

アクティビティレポート2012

早稲田大学 先進理工学部

化学・生命化学科

早稲田大学 先進理工学研究科

化学・生命化学専攻

学科構成員

・ 物理化学部門

構造化学研究室

教授

古川 行夫

助教

酒井 平祐

電子状態理論研究室

教授

中井 浩巳

客員次席研究員

今村 穰

客員次席研究員

菊池 那明

学振 特別研究員(PD)

清野 淳司

助教

サパパコーン, パンチャリーナ

招聘研究員

西澤 宏晃

光物理化学研究室

准教授

井村 考平

・ 有機化学部門

化学合成法研究室

教授

中田 雅久

助教

丹羽 節

G30助教

Rader Jensen

助手

綱 和宏

助手

平井 祥

機能有機化学研究室

教授

鹿又 宣弘

助手

小川 熟人

反応有機化学研究室

教授

柴田 高範

助手

大谷 卓

・ 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

先端システム医生物工学研究室

特任教授

浅野 茂隆

分子生物学研究室

教授

寺田 泰比古

生物分子化学研究室

教授

小出 隆規

助手

増田 亮

ケミカルバイオロジー研究室

教授

中尾 洋一

客員教授

伏谷 伸宏

構造化学研究室（古川研究室）

研究レビュー

(1) 赤外分光法による、ペリレンと 3,4,9,10-ペリレンテトラカルボン酸無水物のバルクヘテロ接合膜の分子配向に関する研究

有機薄膜太陽電池では、p と n 型有機半導体の混合物（バルクヘテロ接合）の薄膜が活性層として用いられており、混合物の構造が太陽電池の性能と関連している。本研究では、金の上に、ペリレン(perylene)と 3,4,9,10-ペリレンテトラカルボン酸無水物(PTCDA)の混合物の薄膜を作成して、赤外反射吸収分光法とデーベの RATIO 法により、分子配向を研究した。PTCDA 分子の配向は、混合物中の組成比が 7.5 から 88 mol%の範囲で、分子面が基板面に平行に近い配向をとっていた。一方、ペリレン分子の配向は、分子面が基板に垂直に近い配向から、無配向に変化した。赤外分光法は、バルクヘテロ接合膜中の分子配向の解析に有用である。

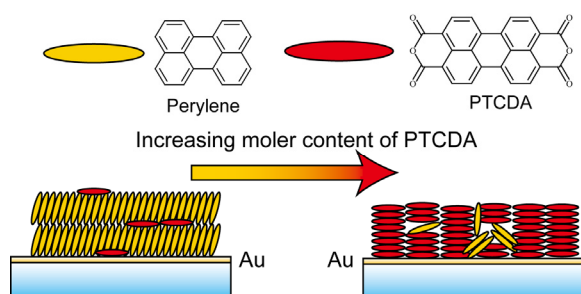


図1 ペリレンと PTCDA 分子の配向
(*Chem. Phys. Lett.*, **529**, 31 (2012))

(2) ラマンイメージングによりペンタセン薄膜の固体構造に関する研究

有機 EL, 有機太陽電池, 有機トランジスターでは、活性層として、有機半導体の薄膜が用いられることが多く、薄膜の固体構造は、有機電子デバイスの性能に影響を与える。本研究では、酸化ケイ素上に作成したペンタセン薄膜（膜厚, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 150 nm）の二次元構造を、532 nm 励起のラマンイメージングにより、研究した。1533 cm^{-1} バンド (a_g) 強度 (I_{1533}) に対する 1596- cm^{-1} バンド (b_{3g}) 強度 (I_{1596}) の比 R は、ペンタセン分子長軸が基板法線となす

角度に依存しており、角度が小さいほど、 R の値が小さくなる。ペンタセン薄膜では、基板に平行な層構造を取っており、主に、層間隔が 1.54 と 1.44 nm の 2 種類の構造が存在することが知られている。ラマンイメージの測定から、膜厚が 50 nm までは 1.54 nm 層が形成され、さらに膜厚が厚くなると、1.44 nm 層が島状に形成され、100 nm では全体が 1.44 nm 層に覆われた。ラマン測定と同じ試料で測定した X 線回折では、1.44 nm 層からの回折線が非常に弱く、1.44 nm 層の存在を観測しにくいことが分かった。 R のヒストグラムから、ペンタセン膜の構造の均一性を議論することができる。ラマンイメージングは、有機半導体薄膜の構造の研究に有用である。

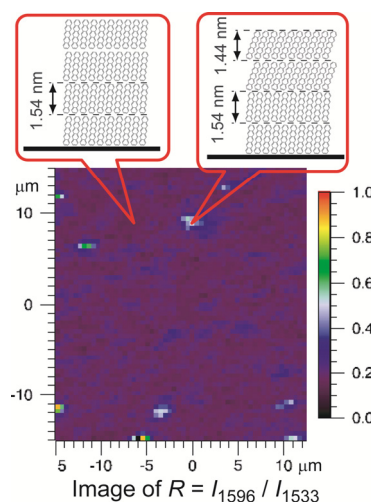


図2 ペンタセン薄膜（膜厚, 50 nm）のラマン (R の値) イメージ

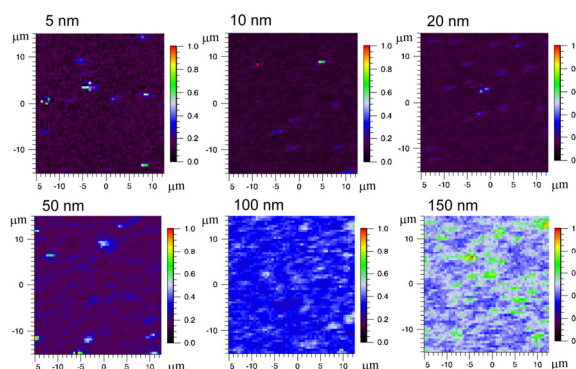


図3 種々の膜厚のペンタセン薄膜のラマン (R の値) イメージ

(*J. Raman Spectrosc.*, **43**, 2015 (2012))

研究業績

● 原著論文

1. "Infrared Study on the Molecular Orientation in Bulk-Heterojunction Films Based on Perylene and 3,4,9,10-Perylenetetracarboxylic Dianhydride"
K. Seto, J. Pham, and Y. Furukawa
Chem. Phys. Lett., **529**, 31–34 (2012).
2. "Synthesis of Kinetically Stabilized 1,2-Dihydrodisilenes"
T. Agou, Y. Sugiyama, T. Sasamori, H. Sakai, Y. Furukawa, N. Takagi, J.-D. Guo, S. Nagase, D. Hashizume, and N. Tokitoh
J. Am. Chem. Soc., **134**(9), 4120–4123 (2012).
3. "Organic Field-Effect Transistor-Based Memory with Nylon 11 as Gate Dielectric"
H. Sakai, H. Isoda, and Y. Furukawa
Jpn. J. Appl. Phys., **51**(4), 040210 (2012).
4. "Infrared and Raman Spectroscopy of Organic Thin Films Used for Electronic Devices"
Y. Furukawa, K. Seto, K. Nakajima, Y. Itoh, J. Eguchi, T. Sugiyama, and H. Fujimura
Vib. Spectrosc., **60**, 5–9 (2012).
5. "Synthesis, Structure, and Properties of a Stable 1,2-Dibromodialumane(4) Bearing a Bulky Aryl Substituent"
T. Agou, K. Nagata, H. Sakai, Y. Furukawa, and N. Tokitoh
Organometallics, **31**(9), 3806–3809 (2012).
6. "1,2-Bis(ferrocenyl)digermene: A d- π Electron System Containing a Ge=Ge Unit"
T. Sasamori, H. Miyamoto, H. Sakai, Y. Furukawa, and N. Tokitoh
Organometallics, **31**(10), 3904–3910 (2012).
7. "Study on Solid Structure of Pentacene Thin Films Using Raman Imaging"
K. Seto and Y. Furukawa
J. Raman Spectrosc., **43**, 2015–2019 (2012).

● 総説, 単行本など

なし

● 招待・依頼講演

1. "Photoinduced Infrared Absorption from Regioregular Poly(3-hexylthiophene)/PCBM blend films"
Y. Furukawa, J. Eguchi, H. Yoshida, T. Sugiyama, and H. Fujimura
IUPAC World Polymer Congress (MACRO2012), Blacksburg, VA, USA, June 24–29, 2012.
2. "Raman Study of the Interface between *N,N'*-di-1-naphthyleyl-*N,N'*-diphenyl- 1,1'-biphenyl-4,4'-diamine (NPD) and MoO₃-Deposited Indium-tin-oxide Electrode"
Yota Itoh, Hiroya Tsuji, and Yukio Furukawa
23rd International Conference on Raman Spectroscopy, Bangalore, India, August 12–17, 2012.
3. "Photoexcitation Infrared Spectroscopy of Bulk-Heterojunction Films"
Yukio Furukawa, Jun Eguchi, and Hiroki Yoshida
39th Annual Meeting of the Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy

Societies, the Great Scientific Exchange (SCIX 2012), Kansas City, MO, USA, September 30–October 5, 2012.

4. 「赤外・ラマン分光法による有機半導体薄膜の構造解析と評価」
CEREBE 有機エレクトロニクス講習会，産業技術総合研究所（筑波），2012年2月29日.
5. 「赤外・ラマン分光法による有機半導体材料の評価」
赤外・ラマン技術セミナー，ブルカー・オプティクス株式会社，東京コンファレンスセンター，品川，東京，2012年6月13日；千里ライフサイエンスセンター，大阪，6月15日.
6. 「ラマン分光の応用：基礎科学」
日本分光学会第48回夏期セミナー，幕張メッセ国際会議場，千葉，2012年9月6日.
7. 「顕微ラマン分光法による有機薄膜太陽電池の評価」
KRI クライアントコンファレンス&ワークショップ'12
京都，2012年10月26日.

● 国内学会発表

1. 442 nm 励起共鳴ラマン分光法による P3HT の固体構造に関する研究
福田文彦，古川行夫
第59回応用物理学関係連合講演会（早稲田大学，東京，2012年3月）
2. テトラベンゾポルフィリンと C₆₀ を用いた有機薄膜太陽電池の作製とデバイス特性
アンドリア クルニアワン，宮村将也，古川行夫
第59回応用物理学関係連合講演会（早稲田大学，東京，2012年3月）
3. 赤外反射吸収分光法を用いたジインデノペリレンの分子配向に関する研究
村田博誉，古川行夫
第59回応用物理学関係連合講演会（早稲田大学，東京，2012年3月）
4. P3HT:PCBM 薄膜のキャリア再結合の活性化エネルギーと光電変換効率との関係
藤村秀俊，梶山卓郎，江口潤，古川行夫
第59回応用物理学関係連合講演会（早稲田大学，東京，2012年3月）
5. レーザー照射による Si ナノ粒子焼結のメカニズム
百瀬美穂，平坂雅男，古川行夫
第59回応用物理学関係連合講演会（早稲田大学，東京，2012年3月）
6. フッ化ビニリデン/三フッ化エチレン共重合体薄膜の赤外吸収スペクトルの外部電場効果
高嶋健二，古川行夫
日本化学会第92春季年会（慶應大学，神奈川，2012年3月）
7. 静電塗布法で成膜した P3HT 薄膜の共鳴ラマン分光評価
福田武司，福田文彦，高木健次，古川行夫
2012年度（平成24年度）秋季第73回応用物理学学術講演会（愛媛大学・松山大学，松山，2012年9月）
8. P3HT:PCBM 薄膜のキャリア再結合の活性化エネルギーと光電変換効率の溶剤依存性

- 藤村秀俊, 梶山卓郎, 吉田大樹, 古川行夫
2012 年度 (平成 24 年度) 秋季第 73 回応用物理学学術講演会 (愛媛大学・松山大学, 松山, 2012 年 9 月)
9. 熱処理した P(VDF/TrFE) 薄膜の赤外吸収スペクトルの外部電場効果
高嶋健二, 古川行夫
2012 年度 (平成 24 年度) 秋季第 73 回応用物理学学術講演会 (愛媛大学・松山大学, 松山, 2012 年 9 月)
 10. ラマン分光法による P3HT と金属酸化物の相互作用の研究
山本潤, 古川行夫
2012 年度 (平成 24 年度) 秋季第 73 回応用物理学学術講演会 (愛媛大学・松山大学, 松山, 2012 年 9 月)
 11. ラマン分光法を用いた Si ナノ粒子の多結晶化過程の解析
百瀬美穂, 平坂雅男, 古川行夫
2012 年度 (平成 24 年度) 秋季第 73 回応用物理学学術講演会 (愛媛大学・松山大学, 松山, 2012 年 9 月)
 12. Fabrication and performance of Zinc phthalocyanine/C₆₀ organic solar cells with a template layer (テンプレート層をもつ亜鉛フタロシアニン/C₆₀ 有機薄膜太陽電池の作製とデバイス特性)
アンドリア クルニアワン, 古川行夫
2012 年度 (平成 24 年度) 秋季第 73 回応用物理学学術講演会 (愛媛大学・松山大学, 松山, 2012 年 9 月)
 13. 共鳴ラマン分光法による P3HT:PCBM バルクヘテロ接合薄膜の固体構造に関する研究
福田文彦, 古川行夫
平成 24 年度日本分光学会年次講演会 (東京工業大学百年記念館, 東京, 2012 年 11, 12 月)
 14. ジインデノペリレン薄膜・C₆₀ 混合膜の赤外反射吸収スペクトル
村田博誉, 古川行夫
平成 24 年度日本分光学会年次講演会 (東京工業大学百年記念館, 東京, 2012 年 11, 12 月)
 15. ZnO ナノ粒子, P3HT, PCBM を用いたバルクヘテロ接合膜の光誘起赤外吸収測定
金澤啓, 古川行夫
平成 24 年度日本分光学会年次講演会 (東京工業大学百年記念館, 東京, 2012 年 11, 12 月)

● 国際学会発表

1. "Raman Temperature Measurements of the Copper Phthalocyanine Layer of an Organic Light-Emitting Diode Using a Bandwidth-Temperature Relationship"
Yukio Furukawa, Ryota Iwasaki, and Masaki Hirose
2012 International Conference on Flexible and Printed Electronics (ICFPE2012), Tokyo, Japan, September 6-8, 2012.
2. "Raman Spectroscopic Study of the Interaction between Poly(3-hexylthiophene) and Metal Oxide"
Jun Yamamoto and Yukio Furukawa

- 39th Annual Meeting of the Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS), the Great Scientific Exchange (SCIX 2012), Kansas City, MO, USA, September 30–October 5, 2012.
3. "Electric Field Effect on the Infrared Spectra of Ferroelectric Poly(vinylidene fluoride–hexafluoropropylene) (PVDF/HFP) and Nylon 11 Films"
Hayato Isoda and Yukio Furukawa
39th Annual Meeting of the Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS), the Great Scientific Exchange (SCIX 2012), Kansas City, MO, USA, September 30–October 5, 2012.
 4. "External Electric Field Effect on the Infrared Spectra of Ferroelectric Vinylidene Fluoride/Trifluoroethylene Copolymer Thin Films"
Kenji Takashima and Yukio Furukawa
39th Annual Meeting of the Federation of Analytical Chemistry and Spectroscopy Societies (FACSS), the Great Scientific Exchange (SCIX 2012), Kansas City, MO, USA, September 30–October 5, 2012.

● 受賞

1. 日本化学会第 92 春季年会学生講演賞, 高嶋健二, 2012 年 4 月.
2. FACSS Student Poster Award, 高嶋健二, 2012 年 10 月.

● 研究助成

1. 科学研究費補助金挑戦的萌芽研究 「熱刺激赤外分光法の開発と有機半導体薄膜におけるキャリアトラップの分子構造解析」

電子状態理論研究室（中井研究室）

研究レビュー

(1) 高精度・高効率 2 成分相対論法の開発

高周期元素を含む系では、相対論効果はできない。相対論的基礎方程式である Dirac 方程式を直接解く 4 成分法は、電子だけでなく陽電子も取り扱うため、計算コストが高く、また負エネルギー問題も存在する。そこで、電子のみを近似的に取り扱う 2 成分法が種々開発され、なかでも無限次 Douglas-Kroll (IODK) は 4 成分法と同等の精度であることが確かめられている。しかし、複雑なユニタリー変換のため、4 成分法よりも計算コストが高くなるという致命的な欠点があった。本研究では、相対論効果の局所性に着目し、大幅な高効率化に成功した(図 1)。

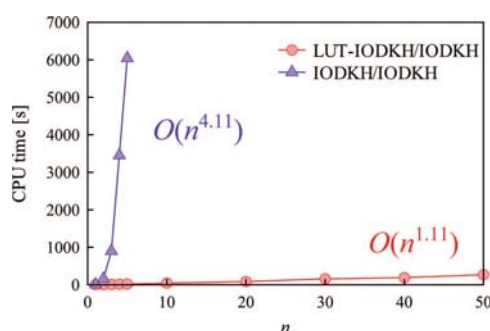


図 1. 従来法(IODKH/IODKH)と本研究で提案した手法(LUT-iodKH/iodKH)の計算時間の比較。

- 9. *J. Chem. Phys.*, **136**, 244102 (2012).
- 11. *J. Chem. Phys.*, **137**, 144101 (2012).

(2) 高精度非断熱理論の開発

当研究室では Born-Oppenheimer 近似に基づかず電子と原子核の波動関数を同時に決定する核・電子軌道(NOMO)理論を開発してきた。さらに、核-電子間距離を露わに含んだガウス関数(ECG)を基底に導入することで、核-電子相関を効果的に取り込む方法(ECG-NOMO)へと発展させた。業績[1]では、ECG-NOMO 法に特異な電子反発積分の計算アルゴリズムを提案した。業績[6]では、ECG-NOMO 法に基づく電子相関法を開発した(図 2)。

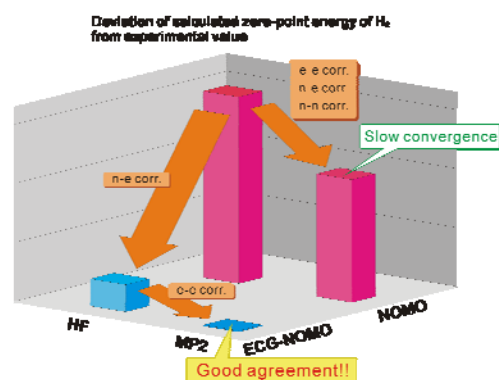


図 2. ECG-NOMO 法における核-電子相関および電子-電子相関の取り扱い。

- 1. *Chem. Phys. Lett.*, **521**, 142 (2012).
- 6. *Chem. Phys. Lett.*, **533**, 100 (2012).

(3) 励起状態における分散力計算

本研究では、局所応答分散力(LRD)法を時間依存密度汎関数理論(TDDFT)に拡張することにより、励起分子の分散力を見積ることに成功した。他の分散力補正法はすべて基底状態にしか適用できないため、世界的にも注目を集めた。

- 8. *J. Chem. Phys.*, **135**, 124105 (2011).

(4) 無電解鍍金反応の理論解析

無電解鍍金は、通常の電気鍍金とは異なり、還元剤の酸化反応を利用する。本研究では、Pd 鍍金に用いられる還元剤の次亜リン酸に対して触媒的な酸化反応機構を理論的に解析した(図 3)。

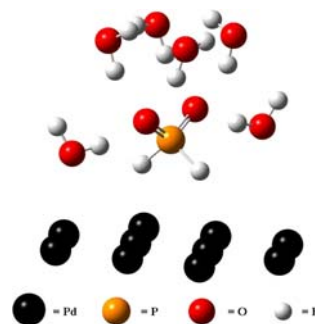


図 3. Pd 表面への次亜リン酸の吸着構造。

- 2. *Electrochemistry*, **80**, 126 (2012).
- 3. *Electrochemistry*, **80**, 222 (2012).

研究業績

• 原著論文(査読あり)

1. “Evaluation of electron-repulsion integral of the explicitly correlated Gaussian-nuclear orbital plus molecular orbital theory”
H. Nishizawa, M. Hoshino, Y. Imamura, H. Nakai
Chem. Phys. Lett., **521**, 142–149 (2012).
2. “Theoretical analysis on catalytic activity of metal surfaces on reaction of hypophosphite ion”,
M. Kunimoto, H. Nakai, T. Homma
Electrochemistry, **80** (3), 126–131 (2012). **(Paper Award)**
3. “Theoretical analysis of adsorption structure of hydrated hypophosphite ion on Pd (111) surface”
M. Kunimoto, K. Seki, H. Nakai, T. Homma
Electrochemistry, **80** (4), 222–225 (2012).
4. “Constrained self-consistent field method revisited toward theoretical designs of functional materials under external field”
Y. Yamagata, Y. Imamura, H. Nakai
Chem. Phys. Lett., **530**, 132–136 (2012).
5. “Dynamic hyperpolarizability calculations of large systems: the linear-scaling divide-and-conquer approach”
M. Kobayashi, T. Touma, H. Nakai
J. Chem. Phys., **136** (8), 084108 (10 pages) (2012).
6. “Development of the explicitly correlated Gaussian-nuclear orbital plus molecular orbital theory: incorporation of electron-electron correlation”
H. Nishizawa, Y. Imamura, Y. Iwabata, H. Nakai
Chem. Phys. Lett., **533**, 100–105 (2012).
7. “How does it become possible to treat delocalized and/or open-shell systems in fragmentation-based linear-scaling electronic structure calculation: the case of divide-and-conquer method”
M. Kobayashi, H. Nakai
Phys. Chem. Chem. Phys. (Perspective), **14** (21), 7545–7876 (2012).
8. “Direct alkoxylation of alkoxy silanes for the synthesis of explicit alkoxy siloxane oligomers”
R. Wakabayashi, M. Tamai, K. Kawahara, H. Tachibana, Y. Imamura, H. Nakai, K. Kuroda
J. Organometallic Chem., **716**, 26–31 (2012).
9. “Local unitary transformation method for large-scale two-component relativistic calculations: case for a one-electron Dirac Hamiltonian”
J. Seino, H. Nakai
J. Chem. Phys., **136** (24), 244102 (13 pages) (2012).

10. “Extension of local response dispersion method to excited state calculation based on time-dependent density functional theory”
Y. Ikabata, H. Nakai
J. Chem. Phys., **137** (12), 124106 (9 pages) (2012). (**Research Highlight; Top 20 Most Downloaded Articles—October & November 2012**)
11. “Local unitary transformation method for large-scale two-component relativistic calculations. II. Extension to two-electron Coulomb Interaction”
J. Seino, H. Nakai
J. Chem. Phys., **137** (14), 144101 (15 pages) (2012).
12. “Generalized Møller–Plesset multiconfiguration perturbation theory applied to open-shell antisymmetric product of strongly orthogonal geminals reference wavefunction”
M. Tarumi, M. Kobayashi, H. Nakai
J. Chem. Theory Comp., **8** (11), 4330–4335 (2012).
13. “Cristaxenicin A, an antiprotozoan xenicane diterpenoid from the deep sea gorgonian *Acanthoprimnoa cristata*”
S. Ishigami, Y. Goto, N. Inoue, S. Kawazu, Y. Matsumoto, Y. Imahara, M. Tarumi, H. Nakai, N. Fusetani, Y. Nakao
J. Org. Chem., **77** (23), 10962–10966 (2012).

- プロシーディング (査読あり)

1. “Development of divide-and-conquer quantum chemical code for biomolecules and nano materials”
M. Kobayashi, P. Saparpakorn, H. Nakai
Proceedings of ‘31st Annual Conference of Japan Society for Simulation Technology (JSST 2012)’, 330–333 (2012).

- 総説・著書

1. “巨大分子系の量子化学法”
中井浩巳
CSJ カレントレビュー・シリーズ第 8 巻「巨大分子系の計算化学—超大型計算機時代の理論化学の新展開」, 52–60 (2012).
2. “化学原理の発見：縮重系励起の対称則”
中井浩巳
J. Comput. Chem. Jpn., **11** (1), 1–12 (2012). (Special Issue of the 10th Anniversary 2)

3. “Description of core ionized and excited states by density functional theory and time-dependent density functional theory”
Y. Imamura, H. Nakai
pp. 275–308 in ‘*Quantum Systems in Chemistry and Physics: Progress in Methods and Applications*’ *Progress in Theoretical Chemistry and Physics*, **B 26**, K. Nishikawa, J. Maruani, E. J. Brändas, G. Delgado-Barrio, P. Piecuch, (Eds.) (Springer, 2012).

- 招待講演（国際会議）

1. “Linear-scaling divide-and-conquer calculations for nonlocal excited states of large systems”, H. Nakai, *17th Quantum Systems in Chemistry and Physics (QSCP-XVII)*, (Turku, Finland), August 19-25, 2012.
2. “Symmetry rules for electronic excitations between degenerate orbitals in high-symmetry systems”, H. Nakai, *XXI International Symposium on The Jahn-Teller Effect: Physics and Chemistry of Symmetry Breaking (JT-XXI)*, (Tukuba, Japan), August 26-31, 2012.

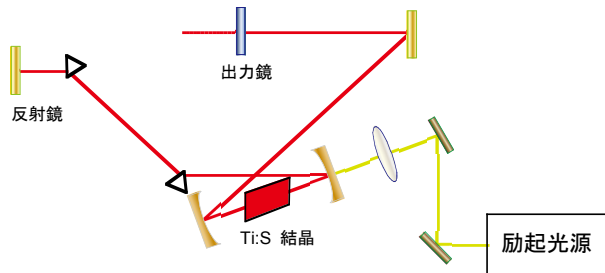
- 競争的資金

1. 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST) 『元素戦略を基軸とする物質・材料の革新的機能の創出』 “相対論的電子論が拓く革新的機能材料設計”, (研究代表, 平成 24-29 年度) .
2. 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST) 『マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション』 “超精密予測と巨大分子設計を実現する革新的量子化学と計算科学技術基盤の構築”, 「分割統治法と SAC/SAC-CI 法」(分担研究代表, 平成 22-24 年度) .
3. 文部科学省 元素戦略プロジェクト 研究拠点形成型 『京都大学 実験と理論計算科学のインタープレイによる触媒・電池の元素戦略研究拠点』 「触媒及び電極の電子状態計算のための理論開発」, (分担研究代表, 平成 24-26 年度) .
4. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究, 「実時間発展形式の分子理論の開発および非平衡過程への実践的応用」(研究代表, 平成 22-24 年度) .
5. 文部科学省 HPCI 戦略プログラム 『計算物質科学イニシアティブ(CMSI)』, 第 3 部会 『分子機能と物質変換』, 特別支援課題 3 「ナノ・生体系の反応制御と化学反応ダイナミクス」(特別支援課題代表, 平成 24 年度) .

研究レビュー

（１）超短パルスレーザーの開発

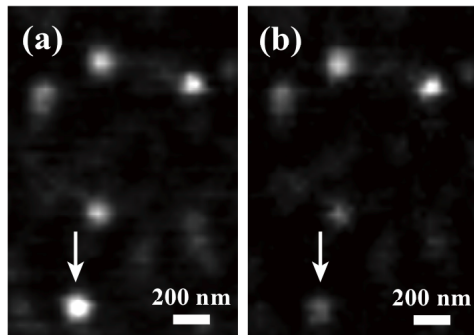
超高速現象の観測や非線形光学現象には、超短パルスレーザーが不可欠である。モードロックチタンサファイヤレーザーは、安定かつ高出力、さらに超短時間幅での発振が可能である。共振器内に使用する光学部品を精査し、チタンサファイアレーザーを自作した。これまで、広帯域スペクトル領域での連続発振が可能なこと、また数十 fs, 数百 mW のパルス発振が可能であることを確認した。現在、さらなる短パルス化を進めている。



開発したレーザー共振器の模式図.

（２）プラズモンモードの光制御

金ナノ構造に光励起されるプラズモンは、光を集光する作用があり、光電場を増強する。増強電場はセンサーや光反応場への応用が可能であることから注目を浴びている。本研究では、励起光パルスの時間特性を調節することで、プラズモンモードの制御を実現した。



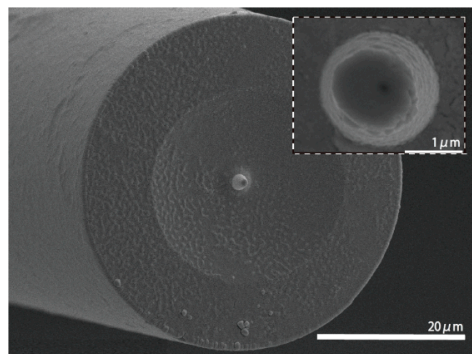
金薄膜の二光子励起像。励起パルスの波形整形前 (a) 波形整形後 (b)。検出波長：400-700 nm。矢印：変化が顕著な部分。

（３）ZnO マイクロ構造体に励起される共鳴モードに関する研究

ZnO 材料は、ワイドギャップ半導体として注目されている。特に、そのマイクロ構造体は、キャビティー効果により、特異な光学応答を示すことから、発光素子などへの応用が期待されている。一方、マイクロ構造体に光り励起されるモードは、微小なため、可視化が困難である。本研究では、近接場光学顕微鏡を用いて、円盤形 ZnO マイクロ構造体に励起される共鳴モードの可視化を行なった。可視化されるモードの空間構造は、励起波長に依存し大きく変化することが明らかとなった。可視化されるイメージは、電磁気学計算により定性的に再現されることが明らかとなった。現在、ZnO に励起されるモードとの非線形特性の相関について研究を進めている。

（４）ナノ吸収分光顕微鏡の開発

ナノ粒子の光学特性は、その形状や大きさにより大きく変化する。しかしそれらの吸収特性を単一レベルで測定することは困難である。本研究では、光の照射領域を小さくすることで、ナノ粒子の吸収測定が可能な顕微鏡の開発を行なった。これまでに、数 nm の粒子測定が実現することを明らかにした。



作製した微小照射光源。挿入図は拡大図。

論文・総説・その他

● 原著論文

1. H. J. Wu, Y. Nishiyama, T. Narushima, K. Imura, H. Okamoto, “Sub-20-fs time-resolved measurements in an apertured near-field optical microscope combined with a pulse-shaping technique”, Appl. Phys. Express 5, 062002 (2012).

● 総説など

1. 井村考平, 岡本裕巳「金属ナノ構造における局在プラズモンモードの動的近接場イメージング」, レーザー学会, レーザー研究, 8月号 p. 571-578 (2012).

● 招待・依頼講演

1. 井村考平, 「ナノ分光法によるプラズモニック物質の研究」, 東京理科大学研究講演会, 東京, 2012年11月.
2. 井村考平, 「近接場ナノ分光法を用いたプラズモンの可視化と制御」, 第四回関東光科学若手研究会, 東京, 2012年11月.
3. 井村考平, 「近接場ナノ分光法によるプラズモニック光増強場の可視化と制御」, 第2回プラズモニック化学研究会, 東京, 2012年11月.
4. 井村考平, 「Visualization of plasmonic modes and optical fields by near-field nanoscopy」, 東京大学佃研究室セミナー, 東京, 2012年7月.
5. 井村考平, 岡本裕巳, 「プラズモニックナノ構造における波動関数の可視化とその制御」, 第32回レーザ学会, 宮城, 2012年1月.

● 表彰

1. 井村考平, 平成24年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞

● 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「ナノ粒子集合体の光励起状態の可視化と制御」(研究代表, 平成24-27年度).
2. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「単一分子吸収分光装置の開発」(研究代表, 平成24-25年度)
3. 物資・デバイス領域共同研究拠点 一般研究 「プラズモニック集合体におけるダークモードの可視化」(研究代表, 平成24年度)

● 学内研究助成

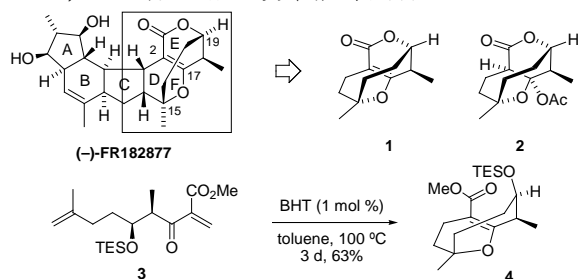
1. 特定課題研究助成 「動的近接場光学顕微鏡によるプラズモン誘起蛍光増強

機構の解明」(研究代表, 平成 24-25 年度)

研究レビュー

(1) Asymmetric and Highly Stereoselective Synthesis of the DEF-Ring Moiety of (-)-FR182877 and its Derivative Inducing Mitotic Arrest

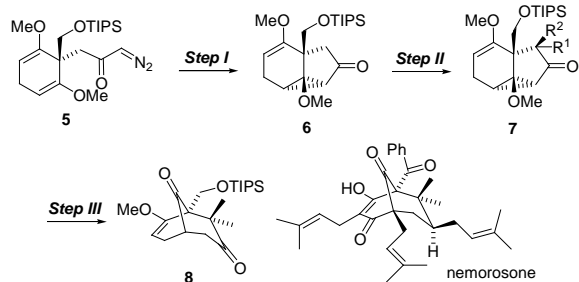
3 から 4 への分子内ヘテロ Diels-Alder 反応を鍵工程として, (-)-FR182877 のファーマコフォア DEF 環部分 **1** の不斉合成に成功した. **1** は ¹H-NMR で生成を確認したが, 高度に歪んでいるため, 含歪二重結合に水が容易に付加し二級アルコールとなる. そのアセチル化により得た **2** は taxol に比べて活性は弱いものの, taxol 様の細胞分裂阻害活性を示した.



Org. Lett. **2012**, *14*, 2086–2089.

(2) Stereoselective Total Synthesis of Nemorosone

5 の分子内シクロプロパン化反応による 6 の合成, 6 の C8 位の立体選択的なアルキル化 - 7 のシクロプロパンの位置選択的開裂の連続反応により polycyclic polyprenylated acylphloro glucinol (PPAP) の中心骨格を含む **8** を合成した. この後, 立体選択的変換を含む数工程を経て nemorosone の全合成を達成した. 5 の分子内シクロプロパン化反応は不斉触媒化が可能であり, 他の幾つかの PPAP の全合成とともに研究が進行中である.

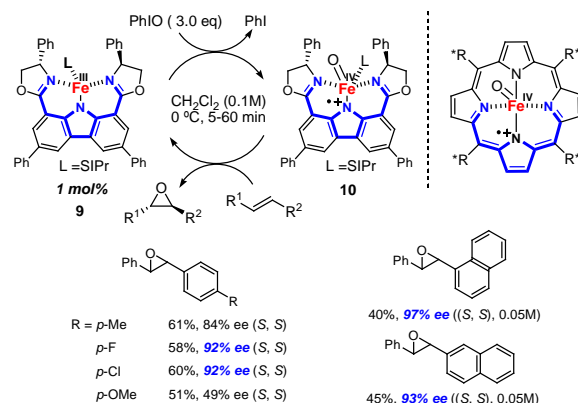


J. Org. Chem. **2012**, *77*, 5089–5107.

* The most read from the *The Journal of Organic Chemistry (JOC)* between April and June 2012.

(3) A Non-Heme Iron (III) Complex with Porphyrin-Like Properties that Catalyzes Asymmetric Epoxidation

高エナンチオ選択的不斉エポキシ化を触媒する非ヘム鉄(III)錯体を見出した. カルバゾール由来の三座配位子 (CAZBOX) のカチオン性鉄(III)錯体 **9** の 2 電子酸化により, 鉄(IV)カチオンラジカル錯体 **10** が発生する. **10** はスチルベン類の不斉エポキシ化に有効である. CAZBOX は合成の容易さ, 構造設計の柔軟さを有しているため, ポルフィリンの代替となる不斉環境を備えた配位子となることが示された.

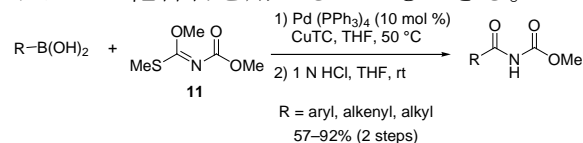


J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 13538–13541.

* The most read from the *The Journal of American Chemical Society* in August 2012. *Synfacts*, **2012**, 1219.

(4) Preparation of Imides via the Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Organoborons with Methyl *N*-[Methoxy(methylthio)methylene]carbamate as a One-Carbon Elongation Reaction

アリールボロン酸と **11** によるパラジウム触媒を利用するイミド合成法を見出した. ホウ素化合物としてアルケニルボロン酸, アルキル 9-BBN を利用した反応を経由しても高収率でイミドが得られる. ホウ素化合物の代わりにスズ化合物を用いることもできる.



Org. Lett. **2012**, *14*, 6294–6297.

研究業績

• 原著論文

1. “Synthetic Studies on (+)-Bucidarasin C: Two Diastereoselective Transannular Reactions Producing *cis*-Decaline Derivatives that Show Reversal Selectivity”
Nakahara, A; Kanbe, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1518–1522.
2. “Preparation of New Chiral Bisoxazoline Ligands for the Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation of α -Diazo- β -Keto Phenyl Sulfone Affording a Useful Bicyclo[3.1.0]hexane Derivative”
Sawada, T.; Nakada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 350–356.
3. “Asymmetric and Highly Stereoselective Synthesis of the DEF-Ring Moiety of (–)-FR182877 and its Derivative Inducing Mitotic Arrest”
Kobayakawa, Y.; Mori, Y.; Okajima, H.; Terada, Y.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2086–2089.
4. “Stereoselective Total Synthesis of Nemorosone”
Uwamori, M.; Saito, A.; Nakada, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5098–5107.
***The most read from the *The Journal of Organic Chemistry (JOC)* between April and June 2012.**
5. “Pd-Catalyzed Reductive Cleavage of Alkyl Aryl Sulfides with Triethylsilane that is Accelerated by Trialkylsilylchloride”
Matsumura, T.; Niwa, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4313–4316.
6. “A Non-Heme Iron (III) Complex with Porphyrin-Like Properties that Catalyzes Asymmetric Epoxidation”
Niwa, T.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13538–13541.
***The most read from the *The Journal of American Chemical Society* in August 2012.**
***Synfacts** **2012**, 1219–1219.
7. “Preparation of Imides via the Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Organoborons with Methyl *N*-[Methoxy(methylthio)methylene]carbamate as a One-Carbon Elongation Reaction”
Tomizawa, T.; Orimoto, K.; Oyama, H.; Namera, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6294–6297.

• 解説

1. Birch 還元 (p.171), Lindlar 還元 (p.173), Clemmensen 還元 (p.176), Wolff-Kishner 還元 (p.177)
中田雅久, トップドラッグから学ぶ創薬化学 (東京化学同人) 2012.2.20 発行

• 招待講演

1. “Total Synthesis of Natural Products via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation (CAIMCP)”
Nakada, M. The 3rd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis-2012 (WCCAS-2012), Beijing, China, 2012.5.14 (口頭発表・招待講演).
2. “Total Synthesis of Natural Products via Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation (CAIMCP)”
Nakada, M. The 3rd International Symposium on Organic Synthesis and Drug Development (ISOSDD), Changzhou, China, 2012.5.22 (口頭発表・招待講演) . .
3. “First Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A”
中田雅久, 持田製薬株式会社総合研究所有機合成化学セミナー 持田製薬株式会社総合研究所 記念館会議室, 静岡, 2012.6.13 (口頭発表・招待講演) . .
4. “生物活性天然物の不斉全合成”
中田雅久, 有機合成化学協会東北支部主催・仙台地区春の講演会, 東北大学薬学部, 仙台, 2012.6.30 (口頭発表・招待講演).
5. “生物活性多環式含歪天然物の不斉全合成研究”
中田雅久, 第 29 回有機合成化学セミナー (2012), 静岡県コンベンションアーツセン

ター，静岡，2012.9.6（口頭発表・招待講演）.

6. “新合成手法の開発と生物活性多環式天然物の不斉全合成”

中田雅久，東京理科大学大学院薬学研究科講演会，東京理科大学大学院薬学研究科東京理科大学野田キャンパス（千葉），2012.10.2（口頭発表・招待講演）.

7. “(+)-Ophiobolin A, Nemorosone, Hyperforin の不斉全合成研究”

中田雅久，大正製薬（株）大宮工場・総合研究所，大正製薬（株）大宮工場・総合研究所（埼玉），2012.10.26（口頭発表・招待講演）.

● 集中講義

1. 中田雅久，東京理科大学大学院薬学研究科，東京理科大学野田キャンパス（千葉），2012.10.2

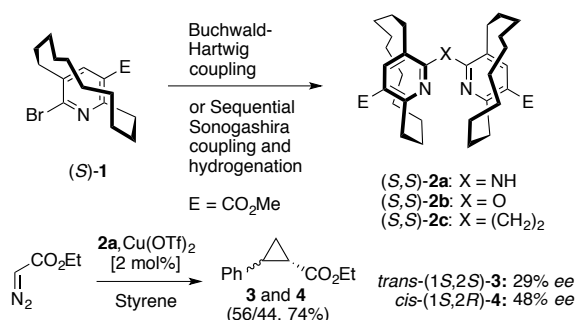
● 受賞

1. 上森理弘
学生講演賞 日本化学会第92春季年会，2012.4.23.

研究レビュー

(1) 面不斉ピリジルアミン配位子の合成と不斉シクロプロパン化反応

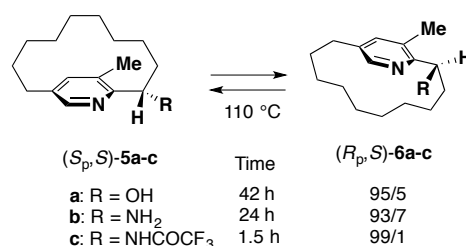
新たにピリジノファン二座配位子として、二つのピリジノファンの中に窒素、酸素、エチレンを導入した面不斉ジピリジルアミン **2a**, ジピリジルエーテル **2b**, および、ジピリジルエタン **2c** を合成した. これらの面不斉ビスピリジノファンを配位子とした不斉シクロプロパン化反応について検討した結果, いずれの配位子を用いても銅触媒存在下における反応が進行した. 特にジピリジルアミン **2a** の場合に化学収率が 74% と良好な触媒活性を示し, ジアステレオ選択比が 54 / 44 で, シクロプロパン (**1S, 2S**)-**3** および (**1S, 2R**)-**4** がそれぞれ 29% ee, 48% ee で得られた.



(2) 架橋鎖に窒素官能基を導入した面不斉ピリジノファンの合成とその立体制御

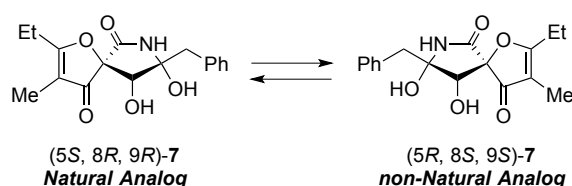
架橋鎖に酸素および窒素官能基を有する面不斉パラピリジノファン (*S_p, S*)-**5a-c** を合成し, 架橋鎖の動的挙動に対する導入官能基の影響について検討した. トルエン溶媒中 110°C に加熱したところ, いずれも 90% 以上の高いジアステレオ選択性で (*R_p, S*)-**6a-c** が優先して得られることを見いだした. 特に, 酸性度の高いプロトンを有する **5c** の場合は僅か 1.5 時間で反応が完結し, 99/1 の

比で面不斉の反転が進行した. これまで面不斉シクロファン類の立体制御には固液平衡を活用した異性化晶出法を用いる必要があったが, 側鎖に適切な官能基を導入することにより, 溶液中においても面不斉の立体制御が可能であることが示された.



(3) 水中におけるアザスピレンスピロ骨格のラセミ化とその反応機構

天然物アザスピレンと同じスピロ骨格を有するモデル分子 **7** は, 天然物同様に血管新生作用を有することを明らかとなっている. 我々は水溶液中で **7** を攪拌すると容易にラセミ化が起ることを初めて見出した. 純水, 生理食塩水, および, これらに 3% の DMSO を添加した溶媒系で詳細に検討したところ, 3% の DMSO 添加の生理食塩水で最も速くラセミ化が起り, 光学的に純粋な **7** が 3 時間で完全にラセミ化した. このラセミ化は C-8 位の水酸基とフラノンのカルボニル酸素の水素結合が水分子で切断され, 分子内 retro-aldol および aldol 反応を繰り返して 3 連続不斉中心が反転し, 結果としてスピロ環のラセミ化が起きることを明らかにした.



研究業績

● 国際学会

1. “Synthesis of novel C_2 -symmetric planar-chiral bispyridinophanes and their applications to asymmetric catalysis”
S. Yasuda, N. Ogawa, N. Kanomata
244th ACS National Meeting, Philadelphia in U.S.A., 2012, August, 2012.
2. “Synthesis of the ruthenium complexes of planar-chiral 2,2':6',2"-terpyridine and their uses for catalytic asymmetric transfer hydrogenation”
K. Kotani, N. Kanomata,
244th ACS National Meeting, Philadelphia in U.S.A., 2012, August, 2012.
3. “Discovery of rapid racemization of an azaspirene analog promoted in aqueous media”
S. Sakai, N. Kanomata,
244th ACS National Meeting, Philadelphia in U.S.A., 2012, August, 2012.
4. “Asymmetric benzylation with planar-chiral phase transfer catalysts having branched substituents”
N. Ogawa, M. Imada, N. Kanomata,
24rd International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD24, Chilarity2012), Fort Worth, June, 2012.
5. “Synthesis and stereocontrol of planar-chiral paraprydinophanes with amino functionality on their ansa-bridges”
T. Motoshiromizu, N. Kanomata, N. Ogawa
24rd International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD24, Chilarity2012), Fort Worth, June, 2012.
6. “Synthesis and Physical Properties of Novel Planar-Chiral Bipyridine Intrinsically Inducing Axial-Chirality”
N. Sakamoto, N. Ogawa,, N. Kanomata,
Symposium Molecular Chirality Asia 2012, Fukuoka, May, 2012.

● 招待・依頼講演

1. “Chemistry of azaspirene analog as an imitation of anti-angiogenic natural product”
N. Kanomata
3rd Anniversary Symposium of Waseda Bioscience Research Institute in Singapore, Singapore, November, 2012.

● 競争的資金

1. 科学研究費補助金，挑戦的萌芽研究，「熱力学制御に基づく効率的キラリティー転換法の開発」（代表者，平成 24-25 年度）.
2. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業，「生物学・化学・情報科学融合のための戦略的先進理工学研究基盤の形成」（研究分担，平成 21-25 年度）

● 学内研究助成

1. 早稲田大学特定課題研究助成費（重点助成），「面不斉ホスホニウム反応場の設計・合成とその触媒機能」（代表者，平成 24-25 年度）（代表者，平成 23 年度）

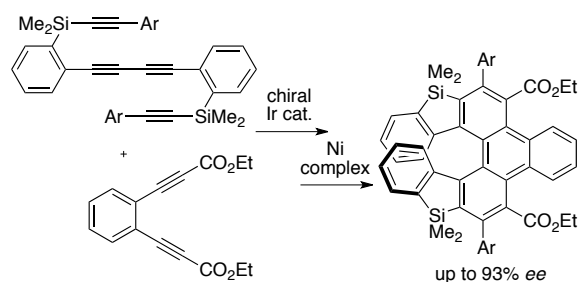
反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) [2+2+2] 付加環化反応による光学活性シラヘリセンの不斉合成

シロール（シラシクロペンタジエン）は、ケイ素を含んだ π 電子共役系を有する五員環化合物であり、環内の $\sigma^*-\pi^*$ 共役由来する高い電子受容性による特異な電子構造を有することから、有機 EL 素子の電子輸送性材料として期待される。

今回我々は、らせん不斉を有するヘリセン骨格にシロール部位を導入したシラヘリセンを不斉合成した。すなわち、キラルイリジウム触媒を用いたケイ素架橋型テトラインとジインの分子間[2+2+2]付加環化、引き続きニッケル錯体を用いた分子内[2+2+2]付加環化反応によりシロール部位を2つ導入したシラヘリセン化合物を高不斉収率で得た。

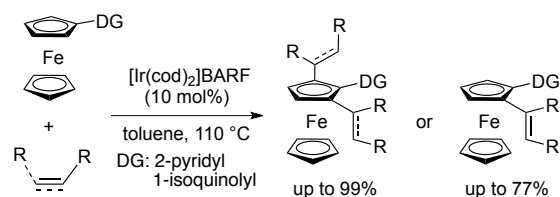


1. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1311-1313.

(2) 触媒的 C-H 結合活性化による置換フェロセン類の合成

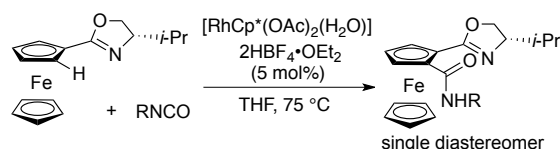
フェロセンは歴史的に古い有機金属化合物の一つであり、その特徴的な構造と化学的・熱力学的・酸化還元的安定性から数多くの応用例がある。例えば、非対称二置換フェロセンは面不斉を有し、キラルフェロセニルホスフィンを不斉配位子として用いる触媒的不斉反応は工業レベルで稼働している。

今回我々は、カチオン性イリジウム触媒を用いることで、配向基 (DG) を有するフェロセン化合物に対し、酸化的 C-H 結合開裂を起点とするアルキル化、アルケニル化により、二置換、さらには三置換フェロセン化合物の合成を行った。



8. *Organometallics* **2012**, 31, 4114-4117.

さらに、ロジウム触媒を用いる求電子メタル化による C-H 結合開裂を起点とする反応では、イソシアナートとの反応によりアミド基の直接的導入に成功した。特に、配向基に不斉を導入した場合には、完全にジアステレオ選択的に反応が進行し、二置換フェロセンが得られた。

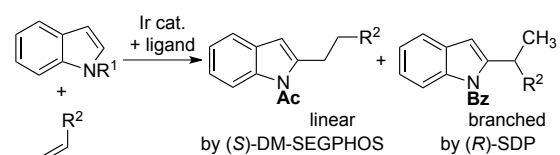


15. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1844.

(3) カチオン性イリジウム触媒を用いたインドールの2位の C-H アルキル化

インドール骨格は多くの生理活性化合物の母骨格であり、位置選択的な置換インドールの効率的な合成法の開発が求められている。例えば、3 位アルキル化に関しては Friedel-Crafts 反応が知られているが、2 位選択的な直接的アルキル化は知られていない。

今回我々は、カチオン性イリジウム触媒を用いることにより、酸化的 C-H 結合開裂を起点とする 2 位の C-H アルキル化を達成した。さらに、インドールの窒素の保護基、リン配位子の選択により、直鎖型と分岐型のアルキル化体を選択的に得ることに成功した。



14. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17474.

研究業績

• 原著論文

1. “Highly enantioselective synthesis of silahelicenes using Ir-catalyzed [2+2+2] cycloaddition”
T. Shibata, T. Uchiyama, Y. Yoshinami, S. Takayasu, K. Tsuchikama, K. Endo
Chem. Commun. **2012**, 48, 1311-1313.
2. “Asymmetric ortho-lithiation of 1,*n*-dioxo[*n*]paracyclophane derivatives for the generation of planar chirality”
K. Kanda, R. Hamanaka, K. Endo, T. Shibata
Tetrahedron **2012**, 68, 1407-1416.
3. “Ir(I)-Catalyzed Intermolecular Regio- and Enantioselective Hydroamination of Alkenes with Heteroaromatic Amines”
S. Pan, K. Endo, T. Shibata
Org. Lett. **2012**, 14, 780-783.
4. “Enantioselective synthesis of tripodal cyclophanes and pyridinophanes by intramolecular [2+2+2] cycloaddition”
T. Shibata, M. Miyoshi, T. Uchiyama, K. Endo, N. Miura, K. Monde
Tetrahedron **2012**, 68, 2679-2686.

本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2012**, 494 で紹介されました。

5. “Ru-catalyzed β -selective and enantioselective addition of amines to styrenes initiated by direct arene-exchange”
M. Otsuka, H. Yokoyama, K. Endo, T. Shibata
Org. Biomol. Chem. **2012**, 10, 3815-3818.

本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2012**, 881 で紹介されました。

6. “Multinuclear Cu-catalyzed Based on SPINOL-PHOS in Asymmetric Conjugate Addition of Organozinc Reagents”
K. Endo, D. Hamada, S. Yakeishi, M. Ogawa, T. Shibata
Org. Lett. **2012**, 14, 2342-2345.

本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2012**, 878 で紹介されました。

7. “Cross Coupling between sp^3 -Carbon and sp^3 -Carbon Using a Diborylmethane Derivative at Room Temperature”
K. Endo, T. Ohkubo, T. Ishioka, T. Shibata
J. Org. Chem. **2012**, 77, 4826-4831.
8. “[Ir(cod)₂]BARF-Catalyzed C-H Bond Alkenylation and Alkylation of Ferrocenes”

S. Takebayashi, T. Shibata
Organometallics **2012**, *31*, 4114-4117.

9. "Reversal 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.
10. "One-Pot Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Diarylmethanes via Diborylmethane"
K. Endo, T. Ishioka, T. Ohkubo, T. Shibata
J. Org. Chem. **2012**, *77*, 7223-7231.

本論文は、Featured Article に選ばれました。

11. "Cationic iridium-catalyzed enantioselective activation of secondary sp^3 C-H bond adjacent to nitrogen atom"
S. Pan, Y. Matsuo, K. Endo, T. Shibata
Tetrahedron **2012**, *68*, 9009-9015.
12. "Rh(III)-Catalyzed C-H Bond Activation along with "Rollover" for the Synthesis of 4-Azafluorenes"
T. Shibata, S. Takayasu, S. Yuzawa, T. Otani
Org. Lett. **2012**, *14*, 5106-5109.
13. "Facile Synthesis of Cyclic Polyphenylenes by Consecutive Inter- and Intramolecular Cycloadditions of Ortho, Meta, and Para-Phenylene-Tethered Triynes"
T. Shibata, M. Fujimoto, H. Hirashima, T. Chiba, K. Endo
Synthesis **2012**, *44*, 3269-3284.

本論文は、Feature Article に選ばれました。

14. "Ir(I)-Catalyzed C-H Bond Alkylation of C2-Position of Indole with Alkenes: Selective Synthesis of Linear or Branched 2-Alkylindoles"
S. Pan, N. Ryu, T. Shibata
J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 17474-17477.
15. "Rh(III)-catalyzed directed C-H bond amidation of ferrocenes with isocyanates"
S. Takebayashi, T. Shizuno, T. Otani, T. Shibata
Beilstein J. Org. Chem. **2012**, *8*, 1844-1848.

• 論説・総説

1. "Detour and Direct Induction of Methyl-Containing Chiral Centers via Catalytic C-H or C-C Bond Formation" (Review)
K. Endo, T. Shibata
Synthesis **2012**, *44*, 1427-1452.

2. "Non-Chiral Pauson-Khand Reactions"
T. Shibata
in "The Pauson-Khand Reaction-Scope, Variations and Applications", Wiley-VCH,
2012, pp49-68.

• 招待講演

1. 「触媒的不斉付加環化反応による新規不斉骨格の構築」
柴田 高範
金沢大学・有機化学セミナー（金沢、日本）2012年5月.
2. “Enantioselective Synthesis of Cyclic Polyarylenes by Consecutive Cycloadditions”
T. Shibata, M. Fujimoto, H. Hirashima, K. Endo
IUPAC 8th International Conference on Novel Materials and their Synthesis（西安、
中国）2012年10月.
3. “New Approach to the Enantioselective Synthesis of Paracyclophanes”
T. Shibata, K. Kanda, R. Hamanaka, K. Endo
Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC) 2012（シエムリアップ、カ
ンボジア）2012年10月.

• 国際会議

1. “Secondary C(sp³)-H Bond Activation Using Cationic Ir Catalysts”
T. Shibata, S. Pan, H. Hirashima, K. Tsuchikama, K. Endo
IUPAC 13th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic（ゲインズビル、米国フロリ
ダ州）2012年3月.
2. “Cationic Ir Complex-Catalyzed sp³ C-H Bond Activation”
T. Shibata,* S. Pan, K. Tsuchikama and K. Endo
9th International Conference on Organic Synthesis（メルボルン、豪）2012年7月.
3. “Cationic Ir-Catalyzed Directed C-H Bond Activation for the Synthesis of Substituted
Ferrocenes and Chiral Amines”
T. Shibata, S. Takebayashi, S. Pan
International Conference on Organometallic Chemistry（リスボン、スペイン）2012
年8月.

• 競争的資金

1. 戦略的創造研究推進事業「低エネルギー、低環境負荷で持続可能なものづくりの
ための先導的な物質変換技術の創出」柴田 高範（代表）
2. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究(B)「キラルな環状 π 電子共役系の創製
を指向した付加環化反応の新展開」柴田 高範（代表）

3. 文部科学省科学研究補助金 挑戦的萌芽「新規な空間制御法によるカゴ型有機化合物の触媒的不斉合成」柴田 高範（代表）
4. 文部科学省科学研究補助金 新学術領域研究「合成的活用を考慮した配向基による炭素-水素結合活性化の新展開」柴田 高範（代表）
5. 文部科学省科学研究補助金 基盤研究(S)「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」柴田 高範（分担）

研究レビュー

配位平面に臭化物イオンを有する
HH 型ピバリン酸アミド架橋白金(III)
二核錯体のアセトニル錯体の生成反
応機構

アミド架橋白金(III)二核錯体は、オレフィン、ケトン、アレーンと反応することが知られており、当研究室ではそれらの反応機構について詳細な研究を行ってきた。

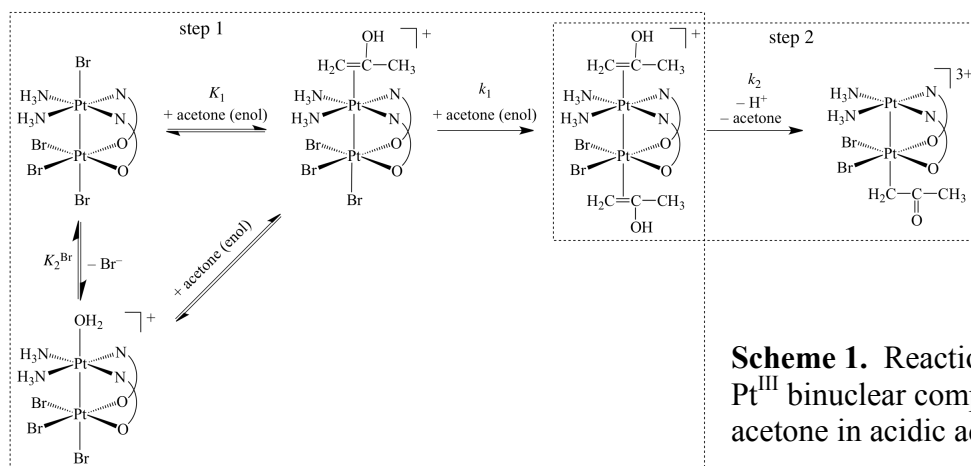
近年、ピバリン酸アミドや α -ピリドンを経橋配位子とし、 $\text{Pt}(\text{N}_2\text{O}_2)$ のエクアトリアル位配位子二つをハロゲン化物イオンで置換した錯体を合成し、ハロゲン化物イオンによる軸位配位子置換反応の速度論的な研究を行ったところ、従来のテトラアンミン白金(III)二核錯体とは反応機構や反応性が異なることが明らかになった。

本研究では、エクアトリアル位配位子が錯体の反応性に及ぼす影響について更なる知見を得るため、エクアトリアル位に臭化物イオンを有するピバリン酸アミド架橋白金(III)二核錯体のジアクア錯体 ($[\text{H}_2\text{O}-\text{Pt}(\text{N}_4)-\text{Pt}(\text{Br}_2\text{O}_2)-\text{OH}_2]^{2+}$) (1) とアセトンとの反応を酸性水溶液中で速度論的に詳細に検討した。

その結果、錯体(1)とアセトンとの反応においては、配位平面に Br^- を持たないアミド架橋白金二核錯体と同様に、一段階目の反応でエノール形のアセトンが $\text{Pt}(\text{N}_2\text{O}_2)$ に π 配位し、二段階目の反

応で π 配位したアセトンが σ 配位へと変化し、アセトニル錯体が生成することがわかった。

一方、錯体(1)のアクシヤル位のアクア配位子を臭化物イオンで置換したジブromo錯体 ($[\text{Br}-\text{Pt}(\text{N}_4)-\text{Pt}(\text{Br}_2\text{O}_2)-\text{Br}]$) (2) とアセトンとの反応においては、反応は二段階であったが、各段階の反応の酸濃度や配位子濃度への依存性はジアクア錯体の場合と異なった。一段目の反応は、酸濃度には依存しなかったが、配位子濃度には依存して二次関数的に速くなった。また、二段目の反応は酸濃度にも配位子濃度にも依存しなかった。詳細な検討の結果、ジブromo錯体とアセトンとの反応は Scheme 1 のような機構で起こっていると考えられる。即ち、一段階目の反応において、律速段階前に $\text{Pt}(\text{N}_4)$ 上の Br^- がエノール形アセトンにより置換される速い平衡があり、律速段階において $\text{Pt}(\text{Br}_2\text{O}_2)$ 上の Br^- がエノール形アセトンにより置換され、 π - π 錯体を生成する。そのため、配位子の濃度に二次に依存する。二段階目の反応においては、 $\text{Pt}(\text{Br}_2\text{O}_2)$ 上の π 配位アセトンが σ 配位へと変わると共に $\text{Pt}(\text{N}_4)$ 上の π 配位アセトンが解離し、アセトニル錯体を生成する。この反応は、分子内反応であり、かつ不可逆反応であるため、酸濃度にも配位子濃度にも依存しない。(投稿準備中)。



Scheme 1. Reaction mechanism of Pt^{III} binuclear complex (2) with acetone in acidic aqueous solution

・ 原著論文

(1) “A Crystal Structure of Methanesulfonate Salt of 3-(*N*-Methyl)pyridinium Boronic Acid”, Satoshi Iwatsuki, Yuki Kanamitsu, Hiroshi Danjo, and Koji Ishihara, *X-ray Structure Analysis Online*, **27**, 61-62 (2011).

(2) “Higher Reactivity of 3-Pyridinium Boronic Acid Compared to 3-Pyridinium Boronate Ion toward 4-Isopropyltropolone in Acidic Aqueous Solution: Fundamental Reaction Analyses for an Effective Organoboron-Based Chemosensor”, Satoshi Iwatsuki, Yuki Kanamitsu, Hidetaka Ohara, Eisuke Watanabe, and Koji Ishihara, *J. Phys. Org. Chem.*, **25**, 760-768 (2012).

(3) “A Crystal Structure of Methanesulfonate Salt of 4-(*N*-Methyl)pyridinium Boronic Acid”, Satoshi Iwatsuki, Yuki Kanamitsu, Hidetaka Ohara, Masatoshi Kawahata, Hiroshi Danjo and Koji Ishihara, *X-ray Structure Analysis Online*, **28**, 63-64 (2012).

(4) “Fundamental Study on the Reactivity of 4-Pyridylboronic Acid Derivatives with Strong Acidities”, Satoshi Iwatsuki, Hidetaka Ohara, Yuki Kanamitsu, and Koji Ishihara, *BUNSEKI KAGAKU*, **61**, 1041-1047 (2012).

・ 学内研究助成

(1) 特定課題 A 研究助成「ホウ素の高感度定量のための発光性 Pt(II)および Pt(IV) 混合配位子錯体の合成」研究代表, 平成 24 年度

(2) 特定課題 B 研究助成「糖類の高感度分析のためのボロン酸試薬の開発」研究代表, 平成 24 年度

研究レビュー

（1）コラーゲン様3重らせんペプチドの体内動態特性の解明とその応用

化学合成したコラーゲン様3重らせんペプチドの *in vivo* 動態について検討した。げっ歯類に経静脈投与された3重らせん型ペプチドは、分解されることなく血流を循環し糸球体濾過により未変化体としてほぼ定量的に排泄されることが分かった。一方、類似の配列をもつランダムコイル型のペプチドは、血液中から速やかに消失し、尿中への排泄も検出されなかった。このことから、血中での高い安定性と尿排泄性、低い臓器移行性といった特異な体内動態特性はコラーゲン様3重らせんという三次構造に起因するものと結論づけられた。また、ペプチドの軽微な総電荷の変化や末端修飾は、このような動態特性にほとんど影響を及ぼさないことも明らかになった。

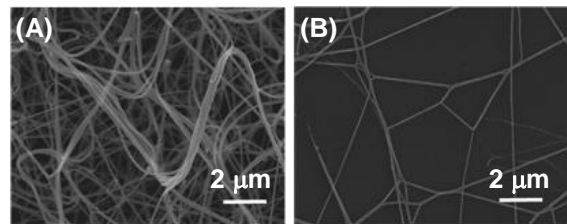
このような3重らせんペプチドの高尿排泄性を利用して、*in vivo* 酸化ストレスモニタリングシステムの構築を試みた。すなわち酸化-還元状態を鋭敏に感知するプローブとしてニトロキシドラジカルを持つ Proxyl を末端に結合した3重らせんペプチドを合成し、それをマウスに投与後、一定時間中に排泄された尿の ESR スペクトルを測定することによって、*in vivo* 酸化ストレス状態を評価できる可能性を示した。

（2）シスプラチン誘導体によるコラーゲン細線維形成阻害の分子機構

シスプラチンと DMSO との反応により生成するシスプラチン誘導体（シスプラチン-DMSO 錯体）は、コラーゲンの試験管内での細線維形成を阻害する。また、培養細胞系においても、シスプラチン-DMSO 錯体は、細胞に対してほとんど毒性を示すことなく、コラーゲンの細胞外での線維化を阻害することが明らかになった。

シスプラチン-DMSO 錯体のコラーゲン細線維化阻害機構について詳細に調べた結果、シスプラチン-DMSO 錯体はコラーゲン3重らせんを変性させるのではなく、コラーゲン

3重らせん分子同士の集合を阻害することで、細線維の形成に影響を与えていることがわかった。また、3重らせんをとったI型コラーゲン分子上には3～4個のシスプラチン誘導体結合部位が存在し、そのアミノ酸配列中には Met および His 残基が含まれるものと推定された。



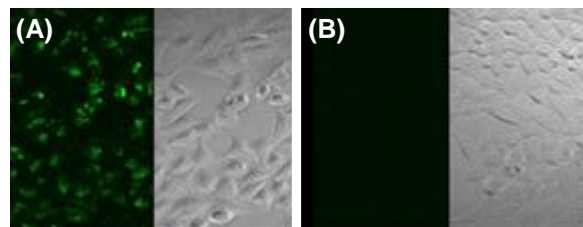
シスプラチン-DMSO 錯体によるコラーゲン細線維形成阻害

(A) コラーゲンのみ

(B) コラーゲン+シスプラチン-DMSO 錯体

（3）Arg-rich コラーゲン様ペプチドによる細胞内へのタンパク質輸送技術の開発

Cell-penetrating peptide として働く Arg-rich コラーゲン様3重らせんペプチドを、細胞内へのタンパク質（高分子薬物）導入ツールとして応用する研究を行っている。Arg-rich 3重らせんペプチドのタンパク質への付加方法について検討し、汎用性の高い 1-pot 反応系での付加法を開発した。この方法を用いて、抗体 (IgG) に Arg-rich 3重らせんペプチドを付加し、これを培養細胞内へ導入することに成功した。



Arg-rich 3重らせんペプチドによる HeLa 細胞内への IgG 導入 [蛍光 (図左) および実像 (図右)]

(A) 蛍光標識 IgG-Arg-rich 3重らせんペプチド

(B) 蛍光標識 IgG のみ

論文・総説・その他

● 原著論文

1. A. Sekiya, S. Oishi, N. Fujii, T. Koide, “High-throughput turbidimetric screening for heparin-neutralizing agents and low-molecular-weight heparin mimetics”, *Chem. Pharm. Bull.* **60**, 371-376 (2012).
2. S. Matsui, C. M. Yamazaki, T. Koide, “Surface-modifiable free-floating films formed by multiway connection of collagen-like triple-helical peptides”, *Macromol. Rapid Commun.* **33**, 911-915 (2012).
3. S. T. L. Philominathan, T. Koide, O. Matsushita, J. Sakon, “Bacterial collagen-binding domain targets under-twisted regions of collagen”, *Protein Sci.* **21**, 1554-1565 (2012).
Selected as a front cover.
4. M. Yagi-Utsumi, S. Yoshikawa, Y. Yamaguchi, Y. Nishi, E. Kurimoto, Y. Ishida, T. Homma, J. Hoseki, Y. Nishikawa, T. Koide, K. Nagata, K. Kato, “NMR and mutational identification of the collagen-binding site of chaperone Hsp47”, *PLoS One* **7**(9), e45930 (2012).

● 総説

1. 小出隆規, 「コラーゲン三重らせんペプチドのデザイン、合成と応用」, *遺伝子医学MOOK* **21**, 217-222 (2012).

● 学会プロシーディング

1. A. Sekiya, H. Okano-Kosugi, C. M. Yamazaki, T. Koide, “Identification of angiogenic regulatory domains of fibril-forming collagens using collagen-like triple helical peptides”, *Peptide Science 2011*, 29-32 (2012).

● 招待講演

1. 小出隆規, 「コラーゲン 3 重らせんを模倣するペプチドの創薬およびバイオマテリアルへの応用」, 日本薬学会第 132 年会シンポジウム (札幌), 2012 年 3 月 30 日.
2. 小出隆規, 「Collagen-binding proteins: the binding specificity and roles」, 上海交通大学細胞分化与凋亡教育部重点实验室学术报告 (上海), 2012 年 4 月 24 日.
3. 小出隆規, 「Engineering and applications of collagen-like triple-helical peptides」, 6th Peptide Engineering Meeting (Atlanta), 2012 年 10 月 3 日.

● 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究「シスプラチン誘導体の線維化疾患治療薬としてのポテンシャル」(研究代表 小出隆規, 平成 24 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 研究活動スタート支援「コラーゲン 3 重らせんペプチドを利用した PEDF 血管新生阻害の分子機構の解明」(研究代表 増田 亮, 平成 24 年度)

● 学内研究助成

1. 特定課題 A (一般)「線維化疾患治療薬開発を目指した HSP47 阻害剤の探索研究」(研究代表 小出隆規, 平成 24 年度)
2. 特定課題 B「コラーゲン様 3 重らせんペプチドの特異な動態特性を生かした薬物の開発研究」(研究代表 小出隆規, 平成 24 年度)

3. 特定課題（新任の教員等）「CXCR4 アンタゴニストと血管新生の関連検証研究」（研究代表 増田亮，平成 24 年度）
4. 三菱マテリアルー理工学術院研究助成「細胞透過性を有するコラーゲン様ペプチドの創製と応用」（研究代表 増田亮，平成 24 年度）

研究レビュー

（１）海洋無脊椎動物の採集

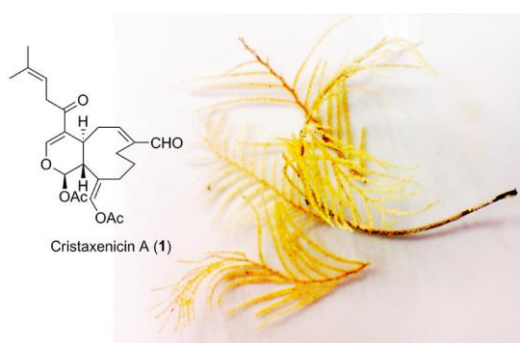
インドネシア マナド、鹿児島県（奄美大島、徳之島、中之島、屋久島）、伊豆諸島（式根島）などの各海域において、海綿動物、原索動物（ホヤ類）、腔腸動物（軟サンゴ類）を中心に海洋無脊椎動物約 212 検体を採集した。これらのサンプルから、医薬品探索研究に用いるスクリーニング用サンプルを調整した。



採集風景

（２）抗原虫剤の探索

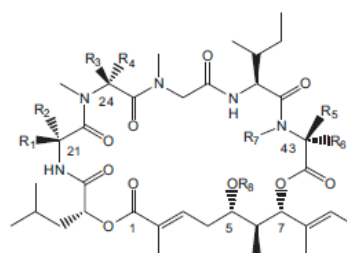
鹿児島県産の腔腸動物 *Acanthoprimnoa cristata* から、抗リーシュマニアおよび抗トリパノソーマ原虫活性を有する新規化合物 *cristaxenicin A* を見出し、構造を明らかにした。本化合物は IC₅₀ 0.088 および 0.25 μM で、それぞれの原虫に対して活性を示した。



これらの活性は、リーシュマニアに対しては報告されている天然化合物としては最も強い活性を示す amphotericin B とほぼ同等の活性であった。また、本化合物の絶対配置は、量子化学計算による CD スペクトルの比較を行うことで決定することができた。（新聞報道 1 参照）

（３）海洋性軟体動物由来の細胞毒性物質の構造－活性相関

海洋性軟体動物由来の強力な細胞毒性物質 *kulokekahilide-2* について、誘導体の合成を行い、構造－活性相関を明らかにした。この結果、天然を凌駕する活性を有する誘導体を新たに見出すことができた。



| Compounds | 21 | | 24 | | 43 | | | 5 |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ |
| 1 | Me | H | H | Bn | H | Me | H | H |
| 5 | Me | H | H | Bn | H | Me | H | MTM |
| 1a | H | Me | Bn | H | H | Me | H | H |
| 1b | H | Me | Bn | H | Me | H | H | H |
| 1c | Me | H | H | Bn | Me | H | H | H |
| 5c | Me | H | H | Bn | Me | H | H | MTM |
| 1d | Me | H | Bn | H | H | Me | H | H |
| 5d | Me | H | Bn | H | H | Me | H | MTM |
| 1e | H | Me | H | Bn | H | Me | H | H |
| 5e | H | Me | H | Bn | H | Me | H | MTM |
| 1f | Me | H | H | <i>p</i> -Cl-Bn | H | Me | H | H |
| 5f | Me | H | H | <i>p</i> -Cl-Bn | H | Me | H | MTM |
| 1g | Me | H | H | Bn | H | Me | Me | H |
| 5g | Me | H | H | Bn | H | Me | Me | MTM |
| 5g' | Me | H | H | Bn | H | Me | Me | (<i>S</i>)-MTPA |
| 5g'' | Me | H | H | Bn | H | Me | Me | (<i>R</i>)-MTPA |
| 1h | Me | H | Bn | H | H | Bn | H | H |
| 5h | Me | H | Bn | H | H | Bn | H | MTM |

Fig. 1. Chemical structures of *kulokekahilide-2* (1) and its analogues.

論文・総説・その他

● 論文

1. Sepe, V.; Ummarino, R.; D'Auria, M. V.; Taglialatela-Scafati, O.; D'Amore, C.; Renga, B.; Nakao, Y.; Fusetani, N.; Fiorucci, S.; Zampella, A.; Marino, S.; Chini, M.; Bifulco, G. Preliminary Structure-Activity Relationship on Theonellasterol, a New Chemotype of FXR Antagonist, from the Marine Sponge *Theonella swinhoei* *Mar. Drugs*, 10, 2448-2466, (2012).
2. Ishigami, S.-T.; Goto, Y.; Inoue, N.; Kawazu, S.-I.; Matsumoto, Y.; Imahara, Y.; Tarumi, M.; Nakai, H.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Cristaxenicin A, an antiprotozoal xenicane diterpenoid from the deep sea gorgonian *Acanthoprimnoa cristata* *J. Org. Chem.*, 77, 10962-10966, (2012).
3. Umehara, M.; Negishi, T.; Tashiro, T.; Nakao, Y.; Kimura, J. Structure-related cytotoxic activity of derivatives from kulokekahilide-2, a cyclodepsipeptide in Hawaiian marine mollusk *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 7422-7425, (2012).
4. Takada, Y.; Umehara, M.; Katsumata, R.; Nakao, Y.; Kimura, J. The total synthesis and structure-activity relationships of a highly cytotoxic depsipeptide kulokekahilide-2 and its analogs *Tetrahedron*, 68, 659-669, (2012).

● 著書・総説

1. Nakao, Y.; Fusetani, N. Enzyme Inhibitors from Maine Invertebrates, In *Marine Natural Products Handbook*, Springer, Vol. 2, pp. 1145-1229, (2012).

● 出願特許

1. 発明の名称 : Biologically active compounds derived from marine organisms
出願日 : 平成 24 年 1 月 30 日
発明者 : 中尾洋一、町田光史、切替照雄
出願番号 : US 61/592,165
出願人 : 学校法人早稲田大学
2. 発明の名称 : 腔腸動物由来抗原虫化合物
出願日 : 平成 23 年 3 月 10 日
発明者 : 中尾洋一、石上進太郎、後藤康之、河津信一郎、井上昇
出願番号 : PCT/JP2011/055715

