層カーボンナノチューブのキラリティーに相関した絶体配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で生成する事を見出した。本結果はキラルな単層カーボンナノチューブを不斉源とした初めての不斉合成である。

(10)複数の反応点を持つ基質の不斉自己触媒反応

ひとつの分子にピリミジンカルバルデヒド部位を４個または６個持つ基質に，ひとつの分子にピリミジルアルカノール部位を４個または６個持つ基質を不斉自己触媒として用い，ジイソプロピル亜鉛を作用させたところ，不斉増幅を伴う不斉自己触媒反応が効率よく進行する事を見出した。

すなわち６個のピリミジルアルカノール部位が全て S 体である基質と R 体であ

る基質の(S)体鏡像体過剰率 59% ee であるピリミジルアルカノールを不斉自己触媒として用いて反応を行ったところ，75% ee に鏡像体過剰率が向上した。さらにこれを用いて不斉自己触媒反応を繰り返したところ，鏡像体過剰率は 85%, 98% さらに>99.5% ee に向上した。

本結果は，複数の反応点を持つキラル化合物が不斉自己触媒反応により極めて高い鏡像体過剰率に到達する初めての反応である。

(11) アキラルなエチレンジアミンが形成するキラルなエチレンジアミン硫酸塩結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応

エチレンジアミンはアキラル化合物であるが，その硫酸塩はキラル結を晶とえなる。エチレンジアミン硫酸塩のキラル結晶を不斉トリガーとして不斉自己触媒反応を行ったところ，エチレンジアミン硫酸塩のキラリティーに相関した絶対配置を持つピリミジルアルカノールが生成する事を見出した。

(12) アキラルなピリミジンカルバルデヒドが形成するアキラル結晶のエナンチオトピック面を用いる不斉自己触媒反応

ピリミジンカルバルデヒドが形成するアキラル結晶の中にはエナンチオトピック面を有するものがある。一方のエナンチオトピック面にジイソプロピル亜鉛を気相状態で反応させるとエナンチオトピック面に対応する絶対配置を持つピリミジルアルカノールが生成する事を明らかにした。

(13) 強力な不斉誘導力を持つキラルなβ-アミノアルコールの探求

キラルなβ−アミノアルコールはアルデヒドとジアルキル亜鉛の反応における不斉触媒となり得る。強力な不斉誘導力を持つβ−アミノアルコールを創製する目的で，互いに逆の不斉誘導を行う２種のアミノアルコール（A および B）存在下で不斉自己触媒反応を行い，生成したピリミジルアルカノールの絶対配置を決定する事により A, B いずれの不斉誘導力が強力であるかを決定した。一般にかさ高い置換基を持つアミノアルコールが強力な不斉誘導力を持つ事を明らかにした。

(14)ヘリカルメソポーラスシリカを不斉源とする不斉自己触媒反応

ヘリシティーは右巻または左巻で必然的にキラルである。細孔を持つ無機物質であるヘリカルメソポーラスシリカを不斉開始剤として用いて不斉自己触媒反応を行った。メソポーラス物質は大きな表面積を持つことが特色である。*P* 体のヘリカルメソポーラスシリカ存在下でピリミジン-5-カルバルデヒ

ドとジイソプロピル亜鉛を作用させたところ，(*S*)−ピリミジルアルカノールが，一方，*M* 体ヘリカルメソポーラスシリカ存在下では，(*R*)−ピリミジルアルカノールが，それぞれ高い鏡像体過剰率で生成することを明らかにした。本結果は，キラルな無機物質が有機化合物のキラリティーの起源となることを示すものであり，またヘリカルメソポーラスシリカの不斉触媒としての応用の可能性を示すものである。

(15) <u>レトゲルサイトを不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応</u>

キラル有機化合物の不斉の起源としてキラル無機結晶が提唱されているが，これまでに有効性が報告されたものは，水晶，塩素酸ナトリウム，辰砂など限られたものである。結晶水を持つ無機結晶は広く存在し，キラル結晶となるものもある。しかし，結晶水を持つキラル結晶は不斉の起源として未だに用いられていない。今回，レトゲルサイトすなわち硫酸ニッケル六水和物のキラル結晶に着目した。レトゲルサイトキラル結晶のうち，ヌジョール法 CD 測定で 390 nm 付近で正のコットン効果を示すものを，不斉開始剤として用い，不斉自己触媒反応を行うと，(*S*)-ピリミジルアルカノール**が生成した。逆に負のコットン効果を示す**レトゲルサイトキラル結晶をもちいたところ，(*R*)-ピリミジルアルカノール**が得られた。本結果は**，レトゲルサイトのキラリティーが有機化合物のキラリティーを制御したものであり，結晶水を持つキラル鉱物が不斉の起源となり得ることを明らかにしたものである。

(16) <u>ピリミジルアルカノール亜鉛アルコキシドの結晶構造解析による不斉が増幅する不斉自己触媒反応の機構解明</u>

ピリミジルアルカノールの不斉自己触媒反応では，不斉が増幅する。本反応の機構の解明が待たれている。反応系内に生成するピリミジルアルカノール亜鉛アルコキシドを結晶化させ，X 線回折により触媒構造の解析を行った。(*S*)-ピリミジルアルカノールと大過剰のジイソプロピル亜鉛から得られた結晶解析により，亜鉛アルコキシドが四量体を形成し，ジイソプロピル亜鉛 6 分子が配位していることが分かった。さらに，ラセミ体のピリミジルアルカノールから同様に生成させた亜鉛アルコキシド結晶は異なる配置の四量体を形成してジイソプロピル亜鉛 4 分子が配位していることを明らかにした。一方，小過剰のジイソプロピル亜鉛を用いて結晶化させると，エナンチオピュアおよびラセミ体アルカノール共に，結晶はオリゴマー構造となることが分かった。これにより，反応初期では四量体，反応終盤になるにつれてオリゴマー構造に変化することが示唆された。

(17) アキラルなアセトフェノンが形成するキラル結晶の X 線結晶解析による絶対構造の決定

アセトフェノンは代表的なアキラルケトンであり，キラルな結晶を形成することが知られている。しかし，キラル結晶の絶対構造はこれまで決定されていなかった。単結晶 X 線結晶解析を行い，アセトフェノンのキラル結晶の絶対構造を決定し，固体 CD スペクトルとの相関を明らかにした。

(18) 窒素同位体($^{15}N/^{14}N$)キラル化合物による不斉誘導

窒素同位体により生じるキラル化合物が不斉誘導する現象を不斉自己触媒反応を用いて初めて見出した。これは窒素同位体($^{15}N/^{14}N$)キラル化合物が不斉の起源として作用し得ることを明らかにしたものである。

(19) アキラルな無機結晶である石膏のエナンチオトピック面を不斉要因とする不斉自己触媒反応

石膏（硫酸カルシウム二水和物）は広く天然に産出し，建材，彫刻材料，医療材料として用いられているアキラルな鉱物である。アキラル結晶であるが，エナンチオトピック面を有することが知られている。このエナンチオトピック面上で不斉自己触媒反応を行ったところ，面のキラリティーに相関した生成物が高い鏡像体過剰率で得られた。本結果は，アキラル無機結晶のエナンチオトピック面が不斉起源となることを明確に示したものである。

学術論文（審査制度有）

(1) Prediction of Soai Reaction Enantioselectivity Induced by Crystals of *N*-(2-Thienylcarbonyl)glycine.
D. J. Carter, A. L. Rohl, A. Shtukenberg, S. D. Bian, C.-H. Hu, L. Baylon, B. Kahr, H. Mineki, K. Abe, T. Kawasaki, K. Soai, *Cryst. Growth & Design*, **2012**, *12*, 2138-2145.

(2) Absolute Chirality of the gamma-Polymorph of Glycine: Correlation of the Absolute Structure with the Optical Rotation.
K. Ishikawa, M. Tanaka, T. Suzuki, A. Sekine, T. Kawasaki, K. Soai, M. Shiro, M. Lahav, T. Asahi, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 6031-6033.

(3) Reversal in Enantioselectivity Induced by Achiral Alcohols in Asymmetric Autocatalysis in the Presence of a Chiral Diol as a Chiral Initiator.

T. Shibata, H. Tarumi, T. Kawasaki, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1023-1027.

(4) Asymmetric Autocatalysis Initiated by Achiral Nucleic Acid Base Adenine: Implications on the Origin of Homochirality of Biomolecules.
H. Mineki, T. Hanasaki, A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai, *Chem. Commun.*, **2012**, *28*, 10538-10540.

(5)Asymmetric Autocatalysis Triggered by Oxygen Isotopically Chiral Glycerin

A. Matsumoto, S. Oji, S. Takano, K. Tada, T. Kawasaki, K. Soai, *Org. Biomol. Chem* .**2013**, 11, 2928-2931.

(6)Enantioselective Synthesis Induced by the Helical Molecular Arrangement in the Chiral Crystal of Achiral Tris(2-hydroxyethyl)-1,3,5-benzenetricarboxylate in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
T. Kawasaki, M. Uchida, Y. Kaimori, T. Sasagawa, A. Matsumoto, K. Soai, *Chem. Lett.*, **2013**, *42*, 711-713. Doi:10.1246/cl.130185 [Editor's Choice]

(7) Asymmetric Autocatalysis Induced by Cinnabar: Observation of the Enantioselective Adsorption of a 5-Pyrimidyl Alkanol on the Crystal Surface.
H. Shindo, Y. Shirota, K. Niki, T. Kawasaki, K. Suzuki, Y. Araki, A. Matsumoto, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 9135-9138.
Doi:10.1002/anie.201304284 [Hot Paper]

(8) Enantiodivergent Formation of a Chiral Cytosine Crystal by Removal of Crystal Water from an Achiral Monohydrate Crystal under Reduced Pressure.
H. Mineki, Y. Kaimori, T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 1365-1367.

(9) Asymmetric Autocatalysis Initiated by Finite Single-Wall Carbon Nanotube Molecules with Helical Chirality.
S. Hitosugi, A. Matsumoto, Y. Kaimori, R. Iizuka, K. Soai, H. Isobe, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 645-647. **DOI:** 10.1021/ol403384q.

(10) Self-Replication and Amplification of Enantiomeric Excess of Chiral Multifunctionalized Large Molecules by Asymmetric Autocatalysis.
T. Kawasaki, M. Nakaoda, Y. Takahashi, Y. Kanto, N. Kuruhara, K. Hosoi, I. Sato, A. Matsumoto, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 11199-11202.

(11) Asymmetric Autocatalysis Triggered by Chiral Crystal of Achiral Ethylenediamine Sulfate.
A. Matsumoto, T. Ide, Y. Kaimori, S. Fujiwara, K. Soai, *Chem. Lett.*, **2015**, *44*, 688-690.

(12) Helical mesoporous silica as an inorganic heterogeneous chiral trigger for asymmetric autocatalysis with amplification of enantiomeric excess.
T. Kawasaki, Y. Araki, K. Hatase, K. Suzuki, A. Matsumoto, T. Yokoi, Y. Kubota, T. Tatsumi, K. Soai,
Chem. Commun., **2015**, *51*, 8742-8744. (Front Cover)

(13) Asymmetric Induction by Retgersite, Nickel Sulfate Hexahydrate, in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, H. Ozawa, A. Inumaru, K. Soai,
New J. Chem., **2015**, *39*, 6742-6745.

(14) Crystal Structure of Isopropylzinc Alkoxide of Pyrimidyl Alkanol: Mechanistic Insights for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess.
A. Matsumoto, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai,
Angew. Chem. Int. Ed., **2015**, *54*, 15218-15221.

(15) Absolute Structure Determination of Chiral Crystals Consisting of Achiral Benzophenone with Single Crystal X-ray Diffraction and Its Correlation with Solid-State Circular Dichroism.
A. Matsumoto, S. Tsuchiya, Y. Hagiwara, K. Ishikawa, H. Koshima, T. Asahi, K. Soai, *Chem. Lett.*, **2016**, 45, 526-528. (Editor's Choice).

(16) Elucidation of the Structures of Asymmetric Autocatalyst Based on X-Ray Crystallography.
A. Matsumoto, S. Fujiwara, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Bull.*

Chem. Soc. Jpn., **2016**, *89*, 1170-1177. (Selected Paper)

(17) Determination of the Absolute Structure of the Chiral Crystal Consisting of Achiral Dibutylhydroxytoluene and Asymmetric AutocatalysisTriggered by This ChiralCrystal.
A. Matsumoto, S. Takeda, S. Harada, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 943-946.

(18) Asymmetric Induction by Nitrogen $^{14}N/^{15}N$ Isotopomer in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, H. Ozaki, S. Harada, K. Tada, T. Ayugase, H. Ozawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 15246-15249 (VIP paper). Front cover.

(19) Can the Analyte-Triggered Asymmetric Autocatalytic Soai Reaction Serve as a Universal Analytical Tool for Measuring Enantiopurity and Assigning Absolute Configuration?
C. J. Welch, K. Zawatzky, A. A. Makarov, S. Fujiwara, A. Matsumoto, K. Soai, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 96-101. Front cover.

(20) Point-to-Point Ultra-Remote Asymmetric Control with Flexible Linker.
T. Kawasaki, Y. Ishikawa, Y. Minato, T. Otsuka, S. Yonekubo, I. Sato, T. Shibata, A. Matsumoto, K. Soai, *Chem. - A Eur. J.*, **2017**, *23*, 282-285.

(21) Achiral Inorganic Gypsum Acts as an Origin of Chirality through Its Enaniotopic Surface in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, Y. Kaimori, M. Uchida, H. Omori, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 545-548.

(22) Unusual Reversal of Enantioselectivity in the Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol Triggered by Chiral Aromatic Alkanols and Amines.
A. Matsumoto, S. Fujiwara, Y. Hiyoshi, K. Zawatzky, A. A. Makarov, C. J. Welch, K. Soai, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15,* 555-558. Highlighted in Chenistry World.

(23) Reversal of the Sense of Enantioselectivity between 1- and 2-Aza[6]helicenes Used as Chiral Inducers of Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, K. Yonemitsu, H. Ozaki, J. Míšek, I. Starý, I. G. Stará, K. Soai, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 1321-1324.

News in Chemistry World.

著書･総説･解説

(1) Chemistry of Left and Right Handedness. The Origin of Chirality and Highly Sensitive Chiral Discrimination by Using Asymmetric Autocatalysis.
T. Kawasaki, K. Soai, *Ridai Science Forum*, **2012**, *29* (No.4), 24-29.

(2) Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Chiral Organic Compounds.
K. Soai, T. Kawasaki, *Organometallic News*, **2012**(No. 2), 36-41.

(3) K. Soai, T. Kawasaki, Asymmetric Autocatalysis – Discovery and State of The Art. In The Soai Reaction and Related Topic, Ed. by G. Palyi, C. Zicchi, L. Caglioti, pp. 9-34, Academia Nationale di Scienze Lettere e Arti Modena, Modena, 2012.

(4) Asymmetric Autocatalysis Triggered by Chiral Crystals Formed from Achiral Compounds and Chiral Isotopomers.
T. Kawasaki, K. Soai, *Isr. J. Chem.*, **2012**, *52*, 582-590.

(5) Silicone Dioxide: Its Crystal Structures and Application to Asymmetric Autocatalysis.
Y. Urabe, K. Soai, *Kagaku to Kyoiku (Chemistry & Education)*, **2012**, *60*, 394-397.

(6) Asymmetric Autocatalysis. Pathway to The Biological Homochirality.
T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai, *Chimica Oggi/Chemistry Today*, **2012**, *30* (n. 5), 10-13.

(7) Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol.
K. Soai, T. Kawasaki, *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, *44*, 261-280.

(8) Approaches Toward the Origin of Homochirality Using the Synthetic Organic Chemistry —Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess—
T. Kawasaki, I. Sato, H. Mineki, A. Matsumoto, K. Soai
J. Synth. Org. Chem. Jpn., **2013**, *71*, 109-123.

(9)硤合憲三，松本有正，不斉自己増殖とホモキラリティの起源，「キラル化学その起源から最新のキラル材料研究まで」，15章，日本化学会編，化学同人，2013年.

(10) The Origins of Homochirality Examined by Using Asymmetric Autocatalysis. K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Chem. Record*, **2014**, *14*, 70-83. **DOI**: 10.1002/tcr.201300028.

(11)Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol and Its Application to the Study on the Origin of Homochirality.
K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto
Acc. Chem. Res. **2014**, *47*, 3643-3654.

(12)川﨑常臣、松本有正，硤合憲三，「不斉自己触媒反応を用いたキラル化学，同位体置換キラル化合物が誘起するエナンチオ選択的反応」，*化学工業*，**2015**, *66*, 133-138.

招待講演

(1)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and Origin of Homochirality,”

Frontier of Research, Kinki Division of Chemical Society of Japan, Katsura, Kyoto, May 24, 2012.

(2)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and Origin of Homochirality,”

Association of Synthetic Organic Chemistry, Japan, Shibuya, Tokyo, November 20, 2012.

(3)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and Origin of Homochirality,”

University of Zurich, Zurich, Switzerland, February 20, 2013.

(4)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and Origin of Homochirality,”

University of Geneve, Geneve, Switzerland, February 22, 2013.

(5)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and Its Role in the Origin of Homochirality,” Cooperation of Origin of Life (COOLEDGE) 2013, CERN, Geneve, Switzerland, February 26-March 1, 2013.

(6) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality of Biomolecules,” 1st ELSI International Symposium, Tokyo, March 27-29, 2013.

(7)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis Triggered on Enantiotopic Surfaces of Achiral Organic and Inorganic Crystals,” 245th American Chemical Society National Meeting, New Orleans, USA, April 7, 2013. 2.

(8)[Invited Lecture] “The Origins of Homochirality Elucidated by Using Asymmetric Autocatalysis,” Chirality 2013, Shanghai, China, July 9, 2013.

(9)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” University of Edinburgh, Edinburgh, UK, July 17, 2013.

(10)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” Imperial College London, London, UK, July 19, 2013.

(11)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and Its Role in the Elucidation of the Origin of Homochirality,” 23rd International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, Oxford, UK, July 24, 2013.

(12)[Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” University of Cambridge, Cambridge, UK, July 26, 2013..

(13)[招待講演]「不斉自己触媒反応とホモキラリティーの起源」，新潟大学自然科学研究科，新潟市，2013年10月31日.

(14) [招待講演] 「不斉自己触媒反応の開発とホモキラリティーの起源」，有機化学協会ミニシンポジウム，千葉大学，千葉市，2013年11月18日.

(15) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Biomolecular Homochirality,” The Origin of Biological Homochirality, Princeton, USA, April 24-25, 2014.

(16) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” Columbia University, New York, USA, April 28, 2014.

(17) [Plenary Lecture] “Chiral Homogeneity as Prerequisite for Life. Its Origins and Amplification,” Origins 2014. 2nd ISSOL and Bioastronomy Joint International Conference, Nara, Japan, July 6-11, 2014.

(18) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, October 10, 2014.

(19) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” Czech Academy of Sciences, Prague, Czech, October 13, 2014.

(20) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” University of Vienna, Vienna, Austria, October 16, 2014.

(21)[Invited Lecture] 「不斉自己触媒反応とホモキラリティーの起源」モレキュラー・キラリティー2015，東京，2015年6月12-13日.

(22) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” Boston College, Chestnut Hill, MA, USA, June 26, 2015.

(23) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, USA, July 2, 2015.

(24) [Plenary Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and Its Role in the Origin of Homochirality,” The 3rd Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, Felsomocsolad, Hungary, September 2-5, 2015.

(25) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess and the Origin of Homochirality,” Frontiers of Chirality in Organic Chemistry, Pacifichem 2015, Honolulu, HI, USA, December 15-20, 2015.

(26) [招待講演]「不斉自己触媒反応とホモキラリティーの起源」，東北大学大学院理学研究科，仙台市，2016年6月16日.

(27) [Invited Lecture] “Recent Study on the Origin of Homochirality by Using Asymmetric Autocatalysis,” Ben-Grion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel, June 26, 2016.

(28) [Invited Lecture] “Homochirality Originakted from Chiral Crystal Composed of Achiral Compound in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis,” 80 Years of Self Assembly & Chirality, Weizmann Institute of Science, Rehovet, Israel, June 27, 2016.

(29) [Plenary Lecture] “The Origin of Homochirality and Asymmetric Autocatalysis,” Chirality 2016, Heidelberg University, Heidelberg, Germany, July 27, 2016.

(30) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” Connectivity & the Global Reach of Chemistry: Honoring the Life & Scientific Contributions of Ernest L. Eliel, 252nd National Meeting of American Chemical Society, Philadelphia, PA, USA, July 2, 2015.

(31) [Invited Lecture] “Enantiotopic surfaces of Chiral and Achiral Crystals Trigger Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiotopic Excess. Implications in the Origin of Homochirality,” EMN Phuket 2016, Phuket, Thailand, November 3, 2016.

(32) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” University of Milano, Milano, Italy, December 14, 2016.

(33) [招待講演]「不斉自己触媒反応とホモキラリティーの起源」，東京工業大学大学院理学院，東京，2016 年 12 月 21 日.

(34) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” Monash University, Melbourne, Australia, January 30, 2017.

(35) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” University of New South Wales (UNSW), Melbourne, Australia, January 31, 2017.

(36) [Invited Lecture] “Asymmetric Autocatalysis and the Origin of Homochirality,” University of Sydney, Melbourne, Australia, February 1, 2017.

広報（新聞報道、その他特記事項）

(1) テレビ番組『ガリレオ X』(BS フジ) 「右？左？の謎　“利き手”研究最前線」2014 年 1 月 26 日 11 時 30 分～12 時 00　(再放送)2014 年 2 月 2 日 12 時 00 分～12 時 30 分
硤合らの分子キラリティーと不斉自己触媒反応に関する研究が紹介された。

(2) 日本のイノベーター，先端技術
「生命誕生，謎に迫る糸口」光学異性体の自己増殖反応を実現
日経産業新聞，2014 年 11 月 11 日，8 面.
日本のイノベーター特集記事において不斉自己触媒反応（Soai 反応）を見出した硤合教授の研究が紹介された。

(3)*Chem. Commun*., **2015**, *51*, 8742-8744 がFront Coverに採用された。

(4) *Angew. Chem. Int. Ed*., **2016**, 55, 15246-15249 がFront Coverに採用された。

(5) *Org. Biomol. Chem.*, 2017, *15,* 555-558 が Chemistry World に News として取りあげられた。

受賞

(1)11th Symposium on Chemical Approaches to Chirality (September 26, 2012) Best poster award.
Complementary Control of the Absolute Crystal Chirality by Dehydration Methods and Directions from Achiral Cytosine Monohydrate
Hiroko Mineki, Yoshiyasu Kaimori, Arimasa Matsumoto, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai

(2)紫綬褒章　平成 24 年 4 月 29 日

(3)12th Symposium on Chemical Approaches to Chirality (November 27, 2013) Best poster award. Enantioselective Synthesis on Enantiotopic Crystal Surfaces of Achiral Gypsum in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis, Yoshiyasu Kaimori, Mizuki Uchida, Haruna Omori, Tsuneomi Kawasaki, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai

(4)13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality (November 12, 2014) Best poster award. Asymmetric Autocatalysis Triggered by Nitrogen Isotope ($^{15}N/^{14}N$) Chirality, Kyohei Tada,[1] Hanae Ozaki,[1] Shunya Harada,[1] Tomohiro Ayugase,[1] Tsuneomi Kawasaki,[2] Arimasa Matsumoto,[1] Kenso Soai[1,] *

(5)Doctor Honoris Causa (名誉博士号). University of Pannonia, Vesprem, Hungary, September 4, 2015.

(6) 東レ科学技術賞　平成 29 年 3 月 15 日

外部資金獲得状況

(1) 科学研究費補助金（基盤研究 S）2,000 万円（代表）平成 24 年度

(2) 科学研究費補助金　基盤研究 B 550 万円　平成 27 年度

(3) 科学研究費補助金　基盤研究 B 240 万円　平成 28 年度

振動円二色性分光法によるキラル分子溶液・材料の構造機能と反応計測

総合化学研究科総合化学専攻　　由井　宏治

単結晶化が難しいキラル分子の絶対配置や立体配座、通常の方法では識別が困難な蛋白質の水溶液中における微細な二次構造変化は、一般にその解析に困難が伴う。本研究では分子構造のキラリティーに鋭敏かつ溶液中の分子にも適用可能な振動円二色性（vibrational circular dichroism: VCD）分光法に、温度可変光学セルや水和フィルムなどの試料形成技術と組み合わせることで、これまで解析が難しかった水環境中の蛋白質の構造転移（変性・繊維化）について、中間体の構造解析・水溶液中での分子間相互作用・化学反応の解析を行った。

1)　脱水和によって誘起される蛋白質の変性における初期構造変化の追跡 [1)]

蛋白質は、水分子が水和することで天然構造を形成、機能を発現し、その構造形成や機能発現は、水和レベルに強く依存する。蛋白質の水和レベルの減少は、脱水和による蛋白質の構造変性、機能の失活を引き起こすことから、脱水和によって誘起される構造変性の分光学的追跡は、アルツハイマー病に代表される構造変性が直接関与した疾患の機構の理解に不可欠である。これまで、赤外吸収やラマン散乱、表面増強ラマン散乱などの様々な分光手法を用いて、変性に伴う構造変化が多く研究されてきた。しかし、それらの研究では、天然構造と凝集構造との比較が主であり、変性に伴う初期の構造変化は、実験的に明らかでない。そこで、振動エネルギー領域の円二色活性から蛋白質の僅かな構造変化を検出可能な VCD 分光法を用いて、脱水和に伴う蛋白質の初期の構造変化を検出することを試みた。

初めに、モデル蛋白質として、α-helix 鎖から主に構成されているミオグロビン (Mb) の水和フィルムを作成した（図 1 左）。水和水を十分に保持した Mb の水和のフィルムの VCD スペクトルにおいて、1660 cm^{-1} 付近に右円偏光活性を有するアミド I バンドが観測され、フィルム中でα-helix 構造が保持されていることを確認した。水和フィルムを乾燥し、脱水和させたところ、1660 cm^{-1} 付近に観測された右円偏光活性バンドの強度が減少し、1640 cm^{-1} 付近に左円偏光活性バンドが観測された（図 2 左、実線矢印）。そのとき、乾燥させた Mb の水和フィルムは透明だった。さらに、Mb が白濁（凝集）するまで乾燥させたところ、1630 cm^{-1} と 1555 cm^{-1} 付近に右円偏光活性を有するシャープなアミド I およびアミド II バンドが観測された（図 2 左、破線矢印）。これらのアミド I およびアミド II バンドは、Mb の凝集構造に帰属された。一方、脱水和によって

初めに観測された左円偏光活性バンドは、Mb の凝集の前に観測されたことから、そのバンド強度の増加は、Mb の凝集の開始を誘起する構造規則性の増加を反映している。

Mb で見られた左円偏光活性の増加が異なる種類の二次構造が支配的な蛋白質でも検出できるかどうか調査するために、ランダムコイル構造から主に構成されているカゼインの水和フィルムを作成し（図 1 右）、VCD 計測を行った。Mb と同様に、カゼインを脱水和させたところ、初めに左円偏光活性をもつアミド I バンドの強度が増加し（図 2 右、実線矢印）、カゼインが白濁すると、右円偏光活性を有するシャープなアミド I およびアミド II バンドが観測された（図 2 右、破線矢印）。

Mb とカゼインの VCD スペクトルから検出されたアミド I 領域の左円偏光活性の増加は、凝集を誘起する構造規則性の増加を反映している。どちらの蛋白質においても、脱水和によってアミノ酸成分は変化していないことから、個々のアミノ酸のキラリティーは脱水和によって変化しないはずである。よって、観測された左円偏光活性の増加は、二次構造のような高次構造の規則性の増加に依るものである。Mb とカゼインで得られた結果に一般性を与えるためには、より多くの蛋白質で同様な研究を遂行する必要があるが、代表的な二次構造であるα-helix、ランダムコイル構造をもつ蛋白質が凝集する前の構造変化を分光学的に検出できたことは、蛋白質の変性機構の理解に大きく寄与するものである。

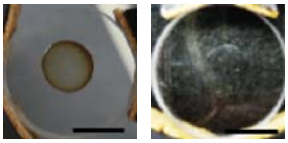


図 1 (左)Mb と(右)カゼインの水和フィルム。スケールバー: 10 mm

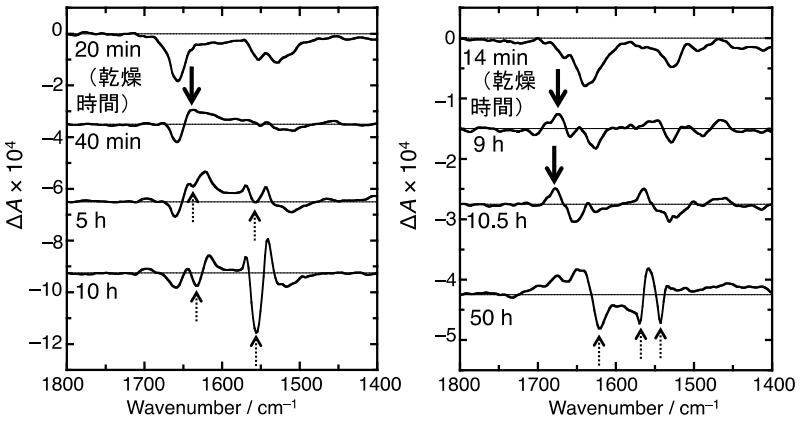


図 2 水和フィルム中の(左)Mb と(右)カゼインの VCD スペクトル。

2) 液状絹から絹繊維への構造転移の追跡による中間体構造の検出 [2)]

蚕内部に蓄えられた絹濃厚水溶液（液状絹）は、出糸突起において印加される圧力によって絹繊維に急速に転移する。絹繊維は優れた機械的特性・生体適合性を有することから、そのような特性を発現する構造起源の理解や絹繊維より高い特性をもつ材

料の開発のために、液状絹から絹繊維への構造転移の機構に関心が集まっている。これまでに、絹繊維を溶解させることで作られる再生絹水溶液を用いて、絹繊維への構造転移が様々な分光法によって研究されている。しかしこれまでの絹繊維への構造転移に関する研究は、初期状態として再生絹水溶液を利用した研究に限られており、液状絹は用いられていない。さらに再生絹水溶液を用いた研究においてでさえ、中間体の存在に関して統一的な見解は得られていない。蚕体内では、再生絹水溶液ではなく液状絹が構造転移を起こすことから、実際の液状絹を用いた転移過程の追跡が望ましい。本研究で液状絹の構造転移を VCD 分光法によって追跡した。

蚕体内から抽出された液状絹の VCD スペクトルにおいて、アミド I 領域の時間変化を見てみると、12 時間後では 1650 cm^{-1}, 1680 cm^{-1} 付近に右円偏光活性バンドが観測された（図 3a)。さらに、19 時間後のスペクトルでは、1650 cm^{-1} 付近のバンドは見られなくなり、新たに 1660 cm^{-1} および 1630 cm^{-1} 付近に右円偏光活性バンドが観測された（図 3b)。29 時間後のスペクトルでは、1630 cm^{-1} 付近のバンドはより低波数側（1620 cm^{-1}）にシフトした（図 3c)。1620 cm^{-1} 付近のバンドは、時間の経過とともに強度の増加が観測された。さらに、1620 cm^{-1} のバンド強度の増加と共に 1660 cm^{-1}, 1680 cm^{-1} 付近のバンド強度も増加した。

1630 cm^{-1} のバンドの 1620 cm^{-1} へのシフトは、βシートの積層に伴う CO 伸縮振動数の低下に帰属され、液状絹は抽出された 19 時間後には繊維化が起こっていた。また、12 時間後のスペクトルではβシートに由来するバンドが観測されないことから、そのスペクトルは液状絹を反映している。1650 cm^{-1} の右円偏光活性バンドの波数位置から、液状絹の主要な部分はランダムコイルと同定された。

一方、1680 cm^{-1} と 1660 cm^{-1} のバンドは繊維形成の進行に伴い強度が増加したことから、それらのバンドは、絹繊維への転移における中間体構造を反映している。前者のバンドに関して、前者はバンド強度の増加だけでなく、液状絹の構造にも起因した。これまで、その波数位置に同光学活性を示す二次構造は同定されていない。液状絹の二次構造として、αヘリックスまたはβターンが提案されてきたが、波数位置からαヘリックス由来ではないと考えられることから、βターンが帰属の候補の一つとして挙げられる。さらに、1660 cm^{-1} のバンドの帰属に関して、そのバンドは 1620 cm^{-1} のバンドと強い時間・強度相関をもつことから、1660 cm^{-1} のバンドは上記で提案した液状絹中に含まれるものとは異なるβターンと考えている。絹繊維の ^{13}C 固体 NMR から、繊維は二種類のβターンをもつことが示されている。一つは繊維全体の約半分を占有する結晶性の領域中のβターン、もう一つは残り半分を占めるアモルファスな領域に含まれるβターンである。結晶性の領域は、繊維が形成されると共に形成されていくことから、

βシートに特徴的な 1620 cm^{-1} のバンドと強い時間･強度相関をもつ 1660 cm^{-1} のバンドは、結晶性の領域に含まれるβターン構造に由来すると考えている。構造転移中の中間体固有の二つの VCD バンドの出現は、これまで謎だった構造転移過程に一つの指標を与えるものである。

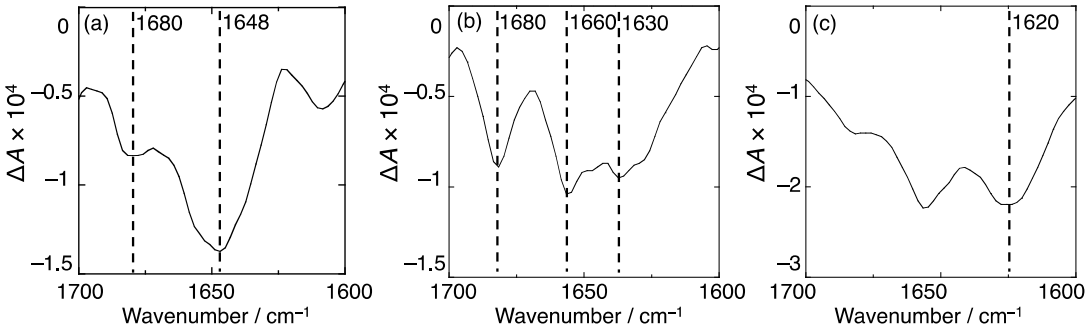


図 3 液状絹の VCD スペクトル。家蚕から液状絹を抽出後の経過時間: (a) 12 時間、(b) 19 時間、(c) 29 時間。

3) I 型コラーゲン繊維の熱変性に伴う構造転移の追跡 [3)]

I型コラーゲンから形成されるコラーゲン繊維は、腱や骨などの結合組織や真皮に主に含まれており、体内に豊富に存在する。コラーゲン繊維は、3本の左巻きポリペプチド鎖から構成される右巻き三重螺旋構造を有するコラーゲン分子同士が自己集合することで形成される。このようなコラーゲン繊維の特徴的な階層構造は、結合組織や真皮に高弾性を与える。さらに、繊維の変性による階層構造の破綻は、皮膚疾患や老化に密接に関与している。そこで、コラーゲン繊維がもつ機械的特性の発現を可能にする構造・物性や疾患・老化の機構の理解のために、繊維の変性機構に関する研究がなされている。しかし、示差走査熱量計や第二次高調波発生顕微鏡を用いて、コラーゲン繊維の物性や構造秩序性の観点から熱変性過程が追跡されているが、より直接的な情報となる繊維の立体構造変化は明らかでない。そこで、水和フィルム中のコラーゲン繊維の熱変性に伴うVCDスペクトルの変化を、繊維構造の転移が途中期待される25 °Cから60 °Cまでの昇温過程において計測した。

繊維構造と三重螺旋構造をもつコラーゲンは、調製する水溶液のpHの違いを利用してそれぞれ準備した。I型コラーゲン粉末3 mgをpH 3の塩酸1 mLに溶解させ、三重螺旋構造を有するコラーゲンの水溶液を作成した。次に、コラーゲン繊維を作成するために、コラーゲン水溶液に対して、Tris−塩酸水溶液（0.2 M, pH 7.4）と水酸化ナトリウム水溶液（0.01 M）をそれぞれ8 : 1: 1の比率で、熱変性を誘起しないように3–5 °C環境下で混合し、pH 5のコラーゲン水溶液を作成した。繊維構造の形成は、AFMおよび動

的粘弾性計測から、三重螺旋構造の形成は、IRおよびVCDスペクトルから確認した。

コラーゲン繊維の水和フィルムを作成するために、CaF_2基板（内径: 32 mm）上にpH 5コラーゲン水溶液を10 μLずつ8回滴下した。このとき、CaF_2基板をあらかじめ目的の温度（25, 43, 44, 46, 60 °C）に保持した。滴下後、温度を保持したまま一日静置し、自然乾燥させることで水和フィルムを作成した（図4左）。同様な方法で、三重螺旋構造をもつコラーゲンの水和フィルムを、pH 3コラーゲン水溶液から25 °C下で作成した（図4右）。どちらの水和フィルムも、VCDスペクトル計測中の乾燥によるフィルムの変性・劣化を防ぐために、水和フィルムを100 μmのテフロンスペーサーを介して同径のCaF_2基板で挟み、密閉した。

コラーゲン繊維の VCD スペクトルの温度依存性を図 5 に示す。25 °C では 1635 cm^{-1} と 1660 cm^{-1} にピークをもつ右円偏光活性なアミド I バンドが観測された。43 °C において、1635 cm^{-1} のピーク強度は 1660 cm^{-1} より大きくなった。さらに、44 °C では、1660 cm^{-1} のピークは消失し、1630 cm^{-1} に右円偏光活性ピークが観測された。さらに、43 °C において、1680 cm^{-1} 付近に左円偏光活性ピークが出現し、44 °C においては強度が増加した。より温度が高くなると、ショルダー構造をもつブロードな右円偏光活性バンドが 1650 cm^{-1} 付近に観測された。60 °C では、信号は検出されなかった。44 °C で観測された VCD スペクトルのアミド I バンドの形状は、三重螺旋構造と同様だったことから、44 °C ではコラーゲン繊維が崩壊し、ユニットである三重螺旋構造が残存していることを示している。さらに、60 °C で VCD 信号が観測されなかったことは、規則構造が消失し、無秩序構造に転移したことを示している。これらの VCD スペクトル変化から、コラーゲン繊維は、熱によって初めに繊維構造が崩壊し、次に三重螺旋構造が崩壊、最後に無秩序構造に転移することを立体構造の変化から直接示した。

さらに我々は、コラーゲンの三重螺旋構造が崩壊し無秩序構造に転移する過程で、46 °C において 1650 cm^{-1} 付近にブロードな右円偏光活性なアミド I バンドで特徴づけられる中間体構造を観測した。その波数位置およびスペクトル形状は、ランダムコイル構造をもつ典型的な蛋白質であるカゼインと同様であった。これまで、コラーゲンモデルペプチド（$(Pro\text{-}Pro\text{-}Gly)_{10}$）を用いて、三重螺旋構造に熱を与えると、より柔軟な三重螺旋構造を中間体構造として経て熱変性することが NMR- TOCSY 計測によって報告されている。本研究で観測された構造は、スペクトルの波数位置から、その柔軟な三重螺旋構造への転移の後に現れる新しい中間体構造であると考えられる。

以上、コラーゲン繊維は、三重螺旋構造を経たあとに新しい中間体構造としてランダムコイル構造を経て、無秩序構造に転移することを明らかにした。

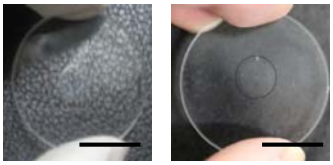


図 4 (左)繊維構造と(右)三重螺旋構造を有するコラーゲンの水和フィルム。スケールバー: 10 mm

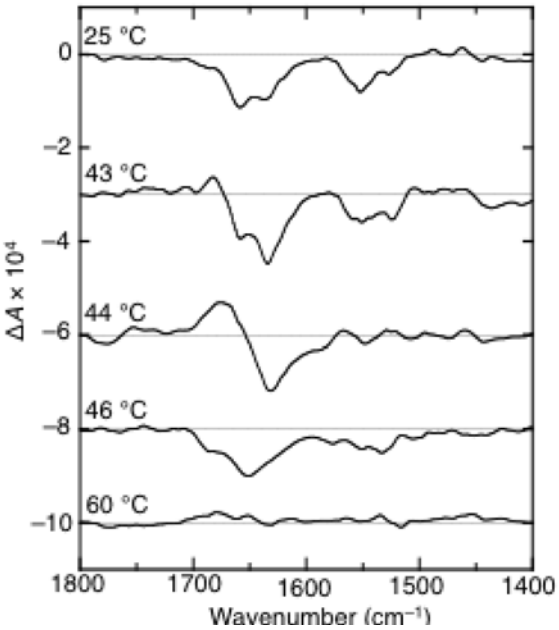


図 5 コラーゲン繊維の VCD スペクトルの温度依存性。

4) アミロイドβ蛋白質 40 と 42 の微細な構造差異の検出[4)]

アミロイドβ蛋白質（Aβ）は、アルツハイマー病の発現に関与している蛋白質として広く認識されている。Aβが凝集し、アルツハイマー病を発現する機構を理解するために、Aβの二次構造が研究されている。これまで、Aβの 25 残基番目から 35 残基番目までの二次構造が VCD 分光法を用いて計測されており、1630 cm^{-1} に左円偏光活性をもつβシート構造が示されてきた。しかし、Aβは、全長が 40 残基（Aβ40）と 42 残基（Aβ42）の主に 2 種類あり、前者は毒性が低く、後者は毒性が高いことが示されており、特に後者がアルツハイマー病の発現に関与している。Aβの 25 残基番目から 35 残基番目までのアミノ酸配列は両者に共通であることから、Aβがアルツハイマー病を発現する二次構造を理解するためには、Aβ40 と Aβ42 の構造差異を明らかにする必要がある。しかし、Aβ40 と Aβ42 は、一次構造レベルでは末端のわずか 2 アミノ酸残基の差異しかない。そこで、VCD 分光法を用いて、その一次構造のわずかな差異から形成される二次構造のわずかな差異を明らかにすることを目的とした。

Aβ42、Aβ40 各々の水溶液を計測用基板に滴下し、N_2 乾燥させ水和フィルムを作成した（図 6）。IR スペクトルでは、Aβ40 と Aβ42 のアミド I, II バンドは同様な波形を示した。一方、VCD スペクトルでは、Aβ40 は 1630 cm^{-1} 付近に右円偏光活性を有するアミド I バンド（図 7、破線）、Aβ42 では同波数位置に反対の極性、つまり左円偏光活性を有するアミド I バンドが観測された（図 7、実線）。その波数位置から、Aβ40 と Aβ42

はどちらも主にβシート構造を形成しているが、それぞれの二次構造は反対の光学活性を有している事を明らかにした。本結果はアルツハイマー病の発現には、左円偏光活性を有するβシート構造が関与していることを示唆している。

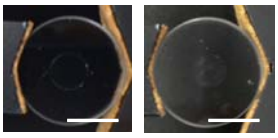


図 6 (左)Aβ40 と(右)Aβ42 の水和フィルム。スケールバー: 10 mm

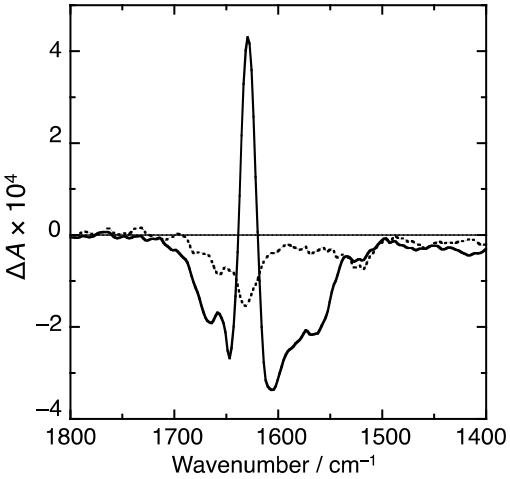


図 7 Aβ40（破線）と Aβ42（実線）の VCD スペクトル。

以上、VCD 分光法に、蛋白質の水和フィルムまたは液状絹のような高濃度水溶液から作成した薄膜の作成技術を組み合わせることで、水環境中の蛋白質が、変性や繊維化といった構造転移する過程における中間体構造の同定および微細な二次構造の差異の識別に初めて成功した。これらの結果は、これまで困難であった水環境中での蛋白質の構造転移の機構の理解や微細な立体構造の解析に新しい道を拓くものである。

[学術論文（審査制度有]

1) Dehydration-induced Initial Conformational Change of Hydrated Proteins Detected by the Changes in Vibrational Circular Dichroism Activity
Toshinori Morisaku, Sho Arai, and Hiroharu Yui
Analytical Sciences, **30**, 961–969 (2014).

2) Structural Transition of Bombyx mori Liquid Silk Studied with Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy
Toshinori Morisaku, Sho Arai, Kohzo Konno, Yu Suzuki, Tetsuo Asakura, and Hiroharu Yui
Analytical Sciences, **31**, 763–768 (2015).

3) Thermal Denaturation of Type I Collagen Fibrils Investigated with Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy
Toshinori Morisaku, Yusuke Sohara, and Hiroharu Yui

Kobunshi Ronbunshu, **72**, 746–751 (2015).

4) Structural Discrimination between Aβ(1–40) and Aβ(1–42) Peptides in Films with Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy
Toshinori Morisaku and Hiroharu Yui
Analytical Sciences, **33**, 79–82 (2017).

[受賞]

1) Vibrational Circular Dichoroism Analyses on the Dehydration-Induced Initial Conformational Change of Proteins in Hydration Films
Toshinori Morisaku and Hiroharu Yui
12th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Best poster award

アキラル分子が示す二次元キラリティーに関する研究

総合化学研究科総合化学専攻　　宮村　一夫

不斉炭素を持つアミノ酸や糖は、三次元空間において鏡像体と重なることは無い。このように鏡像体と重ならない性質をキラリティーと言う。自然界に存在するアミノ酸などのキラリティーを持つ生体関連有機化合物の多くは、鏡像体の内片方のみである事が知られている。単一の不斉によって構成されていること（Homochirality ホモキラリティー）は生命の極めて重要な特質の一つであり、その起源に注目が集まっている。

不斉炭素を持たない平板状分子は、三次元空間においては鏡像体と重なるのでキラリティーをもたないアキラルな分子だが、固体表面上に吸着することでキラリティーを発現する場合がある。この”二次元キラリティー”は、平板状分子の分子面の裏表によって起こるものであり、芳香環とアルキル基で構成される単純な分子であっても、芳香環から伸びるアルキル鎖の方向の違いだけで発現する。いわば、吸着する瞬間はアキラルな分子がキラリティーを獲得する瞬間ととらえることができる。さらに、”二次元キラリティー”だけではなく、表面ナノ領域で自己組織化した自己集合単分子膜（Self assembled monolayer 以下 SAM 膜）内の相（ドメイン）は、“裏 表”の二次元キラリティーが統一化された”キラルドメイン”となり易い事が知られている。これは分子がキラル、アキラルに関わらず、そしてラセミ混合物であっても発現する。”キラルドメイン”が形成される要因は、吸着分子の表面への被覆率が最大になるように分子が配列するためであり、最大被覆率となる配列が同一の２次元キラリティで表面がおおわれた構造、すなわちホモキラルな配列構造である場合が多いことに起因する。様々な SAM 膜の報告例も、単一ドメイン内で分子の“裏 表”が統一化された配列を示しており、非常に秩序だった分子配列を示している。

二次元キラリティーが重要なのは、前述したとおり、表面に吸着する時点でアキラルからキラルへの変化が生じることである。すなわちキラリティーの起源に深くかかわる現象と言ってよい。また、色素分子の多くは、２次元キラリ

ティーを発現する分子であることも見出されている。色素分子の多くはπ電子系の発達した平板状分子であり、染色という過程で疎水性表面に吸着しやすい性質を持っている。その際、表面において二次元キラリティーを発現し、キラルドメインが生じやすいことが予想される。異なるキラルドメイン間の境界においては表面からの離脱がなければ、キラルドメインの成長は起こらない。そのため、異なるキラリティーの境界は動きにくくなって構造が安定する。色素分子が二次元キラリティーを示すものが多いのは、表面吸着構造が安定化するためだと考えることもできる。

そのような分子の“裏 表”を空間分解能が原子レベルで直接観察できる装置として、走査型トンネル顕微鏡(以下、STM)が非常に有用であり、様々な固体表面に吸着した分子を観察した報告例は多い。それらの報告例の大半が、分子が安定に吸着し、配列を形成した結果に関して述べたものである。分子配列の設計を行うために、分子配列を観察するだけでなく、分子配列の形成挙動を理解することで、利用可能な自己集合単分子膜作製を前進させうると考えている。

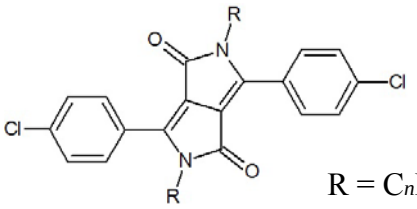
配列挙動を観察するには、分子が単分子膜を形成することが必要条件として挙げられる。膜の形成がなければ吸脱着の平衡を繰り返し、測定装置のタイムスケールでは分子を観察することが出来ない。しかし、安定した膜であっても分子配列形成挙動をダイナミックに直接観察することは非常に難しい。なぜなら、分子の吸着、配列する速度は一般に速いため、測定装置のタイムスケールでは観察することが非常に困難である。そのため、吸着挙動を観察できるような分子を検討する必要がある。

我々はジーパンの染料として知られるインジゴ(藍)のアルキル誘導体が SAM 膜を形成する条件を見つけ出し、分子の“裏 表”をナノオーダー(微視的)で直接観察することで、分子“裏 表”の違いで表面原子主軸格子に対し鏡像な配列になることを確認し、報告している。さらに平成 24 年度には錯体分子について同様の観察を行った。その特徴的な主軸に対する配向角を基準としてマイクロオーダー(巨視的)の分子配列を解析することで、分子の吸着挙動の解明を試み、二次元キラリティーの発現機構を理解することを目的として研究を進めた。平成 25 年度にはさらに観察対象とする分子を広げ、アントラキノンについてアルキル

基の伸長方向により生じる特異な構造の観察を行い、その動的挙動まで解析することに成功した。さらに、Pigment Red 254 という赤色色素分子およびそのアルキル置換体についても同様の観察に成功した。色素には水に溶ける染料（Dye）と不溶である顔料（Pigment）があるが、以前観察したインジゴが染料であるのに対して、Pigment Red 誘導体は顔料である。いずれも物質表面に吸着して機能する点は共通であるし、藍色と赤色の代表的な色素である。以下に Pigment Red とアントラキノン誘導体に関する研究成果を例として記す。なお、このほかにも、四角酸（Squaric acid）の吸着構造の変化の観察、インジゴ色素の媒染による表面構造の変化の観察に成功し、報告している。

(1) 赤色色素分子 Pigment Red のアルキル誘導体における二次元キラリティー

Fig.1 に示す Pigment Red 254 という赤色色素分子のアミド部位にヘキサデシル基を導入した分子(PR-2C16)を合成した。その分子の o -ジクロロベンゼン溶液を調製し、HOPG 基板上に滴下することで自己集合性単分子膜を作製した。その固/液界面における単分子膜での分子配列構造を、常温・常圧下で走査トンネル顕微鏡（STM）により解析した。



$R = C_nH_{2n+1}$ ($n = 16$)

Fig. 1 PR-2C16 の分子構造

Pigment Red 254 部位がどちらの面で吸着しているのかによって、λ 構造と δ 構造の 2 種類の配列構造が得られた(Fig. 2)。ただし、これらは別々の測定日に得られた STM 像である。見比べてみればわかるように配列がちょうど鏡に映したような構造である。明点の並ぶ方向に対して、筋状に見えるアルキル鎖の伸びている方向が反転しているためである。

細かく見てみると、ユニットセルパラメーターは両者においてほぼ一致していた。また、配列したアルキル鎖の向きと HOPG 基板の対称軸とが成す角度は、

λ構造では時計回りに11°(+11°)であるのに対してδ構造では反時計回りに11°(-11°)であった。この際のアルキル鎖の向きはSTM像中に縞状にアルキル鎖が映っているため、STM像自体から決定できる。

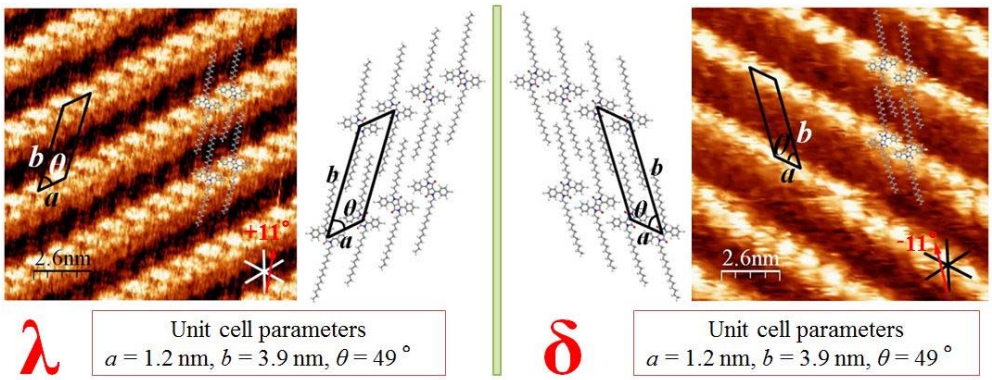


Fig. 2 PR-2C16における二次元キラリティー

以上のことから、λ構造とδ構造は互いに重なり合わない鏡写しの関係であると判断でき、PR-2C16 が二次元キラリティーを発現させることが明らかとなった。

また、デシル基を導入した分子(PR-2C10)は複数の配列構造が入り乱れた多ドメイン構造を形成した(Fig. 3)。多ドメイン構造は数十nm四方という狭い範囲内においても観測された。各ドメインを注視すると、ドメイン①とドメイン②において Pigment Red 254 にあたる明点とアルキル基にあたる暗部のスケールに大きな違いはないが、ドメイン間で配列方向が明確に切り替わっている。ゆえに、これらのドメイン間で二次元キラリティーが発現していると考えられる。

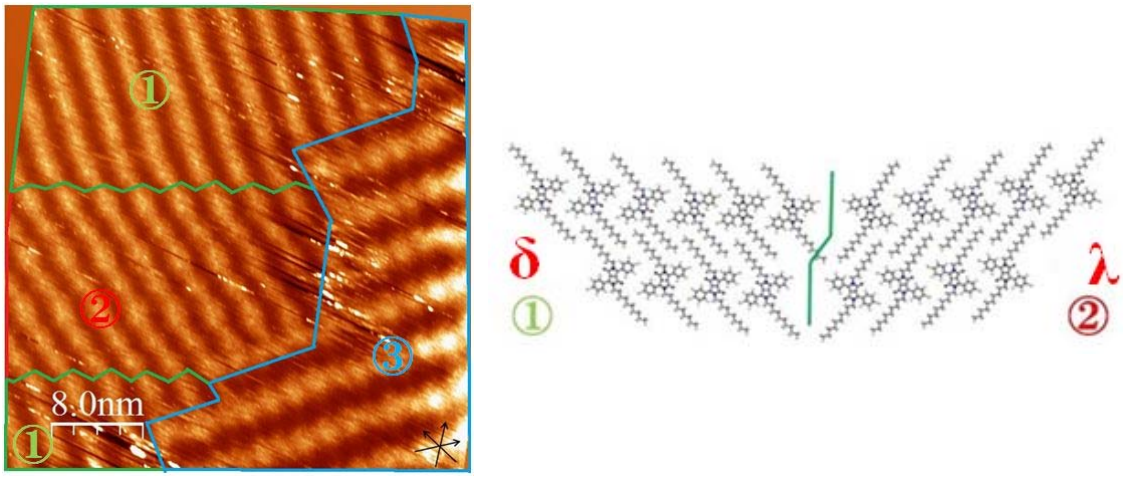


Fig. 3 PR-2C10の多ドメイン構造と二次元キラリティー

二次元キラリティーは Pigment Red 254 部位がどちらの面で吸着しているのか

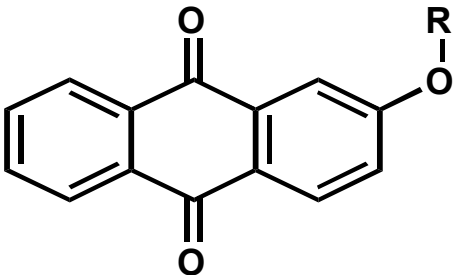
によって生じており、λ構造とδ構造の間に吸着エネルギーの差が生じるとは考えにくい。すると境界面において確率的に分子の反転が起こり、時間変化に伴って各ドメインの割合が変化する現象が起こり得る。STM 測定においては、その変化を動的な挙動として捉えることが可能である。

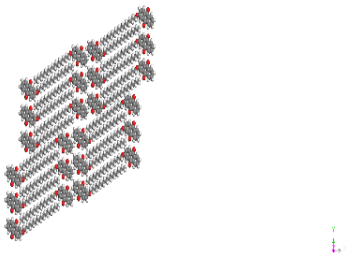
しかし、Pigment Red 254 においてはインジゴの場合のような動的な挙動まではまだはっきりと解析できていないが、Fig. 3 のような多ドメイン構造は表面が完全に安定な構造になっていないためだと考えられ、観察を続ければ徐々にドメインが成長していく様を観察できるものと考えている。

本研究の目的である表面キラリティとは関係がないが、その後、この化合物の物性を精査したところ、特異な熱物性を示すことが分かった。このアルキル化した顔料分子は、結晶を昇温することにより中間層を経て融解する。しかし、10℃まで冷却しても過冷却液体状態のまま結晶化しない。この状態から 40℃まで加熱すると、初めて結晶化する。このような熱挙動を冷結晶化と呼ぶ。顔料であることから、冷結晶化の際に色が変わるサーモクロミズムも同時に示す。蓄熱材料としてみると、蓄熱状態と放熱状態を色で区別できるまったく新しい機能をもつ材料を発見することができた。この成果も報告した。

(2) アルキル置換アントラキノン誘導体における二次元キラリティー

2-ヒドロキシアントラキノンにエイコサンアルキル基を導入した分子(ANT20)を合成した(Fig.4)。この分子を *o*-ジクロロベンゼンに溶かし(10.0 mM)、高配向性熱分解グラファイト(HOPG)を新規に解離した面上に滴下することで、ANT20 の自己集合単分子膜を作成した。固/液界面における二次元配列構造を、常温・常圧下で走査トンネル顕微鏡(STM)を用いて測定した。この分子の STM 測定の条件は、探針はタングステン線(W 線)を KOH 溶液で電解研磨したものを用い、検出電流は 957pA, 2.0nA、基板印加電圧は 0.05V、1.08V である。





R = C_nH_{2n+1} (n = 20)

Fig.4 ANT20 の分子構造と配列構造

巨視的 STM 像(150nm×150nm)において ANT20 分子のどちらの面が吸着しているかにより、R_1 構造と S_1 構造、S_2 構造の複数の配列構造が得られた(Fig.5)。明点の方向が違うドメインがいくつか存在していることが確認できる。左上に載っている格子軸に対し、それぞれ R_1 は時計回りに 18°(+18°)、S_1 は反時計回りに 18°(-18°)、S_2 は-5°であった。

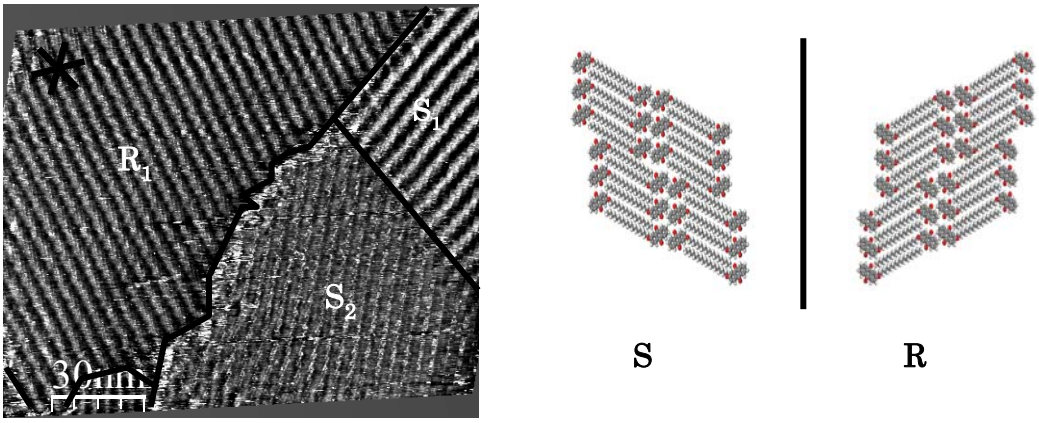


Fig.5　複数ドメインの確認

ここから巨視的 STM 像の経時変化を測定していった(Fig.6、Fig.7、Fig.8)。Fig.6 は Fig.5 から 4 分後であり、Fig.7 はさらに 2 分後、Fig.8 はさらに 6 分後の STM 像である。まず、Fig.4 の右上にある 2 層目のドメインから S_1 のドメインが現れた。そして、その後 R_1 のドメインを S_1 のドメインが少し侵食しているところが見られる。そして格子軸との角度が違う S_2 のドメインが S_1 のドメインへ再構成していくことが確認できた。

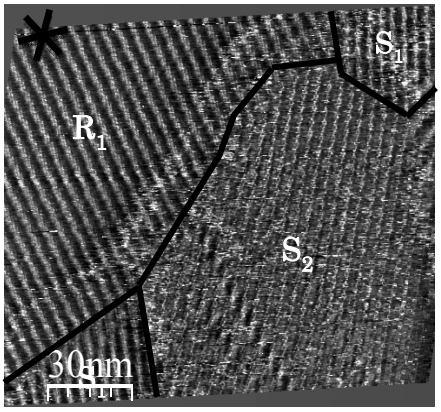


Fig.6　4 分後

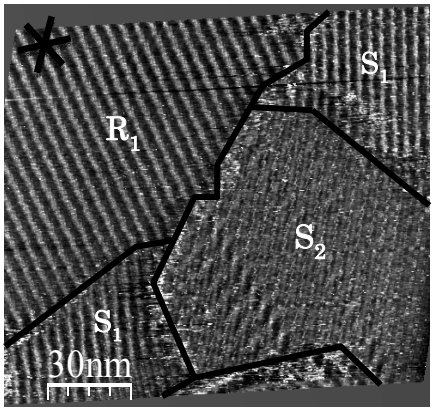


Fig.7　6 分後

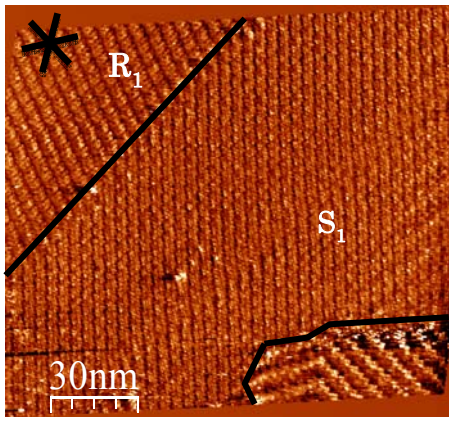


Fig.8　11 分後

この像の変化から分かることはドメインの数が減り境界線の長さが減っていっていくことである。同一キラリティーの境界部分（S_1 と S_2）では分子間の相互作用が弱いことから、不安定であり、極力境界を減らすように、したがってキラリティーが統一されるように表面構造が変化すると考えられる。一方、異なるキラリティーの境界では、表面からの脱離を要することから、ドメインの成長は限られ、境界線を直線状にすることによって安定化するように見える。今回、このような２次元キラリティーの動的な挙動を観察することに成功した。

【学術論文（審査制度有）】

(1) Surface Structures Formed by Copper(II) Complex of Alkyl-Derivatized Indigo, Akinori Honda, Keisuke Noda, Yoshinori Tamaki, and Kazuo Miyamura, *Materials*, **9**, 837-845 (2016). DOI:10.3390/ma9100837

(2) Multi-step Thermochromism Due to Cold Crystallization and Solid-Solid Transition in Alkyl Derivative of Diketo-pyrrolo-pyrrole Pigment, Akinori Honda, Yoshiyuki Takahashi, Yoshinori Tamaki, and Kazuo Miyamura, *Chem. Lett.*, **45** 211-213 (2016). DOI:10.1246/cl.151076

(3) The Effects of Noncovalent Interactions on Surface Structures Formed by Diketopyrrolopyrrole Pigment and Its Alkyl-Derivatives on HOPG Substrate Akinori Honda, Yoshinori Tamaki, Kazuaki Tomono and Kazuo Miyamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **88**, 969-975 (2015). DOI: 10.1246/bcsj.20150049

(4) Odd-Even Effect Observed in $[Ni(dmit)_2]$ Complex Salts of Quaternary Ammonium Cation with Both Benzyl Groups and ω-Phenylalkyl Groups, Masahiro Saeki, Kotaro Dai, Shuhei Ichimura, Yoshinori Tamaki, Kazuaki

Tomono and Kazuo Miyamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **88**, 358-365 (2015). DOI:10.1246/bcsj.20140309

(5) Thermally activated polymorphic transition from 1D ribbon to 2D carpet: squaric acid on Au(111), Kan Ueji, Jaehoon Jung, Junepyo Oh, Kazuo Miyamura and Yousoo Kim, *Chem. Commun.*, **50**, 11230-11233 (2014). DOI:10.1039/C4CC05794E

(6) Effects of alkyl chain substitution on the crystal structure of benzothiazole-derived squarylium dyes, Kan Ueji, Shuhei Ichimura, Yoshinori Tamaki and Kazuo Miyamura, *Crrystengcom*, **16** 10139 – 10147 (2014). DOI: 10.1039/c4ce01571a

(7) Five types of odd-even effect and crystal structure changes brought about by ω-phenylalkyl group in [Ni(dmit)2] complex salts, Masahiro Saeki, Kotaro Dai, Shuhei Ichimura, Yoshinori Tamaki, Kazuaki Tomonob and Kazuo Miyamura, *Dalton Trans.*, **43** 17067 – 17074 (2014). DOI:10.1039/C4DT02320J

(8) Odd–Even Effect in the Surface Structure of Alkyloxy-Substituted Anthraquinone on HOPG Observed by Scanning Tunneling Microscope, Yoshinori Tamaki, Kousuke Muto, and Kazuo Miyamura *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **86**, 354-362 (2013). DOI:10.1246/bcsj.20120283

(9). Observation of Dynamic Behavior of Self-Assembled N-icosyl Substituted Indigo by STM, Kazuki Urano, Toshikazu Ohno, Kazuaki Tomono, Kazuo Miyamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **86**, 159-165 (2013). DOI: 10.1246/bcsj.20120240

赤外自由電子レーザーによる有機分子の光解離反応

総合化学研究科総合化学専攻　　築山　光一

赤外自由電子レーザー研究センター（FEL-TUS）の中核となるのは，線形加速器と光共振器を組み合わせた 4.5 ~ 14 μm の波長範囲で高出力ピコ秒パルスを発生する、中赤外領域に特化した自由電子レーザーである。研究センター棟は鉄筋コンクリート地上 1 階の建物で、実験室が 3 室、光分配室、研究室、会議室が各 1 室ある A 棟と、FEL 装置室、制御室、電源室等がある B 棟から構成されており、総床面積は 593 m^2、使用可能な実験室合計面積は約 160 m^2 である。現有設備として、リフレクトロン型飛行時間型質量分析装置、四重極質量分析装置、ガスクロマトグラフ質量分析計、各種ナノ秒およびフェムト秒レーザー装置， 顕微 FT-IR 装置等が設置されており、FEL-TUS と組み合わせた各種分光計測が実施可能である。

分子に高強度赤外レーザーを照射すると多段階の光子吸収を起こし、解離反応や異性化反応が誘起される。これを赤外多光子吸収（IRMPA）という。赤外レーザー照射による分子へのエネルギー供給は、普通の加熱と異なり分子選択的・励起振動モード選択的に行える利点がある。IRMPA の基礎的研究はこれまで主に炭酸ガスレーザー（CO_2 レーザー）によって行われてきた。しかしながら CO_2 レーザーの周波数可変領域は 10 μm 付近に限定されており、分子が有する多彩な振動モードを選択的に励起することができない。そこで我々は、FEL-TUS を用いた気体分子の IRMPA による反応（解離反応、異性化反応、・・・）の観測と、その振動モード依存性の理解を目的として実験を行ってきた。現状では FEL-TUS は直線偏光であり、キラル分子の振動遷移強度の差異に基づく選択励起はできないが、将来的には円偏光レーザー光を用いることによりキラル分離への道が拓かれるのではないかと考えたからである。常温で蒸気圧をもつ簡単な有機化合物の IRMPD 反応素過程、例えば波長依存性や解離効率等を解明することはその下地となる。

(1) 効率的な IRMPA を誘起する出発物質の探索

高温度での異性化反応が報告されている 2,3-ジヒドロフラン(DHF)から、三員環を有するシクロプロパンカルボキシアルデヒド(CPCA)及びクロトンアルデヒドへの IRMPA 誘起分子内異性化反応を試みた。実験方法として、レンズを用いて FEL 光を集光し、DHF ガスを封入したセルに一定時間照射することで DHF の変化を追跡した。FEL 照射後の試料の分析は主に、ガスクロマトグラフ質量

分析計(GC-MS)を用いて行った。質量スペクトルの解析から、光解離解離物であるプロピレンおよび 2-プロペナールの他に、目的の異性化物である CPCA 及びクロトンアルデヒドを含んでいることが分かった。また、FEL の発振波数を掃引し、各波数での異性化率を測定した結果、DHF の吸収帯よりも低波数側で異性化率が最大値になることがわかった。これは IRMPA の特徴であり、このことより、FEL を用いた IRMPA により DHF の異性化に成功したことが明らかとなった。

IRMPA の反応過程をより深く解明するために、2,3-DHF に近い構造を持ち熱反応によってシクロプロピルメチルケトン(CPMK)及び 3-ペンテン-2-オンに異性化することが報告されている、5-メチル-2,3-DHF を用いることで熱反応や 2,3-DHF の光異性化反応との差異が生じるか否かを検証した。また、FEL-TUS の周波数可変性を活かして、5-メチル-2,3-DHF の異なる振動モードである C=C 伸縮(約 1610 cm^{-1})と CH_3 伸縮(1390 cm^{-1})において異性化反応の分岐比を求め、励起する振動モードの違いによる反応の相違や反応生成物への影響を 2,3-DHF での結果も合わせ検討した。

FEL 照射後の試料では、5-メチル-2,3-DHF の他に異性体である CPMK 及び 3-ペンテン-2-オン、解離生成物である 2,3-DHF が検出された。また、セルに封入する圧力の依存性を検証したところ、高圧にすることで、解離反応が抑止される事が確認できた。この結果は、量子化学計算による結果ともよい一致を示す。更に、FEL 照射による時間依存を測定したところ、励起する振動モードの違いにより、異性化反応の分岐比に違いが生じる事が分かった。

(2) 光増感反応による光解離および光異性化反応機構の解明

2,3-DHF の反応過程をより深く解明するために、光増感剤を用いることで熱反応や上述のような直接励起による光異性化反応との差異が生じるか否かを検証することを目的として実験を行ってきた。また、光増感剤分子及び振動モードの違いによる反応の相違や反応生成物の分岐比の違いを検証した。

実験方法として、2,3-DHF ガスと光増感剤としての働きがある $CClF_3$ または CF_4 をステンレス製のセルに封入し、光増感剤の振動モードを励起できる FEL 光を一定時間照射した。照射後に GC-MS を用いて、出発物質及び反応生成物の定量分析を行った。

FEL 照射後の試料では、2,3-DHF の他にその解離生成物であるフランが検出された。異性化反応で生成する CPCA とクロトンアルデヒドの反応障壁 60.64 kcal/mol、68.31 kcal/mol と比べ、フランへの反応障壁は 88.10 kcal/mol と高く、光増感剤反応では分子間エネルギー移動によってより高いエネルギーが 2,3-DHF 分子へ移っていることが示唆される。また、生成物の時間依存を測定したところ、$CClF_3$ と CF_4 ではフランへの分岐比が $CClF_3$ の方が大きく、同じ

$CClF_3$ 分子でも異なる振動モードである C-F 対称伸縮振動(1080 cm^{-1})と C-F 非対称伸縮振動(約 1170 cm^{-1})で違いが生じることが示された。

5-メチル-2,3-DHF を対象分子とし、2,3-DHF と同様に励起する振動モードの違いが反応分岐比に影響を与えるか検討した結果、5-メチル-2,3-DHF が IRMPA を起こし反応していることが確認できた。

(3) キラル分子の IRMPA による濃縮・分離への挑戦

FEL-TUS が IRMPA に適した光源であることは上述の 2,3-ジヒドロフランおよび酸化プロピレンへの照射実験で明らかになった。そこで中赤外用の偏光板によって円偏光に変換した FEL-TUS を用いてキラル濃縮･分離の実験に着手した。モデル分子として、中赤外に強い吸収を持ち、酸化プロピレンに近い構造を持つキラル分子であるエピクロロヒドリン（C_3H_5ClO）を選択し、照射実験を行った。

C_3H_5ClO をステンレス製のセルに 0.04 torr で封入し、そこに λ/4 波長板を用いて円偏光に変換した FEL 光をレンズで集光した上で照射した。ここで照射波長は C_3H_5ClO の吸収波長に固定し、照射時間は 1.5 時間とした。照射後にサンプルを、GC-MS および FT-IR を用いて定量分析した。

GCMS の結果から円偏光 FEL の照射によって S、R-体のピークが共に減少することが確認された。また、照射後のサンプルの赤外吸収スペクトルには C_3H_5ClO の 1250 および 3000 cm^{-1} のピークの減少が見られた。これらのことから、円偏光 FEL によってキラル分子の赤外多光子吸収による光解離が引き起こされることが明らかになった。

これまでの実験では、円偏光照射による不斉光分解は確認できなかった。今後は、単一の光学異性体で構成されるサンプルに FEL を照射して、もう一方の光学異性体が生成するか確認する予定である。その上で円偏光 FEL の S-体、R-体の吸収差を利用して、IRMPA 誘起によるキラル分子の濃縮・分離を行う予定である。

【学術論文（審査制度有）】

(1) A search for interstellar carbon chain alcohol HC_4OH in star-forming region L1527 and dark cloud TMC-1
M. Araki, S. Takano, H. Yamabe, N. Koshikawa, K. Tsukiyama, A. Nakane, T. Okabayashi, A. Kunimatsu, and N. Kuze
Astrophys. J., 744:163-1-4(2012).

(2) Oxidation processes of chromium dimer and trimer cations in an ion trap
T. Ito, K. Egashira, K. Tsukiyama, and A. Terasaki
Chem. Phys. Lett., **538**, 19-23(2012).

(3) Radio search for H_2CCC toward HD 183143 as a candidate for a diffuse interstellar band carrier
M. Araki, S. Takano, H. Yamabe, K. Tsukiyama, and N. Kuze
Astrophys. J. Lett., 753-1-3, L11(2012)

(4) Effect of mid-infrared free-electron laser irradiation on refolding of amyloid-like fibrils of lysozyme into native form
T. kawasaki, T. Imai, J. Fujioka, and K. Tsukiyama
The Protein Journal, **31**, 710-716(2012)

(5) Revised conformational assignments and conformational evolution of tyrosine by laser desorption supersonic jet laser spectroscopy
Y. Shimozono, K. Yamada, S. Ishiuchi, K. Tsukiyama, and M. Fujii
Phys. Chem. Chem. Phys., **15**, 5163-5175 (2013)

(6) Laser induced amplified spontaneous emission from the $f\,0_g^+(^3P_0)$ ion-pair state of I_2
S. Hoshino, M. Araki, H. Furukawa, S. C. Ross, and K. Tsukiyama
J. Chem. Phys., **138**, 104316-1-6 (2013)

(7) Far infrared stimulated emission from the *ns* and *nf* Rydberg states of NO
H. Furukawa, M. Araki, H. Umeki, and K. Tsukiyama
J. Chem. Phys., **138**, 244311-1-5(2013)

(8) Emission spectra of 1,2,3-butatriene cation $H_2CCCH_2^+$ by hollow-cathode glow discharge and extended negative glow discharge
M. Araki, S. Uchida, Y. Matsushita, and K. Tsukiyama
J. Mol. Spectrosc.. **297**, 51-57(2014)

(9) Far-infrared amplified spontaneous emission and collisional energy transfer between the $E\,0_g^+$ $(^3P_2)$ and $D\,0_u^+$ $(^3P_2)$ ion-pair states of I_2
S. Hoshino, M. Araki, and K. Tsukiyama
J. Chem. Phys., **140**, 104309-1-7 (2014)

(10) Use of a mid-infrared free-electron laser (MIR-FEL) for dissecting the amyloid fibril structure of a peptide
T. Kawasaki, T. Imai, and K. Tsukiyama
J. Anal. Sci. Meth. Inst., **4**, 9-18 (2014)

(11) Far infrared amplified emission from the $v = 1$ autoionizing Rydberg states of NO
M. Araki, K. Abe, H. Furukawa, and K. Tsukiyama
Chem. Phys. Lett., **601**, 181-185(2014)

(12) Mid-infrared free-electron laser tuned to the amide I band for converting insoluble amyloid-like protein fibrils into the soluble monomeric form
T. Kawasaki, J. Fujioka, T. Imai, K. Torigoe, and K. Tsukiyama

Lasers Med. Sci., **29**, 1701-1707(2014)

(13) Synchrotron-infrared microscopy analysis of amyloid fibrils irradiated by mid-infrared free-electron laser
T. Kawasaki, T. Yaji, T. Imai, T. Ohta, and K. Tsukiyama
Am. J. Anal. Chem., **5**, 384-394 (2014).

(14) Laboratory optical spectroscopy of thiophenoxy radical and its profile simulation as a diffuse interstellar band based on rotational distribution by radiation and collisions
M. Araki, K. Niwayama, and K. Tsukiyama
Astronomical Journal, **148**, 87-91(2014)

(15) The fluorescence lifetimes of the *gerade* states of HD near the second dissociation limit
K. Tsukiyama and Y. Ogi
J. Mol. Spectrosc., **312**, 87-89 (2015)

(16) Laboratory optical spectroscopy of the phenoxy radical as a candidate of diffuse interstellar bands
M. Araki, Y. Matsushita, and K. Tsukiyama
Astronomical Journal, **150**:113(2015)

(17) Application of mid-infrared free electron laser tuned to amide bands for dissociation of aggregate structure of protein
T. Kawasaki, T. Yaji, T. Ohta and K. Tsukiyama
J. Synch. Radiation, **23**, 152-157(2016)

(18) Infrared radiative decay dynamics from the γ 1_u ($^3P_2$), H 1_u ($^3P_1$), and 1_u ($^1D_2$) ion-pair states of I_2 observed by a perturbation facilitated optical-optical double resonance technique
S. Hoshino, M. Araki, Y. Nakano, T. Ishiwata and K. Tsukiyama
J. Chem. Phys., **144**, 034302-1-9(2016).

(19) Isomerization and dissociation of 2,3-dihydrofuran (2,3-DHF) induced by infrared free electron laser
M. Matsubara, F. Osada, M. Nakajima, T. Imai, K. Nishimura, T. Oyama and K. Tsukiyama
J. Photochem. Photobiol. A, **322**, 53-59(2016)

(20) Collision induced state-to-state energy transfer dynamics between the 2_u ($^1D_2$) and 2_g ($^1D_2$) ion-pair states of I_2
S. Hoshino, Y. Nakano, M. Araki, T. Ishiwata and K. Tsukiyama
Phys. Chem. Chem. Phys., **18**, 14292-14298(2016)

(21) Infrared amplified spontaneous emission from the 0_g^+ ($^3P_0$) and 0_g^+ ($^1D_2$) ion-pair states of molecular bromine
S. Hoshino, M. Araki, T. Ishiwata and K. Tsukiyama
Phys. Chem. Chem. Phys., **18**, 19464-19471(2016)

(22) Picosecond pulsed infrared laser tuned to amide I band dissociates polyglutamine fibrils in cells
T. Kawasaki, G. Ohori, T. Chiba, K. Tsukiyama and K. Nakamura
Lasers Med. Sci., **31**,1425-1431(2016)

(23) The precise determination of the ^{13}C isotopic ratio of HC_3N in the low-mass star forming region L1527
M. Araki, S. Takano, N. Sakai, S. Yamamoto, N. Kuze and K. Tsukiyama
Astrophys. J., 833: 291 (2016)

【著書・解説】

(1) 物質の光吸収と励起状態の生成
築 山 光 一　　光化学の辞典 第二章, 22-23 (2014)　（朝倉書店）

(2) 二原子分子の励起状態間遠赤外誘導放射過程
築 山 光 一　光化学 **45(2)**, 72-73 (2014)

(3) 東京理科大学赤外自由電子レーザー研究センターにおける基礎及び応用研究　築 山 光 一　オプトロニクス　**34**, 1-7 (2015)

(4) 赤外自由電子レーザーの生命科学への応用
川 﨑 平 康、築 山 光 一　光アライアンス　**1**, 55-58 (2015)

【招待講演】

(1) 海外・国内 IR/THz-FEL 利用の現状
築 山 光 一　　第 30 回日本放射光学会　企画講演　IR/THz-FEL の現状と今後の展望　2017 年 1 月 8 日

(2) 赤外自由電子レーザー利用研究の現状
築 山 光 一　　レーザー学会東京支部セミナー　第 18 回先進レーザー応用技術セミナー　2016 年 11 月 22 日

(3) 中赤外自由電子レーザー利用研究の現状
築 山 光 一　　日本分光学会関西支部講演会　2016 年 11 月 18 日

(4) 中赤外自由電子レーザー利用研究の現状
築 山 光 一　　分子研研究会「高輝度・高強度赤外光源の現状と展望」2016 年 2 月 11 日

(5) 東京理科大学赤外自由電子レーザー研究センターにおける光利用研究の現

状　　築 山 光 一　　第 22 回 FEL と High Power Radiation 研究会　2016 年 1 月 22 日

(6) 紫外・真空紫外レーザーによる気相分子の高励起状態ダイナミクスの研究
築 山 光 一　日本分光学会遠紫外分光部会第 1 回講演会　2016 年 1 月 20 日

(7) 赤外自由電子レーザーFEL-TUS との利用研究
築 山 光 一　　日本分光学会中部支部講演会　2015 年 2 月 26 日

(8) Laser induced far-infrared stimulated emission of diatomic molecules in the gas phase　Koichi Tsukiyama　2014 Pacific Rim Frontiers in Chemistry Lectureship (The University of Alberta), 23~ 26 March, 2014

(9) 理科大 FEL の利用実験と大強度 THz 光源への期待
築 山 光 一　　第 2 回コンパクト ERL サイエンスワークショップ　2012 年 7 月 31 日

(10) 東京理科大学赤外自由電子レーザー研究センター（FEL-TUS）における基礎・応用研究の現状
築 山 光 一　　強光子場科学研究懇談会(JILS)　2012 年 7 月 20 日

【広報】

赤外自由電子レーザー研究センター(FEL-TUS)を利用した大日本印刷株式会社の材料開発や評価技術を日刊工業新聞が紹介　2015 年 1 月 26 日

【外部資金獲得状況】

(1) 文部科学省 光ビームプラットフォーム　平成 28 年度　962 千円

(2) 文部科学省 先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業
平成 27 年度：18,239 千円、平成 26 年度：23,627 千円、平成 25 年度：31,100 千円、平成 25 年度補正予算：75,019 千円、平成 24 年度：24,500 千円

(3) 黒体放射を起源とする高励起状態間エネルギー緩和過程の研究
築 山 光 一　　平成 26 年度公益財団法人東京応化化学技術振興財団　800 千円

(4) 遠赤外誘導放射による状態占有数の操作
築 山 光 一　平成 24 年度科学研究費補助金基盤研究(C)　800 千円

巨視的外場力による不斉誘起の研究

東京工科大学工学部　　山下　俊

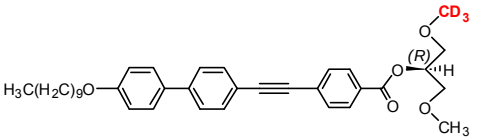
キラリティーの制御は生理活性物質などの有用な分子の構築に重要であるばかりではなく、その誘起過程の解明は生命の起源を探る有力な科学となる。

これまで、撹拌などによる巨視的な外場力と高分子材料の自己組織的な構造形成能を複合化することにより、巨視的な外場力を分子レベルのキラリティーに転写できることを示した。そこで、巨視的なキラリティーと分子のキラリティーの相関を解明し、さらにキラリティーの能動制御を行うための材料開発と機能解明を行った。

(1) イオン性ポリアラミド溶液の撹拌によるキラリティーの反応場としての検討

水溶性ポリアラミド（ＰＰＴＡ）溶液に 3-(2-Hydroxyphenyl)-1-(1-phenyl-1H-imidazol- 2- yl)propan-1-one (HPPI)を添加し、撹拌下で酸化環化反応を行った。撹拌しない状態では得られた環化生成物の鏡像体過剰率は 0.1%以下であったが、撹拌したものは 3%程度の ee が得られた。撹拌により形成されたポリアラミドの不斉環境が不斉環化反応に影響したと考えられる。

(2) 同位体不斉による液晶構造物性の解明



右に示すような重水素と水素を不斉の鍵としてもつ分子を合成し、その自己秩序形成に伴う配向構造と液晶物性を調べた。等方相からの降温過程では，130.0 ˚C および 140.0 ˚C で異なる Sm 相を示した。140.0 ˚C では小角領域で横向きの磁場に対して縦方向に一次元の層構造が平に並んだ SmA 相であり、100.0 ˚C ではさらに分子間の秩序が増した SmB 相であることが分かった。これらの相転移温度はアキラルなものに比べ 4~5 ˚C 程度の低下し、分子間相互作用の違いが増幅されたと考えられる。

(3) フォトクロミック反応によるキラル制御

キラルなビナフトールにアゾベンゼンをアルキルリンカーで結合した分子を合成した。光照射によりアゾベンゼンが可逆的光異性化するのに伴い、ビナフチルの 2 面体角が変化し⊿ε が 24%変化した。この変化は可逆的に誘起でき、1000 回の異性化サイクルが可能であった。

学術論文（審査制度有）

(1) Metal-Ion Permeation in Congested Nanochannels: The Exposure Effect of Ag+ Ions on the Phosphorescent Properties of a Gold(I)–Pyrazolate Complex that is Confined in the Nanoscopic Channels of Mesoporous Silica
H. O. Lintang, K. Kinbara, T. Yamashita, T. Aida, *Chemistry, an Asian Journal*, **7**, 2068-2072 (2012)

(2) Sulfonated Polyaramide: Stir-induced chirality in its aqueous solution
K. Okano, T. Yamashita, *Chem. Lett.*, **41**, 750-752 (2012).

(3) Electron Donor and Acceptor Spatial Distribution in Structured Bulk Heterojunction Photovoltaic Devices Induced by Periodic Photopolymerization
S. Watanabe, Y. Fukuchi, M. Fukazawa, T. Sassa, M. Uchiyama, T. Yamashita, M. Matsumoto, T. Aoyama, *Langmuir*, **28,** 10305-10309 (2012)

(4) Formation of Chiral Environment by a Mechanical Induced Vortex Flow
K. Okano, T. Yamashita, *Chem. Phy. Chem*. **13**, 2263-71 (2012).

(5) Efficient Persistent Room Temperature Phosphorescence in Organic Amorphous Materials under Ambient Condition.
S. Hirata, K. Totani, J. Zhang, T. Yamashita, Kaji, S. R. Marder, T. Watanabe, C. Adachi, *Adv. Func. Mater*., **23**, 1-12 (2013)

(6) **In Situ KPFM Imaging of Local Photovoltaic Characteristics of Structured Organic Photovoltaic Devices**
S. Watanabe, Y. Fukuchi, M. Fukasawa, T. Sassa, A. Kimoto,Y. Tajima, M. Uchiyama, T. Yamashita, M. Matsumoto, T. Aoyama, *ACS Appl. Mater. Interfac*e, 2014, **6,** 1481-1487

(7)Phenylboronic Acid- Installed Polymeric Micelles for Targeting Sialylated Epitopes in Solid State Tumors
S. Deshayes, H. Cabral, T. Ishii, Y. Miura, S. Kobayashi, T. Yamashita, A. Matsumoto, Y. Miyahara, N. Nishiyama, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135* (41), pp 15501–15507

(8)Polymerization Mechanism for Radiation-Induced Grafting of Polystyrene into

Alicyclic Polyimide films for Preparation of Polymer Electrolyte Membrance
J. Park, K. Enomoto, T. Yamashita, Y. Takagi, K. Todaka, Y, Maekawa, *J. Membrance Sci*., **438**, 1-7 (2013)

(9)Effect of Temperature on the Surface Relief Grating Formation Caused by Rotation of Light-Driven Molecular Motor
S. Ogino, M. Kawamoto, K. Okano, T. Yamashita, *J. Photopolym. Sci. Tech.*, **26**, 563-566 (2013)

(10)Photoresponsive stripe patterns in achiral azobenzene liquid crystals"
K. Okano, S. Aya, F. Araoka, H. Obara, S. Sato, T. Yamashita, H. Takezoe, K. Asakura
Chem Phys Chem., **16,** 95-98 (2015).

(11)Highly Elastic Liquid Crystals with a Sub-nanonewton Bending Elastic Constant Mediated by the Resident Molecular Assemblies
S. Aya, H. Obara, D. Pociecha, F. Araoka, K. Okano, K. Ishikawa, E. Gorecka, T. Yamashita,, H. Takezoe
Adv. Mater., **26**, 1918–1922 (2014).

(12)Large reverse saturable absorption under weak continuous incoherent light
S. Hirata1, K.Totani, T. Yamashita, C. Adachi, M. Vacha
Nature Mater., **13**, 938-946 (2014).

(13)Micrometer-Size Vesicle Formation Triggered by UV Light
T. Shima, T. Muraoka, T. Hamada, M. Morita, M. Takagi, H. Fukuoka, Y. Inoue, T. Sagawa, A. Ishijima, Y. Omata, T. Yamashita, K. Kinbara
Langmuir, 2014, *30* (25), pp 7289–7295

(14)Photo-induced Emission Switching of a Pyrene-containing-Molecular Motor
Y. Omata, T. Yamashita
J. Photopolym. Sci. Tech 27, 263-264 (2014)

(15)Photo-induced Chiral Switching of a Stilbene-Binaphthyl Supramolecular System
T. Tose, T. Yamashita *J. Photopolym. Sci. Tech* **27,** 265-267 (2014)

(16)Photo Mechanical Effect of a Gel by Sensitized Photochromic Reaction

S. Sakamoto, T. Yamashita
J. Photopolym. Sci. Tech **27**, 269-271 (2014) .

著書･総説･解説

(1) 渦巻き回転方向由来のキラリティー発現
山下　俊、岡野　久仁彦、高分子、61, 1-2 (2012).

(2) 渦で制御するキラリティー
岡野久仁彦、山下俊　化学　67,72-73 (2012).

(3)フォトポリマーの評価法
山下　俊 フォトポリマーの評価法 pp1-36, フォトポリマー懇話会 (2012).

(4) Photoinduced manipulation of self-organized nanostructure of Block Copolymers.
K. Okano, T. Yamashita, in Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces, pp1-850, **2012**, *Weiley*.

招待講演

(1)[Invited Lecture] “光反応を用いた高分子材料の物性制御とナノ構造制御,”
第61回高分子学会討論会，名古屋, 2012年09月19日～22日

(2)[Invited Lecture] “耐熱性樹脂-ポリイミド-の特性と機能化”
クレイチームセミナー, 仙台, 2012年08月22日

(3)[Invited Lecture] “高耐熱性樹脂の透明化と機能化”
耐熱性樹脂講演会（東京）2012年09月27日.

(4)[Invited Lecture] “フォトポリマーの特性評価”
フォトポリマー懇話会（東京）2012年08月22日～23日

(5)[Invited Lecture] “光化学の基礎
ラドテック研究会（東京）2013年01月18日

(6)Photoinduced nano or micro sized structure formation
International Symposium for the 70th Anniversary of the Tohoku Branch of the

Chemical Society of Japan (2013,/9/28 仙台)

外部資金獲得状況

(1) 文部科学省科学研究費　（基盤研究(C)）410 **万円（代表）**
(2) **受託研究費（住友精化）**450 **万円（代表）**
(3) **受託研究費（ポリプラスチックス）**100 **万円（代表）**

(4) 平成 23 年～25 年度　文部科学省科学研究費　基盤研究(C)　（代表）
「プリンタブルエレクトロニクス用耐熱性高分子の機能化」
代表　山下俊 410 万円
(5) 平成 25 年　　ポリプラスチックス株式会社
「液晶ポリマーの分子間相互作用に関する研究」
山下　俊　100 万円
(6) 平成 25 年　住友精化株式会社
「ポリイミドフィルムの開発」
山下　俊　800 万円
(7) 平成 25 年　サムソン日本研究所
「耐熱性接着剤の開発」
山下　俊　100 万円

(8) 平成 26 年～30 年度　戦略的イノベーション創成プログラム
「地域のリグニン資源が先導するバイオマス利用システムの技術革新」
分担　山下俊　2,800 万円　（165,000 万円）
(9) 平成 26 年　　アクティブ株式会社
「キラリティー材料の研究」
山下　俊　100 万円
(10) 平成 26 年　住友精化株式会社
「ポリイミドフィルムの開発」
山下　俊　300 万円
(11) 平成 26 年　サムソン日本研究所
「耐熱性接着剤の開発」
山下　俊　100 万円
(12)平成 26 年　サンアプロ株式会社
「光反応剤の開発」
山下　俊　50 万円

アキラル化合物が形成するキラル結晶の絶対構造

早稲田大学理工学術院　　朝日　透

地球上の生物は，L-アミノ酸，D-糖類から構成されている。アミノ酸のうちグリシンのみは不斉炭素原子を持たず，アキラルである。しかし，興味深いことにアキラルなグリシンが形成する結晶のうち，γ型結晶の結晶構造はキラル（$P3_1$ または $P3_2$）である。しかし，良質な単一ドメインの単結晶が得ることが困難であったこと，及び原子散乱因子の異常分散項の値が小さい原子で構成されていることなどの理由により，γ型結晶の絶対構造は長年決定できていなかった。また，結晶の旋光性が微小であり，信頼に値する測定値はこれまで報告されていない。グリシンは基本的なアミノ酸であり，これが形成するキラル結晶の絶対構造と旋光性の関係が明らかになれば，γ-グリシン結晶の不斉の起源における役割を明らかにするための重要な知見となると考えられる。

そこで，本研究ではアキラルグリシンが形成するキラルなγ-グリシン結晶の旋光性を精密に測定するとともに，単結晶 X 線構造解析により結晶の絶対構造を決定し，両者の関係を明らかにした。$P3_1$ は左旋性、$P3_2$ は右旋性を示すことが分かり，本研究によりγ-グリシン結晶の絶対キラル構造を決定することができた。

なお，本研究は東京理科大学キラリティー研究センターの硤合，川﨑との共同研究である。

$K_4Nb_6O_{17}$ の結晶は点群 C_{2v} に属し，ある特定な方向（鏡映面を含まない方向）においては光学活性の発生が許されるアキラル結晶である。しかし，結晶軸の方向に沿って光を入射した際には光学活性や円二色性は観測されない。この結晶は，その層間に原子・分子などを容易に包摂することができ、無機・有機ハイブリッド材料として独特な光学的性質を誘起できることが知られている。それら光学的性質が誘起された起因を探るためには，包摂結晶の構造とともに包摂された分子の結晶中の構造を調べることが重要となる。通常，それら構造を決定する際には X 線構造解析の手法が用いられるが，$K_4Nb_6O_{17}$ 結晶は b 軸に垂直な面が強い劈開性を示すために，正確な測定が極めて困難となり、この結晶には適用できない。もう一つの有効な手段は分光学的手法を用いることである。例えば、アキラル分子が層間に配向して包摂されれば，包摂結晶には直線複屈折(LB)と直線二色性(LD)が誘起されることが、さらにそのアキラル分子が包摂の際に捩れたりしてキラルとなれば，直線複屈折(CB)と直線二色性(CD)が誘起

される。

本研究では，可視光領域で吸収を示すカチオン性アゾベンゼン誘導体分子を$K_4Nb_6O_{17}$の結晶に包摂させ，その LB，LD，CB，及び CD の波長依存性を高度化した High-Accuracy Universal Polarimeter を用いて明らかにした。LD と LB は波長 365 nm 付近で異常の挙動を示し，お互いにクラマースクローニッヒの関係を満たしていることが明らかとなった。さらに，CD と CB にも同様な結果が得られたことから，アゾベンゼン分子は結晶中の層間で配向だけでなく、さらに捩れていることが分かった。

１）サリドマイド加水分解産物(*S*)-4-carbamoyl-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoic acid の単結晶構造解析

サリドマイドは生体内において速やかに加水分解されることが知られている。さらに炎症を引き起こす蛋白質である TNF-α の産生阻害活性においてサリドマイドを投与した場合よりも加水分解産物を投与した場合の方がより産生を阻害するという報告があるため，加水分解産物自体が薬理作用を示している可能性がある。サリドマイド加水分解産物の構造解析を行うことにより標的タンパク質とのドッキングシミュレーションを行うこと等が可能となり重要な知見が得られると考えられる。4-carbamoyl-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoic acid は Phtaloylisoglutamine の慣用名で知られるサリドマイドの第一段階加水分解産物であり，本研究ではこの分子の *S* 体の単結晶構造解析を行うこととした。

測定には 0.63 × 0.20 ×0.1 mm^3 の(*S*)- 4-carbamoyl-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoic acid 結晶を使用し，絶対構造も決定できた。空間群は $P2_12_12_1$ に属することが分かった。

なお，本研究は早大ナノ理工学研究機構の城勇始博士との共同研究である。

２）積層コラーゲン膜の G-HAUP による光学的異方性及び光学活性の測定

近年，再生医療及び組織工学の分野において，高分子を用いた医療応用に資するバイオマテリアルの研究開発が数多く推進されている。特に，生体高分子であるコラーゲンを用いたバイオマテリアルは，生体適合性と弱い抗原性，そして材料の質・加工技術の向上により，幅広い領域において発展してきており，骨・血管・角膜の再建材料や末梢神経の再生土台としての用途が期待されている。生体組織内においてコラーゲン分子は，組織の機械的・機能的性質を維持するために，コラーゲンの太さに応じた凝集体（線維）を形成しており，それらの配向性や構造が非常に重要な役割を果たしていることが知られている。例えば，眼球の前面を覆う透明で強靭な角膜の実質層は，コラーゲン線維が規則正しく配向した層が多数積層された構造を有している。本研究では，コラーゲ

ン膜の配向性と構造の新たな評価法を提案すべく，著者の一人（Yuji Tanaka）よって開発された作製法により作製された積層コラーゲン膜の光学的異方性及び旋光性を G-HAUP により測定し，その膜の特徴を明らかにすることとした。

その結果，以下の特徴が定量的に明らかとなった。

① 平行に積層したコラーゲン膜の直線複屈折及び直線二色性は，細線維化 (37 ℃インキュベート) により増加した。これから，細線維化により光学的異方性，すなわち配向性が増加したことが明らかとなった。一方，直線二色性は，測定波長領域 (300-680 nm) において吸収がほとんどないことが分かっている。これから，直線二色性は，コラーゲンの太さの不均一性や密度揺らぎに起因する散乱の異方性を反映していると考えられる。

② 垂直に積層したコラーゲン膜の直線複屈折及び直線二色性は，平行に積層したコラーゲン膜と比べ小さな値を示し，光学的にほとんど等方であると見なすことが出来ることが明らかとなった。

③ コラーゲン膜のコラーゲンの配向軸に垂直な成分の旋光性 $\rho^{m}{}_{\perp}$は，測定波長領域において正の正常分散を示し，溶液中のコラーゲンの旋光性 ρ^{s} とは逆の符号を示すことが明らかとなった。一方，細線維化による旋光性の著しい違いは見られなかった。これから，細線維化は，コラーゲンの構造には大きな影響を及ぼさないことが明らかとなった。また，平行に積層したコラーゲン膜と垂直に積層したコラーゲン膜の旋光性の著しい違いも見られなかった。これから，コラーゲンの配向軸は，コラーゲン膜中で垂直方向にはほとんど変化しないことが明らかとなった。

以上，積層コラーゲン膜の光学的異方性及び光学活性を G-HAUP により測定し，その特徴を定量的に明らかにすることに成功した。その結果，G-HAUP による測定は，コラーゲンを用いたバイオマテリアルの配向性及び構造を評価するための有効な手段であることを証明した。近い将来，この研究から得られた知識や情報が他のバイオマテリアル，例えば，コラーゲン/ハイドロキシアパタイト骨様ナノコンポジット材料や創傷被覆材としてのタンパク質/ポリ乳酸複合ナノシートなどの評価に応用されることが期待される。

なお，本研究は理研 (当時東北大医) 田中佑治博士，産総研 田中真人博士，東京女子医大 大和雅之教授との共同研究である。

３）キラル医薬品の複雑な代謝反応のモデル化と計算機シミュレーション

生体内の多彩な機能を司る化学反応は複雑であり、個々の微視的な反応のみに着目しても生体に現れる巨視的な機序の全体像を把握することは難しい。サリドマイド及びその誘導体は複数の難病に効果があることが期待されるが、約半世紀前に大きな問題となった催奇形性の発生機序を含め、その薬理活性の機

序は未解明な部分が多い。我々はその解明を困難にしているサリドマイドの複雑な代謝経路に着目した。代謝経路に含まれる化学反応を反応速度論に基づいてモデル化し数学的に解析することで、複雑な代謝経路がもたらす薬理活性への影響を考察した。

サリドマイドの代謝は非酵素的な加水分解とキラル反転、及びCYP450依存的な酸化に大きく分けられる。これらが階層的に起こることにより、サリドマイドの代謝反応は複雑な化学反応ネットワークを形成する。加水分解とキラル反転が複合的に起こる現象を連立微分方程式で記述し、過去の知見、我々の *in virto* 実験、及び理論計算により決めることのできるパラメータを使って数値計算を行い、生成しうる各代謝産物の存在比とeeの経時変化を推定した。その結果、代謝中にサリドマイドはラセミ化しても、代謝産物全体では40%ee程度のキラリティが保持されることが分かった。また、代謝初期段階での特定の反応速度パラメータの組み合わせが、代謝中に保持されるeeに大きな影響を与えていることを明らかにした。さらに加水分解産物の抗炎症活性に着目して、各代謝産物の存在量の経時変化からサリドマイドが示す生理活性の経時変化を推定したところ、過去の生物学的実験よる知見を新たに解釈することが可能となった。

４）ポリL-乳酸ナノシートの結晶性と表面物性は界面での運動性が支配する

固体状態の高分子鎖は，ガラス転移温度以上で熱運動性を有し，ゴム状態に転移する。高分子鎖の熱運動性は，固体界面および空気界面において，界面での相互作用により異なる挙動を示すことが考えられる。これまでに，界面の影響の大きくなる超薄膜(膜厚 ＜ 200nm)で，非晶質高分子であるポリスチレンやポリメタクリル酸メチルなどを用いて，熱運動性がバルク状態と顕著に異なることが報告されていた。一方，結晶性高分子は，ガラス転移温度以上融点以下で熱運動によって結晶化することから，熱運動性と結晶性は密接な関係があり，結晶性に由来する物性などにも影響することが考えられる。しかしながら，超薄膜中結晶性高分子の熱運動性については，その構造についてしか議論されておらず，物性の変化については報告されていなかった。これまでに，共著者のグループ(Dr. Toshinori Fujie, Yuko Kawamoto, Dr. Akihiro Saito, Dr. Shinji Takeoka)では，生体に密着させて使用するナノ絆創膏としての医療応用を目指し，ポリ L-乳酸(PLLA)をはじめとした様々な生体適合性高分子を使用した高分子ナノシートの研究を進めてきており，高分子超薄膜の表面物性を理解することが必要とされている。本研究では，結晶性高分子の熱運動性への界面の影響を物性と関連させることを目的とし，Si基板上に製膜したPLLAナノシートをバルク状態のガラス転移温度(T_g=～65°C)以上でアニーリングし，結晶性と大気側

表面および基板側表面の表面構造，表面弾性率および密着力を測定した。

その結果，80°C でアニーリングした PLLA ナノシートで結晶化することが確認され，基板側表面ではアニーリングの有無により構造と物性に大きな変化はなかったが，大気側表面でのみ顕著に表面粗さが増大するとともに，表面弾性率が増大し密着性の減少することがわかった。これらの結果から，大気側表面では PLLA 鎖が熱運動性を有し結晶化したのに対し，基板側表面では PLLA 鎖の熱運動性が抑制され，結晶化も抑制されたことが示唆される。

以上より，結晶性高分子 PLLA を用いて，高分子鎖の熱運動性と結晶性および物性における界面の影響について初めて報告することができた。この研究成果は，当初の着想であるナノ絆創膏としての高分子薄膜の基礎的知見になるにとどまらず，結晶性高分子の多く使われる有機薄膜太陽電池や有機トランジスタなどの高分子電子材料の高効率化のための分子設計や物性予測にも役立つと考えられる。

なお，本研究は早大 武岡真司教授，藤枝俊宣助教との共同研究である。

学術論文（審査制度有）

(1) Absolute Chirality of the gamma-Polymorph of Glycine: Correlation of the Absolute Structure with the Optical Rotation.
K. Ishikawa, M. Tanaka, T. Suzuki, A. Sekine, T. Kawasaki, K. Soai, M. Shiro, M. Lahav, T. Asahi, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 6031-6033.

(2) An Application of the Advanced High-Accuracy Universal Polarimeter to the Chiroptical Measurement of an Intercalated Compound $K_4Nb_6O_{17}$ with high anisotrophy.
M. Tanaka, N. Nakamura, H. Koshima, T. Asahi, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **2012**, *45*, 1-7.

(3)Crystal structure of (S)-4-carbamoyl-4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)butanoic acid.
K. Otogawa, K. Ishikawa, M. Shiro, T. Asahi, *Acta Crystallographica E*, **2015**, *71*, 107-109.

(4)A high-accuracy universal polarimeter study of optical anisotropy and optical activity in laminated collagen membranes.
Kenta Nakagawa, Heather Harper-Lovelady, Yuji Tanaka, Masahito Tanaka, Masayuki Yamato and Toru Asahi, *Chemical Communications*, **2014**, 50, 15086-15089.

(5)Interfacial effects on the crystallization and surface properties of poly(l-lactic acid) ultrathin films.
Akihiro Udagawa, Toshinori Fujie, Yuko Kawamoto, Akihiro Saito, Shinji Takeoka and Toru Asahi, *Polymer Journal*, **2015**, doi: 10.1038/pj.2015.95.

(6)Model of complex chiral drug metabolic systems and numerical simulation of the remaining chirality toward analysis of dynamical pharmacological activity,
Yoshiyuki Ogino, Toru Asahi, *J. Theo. Biol.* **2015**, *373*, 117-131.

著書･総説･解説

(1) Generalized High-Accuracy Universal Polarimeterの測定法とその応用.
朝日透, 田中真人, 高分子: トピックス, **2012**, 6, 777-778, 高分子学会.

(2)凝集相キラル分光学の現状と展望.
朝日透，荻野禎之，中川鉄馬，化学工業，**2015**，66，13-24.

招待講演

1. Chiral spectroscopic study on thalidomide.
Toru Asahi, Hiroki Toriyama, Yoshiyuki Ogino, Masahito Tanaka, Norio Shibata, 10 th International Symposium on Electrochemical Micro & Nanosystem Technologies, Okinawa Convention Center, Okinawa, Japan, **2014**, November 5-8.

2. Solid State Chiroptics
Toru Asahi, Kenta Nakagawa, Takuya Taniguchi, Molecular Chirality Asia 2014, Beijing University, Beijing, China, **2014**, October 30-31.

3. Chiropics of condensed matters.
Toru Asahi, Kazuhiko Ishikawa, Akifumi Takanabe, Takuya Taniguchi, 11th International Conference on Ceramic Materials and Components for Energy and Environmental Applications, Vancouver, Canada, **2015**, June18.

4. Generalized high-accuracy universal polarimeter study on chiral salicylidenephenylethylamine crystals showing photomechanical effect.
Toru Asahi, Pacifichem2015, Honolulu, Hawaii, **2015**, December 16.

不斉自己触媒反応による不斉認識

福井大学学術研究院工学系部門　　川崎　常臣

生体関連有機化合物の多くは，L 型アミノ酸などに見られるように，可能な二種類の鏡像異性体のうち一方のエナンチオマーから構成されている。このようなホモキラリティーは，生命の重要な特質の一つであり，したがってキラリティーを扱うキラル化学は，科学研究の中心的分野の一つである。

キラリティーの研究は，その認識技術と共に発展してきたが，依然その検出・評価が困難な場合も多い。したがって，これまでに認識が不可能とされてきたキラル物質を，高感度に識別・検出可能な新手法の開発は極めて重要で挑戦的な研究課題と言える。

すなわち，認識困難な微小不斉を有するキラル物質存在下で不斉自己触媒反応を用い，そのキラリティーを増幅することにより検出可能とした。これまでに，第四級飽和炭化水素，水素・炭素・酸素および窒素同位体置換キラル化合物，アイソタクチックポリスチレン，アキラル化合物が形成するキラル結晶などの不斉認識が，不斉自己触媒反応を用いることにより可能となった。また，キラルな天然鉱物である辰砂や，アキラルな天然鉱物である石膏，らせん状細孔をもつシリカなどの表面のキラリティーを高感度に識別する不斉自己触媒反応を見出した。

(1)　<u>テノイルグリシン単結晶のキラル表面における不斉認識とその理論的検証</u>

アキラルなテノイルグリシンの結晶は，キラル空間群に属し結晶状態においてキラリティーを有する。このキラル結晶を不均一系の不斉開始剤として用いることにより，結晶不斉と不斉自己触媒反応におけるエナンチオ選択性の立体相関性を明らかにした。さらに，不斉自己触媒反応による不斉認識機構を，化合物の結晶表面への立体選択的な吸着に基づいて理論計算により予測し，実験結果と一致する事を明らかにした。

(2)　<u>γ 型グリシン結晶の旋光度測定によるキラリティー識別法の開発</u>

グリシンは，アキラルアミノ酸であるが，結晶多形を有し γ 型結晶はキラリティーを持つ。しかし，従来法ではグリシン結晶の絶対配置決定は極めて困難である。γ-グリシンの旋光度測定に成功し，X 線結晶構造解析による絶対配置決定と組み合わせることにより，その立体相関性を初めて明らかにした。本手法により，旋光度の測定によって γ-グリシンの結晶不斉の絶対識別が初めて可能となった。

(3) キラルジオールを不斉源とする不斉自己触媒反応とアキラルアルコールによるのエナンチオ選択性の逆転現象

キラルジオールを不斉開始剤とする不斉自己触媒反応により，ジオールのキラリティーを認識した高鏡像体過剰率のピリミジルアルカノールが生成する。本研究では，アキラルアルコールの添加によって，そのキラリティー認識が逆転する現象を初めて見出した。

(4) アキラル核酸塩基アデニンが形成する不斉結晶のキラリティー認識

核酸塩基の一つであるアキラルなアデニンは，キラル空間群に属する二硝酸塩結晶を形成する。このキラル結晶は，不斉自己触媒反応の不斉源として作用し，結晶不斉に対応した絶対配置を持つキラルピリミジルアルカノールを高鏡像体過剰率で与えることを見出した。結晶表面のキラリティーを不斉自己触媒反応が高感度に認識し，不斉増幅した結果である。

(5) $^{18}O/^{16}O$-酸素同位体置換キラルグリセリンの微小キラリティーを不斉源とする不斉自己触媒反応

アキラル化合物であるグリセリンの二つの第 1 級アルコールのうち、片方を酸素同位体 ^{18}O でエナンチオ選択的に標識すると, 酸素同位体置換に基づくキラルグリセリンが生成する。そのキラリティーは，酸素同位体（$^{18}O/^{16}O$）の違いに依存するため，極めて微小なものであり，従来法でのキラル認識は不可能とされてきた。さらには，エナンチオ選択的反応の不斉源として作用するとは，これまで全く考えられてこなかった。

酸素同位体置換キラルグリセリンが，不斉自己触媒反応の不斉開始剤として作用し，酸素同位体不斉に相関するピリミジルアルカノールを与えることを明らかにし，微小不斉の高感度識別に成功した。さらに酸素同位体置換キラルグリセリンが，不斉反応（アルデヒドへのジアルキル亜鉛の不斉付加反応）のエナンチオ選択性を制御可能であることを明らかにした。

(6) アキラルなトリエステルが形成するキラル結晶を不斉源とする不斉自己触媒反応

アキラルなトリエステルである Tris(2-hydroxyethyl)-1,3,5-benzenetricarboxylate は，その結晶中で分子が左ないしは右向きらせん状に配列しているため，アキラルな化合物でありながらキラル結晶を形成する。トリエステルが形成するキラル結晶存在下で不斉自己触媒反応を行うと，結晶の不斉すなわち分子配列のらせん方向に相関した絶対配置を持つピリミジルアルカノールが高鏡像体過剰率で生成することを見出し，らせん状の分子配列の高感度不斉認識に成功した。本結果は，掲載誌（*Chem. Lett.* **2013**, *42*, 711）の Editor’s Choice としてピックアップされた。

(7) 天然鉱物である辰砂を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応

辰砂は，硫化水銀（HgS）から形成されるキラルな赤色結晶であり天然から産出される。結晶中で硫黄および水銀原子はらせん状に結合しており，らせん方向の異なる *P* および *M* 結晶が存在する。キラル無機結晶である辰砂を不斉源として用いて不斉自己触媒反応を行ったところ，硫化水銀が形成するらせん方向に相関した絶対配置のピリミジルアルカノールが生成することを見出した。不斉自己触媒反応が，天然鉱物である辰砂を不斉認識し，不斉増幅した結果と言える。本成果は，掲載誌（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9135）で Hot Paper として取り上げられ注目を集めている。

(8) 核酸塩基シトシン一水和物の加熱および減圧脱水によるキラル無水物結晶の形成と不斉自己触媒反応

核酸塩基シトシンが形成するアキラルな一水和物結晶の一方のエナンチオトピック面を加熱ないしは減圧することによって，キラルなシトシン無水物結晶が形成することを見出した。同一方向からの脱水であっても，加熱により生成した無水物結晶と，減圧によって生成した結晶のキラリティーが相反するという現象を明らかにした。さらに，不斉自己触媒反応はシトシン無水物結晶の不斉を認識し，脱水によって生じた結晶不斉に相関したピリミジルアルカノールを高鏡像体過剰率で与えた。

(9) 自己複製・自己改善する巨大キラル分子の創製

デンドリマー型アルキルシラン骨格の末端にピリミジルアルカノール部位を 4 個，さらには，6 個持つ基質を不斉自己触媒として用い，対応するアルデヒドにジイソプロピル亜鉛を作用したところ，不斉増幅を伴う不斉自己触媒反応が効率よく進行する事を見出した。すなわち，6 個のピリミジルアルカノール部位が全て *S* 体である基質と，*R* 体である基質の *S* 体過剰率 59%である(S_6)-ピリミジルアルカノールを不斉自己触媒として用いて反応を行ったところ，75% ee に鏡像体過剰率が向上した。さらにこれを用いて不斉自己触媒反応を繰り返したところ，鏡像体過剰率が 85%，98%，最終的には 99.5% ee 以上に向上した(S_6)-アルカノールを与えた。

本結果は，自己複製・自己改善するキラルな巨大分子の人工合成であり，科学的に大きな意義を持つ。また，複数の反応点を高立体選択的に一挙に構築可能な不斉反応を，不斉自己触媒反応により実現した最初の例と言える。

(10) らせん状細孔をもつシリカをキラルな不均一系無機触媒として用いる不斉自己触媒反応

不均一系無機触媒は，極めて高い安定性と分離操作の容易性から，実用的な触媒として注目されている。規則的でキラルな細孔を形成し，非常に大きな表面積(約 1,000 m^2/g)を有するらせん状シリカ表面を不斉反応場とする，ピリミジン-5-カルバルデヒデへのジイソプロピル亜鉛の高エナンチオ選択的不斉付加反応

を行った。引き続く不斉増幅する不斉自己触媒反応の結果，シリカのねじれ方向に相関した絶対配置を有する 5-ピリミジルアルカノールを高い鏡像体過剰率で得ることに成功した。本結果は，掲載誌（*Chem. Commun*. **2015**, *Vol. 51*, Issue 42）の Front cover としてピックアップされ高い評価を受けた。

(11) <u>ストレッカーアミノ酸合成キラル前駆体アミノニトリルの結晶化による自発的鏡像体過剰率の偏り</u>

前生物的アミノ酸合成反応と考えられているストレッカー反応のキラル前駆体アミノニトリルが，アキラル三成分による反応の結果，自発的に鏡像体過剰率に偏りを持って析出することを見出した。左右のエナンチオマーは，統計的な確率（*S* 体：*R* 体=21 回：22 回）で生成し，最高で 96% ee のアミノニトリルが，キラル物質無添加条件下から得られた。

(12) <u>不斉増幅を伴う不斉自己触媒の単結晶 X 線構造解析（１）</u>

ピリミジンカルバルデヒドへのジイソプロピル亜鉛付加における不斉自己触媒反応は，顕著な不斉増幅を伴って進行し，5-ピリミジルアルカノールを高い鏡像体過剰率で与える。極めてユニークな反応であることから，本反応を用いたキラリティーの起源や高感度不斉認識研究が展開されている。

不斉自己触媒である 5-ピリミジルアルカノール亜鉛アルコキシドが形成する会合体の単結晶 X 線構造解析に成功した。キラルおよびラセミ体からなる四量体および高次のオリゴマー構造を持つ単結晶の作成・構造解析に成功し，反応の進行に伴う会合状態の変化，さらには高エナンチオ選択的自己触媒作用など，反応機構に関わる重要な知見を得た。

(13) <u>不斉増幅を伴う不斉自己触媒の単結晶 X 線構造解析（２）</u>

単結晶作成の溶媒や，ジアルキル亜鉛試薬を検討することにより，5-ピリミジルアルカノール亜鉛アルコキシド四量体やオリゴマーの単結晶を作成し，X 線構造解析に成功した。反応（結晶化）条件に依存して，会合体の立体構造が変化することを明らかにし，顕著な不斉増幅を伴う不斉自己触媒反応の反応機構の解明に向けた大きな成果を得た。

(14) <u>ストレッカー反応を介したキラルアミノ酸の自己複製</u>

アキラル三成分によるストレッカーアミノ酸合成反応で生成するキラルアミノ酸が，自身の合成中間体であるアミノニトリルを不斉誘導する現象と，アミノニトリルの固体状態における鏡像体過剰率が著しく増幅する現象とを組み合わせることにより，アミノ酸の，不斉増幅を伴う自己複製反応を初めて達成した。すなわち，固体状態のアミノニトリルが，アミノ酸の分子不斉を認識し，その鏡像結晶間に不均衡を生じ，引き続く不斉増幅によって高い鏡像体過剰率へと誘導されたものである。アミノニトリルは，加水分解によって自身を不斉誘導したアミノ酸へと鏡像体過剰率を損なうこと無く変換される。

本結果は，アミノ酸のホモキラリティーの起源に関連した意義を持つものと考えられ，掲載誌（*Chem. Commun*. **2016**, *Vol. 52*, Issue 72）の Inside front cover としてピックアップされた。また，福井大学からのプレスリリースを受けて新聞（朝日新聞・中日新聞・福井新聞など）やテレビ（NHK）等で報道された。

(15) <u>窒素同位体（$^{15}N/^{14}N$）置換キラルジアミンを不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応</u>

アキラルなメソ型 1,2-ジアミンの一方の窒素原子を同位体（^{15}N）で標識した窒素同位体不斉を持つキラル 1,2-ジアミンを不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応を行ったところ，窒素同位体置換キラルジアミンの絶対配置に相関した絶対配置を持つピリミジルアルカノールが高い鏡像体過剰率で得られる事を明らかにした。不斉自己触媒反応が，窒素同位体置換による極微小なキラリティーを高感度に認識し，さらには著しく増幅可能な高感度反応であることを明らかにした。窒素同位体置換キラル化合物による初めての不斉誘導現象を解明した本結果は，*Angew. Chem. Int. Ed*.誌の Very Important Paper (VIP)に選定され，Front Cover (*Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *Vol. 55*, Issue 49)としてピックアップされた。

(16) <u>不斉自己触媒機構による超遠隔不斉誘導現象の解明</u>

不斉自己触媒であるピリミジルアルカノールを長鎖ジシリルアルカンで架橋したビスピリミジルアルカノールのエナンチオおよびジアステレオ選択的不斉自己触媒反応を開発した。

さらに，本反応の高い立体選択性，とりわけジアステレオ選択性は，分子内での超遠隔(1,39)不斉誘導により発現していることを明らかにした。すなわち，不斉触媒部位と反応点とが，柔軟性の高いアルキル鎖を介して超分子的に配向することで接近し，触媒部位のキラリティーを認識することでジアルキル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応を制御しているものと考えられる。

(17) <u>アキラルな天然鉱物である石膏（ジプサム：硫酸カルシウム二水和物）のエナンチオトピック面における高感度不斉認識</u>

天然から得られる石膏は，アキラル空間群に属する鉱物であるが，鏡像関係にあるエナンチオトピックな結晶表面を有する。この(010)面と(0–10)面のそれぞれで，ピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛の不斉付加反応を行った。その結果，(010)面を不斉源とした反応からは *R* 体のピリミジルアルカノールが得られ，(0−10)面で反応を行なうと *S* 体が生成することを，不斉自己触媒反応による不斉増幅によって明確にした。

アキラルな鉱物結晶の表面不斉に対応する絶対配置を持つ化合物が，それぞれ 99.5% ee 以上で得られた本結果は，表面不斉の高感度認識である。さらに，ホモキラリティーの起源として，鉱物表面の不斉反応場が作用した可能性を強

く示唆するものである。

(18) アミノ酸合成中間体イミンのエナンチオトピック面における不斉ストレッカー反応

アキラルイミンにシアン化水素が付加し，キラルなアミノニトリルを与える不斉ストレッカー反応は，前生物的アミノ酸合成機構と考えられてきた。アキラルイミンが形成するアキラル単結晶のエナンチオトピック面において不斉ストレッカー反応が進行し，イミンの結晶表面における分子配向に相関した絶対配置を持つアミノニトリルを高エナンチオ選択的に合成した。イミン単結晶の表面不斉を高感度認識する不斉シアン化水素付加反応の新規開拓であり，イミンがストレッカー反応の原料としてのみでなく，キラリティーの起源としても作用した可能性を示す結果を得た。

【学術論文（審査制度有）】

(1) Prediction of Soai Reaction Enantioselectivity Induced by Crystals of *N*-(2-Thienylcarbonyl)glycine. D. J. Carter, A. L. Rohl, A. Shtukenberg, S. D. Bian, C.-H. Hu, L. Baylon, B. Kahr, H. Mineki, K. Abe, T. Kawasaki, K. Soai, *Cryst. Growth & Design*, **2012**, *12*, 2138-2145.

(2) Absolute Chirality of the γ-Polymorph of Glycine: Correlation of the Absolute Structure with the Optical Rotation. K. Ishikawa, M. Tanaka, T. Suzuki, A. Sekine, T. Kawasaki, K. Soai, M. Shiro, M. Lahav, T. Asahi, *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 6031-6033.

(3) Reversal in Enantioselectivity Induced by Achiral Alcohols in Asymmetric Autocatalysis in the Presence of a Chiral Diol as a Chiral Initiator. T. Shibata, H. Tarumi, T. Kawasaki, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1023-1027.

(4) Asymmetric Autocatalysis Initiated by Achiral Nucleic Acid Base Adenine: Implications on the Origin of Homochirality of Biomolecules. H. Mineki, T. Hanasaki, A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai, *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 10538-10540.

(5) Asymmetric Autocatalysis Triggered by Oxygen Isotopically Chiral Glycerin. A. Matsumoto, S. Oji, S. Takano, K. Tada, T. Kawasaki, K. Soai, *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*, 2928-2931.

(6) Enantioselective Synthesis Induced by the Helical Molecular Arrangement in the Chiral Crystal of Achiral Tris(2-hydroxyethyl) 1,3,5-Benzenetricarboxylate in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, M. Uchida, Y. Kaimori, T. Sasagawa, A. Matsumoto, K. Soai, *Chem. Lett*. **2013**, *42*, 711-713.

(7) Asymmetric Autocatalysis Induced by Cinnabar: Observation of the Enantioselective Adsorption of a 5-Pyrimidyl Alkanol on the Crystal Surface. H. Shindo, Y. Shirota, K. Niki, T. Kawasaki, K. Suzuki, Y. Araki, A. Matsumoto, K. Soai, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9305-9308; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9135-9138.

(8) Enantiodivergent Formation of a Chiral Cytosine Crystal by Removal of Crystal Water from an Achiral Monohydrate Crystal under Reduced Pressure. H. Mineki, Y. Kaimori, T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1365-1367.

(9) Self-Replication and Amplification of Enantiomeric Excess of Chiral Multifunctionalized Large Molecules by Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, M. Nakaoda, Y. Takahashi, Y. Kanto, N. Kuruhara, K. Hosoi, I. Sato, A. Matsumoto, K. Soai, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 11381-11384; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2014**, *53*, 11199-11202.

(10) Helical Mesoporous Silica as an Inorganic Heterogeneous Chiral Trigger for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess. T. Kawasaki, Y. Araki, K. Hatase, K. Suzuki, A. Matsumoto, T. Yokoi, Y. Kubota, T. Tatsumi, K. Soai, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8742-8744.

(11) Spontaneous Formation and Amplification of an Enantioenriched α-Amino Nitrile: A Chiral Precursor for Strecker Amino Acid Synthesis. T. Kawasaki, N. Takamatsu, S. Aiba, Y. Tokunaga, *Chem. Commun*. **2015**, *51*, 14377-14380.

(12) Crystal Structure of Isopropylzinc Alkoxide of Pyrimidyl Alkanol: Mechanistic Insights for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess. A. Matsumoto, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15433-15436; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 15218-15221.

(13) Elucidation of the Structures of Asymmetric Autocatalyst Based on X-Ray Crystallography. A. Matsumoto, S. Fujiwara, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2016**, *89*, 1170-1177.

(14) Replication of α-Amino Acids via Strecker Synthesis with Amplification and Multiplication of Chiral Intermediate Aminonitriles. S. Aiba, N. Takamatsu, T. Sasai, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, *Chem. Commun*. **2016**, *52*, 10834-10837.

(15) Asymmetric Induction by Nitrogen $^{14}N/^{15}N$ Isotopomer in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. A. Matsumoto, H. Ozaki, S. Harada, K. Tada, T. Ayugase, H. Ozawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem.* **2017**, *128*, 15472-15475; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2016**, *55*, 15246-15249.

(16) Point-to-Point Ultra-Remote Asymmetric Control with Flexible Linker. T. Kawasaki, Y. Ishikawa, Y. Minato, T. Otsuka, S. Yonekubo, I. Sato, T. Shibata, A. Matsumoto, K. Soai, *Chem. Eur. J*. **2017**, *23*, 282-285.

(17) Achiral Inorganic Gypsum Acts as an Origin of Chirality through Its Enantiotopic Surface in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis. A. Matsumoto, Y. Kaimori, M. Uchida, H. Omori, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 560-563; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2017**, *56*, 545-548.

(18) Asymmetric Strecker Reaction Arising from the Molecular Orientation of an Achiral Imine at the Single-Crystal Face: Enantioenriched L- and D-Amino Acids. S. Miyagawa, K. Yoshimura, Y. Yamazaki, N. Takamatsu, T. Kuraishi, S. Aiba, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, *Angew. Chem.* doi: 10.1002/ange.201611128; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2017**, *56*, 1055-1058.

【著書･総説･解説】

(1) 右手と左手の化学 — 不斉自己触媒反応を用いる不斉の起源解明と高感度キラル認識. 川崎常臣, 硤合憲三, *理大 科学フォーラム* **2012**, *29*, 24-29.

(2) Asymmetric Autocatalysis Triggered by Chiral Crystals Formed from Achiral Compounds and Chiral Isotopomers. T. Kawasaki, K. Soai, *Isr. J. Chem*. **2012**, *52*, 582-590.

(3) Asymmetric Autocatalysis. Pathway to the Biological Homochirality. T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai, *Chimica Oggi/Chemistry Today* **2012**, *30*, 10-23.

(4) 不斉自己触媒反応とキラル有機化合物の不斉の起源．川崎常臣，硤合憲三，*Organometallic News* **2012**, 36-41.

(5) Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol. K. Soai, T. Kawasaki, *Top. Organomet. Chem*. **2012**, *44 (Inventing Reactions)*, 261-279.

(6) 不斉の起源解明への有機合成化学的アプローチ — 不斉増幅する不斉自己触媒反応．川﨑常臣，佐藤格，峯木紘子，松本有正，硤合憲三，*有機合成化学協会誌* **2013**, *71*, 109-123.

(7) The Origins of Homochirality Examined by Using Asymmetric Autocatalysis. K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Chem. Rec*. **2014**, *14*, 70-83.

(8) Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol and Its Application to the Study on the Origin of Homochirality. K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Acc. Chem. Res*. **2014**, *47*, 3643-3654.

(9) 不斉自己触媒反応を用いたキラル化学 — 同位体置換キラル化合物が誘起するエナンチオ選択的反応．川﨑常臣，松本有正，硤合憲三，*化学工業* **2015**, *66*, 49-54.

(10) 結晶化による不斉発生と増幅を用いたキラル有機化合物の合成．川﨑常臣，髙松直矢，會場翔平，*ファインケミカル* **2015**, *45*, 50-57.

(11) Synthesis of Pyrimidine-Terminated Chiral Large Molecular Architectures with Functions of Self-Replication and Self-Improvement by Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, A. Matsumoto, I. Sato, K. Soai, in *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topic* (Edited by G. Pályi, R. Kurdi, C. Zucchi), Elsevier Inc., Cambridge, in press.

(12) Asymmetric Autocatalysis and the Origins of Homochirality of Organic Compounds. An Overview. K. Soai, A. Matsumoto, T. Kawasaki, in *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topic* (Edited by G. Pályi, R. Kurdi, C. Zucchi), Elsevier Inc., Cambridge, in press.

(13) Asymmetric Autocatalysis Initiated by Crystal Chirality of Achiral Compounds. A. Matsumoto, Y. Kaimori, T. Kawasaki, K. Soai, in *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topic* (Edited by G. Pályi, R. Kurdi, C. Zucchi), Elsevier Inc., Cambridge, in press.

(14) Structural Study of Asymmetric Autocatalysis by X-Ray Crystallography. A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai, in *Advances in Asymmetric Autocatalysis and Related Topic* (Edited by G. Pályi, R. Kurdi, C. Zucchi), Elsevier Inc., Cambridge, in press.

【招待講演】

(1) [Keynote Lecture] Self-replication and Improvement of Pyrimidine-terminated Chiral Huge Molecules by Asymmetric Autocatalysis. T. Kawasaki, 3rd International Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, September 2, 2015, Felsőmocsolád, Hungary.

(2) [Invited Lecture] Spontaneous Formation of an Enantioenriched α-Amino Nitrile: A Chiral Precursor for Strecker Amino Acid Synthesis. T. Kawasaki, 14th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, November 18, 2015, Tokyo.

(3) [招待講演] キラル中間体の不斉増幅に基づく高エナンチオ選択的ストレッカーアミノ酸合成．川﨑常臣，2016年度有機光化学研究会，2016年12月2日，福井.

【特許】

(1) 特願2015-116332, 光学活性アミノニトリル化合物の製造方法. 川﨑常臣, 徳永雄次

(2) 特願2016-028189，光学活性アミノニトリル化合物の製造方法および光学活性アミノ酸の製造方法．川﨑常臣，徳永雄次，髙松直矢

【広報（新聞報道，その他特記事項）】

(1) 福井新聞（3面：2013年9月18日）「教員の世界的研究後押し 「先端特区」５人選定」

(2) NHK総合「ニュースザウルス福井」（2016年9月6日）「生命誕生の起源に迫る？」

(3) 福井新聞（26面：2016年9月7日）「福井大大学院研究チーム　アミノ酸の自己増殖発見　英誌掲載　生命起源の解明へ道」

(4) NHK NEWS WEB（福井県のニュース　福井放送局：2016年9月7日）「生命誕生の起源に迫る」

(5) 中日新聞（福井総合19面：2016年9月8日）「アミノ酸多い方のみ増加　福井大院のチーム解明　英化学誌表紙に　自然界２型のうち片方だけ存在」

(6) 日刊県民福井（ふくい総合：2016年9月8日）「アミノ酸増殖性質明らかに福井大大学院研究チーム英化学誌表紙飾る」

(7) 朝日新聞DIGITAL（福井：2016年9月17日）福井大学大学院研究チーム　アミノ酸研究成果を発表

(8) 朝日新聞（24面（福井）：2016年9月17日）「生命誕生の起源　解明なるかアミノ酸増殖反応再現　福井大研究チーム」

【受賞】

(1) H. Mineki, Y. Kaimori, A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai, 11th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Best Poster Award, Research Center for Chirality, September 27, 2012, Complementary Control of the Absolute Crystal Chirality by Dehydration Methods and Directions from Achiral Cytosine Monohydrate.

(2) 川﨑常臣，長瀬研究振興賞（平成25年度），2013年4月25日．アキラルイミン結晶の二次元分子配向を利用したエナンチオ選択的アミノ酸合成法の開拓

(3) Y. Kaimori, M. Uchida, H. Omori, T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai, 12th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Best Poster Award, Research Center for Chirality, November 27, 2013, Enantioselective Synthesis on

Enantiotopic Crystal Surfaces of Achiral Gypsum in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.

(4) K. Tada, H. Ozaki, S. Harada, T. Ayugase, T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai, 13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Best Poster Award, Research Center for Chirality, November 12, 2014, Asymmetric Autocatalysis Triggered by Nitrogen Isotope ($^{15}N/^{14}N$) Chirality.

(5) S. Aiba, N. Takamatsu, T. Sasai, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, 14th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Best Poster Award, Research Center for Chirality, November 18, 2015, Formation of Enantioenriched α-(*p*-Tolyl)amino Nitrile Induced by α-(*p*-Tolyl)glycine: Replication of α-Amino Acid in a Process Including Strecker Reaction.

(6) T. Kawasaki, K. Soai, A. Matsumoto, The Chemical Record (TCR) Most Accessed Article, Wiley-VCH Verlag and The Chemical Society of Japan, April, 2014, The Origins of Homochirality Examined by Using Asymmetric Autocatalysis.

(7) S. Aiba, N. Takamatsu, T. Sasai, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, Molecular Chirality Asia 2016, Best Poster Prize, MCRO (Molecular Chirality Research Organization), Replication of α-*p*-Tolylglycine *via* Amplification of Enantiomorphous α-Aminonitrile in Strecker Synthesis.

(8) S. Nishiyama, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, 15th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Best Poster Award, Research Center for Chirality, November 30, 2016, Enantioselective Synthesis of L- and D-Aminonitrile Induced by Benzhydrylamine-d_5 with Hydrogen Isotope Chirality.

【外部資金獲得状況】

(1) 平成24年度科学研究費補助金若手研究（A），410万円，代表者，「同位体不斉及びクリプトキラル化合物による不斉誘導現象と超高感度不斉認識」

(2) 第30回（平成24年度）第一三共生命科学研究振興財団研究助成，200万円，代表，「アキラルイミンの単結晶中における二次元配向を利用した不斉アミノ酸合成法の開発」

(3) 平成24年度科学研究費補助金基盤研究（S），260万円，分担者，「不斉自己触媒反応における不斉の発生・増幅と伝播の研究」

(4) 平成25年度科学研究費補助金若手研究（A），270万円，代表者，「同位体不斉及びクリプトキラル化合物による不斉誘導現象と超高感度不斉認識」

(5) 平成25年度長瀬科学技術振興財団研究費助成，250万円，代表，「アキラルイミン結晶の二次元分子配向を利用したエナンチオ選択的アミノ酸合成法の開拓」

(6) 平成26年度科学研究費補助金若手研究（A），260万円，代表者，「同位体不斉及びクリプトキラル化合物による不斉誘導現象と超高感度不斉認識」

(7) 2015年度武田科学振興財団・ビジョナリーリサーチ助成，200万円，代表「L-アミノ酸の起源解明を目指した不斉ストレッカー反応」

(8) 2015年度内藤記念若手研究者海外派遣助成金（夏季），35万円，代表者

(9) 研究成果展開事業マッチングプランナープログラム第１回探索試験，170万円，代表，「光学活性α-アミノ酸の高効率製造プロセスの開発研究」

(10) 平成28年度（2016年度）科学研究費補助金基盤研究（C），240万円，代表者，「円偏光および水晶によるストレッカーアミノ酸合成前駆体の不斉発生と増幅・増殖」

(11) 平成28年度三島海雲記念財団学術研究助成金，100万円，代表，「高立体選択的ストレッカー法による光学活性アミノ酸の安全・安心な化学合成」

(12) 2016年度内藤記念科学奨励金・研究助成，300万円，代表，「アミノ酸合成キラル前駆体アミノニトリルの不斉増幅・増殖を用いたアミノ酸自己複製プロセスの構築とキラリティーの起源との関連付け」

(13) 第43回（平成28年度）岩谷科学技術研究助成，200万円，代表，「キラル中間体の顕著な不斉改善に基づくアミノ酸の低環境負荷型不斉ストレッカー合成」

不斉自己触媒反応を用いる超高感度不斉識別

総合化学研究科総合化学専攻　　松本　有正

自然界に存在するアミノ酸など生体関連有機化合物の多くは，可能な鏡像異性体のうち一方のみであることが知られている。このように，すべての生命の生体関連化合物が単一の不斉（ホモキラリティー）であることは，生命のきわめて重要な特質のひとつである。

いかなる要因およびプロセスにより天然のアミノ酸は L 型になったのだろうか？生体関連化合物のホモキラリティーは，生命の起源および進化にも深く関わっている問題であり，有機化合物の不斉の起源およびホモキラリティーに至るプロセスに対して深い関心が寄せられている。

有機化合物の不斉の起源として右および左円偏光や隕石に含まれる微小キラル物質などが提唱されている。しかし，これらの要因が有機化合物に誘起する不斉の偏り（鏡像体過剰率）は一般に極微小に過ぎない。したがって，極微小の鏡像体過剰率をもつ化合物がいかに高い鏡像体過剰率をもつ化合物になったのかを説明でき，両者を関連付けるプロセスの解明が長年の課題とされてきた。

われわれは，極微小不斉の化合物が，自己を合成する不斉自己触媒として作用し，その反応中に鏡像体過剰率を著しく向上させ，最終的にほぼ一方のみの鏡像異性体になるという不斉自己触媒反応を見出している。そこで，不斉の起源とされる諸力により誘起される程度の極微小不斉の化合物をもとに，不斉自己増殖反応により，きわめて高い鏡像体過剰率の有機化合物に至る化学プロセスを具現化することを目的として研究を行った。これまでに，第４級飽和炭化水素，チアヘリセン，エポキシド，隕石，有機共結晶などが持つキラリティーを用いて不斉自己触媒反応を行うことにより，それらキラル物質の不斉認識を行ってきた。

なお本研究は，硤合憲三教授，川崎常臣客員准教授，朝日透客員教授と連携して推進したものである。

（1）<u>不斉自己触媒反応による硫酸塩鉱物レトゲルサイトの不斉認識</u>

地球上に有機分子が現れる前より無機鉱物は存在していたと考えられ，無機鉱物のキラリティーを有機反応が認識するかはホモキラリティーの起源を考える上で重要な事である。これまでに水晶，塩素酸ナトリウム，辰砂といったいくつかの限られた結晶のキラリティーが不斉自己触媒反応を用いること

で認識できる事を見出してきた，今回新たに硫酸塩鉱物であるレトゲルサイトに着目した。地球上に広く分布する硫酸塩鉱物は結晶水を持つ水和物結晶として存在し，その配位する結晶水の数によってはキラルな構造となる物が存在している。硫酸ニッケル六水和物結晶であるレトゲルサイトは空間群 $P4_12_12$ あるいは $P4_32_12$ のキラルな結晶構造をとり，その粉末はヌジョール法により円二色性スペクトルを測定することで，結晶のキラリティーを判別可能である。このレトゲルサイトの粉末を不斉開始剤として用いて不斉自己触媒反応を行ったところ 390 nm 付近で正のコットン効果を示すものは(*S*)-ピリミジルアルカノールを与え。逆に負のコットン効果を示すレトゲルサイトは，(*R*)-ピリミジルアルカノールを与えた。本結果は広く分布する硫酸塩水和物結晶のキラリティーが不斉選択性に影響を与えることを示した初めての例である。

（２）<u>アキラルなベンゾフェノン類のキラル結晶化の研究</u>

ベンゾフェノンは単純なアキラル有機化合物であるが，その結晶構造はキラルとなるキラル結晶化を起こすアキラル化合物として古くから知られていた。しかしながらその結晶の絶対構造とキラル物性である円二色性スペクトルの関係はこれまではっきりと確定されていなかった。我々は，ベンゾフェノンのキラル結晶を作成し単結晶 X 線構造解析と固体円二色性スペクトルの測定を行うことで絶対構造と分光学的な物性の相関性を得ることに成功した。

(3)<u>不斉自己触媒反応によるヘリカルメソポーラスシリカのらせん構造認識</u>

キラリティーは分子や結晶のみで無く構造的なパターンの中にも存在する。例えばらせん構造はそのねじれの向きによるキラリティー（ヘリシティー）を持っている，不斉自己触媒反応を用いることでこれらのらせん構造の認識を試みた。ヘリカルメソポーラスシリカゲルはらせん状の空孔を多数持った無機物質である，右巻あるいは左巻の一方向にねじれたヘリカルメソポーラスシリカゲルを調整し，その存在下においてピリミジンカルバルデヒドへのジイソプロピル亜鉛試薬の付加反応を行ったところ，高い鏡像体過剰率のピリミジルアルカノールが得られ，その絶対配置は反応に用いたメソポーラスシリカゲルのねじれの向きと相関性があることが明らかになった。キラルな構造物が反応の不斉を制御できることを示した貴重な例である。

（４）<u>単結晶Ｘ線構造解析を用いた不斉自己触媒反応の反応機構解明</u>

ピリミジルアルカノールの不斉自己触媒反応は，これまでに報告されている中で唯一，著しい鏡像体過剰率の増幅が起こる不斉自己触媒反応であり，本反

応のメカニズムは多くの興味が持たれている。通常の不斉触媒を用いたアルキル亜鉛の不斉付加反応からの類推や計算科学，NMR 測定などから，亜鉛アルコキシドの多量体形成が鍵であることが提唱されてきたが，明確な結論は得られていなかった。我々は不斉自己触媒であるピリミジルアルカノールの亜鉛アルコキシドの単結晶作成に成功し，その単結晶 X 線結晶構造解析を行うことで不斉増幅の鍵となる亜鉛アルコキシド多量体の構造解明を行った。その結果，亜鉛アルコキシドの四量体および一次元オリゴマー構造の解析に成功し，その構造がラセミ体とエナンチオピュアなもので大きく異なる事および溶媒，濃度の影響など反応の機構解明へ向けた有用な知見が得られた。

（５）不斉自己触媒反応の高効率化による不斉検出への応用

先に述べてきたように不斉自己触媒反応は様々な不斉トリガーを認識し高い用いた不斉トリガーに相関した絶対配置のピリミジルアルカノールを高い鏡像体過剰率で与える反応である。この特性を利用し，不斉自己触媒反応の反応実施条件の簡易化と得られるピリミジルアルカノールの分析の効率化を行うことで，不斉自己触媒反応を様々な化合物の絶対配置の決定に応用する事が期待できる。我々は反応の小スケール化と超臨界クロマトグラフを利用したハイスループットな鏡像体過剰率の決定条件を見出し，多種，多様なキラル化合物をトリガーとして用いて不斉自己触媒反応における選択性を決定することに成功した。

（６）窒素同位体不斉による不斉自己触媒反応

通常アキラルと考えられている化合物であっても，同位体の存在を考慮に入れると殆どのアキラル化合物は同位体に由来するキラリティーを持つ可能性がある。我々は窒素同位体の違いのみに由来するキラルジアミンを合成し，その同位体のみによるキラリティーが不斉自己触媒反応の不斉トリガーとして働くことを見出した。本結果は窒素同位体キラル化合物を合成し，その不斉誘導を行った初めての例である。

（７）アキラル結晶のエナンチオトピック表面を利用した不斉自己触媒反応

アキラルな結晶であってもある特定の面に着目すると，その表面に 2 次元キラリティーを持つ場合がある。アキラルな無機結晶である Gypsum は劈開面にそって結晶をスライスすると互いに鏡像の関係になる表面が現れる。この結晶面にピリミジン-５-カルバルデヒドを吸着させ反応を行う事で面のキラリティーに相関したピリミジルアルカノールが得られることを見出した。本結果は表面のキラリティーを用いて反応のエナンチオ選択性を制御した初めての例である。

（８）温度による不斉自己触媒反応における不斉誘起の逆転現象

様々な化合物を不斉トリガーを用いた不斉自己触媒反応の不斉誘導を行う中で我々は，同じ絶対配置をもつキラル第二級アルコール，アミンを不斉トリガーとして用いた場合でも反応温度により得られるピリミジルアルカノールのエナンチオ選択性が逆転するという興味深い現象を見出した。本結果は温度によりエナンチオ選択性をコントロールし高い鏡像体過剰率の生成物を与える稀な例であり，不斉自己触媒反応の反応初期での不斉誘導のメカニズムを探る上でも大変興味深い結果である。

（９）アザヘリセン類の窒素位置による不斉自己触媒反応の選択性の反転

アザヘリセンはらせん状の炭素骨格をもつヘリセンの炭素原子を窒素原子で一部置き換えたキラル化合物群であり，その物性や反応への応用が近年注目されている。我々は 1-アザ[6]ヘリセンあるいは 2-アザ[6]ヘリセンの絶対構造を結晶構造解析により決定し，このアザヘリセンを不斉トリガーとした不斉自己触媒反応のエナンチオ選択性が，アザヘリセンのらせんの向きだけでなく，窒素原子の位置によっても反転することを見出した。

学術論文（審査制度有）

(1) Helical mesoporous silica as an inorganic heterogeneous chiral trigger for asymmetric autocatalysis with amplification of enantiomeric excess.
T. Kawasaki, Y. Araki, K. Hatase, K. Suzuki, A. Matsumoto, T. Yokoi, Y. Kubota, T. Tatsumi, K. Soai, *Chem. Commun*., **2015**, *51*, 8742-8744. (Front Cover)

(2) Asymmetric Induction by Retgersite, Nickel Sulfate Hexahydrate, in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.

A. Matsumoto, H. Ozawa, A. Inumaru, K. Soai, *New J. Chem*., **2015**, *39*, 6742-6745.

(3) Crystal Structure of Isopropylzinc Alkoxide of Pyrimidyl Alkanol: Mechanistic Insights for Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Enantiomeric Excess.
A. Matsumoto, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2015**, *54*, 15218-15221.

(4) Absolute Structure Determination of Chiral Crystals Consisting of Achiral Benzophenone with Single Crystal X-ray Diffraction and Its Correlation with Solid-State Circular Dichroism.
A. Matsumoto, S. Tsuchiya, Y. Hagiwara, K. Ishikawa, H. Koshima, T. Asahi, K. Soai, *Chem. Lett*., **2016**, 45, 526-528. (Editor's Choice).

(5) Elucidation of the Structures of Asymmetric Autocatalyst Based on X-Ray Crystallography.
A. Matsumoto, S. Fujiwara, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **2016**, *89*, 1170-1177. (Selected Paper)

(6) Determination of the Absolute Structure of the Chiral Crystal Consisting of Achiral Dibutylhydroxytoluene and Asymmetric AutocatalysisTriggered by This ChiralCrystal.
A. Matsumoto, S. Takeda, S. Harada, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 943-946.

(7) Asymmetric Induction by Nitrogen $^{14}N/^{15}N$ Isotopomer in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, H. Ozaki, S. Harada, K. Tada, T. Ayugase, H. Ozawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2016**, 55, 15246-15249 (VIP paper). Front cover.

(8) Can the Analyte-Triggered Asymmetric Autocatalytic Soai Reaction Serve as a Universal Analytical Tool for Measuring Enantiopurity and Assigning Absolute Configuration?

C. J. Welch, K. Zawatzky, A. A. Makarov, S. Fujiwara, A. Matsumoto, K. Soai, *Org. Biomol. Chem*., **2017**, *15*, 96-101. Front cover.

(9) Point-to-Point Ultra-Remote Asymmetric Control with Flexible Linker.
T. Kawasaki, Y. Ishikawa, Y. Minato, T. Otsuka, S. Yonekubo, I. Sato, T. Shibata, A. Matsumoto, K. Soai, *Chem. - A Eur. J.*, **2017**, *23*, 282-285.

(10) Achiral Inorganic Gypsum Acts as an Origin of Chirality through Its Enaniotopic Surface in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, Y. Kaimori, M. Uchida, H. Omori, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2017**, *56*, 545-548.

(11) Unusual Reversal of Enantioselectivity in the Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol Triggered by Chiral Aromatic Alkanols and Amines.
A. Matsumoto, S. Fujiwara, Y. Hiyoshi, K. Zawatzky, A. A. Makarov, C. J. Welch, K. Soai, *Org. Biomol. Chem*., **2017**, *15,* 555-558. Highlighted in Chemistry World.

(12) Reversal of the Sense of Enantioselectivity between 1- and 2-Aza[6]helicenes Used as Chiral Inducers of Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, K. Yonemitsu, H. Ozaki, J. Míšek, I. Starý, I. G. Stará, K. Soai, *Org. Biomol. Chem*., **2017**, *15*, 1321-1324.

著書･総説･解説（審査制度無）

(1) X線結晶構造解析による有機化合物の絶対配置決
松本有正，有機合成化学協会誌，2015，*73*，755。

(2) 不斉自己触媒反応と不斉起源の探究
松本有正，硤合憲三，ファインケミカル，2016, *45*, 58.

招待講演

(1) [Invited Lecture] “Structure Study of the Asymmetric Autocatalysis by X-ray Crystallography and Mass Spectroscopy,” The 3rd Symposium on the Soai Reaction and Related Topic, Felsomocsolad, Hungary, September 2-5, 2015.

(2) [招待講演] “アキラル化合物のキラル結晶化と不斉自己触媒反応を用いた不斉の発現および結晶構造解析を利用した不斉自己触媒反応の反応機構研究,” 第４回液晶若手シンポジウム，東京，2015年9月10日.

広報

(1) *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 8742-8744 がFront Coverに採用された。

(2) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 15246-15249 がFront Coverに採用された。

(3) *Org. Biomol. Chem.*, 2017, *15,* 555-558 が Chemistry World に News として取りあげられた。

受賞

(1) ポスター賞 “窒素同位体 (15N/14N)によるキラルジアミンを不斉開始剤に用いる不斉自己触媒反応” 尾崎花恵， 多田恭平， 原田峻弥， 鮎ケ瀬友洋， 小澤瞳， 川崎常臣， 松本有正，硤合憲三，モレキュラーキラリティー2015，東京，2015 年６月１２日

(2) Poster Award “Achiral Glycine Acts as the Origin of Homochirality of Organic Compound in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis”
Hanae Ozaki, Sumeru Tsuchiya, Sora Takeda, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai, 14th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, Tokyo, November 18, 2015.

(3) Poster Award “Spontaneous Absolute Asymmetric Synthesis by Using Solid-Vapor Phase Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol”
Yoshiyasu Kaimori, Yui Hiyoshi, Satoshi Fujiwara, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai, Chirality 2016, Heidelberg, July, 25, 2016.

外部資金獲得状況

(1)科学研究費補助金　若手研究 B 80 万円　平成 27 年度

(2)科学研究費補助金　若手研究 B 80 万円　平成 28 年度

不斉合成法の開発・応用グループ

24 年度

1. MNBA-Mediated β-Lactone Formation: Mechanistic Studies and Application for the Asymmetric Total Synthesis of Tetrahydrolipstatin.
   I. Shiina, Y. Umezaki, N. Kuroda, T. Iizumi, S. Nagai, T. Katoh,
   J. Org. Chem. **2012**, *77*, 4885-4901.

2. A New Method for Production of Chiral 2-Aryl-2-fluorpropanoic Acids Using an Effective Kinetic Resolution of Racemic 2-Aryl-2-fluoropropanic Acids.
   A. Tengeiji, I. Shiina,
   Molecules **2012**, *17*, 7356-7378.

3. Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Racemic α-Arylalkanoic Acids: an Advanced Asymmetric Synthesis of Chiral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs).
   I. Shiina, K. Ono, K. Nakata,
   Catalysis - Science & Technology **2012**, *2*, 2200-2205.

4. Kinetic Resolution of Racemic Secondary Benzylic Alcohols by the Enantioselective Esterification Using 3-PCA with Chiral Acyl-transfer Catalysts,
   I. Shiina, K. Nakata, K. Ono, T. Mukaiyama.
   Helvetica Chimica Acta **2012**, *95*, 1891-1911.

5. A New Method for Production of Chiral 2-Aryloxypropanoic Acids Using Effective Kinetic Resolution of Racemic 2-Aryloxycarboxylic Acids.
   A. Tengeiji, K. Nakata, K. Ono, I. Shiina,
   Heterocycles **2012**, *86*, 1227-1252.

6. Synthesis and properties of phenylogous amides.
   R. Yamasaki, H. Ikeda, H. Masu, I. Azumaya, S. Saito,
   Tetrahedron, **2012,** *68,* 8450-8456.

7. Cycloaddition Reaction of 2-Vinylazetidines with Benzyne: A Facile Access to 1-Benzazocine Derivatives.
   T. Aoki, S. Koya, R. Yamasaki, S. Saito,
   Org. Lett. **2012,** *14*, 4506-4509.

8. Synthesis and structure of bidentate NHC-metal complexes with xanthene skeleton: the formation of *cis* and *trans* complexes.
   S. Saito, T. Kobayashi, T. Makino, H. Yamaguchi, H. Muto, I. Azumaya, K. Katagiri, R. Yamasaki,
   Tetrahedron **2012,** *68,* 8931-8936.

9. First total synthesis of (+)-heteroplexisolide E.
   N. Kutsumura, A. Kiriseko, T. Saito.
   Tetrahedron Lett., **2012**, *53*, 3274-3276.

10. Total Synthesis of (+)-Heteroplexisolide E.

N. Kutsumura, A. Kiriseko, T. Saito.
Heterocycles, **2012**, *86*, 1367-1378.

11. Functionalized Carbodiimide Mediated Synthesis of 2,3-Disubstituted Quinazolin-4(3*H*)-ones via the Tandem Strategy of C-Nucleophilic Addition and Intramolecular NH-Substitution Cyclization.
H. Nakano, N. Kutsumura, T. Saito.
Synthesis, **2012**, *44*, 3179-3184.

12. New synthesis of Multisubstituted Cyanocyclopropanes by Intramolecular S_N2 Reaction and 1,3-CC Insertion of Magnesium Carbenoids as the Key Reactions.
H. Saitoh, T. Watanabe, T. Kimura, Y. Kato, T. Satoh
Tetrahedron, **2012**, *68*, 2481-2495.

13. A New Approach to the Synthesis of 1-Oxaspiro[4.n]alkanes and Tetrahydrofurans by the 1,5-CH Insertion Reaction of Magnesium Carbenoids.
T. Satoh, T. Yasoshima, H. Momochi
Tetrahedron Lett., **2012**, *53*, 2074-2077.

14. New Synthesis of Multi-substituted α-Chlorocyclobutanones from 1-Chloro-3-cyanoalkyl *p*-Tolyl Sulfoxides by 4-*Exo-Dig* Nucleophilic Ring Closure of Magnesium Carbenoids to a Nitrile Group as the Key Reaction.
H. Saitoh, T. Sampei, T. Kimura, Y. Kato, N. Ishida, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **2012**, *53*, 3004-3008.

15. Quantum Chemical Characterization of Magnesium Carbenoids.
T. Kimura, T. Satoh
J. Organometal. Chem. **2012**, *715*, 1-4.

16. Synthesis of Spiro[2.6]nonadienones and Spiro[3.6]decadienones by the Reaction of Cyclopropyl- and Cyclobutylmagnesium Carbenoids with Lithium Phenolates and Naphtholates.
T. Satoh, T. Kimura, Y. Sasaki, S. Nagamoto
Synthesis, **2012**, *44*, 2091-2101.

17. Coupling Reaction of Magnesium Alkylidene Carbenoids with α-Sulfonyl-allyllithiums: An Efficient Route to Multi-Substituted Vinylallenes.
T. Kimura, G. Kobayashi, M. Ishigaki, M. Inumaru, J. Sakurada, T. Satoh
Synthesis, **2012**, *44*, 3623-3632.

18. Planar-Chiral Metal Complexes Comprised of Square-Planar Metal and Achiral Tetradentate Ligands: Design, Optical Resolution, and Thermodynamics.
H. Goto, T. Hayakawa, K. Furutachi, H. Sugimoto, S. Inoue,
Inorg. Chem., **2012**, *51*, 4134-4142.

19. Isocyanurates with Planar Chirality: Design, Optical Resolution, and Isomerization.
H. Goto, M. Sudoh, K. Kawamoto, H. Sugimoto, S. Inoue,
Chirality, **2012**, *24*, 867-878.

20. Dual Catakyst System for Asymmetric Alternating Copolymerization of Carbon Dioxide and Cyclohexene Oxide with Chiral Aluminum Complexes. Lewis Base as a Catalyst Activator and Lewis Acid as a Monomer Activator.
K. Nishioka, H. Goto, and H. Sugimoto,
Macromolecules, **2012**, *45*, 8172-8192.

21. Diarylprolinol in an asymmetric aldol reaction of an α-alkyl- α-oxo aldehyde as an electrophile.
Y. Hayashi, Y. Yasui, M. Kojima, T. Kawamura, H. Ishikawa,
Chem. Commun., **2012**, *48*, 4570-4572.

22. Organocatalytic 1,4-Addition Reaction of α,β-γ,δ-Diunsaturated Aldehyde versus 1,6-Addition Reaction.
Y. Hayashi, D. Okamura, S. Umemiya, T. Uchimaru, *ChemCatChem.*, **2012**, *7,* 959-962.

23. Ridaifen B, a Tamoxifen Derivative, Directly Binds to Grb10 Interacting GYF Protein 2.
S. Tsukuda, T. Kusayanagi, E. Umeda, C. Watanabe, Y. Tosaki, S. Kamisuki, T. Takeuchi, Y. Takakusagi, I. Shiina, F. Sugawara,
Bioorganic & Medicinal Chemistry **2013**, *20*, 311-320.

24. Total Synthesis of AMF-26, an Antitumor Agent for Inhibition of the Golgi System, Targeting ADP-Ribosylation Factor 1.
I. Shiina, Y. Umezaki, Y. Ohashi, Y. Yamazaki, S. Dan, T. Yamori,
Journal of Medicinal Chemistry **2013**, *56*, 150-159.

25. Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxy-γ-butyrolactones by Asymmetric Esterification
Using Diphenylacetic Acid with Pivalic Anhydride and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst.
K. Nakata, K. Gotoh, K. Ono, K. Futami, I. Shiina,
Organic Letters **2013**, *15*, 1170-1173.

26. Ni-Catalyzed [4+3+2] Cycloaddition of Ethyl Cyclopropylideneacetate and Dienynes: Scope and Mechanistic Insights.
R. Yamasaki, M. Ohashi, K. Maeda, T. Kitamura, M. Nakagawa, K. Kato, T. Fujita, R. Kamura, K. Kinoshita, H. Masu, I. Azumaya, S. Ogoshi, S. Saito,
Chem. Eur. J. **2013,** *19,* 3415-3425.

27. One-pot Method for Regioselective Bromination and Sequential Carbon–Carbon Bond-forming Reactions of Allylic Alcohol Derivatives.
N. Kutsumura**,** Y. Matsubara, K. Niwa, A. Ito, T. Saito
European J. Org. Chem., **2013**, *3337-3346*.

28. Hydrindacene-Based Acetylenic Macrocycles with Horizontally and Vertically Ordered Functionality Arrays.
H. Kawai, T. Utamura, E. Motoi, T. Takahashi, H. Sugino, M. Tamura, M. Ohkita, K. Fujiwara, T. Saito, T. Tsuji and T. Suzuki

Chemistry - A European Journal, **2013**, *19*, 4513-4524.

29. A Novel Consecutive Reaction of Lithium Acetylides with 2-Aryl-1-chlorovinyl *P*-Tolyl Sulfoxdes Leading to the Formation of (*Z*)-Enediynes.
T. Kimura, Y. Nishimura, N. Ishida, H. Momochi, H. Yamashita, T. Satoh
Tetrahedron Lett., **2013**, *54*, 1049-1051.

30. Configurational Stability of Optically Active Dichloromethyl *p*-Tolyl Sulfoxide and Its Anionic Species: Experimental and Theoretical Study.
T. Kimura, T. Tsuru, H. Momochi, T. Satoh
Heteroatom Chemistry, **2013**, *24*, 131-137.

31. Alkenylation of 1- and 2-Naphthols by Using Magnesium Alkylidene Carbenoids as Electrophilic Alkenylating Agents.
T. Kimura, M. Watanabe, G. Kashiwamura, J. Sakurada, T. Satoh
Synthesis, **2013**, *45*, 659-667.

32. Efficient Synthesis of Cyclopropanecarboxylic Acid Esters Starting from the Conjugate Addition of Lithium Ester Enolates to 1-Chlorovinyl *p*-Tolyl Sulfoxides.
T. Kimura, Y. Hattori, H. Momochi, N. Nakaya, T. Satoh
Synlett, **2013**, *24*, 483-486.

25 年度

33. Search for Novel Anti-tumor Agents from Ridaifens Using JFCR39, a Panel of Human Cancer Cell Lines.
W. Guo, Y. Wang, E. Umeda, I. Shina, S. Dan, T. Yamori,
Biological and Pharmaceutical Bulletin **2013**, *36*, 1017-1023.

34. Novel Tamoxifen Derivative Ridaifen-B Induces Bcl-2 Independent Autophagy without Estrogen Receptor Involvement.
Y. Nagahara, M. Takeyoshi, S. Sakemoto, I. Shina, K. Nakata, K. Fujimori, Y. Wang, E. Umeda, C. Watanabe, S. Uetake, T. Yamori, S. Dan, Y. Yoshimi, T. Shinomiya, M. Ikekita,
Biochemical and Biophysical Research Communications **2013**, *435*, 657-663.

35. Kinetic Resolution of Racemic α-Hydroxyphosphonates by Asymmetric Esterification Using Achiral Carboxylic Acids with Pivalic Anhydride and a Chiral Acyl-Transfer Catalyst.
I. Shina, K. Ono, T. Nakahara,

Chemical Communications **2013**, *49*, 10700-10702.

36. An Enantiodivergent Synthesis of (+)- and (–)-Centrolobines via the Asymmetric Esterification Catalyzed by (*R*)-(+)-*N*-Methylbenzoguanidine ((*R*)-NMBG).
K. Nakata, T. Tokumaru, H. Iwamoto, Y. Nishigaichi, I. Shina,
Asian Journal of Organic Chemistry **2013**, *2*, 920-922.

37. Synthesis of rotacatenanes by the combination of Cu-mediated threading reaction

and the template method: the dual role of one ligand.
R. Hayashi, K. Wakatsuki, R. Yamasaki, Y. Mutoh, T. Kasama, S. Saito,
Chem. Commun. **2014**, *50*, 204-206.

38. Mechanistic Origin of Chemo- and Regioselectivity of Nickel-Catalyzed [3 + 2 + 2] Cyclization Reaction.
S. Komagawa, C. Wang, K. Morokuma, S. Saito, M. Uchiyama,
J. Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 14508-14511.

39. Synthesis of [2]Rotaxanes by the Copper-Mediated Threading Reactions of Aryl Iodides with Alkynes.
K. Ugajin, E. Takahashi, R. Yamasaki, Y. Mutoh, T. Kasama, S. Saito,
Org. Lett. **2013**, *15*, 2684-2687.

40. Synthesis of monocyclic nine-membered compounds by the [4+3+2] cycloaddition-bond cleavage strategy.
R. Yamasaki, K. Kato, D. Hanitani, Y. Mutoh, S. Saito,
Tetrahedron Lett. **2013**, *54*, 3507-3509.

41. Synthesis of Large [2]Rotaxanes. The Relationship between the Size of the Blocking Group and the Stability of the Rotaxane.
S. Saito; E. Takahashi, K. Wakatsuki, K. Inoue, T. Orikasa, K. Sakai, R. Yamasaki, Y. Mutoh, T. Kasama,
J. Org. Chem. **2013,** *78*, 3553-3560.

42. Intramolecular [2+2+2] cycloaddition of bis(propargylphenyl)carbodiimides: synthesis of L-shaped π-extended compounds with pyrrolo[1,2-*a*][1,8] naphthyridine corner units.
T. Otani, T. Saito, R. Sakamoto, H. Osada, A. Hirahara, N. Furukawa, N. Kutsumura, T. Matsuo, and K. Tamao,
Chem. Commun., **2013**, *49*, 6206-6208. DOI: 10.1039/C3CC42792G.

43. Synthesis of Cyclopropane-fused α-Chlorolactones Utilizing the Nucleophilicity of Cyclopropylmagnesium Carbenoids.
T. Kimura, J. Nishida, G. Kashiwamura, G. Kobayashi, T. Satoh,
Tetrahedron Lett., **2014**, *55*, 1428-1430.

44. A Novel One-pot Synthesis of Cyclopropanols Based on the Reaction of Magnesium Carbenoids with Lithium Enolate of Ketones.
G. Kashiwamura, T. Kimura, T. Satoh,
Tetrahedron Lett., **2013**, *54*, 2533-2535.

45. Synthesis of Small Ring-containing Conjugated Dienes via the Coupling Reaction of Cyclopropyl- and Cyclobutylmagnesium Carbenoids with α-Sulfonylallyllithiums.
T. Kimura, M. Inumaru, T. Migimatsu, M. Ishigaki, T. Satoh,
Tetrahedron, **2013**, *69*, 3961-3970.

46. Degree of Vinylidene Character of α-Heteroatom-substituted Vinylmagnesium

Chlorides: A DFT Study to Discern the Role of the Halogen Atom in Magnesium Alkylidene Carbenoid Chemistry.
T. Kimura, T. Satoh,
Tetrahedron, **2013**, *69*, 6371-6374.

47. Nucleophilic Substitution at the Alkenyl and Cycloropyl Carbon Atoms of Magnesium Carbenoids: A DFT Study.
T. Kimura, T. Satoh,
Tetrahedron Lett., **2013**, *54*, 5072-5074.

48. マグネシウムカルベノイドの求電子的性質を活用する有機合成：　最近の展開とＤＦＴ計算による反応の本質の解明
佐藤　毅、木村　力,
有機合成化学協会誌, **2013**, *71*, 1033-1044.

49. Synthesis of H-shaped Carbon-Dioxide-Derived Poly(Propylene Carbonate) for Topology-based Reduction of the Glass Transition Temperature.
A. Yoshida, S. Honda, H. Goto, H. Sugimoto,
Polym. Chem., **2014**, *5*, 1883-1890.

50. ニッケルチアポルフィリン錯体による二酸化炭素−エポキシドの交互共重合
本多 智，中澤 彰仁，杉本 裕,
高分子論文集, **2013**, *70*, 544-549.

51. Pot-Economy in the Synthesis of Prostaglandin A1 and E1 Methyl Esters.
Y. Hayashi, S. Umemiya.
Angew. Chem. Int. Ed., **2013**, *52*, 3450-3452.

52. Asymmetric Mannich Reaction of α-Keto Imines Catalyzed by Diarylprolinol Silyl Ether.
Y. Hayashi, D. Sakamoto, H. Shomura, D. Hashizume,
Chem. Eur. J., **2013**, *19*, 7678-7681.

53. Stoichiometric Reactions of Enamines Derived from Diphenylprolinol Silyl Ethers with Nitro Olefins and Lessons for the Corresponding Organocatalytic Conversions – a Survey.
D. Seebach, X. Sun, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, N. Purkayastha, A. K. Beck, J. Duschmale, H. Wennemers, T. Mukaiyama, M. Benohoud, Y. Hayashi, M. Reiher,
Helv. Chim. Acta **2013**, *96*, 799-852.

54. Asymmetric Aldol Reaction of Glyoxal Catalyzed by Diarylprolinol,
Y. Hayashi, M. Kojima.
ChemCatChem, **2013**, *5*, 2883-2885.

55. Diarylprolinol in an Asymmetric, Direct Cross-Aldol Reaction with Alkynyl Aldehydes.
Y. Hayashi, M. Kojima, Y. Yasui, Y. Kanda, T. Mukaiyama, H. Shomura, D. Nakamura, L. Ritmaleni, I. Sato.
ChemCatChem, **2013**, *5*, 2887-2892.

56. Asymmetric Formal [3 + 2] Cycloaddition Reaction of Succinaldehyde via Diarylprolinol-mediated Domino Aldol–Acetalization Reaction for the Construction of Tetrahydrofuran.
Y. Hayashi, K. Nishino, I. Sato,
Chem. Lett, **2013**, *42*, 1294-1296.

57. Remote 1,6-Stereocontrol by Iminium-mediated Organocatalytic Events.
M. J. Lear, Y. Hayashi,
ChemCatChem, **2013**, *5*, 3499-3501.

58. One-Pot Synthesis of (-)-Oseltamivir and Mechanistic Insights into the Organocatalyzed Michael Reaction.
T. Mukaiyama, H. Ishikawa, H. Koshino, Y. Hayashi,
Chem. Eur. J., **2013**, *19*, 17789-17800.

59. Organocatalyst-Mediated Dehydrogenation of Aldehydes to α,β-Unsaturated Aldehydes, and Oxidative and Enantioselective Reaction of Aldehydes and Nitromethane Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether.
Y. Hayashi, T. Itoh, H. Ishikawa,
Adv. Synth. Catal., **2013**, *355*, 3661-3669

60. Intramolecular [2+2+2] cycloaddition of dialkynylcarbodiimides: synthesis of L-shaped π-extended compounds with pyrrolo[1,2-a][1,8]naphthyridine corner units.
T. Otani, T. Saito, R. Sakamoto, H. Osada, A. Hirahara, N. Furukawa, N. Kutsumura, T. Matsuo, K. Tamao
Chemical Communications **2013**, *49*, 6206–6208.

61. A Novel Tamoxifen Derivative, Ridaifen-F, Is a Nonpeptidic Small-molecule Proteasome Inhibitor.
M. Hasegawa, Y. Yasuda, M. Tanaka, K. Nakata, E. Umeda, Y. Wsng, C. Watanabe, S. Uetake, T. Kunoh, M. Shionyu, R. Sasaki, I. Shina, T. Mizukami,
European Journal of Medicinal Chemistry **2014**, *71*, 290-305.

26 年度

62. Total Synthesis of the Proposed Structure of Astakolactin.
T. Tonoi, K. Mameda, M. Fujishiro, Y. Yoshinaga, I. Shina,
Beilstein Journal of Organic Chemistry, **2014**, *10*, 2421-2427.

63. 脱水縮合を伴う速度論的光学分割反応の開発（Development of Kinetic Resolution of Racemic Alcohols and Carboxylic Acids Accompanied with Dehydration Condensation）.
椎名　勇、中田健也（I. Shina and K. Nakata）,
有機合成化学協会誌, **2014**, *72*, 919-928.（*J. Synth. Org. Chem. Jpn*., **2014**, *72*, 919-928）.

64. Acid-Mediated Ring-Expansion Reaction of N-Aryl-2-vinylazetidines: Synthesis and Unanticipated Reactivity of Tetrahydrobenzazocines.
T. Shimizu, S. Koya, R. Yamasaki, Y. Mutoh, I. Azumaya, K. Katagiri, S. Saito,
J. Org. Chem. **2014,** *79,* 4367-4377.

65. Synthesis of macrocyclic heteroarylenes by consecutive inter- and intramolecular cycloadditions of thiophenylene-tethered triynes.
T. Shibata, M. Fujimoto, T. Otani,
Tetrahedron **2014**, *70*, 8453–8461.

66. Rhodium(I)-catalysed "ene-type" cycloisomerization of *N*-[2-(2-alkyn-1-yl)-phenyl]carbodiimides leading to 3-(cis-alken-1-yl)-2-aminoquinolines.
T. Otani, M. Onishi, T. Seino, N. Furukawa, T. Saito,
RSC Advances **2014**, *4*, 53669–53673.

67. Synthesis of Rhodium–Primary Thioamide Complexes and Their Desulfurization Leading to Rhodium Sulfido Cubane-Type Clusters and Nitriles.
Y. Mutoh, M. Sakigawara, I. Niiyama, S. Saito, Y. Ishii,
Organometallics **2014**, *33*, 5414-5422

68. The diene-transmissive hetero Diels–Alder reaction of 2-vinyl α,β-unsaturated aldimines: stereoselective synthesis of hexahydroquinazolin-2-ones.
S. Kobayashi, K. Kudo, A. Ito, S. Hirama, T. Otani, T. Saito,
Org. Biomol. Chem., **2014**, *12*, 4061-4064 DOI: 10.1039/C4OB00224E

69. Triflic acid-promoted cycloisomerization of 2-alkynylphenyl isothiocyanates and isocyanates: a novel synthetic method for a variety of indole derivatives.
T. Saito, Y. Sonoki, T. Otani, N. Kutsumura,
Org. Biomol. Chem., **2014**, *12*, DOI: 10.1039/c4ob00825a.

70. DBU-promoted regioselective HBr-elimination of vicinal dibromides: effects of the adjacent oxygen and/or other heterofunctional groups.
N. Kutsumura, S, Toguchi, M. Iijima , O. Tanaka, I. Iwakura, T. Saito,
Tetrahedron, **2014,** *70*, 8004-8009.

71. Acid-responsive fluorescent compounds based on nitro-group-substituted L-shaped pentacycles, pyrrolo[1,2-*a*][1,8]naphthyridines.
K. Tateno, R. Ogawa, R. Sakamoto, M. Tsuchiya, T. Otani, T. Saito
Org. Lett., **2014**, *16*, 3212-3215.

72. Synthesis of Cyclopropane-fused α-chlorolactones Utilizing the Nucleophilicity of Cyclopropylmagnesium Carbenoid.
T. Kimura, J. Nishida, G. Kashiwamura, G. Kobayashi, T. Satoh
Tetrahedron Lett. **2014**, *55*, 1428-1430.

73. Synthesis of α-Halobutenolides Using the Nucleophilicity of Magnesium Alkylidene Carbenoids
T. Kimura, Kazuki Fukuda, G. Kashiwamura, T. Satoh,
Heterocycles **2015**,.*90*, 163-171.

74. Carbon-dioxide-derived unsaturated alicyclic polycarbonate: Synthesis, characterization, and post-polymerization modification.
S. Honda, T. Mori, H. Goto, H. Sugimoto,
Polymer, **2014**, *55*, 4832-4836.

75. Asymmetric Organocatalyzed Michael Addition of Nitrometane to 2-Oxoindoline-3-ylidene acetaldehyde and Three "One-pot" Sequential Synthesis of (–)-Horsfiline and (–)-Coerulescine.
T. Mukaiyama, K. Ogata, I. Sato, Y. Hayashi,
Chem. Eur. J., **2014**, DOI: 10.1002/chem.201403932.

76. Diphenylprolinol silyl ether catalyzed asymmetric Michael reaction of nitroalkanes and β,β-disubstituted α,β -unsaturated aldehydes for the construction of all-carbon quaternary stereogenic centers.
Y. Hayashi, Y. Kawamoto, M. Honda, D. Okamura, S. Umemiya, Y. Noguchi, T. Mukaiyama, I. Sato,
Chem. Eur. J., **2014**, DOI: 10.1002/chem.201403588.

77. Nef reaction with molecular oxygen in absence of metal additives and its mechanistic insight.
S. Umemiya, K. Nishino, I. Satoh, Y. Hayashi,
Chem. Eur. J., **2014**, *20*, 15753-15759, DOI: 10.1002/chem.201403475.

78. A Theoretical and Experimental Study of the Effects of Silyl Substituents in Enantioselective Reactions Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether.
Y. Hayashi, D. Okamura, T. Yamazaki, Y. Ameda, H. Gotoh, S. Tsuzuki, T. Uchimaru, D. Seebach,
Chem. Eur. J., **2014**, *20*, 17077-17088, DOI: 10.1002/chem.201403514.

79. Solvent-mediated Tuning of the Regioselectivity of Intramolecular Diaryl Ether Formation: Total Synthesis of (+)-Aspercyclide C.
T. Yoshino, S. Yamashita, I. Sato, Y. Hayashi, M. Hirama,
Chem. Lett., **2014**, *43*, 349-351, doi:10.1246/cl.131045.

80. Asymmetric Aldol Reaction of Formaldehyde Catalyzed by Diarylprolinol.
Y. Yasui, M. Benohoud, I. Sato, Y. Hayashi,
Chem. Lett., **2014**, *43*, 556-558, doi:10.1246/cl.131199.

81. The Asymmetric Catalytic Mannich Reaction Catalyzed by Organocatalyst- A personal Account- .
Y. Hayashi,
J. Synth. Org. Chem., **2014**, 72, 1228-1238.

82. Triflic acid-promoted cycloisomerization of 2-alkynylphenyl isothiocyanates and isocyanates: a novel synthetic method for a variety of indole derivatives.
T. Saito, Y. Sonoki, T. Otani, N. Kutsumura,
Org. Biomol. Chem., **2014**, *12*, 8398-8407, DOI: 10.1039/C4OB00825A.

83. Acid-responsive fluorescent compounds based on nitro-group-substituted L-shaped

pentacycles, pyrrolo[1,2-a][1,8]naphthyridines.
K. Tateno, R. Ogawa, R. Sakamoto, M. Tsuchiya, T. Otani, T. Saito,
Org. Lett., **2014**, *16*, 3212–3215.

84. Total Synthesis of (3*R*,16*E*,20*E*,23*R*)-(–)-Eushearilide and Structural Determination of Naturally Occurring Eushearilide,
T. Tonoi, R. Kawahara, Y. Yoshinaga, T. Inohana, K. Fujimori, I. Shina,
Tetrahedron Lett., **2015**, *56,* 1356-1359.

85. Synthesis of [3]Rotaxanes that Utilize the Catalytic Activity of a Macrocyclic Phenanthroline–Cu Complex: Remarkable Effect of the Length of the Axle Precursor
Y. Yamashita, Y. Mutoh, R. Yamasaki, T. Kasama, S. Saito,
Chem. Eur. J. **2015,** *21,* 2139-2145.

27 年度

86. Total Synthesis of (3*R*,16*E*,20*E*,23*R*)-(–)-Eushearilide and Structural Determination of Naturally Occurring Eushearilide.
T. Tonoi, R. Kawahara, Y. Yoshinaga, T. Inohana, K. Fujimori, I. Shina,
Tetrahedron Letters, **2015**, *56*, 1356-1359.

87. Ridaifen G, Tamoxifen Analog, Is a Potent Anticancer Drug Working through a Combinatorial Association with Multiple Cellular Factors.
K. Ikeda, S. Kamisuki, S. Uetake, A. Mizusawa, N. Ota, T. Sasaki, S. Tsukuda, T. Kusayanagi, Y. Takakusagi, K. Morohashi, T. Yamori, S. Dan, I. Shina, F. Sugawara,
Bioorganic & Medicinal Chemistry, **2015**, *23*, 6118-6124.

88. Nonenzymatic, Enantioconvergent Dynamic Kinetic Resolution (DKR) of Racemic 2-(1*H*-Pyrrol-1-yl)alkanoic Acids as α-Amino Acid Equivalents.
E. Tokumaru, A. Tengeiji, T. Nakahara, I. Shina,
Chemistry Letters, **2015**, *44*, 1768-1770.

89. Enantioselective Total Synthesis of Naturally Occurring Eushearilide and Evaluation of Its Antifungal Activity.
T. Tonoi, R. Kawahara, T. Inohana, I. Shina,
Journal of Antibiotics, **2016**, 69, 697-701. doi:10.1038/ja.2015.146.

90. M-COPA, a Golgi Disruptor, Inhibits Cell Surface Expression of Met Protein (c-Met) and Exhibits Antitumor Activity Against Met-Addicted Gastric Cancers.
Y. Ohashi, M. Okamura, A. Hirosawa, N. Tamaki, A. Akatsuka, H.-W. Choi, K. Yoshimatsu, I. Shina, T. Yamori, S. Dan,
Cancer Research, **2016**, *76,* 3895-3903.

91. Sequence-Selective Synthesis of Rotacatenane Isomers.
R. Hayashi, Slavik, P.; Y. Mutoh, T. Kasama, S. Saito *J. Org. Chem.*, **2016,** *81***,** 1175-1184.

92. Synthesis of a Homochiral [2]Rotaxane from a BINOL-derived Macrocyclic Phenanthroline.
S. Saito; Y. Hirano, Y. Mutoh, T. Kasama,
Chem. Lett. **2015,** *44*, 1509-1511.

93. A Macrocyclic Phenanthroline-Copper Complex with Less Steric Hindrance: Synthesis, Structure, and Application to the Synthesis of a [2]Rotaxane.
S. Saito; T. Ohkubo, Y. Yamazaki, T. Yokoyama, Y. Mutoh, R. Yamasaki, T. Kasama,
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2015,** *88*, 1323-1330.

94. Synthesis of [3]Rotaxanes by the Combination of Copper-Mediated Coupling Reaction and Metal-Template Approach.
R. Hayashi, Y. Mutoh, T. Kasama, S. Saito,
J. Org. Chem. **2015,** *80*, 7536-7546.

95. Synthesis of interlocked compounds utilizing the catalytic activity of macrocyclic phenanthroline–Cu complexes.

S. Saito,
J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. **2015,** *82*, 437-451.

96. 金属ポルフィリン錯体による二酸化炭素とエポキシドとの交互共重合
杉本裕,
触媒, 2016, *58*, 32-37.

97. Asymmetric Organocatalyzed Epoxidation of 2-Oxoindoline-3-ylidene Acetaldehydes.
T. Mukaiyama, K. Ogata, T. Ono, Y. Hayashi,
ChemCatChem, **2015**, *7*, 155-159, DOI: 10.1002/cctc.201402811.

98. Asymmetric Aldol Reaction of Chloral Catalyzed by Diarylprolinol.
Y. Hayashi, S. Watanabe, Y. Yasui, S. Umemiya,
ChemCatChem, **2015**, *7*, 1646-1649, DOI: 10.1002/cctc.201500282.

99. Asymmetric Aldol Reaction of α,α-Disubstituted Acetaldehydes Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether for the Construction of Quaternary Stereogenic Centers.
Y. Hayashi, H. Shomura, Q. Xu, M. J. Lear, I. Sato,
Eur. J. Org. Chem. **2015**, 4316-4319, DOI:10.1002/ejoc.201500585.

100. Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Succinaldehyde and Nitro-alkene Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether.
S. Umemiya, Y. Hayashi,
Eur. J. Org. Chem. **2015**, 4320-4324, DOI:10.1002/ejoc.201500623.

101. Two reaction mechanisms via iminium ion intermediates: The different reactivity between diphenylprolinol silyl ether and trifluoromethyl-substituted diarylprolinol silyl ether.
H. Gotoh, T. Uchimaru, Y. Hayashi,

Chem. Eur. J. **2015**, *21*, 12337-12346, DOI: 10.1002/chem.201500326.

102. Asymmetric nitrocyclopropanation of α-substituted α,β–enals catalyzed by diphenylprolinol silyl ether for the construction of all-carbon quaternary stereogenic centers.
Y. Hayashi, T. Yamazaki, Y. Nakanishi, T. Ono, T. Taniguchi, K. Monde, T. Uchimaru,
Eur. J. Org. Chem. **2015**, 5747-5754, DOI:10.1002/ejoc.201500838.

103. Oxidative Amidation of Nitroalkanes with Amine Nucleophiles using Molecular Oxygen and Iodine.
J. Li, M. J. Lear, Y. Kawamoto, S. Umemiya, A. R. Wong, E. Kwon, I. Sato, Y. Hayashi,
Angew. Chem. Int. Ed., **2015**, *54*, 12986-12990, DOI: 10.1002/anie.201505192.

104. Total synthesis of (3*R*,16*E*,20*E*,23*R*)-(–)-eushearilide and structural determination of naturally occurring eushearilide.
T. Tonoi, R. Kawahara, Y. Yoshinaga, T. Inohana, K. Fujimori, I. Shiina,
Tetrahedron Lett. **2015**, *56*, 1356-1359.

105. Enantioselective Total Synthesis of Naturally Occurring Eushearilide and Evaluation of Its Antifungal Activity.
T. Tonoi, R. Kawahara, T. Inohana, I. Shiina,
J. Antibiot. **2016**, 69, 697-701.

28 年度

106. M-COPA, a Novel Golgi System Disruptor, Suppresses Apoptosis Induced by Shiga Toxin.
T. Hattori, M. Watanabe-Takahashi, I. Shina, Y. Ohashi, S. Dan, K. Nishikawa, T. Yamori, M. Naito,
Genes To Cells, **2016**, *21*, 901–906.

107. Kinetic Resolution of Racemic 2-Hydroxyacetals by Asymmetric Esterification Using a Mixed Anhydride Protocol.
K. Nakata, E. Tokumaru, T. Saitoh, T. Nakahara, K. Ono, T. Murata, *I. Shiina*,
Heterocycles, **2017**, *96*, 印刷中

108. Expeditious Synthesis of Carboxylic Esters and High-yielding Macrolactones Using Trifluoromethyl-substituted Benzoic Anhydrides with 4-(Dimethylamino)pyridine: an Evaluation of The Reactivities of Aromatic Acid Anhydrides as Dehydration Reagents Compared with 2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride.
I. Shiina, T. Tonoi,
Heterocycles, **2017**, *96*, 印刷中.

109. M-COPA Suppresses Endolysosomal Kit-Akt Oncogenic Signalling Through Inhibiting the Secretory Pathway in Neoplastic Mast Cells.

Yasushi HARA, Yuuki OBATA, Keita HORIKAWA, Yasutaka TASAKI, Kyohei SUZUKI, T. Murata, I. Shiina, R. Abe,
PLOS ONE, **2017**, 印刷中.

110. Cytotoxicity of zinc, copper and rhodium complexes with 1,10-phenanthroline or 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline in cultured vascular endothelial cells.
T. Hara, H. Matsuzaki, T. Nakamura, E. Yoshida, T. Ohkubo, H. Maruyama, C. Yamamoto, S. Saito, T. Kaji,
Fundamental Toxicological Sciences **2016**, *3,* 109-113.

111. Synthesis and the Shuttling Behavior of [2]Rotaxanes with Pyrrole Moiety.
Y. Matsuoka, Y. Mutoh, I. Azumaya, S. Kikkawa, T. Kasama, S. Saito,
J. Org. Chem. **2016**, *81,* 3479-3487 **(Selected as Featured Article, ACS Editors' Choice, and cover art)**.

112. A ruthenium tellurocarbonyl (CTe) complex with a cyclopentadienyl ligand: systematic studies of a series of chalcogenocarbonyl complexes [CpRuCl(CE)(H_2IMes)] (E = O, S, Se, Te).
A. Suzuki, T. Arai, K. Ikenaga, Y. Mutoh, N. Tsuchida, S. Saito, Y. Ishii,
Dalton Transactions **2017***, 46,* 44-48.

113. Synthesis of Tricyclic Benzazocines by Aza-Prins Reaction.
T. Katamura, T. Shimizu, Y. Mutoh, S. Saito,
Org. Lett. **2017***,* in press (DOI:10.1021/acs.orglett.6b03577).

114. Direct Copolymerization of CO_2 and Diols.
M. Tamura, K. Ito, M. Honda, Y. Nakagawa, H. Sugimoto, K. Tomishige,
Sci. Rep., **2016**, *6*, 24038.

115. Synthesis of four- and six-armed star-shaped polycarbonates by immortal alternating copolymerization of CO_2 and propylene oxide.
H. Sugimoto, H. Goto, S. Honda, R. Yamada, Y. Manabe, S. Handa,
Polym. Chem., **2016**, *7*, 3906–3912.

116. Polymer cyclization inhibits thermal decomposition of carbon-dioxide-derived poly(propylene carbonate)s.
S. Handa, H. Sugimoto*,
J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem., **2016**, *54*, 3336–3342.

117. Carbon Dioxide-Derived Immortal Brush Macromolecules with Poly(propylene carbonate) Side Chains.
S. Handa, H. Sugimoto,
Macromolecules, **2016**, *49*, 6810–6816.

118. Pot economy and one-pot synthesis,
Y. Hayashi,
Chem. Sci., **2016**, 7, 866-880.

119. Total Synthesis of 7,10-Epimer of the Proposed Structure of Amphidinolide N, Part I: Synthesis of the C1-C13 Subunit.
K. Ochiai, S. Kuppusamy, Y. Yasui, T. Okano, Y. Matsumoto, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi,
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, 3282-3286.

120. Total Synthesis of 7,10-Epimer of the Proposed Structure of Amphidinolide N, Part II: Synthesis of C17-C29 Subunit and Completion of the Synthesis.
K. Ochiai, S. Kuppusamy, Y. Yasui, K. Harada, N. R. Gupta, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, Y. Hayashi,
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, 3287-3291.

121. Mechanism of Oxidative Amidation of Nitroalkanes with Oxygen and Amine Nucleophiles by Using Electrophilic Iodine.
J. Li, M. J. Lear, E. Kwon, Y. Hayashi,
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, 5538-5542.

122. $^{16}O/^{18}O$ Exchange of Aldehydes and Ketones caused by $H_2{}^{18}O$ in the Mechanistic Investigation of Organocatalyzed Michael, Mannich, and Aldol reactions.
Y. Hayashi, T. Mukaiyama, M. Benohoud, N. R Gupta, T. Ono, S. Toda,
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, 5868-5872.

123. The DFT Calculation with NBO Analysis of *E*/*Z* Enamines Derived from □-Alkoxyaldehyde with Pyrrolidine.
T. Mukaiyama, T. Uchimaru, Y. Hayashi,
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2016**, *89*, 455-459.

124. Sterically Demanding Oxidative Amidation of α-Substituted Malononitriles with Amines Using O_2.
J. Li, M. J. Lear, Y. Hayashi,
Angew. Chem. Int. Ed., **2016**, *55*, 9060-9064.

125. Asymmetric Aldol Reaction of Dichloroacetaldehyde Catalyzed by Diarylprolinol.
Y. Hayashi, D. Nakamura, Y. Yasui, K. Iwasaki, H. Chiba,
Adv. Synth. Catal., **2016**, *358*, 2345-2351.

126. Enantioselective Total Synthesis of RQN-18690A (18-Deoxyherboxidiene).
Y. Matsumoto, K. Hibino, M. Yonaga, H. Kakeya, Y. Hayashi,
Org. Lett., **2016**, *18*, 3382-3385.

127. Time Economical Total Synthesis of (−)-Oseltamivir.
Y. Hayashi, S. Ogasawara,
Org. Lett., **2016**, *18*, 3426-3429.

128. Asymmetric Diels–Alder Reaction of α-Substituted and β,β-Disubstituted α,β-Enals via Diarylprolinol Silyl Ether for the Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters.
Y. Hayashi, B. P. Bondzic, T. Yamazaki, Y. Gupta, S. Ogasawara, T. Taniguchi, K.

Monde,
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, 15874-15880.

129.Multistep Continuous–Flow Synthesis of (-)-Oseltamivir.
S. Ogasawara, Y. Hayashi,
Synthesis, **2016**, *49*, 424-428.

不斉の起源の解明・解析グループ

24 年度

130.Prediction of Soai Reaction Enantioselectivity Induced by Crystals of *N*-(2-Thienylcarbonyl)glycine.
D. J. Carter, A. L. Rohl, A. Shtukenberg, S. D. Bian, C.-H. Hu, L. Baylon, B. Kahr, H. Mineki, K. Abe, T. Kawasaki, K. Soai,
Cryst. Growth & Design, **2012**, *12*, 2138-2145.

131.Reversal in Enantioselectivity Induced by Achiral Alcohols in Asymmetric Autocatalysis in the Presence of a Chiral Diol as a Chiral Initiator.
T. Shibata, H. Tarumi, T. Kawasaki, K. Soai,
Tetrahedron: Asymmetry, **2012**, *23*, 1023-1027.

132.Asymmetric Autocatalysis Initiated by Achiral Nucleic Acid Base Adenine: Implications on the Origin of Homochirality of Biomolecules.
H. Mineki, T. Hanasaki, A. Matsumoto, T. Kawasaki, K. Soai,
Chem. Commun., **2012**, *28*, 10538-10540.

133.Observation of Different Molecular Alignments of [Ni(salphen)] Substituted by a Different Number of Octyl Groups at HOPG Surface.
Y. Tamaki, K. Tomono, Y. Hata, N. Saita, T. Yamamoto, K. Miyamura,
Bull.Chem. Soc. Jpn., **2012**, *85*, 592-598.

134.Observation of Adsorbed Schiff-Base Copper(II) Complexes Substituted with *N*-Alkyl Chains of Various Lengths by STM.
K. Urano, K. Tomono, K. Miyamura,
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2012**, *85*, 822-829.

135.A search for interstellar carbon chain alcohol HC_4OH in star-forming region L1527 and dark cloud TMC-1.
M. Araki, S. Takano, H. Yamabe, N. Koshikawa, K. Tsukiyama, A. Nakane, T. Okabayashi, A. Kunimatsu, N. Kuze,
Astrophys. J., **2012**, 744:163.

136.Oxidation processes of chromium dimer and trimer cations in an ion trap.
T. Ito, K. Egashira, K. Tsukiyama, A. Terasaki,
Chem. Phys. Lett. **2012**, *538*, 19-23.

137. Radio search for H_2CCC toward HD 183143 as a candidate for a diffuse interstellar band carrier.
M. Araki, S. Takano, H. Yamabe, K. Tsukiyama, N. Kuze,
Astrophys. J. Lett., **2012**, *753*, L11.

138. Effect of mid-infrared free-electron laser irradiation on refolding of amyloid-like fibrils of lysozyme into native form.
T. Kawasaki, T. Imai, J. Fujioka, and K. Tsukiyama,
The Protein Journal, **2012**, *31*, 710-716, DOI 10.1007/s10930-012-9452-3.

139. Metal-Ion Permeation in Congested Nanochannels: The Exposure Effect of Ag+ Ions on the Phosphorescent Properties of a Gold(I)–Pyrazolate Complex that is Confined in the Nanoscopic Channels of Mesoporous Silica.
H. O. Lintang, K. Kinbara, T. Yamashita, T. Aida,
Chemistry, an Asian Journal, **2012**, *7*, 2068-2072.

140. Sulfonated Polyaramide: Stir-induced chirality in its aqueous solution.
K. Okano, T. Yamashita,
Chem. Lett., **2012**, *41*, 750-752.

141. Electron Donor and Acceptor Spatial Distribution in Structured Bulk Heterojunction Photovoltaic Devices Induced by Periodic Photopolymerization.
S. Watanabe, Y. Fukuchi, M. Fukazawa, T. Sassa, M. Uchiyama, T. Yamashita, M. Matsumoto, T. Aoyama,
Langmuir, **2012**, *28*, 10305-10309.

142. Formation of Chiral Environment by a Mechanical Induced Vortex Flow.
K. Okano, T. Yamashita,
Chem. Phy. Chem. **2012**, *13*, 2263-2271.

143. Absolute Chirality of the gamma-Polymorph of Glycine: Correlation of the Absolute Structure with the Optical Rotation.
K. Ishikawa, M. Tanaka, T. Suzuki, A. Sekine, T. Kawasaki, K. Soai, M. Shiro, M. Lahav, T. Asahi,
Chem. Commun., **2012**, *48*, 6031-6033.

144. Asymmetric Autocatalysis Triggered by Oxygen Isotopically Chiral Glycerin.
A. Matsumoto, S. Oji, S. Takano, K. Tada, T. Kawasaki, K. Soai,
Org. Biomol. Chem .**2013**, 11, 2928-2931.

145. Fine structures in vibrational circular dichroism spectra of chiral molecules with rotatable hydroxyl groups and their application in the analysis of local intermolecular interactions
K. Konno, I. Shiina, H. Yui,
Journal of Molecular Structure, **2013,** *1035*, 260–266.

146. Observation of Dynamic Behavior of Self-Assembled N-icosyl Substituted Indigo by STM.
K. Urano, Y. Ohno, K. Tomono, K. Miyamura.

Bull. Chem. Soc. Jpn. **2013**, *86*, 159-165.

147. Odd-even Effect in the Surface Structure of Alkyloxy Substituted Anthraquinone on HOPG Observed by Scanning Tunneling Microscope.
Y. Tamaki, K. Muto, K. Miyamura,
Bull.Chem. Soc. Jpn., **2013**, *86*, 354-362.

25 年度

148. Enantioselective Synthesis Induced by the Helical Molecular Arrangement in the Chiral Crystal of Achiral Tris(2-hydroxyethyl)-1,3,5-benzenetricarboxylate in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
T. Kawasaki, M. Uchida, Y. Kaimori, T. Sasagawa, A. Matsumoto, K. Soai,
Chem. Lett., **2013**, *42*, 711-713. Doi:10.1246/cl.130185 [Editor's Choice]

149. Asymmetric Autocatalysis Induced by Cinnabar: Observation of the Enantioselective Adsorption of a 5-Pyrimidyl Alkanol on the Crystal Surface.
H. Shindo, Y. Shirota, K. Niki, T. Kawasaki, K. Suzuki, Y. Araki, A. Matsumoto, K. Soai,
Angew. Chem. Int. Ed., **2013**, *52*, 9135-9138. Doi:10.1002/anie.201304284 [Hot Paper]

150. Enantiodivergent Formation of a Chiral Cytosine Crystal by Removal of Crystal Water from an Achiral Monohydrate Crystal under Reduced Pressure.
H. Mineki, Y. Kaimori, T. Kawasaki, A. Matsumoto, K. Soai,
Tetrahedron: Asymmetry, **2013**, *24*, 1365-1367.

151. Construction of energy transfer pathways self-assembled from DNA-templated stacks of anthracene,
Rika Iwaura, Hiroharu Yui, Yuu Someya, Mayumi Ohnishi-Kameyama
J. Photochem. Photobiol. B, **2014**, *130*, 199–204.

152. Revised conformational assignments and conformational evolution of tyrosine by laser desorption supersonic jet laser spectroscopy.
Y. Shimozono, K. Yamada, S. Ishiuchi, K. Tsukiyama, M. Fujii
Phys. Chem. Chem. Phys., **2013**, *15*, 5163-5175.

153. Laser induced amplified spontaneous emission from the $f\,0_g^+(^3P_0)$ ion-pair state of I_2.
S. Hoshino, M. Araki, H. Furukawa, S. C. Ross, K. Tsukiyama,
J. Chem. Phys., **2013**, *138*, 104316-1-6, DOI:10.1063/1.4794159

154. Far infrared stimulated emission from the *ns* and *nf* Rydberg states of NO.
H. Furukawa, M. Araki, H. Umeki, K. Tsukiyama,
J. Chem. Phys.,**2013**, *138*, 244311-1-5, DOI:10:1063/1.4809739

155. Phenylboronic Acid- Installed Polymeric Micelles for Targeting Sialylated Epitopes

in Solid State Tumors.
S. Deshayes, H. Cabral, T. Ishii, Y. Miura, S. Kobayashi, T. Yamashita, A. Matsumoto, Y. Miyahara, N. Nishiyama, K. Kataoka,
J. Am. Chem. Soc., **2013**, *135*, 15501–15507.

156. Polymerization Mechanism for Radiation-Induced Grafting of Polystyrene into Alicyclic Polyimide films for Preparation of Polymer Electrolyte Membrance.
J. Park, K. Enomoto, T. Yamashita, Y. Takagi, K. Todaka, Y, Maekawa,
J. Membrance Sci.,**2013**, *438*, 1-7.

157. Effect of Temperature on the Surface Relief Grating Formation Caused by Rotation of Light-Driven Molecular Motor.
S. Ogino, M. Kawamoto, K. Okano, T. Yamashita,
J. Photopolym. Sci. Tech., **2013**, *26*, 563-566.

158. Efficient Persistent Room Temperature Phosphorescence in Organic Amorphous Materials under Ambient Condition.
S. Hirata, K. Totani, J. Zhang, T. Yamashita, Kaji, S. R. Marder, T. Watanabe, C. Adachi,
Adv. Func. Mater., **2013**, *23*, 1-12.

159. Asymmetric Autocatalysis Initiated by Finite Single-Wall Carbon Nanotube Molecules with Helical Chirality.
S. Hitosugi, A. Matsumoto, Y. Kaimori, R. Iizuka, K. Soai, H. Isobe,
Org. Lett., **2014**, *16*, 645-647. DOI: 10.1021/ol403384q.

160. Emission spectra of 1,2,3-butatriene cation $H_2CCCH_2^+$ by hollow-cathode glow discharge and extended negative glow discharge.
M. Araki, S. Uchida, Y. Matsushita, K. Tsukiyama,
J. Mol. Spectrosc.. **2014**, *297*, 51-57, DOI:10.1016/j.jms.2014.01.009

161. Far-infrared amplified spontaneous emission and collisional energy transfer between the $E\ 0_g^+$ ($^3P_2$) and $D\ 0_u^+$ ($^3P_2$) ion-pair states of I_2.
S. Hoshino, M. Araki, K. Tsukiyama,
J. Chem. Phys., **2014**, *140*, 104309-1-7, DOI:10:1063/1.4867895

26 年度

162. Self-Replication and Amplification of Enantiomeric Excess of Chiral Multifunctionalized Large Molecules by Asymmetric Autocatalysis.
T. Kawasaki, M. Nakaoda, Y. Takahashi, Y. Kanto, N. Kuruhara, K. Hosoi, I. Sato, A. Matsumoto, K. Soai,
Angew. Chem. Int. Ed., **2014**, *53*, 11199-11202, DOI: 10.1002/anie.201405441

163. Dehydration-induced Initial Conformational Change of Hydrated Proteins Detected by the Changes in Vibrational Circular Dichroism Activity.
T. Morisaku, S. Arai, H. Yui

Analytical Science **2014**, *30*, 961-969.

164.不凍糖タンパク質によって成長抑制された新しい氷結晶形態
森作俊紀、北澤卓也、鈴木光、由井宏治
高分子論文集 2014, *71*, 554-561.

165.Crystallization of Confined Water Pools with Radii Greater Than 1 nm in AOT Reverse Micelles.
A. Suzuki, H.Yui,
Langmuir, **2014**, *30*, 7274–7282.

166.Far infrared amplified emission from the $v = 1$ autoionizing Rydberg states of NO.
M. Araki, K. Abe, H. Furukawa, K. Tsukiyama,
Chem. Phys. Lett., **2014**, *601*, 181-185, DOI:10.1016/j.cplett.2014.03.070.

167.Mid-infrared free-electron laser tuned to the amide I band for converting insoluble amyloid-like protein fibrils into the soluble monomeric form.
T. Kawasaki, J. Fujioka, T. Imai, K. Torigoe, K. Tsukiyama,
Lasers Med. Sci., **2014,** *29*, 1701-1707. DOI:10.1007/s10103-014-1577-5.

168.Synchrotron-infrared microscopy analysis of amyloid fibrils irradiated by mid-infrared free-electron laser
T. Kawasaki, T. Yaji, T. Imai, T. Ohta, K. Tsukiyama,
Am. J. Anal. Chem., **2014**, *5*, 384-394. DOI:10.1007/s10930-012-9452-3.

169.Laboratory optical spectroscopy of thiophenoxy radical and its profile simulation as a diffuse interstellar band based on rotational distribution by radiation and collisions.
M. Araki, K. Niwayama, K. Tsukiyama,
The Astronomical Journal, **2014***,* 148**:**87.

170.Large reverse saturable absorption under weak continuous incoherent light.
S. Hirata1, K.Totani, T. Yamashita, C. Adachi, M. Vacha,
Nature Mate,r **2014***,* . **13**, 938-946.

171.Highly Elastic Liquid Crystals with a Sub-nanonewton Bending Elastic Constant Mediated by the Resident Molecular Assemblies.
S. Aya, H. Obara, D. Pociecha, F. Araoka, K. Okano, K. Ishikawa, E. Gorecka, T. Yamashita,, H. Takezoe,
Advanced Materials, **2014**, *26*, 1918–1922, DOI: 10.1002/adma.201304171.

172.In Situ KPFM Imaging of Local Photovoltaic Characteristics of Structured Organic Photovoltaic Devices.
S. Watanabe , Y. Fukuchi, M. Fukasawa, T. Sassa, A. Kimoto, Y. Tajima, M. Uchiyama, T. Yamashita, M. Matsumoto, T. Aoyama,
ACS Appl. Mater. Interfaces, **2014**, 6, 1481–1487, DOI: 10.1021/am4038992

173.Emission spectra of 1,2,3-butatriene cation $H_2CCCH_2^+$ by hollow-cathode glow discharge and extended negative glow discharge.

M. Araki, S. Uchida, Y. Matsushita, K. Tsukiyama,
J. Mol. Spectrosc. **2014**, *297*, 51-57.

174. Thermally activated polymorphic transition from 1D ribbon to 2D carpet: squaric acid on Au(111).
K. Ueji, J. Jung, J. Oh, K. Miyamura Y. Kim,
Chem. Commun., **2014**, *50*, 11230-11233.

175. Effects of alkyl chain substitution on the crystal structure of benzothiazole-derived squarylium dyes.
K. Ueji, S. Ichimura, Y. Tamaki, K. Miyamura,
Crrystengcom, **2014**, *16* 10139 – 10147.

176. Five types of odd-even effect and crystal structure changes brought about by ω-phenylalkyl group in [Ni(dmit)2] complex salts.
M. Saeki, K. Dai, S. Ichimura, Y. Tamaki, K. Tomonob, K. Miyamura,
Dalton Trans.,**2014**, *43*, 17067 – 17074.

177. Micrometer-Size Vesicle Formation Triggered by UV Light.
T. Shima, T. Muraoka, T. Hamada, M. Morita, M. Takagi, H. Fukuoka, Y. Inoue, T. Sagawa, A. Ishijima, Y. Omata, T. Yamashita, K. Kinbara,
Langmuir, **2014**, 30. 7289–7295, DOI: 10.1021/la5008022.

178. Photo-induced Emission Switching of a Pyrene-containing-Molecular Motor.
Y. Omata, T. Yamashita
J. Photopolym. Sci. Tech., **2014**, *27*, 263-264, DOI: 10.2494/photopolymer.27.263.

179. Photo-induced Chiral Switching of a Stilbene-Binaphthyl Supramolecular System.
T. Tose, T. Yamashita,
J. Photopolym. Sci. Tech. **2014**, *27*, 265-267, DOI: 10.2494/photopolymer.27.265.

180. Photo Mechanical Effect of a Gel by Sensitized Photochromic Reaction.
S. Sakamoto, T. Yamashita,
J. Photopolym. Sci. Tech., **2014**, *27*, 269-271, DOI: 10.2494/photopolymer.27.269.

181. Odd-Even Effect Observed in [Ni(dmit)2] Complex Salts of Quaternary Ammonium Cation with Both Benzyl Groups and ω-Phenylalkyl Groups.
M. Saeki, K. Dai, S. Ichimura, Y. Tamaki, K. Tomono, K. Miyamura,
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2015**, *88*, 358-365.

182. Photoresponsive stripe patterns in achiral azobenzene liquid crystals.
K. Okano, S. Aya, F. Araoka, H. Obara, S. Sato, T. Yamashita, H. Takezoe, K. Asakura,
Chem Phys Chem., **2015**, *16*, 95-98, DOI: 10.1002/cphc.201402578.

183. Spectroscopic study of the melting and reconstruction of sodium bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate (AOT) reverse micelles from their frozen states.
A. Suzuki, H. Yui,
Journal of Colloid and Interface Science **2015***, 443*, 188–196.

184.有機分子集合体を用いた極性・荷電ナノ空間の創出と内部水の新規な構造・物性の発現
由井宏治、鈴木光、森作俊紀
BUNSEKIKAGAKU 2015*, 64*, 273-282.

185.Asymmetric Autocatalysis Triggered by Chiral Crystal of Achiral Ethylenediamine Sulfate.
A. Matsumoto, T. Ide, Y. Kaimori, S. Fujiwara, K. Soai,
Chem. Lett. **2015**, *44*, 688-690.

27 年度

186.Crystal structure of isopropylzinc alkoxide of pyrimidyl alkanol: Mechanistic insights for asymmetric autocatalysis with amplification of enantiomeric excess.
A. Matsumoto, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai,
Angew. Chem. Int. Ed., **2015**, *54*, 15218–15221.

187.Helical mesoporous silica as an inorganic heterogeneous chiral trigger for asymmetric autocatalysis with amplification of enantiomeric excess.
T. Kawasaki, Y. Araki, K. Hatase, K. Suzuki, A. Matsumoto, T. Yokoi, Y. Kubota, T. Tatsumi, K. Soai,
Chem. Commun., **2015**, *51*, 8742–8744. (Front Cover)

188.Asymmetric Induction by Retgersite, Nickel Sulfate Hexahydrate, in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, H. Ozawa, A. Inumaru, K. Soai,
New J. Chem., **2015**, *39*, 6742-6745.

189.(＊12)Absolute Structure Determination of Chiral Crystals Consisting of Achiral Benzophenone with Single Crystal X-ray Diffraction and Its Correlation with Solid-State Circular Dichroism.
A. Matsumoto, S. Tsuchiya, Y. Hagiwara, K. Ishikawa, H. Koshima, T. Asahi, K. Soai,
Chem. Lett., **2016**, *45*, 526-528. (Editor's Choice)

190.Nanosecond time-resolved microscopic spectroscopy for diagnostics of an atmospheric-pressure discharge plasma formed in aqueous solution.
M. Banno, K. Kanno, Y. Someya, H. Yui,
Japanese Journal of Applied Physics **2015**, *54*, 066101.

191.Structural Transition of Bombyx mori Liquid Silk Studied with Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy.
T. Morisaku, S. Arai, K. Konno, Y. Suzuki, T. Asakura, H. Yui,
Analytical Sciences **2015***, 31*, 763–768.

192.振動円二色性分光法によるI型コラーゲン繊維の熱変性に伴う構造転移の追跡
森作俊紀、曽原佑介、由井宏治
高分子論文集 2015, *72*, 746–751.

193. Development of direct gas injection system to atmospheric-pressure in-solution discharge plasma for plasma degradation and material syntheses.
M. Banno, K. Kanno, H. Yui,
RSC Advances, **2016**, *6*, 16030-16036.

194. Multi-step Thermochromism Due to Cold Crystallization and Solid-Solid Transition in Alkyl Derivative of Diketo-pyrrolo-pyrrole Pigment.
A. Honda, Y. Takahashi, Y. Tamaki, K. Miyamura,
Chem. Lett. **2016**, *45*, 211-213.

195. The Effects of Noncovalent Interactions on Surface Structures Formed by Diketopyrrolopyrrole Pigment and Its Alkyl-Derivatives on HOPG Substrate

A. Honda, Y. Tamaki, K. Tomono, K. Miyamura,
Bull. Chem. Soc. Jpn.,**2015**, *88*, 969-975.

196. The fluorescence lifetimes of the *gerade* states of HD near the second dissociation limit.
K. Tsukiyama, Y. Ogi,
J. Mol. Spectrosc., **2015**, *312*, 87-89.

197. Laboratory optical spectroscopy of the phenoxy radical as a candidate of diffuse interstellar bands.
M. Araki, Y. Matsushita, K. Tsukiyama,
Astronomical Journal, **2015**, *150*:113.

198. Application of mid-infrared free electron laser tuned to amide bands for dissociation of aggregate structure of protein.
T. Kawasaki, T. Yaji, T. Ohta, K. Tsukiyama,
J. Synch. Radiation, **2016**, *23*, 152-157.

199. Infrared radiative decay dynamics from the γ 1_u ($^3P_2$), H 1_u ($^3P_1$), and 1_u ($^1D_2$) ion-pair states of I_2 observed by a perturbation facilitated optical-optical double resonance technique.
S. Hoshino, M. Araki, Y. Nakano, T. Ishiwata, K. Tsukiyama,
J. Chem. Phys., **2016**, *144*, 34302-34310.

200. Interfacial effects on the crystallization and surface properties of poly(l-lactic acid) ultrathin films.
A. Udagawa, T. Fujie, Y. Kawamoto, A. Saito, S. Takeoka, T. Asahi,
Polymer Journal, **2016**, *48*, 157-161, doi: 10.1038/pj.2015.95.

201. Model of complex chiral drug metabolic systems and numerical simulation of the remaining chirality toward analysis of dynamical pharmacological activity.
Y. Ogino, T. Asahi,
J. Theo. Biol. **2015**, *373*, 117-131.

202.(＊13)Spontaneous formation and amplification of an enantioenriched α-amino nitrile: a chiral precursor for Strecker amino acid synthesis.
T. Kawasaki, N. Takamatsu, S. Aiba, Y. Tokunaga,
Chem. Commun., **2015**, *51,* 14377–14380.

28 年度

203.Elucidation of the Structures of Asymmetric Autocatalyst Based on X-Ray Crystallography.
A. Matsumoto, S. Fujiwara, T. Abe, A. Hara, T. Tobita, T. Sasagawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **2016**, *89*, 1170-1177. (Selected Paper)

204.Determination of the Absolute Structure of the Chiral Crystal Consisting of Achiral Dibutylhydroxytoluene and Asymmetric AutocatalysisTriggered by This ChiralCrystal.
A. Matsumoto, S. Takeda, S. Harada, K. Soai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27, 943-946.

205.Asymmetric Induction by Nitrogen $^{14}N/^{15}N$ Isotopomer in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, H. Ozaki, S. Harada, K. Tada, T. Ayugase, H. Ozawa, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2016**, 55, 15246-15249 (VIP paper). Front cover.

206.Can the Analyte-Triggered Asymmetric Autocatalytic Soai Reaction Serve as a Universal Analytical Tool for Measuring Enantiopurity and Assigning Absolute Configuration?
C. J. Welch, K. Zawatzky, A. A. Makarov, S. Fujiwara, A. Matsumoto, K. Soai, *Org. Biomol. Chem*., **2017**, *15*, 96-101. Front cover.

207.Point-to-Point Ultra-Remote Asymmetric Control with Flexible Linker.
T. Kawasaki, Y. Ishikawa, Y. Minato, T. Otsuka, S. Yonekubo, I. Sato, T. Shibata, A. Matsumoto, K. Soai, *Chem. - A Eur. J.*, **2017**, *23*, 282-285.

208.Achiral Inorganic Gypsum Acts as an Origin of Chirality through Its Enaniotopic Surface in Conjunction with Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, Y. Kaimori, M. Uchida, H. Omori, T. Kawasaki, K. Soai, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2017**, *56*, 545-548.

209.Unusual Reversal of Enantioselectivity in the Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol Triggered by Chiral Aromatic Alkanols and Amines.
A. Matsumoto, S. Fujiwara, Y. Hiyoshi, K. Zawatzky, A. A. Makarov, C. J. Welch, K. Soai, *Org. Biomol. Chem*., **2017**, *15,* 555-558. Highlighted in Chenistry World.

210.Reversal of the Sense of Enantioselectivity between 1- and 2-Aza[6]helicenes Used as Chiral Inducers of Asymmetric Autocatalysis.
A. Matsumoto, K. Yonemitsu, H. Ozaki, J. Míšek, I. Starý, I. G. Stará, K. Soai, *Org. Biomol. Chem*., **2017**, *15*, 1321-1324.

211. Structural Discrimination between Aβ(1–40) and Aβ(1–42) Peptides in Films with Vibrational Circular Dichroism Spectroscopy
T. Morisaku, H. Yui,
Analytical Sciences, **2017**, *33*, 79–82.

212. Surface Structures Formed by Copper(II) Complex of Alkyl-Derivatized Indigo.
A. Honda, K. Noda, Y. Tamaki, K. Miyamura,
Materials, **2016**, *9*, 837-845, DOI:10.3390/ma9100837.

213. Isomerization and dissociation of 2,3-dihydrofuran (2,3-DHF) induced by infrared free electron laser.
M. Matsubara, F. Osada, M. Nakajima, T. Imai, K. Nishimura, T. Oyama, K. Tsukiyama,
J. Photochem. Photobiol. A, **2016**, ***322***, 53-59.

214. Collision induced state-to-state energy transfer dynamics between the 2_u ($^1D_2$) and 2_g ($^1D_2$) ion-pair states of I_2.
S. Hoshino, Y. Nakano, M. Araki, T. Ishiwata, K. Tsukiyama,
Phys. Chem. Chem. Phys., **2016**, ***18***, 14292-14298.

215. Infrared amplified spontaneous emission from the 0_g^+ ($^3P_0$) and 0_g^+ ($^1D_2$) ion-pair states of molecular bromine.
S. Hoshino, M. Araki, T. Ishiwata, K. Tsukiyama,
Phys. Chem. Chem. Phys., 2016**,** ***18***, 19464-19471.

216. Picosecond pulsed infrared laser tuned to amide I band dissociates polyglutamine fibrils in cells.
T. Kawasaki, G. Ohori, T. Chiba, K. Tsukiyama, K. Nakamura,
Lasers Med. Sci., **2016**, ***31***,1425-1431.

217. The precise determination of the ^{13}C isotopic ratio of HC_3N in the low-mass star forming region L1527.
M. Araki, S. Takano, N. Sakai, S. Yamamoto, N. Kuze, K. Tsukiyama,
Astrophys. J., **2016**, 833: 291.

218. Asymmetric Strecker Reaction Arising from the Molecular Orientation of an Achiral Imine at the Single-Crystal Face: Enantioenriched L- and D-Amino Acids. S. Miyagawa, K. Yoshimura, Y. Yamazaki, N. Takamatsu, T. Kuraishi, S. Aiba, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, *Angew. Chem.* doi: 10.1002/ange.201611128; *Angew. Chem. Int. Ed*. **2017**, *56*, 1055-1058.