

Mon. Mar 22, 2021

## Webiner 1

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

### [S01-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair:Jun Terao, Yoshihiro Ohta

9:00 AM - 11:40 AM Webiner 1 (Online Meeting)

#### [S01-4am-01] Development of advanced luminescent sensing materials based on precise structural control of organic crystals

○Suguru Ito<sup>1</sup> (1. Yokohama National Univ.)

9:00 AM - 9:30 AM

#### [S01-4am-02] Development of Functional Materials via Polymer Encapsulation into Metal-Organic Frameworks

○Takashi Uemura<sup>1</sup> (1. The Univ. of Tokyo)

9:30 AM - 10:20 AM

#### [S01-4am-03] Polymer synthesis based on topology transformation

○Daisuke Aoki<sup>1,2</sup> (1. Tokyo Tech., 2. JST PRESTO)

10:20 AM - 10:50 AM

#### [S01-4am-04] Pioneering Studies on Organic Ionics Materials Based on Ionic Liquids

○Masayoshi Watanabe<sup>1</sup> (1. Yokohama National University)

10:50 AM - 11:40 AM

## Webiner 2

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

### [S02-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair:Takahiko Akiyama, Daisuke Miyoshi

9:00 AM - 11:40 AM Webiner 2 (Online Meeting)

#### [S02-4am-01] Development of Novel Catalytic Reactions of CO<sub>2</sub> for the Synthesis of Useful Chemicals

○Liang Zhang<sup>1</sup>, Zhaomin Hou<sup>1</sup> (1. RIKEN)

9:00 AM - 9:30 AM

#### [S02-4am-02] Chemical Photocatalysis: Organic Synthesis with Visible Light

○Burkhard Koenig<sup>1</sup> (1. University of Regensburg)

9:30 AM - 10:20 AM

#### [S02-4am-03] Development of Transition Metal-Catalyzed

#### Asymmetric Propargylic Substitution Reactions

○Yoshiaki Nishibayashi<sup>1</sup> (1. The University of Tokyo)

10:20 AM - 11:10 AM

#### [S02-4am-04] Rational design of metal-responsive allosteric DNazymes

○Yusuke Takezawa<sup>1</sup> (1. Grad. School of Science, The Univ. of Tokyo)

11:10 AM - 11:40 AM

## Webiner 1

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

### [S01-4pm] Award Presentations, Special Lectures

Chair:Hiroko Yamada, Takanori Fukushima

1:00 PM - 2:50 PM Webiner 1 (Online Meeting)

#### [S01-4pm-01] Visualization and Functional Development of Cell-inspired Supramolecular Materials

○Ryou Kubota<sup>1</sup> (1. Kyoto University)

1:00 PM - 1:30 PM

#### [S01-4pm-02] On Emerging Energy Storage/Conversion Functions in Porous $\pi$ -Conjugated Frameworks

○Ken Sakaushi<sup>1</sup> (1. National Institute for Materials Science)

1:30 PM - 2:00 PM

#### [S01-4pm-03] 30 Year's of OLED research

○Junji Kido<sup>1</sup> (1. Yamagata University)

2:00 PM - 2:50 PM

## Webiner 2

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

### [S02-4pm] Award Presentations, Special Lectures

Chair:Michio Murata, Shinobu Itoh

1:00 PM - 3:40 PM Webiner 2 (Online Meeting)

#### [S02-4pm-01] Synthetic Epigenome Manipulation with Chemical Catalyst Systems

○Kenzo Yamatsugu<sup>1</sup> (1. Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

1:00 PM - 1:30 PM

#### [S02-4pm-02] Development of synthetic oligoamides with predictable shapes and application of the

oligomers for manipulating biomolecules

○Junpei Morimoto<sup>1</sup> (1. The University of  
Tokyo)

1:30 PM - 2:00 PM

[S02-4pm-03] Molecular Structural and Functional  
Studies on Iron-Related Proteins

○Yoshitsugu Shiro<sup>1</sup> (1. University of Hyogo)

2:00 PM - 2:50 PM

[S02-4pm-04] Research on the efficient enantioselective  
total synthesis of useful bioactive polycyclic  
compounds

○Masahisa Nakada<sup>1</sup> (1. Waseda University)

2:50 PM - 3:40 PM

---

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

## [S01-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Jun Terao, Yoshihiro Ohta

Mon. Mar 22, 2021 9:00 AM - 11:40 AM Webiner 1 (Online Meeting)

---

### [S01-4am-01] Development of advanced luminescent sensing materials based on precise structural control of organic crystals

○Suguru Ito<sup>1</sup> (1. Yokohama National Univ.)

9:00 AM - 9:30 AM

### [S01-4am-02] Development of Functional Materials via Polymer Encapsulation into Metal-Organic Frameworks

○Takashi Uemura<sup>1</sup> (1. The Univ. of Tokyo)

9:30 AM - 10:20 AM

### [S01-4am-03] Polymer synthesis based on topology transformation

○Daisuke Aoki<sup>1,2</sup> (1. Tokyo Tech., 2. JST PRESTO)

10:20 AM - 10:50 AM

### [S01-4am-04] Pioneering Studies on Organic Ionics Materials Based on Ionic Liquids

○Masayoshi Watanabe<sup>1</sup> (1. Yokohama National University)

10:50 AM - 11:40 AM

## 有機結晶の精密構造制御に基づく高機能性発光センシング材料の開発

(横浜国大院工) ○伊藤 傑

Development of advanced luminescent sensing materials based on precise structural control of organic crystals (*Faculty of Engineering, YOKOHAMA National University*) ○Suguru Ito

Mechanochromically luminescent (MCL) materials reversibly change the luminescent properties in response to mechanical stimuli. They have attracted considerable attention in recent years because of their potential applications in pressure sensors and security technologies. Organic crystalline materials typically exhibit bicolor MCL, whereby the luminescence wavelengths shift in the bathochromic direction upon mechanical stimulation and return to the original wavelengths by heating or solvent exposure. Herein, I will present the creation of MCL materials that exhibit various response behaviors, which is based on the precise control of the structure and phase transitions of organic crystals.

**Keywords :** *Smart Materials; Solid-state Emission; Multi-color Luminescence; Chromism; Mechanochromic Luminescence*

機械的刺激によりフォトルミネッセンス特性が変化するメカノクロミック発光 (MCL: **Mechanochromic Luminescence**) 材料は、高感度・高空間分解能の各種センシング材料への応用が期待されるため近年活発に研究されている。有機分子結晶による従来の MCL 材料は、多くの場合、機械的刺激に応答して発光波長が長波長化し、加熱や有機溶媒の曝露により元に戻る二色間の状態変化を示す。我々は、独自に設計した発光性有機分子により結晶構造を精密に制御することで、典型的な MCL 性結晶材料とは異なる MCL 挙動を示す新材料群を創製する手法を開拓した。本講演では、一連の研究により獲得した「MCL 性結晶材料の合理的設計法」について議論する<sup>[1]</sup>。

### 1. 各種ドナー・アクセプター型ベンゾチアジアゾール誘導体の MCL 特性

電子ドナー性の含窒素複素環を電子アクセプター性のベンゾチアジアゾール環に結合した種々のドナー・アクセプター型有機分子が多彩な MCL 特性を示すことを見出した<sup>[2-8]</sup>。例えば、フェナントロイミダゾール環をもつ **1** の結晶は、機械的刺激に応じて発光波長が長波長化する MCL だけでなく、短波長化する MCL や、機械的刺激の強度に応じて二段階で発光色が変わる MCL を示した (図 1)。置換基の立体的な嵩高さの違いに応じた結晶構造の変化が MCL 特性の制御に有効であることを明らかにした<sup>[4]</sup>。

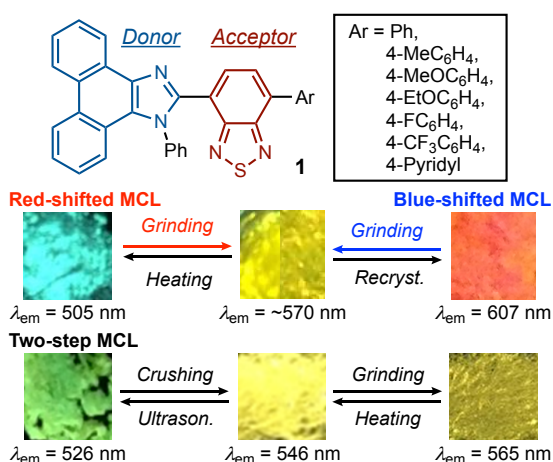


図 1. 有機結晶 **1** による多彩な MCL



また、Ar 基にピリジル基をもつ **1** の誘導体に対し、酸と機械的刺激を逐次的に付与することで、加熱温度の違いに応じた発光色の二段階変化を実現した(図 2a)<sup>[5]</sup>。トリフェニルイミダゾール環を有する **2** では、置換基 R により結晶のモルフォロジーを制御可能であり、板状結晶のみが MCL を示すことを見出した(図 2b)<sup>[8]</sup>。

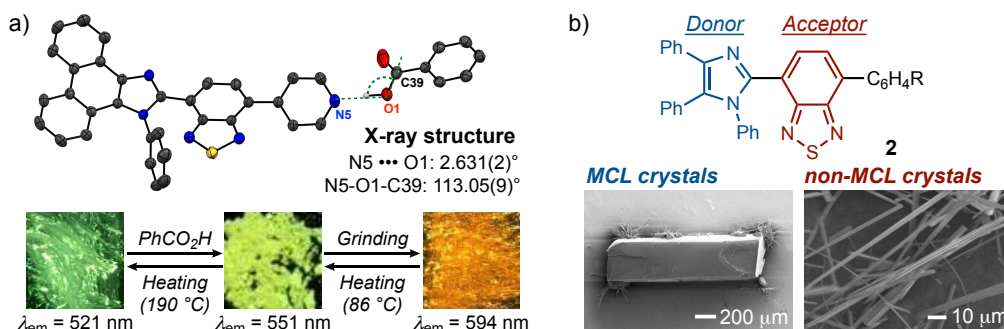


図 2. a) ハロクロミック/メカノクロミック発光 b) モルフォロジーと MCL 特性

## 2. 柔軟な構造をもつピレン誘導体による MCL 特性の制御

立体配座の柔軟性が高い新規 *o*-フェニレン類縁体として、ジピレニル基を有するビインドール誘導体<sup>[9]</sup>やビチオフエン誘導体 **3**<sup>[10]</sup>を設計・合成した。ビインドール誘導体は二段階 MCL を示し、ビチオフエン誘導体 **3** は、*N,N'*-ジメチルキナクリドン (**DMQA**) と混合すると三色間で発光色が変化する MCL を示した(図 3a)。また、ピレニルチオフエン **4** は、アルキル鎖 R に応じて発光色の回復挙動を制御可能であり、ヘキシル基を有する **4** の誘導体を **DMQA** と混合することで、高コントラストな発光色変化を示す自己回復性 MCL を合理的に実現することに成功した(図 3b)<sup>[11]</sup>。

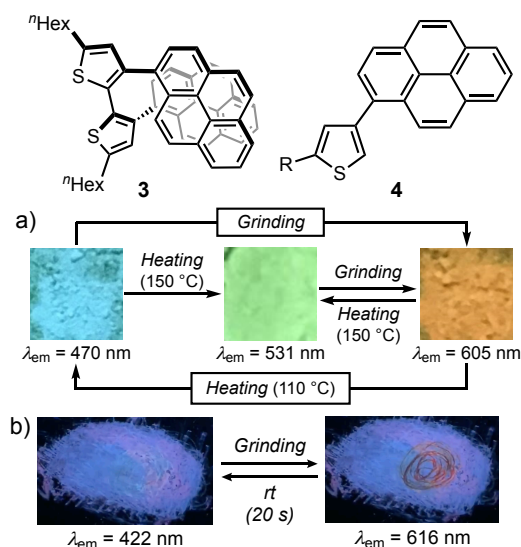


図 3. 分子構造と MCL 特性

**References:** [1] S. Ito, *Chem. Lett.* **2021**, DOI: 10.1246/cl.200874 (**Review**). [2] S. Ito, T. Yamada, T. Taguchi, Y. Yamaguchi, M. Asami, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1963. [3] S. Ito, T. Taguchi, T. Yamada, T. Ubukata, Y. Yamaguchi, M. Asami, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 16953. [4] S. Nagai, M. Yamashita, T. Tachikawa, T. Ubukata, M. Asami, S. Ito, *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7*, 4988 (**Inside Back Cover**). [5] S. Ito, C. Nishimoto, S. Nagai, *CrystEngComm* **2019**, *21*, 5699 (**Cover**). [6] S. Ito, S. Nagai, T. Ubukata, M. Asami, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1492. [7] S. Takahashi, S. Nagai, M. Asami, S. Ito, *Mater. Adv.* **2020**, *1*, 708. [8] S. Ito, S. Nagai, T. Ubukata, T. Ueno, H. Uekusa, *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 4443. [9] S. Ito, T. Yamada, M. Asami, *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 1272. [10] S. Ito, G. Katada, T. Taguchi, I. Kawamura, T. Ubukata, M. Asami, *CrystEngComm* **2019**, *21*, 53 (**Back Cover**). [11] M. Ikeya, G. Katada, S. Ito, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12296 (**Back Cover**).

## 多孔性金属錯体への高分子内包に基づく機能開拓

(東大院新領域<sup>1</sup>・東大院工<sup>2</sup>) ○植村 卓史<sup>1,2</sup>・

Development of Functional Materials via Polymer Encapsulation into Metal-Organic Frameworks (<sup>1</sup>Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, <sup>2</sup>Graduate School of Engineering, The University of Tokyo) ○Takashi Uemura<sup>1,2</sup>

Metal-Organic Frameworks (MOFs) composed of metal ions and organic ligands have been extensively studied. The characteristic features of MOFs are highly regular channel structures with controllable pore sizes approximating molecular dimensions and designable surface functionality. Thus, encapsulation of polymers into MOFs provides unprecedented material platforms to accomplish many nanoscale functions.

*Keywords* : Metal-Organic Frameworks; Polymer

金属イオンと有機配位子との自己集合反応により、規則的なナノ空間構造を骨格内に有する多孔性金属錯体(Metal-organic framework: MOF)は、特異的な物性と機能を発現する新規物質群として、近年、注目を集めている。MOF に関する研究は世界中で幅広く行われているが、2000 年代初頭までは、気体や溶媒などの小分子の吸着にしか目が向けられていなかった。我々は世界に先駆けて MOF 空間内での高分子合成や高分子鎖の直接導入を行い、錯体化学と高分子化学との新しい融合領域を開拓し、MOF への高分子内包を基盤とした広範な機能発現を可能にした<sup>1)</sup>。

### 【内包高分子の特異な物性】

ナノ領域での高分子の集積化は学術的・産業的に非常に重要であり、ナノ空間に閉じ込められた高分子の物性が盛んに研究されている。特に、数本鎖以下の高分子が集積体を構築する極微小領域では、古典的な理論は適用できず、未開の物性が発現するはずである。我々は MOF のナノ空間に高分子を内包することで、高分子集積体の本数、周りの環境、配向・コンフォメーションなどを精密に制御し、拘束高分子が通常バルク状態とは大きく異なった挙動を示すことを実証した<sup>2)</sup>。例えば、MOF の空間に拘束されたポリエチレングリコール (PEG) の熱転移挙動は空間サイズや表面状態に応じて大きく変化し、数本鎖の集積体を形成することで初めて転移挙動を示すことや、通常バルク状態とは全く逆の分子量依存挙動を示すことを明らかにした<sup>2b)</sup>。また、光・電子特性を有する高分子を MOF 空間内に閉じ込めると、空間内で形成するコンフォメーションや集積本数の違いにより、導電性や光学特性が大きく変化することも実証した<sup>2c-e)</sup>。光導電性を有するポリビニルカルバゾールを MOF 空間に内包することで、側鎖カルバゾール基の連続的な  $\pi$ -スタックを誘起した。その結果、側鎖間での効果的なホールホッピングが起こり、バルク状態に比べて移動度が 10 万倍も向上した<sup>2e)</sup>。これは予想された理想値に最も近い値であることから、MOF 内に高分子を拘束することで、高分子の持つ潜在物性を最大限引き出せることを示した。

**【機能性複合体の創製】**

MOF に高分子を内包することで、規則的・階層的に精密構造制御されたナノ複合体が構築できることを実証し、ホスト・ゲスト間で創発的に機能がカップルした様々な機能性ハイブリッド材料の創製を実現した<sup>3)</sup>。例えば、MOF の空間内にポリチオフェンを導入することで、多孔性と導電性を兼ね備えた複合体を設計できることを示し、ppb レベルの NO<sub>2</sub> ガスの存在をコンダクタンス変化で感知する新たなガスセンサー材料を開発した<sup>3a)</sup>。また、MOF の電子特性と構造異方性を反映させることで、ドナー・アクセプターの集合状態を分子レベルで合理的かつ緻密に制御することも可能にした。アクセプターである酸化チタンナノワイヤーが構造内に導入された MOF を合成し、その一次元ナノ空間にポリチオフェンを内包することで、ドナーとアクセプターが分子レベルで、完全かつ交互に配列した構造体を創製した<sup>3e)</sup>。本複合材料の電荷分離状態の寿命は 1 ミリ秒を超える。色素増感型酸化チタン系材料として最長レベルの寿命を有する電荷分離状態を作りだせたことから、太陽電池の活性層や光触媒への利用が期待される。更には、MOF に内包された疎水性ペプチドの放出を駆動力とすることで、水面上を動き回る化学モーターの開発にも成功した<sup>3f,g)</sup>。本系の運動効率は非常に高く、実在のモーターたんぱく質と同程度であることを明らかにした。さらには、運動方向の制御や、運動エネルギーから電気エネルギーへの変換も可能にしたことから、化学モーターにおける新しい駆動原理を開拓した先駆的研究として評価されている。

**【高分子の認識・分離】**

通常は糸まり状になっている高分子鎖を MOF 空間においては引き延ばしながら配向・配列できるため、鎖構造を余すことなく認識し、他に比類を見ない高分子分離を実現できる可能性を示した<sup>4)</sup>。例えば、末端構造のみ異なる高分子は、鎖長が長くなるほど末端基の影響が薄れるため、再沈殿やサイズ排除カラムクロマトグラフィーなどの既存技術では、その違いを認識して分離することはできない。均一に空間構造が制御された MOF を使うことで、分子量が数万もある PEG の末端基の違いを見極め、ほぼ 100% の純度で分離することに成功した<sup>4b)</sup>。さらには、MOF 粒子を充填したカラムを試作し、世界で初めて MOF による高分子のカラムクロマト分離を実現した<sup>4c)</sup>。

- 1) (a) *Chem. Asian J.* **1**, 36 (2006). (b) *Chem. Soc. Rev.* **38**, 1228 (2009). (c) *Chem. Soc. Rev.* **46**, 3108 (2017).
- 2) (a) *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6781 (2008). (b) *Nature Commun.* **1**, 83 (2010). (c) *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 8360 (2012). (d) *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 5231 (2015). (e) *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 708 (2016).
- 3) (a) *J. Am. Chem. Soc.* **138**, 10088 (2016). (b) *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 7886 (2017). (c) *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 14549 (2019). (d) *Nature Mater.* **10**, 787 (2011). (e) *Nature Commun.* **9**, 1660 (2018). (f) *Nature Mater.* **11**, 1081 (2012). (g) *Nano Lett.* **15**, 4019 (2015).
- 4) (a) *Matter* **3**, 652 (2020). (b) *Nature Commun.* **9**, 3635 (2018). (c) *J. Am. Chem. Soc.* **142**, 3701 (2020).

## 高分子トポロジー変換を活用した高分子合成

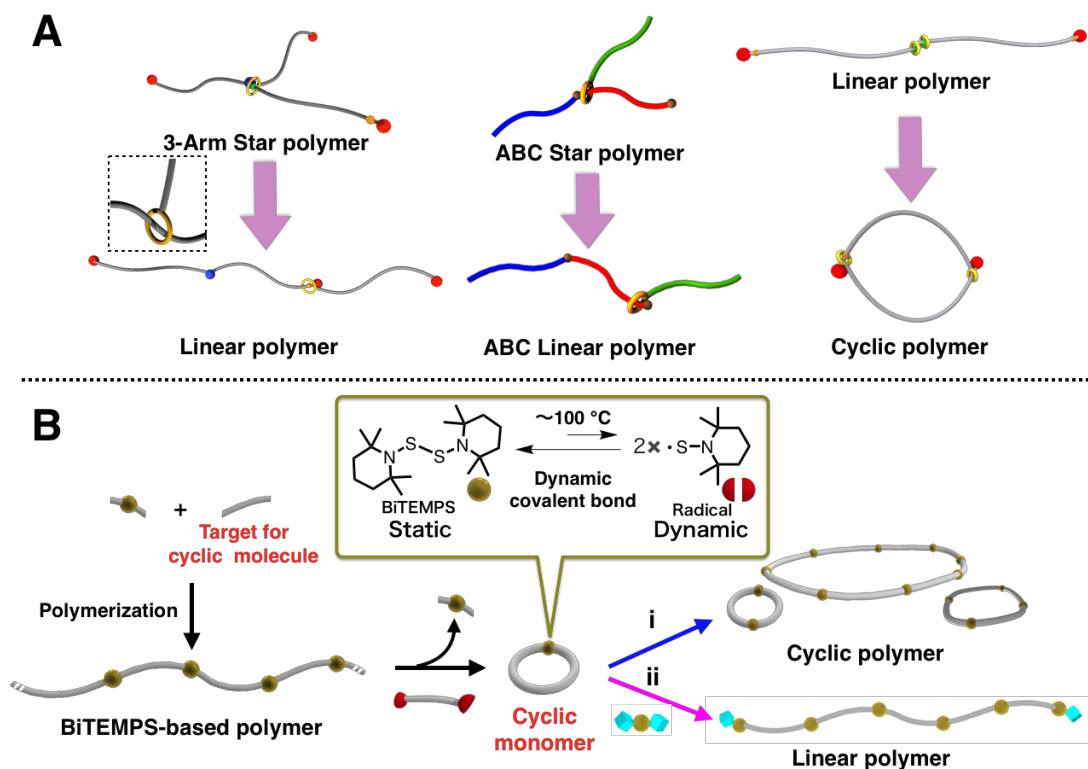
(東工大物質理工<sup>1</sup>・JST さきがけ<sup>2</sup>) ○青木 大輔<sup>1,2</sup>

Polymer synthesis based on topology transformation (<sup>1</sup>Department of Chemical Science and Engineering, and <sup>2</sup>JST PRESTO, Tokyo Institute of Technology) ○Daisuke Aoki<sup>1,2</sup>

Topology of polymer is one of the most essential factors determining the polymer property. In this presentation, topology transformation in polymers based on rotaxane chemistry and dynamic covalent chemistry, is described. In the former part of presentation, the study deals with the construction and function of dynamic macromolecular systems having mechanically linked polymer chains which can undertake the topology transformation to induce the structure and property changes (Fig. A). On the other hand, dynamic covalent chemistry using chemical equilibrium systems, i.e., those exhibiting a reversible cleavage of covalent bonds in response to the stimuli, have attracted much attention because of their unique properties. In the latter part of presentation, the selective synthesis of cyclic monomer with dynamic nature and its application to polymer synthesis based on topology transformation are described (Fig. B).

**Keywords** : Rotaxane; Dynamic Covalent Chemistry; Topology; Cyclic Polymer; Supramolecular Chemistry

高分子鎖全体の形状（トポロジー）は、高分子の物性や機能に直結する。本研究では高分子とロタキサン構造(Fig. A)もしくは動的共有結合(Fig. B)をそれぞれ組み合わせることで高分子のトポロジー変換を利用した種々の高分子合成について報告する。



## イオン液体を基軸とする有機イオニクス材料に関する先駆的研究

(横浜国立大学 先端科学高等研究院) 渡邊 正義

**Pioneering Studies on Organic Ionics Materials Based on Ionic Liquids** (*Institute of Advanced Sciences, Yokohama National University*) Masayoshi Watanabe

Ionics has emerged as an important scientific area for realizing the key materials for the development of advanced electrochemical devices that would support a sustainable society. This research has been focused on new ion-conducting materials such as ionic liquids and polymer electrolytes, since conventional aqueous and organic electrolyte solutions have several disadvantages that prove to be a bottleneck for making a breakthrough in electrochemical devices. A detailed investigation of the ion dynamics in these materials and at the interfaces with electrodes has been performed. Consequently, an area of “organic ionics” has been established and new materialization with distinguished ideas has been realized. The outline of the research achievements is presented in this lecture.

*Keywords : Ionic Liquid; Polymer Electrolyte; Ion Gel; Organic Ionics; Electrochemical Device*

持続可能社会を構築する上で、エネルギーを効率良く生成・貯蔵・消費することの重要性がクローズアップされ、これを支える学問領域であるイオニクスの重要性が増している。物質中をイオンが伝導する材料の典型例は電解質水溶液であるが、電解質水溶液を用いたデバイスはその分解電圧が低いため、エネルギー密度が低いといった問題を抱えている。これを打開したのが有機電解液であるが、揮発性・可燃性であるため安全性・環境負荷の問題を抱えている。本研究は、イオン伝導性高分子、イオン液体といった新しい有機イオニクス材料中および界面でのイオンダイナミクスを精査し、新しい領域を開拓した内容である。特に、独自の着眼点で新物質・材料創製に繋げた内容を紹介する。

### 1. ポリエーテル系高分子の側鎖緩和によるイオン高速輸送

一般のポリエーテル系イオン伝導性高分子においては、イオンドーピングによりガラス転移温度( $T_g$ )が上昇し、かつイオン輸送と主鎖緩和がカップリングしているため、キャリアイオン数の増大とイオン移動度の上昇との相反が高いイオン伝導性発現の障壁になると指摘した。これを打破する方法論として、主鎖緩和よりダイナミクスの速い側鎖緩和を利用した固体電解質を提案しこれを実証した。側鎖緩和の導入は、同一  $T_g$  でのイオン伝導性の増大のみならず、界面電子移動反応の頻度因子増大による反応促進をもたらすことを見出した。

### 2. イオン液体およびイオンゲルの基礎物性の解明

イオン液体がどうして溶媒無しに電離液体として振舞うのかという点に着目し、イオン伝導をキャリア生成過程と移動過程に分離するため、パルス磁場勾配 NMR を適用した。測定されるカチオン・アニオンの自己拡散係数と Nernst-Einstein 式から求まるモル伝導率と、イオン伝導率測定から求まるモル伝導率との偏差をイオン性

(ionicity)と定義して、多くの汎用イオン液体について系統的に調査した。イオン性はイオンの運動相関を表すパラメータであり、アニオンのルイス塩基性の増大、カチオンのルイス酸性の増大、またカチオン・アニオン間の相互作用の方向性の増大、さらにカチオンあるいはアニオン構造中のアルキル鎖長の増大とともに低下することを見出した。すなわち、イオン液体の特性はクーロン力と分子間力の微妙なバランスで決定されていることを証明し、大きなインパクトを与えた。

また、ポリエーテルのカップリング輸送によるイオン伝導性限界を打破するために、イオン液体を高分子に相溶化したイオンゲルを構築する提案を行った。ポリエーテル系電解質と比較したときの顕著な違いは、イオン液体の高分子に対する可塑化効果( $T_g$ の低下)とセグメント運動からデカップリングしたイオン輸送であった。その結果、電解質溶液に匹敵するイオン輸送性を実現した。

### 3. 機能性イオン液体の創製と輸送特性の解明

プロトン性イオン液体が無加湿燃料電池の電解質になり得ることを提案するとともに、バルク特性だけでなく電気化学特性の良好なイオン液体を見出し、スルホン化ポリイミドを用いた高分子固体電解質形燃料電池を構築した。その結果、無加湿、100 °C以上の温度での発電を世界に先駆けて実証した。また、イオン液体の高いイオン強度がクーロン相互作用を遮蔽する可能性を、 $I/I_3$ -レドックス対の電荷輸送から解明した。この電荷輸送の拡散係数はその濃度増加に比例して増大し、これは $I/I_3$ の交換反応(構造拡散)が電荷輸送に寄与するためであった。色素増感太陽電池への適用から、イオン液体が高い粘度を持ちながら高速電荷輸送が可能であることを明らかにした。さらに、ある種のグライム類とリチウム塩の当量混合物が室温で液体であり、イオン液体類似の性質を示すことを見出し、これらが溶媒和(錯)イオンを一成分とする  $Li^+$ 伝導性溶媒和イオン液体に分類できることを明らかにした。溶媒和イオン液体の生成は、ルイス酸である  $Li^+$ に対する、ルイス塩基であるアニオンとグライムの配位競合によって決まる。そのため、アニオンのルイス塩基性が極めて低く、かつグライム中の酸素原子数が  $Li^+$ の配位数である4または5のとき、溶媒和イオン液体となることを明らかにした。現在、自由溶媒の活量が極めて低い特性を利用して、次世代二次電池として期待される Li-S 電池への展開を図っている。

### 4. 高分子・コロイドのイオン液体中での相挙動と機能材料化

イオン液体中である種の高分子が、相溶あるいは上限臨界溶液温度(UCST)および下限臨界溶液温度型(LCST)の相挙動を示すことを世界に先駆けて見出した。イオン液体中の UCST および LCST は高分子構造・イオン液体構造のわずかな変化で大きく変わり、これは溶解のエンタルピー変化・エントロピー変化が水や有機溶媒といった従来溶媒系と比較して小さく、その微妙なバランスで決定されていることが原因であると明らかにした。この発見は、高分子アクチュエータ、イオンゲルの体積相転移、温度誘起ゾルゲル変化、刺激応答性自己組織化といった刺激応答型材料の研究に発展している。さらに光治癒材料や自己治癒材料の提案に至っている。

---

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

## [S02-4am] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Takahiko Akiyama, Daisuke Miyoshi

Mon. Mar 22, 2021 9:00 AM - 11:40 AM Webiner 2 (Online Meeting)

---

### [S02-4am-01] Development of Novel Catalytic Reactions of CO<sub>2</sub> for the Synthesis of Useful Chemicals

○Liang Zhang<sup>1</sup>, Zhaomin Hou<sup>1</sup> (1. RIKEN)

9:00 AM - 9:30 AM

### [S02-4am-02] Chemical Photocatalysis: Organic Synthesis with Visible Light

○Burkhard Koenig<sup>1</sup> (1. University of Regensburg)

9:30 AM - 10:20 AM

### [S02-4am-03] Development of Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Propargylic Substitution Reactions

○Yoshiaki Nishibayashi<sup>1</sup> (1. The University of Tokyo)

10:20 AM - 11:10 AM

### [S02-4am-04] Rational design of metal-responsive allosteric DNazymes

○Yusuke Takezawa<sup>1</sup> (1. Grad. School of Science, The Univ. of Tokyo)

11:10 AM - 11:40 AM

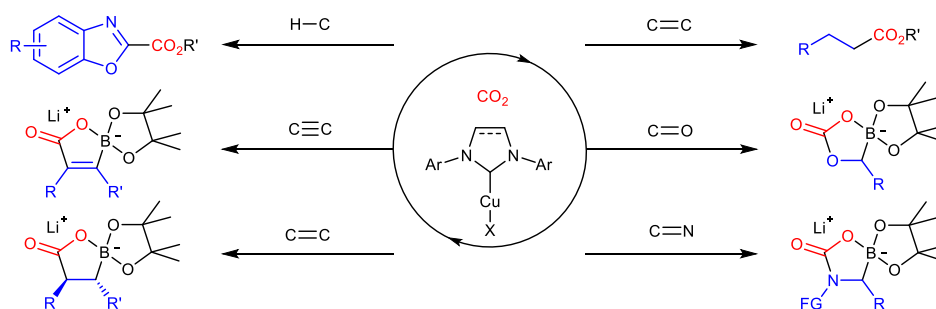
## Development of Novel Catalytic Reactions of CO<sub>2</sub> for the Synthesis of Useful Chemicals

(<sup>1</sup>Organometallic Chemistry Laboratory, RIKEN CPR, <sup>2</sup>Advanced Catalysis Group, RIKEN CSRS) ○Liang Zhang<sup>1,2</sup>

**Keywords:** Boron; Carbene Ligand; Carbon Dioxide; Carboxylation; Copper Catalysis

Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) has been emerging as an attractive one-carbon source for chemical synthesis due to its abundance, low cost, non-toxicity, and sustainability. Currently, only a handful of fine chemicals could be produced from CO<sub>2</sub> in chemical industry. Although the recent years have witnessed rapid progress in the conversion of CO<sub>2</sub> into carboxylic acids and their derivatives by various catalyst systems, the use of cheap and well-defined catalysts for achieving efficient and selective CO<sub>2</sub> utilization still represents a persistent challenge. Moreover, the designing of new catalytic cycles for incorporating of CO<sub>2</sub> into valuable compounds with novel molecular structures remains a formidable opportunity for the applicable transformation of CO<sub>2</sub>.<sup>1,2</sup>

We have developed a series of original catalytic reactions of CO<sub>2</sub> with a wide range of organic substrates by establishing that *N*-heterocyclic carbene (NHC)-copper(I) complexes greatly promote the CO<sub>2</sub> insertion processes.<sup>3-9</sup> A broad variety of value-added products featuring novel molecular structures which are otherwise difficult to access have been synthesized through exploration of new CO<sub>2</sub> activation processes and development of unique catalytic cycles. The NHC-copper platform enabled isolation and characterization of a number of key intermediates, together with computational calculations, providing important insights into the mechanistic details of these catalytic transformation of CO<sub>2</sub>.



- 1) L. Zhang, Z. Li, M. Takimoto, Z. Hou, *Chem. Rec.* **2020**, 20, 494.
- 2) L. Zhang, Z. Hou, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3395.
- 3) L. Zhang, J. Cheng, T. Ohishi, Z. Hou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 8670.
- 4) L. Zhang, J. Cheng, Z. Hou, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4782.
- 5) T. Ohishi, L. Zhang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 8114.
- 6) L. Zhang, J. Cheng, B. Carry, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14314.
- 7) C. Qi, Z. Li, J. Cheng, L. Zhang, Z. Hou, *unpublished results*.
- 8) B. Carry, L. Zhang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6257.
- 9) Z. Li, L. Zhang, M. Nishiura, G. Luo, Y. Luo, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 1966.



## Chemical Photocatalysis: Organic Synthesis with Visible Light

(Faculty of Chemistry and Pharmacy, University of Regensburg, D-93040 Regensburg, Germany) ○ Burkhard König

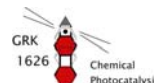
**Keywords:** Photocatalysis; Physical-organic Chemistry; Arylation; CO<sub>2</sub> Utilization; Heterogeneous Photocatalysts

Sensitized photochemistry evolved over the last 20 years into an enabling technology for the synthesis of complex organic molecules due to new mechanistic concepts and advances in light sources.<sup>1</sup> The use of visible light and dual catalytic systems allow now challenging transformations with good selectivity under mild reaction conditions.<sup>2</sup> Although light is an ideal reagent for chemistry (cheap, safe, can be used in large excess) it comes with certain limitations:

1. Compared to chemical bond energies, the energy of a visible light photon is small and photocatalytic activation of stronger bonds therefore requires special strategies.<sup>3</sup>
2. Photoinduced electron transfer leads to radical ions or combined with proton transfer to radicals, but the majority of chemical reactions proceeds via ionic intermediates. How can we generate reactive anions by light?<sup>4</sup>
3. Metal complexes and organic dyes are widely used as molecular photocatalysts in synthesis, but their stability and reuse can be problematic. Organic semiconductors are a valid alternative, particular for applications at larger scale.<sup>5</sup>

The lecture discusses approaches from our laboratory to overcome these and other current and future challenges in chemical photocatalysis.

1. L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.
2. D. Petzold, M. Giedyk, A. Chatterjee, B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1193.
3. I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi, B. König, *Science* **2014**, *346*, 725. I. Ghosh, R. S. Shaikh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8544. A. Chatterjee, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14289. M. Giedyk, R. Narobe, S. Weiß, D. Touraud, W. Kunz, B. König, *Nat. Catal* **2020**, *3*, 40.
4. Q.-Y. Meng, T. E. Schirmer, A. L. Berger, K. Donabauer, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11393 – 11397. S. Wang, B.-Y. Cheng, M. Sršen, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7524–7531. M. Schmalzbauer, T. D. Svejstrup, F. Fricke P. Brandt, M. J. Johansson, G. Bergonzini, B. König **2020**, *6*, 2658 - 2672.
5. I. Ghosh, J. Khamrai, A. Savateev, N. Shlapakov, M. Antonietti, B. König, *Science* **2019**, *365*, 360. J. Khamrai, I. Ghosh, A. Savateev, M. Antonietti, B. König, *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 3526.



## 遷移金属触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応の開発

(東大院工) ○西林 仁昭

Development of Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Propargylic Substitution Reactions  
(Graduate School of Engineering, The University of Tokyo)○Yoshiaki Nishibayashi

We have developed transition metal-catalyzed propargylic substitution reactions and their asymmetric versions. It is interesting that a series of reactions proceeded via allenylidene complexes as key reactive intermediates. The research history of the development of the propargylic substitution reactions and the research concept led to the development of the asymmetric versions will be introduced at the presentation.

**Keywords :** Allenylidene Complexes; Copper; Propargylic Substitution Reactions; Ruthenium

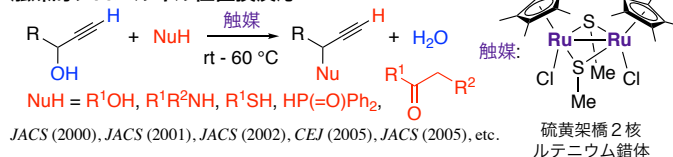
遷移金属錯体を用いた触媒的アリル位置換反応は、対応する不斉反応も含めて、有機合成反応の中で最も信頼できる分子変換反応の一つである。これとは対照的に、遷移金属錯体を用いた触媒的プロパルギル位置換反応は、反応中間体の制御の困難さなどのためにその開発が遅れており、一般性の高い触媒系は報告されていなかった。このような研究背景を踏まえて触媒的プロパルギル位置換反応の開発に着手した。

### 1. ルテニウム触媒を用いたプロパルギル位置換反応および関連反応の開発

新規な硫黄架橋二核ルテニウム錯体を触媒として用いて、ほぼ完全な位置選択性を示すとともに様々な種類の求核試薬が適用可能な一般性の高いプロパルギル位置換反応を開発した。この反応は、これまで触媒反応に組み込まれることのなかったアレニリデン錯体を鍵中間体として

進行する非常に興味深いものである。この反応の発見を契機として、アレニリデン錯体を經由して進行する芳香族化合物のプロパルギル化反応、プロパルギルアルコールとオレフィン類とのアレニリデン-エン反応、プロパルギルアルコールと2-ナフトール類との[3+3]型環化付加反応などの関連する新規な触媒反応の開発にも成功した。

#### 触媒的プロパルギル位置換反応

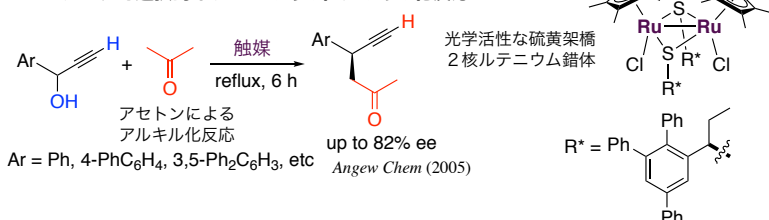


### 2. ルテニウム触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応および関連反応の開発

前述した研究成果を踏まえ、架橋硫黄上に光学活性基を導入した硫黄架橋二核ルテニウム錯体を触媒として用いることにより、エナンチオ選択的プロパルギル位置換反応を世界で初めて

達成した。同様の不斉発現機構を利用した芳香族化合物のエナンチオ選択的プロパルギル化反応、アレニリデン-エン反応を經由するプロパルギルアルコールとオレフィン類とのエナンチオ選択的炭素-炭素結合生成反応、プロパルギルアルコールと2-

#### エナンチオ選択的なプロパルギル位アルキル化反応

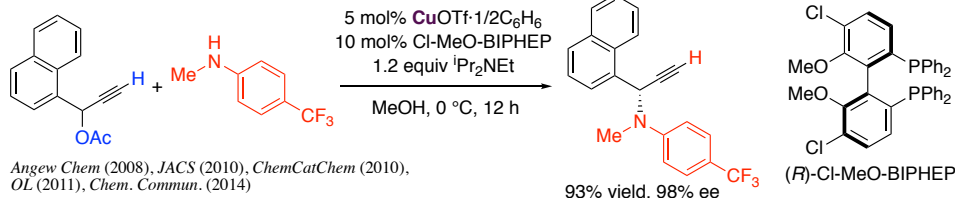


ナフトール類とのエナンチオ選択的[3+3]型環化付加反応を達成した。また、鍵中間体である光学活性なルテニウム-アレニリデン錯体の単離に成功し、不斉発現機構を解明することにも成功した。

### 3. 銅触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応および関連反応の開発

ルテニウム触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応において

#### エナンチオ選択的なプロパルギル位アミノ化反応

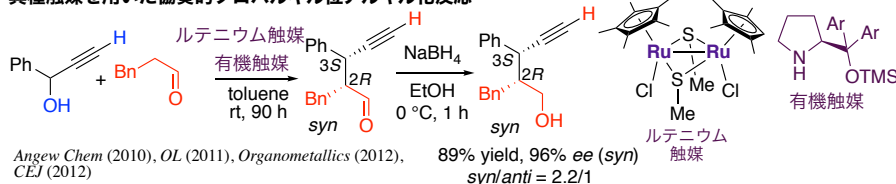


は、高いエナンチオ選択性を達成できたのは炭素求核試薬を用いた反応系に限られ、ヘテロ原子求核試薬を用いた反応ではエナンチオ選択性は低かった。このような研究背景を踏まえて触媒を探索し、光学活性なジホスフィンなどを不斉配位子とする銅触媒によるエナンチオ選択的なプロパルギル位アミノ化およびエーテル化反応の開発に成功した。アミノ化に関しては理論計算を行うことで銅-アレニリデン錯体を鍵中間体として進行する詳細な反応機構を解明することにも成功した。

### 4. 異種及びハイブリッド触媒を用いた協奏的不斉プロパルギル位置換反応の開発

性質が大きく異なる異種触媒共存下でのみ特異的に進行する新しいタイプの協奏的不斉反応

#### 異種触媒を用いた協奏的なプロパルギル位アルキル化反応



の開発に成功した。有機触媒と遷移金属触媒存在下にアルデヒドと光学活性アミンとから系中で発生したエナミンを求核剤に用いることで、また、二種類の遷移金属触媒存在下に活性メチレンから系中で発生する光学活性エノラート類を求核剤に用いることで、エナンチオ選択的なプロパルギル位アルキル化に成功した。さらに、遷移金属触媒部位と有機触媒部位を同一分子内に含むハイブリッド型触媒を設計・合成し、従来は達成困難であった協奏的不斉プロパルギル位置換反応に成功した。これらの異種触媒およびハイブリッド触媒を用いたときにのみ特異的に進行する触媒反応の開発は、有機合成化学において新しい方法論を提示したと言える。

以上の様に、達成した一連の研究成果は、有機合成化学の分野に留まらず、有機金属化学や錯体化学等の関連する研究領域に影響を与える興味深いものである<sup>1-3)</sup>。

#### 参考文献

- 1) 遷移金属触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応の開発, 西林仁昭, *The Chemical Times* **2021**, 20-25.
- 2) 触媒的不斉プロパルギル位置換反応の開発, 西林仁昭, *有機合成化学協会誌* **2016**, 55, 2-13.
- 3) Transition Metal-Catalyzed Enantioselective Propargylic Substitution Reactions of Propargylic Alcohol Derivatives with Nucleophiles Y. Nishibayashi, *Synthesis* **2012**, 44, 489-503.

(Graduate School of Science, The University of Tokyo) ○Yusuke Takezawa

Deoxyribozymes (DNAzymes) are catalytically active oligodeoxynucleotides, commonly obtained by in vitro selection. DNAzymes have been applied to the development of a wide variety of DNA-based molecular systems such as biosensors, molecular machines, and logic operators. Allosteric regulation of DNAzyme activity is gaining increasing interest as a promising strategy for building stimuli-responsive DNA systems. In this study, we rationally designed and synthesized metal-responsive allosteric DNAzymes by incorporating artificial metal-mediated base pairs<sup>[1]</sup> consisting of two ligand-type unnatural nucleobases and a bridging metal ion.

Metal-responsive DNAzymes were first designed by splitting a well-known RNA-cleaving E5 DNAzyme (Joyce, 1995) in two halves (Fig. 1).<sup>[2]</sup> A pair of hydroxypyridone nucleotides (**H**) (Shionoya, 2002) forming a stable Cu<sup>II</sup>-mediated base pair (**H**–Cu<sup>II</sup>–**H**) were incorporated into its stem region. The RNA-cleaving activity of the **H**-modified DNAzyme in the presence of 1 equiv of Cu<sup>II</sup> ions ( $k_{\text{obs}} = 0.16 \text{ h}^{-1}$ ) was significantly higher than that in the absence of Cu<sup>II</sup> ( $0.029 \text{ h}^{-1}$ ). The enhanced activity was due to the reconstruction of the catalytically active DNAzyme via the Cu<sup>II</sup>-mediated formation of a **H**–Cu<sup>II</sup>–**H** base pair. The DNAzyme activity was found to respond specifically to Cu<sup>II</sup> ions (Fig. 1c) and was regulated during the reaction by the addition, removal, and reduction of Cu<sup>II</sup>. In addition, metal-dependent orthogonal activation of **H**-modified and Hg<sup>II</sup>-responsive DNAzymes was demonstrated based on **H**–Cu<sup>II</sup>–**H** and widely studied T–Hg<sup>II</sup>–T base pairing.

**(a) Schematic representation of the catalytic cycle:** The cycle starts with an RNA substrate (red) and a chelator (blue) in the 'OFF' state. Upon addition of  $\text{Cu}^{\text{II}}$ , the complex transitions to the 'ON' state, where the chelator is bound to the RNA. This leads to the cleavage of the RNA substrate, releasing the product (red) and the chelator (blue).

**(b) RNA substrate sequence:** The RNA substrate is a 5' to 3' sequence: 5'-GATGCGCAGTTC-3' (top strand) and 3'-AGAGATCTCTCTAT-5' (bottom strand). The sequence is shown with a 5' cap and a 3' tail. The sequence is: 5'-GATGCGCAGTTC-3' and 3'-AGAGATCTCTCTAT-5'.

**(c) Cleavage of the substrate by various metals and salts:** The bar chart shows the percentage of substrate cleavage for various metals and salts. The y-axis is 'Cleavage of the substrate (%)' from 0 to 80. The x-axis is 'Metals' and 'Salts'. The bars are color-coded: None (grey), Mn<sup>II</sup> (pink), Ni<sup>II</sup> (orange), Cu<sup>II</sup> (blue), Zn<sup>II</sup> (brown), Pd<sup>II</sup> (red), Pt<sup>II</sup> (purple), NaCl (light blue), MgCl<sub>2</sub> (light green), Fe<sup>II</sup> (yellow), Co<sup>II</sup> (cyan), Ni<sup>II</sup> (dark blue), Cu<sup>II</sup> (blue), Zn<sup>II</sup> (brown), Pd<sup>II</sup> (red), Pt<sup>II</sup> (purple), NaCl (light blue), MgCl<sub>2</sub> (light green), Fe<sup>II</sup> (yellow), Co<sup>II</sup> (cyan), Ni<sup>II</sup> (dark blue), Cu<sup>II</sup> (blue), Zn<sup>II</sup> (brown), Pd<sup>II</sup> (red), Pt<sup>II</sup> (purple).

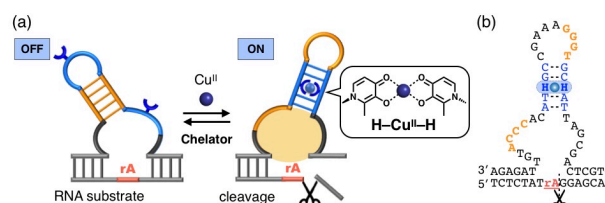
**(d) Kinetics of RNA cleavage:** The graph shows the fraction of the cleaved RNA substrate (%) over time (h). The y-axis is 'Fraction of the cleaved RNA substrate (%)' from 0 to 40. The x-axis is 'Time (h)' from 0 to 5. The graph shows four curves: '1 eq Cu<sup>II</sup>' (red), '+ Cu<sup>II</sup>' (blue), '+ Cu<sup>II</sup> + GHK' (green), and 'w/o Cu<sup>II</sup>' (grey). The '1 eq Cu<sup>II</sup>' curve shows the highest cleavage rate, reaching approximately 40% at 4 hours. The '+ Cu<sup>II</sup>' curve reaches approximately 20% at 4 hours. The '+ Cu<sup>II</sup> + GHK' curve shows a lower cleavage rate, reaching approximately 10% at 4 hours. The 'w/o Cu<sup>II</sup>' curve shows no cleavage.

**Fig. 1**  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -responsive split DNAzymes. (a) Design. (b) Sequences. X = **H** or **Im**<sup>C</sup>. (c) Metal selectivity of the **H**-modified DNAzyme. (d) Metal-responsive switching of the catalytic activity of the **Im**<sup>C</sup>-modified DNAzyme. GHK: a  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -binding peptide.

the absence of  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ions, but was enhanced 12-fold with the addition of  $\text{Cu}^{\text{II}}$ . Repeated switching of the activity was also demonstrated by the alternate addition and removal of  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ions (Fig. 1d).

## 2. Development of single-stranded $\text{Cu}^{\text{II}}$ -responsive DNAzymes

$\text{Cu}^{\text{II}}$ -responsive allosteric DNAzymes were then constructed without splitting the strands.<sup>[4]</sup> The original RNA-cleaving DNAzyme was modified by incorporating a **H–H** base pair into the stem, and the loop sequences were changed so that



**Fig. 2**  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -responsive single-stranded DNAzyme. (a) Design. (b) Sequence.

the formation of a **H– $\text{Cu}^{\text{II}}$ –H** pair induces the conversion of the catalytically inactive structure to the active form (Fig. 2). In the presence of  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ions, the non-split **H**-modified DNAzyme showed 6.8-times higher activity than that in the absence of  $\text{Cu}^{\text{II}}$ . A fluorescence assay using pyrrolocytosine confirmed that the addition of  $\text{Cu}^{\text{II}}$  induced the intramolecular structural change as designed. The DNAzyme activity was reversibly switched by adding and removing  $\text{Cu}^{\text{II}}$  ions under isothermal conditions.

This design strategy can be applied to metal-dependent allosteric regulation of other DNAzymes. For example, an AND-gate DNAzyme was developed by incorporating a **H– $\text{Cu}^{\text{II}}$ –H** pair into an in-vitro-selected  $\text{Ag}^{\text{I}}$ -responsive DNAzyme (Lu, 2016). Introduction of multiple **H– $\text{Cu}^{\text{II}}$ –H** pairs also afforded a  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -responsive DNAzyme.<sup>[5]</sup>

## 3. Development of metal-responsive DNAzymes using a bifacial 5-hydroxyuracil base

We also developed a metal-responsive DNAzyme using bifacial 5-modified pyrimidine nucleobases<sup>[6,7]</sup> that form both hydrogen-bonded and metal-mediated base pairs. An RNA-cleaving NaA43 DNAzyme (Liu, 2015) was modified by incorporating 5-hydroxyuracil ( $\text{U}^{\text{OH}}$ ) bases.  $\text{U}^{\text{OH}}$  was found to form  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -mediated  $\text{U}^{\text{OH}}\text{–Gd}^{\text{III}}\text{–U}^{\text{OH}}$  base pairs as well as Watson–Crick-like  $\text{U}^{\text{OH}}\text{–A}$  pairs.<sup>[6]</sup> The modified DNAzyme was designed so that the addition of  $\text{Gd}^{\text{III}}$  induces structural conversion via base-pair switching from  $\text{U}^{\text{OH}}\text{–A}$  to  $\text{U}^{\text{OH}}\text{–Gd}^{\text{III}}\text{–U}^{\text{OH}}$ . As a result, the catalytic activity of the  $\text{U}^{\text{OH}}$ -modified DNAzyme was increased 14-fold by the addition of  $\text{Gd}^{\text{III}}$  ions, indicating the  $\text{Gd}^{\text{III}}$ -dependent allosteric regulation.

These studies established that metal-responsive DNAzymes are rationally designed by the incorporation of artificial metal-mediated base pairs. The design concept presented here would provide a powerful tool for developing stimuli-responsive DNA molecular systems.

1) Y. Takezawa, J. Müller, M. Shionoya, *Chem. Lett.*, **2017**, 46, 622. 2) Y. Takezawa, T. Nakama, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 19342. 3) Y. Takezawa, L. Hu, T. Nakama, M. Shionoya, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2020**, 59, 21488. 4) T. Nakama, Y. Takezawa, D. Sasaki, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 10153. 5) T. Nakama, Y. Takezawa, M. Shionoya, *Chem. Commun.*, **2021**, in press, DOI: 10.1039/D0CC07771B. 6) Y. Takezawa, K. Nishiyama, T. Mashima, M. Katahira, M. Shionoya, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 14713. 7) Y. Takezawa, A. Suzuki, M. Nakaya, K. Nishiyama, M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 21640.

---

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

## [S01-4pm] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Hiroko Yamada, Takanori Fukushima

Mon. Mar 22, 2021 1:00 PM - 2:50 PM Webiner 1 (Online Meeting)

---

### [S01-4pm-01] Visualization and Functional Development of Cell-inspired Supramolecular Materials

○Ryou Kubota<sup>1</sup> (1. Kyoto University)

1:00 PM - 1:30 PM

### [S01-4pm-02] On Emerging Energy Storage/Conversion Functions in Porous $\pi$ -Conjugated Frameworks

○Ken Sakaushi<sup>1</sup> (1. National Institute for Materials Science)

1:30 PM - 2:00 PM

### [S01-4pm-03] 30 Year's of OLED research

○Junji Kido<sup>1</sup> (1. Yamagata University)

2:00 PM - 2:50 PM



## Visualization and Functional Development of Cell-inspired Supramolecular Materials

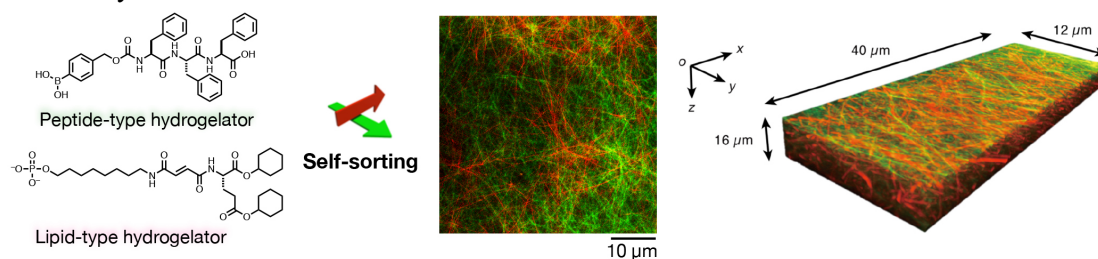
(Graduate School of Engineering, Kyoto University) ○Ryou Kubota

**Keywords:** Hydrogels; Confocal microscopy; Multicomponent Self-assembly; Self-sorting; Out-of-equilibrium

Cells are supramolecular materials consisting of a wide variety of components such as proteins, DNA/RNA, and lipids. In living cells, orthogonal biological supramolecules, such as cytoskeleton and organelle, communicate with each other to exhibit functions. Such sophisticated biological phenomena, including orthogonal formation of supramolecules by self-sorting and out-of-equilibrium spatial pattern formation, provide implications to further functionalize artificial soft materials. However, it is still difficult for synthetic chemists to imitate most of fascinating biological phenomena. During my research, I have developed cell-inspired supramolecular materials (porous crystals<sup>1-4</sup> and supramolecular hydrogels<sup>5-12</sup>) based on multicomponent self-assembly and out-of-equilibrium chemistry by use of molecular imaging techniques such as single-crystal X-ray analysis and confocal microscopy<sup>13,14</sup>. In this presentation, I will mainly describe my recent achievements about supramolecular double-network hydrogels and a supramolecular propagating wave.

### 1. Supramolecular double-network hydrogels formed through self-sorting phenomena

Cytoskeletons, such as actin and microtubule, form orthogonal supramolecular fibers through self-sorting phenomena, which allows to exhibit their own functions without interference with each other. Self-sorting phenomena is thus powerful to integrate functions (stimuli responses) of multiple artificial supramolecular nanofibers consisting of small organic molecules (hydrogelators). We found that structurally-distinct peptide- and lipid-type hydrogelators are good candidates for self-sorting and succeeded in *in-situ* visualization of their self-sorting supramolecular fibers by confocal laser scanning microscopy (CLSM).<sup>5,6</sup> Furthermore, the resultant supramolecular double network (SDN) hydrogels exhibited stimuli responses without interference with each other, resulting in bidirectional control of the gel strength and protein release rate.<sup>7</sup> Very recently, we also succeeded in construction of two distinct self-sorting network patterns by kinetically-controlled seed formation.<sup>9</sup>



**Fig. 1.** Super-resolution imaging of self-sorting supramolecular nanofibers.

## 2. Protein-responsive protein release from a supramolecular-polymer hydrogel composite<sup>10</sup>

Supramolecular hydrogels is one of promising scaffolds for rational design of stimulus response, while their mechanical stiffness is not sufficient for practical usage. To overcome this drawback, we developed a novel composite hydrogel by combining of an enzyme-responsive supramolecular gel and a physically cross-linked polymer gel. CLSM imaging clearly visualized the segregated structure of the supramolecular nanofibers and the polymer network. Moreover, we succeeded to demonstrate the controlled release of the embedded proteins in response to non-enzymatic proteins by incorporation of an enzyme-activation system into the composite hydrogel (Fig. 2). Such multicomponent chemical system would provide a novel design principle for the next-generation soft materials with life-like functions.

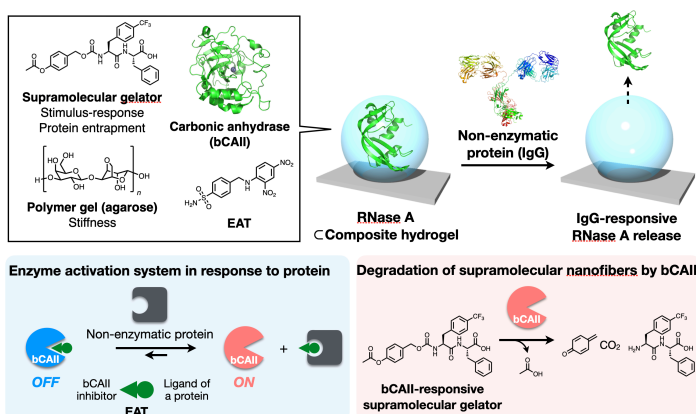


Fig. 2. Controlled protein release from a composite hydrogel.

## 3. Force generation by a propagating wave of supramolecular nanofibers<sup>11</sup>

Cells exhibit a variety of sophisticated out-of-equilibrium functions through spatiotemporal patterns, such as oscillations and propagating waves. However, emergence of spatiotemporal patterns by artificial supramolecules remains in fancy. To realize a propagating wave of supramolecular nanofibers, we designed a reaction network for the formation and decomposition of nanofibers by chemically-orthogonal stimuli (Fig. 3 left). Real-time CLSM imaging visualized a propagating wave in which the formation and decomposition of supramolecular fibers are spatiotemporally coupled (Fig. 3 right). Furthermore, we found that the supramolecular wave can generate a force that pushes the microbeads.

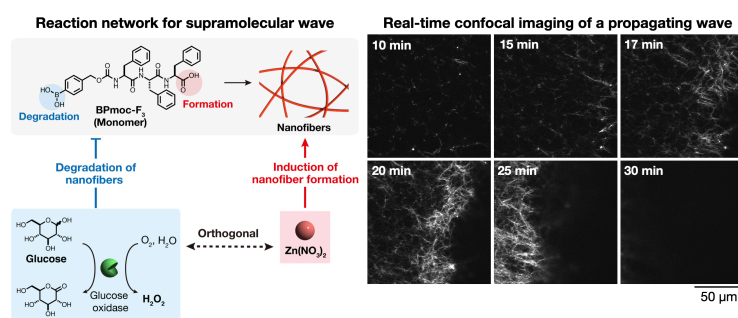


Fig. 3. Propagating wave of supramolecular nanofibers.

### References

1. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 2461–2464 (2012).
2. *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 8310 (2014).
3. *Nature Chem.* 6, 913 (2014).
4. *Chem. Sci.* 7, 2217 (2016).
5. *Nature Chem.* 8, 743 (2016).
6. *Bioconjugate Chem.* 29, 2058 (2018).
7. *Nature Nanotechnol.* 13, 165 (2018).
8. *J. Am. Chem. Soc.* 141, 4997 (2019).
9. *Nature Commun.* 11, 4100 (2020).
10. *Nature Commun.* 11, 3859 (2020).
11. *Nature Commun.* 11, 3541 (2020).
12. *Chem. Lett.* 49, 1319 (2020).
13. *ChemistryOpen* 9, 67 (2020).
14. *Chem. Rev.* submitted.



## 多孔性 $\pi$ 共役高分子構造体が創発するエネルギー変換・貯蔵機能の開拓

(物質・材料研究機構エネルギー・環境材料研究拠点) ○坂牛 健

On Emerging Energy Storage/Conversion Functions in Porous  $\pi$ -Conjugated Framework  
(Center for Green Research on Energy and Environmental Materials, National Institute for Materials Science) ○Ken Sakaushi

This *Lecture* provides a wide spectrum of investigations standing on fundamental science aiming to design electrochemical energy storage/conversion functions and to understand the complicated electrode processes emerged by these functions. The themes of this *Lecture* are:

(1) Designer porous  $\pi$ -conjugated frameworks towards multielectron-transfer-based energy storage using multi-electronic-states. <sup>1-4)</sup>

(2) Heterojunction-type electrocatalysts based on porous  $\pi$ -conjugated frameworks for enhanced activity and selectivity control. <sup>5-7)</sup>

(3) An analytical method to uncover complicated electrochemical energy conversion reactions. <sup>8-10)</sup>

**Keywords :** Porous  $\pi$ -Conjugated Framework, Energy Storage/Conversion, Multielectron Transfer Reaction, Electrode Process, Microscopic Reaction Mechanism

有機配位子と金属を自在に組み合わせて構築される多孔性  $\pi$  共役高分子構造体が創発する高次エネルギー貯蔵・貯蔵機能の開拓と、それら複雑なエネルギー変換過程の微視的機構の解析について、以下の主題を中心に講演する：

(1) 適切な多孔性  $\pi$  共役高分子構造体の設計により、複数の電子状態が協奏的に創発する多電子移動型エネルギー貯蔵機構について。 <sup>1-4)</sup>

(2) 多孔性  $\pi$  共役高分子構造体と金属をヘテロ接合して作り出される界面が、電極反応の高効率化や高選択性に寄与する活性点の創出について。 <sup>5-7)</sup>

(3) 複雑な電気化学的エネルギー変換反応を、より詳細に理解するための解析法について。 <sup>8-10)</sup>

1) K. Sakaushi, In *Functional Organic and Hybrid Nanostructured Materials: Fabrication, Properties, and Applications*, Q. Li (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2018, 419-444.

2) K. Sakaushi, G. Nickerl, F. M. Wissler, D. Nishio-Hamane, E. Hosono, H.S. Zhou, S. Kaskel, J. Eckert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7850.

3) K. Sakaushi, E. Hosono, G. Nickerl, T. Gemming, H.S. Zhou, S. Kaskel, J. Eckert, *Nat. Commun.* **2013**, 4, 1485.

4) K. Wada, K. Sakaushi, S. Sasaki, H. Nishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 8886.

5) K. Sakaushi, M. Antonietti, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1591.

6) K. Sakaushi, A. Lyalin, S. Tominaka, T. Taketsugu, K. Uosaki, *ACS Nano* **2017**, 11, 1770.

7) K. Sakaushi, K. Uosaki, *Curr. Opin. Electrochem.* **2021**, 26, 100661.

8) K. Sakaushi, T. Kumeda, S. Hammes-Schiffer, M. M. Melander, O. Sugino, *PCCP* **2020**, 22, 19401.

9) K. Sakaushi, *PCCP* **2020**, 22, 11219.

10) K. Sakaushi, A. Lyalin, T. Taketsugu, K. Uosaki, *Phys. Rev. Lett.* **2018**, 121, 236001.

## 有機 EL 研究 30 年

(山形大院有機材料) 城戸 淳二

30 Years of Organic LED Research (*Graduate School of Organic Materials Science, Yamagata University*) Junji Kido

Research in OLED became active since Tang's group reported thin-film multilayer-type OLED in 1987. In 1993, polymer-based white-light-emitting OLEDs were developed for the first time. Since then, the performance of white OLEDs has been steadily improved. Recently, high quantum efficiencies (QEs) can be obtained by using phosphorescent emitters such as iridium complexes. External QE of 25—30% was achieved for blue, green and red OLEDs, which correspond to the internal QE of nearly 100%. Device lifetime at high luminance levels, which is required for general lighting, has been significantly improved by using the so-called multiphoton structure (tandem structure). By combining the above technologies, OLEDs can be extremely efficient and possess extremely long lifetime, even at high luminance level. Large-size OLED displays based on such white OLEDs have been commercialized. For general lighting, Lumiotec Inc. has started small-scale production of white OLED panels in Yonezawa, and luminaires using their panels have been commercialized. In this talk, 30 years of OLED research will be discussed.

*Keywords : OLED; Organic Semiconductor; White Light; Display;*

有機 EL の研究は 80 年代の後半に活発になり、1993 年に色素分散高分子を用いて初めて白色発光が報告された。その後、有機半導体材料や新規デバイス構造の開発により、素子特性が着実に向上した。発光効率に関しては、当初は蛍光色素が用いられ、外部量子効率で 5~7% 程度であったが、イリジウム錯体などのリン光発光材料が用いられるようになり、今では外部量子効率で 25~30% が得られるようになり、これは内部量子効率で 100% に相当する。素子の駆動寿命もマルチフォトン構造と呼ばれるタンデム化することにより、高輝度でも長寿命化することができるようになった。特に白色素子はカラーフィルターと組み合わせることにより、大型ディスプレイに応用され、現在では 55~77 インチの有機 EL テレビとして普及している。照明用の白色パネルも Lumiotec 社が設立され、山形県米沢市において少量生産を開始した。本講演では、この 30 年の有機 EL 研究の進展を紹介する。

---

Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures | Award Presentations, Special Lectures

## [S02-4pm] Award Presentations, Special Lectures

Chair: Michio Murata, Shinobu Itoh

Mon. Mar 22, 2021 1:00 PM - 3:40 PM Webiner 2 (Online Meeting)

---

### [S02-4pm-01] Synthetic Epigenome Manipulation with Chemical Catalyst Systems

○Kenzo Yamatsugu<sup>1</sup> (1. Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

1:00 PM - 1:30 PM

### [S02-4pm-02] Development of synthetic oligoamides with predictable shapes and application of the oligomers for manipulating biomolecules

○Jumpei Morimoto<sup>1</sup> (1. The University of Tokyo)

1:30 PM - 2:00 PM

### [S02-4pm-03] Molecular Structural and Functional Studies on Iron-Related Proteins

○Yoshitsugu Shiro<sup>1</sup> (1. University of Hyogo)

2:00 PM - 2:50 PM

### [S02-4pm-04] Research on the efficient enantioselective total synthesis of useful bioactive polycyclic compounds

○Masahisa Nakada<sup>1</sup> (1. Waseda University)

2:50 PM - 3:40 PM

## 化学触媒による合成的エピゲノム操作研究

(東大院薬<sup>1</sup>) ○山次 健三<sup>1</sup>

Synthetic Epigenome Manipulation with Chemical Catalyst Systems (<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo) ○Kenzo Yamatsugu<sup>1</sup>

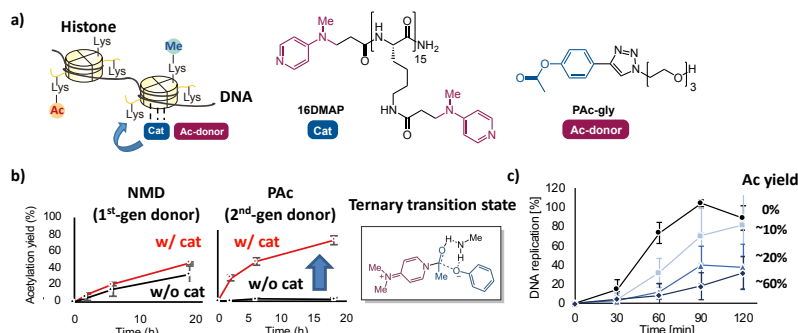
Chemical modifications of histones (i.e., posttranslational modifications: PTMs) play pivotal roles in epigenetic regulation of gene expression. A chemical method to introduce the modifications in chromatin or in living cells, thus, holds promise as an epigenetic tool and a new modality for regulating cellular functions. I would like to present here two chemical catalyst systems for synthetic histone acetylation. One consists of a chromatin-localizing nucleophilic catalyst (16DMAP) and a phenyl acetate-type acetyl donor (Pac-gly). This system enabled high-yield, selective acetylation of histone lysine residues. Application of this system to *Xenopus laevis* sperm chromatin revealed that synthetic acetylation of *Xenopus* chromatin prevents DNA replication in *Xenopus* egg extracts. The other is PEG-LANA-DSS, which consists of thioester-activating nucleophilic catalyst, DSS and metabolically stabilized histone-binding peptide, PEG-LANA. This system enabled regioselective histone acetylation at H2BK120 in living cells, and the synthetic acetylation suppressed physiological H2B ubiquitination. Those results suggest that our chemical catalyst systems for histone acetylation will be a useful tool to manipulate epigenome for elucidating/regulating epigenetic mechanisms. **Keywords :** Epigenome; Histone; Catalyst; Acetylation; Lysine

染色体を構成するヒストンタンパク質は多様な翻訳後修飾を受けて遺伝子転写を制御している。特にヒストンのリジン残基のアセチル化は遺伝子転写を亢進することが知られているが、その多様な機能には未解明点も多い。したがって、染色体中さらには生細胞中のヒストンに翻訳後修飾を人為導入できる化学的手法を開発すれば、有用なエピジェネティクスツールとなるほか、新しい細胞機能制御法になると考えられる。本講演では、最近開発した2つの化学触媒系とその応用を紹介する。

### 1) ヒストンの超高収率アセチル化触媒系の開発と *Xenopus Laevis* 精子核への応用<sup>1)</sup>

求核触媒である DMAP のオリゴマー触媒 (16DMAP) と、酢酸フェニル誘導体のアセチルドナー (Pac-gly) からなるヒストンアセチル化触媒系を開発した (Fig 1)。本触媒系は、アセチルドナーの加水分解や触媒非存在下でのリジン残基との反応は遅いにも関わらず、16DMAP によってアセチルドナーが効率的に活性化され、正に荷電することで染色体に結合した触媒近傍のヒストンリジン残基を 90%以上の収率でアセチル化する。この興味深い反応性は、DMAP と Pac からアセチルピリジニウムイオン中間体を生じる際、脱離基となるフェノキシドアニオンがリジンアミノ基を脱プロトン化し、求核剤と求電子剤を同時に近傍で発生させる安定な遷移状態を経由するためであることが DFT 計算から示唆されている。開発した触媒系によるヒストンアセチル化が細胞周期に与える影響を、アフリカツメガエル卵無細胞系を用いて調べたところ、アセチル化レベル依存的に DNA の複製が遅延することがわかった。詳細な表現型解析により、クロマチン結合因子 ELYS のクロマチン結合が阻害されることで核

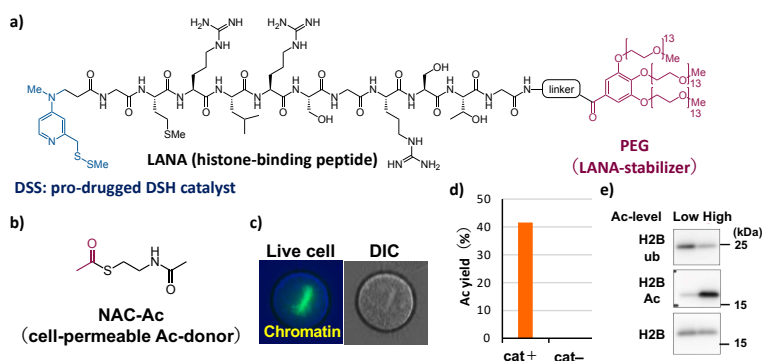
膜孔の形成が阻害され、DNA複製因子の核内輸送に障害が生じることが示唆された。



**Fig. 1 Synthetic hyperacetylation of nucleosomal histones.** a) Structures of the catalyst and Ac-donor. b) Lysine acetylation with and without catalyst. c) Acetylation level-dependent delay of DNA replication in *Xenopus* egg extracts.

## 2) 生細胞内ヒストンの位置選択的アセチル化触媒系によるエピゲノム介入<sup>2)</sup>

これまでに、動的チオール・チオエステル交換反応によるアセチル基の触媒分子内への取り込みと続くピリジン窒素の求核攻撃によるアセチルピリジニウムイオン中間体の形成によってアセチル CoA を活性化し、近傍のリジン残基へとアセチル基を転移させる触媒 DSH を開発していた<sup>3)</sup>。DSH 触媒をヒストン結合ペプチド LANA に共役した触媒 LANA-DSH は精製核中のヒストン H2B の 120 番目のリジン残基 (H2BK120) を位置選択的にアセチル化することに成功していたが、生細胞内でのヒストンアセチル化は達成できていなかった。今回、①細胞内の還元的環境で活性な DSH 触媒を放出するプロドラッグ DSS の開発、②細胞膜透過型アセチルドナー NAC-Ac の開発、③LANA ペプチドの細胞内代謝安定性の向上、を行うことで、生細胞内において H2BK120 を位置選択的にアセチル化 (Ac) することに成功した (Fig. 2)。本触媒系によって H2BK120Ac を導入した細胞においては、同残基でのユビキチン化レベルが低下しており、化学触媒による細胞内エピゲノムへの介入に成功した。



**Fig. 2 Live-cell epigenome manipulation by synthetic histone acetylation catalyst system.** a) A structure of PEG-LANA-DSS catalyst. b) A structure of NAC-Ac donor. c) Subcellular localization of PEG-LANA peptide. d) In-cell histone lysine acetylation at H2BK120. e) The synthetic histone acetylation intervened in physiological H2B ubiquitination.

1) H. Kajino, T. Nagatani, M. Oi, T. Kujirai, H. Kurumizaka, A. Nishiyama, M. Nakanishi, K. Yamatsugu, S. A. Kawashima, M. Kanai, *RSC Chem. Biol.* **2020**, 1, 56.

2) Y. Fujiwara, Y. Yamanashi, A. Fujimura, Y. Sato, T. Kujirai, H. Kurumizaka, H. Kimura, K. Yamatsugu, S. A. Kawashima, M. Kanai, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2021**, in press.

3) Y. Amamoto, Y. Aoi, N. Nagashima, H. Suto, D. Yoshidome, Y. Arimura, A. Osakabe, D. Kato, H. Kurumizaka, S. A. Kawashima, K. Yamatsugu, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7568.

## Development of Synthetic Oligoamides with Predictable Shapes and Application of the Oligomers for Manipulating Biomolecules

(Graduate School of Engineering, The University of Tokyo) ○ Jumpei Morimoto

**Keywords:** Oligoamides; N-Substituted Peptides; Peptoids; Protein-Protein Interactions; Structural Organic Chemistry

Peptides exhibit diverse biological functions by interacting with biological molecules via their wide surface area. However, they suffer from low membrane permeability, and thus the application of peptides for protein ligands are currently mostly restricted to extracellular targets.

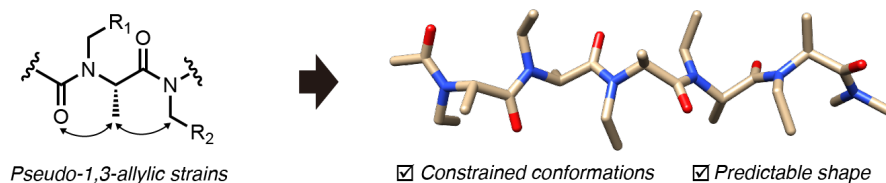
Oligo(*N*-substituted glycines) (oligo-NSGs) exhibit high membrane permeability derived from their *N*-substituted amide backbone structure, and thus they are expected to overcome the limitations of peptides.<sup>1</sup> However, oligo-NSG-based protein ligands often show low affinities due to their conformational flexibility.

In this presentation, I will talk about our recent efforts on developing conformationally constrained peptoids that are potentially useful for designing ligands binding to intracellular proteins. Based on the proposal by Gao and Kodadek in 2013,<sup>2</sup> we assumed that introduction of methyl groups at backbone  $\alpha$ -carbons of oligo-NSG will constrain conformation of the oligomers. The resulting oligo(*N*-substituted alanines) (oligo-NSA) are expected to be conformationally constrained due to the effects of pseudo-1,3-allylic strains. Although there were attempts to introduce NSA residues to peptoids,<sup>3</sup> there had been no detailed structural analysis reported for oligo-NSA, and thus conformational rigidity of oligo-NSA had not been validated.

To facilitate structural analysis of oligo-NSA for validating the expected conformational rigidity, we first established a solid phase synthetic method of the oligomer.<sup>4</sup> In the established synthetic method, oligo-NSA is synthesized via the following three steps: (i) coupling reaction of Fmoc-Ala-OH; (ii) Fmoc deprotection; and (iii) reductive alkylation to introduce *N*-substituents. With this method, oligo-NSA with diverse *N*-substituents can be synthesized using commercially available aldehydes.

With the established synthetic method, we conducted detailed conformational analysis of oligo-NSA.<sup>4</sup> X-ray crystallographic analysis showed that oligo-NSA forms an extended shape that is consistent with the conformational restrictions by pseudo-1,3-allylic strains.

Oligo(*N*-Substituted alanines)



Nuclear magnetic resonance (NMR) studies suggested that oligo-NSA maintain the extended shape in water. Furthermore, electron paramagnetic resonance (EPR) measurements together with molecular dynamics (MD) simulations suggested that the extended shape is stable in solution.

The conformational rigidity of oligo-NSA is expected to be beneficial for designing protein ligands. To demonstrate the utility of oligo-NSA for protein ligands, we designed ligands binding to an oncogenic protein MDM2.<sup>4</sup> MDM2 is known to bind to an  $\alpha$ -helical domain of p53. Three hot spots, i.e. Phe19, Trp23, and Leu26, on the  $\alpha$ -helix are known to dominantly contribute to the binding. Therefore, molecules that display the three hot spots in a similar manner with p53 are expected to bind to MDM2. The predictable shape of oligo-NSA enabled rational design of such a molecule. The designed oligo-NSA bound to MDM2 and competitively inhibited the interaction of MDM2 and p53 as expected. On the other hand, a peptoid with the same functional groups but with oligo-NSG backbone did not bind to MDM2, suggesting that the constrained conformations of oligo-NSA are important for the designed molecule to bind to MDM2. The results demonstrated the utility of the new synthetic oligoamides as protein ligands.

To further expand the utility of the conformationally constrained oligoamides as molecular scaffolds for protein ligands, we are currently exploring building blocks for conformationally constrained N-substituted oligoamides other than N-substituted alanines. One of the attractive candidates is N-substituted  $\beta$ -peptides, which is called  $\beta$ -peptoids. To realize conformationally constrained  $\beta$ -peptoids, we first established a synthetic method of  $\beta$ -peptoids with substituents on backbone carbons.<sup>5</sup> Utilizing the synthetic method, we have been designing and synthesizing  $\beta$ -peptoids with constrained conformations.<sup>6</sup>

Further expansion of the structures of N-substituted oligoamides with predictable shapes will, in future, facilitate designing protein ligands with high membrane permeability that will be useful as molecular probes for molecular biology and inhibitors for drug discovery.

1) a) R. J. Simon, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, 89, 9367. b) S. M. Miller, R. J. Simon, S. Ng, R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, W. H. Moos, *Drug Dev. Res.* **1995**, 35, 20. c) P. Yu, B. Liu, T. Kodadek, *Nat. Biotechnol.* **2005**, 23, 746. d) R. N. Zuckermann, T. Kodadek, *Curr. Opin. Mol. Ther.* **2009**, 11, 299–307. 2) Y. Gao, T. Kodadek, *Chem. Biol.* **2013**, 20, 360. 3) a) K. Pels, T. Kodadek, *ACS Comb. Sci.* **2015**, 17, 152. b) R. Kaminker, I. Kaminker, W. R. Gutekunst, Y. Luo, S. Lee, J. Niu, S. Han, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 5237. c) R. Kaminker, A. Anastasaki, W. R. Gutekunst, Y. Luo, S. H. Lee, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9631. 4) J. Morimoto, Y. Fukuda, D. Kuroda, T. Watanabe, F. Yoshida, M. Asada, T. Nakamura, A. Senoo, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, S. Sando *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 14612. 5) J. Morimoto, Y. Fukuda, S. Sando, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5912. 6) J. Morimoto, J. Kim, D. Kuroda, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, S. Sando, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 2277.

## 分子構造を基盤にした鉄結合タンパク質の機能解明

(兵庫県立大院生命理学) 城 宜嗣

Functional Studies of Iron-Related Proteins on Molecular Basis (*Graduate School of Life Science, University of Hyogo*) Yoshitsugu Shiro

Iron is an essential element for all of lives. It works as an active site of some enzymes, which are involved in many physiological reactions such as energy, materials and information conversion. We have studied on structure and function of several iron-containing proteins and enzymes in atomic level, and proposed their physiological roles in molecular level. In the presentation, I focused on our results on denitrifying fungal and bacterial nitric oxide reductases, iron containing enzymes. In addition, proteins involved in heme acquisition in pathogens such as heme-importer, heme-exporter, heme-sensor and heme-degradation enzymes have been characterized.

**Keywords :** *Iron-bound proteins, Iron Dynamics in Biological System, Hemoproteins, Molecular Structure Analysis, Nitric Oxide*

いくつかの金属元素は生体内に極微量存在し、タンパク質の活性中心として様々な生理反応に関与し、生体の恒常性維持に重要な機能を果たしている。本研究では、これら生体内金属元素の中でも最も多く存在し、すべての生物にとって必須の鉄 Fe に着目し、生体内のエネルギー・物質・情報変換系で重要な働きをするいくつかの鉄結合タンパク質・酵素の化学的機能について、それらの構造情報を基盤に電子・原子・分子レベルで明らかにしてきた。その中で、一酸化窒素 NO を無毒化する酵素である一酸化窒素還元酵素 Nitric Oxide Reductase (NOR)に関する研究成果を中心に講演する。さらに、生体内での鉄の動態、すなわち生体による鉄の吸収、膜輸送、濃度感知、貯蔵、活用の際に機能する種々のタンパク質に関する研究についても紹介し、新しい研究分野である「生命金属科学」進展の可能性にも触れる。

### 一酸化窒素還元酵素の構造と機能を基盤にした一酸化窒素の生体内動態の解明

一酸化窒素還元酵素 NOR は、微生物の嫌気呼吸である脱窒過程で中間生成物として産生される細胞毒性の高い一酸化窒素 NO を亜酸化窒素  $N_2O$  に還元的に変換し、無毒化する鉄含有酵素である ( $2NO + 2H^+ + 2e^- \rightarrow N_2O + H_2O$ )。この酵素反応の反応生成物である  $N_2O$  が温室効果ガスであり、成層圏のオゾン層破壊にも大きく関与することから、NOR は環境科学の分野からも注目されている。

脱窒カビの NOR は活性中心にヘム 1 分子を含むチトクロム P450 型の酵素である。1996 年に、この反応機構

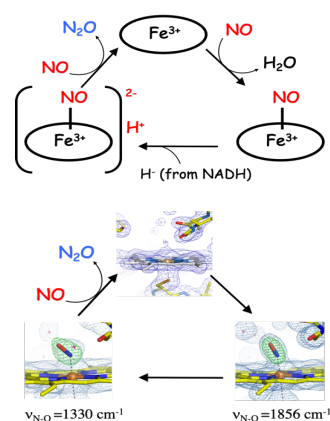


図1 P450nor の酵素反応の分子機構(上)最初に提案した機構、(下)本研究で決めた配位構造



を図 1 (上)のように提案した [1]。近年、caged NO を用いた時間分解赤外分光測定装置でこの反応中間体の N-O 伸縮振動 ( $\nu_{\text{N-O}}$ ) を測定した ( $1330\text{ cm}^{-1}$ )。さらに、SACLA の X 線自由電子レーザーを用いた無損傷・時間分解構造解析により Fe-N-O の配位構造を決定した (図 1 (下) : Fe-NO =  $1.91\text{ \AA}$ , N-O =  $1.27\text{ \AA}$ , Fe-N-O =  $138^\circ$ )。その結果、P450<sub>nor</sub> による NO 還元反応の短寿命反応中間体は  $\text{Fe}^{3+}\text{-NHO}^\bullet$  の電子状態であることを決定し、N-N 結合生成反応はラジカル反応であることを示した [2]。

一方、脱窒菌の NOR はヘムと非ヘム鉄の複核錯体を活性中心に持つ、膜結合性酵素である。この酵素の全体構造が酸素呼吸酵素オキシダーゼと類似していることを示し、呼吸酵素の分子進化を分子レベルで議論可能となった。また、NO 無毒化酵素である NOR と NO 産生酵素 (亜硝酸還元酵素) との複合体の構造解析にも成功し、脱窒菌が NO を細胞内に拡散させることなく無毒化する機構を提案した。時間分解赤外分光法と自由電子レーザーを活用した時間分解結晶構造解析法などの世界最先端の手法を活用

した酵素反応解析により、図 2 のように NO 還元反応の分子機構を提案した。

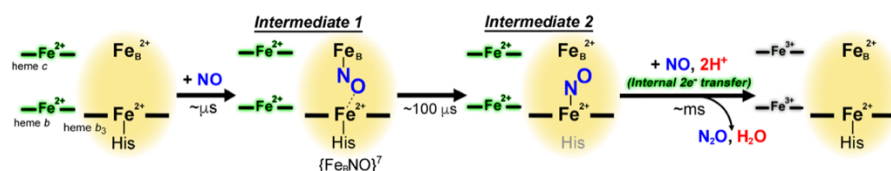


図 2.脱窒菌 NOR による NO 還元反応の分子機構

## 鉄の生体内動態にかかわるタンパク質の構造と機能の解明

全ての生物では、鉄を生体外から生体内に取り込む。一方で、生体内の鉄含量は厳密に制御されている。このことは、病原菌においても同様である。病原菌は感染増殖に必要な鉄を、宿主であるヒトの赤血球ヘモグロビンのヘムから奪取している。その際、ヘムを細胞内に取込むヘム膜輸送タンパク質、細胞内のヘム濃度のセンサータンパク質、過剰なヘムを細胞外に排出するヘム膜輸送タンパク質、ヘム分解酵素群が機能している。我々はこれらタンパク質すべての構造を明らかにしている (図 3)。これらの構造とその動き (動的構造)、さらに細胞機能との関連についても議論する。

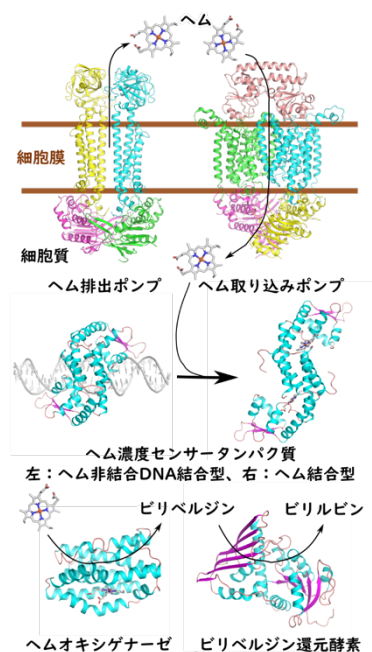


図 3.病原菌内の鉄の動態に関連するタンパク質群

## Research on the Efficient Enantioselective Total Synthesis of Useful Bioactive Polycyclic Compounds

(Faculty of Science and Engineering, Waseda University) ○Masahisa Nakada

**Keywords:** Total Synthesis; Bioactive Compounds; Polycyclic Compounds; Asymmetric Catalysis; Cascade Reaction

Many polycyclic compounds are recognized by biomolecules at multiple points to exhibit bioactivity with excellent selectivity, so they are useful as lead compounds of medicines and pesticides, and tools for biological science research. If such useful polycyclic compounds are difficult to obtain from nature or by culture and biotechnology, total synthesis is the only means of supply. However, in general, the total synthesis of polycyclic compounds requires multiple steps, and it is often difficult because it requires the construction of distorted structures as well as contiguous asymmetric centers containing quaternary asymmetric carbons. If polycyclic compounds can be supplied by enantioselective total synthesis, it will be possible to carry out biological science research utilizing them. For that purpose, it is necessary to efficiently perform enantioselective total synthesis of polycyclic compounds. We have developed catalytic asymmetric reactions and designed cascade reactions, and utilized them to achieve efficient enantioselective total synthesis of many useful bioactive polycyclic compounds. The main research achievements are described below.

**Development of catalytic asymmetric reaction with organic chromium reagents based on new chiral ligands and efficient enantioselective total synthesis of useful bioactive polycyclic compounds:**<sup>1</sup> We have developed a novel chiral ligand that is effective for asymmetric catalysis of allylation and metallylation reactions with organic chromium reagents,<sup>2</sup> and used the reactions for stereoselective construction of the side chain of calcitriol lactone, an osteoporosis therapeutic drug candidate, and achieved the first enantioselective total synthesis of FR901512 and FR901516, hyperlipidemia drug candidates.<sup>3</sup> The novel chiral ligand was also effective for asymmetric catalysis of propargylation<sup>4</sup> and allenylation reactions<sup>5</sup> with organic chromium reagents. The catalytic asymmetric allenylation reaction is the first example. The iron (III) complex of the novel chiral ligand was also effective for catalytic asymmetric epoxidation of styrene derivatives.<sup>6</sup>

**Development of catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation (CAIMCP) and efficient enantioselective total synthesis of various useful bioactive polycyclic compounds:**<sup>7</sup> By designing the substrate and chiral ligand based on the analysis of the transition state, we have developed CAIMCP of  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -keto sulfone, which provides a product with high yield and high optical purity.<sup>8</sup> The developed CAIMCP features a wide range of applications, and the cyclopropane product is useful in synthetic chemistry.

Utilizing the developed CAIMCP, enantioselective total syntheses of useful bioactive polycyclic compounds such as digitoxigenin,<sup>9</sup> cyathane diterpenes,<sup>7,10</sup> platencin and platensimycin,<sup>11</sup> nemoroson,<sup>12</sup> and cotylenin A<sup>13</sup> have been achieved.

**Efficient enantioselective total synthesis of useful bioactive polycyclic compounds by utilizing biocatalysts:** We have found that a large amount of compounds bearing a quaternary asymmetric carbon with high optical purity could be synthesized by the reaction using baker's yeast<sup>14</sup> and pig liver esterase. From the prepared chiral compounds, efficient enantioselective total syntheses of bucidarasins,<sup>15</sup> taxol,<sup>16</sup> cyathane diterpenes,<sup>7,10</sup> and ophiobolin A<sup>17</sup> have been achieved.

**Efficient enantioselective total synthesis of useful bioactive polycyclic compounds by designed stereoselective cascade reactions:** We have established an unprecedented stereoselective intramolecular continuous [4 + 2] cycloaddition that constructs a tetracyclic skeleton to achieve the enantioselective total synthesis of antitumor drug candidate, FR182877.<sup>18</sup> The first enantioselective total synthesis of erinacine E, a non-narcotic analgesic candidate, has been achieved through the construction of its distorted structure by the designed stereoselective intramolecular aldol reaction/benzoyl group rearrangement cascade.<sup>19</sup> The first enantioselective total synthesis of scabronine A and episcabronine A, nerve growth factor synthesis promoters, through the construction of its oxa-bridged structure by designed stereoselective cascade reactions.<sup>20</sup> In the formal enantioselective total synthesis of the anticancer drug taxol,<sup>16</sup> a continuous asymmetric center on the taxane skeleton was constructed by a 1,5-hydride shift/acetal formation cascade. It was found that the 8-membered carbocyclic ring of taxol, which is difficult to construct by cyclization, can be formed in 96% yield by a palladium-catalyzed reaction. The sugar moiety of anticancer drug candidate cotylenin A, which has a crosslinked structure containing bisacetal, was difficult to construct by reversible acetal formation owing to its distorted structure. However, we have achieved the first enantioselective total synthesis of cotylenin A through the successful synthesis of the sugar moiety by simultaneously achieving the construction of a distorted structure and reduction of the number of steps by a designed cascade reaction that is terminated by the intramolecular epoxide ring-opening reaction.<sup>13</sup>

1) *Chem. Rec.* **2008**, 8, 169. 2) *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1140. 3) *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4164. 4) *Org. Lett.* **2004**, 6, 2977. 5) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 252. 6) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13538. 7) *Chem. Rec.* **2014**, 14, 641. 8) *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2860. 9) *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1541. 10) *Org. Lett.* **2004**, 6, 4897. 11) *Tetrahedron* **2011**, 67, 518. 12) *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5098. 13) *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5556. 14) *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4652. 15) *Org. Lett.* **2014**, 16, 4734. 16) *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 355. 17) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9452. 18) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2580. 19) *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1150. 20) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7569.