

# 令和 3 年度事業報告書

公益財団法人 乙卯研究所

## 令和3年度事業報告

(令和3年4月1日~令和4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3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3年度は、新規コロナウイルス感染拡大の影響などで、研究員の増員ができなかったため、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である研究報告会を確実に実施するため、今年度は初めてオンライン形式の研究報告会を取り入れた。第1回研究報告会は令和3年4月、第2回は8月にオンライン形式で開催し、第3回研究報告会は10月、第4回は令和4年1月に対面形式で開催した。マンスリーレポートは年度内4回(令和3年5月、6月、9月、11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、毎回研究員報告会として、研究所内で討論・意見交換を行った。

##### 1. 研究内容

- 1) テーマ：トリフルオロ酢酸クラスターのノルボルネン誘導体への付加反応に関する非平衡効果の理論的・実験的解析

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。すなわち、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。

ノルボルネン誘導体へのトリフルオロ酢酸の付加反応についてベンゼン溶媒中において検討を行った。その結果、プロトン化が起こる際にトリフルオロ酢酸は濃度に応じて2~3量体のクラスター構造をとっており、それらがノルボルネン誘導体の二重結合上へプロトンを受け渡すこと、及びそれに引き続く①カウンターアニオンのクラスターがカチオン中心へと付加する反応と②ノルボルネン誘導体が非古典的な3中心2電子結合を形成する反応とが200 fs程度の短時間で競合する、非平衡過程が起こることが明らかとなった。また、ノルボルネン誘導体の構造に応じてその非平衡過程が大きく左右されることも合わせて明らかになった。本研究により、これまで化学者が理解していると思われてきた現象が、実際には伝統的な解析手法や専門用語では理解・記述できない複雑な過程を経ていることが明らかになった。本研究は、今後の化学研究を行う上で新たな反応解析法の基準となることが期待される。

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および19F NMRを利用する新規構造解析技術の開発

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。そこで、多機能中間体として医薬品や農薬開発に不可欠なフッ素原子を備えたフルオロエノン中間体を創出することにした。また、新しいHOESY(heteronuclear Overhauser effect spectroscopy)シーケンスも共同研究者らと共に開発し、構造解析の新技术も開拓する。

3) テーマ：パラジウム触媒によるアリルイミダートの[1,3]-転位反応の開発

アリルイミダートの転位反応は、アリルアミンを合成するための強力な手法である。アリルイミダートの[3,3]転位は Overman 転位として古くから知られている一方で、対応する[1,3]転位はほとんど前例が無く、ルイス酸触媒条件下では脱離反応が優先することが知られていた。本研究では、アリルイミダートに対するパラジウム(0)触媒の酸化的付加を利用するという戦略に基づいて、アリルイミダートの新たな[1,3]転位反応の開発を試みた。

4) テーマ：クライゼン転位反応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、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る有用な反応である。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。このような背景のもと、本テーマではクライゼン転位反応によって脱芳香環化する新規手法を開発することを目標とした。

具体的には、 $\alpha, \alpha$ -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、塩化ジエチルアルミニウムのような弱い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のみが進行し、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。基質適用範囲を調べたところ、アリル基の $\alpha$ 位が二置換であること、芳香環が電子豊富であることの二点が必要であることも分かった。現在は不斉反応への展開を検討している。

## 2. 論文発表

- 1) Y. Kuroda, A Remarkable Solvent Effect of Fluorinated Alcohols on Azobenzene Reactions. *Chem. Pharm. Bull.*, Accepted.
- 2) M. Morita, H. Kurouchi, and N. Nemoto, Highly Stereoselective Formation of a Spiro Center by a 1,4-Addition/Elimination Reaction of 3,5-Difluorocyclohexa-2,5-dienones. *Synlett*, **33**, 589-593 (2022).
- 3) M. Morita, N. Nemoto, and K. Ohmori, Total Syntheses of Spirooliganones A and B. *Synlett*, **33**, 581-584 (2022).
- 4) Y. Kuroda, Palladium-Catalyzed [1,3]-O-to-N Rearrangement of Allylic Imidates. *Synlett*, **33**, 98-102 (2022).
- 5) M. Sai, Potassium Base-Promoted Diastereoselective Synthesis of 1,3-Diols from Allylic Alcohols and Aldehydes through a Tandem Allylic Isomerization/Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem. Asian J.* **16**, 4053-4056 (2021).
- 6) M. Sai, A Tetraarylpyrrole-Based Phosphine Ligand for the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Chloride. *Adv. Synth. Catal.*, **363**, 5422-5428 (2021).
- 7) M. Sai and H. Kurouchi, Potassium Base-Catalyzed Michael Additions of Allylic Alcohols to  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Amides: Scope and Mechanistic Insights. *Adv. Synth. Catal.*, **363**, 3585-3591 (2021).

## 3. 学会発表

- 1) 中村 佳代  
クライゼン転位反応を用いた平面構造から三次元構造への新規変換手法の開発  
日本化学会第102春季年会(2022) (2022年3月23-26日、オンライン開催)

- 2) 植浦 大貴、中込まどか、花島 慎弥、安田 智一、村田 道雄  
細胞質型ホスホリパーゼA2活性化に寄与するセラミド1-リン酸の膜動態解析  
日本化学会第102春季年会(2022) (2022年3月23-26日、オンライン開催)
- 3) 安田 智一、植浦 大貴、中込まどか、花島 慎弥、J. P. Slotte、村田 道雄  
セラミド-1-リン酸の動態解析に基づくホスホリパーゼA2 分子認識機構の解明  
第15回スフィンゴセラピィ研究会 (2021年11月26-27日、オンライン開催)

#### 4. 科学研究費

黒内寛明研究員の継続課題に加え、令和3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) 黒田 悠介研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「エン反応を利用したアリル位炭素-水素結合の自在変換」

## 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3年度下期採用は令和3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。また、令和4年度上期採用は令和3年11月から、同様の募集広告に加え、新しくChem StationのWEBサイトにも募集広告を掲載した。令和4年度上期として、1名の研究員の採用を決定した。

## 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3年5月7日 理事会（書面）にて理事の決議があった

議題1： 令和2年度事業報告について

議題2： 令和2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

令和3年6月3日 定例理事会オンライン開催

議題1： 定期提出書類について

議題2： 文書取扱規程について

報告事項：代表理事（理事長、所長）の職務執行報告

令和4年3月10日 定例理事会オンライン開催

議題1： 令和4年度事業計画（案）について

議題2： 令和3年度補正収支予算（案）について

議題3： 令和4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： 次期理事候補について

議題6： 公的研究費について

議題7： 規程類について

議題8： 臨時評議員会（書面）開催について

報告事項1：次期監事候補および評議員の新任について

報告事項2：代表理事諮問委員について

報告事項3：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3年6月3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2年度事業報告について

議題2： 令和2年度決算報告について

報告事項：代表理事諮問委員の退任及び新任について

令和4年3月24日 臨時評議員会（書面）にて評議員会の決議があった

議題： 役員及び評議員の報酬並びに費用に関する規程の改定について

### 3. その他会議、委員会等

令和4年1月26日

2022年度上期採用選考結果の採否、年俸および担当 AB の決定に関する研究員

選考会議及び人事委員会  
研究員の給与のベースアップに関する人事委員会

以上

## 附属明細書

令和3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4年4月  
公益財団法人乙卯研究所