

## 令和 2 年度事業報告

(令和 2 年 4 月 1 日~令和 3 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 2 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 2 年度は 4 月に 1 名の研究員を採用したが、新規コロナウイルス感染拡大の影響で研究員の増員を積極的に進められなかったため、合計 4 名の研究者で研究活動を行った。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 2 年 8 月、第 2 回を 11 月に開催した。また、対面での報告会が半減した代わりに、マンスリーレポートを年度内 7 回（令和 2 年 4 月、6 月、9 月、10 月、令和 3 年 1 月、2 月、3 月末）研究員が作成し、アドバイザリーボード委員および研究員間で共有し、毎回研究所内で討論・意見交換を行った。

#### 1. 研究内容

- 1) テーマ：有機イオン対の非平衡動力学、及び超酸性環境を利用した有機反応の開発  
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古典的な反応速度解析と第一原理分子動力学法を組み合わせた解析を行っており、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が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、強酸溶媒中での種々の分子の変換反応を行っている。テトラヒドロイソキノリン環を有する化合物からのトリアリールメタンや多環式芳香族化合物の置換体への変換、及び8-オキソベルビン類の変換へと応用した。

## 2) 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出

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。

## 3) テーマ：エン反応を利用したアリル位炭素-水素結合の自在変換

近年、 $sp^3$ 炭素を豊富に有する三次的広がりのある化合物が、従来の $sp^2$ 炭素からなる平面な化合物に比べて新薬になりやすい事が報告されているものの、 $sp^3$ リッチな化合物群の合成は、キラリティーの精密制御を蓋然的に伴うことから一般に多段階を要する。本研究では、アザ-エン反応を利用したアリル位  $Csp^3-H$  結合の位置・立体選択的な官能基化法を開発し、現状では合成に多段階を要するキラルビルディングブロックを簡便に供給する基盤技術の確立を目指す。

## 4) テーマ：クライゼン転位を契機とした脱芳香環化による不斉四級炭素の新規構築法の開発

脱芳香環化反応は、芳香族性を有する安定な化合物を不安定な化合物へ変換するという挑戦的な課題である。さらにこの反応は、官能基化手法が数多

く報告されている平面構造の芳香環を三次元骨格へ展開でき、これは医薬品のみならず、機能性有機材料等様々な化合物の合成にも利用出来る。しかし、触媒入手の困難さや反応基質の制限等のために全ての基質に適用できず、常に新たな手法が求められている。この背景のもと、芳香環の位置選択的官能基化と立体選択的脱芳香環化を組み合わせたハイパフォリン類縁体の合成を通して、脱芳香環化反応の新規手法を開発することを目標とした。

この脱芳香環化の手法として、ジメチルアリルオキシ基を有する芳香族化合物のクライゼン転位反応を検討した。その結果、アルミニウム反応剤を低温で作用させると望みのクライゼン転位反応が進行し、脱芳香環化した2,4-シクロヘキサジエン-1-オンが得られることを見出した。現在、基質一般性の充実や不斉反応への応用を探索している。

## 2. 論文発表

- 1) S. Ohrui, Y. Irukayama-Tomobe, Y. Ishikawa, M. Yanagisawa, and H. Nagase, Design and Synthesis of Novel Orexin Antagonists via Structural Simplification of the Morphinan Skeleton. *Heterocycles*, Accepted.
- 2) H. Kurouchi, Enhancement of the carbamate activation rate enabled syntheses of tetracyclic benzolactams: 8-oxoberbines and their 5- and 7-membered C-ring homologues. *Org. Biomol. Chem.*, 2021, Accepted.
- 3) P. R. Leger, Y. Kuroda, S. Chang, J. Jurczyk, and R. Sarpong, C–C Bond Cleavage Approach to Complex Terpenoids: Development of a Unified Total Synthesis of the Phomactins. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 15536-15547 (2020).
- 4) H. Kurouchi, Diprotonative stabilization of ring-opened carbocationic intermediate: conversion of tetrahydroisoquinoline to triarylmethanes. *Chem. Commun.*, **56**, 8313-8316 (2020).
- 5) M. J. Gunaratna, B. Hao, M. Zhang, M. Nakagomi, A. Ito, T. Iwamoto, and D. H. Hua, Synthesis of Probe Molecules, 6-(Dimethylamino)-2-Phenylisoindolin-1-Ones, for Mechanistic Studies of Firefly Luciferase Inhibition. *Heterocycles*, Accepted.

## 3. 学会発表

- 1) 黒内寛明  
超強酸を利用したテトラヒドロイソキノリン誘導体のトリアリールメタンへの変換反応  
日本薬学会第141年会 (2021年3月26-29日、広島)
- 2) 森田将夫 小林雄一 篠原 陸 斎藤 旬明

*sn*-2 位に官能基を有するホスファチジルコリン類の合成と  $^{13}\text{C}$ - $^{14}\text{N}$  および  $^{13}\text{C}$ - $^{31}\text{P}$  カップリングによる  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルの解析

日本薬学会第 141 年会 (2021 年 3 月 26-29 日、広島)

3) 森田 将夫 根本暢明 大森建

$^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$ 間のHOE(Heteronuclear Overhauser Effect)を利用したスピロ環の立体化学決定

第59回NMR討論会 (2020年11月17-19日、群馬)

4. 科学研究費

黒内寛明研究員の一昨年度からの継続課題に加え、令和 2 年 4 月に 1 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) 大類 彩研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「モルヒナン化合物のオレキシン 1 受容体結合時における必須構造の解明」

## 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 2 年 5 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が、今回は応募が無かった。

## 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、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2年5月12日 理事会（書面）にて理事の決議があった

- 議題1： 令和元年度事業報告について
- 議題2： 令和元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： アドバイザリーボード規程の改定について

令和2年6月2日 定例理事会開催

- 議題1： 代表理事および理事長、所長の選出について
- 議題2： 定期提出書類について
- 報告事項： 代表理事（理事長、所長）の職務執行報告

令和2年9月16日 理事会（書面）にて理事の決議があった

- 議題1： 資産の運用規程の改定について
- 議題2： 公的研究費内部監査規程の改定について

令和3年3月12日 定例理事会開催

- 議題1： 令和3年度事業計画（案）について
- 議題2： 令和2年度補正収支予算（案）について
- 議題3： 令和3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
- 報告事項1： 代表理事諮問委員の退任及び新任について
- 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2年6月4日 定時評議員会（書面）にて評議員会の決議があった

- 議題1： 令和元年度事業報告について
- 議題2： 令和元年度決算報告について
- 議題3： 評議員の選任について
- 議題4： 理事および監事の選任について
- 報告事項： アドバイザリーボード規程改定について

### 3. その他会議、委員会等

令和2年8月27日 研究員契約更新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2年11月24日 研究員契約更新に関するアドバイザリーボード委員による

る委員会及び人事委員会

令和3年3月12日 研究員契約更新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2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3年4月  
公益財団法人乙卯研究所