グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成

(プロジェクト番号:S1201020)

平成２４年度～平成２８年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
研　究　成　果　報　告　書

平成29年5月

学校法人名　慶應義塾
大学名　慶應義塾大学
研究組織名　慶應義塾大学大学院
理工学研究科
研究代表者　戸嶋一敦
（慶應義塾大学大学院・理工学研究科教授）

目　　次

1. はしがき・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2

2. 研究成果報告書概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

3. 研究成果発表の概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 130

4. 発表論文（抜粋）別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 409

はしがき

次世代において、現状の物質生産とその享受による恩恵を維持した持続可能な社会の実現のためには、地球環境にやさしい、すなわち、これまで以上に環境低負荷な手法及び工程での物質生産技術の開発と、環境浄化や低エネルギーを指向した新規機能材料の創製を柱とするグリーンイノベーションが必要不可欠です。本研究プロジェクトは、物質生産技術開発と機能材料創製におけるグリーンイノベーションを指向し、環境低負荷型の触媒開発、反応開発、プロセス開発及び機能材料創製を統合して行う研究先導拠点を形成することを目的とし、平成２４年度に「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（研究拠点を形成する研究)」として採択されました。

本研究プロジェクトは、物づくりを主体とする化学の分野における、物質生産技術の開発及び新機能物質の創製の２つのテーマから成り、本大学の理工及び薬学系の有機化学を基本に成果をあげてきた研究者による物質生産技術の開発に関するテーマと、高分子化学及び無機・材料化学を基盤とした研究者による新機能物質の創製に関するテーマを融合した、分野横断型の研究体制を組んで遂行されました。

本プロジェクトの平成２４年度から平成２８年度までの全期間を通じて、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー関連研究として、１．バイオマスの有効活用技術の開発、２．理想的合成反応の開発、３．環境低負荷型高分子材料の創製、４．環境低負荷型無機材料の創製、を推進すると同時に、各研究者間での共同研究が複数実施され、分野横断型の研究体制による新しい研究が活発に展開されました。さらに、延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウムの継続開催、及び国立清華大学（台湾）との学生を中心としたジョイントシンポジウムを開催し、アジア拠点としての連携をさらに強化しました。これらのことを基に、本プロジェクトの終了後においても、より一層、インパクトの大きい、そして、社会に還元できる研究成果を挙げたいと思います。

最後に、本プロジェクトを遂行するにあたり、海外のアドバイザリーボードとしてご助言を賜りました Biao Yu 教授（中国)、 Kwan Soo Kim 教授（韓国)、及び Hsiu-Fu Hsu 教授（台湾）にお礼申し上げます。また、本プロジェクトの外部評価委員として評価を賜りました竜田邦明 栄誉フェロー(早稲田大学)、伊藤敏幸 教授(鳥取大学)、及び長澤和夫 教授（東京農工大学）に深く感謝申し上げます。

研究代表者　戸嶋一敦

２．研究成果報告書概要

（様式 2）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

平成24年度～平成28年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
研究成果報告書概要

1 学校法人名 慶應義塾 2 大学名 慶應義塾大学

3 研究組織名 慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻

4 プロジェクト所在地 神奈川県横浜市港北区日吉 3-14-1

5 研究プロジェクト名 グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成

6 研究観点 研究拠点を形成する研究

7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
戸嶋 一敦	慶應義塾大学大学院・理工学研究科	教授

8 プロジェクト参加研究者数 15 名

9 該当審査区分 (理工・情報) 生物・医歯 人文・社会

10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
戸嶋 一敦	理工学研究科・教授	バイオマスの環境低負荷型物質変換法による機能材料の合成・創製	プロジェクトの全体統括とアジア拠点との国際連携
中田 雅也	理工学研究科・教授	理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発	医薬品及び農薬の環境低負荷型製造法の開発
千田 憲考	理工学研究科・教授	無触媒転位反応を利用した医薬品合成キラル素子の創製	無触媒反応の開発と有用物質合成素材の合成
山田 徹	理工学研究科・教授	環境高負荷不活性小分子の触媒的化学的固定化反応の開発	二酸化炭素及び亜酸化窒素を資源化する新規触媒開発
朝倉 浩一	理工学研究科・教授	キラル自触媒反応系・結晶化系の制御とホモキラリティー発生技術の開発	ホモキラルな物質の低エネルギー型生産技術の開発
高尾 賢一	理工学研究科・准教授	水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成	環境低負荷型の有機合成化学反応の開発
須貝 威	薬学研究科・教授	天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓	糖質の環境低負荷型物資変換法の開発と有用物質創製

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

高橋 大介	理工学研究科・准教授	環境低負荷型グリコシル化反応の開発と有用物質の創製	触媒的グリコシル化反応の開発と有用物質の創製
藤本 啓二	理工学研究科・教授	環境保全の回復を目指した汚染物質除去用超膨潤粒子の開発	環境浄化のための新機能材料の開発
吉岡 直樹	理工学研究科・教授	自己集積型金属錯体をコアとする磁性液晶の開発	環境低負荷型分子機能材料の合成と物性評価法の確立
片山 靖	理工学研究科・教授	イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術	イオン液体を利用した電気化学反応による金属触媒製造
金澤 秀子	薬学研究科・教授	環境負荷を低減する分離デバイスの創製と構築	環境低負荷型の新分離デバイスの創製
Kwan Soo Kim	Yonsei University, Professor	天然資源糖質を利用した新規物質変換反応の開発	本プロジェクトの韓国拠点アドバイザー
Biao Yu	Shanghai Institute of Organic Chemistry, Professor	天然資源糖質を利用した生理活性物質の合成・創製	本プロジェクトの中国拠点アドバイザー
Hsiu-Fu Hsu	Tam Kang University, Professor	環境低負荷型の有機金属・液晶材料の開発と応用	本プロジェクトの台湾拠点アドバイザー
（共同研究機関等）			
なし			

＜研究者の変更状況（研究代表者を含む）＞

旧

ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発	理工学研究科・教授	西山 繁	電気化学的手法による環境低負荷型物質生産法の開発

（変更の時期：平成 26 年 3 月 31 日）

旧

ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術	理工学研究科・准教授	片山 靖	イオン液体を利用した電気化学反応による金属触媒製造

（変更の時期：平成 26 年 4 月 1 日）

（様式 2）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

旧

ﾌﾟﾛｼﾞｪｸﾄでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出	薬学研究科・准教授	羽田 紀康	環境高負荷型天然抗原の代替用合成抗原の創出

（変更の時期：平成 28 年 3 月 31 日）

新

変更前の所属・職名	変更（就任）後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
理工学研究科・准教授	理工学研究科・教授	片山 靖	イオン液体を利用した電気化学反応による金属触媒製造

新

変更前の所属・職名	変更（就任）後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
理工学研究科・准教授	理工学研究科・准教授	高橋 大介	触媒的グリコシル化反応の開発と有用物質の創製

（変更の時期：平成 28 年 10 月 1 日）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

11　研究の概要（※　項目全体を10枚以内で作成）

（1）研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

次世代において、現状の物質生産とその享受による恩恵を維持した持続可能な社会の実現のためには、地球環境にやさしい、環境低負荷な手法及び工程での物質生産技術の開発と、環境浄化や低エネルギーを指向した新規機能材料の創製を柱とするグリーンイノベーションが必要不可欠である。このような背景の中、物質を構成する分子を自由に操る分子ナノテクノロジーにおける革新的技術開発によるグリーンイノベーションが重要である。

本研究プロジェクトでは、環境低負荷型の有機及び無機触媒、物質変換反応及びプロセスを開発するテーマ1と、環境低負荷型の新規有機・無機機能材料を開発するテーマ2が集結して、双方の研究成果を融合させ、グリーンイノベーションのための新しい分子ナノテクノロジーを開発することを目的とした。特に、本プロジェクトでは、以下に示す4つの分野における研究を重点的に行うことを計画した。1）バイオマスの活用技術の開発として、再生産可能な資源である糖質を有効活用するための触媒やプロセスを開発する。また、二酸化炭素及び亜酸化窒素を資源化するための触媒や反応を開発する。2）理想的合成反応の開発として、環境に低負荷型の無触媒、無有機溶媒、水中、電気化学的及び自動触媒化反応の開発を行い、これらの生理活性物質や機能性材料の実践的合成への応用を検討する。3）環境低負荷型高分子材料の創製として、環境汚染物質に見られる油成分を効率的に吸収することで除去可能な高分子ゲルの創製、及び有機溶媒を使用せず、水を流出溶媒に用いて有機物質を分離する物質分離デバイスの創製を行う。4）環境低負荷型無機材料の創製として、自己集積型金属錯体をコアとした環境低負荷型かつ多重機能性の磁性液晶の創製を行う。

以上、本プロジェクトは、環境問題に対して、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジーの開発により、科学技術的な立場での解決に貢献することを目標として遂行された。

（2）研究組織

本研究プロジェクトは、プロジェクト全体を統括する研究代表者（戸嶋）の下、物づくりを主体とする化学の分野における、物質生産技術の開発と機能材料の創製に関する2つのグループから構成され遂行された。また、本研究プロジェクトは、理工学研究科（矢上キャンパス）と薬学研究科（芝キャンパス）という2つのキャンパスで展開しているが、研究代表者は、両者の架け橋として、公開シンポジウムなどを通じて、有機的な繋がりを常に強化しながら行った。さらに、研究代表者は、国内にとどまらず、中国（Prof. Biao Yu）、韓国(Prof. Kwan Soo Kim)及び台湾（Prof. Hsiu-Fu Hsu）に置いた拠点アドバイザーを通じて、2国間のジョイントシンポジウムを行うなど、アジア主要大学との連携を強化しながら行った。

また、各研究分担者は、本プロジェクトの目的を達成するために、個々に設定した研究課題を遂行するとともに、研究者間の情報交換により、共同研究を強化し、研究期間内に目的を達成することを目指して行った。本プロジェクトは、大別して、1．バイオマスの有効活用技術の開発（戸嶋、須貝、山田、及び高橋）、2．理想的合成反応の開発と応用（西山、中田、千田、朝倉、及び高尾）、3．環境低負荷型高分子材料の創製（藤本、金澤、及び羽田）、4．環境低負荷型無機材料の創製（吉岡及び片山）、の4つのアプローチで展開された。尚、構成メンバー全員による公開シンポジウムの開催、年度毎に研究成果報告書を作製・配布、及び研究業績をインターネット公開することで各々の研究の進捗状況を確認しながら進められた。

研究プロジェクトに参加した研究者・大学院生・PD の状況は、本プロジェクトの全期間を通じて、慶應義塾大学大学院理工学研究科専任教員11名、同薬学研究科専任教員3名と中国、韓国及び台湾拠点におけるアドバイザー各1名が参画して本プロジェクトの遂行に当たった。尚、各研究分担者の研究室に所属する大学院生も研究遂行を担当した。

さらに、研究支援体制としては、理工学研究科が、適切な予算管理などを含め、本研究プロジェクトを強力に支援し、本プロジェクトが遂行された。尚、共同研究機関は無いため、連携の必要はなかった。

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

（3）研究施設・設備等

研究施設の総面積は、およそ1，709m^{2}であり、本研究プロジェクトの構成メンバー（12名）及び所属の大学院生（毎年平均100名程度）が主に使用した。

本プロジェクトで使用するために購入した研究設備である「超高感度等温滴定型カロリメータ 」は、平成25年1月に設置後、週平均15時間程度使用された。また、「インテリジェント蛍光検出器」は、平成25年12月に設置後、週平均12時間程度使用された。さらに、「マイクロプレート検出システム」は、平成26年8月に設置後、週平均6時間程度使用された。また、「マルチ分取HPLC装置」も、平成27年6月に設置後、週平均6時間程度使用された。このように、いずれも本プロジェクト遂行のために、フル稼働で利活用された。

（4）研究成果の概要　※下記、13及び14に対応する成果には下線及び＊を付すこと。

テーマ1：グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発

1－1）バイオマスの有効活用技術の開発：

再生産可能な農林水産資源である糖質は、枯渇資源である石油資源に代わる次世代の代替資源として有力であり、その有効な利活用技術の開発と、現在、環境問題の原因物質となっている二酸化炭素や亜酸化窒素などを固定化・資源化するための新規触媒及び反応の開発は、グリーンイノベーションのための物質生産技術として重要である。これらの観点から以下の研究が展開された。

戸嶋は、片山との共同研究により、再生産可能な資源である高分子量のバイオマス糖質キシランに着目し、＊1　難溶性のキシランをイオン液体に溶解後、酸触媒下、脂肪族長鎖アルコールと反応させることで、一段階で、生分解性界面活性化剤としての機能を有するアルキルキシロシド（配糖体）を得る方法を開発した。また、＊2　本手法はバイオマス糖質キトサンへと応用することが可能であり、キトサンを原料として効率的にアルキルグルコサミニドを合成する手法を開発した。次に、単糖の配糖化法として、従来の重金属やルイス酸を用いず、＊3　ナフトール類を回収及び再利用可能な光有機酸触媒として用いた光グリコシル化反応を開発した。さらに、高橋との共同研究により、ナフトールに替わる新たな有機光酸触媒を探索した結果、＊4　ナフタレンチオール類及び＊5　ある種の芳香族チオウレアが有機光酸触媒として効果的に機能することを初めて見出した。特に、芳香族チオウレアを光酸触媒として用いた場合、得られた配糖体のα/β立体選択性が反応系中の濃度に大きく依存することを見出し、反応系の濃度を変更することでα/β両異性体を高い立体選択性で作り分けることのできる新たな配糖化法を開発した。次に、＊6　配糖化法において、環境高負荷な強酸性試薬の代替としてトリフェニルホスフィンを新規反応促進剤とした効率的ヨードグリコシル化反応を開発した。さらに、キラルなブレンステッド酸を使用することで、＊7　アルコールの不斉を識別し、ラセミ体のアルコールから一方のアルコールの鏡像体とのみ反応する、従来類例のないジアステレオ選択的な配糖化法を開発した。次に、高橋との共同研究により、＊8　1,2-アンヒドログルコースを糖供与体とし、芳香族ボロン酸と*cis*-1,2または1,3-ジオールとを脱水縮合したボロン酸－糖受容体エステル触媒を用いた位置及び立体選択的α-グリコシル化反応を開発し、本反応を鍵反応とした生理活性糖質の精密合成を達成した。また、＊9　本手法が位置及び立体選択的β-マンノシル化反応にも適用可能であることを実証した。さらに、本手法を応用することで、＊10　無保護糖受容体に対して位置及び立体選択的に配糖化が行える新たなグリコシル化反応を開発した。また、芳香族ボリン酸とモノオールとを縮合したボリン酸―糖受容体エステルを触媒として用いた立体選択的＊11　α-グリコシル化反応及び＊12　β-マンノシル化反応を開発し、天然生理活性糖脂質アクレモマンノリピンAの全合成を達成した。

須貝は、天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓に取り組んだ。多くの糖質は天然資源から入手容易で、高度に立体制御された多数の不斉中心や官能基を活用し、

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

ファインケミカルズの合成原料として有用である。しかし、合成原料や中間体として有効活用するためには、多数存在するヒドロキシ基を適切に保護した誘導体を調製する必要がある。そこで、酵素法及び化学法を相補的に活用した新手法を開発した。すなわち、具体的には、天然由来の配糖体を出発原料とし有用物質を調製する研究として、＊13　ルテオリン、フィセチン、＊14　アカセチン、コクリオフィリン A、＊14　レスベラトロール−3,5−ジグルコシド、＊15　アストリンギン等の合成に成功した。また、アグリコンから配糖体を効率よく合成する研究として、＊16　オキカメリアシドの合成に成功した。さらに、安価な糖質を位置選択的に保護・活性化し、有用で貴重な糖質に変換する研究として、＊17　laninamivir および＊18　L−グルコース保護体の合成に成功した。また、千田との共同研究により、入手容易な 3−メトキシトルエンから誘導される＊19　ラセミ体のジオールとラウリン酸ビニルを用いて，リパーゼアマノ AK による速度論的光学分割を行い、光学活性なジオールを極めて高い光学純度で得る手法を開発した。さらに、その手法を活用することで、重要な抗がん剤であるタキソールC環部のスケーラブルな合成を達成した。

山田は、有機合成化学を主体とする化学の分野における、環境低負荷型の物質生産技術の開発に重点を置いた研究を展開した。具体的には、現在、環境問題の原因物質となっている二酸化炭素を固定化・資源化するための新規触媒及び反応の開発を行い、＊20　第1級 *o*−アルキニルアニリンに対し，DBU 存在条件で二酸化炭素を作用させると，カルバミン酸中間体が，銀触媒で活性化されたアルキンで捕捉され対応するベンゾオキサジン−2−オンを経由し，＊21　さらにイソシアナートを経由する転位反応の結果，4−ヒドロキシキノリン−2(1*H*)−オン誘導体が得られることを明らかにした。これにより、二酸化炭素と新たな炭素−炭素結合を形成する固定化反応による複素環化合物の新たな合成方法を確立した。次に、マイクロ波併用の有機合成反応について新しい概念の提案に成功した。マイクロ波を利用する有機合成反応は 1986 年に報告されて以来、熱的な効果に加えてマイクロ波特異効果の存在が議論されてきた。反応時間の大幅な短縮、選択性の向上など熱的効果だけでは説明できない現象が報告されている。本研究では、＊22　触媒的不斉合成反応にマイクロ波照射を適用することにより、不斉収率を維持しながら反応時間の大幅な短縮に成功した。すなわち，＊23　ビアリールラクトン類のラセミ化の半減期を測定したところ、同一温度でマイクロ波照射を併用した場合、半減期が有意に短縮することが明らかになった。この結果はマイクロ波エネルギーが配座平衡に直接作用したと考えることができる。そこで，＊24　触媒的不斉クライゼン転位反応への適用を試みたところ、不斉収率を完全に維持しながら反応時間は 10 分の 1 程度に短縮されることがわかった。これらの結果は，熱的な効果だけでは説明できないことから，マイクロ波特異効果を観測したと結論した。

高橋は、（平成 28 年 10 月 1 日より）、戸嶋との共同研究により、ナフトールに替わる新たな有機光酸触媒を探索した結果、＊4　ナフタレンチオール類及び＊5　ある種の芳香族チオウレアが有機光酸触媒として効果的に機能することを初めて見出し、これらを有機光酸触媒として用いた光グリコシル化反応を開発した。次に、1，2−アンヒドロ糖を糖供与体とし、芳香族ボロン酸と *cis*−1,2 または 1,3−ジオールとを縮合したボロン酸－糖受容体エステル触媒を用いた位置及び立体選択的＊8　α−グリコシル化反応及び＊9　β−マンノシル化反応を開発し、これらを鍵反応とした生理活性糖鎖の合成を達成した。さらに、本手法を応用することで、＊10　無保護糖受容体に対して位置及び立体選択的に配糖化が行える新たなグリコシル化反応を開発した。また、芳香族ボリン酸とモノオールとを縮合したボリン酸—糖受容体エステルを触媒として用いた立体選択的＊11　α−グリコシル化反応及び＊12　β−マンノシル化反応を開発し、本反応を鍵反応とした天然生理活性糖脂質の全合成を達成した。

1−2）理想的合成反応の開発と応用：

環境に低負荷型の理想的有機合成法の開発と応用を目的とし、従来の環境高負荷型の有

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

機溶媒や触媒などを使用しない新たな合成法の開発、すなわち、無触媒反応、無有機溶媒反応、水中反応、電気化学的反応および自動触媒化反応の開発による有用有機化合物の新合成法の開発と有用物質合成への応用は、グリーンイノベーションのための物質生産技術として重要である。これらの観点から以下の研究が展開された。

西山は、（平成 26 年 3 月 31 日までの間）、有機電気化学的手法による環境低負荷型の合成手法を駆使した有用生物活性物質の合成研究を行い、＊25　ホウ素ドープダイヤモンド電極（BDD）を用い、安定したメトキシラジカルの供給による有機合成反応、及びこれを用いた＊26　不斉炭素構築反応を開発した。さらに、これを陰極として用いた＊27　還元反応による生物活性物質ネオリグナンの合成に成功した。さらに、＊28　電気化学的に発生させた電解酸を利用する配糖化法を開発した。また、電極反応の特性の一つである1電子及び2電子酸化反応を高選択選択的に行い、生物活性を示す＊29　イソキノリンアルカロイドである *O*-メチルタリブリン、及び＊30　海洋天然物であるヘミフィスツラリンの全合成を達成した。

中田は、理想的合成を目指した新しい有機化学反応の開発と天然生理活性物質の全合成研究を展開した。すなわち、＊31　Bischler-Napieralski 型環化反応による、芳香族 5 員環ラクタム(イソインドリノン)の効率的合成法の開発と、本反応を利用した抗腫瘍性抗生物質ラクトナマイシンおよびラクトナマイシンZの全合成を達成した。また、短工程無保護での合成経路及び多段階ワンポット反応を駆使して、より理想的合成に近い合成経路での、＊32　海洋天然物ポリマキセノライド類、及び＊33　アンサマクロライド系抗生物質ケンドマイシン類の全合成を達成した。さらに、＊34　2,4,6-triisopropylphenyllithium を用いた Barbier 型反応によるアリール-β-*C*-グリコシド合成法の開発と、本反応を利用したレゾルシン酸ラクトン類に属するパエシロマイシン B の全合成を達成した。また、有機合成化学的に興味深い構造を有し、かつ＊35　海水エビの幼虫に対する毒性とエリスロポエチン依存性白血病細胞株 UT-7 の増殖阻害作用を有するトーマイシン類、及び＊36　天然物としては他に例がない 1,3-ジチアン構造をもつこと、インドール、イミダゾール、フェノールの 3 種の異なる芳香環を有するファスメリアナミン類の全合成にも成功した。

千田は、無触媒転位反応を利用した医薬品合成キラル素子の創製を目的として研究を展開した。すなわち、触媒を必要とせずに進行するシグマトロピー転位反応を、バイオマス糖質を炭素資源由来とする基質に対して行う合成方法論を確立し、これまでに、＊37　連続的 Claisen/Claisen 転位反応の開発とその応用によるモルヒネの合成、＊38　オルトアミド型 Claisen 転位反応及び連続的 Claisen/Overman 転位反応の開発とその応用によるカイニン酸の合成、及び＊39　連続的 Overman/Overman 転位反応と Overman/Claisen 転位反応の開発に成功した。さらに、オルトアミド型 Overman 転位反応を行った後，同じフラスコにオルト酢酸トリエチルと酸を加えることによる＊40　ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応を確立し、また、＊41　鎮咳活性を有するアルカロイド，ステモアミドの全合成も達成した。次に、α,β-不飽和エステルにおける Overman 転位は、これまで進行しないとの報告がなされていたが，＊42　反応温度を高温とすることにより，Overman 転位が高収率で進行することを見出した。これにより様々な生物活性を示すα,α-二置換アミノ酸を短工程で合成できる手法を確立した。さらに須貝との共同研究として、入手容易な 3-メトキシトルエンからラセミ体のジオールを合成し、このジオールの＊19　酵素による光学分割により、光学活性なジオールを合成し、これを用いることで、強力な抗腫瘍活性を示すタキソール C 環部のスケーラブル合成を達成し、毒性の高い金属触媒を使用しない環境低負荷型の合成法を開発した。

朝倉は、キラリティーを有する物質をホモキラルな状態として生産する技術が、医薬品、食品、及び液晶などの分野におけるグリーンテクノロジーとして重要であることから、平衡化学系においては「散逸構造」と呼ばれる自己組織化した状態が生じること、またその散逸構造の一例として挙げられる「キラル対称性の破れ」という概念に着目し、自発的にホモキラルな

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

状態が発生する化学反応系、結晶系、及び液晶系を設計し、鏡像異性体の一方のみを環境低負荷で生産する技術開発を行った。＊42　生命系を模倣した散逸構造の研究の中でも特に＊43　キラル対称性の破れ転移に重点を置き、まず 1) キノリンアルデヒドを用いた Soai 反応の反応解析を行った。高尾との共同研究により、撹拌状態が異なることで、Soai 反応のみならず芳香族環が直接アルキル化される副反応が進行すること、及びこの副反応による生成物の分子構造の同定に成功した。さらに、キラル自触媒的に進行する塩素酸ナトリウムの結晶化において、結晶化系の撹拌無しに、どちらか一方の旋光性を有する結晶を優先的に析出させるオリゴマーの存在を確認した。次に、2) 不斉増幅を可能とする液晶系の開発において、アキラルな液晶分子に対してキラルな液晶分子を添加することで、構造色を呈する現象を見出すことに成功した。また、3) リン脂質誘導体の結晶化挙動におけるホモキラルであることの物理化学的優位性、について検討し、長鎖アシル基を導入したリン脂質誘導体の合成に成功し、ラセミ体と光学活性体で、結晶化挙動が異なることを見出した。さらに、非平衡条件下で自発的に時空間リズムを発生させる化学系の挙動制御とそこで同時に進行する重合反応の制御について検討した結果、＊44　ホタルのように時間周期的に発光するルミノールを添加した HKCN という化学系に赤と白の光を交互照射することで、その照射周期に発光周期を引き込むことに成功した。次に、液膜途工という非平衡条件下における自発的空間パターン形成の制御とその化粧品技術への応用について検討し、＊45　サンスクリーン剤を塗布する際に、ヴィスコスフィンガリング現象により発生する空間周期ストライプパターンが、紫外線透過度に与える影響について、定量的に明らかにした。また、回転霧化塗装のモデルとしての回転基板に延伸された液膜における自発的流動パターン発生とそこから放出される液滴へもたらす影響を調査し、＊46　実際に回転霧化塗装に用いられるベルカップの開発に成功した。さらに、＊47　疑似サンスクリーン試料を調製する際に、難溶性の紫外線 A 波吸収剤 2 種を化粧用オイルと混合させることで、高濃度で溶解が可能となる組成を見出すことに成功した。

高尾は、通常の有機合成化学反応では、溶媒として環境負荷の高い有機溶剤が必要であるが、水中で無機塩存在下行える Barbier 反応に着目し、＊48　容易に入手可能なキラルなアルデヒドと亜鉛粉末を用いることで目的とする反応が進行することを見出し、これまでに成功例の少ない不斉四級炭素の構築を開発した。さらに、＊49　本合成法を用いた生物活性物質ビブサニン A の初の全合成を達成した。次に、(+)-ビブサニンAの同族体である(+)-ビブサニンBの全合成を検討した。すなわち、まず、酸化度の高い上部セグメントの合成を行い、これに Barbier 型アリル化反応により合成した下部セグメントをカップリングさせ、全ての炭素原子の揃った重要中間体の合成を達成した。さらに、＊50　アリルホウ素化反応による不斉四級炭素の立体選択的構築法を見出した。アリルホウ素化反応では Felkin-Anh モデルによって立体選択性が発現するので、Barbier 型アリル化反応と相補的な関係となる反応の開発に成功した。また、朝倉との共同研究では、＊43　キノリンアルデヒドを用いた Soai 反応のメカニズム解析を行い、撹拌状態が異なることで進行する副反応と生成物の同定に成功した。

テーマ2：グリーンイノベーションのための機能材料の創製

2－1）環境低負荷型高分子材料の創製：

汚染物質としての油成分を、水と油の混合系から選択的に吸収・除去可能な環境調和型の新規高分子ゲルの創製とそのリサイクル使用法の確立、環境に高付加な有機溶媒を用いず、水を用いて有機分子を選択的に分離する分離デバイスの創製、及び環境高負荷型天然抗原に替わる安全性が高い多糖型人工合成抗原の創製は、グリーンイノベーションのための有機機能材料開発として重要である。これらの観点から以下の研究が展開された。

藤本は、微粒子材料に焦点を絞り、1）重合反応によって環境浄化用微粒子を作製する方

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

法、および2）ポリマーの集積化によって環境浄化用微粒子を作製する方法の開発に取り組んだ。1）では、まず、＊51　化学反応性を有しているゲル微粒子を沈殿重合法によって作製することにより、吸収速度の向上と多様な現場での適用を可能とするプラットフォームを構築した。次に、＊52　水と油類を共に吸収できる両親媒性ゲルを作製した。このゲル微粒子に親油性基を化学的に導入、あるいは親油性部位を内部に封入することによって、水中において油類を吸収できるゲル微粒子の作製に成功した。また、＊53　吸収物質の回収とリサイクル使用を可能とする機能を創出した。すなわち、モノマー組成の調節と重合後の化学的改質により、環境条件に応答して膨潤収縮性が変化するゲル微粒子を作製し、この挙動を利用することによって吸収物質の保持および放出を可能にした。また、微粒子の表層をポリマー鎖で被覆することにより、物質の封入調節と保持能の向上に成功した。これら機能付与によって微粒子のリサイクル使用の可能性を見出すことができた。さらに、＊54　沈殿重合におけるモノマーの反応性を調節することによって、ゲル微粒子の中空構造化に成功した。これにより膨潤性の向上と吸収量の増加を達成した。次に、2）では、バイオ由来素材を用いたゲル微粒子の創製を行い、環境浄化用材料への応用を検討した。まず、DNAの微粒子化のために、カチオン性界面活性剤を添加することで DNA の沈殿・集積を行い、続いて、微粒子内においてCaPの再析出と結晶成長を行うことによって、結晶性（結晶面の比率など）の調節を行った。こうした工夫により、＊55　モデル物質が回収可能な微粒子プラットフォームの構築を達成した。次に、＊56　DNA のシェル層を有するコアシェル型微粒子を創製した。重合法により、DNA に対して高いアフィニティを有するコア微粒子を作製し、このコアにキレート結合を介して DNA のシェル層を形成させることに成功した。さらに、コアシェル型微粒子は、コア部がシェル部に取り囲まれた二層構造であり、DNAシェル由来の物質回収能によって色素の吸着を行うことができた。また、シェル層の脱着による色素の回収とシェル層の再生を達成した。さらに、＊57　ナノ水滴を反応容器として DNA の微細構造を調節しつつ、微粒子の創製を達成した。微粒子の創製方法における工夫として、微小空間として W/O(Water-in-Oil)型ミニエマルションのナノ水滴に着目した。このナノ水滴を反応容器とみなして、DNA 鎖と相互作用する金属カチオンとカチオン性ポリペプチド、さらにノニオン性のポリエチレングリコール(PEG)をそれぞれ添加し、ナノ水滴内の環境条件を調節することで、DNA 微粒子の形成と構造制御に成功した。さらに、汚染物質の回収として、得られた DNA 微粒子によってモデル色素を吸着させることができた。

金澤は、環境負荷を低減する水系分離デバイスの構築を目的として、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) を基盤とする刺激応答性の高分子を固体表面にナノサイズに修飾することにより、外部環境に応答し性質を変化させる機能性ナノ界面を構築し、分離デバイスへの応用について検討した。すなわち、疎水性物質及び荷電性物質を共重合した刺激応答性の高分子を設計し、ゲル修飾法を用いてシリカゲルビーズ表面にナノメータサイズの高分子層を形成させ、温度により疎水性相互作用と静電的相互作用を制御可能な分離担体を構築した。さらに、本分離担体を固相抽出用カラムとして応用し、リゾチームの精製に用いた結果，酵素活性はカラムによる精製後でも維持されていることが確認された。＊58　さらに、ヒト血清アルブミン(HSA)を ^{125}I 標識し、HSA の回収率を求めたところ 80%以上の高い回収率が得られた。モデル化合物として抗てんかん薬フェニトインの分離を行った結果ではフェニトインは低温側では吸着され、高温側では溶出されたことから、温度による静電的相互作用の制御が可能であることが示された。温度変化による充填剤表面の親水/疎水及び荷電/非荷電変化を利用することによって、従来の固相抽出法とは異なり、有機溶媒を全く用いずに水系移動相のみの温和な条件でタンパクなどの生体高分子を精製可能であることが示された。このように、環境に高付加な有機溶媒を用いず、水を用いて有機分子の選択的分離を制御する新

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

しい分離デバイスの創製はグリーンイノベーションのための物質生産技術として期待される。次に、＊59　分離デバイスにおける分離選択性の向上のために種々の共重合や高分子自由末端官能基による親水性/疎水性、荷電性/非荷電性の付与、及び＊60　アミノ酸誘導体導入による分子認識能向上（光学活性体の分離）など刺激応答性高分子の新たな機能付与にも成功した。さらに、凝集・変性を起こしやすいタンパク質の分離・精製を目的とした＊61温度応答性アフィニティーシステムの開発を検討し、従来のような低 pH・高塩濃度の溶媒を用いる必要がなく、温和な条件下、タンパク質の分離・精製を可能とする環境低負荷型の分離デバイスの創製に成功した。

羽田は（平成 28 年 3 月 31 日までの間）、寄生虫を継代培養せずに化学的手法を用いることで、環境低負荷型の機能性材料創製を行い、＊62　エキノコックス属の多包条虫および単包条虫から見出された糖タンパク質糖鎖のコアとなる三糖、四糖、五糖及び分岐した六糖の還元末端にビオチン部位を導入した糖鎖―ビオチン体の化学合成に成功した。次に、ブタ・イヌ両回虫による幼虫移行症の鑑別及び確定診断へ応用される、＊63　ブタ回虫より見出された糖脂質の還元末端糖のコアとなる 5 種の糖鎖の各還元末端にビオチンを導入した糖鎖―ビオチン体の化学合成に成功した。さらに、＊64　マンソン住血吸虫由来糖鎖の合成にも成功した。

２－２）環境低負荷型無機材料の創製：

自己組織化能を有する自己集積型の金属錯体をコアとした環境低負荷かつ多重機能型の磁性液晶の創製、及び環境低負荷型溶剤であるイオン液体を反応媒体として利用する電解法による触媒として有用な金属ナノ粒子の創製は、グリーンイノベーションのための無機機能材料開発として重要である。これらの観点から以下の研究が展開された。

吉岡は、磁性液晶など新しい機能性材料を環境低負荷な方法で構築することを目的とし、オキソバナジウム（IV）、ニトリドクロム（V)など非磁性元素と多重結合した遷移金属錯体を対象として、アキシアル配位による自己集積化について検討した。その結果、＊65　自己集積体における錯体間の強磁性的なスピン整列メカニズムを、計算化学的手法を用いて明らかにすることに成功した。 また、自己集積特性を示す配位子について配位原子の組み合わせ、導入置換基など設計因子を明確化することができた。さらに、大環状配位子の合成経路、および＊66　配位能を有するラジカル種の合成経路を確立することに成功した。さらに、＊67大環状配位子は、近赤外領域で光吸収し、磁性以外の機能性も合わせもつ材料設計の可能性を見出した。また、計算化学的手法を用いて評価し、＊68　金属イオンと非磁性元素間における非常に大きなスピン分極効果を見出すことができた。

片山は、環境低負荷な反応媒体として、イオン液体に着目し、イオン液体中に溶解した金属イオンを電気化学的に還元することで金属ナノ粒子を低環境負荷で高効率に生成する技術の開発を目的とし，ビス（トリフルオロメチルスルホニル）アミド（TFSA−）をアニオンとするイオン液体中での各種金属イオンの電極反応の解析及び金属ナノ粒子の生成を検討した。これまでに、銀，鉄，ニッケルの TFSA−塩を出発物質として，十分に負の電位域でそれらの金属イオンを還元することで金属ナノ粒子を生成できることをこれまでに見いだしていたが，本研究では新たに、*69　コバルトおよび*70　カドミウムについても同様に金属ナノ粒子を生成できることを明らかにした。また、戸嶋との共同研究により、イオン液体中に分散した金属ナノ粒子を触媒とした有機合成反応の開発を検討し、*71　白金、*72　金、及び*73　パラジウムについてはそれらのハロゲン化物錯イオンの還元により、それぞれの金属ナノ粒子を得ることに成功した。一方、ハロゲン化物イオンが反応系中に含まれる場合、生成した金属ナノ粒子の触媒活性が損なわれる恐れがあるため、*74　パラジウム及び*75　白金のアセチルアセトナト錯体を出発物質として用いた結果、それぞれの金属ナノ粒子が得られることを明らか

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

にした。以上、イオン液体中で金属ナノ粒子を環境低負荷で生成する技術開発に成功した。

＜優れた成果が上がった点＞

これまでの研究成果の中で、特に優れた成果を以下に示す。

1. バイオマス糖質キシランから1段階で生分解性界面活性化剤であるアルキルグリコシドを合成する手法を開発した。さらに、本手法をバイオマス糖質キトサンへと応用し、キトサンを原料として短工程でアルキルグルコサミニドを合成する手法を開発した。
2. 再利用可能な有機光触媒を用いた配糖化技術を開発した。
3. 環境低負荷な有機ホウ素化合物を用いた立体選択的な配糖化技術を確立した。
4. 芳香族5員環ラクタムの温和で簡便な新しい効率的合成法、及びBarbier型反応によるアリール-β-*C*-グリコシドの新しい合成法を開発した。
5. 銀触媒を用いた二酸化炭素の固定化反応による複素環化合物の合成方法を開発し、従来までは熱的な効果だけであるとされてきたマイクロ波併用の有機合成化学に対し，非熱的な効果：マイクロ波特異効果が存在することを実験的に示すことに成功した。
6. 電気化学的手法による還元反応を用いた生理活性物質の合成を達成した。
7. 触媒を必要としない転位反応を用いた生理活性物質の合成法を開発した。
8. 水溶液中での立体選択的な不斉四級炭素構築法を開発し、生理活性物質の全合成を達成した。
9. 回転霧化塗装用のベルカップの開発に成功した。
10. 膨潤収縮性を制御したゲル粒子により、水中に分散した油分を回収する技術を開発した。
11. 有機溶媒を用いず、水系移動相のみの温和な条件下、タンパク質などの生体高分子を効率的に精製可能な分離デバイスを開発した。
12. イオン液体中で様々な金属ナノ粒子を環境低負荷で生成する技術を開発した。

＜課題となった点＞

本研究プロジェクトは、当初の計画通り、または、それ以上に順調に進行し、“環境低負荷型の有機及び無機触媒、物質変換反応及びプロセスを開発するテーマ1”と、“環境低負荷型の新規有機・無機機能材料を開発するテーマ2”の研究成果が融合した、グリーンイノベーションのための新しい分子ナノテクノロジーの開発に成功した。そのため、プロジェクト期間終了時における大きな問題点はない。本プロジェクト終了後の今後の課題・目標としては、これまでの研究成果を、継続して本プロジェクト構成メンバーで密に共有し、共同研究をより一層活発に行うことで、さらに有用なグリーンイノベーションのための新技術・新材料を創出し、社会に還元することである。

＜自己評価の実施結果と対応状況＞

各年度、研究成果報告書を作成・ホームページ上（http://www.mngi.st.keio.ac.jp）で公開し、かつ公開シンポジウム形式での研究成果報告を開催することで、プロジェクト内外の情報・意見交換を活発に行い、プロジェクトメンバー間の連携強化に努めた。この結果、研究グループ間での共同研究の推進に繋がり、順調に学術論文の公刊および特許取得（後述参照pp.118-119）などの研究成果をあげることができた。研究費に関しても、共同研究を奨励し配分額に反映させた。また、研究者の定年退職および転出なども研究費配分に反映させた。

＜外部（第三者）評価の実施結果と対応状況＞

本戦略的研究基盤形成支援事業「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」の研究成果報告書をもとにして、下記の3名の外部評価委員から外部審査を受審した。実施結果の抜粋を以下に示す。

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

【外部評価委員】
1．竜田 邦明 委員 （早稲田大学 栄誉フェロー）； 2．伊藤 敏幸 委員 （鳥取大学 教授）
3．長澤 和夫 委員 （東京農工大学 教授）
【評価結果】
（1）研究組織について： 理工学研究科と薬学科とが連携・融合し、二つのテーマに関する研究がバランス良く実施されており、研究組織代表者のリーダーシップのもとで、それぞれの研究グループの一貫した協力体制が形成されている。さらに、予算についても良く考え配分されていることが特筆できる。

（2）研究施設・設備について： １点の大型機器（カロリーメータ）を購入した他は、各研究室内の実験設備・装置を活用し研究が進められている。そのため、研究費の大半が試薬などの消耗品費として使用配分されており、無駄なく適切に使用されていると判断できる。

（3）研究プロジェクトの進捗状況・研究成果などについて： プロジェクトの趣旨に則した「グリーンイノベーションのための分子テクノロジー」に関連する興味深い研究が活発かつ高いレベルで展開されている。論文成果および特許取得も研究組織全体で順調に行われており，いずれの成果も有機化学分野で世界的に高評価を受けているジャーナルに掲載されている。また、各年度、研究成果報告書が作成・公開され、かつ公開シンポジウム形式での研究成果報告が適度に開催されていることで、プロジェクト内外の情報・意見交換が活発に行われていると判断できる。さらに、研究グループ間での共同研究も活発に行われており、本研究プロジェクトで目的としている研究基盤が形成されつつあると確信できる。

（4）選定時の「留意事項への対応状況」について： 選定時においてプロジェクト全体を上手くまとめることを指摘されているが、各研究グループの枠を超えた研究組織内での共同研究が推進され、質の高い研究成果が得られている。以上のことから、選定時の留意事項に対して適切に対応し、研究が展開されていると高く評価できる。

（5）総合所見について： 有機合成化学、高分子化学、分析化学、薬剤学、および糖質化学など幅広い研究領域の研究者が先端的研究活動を行うことで成果を挙げており、進捗状況は順調である。本プロジェクトが目的とする持続可能な社会を目指したグリーンイノベーションのための分子テクノロジーとしてふさわしい研究成果が得られている。今後さらに、共同研究を推進し、本プロジェクト全体での研究の絞り込みにより，世界をリードする研究成果がさらに得られるものと大いに期待できる。

＜研究期間終了後の展望＞

次世代のグリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジーとして、今後、特に、バイオマス糖質とイオン液体の組み合わせによる、新しいバイオマス糖質の利活用技術、有機光触媒を用いた有機合成反応の開発、バイオマス糖質から大量に得られる単糖を利用した希少糖及び機能性物質の合成、二酸化炭素及び亜酸化窒素を資源化するための触媒や反応を開発と農薬新製造法の開発、理想合成反応・プロセスを利用した医薬品製造工程での環境低負荷化、汚染物質を選択的に回収及び分解するゲル粒子の創製とそのリサイクル利用、タンパク質や光学活性物質を分離するための水系分離デバイスの開発とその実用化、及びイオン液体中で生成した金属ナノ粒子を触媒とする有機合成反応の開発など、グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発と機能材料の創製に大きく貢献することが期待される。具体的には、以下の展望をもって研究を継続する。

1. バイオマス糖質キチンとイオン液体を利用した新物質変換法による糖質系機能材料の開発および生理活性物質の創製を行う。
2. 環境低負荷な有機ホウ素触媒を利用し、無保護糖に対する水系溶媒中における配糖化技術の開発と有用物質の創製を行う。

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

3. 非天然糖である L-グルコースを、天然糖の D-グルコースより合成する方法を確立する。
4. 二酸化炭素を固定化する反応の基質一般性を拡大し、医農薬や機能材料化合物製造における重要合成中間体の供給方法を確立する。
5. 環境低負荷型理想的合成反応を利用したプロセスを含む物質生産法を確立し、医農薬のリード化合物を創製する。
6. 無触媒連続転位反応を活用し、生物活性を示す含窒素天然有機化合物を全合成し、本方法論の有用性を示す。
7. キラリティーが関与する結晶化系ならびに液晶形成系において、高光学純度な自発的キラル結晶生成が起こる条件の探索及び液晶分子にキラリティーを導入することによる新たな機能発現を検討する。
8. 水中有機合成反応を用いた生理活性物質の合成を達成する。
9. サンスクリーンの *in vitro* 性能評価の国際標準規格制定を主導する。
10. 開発されたベルカップの有効性を学術的に保証するため、流動パターン発生メカニズムと液滴の飛行方向を決定する因子について詳細に検討する。
11. ゲル中空粒子の内部に光触媒活性を有する酸化チタンや酵素などを封入し、有害物質の分解機能の発現について検討する。
12. タンパク精製用のディスポーザブルなカラムとして市販化、および温度応答性アフィニティー精製システムの実用化に向けた検討を行う。
13. 温度応答性アフィニティー精製システムに適合した温調器の開発を検討する。
14. 単包条虫の効率的な糖鎖合成を行う。
15. 液晶性を示す常磁性分子集合体を構築し、その外部磁場に対する応答を明らかにする。
16. イオン液体中における電気化学的金属ナノ粒子の生成と、金属ナノ粒子を触媒に用いた有機合成反応の検討を行う。

＜研究成果の副次的効果＞

戸嶋は、天然褐藻類の粘質成分である硫酸化多糖類フコイダンに着目し、低分子量のフコイダン類縁体を系統的かつ効率的に化学合成後、培養がん細胞に対する細胞増殖抑制活性を評価した。その結果、ある種のフコイダン類縁体が、がん細胞選択的なアポトーシス抑制活性を発現することを見出し、*76　特許出願を行った（「抗腫瘍活性を有する硫酸化オリゴフコシド類」、特願 2013-150907（平成 25 年 7 月））。

山田は、二酸化炭素の固定化による複素環化合物に関して、*77　特許出願を行った（「複素環化合物の製造方法」、特願 2013-105764（平成 25 年 5 月））。

吉岡は、常磁性の化学種の酸化還元能に着目して、これらが湿式光電変換素子の電解質として活用可能であることを見出し、*78　特許を取得した（「光電変換素子及びπ共役型有機ラジカル化合物」、特許第 5996255 号（平成 28 年 9 月））。

朝倉は、本プロジェクトの成果に関連する*79　微細凹凸形成方法、紫外線吸収剤、紫外線防御効果、及び測定方法などに関する特許を出願または取得した（「紫外線吸収剤又は赤外線遮断剤含有水性組成物の紫外線防御効果又は赤外線防御効果の測定方法及び測定装置」、特願 2016-174084（平成 28 年 9 月）;「化粧料の紫外線防御効果の測定方法、測定装置、及び測定値の表示方法」、特許第 5825654 号(平成 27 年 10 月);「微細凹凸形成方法」、特許第 5283819 号（平成 25 年 6 月））。さらに、開発した*80　回転霧化塗装用ベルカップの特許を取得した（「回転霧化式静電塗装装置のベルカップ」、特許第 5830612 号（平成 27 年 10 月））。このベルカップは、現在、世界 7 ヶ国の自動車工場で採用され、年間約 70 万台の自動車生産に寄与している。

金澤は、本プロジェクト以前に、本研究で発展させた分離デバイスの基本となる特許出願を行っていることから、本研究の成果を基に、数年以内にはその実用化を目指している。

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

12　キーワード（当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。）

（1）グリーンケミストリー　（2）糖質　（3）二酸化炭素
（4）理想有機合成　（5）高分子材料　（6）分離デバイス
（7）無機材料　（8）触媒

13　研究発表の状況（研究論文等公表状況。印刷中も含む。）
上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには＊を付すこと。

＜雑誌論文＞

テーマ1：
戸嶋　一敦

1. ＊９　Regio- and stereoselective β-mannosylation using a boronic acid catalyst and its application to the synthesis of a tetrasaccharide repeating unit of lipopolysaccharide derived from *E. Coli* O75
N. Nishi, J. Nashida, E. Kaji, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 53, 3018-3021 (2017).（査読有）

2. Total synthesis of aquayamycin
S. Kusumi, H. Nakayama, T. Kobayashi, H. Kuriki, Y. Matsumoto, D. Takahashi, K. Toshima
Chemistry - A European Journal, 22, 18733-18736 (2016).（査読有）

3. ＊１１　1,2-*cis*-α-Stereoselective glycosylation utilizing a glycosyl-acceptor-derived borinic ester and its application to the total synthesis of natural glycosphingolipids
M. Tanaka, D. Takahashi, K. Toshima
Organic Letters, 18, 5030-5033 (2016).（査読有）

4. ＊５　Stereocontrolled photoinduced glycosylation using an aryl thiourea as an organo photoacid
T. Kimura, T. Eto, D. Takahashi, K. Toshima
Organic Letters, 18, 3190-3193 (2016).（査読有）

5. ＊７５　Electrochemical Behavior of Bis(acetylacetonato)platinum(II) Complex in an Amide-Type Ionic Liquid
S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, L. Magagnin, K. Toshima, Y. Katayama
Journal of the Electrochemical Society, 163, D401-D406 (2016).（査読有）

6. Target-selective photo-degradation of a sialyl Lewis a (sLe^a) conjugate and photo-cytotoxicity against sLe^a positive cancer cells using an anthraquinone-antibody hybrid
D. Takahashi, T. Nagao, S. Sotokawa, K. Toshima
Medicinal Chemical Communications, 7, 1224-1228 (2016).（査読有）

7. ＊１２　Glycosyl-acceptor-derived borinic ester-promoted direct and β-stereoselective manno-sylation with a 1,2-anhydromannose donor,
M. Tanaka, J. Nashida, D. Takahashi, K. Toshima
Organic Letters, 18, 2288-2291 (2016).（査読有）

8. Target-selective photo-degradation of AFP-L3 and selective photo-cytotoxicity against HuH-7 hepatocarcinoma cells using an anthraquinone-PhoSL hybrid
M. Okuyama, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 52, 2169-2172 (2016).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

9. ＊６ Glycosylation of glycals using *N*-iodosuccinimide (NIS) and phosphorus compounds for syntheses of 2-iodo- and 2-deoxyglycosides
T. Kimura, D. Takahashi, K. Toshima
The Journal of Organic Chemistry, 80, 9552-9562 (2015).（査読有）

10. Systematic synthesis of low-molecular weight fucoidan derivatives and their effect on cancer cells
A. Kasai, S. Arafuka, N. Koshiba, D. Takahashi, K. Toshima
Organic & Biomolecular Chemistry, **13**, 10556-10568 (2015).（査読有）

11. ＊２ One-pot transformation of *N*-succinyl chitosan to nitrogen-containing alkyl glycosides using an ionic liquid containing a protic acid
M. Aoyagi, T. Kimura, A. Ohba, Y. Katayama, D. Takahashi, K. Toshima
Chemistry Letters, **44**, 1467-1469 (2015).（査読有）

12. ＊８ Regioselective and 1,2-*cis*-α-stereoselective glycosylation utilizing glycosyl-acceptor-derived boronic ester catalyst
A. Nakagawa, M. Tanaka, S. Hanamura, D. Takahashi, K. Toshima
Angewandte Chemie, International Edition, **54**, 10935-10939 (2015).（査読有）

13. ＊７３ Electrochemical preparation of palladium nanoparticles in bis(trifluoromethylsulfonyl) amide ionic liquids consisting of pyrrolidinium cations with different alkyl chain lengths
Y. Katayama, Y. Oshino, N. Ichihashi, N. Tachikawa, Y. Kazuki, K. Toshima
Electrochimica Acta, 183, 37-41(2015).（査読有）

14. ＊７４ Electrodeposition of palladium from palladium(II) acetylacetonate in an amide-type ionic liquid
K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, Y. Katayama
Electrochemistry Communications, 52, 21-24 (2015).（査読有）

15. Hierarchical $CaCO_3$ chromatography: A stationary phase based on biominerals
K. Sato, Y. Oaki, D. Takahashi, K. Toshima, H. Imai
Chemistry-A European Journal, 21, 5034-5040 (2015).（査読有）

16. Chemical approach for target-selective degradation of oligosaccharides using photoactivatable organic molecules
K. Toshima, D. Takahashi
Glycoconjugate Journal, 32, 475-482 (2015).（査読有）

17. Chemical and biological evaluation of unusual sugars, alpha-aculosides, as novel Michael acceptor
H. Ikeda, E. Kaneko, S. Okuzawa, D. Takahashi, K. Toshima
Organic & Biomolecular Chemistry, 12, 8832-8835 (2014).（査読有）

18. A solid-phase affinity labeling method for target-selective isolation and modification of proteins
D. Kuwahara, T. Hasumi, H. Kaneko, M. Unno, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 50, 15601-15604 (2014).（査読有）

19. Systematic synthesis of sulfated oligofucosides and their effect on breast cancer MCF-7 cells
S. Arafuka, N. Koshiba, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 50, 9831-9834 (2014).（査読有）

20. ＊３ Photo-induced glycosylation using reusable organophotoacids

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

R. Iwata, K. Uda, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 50, 10695-10698 (2014).（査読有）

21. Photodegradation of amyloid β and reduction of its cytotoxicity to PC12 cells using porphyrin derivatives
A. Hirabayashi, Y. Shindo, K. Oka, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 50, 9543-9546 (2014).（査読有）

22. ＊７２ Electrodeposition of gold in an amide-type ionic liquid
Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, K. Toshima
Journal of The Electrochemical Society, 161, D87-D91 (2014).（査読有）

23. アルツハイマー病原因物質アミロイドβを光分解する生体機能光制御分子の創製と応用
平林歩、石田康則、高橋大介、戸嶋一敦
ケミカルバイオロジー、日本ケミカルバイオロジー学会編、7, 2-5 (2014).（査読無）

24. Total synthesis of vineomycin B_2
S. Kusumi, S. Tomono, S. Okuzawa, E. Kaneko, T. Ueda, K. Sasaki, D. Takahashi, K. Toshima
Journal of the American Chemical Society, 135, 15909-15912 (2013).（査読有）

25. ＊７ Chiral Brønsted acid-mediated glycosylation with recognition of alcohol chirality
T. Kimura, M. Sekine, D. Takahashi, K. Toshima
Angewandte Chemie International Edition, 52, 12131-12134 (2013).（査読有）

26. ＊１ The direct and one-pot transformation of xylan into the biodegradable surfactants, alkyl xylosides, is aided by an ionic liquid
M. Sekine, T. Kimura, Y. Katayama, D. Takahashi, K. Toshima
RSC Advances, 3, 19756-19759 (2013).（査読有）

27. Design, synthesis and evaluation of a boronic acid based artificial receptor for L-DOPA in aqueous media
H. Ueno, T. Iwata, N. Koshiba, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 49, 10403-10405 (2013).（査読有）

28. Light-induced *O*-glycosylation of unprotected deoxythioglycosyl donors
M. Nakanishi, D. Takahashi, K. Toshima
Organic & Biomolecular Chemistry, 11, 5079-5082 (2013).（査読有）

29. ＊７１ Electrode reactions of platinum bromide complexes in an amide-type ionic liquid,
Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, K. Toshima
Journal of The Electrochemical Society, 160, D423-D427 (2013).（査読有）

30. Target-selective photo-degradation of verotoxin-1 and reduction of its cytotoxicity to Vero cells using porphyrin-globotriose hybrids
A. Okochi, S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 49, 6027-6029 (2013).（査読有）

31. Improved total synthesis of incednam
A. Takada, K. Uda, T. Ohtani, S. Tsukamoto, D. Takahashi, K. Toshima
The Journal of Antibiotics, 66, 155-159 (2013).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

32. Photodegradation and inhibition of drug-resistant influenza virus neuraminidase using anthraquinone-sialic acid hybrids
Y. Aoki, S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 49, 1169-1171 (2013).（査読有）

33. Chemical biology based on target-selective degradation of proteins and carbohydrates using light-activable organic molecules
K. Toshima, *Molecular BioSystems*, 9, 834-854, (2013).（査読有）

34. Carbohydrate recognition and photodegradation by an anthracene-Kemp's acid hybrid
M. Nishibu, D. Takahashi, K. Toshima
Organic & Biomolecular Chemistry, 10, 8393-8395 (2012).（査読有）

35. Photodegradation of lipopolysaccharides and the inhibition of macrophage activation by anthraquinone-boronic acid hybrids
D. Takahashi, T. Miura, K. Toshima
Chemical Communications, 48, 7595-7597 (2012).（査読有）

36. Target-selective photodegradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by designed fullerene-sugar hibrids
S. Tanimoto, S. Sakai, E. Kudo, S. Okada, S. Matsumura, D. Takahashi, K. Toshima
Chemistry-An Asian Journal, 7, 911-914 (2012).（査読有）

37. Chemistry based approach for degradation of target-oligosaccharides using photo-activatable organic small molecules
D. Takahashi, K. Toshima
Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 24, 258-276 (2012).（査読有）

38. Creation of novel biofunctional molecules for target-selective photodegradation of proteins and carbohydrates: a synthetic and chemical, biological study for the post-genome era
K. Toshima, D.Takahashi, S. Tanimoto
Journal of Synthetic Organic Chemistry, 70, 1187-1195 (2012).（査読有）

39. Design, synthesis and evaluation of light-activatable organic molecules that target-selectively degrade DNA, proteins and carbohydrates; an interdisciplinary challenge for a synthetic organic chemist
K. Toshima
Synlett, 23, 2025-2052 (2012).（査読有）

40. エイズの原因物質を光で狙い撃ち
谷本周穂、高橋大介、戸嶋一敦
光アライアンス、日本工業出版、23, 50-53 (2012).（査読無）

41. Chemical methods for degradation of target proteins using designed light-activatable organic molecules
S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 48, 7659-7671 (2012).（査読有）

42. Chemical methods for degradation of target oligosaccharides using designed light-activatable organic molecules
D. Takahashi, K. Toshima

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Chemical Communications, 48, 4397-4407 (2012).（査読有）

西山 繁

43. ＊３０ Synthesis and assignment of the absolute stereochemistry of (+)-hemifistularin 3
H. Kubo, K. Matsui, T. Saitoh, S. Nishiyama
Tetrahedron, 70, 6392-6397 (2014).（査読有）

44. ＊２８ Glycosylation of a newly functionalized orthoester derivative
K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama
Molecules, 19, 2602-2611 (2014).（査読有）

45. Design and synthesis of a FlAsH type Mg^{2+} fluorescent probe for specific protein labeling
T. Fujii, Y. Shindo, K. Hotta, D. Citterio, S. Nishiyama, K. Suzuki, K. Oka
Journal of the American Chemical Society, 136, 2374-2381 (2014).（査読有）

46. ＊２８ Development of glycosylation using the glucopyranose 1,2-orthobenzoate under electrochemical conditions
K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama
Organic Letters, 15, 5484-5487 (2013).（査読有）

47. ＊２９ Synthesis of (+)-*O*-methylthalibrine employing a stereocontrolled Bischler-Napieralski reaction and an electrochemically generated diaryl ether
Y. Kawabata, Y. Naito, T. Saitoh, K. Kawa, T. Fuchigami, S. Nishiyama
European Journal of Organic Chemistry, 2014, 99 – 104 (2014).（査読有）

48. Determination of topological structure of ARL6ip1 in cells: Identification of the essential binding region of ARL6ip1 for conophylline
M. Kuroda, S. Funasaki, T. Saitoh, Y. Sasazawa, S. Nishiyama, K. Umezawa, S. Simizu
FEBS Letters, 587, 3656-3660 (2013).（査読有）

49. Application of electrochemically generated hypervalent iodine oxidant to natural products synthesis
D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Nishiyama
Electrochemistry, 81, 319-324 (2013).（査読有）

50. Catalytic electrochemical C-H iodination and one-pot arylation by on/off switching of electric current
H. Aiso, T. Kochi, H. Mutsutani, T. Tanabe, S. Nishiyama, F. Kakiuchi
Journal of Organic Chemistry, 77, 7718-7724 (2012).（査読有）

51. Oxidative cyclization reactions of tryptamine utilizing hyper-valent iodobenzene in routes for pyrroloindole alkaloid synthesis
D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi, S. Nishiyama
Synthesis, 44, 1667-1671 (2012).（査読有）

52. Total syntheses of amphidinolides B, G, and H
A. Hara, R. Morimoto, Y. Iwasaki, T. Saitoh, Y. Ishikawa, S. Nishiyama
Angewdte Chemie International Edition English, 51, 9877-9880 (2012).（査読有）

53. ＊２５ Anodic oxidation on a boron-doped diamond electrode mediated by methoxy radicals
T. Sumi, T. Saitoh, K. Natsui, T. Yamamoto, M. Atobe, Y. Einaga, S. Nishiyama

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Angewdte Chemie International Edition English, 51, 5443-5446 (2012).（査読有）

54. Synthesis and biological evaluation of molecular probes based on the 9-methylstreptimidone derivative DTCM-glutarimide
E. Ota, M. Takeiri, M. Tachibana, Y. Ishikawa, K. Umezawa, S. Nishiyama
Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 22, 164-167 (2012).（査読有）

中田 雅也

55. An Optimized and General Synthetic Strategy to Prepare Arylnaphthalene Lactone Natural Products from Cyanophthalides
T Kim, K. H.Jeong, K. S. Kang, M. Nakata, J. Ham
The Europian Journal of Organic Chemistry, in press.（査読有）

56. Identification of Cyclopropylacetyl-(*R*)-carnitine, a Unique Chemical Marker of the Fatally Toxic Mushroom *Russula subnigricans*
M. Matsuura, S. Kato, Y. Saikawa, M. Nakata, K. Hashimoto
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 64, 602–608 (2016).（査読有）

57. Refined Structure of Hipposudoric and Norhipposudoric Acids, Pigments of the Red Sweat of the Hippopotamus
T. Matsumoto, Y. Saikawa, M. Nakata, K. Hashimoto
Chemistry Letters, 44, 1738–1740 (2015).（査読有）

58. ＊３４ Total Synthesis of Paecilomycin B
K. Ohba, M. Nakata
Organic Letters, 17, 2890–2893 (2015).（査読有）

59. ＊３２ Palladium-catalyzed 6-*endo*-dig oxycyclization–methoxycarbonylation toward the total synthesis of polymaxenolides
Y. Matsuda, T. Koyama, M. Kato, T. Kawaguchi, Y. Saikawa, M. Nakata
Tetrahedron, **71**, 2134–2148 (2015).（査読有）

60. ＊３４ Functionalized aryl-β-*C*-glycoside synthesis by Barbier-type reaction using 2,4,6-triisopropylphenyllithium
K. Ohba, Y. Koga, S. Nomura, M. Nakata
Tetrahedron Letters, 56, 1007–1010 (2015).（査読有）

61. ＊３３ Synthesis and Biological Evaluation of Kendomycin and Its Analogues
K. Tanaka, H. Matsuyama, M. Watanabe, Y. Fujimori, K. Ishibashi, T. Ozawa, T. Sato, Y. Saikawa, M. Nakata
The Journal of Organic Chemistry, 79, 9922–9947 (2014).（査読有）

62. ＊３３ 分子内デッツ反応を用いたアンサ骨格の構築：ケンドマイシンの全合成
犀川陽子、田中教介、中田雅也
有機合成化学協会誌、72, 1143−1153 (2014).

63. ＊３２ Synthetic studies on polymaxenolides: model studies for constructing dihydropyran portion and synthesis of lower portion
Y. Matsuda, M. Kato, T. Kawaguchi, T. Koyama, Y. Saikawa, and M. Nakata
Tetrahedron, 70, 1154–1168 (2014).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

64. ＊３１ Smooth Isoindolinone Formation from Isopropyl Carbamates via Bishler–Napieralski-Type Cyclization
S. Adachi, M. Onozuka, Y. Yoshida, M. Ide, Y. Saikawa, and M. Nakata
Organic Letters, 16, 358–361 (2014).（査読有）

65. ＊３１ Total Syntheses of Lactonamycin and Lactonamycin Z with Late-stage A-Ring Formation and Glycosylation
S. Adachi, K. Watanabe, Y. Iwata, S. Kameda, Y. Miyaoka, M. Onozuka, R. Mitsui, Y. Saikawa, and M. Nakata
Angewandte Chemie International Edition, 52, 2087–2091 (2013).（査読有）

66. Molybdophyllysin, a toxic matalloendopeptidase from the tropical toadstool, *Chlorophyllum molybdites*
M. Yamada, N. Tokumitsu, Y. Saikawa, M. Nakata, J. Asano, K. Miyairi, T. Okuno, K. Konno, and K. Hashimoto
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20, 6583–6588 (2012).（査読有）

千田　憲孝

67. Unified Total Synthesis of Madangamines A, C, and E
T. Suto, Y. Yanagita, Y. Nagashima, S. Takikawa, Y. Kurosu, N. Matsuo, T. Sato, N. Chida
Journal of the American Chemical Society, 139, in press (2017).（査読有）

68. Copper-catalyzed Electrophilic Amination Using *N*-Methoxyamines
Y. Fukami, T. Wada, T. Meguro, N. Chida, T. Sato
Organic & Biomolecular Chemistry, 14, 5486-5489 (2016).（査読有）

69. *N*–アルコキシアミド基への求核付加反応の開発とゲフィロトキシンの全合成
佐藤隆章、千田憲孝
有機合成化学協会誌、74, 599-610 (2016).（査読有）

70. ＊４１ Total Synthesis of (–)-Stemoamide by Sequential Overman/Claisen Rearrangement
Y. Nakayama, Y. Maeda, N. Hama, T. Sato, N. Chida
Synthesis, 48, 1647-1654 (2016).（査読有）

71. Crystal Structure of (+)-*N*-[(1*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-5-Hydroxymethyl-3,3,9-trimethyl-8-oxo-2,4,7-trioxabicyclo[4.3.0]nonan-9-yl]acetamide
T. Oishi, S. Tsuzaki, T. Sugai, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, Section E, E72, 756-759 (2016).（査読有）

72. An Iridium-Catalyzed Reductive Approach to Nitrones from *N*-Hydroxyamides
S. Katahara, S. Kobayashi, K. Fujita, T. Matsumoto, T. Sato, N. Chida
Journal of the American Chemical Society, 138, 5246-5249 (2016).（査読有）

73. ＊１９ Practical Synthesis of the C-Ring Precursor of Paclitaxel from 3-Methoxytoluene
K. Fukaya, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, H. Yamamoto, T. Sugai, T. Sugai, T. Sato, N. Chida
The Journal of Antibiotics, 69, 273-279 (2016).（査読有）

74. Crystal Structure of (+)-Methyl (*E*)-3-[(2*S*,4*S*,5*R*)-2-amino-5-hydroxymethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-methylprop-2-enoate

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

T. Oishi, D. Yasushima, K. Yuasa, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, Section E, E72, 343-346 (2016).（査読有）

75. ＊４０ Enantioselective Total Synthesis of (+)-Neostenine
Y. Nakayama, Y. Maeda, M. Kotatsu, R. Sekiya, M. Ichiki, T. Sato, N. Chida
Chemistry-A European Journal, 22, 3300-3303 (2016).（査読有）

76. Synthesis of (+/–)-Lasubine II Utilizing *N*-Methoxyamines
T. Yokoyama, Y. Fukami, T. Sato, N. Chida
Chemistry-An Asian Journal, 11, 470-473 (2016).（査読有）

77. Crystal Structure of (+/–)-(5*SR*,6*SR*)-6-Ethenyl-1-[(*RS*)-1-phenylethoxy]-1-azaspiro-[4.5]decan-2-one
T. Oishi, S. Yamamoto, T. Yokoyama, A. Kobayashi, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, Section E, E71, 1528-1530 (2015).（査読有）

78. Crystal Structure of (+/–)-(7*SR*,8*SR*)-7-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-7,8-diol
T. Oishi, H. Yamamoto, T. Sugai, K. Fukaya, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, Section E, E71, 1187-1184 (2015).（査読有）

79. Synthesis of Paclitaxel. 2. Construction of the ABCD Ring and Formal Synthesis
K. Fukaya, K. Kodama, Y. Tanaka, H. Yamazaki, T. Sugai, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Oishi, T. Sato, N. Chida
Organic Letters, 17, 2574-2577 (2015).（査読有）

80. Synthesis of Paclitaxel. 1. Synthesis of the ABC Ring of Paclitaxel by SmI_2-Mediated Cyclization
K. Fukaya, Y. Tanaka, A. C. Sato, K. Kodama, H. Yamazaki, T. Ishimoto, Y. Nozaki, Y. M. Iwaki, Y. Yuki, K. Umei, T. Sugai, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Oishi, T. Sato, N. Chida
Organic Letters, 17, 2570-2573 (2015).（査読有）

81. Crystal Structure of (+/–)-(1*SR*,5*SR*,6*SR*,7*SR*,10*SR*,11*SR*,13*SR*)-13-Benzyloxy-7-methoxymethoxy-11,15,18,18-tetramethyl-3-oxo-2,4-dioxatetracyclo[12.3.1.$0^{1,5}$.$0^{6,11}$]octadeca-14-16-dien-10-yl Benzoate
T. Oishi, K. Fukaya, Y. Yamaguchi, T. Sugai, A. Watanabe, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, Section E, E71, 490-493 (2015).（査読有）

82. Synthesis of Diazatricyclic Common Structure of Madangamine Alkaloids
Y. Yanagita, T. Suto, N. Matsuo, Y. Kurosu, T. Sato, N. Chida
Organic Letters, 17, 1946-1949 (2015).（査読有）

83. Total Synthesis of (+/–)-Gephyrotoxin and (+/–)-Perhydrogephyrotoxin
K. Shirokane, Y. Tanaka, M. Yoritate, N. Takayama, T. Sato, N. Chida
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 88, 522-537 (2015).（査読有）

84. Crystal Structure of (+/–)-(1*SR*,5*SR*,6*SR*,7*SR*,10*SR*,11*SR*,13*RS*,14*SR*)-13-Hydroxy-7-methoxymethoxy-11,15,18,18-tetramethyl-3-oxo-2,4-dioxatetracyclo[12.3.1.$0^{1,5}$.$0^{6,11}$]octadec-15-en-10-yl Benzoate, Its 13-Epimer and 13-One Derivative
T. Oishi, K. Fukaya, Y. Yamaguchi, T. Sugai, A. Watanabe, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, Section E, E71, 466-472 (2015).（査読有）

85. ＊４２ Total Synthesis of Sphingofungin F by Orthoamide-Type Overman Rearrangement of an

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Unsaturated Ester
S. Tsuzaki, S. Usui, H. Oishi, D. Yasushima, T. Fukuyasu, T. Oishi, T. Sato, N. Chida
Organic Letters, 17, 1704-1707 (2015).（査読有）

86. Iridium-Catalyzed Chemoselective Reductive Nucleophilic Addition to *N*-Methoxyamides
M. Nakajima, T. Sato, N. Chida
Organic Letters, 17 (7), 1696-1699 (2015).（査読有）

87. Crystal Structure of (+/–)-(4*RS*,5*RS*,7*SR*)-4-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*,6*RS*)-3-Benzoyloxy-2-(2-hydroxyethyl)-6-methoxymethoxy-3-methylcyclohexyl]-8,10,10-trimethyl-2-oxo-1,3-dioxaspiro[4,5]-dec-8-en-7-yl Benzoate Benzene Monosolvate
T. Oishi, Y. Yamaguchi, K. Fukaya, T. Sugai, A. Watanabe, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, *Section E*, E71, 8-11 (2015).（査読有）

88. Chemoselective Reductive Nucleophilic Addition to Tertiary Amides, Secondary Amides, and *N*-Methoxyamides
M. Nakajima, Y. Oda, T. Wada, R. Minamikawa, K. Shirokane, T. Sato, N. Chida
Chemistry–A European Journal, 20, 17565-17571 (2014).（査読有）

89. Synthesis of Natural Products Containing Cyclohexane Units Utilizing the Ferrier Carbocyclization Reaction
N. Chida, T. Sato
The Chemical Record, 14, 592-605 (2014).（査読有）

90. (5*R**)-5-[(2*S**,5*S**)-1-Methoxy-5-phenylpyrrolidin-2-yl]-3-methylfuran-2(5*H*)-one
T. Oishi, M. Yoritate, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica, *Section E*, E70, o839 (2014).（査読有）

91. Two-step Synthesis of Multi-Substituted Amines by Using an *N*-Methoxy Group as a Reactivity Control Element
M. Yoritate, T. Meguro, N. Matsuo, K. Shirokane, T. Sato, N. Chida
Chemistry–A European Journal, 20, 8210-8216 (2014).（査読有）

92. Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides
T. Sato, N. Chida
Organic and Biomolecular Chemistry, 12, 3147-3150 (2014).（査読有）

93. Total Synthesis of (+/–)-Gephyrotoxin by Amide-Selective Reductive Nucleophilic Addition
K. Shirokane, T. Wada, M. Yoritate, R. Minamikawa, N. Takayama, T. Sato, N. Chida
Angewandte Chemie, International Edition, 53, 512-516 (2014).（査読有）

94. ＊３９ The Cascade- and Orthoamide-type Overman Rearrangements of Allylic Vicinal Diols
Y. Nakayama, R. Sekiya, H. Oishi, N. Hama, M. Yamazaki, T. Sato, N. Chida
Chemistry–A European Journal, 19, 12052-12058 (2013).（査読有）

95. Direct Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides
Y. Yanagita, H. Nakamura, K. Shirokane, Y. Kurosaki, T. Sato, N. Chida
Chemistry–A European Journal, 19, 678-684 (2013).（査読有）

96. ＊３７ Synthesis of (–)-Morphine: Application of Sequential Claisen/Claisen Rearrangement of an Allylic Vicinal Diol

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

M. Ichiki, H. Tanimoto, S. Miwa, R. Saito, T. Sato, N. Chida
Chemistry–A European Journal, 19, 264-269 (2013).（査読有）

97. (+)-(1*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*S*)-1-Hydroxy-2-(methoxymethyloxy)ethyl]-1-methyl-3-trichloromethyl-2-aza-4,7- dioxabicyclo[3.3.0]oct-2-en-8-one
T. Oishi, H. Oishi, S. Tsuzaki, T. Sato, N. Chida
Acta Crystallographica Section E, E68, o3185 (2012).（査読有）

98. ＊３８ Chirality Transfers through Sequential Sigmatropic Rearrangements of Allylic Vicinal Diols: Development and Application to Total Synthesis of (–)-Kainic Acid
K. Kitamoto, Y. Nakayama, M. Sampei, M. Ichiki, N. Furuya, T. Sato, N. Chida
European Journal of Organic Chemistry, 4217-4231 (2012).（査読有）

99. Concise Synthesis of α-Trisubstituted Amines from Ketones Using *N*-Methoxyamines
Y. Kurosaki, K. Shirokane, T. Oishi, T. Sato, N. Chida
Organic Letters, 14, 2098-2101 (2012).（査読有）

100. Direct Chemoselective Allylation of Inert Amide Carbonyls
Y. Oda, T. Sato, N. Chida
Organic Letters, 14, 950-953 (2012).（査読有）

山田 徹

101. Microwave Enhancement on Ring-Closing Metathesis of Macrocyclic Bisazole
T. Sawada, S. Tashima, K. Saito, T. Yamada
Chemistry Letters, 46, 274-276 (2017).（査読有）

102. Microwave Specific Effect on Catalytic Enantioselective Conia-Ene Reaction
S. Tashima, T. Sawada, K. Saito, T. Yamada
Chemistry Letters, 45, 649-651 (2016).（査読有）

103. ＊２３ Microwave Specific Effect on Catalytic atropo-Enantioselective Ring-Opening Reaction of Biaryl Lactones
S. Tashima, K. Nushiro, K. Saito, T. Yamada
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 89, 833-835(2016).（査読有）

104. Silver-Catalyzed Carboxylation
K. Sekine, T. Yamada
Chemical Society Reviews, 45, 4524-4532(2016).（査読有）

105. Enantioselective Michael Addition Catalyzed by the Optically Active 1-Chlorovinyl Cobalt(III) Complex
T. Tsubo, T. Yamada
Synlett, 26, 1111-1115(2015).（査読有）

106. Cobalt-Catalyzed Reductive Carboxylation on α,β-Unsaturated Compounds with Carbon Dioxide
C. Hayashi, T. Hayashi, T. Yamada
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 88, 862-870 (2015).（査読有）

107. Silver-Catalyzed Three-Component Reaction of Propargylic Amines, Carbon Dioxide and *N*-Iodosuccinimide for Stereoselective Preparation of (*E*)-Iodovinyl Oxazolidinones

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

K. Sekine, R. Kobayashi, T. Yamada
Chemistry Letters, 44, 1407-1409. (2015).（査読有）

108. Tandem Cyclization of Propargylic Alcohols and Phenyl Isocyanate for 2-Oxazolidinones promoted by Silver Catalysts as π- Lewis Acid
K. Sekine, T. Mawatari, T. Yamada
Synlett, 26, 2447-2450 (2015).（査読有）

109. Silver-catalyzed Cascade Carboxylation and Cyclization of Trimethyl(2-methylenebut-3-yn-1-yl) silane Derivatives
K. Sekine, Y. Sadamitsu, T. Yamada
Organic Letters, 17, 5706-5709 (2015).（査読有）

110. Carbon Dioxide Incorporation into Alkylenic Compounds Mediated by Silver Catalyst
S. Kikuchi, T. Yamada
The Chemical Record , *14*, 62-69 (2014).（査読有）

111. Cobalt-Catalyzed Reductive Carboxylation on α,β- Unsaturated Nitriles with Carbon Dioxide
C. Hayashi, T. Hayashi, S. Kikuchi, T. Yamada
Chemistry Letters, 43, 565-567 (2014).（査読有）

112. Silver-catalyzed Efficient Synthesis of Vinylene Carbonate Derivatives from Carbon Dioxide
R. Ugajin, S. Kikuchi, T. Yamada
Synlett , 25, 1178-1180 (2014).（査読有）

113. Novel Method of Tetramic Acid Synthesis: Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation into Propargylic Amine and Intramolecular Rearrangement
T. Ishida, R. Kobayashi, T. Yamada
Organic Letters, 16, 2430-2433. (2014).（査読有）

114. ＊２１　Silver-Catalyzed Incorporation of Carbon Dioxide into *o*-Alkynylaniline Derivatives
T. Ishida, S. Kikuchi, T. Tsubo, T. Yamada
Organic Letters, 15, 848-851 (2013).（査読有）

115. Reusable Cobalt(III) Complex Catalysts for Enantioselective Borohydride Reduction of Ketones
T. Tsubo, H.-H. Chen, M. Yokomori, S. Kikuchi, and T. Yamada
Bulletin of the Chemical Society of Japan, 86, 983-986 (2013).（査読有）

116. ＊２４　Microwave Effect on Catalytic Enantioselective Claisen Rearrangement
K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada
Chemical Communications, 49, 8371-8373 (2013).（査読有）

117. ＊２０　Efficient Preparation of 4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-one Derivatives with Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation and Intramolecular Rearrangement
T. Ishida, S. Kikuchi, T. Yamada
Organic Letters, 15, 3710-3713 (2013).（査読有）

118. Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide: Significant Synthesis of Dihydroisobenzofurans
K. Sekine, A. Takayanagi, S. Kikuchi, T. Yamada
Chemical Communications, 49, 11320-11322 (2013).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

119. ＊２２　Extraordinary Microwave Effect on *atropo*-EnantioselectiveCatalytic Reduction of Biaryl Lactones
K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada
Chemistry Letters, 42, 165-167 (2013).（査読有）

120. Structure Determination of the Cobalt(III) Complex Catalyst for Enantioselective Borohydride Reduction
T. Tsubo, M. Yokomori, H.-H. Chen, K. Komori-Orisaku, S. Kikuchi, Y. Koide, T. Yamada
Chemistry Letters, 41, 783-785 (2012).（査読有）

121. Enantioselective Borohydride Reduction of Aliphatic Ketones Catalyzed by Ketoiminatocobalt(III) Complex with 1-Chlorovinyl Axial Ligand
T. Tsubo, H.-H. Chen, M. Yokomori, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada
Chemistry Letters, 41, 780-782 (2012).（査読有）

122. Homogeneous Enantioselective Catalysis in a Continuous-Flow Microreactor: Highly Enantioselective Borohydride Reduction of Ketones Catalyzed by Optically Active Cobalt Complexes
T. Hayashi, S. Kikuchi, Y. Asano, Y. Endo, T. Yamada
Research & Development, 16, 1235−1240 (2012).（査読有）

123. Catalytic C-C Bond Formation with Carbon Dioxide by Silver Catalyst
S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada
Angewandte Chemie International Edition, 51, 6989-6992 (2012).（査読有）

124. 銀触媒によるアルキンの活性化を利用する二酸化炭素の化学的固定
山田 徹、菊地 哲
ペトロテック, 35, 408-413 (2012).（査読有）

朝倉 浩一

125. Phototactic behavior of self-propelled micrometer-sized oil droplets in a surfactant solution
S. Kaneko, K. Asakura, T. Banno
Chemical Communications, 53, 2237-2240 (2017).（査読有）

126. Coagel prepared from aqueous octyl *β*-D-galactoside solution
S. Ogawa, M. Koga, K. Asakura, I. Takahashi, S. Osanai
Journal of Surfactants and Detergents, 20, 255-261 (2017).（査読有）

127. Self-propelled oil droplets and their morphological change to giant vesicles induced by a surfactant solution at low pH
T. Banno, Y. Tanaka, K. Asakura, T. Toyota
Langmuir, 632, 9591-9597 (2016).（査読有）

128. Deformable self-propelled micro-object comprising underwater oil droplets
T. Banno, A. Asami, N. Ueno, H. Kitahata, Y. Koyano, K. Asakura, T. Toyota
Scientific Reports, 6, 31292 (2016).（査読有）

129. ＊４５　Problems on the evaluation of the critical wavelength of sunscreens for “Broad Spectrum” approval brought on by viscous fingering during sunscreen application

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

M. Wakabayashi, K. Okano, T. Mukawa, D. Maezawa, H. Masaki, A. Kuroda, K. Asakura
Photochemistry and Photobiology, 92, 637-643 (2016).（査読有）

130. Oligosaccharide-based surfactant / citric acid buffer system stabilizes lactate dehydrogenase during freeze-drying and storage without the addition of natural sugar
S. Ogawa, R. Kawai, M. Koga, K. Asakura, I. Takahashi, S. Osanai
Journal of Oleo Science, 65, 525-532 (2016).（査読有）

131. ＊４４ Controlled polymerization of acrylonitrile proceeded along with the Belousov–Zhabotinsky oscillator by changing its stirring conditions
Y. Furue, K. Okano, T. Banno, K. Asakura
Chemical Physics Letters, 645, 210-214 (2016).（査読有）

132. Degree of maintenance of lactate dehydrogenase (LDH) activity during freeze/thaw process highly depends on hydrophobic chain length of synthetic mono-tailed glycolipid stabilizer
S. Ogawa, R. Kawai, M. Koga, K. Asakura, I. Takahashi, S. Osanai
Cryobiology and Cryotechnology, 61, 89-94 (2015).（査読有）

133. Photoresponsive stripe pattern in achiral azobenzene liquid crystals
K. Okano, S. Aya, F. Araoka, H. Obara, S. Sato, T. Yamashita, H. Takezoe, K. Asakura
ChemPhysChem, 16, 95-98 (2015).（査読有）

134. ＊４７ Coexistence effect of UVA absorbers to increase their solubility and stability of supersaturation
M. Endo, T. Mukawa, N. Sato, D. Maezawa, Y. Ohtsu, A. Kuroda, M. Wakabayashi, K. Asakura
International Journal of Cosmetic Science, 36, 546-552 (2014).（査読有）

135. Lyotropic behavior of a mono-tailed glycolipid assembly during solidification and melting of electrolyte/ice eutectic systems
S. Ogawa, K. Asakura, S. Osanai
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 62, 1180-1184 (2014).（査読有）

136. High-strength gel actuator driven by a photothermal effect
K. Okano, A. Nogami, K. Asakura
Polymer Journal, 46, 827-830 (2014).（査読有）

137. ＊４５ Problems of *in vitro* SPF measurements brought about by viscous fingering generated during sunscreen applications
K. Fujikake, S. Tago, R. Plasson, R. Nakazawa, K. Okano, D. Maezawa, T. Mukawa, A. Kuroda, K. Asakura
Skin Pharmacology and Physiology, 27, 254-262 (2014).（査読有）

138. Thermotropic and glass transition behaviors of *n*-alkyl β-D-glucosides
S. Ogawa, K. Asakura, S. Osanai
RSC Advances, 3, 21439–21446 (2013).（査読有）

139. ＊４５ 塗工過程における自発的な空間周期構造の発生とその制御による表面の機能化
朝倉浩一
塗装工学、48, 190-197 (2013).（査読無（依頼原稿））

140. ＊４５ 表面形成における非平衡系の自己組織化の制御

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

朝倉浩一
オレオサイエンス、13, 171-177 (2013).（査読無）

141. ＊４４　Synchronization of oscillatory chemiluminescence with pulsed light irradiation
S. Takayama, K. Okano, K. Asakura
Chemical Physics Letters, 555, 300-305 (2013).（査読有）

142. Freezing and melting behavior of an octyl β-D-glucoside-water binary system - inhibitory effect of octyl β-D-glucoside on ice crystal formation
S. Ogawa, K. Asakura, S. Osanai
Physical Chemistry Chemical Physics, 14, 16312-16320 (2012).（査読有）

高尾 賢一

143. Total Synthesis and Structural Revision of Clavilactone D
K. Takao, R. Nemoto, K. Mori, A. Namba, K. Yoshida, A. Ogura
Chemistry – A European Journal, 23, DOI: 10.1002/chem.201700483 (2017).（査読有）

144. Kinetically Controlled α-Selective *O*-Glycosylation of Phenol Derivatives Using 2-Nitroglycals by a Bifunctional Chiral Thiourea Catalyst
K. Yoshida, Y. Kanoko, K. Takao
Asian Journal of Organic Chemistry, 5, 1230-1236 (2016).（査読有）

145. ＊５０　Stereoselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Allylboration of Chiral Aldehydes: Synthesis of a Fragment of (+)-Vibsanin A
A. Sakama, Y. Nishimura, Y. Motohashi, K. Yoshida, K. Takao
Tetrahedron, 72, 5465-5471 (2016).（査読有）

146. Organocatalytic Regioselective Chlorosilylation of Oxirane Derivatives: Mild and Effective Insertion of Bulky Silyl Chloride by Using 4-Methoxypyridine *N*-Oxide
K. Yoshida, H. Suzuki, H. Inoue, K. Matsui, Y. Fujino, Y. Kanoko, Y. Itatsu, K. Takao
Advanced Synthesis & Catalysis, 358, 1886-1891 (2016).（査読有）

147. Enantioselective Organocatalytic Construction of Spiroindane Derivatives by Intramolecular Friedel–Crafts-type 1,4-Addition
K. Yoshida, Y. Itatsu, Y. Fujino, H. Inoue, K. Takao
Angewandte Chemie International Edition, 55, 6734-6738 (2016).（査読有）

148. Identification of a Seco-Clavilactone B as a Small-Molecule Actin Polymerization Inhibitor
S. Miyazaki, Y. Sasazawa, T. Mogi, T. Suzuki, K. Yoshida, N. Dohmae, K. Takao, S. Simizu
FEBS Letters, 590, 1163-1173 (2016).（査読有）

149. Amine-Free Silylation of Alcohols under 4-Methylpyridine *N*-Oxide-Catalyzed Conditions
K. Yoshida, Y. Fujino, Y. Itatsu, H. Inoue, Y. Kanoko, K. Takao
Tetrahedron Letters, 57, 627-631 (2016).（査読有）

150. Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Biomimetic Hetero-Diels–Alder Reaction
K. Takao, S. Noguchi, S. Sakamoto, M. Kimura, K. Yoshida, K. Tadano
Journal of the American Chemical Society, 137, 15971-15977 (2015).（査読有）

151. ＊４９　Total Synthesis of (+)-Vibsanin A

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

K. Takao, K. Tsunoda, T. Kurisu, A. Sakama, Y. Nishimura, K. Yoshida, K. Tadano
Organic Letters, 17, 756-759 (2015).（査読有）

152. An Access to the 13-Membered Cyclophane Substructure in GKK1032As: An Intramolecular 1,4-Addition Approach
S. Nagai, Y. Yamagishi, Y. Shimizu, K. Takao, K. Tadano
Heterocycles, 90, 819-826 (2015).（査読有）

153. 連続オレフィンメタセシス反応を用いた天然物の全合成
高尾賢一、吉田圭佑、只野金一
有機合成化学協会誌、73, 1192-1199 (2015).（査読無）

154. Catalytic Silylation of Secondary Alcohols by Pyridine *N*-Oxide Derivative
K. Yoshida, K. Takao
Tetrahedron Letters, 55, 6861-6863 (2014).（査読有）

155. Total Synthesis of (+)-Clavilactone A and (–)-Clavilactone B by Ring-Opening/Ring-Closing Metathesis
K. Takao, R. Nanamiya, Y. Fukushima, A. Namba, K. Yoshida, K. Tadano
Organic Letters, 15, 5582-5585 (2013).（査読有）

156. Synthetic Studies of the Spirocyclic Cyclohexene Part of Versipelostatin, a Novel GRP78/Bip Molecular Chaperone Downregulator
S. Sasaki, S. Samejima, T. Uruga, K. Anzai, N. Nishi, E. Kawakita, K. Takao, K. Tadano
The Journal of Antibiotics, 66, 147-154 (2013).（査読有）

157. ＊４８ Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Zinc-Mediated Barbier-Type Allylation in Aqueous Media
K. Takao, T. Miyashita, N. Akiyama, T. Kurisu, K. Tsunoda, K. Tadano
Heterocycles, 86, 147-153 (2012).（査読有）

158. Asymmetric Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Chiral-Auxiliary-Mediated Claisen Rearrangement and Total Synthesis of (+)-Bakuchiol
K. Takao, S. Sakamoto, M. A. Touati, Y. Kusakawa, K. Tadano
Molecules, 17, 13330-13344 (2012).（査読有）

須貝 威

159. Synthesis of *trans*,*trans*,*cis*-fused tetracyclic skeleton via radical domino cyclization
M. Furuta, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji
Tetrahedron, accepted for publication (2017).（査読有）

160. ＊１５ Short-step syntheses of naturally occurring polyoxygenated aromatics based on site-selective transformation
Y. Yamashita, A. Biard, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Biosci. Biotechnol. Biochem., accepted for publication (2017).（査読有）

161. Synthesis of linezolid metabolites PNU-142300 and PNU-142586 toward the exploration of metabolite-related events
K. Hanaya, K. Matsumoto, Y. Yokoyama, J. Kizu, M. Shoji, T. Sugai
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 65, 194-199 (2017).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

162. ＊１８ Synthesis of benzyl tetra-*O*-acetyl-α-L-glucopyranoside from benzyl 2,3-dideoxy-β-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside
H. Okazaki, Y. Ueda, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Heterocycles, published on-line (2017).（査読有）

163. Preparation of (*R*)-3-hydroxy-*N*-methylpiperidine, a synthetic key intermediate of (*R*)-mepenzolate, based on the lipase-catalyzed resolution of the racemic form
Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Heterocycles, published on-line (2017).（査読有）

164. Simple synthesis of sakuranetin and selinone *via* a common intermediate, utilizing complementary regioselectivity in the deacetylation of naringenin triacetate
Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Synthesis, 48, 2191-2200 (2016).（査読有）

165. ＊１４ Synthesis of acacetin and resveratrol 3,5-di-*O*-β-glucopyranoside using lipase-catalyzed regioselective deacetylation of polyphenol glycoside peracetates as the key step
S. Hanamura, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 128, 19-26 (2016).（査読有）

166. Development of a novel sulfonate ester-based prodrug strategy
K. Hanaya, S. Yoshioka, S. Ariyasu, S. Aoki, M. Shoji, T. Sugai
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26, 545-550 (2016).（査読有）

167. New synthesis of artepillin C, a prenylated phenol, utilizing lipase-catalyzed regioselective deacetylation as the key step
K. Yashiro, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 79, 1926-1930 (2015).（査読有）

168. 日本農芸化学会が人材育成に果たすべきこと―関東支部の活動を例として（巻頭言）
須貝 威
化学と生物, 52, 417-418 (2014).（査読無）

169. 酵素を用いて鏡像異性体を分ける、創る、速度論的分割の力
古田未有、桑田和明、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威
生物工学会誌、92, 298-302 (2014).（査読有）

170. Recognition of the remote chiral center in lipase-catalyzed kinetic resolution of [2-methyl-2-(2′-naphthyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]methyl acetate, the precursor of 2-methyl-2-(2′-naphthyl)-1,3-benzodioxole-4-carboxylic acid (MNB carboxylic acid)
N. Natori, K. Nakagawara, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 109, 130-135 (2014).（査読有）

171. Divergent synthesis of pseudoenantiomers for ABC-ring moiety of steroids
M. Furuta, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji
Tetrahedron Letters, 55, 3189–3191 (2014).（査読有）

172. Stereoselective synthesis of scyphostatin hydrophilic moiety
K. Kuwata, M. Suzuki, Y. Inami, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji
Tetrahedron Letters, 55, 2856–2858 (2014).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

173. 微生物酵素触媒を高度に活用する－合成経路デザインにおける、基質分子工学と触媒探索の重要性－
古田未有、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威
有機合成化学協会誌、71, 237-246 (2013).（査読有）

174. ＊１８ (-)-Benzyl 2,3-dideoxy-*β*-D-erythro-hex-2-enopyranoside
S. Ohba, H. Okazaki, Y. Ueda, K. Hanaya, T. Sugai
Acta Crystallographica, E69, o1811 (2013).（査読有）

175. Synthesis of (*R*)-bambuterol based on asymmetric reduction of 1-[3,5-bis (dimethylcarbamoyloxy)phenyl]-2-chloroethanone with incubated whole cells of *Williopsis californica* JCM 3600
K. Asami, T. Machida, S. Jung, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 97, 106-109 (2013).（査読有）

176. Whole-cell yeast-mediated preparation of (*R*)-2-chloro-1-(3-nitrophenyl)ethanol as a synthetic precursor for (*R*)-phenylephrine
D. Tokoshima, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 97, 95-99 (2013).（査読有）

177. Synthesis of Methyl *epi*-anhydroquinate utilizing [2,3]-sigmatropic rearrangement of iodosoalkene
S. Inomata, M. Ueda, T. Sugai, M. Shoji
Chemistry Letters, 42, 1273-1275 (2013).（査読有）

178. ＊１７ An expeditious route for 2-acetamido-4-*O*-methyl-2-deoxy-D-mannopyranose from a Ferrier derivative of tri-*O*-acetyl-D-glucal, which contributes to the synthesis of laninamivir (CS-8958), a neuraminidase inhibitor
H. Okazaki, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai
Tetrahedron, 69, 7931-7935 (2013).（査読有）

179. Formal synthesis of (+)-madindoline A, a potent IL-6 inhibitor, utilizing enzymatic discrimination of quaternary carbon
K. Shimizu, M. Tomita, K. Fuhshuku, T. Sugai, M. Shoji
Natural Product Communications, 8, 897-901 (2013).（査読有）

180. Chemo-enzymatic enantioconvergent approach toward ethyl shikimate from ethyl 5-hydroxy-3,4-isopropylidenedioxycyclohex-1-enecarboxylate
Y. Yamashita, K. Hanaya, T. Sugai, T. Mizushima, M. Shoji
Tetrahedron, 69, 6527-6532 (2013).（査読有）

181. ＊１６ Synthesis of okicamelliaside, a glucoside of ellagic acid with potent anti-degranulation activity
R. Kobayashi, K. Hanaya, M. Shoji, S. Ohba, T. Sugai
Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 77, 810-813 (2013).（査読有）

182. ＊１３ Chemo-enzymatic transformation of naturally abundant naringin to luteolin, a flavonoid with various biological effects
R. Kobayashi, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, N. Hada, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 92, 14-18 (2013).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

183. Stereoselective construction of *cis*-decalin framework via radical domino cyclization
E. Suzuki, M. Ueda, S. Ohba, T. Sugai, M. Shoji
Tetrahedron Letters, 54, 1589-1592 (2013).（査読有）

184. Chemo-enzymatic routes for (*R*)-terbutaline hydrochloride based on microbial asymmetric reduction of α-haloacetophenones
S. Taketomi, M. Asano, T. Higashi, M. Shoji, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 84, 83-88 (2012).（査読有）

185. A chemo-enzymatic expeditious route to racemic dihexanoyl (2*R**,3*R**,4*R**)-DHMEQ (dehydroxymethylepoxyquinomycin), the precursor for lipase-catalyzed synthesis of (2*S*,3*S*,4*S*)-DHMEQ, a potent NF-κB inhibitor
R. Kobayashi, K. Hanaya, M. Shoji, K. Umezawa, T. Sugai
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 60, 1220-1223 (2012).（査読有）

186. Reduction of acetophenones with methyl fluorines and a bulky group on the aromatic ring using microorganisms and related enzymes
C. Abe, T. Sugawara, T. Machida, T. Higashi, K. Hanaya, M. Shoji, C. Cao, T. Yamamoto, T. Matsuda, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 82, 86-91 (2012).（査読有）

187. Stereoselective approach to (2*R*,3*S*)- and (2*R*,3*R*)-1,2-(cyclohexylidenedioxy)hept-6-en-3-ol by microbial reduction
M. Furuta, M. Shoji, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 82, 8-11 (2012).（査読有）

188. Examination of spacer introduction effects on stereochemical recognition of remote sterically hindered chiral center in lipase-catalyzed acylation
R. Kobayashi, H. Huang, M. Hamada, T. Higashi, M. Shoji, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 81, 52-57 (2012).（査読有）

高橋　大介

189. ＊９ Regio- and stereoselective β-mannosylation using a boronic acid catalyst and its application to the synthesis of a tetrasaccharide repeating unit of lipopolysaccharide derived from *E. Coli* O75
N. Nishi, J. Nashida, E. Kaji, D. Takahashi, K. Toshima
Chemical Communications, 53, 3018-3021 (2017).（査読有）

190. Total synthesis of aquayamycin
S. Kusumi, H. Nakayama, T. Kobayashi, H. Kuriki, Y. Matsumoto, D. Takahashi, K. Toshima, *Chemistry - A European Journal*, 22, 18733-18736 (2016).（査読有）

191. ＊１１ 1,2-*cis*-α-Stereoselective glycosylation utilizing a glycosyl-acceptor-derived borinic ester and its application to the total synthesis of natural glycosphingolipids
M. Tanaka, D. Takahashi, K. Toshima
Organic Letters, 18, 5030-5033 (2016).（査読有）

192. ＊５ Stereocontrolled photoinduced glycosylation using an aryl thiourea as an organo photoacid
T. Kimura, T. Eto, D. Takahashi, K. Toshima
Organic Letters, 18, 3190-3193 (2016).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

193. Target-selective photo-degradation of a sialyl Lewis a (sLe^a) conjugate and photo-cytotoxicity against sLe^a positive cancer cells using an anthraquinone-antibody hybrid
D. Takahashi, T. Nagao, S. Sotokawa, K. Toshima
Medicical Chemical Communications, 7, 1224-1228 (2016).（査読有）

194. ＊１２ Glycosyl-acceptor-derived borinic ester-promoted direct and β-stereoselective mannosylation with a 1,2-anhydromannose donor
M. Tanaka, J. Nashida, D. Takahashi, K. Toshima
Organic Letters, 18, 2288-2291 (2016).（査読有）

195. ＊８ 有機ホウ素化合物を利用した標的糖鎖の選択的合成と光分解
高橋大介
化学と工業、69, 881-882 (2016).（査読無）

196. Direct and stereoselective synthesis of β-mannosides by anomeric *O*-alkylation
D. Takahashi
Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 28, E119-E120 (2016).（査読無）

テーマ2:
藤本 啓二

197. Preparation of free-standing hybrid colloidal membranes via assembly of liponanocapsules
Y. Fukui, S. Kameyama, K. Fujimoto
J. Biomaterials Science, Polymer Edition, published on line: 28 Feb. (2017). (査読有)

198. ＊５７ Creation of hybrid polymer particles through morphological tuning of $CaCO_3$ crystals in miniemulsion system
Y. Fukui, H. Takamatsu, K. Fujimoto,
Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 516, 1-8 (2017).（査読有）

199. ＊５５ Preparation of protein nano-objects by assembly of polymer-grafted proteins
Y. Fukui, D. Sakai, K. Fujimoto
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 148, 503-510 (2016).（査読有）

200. ＊５５ Fine-tuning in mineral cross-linking of biopolymer nanoparticle for incorporation and release of cargo
Y. Fukui, N. Kabayama, K. Fujimoto
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 136, 168-174 (2015).（査読有）

201. ＊５１ Preparation of nanometre-sized spiral calcium carbonate via controlled mineralization using gel particle as a template
Y. Fukui, S. Nakada, K. Fujimoto
RSC Advances, 4, 6027-6030 (2014). (査読有)

202. Development of a particle nano-imprinting technique by core-shell particles
H. Watanabe, M. Nishimura, Y. Fukui, K. Fujimoto
Langmuir, 30, 1630-1635 (2014).（査読有）

203. ＊５７ One-pot synthesis of fluorescent hybrid nanoparticles and their assembly into transparent and multi-coloured nanofilms
Y. Fukui, Y. Ozawa, K. Fujimoto

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Journal of Materials Chemistry, 1, 1231-1237 (2013).（査読有）

204. ＊５３　Preparation of thermosensitive polymer nanoparticles by protein-mimetic cross-linking
S. Kaihara, M. Narikawa, K. Fujimoto
Colloid and Polymer Science, 290, 1317-1325 (2012).（査読有）

205. Production of nanofibers by atto-incubator-assisted assembly of urea using the particle array
S. Watanabe, M. Yamazaki, S. Kaihara, K. Fujimoto
Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 399, 83-91 (2012).（査読有）

206. ＊５７ Bio-inspired nanoreactor based on miniemulsion system to create organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanofilms
Y. Fukui, K. Fujimoto
Journal of Materials Chemistry, 22, 3493-3499 (2012).（査読有）

吉岡 直樹

207. ＊６５　Synthesis of ester-substituted dihydroacridine derivatives and their spectroscopic properties,
R. Suzuki, R. Tada, T. Hosoda, Y. Miura, N. Yoshioka,
New Journal of Chemistry, 40, 2920-2926 (2016).（査読有）

208. ＊６５　Synthesis and physicochemical properties of methoxy-substituted diphenyldihydro-acridine and its Si and Ge bridged analogues and corresponding nitroxide radical derivatives,
R. Suzuki, R. Tada, Y. Miura, N. Yoshioka,
Journal of Molecular Structure, 1106, 399-406 (2016).（査読有）

209. ＊６６　Synthesis and properties of the 3-*tert*-butyl-7-trifluoro- methyl-1, 4-dihydro-1-phenyl-1,2,4-benzotriazin-4-yl Radical,
Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka,
New Journal of Chemistry, 39, 4783-4789 (2015).（査読有）

210. ＊６７　Effects of cyano, ethynyl and ethylenedioxy groups on the photophysical properties of carbazole-based porphyrin,
C. Maeda, K. Kurihara, M. Masuda, N. Yoshioka,
Organic & Biomolecular Chemistry, 13, 11286-11291 (2015).（査読有）

211. ＊６６　π-Stacked structure of thiadiazolo-fused benzotriazinyl radical: crystal structure and magnetic properties,
Y. Miura, N. Yoshioka,
Chemical Physics Letters, 626, 11-14 (2015).（査読有）

212. ＊６６　Introduction of Three Aryl Groups to Benzotriazinyl Radical by Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reaction,
Y. Takahashi, Y. Miura, and N. Yoshioka,
Chemistry Letters, 43, 1236-1238 (2014).（査読有）

213. Wurster's blue-type cation radicals rramed in a 5,10-dihydrobenzo[*a*]indolo[2,3-*c*]carbazole (BIC) skeleton: dual electrochromism with drastic changes in UV/Vis/NIR and fluorescence,
T. Suzuki, T; Y. Sakano, Y. Tokimizu, Y. Miura, R. Katoono, K. Fujiwara, N. Yoshioka, N. Fujii, H. Ohno

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Chemistry An Asian Journal, 9, 1841-1846 (2014).（査読有）

214. ＊６７　Synthesis of carbazole-based hetero-core-modified porphyrins,
C. Maeda, M. Masuda and N. Yoshioka,
Organic & Biomolecular Chemistry, 12, 2656-2662 (2014).（査読有）

215. Effective pi-extension of carbazole-based thiaporphyrins by peripheral phenylethynyl substituents,
C. Maeda, M. Masuda and N. Yoshioka,
Organic Letters, 15, 3566-3569 (2013).（査読有）

216. Synthesis of carbazole-based selenaporphyrin via annulation,
M. Masuda, C. Maeda, and N. Yoshioka,
Organic Letters, 15, 578-581 (2013).（査読有）

217. Synthesis and characterization of novel fused porphyrinoids based on cyclic carbazole[2]indolones,
C. Maeda and N. Yoshioka,
Organic Letters, 14, 2122-2125 (2012).（査読有）

218. Peripherally ethynylated carbazole-based core-modified porphyrins,
C. Maeda, N. Yoshioka,
Organic & Biomolecular Chemistry, 10, 5182–5185(2012).（査読有）

219. ＊６８　Theoretical study of intermolecular magnetic interaction of chromium(V)-nitorido complex self-assembly with tetradentate Schiff base ligand,
N. Matsuoka and N. Yoshioka,
Chemical Physics Letters, 523, 65-68 (2012).（査読有）

片山 靖

220. ＊７５　Electrochemical Behavior of Bis(acetylacetonato)platinum(II) Complex in an Amide-Type Ionic Liquid
S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, L. Magagnin, K. Toshima, Y. Katayama,
Journal of The Electrochemical Society, 163, D401-D406 (2016).（査読有）

221. Electrodeposition of Selenium in a Hydrophobic Room-Temperature Ionic Liquid,
S. Saha, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama
Journal of The Electrochemical Society, 163, D259-D264 (2016).（査読有）

222. Deposition and Dissolution of Lithium through Lithium Phosphorus Oxynitride Thin Film in Lithium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide-Glyme Solvate Ionic Liquid
N. Tachikawa, R. Furuya, K. Yoshii, M. Watanabe, Y. Katayama
Electrochemistry, 83, 846-848 (2015).（査読有）

223. Ionic Conductivity and Viscosity of Solvate Ionic Liquids Composed of Glymes and Excess Lithium Bis(Trifluoromethylsulfonyl)Amide
H. Hirayama, N. Tachikawa, K. Yoshii, M. Watanabe, Y. Katayama
Electrochemistry, 83, 824-827 (2015).（査読有）

224. Electrochemical quartz crystal microbalance measurement of a $Li_4Ti_5O_{12}$ composite electrode in a carbonate electrolyte
N. Serizawa, K. Shono, Y. Kobayashi, H. Miyashiro, Y. Katayama, T. Miura

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Journal of Power Sources, 295, 162–166 (2015).（査読有）

225. Deposition and Dissolution of Lithium through Lithium Phosphorus Oxynitride Thin Film in Some Ionic Liquids
R. Furuya, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, T. Miura
Journal of The Electrochemical Society, 162, H634-H637 (2015).（査読有）

226. ＊７０ Electrochemical Behavior of Cadmium in 1-Butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoro-methylsulfonyl)amide Room-temperature Ionic Liquid
S. Saha, T. Taguchi, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama
Electrochimca Acta, 183, 42-48 (2015).（査読有）

227. Electrochemical Reaction of Tris(1,10-phenanthroline)iron Complexes in Some Amide-Type Ionic Liquids
Y. Katayama, M. Yoshihara, T. Miura,
Journal of The Electrochemical Society, 162, H501-H506 (2015).（査読有）

228. 金属の酸化還元電位に基づく 1-butyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide イオン液体のドナー性の評価
立川直樹，吉井一記，片山靖
分析化学、64, 211-217 (2015).（査読有）

229. ＊７３ Electrochemical preparation of palladium nanoparticles in bis(trifluoromethylsulfonyl) -amide ionic liquids consisting of pyrrolidinium cations with different alkyl chain lengths
Y. Katayama, Y. Oshino, N. Ichihashi, N. Tachikawa, K. Yoshii, K. Toshima
Electrochimca Acta, 183, 37-41 (2015).（査読有）

230. ＊７４ Electrodeposition of palladium from palladium(II) acetylacetonate in an amide-type ionic liquid
K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, Y. Katayama
Electrochemical Communications, 52, 21-24 (2015).（査読有）

231. Electrode Kinetics of the Redox Reaction of Tris(2,2'-bipyridine)nickel Complexes in an Ionic Liquid
Y. Katayama, Y. Toshimitsu, T. Miura
Electrochimca Acta, 131, 36-41 (2014).（査読有）

232. Effects of coumarin and saccharin on electrodeposition of Ni from a hydrophobic ionic liquid
Y.-L. Zhu, Y. Katayama, T. Miura
Electrochimca Acta, 123, 303-308 (2014).（査読有）

233. ＊７２ Electrodeposition of Gold in an Amide-Type Ionic Liquid
Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, K. Toshima
Journal of The Electrochemical Society, 161, D87-D91 (2014).（査読有）

234. ＊７１ Electrode Reactions of Platinum Bromide Complexes in an Amide-Type Ionic Liquid
Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, K. Toshima
Journal of The Electrochemical Society, 160, D423-D427 (2013).（査読有）

235. EQCM Measurement of Deposition and Dissolution of Lithium in Glyme-Li Salt Molten Complex
N. Serizawa, S. Seki, K. Takei, H. Miyashiro, K. Yoshida, K. Ueno, N. Tachikawa, K. Dokko, Y.

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Katayama, M. Watanabe, T. Miura
Journal of The Electrochemical Society, 160, A1529-A1533 (2013).（査読有）

236. ＊６９　Electrochemical Preparation of Cobalt Nano-particles in an Ionic Liquid
Y. Katayama, R. Fukui, T. Miura
Electrochemistry, 81, 532-534 (2013).（査読有）

237. Electrodeposition of Lead from 1-butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Ionic Liquid
Y. Katayama, R. Fukui, T. Miura
Journal of The Electrochemical Society, 160, D251-D255 (2013).（査読有）

238. Effects of the Interaction between Ioinc Liquids and Redox Couples on Their Reaction Entropies
Y. Yamato, Y. Katayama, T. Miura
Journal of The Electrochemical Society, 160, H309-H314 (2013).（査読有）

239. Electrode Kinetics of Tris(2,2'-bipyridine)ruthenium Complexes in 1-Ethyl-3-methylimidazolium Tetrafluoroborate Ionic Liquid
Y. Katayama, Y. Toshimitsu, T. Miura
Journal of The Electrochemical Society, 160, H219-H228 (2013).（査読有）

240. Effects of acetone and thiourea on electrodeposition of Ni from a hydrophobic ionic liquid
Y.-L. Zhu, Y. Katayama, T. Miura
Electrochimca Acta, 85, 622-627 (2012).（査読有）

241. Electrochemistry of Fe(II)/Fe in a Hydrophobic Amide-Type Ionic Liquid
Y.-L. Zhu, Y. Katayama, T. Miura
Journal of The Electrochemical Society, 159, D699-D704 (2012).（査読有）

242. Electrode reactions of ruthenium–bipyridine complex in amide-type ionic liquids
Y. Toshimitsu, Y. Katayama, T. Miura
Electrochimca Acta, 82, 43-47 (2012).（査読有）

金澤 秀子

243. Tunable Surface Properties of Temperature-Responsive Polymer-Modified Liposomes Induce Faster Cellular Uptake
J. Wang, E. Ayano, Y. Maitani, H. Kanazawa
ACS Omega, 2, 316-325 (2017).（査読有）

244. Propofol-fentanyl interaction in Beagles - Apnea, response to mechanical ventilation, endotracheal tube, and tetanic stimulation
T. Iizuka, K. Masui, T. Miyabe-Nishiwaki, H. Kanazawa, R. Nishimura
Research in Veterinary Science, 115, 34-42 (2017).（査読有）

245. Protein separations via thermally responsive ionic block copolymer brush layers
K. Nagase , J. Kobayashi , A. Kikuchi, Y. Akiyama , H. Kanazawa, T. Okano
RSC Advances, 6, 26254-26263 (2016).（査読有）

246. The use of a temperature-responsive column for the direct analysis of drugs in serum by two-dimensional heart-cutting liquid chromatography

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

T. Mikuma, R. Uchida, M. Kajiya , Y. Hiruta , H. Kanazawa
Analytical and Bioanalytical Chemistry, 409, 1059-1065 (2017).（査読有）

247. Approaching over 10 000-fold sensitivity increase in chiral capillary electrophoresis: Cation-selective exhaustive injection and sweeping cyclodextrin-modified micellar electrokinetic chromatography
T. Mikuma, Y. T. Iwata, H. Miyaguchi, K. Kuwayama, K. Tsujikawa, T. Kanamori, H. Kanazawa, H. Inoue
Electrophoresis, 37, 2970-2976 (2016).（査読有）

248. Transcutaneous drug delivery by liposomes using fractional laser technology
T. Fujimoto, J. Wang, K. Baba, Y. Oki, Y. Hiruta, M. Ito, S. Ito, H. Kanazawa
Lasers in Surgery & Medicine, in press (2016).（査読有）

249. Design of tetra-arm PEG-crosslinked thermoresponsive hydrogel for 3D cell culture Mizutani
A. Akimoto, E. Hasuike, H. Tada, K. Nagase, T. Okano, H. Kanazawa, R. Yoshida
Analytical Sciences, 32, 1203 (2016).（査読有）

250. Thermoresponsive Anionic Block Copolymer Brushes with Strongly Anionic Bottom Segment for Effective Interactions with Biomolecules
K. Nagase, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, H. Kanazawa, T. Okano
RSC Advances, 6, 93169-93179 (2016).（査読有）

251. ＊６０ Temperature-responsive molecular recognition chromatography using phenylalanine and tryptophan derived polymer modified silica beads
Y. Hiruta, R. Kanazashi, E. Ayano, T. Okano, H. Kanazawa
Analyst, 141, 910-917 (2016).（査読有）

252. Thermoresponsive Hydrophobic Copolymer Brushes Modified Porous Monolithic Silica for High-Resolution Bioseparation
K. Nagase, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, H. Kanazawa, T. Okano
RSC Advances, 5, 66155-66167 (2015).（査読有）

253. ＊５９ Effects of Terminal Group and Chain Length on Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Poly(N-isopropylacrylamide) Synthesized via RAFT Polymerization.
Y. Hiruta, Y. Nagumo, A. Miki, T. Okano, H. Kanazawa
RSC Advances, 5, 73217-73224 (2015).（査読有）

254. ＊５８ Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column for Biological Sample Pretreatment
M. Akimaru, K. Okubo, Y. Hiruta, H. Kanazawa
Analytical Sciences, 31(9),881-886 (2015)（査読有）

255. The effects of anionic electrolytes and human serum albumin on the LCST of poly(N-isopropylacrylamide)-based temperature-responsive copolymers
Y. Hiruta, Y. Nagumo, Y. Suzuki, Y. Funatsu, Y. Ishikawa, H. Kanazawa
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 132, 299-304 (2015).（査読有）

256. Measurement of the dynamic behavior of thin poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels and their phase transition temperatures measured using reflectometric interference spectroscopy
F. Okada, Y. Akiyama, J. Kobayashi, H. Ninomiya, H. Kanazawa, M. Yamato, T. Okano

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

The Journal of Nanoparticle Research, 17, 148 (2015).（査読有）

257. pH/temperature-responsive fluorescence polymer probe with pH-controlled cellular uptake
Y. Hiruta, T. Funatsu, M. Matsuura, J. Wang, E. Ayano and H. Kanazawa
Sensors and Actuators B, 207, 724-731 (2015).（査読有）

258. High temperature heat source generation with quasi-continuous wave semiconductor lasers at low power levels of 6W for medical use
T. Fujimoto, Y. Imai, K. Tei, T. Fujioka, S. Ito, H. Kanazawa, and S. Yamaguchi
Journal of Biomedical Optics, 19, 101502 (2014).（査読有）

259. Temperature-Responsive Fluorescence Polymer Probes with Accurate Thermally Controlled Cellular Uptakes
Y. Hiruta, M. Shimamura, M. Matsuura, Y. Maekawa, T. Funatsu, Y. Suzuki, E. Ayano, T. Okano and H. Kanazawa
ACS Macro Letters, 3, 281-285 (2014).（査読有）

260. Monolithic Silica Rods Grafted with Thermoresponsive Anionic Polymer Brushes for High-Speed Separation of Basic Biomolecules and Peptides
K. Nagase, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, H. Kanazawa and T. Okano
Biomacromolecules, 15, 1204-1215 (2014).（査読有）

261. Thermoresponsive Copolymer Brushes Possessing Quaternary Amine Groups for Strong Anion-Exchange Chromatographic Matrices
K. Nagase, M. Geven, S. Kimura, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, D.W. Grijpma, H. Kanazawa and T. Okano
Biomacromolecules, 15, 1031-1043 (2014).（査読有）

262. Liquid Chromatography-Mass Spectrometric Analysis of Dehydroepiandrosterone and Related Steroids Utilizing a Temperature-Responsive Stationary Phase
E. Ayano, Y. Suzuki, T. Nishio, Y. Nagata, H. Kanazawa, K. Nagase and T. Okano
Chromatography, 35, 131-138 (2014).（査読有）

263. 分子認識部位を導入した機能性高分子修飾充填剤による温度応答性クロマトグラフィー
坂田和貴, 大久保廣平, 蛭田勇樹, 綾野絵理, 金澤秀子
高分子論文集(Kobunshi Ronbunshu), 71, 293-301 (2014).（査読有）

264. Thermoresponsive Copolymer Brushes Possessing Quaternary Amine Groups for Strong Anion-Exchange Chromatographic Matrices
K. Nagase, M. Geven, S. Kimura, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, D.W. Grijpma, H. Kanazawa, and T. Okano
Biomacromolecules, 15, 3846-3858. (2014).（査読有）

265. High temperature heat source generation with quasi-continuous wave semiconductor lasers at low power levels of 6W for medical use
T. Fujimoto, Y. Imai, K. Tei, T. Fujioka, S. Ito, H. Kanazawa, and S. Yamaguchi
Journal of Biomedical Optics, 19, 101502/1-101502/7 (2014).（査読有）

266. Temperature-responsive smart packing materials utilizing multi-functional polymers
E. Ayano and H. Kanazawa
Analytical Sciences, 30, 167-173 (2014).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

267. Thermally modulated cationic copolymer brush on monolithic silica rods for high-speed separation of acidic biomolecules
K. Nagase, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, H. Kanazawa, and T. Okano
ACS Applied Materials & Interfaces, 5, 1442-52 (2013).（査読有）

268. 超高速 HPLC を用いる経口糖尿病薬の複数同時迅速分析と配合錠への応用
柄本佳弘，石川謙，伊藤一，平出園絵，永田佳子，金澤秀子
BUNSEKI KAGAKU, 62, 725-730 (2013).（査読有）

269. フォトダイオードアレイ検出器を備えた超高速 LC による降圧配合錠の確認試験
宮野弘之，金澤秀子，永田佳子
BUNSEKI KAGAKU, 62, 743-750 (2013).（査読有）

270. Thermally-modulated Cationic Copolymer Brush on Monolithic-Silica-Rods for High-Speed-Separation of Acidic Biomolecules
K. Nagase, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, H. Kanazawa, and T. Okano
ACS Applied Materials & Interfaces, 5, 1442–1452 (2013).（査読有）

271. Induction of different reactive oxygen species in the skin during various laser therapies and their inhibition by fullerene
T. Fujimoto, S. Ito, M. Ito, H. Kanazawa, S. Yamaguchi
Lasers in Surgery & Medicine, 44, 685-694 (2012).（査読有）

272. pH-Induced Phase Transition Control of Thermoresponsive Nano-micelles Possessing Outermost Surface Sulfonamide Moieties
M. Nakayama, Y. Kawahara, J. Akimoto, H. Kanazawa, T. Okano
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 99, 12-19 (2012).（査読有）

273. hermoresponsive Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Block Copolymer Coating for Optimizing Cell Sheet Fabrication
M. Nakayama, N. Yamada, Y. Kumashiro, H. Kanazawa, M. Yamato, T. Okano
Macromolecular Bioscience, 12, 751-760 (2012).（査読有）

274. Evaluation of the predictive performance of a pharmacokinetic model for propofol in Japanese macaques (Macaca fuscata fuscata)
T. Miyabe-Nishiwaki, K. Masui, A. Kaneko, K. Nishiwaki, T. Nishio, H. Kanazawa
*Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*s, 36,169-173 (2013). （査読有）

275. High Stability of Thermoresponsive Polymer-Brush-Grafted Silica Beads as Chromatography Matrices
K. Nagase, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, H. Kanazawa, and T. Okano
ACS Applied Materials & Interfaces, 4, 1998-2008 (2012).（査読有）

276. Effect of Polymer Containing a Naphthyl-Alanine Derivative on the Separation Selectivity for Aromatic Compounds in Temperature-Responsive Chromatography
T. Nishio, R. Kanazashi, A. Nojima, H. Kanazawa, T. Okano
Journal of Chromatography A, 1228, 148-154 (2012).（査読有）

277. Poly (N-isopropylacrylamide)-PLA and PLA blend nanoparticles for temperature-controllable drug release and intracellular uptake

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

E. Ayano, M. Karaki, T. Ishihara, H. Kanazawa, T. Okano
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 99, 67-73 (2012).（査読有）

羽田 紀康

278. Application of a new method, orthogonal projection to latent structure (OPLS) combined with principal component analysis (PCA), to screening of prostaglandin E2 production inhibitory flavonoids in Scutellaria Roo
L, Huang, H. Fuchino, N. Kawahara, Y. Narukawa, N. Hada, F. Kiuchi
Journal of Natural Medicines, 70, 731-739 (2016).（査読有）

279. Evaluation of the Inhibitory Effects of Rokumigan and Hachimijiogan on Cataract Formation in a Rat Model of Streptozocin-induced Type 1 Diabetes －Effect of Hachimijiogan on Diabetic Cataracts－
M. Oka, Y. Nakazawa, N. Hada, F. Kiuchi, Y. Matsusima, K. Chiba, M. Takehana
The Journal of the Japanese Society for Cataract Research., 28, 97-105 (2016).（査読有）

280. ＊６２　Synthesis and antigenicity against human sera of a biotin-labeled oligosaccharide portion of a glycosphingolipid from the parasite *Echinococcus multilocularis*
N. Hada, A. Kitamura, K. Yamano, F. Schweizer, F. Kiuchi
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 64, 865-873 (2016).（査読有）

281. Synthesis of a new glycosphingolipid, neurosporaside, from *Neurospora crassa*
I. Ohtsuka, N. Hada, M. Kanemaru, T. Fujii, T. Atsumi, N. Kakiuchi
Carbohydrate Research, 404, 9-16 (2015).（査読有）

282. Synthesis of Model compounds rerated to linear β-D-(1→6)-galactosyl side-chains of polysaccharides from *Astragalus mongholicus* Bunde
N. Hada, R. Shimura, K. Hakamata, H. Kiyohara, H. Yamada, T. Takeda, F. Kiuchi
Heteracycles, 90, 563-578 (2015).（査読有）

283. Structural elucidation of the neutral glycosphingolipid, mono-, di-, tri- and tetraglycosylceramides from the marine crab *Erimacrus isenbekii*
K. Kimura, S. Itonori, C. Kajiwara, N. Hada, T. Takeda, M. Sugita
Journal of Oleo Science, 63, 269-280 (2014).（査読有）

284. The development of new molecular tools containing a chemically synthesized carbohydrate ligand for the elucidation of carbohydrate roles via photoaffinity labeling: Carbohydrate–protein interactions are affected by the structures of the glycosidic bonds and the reducing-end sugar
I. Ohtsuka, Y. Sadatake, N. Hada, M. Higuchi, T. Atsumi, N. Kakiuchi
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22, 3829-3837 (2014).（査読有）

285. Synthetic studies on glycosphingolipids from protostomia phyla: Synthesis of glycosphingolipid from the marine sponge *Spheciospongia vesparia* and its analogue
N. Hada, A. Miyamura, I. Ohtsuka, F. Kiuchi
Heterocycles, 88, 689-704 (2014).（査読有）

286. The surface carbohydrates of the *Echinococcus granulosus* larva interact selectively with the rodent Kupffer cell receptor
T-L. Hsu, G. Lin, A. Koizumi, K. Brehm, N. Hada, P-K. Chuang, C-H. Wong, S-L. Hsieh, A. Diaz
Molecular and Biochemical Parasitology, 192, 55-59 (2013).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

287. ＊１７　A new route toward 2-acetamido-4-*O*-methyl-2-deoxy-D-mannopyranose from a Ferrier derivative of tri-*O*-acetyl-D-glucal, which contributes to aldolase-catalyzed synthesis of Laninamivir (CS-8958)
H. Okazaki, K. Hanaya, M. Shoji, N. Hada , T. Sugai
Tetrahedron, 69, 7931-7935 (2013).（査読有）

288. Chemo-enzymatic transformation of naturally abundant naringin to luteolin, a flavonoid with various biological effects
R. Kobayashi, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, N. Hada, T. Sugai
Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 92, 14-18 (2013).（査読有）

289. Further structural characterization of Echinococcus granulosus laminated layer carbohydrates: The blood-antigen P1-motif gives rise to branches at different points of the O-glycan chains
G. Lin, A. R. Todeschini, A. Koizumi, J. L. Neves, H. Gonzalez, S. Dematteis, N. Hada, J. O. Previato, F. Ferreira, L. M. Previato, A. Diaz
Glycobiology, 23, 438-452 (2013).（査読有）

290. Quantitative analysis of anti-inflammatory activity of orengedokuto: Importance of combination of flavonoids in inhibition of PGE2 production in mouse macrophage-like cell line J774.1
N. Oshima, Y. Narukawa, N. Hada, F. Kiuchi
Journal of Natural Medicines ,67, 281-288 (2013).（査読有）

291. Synthesis of a new glycosphingolipid from the marine ascidian Microcosmus sulcatus using a one pot glycosylation straregy
I. Ohtsuka, N. Hada, T. Atsumi, N. Kakiuchi
Tetrahedron, 69, 1470-1475 (2013).（査読有）

292. Collagenase inhibitors from *Viola yedoensis*
N. Oshima, Y. Narukawa, N. Hada, F. Kiuchi.
Journal of Natural Medicines, 67, 281-288 (2013).（査読有）

293. Sulfatides inhibit adhesion, migration, and invasion of murine melanoma B16F10 Cell line in vitro
H. Ozawa, Y. Sonoda, S. Kato, E. Suzuki, R. Matsuoka, T. Kanaya, F. Kiuchi, N. Hada, T. Kasahara
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 35, 2054-2058 (2012).（査読有）

294. Synthetic studies on glycosphingolipids from protostomia phyla: synthesis of glycosphingolipids and related carbohydrate moieties from the parasite *Schistosoma mansoni*
T. Kanaya, F. Schweizer, T. Takeda, F. Kiuchi, N. Hada
Carbohydrate Research, 361, 55-72 (2012).（査読有）

295. Synthesis, antigenicity against human sera and structure-activities relationships of carbohydrate moieties from toxocara larvae and their analogues
A. Koizumi, K. Yamano , T. Tsuchiya, F. Schweizer , F. Kiuchi, N. Hada
Molecules, 17, 9023-9042 (2012).（査読有）

296. Galα1-4Galβ1-3GalNAc is the dominant epitope of Em2 antigen, the mucin-type glycoprotein from *Echinococcus multilocularis*
K. Yamano, A. Koizumi, T. Takeda, F. Kiuchi, N. Hada
Parasitology Research, 111, 795-805 (2012).（査読有）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

＜図書＞

テーマ1:

戸嶋 一敦

1. *糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック*
   環境調和型グリコシル化反応
   佐々木要、高橋大介、戸嶋一敦、エヌ・ティー・エス、pp. 339-342（総ページ数 4）(2015).

2. *糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック*
   標的糖鎖光分解用生体機能分子
   高橋大介、戸嶋一敦、エヌ・ティー・エス、pp. 377-379（総ページ数 3）(2015).

3. ＊1　*機能性配糖体の合成と応用－糖転移酵素を中心に－*
   イオン液体を用いたバイオマス糖質からの配糖体合成
   関根麻衣子、高橋大介、戸嶋一敦、pp.115-123（総ページ数 9）(2013).

4. *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products, 2*
   Stereoselective formation of 2-deoxyglycosidic bonds in biologically active natural products
   D. Takahashi, K. Toshima, Wiley, pp. 1137-1171（総ページ数 35）(2013).

5. ＊1 *Green Solvents　II*
   Ionic liquids as green solvents for glycosylation reactions
   K. Sasaki, D. Takahashi, K. Toshima, Springer, pp. 67-78（総ページ数 12）(2012).

西山 繁

6. 未来を拓く元素戦略、*CSJ カレントレビュー11*
   有機電解合成
   西山繁、日本化学会編、化学同人、pp. 62-67（総ページ数 6）(2013).

7. *ニューダイヤモンド, 107*
   ダイヤモンド電極を用いた環境低負荷型有機電解反応
   斉藤毅、角武法、西山繁、栄長泰明、ニューダイヤモンドフォーラム、pp. 20-23（総ページ数 4）(2012).

千田 憲孝

8. *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*
   Ferrier Carbocyclization Reaction
   N. Chida, Wiley, pp. 363-399（総ページ数 37）(2016).

9. *Comprehensive Chirality, Volume 2*
   Chiral Pool Syntheses Starting from Carbohydrates
   N. Chida, T. Sato, Elsevier, pp. 207-239（総ページ数 33）(2012).

山田 徹

10. *二酸化炭素を用いた化学品製造技術*
    第２章　二酸化炭素を用いたエーテル・アルデヒド・カルボン酸の製造技術　第４節　銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とする複素環化合物合成
    山田 徹、関根康平、監修　杉本裕、S&T 出版、pp. 87-105（総ページ数 19）(2016).

11. *第２版　有機合成実験法ハンドブック*

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

1 基本操作 6 加熱と冷却（iv)マイクロ波、 2 実験法 25 還元法 3 金属水素化物による還元法 25.3.1 BH3 および RnBH3-n，25.4 その他の還元法
宇梶裕、山田徹、有機合成化学協会編、丸善出版、pp. 104-105，874-887，895-899（総ページ数 21）(2015).

12. *最新マイクロ波エネルギー応用技術*
第５章 マイクロ波化学 第２節 有機合成 第４項 不斉合成
菊地哲、山田徹、JEMEA（日本電磁波エネルギー応用学会）・日本学術振興会先導的研究開発委員会共同編集、pp. 479-485（総ページ数 7）(2014).

13. *二酸化炭素の直接利用最新技術*
銀触媒を用いる炭素−炭素三重結合の活性化を鍵工程とする二酸化炭素の固定化、第２編 二酸化炭素直接利用技術の新展開 第２章 二酸化炭素直接利用による有機酸などの合成技術
菊地哲、山田徹、pp. 187-200（総ページ数 14）(2013).

朝倉 浩一

14. ＊４２ *生物模倣技術と新材料･新製品開発への応用*
第 8 章 第 3 節 生体模倣技術としての散逸構造の形成
朝倉浩一、技術情報協会、pp. 583-590（総ページ数 8）(2014).

15. ＊４５ *薄膜塗布技術と乾燥トラブル対策*
第 10 章 第 8 節 液膜塗工における表面状態制御
朝倉浩一、技術情報協会、pp. 652-657（総ページ数 6）(2013).

16. ＊４５ *エレクトロニクス・エネルギー分野における超撥水・超親水化技術*
第 3 章 第 2 節 空間周期凹凸構造による高撥水化技術と構造制御
朝倉浩一、技術情報協会、pp. 269-277（総ページ数 9）(2012).

高尾 賢一

17. *有機合成実験法ハンドブック 第２版*
15 章 官能基の保護と脱保護，15. 2. 1 ヒドロキシ基の保護と脱保護
高尾賢一、丸善出版、pp. 319-327（総ページ数 9）(2015).

18. *Studies in Natural Products Chemistry, Volume 39*
Recent Advances in the Synthetic Studies of Pestalotiopsin A and Related Caryophyllene-Type Sesquiterpenoids
K. Takao, K. Tadano, Elsevier, pp. 161-187（総ページ数 27）(2013).

須貝 威

19. ＊１３、１４、１５、１７、１８ Future Directions in Biocatalysis (Second Edition T. Matsuda, ed.)
Site-selective lipase-catalyzed acylation and deacylation in the synthesis of valuable carbohydrates and flavonoids from naturally abundant starting materials
R. Tsunekawa, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Elsevier, in press (2017)

20. *「はじめて学ぶ有機化学」*
高橋秀依、須貝 威、夏苅英明、化学同人（総ページ数 151）(2015).

21. *有機合成実験法ハンドブック第２版*
加水分解酵素を用いるエナンチオマー（鏡像異性体）の速度論的分割

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

須貝 威、古田未有、有機合成化学協会編、丸善、pp. 779-781（総ページ数 3）(2015).

22. *有機合成実験法ハンドブック第２版*
単離・精製、旋光度測定
須貝 威、有機合成化学協会編、丸善、pp. 828-829（総ページ数 2）(2015).

23. ＊１７ *Comprehensive Organic Synthesis II* (Second Edition, Volume 2: Additions to C–X II-Bonds, Part 2, P. Knochel, G. A. Molander, eds.,)
Aldolase-Catalyzed C-C Bond Formation of Carbohydrate Synthesis
T. Sugai, K. Fuhshuku, Elsevier, pp. 512–522（総ページ数 13）(2014)

テーマ２：
藤本 啓二

24. *Encyclopedia of biocolloid and biointerface science vol.2*
Liponanocapsule: A nanocapsule built from a liposomal template
Y. Fukui, K. Fujimoto, Wiley, pp. 684-689（総ページ数 5）(2016).

25. ＊５４ *中空微粒子の合成と応用*
第１章 有機粒子テンプレート、1 リポソームを鋳型とした中空微粒子の合成
福井有香、藤本啓二、シーエムシー出版、pp. 1-10（総ページ数 10）(2016).

26. ＊５１ *接着の技術誌(33)*
微粒子材料とバイオ・化粧品素材との接点
藤本啓二、福井有香、日本接着学会、pp. 37-41（総ページ数 5）(2013).

吉岡 直樹

27. ＊６５ *Advances in organic crystal chemistry: comprehensive reviews 2015*
Chapter 34, Crystal engineering approach towards molecule-based magnetic materials
N. Yoshioka, Springer, Tokyo, pp. 669-688（総ページ数 20）(2015).

片山 靖

28. *Nanocatalysis in Ionic Liquids*
Electrochemical Preparation of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids
Y. Katayama, Wiley-VCH, pp. 207-230（総ページ数 24）(2016).

29. *イオン液体研究最前線と社会実装*
イオン液体中の特異的な電気化学反応
片山靖、シーエムシー出版、pp. 64-72（総ページ数 9）(2016).

30. *Electrochemistry in Ionic Liquids - Fundamentals and Applications*
Electrode Reactions of Tris(2,2'-Bipyridine) Complexes of Some Transition Metals in Ionic Liquids
Y. Katayama, Springer International Publishing, pp. 465-482（総ページ数 18）(2015).

31. *イオン液体の科学 −新世代液体への挑戦−*
イオン液体中の電気化学
片山靖、丸善出版、pp. 278-288（総ページ数 11）(2012).

金澤 秀子

32. *機能性ナノ界面を用いた温度応答性クロマトグラフィー*
ゲルテクノロジーハンドブック、第一篇第三章第三節

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

綾野絵理、金澤秀子、エヌティーエス（総ページ数 6）(2014).

33. *Handbook of Green Analytical Chemistry (edited by Miguel de la Guardia & Salvador Garrigues)* Chapter 20 ”Green Bioanalytical Chemistry”, T. Nishio, H.Kanazawa, John Wiley & Sons (UK), pp. 427-444（**総ページ数** 17）(2012).

＜学会発表＞

テーマ1：

戸嶋　一敦

1. 高城美智、高橋大介、戸嶋一敦、還元糖を選択的に光分解するアントラキノン―ヒドラジドハイブリッドの創製と AGEs 生成阻害への応用、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

2. 小林巧、栗木甫、松本優香、中山晴永、久住俊一、高橋大介、戸嶋一敦、抗生物質アクアヤマイシンの全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

3. 笠井章弘、小薗脩平、松原輝彦、佐藤智典、高橋大介、戸嶋一敦、硫酸化オリゴフコシド三量体の合成とインフルエンザウイルス感染阻害活性、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

4. ＊４　青柳学、岩田亮介、高橋大介、戸嶋一敦、新規有機光酸触媒の探索と環境調和型光グリコシル化反応への応用、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

5. 高木亮馬、高橋大介、戸嶋一敦、セラノスティクスを指向した ROS 応答型蛍光分子-光感受性分子ハイブリッドの合成と機能評価、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

6. 奥山真衣、高橋大介、戸嶋一敦、光感受性分子―糖ハイブリッドによるグリコシダーゼの選択的光分解、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

7. ＊９　梨子田淳希、西信哉、梶英輔、高橋大介、戸嶋一敦、有機ホウ素化合物を利用した大腸菌由来糖鎖の位置および立体選択的合成研究、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

8. ＊１０　M. Tanaka, A. Nakagawa, D. Takahashi, K. Toshima, Regio- and stereoselective glycosylation of unprotected sugar acceptors using boronic acid catalyst and its application to the synthesis of biologically active glycosides, 日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

9. 戸嶋一敦、機能複合化による生体機能光制御中分子の創製、新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略高次生物機能分子の創製」第 3 回公開成果報告会、早稲田大学西早稲田キャンパス、2017 年 1 月

10. 久住俊一、中山晴永、小林巧、栗木甫、松本優香、高橋大介、戸嶋一敦、アクアヤマイシンの形式全合成、第 110 回有機合成シンポジウム、早稲田大学早稲田キャンパス国際会議場、2016 年 11 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

11. ＊９ 西信哉、梨子田淳希、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発と大腸菌由来糖鎖合成への応用、Glyco TOKYO 2016 シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2016 年 11 月

12. ＊８ D. Takahashi, M. Tanaka, K. Toshima, New glycosylation method using glycosyl-acceptor-derived boronic ester catalyst and its application to total synthesis of a natural product, The 12th Keio LCC - Yonsei CBMH Joint Symposium, Yagami Campus, Keio University, 2016 年 10 月

13. ＊４ 青柳学、高橋大介、戸嶋一敦、新規有機光酸触媒の探索と光グリコシル化反応への応用、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、2016 年 9 月

14. ＊１０ 中川彰、田中将道、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸触媒を用いた無保護糖受容体に対する位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、2016 年 9 月

15. M. Okuyama, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of AFP-L3 and selective photo-cytotoxicity against HuH-7 hepatocarcinoma cells using an anthraquinone-PhoSL hybrid, 4th National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry, Yagami Campus, Keio University, 2016 年 7 月

16. 高城美智、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン-ヒドラジドハイブリッドによる還元糖の選択的光分解と AGEs 生成阻害への応用、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、2016 年 6 月

17. 志村拓海、池田裕政、高橋大介、戸嶋一敦、光感受性分子-シクロオクチンハイブリッドによるがん細胞表面修飾及び選択的光細胞毒性、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、2016 年 6 月

18. 外川翔太、高橋大介、戸嶋一敦、光制御型酵素を指向したアントラキノン-酵素-ペプチドベクターハイブリッド分子の創製、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、2016 年 6 月

19. ＊３、５ 木村智哉、江藤貴宏、岩田亮介、高橋大介、戸嶋一敦、ナフトール及び芳香族チオウレアを有機光酸触媒として利用する光グリコシル化反応の開発、第 109 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2016 年 6 月

20. 外川翔太、高橋 大介、戸嶋一敦、光制御型酵素を指向したアントラキノン-酵素-ペプチドハイブリッド分子の創製、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

21. 笠井章弘、荒深慎介、松原輝彦、佐藤智典、高橋大介、戸嶋一敦、硫酸化オリゴフコシドの系統的合成とインフルエンザウイルスヘマグルチニンに対する結合能、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

22. ＊１１、１２ 田中将道、梨子田淳希、高橋大介、戸嶋一敦、ボリン酸ー糖受容体エステルを用いた立体選択的 1,2-*cis*-グリコシル化反応の開発、日本化学会第 96 春季年会、同志

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

23. ＊５ 木村智哉、江藤貴宏、高橋大介、戸嶋一敦、チオウレアを有機光酸触媒とする光グリコシル化反応の開発、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

24. ＊７ T. Kimura, D. Takahashi, K. Toshima, Novel chemical glycosylation with recognition of alcohol chirality and its application to natural product synthesis, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

25. ＊８ D. Takahashi, A. Nakagawa, M. Tanaka, K. Toshima, Regio- and 1,2-*cis*-α-stereoselective glycosylation utilizing glycosyl acceptor-derived boronic ester catalyst, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

26. K. Toshima, Target-selective photodegradation of Target-selective photodegradation of oilgosaccharides in health and disease, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

27. K. Toshima, Target-selective photodegradation of proteins in chemical biology, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

28. S. Kusumi, H. Nakayama, H. Kuriki, D. Takahashi, K. Toshima, Synthetic studies on vineomycin A1, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry(IKCOC-13), Rihga Royal Hotel KYOTO, Japan, 2015 年 11 月

29. 笠井章弘、荒深慎介、小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、天然フコイダンの主鎖を基本構造とした硫酸化オリゴフコシドの系統的合成と構造活性相関研究、Glyco TOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2015 年 10 月

30. 奥山真衣、上野晴菜、小林夕香、河岸洋和、高橋大介、戸嶋一敦、肝がん関連糖タンパク AFP-L3 を選択的に光分解するアントラキノン-PhoSL ハイブリッドの創製と肝がん細胞に対する効果、Glyco TOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2015 年 10 月

31. ＊６ 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、グリカールに対して NIS 及び有機リン化合物を活性化剤として用いた 2－ヨード及び 2－デオキシ糖の新規合成法の開発、Glyco TOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2015 年 10 月

32. ＊８、１１ 高橋大介、田中将道、中川彰、戸嶋一敦、ボロン酸及びボリン酸－糖受容体エステル触媒を用いた立体選択的グリコシル化反応の開発と天然物合成への応用、第 57 回天然有機化合物討論会、神奈川県民ホール、2015 年 10 月

33. ＊８ M. Tanaka, A. Nakagawa, D. Takahashi, K. Toshima, Regio- and stereoselective glycosylation using glycosyl acceptor-derived boronic ester catalyst, 3rd National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry, Yagami campus, Keio University, 2015 年 7 月

34. ＊６ 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、グリカールの NIS－有機リン化合物複合系活性化剤を用いたグリコシル化反応による 2－ヨード及び 2－デオキシ糖の新規合成法の開発、第 34 回日本糖質学会年会、東京大学安田講堂、2015 年 7 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

35. ＊１１ 高橋大介、田中将道、戸嶋一敦、ボリン糖ー糖受容体エステルを触媒とした立体選択的グリコシル化反応の開発と天然糖脂質合成への応用、第 34 回日本糖質学会年会、東京大学安田講堂、2015 年 7 月

36. 上野晴菜、小林夕香、河岸洋和、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン―PhoSL ハイブリッド分子による肝がん関連糖タンパク AFP-L3 の光分解及びヒト肝がん細胞 HuH-7 に対する効果、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、東北大学川内キャンパス、2015 年 6 月

37. 増田奏衣、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン―糖ヌクレオチドハイブリッドによる糖転移酵素の光分解、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、東北大学川内キャンパス、2015 年 6 月

38. 高橋大介、荒深慎介、小柴望実、戸嶋一敦、フコイダン類縁体の系統的合成とがん細胞に対する効果、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、東北大学川内キャンパス、2015 年 6 月

39. ＊８ 高橋大介、中川彰、田中将道、戸嶋一敦、ボロン酸-糖受容体エステルを触媒とした位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発と天然物合成への応用、第 107 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂、2015 年 6 月

40. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Department of Medical and Applied Chemistry, Kaohsiung Medical University, Taiwan, 2015 年 3 月

41. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Department of Chemistry, National Tsing Hua University, Taiwan, 2015 年 3 月

42. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Genomics Research Center, Academia Sinica, Taiwan, 2015 年 3 月

43. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Department of Chemistry, Tamkang University, Taiwan, 2015 年 3 月

44. 戸嶋一敦、糖質および抗生物質の合成と生体機能光制御分子の創製に関する研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、千葉、2015 年 3 月

45. ＊６ 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、トリフェニルホスフィンを新規反応促進剤として用いた効率的ヨードグリコシル化反応の開発、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

46. ＊２ 青柳学、大場朗生、木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、イオン液体を用いたバイオマス糖質キトサンからの効率的配糖体合成、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

47. 志村拓海、大久保聡太、上野晴菜、高橋大介、戸嶋一敦、ノロウイルス関連タンパク VP1 を光分解するアントラキノン - H 抗原糖鎖ハイブリッドの創製、日本化学会第 95 春季年

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

48. 奥山真衣、増田奏衣、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン―ハルミンハイブリッドによるアルツハイマー病関連タンパク DYRK1A の選択的光分解、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

49. 戸嶋一敦、標的生体高分子を選択的に光分解する化学的手法の開発と生物学的応用、国際高等研究所研究プロジェクト「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」2014 年度第 1 回研究プログラム、国際高等研究所（京都）、2014 年 12 月

50. K. Toshima, Total synthesis of vineomycin B_2: Application of glycosylation method using 2,3-unsaturated sugars to natural products synthesis, Vietnam Malaysia International Chemical Congress (VMICC2014), Daewoo Hotel Hanoi, Vietnam, 2014 年 11 月

51. ＊８ 中川彰、花村駿、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸－糖受容体エステルを触媒とした位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発と配糖体天然物合成への応用、Glyco TOKYO 2014、千葉大学園芸学部、2014 年 11 月

52. K. Toshima, Taeget-selective photodegradation of proteins and oligosaccharides, The 3rd International Symposium on Chemical Biology of Natural products : Target ID and Regulation of Bioactivity, Life Science Center, Life Hall 5F, Osaka, 2014 年 10 月

53. K. Toshima, Novel glycosylation method using 2,3-unsaturated sugars and its application to total synthesis of vineomycin B_2, The 10th Keio LCC - Yonsei CBMH Joint Symposium, Yagami campus, Keio University, 2014 年 10 月

54. 久住俊一、友野聡、奥澤俊介、金子英利香、佐々木要、高橋大介、戸嶋一敦、配糖体抗生物質ビネオマイシン B_2 の全合成と構造活性相関、第 56 回天然有機化合物討論会、高知県立県民文化ホール、2014 年 10 月

55. 池田裕政、金子英利香、奥澤俊介、高橋大介、戸嶋一敦、糖アクロシドのマイケルアクセプターとしての化学及び生物学的機能、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学、2014 年 8 月

56. 石丸未来、宇田寛次郎、高田暁、高橋大介、戸嶋一敦、抗生物質インセドニンの二糖鎖セグメントの合成と配糖化に関する研究、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学、2014 年 8 月

57. ＊８ 高橋大介、中川彰、花村駿、戸嶋一敦、ボロン酸－糖アクセプターエステルを触媒とする立体及び位置選択的グリコシル化反応の開発、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学、2014 年 8 月

58. D. Kuwahara, D. Takahashi, K. Toshima, A solid-phase chemical labeling method for isolation and modification of target proteins, 2nd National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry, Yagami campus, Keio University, 2014 年 7 月

59. ＊７ T. Kimura, M. Sekine, D. Takahashi, K. Toshima, Chiral Bronsted acid-mediated glycosylation with recognition of alchol chirality and its application to natural product synthesis, The Second Mini-Symposium Between Keio University and National Tsing Hua University on Cutting-Egde Chemistry for Junior Chemists, Chemistry Building, National Tsing Hua University,

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Taiwan, 2014 年 7 月

60. 桑原大知、高橋大介、戸嶋一敦、固相アフィニティラベル化法を用いた薬剤標的同定法の開発、日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会、大阪大学、2014 年 6 月

61. 長尾高志、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン―抗体ハイブリッドによるシアリルルイス A 糖鎖の選択的光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会、大阪大学、2014 年 6 月

62. 久住俊一、友野聡、奥澤俊介、佐々木要、高橋大介、戸嶋一敦、2,3－不飽和糖を用いた化学選択的グリコシル化反応の開発とビネオマイシン B_2 の全合成、第 105 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2014 年 6 月

63. 戸嶋一敦、アントラキノン－抗体ハイブリッドの創製とシアリルルイス A 糖鎖選択的光分解、新学術領域研究(研究領域提案型)天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～第 6 回シンポジウム、名古屋大学、2014 年 6 月

64. 荒深慎介、小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、フコイダン類縁体の系統的合成と生物活性、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2014 年 5 月

65. 蓮見貴大、金子新、高橋大介、戸嶋一敦、標的タンパクを選択的に単離・標識化する固相ラベル化法の開発、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

66. 村田誠治、増田奏衣、高橋大介、戸嶋一敦、インドールアルカロイド系天然物セロトニンおよびハルミンによるタンパクの光分解、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

67. 上野晴菜、岩田崇志、小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、神経伝達物質 L-DOPA を選択的に認識するボロン酸含有人工低分子レセプターの創製、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

68. 宮崎友紀恵、西部美幸希、高橋大介、戸嶋一敦、アントラセン-シクロデキストリンハイブリッドによる単糖の選択的光分解、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

69. ＊３　岩田亮介、宇田寛次郎、高橋大介、戸嶋一敦、有機光酸触媒を用いた光グリコシル化反応の開発、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

70. K. Toshima, Recent topics on synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules, The 2nd Mini-Symposium on Cutting-Edge Chemistry between Keio University and National Tsing Hua University, MXIC Building, Hsinchu, Taiwan, March 13-14, 2014 年 3 月

71. ＊７　K. Toshima, Chemical glycosylation with recognition of alcohol chirality, International Symposium on Organic Reaction - 11, Howard Civil Service International House, Taipei, Taiwan, 2013 年 11 月

72. K. Toshima, Target-selective photo-degradation of verotoxin-1 and reduction of its cytotoxicity to Vero cells using porphyrin-globotriose hybrids, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products : Target ID and Regulation of Bioactivity, Pacifico Yokohama, The Conference Center Renovation 5F, Yokohama, 2013 年 10 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

73. ＊７　K. Toshima, Chemical glycosylation with recognition of alcohol chirality and its application to natural product synthesis, The 9th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium, Yonsei University, Seoul, Korea, 2013 年 10 月

74. ＊７　木村智哉、関根麻衣子、高橋大介、戸嶋一敦、アルコールの不斉を識別するグリコシル化反応の開発と配糖体天然物合成への応用、Glyco TOKYO 2013 シンポジウム、成蹊大学 4 号館ホール、2013 年 10 月

75. K. Toshima, Photodegradation and inhibition of drug-resistant influenza virus neuraminidase using anthraquinone-sialic acid hybrids, The 15th Asian Chemical Congress, Resorts World Sentosa Singapore, Singapore, 2013 年 8 月

76. 小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、硫酸化オリゴフコシドの系統的合成と乳癌細胞 MCF-7 に対する効果、第 32 回日本糖質学会年会、大阪国際交流センター、2013 年 8 月

77. ＊３　岩田亮介、宇田寛次郎、高橋大介、戸嶋一敦、有機光酸触媒を用いた環境調和型光グリコシル化反応の開発、第 32 回日本糖質学会年会、大阪国際交流センター、2013 年 8 月

78. ＊７　戸嶋一敦、グリコシル化反応の新たな可能性と配糖型天然物の全合成、第 32 回日本糖質学会年会、大阪国際交流センター、2013 年 8 月

79. 上野晴菜、岩田崇志、高橋大介、戸嶋一敦、神経伝達物質 L-DOPA を選択的に認識する人工低分子レセプターの創製、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学 M&D タワー、2013 年 6 月

80. 蓮見貴大、高橋大介、戸嶋一敦、ピロロキノリンキノンによる DNA 光分解及び A431 細胞に対する効果、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学 M&D タワー、2013 年 6 月

81. ＊７　木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、アルコールの不斉を識別する新規グリコシル化反応の開発、第 103 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂、2013 年 6 月

82. 戸嶋一敦、アントラキノンーシアル酸ハイブリッドによる薬剤耐性型インフルエンザ・ノイラミニダーゼの光分解と酵素活性阻害、新学術領域研究(研究領域提案型)天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～第 4 回公開シンポジウム、つくば国際会議場、2013 年 5 月

83. 高橋大介、金子新、桑原大知、戸嶋一敦、標的タンパク選択的固相アフィニティラベル化法の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

84. 平林歩、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリン誘導体によるアミロイドβの光分解と神経様細胞 PC12 に対する効果、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

85. 中西麻由香、高橋大介、戸嶋一敦、無保護チオ糖の環境調和型光グリコシル化反応の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

86. 金子英利香、奥澤俊介、高橋大介、戸嶋一敦、生理活性人工糖鎖を指向したビネオマイシン B_2 糖鎖類縁体の合成、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

87. 奥澤俊介、金子英利香、友野聡、久住俊一、高橋大介、戸嶋一敦、ビネオマイシン B_2 の全合成、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

88. ＊７　木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、アルコールの不斉を識別する化学的グリコシル化反応の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

89. 大河内敦、谷本周穂、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリンーグロボトリオース(Gb3)ハイブリッドによる大腸菌 O‐157 ベロ毒素の選択的光分解、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

90. ＊１、３　戸嶋一敦、グリーンイノベーションを指向したバイオマス、イオン液体及び有機光触媒の利活用新技術の開発、第 1 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム、慶應義塾大学、2012 年 12 月

91. 戸嶋一敦、生体機能光制御分子の開発と光感受性分子標的薬としての応用、KEIO TECHNO-MALL 2012、東京国際フォーラム、2012 年 12 月

92. 中西麻由香、高橋大介、戸嶋一敦、無保護チオ糖の光グリコシル化反応、GlycoTOKYO2012 シンポジウム、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス、2012 年 11 月

93. K. Toshima, Y. Aoki, D. Takahashi, Photodegradation of drug-resistant influenza virus neuraminidase using designed anthraquinone-sialic acid hybrids, The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Rihga Royal Hotel KYOTO, Kyoto, 2012 年 11 月

94. K. Toshima, Light-activable and molecular-targeted (LAMTA) molecules for control of biomacromolecule functions, The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products : Target ID and Regulation of Bioactivity, Kyoto Century Hotel, Kyoto, 2012 年 10 月

95. K. Toshima, Target-selective photodegradation of glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation by designed anthraquinone-boronic acid hybrids, 8th Keio LCC – Yonsei CBMH Joint Symposium 2012, Sapporo, Hokkaido, 2012 年 10 月

96. K. Toshima, Photodegradation of glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation using designed anthraquinone-boronic acid hybrids, 17th Malaysian Chemical Congress (17MCC) 2012, Putra World Trade Centre, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012 年 10 月

97. D. Takahashi, T. Miura, K. Toshima, Photodegradation of target glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation by anthraquinone-boronic acid hybrids, 26 International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, 2012 年 7 月

98. S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by a fullerene-sugar hybrid, 26 International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, 2012 年 7 月

99. 戸嶋一敦、生体機能光制御分子の創製とケミカルバイオロジーへの展開、文部科学省科学

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

研究費補助金新学術領域研究(研究領域提案型) 天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～第 2 回公開シンポジウム、東京大学弥生講堂、2012 年 6 月

100. 金子新、高橋大介、戸嶋一敦、標的タンパクの固相アフィニティラベル化法の開発、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、2012 年 6 月

101. 平林歩、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリン誘導体によるアミロイドβの光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、2012 年 6 月

102. 西部美幸希、高橋大介、戸嶋一敦、アントラセンーケンプ酸ハイブリッドによる単糖の認識と光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、2012 年 6 月

西山 繁

103. ＊２８ K. Kawa, T. Saitoh, S. Nishiyama, Glycosylation of a novel sugar orthoester under electrochemical conditions, The 225th Meeting of the Electrochemical Society, Orlando, 2014 年 5 月

104. ＊２７ T. Kojima, K. Natsui, T. Yamamoto, Y. Einaga, S. Nishiyama, Cathodic reduction on a boron-doped diamond electrodes, International Symposium on Diamond Electrochemistry, Yokohama, 2014 年 3 月

105. 西山 繁、有機電気化学を活用する有機合成、第 3 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム–グリーンイノベーションとライフイノベーションの架け橋–、横浜、2013 年 12 月

106. ＊２８ K. Kawa, T. Saitoh, S. Nishiyama. Glycosylation of a sugar orthgoester under electrochemical conditions. The 4th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis (GJSE-4). Kyoto, 2013 年 12 月

107. 西山 繁、電気化学を活用する有機合成、第６６回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京、2013 年 11 月

108. S. Nishiyama, Natural products synthesis by using electroorganic chemistry, ISOR-11, Taipei, 2013 年 11 月

109. ＊２８ K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama, Development of electrochemical glycosylation using the glucopyranose 1,2-orthobenzoate, ISOR-11, Taipei, 2013 年 11 月

110. ＊２６ S. Yajima, T. Saito, Y. Einaga, S. Nishiyama, Anodic oxidation of sugar derivatives and asymmetric induction using sugars as chiral templates, ISOR-11, Taipei, 2013 年 11 月

111. ＊２８ K, Kawa, T. Saitoh, S. Nishiyama, Glycosylation of a novel sugar orthoester under electrochemical conditions, 9th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium, Seoul, 2013 年 10 月

112. K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama, Development of regioselective electrochemical glycosylation oriented natural products synthesis, PRiME 2012, Honolulu, 2012 年 10 月

113. ＊２５ T. Sumi, T. Saitoh, K. Natsui, T. Yamamoto, M. Atobe, Y. Einaga, S. Nishiyama, Application of methoxy radical generation on a boron-doped diamond electrode, PRiME 2012,

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Honolulu, 2012 年 10 月

114. D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi, S. Nishiyama, Synthesis of alkaloid skeletons using the hyper-valent iodobenzoene oxidant, PRiME 2012, Honolulu, 2012 年 10 月

115. ＊２９　Y. Kawabata, Y. Naito, T, Saitoh, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, Synthetic study of O-methyltalibrine using anodic oxidation, PRiME 2012, Honolulu, 2012 年 10 月

116. ＊２６　矢嶋彩希、河皓平、齋藤毅、栄長泰明、西山繁、糖誘導体の電解反応および不斉炭素構築に関する合成化学的研究、2013 年電気化学秋季大会、東京、2013 年 9 月

117. ＊２８　河皓平、斉藤毅、梶英輔、西山繁、ベンジルグリコシド誘導体を活用した電解グリコシル化反応の開発、第 55 回天然有機化合物討論会、京都、2013 年 9 月

118. 西山　繁、電気化学を活用する有機合成、理研シンポジウム：第 8 回有機合成化学のフロンティア　JST-ERATO シンポジウム：生細胞分子化学、和光、2013 年 7 月

119. ＊２８　河皓平、斉藤毅、梶英輔、西山繁、ベンジルグリコシド誘導体を活用した電解グリコシル化反応の開発、第 37 回有機電子移動化学討論会、岡山、2013 年 6 月

120. ＊２６　矢嶋彩希、河皓平、斉藤毅、西山繁、糖誘導体の電解反応および不斉炭素構築に関する合成化学的研究、第 37 回有機電子移動化学討論会、岡山、2013 年 6 月

121. 西山繁、有機・電気化学との出会い、第 9 回有機電子移動化学若手の会、岡山、2013 年 6 月

122. 外山智久、斉藤毅、西山繁、ホタル生体内反応を模倣した新規 Click 反応の開発、新規素材研究会第 12 回セミナー、横浜、2013 年 6 月

123. ＊３０　久保寛典、松井香織、斉藤毅、西山繁、顕著な着床阻害活性を有する海洋天然物 hemifistularin 3 の立体化学に関する合成的研究、新規素材研究会第 12 回セミナー、横浜、2013 年 6 月

124. 西山繁、有機電気化学を活用する天然有機化合物の合成、2013 年電気化学会第 80 回大会、仙台、2013 年 3 月

125. ＊２８　河皓平、斉藤毅、梶英輔、西山繁、ベンジルグリコシド誘導体を活用した電解グリコシル化反応の開発、2013 年電気化学会第 80 回大会、仙台、2013 年 3 月

126. ＊２６　矢嶋彩希、斉藤毅、河皓平、西山繁、糖誘導体の電解反応および不斉炭素構築に関する合成化学的研究、日本化学会第 93 春季年会、草津、2013 年 3 月

127. 井岡秀二、斉藤毅、岩野智、牧昌次郎、丹羽治樹、西山繁、ホタルルシフェリンの構造活性相関研究と新規ルシフェリンアナログの開発、日本化学会第 93 春季年会、草津、2013 年 3 月

128. S. Nishiyama, Electroorganic chemistry as a synthetic tool of biologically important molecules, The First Mini-Symposium Between Keio University and National Tsing Hua University, Hsinchu Taiwan, 2013 年 2 月

129. 西山繁、電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発、第 1 回慶應義塾大学

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム、慶應義塾大学、2012 年 12 月

130. ＊２６　矢嶋彩希、斉藤毅、西山繁、糖誘導体を活用した不斉炭素構築法に関する合成化学的研究 GlycoTOKYO2012 シンポジウム、東京、2012 年 11 月

131. ＊２８　河皓平、斉藤毅、西山繁、天然物合成を指向した新規電解グリコシル化反応の開発、GlycoTOKYO2012 シンポジウム、東京、2012 年 11 月

132. ＊２９　Y. Kawabata, Y. Naito, T, Saitoh, S. Nishiyama, Synthesis of O-methyltalibrine using electrochemical dimerization of the dihalogenated phenol derivative, 8th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium, Sapporo, 2012 年 10 月

133. 梶山大地、斉藤毅、井上桂輔、山口智史、石川裕一、西山繁、超原子価ヨウ素試薬を活用した含窒素化合物の合成研究、第 54 回天然有機化合物討論会、東京、2012 年 9 月

134. ＊２９　Y. Kawabata, Y. Naito, T, Saitoh, S. Nishiyama, Synthesis of O-methyltalibrine using electrochemical dimerization of the dihalogenated phenol derivative, 3rd German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany, 2012 年 8 月

135. ＊２８　K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama, Development of electrochemical glycosylation oriented natural products synthesis, 3rd German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany, 2012 年 8 月

136. D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi S. Nishiyama, Synthesis of alkaloid-skeletons using the hyper-valent iodobenzoene oxidant, 3rd German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany, 2012 年 8 月

137. ＊２５　T. Sumi, T. Saitoh, K. Natsui, T. Yamamoto, M. Atobe, Y. Einaga, S. Nishiyama, Anodic oxidation on a boron-doped diamond electrode, 3rd German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany, 2012 年 8 月

138. ＊２５　角武法、斉藤毅、夏井敬介、山本崇史、跡部真人、栄長泰明、西山繁、BDD 電極を用いたマイクロフロー型セルによる生物活性物質の合成研究、第 36 回有機電子移動化学討論会、府中、2012 年 6 月

139. ＊２５　角武法、斉藤毅、夏井敬介、山本崇史、跡部真人、栄長泰明、西山繁、BDD 電極を用いた陽極酸化反応による生物活性物質の合成研究、新規素材研究会第 11 回セミナー、横浜、2012 年 6 月

140. 梶山大地、斉藤毅、山口智史、西山繁、超原子価ヨウ素試薬を活用した含窒素化合物の合成研究、新規素材研究会第 11 回セミナー、横浜、2012 年 6 月

141. 矢嶋彩希、河皓平、斉藤毅、西山繁、糖誘導体を活用した不斉炭素構築に関する合成化学的研究、新規素材研究会第 11 回セミナー、横浜、2012 年 6 月

142. 井岡秀二、斉藤毅、岩野智、牧昌次郎、丹羽治樹、西山繁、ホタルルシフェリンの構造活性相関に関する化学的研究、新規素材研究会第 11 回セミナー、横浜、2012 年 6 月

143. 斉藤毅、角武法、西山繁、有機電気化学的手法を活用した生物活性化合物の合成、2012 年電気化学会第 79 回大会、浜松、2012 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

中田 雅也

144. ＊３６　小田村慈英、横尾亮佑、増村健資、大川裕樹、犀川陽子、中田雅也、ファスメリアナミン A の全合成と構造訂正日本化学会第 97 春季年会､慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

145. ＊３６　横尾亮介、増村健資、大川裕樹、宮澤史明、犀川陽子、中田雅也、ファスメリアナミン A の合成研究、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

146. 桐生翔一朗、松末慎太朗、高山朋子、前田千裕、自閑哲彦、竹田一貴、犀川陽子、中田雅也、ルーピリン類のピロール−γ−ブチロラクトン骨格の構築、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

147. ＊３５　谷田貝友洋、佐藤智麻、今野和真、犀川陽子、中田雅也、立体化学解明を指向したトーマイシン類の合成研究、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

148. T. Kim, S.Matsudaira, S.Hirota, S. Matsushita, T. Doi, Y. Saikawa, J. Ham, M. Nakata, Studies toward the total synthesis of pactamycin, PACIFICHEM 2015, Honolulu, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

149. 伊藤卓、濱野真理子、加藤優、久保亜紀子、末松誠、中田雅也、犀川陽子、鳥類の卵殻から胚へのカルシウム移動に関する化学的研究、第 57 回天然有機化合物討論会、横浜、2015 年 9 月

150. T. Kim, B. S.Hwang, M. Nakata, J. Ham, An improved approach for the synthesis of natural arylnaphthalene lactone lignans via Hauser–Kraus naphthol formation strategy, IUPAC-2015, Busan, Korea, 2015 年 8 月

151. T. Ito, S. Kato, A. Kubo, M. Suematsu, M. Nakata and Y. Saikawa, Chemical Studies on an Organic Molecule Responsible for Calcium Translocation in Ostrich Eggshell, 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Germany, 2015 年 6 月

152. N. Ito, S. Nakamura, S. Adachi, C. Nishimoto, A.Uchida, S. Masuko, H. Funatsu, K.Saito, Y. Saikawa and M. Nakata, Asymmetric Synthesis of Dioscorealide A, 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Germany, 2015 年 6 月

153. Y. Saikawa, D. Inoue, M. Akinou, M. Matsuura, Y. Akiyoshi, M. Nakata, Investigation of sneeze-inducing components from *Chrysaora pacifica*, 16th Tetrahedron Symposium, Berlin, Germany, 2015 年 6 月

154. 濱野真理子、伊藤卓、加藤優、犀川陽子、中田雅也、ニワトリ卵殻に含まれるリン化合物の探索、新規素材探索研究会、新横浜フジビューホテル、2015 年 6 月

155. 猪俣大貴、朝倉愛里、家形直和、小野塚正雄、関口夏葉、伊藤阿良可、河合隆一郎、犀川陽子、中田雅也、Diels-Alder 反応を鍵反応としたトリオキサカルシン類の 3 環性母核の構築、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

156. 生形優典、伊藤卓、秋吉佑磨、井上大樹、中田雅也、犀川陽子、くしゃみ反射を司る受容体探索のためのグラヤノトキシンプローブの合成、日本化学会第 95 春季年会、日本大学

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

船橋キャンパス、2015 年 3 月

157. 犀川陽子、秋吉佑磨、井上大樹、秋濃真紀子、中田雅也、アカクラゲ乾燥粉のくしゃみ誘発原因の探究、第 61 回トキシンシンポ、徳島、2014 年 9 月

158. 松平壮、廣田真司、松下昇平、金泰亭、田中大介、犀川陽子、中田雅也、パクタマイシンの 8 置換シクロペンタンコアの合成、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2014 年 5 月

159. 斉藤広平、中村慈宏、金田桂、犀川陽子、中田雅也、キノン誘導体に対する不斉ジヒドロキシ化反応、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

160. 中村慈宏、安達智史、西本千晃、内田明子、増子小夜香、船津啓文、犀川陽子、中田雅也ディオスコレアライド A の全合成、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

161. 鏡淵渉、大森貴幸、犀川陽子、中田雅也、アルキルチオホスホン酸エステルを用いた(*E*)-三置換オレフィンの立体選択的構築、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

162. 安達智史、佐藤友治、阿部雅義、佐藤亮太、犀川陽子、中田雅也、アコニチンの合成研究、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

163. 秋吉佑磨、井上大樹、秋濃真紀子、犀川陽子、中田雅也、アカクラゲ触手に含まれるくしゃみ誘発物質の探索、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

164. 生形優典、伊藤卓、秋吉佑磨、井上大樹、犀川陽子、中田雅也、グラヤノトキシン類の構造とくしゃみ誘発活性の相関に関する研究、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

165. 伊藤卓、濱野真理子、加藤優、犀川陽子、中田雅也、鳥類の卵殻におけるリン酸エステル類に関する研究、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

166. ＊３３　S. Yoko, K. Tanaka, H. Matsuyama, K. Ishibashi, T. Ozawa, T. Sato, and M. Nakata, Second-Generation Synthesis of Kendomycin and Its Analogs for Their Bilogical Evaluation, 14th Tetrahedron Sympusium, Vienna, Austria, 2013 年 6 月

167. ＊３１　S. Adachi, K. Watanabe, Y. Iwata, S. Kameda, Y. Miyaoka, M. Onozuka, R. Mitsui, Y. Saikawa, and M. Nakata, Total Syntheses of Lactonamycin and Lactonamycin Z with Late-Stage A-ring Formation and Glycosilation, 14th Tetrahedron Sympusium, Vienna, Austria, 2013 年 6 月

168. 伊藤卓、生形優典、秋吉佑磨、井上大樹、犀川陽子、中田雅也、グラヤノトキシン類の構造とくしゃみ誘発活性の相関に関する研究、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学、2013 年 6 月

169. M. Nakata, Learning from Isolation and Synthesis of Natural Products, International Symposium on Natural Products Research, The Tenth Anniversary of Korea Institute of Science & Technology Gangneung Institute, Gangneung, Korea, 2013 年 9 月

170. 伊藤卓、加藤優、犀川陽子、中田雅也、鳥類の卵殻から胚へのカルシウム移動に関する化

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

学的研究、日本化学会第 93 春季年会、滋賀県草津市、2013 年 3 月

171. ＊３１　安達智史、三井亮、犀川陽子、中田雅也、ラクトナマイシン Z の全合成と絶対立体配置の決定、日本化学会第 93 春季年会、滋賀県草津市、2013 年 3 月

172. ＊３２　小山貴之、松田豊、犀川陽子、中田雅也、海洋天然物ポリマキセノライドのアフリカン–ジヒドロフラン縮環系の構築、日本化学会第 93 春季年会、滋賀県草津市、2013 年 3 月

173. ＊３４　大場清美、中田雅也、古賀雄一、野村純宏、TIPPLi を用いたバルビエ型カップリング反応による *C*-アリールグリコシド合成法の開発及び Paecilomycin B 全合成への応用、第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、東京、2012 年 11 月

174. ＊３４　K. Ohba and M. Nakata, *C*-Aryl Glycoside Synthesis by Barbier Coupling Using TIPPLi and Its Application to Total Synthesis of Paecilomycin B,The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Rihga Royal Hotel Kyoto, 2012 年 11 月

175. ＊３１　安達智史、渡辺香菜、小野塚正雄、宮岡良仁、岩田佑介、亀田俊輔、吉田優子、西川知之、井出光昭、犀川陽子、中田雅也、ラクトナマイシンの全合成、第 54 回天然有機化合物討論会、東京、2012 年 9 月

176. 橋本貴美子、松浦正憲、犀川陽子、中田雅也、横紋筋融解を起こす毒きのこニセクロハツの毒成分について、第 59 回トキシンシンポジウム、北海道帯広市、2012 年 8 月

千田 憲孝

177. 小林昂弘、南川 亮、山本梓央、佐藤隆章、千田憲孝、(±)–ファシクラリンの全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

178. 山本梓央、小林昂弘、南川亮、佐藤隆章、千田憲孝、ファシクラリンの不斉全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

179. 寄立麻琴、横山貴、高橋芳人、田島隼人、荻原知里、佐藤隆章、千田憲孝、サキソラムアミドの全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

180. 松坂洸季、小林将一朗、松本孟、佐藤隆章、千田憲孝、アミド基に対する求核付加反応を用いたニトロン合成法の開発、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

181. ＊３９　石井孝樹、石橋瑞基、関結菜、佐藤隆章、千田憲孝、(-)-ゼフィランチンの全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

182. ＊４０　小辰将之、中山泰彰、前田悠一郎、佐藤隆章、千田憲孝、(-)-Stenine の全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

183. ＊４２　須貝智也、奥山優也、久田祥子、申在賢、臼井駿馬、佐藤隆章、千田憲孝、Overman 転位を用いた(-)-Kaitocephalin の合成研究、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

184. 渡部愛海、深谷圭介、山本拓央、佐藤隆章、千田憲孝、タキソールの改良合成研究、日本

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

185. 番匠祥奈、目黒達彦、中筋瑛子、佐藤隆章、千田憲孝、N-メトキシアミドを用いた求電子的アミド化反応の開発、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

186. 高橋芳人、寄立麻琴、中島実奈美、佐藤隆章、千田憲孝、イリジウム触媒を用いた三級アミド基選択的な還元的求核付加反応の開発、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

187. T. Suto, Y. Yanagita, Y. Nagashima, S. Takikawa, N. Matsuo, Y. Kurosu, T. Sato, N. Chida, A Unified Total Synthesis of Madangamine Alkaloids: Stereodivergent Approach to Skipped Dienes, 日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

188. 寄立麻琴、高橋芳人、田島隼人、横山貴、佐藤隆章、千田憲孝、ステモアミド系アルカロイドの統一的全合成、第 110 回有機合成シンポジウム，早稲田大学早稲田キャンパス国際会議場，2016 年 11 月

189. 長島義之、須藤貴弘、柳田悠太、佐藤隆章、千田憲孝、アレンへの立体選択的なヒドロホウ素化反応を経由するスキップジエン構築法、第 60 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、東京農業大学オホーツクキャンパス、2016 年 10 月

190. 高橋芳人、中島実奈美、寄立麻琴、小林昂弘、佐藤隆章、千田憲孝、イリジウム触媒を用いたアミド選択的な還元的求核付加反応の開発、第 46 回複素環化学討論会、金沢市金沢歌劇座、2016 年 9 月

191. 佐藤隆章、須藤貴弘、柳田悠太、長島義之、松尾直哉、黒須靖弘、瀧川晋作、千田憲孝, マダンガミン類の全合成：立体選択的スキップジエン構築法の開発と応用、第 58 回天然有機化合物討論会、東北大学萩ホール、2016 年 9 月

192. ＊３７、４０ 千田憲孝、生物活性天然物の合成研究−キラルプール法によるアプローチ−、京都大学大学院薬学研究科特別講演会、京都大学薬学部、2016 年 7 月

193. ＊４０ 千田憲孝、生物活性天然物の合成研究−キラルプール法によるアプローチ−、有機合成セミナー、静岡県立大学薬学部、2016 年 6 月

194. 佐藤隆章、片原聖矢、藤田果奈美、小林将一朗、松本孟、千田憲孝、*N*-シロキシアミドおよび *N*-ヒドロキシアミドを用いた還元的ニトロン合成法の開発、第 109 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2016 年 6 月

195. 須貝智也、臼井駿馬、奥山優也、久田祥子、佐藤隆章、千田憲孝、(−)−カイトセファリンの合成研究、第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大学小金井キャンパス、2016 年 5 月

196. 千田憲孝、タキソールの合成研究、第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大学小金井キャンパス、2016 年 5 月

197. 千田憲孝、タキソールの合成研究、有機化学研究会第 76 回講演会（白鷺セミナー）、大阪府立大学、2016 年 4 月

198. 寄立麻琴、高橋芳人、田島隼人、横山貴、佐藤隆章、千田憲孝、ステモナアルカロイド類

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

の統一的合成ルートの開発、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス, 2016 年 3 月

199. 高橋芳人、寄立麻琴、中島実奈美、佐藤隆章、千田憲孝、イリジウム触媒を用いたアミド基選択的な還元的求核付加反応、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

200. 片原聖矢、小林将一朗、藤田果奈美、佐藤隆章、千田憲孝、Ir 触媒を用いた *N*-ヒドロキシアミドの還元的ニトロン合成法の開発、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

201. ＊４０、４１　Y. Nakayama, Y. Maeda, M. Kotatsu, R. Sekiya, M. Ichiki, T. Sato, N. Chida, The Sequential Overman/Claisen Rearrangement: Development and and Application to Total Synthesis of (+)-Neostenine, 日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

202. 須藤貴弘、柳田悠太、松尾直哉、黒須靖弘、長島義之、佐藤隆章、千田憲孝、マダンガミン類の網羅的合成経路の開発、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

203. 長島義之、須藤貴弘、柳田悠太、佐藤隆章、千田憲孝、アレンへの位置・立体選択的なヒドロホウ素化反応を経由するスキップジエン構築法、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

204. ＊４２　須貝智也、臼井駿馬、久田祥子、奥山優也、佐藤隆章、千田憲孝、(-)-Kaitocephalin の合成研究、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

205. 深谷圭介、山口友、渡辺愛海、山本拓央、須貝智也、佐藤隆章、千田憲孝、タキソールの改良合成研究、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

206. ＊３７、３８、３９、４０、５１　N. Chida, Sequential Sigmatropic Rearrangement: Development and Its Application to the Synthesis of Natural Product, The Third Keio-Tsing Hua Bilateral Mini-Symposium, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, 2016 年 3 月

207. N. Chida, Synthesis of Biologically Active Natural Products Based on the Chiral Pool Approach, Department Seminar, National Taiwan Normal University, Taipei, Taiwan, 2016 年 3 月

208. ＊３７、３８、３９、４０、４１、４２　千田憲孝、生物活性天然物の合成研究～キラルプール法によるアプローチ～、岡山理科大学大学院講演会、岡山理科大学、2016 年 1 月

209. 柳田悠太、須藤貴弘、松尾直哉、黒須靖弘、長島義之、佐藤隆章、千田憲孝、マダンガミン類の合成研究、第 45 回複素環化学討論会、早稲田大学国際会議場、2015 年 11 月

210. ＊３７、３８、３９、４０、４１、４２　千田憲孝、バイオマス利用キラルプール法による生物活性天然物の合成、平成 27 年度後期（秋季）有機合成化学講習会（有機合成化学が拓く未来−新反応から新技術まで−）、日本薬学会長井記念ホール、2015 年 11 月

211. Y. Yanagita, T. Suto, N. Matsuo, Y. Kurosu, Y. Nagashima, T. Sato, N. Chida, Synthetic Study of Madangamines, The 13th International Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), Rihga Royal Hotel Kyoto, 2015 年 11 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

212. K. Fukaya, T. Sugai, H. Yamazaki, K. Kodama, T. Sato, N. Chida, Synthesis of Taxol, The 13th International Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), Rihga Royal Hotel Kyoto, 2015 年 11 月

213. ＊４０ 中山泰彰、前田悠一郎、小辰将之、関谷瑠璃子、市來政人、佐藤隆章、千田憲孝，連続的 Overman/Claisen 転位の開発と(+)-Neostenine の全合成，第 57 回天然有機化合物討論会、神奈川県民ホール，2015 年 9 月

214. 横山貴、深見祐太朗、佐藤隆章、千田憲孝，三成分反応を用いた lasubine II の全合成，第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、近畿大学東大阪キャンパス、2015 年 9 月

215. ＊３７、３８、３９、４１ 千田憲孝，糖質利用キラルプール法による天然物の合成研究，平成 27 年度第 34 回日本糖質学会、東京大学本郷キャンパス、2015 年 7 月

216. ＊４２ 佐藤隆章、津崎俊、臼井駿馬、大石宙輝、安嶋大智、福安崇宏、大石毅、千田憲孝，スフィンゴファンジン F の全合成：不飽和エステルを用いた Overman 転位の開発と応用，第 107 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、2015 年 6 月

217. K. Fukaya, T. Sugai, H. Yamazaki, K. Kodama, Y. Yamaguchi, T. Sato, N. Chida, Synthesis of Taxol, 日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

218. 深見祐太朗、目黒達彦、和田崇正、佐藤隆章、千田憲孝、多段階合成を指向した N-メトキシアミンによる求電子的アミノ化反応の開発、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

219. 中島実奈美、小田友紀子、和田崇正、南川亮、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝、三級アミド、二級アミド、*N*-メトキシアミド基に対する官能基選択的な求核付加反応の開発、日本化学会第 95 春季年会，日本大学理工学部船橋キャンパス，2015 年 3 月

220. 藤田果奈美、片原聖矢、小林将一朗、佐藤隆章、千田憲孝，N-シロキシアミドへの求核付加反応を用いたニトロン合成法の開発、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

221. ＊４２ 臼井駿馬、須貝智也、佐藤隆章、千田憲孝、(-)-Kaitocephalin の合成研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

222. ＊４２ 安嶋大智、津崎俊、大石宙輝、佐藤隆章、千田憲孝、オルトアミド型 Overman 転位と S_N2'反応を用いた 1,2-アミノアルコール合成法の開発、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

223. 南川亮、佐藤隆章、千田憲孝、レパジホルミン A の合成研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

224. 関結菜、石橋瑞基、佐藤隆章、千田憲孝、リコリン類の合成研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

225. 寄立真琴、高橋芳人、佐藤隆章、千田憲孝、(-)-stemonine の合成研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

226. 須藤貴弘、柳田悠太、松尾直哉、黒須靖弘、佐藤隆章、千田憲孝、マダンガミン類共通骨

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

格の合成研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

227. 黒須靖弘、須藤貴弘、柳田悠太、佐藤隆章、千田憲孝、マダンガミン A 環部の不斉合成、日本化学会第 95 春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス、2015 年 3 月

228. 柳田悠太、松尾直哉、黒須靖弘、須藤貴弘、佐藤隆章、千田憲孝、マダンガミン類の合成研究，第 106 回有機合成シンポジウム、早稲田大国際会議場、2014 年 11 月

229. 深谷圭介、須貝智也、山崎裕久、小玉啓祐、山口友、佐藤隆章、千田憲孝、タキソールの合成、第 56 回天然有機化合物討論会、高知県立県民文化ホール、2014 年 10 月

230. ＊１９　山口友、深谷圭介、須貝智也、須貝威、佐藤隆章、千田憲孝、タキソールの合成研究、第 58 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、和歌山大学、2014 年 9 月

231. ＊４１　中山泰彰、前田悠一郎、関谷瑠璃子、佐藤隆章、千田憲孝、連続的 Overman/Claisen 転位の開発と(–)-Stemoamide の全合成、第 44 回複素環化学討論会、札幌市民ホール、2014 年 9 月

232. ＊３７、３８、３９、４０　千田憲孝、キラルプール法による生物活性天然物の合成研究、平成 26 年度若手研究者のためのセミナー、岐阜薬科大学、2014 年 8 月

233. 寄立麻琴、目黒達彦、松尾直哉、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝、多置換 *N*-メトキシアミンの二段階合成法の開発、第 105 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2014 年 6 月

234. 横山貴、深見祐太朗、黒崎友介、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝、N-メトキシアミノ基を用いた三成分反応の開発と lasbine II の全合成、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2014 年 5 月

235. 柳田悠太、松尾直哉、黒須靖弘、須藤貴弘、佐藤隆章、千田憲孝、マダンガミン類 ABC 環の合成、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

236. ＊４２　津崎俊、大石宙輝、臼井駿馬、福安崇宏、佐藤隆章、千田憲孝、Sphingofungin F の全合成、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

237. ＊４２　中山泰彰、関谷瑠璃子、市來政人、佐藤隆章、千田憲孝、(+)-Neostenine の合成研究、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

238. 白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、佐藤隆章、千田憲孝、ゲフィロトキシンの改良全合成、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

239. 寄立麻琴、目黒達彦、松尾直哉、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝、多置換 N–メトキシアミンの二段階合成法、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

240. 和田崇正、深見祐太朗、佐藤隆章、千田憲孝、銅触媒を用いた N-アルコキシアミンの求電子的アミノ化反応、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

241. ＊３７、３８、３９　千田憲孝、生物活性天然物の合成研究：キラルプール法によるアプ

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

ローチ、京都大学化学研究所講演会、京都大学化学研究所、2014 年 2 月

242. 千田憲孝、生物活性天然物の合成研究–キラルプール法によるアプローチ、持田製薬株式会社総合研究所講演会、持田製薬株式会社総合研究所、2013 年 11 月

243. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、千田憲孝、ゲフィロトキシンの全合成～官能基選択的なアミド基への求核付加反応の開発と応用～、第 43 回複素環化学討論会、長良川国際会議場、2013 年 10 月

244. ＊３７ 千田憲孝、生物活性天然物の全合成研究、2013 年度教室セミナー（第 12 回天然物セミナー）、横浜市立大学、2013 年 10 月

245. ＊４０ 関谷瑠璃子、中山泰彰、大石宙輝、濱直人、山崎美貴、佐藤隆章、千田憲孝、光学活性なアリルビシナルジオールに対する連続的 Overman 転位の開発、第 57 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、埼玉大学、2013 年 10 月

246. ＊４１ Y. Nakayama, R. Sekiya, Y. Seki, Y. Maeda, T. Sato, N. Chida, Total Synthesis of (–)-Stemoamide; Utilization of Sequential Overman/Claisen Rearrangement, 13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds (ICCA-13), Fuji View Hotel, Yamanashi, Japan, 2013 年 9 月

247. N. Chida, Synthetic Study of Taxol, 13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds (ICCA-13), Fuji View Hotel, Yamanashi, Japan, 2013 年 9 月

248. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、佐藤隆章、千田憲孝, ゲフィロトキシンの全合成 : N-メトキシアミド基に対する官能基選択的な求核付加反応の開発と応用、第 55 回天然有機化合物討論会、同志社大学寒梅館、2013 年 9 月

249. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、千田憲孝、ゲフィロトキシンの全合成 : 官能基選択的なアミド基への求核付加反応の開発と応用、第 103 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、2013 年 6 月

250. 柳田悠太、松尾直哉、黒須靖弘、佐藤隆章、千田憲孝、マダンガミン類の合成研究、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

251. 白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、佐藤隆章、千田憲孝、Gephyrotoxin の全合成 : N-メトキシアミドの対する官能基選択的な求核付加反応の開発と応用、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

252. ＊４１ 中山泰彰、関谷瑠璃子、関結菜、佐藤隆章、千田憲孝、連続的 Overman/Claisen 転位を鍵とした (–)-Stemoamide の全合成、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

253. 深見祐太朗、黒﨑友介、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝、N-メトキシアミンを用いた三成分反応の開発と応用、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

254. K. Shirokane, T. Wada, N. Takayama, R. Minamikawa, M. Yoritate, T. Sato, N. Chida, Synthetic Study of Gephyrotoxin, The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Rihga Royal Hotel Kyoto, 2012 年 11 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

255. T. Sato, K. Shirokane, Y. Yanagita, Y. Oda, T. Wada, R. Minamikawa, N. Chida, Direct Functionalization of Inert Amide Carbonyls, The 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-Special), 工学院大学八王子キャンパス、2012 年 10 月

256. 野崎康義、小玉啓祐、山崎裕久、石本岳、田中雄太、佐藤隆章、千田憲孝、タキソールの合成研究、第 56 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、鹿児島大学、2012 年 10 月

257. ＊３７、３８ 千田憲孝、シグマトロピー転位を活用した生物活性アルカロイドの合成研究，岡山大学大学院セミナー、岡山大学、2012 年 9 月

258. ＊３７、３８ 千田憲孝、シグマトロピー転位を活用した生物活性アルカロイドの合成研究，第 24 回関学有機化学セミナー、関西学院大学神戸三田キャンパス、2012 年 9 月

259. ＊３７、３８ 千田憲孝、シグマトロピー転位を活用した生物活性アルカロイドの合成研究、お茶の水大学理学部化学科講演会、お茶の水大学、2012 年 7 月

260. 佐藤隆章、小田友紀子、柳田悠太、中村斐有、白兼研史、千田憲孝、不活性アミド基に対する連続的な求核付加反応、第 101 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、2012 年 6 月

山田 徹

261. T. Yamada, Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide, ISOR (International Symposium on Organic Reactions) 12、京都テルサ、京都、2016年4月

262. T. Yamada, Silver Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation Reactions, 27th International Conference on Organometallic Chemistry 2016 (ICOMC2016), Melbourne, Australia, 2016年7月

263. Y. Sadamitsu, K. Sekine, K. Komatsuki, T. Yamada, Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation into Allylsilanes, C&FC (Catalysis and Fine Chemicals) 2016, Taipei, Taiwan (ROC), 2016 年 11 月

264. T. Sawada, S. Tashima, K. Saito, T. Yamada, Microwave Enhancement on Catalytic Enantioselctive Conia-Ene Reaction and Ring-Closing Metathesis of Macrocyclic Bisazole, C&FC (Catalysis and Fine Chemicals) 2016, Taipei, Taiwan (ROC), 2016 年 11 月

265. T. Yamada, Microwave Effect on Enantioselective Catalysis, Tohru Yamada, C&FC (Catalysis and Fine Chemicals) 2016, Taipei, Taiwan (ROC), 2016 年 11 月

266. 山田徹、炭素炭素結合の形成を伴う銀触媒による二酸化炭素捕捉合成反応、2015 年度第 5 回グリーンサステイナブルケミストリーセミナー、鳥取大学、2016 年 1 月

267. 山田徹、田島繁希、有機合成反応におけるマイクロ波特異効果の検証、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

268. 関根康平、定光勇太、山田徹、銀触媒によるアルキンの活性化を利用する二酸化炭素利用法の開発、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

269. 山田徹、超熱的効果：マイクロ波合成有機化学の新しいパラダイム』電磁波励起反応場第 188 委員会 平成 28 年度第 1 回全体委員会 講演会「ものづくりにおけるマイクロ波エネ

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

ルギー利用」東京工業大学　蔵前会館、2016 年 6 月

270. T. Yamada, Nonthermal Effect of Microwave Assisted Catalytic Enantioselective Reaction, Frontiers of Chirality in Organic Chemistry (#286), 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

271. T. Yamada, Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide, Homogeneous Gold Catalysis: Methods, Theories and Applications (#192), 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

272. T. Yamada, Microwave Effect on Enantioselective Catalysis, Advances in Microwave Green Chemistry (#360), 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, USA, 2015 年 12 月

273. 坪龍志、山田徹、光学活性 1-クロロビニルコバルト(III)錯体を用いる触媒的不斉 Michael 付加反応、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

274. 林知佳、山田徹、二酸化炭素雰囲気下コバルト(II)触媒によるα,β-不飽和化合物の還元的カルボキシル化反応、日本化学会第95春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015年3月

275. 小林遼、関根康平、山田徹、銀触媒によるアルキン活性化を利用する二酸化炭素およびヨード基の連続的導入反応、日本化学会第95春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015年3月

276. 馬渡貴則、関根康平、山田徹、銀触媒によるアルキンのπルイス酸活性化を利用するオキサゾリジノン誘導体の合成、日本化学会第95春季年会、日本大学船橋キャンパス，2015年3月

277. 関根康平、定光勇太、山田徹、銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とするアリルシラン誘導体に対する二酸化炭素固定化反応、日本化学会第95春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015年3月

278. ＊２７　田島繁希、山田徹、有機合成反応におけるマイクロ波照射の特異効果の検証，第70回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム、長岡工業高等専門学校、2015年11月

279. ＊２５　石田智信、菊地哲、山田徹、銀塩の触媒的アルキン活性化および分子内転位によるアルキニルアミン誘導体への二酸化炭素固定化反応（１）、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

280. ＊２６　石田智信、小林遼、菊地哲、山田徹、銀塩の触媒的アルキン活性化および分子内転位によるアルキニルアミン誘導体への二酸化炭素固定化反応（２）、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

281. 関根康平、石田智信、高柳綾乃、菊地哲、山田徹、銀触媒によるアルキンの活性化を利用するケトン化合物に対する炭素−炭素結合形成を伴う二酸化炭素固定化反応、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

282. 林知佳、林卓夫、菊地哲、山田徹、二酸化炭素を用いる α,β−不飽和ニトリルのコバルト(II)触媒還元的カルボキシル化反応、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

283. ＊２８　主代和也、菊地哲、山田徹、触媒的不斉クライゼン転位反応におけるマイクロ波効果の検証、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

284. 坪龍志、菊地哲、山田徹、光学活性コバルト(III)錯体を用いる触媒的不斉 1,4−付加反応、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

285. T. Yamada, Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide, Recent Trends in Heterocyclic Compounds, 2013 15th Asian Chemical Congress in Singapore, Singapore, 2013 年 8 月

286. T. Yamada, Non-thermal Microwave Effect on Catalytic Enantioselective Reactions, 11th International Symposium on Organic Reactions (ISOR11), Howard International House, Taipei, R.O.C., 2013 年 11 月

287. 山田徹、不斉合成反応におけるマイクロ波効果の実験的検証、第12回四国マイクロ波プロセス研究会、徳島、2013年10月

288. T. Yamada, Design of Cobalt Complex Catalysts for Enantioselective Borohydride Reduction, 40th International Conference on Coordination Chemistry , Valencia, Spain, 2012 年 9 月

289. T. Yamada, Design and Structure Determination of Cobalt Complex Catalysis for Enantioselective Borohydride Reduction of Aliphatic Ketones, Frontiers of Organometallic Chemistry, Post-Conference Symposium, Saint-Petersburg, Russia, 2012 年 9 月

290. T. Yamada, Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation Reaction on Alkyne Derivatives, Asian Core Program, National Tsing Hua University, R.O.C.(Taiwan), 2012 年 11 月

291. S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, Silver Catalyzed Chemical Fixation of Carbon Dioxide, The 11th International Synposium on Advanced Technology (ISAT-Special), Kogakuin University, Hachioji, Tokyo, 2012 年 10 月

朝倉 浩一

292. ＊４３　井村茉貴、伴野太祐、朝倉浩一、Soai 系の不斉増幅における確率的挙動とそれに対する沈殿物生成の影響、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

293. 伴野太祐、金子翔、朝倉浩一、界面活性剤水溶液中を自己駆動する油滴の走光性、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

294. ＊４６　宇野純平、伴野太祐、朝倉浩一、回転霧化塗装のモデルとしての回転基板から放出される液滴の飛行方向、第 32 回塗料・塗装研究発表会、東京大学生産技術研究所駒場リサーチキャンパス、2017 年 3 月

295. 廣野綾菜、豊田太郎、朝倉浩一、伴野太祐、カチオン性界面活性剤水溶液中を自己駆動する油滴の運動モード、第 26 回「非線形反応と協同現象」研究会、明治大学中野キャンパス、2016 年 12 月

296. 藤野憲、豊田太郎、朝倉浩一、伴野太祐、ヘテロな疎水鎖を有する二鎖型両親媒性化合物が形成するジャイアントベシクルの形態、第 26 回「非線形反応と協同現象」研究会、明治大学中野キャンパス、2016 年 12 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

297. ＊４５　白岩由梨、若林美咲、湯浅洋彦、林田啓佑、伴野太祐、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、中尾敦司、高野憲一、黒田章裕、朝倉浩一、サンスクリーン塗工の際のヴィスコスフィンガリングによるパターン形成が紫外線防御能およびその評価に与える影響、IFSCC2016 オーランド大会／国内報告会、きゅりあん（品川区立総合区民会館)、2016 年 11 月

298. ＊４５　川瀬咲穂、伴野太祐、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、中尾敦司、高野憲一、黒田章裕、朝倉浩一、エマルション型サンスクリーン塗工層の温度変化によるその構造および紫外線防御能に対する影響、IFSCC2016 オーランド大会／国内報告会、きゅりあん（品川区立総合区民会館)、2016 年 11 月

299. ＊４５　K. Asakura, M. Wakabayashi, H. Yuasa, Y. Shiraiwa, K. Hayashida, T. Banno, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Nakao, K. Takano, A. Kuroda, Pattern formation by viscous fingering during sunscreen application and its influence on the UV protection efficacies and their evaluations, 29th IFSCC Congress, Dolphin Hotel, Orlando, USA, 2016 年 11 月

300. ＊４５　S. Kawase, T. Banno, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Nakao, K. Takano, A. Kuroda, K. Asakura, Effects of temperature change of applied layers of emulsion type sunscreens on their structure and UV protection abilities, 29th IFSCC Congress, Dolphin Hotel, Orlando, USA, 2016 年 11 月

301. 為行舞斗、朝倉浩一、伴野太祐、メタクリロイル基を有する両親媒性分子からなるジャイアントベシクルの温度変化による変形、第 67 回コロイドおよび界面化学討論会、北海道教育大学旭川校キャンパス、2016 年 9 月

302. 湯浅洋彦、朝倉浩一、伴野太祐、水中での 1, 2, 3-トリアゾール基を有する界面活性化合物のその場生成と錯体形成によるゲル化、第 67 回コロイドおよび界面化学討論会、北海道教育大学旭川校キャンパス、2016 年 9 月

303. ＊４５　池平昌史、伴野太祐、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、正木仁、黒田章裕、朝倉浩一、エマルション型サンスクリーン剤の塗工層構造の紫外線遮蔽能に対する影響、　日本油化学会第 55 回年会、奈良女子大学、2016 年 9 月

304. ＊４５　平田愛奈、伴野太祐、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、正木仁、黒田章裕、朝倉浩一、UV 吸収剤の結晶化挙動およびその紫外線遮蔽能に及ぼす影響、日本油化学会第 55 回年会、奈良女子大学、2016 年 9 月

305. 粕尾優衣、朝倉浩一、伴野太祐、O/W エマルション中での Huisgen 環化反応により自己駆動を開始する油滴、日本油化学会第 55 回年会、奈良女子大学、2016 年 9 月

306. ＊４４　K. Sugita, T. Banno, K. Asakura, Behavior of ruthenium-ion catalyzed Belousov-Zhabotinsky reaction system containing N-isopropylacrylamide, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Stoweflake Conference Center, Stowe, USA, 2016 年 7 月

307. ＊４５　K. Hayashida, H. Yuasa, T. Banno, D. Maezawa, T. Mukawa, N. Sato, H. Masaki, A. Kuroda, K. Asakura, Mechanism of the stripe pattern formation on the viscous liquid layer during its application onto the solid substrate, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Stoweflake Conference Center, Stowe, USA, 2016 年 7 月

308. T. Banno, S. Kaneko, K. Asakura, Locomotion mode of micrometer-sized oil droplets in

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

photo-responsive surfactant solution, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Stoweflake Conference Center, Stowe, USA, 2016 年 7 月

309. 小河重三郎、朝倉浩一、小山内州一、種々の水溶液の凍結融解過程の時間―温度プロファイルに与える初期濃度の影響、第 61 回低温生物工学会大会、東京電機大学埼玉鳩山キャンパス、2016 年 6 月

310. ＊４３　稲勇樹、岡野久仁彦、朝倉浩一、グリセロリン脂質誘導体の多形結晶化に対するキラリティーの影響、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

311. 金子翔、朝倉浩一、伴野太祐、界面活性剤水溶液中における油滴の光照射による運動モード変化、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

312. ＊４３　K. Asakura, S. Imamura, H. Mashimo, T. Banno, K. Takao, Mechanism of the generation of stochastic nature of the Soai system, Pacifichem 2015, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

313. ＊４４　Y. Furue, T. Banno, K. Asakura, Behaviors of the Belousov-Zhabotinsky reaction system in the presence of acrylic monomers, Pacifichem 2015, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

314. ＊４４　Y. Miyazaki, T. Banno, K. Asakura, Lifetime of a Turing pattern generated by the CIMA reaction in an open gel reactor composed of alkyl ammonium cationic side chains, Pacifichem 2015, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

315. T. Banno, K. Asakura, T. Toyota, Division of self-propelled oil droplet induced by amphiphilic precursor, Pacifichem 2015, Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

316. ＊４４　杉田健人、伴野 太祐、朝倉 浩一、NIPAM が存在する Ru イオン触媒 BZ 化学系におけるゲルの生成とその制御、第 25 回「非線形反応と協同現象」研究会、旭川医科大学、 2015 年 10 月

317. ＊４３　稲勇樹、伴野太祐、朝倉浩一、グリセロリン脂質誘導体の結晶化挙動に対するキラリティーの影響、日本油化学会第 54 回年会、名城大学天白キャンパス、2015 年 9 月

318. ＊４５　川瀬咲穂、関根しおり、伴野太祐、遠藤真遊、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、中尾敦司、高野憲一、正木 仁、黒田章裕、二瓶栄輔、朝倉浩一、エマルション型サンスクリーン剤の相挙動が紫外線遮蔽能に対して与える影響、日本油化学会第 54 回年会、名城大学天白キャンパス、2015 年 9 月

319. ＊４５　平田愛奈、伴野太祐、遠藤真遊、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、中尾敦司、高野憲一、正木 仁、黒田章裕、二瓶栄輔、朝倉浩一、擬似サンスクリーン剤試料中における UV 吸収剤の状態が紫外線遮蔽能へ与える影響、日本油化学会第 54 回年会、名城大学天白キャンパス、2015 年 9 月

320. 小河重三郎、河合隆一郎、古賀舞都、朝倉浩一、高橋功、小山内州一、乳酸脱水素酵素（LDH）の凍結乾燥および常温貯蔵に対するオリゴ糖界面活性剤―クエン酸バッファー系の優れた酵素活性保持効果、日本油化学会第 54 回年会、名城大学天白キャンパス、2015 年 9 月

321. ＊４３　小森厚志、朝倉浩一、岡野久仁彦、超分子構造形成能を有するマンニトール誘導

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

体の合成と液晶性の評価、第 64 回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター、2015 年 5 月

322. 丹羽優里恵、朝倉浩一、岡野久仁彦、室温で液晶性を示す架橋型アゾベンゼンモノマーの合成および光屈曲性エラストマーの作製、第 64 回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター、2015 年 5 月

323. ＊４３　稲勇樹、岡野久仁彦、朝倉浩一、リン脂質誘導体の結晶化挙動に対するキラリティーの影響、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

324. ＊４４　Y. Furue, K. Okano, K. Asakura, Analysis of the intermittent oscillatory behavior that occurs in the acrylamide added Belousov-Zhabotinsky reaction system, 日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

325. ＊４６　道浦千惠、岡野久仁彦、朝倉浩一、回転基板から放出される液糸の形状が液滴の飛行方向およびサイズ分布へ及ぼす影響、第 30 回塗料・塗装研究発表会、東京大学生産技術研究所駒場リサーチキャンパス、2015 年 3 月

326. ＊４３　今村俊哉、岡野久仁彦、高尾賢一、朝倉浩一、化学系の撹拌状態が Soai 反応にもたらす影響、第 24 回「非線形反応と協同現象」研究会、東京電機大学東京千住キャンパス、2014 年 12 月

327. ＊４４　宮崎祐輔、岡野久仁彦、朝倉浩一、開放ゲル中の CIMA 反応によるチューリングパターンの消失機構、第 24 回「非線形反応と協同現象」研究会、東京電機大学東京千住キャンパス、2014 年 12 月

328. ＊４５　M. Wakabayashi, K. Okano, M. Endo, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Nakao, K. Takano, H. Sumida, H. Masaki, A. Kuroda, K. Asakura, Analysis of effects of spontaneous spatial pattern formation during sunscreens application on the UV protection ability, 1st Asian Conference on Oleo Science, Rayton Sapporo, Sapporo, Japan, 2014 年 9 月

329. Y. Ito, K. Okano, M. Endo, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Kuroda, K. Asakura, Influence of cooling condition of pseudo-lipstick type oleomaterial ingredients mixtures on their phase behavior, 1st Asian Conference on Oleo Science, Rayton Sapporo, Sapporo, Japan, 2014 年 9 月

330. ＊４５　若林美咲、岡野久仁彦、遠藤真遊、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、中尾敦司、高野憲一、角田聖、正木仁、黒田章裕、朝倉浩一、サンスクリーン剤塗布時の自発的空間パターン形成が紫外線防御能に対して与える影響、日本油化学会第 53 回年会、ロイトン札幌、2014 年 9 月

331. 伊藤優生、岡野久仁彦、遠藤真遊、武川翼、佐藤昇正、中村直生、前澤大介、黒田章裕、朝倉浩一、擬似口紅型オレオマテリアル混合系の相挙動に対する冷却条件の影響、日本油化学会第 53 回年会、ロイトン札幌、2014 年 9 月

332. ＊４５　K. Asakura, A. Kuroda, Influence of pattern formation during sunscreens application on the in vitro evaluation of their efficacy, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Melia Golf Vichy Catalan Business and Convention Center, Girona, Spain, 2014 年 7 月

333. ＊４６　C. Michiura, K. Okano, K. Asakura, Pattern formation of liquid film spread on a rotating

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

disk and its influence on size distributions of the atomized particles, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Melia Golf Vichy Catalan Business and Convention Center, Girona, Spain, 2014 年 7 月

334. ＊４３　西岡剛志、朝倉浩一、岡野久仁彦、イオン性オリゴマーがアキラル化合物の不斉結晶化に及ぼす影響、第 63 回高分子学会年次大会、名古屋国際会議場、2014 年 5 月

335. ＊４４　古江優佳、岡野久仁彦、朝倉浩一、アクリロニトリルの重合を伴う Belouzov-Zhabotinsky 系の反応挙動の撹拌による制御、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

336. 彭国栄、朝倉浩一、岡野久仁彦、アゾベンゼン超分子ポリマーの光表面レリーフ形成挙動、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

337. ＊４６　道浦千惠、岡野久仁彦、朝倉浩一、回転基板上の液膜から放出される液滴の飛行方向の変化とそれに伴う液滴サイズの変動、第 29 回塗料・塗装研究発表会、東京大学生産技術研究所駒場リサーチキャンパス、2014 年 3 月

338. ＊４３　今村俊哉、岡野久仁彦、朝倉浩一、Soai 反応系の挙動に対する化学系の撹拌状態の影響、第 23 回「非線形反応と協同現象」研究会、北海道大学学術交流会館講堂、2013 年 12 月

339. ＊４５　藤懸香苗、岡野久仁彦、武川翼、遠藤真遊、前澤大介、正木仁、中尾敦司、髙野憲一、黒田章裕、朝倉浩一、サンスクリーン剤塗工時に生じる空間不均一性がその性能に与える影響、第 23 回「非線形反応と協同現象」研究会、北海道大学学術交流会館講堂、2013 年 12 月

340. ＊４５　若林美咲、岡野久仁彦、遠藤真遊、武川翼、佐藤昇正、前澤大介、正木仁、黒田章裕、朝倉浩一、ヴィスコスフィンガリングパターンがサンスクリーン剤の Broad spectrum 認定に与える影響と問題、日本油化学会第 52 回年会、東北大学川内北キャンパス、2013 年 9 月

341. 野上綾、朝倉浩一、岡野久仁彦、光駆動材料を目指したカーボンナノチューブ分散型ハイドロゲルの合成と評価、第 62 回高分子学会年次大会、京都国際会館、2013 年 5 月

342. ＊４３　峯尾拓也、朝倉浩一、岡野久仁彦、高分子側鎖に導入された重水素不斉が液晶性に及ぼす影響、第 62 回高分子学会年次大会、京都国際会館、2013 年 5 月

343. ＊４５　仲澤亮、黒田章裕、二瓶栄輔、石榑嵩明、鈴木雄一朗、岡野久仁彦、朝倉浩一、粘性液体塗工において自発的に発生する空間パターンの制御とその光拡散能の解析、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

344. ＊４６　道浦千惠、岡野久仁彦、朝倉浩一、回転基板上の液膜から放出される液滴のサイズ分布に対する基板形状の影響、第 28 回塗料・塗装研究発表会、工学院大学新宿キャンパス、2013 年 3 月

345. ＊４５　K. Fujikake, R. Plasson, R. Nakazawa, K. Okano, T. Mukawa, D. Maezawa, A. Kuroda, K. Asakura, Influence of viscous fingering generated during sunscreen application on *in vitro* SPF determination, World Congress on Oleo Science & 29th ISF Congress, Arkas Sasebo, Sasebo, Japan, 2012 年 10 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

346. ＊４７　M. Endo, Y. Otsu, T. Mukawa, D. Maezawa, N. Sato, A. Kuroda, K. Asakura, “Development of the technology for realizing high concentration containing of UVA absorbers in the sun protection products, World Congress on Oleo Science & 29th ISF Congress, Arkas Sasebo, Sasebo, Japan, 2012 年 10 月

347. K. Okano, T. Yamashita, K. Asakura, Stir-induced chirality of ionic oligomer solution, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Colby College, Waterville, USA, 2012 年 7 月

348. ＊４４　R. Irie, K. Okano, K. Asakura, Influence of reservoir condition on Turing pattern formation by the CIMA reaction in an open gel reactor, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Colby College, Waterville, USA, 2012 年 7 月

349. ＊４４　S. Takayama, K. Okano, K. Asakura, Synchronization of oscillatory chemiluminescence with intermittent red and white color light irradiation, Gordon Research Conference -Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Colby College, Waterville, USA, 2012 年 7 月

高尾 賢一

350. 坂間亮浩、小椋章弘、高尾賢一、Synthetic Studies of Callophycoic Acid A (1)、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

351. 住田渉、坂間亮浩、小椋章弘、高尾賢一、カロフィコ酸 A の全合成研究 (2)、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

352. 森健斗、小椋章弘、高尾賢一、クラビラクトン D の全合成および構造訂正、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

353. 吉田圭佑、松井康平、高尾賢一、有機分子触媒を用いたスピロ環形成に伴う三連続不斉中心の構築、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

354. 坂間亮浩、吉田圭佑、小椋章弘、高尾賢一、カロフィコ酸 A の全合成研究、第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、新潟市、2016 年 11 月

355. 高尾賢一、天然物合成を指向した合成法の開発、有機合成化学協会 有機合成化学後期（秋季）講習会、東京、2016 年 11 月

356. 井上遥菜、瀧口慧太、吉田圭佑、小椋章弘、高尾賢一、ハイフェンロン A の全合成研究、第 110 回有機合成シンポジウム、早稲田大学国際会議場、2016 年 11 月

357. K. Takao, “Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A” The 12th Keio LCC–Yonsei CBMH Joint Symposium, Yokohama, Japan, 2016 年 10 月

358. K. Takao, “Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A” The 3rd International Symposium on Natural Product Synthesis and Innovative Process Methods for Drug Manufacture, Beijing, China, 2016 年 10 月

359. 安保港平、小泉絵梨、吉田圭佑、小椋章弘、高尾賢一、グッチフェロン A の全合成研究、第 58 回天然有機化合物討論会、東北大学萩ホール、2016 年 9 月

360. 吉田圭佑、鈴木比捺、井上泰希、高尾賢一、4-メトキシピリジン *N*-オキシド触媒によるオ

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

キシラン誘導体の開環に伴う位置選択的クロロシリル化反応の開発、第 109 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2016 年 6 月

361. ＊５０　本橋侑子、坂間亮浩、西村嘉泰、吉田圭佑、高尾賢一、アリルホウ素化反応を用いた不斉四級炭素の構築によるビブサニン類の下部セグメントの合成、第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大学小金井キャンパス、2016 年 5 月

362. 瀧口慧太、中島達貴、吉田圭佑、高尾賢一、パーフォラツモン提唱構造の合成研究、第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大学小金井キャンパス、2016 年 5 月

363. 杉本康慎、安田直彦、吉田圭佑、高尾賢一、ゼイラニジンの全合成研究、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

364. 山田　愛、福島悠貴、吉田圭佑、高尾賢一、アクアトリドの全合成研究、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

365. 井上遥菜、伊藤　彩、吉田圭佑、高尾賢一、(−)−ハイフェンロン A の全合成研究、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

366. K. Takao,　Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Biomimetic Hetero-Diels–Alder Reaction,　The 3rd Keio–Tsing Hua Bilateral Mini-Symposium,Hsinchu, Taiwan, 2016 年 3 月.

367. K. Takao, S. Noguchi, S. Sakamoto, K. Yoshida,　Biomimetic Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Hetero-Diels–Alder Reaction,　2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015) ,Honolulu, USA, 2015 年 12 月.

368. ＊５０　A. Sakama, K. Yoshida, K. Takao,　Synthetic Studies toward (–)-Callophycoic Acid A: Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Allylboration of Chiral Aldehydes, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015) , Honolulu, USA, 2015 年 12 月.

369. T. Nakajima, K. Yoshida, K. Takao,　Synthetic Studies of Perforatumone: Construction of a Unique Bridged Bicyclic Skeleton,　2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015) , Honolulu, USA,　2015 年 12 月.

370. 鷲見　岳、坂間亮浩、西村嘉泰、吉田圭佑、高尾賢一、(+)−ビブサニン B の全合成研究、第 70 回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム、長岡工業高等専門学校、2015 年 11 月

371. 奥山元気、安保港平、吉田圭佑、高尾賢一、(+)−グッチフェロン A の全合成研究、第 108 回有機合成シンポジウム、早稲田大学国際会議場、2015 年 11 月

372. ＊４９　K. Takao,　Total Synthesis of (+)-Vibsanin A, The 11th Yonsei CBMH–Keio LCC Joint Symposium, Seoul, Korea, 2015 年 11 月

373. 坂間亮浩、吉田圭佑、高尾賢一、カロフィコ酸 A の全合成研究、第 32 回有機合成化学セミナー、ニューウェルシティ湯河原、熱海市、2015 年 9 月

374. 杉本康慎、安田直彦、吉田圭佑、高尾賢一、環転位メタセシス反応を用いたゼイラニジンの全合成研究、第 32 回有機合成化学セミナー、ニューウェルシティ湯河原、2015 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

375. 野口修史、坂本嵩、木村瑞樹、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、ヘテロ Diels–Alder 反応を用いた(+)−シトスポロリド A の全合成、第 57 回天然有機化合物討論会、神奈川県民ホール、2015 年 9 月

376. 吉田圭佑、板津幸宏、藤野雄太、高尾賢一、触媒的不斉 4 級炭素含有スピロ環構築法の開発と有機分子触媒反応への展開、第 107 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、2015 年 6 月

377. 安保港平、奥山元気、秋谷卓志、吉田圭佑、高尾賢一、グッチフェロン A の全合成研究、第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、横浜国立大学常盤台キャンパス、2015 年 5 月

378. 吉田圭佑、井上泰希、鹿ノ子洋平、高尾賢一、有機分子触媒を用いるキラルなスピロクロマン骨格構築法の開発、第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、横浜国立大学常盤台キャンパス、2015 年 5 月

379. 吉田圭佑、藤野雄太、板津幸宏、高尾賢一、酸触媒を用いた不斉四級炭素を有するスピロ環構築法の開発、第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、横浜国立大学常盤台キャンパス、2015 年 5 月

380. 吉田圭佑、板津幸宏、藤野雄太、高尾賢一、シンコナアルカロイドアミン触媒を用いる不斉スピロ環構築法の開発、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

381. 奥山元気、秋谷卓志、吉田圭佑、高尾賢一、グッチフェロン A の全合成研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

382. ＊４９　西村嘉泰、角田恒平、栗栖卓也、坂間亮浩、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、(+)−ビブサニン A の全合成、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

383. 中島達貴、伊藤彩、吉田圭佑、高尾賢一、パーフォラツモンの全合成研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

384. 茂木拓馬、吉田圭佑、高尾賢一、宮嵜奏、笹澤有紀子、清水史郎、クラビラクトン類縁体の合成、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

385. ＊４９　K. Takao, Total Syntheses of (+)-Clavilactone A and (+)-Vibsanin A, Workshop on Chirality in Chiba University 3rd Symposium, Chiba, Japan, March 2015.

386. 根本龍一、難波あゆみ、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、クラビラクトン D の全合成研究、第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、新潟大学五十嵐キャンパス、2014 年 11 月

387. 安田直彦、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、連続メタセシス反応を鍵としたゼイラニジンの全合成研究、第 106 回有機合成シンポジウム、早稲田大国際会議場、2014 年 11 月

388. ＊４９　坂間亮浩、西村嘉泰、角田恒平、栗栖卓也、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、(+)−ビブサニン A の全合成、第 56 回天然有機化合物討論会、高知県立県民文化ホール、2014 年 10 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

389. 福島悠貴、七宮隆樹、難波あゆみ、根本龍一、茂木拓馬、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、クラビラクトン類の全合成、第 105 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2014 年 6 月

390. 吉田圭佑、鹿ノ子洋平、高尾賢一、チオウレア触媒によるフェノール誘導体の立体選択的グリコシル化法の開発、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2014 年 5 月

391. 野口修史、坂本嵩、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、シトスポロリド A の全合成研究、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2014 年 5 月

392. 秋谷卓志、小野澤勇人、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、不斉 Claisen 転位反応を用いたパーフォラツモンの全合成研究、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

393. ＊４８　坂間亮浩、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、Barbier 型アリル化反応を用いた全炭素不斉四級炭素の構築、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

394. 安田直彦、吉田圭佑、只野金一、高尾賢一、ゼイラニジンの全合成研究、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

395. 吉田圭佑、高尾賢一、ピリジン *N*-オキシド誘導体を用いる第二級アルコールの触媒的シリル化の開発、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

396. 伊藤彩、トゥアティマリアンヌ彩香、吉田圭佑、高尾賢一、只野金一、パーフォラツモンの全合成研究、第 66 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2013 年 11 月

397. 小野澤勇人、秋谷卓志、吉田圭佑、高尾賢一、只野金一、グッチフェロン A の全合成研究、第 104 回有機合成シンポジウム、早稲田大学国際会議場、2013 年 11 月

398. 坂本嵩、吉田圭佑、高尾賢一、只野金一、シトスポロリド A の全合成研究、第 55 回天然有機化合物討論会、同志社大学寒梅館、2013 年 9 月

399. ＊４９　角田恒平、栗栖卓也、坂間亮浩、高尾賢一、只野金一、ビブサニン A の全合成研究、第 103 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、2013 年 6 月

400. 福島悠貴、七宮隆樹、高尾賢一、只野金一、(+)−クラビラクトン A の不斉全合成研究、第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、新潟薬科大学新津キャンパス、2013 年 5 月

401. ＊４９　角田恒平、栗栖卓也、高尾賢一、只野金一、Barbier 型アリル化反応を用いたビブサニン A の全合成研究、第 64 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、長岡技術科学大学、2012 年 12 月

402. 難波あゆみ、七宮隆樹、高尾賢一、只野金一、クラビラクトン D の全合成研究、第 64 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、長岡技術科学大学、2012 年 12 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

403. 安西快、佐々木集、西夏実、宇留賀友輝、高尾賢一、只野金一、Versipelostatin の全合成研究、第 102 回有機合成シンポジウム、早稲田大学国際会議場、2012 年 11 月

404. 七宮隆樹、難波あゆみ、高尾賢一、只野金一、クラビラクトン類の全合成研究、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、タワーホール船堀、2012 年 11 月

405. M. A. Touati, S. Sakamoto, K. Takao, K. Tadano, Synthetic Studies of (+)-Perforatumone Using Asymmetric Claisen Rearrangement, 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Rihga Royal Hotel Kyoto, November 2012

406. S. Sasaki, T. Uruga, M. Ishii, S. Samejima, K. Takao, K. Tadano, Synthetic Studies of the Aglycone Unit of Versipelostatin, 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-11) (Tokyo, Japan), Tokyo, Japan, October 2012

407. H. Onozawa, N. Akiyama, K. Takao, K. Tadano, Synthetic Studies of Perforatumone and Guttiferone A: Construction of the Quaternary Stereocenter, 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-11), Tokyo, Japan, October 2012

408. M. A. Touati, S. Sakamoto, K. Takao, K. Tadano, Synthetic Studies of (+)-Perforatumone Using Asymmetric Claisen Rearrangement, 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-11), Tokyo, Japan, October 2012

409. ＊４９　栗栖卓也、角田恒平、高尾賢一、只野金一、(+)−ビブサニン A の全合成研究、第 54 回天然有機化合物討論会、東京農業大学世田谷キャンパス、2012 年 9 月

410. 山岸由佳、永井聡香、清水悠太、高尾賢一、只野金一、GKK1032A 類の合成研究、第 29 回有機合成化学セミナー、静岡県コンベンションセンター グランシップ、2012 年 9 月

411. 川北絵里子、八代浩充、涌井崇、川上裕貴、財部俊正、高尾賢一、只野金一、(-)−テトロドトキシンと 5−デオキシテトロドトキシンの合成研究、第 29 回有機合成化学セミナー、静岡県コンベンションセンター グランシップ、2012 年 9 月

412. 八代浩充、涌井崇、財部俊正、高尾賢一、只野金一、(-)−テトロドトキシンと 5−デオキシテトロドトキシンの全合成研究、第 101 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、2012 年 6 月

413. 坂本嵩、トゥアティマリアンヌ彩香、高尾賢一、只野金一、不斉 Claisen 転位反応を用いた全炭素不斉四級炭素の構築、第 63 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京理科大学野田キャンパス、2012 年 5 月

須貝 威

414. ＊１４、１５　坂倉彩香、山下泰信、恒川龍二、野城和貴、花村駿、花屋賢悟、庄司満、須貝威、酵素触媒の位置選択性を活用したポリフェノール類の合成研究、生体触媒化学シンポジウム、明星大学日野キャンパス、2016 年 12 月

415. ＊１４、１５　恒川龍二、山下泰信、Biard, Alan、谷中綾子、花屋賢悟、庄司満、須貝威、配糖体の合成や分解を利用する有用物質調製の試み；GlycoTOKYO 2016、東京工業大学大岡山キャンパス、東京、2016 年 11 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

416. 藤谷万、花屋賢悟、須貝威、庄司満、連続アセタールを有する糖部位の合成研究；GlycoTOKYO 2016、東京工業大学大岡山キャンパス、2016 年 11 月

417. Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Advantage of enzyme-catalyzed acetylation and deacetylation in the synthesis of useful products, The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016 (AEM 2016), Kurobe Unazuki International Hall Selene, Toyama, Japan, 2016 年 9 月

418. A. Sasaki, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, Development of enzyme-activatable sulfonate-based prodrugs for active targeting therapy, ICC05-AEM2016, The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016 (AEM 2016), Kurobe Unazuki International Hall Selene, Toyama, Japan, 2016 年 9 月

419. S. Yamazawa, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, Development of artificial molecular catalyst for hybrid enzymes, ICC05-AEM2016, The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016 (AEM 2016), Kurobe Unazuki International Hall Selene, Toyama, Japan, 2016 年 9 月

420. K. Hanaya, A. Sasaki, N. Hachisuka, S. Aoki, M. Shoji, T. Sugai, Development of Aminosulfonate Ester-based Self-immolative linker for Application in Prodrug, ISPAC2016, Borneo Convention Centre Kuching, Sarawak, Malaysia, 2016 年 8 月

421. M. Shoji, K.-i. Shimizu, M. Tomita, K.-i. Fuhshuku, and T. Sugai, Formal Synthesis of Madindoline A, Utilizing Yeast-mediated Reduction and Oxidative Cleavage of Hemiacetal, 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands, 2016 年 7 月

422. K. Kuwata, K. Hanaya, T. Sugai, and M. Shoji, Synthetic Study toward Highly Oxidized Tricyclic Terpenoids, 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands, 2016 年 7 月

423. B. Fujitani, K. Hanaya, T. Sugai, and M. Shoji, Synthetic Study of Modified Sugar Moiety Having Adjacent Cyclic Acetals, 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands, 2016 年 7 月

424. Y. Yamashita, T. Kurihara, T. Horiguchi, A. Miki, M. Shoji, T. Sugai, and K. Hanaya, Approach toward convergence into single enantiomer in enzyme-catalyzed kinetic resolution of racemic mixture, 17th Tetrahedron Symposium, Meliá Sitges, Sitges, Spain, 2016 年 6 月

425. K. Hanaya, A. Sasaki, M. Shoji, T. Sugai, Development of self-immolative aminosulfonate linker for prodrug, 17th Tetrahedron Symposium, 17th Tetrahedron Symposium, Meliá Sitges, Sitges, Spain, 2016 年 6 月

426. R, Tsunekawa, N. Natori, M. Hataoka, S. Sakurai, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Pros and cons between whole-cell microorganisms and Chiralscreen® in the quest of best biocatalyst for asymmetric reduction, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

427. N. Natori, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, Recognition of remote stereogenic center in lipase-mediated kinetic resolution of 1,3-benzodioxols, useful scaffold of chiral derivatizing reagents, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

428. K. Kuwata, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Synthetic study of tricyclic terpenoids via convergent strategies, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

429. M. Furuta, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, Divergent synthesis of pseudoenatiomers toward ABC-ring moiety of steroids, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

430. M. Shoji, K.-i. Shimizu, M. Tomita, K.-i. Fuhshuku, T. Sugai, Formal synthesis of madindoline A via enzymatic discrimination of quaternary carbon center, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

431. K. Hanaya, S. Yamazawa, M. Shoji, T. Sugai, Preparation of BSA-based hybrid enzyme containing multiple functions, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

432. K. Yashiro, S. Mandal, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-1: Application to the synthesis of physiologically active natural products, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

433. ＊１４　S. Hanamura, R. Kobayashi, K. Asami, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Enzyme-catalyzed phenolic acetyl group manipulation technology-1: Application toward synthesis of glycosylated derivatives, PACIFICHEM 2015, Honolulu, USA, 2016 年 12 月

434. ＊１３、１４　須貝 威、花村 駿、花屋賢悟、庄司 満、木内文之：配糖体と酵素触媒を活用する、有用ポリフェノール類の合成研究、日本農芸化学会関東支部大会、お茶の水女子大学、東京、2015 年 10 月.

435. ＊１７　浜詰紘平、岡崎隼人、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威、アミノ糖の位置選択的保護を利用した有用糖質へのアプローチ、GlycoTOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2015 年 10 月

436. ＊１３、１４　花村 駿、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威：配糖体と酵素触媒を活用する有用ポリフェノールの合成研究；GlycoTOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2015 年 10 月

437. K. Yashiro, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Synthesis of Artepilin C, Based on Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylaton, 12th Biontrans 2015, Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015 年 7 月

438. R. Tsunekawa, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Biocatalytic Approach to Stereochemically Enriched Forms of 2-Hydroxychyclohexanecarboxylate Esters, 12th Biontrans 2015, Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015 年 7 月

439. N. Natori, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya, Lipase-mediated Kinetic Resolution of 1,3-Benzodioxols toward Development of New Chiral Derivatizing Reagents, 12th Biontrans 2015, Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015 年 7 月

440. ＊１３、１４　S. Hanamura, S. Mandal, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Lipase-catalyzed Regioselective Transformation of Acetate Esters in polyphenols, 12th Biontrans 2015, Reed Messe

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria, 2015 年 7 月

441. ＊１３、１４　R. Kobayashi, S. Hanamura, T. Itou, K. Asami, T. Machida, S. Mandal, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, Importance of acetyl protective group in the integration of enzymatic and chemical transformations toward fine chemical synthesis, Active Enzyme Molecule 2014, Toyama International Conference Center, 富山、2014 年 12 月

442. ＊１８　岡崎隼人、植田裕二、大場 茂、羽田紀康、花屋賢悟、庄司 満、須貝、β－選択的 Ferrier 反応を鍵段階とする、L-グルコースの合成研究、GlycoTOKYO2014 シンポジウム、千葉大学園芸学部、千葉、2014 年 11 月

443. ＊１３、１４　T. Sugai, Y. Matsuuchi, R. Kobayashi, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, N. Hada, F. Kiuchi, Synthetic Approaches to Rare Flavonoids Based on Regioselective Transformation, ICP2014 & 8th Tannin Conference, Noyori Conference Center, Nagoya University, 名古屋、2014 年 9 月

444. ＊１３、１４　須貝威、松内佑輔、スサンタマンダル、花屋賢悟、庄司満、木内文之、位置選択的変換を鍵段階とする、希少フラボノイド類の合成研究、日本農芸化学会関東支部大会、埼玉大学、さいたま、2014 年 10 月

445. ＊１８　岡崎隼人、植田裕二、大場 茂、羽田紀康、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威、D-グルカールのフェリエ型反応を鍵段階とする希少糖質の合成ルート開拓、第 105 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、東京、2014 年 6 月

446. ＊１８　岡崎隼人、植田裕二、大場茂、羽田紀康、花屋賢悟、庄司満、須貝威、グルカールの β－選択的 Ferrier 反応を基盤とする、希少糖類の合成研究、GlycoTOKYO2013 シンポジウム、成蹊大学 4 号館ホール、東京、2013 年 10 月

447. ＊１６　小林遼平、花屋賢悟、庄司満、大場茂、須貝威、エラグ酸配糖体，オキカメリアシドの合成、日本農芸化学会 2013 年度大会、東北大学農学部、仙台、2013 年 3 月

448. ＊１８　岡崎隼人、植田裕二、Jordi Calveras、花屋賢悟、庄司満、須貝威、トリアセチル-D-グルカールを出発原料とする、4-*O*-メチル ManNAc の酵素－化学合成研究、GlycoTOKYO2012 シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、東京、2012 年 11 月

449. ＊１６　小林遼平，花屋賢悟，庄司満，須貝威、エラグ酸配糖体、オキカメリアシドの全合成研究 ; GlycoTOKYO2012 シンポジウム、慶應義塾大学芝共立キャンパス、東京、2012 年 11 月

高橋　大介

450. 高城美智、高橋大介、戸嶋一敦、還元糖を選択的に光分解するアントラキノン-ヒドラジドハイブリッドの創製と AGEs 生成阻害への応用、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

451. 小林巧、栗木甫、松本優香、中山晴永、久住俊一、高橋大介、戸嶋一敦、抗生物質アクアヤマイシンの全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

452. 笠井章弘、小薗脩平、松原輝彦、佐藤智典、高橋大介、戸嶋一敦、硫酸化オリゴフコシド三量体の合成とインフルエンザウイルス感染阻害活性、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

453. ＊４　青柳学、岩田亮介、高橋大介、戸嶋一敦、新規有機光酸触媒の探索と環境調和型光グリコシル化反応への応用、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

454. 高木亮馬、高橋大介、戸嶋一敦、セラノスティクスを指向した ROS 応答型蛍光分子-光感受性分子ハイブリッドの合成と機能評価、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

455. 奥山真衣、高橋大介、戸嶋一敦、光感受性分子-糖ハイブリッドによるグリコシダーゼの選択的光分解、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

456. ＊９　梨子田淳希、西信哉、梶英輔、高橋大介、戸嶋一敦、有機ホウ素化合物を利用した大腸菌由来糖鎖の位置および立体選択的合成研究、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

457. ＊１０　M. Tanaka, A. Nakagawa, D. Takahashi, K. Toshima, regio- and stereoselective glycosylation of unprotected sugar acceptors using boronic acid catalyst and its application to the synthesis of biologically active glycosides, 日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

458. ＊８、１０、１１、１２　高橋大介、有機ホウ素化合物を活用した糖質科学の新展開、第 12 回機能性糖鎖講演会、鳥取大学地域学部、2016 年 12 月

459. 久住俊一、中山晴永、小林巧、栗木甫、松本優香、高橋大介、戸嶋一敦、アクアヤマイシンの形式全合成、第 110 回有機合成シンポジウム、早稲田大学国際会議場、2016 年 11 月

460. ＊９　西信哉、梨子田淳希、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発と大腸菌由来糖鎖合成への応用、GlycoTOKYO2016 シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2016 年 11 月

461. ＊８　D. Takahashi, M. Tanaka, K. Toshima, New glycosylation method using glycosyl-acceptor-derived boronic ester catalyst and its application to total synthesis of a natural product, The 12th Keio LCC - Yonsei CBMH Joint Symposium, Yagami Campus, Keio University, 2016 年 10 月

462. ＊４　青柳学、高橋大介、戸嶋一敦、新規有機光酸触媒の探索と光グリコシル化反応への応用、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、2016 年 9 月

463. ＊１０　中川彰、田中将道、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸触媒を用いた無保護糖受容体に対する位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、2016 年 9 月

464. ＊８、１１、１２　高橋大介、有機ボロン酸の化学的特性を駆使した標的糖鎖の選択的合成と光分解に関する研究、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、2016 年 9 月

465. 高橋大介、天然硫酸化多糖フコイダン類縁体の系統的合成と生物活性、平成 28 年度日本

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

応用糖質科学会東日本支部シンポジウム「糖質・糖鎖と生体の相互作用（クロストーク）」、東京大学農学部弥生キャンパス弥生講堂、2016 年 7 月

466. M. Okuyama, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of AFP-L3 and selective photo-cytotoxicity against HuH-7 hepatocarcinoma cells using an anthraquinone-PhoSL hybrid, 4th National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry, Yagami Campus, Keio University, 2016 年 7 月

467. 高城美智、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン-ヒドラジドハイブリッドによる還元糖の選択的光分解と AGEs 生成阻害への応用、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、2016 年 6 月

468. 志村拓海、池田裕政、高橋大介、戸嶋一敦、光感受性分子-シクロオクチンハイブリッドによるがん細胞表面修飾及び選択的光細胞毒性、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、2016 年 6 月

469. 外川翔太、高橋大介、戸嶋一敦、光制御型酵素を指向したアントラキノン-酵素-ペプチドベクターハイブリッド分子の創製、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、2016 年 6 月

470. ＊３、５　木村智哉、江藤貴宏、岩田亮介、高橋大介、戸嶋一敦、ナフトール及び芳香族チオウレアを有機光酸触媒として利用する光グリコシル化反応の開発、第 109 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパス、2016 年 6 月

テーマ２：
藤本 啓二

471. ＊５１　藤本啓二、高分子微粒子の創りかたと医用高分子への活かしかた、高分子学会、第 67 回医用高分子研究会、東京、2017 年 3 月

472. ＊５７　加藤貴浩、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを 反応場としたアルギン酸ーPNIPAM ハイブリッドナノ粒子の創製と機能化、高分子学会、第 25 回ポリマー材料フォーラム、名古屋国際会議場、2016 年 11 月

473. 中村幸誠、福井有香、藤本啓二、微粒子型アトリアクターを用いた DNA ナノ構造体の構築とメタル化、高分子学会、第 25 回ポリマー材料フォーラム、名古屋国際会議場、2016 年 11 月

474. 野口恵美、福井有香、藤本啓二、ゲル微粒子の自発的埋没によるナノ表面層構築、高分子学会、第 25 回ポリマー材料フォーラム、名古屋国際会議場、2016 年 11 月

475. 安東亨、福井有香、藤本啓二、リポソーム内部を反応場とするリポナノカプセルの作製と機能化、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、福岡国際会議場、2016 年 11 月

476. 早部慎太朗、福井有香、藤本啓二、細胞からつくるマテリアルの構造制御と素材化、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、福岡国際会議場、2016 年 11 月

477. 大塚日加里、福井有香、藤本啓二、分解性カプセルウォールを有するリポナノカプセルの創製、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、福岡国際会議場、2016 年 11 月

478. 小門佳奈子、福井有香、藤本啓二、両性化キトサンを用いたナノ粒子創製と無機・金属ハ

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

イブリッド化、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、福岡国際会議場、2016 年 11 月

479. ＊５７　加古大樹、福井有香、藤本啓二、W/O ミニエマルションのナノ水滴内における DNA 組織体の構築、高分子学会、第 65 回高分子討論会、神奈川大学、2016 年 9 月

480. 高他幸穂、福井有香、藤本啓二、カテコールアミンを用いた化学的改質によるゲル微粒子の機能化、高分子学会、第 65 回高分子討論会、神奈川大学、2016 年 9 月

481. 福澤舞、福井有香、藤本啓二、ケラチンの化学改質によるバイオ粒子の構築と機能化、高分子学会、第 65 回高分子討論会、神奈川大学、2016 年 9 月

482. 落合達也、福井有香、藤本啓二、ウレアーゼを用いたゲル微粒子への炭酸カルシウムの複合化、高分子学会、第 65 回高分子討論会、神奈川大学、2016 年 9 月

483. 兼森智規、福井有香、藤本啓二、ゲル微粒子をコアとする重合型複合ゲル微粒子と積層型複合ゲル微粒子の創製、高分子学会、第 65 回高分子討論会、神奈川大学、2016 年 9 月

484. 大塚日加里、福井有香、藤本啓二、酵素を内封したカプセルウォールを有するリポナノカプセルの創製、高分子学会、第 65 回高分子年次大会、神戸、2016 年 5 月

485. 草田睦月、福井有香、藤本啓二、粒子表面へのグラフト鎖の導入とコロイド構造体の構築、高分子学会、第 65 回高分子年次大会、神戸、2016 年 5 月

486. 栗原俊介、福井有香、藤本啓二、コアシェル型粒子を用いた中空粒子の作製とナノシート形成、高分子学会、第 65 回高分子年次大会、神戸、2016 年 5 月

487. ＊５５　小門佳奈子、福井有香、藤本啓二、両性多糖を用いたナノ粒子創製と無機・金属の複合化、高分子学会、第 65 回高分子年次大会、神戸、2016 年 5 月

488. ＊５７　林浩平、福井有香、藤本啓二、ミニエマルション水滴内における無機物質の生成とポリマー複合化、高分子学会、第 65 回高分子年次大会、神戸、2016 年 5 月

489. ＊５７　松坂脩平、福井有香、藤本啓二、ポリマーグラフト化酵素を用いたナノオブジェクトの構築と活性制御、高分子学会、第 65 回高分子年次大会、神戸、2016 年 5 月

490. ＊５１　藤本啓二、微粒子を用いた素朴なものづくりー微粒子材料の活かし方を考えるー、東京理科大学研究推進機構総合研究院、平成 26 年度界面科学研究シンポジウム、東京、2016 年 3 月

491. ＊５５　K. Fujimoto, Y. Fukui, Assembly and functionalization of nano-objects from polymer-grafted proteins, Pacifichem 2015, Hawaii, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

492. Y. Fukui, K. Fujino, K. Fujimoto, One-pot synthesis of gold-polymer hybrid nanoparticles and tuning of their structures and colors, Pacifichem 2015, Hawaii, Honolulu, USA, 2015 年 12 月.

493. ＊５７　H. Takamatsu, Y. Fukui, K. Fujimoto, Preparation of organic-inorganic hybrid nanoparticles by the miniemulsion system and construction of porous membranes, Pacifichem 2015, Hawaii, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

494. K. Yamamoto, Y. Fukui, K. Fujimoto, Study on the mechanism of particle nano-indentation and

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

nano-imprinting in terms of the interaction between particles and substrates, Pacifichem 2015, Hawaii, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

495. 大槻祐太、福井有香、藤本啓二、細胞とコアシェル型粒子との複合化によるハイブリッド組織体の構築、第 36 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2015 年 11 月

496. 岡部かすみ、福井有香、藤本啓二、ゲル微粒子とゲル薄膜をテンプレートとする有機無機ハイブリッドマテリアルの構築、第 36 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2015 年 11 月

497. 國友凜、福井有香、藤本啓二、リン酸化キトサンを用いたリポナノカプセルの創製とリン酸カルシウムとの複合化、第 36 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2015 年 11 月

498. ＊５５　福田恵美、福井有香、藤本啓二、糖タンパク質ムチンからなるゲル粒子の作製と機能化、第 36 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2015 年 11 月

499. 安東亨、福井有香、藤本啓二、リポソームの内部改質によるナノカプセルの作製と機能化、第 36 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2015 年 11 月

500. 早部慎太朗、福井有香、藤本啓二、細胞組織体の構造制御とナノ新素材の創製、第 36 回日本バイオマテリアル学会、京都テルサ、2015 年 11 月

501. ＊５６　黒田翔一、福井有香、藤本啓二、コアシェル型粒子を用いた中空粒子の創製と機能制御、 高分子学会、第 24 回ポリマー材料フォーラム、タワーホール船堀、2015 年 11 月

502. ＊５６　長谷川嵩、福井有香、藤本啓二、DNA のシェル層を有する微粒子の創製、高分子学会、第 24 回ポリマー材料フォーラム、タワーホール船堀、2015 年 11 月

503. ＊５７　福井有香、小山皓大、藤野香、藤本啓二、ミニエマルションのナノ水滴を反応場とする微粒子の創製と複合化、高分子学会、第 64 回高分子討論会、東北大学、2015 年 9 月

504. ＊５７　高松秀行、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを用いた炭酸カルシウム複合化ポリマーナノ粒子の創製とメンブレンの構築、高分子学会、第 64 回高分子討論会、東北大学、2015 年 9 月

505. 山本華菜子、福井有香、藤本啓二、微粒子インプリント技術における表面造形に及ぼす微粒子－基板間の相互作用の影響、高分子学会、第 64 回高分子討論会、東北大学、2015 年 9 月

506. ＊５７　加古大樹、福井有香、藤本啓二、ナノ水滴中での DNA ナノ粒子の創製と特性解析、高分子学会、第 64 回高分子討論会、東北大学、2015 年 9 月

507. ＊５７　加藤貴浩、福井有香、藤本啓二、W/O 型ミニエマルションを用いたアルギン酸－PNIPAM ハイブリッドナノ粒子の作製、高分子学会、第 64 回高分子討論会、東北大学、2015 年 9 月

508. 中村幸誠、福井有香、藤本啓二、微粒子型アトリアクターを用いた生体高分子のナノ構造体の形成、高分子学会、第 64 回高分子討論会、東北大学、2015 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

509. 安東亨、福井有香、藤本啓二、リポソームの内部改質によるナノカプセルの創製と機能化」、高分子学会、第 44 回医用高分子シンポジウム、東京、2015 年 7 月

510. 早部慎太朗、福井有香、藤本啓二、細胞組織体の構造制御とナノ新素材としての応用リポソームの内部改質によるナノカプセルの創製と機能化、高分子学会、第 44 回医用高分子シンポジウム、東京、2015 年 7 月

511. ＊５５　福井有香、酒井太樹、藤本啓二、ポリマーグラフト化タンパク質から組み上げるナノ構造体の構築および機能化、高分子学会、第 64 回高分子年次大会、札幌、2015 年 5 月

512. ＊５７　高松秀行、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを用いた有機・無機ハイブリッドナノ粒子の創製と粒子膜の構築、高分子学会、第 64 回高分子年次大会、札幌、2015 年 5 月

513. 高他幸穂、福井有香、藤本啓二、DOPA を用いたカプセルウォールの改質による新規ゲルカプセルの創製、高分子学会、第 64 回高分子年次大会、札幌、2015 年 5 月

514. 野口恵美、福井有香、藤本啓二、ゲル微粒子を表層に有する複合化ゲル薄膜の構築、高分子学会、第 64 回高分子年次大会、札幌、2015 年 5 月

515. ＊５５　福澤舞、福井有香、藤本啓二、ケラチンを素材とした粒子の作製と色材としての応用、高分子学会、第 64 回高分子年次大会、札幌、2015 年 5 月

516. Keiji Fujimoto, Hideaki Watanabe, Midori Nishimura, Kanako Yamamoto and Yuuka Fukui, “Particle nano-indentation and nano-imprinting with core-shell particles”, Hybrid Materials Conference 2015, Barcelona, Spain, 2015 年 3 月

517. ＊５７　Yuuka Fukui, Yui Ozawa, Keiji Fujimoto, “One-pot synthesis of fluorescent hybrid nanoparticles and their assembly into transparent and multi-coloured nanofilms”, Hybrid Materials Conference 2015, Barcelona, Spain, 2015 年 3 月

518. 紙本恵吏、福井有香、藤本啓二、ポリマーナノツールによる細胞の表層改質と組織化の試み”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、タワーホール船堀、2014 年 11 月

519. 大槻祐太、福井有香、藤本啓二、“細胞とコアシェル型粒子との複合化によるハイブリッド組織体の構築”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、タワーホール船堀、2014 年 11 月

520. ＊５５　福田恵美、福井有香、藤本啓二、糖タンパク質ムチンからなるゲル粒子の作製、第 36 回日本バイオマテリアル学会、タワーホール船堀、2014 年 11 月

521. 阿久津裕哉、福井有香、藤本啓二、コアシェル型ナノ粒子の組織化によるコロイドフォームおよびコロイドスポンジの創製、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

522. ＊５７　小山皓大、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを用いた磁性粒子と多糖ナノ粒子の複合化、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

523. ＊５５　酒井大樹、福井有香、藤本啓二、ポリマーグラフト化によるタンパク質ナノ構造体と機能化、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

524. 平川摩弥、福井有香、藤本啓二、光反応性と環境応答性を有するリポナノカプセルの創製と機能化、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

525. ＊５７　藤野香、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを用いた One-pot 合成による金複合化ポリマーナノ粒子の創製と機能創成、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

526. ＊５４　武藤茜、福井有香、藤本啓二、中空ゲル微粒子への酵素封入による膨潤収縮制御と機能創出、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

527. 大槻祐太、福井有香、藤本啓二、細胞と微粒子との複合化によるハイブリッド組織体の構築、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

528. ＊５２　岡部かすみ、福井有香、藤本啓二、ゲル微粒子とゲル薄膜をテンプレートとする有機無機ハイブリッド体の構築、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

529. 国友凜、福井有香、藤本啓二、リン酸化キトサンを用いたリポナノカプセルの作製と多様なナノウォールの構築、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

530. ＊５６　黒田翔一、福井有香、藤本啓二、コアシェル型微粒子を用いた中空粒子の創製と新規機能の付与、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

531. ＊５７　高松秀行、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを用いた有機・無機ハイブリッドナノ粒子の創製とモルフォロージ制御、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

532. ＊５６　長谷川嵩、福井有香、藤本啓二、微粒子表面への DNA 集積化によるシェル層の構築、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

533. ＊５５　福井恵美、福井有香、藤本啓二、糖タンパク質ムチンからなるゲル粒子の作製と機能化、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

534. 山本華菜子、福井有香、藤本啓二、微粒子インプリント技術における微粒子と基板との親和性の影響、高分子学会、第 63 回高分子討論会、長崎大学、2014 年 9 月

535. ＊５５　福井有香、樺山成実、藤本啓二、ミネラル架橋技術を用いた機能性ゲル微粒子の創製、高分子学会、第 43 回医用高分子シンポジウム、東京、2014 年 7 月

536. ＊５５　酒井大樹、福井有香、藤本啓二、グラフト化タンパク質を用いたナノオブジェクトの構築、高分子学会、第 43 回医用高分子シンポジウム、東京、2014 年 7 月

537. 平川摩弥、福井有香、藤本啓二、光反応性ポリペプチドを用いたリポナノカプセルの創製と機能化、高分子学会、第 43 回医用高分子シンポジウム、東京、2014 年 7 月

538. ＊５７　小山皓大、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを用いた磁性多糖ナノ粒子の One-pot 創製、高分子学会、第 43 回医用高分子シンポジウム、東京、2014 年 7 月

539. 紙本恵吏、福井有香、藤本啓二、ポリマーナノツールによる細胞の表層改質と組織化の試み、高分子学会、第 43 回医用高分子シンポジウム、東京、2014 年 7 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

540. ＊５５　福田恵美、福井有香、藤本啓二、イオンコンプレックス形成と変性によるムチンゲル粒子の作製、高分子学会、第 43 回医用高分子シンポジウム、東京、2014 年 7 月

541. 福井有香、亀山周平、藤本啓二、リポナノカプセルから組み上げるフリースタンディング膜の構築とバイオ基材に向けた機能展開、高分子学会、第 63 回高分子年次大会、名古屋、2014 年 5 月

542. ＊５５　樺山成実、福井有香、藤本啓二、リン酸カルシウムを架橋点とする DNA ナノ粒子の創製、高分子学会、第 63 回高分子年次大会、名古屋、2014 年 5 月

543. ＊５１　藤本啓二、微粒子材料とバイオ・化粧品素材との接点、日本接着学会、微粒子設計セミナー、東京、2014 年 2 月

544. 横手辰郎、福井有香、藤本啓二、粒子膜基板を用いた細胞組織体の形状制御、第 35 回日本バイオマテリアル学会大会、東京、2013 年 11 月

545. ＊５５　樺山成実、福井有香、藤本啓二、有機無機複合化による DNA ナノ粒子の創製と機能化、第 35 回日本バイオマテリアル学会大会、東京、2013 年 11 月

546. 亀山周平、福井有香、藤本啓二、リポナノカプセルの組織化による細胞足場材料の創製、第 35 回日本バイオマテリアル学会大会、東京、2013 年 11 月

547. ＊５５　酒井大樹、福井有香、藤本啓二、ポリマーグラフト化によるタンパク質ナノ構造体の構築、第 35 回日本バイオマテリアル学会大会、東京、2013 年 11 月

548. 阿久津裕哉、福井有香, 藤本啓二、コアシェル型ナノ粒子の気液界面での組織化によるコロイドスポンジの構築、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

549. 尾崎ゆりか、福井有香、藤本啓二、微粒子アトリアクターを用いたナノファイバーネットワーク構造体の創製と機能化、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

550. 亀山周平、福井有香、藤本啓二、リポナノカプセルの組織化によるバイオ基材の構築および細胞足場材料への応用、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

551. 紙本恵吏、福井有香、藤本啓二、 細胞表層におけるアルブミン-キトサン複合体からなるプラットフォームの構築、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

552. ＊５７　小山皓大、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを用いた多糖ナノ粒子の One-pot 創製、高分子学会、第 61 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

553. 斉藤岳志、福井有香、藤本啓二、環境により界面活性能が変化するカメレオン粒子の作製と組織化による構造体の形成、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

554. ＊５５　酒井大樹、福井有香、藤本啓二、グラフト化タンパク質を用いたナノオブジェクトの構築、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

555. 平川摩弥、福井有香、藤本啓二、光反応性ポリペプチドを用いたリポナノカプセルの創製とカプセルウォールの改質、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

556. ＊５７　藤野香、福井有香、藤本啓二、ミニエマルション重合による金複合化ポリマーナノ粒子の創製、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

557. ＊５２　武藤茜、福井有香、藤本啓二、中空ゲル微粒子の膨潤収縮による物質の封入と機能発現の試み、高分子学会、第 62 回高分子討論会、金沢、2013 年 9 月

558. ＊５５　樺山成実、福井有香、藤本啓二、有機無機複合化による DNA ナノ粒子の創製と機能化、高分子学会、第 42 回医用高分子シンポジウム、東京、2013 年 7 月

559. 横手辰郎、福井有香、藤本啓二、組織マテリアル工学に基づく細胞の素材化と表面機能化技術の開発、高分子学会、第 42 回医用高分子シンポジウム、東京、2013 年 7 月

560. ＊５７　Y. Fukui and K. Fujimoto, Bio-inspired nanoreactor based on miniemulsion system to create organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanofilms, 2012 Materials Research Society Fall Meeting, Boston, MA, 2012 年 11 月

561. ＊５５　浅野圭亮、福井有香、藤本啓二、多糖類由来ナノ粒子からなる階層構造を有する組織体の構築と機能発現、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

562. 安藤亜弓、福井有香、藤本啓二、組織マテリアル工学的手法による表面の微細構造を用いたバイオナノファイバーの創製、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

563. ＊５７　小澤ゆい、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを反応場とするナノ蛍光体高分子微粒子の創製、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

564. 川端秀典、福井有香、藤本啓二、表面グラフト化による機能性ヘア型リポナノカプセルの創製、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

565. ＊５３　田中歩実 、福井有香、藤本啓二、pH および温度に応答する両親媒性ゲル微粒子の創製と物質の吸収・放出制御、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

566. ＊５１　中田早紀 、福井有香、藤本啓二、ゲル微粒子を用いた炭酸カルシウムの形成制御と有機無機の融合化による機能化、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

567. 西村緑、福井有香、藤本啓二、微粒子ナノインプリンティングによる微細パターニングの機構解明と機能性表面の構築、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

568. ＊５５　松山沙織、福井有香、藤本啓二、カゼインナノ粒子の作製と界面を利用した高次組織体の構築、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

569. 尾﨑ゆりか 、福井有香、藤本啓二、微粒子型アトリアクターを用いたナノファイバー素材の創製、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

570. 亀山周平、福井有香、藤本啓二、リポナノカプセルの組織化による組織再生用バイオ基材の構築、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

571. 斉藤岳志 、福井有香、藤本啓二、コアシェル型カメレオン粒子の有する表面特性の解明

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

と粒子の組織化による構造体の形成、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

572. 高橋瑞希、福井有香、藤本啓二、粒子配列基板の表面グラフト化重合によるナノ表面層の創製、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

573. 横手辰郎、福井有香、藤本啓二、組織マテリアル工学に基づく細胞由来バイオマテリアルの創製、高分子学会、第 61 回高分子討論会、名古屋工業大学、2012 年 9 月

574. ＊５５　浅野圭亮、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、多糖類由来ナノ粒子からなる階層構造を有する組織体の創製、高分子学会、第 41 回医用高分子シンポジウム、東大先端研、2012 年 6 月

575. 安藤亜弓、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、微細表面構造を用いた細胞骨格の形態制御とバイオナノファイバーの創製、高分子学会、第 41 回医用高分子シンポジウム、東大先端研、2012 年 6 月

576. 川端秀典、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、表面グラフト重合による機能性リポナノカプセルの創製と機能化、高分子学会、第 41 回医用高分子シンポジウム、東大先端研、2012 年 6 月

577. 亀山周平、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、リポナノカプセルの組織化による有機無機複合化バイオ基材の構築、高分子学会、第 41 回医用高分子シンポジウム、東大先端研、2012 年 6 月

578. ＊５２　田中歩実、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、 多様な吸収特性を有するゲル微粒子の作製と物質吸収・放出制御に向けた機能化、高分子学会、第 61 回高分子年次大会、パシフィコ横浜、2012 年 5 月

579. 川端秀典、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、Preparation of hairly liponano-capsules by graft polymerization from the liposome surface, 高分子学会、第 61 回高分子年次大会、パシフィコ横浜、2012 年 5 月

580. 小澤ゆい、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、ミニエマルションを反応場とするナノ蛍光体の生成と重合による複合化微粒子の創製、高分子学会、第 61 回高分子年次大会、パシフィコ横浜、2012 年 5 月

581. ＊５５　樺山成実、福井有香、藤本啓二、有機無機複合化による DNA ナノ粒子の創製と機能化、高分子学会、第 61 回高分子年次大会、パシフィコ横浜、2012 年 5 月

582. 斉藤岳志 、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、コアシェル型カメレオン粒子の創製と表面特性を利用した粒子の組織化、高分子学会、第 61 回高分子年次大会、パシフィコ横浜、2012 年 5 月

吉岡　直樹

583. ＊６６　髙橋佑典、鳴海雄介、三浦洋平、吉岡直樹、Molecular design of biradical molecules containing localized spin center and their magnetic interaction through non-conjugated framework、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

584. 土屋尚也、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ニトロキシドラジカルを置換したテトラメチ

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

ルイソインドリンオキシラジカル誘導体の合成と磁気的性質、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

585. 清水勇樹、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、Synthesis and physicochemical properties of hetero biradical derivatives containing spin localized isoindolineoxy radical、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

586. 大島陸、佐藤拓歩、三浦洋平、吉岡直樹、フェルダジルを基本骨格とする基底三重項バイラジカルの設計と合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

587. 布井愛理沙、三浦洋平、吉岡直樹、ホルミル基を導入したジフェニルジヒドロアクリジン誘導体の合成と蛍光特性、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

588. 河西悠貴、齊藤鷹規、大空憲政、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、水素結合サイトを有するニトロニルニトロキシビラジカル誘導体の合成と局在スピン導入効果、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

589. 土屋遼、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ベンゾ環部位に局在ニトロキシドラジカルを導入したフタロシアニン銅錯体の合成と性質、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

590. 松橋遼、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、局在型ニトロキシドを縮環したベンゾトリアジニル誘導体の磁気特性に及ぼす化学修飾の効果、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

591. 宮代祥伍、三浦洋平、吉岡直樹、フェニルエチニル骨格で連結したフェルダジルバイラジカルの合成と構造-磁性相関、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

592. ＊６８　小林由貴子、西川大裕、三浦洋平、吉岡直樹、Schiff 塩基錯体の集積挙動に及ぼす配位子構造の影響、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

593. 渡邉純大、三浦洋平、吉岡直樹、5,12-ジアセチル-5,12-ジヒドロキノキサリノ[2,3-*b*]キノキサリン誘導体の Thermosalient 効果、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

594. ＊６５　星野秀尭、三浦洋平、吉岡直樹、非対称置換型ジヒドロアクリジン誘導体の合成と蛍光特性、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月

595. N. Yoshioka, S. Nakagome, K. Hosonome, Y. Takahashi, N. Matsuoka, Y. Watanabe, Y. Miura, Synthesis of Schiff base complexes containing vanadium(VI) oxo and chromium(V) nitride and their solid-state magnetic properties, International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-2016), Langkawi, Malaysia, 2016 年 11 月

596. ＊６６　*2 Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Evaluation of magnetic exchange interaction through non-conjugated system: molecular design of organic biradicals having ground triplet state, International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-2016), Langkawi, Malaysia, 2016 年 11 月

597. ＊６８　中込森、細目圭佑、三浦洋平、吉岡直樹、安定有機ラジカルを導入したサリチリ

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

デンアニリン誘導体の構造－磁性相関、第 25 回有機結晶シンポジウム、京都大学吉田南キャンパス、2016 年 9 月

598. 髙橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ニトロニルニトロキシド置換 PROXYL ラジカルの構造－磁性相関、第 25 回有機結晶シンポジウム、京都大学吉田南キャンパス、2016 年 9 月

599. 武元佑紗、Elana Zaytseva、吉岡直樹、鈴木克明、内田幸明、下野智史、加藤立久、Dmitrii G. Mazhukin、田村類、純有機ビラジカル液晶の合成と磁性、2016 年日本液晶学会討論会、大阪工業大学大宮キャンパス、2016 年 9 月

600. Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis and properties of benzotriazinyl-nitroxyl hetero biradical, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), 仙台国際センター、2016 年 9 月

601. T. Sato, Y. Miura, N. Yoshioka, Preparation and properties of 1,5-diphenyl-6-oxo-verdazyl derivatives, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), 仙台国際センター、2016 年 9 月

602. *4 Y. Kurisu, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis and property of Schiff base oxovanadium complexes derived from diaminomaleonitrile, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), 仙台国際センター、2016 年 9 月

603. ＊６８ N. Yoshioka, S. Nakagome, Y. Takahashi, Y. Watanabe, Y. Miura, Synthesis of vanadium(VI) oxo and chromium(V) nitride complexes with bidentate and tetradentate Schiff base ligands and their magnetic properties, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), 仙台国際センター、2016 年 9 月

604. 武元佑紗、Elana Zaytseva、吉岡直樹、鈴木克明、内田幸明、下野智史、加藤立久、Dmitrii G. Mazhukin、田村類、ビラジカル液晶の合成と磁気性質、第 27 回基礎有機化学討論会、広島国際会議場、2016 年 9 月

605. 三浦洋平、吉岡直樹、折れ曲がり構造を持つジアセチルジヒドロキノキサリンキノキサリン誘導体の固体発光特性、第 27 回基礎有機化学討論会、広島国際会議場、2016 年 9 月

606. ＊６６ Y. Takahashi, N. Tsuchiya, Y. Miura, N. Yoshioka, Chemical modification of benzotriazinyl radical and their magneto-structural correlation, The Osaka City University International Conference on Molecular Spins and Quantum Technology (OCUIC-2016), 大阪市立大学メディアセンター、2016 年 8 月

607. 清水勇樹、齋藤鷹規、三浦洋平、吉岡直樹、アルコキシ基を導入したフェニルニトロニルニトロキシド誘導体の構造磁性相関、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

608. 春木暁人、三浦洋平、吉岡直樹、芳香環を導入した 1,3,5-トリフェニル-6-オキソフェルダジル誘導体の合成と性質、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

609. 池上裕樹、安達恒貴、三浦洋平、吉岡直樹、ビスジメチルフルオレニルニトロキシド誘導体の合成と性質、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

610. ＊６６ 高橋佑典、土屋尚也、三浦洋平、吉岡直樹、ベンゾトリアジニルラジカル誘導体

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

における化学修飾の及ぼす効果と構造―磁性相関、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

611. 細田拓見、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、エステル基を導入したジヒドロフェナザシリン誘導体の合成とその分光学的性質、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

612. 土屋尚也、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、電子求引性置換基を導入したベンゾトリアジニルの物理化学的性質、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

613. 宮代祥伍、石井智章、三浦洋平、吉岡直樹、フェニルアセチレン骨格を有する安定有機ラジカル誘導体の合成と構造磁性相関、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

614. ＊６８　細目圭佑、中込森、三浦洋平、吉岡直樹、ニトロニルニトロキシドラジカルを導入したサリチリデンアニリン誘導体の合成とその物性評価、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

615. 星野秀尭、細田拓見、前田成昭、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、Effect of substituent at 9-potision on spectroscopic properties of dihydroacridine derivatives, 日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

616. 三浦洋平、吉岡直樹、5,12-ジアセチルキノキサリノキノキサリン誘導体の固体発光と AIEE 特性、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月

617. K. Adachi, K. Miyamoto, R. Suzuki, Y. Miura, N. Yoshioka, Magneto-structural correlation in the crystals of *N*,*N*-bis(*tert*-butylphenyl) nitroxyl radical derivatives, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

618. ＊６８　S. Nakagome, Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Magneto-structural correlation in chromium(V) nitride complexes with salicylideneaniline ligands carrying electron withdrawing group, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

619. ＊６６　Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of chemically-modified 3-*tert*-butyl benzotriazinyl radicals and their magneto-structural correlation, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Hilton Hawaiian Village, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

620. N. Maeda, R. Suzuki, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of dihydroacridine derivatives with two pyridyl groups and their photophysical properties, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

621. Y. Miura, S. Ooshima, N. Yoshioka, Chemical modification to 3-*tert*-butyl-1,5-diphenyl-6-oxoverdazyl radical by using Suzuki-Miyaura cross coupling reaction; crystal structure, optical and magnetic properties, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

622. N. Yoshioka, Y. Emura, T. Saito, N. Ozora, Y. Miura, Construction of molecular self-assemblies

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

carrying a nitronyl nitroxide radical and effect of selective deuteration, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, 2015 年 12 月

623. ＊６８　D. Nishikawa, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis and physicochemical properties of metal complexes carrying thiadiazole unit, The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, 淡路夢舞台国際会議場, 2015 年 11 月

624. N. Ozora, Y. Emura, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of selectively deuterated nitronyl and imino nitroxides and their EPR spectra, The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, 淡路夢舞台国際会議場, 2015 年 11 月

625. Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Crystal structures of benzotriazinyl radicals and their physicochemical properties, The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, 淡路夢舞台国際会議場, 2015 年 11 月

626. Y. Miura, S. Ooshima, N. Yoshioka, Functionalizaion of 1,5-diphenyl-6-oxoverdazyl radical by using Suzuki-Miyaura cross coupling reaction", The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, 淡路夢舞台国際会議場、2015 年 11 月

627. 髙橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ベンゾトリアジニルニトロキシルヘテロビラジカルの合成と性質、第 9 回分子科学討論会、東京工業大学大岡山キャンパス、2015 年 9 月

628. ＊６８　中込森、三浦洋平、吉岡直樹、ニトロニルニトロキシドラジカルを導入したサリチリデンアニリンおよびそのニトリドクロム(V)錯体の構造と磁気特性、第 9 回分子科学討論会、東京工業大学大岡山キャンパス、2015 年 9 月

629. Y. Miura, Y. Narumi, N. Yoshioka, Novel benzotriazinyl anion radical salt with tetramethylammonium cation, The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), 朱鷺メッセ、2015 年 7 月

630. Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Magneto-structural correlation of 3-*tert*-butyl benzotriazinyl Radical Derivatives, The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), 朱鷺メッセ、2015 年 7 月

631. K. Adachi, K. Miyamoto, R. Suzuki, Y. Miura, N. Yoshioka, Magneto-structural correlation in *N*,*N*-bis(3-*tert*-butylphenyl)nitroxyl radical crystal, The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), 朱鷺メッセ、2015 年 7 月

632. N. Yoshioka, Y. Emura, N. Ozora, N. Matsuoka, H. Nagashima, Y. Miura, H. Inoue, Magneto-structural correlation in imidazopyridine nitornyl nitroxide derivatives and polymorphism, The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), 朱鷺メッセ、2015 年 7 月

633. 大島翔太、三浦洋平、吉岡直樹、有機金属反応を用いた 6-オキソフェルダジル誘導体の化学修飾と物理化学的性質、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

634. 齊藤鷹規、三浦洋平、吉岡直樹、水素結合部位を持つニトロニルニトロキシドバイラジカル誘導体の構造-磁性相関、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

635. 石井智章、島次拓郎、三浦洋平、吉岡直樹、オキソフェルダジルラジカルをスピン中心とするジアセチレン誘導体の合成と構造磁性相関、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月

636. 高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、電子求引性置換基を導入した 3-*tert*-ブチルベンゾトリアジニルラジカルの合成と物理化学的性質、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

637. 安達恒貴、三浦洋平、吉岡直樹、フェノール骨格を導入したジフェニルアミン誘導体の合成と酸化生成物の性質、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

638. 大空憲政、江村鷹一朗、三浦洋平、吉岡直樹、選択的重水素置換したニトロキシドラジカル誘導体の合成と ESR スペクトル、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

639. ＊６８　中込森、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ニトロニルニトロキシドを導入したシッフ塩基ニトリドクロム(V)錯体の合成と性質、日本化学会 第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

640. 細田拓見、多田励起、鈴木良太、吉岡直樹、三浦洋平、電子求引性基を導入したスピロビアクリジン誘導体の合成と分光学的性質、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

641. ＊６８　西川大裕、中込森、三浦洋平、吉岡直樹、ジアミノチアジアゾールを出発原料としたシッフ塩基金属錯体の合成と性質、日本化学会第 95 春季年会、千葉、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

642. 宮本桂佑、安達恒貴、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、嵩高い置換基を導入したジフェニルジヒドロアクリジン誘導体の合成と酸化生成物の性質、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

643. 春木暁人、三浦洋平、吉岡直樹、エチニル基を導入したトリフェニル 6-オキソフェルダジル誘導体の合成と性質、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

644. 静谷忠朗、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、エチニル基を導入したベンゾトリアジニルラジカルの合成と性質、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

645. 多田励起、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、アクリジンを基本骨格とする D-π-A 型蛍光分子の合成及び物性評価、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月

646. N. Yoshioka, Y. Emura, M. Takasaki, Y. Miura, Synthesis of selectively deuterated nitronyl nitroxide delivatives and their ESR and magnetic properties, The 8th Russian-Japanese Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Kazan State University, Kazan, Russia, 2014 年 9 月

647. T. Ishii, Y. Miura, N. Yoshioka, Crystal structure and magnetic property of stable radical derivatives carrying diacetylene groups with phenyl urethane unit, The 8th Russian-Japanese Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Kazan State University, Kazan, Russia, 2014 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

648. S. Oshima, Y. Miura, N. Yoshioka, Chemical modification of verdazyl radical derivative by Suzuki-Miyaura cross-coupling, The 8th Russian-Japanese Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Kazan State University, Kazan, Russia, 2014 年 9 月

649. Y. Negishi, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of porphyrin dyes with different *meso*-substituent and their application for DSSC, 3rd International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-3), Aston Denpasar Bali, Bari, Indonesia, 2014 年 9 月

650. T. Saito, S.Tajima, Y. Miura, N. Yoshioka, Computational study and magneto-structual correlation in the crystal of nitronyl nitroxide derivative having thiadiazolo moiety, 3rd International Conference on Computation for Science and Technology(ICCST-3), Aston Denpasar Bali, Bari, Indonesia, 2014 年 9 月

651. N. Yoshioka, Y. Emura, M. Takasaki, Y. Miura, Synthesis of selectively deuterated nitronyl nitroxide delivatives and their ESR and magnetic interaction, 7th International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN-2014), Hotel Sambia, Zelenogradsk, Russia, 2014 年 9 月

652. 鈴木良太、多田励起、三浦洋平、吉岡直樹、“第 14 族元素(C, Si, Ge)を有するアクリジン型ニトロキシラジカルの合成と物性評価”、第 25 回基礎有機化学討論会、東北大学川内キャンパス、2014 年 9 月

653. ＊６８　中込森、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ハロゲン原子が置換したサリチリデンアニリン誘導体を配位子とする Cr(V)N 錯体の結晶多形と磁気特性、第 25 回基礎有機化学討論会、東北大学川内キャンパス、2014 年 9 月

654. 三浦洋平、高橋佑典、大島翔太、吉岡直樹、鈴木-宮浦カップリングを用いた含窒素非局在型ラジカルの化学修飾、第 25 回基礎有機化学討論会、東北大学川内キャンパス、2014 年 9 月

655. ＊６８　N. Yoshioka, S. Nakagome, Y. Takahashi, N. Matsuoka, Y. Miura, Synthesis and magnetic properties of nitride chromium(V) complexes with Schiff base ligands, 41st International Conference on Coordination Chemistry(ICCC-41), Suntec Singapore Convention & Exhibition Center, Singapore, 2014 年 7 月

656. Y. Miura, Y. Takahashi, N. Yoshioka, Benzotriazinyl radical with electron withdrawing groups: its structure and magnetic property, 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Holiday Inn Moskovskye Vorota, Saint Petersburg, Russia, 2014 年 7 月

657. Y. Emura, M. Takasaki, H. Sugawara, C. Maeda, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of nitronyl nitroxide derivatives with deuterated methyl group and their ESR spectra, 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Holiday Inn Moskovskye Vorota, Saint Petersburg, Russia, 2014 年 7 月

658. T. Shimaji, Y. Miura, N. Y. Miura, N. Yoshioka, Crystal structure and properties of diacetylene derivatives with a verdazyl radical unit, 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Holiday Inn Moskovskye Vorota, Saint Petersburg, Russia, 2014 年 7 月

659. R. Tada, N. Maeda, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of acridine-based nitroxide radicals and construction of a magnetic molecular assembly by hydrogen bonding, 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Holiday Inn Moskovskye Vorota, Saint Petersburg, Russia, 2014 年 7 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

660. Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Modification and properties of benzotriazinyl radicals by Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Holiday Inn Moskovskye Vorota, Saint Petersburg, Russia, 2014 年 7 月

661. N. Yoshioka, T. Muraoka, S. Tajima,Y. Emura, M. Takasaki, A. Oshima, T. Shimaji, T. Ishii, Y. Miura, Crystal engineering approach towards molecule-based magnetic materials using stable organic radicals, 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials(CGOM11), 奈良県新公会堂、2014 年 6 月

662. Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Crystal structure and properties of aryl-substituted benzotriazinyl radical derivatives, 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials (CGOM11), 奈良県新公会堂、2014 年 6 月

663. T. Saito, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of thiadiazolobenzimidazole nitronyl nitoroxide and its magneto-structural correlation, 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials (CGOM11), 奈良県新公会堂、2014 年 6 月

664. Y. Miura, Y. Takahashi, N. Yoshioka, Polymorphism of benzotriazinyl radical; correlationship between molecular packing with magnetic property, 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials (CGOM11), 奈良県新公会堂、2014 年 6 月

665. 高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、有機金属反応を用いたベンゾトリアジニルラジカルの化学修飾と物性評価、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27-30 日

666. 島次拓郎、三浦洋平、吉岡直樹、“フェルダジルラジカルを含むジアセチレン誘導体の結晶構造と物性”、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

667. 江村鷹一朗、高崎真理絵、菅原弘匡、前田千尋、三浦洋平、吉岡直樹、テトラメチル部位を重水素置換したニトロニルニトロキシド誘導体の合成と ESR スペクトル、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

668. ＊６８　中込森、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、クロロサリチリデンアニリン配位子を持つ Cr(V)N 錯体の結晶多形と磁気特性、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

669. 渡邊拓、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、ヘテロ原子をスピン中心に有するビスアクリジン型ニトロキシラジカルの合成と分子内スピン整列、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

670. 根岸勇太、大坪未来、前田千尋、三浦洋平、吉岡直樹、アンカー構造の異なるポルフィリン誘導体の合成とその光電変換特性、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

671. 安達恒貴、渡邊拓、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、*o*-ナフトキノン構造を持つアクセプター分子の構築と特性評価、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

672. 多田励起、前田成昭、三浦洋平、吉岡直樹、カルボキシル基を導入したアクリジン型非局在型ラジカルの自己集積、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

673. 大島翔太、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、鈴木-宮浦クロスカップリングを利用した 6-オキソフェルダジルラジカルの化学修飾、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

674. 前田成昭、多田励起、三浦洋平、吉岡直樹、アクリジン型配位子を用いた一次元錯体の構築、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

675. 石井智章、三浦洋平、吉岡直樹、フェニルウレタン基を配向基として導入したジアセチレンラジカル誘導体の結晶構造と磁気的性質、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月

676. 三浦洋平、吉岡直樹、チアジアゾール縮環型ベンゾトリアジニルラジカルの結晶構造と物性、第 22 回有機結晶シンポジウム、北海道大学札幌キャンパス学術交流会館、2013 年 10 月

677. R. Suzuki, T. Watanabe, R. Tada, C. Maeda, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis and magnetic properties of spiro-fused biradicals with Si and Ge for central atom, 4th European Conference on Molecular Magnetism(ECMM-2013), Fortbildungszentrum für Technik und Unwelt, Karlsruhe, Germany, 2013 年 10 月

678. 渡邊拓、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、Si, Ge をスピロ中心とする π 共役ニトロキシバイラジカルの合成と性質、第 24 回基礎有機化学討論会、学習院大学目白キャンパス、2013 年 9 月

679. 高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ベンゾトリアジニルラジカル誘導体の結晶構造と磁気特性、第 24 回基礎有機化学討論会、学習院大学目白キャンパス、2013 年 9 月

680. 石井智章、島次拓郎、大島愛加、三浦洋平、吉岡直樹、“ニトロニルニトロキシドラジカルを導入したジアセチレン誘導体の結晶構造と磁気的性質”、第 24 回基礎有機化学討論会、学習院大学目白キャンパス、2013 年 9 月

681. 多田励起、渡邊拓、鈴木良太、前田千尋、吉岡直樹、メトキシ基を導入したアクリジン骨格を有する非局在型ラジカルの合成と性質、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

682. 江村鷹一朗、菅原弘匡、前田千尋、吉岡直樹、インドールニトロニルニトロキシドラジカル誘導体の結晶構造の温度依存性、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

683. 高橋佑典、前田千尋、吉岡直樹、アルコキシ基置換シッフ塩基ニトリドクロム(V)錯体の合成と性質、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

684. 島次拓郎、前田千尋、吉岡直樹、安定有機ラジカルを含むジアセチレン誘導体の結晶構造と性質、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

685. 山口裕太、山崎雄介、前田千尋、吉岡直樹、ベンゾ環拡張したインドールニトロニルニトロキシドラジカルの結晶構造と磁気特性、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

686. 田島才雅、前田千尋、吉岡直樹、チアジアゾロ縮環したニトロニルニトロキシドの合成と

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

構造磁性相関、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

687. 渡邊拓、多田励起、鈴木良太、前田千尋、吉岡直樹、スピロ共役を有するニトロキシドラジカルの合成と性質、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、2013 年 3 月

688. C. Maeda, N. Yoshioka, Synthesis and property of carbazole-containing porphyrins, Third International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (Hybrid Materials 2013), Hilton Sorrento Palace Hotel, Sorrento, Italy, 2013 年 3 月

689. 大島愛加、前田千尋、吉岡直樹、“ニトロニルニトロキシドを導入したジアセチレン誘導体の合成と磁気的性質”、第 21 回有機結晶シンポジウム、東京工業大学長津田キャンパス、2012 年 11 月

690. 田島才雅、前田千尋、吉岡直樹、チアジアゾロ縮環したインドールニトロニルニトロキシド結晶における強磁性的スピン整列、第 21 回有機結晶シンポジウム、東京工業大学長津田キャンパス、2012 年 11 月

691. N. Yoshioka, Y. Yamaguchi, M. Sugawara, S. Tajima, S. Jyo, T. Muraoka, C. Maeda, Design of nitronyl nitroxide columnar self-assemblies exhibiting strong intermolecular magnetic interactions, The 13th International Conference on Molecule-based Magnets (ICMM2012), Rosen Center Hotel, Orlando, Florida, USA, 2012 年 10 月

692. N. Yoshioka, N. Matsuoka, Y. Watanabe, and C. Maeda, Self-assemblies of oxo-vanadium(IV) and nitridocromium(V) complexes with tetradentate Schiff base ligands and their intermolecular magnetic interactions, The 13th International Conference on Molecule-based Magnets (ICMM2012), Rosen Center Hotel, Orlando, Florida, USA, 2012 年 10 月

693. ＊６８　山田真史、前田千尋、吉岡直樹、ヒドロキシナフトアルデヒドを含む Schiff 塩基ニトリドクロム(V)自己組織体の磁気的性質、第 6 回分子科学討論会、東京大学本郷キャンパス、2012 年 9 月

694. 山口裕太、前田千尋、吉岡直樹、ベンゾ縮環したインドールニトロニルニトロキシド誘導体の合成及び磁気特性、第 6 回分子科学討論会、東京大学本郷キャンパス、2012 年 9 月

695. 根岸勇太、前田千尋、吉岡直樹、異なるリンカー部位を有するポルフィリン色素の合成と色素増感太陽電池への応用、第 6 回分子科学討論会、東京大学本郷キャンパス、2012 年 9 月

696. 大島愛加、前田千尋、吉岡直樹、安定有機ラジカルを有するジアセチレン誘導体の合成と磁気的性質、第 6 回分子科学討論会、東京大学本郷キャンパス、2012 年 9 月

697. 渡邊拓、前田千尋、吉岡直樹、アクリジン骨格を有するニトロキシドラジカルの合成と性質、第 6 回分子科学討論会、東京大学本郷キャンパス、2012 年 9 月

698. ＊６７　前田千尋、増田幹、吉岡直樹、カルバゾール有するチアポルフィリン及びオキサポルフィリンの合成と性質、第 23 回基礎有機化学討論会、京都テルサ、2012 年 9 月

699. 田島才雅、前田千尋、吉岡直樹、チアジアゾロ縮環したインドールニトロニルニトロキシドの合成と固体磁気特性、第 23 回基礎有機化学討論会、京都テルサ、2012 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

700. N. Yoshioka, Computational study of magnetic properties of self-assembled open-shell molecular systems, The 2nd International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-2), Nidge University, Nigde, Turkey, 2012 年 7 月

701. C. Maeda, N. Yoshioka, Carbazole-containing porphyrin, 7th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines, International Convention Center (ICC) Jeju, Korea, 2012 年 7 月

片山　靖

702. 立川直樹、笠井理恵、吉井一記,、渡邉正義、片山靖、溶媒和イオン液体中における多孔性電極上でのリチウム金属析出・溶解反応、第 57 回電池討論会、千葉、2016 年 11 月

703. 杉山将、立川直樹、吉井一記、片山靖、炭素材料を分散させた溶媒和イオン液体を電解液とするリチウム-レドックス電池、第 57 回電池討論会、千葉、2016 年 11 月

704. 佐藤宏城、立川直樹、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体を用いた Se の回収、第 48 回溶融塩化学討論会、新潟、2016 年 11 月

705. 村上寛幸、立川直樹、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体を用いたセシウムの電解回収プロセス、第 48 回溶融塩化学討論会、新潟、2016 年 11 月

706. 多田和信、立川直樹、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体を用いたパラジウムの電解回収、第 48 回溶融塩化学討論会、新潟、2016 年 11 月

707. 小菅大地、吉井一記、立川直樹、片山靖、メトキシブチル基またはメトキシエトキシメチル基を側鎖に持つピロリジニウム系イオン液体の合成と評価、第 7 回イオン液体討論会、金沢、2016 年 10 月

708. 吉井一記、小菅大地、立川直樹、片山靖、ピロリジニウム系イオン液体の物性に側鎖のエーテル酸素原子が与える影響、第 7 回イオン液体討論会、金沢、2016 年 10 月

709. Y. Katayama, S. Saha, H. Murakami, K. Tada, Y. Takeuchi, N. Tachikawa, K. Yoshii, Separation and Recovery of Long-lived Fission Products from High-Level Radioactive Liquid Waste using Ionic Liquids, 5th International Conference on Asian Nuclear Prospects (ANUP) 2016, Sendai, Japan, 2016 年 10 月

710. H. Kotake, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, Deposition and Dissolution of Lithium through a Lithium Carbonate Thin Film in an Ionic Liquid Electrolyte, PRiME 2016, Honolulu, USA, 2016 年 10 月

711. M. Sugiyama, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, Lithium - Redox Battery Using a Solvate Ionic Liquid, PRiME 2016, Honolulu, USA, 2016 年 10 月

712. ＊７５　S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, L. Magagnin, Y. Katayama, Electrodeposition of Platinum in Some Amide-Type Ionic Liquids Containing Bis(acetylacetonato)Platinum(II), PRiME 2016, Honolulu, USA, 2016 年 10 月

713. ＊７４　K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, Y. Katayama, Electrochemical Reaction of Bis(acetylacetonato)Palladium in an Amide-Type Ionic Liquid, PRiME 2016, Honolulu, USA, 2016 年 10 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

714. Y. Katayama, S. Nakatama, N. Tachikawa, K. Yoshii, Electrochemical Behavior of Tris(2,2'-bipyridine)Cobalt Complex in Some Ionic Liquids, PRiME 2016, Honolulu, USA, 2016 年 10 月

715. Y. Katayama, S. Fujimoto, N. Tachikawa, K. Yoshii, Electrochemical Impedance Study of Lithium Cobalt Oxide Thin Film in Some Ionic Liquids, PRiME 2016, Honolulu, USA, 2016 年 10 月

716. N. Tachikawa, S. Hosoda, T. Ishida, K. Yoshii, M. Watanabe, Y. Katayama, In Situ Electrochemical Measurements of Deposition and Dissolution of Lithium in Li[$N(CF_3SO_2)_2$]-Glyme Solvate Ionic Liquids, PRiME 2016, Honolulu, USA, 2016 年 10 月

717. S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, Electrochemical Behavior of Zirconium Tetrachloride in an Amide-type Ionic Liquid, 5th International Round Table on Titanium Production in Molten Salts, Hokkaido, Japan, 2016 年 7 月

718. Y. Katayama, Electrochemical Preparation of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids, 5th International Round Table on Titanium Production in Molten Salts, Hokkaido, Japan, 2016 年 7 月

719. 立川直樹、細田伸、吉井一記、渡邉正義、片山靖、Li[$N(CF_3SO_2)_2$]-glyme 溶媒和イオン液体におけるリチウム金属析出・溶解反応の in situ 測定、電気化学会第 83 回大会、大阪、2016 年 3 月

720. ＊７５　S. Sultan、立川直樹、吉井一記、L. Magagnin、片山靖、Electrichemical preparation of platinum nanoparticles from bis(acetylacetonate)platinum(II) in some amide-type ionic liquids、電気化学会第 83 回大会、大阪、2016 年 3 月

721. ＊７４　吉井一記、押野洋輔、立川直樹、片山靖、アミド系イオン液体中におけるビス(アセチルアセトナト)パラジウムの電極反応、電気化学会第 83 回大会、大阪、2016 年 3 月

722. 片山靖、イオン液体中における金属錯体の電極反応とレドックス電池への応用、電気化学会第 83 回大会、大阪、2016 年 3 月

723. 片山靖、サハ シームル、吉井一記、立川直樹、イオン液体を用いた高レベル放射性廃液からのセレン-79 の電解回収に関する基礎研究、日本原子力学会 2016 年春の年会、仙台、2016 年 3 月

724. ＊６９　片山靖、S. Saha、立川直樹、吉井一記、1−ブチル−1−メチルピロリジニウム・ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミドイオン液体からのカドミウム電析、表面技術協会第 133 回講演大会、東京、2016 年 3 月

725. 杉山将、立川直樹、吉井一記、片山靖、溶媒和イオン液体を用いたリチウムーレドックス電池, 第 56 回電池討論会、愛知、2015 年 11 月

726. 小竹宏樹、立川直樹、吉井一記、片山靖、イオン液体電解液中における無機固体薄膜を介したリチウム析出・溶解反応、第 56 回電池討論会、愛知、2015 年 11 月

727. 石田拓也、立川直樹、吉井一記、片山靖、渡邉正義、xLiN$(CF_3SO_2)_2$ - $(1-x)CH_3(OCH_2CH_2)_4OCH_3$ (x≥0.5) 溶媒和イオン液体におけるシリコン薄膜負極の充放電特性、第 56 回電池討論会、愛知、2015 年 11 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

728. ＊７３　押野洋輔、吉井一記、立川直樹、片山靖、アミド系イオン液体中におけるパラジウム錯体の電極反応およびナノ粒子の電解生成、第 47 回溶融塩化学討論会、兵庫、2015 年 10 月

729. ＊７５　S. Sultana、立川直樹、吉井一記、L. Magagnin、片山靖、Electrochemical behavior of bis(acetylacetonato) platinum(II) in some amide type ionic liquids、第 47 回溶融塩化学討論会、兵庫、2015 年 10 月

730. S. Saha、立川直樹、吉井一記、L. Magagnin、片山靖、 Electrochemical Behavior of Cadmium Chloro-Complex in an Amide-type Ionic Liquid、第 47 回溶融塩化学討論会、兵庫、2015 年 10 月

731. 藤本進一郎、立川直樹、吉井一記、西田哲郎、上口憲陽、今井英人、竹川寿弘、片山靖、エーテル酸素原子を側鎖に有するピロリジニウム系イオン液体電解液中における $LiCoO_2$ 薄膜正極の界面抵抗、第 6 回イオン液体討論会、京都、2015 年 10 月

732. 高見澤駿、立川直樹、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体中におけるトリス(2,2’-ビピリジン)ニッケル(II)錯体の電極反応、第 6 回イオン液体討論会、京都、2015 年 10 月

733. 吉井一記、立川直樹、片山靖、エーテル酸素原子を側鎖に有するピロリジニウム系イオン液体の合成と評価、第 6 回イオン液体討論会、京都、2015 年 10 月

734. 立川直樹、S. Saha、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体中における塩化物イオンの電気化学反応、第 6 回イオン液体討論会、京都、2015 年 10 月

735. 立川直樹、石井みか、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体中における Li(I)の溶存状態と電気化学特性、2015 年電気化学会秋季大会、埼玉、2015 年 9 月

736. ＊７５　S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, Electrodeposition of Platinum in Trimethylhexylammonium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Ionic Liquid Containing Platinum(II) Acetylacetonate, 6th International Congress on Ionic Liquids, Jeju, Korea, 2015 年 6 月

737. K. Yoshii, K. Takamatsu, N. Tachikawa, Y. Katayama, Electrodeposition of Zinc in Amide-Type Ionic Liquids, 6th International Congress on Ionic Liquids, Jeju, Korea, 2015 年 6 月

738. ＊７０　S. Saha, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, Electrochemical Behavior of Divalent Cadmium Species in a Room- temperature Ionic Liquid, 6th International Congress on Ionic Liquids, Jeju, Korea, 2015 年 6 月

739. Y. Katayama, N. Tachikawa, T. Ishida, K. Yoshii, M. Watanabe, Charge-Discharge Characteristics of Lithium and Silicon Anodes in $Li[N(CF_3SO_2)_2]$-Glyme Solvate Ionic Liquids, 227th ECS meeting, Chicago, USA, 2015 年 5 月

740. 吉井一記、高松克一、立川直樹、片山靖、エーテル酸素原子がイオン液体中の Zn 電析に与える影響、電気化学会第 82 回大会、横浜、2015 年 3 月

741. ＊７０　サハ シームル、田口拓豊、立川直樹、吉井一記、片山靖、Influence of Current Density and Potential on Electrodeposition of Cadmium and Formation of Cadmium Nano-particles in an Amide-type Ionic Liquid, 電気化学会第 82 回大会、横浜、2015 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

742. ＊７４　押野洋輔、立川直樹、吉井一記、片山靖、イオン液体中におけるパラジウムアセチルアセトナト錯体の電極反応とナノ粒子の電解生成、電気化学会第 82 回大会、横浜、2015 年 3 月

743. 三上亮、立川直樹、吉井一記、片山靖、イオン液体中における n 型二酸化チタン薄膜電極での鉄化学種の光増感酸化反応、電気化学会第 82 回大会、横浜、2015 年 3 月

744. 立川直樹、平山博継、細田伸、吉井一記、渡邉正義、片山靖、Li[$N(CF_3SO_2)_2$]-glyme 溶媒和イオン液体の電解質特性とリチウム負極反応、電気化学会第 82 回大会、横浜、2015 年 3 月

745. 芹澤信幸、関志朗、山崎あずさ、立川直樹、吉井一記、竹井勝仁、獨古 薫、片山靖、渡邉正義、溶媒和イオン液体中での電極/電解液界面における局所粘性変化と充放電レート特性の関係、第 55 回電池討論会、京都、2014 年 11 月

746. 立川直樹、細田伸、吉井一記、片山靖、獨古薫、渡邉正義、溶媒和イオン液体中における金属リチウム負極の充放電特性、第 55 回電池討論会、京都、2014 年 11 月

747. 高松克一、立川直樹、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体中での Zn 電析に対するテトラグライム添加の影響、第 46 回溶融塩化学討論会、2014 年 11 月

748. 立川直樹、吉井一記、片山靖、アミド系イオン液体中における金属の酸化還元電位とドナー性の関係、第 46 回溶融塩化学討論会、2014 年 11 月

749. ＊７３　Y. Katayama, Y. Oshino, N. Ichihashi, N. Tachikawa, K. Yoshii, K. Toshima, Electrochemical preparation of palladium nano-particles in an amide-type ionic liquid, 10th International Symposium on Electrochemical Micro & Nanosystem Technologies, Okinawa, Japan, 2014 年 11 月

750. ＊７０　S. Saha, T. Taguchi, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, Electrochemical Behavior of Cadmium in 1-Butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Room-temperature Ionic Liquid, 10th International Symposium on Electrochemical Micro & Nanosystem Technologies, Okinawa, Japan, 2014 年 11 月

751. Y. Katayama, Electrochemical Reactions in Ionic Liquids, 2014 Sophia Symposium on Ionic Liquids, Tokyo, 2014 年 10 月

752. 石田拓也、立川直樹、吉井一記、片山靖、渡邉正義、溶媒和イオン液体中における薄膜シリコン負極のリチウム合金・脱合金化反応、第 5 回イオン液体討論会、横浜、2014 年 10 月

753. 横山尚明、立川直樹、吉井一記、片山靖、ハロゲン化物イオンを含むアミド系イオン液体中における n 型 Si 電極の光電気化学的挙動、第 5 回イオン液体討論会、横浜、2014 年 10 月

754. Y. Katayama, M. Yoshihara, T. Miura, Electrochemical Reaction of Tris(1,10-phenanthroline)iron Complexes in Some Amide-type Ionic Liquids, 2014 ECS and SMEQ Joint International Meeting, Cancun, Mexico, 2014 年 10 月.

755. R. Furuya, Y. Katayama, T. Miura, Deposition and Dissolution of Lithium through Lithium Phosphorus Oxynitride Thin Film in Some Ionic Liquids, 2014 ECS and SMEQ Joint International

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Meeting, Cancun, Mexico, 2014 年 10 月

756. ＊７０ S. Saha, T. Taguchi, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, Electrodeposition of Cadmium from 1-butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Ionic Liquid, 2014 年電気化学会秋季大会、札幌、2014 年 9 月

757. 細田伸、高松克一、立川直樹、吉井一記、片山靖、水溶液中での亜鉛電析における核生成・成長過程に対する支持電解質カチオンの影響、2014 年電気化学会秋季大会、札幌、2014 年 9 月

758. 片山靖、イオン液体中における金属電析と金属ナノ粒子の生成, 資源・素材学会、熊本、2014 年 9 月

759. 片山靖、吉原まみ、美浦隆、アミド系イオン液体中におけるトリス（1,10-フェナントロリン）鉄錯体の電気化学的挙動、電気化学会第 81 回大会、大阪、2014 年 3 月

760. 片山靖、古谷亮太、美浦隆、渡邉正義、リチウムビス（トリフルオロメチルスルホニル）アミド・グライム溶媒和イオン液体中における金属リチウムの安定性の評価、電気化学会第 81 回大会、大阪、 2014 年 3 月

761. 古谷亮太、片山靖、美浦隆、イオン液体電解液中におけるリン酸リチウムオキシナイトライド被覆ニッケル電極におけるリチウム析出・溶解挙動、電気化学会第 81 回大会、大阪、2014 年 3 月

762. 高松克一、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中における Zn(II)/Zn の電極反応、第 45 回溶融塩化学討論会、神奈川、2013 年 11 月

763. 田口拓豊、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中における硫化カドミウム電極の光電気化学的挙動、第 45 回溶融塩化学討論会、神奈川、2013 年 11 月

764. 金刺晃史、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中における電気化学的ニッケルナノ粒子の生成に対する印加電位の影響、第 4 回イオン液体討論会、神奈川、2013 年 11 月

765. 吉原まみ、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中におけるトリス(1,10-フェナントロリン)鉄錯体の電極反応、第 4 回イオン液体討論会、神奈川、2013 年 11 月

766. N. Serizawa, S. Seki, K. Takei, H. Miyashiro, Y. Katayama, M. Watanabe, T. Miura, Electrochemical Quartz Crystal Microbalance Measurements of Lithium-Aluminum alloy in a Glyme-Lithium Salt Molten Complex, 224th ECS Meeting, San Francisco, USA, 2013 年 10 月

767. 中川嵩士、片山靖、美浦隆、リチウムイオンを含むアミド系イオン液体中における酸素還元反応、第 54 回電池討論会、大阪、2013 年 10 月

768. 芹澤信幸、関志朗、竹井勝仁、宮代一、片山靖、渡邉正義、美浦隆、溶媒和イオン液体中での Li-Al 合金化反応過程の EQCM 測定、第 54 回電池討論会、大阪、2013 年 10 月

769. 幡野琢也、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中における臭化タンタルおよびニオブの電気化学的挙動、2013 年電気化学秋季大会、東京、2013 年 9 月

770. 片山靖、利光祐一、美浦隆、アミド系イオン液体中におけるトリス（2,2'-ビピリジン）ニッケル錯体の電極反応、電気化学会第 80 回大会、仙台、2013 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

771. 中川嵩士、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中における酸素還元反応に対するリチウムイオンの影響、電気化学会第 80 回大会、仙台、2013 年 3 月

772. 古谷亮太、片山靖、美浦隆、イオン液体電解液中における LiPON 被覆電極上でのリチウム析出・溶解反応、電気化学会第 80 回大会、仙台、2013 年 3 月

773. 遠藤智之、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中における金電析、第 3 回イオン液体討論会、沖縄、2012 年 12 月

774. 鈴木啓太、片山靖、美浦隆、1-メチル-1-ブチルピロリジニウム ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミド-SiO_2 ゲル電解質の評価、第 3 回イオン液体討論会、沖縄、2012 年 12 月

775. 中川嵩士、片山靖、美浦隆、アミド系イオン液体中での酸素・超酸化物の電極反応、第 3 回イオン液体討論会、沖縄、2012 年 12 月

776. 片山靖、利光祐一、美浦 隆、イオン液体中における金属-2,2'-ビピリジン錯体の電極反応、第 3 回イオン液体討論会、沖縄、2012 年 12 月

777. 芹澤信幸、関志朗、竹井勝仁、宮代一、立川直樹、獨古薫、片山靖、渡邉正義、美浦隆、溶融グライム-リチウム塩錯体中における Li 析出・溶解反応の EQCM 測定、第 53 回電池討論会、福岡、2012 年 11 月

778. 堀祐己、片山靖、美浦隆、イオン液体電解液中における $LiCoO_2$ および $LiMn_2O_4$ 薄膜正極の界面抵抗、第 53 回電池討論会、福岡, 2012 年 11 月

779. ＊７１　T. Endo, Y. Katayama, T. Miura, Electrode Reactions of Platinum Bromide Complexes in an Amide-type Ionic Liquid, PRiME 2012, Honolulu, USA, 2012 年 10 月

780. Y. Yamato, Y. Katayama, T. Miura, Reaction Entropies of Some Redox Couples in Ionic Liquids, PRiME 2012, Honolulu, USA, 2012 年 10 月

781. T. Nakagawa, Y. Katayama, T. Miura, Electrode Kinetics of Oxygen / Superoxide Ion Redox Couple in Some Amide-type Ionic Liquids, PRiME 2012, Honolulu, USA, 2012 年 10 月

782. Y. Katayama, Y. Toshimitsu, T. Miura, Effects of the Charge Density of the Anions of Ionic Liquids on the Electrode Kinetics of Ruthenium 2,2'-bipyridine Complexes, PRiME 2012, Honolulu, USA, 2012 年 10 月

783. M. Yoshihara, Y. Katayama, T. Miura, Electrode Reaction of Iron Phenanthroline Complexes in an Amide-type Ionic Liquid, 4th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, 44th Symposium on Molten Salt Chemistry, Sendai, Japan, 2012 年 9 月

784. H. Ota, Y. Katayama, T. Miura, The Flat-band Potential of an n-type Titanium Dioxide in Ionic Liquid Containing Bromide Ions, 4th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, 44th Symposium on Molten Salt Chemistry, Sendai, Japan, 2012 年 9 月

785. ＊６９　Y. Katayama, R. Fukui, T. Miura, Electrochemical Preparation of Cobalt Nano-particles in an Ionic Liquid, 4th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, 4th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, 44th Symposium on Molten Salt

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Chemistry, Sendai, Japan, 2012 年 9 月

786. Y. Katayama, M. Ishii, T. Miura, S. Komaba, Surface Film Formation on a Sn Thin Film Anode in Ionic Liquid Electrolytes with Some Organic Additives, 16th International Meeting on Lithium Batteries, Jeju, Korea, 2012 年 6 月

金澤 秀子

789. H. Kanazawa, Temperature-responsive Chromatography using Functional Polymers Containing Aromatic Amino Acid Moieties as Molecular-recognition Sites, HPLC2016, San Francisco, USA, 2016 年 6 月

790. M. Kajiya, R. Uchida, T. Mikuma, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Temperature-responsive Chromatography for Analysis of Pharmaceuticals in River Water, HPLC2016, San Francisco, USA, 2016 年 6 月

791. M. Yoshikawa, T. Kuroki, R. Uchida, T. Mikuma, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Simultaneous Analysis of Psychotropic Drugs by Temperature-responsive HPLC, HPLC2016, San Francisco, USA, 2016 年 6 月

792. Y. Hiruta, R. Nemoto, Y. Nagata, H. Kanazawa, Temperature-resopnsive fluorescence polymer nanoparticles with thermally controlled cellular uptakes, 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA, 2016 年 7 月

793. Y. Hiruta, Y. Nagata, R. Nemoto, H. Kanazawa, Tumor acidity sensitive polymeric micelle for selective cellular uptake of doxorubicin, 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA, 2016 年 7 月

794. R. Nemoto, J. Wang, M. Hishida, E. Ayano, Y. Maitani, H. Kanazawa, Development of Thermoresponsive Liposomes Aimed at Temperature-controlled Cellular Uptake, 2016 CRS Annual Meeting, Seattle, USA, 2016 年 7 月

795. J. Wang, M. Hasegawa, E. Ayano, Y. Maitani, H. Kanazawa, Effective transfection of siRNA Using Temperature ResponsiveLiposome, 2016 CRS Annual Meeting, Seattle, USA, 2016 年 7 月

796. Y. Hiruta, Y. Nagata, R. Nemoto, H. Kanazawa, pH-Responsive Polymer Nanomedicine for Acidic Tumor Targeting, International Nanomedicine Meeting 2016, Mauritius, 2016 年 8 月

797. M. Ohshima, Y. Ito, H. Kanazawa, Analysis of polyphenol glycosides using temperature responsive chromatography, RSC Tokyo International Conference 2016, Chiba, Japan, 2016 年 9 月

798. ＊６０ A. Miki, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Quinine derivative modified temperature-responsive chromatography for analysis of chiral compounds. RSC Tokyo International Conference 2016, Chiba, Japan, 2016 年 9 月

799. R. Adachi, R. Uchida, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of temperature-responsive chromatography using a proline derivative polymer. RSC Tokyo International Conference 2016, Chiba, Japan, 2016 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

800. 金澤秀子、機能性ソフト界面の特性を利用した分析技術とドラッグデリバリーシステムの開発、第 30 回新潟地区部会研究発表会、新潟、2016 年 9 月

801. 金澤秀子、機能性高分子の特性を活かした新しい分離技術、第 13 回茨城地区分析技術交流会、茨城、2016 年 12 月

802. 金澤秀子、機能性界面の特性を利用したバイオ分析とドラッグデリバリー、第 12 回千葉県分析化学交流会、東京、2017 年 1 月

803. 蛭田勇樹、南雲悠平、金澤秀子、温度応答性ナノ表面の精密設計による温度応答性クロマトグラフィーの開発、第 76 回分析化学討論会、岐阜、2016 年 5 月

804. ＊６１　大阿久絢加、大久保廣平、秋丸倫子、蛭田勇樹、金澤秀子、温度応答性固相抽出カラムによる温和な条件化における抗体精製法の検討、第 76 回分析化学討論会、岐阜、2016 年 5 月

805. 蛭田勇樹、南雲悠平、三木厚、金澤秀子、Poly(*N*-isopropylacrylamide)鎖末端置換基を機能化した温度応答性クロマトグラフィー、第 23 回クロマトグラフィーシンポジウム、甲府、2016 年 6 月

806. ＊６０　西本泰平、蛭田勇樹、金刺良祐、綾野絵里、岡野光夫、金澤秀子、アミノ酸由来モノマー導入により分子認識能を持たせた温度応答性クロマトグラフィー、第 23 回クロマトグラフィーシンポジウム、甲府、2016 年 6 月

807. ＊６１　池田幸司、大久保廣平、大阿久絢加、蛭田勇樹、金澤秀子、タンパク精製用温度応答性前処理カラムの開発、第 23 回クロマトグラフィーシンポジウム、甲府、2016 年 6 月

808. 蛭田勇樹、梅本優太、永井雄太、今井宏明、金澤秀子、ポリマー被覆炭酸カルシウム粒子を用いたクロマトグラフィー用カラムの開発、日本分析化学会第 65 年会、札幌、2016 年 9 月

809. 梅本優太、三熊敏靖、蛭田勇樹、金澤秀子、機能性ナノ界面を利用した温度応答性クロマトグラフィー、日本分析化学会第 65 年会、札幌、2016 年 9 月

810. ＊６０　三木厚、蛭田勇樹、金澤秀子、キラル分離を目的としたキニーネ修飾温度応答性クロマトグラフィーの開発、日本分析化学会第 65 年会、札幌、2016 年 9 月

811. ＊６１　秋丸倫子、池田幸司、蛭田勇樹、金澤秀子、DNA アプタマーを用いた温度応答性アフィニティー精製法の開発、第 27 回クロマトグラフィー科学会議、東京、2016 年 11 月

812. ＊６０　安達亮、内田亮、蛭田勇樹、金澤秀子、プロリンロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クマトグラフィーの開発、第 27 回クロマトグラフィー科学会議、東京、2016 年 11 月

813. 梅本優太、安達亮、蛭田勇樹、金澤秀子、機能性ナノ界面を利用した温度応答性クロマトグラフィー、第 27 回クロマトグラフィー科学会議、東京、2016 年 11 月

814. 佐野文比古、芳川満輝、三熊敏靖、蛭田勇樹、金澤秀子、温度応答性カラムに対するアニオン性シクロデキストリンのイオン結合を利用した新規キラルカラムの開発、第 27 回ク

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

ロマトグラフィー科学会議、東京、2016 年 11 月

815. ＊６０　三木厚、芳川満輝、三熊敏靖、蛭田勇樹、金澤秀子、キニーネ誘導体を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発、第 27 回クロマトグラフィー科学会議、東京、2016 年 11 月

816. ＊５９　Y. Hiruta, Y. Nagumo, H. Kanazawa, Effects of polymer chain length and terminal functional group on temperature-responsive chromatography utilizing Poly(*N*-isopropylacryl-amide), 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland, 2015 年 6 月

817. ＊６０　H. Kanazawa, Y. Hiruta, E. Ayano, Effect of a Polymer Containing a Molecular-recognition Site on the Separation Selectivity in Temperature-responsive Chromatography, 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland, 2015 年 6 月

818. ＊５８　K. Okubo, M. Akimaru, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of a novel solid phase extraction column for purifiaction of proteins by only changing temperature, 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland, 2015 年 6 月

819. R. Uchida, T. Mikuma, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of on-line pre-treatment method utilizing temperature-responsive chromatography, 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland, 2015 年 6 月

820. ＊５８　M. Akimaru, K. Okubo, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of temperature-responsive solid-phase extraction column for biological sample pretreatment, RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, 2015 年 9 月

821. ＊５９　Y. Nagumo, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Effects of Terminal Group and Chain Length on Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) Via RAFT Polymerization, RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, 2015 年 9 月

822. ＊５８　K. Okubo, M. Akimar, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of a novel solid phase extraction column for purification of the protein utilizing temperature-responsive polymer, RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, 2015 年 9 月

823. R. Uchida, T. Mikuma, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Utility of online pretreatment method utilizing temperature-responsive chromatography, RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, 2015 年 9 月

824. ＊６０　Y. Hiruta, R. Adachi, H. Kanazawa, Development of temperature-responsive chromatography using Hydroxyproline derivative polymer, RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba, 2015 年 9 月

825. ＊５９　Y. Nagumo, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Effects of terminal group and chain length on temperature-responsive chromatography utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) via RAFT polymerization, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015 年 12 月

826. ＊５８　M. Akimaru, K. Okubo, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of temperature-

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

responsive solid-phase extraction column for biological sample pretreatment, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015 年 12 月

827. K. Nagase, J. Kobayashi, A. Kikuchi, Y. Akiyama, H. Kanazawa, T. Okano, Thermoresponsive strong anionic copolymer brushes grafted silica beads for effective cation exchange chromatography, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015 年 12 月

828. 金澤秀子、機能性高分子の特性を活かした新しい分離技術の開発、第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム、東大阪、2015 年 5 月

829. ＊６０　安達亮、蛭田勇樹、金澤秀子、ヒドロキシプロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発、第 75 回分析化学討論会、山梨、2015 年 5 月

830. ＊５８　秋丸倫子、大久保廣平、蛭田勇樹、金澤秀子、生体試料の前処理への応用を目指した温度応答性固相抽出カラムの開発、第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム、東大阪、2015 年 5 月

831. ＊５９　南雲悠平、蛭田勇樹、金澤秀子、RAFT 重合による Poly(*N*-isopropylacrylamide)を用いた温度応答性クロマトグラフィーにおける高分子鎖長および末端置換基効果、第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム、東大阪、2015 年 5 月

832. 蛭田勇樹、南雲悠平、金澤秀子、精密重合された Poly(*N*-isopropylacrylamide)を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発、第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、長崎、2015 年 8 月

833. 加治屋瑞貴、蛭田勇樹、永田佳子、金澤秀子、河川水中溶存医薬品の検出を目指した温度応答性高分子導入カラムでの HPLC 分析、第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、長崎、2015 年 8 月

834. 芳川満輝、内田亮、黒木巽、三熊敏靖、蛭田勇樹、永田佳子、金澤秀子、温度応答性高分子導入カラムを用いた HPLC による向精神薬の一斉分析、第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、長崎、2015 年 8 月

835. 大島麻理子、永田佳子、金澤秀子、温度応答性クロマトグラフィーによるポリフェノール配糖体の分離、第 26 回クロマトグラフィー科学会議、福岡、2015 年 11 月

836. ＊６０　安達亮、内田亮、蛭田勇樹、金澤秀子、プロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クロマトグラフィーによるキラル分離の検討、第 26 回クロマトグラフィー科学会議、福岡、2015 年 11 月

837. ＊５８　大久保廣平、秋丸倫子、蛭田勇樹、金澤秀子、温度応答性固相抽出カラムのタンパク精製への検討、第 26 回クロマトグラフィー科学会議、福岡、2015 年 11 月

838. 芳川満輝、黒木巽、内田亮、三熊敏靖、蛭田勇樹、金澤秀子、温度応答性インテリジェント表面と HPLC による向精神薬の一斉分析、第 25 回インテリジェント材料・システムシンポジウム、東京、2016 年 1 月

839. H. Kanazawa, Temperature-Responsive Chromatography for the Separation of Biomolecules, JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine,

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

Tokyo, Japan, 2014 年 10 月

840. J. Wang, E. Ayano, H. Kanazawa, Y. Maitani, T. Okano, Characterization of Functional Liposome with Tunable Surface Property and Cellular Uptake by Temperature Control, 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, USA, 2014 年 7 月

841. Y. Hiruta, T. Funatsu, Y. Maekawa, M. Matsuura, T. Okano, H. Kanazawa, pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting. 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, USA, 2014 年 7 月

842. ＊５８　K. Okubo, M. Akimaru, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of solid phase extraction utilizing temperature-responsive polymer, RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan, 2014 年 9 月

843. Y. Hiruta, T. Funatsu, M. Matsuura, T. Okano, H. Kanazawa, pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting, RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan, 2014 年 9 月

844. A. Yamada, J. Wang, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Development of Fluorescence Probe for Cellular Imaging utilizing a Temperature Responsive Polymer, RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan, 2014 年 9 月

845. E. Ayano, T. Ishihara, H. Kanazawa, T. Okano, Evaluation of Temperature-controllable Drug Release and Intracellular Uptake using Temperature-Responsive Nanoparticles. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014 年 10 月

846. H. Kato, J. Wang, E. Ayano, Y. Maitani, H. Kanazawa, T. Okano, Characterization of Temperature-responsive Liposome. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014 年 10 月

847. J. Wang, E. Ayano, H. Kanazawa, Y. Maitani, T. Okano, An Efficient Cellular Uptake with Thermo-sensitive Liposome, JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014 年 10 月

848. ＊５８　M. Akimaru, K. Okubo, Y. Hiruta, H. Kanazawa, Application of Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column to Therapeutic Drug Monitoring, JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014 年 10 月

849. T. Mikuma, D. Ueno, Y. Hiruta, Y. Nagata, T. Okano, H. Kanazawa, Analysis of Psychoactive Drugs using Temperature-Responsive Chromatography. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan, 2014 年 10 月

850. 金澤秀子、ソフトマター界面の特性を利用したバイオ分析とドラッグデリバリー、第 13 回未踏科学サマー道場、神奈川、2014 年 8 月

851. 金澤秀子、機能性高分子の設計とバイオ分析への応用．日本分析化学会第 63 年会、広島、2014 年 9 月

852. ＊５８　大久保廣平、秋丸倫子、金澤秀子、温度応答性高分子を用いた固相抽出カラムのタンパク精製への応用、第 21 回クロマトグラフィーシンポジウム、名古屋、2014 年 6 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

853. 内田亮、上野大治郎、永田佳子、金澤秀子、カラムスイッチング超高速液体クロマトグラフィーを用いたアミノ酸キラル分析の検討、第21回クロマトグラフィーシンポジウム、名古屋、 2014年6月

854. 上野大治郎、三熊敏靖、蛭田勇樹、永田佳子、岡野光夫、金澤秀子、温度応答性クロマトグラフィーを用いた中枢神経系用薬の分析、第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、東京、2014 年 8 月

855. ＊５８　秋丸倫子、大久保廣平、蛭田勇樹、金澤秀子、生体試料の前処理への応用を目指した温度応答性固相抽出カラムの開発、第 25 回クロマトグラフィー科学会議、京都、2014 年 12 月

856. ＊５８　大久保廣平、秋丸倫子、蛭田勇樹、金澤秀子、温度スイッチング法を用いた新規固相抽出カラムの開発、第 25 回クロマトグラフィー科学会議、京都、2014 年 12 月

857. H. Kanazawa, Temperature-Responsive Chromatography for the Separation of Biomolecules. ASIANALYSIS XII, Fukuoka, Japan, 2013 年 8 月

858. H. Kanazawa, Y. Matsukami, Y. Kimura, H. Horiuchi, E. Ayano, T. Okano, Characterization of Temperature-Responsive Liposome with Tunable Surface Property. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Hawaii, USA, 2013 年 7 月

859. M. Matsuura, T. Funatsu, Y. Maekawa, Y. Hiruta, T. Okano, H. Kanazawa, Dual Temperature- and pH-Responsive Fluorescence Molecular Probe for Cellular Imaging utilizing a Functional Polymer, 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Hawaii, USA, 2013 年 7 月

860. Y. Matsukam, E. Ayano, Y. Suzuki, A. Nojima, T. Ishihara, H. Kanazawa, T. Okano, Temperature-responsive nanoparticles for temperature-controllable drug release and intracellular uptake. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Hawaii, USA, 2013 年 7 月

861. Y. Nagata, Y. Hoshino, D. Kageyama, M. Shigeta, H. Kanazawa, Quantitative Analysis and Determination of Activity of Antioxidants Contained within Supplements Using Ultra-High-speed Liquid Chromatography, ASIANALYSIS XII, Fukuoka, Japan, 2013 年 8 月

862. Y. Hiruta, M. Matsuura, T. Funatsu, Y. Suzuki, Y. Maekawa, T. Okano, H. Kanazawa, Temperature-Dependent Cellular Uptake of Thermo-Responsive Fluorescence Polymer Probe, ASIANALYSIS XII, Fukuoka, Japan, 2013 年 8 月

863. Y. Hiruta, K. Sakata, K. Okubo, C. Yamamoto, T. Okano, H. Kanazawa, Novel Solid-Phase Extraction Cartridge Utilizing Temperature-Responsive Polymer Modified Stationary Phase, 40th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Tasmania, Australia, 2013 年 11 月

864. ＊６０　K. Sakata, Y. Hiruta, M. Matsuura, E. Ayano, H. Kanazawa, T. Okano, Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Functional Polymer Introduced Aromatic Amino Acid Derivative. 40th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Tasmania, Australia, 2013 年 11 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

865. Y. Nagata, H. Kanazawa, Simultaneous Analysis of Oral Antidiabetic Drug by Ultra-High-Speed HPLC and LC/MS/MS, 40th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Tasmania, Australia, 2013 年 11 月

866. ＊５８　金澤秀子、山本忠平、坂田和貴、永田佳子、岡野光夫、機能性高分子修飾表面の解析と固相抽出カラムへの応用、第 73 回分析化学討論会、函館、2013 年 5 月

867. ＊６０　坂田和貴、松浦みなみ、綾野絵理、金澤秀子、岡野光夫、アミノ酸誘導体導入ポリマーを利用した温度応答性クロマトグラフィーシステムの開発、第 20 回クロマトグラフィーシンポジウム、神戸、2013 年 6 月

868. ＊５８　大久保廣平、坂田和貴、山本忠平、金澤秀子、温度応答性高分子修飾充填剤の固相抽出カラムへの応用、第 20 回クロマトグラフィーシンポジウム、神戸、2013 年 6 月

869. 金澤秀子、綾野絵理、堀内秀眞、岡野光夫、温度応答性高分子修飾リポソームの表面物性と細胞取り込みへの影響、第 29 回日本 DDS 学会学術集会、京都、2013 年 7 月

870. 阿南ゆりえ、星野由依、永田佳子、金澤秀子、超高速 HPLC を用いた降圧剤配合錠成分の溶出および安定性の検討、第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、東京、2013 年 8 月

871. 蛭田勇樹、松浦みなみ、前川祐太朗、鈴木優一、舟津孝明、岡野光夫、金澤秀子、病態細胞の可視化を目指した温度応答性蛍光ポリマープローブの開発、日本分析化学会第 62 年会、大阪、2013 年 9 月

872. 鈴木優一、舟津孝明、松浦みなみ、蛭田勇樹、金澤秀子、生体可視化蛍光プローブへの適用を目指した環境応答型高分子の特性評価、日本分析化学会第 62 年会、大阪、2013 年 9 月

873. 石川謙、柄本佳弘、永田佳子、金澤秀子、DPP-4 阻害薬を含む経口糖尿病薬の LC/MS による一斉分、第 57 回日本薬学会関東支部大会、東京、2013 年 10 月

874. 前川祐太朗、松浦みなみ、舟津孝明、鈴木優一、蛭田勇樹、金澤秀子、アミノ酸誘導体を用いた細胞膜親和性環境応答性蛍光高分子の開発、第 57 回日本薬学会関東支部大会、東京、2013 年 10 月

875. 鈴木優一、舟津孝明、松浦みなみ、前川祐太朗、蛭田勇樹、金澤秀子、環境応答型高分子の特性を用いた生体可視化蛍光プローブの設計、第 57 回日本薬学会関東支部大会、東京、2013 年 10 月

876. 舟津孝明、前川祐太朗、蛭田勇樹、金澤秀子、がん細胞イメージングを目指した pH・温度応答性ポリマーの開発、第 57 回日本薬学会関東支部大会、東京、2013 年 10 月

877. 内海光貴、綾野絵理、金澤秀子、岡野光夫、温度による皮膚透過制御を目指した機能性高分子修飾リポソームの開発、第 57 回日本薬学会関東支部大会、東京、2013 年 10 月

878. 坂田和貴、松浦みなみ、綾野絵理、金澤秀子、岡野光夫、芳香族アミノ酸誘導体を導入した機能性高分子による温度応答性クロマトグラフィーの開発、第 24 回クロマトグラフィー科学会議、東京、2013 年 11 月

879. ＊５８　大久保廣平、坂田和貴、山本忠平、金澤秀子、荷電基を導入した温度応答性高分

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

子を用いた固相抽出カラムの開発、第 24 回クロマトグラフィー科学会議、東京、 2013 年 11 月

880. 永田佳子、山田有紗、金澤秀子、超高速 LC を用いた医薬品中微量類縁物質の高感度分析、第 24 回クロマトグラフィー科学会議、東京、2013 年 11 月

881. 坂田和貴、松浦みなみ、綾野絵理、金澤秀子、岡野光夫、アミノ酸誘導体高分子修飾充填剤を用いた分子認識型温度応答性クロマトグラフィー、「新アミノ酸分析研究会」第三回学術講演会、東京、2013 年 12 月

882. M. Matsuura, A. Nojima, A. Nishio, H. Kanazawa, T. Okano, Aqueous Chromatographic System for Separation of Bioactive Compounds Utilizing Acrolyl Amino Acid-Based Copolymer as the Stationary Phase. 38th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Anaheim, California, USA, 2012 年 6 月

883. N. Yanagimachi, T. Tsurumi, Y. Nagata, H. Kanazawa, Rapid and Simultaneous Determination of Active Ingredients in Combination Drugs by Ultra-Fast High Performance Liquid Chromatography, 38th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Anaheim, California, USA, 2012 年 6 月

884. H. Kanazawa, Temperature-responsive Chromatography for the Separation of Biomolecules, 38th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Anaheim, California, USA, 2012 年 6 月

885. 山本忠平、金澤秀子、岡野光夫、水系移動相で行う新規固相抽出カラムの開発、第 25 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、東京、2012 年 8 月

886. 坂田和貴、松浦みなみ、金澤秀子、長瀬健一、岡野光夫、芳香族アミノ酸誘導体ポリマーを用いた温度応答性クロマトグラフィーシステムの開発、第 25 回バイオメディカル分析科学シンポジウム、東京、2012 年 8 月

887. 小坂佳裕、金澤秀子、岡野光夫、イオン交換基を導入した温度応答性 HPLC における分離挙動の検討.第 56 回日本薬学会関東支部大会、東京、2012 年 10 月

羽田 紀康

888. ＊６２　森田時生、羽田紀康、木内文之、山野公明、エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究(4)、日本薬学会第 137 年会、仙台国際センター、2017 年 3 月

889. 古沢小波、羽田紀康、木内文之、無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(57)海面 *Agelas dispar* 由来の糖脂質(3)、天然薬物の開発と応用シンポジウム、千葉大学薬学部、 2016 年 10 月

890. 大越一輝、大嶋直浩、植草義徳、成川裕次、羽田紀康、木内文之、ベルベリンとバイカリンの沈殿を溶解するサンシシ成分の探索、天然薬物の開発と応用シンポジウム、千葉大学薬学部、2016 年 10 月

891. 大塚功、定金豊、羽田紀康、渥美聡孝、垣内信子、光反応基を利用した LeX 型糖鎖をリガンドに持つ分子ツールの合成、第 35 回日本糖質学会年会, 高知市文化プラザ、2016 年 9 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

892. 金谷貴行、川村美由、渡邊敏子、羽田紀康、ブラインシュリンプ 由来新規糖脂質の合成研究 (4)、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザ、2016 年 9 月

893. 大塚功、定金豊、羽田紀康、渥美聡孝、垣内信子、光アフィニティーラベル法による LeX 型糖鎖の機能解明を志向した分子ツールの開発、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横浜、2016 年 3 月

894. 金谷貴行、渡邊敏子、羽田紀康、ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究 (3)、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横浜、2016 年 3 月

895. 古沢小波、木内文之、羽田紀康、無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(56)海面 *Agelas dispar* 由来の糖脂質(2)、日本薬学会第 136 年会、パシフィコ横浜、2016 年 3 月

896. ＊６２　植田尚、羽田紀康、木内文之、エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究、GlycoTOKYO2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2015 年 10 月

897. 古沢小波、羽田紀康、木内文之、海綿 *Agelas dispar* 由来の糖脂質の合成研究、GlycoTOKYO2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、2015 年 10 月

898. 金谷貴行、眞塩理帆、羽田紀康、渡邊敏子、子嚢菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来新規糖脂質の合成研究 (2)、第 34 回日本糖質学会年会、東京大学安田講堂、2015 年 8 月

899. 眞塩理帆、金谷貴行、羽田紀康、渡邊敏子、子嚢菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来糖脂質の合成研究、日本薬学会第 135 年会、神戸ポートアイランド 2015 年 3 月

900. 金谷貴行、羽田紀康、渡邊敏子、マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来糖脂質の合成研究、日本薬学会第 135 年会、神戸ポートアイランド 2015 年 3 月

901. ＊６２　北村彩夏、羽田紀康、木内文之、山野公明、エキノコックス *Echinococcus multilocularis* 由来糖脂質のビオチン誘導体の合成研究、日本薬学会第 135 年会、神戸ポートアイランド 2015 年 3 月

902. 大塚功、羽田紀康、金丸美佐紀、藤井隆成、渥美聡孝、垣内信子、*Neurospora crassa* 由来糖脂質 Neurosporaside の合成、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 8 月

903. ＊６３　羽田紀康、梅田悠奈、木内文之、山野公明、*ブタ回虫 Ascaris suum* 由来糖脂質非還元末端糖鎖部の合成と、ヒト血清に対する抗原性、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 8 月

904. 金谷貴行、羽田紀康、渡邊敏子、ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究(2)、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 8 月

905. ＊６３　梅田悠奈、羽田紀康、木内文之、山野公明、無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(54)ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来非還元末端側糖鎖の合成(8)、日本薬学会第 134 年会、熊本市総合体育館、2014 年 3 月

906. 奥村謙、羽田紀康、木内文之、無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(55)海綿由来の糖脂質、日本薬学会第 134 年会、熊本市総合体育館、2014 年 3 月

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

907. ＊６４　静間悠、羽田紀康、北村彩夏、木内文之、マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖タンパク質糖鎖の合成研究(4)、日本薬学会第 134 年会、熊本市総合体育館、2014 年 3 月

908. ＊６２　増田一樹、羽田紀康、木内文之、山野公明、エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究(2)、日本薬学会第 134 年会、熊本市総合体育館、2014 年 3 月

909. 金谷貴行、羽田紀康、渡邊敏子、マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来新規糖脂質の合成研究、日本薬学会第 134 年会、熊本市総合体育館、2014 年 3 月

910. 宮村知良、羽田紀康、大塚功、木内文之、海綿 *Spheciospongia vesparia* 由来糖脂質の合成、第 32 回日本糖質学会年会、大阪国際交流センター、2013 年 8 月

911. 大嶋直浩、成川佑次、羽田紀康、木内文之、サンシシから単離された新規ペルオキシアルキルアルコールの構造、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月

912. 塚本達也、梅田悠奈、羽田紀康、木内文之、無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(51)ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来非還元末端側糖鎖の合成(7)、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月

913. 奥村謙、羽田紀康、宮村和良、木内文之、無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(52)海綿由来の糖脂質、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月

914. 金谷貴行、羽田紀康、渡邊敏子、マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来新規糖脂質の合成研究、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜, 2013 年 3 月

915. 羽田紀康、志村亮、木内文之、清原寛章、山田陽城、ナイモウオウギ由来多糖に関するモデル化合物の新規合成法の確立、第 31 回日本糖質学会年会、鹿児島市民文化ホール、2012 年 9 月

916. 靜間悠志、羽田紀康、木内文之、マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖タンパク質糖鎖の合成研究、第 31 回日本糖質学会年会、鹿児島市民文化ホール、2012 年 9 月

917. 大塚功、吉田裕生、新垣達司、渥美聡孝、羽田紀康、垣内信子、天然由来糖脂質の合成から糖鎖機能を探る～脊索動物リモーニ・ディ・マーレ由来糖脂質の合成、第 31 回日本糖質学会年会、鹿児島市民文化ホール、2012 年 9 月

＜研究成果の公開状況＞（上記以外）

シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

＜既に実施しているもの＞

1. 平成 24、25、26、27、及び 28 年度研究成果報告書の作製、及び研究業績のインターネットでの公開（http://www.mngi.st.keio.ac.jp/presentation.html）

2. 公開シンポジウム

- 第1回公開シンポジウム（平成 24 年 12 月 15 日）
  ―グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―
  ・ 特別講演
  「セルロース、リグニン溶解性イオン液体のデザインとイオン液体による木材チップから

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

の環境調和型リグニン抽出法の開発」
伊藤 敏幸 先生 （鳥取大学大学院工学研究科教授）
・ 本プロジェクト参加研究者13名による研究報告
日時：平成 24 年 12 月 15 日、13:00-19:45
場所：慶應義塾大学理工学部厚生棟大会議室
（プログラムを公開：http://www.mngi.st.keio.ac.jp/event.html）

➢ 第2回公開シンポジウム（平成 25 年 12 月 14 日）
―グリーンイノベーションのための“ものづくり” ―
・ 特別講演
「ブロック共重合体の精密制御とグリーンイノベーションへの展開」
竹岡 裕子 先生 （上智大学理工学部物質生命理工学科）
「蛋白質超構造体を用いた機能分子・材料の創製」
小松 晃之 先生 （中央大学理工学部応用化学科）
「高分子微粒子表面へのグラフト鎖導入による機能創出」
谷口 竜王 先生 （千葉大学大学院工学研究科共生応用化学専攻）
「自動車塗装における CO_2 排出量削減技術の開発について」
正道 博士 先生 （日産自動車株式会社車両生産技術本部）
・ 本プロジェクト参加研究者1名による研究報告
日時：平成 25 年 12 月 15 日、13:00-17:00
場所：慶應義塾大学矢上キャンパス 14 棟 204 号室
（プログラムを公開：http://www.mngi.st.keio.ac.jp/event.html）

➢ 第3回公開シンポジウム（平成 25 年 12 月 21 日）
―グリーンイノベーションとライフイノベーションの架け橋―
・ 特別講演
「糖類の位置選択的官能基化：保護基の利用を最小限にする全合成を目指して」
川端 猛夫 先生 （京都大学化学研究所）
「マイクロフロー合成を基軸とした集積合成法の開発と生体制御分子創製への展開」
深瀬 浩一 先生 （大阪大学大学院理学研究科）
「遺伝子発現の化学的制御を目指した機能性分子の創製とその機能性評価」
永次 史 先生 （東北大学多元物質科学研究所）
「キラルブレンステッド酸触媒による不斉合成」
寺田 眞浩 先生 （東北大学大学院理学研究科）
・ 本プロジェクト参加研究者1名による研究報告
日程：平成 25 年 12 月 21 日、14:00-17:15
場所：慶應義塾大学日吉キャンパス 第 4 校舎独立館 D205 号室
（プログラムを公開：http://www.mngi.st.keio.ac.jp/event.html）

➢ 第4回公開シンポジウム（平成 26 年 12 月 20 日）
―グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―
・ 特別講演
「グアニジン／(チオ)ウレア官能基複合型有機触媒の開発：生理活性物質合成への展開・エントロピー制御」
長澤 和夫 先生 （東京農工大学大学大学院工学研究院）
・ 本プロジェクト参加研究者13名による研究報告
日程：平成 26 年 12 月 20 日、13:30-17:45

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

場所：慶應義塾大学矢上キャンパス 14 棟セミナールーム 3
（プログラムを公開：http://www.mngi.st.keio.ac.jp/event.html）

- 第5回公開シンポジウム（平成 28 年 3 月 14 日）

有機合成化学―効率化と環境調和性―

・ 特別講演

「ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化」
井上 将行 先生 （東京大学大学院薬学系研究科）
「生体内合成化学治療：生きている動物内での直接的創薬研究」
田中 克典 先生 （理化学研究所准主任研究員
「糖タンパク質の精密化学合成：小胞体環境を維持する糖タンパク質品質管理機構の解明」
梶原 康宏 先生 （大阪大学大学院理学研究科）
「エステル・アミド縮合触媒の開発」
石原 一彰 先生 （名古屋大学大学院工学研究科）
「キノリノラトロジウム触媒を利用する新規分子変換反応の開発」
垣内 史敏 先生 （慶應義塾大学大学院理工学研究科）
日程：平成 28 年 3 月 14 日、13:30-17:10
場所：慶應義塾大学矢上キャンパス 厚生棟大会議室
（プログラムを公開：http://www.mngi.st.keio.ac.jp/event.html）

3. ジョイントシンポジウム

- 延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウム（平成 24 年 10 月 26―27 日）
  日程：平成 24 年 10 月 26―27 日
  場所：ANA ホテル札幌

- 延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウム（平成 25 年 10 月 25―26 日）
  日程：平成 25 年 10 月 25―26 日
  場所：延世大学 Science Hall

- 延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウム（平成 26 年 10 月 24 日）
  日程：平成 26 年 10 月 24 日
  場所：慶應義塾大学矢上キャンパス 厚生棟大会議室

- 延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウム（平成 27 年 10 月 30 日）
  日程：平成 27 年 10 月 24 日
  場所：延世大学 International Conference Room 1

- 延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウム（平成 28 年 10 月 21―22 日）
  日程：平成 28 年 10 月 21―22 日
  場所：慶應義塾大学矢上キャンパス 厚生棟大会議室

- 国立清華大学（台湾）とのジョイントシンポジウム（平成 26 年 3 月 13 日）
  日程：平成 26 年 3 月 13 日
  場所：国立清華大学 MXIC Building 3F

- 国立清華大学（台湾）とのジョイントシンポジウム（平成 26 年 7 月 10 日）
  日程：平成 26 年 7 月 10 日
  場所：国立清華大学 MXIC Building 3F

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

- 国立清華大学（台湾）とのジョイントシンポジウム（平成 27 年 7 月 16 日）
  日程：平成 27 年 7 月 16 日
  場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　厚生棟大会議室

- 国立清華大学（台湾）とのジョイントシンポジウム（平成 28 年 3 月 11 日）
  日程：平成 28 年 3 月 11 日
  場所：国立清華大学　Chemistry Building R121

- 国立清華大学（台湾）とのジョイントシンポジウム（平成 28 年 7 月 12 日）
  日程：平成 28 年 7 月 12 日
  場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　厚生棟大会議室

4. 共催シンポジウム
   - 第1回慶應有機化学若手シンポジウム（平成 25 年 5 月 11 日）
     日程：平成 25 年 5 月 11 日
     場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　マルチメディアルーム

   - 第 2 回慶應有機化学若手シンポジウム（平成 26 年 5 月 10 日）
     日程：平成 26 年 5 月 10 日
     場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　マルチメディアルーム

   - 第 3 回慶應有機化学若手シンポジウム（平成 27 年 5 月 9 日）
     日程：平成 27 年 5 月 9 日
     場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　マルチメディアルーム

   - 第 4 回慶應有機化学若手シンポジウム（平成 28 年 5 月 7 日）
     日程：平成 28 年 5 月 7 日
     場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　マルチメディアルーム

5. インターネットでの公開状況:
   http://www.mngi.st.keio.ac.jp/　で公開。

＜これから実施する予定のもの＞
予定なし

14　その他の研究成果等

【新聞、雑誌、その他マスコミ報道など】

1. 新聞報道
   - 戸嶋一敦、日刊工業新聞　平成 26 年 6 月 30 日掲載、「慶大、海藻粘質成分「フコイダン」の抗がん作用の一端解明」

   - 山田徹、日刊工業新聞　平成 25 年 2 月 20 日掲載、「加熱以外の効果あり？マイクロ波　不斉合成反応 1000 倍」

   - 山田徹、日刊工業新聞　平成 24 年 6 月 27 日掲載、「室温で炭素―炭素結合、CO_2 原料と銀触媒で」

2. 雑誌紹介（米国化学会機関誌）
   - 山田徹、MICROWAVES STAY FAST AND MYSTICAL, *Chemical&Engineering News*, 92, 26-28 (2014).

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

【特許】

- ＊４５、７９　「紫外線吸収剤又は赤外線遮断剤含有水性組成物の紫外線防御効果又は赤外線防御効果の測定方法及び測定装置」、特願 2016-174084（平成 28 年 9 月）、発明人：朝倉浩一、黒田章裕
- ＊７８　「光電変換素子及びπ共役型有機ラジカル化合物」、特許第 5996255 号（平成 28 年 9 月）、発明人：松岡直樹、吉岡直樹
- ＊４６、８０　「回転霧化式静電塗装装置のベルカップ」、特許第 5830612 号（平成 27 年 10 月）、＜国際出願の各国移行＞ロシア：2015116529(平成 27 年 4 月)、インド：443/CHENP/2015(平成 27 年 4 月)、欧州：13844063.1(平成 27 年 4 月)、中国：201380051636.2(平成 27 年 4 月)、ブラジル：BR1120150073670(平成 27 年 4 月)、インドネシア：P-00201501935(平成 27 年 4 月)、メキシコ：MX/a/2015/003952（平成 27 年 3 月)、タイ：1501001803(平成 27 年 3 月)、米国：14/428536(平成 27 年 3 月)、＜国際公開＞WO2014/054438(平成 26 年 4 月)、＜出願＞特願 2014-539665(優先権主張番号：特願 2012-219084(平成 24 年 10 月))、発明人：三友裕之、倉田達樹、太田資良、酒井翔、朝倉浩一、志澤一之、菅原英夫
- ＊４５、７９　「化粧料の紫外線防御効果の測定方法、測定装置、及び測定値の表示方法」、特許第 5825654 号（平成 27 年 10 月）（特開 2012-63180、特願 2010-206174）、発明人：朝倉浩一、黒田章裕
- 「高撥水性組成物」、特許第 5466356 号（平成 26 年 1 月）（特開 2008-101197、特願 2007-227523）、発明人：朝倉浩一、黒田章裕、柴田直樹
- ＊４５、７９　「微細凹凸形成方法」、特許第 5283819 号（平成 25 年 6 月）（特開 2006-320872、特願 2005-148587）、発明人：朝倉浩一、黒田章裕、武重日香里、石原司
- ＊７６　「抗腫瘍活性を有する硫酸化オリゴフコシド類」、特願 2013-150907（平成 25 年 7 月）、発明人：戸嶋一敦、高橋大介、小柴望実
- ＊２０、２１、７７　「複素環化合物の製造方法」、特願 2013-105764（平成 25 年 5 月）、発明人：石田智信、菊地哲、坪龍志、山田徹

【受賞】

1. 本プロジェクトの成果を発表した研究者および学生の受賞（プロジェクト期間内）

- 論文賞
  - ＊２３　日本化学会 Bull. Chem. Soc. Jpn. Award: Microwave Specific Effect on Catalytic atropo-Enantioselective Ring-Opening Reaction of Biaryl Lactones, S. Tashima, K. Nushiro, K. Saito, T. Yamada, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 89, 833-835(2016).
  - ＊５８　Analytical Science 誌 Hot Article Award: Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column for Biological Sample Pretreatment, M. Akimaru, K. Okubo, Y. Hiruta, H. Kanazawa, *Analytical Sciences*, 31,881-886 (2015).
- 講演賞またはポスター賞
  - ＊９　受賞者：西信哉、賞名：GlycoTOKYO2016 シンポジウム「ポスター賞」
    理由：「ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発と大腸菌由来糖鎖合成への応用」による （GlycoTOKYO2016 シンポジウム）、授賞日：平

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

成 28 年 11 月

- ＊１４、１５　受賞者：恒川龍二、賞名：GlycoTOKYO2016 シンポジウム「ポスター賞」
  理由：「配糖体の合成や分解を利用する有用物質調製の試み」による （GlycoTOKYO 2016 シンポジウム）、授賞日：平成 28 年 11 月
- ＊６１　受賞者：秋丸倫子、賞名：Best Presentation Award for Young Scientists
  理由：「DNA アプタマーを用いた温度応答性アフィニティー精製法の開発」による （第 27 回クロマトグラフィー科学会議）、授賞日：平成 28 年 11 月
- ＊５７　授賞者：高林浩平、賞名：第 65 回高分子学会年次大会優秀ポスター賞
  理由：「ミニエマルション水滴内における無機物質の生成とポリマー複合化」による （高分子学会、第 65 回高分子年次大会）、授賞日：平成 28 年 6 月
- ＊６０　受賞者：西本泰平、賞名：Best Poster Award for Young Scientists
  理由：「アミノ酸由来モノマー導入により分子認識能を持たせた温度応答性クロマトグラフィー」による （第23回クロマトグラフィーシンポジウム）、授賞日：平成 28 年 6 月
- ＊４２　受賞者：須貝智也、賞名：第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム若手講演賞
  理由：「(−)-Kaitocephalin の合成研究」による （第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム）、授賞日：平成 28 年 5 月
- ＊４０　受賞者：中山泰彰、賞名：第 96 春季年会 学生講演賞
  理由：「連続的 Overman/Claisen 転位の開発と(−)-Neostenine の全合成」による （日本化学会第 96 春季年会）、授賞日：平成 28 年 4 月
- ＊５８　受賞者：Akimaru Michiko、賞名：Poster Presentation Award
  理由：「Development of temperature-responsive solid-phase extraction column for biological sample pretreatment」 による （RSC Tokyo International Conference 2015）、授賞日：平成 27 年 9 月
- ＊５８　受賞者：秋丸倫子、若手ポスター賞
  理由：「生体試料の前処理への応用を目指した温度応答性固相抽出カラムの開発」による （第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム）、 授賞日：平成 27 年 5 月
- ＊１９　受賞者：深谷圭介、賞名：第 95 春季年会 学生講演賞
  理由：「タキソールの合成」による （日本化学会第 95 春季年会）、 授賞日：平成 27 年 4 月
- ＊８　受賞者：中川彰、賞名：GlycoTOKYO2014 シンポジウム「ポスター賞」
  理由：「ボロン酸-糖受容体エステルを触媒とした位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発と配糖体天然物合成への応用」による （GlycoTOKYO2014 シンポジウム）、授賞日：平成 26 年 11 月
- ＊７　受賞者：木村智哉、賞名：GlycoTOKYO2013 シンポジウム「ポスター賞」
  理由：「アルコールの不斉を識別するグリコシル化反応の開発と配糖体天然物合成への応用」による （GlycoTOKYO2013 シンポジウム）、授賞日：平成 25 年 10 月
- ＊５５　受賞者：樺山成実、賞名：医用高分子シンポジウム「ポスター 最優秀賞」

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

理由:「有機無機複合化による DNA ナノ粒子の創製と機能化」による （高分子学会、第 42 回医用高分子シンポジウム）、授賞日:平成 25 年 7 月

- ＊４０、４１　受賞者:中山泰彰、賞名:第 44 回複素環化学討論会優秀口頭発表賞
  理由:「連続的 Overman/Claisen 転位の開発と(−)-Stemoamide の全合成」による（第 44 回複素環化学討論会）、授賞日:平成 24 年 9 月

➢ その他の受賞

- ＊８　受賞者:高橋大介、賞名:「平成 27 年度 東京糖鎖研究会奨励賞」
  理由:「有機ホウ素化合物の化学的特性を利用した標的糖鎖の選択的合成と光分解に関する研究」による、授賞日:平成 27 年 10 月

- ＊８　受賞者:高橋大介、賞名:「平成 26 年度（第 27 回）有機合成化学協会カネカ研究企画賞」
  理由:「ボロン酸−アクセプターエステル触媒を用いた新規高選択的かつ環境調和型グリコシル化反応の開発と応用」による、授賞日:平成 27 年 2 月

- ＊３１、３３　受賞者:犀川陽子、賞名:「平成 26 年度日本化学会女性化学者奨励賞」
  理由:「合成終盤の骨格形成による有用ポリケチド類の効率的合成」による、授賞日:平成 25 年 3 月

2. 本プロジェクト参加研究者の受賞 （プロジェクト期間内）

- 受賞者:高橋大介、賞名:「2016 年度（第 35 回）有機合成化学奨励賞」
  授賞日:平成 29 年 2 月

- 受賞者:戸嶋一敦、賞名:「2015 年度有機合成化学協会 第一三共・創薬有機化学賞」
  授賞日:平成 25 年 3 月

- 受賞者:戸嶋一敦、賞名:「平成 26 年度（第 32 回）日本化学会学術賞」
  授賞日:平成 27 年 3 月

15 「選定時」及び「中間評価時」に付された留意事項及び対応

＜「選定時」に付された留意事項＞

個別の研究成果の集約に留意されたい。

＜「選定時」に付された留意事項への対応＞

個別の研究成果の集約に関しては、公開シンポジウムの開催、毎年度末に研究報告書を作製・配布、及び研究業績をインターネット上で公開（HP:http://www.mngi.st.keio.ac.jp/）し、各々の研究の進捗状況を確認できる環境を作ることで対応した。その結果、集約された研究成果を、構成メンバーが広く共有することが可能となり、以下の共同研究が精力的に展開され、中間評価時までに共著での成果を挙げた。

- 戸嶋・片山:キシランのイオン液体を反応媒体とする1段階配糖化法の開発（＊1）
- 片山・戸嶋:イオン液体中に分散した金属ナノ粒子触媒を利用した有機合成反応の開発（＊72、73）
- 須貝・羽田:化学—酵素法による配糖体の合成（＊13、17）

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

- 千田・須貝：化学―酵素法による天然生理活性物質の合成（＊19（学会発表））
- 朝倉・高尾：キラル自触媒化学反応系における確率論的挙動の発生機構解析とその制御（未発表）

このように、個別の研究成果の集約により、共同研究が活発化し、新技術・新材料の創製が期待される成果を得ることができた。中間評価以降も、研究成果の集約を意識し、共同研究を活発化させることで、本プロジェクトの目標達成に向けてプロジェクトを遂行した。

＜「中間評価時」に付された留意事項＞
現時点でグループを超えた共同研究の連携も始まっているようで、すでに得られている重要成果を核に課題を整理し、プロジェクトのポイントとなる特色を出すように努力することが期待される。

＜「中間評価時」に付された留意事項への対応＞
中間評価時から継続的して、公開シンポジウムの開催、研究報告書の作製・配布、及び研究業績のインターネット公開を行うことで、さらにグループ間の連携を強化し、上記の共同研究の成果に加えて、これまでに本プロジェクトに関する共著での多くの成果を挙げた。

- 戸嶋・片山：イオン液体を用いたバイオマス糖質キトサンからの効率的配糖体合成法の開発（＊2）
- 片山・戸嶋：イオン液体中に分散した金属ナノ粒子触媒を利用した有機合成反応の開発（＊73、74、75）
- 戸嶋・高橋：新規有機光酸触媒の探索及び有機光酸触媒を用いた環境調和型グリコシル化反応の開発（＊4、5）
- 高橋・戸嶋：有機ホウ素化合物を触媒とした新規立体選択的グリコシル化反応の開発と有用物質合成への応用（＊8、9、10、11、12）
- 千田・須貝：化学―酵素法による天然生理活性物質の合成（＊19）
- 朝倉・高尾：キラル自触媒化学反応系における確率論的挙動の発生機構解析とその制御（＊43（学会発表））

今後も、本プロジェクトで得られた重要研究成果の更なる集約により、次世代のグリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジーの創出・発展が期待される。

法人番号	131015A01
プロジェクト番号	S1201020

16

（千円）

年度・区分		支出額	内訳						
			法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他（　　）	備考
平成24年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	21,735	7,245	14,490					
	研究費	19,047	10,047	9,000					
平成25年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	26,997	13,997	13,000					
平成26年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	29,996	15,996	14,000					
平成27年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	28,496	14,496	14,000					
平成28年度	施設	0							
	装置	0							
	設備	0							
	研究費	27,548	14,548	13,000					
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0	
	装置	0	0	0	0	0	0	0	
	設備	21,735	7,245	14,490	0	0	0	0	
	研究費	132,084	69,084	63,000	0	0	0	0	
総計		153,819	76,329	77,490	0	0	0	0	

（様式2）

法人番号	131015A01

17

《施　設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）　（千円）

施 設 の 名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
慶應義塾大学理工学部		1,509 m^2	9	183			
慶應義塾大学薬学部		200 m^2	2	30			

※ 私学助成による補助事業として行った新増築により、整備前と比較して増加した面積

0　㎡

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）　（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型　番	台　数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
（研究装置）				h			
				h			
				h			
				h			
				h			
（研究設備）							
超高感度等温滴定型カロリメータ nano ITC	H24	Nano ITC-LV	1	(週平均)15 h	21,735	14,490	私学助成
インテリジェント蛍光検出器	H25	FP-2025	1	(週平均)12 h	899	899	
マイクロプレート検出システム	H26	SpectraMax i3	1	(週平均)6 h	4,992	4,992	
マルチ分取HPLC装置	H27	LC-Forte/R	1	(週平均)6 h	4,900	4,900	
				h			
（情報処理関係設備）							
				h			
				h			
				h			
				h			
				h			

（様式2）

法人番号	131015A01

18 研究費の支出状況

（千円）

テーマ1＊（テーマ2と共通の項目を併せて記載）

年　度	平成　24　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	9,696	試薬、器具	9,696	有機合成用試薬及び溶媒、フラスコなどのガラス器具、公開シンポジウムの要旨集印刷代など
光熱水費				
通信運搬費	28	消耗品等の運搬費	28	消耗品等の運搬費
印刷製本費				
旅費交通費	202	学会及びシンポジウム出張費、シンポジウム講師招聘旅費	202	延世大学とのジョイントシンポジウム外部講師招聘旅費など
報酬・委託料	376	ホームページ作成費、シンポジウム講演謝金	376	ホームページ作製委託費*（テーマ1、2共通）
（会議費）	151	シンポジウム会議費、シンポジウム用会場賃貸料	151	延世大学とのジョイントシンポジウム会議費など*（テーマ1、2共通）
計	10,453		10,453	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	527	実験・事務補助	527	時給　1000円，年間時間数　456時間 実人数　1人*（テーマ1、2共通）
教育研究経費支出				
計	527		527	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品				
図書				
計	0			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

テーマ2

年　度	平成　24　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	7,947	試薬、器具	7,947	物性測定用試薬、試験管などのガラス器具、公開シンポジウムの要旨集印刷代など
光熱水費				
通信運搬費	27	消耗品等の運搬費	27	消耗品等の運搬費
印刷製本費				
旅費交通費	93	学会及びシンポジウム出張費、シンポジウム講師招聘旅費	93	学会出張費など
報酬・委託料				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
（会議費）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
計	8,067		8,067	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
教育研究経費支出				
計	0			
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品				
図書				
計	0			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	131015A01

テーマ1＊（テーマ2と共通の項目を併せて記載）

年　度	平成　25　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	13,122	試薬、器具	13,122	有機合成用試薬及び溶媒、フラスコなどのガラス器具、公開シンポジウムの要旨集印刷代など
光熱水費				
通信運搬費	4	消耗品等の運搬費	4	消耗品等の運搬費
印刷製本費				
旅費交通費	320	学会及びシンポジウム出張費、シンポジウム講師招聘旅費	320	公開シンポジウム外部講師招聘旅費など
報酬・委託料	2	修理費	2	物品の修理費
（諸謝金）	205	講演謝金	205	外部講師シンポジウム講演謝金など
計	13,653		13,653	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	585	実験・事務補助	585	時給　1000円，年間時間数　504時間 実人数　1人＊（テーマ1、2共通）
教育研究経費支出				
計	585		585	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	899		899	インテリジェント蛍光検出器FP-2025
図書				＊（主として使用するテーマ1に記載）
計	899		899	
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

テーマ2

年　度	平成　25　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	11,526	試薬、器具	11,526	物性測定用試薬、試験管などのガラス器具、公開シンポジウムの要旨集印刷代など
光熱水費				
通信運搬費	1	消耗品等の運搬費	1	消耗品等の運搬費
印刷製本費				
旅費交通費	129	学会及びシンポジウム出張費、シンポジウム講師招聘旅費	129	公開シンポジウム外部講師招聘旅費など
報酬・委託料				
（諸謝金）	204	講演謝金	204	外部講師シンポジウム講演謝金など
計	11,860		11,860	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
教育研究経費支出				
計	0			
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品				＊（主として使用するテーマ1に記載）
図書				
計	0			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	131015A01

テーマ1＊（テーマ2と共通の項目を併せて記載）

年　度	平成　26　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	12,708	試薬、器具	12,708	合成実験、物性測定用試薬、器具など
光熱水費				
通信運搬費	2	消耗品等の運搬費	2	消耗品等の運搬費
印刷製本費	277	シンポジウム要旨集印刷代等	277	公開シンポジウムなどの要旨集印刷代など＊（テーマ1、2共通）
旅費交通費	88	学会出張費	88	学会出張費
報酬・委託料				
（諸謝金）	199	講演謝金	199	外部講師シンポジウム講演謝金など
（会議費）	175	シンポジウムに伴う飲食代	175	シンポジウムに伴う飲食代
計	13,449		13,449	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	621	実験・事務補助	621	時給　1000円，年間時間数　544時間 実人数　1人＊（テーマ1、2共通）
教育研究経費支出				
計	621		621	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品				＊（テーマ1、2共通のためテーマ2に記載）
図書				
計	0			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

テーマ2

年　度	平成　26　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	10,782	試薬、器具	11,448	物性測定用試薬、試験管などのガラス器具など
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
旅費交通費	88	学会出張費	290	学会出張費
報酬・委託料	64	実験器具の加工委託費		実験器具の加工委託費
（諸謝金）（会議費）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
計	10,934		11,738	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
教育研究経費支出				
計	0			
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	4,992		4,992	マイクロプレート検出システム
図書				＊（主として使用するテーマ2に記載）
計	4,992		4,992	
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	131015A01

テーマ1＊（テーマ2と共通の項目を併せて記載）

年　度	平成　27　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	11,942	試薬、器具	11,942	合成実験、物性測定用試薬、器具など
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費	174	シンポジウム要旨集印刷代、報告書印刷代		シンポジウム要旨集印刷代、報告書印刷代（テーマ1、2共通）
旅費交通費	199	学会及びシンポジウム出張費	199	学会およびシンポジウム出張費、シンポジウム講師招聘旅費
報酬・委託料				
（諸謝金）	133	講演謝金	133	外部講師シンポジウム講演謝金など（テーマ1、2共通）
計	12,448		12,274	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	619	実験・事務補助	619	時給　1100円，年間時間数　558時間 実人数　1人＊（テーマ1、2共通）
教育研究経費支出				
計	619		619	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品	4,900	マルチ分取HPLC装置	4,900	フラクションコレクタ　Forte/FR
図書				＊（主として使用するテーマ1に記載）
計	4,900		4,900	
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

テーマ2

年　度	平成　27　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	10,441	試薬、器具	10,441	合成実験、物性測定用試薬、器具など
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				
旅費交通費	88	学会出張費	88	学会出張費
報酬・委託料				
（諸謝金）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
計	10,529		10,529	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
教育研究経費支出				
計	0			
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品				＊（主として使用するテーマ1に記載）
図書				
計	0			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

法人番号	131015A01

テーマ1＊（テーマ2と共通の項目を併せて記載）

年　度	平成　28　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	14,388	試薬、器具	14,388	有機合成用試薬及び溶媒、フラスコなどのガラス器具など
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費	190	シンポジウム要旨集印刷代等	190	公開シンポジウムなどの要旨集印刷代など*（テーマ1、2共通）
旅費交通費				
報酬・委託料	34	修理費、検査費	34	修理費、検査費*（テーマ1、2共通）
（諸謝金）	50	講演謝金	50	外部講師シンポジウム講演謝金など*（テーマ1、2共通）
（会議費）	20	シンポジウムに伴う飲食代	20	シンポジウムに伴う飲食代*（テーマ1、2共通）
計	14,682		14,682	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）	685		685	時給　1100円，年間時間数　618時間 実人数　1人＊（テーマ1、2共通）
教育研究経費支出				
計	685		685	
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品				＊（テーマ1、2共通のためテーマ2に記載）
図　書				
計	0			
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

テーマ2

年　度	平成　28　年度			
小科目	支出額	積算内訳		
		主な使途	金額	主な内容
教育研究経費支出				
消耗品費	12,181	試薬、器具	12,181	物性測定用試薬、試験管などのガラス器具など
光熱水費				
通信運搬費				
印刷製本費				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
旅費交通費				
報酬・委託料				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
（諸謝金）（会議費）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
計	12,181		12,181	
アルバイト関係支出				
人件費支出（兼務職員）				＊（テーマ1、2共通のためテーマ1に記載）
教育研究経費支出				
計	0			
設備関係支出（1個又は1組の価格が500万円未満のもの）				
教育研究用機器備品				
図　書				
計	0		0	
研究スタッフ関係支出				
リサーチ・アシスタント				
ポスト・ドクター				
研究支援推進経費				
計	0			

３．研究成果発表の概要

慶應義塾大学
戦略的研究基盤形成支援事業

グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成

文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
平成24年度 研究成果報告書

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

目次			ページ
序文			2
1	戸嶋 一敦	バイオマス糖質の環境低負荷型利活用新技術の開発	3
2	西山 繁	電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発	7
3	中田 雅也	理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発	11
4	千田 憲孝	無触媒転位反応を利用した医薬品合成キラル素子の創製	14
5	山田 徹	環境高負荷不活性分子の固定化およびマイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発	17
6	朝倉 浩一	キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発	21
7	高尾 賢一	水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成	24
8	須貝 威	天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓	27
9	藤本 啓二	環境保全の回復を目指した汚染物質除去用超膨潤粒子の開発	30
10	吉岡 直樹	遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計	34
11	片山 靖	イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術	38
12	金澤 秀子	環境負荷を低減する分離デバイスの構築	42
13	羽田 紀康	寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出	46
第 1 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム			50
The 8th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium			52

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

初年度の報告書

代表研究者
戸嶋一敦

次世代において、現状の物質生産とその享受による恩恵を維持した持続可能な社会の実現のためには、地球環境にやさしい、すなわち、これまで以上に環境低負荷な手法及び工程での物質生産技術の開発と、環境浄化や低エネルギーを指向した新規機能材料の創製を柱とするグリーンイノベーションが必要不可欠です。本研究プロジェクトは、物質生産技術開発と機能材料創製におけるグリーンイノベーションを指向し、環境低負荷型の触媒開発、反応開発、プロセス開発及び機能材料創製を統合して行う研究先導拠点を形成することを目的とし、２０１２年度に「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（研究拠点を形成する研究）」として採択されました。

本研究プロジェクトは、物づくりを主体とする化学の分野における、物質生産技術の開発及び新機能物質の創製の２つのテーマから成り、本大学の理工及び薬学系のいずれも汎用性の高い有機化学を基本に成果をあげてきた研究者による物質生産技術の開発に関するテーマへの参加と、高分子化学及び無機・材料化学を基盤とした研究者による新機能物質の創製に関するテーマへの参加を中心にした分野横断型の研究体制を組んでいます。

平成２４年度の初年度においては、これまで各研究者によって行われてきた、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー関連研究として、１．バイオマスの有効活用技術の開発、２．理想的合成反応の開発、３．環境低負荷型高分子材料の創製、４．環境低負荷型無機材料の創製、を推進すると同時に、第一回公開シンポジウムにおいて、各々の問題点及び連携可能な点を洗い出しました。また、延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウムの開催により、アジア拠点としての連携を強化しました。これらのことを基に、来年度以降、本プロジェクト研究を通じて、社会に還元できる研究成果を挙げたいと思います。

平成２５年３月３１日

バイオマス糖質の環境低負荷型利活用新技術の開発

戸嶋　一敦
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究では、「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」を研究の２つの柱とし、糖類（セルロース、キシラン、キチンやキトサン）などのバイオマス資源、及びそれらから調製可能な低分子オリゴ糖及び単糖を原料とし、生分解可能な界面活性化剤などの環境調和型機能材料を合成するための新たな環境低負荷型化学合成プロセスを開発する。具体的には、バイオマス資源である糖類を原料とした、１）有機触媒含有イオン液体を溶媒兼触媒として利用する合成反応、２）有機光触媒を利用する合成反応、３）固体酸触媒を利用する合成反応、及び４）生体反応模倣型低エネルギー合成反応、による配糖体の新合成法の開発に焦点を当てた研究を展開する。

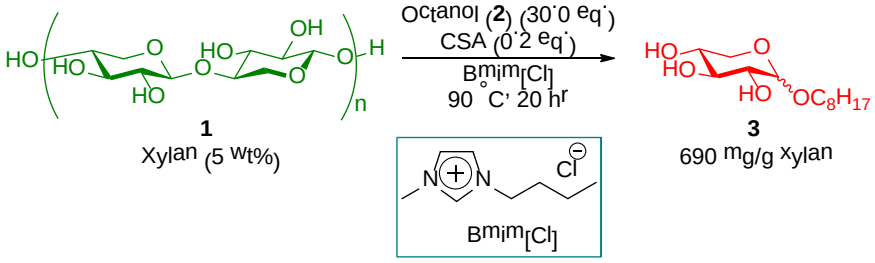
今年度においては、１）バイオマス資源である高分子量のセルロースおよびキシランから、それらが溶解可能な有機触媒含有イオン液体を用いた、生分解性素材である配糖体（アルキルグリコシド）のワンポット新合成法、及び２）特定波長の光照射を触媒活性発現のスイッチとする有機光触媒を用いた単糖の光グリコシル化反応による配糖体の新合成法の開発を行った。

研究成果概要

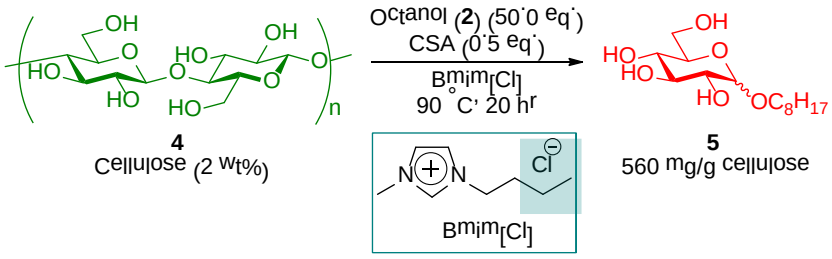
1. バイオマス資源セルロースおよびキシランからの生分解性素材であるアルキルグリコシドのワンポット合成法

環境問題やエネルギー問題が深刻化している現在、グリーンケミストリーを指向した新手法の開発は、重要な課題の一つである。特に、バイオマス糖質を利用する基本的かつ重要な素反応の一つであるグリコシル化反応におけるグリーンケミストリーの実践は、学術分野のみならず産業分野への応用が大きく期待される重要な研究課題である。そこで本研究では、グリーンケミストリーを指向した新規グリコシル化反応の開発として、天然資源の有効利用を目指し、バイオマス糖質からワンポットで配糖体を合成する新規グリコシル化反応の開発を行った。バイオマス糖質を利用する上での問題点として、有機溶媒や水に対する難溶性が挙げられるが、本研究では、多糖類を溶解可能なイオン液体に着目し、イオン液体を反応溶媒として用いる新手法の開発を目的とした。

具体的には、バイオマス糖質、イオン液体、および長鎖アルキルアルコールとして、キシラン(**1**)、Bmim[Cl]、およびオクタノール(**2**)を選択し、カンファースルホン酸（CSA）を酸触媒として反応条件の最適化を行った。その結果、CSA を 0.2 当量、オクタノールを 30 当量、反応時間 20 時間、および反応温度 90 °C の条件において、1 g のキシラン(**1**)から、690 mg の配糖体オクチルキシロシド(**3**)がワンポットで得られることを見出した。



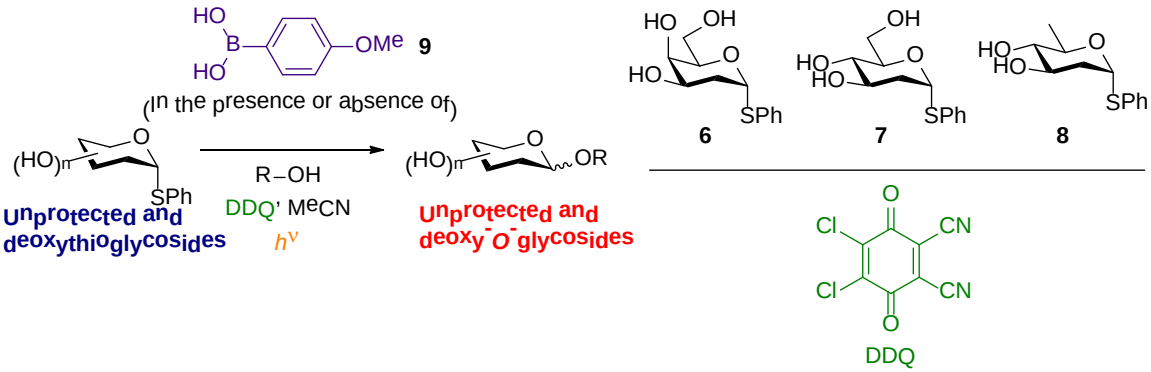
さらに、バイオマス糖質としてセルロース(**4**)を用い、同様に最適条件の検討を行った。その結果、CSA を 0.5 当量、オクタノールを 50 当量、反応時間 20 時間、および反応温度 90 °C の条件において、1 g のセルロース(**4**)から、560 mg の配糖体オクチルグルコシド(**5**)がワンポットで得られることを見出した。



2. 無保護糖の一電子移動による環境低負荷型光グリコシル化反応の開発

従来の配糖体合成のためのグリコシル化法では、水酸基の保護や脱保護段階も含め、多段階を要することや、環境高負荷な金属試薬や強酸性試薬を用いなければならないなどの課題が残されており、現在、簡便かつ環境低負荷型の新たなグリコシル化反応の開発が求められている。本研究では、糖のピラン環上の 1,2-及び 1,3-ジオールと可逆的に結合可能な芳香族ボロン酸を一時的な保護基として利用し、さらに、一電子移動（SET）機構を利用した無保護の環境低負荷型光グリコシル化反応の開発を行った。

まず、糖供与体として選択した無保護デオキシチオ糖 **6**-**8** と 4-メトキシフェニルボロン酸(**9**)との相互作用解析を、^{1}H-NMR を用いて行った。その結果、**6** と **7** の場合において、糖供与体とボロン酸が 1 : 1 のボロン酸エステル複合体を形成することを見出した。さらに、4、6 位プロトンの低磁場シフトが観測されたことから、ボロン酸 **9** が無保護デオキシチオ糖 **6** および **7** の 4、6 位の 1,3-ジオールと選択的に結合していることを明らかにした。一方、6 位水酸基を有さないチオオリボシド **8** は、ボロン酸 **5** との複合体を形成しないことを見出した。次に、糖供与体、糖受容体および活性化剤として、チオガラクトシド **6**、シクロヘキシルメタノールおよび DDQ を用いて、長波長紫外光(365 nm, 100 W)の照射下、光グリコシル化反応を検討した。その結果、反応系内にボロン酸 **5** を添加しない場合には、6 位水酸基からの環化が進行したアンヒドロ糖が主生成物として得られたのに対し、ボロン酸 **9** を用いて **6** の 4、6 位を一時的に保護した場合には、望むグリコシドが良好な収率で得られることを見出した。さらに、**7** を糖供与体とした光グリコシル化反応においても、**6** と同様に、相当するグリコシドが良好な収率で得られることを見出した。一方、一級水酸基を有さない **8** は、ボロン酸の添加を必要とせず、光照射下、対応するグリコシドを良好な収率で与えることを見出した。さらに、本光グリコシル化反応が種々のアルコールを用いた場合においても効果的に進行し、相当するグリコシドが良好な収率で得られることを明らかにした。



研究発表、特許など

原著論文

1. A. Takada, K. Uda, T. Ohtani, S. Tsukamoto, D. Takahashi, K. Toshima, Improved total synthesis of incednam, *The Journal of Antibiotics*, in press (2013).
2. Y. Aoki, S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Photodegradation and inhibition of drug-resistant influenza virus neuraminidase using anthraquinone-sialic acid hybrids, *Chemical Communications*, **49**, 1169-1171 (2013).
3. M. Nishibu, D. Takahashi, K. Toshima, Carbohydrate recognition and photodegradation by an anthracene-Kemp's acid hybrid, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10**, 8393-8395 (2012).
4. D. Takahashi, T. Miura, K. Toshima, Photodegradation of lipopolysaccharides and the inhibition of macrophage activation by anthraquinone-boronic acid hybrids, *Chemical Communications*, **48**, 7595-7597 (2012).
5. S. Tanimoto, S. Sakai, E. Kudo, S. Okada, S. Matsumura, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photodegradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by designed fullerene-sugar hibrids, *Chemistry-An Asian Journal*, **7**, 911-914 (2012).

著書・総説

1. K. Toshima, Chemical biology based on target-selective degradation of proteins and carbohydarates using light-activable organic molecules, *Molecular BioSystems*, in press (2013).
2. K. Sasaki, D. Takahashi, K. Toshima, Ionic liquids as green solvents for glycosylation reactions, *Green Solvents Ⅱ*, Springer, 67-78 (2012).
3. D. Takahashi, K. Toshima, Chemistry based approach for degradation of target-oligosaccharides using photo-activatable organic small molecules, *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, **24**, 258-276 (2012).
4. K. Toshima, D.Takahashi, S. Tanimoto, Creation of novel biofunctional molecules for target-selective photodegradation of proteins and carbohydrates: a synthetic and chemical, biological study for the post-genome era, *Journal of Synthetic Organic Chemistry*, **70**, 1187-1195 (2012).
5. K. Toshima, Design, synthesis and evaluation of light-activatable organic molecules that target-selectively degrade DNA, proteins and carbohydrates; an interdisciplinary challenge for a synthetic organic chemist, *Synlett*, **23**, 2025-2052 (2012).
6. 谷本周穂、高橋大介、戸嶋一敦、エイズの原因物質を光で狙い撃ち、*光アライアンス*、日本工業出版、Vol. 23, No. 8, 50-53 (2012).
7. S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Chemical methods for degradation of target proteins using designed light-activatable organic molecules, *Chemical Communications*, **48**, 7659-7671 (2012).
8. D. Takahashi, K. Toshima, Chemical methods for degradation of target oligosaccharides using designed light-activatable organic molecules, *Chemical Communications*, **48**, 4397-4407 (2012).

国際学会発表

1. K. Toshima, Yusuke Aoki, Daisuke Takahashi, Photodegradation of drug-resistant influenza virus neuraminidase using designed anthraquinone-sialic acid hybrids, Rihga Royal Hotel KYOTO, Kyoto, November 12-16, 2012.
2. K. Toshima, Light-activable and molecular-targeted (LAMTA) molecules for control of biomacromolecule functions, The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products : Target ID and Regulation of Bioactivity, Kyoto Century Hotel, Kyoto, October 31 - November 1, 2012.
3. K. Toshima, Target-selective photodegradation of glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation by designed anthraquinone-boronic acid hybrids, 8th Keio LCC – Yonsei CBMH Joint Symposium 2012, Sapporo, Hokkaido, October 26-27, 2012.
4. K. Toshima, Photodegradation of glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation using designed anthraquinone-boronic acid hybrids, 17th Malaysian Chemical Congress (17MCC) 2012, Putra World

Trade Centre, Kuala Lumpur, Malaysia, October 15-17, 2012.

5. D. Takahashi, T. Miura, K. Toshima, Photodegradation of target glycolipid LPS and inhibition of macrophage activation by anthraquinone-boronic acid hybrids, 26 International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, 2012.
6. S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of HIV-1 protease and inhibition of HIV-1 replication in living cells by a fullerene-sugar hybrid, 26 International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, 2012.

国内学会発表

1. 高橋大介、金子新、桑原大知、戸嶋一敦、標的タンパク選択的固相アフィニティ ラベル化法の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22－25 日
2. 平林歩、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリン誘導体によるアミロイドβの光分解と神経様細胞 PC12 に対する効果、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22－25 日
3. 中西麻由香、高橋大介、戸嶋一敦、無保護チオ糖の環境調和型光グリコシル化反応の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22－25 日
4. 金子英利香、奥澤俊介、高橋大介、戸嶋一敦、生理活性人工糖鎖を指向したビネオマイシン B2 糖鎖類縁体の合成、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22－25 日
5. 奥澤俊介、金子英利香、友野聡、久住俊一、高橋大介、戸嶋一敦、ビネオマイシン B2 の全合成、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22－25 日
6. 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、アルコールの不斉を識別する化学的グリコシル化反応の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22－25 日
7. 大河内敦、谷本周穂、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリンーグロボトリオース(Gb3)ハイブリッドによる大腸菌 O‐157 ベロ毒素の選択的光分解、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学びわこ・くさつキャンパス、平成 25 年 3 月 22－25 日
8. 戸嶋一敦、グリーンイノベーションを指向したバイオマス、イオン液体及び有機光触媒の利活用新技術の開発、第 1 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム、慶應義塾大学、平成 24 年 12 月 15 日
9. 中西麻由香、高橋大介、戸嶋一敦、無保護チオ糖の光グリコシル化反応、GlycoTOKYO2012 シンポジウム、慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス、平成 24 年 11 月 17 日
10. 戸嶋一敦、生体機能光制御分子の創製とケミカルバイオロジーへの展開、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究(研究領域提案型) 天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～第 2 回公開シンポジウム、東京大学弥生講堂、平成 24 年 6 月 17－18 日
11. 金子新、高橋大介、戸嶋一敦、標的タンパクの固相アフィニティラベル化法の開発、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、平成 24 年 6 月 7－9 日
12. 平林歩、高橋大介、戸嶋一敦、ポルフィリン誘導体によるアミロイド β の光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、平成 24 年 6 月 7－9 日
13. 西部美幸希、高橋大介、戸嶋一敦、アントラセンーケンプ酸ハイブリッドによる単糖の認識と光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会、京都大学百周年時計台記念館、平成 24 年 6 月 7－9 日

特許

1. 戸嶋一敦、 「光増感剤、タンパク質切断剤、タンパク質切断方法、糖分子切断剤、糖分子切断方法、及び光線力学治療剤」、特許第５０４６０２９号、平成２４年７月２７日

その他のメディアへの掲載

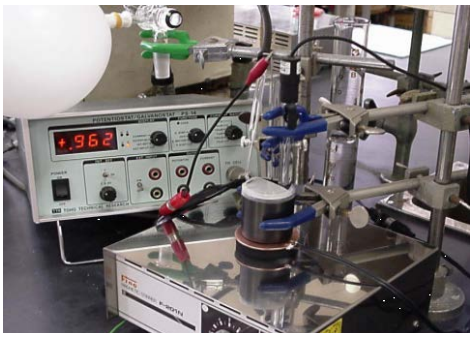
1. 戸嶋一敦、 日刊工業新聞 2012 年 4 月 4 日朝刊 24 面、 「インフルエンザウィルスが有し、その感染・増殖に不可欠なタンパクであるノイラミニダーゼを光分解する生体機能光制御分子」

電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発

西山　繁
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

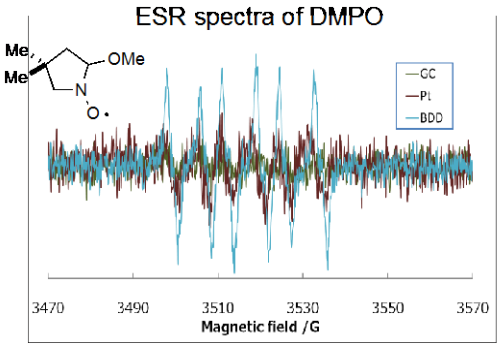
現代の生活環境を継続的に維持するために、膨大な規模での生産活動が推進されている。このモノづくりに多大な貢献のある有機化学分野においては急進的な方法論の進歩が遂げられた結果、合成不可能な有機化合物はほぼ皆無と言われるまでになっている。この技術を支えている大きな柱の一つがレアメタルの特性を制御した新規反応の開発であるのは、衆目の一致するところと考えられる。ところが、近年のレアメタルの枯渇に対処するために、触媒化あるいはレアメタルフリーの方法論の開発が焦眉の急として求められてきた。さらに、近年ではグローバルな規模での環境に対する負荷の低減がより重要な課題として注目されている。このような背景の下に本研究は、グリーンイノベーションに関わるプロジェクトの一環として電気エネルギーを活用するモノづくりを提案する。すなわち、本研究は炭素電極上での電子移動に関連する研究を通じて、通常のケミカルな反応では得ることの出来ない特殊な反応活性種の創成とその効率的な活用を通じて生物活性天然有機化合物の合成に焦点を絞り、天然物の活性を凌駕する有用活性物質の創出を目指すものである。以下その概要を述べる。

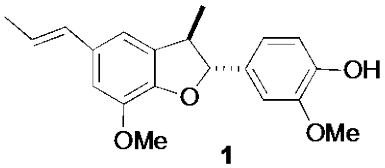


研究成果概要

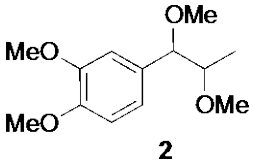
1．　ホウ素をドープしたダイヤモンド（BDD）電極の特性と有機合成への応用

BDD 電極は、新しい電極材料として多くの優れた特性を有する反面、有機電極反応としての応用はきわめて少なく、比較的低分子量化合物の酸化反応などに限定されていた。特に、メタノール溶媒中ではメトキシラジカルの発生による反応が示唆されていたが、その実験的証明はなされていなかった。このような背景から本研究では、スピントラップ剤（DMPO）を用いた ESR スペクトルの測定を行った。その結果、グラッシーカーボン、白金などの電極材料に比較して、明確にメトキシラジカルが発生していることを明らかにした。さらに本電極をイソオイゲノールに適応すると、通常のグラッシーカーボン電極などに比べてより効果的に天然に産するネオリグナンであるリカリン A（1）が生成することを明らかにした。さらに、同電極反応をマイクロフロー型セルを用いると、バッチ法に比較してジメトキシ化合物（2）が定量的に生成することを明らかにした。





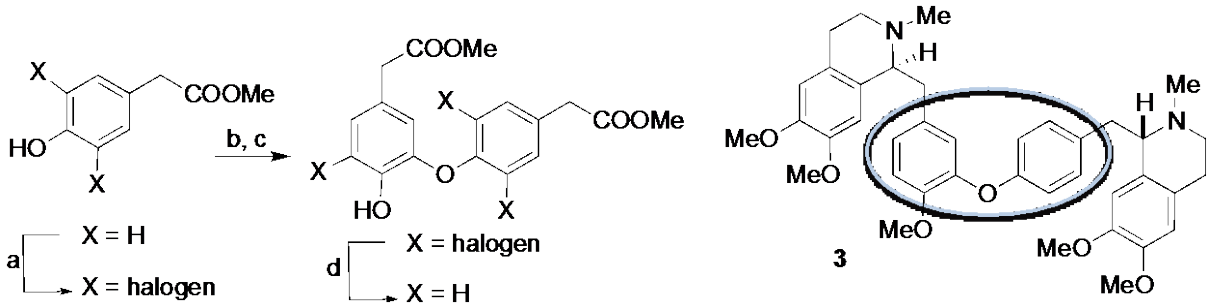
1



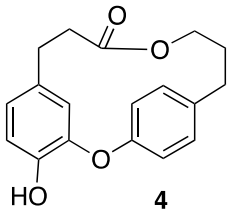
2

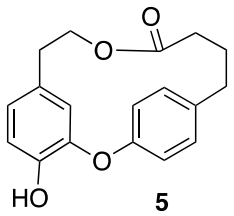
２．　２量体構造を有するアルカロイド　0-メチルタリブリン（3）の合成研究

表題化合物は、抗菌、高マラリア活性を示すジアリールエーテル型アルカロイドである。本研究では、重要な中間体であるジアリールエーテル化合物を連続する４段階の電極反応（a.電解ハロゲン化 b.フェノール酸化 c.電解還元 d.電解脱ハロゲン化）で目的を達成し、立体選択的 Bischler-Napieralski 反応により目的を達成した。



３．　骨芽細胞分化誘導活性を指向したジアリールヘプタノライド類の合成

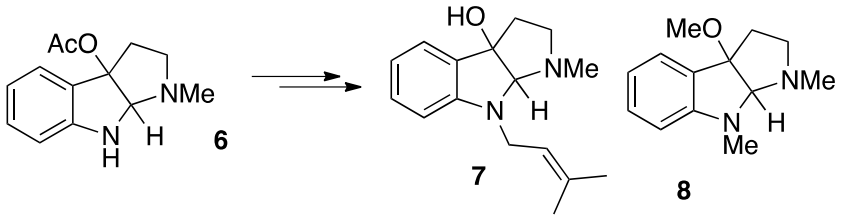




ジアリールヘプタノライド類は、植物に由来する生物活性物質であり、中でもアセロゲニン A は、骨芽細胞分化誘導活性を示すことから、骨粗鬆証治療薬の新しいリードとして注目されている。本研究では、関連するコンブレタスタチン D4（4）およびイソコルニクラトライド A（5）の合成を達成し、活性評価を行ったところ前者の化合物において新たな知見を得ることが出来た。

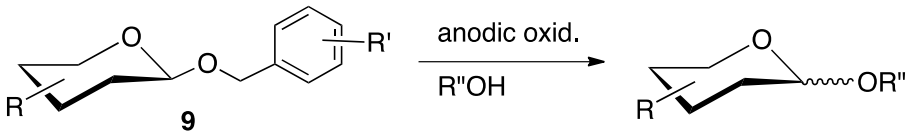
４．　電気化学的に発生させた超原子価ヨウ素試薬の化学

報告者らは、これまでにトリフルオロエタノール中で発生させた超原子価ヨウ素試薬について、その反応生を評価しつつ天然有機化合物の合成に活用してきた。本研究ではその一環として、N-アセチルトリプタミンに活用した酸化的環化反応を検討した。その結果、いくつもの天然物に誘導可能なシクロトリプタミン中間体（6）の合成に成功し、デブロモフルスタミノール B（7）、CPC-1（8）の合成を達成することが出来た。



５．　電気化学的手法によるグリコシル化反応の化学

配糖体化合物は、多様性に富んだ生体との相互作用が明らかになり、重要な化合物の一つに数えられる。約１世紀に及ぶ長い歴史の中から様々なグリコシル化反応の方法論が提案されてきた。本研究では、新しいベンジルグリコシドを前駆体（9）とする方法を開発することが出来た。



研究発表、特許など

原著論文

1. E. Ota, M. Takeiri, M. Tachibana, Y. Ishikawa, K. Umezawa, S. Nishiyama, Synthesis and biological evaluation of molecular probes based on the 9-methylstreptimidone derivative DTCM-glutarimide. Bioorg. Med. Chem. Lett., 22 (1), 164-167 (2012).
2. T. Sumi, T. Saitoh, K. Natsui, T. Yamamoto, M. Atobe, Y. Einaga, S. Nishiyama, Anodic oxidation on a boron-doped diamond electrode mediated by methoxy radicals. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 51 (2), 5443-5446 (2012).
3. D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi, S. Nishiyama, Oxidative cyclization reactions of tryptamine utilizing hyper-valent iodobenzene in routes for pyrroloindole alkaloid synthesis. Synthesis, 44 (6), 1667-1671 (2012).
4. A. Hara, R. Morimoto, Y. Iwasaki, T. Saitoh, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, Total syntheses of amphidinolides B, G, and H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 51 (39), 9877-9880 (2012).
5. H. Aiso, T. Kochi, H. Mutsutani, T. Tanabe, S. Nishiyama, F. Kakiuchi, Catalytic electrochemical C-H iodination and one-pot arylation by on/off switching of electric current. J. Org. Chem., 77 (17), 7718-7724 (2012).
6. D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Nishiyama, Application of electrochemically generated hypervalent iodine oxidant to natural products synthesis. Electrochemistry, in press.

著書・総説

1. 斉藤　毅, 角　武法, 西山　繁, 栄長泰明. ダイヤモンド電極を用いた環境低負荷型有機電解反応, ニューダイヤモンド, 107 (10), 20-23 (2012).
2. 西山　繁. 有機電解合成．未来を拓く元素戦略, CSJ カレントレビュー11, 日本化学会編, 化学同人, 62−67 (2013).

国際学会発表

1. Y. Kawabata, Y. Naito, T, Saitoh, S. Nishiyama. Synthesis of O-methyltalibrine using electrochemical dimerization of the dihalogenated phenol derivative. 3rd German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany. August 17-18, 2012.
2. K. Kawa, T. Taitoh, E. Kaji, S. Nishiyama. Development of electrochemical glycosylation oriented natural products synthesis. Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany. August 17-18, 2012.
3. D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi, S. Nishiyama. Synthesis of alkaloid-skeletons using the hyper-valent iodobenzoene oxidant. Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany. August 17-18, 2012.
4. T. Sumi, T. Saitoh, K. Natsui, T. Yamamoto, M. Atobe, Y. Einaga, S. Nishiyama. Anodic oxidation on a boron-doped diamond electrode. Symposium on Electrosynthesis, Mainz Germany.　August, 17-18, 2012.
5. K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama. Development of regioselective electrochemical glycosylation oriented natural products synthesis. PRiME 2012, Honolulu, Hawaii. October 7-12, 2012.
6. T. Sumi, T. Saitoh, K. Natsui, T. Yamamoto, M. Atobe, Y. Einaga, S. Nishiyama. Application of methoxyradical generation on a boron-doped diamond electrode. PRiME 2012, Honolulu, Hawaii. October 7-12, 2012.
7. D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Yamaguchi, S. Nishiyama. Synthesis of alkaloid skeletons using the hyper-valent iodobenzoene oxidant. PRiME 2012, Honolulu, Hawaii. October 7-12, 2012.
8. Y. Kawabata, Y. Naito, T, Saitoh, Y. Ishikawa, S. Nishiyama. Synthetic study of O-methyltalibrine

using anodic oxidation. PRiME 2012, Honolulu, Hawaii. October 7-12, 2012.

9. Y. Kawabata, Y. Naito, T, Saitoh, S. Nishiyama. Synthesis of O-methyltalibrine using electrochemical dimerization of the dihalogenated phenol derivative. 8th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium. Sapporo, October 26-27, 2012.

国内学会発表

1. 角　武法，斉藤　毅，夏井敬介，山本崇史，跡部真人，栄長泰明，西山　繁．BDD 電極を用いた陽極酸化反応による生物活性物質の合成研究．新規素材研究会第 11 回セミナー．横浜，2012 年 6 月 8 日．
2. 梶山大地，斉藤　毅，山口智史，西山　繁．超原子価ヨウ素試薬を活用した含窒素化合物の合成研究．新規素材研究会第 11 回セミナー．横浜，2012 年 6 月 8 日．
3. 井岡秀二，斉藤　毅，岩野　智，牧昌次郎，丹羽治樹，西山　繁．ホタルルシフェリンの構造活性相関に関する化学的研究。新規素材研究会第 11 回セミナー。横浜，2012 年 6 月 8 日。
4. 矢嶋彩希，河　皓平，斉藤　毅，西山　繁．糖誘導体を活用した不斉炭素構築に関する合成化学的研究．新規素材研究会第 11 回セミナー．横浜，2012 年 6 月 8 日．
5. 角　武法，斉藤　毅，夏井敬介，山本崇史，跡部真人，栄長泰明，西山　繁．BDD 電極を用いたマイクロフロー型セルによる生物活性物質の合成研究．第 36 回有機電子移動化学討論会．府中，2012 年 6 月 21-22 日．
6. 梶山大地，斉藤　毅，井上桂輔，山口智史，石川裕一，西山　繁．超原子価ヨウ素試薬を活用した含窒素化合物の合成研究．第 54 回天然有機化合物討論会．東京，2012 年 9 月 18-20 日．
7. 矢嶋彩希，斉藤　毅，西山　繁．糖誘導体を活用した不斉炭素構築法に関する合成化学的研究．GlycoTOKYO2012 シンポジウム．東京，2012 年 11 月 17 日．
8. 河　皓平，斎藤　毅，西山　繁．天然物合成を指向した新規電解グリコシル化反応の開発．GlycoTOKYO2012 シンポジウム．東京，2012 年 11 月 17 日．
9. 西山　繁．電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発．第 1 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム　グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー–拠点形成–．横浜 2012 年 12 月 15 日．

特許

1. 西山　繁，斉藤　毅，牧昌次郎，丹羽治樹．ルシフェラーゼの発光基質．特願 2011-182224，2012 年 8 月 24 日．

理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発

中田　雅也
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

極めて複雑な化学構造をもつ天然有機化合物の全合成が達成できる時代になってきた今日、ideal synthesis（理想的合成）の実現は、有機合成化学分野の重要な研究課題の一つである（Figure 1）。そのために必要な条件として、atom economy（原子を捨てない反応を利用して全合成完成）、step economy（短い工程数で完成）、pot economy（一つのフラスコ内で複数の反応を実施する手法を利用して完成）、redox economy（酸化還元反応を交互に繰り返さないで完成）が提唱されている。あと 2 つ付け足すとすれば、condition economy と technical economy であろう。前者は、可能な限り条件が温和な反応での全合成完成を目指すことである。後者は、可能な限り方法が容易な反応を使って全合成を完成することである。これからの全合成研究や有用物質生産研究は、これらのことを十分に考慮した方法で実現することが求められ、それが成し遂げられれば、医薬品及び農薬の環境低負荷型製造法の開発に繋がる重要な有機合成化学分野の知識と知恵が得られるであろう。

このような理想的合成を目指して、天然有機化合物ポリマキセノライド類とラクトナマイシン類を全合成ターゲットとする研究を展開した。

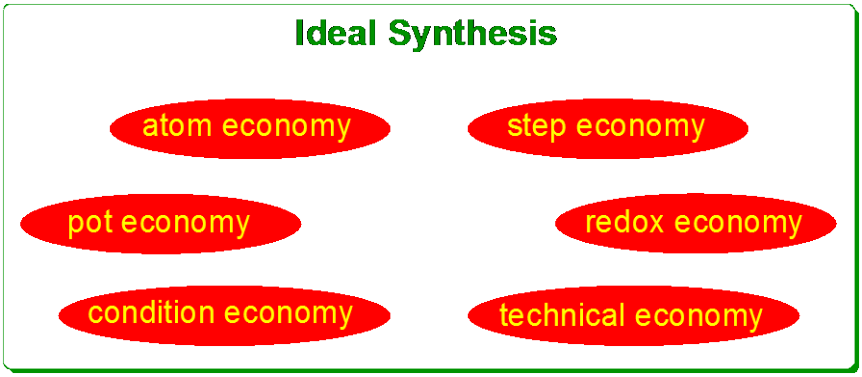
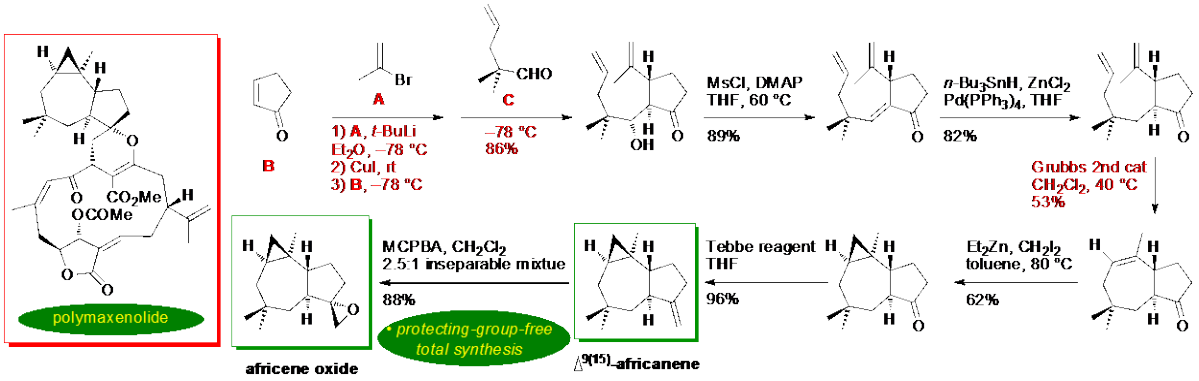


Figure 1. 理想的合成

研究成果概要

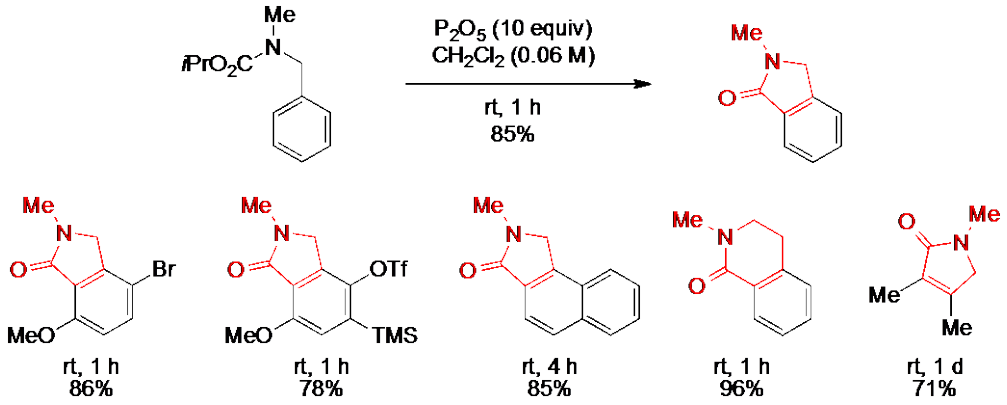
ハイブリッド型海洋天然物ポリマキセノライド（polymaxenolide）類と抗腫瘍性抗生物質ラクトナマイシン（lactonamycin）類の理想的合成を目指した全合成研究を展開した。

ポリマキセノライド類は、*Sinularia maxima* と *Sinularia polydactyla* からなる混合軟体珊瑚から単離された天然物であり、ハイブリッド型としては、海洋天然物における初めての例である（Scheme 1）。ポリマキセノライド類の全合成研究においては、効率的な 3 成分連結反応（**A** + **B** + **C**, Scheme 1）と閉環メタセシス反応を鍵反応に用いて、上部アフリカン部分に相当し、天然物としても単離されているアフリカネン及びアフリセンオキシドの短工程無保護全合成を達成した。一般に、複雑な化学構造をもった天然物の全合成を達成するためには、多くの反応工程が必要である。その各工程において目的の反応を成功させるためには、各種官能基の保護、脱保護が必要な場合が多い。本研究成果である短工程無保護全合成は、その意味で理想的合成に近い研究成果であると考えている。



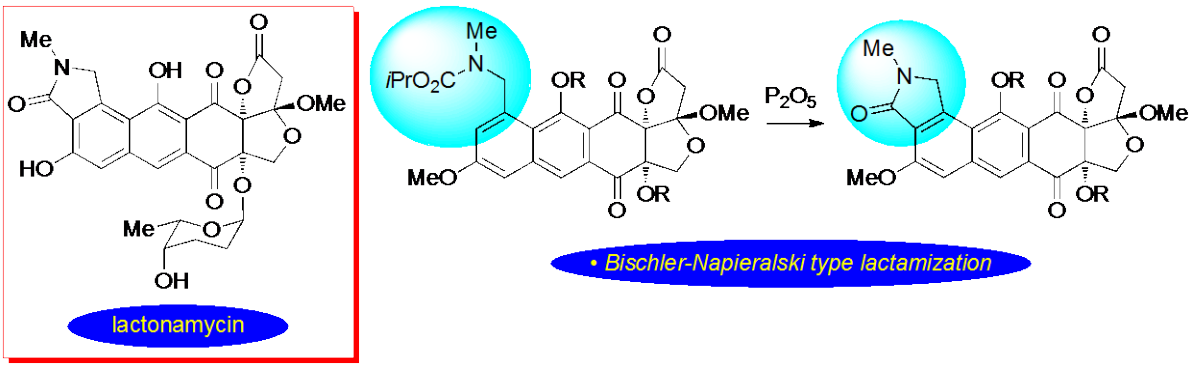
Scheme 1. ポリマキセノライド類の上部アフリカン部分の合成

ラクトナマイシン類は、極めて強い抗菌活性と抗腫瘍活性をもつ抗生物質であり、重要な医薬品のリード化合物として期待されている。イソインドリノン骨格を含む 6 つの環が連なったアグリコン部分の第 3 級水酸基に糖が結合しているユニークな化学構造をもつ。ラクトナマイシン類の全合成研究においては、各種モデル基質を用いた Bischler–Napieralski 型環化反応の詳細な条件検討により、芳香族 5 員環ラクタムの温和で簡便な効率的合成法を開発した(Scheme 2)。



Scheme 2. Bischler–Napieralski 型環化反応(1)

本法は、ラクトナマイシン類の全合成に利用可能な複雑な化学構造をもった基質にも応用できる優れた反応となった(Scheme 3)。



Scheme 3. Bischler–Napieralski 型環化反応(2)

研究発表、特許など

原著論文

1. Mina Yamada, Naoko Tokumitsu, Yoko Saikawa, Masaya Nakata, Junpei Asano, Kazuo Miyairi, Toshikatsu Okuno, Katsuhiro Konno, and Kimiko Hashimoto
Molybdophyllysin, a toxic matalloendopeptidase from the tropical toadstool, *Chlorophyllum molybdites*
Bioorganic & Medicinal Chemistry 20 (22), 6583–6588 (2012)

2. Satoshi Adachi, Kana Watanabe, Yusuke Iwata, Shunsuke Kameda, Yoshihito Miyaoka, Masao Onozuka, Ryo Mitsui, Yoko Saikawa, and Masaya Nakata
Total Syntheses of Lactonamycin and Lactonamycin Z with Late-stage A-Ring Formation and Glycosylation
Angewandte Chemie International Edition, 52 (7), 2087–2091 (2013)

国際学会発表

1. Kiyomi Ohba and Masaya Nakata
C-Aryl Glycoside Synthesis by Barbier Coupling Using TIPPLi and Its Application to Total Synthesis of Paecilomycin B
The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12)
Kyoto, November 12–16, 2012

国内学会発表

1. 橋本貴美子、松浦正憲、犀川陽子、中田雅也
横紋筋融解を起こす毒きのこニセクロハツの毒成分について
第 59 回トキシンシンポジウム、北海道帯広市、2012 年 8 月 30–31 日

2. 安達智史、渡辺香菜、小野塚正雄、宮岡良仁、岩田佑介、亀田俊輔、吉田優子、西川知之、井出光昭、犀川陽子、中田雅也
ラクトナマイシンの全合成
第 54 回天然有機化合物討論会、東京、2012 年 9 月 18–20 日

3. 大場清美、中田雅也、古賀雄一、野村純宏
TIPPLi を用いたバルビエ型カップリング反応による *C*–アリールグリコシド合成法の開発及び Paecilomycin B 全合成への応用
第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、東京、2012 年 11 月 28–30 日

4. 安達智史、三井亮、犀川陽子、中田雅也
ラクトナマイシン Z の全合成と絶対立体配置の決定
日本化学会第 93 春季年会、滋賀県草津市、2013 年 3 月 22–25 日

5. 小山貴之、松田豊、犀川陽子、中田雅也
海洋天然物ポリマキセノライドのアフリカン–ジヒドロフラン縮環系の構築
日本化学会第 93 春季年会、滋賀県草津市、2013 年 3 月 22–25 日

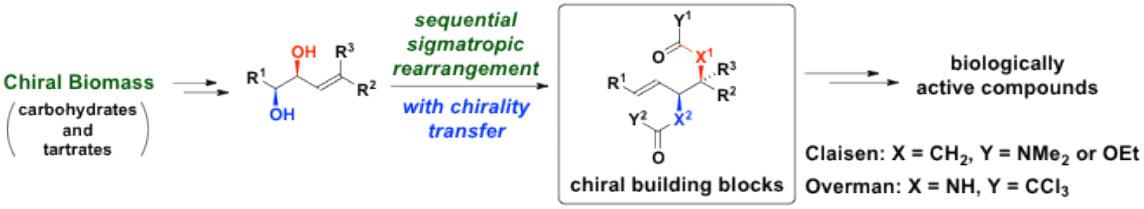
6. 伊藤卓、加藤優、犀川陽子、中田雅也
鳥類の卵殻から胚へのカルシウム移動に関する化学的研究
日本化学会第 93 春季年会、滋賀県草津市、2013 年 3 月 22–25

無触媒転位反応を利用した医薬品合成キラル素子の創製

千田　憲孝
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

[3,3]シグマトロピー転位は不斉転写を伴うペリ環状反応であり、熱のみで進行し、試薬・触媒を必要としないなど、環境受容性の高い反応である。本研究においては、糖類や酒石酸などの入手容易なバイオマス・キラル炭素資源を出発原料として用い、これらをビシナルアリルアルコール構造を有する基質に変換、ついで Claisen 転位や Overman 転位などの[3,3]シグマトロピー転位を複数回施すことにより、炭素–炭素結合、炭素–窒素結合などを、基質アリルアルコールの不斉を転写することにより立体選択的に導入し、さまざまな構造を有する医薬品合成に利用できるキラル素子の創製を目的とした。この際、官能基の保護／脱保護反応の工程、ならびに転位反応の際の金属触媒などの利用は最小限にとどめることとし、グリーンイノベーションにおけるナノテクノロジーの新展開を図る。

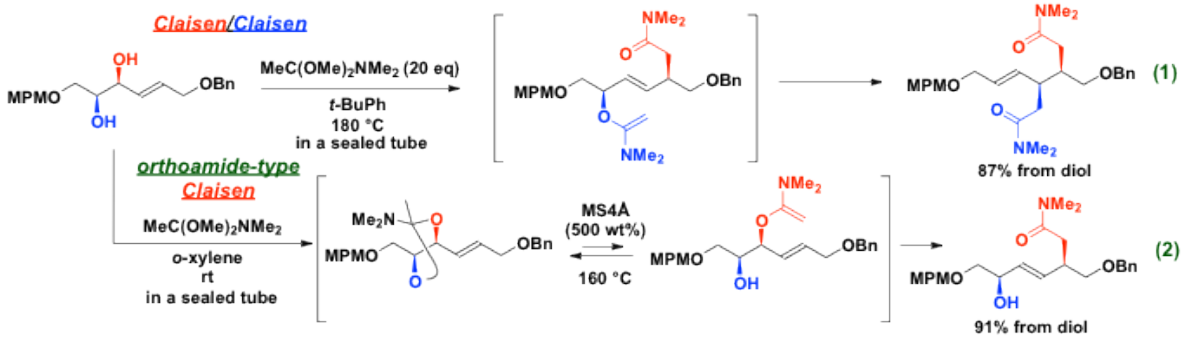


研究成果概要

本研究の初年度においては、アリルビシナルジオールでの Claisen 転位反応の新手法の開発研究と、本反応を用いる生物活性天然物の合成研究を行い、以下のような成果を得た。

1．　連続的 Claisen/Claisen 転位反応、ならびにオルトアミド型 Claisen 転位反応の開発 [1)]

酒石酸より合成したアリルビシナルジオールを過剰量の酢酸ジメチルアミドジメチルアセタール存在下 180 °C で加熱したところ、**Scheme 1** の (1) 式に示したように、Claisen 転位が 2 回連続して起こった二重転位体を高収率で得た。二重結合の Z-異性体、また三置換オレフィンでも同様な二重転位が進行することが見いだされた。この際、転位は二回とも完全な立体選択性を示し、転位前の水酸基の立体化学が不斉転写された生成物が単一のジアステレオマーで得られた。



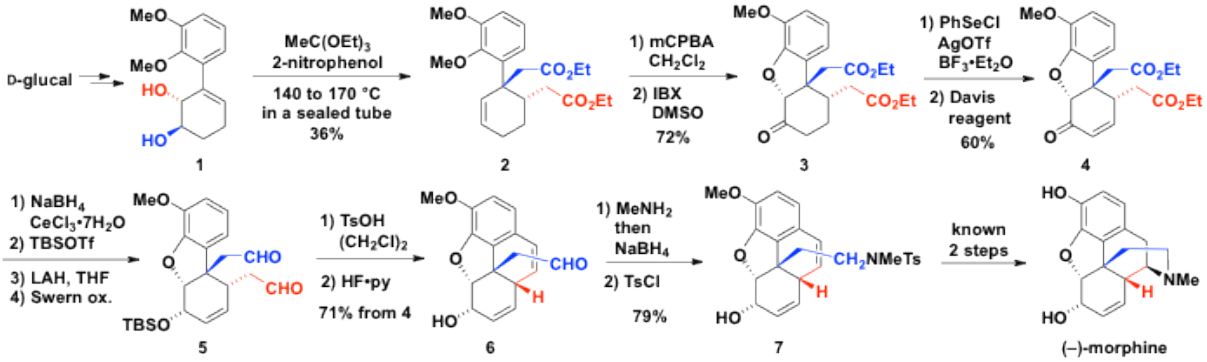
Scheme 1. Sequetntial Claisen/Claisen and Orthoamide-Type Claisen Rearrangements of an Allylic Vicinal Diol.

一方、アリルビシナルジオールを小過剰のアミド試薬と室温で反応させると、環状オルトアミドが生成した（**Scheme 1**, (2) 式）。これに molecular sieves を加えて加熱すると、転位が一回のみ

に制御された一回転位体がワンポット反応により高収率で得られた（これをオルトアミド型 Claisen 転位反応と呼ぶ）。このように、反応条件の選択により Claisen 転位の回数を制御できることが見いだされた。立体選択的に得られる転位体は医薬品合成における有用なキラル素子となる。

２．　連続的 Claisen/Claisen 転位反応を用いたモルヒネの合成 [2)]

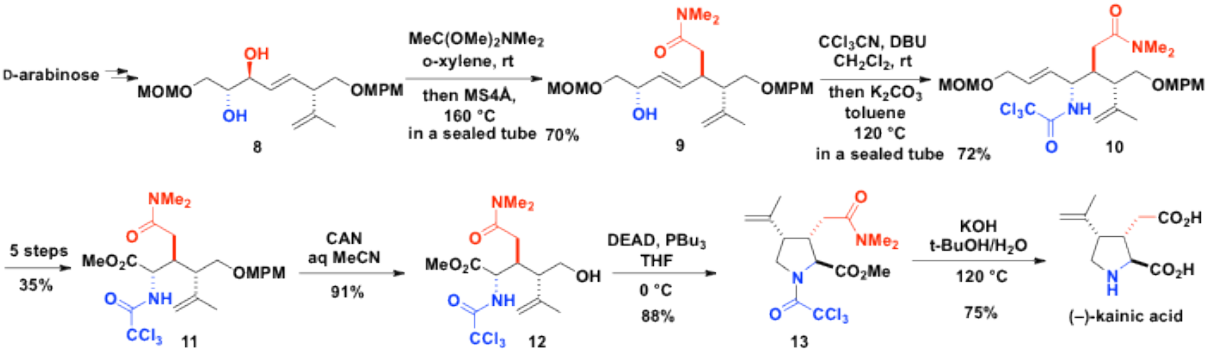
モルヒネは鎮痛剤として有用なケシアルカロイドである。連続的二回転位を鍵反応としたモルヒネの合成を検討した（**Scheme 2**）。D-グルカールから合成した環状アリルビシナルジオール **1** に対し、Johnson 型の二回転位を施すと二重転位体 **2** が収率 36%で得られ、モルヒネの連続した三級、四級炭素を一段階の反応で立体選択的に構築できた。ケトン **3** に二重結合を導入しエノン **4** を得、これをジアルデヒド **5** へ導いた。化合物 **5** の分子内 Friedel-Crafts 型の反応は環化体 **6** を与えた。未反応のアルデヒド基をトシルアミド **7** へ変換した。化合物 **7** は Guillou らの方法により、２工程でモルヒネへ変換可能であり、(–)-モルヒネの合成を達成した。



Scheme 2. Synthesis of (–)-Morphine Based on the Sequential Claisen/Claisen Rearrangement.

３．　オルトアミド型 Claisen/Overman 連続転位反応を利用したカイニン酸の全合成 [1)]

D-アラビノースから、有機銅試薬による S_N2'反応などによって誘導したアリルビシナルジオール **8** に対し、オルトアミド型 Claisen 転位を行うと、一回転位体 **9** が得られた（**Scheme 3**）。アリルアルコール **9** に即座に Overman 転位を施すことにより、連続的 Claisen/Overman 転位体 **10** を単一のジアステレオマーとして得た。化合物 **10** の位置選択的な二重結合の酸化開裂、アルコール **12** の光延条件による環化反応はピロリジン **13** を与えた。化合物 **13** のアルカリ加水分解により(–)-カイニン酸を得、全合成を完了した。



Scheme 3. Synthesis of (–)-Kainic Acid Utilizing Sequential Claisen/Overman Rearrangements.

1) Kitamoto, K.; Nakayama, Y.; Sampei, M.; Ichiki, M.; Furuya, N.; Sato, T.; Chida, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4217-4231.
2) Ichiki, M.; Tanimoto, H.; Miwa, S.; Satio, R.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 264-269.

研究発表、特許など

原著論文

1. Yusuke Kurosaki, Kenji Shirokane, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Concise Synthesis of α-Trisubstituted Amines from Ketones Using *N*-Methoxyamines”, *Organic Letters*, **14** (8), 2098-2101 (2012).
2. Katsunori Kitamoto, Yasuaki Nakayama, Mana Sampei, Masato Ichiki, Naoya Furuya, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Chirality Transfers through Sequential Sigmatropic Rearrangements of Allylic Vicinal Diols: Development and Application to Total Synthesis of (–)-Kainic Acid”, *European Journal of Organic Chemistry*, (22), 4217-4231 (2012).
3. Takeshi Oishi, Hiroki Oishi, Shun Tsuzaki, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “(+)-(1*S*,5*R*,6*R*)-6-[(*S*)-1-Hydroxy-2-(methoxymethyloxy)ethyl]-1-methyl-3-trichloromethyl-2-aza-4,7-dioxabicyclo[3.3.0]oct-2-en-8-one”, *Acta Crystallographica Section E*, **E68**, o3185 (2012).
4. Masato Ichiki, Hiroki Tanimoto, Shohei Miwa, Ryosuke Saito, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Synthesis of (–)-Morphine: Application of Sequential Claisen/Claisen Rearrangement of an Allylic Vicinal Diol” *Chemistry–A European Journal*, **19** (1), 264-269 (2013).
5. Yuta Yanagita, Hugh Nakamura, Kenji Shirokane, Yusuke Kurosaki, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Direct Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides”, *Chemistry–A European Journal*, **19** (2), 678-684 (2013).

著書・総説

1. Noritaka Chida and Takaaki Sato, “Chiral Pool Synthesis: Chiral Pool Syntheses Starting from Carbohydrates” in *Comprehensive Chirality*, ed. by M. Carreira and H. Yamamoto, Volume 2, pp. 207-239, Elsevier, Amsterdam (2012).

国際学会発表

1. Takaaki Sato, Kenji Shirokane, Yuta Yanagita, Yukiko Oda, Takamasa Wada, and Noritaka Chida, “Direct Functionalization of Inert Carbonyls”, The 11th International Symposium on Advanced Technology, Tokyo, October 30, 2012.

国内学会発表

1. 佐藤隆章、小田友紀子、柳田悠太、中村斐有、白兼研史、千田憲孝「不活性アミド基に対する連続的な求核付加反応」、第 101 回有機合成化学シンポジウム、東京、2012 年 6 月 6〜7 日.
2. 野崎康義、小玉啓祐、山崎裕久、石本岳、田中雄太、佐藤隆章、千田憲孝「タキソールの合成研究」、第 56 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、鹿児島、2012 年 10 月 27〜29 日.
3. 深見祐太朗、黒﨑友介、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝「*N*-メトキシアミンを用いた三成分反応の開発と応用」、日本化学会第 93 春季年会、草津、2013 年 3 月 22〜25 日.
4. 中山泰彰、関谷瑠璃子、関結菜、佐藤隆章、千田憲孝「連続的 Overman/Claisen 転位を鍵とした (–)-Stemoamide の全合成」、日本化学会第 93 春季年会、草津、2013 年 3 月 22〜25 日.
5. 白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、佐藤隆章、千田憲孝「Gephyrotoxin の全合成：*N*-メトキシアミドの対する官能基選択的な求核付加反応の開発と応用」、日本化学会第 93 春季年会、草津、2013 年 3 月 22〜25 日.
6. 柳田悠太・松尾直哉・黒須靖弘・佐藤隆章・千田憲孝「マダンガミン類の合成研究」、日本化学会第 93 春季年会、草津、2013 年 3 月 22〜25 日.

環境高負荷不活性分子の固定化および
マイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発

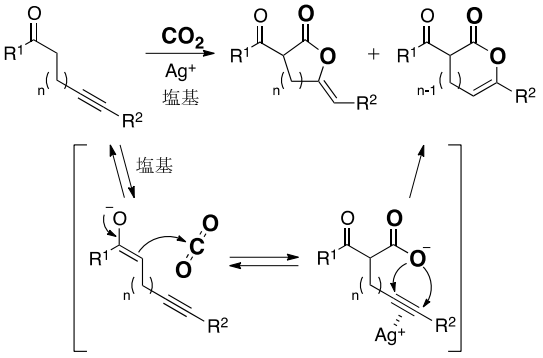
山田　徹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

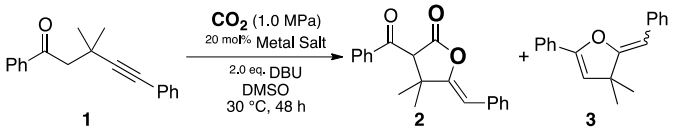
本研究では、有機合成化学を主体とする化学の分野における、環境低負荷型の物質生産技術の開発に重点を置いた研究の展開を目的としており，報告者は，(1)不活性小分子と考えられている二酸化炭素を炭素源とする新しい有機合成反応の開発　と　(2)新しい概念でマイクロ波照射を利用する有機合成反応の開発を研究テーマにプロジェクトを推進している。

研究成果概要

現代社会の豊かな生活は化石燃料の酸素酸化反応で解放されるエネルギーに多くを依存している。その代償に酸化状態の高い炭素化合物として，いわば廃棄物として二酸化炭素が放出されており，したがって二酸化炭素は、発電設備や製造プロセスなどさまざまなプラントから安価に供給されることが期待できる魅力的な C１炭素源である。二酸化炭素自身の毒性は低く、気体のほか，液体でも固体でも取り扱いは容易である一方，反応性が低く，有機合成的に活用するためには，高温・高圧など過酷な反応条件の適用が不可欠であった。最近筆者らは、銀触媒による炭素−炭素三重結合の活性化を鍵工程とする二酸化炭素の固定化反応が穏和な条件下進行することを見出した。本年度の研究では、銀触媒により活性化された炭素−炭素三重結合に対するカーボナート中間体の環化付加を鍵工程とする、炭素−炭素結合生成を伴う二酸化炭素の固定化へ適用することとした。

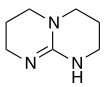


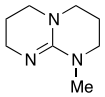
エノラートは二酸化炭素に対し求核的に付加しβ−ケトカルボン酸を与えることが報告されているが、アセト酢酸エステル合成法に見られるように一般にβ−ケトカルボン酸は熱力学的に不安定であるため、容易に脱炭酸し出発物資に戻る。そのため，低温条件の適用やカルボニル基の還元処理を連続させより安定な化合物へ導くなどの工夫が行われていた。そこで、適切な位置に炭素−炭素三重結合を有するエノラートに対して，銀触媒の存在条件で二酸化炭素を作用させれば，二酸化炭素に対する求核付加反応の結果生成するβ−ケトカルボキシラートは活性化された炭素−炭素三重結合に捕捉され，より安定なβ−ケトラクトン誘導体として単離できると考えた。



データa)	金属塩	塩基	溶媒	収率 / %b) 2	3
1	None	DBU	DMSO	0	0
2	$Pd(OAc)_2$	DBU	DMSO	痕跡量	0
3	$Cu(OTf)_2$	DBU	DMSO	0	0
4	AuCl	DBU	DMSO	0	0
5	AuCl / AgOBz	DBU	DMSO	0	0
6	$AuCl_3$	DBU	DMSO	痕跡量	13
7	AgOBz	DBU	DMSO	40	5
8	AgOBz	TBD	DMSO	7	–
9	AgOBz	MTBD	DMSO	48	6
10	AgOBz	MTBD	DMF	72	4
11c)	AgOBz	MTBD	DMF	91	4

a) Reactions were carried out in 1.0 mL of solvent with 0.125 mmol of substrate **1a** in the presence of metal salt (20 mol%) and 2.0 equivalents of base under 1.0 MPa CO_2 pressure. [b] Isolated yields. c) 4.0 equivalents of MTBD were used at 25 °C.



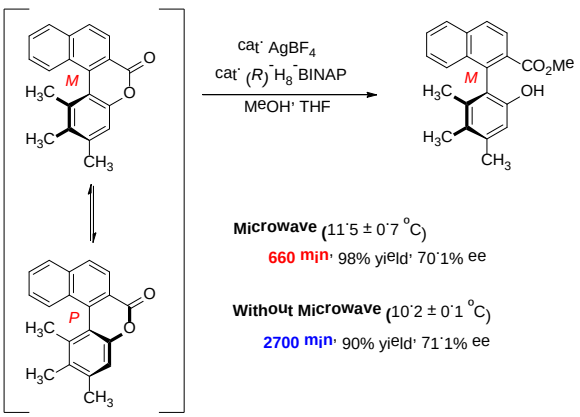


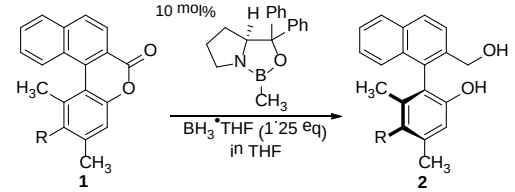
まず、炭素−炭素三重結合の活性化が期待できる金属種の検討を行った。金属触媒を共存させず塩基としてDBU共存条件のみで反応を行ったところ、未反応の原料が回

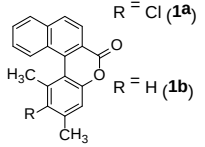
収された。パラジウムや銅、塩化金(I)を触媒として用いたが、反応の進行は確認されなかった。カチオン性金触媒を用いた場合も反応は、全く進行しなかった。それに対し、塩化金(III)を用いた場合は、目的とするラクトン誘導体は検出できなかったが、金触媒で活性化された炭素-炭素三重結合に対してカルボニル酸素が直接分子内付加したと考えられるフラン誘導体 **3** が生成することがわかった。検討の結果、この場合にも銀触媒が活性であり、なかでも安息香酸銀が最も効果的であり、穏和な条件下、対応する5員環ラクトン **2** が得られることがわかった。目的化合物が十分な収率で得られなかったのは、ケトンのα位の酸性度に対して塩基性が十分ではなかったためであると考え，様々な塩基の検討を行った。これまでの検討から，銀触媒を用いる一連の反応には二環性グアニジン型塩基が効果的であることが実験的に示されており、これはモデル基質によるプロパルギルアルコールに対する二酸化炭素固定化反応の DFT 計算によってもグアニジン系塩基の優位性を支持する結果が得られていることから、1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（TBD）や7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン（以下，MTBD と略）を検討した。その結果、MTBD を用いた場合に DBU よりも若干の収率の改善が見られ 48%の収率で生成物が得られた。さらに、溶媒検討を含めた反応条件の詳細な最適化の結果、ジメチルホルムアミド（DMF）溶媒中、基質に対し4当量の MTBD を用いることにより 91%の収率で対応するβ-ケトラクトンが得られた。

マイクロ波照射条件の有機合成反応では様々な反応で通常の加熱条件と比較すると大幅な反応時間の短縮とともに選択性の向上も報告されている。これらの反応加速は一般にはマイクロ波による加熱効果と理解されているが、単純な加熱効果だけでは説明が困難な現象も見出されており、今日まで議論の対象となっている。

先に我々に研究グループでは，BINAP などの光学活性なリン配位子を有する銀(I)触媒によりビアリールラクトン類のメタノリシス反応が動的速度論的光学分割を伴って進行し、対応する開環体が高いエナンチオ選択性で得られることを報告した。反応完結までに数十時間を要することからマイクロ波照射条件の適用を試みた結果、反応温度の制御を伴うマイクロ波照射により、エナンチオ選択性を完全に維持しながら反応が大幅に加速されることが明らかになった。一般に不斉合成反応は反応温度の上昇に伴いエナンチオ選択性が低下することが予測される。本反応もアレニスプロットからエナンチオ選択性の低下が確認されたことから、本反応の反応加速要因は単純な温度上昇のみに因るものであるとは考えられない[1]。

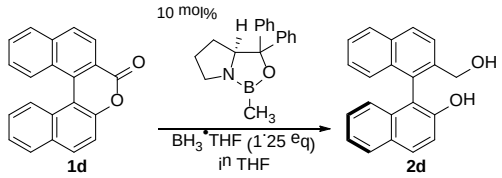




Entry[a]	atropo-Lactone		Conditions[b,c]	Temp.[d] / °C	Time / min	Yield[e] / %	Ee[f] / %
1		R = Cl (**1a**)	Microwave	31.6 ± 0.4	15	91	91
2			Heat Block	31.3 ± 0.4	1080	91	91
3		R = H (**1b**)	Microwave	30.0 ± 0.2	20	82	91
4			Heat Block	29.4 ± 0.5	20	37	91
5			Heat Block	29.7 ± 0.1	4320	86	92
6		R = CH_3 (**1c**)	Microwave	25.2 ± 0.5	20	96	85
7			Heat Block	25.0 ± 0.6	1100	89	88

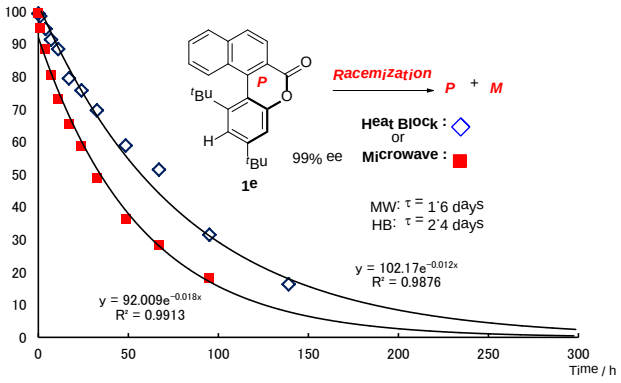
今回，この反応条件を光学活性オキサザボロリジンを触媒とする不斉還元反応に適用した。通常の温度制御条件実験には東京理化器械社製 ChemStation PPS5510 または PPS5511 のアルミブロックによる精密温度制御を適用、熱電対と安立計器社製ロガー AM8000K により反応系内部の温度をモニターし、温度範囲を統計処理した。マイクロ波照射条件には、マルチモードのマイクロ波反応装置として東京理化器械社製

WaveMagic1000S に外部冷却オプションを装着して適用、シングルモード装置にはバイオタージ社製 Initiator とアントンパール社製 Monowave 300 を適用した。温度モニターは安立計器社製蛍光ファイバー温度計 AMOTH FL-2000 を利用し反応系中の温度範囲を統計処理した。その結果、ヒートブロックによる温度制御条件では反応完結までに 1080 分を要する不斉還元反応が、温度制御を伴うマイクロ波照射条件ではわずかに 15 分で反応が完結し、いずれの場合もエナンチオ選択性は 91% ee であることがわかった。シングルモードではマイクロ波の効果はさらに顕著であり，加熱条件では反応完結までに 3900 分を要するところマイクロ波照射条件ではわずかに 7 分であるうえエナンチオ選択性は 89 ないし 90% ee であり，まったく変化がない。



Entry[a]	Conditions[b]	Temp./°C[c]	Time/min	Yield/%[d]	Ee/%[e]
1	Microwave	52.8 ± 0.5	7	89	89
2	Heat Block	53.2 ± 0.6	3900	83	90

以上の 2 例に見られる反応加速は、マイクロ波による出発物質のビアリールラクトンの *M* 体 *P* 体の動的平衡の活性化により引き起こされたものと考えその検証を試みた。嵩高い置換基を有する光学活性なビアリールラクトンを速度論的光学分割を用いて合成し、ラセミ体へと至る異性化速度をマイクロ波照射条件と通常加熱条件で比較した。その結果、マイクロ波照射を行った場合には異性化速度の加速がみられた。これはマイクロ波照射によりアトロプ異性平衡が活性化されたことを意味し、マイクロ波が特定の分子の活性化に影響を与えたという実験的な証拠であると考えられる [2]。



今回我々は不斉合成反応という切り口からマイクロ波の非熱的効果を実証する実験データを得ることに初めて成功した。これらの結果は従来単純な熱源として考えられていたマイクロ波化学の新たな可能性を拓くものと期待される。

研究発表、特許など

原著論文

(1) T. Ishida, S. Kikuchi, T. Tsubo, and T. Yamada, Silver-Catalyzed Incorporation of Carbon Dioxide into *o*-Alkynylaniline Derivatives, *Org. Lett.*, in print.

(2) K. Nushiro, S. Kikuchi, and T. Yamada, Extraordinary Microwave Effect on *atropo*-EnantioselectiveCatalytic Reduction of Biaryl Lactones, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 165-167. (***Editor's Choice***)

(3) T. Tsubo, M. Yokomori, H.-H. Chen, K. Komori-Orisaku, S. Kikuchi, Y. Koide, and T. Yamada, Structure Determination of the Cobalt(III) Complex Catalyst for Enantioselective Borohydride Reduction, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 783-785.

(4) T. Tsubo, H.-H. Chen, M. Yokomori, K. Fukui, S. Kikuchi, and T. Yamada, Enantioselective Borohydride Reduction of Aliphatic Ketones Catalyzed by Ketoiminatocobalt(III) Complex with 1-Chlorovinyl Axial Ligand, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 780-782.

(5) T. Hayashi, S. Kikuchi, Y. Asano, Y. Endo, and T. Yamada, Homogeneous Enantioselective Catalysis in a Continuous-Flow Microreactor: Highly Enantioselective Borohydride Reduction of Ketones Catalyzed by Optically Active Cobalt Complexes, *Organic Process Research & Development*, **2012**, *16*, 1235−1240.

(6) S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, and T. Yamada, Catalytic C-C Bond Formation with Carbon Dioxide by Silver Catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6989-6992. (***Hot Paper***)

著書・総説

(1) 山田 徹・菊地 哲，銀触媒によるアルキンの活性化を利用する二酸化炭素の化学的固定，ペトロテック，第 35 巻第 6 号，408-413 (2012).

国際学会発表

(1) T. Yamada, *Design of Cobalt Complex Catalysts for Enantioselective Borohydride Reduction*, 40th International Conference on Coordination Chemistry @ Valencia, Spain, 2012 September 11.

(2) T. Yamada, *Design and Structure Determination of Cobalt Complex Catalysis for Enantioselective Borohydride Reduction of Aliphatic Ketones*, Frontiers of Organometallic Chemistry, Post-Conference Symposium @ Saint-Petersburg, Russia, 2012 September 22.

(3) T. Yamada, *Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation Reaction on Alkyne Derivatives*, Asian Core Program @ National Tsing Hua University, R.O.C.(Taiwan), 2012, November 7.

国内学会発表

(1) S. Kikuchi, K. Sekine, T. Ishida, T. Yamada, *Silver Catalyzed Chemical Fixation of Carbon Dioxide*, The 11th International Synposium on Advanced Technology (ISAT-Special) @ Kogakuin University, Hachioji, Tokyo, 2012, October 30.

その他のメディアへの掲載

(1) 日刊工業新聞 2012 年 6 月 27 日（水）「室温で炭素−炭素結合　CO_2と銀触媒で」

(2) 日刊工業新聞 2013 年 2 月 20 日（水）「加熱以外の効果あり？マイクロ波　不斉合成反応 1000 倍」

キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発

朝倉　浩一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

地球上の生命体は、アミノ酸はL体のみ、糖はD体のみと、キラル非対称な化合物の鏡像異性体の一方のみに独占されている。その結果、それらの重合体であるタンパク質やDNAにおいては、α-ヘリックス構造や二重ラセン構造といったキラルな高次構造が形成され、生命現象を支える様々な機能が発現している。そして、生命体はこのようにキラル非対称であるため、外部から摂取した化合物のキラリティーを認識し、それぞれの鏡像異性体に対して異なった応答を示す。したがって、医薬品および食品においては、ホモキラルな状態、すなわち鏡像異性体の一方のみが存在している状態とすることが重要である。また、液晶や廃油吸収凝固剤において、ホモキラルな状態とすることで機能が向上する場合もある。ところが、現在の化学工業における鏡像異性体の一方のみを高選択的に得る手法は、不斉触媒（酵素や生物も含む）の利用、非対称な天然物を原料とした反応、ラセミ体からの光学分割など、高コストで複雑なものばかりである。そこで、生命体においてホモキラルな状態が出現したメカニズムの解明がなされ、それと同様のメカニズムで、人工的化学系において自発的にホモキラルな状態を発生させることができるならば、革新的に環境低負荷で有用物質を生産する技術の開発につながる可能性が期待される。

本研究では、非平衡化学系においては熱力学第２法則に反することなくゆらぎが成長し、1977年のノーベル化学賞の対象となった散逸構造と呼ばれる自己組織化した状態が発生すること（D. K. Kondepudi, I. Prigogine, Modern Thermodynamics –From Heat Engines to Dissipative Structure, John Wiley & Sons, 1998）、またその散逸構造の一例として挙げられるキラル対称性の破れという概念（D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature*, **314**, 438 (1985); D. K. Kondepudi, K. Asakura, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 946 (2001)）に着目する。そして、自発的にホモキラルな状態が発生する非平衡な化学反応系、結晶化系、および液晶系について検討し、鏡像異性体の一方のみを環境低負荷で生産する技術の開発を目指す。

研究成果概要

初年度における本研究においては、

１）Soai反応系における不斉増幅に対する化学反応系の撹拌状態の影響
２）塩素酸ナトリウムのキラル結晶の生成に対する撹拌により円偏光二色性の発生が観察されるイオン性オリゴマーの影響

の２点を検討した。以下に、その結果の概要を述べる。

１）Soai反応系における不斉増幅に対する化学反応系の撹拌状態の影響

Soai反応とは、図１に示すような、ピリミジンアルデヒドとイソプロピル亜鉛との反応によりキラルな第二級アルコールが生成される反応である。そして、予め反応系内に生成物のどちらか一方の鏡像異性体を優位な状態で添加しておくと、それと同じ異性体が優先的に

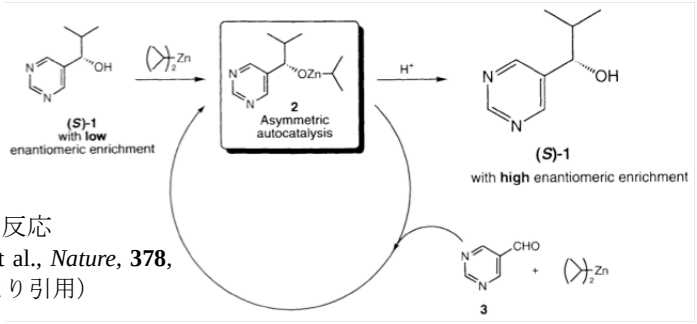


図１　Soai反応
（K. Soai, et al., *Nature*, **378**, 767 (1995)より引用）

生成され、光学純度が添加したものよりも高くなることが知られている（K. Soai, et al., *Nature*, **378**, 767 (1995)）。ところが、同じ条件でこの反応を繰り返すと、試行毎に生成物の光学純度や反応速度が変動するといったランダムな挙動が観察されており（I. D. Gridnev, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3811 (2003)）、不斉増幅が起こるメカニズムの詳細は解明されていない。

Soai 反応においては、キラル自触媒反応が進行することが予測されるが、一般に自触媒反応系の挙動は、その系の撹拌状態の影響を受けることが知られている（I. R. Epstein, *Nature*, **374**, 321 (1995)）。そこで、様々なピリミジンアルデヒド誘導体を用い、撹拌状態を様々に変化させて Soai 反応を行い、その不斉増幅に対する影響について検討した。その結果、撹拌速度により Soai 反応の挙動は大きく影響を受ける場合があることが認められた。特にキノリンアルデヒドを用いた Soai 反応においては、芳香族環が直接アルキル化される副反応が進行することが確認され、さらに図２に示すように、高速撹拌することでこの副反応の進行の方が優勢となることが認められた。

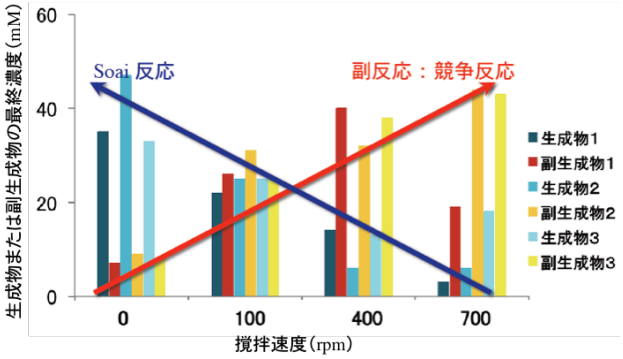


図２　撹拌速度が Soai 反応の挙動にもたらす影響（キノリンアルデヒドの初期濃度を 66mM として３回の実験で得られた結果）

２）塩素酸ナトリウムのキラル結晶の生成に対する撹拌により円偏光二色性の発生が観察されるイオン性オリゴマーの影響

無機塩である塩素酸ナトリウムはキラルな分子ではないが、その結晶には互いに鏡像となる左旋性と右旋性の結晶が存在する。そして、塩素酸ナトリウム水溶液中から結晶化を行う際に、その系を撹拌すると、常にどちらか一方の掌性の結晶に独占されることが報告されている（D. K. Kondepudi, et al., *Science*, **250**, 975 (1990)）。これは、過飽和状態からの二次核生成がキラル自触媒的に進行し、またその結果として過飽和度が急激に低下して一次核生成が阻害されるために起こる、キラル対称性の破れである。しかしながら、どちらの掌性の結晶に独占されるかは当然ランダムであり、望む一方の掌性の結晶のみを優先的に析出させる技術はまだ開発されていない。

そこで図３に示す、コンゴーレッドの存在下、撹拌により円偏光二色性が発生することが発見されたイオン性オリゴマー（K. Okano, et al., *Chem. Eur. J.*, **17**, 9288 (2011)）の水溶液中から、塩素酸ナトリウムの結晶化を行った。すなわち、撹拌によりイオン性オリゴマーによって発生したキラルな場において、生成する塩素酸ナトリウム結晶のキラリティーが制御できるか検討を行った。ところが、撹拌しながら結晶化を行った場合は、常にどちらか一方の掌性の結晶に独占されはしたものの、そのキラリティーの偏りの方向と撹拌方向との相関性は一切見いだすことができなかった。

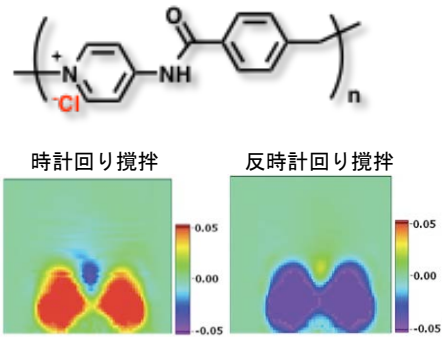


図３　コンゴーレッド存在下で撹拌によりイオン性オリゴマーに発生する円偏光二色性（K. Okano, et al., *Chem. Eur. J.*, **17**, 9288 (2011)より一部引用）

ところが、無撹拌条件下で全く同様の塩素酸ナトリウムの結晶化を行ったところ、ほぼ全ての実験で確率論的に発生するゆらぎよりもはるかに大きな度合いで、キラル結晶数に差が生じることも認められた。また、そのキラリティーの偏りの度合いは、イオン性オリゴマー濃度が高い場合ほど大きくなることが認められた。このことより、このイオン性オリゴマーは塩素酸ナトリウム結晶の二次核生成を促進する効果があることが認められた。

研究発表、特許など

原著論文

1. S. Takayama, K. Okano, K. Asakura, “Synchronization of oscillatory chemiluminescence with pulsed light irradiation” *Chem. Phys. Lett.*, **555**, 300-305 (2013).
2. S. Ogawa, K. Asakura, S. Osanai, “Freezing and melting behavior of an octyl β-D-glucoside-water binary system - inhibitory effect of octyl β-D-glucoside on ice crystal formation” *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14**(47), 16312-16320 (2012).

著書・総説

1. 朝倉浩一, “空間周期凹凸構造による高撥水化技術と構造制御”, エレクトロニクス・エネルギー分野における超撥水・超親水化技術, 技術情報協会, 東京, 第 3 章 第 2 節, p. 269-277 (2012).

国際学会発表

1. K. Fujikake, R. Plasson, R. Nakazawa, K. Okano, T. Mukawa, D. Maezawa, A. Kuroda, K. Asakura, “Influence of viscous fingering generated during sunscreen application on *in vitro* SPF determination”, World Congress on Oleo Science & 29th ISF Congress”, Sasebo (Japan), 2012 年 10 月.
2. M. Endo, Y. Otsu, T. Mukawa, D. Maezawa, N. Sato, A. Kuroda, K. Asakura, “Development of the technology for realizing high concentration containing of UVA absorbers in the sun protection products”, World Congress on Oleo Science & 29th ISF Congress”, Sasebo (Japan), 2012 年 10 月.
3. K. Okano, T. Yamashita, K. Asakura, “Stir-induced chirality of ionic oligomer solution”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Waterville (USA), 2012 年 7 月.
4. R. Irie, K. Okano, K. Asakura, “Influence of reservoir condition on Turing pattern formation by the CIMA reaction in an open gel reactor”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Waterville (USA), 2012 年 7 月.
5. S. Takayama, K. Okano, K. Asakura, “Synchronization of oscillatory chemiluminescence with intermittent red and white color light irradiation”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Waterville (USA), 2012 年 7 月.

国内学会発表

1. 仲澤亮, 黒田章裕, 二瓶栄輔, 石榑崇明, 鈴木雄一朗, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “粘性液体塗工において自発的に発生する空間パターンの制御とその光拡散能の解析”, 日本化学会第 93 春季年会, 草津(滋賀), 2013 年 3 月.
2. 道浦千惠, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “回転基板上の液膜から放出される液滴のサイズ分布に対する基板形状の影響”, 第 28 回塗料・塗装研究発表会, 東京, 2013 年 3 月.

特許

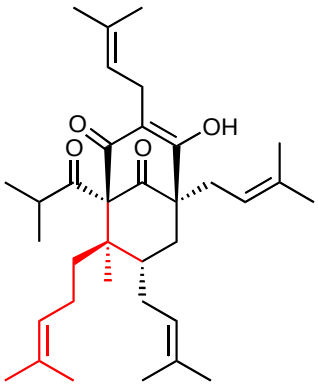
1. 三友裕之, 倉田達樹, 太田資良, 酒井翔, 朝倉浩一, 志澤一之, 菅原英夫, “回転霧化式静電塗装装置のベルカップ”, 特願 2012-219084.

水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成

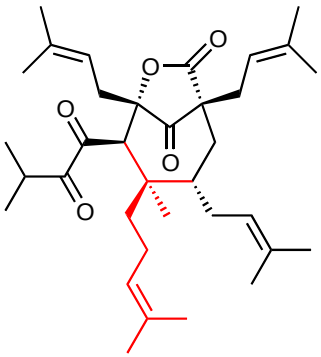
高尾　賢一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

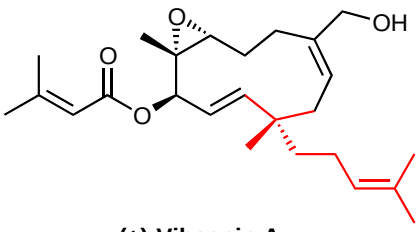
スズ、亜鉛、インジウムなどの金属存在下、ハロゲン化アリルをカルボニル化合物に反応させると、アリル基の付加反応が進行する。これらの Barbier 型アリル化反応は、通常の有機金属反応と異なり、反応溶媒に含水系を用いることができる。すなわち、厳密な無水条件を用意しなくても、基質に無保護の水酸基が含まれる場合においても、問題なく反応が進行する。このことは、反応操作を簡便にするばかりでなく、保護基の使用を少なくすることも可能となり、環境負荷の軽減につながる。Barbier 型アリル化反応に関して現在までに多くの研究がなされてきたが、不斉四級炭素の構築に本反応を応用した例は少ない。不斉四級炭素は、以下に示すような複雑な構造を有する天然物や医薬品などの分子中にしばしば見出されるが、その効率的な構築法の開発は、今なおチャレンジングな課題のひとつである。



(+)-Hyperforin

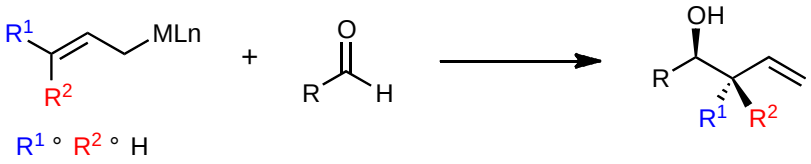


(+)-Perforatumone



(+)-Vibsanin A

本研究では、水溶液中での亜鉛による Barbier 型アリル化反応を用いた立体選択的な不斉四級炭素構築法の開発を目的とし、検討を行った。

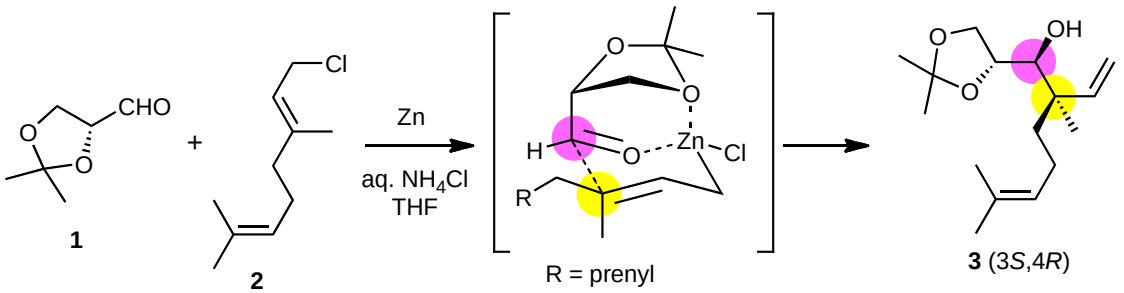


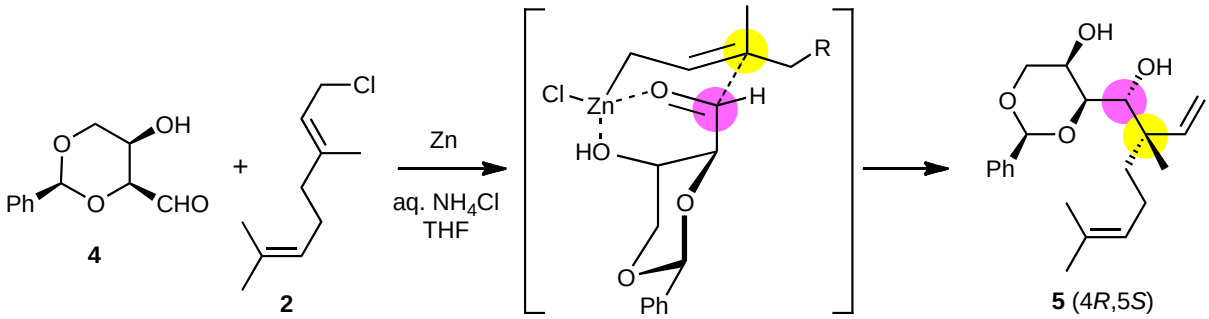
R1 ・ R2 ・ H

研究成果概要

初年度における本研究において、ジアステレオ選択的な Barbier 型アリル化反応の実現を目指し、容易に入手可能なキラルなアルデヒドを用いて検討を行った。その結果、D-グリセルアルデヒド誘導体 **1** およびゲラニルクロリド **2** を塩化アンモニウム水溶液とテトラヒドロフランの混合溶媒中、亜鉛粉末にて反応させると立体選択的なγ-付加反応が進行し、主生成物として(3*S*,4*R*)-付加体

3 が得られることを見出した。また、キラルなアルデヒドとして D-ガラクトースから調製される D-トレオース誘導体 **4** を用いると、(4*R*,5*S*)-付加体 **5** が優先して得られることもわかった。これにより、Barbier 型アリル化反応を用いて、*R* および *S* の立体化学を有する不斉四級炭素をそれぞれ立体選択的に構築することに成功した。いずれの場合もβ-キレート制御された六員環遷移状態を経て、γ-付加反応が進行したと考えられる。なお、あらたに生じた連続不斉中心の立体化学は、化学変換によって決定している。





本反応によって得られたアリル化体 **3** および **5** は、立体化学が確定された不斉四級炭素、および官能基変換可能なオレフィンやグリコール構造を有していることから、有用な合成中間体になり得るものと期待される。

研究発表、特許など

原著論文

1. Ken-ichi Takao, Shu Sakamoto, Marianne Ayaka Touati, Yusuke Kusakawa, and Kin-ichi Tadano, “Asymmetric Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Chiral-Auxiliary-Mediated Claisen Rearrangement and Total Synthesis of (+)-Bakuchiol” *Molecules*, **17**, 13330-13344 (2012)

2. Ken-ichi Takao, Tomo Miyashita, Nozomi Akiyama, Takuya Kurisu, Kohei Tsunoda, and Kin-ichi Tadano, “Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Zinc-Mediated Barbier-Type Allylation in Aqueous Media” *Heterocycles*, **86**, 147-153 (2012)

国際学会発表

1. Marianne Ayaka Touati, Shu Sakamoto, Ken-ichi Takao, and Kin-ichi Tadano, “Synthetic Studies of (+)-Perforatumone Using Asymmetric Claisen Rearrangement” 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-11) (Tokyo, Japan), October 2012.

2. Hayato Onozawa, Nozomi Akiyama, Ken-ichi Takao, and Kin-ichi Tadano, “Synthetic Studies of Perforatumone and Guttiferone A: Construction of the Quaternary Stereocenter” 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-11) (Tokyo, Japan), October 2012.

3. Shu Sasaki, Tomoki Uruga, Miho Ishii, Suguru Samejima, Ken-ichi Takao, and Kin-ichi Tadano, “Synthetic Studies of the Aglycone Unit of Versipelostatin” 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-11) (Tokyo, Japan), October 2012.

4. Marianne Ayaka Touati, Shu Sakamoto, Ken-ichi Takao, and Kin-ichi Tadano, “Synthetic Studies of (+)-Perforatumone Using Asymmetric Claisen Rearrangement” 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12) (Kyoto, Japan), November 2012.

国内学会発表

1. 坂本 嵩・トゥアティマリアンヌ彩香・高尾賢一・只野金一 「不斉 Claisen 転位反応を用いた全炭素不斉四級炭素の構築」 第 63 回有機合成化学協会関東支部（理科大）シンポジウム（野田市），2012 年 5 月

2. 八代浩充・涌井 崇・財部俊正・高尾賢一・只野金一 「(-)-テトロドトキシンと 5-デオキシテトロドトキシンの全合成研究」 第 101 回有機合成シンポジウム（東京），2012 年 6 月

3. 川北絵里子・八代浩充・涌井 崇・川上裕貴・財部俊正・高尾賢一・只野金一 「(-)-テトロドトキシンと 5-デオキシテトロドトキシンの合成研究」 第 29 回有機合成化学セミナー（静岡市），2012 年 9 月

4. 山岸由佳・永井聡香・清水悠太・高尾賢一・只野金一 「GKK1032A 類の合成研究」 第 29 回有機合成化学セミナー（静岡市），2012 年 9 月

5. 栗栖卓也・角田恒平・高尾賢一・只野金一 「(+)-ビブサニンＡの全合成研究」 第 54 回天然有機化合物討論会（東京），2012 年 9 月

6. 七宮隆樹・難波あゆみ・高尾賢一・只野金一 「クラビラクトン類の全合成研究」 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム（東京），2012 年 11 月

7. 安西 快・佐々木 集・西 夏実・宇留賀友輝・高尾賢一・只野金一 「Versipelostatin の全合成研究」 第 102 回有機合成シンポジウム（東京），2012 年 11 月

8. 角田恒平・栗栖卓也・高尾賢一・只野金一 「Barbier 型アリル化反応を用いたビブサニンＡの全合成研究」 第 64 回有機合成化学協会関東支部（新潟）シンポジウム（長岡市），2012 年 12 月

9. 難波あゆみ・七宮隆樹・高尾賢一・只野金一 「クラビラクトンＤの全合成研究」 第 64 回有機合成化学協会関東支部（新潟）シンポジウム（長岡市），2012 年 12 月

特許

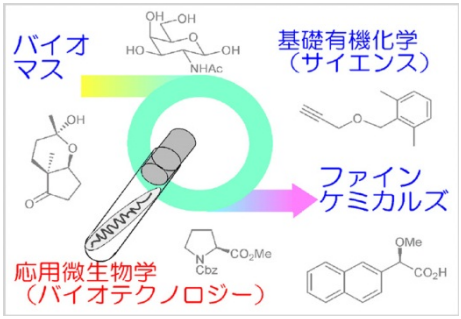
1. 只野金一・高尾賢一・奥江雅之・鷲見信二郎・味戸慶一 「糖テンプレートを用いたカルバペネム合成中間体の新規合成法」 特開 2013-5143556，2013 年 2 月

天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓

須貝　威
（慶應義塾大学・薬学研究科）

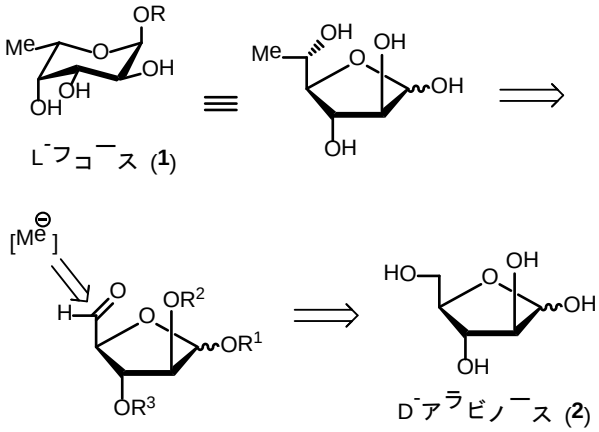
研究目的

本研究プロジェクトにおける２つの柱「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のうち、前者に貢献すべく研究に取り組んでいる。多くの糖質は天然資源から入手容易で、高度に立体制御された多数の不斉中心や官能基を活用し、ファインケミカルズの合成原料として有用である。しかし合成原料や中間体として有効活用するには、多数存在する水酸基を適切に保護した誘導体を調製しなければならない。酵素法、化学法を相補的に活用する新手法を開発する必要がある。

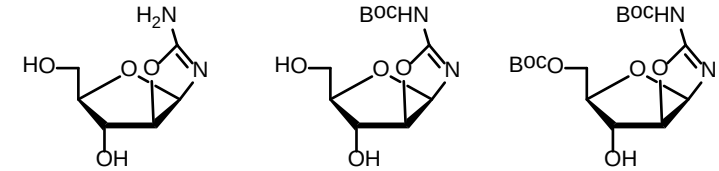


研究成果概要

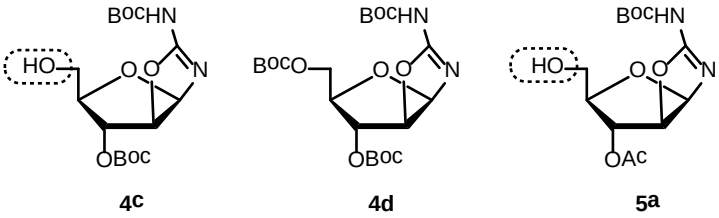
初年度は、D-アラビノースから出発する L-フコースの保護体へのルート開拓の試み、ならびにオキカメリアシドの合成に取り組んだ。



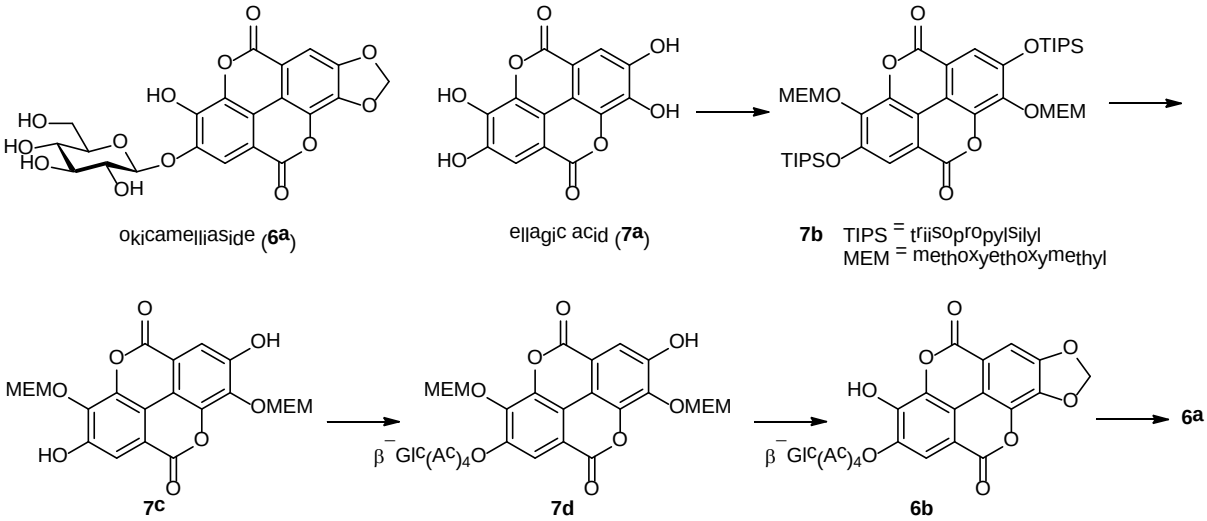
L-フコース (**1**) は、白血球やがん細胞が血管内皮細胞と接着する際に関与する sialyl LeX や、血液型決定因子を構成する重要な糖だが、大量に得られる天然資源、フコイダンからの単離・精製には多大な労力が必要である。このものの鏡像異性体である D-フコースを含有する糖鎖も知られており、合成化学的観点からは、安価で入手容易な原料から出発し短段階、しかも適切に保護基を導入した形で合成することは重要である。フラノース型で投影すると、アラビノースの非還元末端から一炭素増炭した関係にあることに着目し、まず、D-アラビノースから L-フコースを得るルートを検討することとした。アラビノースの 5-位をアルデヒドとした誘導体に対し、立体選択的メチル化を経るルートでは、還元末端である 1-位をはじめ 2,3-位も保護する必要がある。さらにメチル化の面選択性の制御という観点から、有機金属に対する保護基の配位性や立体障害などを比較する必要がある。



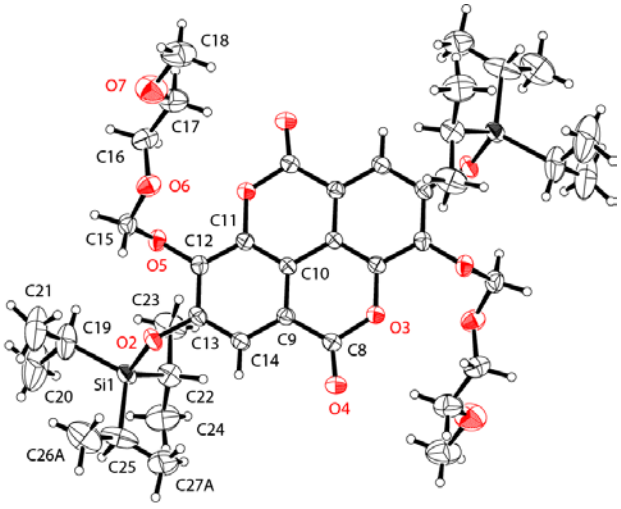
古くからヌクレオシド合成の鍵物質として知られ、D-アラビノースとシアナミドから結晶性物質として得られる **3** の脂溶性を向上させるべく *N*-Boc 化(**4a**)を試みたところ、予想に反し窒素原子の求核性は低く、TLC 分析から **4a** に加え二種類の bis-Boc 体(**4b**, **4c**)および tris-Boc 体(**4d**)までもが



副生してしまった。保護基の分子内転位も原因として考えられ、各生成物の比率は Boc_2O の当量に依存した。興味深いことに、触媒量の DMAP を添加すると、32%と低収率ながら目的に適う **4c** が主生成物になり、幸いにも結晶として得られてきた。一方 **4b** からアセチル化、TFA による選択的脱保護により **4c** とは保護基が異る前駆体 **5a** を通算収率 29%で得ることができた。現在、第一級アルコールの酸化、メチル化を検討中である。



一方、オキカメリアシド(**6a**)は小野寺・安元らによってヤブツバキから単離され、強力な脱顆粒阻害活性を有し、アレルギー疾患治療薬として有望なエラグ酸配糖体である。今回、エラグ酸(**7a**)を出発原料として **6a** を合成した。隣接するフェノール性ヒドロキシ基に対するグリコシル化の際の位置選択性に加え、エラグ酸は水にも各種有機溶媒に対しても非常に難溶性なため、全工程を通じ中間体の溶解性維持が本合成の重要な課題である。まず、カテコール部位に TIPS 基と MEM 基を位置選択的に導入した中間体(**7b**)を調製した。このものの保護基の位置は、X 線結晶構造解析により確認している。ついで **7b** に対し、TBAF を作用させ TIPS 基を除去、目的とする位置が遊離となった **7c** とした。この際、溶解性の高い第四級アンモニウム塩のまま、**7c** を単離することなく、同一容器内でβ−選択的に配糖化し **7d** とした。メチレン化(**6b**)、脱保護を経てオキカメリアシド(**6a**)の初の全合成を達成した。NMR スペクトルは天然物のそれとよい一致を示した。



研究発表、特許など

原著論文

1) R. Kobayashi, H. Huang, M. Hamada, T. Higashi, M. Shoji, T. Sugai: Examination of spacer introduction effects on stereochemical recognition of remote sterically hindered chiral center in

lipase-catalyzed acylation; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **81**, 52-57 (2012).

2) M. Furuta, M. Shoji, T. Sugai: Stereoselective approach to (2*R*,3*S*)- and (2*R*,3*R*)-1,2-(cyclohexylidenedioxy)hept-6-en-3-ol by microbial reduction; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **82**, 8-11 (2012).

3) C. Abe, T. Sugawara, T. Machida, T. Higashi, K. Hanaya, M. Shoji, C. Cao, T. Yamamoto, T. Matsuda, T. Sugai: Reduction of acetophenones with methyl fluorines and a bulky group on the aromatic ring using microorganisms and related enzymes; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **82**, 86-91 (2012).

4) R. Kobayashi, K. Hanaya, M. Shoji, K. Umezawa, T. Sugai: A Chemo-enzymatic Expeditious Route to Racemic Dihexanoyl (2*R**,3*R**,4*R**)-DHMEQ (Dehydroxymethylepoxyquinomycin), the Precursor for Lipase-catalyzed Synthesis of (2*S*,3*S*,4*S*)-DHMEQ, a Potent NF-□B Inhibitor;*Chem. Pharm. Bull.*, 60, 1220-1223 (2012).

5) S. Taketomi, M. Asano, T. Higashi, M. Shoji, T. Sugai: Chemo-enzymatic routes for (*R*)-terbutaline hydrochloride based on microbial asymmetric reduction of α-haloacetophenones; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **84**, 83-88 (2012).

6) E. Suzuki, M. Ueda, S. Ohba, T. Sugai, M. Shoji: Stereoselective construction of *cis*-decalin framework via radical domino cyclization; *Tetrahedron Lett.*, in press.

7) R. Kobayashi, K. Hanaya, M. Shoji, S. Ohba, T. Sugai: Synthesis of okicamelliaside, a glucoside of ellagic acid with potent anti-degranulation activity; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, in press.

著書・総説

1) 古田未有、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威：微生物酵素触媒を高度に活用する－合成経路デザインにおける、基質分子工学と触媒探索の重要性－；有機合成化学協会誌、印刷中。

国内学会発表

1) 岡崎隼人，植田裕二，Jordi Calveras，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：トリアセチル-D-グルカールを出発原料とする、4-*O*-メチル ManNAc の酵素－化学合成研究；GlycoTokyo2012 シンポジウム、P-43 (2012 年 11 月 17 日、慶應義塾大学薬学部、東京).

2) 小林遼平，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：エラグ酸配糖体、オキカメリアシドの全合成研究；同上、P-44.

環境保全の回復を目指した汚染物質除去用超膨潤粒子の開発

藤本　啓二
（慶應義塾大学・理工学研究科）

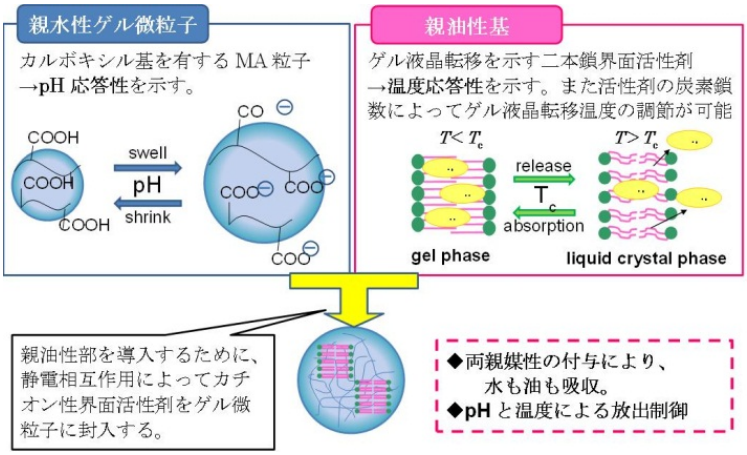
研究目的

本研究では「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」において「環境低負荷型高分子材料の創製」、特に「環境浄化のための新機能性材料の開発」を目的としている。

水質汚染の原因として家庭用および産業用排水に含まれる油・有害物質の河川、湖沼、海などへの流入があげられる。また、地震、水害、事故など突発的事象における油などの流出物の混入は環境に対して大きな負荷を与える。このように汚染された水中から、効率的に油・有害物質を分離回収することは環境保護の点から重要な課題である。従来は、廃油や有害物質などを吸収させる吸油剤として、紙、繊維、不織布、スポンジ、フォームなどの多孔質材料が用いられていた。われわれは、吸油素材として三次元網目構造を有する高分子ゲルに注目した。高分子ゲルは、それ自身と親和性のある物質を取り込んで膨潤する性質をもつ。すなわち、内部に親水性基が存在すると吸水性となり、親油性基では吸油性となる。

本研究では以下に示すようなゲルの機能化により、汚染物質除去用超膨潤粒子の開発を目指して吸水および吸油性を有するゲル粒子の創製を目的としている(Scheme 1)。

(1)ゲルを粒子化することにより、吸収速度の向上と多様な現場での適用を目指す。
(2)内部に親水基と親油基を同時に導入して、水と油類を共に吸収できる両親媒性ゲルを作製する。
(3)物質放出性を付与することにより、吸収物質の回収とリサイクル使用を可能とする。
(4)ゲル粒子に凝集能を付与することによって汚染物質の分離・回収が可能となる。
(5)中空構造化により膨潤性を向上させて、吸収量の増加を目指す。



Scheme 1 Design of gel particles for environmental cleanup.

研究成果概要

初年度における本研究において、まず機能化(1)のゲルを粒子化することにより、吸収速度の向上と多様な現場での適用を目指した。ここでは沈殿重合法によってゲル粒子の作製を行った。モノマーとして methacrylic acid(MAc)、acrylamide(AAm)および *N*,*N*'-methylene bisacrylamide (MBAAm)を用いて、3 元系沈殿重合によりカルボキシル基を有する親水性ゲル微粒子(MA 粒子)を作製した。得られた MA 粒子を NaOH 水溶液に浸漬し、poly AAm 部のアミド基を加水分解することで、膨潤性の向上を試みた(*h*MA 粒子)。水中粒径は 2.10 μm から 2.55 μm へと増大し、表面電位も-68.2 mV から-90.3 mV へと変化した。さらに、*h*MA 粒子はカルボキシル基を有するため、図 1 に示すように水中において低 pH 領域で収縮し、高 pH 領域で膨潤することがわかった。

次に、機能化(2)に向けた取り組みとして、カルボキシル基を有するゲル粒子に、静電相互作用によりカチオン性親油物質を導入することで、水と油どちらも吸収できる両親媒性ゲル微粒子の

作製を行った。カチオン性親油物質しては、長鎖アルキル基を有するカチオン性界面活性剤の distearyl dimethyl ammonium chloride (DS)を選択し、ゲル粒子に吸収させて両親媒性ゲル粒子(*h*MA-DS)の作製を行った。Fig.1 にはゲル粒子の粒径の pH による変化を示す。これより、DS の導入量 1 mM から 6 mM へと増やすことによりゲル粒子は高 pH において膨潤するようになることがわかる。また、DSC 測定から *h*MA-DS 粒子には導入した DS 由来のゲル-液晶転移ピークが観測された。このゲル-液晶転移温度(T_c)は DS の導入量によって 40～58°C の範囲で調節することができた。これらのことより、ゲル内部に DS 由来の疎水場が形成されていると考えられた。そこで疎水性蛍光プローブ(8-anilino-1-naphtalenesulfonic acid, ANS)を用いて *h*MA-DS 粒子内部の微環境測定を行ったところ、疎水場の形成が確認され、DS の導入量を増やすと、その疎水場領域も増加することがわかった。

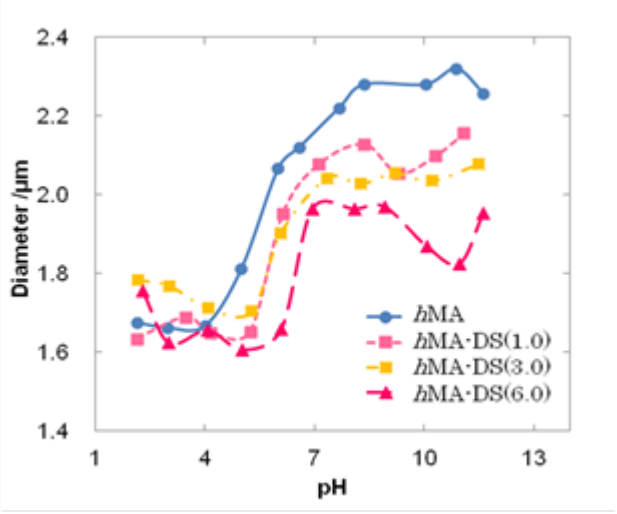


Fig.1 pH-dependent changes in the diameter of *h*MA and *h*MA-DS particles.

次に DS の導入量を 6.0 mM とした *h*MA-DS(6.0)粒子にカチオン性物質(methylene blue, MB)を吸収させ、種々の pH において放出挙動を観察したところ、Fig.2 に示すように pH4 において放出が促進されることがわかった。これは静電相互作用が弱まった結果であると考えられる。また、同じ *h*MA-DS(6.0)粒子に疎水性物質として ANS を吸収させて放出を観察したところ、25°C においては放出が抑制され、T_c以上の 60°C では放出が促進された(Fig.3)。これは T_c以上において DS 由来の疎水場が液晶状態となって ANS との親和性が低下したことによると考えている。

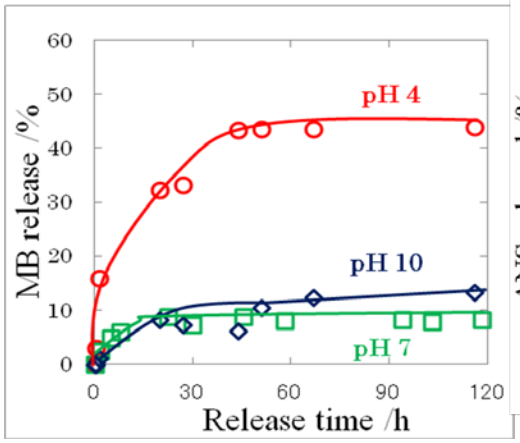


Fig.2 pH-dependent release of MB from *h*MA-DS(6.0) at 25°C

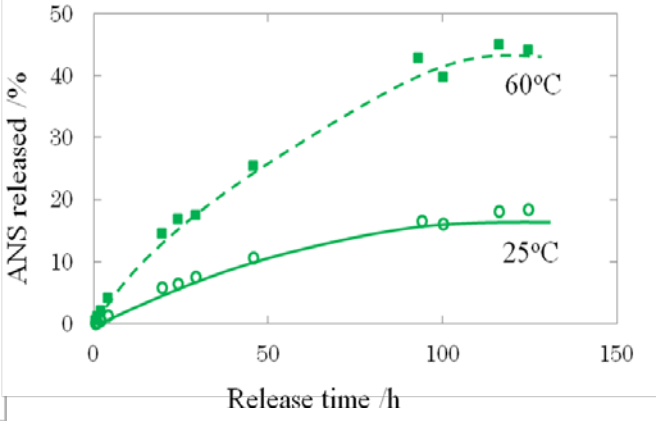


Fig.3 Temperature-dependent release of ANS from *h*MA-DS(6.0) at 7.0.

以上に示したように、今年度の成果としては、両親媒性に加えて pH と温度の応答性を持つゲル微粒子を作製することができた。

研究発表、特許など

原著論文

(1)Y.Fukui and K.Fujimoto, Bio-inspired nanoreactor based on miniemulsion system to create organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanofilms, Journal of Materials Chemistry, 22, 3493-3499 (2012).

(2)S.Watanabe, M.Yamazaki, S.Kaihara and K.Fujimoto, Production of nanofibers by atto-incubator-assisted assembly of urea using the particle array, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 399, 83-91 (2012).

(3)S.Kaihara, M.Narikawa and K.Fujimoto, Preparation of thermosensitive polymer nanoparticles by protein-mimetic cross-linking, Colloid and Polymer Science, 290, 1317-1325 (2012).

(4) Y.Fukui, Y, Ozawa and K.Fujimoto, One-pot synthesis of fluorescent hybrid nanoparticles and their assembly into transparent and multi-coloured nanofilms, Journal of Materials Chemistry, 1, 1231-1237 (2013).

国際学会発表

(1)Y.Fukui and K.Fujimoto, Bio-inspired nanoreactor based on miniemulsion system to create organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanofilms, 2012 Materials Research Society Fall Meeting, Boston, MA , 2012/11/29

国内学会発表

(1)浅野圭亮、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、多糖類由来ナノ粒子からなる階層構造を有する組織体の創製、第 41 回医用高分子シンポジウム、(東大先端研) 2012 年 6 月

(2)浅野圭亮、福井有香、藤本啓二、多糖類由来ナノ粒子からなる階層構造を有する組織体の構築と機能発現、第 60 回高分子討論会、(名古屋工業大学) 2012 年 9 月

(3)安藤亜弓、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、微細表面構造を用いた細胞骨格の形態制御とバイオナノファイバーの創製、第 41 回医用高分子シンポジウム、(東大先端研) 2012 年 6 月

(4)安藤亜弓、福井有香、藤本啓二、組織マテリアル工学的手法による表面の微細構造を用いたバイオナノファイバーの創製、第 60 回高分子討論会、名古屋工業大学) 2012 年 9 月 (

(5)小澤ゆい、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、ミニエマルションを反応場とするナノ蛍光体の生成と重合による複合化微粒子の創製、第 61 回高分子年次大会、(パシフィコ横浜) 2012 年 5 月

(6)小澤ゆい、福井有香、藤本啓二、ミニエマルションを反応場とするナノ蛍光体高分子微粒子の創製、第 60 回高分子討論会、(名古屋工業大学) 2012 年 9 月

(7)川端秀典、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、Preparation of hairly Liponano-capsules by Graft Polymerization from the Liposome surface, 第 61 回高分子年次大会、(パシフィコ横浜) 2012 年 5 月

(8)川端秀典、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、表面グラフト重合による機能性リポナノカプセルの創製と機能化、第 41 回医用高分子シンポジウム、(東大先端研) 2012 年 6 月

(9)川端秀典、福井有香、藤本啓二、表面グラフト化による機能性ヘア型リポナノカプセルの創製、第 60 回高分子討論会、(名古屋工業大学) 2012 年 9 月

(10)田中歩実、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、 多様な吸収特性を有するゲル微粒子の作製と物質吸収・放出制御に向けた機能化、第 61 回高分子年次大会、(パシフィコ横浜) 2012 年 5 月

(11)田中歩実 、福井有香、藤本啓二、pH および温度に応答する両親媒性ゲル微粒子の創製と物質の吸収・放出制御、第 60 回高分子討論会、(名古屋工業大学) 2012 年 9 月

(12)中田早紀 、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、炭酸カルシウムとの複合化によるゲル微粒子の表面改質と機能化、第 60 回高分子年次大会、（大阪国際会議場）2011 年 5 月
(13)中田早紀 、福井有香、藤本啓二、ゲル微粒子を用いた炭酸カルシウムの形成制御と有機無機の融合化による機能化、第 60 回高分子討論会、（名古屋工業大学）2012 年 9 月
(14)西村緑、福井有香、藤本啓二、微粒子ナノインプリンティングによる微細パターニングの機構解明と機能性表面の構築、第 60 回高分子討論会、（名古屋工業大学）2012 年 9 月
(15)松山沙織、福井有香、藤本啓二、カゼインナノ粒子の作製と界面を利用した高次組織体の構築、第 60 回高分子討論会、（名古屋工業大学）2012 年 9 月
(16)尾﨑ゆりか 、福井有香、藤本啓二、微粒子型アトリアクターを用いたナノファイバー素材の創製、第 60 回高分子討論会、2（名古屋工業大学）012 年 9 月
(17)樺山成実、福井有香、藤本啓二、有機無機複合化による DNA ナノ粒子の創製と機能化、第 61 回高分子年次大会、（パシフィコ横浜）2012 年 5 月
(18)亀山周平、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、リポナノカプセルの組織化による有機無機複合化バイオ基材の構築、第 41 回医用高分子シンポジウム、（東大先端研）2012 年 6 月
(19)亀山周平、福井有香、藤本啓二、リポナノカプセルの組織化による組織再生用バイオ基材の構築、第 60 回高分子討論会、（名古屋工業大学）2012 年 9 月
(20)斉藤岳志 、福井有香、貝原祥子、藤本啓二、コアシェル型カメレオン粒子の創製と表面特性を利用した粒子の組織化、第 61 回高分子年次大会、（パシフィコ横浜）2012 年 5 月
(21)斉藤岳志 、福井有香、藤本啓二、コアシェル型カメレオン粒子の有する表面特性の解明と粒子の組織化による構造体の形成、第 60 回高分子討論会、（名古屋工業大学）2012 年 9 月
(22)高橋瑞希、福井有香、藤本啓二、粒子配列基板の表面グラフト化重合によるナノ表面層の創製、第 60 回高分子討論会、（名古屋工業大学）2012 年 9 月
(23)横手辰郎、福井有香、藤本啓二、組織マテリアル工学に基づく細胞由来バイオマテリアルの創製、第 60 回高分子討論会、（名古屋工業大学）2012 年 9 月

遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した

常磁性液晶の設計

吉岡　直樹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究の目的は、オキソバナジウム（IV）、ニトリドクロム（V）など非磁性元素と多重結合した金属錯体を自己集積させることにより、アキシアル配位で強磁性ナノワイヤーを構築し、磁性液晶など新しい機能性材料を低環境負荷な方法で設計することにある。この自己集積挙動は、オキソ酸素またはニトリド窒素原子が他分子にアキシアル配位することで進行するが、同時に錯体分子間でスピンが強磁性的にカップリングする極めて稀な挙動を伴っている。本研究では、配位子の構造が異なる一連の金属錯体を合成し、自己集積に適した配位子の設計指針を確立することを目指す。さらに、スピン整列のメカニズムを物理化学的な測定と計算化学的手法を総合的に考察し、配位子の分子設計により磁性液晶として特性を明らかにする。

研究成果概要

平面４配位型金属錯体は無限柱状の構造をつくることは古くから知られている。これらの化合物は、半導性を示し、さらに部分的に酸化すると金属的な伝導体となる。このような電子物性が発現するのは、金属イオン間の d–d 相互作用や配位子のπ軌道が面間で重なりπ－π相互作用して、軌道間に強い相互作用がはたらいていることに基づく（図１左）。一方、本研究で対象とする物質系は、四角錐５配位型金属錯体であり、錯体分子間に結合性の d–d 相互作用、π－π 相互作用を抑制できる。アキシアル配位を介した d–p 相互作用がワイヤー形成の駆動力となっているが、このようなアキシアル配位を錯体の連鎖形成に活用した研究例はほとんど知られていない（図１右）。

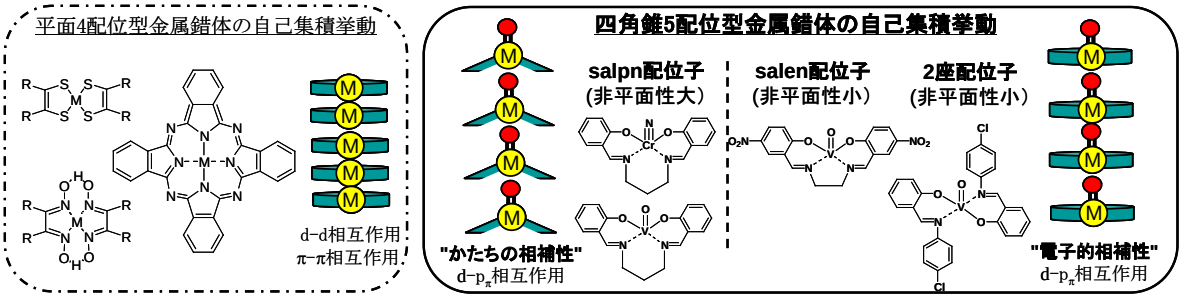


図１　金属錯体の構造と自己集積挙動

初年度における本研究において、salpn を基本骨格とするニトリドクロム錯体を合成し、ナノワイヤー形成に必要な分子設計の因子を明らかにした。ベンゼン環５位に置換基(MeO-(**2**), *t*Bu-(**3**))を導入しても、**1** と同様に固体状態において一次元鎖構造が維持されることが示唆された。一方、プロピレン上にジメチル基を導入した **4**、及びベンゼン環 3,5 位に *t*Bu 基を導入した **5** は、構造解析より単核構造であることがわかった。しかしながら、ニトリドクロム錯体でははは対応するオキソバナジウム錯体に比べ、非平面性が 10deg 程度小さくなっており、中心金属種が錯体構造に大きく影響していることを見出した（図２）。

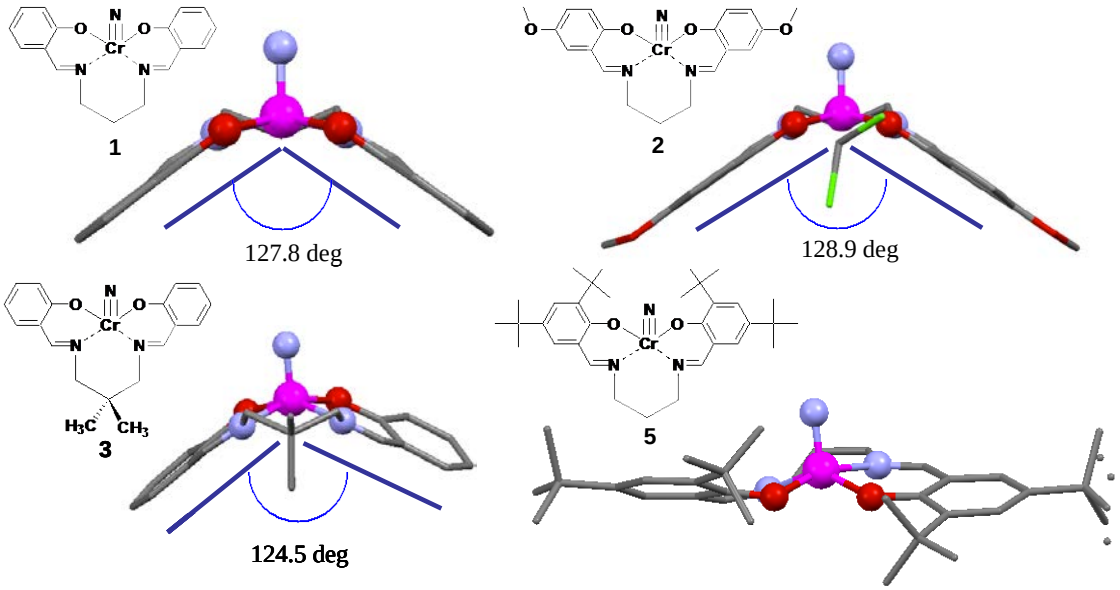


図2　錯体構造に及ぼす配位子の置換基効果

SQUID 磁化率測定を行なったところ、2、3 は温度低下に伴い$\chi_m T$ 値が上昇し、錯体分子間に強磁性的な相互作用がはたらいていた。フィッティングよりこの磁気的挙動をハイゼンベルグ 1 次元強磁性鎖のモデル式に当てはめ定量的に解析したところ、J/k_B = 11 K(2), 13 K(3)と見積もられた。一方 4 や 5 では磁気的相互作用は確認されず、低温まで孤立 2 重項スピンとして振る舞った。

結晶構造より得られた原子座標をもとに、分子軌道計算を行い、錯体分子上におけるスピン密度の広がりを評価した。ニトリド窒素原子上には、負のスピン密度が存在していた。これは、窒素と Cr(V)間の多重結合を介したスピン分極効果に起因している。さらに、ニトリド窒素が他分子の第 6 配位座に接近することで、強磁性的なスピンカップリングが鎖内を伝播していることが明らかとなった(図 3)。

磁性液晶としての特性を観測するために 2 のアルキル鎖長を伸ばした誘導体($C_7H_{15}O$-)を合成した。2 と同様な 1 次元強磁性鎖としての挙動を観測することができたが、高温領域では、ニトリド窒素の脱離が示唆され、磁性液晶としての挙動は認められなかった。

今後、アルキル鎖長の最適化を行い、構造ー機能物性の相関を詳細に議論する予定である。

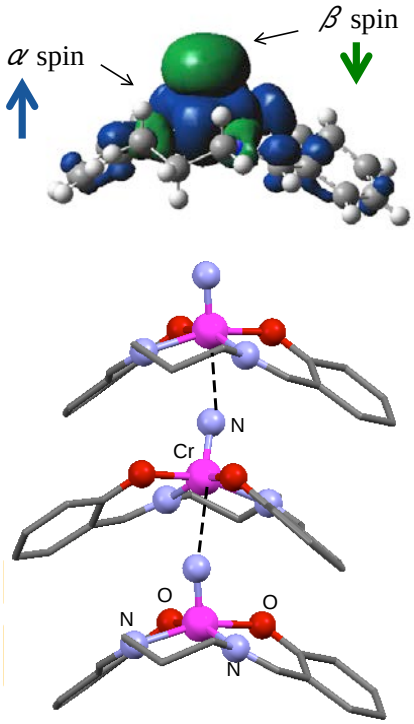


図 3　1におけるスピン密度の分布(上)とアキシアル配位による自己集積体の構造(下)。

研究発表、特許など

原著論文

1) N. Matsuoka and N. Yoshioka, "Theoretical Study of Intermolecular magnetic Interaction of Chromium(V)-Nitorido Complex Self-Assembly with Tetradentate Schiff Base Ligand", *Chemical Physics Letters*, 523, 65-68 (2012).

2) C. Maeda and N Yoshioka, "Peripherally ethynylated carbazole-based core-modified porphyrins", *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10**, 5182–5185(2012).

3) C. Maeda and N. Yoshioka, "Synthesis and Characterization of Novel Fused Porphyrinoids Based on Cyclic Carbazole[2]indolones", *Organic Letters*, 14, 2122-2125 (2012).

4) M. Masuda, C. Maeda, and N. Yoshioka, "Synthesis of Carbazole-Based Selenaporphyrin via Annulation", *Organic Letters*, 15, 578-581 (2013).

国際学会発表

1) C. Maeda and N. Yoshioka, "Carbazole-Containing Porphyrin", 7th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines, Cheju/Korea, July 1-6 2012.
2) N. Yoshioka, "Computational Study of Magnetic properties of Self-Assembled Open-Shell Molecular Systems", The 2nd International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-2), Nigde/Turkey, July 9-11 2012.
3) N. Yoshioka, Y. Yamaguchi, M. Sugawara, S. Tajima, S. Jyo, T. Muraoka, and C. Maeda, "Design of Nitronyl Nitroxide Columnar Self-Assemblies Exhibiting Strong Intermolecular Magnetic Interactions", The 13th International Conference on Molecule-based Magnets (ICMM2012), Orlando, Florida/USA, October 7-11 2012.
4) N. Yoshioka, N. Matsuoka, Y. Watanabe, and C. Maeda, "Self-Assemblies of Oxo-Vanadium(IV) and Nitridocromium(V) Complexes with Tetradentate Schiff Base Ligands and Their Intermolecular Magnetic Interactions", The 13th International Conference on Molecule-based Magnets (ICMM2012), Orlando, Florida/USA, October 7-11 2012.
5) C. Maeda and N. Yoshioka, "Synthesis and Property of Carbazole-Containing Porphyrins", Third International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (Hybrid Materials 2013), Sorrento/Italy, March 3-7 2013.

国内学会発表

1) 山田真史、前田千尋、吉岡直樹、"ヒドロキシナフトアルデヒドを含む Schiff 塩基ニトリドクロム(V)自己組織体の磁気的性質"、第 6 回分子科学討論会, 東京, 2012 年 9 月 18-21 日.
2) 山口裕太、前田千尋、吉岡直樹、"ベンゾ縮環したインドールニトロニルニトロキシド誘導体の合成及び磁気特性"、第 6 回分子科学討論会, 東京, 2012 年 9 月 18-21 日.
3) 根岸勇太、前田千尋、吉岡直樹、"異なるリンカー部位を有するポルフィリン色素の合成と色素増感太陽電池への応用"、第 6 回分子科学討論会, 東京, 2012 年 9 月 18-21 日.
4) 大島愛加、前田千尋、吉岡直樹、"安定有機ラジカルを有するジアセチレン誘導体の合成と磁気的性質"、第 6 回分子科学討論会, 東京, 2012 年 9 月 18-21 日.
5) 渡邊拓、前田千尋、吉岡直樹、"アクリジン骨格を有するニトロキシドラジカルの合成と性質"、第 6 回分子科学討論会, 東京, 2012 年 9 月 18-21 日.
6) 前田千尋、増田幹、吉岡直樹、 "カルバゾール有するチアポルフィリン及びオキサポルフィリンの合成と性質" 第 23 回基礎有機化学討論会, 京都, 2012 年 9 月 19-21 日.
7) 田島才雅、前田千尋、吉岡直樹、"チアジアゾロ縮環したインドールニトロニルニトロキシド

の合成と固体磁気特性”　第 23 回基礎有機化学討論会，京都，2012 年 9 月 19-21 日.
8）大島愛加、前田千尋、吉岡直樹、“ニトロニルニトロキシドを導入したジアセチレン誘導体の合成と磁気的性質”、第 21 回有機結晶シンポジウム、横浜，2012 年 11 月 8-10 日.
9）田島才雅、前田千尋、吉岡直樹、“チアジアゾロ縮環したインドールニトロニルニトロキシド結晶における強磁性的スピン整列”、第 21 回有機結晶シンポジウム、横浜，2012 年 11 月 8-10 日.
10）多田励起、渡邊拓、鈴木良太、前田千尋、吉岡直樹、“メトキシ基を導入したアクリジン骨格を有する非局在型ラジカルの合成と性質”、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月 22-25 日.
11）江村鷹一朗、菅原弘匡、前田千尋、吉岡直樹、“インドールニトロニルニトロキシドラジカル誘導体の結晶構造の温度依存性”、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月 22-25 日.
12）高橋佑典、前田千尋、吉岡直樹、“アルコキシ基置換シッフ塩基ニトリドクロム(V)錯体の合成と性質”、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月 22-25 日.
13）島次拓郎、前田千尋、吉岡直樹、“安定有機ラジカルを含むジアセチレン誘導体の結晶構造と性質”、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月 22-25 日.
14）山口裕太、山崎雄介、前田千尋、吉岡直樹、“ベンゾ環拡張したインドールニトロニルニトロキシドラジカルの結晶構造と磁気特性”、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月 22-25 日.
15）田島才雅、前田千尋、吉岡直樹、“チアジアゾロ縮環したニトロニルニトロキシドの合成と構造磁性相関”、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月 22-25 日.
16）渡邊拓、多田励起、鈴木良太、前田千尋、吉岡直樹、“スピロ共役を有するニトロキシドラジカルの合成と性質”、日本化学会第 93 春季年会、滋賀、2013 年 3 月 22-25 日.

イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術

片山　靖
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

イオン液体は，中性の溶媒分子を一切含まずイオンのみから構成される液体である．イオン液体の物性はイオン液体を構成するカチオンとアニオンの種類に大きく依存するが，適切なカチオンとアニオンを組合わせることで，目的に合ったイオン液体を得ることができることから，イオン液体はさまざまな電気化学デバイスや電気化学プロセスの新たな電解質として期待されている．また，イオン液体は難揮発性・難燃性であり，非プロトン性イオン液体の多くは広い電気化学的電位窓をもつため，リチウム二次電池の電解液への応用が検討されている．一方，イオン液体中ではさまざまなナノ粒子が，その表面を処理したり添加剤を加えることなく，安定に分散するが知られている．この特徴と難揮発性であることを利用して，イオン液体に真空中で金属をスパッタすることによって，イオン液体中に金属ナノ粒子を生成できることが報告されている[1]．金属ナノ粒子は，大きな比表面積を持つためさまざまな化学反応の触媒として広く利用されており，イオン液体中に分散した金属ナノ粒子を用いた触媒反応に関する検討も行われている．

本研究ではイオン液体中において金属イオンを電気化学的に還元することによって，より簡便かつ大量に金属ナノ粒子を製造する技術を開発することを目的としている．また，このようにして製造した金属ナノ粒子を用い，イオン液体中における新たな触媒反応プロセスの実現可能性について検討する．

研究成果概要

これまでに，イオン液体中に溶解した Ag，Ni，Fe などの金属イオン種を十分に負の電位域で還元すると，還元された金属の一部は電極表面に析出せず，イオン液体中に金属ナノ粒子として分散することを見出している[2,3]．脂肪族系イオン液体の一つである 1-ブチル-1-メチルピロリジニウム・ビス（トリフルオロメチルスルホニル）アミド（BMPTFSA）中に Co イオン源として，$Co(TFSA)_2$を溶解した系において，–2.0 V の電位で Co(II)を還元したところ，電解液の外観は黒色不透明に変化し，電解後のイオン液体を透過型電子顕微鏡（TEM）を用いて観察した結果，Fig. 1 に示すように Co ナノ粒子の生成が確認された[4]．これは，イオン液体・電極界面に形成される電気二重層の構造に関係があると考えられる（Fig. 2）．電極電位が電極側と電解液側のいずれにも過剰電荷が存在しないゼロ電荷電位（PZC）にあるとき，電気二重層は電気的中性を保つため，カチオンとアニオンが同じ割合で存在すると考えられ

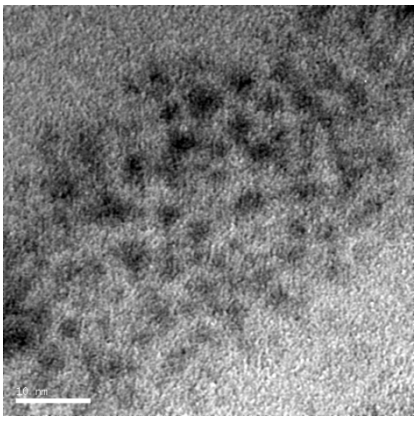


Fig. 1 TEM image of the electrolyte after potentiostatic cathodic reduction with a Pt mesh electrode in BMPTFSA containing 100 mM $Co(TFSA)_2$ at 25 °C. Applied potential : –2.0 V.

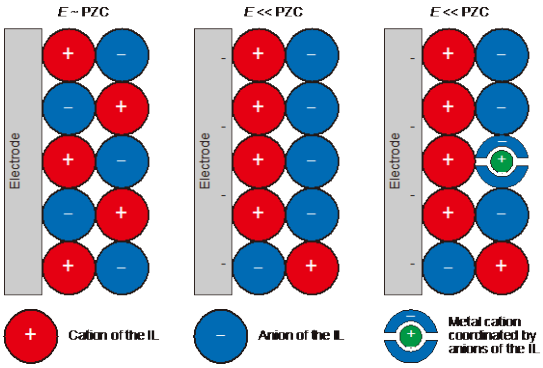


Fig. 2 Proposed model of the electric double layer at the electrode depending on the electrode potential.

る．電極電位を PZC よりも十分に負にすると，電極側の過剰の負電荷を補償するために，電極最表面におけるイオン液体のカチオンの割合が高くなる．二価の Co イオンは，イオン液体中では $[Co(TFSA)_3]^-$で示されるようなアニオン種として存在していると考えられる．負電荷をもつ $[Co(TFSA)_3]^-$は PZC よりも十分に負の電位では，電極側の過剰の負電荷の電荷補償には関与できない．このため，電子の授受に際して，電極表面はイオン液体のカチオンで覆われ，これが還元されて生じる原子状 Co の電極表面への吸着，表面拡散，核生成，結晶成長などの過程を阻害し，表面で生じたナノ粒子が電極から脱離し，イオン液体中に分散すると考えられる．

一方，Pt および Au のハロゲン化物錯イオンについても，それらの金属の析出電位が負であるため，金属ナノ粒子が生成することが明らかになった．BMPTFSA において四価の Pt イオン種である $[PtBr_6]^{2-}$は，以下のような二段階の還元反応を経て，Pt に還元されることが明らかになった[5].

$$[PtBr_6]^{2-} + 2e^- \rightarrow [PtBr_4]^{2-} + 2Br^-$$
$$[PtBr_4]^{2-} + 2e^- \rightarrow Pt + 4Br^-$$

Pt が析出する電位は十分に負であるため，電極上にはほとんど析出物は認められず，Fig. 3 に示すように還元されて生成した Pt の多くはイオン液体中に分散したと考えられる．同様に，三価の Au イオン種である$[AuBr_4]^-$は，BMPTFSA 中で次式のように二段階で還元されて Au となることが明らかになった．

$$[AuBr_4]^- + 2e^- \rightarrow [AuBr_2]^- + 2Br^-$$
$$[AuBr_2]^- + e^- \rightarrow Au + 2Br^-$$

Au の析出電位は Pt に比べて高く，その電位では電極上に Au の析出物が多く得られたが，より負の電位で還元することによって Fig. 4 に示すように Au ナノ粒子が生成することが確認された．

以上のように，BMPTFSA 中では，様々な金属ナノ粒子を電気化学的に合成できる可能性があるが，ナノ粒子の生成に対して，イオン液体を構成するカチオンやアニオンの種類がどのような影響を与えるかについてはまだ明らかになっていない．今後，BMPTFSA 中において様々な金属のナノ粒子の生成を試みると同時に，イオン液体を構成するカチオンまたはアニオンの種類や電解条件などがナノ粒子の大きさや生成割合にどのような影響を与えるかについて検討し，イオン液体中における金属ナノ粒子の生成機構の解明を目指す．

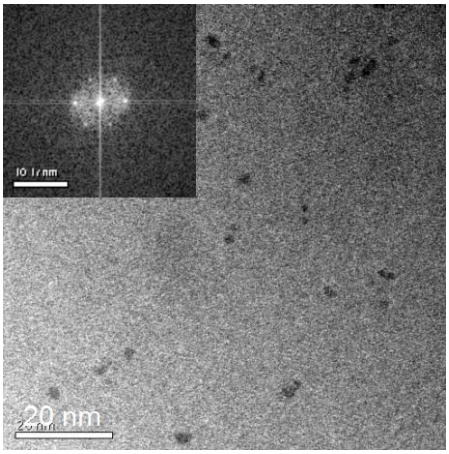


Fig. 3 TEM image of Pt nano-particles by the potentiostatic cathodic reduction (–2.6 V) in BMPTFSA containing 10 mM $[PtBr_6]^{2-}$ at 25°C.

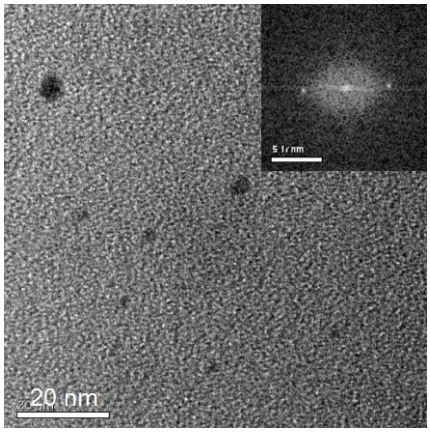


Fig. 4 TEM image of Au nano-particles by the potentiostatic cathodic reduction (–2.5 V) in BMPTFSA containing 10 mM $[AuBr_4]^-$ at 25°C.

参考文献

1. T. Suzuki, K. Okazaki, S. Suzuki, T. Shibayama, S. Kuwabata, and T. Torimoto, *Chem. Mater.*, **22**, 5209 (2010).
2. R. Fukui, Y. Katayama, and T. Miura, *J. Electrochem. Soc.*, **158**, D567 (2011).
3. Y.-L. Zhu, Y. Katayama, and T. Miura, *Electrochem. Solid-State Lett.*, **14**, D110 (2011).
4. Y. Katayama, R. Fukui, and T. Miura, *Electrochemistry*, in press.
5. T. Endo, Y. Katayama, and T. Miura, *ECS Trans.*, **50**, 191 (2012).

研究発表、特許など

原著論文

1. Yuichi Toshimitsu, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Electrode reactions of ruthenium–bipyridine complex in amide-type ionic liquids", *Electrochim. Acta*, **82**, 43-47 (2012).
2. Yan-Li Zhu, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Electrochemistry of Fe(II)/Fe in a Hydrophobic Amide-Type Ionic Liquid", *J. Electrochem. Soc.*, **159**(12), D699-D704 (2012).
3. Yan-Li Zhu, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Effects of acetone and thiourea on electrodeposition of Ni from a hydrophobic ionic liquid", *Electrochim. Acta*, **85**, 622-627 (2012).
4. Yasushi Katayama, Yuichi Toshimitsu, and Takashi Miura, "Effects of the Charge Density of the Anions of Ionic Liquids on the Electrode Kinetics of Ruthenium 2,2'-bipyridine Complexes", *ECS Trans.*, **50**, 87-95 (2012).
5. Takashi Nakagawa, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Electrode Kinetics of Oxygen / Superoxide Ion Redox Couple in Some Amide-type Ionic Liquids", *ECS Trans.*, **50**, 159-166 (2012).
6. Yoshinori Yamato, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Reaction Entropies of Some Redox Couples in Ionic Liquids", *ECS Trans.*, **50**, 167-174 (2012).
7. Tomoyuki Endo, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Electrode Reactions of Platinum Bromide Complexes in an Amide-type Ionic Liquid", *ECS Trans.*, **50**, 191-197 (2012).

著書・総説

1. 片山　靖,「イオン液体における電極反応の界面化学」, *Electrochemistry*, **80**, 585-590 (2012) .
2. 片山　靖,「古くて新しい「イオン液体」」, *和光純薬時報*, **80**, No. 4, 4-7 (2012).
3. イオン液体研究会監修, 西川恵子, 大内幸雄, 伊藤敏幸, 大野弘幸, 渡邉正義編,「イオン液体の科学　−新世代液体への挑戦−」, 片山　靖,「3.2　イオン液体中の電気化学」, p. 278-288, 丸善出版, (2012).
4. 電気化学会編, 第 6 版電気化学便覧, 丸善出版, (2013).

国際学会発表

1. Yasushi Katayama, Mika Ishii, Takashi Miura, and Shin-ichi Komaba, "Surface Film Formation on a Sn Thin Film Anode in Ionic Liquid Electrolytes with Some Organic Additives", 16th International Meeting on Lithium Batteries, Jeju, Korea, June 17-22, (2012).
2. Yasushi Katayama, Ryuta Fukui, and Takashi Miura, "Electrochemical Preparation of Cobalt Nano-particles in an Ionic Liquid", 4th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, 44th Symposium on Molten Salt Chemistry, Japan, Matsushima, Sendai, Japan, Sep. 24-25, (2012).
3. Hiroaki Ota, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "The Flat-band Potential of an n-type Titanium Dioxide in Ionic Liquid Containing Bromide Ions", 4th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, 44th Symposium on Molten Salt Chemistry, Japan, Matsushima, Sendai, Japan, Sep. 24-25, (2012).
4. Mami Yoshihara, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Electrode Reaction of Iron Phenanthroline Complexes in an Amide-type Ionic Liquid", 4th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, 44th Symposium on Molten Salt Chemistry, Japan, Matsushima, Sendai, Japan, Sep. 24-25, (2012).
5. Yasushi Katayama, Yuichi Toshimitsu, and Takashi Miura, "Effects of the Charge Density of the Anions of Ionic Liquids on the Electrode Kinetics of Ruthenium 2,2'-bipyridine Complexes", PRiME 2012, Honolulu, HI, Oct. 7-12, (2012).
6. Takashi Nakagawa, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Electrode Kinetics of Oxygen / Superoxide Ion Redox Couple in Some Amide-type Ionic Liquids", PRiME 2012, Honolulu, HI, Oct.

7-12, (2012).

7. Yoshinori Yamato, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Reaction Entropies of Some Redox Couples in Ionic Liquids", PRiME 2012, Honolulu, HI, Oct. 7-12, (2012).
8. Tomoyuki Endo, Yasushi Katayama, and Takashi Miura, "Electrode Reactions of Platinum Bromide Complexes in an Amide-type Ionic Liquid", PRiME 2012, Honolulu, HI, Oct. 7-12, (2012).

国内学会発表

1. 堀 祐己，片山 靖，美浦 隆，イオン液体電解液中における $LiCoO_2$および $LiMn_2O_4$薄膜正極の界面抵抗，第 53 回電池討論会（福岡），11 月 14-16 日，(2012).
2. 芹澤信幸，関 志朗，竹井勝仁，宮代 一，立川直樹，獨古 薫，片山 靖，渡邉正義，美浦 隆，溶融グライム-リチウム塩錯体中における Li 析出・溶解反応の EQCM 測定，第 53 回電池討論会（福岡），11 月 14-16 日，(2012).
3. 片山　靖, 利光祐一, 美浦　隆, イオン液体中における金属-2,2’-ビピリジン錯体の電極反応, 第 3 回イオン液体討論会（沖縄），12 月 7-8 日，(2012).
4. 中川嵩士，片山　靖，美浦　隆，アミド系イオン液体中での酸素・超酸化物の電極反応，第 3 回イオン液体討論会（沖縄），12 月 7-8 日，(2012).
5. 鈴木啓太，片山　靖，美浦　隆，1-メチル-1-ブチルピロリジニウム ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミド-SiO_2ゲル電解質の評価，第 3 回イオン液体討論会（沖縄），12 月 7-8 日，(2012).
6. 遠藤智之，片山　靖，美浦　隆，アミド系イオン液体中における金電析, 第 3 回イオン液体討論会（沖縄），12 月 7-8 日，(2012).

環境負荷を低減する分離デバイスの構築

金澤　秀子
（慶應義塾大学・薬学研究科）

研究目的

本研究では, グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジーのプロジェクトのために, 環境負荷を低減する分離デバイスの構築を目的として, poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm)を基盤とする刺激応答性の高分子を開発し, 固体表面にナノサイズに修飾することにより外部環境に応答し性質を変化させることが可能な機能性ナノ界面を構築し, 分離デバイスへの応用について検討する。外部刺激により試料とナノ界面との相互作用を変化させ, 有機溶媒を用いずに分離選択性を制御するグリーンナノテクノロジーを利用した分離システムを構築する。

研究成果概要

初年度は, 分離デバイス表面への高分子の固定方法について, 末端官能基の利用, 表面ゲル層の構築ならびにコーティングによる方法を検討した。さらに反射干渉分光法（RIfS : Reflectmetric Interference Spectroscopy）による分子間相互作用解析装置により, ナノ界面における高分子鎖の厚さと温度応答性との関係を評価した。

1）温度応答性固相抽出カラムの構築

我々は, これまで温度変化に対し 32℃で非連続的な水和/脱水和変化を起こす PNIPAAm を固体表面に固定することにより, 温度変化によって表面の高分子鎖の水和構造を変化させ, 親水性/疎水性変化を引き起こす高機能表面の構築に成功し, HPLC の充填剤に応用した温度応答性クロマトグラフィーの開発を行ってきた。分離選択性には高分子鎖構造が大きく寄与するため, 新しい分離デバイス開発に当たり, 表面設計の最適化が必要となる。高分子の重合時間・組成について検討し, 効率の良い分離デバイスのためのナノ界面の最適化を中心に検討を進めた。水との界面を形成する高分子鎖は, 非常に弱い非共有結合性の相互作用を介して階層的な構造を形成し, その結果様々な機能を発現すると考えられる。ゲル修飾法を用いて PNIPAAm および PNIPAAm 鎖中に疎水性物質としてメタクリル酸ブチル(BMA)を導入した高分子層を持つシリカゲルビーズ担体を作製した。この担体を充填剤として固相抽出カラムを試作した。ステロイド医薬品及びヒト血清アルブミンをモデル化合物として, 作製した固相抽出カラムの保持特性を精査した。カラムのコンディショニング後, 40℃に温めたカラムに試料を負荷し, カラム冷却後,

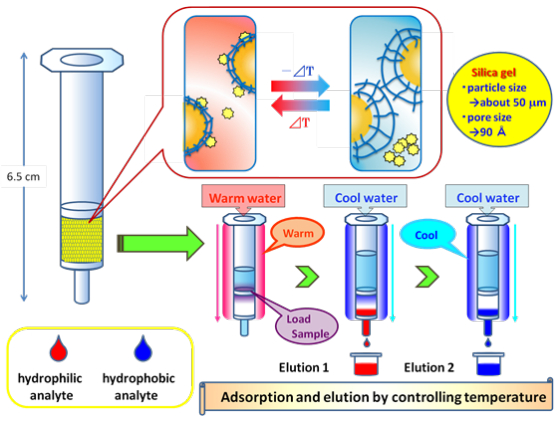


Fig.1. Schematic illustration of temperature -responsive pretreatment column.

流速を一定にするため自動固相抽出装置 SPE-100 を用いて各フラクションに分画し，これらを HPLC により回収率を求め，溶出挙動を測定し，比較・検討を行った。また，本実験における温度制御はペルチェ素子を利用した温度制御装置により行った。その結果，疎水性の高い試料がカラムに強く保持し，ポリマー鎖への疎水性基の導入により，カラムからの溶出時間の延長が可能であった。従って，少量かつ粒径の大きい充填剤においても，適切な機能表面を分子設計することで，HPLC 充填剤と同様に様々な物質の溶出挙動を制御することが可能であり，簡便で安価な温度応答性固相抽出カラムの作製が可能となった。

2）反射干渉分光法による表面特性解析法の構築

MI-affinity（コニカミノルタ社製）を使用した反射干渉分光法により充填剤表面の解析を行った(Fig.1)。測定に使用するアミノ基修飾基板上への PNIPAAm の導入は，スクシニル化した PNIPAAm 溶液中に基板を浸漬させることで行った。温度変化および NaCl を移動相に用いた際の膜厚の変化を測定した。また，固相抽出カラムでのより特異的な吸脱着を目指し，PNIPAAm と Biotin リガンドを共固定させ，DNA ハイブリダイゼーションにおける相互作用の測定を行った。反射干渉分光法では，LCST 前後において充填剤表面の厚さが変化していることが認められた。このことから，基板上の膜厚変化測定から PNIPAAm の温度応答性を評価した。また，移動相中の塩の影響について検討するため膜厚変化を測定したところ，PNIPAAm の膜厚変化の起こる温度が塩濃度に応じて低温側へシフトした。これは，一般に知られる PNIPAAm 水溶液の LCST における塩析効果と同様の結果であり，RIfS により高分子の性質変化が解析可能であることが示された。さらに PNIPAAm と Biotin を共固定した基板において，ストレプトアビジン注入時における膜厚変化量から PNIPAAm と Biotin の導入量を検討した。また，PNIPAAm と一本鎖 DNA を共固定した基板において，相補的な配列を有する cDNA を注入したところ cDNA の吸着が確認された。以上より，反射干渉分光法により PNIPAAm を修飾した基板上での生体高分子との相互作用解析が可能であることが示唆された。

3）今年度のまとめと今後の展開

本研究により，温度変化による充填剤表面の親水疎水変化を利用した吸脱着制御によって，従来の固相抽出法とは異なる緩和な条件で簡便な前処理および分離精製が可能であることを確認した。また，担体の形状や合成を行う際の重合時間の違いで溶出挙動が異なっていたことから担体の形状や NIPAAm 層の厚みが保持に大きな影響を与えることが明らかとなった。さらに，基板上の膜厚変化測定から PNIPAAm の温度応答性を評価できることが明らかとなった。今後は，反射干渉分光法によって得られたデータを基に，より最適な充填剤作製を行っていくとともに，抗体リガンドなどを用いたより特異的な分離カラムの開発が期待される。

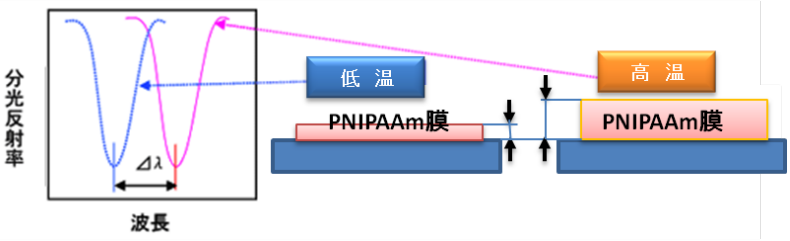


Fig. 2 Reflectmetric Interference Spectroscopy (RIfs)

研究発表，特許など

原著論文

1. Kenichi Nagase, Jun Kobayashi, Akihiko Kikuchi, Yoshikatsu Akiyama, Hideko Kanazawa, and Teruo Okano, Thermally-modulated Cationic Copolymer Brush on Monolithic-Silica-Rods for High-Speed-Separation of Acidic Biomolecules. *ACS Applied Materials & Interfaces, in press.* (2012).
2. Takahiro Fujimoto, Shinobu Ito, Masayuki Ito, Hideko Kanazawa, Shigeru Yamaguchi, Induction of different reactive oxygen species in the skin during various laser therapies and their inhibition by fullerene. *Lasers in Surgery & Medicine*, 44(8), 685-694 (2012).
3. Masamichi Nakayama, Yayoi Kawahara, Jun Akimoto, Hideko Kanazawa, Teruo Okano, pH-Induced Phase Transition Control of Thermoresponsive Nano-micelles Possessing Outermost Surface Sulfonamide Moieties, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 99, 12-19 (2012).
4. Masamichi Nakayama, Naoko Yamada, Yoshikazu Kumashiro, Hideko Kanazawa, Masayuki Yamato, Teruo Okano, Thermoresponsive Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Block Copolymer Coating for Optimizing Cell Sheet Fabrication, *Macromol. Biosci.*, 12, 751-760 (2012).
5. Takako Miyabe-Nishiwaki, Kenichi Masui, Akihisa Kaneko, Koki Nishiwaki, Tdashi Nishio, Hideko Kanazawa, Evaluation of the predictive performance of a pharmacokinetic model for propofol in Japanese macaques (Macaca fuscata fuscata), *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*s. *in press.*(2012)
6. Kenichi Nagase, Jun Kobayashi, Akihiko Kikuchi, Yoshikatsu Akiyama, Hideko Kanazawa, and Teruo Okano, High Stability of Thermoresponsive Polymer-Brush-Grafted Silica Beads as Chromatography Matrices. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 4, (4), 1998-2008 (2012).
7. Tadashi Nishio, Ryosuke Kanazashi, Akari Nojima, Hideko Kanazawa, Teruo Okano, Effect of Polymer Containing a Naphthyl-Alanine Derivative on the Separation Selectivity for Aromatic Compounds in Temperature-Responsive Chromatography, *J. Chromatogr. A*, 1228, 148-154 (2012).
8. Eri ayano, Miyuki Karaki, Tsutomu Ishihara, Hideko Kanazawa, Teruo Okano, Poly (*N*-isopropylacrylamide)-PLA and PLA blend nanoparticles for temperature-controllable drug release and intracellular uptake, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 99,67-73 (2012).

著書・総説

1. Tadashi Nishio, Hideko Kanazawa, Handbook of Green Analytical Chemistry (edited by Miguel de la Guardia & Salvador Garrigues), Chapter 20 ”Green Bioanalytical Chemistry”, John Wiley & Sons(UK), pp 427-444 (2012).

国際学会発表

1. Matsuura M, Nojima A, Nishio A, Kanazawa H, Okano T, Aqueous Chromatographic System for Separation of Bioactive Compounds Utilizing Acrolyl Amino Acid-Based Copolymer as the Stationary Phase. 38th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Anaheim, California, USA. 2012/06/16-23.
2. Yanagimachi N, Tsurumi T, Nagata Y, Kanazawa H, Rapid and Simultaneous Determination of Active Ingredients in Combination Drugs by Ultra-Fast High Performance Liquid Chromatography. 38th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Anaheim, California, USA. 2012/06/16-23.
3. Hideko Kanazawa, Temperature-responsive Chromatography for the Separation of Biomolecules.38th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Anaheim, California, USA. 2012/06/19.

国内学会発表

1. 柳町直哉，鶴見健人，蔭山大輔，新田隆一，永田佳子，金澤秀子. 超高速 HPLC を用いた降圧剤配合錠の迅速分析，第 19 回クロマトグラフィーシンポジウム，東京，2012.5.23-25.
2. 川下 久，王 堅，宍戸健太，木村琴子，柄本圭弘，永田佳子，金澤秀子. 複合成分含有医薬品の多成分同時迅速分析法の構築. 宮野弘之，第 19 回クロマトグラフィーシンポジウム，東京，2012.5.23-25.
3. 堀内秀眞，綾野絵理，金澤秀子，岡野光夫. 両親媒性高分子修飾リポソームの表面物性と高分子の細胞取り込み効率への効果について. 第 28 回日本 DDS 学会, 札幌，2012.7.4-5.
4. 野島朱里，唐木美由紀，綾野絵理，石原 務，金澤秀子. 温度応答性高分子を用いた新規ナノ粒子製剤の表面特性評価. 第 28 回日本 DDS 学会, 札幌，2012.7.4-5.
5. 山本忠平，金澤秀子，岡野光夫. 水系移動相で行う新規固相抽出カラムの開発.
6. 松浦みなみ，嶋村美来，綾野絵理，金澤秀子，岡野光夫，蛍光イメージングへの適用を目指した環境応答型蛍光ポリマーの開発. 第 25 回バイオメディカル分析科学シンポジウム，東京, 2012.8.8-10.
7. 坂田和貴，松浦みなみ，金澤秀子，長瀬健一，岡野光夫. 芳香族アミノ酸誘導体ポリマーを用いた温度応答性クロマトグラフィーシステムの開発. 第 25 回バイオメディカル分析科学シンポジウム，東京, 2012.8.8-10.
8. 宮野弘之，永田佳子，金澤秀子，降圧剤配合錠の HPLC-PDA 分析による確認試験，第 25 回バイオメディカル分析科学シンポジウム，東京, 2012.8.8-10.
9. 野島あかり，唐木美由紀，綾野絵理，金澤秀子，石原 務，岡野光夫，温度応答性高分子を用いた新規ナノ粒子製剤の表面特性評価. 第 25 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 東京, 2012.8.8-10.
10. 王 堅，森田裕子，永田佳子，金澤秀子. ポリフェノール類のアンチエイジング効果についての機能評価. 日本分析化学会第 61 年会，金沢，2012.9.19-21.
11. 柄本圭弘，永田佳子，金澤秀子，超高速 HPLC による経口糖尿病薬の複数同時分析，日本分析化学会第 61 年会，金沢，2012.9.19-21.
12. 小坂佳裕，金澤秀子，岡野光夫，イオン交換基を導入した温度応答性 HPLC における分離挙動の検討. 第 56 回日本薬学会関東支部大会，東京, 2012.10.13.
13. 野島あかり，唐木美由紀，綾野絵理，金澤秀子，石原 務，岡野光夫. 細胞内薬物輸送を目的とした温度応答性ナノ粒子の表面特性評価. 第 56 回日本薬学会関東支部大会，東京, 2012.10.13.
14. 堀内秀眞，木村琴子，綾野絵理，金澤秀子，岡野光夫. 温度応答機能性高分子修飾リポソームの表面物性および水和層の厚さとその効果について. 第 56 回日本薬学会関東支部大会，東京, 2012.10.13.
15. 宍戸健太，綾野絵理，金澤秀子，岡野光夫. 温度応答性リポソームを用いた経皮吸収キャリアの開発，第 56 回日本薬学会関東支部大会，東京, 2012.10.13.
16. 山本忠平，西尾 忠，金澤秀子，岡野光夫，水系移動相で行う新規固相抽出カラムの開発. 第 23 回クロマトグラフィー科学会議，岐阜，2012.11.14-16.
17. 坂田和貴，松浦みなみ，綾野絵理，金澤秀子，岡野光夫. 芳香族アミノ酸誘導体を導入した機能性高分子による温度応答性クロマトグラフィー. 第 23 回クロマトグラフィー科学会議，岐阜，2012.11.14-16.
18. 坂田和貴，松浦みなみ，綾野絵理，金澤秀子，岡野光夫, アミノ酸誘導体を導入した機能性高分子による新規クロマトグラフィーシステムの開発，第 21 回ライフサポート学会フロンティア講演会，東京，2013.3.2.

寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出

羽田　紀康
（慶應義塾大学・薬学部）

研究目的

本研究では、様々な寄生虫より見出された糖脂質及び糖タンパク質糖鎖を合成し、それぞれの寄生虫感染患者の血清に対する抗原性を調べることで、合成品の血清診断薬への可能性を模索する。寄生虫感染症の診断に使われている抗原は寄生虫そのものから調整されることが多く、感染拡大の危険のある寄生虫を継代していく必要があり、診断に使用する際にもロット間で総タンパク濃度の調整などが必要である。このことは生物環境に多大な負荷がかかっているといえる。従って、寄生虫の抗原に含まれる糖鎖を化学的に合成し、それらの糖鎖にその寄生虫特異的な抗原性が見出されれば、これら問題点を解消することができると考えられる。

研究成果概要

初年度における本研究において、以下の寄生虫由来の糖鎖を合成した。

1. エキノコックス *E. granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成

２種類のエキノコックスから報告された糖タンパク質糖鎖は Fig. 1 に示すような糖鎖伸張をしており、多包虫 *E. multilocularis* のみから報告されたもの（緑色の枠）、単包虫 *E. granulosus*

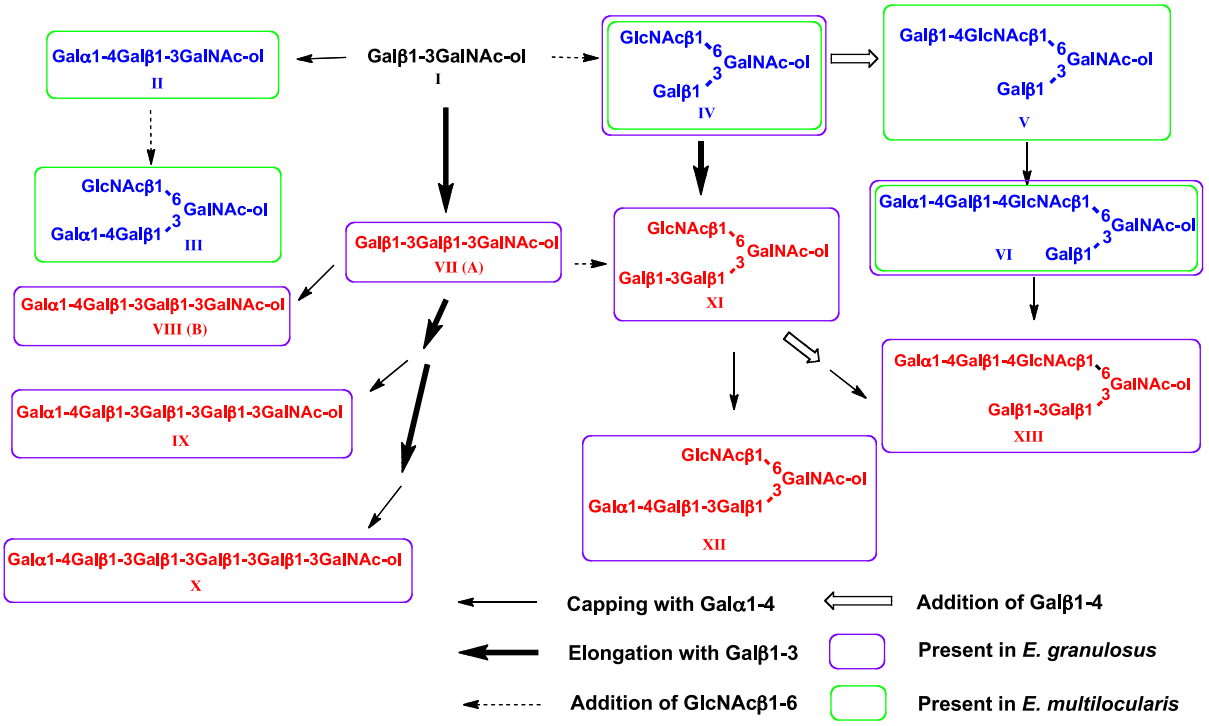


Fig.1

のみから報告されたもの（紫色の枠）、両方から報告されたものの３通りがあり、これまでに緑で囲われた *E. multilocularis* 由来の糖鎖 II～VI にビオチンプローブを導入した糖誘導体を合成し、多包虫症患者血清に対する抗原性を調べてきた。その結果、Galα1-4Galβ1-3GalNAc

又は Galα1-4Galβ1-3GalNAc 構造を有する糖鎖（II, III, VI に相当）に抗原性が見られた。この中で、最も強い抗原性を示した II に相当するビオチンプローブ糖鎖は単包虫症患者血清との相関を調べ弱いながら一部の患者血清との相関が見られた。そこで、今回は *E. granulosus* 由来の糖鎖の中で、基本となる VII と VIII に着目し、ビオチンプローブを導入した **A** 及び **B** を目的化合物とした(Fig. 2)。

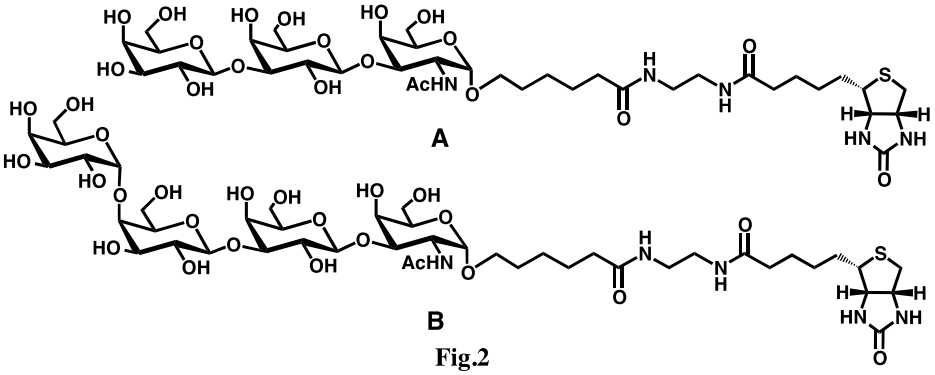
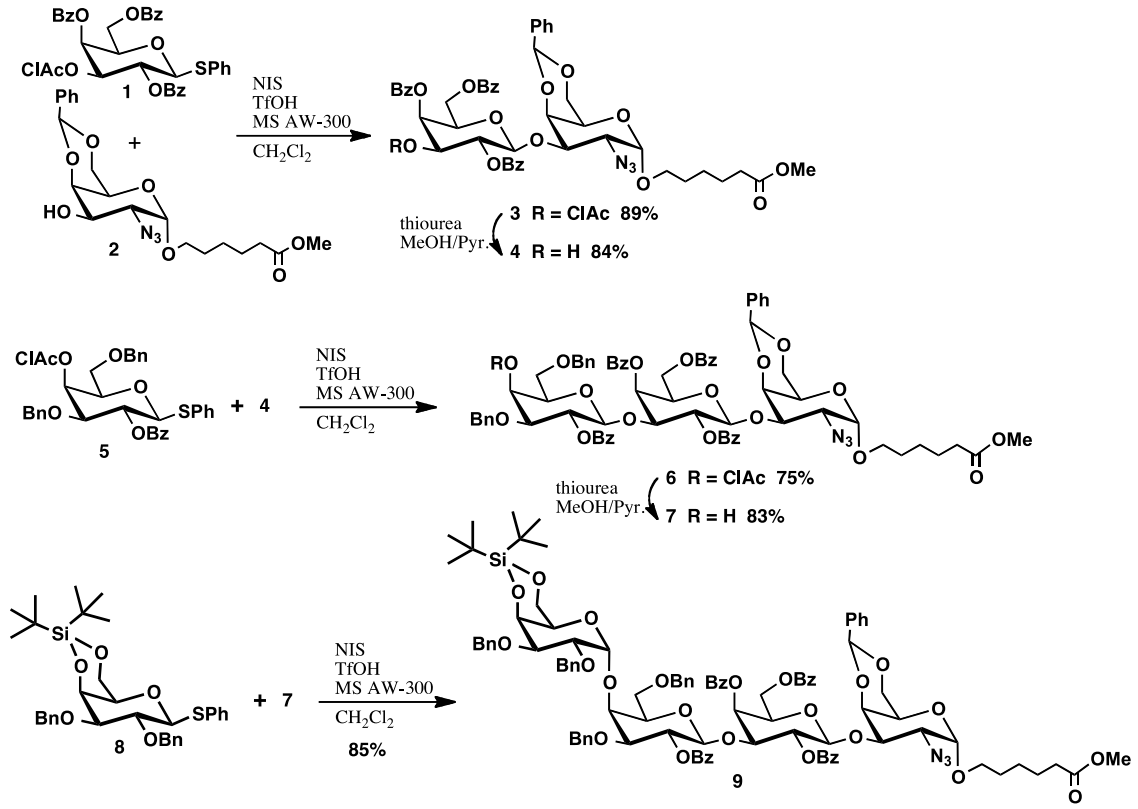


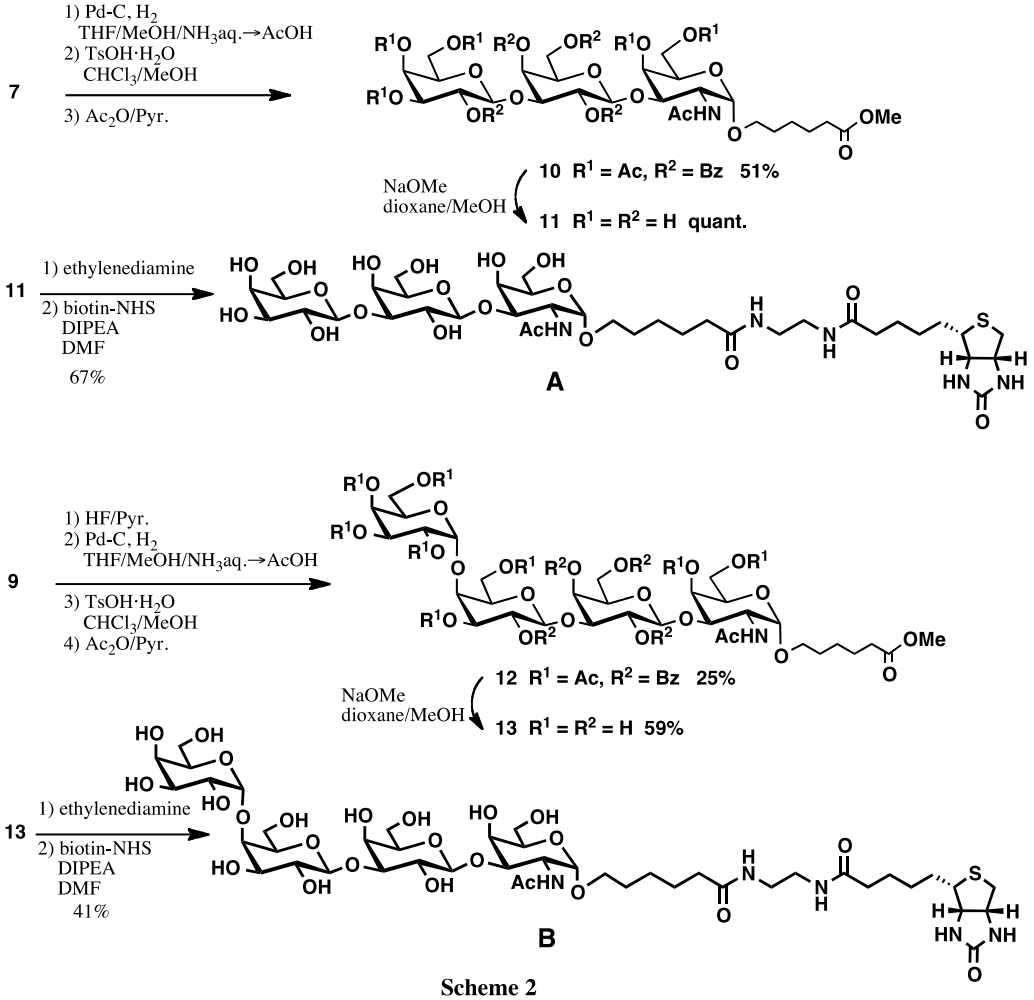
Fig.2

三糖体 **A** は **B** の前駆体にあたり、糖鎖合成に際して、四糖誘導体 **9** の合成途上における三糖誘導体 **7** を中間体とした（Scheme1)。糖鎖伸張は、まず、単糖供与体 **1** 及び受容体 **2** を調製し、NIS、TfOH 存在下縮合させ、β選択的に二糖誘導体 **3** を得た。得られた **3** のガラクトース 3 位クロロアセチル基を脱保護して二糖受容体 **4** とした後、供与体 **5** と縮合させ三糖誘導体 **6** に導いた。**6** の非還元末端側ガラクトース 4 位のクロロアセチル基を脱保護して四糖への受容体 **7** とした。**7** は隣接基関与のない糖供与体 **8** と縮合させ、四糖誘導体 **9** を得た。**9** の新たに構築されたグリコシド結合は立体選択的に目的であるα体のみが得られた。



Scheme 1

続いて 7 及び 9 の脱保護を行った。まず 7 のアジド基、ベンジル基、ベンジリデン基を脱保護しアセチル化して 10 に導き、脱アシル化して糖鎖部分の水酸基がすべて遊離の三糖誘導体 11 を得た。次にエチレンジアミンと反応させアミノ基を導入した後、弱塩基性で biotin-NHS を加えることで目的三糖体 A に導いた。四糖体 B も 9 の DTBS 基を HF/Pyr. で脱保護した後同様の操作で導いた。得られた A 及び B は今後多包虫及び単包虫感染患者の血清との相関を調べる。



Scheme 2

2. ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来糖脂質の非還元末端側糖鎖の合成

ヒトがブタ回虫に感染すると幼虫移行症が起こり、激しい肺炎や肝機能障害が起こることが報告されているが、同様の症状を示すイヌ回虫との鑑別はタンパク抗原では困難とされており、糖鎖抗原に着目している。ブタ回虫より多くの糖脂質が報告されており、これらを化学的に合成し、ブタ又はイヌ回虫感染患者の血清に対する抗原性を調べることにより、鑑別が可能になると予想される。そこで血清タンパク質との相互作用は糖鎖の非還元末端が数糖にあると考え、GlcNAcβ1-6Galβ1-6(Galβ1-3)Galα1-4GalNAc 及びその部分共通糖鎖構造を有する二〜四糖のビオチンプローブ体を目標とした。現在までに Fig. 2 の各単糖誘導体を順次縮合して糖鎖伸張することで 5 種類の糖誘導体まで合成が終了し、それぞれの脱保護及びビオチン化を検討している。

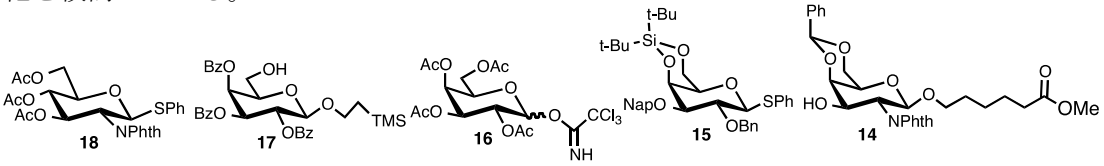


Fig. 2

研究発表、特許など

原著論文

1. I. Ohtsuka, N. Hada, T. Atsumi, N. Kakiuchi. Synthesis of a new glycosphingolipid from the marine ascidian Microcosmus sulcatus using a one pot glycosylation straregy. *Tetrahedron*, **69**, 1470-1475 (2013).
2. H. Ozawa, Y. Sonoda, S. Kato, E. Suzuki, R. Matsuoka, T. Kanaya, F. Kiuchi, N. Hada, T. Kasahara. Sulfatides inhibit adhesion, migration, and invasion of murine melanoma B16F10 Cell line in vitro. *Chem. Pharm. Bull.*, **35** (11) 2054-2058 (2012).
3. T. Kanaya, F. Schweizer, T. Takeda, F. Kiuchi, N. Hada. Synthetic studies on glycosphingolipids from protostomia phyla: synthesis of glycosphingolipids and related carbohydrate moieties from the parasite *Schistosoma mansoni*, *Carbohydr. Res*., **361**, 55-72 (2012).
4. A. Koizumi, K. Yamano , T. Tsuchiya, F. Schweizer , F. Kiuchi, N. Hada. Synthesis, antigenicity against human sera and structure-activities relationships of carbohydrate moieties from toxocara larvae and their analogues, *molecules*, **17**, 9023-9042 (2012).
5. K. Yamano, A. Koizumi, T. Takeda, F. Kiuchi, N. Hada. Galα1-4Galβ1-3GalNAc is the dominant epitope of Em2 antigen, the mucin-type glycoprotein from *Echinococcus multilocularis*, *Parasitol. Res*., 111, 795-805 (2012).

国際学会発表

1. N. Hada, A. Koizumi, T. Tsuchiya, F. Kiuchi, K. Yamano. Synthesis, antigenicity against human sera and structure-activity relationships of carbohydrate moiety from *Toxocara* Larvae and its analogues. XXVIed International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain. 2012/07

国内学会発表

1. 羽田紀康，志村亮，木内文之，清原寛章，山田陽城．ナイモウオウギ由来多糖に関するモデル化合物の新規合成法の確立．第 31 回日本糖質学会年会，鹿児島，要旨集 p142. 2012/9
2. 靜間悠志，羽田紀康，木内文之．マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖タンパク質糖鎖の合成研究．第 31 回日本糖質学会年会，鹿児島，要旨集 p155. 2012/9
3. 大塚功，吉田裕生，新垣達司，渥美聡孝，羽田紀康，垣内信子. 天然由来糖脂質の合成から糖鎖機能を探る～脊索動物リモーニ・ディ・マーレ由来糖脂質の合成．第 31 回日本糖質学会年会，鹿児島，要旨集 p194. 2012/9
4. 大嶋直浩，成川佑次，羽田紀康，木内文之．サンシシから単離された新規ペルオキシアルキルアルコールの構造．日本薬学会第 133 年会．2013/3
5. 塚本達也，梅田悠奈，羽田紀康，木内文之．無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(51)ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来非還元末端側糖鎖の合成(7)．日本薬学会第 133 年会．2013/3
6. 奥村謙，羽田紀康，宮村和良，木内文之．無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(52)海綿由来の糖脂質．日本薬学会第 133 年会．2013/3
7. 金谷貴行，羽田紀康，渡邊敏子．マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来新規糖脂質の合成研究．日本薬学会第 133 年会．2013/3

第 1 回　慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム
―グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―

日時：2012 年 12 月 15 日(土)

場所：慶應義塾大学理工学部厚生棟大会議室

13:00 ~ 13:05	**挨拶・シンポジウム趣旨説明** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**戸嶋　一敦**

セッション 1

座長：戸嶋　一敦

13:05 ~ 13:20	**「電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**西山　繁**

座長：西山　繁

13:20 ~ 13:35	**「理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**中田　雅也**
13:35 ~ 13:50	**「連続的シグマトロピー転位を鍵反応としたカイニン酸の全合成」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**千田　憲孝**
13:50 ~ 14:05	**「触媒的不斉合成反応に対するマイクロ波照射の非熱的効果の検証」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**山田　徹**
14:05 ~ 14:20	**「キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**朝倉　浩一**
14:20 ~ 14:35	**「水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成」** 慶應義塾大学理工学研究科准教授　**高尾　賢一**
14:35 ~ 14:50	**「天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓」** 慶應義塾大学大学院薬学研究科教授　**須貝　威**
14:50 ~ 15:05	**「グリーンイノベーションを指向したバイオマス、イオン液体及び有機光触媒の利活用新技術の開発」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**戸嶋　一敦**
15:05 ~ 15:20	**コーヒーブレイク**

セッション 2

座長：戸嶋 一敦

15:20 ~ 15:35	「環境保全の回復を目指した汚染物質除去用超膨潤粒子の開発」 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**藤本 啓二**

座長：藤本 啓二

15:35 ~ 15:50	「遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計」 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**吉岡 直樹**
15:50 ~ 16:05	「イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術」 慶應義塾大学大学院理工学研究科准教授　**片山 靖**
16:05 ~ 16:20	「環境負荷を低減する分離デバイスの構築」 慶應義塾大学大学院薬学研究科教授　**金澤 秀子**
16:20 ~ 16:35	「寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出」 慶應義塾大学大学院薬学研究科准教授　**羽田 紀康**
16:35 ~ 16:50	コーヒーブレイク

座長：戸嶋 一敦

16:50 ~ 17:30	「セルロース、リグニン溶解性イオン液体のデザインとイオン液体による 木材チップからの環境調和型リグニン抽出法の開発」 鳥取大学大学院工学研究科教授　**伊藤 敏幸**

17:45 ~ 19:45	交流会（創想館 **7** 階フォーラム）

The 8th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium

~ Molecular Nanotechnology for Green & Life Innovation ~

October 26 (Fri.)

ANA Hotel Sapporo

15:00 ~ 15:05	**Opening Remarks**

Session 1

Chairman: **Shigeru Nishiyama**

15:05 ~ 15:20	**Kwan Soo Kim**, Ju Yuel Baek, Bo-Young Lee, Hea-Won Kwon, Se Jin Myung, Jung Jun Park, and Mi Young Kim Yonsei University **"Effects of Leaving Groups and Remote Protecting Groups on Glycosylation Stereochemistry"**
15:20 ~ 15:35	**Tohru Yamada** Keio University **"Non-thermal Effect of Microwave Assisted Catalytic Enantioselective Reactions"**
15:35 ~ 15:50	**Chul-Ho Jun**, Hanil Kim, Yeri Han, and Jung-Woo Park Yonsei University **"Cocondensation Synthesis of Functionalized SBA-15 Using Methallylsilane"**
15:50 ~ 16:05	**Kazunobu Toshima** Keio University **"Target-Selective Photodegradation of Glycolipid LPS and Inhibition of Macrophage Activation by Designed Anthraquinone-Boronic Acid Hybrids"**
16:05 ~ 16:20	**Coffee Break**

Session 2

Chairman: **Wong-Yong Lee**

16:20 ~ 16:35	**Kyu-Sung Jeong** Yonsei University **"An Indolocarbazole Dimer with the Aldehyde Appendage for Sensing Chiral Diamines and Carboxylates"**
16:35 ~ 16:50	Hyemi Kim, Jimin Byun, Minjung Kim, **Jinsung Tae**, Yonsei University **"Studies on the Development of New Sensitive Rhodamine-Amide Fluorescent Probe Systems"**

16:50 ~ 17:05	Yuki Kawabata, Yu Naito, Tsuyoshi Saito, and **Shigeru Nishiyama** Keio University **"Synthesis of O-methyltalibrine Using Electrochemical Dimerization of the Dihalogenated Phenol Derivative"**
17:05 ~ 17:20	**Moon-Gun Choi**, Phil Jae Kang, Da Hae Lee, and Hye Hee Lee Yonsei University **"1,2,4,5-Tetrazine Silver and Iridium Coordination Complexes"**
17:20 ~ 17:35	**Coffee Break**

Session 3

Chairman: **Tohru Yamada**

17:35 ~ 17:50	**Myeong Hee Moon** Yonsei University **"Shotgun Lipidomics for Human Body Fluids by Nanoflow LC-ESI-MS-MS"**
17:50 ~ 18:05	**Shuichi Matsumura** Keio University, Professor Emeritus **"Enzymatic Synthesis and Crosslinking of Novel High Molecular Weight Polyepoxyricinoleate as Biobased Elastomer"**
18:05 ~ 18:20	Byung Kun Kim, Jing Li, Yong-Rok Kim, and **Won-Yong Lee** Yonsei University **"Impedometric Estrogen Biosensor based on Estrogen Receptor Alpha-Immobilized Gold Electrode"**
18:20 ~ 18:35	**Kazuo Umezawa** Aichi Medical University School of Medicine **"Screening of Anticancer Agents from Nature and Molecular Design"**

19:30 ~ 21:00	**Banquet**

October 27 (Sat.)

ANA Hotel Sapporo

8:00 ~ 8:45	**Breakfast**

Session 4

Chairman: **Kazunobu Toshima**

9:00 ~ 12:00	**Open Discussion** **“Molecular Nanotechnology for Green & Life Innovation”**
12:05 ~ 13:00	**Lunch**
13:00 ~ 15:00	**Excursion**
15:00	**Closing Remarks**

慶應義塾大学
戦略的研究基盤形成支援事業

グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成

文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
平成25年度 研究成果報告書

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

目次			ページ
序文			2
1	戸嶋　一敦	糖類のための環境低負荷型物質変換技術の開発	3
2	西山　繁	電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発	7
3	中田　雅也	理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発	11
4	千田　憲孝	カスケード型ならびにオルトアミド型 Overman 転位反応の開発	16
5	山田　徹	環境高負荷不活性分子の固定化および マイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発	19
6	朝倉　浩一	キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発	23
7	高尾　賢一	水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成	27
8	須貝　威	天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓	30
9	藤本　啓二	環境保全の回復を目指した汚染物質除去用超膨潤粒子の開発	34
10	吉岡　直樹	遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計	38
11	片山　靖	イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術	42
12	金澤　秀子	環境負荷を低減する分離デバイスの構築	46
13	羽田　紀康	寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出	50
第 2 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム			54
第 3 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム			55
The 9th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium			56

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

二年目の報告書

代表研究者
戸嶋一敦

次世代において、現状の物質生産とその享受による恩恵を維持した持続可能な社会の実現のためには、人と地球環境にやさしい、すなわち、これまで以上に環境低負荷な手法及び工程での物質生産技術の開発と、環境浄化や低エネルギーを指向した新規機能材料の創製を柱とする「グリーンイノベーション」が必要不可欠です。本研究プロジェクトは、物質生産技術開発と機能材料創製におけるグリーンイノベーションを指向し、環境低負荷型の触媒開発、反応開発、プロセス開発及び機能材料創製を統合して行う研究先導拠点を形成することを目的とし、２０１２年度に「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（研究拠点を形成する研究）」として採択されました。

本研究プロジェクトは、物づくりを主体とする化学の分野における、物質生産技術の開発及び新機能物質の創製の２つのテーマから成り、本大学の理工及び薬学系の有機化学を基本に成果をあげてきた研究者による物質生産技術の開発に関するテーマと、高分子化学及び無機・材料化学を基盤とした研究者による新機能物質の創製に関するテーマを融合した、分野横断型の研究体制を組んでいます。

平成２５年度の二年目においては、初年度に続き、これまで各研究者によって行われてきた、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー関連研究として、１．バイオマスの有効活用技術の開発、２．理想的合成反応の開発、３．環境低負荷型高分子材料の創製、４．環境低負荷型無機材料の創製、を推進すると同時に、今年度より、各研究者間での共同研究が複数実施され、分野横断型の研究体制による新しい研究が展開されました。さらに、第二回公開シンポジウムにおいて、グリーンイノベーションにおけるものづくりをテーマとした、産学共同のシンポジウムが行われ、また、第三回公開シンポジウムにおいて、グリーンイノベーションとライフイノベーションとの接点を探る新しい試みがなされました。さらに、延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウムの継続開催により、アジア拠点としての連携をさらに強化しました。これらのことを基に、来年度以降においても、本プロジェクトの研究を通じて、より一層、社会に還元できる研究成果を挙げたいと思います。

平成２６年３月３１日

糖類のための環境低負荷型物質変換技術の開発

戸嶋　一敦
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究では、「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」を研究の２つの柱とし、糖類（セルロース、キシラン、キチンやキトサン）などのバイオマス資源、及びそれらから調製可能な低分子オリゴ糖（シクロデキストリンなど）や単糖（グルコース、ガラクトースやマンノース）を原料とし、新機能材料や生理活性物質を合成するための新たな環境低負荷型化学合成反応・プロセスを開発する。

今年度においては、１）ラセミ体のアルコールの不斉を識別する配糖化法（グリコシル化反応）の開発と天然フラバン配糖体の合成、及び２）有機光触媒を用いた環境低負荷型の配糖化法（グリコシル化反応）による配糖体の新合成法の開発を行った。

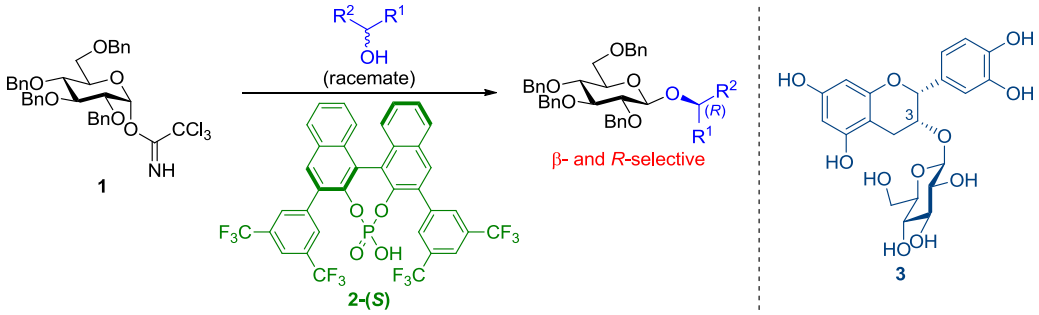
研究成果概要

1.　ラセミ体のアルコールの不斉を識別する配糖化法の開発と天然フラバン配糖体の合成

環境問題やエネルギー問題が深刻化している現在、グリーンケミストリーを指向した新手法の開発は、重要な課題の一つである。特に、バイオマスから得られるさまざまな糖を利用する基本的かつ重要な素反応の一つであるグリコシル化反応におけるグリーンケミストリーの実践は、学術分野のみならず産業分野への応用が大きく期待される重要な研究課題である。そこで本研究では、グリーンケミストリーを指向した新規グリコシル化反応の開発を行った。すなわち、近年の糖鎖合成化学の進歩により、数多くの効率的かつ立体選択的なグリコシル化反応が開発され、様々な配糖体天然物の合成が達成されるようになってきた現在においても、糖鎖のグリコシド結合のα/β-立体選択性に主眼が置かれ、アルコールの不斉を識別するジアステレオ選択的な化学的グリコシル化反応は開発されていない。そこで本研究では、ラセミ体のアルコールの不斉を識別し、α/β-立体およびジアステレオ選択的に配糖体を得るための新規グリコシル化反応の開発を目的とした。すなわち、グリコシル化反応の活性化剤として、キラルなリン酸触媒を用いたグリコシル化反応について検討した。

本反応の反応条件の最適化を、グリコシルドナー**1** とラセミ体の二級アルコールである *trans*-2-フェニル-1-シクロヘキサノールとのグリコシル化反応により生成し得る４種類のグリコシドの生成比を比較検討することで行った。その結果、*S* 体の軸不斉を有するキラルなリン酸触媒 **2**-(*S*)を活性化剤として用い、Et_2O 中、−40 ℃で反応を行うことにより、ラセミ体のアルコールの中で、*R* 体のアルコールが、β結合で配糖化したグリコシドのみが高収率で得られることを見出した。さらに、種々のラセミ体のアルコールを用いた場合においても、ラセミ体のアルコールの中で、*R* 体のアルコールがβ結合で配糖化したグリコシドが高選択的に生成したことから、本反応の高い基質一般性を明らかにした。

次に、本グリコシル化反応を、(−)-エピカテキンの C3 位にグルコースがβ結合で配糖化したフラバン配糖体 **3** の全合成に応用した。すなわち、**1** とラセミ体のエピカテキンとのグリコシル化反応において、活性化剤として **2**-(*S*)を用いた場合、望む立体化学を有する一方の鏡像体のみがβ結合で配糖化したグリコシドが単一生成物として得られることを見出した。さらに、得られたグリコシドのすべての Bn 基を脱保護することで、光学活性なフラバン配糖体 **3** を効率的に合成することに成功した。



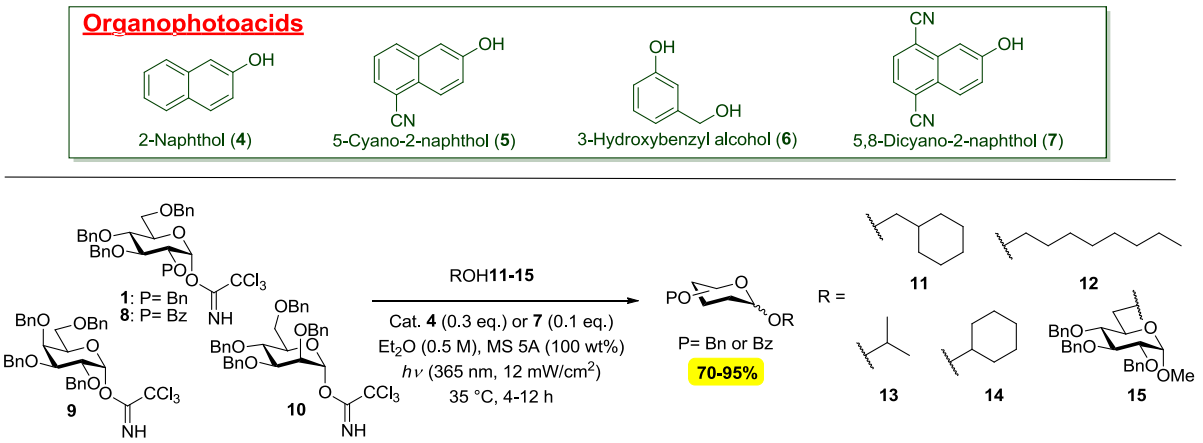
2. 環境低負荷型光グリコシル化反応の開発

クリーンな光エネルギーを化学エネルギーへと変換する光触媒の応用は、次世代のグリーンケミストリーを指向した学術及び産業分野における重要課題である。そこで本研究では、長波長紫外光の照射下、光励起し、基底状態に比べて顕著に酸性度を向上させる有機光酸触媒を用いた新たな環境低負荷型光グリコシル化反応の開発を目的とした。

すなわち、有機光酸触媒として、2-naphthol (**4**)、5-cyano-2-naphthol (**5**)、3-hydroxybenzyl alcohol (**6**) 、及び 5,8-dicyano-2-naphthol (**7**) を選択し、365 nm の光照射下、グルコシルイミデート **1** と cyclohexylmethanol (**11**)とのグリコシル化反応を検討した。その結果、有機光酸触媒 **4** 及び **7** を用いた場合、反応が速やかに進行し、望む配糖体が高収率で得られることを見出した。さらに本反応は、アクセプターとして種々のアルコール **11-15** を用いた場合においても、良好な収率で対応する配糖体を与えることを明らかにした。

また、有機光酸触媒 **4** を用い、ガラクトシルイミデート **9** またはマンノシルイミデート **10** のアクセプター**11** に対するグリコシル化反応を検討した。その結果、これらのドナーを用いた場合でも、良好な収率で望む配糖体がそれぞれ得られることを見出した。さらに、2 位に Bz 基を導入したドナー**8** の **9** に対するグリコシル化反応を検討した。その結果、本反応は、2 位の Bz 基の隣接基関与により、β 立体選択的に進行し、望む β グリコシドが良好な収率で得られることを見出した。

さらに、これらの有機光酸触媒は、本グリコシル化反応後において、回収・再利用が可能であることを見出した。これらのことにより、本光グリコシル化反応は、糖の環境低負荷型物質変換法であることを明らかにした。



研究発表、特許など

原著論文

1. S. Kusumi, S. Tomono, S. Okuzawa, E. Kaneko, T. Ueda, K. Sasaki, D. Takahashi, K. Toshima, Total synthesis of vineomycin B_2, *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 15909-15912 (2013).
2. T. Kimura, M. Sekine, D. Takahashi, K. Toshima, Chiral Brønsted acid-mediated glycosylation with recognition of alcohol chirality, *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 12131-12134(2013).
3. M. Sekine, T. Kimura, Y. Katayama, D. Takahashi, K. Toshima, The direct and one-pot transformation of xylan into the biodegradable surfactants, alkyl xylosides, is aided by an ionic liquid, *RSC Advances*, **3**, 19756-19759 (2013).
4. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, K. Toshima, Electrodeposition of gold in an amide-type ionic liquid, *Journal of The Electrochemical Society*, **161**, D87-D91(2014).
5. H. Ueno, T. Iwata, N. Koshiba, D. Takahashi, K. Toshima, Design, synthesis and evaluation of a boronic acid based artificial receptor for L-DOPA in aqueous media, *Chemical Communications*, **49**, 10403-10405 (2013).
6. M. Nakanishi, D. Takahashi, K. Toshima, Light-induced *O*-glycosylation of unprotected deoxythioglycosyl donors, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **11**, 5079-5082 (2013).
7. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, K. Toshima, Electrode reactions of platinum bromide complexes in an amide-type ionic liquid, *Journal of The Electrochemical Society*, **160**, D423-D427 (2013).
8. A. Okochi, S. Tanimoto, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of verotoxin-1 and reduction of its cytotoxicity to Vero cells using porphyrin-globotriose hybrids, *Chemical Communications*, **49**, 6027-6029 (2013).
9. A. Takada, K. Uda, T. Ohtani, S. Tsukamoto, D. Takahashi, K. Toshima, Improved total synthesis of incednam, *The Journal of Antibiotics*, **66**, 155-159 (2013).

著書・総説

1. 関根麻衣子、高橋大介、戸嶋一敦、イオン液体を用いたバイオマス糖質からの配糖体合成、*機能性配糖体の合成と応用－糖転移酵素を中心に－*、シーエムシー出版、pp.115-123 (2013).
2. K. Toshima, Chemical biology based on target-selective degradation of proteins and carbohydarates using light-activable organic molecules, *Molecular BioSystems*, **9**, 834-854, (2013).

国際学会発表

1. K. Toshima, Chemical glycosylation with recognition of alcohol chirality, International Symposium on Organic Reaction - 11, Howard Civil Service International House, Taipei, Taiwan, November 19-22, 2013.
2. K. Toshima, Target-selective photo-degradation of verotoxin-1 and reduction of its cytotoxicity to Vero cells using porphyrin-globotriose hybrids, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products : Target ID and Regulation of Bioactivity, Pacifico Yokohama, The Conference Center Renovation 5F, Yokohama, October 28-29, 2013. (October 28)
3. K. Toshima, Chemical glycosylation with recognition of alcohol chirality and its application to natural product synthesis, The 9th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium, Yonsei University, Seoul, Korea, October 25-26, 2013. (October 25)
4. K. Toshima, Photodegradation and inhibition of drug-resistant influenza virus neuraminidase using anthraquinone-sialic acid hybrids, The 15th Asian Chemical Congress, Resorts World Sentosa Singapore, Singapore, August 19-23, 2013. (August 22)

国内学会発表

1. 蓮見貴大、金子新、高橋大介、戸嶋一敦、標的タンパクを選択的に単離・標識化する固相ラベル化法の開発、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 27－30 日
2. 村田誠治、増田奏衣、高橋大介、戸嶋一敦、インドールアルカロイド系天然物セロトニンおよびハルミンによるタンパクの光分解、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 27－30 日
3. 上野晴菜、岩田崇志、小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、神経伝達物質 l-DOPA を選択的に認識するボロン酸含有人工低分子レセプターの創製、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 27－30 日
4. 宮崎友紀恵、西部美幸希、高橋大介、戸嶋一敦、アントラセン-シクロデキストリンハイブリッドによる単糖の選択的光分解、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 27－30 日
5. 岩田亮介、宇田寛次郎、高橋大介、戸嶋一敦、有機光酸触媒を用いた光グリコシル化反応の開発、日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、平成 26 年 3 月 27－30 日
6. 木村智哉、関根麻衣子、高橋大介、戸嶋一敦、アルコールの不斉を識別するグリコシル化反応の開発と配糖体天然物合成への応用、Glyco TOKYO 2013 シンポジウム、成蹊大学 4 号館ホール、平成 25 年 10 月 19 日
7. 小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、硫酸化オリゴフコシドの系統的合成と乳癌細胞 MCF-7 に対する効果、第 32 回日本糖質学会年会、大阪国際交流センター、平成 25 年 8 月 5－7 日
8. 岩田亮介、宇田寛次郎、高橋大介、戸嶋一敦、有機光酸触媒を用いた環境調和型光グリコシル化反応の開発、第 32 回日本糖質学会年会、大阪国際交流センター、平成 25 年 8 月 5－7 日
9. 戸嶋一敦、グリコシル化反応の新たな可能性と配糖型天然物の全合成、第 32 回日本糖質学会年会、大阪国際交流センター、平成 25 年 8 月 5－7 日
10. 上野晴菜、岩田崇志、高橋大介、戸嶋一敦、神経伝達物質 L-DOPA を選択的に認識する人工低分子レセプターの創製、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学 M&D タワー、平成 25 年 6 月 19－21 日
11. 蓮見貴大、高橋大介、戸嶋一敦、ピロロキノリンキノンによる DNA 光分解及び A431 細胞に対する効果、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学 M&D タワー、平成 25 年 6 月 19－21 日
12. 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、アルコールの不斉を識別する新規グリコシル化反応の開発、第 103 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂、平成 25 年 6 月 5－6 日
13. 戸嶋一敦、アントラキノンーシアル酸ハイブリッドによる薬剤耐性型インフルエンザ・ノイラミニダーゼの光分解と酵素活性阻害、新学術領域研究(研究領域提案型)天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～第 4 回公開シンポジウム、つくば国際会議場、平成 25 年 5 月 28－29 日

特許

1. 戸嶋一敦、高橋大介、小柴望実「抗腫瘍活性を有する硫酸化オリゴフコシド類」、特願 2013-150907、平成 25 年 7 月 19 日

電気エネルギーを活用する環境低負荷型物質生産法の開発

西山　繁
（慶應義塾大学・理工学研究科）

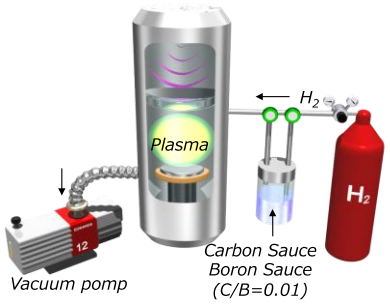
研究目的

現代の生活環境を継続的に維持するために，膨大な規模での生産活動が推進されている．このモノづくりに多大な貢献のある有機化学分野においては急進的な方法論の進歩が遂げられた結果，合成不可能な有機化合物はほぼ皆無と言われるまでになっている．この技術を支えている大きな柱の一つがレアメタルの特性を制御した新規反応の開発であるのは，衆目の一致するところと考えられる．ところが，近年のレアメタルの枯渇に対処するために，触媒化あるいはレアメタルフリーの方法論の開発が焦眉の急として求められてきた．さらに，近年ではグローバルな規模での環境に対する負荷の低減がより重要な課題として注目されている．このような背景の下に本研究は，グリーンイノベーションに関わるプロジェクトの一環として電気エネルギーを活用するモノづくりを提案する．すなわち，本研究は炭素電極上での電子移動に関連する研究を通じて，通常のケミカルな反応では得ることの出来ない特殊な反応活性種の創成とその効率的な活用を通じて生物活性天然有機化合物の合成に焦点を絞り，天然物の活性を凌駕する有用活性物質の創出を目指すものである．以下その概要を述べる．

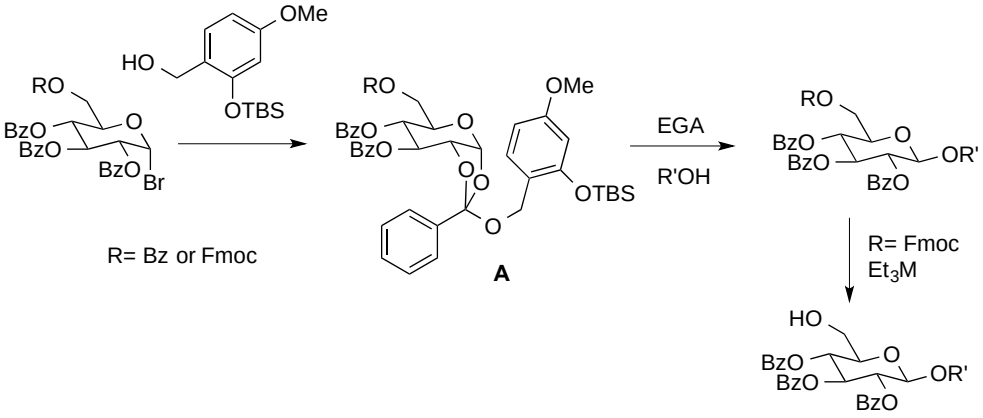
研究成果概要

１．　安定オルソエステルの電解酸による活性化を基軸とするグリコシル化反応の開発

シロキシベンジルエーテルの陽極酸化によるベンズアルデヒドへの変換反応をもとに新規グリコシル化反応を開発した．すなわち，臭素化糖とベンジルアルコールを縮合して生ずるオルソエステル誘導体（**A**）はきわめて安定であり，クロマトグラフィーを含む通常の後処理操作を行うことが出来る．この化合物を，支持塩として過塩素酸塩を用いたシクロヘキサノールの陽極酸化反応によって得られる電解酸（無水過塩素酸）の存在下にアルコールと反応させると相当するグリコシド誘導体を得ることが出来た．また，６位に Fmoc 基を有するオルソエステルについても，同様のグリコシル化反応を行った後，選択的に６位保護基を除去して得られる誘導体をアグリコンとして糖鎖を延長させることが出来た．

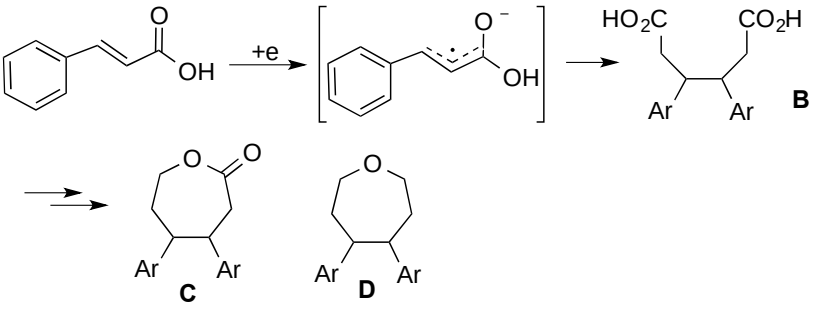


Preparation of BDD Electrode



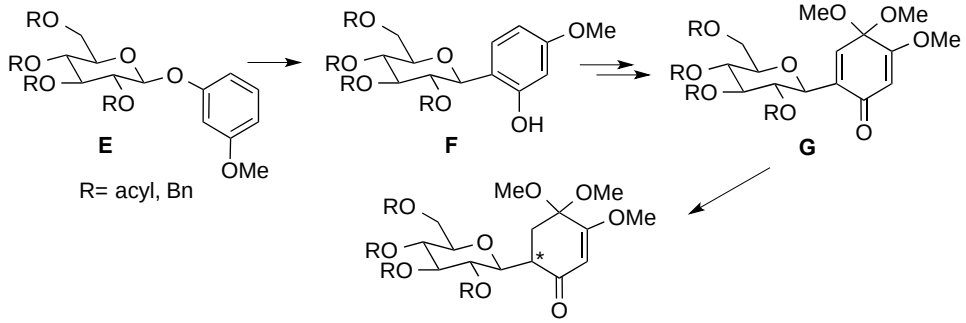
２． BDD 電極を活用する陰極還元と新ネオリグナンの合成

BDD 電極は，炭素の sp3 性に伴う安定性と低いバックグランド電流など，様々な利点があるにも関わらず，有機化合物への活用はあまり実施されていなかった．報告者らは，そのような状況において容易に発生させることのできるメトキシラジカルを用いた種々の酸化反応を展開してきた．本年度は，BDD 電極を陰極とした場合の特性を引き出すために桂皮酸誘導体について還元反応を精査したところ，ベンジル位間でのカップリング生成物（B）を得ることができた．本化合物は，閉環反応に付すことにより，７員環ラクトン（C）およびエーテル（D）に誘導することが出来た．



３． 糖の不斉場を活用する合成反応の開発

糖の不斉を他に転写する試みとして，フェニルグリコシド（E）について，O→C グリコシドの転位を行い，C-グリコシド（F）を合成した．この化合物をメタノール中 BDD 電極により酸化し，ジエノン誘導体（G）とした後，選択的接触還元を行ったところ，溶媒に依存して選択性が異なり，最高 99：1 までジアステレオ選択性を上げることが出来た．さらに，立体選択性を理論計算より見積もることが出来た．



研究発表，特許など

原著論文

1. D. Kajiyama, T. Saitoh, S. Nishiyama, Application of electrochemically generated hypervalent iodine oxidant to natural products synthesis. Electrochemistry, 81, 319-324 (2013).
2. M. Kuroda, S. Funasaki, T. Saitoh, Y. Sasazawa, S. Nishiyama, K. Umezawa, S. Simizu, Determination of topological structure of ARL6ip1 in cells: Identification of the essential binding region of ARL6ip1 for conophylline. FEBS Lett., 587, 3656-3660 (2013).
3. Y. Kawabata, Y. Naito, T. Saitoh, K. Kawa, T. Fuchigami, S. Nishiyama, Synthesis of (+)-*O*-methylthalibrine employing a stereocontrolled Bischler-Napieralski reaction and an electrochemically generated diaryl ether. Eur. J. Org. Chem., 2014, 99 – 104.
4. K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama, Development of glycosylation using the glucopyranose 1,2-orthobenzoate under electrochemical conditions. Org. Lett., 15, 5484-5487 (2013).

5. T. Fujii, Y. Shindo, K. Hotta, D. Citterio, S. Nishiyama, K. Suzuki, K. Oka, Design and synthesis of a FlAsH type Mg^{2+} fluorescent probe for specific protein labeling. J. Am. Chem. Soc., in press.
6. Glycosylation of a newly functionalized orthoester derivative. K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, and S. Nishiyama, Molecules, in press.

国際学会発表

1. S. Nishiyama. Electroorganic chemistry as a synthetic tool of biologically important molecules. The First Mini-Symposium Between Keio University and National Tsing Hua University. Hsinchu, Taiwan, February 23-24, 2013.
2. K, Kawa, T. Saitoh, S. Nishiyama. Glycosylation of a novel sugar orthoester under electrochemical conditions. 9th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium. Seoul, October, 2013.
3. S. Nishiyama. Natural products synthesis by using electroorganic chemistry. ISOR-11. Taipei, Novemver 19-22, 2013.
4. K. Kawa, T. Saitoh, E. Kaji, S. Nishiyama. Development of electrochemical glycosylation using the glucopyranose 1,2-orthobenzoate. ISOR-11. Taipei, Novemver 19-22, 2013.
5. S. Yajima, T. Saito, Y. Einaga, S. Nishiyama.Anodic oxidation of sugar derivatives and asymmetric induction using sugars as chiral templates. ISOR-11. Taipei, Novemver 19-22, 2013.
6. T. Toyama, T. Saitoh, S. Nishiyama. Development of novel Click chemistry based on firefly bioluminescence. ISOR-11. Taipei, Novemver 19-22, 2013.
7. H. Kubo, K. Matsui, T. Saitoh, S. Nishiyama. Synthetic studies on the stereochemistry of spiroisoxazoline natural products. ISOR-11. Taipei, Novemver 19-22, 2013.
8. K. Kawa, T. Saitoh, S. Nishiyama. Glycosylation of a sugar orthgoester under electrochemical conditions. The 4th German-Japanese Sympojium on Electrosynthesis (GJSE-4). Kyoto, December 2-3, 2013.

国内学会発表

1. 矢嶋彩希，斉藤　毅，河　皓平，西山　繁．糖誘導体の電解反応および不斉炭素構築に関する合成化学的研究．日本化学会第９３春季年会．草津，２０１３年３月２２日．
2. 井岡秀二，斉藤　毅，岩野　智，牧昌次郎，丹羽治樹，西山　繁．ホタルルシフェリンの構造活性相関研究と新規ルシフェリンアナログの開発．日本化学会第９３ 春季年会．草津，２０１３年３月２２日．
3. 西山　繁．有機電気化学を活用する天然有機化合物の合成．２０１３年電気化学会第８０回大会．仙台，２０１３年３月２９日．
4. 河　皓平，斉藤　毅，梶　英輔，西山　繁．ベンジルグリコシド誘導体を活用した電解グリコシル化反応の開発．２０１３年電気化学会第８０回大会．仙台，２０１３年３月３０日．
5. 外山智久，斉藤　毅，西山　繁．ホタル生体内反応を模倣した新規 Click 反応の開発．新規素材研究会第１２回セミナー．横浜，２０１３年６月７日．ポスター賞受賞
6. 久保寛典，松井香織，斉藤　毅，西山　繁．顕著な着床阻害活性を有する海洋天然物 hemifistularin 3 の立体化学に関する合成的研究．新規素材研究会第１２回セミナー．横浜，２０１３年６月７日．
7. 河　皓平，斉藤　毅，梶　英輔，西山　繁．ベンジルグリコシド誘導体を活用した電解グリコシル化反応の開発．第３７回有機電子移動化学討論会．岡山，２０１３年６月２０～２１日．
8. 井岡秀二，斉藤　毅，岩野　智，牧昌次郎，丹羽治樹，西山　繁．ホタルルシフェリンの

構造活性相関と新規ルシフェリンアナログの開発．第３７回有機電子移動化学討論会．岡山，２０１３年6月２０～２１日．

9. 矢嶋彩希，河　皓平，斉藤　毅，西山　繁．糖誘導体の電解反応および不斉炭素構築に関する合成化学的研究．第３７回有機電子移動化学討論会．岡山，２０１３年6月２０～２１日．
10. 西山　繁．有機・電気化学との出会い．第 9 回有機電子移動化学若手の会．倉敷下電ホテル，２０１３年6月２１～２２日
11. 西山　繁．電気化学を活用する有機合成．理研シンポジウム：第８回有機合成化学のフロンティア　JST-ERATO シンポジウム：生細胞分子化学．２０１３年7月５日．
12. 西山　繁．有機電気化学を活用する有機合成．京都大学桂キャンパス．２０１３年9月１０日．
13. 河　皓平，斉藤　毅，梶　英輔，西山　繁．ベンジルグリコシド誘導体を活用した電解グリコシル化反応の開発．第５５回天然有機化合物討論会．京都，２０１３年9月１８日．
14. 矢嶋彩希，河　皓平，齋藤　毅，栄長泰明，西山　繁．糖誘導体の電解反応および不斉炭素構築に関する合成化学的研究．２０１３年電気化学秋季大会．新潟，２０１３年9月２７日．
15. 西山　繁．電気化学を活用する有機合成．第６６回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（東工大シンポジウム）．東京，２０１３年１１月３０日
16. 西山　繁．有機電気化学を活用する有機合成．第３回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム−グリーンイノベーションとライフイノベーションの架け橋−．横浜，２０１３年１２月２１日．

理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発

中田　雅也
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

極めて複雑な化学構造をもつ天然有機化合物の全合成が達成できる時代になってきた今日、ideal synthesis（理想的合成）の実現は、有機合成化学分野の重要な研究課題の一つである（Figure 1）。そのために必要な条件として、atom economy（原子を捨てない反応を利用して全合成完成）、step economy（短い工程数で完成）、pot economy（一つのフラスコ内で複数の反応を実施する手法を利用して完成）、redox economy（酸化還元反応を交互に繰り返さないで完成）が提唱されている。あと 2 つ付け足すとすれば、condition economy と technical economy であろう。前者は、可能な限り条件が温和な反応での全合成完成を目指すことである。後者は、可能な限り方法が容易な反応を使って全合成を完成することである。これからの全合成研究や有用物質生産研究は、これらのことを十分に考慮した方法で実現することが求められ、それが成し遂げられれば、医薬品及び農薬の環境低負荷型製造法の開発に繋がる重要な有機合成化学分野の知識と知恵が得られるであろう。

このような理想的合成を目指して、昨年度に引き続き今年度も、天然有機化合物ラクトナマイシン類とポリマキセノライド類を全合成ターゲットとする研究を展開した。

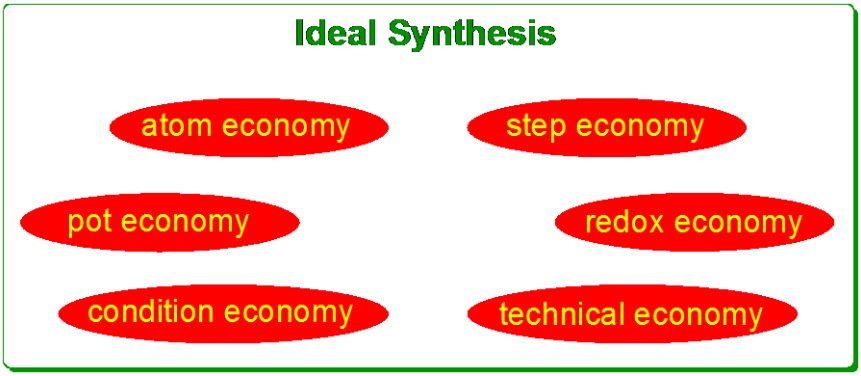


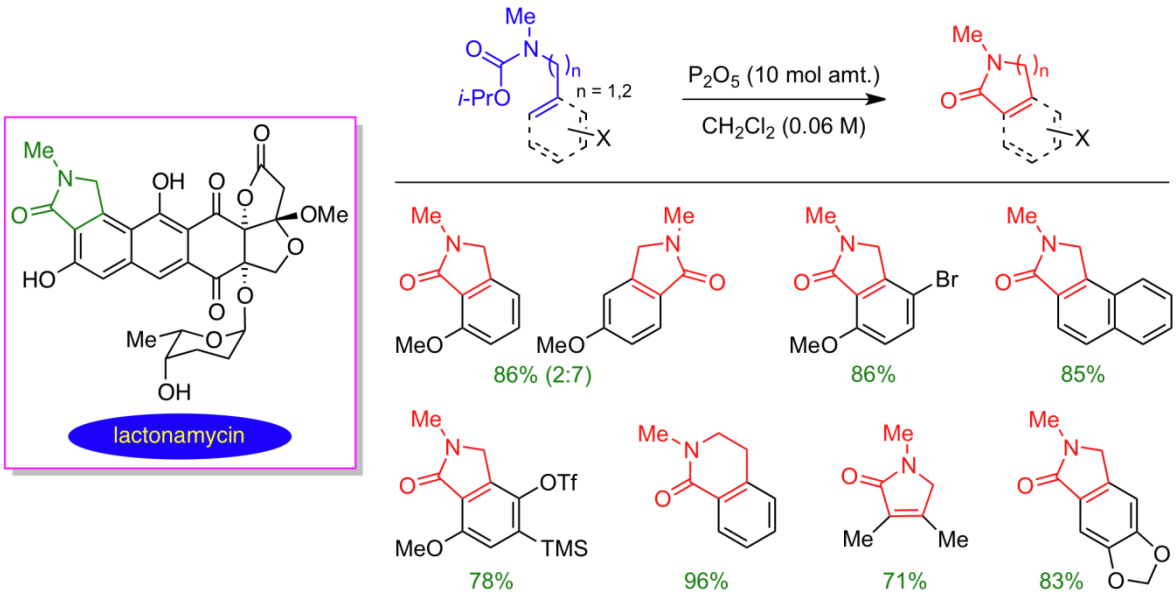
Figure 1. 理想的合成の概念

研究成果概要

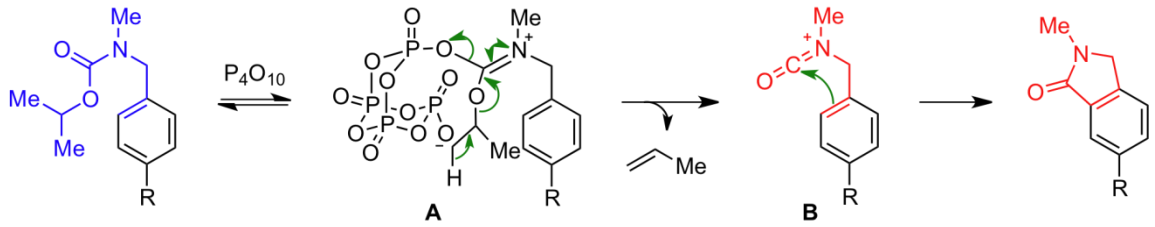
ハイブリッド型海洋天然物ポリマキセノライド（polymaxenolide）類と抗腫瘍性抗生物質ラクトナマイシン（lactonamycin）類の理想的合成を目指した全合成研究を展開した。

ラクトナマイシン類は、極めて強い抗菌活性と抗腫瘍活性をもつ抗生物質であり、重要な医薬品のリード化合物として期待されている。イソインドリノン骨格を含む 6 つの環が連なったアグリコン部分の第 3 級水酸基に糖が結合しているユニークな化学構造をもつ（Scheme 1）。ラクトナマイシン類の全合成研究においては、昨年度に、各種モデル基質を用いた Bischler–Napieralski 型環化反応の条件検討により、芳香族 5 員環ラクタム（イソインドリノン）の温和で簡便な効率的合成法を開発したことを報告した。今年度、更に詳細に条件検討し、多くの基質で本反応が効率よく進行することを見出した（Scheme 1）。更に、アルコキシカルボニル基のアルキル基部分が、収率や生成物の構造に与える影響を検討した。その結果、本反応がイミドイルホスフェート **A** を経由し、それからプロペンが脱離してカルバモイルカチオン **B** が生成し、最後に環化してイソイ

ンドリノンが形成される機構で進行することを明らかにした(Scheme 2)。最後に本反応は、ラクトナマイシン類の全合成を達成するための最重要工程として利用することができた。



Scheme 1. Bischler–Napieralski 型環化反応

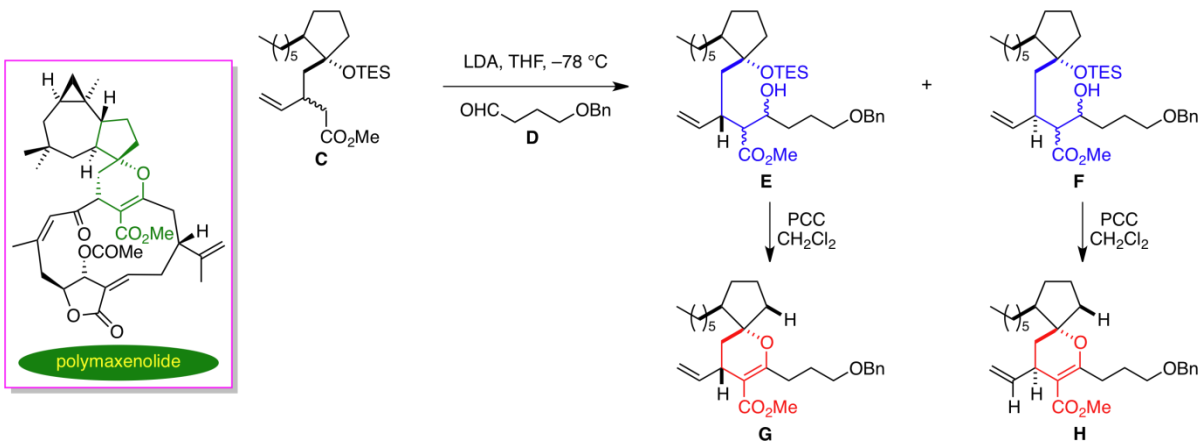


Scheme 2. Bischler–Napieralski 型環化反応の反応機構

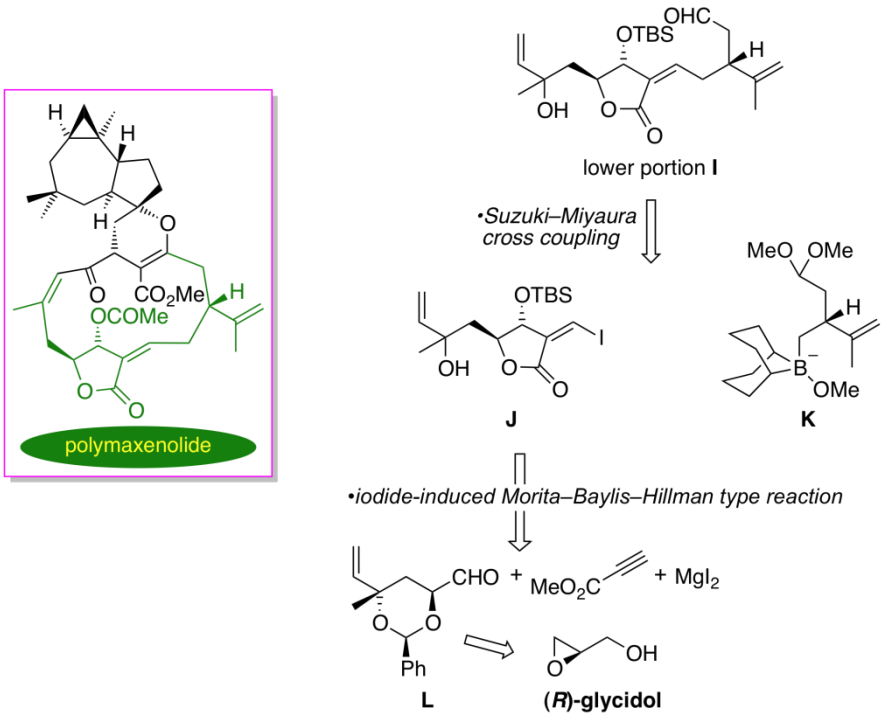
ポリマキセノライド類は、*Sinularia maxima* と *Sinularia polydactyla* からなる混合軟体珊瑚から単離された天然物であり、ハイブリッド型としては、海洋天然物における初めての例である。その構造は、上部に相当するアフリカン型セスキテルペノイドユニットと、下部に相当するセンブラン型ジテルペノイドユニットがジヒドロピラン環を介して連結しているのが特徴である(Scheme 3)。ポリマキセノライド類の全合成研究において今年度は、連結部分に相当するジヒドロピラン環構築のモデル実験(Scheme 3)と、下部に相当するアルデヒドの合成(Scheme 4)を実施した。

ジヒドロピラン環構築に関しては、モデルエステル **C** とモデルアルデヒド **D** とのアルドール反応で得られた付加体 **E** と **F** を、PCC により酸化することで、酸化、脱保護、環化、脱水の 4 工程が一挙に進行し、目的のジヒドロピラン環が効率的に得られた(Scheme 3)。この工程は理想的合成に近い結果と言えるであろう。

下部に相当するアルデヒド(lower portion I)の合成においては、Suzuki–Miyaura cross-coupling 反応と、iodide-induced Morita–Baylis–Hillman 型反応を 2 つの鍵反応として合成した(Scheme 4)。



Scheme 3. ポリマキセノライド類のジヒドロピラン環構築のモデル実験



Scheme 4. ポリマキセノライド類の下部アルデヒドの合成

研究発表、特許など

原著論文

1. Satoshi Adachi, Masao Onozuka, Yuko Yoshida, Mitsuaki Ide, Yoko Saikawa, and Masaya Nakata
   Smooth Isoindolinone Formation from Isopropyl Carbamates via Bishler–Napieralski-Type Cyclization
   Organic Letters, **16** (2), 358–361 (2014)

2. Yutaka Matsuda, Kato Masaya, Tomonori Kawaguchi, Takayuki Koyama, Yoko Saikawa, and Masaya Nakata
   Synthetic studies on polymaxenolides: model studies for constructing dihydropyran portion and synthesis of lower portion
   Tetrahedron, **70** (6), 1154–1168 (2014)

国際学会発表

1. Masaya Nakata
   Learning from Isolation and Synthesis of Natural Products
   International Symposium on Natural Products Research, The Tenth Anniversary of Korea Institute of Science & Technology Gangneung Institute
   Gangneung, Korea, January 24, 2013

2. Saikawa Yoko, Kyosuke Tanaka, Hiroshi Matsuyama, Kohdai Ishibashi, Tomohiro Ozawa, Tomoharu Sato, and Masaya Nakata
   Second-Generation Synthesis of Kendomycin and Its Analogs for Their Bilogical Evaluation
   14th Tetrahedron Sympusium
   Vienna, Austria, June 25–28, 2013

3. Satoshi Adachi, Kana Watanabe, Yusuke Iwata, Shunsuke Kameda, Yoshihito Miyaoka, Masao Onozuka, Ryo Mitsui, Yoko Saikawa, and Masaya Nakata
   Total Syntheses of Lactonamycin and Lactonamycin Z with Late-Stage A-ring Formation and Glycosilation
   14th Tetrahedron Sympusium
   Vienna, Austria, June 25–28, 2013

国内学会発表

1. 伊藤卓、生形優典、秋吉佑磨、井上大樹、犀川陽子、中田雅也
   グラヤノトキシン類の構造とくしゃみ誘発活性の相関に関する研究
   日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、東京医科歯科大学、2013 年 6 月 19–21 日

2. 伊藤卓、濱野真理子、加藤優、犀川陽子、中田雅也
   鳥類の卵殻におけるリン酸エステル類に関する研究
   日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月 28 日

3. 生形優典、伊藤卓、秋吉佑磨、井上大樹、犀川陽子、中田雅也
   グラヤノトキシン類の構造とくしゃみ誘発活性の相関に関する研究

日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月 28 日

4. 秋吉佑磨、井上大樹、秋濃真紀子、犀川陽子、中田雅也
アカクラゲ触手に含まれるくしゃみ誘発物質の探索
日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月 28 日

5. 安達智史、佐藤友治、阿部雅義、佐藤亮太、犀川陽子、中田雅也
アコニチンの合成研究
日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月 28 日

6. 鏡淵渉、大森貴幸、犀川陽子、中田雅也
アルキルチオホスホン酸エステルを用いた(*E*)–三置換オレフィンの立体選択的構築
日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月 28 日

7. 中村慈宏、安達智史、西本千晃、内田明子、増子小夜香、船津啓文、犀川陽子、中田雅也
ディオスコレアライド A の全合成
日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月 30 日

8. 斉藤広平、中村慈宏、金田桂、犀川陽子、中田雅也
キノン誘導体に対する不斉ジヒドロキシ化反応
日本化学会第 94 春季年会、名古屋大学東山キャンパス、2014 年 3 月 30 日

カスケード型ならびにオルトアミド型 Overman 転位反応の開発

千田　憲孝
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

[3,3]シグマトロピー転位は不斉転写を伴うペリ環状反応であり、熱のみで進行し、試薬・触媒を必要としないなど、環境受容性の高い反応である。本研究においては、糖類や酒石酸などの入手容易なバイオマス・キラル炭素資源を出発原料として用い、これらをビシナルアリルアルコール構造を有する基質に変換、ついで Claisen 転位や Overman 転位などの[3,3]シグマトロピー転位を複数回施すことにより、炭素–炭素結合、炭素–窒素結合などを、基質アリルアルコールの不斉を転写することにより立体選択的に導入し、さまざまな構造を有する医薬品合成に利用できるキラル素子の創製を目的とした（**Fig. 1**）。この際、官能基の保護／脱保護反応の工程、ならびに転位反応の際の金属触媒などの利用は最小限にとどめることとし、医薬品合成におけるグリーンイノベーションにおけるナノテクノロジーの新展開を図る。

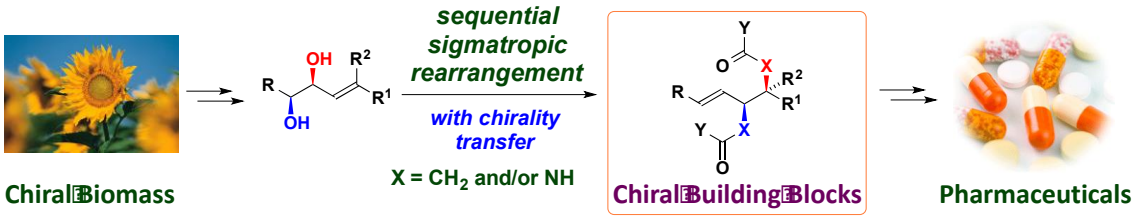


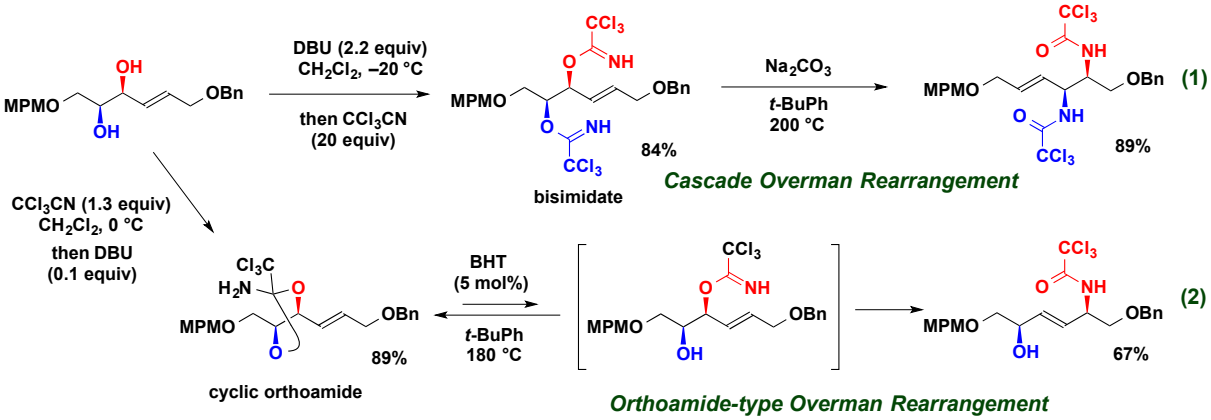
Fig. 1. Concepts of This Study

研究成果概要

昨年度においては、アリルビシナルジオールでの Claisen 転位反応の新手法の開発研究と、本反応を用いる生物活性天然物の合成研究を行い、連続的 Claisen/Claisen 転位ならびにオルトアミド型 Claisen 転位という新規な転位反応を開発し、本反応を用いてモルヒネとカイニン酸の合成を達成した。本年度はアリルアルコールから、不斉転写により窒素官能基を導入できるシグマトロピー転位である Overman 転位について、新手法の開発に取り組み、以下のような成果を得た。

1. 連続的 Overman/Overman 転位反応、ならびにオルトアミド型 Overman 転位反応の開発 [1)]

入手容易な酒石酸または D-リボースより合成したアリルビシナルジオールを過剰量のトリクロ

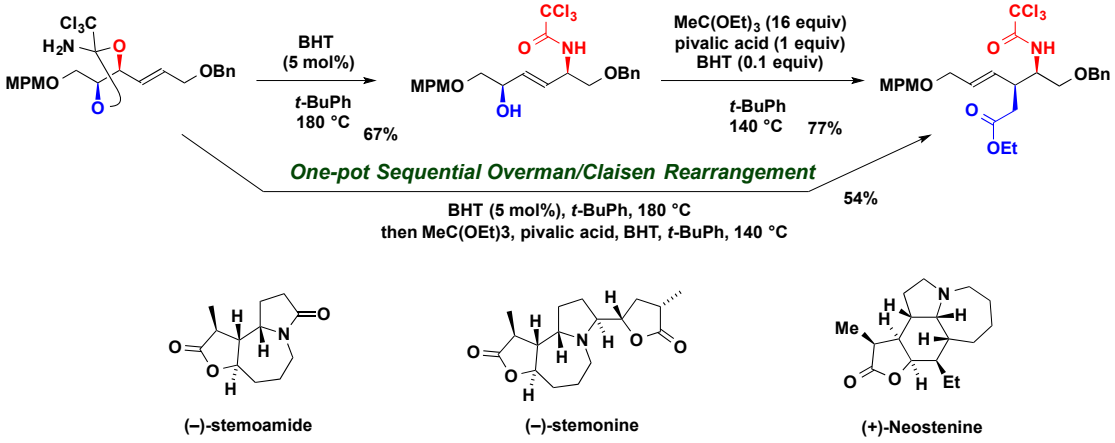


Scheme 1. Cascade Overman and Orthoamide-Type Overman Rearrangements of an Allylic Vicinal Diol.

ロアセトニトリルと DBU 存在下に反応させると、ビス-トリクロロアセトイミデートが生成する。これを 200 °C で加熱したところ、**Scheme 1** の (1)式に示したように、Overman 転位が一段階の反応で 2 回起こった二重転位体を高収率で得た。二重結合の *Z*-異性体、また三置換オレフィンでも同様な二重転位が進行することが見いだされた。この際、転位は二回とも完全な立体選択性を示し、転位前の水酸基の立体化学が炭素–窒素結合へ完全に不斉転写された生成物が単一のジアステレオマーで得られた。一方、同じアリルビシナルジオールを小過剰のトリクロロアセトニトリルと触媒量の DBU と室温で反応させると、環状オルトアミドが生成した（**Scheme 1**, (2)式）。これを BHT 存在下、180 °C で加熱すると、転位が一回のみに制御された一回転位体が単一の化合物として得られた（これをオルトアミド型 Overman 転位反応と呼ぶ）。このように、反応条件の選択により、同一の出発物質から Overman 転位の回数を制御した転位体を作り分けることが可能となった。特にオルトアミド型 Overman 転位では、ジオール部の保護・脱保護の工程が不要となり、効率的な合成法である。不斉転写により立体選択的に得られる窒素原子を含む転位体は医薬品合成における有用なキラル素子となる。

2. ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応の開発 [2)]

オルトアミド型 Overman 転位反応の成績体は、新たなアリルアルコール構造を有する。よって即座にアリルアルコールを利用した反応を行うことが可能である。そこで連続的な Overman/Claisen 転位反応を試みた。オルトアミド型 Overman 転位体に対し、オルト酢酸トリエチルと酸触媒（ピバリン酸と BHT）を加え、*t*-ブチルベンゼン中加熱したところ、Claisen 転位が進行し、転位体が単一の化合物として得られた（**Scheme 2**）。次に本連続反応のワンポット化を検討した。すなわち、環状オルトアミド体を BHT 存在下加熱し、オルトアミド型 Overman 転位を行い、原料の消失を確認の後、同じ反応容器にオルト酢酸トリエチルと酸触媒を加えて加熱した。すると Overman 転位と Claisen 転位が連続的に進行した二重転位体が得られた。この連続的 Overman/Claisen 転位は、環状オルトアミドからワンポットで新たな炭素–窒素結合と炭素–窒素結合を不斉転写により立体選択的に構築することができる。本ワンポット転位反応は、含窒素キラル素子の合成において、きわめて効率的な反応となるであろう。現在、本反応の有用性を示すべく、鎮咳活性などを示すアルカロイドであるステモアミド、ステモニン、ネオステニンの全合成研究を展開中であり、最近ステモアミドの全合成を達成した。



Scheme 2. Sequetntial Overman/Claisen and One-pot Overman/Claisen Rearrangements of an Cyclic Orthoamide and Current Synthetic Targets.

1) Y. Nakayama, R. Sekiya, H. Oishi, N. Hama, M. Yamazaki, T. Sato, and N. Chida, *Chem. Eur. J.*, **19**, 12052-12058 (2013).

研究発表、特許など

原著論文

1. Masato Ichiki, Hiroki Tanimoto, Shohei Miwa, Ryosuke Saito, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Synthesis of (–)-Morphine: Application of Sequential Claisen/Claisen Rearrangement of an Allylic Vicinal Diol” *Chemistry–A European Journal*, **19** (1), 264-269 (2013).
2. Yuta Yanagita, Hugh Nakamura, Kenji Shirokane, Yusuke Kurosaki, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Direct Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides”, *Chemistry–A European Journal*, **19** (2), 678-684 (2013).
3. Yasuaki Nakayama, Ruriko Sekiya, Hiroki Oishi, Naoto Hama, Miki Yamazaki, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “The Cascade- and Orthoamide-type Overman Rearrangements of Allylic Vicinal Diols” *Chemistry–A European Journal*, **19** (36), 12052-12058 (2013).
4. Kenji Shirokane, Takamasa Wada, Makoto Yoritate, Ryo Minamikawa, Nobuaki Takayama, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Total Synthesis of (+/–)-Gephyrotoxin via Amide-Selective Reductive Nucleophilic Addition” *Angewandte Chemie International Edition*, **53** (2), 512-516 (2014).

国際学会発表

1. Noritaka Chida, “Synthetic Study of Taxol”, 13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and Other Bioactive Compounds, Fui-Kawaguchi-cho, Yamanashi, Japan, September 24-27, 2013 (Invited Lecture).
2. Yasuaki Nakayama, Ruriko Sekiya, Yuna Seki, Yuichiro Maeda, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Total Synthesis of (–)-Stemoamide: Utilization of Sequential Overman/Claisen Rearrangement”, 13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and Other Bioactive Compounds, Fui-Kawaguchi-cho, Yamanashi, Japan, September 24-27, 2013.

国内学会発表

1. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、千田憲孝「ゲフィロトキシンの全合成：官能基選択的なアミド基への求核付加反応の開発と応用」、第 103 回有機合成化学シンポジウム、東京、2013 年 6 月 5～6 日
2. 佐藤隆章、白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、千田憲孝「ゲフィロトキシンの全合成：N-メトキシアミド基に対する官能基選択的な求核付加反応の開発と応用」第 55 回天然有機化合物討論会、京都、2013 年 9 月 18～20 日
3. 関谷瑠璃子、中山泰彰、大石宙輝、濱直人、山崎美貴、佐藤隆章、千田憲孝「光学活性なアリルビシナルジオールに対する連続的 Overman 転位の開発」、第 57 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、埼玉、2013 年 10 月 5～7 日

環境高負荷不活性分子の固定化および
マイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発

山田　徹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究では、有機合成化学を主体とする化学の分野における、環境低負荷型の物質生産技術の開発に重点を置いた研究の展開を目的としており、報告者は、(1)不活性小分子と考えられている二酸化炭素を炭素源とする新しい有機合成反応の開発　と　(2)新しい概念でマイクロ波照射を利用する有機合成反応の開発を研究テーマにプロジェクトを推進している。

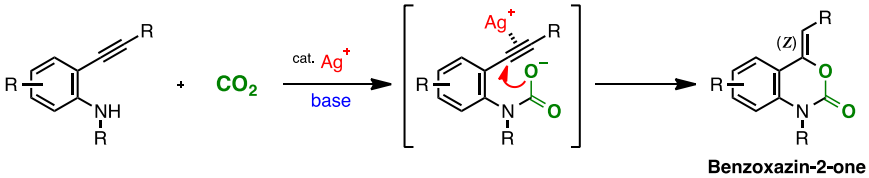
研究成果概要

1．二酸化炭素の固定化反応を基軸とする複素環化合物の合成

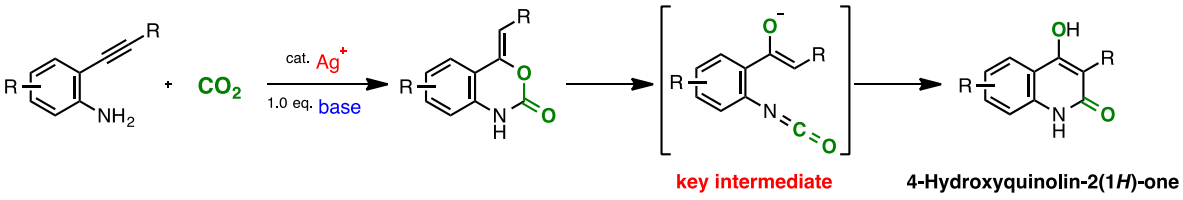
窒素原子を含む複素環式化合物には生物活性を有するものが多いことが知られており、例えば、ベンゾオキサジン-2-オン誘導体は医薬品としての作用が期待される複素環式化合物である。しかし、この化合物を構成するカルバミン酸ビニルエステル骨格の構築法は限られており、従来は毒性の高い一酸化炭素やホスゲンなどが用いられてきた。

報告者らは近年、プロパルギルアルコールやプロパルギルアミンへの二酸化炭素固定化反応が銀触媒によるアルキンの活性化によって効果的に促進され、温和な反応条件下、円滑に対応する環状炭酸エステルおよびオキサゾリジノンが得られることを見出した。

そこで、銀触媒によるアルキンの活性化を鍵工程とし、低毒性の二酸化炭素をカルボニル源とするベンゾオキサジン-2-オン誘導体の合成を試みた。銀触媒存在下、*o*-アルキニルアニリン誘導体を二酸化炭素と反応させたところ、二酸化炭素固定化反応が進行し、対応するベンゾオキサジン-2-オン誘導体が *Z* 体選択的に得られた。

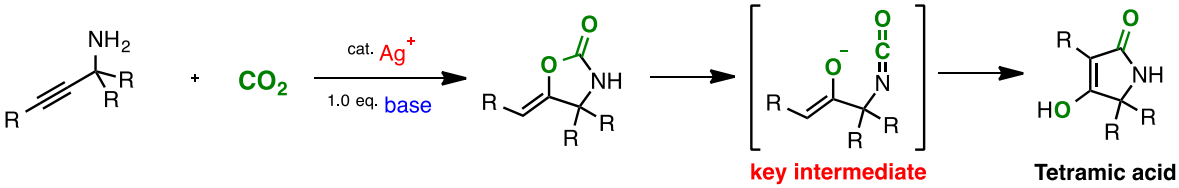


さらに、この反応の条件検討の際、第１級 *o*-アルキニルアニリンと二酸化炭素を 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）共存下反応させると対応するベンゾオキサジン-2-オンではなく、興味深いことに 4-ヒドロキシキノリン-2-オンが得られた。反応系中で発生したベンゾオキサジン-2-オンに DBU がさらに塩基として作用し開環、エノラートとイソシアナートが中間体として生成後、炭素–炭素結合を形成しながら再び閉環する反応機構が想定された。同位体 $C^{18}O_2$ を用いる質量分析および時間分解赤外分光装置による分析を行ったところ、これを支持する結果が得



られた。

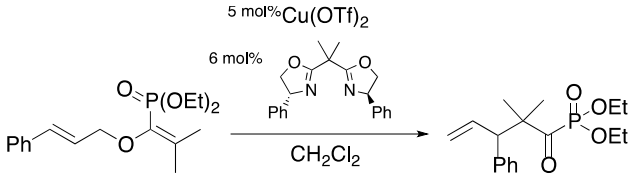
また、このような二酸化炭素の固定化を伴う転位反応は芳香族アミンだけでなくアルキルアミンに対しても適用可能であると期待した。銀触媒および DBU 存在下、第 1 級プロパルギルアミンと二酸化炭素を反応させたところ、対応するテトラミン酸誘導体が得られた。



以上のように *o*-アルキニルアニリンと二酸化炭素の反応は銀触媒により効果的に促進され、対応するベンゾオキサジン-2-オンが *Z* 体選択的に得られることを見出した。また、第 1 級 *o*-アルキニルアニリンと二酸化炭素を銀触媒および DBU 存在下反応させると、エノラートとイソシアナートの生成を経て転位生成物 4-ヒドロキシキノリン-2-オンが得られることを見出した。また、同様の反応機構を想定し、銀触媒および DBU 存在下、第 1 級プロパルギルアミンと二酸化炭素を反応させたところ対応するテトラミン酸を得ることに成功した。

２．マイクロ波効果の検証：触媒的不斉合成反応

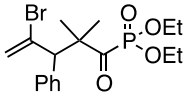
これまでの検証から、マイクロ波は分子の配座平衡の活性化に直接影響を及ぼすことを示唆する結果が得られた。この作業仮説からは Claisen 転位反応も同様に加速されることが予想される。Claisen 転位反応は、熱力学的に安定と考えられる直鎖構造（liner 構造）から立体的に混み合ってはいるが３位と３’位が接近し反応に関与する軌道が重なる六員環構造（cyclic 構造）への配座異性化が起こらなければ、転位反応は進まない。すなわち、マイクロ波照射により直鎖構造から六員環構造への配座平衡が速くなれば、速やかに転位反応が起こり、系全体として反応加速される。そこで、最近山本らによって報告(J. Tan, C.-H. Cheon, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8264-8267.)されたエノールホスホナートを基質に用いる触媒的不斉 Claisen 転位反応をターゲット反応としてマイクロ波照射の特異効果の検証実験を行った。



Entry	Conditions	Temp. / ˚C	Time / h	Yield / %	Ee / %
1	Heat block	15.0±0.1	40	86	91
2	Microwave	15.4±0.8	4	84	92
3	Heat block	15.2±0.1	4	55	90
4	Heat block	30.2±0.4	4	83	82

まず、エノールホスホナートをモデル基質に用い、外部加熱装置で15.0 ± 0.1 ℃の温度制御下、触媒的不斉Claisen転位反応を行った。その結果、反応の完結までに40時間を要し、エナンチオ選択性91%の生成物が収率86%で得られた。原報でも反応完結には数十時間を要することが報告されている。一方、マイクロ波照射条件下、15.4 ± 0.8 ℃で反応を行ったところ、わずか4時間で反応は完結し、対応する化合物が収率84%、エナンチオ選択性92%で得られた。また、外部加熱装置による温度条件において4時間で反応停止すると収率は55%に留まり、この触媒的不斉Claisen転位反応でもマイクロ波照射によって、エナンチオ選択性を損なうことなく反応が加速されることが確認された。温度条件だけで反応を4時間で完結させるためには、15℃高い温度の 30℃を反応温度として設定しなければならず、この場合エナンチオ選択性82%まで低下することから、今回観測したマイクロ波照射による反応加速効果が単純な反応温度上昇によるものではないことは明らかである。この反応のファントホッフプロットからも反応温度の上昇とともにエナンチオ選択性の低下が確認できることから、本反応の反応加速は単純な熱的効果ではないことが確認できる。

同様の加速効果は、他の基質でも確認され、いずれの場合もエナンチオ選択性を損なうことなく有意の反応加速が観測された。特に、臭素原子のような大きな置換基を有するハロゲン化ビニル誘導体では、最も顕著なマイクロ波による加速効果が見られ、温度条件だけでは170時間の反応時間を費やしてもわずか収率42%で生成物が得られないのに対し、マイクロ波照射を併用すると20時間で収率87%を達成した。得られた生成物のエナンチオ選択性は、それぞれ91%ee、90%eeで完全に維持されており、上述の結果と同様、マイクロ波の熱的効果では説明できず、マイクロ波の特異効果の可能性を強く示唆する結果である。



MW (26.3 ± 0.7 °C), 20h
87% yield, 90% ee
HB (27.5 ± 0.2 °C), 20h
19% yield, 91% ee
HB (27.0 ± 0.2 °C), 170h
42% yield, 91% ee

研究発表、特許など

原著論文

1. Silver-Catalyzed Incorporation of Carbon Dioxide into *o*-Alkynylaniline Derivatives, T. Ishida, S. Kikuchi, T. Tsubo, and T. Yamada, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 848-851.
2. Reusable Cobalt(III) Complex Catalysts for Enantioselective Borohydride Reduction of Ketones, T. Tsubo, H.-H. Chen, M. Yokomori, S. Kikuchi, and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2013**, *86*, 983-986.
3. Microwave Effect on Catalytic Enantioselective Claisen Rearrangement, K. Nushiro, S. Kikuchi, and T. Yamada, *Chem. Comm*. **2013**, *49*, 8371-8373.
4. Efficient Preparation of 4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-one Derivatives with Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation and Intramolecular Rearrangement, T. Ishida, S. Kikuchi, and T. Yamada, *Org. Lett*. **2013**, *15*, 3710-3713.
5. Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide: Significant Synthesis of Dihydroisobenzofurans, K. Sekine, A. Takayanagi, S. Kikuchi, and T. Yamada, *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 11320-11322.
6. Carbon Dioxide Incorporation into Alkylenic Compounds Mediated by Silver Catalyst, S. Kikuchi and T. Yamada, *The Chemical Record*, in print.
7. Cobalt-Catalyzed Reductive Carboxylation on α,β-Unsaturated Nitriles with Carbon Dioxide, C. Hayashi, T. Hayashi, S. Kikuchi and T. Yamada, *Chem. Lett.* in print.

著書・総説

1. 銀触媒を用いる炭素−炭素三重結合の活性化を鍵工程とする二酸化炭素の固定化，菊地 哲・山田　徹，二酸化炭素の直接利用最新技術，第２編 二酸化炭素直接利用技術の新展開 第２章 二酸化炭素直接利用による有機酸などの合成技術，pp. 187-200 (2013).
2. 最新マイクロ波エネルギー応用技術 第５章 マイクロ波化学 第２節 有機合成 第 4 項 不斉合成，菊地　哲・山田　徹，JEMEA（日本電磁波エネルギー応用学会）・日本学術振興会先導的研究開発委員会共同編集, 印刷中.

国際学会発表

1. 『Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide』Tohru Yamada, Recent Trends in Heterocyclic Compounds, 2013 15th Asian Chemical Congress in Singapore, Singapore, 2013 年 8 月 23 日.
2. 『Non-thermal Microwave Effect on Catalytic Enantioselective Reactions』Tohru Yamada, 11th International Symposium on Organic Reactions (ISOR11), Howard International House, Taipei, R.O.C., 2013 年 11 月 21 日.

国内学会発表

1. 『不斉合成反応におけるマイクロ波効果の実験的検証』　山田　徹，第12回四国マイクロ波プロセス研究会，徳島，2013年10月25日.

特許

1. 複素環化合物の製造方法
   出願番号：特願 2013-105764
   出願日：2013 年 5 月 20 日
   発明人：石田　智信・菊地　哲・坪　龍志・山田　徹

その他のメディアへの掲載

1. 加熱以外の効果あり？マイクロ波 不斉合成反応 1000 倍，日刊工業新聞、2013 年 2 月 20 日（水）第 25 面.
2. MICROWAVES STAY FAST AND MYSTICAL, *Chemicl &Engineering News*, Vol.92, No. 4, Jan 27, 2014, pp26-28.

キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発

朝倉　浩一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

地球上の生命体は、アミノ酸はL体のみ、糖はD体のみで、キラル非対称な状態となっているため、外部から摂取した化合物のキラリティーを認識し、それぞれの鏡像異性体に対して異なった応答を示す。したがって、医薬品および食品においては、ホモキラルな状態、すなわち鏡像異性体の一方のみが存在している状態とすることが重要である。また、液晶や廃油吸収凝固剤において、ホモキラルな状態とすることで機能が向上する場合もある。本研究では、非平衡化学系においては熱力学第２法則に反することなくゆらぎが成長し、「散逸構造」と呼ばれる自己組織化した状態が発生すること（D. K. Kondepudi, I. Prigogine, Modern Thermodynamics –From Heat Engines to Dissipative Structure, John Wiley & Sons, 1998）、またその散逸構造の一例として挙げられる「キラル対称性の破れ」という概念（D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature*, **314**, 438 (1985); D. K. Kondepudi, K. Asakura, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 946 (2001)）に着目した。そして、自発的にホモキラルな状態が発生する非平衡な化学反応系、結晶化系、および液晶系を設計し、鏡像異性体の一方のみを環境低負荷で生産する技術の開発を目指すことを目的としている。

研究成果概要

２年目となる本年度は、初年度より継続して
１）Soai反応系における不斉増幅に対する化学反応系の撹拌状態の影響
２）塩素酸ナトリウムのキラル結晶の生成に対するイオン性オリゴマーの影響
についての研究を行った。さらに、
３）液晶性を示すことが期待される化合物の重水素化によるその物性への影響
の研究を開始した。以下に、その結果の概要を述べる。

１）Soai反応系における不斉増幅に対する化学反応系の撹拌状態の影響

Soai反応は不斉増幅が起こる化学反応で、反応系内に生成物のどちらか一方の鏡像異性体を優位な状態で添加すると、それと同じ異性体が優先的に生成される（K. Soai, et al., *Nature*, **378**, 767 (1995)）。ところが、同じ条件でこの反応を繰り返すと、試行毎に生成物の光学純度や反応速度がランダムに変動する挙動が観察されており（I. D. Gridnev, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3811 (2003)）、不斉増幅のメカニズムは詳細には解明されていない。本年度は昨年度と同様に、キノリンアルデヒドを用いたSoai反応（T. Shibata, et al., *Chem. Commun.*, **1996**, 1235 (1995)）に対し、反応系の撹拌状態がもたらす影響の検討を行った。図１に示すように、芳香族環が直接アルキル化される副反応が進行すること、高速撹拌するとこの副反応の進行の方が優勢となることが、昨年度に見いだされていた。そこで、もしも同じ速度で撹拌したとしても、容器形状や撹拌位置などが変われば、その撹拌効率は変化するはずであることから、それらの反応挙動に対する影響について検討を行った。

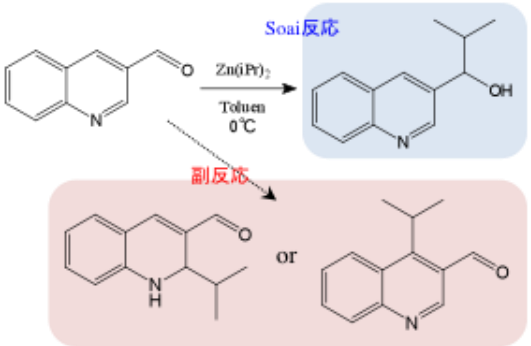


図１　キノリンアルデヒドを用いたSoai反応およびそれと同時に進行する副反応

図２のように、内径がそれぞれ 2.4 および 3.2cm の 20 および 50mL シュレンク管を用い、撹拌位置をシュレンク管中心あるいは中心からずらし、３種の撹拌様式で反応を行った。その結果、図３に示すように、50mL シュレンク管を用いた場合、撹拌位置を変化させても反応に与える影響は僅かであった。ところが 20mL シュレンク管を用いることで、Soai 反応生成物の収率が向上し副反応が抑制されることが見いだされた。20mL シュレンク管の場合は、反応溶液表面から撹拌子までの距離が遠くなり、それによって撹拌効率が低下して副反応の進行が抑制されたと考えられた。

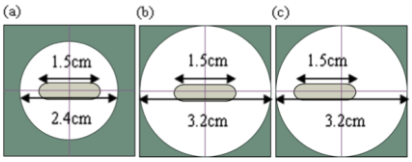


図２　Soai 反応系の撹拌様式

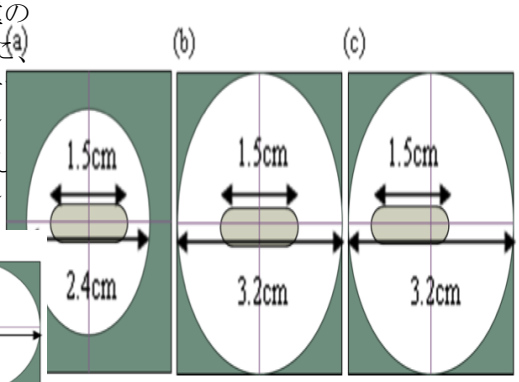


図３　各撹拌様式行われた Soai 反応の生成物と副生成物の収率

２）塩素酸ナトリウムのキラル結晶の生成に対するイオン性オリゴマーの影響

塩素酸ナトリウムの結晶には互いに鏡像の左旋性と右旋性の結晶が存在し、その水溶液中から撹拌しながら結晶化すると、常にどちらか一方の掌性の結晶に独占される（D. K. Kondepudi, et al., *Science*, **250**, 975 (1990)）。これは、過飽和状態からのキラル自触媒的二次核生成の進行と、その結果としての過飽和度の急激な低下と一次核生成の阻害による、キラル対称性の破れである。図４に示すイオン性オリゴマーは、コンゴーレッドの存在下、撹拌により円偏光二色性が発生することが知られている（K. Okano, et al., *Chem. Eur. J.*, **17**, 9288 (2011)）。そこで、その水溶液中から塩素酸ナトリウムの結晶化を行った。

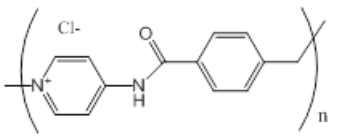


図４　イオン性オリゴマーの分子構造

その結果、撹拌により結晶のキラリティーの偏りの方向を制御することはできなかったが、図５に示すように、無撹拌条件下での結晶化において、確率論的に発生するゆらぎよりもはるかに大きな度合いでキラル結晶数に差が生じることが認められた。また、その偏りの度合いは、イオン性オリゴマー濃度が高い場合ほど大きくなり、このイオン性オリゴマーの塩素酸ナトリウム結晶の二次核生成を促進効果が認められた。

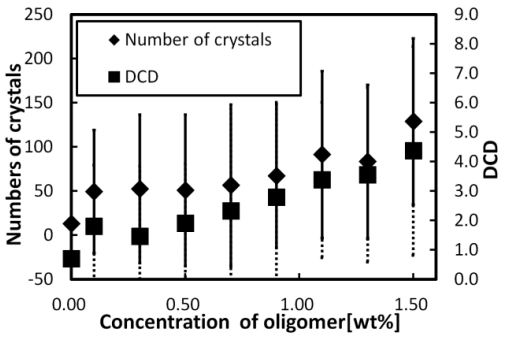


図５　各オリゴマー濃度で結晶化を行った際の生成結晶数およびキラリティー逸脱度
$(DCD) = (|L - D|/2)/\sqrt{(L + D)/2}$

３）液晶性を示すことが期待される化合物の重水素化によるその物性への影響

水素原子と重水素原子は原子量も結合間距離も異なるため、アキラルな化合物を重水素化することで、キラリティーを有する化合物へと変換することができる。ここでは、図５に示す、重水素化されていないアキラル体（Ach）ならびに重水素化されているキラル体（Ch）とラセミ体（Ra）を合成して、その物性について検討を行った。

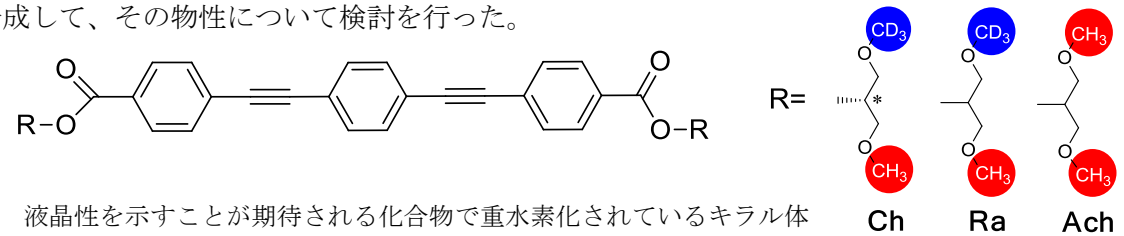


図６　液晶性を示すことが期待される化合物で重水素化されているキラル体（Ch）、ラセミ体（Ra）、ならびに重水素化されていないアキラル体（Ach）

示差走査熱量分析を行った結果、図７に示すように、キラル体(Ch)のみが降温および昇温の際にそれぞれ鋭い発熱および吸熱ピークを示し、液晶相を形成せずに、固体–液体間で一次相転移することが認められた。一方、ラセミ体（Ra）およびアキラル体（ACh）は、いずれの発熱および吸熱ピークもブロードとなり、相転移挙動が全く異なることが見いだされた。したがって、重水素化してキラリティーを導入することにより、その物性が顕著に変化することが見いだされた。

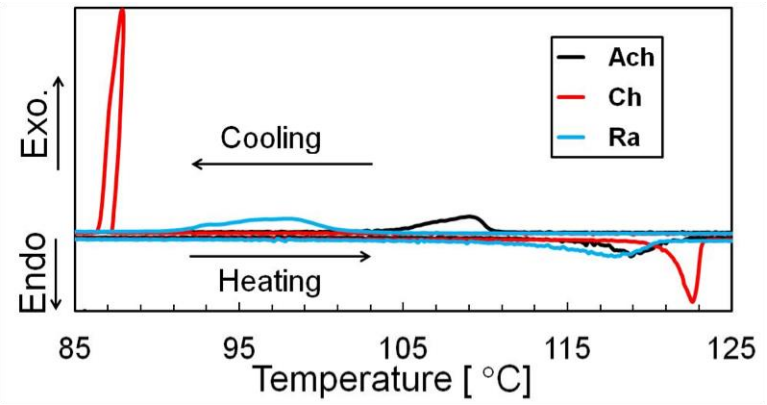


図６　キラル体（Ch)、ラセミ体（Ra)、アキラル体（Ach）の示差走査熱量分析結果

研究発表、特許など

原著論文

1. S. Ogawa, K. Asakura, S. Osanai, “Thermotropic and glass transition behaviors of *n*-alkyl β-D-glucosides” *RSC Adv.*, **3**, 21439 –21446 (2013).

著書・総説

1. 朝倉浩一, “塗工過程における自発的な空間周期構造の発生とその制御による表面の機能化”, 塗装工学, **48**(5), 190-197 (2013).
2. 朝倉浩一, “表面形成における非平衡系の自己組織化の制御”, オレオサイエンス, **13**(4), 171-177 (2013).
3. 朝倉浩一, “液膜塗工における表面状態制御”, 薄膜塗布技術と乾燥トラブル対策, 技術情報協会, 東京, 第 10 章 第 8 節, p. 652-657 (2013).

国内学会発表

1. 古江優佳, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “アクリロニトリルの重合を伴う Belouzov-Zhabotinsky 系の反応挙動の撹拌による制御”, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月.
2. 彭国栄, 朝倉浩一, 岡野久仁彦, “アゾベンゼン超分子ポリマーの光表面レリーフ形成挙動”, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋, 2014 年 3 月.
3. 道浦千惠, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “回転基板上の液膜から放出される液滴の飛行方向の変化とそれに伴う液滴サイズの変動”, 第 29 回塗料・塗装研究発表会, 東京, 2014 年 3 月.
4. 藤懸香苗, 岡野久仁彦, 武川翼, 遠藤真遊, 前澤大介, 正木仁, 中尾敦司, 髙野憲一, 黒田章裕, 朝倉浩一, “サンスクリーン剤塗工時に生じる空間不均一性がその性能に与える影響”, 第 23 回「非線形反応と協同現象」研究会, 札幌, 2013 年 12 月.
5. 今村俊哉, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “Soai 反応系の挙動に対する化学系の撹拌状態の影響”, 第 23 回「非線形反応と協同現象」研究会, 札幌, 2013 年 12 月.
6. 若林美咲, 岡野久仁彦, 遠藤真遊, 武川翼, 佐藤昇正, 前澤大介, 正木仁, 黒田章裕, 朝倉浩一, “ヴィスコスフィンガリングパターンがサンスクリーン剤の Broad spectrum 認定に与える影響と問題”, 日本油化学会第 52 回年会, 仙台, 2013 年 9 月.
7. 野上綾, 朝倉浩一, 岡野久仁彦, “光駆動材料を目指したカーボンナノチューブ分散型ハイド

ロゲルの合成と評価”, 第 62 回高分子学会年次大会, 京都, 2013 年 5 月.

8. 峯尾拓也, 朝倉浩一, 岡野久仁彦, “高分子側鎖に導入された重水素不斉が液晶性に及ぼす影響”, 第 62 回高分子学会年次大会, 京都, 2013 年 5 月.

特許

1. ＜出願＞ 三友裕之, 倉田達樹, 太田資良, 酒井翔, 朝倉浩一, 志澤一之, 菅原英夫, “回転霧化式静電塗装装置のベルカップ”, PCT/JP2013/ 075465.（特願 2012-219084 の PCT 出願）
2. ＜登録＞ 朝倉浩一, 黒田章裕, 柴田直樹, “高撥水性組成物”, 特許第 5466356 号.
3. ＜登録＞ 朝倉浩一, 黒田章裕, 武重日香里, 石原司, “微細凹凸形成方法”, 特許第 5283819 号.

水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成

高尾　賢一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

スズ、亜鉛、インジウムなどの金属存在下、ハロゲン化アリルをカルボニル化合物に反応させると、アリル基の付加反応が進行する。これらの Barbier 型アリル化反応は、通常の有機金属反応と異なり、反応溶媒に含水系を用いることができる。すなわち、厳密な無水条件を用意しなくても、基質に無保護の水酸基が含まれる場合においても、問題なく反応が進行する。このことは、反応操作を簡便にするばかりでなく、保護基の使用を少なくすることも可能となり、環境負荷の軽減につながる。Barbier 型アリル化反応に関して現在までに多くの研究がなされてきたが、不斉四級炭素の構築に本反応を応用した例は少ない。不斉四級炭素は、以下に示すような複雑な構造を有する天然物や医薬品などの分子中にしばしば見出されるが、その効率的な構築法の開発は、今なおチャレンジングな課題のひとつである。

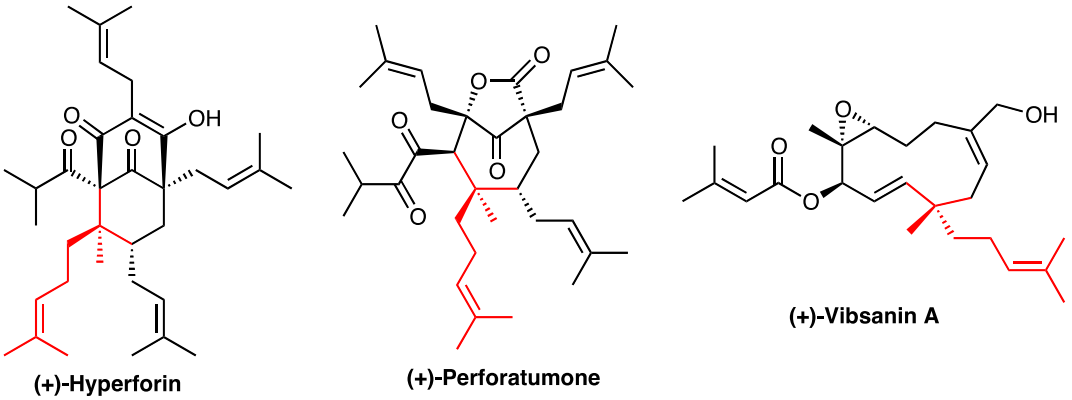


図１　不斉四級炭素を有する天然物

本研究では、水溶液中での亜鉛による Barbier 型アリル化反応を用いた立体選択的な不斉四級炭素構築法の開発と天然物合成への応用を目的としている。

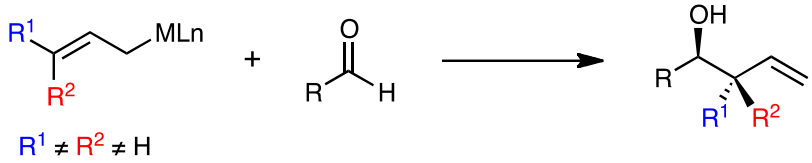


図２　Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築

研究成果概要

初年度における本研究において、ジアステレオ選択的な Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築法を開発した。２年目となる今年度は、本合成法を用いた天然物合成を実現させるべく検討を行った。その結果、(+)-ビブサニンＡ（図１）の下部セグメントの合成に成功した。(+)-

ビブサニンＡは、魚毒植物として知られているサンゴジュの葉から単離された天然有機化合物で、不斉四級炭素を有する 11 員環骨格が特徴的である。その下部セグメントに存在する不斉四級炭素を本研究にて開発された Barbier 型アリル化反応によって構築することを計画した。すなわち、L-グリセルアルデヒド誘導体 **1** およびゲラニルクロリド **2** を塩化アンモニウム水溶液とテトラヒドロフランの混合溶媒中、亜鉛粉末にて反応させると立体選択的なγ-付加反応が進行し、主生成物として(3*R*,4*S*)-付加体 **3** が得られた。水酸基を保護した後のテキシルボランによるヒドロホウ素化–酸化反応は、いずれのオレフィンも水和されたが、高い位置選択性を発現した。ジオール **4** の第一級水酸基のみを選択的に保護した後、Martin 試薬により高収率で三置換オレフィンを再生した。そして、**5** のイソプロピリデン基およびベンジル基を脱保護し、得られたトリオール **6** を酸化的にグリコール開裂することでアルデヒド **7** を得た。最後に、高井–内本オレフィン化によって下部セグメント **8** の合成を達成した。

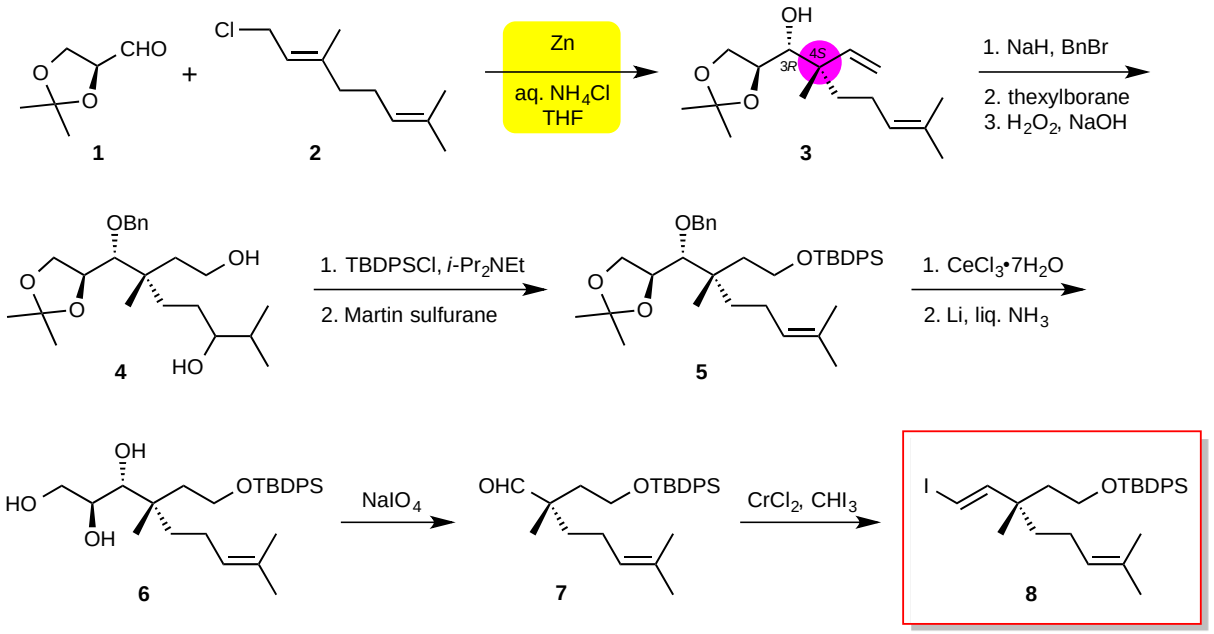


図３　(+)−ビブサニンＡの下部セグメントの合成

Barbier 型アリル化反応によって得られる化合物 **3** は、不斉四級炭素のみならず、官能基変換可能なオレフィンやグリコール構造を有していることから、有用な合成中間体として利用することができた。今後は、合成経路を確立した下部セグメント **8** を用いて、(+)−ビブサニンＡの全合成へと研究を進めていく予定である。

研究発表、特許など

原著論文

1. Shu Sasaki, Suguru Samejima, Tomoki Uruga, Kai Anzai, Natsumi Nishi, Eriko Kawakita, Ken-ichi Takao, and Kin-ichi Tadano, “Synthetic Studies of the Spirocyclic Cyclohexene Part of Versipelostatin, a Novel GRP78/Bip Molecular Chaperone Downregulator” *J. Antibiot.*, **66**, 147-154 (2013)
2. Ken-ichi Takao, Ryuki Nanamiya, Yuuki Fukushima, Ayumi Namba, Keisuke Yoshida, and Kin-ichi Tadano, “Total Synthesis of (+)-Clavilactone A and (–)-Clavilactone B by

Ring-Opening/Ring-Closing Metathesis”　*Org. Lett.*, **15**, 5582-5585 (2013)

著書・総説

1. Ken-ichi Takao and Kin-ichi Tadano, “Recent Advances in the Synthetic Studies of Pestalotiopsin A and Related Caryophyllene-Type Sesquiterpenoids” In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam; Vol. 39, pp 161-187 (2013)

国内学会発表

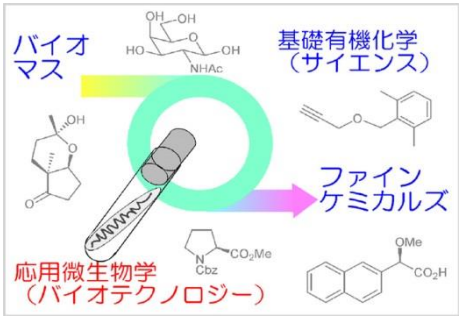
1. 福島悠貴・七宮隆樹・高尾賢一・只野金一　「(+)-クラビラクトンＡの不斉全合成研究」　第 65 回有機合成化学協会関東支部（新潟）シンポジウム（新潟市），2013 年 5 月
2. 角田恒平・栗栖卓也・坂間亮浩・高尾賢一・只野金一　「ビブサニンＡの全合成研究」　第 103 回有機合成シンポジウム（東京），2013 年 6 月
3. 坂本　嵩・吉田圭佑・高尾賢一・只野金一　「シトスポロリドＡの全合成研究」　第 55 回天然有機化合物討論会（京都市），2013 年 9 月
4. 小野澤勇人・秋谷卓志・吉田圭佑・高尾賢一・只野金一　「グッチフェロンＡの全合成研究」　第 104 回有機合成シンポジウム（東京），2013 年 11 月
5. 伊藤　彩・トゥアティマリアンヌ彩香・吉田圭佑・高尾賢一・只野金一　「パーフォラツモンの全合成研究」　第 66 回有機合成化学協会関東支部（東工大）シンポジウム（東京），2013 年 11 月
6. 秋谷卓志・小野澤勇人・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「不斉 Claisen 転位反応を用いたパーフォラツモンの全合成研究」　日本化学会第 94 春季年会（名古屋市），2014 年 3 月
7. 坂間亮浩・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「Barbier 型アリル化反応を用いた全炭素不斉四級炭素の構築」　日本化学会第 94 春季年会（名古屋市），2014 年 3 月
8. 安田直彦・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「ゼイラニジンの全合成研究」　日本化学会第 94 春季年会（名古屋市），2014 年 3 月
9. 吉田圭佑・高尾賢一　「ピリジン *N*-オキシド誘導体を用いる第二級アルコールの触媒的シリル化の開発」　日本化学会第 94 春季年会（名古屋市），2014 年 3 月

天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓

須貝　威
（慶應義塾大学・薬学研究科）

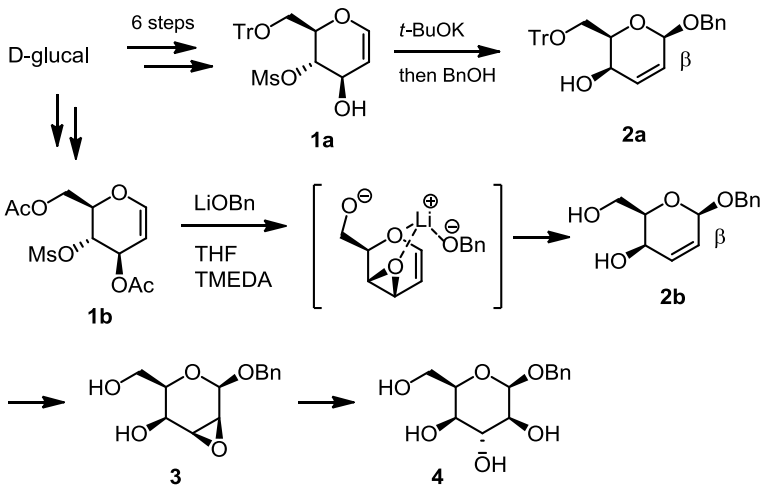
研究目的

本研究プロジェクトにおける２つの柱「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のうち、前者に貢献すべく研究に取り組んでいる。多くの糖質は天然資源から入手容易で、高度に立体制御された多数の不斉中心や官能基を活用し、ファインケミカルズの合成原料として有用である。しかし合成原料や中間体として有効活用するには、多数存在する水酸基を適切に保護した誘導体を調製しなければならない。酵素法、化学法を相補的に活用する新手法を開発する必要がある。



研究成果概要

本年度は、D-グルカールから出発する L-グルコースへのルート開拓の試み、ならびに配糖体糖鎖を保護基として活用する、希少フラボノイドの合成に取り組んだ。

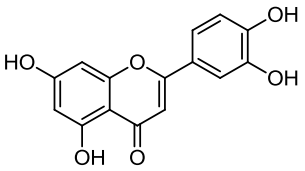


グリカール型の基質に対し、アリル転位を伴いながら 1-位に求核剤が導入される Ferrier 反応では、立体化学はアノマー効果に支配され通常 α-グリコシドが優先する。ところが Crotti らは D-グルカールから４段階で調製した 4-位にメシル基、6-位にトリチル基を有する基質 **1a** に *t*-ブトキシカリウムを作用させた後、同一容器内でベンジルアルコールを加えると β-体(**2a**)が生成するという珍しい例を報告した。

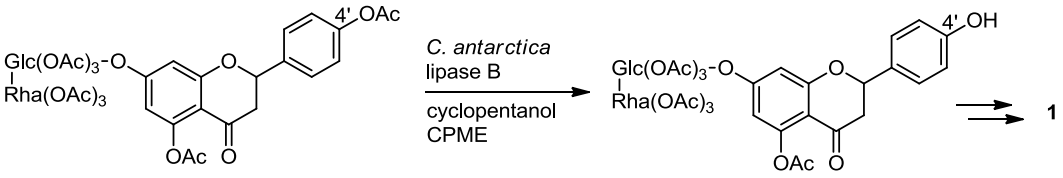
我々は独立に、3,6-位にアセチル基、4-位にメシル基を導入した基質(**1b**)に、ベンジルオキシリチウムを作用させたところ、低収率ながら同様の反応が進行することを見出した。生成した **2b** の立体化学は、X 線結晶構造解析により確定した。D-グルカールから酵素反応を含む 2 段階で基質 **1b** が調製でき、生成物の 3,6-位ヒドロキシ基が遊離で、さまざまに保護できることから、本反応を詳細に条件検討した。環内酸素への配位が重要と考え、対カチオンおよび溶媒を比較したが、*t*-ブトキシカリウムや炭酸カリウムを用いると α-**2a** の副生も観察され、結局、アセトニトリルを溶媒として、常温で炭酸セシウムを用いる条件が最適であった（収率 83%、β のみ）。

得られた **2b** は遊離 4-位ヒドロキシ基を利用した立体選択的エポキシ化(**3**)、位置選択的開環反応により、D-グルコースの 2,3,4-位を全て立体反転させた物質に相当する **4** へと変換した。現在、L-グルコースへの誘導を検討中である。

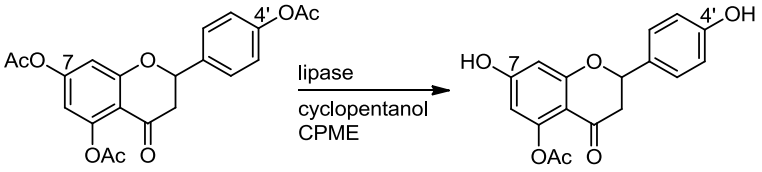
有機合成において、保護基は可能な限り避けるべきだが、必要ならば溶解性や反応性の制御に使いたい。本研究では、入手容易な配糖体を原料とし、糖鎖部位を保護基として活用した事例を紹介する。強力な抗酸化活性を持つルテオリン**(1)**の合成は、ナリンギンを全アセチル化した **2a** に対し、リパーゼ触媒でエステル交換することにより 4’-位のみ遊離とした **2b** を得、酸化を経て達成した。



1 (luteolin)

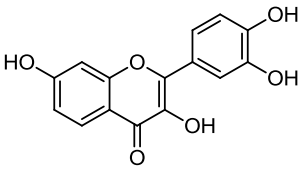


2a (naringin peracetate)　　**2b**

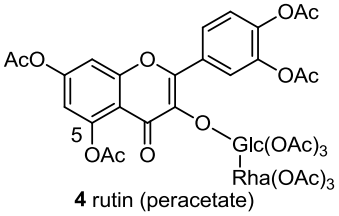


2c　　**2d**

アグリコンの全アセチル体**(2c)**を同じ酵素反応に付したところ、4’-位に加え 7-位の脱保護も併発した **2d** も得られたことから、7-位を糖鎖で保護した配糖体**(2a)**の意義が示されている。



3 (fisetin)



4 rutin (peracetate)

上述の手法を応用し、糖尿病合併症に効果があるフィセチン**(3)**の合成を試みた。この際、出発原料としてルチンを用いたが、全アセチル体**(4)**は対応するアグリコンより溶解性が向上した。BF_3・Et_2O 錯体を作用させ、5-位アセチル基の選択的脱保護、ひきつづく脱酸素を検討中である。

研究発表、特許など

原著論文

1. E. Suzuki, M. Ueda, S. Ohba, T. Sugai, M. Shoji: Stereoselective construction of *cis*-decalin framework via radical domino cyclization; *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1589-1592 (2013).
2. R. Kobayashi, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, N. Hada, T. Sugai: Chemo-enzymatic transformation of naturally abundant naringin to luteolin, a flavonoid with various biological effects; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **92**, 14-18 (2013).
3. R. Kobayashi, K. Hanaya, M. Shoji, S. Ohba, T. Sugai: Synthesis of okicamelliaside, a glucoside of ellagic acid with potent anti-degranulation activity; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 810-813 (2013).
4. Y. Yamashita, K. Hanaya, T. Sugai, T. Mizushima, M. Shoji: Chemo-enzymatic enantioconvergent approach toward ethyl shikimate from ethyl 5-hydroxy-3,4-isopropylidenedioxycyclohex-1-enecarboxylate; *Tetrahedron*, **69**, 6527-6532 (2013).
5. K. Shimizu, M. Tomita, K. Fuhshuku, T. Sugai, M. Shoji: Formal synthesis of (+)-madindoline A, a potent IL-6 inhibitor, utilizing enzymatic discrimination of quaternary carbon, *Nat. Prod. Commun.*, **8**, 897-901 (2013).
6. H. Okazaki, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: An expeditious route for 2-acetamido-4-*O*-methyl-2-deoxy-D-mannopyranose from a Ferrier derivative of tri-*O*-acetyl-D-glucal, which contributes to the synthesis of laninamivir (CS-8958), a neuraminidase inhibitor; *Tetrahedron*, **69**, 7931-7935 (2013).
7. S. Inomata, M. Ueda, T. Sugai, M. Shoji: Synthesis of Methyl *epi*-Anhydroquinate Utilizing [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Iodosoalkene; *Chem. Lett.*, **42**, 1273-1275 (2013).
8. D. Tokoshima, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: Whole-cell yeast-mediated preparation of (*R*)-2-chloro-1-(3-nitrophenyl)ethanol as a synthetic precursor for (*R*)-phenylephrine; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **97**, 95-99 (2013).
9. K. Asami, T. Machida, S. Jung, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: Synthesis of (*R*)-bambuterol based on asymmetric reduction of 1-[3,5-bis(dimethylcarbamoyloxy)phenyl]-2-chloroethanone with incubated whole cells of *Williopsis californica* JCM 3600; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **97**, 106-109 (2013)
10. S. Ohba, H. Okazaki, Y. Ueda, K. Hanaya, T. Sugai, (−)-Benzyl 2,3-dideoxy-*β*-D-erythro-hex-2-enopyranoside; *Acta Cryst.* **E69**, o1811 (2013).

著書・総説

1. 古田未有、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威：微生物酵素触媒を高度に活用する－合成経路デザインにおける、基質分子工学と触媒探索の重要性－；有機合成化学協会誌、**71**, 237-246 (2013).
2. 古田未有、桑田和明、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威：酵素を用いて鏡像異性体を分ける、創る、速度論的分割の力；生物工学会誌、投稿中.

国内学会発表

1. 小林遼平，花屋賢悟，庄司 満，大場茂，須貝 威：エラグ酸配糖体，オキカメリアシドの合成；日本農芸化学会 2013 年度大会、3C25P11 (2013 年 3 月 25 日、東北大学農学部、仙台).
2. 岡崎隼人，植田裕二，大場茂，羽田紀康，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：グルカールのβ－選択的 Ferrier 反応を基盤とする、希少糖類の合成研究；GlycoTokyo2013 シンポジウム、P-35 (2013 年 10 月 19 日、成蹊大学、東京).
3. 松内佑輔，小林遼平，羽田紀康，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：糖鎖を保護基として活用した、配糖体を出発原料とする希少フラボノイドの合成研究；同上、P-36.

環境保全の回復を目指した汚染物質除去用超膨潤粒子の開発

藤本　啓二
（慶應義塾大学・理工学研究科）

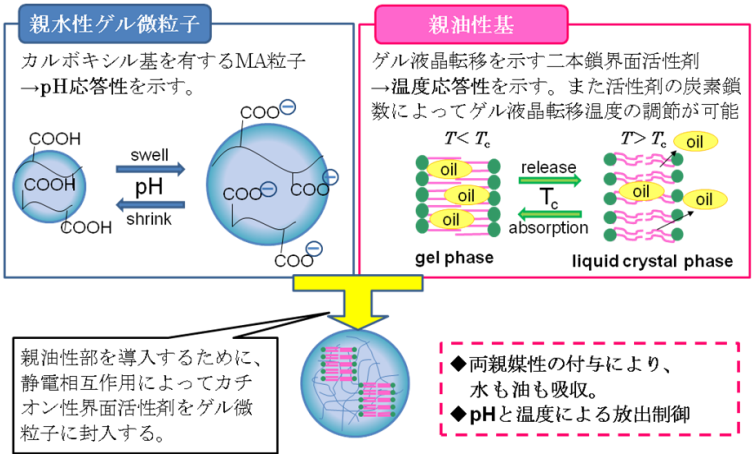
研究目的

本研究では「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」において「環境低負荷型高分子材料の創製」、特に「環境浄化のための新機能性材料の開発」を目的としている。

水質汚染の原因として家庭用および産業用排水に含まれる油・有害物質の河川、湖沼、海などへの流入があげられる。また、地震、水害、事故など突発的事象における油などの流出物の混入は環境に対して大きな負荷を与える。このように汚染された水中から、効率的に油・有害物質を分離回収することは環境保護の点から重要な課題である。従来は、廃油や有害物質などを吸収させる吸油剤として、紙、繊維、不織布、スポンジ、フォームなどの多孔質材料が用いられていた。われわれは、吸油素材として三次元網目構造を有する高分子ゲルに注目した。高分子ゲルは、それ自身と親和性のある物質を取り込んで膨潤する性質をもつ。すなわち、内部に親水性基が存在すると吸水性となり、親油性基では吸油性となる。

本研究では以下に示すようなゲルの機能化により、汚染物質除去用超膨潤粒子の開発を目指して吸水および吸油性を有するゲル粒子の創製を目的としている(Scheme 1)。

(1)ゲルを粒子化することにより、吸収速度の向上と多様な現場での適用を目指す。
(2)内部に親水基と親油基を同時に導入して、水と油類を共に吸収できる両親媒性ゲルを作製する。
(3)物質放出性を付与することにより、吸収物質の回収とリサイクル使用を可能とする。
(4)ゲル粒子に凝集能を付与することによって汚染物質の分離・回収が可能となる。
(5)中空構造化により膨潤性を向上させて、吸収量の増加を目指す。



Scheme 1 Design of gel particles for environmental cleanup.

研究成果概要

平成 23 年度においては、(2)の試みとしてゲル微粒子への電荷を有する親油性部位の導入を試みた。また、(5)の中空ゲル微粒子の創製と得られたゲル微粒子について(3)の内部への物質保持能の向上にも着手した。

昨年度作製したゲル微粒子(MA 粒子)の表層および内部の改質を行った。まず、(1) MA 粒子を NaOH aq.中に浸漬し、AAm のアミド基を加水分解することで、膨潤性の向上を試みた(*h*MA 粒子)。また、脱水縮合剤 4-(4,6-dimethoxy- 1,3,5-triazin-2-yl)- 4-methylmorpholinim chloride(DMT-MM)を用いて、アミド結合により MA 粒子あるいは *h*MA 粒子に taurine を導入した (tau-MA 粒子、tau- *h*MA 粒子)。(2) 親油基の導入として DMT-MM を用いて MA 粒子に 12-aminolauric acid を導入させた。また、dodecyl trimethyl ammonium bromide (DTAB)または dioctadecyl dimethyl ammonium chloride

(DDAC)を種々の MA 粒子に吸収させた。得られた両親媒性 MA 粒子に、水や有機溶媒、人工皮脂を吸収させ、その吸収挙動を光学顕微鏡によって観察を行った。改質前の MA 粒子は有機溶媒中で収縮しているのに対し、疎水場の形成が確認された両親媒性ゲル微粒子では、親油基の導入により水と有機溶媒の両方において膨潤状態を示した。このことから、両親媒性の発現は疎水場形成に関係があることがわかった。さらに、DDAC を導入した tau- *h*MA 粒子ではゲル液晶相転移がおこり、温度による人工皮脂の吸収放出の制御が可能となった。また、親油基の導入によって、ゲル粒子の pH 応答性に変化が見られた。これは、親油基同士の疎水性相互作用に起因する特性であると考えられる。

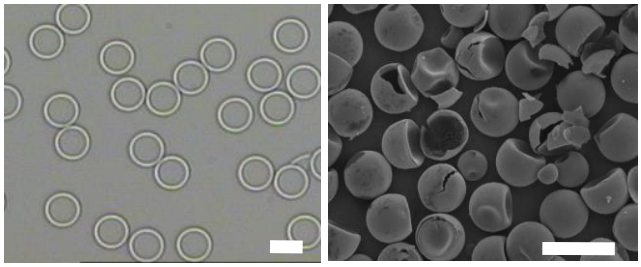


Fig.1 Optical microscopic(left) and scanning electron microscopic (right) images of hollow particles. (scale bar: 10 μm)

次にモノマーとして活性エステル基を有する *p*-nitrophenyl acrylate (NPA)を用いて、methacrylic acid (MAc)と *N,N'*-methylenebisacrylamide (MBAAm)とともにエタノール溶液として重合を行った。この際、NPA と MBAAm の重合成分が沈澱して核となり、そこを拠点として３元系重合が進んでミクロンオーダーの微粒子が生成した(MN 粒子)。通常の重合においては重合開始数分後に核が析出して系内の白濁化が進み、中実の微粒子が得られる。ここで重合条件を変化させてゲル微粒子の中空化を試みたところ、重合時の窒素流量を低下させることで、中空の微粒子が生成することを見出した(Fig.1)。系内の白濁化には３時間以上を要し、残存した酸素のラジカルトラップ作用により核の析出が遅れたことが中空化を導いたと考えている。中空粒子と中実粒子それぞれについて、モノマーの転化率の経時変化を調べた結果、両者とも MBAAm の重合速度が最も早く、核の主成分となることがわかった。一方、MAc の重合速度が大きく異なり、中実粒子では重合初期に MAc がポリマーに取り込まれて分散安定性が付与されるが、中空粒子では MAc が徐々に重合していった。そのため、中空化する微粒子では初期に分散安定性が低く微粒子の合一化が起こりやすいと考えられる。結果として、粒径が大きく架橋密度の低い粒子となり、溶媒を取り込みやすく膨潤するようになったと考えられる。最終的に、微粒子の内部に溶媒が入り込んで中空構造化が促進されたものと考えている。

得られた中空粒子の pH 応答性について検討した結果、中実粒子よりも膨潤度が大きく、また収縮する際により低い pH 領域で体積変化が起こることがわかった。中空粒子への物質の封入は、封入物質のサイズと電荷により、変化することがわかった。また封入物質の電荷により封入の場を粒子内部の空隙部分と膜部分にわけることができた。これは、中空構造に特有な性質であると言える。

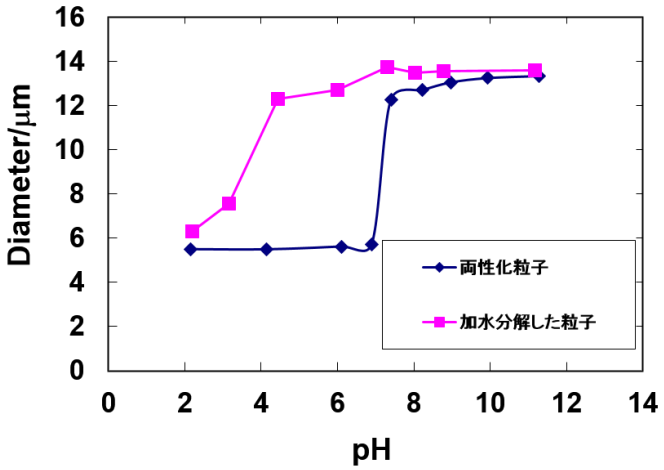


Fig.2 pH-dependent change in the diameter of hollow and solid particles.

次に、ゲル微粒子の物質保持能を向上する目的で、表層をポリマー鎖で被覆することを試みた。被覆には交互吸着法（Layer-by-Layer, LbL）を採用した。この方法は、電荷を有する基材にカチオン性またはアニオン性のポリマーを交互に吸着させ、薄膜形成および表面処理加工を行う技術である。この方法は操作の簡便さに加え、基材を選ばずに様々なポリマーを用いて膜厚のコントロールが

可能であるといった利点を有している。ここではカチオン性ポリマーとして poly(allylamine)hydrochloride(PAH)と poly(diallyldimethyl)ammonium chloride (PDDA)、アニオン性ポリマーとして poly(sodium-*p*-styrenesulfonate) (PSS)を用いた。LbL 法では、ポリマーの吸着過程において、電荷の中和だけでなく過剰吸着と電荷の再飽和による電荷の反転が起こる。このためポリマーを吸着させる毎に表面電荷の反転が生じ、次の吸着場となって積層が進行する。本研究においても粒子は吸着したポリマー由来の電荷を示し、カチオン性の PAH を吸着すると電位はプラスとなり、アニオン性の PSS を吸着させるとマイナスとなった(Fig.3)。反応性を有するゲル微粒子である MN 粒子に PAH を吸着させた場合には、微粒子の活性エステル(nitrophenyl)基と PAH のアミノ基の反応により化学吸着が起こり、強固なポリマー層を形成することができた。一方、静電相互作用を介した物理吸着によってもポリマーの導入も可能であり、微粒子の膨潤・収縮挙動に伴ってポリマー層を脱着させることも可能であった。

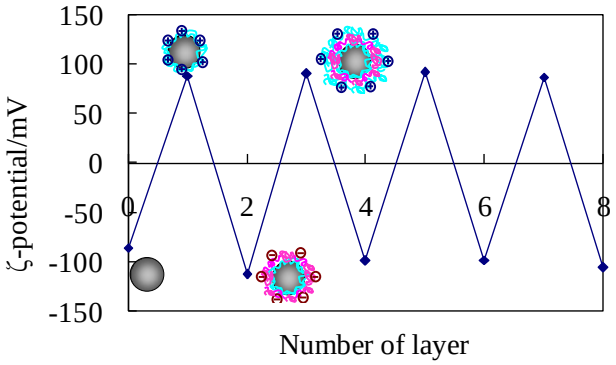


Fig.3 ζ-potentials of polymer-coated gel particles and complexes at each repetitive deposition of PAH and PSS.

次に、ゲルの膨潤収縮状態とポリマーの吸着形態を変化させることによって、様々なポリマー被覆ゲル微粒子を作製した。例えば、加水分解したゲル微粒子(*h*MN 粒子)に対して高 pH 条件で PDDA を吸着させたところ、PDDA は微粒子内部に吸着することがわかった。収縮した PDDA が膨潤状態の *h*MN 粒子の網目を通過し、粒子内部に浸透したものと考えられる。結果として得られたゲル微粒子(*h*MN-PDDA 粒子)はもとの *h*MN 粒子とは異なる膨潤収縮性を示すようになった。このようにポリマー鎖の吸着により、ゲル微粒子の膨潤収縮性などの特性を制御でき、物質透過性など様々な機能の調節につながるものと考えている。

研究発表、特許など

原著論文

1. Fukui, Y., Nakada, S., Fujimoto, K., “Preparation of nanometre-sized spiral calcium carbonate via controlled mineralization using gel particle as a template”, *RSC Advances*, **4**, 6027-6030 (2014).
2. Watanabe, H., Nishimura, M., Fukui, Y., Fujimoto, K., "Development of a particle nano-imprinting technique by core-shell particles", *Langmuir*, **30**, 1630-1635 (2014).

著書・総説

1. 藤本啓二, 福井有香, “微粒子材料とバイオ・化粧品素材との接点”, *日本接着学会誌*, **33**, 37-41.

国内学会発表

1. 樺山成実, 福井有香, 藤本啓二, “有機無機複合化による DNA ナノ粒子の創製と機能化”, 第 42 回医用高分子シンポジウム, 2013 年 7 月（東京）
2. 横手辰郎, 福井有香, 藤本啓二, “組織マテリアル工学に基づく細胞の素材化と表面機能化技術の開発”, 第 42 回医用高分子シンポジウム, 2013 年 7 月（東京）
3. 阿久津裕哉, 福井有香, 藤本啓二, “コアシェル型ナノ粒子の気液界面での組織化によるコロイド

スポンジの構築”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）

4. 尾崎ゆりか, 福井有香, 藤本啓二, “微粒子アトリアクターを用いたナノファイバーネットワーク構造体の創製と機能化” , 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
5. 亀山周平, 福井有香, 藤本啓二, “リポナノカプセルの組織化によるバイオ基材の構築および細胞足場材料への応用”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
6. 紙本恵吏, 福井有香, 藤本啓二, “細胞表層におけるアルブミン-キトサン複合体からなるプラットフォームの構築”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
7. 小山皓大, 福井有香, 藤本啓二, “ミニエマルションを用いた多糖ナノ粒子の One-pot 創製”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
8. 斉藤岳志, 福井有香, 藤本啓二, “環境により界面活性能が変化するカメレオン粒子の作製と組織化による構造体の形成”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
9. 酒井大樹, 福井有香, 藤本啓二, “グラフト化タンパク質を用いたナノオブジェクトの構築”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
10. 平川摩弥, 福井有香, 藤本啓二, “光反応性ポリペプチドを用いたリポナノカプセルの創製とカプセルウォールの改質”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
11. 藤野香, 福井有香, 藤本啓二, “ミニエマルション重合による金複合化ポリマーナノ粒子の創製”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
12. 武藤茜, 福井有香, 藤本啓二, “中空ゲル微粒子の膨潤収縮による物質の封入と機能発現の試み”, 第 61 回高分子討論会, 2013 年 9 月（金沢）
13. 樺山成実, 福井有香, 藤本啓二, “有機無機複合化による DNA ナノ粒子の創製と機能化”, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月（東京）
14. 亀山周平, 福井有香, 藤本啓二, “リポナノカプセルの組織化による細胞足場材料の創製”, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月（東京）
15. 酒井大樹, 福井有香, 藤本啓二, “ポリマーグラフト化によるタンパク質ナノ構造体の構築”, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月（東京）
16. 横手辰郎, 福井有香, 藤本啓二, “粒子膜基板を用いた細胞組織体の形状制御”, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月（東京）
17. 藤本啓二, “微粒子材料とバイオ・化粧品素材との接点”, 日本接着学会, 微粒子設計セミナー, 2014 年 2 月（東京）

遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した

常磁性液晶の設計

吉岡　直樹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

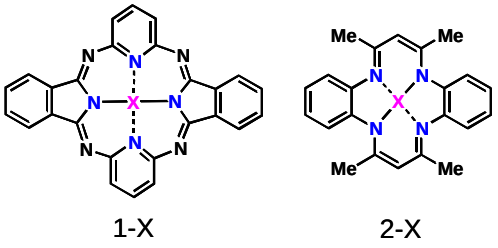
研究目的

本研究の目的は、オキソバナジウム（IV）、ニトリドクロム（V）など非磁性元素と多重結合した遷移金属錯体を自己集積させることにより、アキシアル配位を介して強磁性ナノワイヤーを構築し、磁性液晶など新しい機能性材料を環境負荷の低い方法で設計することにある。この自己集積挙動は、オキソ酸素またはニトリド窒素原子が他分子にアキシアル配位することにより進行し、同時に錯体分子間で不対電子のスピンの向きが強磁性的に整列するため分子磁性研究の立場からも興味深い。具体的には、配位子の化学構造が異なる一連の金属錯体を合成し、自己集積に適した配位子の設計指針を確立し、常磁性液晶としての機能物性を評価する。平成 24 年度は、四座 Schiff 塩基を配位子とする一連のニトリドクロム錯体を対象として構造－磁性相関を明らかにできたが、高温域ではアキシアル位の窒素原子の脱離が確認され、中間相が出現する温度域の低下させる必要性が生じた。本年度は、温和な条件下における錯体合成法を確立し自己集積に適したポルフィリノイドや大環状共役アミン構造を有する配位子の探索を行うとともに、鎖長の異なるアルコキシ基を導入した Schiff 塩基錯体を合成し、中間相の有無を分子間の磁気的相互作用と関連づけて議論した。

研究成果概要

1. 自己集積に適した配位子構造の探索

オキソバナジウム（IV）、ニトリドクロム（V）を含む金属錯体のうち、エカトリアル方向から N2O2 型の配位原子が接近し非平面構造を有する誘導体においてのみ、自己集積挙動が観測されている。酸素に比べ電気陰性度が小さい N 原子を増やすことで、配位子と中心金属イオン間の結合性を変化させることができる。非平面構造を有する 1-H_2 および 2-H_2 を配位子とする錯体の合成研究を行った（Scheme 1）。



Scheme 1

1-VO では、スピン整列を伴った自己集積挙動が観測されたが、2-VO は、単核構造をとり配位結合による自己集積は見られなかった。オキソバナジウム（IV）を含む金属錯体は、対応する塩化物、硫酸塩を用いて従来法で合成可能であるが、ニトリドクロム（V）では対応する塩類はなく多段反応が必要であり、さらに過酷な反応条件となるため配位子の選択に制約があった。本研究では、窒素原子移動反応がポルフィリノイドや大環状共役アミン構造を有する剛直な錯体の合成に有用であることを見出した。2-CrN については、単結晶構造解析に成功した（図 1）。2-CrN は、エカ

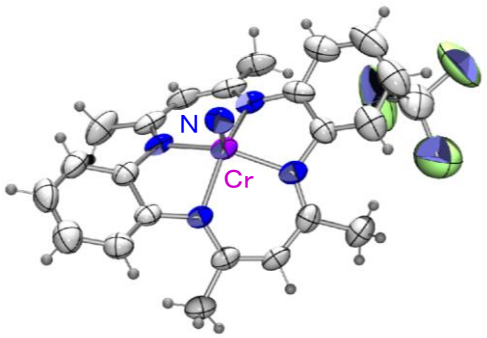


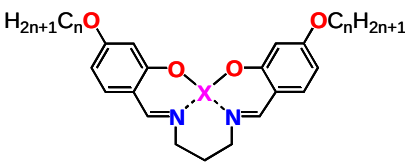
図 1　2-CrN·$CHCl_3$のORTEP図（楕円は50%の存在確率を示す）。

トリアル面が大きく歪んでおり、自己集積に適した配位構造を有することが確認されたが、アキシアル窒素は、他分子に配位せず単核構造であることが確認された。

2. アルコキシ鎖を導入した Schiff 塩基錯体の性質

四座 Schiff 塩基配位子にアルコキシ鎖を導入した錯体 3_n-X(Scheme 2)を合成し、磁気特性、熱的性質に及ぼす影響を検討した。モル磁化率χ_m の温度依存性は、Curie-Weiss 則に従った。Weiss 温度θは 3_4-CrN 以外で正値となり、分子間に強磁性的な相互作用が示唆された。また、温度低下に伴い χ_mT 値が単調に増大したため、一次元強磁性鎖モデルで解析し磁気的相互作用の強さ J/k_B 値を見積もった(Table1)。一方、3_4-CrN ではθ が負値となり、温度低下に伴いχ_mT 値が減少し、分子間に反強磁性的な相互作用がはたらいている(図 2)。

DTA 測定よりこれら錯体の熱的性質を検討した。長鎖のアルコキシ基を導入した 3_n-VO と 3_n-CrN では、250 ℃以下での温度域にアルコキシ基を有さない対応する錯体には、観測されない吸熱ピークが観測され、中間相の存在が示唆された。さらに、ニトリドクロム(V)錯体では、187～200℃付近で質量増加を伴った発熱ピークが観測され酸化分解が示唆された。



3_n-X

Scheme 2

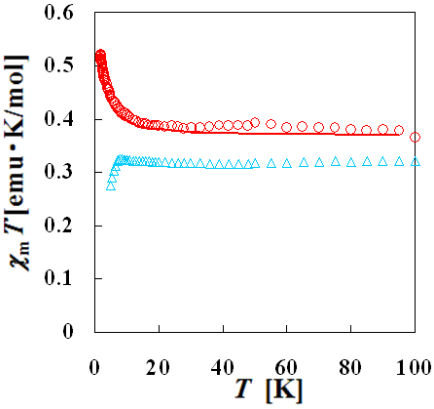


図 2　5000 0e下で測定した**3_{16}-CrN**（○）と**3_4-CrN**（△）のχ_mT-Tプロット。

Table 1 長鎖を導入したSchiff塩基錯体の性質

錯体	相変化[℃]	J/k_B [K]
3_4-VO	結晶 —204→ 等方性液体	6.1
3_8-VO	結晶 —91→ 中間相 —105→ 等方性液体	4.7
3_{16}-VO	結晶 —65→ 中間相 1 —100→ 中間相2 —454→ 等方性液体	4.2
3_4-CrN	結晶 —187→ 分解	-
3_8-CrN	結晶 —148→ 中間相 —192→ 分解	0.42
3_{16}-CrN	結晶 —128→ 中間相 —200→ 分解	0.89

Schiff 塩基配位子のアルコキシ鎖長に対して、VO 錯体と CrN 錯体は異なる挙動を示した。すなわち、VO 錯体では鎖長が増加すると分子間の強磁性的相互作用が減少するのに対し、CrN 錯体では相互作用がわずかに強まった。IR 測定による配位構造の変化に関する知見と総合して、VO 錯体ではアキシアル配位を経由する連鎖構造が維持されているが、CrN 錯体ではアキシアル配位によらず錯体分子が集合化していることが示された。

今後、鎖長が物性に及ぼす影響を明らかにし、磁性液晶としての評価を展開する予定である。

研究発表、特許など

原著論文

1. C. Maeda, M. Masuda and N. Yoshioka, “Effective pi-Extension of Carbazole-Based Thiaporphyrins by Peripheral Phenylethynyl Substituents”, *Organic Letters*, **15**, 3566-3569 (2013).
2. C. Maeda, M. Masuda and N Yoshioka, “Synthesis of carbazole-based hetero-core-modified porphyrins”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **12** (2014), in press (DOI:10.1039/C3OB42564A).

国際学会発表

1. R. Suzuki, T. Watanabe, R. Tada, C. Maeda, Y. Miura, N. Yoshioka “Synthesis and Magnetic Properties of Spiro-Fused Biradicals with Si and Ge for Central Atom”, 4th European Conference on Molecular Magnetism(ECMM-2013), Karlsruhe/Germany, October 6-10 2013.

国内学会発表

1. 渡邊拓、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、“Si，Ge をスピロ中心とするπ共役ニトロキシバイラジカルの合成と性質”、第 24 回基礎有機化学討論会、東京、2013 年 9 月 5-7 日.
2. 高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、“ベンゾトリアジニルラジカル誘導体の結晶構造と磁気特性”、第 24 回基礎有機化学討論会、東京、2013 年 9 月 5-7 日.
3. 石井智章、島次拓郎、大島愛加、三浦洋平、吉岡直樹、“ニトロニルニトロキシドラジカルを導入したジアセチレン誘導体の結晶構造と磁気的性質”、第 24 回基礎有機化学討論会、東京、2013 年 9 月 5-7 日.
4. 三浦洋平、吉岡直樹、“チアジアゾール縮環型ベンゾトリアジニルラジカルの結晶構造と物性”、第 22 回有機結晶シンポジウム、札幌、2013 年 10 月 31 日-11 月 1 日.
5. 高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、“有機金属反応を用いたベンゾトリアジニルラジカルの化学修飾と物性評価”、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27-30 日.
6. 島次拓郎、三浦洋平、吉岡直樹、“フェルダジルラジカルを含むジアセチレン誘導体の結晶構造と物性”、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27-30 日.
7. 江村鷹一朗、高崎真理絵、菅原弘匡、前田千尋、三浦洋平、吉岡直樹、“テトラメチル部位を重水素置換したニトロニルニトロキシド誘導体の合成と ESR スペクトル”、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27-30 日.
8. 中込森、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、“クロロサリチリデンアニリン配位子を持つ Cr(V)N 錯体の結晶多形と磁気特性”、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27-30 日.
9. 渡邊拓、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、“ヘテロ原子をスピン中心に有するビスアクリジン型ニトロキシラジカルの合成と分子内スピン整列”、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27-30 日.
10. 根岸勇太、大坪未来、前田千尋、三浦洋平、吉岡直樹、“アンカー構造の異なるポルフィリン誘導体の合成とその光電変換特性”、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3

月 27–30 日.

11. 安達恒貴、渡邊拓、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、“*o*-ナフトキノン構造を持つアクセプター分子の構築と特性評価”、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27–30 日.
12. 多田励起、前田成昭、三浦洋平、吉岡直樹、“カルボキシル基を導入したアクリジン型非局在型ラジカルの自己集積”、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27–30 日.
13. 大島翔太、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、“鈴木-宮浦クロスカップリングを利用した 6-オキソフェルダジルラジカルの化学修飾”、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27–30 日.
14. 前田成昭、多田励起、三浦洋平、吉岡直樹、“アクリジン型配位子を用いた一次元錯体の構築”、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27–30 日.
15. 石井智章、三浦洋平、吉岡直樹、“フェニルウレタン基を配向基として導入したジアセチレンラジカル誘導体の結晶構造と磁気的性質”、 日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27–30 日.

イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術

片山　靖
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

イオン液体は，中性の溶媒分子を一切含まずイオンのみから構成される液体である．イオン液体の物性はイオン液体を構成するカチオンとアニオンの種類に大きく依存するが，適切なカチオンとアニオンを組合わせることで，目的に合ったイオン液体を得ることができることから，イオン液体はさまざまな電気化学デバイスや電気化学プロセスの新たな電解質として期待されている．また，イオン液体は難揮発性・難燃性であり，非プロトン性イオン液体の多くは広い電気化学的電位窓をもつため，リチウム二次電池の電解液への応用が検討されている．一方，イオン液体中ではさまざまなナノ粒子が，その表面を処理したり添加剤を加えることなく，安定に分散するが知られている．この特徴と難揮発性であることを利用して，イオン液体に真空中で金属をスパッタすることによって，イオン液体中に金属ナノ粒子を生成できることが報告されている[1]．金属ナノ粒子は，大きな比表面積を持つためさまざまな化学反応の触媒として広く利用されており，イオン液体中に分散した金属ナノ粒子を用いた触媒反応に関する検討も行われている．

本研究ではイオン液体中において金属イオンを電気化学的に還元することによって，より簡便かつ大量に金属ナノ粒子を製造する技術を開発することを目的としている．また，このようにして製造した金属ナノ粒子を用い，イオン液体中における新たな触媒反応プロセスの実現可能性について検討する．

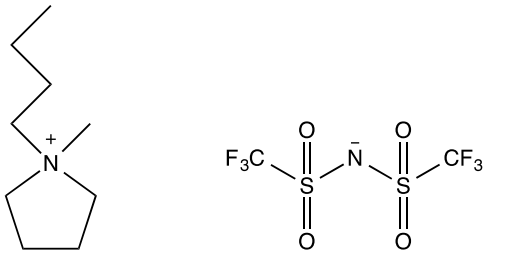


Fig. 1 Structure of 1-butyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide.

研究成果概要

これまでに白金[2]，金[3]，銀[4]などの貴金属を中心に検討を行ってきたが，これらは水溶液系からも析出が可能である．本研究で用いている非プロトン性イオン液体の電位窓は水溶液系に比べて広く，水溶液系では析出が困難な金属の電析が期待できる．そこで本年度は水溶液系からの析出が不可能であることが知られているタンタルおよびニオブについて検討を行った．五臭化タンタル（$TaBr_5$）および五臭化ニオブ（$NbBr_5$）を 1-butyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide (BMPTFSA, Fig. 1) に BMPBr を加えることで，それぞれ$[TaBr_6]^-$および$[NbBr_6]^-$として溶解した．Fig. 2 に，20 mM $[TaBr_6]^-$または$[NbBr_6]^-$を含む BMPTFSA 中における白金電極のサイクリックボルタモグラムを示す．タンタルの場合，–1.0 および–2.2 V 付近に還元電流ピークが観察され，これらはクロロアルミネート系における$[TaCl_6]^-$の電極反応との類似性から[5]，それぞれ Ta(V)から Ta(IV)および Ta(IV)から Ta(III)への還元反応に対応す

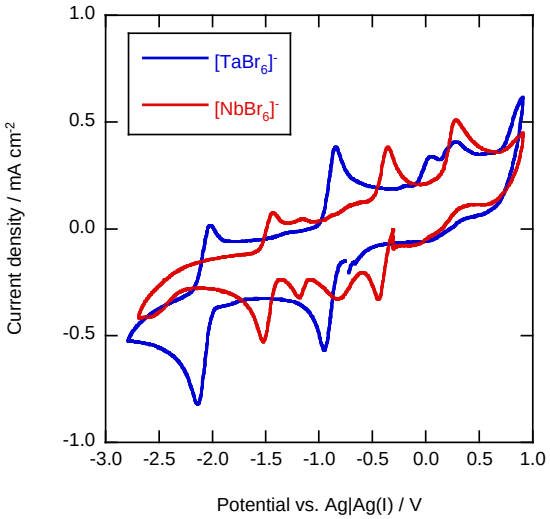


Fig. 2 Cyclic volttamograms of a Pt electrode in BMPTFSA containing 20 mM $[TaBr_6]^-$ or $[NbBr_6]^-$ at room-temperature. Scan rate : 50 mV s^{-1}.

ると考えられる．また，ニオブについても同様に，–0.4 および–1.5 V 付近の還元電流ピークは，それぞれ Ta(V)から Ta(IV)および Ta(IV)から Ta(III)への還元反応に対応すると考えられ，–0.8 および–1.2 V 付近に見られる還元電流ピークは加水分解によって生じたニオブの酸化臭化物イオンの還元に対応すると考えられる[6]．そこで，タンタルの系については–2.4 V，ニオブの系について–2.0 V において，二室型セルを用いて定電位陰極還元を行ったところ，電解後の電解液は黒色不透明となり，電解後の電解液中でのサイクリックボルタモグラムには前述した還元電流ピークは観察されず，Br^-の酸化および Br_3^-の還元に対応する電流ピークが観察された．電解後のイオン液体に透過型電子顕微鏡（TEM）用のグリッドを浸漬し，アセトニトリルで洗浄・乾燥した試料を TEM 観察した結果を Fig. 3 に示す．貴金属の場合と同様に，$[TaBr_6]^-$または$[NbBr_6]^-$をイオン液体中で還元することによって，ナノ粒子が生成することがわかった．しかし，エネルギー分散型 X 線分析によってこれらのナノ粒子が Ta または Nb を含むことは確認されたが，それらが金属であるかどうかについては現時点では不明である．

一方，それぞれのイオン液体中で Cu を基板として同様に定電位陰極還元を行ったところ，基板上に析出物が得られた．析出物の X 線回折パターンには金属の Ta または Nb に対応する回折線は得られなかったが，X 線光電子分光法にて解析したところ，アルゴンエッチング前には Ta または Nb の酸化物，アルゴンエッチング後に金属の Ta または Nb に帰属可能なピークが検出された．これらの結果から，イオン液体中で$[TaBr_6]^-$または$[NbBr_6]^-$を還元することによって，金属の Ta または Nb が生成している可能性が示唆された．アルゴンエッチング前に酸化物が検出されたのは試料を大気曝露したためであると考えられる．五価の$[TaBr_6]^-$または$[NbBr_6]^-$から金属 Ta または Nb が生成する機構については現時点では明らかになっていないが，電気化学的に生成した三価の化学種の不均化反応などによって生成してる可能性が考えれる．

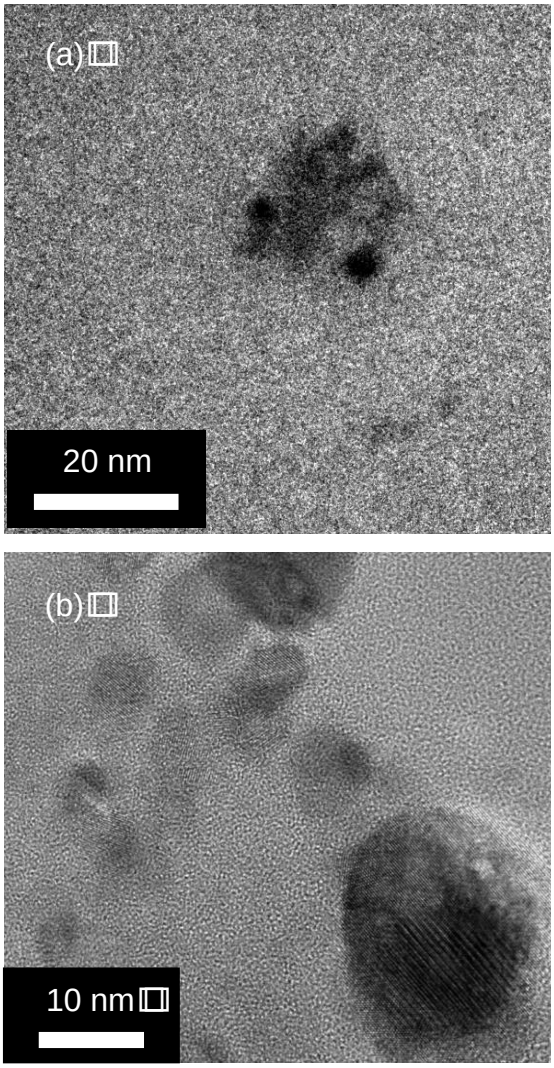


Fig. 3 TEM images of the products obtained by potentiostatic cathodic reduction in BMPTFSA containing (a) $[TaBr_6]^-$ and (b) $[NbBr_6]^-$ at room-temperature.

参考文献

1. T. Suzuki, K. Okazaki, S. Suzuki, T. Shibayama, S. Kuwabata, and T. Torimoto, *Chem. Mater.*, **22**, 5209 (2010).
2. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, and K. Toshima, *J. Electrochem. Soc.*, **160**, D423 (2013).
3. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, and K. Toshima, *J. Electrochem. Soc.*, **161**, D87 (2014).
4. R. Fukui, Y. Katayama, and T. Miura, *J. Electrochem. Soc.*, **158**, D567 (2011).
5. P. A. Barnard and C. L. Hussey, *J. Electrochem. Soc.*, **137**, 913 (1990).
6. I.-W. Sun and C. L. Hussey, *Inorg. Chem.*, **28**, 2731 (1989).

研究発表、特許など

原著論文

1. Y. Katayama, Y. Toshimitsu, and T. Miura, "Electrode Kinetics of Tris(2,2'-bipyridine)ruthenium Complexes in 1-Ethyl-3-methylimidazolium Tetrafluoroborate Ionic Liquid", *J. Electrochem. Soc.*, **160**, H219-H228, (2013).
2. Y. Yamato, Y. Katayama, and T. Miura, "Effects of the Interaction between Ioinc Liquids and Redox Couples on Their Reaction Entropies", *J. Electrochem. Soc.*, **160**, H309-H314, (2013).
3. Y. Katayama, R. Fukui, and T. Miura, "Electrodeposition of Lead from 1-butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Ionic Liquid", *J. Electrochem. Soc.*, **160**, D251-D255, (2013).
4. Y. Katayama, R. Fukui, and T. Miura, "Electrochemical Preparation of Cobalt Nano-particles in an Ionic Liquid", *Electrochemistry*, **81**, 532-534, (2013).
5. N. Serizawa, S. Seki, K. Takei, H. Miyashiro, K. Yoshida, K. Ueno, N. Tachikawa, K. Dokko, Y. Katayama, M. Watanabe, and T. Miura, "EQCM Measurement of Deposition and Dissolution of Lithium in Glyme-Li Salt Molten Complex", *J. Electrochem. Soc.*, 160, A1529-A1533, (2013).
6. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, and K. Toshima, "Electrode Reactions of Platinum Bromide Complexes in an Amide-Type Ionic Liquid", *J. Electrochem. Soc.*, **160**, D423-D427, (2013).
7. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, and K. Toshima, "Electrodeposition of Gold in an Amide-Type Ionic Liquid", *J. Electrochem. Soc.*, **161**, D87-D91, (2014).

国際学会発表

1. N. Serizawa, S. Seki, K. Takei, H. Miyashiro, Y. Katayama, M. Watanabe, and T. Miura, "Electrochemical Quartz Crystal Microbalance Measurements of Lithium-Aluminum alloy in a Glyme-Lithium Salt Molten Complex", 224th ECS Meeting (San Francisco, U.S.A), Oct. 27 - Nov. 1, (2013).

国内学会発表

1. 幡野琢也，片山　靖，美浦　隆，アミド系イオン液体中における臭化タンタルおよびニオブの電気化学的挙動，2013 年電気化学秋季大会（東京），9 月 27-28 日，(2013).
2. 中川嵩士，片山　靖，美浦　隆，リチウムイオンを含むアミド系イオン液体中における酸素還元反応，第 54 回電池討論会（大阪），10 月 7-9 日，(2013).
3. 関　志朗，芹澤信幸，竹井勝仁，都築誠二，梅林泰宏，片山　靖，美浦　隆，獨古　薫，渡邉正義，溶媒和イオン液体を用いた界面劣化抑制効果，第 54 回電池討論会（大阪），10 月 7-9 日，(2013).
4. 芹澤信幸，関　志朗，竹井勝仁，宮代　一，片山　靖，渡邉正義，美浦　隆，溶媒和イオン液体中での Li-Al 合金化反応過程の EQCM 測定，第 54 回電池討論会（大阪），10 月 7-9 日，(2013).
5. 高松克一，片山　靖，美浦　隆，アミド系イオン液体中における Zn(II)/Zn の電極反応，第 45 回溶融塩化学討論会（神奈川），11 月 20-21 日，(2013).
6. 田口拓豊，片山　靖，美浦　隆，アミド系イオン液体中における硫化カドミウム電極の光電気化学的挙動，第 45 回溶融塩化学討論会（神奈川），11 月 20-21 日，(2013).
7. 金刺晃史，片山　靖，美浦　隆，アミド系イオン液体中における電気化学的ニッケルナノ粒子の生成に対する印加電位の影響，第 4 回イオン液体討論会（神奈川），11 月 20-21 日，(2013).
8. 吉原まみ，片山　靖，美浦　隆，アミド系イオン液体中におけるトリス(1,10-フェナントロリン)鉄錯体の電極反応，第 4 回イオン液体討論会（神奈川），11 月 20-21 日，(2013).

その他のメディアへの掲載

1. 「アカデミアシリーズ：第 32 回 燃料電池やめっきへの応用が期待されるイオン液体中の金属電析」, 鍍金の世界, 47, 60-65, (2014).

環境負荷を低減する分離デバイスの構築

金澤　秀子
（慶應義塾大学・薬学研究科）

研究目的

本研究では,「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー」プロジェクトのために,環境負荷を低減する分離デバイスの構築を目的として，poly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAAm)を基盤とする刺激応答性の高分子を開発し,固体表面にナノサイズに修飾することにより外部環境に応答し性質を変化させることが可能な機能性ナノ界面を構築し，分離デバイスへの応用について検討する．外部刺激により試料とナノ界面との相互作用を変化させ，有機溶媒を用いずに分離選択性を制御するグリーンナノテクノロジーを利用した分離システムを構築する．

研究成果概要

初年度における本研究において，分離デバイス表面への高分子の固定方法について，末端官能基の利用，表面ゲル層の構築ならびにコーティングによる方法を検討し,さらに反射干渉分光法（RIfS： Reflectmetric Interference Spectroscopy）による分子間相互作用解析装置により，ナノ界面における高分子鎖の厚さと温度応答性との関係を評価した．これらの結果に基づき，本年度は，ゲル修飾法を用いてシリカゲルビーズ(粒径: 40-63μm，細孔径:90Å）表面に PNIPAAm 層および PNIPAAm 鎖中に疎水性物質である butyl methacrylate（BMA)及びカチオン性の *N,N*-dimethylaminopropyl acrylamide (DMAPAAm) を導入した高分子層を持つシリカゲルビーズ担体を作製した．温度変化によって高分子の凝集力が変化するため，荷電性物質を高分子鎖中に導入することにより解離度を変化させることが可能である. このことから高分子修飾担体表面の荷電制御を温度変化によって行うことができる(Fig.1)．分離担体流出を防ぐため上

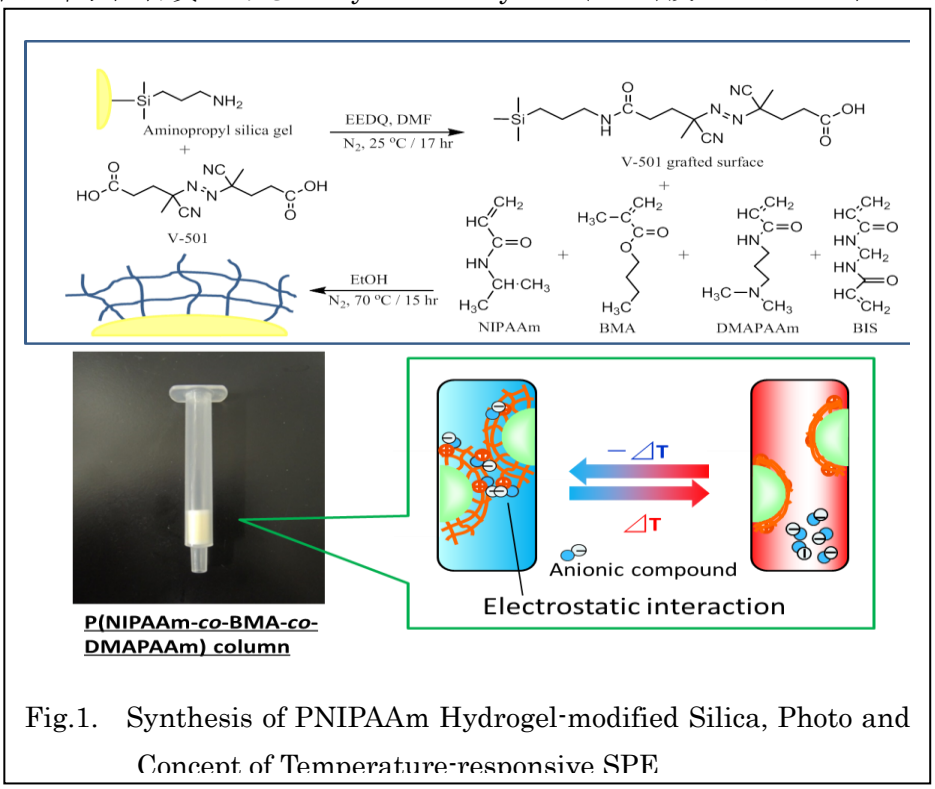


Fig.1.　Synthesis of PNIPAAm Hydrogel-modified Silica, Photo and Concept of Temperature-responsive SPE

下にフリットをつけた Polypropylene 製カラムに充填した． モデル化合物として Lysozyme，ヒト血清アルブミン(HSA), Adenosine nucleotides (ATP, ADP, AMP) を用いて，作製した固相抽出カラムの保持特性を評価した． カラムをコンディショニングし，カラムに試料を負荷した後，カラムの温度を変化させ溶出を行った． 各フラクション(1mL ずつ)に分画した後，回収率を求め，溶出挙動の比較・検討を行った．

[1] Lysozyme　PNIPAAm に BMA を導入したカラムで分析を行ったところ，カラムの温度が高いときの方が低いときより Lysozyme の保持が大きかった． また，疎水性物質の導入量を増加していくと Lysozyme の吸着量が増加していくことが明らかになった． この結果から，Lysozyme は疎水性の違いによって溶出挙動を制御できることが示唆された．Lysozyme は細菌の細胞壁の多糖類を加水分解する酵素である．そこで細菌の *Micrococcus lysodeikticus* を用いて精製前後における Lysozyme 活性を測定した．その結果 Lysozyme の酵素活性はカラムによる精製後でも維持されていることが確認されたことから，作製した固相抽出カラムはタンパクの精製に有用であることが示唆された．

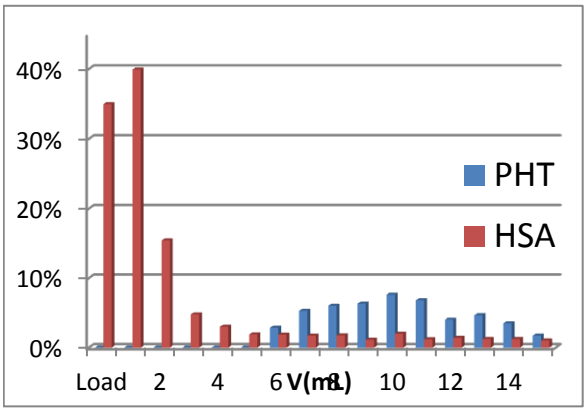


Fig.2　Elution profile of HSA and Phenytoin on P(NIPAAm-co-BMA4.5%)-modified column

[2] HSA　PNIPAAm に BMA を導入したカラムでは，HSA は保持されずに低分子薬物との分離が可能であった（Fig. 2). PNIPAAm に DMAPAAm を導入したカラムで分析を行ったところ，温度を高くすると HSA は保持された．保持された HSA は，生理食塩水を流すと溶出させ回収することが可能であった（Fig.3）．同様の条件で，クロラミン T 法を用いて HSA を ^{125}I 標識し，HSA の回収率を求めたところ 80%以上の高い回収率が得られた．

[3] Nucleotides　PNIPAAm に DMAPAAm を導入したカラムで分析を行ったところ，AMP, ADP, ATP いずれも，カラムの温度が高いときの方が低いときよりも保持が長くなることが確認された．また，溶離液のイオン強度を変えることによっても溶出挙動を制御できた．この結果により，カチオン性基を導入したカラムでは温度だけでなく，イオン強度によっても溶出を制御できることが示唆された．

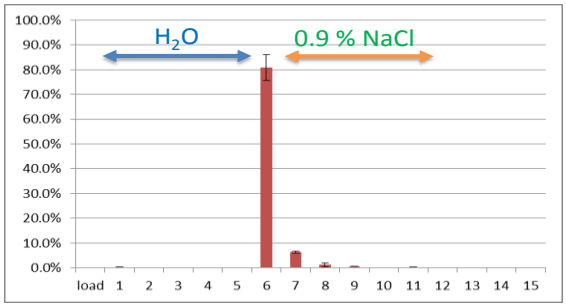


Fig.3　Elution profile of a HSA on P(NIPAAm-co-BMA-co-DMAEMA) column

以上，本年度は，PNIPAAm に疎水性物質及び荷電性物質を共重合した機能性高分子を合成し，温度により疎水性相互作用と静電的相互作用を制御可能な分離担体を構築した。新規分離システムを利用したタンパク質の生理活性評価と分離について検討した結果，温度変化による充填剤表面の親水/疎水及び荷電/非荷電変化を利用することによって，従来の固相抽出法とは異なる温和な条件でタンパクなどの生体高分子を精製可能であることが示唆された． 今後は,シグナル伝達物質であるリン酸化ペプチドや，バイオマーカーの一つとして注目されている ncRNA などといった生体高分子の精製に応用する予定である．

研究発表，特許など研究発表，特許など

原著論文

1. Kenichi Nagase, Mike Geven, Saori Kimura, Jun Kobayashi, Akihiko Kikuchi, Yoshikatsu Akiyama, Dirk W. Grijpma, Hideko Kanazawa, and Teruo Okano. Thermoresponsive Copolymer Brushes Possessing Quaternary Amine Groups for Strong Anion-Exchange Chromatographic Matrices. *Biomacromolecules, in press*. (2014).
2. Takahiro Fujimoto, Yusuke Imai, Kazuyoku Tei, Tomoo Fujioka, Shinobu Ito, Hideko Kanazawa, and Shigeru Yamaguchi. High temperature heat source generation with quasi-continuous wave semiconductor lasers at low power levels of 6W for medical use. *Journal of Biomedical Optics, in press*. (2014).
3. Eri Ayano and Hideko Kanazawa. Temperature-responsive smart packing materials utilizing multi-functional polymers. *Analytical Sciences*, 30, 167-173 (2014).
4. Kenichi Nagase, Jun Kobayashi, Akihiko Kikuchi, Yoshikatsu Akiyama, Hideko Kanazawa, and Teruo Okano. Thermally modulated cationic copolymer brush on monolithic silica rods for high-speed separation of acidic biomolecules. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 5(4), 1442-52 (2013).
5. 柄本 佳弘, 石川 謙, 伊藤 一, 平出 園絵, 永田 佳子, 金澤 秀子. 超高速 HPLC を用いる経口糖尿病薬の複数同時迅速分析と配合錠への応用. *BUNSEKI KAGAKU*, 62 (8), 725-730 (2013).
6. 宮野 弘之, 金澤 秀子, 永田 佳子. フォトダイオードアレイ検出器を備えた超高速 LC による降圧配合錠の確認試験. *BUNSEKI KAGAKU*, 62 (8), 743-750 (2013).

国際学会発表

1. Kanazawa H. Temperature-Responsive Chromatography for the Separation of Biomolecules. ASIANALYSIS XII, Fukuoka, Japan. 2013.08.22.-08.24.
2. Kanazawa H, Matsukami Y, Kimura Y, Horiuchi H, Ayano E, Okano T. Characterization of Temperature-Responsive Liposome with Tunable Surface Property. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Hawaii, USA. 2013.07.21.-07.24.
3. Matsuura M, Funatsu T, Maekawa Y, Hiruta Y, Okano T, Kanazawa H. Dual Temperature- and pH-Responsive Fluorescence Molecular Probe for Cellular Imaging utilizing a Functional Polymer. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Hawaii, USA. 2013.07.21.-07.24.
4. Matsukami Y, Ayano E, Suzuki Y, Nojima A, Ishihara T, Kanazawa H, Okano T. Temperature-responsive nanoparticles for temperature-controllable drug release and intracellular uptake. 40th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Hawaii, USA. 2013.07.21.-07.24.
5. Nagata Y, Hoshino Y, Kageyama D, Shigeta M, Kanazawa H. Quantitative Analysis and Determination of Activity of Antioxidants Contained within Supplements Using Ultra-High-speed Liquid Chromatography. ASIANALYSIS XII, Fukuoka, Japan. 2013.08.22.-08.24.
6. Hiruta Y, Matsuura M, Funatsu T, Suzuki Y, Maekawa Y, Okano T, Kanazawa H. Temperature-Dependent Cellular Uptake of Thermo-Responsive Fluorescence Polymer Probe. ASIANALYSIS XII, Fukuoka, Japan. 2013.08.22.-08.24.
7. Hiruta Y, Sakata K, Okubo K, Yamamoto C, Okano T, Kanazawa H. Novel Solid-Phase Extraction Cartridge Utilizing Temperature-Responsive Polymer Modified Stationary Phase. 40th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Tasmania, Australia. 2013.11.18.-11.21.
8. Sakata K, Hiruta Y, Matsuura M, Ayano E, Kanazawa H, Okano T. Temperature-Responsive

Chromatography Utilizing Functional Polymer Introduced Aromatic Amino Acid Derivative. 40th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Tasmania, Australia. 2013.11.18.-11.21.

9. Ishikawa K, Emoto Y, Nagata Y, Kanazawa H. Simultaneous Analysis of Oral Antidiabetic Drug by Ultra-High-Speed HPLC and LC/MS/MS. 40th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Tasmania, Australia. 2013.11.18.-11.21.

国内学会発表

1. 金澤秀子, 山本忠平, 坂田和貴, 永田佳子, 岡野光夫. 機能性高分子修飾表面の解析と固相抽出カラムへの応用. 第 73 回分析化学討論会, 函館, 2013.05.18.-05.19.
2. 坂田和貴, 松浦みなみ, 綾野絵理, 金澤秀子, 岡野光夫. アミノ酸誘導体導入ポリマーを利用した温度応答性クロマトグラフィーシステムの開発. 第 20 回クロマトグラフィーシンポジウム, 神戸, 2013.06.05.-06.07.
3. 大久保廣平, 坂田和貴, 山本忠平, 金澤秀子. 温度応答性高分子修飾充填剤の固相抽出カラムへの応用. 第 20 回クロマトグラフィーシンポジウム, 神戸, 2013.06.05.-06.07.
4. 金澤秀子, 綾野絵理, 堀内秀眞, 岡野光夫. 温度応答性高分子修飾リポソームの表面物性と細胞取り込みへの影響. 第 29 回日本 DDS 学会学術集会, 京都, 2013.07.04.-07.05.
5. 阿南ゆりえ, 星野由依, 永田佳子, 金澤秀子. 超高速 HPLC を用いた降圧剤配合錠成分の溶出および安定性の検討. 第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 東京, 2013.08.02.-08.03.
6. 蛭田勇樹, 松浦みなみ, 前川祐太朗, 鈴木優一, 舟津孝明, 岡野光夫, 金澤秀子. 病態細胞の可視化を目指した温度応答性蛍光ポリマープローブの開発. 日本分析化学会第 62 年会, 大阪, 2013.09.10.-09.12.
7. 鈴木優一, 舟津孝明, 松浦みなみ, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 生体可視化蛍光プローブへの適用を目指した環境応答型高分子の特性評価. 日本分析化学会第 62 年会, 大阪, 2013.09.10.-09.12.
8. 石川 謙, 柄本佳弘, 永田佳子, 金澤秀子. DPP-4 阻害薬を含む経口糖尿病薬の LC/MS による一斉分. 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2013.10.26.
9. 前川祐太朗, 松浦みなみ, 舟津孝明, 鈴木優一, 蛭田勇樹, 金澤秀子. アミノ酸誘導体を用いた細胞膜親和性環境応答性蛍光高分子の開発, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2013.10.26.
10. 鈴木優一, 舟津孝明, 松浦みなみ, 前川祐太朗, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 環境応答型高分子の特性を用いた生体可視化蛍光プローブの設計, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2013.10.26.
11. 舟津孝明, 前川祐太朗, 蛭田勇樹, 金澤秀子. がん細胞イメージングを目指した pH・温度応答性ポリマーの開発, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2013.10.26.
12. 内海光貴, 綾野絵理, 金澤秀子. 岡野光夫, 温度による皮膚透過制御を目指した機能性高分子修飾リポソームの開発, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 東京, 2013.10.26.
13. 坂田和貴, 松浦みなみ, 綾野絵理, 金澤秀子, 岡野光夫. 芳香族アミノ酸誘導体を導入した機能性高分子による温度応答性クロマトグラフィーの開発, 第 24 回クロマトグラフィー科学会議, 東京, 2013.11.11.-11.13.
14. 大久保廣平, 坂田和貴, 山本忠平, 金澤秀子. 荷電基を導入した温度応答性高分子を用いた固相抽出カラムの開発. 第 24 回クロマトグラフィー科学会議, 東京, 2013.11.11.-11.13.
15. 永田佳子, 山田有紗, 金澤秀子. 超高速 LC を用いた医薬品中微量類縁物質の高感度分析. 第 24 回クロマトグラフィー科学会議, 東京, 2013.11.11.-11.13.
16. 坂田和貴, 松浦みなみ, 綾野絵理, 金澤秀子, 岡野光夫. アミノ酸誘導体高分子修飾充填剤を用いた分子認識型温度応答性クロマトグラフィー. 「新アミノ酸分析研究会」第三回学術講演会, 東京, 2013.12.2.

寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出

羽田　紀康
（慶應義塾大学・薬学部）

研究目的

本研究では、様々な寄生虫より見出された糖脂質及び糖タンパク質糖鎖を合成し、それぞれの寄生虫感染患者の血清に対する抗原性を調べることで、合成品の血清診断薬への可能性を模索する。寄生虫感染症の診断に使われている抗原は寄生虫そのものから調整されることが多く、感染拡大の危険のある寄生虫を継代していく必要があり、診断に使用する際にもロット間で総タンパク濃度の調整などが必要である。このことは生物環境に多大な負荷がかかっているといえる。従って、寄生虫の抗原に含まれる糖鎖を化学的に合成し、それらの糖鎖にその寄生虫特異的な抗原性が見出されれば、これら問題点を解消することができると考えられる。

研究成果概要

二年目における本研究においては、ブタ回虫及びエキノコックス由来の糖鎖について合成した。本稿ではブタ回虫由来の糖鎖合成について報告する。

ブタ回虫 *Ascaris suum* より見出されたホスホコリン（PC）含有スフィンゴ糖脂質の還元末端側糖鎖部分について合成を行った。ブタ回虫の感染に起因する幼虫移行症と同様の症状を示す疾患として、イヌ回虫の幼虫移行症も報告されているが、タンパク抗原による血清検査では、両寄生虫感染による鑑別が難しく、臨床上確定診断をする上で課題となっている。福岡大学の廣松らは、ブタ回虫及びイヌ回虫それぞれを感染させたマウスの血清を用いた実験で、タンパク抗原に対しては両者ともヒト同様に IgG 応答が見られるが、ブタ回虫由来の糖脂質を抗原とした場合、ブタ回虫感染マウスの血清は強い IgG 応答を示すのに対し、イヌ回虫感染マウスの血清は全く認識しないことを見出した。この実験結果より、ブタ回虫糖脂質抗原にはブタ回虫特異的な糖鎖構造を持つ糖脂質が存在することが強く示唆され、ブタ回虫由来糖脂質に対する応答の有無により両疾患を鑑別できる可能性を示した。そこで、抗原性を示した糖脂質画分に含まれる糖鎖のうち、強い抗原性を示す最小単位がどの部位に存在するのかを解明するため、ブタ回虫より単離、報告された糖脂質の中から非還元末端の数糖 **A-E**（Fig. 1）に狙いを定め、ビオチンプローブを導入した **A–E** に対応する化合物 **1–5**（Fig. 2）の合成を行った。

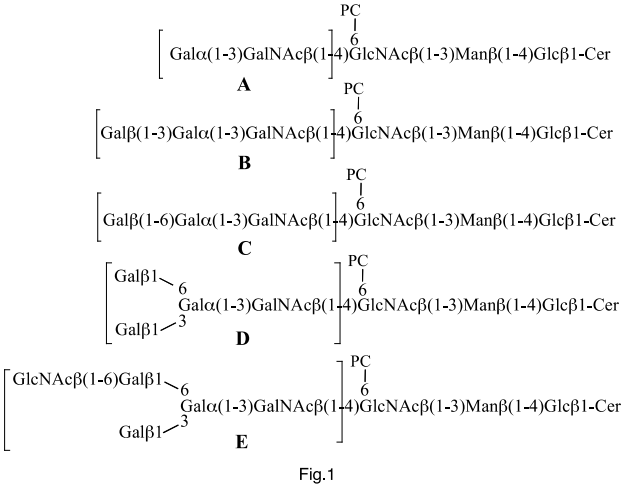
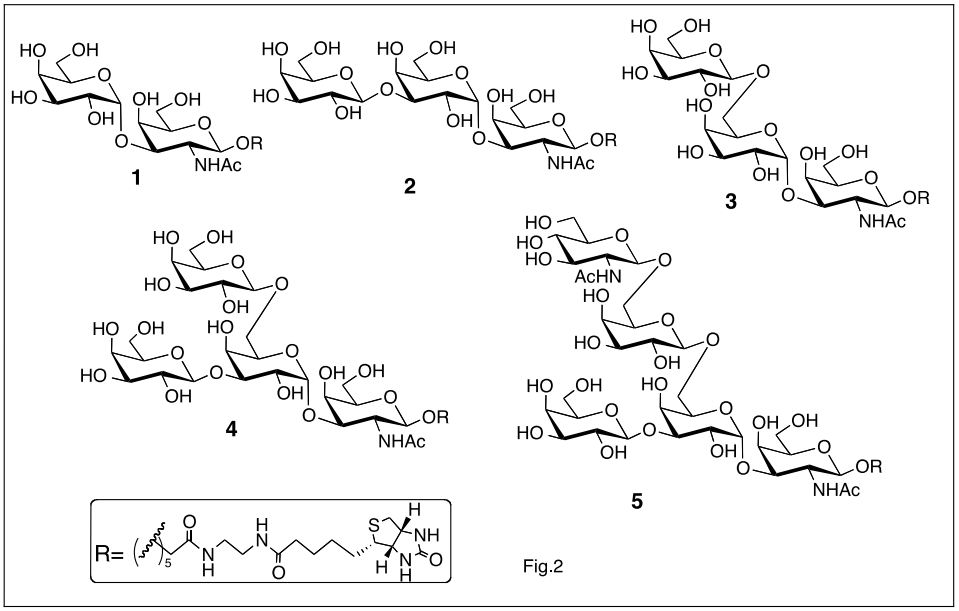


Fig.1



合成に関しては鍵中間化合物として二糖誘導体 **6** を選択して合成計画を立て、Fig.3 で示した流れに従って糖鎖伸張させ、**6–10** を合成した後、脱保護して **1–5** に導いた。ここでは五糖 **5** の合成について報告する。

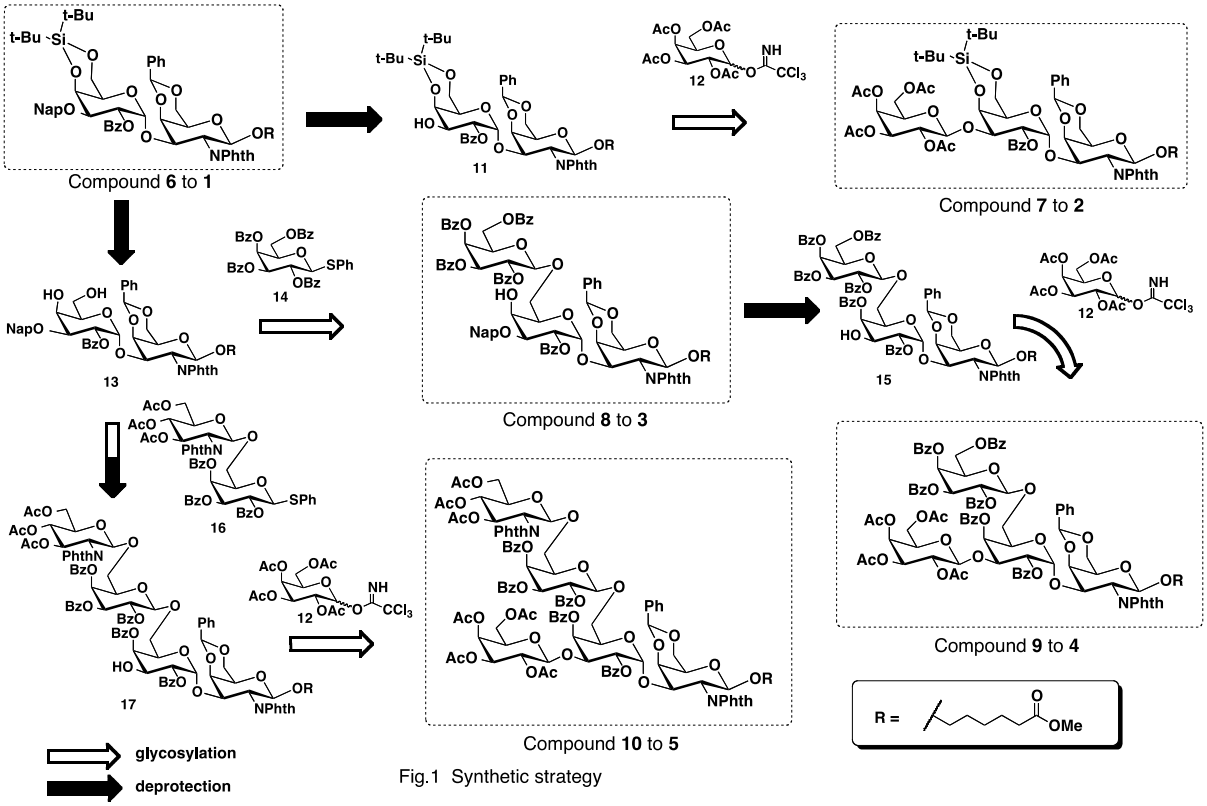
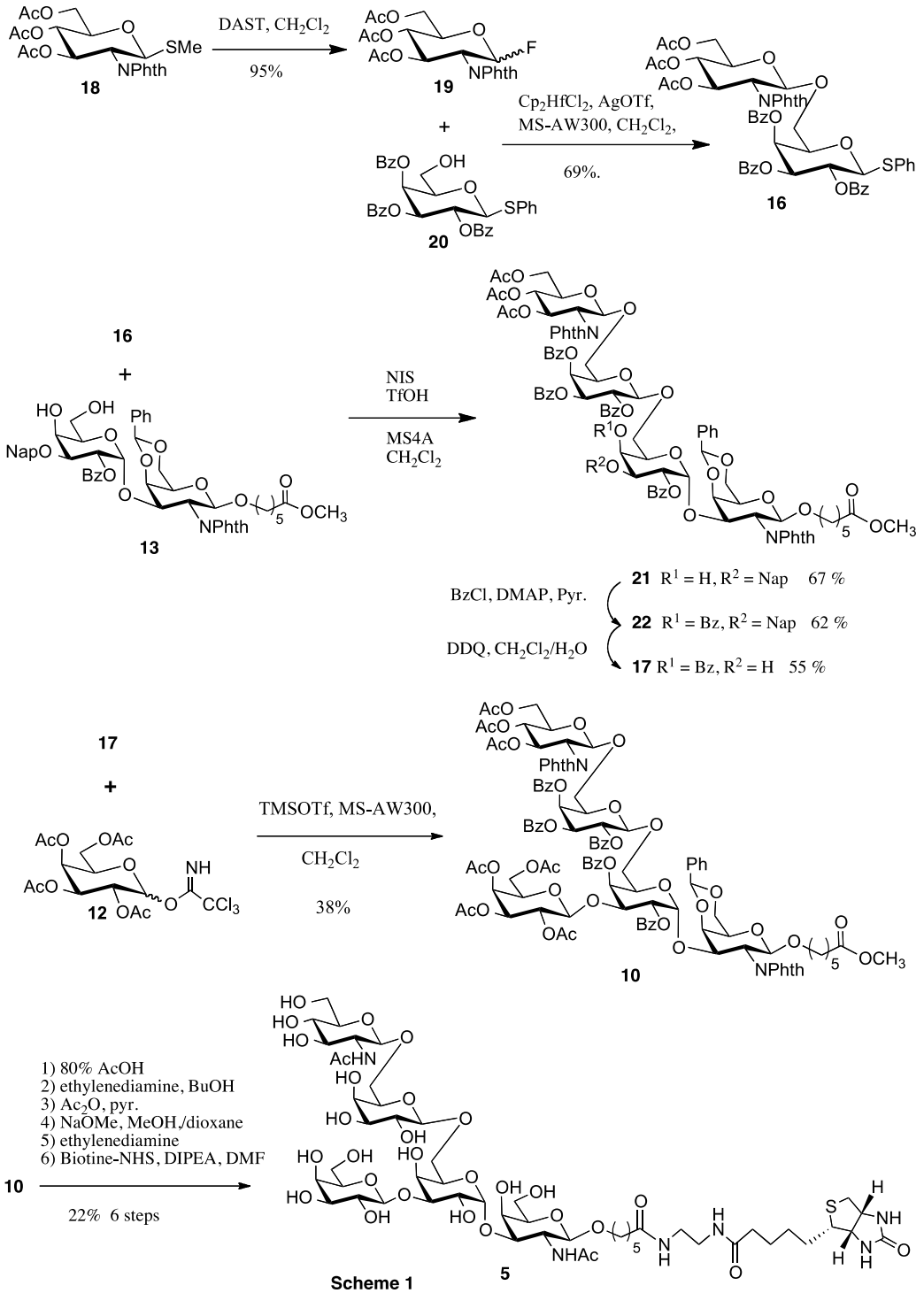


Fig.1 Synthetic strategy

五糖誘導体 **10** の合成は、GlcNAcβ(1→6)Gal 部分を別途に合成して二糖供与体とし、二糖受容体 **13** と縮合させて導く合成経路を計画した。まず、既知の単糖誘導体 **18** を DAST を用いてフッ化糖 **19** に変換し、単糖受容体 **20** と Cp_2HfCl_2, AgOTf を用いて縮合し、69%の収率で二糖体 **16** を得た。**16** は変換することなく二糖供与体として二糖受容体 **13** と TMSOTf を用いて縮合し 67%の収率で四糖体 **21** を得た。本縮合において糖受容体 **13** は 2 カ所のヒドロキシ基があるが、第 1 級ヒドロキシ基と第 2 級ヒドロキシ基の反応性の違いを利用して第 1 級ヒドロキシ基のみに **16** を縮合させた。



Scheme 1

その後、**21** の 4’位遊離ヒドロキシ基をベンゾイル化し、続いて DDQ を用いて Nap 基を脱保護し四糖受容体 **17** とした。化合物 **17** は Gal イミデート体 **12** と TMSOTf 存在下で縮合し五糖誘導体 **10** を合成した。本縮合反応は、収率向上のために種々条件検討したが、四糖受容体の反応性の低さと、イミデート体の反応性の高さのバランスが悪いためか、満足な収率は得られなかった。得られた化合物 **10** はこれまでと同様に、80%酢酸によりベンジリデン基を脱保護し、続いて ethylenediamine により Phth 基及びエステル基の脱保護を行った後、一度精製のためにアセチル化した。続いてナトリウムメトキシドを用いて脱アセチル化をし、最後にビオチンプローブを導入して目的化合物 **5** の合成に成功した。

研究発表、特許など

原著論文

1. N. Hada, A. Miyamura, I. Ohtsuka, F. Kiuchi. Synthetic Studies on Glycosphingolipids from Protostomia Phyla: Synthesis of Glycosphingolipid from the Marine Sponge Spheciospongia vesparia and Its Analogue. *Heteracycles*, **88**, 689-704 (2014).

2. H. Okazaki, K. Hanaya, M. Shoji, N. Hada, T. Sugai. A New Route toward 2-Acetamido-4-*O*-methyl-2-deoxy-D-mannopyranose from a Ferrier Derivative of tri-*O*-Acetyl-D-glucal, Which Contributes to Aldolase-catalyzed Synthesis of Laninamivir (CS-8958). Tetrahedron, 69, 7931-7935 (2013).

国内学会発表

1. 宮村知良，羽田紀康，大塚功，木内文之．海綿 *Spheciospongia vesparia* 由来糖脂質の合成．第 32 回日本糖質学会年会，大阪，要旨集 p154.　2013/8
2. 梅田悠奈，羽田紀康，木内文之，山野公明．無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(54)ブタ回虫 *Ascaris suum* 由来非還元末端側糖鎖の合成(8)．日本薬学会第 134 年会．2014/3
3. 奥村謙，羽田紀康, 木内文之．無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(55)海綿由来の糖脂質．日本薬学会第 134 年会．2014/3
4. 靜間悠，羽田紀康，北村彩夏，木内文之．マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖タンパク質糖鎖の合成研究(4)．日本薬学会第 134 年会．2014/3
5. 増田一樹，羽田紀康，木内文之，山野公明．　エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究(2)．日本薬学会第 134 年会．2014/3
6. 金谷貴行，羽田紀康，渡邊敏子．マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来新規糖脂質の合成研究．日本薬学会第 134 年会．2014/3

第 2 回　慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム
―グリーンイノベーションのための“ものづくり”―

主催：文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
―慶應義塾大学・グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―
共催：慶應義塾大学理工学部
日時：2013 年 12 月 14 日(土)
場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　14 棟 204 号室

13:00 ~ 13:05	**挨拶・趣旨説明** 慶應義塾大学理工学部応用化学科　**藤本 啓二**
座長：藤本 啓二	
13:05 ~ 13:50	**「イオン液体中での金属電析と金属ナノ粒子の生成」** 慶應義塾大学理工学部応用化学科　**片山 靖**
座長：金澤 秀子	
13:50 ~ 14:35	**「ブロック共重合体の精密制御とグリーンイノベーションへの展開」** 上智大学理工学部物質生命理工学科　**竹岡 裕子**
座長：吉岡 直樹	
14:35 ~ 15:20	**「蛋白質超構造体を用いた機能分子・材料の創製」** 中央大学理工学部応用化学科　**小松 晃之**
15:20 ~ 15:30	**休憩**
座長：藤本 啓二	
15:30 ~ 16:15	**「高分子微粒子表面へのグラフト鎖導入による機能創出」** 千葉大学大学院工学研究科共生応用化学専攻　**谷口 竜王**
座長：朝倉 浩一	
16:15 ~ 17:00	**「自動車塗装における CO_2 排出量削減技術の開発について」** 日産自動車株式会社車両生産技術本部　**正道 博士**

第 3 回　慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム

―グリーンイノベーションとライフイノベーションの架け橋―

主催：文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
―慶應義塾大学・グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―
共催：慶應義塾大学理工学部
協賛：日本化学会、有機合成化学協会
日時：2013 年 12 月 21 日(土)
場所：慶應義塾大学日吉キャンパス　第 4 校舎独立館 D205 号室

14:00 ~ 14:05	**挨拶・趣旨説明** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**戸嶋　一敦**

座長：千田 憲孝

14:05 ~ 14:40	**「糖類の位置選択的官能基化：保護基の利用を最小限にする全合成を目指して」** 京都大学化学研究所教授　**川端 猛夫**

座長：山田 徹

14:40 ~ 15:15	**「マイクロフロー合成を基軸とした集積合成法の開発と生体制御分子創製への展開」** 大阪大学大学院理学研究科教授　**深瀬 浩一**

座長：中田 雅也

15:15 ~ 15:50	**「遺伝子発現の化学的制御を目指した機能性分子の創製とその機能性評価」** 東北大学多元物質科学研究所教授　**永次 史**
15:50 ~ 16:05	**コーヒーブレイク**

座長：高尾 賢一

16:05 ~ 16:40	**「キラルブレンステッド酸触媒による不斉合成」** 東北大学大学院理学研究科教授　**寺田 眞浩**

座長：戸嶋 一敦

16:40 ~ 17:15	**「有機電気化学を活用する有用物質の合成」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**西山 繁**

The 9th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium

~ Searching of new paradigms in chemistry and biology for better our future: 2013

October 25 (Fri.)

Allen Hall, Yonsei University

12:00 ~ 13:30	**Lunch**

Science Hall, Yonsei University

14:00 ~ 14:05	**Opening Remarks**

Session 1

Chairman: **Kyu-Sung Jeong**

14:05 ~ 14:25	**Kazunobu Toshima** Keio University **"Chemical Glycosylation with Recognition of Alcohol Chirality and Its Application to Natural Product Synthesis"**
14:25 ~ 14:45	**Chul-Ho Jun** Yonsei University **"Convenient immobilization of Enzyme onto Silica by Chemical Modification Method"**
14:45 ~ 15:05	**Kazuo Umezawa** Aichi Medical University School of Medicine **"Biological Activities of Plant-derived Conophylline in vitro and in vivo"**
15:05 ~ 15:20	**Coffee Break**

Session 2

Chairman: **Shigeru Nishiyama**

15:20 ~ 15:40	**Jinsung Tae** Yonsei University **"Recent Progress on Rhodamine-Amide Based Fluorescent Probes"**
15:40 ~ 16:00	**Takeshi Sugai* and Kazuo Umezawa** *Keio University and Aichi Medical University School of Medicine **"Progress in Chemo-enzymatic Preparation of Both Enantiomers of DHMEQ"**

16:00 ~ 16:20	**Kyu-Sung Jeong** Yonsei University **"Synthetic Chloride Carriers across a Lipid Membrane"**
16:20 ~ 16:35	**Coffee Break**

Session 3

Chairman: **Jinsung Tae**

16:35 ~ 16:55	**Kohei Kawa, Tsuyoshi Saito, and Shigeru Nishiyama** Keio University **"Glycosylation of a Novel Sugar Orthoester under Electrochemical Conditions"**
16:55 ~ 17:15	**Woo-Dong Jang, Hee-Jae Yoon, Ju-Ho Kim** Yonsei University **"Dendritic Photosensitizer Formulations for Combination Cancer Therapy"**
17:15 ~ 17:35	**Shuichi Matsumura** Keio University **"Functionalization of Polysaccharides by Environmentally Benign Processes Forming Water-soluble Green Materials"**
17:30 ~ 17:55	**Moon-Gun Choi** Yonsei University **"Inverse Diels-Alder Reaction of Tetrazineruthenocycles"**
17:55 ~ 18:20	**Open Discussion**

19:00 ~ 21:00	**Banquet**

October 26 (Sat.)

Science Hall, Yonsei University

8:00 ~ 8:45	**Breakfast**

Session 3

Chairman: **Won-Yong Lee**

9:00 ~ 12:00	**Open Discussion** **"Searching of New Paradigms in Chemistry and Biology for Better Our Future: 2013"**
12:00 ~ 12:05	**Closing Remarks**

慶應義塾大学
戦略的研究基盤形成支援事業

グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成

文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
平成26年度 研究成果報告書

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

目次			ページ
序文			2
1	戸嶋 一敦	多糖及び単糖の有効利活用ための環境低負荷型物質変換技術の開発	3
2	中田 雅也	理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発	7
3	千田 憲孝	ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応を利用したステモアミドの全合成	11
4	山田 徹	環境高負荷不活性分子の固定化およびマイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発	15
5	朝倉 浩一	キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発	18
6	高尾 賢一	水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成	22
7	須貝 威	天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓	25
8	藤本 啓二	環境保全のための物質担持・除去用粒子の開発	29
9	吉岡 直樹	遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計	33
10	片山 靖	イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術	37
11	金澤 秀子	環境負荷を低減する分離デバイスの構築	41
12	羽田 紀康	寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出	45
第 4 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム			49
The 10th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium			51

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

三年目の報告書

代表研究者
戸嶋一敦

次世代において、現状の物質生産とその享受による恩恵を維持した持続可能な社会の実現のためには、人と地球環境にやさしい、すなわち、これまで以上に環境低負荷な手法及び工程での物質生産技術の開発と、環境浄化や低エネルギーを指向した新規機能材料の創製を柱とする「グリーンイノベーション」が必要不可欠です。本研究プロジェクトは、物質生産技術開発と機能材料創製におけるグリーンイノベーションを指向し、環境低負荷型の触媒開発、反応開発、プロセス開発及び機能材料創製を統合して行う研究先導拠点を形成することを目的とし、２０１２年度に「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（研究拠点を形成する研究）」として採択されました。

本研究プロジェクトは、物づくりを主体とする化学の分野における、物質生産技術の開発及び新機能物質の創製の２つのテーマから成り、本大学の理工及び薬学系の有機化学を基本に成果をあげてきた研究者による物質生産技術の開発に関するテーマと、高分子化学及び無機・材料化学を基盤とした研究者による新機能物質の創製に関するテーマを融合した、分野横断型の研究体制を組んでいます。

平成２６年度の三年目においては、これまでに続き、これまで各研究者によって行われてきた、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー関連研究として、１．バイオマスの有効活用技術の開発、２．理想的合成反応の開発、３．環境低負荷型高分子材料の創製、４．環境低負荷型無機材料の創製、を推進すると同時に、各研究者間での共同研究が複数実施され、これまで以上に分野横断型の研究体制による新しい研究が活発に展開されました。さらに、第四回公開シンポジウムにおいて、各研究者による、これまで三年間の成果をまとめた中間発表がなされ、お互いの研究の進捗状況を確認すると同時に、今後の新たな可能性について議論しました。さらに、延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウムの継続開催、及び国立清華大学（台湾）との学生を中心としたジョイントシンポジウムを開催し、アジア拠点としての連携をさらに強化しました。これらのことを基に、来年度以降においても、本プロジェクトの研究を通じて、より一層、インパクトの大きい、そして、社会に還元できる研究成果を挙げたいと思います。

平成２７年３月３１日

多糖及び単糖の有効利活用ための環境低負荷型物質変換技術の開発

戸嶋　一敦
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

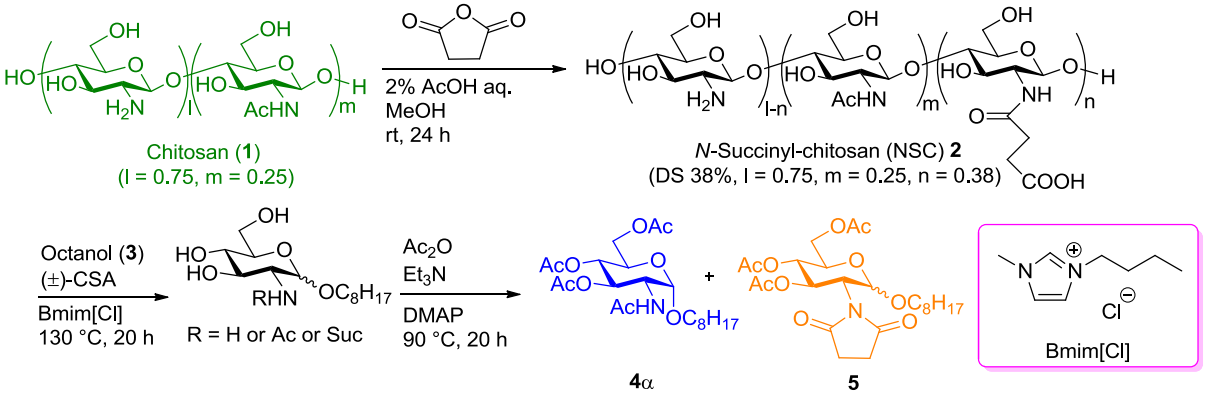
本研究では、「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」を研究の２つの柱とし、糖類（セルロース、キシラン、キチンやキトサン）などのバイオマス資源、及びそれらから調製可能な低分子オリゴ糖（シクロデキストリンなど）や単糖（グルコース、ガラクトースやマンノース）を原料とし、新機能材料や生理活性物質を合成するための新たな環境低負荷型化学合成反応・プロセスを開発する。

今年度においては、1）イオン液体を用いたバイオマス糖質キトサンからの効率的配糖体合成、及び2）トリフェニルホスフィンを新規反応促進剤として用いた効率的ヨードグリコシル化反応の開発を行った。

研究成果概要

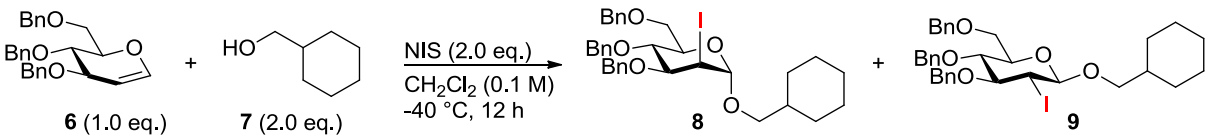
1．イオン液体を用いたバイオマス糖質キトサンからの効率的配糖体合成

エネルギー問題や環境問題が深刻化している現代において、再生産可能なバイオマスを用い、低エネルギーかつ環境低負荷型の物質変換反応により、有用化合物を合成するグリーンケミストリーの実践は極めて重要である。これまでに当研究室では、バイオマス糖質であるキシラン及びセルロースを用いた新規 one-pot グリコシル化反応の開発に成功している。そこで本研究では、地球上に豊富に存在し、かつ非可食性のバイオマス糖質であるキトサン(**1**)を原料として用い、効率的に高機能性配糖体を合成する新手法の開発を行った。まず、グリコシル化反応における溶媒として選択したイオン液体 1-butyl-3- methylimidazolium chloride (Bmim[Cl])に対する **1** の溶解性の向上を指向し、**1** を無水コハク酸によって修飾した *N*-スクシニルキトサン(NSC) **2** を合成後、**2** の Bmim[Cl]に対する溶解性を検討した。その結果、スクシニル化度(DS)が 38%以上の場合、**2** の Bmim[Cl]に対する溶解性が顕著に向上し、100 °C の条件下、**2** が 1 wt%の濃度で溶解することを見出した。次に、糖受容体及び酸触媒として、オクタノール(**3**)及びカンファースルホン酸((±)-CSA)を選択し、**2** と **3** のグリコシル化反応、続くアセチル化反応を検討した。その結果、(±)-CSA を 1.2 当量、オクタノールを 50 当量、反応時間 20 時間、及び反応温度 130 °C の条件下、1 g の **2** (DS 38%)から、対応する配糖体 **4**α、**5**α、及び **5**β が、それぞれ 29.1 mg、26.1 mg、及び 17.0 mg 得られることを見出し、本手法の有用性を明らかにした。



２．トリフェニルホスフィンを新規反応促進剤として用いた効率的ヨードグリコシル化反応の開発

ヨードグリコシル化反応は、糖供与体であるグリカールに対して、NIS および TfOH に代表される活性化剤および添加剤を作用させ、2-ヨードグリコシドを合成する反応である。得られた 2-ヨードグリコシドは、還元条件に付すことにより、2-デオキシ糖へと容易に変換可能であることから、これまで、配糖体天然物を含む様々な 2-デオキシグリコシドの合成に用いられてきた。しかし、本反応を効率よく進行させるためには、触媒量の強酸性試薬の添加が必須であり、酸性条件下において不安定な基質への適用が困難であるといった課題が未だ残されている。そこで本研究では、従来まで用いられてきた強酸性試薬にかわる添加剤の候補として、NIS を求核的に活性化する有機リン化合物に着目し、温和な条件下で反応を促進する新たな添加剤の探索を行った。本反応の検討における、糖供与体、糖受容体、活性化剤および添加剤として、トリ-*O*-ベンジル-D-グルカール (**6**)、シクロヘキシルメタノール (**7**)、NIS、および有機リン化合物 P^nBu_3、PPh_3、$P(OPh)_3$、$P(OMe)_3$ を選択し、CH_2Cl_2 溶媒中、−40 °C にて検討した。その結果、添加剤を用いない場合には、反応時間が 12 時間においても、反応は十分に進行せず、2-ヨード体 **8** および **9** の収率が 45%であったのに対し（entry 1）、触媒量の PPh_3 を用いた場合には、同条件下、反応が速やかに進行し、**8** および **9** の収率が 82%まで顕著に向上することを初めて見出した（entry 2）。さらに本反応条件は、従来用いられてきた NIS/TfOH のような強酸性条件下において不安定な基質に対しても有効であり、本反応が高い基質一般性を有することを明らかにした。



6 (1.0 eq.)　**7** (2.0 eq.)　**8**　**9**

Entry	Additive	Yield of **8**/**9**	Yield of **6**
1	none	45% (**8**/**9** = 48/52)	37%
2	PPh_3 (0.2 eq.)	82% (**8**/**9** = 75/25)	0%

研究発表、特許など

原著論文

1. H. Ikeda, E. Kaneko, S. Okuzawa, D. Takahashi, K. Toshima, Chemical and biological evaluation of unusual sugars, alpha-aculosides, as novel Michael acceptor, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **12**, 8832-8835 (2014).
2. D. Kuwahara, T. Hasumi, H. Kaneko, M. Unno, D. Takahashi, K. Toshima, A solid-phase affinity labeling method for target-selective isolation and modification of proteins, *Chemical Communications*, **50**, 15601-15604 (2014).
3. S. Arafuka, N. Koshiba, D. Takahashi, K. Toshima, Systematic synthesis of sulfated oligofucosides and their effect on breast cancer MCF-7 cells, *Chemical Communications*, **50**, 9831-9834 (2014).
4. R. Iwata, K. Uda, D. Takahashi, K. Toshima, Photo-induced glycosylation using reusable organophotoacids, *Chemical Communications*, **50**, 10695-10698 (2014).
5. A. Hirabayashi, Y. Shindo, K. Oka, D. Takahashi, K. Toshima, Photodegradation of amyloid β and reduction of its cytotoxicity to PC12 cells using porphyrin derivatives, *Chemical Communications*, **50**, 9543-9546 (2014).
6. K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, and Y. Katayama, Electrodeposition of palladium

from palladium(II) acetylacetonate in an amide-type ionic liquid, *Electrochemistry Communications*, **52**, 21-24 (2015).

著書・総説

1. 平林歩、石田康則、高橋大介、戸嶋一敦、アルツハイマー病原因物質アミロイド β を光分解する生体機能光制御分子の創製と応用、*ケミカルバイオロジー*、日本ケミカルバイオロジー学会編、**7**、2-5 (2014).

国際学会発表

1. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Department of Medical and Applied Chemistry, Kaohsiung Medical University, Taiwan, March 10, 2015.
2. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Department of Chemistry, National Tsing Hua University, Taiwan, March 11, 2015.
3. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Genomics Research Center, Academia Sinica, Taiwan, March 12, 2015.
4. K. Toshima, New approaches for synthetic and chemical biological studies of biofunctional molecules: From natural to non-natural products, Department of Chemistry, Tamkang University, Taiwan, March 13, 2015.
5. K. Toshima, Total synthesis of vineomycin B_2: Application of glycosylation method using 2,3-unsaturated sugars to natural products synthesis, Vietnam Malaysia International Chemical Congress (VMICC2014), Daewoo Hotel Hanoi, Vietnam, November 7-9, 2014.
6. K. Toshima, Taeget-selective photodegradation of proteins and oligosaccharides, The 3rd International Symposium on Chemical Biology of Natural products : Target ID and Regulation of Bioactivity, Life Science Center, Life Hall 5F, Osaka, October 28-29, 2014.
7. K. Toshima, Novel glycosylation method using 2,3-unsaturated sugars and its application to total synthesis of vineomycin B_2, The 10th Keio LCC - Yonsei CBMH Joint Symposium, Yagami campus, Keio University, October 24-25, 2014. (October 24)
8. D. Kuwahara, D. Takahashi, K. Toshima, A solid-phase chemical labeling method for isolation and modification of target proteins, 2nd National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry, Yagami campus, Keio University, July 10, 2014.
9. T. Kimura, M. Sekine, D. Takahashi, K. Toshima, Chiral Bronsted acid-mediated glycosylation with recognition of alchol chirality and its application to natural product synthesis, The Second Mini-Symposium Between Keio University and National Tsing Hua University on Cutting-Egde Chemistry for Junior Chemists, Chemistry Building, National Tsing Hua University, Taiwan, July 10, 2014.

国内学会発表

1. 戸嶋一敦、糖質および抗生物質の合成と生体機能光制御分子の創製に関する研究、日本化学会第 95 春季年会、日本大学、千葉、平成 27 年 3 月 26－29 日.
2. 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、トリフェニルホスフィンを新規反応促進剤として用いた効率的ヨードグリコシル化反応の開発、日本化学会第 95 春季年会、日本大学、千葉、平成 27

年 3 月 26－29 日.

3. 青柳学、大場朗生、木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、イオン液体を用いたバイオマス糖質キトサンからの効率的配糖体合成、日本化学会第 95 春季年会、日本大学、千葉、平成 27 年 3 月 26－29 日.
4. 志村拓海、大久保聡太、上野晴菜、高橋大介、戸嶋一敦、ノロウイルス関連タンパク VP1 を光分解するアントラキノン - H 抗原糖鎖ハイブリッドの創製、日本化学会第 95 春季年会、日本大学、千葉、平成 27 年 3 月 26－29 日.
5. 奥山真衣、増田奏衣、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン-ハルミンハイブリッドによるアルツハイマー病関連タンパク DYRK1A の選択的光分解、日本化学会第 95 春季年会、日本大学、千葉、平成 27 年 3 月 26－29 日.
6. 戸嶋一敦、標的生体高分子を選択的に光分解する化学的手法の開発と生物学的応用、国際高等研究所研究プロジェクト「分子基盤に基づく生体機能への揺らぎとダイナミックネットワークの解明」2014 年度第 1 回研究プログラム、国際高等研究所(京都)、平成 26 年 12 月 14－15 日.
7. 中川彰、花村駿、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸－糖受容体エステルを触媒とした位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発と配糖体天然物合成への応用、Glyco TOKYO 2014、千葉大学園芸学部、平成 26 年 11 月 8 日.
8. 久住俊一、友野聡、奥澤俊介、金子英利香、佐々木要、高橋大介、戸嶋一敦、配糖体抗生物質ビネオマイシン B_2 の全合成と構造活性相関、第 56 回天然有機化合物討論会、高知県立県民文化ホール、平成 26 年 10 月 15－17 日.
9. 池田裕政、金子英利香、奥澤俊介、高橋大介、戸嶋一敦、糖アクロシドのマイケルアクセプターとしての化学及び生物学的機能、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学、平成 26 年 8 月 10－12 日.
10. 石丸未来、宇田寛次郎、高田暁、高橋大介、戸嶋一敦、抗生物質インセドニンの二糖鎖セグメントの合成と配糖化に関する研究、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学、平成 26 年 8 月 10－12 日.
11. 高橋大介、中川彰、花村駿、戸嶋一敦、ボロン酸－糖アクセプターエステルを触媒とする立体及び位置選択的グリコシル化反応の開発、第 33 回日本糖質学会年会、名古屋大学、平成 26 年 8 月 10－12 日.
12. 桑原大知、高橋大介、戸嶋一敦、固相アフィニティラベル化法を用いた薬剤標的同定法の開発、日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会、大阪大学、平成 26 年 6 月 11－13 日.
13. 長尾高志、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン－抗体ハイブリッドによるシアリルルイス A 糖鎖の選択的光分解、日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会、大阪大学、平成 26 年 6 月 11－13 日.
14. 久住俊一、友野聡、奥澤俊介、佐々木要、高橋大介、戸嶋一敦、2,3－不飽和糖を用いた化学選択的グリコシル化反応の開発とビネオマイシン B_2 の全合成、第 105 回有機合成シンポジウム、東京工業大学、平成 26 年 6 月 10－11 日.
15. 戸嶋一敦、アントラキノン－抗体ハイブリッドの創製とシアリルルイス A 糖鎖選択的光分解、新学術領域研究(研究領域提案型)天然物ケミカルバイオロジー～分子標的と活性制御～第 6 回シンポジウム、名古屋大学、平成 26 年 5 月 28－29 日.
16. 荒深慎介、小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、フコイダン類縁体の系統的合成と生物活性、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、平成 26 年 5 月 17 日.

理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発

中田　雅也
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

極めて複雑な化学構造をもつ天然有機化合物の全合成が達成できる時代になってきた今日、ideal synthesis（理想的合成）の実現は、有機合成化学分野の重要な研究課題の一つである（Figure 1）。そのために必要な条件として、atom economy（原子を捨てない反応を利用して全合成完成）、step economy（短い工程数で完成）、pot economy（一つのフラスコ内で複数の反応を実施する手法を利用して完成）、redox economy（酸化還元反応を交互に繰り返さないで完成）が提唱されている。あと 2 つ付け足すとすれば、condition economy と technical economy であろう。前者は、可能な限り条件が温和な反応での全合成完成を目指すことである。後者は、可能な限り方法が容易な反応を使って全合成を完成することである。これからの全合成研究や有用物質生産研究は、これらのことを十分に考慮した方法で実現することが求められ、それが成し遂げられれば、医薬品及び農薬の環境低負荷型製造法の開発に繋がる重要な有機合成化学分野の知識と知恵が得られるであろう。

このような理想的合成を目指して、昨年度に引き続き今年度も、天然有機化合物ラクトナマイシン類とポリマキセノライド類を全合成ターゲットとする研究を展開した。さらに今年度は、アンサマクロライド系抗生物質ケンドマイシンの全合成研究に付随して、構造活性相関研究も展開した。

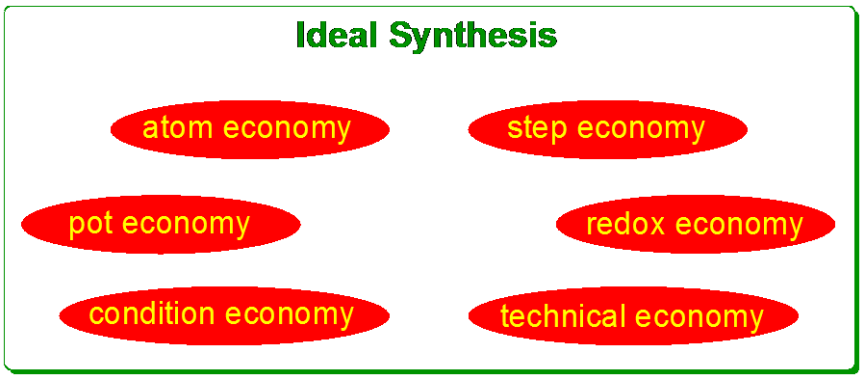
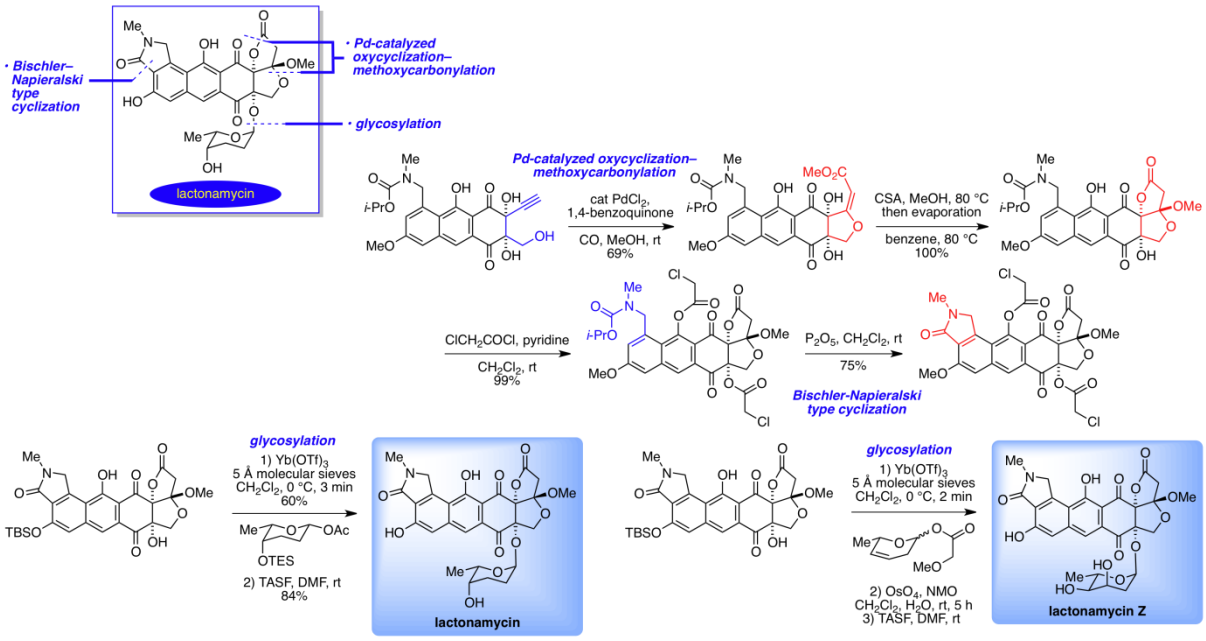


Figure 1.　理想的合成の概念

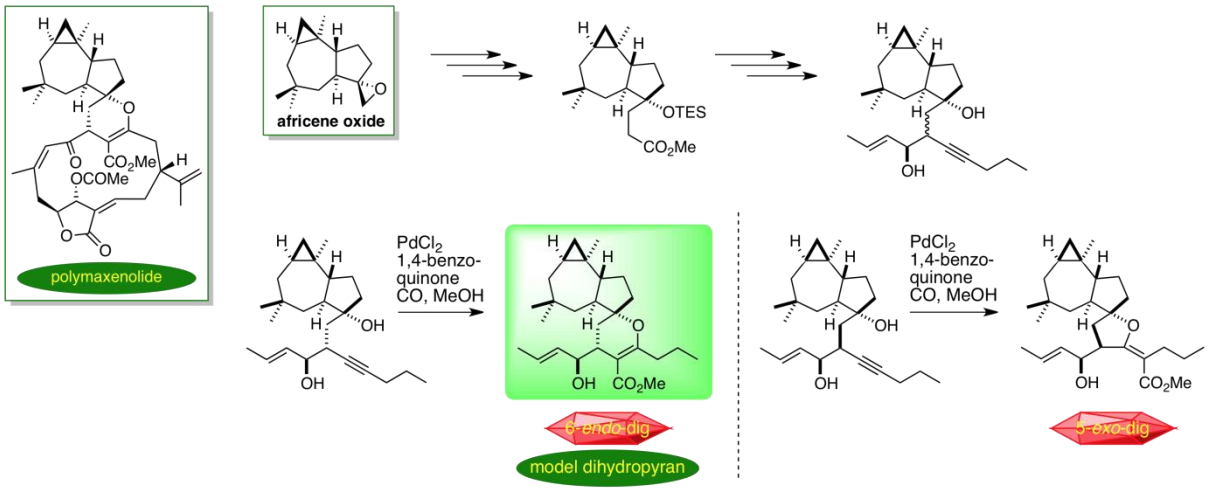
研究成果概要

抗腫瘍性抗生物質ラクトナマイシン（lactonamycin）類は、極めて強い抗菌活性と抗腫瘍活性をもつ抗生物質であり、重要な医薬品のリード化合物として期待されている（Scheme 1）。イソインドリノン骨格を含む 6 つの環が連なったアグリコン部分の第 3 級水酸基に、糖が結合しているユニークな化学構造をもつ。ラクトナマイシン類の全合成研究においては、アルコキシカルボニル基のアルキル基部分としてイソプロピル基を用いる Bischler-Napieralski 型環化反応による、芳香族 5 員環ラクタム（イソインドリノン）の温和で簡便な効率的合成法を開発した。また、パラジウムを用いたオキシ環化–メトキシカルボニル化、さらに、第 3 級水酸基への工夫を凝らした配糖化により、ラクトナマイシン及びラクトナマイシン Z の全合成を達成することができた。



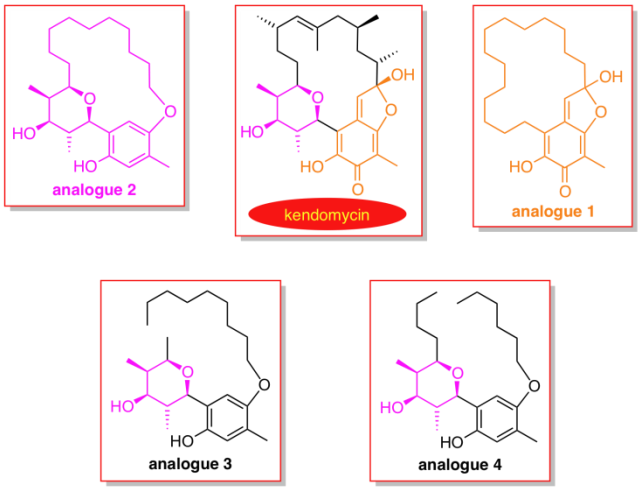
Scheme 1.　ラクトナマイシン類の全合成

ポリマキセノライド(polymaxenolide)類は、*Sinularia maxima* と *Sinularia polydactyla* からなる混合軟体珊瑚から単離された天然物であり、ハイブリッド型としては、海洋天然物における初めての例である(Scheme 2)。その構造は、上部に相当するアフリカン型セスキテルペノイドユニットと、下部に相当するセンブラン型ジテルペノイドユニットがジヒドロピラン環を介して連結しているのが特徴である。ポリマキセノライド類の全合成研究において今年度は、連結部分に相当するジヒドロピラン環構築の新たなモデル実験を実施した。すなわち、上部に相当するアフリセンオキシドから、炭素鎖を順次伸長し、ジヒドロピラン環環化前駆体を合成した。これを MeOH 中で、一酸化炭素雰囲気下、$PdCl_2$ と benzoquinone で処理したところ、1 カ所の立体配置の違いにより、6-endo-dig 型と 5-exo-dig 型のオキシ環化–メトキシカルボニル化が選択的に進行することが分かった。本環化反応の開発により、ポリマキセノライドの全合成に対して鍵工程となるジヒドロピラン環構築に、重要な知見が得られた。



Scheme 2.　ポリマキセノライド類のジヒドロピラン環構築のモデル実験

分子内デッツ反応を巧みに利用したケンドマイシン(kendomaycin)の全合成は、これまでにアンサマクロライド系抗生物質の全合成に利用された報告がない真にユニークで効率的合成手法である(Scheme 3)。この方法を応用して、全合成のみならず、簡易構造体を合成し、構造活性相関研究を実施した。すなわち、分子内デッツ反応を利用して別途合成した 4 種の簡易構造体(パラキノンメチド環化体 **1**、テトラヒドロピラン環化体 **2**、テトラヒドロピランオープン体 **3**、テトラヒドロピランオープン体 **4**)とケンドマイシンの抗菌活性試験を実施した結果、アンサ鎖と呼ばれる架橋構造が活性発現に必須であるという重要で面白い知見が得られた。これらの結果は、今後の構造活性相関研究に対して、多くの示唆を与えた。



organisms	MIC (μg / mL)				
	k	**1**	**2**	**3**	**4**
Staphylococcus aureus Smith	4	8	4	128	>64
S. aureus MRSA No.5	8	16	4	>128	>64
S. aureus MRSA No.17	8	8	4	>128	>64
Enterococcus faecalis JCM 5803	4	8	8	>64	>64
E. faecalis NCTC12203 (VRE)	4	2	4	>64	>64
E. faecium JCM 5804	8	8	4	>64	>64
E. faecium NCTC12202 (VRE)	4	4	8	>64	>64

Scheme 3.　ケンドマイシン及びその簡易構造体と生物活性

研究発表、特許など

原著論文

1. Kyosuke Tanaka, Hiroshi Matsuyama, Masahito Watanabe, Yukiko Fujimori, Kodai Ishibashi, Tomohiro Ozawa, Tomoharu Sato, Yoko Saikawa, and Masaya Nakata, Synthesis and Biological Evaluation of Kendomycin and Its Analogues, *The Journal of Organic Chemistry*, **79** (21), 9922–9947 (2014)

2. Kiyomi Ohba, Yuichi Koga, Sumihiro Nomura, and Masaya Nakata, Functionalized aryl-β-*C*-glycoside synthesis by Barbier-type reaction using 2,4,6-triisopropylphenyllithium, *Tetrahedron Letters*, **56** (8), 1007–1010 (2015)

3. Yutaka Matsuda, Takayuki Koyama, Masaya Kato, Tomonori Kawaguchi, Yoko Saikawa, and Masaya Nakata, Palladium-catalyzed 6-*endo*-dig oxycyclization–methoxycarbonylation toward the total synthesis of polymaxenolides, *Tetrahedron*, in press

著書・総説

1. 犀川陽子、田中教介、中田雅也、分子内デッツ反応を用いたアンサ骨格の構築：ケンドマイシンの全合成、有機合成化学協会誌、2014 年、第 72 巻、10 号、頁 1143–1153

国内学会発表

1. 松平壮、廣田真司、松下昇平、金泰亭、田中大介、犀川陽子、中田雅也、パクタマイシンの 8 置換シクロペンタンコアの合成、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、慶應義塾大学理工学部、2014 年 5 月 17 日

2. 犀川陽子、秋吉佑磨、井上大樹、秋濃真紀子、中田雅也、アカクラゲ乾燥粉のくしゃみ誘発原因の探究、第 61 回トキシンシンポ、徳島、2014 年 9 月 3 日−9 月 5 日

3. 生形優典、伊藤卓、秋吉佑磨、井上大樹、中田雅也、犀川陽子、くしゃみ反射を司る受容体探索のためのグラヤノトキシンプローブの合成、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月 28 日

4. 猪俣大貴、朝倉愛里、家形直和、小野塚正雄、関口夏葉、伊藤阿良可、河合隆一郎、犀川陽子、中田雅也、Diels-Alder 反応を鍵反応としたトリオキサカルシン類の 3 環性母核の構築、日本化学会第 95 春季年会、日本大学船橋キャンパス、2015 年 3 月 28 日

ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応を利用したステモアミドの全合成

千田　憲孝
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

[3,3]シグマトロピー転位は不斉転写を伴うペリ環状反応であり、熱のみで進行し金属触媒を必要としないなど、環境受容性の高い反応である。本研究においては、糖類や酒石酸などの入手容易なバイオマス・キラル炭素資源を出発原料として用い、これらをアリルポリオール構造を有する基質に変換、ついで Claisen 転位や Overman 転位などの[3,3]シグマトロピー転位を複数回施すことにより、炭素–炭素結合、炭素–窒素結合などを、基質アリルアルコールの不斉を転写することにより立体選択的に導入し、さまざまな構造を有する医薬品合成に利用できるキラル素子の創製を目的とした（**Fig. 1**）。この際、官能基の保護／脱保護反応の工程、ならびに転位反応の際の金属触媒などの利用は最小限にとどめることとし、医薬品合成におけるグリーンイノベーションにおけるナノテクノロジーの新展開を図る。

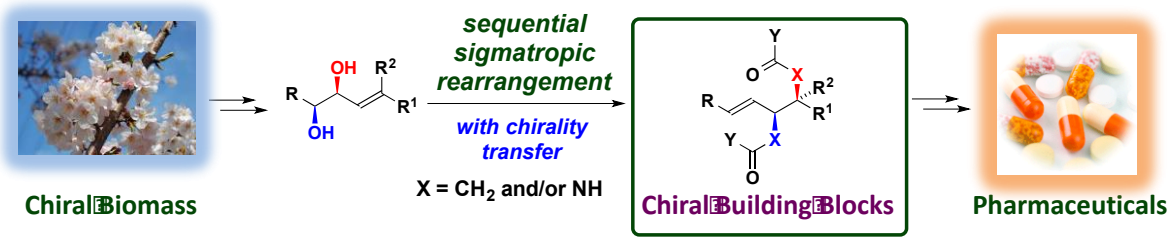
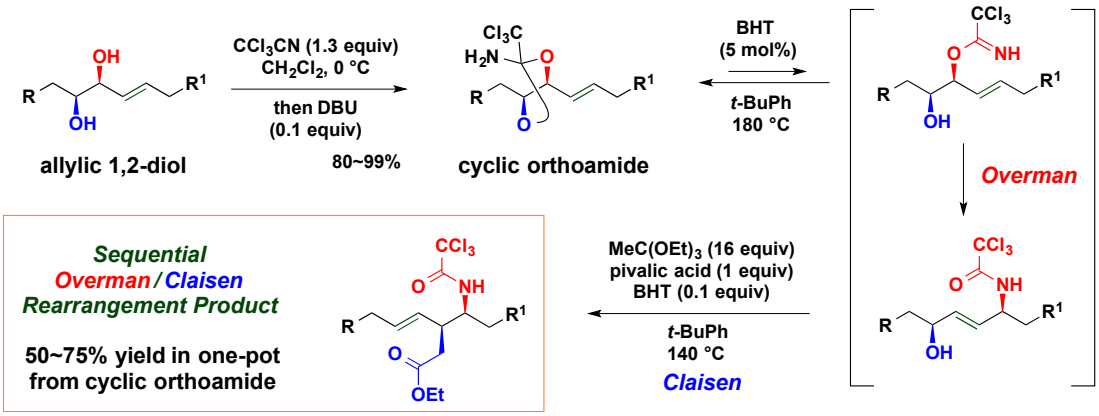


Fig. 1. Concepts of This Study

研究成果概要

昨年度までの研究おいて、アリル 1,2–ジオールにおける連続的 Claisen/Claisen 転位ならびにオルトアミド型 Claisen 転位という新規な転位反応を開発し、本反応を用いてモルヒネとカイニン酸の合成を達成した。また、連続的 Overman/Overman 転位ならびにオルトアミド型 Overman 転位反応の開発に成功した。本年度はアリル 1,2–ジオールの連続的 Overman/Claisen 転位反応の開発と、本反応を利用したアルカロイドの全合成研究に取り組み、以下のような成果を得た。

1．　ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応の開発



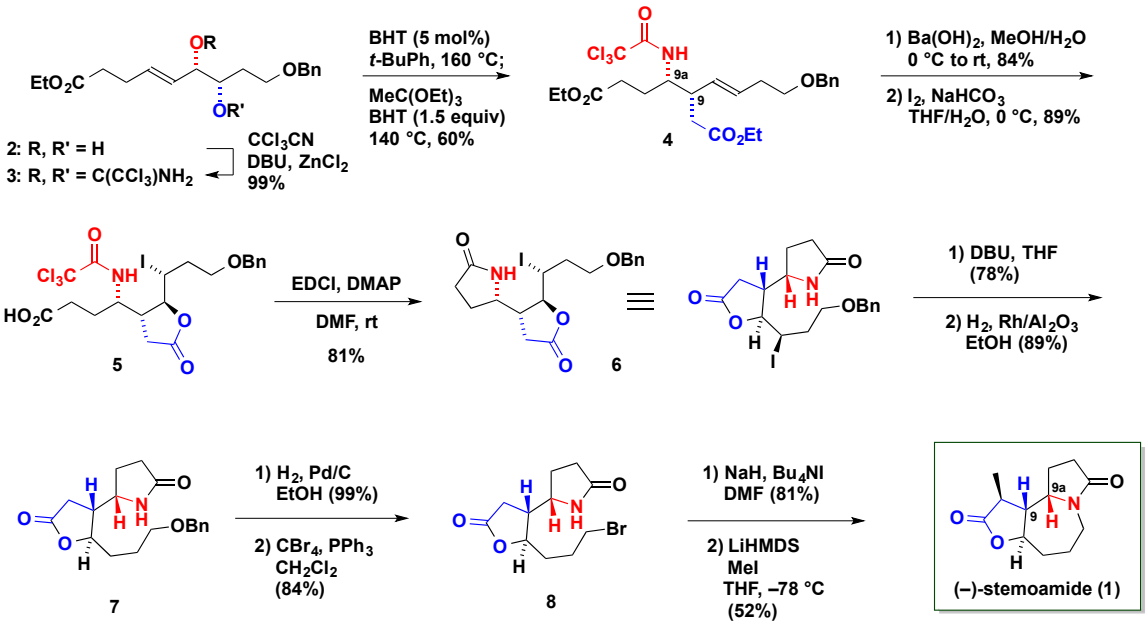
Scheme 1. One-pot Sequential Overman/Claisen Rearrangement of Allylic 1,2-Diol System.

アリル 1,2-ジオールを小過剰のトリクロロアセトニトリルと塩基存在下反応させると、より合環状オルトアミド体が高収率で生成する。これを BHT 存在下加熱すると Overman 転位反応が進行した（**Scheme 1**）。環状オルトアミド体の消失を確認の後、同じ反応容器にオルト酢酸トリエチルと酸触媒を加えて加熱すると Overman 転位と Claisen 転位が連続的に進行した二重転位体が得られた。本ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応は、完璧な不斉転写により進行し、種々の基質から対応する二重転位体を、単一の異性体として中程度の収率（50～75%）で与えることが見出された [1)]。

２．　ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応を利用したステモアミドの全合成

この連続的 Overman/Claisen 転位は、環状オルトアミドからワンポットで新たな炭素–窒素結合と炭素–炭素結合を不斉転写により立体選択的に構築することができる。本ワンポット転位反応は、含窒素キラル素子の合成において、きわめて効率的な反応となるであろう。本反応の有用性を示すべく、鎮咳活性などを示すアルカロイドであるステモアミド（**1**）の全合成を試みた。

酒石酸から合成したアリル 1,2-ジオール **2** の環状オルトアミド **3** への変換は、反応条件を詳細に精査した結果、DBU に $ZnCl_2$ を共存させると高収率で進行した（**Scheme 2**）。オルトアミド体 **3** に連続的 Overman/Claisen 転位反応を適用すると、ワンポットにて対応する転位体 **4** が収率 60% で得られた。2 回の転位反応はともに完全な立体選択性で進行し、ステモアミドの 9a・9 位にあたる含窒素 2 連続不斉中心を一挙に構築できた。得られた **4** の加水分解で生じたジカルボン酸のヨードラクトン化は、位置および立体選択的に進行し、γ-ラクトン **5** を単一の立体異性体として与えた。続いて **5** を分子内縮合の条件に付すと、トリクロロアセチル基が除去されたγ-ラクタム **6** が得られた。**6** の脱 HI 反応、ついで生じた二重結合の水素添加を行い化合物 **7** とした。**7** のベンジルオキシ基を臭素へと変換し、分子内環化によりアゼパン骨格を構築、最後にラクトンのα位にメチル基を導入し、(–)-stemoamide (**1**) の全合成を達成した。本合成により、ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位が立体選択的な天然物合成にも適用可能であり、新規なグリーンナノテクノロジーとして高い実用性を備えていることを示すことができたと考えている。



Scheme 2. Synthesis of Stemoamide by the One-pot Sequential Overman/Claisen Rearrangement.

1) Y. Nakayama, R. Sekiya, H. Oishi, N. Hama, M. Yamazaki, T. Sato, and N. Chida, *Chem. Eur. J.*, **19**, 12052-12058 (2013).

研究発表、特許など

原著論文

1. Kenji Shirokane, Takamasa Wada, Makoto Yoritate, Ryo Minamikawa, Nobuaki Takayama, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Total Synthesis of (+/–)-Gephyrotoxin by Amide-Selective Reductive Nucleophilic Addition”, *Angewandte Chemie, International Edition*, **53** (2), 512-516 (2014).
2. Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Nucleophilic Addition to *N*-Alkoxyamides”, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **12** (20), 3147-3150 (2014).
3. Makoto Yoritate, Tatsuhiko Meguro, Naoya Matsuo, Kenji Shirokane, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Two-step Synthesis of Multi-Substituted Amines by Using an *N*-Methoxy Group as a Reactivity Control Element” *Chemistry–A European Journal*, **20** (26), 8210-8216 (2014).
4. Takeshi Oishi, Makoto Yoritate, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “(5*R**)-5-[(2*S**,5*S**)-1-Methoxy-5-phenylpyrrolidin-2-yl]-3-methylfuran-2(5*H*)-one”, *Acta Crystallographica, Section E*, **E70**, o839 (2014).
5. Noritaka Chida and Takaaki Sato, “Synthesis of Natural Products Containing Cyclohexane Units Utilizing the Ferrier Carbocyclization Reaction”, *The Chemical Record*, **14** (4), 592-605 (2014).
6. Minami Nakajima, Yukiko Oda, Takamasa Wada, Ryo Minamikawa, Kenji Shirokane, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Chemoselective Reductive Nucleophilic Addition to Tertiary Amides, Secondary Amides, and *N*-Methoxyamides”, *Chemistry–A European Journal*, **20** (52), 17565-17571 (2014).

国内学会発表

1. 千田憲孝「生物活性天然物の合成研究：キラルプール法によるアプローチ」、京都大学化学研究所講演会、宇治、2014 年 2 月 26 日
2. 和田崇正、深見祐太朗、佐藤隆章、千田憲孝「銅触媒を用いた *N*-アルコキシアミンの求電子的アミノ化反応」、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27～30 日
3. 寄立麻琴、目黒達彦、松尾直哉、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝「多置換 *N*-メトキシアミンの二段階合成法」、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27～30 日
4. 白兼研史、和田崇正、寄立麻琴、南川亮、高山展明、佐藤隆章、千田憲孝「ゲフィロトキシンの改良全合成」、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27～30 日
5. 中山泰彰、関谷瑠璃子、市來政人、佐藤隆章、千田憲孝「(+)-Neostenine の合成研究」、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27～30 日
6. 津崎俊、大石宙輝、臼井駿馬、福安崇宏、佐藤隆章、千田憲孝「Sphingofungin F の全合成」、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27～30 日
7. 柳田悠太、松尾直哉、黒須靖弘、須藤貴弘、佐藤隆章、千田憲孝「マダンガミン類 ABC 環の合成」、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 3 月 27～30 日
8. 横山貴、深見祐太朗、黒崎友介、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝「*N*-メトキシアミノ基を用いた三成分反応の開発と lasbine II の全合成」、第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、横浜、2014 年 5 月 17 日
9. 寄立麻琴、目黒達彦、松尾直哉、白兼研史、佐藤隆章、千田憲孝「多置換 *N*-メトキシアミンの二段階合成法の開発」、第 105 回有機合成シンポジウム、東京、2014 年 6 月 10～11 日
10. 千田憲孝「キラルプール法による生物活性天然物の合成研究」、有機合成化学協会東海支

部平成 26 年度若手研究者のためのセミナー、岐阜、2014 年 8 月 5 日

11. 中山泰彰、前田悠一郎、関谷瑠璃子、佐藤隆章、千田憲孝「連続的 Overman/Claisen 転位の開発と(–)-Stemoamide の全合成」、第 44 回複素環化学討論会、札幌、2014 年 9 月 10〜12 日
12. 山口友、深谷圭介、須貝智也、須貝威、佐藤隆章、千田憲孝「タキソールの合成研究」、第 58 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、和歌山、2014 年 9 月 20〜22 日
13. 深谷圭介、須貝智也、山崎裕久、小玉啓祐、山口友、佐藤隆章、千田憲孝「タキソールの合成」、第 56 回天然有機化合物討論会、高知、2014 年 10 月 15〜17 日
14. 柳田悠太、松尾直哉、黒須靖弘、須藤貴弘、佐藤隆章、千田憲孝「マダンガミン類の合成研究」、第 106 回有機合成シンポジウム、東京、2014 年 11 月 6〜7 日

環境高負荷不活性分子の固定化および
マイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発

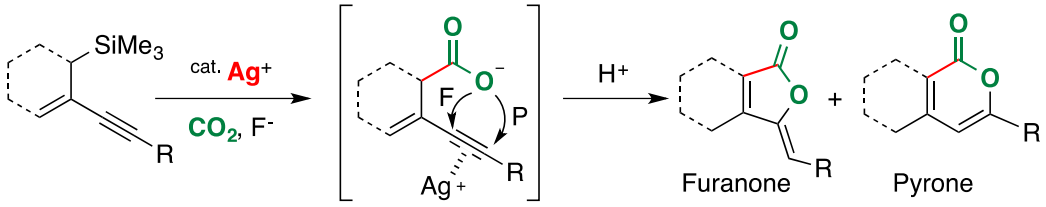
山田　徹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

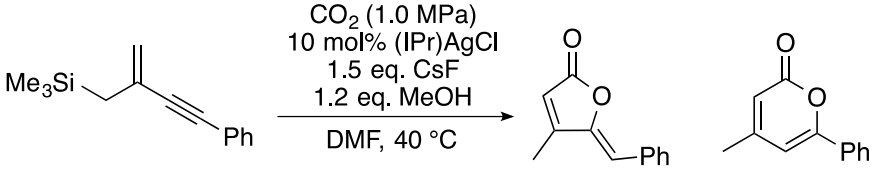
本研究では、有機合成化学を主体とする化学の分野における、環境低負荷型の物質生産技術の開発に重点を置いた研究の展開を目的としており、報告者は、（１）不活性小分子と考えられている二酸化炭素を炭素源とする新しい有機合成反応の開発　と　（２）新しい概念でマイクロ波照射を利用する有機合成反応の開発を研究テーマにプロジェクトを推進している。

研究成果概要

昨年度の検討では，分子内の適切な位置に炭素–炭素三重結合を有するケトン化合物がエノラートの生成の後，二酸化炭素と炭素–炭素結合を形成，次いで銀触媒で活性化されたアルキンと反応してラクトン誘導体またはジヒドロイソベンゾフラン誘導体が得られる反応を報告した。今回，銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とする二酸化炭素との炭素–炭素結合形成を伴う新たな固定化反応を探索するにあたり，炭素–炭素結合形成に用いられる反応剤のひとつであるアリルシラン化合物に注目した。分子内の適切な位置にアルキンを配したアリルシラン誘導体に対し，二酸化炭素雰囲気下，銀触媒と適切なフッ化物アニオン供給化合物を用いれば，アリルシラン基質と二酸化炭素との間に炭素–炭素結合が形成，続く環化反応により 2–フラノン誘導体もしくは 2–ピロン誘導体が得られると考えた。

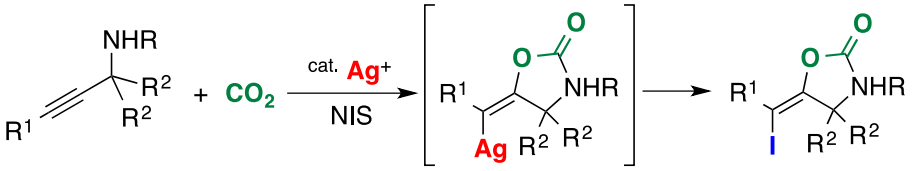


実際，モデル化合物を用いて検討を行ったところ，２種類の化合物が得られ，X 線結晶構造解析や NMR 実験の結果，それぞれ予期したフラノン構造，ピロン構造であることが明らかになった。反応条件について種々検討したところ，触媒量のカルベン銀錯体：(IPr)AgCl を、フッ化セシウムとともに用いると 2–フラノン誘導体が良好な収率かつ高い選択性で得られることがわかった。最適化条件では，アルキン末端に芳香環を有する基質では 2–フラノン誘導体が高収率・高選択的に得られる一方，アルキン末端にアルキル鎖を有する基質では 2–ピロン誘導体が高収率・高選択的に得られることがわかった。

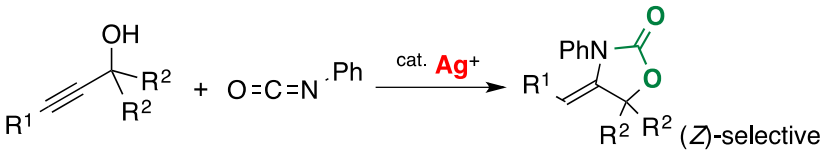


IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene

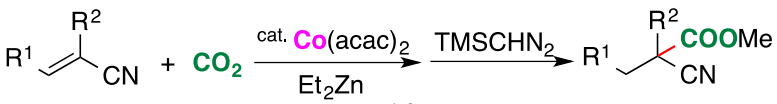
これまでの検討では生成物に見られるエキソオレフィンの幾何異性は，NOE 測定および X 線結晶構造解析によりすべて *Z* 体選択的であることが明らかにされている。すなわち，まず銀触媒がπ-ルイス酸としてアルキンを活性化，カーボナートアニオンが銀触媒に対してアンチ付加，生成するビニル銀中間体が幾何異性を保持して，プロトンと交換することにより，*Z* 体エキソオレフィンが最終生成物となると考えられる。この反応機構は理論計算によっても支持される結果が得られた。今回，反応途中に生成すると考えられるビニル銀中間体を利用し，プロトン以外の適切な求電子剤と反応させると，立体選択的に種々の求核試剤の導入が可能になると考え検討を行った。予備的検討として，求核剤として比較的取扱いが容易な *N*-ヨードスクシンイミドを用い，銀触媒存在条件で種々のプロパルギルアミン誘導体と二酸化炭素との反応を行った。その結果，予期したとおり，幾何異性を完全に保持しながらヨウ素原子が導入されることがわかった。立体化学の確認は，NMR 分析および X 線結晶構造解析によって行った。



銀触媒による炭素-炭素三重結合の活性化メカニズムは，以下の実験からも支持される。二酸化炭素に代えてイソシアン酸誘導体をプロパルギルアルコールに作用させたところ，同様の求核付加反応の結果，穏和な反応条件で対応するオキサゾリジノン誘導体がワンポットで高収率に得られた。この反応条件では，銀触媒共存条件では，これまでと同様，エキソオレフィンの幾何異性は完全に *Z* であった。ところが，アルキン末端に芳香環を有する基質の場合，芳香環のパラ位に電子求引基が存在すると，対応するオキサゾリジノン誘導体のエキソオレフィンの幾何異性選択性が大きく低下することが明らかになった。反応条件について詳細に検討した結果，アルキン末端にパラ位電子求引性置換基を有する芳香環が結合した基質の場合，銀触媒以外のルイス酸触媒でも対応するオキサゾリジノン誘導体を *E* / *Z* 混合物として与えることが明らかになった。すなわち，ルイス酸触媒はパラ位の電子求引性官能基を活性化し，結果としてカルバマートは共役付加機構でオキサゾリジノンを与えたのに対し，電子求引基を持たない基質の場合は銀触媒がπ-ルイス酸として炭素-炭素三重結合を効果的に活性化するため，高い幾何異性選択性でエキソオレフィンを有する対応するオキサゾリジノン誘導体を与えたと理解することができる。



また二酸化炭素と還元剤を併用する還元的カルボキシル化反応にも取り組んだ。種々の還元剤を検討した結果，コバルト(II)錯体およびジエチル亜鉛を組み合わせ用いることにより，1 気圧の二酸化炭素雰囲気下，α，β-不飽和ニトリルの還元的カルボキシル化反応が室温で円滑に進行することを見いだした。二酸化炭素との新たな炭素-炭素結合はニトリルのα位に選択的に形成される。また，コバルト(II)錯体触媒を存在させない場合には，低収率でβ位にエチル基が導入された生成物が得られることから，反応機構は以下のように推定される。すなわち，ジエチル亜鉛とコバルト(II)錯体から対応するコバルト-ヒドリド中間体が形成，これがα，β-不飽和ニトリルに共役付加，結果として生成するコバルトエノラート等価体が二酸化炭素を捕捉して，還元的カルボキシル化反応が達成されたと考えることができる。不飽和結合に対する電子求引基に関しては，*N*-メチルアニリドやモルホリンアミドなども効果的であり，様々な基質に対して二酸化炭素との反応が確認された。



以上のように今年度は，銀ないしコバルト錯体を触媒として，二酸化炭素分子との新たな炭素–炭素結合形成を伴う固定化反応について検討を行った。

研究発表、特許など

原著論文

1. Carbon Dioxide Incorporation into Alkylenic Compounds Mediated by Silver Catalyst, S. Kikuchi and T. Yamada, *The Chemical Record* **2014**, *14*, 62-69.
2. Cobalt-Catalyzed Reductive Carboxylation on α,β-Unsaturated Nitriles with Carbon Dioxide, C. Hayashi, T. Hayashi, S. Kikuchi and T. Yamada, *Chem./ Lett*. **2014**, *43*, 565-567.
3. Silver-catalyzed Efficient Synthesis of Vinylene Carbonate Derivatives from Carbon Dioxide, R. Ugajin, S. Kikuchi, and T. Yamada, *Synlett* **2014**, *25*, 1178-1180.
4. Novel Method of Tetramic Acid Synthesis: Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation into Propargylic Amine and Intramolecular Rearrangement, T. Ishida, R. Kobayashi, and T. Yamada, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2430-2433.

著書・総説

1. 最新マイクロ波エネルギー応用技術 第５章 マイクロ波化学 第２節 有機合成 第 4 項 不斉合成，菊地 哲・山田 徹，JEMEA（日本電磁波エネルギー応用学会）・日本学術振興会先導的研究開発委員会共同編集，pp. 479-485. ISBN 978-4-915957-94-9

国内学会発表

1. 銀塩の触媒的アルキン活性化および分子内転位によるアルキニルアミン誘導体への二酸化炭素固定化反応（１），石田智信・菊地 哲・山田 徹，日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス， 2014 年 3 月 27 日.
2. 銀塩の触媒的アルキン活性化および分子内転位によるアルキニルアミン誘導体への二酸化炭素固定化反応（２），石田智信・小林 遼・菊地 哲・山田 徹，日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス， 2014 年 3 月 27 日.
3. 銀触媒によるアルキンの活性化を利用するケトン化合物に対する炭素–炭素結合形成を伴う二酸化炭素固定化反応，関根康平・石田智信・高柳綾乃・菊地 哲・山田 徹，日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス， 2014 年 3 月 27 日.
4. 二酸化炭素を用いるα，β–不飽和ニトリルのコバルト(II)触媒還元的カルボキシル化反応，林 知佳・林 卓夫・菊地 哲・山田 徹，日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス，2014 年 3 月 27 日.
5. 触媒的不斉クライゼン転位反応におけるマイクロ波効果の検証，主代和也・菊地 哲・山田 徹，日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス， 2014 年 3 月 29 日.
6. 光学活性コバルト(III)錯体を用いる触媒的不斉 1,4–付加反応，坪 龍志・菊地 哲・山田 徹，日本化学会第 94 春季年会 名古屋大学 東山キャンパス， 2014 年 3 月 29 日.

キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発

朝倉　浩一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

地球上の生命体は、アミノ酸はL体のみ、糖はD体のみで、キラル非対称な状態となっている。また、グリセロール骨格の2位に不斉炭素を持つリン脂質は、その種に応じ、どちらか一方の鏡像異性体で独占されている。生命体はそのキラル非対称性のゆえに、外部から摂取した化合物のキラリティーを認識するため、医薬品および食品においては、ホモキラルな状態、すなわち鏡像異性体の一方のみが存在している状態とすることが重要である。また、液晶や廃油吸収凝固剤において、ホモキラルな状態とすることで機能が向上する場合もある。本研究では、非平衡化学系においては熱力学第２法則に反することなくゆらぎが成長し、「散逸構造」と呼ばれる自己組織化した状態が発生すること（D. K. Kondepudi, I. Prigogine, Modern Thermodynamics –From Heat Engines to Dissipative Structure, John Wiley & Sons, 1998）、またその散逸構造の一例として挙げられる「キラル対称性の破れ」という概念（D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature*, **314**, 438 (1985); D. K. Kondepudi, K. Asakura, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 946 (2001)）に着目した。そして、自発的にホモキラルな状態が発生する非平衡な化学反応系、結晶化系、および液晶系を設計し、鏡像異性体の一方のみを環境低負荷で生産する技術の開発を目指すことを目的としている。

研究成果概要

３年目となる本年度は、初年度より継続して
１）Soai 化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響
２）塩素酸ナトリウムのキラル結晶の生成に対するイオン性オリゴマーの影響
についての研究を行った。さらに、
３）リン脂質誘導体の結晶化挙動におけるホモキラルであることの物理化学的優位性
の研究を開始した。以下に、その結果の概要を述べる。

１）Soai 化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響

Soai 反応は不斉増幅が起こる化学反応で、反応系内に生成物のどちらか一方の鏡像異性体を優位な状態で添加すると、それと同じ異性体が優先的に生成される（K. Soai, et al., *Nature*, **378**, 767 (1995)）。ところが、同じ条件でこの反応を繰り返すと、試行毎に生成物の光学純度や反応速度がランダムに変動する挙動が観察されており（I. D. Gridnev, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3811 (2003)）、不斉増幅のメカニズムは詳細には解明されていない。本年度は昨年度までと同様に、キノリンアルデヒドを用いた Soai 反応（T. Shibata, et al., *Chem. Commun.*, **1996**, 1235 (1995)）に対し、反応系の撹拌状態がもたらす影響の検討を行った。Soai 反応においては、以前より副反応が進行することが見いだされていたが、その副生成物は、図１に示すように、キノリン環の４位がイソプロピル化された化合物であることが確認できた。そして、図２に示すように使用する反応容器および撹拌子を統一し、撹拌速度および反応体積のみを変化させ、その反応挙動に対

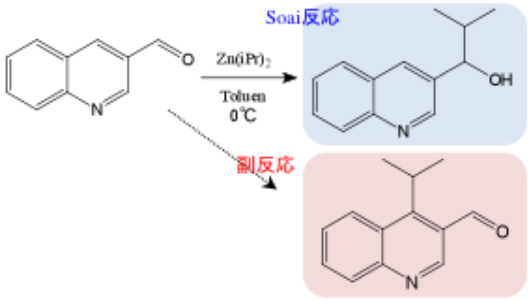


図１　キノリンアルデヒドを用いた Soai 反応および同時に進行する副反応

する影響を調査した。その結果、図３に示すように、反応体積が 5 および 10mL の場合は撹拌速度を落とすことで、副反応が抑制されて Soai 反応の進行が促進され、Soai 反応生成物の光学純度も高まる傾向が認められた。一方、反応体積を 15mL とすると、いずれの撹拌状態においても Soai 反応が優勢となり高光学純度で生成物が得られた。

一般に自触媒反応が副反応と共存する系の挙動は、その系の撹拌状態の影響を受け、撹拌効率を落とすことで自触媒反応の方が優位となる傾向が知られている（I. R. Epstein, *Nature*, **374**, 321 (1995)）。本研究で観察された Soai 反応に対する撹拌状態の影響も、これと一致するものであった。

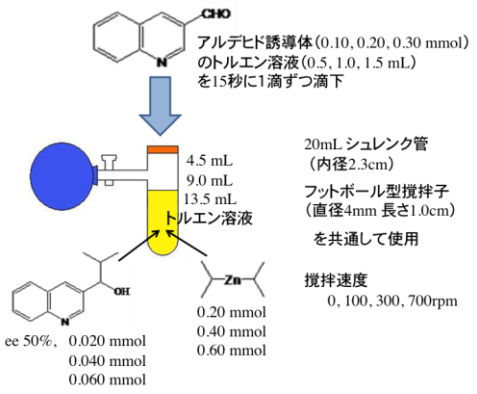


図２　Soai 化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響を調査するための実験手順

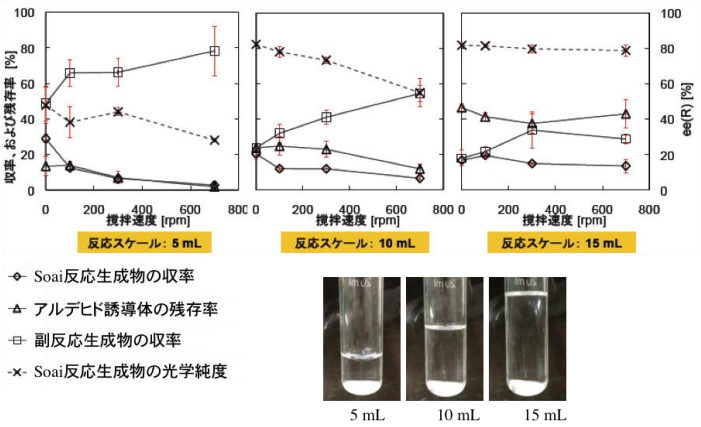


図３　Soai 化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響

２）塩素酸ナトリウムのキラル結晶の生成に対するイオン性オリゴマーの影響

塩素酸ナトリウムの結晶には互いに鏡像の左旋性と右旋性の結晶が存在し、その水溶液中から撹拌しながら結晶化すると、常にどちらか一方の掌性の結晶に独占される（D. K. Kondepudi, et al., *Science*, **250**, 975 (1990)）。これは、過飽和状態からのキラル自触媒的二次核生成の進行と、その結果としての過飽和度の急激な低下と一次核生成の阻害による、キラル対称性の破れである。また、図４に示すイオン性オリゴマーは、コンゴーレッドの存在下、撹拌により円偏光二色性が発生することが知られている（K. Okano, et al., *Chem. Eur. J.*, **17**, 9288 (2011)）。昨年度までの研究で、その水溶液中から塩素酸ナトリウムの結晶化を行ったところ、無撹拌条件下での結晶化において、両キラル結晶数に確率論的に発生するゆらぎよりも大きな差が生じることが認められた。本年度の研究においては、塩素酸ナトリウムのアキラル結晶がキラル結晶へと転移する過程に着目し、このイオン性オリゴマーの影響について検討を行った。その結果、一旦析出したアキラル結晶からキラル結晶へと転移する際において、図５に示すように複数の同じ旋光性の結晶が発生することが確認され、これがキラリティーの偏りが発生する原因であると考察された。

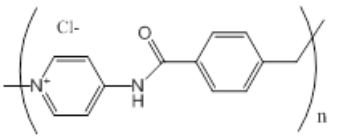


図４　イオン性オリゴマーの分子構造

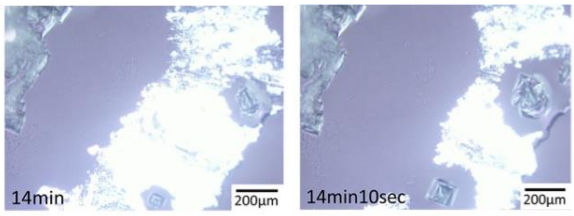


図５　イオン性オリゴマー存在下での塩素ナトリウムのアキラル結晶から同一の旋光性のキラル結晶への転移

３）リン脂質誘導体の結晶化挙動におけるホモキラルであることの物理化学的優位性

生物を構成するリン脂質はアミノ酸や糖と同様に一方の鏡像異性体で独占されているが、古細菌はグリセロール骨格の 1 位にリン酸基が結合したグリセロール-1-リン酸(G1P)型で独占されているのに対し、真正細菌と真核生物は 3 位にリン酸基が結合した、グリセロール-3-リン酸(G3P)

型で独占されている。そこで本研究では、図６に示すリン脂質モデルのラセミ体およびホモキラル体を合成し、その結晶化挙動を比較した。

ホモキラル体である G1P とラセミ体である G1P+G3P について比較したところ、ラセミ化合物である G1P+G3P は低融点であったが、図７に示すように、昇温の際の融解途中に G1P 結晶と同融点のラセミ混合物結晶へと転移することが確認された。したがって、両鏡像異性体が別々に結晶化する方が安定であることが認められた。

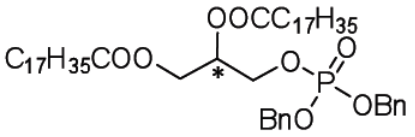


図６　合成したリン脂質モデル

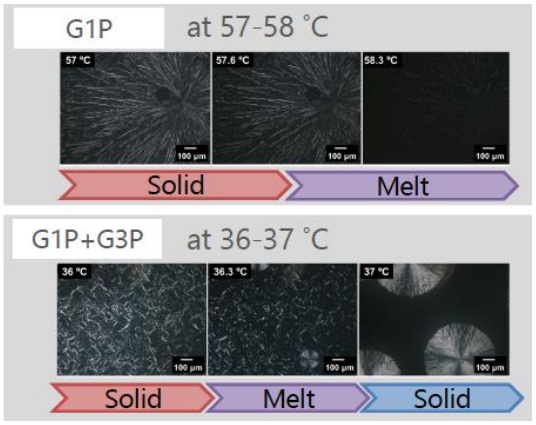


図７　リン脂質モデルのホモキラル体 G1P とラセミ体 G1P+G3P 結晶化挙動

研究発表、特許など

原著論文

1. K. Okano, S. Aya, F. Araoka, H. Obara, S. Sato, T. Yamashita, H. Takezoe, K. Asakura, “Photoresponsive stripe pattern in achiral azobenzene liquid crystals”, *ChemPhysChem*, **16**, 95-98 (2015).
2. M. Endo, T. Mukawa, N. Sato, D. Maezawa, Y. Ohtsu, A. Kuroda, M. Wakabayashi, K. Asakura, “Coexistence effect of UVA absorbers to increase their solubility and stability of supersaturation”, *Int. J. Cosmet. Sci.*, **36**, 546-552 (2014).
3. S. Ogawa, K. Asakura, S. Osanai, “Lyotropic behavior of a mono-tailed glycolipid assembly during solidification and melting of electrolyte/ice eutectic systems”, *Chem. Pharm. Bull.*, **62**, 1180-1184 (2014).
4. K. Okano, A. Nogami, K. Asakura, “High-strength gel actuator driven by a photothermal effect”, *Polymer J.*, **46**, 827-830 (2014).
5. K. Fujikake, S. Tago, R. Plasson, R. Nakazawa, K. Okano, D. Maezawa, T. Mukawa, A. Kuroda, K. Asakura, “Problems of *in vitro* SPF measurements brought about by viscous fingering generated during sunscreen applications”, *Skin Pharmacol. Physiol.*, **27**, 254-262 (2014).

著書・総説

1. 朝倉浩一, “生体模倣技術としての散逸構造の形成”, 生物模倣技術と新材料･新製品開発への応用, 技術情報協会, 東京, 第 8 章 第 3 節, p. 583-590 (2014).

国際学会発表

1. Y. Ito, K. Okano, M. Endo, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Kuroda, K. Asakura, “Influence of cooling condition of pseudo-lipstick type oleomaterial ingredients mixtures on their phase behavior”, 1st Asian Conference on Oleo Science, Sapporo (Japan), 2014 年 9 月.
2. M. Wakabayashi, K. Okano, M. Endo, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Nakao, K. Takano, H. Sumida, H. Masaki, A. Kuroda, K. Asakura, “Analysis of effects of spontaneous spatial pattern formation during sunscreens application on the UV protection ability”, 1st Asian Conference on Oleo Science, Sapporo (Japan), 2014 年 9 月.

3. K. Asakura, A. Kuroda, “Influence of pattern formation during sunscreens application on the *in vitro* evaluation of their efficacy”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Girona (Spain), 2014 年 7 月.
4. C. Michiura, K. Okano, K. Asakura, “Pattern formation of liquid film spread on a rotating disk and its influence on size distributions of the atomized particles”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Girona (Spain), 2014 年 7 月.

国内学会発表

1. 稲勇樹, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “リン脂質誘導体の結晶化挙動に対するキラリティーの影響”, 日本化学会第 95 春季年会, 船橋, 2015 年 3 月.
2. Y. Furue, K. Okano, K. Asakura, “Analysis of the intermittent oscillatory behavior that occurs in the acrylamide added Belousov-Zhabotinsky reaction system”, 日本化学会第 95 春季年会, 船橋, 2015 年 3 月.
3. 道浦千惠, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “回転基板から放出される液糸の形状が液滴の飛行方向およびサイズ分布へ及ぼす影響”, 第 30 回塗料・塗装研究発表会, 東京, 2015 年 3 月.
4. 今村俊哉, 岡野久仁彦, 高尾賢一, 朝倉浩一, “化学系の撹拌状態が Soai 反応にもたらす影響”, 第 24 回「非線形反応と協同現象」研究会, 東京, 2013 年 12 月.
5. 宮崎祐輔, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “開放ゲル中の CIMA 反応によるチューリングパターンの消失機構”, 第 43 回「非線形反応と協同現象」研究会, 東京, 2013 年 12 月.
6. 伊藤優生, 岡野久仁彦, 遠藤真遊, 武川翼, 佐藤昇正, 中村直生, 前澤大介, 黒田章裕, 朝倉浩一, “擬似口紅型オレオマテリアル混合系の相挙動に対する冷却条件の影響”, 日本油化学会第 53 回年会, 札幌, 2014 年 9 月.
7. 若林美咲, 岡野久仁彦, 遠藤真遊, 武川翼, 佐藤昇正, 中村直生, 前澤大介, 中尾敦司, 高野憲一, 角田聖, 正木仁, 黒田章裕, 朝倉浩一, “サンスクリーン剤塗布時の自発的空間パターン形成が紫外線防御能に対して与える影響”, 日本油化学会第 53 回年会, 札幌, 2014 年 9 月.
8. 峯尾拓也, 朝倉浩一, 岡野久仁彦, “イオン性オリゴマーがアキラル化合物の不斉結晶化に及ぼす影響”, 第 63 回高分子学会年次大会, 名古屋, 2013 年 5 月.

水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成

高尾　賢一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

スズ、亜鉛、インジウムなどの金属存在下、ハロゲン化アリルをカルボニル化合物に反応させると、アリル基の付加反応が進行する。これらの Barbier 型アリル化反応は、通常の有機金属反応と異なり、反応溶媒に含水系を用いることができる。すなわち、厳密な無水条件を用意しなくても、基質に無保護の水酸基が含まれる場合においても、問題なく反応が進行する。このことは、反応操作を簡便にするばかりでなく、保護基の使用を少なくすることも可能となり、環境負荷の軽減につながる。Barbier 型アリル化反応に関して現在までに多くの研究がなされてきたが、不斉四級炭素の構築に本反応を応用した例は少ない。不斉四級炭素は、以下に示すような複雑な構造を有する天然物や医薬品などの分子中にしばしば見出されるが、その効率的な構築法の開発は、今なおチャレンジングな課題のひとつである。

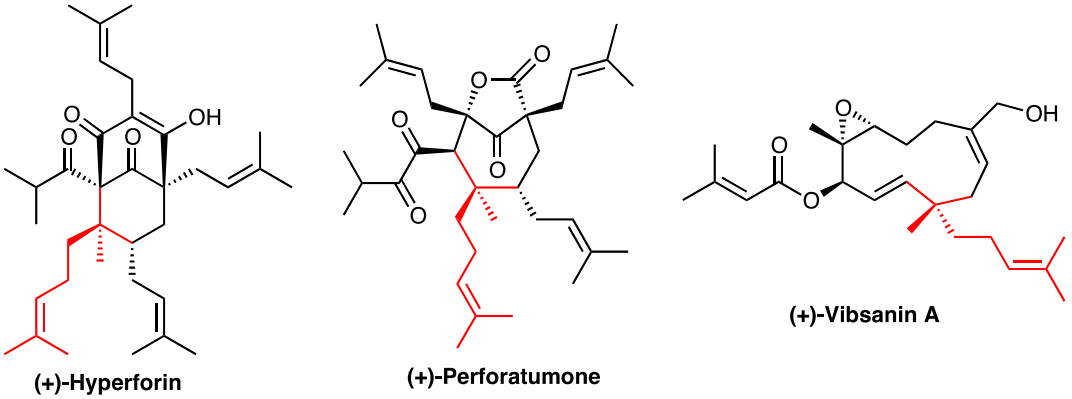


図１　不斉四級炭素を有する天然物

本研究では、水溶液中での亜鉛による Barbier 型アリル化反応を用いた立体選択的な不斉四級炭素構築法の開発と天然物合成への応用を目的としている。

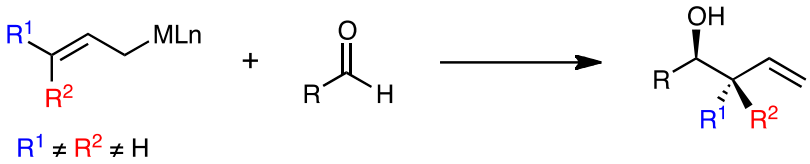


図２　Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築

研究成果概要

初年度（2012 年度）における本研究において、ジアステレオ選択的な Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築法を開発した。これに続いて 2013 年度および 2014 年度は、本合成法を用いた天然物合成を実現させるべく検討を行った。その結果、(+)-ビブサニンＡ（図１）の全合成を達成した。

(+)-ビブサニンＡは、魚毒植物として知られているサンゴジュの葉から単離されたジテルペノイドで、エポキシ環、２つの炭素-炭素二重結合、および１つの不斉四級炭素を含む４つの不斉中

心からなる特異な 11 員環骨格を有している。関連化合物である 7 員環型や転位型ビブサニンの合成は報告例があるものの、11 員環型ビブサニンの全合成は未だ達成されていない。私達は、(+)−ビブサニンＡが有する不斉四級炭素を本研究にて開発した Barbier 型アリル化反応によって構築することを計画した。すなわち、L-グリセルアルデヒド誘導体 **1** およびゲラニルクロリド **2** を水溶液中、亜鉛粉末にて反応させると立体選択的なγ-付加反応が進行し、主生成物として(3*R*,4*S*)-付加体 **3** が得られた。水酸基を保護した後のテキシルボランによるヒドロホウ素化−酸化反応は、いずれのオレフィンも水和されたが、高い位置選択性を発現した。ジオール **4** の第一級水酸基のみを選択的に保護した後、Martin 試薬により高収率で三置換オレフィンを再生した。そして、**5** のイソプロピリデン基およびベンジル基を脱保護し、得られたトリオール **6** を酸化的にグリコール開裂することでアルデヒド **7** を得た。アルデヒド **7** の高井−内本オレフィン化によって下部セグメント **8** の合成を達成した。これに、別途調製した上部セグメント **9** をカップリングさせ、光延反応、もしくはアシル化によって **10** を得た。鍵となる炭素 11 員環骨格の構築は、**11** の分子内野崎−檜山−岸反応、続くアリル転位を伴う光延反応によって達成され、(+)−ビブサニンＡの初の全合成に成功した。これにより、本天然物の絶対および相対立体化学を明確に決定することができた。

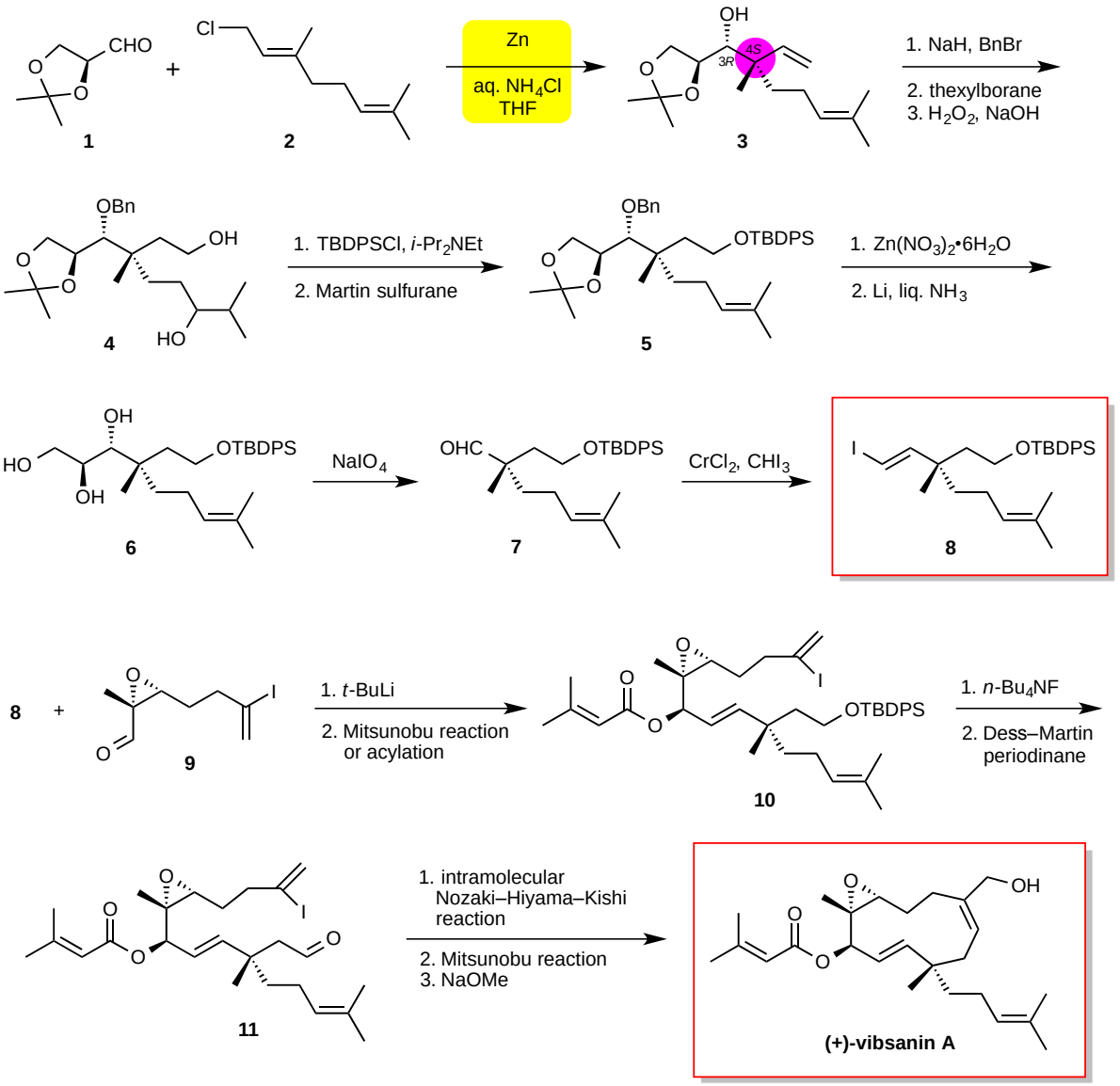


図３　(+)−ビブサニンＡの全合成

研究発表、特許など

原著論文

1. Keisuke Yoshida and Ken-ichi Takao, "Catalytic Silylation of Secondary Alcohols by Pyridine *N*-Oxide Derivative" *Tetrahedron Lett.*, **55**, 6861-6863 (2014)
2. Satoka Nagai, Yuka Yamagishi, Yuta Shimizu, Ken-ichi Takao, and Kin-ichi Tadano, "An Access to the 13-Membered Cyclophane Substructure in GKK1032As: An Intramolecular 1,4-Addition Approach" *Heterocycles*, **90**, 819-826 (2015)
3. Ken-ichi Takao, Kohei Tsunoda, Takuya Kurisu, Akihiro Sakama, Yoshiyasu Nishimura, Keisuke Yoshida, and Kin-ichi Tadano, "Total Synthesis of (+)-Vibsanin A" *Org. Lett.*, **17**, 756-759 (2015)

国際学会発表

1. Ken-ichi Takao, "Total Syntheses of (+)-Clavilactone A and (+)-Vibsanin A", Workshop on Chirality in Chiba University – 3rd Symposium (Chiba, Japan), March 2015

国内学会発表

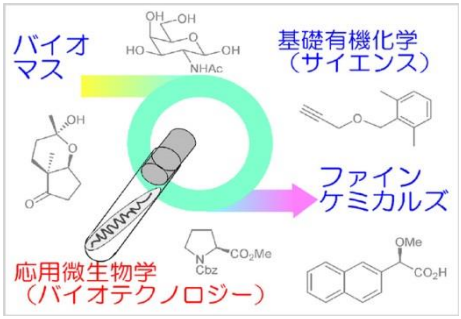
1. 吉田圭佑・鹿ノ子洋平・高尾賢一　「チオウレア触媒によるフェノール誘導体の立体選択的グリコシル化法の開発」　第 67 回有機合成化学協会関東支部（横浜）シンポジウム（横浜市），2014 年 5 月
2. 野口修史・坂本　嵩・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「シトスポロリドＡの全合成研究」　第 67 回有機合成化学協会関東支部（横浜）シンポジウム（横浜市），2014 年 5 月
3. 福島悠貴・七宮隆樹・難波あゆみ・根本龍一・茂木拓馬・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「クラビラクトン類の全合成」　第 105 回有機合成シンポジウム（東京），2014 年 6 月
4. 坂間亮浩・西村嘉泰・角田恒平・栗栖卓也・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「(+)－ビブサニンＡの全合成」　第 56 回天然有機化合物討論会（高知市），2014 年 10 月
5. 安田直彦・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「連続メタセシス反応を鍵としたゼイラニジンの全合成研究」　第 106 回有機合成シンポジウム（東京），2014 年 11 月
6. 根本龍一・難波あゆみ・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「クラビラクトンＤの全合成研究」　第 68 回有機合成化学協会関東支部（新潟）シンポジウム（新潟市），2014 年 11 月
7. 吉田圭佑・板津幸宏・藤野雄太・高尾賢一　「シンコナアルカロイドアミン触媒を用いる不斉スピロ環構築法の開発」　日本化学会第 95 春季年会（船橋市），2015 年 3 月
8. 奥山元気・秋谷卓志・吉田圭佑・高尾賢一　「グッチフェロンＡの全合成研究」　日本化学会第 95 春季年会（船橋市），2015 年 3 月
9. 西村嘉泰・角田恒平・栗栖卓也・坂間亮浩・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一　「(+)－ビブサニンＡの全合成」　日本化学会第 95 春季年会（船橋市），2015 年 3 月
10. 中島達貴・伊藤　彩・吉田圭佑・高尾賢一　「パーフォラツモンの全合成研究」　日本化学会第 95 春季年会（船橋市），2015 年 3 月
11. 茂木拓馬・吉田圭佑・高尾賢一・宮嵜　奏・笹澤有紀子・清水史郎　「クラビラクトン類縁体の合成」　日本化学会第 95 春季年会（船橋市），2015 年 3 月

天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓

須貝　威
（慶應義塾大学・薬学研究科）

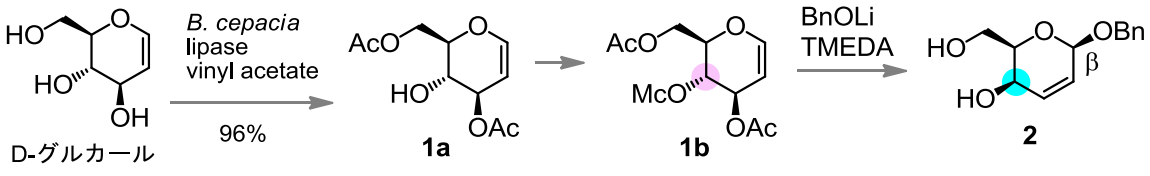
研究目的

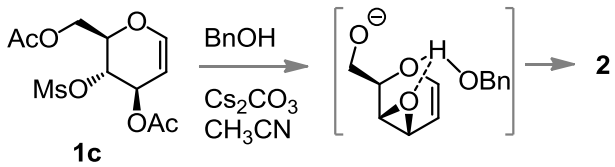
本研究プロジェクトにおける２つの柱「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のうち、前者に貢献すべく研究に取り組んでいる。多くの糖質は天然資源から入手容易で、高度に立体制御された多数の不斉中心や官能基を活用し、ファインケミカルズの合成原料として有用である。しかし合成原料や中間体として有効活用するには、多数存在する水酸基を適切に保護した誘導体を調製しなければならない。酵素法、化学法を相補的に活用する新手法を開発する必要がある。



研究成果概要

本年度は、D-グルカールから出発する L-グルコースの新しい合成を達成した。我々は前年度、3,6-位にアセチル基、4-位にクロロメチルスルホニル基を導入した基質(**1b**)に、ベンジルオキシリチウムを作用させたところ、低収率ながら 4 位が反転、1 位にベンジルオキシ基が導入されることを見出している。生成した **2b** の立体化学は、X 線結晶構造解析により確定した。D-グルカールから酵素反応を含む 2 段階で基質が調製でき、生成物の 3,6-位ヒドロキシ基が遊離で、さまざまに保護できることから、本反応を詳細に条件検討した。反応基質を、より安定なメシラート **1c** に変え、環内酸素への配位が重要と考え、対カチオンおよび溶媒を比較したが、*t*-ブトキシカリウムや炭酸カリウムを用いると α-**2a** の副生も観察され、結局、アセトニトリルを溶媒として、常温で炭酸セシウムを用いる条件が最適であった（収率 83%、β のみ）。これらの改良によって、反応後は簡単なクロマトグラフィーで高い極性の不純物を除き、再結晶のみで純粋な生成物 **2** が大量に得られるようになった。

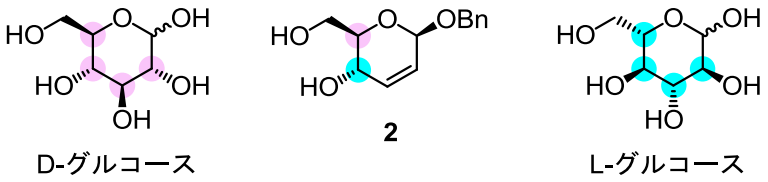


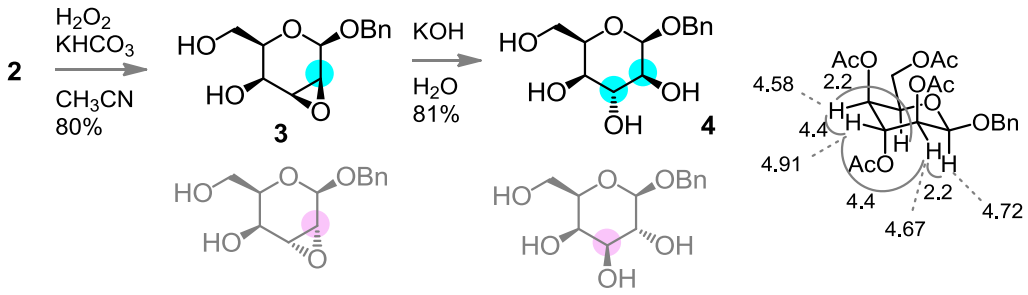


このようにして調製法を確立した **2** から出発し、希少糖質である L-グルコースの合成研究に着手した。D-グルコースの炭素骨格をそのまま活かし、4 ヵ所の立体化学を全て反転させ、L-体とするアプローチは、全ラベル・特定位置ラベル体において需要が高く、合成法の確立は非常に重要である。

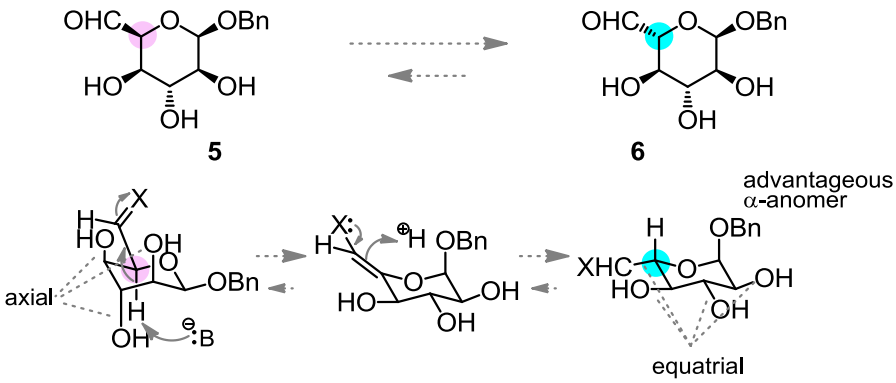
これまで、D-グルコースから出発する、L-グルコースの合成は数多く報告されている。しかし、あらゆる合成で 1-位に増炭、6-位を減炭しており、元の骨格は保持されていないばかりか、出発

原料の立体化学をそのまま活かしているゆえに、炭素原子の位置が逆転している。我々の合成のように、骨格炭素を維持したまま 2,3,4,5-位すべての官能基を立体反転させようとする合成は、全く新しい試みである。



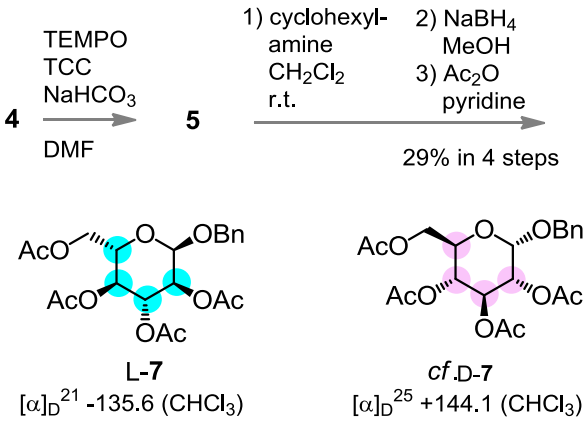


得られた **2** は遊離 4-位ヒドロキシ基との水素結合を利用、ペイン酸化の条件で立体選択的にエポキシ化し **3** とした。これで 2 位を、目的とする立体化学に制御することができた。ついで、水酸化物イオンを求核剤として用い、エポキシドを、1,2-ジアキシャル開裂形式で位置選択的に開環、高い収率で D-グルコースの 2,3,4-位をすべて反転させた物質に相当する D-イドシド **4** へ変換した。生成物が正しい立体化学を有していることは、テトラアセタートに誘導し、^{1}H-NMR により確認、2,3,4 位が全てアキシャルに配向した立体構造を有していることが判明した。



最後の課題は 5-位の立体化学反転である。第一級アルコールを酸化してアルデヒド **5** にすれば、5 位が異性化して **6** になれば、ピラノース環の配座が反転した場合、全てエカトリアルになった上、1-位がアノマー効果で有利な α 配向になり、熱力学的安定性が増大するので、このような変換が可能だと考えた。

エピメリ化する際、経由すべき中間体について種々検討した結果、アルデヒド **5** にシクロヘキシルアミンを作用させる条件が有効であることがわかった。下図に示す 4 工程、29%の収率で、目的とする変換を達成した。生成物は 2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル L-α-ベンジルグルコシド(**7**)で、各種スペクトルデータは D-**7** のそれと一致、旋光度の符号のみ逆転している。以上、D-グルカールから出発し、ピラノース骨格を切断することなくそのまま活かし、2,3,4,5-位の立体化学を段階的に全て反転させるという新しい手法で、L-グルコースを適切に保護した形で合成した。この手法は、各種ラベル体合成などに、適用範囲が広いと期待される。



研究発表、特許など

原著論文

1. K. Kuwata, M. Suzuki, Y. Inami, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji: Stereoselective Synthesis of Scyphostatin Hydrophilic Moiety; *Tetrahedron Lett.*, **55**, 2856–2858 (2014).
2. M. Furuta, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji: Divergent synthesis of pseudoenantiomers for ABC-ring moiety of steroids; *Tetrahedron Lett.*, **55**, 3189–3191 (2014).
3. N. Yamakawa, K. Suzuki, Y. Yamashita, T. Katsu, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, T. Mizushima, Structure–activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity; *Bioorg. Med. Chem.*, **22**, 2529–2534 (2014).
4. Y. Yamashita, K. Tanaka, T. Asano, N. Yamakawa, D. Kobayashi, T. Ishihara, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai, M. Wada, T. Mashimo, Y. Fukunishi, T. Mizushima, Synthesis and biological comparison of enantiomers of mepenzolate bromide, a muscarinic receptor antagonist with bronchodilatory and anti-inflammatory activities; *Bioorg. Med. Chem.*, **22**, 3488-3497 (2014).
5. N. Natori, K. Nakagawara, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya: Recognition of the remote chiral center in lipase-catalyzed kinetic resolution of [2-methyl-2-(2′-naphthyl)-1,3-benzodioxol-4-yl]methyl acetate, the precursor of 2-methyl-2-(2′-naphthyl)-1,3-benzodioxole-4-carboxylic acid (MNB carboxylic acid); *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **109**, 130-135 (2014).

著書・総説

1. 古田未有、桑田和明、花屋賢悟、庄司 満、須貝 威：酵素を用いて鏡像異性体を分ける、創る、速度論的分割の力；生物工学会誌、**92**, 298-302 (2014).
2. 須貝 威、日本農芸化学会が人材育成に果たすべきこと―関東支部の活動を例として（巻頭言）；化学と生物、**52**, 417-418 (2014).
3. T. Sugai, K. Fushuku, “Aldolase-Catalyzed C-C Bond Formation of Carbohydrate Synthesis” in “Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition) Volume 2: Additions to C–X Π-Bonds, Part 2”, P. Knochel, G. A. Molander, eds., pp, 512–522, Elsevier (2014)

国際学会発表

1. T. Sugai, Y. Matsuuchi, R. Kobayashi, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, N. Hada, F. Kiuchi：Synthetic Approaches to Rare Flavonoids Based on Regioselective Transformation；ICP2014 & 8th Tannin Conference、poster T112 (2014 年 9 月 5 日、Noyori Conference Center, Nagoya University、名古屋).
2. R. Kobayashi, S. Hanamura, T. Itou, K. Asami, T. Machida, S. Mandal, K. Hanaya, M. Shoji, and T. Sugai：Importance of acetyl protective group in the integration of enzymatic and chemical transformations toward fine chemical synthesis；Active Enzyme Molecule 2014、(2014 年 12 月 17 日、Toyama International Conference Center、富山).

国内学会発表

1. 岡崎隼人，植田裕二，大場 茂，羽田紀康，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：D-グルカールのフェリエ型反応を鍵段階とする希少糖質の合成ルート開拓；第 105 回有機合成シンポジウム、2-14 (2014 年 6 月 11 日、東京工業大学、東京).
2. 須貝 威，松内佑輔，スサンタマンダル，花屋賢悟，庄司 満，木内文之：位置選択的変換を鍵段階とする、希少フラボノイド類の合成研究；日本農芸化学会関東支部大会、P-35 (2014 年 10 月 18 日、埼玉大学、さいたま).
3. 岡崎隼人，植田裕二，大場 茂，羽田紀康，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：β－選択的 Ferrier 反応を鍵段階とする、L-グルコースの合成研究；GlycoTokyo2014 シンポジウム、P-12 (2014 年 11 月 8 日、千葉大学園芸学部、千葉).

環境保全のための物質担持・除去用粒子の開発

藤本　啓二
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究では「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のプロジェクトにおいて、環境汚染に対する防止および環境の改善と回復を可能とする環境浄化用材料の開発を進めている。

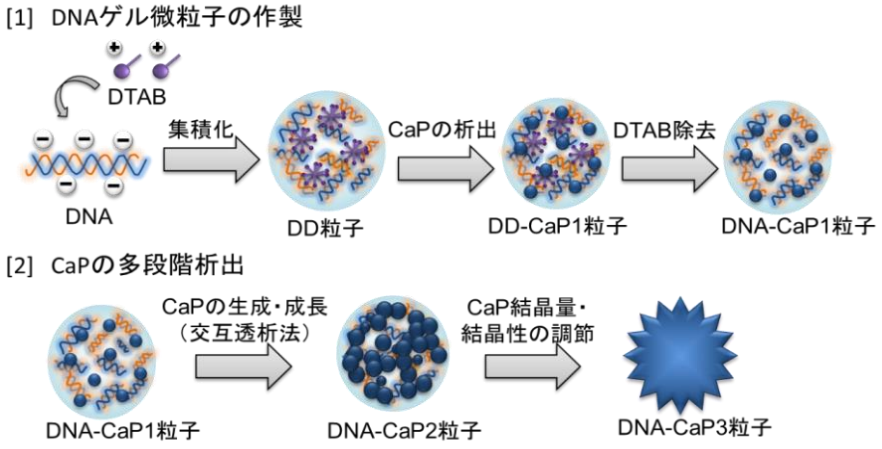
水質汚染の原因として家庭用および産業用排水に含まれる油・有害物質の河川、湖沼、海などへの流入があげられる。また、地震、水害、事故など突発的事象における油などの流出物の混入は環境に対して大きな負荷を与える。このように汚染された水中から、効率的に油・有害物質を分離回収することは環境保護の点から重要な課題である。われわれは微粒子材料に焦点を絞って環境浄化用材料の開発を行っている。ポリマー粒子は、モノマーから重合反応によって作製する方法と、既存のポリマーを集積化することによって作製する方法がある。これまでに、前者の方法に基づいて、汚染された水中から有害物質を分離・回収することができるポリマーゲル粒子の開発を行ってきた。今年度は、後者の方法に基づいて、環境調和性のあるバイオ由来素材を用いた粒子の創製と環境浄化用材料への応用を試みた。

研究成果概要

平成 24 年度においては、バイオ由来素材として Deoxyribonucleic acid (DNA) を選択し、そのナノ粒子化と無機物による粒子の架橋を行い、環境汚染物質の回収を試みた。

DNA は、生物の遺伝子本体であるとともに、塩基対同士のスタッキングや二重らせん構造などユニークな構造および特性を示すことから、機能性材料としての研究が盛んに行われている。そこで、DNA、リン酸イオンおよびカルシウムイオンを素材として、ナノ粒子の作製と物質の吸着（回収）について研究を行った。まず、粒子化のために、界面活性剤を用いた DNA の沈殿・集積を行い、続いて内部に架橋点としてリン酸カルシウム（CaP）の生成を行った。さらに交互透析法によって粒子内部での CaP の結晶性、結晶構造および結晶量の調節を行い、有機無機複合ナノ粒子（DNA ナノ粒子）の作製を行った。さらに環境浄化用材料への応用として、DNA 部位および CaP 部位が有する物質保持能について検討を行った。

まず、Scheme 1 に示すように、粒子化のために、カチオン性界面活性剤である Dodecyltrimethyl ammonium bromide（DTAB）溶液を添加することで DNA の沈殿・集積を行い、続いて内部に架橋点としてリン酸カルシウム(CaP)の生成を行った（DD 粒子）。この際、DTAB 濃度



Scheme 1.　Preparation of DNA gel nanoparticles.

3.1 mM において水中粒径約 200 nm で単分散サイズの粒子を得ることができた。また、この DD 粒子は仕込み DNA を 73%含んでおり、負電荷を帯電していることを確認した。

この DD 粒子に $CaCl_2$ 水溶液とリン酸緩衝液(PB)を順次滴下して CaP の析出を行ったところ、Fig. 1a に示すように球状の粒子が観察された（DD-CaP1 粒子）。この粒子分散液を透析し、蛍光プローブによる微環境測定を行ったところ、粒子内の疎水場が消失した結果が得られ、DTAB の除去が示唆された（DNA-CaP1 粒子；Fig. 1b）。

次に、Ca イオンとリン酸イオンの濃度、pH などを変化させて CaP 形成を行ったところ、CaP の形状は球状や針状と変化し、結晶量も調節することができた（DNA-CaP2 粒子；Fig. 1c)。XRD および IR の結果から、生成した CaP は hydroxyapatite 様結晶を含んでいることがわかった。さらに、この粒子の分散液の pH を 7.4 から 4.0 にしたところ、時間とともに散乱強度の低下が観察された。これは、pH の低下によって CaP が溶解して、粒子が崩壊したことによると考えている。なお､粒子の溶解についてはアルセナゾによる Ca イオンの定量と散乱強度の測定により評価を行った。

続いて､DNA-CaP2 粒子に $CaCl_2$ 水溶液と PB を順次滴下して CaP の再析出と結晶成長を試みた（DNA-CaP3 粒子；Fig. 1d)。Ca 定量の結果から DNA-CaP2 粒子よりも結晶量が増加し、XRD の結果から Hydroxyapatite 様結晶の含率が増えたことがわかった。この際、温度、時間、pH、イオン濃度などを変化させることで、結晶子サイズと結晶化度を調節することができ、それにより粒子の崩壊性を抑制することができた。

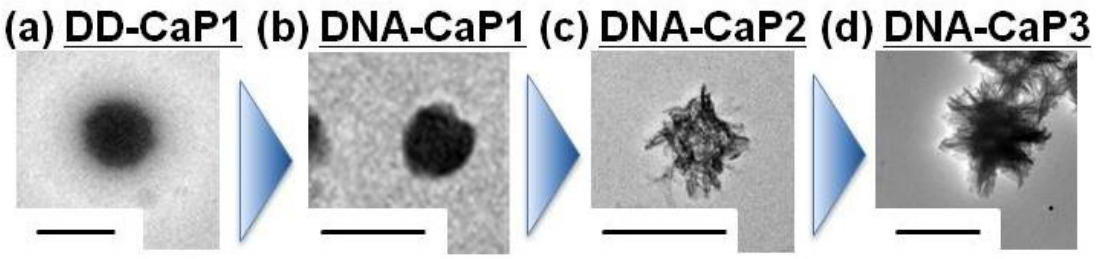


Fig. 1　TEM images of DD-CaP1 (a), DNA-CaP1 (b) and DNA-CaP2 (c) DNA-CaP3 (d) particles. Scale bars are 500 nm.

次に、環境汚染物質のモデルであるカチオン性蛍光物質の Rhodamine6G(Rh6G)と Acridine orange(AO)さらにアニオン性の Erythrosine の封入を試みたところ、DNA-CaP2 への吸着率は、それぞれ 62、98 および 5.9%となった。アニオン性である DNA と負電荷を帯びた CaP の c 面の両部位に、カチオン性の Rh6G が静電相互作用によって吸着したと考えられる。AO はカチオン性であるとともに DNA とインターカレーションすることから、吸着率（回収率）が増加したと考えられる。また、Erythrosine の DNA への吸着はアニオン性同士のため抑制されるが、正電荷を帯びた CaP の a 面部位には静電相互作用により吸着したと考えられる。

次に DNA-CaP3 への吸着では、Rh6G と AO は、DNA-CaP2 と同様であったが、Erythrosine の吸着率は増加して 39%となった。XRD の結果から、DNA-CaP3 では CaP の a 面部位の方が多くなることが示唆された。従って、Erythrosine の増加は正電荷を帯びた a 面との相互作用によるものと考えられる。

これらのことから､粒子内での CaP の再析出や結晶成長によって､結晶性（結晶面の比率など）を調節することができ、薬剤の特性にあわせて封入の制御が可能であることがわかった。

以上より､CaP を架橋点とすることによって DNA 粒子の作製と物質の回収を行うことができた。現在､ナノ粒子を作製するために､エマルションを用いた方法などについても検討を進めている。さらに、粒子に磁性などの凝集能を付与し、汚染物質の分離・回収の効率化を目指す取り組みも始めている。

研究発表、特許など

原著論文

1. Y. Fukui, S. Nakada, K. Fujimoto, “Preparation of nanometre-sized spiral calcium carbonate via controlled mineralization using gel particle as a template”, *RSC Advances*, **4**, 6027-6030 (2014).
2. H. Watanabe, M. Nishimura, Y. Fukui, K. Fujimoto, "Development of a particle nano-imprinting technique by core-shell particles", *Langmuir*, **30**, 1630-1635 (2014).

国際学会発表

1. Keiji Fujimoto, Hideaki Watanabe, Midori Nishimura, Kanako Yamamoto and Yuuka Fukui, “Particle nano-indentation and nano-imprinting with core-shell particles”, Hybrid Materials Conference 2015, Barcelona, Spain, March 9-13 (2015).
2. Yuuka Fukui, Yui Ozawa, Keiji Fujimoto, “One-pot synthesis of fluorescent hybrid nanoparticles and their assembly into transparent and multi-coloured nanofilms”, Hybrid Materials Conference 2015, Barcelona, Spain, March 9-13, (2015).

国内学会発表

1. 福井有香、亀山周平、藤本啓二、“リポナノカプセルから組み上げるフリースタンディング膜の構築とバイオ基材に向けた機能展開”、第 63 回高分子年次大会, （名古屋）2014 年 5 月
2. 樺山成実、福井有香、藤本啓二、“リン酸カルシウムを架橋点とする DNA ナノ粒子の創製”、第 63 回高分子年次大会、（名古屋）2014 年 5 月
3. 福井有香、樺山成実、藤本啓二、“ミネラル架橋技術を用いた機能性ゲル微粒子の創製”、第 43 回医用高分子シンポジウム、（東京）2014 年 7 月
4. 酒井大樹、福井有香、藤本啓二、“グラフト化タンパク質を用いたナノオブジェクトの構築”、第 43 回医用高分子シンポジウム、（東京）2014 年 7 月
5. 平川摩弥、福井有香、藤本啓二、“光反応性ポリペプチドを用いたリポナノカプセルの創製と機能化”、第 43 回医用高分子シンポジウム、（東京）2014 年 7 月
6. 小山皓大、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルションを用いた磁性多糖ナノ粒子の One-pot 創製”、第 43 回医用高分子シンポジウム、（東京）2014 年 7 月
7. 紙本恵吏、福井有香、藤本啓二、“ポリマーナノツールによる細胞の表層改質と組織化の試み”、第 43 回医用高分子シンポジウム、（東京）2014 年 7 月
8. 福田恵美、福井有香、藤本啓二、“イオンコンプレックス形成と変性によるムチンゲル粒子の作製”、第 43 回医用高分子シンポジウム、（東京）2014 年 7 月
9. 阿久津裕哉、福井有香、藤本啓二、“コアシェル型ナノ粒子の組織化によるコロイドフォームおよびコロイドスポンジの創製”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
10. 小山皓大、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルションを用いた磁性粒子と多糖ナノ粒子の複合化”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
11. 酒井大樹、福井有香、藤本啓二、“ポリマーグラフト化によるタンパク質ナノ構造体と機能化”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月

12. 平川摩弥、福井有香、藤本啓二、“光反応性と環境応答性を有するリポナノカプセルの創製と機能化”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
13. 藤野香、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルションを用いた One-pot 合成による金複合化ポリマーナノ粒子の創製と機能創成”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
14. 武藤茜、福井有香、藤本啓二、“中空ゲル微粒子への酵素封入による膨潤収縮制御と機能創出”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
15. 大槻祐太、福井有香、藤本啓二、“細胞と微粒子との複合化によるハイブリッド組織体の構築”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
16. 岡部かすみ、福井有香、藤本啓二、“ゲル微粒子とゲル薄膜をテンプレートとする有機無機ハイブリッド体の構築”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
17. 国友凛、福井有香、藤本啓二、“リン酸化キトサンを用いたリポナノカプセルの作製と多様なナノウォールの構築”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
18. 黒田翔一、福井有香、藤本啓二、“コアシェル型微粒子を用いた中空粒子の創製と新規機能の付与”、第 63 回高分子討論会、2（長崎大学）014 年 9 月
19. 高松秀行、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルションを用いた有機・無機ハイブリッドナノ粒子の創製とモルフォロージ制御”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
20. 長谷川嵩、福井有香、藤本啓二、“微粒子表面への DNA 集積化によるシェル層の構築”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
21. 福井恵美、福井有香、藤本啓二、“糖タンパク質ムチンからなるゲル粒子の作製と機能化”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
22. 山本華菜子、福井有香、藤本啓二、“微粒子インプリント技術における微粒子と基板との親和性の影響”、第 63 回高分子討論会、（長崎大学）2014 年 9 月
23. 紙本恵吏、福井有香、藤本啓二、“ポリマーナノツールによる細胞の表層改質と組織化の試み”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（タワーホール船堀）2014 年 11 月
24. 大槻祐太、福井有香、藤本啓二、“細胞とコアシェル型粒子との複合化によるハイブリッド組織体の構築”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（タワーホール船堀）2014 年 11 月
25. 福田恵美、福井有香、藤本啓二、“糖タンパク質ムチンからなるゲル粒子の作製”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（タワーホール船堀）2014 年 11 月

遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計

吉岡　直樹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究の目的は、オキソバナジウム（IV）、ニトリドクロム（V）など非磁性元素と多重結合した遷移金属錯体を自己集積させることにより、アキシアル配位を介して強磁性ナノワイヤーを構築し、磁性液晶など新しい機能性材料を環境負荷の低い方法で設計することにある。この自己集積挙動は、オキソ酸素またはニトリド窒素原子が他分子にアキシアル配位することにより進行し、同時に錯体分子間で不対電子のスピンの向きが強磁性的に整列するため分子磁性研究の立場からも興味深い。具体的には、配位子の化学構造が異なる一連の金属錯体を合成し、自己集積に適した配位子の設計指針を確立し、常磁性液晶としての機能物性を評価する。平成 25 年度は、自己集積挙動に適した配位子構造の探索を行うとともに、鎖長の異なるアルコキシ基を導入した Schiff 塩基錯体を合成し、中間相の有無を予備的に調査した。その結果、一部中間相の存在が示唆されるものの、180℃以上では、酸化分解することが明かとなった。本年度は、配位子構造に多様性を確認するために、二座サリチリデンアニリン配位子に着目し、アニリン *p*-位にハロゲン原子を導入した CrN 錯体 **1**–**4** を合成し、その結晶構造および磁気的性質について明らかにする。

研究成果概要

1.　ハロゲンを導入した CrN 錯体の合成

Cr イオンは、一般に置換不活性なイオン種であり、精製・単離等に困難を要することが知られている。平成 25 年度においてポルフィリノイドや大環境共役アミン配位子に対して Mn 錯体を利用した窒素原子移動反応を適用することより、環境低負荷な条件で効率よく金属挿入反応できることを見出した。本年度は、これをサリチリデンアニリン型二座 Schiff 塩基配位子に応用した。アニリン *p*-位に異なるハロゲン原子を導入した系で検討したところ、10～85%の収率で目的とする CrN 錯体を合成することができた（図１）。収率は、ハロゲン原子の電気陰性度に依存し **1** で最も小さく **4** で最大となり、窒素原子移動反応における配位子の電子供与能と相関があることが示唆された。様々な条件下で結晶を作製したとこと、**1**–**3** では針状とブロック状の結晶を、**4** は針状結晶のみを与えた。IR スペクトルより、針状結晶、ブロック状結晶中で Cr イオンはそれぞれ、六配位、五配位構造をとっていることが示唆された。

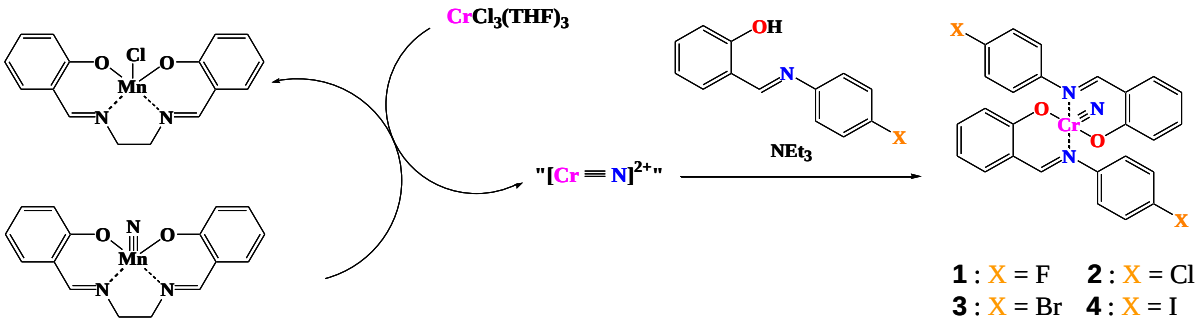


図１　窒素原子移動反応を利用したニトリドクロム錯体の合成方法

2.　ハロゲンを導入した CrN 錯体の構造－磁性相関

得られた結晶試料について単結晶構造解析を行ったところ、針状結晶中では、ニトリド窒素が他分子にアキシアル配位し多量体を形成していた。一方、ブロック状結晶中では、各錯体は五配位構造を維持しながら、単核構造をとっていた。また、同じく多量体を形成する錯体でも、四座型配位子を用いた場合は、図２(a)のように傘型の配位構造をとるが、二座配位子を用いた場合は、図２(b)のように平面に近い配位構造が維持されていることがわかった。

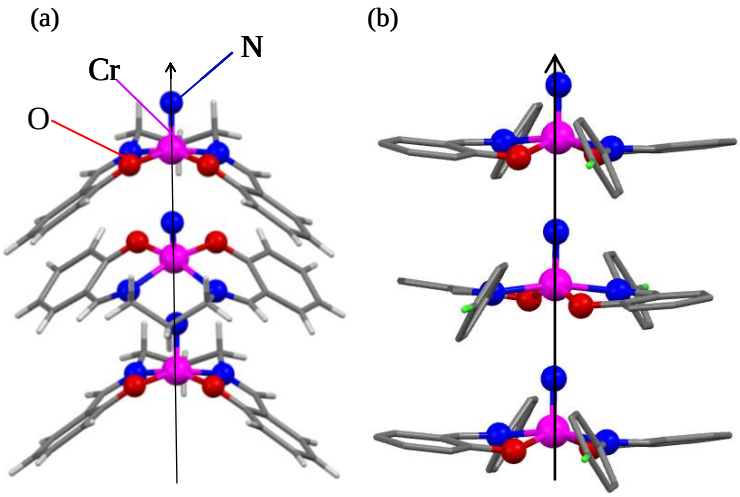


図2　針状結晶中における配位構造の違い：(a)四座配位子を用いた場合、(b)二座配位子を用いた場合。

SQUID 磁気測定を行ったところ、針状結晶の試料では、分子間に強磁性的なスピン整列が観測され、ニトリド窒素原子上の分極スピン密度を介した磁気伝達に大きく寄与していることが確認された。さらに、分子間の磁気的相互作用の大きさにハロゲン種の依存性が認められ、ハロゲン種が錯体分子の電子状態に大きな影響を与えていることが明らかとなった。今後、3, 4 を基質として長鎖アコシキ基を導入した錯体分子を合成し、磁性液晶としての機能評価を行う予定である。

研究発表、特許など

原著論文

1. C. Maeda, M. Masuda and N Yoshioka, “Synthesis of Carbazole-Based Hetero-Core-Modified Porphyrins”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **12**, 2656-2662 (2014).
2. T. Suzuki, T; Y. Sakano; Y. Tokimizu; Y. Miura; R. Katoono; K. Fujiwara; N. Yoshioka; N. Fujii; H. Ohno, “Wurster's Blue-type Cation Radicals Framed in a 5,10-Dihydrobenzo[*a*]indolo[2,3-*c*]carbazole (BIC) Skeleton: Dual Electrochromism with Drastic Changes in UV/Vis/NIR and Fluorescence”, *Chemistry An Asian Journal*, **9**, 1841-1846 (2014).
3. Y. Takahashi, Y. Miura, and N. Yoshioka, “Introduction of Three Aryl Groups to Benzotriazinyl Radical by Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reaction”, *Chemistry Letters*, **43**, 1236-1238 (2014).

著書・総説

1. N. Yoshioka, “Crystal Engineering Approach towards Molecule-Based Magnetic Materials”, Chapter 32 in “Advances in Organic Crystal Chemistry: Comprehensive Reviews 2015”, Springer, in press.

国際学会発表

1. N.Yoshioka,T. Muraoka, S. Tajima,Y. Emura, M. Takasaki, A. Oshima, T. Shimaji, T. Ishii, Y. Miura “Crystal Engineering Approach towards Molecule-Based Magnetic Materials Using Stable Organic Radicals”, 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials(CGOM11), Nara / Japan, June 17-20 2014.
2. Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, “Crystal Structure and Properties of Aryl-Substituted Benzotriazinyl Radical Derivatives”, 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic

Materials (CGOM11), Nara / Japan, June 17-20 2014.

3. T. Saito, Y. Miura, N.Yoshioka, "Synthesis of Thiadiazolobenzimidazole Nitronyl Nitoroxide and Its Magneto-Structural Correlation", 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials (CGOM11), Nara / Japan, June 17-20 2014.
4. Y. Miura, Y. Takahashi, N. Yoshioka, "Polymorphism of Benzotriazinyl Radical; Correlationship between Molecular Packing with Magnetic Property", 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials (CGOM11), Nara / Japan, June 17-20 2014.
5. Y. Miura, Y. Takahashi, N. Yoshioka, "Benzotriazinyl Radical with Electron Withdrawing Groups: Its Structure and Magnetic Property", 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Saint Petersburg / Russia, July 6-9 2014.
6. Y. Emura, M. Takasaki, H. Sugawara, C. Maeda, Y. Miura, "Synthesis of Nitronyl Nitroxide Derivatives with Deuterated Methyl Group and Their ESR Spectra", 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), July 6-9 2014.
7. T. Shimaji, Y. Miura, N. Y. Miura, N. Yoshioka, "Crystal Structure and Properties of Diacetylene Derivatives with a Verdazyl Radical Unit", 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Saint Petersburg / Russia, July 6-9 2014.
8. R. Tada, N. Maeda, Y. Miura, N. Yoshioka, "Synthesis of Acridine-Based Nitroxide Radicals and Construction of a Magnetic Molecular Assembly by Hydrogen Bonding", 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Saint Petersburg / Russia, July 6-9 2014.
9. Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, "Modification and Properties of Benzotriazinyl Radicals by Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction", 14th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2014), Saint Petersburg / Russia, July 6-9 2014.
10. N. Yoshioka, S. Nakagome, Y. Takahashi, N. Matsuoka, Y. Miura, "Synthesis and Magnetic Properties of Nitride Chromium(V) Complexes with Schiff Base Ligands" 41st International Conference on Coordination Chemistry(ICCC-41), Singapore, July 21-25 2014.
11. N. Yoshioka, Y. Emura, M. Takasaki, Y. Miura, "Synthesis of Selectively Deuterated Nitronyl Nitroxide Delivatives and Their ESR and Magnetic Properties", 7th International Conference on Nitroxide Radicals (SPIN-2014), Zelenogradsk / Russia, September 14-20 2014.
12. Y. Negishi, Y. Miura, N. Yoshioka, "Synthesis of Porphyrin Dyes with Different *meso*-Substituent and their Application for DSSC", 3rd International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-3), Bali / Indonesia, September 23-25 2014.
13. T. Saito, S.Tajima, Y. Miura, N. Yoshioka,"Computational Study and Magneto-Structual Correlation in the Crystal of Nitronyl Nitroxide Derivative Having Thiadiazolo Moiety", 3rd International Conference on Computation for Science and Technology(ICCST-3), Bali / Indonesia, September 23-25 2014.
14. N. Yoshioka, Y. Emura, M. Takasaki, Y. Miura, "Synthesis of Selectively Deuterated Nitronyl Nitroxide Delivatives and Their ESR and Magnetic Properties", The 8th Russian-Japanese Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Kazan / Russia, September 29-October 2, 2014.
15. T. Ishii, Y. Miura, N. Yoshioka, "Crystal Structure and Magnetic Property of Stable Radical Derivatives Carrying Diacetylene Groups with Phenyl Urethane Unit", The 8th Russian-Japanese Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Kazan / Russia, September 29-October 2, 2014.
16. S. Oshima, Y. Miura, N. Yoshioka, "Chemical Modification of Verdazyl Radical Derivative by

Suzuki-Miyaura Cross-Coupling", The 8th Russian-Japanese Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Kazan / Russia, September 29- October 2, 2014.

国内学会発表

1. 鈴木良太、多田励起、三浦洋平、吉岡直樹、"第 14 族元素(C, Si, Ge)を有するアクリジン型ニトロキシラジカルの合成と物性評価"、第 25 回基礎有機化学討論会、仙台、2014 年 9 月 7-9 日.
2. 中込森、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、"ハロゲン原子が置換したサリチリデンアニリン誘導体を配位子とする Cr(V)N 錯体の結晶多形と磁気特性"、第 25 回基礎有機化学討論会、仙台、2014 年 9 月 7-9 日.
3. 三浦洋平、高橋佑典、大島翔太、吉岡直樹、"鈴木-宮浦カップリングを用いた含窒素非局在型ラジカルの化学修飾"、第 25 回基礎有機化学討論会、仙台、2014 年 9 月 7-9 日.
4. 大島翔太、三浦洋平、吉岡直樹、"有機金属反応を用いた 6-オキソフェルダジル誘導体の化学修飾と物理化学的性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
5. 齊藤鷹規、三浦洋平、吉岡直樹、"水素結合部位を持つニトロニルニトロキシドバイラジカル誘導体の構造-磁性相関"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
6. 石井智章、島次拓郎、三浦洋平、吉岡直樹、"オキソフェルダジルラジカルをスピン中心とするジアセチレン誘導体の合成と構造磁性相関"日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
7. 高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、"電子求引性置換基を導入した 3-*tert*-ブチルベンゾトリアジニルラジカルの合成と物理化学的性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
8. 安達恒貴、三浦洋平、吉岡直樹、"フェノール骨格を導入したジフェニルアミン誘導体の合成と酸化生成物の性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
9. 大空憲政、江村鷹一朗、三浦洋平、吉岡直樹、"選択的重水素置換したニトロキシドラジカル誘導体の合成と ESR スペクトル"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
10. 中込森、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、"ニトロニルニトロキシドを導入したシッフ塩基ニトリドクロム(V)錯体の合成と性質"、日本化学会 第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
11. 細田拓見、多田励起、鈴木良太、吉岡直樹、三浦洋平、"電子求引性基を導入したスピロビアクリジン誘導体の合成と分光学的性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
12. 西川大裕、中込森、三浦洋平、吉岡直樹、"ジアミノチアジアゾールを出発原料としたシッフ塩基金属錯体の合成と性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
13. 宮本桂佑、安達恒貴、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、"嵩高い置換基を導入したジフェニルジヒドロアクリジン誘導体の合成と酸化生成物の性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
14. 春木暁人、三浦洋平、吉岡直樹、"エチニル基を導入したトリフェニル 6-オキソフェルダジル誘導体の合成と性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
15. 静谷忠朗、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、"エチニル基を導入したベンゾトリアジニルラジカルの合成と性質"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.
16. 多田励起、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、"アクリジンを基本骨格とする D-π-A 型蛍光分子の合成及び物性評価"、日本化学会第 95 春季年会、千葉、2015 年 3 月 26-29 日.

イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術

片山　靖
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

イオン液体は，中性の溶媒分子を一切含まずイオンのみから構成される液体である．イオン液体の物性はイオン液体を構成するカチオンとアニオンの種類に大きく依存するが，適切なカチオンとアニオンを組合わせることで，目的に合ったイオン液体を得ることができることから，イオン液体はさまざまな電気化学デバイスや電気化学プロセスの新たな電解質として期待されている．また，イオン液体は難揮発性・難燃性であり，非プロトン性イオン液体の多くは広い電気化学的電位窓をもつため，リチウム二次電池の電解液への応用が検討されている．一方，イオン液体中ではさまざまなナノ粒子が，その表面を処理したり添加剤を加えることなく，安定に分散することが知られている．この特徴と難揮発性であることを利用して，イオン液体に真空中で金属をスパッタすることによって，イオン液体中に金属ナノ粒子を生成できることが報告されている．金属ナノ粒子は，大きな比表面積を持つためさまざまな化学反応の触媒として広く利用されており，イオン液体中に分散した金属ナノ粒子を用いた触媒反応に関する検討も行われている．

本研究ではイオン液体中において金属イオンを電気化学的に還元することによって，より簡便かつ大量に金属ナノ粒子を製造する技術を開発することを目的としている．また，このようにして製造した金属ナノ粒子を用い，イオン液体中における新たな触媒反応プロセスの実現可能性について検討する．

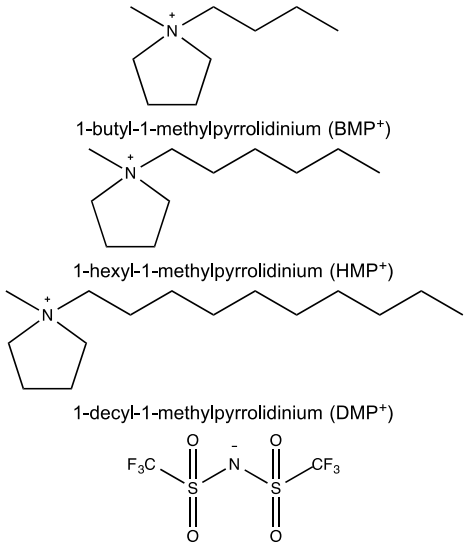


Fig. 1 The cations and anion used in this study.

研究成果概要

これまでに 1-butyl-1-methypyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide (BMPTFSA) 中において，$[PdBr_4]^{2-}$を還元することによって，Pd 金属の析出が可能であることを報告している[1,2]．BMPTFSA 中での Au および Pt の電析において，より負の電位域で還元析出することでこれらの金属ナノ粒子が得られることを見いだしており[3,4]，Pd においても同様のアプローチで Pd ナノ粒子の作製を試みると同時に，Fig. 1 に示したアルキル鎖長の異なる pyrrolidinium をカチオンとするイオン液体 HMPTFSA および DMPTFSA を合成し，金属ナノ粒子の平均粒径のイオン液体カチオン依存性について検討を行った．Fig. 2 に 20 mM

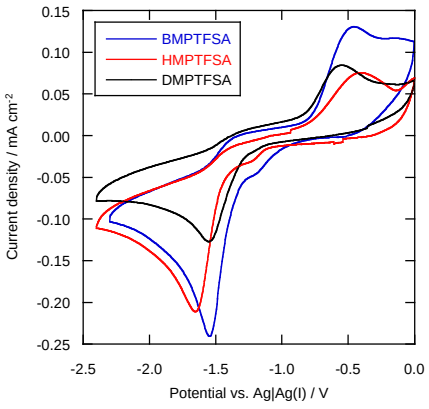


Fig. 2 Cyclic volttamograms of a glassy carbon electrode in BMPTFSA, HMPTFSA and DMPTFSA containing 20 mM $[PdBr_4]^{2-}$ at room-temperature. Scan rate: 50 mV s^{-1}.

$[PdBr_4]^{2-}$を含む BMPTFSA, HMPTFSA および DMPTFSA 中におけるグラッシーカーボン電極（GC）のサイクリックボルタモグラムを示す．いずれのイオン液体においても–1.5 V 付近に $[PdBr_4]^{2-}$の還元に対応する還元電流ピークが観察された．これらのイオン液体中において，還元電流が観察された–1.5 V よりも負の電位である –2.6 V で GC 電極を用いて定電位陰極還元を行ったところ，イオン液体は黒色に変化した．電解後のイオン液体を透過型電子顕微鏡（TEM）用グリッドに滴下し，有機溶媒で過剰のイオン液体を除去・乾燥することによって作製したサンプルを TEM 観察したところ，Fig. 3 に示すように Pd ナノ粒子の生成が確認された．BMPTFSA, HMPTFSA および DMPTFSA 中において得られたナノ粒子の平均粒径はそれぞれ 2.9 ± 0.6, 3.0 ± 0.8 および 3.2 ± 0.8 nm となり，わずかながら平均粒径に差が見られた．イオン液体の粘性率は，BMPTFSA, HMPTFSA および DMPTFSA の順に高くなり，$[PdBr_4]^{2-}$の拡散係数はこの順に小さくなる．ナノ粒子が生成する十分に大きな過電圧が印加された電析条件では，電極反応は拡散で律速されており，$[PdBr_4]^{2-}$の拡散係数が大きくなるほど電極・電解液界面における Pd 原子の供給速度は速くなる．界面における Pd 原子の過飽和度が高くなると，Pd ナノ粒子の核生成が速くなり，より小さなナノ粒子が生成した可能性が考えられる．

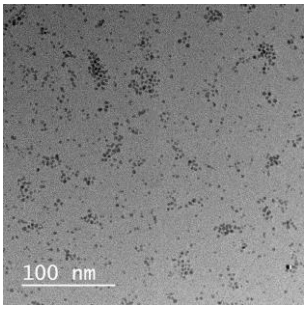


Fig. 3 TEM image of the nanoparticles prepared by potentiostatic cathodic reduction on a GC electrode in BMPTFSA containing $[PdBr_4]^{2-}$ at –2.6 V (25°C).

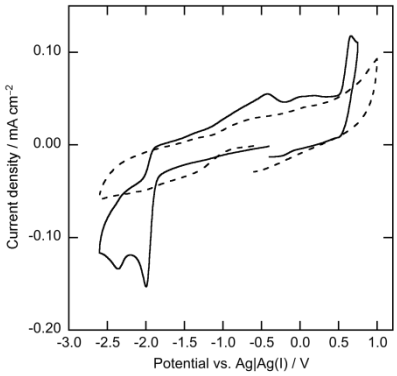


Fig.4 Cyclic voltammograms of a GC electrode in (---) BMPTFSA and (—) BMPTFSA containing 5 mM $Pd(acac)_2$ at 25°C. Scan rate: 50 mV s^{-1}.

一方，$[PdBr_4]^{2-}$を用いると，電解後のイオン液体には Br^-が残存する．そこで，新たな Pd 源として bis(acetylacetonato)Pd(II)（$Pd(acac)_2$）を用いて，Pd ナノ粒子の生成を試みた[5]．Fig. 4 に 5 mM $Pd(acac)_2$ を含む BMPTFSA 中における GC 電極のサイクリックボルタモグラムを示す．–2.0 V 付近に $Pd(acac)_2$ の還元に対応する還元電流が観察され，この電位で定電位陰極還元することによって Pd ナノ粒子が生成することを TEM 観察によって確認した．

参考文献

1. Y. Bando, Y. Katayama, and T. Miura, *Electrochim. Acta*, **53**, 87 (2007).
2. Y. Katayama, Y. Bando, and T. Miura, *Trans. Inst. Metal Finish.*, **86**, 205 (2008).
3. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, and K. Toshima, *J. Electrochem. Soc.*, **161**, D87 (2014).
4. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, and K. Toshima, *J. Electrochem. Soc.*, **160**, D423 (2013).
5. K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, and Y. Katayama, *Electrochem. Commun.*, **52**, 21 (2015).

研究発表、特許など

原著論文

1. Y.-L. Zhu, Y. Katayama, and T. Miura, "Effects of coumarin and saccharin on electrodeposition of Ni from a hydrophobic ionic liquid", *Electrochim. Acta*, **123**, 303-308 (2014).
2. Y. Katayama, Y. Toshimitsu, and T. Miura, "Electrode Kinetics of the Redox Reaction of Tris(2,2'-bipyridine)nickel Complexes in an Ionic Liquid", *Electrochim. Acta*, **131**, 36-41 (2014).
3. R. Furuya, Y. Katayama, and T. Miura, "Deposition and Dissolution of Lithium through Lithium Phosphorus Oxynitride Thin Film in Some Ionic Liquids", *ECS Trans.*, **64**, 453-459 (2014).
4. Y. Katayama, M. Yoshihara, and T. Miura, "Electrochemical Reaction of Tris(1,10-phenanthroline)iron Complexes in Some Amide-type Ionic Liquids", *ECS Trans.*, **64**, 109-117 (2014).
5. K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, and Y. Katayama, "Electrodeposition of palladium from palladium(II) acetylacetonate in an amide-type ionic liquid", *Electrochem. Commun.*, **52**, 21-24 (2015).
6. 立川直樹，吉井一記，片山　靖，"金属の酸化還元電位に基づく 1-butyl-1-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethylsulfonyl)amide イオン液体のドナー性の評価"，*分析化学*，印刷中.

国際学会発表

1. N. Serizawa, S. Seki, K. Takei, H. Miyashiro, Y. Katayama, M. Watanabe, and T. Miura, "Electrochemical Quartz Crystal Microbalance Measurements of Lithium-Aluminum alloy in a Glyme-Lithium Salt Molten Complex", 224th ECS Meeting (San Francisco, U.S.A), Oct. 27 - Nov. 1, (2013).
2. R. Furuya, Y. Katayama, and T. Miura, "Deposition and Dissolution of Lithium through Lithium Phosphorus Oxynitride Thin Film in Some Ionic Liquids", 2014 ECS and SMEQ Joint International Meeting (Cancun), Oct. 5-9, (2014).
3. Y. Katayama, M. Yoshihara, and T. Miura, "Electrochemical Reaction of Tris(1,10-phenanthroline)iron Complexes in Some Amide-type Ionic Liquids", 2014 ECS and SMEQ Joint International Meeting (Cancun), Oct. 5-9, (2014).
4. Y. Katayama, "Electrochemical Reactions in Ionic Liquids", Invited, 2014 Sophia Symposium on Ionic Liquids (Tokyo), Oct. 31-Nov. 1, (2014).
5. S. Saha, T. Taguchi, N. Tachikawa, K. Yoshii, and Y. Katayama, "Electrochemical Behavior of Cadmium in 1-Butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Room-temperature Ionic Liquid", 10th International Symposium on Electrochemical Micro & Nanosystem Technologies (Okinawa), Nov. 5-8, (2014).
6. Y. Katayama, Y. Oshino, N. Ichihashi, N. Tachikawa, K. Yoshii, and K. Toshima, "Electrochemical preparation of palladium nano-particles in an amide-type ionic liquid", Invited, 10th International Symposium on Electrochemical Micro & Nanosystem Technologies (Okinawa), Nov. 5-8, (2014).

国内学会発表

1. 片山　靖, "イオン液体中における金属電析と金属ナノ粒子の生成", 資源・素材学会（熊本）, 依頼講演, 9 月 15-17 日，(2014).
2. S. Saha, T. Taguchi, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, "Electrodeposition of Cadmium from 1-butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Ionic Liquid", 2014 年電気化学会秋季大会（札幌）, 9 月 27-28, (2014).
3. 細田　伸，高松克一，立川直樹，吉井一記，片山　靖，"水溶液中での亜鉛電析における核生成・成長過程に対する支持電解質カチオンの影響", 2014 年電気化学会秋季大会（札幌）, 9

月 27-28, (2014).

4. 石田拓也, 立川直樹, 吉井一記, 片山　靖, 渡邉正義, "溶媒和イオン液体中における薄膜シリコン負極のリチウム合金・脱合金化反応", 第 5 回イオン液体討論会（横浜）, 10 月 28-29 日, (2014).
5. 横山尚明, 立川直樹, 吉井一記, 片山 靖, "ハロゲン化物イオンを含むアミド系イオン液体中における n 型 Si 電極の光電気化学的挙動", 第 5 回イオン液体討論会（横浜）, 10 月 28-29 日, (2014).
6. 高松克一, 立川直樹, 吉井一記, 片山　靖, "アミド系イオン液体中での Zn 電析に対するテトラグライム添加の影響", 第 46 回溶融塩化学討論会, 11 月 13-14 日（千葉）, (2014).
7. 立川直樹, 吉井一記, 片山　靖, "アミド系イオン液体中における金属の酸化還元電位とドナー性の関係, 第 46 回溶融塩化学討論会, 11 月 13-14 日（千葉）, (2014).
8. 芹澤信幸, 関　志朗, 山崎あずさ, 立川直樹, 吉井一記, 竹井勝仁, 獨古　薫, 片山　靖, 渡邉正義, "溶媒和イオン液体中での電極/電解液界面における局所粘性変化と充放電レート特性の関係", 第 55 回電池討論会（京都）, 11 月 19-21 日, (2014).
9. 立川直樹, 細田　伸, 吉井一記, 片山　靖, 獨古　薫, 渡邉正義, "溶媒和イオン液体中における金属リチウム負極の充放電特性", 第 55 回電池討論会（京都）, 11 月 19-21 日, (2014).

環境負荷を低減する分離デバイスの構築

金澤　秀子
（慶應義塾大学・薬学研究科）

研究目的

本研究では,「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー」プロジェクトのために,環境負荷を低減する分離デバイスの構築を目的として，poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm)を基盤とする刺激応答性の高分子を開発し,固体表面にナノサイズに修飾することにより外部環境に応答し性質を変化させることが可能な機能性ナノ界面を構築し，分離デバイスへの応用について検討する。外部刺激により試料とナノ界面との相互作用を変化させ，有機溶媒を用いずに分離選択性を制御するグリーンナノテクノロジーを利用した分離システムを構築する。

研究成果概要

これまでの研究においては，分離デバイス表面への高分子の固定方法について，末端官能基の利用，表面ゲル層の構築ならびにコーティングによる方法を検討した。これらの結果に基づき，昨年度は，ゲル修飾法を用いてシリカゲルビーズ(粒径: 40-63μm, 細孔径:90Å) 表面に PNIPAAm 層および PNIPAAm 鎖中に疎水性物質である butyl methacrylate (BMA)及びカチオン性の *N*,*N*-dimethylaminopropyl acrylamide (DMAPAAm)を導入した高分子層を持つシリカゲルビーズ担

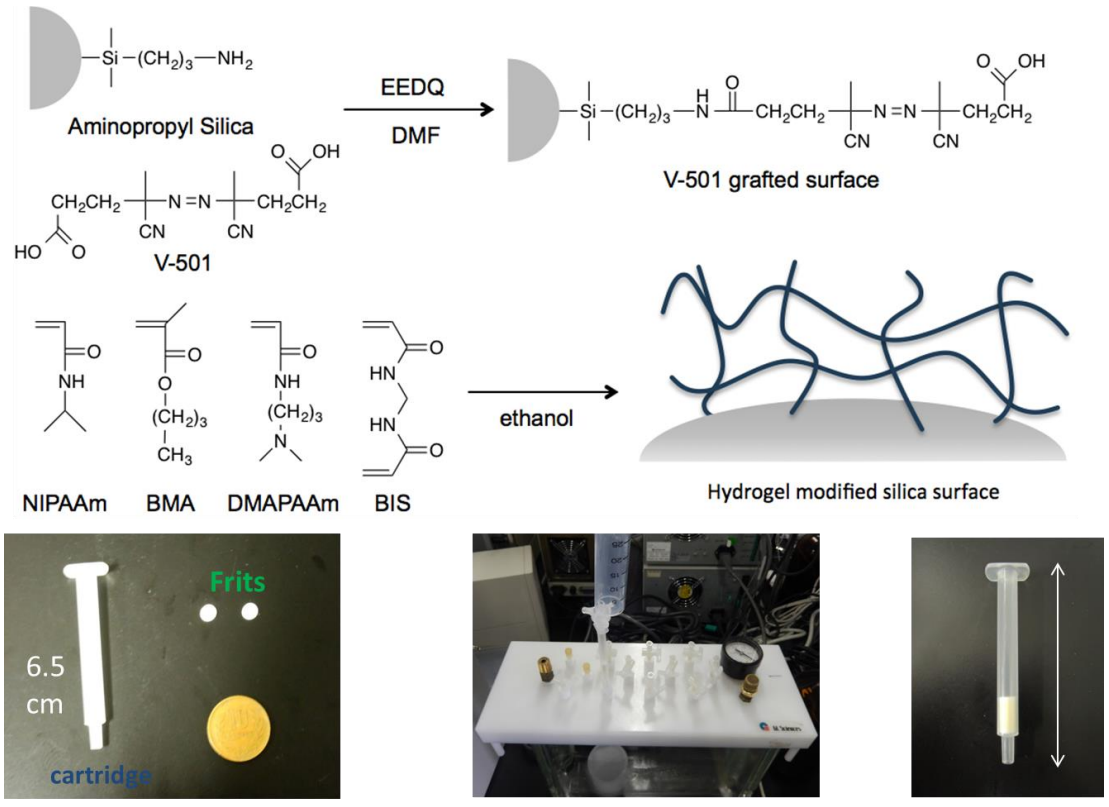


Fig.1 Synthesis and Photo of Temperature-Responsive Solid Phase Extraction Column

体を作製し，polypropylene 製固相抽出カラム (0.9 cm i.d.×6.5 cm) に充填した。カラムをコンディショニングし，各試料を負荷した後，1 mL ずつフラクションに分画することで溶出操作を行った。Fig.2 にモデル化合物として抗てんかん薬 phenytoin の分離結果を示す。phenytoin は低温側では吸着され，高温側では溶出されたことから，温度による静電的相互作用の制御が可能であることが示された。

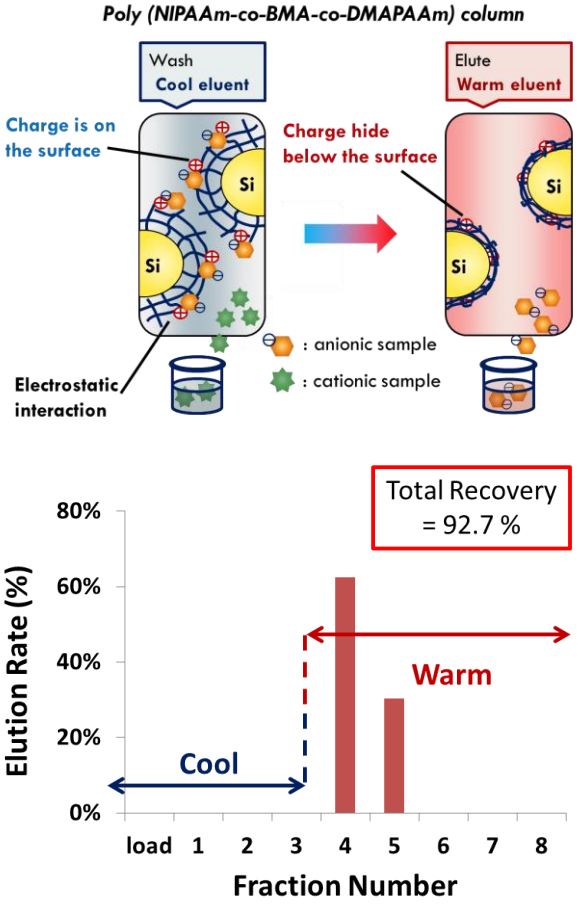


Fig.2 Concept and Elution Profile of Phenytoin on Temperature-responsive SPE column

また，温度応答性ポリマーにアニオン性の acrylic acid を導入した三元ポリマー Poly(NIPAAm-*co*-BMA-*co*-Acrylic acid) を用いたカラムにより，卵の主タンパクである ovalbumin と lysozyme の分離について検討した。担体表面の電荷を温度により制御することにより lysozyme と ovalbumin の分離・精製が可能であった。固相抽出カラムによる精製後の lysozyme の活性について，基質である *Micrococcus luteus* の溶菌反応を行うことで活性の測定を行った結果，精製後の lysozyme 活性は 90 % 以上維持されており，活性を維持したまま精製を行えることが明らかとなった。

現在，抗体医薬の精製においては，Protein A を用いたアフィニティークロマトグラフィーが多用されているが，溶出溶媒は pH 4 付近で行うため，変性・凝集が起きてしまう抗体がある。そこで本研究では，温度応答性高分子を修飾した充填剤表面の性質を温度により変化させることで溶出制御を温度のみにより行い，さらに溶出溶媒として水系溶媒を用いることができるため，温和な条件での抗体精製の可能性について検討した。試料として Immunoglobulin G（IgG）を用いた。IgG (pI = 8.0) の吸着を増大させるために，コモノマーとして acrylic acid に変えて ATBS (acrylamido-tertiarybutylsulfonic acid)を用いたポリマー修飾充填剤により，IgG を pH6 のリン酸緩衝液という温和な条件で分離可能であった。以上，本研究では 2 種類のタンパクを温度のみによって活性を維持しながら分離・精製することが可能であった。IgG も温和な条件で分離可能であり，本法が抗体医薬の精製に有用であることが示唆された。

今後は，分離デバイスにおける分離選択性の向上のために種々の共重合や高分子自由末端官能基による親水性/疎水性，荷電性/非荷電性の付与，アミノ酸誘導体導入による分子認識能向上（光学活性体の分離）など刺激応答性高分子の新たな機能付与について検討し，水系で分離を行う環境低負荷型の新たな分離デバイスを実現する。環境に高付加な有機溶媒を用いず，水を用いて有機分子の選択的分離を制御する新しい分離デバイスの創製は，グリーンイノベーションのための物質生産技術への応用が期待される。

原著論文

1. Yuki Hiruta, Takaaki Funatsu, Minami Matsuura, Jian Wang, Eri Ayano and Hideko Kanazawa. pH/temperature-responsive fluorescence polymer probe with pH-controlled cellular uptake. *Sensors and Actuators B*, 207, 724-731 (2015).
2. Takahiro Fujimoto, Yusuke Imai, Kazuyoku Tei, Tomoo Fujioka, Shinobu Ito, Hideko Kanazawa, and Shigeru Yamaguchi. High temperature heat source generation with quasi-continuous wave semiconductor lasers at low power levels of 6W for medical use. *Journal of Biomedical Optics*, 19(10), 101502 (2014).
3. Yuki Hiruta, Mirai Shimamura, Minami Matsuura, Yutaro Maekawa, Takaaki Funatsu, Yuichi Suzuki, Eri Ayano, Teruo Okano and Hideko Kanazawa. Temperature-Responsive Fluorescence Polymer Probes with Accurate Thermally Controlled Cellular Uptakes. *ACS Macro Letters*, 3, 281-285 (2014).
4. Kenichi Nagase, Jun Kobayashi, Akihiko Kikuchi, Yoshikatsu Akiyama, Hideko Kanazawa and Teruo Okano. Monolithic Silica Rods Grafted with Thermoresponsive Anionic Polymer Brushes for High-Speed Separation of Basic Biomolecules and Peptides. *Biomacromolecules*, 15(4), 1204-1215 (2014).
5. Kenichi Nagase, Mike Geven, Saori Kimura, Jun Kobayashi, Akihiko Kikuchi, Yoshikatsu Akiyama, Dirk W. Grijpma, Hideko Kanazawa and Teruo Okano. Thermoresponsive Copolymer Brushes Possessing Quaternary Amine Groups for Strong Anion-Exchange Chromatographic Matrices. *Biomacromolecules*, 15, 1031-1043 (2014).
6. Eri Ayano, Yusuke Suzuki, Tadashi Nishio, Yoshiko Nagata, Hideko Kanazawa, Kenichi Nagase and Teruo Okano. Liquid Chromatography-Mass Spectrometric Analysis of Dehydroepiandrosterone and Related Steroids Utilizing a Temperature-Responsive Stationary Phase. *Chromatography*, 35, 131-138 (2014).
7. 坂田和貴，大久保廣平，蛭田勇樹，綾野絵理，金澤秀子．分子認識部位を導入した機能性高分子修飾充填剤による温度応答性クロマトグラフィー．*高分子論文集(Kobunshi Ronbunshu)*, 71(7), 293-301 (2014).

著書・総説

1. 綾野絵理，金澤秀子．機能性ナノ界面を用いた温度応答性クロマトグラフィー．ゲルテクノロジーハンドブック，第一篇第三章第三節，エヌティーエス 2014.

国際学会発表招待講演

1. Kanazawa H. Temperature-Responsive Chromatography for the Separation of Biomolecules. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan. 2014.10.08-09.

国際学会発表

1. Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. Characterization of Functional Liposome with Tunable Surface Property and Cellular Uptake by Temperature Control. 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, USA. 2014.07.13.-07.16.
2. Hiruta Y, Funatsu T, Maekawa Y, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting. 41th Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, USA. 2014.07.13.-07.16.
3. Okubo K, Akimaru M, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of solid phase extraction utilizing

temperature-responsive polymer. RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan. 2014.09.04-05.

4. Hiruta Y, Funatsu T, Matsuura M, Okano T, Kanazawa H. pH-Responsive Fluorescence Polymer Probe for Tumor pH Targeting. RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan. 2014.09.04-05.
5. Yamada A, Wang J, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of Fluorescence Probe for Cellular Imaging utilizing a Temperature Responsive Polymer. RSC Tokyo International Conference 2014, Chiba, Japan. 2014.09.04-05.
6. Ayano E, Ishihara T, Kanazawa H, Okano T. Evaluation of Temperature-controllable Drug Release and Intracellular Uptake using Temperature-Responsive Nanoparticles. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan. 2014.10.08-09.
7. Kato H, Wang J, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H, Okano T. Characterization of Temperature-responsive Liposome. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan. 2014.10.08-09.
8. Wang J, Ayano E, Kanazawa H, Maitani Y, Okano T. An Efficient Cellular Uptake with Thermo-sensitive Liposome. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan. 2014.10.08-09.
9. Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. Application of Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column to Therapeutic Drug Monitoring. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan. 2014.10.08-09.
10. Mikuma T, Ueno D, Hiruta Y, Nagata Y, Okano T, Kanazawa H. Analysis of Psychoactive Drugs using Temperature-Responsive Chromatography. JSPS A3 Foresight International Symposium on Nano-Biomaterials and Regenerative Medicine, Tokyo, Japan. 2014.10.08-09.

国内学会発表招待講演

1. 金澤秀子. ソフトマター界面の特性を利用したバイオ分析とドラッグデリバリー. 第 13 回未踏科学サマー道場, 神奈川, 2014.8.29-31.
2. 金澤秀子. 機能性高分子の設計とバイオ分析への応用. 日本分析化学会第 63 年会, 広島, 2014.9.17-19.

国内学会発表

1. 大久保廣平, 秋丸倫子, 金澤秀子. 温度応答性高分子を用いた固相抽出カラムのタンパク精製への応用. 第 21 回クロマトグラフィーシンポジウム, 名古屋, 2014.06.04-06.
2. 内田 亮, 上野大治郎, 永田佳子, 金澤秀子. カラムスイッチング超高速液体クロマトグラフィーを用いたアミノ酸キラル分析の検討. 第 21 回クロマトグラフィーシンポジウム, 名古屋, 2014.06.04-06.
3. 上野大治郎, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 永田佳子, 岡野光夫, 金澤秀子. 温度応答性クロマトグラフィーを用いた中枢神経系用薬の分析. 第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 東京, 2014.08.20-21.
4. 秋丸倫子, 大久保廣平, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 生体試料の前処理への応用を目指した温度応答性固相抽出カラムの開発. 第 25 回クロマトグラフィー科学会議, 京都, 2014.12.10-12.
5. 大久保廣平, 秋丸倫子, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 温度スイッチング法を用いた新規固相抽出カラムの開発. 第 25 回クロマトグラフィー科学会議, 京都, 2014.12.10-12.

寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出

羽田　紀康
（慶應義塾大学・薬学部）

研究目的

本研究では、様々な寄生虫より見出された糖脂質及び糖タンパク質糖鎖を合成し、それぞれの寄生虫感染患者の血清に対する抗原性を調べることで、合成品の血清診断薬への可能性を模索する。寄生虫感染症の診断に使われている抗原は寄生虫そのものから調整されることが多く、感染拡大の危険のある寄生虫を継代していく必要があり、診断に使用する際にもロット間で総タンパク濃度の調整などが必要である。このことは生物環境に多大な負荷がかかっているといえる。従って、寄生虫の抗原に含まれる糖鎖を化学的に合成し、それらの糖鎖にその寄生虫特異的な抗原性が見出されれば、これら問題点を解消することができると考えられる。

研究成果概要

三年目は、マンソン住血吸虫及びエキノコックス由来の糖鎖合成について報告する。

1. マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖タンパク質糖鎖の合成

本事業の発足以前、マンソン住血吸虫から見出された糖脂質が、これまでの報告にはなかった GalNAcβ1-4Glcβ1-Cer コア構造を持つことから、その新規性に興味を持ち、数種類の糖脂質及び各種誘導体（**1**–**9**）を合成してきた。(Fig.1) これらの糖脂質群の中には、非還元末端側に Le^X 構造や pseudo-Le^Y 構造を有するものや、Gal が GalNAc に置き換わった LacdiNAc 構造を有するものも存在し、生物機能の興味からサイトカインへの影響も調べてきた

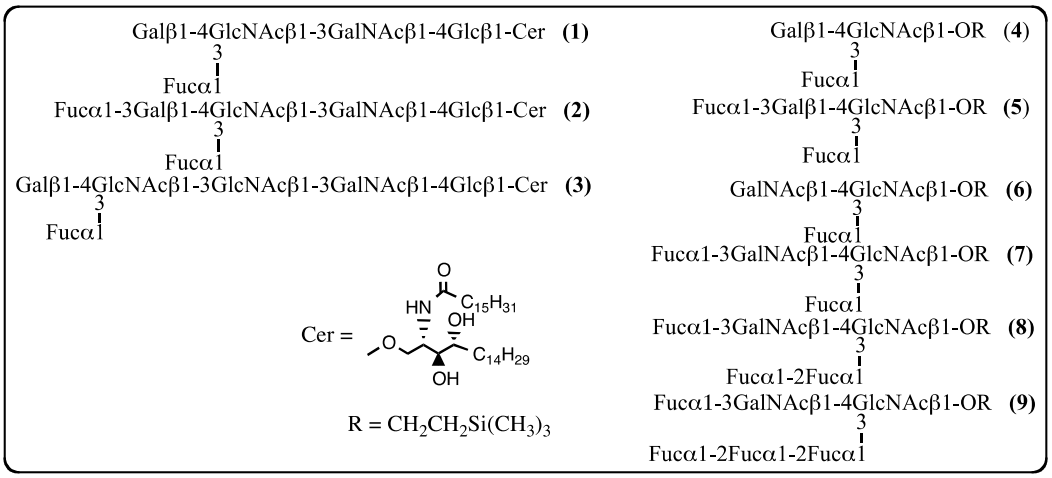


Fig. 1　Structures of target compounds found from *Schistosoma mansoni*

一方、糖タンパク質からは GalNAcβ1-4GlcNAc をコアとし、GalNAc 及び GlcNAc の 3 位に Fuc がダイマーで結合しているものが報告されており、今回構造活性相関の観点から 3 種の糖誘導体 **A**, **B**, **C** の合成を目指した。(Fig.2)

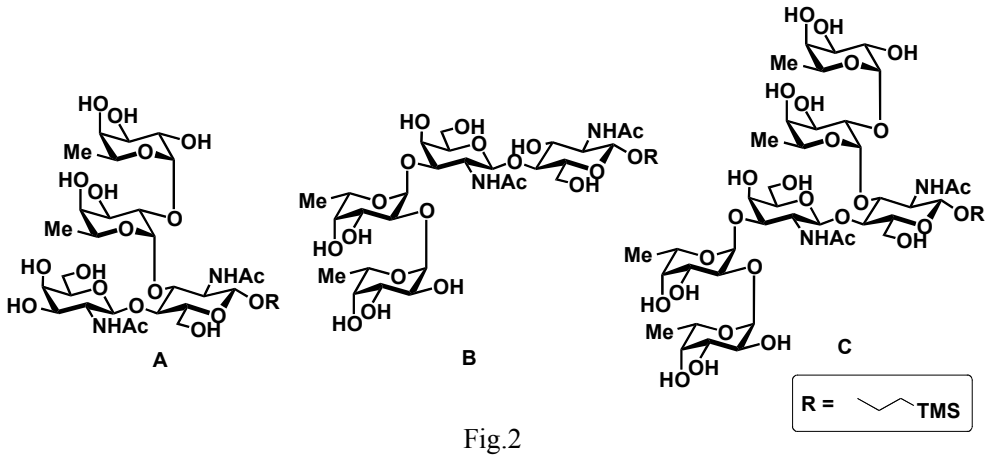
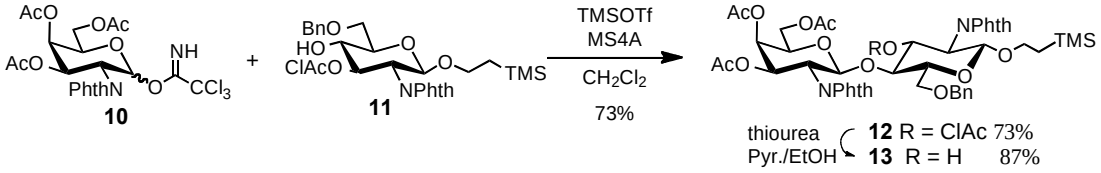


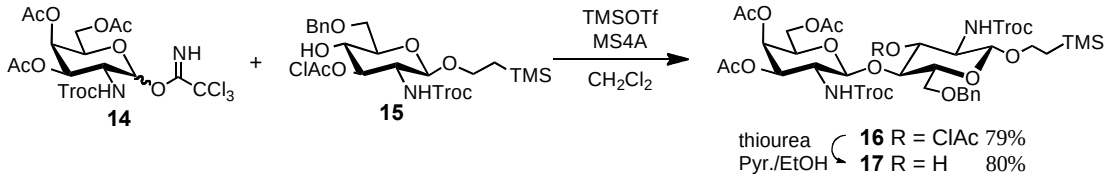
Fig.2

目的化合物 **A**, **B**, **C** は、共通して持つコア構造 GalNAcβ1-4GlcNAc と、ジフコース部分 Fucα1-2Fuc に分けることができる。そこで、コア二糖受容体とジフコース供与体を調製し、それらを縮合することで目的化合物を得ることを目指した。GalNAcβ1-4GlcNAc 誘導体は、アミノ基の保護にフタルイミド基 (Phth) を用い、GalN 供与体の脱離基を、チオフェニル基、フッ素基及びイミデート基で GlcN 受容体(**11**)との縮合をそれぞれ試みたが、前者 2 種類は、2 位 Phth 基の隣接基関与があるにもかかわらずα体が生成し、イミデート供与体(**10**)を用いたときのみ二糖誘導体 **12** がβ選択的に縮合可能という知見を得た(Scheme 1)。その後、化合物 **A** を合成する目的で、化合物 **12** の 3 位クロロアセチル基を脱保護し二糖受容体 **13** を得、ジフコース体との縮合を試みたが、ほとんどフコースの導入はされなかった。



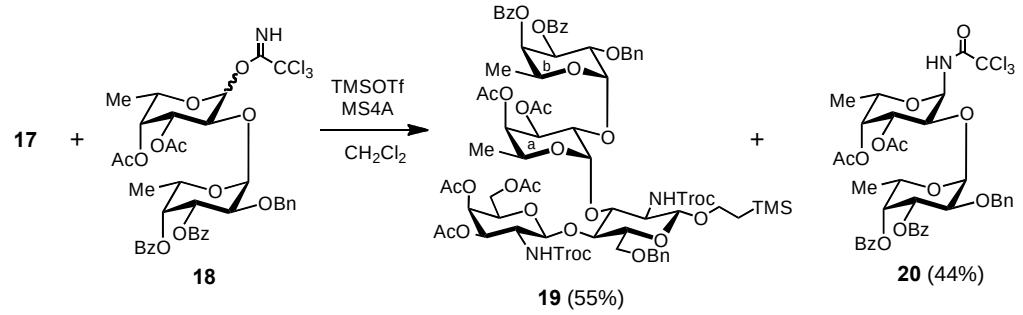
Scheme 1

そこで、アミノ基の保護を Phth 基からトリクロロエトキシカルボニル基(Troc)に置き換え、再度フコースの導入を検討した。すなわち、GalNAc 供与体 **14** と、GlcNAc 受容体 **15** を縮合し二糖誘導体 **16** を得た後、脱クロロアセチル化を行い二糖受容体 **17** を得た(Scheme 2)。



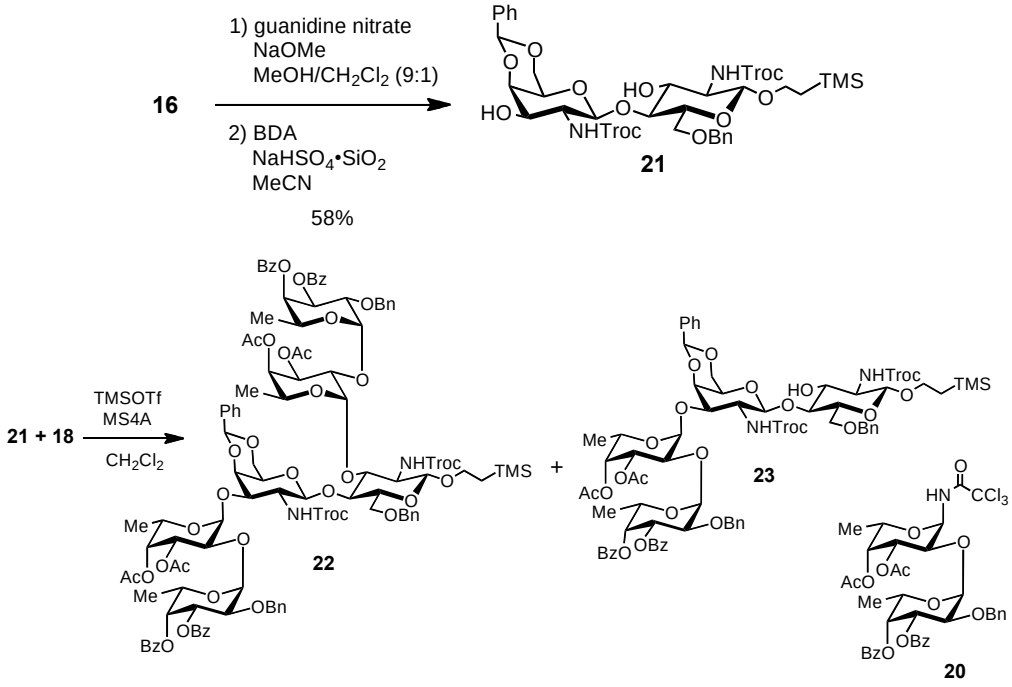
Scheme 2

17 とジフコース供与体 **18** を縮合し、55%の収率で四糖 **19** が得られ、副生成物として **18** が変化したと考えられる化合物 **20** が 44%の収率で回収された（Scheme 3)。副生成物である **20** は、**18** から脱離したイミデート部分の窒素原子が再びオキソカルベニウムイオンを攻撃して生じたと考えられる。得られた化合物 **19** は Zn-Cu 試薬を用いた脱 Troc 化を試み、接触還元による脱ベンジル化、最後に脱アシル化することで、目的化合物 **A** に導いた。



Scheme 3

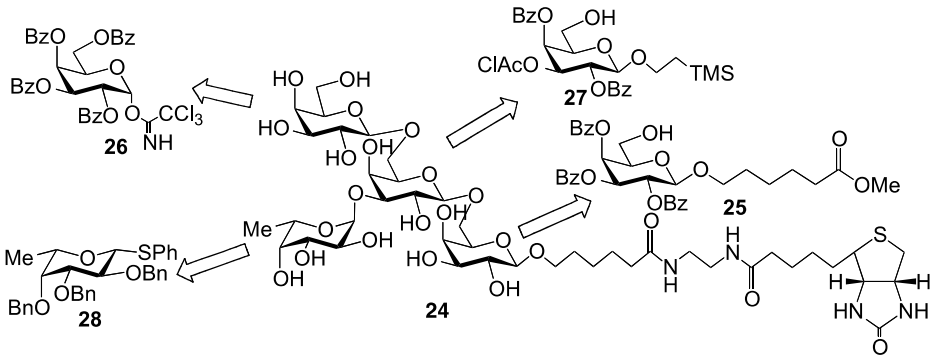
次に、**B** 及び **C** の合成を目指した。B 及び **C** への糖鎖伸張は **16** から導いた共通の二糖受容体 **21** を使用し、ジフコース供与体の当量を変化させることにより合成可能であると考えた。GalN 誘導体の 3 位のみにジフコースの導入を目的とした B の合成においては、ジフコース供与体 **18** を 2 当量用いて縮合させ、目的の四糖誘導体 **23** を 49%の収率で得た。一方、六糖 **C** の合成において GalNAc 及び GlcNAc 両方の 3 位への導入は 6 当量の **18** を用いたところ、**22** と **23** をそれぞれ 30%及び 33%の収率で得、予想に反して六糖 **22** の収率は低かった。いずれの縮合においても副生物 **20** は得られた。現在、さらなる選択的な条件を検討するとともに、**22**, **23** の脱保護を行っている。



Scheme 4

2. エキノコックス *Echinococcus multilocularis* 由来糖脂質のビオチン誘導体の合成

これまでに *E. multilocularis* より単離・構造決定された糖脂質、糖タンパク質が合成され、ELIZA により抗原性を調べてきた。しかし、合成してきた糖脂質と糖タンパク質糖鎖部分は還元末端が異なるため一様に比較することができない。そこで、糖脂質の糖鎖部分にビオチンプローブを導入した糖鎖プローブを合成し ELISA を行うことを目指した。合成目標を **24** とし、それぞれの単糖誘導体 **25**-**28** を調製し、順次縮合することを計画した(Scheme 5)。



Scheme 5

糖供与体 **26** と糖受容体 **27** を縮合し二糖誘導体を得、その 1 位 TMSEt 基を脱保護後、トリクロロアセトイミデート基へと変換し、還元末端ガラクトース誘導体 **25** と縮合させ三糖誘導体に導いた。次にクロロアセチル基を選択的に脱保護し、三糖受容体とした後、フコース誘導体 **28** と縮合させ四糖体を得た。それを接触還元により脱ベンジル化、続いて脱ベンゾイル化することで保護基をすべて外し、最後にビオチン化して目的のビオチン化化合物 **24** を得た。

研究発表、特許など

原著論文

1. N. Hada, R. Shimura, K. Hakamata, H. Kiyohara, H. Yamada, T. Takeda, F. Kiuchi. Synthesis of Model compounds related to linear β-D-(1→6)-galactosyl side-chains of polysaccharides from *Astragalus mongholicus* Bunde. *Heteracycles*, **90**, 563-578 (2015).
2. Ohtsuka, Y. Sadatake, N. Hada, M. Higuchi, T. Atsumi, N. Kakiuchi. The development of new molecular tools containing a chemically synthesized carbohydrate ligand for the elucidation of carbohydrate roles via photoaffinity labeling: Carbohydrate–protein interactions are affected by the structures of the glycosidic bonds and the reducing-end sugar. *Bioorg. Med. Chem.*, **22**, 3829-3837 (2014).

国内学会発表

1. 大塚功，羽田紀康，金丸美佐紀，藤井隆成，渥美聡孝，垣内信子．*Neurospora crassa* 由来糖脂質 Neurosporaside の合成．第 33 回日本糖質学会年会，名古屋，要旨集 p126． 2014/8
2. 羽田紀康，梅田悠奈，木内文之，山野公明．*ブタ回虫 Ascaris suum* 由来糖脂質非還元末端糖鎖部の合成と、ヒト血清に対する抗原性．第 33 回日本糖質学会年会，名古屋，要旨集 p128. 2014/8
3. 金谷貴行，羽田紀康，渡邊敏子．ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究(2)．第 33 回日本糖質学会年会，名古屋，要旨集 p140． 2014/8
4. 眞塩理帆，金谷貴行，羽田紀康，渡邊敏子．子嚢菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来糖脂質の合成研究．日本薬学会第 135 年会．2015/3
5. 金谷貴行，羽田紀康，渡邊敏子．マボヤ *Halocynthia roretzi* 由来糖脂質の合成研究．日本薬学会第 135 年会．2015/3
6. 北村彩夏，羽田紀康，木内文之，山野公明． エキノコックス *Echinococcus multilocularis* 由来糖脂質のビオチン誘導体の合成研究．日本薬学会第 135 年会．2015/3

第 4 回　慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム

―グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―

主催：文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
―慶應義塾大学・グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―
共催：慶應義塾大学理工学部
日時：2014 年 12 月 20 日(土)
場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　14 棟セミナールーム 3

13:30 ~ 13:35	**挨拶・趣旨説明** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**戸嶋　一敦**

セッション 1

座長：戸嶋　一敦

13:35 ~ 13:50	**「連続的シグマトロピー転位による医薬品リード化合物の合成」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**千田 憲孝**

座長：千田　憲孝

13:50 ~ 14:05	**「理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**中田 雅也**
14:05 ~ 14:20	**「銀塩触媒のアルキン活性化による二酸化炭素固定化反応」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**山田 徹**
14:20 ~ 14:35	**「キラル自触媒化学系の反応挙動に対する撹拌効果の影響」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**朝倉 浩一**
14:35 ~ 14:50	**「水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科准教授　**高尾 賢一**
14:50 ~ 15:05	**「天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓」** 慶應義塾大学大学院薬学研究科教授　**須貝 威**
15:05 ~ 15:20	**「糖質の新規物質変換法の開発と有用物質合成への応用」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**戸嶋 一敦**

15:20 ~ 15:35	コーヒーブレイク

セッション２

座長：戸嶋 一敦

15:35 ~ 15:50	「遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計」 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　吉岡 直樹

座長：吉岡 直樹

15:50 ~ 16:05	「環境保全のための物質担持・除去用粒子の開発」 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　藤本 啓二
16:05 ~ 16:20	「イオン液体中での金属電析と金属ナノ粒子の生成」 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　片山 靖
16:20 ~ 16:35	「環境負荷を低減する分離デバイスの構築」 慶應義塾大学大学院薬学研究科教授　金澤 秀子
16:35 ~ 16:50	「寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出」 慶應義塾大学大学院薬学研究科准教授　羽田 紀康
16:50 ~ 17:00	コーヒーブレイク

座長：戸嶋 一敦

17:00 ~ 17:45	「グアニジン／(チオ)ウレア官能基複合型有機触媒の開発： 生理活性物質合成への展開・エントロピー制御」 東京農工大学大学院工学研究院教授　長澤 和夫

18:00 ~ 20:00	懇親会（ラ・ポワール）

The 10th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium

~ Molecular Nanotechnology for Green & Life Innovation ~

October 24 (Fri.)

12:45 ~ 13:45	**Lunch**

Meeting Room, 16th Building-A, Yagami Campus, Keio University

14:15 ~ 14:20	**Opening Remarks**

Session 1

Chairman : Takeshi Sugai

14:20 ~ 14:40	Ye Rin Choi ,**Kyu-Sung Jeong** Yonsei University **"Synthetic Anion Transporters Activated by Enzymatic Hydrolysis"**
14:40 ~ 15:00	**Tohru Yamada**, Kohei Sekine, Ryo Kabayashi Keio University **"Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide"**
15:00 ~ 15:20	**Moon-Gun Choi** Yonsei University "**Mechanochemically induced structural transformation in [(3,6-dimethoxy-1,2,4,5-tetrazine)silver(I)]X (X= CF_3SO_3, ClO_4)**"
15:20 ~ 15:40	**Kazunobu Toshima** Keio University **"Novel Glycosylation Method Using 2,3-Unsaturated Sugars and Its Application to Total Synthesis of Vineomycin B_2"**
15:40 ~ 16:00	**Coffee Break**

Session 2

Chairman : Kyu-Sung Jeong

16:00 ~ 16:20	**Takeshi Sugai** Keio University **"Protective group technology, which truly advantageously serves in designing diagrams and performance of syntheses"**

16:20 ~ 16:40	**Soo Hyuk Choi** Yonsei University **"Unconventional Helical Structures of Synthetic Peptides with Non-Natural Building Blocks"**
16:40 ~ 17:00	**Shuichi Matsumura** Keio University **"Recent Trends in Biobased Green Polymers Containing Aromatic or Furan Rings"**
17:00 ~ 17:20	K.S. Ahn, K.R. Lim, **Won-Yong Lee** Yonsei University **"Detection of carbohydrate-binding proteins based on attenuated fluorescence resonance energy transfer between quantum dots and carbohydrate-stabilized gold nanoparticles"**
17:20 ~ 17:40	**Coffee Break**

Session 3

Chairman : Tohru Yamada

17:40 ~ 18:00	Kulrawee Sidthipong, **Kazuo Umezawa** Aichi Medical University School of Medicine **"Suppression of cellular invasion by novel NF-kappa B inhibitor Exo-ene EQ in ovarian carcinoma cells"**
18:00 ~ 18:20	**Woo-Dong Jang** Yonsei University **"Mimicry of Light Harvesting Antenna System"**
18:20 ~ 18:40	**Shigeru Nishiyama** Keio University **"Sugar based chiral induction to the cyclohexadienone derivatives"**

19:30 ~ 21:30	**Banquet**

慶應義塾大学
戦略的研究基盤形成支援事業

グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成

文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
平成27年度 研究成果報告書

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

目次			ページ
序文			2
1	戸嶋 一敦	多糖及び単糖の有効利活用ための環境低負荷型物質変換技術の開発	3
2	中田 雅也	理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発	7
3	千田 憲孝	ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応を利用した(+)-ネオステニンの全合成	12
4	山田 徹	環境高負荷不活性分子の固定化およびマイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発	16
5	朝倉 浩一	キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発	19
6	高尾 賢一	水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成	23
7	須貝 威	天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓	27
8	藤本 啓二	環境保全のための物質担持・除去用粒子の開発	30
9	吉岡 直樹	遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計	34
10	片山 靖	イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術	38
11	金澤 秀子	環境負荷を低減する分離デバイスの構築	42
12	羽田 紀康	寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出	46
第 5 回慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム			50
The 11th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium			51

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

四年目の報告書

代表研究者
戸嶋一敦

次世代において、現状の物質生産とその享受による恩恵を維持した持続可能な社会の実現のためには、人と地球環境にやさしい、すなわち、これまで以上に環境低負荷な手法及び工程での物質生産技術の開発と、環境浄化や低エネルギーを指向した新規機能材料の創製を柱とする「グリーンイノベーション」が必要不可欠です。本研究プロジェクトは、物質生産技術開発と機能材料創製におけるグリーンイノベーションを指向し、環境低負荷型の触媒開発、反応開発、プロセス開発及び機能材料創製を統合して行う研究先導拠点を形成することを目的とし、２０１２年度に「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（研究拠点を形成する研究）」として採択されました。

本研究プロジェクトは、物づくりを主体とする化学の分野における、物質生産技術の開発及び新機能物質の創製の２つのテーマから成り、本大学の理工及び薬学系の有機化学を基本に成果をあげてきた研究者による物質生産技術の開発に関するテーマと、高分子化学及び無機・材料化学を基盤とした研究者による新機能物質の創製に関するテーマを融合した、分野横断型の研究体制を組んでいます。

平成２７年度の四年目においては、これまでに続き、これまで各研究者によって行われてきた、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー関連研究として、１．バイオマスの有効活用技術の開発、２．理想的合成反応の開発、３．環境低負荷型高分子材料の創製、４．環境低負荷型無機材料の創製、を推進すると同時に、各研究者間での共同研究が複数実施され、これまで以上に分野横断型の研究体制による新しい研究が活発に展開されました。さらに、第五回公開シンポジウムにおいて、有機合成化学におけるグリーンイノベーションに関するシンポジウムが行われ、今後の新たな可能性について議論しました。さらに、延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウムの継続開催、及び国立清華大学（台湾）との学生を中心としたジョイントシンポジウムを開催し、アジア拠点としての連携をさらに強化しました。これらのことを基に、来年度（最終年度）においても、本プロジェクトの研究を通じて、より一層、インパクトの大きい、そして、社会に還元できる研究成果を挙げたいと思います。

平成２８年３月３１日

多糖及び単糖の有効利活用ための環境低負荷型物質変換技術の開発

戸嶋　一敦
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究では、「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」を研究の２つの柱とし、糖類（セルロース、キシラン、キチンやキトサン）などのバイオマス資源、及びそれらから調製可能な低分子オリゴ糖（シクロデキストリンなど）や単糖（グルコース、ガラクトースやマンノース）を原料とし、新機能材料や生理活性物質を合成するための新たな環境低負荷型化学合成反応・プロセスを開発する。

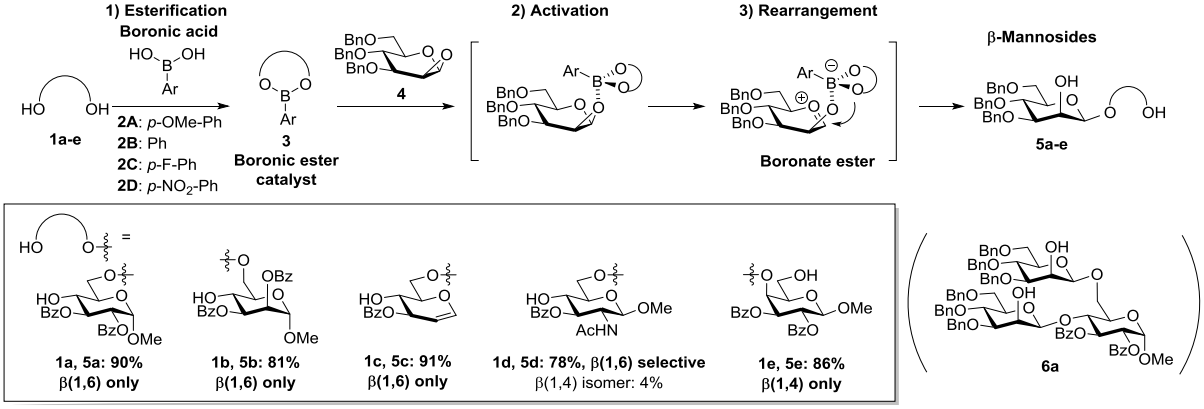
今年度においては、１）ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発、及び２）ボリン酸―糖受容体エステルを用いた立体選択的β-マンノシル化反応の開発と糖脂質アクレモマンノリピン A の全合成を行った。

研究成果概要

１．ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発

1,2-*cis*-グリコシド結合の立体選択的な構築は、糖供与体の 2 位保護基の隣接基関与が利用できないことから、未だ糖鎖合成化学において解決すべき大きな課題である。とりわけ、β-マンノシドに代表される 1,2-*cis*-β-グリコシド結合の構築には、アノマー効果も利用できないことから、立体選択性の発現が最も困難な結合様式の 1 つである。このような背景の中、当研究室では、ボロン酸―糖受容体エステルを触媒とした 1,2-*cis*-α-立体及び位置選択的グリコシル化反応の開発に取り組んできた。すなわち、芳香族ボロン酸と *cis*-1,2-または 1,3-ジオールを複合化したボロン酸エステルを触媒量用い、1α,2α-アンヒドロ糖供与体とのグリコシル化反応を検討した結果、望む 1,2-*cis*-α-グリコシドが単一異性体かつ高収率で得られることを見出している。そこで本研究では、1,2-*cis*-β-グリコシル化反応への応用を目的とし、ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発を行った。

糖受容体及び芳香族ボロン酸として、ジオール **1a** 及び芳香環上の置換基が異なる 4 種類 **2A-D** を選択し、MeCN 溶媒中、室温、6 時間の条件下、糖供与体 **4** と **1a** のグリコシル化反応を検討した。その結果、芳香環上に強い電子求引基を有するボロン酸 **2D** を触媒量用いた場合に、反応が速やかに進行し、β立体選択的、かつ 6 位水酸基にのみ配糖化したβ(1,6)マンノシド **5a** が位置選択的に得られることを初めて見出した。しかし、本反応条件では、過剰反応が進行し、二つの水酸基に配糖化した三糖鎖 **6a** が副生することが分かった。そこで、反応温度、糖供与体の当量及び反応溶媒を検討した結果、糖供与体 3.0 当量、MeCN 溶媒中、−20 ℃、6 時間の反応条件が最適であり、90%の高収率かつ位置及び立体選択的に **5a** が得られることを見出した。次に、糖受容体の基質一般性を検証するため、糖受容体 **1b-e** を用いて検討した。その結果、糖受容体 **1b-d**

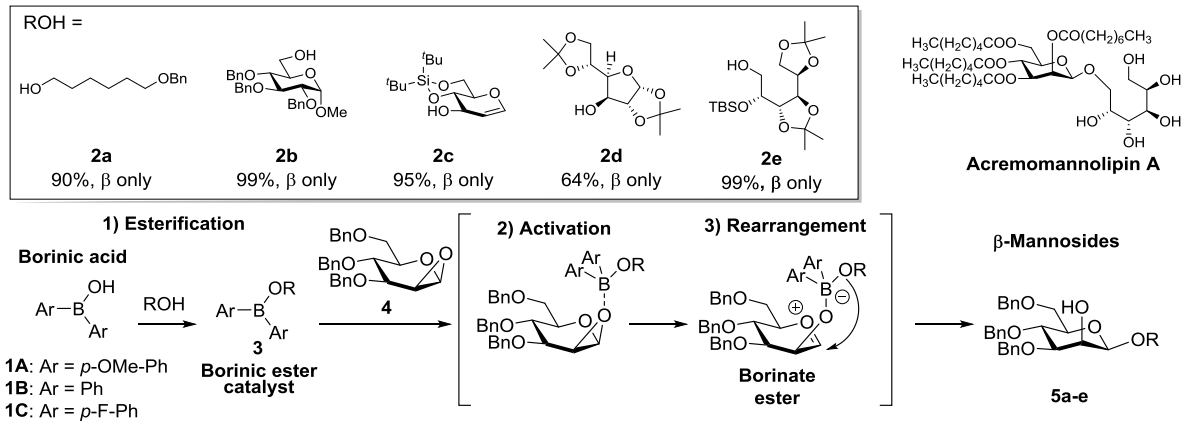


を用いた場合にも、同様にβ立体選択的、かつ 6 位水酸基のみが配糖化した二糖鎖 **5b-d** が高収率で得られることを見出した。一方、ガラクトシド **1e** を用いた場合は、同様に高いβ立体選択性が発現し、かつ興味深いことに、6 位ではなく 4 位水酸基のみが配糖化した二糖鎖 **5e** が高収率で得られることを見出した。

２．ボリン酸―糖受容体エステルを用いた立体選択的β-マンノシル化反応の開発と糖脂質アクレモマンノリピン A の全合成

天然には、1,2-*cis*-β-グリコシド結合を有する生理活性物質が数多く存在しており、その構造活性相関の解明に関する研究が精力的に行われるようになってきている。そのため現在、これら配糖体天然物および類縁体の合成的供給が強く求められている。しかし、1,2-*cis*-β-グリコシド結合の立体選択的な構築は、上述した理由から未だ困難であり、解決すべき課題の一つである。このような背景の中、最近、当研究室では、ボリン酸と糖受容体とを複合化したボリン酸―糖受容体エステル触媒と 1α,2α-アンヒドロ糖供与体を用いた 1,2-*cis*-α-グリコシドの立体選択的グリコシル化反応の開発に成功している。そこで本研究では、1,2-*cis*-β-グリコシドへの応用を目的とし、1β,2β-アンヒドロ糖供与体 **4** とボリン酸―糖受容体エステル触媒 **3** を用いた立体選択的β-マンノシル化反応の開発と、本反応を鍵反応とした天然生理活性物質の全合成への応用を行った。

糖受容体および芳香族ボリン酸として、モノオール **2a** および芳香環上の置換基が異なる 3 種類 **1A-C** を選択し、THF 溶媒中、**4** と **2a** のグリコシル化反応を検討した。その結果、芳香環上に電子求引基を有するボリン酸 **1C** を触媒量用いた場合に、**5a** が高いβ選択性で得られることを初めて見出した。次に、反応条件を精査した結果、MeCN 溶媒中、0℃、24 h の条件で高収率かつ完全な立体選択性で望むβ-マンノシド **5a** が得られることを見出した。また、糖受容体の基質一般性を検証するため、種々の糖受容体 **2a-d** を用いて検討を行った結果、中程度の収率かつ完全な立体選択性で望むβ-マンノシド **5a-d** が得られることを見出した。さらに、本反応の有用性を示すために天然生理活性糖脂質アクレモマンノリピン A の全合成を行った。アクレモマンノリピン A は、MAPK 経路および carcineurin 経路において Ca^{2+}シグナルを制御することが報告されている。まず、糖受容体として **2e** を合成後、ボリン酸 **1C** を用いた **4** と **2e** のマンノシル化反応を行った。その結果、高収率かつ完全な立体選択性で望む配糖体 **5e** を得た。さらに得られた配糖体 **5e** から 4 工程を経てアクレモマンノリピン A の全合成を達成した。



研究発表、特許など

原著論文

1. M. Okuyama, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of AFP-L3 and selective photo-cytotoxicity against HuH-7 hepatocarcinoma cells using an anthraquinone-PhoSL hybrid, *Chemical Communications*, **52**, 2169-2172 (2016).
2. T. Kimura, D. Takahashi, K. Toshima, Glycosylation of glycals using *N*-iodosuccinimide (NIS) and phosphorus compounds for syntheses of 2-iodo- and 2-deoxyglycosides, *The Journal of Organic Chemistry*, **80**, 9552-9562 (2015).

3. A. Kasai, S. Arafuka, N. Koshiba, D. Takahashi, K. Toshima, Systematic synthesis of low-molecular weight fucoidan derivatives and their effect on cancer cells, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **13**, 10556-10568 (2015).
4. M. Aoyagi, T. Kimura, A. Ohba, Y. Katayama, D. Takahashi, K. Toshima, One-pot transformation of *N*-succinyl chitosan to nitrogen-containing alkyl glycosides using an ionic liquid containing a protic acid, *Chemistry Letters*, **44**, 1467-1469 (2015).
5. A. Nakagawa, M. Tanaka, S. Hanamura, D. Takahashi, K. Toshima, Regioselective and 1,2-*cis*-α-stereoselective glycosylation utilizing glycosyl-acceptor-derived boronic ester catalyst, *Angewandte Chemie, International Edition*, **54**, 10935-10939 (2015).
6. Y. Katayama, Y. Oshino, N. Ichihashi, N. Tachikawa, Y. Kazuki, K. Toshima, Electrochemical preparation of palladium nanoparticles in bis(trifluoromethylsulfonyl)amide ionic liquids consisting of pyrrolidinium cations with different alkyl chain lengths, *Electrochimica Acta*, **183**, 37-41(2015).
7. K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, Y. Katayama, Electrodeposition of palladium from palladium(II) acetylacetonate in an amide-type ionic liquid, *Electrochemistry Communications*, **52**, 21-24 (2015).
8. K. Sato, Y. Oaki, D. Takahashi, K. Toshima, H. Imai, Hierarchical $CaCO_3$ chromatography: A stationary phase based on biominerals, *Chemistry-A European Journal*, **21**, 5034-5040 (2015).

著書・総説

1. K. Toshima, D. Takahashi, Chemical approach for target-selective degradation of oligosaccharides using photoactivatable organic molecules, *Glycoconjugate Journal*, **32**, 475-482 (2015).
2. 佐々木要、高橋大介、戸嶋一敦、環境調和型グリコシル化反応、 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック、エヌ・ティー・エス、339-342 (2015).
3. 高橋大介、戸嶋一敦、標的糖鎖光分解用生体機能分子、糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック、エヌ・ティー・エス、377-379 (2015).

国際学会発表

1. T. Kimura, D. Takahashi, K. Toshima, Novel chemical glycosylation with recognition of alcohol chirality and its application to natural product synthesis, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20, 2015. (December 20)
2. D. Takahashi, A. Nakagawa, M. Tanaka, K. Toshima, Regio- and 1,2-*cis*-α-stereoselective glycosylation utilizing glycosyl acceptor-derived boronic ester catalyst, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20, 2015. (December 19)
3. K. Toshima, Target-selective photodegradation of Target-selective photodegradation of oilgosaccharides in health and disease, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20, 2015. (December 16)
4. K. Toshima, Target-selective photodegradation of proteins in chemical biology, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20, 2015. (December 15)
5. S. Kusumi, H. Nakayama, H. Kuriki, D. Takahashi, K. Toshima, Synthetic studies on vineomycin A_1, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry(IKCOC-13), Rihga Royal Hotel KYOTO, Japan, November 9-13, 2015. (November 11)
6. M. Tanaka, A. Nakagawa, D. Takahashi, K. Toshima, Regio- and stereoselective glycosylation using glycosyl acceptor-derived boronic ester catalyst, 3rd National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry, Yagami campus, Keio University, July 16, 2015.

国内学会発表

1. 外川翔太、高橋 大介、戸嶋一敦、光制御型酵素を指向したアントラキノン-酵素-ペプチドハイブリッド分子の創製、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、平成 28 年 3 月 24－27 日
2. 笠井章弘、荒深慎介、松原輝彦、佐藤智典、高橋大介、戸嶋一敦、硫酸化オリゴフコシドの系統的合成とインフルエンザウイルスヘマグルチニンに対する結合能、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、平成 28 年 3 月 24－27 日
3. 田中将道、梨子田淳希、高橋大介、戸嶋一敦、ボリン酸－糖受容体エステルを用いた立体選択的 1,2-*cis*-グリコシル化反応の開発、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、平成 28 年 3 月 24－27 日
4. 木村智哉、江藤貴宏、高橋大介、戸嶋一敦、チオウレアを有機光酸触媒とする光グリコシル化反応の開発、日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、平成 28 年 3 月 24－27 日
5. 笠井章弘、荒深慎介、小柴望実、高橋大介、戸嶋一敦、天然フコイダンの主鎖を基本構造とした硫酸化オリゴフコシドの系統的合成と構造活性相関研究、Glyco TOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、平成 27 年 10 月 24 日
6. 奥山真衣、上野晴菜、小林夕香、河岸洋和、高橋大介、戸嶋一敦、肝がん関連糖タンパク AFP-L3 を選択的に光分解するアントラキノン-PhoSL ハイブリッドの創製と肝がん細胞に対する効果、Glyco TOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、平成 27 年 10 月 24 日
7. 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、グリカールに対して NIS 及び有機リン化合物を活性化剤として用いた 2－ヨード及び 2－デオキシ糖の新規合成法の開発、Glyco TOKYO 2015 シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパス、平成 27 年 10 月 24 日
8. 高橋大介、田中将道、中川彰、戸嶋一敦、ボロン酸及びボリン酸－糖受容体エステル触媒を用いた立体選択的グリコシル化反応の開発と天然物合成への応用、第 57 回天然有機化合物討論会、神奈川県民ホール、平成 27 年 9 月 9－11 日（9 月 11 日）
9. 木村智哉、高橋大介、戸嶋一敦、グリカールの NIS－有機リン化合物複合系活性化剤を用いたグリコシル化反応による 2－ヨード及び 2－デオキシ糖の新規合成法の開発、第 34 回日本糖質学会年会、東京大学安田講堂、平成 27 年 7 月 31－8 月 2 日（7 月 31 日）
10. 高橋大介、田中将道、戸嶋一敦、ボリン糖－糖受容体エステルを触媒とした立体選択的グリコシル化反応の開発と天然糖脂質合成への応用、第 34 回日本糖質学会年会、東京大学安田講堂、平成 27 年 7 月 31－8 月 2 日（7 月 31 日）
11. 上野晴菜、小林夕香、河岸洋和、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン-PhoSL ハイブリッド分子による肝がん関連糖タンパク AFP-L3 の光分解及びヒト肝がん細胞 HuH-7 に対する効果、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、東北大学　川内キャンパス、平成 27 年 6 月 10－12 日（6 月 12 日）
12. 増田奏衣、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン-糖ヌクレオチドハイブリッドによる糖転移酵素の光分解、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、東北大学　川内キャンパス、平成 27 年 6 月 10－12 日（6 月 11 日）
13. 高橋大介、荒深慎介、小柴望実、戸嶋一敦、フコイダン類縁体の系統的合成とがん細胞に対する効果、日本ケミカルバイオロジー学会 第 10 回年会、東北大学　川内キャンパス、平成 27 年 6 月 10－12 日（6 月 11 日）
14. 高橋大介、中川彰、田中将道、戸嶋一敦、ボロン酸-糖受容体エステルを触媒とした位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発と天然物合成への応用、第 107 回有機合成シンポジウム、慶應義塾大学薬学部マルチメディア講堂、平成 27 年 6 月 9－10 日（6 月 9 日）

理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発

中田　雅也
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

極めて複雑な化学構造をもつ天然有機化合物の全合成が達成できる時代になってきた今日、ideal synthesis(理想的合成)の実現は、有機合成化学分野の重要な研究課題の一つである(Figure 1)。そのために必要な条件として、atom economy(原子を捨てない反応を利用して全合成完成)、step economy(短い工程数で完成)、pot economy(一つのフラスコ内で複数の反応を実施する手法を利用して完成)、redox economy(酸化還元反応を交互に繰り返さないで完成)が提唱されている。あと 2 つ付け足すとすれば、condition economy と technical economy であろう。前者は、可能な限り条件が温和な反応での全合成完成を目指すことである。後者は、可能な限り方法が容易な反応を使って全合成を完成することである。これからの全合成研究や有用物質生産研究は、これらのことを十分に考慮した方法で実現することが求められ、それが成し遂げられれば、医薬品及び農薬の環境低負荷型製造法の開発に繋がる重要な有機合成化学分野の知識と知恵が得られるであろう。

このような理想的合成を目指して今年度は、天然有機化合物パエシロマイシン類を全合成ターゲットとする研究を展開した。

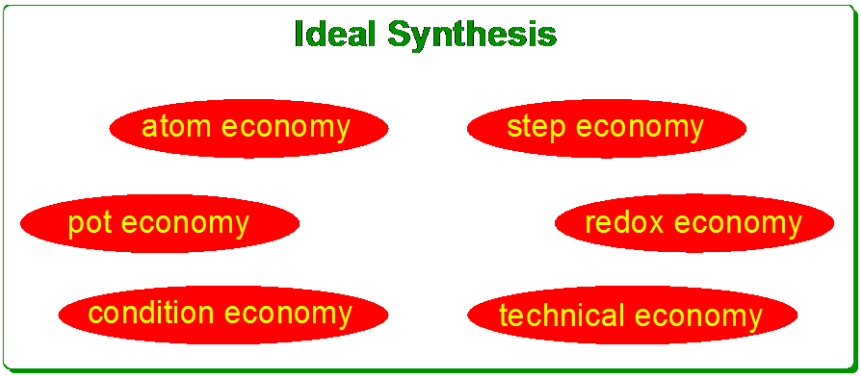


Figure 1.　理想的合成の概念

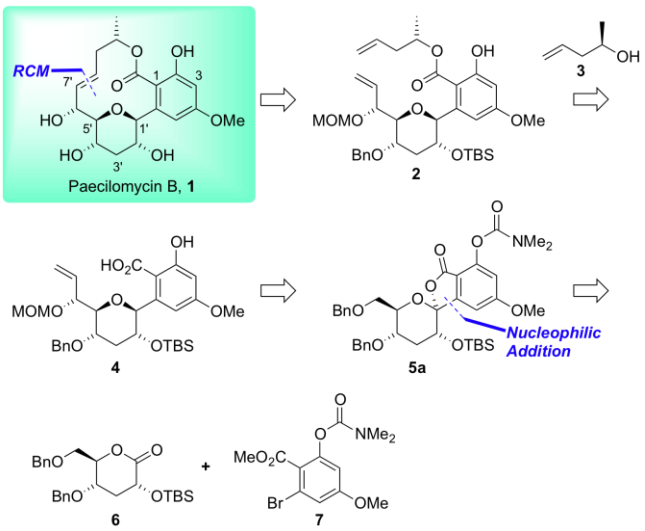
研究成果概要

レゾルシン酸ラクトン類(RALs)は、ポリケチド合成酵素により産生されるマクロライドの一群であり、レゾルシノール芳香環がマクロライド核に結合した構造を有することよりレゾルシノールマクロライドと呼ばれ、これまでに 60 以上の天然有機化合物が報告されている。レゾルシノールマクロライドは、興味深い構造を有すると共に、抗癌作用、抗菌作用、抗マラリア作用などの生理活性を示すため、近年特に注目を集めており、多くの薬理学的研究や合成化学的研究がなされている。

このような背景のもと、2010 年から 2013 年にかけて、Chen と Wei は、*Paecilomyces* sp. SC0924 菌株の培養物から抽出した新規な RALs を、パエシロマイシン A〜M (paecilomycins A〜M)として報告した。これらパエシロマイシン類の中で、パエシロマイシン B は 14 員環ラクトンの中にテトラヒドロピラン環を有している。すなわち、アリール-*C*-グリコシド構造を持っている。このような特徴的な構造を持つものは RALs の中でもパエシロマイシン B だけであ

り、化学構造的に特に興味が持たれる。このような構造的な新規性とその生理活性などから、パエシロマイシン類は魅力的な全合成の標的となっており、これまでにパエシロマイシン E 及びパエシロマイシン F の全合成が報告されているが、パエシロマイシン B の全合成の報告はない。そこで、パエシロマイシン B がエステルを持つアリール-*C*-グリコシド構造を有することから、我々の開発した新規合成法、すなわち、2,4,6-triisopropylphenyllithium (TIPPLi)を用いた Barbier 型反応によるアリール-β-*C*-グリコシド合成法、を活用できる良い標的化合物であると考え、その合成研究を実施した。

Scheme 1 にパエシロマイシン B の逆合成解析を示す。鍵となる閉環メタセシス(RCM)反応の前駆体 **2** は、カルボン酸 **4** と市販の光学活性アルコール **3** との光延エステル化反応により合成できると考えた。カルボン酸 **4** は、スピロケタール **5a** からビニル基の増炭反応や、メチルグリコシドへの異性化、続くアノマー位のデオキシ化などにより導かれるものと考えた。スピロケタール **5a** は、もう一つの鍵反応であるδ-ラクトン **6** とアリールブロミド **7** との TIPPLi を用いた Barbier 型条件下での付加反応により構築できるものと考えた。δ-ラクトン **6** とアリールブロミド **7** は、市販のパラメトキシフェニルβ-D-グルコピラノシド及び 1-ブロモ-3,5-ジメトキシベンゼンよりそれぞれ合成した。



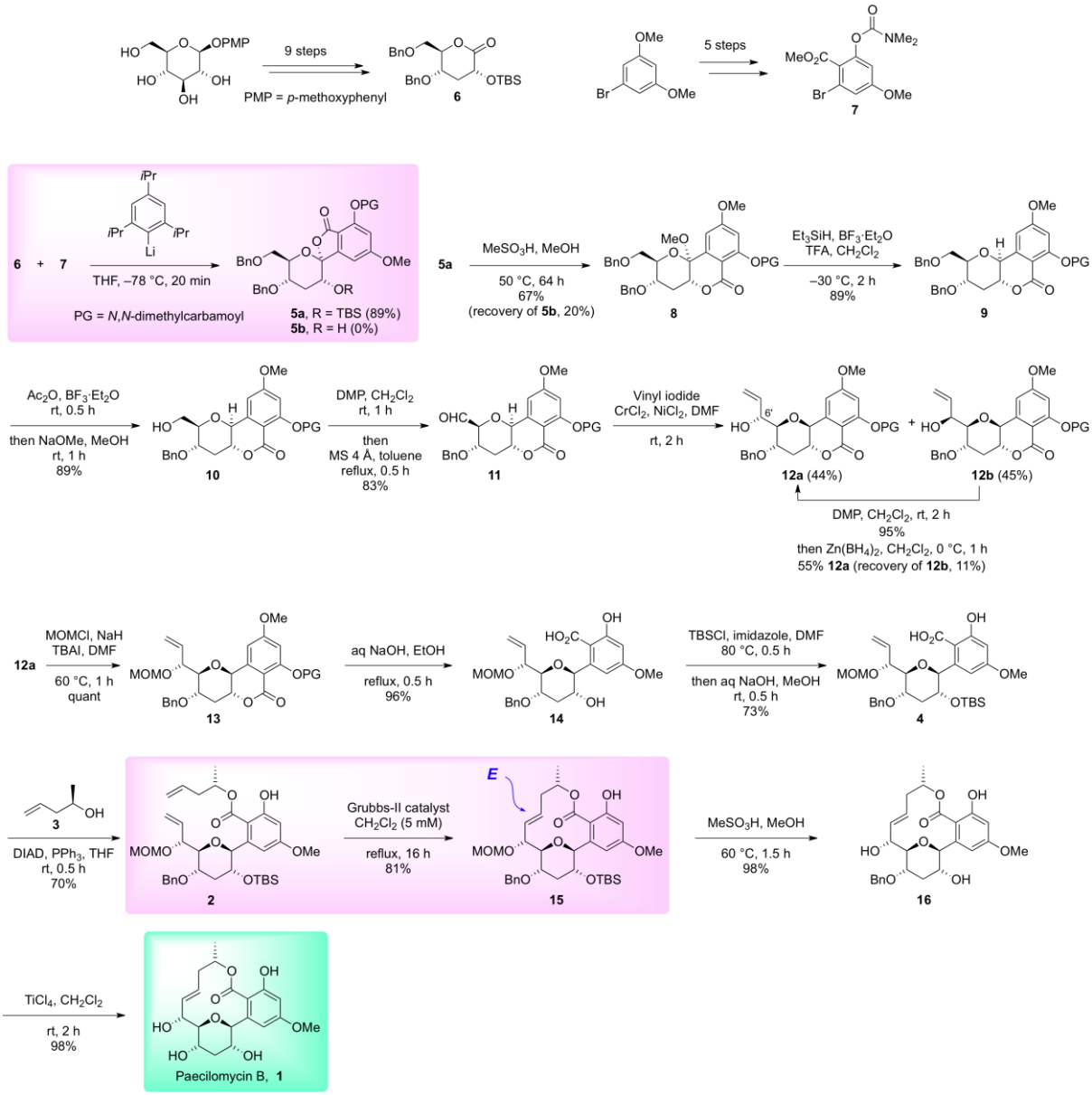
Scheme 1.　パエシロマイシン B の逆合成解析

最初の鍵反応であるδ-ラクトン **6** とアリールブロミド **7** との TIPPLi を用いた Barbier 型付加反応は効率的に進行し、89%の収率でカップリング体 **5a** を与えた(Scheme 2)。**5a** をメチルグリコシド **8** へ変換後、アノマー位をデオキシ化して **9** を得た。**9** の第 1 級ベンジルエーテルを選択的に脱保護し、得られたアルコール **10** を酸化してアルデヒド **11** を得た。これに、野崎-檜山-岸カップリングの条件下ビニル基を付加させ、目的の **12a** とそのエピマー**12b** を合成した。

次いで、得られた **12a** をメトキシメチル基で保護し **13** とし、ラクトンの開環とカルバモイル基の除去で **14** に導いた。**14** をシリル基で保護したのち、得られた **4** からアルコール **3** を用いた光延法による反転的エステル化で、エステル **2** を合成した。

次の鍵反応である閉環メタセシスは、好収率(81%)で進行し、*E*-二重結合化合物 **15** のみを選択的に与えた。これを順次脱保護して **16** を経由してパエシロマイシン B (**1**)の全合成を達成した。

本合成経路の確立により、他のパエシロマイシン類の合成や、パエシロマイシン B 誘導体の合成に重要な知見が得られたと考えられ、それら化合物の構造活性相関研究にも発展させることができると考えている。



Scheme 2.　パエシロマイシン B の全合成

研究発表、特許など

原著論文

●Kiyomi Ohba and Masaya Nakata
Total Synthesis of Paecilomycin B
Organic Letters, **17** (12), 2890–2893 (2015)

●Takatoshi Matsumoto, Yoko Saikawa, Masaya Nakata, and Kimiko Hashimoto
Refined Structure of Hipposudoric and Norhipposudoric Acids, Pigments of the Red Sweat of the Hippopotamus

Chemistry Letters, **44** (12), 1738–1740 (2015)

国際学会発表

●Taku Ito, Suguru Kato, Akiko Kubo, Makoto Suematsu, Masaya Nakata and Yoko Saikawa
Chemical Studies on an Organic Molecule Responsible for Calcium Translocation in Ostrich Eggshell
16th Tetrahedron Symposium
Berlin, Germany, June 16–19, 2015

●Naoto Ito, Shigehiro Nakamura, Satoshi Adachi, Chiaki Nishimoto, Akiko Uchida, Sayaka Masuko, Hirofumi Funatsu, Kohei Saito, Yoko Saikawa and Masaya Nakata
Asymmetric Synthesis of Dioscorealide A
16th Tetrahedron Symposium
Berlin, Germany, June 16–19, 2015

●Y. Saikawa, D. Inoue, M. Akinou, M. Matsuura, Y. Akiyoshi, M. Nakata
Investigation of sneeze-inducing components from *Chrysaora pacifica*
16th Tetrahedron Symposium
Berlin, Germany, June 16–19, 2015

●Taejung Kim, Buyng Su Hwang, Masaya Nakata, Jungyeob Ham
An improved approach for the synthesis of natural arylnaphthalene lactone lignans via Hauser–Kraus naphthol formation strategy
IUPAC-2015
Busan, Korea, August 6–13, 2015

●Taejung Kim, So Matsudaira, Shinji Hirota, Shohei Matsushita, Tsuyoshi Doi, Yoko Saikawa, Jungyeob Ham, Masaya Nakata
Studies toward the total synthesis of pactamycin
PACIFICHEM 2015
Honolulu, Hawaii, USA, December 15–20, 2015

国内学会発表

●濱野真理子、伊藤卓、加藤優、犀川陽子、中田雅也
ニワトリ卵殻に含まれるリン化合物の探索
新規素材探索研究会、新横浜フジビューホテル、2015 年 6 月 5 日

●伊藤卓、濱野真理子、加藤優、久保亜紀子、末松誠、中田雅也、犀川陽子
鳥類の卵殻から胚へのカルシウム移動に関する化学的研究
第 57 回天然有機化合物討論会、横浜、2015 年 9 月 9 日–9 月 11 日

●桐生翔一朗、松末慎太朗、高山朋子、前田千裕、自閑哲彦、竹田一貴、犀川陽子、中田雅也
ルーピリン類のピロール–γ–ブチロラクトン骨格の構築
日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月 24 日–27 日

●横尾亮介、増村健資、大川裕樹、宮澤史明、犀川陽子、中田雅也

ファスメリアナミン A の合成研究
日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月 24 日−27 日

●谷田貝友洋、佐藤智麻、今野和真、犀川陽子、中田雅也
立体化学解明を指向したトーマイシン類の合成研究
日本化学会第 96 春季年会、同志社大学京田辺キャンパス、2016 年 3 月 24 日−27 日

ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応を利用した (+)-ネオステニンの全合成

千田　憲孝
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

[3,3]シグマトロピー転位は不斉転写を伴うペリ環状反応であり，熱のみで進行し金属触媒を必要としないなど，環境受容性の高い反応である。本研究においては，糖類や酒石酸などの入手容易なバイオマス・キラル炭素資源を出発原料として用い，これらをアリルポリオール構造を有する基質に変換，ついで Claisen 転位や Overman 転位などの[3,3]シグマトロピー転位を複数回施すことにより，炭素−炭素結合，炭素−窒素結合などを，基質アリルアルコールの不斉を転写することにより立体選択的に導入し，さまざまな構造を有する医薬品合成に利用できるキラル素子の創製を目的とした（**Fig. 1**）。この際，官能基の保護／脱保護反応の工程，ならびに転位反応の際の金属触媒などの利用は最小限にとどめることとし，医薬品合成におけるグリーンイノベーションにおけるナノテクノロジーの新展開を図る。

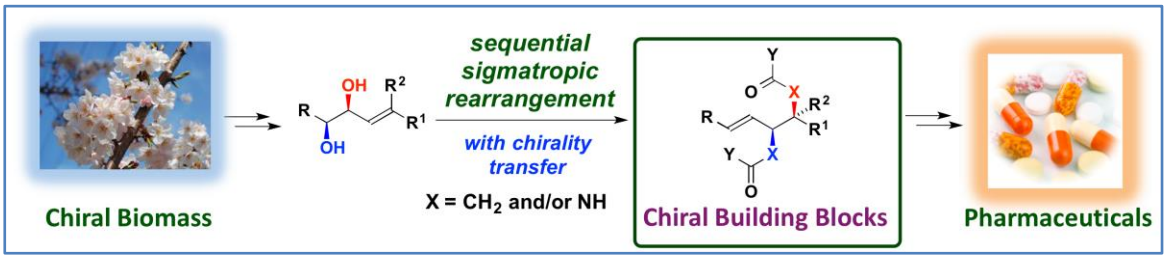


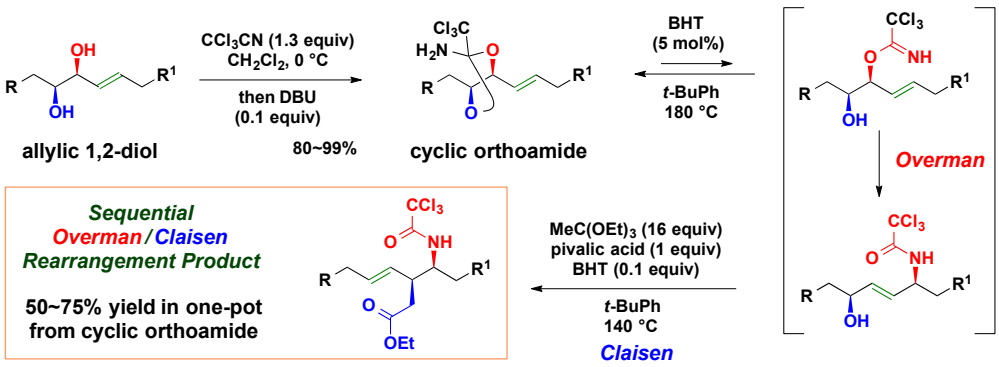
Fig. 1. Concept of this study

研究成果概要

昨年度までの研究おいて，アリル 1,2−ジオールにおける連続的 Claisen/Claisen 転位ならびにオルトアミド型 Claisen 転位という新規な転位反応を開発し，本反応を用いてモルヒネとカイニン酸の合成を達成した [1]。また，連続的 Overman/Overman 転位ならびに連続的 Overman/Claisen 転位反応の開発開発に成功した。本年度はアリル 1,2−ジオールの連続的 Overman/Claisen 転位を利用したステモナアルカロイドの全合成研究に取り組み，以下のような成果を得た。

1. ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応について

アリル 1,2−ジオールを小過剰のトリクロロアセトニトリルと塩基存在下反応させると，環状オ



Scheme 1. One-pot Sequential Overman/Claisen Rearrangement of an Allylic 1,2-Diol System

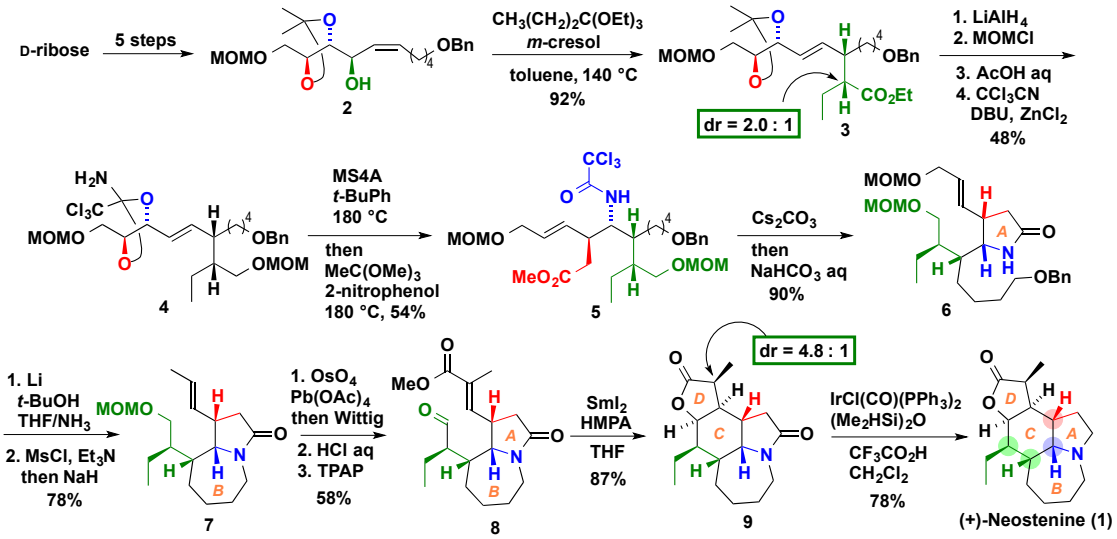
ルトアミド体が高収率で生成する。これを BHT 存在下加熱すると Overman 転位反応が進行した（**Scheme 1**）。環状オルトアミド体の消失を確認の後，同じ反応容器にオルト酢酸トリエチルと酸触媒を加えて加熱すると Overman 転位と Claisen 転位が連続的に進行した二重転位体が得られた。本ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応は，完璧な不斉転写により進行し，種々の基質から対応する二重転位体を，単一の異性体として中程度の収率（50〜75%）で与えることが見出された [2]。

２．ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位反応を利用したネオステニンの全合成

この連続的 Overman/Claisen 転位は，環状オルトアミドからワンポットで新たな炭素–窒素結合と炭素–炭素結合を不斉転写により立体選択的に構築することができる。本ワンポット転位反応は，含窒素キラル素子の合成において，きわめて効率的な反応となる。本反応の有用性を示すべく，鎮咳活性などを示すアルカロイドであるネオステニン（**1**）の全合成を試みた（**Scheme 2**）。

D-リボースから合成したアリルアルコール **2** にオルト酪酸トリエチルを作用させ，Johnson 型 Claisen 転位を行ったところ，転位体 **3** が収率 92%，dr = 2:1 で得られた。これを環状オルトアミド **4** へ変換し，連続的 Overman/Claisen 転位反応を適用すると，ワンポットにて対応する転位体 **5** が収率 54%で得られた。2 回の転位反応はともに完全な立体選択性で進行し，ネオステニンの含窒素 2 連続不斉中心を一挙に構築できた。得られた **5** をγ–ラクタム **6** へ導き，ついで分子内 *N*-アルキル化によるアゼパン骨格の構築により **7** とした。**7** のビニル基を酸化的に切断後，Wittig 反応により増炭した。ついで MOM 基の除去，生じた第一級アルコールを酸化し，アルデヒド **8** とした。アルデヒド **8** をヨウ化サマリウムと反応させると，環化反応とラクトン化が一挙に進行し，ネオステニン骨格を有する環化体 **9** が高収率で得られた。最後にラクトン存在下，ラクタムカルボニル選択的な還元を行い，(–)-neostenine (**1**) の全合成を達成した [3]。

本合成により，ワンポット連続的 Overman/Claisen 転位が複雑な構造を有する天然物合成にも適用可能であり，新規なグリーンナノテクノロジーとして高い実用性を備えていることを示すことができたと考えている。



Scheme 2. Total Synthesis of (+)-Neostenine Based on the Sequential Overman/Claisen Rearrangement

1) M. Ichiki, H. Tanimoto, S. Miwa, R. Saito, T. Sato, and N. Chida, *Chem. Eur. J.*, **19**, 264 (2013) and references therein.
2) Y. Nakayama, R. Sekiya, H. Oishi, N. Hama, M. Yamazaki, T. Sato, and N. Chida, *Chem. Eur. J.*, **19**, 12052 (2013).
3) Y. Nakayama, Y. Maeda, M. Kotatsu, R. Sekiya, M. Ichiki, T. Sato, and N. Chida, *Chem. Eur. J.*, **22**, in press (2016).

研究発表，特許など

原著論文

1. Minami Nakajima, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Iridium-Catalyzed Chemoselective Reductive Nucleophilic Addition to *N*-Methoxyamides”, *Organic Letters*, **17** (7), 1696-1699 (2015).
2. Shun Tsuzaki, Shunme Usui, Hiroki Oishi, Daichi Yasushima, Takahiro Fukuyasu, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Total Synthesis of Sphingofungin F by Orthoamide-Type Overman Rearrangement of an Unsaturated Ester”, *Organic Letters,* **17** (7), 1704-1707 (2015).
3. Takeshi Oishi, Keisuke Fukaya, Yu Yamaguchi, Tomoya Sugai, Ami Watanabe, Takaaki Sato, and Noritaka Chida,
   “Crystal Structure of (+/–)-(1*SR*,5*SR*,6*SR*,7*SR*,10*SR*,11*SR*,13*RS*,14*SR*)-13-Hydroxy-7-methoxymethoxy-11,15,18,18-tetramethyl-3-oxo-2,4-dioxatetracyclo[12.3.1.$0^{1,5}$.$0^{6,11}$]octadec-15-en-10-yl Benzoate, Its 13-Epimer and 13-One Derivative”, *Acta Crystallographica, Section E*, **E71**, 466-472 (2015).
4. Kenji Shirokane, Yuya Tanaka, Makoto Yoritate, Nobuaki Takayama, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Total Synthesis of (+/–)-Gephyrotoxin and (+/–)-Perhydrogephyrotoxin”, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **88** (4), 522-537 (2015).
5. Yuta Yanagita, Takahiro Suto, Naoya Matsuo, Yasuhiro Kurosu, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Synthesis of Diazatricyclic Common Structure of Madangamine Alkaloids” *Organic Letters*, **17** (8), 1946-1949 (2015).
6. Takeshi Oishi, Keisuke Fukaya, Yu Yamaguchi, Tomoya Sugai, Ami Watanabe, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Crystal Structure of (+/–)-(1*SR*,5*SR*,6*SR*,7*SR*,10*SR*,11*SR*,13*SR*)-13-Benzyloxy-7-methoxymethoy-11,15,18,18-tetramethyl-3-oxo-2,4-dioxatetracyclo[12.3.1.$0^{1,5}$.$0^{6,11}$]octadeca-14-16-dien-10-yl Benzoate”, *Acta Crystallographica, Section E*, **E71**, 490-493 (2015).
7. Keisuke Fukaya, Yuta Tanaka, Ayako C. Sato, Keisuke Kodama, Hirohisa Yamazaki, Takeru Ishimoto, Yasuyoshi Nozaki, Yuki M. Iwaki, Yohei Yuki, Kentaro Umei, Tomoya Sugai, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Synthesis of Paclitaxel. 1. Synthesis of the ABC Ring of Paclitaxel by SmI_2-Mediated Cyclization”, *Organic Letters*, **17** (11), 2570-2573 (2015).
8. Keisuke Fukaya, Keisuke Kodama, Yuta Tanaka, Hirohisa Yamazaki, Tomoya Sugai, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Takeshi Oishi, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Synthesis of Paclitaxel. 2. Construction of the ABCD Ring and Formal Synthesis”, *Organic Letters*, **17** (11), 2574-2577 (2015).
9. Takeshi Oishi, Hiroaki Yamamoto, Tomoya Sugai, Keisuke Fukaya, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Crystal Structure of (+/–)-(7*SR*,8*SR*)-7-Methyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-7,8-diol”, *Acta Crystallographica, Section E*, **E71**, 1187-1184 (2015).
10. Takeshi Oishi, Shio Yamamoto, Takashi Yokoyama, Akihiro Kobayashi, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Crystal Structure of (+/–)-(5*SR*,6*SR*)-6-Ethenyl-1-[(*RS*)-1-phenylethoxy]-1-azaspiro[4.5]decan-2-one”, *Acta Crystallographica, Section E*, **E71**, 1528-1530 (2015).
11. Yutaro Fukami, Takamasa Wada, Tatsuhiko Meguro, Noritaka Chida, and Takaaki Sato, “Copper-Catalyzed Electrophilic Amination Using *N*-Methoxyamines”, *Organic and Biomolecular Chemistry*, in press (2016) (DOI: 10.1039/C5OB02167G).
12. Takashi Yokoyama, Yutaro Fukami, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Synthesis of (+/–)-Lasubine II Utilizing *N*-Methoxyamines”, *Chemistry-An Asian Journal*, **11**, in press (2016) (DOI: 10.1002/asia.201501143).
13. Yasuaki Nakayama, Yuichiro Maeda, Masayuki Kotatsu, Ruriko Sekiya, Masato Ichiki, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, *Chemistry-A European Journal,* **22**, in press (2016) (DOI: 10.1002/chem.20160058).
14. Keisuke Fukaya, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Hiroaki Yamamoto, Tomoya Sugai, Takeshi Sugai, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Practical Synthesis of the C-Ring Precursor of Paclitaxel from 3-Methoxytoluene” *The Journal of Antibiotics*, **69**, in press (2016) (DOI: 10.1038/ja.2016.6).

国際学会発表

1. Keisuke Fukaya, Tomoya Sugai, Hirohisa Yamazaki, Keisuke Kodama, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, “Synthesis of Taxol”, The 13th International Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), November 9-13, 2016, Rihga Royal Hotel Kyoto, Kyoto, Japan.
2. Yuta Yanagita, Takahiro Suto, Naoya Matsuo, Yasuhiro Kurosu, Yoshiyuki Nagashima, Takaaki Sato, Noritaka Chida, “Synthetic Study of Madangamines”, The 13th International Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), November 9-13, 2016, Rihga Royal Hotel Kyoto, Kyoto, Japan.

国内学会発表

〈招待講演〉

1. 千田憲孝「糖質利用キラルプール法による天然物の合成研究」，平成 27 年度第 34 回日本糖質学会，東京大学，東京都，2015 年 7 月 31 日～8 月 2 日
2. 千田憲孝「バイオマス利用キラルプール法による生物活性天然物の合成」，平成 27 年度後期（秋季）有機合成化学講習会（有機合成化学が拓く未来–新反応から新技術まで–），日本薬学会長井記念ホール，東京都，2015 年 11 月 16–17 日
3. 千田憲孝「生物活性天然物の合成研究～キラルプール法によるアプローチ～」，岡山理科大学大学院講演会，岡山市，2016 年 1 月 8 日

〈一般講演〉

4. 佐藤隆章，津崎俊，臼井駿馬，大石宙輝，安嶋大智，福安崇宏，大石毅，千田憲孝「スフィンゴファンジン F の全合成：不飽和エステルを用いた Overman 転位の開発と応用」，第 107 回有機合成シンポジウム，慶應義塾大学薬学部，東京都，2015 年 6 月 9–10 日
5. 横山貴，深見祐太朗，佐藤隆章，千田憲孝「三成分反応を用いた lasubine II の全合成」，第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会，近畿大学東大阪キャンパス，東大阪市，2015 年 9 月 5–7 日
6. 中山泰彰，前田悠一郎，小辰将之，関谷瑠璃子，市來政人，佐藤隆章，千田憲孝「連続的 Overman/Claisen 転位の開発と(+)-Neostenine の全合成」，第 57 回天然有機化合物討論会，神奈川県民ホール，横浜市，2015 年 9 月 9–11 日
7. 柳田悠太，須藤貴弘，松尾直哉，黒須靖弘，長島義之，佐藤隆章，千田憲孝「マダンガミン類の合成研究」，第 45 回複素環化学討論会，早稲田大学国際会議場，東京都，2015 年 11 月 19–21 日

上記の他日本化学会第 95 春季年会（日本大学理工学部船橋キャンパス，2015 年 3 月 26–29 日）で 11 件の口頭発表

環境高負荷不活性分子の固定化および
マイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発

山田　徹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

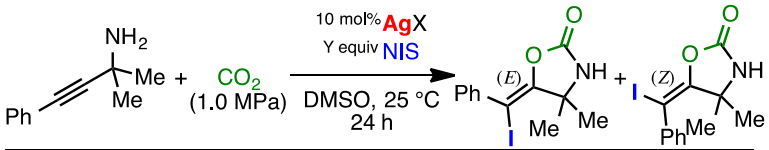
研究目的

本研究では、有機合成化学を主体とする化学の分野における、環境低負荷型の物質生産技術の開発に重点を置いた研究の展開を目的としており、報告者は、（1）不活性小分子と考えられている二酸化炭素を炭素源とする新しい有機合成反応の開発　と　（2）新しい概念でマイクロ波照射を利用する有機合成反応の開発を研究テーマにプロジェクトを推進している。

研究成果概要

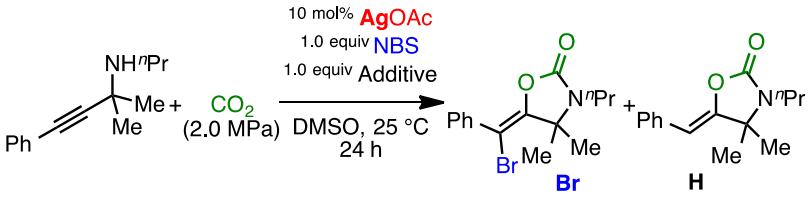
昨年度に引き続き，銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とする二酸化炭素との炭素–炭素結合形成を伴う新たな固定化反応の検討，および中間体として形成されていると考えられるビニル銀構造を適切な求電子反応剤と反応させることを検討した。これまでに，ケトン化合物由来のエノラートが二酸化炭素を捕捉し，銀触媒で活性化されたアルキンと反応して，ラクトン誘導体またはジヒドロベンゾフラン誘導体が得られる反応を報告した。また，アリルシラン誘導体に対し，適切なフッ素アニオン供給化合物を用いると，2–フラノン誘導体または 2–ピロン誘導体が得られることを報告した。また，求電子剤として取扱いが容易な *N*–ヨードスクシンイミドを作用させると，幾何異性を完全に保持しながらヨウ素原子が導入されることを明らかにした。

今回，反応機構の詳細な検討および求電子剤の適用範囲の拡大について検討した。ヨウ素原子導入反応において，第 1 級プロパルギルアミンを原料とした場合，対応する生成物のヨードビニルオキサゾリジノン誘導体は *E* 体と *Z* 体の混合物として得られた。また，*Z* 体の生成物は銀触媒が共存しない条件でも得られたため，この副反応の抑制により *E* 体選択性の向上を目指した。副反応はヨードニウムカチオン経由でハロラクトン化反応類似の型式であると推定した。そこでまず，NIS の農度を低下させ，π ルイス酸性の高い銀触媒を作用させることにより副反応の抑制を目指した。検討の結果，高希釈条件下，適切な銀塩を触媒とすることにより，高い収率かつ高い *E* 体選択性で対応するヨードビニルオキサゾリジノン誘導体が得られることを見出した。



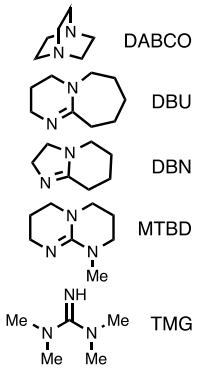
Entry	Cat.(AgX)	Y / equiv	Conc. / M	Yield / %[a]	*E*:*Z*[b]
1	AgOAc	1.2	0.30	86	58:42
2	None	1.2	0.30	79[c]	22:78
3	AgOAc	1.0	0.15	95	83:17
4	AgOAc	1.0	0.05	96	92: 8
5	$AgSbF_6$	1.0	0.15	95	88:12
6	$AgBF_4$	1.0	0.15	93	88:12
7	AgOTf	1.0	0.15	91	88:12
8	$AgNO_3$	1.0	0.15	90	91: 9
9	$AgNO_3$	1.0	0.05	94	95: 5

[a] Isolated yields. [b] By ^{1}H NMR. [c] Undesired and unseparated compound was detected by ^{1}H NMR.

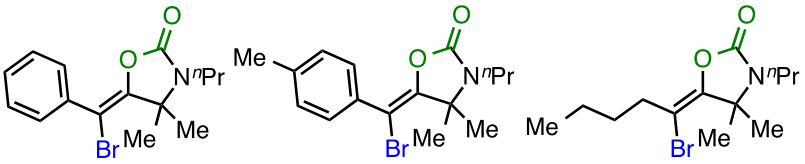


Entry	Additive	Yield / %[a] Br	H
1	DABCO	0	7
2[c]	Pyridine	0	0
3[c]	2,4,6-trimethylaniline	0	0
4	DBU	0	93
5	DBN	0	93
6	MTBD	15[b]	43[b]
7	TMG	35[b]	42[b]

[a] Isolated yields. [b] Determined by ^{1}H NMR. [c] Carried out for 12 h.



一方，求電子剤として *N*-ブロモスクシンイミドを共存させた場合には，目的とするブロモ化反応も二酸化炭素捕捉過程も全く進行しないことがわかった。これは，プロパルギルアミンのアミノ基が NBS 由来の臭素カチオンを捕捉したため，アミノ基が二酸化炭素に対して求核付加反応しなかったためと考えた。そこで，ダミーとなるアミンの共存によりアミノ基の求核性が保持され，二酸化炭素との反応が進行することを期待した。種々のアミン類について検討した結果，1, 1, 3, 3–テトラメチルグアニジン（TMG）を共存させると，銀触媒と NBS の存在下，プロパルギルアミン誘導体と二酸化炭素の反応が速やかに進行し，対応するブロモ化体が高い立体選択性で得られることを明らかにした。この結果は，この反応系ビニル銀中間体の存在を強く示唆する結果である。



研究発表、特許など

原著論文

(1) Enantioselective Michael Addition Catalyzed by the Optically Active 1-Chlorovinyl Cobalt(III) Complex, T. Tsubo, and T. Yamada, *Synlett* **2015**, *26*, 1111-1115.

(2) Cobalt-Catalyzed Reductive Carboxylation on α,β-Unsaturated Compounds with Carbon Dioxide, C. Hayashi, T. Hayashi, and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 862-870.

(3) Silver-Catalyzed Three-Component Reaction of Propargylic Amines, Carbon Dioxide and *N*-Iodosuccinimide for Stereoselective Preparation of (*E*)-Iodovinyl Oxazolidinones, K. Sekine, R. Kobayashi, and T. Yamada, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1407-1409.

(4) Tandem Cyclization of Propargylic Alcohols and Phenyl Isocyanate for 2-Oxazolidinones promoted by Silver Catalysts as π–Lewis Acid, K. Sekine, T. Mawatari, and T. Yamada, *Synlett* **2015**, *26*, 2447-2450.

(5) Silver-catalyzed Cascade Carboxylation and Cyclization of Trimethyl(2-methylenebut-3-yn-1-yl)silane Derivatives, K. Sekine, Y. Sadamitsu, and T. Yamada, *Org. Lett*. **2015**, *17*, 5706-5709.

著書・総説

(1) 第２版　有機合成実験法ハンドブック，山田 徹，1 基本操作 6 加熱と冷却 (iv)マイクロ波，pp. 104-105，宇梶 裕・山田 徹，2 実験法 25 還元法 3 金属水素化物による還元法 25.3.1 BH_3 および R_nBH_{3-n}，pp. 874-887，山田 徹，25.4 その他の還元法，pp.895-899，有機合成化学協会編，丸善出版（2015）. ISBN 978-4-621-08948-4

(2) K. Sekine, T. Yamada, Silver-Catalyzed Carboxylation, *Chemical Society Reviews*, in print; DOI: 10.1039/c5cs00895f.

国際学会発表

(1) T. Yamada, Nonthermal Effect of Microwave Assisted Catalytic Enantioselective Reaction, Frontiers of Chirality in Organic Chemistry (#286), 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, USA, 17 December 2015.

(2) T. Yamada, Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide, Homogeneous Gold Catalysis: Methods, Theories and Applications (#192), 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, USA, 17 December 2015.

(3) T. Yamada, Microwave Effect on Enantioselective Catalysis, Advances in Microwave Green Chemistry (#360), 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, USA, 18 December 2015.

国内学会発表

(1) 坪 龍志・山田 徹, 光学活性 1-クロロビニルコバルト(III)錯体を用いる触媒的不斉 Michael 付加反応，日本化学会 第 95 春季年会 1E1-13，日本大学，船橋，2015 年 3 月 26 日.

(2) 林 知佳・山田 徹，二酸化炭素雰囲気下コバルト(II)触媒による α,β-不飽和化合物の還元的カルボキシル化反応，日本化学会 第95春季年会1E1-15，日本大学，船橋，2015年3月26日.

(3) 小林 遼・関根 康平・山田 徹, 銀触媒によるアルキン活性化を利用する二酸化炭素およびヨード基の連続的導入反応 ，日本化学会 第95春季年会1E1-17，日本大学，船橋，2015年3月26日.

(4) 馬渡 貴則・関根 康平・山田 徹，銀触媒によるアルキンのπルイス酸活性化を利用するオキサゾリジノン誘導体の合成，日本化学会 第95春季年会1E2-33，日本大学，船橋，2015年3月27日.

(5) 関根 康平・定光 勇太・山田 徹，銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とするアリルシラン誘導体に対する二酸化炭素固定化反応，日本化学会 第95春季年会1E2-40，日本大学，船橋，2015年3月27日.

(6) 田島繁希・山田 徹, 有機合成反応におけるマイクロ波照射の特異効果の検証，第70回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム，長岡高専，長岡，2015年11月21日.

キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発

朝倉　浩一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

地球上の生命体は、アミノ酸はL体のみ、糖はD体のみで、キラル非対称な状態となっている。また、グリセロール骨格の2位に不斉炭素を持つリン脂質は、その種に応じ、どちらか一方の鏡像異性体で独占されている。生命体はそのキラル非対称性のゆえに、外部から摂取した化合物のキラリティーを認識するため、医薬品および食品においては、ホモキラルな状態、すなわち鏡像異性体の一方のみが存在している状態とすることが重要である。また、液晶や廃油吸収凝固剤において、ホモキラルな状態とすることで機能が向上する場合もある。本研究では、非平衡化学系においては熱力学第2法則に反することなくゆらぎが成長し、「散逸構造」と呼ばれる自己組織化した状態が発生すること（D. K. Kondepudi, I. Prigogine, Modern Thermodynamics –From Heat Engines to Dissipative Structure, John Wiley & Sons, 1998）、またその散逸構造の一例として挙げられる「キラル対称性の破れ」という概念（D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature*, **314**, 438 (1985); D. K. Kondepudi, K. Asakura, *Acc. Chem. Res.*, **34**, 946 (2001)）に着目した。そして、自発的にホモキラルな状態が発生する非平衡な化学反応系、結晶化系、および液晶系を設計し、鏡像異性体の一方のみを環境低負荷で生産する技術の開発を目指すことを目的としている。

研究成果概要

４年目となる本年度は、初年度より継続して
１）Soai化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響
についての研究を行った。また、３年目であった昨年度から開始した
２）リン脂質誘導体の結晶化挙動におけるホモキラルであることの物理化学的優位性
についての研究を引き続き行った。さらに
３）液晶相におけるキラリティーの増幅
の研究を開始した。以下に、その結果の概要を述べる。

１）Soai化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響

Soai反応は不斉増幅が起こる化学反応で、反応系内に生成物のどちらか一方の鏡像異性体を優位な状態で添加すると、それと同じ異性体が優先的に生成される（K. Soai, et al., *Nature*, **378**, 767 (1995)）。ところが、同じ条件でこの反応を繰り返すと、試行毎に生成物の光学純度や反応速度がランダムに変動する挙動が観察されており（I. D. Gridnev, et al., *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3811 (2003)）、不斉増幅のメカニズムは詳細には解明されていない。本年度は昨年度までと同様に、キノリンアルデヒドを用いたSoai反応（T. Shibata, et al., *Chem. Commun.*, **1996**, 1235 (1995)）に対し、反応系の撹拌状態がもたらす影響の検討を行った。昨年度までの研究により、Soai反応においては、図1に示すように、キノリン環の4位がイソプロピル化された化合物が生成する副反応が進行し、反応が進行する化学系の撹拌状態により、この2種の化学

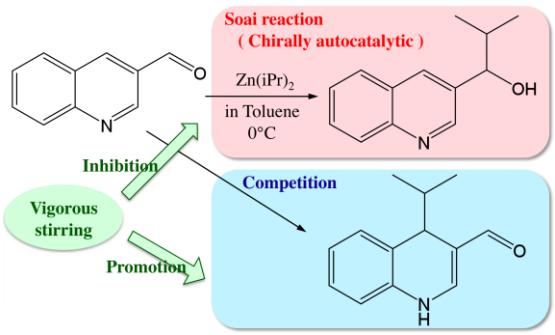


図1　キノリンアルデヒドを用いたSoai反応および同時に進行する副反応

反応の進行が異なってくることが認められていた。本年度の研究においては、図２に示すように使用する反応容器および撹拌子を統一し、撹拌速度および反応体積のみを変化させ、その反応挙動に対する影響を調査した。その結果、図３に示すように、反応体積が 5 および 10mL の場合は撹拌速度を落とすことで、副反応が抑制されて Soai 反応の進行が促進され、Soai 反応生成物の光学純度も高まる傾向が認められた。一方、反応体積を 15mL とすると、いずれの撹拌状態においても Soai 反応が優勢となり高光学純度で生成物が得られた。

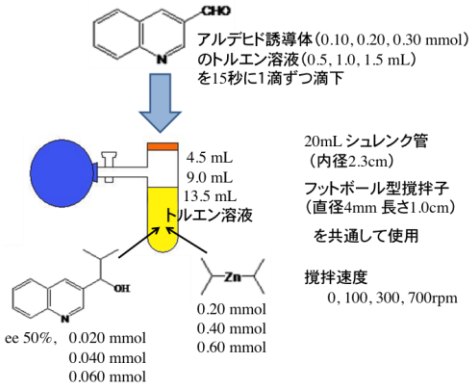


図２　Soai 化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響を調査するための実験手順

一般に自触媒反応が副反応と共存する系の挙動は、その系の撹拌状態の影響を受け、撹拌効率を落とすことで自触媒反応の方が優位となる傾向が知られている（I. R. Epstein, *Nature*, **374**, 321 (1995)）。本研究で観察された Soai 反応に対する撹拌状態の影響も、これと一致するものであった。

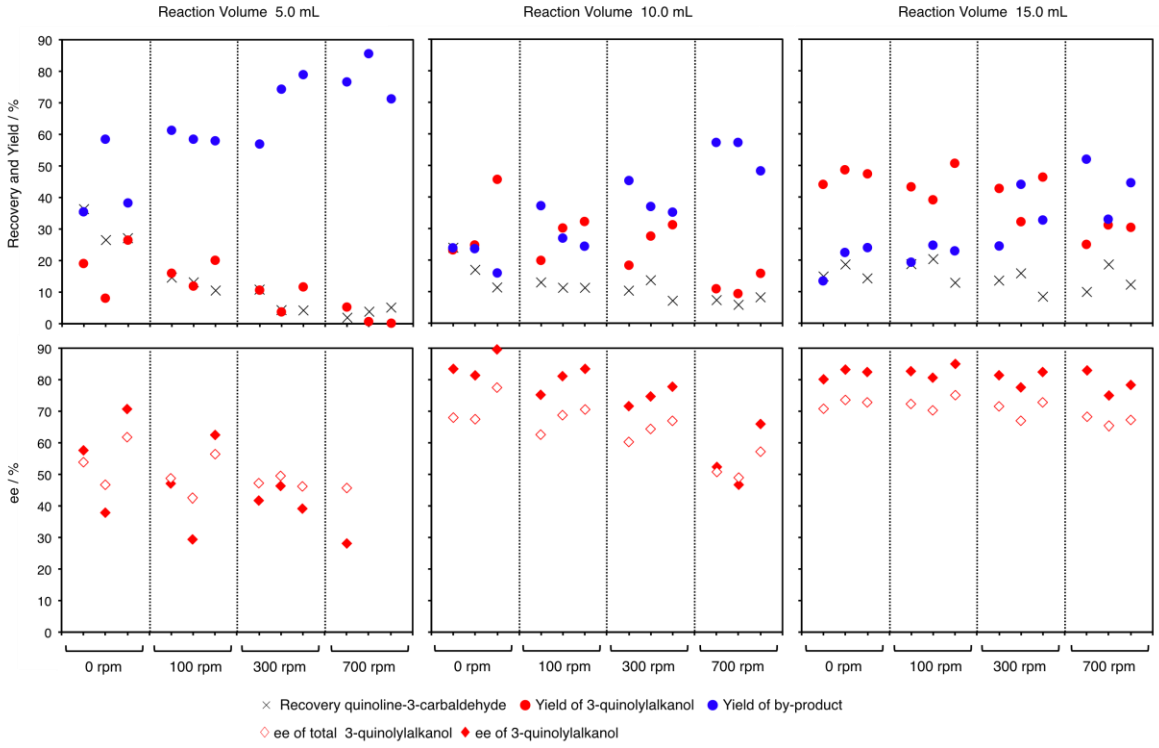


図３　Soai 化学反応系の挙動に対する撹拌状態の影響

２）リン脂質誘導体の結晶化挙動におけるホモキラルであることの物理化学的優位性

生物を構成するリン脂質はアミノ酸や糖と同様に一方の鏡像異性体で独占されているが、古細菌はグリセロール骨格の 1 位にリン酸基が結合したグリセロール-1-リン酸(G1P)型で独占されているのに対し、真正細菌と真核生物は 3 位にリン酸基が結合した、グリセロール-3-リン酸(G3P)型で独占されている。そこで本研究では、図６に示すリン脂質モデルのラセミ体およびホモキラル体を合成した。そしてその結晶化挙動について、示差走査熱量測定、X 線回折測定、

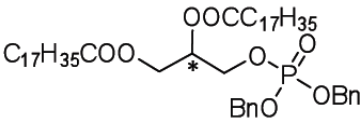


図４　合成したモデルリン脂質

ならびに顕微鏡観察により検討を行った。

その結果、ホモキラル体については１種の結晶系しか存在しないのに対し、ラセミ体についてはラセミ固溶体、ラセミ混合物、ラセミ化合物の３種の結晶系が存在することが明らかとなった。また、図５の相図に示したように、光学純度 60%の辺りにラセミ混合物とラセミ化合物の共晶点が存在し、それ以上の光学純度ではラセミ混合物が、それ以下の光学純度ではラセミ化合物が、それぞれ安定であることが認められた。

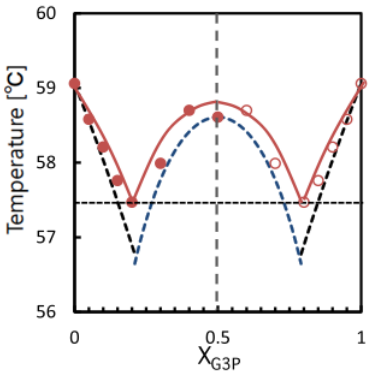


図５　合成したモデルリン脂質の融点相図

３）液晶相におけるキラリティーの増幅

タンパク質や DNA は、ヘリックス構造や二重ラセン構造といった高次構造を形成して、それぞれ酵素や遺伝子として機能している。これら高次構造は、これらポリマーの構成要素であるアミノ酸は L 体のみ、糖は D 体のみに独占されているために発生しており、もしもラセミ体のモノマーユニットからなるポリマーであったならば高次構造は形成されない。すなわち、キラリティーが関わることで、ポリマーという系の挙動がそのモノマーという要素によって影響を受け、さらに系は要素の挙動を支配するという創発的な現象が観察されている。本研究では、液晶分子という要素と液晶相という系におけるキラリティーに関わる創発現象の実現を目指し、まずは図６に示すアキラル型およびキラル型液晶分子を合成した。つづいて、これら化合物を種々の比で混合させ、形成される液晶についての検討を行った。

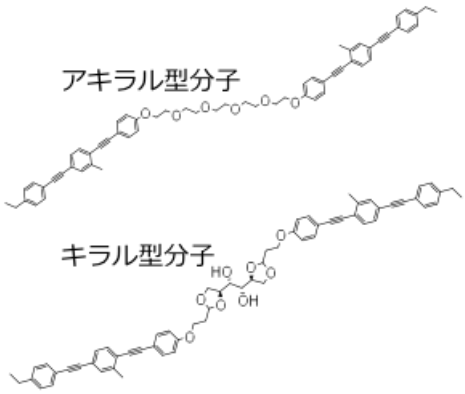


図６　合成したアキラル型およびキラル型液晶分子

その結果、図７に示すように、アキラル型液晶分子にキラル型液晶分子を添加し、そのモル比が 50%を超えると、液晶形成温度帯において、構造色を呈することが認められた。この結果は、このような条件下においては、液晶相全体としてラセンピッチを有するキラリティーが発現していることを示唆する。すなわち、高光学純度の分子でなくても、このようなキラルな高次構造が発現することを意味している。

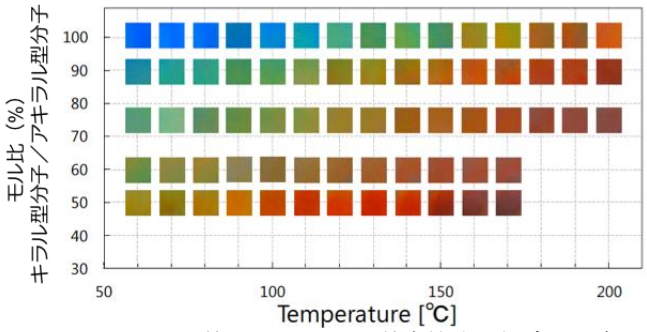


図７　アキラル型およびキラル型液晶分子混合系に観察される構造色

研究発表、特許など

原著論文

1. Y. Furue, K. Okano, T. Banno, K. Asakura, “Controlled polymerization of acrylonitrile proceeded along with the Belousov–Zhabotinsky oscillator by changing its stirring conditions”, *Chem. Phys. Lett.*, **645**, 210-214 (2016).
2. S. Ogawa, R. Kawai, M. Koga, K. Asakura, I. Takahashi, S. Osanai, “Degree of maintenance of lactate dehydrogenase (LDH) activity during freeze/thaw process highly depends on hydrophobic chain length of synthetic mono-tailed glycolipid stabilizer”, *Cryobiology and Cryotechnology.*, **61**, 89-94 (2015).

国際学会発表

1. K. Asakura, S. Imamura, H. Mashimo, T. Banno, K. Takao, “Mechanism of the generation of stochastic nature of the Soai system”, Pacifichem 2015, Honolulu (USA), 2015 年 12 月.
2. Y. Furue, T. Banno, K. Asakura, “Behaviors of the Belousov-Zhabotinsky reaction system in the presence of acrylic monomers”, Pacifichem 2015, Honolulu (USA), 2015 年 12 月.
3. Y. Miyazaki, T. Banno, K. Asakura, “Lifetime of a Turing pattern generated by the CIMA reaction in an open gel reactor composed of alkyl ammonium cationic side chains”, Pacifichem 2015, Honolulu (USA), 2015 年 12 月.
4. T. Banno, K. Asakura, T. Toyota, “Division of self-propelled oil droplet induced by amphiphilic precursor”, Pacifichem 2015, Honolulu (USA), 2015 年 12 月.

国内学会発表

1. 稲勇樹, 岡野久仁彦, 朝倉浩一, “グリセロリン脂質誘導体の多形結晶化に対するキラリティーの影響”, 日本化学会第 96 春季年会, 京田辺, 2016 年 3 月.
2. 金子翔, 朝倉浩一, 伴野太祐, “界面活性剤水溶液中における油滴の光照射による運動モード変化”, 日本化学会第 96 春季年会, 京田辺, 2016 年 3 月.
3. 杉田健人, 伴野 太祐, 朝倉 浩一, “NIPAM が存在する Ru イオン触媒 BZ 化学系におけるゲルの生成とその制御”, 第 25 回「非線形反応と協同現象」研究会, 旭川, 2015 年 10 月.
4. 稲勇樹, 伴野太祐, 朝倉浩一, “グリセロリン脂質誘導体の結晶化挙動に対するキラリティーの影響”, 日本油化学会第 54 回年会, 名古屋, 2015 年 9 月.
5. 川瀬咲穂, 関根しおり, 伴野太祐, 遠藤真遊, 武川翼, 佐藤昇正, 中村直生, 前澤大介, 中尾敦司, 高野憲一, 正木 仁, 黒田章裕, 二瓶栄輔, 朝倉浩一, “エマルション型サンスクリーン剤の相挙動が紫外線遮蔽能に対して与える影響”, 日本油化学会第 54 回年会, 名古屋, 2015 年 9 月.
6. 平田愛奈, 伴野太祐, 遠藤真遊, 武川翼, 佐藤昇正, 中村直生, 前澤大介, 中尾敦司, 高野憲一, 正木 仁, 黒田章裕, 二瓶栄輔, 朝倉浩一, “擬似サンスクリーン剤試料中における UV 吸収剤の状態が紫外線遮蔽能へ与える影響”, 日本油化学会第 54 回年会, 名古屋, 2015 年 9 月.
7. 小河重三郎, 河合隆一郎, 古賀舞都, 朝倉浩一, 高橋功, 小山内州一, “乳酸脱水素酵素（LDH）の凍結乾燥および常温貯蔵に対するオリゴ糖界面活性剤―クエン酸バッファー系の優れた酵素活性保持効果”, 日本油化学会第 54 回年会, 名古屋, 2015 年 9 月.
8. 小森厚志, 朝倉浩一, 岡野久仁彦, “超分子構造形成能を有するマンニトール誘導体の合成と液晶性の評価”, 第 63 回高分子学会年次大会, 札幌, 2015 年 5 月.
9. 丹羽優里恵, 朝倉浩一, 岡野久仁彦, “室温で液晶性を示す架橋型アゾベンゼンモノマーの合成および光屈曲性エラストマーの作製”, 第 63 回高分子学会年次大会, 札幌, 2015 年 5 月.

特許

1. ＜出願＞ 三友裕之, 倉田達樹, 太田資良, 酒井翔, 朝倉浩一, 志澤一之, 菅原英夫, “回転霧化式静電塗装装置のベルカップ”, PCT/JP2013/ 0754652 の各国移行 ＜2015116529（ロシア移行）; 443/CHENP/2015（インド移行）; 13844063.1（欧州移行）; BR1120150073670（ブラジル移行）; 201380051636.2（中国移行）; P-00201501935（インドネシア移行）; 1501001803（タイ移行）; MX/a/2015/003952（メキシコ移行）; 14/428536（米国移行）＞
2. ＜登録＞ 三友裕之, 倉田達樹, 太田資良, 酒井翔, 朝倉浩一, 志澤一之, 菅原英夫, “回転霧化式静電塗装装置のベルカップ”, 特許第 5830612 号.
3. ＜登録＞ 朝倉浩一, 黒田章裕, “化粧料の紫外線防御効果の測定方法、測定装置、及び測定値の表示方法”, 特許第 5825654 号.

水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成

高尾　賢一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

スズ、亜鉛、インジウムなどの金属存在下、ハロゲン化アリルをカルボニル化合物に反応させると、アリル基の付加反応が進行する。これらの Barbier 型アリル化反応は、通常の有機金属反応と異なり、反応溶媒に含水系を用いることができる。すなわち、厳密な無水条件を用意しなくても、基質に無保護の水酸基が含まれる場合においても、問題なく反応が進行する。このことは、反応操作を簡便にするばかりでなく、保護基の使用を少なくすることも可能となり、環境負荷の軽減につながる。Barbier 型アリル化反応に関して現在までに多くの研究がなされてきたが、不斉四級炭素の構築に本反応を応用した例は少ない。不斉四級炭素は、以下に示すような複雑な構造を有する天然物や医薬品などの分子中にしばしば見出されるが（図１）、その効率的な構築法の開発は、今なおチャレンジングな課題のひとつである。

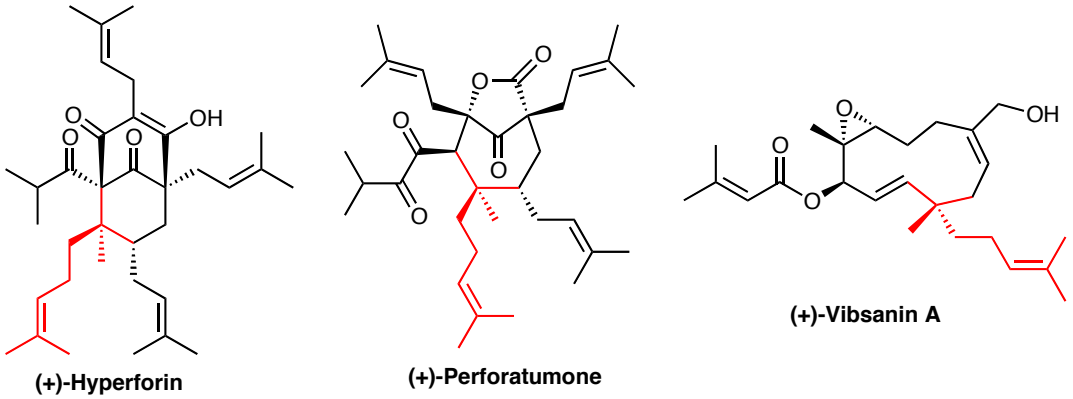


図１　不斉四級炭素を有する天然物

本研究では、水溶液中での亜鉛による Barbier 型アリル化反応を用いた立体選択的な不斉四級炭素構築法の開発と天然物合成への応用を目的としている（図２）。

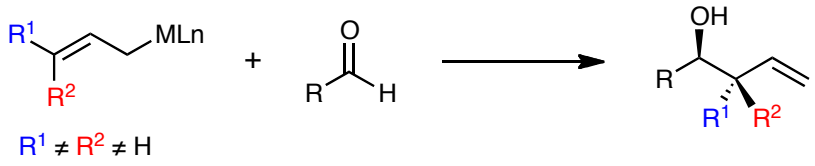


図２　Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築

研究成果概要

初年度（2012 年度）における本研究において、ジアステレオ選択的な Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築法を開発した。これに続いて 2013 年度および 2014 年度は、本合成法を用いた天然物合成を実現させるべく検討を行った。その結果、(+)−ビブサニンＡの全合成に成功した（図３）。2015 年度では、(+)−ビブサニンＡの同族体である(+)−ビブサニンＢの全合成を検討した（図４）。

ビブサニンＡ－Ｆは、魚毒植物として知られているサンゴジュの葉から単離されたジテルペノイドで、１つの不斉四級炭素を含む特異な 11 員環骨格を有している。関連化合物である７員環型や転位型ビブサニンの合成は報告例があるものの、11 員環型ビブサニンの全合成は達成されていなかった。本研究によって達成された(+)−ビブサニンＡの全合成が最初の例である（図３）。これにより、11 員環型ビブサニンが有する不斉四級炭素を水溶液中での亜鉛による Barbier 型アリル化反応によって構築することが可能となった。今年度は、さらに酸化度の高い(+)−ビブサニンＢの全合成を目指した（図４）。まず、酸化度の高い上部セグメントの合成を行った。これに Barbier 型アリル化反応により合成した下部セグメントをカップリングさせ、全ての炭素原子の揃った重要中間体の合成を達成した。

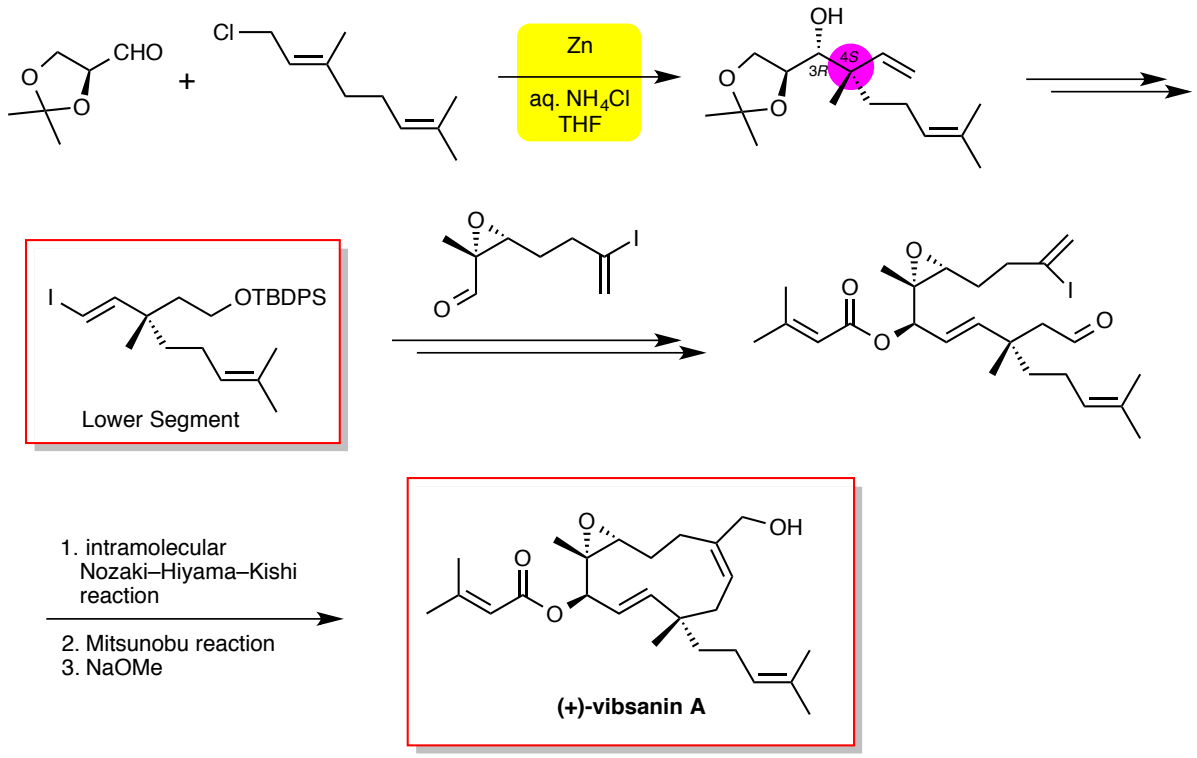


図３　(+)−ビブサニンＡの全合成

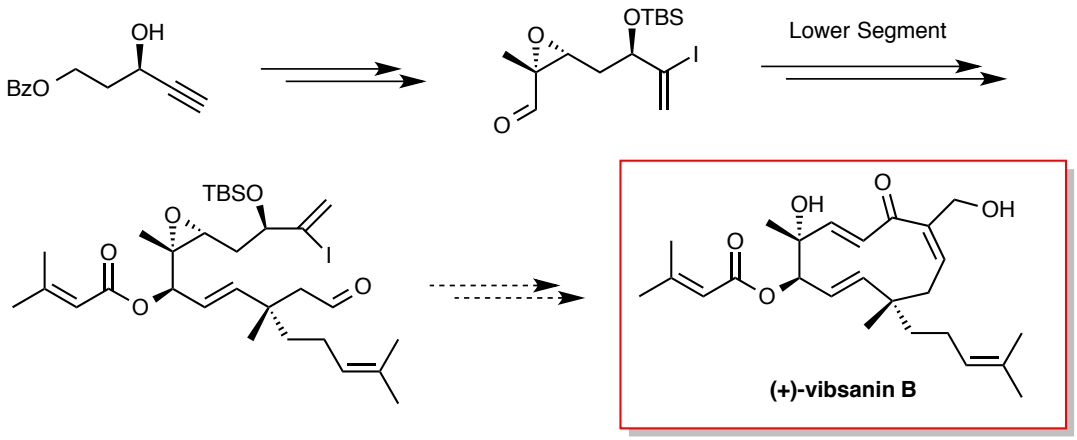


図４　(+)−ビブサニンＢの全合成研究

研究発表、特許など

原著論文

1. Ken-ichi Takao, Kohei Tsunoda, Takuya Kurisu, Akihiro Sakama, Yoshiyasu Nishimura, Keisuke Yoshida, and Kin-ichi Tadano, "Total Synthesis of (+)-Vibsanin A" *Org. Lett.*, **17**, 756-759 (2015)
2. Ken-ichi Takao, Shuji Noguchi, Shu Sakamoto, Mizuki Kimura, Keisuke Yoshida, and Kin-ichi Tadano, "Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Biomimetic Hetero-Diels–Alder Reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 15971-15977 (2015)
3. Keisuke Yoshida, Yuta Fujino, Yukihiro Itatsu, Hiroki Inoue, Yohei Kanoko, and Ken-ichi Takao, "Amine-Free Silylation of Alcohols under 4-Methylpyridine *N*-Oxide-Catalyzed Conditions" *Tetrahedron Lett.*, **57**, 627-631 (2016)

著書・総説

1. 高尾賢一・吉田圭佑・只野金一 「連続オレフィンメタセシス反応を用いた天然物の全合成」有機合成化学協会誌, Vol. 73, p. 1192-1199, 2015 年
2. 高尾賢一 「15 章 官能基の保護と脱保護, 15. 2. 1 ヒドロキシ基の保護と脱保護」: 有機合成実験法ハンドブック 第 2 版（有機合成化学協会 編), 丸善出版, 2015 年

国際学会発表

1. Ken-ichi Takao, "Total Synthesis of (+)-Vibsanin A" 11th Yonsei CBMH–Keio LCC Joint Symposium (Seoul, Korea), October 2015.
2. Ken-ichi Takao, Shuji Noguchi, Shu Sakamoto, and Keisuke Yoshida, "Biomimetic Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Hetero-Diels–Alder Reaction" 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015) (Honolulu, USA), December 2015.
3. Akihiro Sakama, Keisuke Yoshida, and Ken-ichi Takao, "Synthetic Studies toward (–)-Callophycoic Acid A: Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Allylboration of Chiral Aldehydes" 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015) (Honolulu, USA), December 2015.
4. Tatsuki Nakajima, Keisuke Yoshida, and Ken-ichi Takao, "Synthetic Studies of Perforatumone: Construction of a Unique Bridged Bicyclic Skeleton" 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015) (Honolulu, USA), December 2015.

国内学会発表

1. 安保港平・奥山元気・秋谷卓志・吉田圭佑・高尾賢一 「グッチフェロンＡの全合成研究」第 69 回有機合成化学協会関東支部（横浜国大）シンポジウム（横浜市), 2015 年 5 月
2. 吉田圭佑・井上泰希・鹿ノ子洋平・高尾賢一 「有機分子触媒を用いるキラルなスピロクロマン骨格構築法の開発」 第 69 回有機合成化学協会関東支部(横浜国大)シンポジウム(横浜市), 2015 年 5 月
3. 吉田圭佑・藤野雄太・板津幸宏・高尾賢一 「酸触媒を用いた不斉四級炭素を有するスピロ環構築法の開発」 第 69 回有機合成化学協会関東支部（横浜国大）シンポジウム（横浜市), 2015 年 5 月
4. 吉田圭佑・板津幸宏・藤野雄太・高尾賢一 「触媒的不斉 4 級炭素含有スピロ環構築法の開発と有機分子触媒反応への展開」 第 107 回有機合成シンポジウム（東京), 2015 年 6 月
5. 野口修史・坂本 嵩・木村瑞樹・吉田圭佑・只野金一・高尾賢一 「ヘテロ Diels-Alder 反応を用いた(+)-シトスポロリドＡの全合成」 第 57 回天然有機化合物討論会（横浜市), 2015 年 9 月
6. 坂間亮浩・吉田圭佑・高尾賢一 「カロフィコ酸Ａの全合成研究」 第 32 回有機合成化学セ

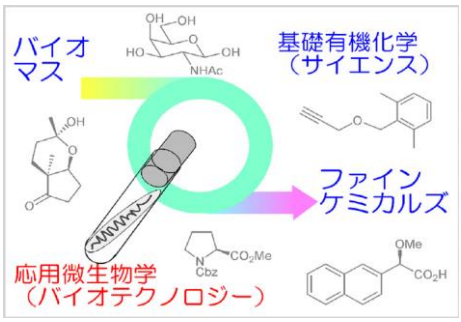
ミナー（熱海市），2015 年 9 月
7.　杉本康慎・安田直彦・吉田圭佑・高尾賢一　「環転位メタセシス反応を用いたゼイラニジンの全合成研究」　第 32 回有機合成化学セミナー（熱海市），2015 年 9 月
8.　奥山元気・安保港平・吉田圭佑・高尾賢一　「(+)-グッチフェロンＡの全合成研究」　第 108 回有機合成シンポジウム（東京），2015 年 11 月
9.　鷲見　岳・坂間亮浩・西村嘉泰・吉田圭佑・高尾賢一　「(+)-ビブサニンＢの全合成研究」第 70 回有機合成化学協会関東支部（新潟）シンポジウム（長岡市），2015 年 11 月
10.　杉本康慎・安田直彦・吉田圭佑・高尾賢一　「ゼイラニジンの全合成研究」　日本化学会第 96 春季年会（京田辺市），2016 年 3 月
11.　山田　愛・福島悠貴・吉田圭佑・高尾賢一　「アクアトリドの全合成研究」　日本化学会第 96 春季年会（京田辺市），2016 年 3 月
12.　井上遥菜・伊藤　彩・吉田圭佑・高尾賢一　「(−)-ハイフェンロンＡの全合成研究」　日本化学会第 96 春季年会（京田辺市），2016 年 3 月

天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓

須貝　威
（慶應義塾大学・薬学研究科）

研究目的

本研究プロジェクトにおける２つの柱「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のうち、前者に貢献すべく研究に取り組んでいる。多くの糖質は天然資源から入手容易で、高度に立体制御された多数の不斉中心や官能基を活用し、ファインケミカルズの合成原料として有用である。しかし合成原料や中間体として有効活用するには、多数存在する水酸基を適切に保護した誘導体を調製しなければならない。酵素法、化学法を相補的に活用する新手法を開発する必要がある。

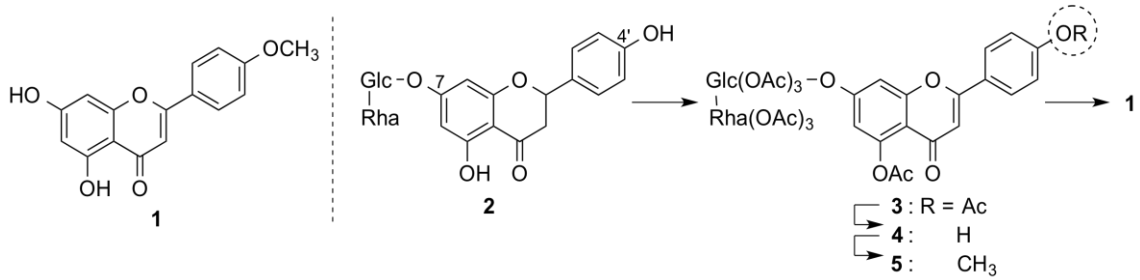


研究成果概要

本年度は、メラニン生合成促進作用を有する、アカセチンの合成および抗酸化性物質、レスベラトロール-β-ジグルコシドの合成を達成し、DHMEQ 配糖体合成を検討した。

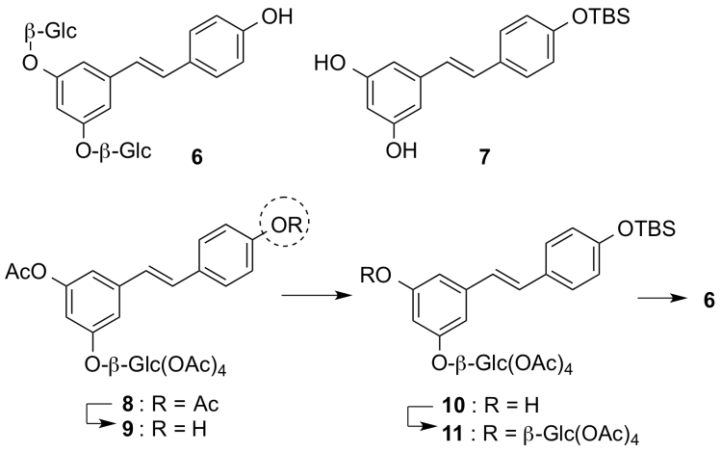
アカセチン**(1)**は、メラニン生合成促進作用を有し、白髪予防に期待されているが、天然資源からの供給量が少ない。そこで、柑橘系果汁製造の際、苦み成分として除去されているナリンギン**(2)**を出発原料とし、4’-位ヒドロキシ基を選択的にメチル化し、二糖部位を加水分解除去して合成するルートを検討した。

ナリンギンを脱水素、アセチル化を経て調製したロイフォリン全アセチル体**(3)**を基質とした、*Candida antarctica* リパーゼ B 触媒によるエステル交換は、4’-位にのみ起こることが当グループで判明していた。今回 *Burkholderia cepacia* リパーゼも比較検討し、**4** を定量的に得る条件を見出した。アグリコンであるナリンゲニンでは 7-位の反応性も高く遊離になることが知られており、配糖体を基質として、糖鎖を 7-位閉塞基に用いるアプローチは有用である。遊離のヒドロキシ基をメチル化**(4→5)**、アセチル基を脱保護、配糖体糖鎖を酸性条件下除去し、**1** を総収率 65%で得た。



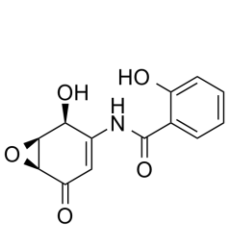
レスベラトロール-β-ジグルコシド**(6)**は、抗酸化性で名高いアグリコンと比較して水溶性が高く、化粧品などに期待されている。これまで、レスベラトロールから出発し、**7** を鍵中間体とする化学合成が報告されているが、シリル化の位置選択性が低く実用性に乏しい。当講座では、イタドリから抽出されるピセイドのヒドロキシ基を全てアセチル化した **8** に対し、

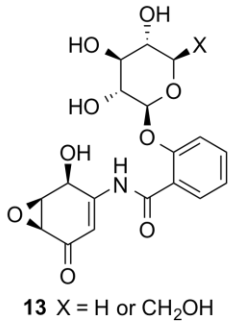
B. cepacia リパーゼを用いエステル交換を試みた際、4’-位のみに脱アセチル化が見出されており、この生成物 **9** を活用することとした。リパーゼによる脱保護をさらに検討し、前節の **3** を基質とした場合とは対照的に、*C. antarctica* リパーゼ B では反応が遅いことがわかった。



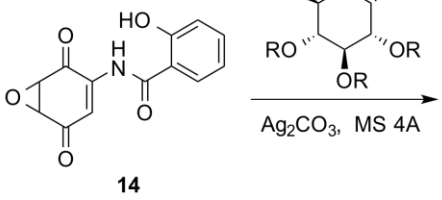
4’-位のヒドロキシ基をシリル基で保護、ついで 5-位のアセチル基のみ脱保護し **10** とした。この化合物をグリコシル受容体、イミダート糖をグリコシル供与体とし、β-アノマー選択的に配糖体 **11** を得た。全ての保護基を塩基性条件下同時に除去し、目的とする **6** を総収率 62%で得た。

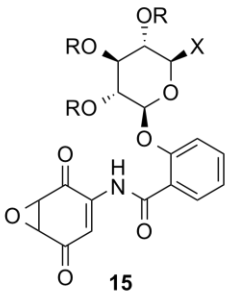
Dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) の (2*S*,3*S*,4*S*)-体 **12** は強い NF-κB 阻害活性を示し、抗炎症剤等として有望だが、非常に水溶性が低い。そこでフェノール性ヒドロキシ基を配糖化した誘導体 **13** の合成を検討した。

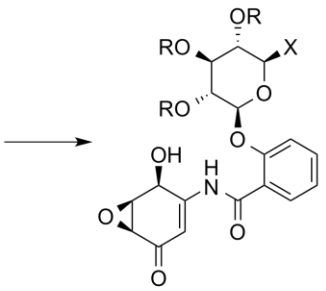


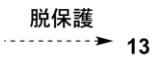


既知中間体 **14** をグリコシル受容体、さまざまなブロモ糖をグリコシル供与体として検討した結果、Ag_2CO_3 が活性化剤として最適であり、β－アノマー選択的に配糖体 **15** が得られた。その後、位置及び立体選択的還元を経て、エポキシアルコール **16** の段階で 2 種のジアステレオマーを分離した。









脱保護の条件に検討の余地が残されているものの、今後さまざまな糖を DHMEQ に結合し、水溶性調節や、その糖を認識部位として活性を誘導するプロドラッグの創製に寄与する、基礎的知見を得ることができた。

研究発表、特許など

原著論文

1) K. Yashiro, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: New Synthesis of Artepillin C, a Prenylated Phenol, Utilizing Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylation as the Key Step; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **79**, 1926-1930 (2015).
2) K. Hanaya, S. Yoshioka, S. Ariyasu, S. Aoki, M. Shoji, T. Sugai: Development of a Novel Sulfonate Ester-Based Prodrug Strategy, *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **26**, 545-550 (2016).

著書・総説

1) 須貝 威： 単離・精製、旋光度測定；有機合成化学協会編、「有機合成実験法ハンドブック第 2 版」、pp. 828-829, 丸善 (2015).
2) 須貝 威、古田未有： 加水分解酵素を用いるエナンチオマー（鏡像異性体）の速度論的分割；有機合成化学協会編、「有機合成実験法ハンドブック第 2 版」、pp. 779-781, 丸善 (2015).
3) 高橋秀依、須貝 威、夏苅英明：「はじめて学ぶ有機化学」、化学同人 (2015).

国際学会発表

1) S. Hanamura, S. Mandal, T. Itou, K. Hanaya, M. Shoji, and T. Sugai: Lipase-catalyzed Regioselective Transformation of Acetate Esters in polyphenols; 12th Biontrans 2015、poster PO-08 (2015 年 7 月 29 日、Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria).
2) N. Natori, M. Shoji, T. Sugai, and K. Hanaya: Lipase-mediated Kinetic Resolution of 1,3-Benzodioxols toward Development of New Chiral Derivatizing Reagents; 12th Biontrans 2015、poster PO-103 (2015 年 7 月 29 日、Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria).
3) R. Tsunekawa, K. Hanaya, M. Shoji, and T. Sugai: Biocatalytic Approach to Stereochemically Enriched Forms of 2-Hydroxychyclohexanecarboxylate Esters; 12th Biontrans 2015、poster PO-127 (2015 年 7 月 30 日、Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria).
4) K. Yashiro, K. Hanaya, M. Shoji, and T. Sugai: Synthesis of Artepilin C, Based on Lipase-catalyzed Regioselective Deacetylaton; 12th Biontrans 2015、poster PO-133 (2015 年 7 月 30 日、Reed Messe Wien GmbH Congress Center, Wien, Austria).

国内学会発表

1) Mandal Susanta, 花村 駿, 野城和貴, 花屋賢悟, 庄司 満, 須貝 威 : Lipase-catalyzed Regioselective Transformation of Polyphenols；第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、C05 (2015 年 5 月 16 日、横浜国立大学、横浜).
2) 須貝 威, 花村 駿, 花屋賢悟, 庄司 満, 木内文之：配糖体と酵素触媒を活用する、有用ポリフェノール類の合成研究；日本農芸化学会関東支部大会、O-01 (2015 年 10 月 18 日、お茶の水女子大学、東京).

環境保全のための物質担持・除去用粒子の開発

藤本　啓二
（慶應義塾大学・理工学研究科）

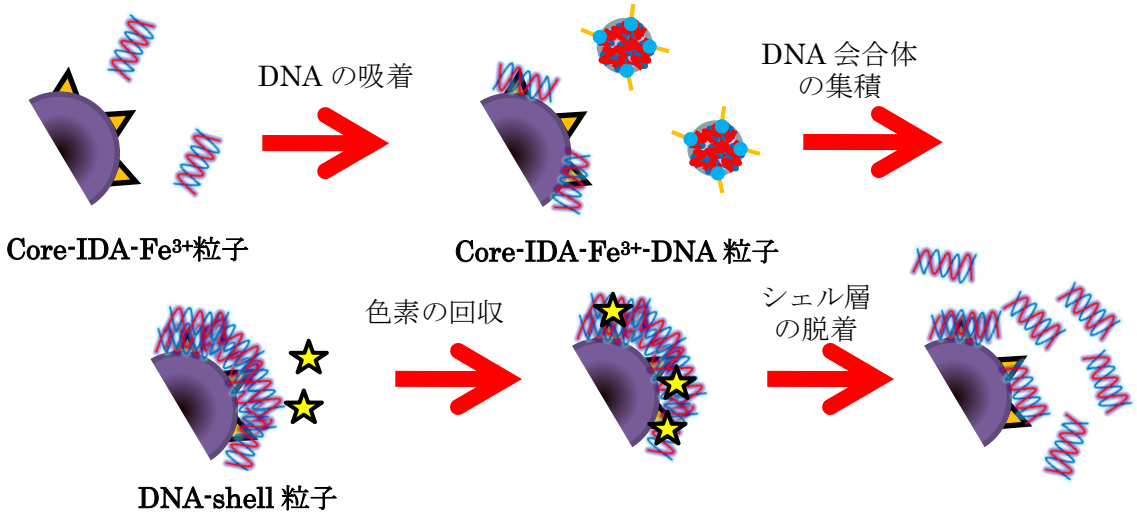
研究目的

本研究では「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のプロジェクトにおいて、環境汚染に対する防止および環境の改善と回復を可能とする環境浄化用材料の開発を進めている。

水質汚染の原因として家庭用および産業用排水に含まれる油・有害物質の河川、湖沼、海などへの流入があげられる。また、地震、水害、事故など突発的事象における油などの流出物の混入は環境に対して大きな負荷を与える。このように汚染された水中から、効率的に油・有害物質を分離回収することは環境保護の点から重要な課題である。われわれは微粒子材料に焦点を絞って環境浄化用材料の開発を行っている。ポリマー粒子は、モノマーから重合反応によって作製する方法と、既存のポリマーを集積化することによって作製する方法がある。これまでに、前者の方法に基づいて、汚染された水中から有害物質を分離・回収することができるポリマーゲル粒子の開発を行ってきた。今年度は、後者の方法に基づいて、バイオ由来素材を用いた環境浄化用材料として、DNA のシェル層を有する粒子の創製を試みた。

研究成果概要

昨年度においては、バイオ由来素材として Deoxyribonucleic acid (DNA) を選択し、そのナノ粒子化と無機物による粒子の架橋を行い、環境汚染物質の回収を試みた。本年度は、得られた DNA ナノ粒子を積層させたコアシェル型粒子を創製し、色素の吸着とシェル層の脱着・回収を試みた。一般に、コアシェル型粒子は、コア部がシェル部に取り囲まれた二層構造を持ち、基板への付着・配列化、物質担持能などを有している。本研究では、シェル層を形成する物質として、デオキシリボ核酸(DNA)に注目した。DNA は天然に存在するアニオン性ポリマーであり、静電相互作用による物質の担持、インターカレーターなどとの構造由来の結合、タンパク質をはじめとする生体成分への吸着といった機能とともに、金属ナノ構造体の反応場の機能も有している。ここでは、キレート結合を利用して DNA のシェル層を有する粒子の創製を試みた。また、得られた粒子について、DNA シェル層の物質回収能およびシェル層の脱着について検討を行った。



Scheme 1.　Preparation and applications of DNA-shell particles.

まず、*N*-Isopropylacrylamide(NIPAM)とエポキシ基を有する Glycidyl methacrylate(GMA)を用いて反応性コア(Core)粒子を作製した。得られた Core 粒子の表面にあるエポキシ基に対して、金属キレート能を持つ Iminodiacetic acid(IDA)を結合させた(Core-IDA 粒子)。この粒子に Fe^{3+} を添加してキレート形成を行った(Core-IDA-Fe^{3+}粒子)。次に、種々の濃度の DNA(さけ白子由来; 170 bp)を添加し、粒子への DNA の吸着を行った(Core-IDA-Fe^{3+}-DNA 粒子)。この際、キレート部位への Fe^{3+}の結合量に応じて DNA の吸着量を制御することができた。続いて、このようにして形成させた DNA 吸着層に対して、さらに DNA の集積化を試みた。昨年度の知見をもとにして、カチオン性界面活性剤の Dodecyltrimethylammonium bromide (DTAB)を用いて DNA の会合・凝縮によりナノ会合体を作製し、これを Core-IDA-Fe^{3+}-DNA 粒子表面に堆積させた(DNA-shell 粒子)。粒子の特性解析としては、動的光散乱による水中粒径測定、表面電位測定および透過型電子顕微鏡(TEM)による形状観察を行った。また、汚染物質のモデルとして蛍光色素である Acridine orange、Rhodamine 6G および Rose bengal を選択し、DNA-shell 粒子を含む種々の粒子に添加し、それぞれ回収率の測定を行った。さらに pH 変化(3.0 から 7.4)、温度上昇(25ºC から 65 ºC)、キレート剤(HIDS)の添加によって粒子表面から DNA シェル層の脱着を試みた。

Core 粒子(水中粒径 263 nm)に導入された IDA の表面密度は 56 unit/nm^2 であり、表面は IDA のカルボキシル基由来の負電荷を帯びていた。この Core-IDA 粒子に 200 mM の $FeCl_3$ 水溶液を加えたところ、Fe^{3+}の吸着密度は 17 unit/nm^2 となり、表面電位は負から正に反転した。この粒子に対して DNA は Langmuir 型の単層吸着をすることがわかった。キレート形成が促進される条件の pH 3.0 において吸着量が最大となり、高イオン強度下においても吸着が見られた。これらのことから、DNA はリン酸基と Core-IDA-Fe^{3+}粒子の Fe^{3+}部位との結合を介して吸着していると考えられた。次に、Core-IDA-Fe^{3+}-DNA 粒子(Fig. 1a)共存下で DNA に DTAB を加えたところ、TEM 観察から微粒子表面を覆うようなシェル層が見られた(Fig. 1b, 1c)。この際、DNA 濃度、DTAB 濃度および pH によって DNA ナノ会合体のサイズを調節することで、DNA-shell 粒子のシェル層の厚みと吸着量を調節することができた。次に、Core-DNA shell 粒子を用いて色素の回収を試みたところ、カチオン性の Acridine orange と Rhodamine 6G の回収率が高くなった。さらに、インターカレーターである Acridine orange に対しては、NaCl 300 mM 条件下においても高い吸着性を示した。さらに、シェル層の厚みとともに回収率が向上することがわかった。DNA シェル層の脱着においては、pH 変化(3.0 から 7.4)によって強力なキレート形成から塩橋形成へと変化することから脱着が見られた。さらに、温度を 25ºC から 65 ºC へと上昇させて DNA の構造を揺らがせることによっても脱着させることができた。しかし、いずれも 20%台の脱着率であったため、1 mM HIDS を添加してキレート結合部位から Fe^{3+}を脱離させることにより、脱着率を向上させることができた。

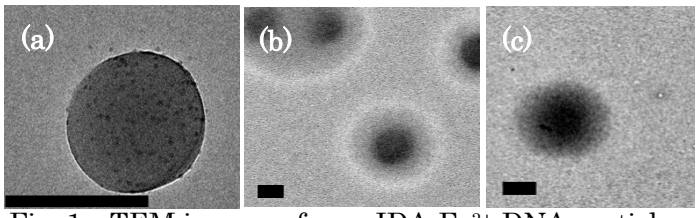


Fig. 1　TEM images of core-IDA-Fe^{3+}-DNA particles (a) and DNA-shell particles (b) and (c). Deposition was carried out at 100 ppm DNA, 0.1 mM (b) or 0.5 mM (c) DTAB and pH 3.0.　Scale bars are 200 nm.

以上より、DNA シェルを有するコアシェル型粒子を用いて、物質の回収デバイスを構築することができた。今後は、ダイオキシンなど汚染物質の分離・回収を目指した取り組みを進めていく。

研究発表、特許など

原著論文

1. Y. Fukui, N. Kabayama, K. Fujimoto, “Fine-tuning in mineral cross-linking of biopolymer nanoparticle for incorporation and release of cargo”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **136**, 168-174 (2015).

国際学会発表

1. K. Fujimoto, Y. Fukui, “Assembly and functionalization of nano-objects from polymer-grafted proteins”, Pacifichem 2015, Hawaii, December 15-20 (2015).
2. Y. Fukui, K. Fujino, K. Fujimoto, “One-pot synthesis of gold-polymer hybrid nanoparticles and tuning of their structures and colors”, Pacifichem 2015, Hawaii, December 15-20 (2015).
3. H. Takamatsu, Y. Fukui, K. Fujimoto, “Preparation of organic-inorganic hybrid nanoparticles by the miniemulsion system and construction of porous membranes”, Pacifichem 2015, Hawaii, December 15-20 (2015).
4. K. Yamamoto, Y. Fukui, K. Fujimoto, “Study on the mechanism of particle nano-indentation and nano-imprinting in terms of the interaction between particles and substrates”, Pacifichem 2015, Hawaii, December 15-20 (2015).

国内学会発表

1. 福井有香、酒井太樹、藤本啓二、“ポリマーグラフト化タンパク質から組み上げるナノ構造体の構築および機能化”、第 64 回高分子年次大会、（札幌）2015 年 5 月
2. 高松秀行、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルションを用いた有機・無機ハイブリッドナノ粒子の創製と粒子膜の構築”、第 64 回高分子年次大会、（札幌）2015 年 5 月
3. 高他幸穂、福井有香、藤本啓二、“DOPA を用いたカプセルウォールの改質による新規ゲルカプセルの創製”、第 64 回高分子年次大会、（札幌）2015 年 5 月
4. 野口恵美、福井有香、藤本啓二、“ゲル微粒子を表層に有する複合化ゲル薄膜の構築”、第 64 回高分子年次大会、（札幌）2015 年 5 月
5. 福澤舞、福井有香、藤本啓二、“ケラチンを素材とした粒子の作製と色材としての応用”、第 64 回高分子年次大会、（札幌）2015 年 5 月
6. 安東亨、福井有香、藤本啓二、“リポソームの内部改質によるナノカプセルの創製と機能化」”、第 44 回医用高分子シンポジウム、（東京）2015 年 7 月
7. 早部慎太朗、福井有香、藤本啓二、“細胞組織体の構造制御とナノ新素材としての応用リポソームの内部改質によるナノカプセルの創製と機能化”、第 44 回医用高分子シンポジウム、（東京）2015 年 7 月
8. 福井有香、小山晧大、藤野香、藤本啓二、“ミニエマルションのナノ水滴を反応場とする微粒子の創製と複合化”、第 64 回高分子討論会、（東北大学）2015 年 9 月
9. 高松秀行、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルションを用いた炭酸カルシウム複合化ポリマーナノ粒子の創製とメンブレンの構築” 、第 64 回高分子討論会、（東北大学）2015 年 9 月
10. 山本華菜子、福井有香、藤本啓二、“微粒子インプリント技術における表面造形に及ぼす微粒子－基板間の相互作用の影響” 、第 64 回高分子討論会、（東北大学）2015 年 9 月

11. 加古大樹、福井有香、藤本啓二、“ナノ水滴中での DNA ナノ粒子の創製と特性解析” 、第 64 回高分子討論会、（東北大学）2015 年 9 月
12. 加藤貴浩、福井有香、藤本啓二、“W/O 型ミニエマルションを用いたアルギン酸－PNIPAM ハイブリッドナノ粒子の作製” 、第 64 回高分子討論会、（東北大学）2015 年 9 月
13. 中村幸誠、福井有香、藤本啓二、“微粒子型アトリアクターを用いた生体高分子のナノ構造体の形成” 、第 64 回高分子討論会、（東北大学）2015 年 9 月
14. 大槻祐太、福井有香、藤本啓二、“細胞とコアシェル型粒子との複合化によるハイブリッド組織体の構築”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（京都テルサ）2015 年 11 月
15. 岡部かすみ、福井有香、藤本啓二、“ゲル微粒子とゲル薄膜をテンプレートとする有機無機ハイブリッドマテリアルの構築”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（京都テルサ）2015 年 11 月
16. 國友凜、福井有香、藤本啓二、“リン酸化キトサンを用いたリポナノカプセルの創製とリン酸カルシウムとの複合化”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（京都テルサ）2015 年 11 月
17. 福田恵美、福井有香、藤本啓二、“糖タンパク質ムチンからなるゲル粒子の作製と機能化”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（京都テルサ）2015 年 11 月
18. 安東亨、福井有香、藤本啓二、“リポソームの内部改質によるナノカプセルの作製と機能化”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（京都テルサ）2015 年 11 月
19. 早部慎太朗、福井有香、藤本啓二、“細胞組織体の構造制御とナノ新素材の創製”、第 36 回日本バイオマテリアル学会、（京都テルサ）2015 年 11 月
20. 黒田翔一、福井有香、藤本啓二、“コアシェル型粒子を用いた中空粒子の創製と機能制御”、第 24 回ポリマー材料フォーラム、（タワーホール船堀）2015 年 11 月
21. 長谷川嵩、福井有香、藤本啓二、“DNA のシェル層を有する微粒子の創製”、第 24 回ポリマー材料フォーラム、（タワーホール船堀）2015 年 11 月

遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した

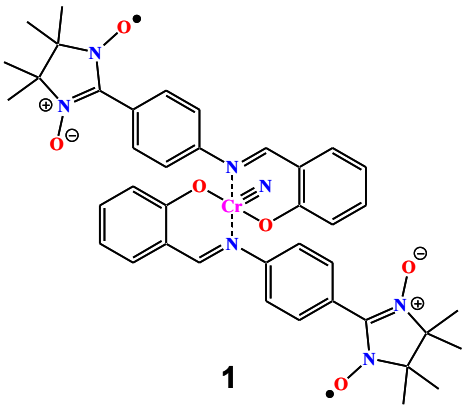
常磁性液晶の設計

吉岡　直樹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究の目的は、オキソバナジウム（IV）、ニトリドクロム（V）など非磁性元素と多重結合した遷移金属錯体を自己集積させ、アキシアル配位を介して強磁性ナノワイヤーを構築し、磁性液晶など新しい機能性材料を環境負荷の低い方法で設計することにある。この自己集積挙動は、オキソ酸素またはニトリド窒素原子が他分子にアキシアル配位することにより進行し、同時に錯体分子間で不対電子のスピンの向きが強磁性的に整列するため分子磁性研究の立場からも興味深い。

具体的には、配位子の化学構造が異なる一連の金属錯体を合成し、自己集積に適した配位子の設計指針を確立し、常磁性液晶としての機能物性を評価する。平成 26 年度は、配位子構造に多様性を確認するために、二座サリチリデンアニリン配位子に着目し、アニリン *p*-位にハロゲン原子を導入した CrN 錯体を合成し、その結晶構造および磁気的性質について明らかにした。CrN 錯体では、エカトリアル方向への磁気的なカップリングも期待される。本年度は、分子間・分子内でのスピン相互作用を期待し、CrN 錯体 **1**（Scheme 1）を合成し、構造と磁気特性について検討した。

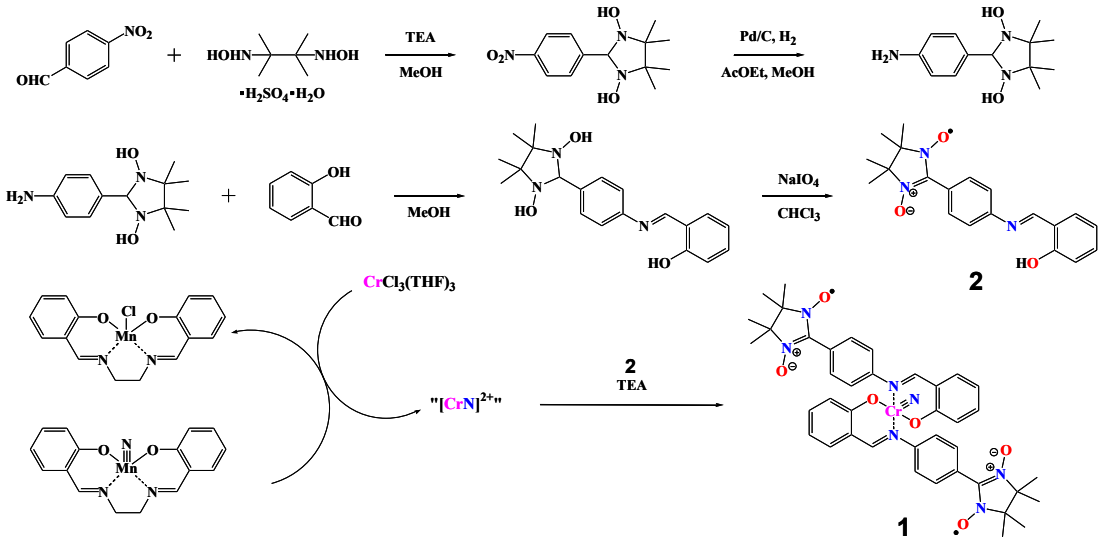


Scheme 1

研究成果概要

1.　ニトロニルニトロキシドを導入した CrN 錯体の合成

ニトロニルニトロキシドを導入した配位子 **2** を合成した。$CrCl_3(THF)_3$ と MN(N)salen を反応させ窒素原子移動反応を用いて$[Cr{\equiv}N]^{2+}$を調製し、**2** と作用させ **1** に誘導した（Scheme 2）。



Scheme 2

2. 結晶構造と磁気的性質の相関

1 の単結晶を作製し構造解析を行った。錯体は、単核構造であり、CrN ユニット間同士での接近は見られなかったが、大きな負のスピン密度を有するニトリド窒素原子は、ニトロニルニトロキシドのテトラメチル水素と接近があった。SQUID 磁気測定より 70K 以下では、$\chi_m T$ 値の減少が観測され、固体中で不対電子間に反強磁性的な相互作用が存在することが示唆された。

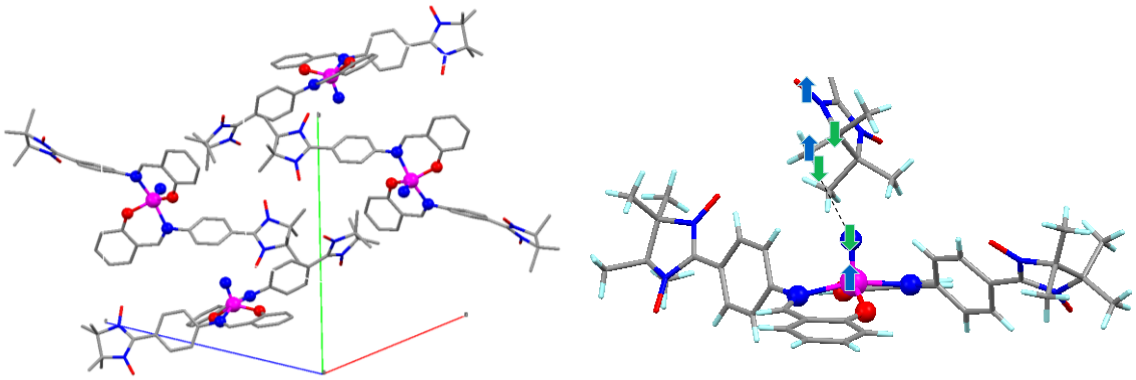


図 1　1の分子パッキング（左）とCrN部位とテトラメンチル水素間の接近の様子（右）。

ラジカル部位の導入による分子あたりの磁気モーメントの増大は、外部磁場に対する応答につながるため、より高性能な磁性液晶を設計するための有効な設計戦略である。今後、磁気的相互作用の詳細を明らかに介し、錯体分子内の磁気伝達経路を明らかにする予定である。

研究発表、特許など

原著論文

1) M. Masuda and N Yoshioka, “π-Stacked Structure of Thiadiazolo-Fused Benzotriazinyl Radical: Crystal Structure and Magnetic Properties”, *Chemical Physics Letters*, **626**, 11-14 (2015).

2) C. Maeda, K. Kurihara, M. Masuda, N. Yoshioka, “Effects of Cyano, Ethynyl and Ethylenedioxy Groups on the Photophysical Properties of Carbazole-Based Porphyrins”, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **13**, 11286-11291 (2015).

3) Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, “Synthesis and Properties of the 3-*tert*-Butyl-7-trifluoro-methyl-1,4-dihydro-1-phenyl-1,2,4-benzotriazin-4-yl Radical”, *New Journal of Chemistry*, **39**, 4783-4789 (2015).

4) R. Suzuki, R. Tada, Y. Miura, N. Yoshioka, “Synthesis and Physicochemical Properties of Methoxy-Substituted Diphenyldihydroacridine and its Si and Ge Bridged Analogues and Corresponding Nitroxide Radical Derivatives”, *Journal of Molecular Structure*, **1106**, 399-406 (2016).

5) R. Suzuki, R. Tada, T. Hosoda, Y. Miura, N. Yoshioka, “Synthesis of Ester-Substituted Dihydroacridine Derivatives and Their Spectroscopic Properties”, , *New Journal of Chemistry*, in press (DOI: 10.1039/C5NJ02839F).

著書・総説

1) N. Yoshioka, “Crystal Engineering Approach towards Molecule-Based Magnetic Materials”, Chapter 34 in “Advances in Organic Crystal Chemistry: Comprehensive Reviews 2015”, (Springer, Tokyo, 2015) pp. 669-688.

国際学会発表

1) Y. Miura, Y. Narumi, N. Yoshioka, “Novel Benzotriazinyl Anion Radical Salt With Tetramethylammonium Cation”, The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), Niigata / Japan, July 12-17, 2015.

2) Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, “Magneto-Structural Correlation of 3-*tert*-Butyl Benzotriazinyl Radical Derivatives” , The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), Niigata / Japan, July 12-17, 2015.

3) K. Adachi, K. Miyamoto, R. Suzuki, Y. Miura, N. Yoshioka, “Magneto-Structural Correlation in N,N-Bis(3-*tert*-butylphenyl)nitroxyl Radical Crystal”, The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), Niigata / Japan, July 12-17, 2015.

4) N. Yoshioka, Y. Emura, N. Ozora, N. Matsuoka, H. Nagashima, Y. Miura, H. Inoue, “Magneto-Structural Correlation in Imidazopyridine Nitornyl Nitroxide Derivatives and Polymorphism”, The 22nd International Conference on the Chemistry of the Organic Solid State (ICCOSS XXII), Niigata / Japan, July 12-17, 2015.

5) D. Nishikawa, Y. Miura, N. Yoshioka, “Synthesis and Physicochemical Properties of Metal Complexes Carrying Thiadiazole Unit”, The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Hyogo / Japan, November 8-11, 2015.

6) N. Ozora, Y. Emura, Y. Miura, N. Yoshioka, “Synthesis of Selectively Deuterated Nitronyl and Imino Nitroxides and Their EPR Spectra”, The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Hyogo / Japan, November 8-11, 2015.

7) Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, ”Crystal Structures of Benzotriazinyl Radicals and Their Physicochemical Properties”, The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Hyogo / Japan, November 8-11, 2015.

8) Y. Miura, S. Ooshima, N. Yoshioka, “Functionalizaion of 1,5-Diphenyl-6-oxoverdazyl Radical by using Suzuki-Miyaura Cross Coupling Reaction”, The 9th Japanese-Russian Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices, Hyogo / Japan, November 8-11, 2015.

9) K. Adachi, K. Miyamoto, R. Suzuki, Y. Miura, N. Yoshioka, “Magneto-Structural Correlation in the Crystals of *N*,*N*-bis(*tert*-butylphenyl) nitroxyl radical derivatives”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Honolulu / U.S.A., December 15-20, 2015.

10) S. Nakagome, Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, “Magneto-Structural Correlation in Chromium(V) Nitride Complexes with Salicylideneaniline Ligands Carrying Electron Withdrawing Group”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Honolulu / U.S.A., December 15-20, 2015.

11) Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, “Synthesis of Chemically-Modified 3-*tert*-Butyl Benzotriazinyl Radicals and Their Magneto-Structural Correlation”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Honolulu / U.S.A., December 15-20, 2015.

12) N. Maeda, R. Suzuki, Y. Miura, N. Yoshioka, “Synthesis of Dihydroacridine Derivatives with Two Pyridyl Groups and Their Photophysical Properties”, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Honolulu / U.S.A., December 15-20, 2015.

13) Y. Miura, S. Ooshima, N.Yoshioka, “Chemical Modification to 3-*tert*-Butyl-1,5-diphenyl-6-oxo-verdazyl Radical by Using Suzuki-Miyaura Cross Coupling Reaction; Crystal Structure, Optical and

Magnetic Properties", The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Honolulu / U.S.A., December 15-20, 2015.
14) N. Yoshioka, Y. Emura, T. Saito, N. Ozora, Y. Miura, "Construction of Molecular Self-Assemblies Carrying a Nitronyl Nitroxide Radical and Effect of Selective Deuteration", The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem), Honolulu / U.S.A., December 15-20, 2015.

国内学会発表

1) 髙橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、"ベンゾトリアジニルニトロキシルヘテロビラジカルの合成と性質"、第 9 回分子科学討論会、東京、2015 年 9 月 16-19 日.
2) 中込森、三浦洋平、吉岡直樹、"ニトロニルニトロキシドラジカルを導入したサリチリデンアニリンおよびそのニトリドクロム(V)錯体の構造と磁気特性"、第 9 回分子科学討論会、東京、2015 年 9 月 16-19 日.
3) 清水勇樹、齋藤鷹規、三浦洋平、吉岡直樹、"アルコキシ基を導入したフェニルニトロニルニトロキシド誘導体の構造磁性相関"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
4) 春木暁人、三浦洋平、吉岡直樹、"芳香環を導入した 1,3,5-トリフェニル-6-オキソフェルダジル誘導体の合成と性質"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
5) 池上裕樹、安達恒貴、三浦洋平、吉岡直樹、"ビスジメチルフルオレニルニトロキシド誘導体の合成と性質"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
6) 高橋佑典、土屋尚也、三浦洋平、吉岡直樹、"ベンゾトリアジニルラジカル誘導体における化学修飾の及ぼす効果と構造―磁性相関"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
7) 細田拓見、鈴木良太、三浦洋平、吉岡直樹、"エステル基を導入したジヒドロフェナザシリン誘導体の合成とその分光学的性質"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
8) 土屋尚也、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、"電子求引性置換基を導入したベンゾトリアジニルの物理化学的性質"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
9) 宮代祥伍、石井智章、三浦洋平、吉岡直樹、"フェニルアセチレン骨格を有する安定有機ラジカル誘導体の合成と構造磁性相関"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
10) 細目圭佑、中込森、三浦洋平、吉岡直樹、"ニトロニルニトロキシドラジカルを導入したサリチリデンアニリン誘導体の合成とその物性評価"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
11) HOSHINO, Hidetaka; HOSODA, Takumi; MAEDA, Naruaki; SUZUKI, Ryota; MIURA, Youhei; YOSHIOKA, Naoki, "Effect of substituent at 9-potision on spectroscopic properties of dihydroacridine derivatives", 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.
12) 三浦洋平、吉岡直樹、"5,12-ジアセチルキノキサリノキノキサリン誘導体の固体発光と AIEE 特性"、 日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月 24-27 日.

イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術

片山　靖
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

イオン液体は，中性の溶媒分子を一切含まずイオンのみから構成される液体である．イオン液体の物性はイオン液体を構成するカチオンとアニオンの種類に大きく依存するが，適切なカチオンとアニオンを組合わせることで，目的に合ったイオン液体を得ることができることから，イオン液体はさまざまな電気化学デバイスや電気化学プロセスの新たな電解質として期待されている．また，イオン液体は難揮発性・難燃性であり，非プロトン性イオン液体の多くは広い電気化学的電位窓をもつため，リチウム二次電池の電解液への応用が検討されている．一方，イオン液体中ではさまざまなナノ粒子が，その表面を処理したり添加剤を加えることなく，安定に分散することが知られている．この特徴と難揮発性であることを利用して，イオン液体に真空中で金属をスパッタすることによって，イオン液体中に金属ナノ粒子を生成できることが報告されている．金属ナノ粒子は，大きな比表面積を持つためさまざまな化学反応の触媒として広く利用されており，イオン液体中に分散した金属ナノ粒子を用いた触媒反応に関する検討も行われている．

本研究ではイオン液体中において金属イオンを電気化学的に還元することによって，より簡便かつ大量に金属ナノ粒子を製造する技術を開発することを目的としている．また，このようにして製造した金属ナノ粒子を用い，イオン液体中における新たな触媒反応プロセスの実現可能性について検討する．

研究成果概要

Fig. 1に示すように，カチオンとしてアルキル鎖長の異なる 1-butyl-1-methylpyrrolidinium (BMP^+), 1-hexyl-1-methylpyrrolidinium (HMP^+)および 1-decyl-1-methylpyrrolidinium (DMP^+)を用い，アニオンには bis(trifluoromethylsulfonyl)amide ($TFSA^-$)を用いた．これらのイオン液体の物性はカチオンによって異なり，室温における BMPTFSA, HMPTFSA および DMPTFSA の粘性率はそれぞれ 76, 93 および 150 mPa s である．これらのイオン液体に $PdBr_2$ およびそれぞれのカチオンの臭化物を 1 : 2 のモル比で加えることで，$[PdBr_4]^{2-}$として溶解する[1]．$[PdBr_4]^{2-}$はグラッシーカーボン（GC）上で次のような電極反応で Pd に還元される[1,2]．

$$[PdBr_4]^{2-} + 2e^- \rightarrow Pd + 4Br^- \qquad (1)$$

いずれのイオン液体においても，(1)の還元反応は –1.6 V vs. Ag|Ag(I)付近に観測されるが，より負の電位である–2.6 V で$[PdBr_4]^{2-}$を還元することで，イオン液体中に分散した Pd ナノ粒子を得ることができる[3]．イオン液体と接した電極の電位がゼロ電荷電位（PZC）であるとき，電極側には過剰な電荷が存在しないので，電極表面付近のイオン液体のカチオンとアニオンの存在比は1 : 1であると考えられる．電極電位が PZC よりも負になると，電極側に過剰な負電荷が生じ，この負電荷を補償するために電極表面付近のイオン液体のカチオン

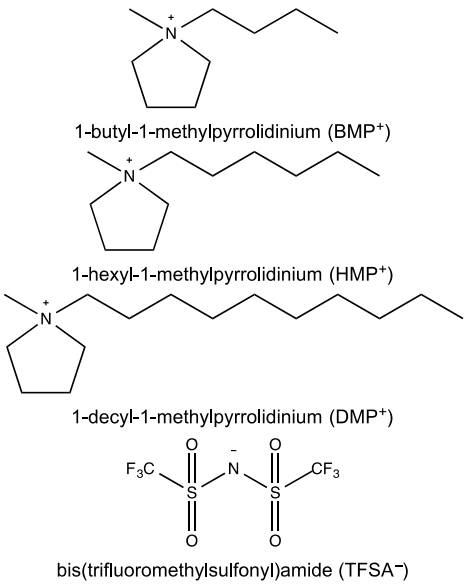


Fig. 1 The cations and anion used in this study.

の比率が増加する．十分に負の電位では電極表面はイオン液体のカチオンに覆われた状態になると考えられる[4]．このように電極表面が負の電位域でイオン液体のカチオンによって覆われることによって，電極反応によって還元生成した Pd 原子の吸着，拡散および結晶成長などの表面過程が阻害され，イオン液体中にナノ粒子として分散していると考えることができる．

Pd 源として Pd のアセチルアセトナト（acac）錯体を用いることも可能である．$Pd(acac)_2$ は BMPTFSA に溶解し，陰極還元によって Pd の析出および Pd ナノ粒子の生成が可能であることが確認されている[5]．$Pd(acac)_2$ の還元反応を回転リングディスク電極を用いて検討した結果，$Pd(acac)_2$ は–2.0 V vs. Ag|Ag(I)付近で一電子還元によって不安定な一価の中間体$[Pd(acac)_2]^-$を生成し，この中間体が不均化することで Pd が生成することがわかった．

$$Pd(acac)_2 + e^- \rightarrow [Pd(acac)_2]^- \quad (2)$$

$$2[Pd(acac)_2]^- \rightarrow Pd + Pd(acac)_2 + 2acac^- \quad (3)$$

また，$[PdBr_4]^{2-}$の場合と同様に，$Pd(acac)_2$ をより負の電位で陰極還元することによって，Pd ナノ粒子が生成することがわかった．Fig. 2 に得られた Pd ナノ粒子の透過型電子顕微鏡像を示す．ナノ粒子の電子線回折像から Pd 金属であることが確認された．Pd ナノ粒子の平均粒径は，BMPTFSA, HMPTFSA および DMPTFSA 中においてそれぞれ 2.8 ± 0.7, 2.7 ± 0.7 および 2.2 ± 0.4 nm と求まり，カチオンのアルキル側鎖が長くなるに従って Pd ナノ粒子の粒径がわずかに減少する傾向がみられた．しかしながら，$[PdBr_4]^{2-}$を還元した場合は，カチオンのアルキル側鎖が長くなるに従って Pd ナノ粒子の粒径がわずかに増加することがわかっており[3]，イオン液体中における電気化学的手法によって生成する金属ナノ粒子の大きさは，イオン液体の種類のみならず，電極反応に関わる化学種の種類や電極反応機構に依存する可能性が示唆された．

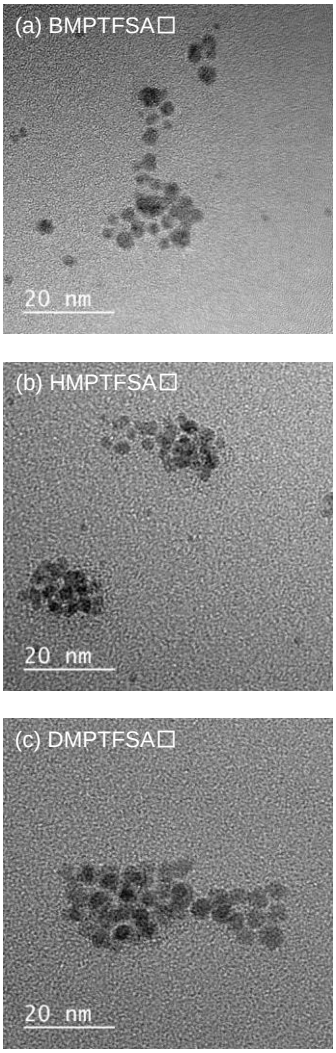


Fig. 2 TEM images of Pd nanoparticles prepared in (a) BMPTFSA, (b) HMPTFSA and (c) DMPTFSA containing 5 mM $Pd(acac)_2$ at –2.6 V.

参考文献

1. Y. Bando, Y. Katayama, and T. Miura, *Electrochim. Acta*, **53**, 87 (2007).
2. Y. Katayama, Y. Bando, and T. Miura, *Trans. Inst. Metal Finish.*, **86**, 205 (2008).
3. Y. Katayama, Y. Oshino, N. Ichihashi, N. Tachikawa, K. Yoshii, and K. Toshima, *Electrochim. Acta*, **183**, 37 (2015).
4. R. Wen, B. Rahn, and O. M. Magnussen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 6062 (2015).
5. K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, and Y. Katayama, *Electrochem. Commun.*, **52**, 21 (2015).

研究発表、特許など

原著論文

1. N. Tachikawa, R. Furuya, K. Yoshii, M. Watanabe, Y. Katayama, "Deposition and Dissolution of Lithium through Lithium Phosphorus Oxynitride Thin Film in Lithium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide-Glyme Solvate Ionic Liquid", *Electrochemistry*, **83**, 846-848 (2015).
2. H. Hirayama, N. Tachikawa, K. Yoshii, M. Watanabe, and Y. Katayama, "Ionic Conductivity and Viscosity of Solvate Ionic Liquids Composed of Glymes and Excess Lithium Bis(Trifluoromethylsulfonyl)Amide, *Electrochemistry*, **83**, 824-827 (2015).
3. N. Serizawa, K. Shono, Y. Kobayashi, H. Miyashiro, Y. Katayama, T. Miura, "Electrochemical quartz crystal microbalance measurement of a $Li_4Ti_5O_{12}$ composite electrode in a carbonate electrolyte", *J. Power Sources*, **295**, 162–166 (2015).
4. R. Furuya, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, and T. Miura, "Deposition and Dissolution of Lithium through Lithium Phosphorus Oxynitride Thin Film in Some Ionic Liquids", *J. Electrochem. Soc.*, **162**, H634-H637 (2015).
5. S. Saha, T. Taguchi, N. Tachikawa, K. Yoshii, Y. Katayama, "Electrochemical Behavior of Cadmium in 1-Butyl-1-methylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Room-temperature Ionic Liquid", *Electrochim. Acta*, **183**, 42-48 (2015).
6. Y. Katayama, M. Yoshihara, and T. Miura, "Electrochemical Reaction of Tris(1,10-phenanthroline)iron Complexes in Some Amide-Type Ionic Liquids", *J. Electrochem. Soc.*, **162**, H501-H506 (2015).

著書・総説

1. Y. Katayama, "Electrode Reactions of Tris(2,2'-Bipyridine) Complexes of Some Transition Metals in Ionic Liquids", pp. 465-482, A. A. J. Torriero, ed., "Electrochemistry in Ionic Liquids - Fundamentals and Applications", Vol. 2, Springer International Publishing AG Switzerland, (2015).

国際学会発表

1. Y. Katayama, N. Tachikawa, T. Ishida, K. Yoshii, and M. Watanabe, "Charge-Discharge Characteristics of Lithium and Silicon Anodes in $Li[N(CF_3SO_2)_2]$-Glyme Solvate Ionic Liquids", 227th ECS meeting (Chicago, U.S.A), May 24-28 (2015).
2. S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, and Y. Katayama, "Electrodeposition of Platinum in Trimethylhexylammonium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide Ionic Liquid Containing Platinum(II) Acetylacetonate", 6th International Congress on Ionic Liquids (Jeju, Korea), June 16-20 (2015).
3. K. Yoshii, K. Takamatsu, N. Tachikawa, and Y. Katayama, "Electrodeposition of Zinc in Amide-Type Ionic Liquids", 6th International Congress on Ionic Liquids (Jeju, Korea), June 16-20 (2015).
4. S. Saha, N. Tachikawa, K. Yoshii, and Y. Katayama, "Electrochemical Behavior of Divalent Cadmium Species in a Room- temperature Ionic Liquid", 6th International Congress on Ionic Liquids (Jeju, Korea), June 16-20 (2015).

国内学会発表

1. 立川直樹, 石井みか, 吉井一記, 片山　靖, "アミド系イオン液体中における Li(I)の溶存状態と電気化学特性", 2015 年電気化学会秋季大会（埼玉）, 9 月 11-12 日, (2015).
2. 立川直樹, Saha Shimul, 吉井一記, 片山　靖, "アミド系イオン液体中における塩化物イオンの電気化学反応", 第 6 回イオン液体討論会（京都）, 10 月 26-27 日, (2015).
3. 吉井一記, 立川直樹, 片山　靖, "エーテル酸素原子を側鎖に有するピロリジニウム系イオン液体の合成と評価", 第 6 回イオン液体討論会（京都）, 10 月 26-27 日, (2015).
4. 高見澤　駿, 立川直樹, 吉井一記, 片山　靖, "アミド系イオン液体中におけるトリス(2,2’-ビ

ピリジン)ニッケル(II)錯体の電極反応", 第 6 回イオン液体討論会(京都), 10 月 26-27 日, (2015).
5. 藤本進一郎, 立川直樹, 吉井一記, 西田哲郎, 上口憲陽, 今井英人, 竹川寿弘, 片山　靖, "エーテル酸素原子を側鎖に有するピロリジニウム系イオン液体電解液中における $LiCoO_2$ 薄膜正極の界面抵抗", 第 6 回イオン液体討論会（京都）, 10 月 26-27 日, (2015).
6. Saha Shimul, 立川直樹, 吉井一記, Magagnin Luca, 片山　靖, "Electrochemical Behavior of Cadmium Chloro-Complex in an Amide-type Ionic Liquid", 第 47 回溶融塩化学討論会（兵庫）, 10 月 28-29 日 (2015).
7. Sultana Sharmin, 立川直樹, 吉井一記, Magagnin Luca, 片山　靖, "Electrochemical behavior of bis(acetylacetonato) platinum(II) in some amide type ionic liquids", 第 47 回溶融塩化学討論会（兵庫）, 10 月 28-29 日 (2015).
8. 押野洋輔, 吉井一記, 立川直樹, 片山　靖, "アミド系イオン液体中におけるパラジウム錯体の電極反応およびナノ粒子の電解生成", 第 47 回溶融塩化学討論会(兵庫), 10 月 28-29 日 (2015).
9. 石田拓也, 立川直樹, 吉井一記, 片山　靖, 渡邉正義, "xLiN$(CF_3SO_2)_2$-(1-x)$CH_3(OCH_2CH_2)_4OCH_3$ (x≥0.5) 溶媒和イオン液体におけるシリコン薄膜負極の充放電特性", 第 56 回電池討論会（愛知）, 11 月 11-13 日, (2015).
10 小竹宏樹, 立川直樹, 吉井一記, 片山　靖, "イオン液体電解液中における無機固体薄膜を介したリチウム析出・溶解反応", 第 56 回電池討論会（愛知）, 11 月 11-13 日, (2015).
11. 杉山　将, 立川直樹, 吉井一記, 片山 靖, "溶媒和イオン液体を用いたリチウムーレドックス電池", 第 56 回電池討論会（愛知）, 11 月 11-13 日, (2015).

特許

1. 片山　靖, 吉井一記, 立川直樹, イオン液体を用いた放射性廃棄物からの長寿命核分裂生成物の分離・回収方法, 特願 2015-239941 (2015).

環境負荷を低減する分離デバイスの構築

金澤　秀子
（慶應義塾大学・薬学研究科）

研究目的

本研究では,「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー」プロジェクトのために,環境負荷を低減する分離デバイスの構築を目的として，poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAAm)を基盤とする刺激応答性の高分子を開発し,固体表面にナノサイズに修飾することにより外部環境に応答し性質を変化させることが可能な機能性ナノ界面を構築し，分離デバイスへの応用について検討する。外部刺激により試料とナノ界面との相互作用を変化させ，有機溶媒を用いずに分離選択性を制御するグリーンナノテクノロジーを利用した分離システムを構築する。

研究成果概要

これまでの研究においては，分離デバイス表面への高分子の固定方法について，末端官能基の利用，表面ゲル層の構築ならびにコーティングによる方法を検討した。これらの結果に基づき，本年度は，ゲル修飾法を用いてシリカゲルビーズ(粒径: 40-63μm，細孔径:300Å) 表面に PNIPAAm 鎖中に疎水性物質である butyl methacrylate (BMA)及び陰イオン性モノマーとして acrylic acid または 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid (ATBS)を導入した高分子層を持つシリカゲルビーズ担体を作製し，抗体精製への応用について検討した。

[1]　固相抽出カラムの評価：シリカゲルビーズ表面への温度応答性高分子の修飾については，熱質量分析 (Thermo Gravimetry; TG) により確認した。次に，モデルタンパクを用い，作製した温度応答性固相抽出カラムを評価した。カラム温度が高いときの方が静電的相互作用が強く働くことが明らかになり，温度によって充填剤表面の電荷密度を制御することで，タンパクの溶出挙動が制御可能であることが示唆された (**Fig. 1**)。

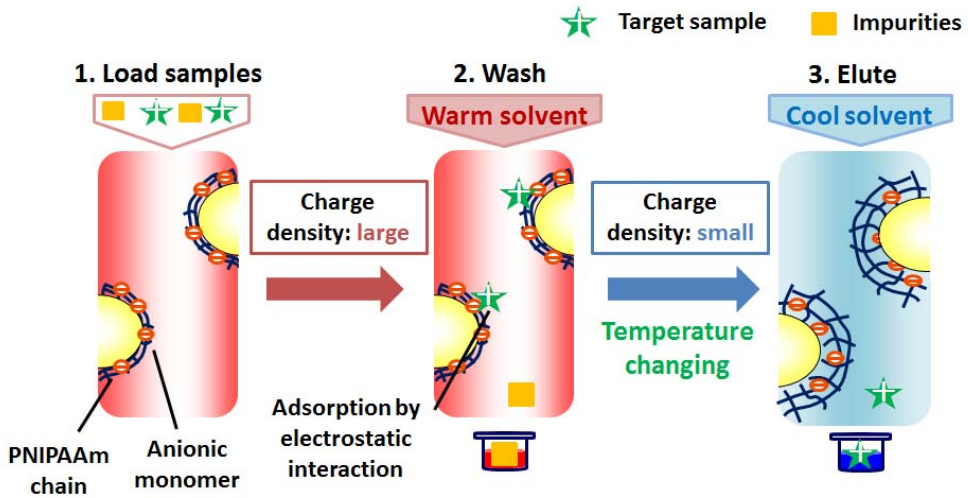


Fig. 1　Purification mechanism of temperature -responsive solid phase extraction column.

[2]　酵素の精製　温度応答性高分子に陰イオン性モノマーとして acrylic acid を導入した Poly (NIPAAm-*co*-BMA-*co*-Acrylic acid) 修飾充填剤を用いて，卵白主成分であるオバルブミンとリゾチームの分離について検討した。充填剤の温度変化のみによって，pH 7.0 のリン酸バッファーという温和な条件でオバルブミンとリゾチームを分離・精製することができた (**Fig. 2**) 。また，精製後のリゾチームの酵素活性について，基質である *Micrococcus luteus* の溶菌反応を行うことで測定したところ，精製後のリゾチーム活性が約 99%維持されており，タンパクの生理活性を維持したまま精製を行えることが確認された。

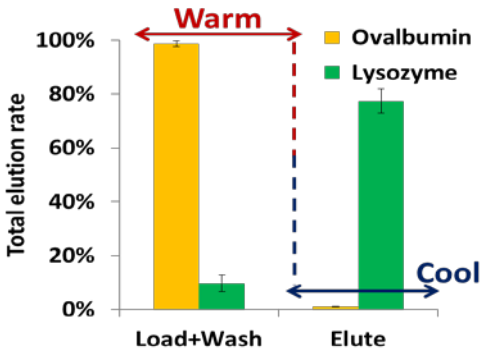


Fig. 2　Elution profiles of separation of lysozyme from ovalbumin mixture.

[3]　抗体の精製　現在，抗体精製においては，Protein A を用いたアフィニティークロマトグラフィーが多用されているが，pH 3 付近の溶媒による溶出を行うため，変性・凝集が起きてしまう抗体がある。そこで本研究では，温度応答性高分子を修飾した充填剤表面の性質を温度により変化させることで溶出制御を行い，さらに溶出溶媒として水系溶媒を用いることで，温和な条件での抗体精製の可能性について検討した。血清中には主に血清アルブミンなどの夾雑タンパクが含まれており，それらを除去してポリクローナル抗体を精製する必要がある。そのため本実験では，ポリクローナル抗体作製時における血清由来の主夾雑タンパクを想定して，血清アルブミンと目的抗体を分離・精製した。IgG 溶出時の溶媒の pH 及び濃度の最適化を行い，精製の確認のために SDS-PAGE による定性試験を行った(**Fig.3**)。

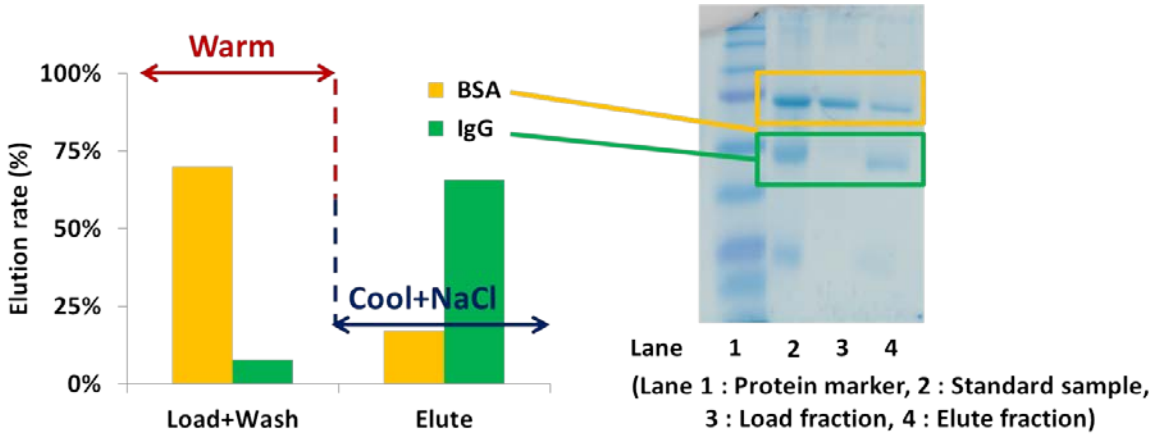


Fig.3 Elution profiles of BSA-IgG separation

【結論】本研究では，温度応答性高分子 PNIPAAm を固相抽出カラム用充填剤に応用することにより，2 種類のタンパクを温度変化を利用することで生理活性を維持したまま分離・精製可能であった。本システムの特徴は，水系溶媒を用いた温和な条件で，温度変化により精製を可能とした点である。また，分離担体であるシリカゲルの粒径が大きいためコストを抑えることができ汎用性も高い。温度変化を利用し，水系溶媒という温和な条件下で，抗体を始めとするタンパクを生理活性を維持したまま精製できたことから，バイオ医薬品の精製への応用などスケールアップの際には有機溶媒を用いず環境負荷を低減する分離デバイスとして有用であると考えられる。

原著論文

1. Hiruta Y, Kanazashi R, Ayano E, Okano T, Kanazawa H. Temperature-responsive molecular recognition chromatography using phenylalanine and tryptophan derived polymer modified silica beads. *Analyst*, 141, 910-917 (2016).
2. Nagase K, Kobayashi J, Kikuchi A, Akiyama Y, Kanazawa H, Okano T. Thermoresponsive Hydrophobic Copolymer Brushes Modified Porous Monolithic Silica for High-Resolution Bioseparation. *RSC Advances*, 5, 66155-66167 (2015).
3. Hiruta Y, Nagumo Y, Miki A, Okano T, Kanazawa H. Effects of Terminal Group and Chain Length on Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Poly(N-isopropylacrylamide) Synthesized via RAFT Polymerization. *RSC Advances*, 5, 73217-73224 (2015).
4. Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. Temperature-responsive Solid-phase Extraction Column for Biological Sample Pretreatment. *Anal. Sci.*, 31(9),881-886 (2015)
5. Hiruta Y, Nagumo Y, Suzuki Y, Funatsu T, Ishikawa Y, Kanazawa H. The effects of anionic electrolytes and human serum albumin on the LCST of poly(N-isopropylacrylamide)-based temperature-responsive copolymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 132, 299-304 (2015).
6. Okada F, Akiyama Y, Kobayashi J, Ninomiya H, Kanazawa H, Yamato M, Okano T. Measurement of the dynamic behavior of thin poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels and their phase transition temperatures measured using reflectometric interference spectroscopy. *J. Nanopart. Res.*, 17, 148 (2015).

国際学会発表

1. Hiruta Y, Nagumo Y, Kanazawa H. Effects of polymer chain length and terminal functional group on temperature-responsive chromatography utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide). 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland. 2015.06.21-25.
2. Kanazawa H, Hiruta Y, Ayano E. Effect of a Polymer Containing a Molecular-recognition Site on the Separation Selectivity in Temperature-responsive Chromatography. 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland. 2015.06.21-25.
3. Okubo K, Akimaru M, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of a novel solid phase extraction column for purifiaction of proteins by only changing temperature. 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland. 2015.06.21-25.
4. Uchida R, Mikuma T, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of on-line pre-treatment method utilizing temperature-responsive chromatography. 42nd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, Geneva, Swizerland. 2015.06.21-25.
5. Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of temperature-responsive solid-phase extraction column for biological sample pretreatment. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba. 2015.09.03-09.04.
6. Nagumo Y, Hiruta Y, Kanazawa H. Effects of Terminal Group and Chain Length on Temperature-Responsive Chromatography Utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) Via RAFT Polymerization. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba. 2015.09.03-09.04.
7. Okubo K, Akimaru M, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of a novel solid phase extraction column for purification of the protein utilizing temperature-responsive polymer. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba. 2015.09.03-09.04.
8. Uchida R, Mikuma T, Hiruta Y, Kanazawa H. Utility of online pretreatment method utilizing temperature-responsive chromatography. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba. 2015.09.03-09.04.

9. Hiruta Y, Adachi R, Kanazawa H. Development of temperature-responsive chromatography using Hydroxyproline derivative polymer. RSC Tokyo International Conference 2015, Chiba. 2015.09.03-09.04.
10. Nagumo Y, Hiruta Y, Kanazawa H. Effects of terminal group and chain length on temperature-responsive chromatography utilizing Poly(*N*-isopropylacrylamide) via RAFT polymerization. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA, 2015.12.15-12.20.
11. Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of temperature-responsive solid-phase extraction column for biologocal sample pretreatment. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA. 2015.12.15-12.20.
12. Nagase K, Kobayashi J, Kikuchi A, Akiyama Y, Kanazawa H, Okano T. Thermoresponsive strong anionic copolymer brushes grafted silica beads for effective cation exchange chromatography. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), Hawaii, USA. 2015.12.15-12.20.

国内学会発表招待講演

1. 金澤秀子. 機能性高分子の特性を活かした新しい分離技術の開発. 第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム, 東大阪. 2015.5.28-30.

国内学会発表

1. 安達 亮, 蛭田勇樹, 金澤秀子. ヒドロキシプロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発. 第 75 回分析化学討論会, 山梨. 2015.05.23-05.24.
2. 秋丸倫子, 大久保廣平, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 生体試料の前処理への応用を目指した温度応答性固相抽出カラムの開発. 第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム, 東大阪, 2015.05.28-05.30.
3. 南雲悠平, 蛭田勇樹, 金澤秀子. RAFT 重合による Poly(*N*-isopropylacrylamide)を用いた温度応答性クロマトグラフィーにおける高分子鎖長および末端置換基効果. 第 22 回クロマトグラフィーシンポジウム, 東大阪, 2015.05.28-05.30.
4. 蛭田勇樹, 南雲悠平, 金澤秀子. 精密重合された Poly(*N*-isopropylacrylamide)を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発. 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 長崎. 2015.08.20-8.22.
5. 加治屋瑞貴, 蛭田勇樹, 永田佳子, 金澤秀子. 河川水中溶存医薬品の検出を目指した温度応答性高分子導入カラムでの HPLC 分析. 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 長崎. 2015.08.20-8.22.
6. 芳川満輝, 内田 亮, 黒木 巽, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 永田佳子, 金澤秀子. 温度応答性高分子導入カラムを用いた HPLC による向精神薬の一斉分析. 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム, 長崎. 2015.08.20-8.22.
7. 大島麻理子, 永田佳子, 金澤秀子. 温度応答性クロマトグラフィーによるポリフェノール配糖体の分離. 第 26 回クロマトグラフィー科学会議, 福岡. 2015.11.11-11.13.
8. 安達 亮, 内田 亮, 蛭田勇樹, 金澤秀子. プロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クロマトグラフィーによるキラル分離の検討. 第 26 回クロマトグラフィー科学会議, 福岡. 2015.11.11-11.13.
9. 大久保廣平, 秋丸倫子, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 温度応答性固相抽出カラムのタンパク精製への検討. 第 26 回クロマトグラフィー科学会議, 福岡. 2015.11.11-11.13.
10. 芳川満輝, 黒木 巽, 内田 亮, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 温度応答性インテリジェント表面と HPLC による向精神薬の一斉分析. 第 25 回インテリジェント材料・システムシンポジウム, 東京. 2016.1.8.

寄生虫感染診断薬を指向した合成糖鎖抗原の創出

羽田　紀康
（慶應義塾大学・薬学部）

研究目的

我々のグループでは、様々な寄生虫より見出された糖脂質及び糖タンパク質糖鎖を合成し、それぞれの寄生虫感染患者の血清に対する抗原性を調べることで、合成品の血清診断薬への可能性を模索している。寄生虫感染症の診断に使われている抗原は寄生虫そのものから調整されることが多く、感染拡大の危険のある寄生虫を継代していく必要があり、診断に使用する際にもロット間で総タンパク濃度の調整などが必要である。このことは生物環境に多大な負荷がかかっているといえる。従って、寄生虫の抗原に含まれる糖鎖を化学的に合成し、それらの糖鎖にその寄生虫特異的な抗原性が見出されれば、これら問題点を解消することができると考えられる。

研究成果概要

四年目は、エキノコックス及びマンソン住血吸虫由来の糖鎖合成について報告する。

1.　エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質糖鎖の合成

当講座では、寄生虫感染患者血清に対する抗原性を調べる目的で、いくつかの寄生虫より見出されたオリゴ糖鎖を合成してきた。これまでにエキノコックス多胞条虫より見出された糖脂質及び糖タンパク質糖鎖を合成し、Galβ1-6(Fucα1-3)Galβ1-6Gal 及び Galα1-4Galβ1-3GalNAc 構造に強い抗原性を見出してきた。現在、同じエキノコックス属の単包条虫より見出された糖鎖構造に単包虫感染患者に対する抗原性を調べると共に、多胞虫症との交叉反応の有無も調べる目的で、各種ビオチンプローブ糖鎖 **A**〜**C** を合成目標としている。本プロジェクトの以前の研究において、**A** 及び **B** の合成を報告した。しかし、**B** は四糖誘導体からの脱保護の収率が悪く、今回はまず、収率改善を目的とした B の合成を目標とし、次に五糖誘導体 **C** の合成を試みた。(**Figure 1**)

Galβ1-3Galβ1-3GalNAc α1-OR A
Galα1-4Galβ1-3Galβ1-3GalNAc α1-OR B
Galα1-4Galβ1-3Galβ1-3Galβ1-3GalNAc α1-OR C

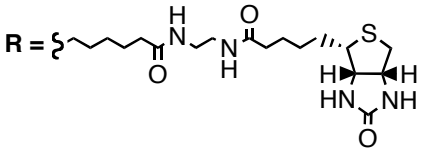
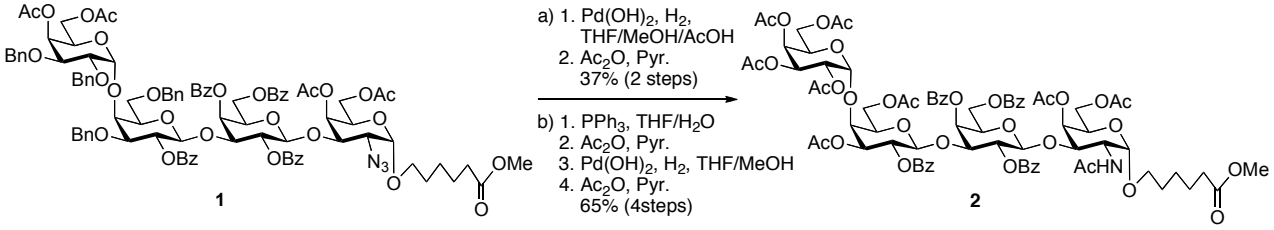


Figure 1

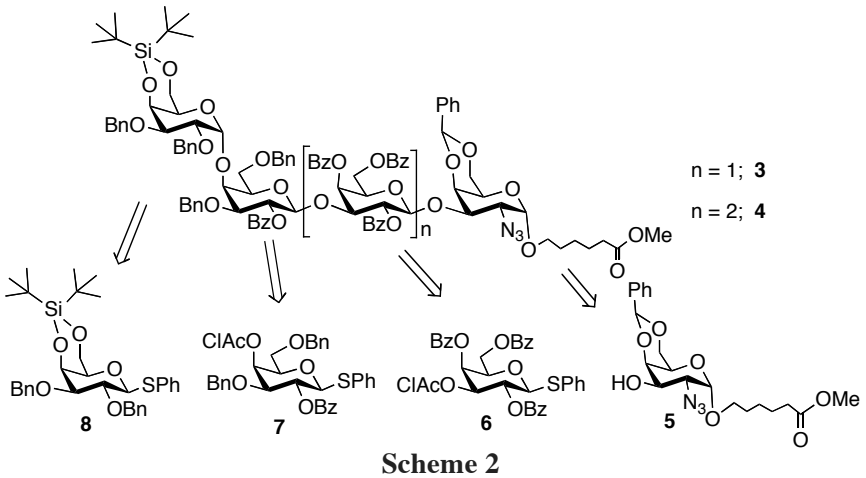
四糖ビオチン誘導体 **B** の合成途上、四糖誘導体 **1** から **2** への変換において、アジド基の $Pd(OH)_2$ を用いた還元反応は収率が低く、化合物の供給が十分ではなかった。そこで、収率の改善を目的として条件検討した結果、PPh_3 を用いたシュタウディンガー反応が、収率良く目的化合物 **2** を良好な収率で得た。(**Scheme 1**)



Scheme 1

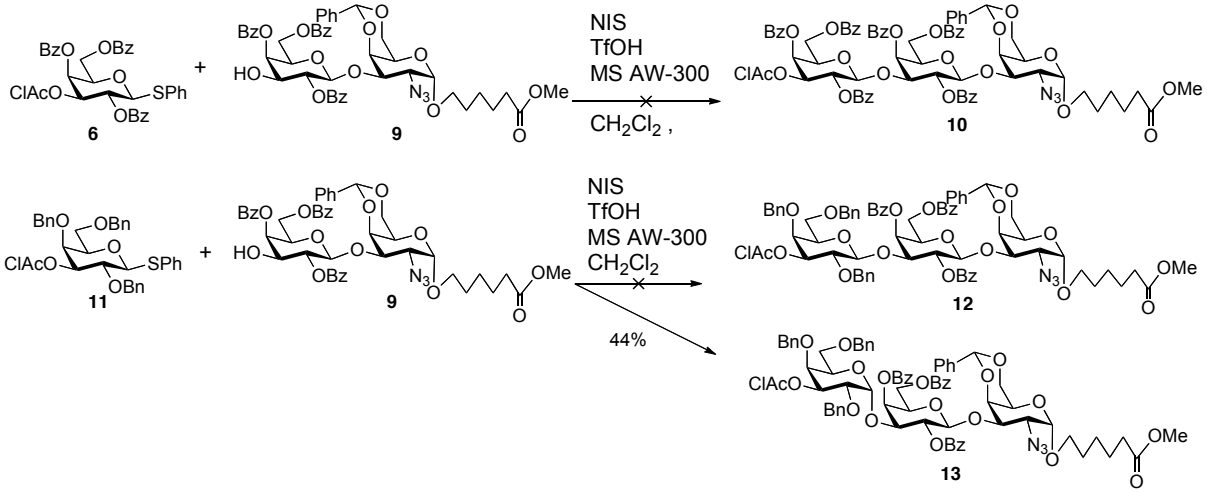
この後はこれまでと同様に、化合物 **2** を ethylenediamine と反応させてアミノ基を導入した後、biotin-NHS と弱塩基性条件下で反応させ **B** に導いた。

次に、五糖ビオチン誘導体 C の合成を試みた。化合物 C は四糖ビオチン誘導体 **B** の中間位にガラクトースがもう 1 分子 β1-3 結合している。この化合物 **B** の中間体 **3** の合成が、単糖受容体 **5** に対して単糖供与体 **6**,**7**,**8** を順次 stepwise に糖鎖伸長させることにより達成できているため、**C** の中間体である **4** を合成するためには、化合物 **5** と **6** の縮合体にもう 1 分子化合物 **6** を縮合させることで可能と考えた。**(Scheme 2)**



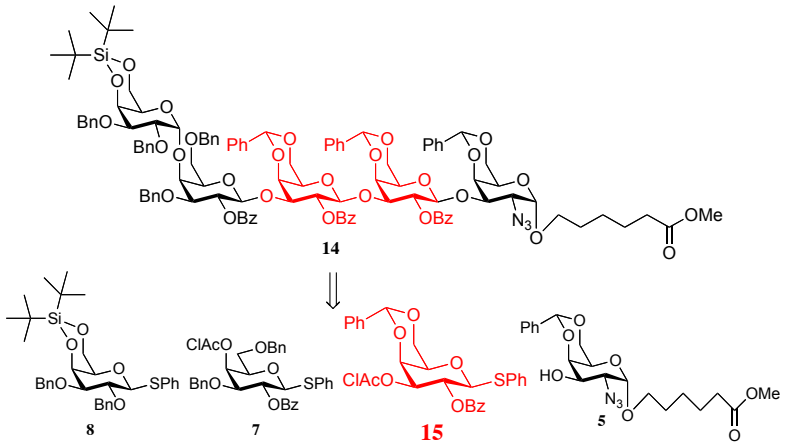
Scheme 2

そこで単糖受容体 **5** と供与体 **6** を縮合し、3'位クロロアセチル基を脱保護して受容体 **9** へと変換した後、再度 **6** と縮合することにより三糖誘導体 **10** の合成を試みた。しかし、化合物 **9** と供与体 **6** の縮合は反応が全く進行せず、化合物 **10** を得ることができなかった。これは、供与体 **6** の脱離能に対して、受容体 **9** の水酸基の活性が非常に低下していることが原因であると考えられた。そこで、供与体をより脱離能の優れた供与体 **11** で縮合を試みたところ、三糖誘導体の新規グリコシド結合は目的のβ体ではなく、α体であった。**(Scheme 3)**



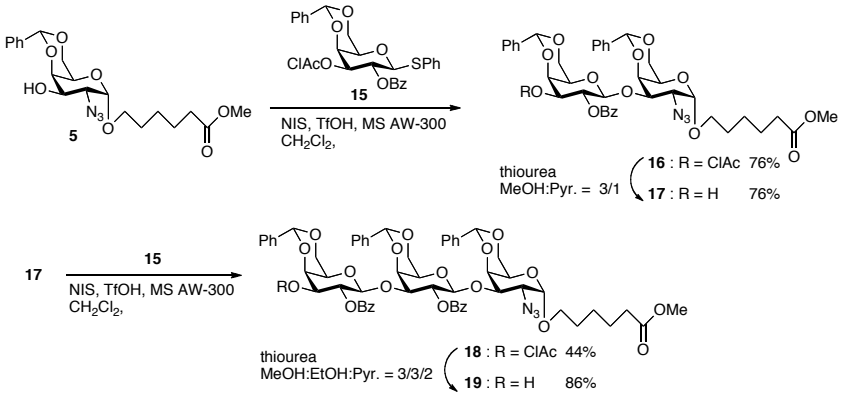
Scheme 3

上記の結果より、単糖供与体の検討と並行して、二糖受容体の検討を行うこととした。すなわち、単糖受容体 **5** に対して、単糖供与体 **15** を繰り返し縮合し、五糖誘導体 **14** を合成する計画を立てた 。**(Scheme 4)**



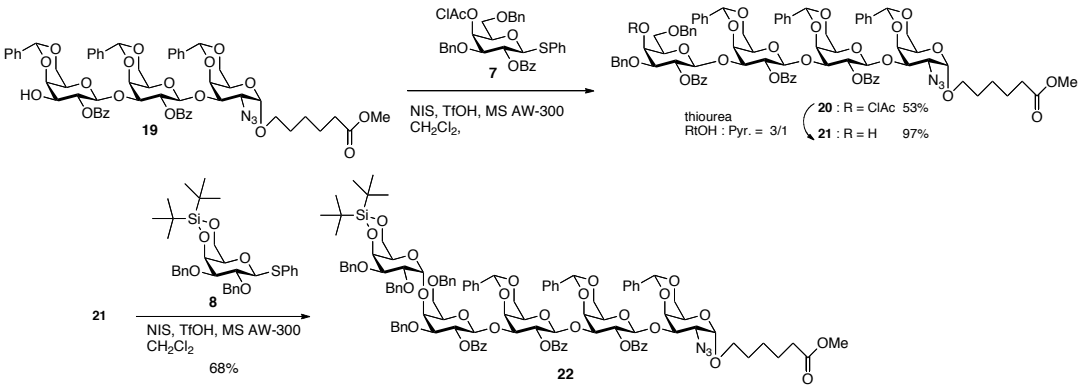
Scheme 4

単糖受容体 **5** と供与体 **15** を NIS/TfOH を用いて縮合し、二糖誘導体 **16** を合成し、得られた **16** の 3'位のクロルアセチル基をチオ尿素を用いて脱保護し、二糖受容体 **17** を得た。続いて、単糖供与体 **15** と二糖受容体 **17** を同様にして縮合し、三糖誘導体 **18** を得ルことが出来た。化合物 **18** のクロルアセチル基を脱保護し、三糖受容体 **19** に導いた。 **(Scheme 5)**



Scheme 5

次に三糖受容体 **19** を単糖供与体 **7** と縮合し、四糖誘導体 **20** を得た。得られた化合物 **20** は四糖受容体 **21** に変換した後、α-グリコシド結合を目的とし調製した単糖供与体 **8** と縮合し、五糖誘導体 **22** に導いた。得られた化合物 **22** は ^{1}H-NMR においてそれぞれの非還元末端ガラクトースのアノマー位のシグナルが、δ 4.74 ppm にカップリング定数 4.0 Hz で認められたことから、新たに構築されたグリコシド結合はα体であることを確認した 。**(Scheme 6)** 現在、化合物 **22** の脱保護を行っている。



Scheme 6

2. マンソン住血吸虫 *Schistosoma mansoni* 由来糖鎖の合成

当研究室では、これまでにマンソン住血吸虫より見出された GalNAcβ1-4Glc をコアに持つ糖脂質の全合成及び(**Sm1,2**)、非還元末端糖鎖誘導体の合成を行ってきた(**Sm3-7**)。(**Figure 2**)

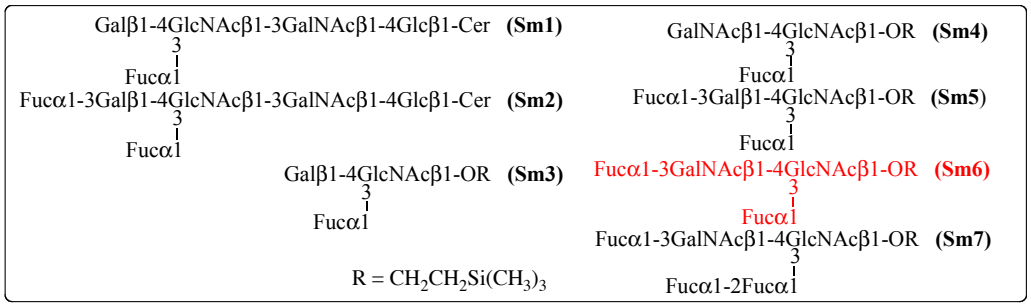


Figure 2

その後、免疫調節物質探索の一環として樹状細胞からの各種サイトカイン産生に対する影響を調べた。その結果、GalNAcβ1-4GlcNAc 二糖をコアとし、それぞれの 3 位にフコースが導入された Fucα1- 3GalNAcβ1-4 (Fucα1-3) GlcNAcβ1-$OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ (**Sm6**) に LPS 刺激による樹状細胞からの IL-10 産生増強活性を見出してきた。しかし、還元末端の保護基である 2-トリメチルシリルエチル基にも弱いながら活性がみられたことから、メトキシカルボニルペンチル基に置き換えた D を合成した。 (**Figure 3**)

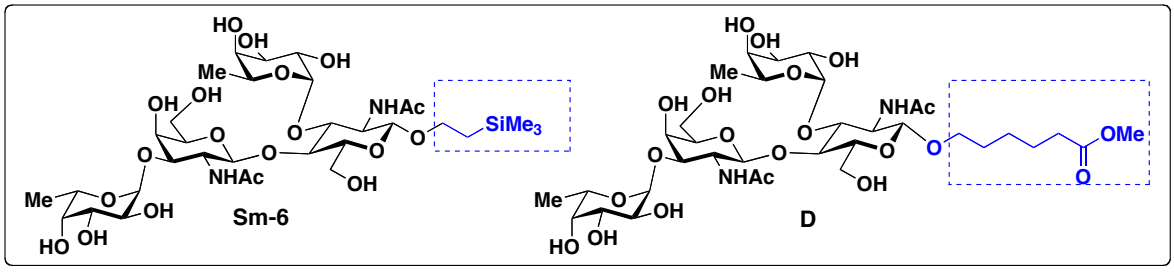


Figure 3

研究発表、特許など

原著論文

I. Ohtsuka, N. Hada, M.Kanemaru, T. Fujii, T. Atsumi and N. Kakiuchi. Synthesis of a new glycosphingolipid, neurosporaside, from *Neurospora crassa*. *Carbohydr. Res.*, **404**, 9-16 (2015).

国内学会発表

○金谷貴行，眞塩理帆，羽田紀康，渡邊敏子．子嚢菌 *Hirsutella rhossiliensis* 由来新規糖脂質の合成研究 (2)．第 34 回日本糖質学会年会，東京，要旨集 p230． 2015/8

○植田尚，羽田紀康，木内文之．エキノコックス *Echinococcus granulosus* 由来糖タンパク質の糖鎖部分に関する合成研究．GlycoTOKYO2015 シンポジウム，横浜，要旨集 p55． 2015/10

○古沢小波，羽田紀康，木内文之．海綿 *Agelas dispar* 由来の糖脂質の合成研究．GlycoTOKYO2015 シンポジウム，横浜，要旨集 p56． 2015/10

○金谷貴行，羽田紀康，渡邊敏子．ブラインシュリンプ *Artemia franciscana* 由来新規糖脂質の合成研究(3)．日本薬学会第 136 年会．2016/3

○古沢小波，羽田紀康，木内文之． 無脊椎動物由来糖脂質の合成研究(56) 海綿 *Agelas dispar* 由来の糖脂質．日本薬学会第 136 年会．2016/3

第 5 回　慶應義塾大学戦略的研究基盤形成支援事業シンポジウム

有機合成化学―効率化と環境調和性―

主催：文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
―慶應義塾大学・グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成―
共催：慶應義塾大学理工学部
日時：2016 年 3 月 14 日(月)
場所：慶應義塾大学矢上キャンパス　厚生棟大会議室

13:30 ~ 13:35	**挨拶・趣旨説明** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**戸嶋一敦**

座長：千田 憲孝

13:35 ~ 14:15	**「ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化」** 東京大学大学院薬学系研究科教授　**井上将行**

座長：高尾 賢一

14:15 ~ 14:55	**「生体内合成化学治療：生きている動物内での直接的創薬研究」** 理化学研究所准主任研究員　**田中克典**

座長：中田 雅也

14:55 ~ 15:35	**「糖タンパク質の精密化学合成：小胞体環境を維持する糖タンパク質品質管理機構の解明」** 大阪大学大学院理学研究科教授　**梶原康宏**
15:35 ~ 15:50	**コーヒーブレイク**

座長：山田 徹

15:50 ~ 16:30	**「エステル・アミド縮合触媒の開発」** 名古屋大学大学院工学研究科教授　**石原一彰**

座長：戸嶋 一敦

16:30 ~ 17:10	**「キノリノラトロジウム触媒を利用する新規分子変換反応の開発」** 慶應義塾大学大学院理工学研究科教授　**垣内史敏**

The 11th Yonsei CBMH-Keio LCC Joint Symposium

~ Sharing of Search Paradigm for Better Future ~

October 30 (Fri.)

12:00 ~ 14:00	**Welcome Lunch**

International Conference Room 1, Yonsei University

14:00 ~ 14:05	**Opening Remarks**

Session 1

Chairman : Soo Hyuk Choi

14:05 ~ 14:30	**Kazunobu Toshima** Keio University **"Photo-Degradation of AFP-L3 Leading to Selective Photo-Cytotoxicity Against HuH-7 Hepatocarcinoma Cells Using an Anthraquinone-PhoSL Hybrid"**
14:30 ~ 14:55	**Woo-Dong Jang,** and Joo-Ho Kim Yonsei University **"Multimodal Stimuli-Responsive Poly(2-isopropyl-2-oxazoline)"**
14:55 ~ 15:20	**Chul-Ho Jun** Yonsei University "**One-Step Immobilization of Organic Molecules onto Mesoporous Silica**"
15:20 ~ 15:45	**Ken-ichi Takao** Keio University **"Total Synthesis of (+)-Vibsanin A"**
15:45 ~ 16:10	**Coffee Break**

Session 2

Chairman : Ken-ichi Takao

16:10 ~ 16:35	**Kyu-Sung Jeong** Yonsei University **"Helical Oligomers with Cylindrical Cavities"**
16:35 ~ 17:00	**Shuichi Matsumura** Keio University **"Future Prospects of Eco-friendly Biobased Elastomers"**

17:00 ~ 17:25	**Soo Hyuk Choi** Yonsei University **"Unnatural Peptide Helices with switchable handedness"**
17:25 ~ 17:50	Philjae Kang, Hye Ji Kang, Yonggoon Jeon, and **Moon-Gun Choi** Yonsei University **"Tetrazine-ruthenocycles : Encapsulation of polyaromatic molecules and binding constants control"**
18:00 ~ 20:00	**Banquet**

October31 (Sta.)

Session 3

Chairman : Woo-Dong Jang

9:00 ~ 11:40	**Open Discussion "Sharing of Search Paradigm for Better Future"**

11:40 ~ 11:45	**Closing Remarks**

12:00 ~ 14:00	**Farewell Lunch**

慶應義塾大学
戦略的研究基盤形成支援事業

グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成

文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
平成28年度 研究成果報告書

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

目次			ページ
序文			2
1	戸嶋　一敦 高橋　大介	多糖及び単糖の有効利活用のための環境低負荷型物質変換技術の開発	3
2	中田　雅也	理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発	7
3	千田　憲孝	シグマトロピー転位反応を利用した天然物合成：α，α−二置換アミノ酸構造の立体選択的構築	11
4	山田　徹	環境高負荷不活性分子の固定化および マイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発	15
5	朝倉　浩一	キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発	18
6	高尾　賢一	水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成	22
7	須貝　威	天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓	26
8	藤本　啓二	環境保全のための物質担持・除去用粒子の開発	30
9	吉岡　直樹	遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した常磁性液晶の設計	34
10	片山　靖	イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術	38
11	金澤　秀子	環境負荷を低減する分離デバイスの構築	42
The 12th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium			46

「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

最終年度の報告書

代表研究者
戸嶋一敦

次世代において、現状の物質生産とその享受による恩恵を維持した持続可能な社会の実現のためには、人と地球環境にやさしい、すなわち、これまで以上に環境低負荷な手法及び工程での物質生産技術の開発と、環境浄化や低エネルギーを指向した新規機能材料の創製を柱とする「グリーンイノベーション」が必要不可欠です。本研究プロジェクトは、物質生産技術開発と機能材料創製におけるグリーンイノベーションを指向し、環境低負荷型の触媒開発、反応開発、プロセス開発及び機能材料創製を統合して行う研究先導拠点を形成することを目的とし、２０１２年度に「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業（研究拠点を形成する研究）」として採択されました。

本研究プロジェクトは、物づくりを主体とする化学の分野における、物質生産技術の開発及び新機能物質の創製の２つのテーマから成り、本大学の理工及び薬学系の有機化学を基本に成果をあげてきた研究者による物質生産技術の開発に関するテーマと、高分子化学及び無機・材料化学を基盤とした研究者による新機能物質の創製に関するテーマを融合した、分野横断型の研究体制を組んでいます。

平成２８年度の最終年度においては、これまでに続き、これまで各研究者によって行われてきた、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー関連研究として、１．バイオマスの有効活用技術の開発、２．理想的合成反応の開発、３．環境低負荷型高分子材料の創製、４．環境低負荷型無機材料の創製、を推進すると同時に、各研究者間での共同研究が複数実施され、これまで以上に分野横断型の研究体制による新しい研究が活発に展開されました。さらに、延世大学（韓国）とのジョイントシンポジウムの継続開催、及び国立清華大学（台湾）との学生を中心としたジョイントシンポジウムを開催し、アジア拠点としての連携をさらに強化しました。これらのことを基に、本プロジェクトの終了後においても、より一層、インパクトの大きい、そして、社会に還元できる研究成果を挙げたいと思います。

平成２９年３月３１日

多糖及び単糖の有効利活用のための環境低負荷型物質変換技術の開発

戸嶋　一敦・高橋　大介
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究では、「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」を研究の２つの柱とし、糖類（セルロース、キシラン、キチンやキトサン）などのバイオマス資源、及びそれらから調製可能な低分子オリゴ糖（シクロデキストリンなど）や単糖（グルコース、ガラクトースやマンノース）を原料とし、新機能材料や生理活性物質を合成するための新たな環境低負荷型化学合成反応・プロセスを開発する。

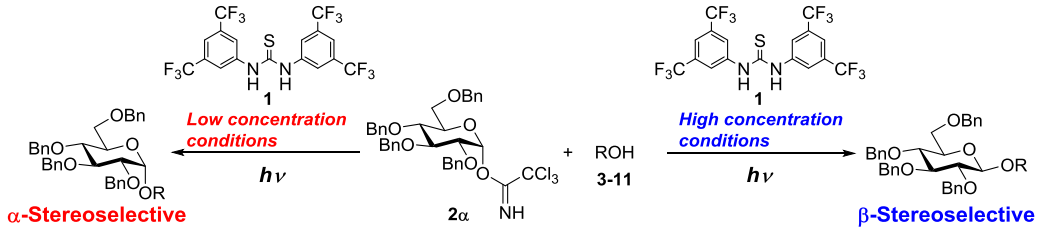
今年度においては、長波長紫外光の照射下で顕著に酸性度が向上する新規有機光酸触媒の探索と環境低負荷型化学合成反応への応用を行った。すなわち１）芳香族チオウレア及び２）ナフタレンチオールを有機光酸触媒として利用した新規光グリコシル化反応の開発を行った。

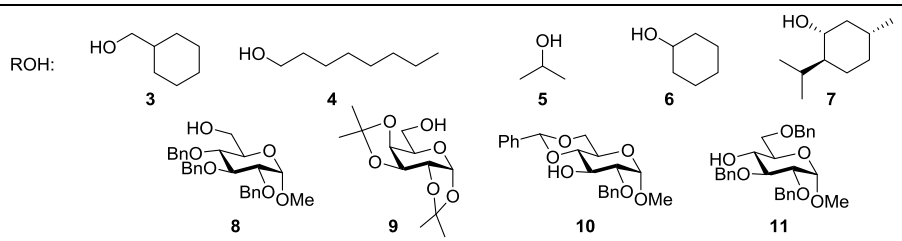
研究成果概要

１．芳香族チオウレアを有機光酸触媒として利用する光グリコシル化反応の開発

環境汚染や資源枯渇の問題が深刻化している現在、環境調和型の物質生産手法の開発が強く求められている。このような背景の中、クリーンな光エネルギーを化学エネルギーへと変換する光触媒が様々な分野で注目を集めている。特に、糖質合成において、基本的かつ重要な素反応の一つであるグリコシル化反応における光触媒の応用は、次世代の学術分野のみならず、産業分野においても重要な研究課題である。このような背景の中、これまでに当研究室では、長波長紫外光の照射下、基底状態と比較して顕著に酸性度が向上するナフトール誘導体を有機光酸触媒として用いた新たな環境調和型光グリコシル化反応の開発に成功している。そこで本研究では、有機光酸触媒の新たな候補分子として芳香族チオウレアを選択し、これを用いた新規光グリコシル化反応の開発を目的とした。

有機光酸触媒、糖供与体、及び糖受容体として、1,3-ビス[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオウレア(**1**)、α-グルコシルトリクロロアセトイミデート **2α**、及びシクロヘキシルメタノール(**3**)をそれぞれ選択し、Et_2O 溶媒中、365 nm の光照射及び非照射下において **2α**と **3** のグリコシル化反応を検討した。その結果、光非照射下では、反応が全く進行しないのに対し、光照射下では、本チオウレア **1** が有機光酸触媒として効果的に機能し、対応する配糖体が高収率で得られることを初めて見出した。さらに興味深いことに、本反応の濃度条件について、0.01-2.0 M の範囲で検討した結果、低濃度条件ではα立体選択性が発現するのに対し、高濃度条件ではβ立体選択性が発現することを見出した。以上の結果より、本反応は、濃度条件を変更することで、対応する

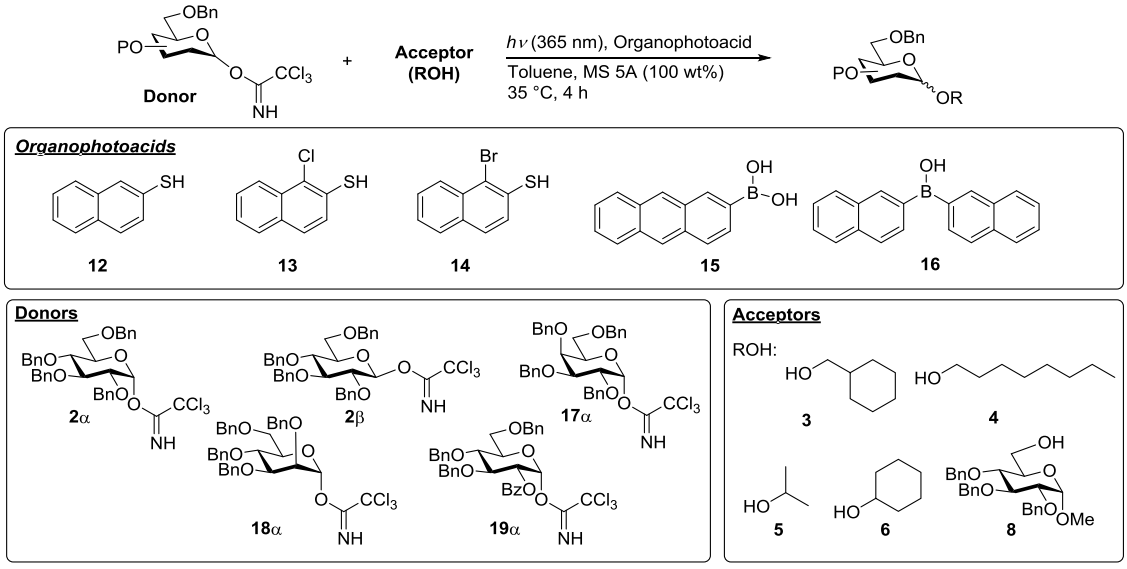




α/β両グリコシドをそれぞれ良好な立体選択性で作り分けることができる有用な手法であることを明らかにした。また本反応は、種々の糖受容体 **4-11** を用いた場合でも、対応するグリコシドを良好な収率かつ立体選択性で与えることを見出し、本反応の基質一般性を明らかにした。さらに、本有機光酸触媒 **1** は、グリコシル化反応後、回収・再利用が可能であることを見出し、本光グリコシル化反応が環境低負荷型の化学合成反応であることを明らかにした。

２．新規有機光酸触媒の探索とナフタレンチオールを利用する光グリコシル化反応の開発

次に、新規有機光酸触媒の候補分子として、2-ナフタレンチオール類 **12-14**、芳香族ボロン酸 **15**、及び芳香族ボリン酸 **16** を選択し、光触媒活性を比較した。すなわち、触媒量の **12-16** 存在下、**2α** と **3** とのグリコシル化反応を、光照射および非照射下で検討した。その結果、光非照射下では、いずれの触媒を用いた場合でも、反応が進行しないのに対し、光照射下では、**12-14** を用いた場合に望む配糖体が良好な収率で得られ、**15** 及び **16** を用いた場合には中程度の収率で配糖体が得られることを明らかにした。以上の結果より、本グリコシル化反応において、**12-16** が有機光酸触媒として機能することを見出し、さらに **12-14** は、**15** 及び **16** よりも高い光酸触媒活性を発現することを明らかにした。続いて、2-ナフタレンチオール(**12**)の基底状態及び励起状態間のΔp*Ka* を Förster の式を用いて算出した。その結果、**12** が既知の有機光酸触媒である 2-ナフトールよりも大きなΔp*Ka* を示す新たな有機光酸触媒であることを明らかにした。次に、糖受容体として種々のアルコール **4-6** 及び **8** を選択し、**12** を用いた光グリコシル化反応を検討した結果、対応する各種配糖体がそれぞれ良好な収率で得られることを見出した。さらに、糖供与体として、β-グルコシルイミデート **2β**、ガラクトシルイミデート **17α**、マンノシルイミデート **18α**、及び 2 位に Bz 基を有するグルコシルイミデート **19α**を用いた場合、対応する配糖体が良好な収率で得られ、特に **19α**を用いた場合には、2 位 Bz 基の隣接基関与により β 立体選択的に反応が進行することを見出し、本反応の高い基質一般性と有用性を明らかにした。最後に、**12** の再利用性を検討した結果、**12** は反応終了後に回収・再利用が可能であり、**12** が環境低負荷型の有機光酸触媒であることを明らかにした。



研究発表、特許など

原著論文

1. N. Nishi, J. Nashida, E. Kaji, D. Takahashi, K. Toshima, Regio- and Stereoselective β-Mannosylation Using a Boronic Acid Catalyst and Its Application to the Synthesis of a Tetrasaccharide Repeating Unit of Lipopolysaccharide Derived from *E. Coli* O75, *Chemical Communications*, in press (2017).

2. S. Kusumi, H. Nakayama, T. Kobayashi, H. Kuriki, Y. Matsumoto, D. Takahashi, K. Toshima, Total Synthesis of Aquayamycin, *Chemistry - A European Journal*, **22,** 18733-18736 (2016).
3. M. Tanaka, D. Takahashi, K. Toshima, 1,2-*cis*-α-Stereoselective Glycosylation Utilizing a Glycosyl-Acceptor-Derived Boronic Ester and Its Application to the Total Synthesis of Natural Glycosphingolipids, *Organic Letters*, **18,** 5030-5033 (2016).
4. T. Kimura, T. Eto, D. Takahashi, K. Toshima, Stereocontrolled Photoinduced Glycosylation Using an Aryl Thiourea as an Organo photoacid, *Organic Letters*, **18,** 3190-3193 (2016).
5. S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, L. Magagnin, K. Toshima, Y. Katayama, Electrochemical Behavior of Bis(acetylacetonato)platinum(II) Complex in an Amide-Type Ionic Liquid, *Journal of the Electrochemical Society*, **163,** D401-D406 (2016).
6. D. Takahashi, T. Nagao, S. Sotokawa, K. Toshima, Target-selective photo-degradation of a sialyl Lewis a (sLe^a) conjugate and photo-cytotoxicity against sLe^a positive cancer cells using an anthraquinone-antibody hybrid, *MedChemComm*, **7,** 1224-1228 (2016).
7. M. Tanaka, J. Nashida, D. Takahashi, K. Toshima, Glycosyl-Acceptor-Derived Boronic Ester-Promoted Direct and β-Stereoselective Mannosylation with a 1,2-Anhydromannose Donor, *Organic Letters*, **18,** 2288-2291 (2016).

著書・総説

1. 高橋大介、有機ホウ素化合物を利用した標的糖鎖の選択的合成と光分解、*化学と工業*、**69**, 881-882 (2016).

国際学会発表

1. D. Takahashi, M. Tanaka, K. Toshima, New Glycosylation Method Using Glycosyl-Acceptor-Derived Boronic Ester Catalyst and lts Application to Total Synthesis of a Natural Product, The 12th Keio LCC - Yonsei CBMH Joint Symposium, Yagami Campus, Keio University, October 21-22, 2016. (October 21)
2. M. Okuyama, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, K. Toshima, Target-selective Photo-Degradation of AFP-L3 and Selective Photo-Cytotoxicity Against HuH-7 Hepatocarcinoma Cells Using An Anthraquinone-PhoSL Hybrid, 4th National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry, Yagami Campus, Keio University, July 12, 2016.

国内学会発表

1. 高城美智、高橋大介、戸嶋一敦、還元糖を選択的に光分解するアントラキノン-ヒドラジドハイブリッドの創製と AGEs 生成阻害への応用、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（18 日）
2. 小林巧、栗木甫、松本優香、中山晴永、久住俊一、高橋大介、戸嶋一敦、抗生物質アクアヤマイシンの全合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（18 日）
3. 笠井章弘、小薗脩平、松原輝彦、佐藤智典、高橋大介、戸嶋一敦、硫酸化オリゴフコシド三量体の合成とインフルエンザウイルス感染阻害活性、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（17 日）
4. 青柳学、岩田亮介、高橋大介、戸嶋一敦、新規有機光酸触媒の探索と環境調和型光グリコシル化反応への応用、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（17 日）
5. 高木亮馬、高橋大介、戸嶋一敦、セラノスティクスを指向した ROS 応答型蛍光分子-光感受性分子ハイブリッドの合成と機能評価、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（16 日）

6. 奥山真衣、高橋大介、戸嶋一敦、光感受性分子-糖ハイブリッドによるグリコシダーゼの選択的光分解、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（16 日）
7. 梨子田淳希、西信哉、梶英輔、高橋大介、戸嶋一敦、有機ホウ素化合物を利用した大腸菌由来糖鎖の位置および立体選択的合成研究、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（16 日）
8. M. Tanaka, A. Nakagawa, D. Takahashi, K. Toshima, Regio- and Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors Using Boronic Acid Catalyst and Its Application to the Synthesis of Biologically Active Glycosides, 日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、平成 29 年 3 月 16－19 日（16 日）
9. 戸嶋一敦、機能複合化による生体機能光制御中分子の創製、新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略高次生物機能分子の創製」第 3 回公開成果報告会、早稲田大学西早稲田キャンパス、平成 29 年 1 月 28－29 日（28 日）
10. 高橋大介、有機ホウ素化合物を活用した糖質化学の新展開、第 12 回機能性糖鎖講演会、鳥取大学地域学部、平成 28 年 12 月 13 日
11. 西信哉、梨子田淳希、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的 β-マンノシル化反応の開発と大腸菌由来糖鎖合成への応用、Glyco TOKYO 2016 シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパスデジタル多目的ホール、平成 28 年 11 月 19 日
12. 久住俊一、中山晴永、小林巧、栗木甫、松本優香、高橋大介、戸嶋一敦、アクアヤマイシンの形式全合成、第 110 回有機合成シンポジウム、早稲田大学早稲田キャンパス国際会議場、平成 28 年 11 月 10－11 日（10 日）
13. 青柳学、高橋大介、戸嶋一敦、新規有機光酸触媒の探索と光グリコシル化反応への応用、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、平成 28 年 9 月 1－3 日（3 日）
14. 中川彰、田中将道、高橋大介、戸嶋一敦、ボロン酸触媒を用いた無保護糖受容体に対する位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、平成 28 年 9 月 1－3 日（3 日）
15. 高橋大介、有機ボロン酸の化学的特性を駆使した標的糖鎖の選択的合成と光分解に関する研究、第 35 回日本糖質学会年会、高知市文化プラザかるぽーと、平成 28 年 9 月 1－3 日（1 日）
16. 高橋大介、天然硫酸化多糖フコイダン類縁体の系統的合成と生物活性、平成 28 年度日本応用糖質科学会東日本支部シンポジウム「糖質・糖鎖と生体の相互作用（クロストーク）」、東京大学農学部弥生キャンパス弥生講堂、平成 28 年 7 月 22 日
17. 高城美智、高橋大介、戸嶋一敦、アントラキノン-ヒドラジドハイブリッドによる還元糖の選択的光分解と AGEs 生成阻害への応用、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、平成 28 年 6 月 15－17 日（15 日）
18. 志村拓海、池田裕政、高橋大介、戸嶋一敦、光感受性分子-シクロオクチンハイブリッドによるがん細胞表面修飾及び選択的光細胞毒性、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、平成 28 年 6 月 15－17 日（17 日）
19. 外川翔太、高橋大介、戸嶋一敦、光制御型酵素を指向したアントラキノン-酵素-ペプチドベクターハイブリッド分子の創製、日本ケミカルバイオロジー学会 第 11 回年会、京都テルサ、平成 28 年 6 月 15－17 日（16 日）
20. 木村智哉、江藤貴宏、岩田亮介、高橋大介、戸嶋一敦、ナフトール及び芳香族チオウレアを有機光酸触媒として利用する光グリコシル化反応の開発、第 109 回有機合成シンポジウム、東京工業大学大岡山キャンパスデジタル多目的ホール、平成 28 年 6 月 8－9 日（9 日）
21. 高橋大介、有機ホウ素化合物を活用した標的糖質の選択的合成と光分解、第 4 回慶應有機化学若手シンポジウム、慶應義塾大学矢上キャンパスマルチメディアルーム、平成 28 年 5 月 7 日

理想的合成を基盤とする実践的有用物質生産法の開発

中田　雅也
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

極めて複雑な化学構造をもつ天然有機化合物の全合成が達成できる時代になってきた今日、ideal synthesis(理想的合成)の実現は、有機合成化学分野の重要な研究課題の一つである(Figure 1)。そのために必要な条件として、atom economy(原子を捨てない反応を利用して全合成完成)、step economy(短い工程数で完成)、pot economy(一つのフラスコ内で複数の反応を実施する手法を利用して完成)、redox economy(酸化還元反応を交互に繰り返さないで完成)が提唱されている。あと 2 つ付け足すとすれば、condition economy と technical economy であろう。前者は、可能な限り条件が温和な反応での全合成完成を目指すことである。後者は、可能な限り方法が容易な反応を使って全合成を完成することである。これからの全合成研究や有用物質生産研究は、これらのことを十分に考慮した方法で実現することが求められ、それが成し遂げられれば、医薬品及び農薬の環境低負荷型製造法の開発に繋がる重要な有機合成化学分野の知識と知恵が得られるであろう。

このような理想的合成を目指して今年度は、天然有機化合物トーマイシン類とファスメリアナミン類を全合成ターゲットとする研究を展開した。

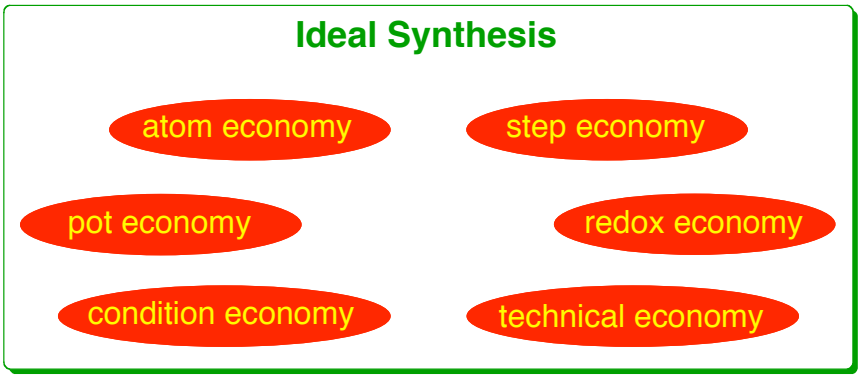


Figure 1.　理想的合成の概念

研究成果概要

トーマイシン類は、2008 年に Kashman らによってマダガスカル海綿 *Fascaplysinopsis* 種より単離された、デプシペプチドに属する天然有機化合物である(Figure 2)。生物活性として、海水エビの幼虫に対する毒性と、エリスロポエチン依存性白血病細胞株 UT-7 の増殖阻害作用が報告されているが、それ以外の詳細な活性については報告されていない。化学構造的には、2 つのアミドと 1 つのエステルと 1 つのカルボニル基をもつ 12 員環部分と、側鎖部分とからなる有機合成化学的に興味深い構造をもっている。なお、発見された当時は、その 3 次元構造に曖昧な点が多かった。2014 年に Maio らによって、トーマイシン類のオゾン分解物に相当する C12 位アルデヒドの合成が達成され、12 員環部分の相対配置は決定されたが、C16 位炭素の立体化学については依然として分かっていない(Figure 2 の 12 員環部分の立体化学は、可能性の高い絶対配置で表記した)。

そこで今回、トーマイシン B(**1**)の考えられる構造 2 つのうちの 1 つとして化合物 **2** を標的

として、その全合成を達成した。

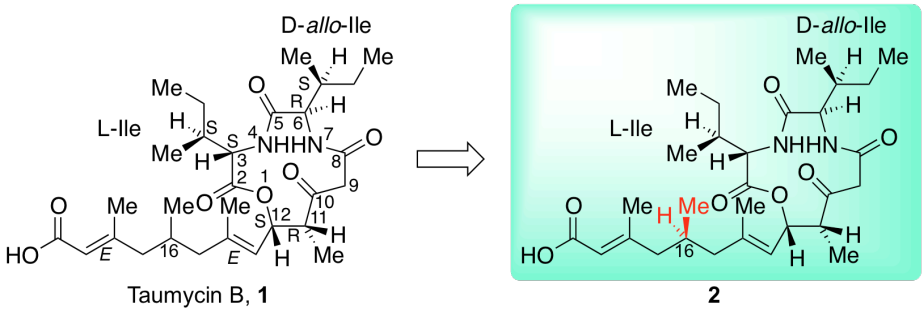
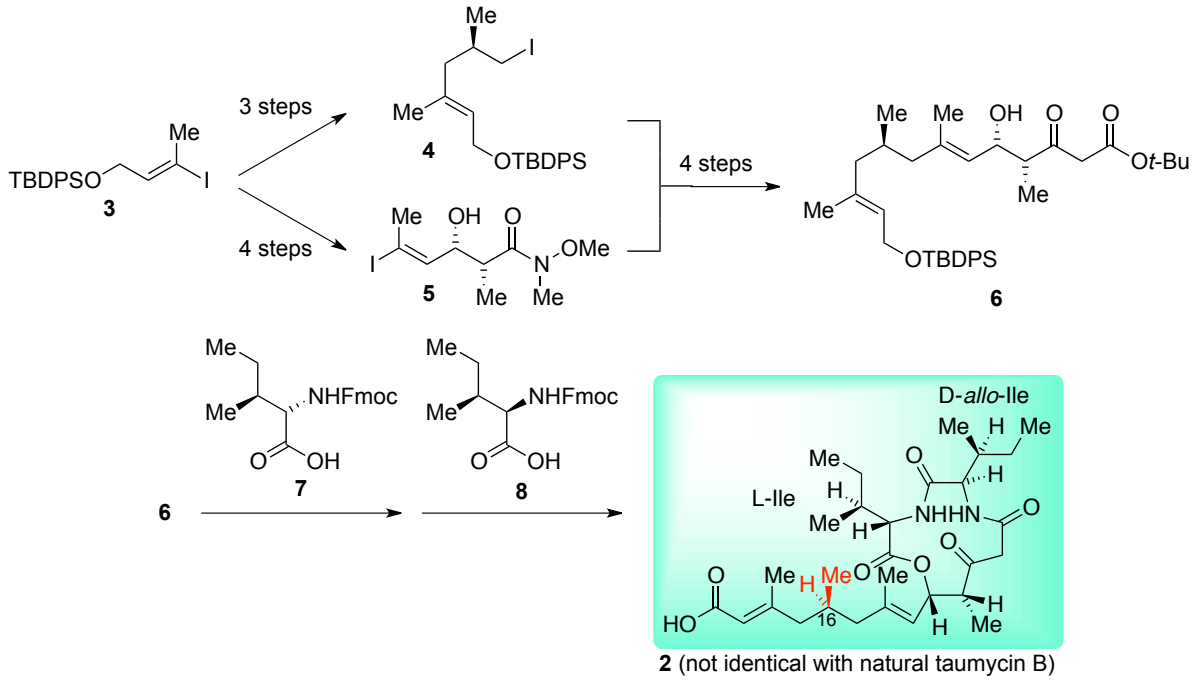


Figure 2.　トーマイシン B 候補化合物

合成経路を Scheme 1 に示した。共通中間体 **3** から 3 工程でヨウ化アルキル **4** を、4 工程でワインレブアミド **5** を合成した。両者を鈴木–宮浦クロスカップリングさせ、ケトエステル **6** を合成した。この **6** に対して、アミノ酸 **7** と **8** を縮合させ、最後に環化することで、標的化合物 **2** の全合成を達成した。しかし、この **2** は、天然物トーマイシン B とは一致しなかった。すなわち、トーマイシン B は、**2** の C16 位とは逆の立体配置をもつことが分かった。



Scheme 1.　トーマイシン B 候補化合物 2 の全合成

ファスメリアナミン類は、2001 年に Copp らによって、ニュージーランドのホヤ、*Hypsistozoa fasmeriana* の抽出液より単離されたジチアンアルカロイドである(Figure 3)。その化学構造的特徴として、天然有機化合物としては他に例がない 1,3-ジチアン構造をもつこと、インドール、イミダゾール、フェノールの 3 種の異なる芳香環をもつこと、が挙げら

れる。現在、相対立体配置のみが分かっている。生物活性や生合成に関する報告はない。今回、ユニークな構造をもつファスメリアナミン A(**9**)の提唱構造化合物の全合成に成功した。

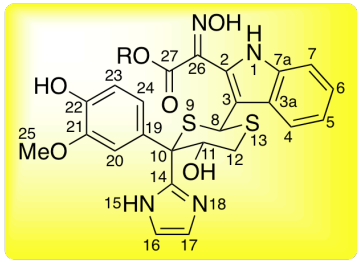
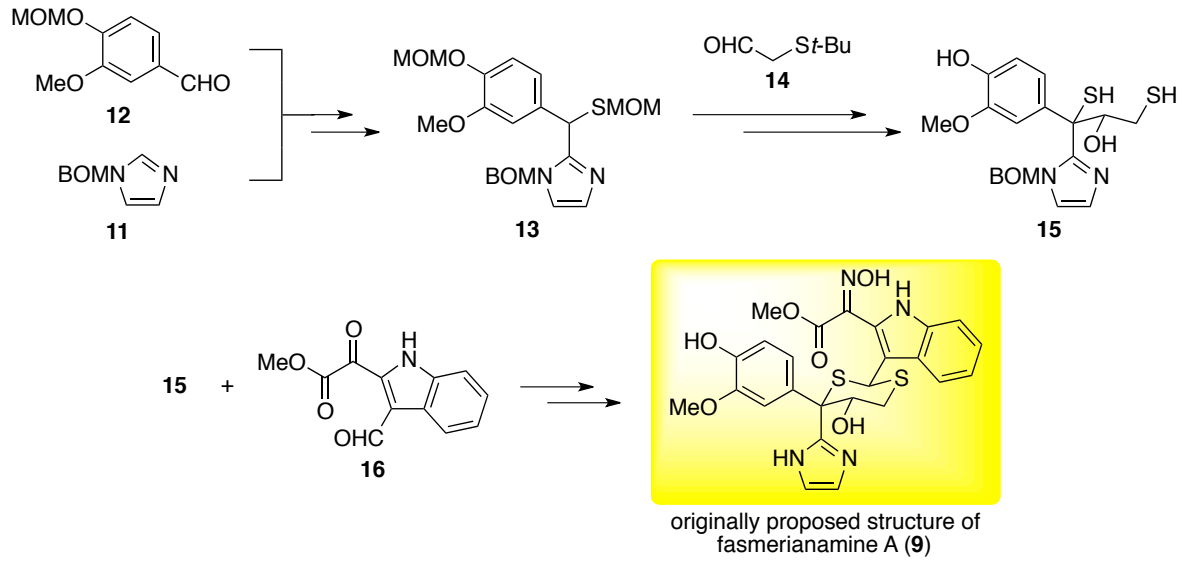


Figure 3.　ファスメリアナミン類の提唱構造

まず、イミダゾール保護体 **11** のアニオンとバニリン由来アルデヒド **12** とのカップリングを経て **13** を合成した。この **13** のアニオンとアルデヒド **14** とのカップリングを経て、ジチオールセグメント **15** を合成した。次に、**15** と別途調製したインドールセグメント **16** とのジチオアセタール化とオキシム化を経て、ファスメリアナミン提唱構造(**9**)の全合成を達成した。しかし、合成した化合物のスペクトルデータは報告されているデータと一致しなかった。すなわち、提唱構造が間違っていることが分かった。



Scheme 2.　ファスメリアナミン A の提唱構造 9 の全合成

今回の研究においては、全合成を達成したと思ったら天然物ではなかった！という結果であった。天然物の構造決定においては、依然として全合成が有力な研究手法であることをまざまざと知った思いである。

研究発表、特許など

原著論文

●Masanori Matsuura, Suguru Kato, Yoko Saikawa, Masaya Nakata, and Kimiko Hashimoto
Identification of Cyclopropylacetyl-(*R*)-carnitine, a Unique Chemical Marker of the Fatally Toxic Mushroom *Russula subnigricans*
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **64** (6), 602–608 (2016)

●Taejung Kim, Kyu Hyuk Jeong, Ki Sung Kang, Masaya Nakata, and Jungyeob Ham
An Optimized and General Synthetic Strategy to Prepare Arylnaphthalene LActone Natural Products from Cyanophthalides
Europian Journal of Organic Chemistry, in press

著書・総説

なし

国際学会発表

なし

国内学会発表

●小田村慈英、横尾亮佑、増村健資、大川裕樹、犀川陽子、中田雅也
ファスメリアナミン A の全合成と構造訂正
日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学日吉キャンパス、2017 年 3 月 16 日–19 日

特許

なし

その他のメディアへの掲載

なし

シグマトロピー転位反応を利用した天然物合成：
α,α-二置換アミノ酸構造の立体選択的構築

千田　憲孝
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

[3,3]シグマトロピー転位は不斉転写を伴うペリ環状反応であり，熱のみで進行し金属触媒を必要としないなど，環境受容性の高い反応である。本研究においては，糖類や酒石酸などの入手容易なバイオマス・キラル炭素資源を出発原料として用い，これらをアリルポリオール構造を有する基質に変換，ついで Claisen 転位や Overman 転位などの[3,3]シグマトロピー転位を施すことにより，炭素–炭素結合，炭素–窒素結合などを，基質アリルアルコールの不斉を転写することにより立体選択的に導入し，さまざまな構造を有する医薬品合成に利用できるキラル素子の創製を目的とした（**Fig. 1**）。この際，官能基の保護／脱保護反応の工程，ならびに転位反応の際の金属触媒などの利用は最小限にとどめることとし，医薬品合成におけるグリーンイノベーションにおけるナノテクノロジーの新展開を図る。

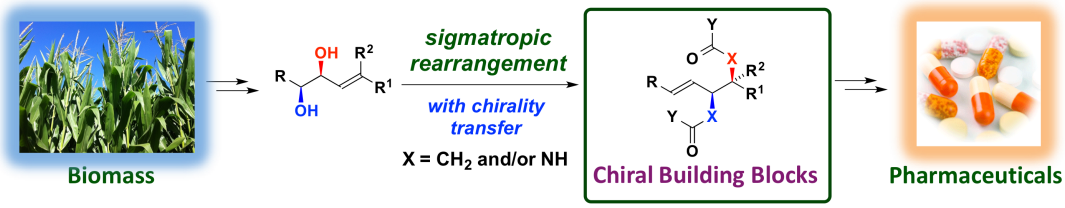


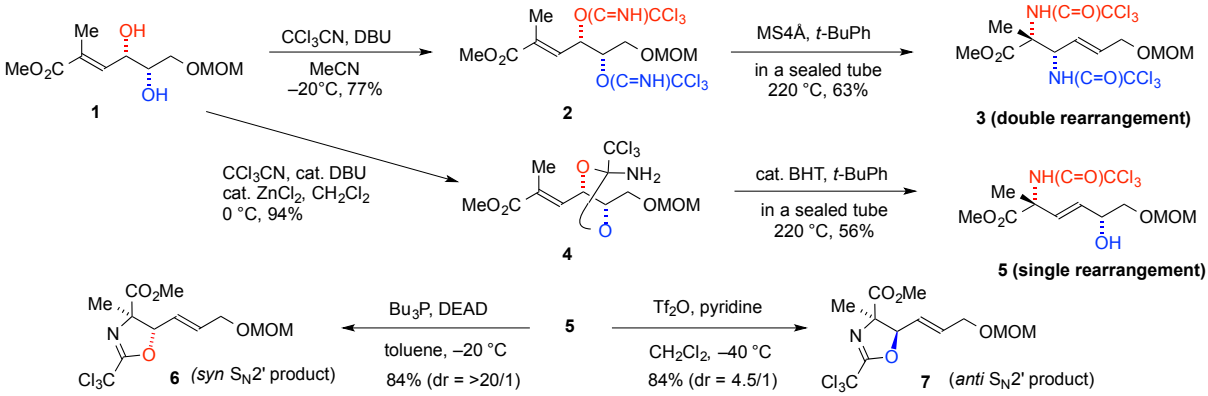
Fig. 1. Concept of this study

研究成果概要

昨年度までの研究おいて，バイオマス由来のキラルなアリル 1,2–ジオール類を基質とした連続的シグマトロピー転位反応の検討を行ってきた。その結果，連続的 Overman/Overman 転位ならびに連続的 Claisen/Claisen 転位という同種の転位を二度連続的に進行させる反応の開発に成功した。さらに連続的 Overman/Claisen 転位，連続的 Claisen/Overman 転位という二種の異なるシグマトロピー転位を連続的に進行させる反応も開発できた [1]。本年度はα,β-不飽和エステル構造を有するアリル 1,2–ジオールの Overman 転位ならびに転位体の S_N2'反応を利用したオキサゾリン構築による，1,2-アミノアルコールの立体選択的構築法の開発と，本反応を利用したスフィンゴファンジン類ならびにカイトセファリンの全合成研究に取り組み，以下のような成果を得た。

1. Overman 転位による含窒素四置換炭素の構築

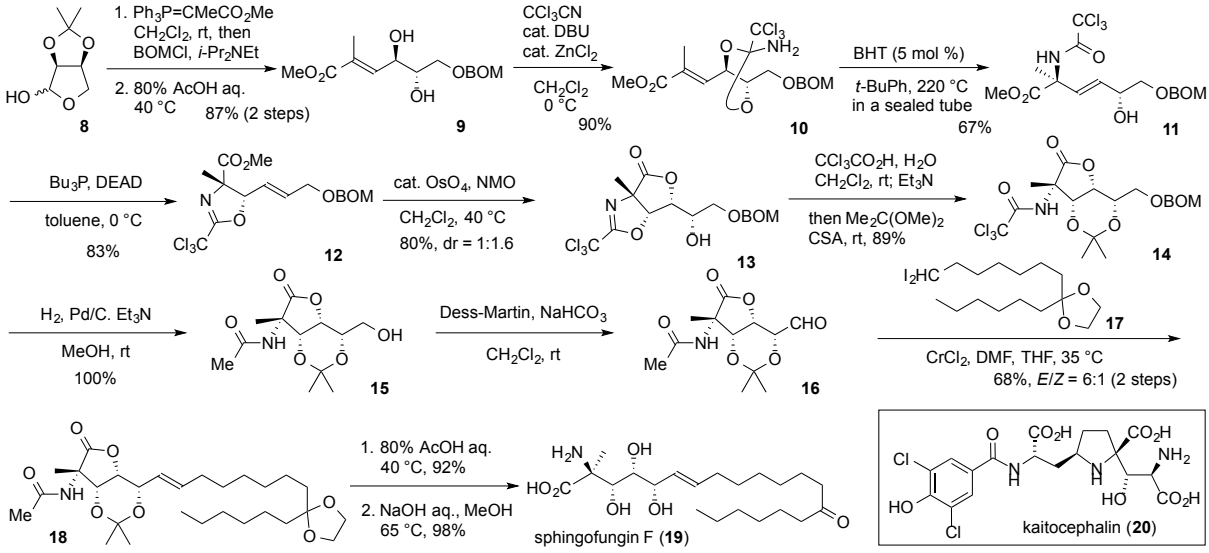
α,β-不飽和エステル構造を有するアリルジオール **1** を過剰量の CCl_3CN と DBU で処理すると，ビスイミデート **2** が得られる（**Scheme 1**）。これを加熱するとカスケード型の 2 回 Overman 転位が起こり，含窒素四置換炭素を有するエステル **3** が得られた。一方アリルジオールを小過剰の CCl_3CN と触媒量の DBU と反応させると，環状オルトアミド **4** が生成した。これを加熱すると，転位が 1 回に制御された **5** が得られた。２回転位体 **3** と 1 回転位体 **5** はともに単一のジアステレオマーとして得られ，高立体選択的に含窒素四置換炭素を有するアミノ酸構造を短工程で構築できた。１回転位体 **5** のアリル位水酸基に脱離基を導入すると，分子内 S_N2'反応によりオキサゾリンが生成するが，この時，光延反応条件下では，水酸基と同じ向きから環を形成したオキサゾリン **6** が，また水酸基に Tf 基を導入した場合は水酸基の反対側から環を形成した **7** が選択的に生成した。これにより，1,2-アミノアルコール構造を任意に作り分けることが可能となった。



Scheme 1. Construction of 1,2-amino alcohol structure by Overman rearrangement and S_N2' reaction

２．スフィンゴファンジン F の全合成

前節で開発したオルトアミドを経由する 1 回転位反応／S_N2'反応を用いて，抗真菌活性を有する天然物，スフィンゴファンジン F（**19**）の合成を試みた（**Scheme 2**）。D-リボースから 3 工程で得られる既知のラクトール **8** を Wittig 反応によりα,β-不飽和エステル構造を有するアリル 1,2-ジオール **9** へ変換した。このジオールをオルトアミド **10** とし，加熱すると Overman 転位によりエステル **11** を単一の化合物として与えた。転位体 **11** を光延反応に付すと，*syn* 型の S_N2'反応が起こり，オキサゾリン **12** が得られた。**12** のオスミウム酸化によりラクトン **13** を得，これをアルデヒド **16** へ変換した。アルデヒド **16** と側鎖部 **17** の高井カップリングにより化合物 **18** を得た。**18** の保護基の除去により，スフィンゴファンジン F (**19**) の全合成を達成した。



Scheme 2. Total synthesis of sphigofungin F and structure of kaitocephalin

本合成により，バイオマスより容易に得られる α,β-不飽和エステル構造を有するアリルジオールの Overman 転位，引き続くオキサゾリン形成により含窒素四置換炭素を含む 1,2-アミノアルコール構造が効率的に構築できることを示すことができた。現在，同様の方法論により，海産天然物であり，強力なグルタミン酸受容体のアンタゴニスト活性を示すカイトセファリンの全合成を検討している。

1) Y. Nakayama, Y. Maeda, N. Hama, T. Sato, and N. Chida, *Synthesis*, **48**, 1647-1654 (2016) and references therein.

研究発表，特許など

原著論文

1. Yasuaki Nakayama, Yuichiro Maeda, Masayuki Kotatsu, Ruriko Sekiya, Masato Ichiki, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, *Chemistry-A European Journal*, **22** (10), 3300-3303 (2016).
2. Takeshi Oishi, Daichi Yasushima, Kihiro Yuasa, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, "Crystal Structure of (+)-Methyl (*E*)-3-[(2*S*,4*S*,5*R*)-2-amino-5-hydroxymethyl-2-trichloromethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-methylprop-2-enoate", *Acta Crystallographica, Section E*, **E72**, 343-346 (2016).
3. Keisuke Fukaya, Yu Yamaguchi, Ami Watanabe, Hiroaki Yamamoto, Tomoya Sugai, Takeshi Sugai, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, "Practical Synthesis of the C-Ring Precursor of Paclitaxel from 3-Methoxytoluene" *The Journal of Antibiotics*, **69** (4), 273-279 (2016).
4. Seiya Katahara, Shoichiro Kobayashi, Kanami Fujita, Tsutomu Matsumoto, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, "An Iridium-Catalyzed Reductive Approach to Nitrones from *N*-Hydroxyamides", *Journal of the American Chemical Society*, **138** (18), 5246-5249 (2016).
5. Takeshi Oishi, Shun Tsuzaki, Tomoya Sugai, Takaaki Sato, and Noritaka Chida, "Crystal Structure of (+)-*N*-[(1*R*,5*S*,6*S*,9*S*)-5-Hydroxymethyl-3,3,9-trimethyl-8-oxo-2,4,7-trioxabicyclo[4.3.0]nonan-9-yl]-acetamide, *Acta Crystallographica, Section E*, **E72**, 756-759 (2016).
6. Yasuaki Nakayama, Yuichiro Maeda, Naoto Hama, Takaaki Sato, and Noritka Chida, "Total Synthesis of (–)-Stemoamide by Sequential Overman/Claisen Rearrangement", *Synthesis*, **48** (11), 1647-1654 (2016).
7. Yutaro Fukami, Takamasa Wada, Tatsuhiko Meguro, Noritaka Chida, and Takaaki Sato "Copper-catalyzed Electrophilic Amination Using *N*-Methoxyamines", *Organic & Biomolecular Chemistry*, **14** (24), 5486-5489 (2016).

著書・総説

1. 佐藤隆章，千田憲孝，"*N*–アルコキシアミド基への求核付加反応の開発とゲフィロトキシンの全合成"，有機合成化学協会誌，**74** (6), 599-610 (2016).

国際学会発表〈招待講演〉

1. Noritaka Chida, "Sequential Sigmatropic Rearrangement: Development and Its Application to the Synthesis of Natural Product", The 3rd Keio-Tsing Hua Bilateral Mini-Symposium, March 11, 2016, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan.

国内学会発表

〈招待講演〉

1. 千田憲孝「タキソールの合成研究」，有機化学研究会第 76 回講演会（白鷺セミナー），大阪府立大学，大阪府，2016 年 4 月 8 日
2. 千田憲孝「タキソールの合成研究」，第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム，東京農工大小金井キャンパス，東京都，2016 年 5 月 14 日
3. 千田憲孝「生物活性天然物の合成研究～キラルプール法によるアプローチ～」，有機合成セミナー（有機合成化学協会東海支部），静岡県立大学，静岡市，2016 年 6 月 11 日
4. 千田憲孝「生物活性天然物の合成研究～キラルプール法によるアプローチ～」，京都大学大学院薬学研究科特別講演会，京都大学薬学部，京都市，2016 年 7 月 6 日

〈一般講演〉

5. 須貝智也，臼井駿馬，奥山優也，久田祥子，佐藤隆章，千田憲孝「(–)-カイトセファリンの合成研究」，第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム，東京農工大小金井キャンパス，東京都，2016 年 5 月 14 日
6. 佐藤隆章，片原聖矢，藤田果奈美，小林将一朗，松本孟，千田憲孝「*N*-シロキシアミドおよび

N-ヒドロキシアミドを用いた還元的ニトロン合成法の開発」, 第 109 回有機合成シンポジウム, 東京工業大学ディジタル多目的ホール, 東京都, 2016 年 6 月 8-9 日
7. 佐藤隆章, 須藤貴弘, 柳田悠太, 長島義之, 松尾直哉, 黒須靖弘, 瀧川晋作, 千田憲孝「マダンガミン類の全合成：立体選択的スキップジエン構築法の開発と応用」, 第 58 回天然有機化合物討論会, 東北大学萩ホール, 仙台市, 2016 年 9 月 14-16 日
8. 高橋芳人, 中島実奈美, 寄立真琴, 小林昂弘, 佐藤隆章, 千田憲孝「イリジウム触媒を用いたアミド選択的な還元的求核付加反応の開発」第 46 回複素環化学討論会, 金沢歌劇座, 金沢市, 2016 年 9 月 26-28 日
9. 長島義之, 須藤貴弘, 柳田悠太, 佐藤隆章, 千田憲孝「アレンへの立体選択的なヒドロホウ素化反応を経由するスキップジエン構築法」, 第 60 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 東京農業大学オホーツクキャンパス, 網走市, 2016 年 10 月 29-31 日
10. 寄立真琴, 高橋芳人, 田島隼人, 横山貴, 佐藤隆章, 千田憲孝「ステモアミド系アルカロイドの統一的全合成」, 第 110 回有機合成化学シンポジウム, 早稲田大学国際会議場, 東京都

上記の他日本化学会第 96 春季年会（同志社大学京田辺キャンパス, 京都府京田辺市, 2016 年 3 月 24-27 日）で 8 件の口頭発表

特許
なし

その他のメディアへの掲載
なし

環境高負荷不活性分子の固定化および マイクロ波照射を利用する触媒的不斉合成反応の開発

山田　徹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

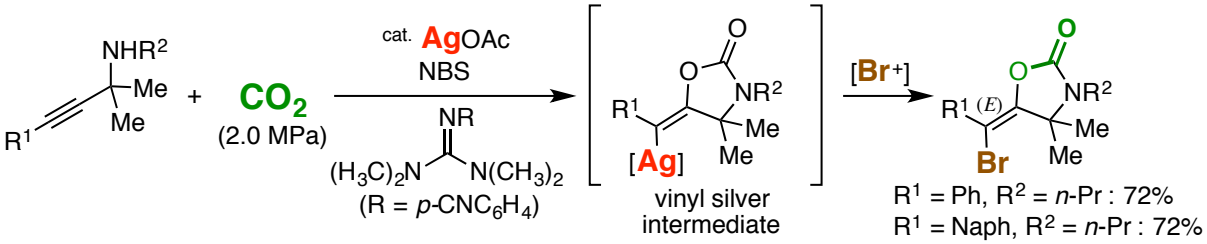
研究目的

本研究では、有機合成化学を主体とする化学の分野における、環境低負荷型の物質生産技術の開発に重点を置いた研究の展開を目的としており、報告者は、（1）不活性小分子と考えられている二酸化炭素を炭素源とする新しい有機合成反応の開発　と　（2）新しい概念でマイクロ波照射を利用する有機合成反応の開発を研究テーマにプロジェクトを推進している。

研究成果概要

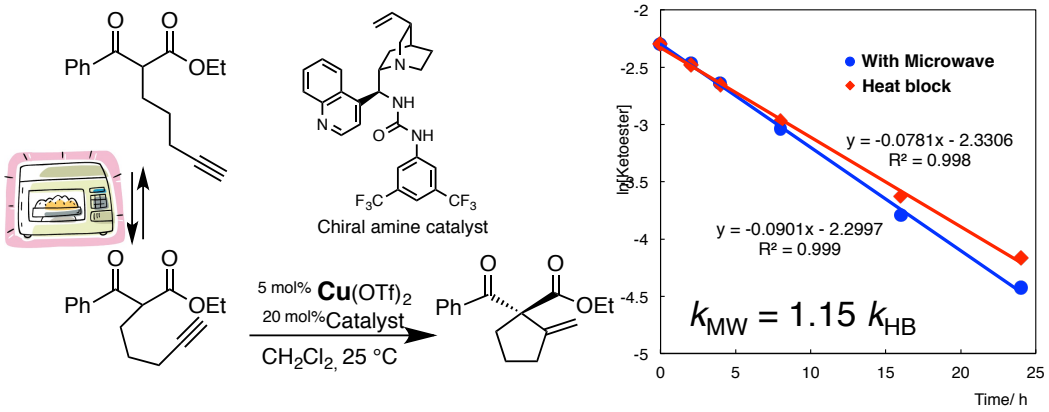
昨年度に引き続き，銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とする二酸化炭素との炭素–炭素結合形成を伴う新たな固定化反応の検討，および中間体として形成されていると考えられるビニル銀構造を適切な求電子反応剤と反応させることを検討した。これまでに，ケトン化合物由来のエノラートやアリルシラン誘導体とフッ素アニオン供給化合物の組み合わせにより，二酸化炭素が捕捉され，銀触媒で活性化されたアルキンに対する環化反応で様々な複素環化合物が収率よく得られることを報告した。また，求電子剤として取扱いが容易な *N*–ヨードスクシンイミドを作用させると，幾何異性を完全に保持しながらヨウ素原子が導入されることを明らかにした。

一方，求電子剤として *N*–ヨードスクシンイミドに代えて *N*–ブロモスクシンイミドを共存させた場合には，目的とするブロモ化反応も二酸化炭素捕捉過程は全く進行しない。反応系の検討の結果，基質のアミノ基が NBS 由来の臭素カチオンにより臭素化されたと考えられる副生成物が得られた。そこで，基質のアミノ基に代わって臭素カチオンをいったん取り込み，活性な臭素化剤となることが期待される種々のアミン類を探索した結果，1,1,3,3–テトラメチルグアニジン（TMG）類を共存させると，銀触媒と NBS の存在下，プロパルギルアミン誘導体と二酸化炭素の反応が速やかに進行することを見出した。なかでも，*p*–シアノフェニル基を有する TMG を共存させると，対応するブロモ化体が高い立体選択性で得られることがわかった。

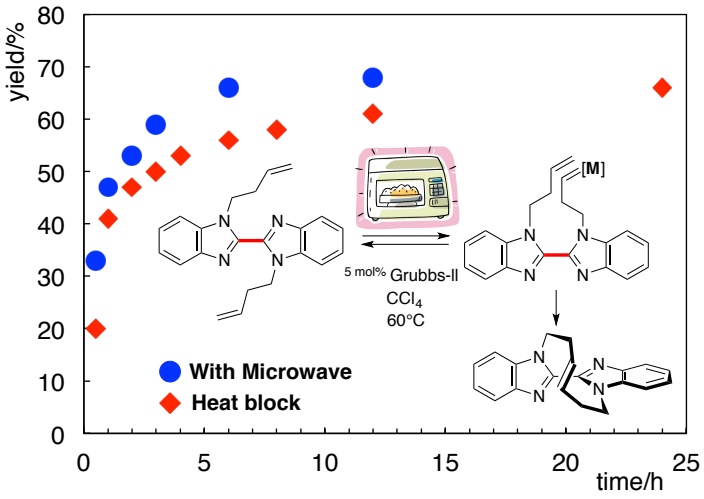


最近，動的測度論的光学分割を伴うビアリールラクトン類の触媒的アトロプ不斉開環反応においてマイクロ波照射によりエナンチオ選択性を保持したまま反応が大幅に加速されることを報告した。またマイクロ波照射併用により軸不斉化合物のラセミ化の半減期が短縮されることも報告した。そこでマイクロ波特異効果が分子の配座平衡を活性化する，との作業仮説に基づいて，触媒的不斉 Claisen 転位反応に温度制御条件でマイクロ波照射を併用したところ，エナンチオ選択性を維持しながら反応時間が大幅に短縮することを見出した。今回，これらの実績に基づいて分子内環化反応における加速効果の検証を行った。まず，銅触媒条件の不斉 Conia エン反応をモデルに反応加速を検討した。同一温度でマイクロ波照射併用と通常加熱条件の結果を比較すると，マイクロ波照射により収率の向上が見られたが，エナンチオ選択性は完全に維持されたことから，

若干のマイクロ波効果が確認された。検討した反応は，原著者により反応基質に対して１次の反応であることが確かめられており，これに基づいて速度定数を求めたところ，マイクロ波照射による加速効果は，1.15 倍程度であることがわかった。



閉環メタセシス反応は中員環や大員環構築に利用され，天然物全合成のルート設計を一新した。適用可能な基質についてまだ試行錯誤も残されているが，環形成反応の標準ツールとなった。しかし，環形成は熱運動による反応点の接近が反応速度を支配する条件であることは変わらない。マイクロ波照射により，配座平衡が活性化されるとすれば，閉環メタセシスの加速が期待できると考え検討を行った。検討はビスアゾールの大員環閉環反応 [1]をモデルに行った。原著論文では第２世代 Grubbs 触媒を用い，反応促進を目的に塩化亜鉛を添加しているが，溶媒や添加剤によるマイクロ波の吸収の可能性もあり，反応系の再検討を行った。その結果，マイクロ波吸収の比較的少ない四塩化炭素を溶媒とした場合に塩化亜鉛を添加することなく良好な収率で対応する環化生成物が得られることを見出し，この反応条件でマイクロ波照射併用実験を行った。反応の時間経過を追跡したところ，いずれの時間においてもマイクロ波照射併用条件の収率が通常加熱条件のそれを上回った。この効果を反応温度で見積もると，マイクロ波照射により 2.5～5.0℃ぶんの反応加速効果があったことになる。



引用文献

1）S. Nishio, T. Somete, A. Sugie, T. Kobayashi, T. Yaita, A. Mori, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 2476-2479.

研究発表、特許など

原著論文

(1) Microwave Specific Effect on Catalytic Enantioselective Conia-Ene Reaction, S. Tashima, T. Sawada, K. Saito, and T. Yamada. *Chem. Lett*. **2016**, *45*, 649-651.

(2) Microwave Specific Effect on Catalytic atropo-Enantioselective Ring-Opening Reaction of Biaryl Lactones, S. Tashima, K. Nushiro, K. Saito, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2016**, 89, 833-835. ***Bull. Chem. Soc. Jpn*. Award**

(3) Microwave Enhancement on Ring-Closing Metathesis of Macrocyclic Bisazole, T. Sawada, S. Tashima, K. Saito, T. Yamada, *Chem. Lett*. **2017**, *46*, in print.

著書・総説

(1) K. Sekine, T. Yamada, Silver-Catalyzed Carboxylation, *Chemical Society Reviews*, **2016**, *45*, 4524-4532 .

(2) 二酸化炭素を用いた化学品製造技術，監修　杉本 裕，第２章　二酸化炭素を用いたエーテル・アルデヒド・カルボン酸の製造技術　第４節　銀触媒によるアルキンの活性化を基軸とする複素環化合物合成，山田 徹・関根康平，pp. 87-105，S&T 出版（2016）.

国際学会発表

(1) T. Yamada, Silver-Catalyzed C-C Bond Formation with Carbon Dioxide, ISOR (International Symposium on Organic Reactions) 12，京都テルサ，京都，22 April 2016.

(2) T. Yamada, Silver Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation Reactions, 27th International Conference on Organometallic Chemistry 2016 (ICOMC2016), Melbourne, Australia, 19 July 2016.

(3) Y. Sadamitsu, K. Sekine, K. Komatsuki, T. Yamada, Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation into Allylsilanes, C&FC (Catalysis and Fine Chemicals) 2016, Taipei, Taiwan (ROC), 12 November 2016.

(4) T. Sawada, S. Tashima, K. Saito, T. Yamada，Microwave Enhancement on Catalytic Enantioselctive Conia-Ene Reaction and Ring-Closing Metathesis of Macrocyclic Bisazole, C&FC (Catalysis and Fine Chemicals) 2016, Taipei, Taiwan (ROC), 11 November 2016.

(5) T. Yamada, Microwave Effect on Enantioselective Catalysis, Tohru Yamada, C&FC (Catalysis and Fine Chemicals) 2016, Taipei, Taiwan (ROC), 12 November 2016.

国内学会発表

(1) 山田 徹，炭素炭素結合の形成を伴う銀触媒による二酸化炭素捕捉合成反応，2015 年度第５回グリーンサステイナブルケミストリーセミナー，鳥取大学，2016 年 1 月 18 日.

(2) 山田　徹・田島繁希，有機合成反応におけるマイクロ波特異効果の検証，日本化学会第 96 春季年会 1H3-50，同志社大学，京田辺，2016 年 3 月 24 日.

(3) 関根康平・定光勇太・山田　徹，銀触媒によるアルキンの活性化を利用する二酸化炭素利用法の開発，日本化学会第 96 春季年会 4H1-15，同志社大学，京田辺，2016 年 3 月 27 日.

(4) 山田 徹，超熱的効果：マイクロ波合成有機化学の新しいパラダイム』電磁波励起反応場第 188 委員会 平成 28 年度第 1 回全体委員会 講演会「ものづくりにおけるマイクロ波エネルギー利用」東京工業大学　蔵前会館，2016 年 6 月 13 日.

特許

なし

その他のメディアへの掲載

なし

キラル自触媒化学反応系および結晶化系の制御とその液晶相における増幅を利用したホモキラリティー発生技術の開発

朝倉　浩一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

地球上の生命体は、アミノ酸はL体のみ、糖はD体のみで、キラル非対称な状態となっている。また、グリセロール骨格の2位に不斉炭素を持つリン脂質は、その種に応じ、どちらか一方の鏡像異性体で独占されている。生命体はそのキラル非対称性のゆえに、外部から摂取した化合物のキラリティーを認識するため、医薬品および食品においては、ホモキラルな状態、すなわち鏡像異性体の一方のみが存在している状態とすることが重要である。また、液晶や廃油吸収凝固剤において、ホモキラルな状態とすることで機能が向上する場合もある。本研究では、非平衡化学系においては熱力学第２法則に反することなくゆらぎが成長し、「散逸構造」と呼ばれる自己組織化した状態が発生すること（D. K. Kondepudi, I. Prigogine, Modern Thermodynamics –From Heat Engines to Dissipative Structure, John Wiley & Sons, 1998）、またその散逸構造の一例として挙げられる「キラル対称性の破れ」という概念（D. K. Kondepudi, G. W. Nelson, *Nature* **314**, 438 (1985); D. K. Kondepudi, K. Asakura, *Acc. Chem. Res.* **34**, 946 (2001)）に着目した。そして、自発的にホモキラルな状態が発生する非平衡な化学反応系、結晶化系、および液晶系を設計し、鏡像異性体の一方のみを環境低負荷で生産する技術の開発を目指すことを目的とした。

研究成果概要

５年目となる本年度は、初年度より継続して
１）Soai 化学反応系において確率論的挙動が発生するメカニズムの解析
２）塩素酸ナトリウムの結晶化において自発的にキラリティーが偏るメカニズムの解析
についての研究を行った。また、一昨年度から開始した
３）リン脂質誘導体の結晶化挙動におけるホモキラルであることの物理化学的優位性
についての研究を引き続き行った。以下に、その結果の概要を述べる。

１）Soai 化学反応系において確率論的挙動が発生するメカニズムの解析

Soai 反応は不斉増幅が起こる化学反応で、反応系内に生成物のどちらか一方の鏡像異性体を優位な状態で添加すると、それと同じ異性体が優先的に生成される（K. Soai, et al., *Nature* **378**, 767 (1995)）。ところが、同じ条件でこの反応を繰り返すと、試行毎に生成物の光学純度や反応速度がランダムに変動する挙動が観察されており（I. D. Gridnev, et al. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3811 (2003)）、不斉増幅のメカニズムは詳細には解明されていない。昨年度までの研究で、キノリンアルデヒドを用いた Soai 反応（T. Shibata, et al., *Chem. Commun.*, **1996**, 1235 (1995)）においては、図１に示す副反応が進行し、撹拌状態が異なることでこの２種の化学反応の進行が異なることが認められた。また、この化学反応系中に、途中から沈殿物が析出してくることも認められている。そこで本年度は、この沈殿物生成が反応挙動に与える影響についての解析を試みた。

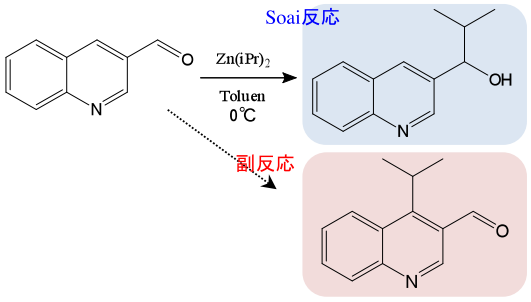


図１　キノリンアルデヒドを用いた Soai 反応および同時に進行する副反応

反応を開始 5 時間後に、反応系内の溶液相および沈殿相の組成と Soai 反応生成物の光学純度を測定し

た。その結果、図１に示すように、生成した沈殿物量ならびに溶液相と沈殿相の組成は試行毎に異なった。全体的な傾向としては、副生成物の沈殿量が増加すると Soai 反応生成物の収率が減少し、沈殿相中の Soai 反応生成物の存在割合は増加して、副生成物収率が高くなった。また、図３に示すように、Soai 反応生成物の収率が増加した場合、その光学純度が高くなる傾向が確認された。これらの結果より、副生成物の方が Soai 反応生成物より溶解度が低く先に過飽和になり、確率論的に沈殿生成が起こると予測された。早くに副生成物の沈殿析出がおこると、この沈殿が Soai 反応生成物の沈殿生成の触媒として働き、キラル自触媒反応が進行しにくくなり、Soai 反応生成物の増加が抑制されて光学純度が上がらなくなったと言える。

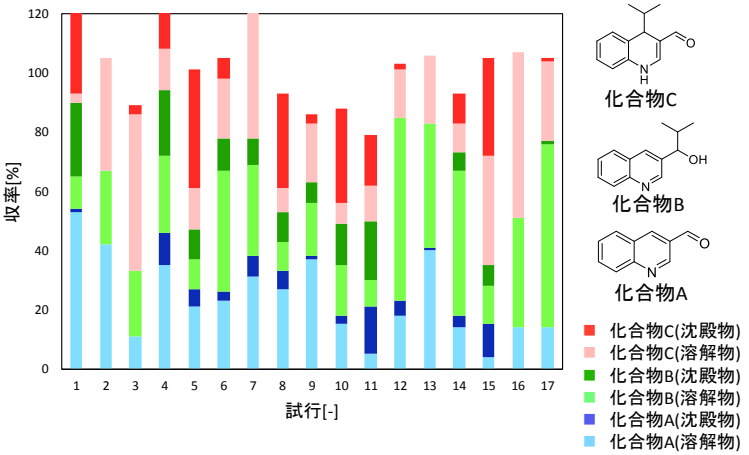


図２　Soai 化学反応系の反応開始 5 時間後の沈殿相および溶液相の組成

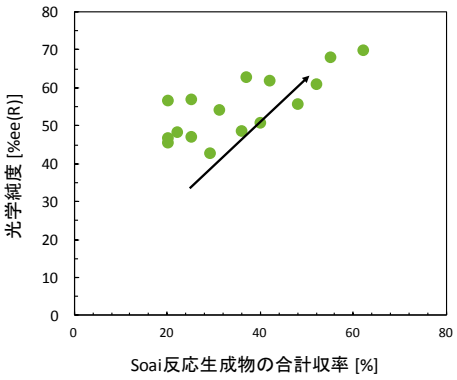


図３　Soai 反応生成物の収率と光学純度の関係

２）塩素酸ナトリウムの結晶化において自発的にキラリティーが偏るメカニズムの解析

塩素酸ナトリウムには左旋性と右旋性の結晶が存在し、その水溶液中から撹拌しながら結晶化させると、常にどちらか一方のキラリティーの結晶に独占される（D. K. Kondepudi, et al. *Science*, **250**, 975 (1990)）。これは、キラル自触媒的二次核生成の進行と過飽和度の急激な低下による一次核生成の阻害がもたらす、キラル対称性の破れである。また、キラルな臭素酸ナトリウム結晶表面を伝わらせた過飽和な塩素酸ナトリウム水溶液から析出した結晶は、元の結晶と同一のキラリティーのもので独占される（T. Buhse, et al. *Phys. Rev. Lett.* **84**, 4405 (2000)）。そこで、キラル結晶の表面は新たに発生する結晶に対しどれくらいの距離までキラリティーに影響を与えるか検討した。

塩素酸ナトリウムの過飽和水溶液をスライドガラス上にとり、右旋性の臭素酸ナトリウム結晶を播種し、そのまま静置して結晶化を進行させた。そして、偏光板で結晶の旋光性を確認したところ、図４に示すように、種結晶周辺は同一のキラリティーの結晶で占拠され、一方、離れた位置の結晶はキラリティーがランダムとなった。また、塩素酸ナトリウム水溶液の過飽和度を変化させて実験を行ったところ、図５に示すように、過飽和度が高い方が同じキラリティーの結晶が占める領域が狭い傾向が認められたが、逆にその領域内の独占度は高くなった。

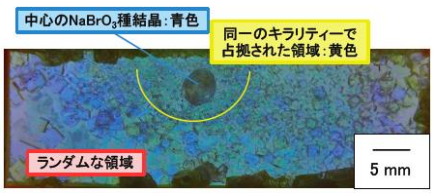


図４　キラルな臭素酸ナトリウム種結晶の存在下析出した塩素酸ナトリウム結晶の偏光板を用いた観察

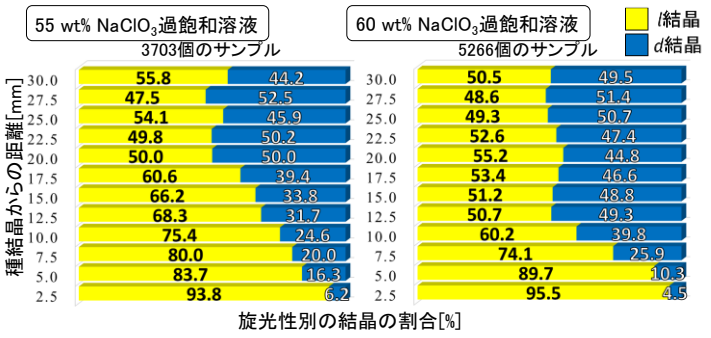


図５　キラルな臭素酸ナトリウム種結晶の存在下析出した塩素酸ナトリウム結晶のキララリティーの空間分布

３）リン脂質誘導体の結晶化挙動におけるホモキラルであることの物理化学的優位性

生命体を構成するリン脂質は、古細菌ではグリセロール骨格の 1 位にリン酸基が結合したグリセロール-1-リン酸(G1P)型で独占されているのに対し、真正細菌と真核生物では 3 位にリン酸基が結合したグリセロール-3-リン酸(G3P)型で独占されている。しかしながら、アミノ酸や糖と同様に一方の鏡像異性体で独占されていて、ラセミ状態では存在していない。そこで本研究では、リン脂質誘導体がホモキラルであることの物理化学的優位性の解明を試みることを目的とした。

昨年度の研究に用いた化合物のアシル基を変更した図６に示すリン脂質モデルのラセミ体およびホモキラル体を合成し、その結晶化挙動を比較した。その結果、ラセミ体である G1P+G3P 型誘導体には 3 種の結晶相が存在し、一方、ホモキラル体である G1P 型誘導体ならびに G3P 型誘導体については、2 種の結晶相が存在することが明らかとなった。また、それぞれの誘導体について最も高融点で熱力学的に安定な結晶を様々な比で混合させて、示差走査熱量分析を行ったところ、G1P 型と G3P 型の比率が 3:7 から 2:8 あたりで融点が最低となった。このことから、ラセミ化合物結晶とホモキラル結晶が共晶点を持つことが示唆された。

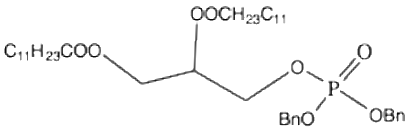


図６　合成したリン脂質モデル

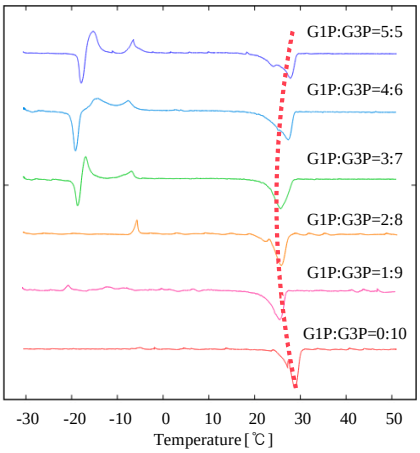


図７　異なった混合組成の G1P および G3P 型誘導体の示差走査熱量分析結果

研究発表、特許など

原著論文

1. S. Kaneko, K. Asakura, T. Banno, , “Phototactic behavior of self-propelled micrometer-sized oil droplets in a surfactant solution”, *Chem. Commun.*, **53**, 2237-2240 (2017).
2. S. Ogawa, M. Koga, K. Asakura, I. Takahashi, S. Osanai, “Coagel prepared from aqueous octyl *β*-D-galactoside solution”, *J. Surfact. Det.*, **20**(1), 255-261 (2017).
3. T. Banno, Y. Tanaka, K. Asakura, T. Toyota, “Self-propelled oil droplets and their morphological change to giant vesicles induced by a surfactant solution at low pH”, *Langmuir*, **632**(37), 9591-9597 (2016).
4. T. Banno, A. Asami, N. Ueno, H. Kitahata, Y. Koyano, K. Asakura, T. Toyota, “Deformable self-propelled micro-object comprising underwater oil droplets”, *Sci. Rep.*, **6**, 31292 (2016).
5. M. Wakabayashi, K. Okano, T. Mukawa, D. Maezawa, H. Masaki, A. Kuroda, K. Asakura, “Problems on the evaluation of the critical wavelength of sunscreens for “Broad Spectrum” approval brought on by viscous fingering during sunscreen application” *Photochem. Photobiol.*, **92**(4), 637-643 (2016).
6. S. Ogawa, R. Kawai, M. Koga, K. Asakura, I. Takahashi, S. Osanai, S “Oligosaccharide-based surfactant / citric acid buffer system stabilizes lactate dehydrogenase during freeze-drying and storage without the addition of natural sugar”, *J. Oleo Sci.*, **65**(6), 525-532(2016).

著書・総説

特になし

国際学会発表

1. K. Asakura, M. Wakabayashi, H. Yuasa, Y. Shiraiwa, K. Hayashida, T. Banno, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Nakao, K. Takano, A. Kuroda, “Pattern formation by viscous fingering during sunscreen application and its influence on the UV protection efficacies and their evaluations”,

29th IFSCC Congress, Orlando (USA), 2016 年 11 月.
2. S. Kawase, T. Banno, T. Mukawa, N. Sato, N. Nakamura, D. Maezawa, A. Nakao, K. Takano, A. Kuroda, K. Asakura, “Effects of temperature change of applied layers of emulsion type sunscreens on their structure and UV protection abilities”, 29th IFSCC Congress, Orlando (USA), 2016 年 11 月.
3. K. Sugita, T. Banno, K. Asakura, “Behavior of ruthenium-ion catalyzed Belousov-Zhabotinsky reaction system containing N-isopropylacrylamide”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Stowe (USA), 2016 年 7 月.
4. K. Hayashida, H. Yuasa, T. Banno, D. Maezawa, T. Mukawa, N. Sato, H. Masaki, A. Kuroda, K. Asakura, “Mechanism of the stripe pattern formation on the viscous liquid layer during its application onto the solid substrate”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Stowe (USA), 2016 年 7 月.
5. T. Banno, S. Kaneko, K. Asakura, “Locomotion mode of micrometer-sized oil droplets in photo-responsive surfactant solution”, Gordon Research Conference “Oscillations & Dynamic Instabilities in Chemical Systems”, Stowe (USA), 2016 年 7 月.

国内学会発表

1. 井村茉貴, 伴野太祐, 朝倉浩一, “Soai 系の不斉増幅における確率的挙動とそれに対する沈殿物生成の影響”, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜, 2017 年 3 月.
2. 伴野太祐, 金子翔, 朝倉浩一, “界面活性剤水溶液中を自己駆動する油滴の走光性”, 日本化学会第 97 春季年会, 横浜, 2017 年 3 月.
3. 宇野純平, 伴野太祐, 朝倉浩一, “回転霧化塗装のモデルとしての回転基板から放出される液滴の飛行方向”, 第 32 回塗料・塗装研究発表会, 東京, 2017 年 3 月.
4. 廣野綾菜, 豊田太郎, 朝倉浩一, 伴野太祐, “カチオン性界面活性剤水溶液中を自己駆動する油滴の運動モード”, 第 26 回「非線形反応と協同現象」研究会, 東京, 2016 年 12 月.
5. 藤野憲, 豊田太郎, 朝倉浩一, 伴野太祐, “ヘテロな疎水鎖を有する二鎖型両親媒性化合物が形成するジャイアントベシクルの形態”, 第 26 回「非線形反応と協同現象」研究会, 東京, 2016 年 12 月.
6. 為行舞斗, 朝倉浩一, 伴野太祐, “メタクリロイル基を有する両親媒性分子からなるジャイアントベシクルの温度変化による変形”, 第 67 回コロイドおよび界面化学討論会, 旭川, 2016 年 9 月. （ポスター賞受賞）
7. 湯浅洋彦, 朝倉浩一, 伴野太祐, “水中での 1, 2, 3-トリアゾール基を有する界面活性化合物のその場生成と錯体形成によるゲル化”, 第 67 回コロイドおよび界面化学討論会, 旭川, 2016 年 9 月. （ポスター賞受賞）
8. 池平昌史, 伴野太祐, 武川翼, 佐藤昇正, 中村直生, 前澤大介, 正木仁, 黒田章裕, 朝倉浩一, “エマルション型サンスクリーン剤の塗工層構造の紫外線遮蔽能に対する影響”, 日本油化学会第 55 回年会, 奈良, 2016 年 9 月.
9. 平田愛奈, 伴野太祐, 武川翼, 佐藤昇正, 中村直生, 前澤大介, 正木仁, 黒田章裕, 朝倉浩一,, “UV 吸収剤の結晶化挙動およびその紫外線遮蔽能に及ぼす影響”, 日本油化学会第 55 回年会, 奈良, 2016 年 9 月.
10. 粕尾優衣, 朝倉浩一, 伴野太祐, “O/W エマルション中での Huisgen 環化反応により自己駆動を開始する油滴”, 日本油化学会第 55 回年会, 奈良, 2016 年 9 月.
11. 小河重三郎, 朝倉浩一, 小山内州一, “種々の水溶液の凍結融解過程の時間―温度プロファイルに与える初期濃度の影響”, 第 61 回低温生物工学会大会, 埼玉, 2016 年 6 月.

特許

1. ＜出願＞ 朝倉浩一, 黒田章裕, “紫外線吸収剤又は赤外線遮断剤含有水性組成物の紫外線防御効果又は赤外線防御効果の測定方法及び測定装置”, 特願 2016-174084.

その他のメディアへの掲載

1. 8 月 20 日 18:00 NHK ニュース中で「アメーバのように泳ぐ油の粒を発見」として紹介.

水溶液中での有機合成反応の開発と有用天然物の合成

高尾　賢一
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

スズ、亜鉛、インジウムなどの金属存在下、ハロゲン化アリルをカルボニル化合物に反応させると、アリル基の付加反応が進行する。これらの Barbier 型アリル化反応は、通常の有機金属反応と異なり、反応溶媒に含水系を用いることができる。すなわち、厳密な無水条件を用意しなくても、基質に無保護の水酸基が含まれる場合においても、問題なく反応が進行する。このことは、反応操作を簡便にするばかりでなく、保護基の使用を少なくすることも可能となり、環境負荷の軽減につながる。Barbier 型アリル化反応に関して現在までに多くの研究がなされてきたが、不斉四級炭素の構築に本反応を応用した例は少ない。不斉四級炭素は、以下に示すような複雑な構造を有する天然物や医薬品などの分子中にしばしば見出されるが（図１）、その効率的な構築法の開発は、今なおチャレンジングな課題のひとつである。

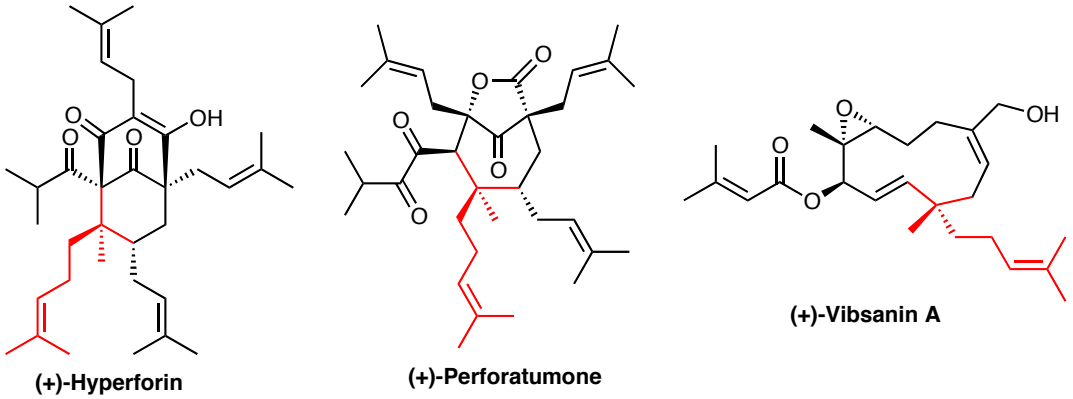


図１　不斉四級炭素を有する天然物

本研究では、水溶液中での亜鉛による Barbier 型アリル化反応を用いた立体選択的な不斉四級炭素構築法の開発と天然物合成への応用を目的としている（図２）。

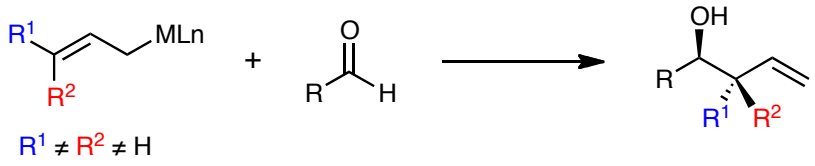


図２　Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築

研究成果概要

初年度（2012 年度）における本研究において、ジアステレオ選択的な Barbier 型アリル化反応による不斉四級炭素の構築法を開発した。これに続いて 2013 年度および 2014 年度は、本合成法を用いた天然物合成を実現させるべく検討を行った。その結果、(+)-ビブサニンＡの全合成に成功した（図３）。(+)-ビブサニンＡは、魚毒植物として知られているサンゴジュの葉から単離されたジテルペノイドで、１つの不斉四級炭素を含む特異な 11 員環骨格を有している。関連化合物で

ある７員環型や転位型ビブサニンの合成は報告例があるものの、11 員環型ビブサニンの全合成は達成されていなかった。本研究によって達成された(+)−ビブサニンＡの全合成が最初の例である。

2015 年度および 2016 年度では、(+)−ビブサニンＡの同族体である(+)−ビブサニンＢの全合成を検討した（図４）。まず、酸化度の高い上部セグメントの合成を行った。これに Barbier 型アリル化反応により合成した下部セグメントをカップリングさせ、全ての炭素原子の揃った重要中間体の合成を達成した。

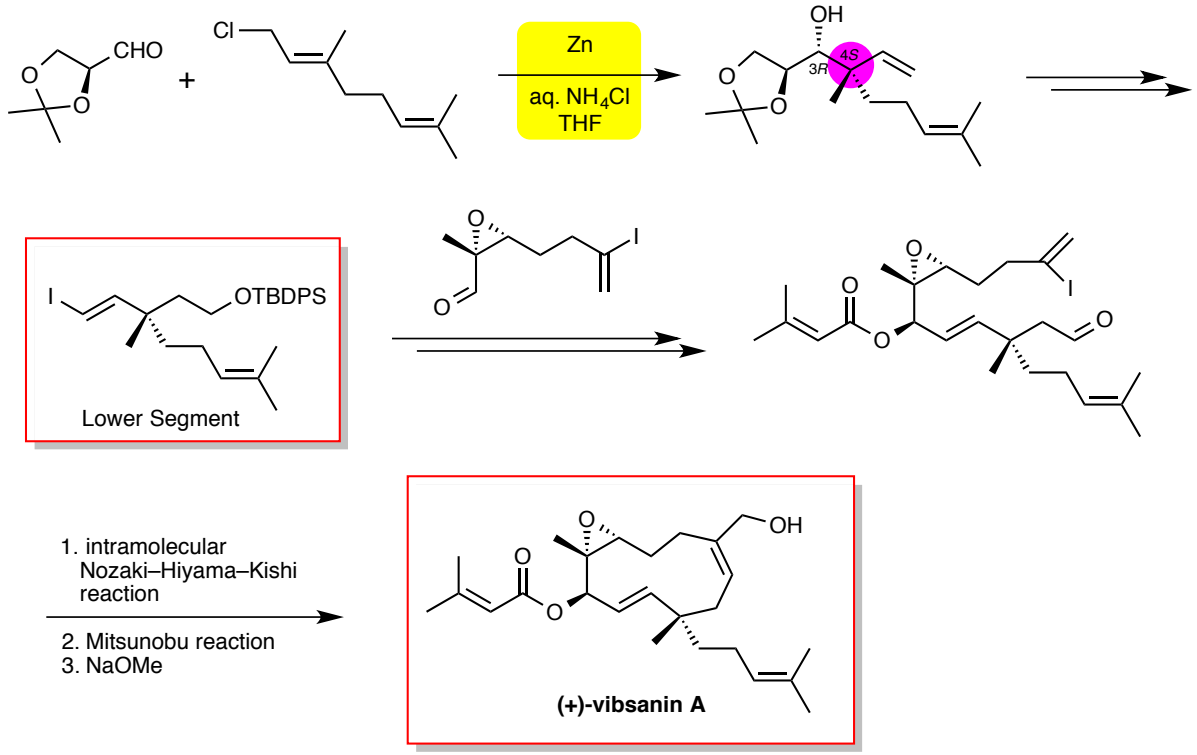


図３　(+)−ビブサニンＡの全合成

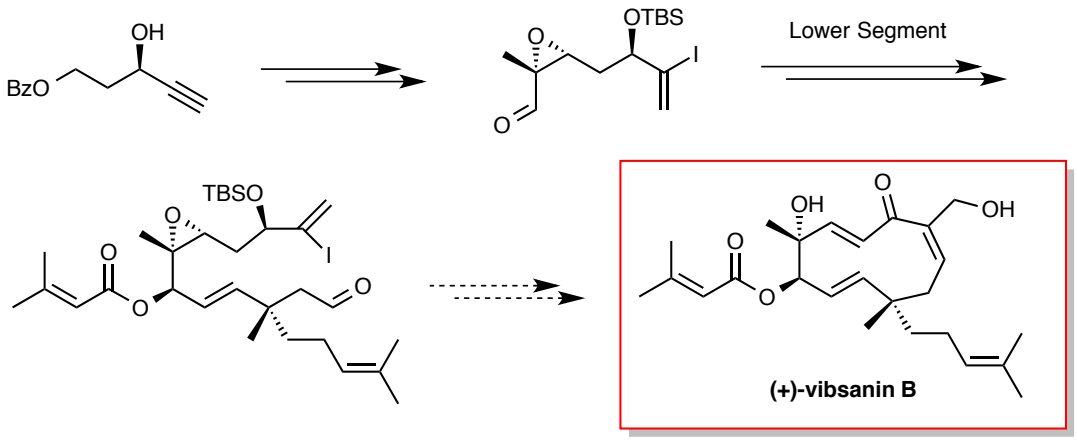


図４　(+)−ビブサニンＢの全合成研究

さらに、本研究の過程においてアリルホウ素化反応による不斉四級炭素の立体選択的構築法を見出した（図５）。グリセルアルデヒド誘導体に対する Barbier 型アリル化反応はβ−キレーションによって立体選択性を制御しているが、アリルホウ素化反応では Felkin–Anh モデルによって発現するので、相補的な関係となる反応の開発に成功した。

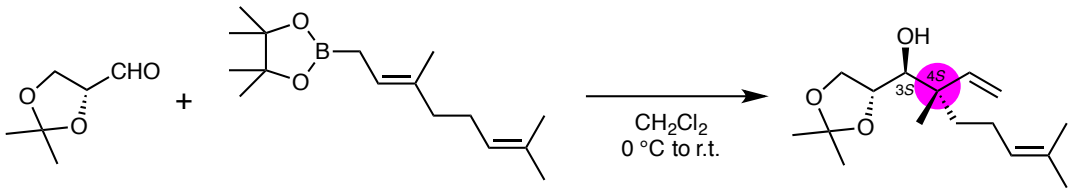


図５　アリルホウ素化反応による不斉四級炭素の構築

研究発表、特許など

原著論文

1. So Miyazaki, Yukiko Sasazawa, Takuma Mogi, Takehiro Suzuki, Keisuke Yoshida, Naoshi Dohmae, Ken-ichi Takao, and Siro Simizu, "Identification of a Seco-Clavilactone B as a Small-Molecule Actin Polymerization Inhibitor" *FEBS Lett*., **590**, 1163-1173 (2016)
2. Keisuke Yoshida, Yukihiro Itatsu, Yuta Fujino, Hiroki Inoue, and Ken-ichi Takao, "Enantioselective Organocatalytic Construction of Spiroindane Derivatives by Intramolecular Friedel–Crafts-type 1,4-Addition" *Angew. Chem. Int. Ed*., **55**, 6734-6738 (2016)
3. Keisuke Yoshida, Hina Suzuki, Hiroki Inoue, Kohei Matsui, Yuta Fujino, Yohei Kanoko, Yukihiro Itatsu, and Ken-ichi Takao, "Organocatalytic Regioselective Chlorosilylation of Oxirane Derivatives: Mild and Effective Insertion of Bulky Silyl Chloride by Using 4-Methoxypyridine *N*-Oxide" *Adv. Synth. Catal*., **358**, 1886-1891 (2016)
4. Akihiro Sakama, Yoshiyasu Nishimura, Yuko Motohashi, Keisuke Yoshida, and Ken-ichi Takao, "Stereoselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Allylboration of Chiral Aldehydes: Synthesis of a Fragment of (+)-Vibsanin A" *Tetrahedron*, **72**, 5465-5471 (2016)
5. Keisuke Yoshida, Yohei Kanoko, and Ken-ichi Takao, "Kinetically Controlled α-Selective *O*-Glycosylation of Phenol Derivatives Using 2-Nitroglycals by a Bifunctional Chiral Thiourea Catalyst" *Asian J. Org. Chem*., **5**, 1230-1236 (2016)
6. Ken-ichi Takao, Ryuichi Nemoto, Kento Mori, Ayumi Namba, Keisuke Yoshida, and Akihiro Ogura, "Total Synthesis and Structural Revision of Clavilactone D" *Chem. Eur. J*., in press.

国際学会発表

1. Ken-ichi Takao, "Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Biomimetic Hetero-Diels–Alder Reaction" The 3rd Keio–Tsing Hua Bilateral Mini-Symposium (Hsinchu, Taiwan), March 2016.
2. Ken-ichi Takao, "Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A" The 3rd International Symposium on Natural Product Synthesis and Innovative Process Methods for Drug Manufacture (Beijing, China), October 2016.
3. Ken-ichi Takao, "Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A" The 12th Keio LCC–Yonsei CBMH Joint Symposium (Yokohama, Japan), October 2016.

国内学会発表

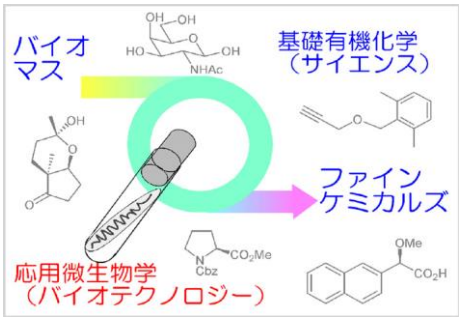
1. 高尾賢一 「天然物合成を指向した合成法の開発」 有機合成化学協会 有機合成化学後期（秋季）講習会（東京），2016 年 11 月
2. 瀧口慧太・中島達貴・吉田圭佑・高尾賢一 「パーフォラツモン提唱構造の合成研究」 第 71 回有機合成化学協会関東支部（東京農工大）シンポジウム（小金井市），2016 年 5 月
3. 本橋侑子・坂間亮浩・西村嘉泰・吉田圭佑・高尾賢一 「アリルホウ素化反応を用いた不斉四級炭素の構築によるビブサニン類の下部セグメントの合成」 第 71 回有機合成化学協会関東支

部（東京農工大）シンポジウム（小金井市），2016 年 5 月
4.　吉田圭佑・鈴木比捺・井上泰希・高尾賢一　「4-メトキシピリジン *N*-オキシド触媒によるオキシラン誘導体の開環に伴う位置選択的クロロシリル化反応の開発」　第 109 回有機合成シンポジウム（東京），2016 年 6 月
5.　安保港平・小泉絵梨・吉田圭佑・小椋章弘・高尾賢一　「グッチフェロンＡの全合成研究」第 58 回天然有機化合物討論会（仙台市），2016 年 9 月
6.　井上遥菜・瀧口慧太・吉田圭佑・小椋章弘・高尾賢一　「ハイフェンロンＡの全合成研究」第 110 回有機合成シンポジウム（東京），2016 年 11 月
7.　坂間亮浩・吉田圭佑・小椋章弘・高尾賢一　「カロフィコ酸Ａの全合成研究」第 72 回有機合成化学協会関東支部（新潟）シンポジウム（新潟市），2016 年 11 月
8.　坂間亮浩・小椋章弘・高尾賢一　「Synthetic Studies of Callophycoic Acid A (1)」　日本化学会第 97 春季年会（横浜市），2017 年 3 月
9.　住田　渉・坂間亮浩・小椋章弘・高尾賢一　「カロフィコ酸Ａの全合成研究（2)」　日本化学会第 97 春季年会（横浜市），2017 年 3 月
10.　森　健斗・小椋章弘・高尾賢一　「クラビラクトンＤの全合成および構造訂正」　日本化学会第 97 春季年会（横浜市），2017 年 3 月
11.　吉田圭佑・松井康平・高尾賢一　「有機分子触媒を用いたスピロ環形成に伴う三連続不斉中心の構築」　日本化学会第 97 春季年会（横浜市），2017 年 3 月

天然に豊富な糖質を有用物質に変換する新手法の開拓

須貝　威
（慶應義塾大学・薬学研究科）

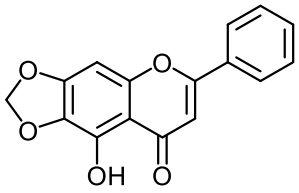
研究目的



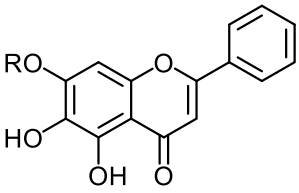
本研究プロジェクトにおける２つの柱「グリーンイノベーションのための物質生産技術の開発」と「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のうち、前者に貢献すべく研究に取り組んでいる。多くの糖質は天然資源から入手容易で、高度に立体制御された多数の不斉中心や官能基を活用し、ファインケミカルズの合成原料として有用である。しかし合成原料や中間体として有効活用するには、多数存在する水酸基を適切に保護した誘導体を調製しなければならない。酵素法、化学法を相補的に活用する新手法を開発する必要がある。

研究成果概要

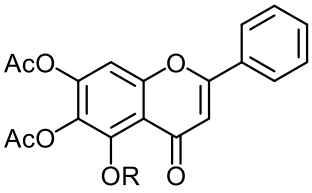
本年度は、天然に豊富なフラボノイド配糖体から出発し、植物病原菌の遊走子誘引物質 cochliophilin A (**1**)を、baicalin (**2b**)から合成した。また、糖鎖加水分解による有用物質の合成に取り組み、ドキソルビシンで誘導されるアポトーシス保護作用を持つ prunin (**3a**)を naringin (**3b**)から合成した。



cochliophilin A (**1**)



baicalein (**2a**) R = H
baicalin (**2b**)　R = GlcA



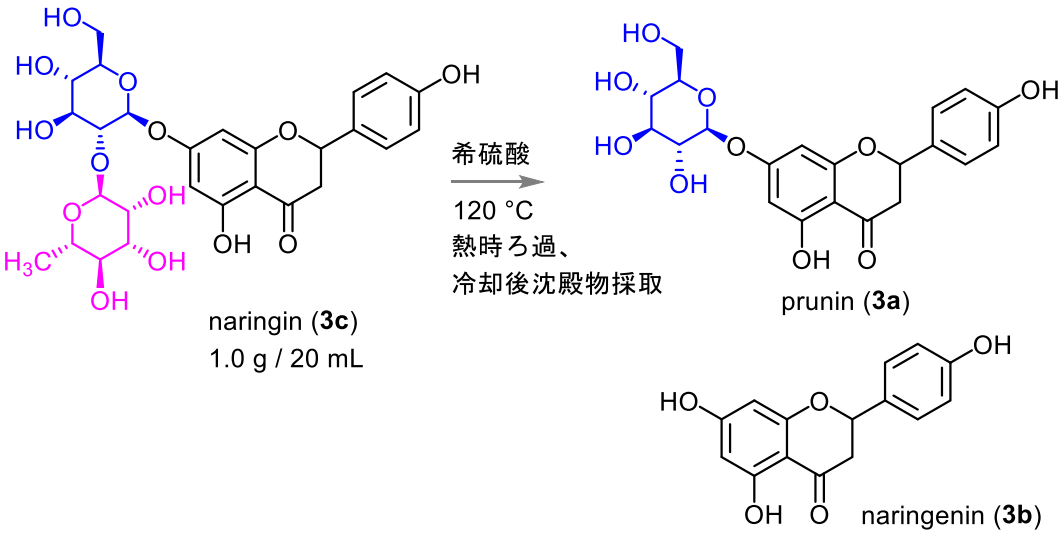
2c R = H
2d R = CH_2OCH_3

Cochliophilin A (**1**)は、植物病原菌（ホウレンソウ根腐病）*Aphanomyces cochlioides* の遊走子に対し、宿主由来の宿主特異的誘引物質として田原らにより単離されたフラボノイドの一種である。これまで、baicalein (**2a**)のメチレン化による合成が報告されている。今回、薬用植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* に配糖体として含まれる baicalin (**2b**)から出発する合成ルート確立を目指して検討した。

2b に含まれるグルクロン酸部位の酸加水分解は、カルボキシル基がプロトン化を妨げるため困難で、高濃度の硫酸中還流条件という従来でも再現性が乏しかった。そこで今回、高濃度の硫酸

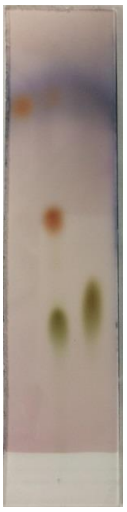
酸性下オートクレーブを用い、一定条件のもと加熱する条件を種々検討し、ジアセタート(**2c**)として収率 66%、グラムスケール以上で単離できるようになった。メトキシメチル(MOM)保護体 **2d** を経て **1** を合成した。位置選択的に保護した **2c** および **2d** は oroxylin A など関連化合物の合成に際し、共通中間体として有望である。

Prunin (7-β-glucosylnaringenin, **3a**)はラット心臓横紋筋細胞で、ドキソルビシンによって誘導されるアポトーシスに対し保護活性を示す。アグリコンである naringenin (**3b**)や天然に豊富な配糖体である naringin（**3c**）と比較して水溶性が高いとされ、動物試験等に有望である。しかし天然には希少なため、**3c** から合成することとした。naringin は、柑橘果汁を飲料等に加工する際、苦味成分として除去される。ため廃棄物として大量かつ安価に入手可能である。



具体的には、**3c** の非還元末端糖であるラムノースの部分加水分解である。フラバノンに直結した酸素原子は、アグリコン中のカルボニル基の電子求引性のためプロトン化されにくく、結果として非還元末端部分が加水分解されやすい。Kratky らにより、トリフルオロ酢酸を触媒とし、還流条件下加水分解するという方法が報告されていたが、再現性が低く、この場合もオートクレーブを用い加熱し、触媒の濃度、温度や時間を変化させて反応の進行を比較した。その結果、原料(**3c**)：目的物(**3a**)：過剰加水分解物(**3b**)を 0.7 : 1.0 : 0.3 の比率とする粗生成物を得ることができた。TLC に示すように三者はクロマトグラフィーで用意に分離できる。反応はグラムスケールで実施可能で、わずか 1 工程である。アグリコン(**3b**)を位置選択的に保護、化学的手法によりグリコシル化、最後に脱保護するような合成と比較して、はるかに簡便な手法を確立することができた。

硫酸添加量 (mg / mL)	反応時間 (min)	生成比 3c : 3a : 3b
5.6	30	— : 1.0 : 1.3
0.6 ↓	20 ↓	1.0 : 1.0 : 0.2
0.4 ↓	60 ↑	0.7 : 1.0 : 0.3



研究発表、特許など

原著論文

1) S. Hanamura, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: Synthesis of acacetin and resveratrol 3,5-di-*O*-β-glucopyranoside using lipase-catalyzed regioselective deacetylation of polyphenol glycoside peracetates as the key step; *J. Mol. Catal. B: Enz.*, **128**, 19-26 (2016).
2) K. Fukaya, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, H. Yamamoto, T. Sugai, T. Sugai, T. Sato, N. Chida: Practical synthesis of the C-ring precursor of paclitaxel from 3-methoxytoluene; *J. Antibiot.*, **69**, 273-279 (2016).
3) Y. Yamashita, T. Kurihara, T. Horiguchi, A. Miki, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya: Ex Situ Enantioconvergent Approaches for the Effective Use of Undesired Isomers: Stereochemical Convergence of a Substrate with Multiple Chiral Centers and Recycling of a Decarboxylated Byproduct, *Synthesis*, **48**, 2191-2200 (2016).
4) Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: Simple Synthesis of Sakuranetin and Selinone *via* a Common Intermediate, Utilizing Complementary Regioselectivity in the Deacetylation of Naringenin Triacetate; *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 961-965 (2016).
5) Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: Preparation of (*R*)-3-hydroxy-*N*-methylpiperidine, a synthetic key intermediate of (*R*)-mepenzolate, based on the lipase-catalyzed resolution of the racemic form; *Heterocycles*, published on-line (2016) DOI: 10.3987/COM-16-S(S)28.
6) H. Okazaki, Y. Ueda, K. Hanaya, M. Shoji, T. Sugai: Synthesis of benzyl tetra-*O*-acetyl-α-L-glucopyranoside from benzyl 2,3-dideoxy-β-D-*erythro*-hex-2-enopyranoside; *Heterocycles*, published on-line (2016) DOI: 10.3987/COM-16-S(S)54.

著書・総説

1) 青木 伸、有安真也、花屋賢悟、久松洋介、須貝 威：8-Quinolinol 誘導体の化学反応とバイオケミカルツール・酵素阻害剤への応用；先生、有機合成化学協会誌、**74**, 482-493 (2016).

国際学会発表

1) K. Hanaya, A. Sasaki, M. Shoji, T. Sugai: Development of self-immolative aminosulfonate linker for prodrug; 17th Tetrahedron Symposium, poster P3.064 (2016 年 6 月 30 日、Meliá Sitges Hotel Congress Centre, Barcelona, Spain).
2) Y. Yamashita, T. Kurihara, T. Horiguchi, A. Miki, M. Shoji, T. Sugai, and K. Hanaya: Approach toward convergence into single enantiomer in enzyme-catalyzed kinetic resolution of racemic mixture; 17th Tetrahedron Symposium, poster P4.071 (2016 年 6 月 30 日, Meliá Sitges, Sitges, Spain).
3) B. Fujitani, K. Hanaya, T. Sugai, and M. Shoji: Synthetic Study of Modified Sugar Moiety Having Adjacent Cyclic Acetals; 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, poster P015 (2016 年 7 月 4 日、Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands).
4) K. Kuwata, K. Hanaya, T. Sugai, and M. Shoji: Synthetic Study toward Highly Oxidized Tricyclic Terpenoids; 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, poster P025 (2016 年 7 月 4 日、

Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands).

5) M. Shoji, K.-i. Shimizu, M. Tomita, K.-i. Fuhshuku, and T. Sugai: Formal Synthesis of Madindoline A, Utilizing Yeast-mediated Reduction and Oxidative Cleavage of Hemiacetal; 27th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, poster P016 (2016 年 7 月 5 日、Beurs van Berlage, Amsterdam, The Netherlands).
6) K. Hanaya, A. Sasaki, N. Hachisuka, S. Aoki, M. Shoji, T. Sugai: Development of Aminosulfonate Ester-based Self-immolative linker for Application in Prodrug; ISPAC2016, oral FMC05 (2016 年 8 月 17 日, Borneo Convention Centre Kuching, Sarawak, Malaysia).
7) S. Yamazawa, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya: Development of artificial molecular catalyst for hybrid enzymes; ICC05-AEM2016, poster PA-13 (2016 年 9 月 6 日、Kurobe Unazuki International Hall Selene, Unazuki, Toyama).
8) A. Sasaki, M. Shoji, T. Sugai, K. Hanaya: Development of enzyme-activatable sulfonate-based prodrugs for active targeting therapy; ICC05-AEM2016, poster PC-13 (2016 年 9 月 6 日、Kurobe Unazuki International Hall Selene, Unazuki, Toyama).
9) Y. Yamashita, K. Hanaya, M. Shoji, and T. Sugai: Advantage of enzyme-catalyzed acetylation and deacetylation in the synthesis of useful products: The Fifth International Conference on Cofactors (ICC-05) and Active Enzyme Molecule 2016 (AEM 2016), poster PA-12 (2016 年 9 月 5 日, Kurobe Unazuki International Hall Selene, Toyama, Japan).

国内学会発表

1) 藤谷 万，花屋賢悟，須貝 威，庄司 満：連続アセタールを有する糖部位の合成研究；GlycoTOKYO 2016、P-38 (2016 年 11 月 19 日、東京工業大学、東京).
2) 恒川龍二，山下泰信, Biard, Alan，谷中綾子，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：配糖体の合成や分解を利用する有用物質調製の試み；GlycoTOKYO 2016、P-39 (2016 年 11 月 19 日、東京工業大学、東京、ポスター賞受賞).
3) 坂倉彩香，山下泰信，恒川龍二，野城和貴，花村 駿，花屋賢悟，庄司 満，須貝 威：酵素触媒の位置選択性を活用したポリフェノール類の合成研究；日本農芸化学会関東支部大会、O-01 (2015 年 10 月 18 日、お茶の水女子大学、東京).

特許　なし
その他のメディアへの掲載　なし

環境保全のための物質担持・除去用粒子の開発

藤本　啓二
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究では「グリーンイノベーションのための機能材料の創製」のプロジェクトにおいて、環境汚染に対する防止および環境の改善と回復を可能とする環境浄化用材料の開発を進めている。

水質汚染の原因として家庭用および産業用排水に含まれる油・有害物質の河川、湖沼、海などへの流入があげられる。また、地震、水害、事故など突発的事象における油などの流出物の混入は環境に対して大きな負荷を与える。このように汚染された水中から、効率的に油・有害物質を分離回収することは環境保護の点から重要な課題である。われわれは微粒子材料に焦点を絞って環境浄化用材料の開発を行っている。ポリマー粒子は、モノマーから重合反応によって作製する方法と、既存のポリマーを集積化することによって作製する方法がある。これまでに、前者の方法に基づいて、汚染された水中から有害物質を分離・回収することができるポリマーゲル粒子の開発を行ってきた。平成 24 年度から引き続いて、後者の方法に基づいて、バイオ由来素材を用いた環境浄化用材料の創製を試みた。本年度は、特に創製方法に注目し、W/O ミニエマルションを採用し、ナノ水滴を反応容器として DNA のナノ構造を調節しつつ、ナノ粒子の創製を行った。

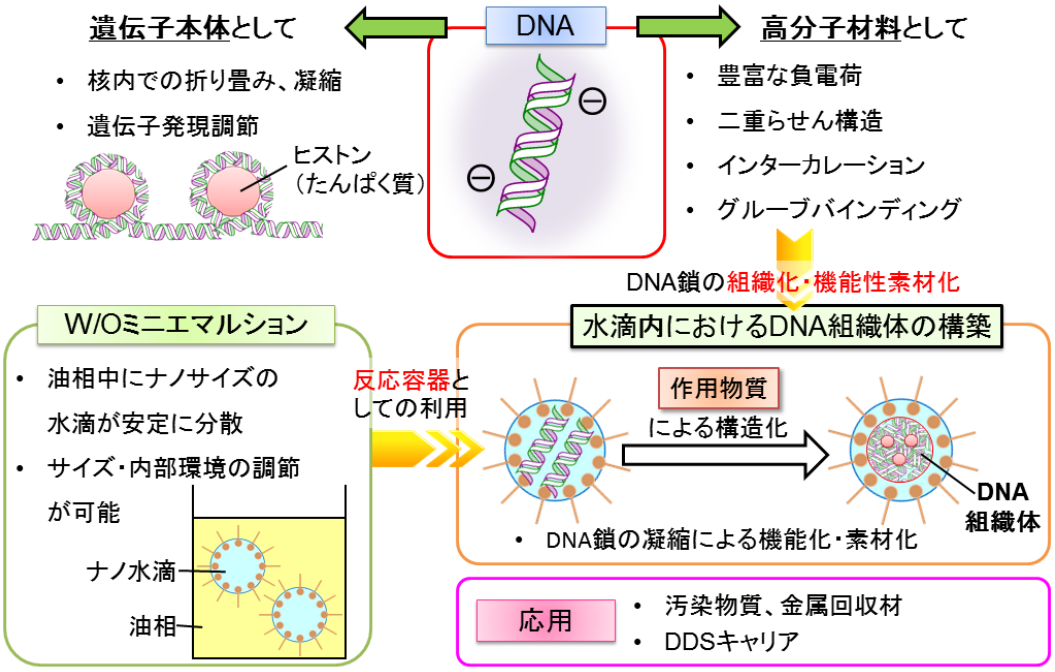


図 1　W/O ミニエマルションのナノ水滴内における DNA 組織体の構築

研究成果概要

平成 24 年度から、バイオ由来素材として Deoxyribonucleic acid (DNA) を選択し、環境汚染物質の回収用の粒子創製を試みている。平成 25 年度は、得られた DNA ナノ粒子を積層させたコアシェル型粒子を創製し、色素の吸着とシェル層の脱着・回収を試みた。本研究においては、DNA の構造形成に着目し、微小な閉鎖空間において DNA の組織化を試み、その素材展開を目指した。ここでは、微小空間として W/O(Water-in-Oil)型ミニエマルションのナノ水滴に着目し、それを

反応容器とみなして、DNA 鎖と相互作用する金属カチオンとカチオン性ポリペプチド、さらにノニオン性のポリエチレングリコール(PEG)をそれぞれ添加し、ナノ水滴内の環境条件を調節することで、DNA の組織体形成と構造制御を試みた（図 1)。さらに、汚染物質回収材への展開に向けて、得られた DNA 組織体によるモデル色素の回収を試みた。

デオキシリボ核酸(DNA)はアニオン性高分子として、金属カチオン、ポリカチオン、タンパク質、インターカレーターなど種々の物質と相互作用し、多様な高次構造を形成する。核内においてはタンパク質と結合して高度に折りたたまれた(凝縮)状態で存在している。DNA 水溶液に金属カチオンを添加したところ、Fe^{3+}では 2 mM 以上で、$[Co(NH_3)_6]^{3+}$では 0.5 mM 以上で DNA の沈殿がみられた。また、添加した金属カチオンの濃度に応じて DNA 鎖の温度上昇による融解が抑制されることを見出した。これらの金属カチオンは、DNA のリン酸基または塩基と相互作用して安定化させることが知られている。さらに、この安定化作用は Fe^{3+}よりも$[Co(NH_3)_6]^{3+}$の方が強いことがわかった。

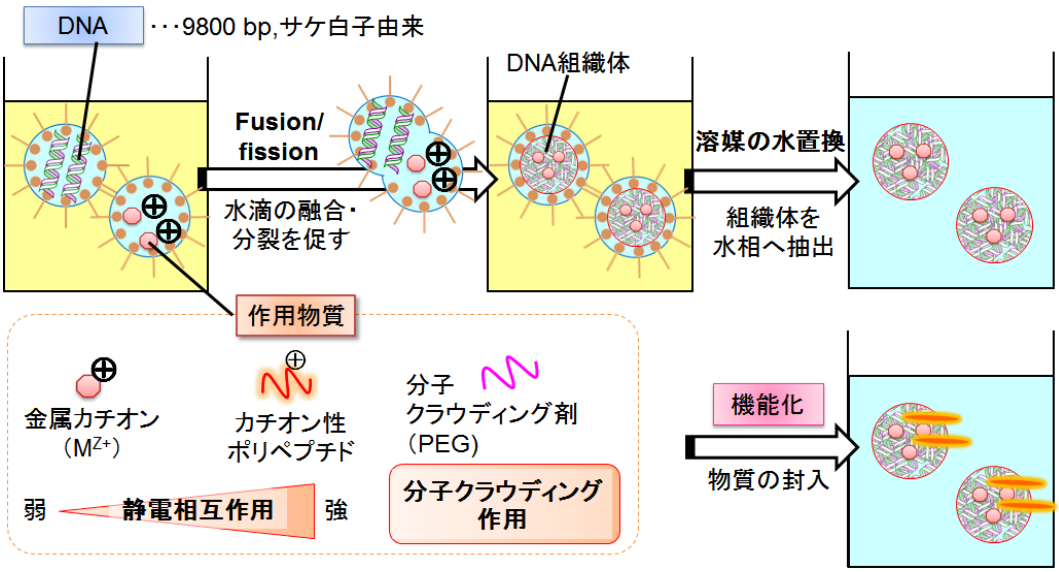


図 2 ナノ水滴内における DNA 組織体の作製スキーム

次に、ミニエマルションのナノ水滴内において DNA 組織体の作製を行った（図 2)。油相中に界面活性剤を添加して、DNA 水溶液を含むナノ水滴と $FeCl_3$ 水溶液を含むナノ水滴をそれぞれ分散させ、超音波照射によってこれらナノ水滴の融合・分裂(Fusion/fission)を行った。動的光散乱法による粒径測定と透過型電子顕微鏡(TEM)による観察から、粒径約 190 nm の球状の DNA 組織体が得られたことがわかった。次に、DNA 組織体を含むミニエマルションにエタノールを加えることで水滴を崩壊させて、DNA 組織体を 10 mM MES 緩衝液(pH3.0)中へ移動させた(水置換)。その結果、粒径が約 3300 nm と大きく膨潤することがわかった。一方、$[Co(NH_3)_6]^{3+}$を用いた場合では、水置換によって粒径が 270 nm から 690 nm へと変化し、Fe^{3+}に比べて DNA 鎖が密に集積化されていると考えられる。次に、カチオン性のポリアルギニン(PArg)を用いて、上記と同様の操作で DNA 組織体を作製して水置換を行った。この場合には、TEM 観察からロッド状の DNA 組織体が得られたことがわかった。一方で、PArg 濃度を増大させると、粒径約 1400 nm で球状に変化し、DNA 組織体の形態が変化することがわかった。

次に、同様にナノ水滴内において、PEG と DNA を混合した後に水置換を行ったところ、組織体は崩壊し、部分的に網目状の構造が観察された。これは、ナノ水滴内において PEG の分子クラウディング効果が働いて、DNA の凝縮が起こったためと考えている。

次にこれら DNA 組織体のラマンスペクトルを測定したところ、DNA の塩基対間の相互作用が弱められていることが示唆され、さらに$[Co(NH_3)_6]^{3+}$の場合には B-form の消失が見られた。また、カチオン性インターカレーターである Acridine Orange (AO)を微粒子状の DNA 組織体に添加したところ、濃度とともに吸着量が増加し、回収率としては PArg＜$[Co(NH_3)_6]^{3+}$＜Fe^{3+}の順に大きくなった。これは、$[Co(NH_3)_6]^{3+}$が示す高い DNA 凝縮性と一致している。また、PArg の低い回収率は DNA とのポリイオンコンプレックス形成と、PArg による静電反発に起因していると考えられる。

以上、DNA をナノ水滴内で集積化することによって、バルクとは異なる組織体を形成させることができた。このような組織体は汚染物質の回収への応用が期待できる。

研究発表、特許など

原著論文

1. Y. Fukui, D. Sakai, K. Fujimoto, “Preparation of protein nano-objects by assembly of polymer-grafted proteins”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* **148**, 503-510 (2016).
2. Y. Fukui, H. Takamatsu, K. Fujimoto, “Creation of hybrid polymer particles through morphological tuning of $CaCO_3$ crystals in miniemulsion system”, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects,* **516**, 1-8 (2017).

著書・総説

1. Y. Fukui, K. Fujimoto, “Liponanocapsule: A nanocapsule built from a liposomal template”, Encyclopedia of biocolloid and biointerface science vol.2 (H. Ohshima ed.), Wiley, pp684-689 (2016).
2. 福井有香、藤本啓二, “第 1 章 有機粒子テンプレート、1 リポソームを鋳型とした中空微粒子の合成”、中空微粒子の合成と応用 (藤 正督 編)、シーエムシー出版、pp1-10 (2016).

国内学会発表

1. 大塚日加里、福井有香、藤本啓二、“酵素を内封したカプセルウォールを有するリポナノカプセルの創製”、第 65 回高分子年次大会、（神戸）2016 年 5 月
2. 草田睦月、福井有香、藤本啓二、“粒子表面へのグラフト鎖の導入とコロイド構造体の構築”、第 65 回高分子年次大会、（神戸）2016 年 5 月
3. 栗原俊介、福井有香、藤本啓二、“コアシェル型粒子を用いた中空粒子の作製とナノシート形成”、第 65 回高分子年次大会、（神戸）2016 年 5 月
4. 小門佳奈子、福井有香、藤本啓二、“両性多糖を用いたナノ粒子創製と無機・金属の複合化”、第 65 回高分子年次大会、（神戸）2016 年 5 月
5. 高林浩平、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルション水滴内における無機物質の生成とポリマー複合化”、第 65 回高分子年次大会、（神戸）2016 年 5 月

6. 松坂脩平、福井有香、藤本啓二、“ポリマーグラフト化酵素を用いたナノオブジェクトの構築と活性制御”、第 65 回高分子年次大会、（神戸）2016 年 5 月
7. 加古大樹、福井有香、藤本啓二、“W/O ミニエマルションのナノ水滴内における DNA 組織体の構築” 、第 65 回高分子討論会、（神奈川大学）2016 年 9 月
8. 高他幸穂、福井有香、藤本啓二、“カテコールアミンを用いた化学的改質によるゲル微粒子の機能化” 、第 65 回高分子討論会、（神奈川大学）2016 年 9 月
9. 福澤舞、福井有香、藤本啓二、“ケラチンの化学改質によるバイオ粒子の構築と機能化” 、第 65 回高分子討論会、（神奈川大学）2016 年 9 月
10. 落合達也、福井有香、藤本啓二、“ウレアーゼを用いたゲル微粒子への炭酸カルシウムの複合化” 、第 65 回高分子討論会、（神奈川大学）2016 年 9 月
11. 兼森智規、福井有香、藤本啓二、“ゲル微粒子をコアとする重合型複合ゲル微粒子と積層型複合ゲル微粒子の創製” 、第 65 回高分子討論会、（神奈川大学）2016 年 9 月
12. 加藤貴浩、福井有香、藤本啓二、“ミニエマルションを 反応場としたアルギン酸－PNIPAM ハイブリッドナノ粒子の創製と機能化”、第 25 回ポリマー材料フォーラム、（名古屋国際会議場）2016 年 11 月
13. 中村幸誠、福井有香、藤本啓二、“微粒子型アトリアクターを用いた DNA ナノ構造体の構築とメタル化”、第 25 回ポリマー材料フォーラム、（名古屋国際会議場）2016 年 11 月
14. 野口恵美、福井有香、藤本啓二、“ゲル微粒子の自発的埋没によるナノ表面層構築”、第 25 回ポリマー材料フォーラム、（名古屋国際会議場）2016 年 11 月
15. 安東亨、福井有香、藤本啓二、“リポソーム内部を反応場とするリポナノカプセルの作製と機能化”、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、（福岡国際会議場）2016 年 11 月
16. 早部慎太朗、福井有香、藤本啓二、“細胞からつくるマテリアルの構造制御と素材化”、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、（福岡国際会議場）2016 年 11 月
17. 大塚日加里、福井有香、藤本啓二、“分解性カプセルウォールを有するリポナノカプセルの創製”、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、（福岡国際会議場）2016 年 11 月
18. 小門佳奈子、福井有香、藤本啓二、“両性化キトサンを用いたナノ粒子創製と無機・金属ハイブリッド化”、日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016、（福岡国際会議場）2016 年 11 月

遷移金属錯体の自己集積挙動を活用した

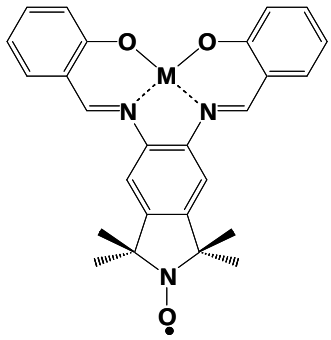
常磁性液晶の設計

吉岡　直樹
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

本研究の目的は、オキソバナジウム(IV)、ニトリドクロム(V)など非磁性元素と多重結合した遷移金属錯体を自己集積させ、アキシアル配位を介して強磁性ナノワイヤーを構築し、磁性液晶など新しい機能性材料を環境負荷の低い方法で設計することにある。この自己集積挙動は、オキソ酸素またはニトリド窒素原子が他分子にアキシアル配位することにより進行し、同時に錯体分子間で不対電子のスピンの向きが強磁性的に整列するため分子磁性研究の立場からも興味深い。

具体的には、配位子の化学構造が異なる一連の金属錯体を合成し、自己集積に適した配位子の設計指針を確立し、常磁性液晶としての機能物性を評価する。平成 27 年度は、分子間・分子内でのスピン相互作用を期待して、有機ラジカル骨格を含む配位子を合成し、構造と磁気特性について考察した。本年度は、前年度の知見を反映して、局在化したスピン密度分布を有するラジカル骨格を含む配位子を新規に設計し、VO、CrN を金属中心とする錯体(Scheme 1)について検討した。



1-M

Scheme 1

研究成果概要

1．ニトロキシドを導入した金属錯体の合成

局在型ニトロキシドとして、化学的に極めて安定であり、スピンラベリング剤として活用されている 1,3-ジヒドロ-1,1,3,3-テトラメチルイソインドリンオキシル(TMIO)を導入した配位子を合成した。$CrCl_3(THF)_3$ と Mn(N)salen を反応させ、窒素原子移動反応を用いて、$[Cr{\equiv}N]^{2+}$を調製し、CrN 錯体に誘導した。

溶媒蒸発法により **1-M** の単結晶を作製し、単結晶 X 線構造解析を行った。**1-VO** では、水が溶媒和しており、金属中心は 5 配位構造をとっていた(Fig. 1)。V(IV)O の結合長および配位平面からの浮き上がりはそれぞれ 1.578, 0.570 Å であり、他の 5 配位構造をとる V(IV)O 錯体と同様の値であった。分子はジグザグ鎖を形成するように接近しており、また水分子を介してニトロキシドラジカルと配位酸素原子が接近していた。

1-CrN では、結晶格子内に大きな空隙が存在した。金属中心は 5 配位構造をとっており、Cr(V)N の結合長および配位平面からの浮き上がりはそれぞれ 1.543, 0.504 Å であり、他の 5 配位構造をとる Cr(V)N 錯体と同様の値であった。中心金属やラジカル付近同士の接近は見られなかった。

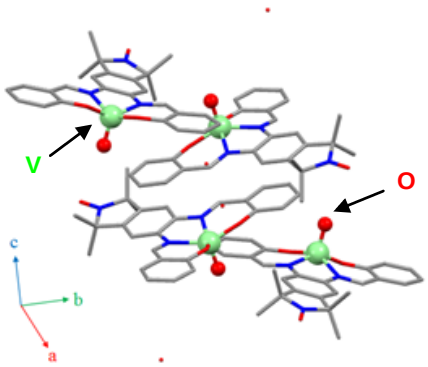


Fig. 1 Crystal structure of **1-VO**.

２．電子状態の検討

1-M について室温～65 K の範囲でトルエン溶媒にて ESR 測定を行った。磁気的相互作用がはたらく場合、a 値が減少することが知られている。**1-VO** では ^{51}V (I = 7/2, 99.8%) による 8 本の分裂が観測された。g_V = 1.99, a_V = 52 G 程度であり、測定温度による大きな値の変化は見られなかった。他の VO(IV)錯体と比べ a_V が 1/2 程度となっていることから、スピン間の相互作用が示唆された。また、**1-CrN** では、^{52}Cr (I = 0, 83.8%) による分裂が 3 個の等価な窒素により超々微細分裂したものと TMIO による 3 本の分裂が観測された。Cr は g_{Cr} = 1.993, g_{TMIO} = 2.006, $a_{N(TMIO)}$ = 14 G 程度であった。

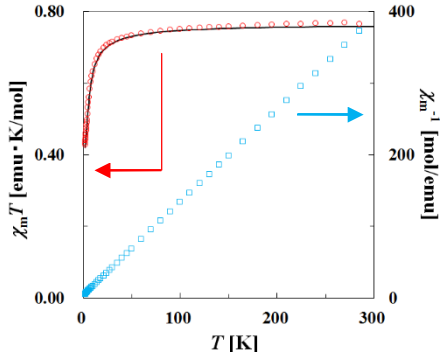


Fig. 2 $\chi_m T$ –T plot(○) and χ_m^{-1}-T plot (□) for **1-VO**.

３．構造－磁性相関の検討

1-VO について磁化率測定を行った(Fig. 2)。$\chi_m T$ 値は高温域で Curie-Weiss 則に従った。逆 Curie プロットにより Weiss 定数はθ = －3.4 K と算出され、スピン間に反強磁性的な相互作用がはたらいており、$\chi_m T$ 値は低温域で減少している。この挙動は、常磁性成分 ρ を考慮した反強磁性一次元鎖モデルによって再現され、J/k_B = －7.2 K, ρ = 0.49 と見積もられた。このことからニトロキシドラジカルは孤立二重項状態で存在し、中心金属はジグザグ鎖内で反強磁性的に相互作用していると考察した。

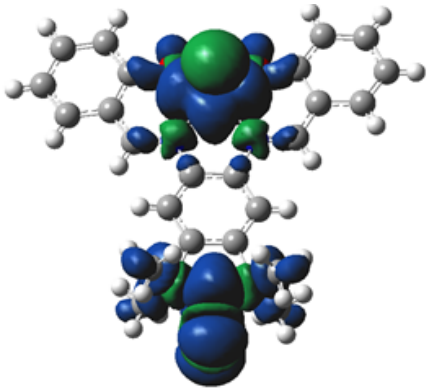


Fig. 3 Spin densities of triplet state of **1-VO**.

1-VO および **1-CrN** の結晶座標をもとに、スピン密度分布、磁気的相互作用を DFT 計算から見積もった(Fig. 3)。スピン密度は、中心金属とその配位原子付近、ニトロキシド部位とその隣接炭素原子、4 つのメチル基に局在している。**1-VO**、**1-CrN** の分子内相互作用はそれぞれ J/k_B = 0 , －0.6 K と算出された。

以上、**1-M** では、分子内では有効な磁気的相互作用は観測されなかったが、局在ニトロキシド部位の立体効果により、これまでとは異なる金属中心間の接近形態が見られた。

研究発表、特許など

原著論文

(1) R. Suzuki, R. Tada, T. Hosoda, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis of Ester-Substituted Dihydroacridine Derivatives and Their Spectroscopic Properties, *New Journal of Chemistry*, **40**, 2920-2926 (2016).

国際学会発表

(1) Y. Takahashi, N. Tsuchiya, Y. Miura, N. Yoshioka, Chemical Modification of Benzotriazinyl Radical and Their Magneto-Structural Correlation, The Osaka City University International Conference on Molecular Spins and Quantum Technology (OCUIC-2016), Osaka City University Media Center, Osaka, August 31- September 4, 2016.

(2) Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis and Properties of Benzotriazinyl-Nitroxyl Hetero Biradical, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), Sendai International Center, Sendai, September 4-8, 2016.
(3) T. Sato, Y. Miura, N. Yoshioka, Preparation and Properties of 1,5-Diphenyl-6-oxo-verdazyl Derivatives, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), Sendai International Center, Sendai, September 4-8, 2016.
(4) Y. Kurisu, Y. Miura, N. Yoshioka, Synthesis and Property of Shiff Base Oxovanadium Complexes Derived from Diaminomaleonitrile, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), Sendai International Center, Sendai, September 4-8, 2016.
(5) N. Yoshioka, S. Nakagome, Y. Takahashi, Y. Watanabe, Y. Miura, Synthesis of Vanadium(VI) Oxo and Chromium(V) Nitride Complexes with Bidentate and Tetradentate Schiff Base Ligands and Their Magnetic Properties, The 15th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM2016), Sendai International Center, Sendai, September 4-8, 2016.
(6) N. Yoshioka, S. Nakagome, K. Hosonome, Y. Takahashi, N. Matsuoka, Y. Watanabe, Y. Miura, Synthesis of Schiff Base Complexes Containing Vanadium(VI) Oxo and Chromium(V) Nitride and Their Solid-State Magnetic Properties, International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-2016), Langkawi, Malaysia, November 3-4, 2016.
(7) Y. Takahashi, Y. Miura, N. Yoshioka, Evaluation of Magnetic Exchange Interaction Thourgh Non-Conjugated System: Molecular Design of Organic Biradicals Having Ground Triplet State, International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-2016), Langkawi, Malaysia, November 3-4, 2016.

国内学会発表

(1) 武元佑紗、Elana Zaytseva、吉岡直樹、鈴木克明、内田幸明、下野智史、加藤立久、Dmitrii G. Mazhukin、田村類、ビラジカル液晶の合成と磁気性質、第 27 回基礎有機化学討論会、広島国際会議場（広島）、平成 28 年 9 月 1-3 日.
(2) 三浦洋平、吉岡直樹、折れ曲がり構造を持つジアセチルジヒドロキノキサリンキノキサリン誘導体の固体発光特性、第 27 回基礎有機化学討論会、広島国際会議場（広島）、平成 28 年 9 月 1-3 日.
(3) 武元佑紗、Elana Zaytseva、吉岡直樹、鈴木克明、内田幸明、下野智史、加藤立久、Dmitrii G. Mazhukin、田村類、純有機ビラジカル液晶の合成と磁性、2016 年日本液晶学会討論会、大阪工業大学・大宮キャンパス（大阪）、平成 28 年 9 月 5-7 日.
(4) 中込森、細目圭佑、三浦洋平、吉岡直樹、安定有機ラジカルを導入したサリチリデンアニリン誘導体の構造ー磁性相関、第 25 回有機結晶シンポジウム、京都大学・吉田南キャンパス（京都）、平成 28 年 9 月 18-19 日.
(5) 髙橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ニトロニルニトロキシド置換 PROXYL ラジカルの構造ー磁性相関、第 25 回有機結晶シンポジウム、京都大学・吉田南キャンパス（京都）、平成 28 年 9 月 18-19 日.
(6) 髙橋佑典、鳴海雄介、三浦洋平、吉岡直樹、Molecular Design of Biradical Molecules Containing Localized Spin Center and Their Magnetic Interaction through Non-conjugated Framework、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜）、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(7) 土屋尚也、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ニトロキシドラジカルを置換したテトラメチルイソインドリンオキシラジカル誘導体の合成と磁気的性質、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜）、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(8) 清水勇樹、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、Synthesis and Physicochemical Properties of Hetero Biradical Derivatives Containing Spin Localized Isoindolineoxy Radical、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜）、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(9) 大島陸、佐藤拓歩、三浦洋平、吉岡直樹、フェルダジルを基本骨格とする基底三重項バイラジカルの設計と合成、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜）、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(10) 布井愛理沙、三浦洋平、吉岡直樹、ホルミル基を導入したジフェニルジヒドロアクリジン誘

導体の合成と蛍光特性、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(11) 河西悠貴、齊藤鷹規、大空憲政、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、水素結合サイトを有するニトロニルニトロキシビラジカル誘導体の合成と局在スピン導入効果、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(12) 土屋遼、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、ベンゾ環部位に局在ニトロキシドラジカルを導入したフタロシアニン銅錯体の合成と性質、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(13) 松橋遼、高橋佑典、三浦洋平、吉岡直樹、局在型ニトロキシドを縮環したベンゾトリアジニル誘導体の磁気特性に及ぼす化学修飾の効果、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(14) 宮代祥伍、三浦洋平、吉岡直樹、フェニルエチニル骨格で連結したフェルダジルバイラジカルの合成と構造−磁性相関、日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(15) 小林由貴子、西川大裕、三浦洋平、吉岡直樹、Schiff 塩基錯体の集積挙動に及ぼす配位子構造の影響、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(16) 渡邉純大、三浦洋平、吉岡直樹、5,12-ジアセチル-5,12-ジヒドロキノキサリノ[2,3-*b*]キノキサリン誘導体の Thermosalient 効果、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.
(17) 星野秀尭、三浦洋平、吉岡直樹、非対称置換型ジヒドロアクリジン誘導体の合成と蛍光特性、慶應義塾大学・日吉キャンパス（横浜)、平成 29 年 3 月 16-19 日.

特許

(1) 松岡直樹、吉岡直樹、「光電変換素子及びπ共役型有機ラジカル化合物」、特許第 5996255 号、平成 28 年 9 月 2 日.

イオン液体を用いた金属ナノ粒子の製造技術

片山　靖
（慶應義塾大学・理工学研究科）

研究目的

イオン液体は，中性の溶媒分子を一切含まずイオンのみから構成される液体である．イオン液体の物性はイオン液体を構成するカチオンとアニオンの種類に大きく依存するが，適切なカチオンとアニオンを組合わせることで，目的に合ったイオン液体を得ることができることから，イオン液体はさまざまな電気化学デバイスや電気化学プロセスの新たな電解質として期待されている．また，イオン液体は難揮発性・難燃性であり，非プロトン性イオン液体の多くは広い電気化学的電位窓をもつため，リチウム二次電池の電解液への応用が検討されている．一方，イオン液体中ではさまざまなナノ粒子が，その表面を処理したり添加剤を加えることなく，安定に分散することが知られている．この特徴と難揮発性であることを利用して，イオン液体に真空中で金属をスパッタすることによって，イオン液体中に金属ナノ粒子を生成できることが報告されている．金属ナノ粒子は，大きな比表面積を持つためさまざまな化学反応の触媒として広く利用されており，イオン液体中に分散した金属ナノ粒子を用いた触媒反応に関する検討も行われている．

本研究ではイオン液体中において金属イオンを電気化学的に還元することによって，より簡便かつ大量に金属ナノ粒子を製造する技術を開発することを目的としている．また，このようにして製造した金属ナノ粒子を用い，イオン液体中における新たな触媒反応プロセスの実現可能性について検討する．

研究成果概要

これまでに，bis(trifluoromethylsulfonyl)amide (TFSA$^-$)をアニオンとするイオン液体中において$[PdX_4]^{2-}$（X = Cl および Br）を電気化学的に還元することで，Pd の電析およびナノ粒子の生成が可能であることを報告してきた[1-3]．また，$[PtBr_4]^{2-}$の陰極還元によって Pt ナノ粒子が生成することもすでに報告している[4]. Pd および Pt のハロゲン化物錯イオンを還元してこれらのナノ粒子を作製すると，イオン液体中にはハロゲン化物イオンが残存し，その後のナノ粒子の利用に際して望ましくない影響を与える可能性がある．Pd については $Pd(acac)_2$（$acac^-$ = acetylacetonate）から Pd 析出およびナノ粒子の生成が確認されている[5]．そこで，Pt 源として $Pt(acac)_2$ を用いて，Pt の析出およびナノ粒子の作製が可能かどうか検討した．

Fig. 1 に示す 1-butyl-1-methylpyrrolidinium (BMP$^+$), 1-hexyl-1-methylpyrrolidinium (HMP$^+$)および 1-decyl-1-methylpyrrolidinium (DMP$^+$)をカチオン，TFSA$^-$をアニオンとする 3 種類のイオン液体を用いた．室温における BMPTFSA, HMPTFSA および DMPTFSA の粘性率はそれぞれ 76, 93 および 150 mPa s である．

Fig. 2 に 5 mM $Pt(acac)_2$ を溶解した各イオン液体中におけるグラッシーカーボン電極のサイクリックボルタモグラムを示す．いずれのイオン液体中

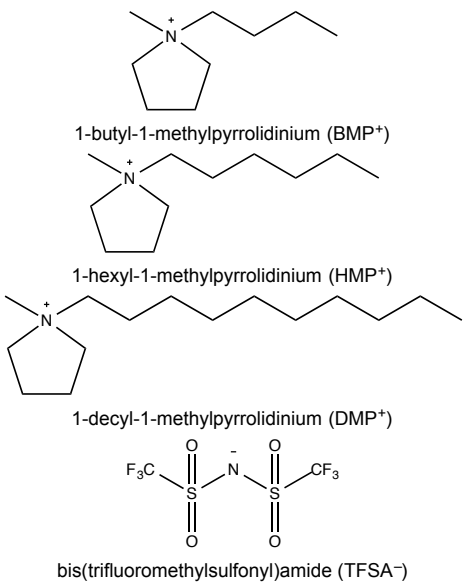


Fig. 1 The cations and anion used in this study.

においても–1.7 V 付近に還元電流ピークが観測された．そこで–1.7 V で定電位陰極還元を行ったところ，電極上には析出物が得られ，エネルギー分散型X線解析によって Pt であることがわかった．また，定電位陰極還元後のイオン液体は黒色に変化していたことから，イオン液体を透過型電子顕微鏡（TEM）観察用のグリッドに滴下し，観察したところ，Fig. 3 に示すように，ナノ粒子が生成していることがわかった．電子線回折像からそれぞれのナノ粒子は Pt の金属であることが確認された．BMPTFSA, HMPTFSA および DMPTFSA 中で得られた Pt ナノ粒子の平均直径はそれぞれ 2.6 ± 0.7, 4.1 ± 1.2 および 4.3 ± 0.7 nm であった．

Fig. 2 で–1.6 V 付近に見られるアノード電流ピークは 1000 mV s^{-1} のような速い電位走査速度でのみ観測された．また，回転リングディスク電極を用いたリニアスイープボルタモグラムでは，ディスク電極の電位が–1.7 V よりも低くなりカソード電流が観測されると同時に，–1.0 V に設定したリング電極でアノード電流が観測されたことから，–1.7 V のカソード電流は Pt の析出反応ではなく，イオン液体に可溶な中間体への還元反応であり，リング電極で観測されたアノード電流はその中間体の酸化反応に対応すると考えられる．有機電解液中において $Pd(acac)_2$ は一電子還元されて $[Pd(acac)_2]^-$ が中間体として生成し，これが不均化することで Pd が得られることが報告されており [6]，Pt でも同様の反応機構であるとすると以下のように表すことができる．

$$Pt(acac)_2 + e^- \rightarrow [Pt(acac)_2]^- \quad (1)$$

$$2[Pt(acac)_2]^- \rightarrow Pt + Pt(acac)_2 + 2acac^- \quad (2)$$

従って，–1.7 V の定電位陰極還元においては，中間体として生成した $[Pt(acac)_2]^-$ の不均化によってイオン液体中で Pt ナノ粒子が生成している可能性が示唆された．

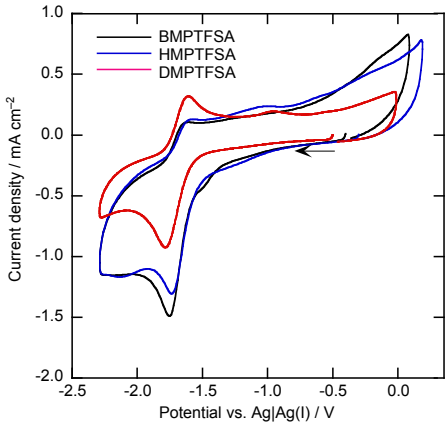


Fig. 2 Cyclic voltammograms of the GC electrode in BMPTFSA, HMPTFSA and DMPTFSA containing 5 mM $Pt(acac)_2$ at a scan rate of 1000 mV s^{-1}. Temperature: 130°C.

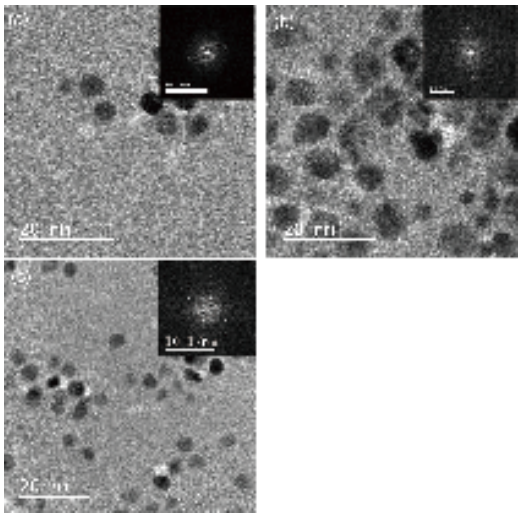


Fig. 3 TEM images of the Pt nanoparticles prepared from $Pt(acac)_2$ by potentiostatic reduction at –1.7 V in (a) BMPTFSA, (b) HMPTFSA and (c) DMPTFSA. Temperature: 130°C. The insets show the electron diffraction diagrams of the nanoparticles.

参考文献

1. Y. Bando, Y. Katayama, and T. Miura, *Electrochim. Acta*, **53**, 87 (2007).
2. Y. Katayama, Y. Bando, and T. Miura, *Trans. Inst. Metal Finish.*, **86**, 205 (2008).
3. Y. Katayama, Y. Oshino, N. Ichihashi, N. Tachikawa, K. Yoshii, and K. Toshima, *Electrochim. Acta*, **183**, 37 (2015).
4. Y. Katayama, T. Endo, T. Miura, and K. Toshima, *J. Electrochem. Soc.*, **160**, D423 (2013).
5. K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, and Y. Katayama, *Electrochem. Commun.*, **52**, 21 (2015).
6. M. Hirota and S. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 2825 (1975).

研究発表、特許など

原著論文

1. S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, L. Magagnin, K. Toshima and Y. Katayama, "Electrochemical Behavior of Bis(acetylacetonato)platinum(II) Complex in an Amide-Type Ionic Liquid", *J. Electrochem. Soc.*, **163**, D401-D406 (2016).
2. S. Saha, N. Tachikawa, K. Yoshii, and Y. Katayama, "Electrodeposition of Selenium in a Hydrophobic Room-Temperature Ionic Liquid", *J. Electrochem. Soc.*, **163**, D259-D264 (2016).

著書・総説

1. Y. Katayama, "Electrochemical Preparation of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids", pp. 207-230, M. H. G. Prechtl, ed., "*Nanocatalysis in Ionic Liquids*", Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany (2016).
2. 片山　靖, イオン液体中の特異的な電気化学反応", pp. 64-72, 渡邉正義監修, "*イオン液体研究最前線と社会実装*", シーエムシー出版 (2016).

国際学会発表

1. Y. Katayama, S. Saha, H. Murakami, K. Tada, Y. Takeuchi, N. Tachikawa, and K. Yoshii, "Separation and Recovery of Long-lived Fission Products from High-Level Radioactive Liquid Waste using Ionic Liquids", ANUP2016 (Sendai, Japan), October 24-27 (2016).
2. H. Kotake, N. Tachikawa, K. Yoshii, and Y. Katayama, "Deposition and Dissolution of Lithium through a Lithium Carbonate Thin Film in an Ionic Liquid Electrolyte", PRiME2016 (Honolulu, USA), October 2-7 (2016).
3. M. Sugiyama, N. Tachikawa, K. Yoshii, and Y. Katayama, "Lithium - Redox Battery Using a Solvate Ionic Liquid", PRiME2016 (Honolulu, USA), October 2-7 (2016).
4. S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, L. Magagnin, and Y. Katayama, "Electrodeposition of Platinum in Some Amide-Type Ionic Liquids Containing Bis(acetylacetonato)Platinum(II)", PRiME2016 (Honolulu, USA), October 2-7 (2016).
5. K. Yoshii, Y. Oshino, N. Tachikawa, K. Toshima, and Y. Katayama, "Electrochemical Reaction of Bis(acetylacetonato)Palladium in an Amide-Type Ionic Liquid", PRiME2016 (Honolulu, USA), October 2-7 (2016).
6. Y. Katayama, S. Nakatama, N. Tachikawa, and K. Yoshii, "Electrochemical Behavior of Tris(2,2'-bipyridine)Cobalt Complex in Some Ionic Liquids", PRiME2016 (Honolulu, USA), October 2-7 (2016).
7. Y. Katayama, S. Fujimoto, N. Tachikawa, and K. Yoshii, "Electrochemical Impedance Study of Lithium Cobalt Oxide Thin Film in Some Ionic Liquids", PRiME2016 (Honolulu, USA), October 2-7 (2016).
8. N. Tachikawa, S. Hosoda, T. Ishida, K. Yoshii, M. Watanabe, and Y. Katayama, "In Situ Electrochemical Measurements of Deposition and Dissolution of Lithium in $Li[N(CF_3SO_2)_2]$-Glyme Solvate Ionic Liquids", PRiME2016 (Honolulu, USA), October 2-7 (2016).
9. S. Sultana, N. Tachikawa, K. Yoshii, and Y. Katayama, "Electrochemical Behavior of Zirconium Tetrachloride in an Amide-type Ionic Liquid", 5th International Round Table on Titanium Production in Molten Salts (Hokkaido, Japan), July 10-13 (2016).
10. Y. Katayama, "Electrochemical Preparation of Metal Nanoparticles in Ionic Liquids", 5th International Round Table on Titanium Production in Molten Salts (Hokkaido, Japan), July 10-13 (2016).

国内学会発表

1. 立川直樹, 笠井理恵, 吉井一記, 渡邉 正義, 片山 靖, "溶媒和イオン液体中における多孔性電極上でのリチウム金属析出・溶解反応", 第 57 回電池討論会（千葉）, 11/29-12/1 (2016).
2. 杉山 将, 立川直樹, 吉井一記, 片山 靖, "炭素材料を分散させた溶媒和イオン液体を電解液とするリチウム-レドックス電池", 第 57 回電池討論会（千葉）, 11/29-12/1 (2016).
3. 佐藤宏城, 立川直樹, 吉井一記, 片山 靖, "アミド系イオン液体を用いた Se の回収", 第 48 回溶融塩化学討論会（新潟）, 11/24-25 (2016).
4. 村上寛幸, 立川直樹, 吉井一記, 片山 靖, "アミド系イオン液体を用いたセシウムの電解回収プロセス", 第 48 回溶融塩化学討論会（新潟）, 11/24-25 (2016).
5. 多田和信, 立川直樹, 吉井一記, 片山 靖, "アミド系イオン液体を用いたパラジウムの電解回収", 第 48 回溶融塩化学討論会（新潟）, 11/24-25 (2016).
6. 小菅大地, 吉井一記, 立川直樹, 片山 靖, "メトキシブチル基またはメトキシエトキシメチル基を側鎖に持つピロリジニウム系イ オン液体の合成と評価", 第 7 回イオン液体討論会（金沢）, 10/24-25 (2016).
7. 吉井一記, 小菅大地, 立川直樹, 片山 靖, "ピロリジニウム系イオン液体の物性に側鎖のエーテル酸素原子が与える影響", 第 7 回イオン液体討論会（金沢）, 10/24-25 (2016).
8. 立川直樹, 細田 伸, 吉井一記, 渡邉 正義, 片山 靖, "Li[N(CF_3SO_2)$_2$]-glyme 溶媒和イオン液体におけるリチウム金属析出・溶解反応の in situ 測定", 電気化学会第 83 回大会（大阪）, 3/29-31 (2016).
9. S. Sultana, 立川直樹, 吉井一記, L. Magagnin, 片山 靖, "Electrichemical preparation of platinum nanoparticles from bis(acetylacetonate)platinum(II) in some amide-type ionic liquids", 電気化学会第 83 回大会（大阪）, 3/29-31 (2016).
10. 吉井一記, 押野洋輔, 立川直樹, 片山 靖, "アミド系イオン液体中におけるビス(アセチルアセトナト)パラジウムの電極反応", 電気化学会第 83 回大会（大阪）, 3/29-31 (2016).
11. 片山 靖, "イオン液体中における金属錯体の電極反応とレドックス電池への応用", 電気化学会第 83 回大会（大阪）, 3/29-31 (2016).
12. 片山 靖, サハ シームル, 吉井一記, 立川直樹, "イオン液体を用いた高レベル放射性廃液からのセレン-79 の電解回収に関する基礎研究", 日本原子力学会 2016 年春の年会（仙台）, 3/26-27 (2016).
13. 片山 靖, S. Saha, 立川直樹, 吉井一記, "1−ブチル−1−メチルピロリジニウム・ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アミドイオン液体からのカドミウム電析", 表面技術協会第 133 回講演大会（東京）, 3/22-23 (2016).

特許

1. 片山　靖, 吉井一記, 立川直樹, イオン液体を用いた放射性廃棄物からの長寿命核分裂生成物の分離および回収方法, PCT/JP2016/086606（特願 2015-239941 の PCT 出願）.

その他のメディアへの掲載

なし

環境負荷を低減する分離デバイスの構築

金澤　秀子
（慶應義塾大学・薬学研究科）

研究目的

本研究では、グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成のプロジェクトのために、環境負荷を低減する分離デバイスの構築を目的として研究を進めてきた。本年度は、温度応答性高分子である poly(*N*-isopropylacrylamide)(PNIPAAm) を基盤とし、充填剤に利用した前処理用固相抽出(Solid Phase Extraction, SPE) カラムを開発し, 薬物とタンパクの結合を維持したまま遊離型薬物とタンパク結合型薬物の分離への応用を目指した．また、アフィニティークロマトグラフィーは、その選択性の高さから様々な生理活性物質の分離・精製に広く利用されている。しかし従来の方法では、リガンドに結合した目的物質を溶出させる際に低 pH 溶媒や高塩濃度溶媒が必要となり、タンパクの凝集・変性が起こりやすい・脱塩など煩雑な後処理を要するなどの問題がある。これらの問題を解決するために、担体にリガンドを固定し PNIPAAm の温度に伴う構造変化を利用して目的物質の吸脱着を行う温度応答性アフィニティーシステムの開発を試みた。従来法のような低 pH・高塩濃度の溶媒を用いる必要がなく、温和な条件下でのタンパク精製が可能となる。このように PNIPAAm の構造変化を利用して、分離選択制が制御可能な分離デバイスの構築を目的とした。

研究成果概要

本年度は、これまで構築した環境負荷を低減する分離デバイスを利用して、1)前処理用固相抽出カラムを用いた分離への応用、さらに、2)温度応答性アフィニティーシステムを構築しタンパク精製に応用した。

1) 前処理用固相抽出カラムを用いた分離への応用

我々はこれまでに PNIPAAm を導入した分離担体表面の温度変化に伴う親水/疎水変化を利用した方法であり、水系移動相のみを用いた穏やかな条件下での分離が可能な HPLC システムを開発してきた。この利点を固相抽出カラムに応用することで、薬物とタンパクの結合を維持したまま遊離型薬物とタンパク結合型薬物の分離を行うことが可能であると予想される。モデル化合物として testosterone (TES)とヒト血清アルブミン (HSA) を用いて、作製した固相抽出カラムにおける薬物とタンパクの溶出挙動を比較した(Fig. 1)。

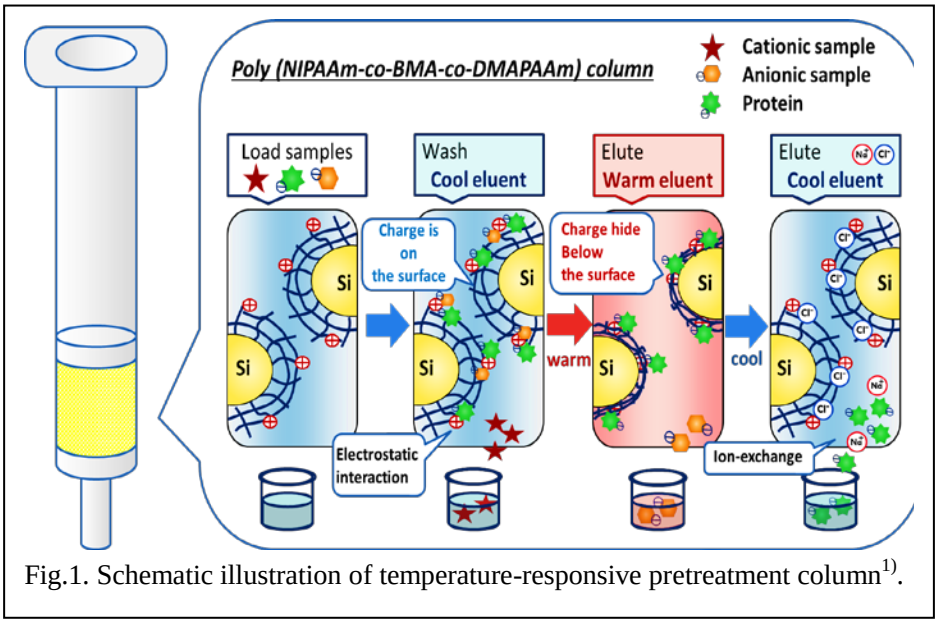


Fig.1. Schematic illustration of temperature-responsive pretreatment column[1)].

PNIPAAm に BMA を導入したカラムに試料を負荷し生

理食塩水で溶出を行ったところ、HSA は高温・低温のどちらにおいても少ない溶媒量で溶出させることが可能であった。TES はカラムが高温のときは強く保持されたが、低温では保持が弱く高温のときより早く溶出した。これはカラム表面が高温では疎水性、低温では親水性を示すために，温度変化に伴い TES とカラム表面との相互作用が変化したためと考えられる。また，カラムの温度を途中で高温から低温へと変える温度スイッチングを行ったところ、スイッチング直後に TES が溶出され、温度スイッチングを行わないときと比較してより少ない溶媒量で試料を回収することが可能であった。本研究では、温度変化によるカラム表面の親水/疎水変化を利用することによって、従来の固相抽出法とは異なる穏和な条件下での薬物とタンパクの分離が可能であった．タンパク変性を引き起こすような有機溶媒や多量の塩を使用しないため，タンパク結合型薬物と遊離型薬物を分離できる可能性が示唆された。また、温度スイッチングによる試料の濃縮も期待できる。

2) 温度応答性アフィニティーシステムの構築

温度応答性高分子とリガンドを共固定したアフィニティー担体を作製した。温度応答性高分子である PNIPAAm は、高分子の相転移温度 LCST である 32℃を境に低温では伸長、高温では収縮する性質を持つ (Fig. 2)。高温では PNIPAAm の収縮によりリガンドが露出し目的物質を補足する。また高温から低温へ切り替えることで PNIPAAm が伸長し、リガンドに捕捉されていた目的物質が脱着される。本研究では、モデルタンパクとしてトロンビン、モデルリガンドとしてトロンビンアプタマーを用い、作製したアフィニティー担体のトロンビン吸脱着能を評価した。

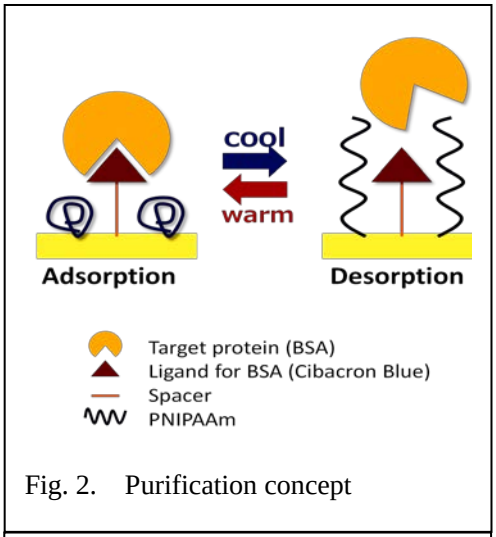


Fig. 2. Purification concept

作製したアフィニティー担体において、LCST 以下の 4°C では PNIPAAm の水和・伸長によりリガンドが遮蔽され、トロンビンの吸着が抑制された。40°C では PNIPAAm の脱水和・収縮によりリガンドが表面に露出し、トロンビンが吸着された。また、LCST 以上の 40°C でトロンビンを吸着したアフィニティー担体を 4°C に冷却したところ、PNIPAAm を修飾していない担体ではトロンビン吸着量が増加したのに対し、PNIPAAm を修飾した担体ではトロンビンは大きく脱着された。これは温度変化による PNIPAAm の構造変化を駆動力として、アプタマーとトロンビンの結合が解離したためと考えられる。さらに、アプタマーは他のタンパク質と比較してトロンビンを選択的に補足することが確認できた (Fig. 3)。

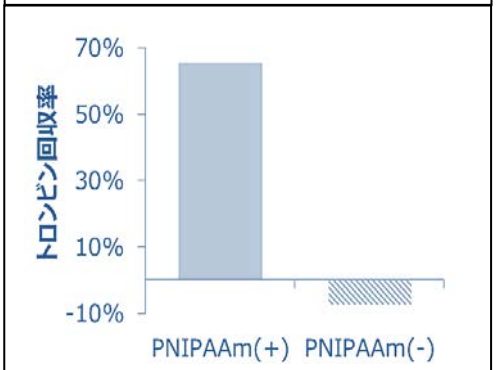


Fig. 3. Effect of PNIPAAm to release of thrombin

3) 今年度のまとめ

本研究により、温度応答性高分子 PNIPAAm を分離担体に応用することにより、温度変化による充填剤表面の親水性・疎水性変化を利用した吸脱着制御を、温度制御のみによって、水系溶媒中での低分子薬物と血清タンパク質の分離、及び目的タンパク質のアフィニティー精製が達成された。有機溶媒を用いない環境負荷の少ない温和な条件下で分離精製を行うため、タンパク質の活性を維持したまま効率よく精製を行うことが可能になると考えられる。

参考文献

1) Akimaru M, Okubo K, Hiruta Y, Kanazawa H. *Anal. Sci.*, 31(9), 881-886 (2015).

原著論文

1. Nagase K, Kobayashi J, Kikuchi, A, Akiyama Y, Kanazawa H, Okano T. Protein separations via thermally responsive ionic block copolymer brush layers. *RSC Advances*, 6, 26254-26263 (2016).
2. Hiruta Y, Kanazashi R, Ayano E, Okano T, Kanazawa H. Temperature-responsive molecular recognition chromatography using phenylalanine and tryptophan derived polymer modified silica beads. *Analyst*, 141, 910-917 (2016).
3. Mikuma T, Uchida R, Kajiya M, Hiruta Y, Kanazawa H. The use of a temperature-responsive column for the direct analysis of drugs in serum by two-dimensional heart-cutting liquid chromatography. Anal. Bioanal. Chem., 409, 1059-1065 (2017).
4. Mikuma T, Iwata Y.T, Miyaguchi H, Kuwayama K, Tsujikawa K, Kanamori T, Kanazawa H, Inoue H. Approaching over 10 000-fold sensitivity increase in chiral capillary electrophoresis: Cation-selective exhaustive injection and sweeping cyclodextrin-modified micellar electrokinetic chromatography. *Electrophoresis*, 37, 2970-2976 (2016).
5. Fujimoto T, Wang J, Baba K, Oki Y, Hiruta Y, Ito M, Ito S, Kanazawa H. Transcutaneous drug delivery by liposomes using fractional laser technology. *Lasers in Surgery & Medicine*, in press (2016).
6. Mizutani Akimoto A, Hasuike E, Tada H, Nagase K, Okano T, Kanazawa H, Yoshida R. Design of tetra-arm PEG-crosslinked thermoresponsive hydrogel for 3D cell culture. *Anal. Sci*., 32, 1203 (2016).
7. Nagase K, Kobayashi J, Kikuchi A, Akiyama Y, Kanazawa H, Okano T. Thermoresponsive Anionic Block Copolymer Brushes with Strongly Anionic Bottom Segment for Effective Interactions with Biomolecules. *RSC Advances*, 6, 93169-93179 (2016).
8. Wang J, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Tunable Surface Properties of Temperature-Responsive Polymer-Modified Liposomes Induce Faster Cellular Uptake. ACS Omega, 2, 316-325 (2017).
9. Iizuka T, Masui K, Miyabe-Nishiwaki T, Kanazawa H, Nishimura R. Propofol-fentanyl interaction in Beagles - Apnea, response to mechanical ventilation, endotracheal tube, and tetanic stimulation. Research in Veterinary Science, 115, 34–42 (2017).

国際学会発表招待講演

1. Kanazawa H. Temperature-responsive Chromatography using Functional Polymers Containing Aromatic Amino Acid Moieties as Molecular-recognition Sites. HPLC2016, San Francisco, USA. 2016.6.19-24.

国際学会発表

1. Kajiya M, Uchida R, Mikuma T, Hiruta Y, Kanazawa H. Temperature-responsive Chromatography for Analysis of Pharmaceuticals in River Water. HPLC2016, San Francisco, USA. 2016.6.19-24.
2. Yoshikawa M, Kuroki T, Uchida R, Mikuma T, Hiruta Y, Kanazawa H. Simultaneous Analysis of Psychotropic Drugs by Temperature-responsive HPLC. HPLC2016, San Francisco, USA.2016.6.19-24.
3. Hiruta Y, Nemoto R, Nagata Y, Kanazawa H. Temperature-resopnsive fluorescence polymer nanoparticles with thermally controlled cellular uptakes. 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA. 2016.7.17-20.
4. Hiruta Y, Nagata Y, Nemoto R, Kanazawa H. Tumor acidity sensitive polymeric micelle for selective cellular uptake of doxorubicin. 2016 CRS Annual Meeting & Exposition, Seattle, USA. 2016.7.17-20.
5. Nemoto R, Wang J, Hishida M, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Development of Thermoresponsive Liposomes Aimed at Temperature-controlled Cellular Uptake. 2016 CRS Annual Meeting, Seattle, USA. 2016.7.17-20.
6. Wang J, Hasegawa M, Ayano E, Maitani Y, Kanazawa H. Effective transfection of siRNA Using Temperature ResponsiveLiposome. 2016 CRS Annual Meeting, Seattle, USA. 2016.7.17-20.
7. Hiruta Y, Nagata Y, Nemoto R, Kanazawa H. pH-Responsive Polymer Nanomedicine for Acidic Tumor Targeting. International Nanomedicine Meeting 2016, Mauritius. 2016.8.1-4.
8. Ohshima M, Ito Y, Kanazawa H. Analysis of polyphenol glycosides using temperature responsive

chromatography. RSC Tokyo International Conference 2016, Chiba, Japan. 2016.9.8-9.

9. Miki A, Hiruta Y, Kanazawa H. Quinine derivative modified temperature-responsive chromatography for analysis of chiral compounds. RSC Tokyo International Conference 2016, Chiba, Japan. 2016.9.8-9.
10. Adachi R, Uchida R, Hiruta Y, Kanazawa H. Development of temperature-responsive chromatography using a proline derivative polymer. RSC Tokyo International Conference 2016, Chiba, Japan. 2016.9.8-9.

国内学会発表招待講演

1. 金澤秀子. 機能性ソフト界面の特性を利用した分析技術とドラッグデリバリーシステムの開発, 第 30 回新潟地区部会研究発表会, 新潟. 2016.9.30.
2. 金澤秀子. 機能性高分子の特性を活かした新しい分離技術. 第 13 回茨城地区分析技術交流会, 茨城. 2016.12.2.
3. 金澤秀子. 機能性界面の特性を利用したバイオ分析とドラッグデリバリー. 第 12 回千葉県分析化学交流会, 東京. 2017.1.31

国内学会発表

1. 蛭田勇樹, 南雲悠平, 金澤秀子. 温度応答性ナノ表面の精密設計による温度応答性クロマトグラフィーの開発. 第 76 回分析化学討論会, 岐阜. 2016.5.28-29.
2. 大阿久絢加, 大久保廣平, 秋丸倫子, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 温度応答性固相抽出カラムによる温和な条件化における抗体精製法の検討. 第 76 回分析化学討論会, 岐阜. 2016.5.28-29.
3. 蛭田勇樹, 南雲悠平, 三木厚, 金澤秀子. Poly(*N*-isopropylacrylamide)鎖末端置換基を機能化した温度応答性クロマトグラフィー. 第 23 回クロマトグラフィーシンポジウム, 甲府. 2016.6.16.
4. 西本泰平, 蛭田勇樹, 金刺良祐, 綾野絵里, 岡野光夫, 金澤秀子. アミノ酸由来モノマー導入により分子認識能を持たせた温度応答性クロマトグラフィー. 第 23 回クロマトグラフィーシンポジウム, 甲府. 2016.6.15-17.
5. 池田幸司, 大久保廣平, 大阿久絢加, 蛭田勇樹, 金澤秀子. タンパク精製用温度応答性前処理カラムの開発. 第 23 回クロマトグラフィーシンポジウム, 甲府. 2016.6.15-17.
6. 蛭田勇樹, 梅本優太, 永井雄太, 今井宏明, 金澤秀子. ポリマー被覆炭酸カルシウム粒子を用いたクロマトグラフィー用カラムの開発. 日本分析化学会第 65 年会, 札幌. 2016.9.14-16.
7. 梅本優太, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 機能性ナノ界面を利用した温度応答性クロマトグラフィー. 日本分析化学会第 65 年会, 札幌. 2016.9.14-16.
8. 三木厚, 蛭田勇樹, 金澤秀子. キラル分離を目的としたキニーネ修飾温度応答性クロマトグラフィーの開発. 日本分析化学会第 65 年会, 札幌. 2016.9.14-16.
9. 秋丸倫子, 池田幸司, 蛭田勇樹, 金澤秀子. DNA アプタマーを用いた温度応答性アフィニティー精製法の開発. 第 27 回クロマトグラフィー科学会議, 東京. 2016.11.16-18.
10. 安達亮, 内田亮, 蛭田勇樹, 金澤秀子. プロリンロリン誘導体高分子を用いた温度応答性クマトグラフィーの開発. 第 27 回クロマトグラフィー科学会議, 東京. 2016.11.16-18.
11. 梅本優太, 安達亮, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 機能性ナノ界面を利用した温度応答性クロマトグラフィー. 第 27 回クロマトグラフィー科学会議, 東京. 2016.11.16-18.
12. 佐野文比古, 芳川満輝, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 金澤秀子. 温度応答性カラムに対するアニオン性シクロデキストリンのイオン結合を利用した新規キラルカラムの開発. 第 27 回クロマトグラフィー科学会議, 東京. 2016.11.16-18.
13. 三木厚, 芳川満輝, 三熊敏靖, 蛭田勇樹, 金澤秀子. キニーネ誘導体を用いた温度応答性クロマトグラフィーの開発. 第 27 回クロマトグラフィー科学会議, 東京. 2016.11.16-18.

The 12th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium

~ Molecular Nanotechnology for Green & Life Innovation ~

October 21 (Fri.)

12:45 ~ 13:45	**Lunch**

Meeting Room, 16th Building-A, Yagami Campus, Keio University

14:15 ~ 14:20	**Opening Remarks**

Session 1

Chairman : Takeshi Sugai

14:20 ~ 14:40	**Kyu-Sung Jeong** Yonsei University **"Helix Stability and Functions of Aromatic Hybrid Foldamers"**
14:40 ~ 15:00	**Tohru Yamada** Keio University **"Microwave Effect on Enantioselective Catalysis"**
15:00 ~ 15:20	**Moon-Gun Choi** Yonsei University "**Anion induced structural transformation in silver-(3,6-dimethoxy-1,2,4,5-tetrazine) coordination polymers under mechanochemical conditions**"
15:20 ~ 15:40	**Daisuke Takahashi**, Masamichi Tanaka, and Kazunobu Toshima Keio University **"New Glycosylation Method Using Glycosyl-Acceptor-Derived Boronic Ester Catalyst and Its Application to Total Synthesis of a Natural Product"**
15:40 ~ 16:00	**Coffee Break**

Session 2

Chairman : Kyu-Sung Jeong

16:00 ~ 16:20	**Takeshi Sugai** Keio University **"Synthetic Study of Polyphenols Based on Regioselective Transformation of Acetyl Protective Groups"**
16:20 ~ 16:40	Yujin Kim, Young Kee Kang and **Soo Hyuk Choi** Yonsei University **"Screw-sense Preference in Mixed-helical α/β-Peptides"**

16:40 ~ 17:00	**Shuichi Matsumura** Keio University **"Some Recent Topics in Eco-friendly Biobased Plastics"**
17:00 ~ 17:20	Kwang-Soo Ahn, Byung Kun Kim, and **Won-Yong Lee** Yonsei University **"Electrochemical Studies of Carbohydrate-Protein Interactions on Gold Surface"**
17:20 ~ 17:35	**Coffee Break**

Session 3

Chairman : Tohru Yamada

17:35 ~ 17:55	Tamami Ukaji and **Kazuo Umezawa** Aichi Medical University School of Medicine **"Inhibition of MMP-2-mediated cellular invasion by NF-κB inhibitor DHMEQ in 3D culture of breast carcinoma MDA-MB-231 cells: A model for early phase of metastasis"**
17:55 ~ 18:15	**Woo-Dong Jang**, Kyeong-Im Hong Yonsei University **"Oligothiophene-based pH Sensitive Turn-On Fluorescent Probe"**
18:15 ~ 18:35	**Ken-ichi Takao** Keio University **"Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A"**

19:30 ~ 21:30	**Banquet**

October 22 (Sat.)

8:00 ~ 8:45	Breakfast

Meeting Room, 16th Building-A, Yagami Campus, Keio University

Session 4

Chairman : Kazunobu Toshima

9:00 ~ 12:00	Open Discussion "Molecular Nanotechnology for Green & Life Innovation"
12:00 ~12:05	Closing Remarks

The 2nd Mini-Symposium on Cutting-Edge Chemistry

between Keio University and National Tsing Hua University

Date: March 13 (Thurs), 2014
Place: MXIC Building 3F (旺宏館三樓遠距教室A), NTHU

08:00 - 08:20	Registration
08:20 - 08:30	Opening Remarks
Session I / Chair: Chien-Hong Cheng, National Tsing Hua University	
08:30 – 09:00	L1: Fumitoshi Kakiuchi, Keio University *Convenient Synthesis of Multi-Substituted Polycyclic Aromatic Hydrocarbons via Unreactive Carbon Bond Cleavage*
09:00 - 09:30	L2: Shih-Ching Chuang, National Chiao Tung University *Functionalization of Fullerenes and Small Molecules through Transition-Metal-Catalyzed C-H Bond Activation*
09:30 - 10:00	L3: Chi-How Peng, National Tsing Hua University *Cobalt Complexes Mediated Controlled/Living Radical Polymerization of Vinyl Acetate*
10:00 - 10:20	Short Break
Session II / Chair: Tohru Yamada, Keio University	
10:20 - 10:50	L4: Hironori Tsunoyama, Keio University *Synthesis and Size-Specific Properties of Single Size Nanoclusters*
10:50 - 11:20	L5: Michael H. Huang, National Tsing Hua University *Shape-Controlled Growth of Nanocrystals and Their Facet-Dependent Properties*
11:20 - 11:50	L6: Jer-Shing Huang, National Tsing Hua University *Slant-Gap Plasmonic Nanoantenna for Circular Dichroism Enhancement*
12:00 - 13:40	Break
Session III / Chair: Shigeru Nishiyama, Keio University	
13:40 - 14:10	L7: Kazunobu Toshima, Keio University *Recent Topics on Synthetic and Chemical Biological Studies of Biofunctional Molecules*
14:10 - 14:40	L8: Kwok-Kong Tony Mong, National Chiao Tung University *Development of New Glycosylation Methods for Synthesis of Natural Glycoconjugates*
14:40 - 15:10	L9: Kiyotake Suenaga, Keio University *Biological Activity and Total Synthesis of Biselyngbyasides, Cytotoxic Macrolides from Marine Cyanobacteria*
15:10 - 15:40	L10: Yun-Wei Chiang, National Tsing Hua University *Novel Activation Pathways of BAX Protein Revealed by Spin-Label ESR*
15:40 - 16:00	Short Break
Session IV / Chair: Chien-Tien Chen, National Tsing Hua University	
16:00 - 16:40	Special Lecture: Gregory C. Fu, California Institute of Technology *Photoinduced, Copper-Catalyzed Coupling Reactions*
16:40 - 17:10	L11: Shigeru Nishiyama, Keio University *My Quest for Natural Products Synthesis*
17:10 - 17:40	L12: Jih-Ru Hwu, National Tsing Hua University *Nano-Materials for Delivery of Targeted Drugs and Biologically Active Molecules*
17:40 - 18:10	L13: Tohru Yamada, Keio University *Microwave Effect on Catalytic Enantioselective Claisen Rearrangement*
18:10 - 18:15	Closing Remarks

2nd National Tsing Hua University / Keio University
Bilateral Symposium of Advanced Chemistry

July, 10, 2014 (Thursday)

At 3F Meeting Room（大会議室）in 厚生棟, Yagami campus, Keio U.

13:00-13:10 **Opening Remarks**

Prof. **Tojiro Aoyama** (Dean, Faculty of Science and Technology)

（青山 藤詞郎，慶應義塾大学理工学部長）

Session 1 Chair: Prof. **Tohru Yamada**（山田 徹，Keio University）

13:10-13:30 Mr. **Taro Hamasaki**（濱崎 太郎，Keio University）

Chain-Walking Cycloisomerization of Various 1,n-Dienes Catalyzed by a Phenanthroline Palladium Complex

13:30-13:50 Mr. **Shih-Ji Chen**（陳 世基，National Tsing Hua University）

Controlled Radical Polymerization Mediated by Cobalt(II) and Organo-cobalt Complexes

13:50-14:10 Mr. **Ryota Sato**（佐藤 亮太，Keio University）

Synthetic Studies of BCDF-ring System of Aconitine Using Intramolecular 1,4-Addition

Coffee Break(14:10-14:40)

Session 2 Chair: Prof. **Osamu Ohno**（大野 修，Keio University）

14:40-15:00 Mr. **Daichi Kuwahara**（桑原 大知，Keio University）

A Solid-Phase Chemical Labeling Method for Isolation and Modification of Target Proteins

15:00-15:20 Mr. **Hao-Chun Liao**（廖 浩淳，National Tsing Hua University）

Asymmetric Michael and Tandem Michael-Mukaiyama Aldol Reactions of Camphor Derivatives

15:20-15:40 Mr. **Tatsuki Nakajima**（中島 達貴，Keio University）

Synthetic Studies of Perforatumone

Break(15:40-16:00)

Session 3 Chair: Prof. **Daisuke Takahashi**（高橋 大介 Keio University）

16:00-16:20 Mr. **Yasuaki Nakayama**（中山 泰彰，Keio University）
Cascade- and Orthoamide-Type Overman Rearrangements of Allylic Vicinal Diols

16:20-16:40 Ms. **Chika Hayashi**（林 知佳，Keio University）
Cobalt-catalyzed Hydrocarboxylation of Conjugated Compounds with Carbon Dioxide

16:40-17:00 Mr. **Arihiro Iwasaki**（岩崎 有紘，Keio University）
Kurahyne, a Novel ER Stress-inducer Isolated
from Marine Cyanobacterial Assemblages of Lyngbya sp.

17:00-17:10 **Closing Remarks**
Prof. emeritus **Shigeru Nishiyama** （西山 繁，Keio University）

17:10 **Group Photo**

17:30- 20:00 **Mixer** @La Poire (Ground floor in 14th Building 創想館)

Supported by 研究交流奨励金 & 慶応工学会

3rd National Tsing Hua University / Keio University
Bilateral Symposium of Advanced Chemistry
Guest contributor: National Kaohsiung Normal University

July, 16, 2015 (Thursday)

At 3F Meeting Room（大会議室）in 厚生棟, Yagami campus, Keio U.

12:50-13:00 **Opening Remarks**

Prof. emeritus **Shigeru Nishiyama** (西山 繁 名誉教授, Keio University)

Session 1 Chair: Prof. **Kazunobu Toshima** （戸嶋 一敦，Keio University）

13:00-13:20 Mr. **Hikaru Kondo**（近藤 晃，Keio University）
Development of Ruthenium-Catalyzed Monoalkenylation Reaction of Aromatic Ketones via Selective Cleavage of Inert Carbon–Heteroatom Bonds

13:20-13:40 Mr. **Shiang-Fu, Hung**（洪 祥富，National Tsing Hua University）
Spirally Configured cis-Stilbene/Fluorene hybrids as Dye-Sensitizers with Cobalt Electrolyte For Solar Cell Applications

13:40-14:00 Mr. **Ryo Kobayashi**（小林 遼，Keio University）
Silver-Catalyzed Carbon Dioxide Incorporation into Propargylic Amine Derivatives

Session 2 Chair: Prof. **Daniel Citterio**（チッテリオ ダニエル，Keio University）

14:15-14:35 Mr. **Masamichi Tanaka**（田中将道，Keio University）
Regio- and Stereoselective Glycosylation Using Glycosyl Acceptor-Derived Boronic Ester Catalyst

14:35-14:55 Mr. **Hsu-Heng, Hung**（洪 旭亨，Kaohsiung Normal University）
The Functionalized Hexa-*peri*-hexabenzocoronenes by Sonogashira Coupling to Modify the Columnar Mesophase Behavior

14:55-15:15 Mr. **Keisuke Fukaya**（深谷圭介，Keio University）
Synthesis of Taxol

Coffee Break

Session 3 Chair: Prof. **Hsiu-Hui Chen**（陳 秀慧, Kaohsiung Normal University）

15:45-16:05 Mr. **Mizuki Kimura**（木村瑞樹，Keio University）
Synthetic Studies of (+)-Cytosporolide A

16:05-16:25 Ms. **Wan-Yi, Lai**（賴 琬儀，National Tsing Hua University）
An environment-sensitive fluorescent turn-on chemical probe for the specific detection of *O*-6-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)

16:25-16:45 Mr. **Shoichiro Kiryu**（桐生翔一朗，Keio University）
Synthetic Studies of Leupyrrins

The 3rd Mini-Symposium
between Keio University and National Tsing Hua University
March 11 (Fri.), 2016
Chemistry Building R121, National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan

Scientific Program

Time	Event
10:00 - 10:20	Registration
10:20 - 10:30	Opening Remarks
Session I Chair: Tohru Yamada (山田　徹), Keio University	
10:30 – 11:00	**L1: Noritaka Chida (千田　憲孝), Keio University** *Sequential Sigmatropic Rearrangement: Development and Its Application to the Synthesis of Natural Product*
11:00 - 11:30	**L2: Chun-Cheng Lin (林俊成), National Tsing Hua University** *Chemo-Enzymatic Synthesis of Oligosaccharides*
11:30 - 12:00	**L3: Duen-Ren Hou (侯敦仁), National Central University** *Synthesis of α-C-Galactosylceramide and brevipolides*
12:00 - 13:30	Lunch
13:30 - 13:45	Group Photo
Session II Chair: Chien-Tien, Chen (陳建添), National Tsing Hua University	
13:50 - 14:20	**L4: Ken-ichi Takao (高尾　賢一), Keio University** *Total Synthesis of (+)-Cytosporolide A via a Biomimetic Hetero-Diels–Alder Reaction*
14:20 - 14:50	**L5: Kui-Thong Tan (陳貴通), National Tsing Hua University** *Disassembly-Induced Emission Dye and Fluorescent Molecular Rotor for Protein Sensing in Living Cells*
14:50 - 15:20	**L6: Yoshiaki Furukawa (古川　良明), Keio University** *Protein conformational disorder leading to neurodegenerative diseases*
15:20 - 15:50	Short Break
Session III Chair: Chun-Cheng Lin (林俊成), National Tsing Hua University	
15:50 - 16:20	**L7: Yukari Fujimoto (藤本　ゆかり), Keio University** *Microbial Glycoconjugates; Chemistry and Immunomodulatory Functions*
16:20 - 16:50	**L8: Kwok-Kong Tony Mong (蒙國光), National Chiao Tung University** *Synthesis of Uncommon Deoxy-b-Glycosides with Stereo-directing Groups*
16:50 - 17:20	**L9: Jia-Cherng Horng (洪嘉呈), National Tsing Hua University** *Using Designed Peptides to Learn Protein-Ligand Interactions and Peptide Assembly*
17:20 - 18:30	Break
18:30 - 20:30	Dinner

4th National Tsing Hua University / Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry

July 12, 2016 (Tuesday)
At 3F Meeting Room（大会議室）in 厚生棟, Yagami campus, Keio U.

12:50-13:00 **Opening Remarks**
Prof. emeritus **Shigeru Nishiyama** (西山 繁 名誉教授, Keio University)

13:00-14:00 *Session 1* Chair: Prof. **Noritaka Chida**（千田 憲孝，Keio University）

Mr. **Yuta Sadamitsu**（定光 勇太，Keio University）
Carbon Dioxide Incorporation Reaction into Allylsilane Compounds based on Alkyne Activation by Silver Catalysts

Ms. **Yi-Ya, Liao**（廖 翊雅，National Tsing Hua University）
Chiral Oxidovanadium(V) Methoxides Catalyzed Asymmetric Reduction of α- Ketobenzylamides

Ms. **Moe Hamada**（浜田 百絵，Keio University）
Syntheses of Rhodium Complexes Possessing Functionalized 8-Quinolinolate Ligands and Their Use for 1:1 and 2:1 Coupling Reactions between Terminal Alkynes and Secondary Amines

14:15-15:15 *Session 2* Chair: Prof. **Ken-ichi Takao**（高尾 賢一，Keio University）

Ms. **Eri Koizumi**（小泉 絵梨，Keio University）
Synthetic Studies of Guttiferone A

Ms. **Yuan-Ting, Cho**（卓 苑婷，National Tsing Hua University）
Chemoenzymatic Approach Toward the Synthesis of Ganglioside LLG-5 Analogues

Mr. **Eisuke Sato**（佐藤 英祐，Keio University）
The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Biselyngbyasides

Coffee Break

15:50-16:30 *Session 3* Chair: Prof. **Kiyotake Suenaga**（末永 聖武, Keio University）

Mr. **Itsuki Anzai**（安齋 樹，Keio University）
A misfolded conformation of SOD1 protein leading to the neurodegenerative disease, ALS

Ms. **Mai Okuyama**（奥山 真衣，Keio University）
Target-selective photo-degradation of AFP-L3 and selective photo-cytotoxicity against HuH-7 hepatocarcinoma cells using an anthraquinone-PhoSL hybrid

16:30-17:10 *Session 4* Chair: Prof. **Yoko Saikawa**（犀川 陽子，Keio University）

Mr. **Hsiang-Jung, Chen**（陳 相榮，National Tsing Hua University）
Near-IR Fluorescence Switchable Merocyanine Dye for Protein Imaging in Living Cells

Mr. **Yohei Arai**（荒井 洋平，Keio University）
Synthesis and analysis of fluorescence-labeled lipopeptide as ligand of innate immune receptor TLR2

17:10-17:15 **Closing Remarks**
Prof. **Tohru Yamada**（山田 徹，Keio University）

17:30-20:00 **Mixer** @La Poire (Ground floor in 14th Building 創想館 1F)

Supported by スーパーグローバル大学創成支援
国際人材育成資金基金（予定）

第一回 慶應有機化学若手シンポジウム

2013年5月11日（土）13:00～17:25

会場

慶應義塾大学　矢上キャンパス
マルチメディアルーム

横浜市港北区日吉３－１４－１
東急東横線・市営地下鉄グリーンライン
日吉駅下車　徒歩１５分

共催

慶應義塾大学理工学部
私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
「均質な構造を持つ不均一反応場の構築と利用」
「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

主催

慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会

協賛

日本化学会、有機合成化学協会

プログラム

13:00　**開会の辞**

13:10　**「生物活性物質を創る有機合成化学研究」**
平井剛　先生（理研）

13:35　**「銀触媒による二酸化炭素固定化反応」**
菊地哲　先生（慶大理工）

14:00　**「ラジカル反応を鍵とした高酸化度テルペノイドの全合成研究」**
占部大介　先生（東大院薬）

14:25　休憩

14:45　**「ヒドリド転位型Ｃ－Ｈ結合官能基化を駆使する多環骨格の迅速構築」**
森啓二　先生（学習院大理）

15:10　**「生物現象のまだ見ぬ新メカニズムを探る―クラゲとタマゴに関する試行錯誤」**
犀川陽子　先生（慶大理工）

15:35　**「反応系内発生ホスゲンを用いるペプチドのマイクロフロー合成」**
布施新一郎　先生（東工大院理工）

15:50　休憩

16:10　**「ホウ素の特性を活かした新規合成反応の開発」**
隅田有人　先生（東医歯大生材研）

16:35　**「チェーンウォーキングを経るジエン類の環化異性化を利用した環状有機化合物の合成」**
河内卓彌　先生（慶大理工）

17:00　**「抗腫瘍性物質アプリロニンAの標的分子および作用機序に関する研究」**
北将樹　先生（筑波大院数理物質）

17:25　**閉会の辞**

第一回 慶應有機化学若手シンポジウム

2014年5月10日（土）13:00～18:00

会場

慶應義塾大学　矢上キャンパス
マルチメディアルーム
横浜市港北区日吉３－１４－１
東急東横線・市営地下鉄グリーンライン
日吉駅下車　徒歩１５分

共催

慶應義塾大学理工学部

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
「グリーンイノベーションのための分子ナノテクノロジー拠点形成」

主催

慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会

協賛

日本化学会、有機合成化学協会

プログラム

13:00　**開会の辞**

13:10　**「分子を自在に繋げるためのトライアルアンドエラー」**
山口　潤一郎　先生（名大院理）

13:50　**「ケミカルナノプローブによる細胞内タンパク質ラベリングと検出」**
高岡　洋輔　先生（京大院工）

14:30　休憩

14:45　**「同位体標識とイオン液体による超天然物化学研究」**
臼杵　豊展　先生（上智大院理工）

15:25　**「Diels-Alder反応を鍵とする高度に縮環した天然有機化合物の合成研究」**
鈴木　孝洋　先生（北大院理）

16:05　休憩

16:20　**「海洋シアノバクテリア由来細胞応答制御物質の探索研究」**
大野　修　先生（慶大理工）

17:00　**「 第１遷移金属触媒の設計と精密有機合成への応用**
～不斉合成およびC-H活性化～」
松永　茂樹　先生（東大院薬）

17:40　**閉会の辞**

第3回 慶應×有機化学若手シンポジウム

2015年5月9日（土）12:30～18:00

会場

慶應義塾大学矢上キャンパス
創想館地下２階マルチメディアルーム
横浜市港北区日吉３－１４－１
東急東横線・東急目黒線／
横浜市営地下鉄グリーンライン
日吉駅下車　徒歩１５分

共催

慶應義塾大学理工学部・理工学研究科

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
「グリーンイノベーションのための
分子ナノテクノロジー拠点形成」

主催

慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会

協賛

日本化学会、有機合成化学協会

プログラム

12:30　開会の辞

12:40　**「特異な生物活性を示す天然物の全合成と作用機構解明に向けた研究」**
吉田　将人　先生（東北大院薬）

13:10　**「ワンポット環状化合物合成法の開発と天然物合成」**
高橋　圭介　先生（東邦大薬）

13:40　**「新規多環芳香族炭化水素の励起ダイナミクス制御と光機能発現」**
酒井　隼人　先生（慶大理工）

14:10　休憩

14:25　**「水素原子・ハロゲン原子が創り出す不斉空間・不斉反応」**
椴山　儀恵　先生（分子研・総研大）

14:55　**「結晶スポンジ法 ― その原理と応用」**
猪熊　泰英　先生（東大院工・JSTさきがけ）

15:25　**「ポリアミン―二酸化炭素を捕捉する生体物質― 」**
安元　剛　先生（北里大海洋）

15:55　休憩

16:10　**「N-アルコキシアミドと天然物全合成への挑戦」**
佐藤　隆章　先生（慶大理工）

16:40　**「テレフタルアミドを基盤とした動的らせん性分子」**
上遠野　亮　先生（北大院理）

17:10　**「有機ケイ素化合物の選択的合成における新展開」**
新谷　亮　先生（東大院工）

17:40　閉会の辞

第4回 慶應×有機化学若手シンポジウム

2016年5月7日（土）12:30～18:00

会場

慶應義塾大学矢上キャンパス
創想館地下２階マルチメディアルーム
横浜市港北区日吉３－１４－１
東急東横線・東急目黒線／
横浜市営地下鉄グリーンライン
日吉駅下車　徒歩１５分

共催

慶應義塾大学理工学部・理工学研究科

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
「グリーンイノベーションのための
分子ナノテクノロジー拠点形成」

主催

慶應有機化学若手シンポジウム実行委員会

協賛

日本化学会、有機合成化学協会

プログラム

12:30　開会の辞

12:40　**「炭素－炭素結合形成反応を基盤とする含フッ素化合物の実用的合成法の開発」**
相川　光介　先生（東工大院理工）

13:10　**「特徴的な構造を有する微生物由来生物活性天然物の全合成」**
山田　健　先生（北里大生命研）

13:40　**「糸状菌未利用生合成遺伝子を活用するポストゲノム型天然物探索」**
浅井　禎吾　先生（東大院総合文化）

14:10　休憩

14:25　**「ピリジルアミン系配位子を有する金属錯体の新規機能開発」**
小谷　弘明　先生（筑波大院数理物質）

14:55　**「立体構造解析から拓く天然物化学」**
谷口　透　先生（北大院先端生命）

15:25　**「ナフトキノンの特異な反応性を活用した天然物合成」**
安藤　吉勇　先生（東工大院理工）

15:55　休憩

16:10　**「分子触媒と酵素機能の理解と制御を目指して」**
五月女　宜裕　先生（理研）

16:40　**「有機ホウ素化合物を活用した標的糖質の選択的合成と光分解」**
高橋　大介　先生（慶大理工）

17:10　**「15族元素リンを鍵とする発光分子のデザイン」**
深澤　愛子　先生（名大院理）

17:40　閉会の辞