

令和 6 年度事業報告書

公益財団法人 乙卯研究所

令和6年度事業報告

(令和6年4月1日~令和7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6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6年度は、4月に1名の新研究員を加え5名の研究者で活動を開始したが、年度内に1名が転職し、最終的に4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6年4月、第2回は7月、第3回は12月および第4回は令和7年1月に開催した。マンスリーレポートは年度内6回（令和6年5月、6月、9月、10月、令和7年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討論・意見交換を行った。

1. 研究内容

- 1) テーマ: アルデヒド・ケトンから誘導される窒素上無保護イミンを鍵中間体とした固体酸触媒反応の開発
普遍的なアルデヒドまたはケトンから合成できる窒素上無保護イミン(N-

H イミン)は、有機合成化学において重要な中間体である。しかし一方で、その不安定性から *N*-H イミンを鍵中間体とした反応利用例は、単純な構造に反して驚くべきことに少ない。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の特性の活用し、アルデヒドまたはケトンから不安定な *N*-H イミンを経由する新規触媒反応の開発に挑戦する。

2) テーマ：炭素—リン結合を有する C-P 化合物の合成

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、リン酸エステルに加えて、酸素を介さずに炭素とリンが直接結合した C-P 化合物も発見されている。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 (mimic) 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、C-P 化合物の中で唯一、エステル結合を介してアミノ酸の C 末端に C-P ユニットが結合した *valinophos* および *DHPPA* ジペプチドの合成を進めている。また、除草活性などの生物活性についても評価を行う。

3) 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、安定だが活性化しにくい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の開発を目指している。

4) テーマ：Synthesis of novel SF₅-compounds and materials

According to the objective of the proposed work to develop novel SF₅-polymers, part of my work at the Itsuu Institute included the synthesis of SF₅-monomers for this purpose. SF₅-containing styrenes were successfully obtained and characterized. Additionally, synthetic studies towards allyl-SF₅, a potentially highly promising novel SF₅-monomer for various applications was conducted. For this purpose, gaseous SF₅Cl as the pentafluorosulfanylation source was synthesized and obtained as a solution in hexane. As an alternative strategy to obtain SF₅-polymers, the postmodification of olefine-containing polymers with SF₅ groups through radical pentafluorosulfanylation was investigated. It was confirmed that SF₅ groups can be introduced by this strategy, which opens the door the future investigations of a large variety of novel pentafluorosulfanylated polymers and materials.

In addition to the synthesis of SF₅-polymers, mechanistic studies of the

direct oxidative fluorination with AgF₂ towards SF₅ compounds were conducted. The isolation of the hypothesized, novel tetrafluoroargentate complex which is thought to mediated the oxidative fluorination of sulfur-compounds, was achieved for the first time. Further NMR studies revealed that different types of tetrafluoroargentate are obtained depending on the choice of onium salt additive and reaction time. These finding pointed towards a more complex and diverse class of these silver complexes with potentially unique chemical behavior prompting further future studies.

5) テーマ：逐次的な環化付加反応を用いたフェネストラン類の合成とその評価

フェネストランは第4級炭素を中心に4つの環が縮合した化合物である。フェネストランは中心の炭素原子が通常四面体構造よりも平面に近い構造であることから多くの研究者の関心を集めている。また、生物活性を有するフェネストランが複数単離されており、医薬品候補化合物としても注目されてきている。フェネストランの構造機能相関を明らかにすることは今後の重要な課題であるが、多種多様なフェネストランを合成できる手法は十分でない。本研究ではフェネストランの効率的な合成法の確立および興味深い特性を有するフェネストランの創製を目指す。

2. 論文発表

- 1) T. Yasuda*, D. Ueura, M. Nakagomi, S. Hanashima, M. Murata, Relevance of ceramide 1-phosphate domain formation in activation of cytosolic phospholipase A₂. *Biophys. Chem.*, **322**, 107433 (2025).
- 2) Y. Kuroda*, T. Chiba, M. Kawajiri, K. Takasu*, Pd-Catalyzed Allylic Substitution of Azo-Ene Adducts Enables Net Allylic C-H Alkylation of Allylic Alcohols. *Org. Lett.*, **27**, 1517-1523 (2025).
- 3) K. Tanaka III*, Recent Advances in the Direct N - C(sp²) Nitronne Synthesis from Oxime. *Eur. J. Org. Chem.*, e202400202 (2024).
- 4) T. Yasuda*, D. Ueura, M. Nakagomi, S. Hanashima, J. P. Slotte, M. Murata, Design, synthesis of ceramide 1-phosphate analogs and their affinity for cytosolic phospholipase A₂ as evidenced by surface plasmon resonance. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **107**, 129792 (2024).

3. 学会発表

1) 増井 悠

逐次的な分子内環化付加反応を基盤とした高度に歪んだ化合物の効率的合成法の開発

日本薬学会第145年会（2025年3月26-29日、福岡国際会議場）

- 2) 柴田 真太郎
シリカゲルを固定相とした中圧分取液体クロマトグラフィーによる
窒素上無保護ケチミンの加水分解の調査
日本化学会第105春季年会(2025)、ポスター発表[PB]-1am-06、
(2025年3月25-29日、関西大学 千里山キャンパス)
- 3) 中村 皓毅、松島 芳隆
C末端にC-Pユニットを有するDHPPAジペプチドの全合成
日本農芸化学会2025年度大会（2025年3月4-8日、北海道）
- 4) 柴田 真太郎
固体酸を用いた窒素上無保護ケチミンの合成における新展開
第134回触媒討論会、依頼講演2E05（2024年9月18-20日、名古屋大学
東山キャンパス）
- 5) 田中 耕作三世、前田 理、美多 剛
Photoexcited Palladium-Catalyzed Ketyl Radical Generation:
Development of Novel Transformations Involving Organopalladium-
Induced Elementary Steps
第70回有機金属化学討論会(2024年9月9-11日、大阪公立大学中百舌鳥
キャンパス)
- 6) 中村 皓毅、松島 芳隆
ValinophosおよびDHPPAジペプチドの全合成
第66回天然有機化合物討論会（2024年9月4-6日、京都）
- 7) Shintaro Shibata, Yoichi Masui, Naoki Narukawa, Takuya
Shiroshita, Haruhiko Miya, Rintaro Sato, Shunta Tokutake,
Yoshiki Tanaka, Makoto Onaka
Synthesis of N-Unprotected Diaryl Ketimines and Alkyl
Ketimines from Ketones and Ammonia Using Porous Solid Acids
18th International Congress on Catalysis, MON-POST01-270
(July 14-19, 2024, City International Convention Center, Lyon,
France)
- 8) 塚本 裕一、原 司、鹿倉 彩乃、増井 悠、高橋 孝志
Nox1選択的阻害剤NOS31の合成研究

第124回有機合成シンポジウム（2024年6月27-28日、北海道大学）

9) 田中 耕作三世

パラジウム触媒反応の適用基質拡大 ～ケチルラジカルの生成、パラジウム特有な反応へと展開～

第 124 回有機合成シンポジウム(2024 年 6 月 27-28 日、北海道大学)

4. 科学研究費

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」

柴田 真太郎 研究員

研究種目：若手研究

研究課題：「不均一固体酸触媒を用いたケトンからの不安定 N-H ケチミンの汎用的合成法の開発と応用」

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 7 年度上期採用に向けた募集広告は、令和 6 年 10 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に、11 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。令和 7 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6年5月8日 理事会（書面）にて理事の決議があった

議題1： 令和5年度事業報告（案）について

議題2： 令和5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6年6月11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-1：代表理事（理事長、所長）の職務執行状況報告

報告事項-2：研究員選考委員の委嘱について

報告事項-3：アドバイザーリーボード委員の委嘱について

令和7年3月11日 定例理事会開催

議題1： 令和7年度事業計画（案）について

議題2： 令和6年度補正収支予算（案）について

議題3： 令和7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： 次期代表理事所長候補者について

議題6： 公的研究費について

議題7： 就業規則および規程類の改定について

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6年6月11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5年度事業報告書（案）について

議題4： 令和5年度決算報告書（案）について

議題5： 評議員の選任について

議題6： 理事および監事の選任について

報告事項-1：研究員選考委員の委嘱について

報告事項-2：令和6年度事業計画および収支予算書

3. その他会議、委員会等

令和6年4月25日 新任アドバイザーリーボードメンバー紹介および担当アドバイザーリーボードメンバーの変更に関するアドバイザーリーボード委員による委

員会

令和6年7月25日 所長から新任アドバイザリーボードメンバーへの委嘱および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

令和7年1月28日 2025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

以上

附属明細書

令和 6 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 7 年 4 月
公益財団法人乙卯研究所