

# 令和 5 年度事業報告書

公益財団法人 乙卯研究所

## 令和 5 年度事業報告

(令和 5 年 4 月 1 日~令和 6 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 5 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 5 年度は、4 月に 2 名の新研究員を加え 4 名の研究者で活動を開始したが、年度内に 1 名が転職、2 名を新に採用し、最終的に 5 名の研究者で研究活動を行った。研究成果の報告およ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については、第 1 回研究報告会は令和 5 年 5 月、第 2 回は 8 月、第 3 回は 11 月および第 4 回は令和 6 年 2 月に開催した。マンスリーレポートは年度内 5 回（令和 5 年 6 月、7 月、10 月、令和 6 年 1 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討論・意見交換を行った。

#### 1. 研究内容

- 1) テーマ：ホストゲスト相互作用を介した環状中分子化合物による複合体材料の創成  
がんは最近ますます重篤な疾患として報告されているが、従来の低分子化

合物や特異的抗体等の高分子化合物では薬効以外に安全性、コストベネフィットなどの観点から課題も多い。それらに対し、環状中分子化合物はそのような課題を解決できる第三の医薬品として注目を集め始めている。

一般的に環状中分子化合物はペプチド構造をもつものが多く、酵素による体内分解や血中濃度の維持などに問題がある。そこで抗がん剤として評価されている化学構造を有し、特徴的「環」構造を維持した中分子抗がん剤であるバリノマイシンをホストとし、ホスト-ゲスト相互作用による複合体形成法によって、薬物動態の改善と毒性軽減を目標とする研究を行うこととした。まず、ゲスト化合物としてバリノマイシンと分子間相互作用が期待できるカチオン性の化合物の探索研究から開始している。

- 2) テーマ：光励起パラジウム種により生じるラジカル種を用いた反応開発  
光励起パラジウム種は、パラジウム錯体に対して可視光を照射することで生じる活性種である。これは従来のパラジウム種では反応し難いとされるハロゲン化アルキルなどと反応し、ラジカル種を生じる。この反応性を活用し、これまでパラジウムとの反応では不活性と考えられていた官能基と反応させ、生じたラジカル種を様々な反応に適用することを目指す。
- 3) テーマ：固体酸触媒を用いたケトンからの窒素上無保護ケチミンの汎用的合成法の開発とその展開  
窒素上無保護ケチミン(N-H ケチミン)は、有機合成化学において重要な中間体であるが、その合成例は驚くほど極めて少ない。本研究では、ケイ素やアルミニウムから成る安価な不均一固体酸触媒の特性の活用し、1)広い基質適用範囲、2)精製操作不要、3)低コスト、4)大量合成、5)触媒の再利用という同時に実現することは困難である5つの要素を兼ね備えた、N-H ケチミンの革新的合成法の開発および応用展開に挑戦する。
- 4) テーマ：炭素-リン結合を有する天然物の合成研究  
天然にはリン元素を含む多様な有機化合物が存在しており、リン酸エステルの他にも酸素を介さずに炭素とリンが直接結合したC-P化合物が発見されている。C-P化合物はリン酸エステルやカルボン酸などの生体分子を模倣(mimicking)することでさまざまな生物活性を示すことが特徴的である。本研究では、興味深い生物活性が期待される天然由来のC-P化合物の全合成を行う。現在は、valinophos および DHPPA ジペプチドの合成を行っている。
- 5) テーマ：フッ化糖を用いた高反応性グリコシル化法の開発  
糖鎖は、ペプチドに並ぶ生体分子群であり、細胞間の認識やたんぱく質の形成などの生命現象に深く関与する。これまでに糖鎖の機能解明を目指して、構造活性相関研究および合成研究が盛んに進められている。しかしながら糖

鎖の合成中間体は反応性と安定性の両立が困難であり、合成操作が煩雑になるなどの課題が残っている。そこで本研究では、比較的安定なフッ化糖を対象に高い反応性を示す新規グリコシル化法を開発し、これを起点に反応性の確保に課題があった複合糖脂質の合成法確立を目指している。

6) テーマ : Synthesis of novel SF<sub>5</sub>-compounds and materials

While virtually all applied fluorinated compounds and materials are based on the highly stable carbon-fluorine (C-F) bond, the dilemma of environmental accumulation of fluorinated pollutants, such as trifluoroacetate and other PFAS have recently resulted in new strict regulatory proposals and calls for more sustainable solutions. As an attractive alternative to the popular trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group, the pentafluorosulfanyl group (SF<sub>5</sub>) features superior molecular characteristics and the SF<sub>5</sub>-group has been demonstrated to fully degrade into inorganic fluoride and other benign products. The objective of the proposed work here is to develop novel SF<sub>5</sub>-compounds and -polymers in an effort to re-design fluoropolymers towards sustainability. The research plan includes the synthesis of a selection of SF<sub>5</sub>-monomers and their subsequent polymerization, as well as postmodifications of olefin-containing polymers, such as poly(butadiene) with SF<sub>5</sub>Cl.

2. 論文発表

- 1) S. Uchida, H. Chiaki, N. Ishii, K. Tanikawa, K. Tanaka III, Gold(III)-Catalyzed Propargylic Substitution Reaction Followed by Cycloisomerization for Synthesis of Poly-Substituted Furans from *N*-Tosylpropargyl Amines with 1,3-Dicarbonyl Compounds. *Molecules*, **29**, 378- (2024).
- 2) N. Morita, S. Kurami, N. Ishii, K. Tanaka III, Y. Hashimoto, O. Tamura, (*E*)-5-[Bromo (phenyl) methylene]-4-phenyl-2-(*p*-tolyl)-4,5-dihydrooxazole. *Molbank*, **2024**, M1769 (2024).
- 3) A. Yamamoto, K. Tanaka III, Y. Hashimoto, N. Morita, O. Tamura, Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of *N*-Carbamoyl Nitrones Generated by *N*-Selective Carbamoylation of Oximes with Isocyanates. *Chem. Eur. J.*, e202303790 (2024).
- 4) Y. Kuroda, M. Krell, K. Kurokawa, K. Takasu, Synthesis of mesoionic triazolones via a formal [3+2] cycloaddition between 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione and alkynes. *Chem. Commun.*, **60**, 1719-1722 (2024).

- 5) K. Tanaka III, M. Yoshida, A. Yamamoto, Y. Hashimoto, N. Morita, O. Tamura, Synthesis of *N*-Aryl Isoxazolidines by Photo-Promoted *N*-Selective Arylation of Oximes and Cyclization Using Hypervalent Iodine Reagents and Copper Catalyst. *Adv. Synth. Catal.*, **365**, 1419–1424 (2023).
- 6) T. Yamada, K. Tanaka III, Y. Hashimoto, N. Morita, O. Tamura, Electrophilic C3–H Alkenylation of 2,6-Dialkoxypyridine Derivatives via Pd(II)/Tl(III) Reaction *System. Adv. Synth. Catal.*, **365**, 3138–3148 (2023).
- 7) H. Sagara, Y. Suzuki, N. Morita, S. Ban, K. Tanaka III, A. Yamamoto, Y. Hashimoto, O. Tamura, Direct Generation of *N*-Alkoxy carbonyl Nitrones from Oximes: Intramolecular Cycloaddition of Oximes Having Alkene Moieties. *Adv. Synth. Catal.*, **365**, 3927–3934 (2023).
- 8) S. Shibata, Y. Masui, N. Narukawa, T. Shiroshita, H. Miya, R. Sato, S. Tokutake, Y. Tanaka, M. Onaka, Synthesis of *N*-Unprotected Diaryl Ketimines and Alkyl Ketimines from Ketones and Ammonia Using Porous Solid Acids with Analysis of Their Adsorption Behavior. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **96**, 555–567 (2023).
- 9) N. Morita, H. Chiaki, S. Aonuma, K. Tanaka III, Y. Hashimoto, O. Tamura, (*Z*)-5-Benzylidene-4-phenyl-2-(*p*-tolyl)-4,5-dihydrooxazole. *Molbank*, **2023** (1), M1600 (2023).
- 10) N. Morita, H. Chiaki, K. Tanaka III, Y. Hashimoto, O. Tamura, N. Krause, Sustainable Chemical Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans/1,2,3-Trisubstituted Indanes in Water Using a Permethylated  $\beta$ -Cyclodextrin-tagged NHC-Gold Catalyst. *Synlett*, **34** (12), 1425–1432 (2023).
- 11) N. Morita, H. Chiaki, K. Ikeda, K. Tanaka III, Y. Hashimoto, O. Tamura, Gold-Catalyzed Formal (3+2) Cycloaddition in Ionic Liquid: Environmentally Friendly and Stereoselective Synthesis of Poly-substituted Indanes from Benzyl Alcohols with 1-Phenylpropenes. *Synlett*, **34**, 1068–1074 (2023).
- 12) R. Hayashi, K. Ando, T. Udagawa, M. Sai\*,  $\beta$ -Functionalized and  $\alpha,\beta$ -Difunctionalized Ketones from 1- Arylallylic Alcohols via Dipotassio  $\alpha,\beta$ -Dianion Intermediates. *Adv. Synth. Catal.*, **365** (6), 826–833 (2023).

### 3. 学会発表

- 1) 橋本 善光、吉田 究、古郡 美優、吉野 徹、田中 耕作三世、森田 延嘉、田村 修  
 $\alpha,\beta$ -不飽和オキシムの求電子的エポキシ化と  $\alpha,\beta$ -エポキシオキシムの開環反応  
 日本薬学会第 144 年会 (2024 年 3 月 28-31 日、横浜)

- 2) 山本 彩可、胡内 達也、齊藤 陸、田中 耕作三世、橋本 善光、森田 延嘉、  
田村 修  
直接的ニトロン発生法を利用した三成分連結型反応とその応用  
日本薬学会第 144 年会 (2024 年 3 月 28-31 日、横浜)
- 3) 本田 侑基、単 智博、山本 彩可、橋本 善光、田中 耕作三世、森田 延嘉、  
田村 修  
 $\alpha,\beta$ -不飽和オキシムへの Kharasch 付加反応  
日本薬学会第 144 年会 (2024 年 3 月 28-31 日、横浜)
- 4) 中村 皓毅、松島 芳隆  
Valinophos および DHPPA ジペプチドの合成研究  
日本農芸化学会 2024 年度大会 (2024 年 3 月 24-27 日、東京農業大学世田  
谷キャンパス)
- 5) Shintaro Shibata, Yoichi Masui, Naoki Narukawa, Takuya  
Shiroshita, Haruhiko Miya, Rintaro Sato, Shunta Tokutake,  
Yoshiki Tanaka, Makoto Onaka  
Synthesis of N-Unprotected Ketimines from Ketones and  
Ammonia Using Porous Aluminosilicate with Solid Acidity.  
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2023  
(December 3-7, 2023, Tokyo Metropolitan University, Tokyo,  
Japan)
- 6) 山本 彩可、井出 洋介、松田 直人、田中 耕作三世、橋本 善光、森  
田延嘉、田村 修  
ヘテロアレンによるニトロン形成とその分子内 1,3-双極子付加環化  
反応  
第 49 回反応と合成の進歩シンポジウム (2023 年 11 月 6-7 日、岐  
阜)
- 7) 柴田 真太郎、増井 洋一、成川 直希、白下 拓哉、宮 陽彦、佐藤 凜  
太郎、徳竹 駿太、田中 義貴、木原 伸浩、尾中 篤  
アルミノシリケート構造を有する多孔性固体酸を用いたケトンとア  
ンモニアガスからの不安定 N-無保護ケチミンの合成法の開発  
第 39 回有機合成化学セミナー(2023 年 9 月 20-22 日、淡路夢舞台国  
際会議場)

- 8) Kayo Nakamura  
A New Dearomatization Procedure Triggered by Claisen Rearrangement Reaction.  
International Congress on Pure & Applied Chemistry Bali, 2023  
(September 13-17, 2023, Bali)
- 9) 柴田 真太郎、増井 洋一、木原 伸浩、尾中 篤  
酸性アルミノシリケート表面でのケトンとアンモニアから生成した  
N-無保護ケチミンの吸着形態の解析  
第 132 回触媒討論会(2023 年 9 月 13-15 日、北海道大学)
- 10) 立原 義宏  
バリノマイシンとホスホニウムイオン分子との分子間相互作用に関  
する研究  
第 20 回 ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム (2023 年 6 月 17-  
18 日、東京都立大学)
- 11) 田中 耕作三世、橋本 善光、森田 延嘉、田村 修  
オキシムの極性転換能を活かしたパラジウム触媒によるアルドキシムの C-  
H アリール化反応  
第 21 回次世代を担う有機化学シンポジウム(2023 年 5 月 26-27 日、名古屋)
- 12) 千秋 妃美、森田 延嘉、田中 耕作三世、橋本 善光、田村 修、Norbert Krause  
水溶性金触媒を用いる環境調和型 2,3-ジヒドロベンゾフラン類・インダン  
類の合成  
第 21 回次世代を担う有機化学シンポジウム(2023 年 5 月 26-27 日、名古屋)

#### 4. 科学研究費

田中 耕作三世 研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「オキシムの特性を基盤とした遷移金属触媒を用いた多様化への展開」

ガッツェンマイヤー ティム 研究員

研究種目：若手研究

## 研究課題：「Straightforward Pentafluorosulfanylation for Molecular Design」

### 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公募を実施した。今年度も公募対象範囲として若手研究者を中心に広く有機化学を志向し、将来的に薬学発展の研究成果を発信できる研究者を対象にした。具体的には令和 5 年度下期採用に向けた募集広告は、令和 5 年 4 月から、国立研究開発法人 科学技術振興機構の Web サイト、当法人ホームページさらに Chem Station の WEB サイトに、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掲載し、公募を行った。また、令和 6 年度上期採用は令和 5 年 10 月から、同様の方法で公募を行った。令和 5 年度下期として 2 名の研究員の採用を、また、令和 6 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5年5月10日 理事会（書面）にて理事の決議があった

議題1： 令和4年度事業報告（案）について

議題2： 令和4年度決算報告（案）について

議題3： 定時評議員会開催について

令和5年6月14日 定例理事会開催

議題1： 定期提出書類について

議題2： 出張旅費規程について

報告事項： 代表理事（理事長、所長）の職務執行状況報告

令和6年3月12日 定例理事会開催

議題1： 令和6年度事業計画（案）について

議題2： 令和5年度補正収支予算（案）について

議題3： 令和6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： 次期役員候補者について

議題6： 次期評議員候補者について

議題7： 公的研究費について

議題8： 規程類の改定について

議題9： 事務局員の任命について

報告事項： 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5年6月14日 定時評議員会開催

議題1： 議長選任

議題2： 議事録署名人選任

議題3： 令和4年度事業報告書（案）について

議題4： 令和4年度決算報告書（案）について

### 3. その他会議、委員会等

令和5年5月16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5年8月24日 2023年度下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委員会及び人事委員会

令和 5 年 11 月 28 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 6 年 2 月 21 日 2024 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委員会、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 5 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 6 年 4 月  
公益財団法人乙卯研究所