

アクティビティレポート2014

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

助手

磯田 隼人

電子状態理論研究室

教授

中井 浩巳

次席研究員

菊池 那明

学振 特別研究員(PD)

清野 淳司

次席研究員

石川 敦之

助手

五十幡 康弘

次席研究員

ワン, キ

招聘研究員

西村 好史

光物理化学研究室

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

G30助教

Rader Jensen

助手

大山 陽文

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

・ 無機・分析化学部門

無機反応化学研究室

教授

石原 浩二

助教

菅谷 知明

錯体化学研究室

教授

山口 正

・ 生命化学部門

分子生物学研究室

教授

寺田 泰比古

助教

奥村 高志

助手

森 勇介

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

教授

中尾 洋一

助手

新井 大祐

名誉招聘研究員

浅野 茂隆

招聘研究員

伏谷 伸宏

招聘研究員

児玉 公一郎

嘱託研究員

石上 進太郎

研究業績

● 原著論文

1. "High Crystallinity Parameter Poly(3-hexylthiophene-2,5-diyl) Thin Film Fabricated by Electrospray Deposition Method"
Y. Liao, T. Fukuda, K. Takagi, N. Kamata, F. Fukuda, and Y. Furukawa
Thin Solid Films, **554**, 132–136 (2014).
doi: 10.1016/j.tsf.2013.08.019
2. "Raman Spectroscopic Study on Boron-Doped Silicon Nanoparticles"
M. Momose, M. Hirasaka, and Y. Furukawa
Vib. Spectrosc., **72**, 62–65 (2014).
dx.doi.org/10.1016/j.vibspec.2014.02.014
3. "Terahertz Absorption Spectra of Oxidized Polyethylene and Their Analysis by Quantum Chemical Calculations"
M. Komatsu, M. Hosobuchi, X. Xie, Y. Cheng, Y. Furukawa, M. Mizuno, K. Fukunaga, and Y. Ohki
Jpn. J. Appl. Phys., **53**, 092402 (2014).
dx.doi.org/10.7567/JJAP.53.092402
4. "Synthesis of 1,4-Dihydropyridines and Their Fluorescence Properties"
S. Sueki, R. Takei, Y. Zaitso, J. Abe, A. Fukuda, K. Seto, Y. Furukawa, and I. Shimizu
Eur. J. Org. Chem. **2014**(24), 5281–5301 (2014).
doi: 10.1002/ejoc.201402426
5. "¹³C-NMR Study of Acid Dissociation Constant (pKa) Effects on the CO₂ Absorption and Regeneration of Aqueous Tertiary Alkanolamine–Piperazine"
M. Nitta, K. Hayashi, Y. Furukawa, H. Sato, and Y. Tamanaka
Energy Procedia, **63**, 1863–1868 (2014).
doi: 10.1016/j.egypro.2014.11.194
6. "¹³C-NMR Study of Acid Dissociation Constant (pKa) Effects on the CO₂ Absorption and Regeneration of Aqueous Tertiary Alkanolamines"
K. Hayashi, Y. Furukawa, H. Sato, and Y. Tamanaka
Energy Procedia, **63**, 1876–1881 (2014).
doi: 10.1016/j.egypro.2014.11.196

● 総説, 単行本, プロシーディングスなど

1. "An Improved Method for Lifetime Prediction Based on Decoupling of the Joule Self-heating Effect from Coulombic Degradation in Accelerated Aging Tests of OLEDs"
T. Yoshioka, K. Sugimoto, K. Katagi, Y. Kitago, M. Tajima, S. Miyaguchi, T. Tsutsui, R. Iwasaki, and Y. Furukawa
SID Symposium Digest of Technical Papers, **45**(1), 642–645 (2014).
doi: 10.1002/j.2168-0159.2014.tb00168.x

- 特許

1. U.S. Patent No. 8,698,392, Organic Electroluminescent Element, Y. Furukawa, T. Yamada, Y. Ono, April 15, 2014.

- 招待・依頼講演

1. "Raman Spectroscopy of Organic Semiconductor Films Used for Electronic Devices" The Second Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan, June 22-25, 2014.
2. "Raman Study on Carriers in Organic Electronic Devices" 4th Jilin-Korea-Waseda Alliance Annual Symposium, Korea University, Seoul, Korea, August 21-23, 2014.
3. 「ラマン・赤外分光の基礎と応用」
独立行政法人日本学術振興会 薄膜第 131 委員会 第 5 回基礎講座「最先端薄膜評価技術—半導体と電気化学を結ぶ表面・界面評価技術—」, キャンパス・イノベーションセンター東京, 東京, 2014 年 10 月 3 日.

- 国内学会発表

1. テンプレートを用いたペンタセン/C₆₀有機薄膜太陽電池の電流・電圧特性
岩沢康宏, 古川行夫
第 61 回応用物理学会春季学術講演会 (青山学院大学相模原キャンパス, 神奈川, 2014 年 3 月)
2. Si ナノ粒子で作製した拡散層のラマン分光による解析
百瀬美穂, 古川行夫
第 61 回応用物理学会春季学術講演会 (青山学院大学相模原キャンパス, 神奈川, 2014 年 3 月)
3. poly(2,5-bis(3-tetradecylthiophen-2-yl)thieno[3,2-b]thiophene)バルクヘテロ接合薄膜の光誘起赤外吸収
川手渚, 古川行夫
平成 26 年度日本分光学会年次講演会 (理化学研究所和光キャンパス, 埼玉, 2014 年 5 月)
4. ラマンイメージングと統計解析によるポリ(3-ヘキシルチオフェン)混合物薄膜の構造に関する研究
榎田一平, 古川行夫
平成 26 年度日本分光学会年次講演会 (理化学研究所和光キャンパス, 埼玉, 2014 年 5 月)
5. ラマン分光法による PBTTT/イオン液体有機トランジスタのキャリア解析

秋山浩太郎, 山本潤, 古川行夫

第 75 回応用物理学会秋季学術講演会 (北海道大学札幌キャンパス, 札幌, 2014 年 9 月)

6. ラマン分光法による 30 mm 角有機 EL の HAT-CN 層の温度分布測定
横山智子, 古川行夫, 片木京子, 大畑浩, 宮口敏, 筒井哲夫
第 75 回応用物理学会秋季学術講演会 (北海道大学札幌キャンパス, 札幌, 2014 年 9 月)
7. ポリ(3-ヘキシルチオフェン)混合物中に光生成した電荷担体の近赤外共鳴誘導ラマンスペクトル
高屋智久, 榎田一平, 岩田耕一, 古川行夫
第 8 回分子科学討論会 (広島大学東広島キャンパス, 広島, 2014 年 9 月)

● 国際学会発表

1. "Raman Spectroscopic Study of Polarons and Bipolarons of Regioregular Poly(3-hexylthiophene) in an Ionic-liquid-gated Transistor"
J. Yamamoto and Y. Furukawa
XXIV International Conference on Raman Spectroscopy (ICORS2014), Friedrich Schiller University, Jena, Germany, August 10–15, 2014.
2. "Resonance Raman Spectra of Thin Films of Poly[[4,8-bis[(2-ethylhexyl)oxy]benzo[1,2-b:4,5-b']dithiophene-2,6-diyl][3-fluoro-2-[(2-ethylhexyl)carbonyl]thieno[3,4-b]thiophenediyl]] (PTB7)"
I. Enokida and Y. Furukawa
XXIV International Conference on Raman Spectroscopy (ICORS2014), Friedrich Schiller University, Jena, Germany, August 10–15, 2014.
3. "Raman Study on Carriers in Organic Electronic Devices"
Y. Furukawa and J. Yamamoto
4th Jilin-Korea-Waseda Alliance Annual Symposium, Korea University, Korea, August 21-23, 2014.
4. "J-V Characteristics of Pentacene/Fullerene Organic Solar Cells with Various Templating Layers"
Y. Iwasawa and Y. Furukawa
4th Jilin-Korea-Waseda Alliance Annual Symposium, Korea University, Korea, August 21-23, 2014.
5. "Study on Two-dimensional Solid Structure of Poly(3-hexylthiophene) Blend Films by Raman Imaging"
I. Enokida and Y. Furukawa
4th Jilin-Korea-Waseda Alliance Annual Symposium, Korea University, Korea, August 21-23, 2014.

- 研究助成

1. 科学研究費補助金挑戦的萌芽研究, 「重水素置換 p 型有機半導体を用いた有機薄膜太陽電池の高効率化」

電子状態理論研究室（中井研究室）

研究レビュー

(1)大規模・高精度 2 成分相対論法の開発

当研究室では、CREST 元素戦略「相対論的電子論」プロジェクトの一環として、実用的な高精度 2 成分相対論法の開発を行っている。昨年までに、局所ユニタリー変換(LUT)型の無限次 Douglas-Kroll (IODK)法の開発、分割統治(DC)法との組み合わせによる大規模化、LUT-IODK 法の解析的微分法の開発などを行ってきた。業績[3]では、任意の 2 成分相対論ハミルトニアンに対応する擬ポテンシャル法(FCP)を提案した。特に、FCP 法は従来の擬ポテンシャル法と全電子計算を理論的に結びつけるという点でも注目されている。業績[5]では、重原子に広く用いられている一般縮約(GC)型基底関数に対して高速に電子反発積分を計算するアルゴリズムを開発した。

3. *Chem. Phys. Lett.*, **592**, 341 (2014).

5. *J. Comput. Chem.*, **35**, 1517 (2014).

(2)密度汎関数理論における分散力補正

当研究室では、密度汎関数理論(DFT)において分散力を見積る方法として局所応答分散力(LRD)法を提案してきた。今回、周期系に対応させるために平面波(PW)基底に基づく LRD 計算のアルゴリ

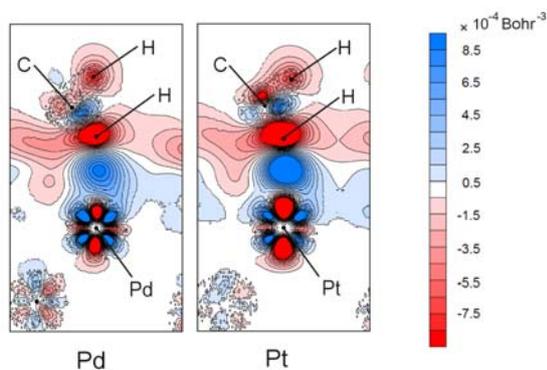


図 1. Pd(111), Pt(111)表面へ n-ブタンが物理吸着する際の電子密度変化(LRD 計算による結果).

ズムを開発し、汎用プログラム Quantum ESPRESSO に導入した。特に、分子性結晶の凝集エネルギーは、従来法に比べ高精度に求められることを確かめた。また、金属表面への物理吸着の記述にも優れていることがわかった(図 1)。

(3)凝縮系の熱力学計算法の開発

量子化学計算は、取り扱う系(原子・分子やその集合体)の電子状態を高精度に求める手法として成功を収めてきた。気相中の分子に関しては理想気体モデル(IGM)などに基づき、エンタルピー・エントロピー・自由エネルギーを見積ることができ、温度や圧力などの熱力学パラメータに対する依存性を評価できる。電子エネルギーに対する溶媒効果も自己無撞着反応場(SCRF)理論などの溶液理論により考慮できる。しかしながら、標準的な量子化学計算プログラムでは、溶液中の分子であっても IGM に基づく自由エネルギーが計算されている。業績[3]では、凝縮系の熱力学量を求める新しい理論、調和溶媒和モデル(HSM)を開発した。HSM を用いることで、気液平衡(図 1)や気体分子の溶解平衡、溶液中での反応自由エネルギーなどを高精度に求めることに成功した。

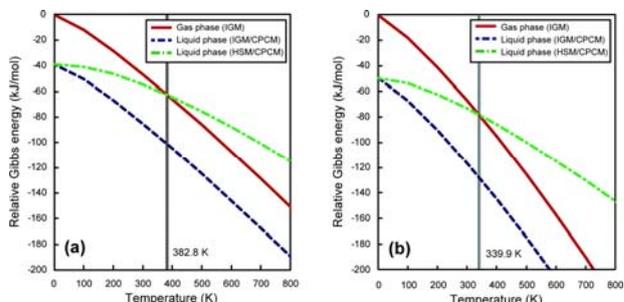


図 2. 水(a)およびエタノール(b)の気相(赤線)・液相(緑線)におけるギブスエネルギーの温度変化。交点が沸点に対応する。

7. *J. Chem. Phys.*, **141**, 174106 (2014).

研究業績

• 原著論文(査読あり)

1. “Theoretical study on the selective fluorescence of PicoGreen: Binding models and photophysical properties”,
M. Okoshi, P. Saparpakorn, Y. Takada, S. Hannongbua, H. Nakai,
Bull. Chem. Soc. Jpn., **87** (2), 267–273 (2014). (Selected Paper) (DOI: [10.1246/bcsj.20130260](https://doi.org/10.1246/bcsj.20130260))
2. “Improving quasiparticle second order electron propagator calculations with the spin-component-scaled technique”,
J. Romero, J. A. Charry, H. Nakai, A. Reyes,
Chem. Phys. Lett., **591**, 82–87 (2014). (DOI: [10.1016/j.cplett.2013.11.013](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.11.013))
3. “Frozen core potential scheme with a relativistic electronic Hamiltonian: theoretical connection between the model potential and all-electron treatments”,
J. Seino, M. Tarumi, H. Nakai,
Chem. Phys. Lett., **592**, 341–348 (2014). (DOI: [10.1016/j.cplett.2013.12.060](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.12.060))
4. “Acceleration of self-consistent field convergence in ab initio molecular dynamics simulation with multi-configurational wave function”,
M. Okoshi, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **35** (20), 1473–1480 (2014). (DOI: [10.1002/jcc.23617](https://doi.org/10.1002/jcc.23617))
5. “Extension of accompanying coordinate expansion and recurrence relations method for general-contraction basis sets”,
M. Hayami, J. Seino, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **35** (20), 1517–1527 (2014). (DOI: [10.1002/jcc.23646](https://doi.org/10.1002/jcc.23646))
6. “Theoretical study on excess-electron transfer in DNA based on the Marcus theory”,
Y. Takada, M. Okoshi, M. Hoshino, A. Ishikawa, M. Ishikawa, H. Nakai,
J. Comput. Chem. Jpn., **13** (4), 242–249 (2014). (DOI: [10.2477/jccj.2014-0011](https://doi.org/10.2477/jccj.2014-0011))
7. “Quantum chemical approach for condensed-phase thermochemistry: Proposal of a harmonic solvation model”,
H. Nakai, A. Ishikawa,
J. Chem. Phys., **141** (17), 174106 (9 pages) (2014). (DOI: [10.1063/1.4900629](https://doi.org/10.1063/1.4900629))
8. “Linear-scaling self-consistent field calculations based on divide-and-conquer method using resolution-of-identity approximation on graphical processing units”,
T. Yoshikawa, H. Nakai,
J. Comput. Chem., **36** (3), 164–170 (2014). (DOI: [10.1002/jcc.23782](https://doi.org/10.1002/jcc.23782))

● 総説・著書

1. “大規模・高精度相対論的量子化学計算手法の開発：元素戦略の理論基盤確立を目指して”，
清野淳司，中井浩巳，
J. Comput. Chem. Jpn., **13** (1), 1–17 (2014). (特集号：相対論的量子化学—高精度予測と新化学領域の探求) (日本コンピュータ化学会 2014 年度論文賞)
2. “1-4 相対論的量子化学”，
中井浩巳，
錯体化学会選書 10「金属錯体の量子・計算化学」, 70–94 (共立出版, 2014).
3. “キャリアイオンの脱溶媒和過程の理論的解析”，
大越昌樹，中井浩巳，
Electrochemistry, **82** (12), 1098–1101 (2014). (特集：実験と理論のインタープレイによる新規機能性電解液開発)

● 招待講演（国際会議）

1. “Development of efficient two-component relativistic method for large systems”，
H. Nakai，
The 11th International Conference on Relativistic Effects in Heavy-Element Chemistry and Physics (REHE-2014), (Smolenice Castle, Slovakia), September 20-24, 2014.
2. “Harmonic solvation model (HSM) for quantum chemical calculation of condensed-phase free energy”，
H. Nakai，
The XIX Workshop on Quantum Systems in Chemistry, Physics and Biology (QSCP-XIX), (Tamsui, Taipei, Taiwan), November 11-17, 2014.

● 招待講演（国内学会・研究会）

1. “量子化学・統計力学・熱力学：新しい凝縮系の自由エネルギー計算”，
中井浩巳，
第 8 回シンポジウム「革新的量子化学の展開」, キャンパスプラザ京都(京都), 2014 年 5 月 3 日.
2. “凝縮系の熱力学に対する量子化学計算：調和溶媒和モデル(HSM)の開発と応用”，
中井浩巳，
先端化学・材料技術部会 コンピュータケミストリ分科会 次世代 CCWG 次世代計算化学技術セミナー, 一碧荘(伊東), 2014 年 8 月 21-22 日.
3. “凝縮系の熱力学量の高精度量子化学計算”，
中井浩巳，
第 37 回情報化学討論会, 豊橋商工会議所 (豊橋), 2014 年 11 月 27-28 日.
4. “量子化学における第 2 量子化の手法”，
中井浩巳，
第 4 回量子化学ウィンタースクール～大規模系を目指した基礎理論～, 岡崎コンファレンスセンター(岡崎), 2014 年 12 月 15~16 日.

- 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. 日本学術振興会(JSPS) 科学研究費補助金 基盤研究(A), 「ユビキタス水素の機能とダイナミクスに関する理論的研究」(研究代表, 平成 26-30 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 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 26 年度) .

研究レビュー

（１）プラズモンモードの可視化の研究

ナノ構造体に光励起されるプラズモン共鳴は、回折限界を超える光伝送や光増強効果を誘起することから注目を浴びている。プラズモンを応用するためには、プラズモンモードの可視化が重要である。金ディスクに励起される空間構造は、特徴的な特性を示す。モード解析の可能な電磁気学計算から、可視化される空間モードの帰属に成功した。

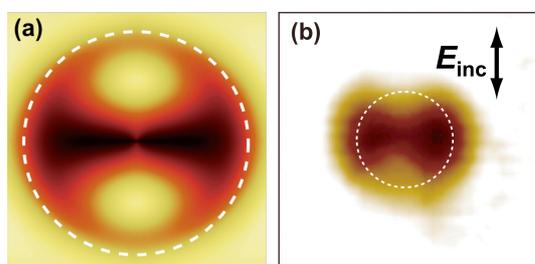


図1. 金ナノディスク（直径 400 nm, 高さ 35 nm）の近接場透過像。観測波長：780 nm。破線は、ディスク概形。(a) 計算, (b) 実験。

（２）プラズモン動的空間構造の可視化

プラズモンの機能は、プラズモン光電場の空間特性と時間特性に依存する。これらを同時に可視化すると、プラズモンの理解を深化させ応用に繋げることができる。空間分解能 100 nm, 時間分解能 20 fs を同時に実現する光学顕微鏡を開発し、これを用いてロッドプラズモンの動的空間構造を可視化した。その結果、単一モードを励起した際には、プラズモンの位相緩和時間はロッド内部の位置に依存せず変化しないことが明らかとなった。

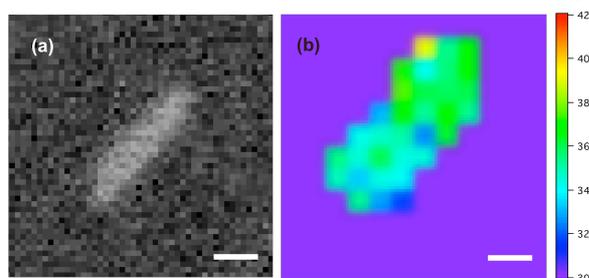


図2. 金ナノロッド(直径 320 nm, 高さ 50 nm)の (a) SEM 像と (b) 時間分解イメージ。スケールバー：100 nm。

（４）カソードルミネッセンス顕微鏡の開発とそれを用いたナノ構造体の研究

カソードルミネッセンス顕微鏡は、電子線励起された試料からの発光を検出する。電子顕微鏡を基礎とし高空間分解能の実現が可能である。本項目では、走査型電子顕微鏡に集光ユニットを実装してカソードルミネッセンス顕微鏡を開発した。また、これを用いて酸化亜鉛ナノワイヤーの可視化を行った。

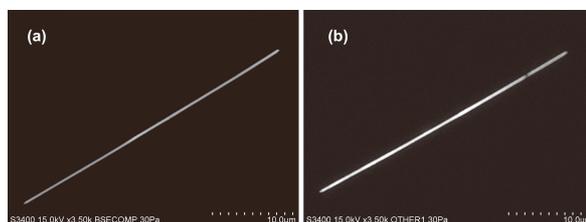


図3. 酸化亜鉛ナノワイヤー(直径 400 nm, 長さ 4 μm)の (a) SEM 像と (b) カソードルミネッセンス像。スケールバー：10 μm。

（３）金ナノ粒子六角配列体の作製とその表面増強分光法への応用

金ナノ粒子集合体では、個々の粒子に励起されるプラズモン間の相互作用により特異な光特性を発現する。本項目では、二段階の自己組織化により金ナノ粒子が六角状に配列した集合構造を作製しその光学特性を評価した。作製した構造体には、複数のプラズモン共鳴が観測された。また、SERS 測定の結果、集合体近傍でプラズモン共鳴に起因した増強効果を示すことが明らかとなった。

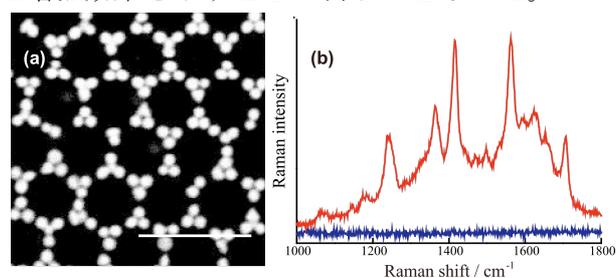


図4. (a) 金ナノ粒子集合体の SEM 像。スケールバー：1 μm。(b) 構造体上で測定した表面増強ラマン散乱スペクトル。

論文・総説・その他

● 原著論文

1. K. Imura, K. Ueno, H. Misawa, H. Okamoto, D. McArthur, B. Hourahine, F. Papoff, “Plasmon modes in single gold nanodiscs”, *Opt. Express* **22**, 12189-12199 (2014).
2. M. K. Hossain, M. Kitajima, K. Imura, H. Okamoto, “Near-field scanning optical microscopy: Single channel imaging of selected gold nanoparticles through two photon induced photoluminescence”, *Adv. Mater. Res.* **938**, 118-122 (2014).
3. Y. Nishiyama, T. Narushima, K. Imura, H. Okamoto, “Real space and real time observation of plasmon wavepacket dynamics in single gold nanorod”, *Optics InfoBase Conference Papers* (2014).
4. M. K. Hossain, M. Kitajima, K. Imura, H. Okamoto, “A Topography-Metrology Correlation in Nanoscale Probed by Near-Field Scanning Optical Microscopy”, *Plasmonics* DOI: 10.1007/s11468-014-9826-9 (2014).

● 表彰

1. 市川陽一, 平成 26 年度日本分光学会若手ポスター賞
2. 内田多佳子, 第 8 回分子科学討論会 優秀ポスター発表賞

● 招待・依頼講演

1. 井村考平, 「先端的近接場分光法の開発とそのプラズモン研究への応用」, 表面増強ラマン散乱のメカニズム解明とそれに基づく超高感度生体分光分析, 三田, 2014 年 3 月.
2. 井村考平, 「近接場顕微分光法によるプラズモンの可視化と時空間制御」, 分光イノベーション研究会, 和光, 2014 年 5 月.
3. 井村考平, 「近接場光学顕微鏡で観るプラズモンの動的空間構造とその機能」, 第 3 回関西若手物性研究会, 豊中, 2014 年 5 月.
4. 井村考平, 「超高速近接場分光による金属ナノ構造体の局所機能計測」, 第 3 回光科学異分野横断セミナー, 堺, 2014 年 7 月.
5. K. Imura, “Spatio-temporal Imaging and Control of Plasmonic Optical Fields by an Aperture Near-field Optical Microscope”, The third international conference on Frontiers of plasmonics, Xiamen, March 2014.
6. K. Imura, “Visualizing plasmons by near-field spectroscopy”, JSAP-OSA joint symposia, Sapporo, September 2014.
7. K. Imura, “Spatio-temporal imaging of plasmonic optical fields by near-field

optical microscopy”, Belgium and Japan Joint Symposium on Nanoplasmonic and Nanoimaging Chemistry, Sapporo, October 2014.

● **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 新学術領域研究 「電磁メタマテリアル」 「プラズモニクメタマテリアルのナノ分光研究」(研究代表, 平成 25-26 年度)
3. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「近接場ナノ反射分光顕微鏡の開発」(研究代表, 平成 26-27 年度)
4. 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 「高次複合光応答分子システムの開拓と学理の構築」 「メソ構造を利用した光化学反応の高次機能制御」(研究代表, 平成 26-30 年度)

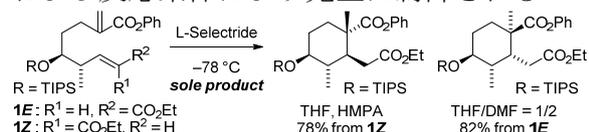
● **学内研究助成**

1. 三菱マテリアル-理工学術院研究助成 「プラズモニクナノ集合体の作製とその光物性評価」(研究代表, 平成 25 年度)
2. 特定課題研究助成(基礎助成) 「プラキシトン状態の発現とその空間モードの可視化」(研究代表, 平成 26 年度)

研究レビュー

(1) Highly Stereoselective Michael Reduction/Intramolecular Michael Reaction Cascade to Synthesize *trans*-Stereodiad Comprising an All-Carbon Quaternary Stereogenic Center

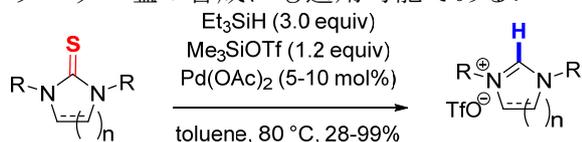
高立体選択的なマイケル還元/分子内マイケル連続反応の開発に成功した。本連続反応は L-Selectride による α -methylidene エステルの位置選択的マイケル還元から開始し、全炭素四級および三級のトランス 2 連続不斉中心の形成を伴い、6 員炭素環を高立体選択的に与える分子内マイケル反応が続く。本連続反応の立体選択性はマイケル受容体である α,β -不飽和エステルの二重結合の幾何配置および反応条件により完全に制御される。



Tetrahedron Lett. **2014**, *55*, 1100–1103.

(2) Preparation of Imidazolium Salts by the Pd-Catalyzed Reduction of Thioureas with Triethylsilane and Trialkylsilyl Triflate

チオウレアを TMSOTf 存在下、 Et_3SiH と触媒量の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用い、トルエン中で処理すると対応するイミダゾリニウム塩に変換できることを見出した。従来、この変換には発火性の金属カリウムが使われていたが、本反応は市販の試薬のみで行うことができ、安全かつ温和な条件下に進行する点に特長がある。本反応は、アミジニウム塩、イミダゾリニウム塩の合成にも適用可能である。

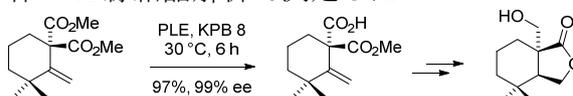


Tetrahedron Lett. **2014**, *55*, 1412–1415.

(3) Preparation of Chiral Building Blocks for the Enantioselective Total Synthesis of *ent*-Kauranoids by the Pig Liver Esterase-Catalyzed Asymmetric Hydrolysis of Dialkyl Malonate-Type Prochiral Diester

ブタ肝臓エステラーゼを利用する dimethyl 3,3-dimethyl-2-methylenecyclohexane-1,1-dicarboxylate の不斉加水分解は対応するハーフエ

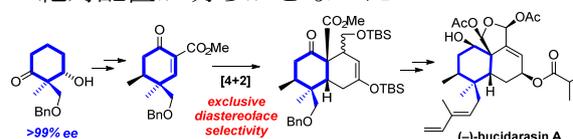
ステルを収率 96%, 99% ee で与えることを見出した。ハーフエステルの絶対配置は誘導体の X 線結晶解析で決定した。



Tetrahedron: Asymmetry **2014**, *25*, 718–724

(4) Enantioselective Total Synthesis of (+)-Bucidasarin C and Elucidation of the Absolute Configuration

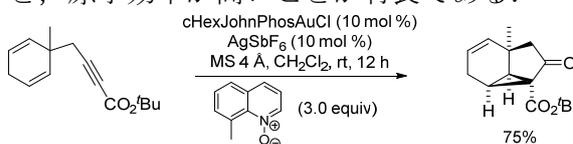
(+)-bucidasarin C の最初の不斉全合成を達成した。この不斉全合成では、ケトンとエステルにより二重に活性化された嵩高いジエノフィルの高立体選択的[4+2]付加環化を鍵反応とし、当研究室で開発したキラルビルディングブロックの利用、種々の高立体選択的反応（水酸基利用水素化、[4+2]付加環化、ケトンの還元、C9 位側鎖の構築、2 つの OAc 基を備えた THF 環形成）を特徴とする。本合成研究の結果、天然由来の(-)-bucidasarin C の絶対配置が明らかとなった。



Org. Lett. **2014**, *16*, 4734–4737

(5) Synthesis of Cycloalkanone-Fused Cyclopropanes by Au(I)-Catalyzed Oxidative Ene-Yne Cyclizations

1,5-ene-yne と 1,6-ene-yne は 8-methylquinoline *N*-oxide 存在下、触媒量の Au(I)により対応するシクロプロパン体へ酸化的に環化異性化することを見出した。反応条件最適化の結果、Au(I)の配位子として cHexJohnPhos が最適であることが分かった。従来のシクロプロパン化においては、ジアゾ化合物を遷移金属と反応させ、カルベン錯体を発生する手法が用いられていたが、本反応においては潜在的に爆発性を有するジアゾ化合物を使用しないこと、原子効率が高いことが特長である。



Tetrahedron Lett. **2014**, *55*, 6847–6850.

研究業績

• 原著論文

1. “Facile Formation of Imidazolium Salt by Reaction of Corresponding Diamine and Trimethyl Orthoformate in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol”
Usui, K.; Nakada, M. *Heterocycles* **2014**, *88*, 1539-1551.
2. “Highly Stereoselective Michael Reduction/Intramolecular Michael Reaction Cascade to Synthesize *trans*-Stereodiol Comprising an All-Carbon Quaternary Stereogenic Center”
Fujii, T.; Orimoto, K.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1100–1103.
3. “Preparation of Imidazolium Salts by the Pd-Catalyzed Reduction of Thioureas with Triethylsilane and Trialkylsilyl Triflate”
Matsumura, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1412–1415.
4. “Stereoselective Construction of the ABC-Ring System of Fusidane Triterpenes via Intermolecular/Transannular Michael Reaction Cascade”
Fujii, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1597–1601.
5. “Enantioselective Total Synthesis of (–)-Scabronine D”
Kobayakawa, Y.; Nakada, M. *Heterocycles* **2014**, *88*, 669–677.
6. “Direct Reductive Amination using Triethylsilane and Catalytic Bismuth(III) Chloride”
Matsumura, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1829–1834.
7. “Preparation of Chiral Building Blocks for the Enantioselective Total Synthesis of *ent*-Kauranoids by the Pig Liver Esterase-Catalyzed Asymmetric Hydrolysis of Dialkyl Malonate-Type Prochiral Diester”
Namiki, Y.; Fujii, T.; Nakada, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 718–724.
8. “Enantioselective Total Synthesis of (–)-Cyathin B₂”
Kobayakawa, Y.; Nakada, M. *J. Antibiot.* **2014**, *67*, 483–485.
9. “Enantioselective Total Syntheses of Cyathane Diterpenoids”
Nakada, M. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 641–662.
10. “Enantioselective Total Synthesis of (+)-Bucidasin C and Elucidation of the Absolute Configuration”
Usui, K.; Kanbe, M.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4734–4737.
11. “Synthesis of Cycloalkanone-Fused Cyclopropanes by Au(I)-Catalyzed Oxidative Ene-Yne Cyclizations”
Uetake, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6847–6850.

• 招待講演

1. “Research on Catalytic Reductions with Organosilanes”
Nakada, M. 第4回 有機分子構築法夏の勉強会, 湯河原, 神奈川, 2014.5.11 (口頭発表・招待講演).
2. “タキソールの収束的不斉全合成”
中田雅久, 大阪大学大学院基礎工学研究科講演会, 大阪大学, 大阪, 2014.6.4 (口頭発表・招待講演).
3. “Enantioselective Total Synthesis of Cyathane Diterpenoids”
Nakada, M. 13th Eurasia Conference on Chemical Science (13th Eurasia), Bangalore, India, 2014.12.16 (口頭発表・招待講演).

• 受賞

1. 碓井 建佑
第5回キラルシンポジウム・ベストポスター賞
卓越した大学院拠点形成支援補助金 (実践的的化学知), 2014.3.1.

- **競争的資金**

1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 B 「2つの電子求引基で活性化されたアルケンの不斉触媒反応と効率的な不斉全合成への活用」(研究代表, 平成 24-26 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開 (成果取りまとめ)」(研究分担, 平成 26 年度)
3. 文部科学省 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 「新規不斉ピンサー型 NHC 配位子の設計・合成による不斉触媒反応の創出研究」(研究代表, 平成 25-26 年度)
4. 内藤記念財団 第 46 回 (2014 年度) 内藤記念科学奨励金・研究助成 「フシコッカンの網羅的な不斉全合成を念頭に置いたコチレニン A とフシコクシン A の不斉全合成研究御」(研究代表, 平成 26 年度)

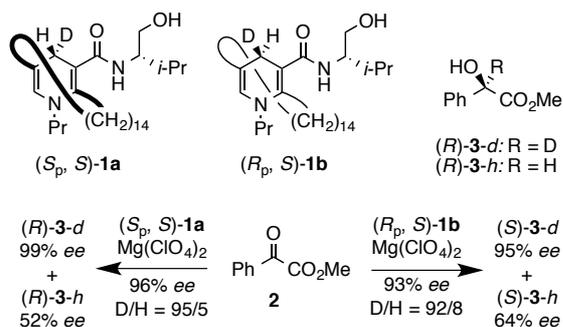
- **学内研究助成**

1. 特定課題研究助成 (基礎助成) 「フシコッカンの網羅的な不斉全合成研究」(研究代表, 平成 26 年度)
2. 特定課題研究助成 (特定課題 B) 「有用な生物活性天然物の不斉全合成とその医薬品化学研究への展開」(研究代表, 平成 26 年度)

研究レビュー

(1) 面不斉 NADH 還元モデル反応における遮蔽機能と立体選択性

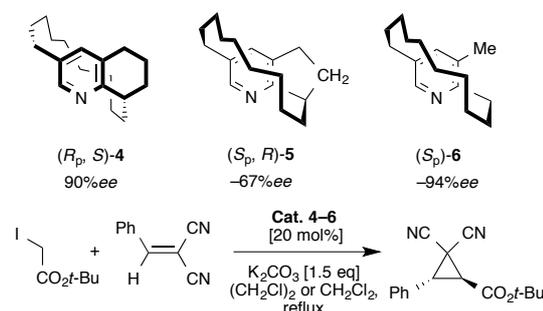
面不斉 NADH モデルの遮蔽機能解明を目的として重水素ラベルした C₁₄ 架橋 NADH モデル分子 **1a, b** を合成し、生体還元モデル反応を検証した。基質 **2** に対して高立体選択性を示す C₁₀ 架橋モデル (97~99%*ee*) と比べて還元体 **3** の不斉収率は若干低下したものの、依然として高立体選択的かつ面不斉特異的に不斉還元が進行した (93~96%*ee*)。一方で、**1a, b** では混み合った架橋鎖側の軽水素が反応した生成物が 5~8%得られ、架橋鎖増炭による遮蔽の低下が認められた。詳細な同位体解析の結果より、非遮蔽側の重水素は極めて高立体選択的 (95~99%*ee*) に還元体 **3-d** を与え、遮蔽側の軽水素は重水素と同じ立体配置の還元基質 **3-h** を中程度の選択性 (52~64%*ee*) で与えることを見だし、面不斉 NADH モデルにおける遮蔽機能と立体選択性の関係を詳細に解明した。



(2) 架橋鎖の反転を抑制した縮環面不斉ピリジンの合成と有機触媒機能

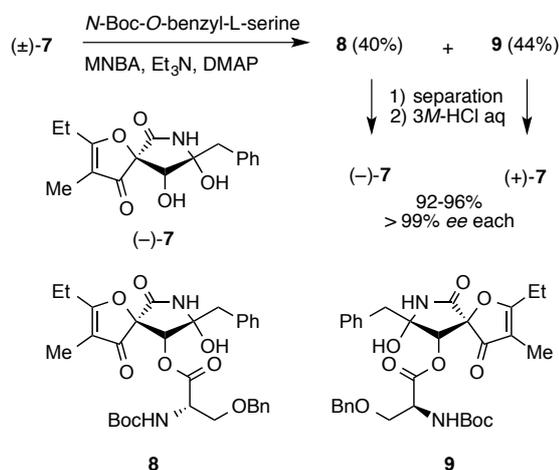
熱安定性を向上させた面不斉ピリジノファン触媒として 6 員環縮環構造を有する **4** を新たに設計・合成し、不斉シクロプロパン化反応を検討した。その結果、トランス生成物を 90%*ee* で与え、剛直な 5 員環縮環触媒 **5** の不斉収

率 (67%*ee*) を大きく凌駕し、柔軟な架橋鎖を有する非縮環触媒 **6** の不斉誘起能 (94% *ee*) に迫る触媒機能を示した。以上の結果より、自由度の高いピリジノファン架橋鎖の動的挙動が高エナンチオ選択性の発現に極めて重要な役割を果たしていることが示された。



(3) 水中での収束的異性化現象を用いた Azaspirene 骨格の効率合成

血管新生抑制作用を有する Azaspirene モデル分子 **7** の効率合成法の確立を目的として合成ルートを検討した。セリン由来のキラル補助基を用いることで **7** のジアステレオ分割に成功し、酸性条件下での補助基の除去を行うことで両鏡像異性体の効率合成を達成した。モデル分子 **7** は水溶媒中で骨格の反転を伴うラセミ化が起こることから、分割とラセミ化を組み合わせることで、実質的かつ効率的な不斉合成法を確立した。



研究業績

- 国際学会
 1. “Structure, dynamism, and enantioselectivity of planar-chiral pyridines for ylide-catalyzed asymmetric cyclopropanation of malononitriles”
N. Kanomata, K. Nakagawa, Y. Fujiyasu, Y. Miyashita,
248th ACS National Meeting, San Francisco in U.S.A., 2014, August, 2014.
 2. “Efficient Stereoselective Transformation to (-)- and (+)-Azaspiro Analogs via recycling process of their racemization”
T. Hasegawa, S. Sakai, and N. Kanomata
24th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD26, Chilarity2014), Prague in Czech, June, 2014.
 3. “Syntheses of novel planar-chiral bidentate ligands and their application to asymmetric catalysis”
N. Mugishima, N. Kanomata,
24th International Symposium on Chiral Discrimination (ISCD26, Chilarity2014), Prague in Czech, June, 2014.
- 学内研究助成
 1. 早稲田大学特定課題研究助成費（特定課題B）, 「ダイナミズム制御を設計指針とする新規綿不斉反応場の創出と触媒機能」（代表者, 平成 26 年度）
 2. 早稲田大学特定課題研究助成費（特定課題B）, 「面不斉誘起リン触媒の設計・合成とその触媒機能創製」（代表者, 平成 26 年度）

学科構成員

• 有機化学部門

機能有機化学研究室
教授

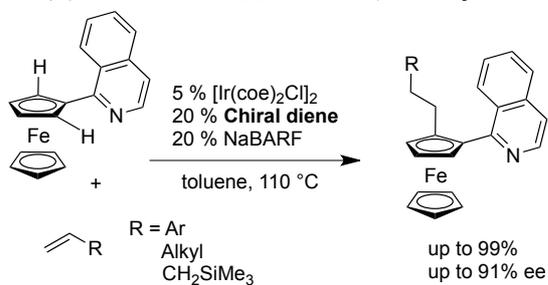
鹿又 宣弘

反応有機化学研究室（柴田研究室）

研究レビュー

(1) フェロセン sp^2C-H 結合のエナンチオ選択的開裂を起点とする面不斉創製

フェロセンとその誘導体は、特徴的な構造、化学的・熱力学的安定性やレドックス特性から機能性物質や創薬化学などの幅広い分野で用いられている有機金属化合物の一つである。また、二つの異なる置換基を導入した1,2-二置換フェロセン誘導体は面不斉を有し、市販品を含め多くの不斉配位子のキラル骨格として利用されている。今回我々は、天然物 Carvone から容易に合成できる不斉ジエン配位子、 $[Ir(coe)_2Cl_2]$ と NaBARF から調製されるカチオン性イリジウム錯体存在下、イソキノリル基を配向基として持つフェロセン誘導体に対するアルケン類による不斉アルキル化が進行し、生成物として面不斉を有する1,2-二置換フェロセン誘導体が、高収率かつ高エナンチオ選択的に得られることを見いだした。アルケンとして、アクリル酸エステルに加え、スチレン誘導体、アリルシランなどを用いた場合にも目的の反応が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行した。

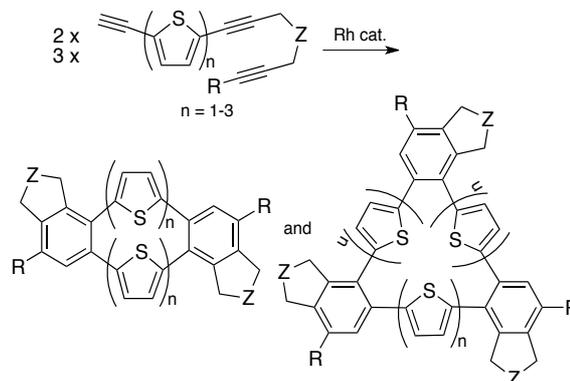


3. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5410.

(2) 分子間・分子内連続的付加環化による環状ポリヘテロアリレン合成

当研究室では既に、カチオン性ロジウム触媒を用いた分子間-分子内の連続的[2+2+2]付加環化反応によりテトラフェニレンの不斉合成やヘキサフェニレン骨格の構築に成功している。さらに今回、この手法を用いて、チオフェンを含む環状ポリヘテロアリレン骨格が構築できることを見いだした。ジチオフェン、さらにはテルチオフェンによりアルキンとジイン部分が架橋されたトリインを用いると、二量化に加え、2回の分子間、

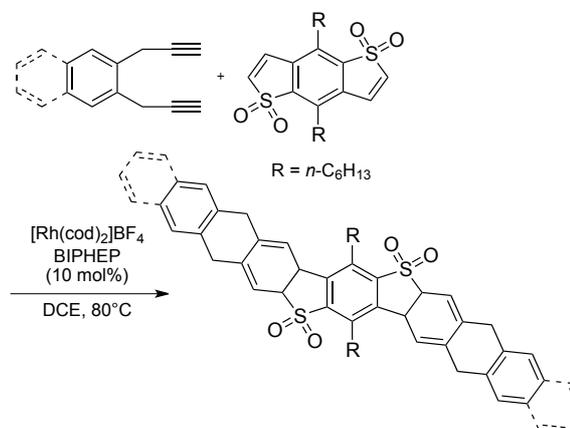
引き続く分子内の連続的[2+2+2]付加環化反応により三量化も進行し、大環状ポリヘテロアリレン骨格の構築にも成功し、それらの光基礎物性を測定した。



4. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1902.

(3) ベンゾヘテロールの2,3-二重結合をエンとして用いた[2+2+2]付加環化

ベンゾチオフェンジオキソドの五員環の二重結合部位をC2ユニットとして用いると、ジインとの分子間[2+2+2]付加環化反応が進行し、引き続く酸化により、チオフェンジオキソド部分を含む縮合多環芳香族化合物が得られた。さらに、アルキル鎖 ($R = n-C_6H_{13}$) を導入したベンゾジチオフェンテトラオキソドを用い、フェニレン架橋、さらにはナフチレン架橋1,7-ジインと反応させると、連続反応により9さらには11個の環が縮合した多環化合物がワンポットで合成できた。



10. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5980.

研究業績

• 原著論文

1. “Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Phosphines with 1,*n*-Dioxa[*n*]paracyclophane Scaffold and Their Application as Chiral Ligands”
K. Kanda, S. Oshima, T. Shizuno, R. Hamanaka, M. Fukai, T. Shibata
Heterocycles, **2014**, 88, 1355-1370 (special edition in honor of Prof. Victor Snieckus).
2. “Synthesis of multicyclic heterocycles initiated by C-H bond activation along with "rollover" using a Rh(III) catalyst”
T. Shibata, S. Takayasu
Heteroatom Chem., **2014**, 25, 379-388 (special edition in honor of Prof. Renji Okazaki).
3. “Iridium-Catalyzed Enantioselective C-H Alkylation of Ferrocenes with Alkenes Using Chiral Diene Ligands, T. Shibata, T. Shizuno
Angew. Chem. In. Ed., **2014**, 53, 5410-5413.
本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2014**, 831 で紹介されました。
4. “Directed C-H Alkenylation of Quinoline *N*-Oxides at the C-8 Position Using a Cationic Rhodium(I) Catalyst”
T. Shibata, Y. Matsuo
Adv. Syn. Catal., **2014**, 356, 1516-1520.
5. “Ir(III)-Catalyzed C7-Position-Selective Oxidative C -H Alkenylation of Indolines with Alkenes in Air”
S. Pan, T. Wakaki, N. Ryu, T. Shibata
Chem.-Asian J., **2014**, 9, 1257-1260.
6. “Iridium(I)-Catalyzed Direct C-H Bond Alkylation of the C-7 Position of Indolines with Alkenes”
S. Pan, N. Ryu, T. Shibata
Adv. Syn. Catal., **2014**, 356, 929-933.
本論文は、本誌本号の Front cover に選出されました。
7. “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.
8. “Highly Chemo-, Enantio-, and Regioselective Synthesis of α,α -Disubstituted Furanones by Cu-Catalyzed Conjugate Addition”
K. Endo, S. Yakeishi, R. Takayama, T. Shibata
Euro. J. Chem., **2014**, 20, 8893-8897.
本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2014**, 1043 で紹介されました。

9. “One-Pot Cross-Coupling of Diborylmethane for the Synthesis of Dithienylmethane Derivatives”
K. Endo, T. Ishioka, T. Shibata
Synlett, **2014**, 25, 2184-2188.
本論文は、*Synfacts* (Highlights in Current Synthetic Organic Chemistry), **2014**, 1265
で紹介されました。
10. “Catalytic [2 + 2 + 2] Cycloaddition of Benzothiophene Dioxides with α,ω -Diyne for the Synthesis of Condensed Polycyclic Compounds”
Y. Tahara, M. Gake, R. Matsubara, T. Shibata
Org. Lett., **2014**, 16, 5980-5983.

招待講演

1. 「Ir や Rh 触媒を用いた炭素-炭素結合反応-錯体調製から反応まで」
平成 26 年度有機合成化学 (前期) 講習会, 東京, 2014 年 6 月.
 2. “Asymmetric Synthesis of Planar-Chiral Ferrocenes Initiated by C-H Bond Activation”
8th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis (AES-MMEOS 2014), チェシメ (トルコ), 2014 年 9 月.
 3. “Enantioselective Induction of Planar Chirality in Ferrocenes via Ir-Catalyzed C-H Alkylation”
18th Malaysian International Chemical Congress (18MICC), クアラルンプール (マレーシア), 2014 年 11 月.
 4. “Ir-Catalyzed Directed C-H Alkylation and Alkenylation of Indole Derivatives”,
Vietnam Malaysia International Chemical Congress (VMICC), ハノイ (ベトナム),
2014 年 11 月.
 5. “Synthesis of Thiophene-Containing Macrocyclic Arylenes by Consecutive Cycloaddition Strategy”
8th Singapore International Chemistry Conference (SICC8), シンガポール (シンガポール) 2014 年 12 月.
- 国際会議
 1. “Enantioselective Synthesis of Paracyclophanes and Their Use as Chiral Ligands in Asymmetric Coupling”
20th International Conference on Organic Synthesis (ICOS), ブダペスト (ハンガリー) 2014 年 6 月.
 2. “Cationic Ir-Catalyzed Enantioselective C-H Alkylation”
19th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC), オタワ (カナダ) 2014 年 7 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 新学術領域研究「イリジウム錯体を用いる不活性結合の切断を伴う触媒反応の開発」柴田 高範（代表）

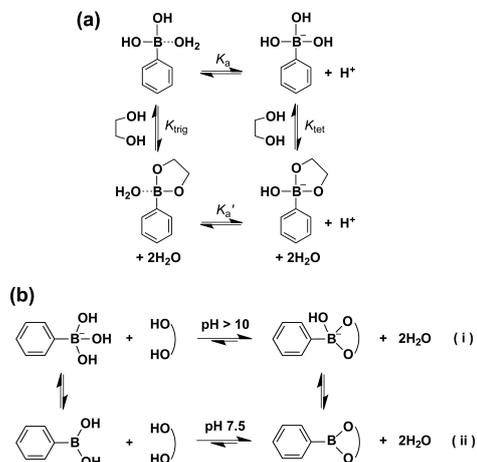
研究レビュー

ボロン酸とジオール類との反応に関する反応機構論的研究

ボロン酸($\text{RB}(\text{OH})_2$)とジオール類(H_2L)との反応は旧くから研究されており、その反応機構として、Scheme 1 (a)、(b)が提案されている。これらの反応機構は、しかしながら極めて不完全と言わざるを得ない。例えば、pHが上昇するにつれて、なぜ生成物(ボロン酸-ジオール錯体)($\text{RB}(\text{L})(\text{OH})^-$)の生成量が増加し、極大に至り、やがて減少するのかを全く説明することができない。また、反応生成物の三配位錯体($\text{RB}(\text{L})$)の酸性度はかなり高いと考えられ、 ^{11}B NMRにより生成物は酸性水溶液中でも四配位($\text{RB}(\text{L})(\text{OH})^-$)であることが確認されている。そのため我々は、ボロン酸の水溶液中における諸反応を完全に説明できる反応機構を提案するために、速度論および平衡論の両面から研究を行ってきた。

まず、ボロン酸($\text{RB}(\text{OH})_2$)とジオール類との反応の反応機構を解明するために、反応速度論的に反応活性種の特定を行った。その結果、多くの場合、三配位のボロン酸($\text{RB}(\text{OH})_2$)の方が、その共役塩基である四配位ボロン酸イオン($\text{RB}(\text{OH})_3^-$)よりも反応活性であるため、 $\text{RB}(\text{OH})_2$ が微量にしか存在し得ないような高いpHの水溶液においても、 $\text{RB}(\text{OH})_2$ の反応が進行していることが分かった。すなわち、酸性では $\text{RB}(\text{OH})_2$ の

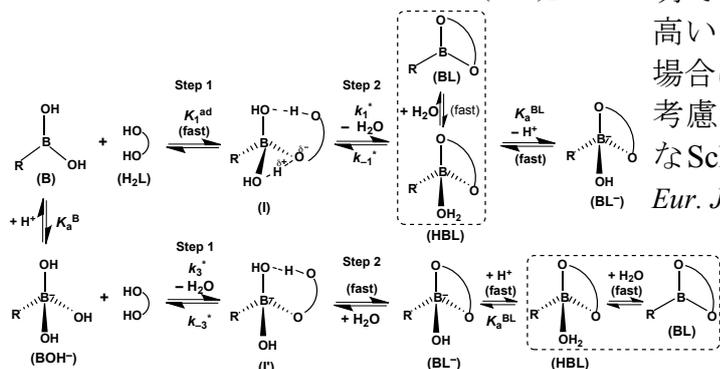
反応が、中性～塩基性では $\text{RB}(\text{OH})_3^-$ に加えて $\text{RB}(\text{OH})_2$ の反応が起こっていることが分かった。



Scheme 1. Cited from (a) L. I. Bosch, T. M. Fyles, T. D. James, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11175-11190, (b) D. G. Hall, in *Boronic Acids (Vol. 1)*, 2nd ed., (ed., D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, p. 9.

次に、三配位錯体($\text{RB}(\text{L})$)の酸解離定数 K_a^{BL} の実測を試みた。生成物を定量的に生成させることは不可能であるため、種々のpHで条件生成定数を測定し、それらのpH依存性から K_a^{BL} を算出した。その結果、 K_a^{BL} はボロン酸の K_a よりも約5桁大きい値($\text{p}K_a^{\text{BL}} = 2.0 \sim 2.8$)であり、pH 5~11の水溶液中では、生成物は定量的に四配位($\text{RB}(\text{L})(\text{OH})^-$)状態であることがわかった。

以上の結果および溶液化学的経験から、ボロン酸とジオールの反応系に条件生成定数の考え方を適用すれば、ボロン酸の水溶液内の諸反応を完全に説明できることが分かった。例えば $\text{p}K_a$ の高いジオール(H_2L 、糖など)との反応の場合は、pH 5~11では HL^- の反応経路を考慮する必要は無く、反応はより簡単なScheme 2で完全に記述される(*Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 13194-13202.)。



Scheme 2. Cited from *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 13194-13202.

・ 原著論文

- (1) “Identification of Al-dtpa-PO₄ Ternary Complex Inhibiting Hydration of Alumina Electrodes in Electrolytic Capacitors”, Masashi OZAWA, Naoto KAWAYAUCHI, Yoko MISHIMA, Ayako SUGIUE, Mizuho UENO, Kyosuke ISODA, Masao SAKAKURA, Tomoaki SUGAYA, Makoto TADOKORO, *ChemElectroChem*, **2014**, *1*, 354-357.
- (2) “Relative Kinetic Reactivities of Boronic Acids and Boronate Ions toward 1,2-Diols”, Takuya OKAMOTO, Asumi TANAKA, Eisuke WATANABE, Takehiro MIYAZAKI, Tomoaki SUGAYA, Satoshi IWATSUKI, Masahiko INAMO, Hideo D. TAKAGI, Akira ODANI, Koji ISHIIHARA, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 2389-2395.
- (3) “Lattice Water-Induced Helical Stacking of Tartrate-Bridged Dinuclear Palladium(II) Complexes: The Role of Hydrogen Bonding”, Keiji OHNO, Tomoaki SUGAYA, Masaru KATO, Noriko MATSUMOTO, Ryoko FUKANO, Yasuyo OGINO, Sumio KAIZAKI, Takashi FUJIIHARA, Akira NAGASAWA, *Cryst. Growth Des.*, **2014**, *14*, 3675-3679.
- (4) “Universal Reaction Mechanism of Boronic Acid with Diol in Aqueous Solution, Based on Kinetics, and Basic Concept of Conditional Formation Constant”, Yuki FURIKADO, Tomomi NAGAHATA, Takuya OKAMOTO, Tomoaki SUGAYA, Satoshi IWATSUKI, Masahiko INAMO, Hideo D. TAKAGI, Akira ODANI, and Koji ISHIIHARA, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13194-13202.
- (5) “Anomalous Enhancement of Proton Conductivity for Water Molecular Clusters Stabilized in Interstitial Spaces of Porous Molecular Crystals”, Makoto TADOKORO, Yuki OHHATA, Yuriko SHIMAZAKI, Shin'ichi ISHIMARU, Teppei YAMADA, Yuki NAGAO, Tomoaki SUGAYA, Kyosuke ISODA, Yuta SUZUKI, Hiroshi KITAGAWA, Hiroshi MATSUI, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13698-13709.

・ 競争的資金

1. 日本学術振興会 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）（基盤研究(c)）「ボロン酸と糖類の反応に関する基礎研究-ボロン酸金属錯体による糖類の定量-」（石原浩二、研究代表、平成 25-27 年度）
2. 文部科学省 科学研究費補助金 若手研究(B)「水素結合により誘起された長寿命発光性イリジウム錯体の構築」（菅谷知明、平成 25-27 年度）
3. 三菱マテリアル-理工学術院研究助成 「元素戦略を指向した高輝度発光性ケイ素(IV)錯体の創製」（菅谷知明、平成 26 年度）

・ 学内研究助成

1. 特定課題研究助成 「ボロン酸と糖の反応のメカニズム解明のための基礎研究」（石原浩二、平成 26 年度）
2. 特定課題研究助成 「水素結合により誘起された長寿命発光性錯体の発光メカニズムの解明」（菅谷知明、平成 26 年度）

研究レビュー

(1) 経口投与したコラーゲン様ペプチドの運命

本研究では、ラットに経口投与したコラーゲン様ペプチドの運命を調べた。その結果、体温で安定な 3 重らせんを形成しているペプチドは、消化管内の分解酵素に強く抵抗し、未変化体のまま、そのほとんどが糞便中に排泄されることが分かった。(図 1) [京都薬科大学、安井裕之教授グループとの共同研究]

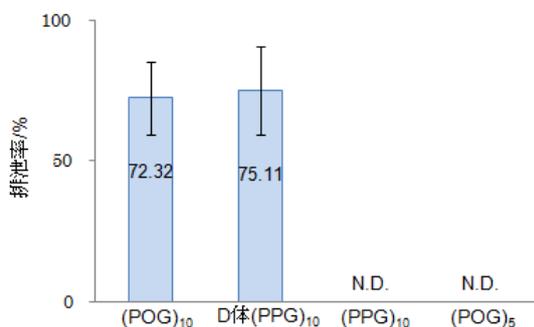


図 1. 経口投与したペプチドの糞便への排泄率 (±S.D., n = 5)

(2) I 型コラーゲン上の PEDF 結合配列を模倣したヘテロ 3 量体型ペプチドの化学合成とその結合活性

I 型コラーゲンは、2 種のポリペプチド鎖からなるヘテロ 3 重らせん分子である。3 重らせん中の各ポリペプチド鎖は、1 アミノ酸残基ずつずれてより合わさるため、I 型コラーゲンでは鎖のずれ方が異なる 3 種類の構造異性体が考えられる。当研究室では、これら異性体の部分構造を模倣したヘテロ 3 量体型ペプチドを化学合成によって作り分け、コラーゲン結合蛋白質である色素上皮由来因子 (PEDF) との結合親和性を比較した。得られた結果は、ホモ 3 重らせんペプチドとの共結晶によって決定されたペプチド上の PEDF 結合表面構造により合理的に説明することが可能であった。(図 2。オレンジは、相互作用に有効なアミノ酸残基)。[大阪大学、小林祐次教授グループとの共同研究]

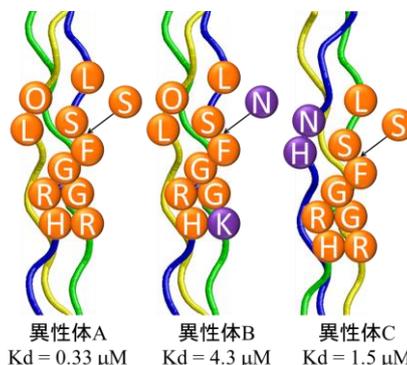


図 2. 個別に合成した PEDF 結合配列を含むヘテロ 3 重らせん型コラーゲン様ペプチド上に提示された PEDF 結合表面の構造

(3) コラーゲン細線維化メカニズム解明のためのコラーゲン結合ペプチドの解析

コラーゲン分子は自己集合し、細線維を形成する。コラーゲンと、これに結合するペプチドとの相互作用を解析することは細線維形成の機構を解明するための一助となる。本年は、コラーゲンへの結合がすでに報告されているペプチド 5 種類に関し、その結合親和性を再評価した。その結果、これらのペプチドは非特異的に結合するものか、またはコラーゲンへの有意な結合が観測されないものかのいずれかであった。また、コラーゲンの C-テロペプチドについて、その配列をもつ単量体、三又リンカーを用いた 3 量体、また 3 重らせん構造を有する 3 量体を合成し、それぞれについて細線維形成に及ぼす影響を検証した。結果、3 重らせん構造をもつ 3 量体が有意に細線維形成を阻害した(図 3)。

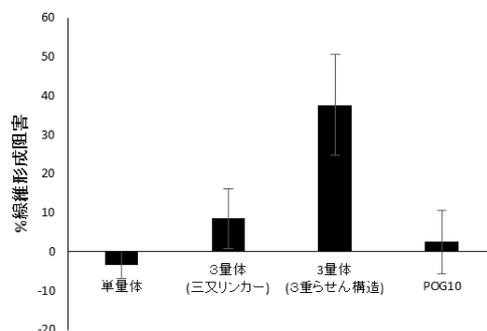


図 3. C-テロペプチド類似体によるコラーゲン細線維化の阻害

論文・総説・その他

● 総説

1. 安井裕之、小出隆規, 「コラーゲン 3 重らせんペプチドの応用：体内動態特性と薬物担体としての可能性」, *遺伝子医学MOOK 別冊「次世代ペプチド医薬創製」* (赤路健一編) pp98-106 (2014).

● 招待講演

1. 小出隆規, 「コラーゲンのケミカル・バイオロジー～3重らせんペプチドのバイオメディカル分野への応用～」東京医科歯科大学 第150回 IBB Seminar (東京), 2014年1月16日.
2. 小出隆規, 「コラーゲンの細線維化を阻害するプラチナ錯体」第25回日本微量元素学会学術集会シンポジウム (岡山), 2014年7月4日.
3. 小出隆規, 「コラーゲンのケミカルバイオロジー～3重らせんペプチドのエンジニアリングと利用～」第46回九州大学リーディングプログラム分子システムデバイスセミナー(福岡), 2014年7月12日.

● 競争的資金

1. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(C) 「HSP47 を標的とするペプチド性抗線維化薬の開発」(研究代表 小出隆規, 平成 25-27 年度)
2. 文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(C) 「ボツリヌス毒素の疼痛抑制効果の分子基盤解明と応用的研究」(研究分担 小出隆規, 平成 26-28 年度)

● 学内研究助成

1. 特定課題基礎助成 「コラーゲン 3 重らせん上の生物活性部位を特異的に認識する RNA アプタマーの取得」(研究代表 小出隆規, 平成 26 年度)

研究レビュー

（１）海洋無脊椎動物の採集

瀬戸内海、隠岐、奄美大島などの国内各海域において、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計 103 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製した。また、イタリアジェノバ大学およびナポリ大学との共同プロジェクトにより、ジェノバおよびナポリ周辺海域にて、海綿の採集を行った。

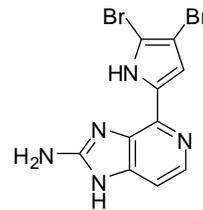


採集風景

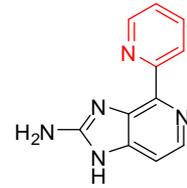
（２）Ageladine A 類縁体のニューロン分化誘導活性

我々は以前、海綿由来の天然化合物 ageladine A のピリジン類縁体に強力な血管新生阻害活性と DYRK1A キナーゼ阻害活性を見出している。DYRK1A 阻害はニューロン分化を誘導することが報告されており、ダウン症治療への応用が期待されている。そこでピリジン類縁体およびその類縁体計 18 種類について *in vitro* におけるニューロン分化誘導活性を調べたところ、10 nM で有意な活性を示す複数の類縁体を見出した。予想に反し、新たに見出した類縁体はオリジナルのピリ

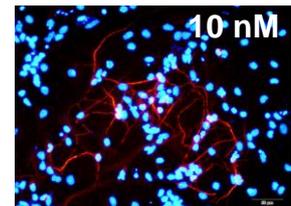
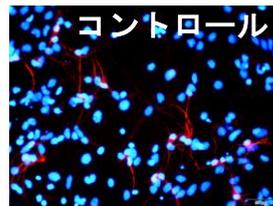
ジン誘導体と同等のニューロン分化誘導活性を持つにも関わらず、DYRK1A 阻害活性を示さなかった。よって ageladine A 類縁体は DYRK1A とは異なる経路でニューロン分化を誘導している可能性が浮上した。



Ageladine A



ピリジン誘導体



ニューロン 細胞核

（３）Nodal 遺伝子のエピジェネティック制御機構の解明

分泌タンパクである Nodal は初期発生において中胚葉誘導や左右軸決定に重要な役割を担う。Nodal 遺伝子の発現は発生の途中で完全に抑制されるが、ある種のガンでは発現が再活性化し、ガンの悪性化に寄与することが知られている。発生段階および細胞分化段階を追ったエピジェネティック解析により、Nodal 遺伝子上流に DNA メチル化とヒストン修飾によりコントロールされる領域を発見し、ERE と名付けた。ERE は発生の非常に早い段階に Nodal の転写を誘導する制御領域であり、分化・発生が進行すると PRC2 による H3K27 トリメチル化により機能が抑制されるが、ガン細胞ではこの抑制が解除されることを明らかにした。

論文・総説・その他

● 論文

1. Sepe, V.; D'Amore, C.; Ummarino, R.; Renga, B.; D'Auria, M. V.; Novellino, E.; Sinisi, A.; Tagliatela-Scafati, O.; Nakao, Y.; Limongelli, V.; Zampella, A. Fiorucci, S. Insights on pregnane-X-receptor modulation. Natural and semisynthetic steroids from Theonella marine sponges *Eur. J. Med. Chem.*, 73, 126-134, (2014).
2. Tsubokura, K.; Iwata, T.; Taichi, M.; Fukase, K.; Nakao, Y.; Tanaka, K. Direct guanidination of amino groups by cyanamide in water: Catalytic generation and activation of unsubstituted carbodiimide by Sc(OTf)₃ *Synlett.*, 25, 1302-1306, (2014).
3. Machida, K.; Abe, T.; Okamoto, M.; Shimizu, I.; de Voogd, N. J.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Cinanthrenol A, an Estrogenic Steroid Containing Phenanthrene Nucleus, from a Marine Sponge *Cinachyrella* sp. *Org. Lett.*, 16, 1539-1541, (2014).
4. Hirohama, M.; Voet, A. R.; Ozawa, T.; Saitoh, H.; Nakao, Y.; Zhang, K. Y.; Ito, A.; Yoshida, M. Assay methods for SUMO-SIM interactions in vivo and in vitro using a split-luciferase complementation system *Anal. Biochem.*, 448, 92-94, (2014).
5. Ito, A.; Takemoto, M.; Kawamura, Y.; Hirohama, M.; Yamaguchi, Y.; Handa, H.; Saitoh, H.; Nakao, Y.; Kawada, M.; Khalid, K.; Koshino, H.; Kimura, K.; Yoshida, M. Inhibition of protein SUMOylation by davidiin, an ellagitannin from *Davidia involucrata* *J. Antibiot.* 67, 335-338, (2014).
6. Hirohama, M.; Kumar, A.; Fukuda, I.; Matsuoka, S.; Igarashi, Y.; Saitoh, H.; Takagi, M.; Shin-Ya, K.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Saito, T.; Nakao, Y.; Osada, H.; Zhang, K.; Yoshida, M.; Ito, A. Spectomycin B1 as a novel SUMOylation inhibitor that directly binds to SUMO E2. *ACS Chemical Biology*, 8, 2635-2642, (2014).
7. Arai, D.; Hayakawa, K.; Ohgane, J.; Hirosawa, M.; Nakao, Y.; Tanaka, S.; Shiota, K. An epigenetic regulatory element of the Nodal gene in the mouse and human genomes. *Mech. Dev.*, in press.

● 招待・依頼講演

1. Otsuka, S.; Iwata, T.; Tsubokura, K.; Arai, D.; Fukase, K.; Tanaka, K.; Nakao, Y. “Chemical biology of cell differentiation using chemical probes derived from marine natural products” The International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2014 中国杭州 2014年11月24日.
2. Nakao, Y. “Search for natural products controlling epigenetics” Sino-Japan Workshop on Chemical Biology 中国北京 2014年10月11日
3. 中尾洋一 『天然化合物によるエピゲノム制御』 環境ホルモン学会 東京 2014年6月19日
4. 中尾洋一 『味噌成分のクロマチン修飾におよぼす生理活性プロファイルの解析』 みそサイエンス研究会総会 東京 2014年6月10日

● 競争的資金

1. 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 海外学術調査 「海洋微生物の共生-進化系理解のための日-欧連携フィールドワーク」 (研究代表, 平成 25-27 年度)
2. 科学研究費補助金 基盤研究 (S) 「天然化合物の革新的標的分子同定法の確立とケミカルエピジェネティクス」 (研究分担, 平成 26-30 年度)
3. 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「エピジェネティクスによる Nodal 遺伝子制御機構の再描画」 (研究代表, 平成 25-27 年)
4. 農林水産省 革新的技術創造促進事業 (異分野融合共同研究) 補完研究 「医学・栄養学との連携による日本食の評価 (エピゲノム情報に基づく日本食がストレスに与える影響の評価)」 (研究代表, 平成 26-28 年度)
5. JST 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 探索タイプ 「ピセアタンノールのアストロサイト増殖作用の検証」 (研究代表, 平成 26-27 年度)
6. 公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター パブリックヘルス科学研究助成金 「内分泌かく乱物質が神経発生に及ぼす直接的影響ならびにエピジェネティクス変化の解明」 (研究代表, 平成 26 年度)

● 学内研究助成

1. 特定課題 (基礎助成) 「多剤耐性緑膿菌に対する抗菌剤の作用メカニズム解析」 (研究代表, 平成 26 年度)
2. 特定課題 (一般助成) 「内分泌かく乱物質が神経発生に及ぼす直接的影響ならびにエピジェネティクス変化の解明」 (研究代表, 平成 26 年度)