

# アクティビティレポート 2007

早稲田大学 先進理工学部

化学・生命化学科

## 学科構成員

### ● 物理化学部門

#### 構造化学研究室

教授 伊藤 紘一

#### 分光化学研究室

教授 古川 行夫

客員講師（専任扱い） 細井 宜伸

助手 梶山 卓郎

#### 電子状態理論研究室

教授 中井 浩巳

助教 今村 穰

助手 菊池 那明

日本学術振興会特別研究員(PD) 小林 正人

日本学術振興会特別研究員(DC) 赤間 知子

### ● 有機化学部門

#### 化学合成法研究室

教授 中田 雅久

助手 宇津木 雅之

助手 渡邊 秀昭

助手 野口 直義

#### 機能有機化学研究室

教授 鹿又 宣弘

#### 反応有機化学研究室

教授 柴田 高範

助教 遠藤 恆平

● 無機・分析化学部門

無機反応化学研究室

教授

石原 浩二

錯体化学研究室

教授

山口 正

● 生命化学部門

生物分子化学研究室

教授

小出 隆規

ケミカルバイオロジー研究室

准教授

中尾 洋一

先端システム医生物工学研究室

特任教授

浅野 茂隆

## 研究レビュー

### (1) 赤外反射(IRA)スペクトル測定と DFT 計算によるニトロメタン(NME)の銅および銀単結晶表面における吸着構造の研究

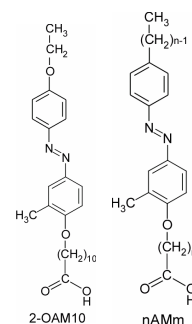
超高真空条件下 80K での NME の Cu(111), Cu(110), Ag(111)および Ag(110)表面における吸着構造を赤外反射(IRA)スペクトル測定結果をもとに検討し、各単結晶表面で吸着種が NO<sub>2</sub>基の1つの酸素原子を表面金属原子に配位し、基板表面に対して分子面は垂直、かつ酸素原子を結ぶ線は表面法線にほぼ垂直(配向角  $\approx 0^\circ$ ) に吸着していることを明らかにした。さらに、配向角、吸着サイトなどの詳しい情報を得るために NME/Cu(110)と NME/Cu(111)について銅原子を 19-32 個含むクラスターモデルについて B3LYP 汎関数を用いた DFT 計算により (C、N、O、H 原子には 6-311++G\*\*基底を、Cu 原子には Hay と Wadt による有効コアポテンシャル基底 (LANL2MB) を採用した。) スペクトルシミュレーションを試みた。その結果、 $\nu_{as}(\text{NO}_2)$  と  $\nu_s(\text{NO}_2)$  バンドの波数と相対強度を計算結果と比較することによって吸着構造の詳細を明らかにすることが出来た。主な結論は以下の通りである。(i) NME/Cu(110)では、酸素原子は on-top サイトに配位し、配向角は約 7.8°である。(ii) NME/Cu(111)では、酸素原子は bridge サイト配位状態をとり、配向角は約 2°である。(iii) 両基板において酸素原子の配位結合形成に加えてメチル基の水素原子と銅原子の相互作用が吸着構造の安定化にかなりの寄与をしている。

### (2) 和周波発生(SFG)分光法によるアゾベンゼン側鎖を含む高分子と液晶分子の混合水表面単分子膜の構造解析

アゾベンゼン側鎖を有するポリビニルアルコール誘導体と液晶分子、4'-pentyl-4-cyanobiphenyl(5CB)、の混合水表面単分子膜の混合比 (5CB / azo 基) を変化させて  $\pi/A$  等温線測定と SFG スペクトル膜圧依存性測定を行い、5CB とアゾベンゼン基との相互作用について調べた。主な結果は以下の通りである。(i) アゾベンゼン基がトランス体をなす場合には、混合比が 2 までは均質な膜を形成し、2 以上では均質膜と 5CB のみからなる膜に相分離する。(ii) 均質膜において 5CB は対称中心をもつ 2 量体として存在する。2 量体はアゾベンゼン基を含む側鎖と (1:1) 会合体を形成する。(iii) アゾベンゼン基がシス体をなす場合には、混合比によらず混合単分子膜は、アゾベンゼン側鎖のみからなる膜と 5CB からなる膜に相分離して存在する。

### (3) SFG 分光法によるアゾベンゼン基を含む長鎖脂肪酸誘導体水表面単分子膜の構造解析

(2) の結果から、SFG 分光法が、アゾベンゼン基と周辺の官能基の構造を明らかにするのに有効であることが明らかにされた。この点をより確実なものとするために、左記の構造を持つアゾベンゼン基を含む長鎖脂肪酸誘導体 (nAMm については、(n,m) = (8,3), (8,5), (10,3)) の水表面単分子膜の SFG スペクトルの表面圧依存性の測定と DFT 計算によるスペクトル解析を進めた。その結果、アルキル鎖の配向、それがアゾベンゼン基の配向を如何に規定するかについていくつかの重要な情報を得た。



## 論文と著書

### \* 原著論文

1. “Sum frequency generation spectroscopic studies on phase transitions of phospholipid monolayers containing poly(ethylene oxide) lipids at the air-water interface.”,  
C.Ohe, Y.Goto, M.Noi, M.Arai, H.Kamijo and K.Itoh,  
*J. Phys. Chem. B* **111**, 1693-1700 (2007).
2. “Infrared reflection absorption spectroscopic study of the adsorption structures of dimethyl ether and methyl ethyl ether on Cu(111) and Ag(111)”  
T.Kasahara and K.Itoh,  
*Surface Sci.* **601**, 1054-1063 (2007).
3. “Sum frequency generation spectroscopic study of the condensation effect of cholesterol on a lipid monolayer.”  
C.Ohe, T.sasaki, M.Noi, Y.Goto and K.Itoh,  
*Anal. Bioanal. Chem.* **388**, 73-79 (2007).
4. “Laser control of the structure of a photosensitive substrate for enzymatic reaction.”  
N.N.Brandt, O.O.Brovko, A.Yu.Chikishev, K.Itoh, S.I.Lebedenko, V.I.Polshakov and I.K.Sakodynskaya,  
*Rubrrrika Rubrika* **17**, 1-4 (2007).

研究レビュー

(1) N,N'-dioctyl-3,4,9,10-perylene tetracarboxylic diimine を用いた高性能 n チャンネル有機電界効果トランジスタ

SiO<sub>2</sub> 層を作製した n<sup>+</sup>-Si 基板上に、真空蒸着法により N,N'-dioctyl-3,4,9,10-perylene tetracarboxylic diimine (PTCDI-C<sub>8</sub>) 薄膜を形成し、n チャンネル電界効果トランジスタを作製し、真空中で電圧・電流特性を測定した。HMDS や OTES で SiO<sub>2</sub> 表面を処理して疎水的にすると、電子の移動度とオン・オフ比が向上し、閾値電圧が減少した。OTES 処理を行うと、電子移動度は  $4.6 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{Vs}$ 、オン・オフ比は  $10^7$ 、閾値電圧は 21 V であった。有機半導体の電子移動度として、高い値が得られた。

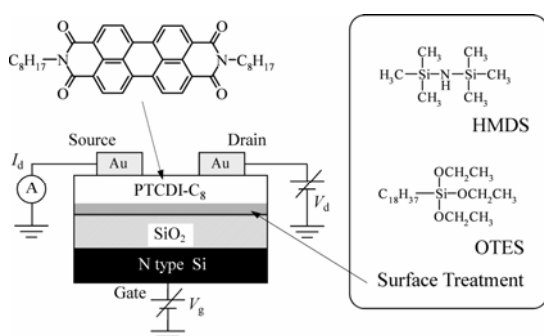


図 1. PTCDI-C<sub>8</sub> を材料とした電界効果トランジスタ。

1. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **462**, 37 (2007).

(2) N,N'-bis(4-trifluoromethylbenzyl)perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic diimine を材料とした大気中で安定な n チャンネル有機電界効果トランジスタ

SiO<sub>2</sub>/n<sup>+</sup>-Si 基板上に真空蒸着法により N,N'-bis(trifluoromethyl)-perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic diimine (PTCDI-TFB) 薄膜を形成し、n チャンネル有機電界効果トランジスタを作製し、真空中と大気中で電圧・電流特性を測定した。HMDS

処理した基板に 95 ° で蒸着した場合に、大気中で、最高の移動度  $4.1 \times 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{Vs}$  が得られた。大気中で安定に動作する要因は、PTCDI-TFB の高い電子親和力 4.8 eV と考えられる。

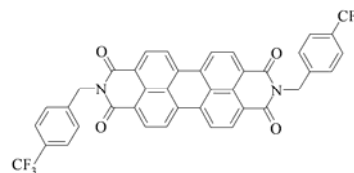


図 2. PTCDI-TFB の化学構造。

2. *Chem. Phys. Lett.*, **436**, 139 (2007).

(3) 10,12-pentacosadiynoic acid から作製したポリジアセチレンのラングミュア・プロジェクトとラングミュア・シェーファーフィルムのラマンスペクトル

10,12-pentacosadiynoic acid のカドミウム塩から LB 膜と LS 膜を作製し、光重合によりポリジアセチレン青膜を作製した。LS 膜と LB 膜のラマンスペクトルで、C≡C 伸縮振動がそれぞれ 2068 と 2079 cm<sup>-1</sup> に観測され、高分子鎖のパッキングの違いに起因すると考えられる。1332-1182 cm<sup>-1</sup> 領域に側鎖 CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-基の CH<sub>2</sub> 縦揺れ振動のプログレッションが観測され、アルキル基は全トランス形をとっていることがわかった。

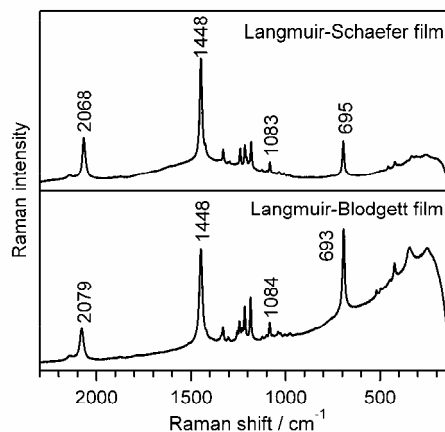


図 3. ラマンスペクトル (633 nm 励起)。

3. *Chem. Phys. Lett.*, **444**, 328 (2007).

## 論文など

### ● 原著論文

1. "High Performance N-Channel Organic Field-Effect Transistors Based on N,N'-Dioctyl-3,4,9,10-Perylene Tetracarboxylic Diimine"  
Y. Hosoi and Y. Furukawa  
*Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **462**(1), 37–43 (2007).
2. "Air-Stable n-Channel Organic Field-Effect Transistors Based on N,N'-Bis(4-trifluoromethylbenzyl)perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic Diimide"  
Y. Hosoi, (D. Tsunami), (H. Ishii), and Y. Furukawa  
*Chem. Phys. Lett.*, **436**(1–3), 139–143 (2007).
3. "Raman Spectra of Langmuir–Blodgett and Langmuir–Schaefer Films of Polydiacetylene Prepared from 10,12-Pentacosadiynoic Acid"  
K. Seto, Y. Hosoi, and Y. Furukawa  
*Chem. Phys. Lett.*, **444**(4–6), 328–332 (2007).
4. "Relationship between Film Structure and Electric Performance of Organic Field-Effect Transistors Based on Perylene Tetracarboxylic Diimine Derivatives"  
Y. Hosoi and Y. Furukawa  
*Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **471**(1), 189–194 (2007).
5. "Kinetically Stabilized 1,1'-Bis(*E*)-diphosphenyl]ferrocenes: Syntheses, Structures, Properties, and Reactivity  
(N. Nagahora), (T. Sasamori), Y. Watanabe, Y. Furukawa, and (N. Tokikoh)  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80**(10), 1884–1900 (2007).

### ● 単行本

1. "Vibrational Spectroscopy of Conducting Polymers: Fundamentals and Applications"  
Y. Furukawa  
*Vibrational Spectroscopy of Polymers: Principles and Practice*, N.J. Everall, J.M. Chalmers and P.R. Griffiths eds., John, Wiley & Sons, Chichester, pp. 537–556 (2007).
2. 「赤外・ラマン分光の有機電子デバイスへの応用」  
古川行夫  
先端材料開発における振動分光分析法の応用，西岡利勝，錦田晃一，尾崎幸洋編，第5章第1節，シーエムシー出版，東京，pp. 184–195 (2007).
3. 「赤外分光法を用いたキャリア（構造・密度）の測定方法と評価」  
古川行夫  
最新導電性高分子全集–高導電率化/経時変化/汎用有機溶媒への溶解性向上–，第5章第1節，技術情報協会，東京，pp. 149–159 (2007).

### ● 招待・依頼講演

1. 「有機 EL・有機 TFT における導電性高分子材料の基礎と特性」  
情報機構セミナー，東京都産業貿易センター（東京），2007 年 1 月 29 日．
2. 「ラマン分光の応用：基礎科学」  
日本分光学会第 43 回夏期セミナー「ラマン分光法」，幕張メッセ国際会議場（幕張），2007 年 8 月 31 日．
3. 「研究開発と IR 分光」  
第 10 回湘南ハイテクセミナー 研究開発と分析技術 ，KU ポートスクウェア（横浜），2007 年 12 月 4 日．

● 受賞

1. 日本化学会 BCSJ 賞，渡辺恭彰，古川行夫，2007 年 10 月．

● 競争的資金

1. 文部科学省科学研究費補助金 萌芽研究「振動シュタルク効果の新しい測定法と解析法の開発」(代表)
2. 文部科学省科学研究費補助金 学術創成研究「高周期典型元素不飽和化合物の化学：新規物性・機能の探求」(分担)
3. グローバル COE「実践的的化学知」教育研究拠点 (分担)
4. ハイテクリサーチセンター「分子設計による機能性新素材の開発」(分担)



## 研究レビュー

(1) 分割統治法に基づく  $O(N)$  計算法の開発

本研究では、DFT 計算に対する  $O(N)$  法である分割統治(DC)法を Hartree-Fock(HF)法へ拡張し、非局在電子系であるポリエン鎖に適用することにより、その精度と有用性を検証した[14,21]。さらに、DC-HF 法で得られた局所系の波動関数を用いて 2 次摂動(MP2)エネルギーを計算する手法、DC-MP2 法を開発し、 $O(N)$ を達成した[13]。

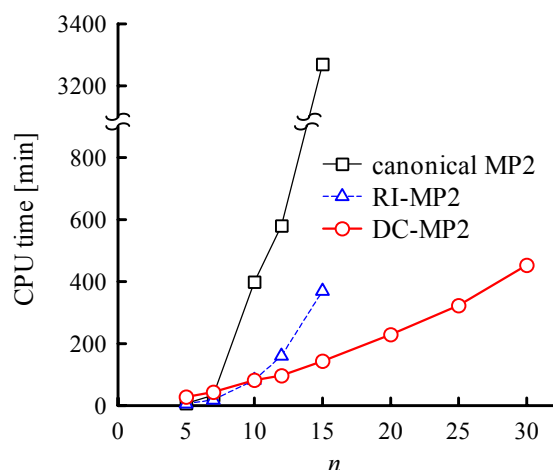


Fig. 1. Size dependency of CPU (Xeon/2.8 GHz) time for the calculation of glycine peptide using canonical MP2, RI-MP2, and DC-MP2 calculation with 6-31G basis set.

## (2) エネルギー密度解析の発展

これまで当研究室では、第一原理計算に対する新たな解析手法としてエネルギー密度解析(EDA)を提案し、さまざまな応用及び理論的発展を行ってきた。本年は、周期境界条件(PBC)計算に対応するように理論的な拡張を行い[8]、それを種々の材料設計に応用した[18,19,22]。また、結合エネルギーを見積る Bond-EDA を Diels-Alder 反応[10]や 10-S-3 超原子価化合物[17]に応用した。空間分割関数を用いた分割法、Grid-EDA を新たに開発し、基底関数依存性を小さくすることにも成功した[3]。

## (3) 水クラスターイオンの冷却過程に関する AIMD シミュレーション

本研究[7]では、水クラスターダイマーイオン  $H^+(H_2O)_2$  の生成過程および  $N_2$  との衝突過程を非経験的分子動力学(AIMD)シミュレーションにより検討した。さらに、当研究室で開発したエネルギー移動スペクトログラム(ETS)を用いて、衝突によるエネルギー移動と振動状態の変化を検討した。図 2(a)から  $N_2$  衝突により  $H^+(H_2O)_2$  が冷えたことがわかる。また(b)の ETS において  $N_2$  衝突の瞬間から  $3000\text{ cm}^{-1}$  付近に大きくピークが現れ、この振動モードが冷却に関与することが明らかとなった。

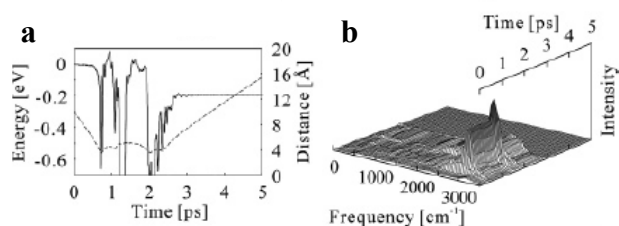


Fig. 2 (a) time changes of the distance between  $H^+(H_2O)_2$  and  $N_2$  (broken line) and the energy in  $H^+(H_2O)_2$  (solid line); (b) the ETS.

## (4) 光化学治療における単官能性ソラレン化合物の理論設計

ソラレン化合物は乾癬などの皮膚病に対する光治療薬として用いられている。ソラレン化合物は DNA と 2 段階の環化付加反応を起すが、光治療薬としては 2 段階目の付加反応を起こさない単官能性ソラレンが望ましい。本理論的研究[12]では、3 重項励起状態における 8-メトキシソラレンは、他のソラレン類とは異なり 2 段階目の反応が進行しにくい開環構造のみが安定に存在することを明らかにした。さらに、8-メトキシソラレンのメトキシ基を数種類の置換基に置換して比較した結果から、8 位に電子供与性の置換基を付加することで励起状態での開環構造が誘導できることを理論的に予測した。

## 論文と著書

### ● 原著論文

1. “Analysis of self-interaction correction for describing core excited states”,  
Y. Imamura, H. Nakai,  
*Int. J. Quant. Chem.*, **107** (1), 23-29 (2007).
2. “Hybrid treatment combining the translation- and rotation-free nuclear orbital plus molecular orbital theory with generator coordinate method: TRF-NOMO/GCM”,  
K. Sodeyama, H. Nishizawa, M. Hoshino, M. Kobayashi, H. Nakai,  
*Chem. Phys. Lett.*, **433** (4-6), 409-415 (2007).
3. “Grid-based energy density analysis: implementation and assessment”,  
Y. Imamura, A. Takahashi, H. Nakai,  
*J. Chem. Phys.*, **126** (3), 034103 1-10 (2007).
4. “Molecular orbital study on the oxidation mechanism of hydrazine and hydroxylamine as reducing agents for electroless deposition process”,  
T. Shimada, A. Tamaki, H. Nakai, T. Homma,  
*Electrochemistry*, **75** (1), 45-49 (2007).
5. “Density functional theory study on the reaction mechanism of reductants for electroless Ag deposition processes”,  
T. Shimada, H. Nakai, T. Homma,  
*J. Elec. Soc.*, **154** (4), D273-D276 (2007).
6. “UV-visible and <sup>1</sup>H or <sup>13</sup>C NMR spectroscopic studies on the specific interaction between lithium ions and the anion from tropolone or 4-isopropyltropolone (hinokitiol) and on the formation of protonated tropolones in acetonitrile or other solvents”,  
M. Hojo, T. Ueda, T. Inoue, M. Ike, M. Kobayashi, H. Nakai,  
*J. Phys. Chem. B*, **111** (7), 1759-1768 (2007).
7. “*Ab initio* molecular dynamics simulation of energy relaxation process of protonated water dimer”,  
Y. Yamauchi, S. Ozawa, H. Nakai,  
*J. Phys. Chem. A*, **111** (11), 2062 - 2066 (2007).
8. “Extension of energy density analysis to periodic-boundary-condition calculation: Evaluation of locality in extended system”,  
H. Nakai, Y. Kurabayashi, M. Katouda, T. Atsumi,  
*Chem. Phys. Lett.*, **438** (1-3), 132-138 (2007).
9. “Wavelet transform analysis of *ab initio* molecular dynamics simulation: Application to core-excitation dynamics of BF<sub>3</sub>”,

- T. Otsuka, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem.*, **28** (6), 1137-1144 (2007).
10. "Application of bond energy density analysis (Bond-EDA) to Diels-Alder reaction",  
T. Baba, M. Ishii, Y. Kikuchi, H. Nakai,  
*Chem. Lett.*, **36** (5), 616-6178 (2007).
  11. "Extension of the core-valence-Rydberg B3LYP functional to core-excited-state calculations of third-row atoms",  
A. Nakata, Y. Imamura, H. Nakai,  
*J. Chem. Theory Comp.*, **3** (4), 1295-1305 (2007).
  12. "Theoretical design of monofunctional psoralen compounds in photochemotherapy",  
Nakata, T. Baba, H. Nakai,  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **80** (7), 1341-1349 (2007) (**Selected Paper**).
  13. "Alternative linear-scaling methodology for the second-order Møller-Plesset perturbation calculation based on the divide-and-conquer method",  
M. Kobayashi, Y. Imamura, H. Nakai,  
*J. Chem. Phys.*, **127** (7), 074103 1-8 (2007).
  14. "Implementation of divide-and-conquer method including Hartree-Fock exchange interaction",  
T. Akama, M. Kobayashi, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem.*, **28** (12), 2003-2012 (2007).
  15. "Description of core excitations by time-dependent density functional theory with local density approximation, generalized gradient approximation, meta-generalized gradient approximation, and hybrid functionals",  
Y. Imamura, T. Otsuka, H. Nakai,  
*J. Comput. Chem.*, **28** (12), 2067-2074 (2007).
  16. "Development of analytic energy gradient method in nuclear orbital plus molecular orbital theory",  
M. Hoshino, Y. Tsukamoto, H. Nakai,  
*Int. J. Quant. Chem.*, **107** (14), 2575-2585 (2007).
  17. "Theoretical determination of hypervalent bond energy of 10-S-3 sulfurane derivatives",  
Y. Yamauchi, K.-y. Akiba, H. Nakai,  
*Chem. Lett.*, **36** (9), 1120-1121 (2007).
  18. "Energy density analysis of the chemical bond between atoms in perovskite-type hydrides",  
Y. Shinzato, H. Yukawa, M. Morinaga, T. Baba, H. Nakai,  
*J. Alloys Compd.*, **446-447**, 96-100 (2007).

19. “Unified approach to the analysis of the chemical bond in hydrides”,  
Y. Shinzato, H. Yukawa, M. Morinaga, T. Baba, H. Nakai,  
*Acta Materialia*, **55** (20), 6673-6680 (2007).
20. “Isotope effect in dihydrogen-bonded systems: Application of analytical energy gradient method in the nuclear orbital plus molecular orbital theory”,  
H. Nakai, Y. Ikabata, Y. Tsukamoto, Y. Imamura, K. Miyamoto, M. Hoshino,  
*Mol. Phys.*, **19-22**, 2649-2657 (2007).
21. “Is the divide-and-conquer Hartree-Fock method valid for calculations of delocalized systems?”,  
T. Akama, A. Fujii, M. Kobayashi, H. Nakai,  
*Mol. Phys.*, **19-22**, 2799-2804 (2007).
22. “New expression of the chemical bond in perovskite-type metal oxides”,  
Y. Shinzato, Y. Saito, H. Yukawa, M. Morinaga, T. Baba, H. Nakai,  
*Material Science Forum*, **561-565**, 1823-1826 (2007).

#### ● 総説

1. “表面一分子相互作用系の量子化学計算に関する最近の動向”,  
中井浩巳,  
*表面科学*, **28** (3), 150-159 (2007).
2. “原子核と電子の波動関数を同時に決定するための non-Born-Oppenheimer 理論 : NOMO 理論”,  
中井浩巳, 星野稔,  
*Mol. Sci.(分子科学)*, **1**, A0010 1-22 (2007).
3. “Nuclear orbital plus molecular orbital (NOMO) theory: Simultaneous determination of nuclear and electronic wave functions without Born-Oppenheimer approximation”,  
H. Nakai,  
*Int. J. Quant. Chem.*, **107** (14), 2849-2869 (2007).

#### ● 招待講演

1. “高精度非断熱分子理論の開発と水素結合系への応用”, 第5回水素量子アトムス研究会, 東京大学(本郷), 2007年1月10~11日.
2. “固体触媒の励起過程を取り扱う理論的手法の開発”, 文部科学省次世代スーパーコンピュータプロジェクトナノ分野グランドチャレンジ研究開発 ナノ統合拠点第1回公開シンポジウム, 分子科学研究所(岡崎), 2007年3月5~6日.
3. “エネルギー密度解析(EDA)一分子から結晶まで”(基調講演), テクノ・シンポジウム名大『酸化物の科学の新しい展開』, 名古屋大学(名古屋), 2007年3月7

- 日.
4. “高速化量子ダイナミクス理論の開発”, 文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「実在系の分子理論」平成18年度成果報告会, 東京大学(駒場), 2007年3月18~19日.
  5. “大規模・高精度量子化学計算の実現を目指して”, 日本化学会 第1回関東支部大会, 首都大学東京(南大沢), 2007年9月27~28日.
  6. “Novel linear scaling techniques based on divide-and-conquer method”, *12th European Workshop on Quantum Systems in Chemistry and Physics*, University of London (London, UK), August 30-September 5, 2007.
  7. “Extension of divide-and-conquer method to correlated wave function theory”, *3rd Asia-Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry (APCTCC)*, (Beijing, PR China), September 22-26, 2007.
  8. “エネルギー密度解析(EDA)の開発・応用・発展”, 計算物質科学フォーラム研究会－密度汎関数法・量子化学計算法のあらたな展開－, 日本大学(市ヶ谷), 2007年12月8日.

#### ● 国際学会

1. “Analytic gradient method in nuclear orbital plus molecular orbital (NOMO) theory: Evaluation of averaged bond distance”, H. Nakai, M. Hoshino, Y. Tsukamoto, *Molecular Quantum Mechanics - Analytic Gradients and Beyond (An International Conference in Honor of Professor Peter Pulay)* (Budapest, Hungary), May 29-June 3, 2007.
2. “Linear-Scaling MP2 Methodologies Based on the Divide-and-Conquer Method: Novel Local Treatment of Electron Correlation”, M. Kobayashi, H. Nakai, *Molecular Quantum Mechanics - Analytic Gradients and Beyond (An International Conference in Honor of Professor Peter Pulay)* (Budapest, Hungary), May 29-June 3, 2007.
3. “Divide-and-conquer MP2 method: novel linear-scaling method for treating electron correlation”, M. Kobayashi, H. Nakai, *International Symposium on ‘Molecular Theory for Real Systems’* (Kyoto), July 27-29, 2007.
4. “Development of novel analysis methodologies for excited state calculations”, T. Baba, H. Nakai, *International Symposium on ‘Molecular Theory for Real Systems’* (Kyoto), July 27-29, 2007.
5. “DFT Approach in Nuclear Orbital plus Molecular Orbital (NOMO) Theory”, H. Nakai, H. Kiryu, Y. Tsukamoto, Y. Imamura, *12th International Conference on the Applications of Density Functional Theory in Chemistry and Physics* (Amsterdam, Netherland), August 26-30, 2007.

6. “Development of Core-Valence-Rydberg B3LYP for Core and Rydberg Excitations”, Y. Imamura, A. Nakata, H. Nakai, *12th International Conference on the Applications of Density Functional Theory in Chemistry and Physics* (Amsterdam, Netherland), August 26-30, 2007.
7. “Application of divide-and-conquer method to pi-conjugated systems”, T. Akama, A. Fujii, M. Kobayashi, H. Nakai, *3rd Asia-Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry (APCTCC)*, (Beijing, PR China), September 22-26, 2007.
8. “A novel hybrid functional for TDDFT: Core-Valence-Rydberg B3LYP”, Y. Imamura, A. Nakata, H. Nakai, *3rd Asia-Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry (APCTCC)*, (Beijing, PR China), September 22-26, 2007.
9. “Development of NOMO/GCM method: New treatment of nuclear quantum effect”, H. Nishizawa, T. Omote, H. Nakai, *3rd Asia-Pacific Conference on Theoretical & Computational Chemistry (APCTCC)*, (Beijing, PR China), September 22-26, 2007.

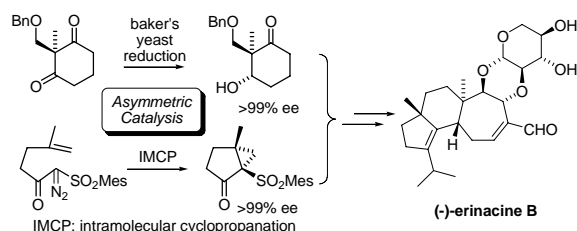
● **競争的資金**

1. 科学研究費補助金 特定領域研究『実在系の理論化学』「高速化量子ダイナミクス理論の開発」(研究代表, 平成 18-21 年度).
2. 早稲田大学理工学総合研究センター・プロジェクト研究「量子化学計算に特化した高性能計算機環境の構築とその応用」(研究代表, 平成 19-21 年度).
3. 次世代スーパーコンピュータプロジェクト ナノ分野グランドチャレンジ研究開発(グループリーダー: 平田文男)「固体触媒の励起過程を取り扱う理論的手法の開発と酸化チタン系への応用」(分担研究代表, 平成 18-24 年度).

## 研究レビュー

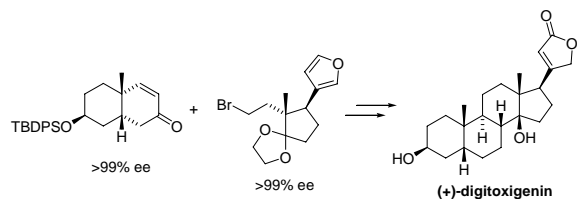
### (-)Erinacine B の世界初収束的不斉全合成

当研究室で見出した baker's yeast による不斉還元，触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応により創製したキラルビルディングブロックを活用し，(-)-Erinacine B の世界初収束的不斉全合成を達成した<sup>1</sup>。



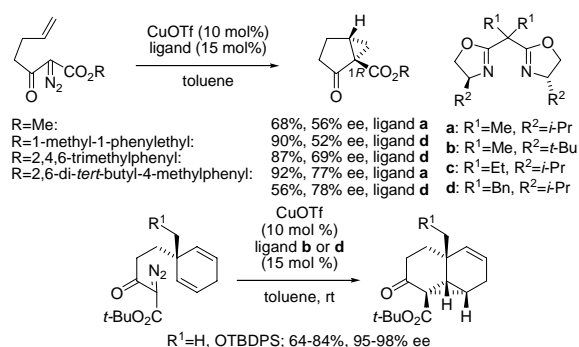
### (+)Digitoxigenin の収束的不斉全合成

当研究室で見出した baker's yeast による不斉還元，触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応により創製したキラルビルディングブロックを活用し，(+)-Digitoxigenin の世界初収束的不斉全合成を達成した<sup>2</sup>。



### 触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応の研究

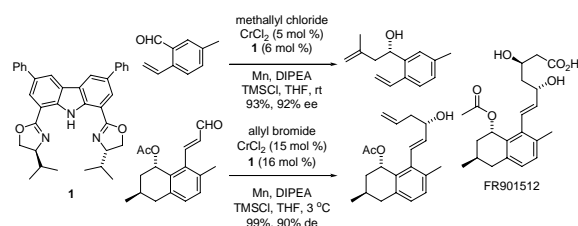
2-Diazo-3-oxo-6-heptenoic Acid Esters の触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応が歴史上最高の結果を与えることを見出した。また、tricyclo[4.4.0.0<sup>5,7</sup>]decene 誘導体を与える同反応においては、98% ee の生成物が得られることを見出した<sup>3,6</sup>。



### FR901512 の世界初不斉全合成

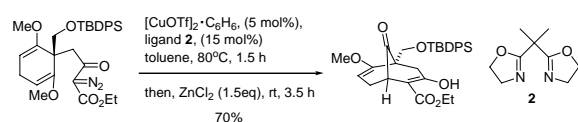
当研究室で開発した不斉配位子 **1** の効率的な新規合成法の開発に成功した。また **1** を利用する触媒的不斉野崎-檜山アリル化，メタリル化反応を活用し，FR901512 の絶対構

造の決定と世界初不斉全合成に成功した<sup>4,5</sup>。



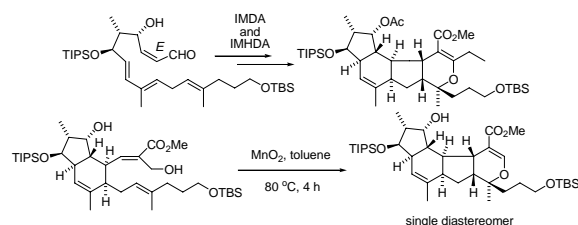
### Phloroglucin 類の不斉全合成研究

メトキシシクロプロパンを分子内に有する tricyclo[4.4.0.0<sup>5,7</sup>]decene 誘導体の位置選択的開環を見出し，phloroglucin 類の基本骨格である bicyclo[3.3.1]nonane の効率的構築に成功した<sup>7</sup>。



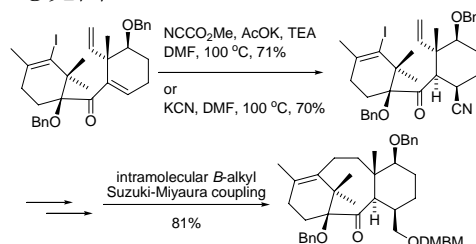
### (-)FR182877 の不斉全合成研究

分子内 Diels-Alder 反応および分子内 hetero Diels-Alder 反応により，(-)-FR182877 の ABCD 環部分を高立体選択的に構築することに成功した<sup>8,9</sup>。



### 新ルートでの Taxol の収束的不斉全合成研究

当研究室で見出した baker's yeast による不斉還元，ケイ素架橋型分子内アルキル化反応により taxol の A,C 環フラグメントの不斉合成に成功した。また，シアン化物イオンの高立体選択的 1,4 付加を見出し，B,C 環結合部位のトランス縮環構造の構築に成功した。さらに，その後の変換により得た基質の分子内 B-アルキル鈴木-宮浦カップリングにより B 環の構築が高収率で行えることも見出した。



● 原著論文

1. Enantioselective Total Synthesis of (–)-Erinacine B  
Watanabe, H.; Takano, M.; Umino, A.; Ito, T.; Ishikawa, H.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 359–362.
2. Convergent Total Synthesis of (+)-Digitoxigenin via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation  
Honma, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1541–1544.
3. Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of 2-Diazo-3-oxo-6-heptenoic Acid Esters  
Takeda, H.; Honma, M.; Ida, R.; Sawada, T.; Nakada, M. *Synlett*, **2007**, 579–582.
4. New Preparation of Tridentate Bis-oxazoline Carbazole Ligand Effective for Enantioselective Nozaki-Hiyama Reaction  
Inoue, M.; Nakada, M. *Heterocycles*, **2007**, *72*, 133–138.
5. Structure Elucidation and Enantioselective, Protecting Group-Free Total Synthesis of the HMG-CoA Reductase Inhibitor, FR901512 via Catalytic Asymmetric Nozaki-Hiyama Reactions  
Inoue, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4164–4165.
6. Enantioselective Preparation of Tricyclo[4.4.0.0<sup>5,7</sup>]decene Derivatives via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -keto Esters  
Ida, R.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4855–4859.
7. Synthetic Studies on Phloroglucins: A New Approach to the Bicyclo[3.3.1]nonane System via the Regioselective Ring-opening of the Methoxycyclopropane  
Abe, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4873–4877.
8. Synthetic Studies on (–)-FR182877: Construction of the ABCD Ring System via the Intramolecular Cycloadditions (1)  
Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6483–6487.
9. Synthetic Studies on (–)-FR182877: Construction of the ABCD Ring System via the Intramolecular Cycloadditions (2)  
Tanaka, N.; Suzuki, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6488–6492.
10. Construction of the Taxane Skeleton via the Stereoselective Conjugate Addition of Cyanide and the Intramolecular *B*-Alkyl Suzuki-Miyaura Coupling Reaction  
Utsugi, M.; Kamada, Y.; Miyamoto, H.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6868–6872.



● 招待講演

1. First Enantioselective Total Synthesis of FR901512 via the Catalytic Asymmetric Nozaki-Hiyama Reactions  
Catalysis & Fine Chemicals 2007 (C&FC 2007)  
Nanyang Technological University, Singapore, December, 2007.
2. Synthetic Studies on Polycyclic Polyprenylated Acylphloroglucinols  
第10回有機分子構築法夏の学校, 長崎, 6月, 2007.
3. Design of Catalytic Asymmetric Reactions and their Applications to Enantioselective Total Synthesis of Bioactive Natural Products  
Molecular Chirality 2007 (MC 2007), Tokyo, May, 2007.

● 国際学会

1. Development of Catalytic Asymmetric Nozaki-Hiyama Reactions and their Application to Enantioselective Total Synthesis of FR901512  
Masahiro Inoue, Takahiro Suzuki, and Masahisa Nakada  
14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14), Kyoto, August, 2007.
2. Studies on Convergent and Enantioselective Total Synthesis of Taxol  
M. Utsugi, Y. Kamada, M. Nakada  
9th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic IUPAC-Sponsored Conference
3. Biomimetic Total Synthesis of Erinacine E  
H. Watanabe, M. Nakada  
9th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic IUPAC-Sponsored Conference

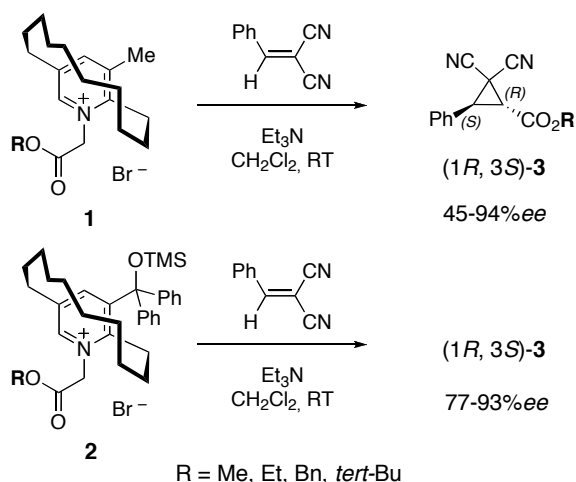
● 学会・シンポジウム関係

1. 有機合成化学協会事業委員
2. 有機合成化学協会関東支部常任幹事
3. 第92回有機合成シンポジウム (平成19年11月8日(木), 9日(金)) 実行委員長  
早稲田大学国際会議場

## 研究レビュー

## (1) 遠隔立体効果を利用した高立体選択的不斉シクロプロパン化反応

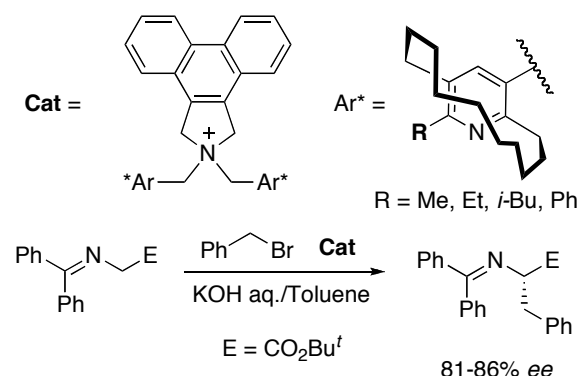
面不斉 pyridinophane は、その特徴的な架橋鎖の立体配座を変化させることにより、分子不斉由来の不斉環境を制御し得る大変興味深いキラル素子である。今回、面不斉ピリジニウムイリド **1** および **2** を用いて、benzalmalononitrile との反応を行ったところ、pyridinophane 架橋鎖の反対側に嵩高い置換基を導入した **2** が光学活性シクロプロパン **3** の不斉収率を飛躍的に向上させるという、全く新しい知見を見いだした。このことから、不斉シクロプロパン化の立体選択性を支配する要因の一つとして、ピリジン環 3 位の遠隔立体効果が極めて重要であることが明らかとなった。



## (2) 二つの面不斉 pyridine を持つ相間移動触媒の合成と不斉反応

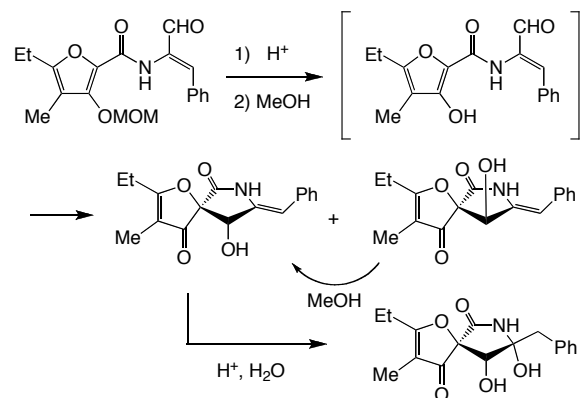
複数の面不斉 pyridinophane を有し、かつ中心に phenanthrene 部位を組み込んだ新たな四級アンモニウム塩を合成して相間移動触媒活性を検討した。下図に示した glycine 誘導体の不斉アルキル化反応を行った結果、pyridinophane 窒素のオルト位に嵩高い置換基を導入し

た触媒を用いることで、不斉ベンジル化が最大 86% ee で進行することを見いだした。これは、pyridinophane 型の相間移動触媒としてこれまでで最も高い不斉収率を与えた結果であり、置換基 **R** の立体効果が面不斉の不斉誘導機能に効果的に働いた結果と言える。



## (3) 血管新生抑制剤 azaspirene モデル分子のスピロ骨格合成

血管新生抑制作用を有する (-)-azaspirene のモデル分子として、5 員環スピロ構造を有する標的化合物を設定し、このスピロ骨格の異性化反応を利用する新しい合成ルートを考案した。本年度は鍵中間体となる furanone 誘導体から azaspirene スピロ骨格の合成を行い、選択的な水合を行うことでモデル分子のラセミ体合成を達成した。



## 論文など

### ● 特許

1. 相澤 守, 江本 精, 大野俊樹, 崔 博坤, 鹿又宣弘, 「薬剤送達用担体及びそれを利用した医薬」, 特開 2007-217307.

### ● 国際学会

1. “Enantioselective cyclopropanation reactions with planar-chiral pyridinium ylides”  
N. Kanomata and R. Sakaguchi  
*21st International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Sydney, Australia, July **2007**
2. “Asymmetric benzylation with planar-chiral phase-transfer catalysts having a dibenz[e,g]isoindolinium unit”  
N. Kanomata and T. Maeda  
*21st International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Sydney, Australia, July **2007**
3. “Synthetic studies of azaspirene analogues having a spiro ring skeleton”  
S. Hirasawa and N. Kanomata  
*21st International Congress of Heterocyclic Chemistry*, Sydney, Australia, July **2007**

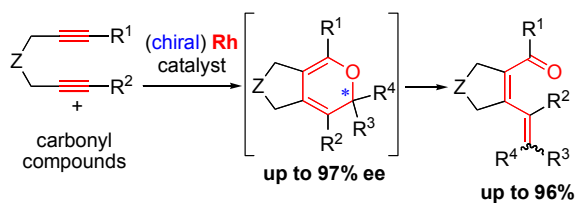
### ● 競争的資金

1. 特定課題研究助成費（一般助成）, 「動的遮蔽機能を発揮する面不斉有機触媒の開発とその応用」(代表者, 平成 19 年度)
2. 科学研究費補助金, 基盤研究 C (19550112), 「架橋鎖の構造特性を活かした面不斉ピリジンの反応制御とその応用」(代表者, 平成 19-20 年度)
3. 私立大学学術研究高度化推進事業・学術フロンティア推進事業, 「高度先進医療を支援するハイパフォーマンスバイオマテリアルの創製とその医療用デバイスとしての応用」(研究分担, 平成 18-22 年度)
4. 私立大学学術研究高度化推進事業・学術フロンティア推進事業, 「次世代機能材料「漆」の高度利用に関する学際的研究」(研究分担, 平成 19-23 年度,)

研究レビュー

(1) ジインとカルボニル化合物とのヘテロ [2+2+2] 付加環化反応

ロジウム触媒存在下、ケトエステルやアルデヒドなどのカルボニル部分と、ジインとの分子間ヘテロ [2+2+2] 付加環化反応が進行した。その結果二環性  $\alpha$ -ピラン化合物が生成し、引き続く電子環状開環反応により、単環性ジエンが高収率で得られた。同形式の反応は既に、ルテニウムやニッケル触媒により達成されているが、ロジウム触媒を用いることによりカルボニル化合物の一般性が向上した。さらに、ジイン末端の置換基 ( $R^1$ ,  $R^2$ ) の選択により、一次生成物である不炭素原子を有する二環性  $\alpha$ -ピラン化合物の単離に成功し、キラルロジウム触媒を用いることにより、不斉反応への展開に初めて成功した。

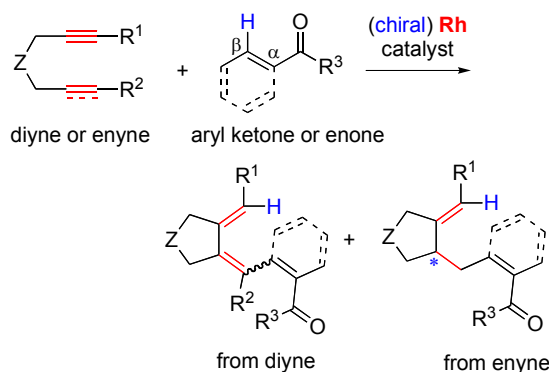


1. *Synlett*, **2007**, 1395-1398.

(2) アリールケトンやエノンの C-H 結合切断を伴うジインやエンインとの反応

ロジウム触媒存在下、ジインとアリールケトンやエノンとの反応を行うと、環化を伴ったヒドロアリール化、あるいはヒドロビニル化が進行し、単環性 1,3-ジエンが得られた。また、本反応はエンインを用いても進行し、キラルロジウム触媒を用いることにより、光学活性化化合物が高不斉収率で得られた。さらに重水素を用いたラベル実験、ジインに替えモノインを用いる対照実験、付加環化反応による類似不斉反応との比較実験などの反応機構に関する考察

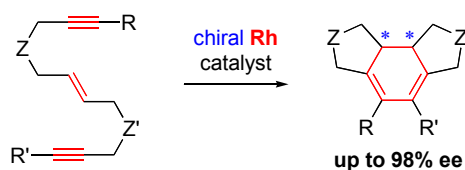
から、現在のところは、カルボニルの  $\beta$ -位の C-H 結合のロジウム錯体による活性化（切断）を起点とする反応であると考えている。



2. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3097-3099.

(3) エンジンの分子内不斉 [2+2+2] 付加環化反応

キラルロジウム触媒存在下、1,2-アルケンによって架橋されたジイン、すなわちエンジンを反応させると、分子内 [2+2+2] 付加環化反応が進行し、隣接した 2 つの不斉炭素を有する三環性シクロヘキサ-1,3-ジエンが高収率かつ高不斉収率で得られた。本反応は対称的な基質 ( $R=R'$ ,  $Z=Z'$ ) のみならず、末端置換基や架橋部の構造の異なる非対称な基質においても進行する。また、反応機構に関する考察より、高エナンチオ選択性の実現のためには、末端置換基 ( $R$ ,  $R'$ ) の選択により、末端のアルキン同士の反応を抑え、1,6-エンイン部分の反応を先行させ、後にアルキンが挿入することが必須である知見を得た。



3. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6521-6525.

## 論文など

### ● 原著論文

1. “Rhodium Complex-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Diynes and Carbonyl Compounds”  
K. Tsuchikama, Y. Yoshinami, and T. Shibata  
*Synlett*, **2007**, 1395-1398.
2. “Rh-Catalyzed Cyclization of Diynes and Enynes Initiated by Carbonyl-Directed Activation of Aromatic and Vinylic C-H Bonds”  
K. Tsuchikama, Y. Kuwata, Y. Tahara, Y. Yoshinami, and T. Shibata  
*Org. Lett.*, **2007**, 9, 3097-3099.
3. “Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition of Endiynes for the Synthesis of Chiral Cyclohexa-1,3-dienes”  
T. Shibata, H. Kurokawa, and K. Kanda  
*J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6521-6525.
4. “Chiral Secondary Alcohol-Induced Asymmetric Autocatalysis: Correlation between the Absolute Configuration of the Chiral Initiators and the Product Chiral *Ortho*-Diarylbenzene Derivatives”  
T. Shibata, K. Iwahashi, T. Kawasaki, and K. Soai  
*Tetrahedron; Asymmetry*, **2007**, 18, 1759-1762.
5. “Rhodium-cCatalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition of Diynes with Unfunctionalized Alkene”  
T. Shibata, A. Kawachi, M. Ogawa, Y. Kuwata, K. Tsuchikama, and K. Endo  
*Tetrahedron*, **2007**, 63, 12853-12859.

### ● 招待講演（国際学会のみ）

1. “Iridium-Catalyzed Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition for the Synthesis of Axially Chiral Compounds,”  
4<sup>th</sup> Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, Narita, 2007, September
2. “Enantioselective [2+2+2] Cycloaddition as a Synthetic Tool,”  
IUPAC 3rd International Symposium on Novel Materials and Synthesis & 17th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers, Shanghai, 2007, October
3. “Asymmetric Cycloaddition for the Synthesis of Chiral Cyclic Compounds,”  
The 17th Symposium on Optically Active Compounds, Yamada & Koga Prize, Tokyo, 2007, November

● 競争的資金

1. 文部科学省科学研究補助金 特別推進研究「不斉自己増殖反応の開拓および超高感度不斉認識・不斉の起源解明への応用」(分担)
2. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究(B)「触媒的付加環化反応を用いる新規不斉骨格の創製」(代表)
3. 文部科学省科学研究補助金 萌芽研究「触媒的不斉付加環化反応を用いる新規キラル化合物群の創製と評価」(代表)

## 研究レビュー

(1) 3-NO<sub>2</sub>PhB(OH)<sub>2</sub> とエチレングリコールおよびプロピレングリコールのアルカリ性水溶液中の反応（ボロン酸イオンの反応性の直接評価）

今日まで、糖類などを検出するために、ボロン酸 (RB(OH)<sub>2</sub>) を反応中心として含む膨大な数の Chemosensor が開発されてきた。これらのセンサーは主にアルカリ性水溶液中においてのみ機能することから、アルカリ性において支配的な化学種であるボロン酸イオン (RB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>) だけがセンサーとして働くものとして反応機構が記述されている。しかし、ボロン酸の反応は、特異な反応であるため、ボロン酸イオンの速度定数は実測されておらず、推定上限値だけが報告されているに過ぎない。昨年、我々は、反応系を工夫して推定上限値を引き下げること成功し、従来定説のように言われてきた「ボロン酸イオンはボロン酸よりも 10<sup>2</sup>~10<sup>3</sup> 倍速く反応する」という推定が誤りであることを示した。この度我々は、より直接的な証拠を得るために表題の反応系の精密測定を行い、ボロン酸イオンの反応性の直接評価に初めて成功した。<sup>1)</sup>

配位子の総濃度 (C<sub>L</sub>) がボロン酸の総濃度 (C<sub>B</sub>) に対して大過剰 (C<sub>B</sub> ≪ C<sub>L</sub>) の条件下で測定した 268nm における吸光度の経時変化を図 1 に示す。本反応系は proton ambiguity が無く、考慮すべき反応経路は Scheme 1 に示す 2 つの経路のみであるため、ボロン酸とボロン酸イオンの速度定数を同時に測定できる。種々の条件下で得られた擬一次の条件速度定数 (k<sub>obs</sub>) の C<sub>B</sub> および [H<sup>+</sup>] への依存性を解析することにより、表 1 の値を得た。この結果は、ボロン酸イオンの速度定数の初めての測定例である。

表 1 の結果は、(i) アルカリ性条件下においても三配位のボロン酸 (RB(OH)<sub>2</sub>)

は常に反応活性である、(ii) RB(OH)<sub>2</sub> の方が四配位のボロン酸イオン (RB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>) よりもはるかに反応活性である、ことを明示するものであり、従来の前提を覆す結果である。

本成果はボロン酸の反応を用いる研究分野の発展に寄与する最も基本的な知見となり、溶液化学の学術面から分析化学の実用面、さらには有機・生命化学に至るまで、その波及効果は極めて大きいと考えられるばかりでなく、従来の無機化学のテキストに記載されている、ホウ素の化学の通念を刷新するものである。

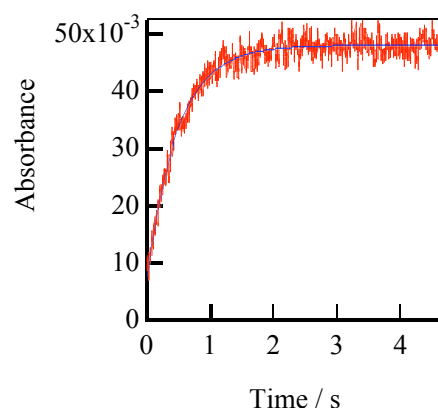


図 1. 3-NO<sub>2</sub>PhB(OH)<sub>2</sub> とプロピレングリコールとの反応に伴う 268 nm における吸光度の経時変化 (25°C) (C<sub>B</sub> = 2.4 mM, C<sub>PG</sub> = 2.50 × 10<sup>-1</sup> M, C<sub>buff</sub> = 0.10 M, pH = 10.30).

## Scheme 1

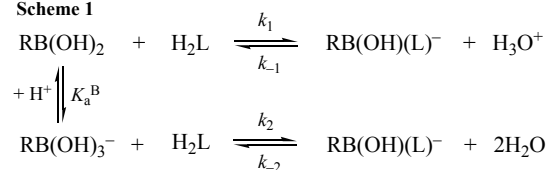


表 1. 3-NO<sub>2</sub>PhB(OH)<sub>2</sub> とエチレングリコール (EG) およびプロピレングリコール (PG) のアルカリ性水溶液中における反応速度定数 (25°C, I = 0.10 M)

	3-NO <sub>2</sub> PhB(OH) <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub> PhB(OH) <sub>3</sub> <sup>-</sup>
	k <sub>1</sub> / M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>	k <sub>2</sub> / M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup>
EG	10100 ± 200	1.18 ± 0.04
PG	5770 ± 100	1.47 ± 0.03

1) *Inorg. Chem.*, **47**, 1417-1419 (2008).

## 論文

### ・ 原著論文

1. “Which is reactive in alkaline solution, boronate ion or boronic acid ? Kinetic evidence for reactive trigonal boronic acid in an alkaline solution”, S. Nakajima, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. D. Takagi, and K. Ishihara, *Inorg. Chem.*, **46**, 354-356 (2007).
2. “Crystal structure of the pivalamidato-bridged platinum(II) dinuclear complex having equatorial  $\alpha$ -pyridonate and dimethylsulfoxide ligands,  $[\text{Pt}^{\text{II}}_2(\text{NH}_3)_2(\alpha\text{-pyridonato})(\text{dms})(\mu\text{-(CH}_3)_3\text{CCONH}_2)](\text{ClO}_4)$ ”, S. Arai, M. Ochiai, K. Ishihara, and K. Matsumoto, *Anal. Sci.*, **23**, x43-x44 (2007).
3. “Mixed-valent linear chain  $\text{Pt}_2\text{PdPt}_2$  complexes”, S. Arai, M. Ochiai, K. Ishihara, and K. Matsumoto, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2031-2039 (2007).

### ・ 国際学会

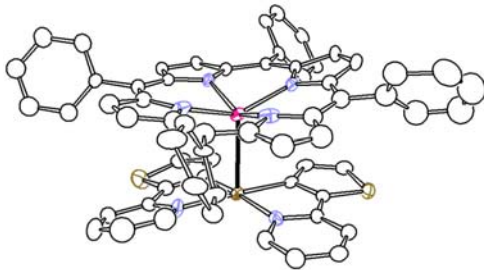
1. “Reaction mechanism of the complexations of boronic acids with diols: Kinetic evidence for reactive boronic acid even in alkaline solution”, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. D. Takagi, and K. Ishihara, 1st Asian Conference on Coordination Chemistry, Okazaki, July 29, 2007.
2. “Mechanism of the reactions on the head-to-head and head-to-tail  $\alpha$ -pyridonato-bridged *cis*-diammineplatinum(III) dinuclear complexes with phenol”, S. Hyodo, S. Tateoka, S. Iwatsuki, K. Ishihara, and K. Matsumoto, 1st Asian Conference on Coordination Chemistry, Okazaki, July 29, 2007
3. “Kinetic study on the decomposition reaction of amidato-bridged ethylenediamine platinum(II) dimers”, Y. Ito, S. Arai, S. Iwatsuki, K. Ishihara, and K. Matsumoto, Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka university, Nov. 23, 2007
4. “Kinetic study on the reaction of pivalamidato-bridged Pt(II) binuclear complex with 2-methyl-1,3-butadiene”, J. Nagashima, K. Ishihara, and K. Matsumoto, Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka University, Nov. 23, 2007
5. “Slow change in the orientation of the component ions of molecular liquids as observed by the retardation of simple isomerization processes”, K. Noda, H. Yamaguchi, R. Yamane, Y. Ikeda, K. Ishihara, M. Inamo, T. Asano, and H. D. Takagi, Joint Conference of JMLG/EMLG Meeting 2007 and 30th Symposium on Solution Chemistry of Japan, Fukuoka University, Nov. 24, 2007



研究レビュー

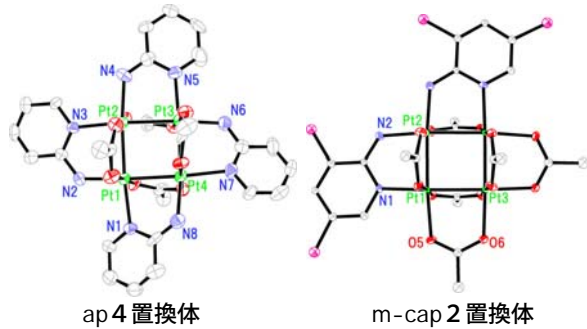
(1) 供与結合型白金-金属結合を有する錯体の合成と性質

供与型金属-金属間結合は、一方の金属イオンからもう一方の金属イオンに電子を供与することで結合が形成される新しいタイプの金属-金属間結合であり、強配位子場にある Pt(II)錯体が比較的この結合を形成することを明らかにしてきた。本研究ではこれまでアクセプター金属イオンとして用いてこなかった  $\text{In}^{3+}$  または  $\text{Tl}^{3+}$  のポルフィリン錯体を用い、ドナーとして  $[\text{Pt}(\text{thpy})_2]$  ( $\text{Hthpy} = \text{thienylpyridine}$ ) を用いて錯体の合成を行った。いずれの金属イオンの場合も架橋のない Pt-M ( $\text{M} = \text{In}, \text{Tl}$ ) 結合を有する錯体であることが明らかになった。数に  $\text{M} = \text{In}$  の錯体の構造を示す。



(2) Pt 四核クラスター錯体の合成

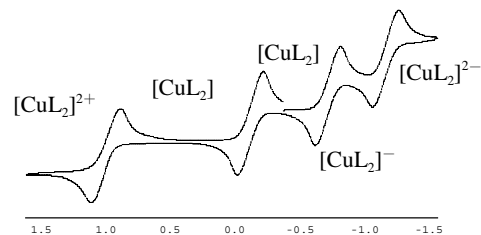
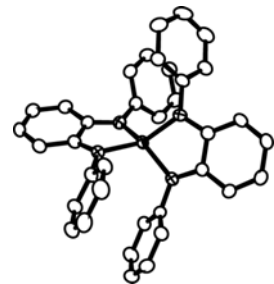
$[\text{Pt}^{\text{II}}_4(\mu\text{-OAc})_8]$  は八つの架橋酢酸イオンのうちクラスター平面内を架橋した酢酸イオンのみが置換活性であり、各種面内置換誘導体が合成できる。本研究ではアミノピリジン誘導体 ( $\text{Hxap}$ ) を面内配位座に 1 ~ 4 個導入した錯体を合成し、その構造及び性質について調べた。反応条件を変えることによって 1 ~ 4 置換体を作り分けることに成功した。2, 4 置換体に関しては X 線結晶構造解析を行った (右上図)。また、溶液中で配位子均化反応が起こり、0,2 置換体から 1 置換体が、2,4 置換体から 3 置換体



換体がそれぞれ生成することならびに、その均化反応速度が配位子の電子および立体的効果により大きく変化することを明らかにした。

(3) ジイミナトラジカルを配位子に有する錯体の合成

1,2-benzoquinone diimine などの diiminato 配位子を 2 個有する錯体は、形式的に配位子がアニオンラジカルとして配位する興味深い錯体である。中心金属イオンを Cu イオンとした場合 Cu 自身の酸化還元も同時に起こるため、配位子と金属イオンのどちらが酸化還元を受けているか興味深い。本研究ではかさ高い置換基を持つ diiminato 配位子を Cu に配位させた錯体を合成し各酸化状態の構造を調べた。一電子酸化状態についてはその電位が Cu が酸化されていると思われたが実際には配位子部分が主に酸化されていることが明らかになった。



## 発表など

- 国際学会

1. “Luminescence Property of the Complexes Having Platinum to Metal Dative Bond”, T. Yamaguchi, T. Mitsui, H. Yamashita, 17th International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, Dublin, 2007/6.

- 競争的資金

1. 文部科学省科学研究補助金 特定領域研究（配位空間・公募）「電位勾配を有するルテニウム三核錯体多量体」（代表）

## 研究レビュー

生物分子化学研究室は 2007 年度に新たに開設された。当研究室では、我々の体の中で最も多量に存在し、かつ3重らせんという特異な構造を持つ蛋白質「コラーゲン」を題材とした総合的な研究を展開する。以下に紹介する研究の多くは、小出教授の前任地である新潟薬科大学薬品製造学研究室との共同研究である。

### (1)コラーゲン特異的分子シャペロン HSP47 のコラーゲン認識機構

小胞体内腔に存在する HSP47 は、コラーゲン3重らせんの生成に必須のシャペロン蛋白質である。これまでに、HSP47 が認識するコラーゲン3重らせん上の構造モチーフを決定したが、HSP47 側のコラーゲン認識部位の構造に関しては未知である。

我々は、光反応性アミノ酸を様々な部位に組み込んだ合成コラーゲン様ペプチドを用いた体系的な光アフィニティーラベリングを行うことにより、HSP47 蛋白質上にコラーゲン結合部位をマッピングすることを試みている。

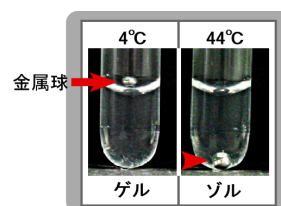
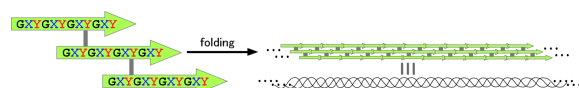
### (2)コラーゲン結合蛋白質とコラーゲン3重らせんとの結合解析

コラーゲン結合蛋白質が生理的バッファー中でのコラーゲン線維化を阻害するという現象を利用して、コラーゲン結合蛋白質に特異的に結合するペプチドのスクリーニング系を構築した。血小板表面に存在するコラーゲン受容体である Glycoprotein VI (GPVI)および血管新生阻害／神経栄養因子として働く色素上皮由来因子 (PEDF)をターゲットとしたスクリーニングを実施した結果、それぞれの蛋白質に特異的に結合するコラーゲン様3重らせんペプチドを発見した。

### (3)合成ペプチドの自己集合による人工コラー

### ゲルの創製

図に示すごとく、互いにずらして共有結合させたコラーゲン様配列をもつペプチドは、水溶液中で自己集合により3重らせんを形成し、超分子構造体を形成する。今回このペプチドの配列中に親水性のアミノ酸を組み込んで水との親和性を向上させることにより、コラーゲン様ペプチドハイドロゲルを作成することに成功した。またペプチドのデザインによりゲルゾル転移温度を体温以上にすることが可能となったことから、付着性細胞培養基材としての応用が期待できる。



### (4)コラーゲン3重らせん構造を基盤とした細胞内デリバリーツールの創製

分子中にアルギニン(Arg)残基を多く含むペプチドは効率的に細胞内に取り込まれることから、細胞へのデリバリーツールとして有用である。我々は多くの蛋白質分解酵素に対して抵抗するコラーゲン様3重らせん構造を基盤とした細胞内デリバリーツールを開発することを目的として、Arg 残基を多く含むコラーゲン様ペプチドをデザイン・化学合成して、その細胞への取り込みを検討した。その結果、Arg-rich なコラーゲン様3重らせんペプチドが、培養 Hela 細胞に効率的に取り込まれることが分かった。

## 論文

### ● 総説論文

1. “Designed triple-helical peptides as tools for collagen biochemistry and matrix engineering”,  
T. Koide,  
*Phil. Transact. of Royal Soc. B.* **362**, 1281-1291 (2007).

### ● 招待講演

1. “コラーゲン3重螺旋と蛋白質との特異的な相互作用について”, 蛋白質研究所セミナー「放射光が拓く繊維高分子のルネッサンス」(大阪), 2007年6月8～9日.
2. “創薬を目指したコラーゲンのケミカルバイオロジー”, 京都薬科大学文部科学省オープンリサーチ推進事業特別講演会(京都), 2007年12月10日.
3. “コラーゲンの機能探索へコラーゲン結合蛋白質からのアプローチ”, 大分大学先端医工学研究センターセミナー(大分), 2008年1月11日.

### ● 学会発表

1. “ペプチドの自己集合による人工コラーゲンゲルの創製”, 山崎ちさと, 浅田真一, 北川幸己, 小出隆規, 第39回日本結合組織学会学術大会・第54回マトリックス研究会大会 合同学術集会(東京), 2007年5月9～11日.
2. “フォトアフィニティーラベリングを用いた HSP47 のコラーゲン相互作用面の解析”, 浅田真一, 小出隆規, 平成19年度「タンパク質の一生」ポストシンポジウム(熱海), 2007年11月22～23日.
3. “コラーゲン特異的シャペロン Hsp47 の NMR 解析”, 良川須美, 内海真穂, 山口芳樹, 笹川拓明, 栗本英治, 本間貴之, 寶関 淳, 西川良美, 小出隆規, 永田和宏, 加藤晃一, 平成19年度日本薬学会東海支部例会(岐阜), 2007年12月8日.
4. “Synthetic collagen gels via inter-molecular folding of designed peptides”, Chisato M. Yamazaki, Shinichi Asada, Kouki Kitagawa and Takaki Koide, 「実践的化学知教育研究拠点」第一回グローバル COE 国際シンポジウム(東京), 2007年12月19日.
5. “細胞内移行性を有するコラーゲン様ペプチドの開発”, 増山祥紘, 中瀬生彦, 二木史朗, 岩本麻里, 小出隆規, 日本薬学会第128年会(横浜), 2008年3月26～28日.

● **競争的資金**

1. 科学研究費補助金 基盤研究(B)「創薬を目指したコラーゲンのケミカルバイオロジー」(研究代表, 平成 19-22 年度).
2. 特定課題(新任)「ペプチド-蛋白質結合インターフェイス解析のための新規光ラベル法の開発」(研究代表, 平成 19 年度).
3. (財)コスメロジー研究振興財団 第 18 回研究助成「新しい生体親和性材料としてのペプチド性人工コラーゲングル」(研究代表, 平成 17 年度).

## 研究レビュー

### （１）海洋無脊椎動物の採集

南西諸島（鹿児島県：奄美大島、屋久島、および周辺の海底火山）、佐渡（新潟県）、石巻（宮城県）、および呼子（佐賀県）など日本周辺の各海域において、海綿動物、原索動物（ホヤ類）、腔腸動物（軟サンゴ類）を中心に海洋無脊椎動物約 200 検体を採集した。これらのサンプルから、医薬品探索研究に用いるスクリーニング用サンプルを調整した。



### （２）海洋生物由来の生物活性物質の探索

海洋無脊椎動物（海綿 3 種、ホヤ 1 種）から合計 11 の新規化合物を単離構造決定した。すなわち、Didemnidae 科のホヤからは魚病細菌に対する抗菌作用を有する Shishididemniols 類 5 種を、海綿 *Stylissa carteri* からは好中球の走化性を阻害する Carteramine A を、*Pertrosia* 属の海綿からは細胞毒性物質として 2 種の C<sub>47</sub> ポリアセチレン化合物を、深海性の海綿 *Aaptos ciliata* からは抗マラリア・抗リーシュマニア活性を有する 3 種のペプチド Ciliatamides 類をそれぞれ得ることができた。

[2] *J. Nat. Prod.* 71, 469-472, (2008).

[4] *J. Nat. Prod.* 70, 1816-1819, (2007).

[8] *Tetrahedron* 63, 6748-6754, (2007).

[10] *Tetrahedron Lett.* 48, 2127-2129, (2007).

[11] *J. Org. Chem.* 72, 1218-1225, (2007).

### （３）強力な細胞毒性物質 kulokekahilide-2 の全合成と構造訂正

ハワイ産の軟体動物 *Philinopsis speciosa* から

単離された kulokekahilide-2 について全合成を行い、構造訂正をするとともに構造-活性相関を明らかにした。

[3] *Tetrahedron Lett.* 49, 1163-1165, (2008).

[6] *Tetrahedron Lett.* 48, 7653-7656, (2007).

[出願特許 1]

### （４）血管新生阻害活性を有する MMP 阻害剤 ageladine A の全合成と構造-活性相関

Ageladine A は海綿 *Agelas nakamurai* から単離した MMP 阻害剤であり、マウス ES 細胞を用いた *in vitro* 血管構築系において顕著な血管新生阻害活性を示すことが示されている。Ageladine A およびその類縁体を合成して、その MMP 阻害活性を測定して構造-活性相関を調べた。

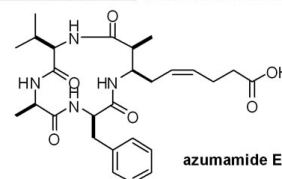
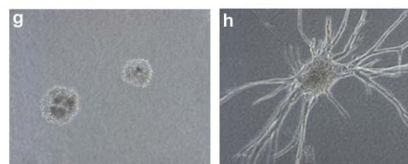
[7] *J. Org. Chem.* 72, 4892-4899, (2007).

### （５）ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤 azumamides 類の合成と生物活性

鹿児島県産の海綿 *Mycale izuensis* から単離した HDAC 阻害剤である azumamides 類の全合成を行い、HDAC の各サブタイプについて阻害活性を調べ、構造-活性相関を明らかにした。さらに、azumamide E について、マウス iPS 細胞を用いた *in vitro* 血管構築系を用いて血管新生阻害活性を調べ、顕著な活性を確認した。

[1] *Bioorg. Med. Chem. Lett.* In press.

[9] *Org Lett.* 9, 1105-1108, (2007).



## 論文・総説・その他

### ● 原著論文

1. Okamoto, C.; Nakao, Y.; Fujita, T.; Iwashita, T.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N.; Matsunaga, S. Cytotoxic C<sub>47</sub>-Polyacetylene Carboxylic Acids from a Marine Sponge *Pertrosia* sp., *J. Nat. Prod.* **70**, 1816-1819, (2007).
2. Umeda, Y.; Furihata, K.; Sakuda, S.; Nagasawa, H.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Izumikawa, M.; Takagi, M.; Doi, D.; Nakao, Y.; Shin-ya, K. Absolute Structure of Prunustatin A, a Novel GRP78 Molecular Chaperone Down-Regulator, *Org. Lett.* **9**, 4239-4242, (2007).
3. Takada, Y.; Mori, E.; Umehara, M.; Nakao, Y.; Kimura, J. Reinvestigation of the stereochemistry of kulokekahilide-2, *Tetrahedron Lett.* **48**, 7653-7656, (2007).
4. Meketa, M. L.; Weinreb, S. M.; Nakao, Y.; Fusetani, N. Application of a 6 $\pi$ -1-Azatriene Electrocyclization Strategy to Total Synthesis of the Marine Sponge Metabolite Ageladine A and Biological Evaluation of Synthetic Analogues, *J. Org. Chem.* **72**, 4892-4899, (2007).
5. Kobayashi, H.; Miyata, Y.; Okada, K.; Fujita, T.; Iwashita, T.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S. The Structures of Three New Shishididemniols from a Tunicate of the Family Didemnidae, *Tetrahedron* **63**, 6748-6754, (2007).
6. Wen, S.; Carey, K. L.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; Packham, G.; Ganesan A. Total Synthesis of Azumamide A and Azumamide E, Evaluation as Histone Deacetylase Inhibitors, and Design of a More Potent Analogue, *Org Lett.* **9**, 1105-1108, (2007).
7. Kobayashi, H.; Kitamura, K.; Nagai, K.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; van Soest, R. W. M.; Matsunaga, S. Carteramine A, an inhibitor of neutrophil chemotaxis, from the marine sponge *Stylissa carteri*, *Tetrahedron Lett.* **48**, 2127-2129, (2007).
8. Kobayashi, H.; Ohashi, J.; Fujita, T.; Iwashita, T.; Nakao, Y.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. Complete Structure Elucidation of Shishididemniols, Complex Lipids with Tyramine-Derived Tether and Two Serinol Units, from a Marine Tunicate of the Family Didemnidae, *J. Org. Chem.* **72**, 1218-1225, (2007).

- **総説**

1. Nakao, Y.; Fusetani, N. Enzyme Inhibitors from Marine Invertebrates, *J. Nat. Prod.* 70, 689-710, (2007).

- **国際学会招待講演**

1. Nakao, Y. "Bioactive small molecules from marine organisms" Symposium A: Aquatic Ecosystems, 4<sup>th</sup> Asia-Pacific Conference on Chemical Ecology.

- **出願特許**

1. 出願番号：特願 2007-217370  
発明者：木村 純二、高田 由貴、中尾洋一  
発明の名称：制癌剤の有効成分としての環状デプシペプチドおよび当該環状デプシペプチドを有効成分として含有する制癌剤

- **競争的資金**

1. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 「幹細胞分化制御のケミカルバイオロジー」 (研究代表, 平成 19-21 年度) .
2. ニッセイ・研究ファンド「海洋無脊椎動物からのアミノペプチダーゼ阻害剤の探索」 (研究代表、平成 19 年度) .

- **学内研究助成**

1. 特定課題研究助成「海洋生物由来血管新生阻害剤の探索」 (研究代表, 平成 19 年度) .