

令和元年度事業報告

(平成31年4月1日~令和2年3月31日)

事業の概要

当法人は定款に定める、「基礎有機化学を中心とした薬学の研究を実施し、あわせて若手研究者を育成することにより、薬学の進歩発達に資すること」を目的として以下の事業を行ってきた。

- (1) 基礎有機化学を中心とする薬学の研究
- (2) 薬学の研究者に対する指導育成
- (3) 研究業績の発表
- (4) その他この法人の目的を達成するために必要な事業

平成26年度以来、事業内容は薬学の研究と研究者の指導育成に重きを置いている。具体的には、有機化学を志向する若手研究者に自らのアイデアに基づく研究テーマを実施する場を提供し、アドバイザリーボード委員、研究顧問等が研究支援と指導を行うことで、若手研究者が自ら研究成果を生み出していく力を養う。研究者が研究成果を発信することが、同時に研究所が公益財団として社会に科学的貢献を行うことになる。

令和元年度は事業計画に基づいて、以下事業を実施した。

- I. 研究活動
- II. 研究員公募
- III. 研究業績の発表

I. 研究活動

令和元年度は合計7名の研究者で研究活動を開始し、研究成果の報告及びアドバイザリーボード委員による研究指導の場として、今年度第1回研究報告会を令和元年6月、第2回を10月、第3回を12月に開催した。また、第4回研究報告会は3月に書面による発表と討論を行った。

1. 研究内容

- 1) テーマ：超強塩基を用いるアリルアルコールをホモエノラートの前駆体として利用する反応の開発

ホモエノラートはβ位が修飾されたカルボニル化合物を合成するための重要な化合物である。しかしながら、これまで金属ホモエノラートを簡便に調製するための手法の開発が遅れていた。そこで、ホモエノラートの前駆体として新たにアリルアルコールに注目し、超強塩基 KCH_2TMS を用いることで、ホモエノラートおよびエノラートの2つの反応性を有するジアニオンに変換

できることを見出した。

このジアニオンを用いて求電子剤と反応させると、求電子剤は選択的に β 位に導入されることが分かった。またより反応性の高い求電子剤を用いると β 位のみならず、 α 位でも求電子剤と反応する。現在は α 位および β 位で異なる求電子剤を導入するための反応条件の検討を行なっている。

2) テーマ：平衡統計力学理論の破綻する反応系の理論的・実験的解析、及びテトラヒドロイソキノリン環の多点プロトン化による開裂

有機化学反応の反応性を定量的に記述する理論としては一般的にカノニカル遷移状態理論が知られているが、本理論は一定温度下の完全な熱平衡系を仮定したカノニカル分布を仮定しているため、そもそも非平衡系である化学反応の記述を行う上で根本的な欠陥を抱えている。特に、発熱的な反応の後に余剰の振動エネルギーを保ったまま次の反応が起こる反応系をカノニカル遷移状態理論で記述する場合、理論系と実験系との差異が大きくなる。また、反応のポテンシャルエネルギー曲面において複雑な枝分かれが起こる場合においても単純な遷移状態理論では理解・予測ができない。

現在、歴史的に重要な化合物であるノルボルニルカチオンの反応及びエン反応について検討を行っており、統計力学理論の破綻とそれを越えた反応生成物の予測法について明らかになってきている。

また、有機合成化学的な研究としては、テトラヒドロイソキノリン環の多点プロトン化による開裂反応を行っている。通常、テトラヒドロイソキノリンは C-N 結合の開裂に対して安定であるが、超強酸を溶媒として用いることで多点プロトン化しジカチオン・トリカチオンを発生させると C-N 開裂体が安定化され、有機合成において利用可能な中間体を生じる。本研究ではこれを材料化学的に興味深いトリアリールメタンや多環式芳香族化合物の置換体の合成へと応用した。

3) テーマ：二重結合の移動反応を利用した不飽和脂肪酸の選択的合成法の開発

生体内には様々な脂質分子が存在し、その基本成分・前駆体として中心的な役割を果たすのが脂肪酸である。脂肪酸はそのアルキル側鎖の長さや不飽和度の違いによって、異なる生理活性、機能を示すことが知られている。有機合成化学の観点では、官能基変換に有用な二重結合を有する不飽和脂肪酸がビルディングブロックとして高い価値を有している。本研究では遷移金属触媒によるオレフィン移動反応を制御することで不飽和脂肪酸の二重結合の位置異性体を選択的に合成する方法を開発する。具体的には、二重結合の移動過程におけるアルキル上の金属種を配向基によって位置選択的に捕捉し、二重結合の位置選択性を制御する。そこで、分子内配向基を有する不飽和カルボン酸誘導体を用いて反応条件の探索を行った。

触媒系、反応条件の検討の結果、短い炭素鎖のカルボン酸誘導体で目的の位置まで二重結合が移動した生成物を 90%で得ることに成功した。

4) テーマ：強力な抗菌・抗腫瘍活性を示す pseudolaric acid B の合成研究

Pseudolaric acid B は *Pseudolarix kaempferi*(イヌカラマツ)の根皮より単離・構造決定されたジテルペン酸であり、同植物から単離された 20 以上の類縁体の中で最も強力な抗菌・抗腫瘍活性を示すことから、新たながん治療のリード化合物として期待されている。一方、構造的にも天然には珍しい五員環と七員環のトランス縮環構造、さらにはラクトン部を含むコンパクトな三環性構造を有する魅力的な合成ターゲットである。本研究では、既存の方法よりもさらに効率的な pseudolaric acid B の合成法の開発を目的とした。

文献既知のシクロペンタノン誘導体を出発原料とし、Claisen 転位を利用して四級不斉炭素を構築した。ヨードエーテル化反応による THF 環の構築後、アリルスズ化合物とのラジカル反応により側鎖部分を導入した。THF 環の還元的開環と続く RCM 反応により七員環を構築し、その後の官能基変換を行うことで、pseudolaric acid B の効率的な形式合成を達成することができた(全 17 工程)。

5) テーマ：フルオロエノンの反応性を利用した新規合成中間体の創製

有機合成化学において、多機能性を備えた合成中間体は非常に有用である。例えば、プロスタグランジン類の合成に用いられてきたコーリーラクトンなど枚挙にいとまがない。このような中間体の 1 つに(交差共役)シクロヘキサジエノンが挙げられる。また、フルオロエノン構造を備えた基質も付加脱離反応により、多様な置換基導入が可能である。そこで、中間体(シクロヘキサジエノン)の多機能性に目を向けつつも、さらに興味深い機能性を見出すため、このシクロヘキサジエノンにフッ素原子を導入し、より高次元な反応性の創出に挑戦している。

6) テーマ：新規オレキシンリガンドの創製

オレキシン 1 受容体 (OX₁R) とオレキシン 2 受容体 (OX₂R) は、ともに覚醒の維持に関与する G タンパク質共役型受容体であり、最近では OX₁R/OX₂R 非選択的拮抗薬のスボレキサントおよびレンボレキサントが睡眠導入薬として上市されている。一方で、著者はこれまでにモルヒナン骨格を有する OX₁R 選択的拮抗薬を見出し、関連誘導体について構造活性相関を行ってきた。モルヒナン化合物は OX₁R に対する選択性が高いことが特徴であるが、分子量および脂溶性が高いことが問題としてあげられる。そこで自身が見出した OX₁R 選択的拮抗薬 YNT-707 を基盤として考え、活性発現に不要と思われる部位や脂溶性部位を除去していくという独自のアプローチで、新たなオレキシンリガンドの創製を目指し、研究を展開している。現在までに、よりシン

プルな骨格を有する新規オレキシン 1 受容体拮抗薬を見出すことに成功した。

7) テーマ：エナミン中間体を經由する脂肪族アミン類のβ位 C-H 官能基化

脂環式アミン類は医薬品や天然物などの生理活性物質に広くみられる構造である。従来これらの化合物群は、対応する直鎖アミンの環化反応によって合成されてきたが、多工程を要することから誘導体合成には適さない。一方、環上の特定の炭素-水素結合を直接官能基化できれば、ピロリジンやピペリジンなどの安価に入手可能な原料から多様な誘導体を短工程で合成することが可能になるはずである。これまで、酸性度や結合解離エネルギーの観点から反応しやすいと考えられる窒素原子 α 位の官能基化に関しては多様な手法が開発されてきたものの、β位の直接的官能基化反応は極めて少ない。以上の背景のもと、私はエナミン中間体を經由する脂環式アミン類のβ位官能基化を着想した。本反応は3段階の素反応から成る。すなわち、1) 水素移動能を有する触媒 A により、脂肪族アミンから系中で可逆的にエナミンを生成する。2) 生じたエナミンは潜在的に求核性を有することから、ハロゲン化合物と遷移金属触媒 B から触媒的に生じた求電子種とβ位にて反応する。3) 官能基化されたエナミンは、触媒 A により水素化され、最終的にβ位が官能基化された脂肪族アミンを与える。現在、望みの反応を進行させる触媒 A と触媒 B の適切な組み合わせを探索中である。

2. 論文発表

- 1) N. Mori*, Formal Synthesis of Pseudolaric Acid B. *Synlett*, Accepted.
- 2) M. Morita, S. Saito, R. Shinohara, R. Aoyagi, M. Arita, Y. Kobayashi*, Synthesis of Phosphatidylcholines Possessing Functionalized Acids at sn-2, and ^{13}C - ^{14}N and ^{13}C - ^{31}P Couplings in Their ^{13}C NMR Spectra. *Synlett*, Accepted.
- 3) H. Kurouchi and T. Ohwada, Synthesis of Medium-Ring-Sized Benzolactams by Using Strong Electrophiles and Quantitative Evaluation of Ring-Size Dependency of the Cyclization Reaction Rate. *J. Org. Chem.*, **85** (2), 876–901. (2020).
- 4) Y. Hitora, K. Takada*, Y. Ise, S. P. Woo, S. Inoue, N. Mori, H. Takikawa, S. Nakamukai, S. Okada, S. Matsunaga*, Metachromins X and Y from a marine sponge *Spongia* sp. and their effects on cell cycle progression. *Bioorg. Med. Chem.*, **28**, 115233 (2020).
- 5) H. Okamura, T. Fujioka, N. Mori, T. Taniguchi, K. Monde, H. Watanabe, H. Takikawa*, First enantioselective synthesis of salinipostin A, a

marine cyclic enol-phosphotriester isolated from *Salinispora* sp.
Tetrahedron Lett., **60**, 150917 (2019).

3. 学会発表

- 1) 黒内 寛明
ニトリルの分子内エン反応における動力学効果
日本化学会第 100 年会 (2020 年 3 月 22-25 日、東京)
- 2) 黒内 寛明
ノルボルネンへの酸付加反応における動力学効果
第 30 回基礎有機化学討論会 (2019 年 9 月 25-27 日、大阪)
- 3) Hiroaki Kurouchi
Strong acid-promoted C-N bond cleavage of tetrahydroisoquinoline derivatives.
27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
(September 1-6, 2019, Kyoto)
- 4) Takahiro Shirai
Nickel-Catalyzed Regioselective Olefin Migration Reactio.
27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
(September 1-6, 2019, Kyoto)
- 5) Sayaka Ohrai, Naoshi Yamamoto, Takahiro Okada, Masahiro Yata, Tsuyoshi Saitoh, Noriki Kutsumura, Yasuyuki Nagumo, Yoko Irukayama-Tomobe, Yukiko Ishikawa, Yasuhiro Ogawa, Yurie Watanabe, Daichi Hayakawa, Hiroaki Gouda, Masashi Yanagisawa, Hiroshi Nagase
Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707.
27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress
(September 1-6, 2019, Kyoto)
- 6) 森 直紀
アザジラクチンの合成研究から学んだ天然物合成の醍醐味
2019 年度有機合成化学協会関東支部若手研究者のためのセミナー (2019 年 8 月 3 日、東京)
- 7) 白井 孝宏
Nickel-Catalyzed Regioselective Olefin Migration Reaction.
The 47th NAITO Conference (2019 年 7 月 2-5 日、札幌)
- 8) 黒内 寛明
ノルボルネンの酸付加反応の選択性発現における遷移状態理論の破綻
第 17 回次世代を担う有機化学シンポジウム、(2019 年 5 月 31 日-6 月 1 日、東京)

4. 科学研究費

黒内寛明研究員の昨年度からの継続課題に加え、31年4月に3件の新規科学研究費を獲得した。

1) 黒内 寛明研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「余剰の振動エネルギーを持つ中間体の起こすエン反応の反応動力学的解析」

2) 崔 允寛研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「アリルアルコールのエノラートおよびホモエノラートへの変換を利用する不斉反応の開発」

3) 白井 孝弘研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「チェーンウオーキングの制御による不飽和脂肪酸の二重結合位置異性体の選択的合成法」

4) 森 直紀研究員

研究種目：基盤研究 (C)

研究課題：「天然分子の骨格変換を基盤とした多置換テトラヒドロフラン環の新規合成法の開発」

II. 研究員公募

若手研究者を最長5年間指導育成し、有能な研究者を世の中に輩出するという主旨に基づき、若手研究者の公募を実施した。具体的には令和元年5月および12月から日本薬学会誌、日本化学会誌、有機合成化学協会誌の紙面に、また国立研究開発法人 科学技術振興機構の Web サイトならびに当法人ホームページに募集広告を掲載し公募を行った。応募者の中からアドバイザーボードメンバーによる厳格なる審査を行い、令和元年12月に1名および令和2年4月に1名の優秀な若手研究員が入所することが決まった。

III. 研究業績の発表

研究成果は、上記研究活動内の2. 論文発表、および3. 学会発表に記載したとおり、各学術雑誌に掲載され、および各学会で発表を行った。また、研究業績は当法人ホームページにも掲載し広く公表している。

財団運営

1. 理事会の開催

令和元年5月7日 理事会（書面）にて理事の決議があった

- 議題1： 平成30年度事業報告について
- 議題2： 平成30年度決算報告について
- 議題3： 定時評議員会開催について
- 議題4： 労働基準法の改正等に基づく就業規則の変更について

令和元年6月4日 定例理事会開催

- 議題： 定期提出書類について
- 報告事項： 理事長、所長の職務執行報告

令和元年8月26日 理事会（書面）にて理事の決議があった

- 議題1： 就業規則の改定について
- 議題2： 規程（会計規程、職務権限規程、出張旅費規程）の改定について
- 議題3： 規程（公的研究費に係わる規程類）の改定について

令和元年12月25日 理事会（書面）にて理事の決議があった

- 議題1： 規程（公印規程）の改定について
- 議題2： 規程（アドバイザーリーボード規程）の改定について

令和2年3月5日 定例理事会開催

- 議題1： 令和2年度事業計画（案）について
- 議題2： 令和元年度収支補正予算（案）について
- 議題3： 令和2年度収支予算（案）について
- 議題4： 資金調達及び設備投資（案）について
- 議題5： 規程類について
- 議題6： 次期理事候補について
- 議題7： 特定資産の預け先変更について
- 報告事項1： 次期評議員、監事候補について
- 報告事項2： 代表理事（理事長、所長）の職務執行状況報告

2. 評議員会の開催

令和元年6月4日 定時評議員会開催

- 議題1： 議長選任について
- 議題2： 議事録署名人選任について
- 議題3： 平成30年度事業報告書について

議題 4： 平成 30 年度決算報告書について

3. その他会議、委員会等

令和元年 8 月 20 日 新規所員採用等に関するアドバイザリーボード委員による委員会及び人事委員会

令和元年 12 月 18 日 アドバイザリーボード委員による委員会

令和 2 年 3 月 6 日 新規所員採用等に関するアドバイザリーボード委員による委員会及び人事委員会

以上

附属明細書

令和元年度事業報告には、「一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則」第34条第3項に規定する附属明細書「事業報告の内容を補足する重要な事項」が存在しないので作成しない。

令和2年5月
公益財団法人乙卯研究所