研究報告集

第 33 集

2022年3月

公益財団法人 松籟科学技術振興財団

SHORAI FOUNDATION FOR SCIENCE AND TECHNOLOGY

研究報告集第33集発刊によせて

公益財団法人 松籟科学技術振興財団

理事長 長谷川 吉弘

第36回(2018年度)研究助成金を贈呈した研究者の方々による研究成果を収録した「研究報告集第 33集をお手許にお届けします。1983年3月の財団設立以来、科学技術に関する調査・研究・国際交 流に対する助成・奨励を行うことを目的として事業を継続してまいりました。これも、ひとえに皆 様方のご理解とご協力の賜物と厚くお礼申しあげます。

さて、昨年出現した新型コロナウイルスによるパンデミックは、国内では収束に向かっているの ではないかと一時思われましたが、デルタ、オミクロンと新たな変異株が出現し収束が見通せない 状況となり、その解決は全世界的な課題となっています。

一方、もう一つの大きな課題である地球温暖化防止を含めSDGs、ゼロカーボンという持続可能 な社会を目指す運動が世界的なうねりとして活発化しています。先日発表されたIPCCの第6次報 告書には「人間の活動の影響によって大気、海洋、陸地が温暖化していることは疑う余地がない」 と初めて明記し、現在を生きる我々の行動が今後の地球の生態系変化、人類の命運を決めると警告 しています。

また、それと連動するように今年のノーベル物理学賞は、地球温暖化のメカニズムをコンピュー ターを使ったシミュレーションで解明した真鍋叔郎氏が受賞されました。その真鍋氏は日本の科学 技術の現状について「好奇心に駆られた研究が少なくなっている」と指摘しており、安定した研究 資金や研究者のポスト不足への対応についての政策の在り方が問われるものと思われます。

SDGs、ゼロカーボンに対して科学技術が貢献できる課題は無限にあり、特にその中でも"化学" は、エネルギー、食糧、環境、衛生等の全ての分野で重要なポジションを占めており、日本は得意 とする化学分野で今後も世界に貢献できるものと考えます。

当財団では地球規模の問題に関連する研究テーマを含む以下の3課題「植物有用成分およびバ イオマス資源の高度利用に関わる研究」、「エレクトロニクス複合材料および次世代実装に関わる研 究」、「持続可能な社会を実現する有機系新素材およびその機能化に関わる研究」を対象に基礎研究 から先進的で独創的な研究に対する研究助成事業を継続してまいります。当財団ではこれまでに 734件の研究を支援し、助成金を贈呈した研究者として、2001年に野依良治先生(現・科学技術振興 機構研究開発戦略センター長)が、2010年には鈴木章先生(現・北海道大学名誉教授)が、それぞれノー ベル化学賞を受賞されています。

これからも研究助成および国際交流支援事業を通じ、研究者の皆さんが少しでも自身の研究に集 中していただけるよう微力ですが研究開発への支援活動を行っていく所存ですので、皆様の一層の ご指導とご支援をお願い申しあげます。

2021年12月

松籟(しょうらい):「松の梢に吹く風、またその音」の意味

i

設立の趣意

戦後、焦土と化した国土から立ち上がった我が国は、国民の勤勉さと旺盛な技術革新とを結 合させ、驚異的な復興と成長を実現し、その国民総生産は今や全世界の1割を占めるまでに至 りました。

この間、我が国の科学技術は、導入技術に依存しつつも逐次自主技術開発への努力を積み重ね、世界に誇り得る数多くの技術を創出し、先進国としての確実な地歩を固めてまいりました。

しかしながら科学技術全般に視点を移しますと、我が国は、とかく成果を期待する余り、応 用技術に直接結びつかない研究を軽視する傾向があり、基礎科学の立ち遅れが内外より指摘さ れております。このことは他国の基礎研究成果への我が国の只乗り論を招くなど、国際摩擦の 一因となっております。

今や我が国は、世界の経済大国として創造的な科学技術を広範に創出し、地球上のエネルギー 開発利用、科学技術の恩恵に十分浴さなかった国々への援助、生命科学の人間生活への応用な どを進め、世界経済の活力強化と社会の発展に貢献していく責務を負っています。

このような時代の要請を踏まえ、松籟科学技術振興財団は、科学技術に関し、調査・研究お よびこれらに対する助成などを行い、全地球的な科学技術の振興に貢献しようとするものであ ります。

設立の経緯と財団の概況

設立の経緯

ハリマ化成グループ株式会社創業者の長谷川末吉は、はやくからトール油をさまざまな用途 に適応可能な素材として着目していました。そして、かねてからの考えを行動に移し、1952年 にはトール油の試験生産を開始しました。以来、トール油に対する研究開発を通じて、トール 油の持つ素晴らしさを全国に紹介し、その可能性を拓いていきました。その長年にわたる功績 が認められ、1982年に長谷川末吉は科学技術庁(現文部科学省)より"科学技術功労者賞"を 受賞しました。

ハリマ化成グループは、この栄誉を機に、さらなる科学技術の振興と世界文化の発展を願っ て、科学技術に関する調査・研究・国際交流に対する助成・奨励を行うことを目的として、1983 年3月"財団法人松籟科学技術振興財団"を設立しました。

設立より30年を迎えた2013年4月1日をもって、公益法人の認定を受け「公益財団法人 松 籟科学技術振興財団」となりました。引き続き、科学技術の発展に寄与する研究開発への支援 事業活動を行ってまいります。

事業の概要

当財団では、科学技術の振興と世界文化の発展に寄与することを願い、以下の事業を行って おります。

- (1) 科学技術に関する調査・研究およびこれらに対する助成(研究助成事業)
- (2) 科学技術に関する国際交流に対する援助(国際交流派遣事業)
- (3) その他、当財団の目的を達成するために必要な事業

財団の概要

名 称:公益財団法人松籟科学技術振興財団

設 立:1983年3月12日

移行登記:2013年4月1日

行 政 庁:内閣府

財務状況(2021年3月31日現在)

正味財產 12億63百万円

第36回(2018年度)助成金受領研究報告

バイオマス初の伝熱性ナノファイバーを用いた動的熱機能材料の開発 大阪大学 産業科学研究所 上谷 幸治郎 3
セルロースを利用したフルカラー液晶の創製と地球環境に優しいひずみセンサーへの応用 東京理科大学 理学部第一部 古海 誓一 7
バイオマス資源由来のシード化合物を原料とする有用化成品の合成法の開発 東北大学 多元物質科学研究所 小関 良卓 11
セルロースを架橋足場とした新規セルロースポリウレタンの創出とその形態制御 神戸大学 大学院工学研究科 松本 拓也 17
クォーラムセンシング制御による下水汚泥のメタン発酵高速処理技術の開発 九州工業大学 大学院生命体工学研究科 前田 憲成 22
松脂由来樹脂酸の肺動脈イオンチャネルに対する薬理作用 名古屋市立大学 大学院薬学研究科 山村 寿男 31
植物のL型糖を活用するD体核酸-L体核酸の新規ヘテロ2本鎖の創製と構造機能評価 北海道大学 大学院先端生命科学研究院 谷口 透 38
植物由来フルフラールの新規効率変換反応の開発とπ電子共役系分子への合成的変換 産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 南 安規 41
n 型導電性高分子を指向したロタキサン型ポリアニリンの開発 名古屋市立大学 大学院理学研究科 雨夜 徹 45
分子内にイオン性ユニットを有する有機材料の創成とエレクトロニクス素子への応用 山口大学 工学部 井方 美恵子 49
石油原料の高度物質変換を実現する有機硫黄触媒の創製 長崎大学 大学院水産・環境科学総合研究科 白川 誠司 54
細胞膜高透過性ペプチドの開発とその高次機能化 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 三澤 隆史 58
D-π-A型蛍光性色素のメカノフルオロクロミズムの攻究 広島大学 大学院先進理工系科学研究科 大山 陽介 62
化石燃料余剰資源を原料としたシクロオレフィン高分子の合成 名古屋工業大学 大学院工学研究科 松岡 真一 72
高度にフッ素化された電子受容性配位子の活用によるルイス酸反応場の構築 茨城大学 工学部物質科学工学科 吾郷 友宏 76
主鎖にフラーレンを有するらせんポリマーの合成と機能 広島大学 大学院先進理工系科学研究科 平尾 岳大 79
 π-π相互作用の電子調節機能を基盤とする触媒開発と高難度分子変換への応用 東京農工大学 大学院工学研究院 森 啓二 85
 π-π相互作用の電子調節機能を基盤とする触媒開発と高難度分子変換への応用 東京農工大学 大学院工学研究院 森 啓二 85 カチオン性芳香環を基盤としたn型有機半導体材料の開発 千葉工業大学 工学部応用化学科 原口 亮介 89
 π-π相互作用の電子調節機能を基盤とする触媒開発と高難度分子変換への応用 東京農工大学 大学院工学研究院 森 啓二 85 カチオン性芳香環を基盤としたn型有機半導体材料の開発 千葉工業大学 工学部応用化学科 原口 亮介 89 高効率近赤外発光を指向した縮環型アゾベンゼンスズ錯体およびπ共役系高分子材料の創出 京都大学 大学院工学研究科 権 正行 93

第36回(2018年度) 助成金受領研究報告

バイオマス初の伝熱性ナノファイバーを用いた 動的熱機能材料の開発

大阪大学 産業科学研究所 上谷 幸治郎

1. 研究の背景と目的

木材や綿などバイオマス資源から抽出される高分子セ ルロースは断熱素材と見なされ、保温性衣服や家屋の断 熱建材など熱を伝搬しない用途に広く活用される。また 近年、植物セルロースを解繊して製造されるセルロース ナノファイバー(CNF)は、その極細のナノ形態を活用 した多孔質材料を形成させることで極めて高い断熱性能 を発揮することが知られる^{1).2)}。その一方で、筆者らは 最近、CNFを高密度に充填したフィルム材料が、従来 の知見に反してプラスチックやガラスの3~10倍高い熱 伝導率を示すことを見出した³⁾。この予期せぬ高伝熱性 は、CNFが固有に持つセルロースの伸び切り鎖結晶が、 熱振動を散乱少なく伝搬する特性に由来する。伝熱性 CNFに基づき伝熱材料を創出することは、バイオマス 材料の可能性を大きく拓き、次世代の環境調和型スマー ト社会の推進において重要な役割を担うと期待される。

一方、断熱材・伝熱材ともに熱伝導率が一定であるこ とが前提となっているが、熱伝導率を積極的に制御する ことができる「動的な熱機能材料」によって新しい熱駆 動デバイス(例えば熱ダイオードやトランジスタ等)が実 現可能と考えられる。これらの効率は従来の電気的デバ イスに及ばないまでも、排熱を利活用するためエネル ギー効率の向上に大きく役立つと見られる。また、既存 の電子デバイスの温度を積極的に制御することで、電池 や触媒、熱電変換等の効率が大きく向上される。伝熱性 を動的に変化させる機能は、これまで主にシリコンナノ ワイヤーや薄膜材料、水和反応など微小スケールや特殊 な化学反応に起因する熱機能と考えられ⁴⁻⁸、実際の巨 視的部材として活用可能にすることが課題となっている。

CNFフィルムは機械特性が高く、繰り返しの荷重試 験に耐えるタフネスを有する⁹。従って、荷重印加に伴 うフィルムの歪みやCNFの界面性状変化が動的熱機能 のトリガーになると期待された。そこで本研究は、バイ オマス由来CNFによるフィルム材料を用いて動的な熱 機能の探索と実証を目的とし、様々な内部構造を有する CNFフィルムに対して機械刺激に対する応答性を検証 することとした。

2. 結果と考察

-3 -

2.1 異なる内部構造のCNFフィルム調製

CNFフィルムの機械特性は、セルロース結晶弾性率 のみならずかさ密度に影響される繊維間水素結合にも強 く影響される。熱エネルギー(フォノン)伝搬においても 繊維間界面の熱抵抗が重要と考えられ、フィルム内部構 造としてかさ密度を変化させることが重要と予想され た。そこで、化学的に高純度のCNFであるバクテリア セルロースの湿潤ゲルを異なる乾燥条件で成膜し、かさ 密度を大きく変化させたバクテリアセルロースナノファ イバー(B-CNF)フィルムを調製した。バクテリアセル ロース・ゲルを圧縮により厚み1 mm程度に脱水し、 115 ℃の熱圧プレスで20分間乾燥させると1.1~1.2 g cm⁻³ のフィルムを与える。このフィルムに対し、再度水に浸 漬して熱圧プレスを行うサイクルを5回繰り返すこと で、1.33 g cm⁻³に高密度化した。一方、厚み1 mm程度 に圧縮脱水したバクテリアセルロース・ゲルをtert-ブチ ルアルコールに浸漬し、溶媒置換を繰り返した後、110 ℃の熱圧プレスで荷重をほとんど掛けずに予備乾燥さ せた。その後、ゲルを凍結乾燥させることで1.1 g cm⁻³ 以下の低密度フィルムを成形した。

さらにバクテリアセルロースとは異なるCNFを用い て動的熱機能を実証するため、ホヤの外套膜由来CNF を調製した。マボヤの外套膜を1 cm角に裁断し、漂白 した後、TEMPO触媒酸化処理を施し、高速ブレンダー でナノ解繊した。得たCNFをメンブレンフィルターに より成膜し、熱圧プレスによってホヤ殻由来CNF (Tunicate-CNF)フィルムを成形した。

2.2 機械刺激に応答する動的熱機能

本研究では、スポット周期加熱放射測温法による熱拡 散率測定システムに導入可能な小型引張ジグを用い、荷 重を印加した状態で熱拡散率の変動を追跡調査した。ジ グを用いた熱拡散率測定の妥当性は、異なる熱拡散率を 持つ銅板・鉄板ならびにB-CNFフィルムにより検証し た。銅板・鉄板の場合は、約30 MPaの引張荷重の印加 により熱拡散率はほとんど変化せず、文献値とほぼ等し い熱拡散率が測定された。一方、B-CNFフィルムでは、 引張荷重方向にのみ熱拡散率が約15%低下し、除荷する と元の熱拡散率に戻る明確な応答性が確認された。この 変動は、複数回繰り返して測定しても同様に観測された ことから、B-CNFフィルムに特有の動的熱機能である ことが示唆された。

この機械刺激に応答した熱拡散率の変動は、かさ密度 0.9 g cm⁻³以上のフィルムにおいて観測された(図1ac)。機械刺激を印加する前のフィルムの面内熱拡散率は、 かさ密度の増加に反比例するように低減する傾向にある ことが判明した(図1d)。フィルムのかさ密度が低下す ることで熱抵抗を生む熱伝導経路が減少し、温度波の伝 搬速度(熱拡散率)が上昇すると推察される。同様の傾向 はCNF多孔質材料においても観測されている²⁾。一方、 それぞれのCNFフィルムに約30 MPaの引張荷重を印加 した場合の熱拡散率の変動量は、かさ密度の増加に伴い 上昇する結果となった。また、引張方向以外の方位にお ける熱拡散率は、荷重量に関わらずほとんど変動しな かった。すなわち、機械刺激への熱拡散率変動はCNF 間界面の摂動に由来すると考えられた。

機械刺激に対するCNFフィルムの粘弾性を評価する ため、段階的な荷重を印加して応力緩和プロファイルを 観測し、それぞれの応力レベルにおける緩和プロファイ ルを一般化Maxwell関数によりフィッティング解析し、 3種類の緩和時間の重ね合わせを評価した。荷重が小さ い段階では、応力緩和プロファイルは、約10秒、約100秒、 約1000秒スケールの異なる3種類の緩和時間を併せ持っ た。しかし一方、荷重が増加して約40 MPaを超えると、 約10秒の緩和時間が消失し、2種類の緩和時間のみに収



図1. 機械刺激に対するB-CNFフィルム (かさ密度がそれぞれ (a) 0.901 g cm⁻³, (b) 1.06 g cm⁻³, (c) 1.29 g cm⁻³)の熱拡散率の変 動率。(d) B-CNFフィルムのかさ密度に対する面内熱拡散率の推移。

束した。この変化は、CNFフィルムの力学変形モード が弾性変形から塑性変形に変化したことを示す。またこ の時、荷重方向の熱拡散率が下り止まる傾向が観測され たことから、熱拡散率の変動は弾性変形モード特有の現 象(すなわちCNF間界面における弾性的な摂動現象)で あると考察された。

2.3 ホヤ殻由来CNFフィルムの動的熱機能

より顕著に界面の効果を検証するため、バクテリアセ ルロースより太いセルロース結晶幅を有するホヤの外套 膜由来CNF(Tunicate-CNF)を用いて、引張方向の機械 刺激に対する熱拡散率の変化を観測した。無荷重状態の Tunicate-CNFフィルムは面内熱拡散率~2.0 mm² s⁻¹を 示した一方、約50 MPaの荷重を印加すると、~1.8 mm² s⁻¹程度まで約10%減衰した。その後、除荷すると当初 の熱拡散率に戻り、荷重に応答的に変調することが実測 された(図2)。この傾向は、B-CNFフィルムと全く同 様であった。Tunicate-CNFはB-CNFより熱拡散率の絶 対値は大きいが³⁾、その変動率(約10%)はB-CNFが示す 約15%¹⁰⁾より小さかった。また、このTunicate-CNFフィ ルムを塩化銅水溶液に浸漬し、Cu²⁺イオンを導入した フィルムについても同様の測定を実施したが、変動率は Cu²⁺イオン導入前とほとんど変化が見られなかった。 B-CNFよりも繊維径が大きなTunicate-CNFは繊維間の 接着面積が小さいため、変動率が低下したと考察され、 本結果からも、機械刺激による動的熱機能の駆動源は CNF間界面の歪みによる摂動と考えられた。



図2. 機械刺激に応答するTunicate-CNFフィルムの面内熱 拡散率。

3. まとめと展望

本研究では、機械刺激を切り口としてCNFフィルム に動的熱機能を見出した。フィルムのかさ密度の変化、 粘弾性解析、ならびにB-CNFとTunicate-CNFフィルム の比較によるいずれの解析でも、CNF間界面の摂動が 動的熱機能の起源であると考察された。今後、CNF表 面の化学的改質と物性解析技術の融合発展により、さら に大きな応答性を示す動的熱機能部材の開拓が期待され る。

4. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を頂きまし た公益財団法人松籟科学技術振興財団に深く感謝申し上 げます。

5. 参考文献

- Kobayashi, Y.; Saito, T.; Isogai, A., Aerogels with 3D ordered nanofiber skeletons of liquidcrystalline nanocellulose derivatives as tough and transparent insulators. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53 (39), 10394-10397.
- Sakai, K.; Kobayashi, Y.; Saito, T.; Isogai, A., Partitioned airs at microscale and nanoscale: thermal diffusivity in ultrahigh porosity solids of nanocellulose. *Sci. Rep.* 2016, *6*, 20434.
- Uetani, K.; Okada, T.; Oyama, H. T., Crystallite Size Effect on Thermal Conductive Properties of Nonwoven Nanocellulose Sheets. *Biomacromolecules* 2015, 16 (7), 2220-2227.
- Tomko, J. A.; Pena-Francesch, A.; Jung, H.; Tyagi, M.; Allen, B. D.; Demirel, M. C.; Hopkins, P. E., Tunable thermal transport and reversible thermal conductivity switching in topologically networked bio-inspired materials. *Nat. Nanotechnol.* 2018, *13*, 959–964.
- Alam, M. T.; Manoharan, M. P.; Haque, M. A.; Muratore, C.; Voevodin, A., Influence of strain on thermal conductivity of silicon nitride thin films. *J. Micromech. Microeng.* 2012, *22*, 045001.
- 6. Ihlefeld, J. F.; Foley, B. M.; Scrymgeour, D. A.;
 Michael, J. R.; McKenzie, B. B.; Medlin, D. L.;

Wallace, M.: Trolier-McKinstry, S.: Hopkins, P. E.,
Room-Temperature Voltage Tunable Phonon
Thermal Conductivity via Reconfigurable
Interfaces in Ferroelectric Thin Films. *Nano Lett.*2015, 15, 1791-1795.

- Zhang, T.; Luo, T., High-Contrast, Reversible Thermal Conductivity Regulation Utilizing the Phase Transition of Polyethylene Nanofibers. ACS Nano 2013, 7 (9), 7592–7600.
- Murphy, K. F.; Piccione, B.; Zanjani, M. B.;
 Lukes, J. R.; Gianola, D. S., Strain- and defect-

mediated thermal conductivity in silicon nanowires. *Nano Lett.* **2014**, *14* (7), 3785-3792.

- Henriksson, M.; Berglund, L. A.; Isaksson, P.; Lindstrom, T.; Nishino, T., Cellulose Nanopaper Structures of High Toughness. *Biomacromolecules* 2008, *9*, 1579–1585.
- Uetani, K.; Izakura, S.; Koga, H.; Nogi, M., Thermal Diffusivity Modulation Driven by the Interfacial Elastic Dynamics Between Cellulose Nanofibers. *Nanoscale Adv.* 2020, *2*, 1024–1030.

セルロースを利用したフルカラー液晶の創製と 地球環境に優しいひずみセンサーへの応用

東京理科大学 理学部第一部 古海 誓一

1. はじめに

石油資源を原料にして化学製品や燃料を創り出すオイ ルリファイナリーは19世紀後半の第二次産業革命で飛躍 的に発展し、私たち人類の日常生活を豊かにした。とこ ろが、地球全体における石油資源の採掘量は2014年に ピークを過ぎ、すでに減少傾向になっている¹⁾。現時点 では、あと約50年分の石油資源しか残されていないと試 算されており、極めて危機的な状況に陥っている。この オイルリファイナリーとは対照的に、今後、貴重な石油 資源に依存しない抜本的な技術改革が渇望されている。 このような背景がある中で、持続可能な社会を実現する ために、現在、植物由来の天然資源を有効活用して機能 材料や燃料を創り出すバイオマスリファイナリーが注目 されている。

その最たる例として、レジ袋が挙げられる。2020年7 月から日本全国で、レジ袋が有料化になったことは記憶 に新しい。一般的にレジ袋の材質はポリエチレンであり、 石油資源を原料にして製造されている。これに対して、 植物由来のバイオマスを25%以上使用したレジ袋は無料 で配布することが許されている。同様な事例として、プ ラスチックに代わって紙からできたストローを手にした ことがある人も多いであろう。このような社会的風潮に は、冒頭で述べた石油資源の枯渇問題だけに留まらず、 プラスチック製品の大量生産と大量消費が引き金となり 近年クローズアップされている海洋マイクロプラスチッ クごみ問題もその背景にある。将来、私たち人類の持続 可能な社会を実現するためには、限りある石油資源に頼 らずバイオマスを原料にして、地球環境や人体に優しく 高付加価値な機能材料を創出していかなければならない。

筆者らは、綿、紙、木材の主成分で地球上に豊富に存 在するセルロース(図1A)に着目して、独自の分子デザ インによってカラフルな反射色を示す新しいコレステ リック液晶の創製と応用に関する研究を進めている。コ レステリック液晶とは、液晶分子が平行配列したネマ チック液晶層を有し、隣り合う層が連続的に回転するこ とで、全体として常光と異常光の屈折率が周期的に変調 した分子らせん構造を自己組織的に形成できる(図 1B)。分子らせん構造を自己組織的に形成できる(図 1B)。分子らせん軸に沿って入射した非偏光は右回りと 左回りの2つの円偏光成分に分かれ、コレステリック液 晶の分子掌性と同じ方向の円偏光は液晶の分子らせん構 造によって反射されるが、逆向きの円偏光は液晶の分子 らせん構造に影響されずに、そのまま透過していく。分



図1 セルロースとコレステリック液晶。(A)セルロースとヒドロキシプロピルセルロース(HPC)の化学構造式。(B)コレステ リック液晶の分子らせん構造に由来した光の反射減少の模式図。

子掌性と同じ方向の円偏光は液晶の中に進入すると光の 干渉が起こり、次式の条件を満たす波長(λ)の円偏光は、 コレステリック液晶によって反射される²⁾。

$$\lambda = n_{Av} \times p \qquad \qquad \mathbf{I}(1)$$

ここで、n_{Av}はコレステリック液晶の平均屈折率であ り、pは分子らせん構造のピッチ長である(図1B)。この 光の反射現象は一種のブラッグ反射と見なすことができ る。光の波長程度、すなわち数百nmの分子らせんのピッ チ長(p)を持つコレステリック液晶に白色光を照射する と、反射特性の色を目視できるようになる。しかも、コ レステリック液晶の分子らせんピッチ長は温度、電場、 磁場といった外部刺激によって伸縮し、それに伴って反 射ピークの波長もコントロールできるので、反射型ディ スプレイや光メモリーへ応用できる^{3,4)}。さらに、コレス テリック液晶を一次元フォトニック結晶と見なして、 フォトニックバンド効果によるレーザー発振への研究展 開も可能である⁵⁾。

筆者らは、セルロース誘導体によるコレステリック液 晶の創製に関する研究課題を推進している中で、ある種 の架橋性セルロース誘導体が全可視波長領域で反射特性 を示し、しかもやわらかいゴム弾性も兼ね備えた新しい セルロース・コレステリック液晶エラストマー膜(以後, 「セルロース液晶エラストマー膜」と呼ぶ)になることを 発見した⁶⁸⁾。本研究課題では、ヒドロキシプロピルセル ロース(図1A; HPC)の側鎖にあるヒドロキシ基をさま ざまなアシル基でエステル化した誘導体を合成し、カラ フルな反射特性を示すコレステリック液晶を創り出すだ けでなく、機械的なひずみや力を変色で検知できるセル ロース液晶エラストマー膜への応用展開も試みた。本稿 では、セルロース誘導体によるコレステリック液晶に関 する過去の研究例を俯瞰するとともに、筆者らが見出し た研究成果を紹介する。

2. セルロース誘導体のコレステリック液晶

セルロースを用いたコレステリック液晶に関する研究 は当初、水や有機溶媒などの液体を加えて液晶相が発現 するリオトロピック・コレステリック液晶が主流であっ たが、その後、HPCの側鎖にあるヒドロキシ基を多種 多様な官能基で化学修飾すると、温度によって液晶相が 発現するサーモトロピック・コレステリック液晶が報告 されてきた⁹⁾。

筆者らは、HPCのヒドロキシ基をカルボン酸塩化物 で化学修飾したHPC-R'エステル(図2A)を系統的に合成 すると、一部のHPC誘導体が加熱によって反射色を呈 することを見出した。ここでは、HPCのヒドロキシ基 をプロピオニル基(図2A; R' = C_2H_5)で完全にエステル 化したHPCプロピオニルエステル(HPC-Pr)を例に挙げ て、その反射特性について説明していこう。HPC-Prは、 室温で反射色を示さずに透明であった。これを2枚のガ ラス基板の間に挟み込んだ液晶セルについて、温度を変 化させながら透過スペクトルを測定した(図2B)。90°C まで加熱しても透過スペクトルは350 nmから750 nmの 波長範囲で光の透過率が80%以上のほぼフラットなスペ クトル形状を示したが、90°Cになると紫外線の波長領 域である390 nm付近に特徴的なピークが現れた。これ は、まさにコレステリック液晶相の分子らせん構造に由 来した光の反射現象である。引き続き昇温していくと、 その反射ピークの波長は連続的に長波長側にシフトし、 緑色の500 nmを経て、130°Cでは赤色の620 nmになっ



図2 HPCのエステル誘導体とその反射特性。(A)HPC-R'エステルの化学構造式。(B)HPC-Prの液晶セルを90℃から130℃に昇温 したときの透過スペクトル変化。

た。これは、HPC-Prがサーモトロピック・コレステリッ ク液晶の特性を示していることを意味している。液晶の 平均屈折率(*n*_{Av})は温度によって大きく変化しないこと から、HPC-Prのコレステリック液晶による反射ピーク のシフトは、昇温することで分子らせんのピッチ長〔式 (1)の*p*〕が伸張し、これに付随して反射ピーク〔式(1〕 のλ〕が長波長シフトしたと解釈できる。つまり、反射 によるコレステリック液晶の色づき具合で温度を検知で きるようになる。

このように、側鎖を化学修飾したHPC誘導体はサー モトロピック・コレステリック液晶相を示すが、過去の 研究報告例を調べてみると、100°C以上の高い温度範囲 で反射ピークが可視波長領域に現れるので、デバイス応 用を目指すには取り扱いにくいことが課題であった⁹⁾。 しかし、HPCの側鎖に導入する官能基の種類や導入量 などを最適化すれば、室温付近で反射色と流動性を示す コレステリック液晶の調製が可能になる¹⁰⁾。

3. 架橋性セルロース誘導体のコレステリック液晶固定 化膜の作製

前述のように、HPCの側鎖をアシル基でエステル化 したHPC誘導体は、ある温度に加熱すればコレステリッ ク液晶由来の反射色を観察できることがあるが、当然な がら、温度を変えれば変色してしまう。そこで、HPC の側鎖に導入する官能基として不飽和二重結合を有する アクリロイル基を導入することで、ポリマーネットワー ク間における架橋反応を利用してコレステリック液晶由 来の反射色の固定化を試みた。

HPCの側鎖にあるヒドロキシ基の一部をアクリロイ ル基、その残りをブチリル基で混合エステルした架橋性 セルロース誘導体(HPC-Ac/Bu)を合成した。アクリロ イル基とブリチル基の混合比で異なるが、大半のHPC-Ac/Buでは30°Cから110°Cの温度範囲において、400 nmから800 nmの全可視波長領域における反射特性を示 した。しかも、HPC-Ac/Buをコレステリック液晶相温 度に加熱しながら紫外線を照射すると、誘導体側鎖のア クリロイル基間で光架橋反応が進行し、コレステリック 液晶由来の分子らせん構造を固定化することで、永続的 に反射色を維持した膜を作製できることを発見した¹¹¹。 また、アクリロイル基の導入量が多いHPC-Ac/Buでは 100°C程度に加熱し続けると、アクリロイル基間で熱架 橋反応が起き、分子らせん構造を固定化できた。一方、 アクリロイル基の導入量が比較的少ないHPC-Ac/Buで は、一度、100°C程度に加熱した後に降温しても、ブチ リル基の導入量が多いことでアクリロイル基の過度の架 橋反応を抑制でき、反射波長は可逆的に短波長シフトす ることも見出した。

この現象を利用すると、架橋性セルロース誘導体を用 いて多種多様なフルカラーイメージングを作製すること に成功した。まず、架橋性セルロース誘導体の液晶セル をある液晶相温度に加熱しながらフォトマスクを通じて 紫外線を照射し、フォトマスクのパターンをある反射色 で固定した。続いて、異なる液晶相温度にして全体に紫 外線を照射することで、先のパターンの色とは異なる反 射色の背景などを創り出すことができた。このように、 架橋性セルロース誘導体は反射特性で赤・緑・青の「光 の三原色」を表現でき、紫外線の照射による光架橋反応 を利用することでフルカラーイメージングも実証するこ とができた¹²⁾。

4. セルロース液晶エラストマー膜の特徴

筆者らは、セルロース誘導体によるコレステリックの 研究を進めている中で、ある種の架橋性セルロース誘導 体を光架橋したところ、反射色のみならずゴム弾性も示 すセルロース液晶エラストマー膜になることを発見した ⁶⁸⁰。このセルロース液晶エラストマー膜に機械的な圧縮 力を加えると、力が加わった部分だけ反射色が可逆的に 変化する特性を示し、物体に加わる機械的な力やひずみ の可視化に成功した。

たとえば、初期状態で赤色の反射、すなわち約630 nmの反射波長を示すセルロース液晶エラストマー膜に、 透明なプラスチックスプーンで押しつけてみた(図 3A)。そうすると、興味深いことに、圧縮した部分だけ が赤色から青緑色の反射に変化することを発見した。こ の時の反射ピークの波長は約480 nmであった。しかも、 押しつけていたスプーンを膜表面から取り去れば、青緑 色の反射は速やかに元の赤色に回復した。この圧縮と解 放のプロセスを繰り返しても、この反射色の変化が可逆 的であることも確認できた。

この膜の変色のメカニズムは、機械的な圧力によって セルロース液晶エラストマー膜の膜厚を縮めたことで、 コレステリック液晶の分子らせんピッチ長〔式(1)のp〕



図3 圧縮によるセルロース液晶エラストマー膜の変色。(A)圧縮によるセルロース液晶エラストマー膜の写真。透明なスプーンで膜を圧縮すると、圧縮した部分だけ赤色から青緑色に変化する。圧縮の力を取り去れば、瞬時に元の赤色に戻る。(B)圧縮による膜の変色の模式図。

も同時に収縮し、反射ピークの波長〔式(1)のλ〕が式(1) にしたがって短波長側にシフトしたと推察できる(図 3B)。その後、圧力を取り去った後は、セルロース液晶 エラストマー膜のゴム弾性により元の膜厚になり、分子 らせんピッチ長も伸張することで、反射ピークは初期の 波長に戻ったことになる。

このように、機械的な圧縮によるひずみや力に対して 反射色の変化は相関があるため、セルロース液晶エラス トマー膜が示す反射の変色を見れば、どの程度の圧縮の ひずみや力が加わっているか一目瞭然になり、色でひず みや力を定量的に検知できる。この他にも、延伸による ひずみや力も検知でき¹³⁾、これらの現象を応用すれば物 体表面の凹凸なども可視化することができる。地球環境 に配慮した材料開発が求められている今日の社会におい て、セルロース液晶エラストマー膜は新たなセンサーデ バイスとして利用できる高いポテンシャルを有している と確信している。

5. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りまし た公益財団法人松籟科学技術振興財団に深く感謝申し上 げます。ここで紹介した内容は、東京理科大学 理学部 第一部 応用化学科 古海研究室のメンバーによる研究成 果であり、各位のご協力に心よりお礼を申し上げます。

6. 参考文献

- I. S Nashawa, A. Malallah, and M. Al-Bisharah, Energy Fuels, 24, 1788 (2010).
- 2) H. de Vries, Acta Crystallogr., 4, 219 (1951).
- 3) N. Tamaoki, Adv. Mater., 13, 1135 (2001).
- 4) M. O'Neill and S. M. Kelly, Adv. Mater., 14, 1135 (2003).
- 5) S. Furumi, Chem. Rec., 10, 394 (2010).
- 6) 古海 誓一, 鈴木 花菜, 石崎 拓郎, 特許第6782485号 (2020).
- 7) 古海 誓一, 早田 健一郎, 府川 将司, 鈴木 達也, 鈴木 花菜, PCT/JP2019/013328 (2019).
- 古海 誓一, 早田 健一郎, 鈴木 花菜, 府川 将司, 古川 真 実, 青木 瑠璃, 川口 茜, PCT/JP2019/003267 (2019).
- 9) H. Kosho S. Hiramatsu, T. Nishi, Y. Tanaka, S. Kawauchi, and J. Watanabe, *High Perform. Polym.*, 11, 41 (1999).
- T. Ishizaki, S. Uenuma, and S. Furumi, *Kobunshi Ronbunshu*, **72**, 737 (2015).
- M. Fukawa, A. Kawaguchi, K. Hayata, R. Aoki, M. Furukawa, and S. Furumi, J. Photopolym. Sci. Technol., 32, 633 (2019).
- 12) 府川 将司, 古海 誓一, 液晶, 22, 214 (2018).
- 13) 早田 健一郎, 岩田 直人, 古海 誓一, 高分子, 70, 430 (2021).

バイオマス資源由来のシード化合物を原料とする有用化成品の 合成法の開発

東北大学 多元物質科学研究所 小関 良卓

1. はじめに

廃棄される木質、穀物等のバイオマス資源から分離さ れるセルロースやリグニンを原料として、有用な化成品 を効率よく生産する新技術を開発することは、資源循環 型社会を実現するための重要課題の一つである[1]。 セルロースは最も生産量の多いバイオマス資源である が、近年、多くの研究者の貢献により分離技術が進歩し、 セルロースナノファイバーやオリゴ糖、またはセルロー スの構成単糖であるグルコースを低コストで生産できる 体制が完成しつつある。しかしながら、これらの化合物 を付加価値の高い化成品へと変換する技術は発展途上で ある。

以上の背景を踏まえて、グルコースを出発原料とし、 医薬品や農薬、顔料、香料、高機能高分子素材等を効率 的に合成するための技術基盤を開発することを研究の目 的とした[2]。本稿ではD-グルコースからの4-ヒドロ キシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オン(1)の 合成および、抗菌活性物質であるペンテノマイシン類の 合成に関して報告する。

2. D-グルコースを原料とした化合物1の合成

D-グルコースを原料として2工程にてD-グルカール を高い収率で合成した(Scheme 1)。まず、臭化水素存 在下において無水酢酸と反応させることで全てのヒドロ キシ基をアセチル化し、アノマー位のアセテートを臭素

化した後に亜鉛による脱離反応を進行させることでトリ -O-アセチル-D-グルカールを得た。続いて、メタノール 中ナトリウムメトキシドと反応させてアセチル基を除去 し、D-グルカールへと導いた。D-グルカールから1の合 成の条件検討をTable 1に示した。水に溶解させたD-グ ルカールを耐圧容器に封入し、100-160℃で反応させ、 その後、氷冷することで反応を停止させた。本研究では 溶液濃度は0.2 Mに固定して反応を実施した。反応停止 後、反応液を濾過により不溶性残渣を除去し、カラムク ロマトグラフィーにより精製して、単離収率を求めた。 得られた化合物のNMRおよびMSのスペクトル解析によ り、目的化合物である1の他に、副生成物として1の異 性体2およびフラン化合物3を同定した。1と2はカラ ムクロマトグラフィーによる分離が困難であり、¹H NMRより生成比を求めた。いずれの反応温度において も、反応時間の増加に伴い1および2の収率が向上した が、120℃以上の反応温度においては一定の時間以上に なると収率の低下が見られた。これは、高温条件では反 応が過剰に進行し、生成物の分解や水に不溶な固体成分 の生成といった副反応が進行したためである。得られた 固体成分のIR測定を行ったところ、1および2に由来 する誘導体であった。また、3を原料として同様に水熱 反応を行ったところ、1と2の混合物が得られたため、 3は本反応における反応中間体であると推定された。比 旋光度測定の結果、3の標準物質では [a]_D²³ = +32.9 (c



Scheme 1. D-グルカールの合成

0

0

НО					<u>∕</u> 0	OH
HO'		H₂O		+ №	он + (С	ОН
	ОН		HO 1	2	H 2	3
Entry	Temp. (°C)	Time (h)	Solid (mg)	Yield (%) ^(b)	Ratio (1 / 2) ^(c)	3 (%) ^(d)
1	100	1	7	n.d.	-	1
2		3	5	n.d.	-	7
3		7	0	n.d.	-	21
4		12	6	16	1:2.16	24
5		24	1	32	1:0.88	17
6		48	2	31	1:0.15	14
7		72	22	50	1:0.11	2
8	120	1	3	n.d.	-	15
9		3	1	n.d.	-	11
10		7	4	24	1:0.87	20
11		12	22	52	1:0.57	6
12		24	23	61	1:0.17	1
13		48	95	41	1:0.04	0.3
14	140	1	3	n.d.	-	3
15		3	0	42	1 : 1.20	7
16		7	35	55	1:0.41	1
17		12	37	55	1:0.12	1
18		24	66	47	1:0.06	0
19	160	1	3	n.d.	-	11
20		3	20	30	1:0.19	14
21		5	63	47	1:0.10	1
22		7	74	54	1:0.04	0
23		12	145	43	1:0.06	0
24		24	199	21	1:0.06	0

Unless stated otherwise, reactions were performed as follows: An aqueous solution of D-Glucal (3) (4.0 mmol) in H_2O (20 mL, 0.2 M) at indicated temperature and for indicated time without stirring. (b) Isolated yield of 1 including 2. (c) Ratio of 1 and 2 was determined by ¹H NMR analysis. (d) Isorated yield of 3. n.d. = not detected.

= 1.0 in CHCl₃)であったのに対して、本反応で得られた **3**では $[a]_{D}^{23}$ = +0.04 (c = 1.0 in CHCl₃)であり、ラセ ミ化が進行していた。以上の温度および反応時間の検討 の結果、120℃、24時間の反応条件が最適条件であり、 収率61%で1と2の混合物として得られた(1:2 = 1: 0.17)が得られた。

主生成物として得られた1は1981年にElliottらによる 合成例が報告されている[3]。アセト酢酸エチルとク ロロアセトアルデヒド誘導体を原料として5工程、総収 率14%で1を合成した。一方、今回の検討により最適化 した水熱反応による変換では、安価なD-グルコースを原 料として3工程、総収率59%で1を得ることができ、 従来法に比べて短工程かつ高効率な合成を達成した[4]。

3. 活性アルミナを用いた異性化

1と2はシリカゲルクロマトグラフィーによる分離が 困難であったため、その他の原理に基づくカラムクロマ トグラフィー精製を試みたが、いずれにおいても単離が 困難であった。そこで、二置換オレフィンである2を熱 力学的に安定な3置換オレフィン体1に異性化すること で単一化合物として1を回収することを試みた。

一般的に多置換シクロペンテノンの異性化は、酸性あ るいは塩基性条件下にて進行する。そこで今回は、最も 簡便な手法の一つである活性アルミナによる異性化を検 討した。活性アルミナは市販されている塩基性アルミナ Beckmann I を用いた。溶媒を加えずにアルミナのみを 用いた際、収率が非常に低かった。この場合、分子内オ キシマイケルがヒドロキシ基源となるものの、その反応 は非常に緩やかであった。また、その反応物の粘度は非 常に高く、攪拌効率が低いことが収率の低下に影響した と考えた。そこで反応を促進させるため、水を添加した アセトン溶媒中で検討したところ活性アルミナをアセト ン/水(20:1)、24時間の条件に付すことで定量的に化 合物を回収しつつ、1:2 = 1:0.02まで異性化を進行さ せることに成功した。

4. 化合物1の生成における推定反応機構の考察

1の合成における反応機構を考察した(Scheme 2)。 まず、D-グルカールが水和されて2-デオキシ-D-グルコー スが生成した後に、脱水反応によりエノンが生成する。 エノンはE体が熱力学的に安定であるが、一定の割合で Z体が生成した際に環形成が進行し、脱水反応を伴うこ とで安定中間体である3が得られる。このとき、3は元々 光学活性体であるが、脱水反応と水和反応を経ることで ラセミ化が進行したと考えられる(pathway B)。一方、 3の脱水体に対してフラン環への水和反応が起こると (pathway A)、開環反応と続く分子内アルドール反応 が進行し、異性体2が得られ、最終的に、熱力学的に安 定な1への異性化が進行すると考えられる。

5. ペンテノマイシン類の全合成

ペンテノマイシンI(4)は、1973年に海野らにより、グ ラム陽性細菌に分類される真正細菌の一種である Streptomyces eurythermusから単離・構造決定されたシ クロペンテノン骨格を有する天然有機化合物であり (Figure 1)、グラム陽性菌・陰性菌に対して抗菌活性作 用を示すことが知られている [5-7]。グラム陽性菌は ペプチドと糖からなる高分子化合物の一種であるペプチ ドグリカン層が細胞壁のほとんどを占めている。一方、 グラム陰性菌は薄いペプチドグリカン層と外膜の2つの 層により細胞壁を構成している外膜にはリポ多糖やリポ タンパク、ポーリンが存在するため、巨大分子もしくは 疎水性の物質を無作為に取り込むことはない。従って、 一般的にグラム陰性菌の細胞壁を透過する抗菌化合物の 分子量は600以下かつ親水性であることが好ましいと提 唱されている [8]。以上より、多数のヒドロキシ基と シクロペンテノン構造を有し、かつ低分子化合物(分子



Pentenomycin I (4) Figure 1. ペンテノマイシンIの構造



Scheme 2. シクロペンテノン1の合成における推定反応機構

量128) であるペンテノマイシンI(4)から高い抗菌活性 を有する誘導体の合成ができれば、グラム陰性・陽性菌 の両方に対する新規抗菌薬の開発に繋がると期待される。

6. 逆合成解析とペンテノマイシンI(4)の合成

ペンテノマイシンI(4)の逆合成解析をScheme 3 に示 す。4は合成の最終段階で、保護基の除去により誘導し、 その前駆体7は、光学活性なアセチル体6あるいはヒド ロキシ体5のジヒドロキシル化とオレフィン部位の構 築により誘導可能であると考えた。また、5および6は、 シクロペンテノン1の一級ヒドロキシ基を位置選択的に 保護した後、酵素を用いた立体選択的なアセチル化によ り光学分割することを計画した。

はじめに位置選択的な一級ヒドロキシ基の保護に着手 した(Table 2)。嵩高いシリル化剤であるTBDPSCI を 作用させたが、未反応の原料を回収するのみだった。一 方、TBSCI を用いた際、反応は緩やかに進行し、目的 物 9 を収率82%で得ることに成功した。次に、TIPCI を作用させたが、10 の生成は確認できなかった。最後に、 非常に嵩高い保護基であるトリチル(Tr)基による保護 を検討した。トリチルクロリド(TrCI)を無触媒条件下 で作用させた際、反応は全く進行しなかった。一方、 DMAP を触媒として添加した際、反応は緩やかに進行 した。しかし、原料は完全に消費されたものの、目的物



Scheme 3. 逆合成解析

11は低収率にとどまった。以上の検討の結果、1 の一級 ヒドロキシ基選択的な TBS 基による保護を効率的に行 うことに成功した。

効率的にシクロペンテノン1の位置選択的 TBS 基よ る保護を達成したため、続いて、酵素を用いた光学分割 を行った (Scheme 4)。9のアセトン-酢酸ビニル溶液に リパーゼAKアマノを加え、室温で一晩攪拌した。ろ過 による酵素の除去し、シリカゲルカラムクロマトグラ フィーによる分離精製を行い、アセチル 12 と (S)-9 を 定量的に得た。各化合物の絶対立体配置は、キラル HPLCにより分取した(R)-1 (99% ee) および (S)-1 (99% ee) からそれぞれ調整したキラル化合物と比較し て決定した。

次に、ジヒドロキシル化について検討した(Scheme 5)。目的とするジヒドロキシル体13に誘導するためオ スミウム触媒を用いたジヒドロキシル化を行った。オス ミウム触媒は、取り扱いが容易な固体オスミウム触媒、 オスミウム(VI)酸カリウム二水和物(K₂OsO4-2H₂O)を 使用し、*N*-メチルモルホリン*N*-オキシド(NMO)を再 酸化剤として用いた。当初の計画ではジヒドロキシル化 により14を単離後、アセチル基を足掛かりとしたE1cB 脱離により、シクロペンテノン骨格を段階的に構築する

Table 2. 一級ヒドロキシ基の位置選択的保護の検討



		Π Π = Π			
entry	conditions	products	yield (%)		
1	TBDPSCI, Et ₃ N, RT, overnight	8	N. D.		
2	TBSCI, Et ₃ N, RT, overnight	9	82		
3	TIPSCI, Et ₃ N, RT, overnight	10	trace		
4	TrCI, Et ₃ N, RT, overnight	11	N. D.		
5	TrCl, Et ₃ N, DMAP, RT, overnight	11	29		

N. D. = Not detected



Scheme 4. 酵素法による光学分割



Scheme 5. ワンポット反応によるペンテノマイシン骨格の 形成



о отвз он он 13		Table rt	он Он Он (-)-4
entry	reagents	solvents	yield (%)
1	TFA	THF-H ₂ O	N. R.
2	conc. HCI	THF-H ₂ O	Decomposition
3	1 M HCI	THF-H ₂ O	N. R.
4	3 M HCI	THF-H ₂ O	48%
5	6 M HCI	THF-H ₂ O	12%
6	TBAF	THF	Decomposition

ことを計画していた。しかしながら、興味深いことに、 得られた化合物を分析したところ、ElcB脱離まで反応 が一挙に進行したペンテノマイシン前駆体13であった。 生成したジヒドロキシル体14が、反応液中に発生したプ ロトンによりエノール体を形成し、その後、ElcB 脱離 により酢酸イオンが脱離することで、シクロペンテノン 骨格の構築に成功したと考えられる。しかし、構築した オレフィンに対してオスミウム触媒が付加することで、 再度ジヒドロキシル化が進行することが危惧された。事 実、反応を長時間行うことで 13は徐々に分解した。そ のため、反応を2時間で停止させ、13を収率61%で得た。 この際、未反応の12を28%で回収した。

得られた13に対して脱シリル化を行い、ペンテノマイ シンI (4)の合成を検討した(Table 3)。すでに報告され た手法を踏襲し、強酸性条件下での TBS 基の除去を試 みた (entry 1, 2)。しかし、トリフルオロ酢酸 (TFA) 水溶液を用いた際、反応は全く進行せず、濃塩酸を用い た際、生成物の分解まで短時間で進行した。そこで希塩 酸から徐々に濃度を上昇させ、最適な条件を探索したと ころ 3 M HCl 水溶液を用いた際に収率48%で4を得た



Scheme 6. 非天然型 ペンテノマイシンI (+)-4の合成

(entry 3-5)。また、テトラブチルアンモニウムフルオ
 リド(TBAF)を作用させた際、基質の分解がみられた
 (entry 6)。

以上の検討により、脱保護の最適な条件を見出し、(-) -ペンテノマイシンI(4)を合成することに成功し、得ら れた化合物の各種スペクトルは天然物と一致した[9]。 また、合成品と天然物の旋光度の絶対値も文献値と一致 した。同様に、ent-13を最適な条件で処理したところ、 非天然型 ペンテノマイシンI(+)-4を得た (Scheme 6)。

7.おわりに

本研究ではセルロースから得られるグルコースを原料 として、炭素5員環を構造的特徴とする4-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-シクロペンテン-1-オン(1)を水中で 加熱するのみという簡便な条件により合成する手法を確 立した。さらに、4位のヒドロキシ基の光学分割に成功 し、抗菌活性を有する天然有機化合物であるペンテノマ イシンIの全合成を達成した。

謝辞

本研究の遂行に際して、ご支援を賜りました公益財団 法人松籟科学技術振興財団に心より御礼申し上げます。 また、本研究は東北大学多元物質科学研究所笠井均研究 室にて行ったものであり、笠井教授並びに共同研究者の 皆様に感謝申し上げます。

参考文献

- A. Corma, S. Iborra, A. Velty, *Chem. Rev.* 2007, 107, 2411.
- T. Kamishima, T. Nonaka, T. Watanabe, Y. Koseki,
 H. Kasai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 1691.
- J. D. Elliott, M. Hetmanski, R. J. Stoodley, M. N. Palfreyman, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1981, 1782.
- 4. Y. Koseki, T. Watanabe, T. Kamishima, E. Kwon, H.

Kasai, Bull. Chem. Soc. Jpn. 2019, 92, 1324.

- K. Umino, T. Furumai, N. Matsuzawa, Y. Awataguchi, Y. Ito, T. Okuda, J. Antibiot. 1973, 26, 506.
- T. Date, K. Aoe, K. Kotera, K. Umino, *Chem. Pharm. Bull.* 1974, 22, 1963.
- K. Umino, T. Yamaguchi, Y. Ito, *Chem. Pharm.* Bull. 1974, 22, 2113.
- 8. T. Sugahara, K. Ogasawara, Synlett 1999, 419.
- 9. T. Kamishima, M. Suzuki, S. Aoyagi, T. Watanabe, Y. Koseki, H. Kasai, *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 1375.

セルロースを架橋足場とした 新規セルロースポリウレタンの創出とその形態制御

神戸大学 大学院工学研究科 松本 拓也

1. 緒言

近年、化石資源由来の材料・燃料による環境負荷、資 源問題がクローズアップされ、バイオマス由来の新たな 環境適応材料としてセルロースが注目を集めている。セ ルロースは地球上で最も多量に生産されるバイオマス資 源であり、年間生産量は2000億トン以上と考えられてい る^[1]。植物種によっても多少の差異はあるが、細胞壁の およそ50%を形成しているセルロースは結晶性高分子で あり、天然ではミクロフィブリルと呼ばれる微小結晶繊 維を形成して存在することが知られている。このセル ロースは、18本のセルロース分子が規則的に束になった 直径約4 nmのセルロースミクロフィブリルから構成さ れており、近年、繊維径20 µm程度の天然セルロース 繊維から繊維径100 nm以下のセルロースナノファイ バー(CNF)を作製する手法が確立された^[2]。CNFは高 アスペクト比を有し、鋼鉄の約1/5の密度にも関わら ず、鋼鉄の5倍以上の強度を持ち、石英ガラス並みの低 熱膨張率を有するほか、シート化すると透明シートにな るなどの特徴を有する材料である。さらにCNFは、表 面に多量のヒドロキシ基を有することから水中にてナノ 分散も可能である^[3-5]。これらの優れた特徴を利用する ことで、CNFは有機ELディスプレイ向けのフレキシブ ル基板や、食品・医薬品の包装材料向けのガスバリアフィ ルムなどへの活用が期待されており、その中でも特に CNFの高い力学物性を活かした複合材料のマトリック スやフィラーへの応用が注目を集めている^[6-9]。

ポリウレタン(PU)は分子内にウレタン結合を有する 高分子化合物の総称であり、ポリオールおよびポリイソ シアネート(PIC)の重付加反応によって合成される。こ の両者の構造・組成を変化させることによって、柔らか く伸びのあるものから、硬く強靭なものまで幅広い物性 の制御が可能である。そのため、今日ではフォーム材・ 弾性繊維・エラストマー・合成皮革・塗料・接着剤など として開発が進められ、その用途は工業から医療分野に おけるまで多岐に渡っている。一般的なイソシアネート 基は、系内や外界の水分と反応すると、CO。を放出して 材料内部へ気泡を発生させるとともに、アミンなどを副 生し、それが別のイソシアネートと反応し、ウレアへと 変換されるといった問題がある。そのため、従来PUの 合成は溶媒を用いない塊状重合や有機溶媒中での重合に 限定されていた。しかし近年、環境負荷への観点から、 有機溶媒の代替として水のような安全かつ低環境負荷な 溶媒を用いる手法の開発が求められている。その中で、 イソシアネート基を保護基で修飾あるいは、保護層で被 覆することにより水分散性が付与されたPICが開発さ れ、塗料・コーティング分野を中心に研究が進められて いる。この水分散可能なPICの開発により、ヒドロキシ 基を有する水溶性あるいは水分散性ポリオールと水中に て複合化が可能となったため、有機溶媒を使用しない低 環境負荷な合成手法での新規PUの創製が期待されてい る。

本研究では、PICエマルションと、ポリオールとして の役割を兼ね備えた表面に多量のヒドロキシ基を有する CNFをフィラーとして複合することで、CNFの補強効 果を活かしたPU複合材料を作製した。この際、水分散 性PICエマルションとCNF水分散液を利用することで、 有機溶媒を希釈剤として使用しない低環境負荷な手法で のPU複合材料の作製を試みた。また、複合化の際に CNFの充てん量を変化させることで、CNFの充てん量 が各種物性へ与える影響について検討を行った。さらに、 CNFとして機械的および化学的解繊処理を施した表面 の化学構造や表面物性が異なる2種類のCNFを使用す ることで、CNFの種類が複合材料の特性に与える影響 についても併せて検討を行った。繊維化に関しても検討 し、物性を評価した。

2. 実験方法

2-1. 試料作製

物理的解繊処理を施したCNFとしてBiNFi-s((株)スギ ノマシン、IMa-10005)を用いた。さらに、化学的解繊 処理には、セルロース源として平均繊維長2 mmのケナ フ靭皮繊維(トヨタ紡織(株)製、インドネシア産、2011 年収穫)を用い、既報^[10]に従い、脱脂処理、アルカリ処理、 Wise法処理を施すことで精製パルプとし、さらに2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(TEMPO)を触媒と した酸化処理することで、TEMPO酸化CNF(TOCN)水 分散液を作製した。

BiNFi-s水分散液に対して濃度が0.5 wt%になるように 純水を加え、マグネチックスターラーを用いて2時間撹 拌した。次いで、0.5 wt% BiNFi-s水分散液に、水分散 性PIC(Burnock, DNW-5500, DIC(株))を滴下し、マグ ネチックスターラーを用いて2時間撹拌した。その後、 得られた水分散液に対して、脱泡、キャスト処理を行う ことによってPIC/BiNFi-sフィルムを作製した。この際、 CNFの充てん量をフィルム全体に対して14, 20, 26 wt% となるように調整した。この値は、CNFのヒドロキシ 基がすべて繊維表面に存在すると仮定した場合の、PIC のイソシアネート基とCNFのヒドロキシ基のモル比で あるNCO / OH = 24, 1.2, 0.6 にそれぞれ対応する。

0.5 wt% TOCN水分散液に、水分散性PICを滴下し、 マグネチックスターラーを用いて2時間撹拌した。その 後、得られた水分散液に対して、脱泡、キャスト処理を 行うことによってPIC/TOCNフィルムを作製した。こ の際も、CNFの充てん量をフィルム全体に対して14,20, 26 wt%となるように調整した。

比較として、それぞれのCNF単体のフィルムと、PIC のみからなるフィルム試料も作製した。

繊維化に関しては、調整したPIC/BiNFi-s水分散液を
 遠心分離により濃縮し、シリンジから基板に押し出し、
 40 ℃のオーブン中で2日間乾燥させることで、PIC/
 BiNFi-s複合繊維を作製した。この際も、CNFの充てん
 量を繊維全体に対して14, 20, 26 wt%となるように調整
 した。

2-2.構造・物性評価

原子間力顕微鏡(AFM)はNanoNavi II E-sweep((株) 日立ハイテクサイエンス)を、フーリエ変換赤外吸収ス ペクトル(FT-IR)測定にはIRTracer-100((株)島津製作 所)を、自動滴定装置はCOM-1700A(平沼産業(株))を、 X線回折装置にはRINT 2100((株)リガク)を、紫外可視 近赤外分光光度計はV-750(日本分光(株))を、動的光散 乱(DLS)測定装置は、FPAR-1000RK(大塚電子(株))を、 電界放出型走査電子顕微鏡(FE-SEM)はJSM-7100(日本 電子(株))を、動的粘弾性測定装置はDVA-220(アイ ティー計測制御㈱)を、精密万能試験機はオートグラフ AG-X plus ((株)島津製作所)を、熱機械分析装置は Thermo plus EVO IIシリーズTMA 8310 ((株)リガク) を用いて評価した。

3. 実験結果

図1には、CNFとして使用したBiNFi-s、TOCNの AFM形状像、FT-IRスペクトル、X線回折プロファイル、 電気伝導度滴定の結果を示した。BiNFi-s、TOCNのそ れぞれの繊維径が75 nm、2 nmとナノファイバーとし て存在していた。さらに、X線回折プロファイルから、 セルロースI型の結晶構造を機械的および化学的ナノ ファイバー化後も維持していることが確認できた。さら に、BiNFi-sで比べ、TOCNのFT-IRスペクトルでは、 カルボニルに由来する吸収バンドが確認できた。さらに 電気伝導度滴定の結果からTOCNには1.63 mmol/ g-celluloseの分量でカルボキシ基が導入されていること が確認できた。

図2には、作製したPIC/CNFフィルムの外観写真を 示した。両方のフィルムとも比較的高い透明性を示した。 これは、セルロース繊維がナノファイバー化されている ことで、複合フィルム中で高い分散性を有しているため と考えられる。さらに、作製したフィルムの光透過度・ 曇度を評価した結果を表1に示した。外観写真と同様に すべてのPIC/CNF試料において高い透明性を示したが、 一方で、繊維径の大きいBiNFi-sと比較して、TOCNは、 繊維径が小さく、高い分散性を示したため、低いヘイズ 値を示したと考えられる。

さらに、PIC/BiNFi-sとPIC/TOCNフィルムのSEM写 真を図3に示した。各フィルムともPICのエマルション に由来する粒子が観察された。観察された粒子径は、



図1.(a) BiNFi-sと(b) TOCNのAFM形状像、(c) CNFのFT-IRスペクトル、(d) X線回折プロファイル、(e) TOCNの電気滴定結果。



図2. PIC/BiNFi-sとPIC/TOCNフィルムの外観写真。

Sampla	Transmittance	Haze
Sample -	%	%
BiNFi-s	55	99
PIC/BiNFi-s-14 wt%	98	90
PIC/BiNFi-s-20 wt%	93	91
PIC/BiNFi-s-26 wt%	89	89
TOCN	90	13
PIC/TOCN-14 wt%	98	38
PIC/TOCN-20 wt%	89	34
PIC/TOCN-26 wt%	96	30
PIC	99	95

表1.	作製したBiNFi-s,	TOCN,	PIC/BiNFi-sと
	PIC/TOCNフィル	ムの光透	過度とヘイズ値。





DLS測定の結果とよく一致していた。また、PIC/ BiNFi-sでは、BiNFi-sに由来するCNFの凝集体も確認す ることができた。一方で、PIC/TOCNフィルムでは、 TOCNに由来する凝集構造は確認できなかった。これは、 TOCNが非常に小さい繊維径を有し、複合フィルム中で 高い分散性を有しているためと考えられる。この結果は、 ヘイズ値がPIC/BiNFi-sと比較して低いことに一致する 結果である。

また、作製した試料の動的粘弾性評価(DMA)の結果 の貯蔵弾性率の温度依存性を図4に示した。CNFを加 えていないPICは、ガラス転移温度以上の100℃以上で 貯蔵弾性率が大きく低下しているが、CNFを加えたす べての試料において、その低減は大きく抑制された。ま た、ガラス転移温度以下・以上に関わらず、CNFの充 てん量が増加するとともに、貯蔵弾性率は増加しており、 ガラス転移温度もわずかに上昇していた。このことから、 各CNFは、PIC/CNFフィルム中で、強化フィラーとし てだけでなく、架橋剤としても作用していることが確認 できた。また、同じ充てん量でも、BiNFi-sと比較して TOCNを含む試料の方がガラス転移点以上での貯蔵弾性 率は、大きく増加していた。

さらに、図5には、PIC/BiNFi-sとPIC/TOCNフィル ムの応力—ひずみ曲線を示した。それぞれの複合材料に おいて、CNFがの充てん量の増加に伴い、弾性率・引



図4.(a) PIC/BiNFi-sと(b) PIC/TOCNフィルムの貯蔵弾性 率の温度依存性。

張強度が増加していた。このことからもCNFが強化フィ ラーとして振舞っていることが確認できた。さらに、 PIC/TOCNでは、引張強度・弾性率が、PIC/BiNFi-sと 比較し、大きく増加しており、TOCNのより小さい繊維 径と高い分散性によって差が見受けられたと考えられる。

図6には、作製したPIC/BiNFi-sの30℃から90℃まで の熱膨張挙動を示した。CNFの充てんに伴いPIC/ BiNFi-sのa値は減少し、高い寸法安定性が付与された。 これは、CNFの持つ低熱膨張性と架橋形成によってフィ ルムの熱変形が抑制されたためであると考えられた。ま た、PIC/BiNFi-s-26 wt%のa値は、アルミニウム(23.1 ×10⁻⁶/K)や銅(17.3×10⁻⁶/K)のa値よりも低い値を示 した。これは、CNFの優れた低線熱膨張性がPIC/ BiNFi-sのバルク物性に反映されたことによるものであ り、有機材料が、金属以上に優れた熱寸法安定性を示し たことが明らかとなった。

最後にこれまでフィルム形状の試料の作製とその構 造・物性評価を進めてきたが、繊維化の検討および物性 を評価した。図7には、作製した繊維の光学顕微鏡写真



図5.(a) PIC/BiNFi-sと(b) PIC/TOCNフィルムの応力一ひ ずみ曲線。



図6. PIC/BiNFi-sの熱膨張率の温度依存性。

と貯蔵弾性率を示した。CNFの充てんによって貯蔵弾 性率は、ガラス転移温度以下・以上に関わらず、増加し ていくことが確認できた。これはフィルムの貯蔵弾性率 の増加と同じ傾向を示した。一方で、同じ充てん量の試 料において、貯蔵弾性率を比較した所、いずれの充てん 率においても、フィルム試料と比較して増加しているこ とが確認できた。フィルム試料では、キャスト法で作製



図7.(a) PIC/BiNFi-s-20wt%繊維試料の光学顕微鏡写真と (b) PIC/BiNFi-s繊維の貯蔵弾性率の温度依存性。

しているため、充てんしているCNFはフィルム平面方 向には配向を持たないが、繊維作製時ではシリンジから 押し出す際にせん断力が試料にかかり、結果充てんした CNFも繊維方向に配列したと考えられる。配向した CNFによって、繊維試料では貯蔵弾性率が増加したと 考えられる。このCNFの配向の様子は、繊維試料のX線 繊維図形においても確認できている。

4. 結言

本研究では、PICエマルションとCNF水分散液を混合 することで、有機溶媒を用いずにCNFを架橋点とした ポリウレタン複合材料を作製した。CNFは、低環境負 荷でかつ優れた力学物性を有することが知られており、 本研究では、新たなポリウレタンの"green composite"を創出した。得られた複合材料では、CNF として機械解繊処理及びTOCNによる化学酸化処理によ り得られたCNFを、強化フィラーおよび架橋点として 添加しており、CNFの充てん量に応じた弾性率や強度 の増加が観測され、さらに充てんしたCNF種の種類に 応じた物性の差も確認できた。さらに、ガラス転移点前 後での貯蔵弾性率の変化からCNFは、作製したポリウ レタン複合材料中で強化フィラーかつ架橋点として振 舞っていることが明らかとなった。さらに、熱寸法安定 性を線熱膨張係数測定から評価した所、金属であるアル ミニウムや銅に匹敵もしくは凌駕する熱寸法安定性を有 することが確認できた。さらに、繊維化も検討し、充て んしたCNFが繊維内で配向することで、ファイルの際 よりも高い貯蔵弾性率を示すことが明らかとなった。。

5. 謝辞

本研究にご支援を賜りました公益財団法人松籟科学技 術振興財団に深く感謝申し上げます。

6. 参考文献

-21 -

- [1] セルロース学会 編、「セルロースの事典<新装版>」、朝倉書店 (2008).
- [2] K. Daicho, T. Saito, S. Fujisawa, and A. Isogai, ACS Appl. Nano Mater., 1, 5774-5785 (2018).
- [3] T. Saito, R. Kuramae, J. Wohlert, L. A. Berglund, and A. Isogai, *Biomacromolecules*, 14, 248-253 (2012).
- [4] T. Nishino, I. Matsuda, and K. Hirao, Macromolecules, 37, 7683-7687 (2004).
- [5] M. Nogi, S. Iwamoto, A. N. Nakagaito, and H.
 Yano, Adv. Mater., 21, 1595–1598 (2009).
- [6]近藤哲男 監、「機能性セルロース次元材料の開発 と応用」、CMC出版 (2013).
- [7] H. Koga, M. Nogi, N. Komoda, T. T. Nge, T. Sugahara, and K. Suganuma, NPG Asia Materials, 6, e93 (2014).
- [8] H. Fukuzumi, T. Saito, T. Iwata, Y. Kumamoto, and A. Isogai, *Biomacromolecules*, 10, 162-165 (2009).
- [9] A. N. Nakagaito, and H. Yano, *Applied Physics A*, 80, 155–159 (2005).
- [10] T. Sato, S. Mori, S. Melati, H. Nakamura, C. Hongo, T. Matsumoto, and T. Nishino, *Carbohydr. Res.* 493, 108020 (2020).

クォーラムセンシング制御による 下水汚泥のメタン発酵高速処理技術の開発

九州工業大学 大学院生命体工学研究科 前田 憲成

1. 研究背景と目的

クォーラムセンシング(QS)は細菌のコミュニケー ションのモダリティであり、バイオフィルムの形成や病 原性因子の産生などの細菌の生理学的機能を調節す る¹⁾。様々なQS分子が報告されている中、近年細菌分泌 するインドールが、微生物コンソーシアム間に細胞間シ グナル分子として重要な役割を果たしていることが明ら かにされている²⁾。インドールの細菌群に対する作用効 果はそれぞれの菌によって異なるため、インドール一つ の化学物質で細菌群のQSの活性を操作できる可能性が ある。具体的には、インドールは病原性細菌として分類 されている*E.coliおよびSalmonella enterica*の抗生物質 耐性を増加させたが、非病原性環境細菌*L. enzymogenes* の抗生物質耐性を減少させる効果を示すことが明らかと なった³⁾。

下水汚泥は、世界中の廃水処理場によって副産物とし て大規模に生成されており、その有効な減容・資源化処 理として、メタンガスを生成する嫌気消化が知られてい る。下水汚泥中には、豊富な細菌と古細菌が共存してお り、タンパク質を主とする生体高分子を低分子化して、 最終的な生産物としてメタンに変換する⁴⁻⁵⁾。その具体 的な反応は、加水分解、酸生成、酢酸生成、およびメタ ン生成の4つの反応であり⁶⁾、アミラーゼ、リパーゼ、 セルラーゼ、プロテアーゼなどの細胞外酵素が加水分解 反応に関わる。または、低分子化された基質から、有機 酸が生成される酸生成、酢酸生成が起こる。最終的には、 第一に酢酸資化性メタン生成菌は酢酸からメタンを、第 二に水素資化性メタン生成菌は酢酸からメタンを生 成することができる。

インドールは、大腸菌のQS分子として機能する化合物であるが、作用する菌種によってバイオフィルム形成

が促進されたり、抑制されたりと、異なった生物応答を 示すため、注目度の高い化合物の一つである。このよう に、同じ化合物でも、菌群に対する作用が異なるため、 下水汚泥のような複合微生物群に対しても、インドール に対して正の影響、負の影響を及ぼす菌群が存在するの ではないかと考えた。筆者の研究室では、これまで下水 汚泥の嫌気消化における抗生物質の影響などを検証して おり、本研究では、下水汚泥の嫌気消化におけるインドー ルおよびその類似体化合物の効果を明らかにすることを 目的とした。具体的には、インドール系化合物が存在す る条件にて、加水分解反応、酸生成反応、メタン生成反 応における効果、および次世代シーケンサ(Miseq)を用 いて下水汚泥中の細菌群集構造の変化を調査した。また、 インドールを用いたメタン生成菌Methanosarcina acetivorans C2Aの活性を測定した。

2. インドール系化合物

本研究には5種類のインドール類似体、インドール-3-酢酸(オーキシン)、3-インドールアクリル酸、4、5-、 6-フルオロインドールに加え、インドールの前駆体とな るトリプトファンを使用した。5種類のインドール化合 物の構造は、図1に示す通りである。

3. 結果と考察

3-1. インドール系化合物と前体物トリプトファンに おけるメタン生成量の影響調査

インドール系化合物と前体物トリプトファン(最終濃 度3 mM)を10 %の下水汚泥中に添加し、120 rpm、37 ℃で10日間に培養した。GC-3200でメタン生成量を測定 し、インドール系化合物の添加により嫌気消化中のメタ ン生成がどのように変化するのかを調べた。 図2に示すように、メタン生成はインドールで若干阻 害されるほか、その他のインドール類似体によって顕著 に阻害されることが分かった。インドール、3-IAA、 4-FI、5-FI、6-FIをエタノールに溶解し、Ctrlエタノー ルと比較した。 さらに、3-IARAをDMSOに溶解し、対 照のDMSOと比較した。特にメタンの生成は、4-FIと 3-IARAを添加した場合に、完全に阻害された。5-FIお よび6-FIグループは対照のエタノールグループと比較



図1. インドール系化合物の構造 インドール(a)ベンゼン環4'、5'、6'の重要な位置は、 フッ素原子に個別に置き換えられ、4フルオロイン ドール(b)、5フルオロインドール(c)、6フルオロイ ンドール(d)に形成した。インドールベンゼン環の3 'キー位置は、それぞれ酢酸とアクリル酸で置換され、 3-インドール酢酸(e)と3-インドールアクリル酸(f)に なる。



図2.3 mMのインドール系化合物による10日間メタン生成 量の変化

Ctrl(コントロールエタノール、
)、Ctrl DMSO(コ ントロール、
)、Indole(インドール、
)、3-IAA(3-インドール酢酸、
)、4-FI(4-フルオロインドール、
)、 5-FI(5- フルオロインドール、
)、6-FI(6-フルオロイ ンドール、
)、3-IARA(3-インドールアクリル酸、マー クなし)。エラーバーは標準偏差を示す(n = 3) し、メタン生成が大幅に低く、90%以上抑制された。さ らに、インドールと3-IAAは、メタン生成を別々に約 25%と58%減少させた。その一方で、トリプトファンを 同様に添加した場合、メタン生成の抑制は見られなかっ た。

3-2. 嫌気消化中加水分解反応におけるインドール系 化合物の影響調査

インドール系化合物を添加した10%の汚泥を120 rpm、37 ℃で10日間培養し、その過程でサンプリング を行ない、遠心分離で汚泥固形物を除去、さらに0.2 μ mのメンブレンでフィルター処理した後、そのろ液を用 いて、プロテアーゼ、pH、有機酸を測定した。下水汚 泥は主にタンパク質で構成されているため、タンパク質 分解酵素であるプロテアーゼの活性を調べることによ り、加水分解反応を評価することができる⁷⁾。2日後の 時点では、4-FIのプロテアーゼ活性がコントロールより 低いが、他のインドールおよび類似体グループは2、6、 および10日後、嫌気消化中のコントロールグループと比 較してプロテアーゼ値が高いことが分かった(図3)。こ のように、図1に示すように、インドール系化合物によっ てメタン生成が抑制されるが、加水分解反応には負の影 響がないため、加水分解がメタン生成の阻害の主な要因 ではないことを示している。その一方で、3-IARAにお けるプロテアーゼ活性は2日後および6日後に対照 DMSOと比較して低く、3-IARAでのメタン生成を阻害



図3.下水汚泥の嫌気消化での加水分解段階におけるインドール系化合物の影響Ctrl(コントロールエタノール)、Ctrl DMSO(コントロール)、Indole(インドール)、3-IAA(3-インドール酢酸)、4-FI(4-フルオロインドール)、5-FI(5-フルオロインドール)、6-FI(6-フルオロインドール)、3-IARA(3-インドールアクリル酸)。エラーバーは標準偏差を示す(n = 3)。

するメカニズムがインドールおよび他の類似体と異なる ことが示唆された。

3-3. 嫌気消化中酸生成反応におけるインドール系化 合物の影響調査

加水分解反応はインドール系化合物によって影響を受けないため、酸生成反応を評価する必要がある。下水汚 泥嫌気消化における酸生成段階で生成された有機酸量の 結果を図4に示した。有機酸生成量を2、6、10日後の 培養時点で測定したところ、各グループで酢酸が最大の 割合を占めすことが分かった。しかしながら、インドー ル系化合物の添加系では、コントロールよりも酢酸の濃 度が低くなっていた。また、インドール系化合物のうち、 インドールと3-インドール酢酸の添加系においては、プ ロピオン酸の蓄積も若干ながら増加していた。一方、フ ルオロインドール添加系ではその他のサンプルには検出 されなかった乳酸の蓄積が確認できた。

コントロールグループとインドールグループについ て、嫌気消化におけるpH変化を調べたところ、大量の 酢酸と酪酸が蓄積したことと相関して、pH値が6.8 ± 0.1 から4.8 ± 0.1に劇的に減少した(図5)。その一方で、有 機酸の蓄積にもかかわらず、3-IAAのpHは5から4.7へ のわずかな変化を示し、3-IARAは初期pHと比較して最 終的に安定したpH値となった。また、コントロール DMSO、4-FI、5-FI、6-FIのpH値は6.8 ± 0.1から6.2 ± 0.1 にわずかに減少した。3-IAAの初期pHが低くなった要 因は、酢酸基の構造が影響しているものと考えられる⁸⁾。

3-4.メタン生成段階におけるインドール系化合物の 影響調査

上述の通り、メタン生成経路には、酢酸を基質として メタンを作る酢酸資化性のメタン生成反応と、水素と二 酸化炭素を基質としてメタンを作る水素資化性のメタン 生成反応がある。ここでは、細菌群の活性を抑制し、メ タン生成菌群の働きのみ評価できるアッセイ系で、イン ドール系化合物存在下における酢酸資化性および水素資 化性のメタン生成活性を調べた。そのアッセイ系として は、5%の濃度に調整した下水汚泥に、3 mMのインドー ル系化合物、メタン生成菌以外の細菌を殺す及び抑制す るために4種類の抗生物質(ベンジルペニシリン、0.5 mg/mL、ストレプトマイシン硫酸塩、0.5 mg/mL、バ



図4. 下水汚泥の嫌気消化での酸生成段階におけるインドール系化合物の影響Ctrl(コントロールエタノール)、Ctrl DMSO(コントロール)、Indole(インドール)、3-IAA(3-インドール酢酸)、4-FI(4-フルオロインドール)、5-FI(5-フルオロインドール)、6-FI(6-フルオロインドール)、3-IARA(3-インドールアクリル酸。エラーバーは標準偏差を示す(n = 3)。



 図5. インドール系化合物を添加した下水汚泥の嫌気消化に おける各サンプルのpH変化 Ctrl(コントロールエタノール)、Ctrl DMSO(コント ロール)、Indole(インドール)、3-IAA(3-インドール 酢酸)、4-FI(4-フルオロインドール)、5-FI(5- フルオ ロインドール)、6-FI(6-フルオロインドール)、 3-IARA(3-インドールアクリル酸)。 エラーバーは標 準偏差を示す(n = 3)。

ンコマイシン-塩酸、0.2 mg/mL、アンピシリン、0.2 mg/mL)⁹⁾、10 mMの酢酸またはH₂/CO₂(4:1)の混合 ガスを供給し、そのバイアルを120 rpm、37 ℃で10日 間培養し、メタン生成を評価した。

はじめに、図6に示したように酢酸資化性のメタン生 成がインドール系化合物の存在する条件でどのように変 化するのかを調べたところ、インドール、6-フルオロイ ンドール、3-インドール酢酸を添加した系においては顕



図6. 酢酸資化性メタン生成活性におけるインドール系化合物の効果

4A / N2:4種抗生物質と窒素供給、4A / N2 Ctrl (ET):4種抗生物質、エタノールコントロール、窒素 供給、4A / N2 / SA Ctrl(ET):4種抗生物質、エタ ノールコントロール、窒素供給、酢酸ナトリウム、4A / N2 / SA Indole、4A / N2 / SA 6FI、4A / N2 / SA
3-IAAは、4種抗生物質、窒素供給、酢酸ナトリウム に加えて、Indole(インドール)、3-IAA(3-インドール
酢酸)、6-FI(6-フルオロインドール)を添加している。 エラーバーは標準偏差を示す(n = 3)。

著にメタン生成が抑制されていることが分かった。実験 系としては、酢酸を添加していない系ではメタン生成が 見られなかったため、4種の抗生物質添加によって細菌 群の活性(加水分解や酸生成などを担う活性)はきちんと 抑制できていることが確認できた。

次に、水素栄養性メタン生成の活性についても調べた ところ、インドール、3-IAA、6-FIによってメタン生成 が抑制されることが明らかとなった(図7)。

3-5. メタン菌Methanosarcina acetivorans C2A株 の培養におけるインドール化合物の影響調査

下水汚泥という複合微生物系の実験の結果をさらに単 一菌の培養系にて検証するため、Methanosarcina acetivorans C2A株を用いて、このメタン菌が増殖する 過程において生成するメタンガスがインドール系化合物 を添加した条件でどのように変化するのかを調べた。メ タン菌C2A株は嫌気性菌であるため、真空グロープボッ クス中で培地を作り、インドール系化合物(3 mM)も含 んだ培地の全量30 mLに対して、1.5 mLの菌液を接種し、 窒素ガスを注入し、密封した後に、120 rpm、37 ℃で 10日間培養した。その培養過程にはメタンガスの測定、 ならびに培養10日後にはメタン菌の培養液の濁度OD₆₀₀ を測定した。



- 図7. 水素資化性メタン生成活性におけるインドール系化合物の効果
 4A / N2:4種抗生物質と窒素供給、4A / N2 Ctrl (ET):4種抗生物質、エタノールコントロール、窒素 供給、4A / H₂/CO₂ Ctrl(ET):4種抗生物質、エタノー ルコントロール、混合ガス供給、4A / H₂/CO₂ Indole、
 - 4A / H₂/CO₂ 6FI、4A / H₂/CO₂ 3-IAAは、4種抗生物質、混合ガスの供給に加えて、Indole(インドール)、
 3-IAA(3-インドール酢酸)、6-FI(6-フルオロインドール)を添加している。 エラーバーは標準偏差を示す(n = 3)。



 図8.メタン菌Methanosarcina acetivorans C2A株のメタン 生成におけるインドール系化合物の影響 Ctrl(通常の培地)、Ethanol(エタノールグループ)、 Indole(インドール)、3-IAA(3-インドール酢酸)、6-FI (6-フルオロインドール)、H2 / CO2(混合ガスで注 入)。エラーバーは標準偏差を示す(n = 3)。

メタン菌C2Aは、メタン生成古細菌を研究するモデル 株として研究されている¹⁰⁾。また、メタン菌C2Aはメタ ノサルシナ属に属するメタン菌として、酢酸資化性と水 素資化性を含む3つのメタン生成経路を利用することが 報告されている¹¹⁾。図8の結果の通り、インドールと 6-FIは水素資化性のメタン生成活性を低下させた一方、 3-IAAを添加した系ではメタン生成の阻害は起こらな かった。また、メタン菌C2Aの増殖も10日後の培養液の



図9.メタン菌Methanosarcina acetivorans C2A株の10日後の増殖におけるインドール系化合物の影響
 Ctrl(通常の培地)、Ethanol(エタノールグループ)、Indole(インドール)、3-IAA(3-インドール酢酸)、6-FI(6-フルオロインドール)、H2 / CO₂(混合ガスで注入)。 エラーバーは標準偏差を示す(n = 3)。

濁度で確認したところ、メタン生成が見られなかった、 インドールと6-FIの添加系においてはメタン菌C2Aの増 殖が抑制されていることが分かった。

3-6. 下水汚泥の嫌気消化におけるインドール化合物 のモニタリング

インドール分子のみ、検出手法の確立が出来たため、 各条件におけるインドール化合物の動態を調べた。図10 に示したように、下水汚泥自体にも約0.27 mMのイン ドールが存在し、10日間の嫌気消化において濃度変化は なかった。また、インドール添加系においては、はじめ の3 mMの濃度が、10日間の嫌気消化によって2 mM程 度まで減少した。一方、トリプトファンを添加した系で



 図10. 下水汚泥の嫌気消化中におけるインドールの動態調査 WSS(汚泥のみ)、Ctrl(汚泥+エタノール)、Indole(汚泥+インドール)、3-IAA(汚泥+3-インドール酢酸)、 6-FI(汚泥+6-フルオロインドール)、Trp(汚泥+トリ プトファン)。エラーバーは標準偏差を示す(n = 3)。

は、6日以降の嫌気消化でインドール濃度が顕著に増加 した。大腸菌などにおいては、インドールはトリプトファ ンから生成されるため¹²⁾、下水汚泥中の細菌群によって トリプトファンからインドールが生成されたものと考え られる。

3-7. 次世代シーケンサーによる細菌群集構造解析

インドール系化合物を添加した下水汚泥の嫌気消化に おいて、 菌叢がどの程度変化するのかを 5日目および10 日目のサンプルを用いて、β多様性評価を行なった。こ の解析においては、実際に活性のある細菌群のみを対象 とするため、下水汚泥試料からはRNAを抽出・精製し、 cDNAを合成した後、最後に次世代シーケンサーMiseq で解析した。図11はβ多様性の結果を表すもので、サン プル間の菌叢の違いを評価することができる。データの 見方としては、図中の○または●同士が近くにある場合 はそれらの菌叢は類似していること、離れている場合は 異なった菌叢を構成していることを意味する。図11の結 果から、コントロールよりも、インドール、6-フルオロ インドール、3-インドール酢酸を添加した系において、 距離があることから、それぞれの菌叢は大きく異なって いることが分かった。また5日目と10日目の菌叢変化の 着眼点では、インドールを添加した系において、菌叢が 他のサンプルよりも大きく変化していることが明らかと なった。

また、5日目と10日目の嫌気消化中における細菌群集 の変化は、図12の通りとなった。Proteobacteria、 Firmicutes、 Chloroflexi、Bacteroidetes と



PC3 (10.28 %)

 図11. 第5日目と第10日目の下水汚泥の嫌気消化におけるインドール系化合物の添加の有無による菌叢の違い(β 多様性評価)
 WSSの5日目(黒丸)と10日目(白丸)、Ctrl(エタノールグループ)、Indole(インドール)、3-IAA(3-インドール酢酸)、6-FI(6-フルオロインドール)。



図12. 下水汚泥の嫌気消化の細菌群集の変化におけるインドール系化合物の効果 嫌気消化の5日目と10日目で、インドール系化合物の添加、未添加の汚泥中の分類学的属レベルで分類された優勢な細菌 群集の相対的な存在量。マイナークラス(1%未満)はグループ「Others」にまとめられた。Indole、3-IAA、6-FIはインドー ル、3-インドール酢酸、6-フルオロインドール、5d、10dは5日目、10日目のサンプル。

planctomycetesはインドールおよびその類似体の添加に 関係なく、嫌気消化中に各サンプルに存在する主要な細 菌群である。検出されたFirmicutes、Acidobacteria、 Planctomycetesは嫌気発酵における加水分解と酸生成の 反応に重要な役割を果たすことが知られている13)。 Bacteroidetesとchoroflexiはインドール系化合物を添加 した条件よりもコントロールサンプルで多く検出され た。またFirmicutes、ProteobacteriaとPlanctomycetesは 嫌気消化中でインドールとその類似体によって阻害され なかったため、メタン生成の過程でこれらの細菌間の相 互作用にはインドールやその類似体の影響を受けない可 能性がある。亜硝酸酸化細菌として知られるNitrospira はインドール系化合物を添加することによって減少し た。この結果は、インドールおよびその類似体が、下水 汚泥の亜硝酸酸化過程に影響を及ぼす可能性を示唆して いる。

次に、次世代シーケンサーによる群集構造解析の結果

をより詳細に解析するために、インドール系化合物を添 加または未添加の下水汚泥の嫌気消化において、特定さ れた細菌群のグラム陰性菌と陽性菌の存在比をまとめ た。インドールはグラム陰性菌とグラム陽性菌のQSシ ステムを調節する細胞外シグナル分子であり、インドー ル系化合物の添加により、グラム陽性菌およびグラム陰 性菌の割合が変化する可能性がある。表1に示したよう に、下水汚泥の嫌気消化中の5日目、10日目における19 グループのグラム陰性菌群と5グループのグラム陽性菌 群の存在比をコントロール、インドール、3-酢酸インドー ル、6-フルオロインドール添加系で比較したところ、イ ンドール系化合物を添加した下水汚泥では多数のグラム 陽性菌群の存在比が高いことが分かり、コントロールと 比較してグラム陰性菌群の存在比が少なかった。特に、 グラム陰性菌となるBacteroidetes、Chloroflexi、 Nitrospirae とPlanctomycetes 4つの割合はインドール系 化合物の存在下で増加した。Clostridia、Cladilinea、

表1.次世代シーケンサーによる細菌群集構造の結果から分類された菌群に対するグラム陽性菌群とグラム陰性菌群の存在比の 比較

			Perce	entage of ph	ylum abun	dance (%)			
Phylum	Ctrl_5d	Indole_5d	3-IAA_5d	6-FI_5d	Ctrl_10d	Indole_10d	3-IAA_10d	6-FI_10d	G+/G-
Acidobacteria	1.05 ± 0.05	0.30 ± 0.00	0.45 ± 0.05	0.20 ± 0.00	0.70 ± 0.00	0.25 ± 0.05	0.25 ± 0.05	0.10 ± 0.00	G-
Armatimonadetes	0.15 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.15 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.15 ± 0.05	0.00 ± 0.00	G-
Bacteroidetes	23.7 ± 0.3	15.7 ± 0.9	20.8 ± 0.6	16.20 ± 0.6	27.6 ± 0.7	19.5 ± 0.9	21 ± 1	15.6 ± 0.7	G-
BRC1	0.15 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	G-
Caldiserica	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.05 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	G-
Chlamydiae	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.20 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.25 ± 0.05	G-
Chlorobi	1.40 ± 0.10	2.35 ± 0.15	3.85 ± 0.25	2.65 ± 0.15	2.15 ± 0.05	3.30 ± 0.30	3.90 ± 0.00	2.20 ± 0.10	G-
Chloroflexi	11.25 ± 0.05	11.7 ± 0.4	6.3 ± 0.2	6.4 ± 0.1	11.2 ± 0.3	9.4 ± 0.5	4.4 ± 0.3	5.0 ± 0.1	G-
Cyanobacteria	0.3 ± 0.1	0.35 ± 0.05	0.35 ± 0.05	0.40 ± 0.00	0.25 ± 0.05	0.20 ± 0.00	0.15 ± 0.05	0.25 ± 0.05	G-
Elusimicrobia	0.55 ± 0.05	0.70 ± 0.10	0.40 ± 0.00	1.25 ± 0.05	0.50 ± 0.00	0.85 ± 0.05	0.40 ± 0.00	1.80 ± 0.20	G-
Fusobacteria	0.10 ± 0.00	0.10 ±0.00	0.10 ±0.00	0.10 ±0.00	0.10 ±0.00	0.10 ±0.00	0.10 ±0.00	0.10 ±0.00	G-
Gemmatimonadetes	0.25 ± 0.05	0.25 ± 0.05	0.50 ±0.00	0.10 ±0.00	0.30 ±0.00	0.30 ±0.00	0.40 ± 0.00	0.10 ±0.00	G-
Nitrospirae	2.2 ± 0.2	0.75 ± 0.05	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.25 ± 0.05	0.2 ± 0.1	0.45 ± 0.05	G-
OP3	0.00 ± 0.00	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.05	0.10 ± 0.00	G-
Planctomycetes	5.8 ± 0.1	4.4 ± 0.3	5.6 ± 0.3	3.95 ± 0.05	3.5 ± 0.2	3.4 ± 0.1	5 ± 1	3.6 ± 0.2	G-
Proteobacteria	34.65 ± 0.05	38.9 ± 0.7	37.5 ± 0.6	45.3 ± 0.2	32.8 ± 0.00	38 ± 1	37.6 ± 0.7	47.3 ± 0.3	G-
Spirochaetes	1.65 ± 0.05	1.90 ± 0.00	1.05 ± 0.05	1.45 ± 0.05	1.8 ± 0.1	2.2 ± 0.3	1.10 ± 0.00	1.4 ± 0.1	G-
Verrucomicrobia	1.95 ± 0.05	1.2 ± 0.1	1.8 ± 0.2	1.75 ± 0.05	1.1 ± 0.3	1.15 ± 0.05	0.9 ± 0.2	1.9 ± 0.1	G-
WS3	0.15 ± 0.05	0.10 ± 0.00	0.25 ± 0.05	0.25 ± 0.05	0.15 ± 0.05	0.20 ± 0.00	0.25 ± 0.05	0.35 ± 0.05	G-
Actinobacteria	3.30 ± 0.00	7.15 ± 0.05	2.85 ± 0.05	5.6 ± 0.2	5.05 ± 0.05	5.3 ± 0.8	2.25 ± 0.05	4.6 ± 0.2	G+
Firmicutes	7.2 ± 0.2	10.2 ± 0.4	13 ± 2	10.0 ± 0.3	8.15 ± 0.05	12 ± 1	18.5 ± 0.6	11.0 ± 0.9	G+
NKB19	0.35 ± 0.05	0.40 ±0.00	0.70 ± 0.00	0.40 ± 0.10	0.30 ± 0.00	0.30 ± 0.00	0.70 ± 0.00	0.50 ± 0.00	G+
TM6	0.00 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.15 ± 0.05	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.25 ± 0.05	G+
WS2	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.05 ± 0.05	G+
Total Gram-negative	83.4 ± 0.3	78.7 ± 0.3	79 ± 2	80.7 ± 0.7	83.2 ± 0.05	79 ± 2	75.6 ± 0.2	81 ± 1	G-
Total Gram-positive	10.8 ± 0.2	17.8 ± 0.3	17 ± 2	16.2 ± 0.6	13.6 ± 0.1	18 ± 2	21.5 ± 0.5	16 ± 1	G+

本比較には、19) 20) 21)の文献の情報に基づいて解析が行なわれた。

下水汚泥の嫌気消化の5日後および10日後で、インドールおよび類似体(3mM)の添加、未添加の条件における、グラム陰性菌 およびグラム陽性菌の割合。データは平均±SDを示す。

PlanctomycetesとAlphaproteobacteriaが下水汚泥のメタ ン 生 成 の 促 進 に 関 わる 菌 群、Nitrosomonadaceaeと Nitrospiraceaeはメタン生成の抑制に関わる菌群である ことが報告されている4.14)。さらに、グラム陽性菌に属し、 下水汚泥中の基質を加水分解する役割を担う15-16) Firmicutesの割合は、インドール系化合物を添加した系 で増加した。さらに、NKB19、TM6、WS2、WS3、 OP3等の菌群に関してはメタン生成への関わりがあまり 知られていないが、嫌気消化中には数があまり変化しな かった。インドール系化合物の添加による菌叢変化の詳 細なメカニズムは十分には解明されていないが、グラム 陰性菌間のQSシステムにおいて、シグナル伝達分子と してインドールはいくつかのタンパク質のフォールディ ングを阻害し、AHLに結合する活性化因子LuxRを妨げ ることも報告されており17-18)、様々な細菌群が関わる複 雑系において、このような機構またはその他知られてい ない機構が関わり合うことで、インドール系化合物を下 水汚泥に添加した場合に菌叢が変化するものと考えられ る。総じて、インドール系化合物を添加した系において は、グラム陰性菌群が抑制され、グラム陽性菌群の割合 が増加しており、この細菌間のバランス変化が、メタン 生成量が減少した要因であると考えられる。筆者の研究 室では、下水汚泥の嫌気消化におけるQS阻害剤の効果 を調査した成果があり、その場合もグラム陰性菌のQS 阻害によってグラム陽性菌群の割合が増加し、メタン生 成が低下することが分かっている¹⁹。

4. まとめ

本研究では、QS等、下水汚泥の嫌気消化において、 細菌間群の相互作用の関わりを調べるため、インドール 系化合物を用いた実験検証を行なった。QSシグナル分 子として知られるインドールは、下水汚泥に添加して嫌 気消化を行なった場合に顕著にメタンを抑制すること、 加水分解反応には影響を及ぼさす、酸生成は酪酸を多く 蓄積すること、メタン生成活性は酢酸資化性も、水素資 化性も抑制する効果を持つこと、メタン菌C2A株の増殖 にも影響を及ぼすことが明らかとなった。また、インドー ル分子は実際の下水汚泥中にも約0.25 mMの濃度で存在 していることが分かった。

最後に次世代シーケンサーによる細菌群集構造解析の 結果から、インドール系化合物を添加した系では、コン トロールの系と大きく構成する細菌群が異なること、グ ラム陰性菌群の存在比が低くなり、グラム陽性菌群の存 在が高まった。

以上のことから、メタン生成を向上させるためには、 グラム陽性菌群の存在割を低くしつつ、グラム陰性菌群 が活性化すること、ならびにメタン生成に関わるメタン 菌群の活性が高くなることが求められる。今後、これら の点を追究し、下水汚泥からのメタン生成を向上化させ ることを次の課題としたい。

5. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りまし た公益財団法人松籟科学技術振興財団に深く感謝申し上 げます。また、本研究の遂行に貢献してくださりました 研究室の皆様にも心より感謝申し上げます。

6. 参考文献

- Kemp, C. Effect of Bromination on quorum sensing inhibition of indole carboxaldehydes. *Thesis, University of North Goergia* (2018)
- 2) Lee, J. H., Wood, T. K., & Lee, J. Roles of indole as an interspecies and interkingdom signaling molecule. *Trends in microbiology*, 23(11): 707-718 (2015)
- 3) Han, Y., Wang, Y., Yu, Y., Chen, H., Shen, Y., & Du, L. Indole-induced reversion of intrinsic multiantibiotic resistance in Lysobacter enzymogenes. *Applied and environmental microbiology*, 83(17) (2017)
- 4) Mustapha, N. A., Hu, A., Yu, C. P., Sharuddin, S. S., Ramli, N., Shirai, Y., & Maeda, T. Seeking key microorganisms for enhancing methane production in anaerobic digestion of waste sewage sludge. *Applied microbiology and biotechnology* 102(12): 5323-5334(2018)
- 5) Payá, J., Monzó, J., Borrachero, M. V., & Soriano, L.

Sewage sludge ash. In New Trends in Eco-efficient and Recycled Concrete (pp. 121-152). *Woodhead Publishing*(2019)

- 6) Mahon, A. M., O'Connell, B., Healy, M. G., O'Connor, I., Officer, R., Nash, R., & Morrison, L. Microplastics in sewage sludge : effects of treatment. *Environmental Science & Technology*, 51(2): 810-818(2016)
- 7) Maeda, T., Yoshimura, T., Shimazu, T., Shirai, Y., & Ogawa, H. I. Enhanced production of lactic acid with reducing excess sludge by lactate fermentation. *Journal of hazardous materials*, 168 (2-3): 656-663 (2009)
- 8) Raven, J. A. Transport of indoleacetic acid in plant cells in relation to pH and electrical potential gradients, and its significance for polar IAA transport. New Phytologist, 74(2): 163-172(1975)
- 9) Battumur, U., Yoon, Y., Bae, G. S., & Kim, C. H. Isolation and characterization of new Methanosarcina mazei strains KOR-3,-4,-5, and-6 from an anaerobic digester using pig slurry. Asian-Australasian journal of animal sciences, 30 (8): 1198(2017)
- 10) Maeder, D. L., Anderson, I., Brettin, T. S., Bruce, D. C., Gilna, P., Han, C. S., & Sowers, K. R. The *Methanosarcina barkeri* genome : comparative analysis with *Methanosarcina acetivorans* and *Methanosarcina mazei* reveals extensive rearrangement within methanosarcinal genomes. *Journal of bacteriology*, 188(22): 7922-7931(2006)
- Sowers, K. R., Baron, S. F., & Ferry, J. G. Methanosarcina acetivorans sp. nov., an acetotrophic methane-producing bacterium isolated from marine sediments. Appl. Environ. Microbiol., 47(5): 971-978(1984)
- 12) Maeda, T., García-Contreras, R., Pu, M., Sheng, L., Garcia, L. R., Tomás, M., & Wood, T. K. Quorum quenching quandary : resistance to antivirulence compounds. *The ISME journal*, 6(3): 493(2012)
- Arora, P. K., Dhar, K., Veloz García, R. A., & Sharma, A. Biotransformation of indole to

3-methylindole by *Lysinibacillus xylanilyticus* strain MA. *Journal of Chemistry*, (2015)

- 14) Regueiro, L., Veiga, P., Figueroa, M., Alonso-Gutierrez, J., Stams, A. J., Lema, J. M., & Carballa, M. Relationship between microbial activity and microbial community structure in six full-scale anaerobic digesters. *Microbiological research*, 167 (10): 581-589 (2012)
- 15) Fetzner, S. Bacterial degradation of pyridine, indole, quinoline, and their derivatives under different redox conditions. *Applied Microbiology* and Biotechnology, 49(3): 237-250(1998)
- 16) Chouari, R., Dardouri, W., Sallami, F., Rais, M. B., Le Paslier, D., & Sghir, A. Microbial analysis and efficiency of biofiltration packing systems for hydrogen sulfide removal from wastewater off gas. *Environmental Engineering Science*, 32(2), 121-128(2015)
- 17) Kim, J., & Park, W. Indole : a signaling molecule or a mere metabolic byproduct that alters bacterial physiology at a high concentration?. *Journal of Microbiology*, 53(7): 421-428(2015)

- 18) Banerjee, G., & Ray, A. K. The talking language in some major Gram-negative bacteria. Archives of microbiology, 198(6): 489-499 (2016)
- 19) Nguyen, P. D. T., Mustapha, N. A., Kadokami, K., Garcia-Contreras, R., Wood, T. K., & Maeda, T. Quorum sensing between Gram-negative bacteria responsible for methane production in a complex waste sewage sludge consortium. *Applied microbiology and biotechnology* 103(3): 1485–1495 (2019)
- 20) Rijpkema, A. S., Royaert, S., Zethof, J., van der Weerden, G., Gerats, T., & Vandenbussche, M. Analysis of the Petunia TM6 MADS box gene reveals functional divergence within the DEF/ AP3 lineage. *The Plant Cell*, 18(8), 1819-1832 (2006)
- 21) Gutiérrez, H. R., Perea-López, N., Elías, A. L., Berkdemir, A., Wang, B., Lv, R., & Terrones, M. Extraordinary room-temperature photoluminescence in triangular WS2 monolayers. *Nano letters*, 13(8), 3447-3454(2013)
松脂由来樹脂酸の肺動脈イオンチャネルに対する薬理作用

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 山村 寿男

1. 研究背景

肺循環は酸素を吸収して二酸化炭素を排出するため、 生体機能の維持に重要な役割を担う。肺循環経路は、肺 動脈、毛細血管、肺静脈から構成される。肺血管の筋張 力は、膜電位と細胞内Ca²⁺濃度によって制御される。膜 電位は、Ca²⁺チャネル、K⁺チャネル、Clチャネルなど のイオンチャネル活性によって規定される。また、細胞 内Ca²⁺濃度は、細胞膜Ca²⁺チャネルからのCa²⁺流入と細 胞内Ca²⁺貯蔵部位からのCa²⁺遊離によって調節される。 膜電位と細胞内Ca²⁺濃度は相互に影響し、最終的に肺血 管の筋張力を決定する。

肺動脈平滑筋の細胞膜上には、電位依存性Ca²⁺チャネル、受容体作動性Ca²⁺チャネル、ストア作動性Ca²⁺チャ ネルなどのCa²⁺透過性チャネルが発現し、細胞内Ca²⁺濃 度を制御している[1]。電位依存性Ca²⁺チャネルは、 脱分極により活性化してCa²⁺を流入させる。受容体作動 性Ca²⁺チャネルは、内因性血管収縮物質であるセロトニ ンやエンドセリン-1などの受容体シグナルの下流でCa²⁺ 流入経路として機能する。ストア作動性Ca²⁺チャネルは、 筋小胞体のCa²⁺枯渇によって活性化してCa²⁺流入を促進 する。また、電位依存性K⁺チャネル、大コンダクタン スCa²⁺活性化K⁺チャネル(BK_{Ca}チャネル)、Ca²⁺活性化 Clチャネルなども間接的に細胞内Ca²⁺濃度の調節に関与 する[2]。これらのイオンチャネル活性を介して細胞 内Ca²⁺濃度が上昇すると、肺動脈平滑筋は収縮する。

樹脂酸は植物樹脂の主要成分である。松脂には、アビ エチン酸、ネオアビエチン酸、パラストリン酸、ピマル 酸、イソピマル酸、デヒドロアビエチン酸などの樹脂酸 が含まれる(図1)。我々の研究室では、ヒト胎児腎由来 293細胞(HEK293細胞)を用いたイオンチャネル発現系 において、ピマル酸が①BK_{Ca}チャネルを活性化する [3]、②電位依存性Ca²⁺チャネルを阻害する[4]、③



電位依存性K⁺チャネルを活性化する[5]ことを発見 した。しかし、ピマル酸の血管組織に対する薬理作用は 検討されていない。本研究では、松脂由来樹脂酸である ピマル酸とアビエチン酸のラット肺動脈平滑筋の脱分極 性収縮とアゴニスト性収縮に対する薬理作用について検 討した。

2. 方法

1)動物実験

本研究における動物実験は、名古屋市立大学動物バイ オ倫理委員会によって承認された(H30-P-1)。動物実験 は「動物実験に関する日本薬理学会指針」にしたがって 実施した。

2) 収縮実験

雄性Sprague-Dawley ラット(7~13週齢;日本SLC)か ら肺動脈を摘出し、内皮を剥離した。肺動脈平滑筋のリ ング標本(長さ3 mm)を組織チャンバーに固定し、36± 1°CのKrebs溶液を灌流した。Krebs溶液の組成は、 112 mM NaCl、4.7 mM KCl、2.2 mM CaCl₂、1.2 mM MgCl₂、25 mM NaHCO₃、1.2 mM KH₂PO₄、14 mM glucoseだった。Krebs溶液のpHは、95%酸素と5%二酸 化炭素の混合ガスによって7.4に調整した。高K⁺濃度 Krebs溶液は、通常Krebs溶液のNaCl濃度とKCl濃度を それぞれ76.7 mMと40 mMに置換して作製した。組織標 本には5 mNの張力を負荷した。収縮反応は、等張性ト ランスデューサーとアナログ式チャートレコーダー (MDL-201;相馬光学)を用いて記録した。

3)発現解析

ラット肺動脈平滑筋からSDRNA iso Plus(タカラバイ オ)を用いて総RNAを抽出した。次に、ReverTra Ace qPCR RT Master Mix(東洋紡)を用いて逆転写反応を 行った。最後に、SYBR Premix Ex Taq(タカラバイオ) を用いてLightCycler 96リアルタイムPCRシステム(ロ シュ)でmRNA発現解析を行った。リアルタイムPCR用 のプライマーを以下に示した。

BK_{Ca}チャネル

a サブユニット(GenBank Accession number、 NM_031828)

(+)CCCAATAGAATCCTGCCAGA (-)GCAATAAACCGCAAGCCAAA

β1サブユニット(NM_019273)

(+)CCCAATAGAATCCTGCCAGA

(-) GCAATAAACCGCAAGCCAAA

β2サブユニット(NM_176861)

(+)CCCAATAGAATCCTGCCAGA

(-)GCAATAAACCGCAAGCCAAA

β3サブユニット(NM_001104560) (+)TGTCCACACACACATTGCAGA

(-) ACTGCTTGTGGACGTCCGTTCC

β4サブユニット(NM 023960)

(+)GTATTGGAAAGATGAGATC

(-)CCTCCTGTTAGAGCAGTACA

電位依存性Ca²⁺チャネル

a1Cサブユニット(NM_012517)

(+) ACACCTCCTTCAGGAACCAC

(-)GATCGCGCTGGACTGAATG

a1Dサブユニット(NM_017298)

(+)GTGCCCTGCTTGGAAACTAT (-)AGTGAACGTCCACCTTAACTTC

β1サブユニット(NM_017346)

(+)GGCCCCCATCATTGTTTACA

(-)CTCAATGTCCAAATAGCAGCCTC

β2サブユニット(NM_053851)

4) 試薬

ピマル酸とアビエチン酸は、それぞれHelix Biotech とICN Biomedicalsから購入した。エンドセリン-1とパ キシリンは、Sigma-Aldrichから購入した。その他の試 薬は、富士フイルム和光純薬から購入した。

5)統計処理

実験データは、平均値±標準誤差で示した。2群間の 有意差検定には、Studentのt検定を用いた(BellCurveソ フトウェア;社会情報サービス)。多群間の有意差検定 には、一元配置分散分析(ANOVA)の実施後にScheffé 検定を用いた(BellCurveソフトウェア)。

3. 結果

1)脱分極性肺動脈収縮に対する松脂由来樹脂酸の薬理 作用

ラット肺動脈平滑筋のリング標本を用いて、脱分極性 収縮に対するピマル酸の効果を検討した。肺動脈平滑筋 の脱分極性収縮は、40 mM K⁺ Krebs溶液によって惹起 した。高K⁺誘発性収縮は、3 μMピマル酸では殆ど影響 されなかったが、10 μMピマル酸では僅かに抑制し、30 μMピマル酸では有意に減弱した(図2A、C)。

ピマル酸と構造的に類似した松脂由来樹脂酸であるア ビエチン酸の脱分極性収縮に対する効果をラット肺動脈 平滑筋標本で検討した。3~30 μMアビエチン酸は、高 K⁺誘発性の肺動脈平滑筋収縮に影響を与えなかった(図 2B、C)。

以上より、ピマル酸はラット肺動脈平滑筋の脱分極性 収縮を濃度依存的に抑制することが明らかになった。



図2. 脱分極性肺動脈平滑筋収縮に対するピマル酸の阻害作 用

> ラット肺動脈平滑筋の脱分極性収縮に対する松脂由来 樹脂酸の効果を検討した。(A)40 mM K⁺誘発性肺動脈 平滑筋収縮に対する $3 \sim 30 \mu$ Mピマル酸の効果。(B) 高K⁺誘発性肺動脈平滑筋収縮に対する $3 \sim 30 \mu$ Mア ビエチン酸の効果。(C) 脱分極性肺動脈平滑筋収縮に 対する松脂由来樹脂酸の薬理作用($3 \sim 5$ 例)。 ^{**}p<0.01 vs. 0 μ M。

2)アゴニスト性肺動脈収縮に対する松脂由来樹脂酸の 薬理作用

ラット肺動脈平滑筋のリング標本を用いて、アゴニス ト性収縮に対するピマル酸の効果を検討した。アゴニス ト性の肺動脈平滑筋収縮は、肺循環機能に特徴的な内因 性血管収縮物質であるエンドセリン-1によって惹起し た。肺動脈平滑筋の10 nMエンドセリン-1による収縮は、 30 μMピマル酸によって有意に減弱した(図3A、C)。

アビエチン酸のアゴニスト性収縮に対する効果をラット肺動脈平滑筋標本で検討した。30 μMアビエチン酸は、 エンドセリン-1誘発性肺動脈平滑筋収縮に影響を与えな かった(図3B、C)。

以上より、ピマル酸はラット肺動脈平滑筋の脱分極性



図3. アゴニスト性肺動脈平滑筋収縮に対するピマル酸の阻 害作用

ラット肺動脈平滑筋のアゴニスト性収縮に対する松脂 由来樹脂酸の効果を検討した。(A)10 nMエンドセリ ン-1(ET-1)誘発性肺動脈平滑筋収縮に対する30 μM ピマル酸の効果。(B)エンドセリン-1(ET-1)誘発性肺 動脈平滑筋収縮に対する30 μMアビエチン酸の効 果。(C)アゴニスト性肺動脈平滑筋収縮に対する松脂 由来樹脂酸の薬理作用(各4例)。*p<0.05 vs. 0 μM。

収縮に加えて、アゴニスト性収縮に対しても抑制効果を 示すことが明らかになった。

3)肺動脈平滑筋におけるBKCaチャネルと電位依存性 Ca²⁺チャネルのサブユニット発現解析

ピマル酸によるラット肺動脈平滑筋収縮の抑制作用 は、ピマル酸のBK_{Ca}チャネル活性化作用と電位依存性 Ca²⁺チャネル阻害作用を介したものであると推測され た。そのため、ラット肺動脈平滑筋におけるBK_{Ca}チャ ネルと電位依存性Ca²⁺チャネルのサブユニット発現をリ アルタイムPCR法で解析した。

BK_{Ca}チャネルのサブユニット(a、 β 1、 β 2、 β 3、 β 4)発現解析の結果、ラット肺動脈平滑筋にはBK_{Ca}チャ



 図4. 肺動脈平滑筋BK_{ca}チャネルと電位依存性Ca²⁺チャネル のサブユニット発現解析
 ラット肺動脈平滑筋に発現するBK_{ca}チャネルと電位 依存性Ca²⁺チャネルのサブユニットをリアルタイム
 PCR法で解析した。(A) ラット肺動脈平滑筋のBKCa チャネルサブユニット(α、β1、β2、β3、β4)発現
 解析(n=3)。(B) ラット肺動脈平滑筋の電位依存性 Ca²⁺チャネル(VDCC)サブユニット(α1C、α1D、β1、 β2、β3、β4)発現解析(n=3)。mRNA発現レベルは、
 内因性β-アクチンの発現量で規格化した。

ネルのaサブユニットと β 1サブユニットが高発現して いた(図4A)。一方、 β 2、 β 3、 β 4サブユニットの発現 は、殆ど認められなかった。

電位依存性Ca²⁺ チャネルのサブユニット(*a*1C、*a* 1D、 β 1、 β 2、 β 3、 β 4)発現解析の結果、ラット肺動 脈平滑筋には電位依存性Ca²⁺チャネルの*a*1Cサブユ ニットと β 2サブユニットが高発現していた(図4B)。ま た、 β 3サブユニットの発現も認められた。一方、*a* 1D、 β 1、 β 4サブユニットの発現は殆ど検出されなかっ た。

以上より、ラット肺動脈平滑筋のBK_{Ca}チャネルはα/ β1サブユニットで構成され、電位依存性Ca²⁺チャネル は $a 1C/\beta 2/\beta 3$ サブユニットで構成されることが示唆 された。

4. 考察

本研究によって、ピマル酸がBK_{Ca}チャネル活性化作 用と電位依存性Ca²⁺チャネル阻害作用を介して、ラット 肺動脈平滑筋の収縮を抑制することが明らかになった。

これまでに我々の研究室では、ピマル酸がBK_{ca}チャ ネル a サブユニットに作用して、BK_{Ca}チャネルを活性 化することをHEK293細胞発現系で見出した[3]。ピ マル酸によるBK_{Ca}チャネル活性化のメカニズムは、ピ マル酸がBK_{Ca}チャネルのCa²⁺感受性と電位感受性を増 加させた結果によると推測されている。同様の濃度域で、 ピマル酸は電位依存性Ca²⁺チャネル(a 1C/ β 3サブユ ニット)を阻害することもHEK293細胞発現系で見出し た[4]。最近、ピマル酸が電位依存性K⁺チャネル(K_v1.1、 K_v1.2、K_v1.3、K_v1.4、K_v1.6、K_v2.1)を活性化すること も報告した[5]。

本研究では、ピマル酸がラット肺動脈平滑筋の脱分極 およびアゴニスト刺激による収縮を抑制することを示し た。これまでに、男性ホルモンであるデヒドロエピアン ド ロ ス テ ロ ン(3β-hydroxy-5-androsten-17-one、 DHEA)[6]や高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエ ン酸(DHA)[7]が、BK_{Ca}チャネルの活性化によって肺 動脈平滑筋を弛緩させることが報告されている。本研究 結果は、それらの化合物に加えて、松脂由来樹脂酸であ るピマル酸もBK_{Ca}チャネル活性化を介して肺動脈平滑 筋を弛緩させることを示している。

ピマル酸(8(14),15-pimaradien-18-oic acid)とアビエ チン酸(7,13-abietadien-18-oic acid)は構造的に類似して いるが、松脂由来樹脂酸にはピマル酸などのピマラン型 構造とアビエチン酸などのアビエタン型構造がある。ピ マル酸とは異なり、アビエチン酸はラット肺動脈平滑筋 の収縮作用に殆ど影響を示さなかった。この結果は、ピ マル酸がアビエチン酸よりもBK_{Ca}チャネルに高い親和 性を有するという以前の報告[3]と一致する。この相 違には、ピマル酸とアビエチン酸のC13位の側鎖の違い が関与することが推測されている[3]。また、これま でにアビエチン酸の電位依存性Ca²⁺チャネルに対する作 用は報告されていないが、本研究結果から、アビエチン 酸はBK_{Ca}チャネルに加えて、電位依存性Ca²⁺チャネルの 活性にも殆ど影響しないことが示唆された。

BKcaチャネルは、脱分極と細胞内Ca²⁺濃度増加によっ て活性化される。BKcaチャネルの活性化は過分極を起 こすため、電位依存性Ca²⁺チャネルの活性を低下させる。 その結果、細胞内Ca²⁺濃度は減少し、血管は弛緩する。 そのため、BKcaチャネルは血管収縮のネガティブフィー ドバック機構を担っていると考えられている。BKcaチャ ネルは、イオン孔を形成する4個のαサブユニットとそ の活性を修飾するβサブユニットおよび γ サブユニット から構成される [8]。 a サブユニットには、電位感受 性領域(S0~S4)、イオン孔領域(S5~S6)、Ca²⁺結合領域 (細胞内C末領域)が存在する。 β サブユニットと γ サブ ユニットは、活性本体である a サブユニットの機能を修 飾し、Ca²⁺感受性、電位依存性、活性化、不活性化など を調節する。また、それらの修飾サブユニットは、組織 特異的な発現制御にも関与する。本研究における発現解 析の結果、ラット肺動脈平滑筋では、BKcaチャネルの a/B1サブユニットが主に発現していることが分かっ た。この結果は、ヒト [9、10] やラット [11] の肺動 脈平滑筋で報告されている結果と一致する。

血管平滑筋などの興奮性組織において、電位依存性 Ca²⁺チャネルからのCa²⁺流入は、収縮や弛緩、興奮収縮 連関などの生理的プロセスの開始点となる。電位依存性 Ca²⁺チャネルは、イオン孔を形成する1個の a サブユ ニットとその活性を修飾する β サブユニット、 y サブユ ニット、 $a2/\delta$ サブユニットから構成される [12]。そ れらの修飾サブユニットは、活性本体である α サブユ ニットの電気生理学的特性を変化させる。本研究での発 現解析の結果、ラット肺動脈平滑筋の電位依存性Ca²⁺ チャネルとして、 a 1C/β2/β3サブユニットが主に発 現していることが示された。ヒト肺動脈平滑筋での電位 依存性Ca²⁺チャネルはα1Cとβ2/β3サブユニットで構 成され [9]、マウス肺動脈平滑筋の電位依存性Ca²⁺チャ ネルは a 1C/ a 1Dサブユニットで構成されていることが 知られている [13、14]。本研究成果は、ラット肺動脈 平滑筋の電位依存性Ca²⁺チャネルが、 a 1C/ B 2/ B 3サ ブユニットで構成されていることを示した初めての論文 である。

ピマル酸による肺動脈平滑筋の弛緩メカニズムを詳細 に解析するため、BK_{Ca}チャネル活性化と電位依存性Ca²⁺ チャネル阻害の寄与の割合の算出を試みた。ピマル酸の 肺動脈平滑筋弛緩効果からBK_{Ca}チャネル活性化成分を 抽出するため、選択的BK_{Ca}チャネル阻害薬である1μM パキシリン存在下で脱分極性およびアゴニスト性収縮の プロトコールを実施した。しかしながら、パキシリン存 在下でもピマル酸による肺動脈平滑筋弛緩作用は、パキ シリン非存在下と同程度だった。血管平滑筋BK_{Ca}チャ ネル活性は、電位依存性Ca²⁺チャネル活性と膜電位や細 胞内Ca²⁺濃度を介して機能的に強く連関している。パキ シリンによるBK_{Ca}チャネルの阻害は脱分極を起こすた め、ピマル酸の電位依存性Ca²⁺チャネル阻害作用がパキ シリン非存在下よりも強くなったことが推察される。残 念ながら、本実験環境下では、ピマル酸による肺動脈平 滑筋弛緩機構におけるBK_{Ca}チャネル活性化作用と電位 依存性Ca²⁺チャネル阻害作用のそれぞれの寄与を概算す ることはできなかった。

肺血管障害のような病態生理学的な環境下では、イオ ンチャネルの発現機能変化によって持続的な脱分極や異 常な細胞内Ca2+濃度増加が起こる。それらの病因は、 肺血管の過収縮(攣縮)や肥厚・線維化(リモデリング)を 引き起こし、肺循環機能を低下させる。そのような病態 の一つが、肺高血圧症である [1、2]。肺高血圧症とは、 様々な要因により慢性的に肺動脈圧が上昇する予後不良 の疾患である。肺高血圧症治療ガイドラインでは、安静 時の平均肺動脈圧が25 mmHg 以上の場合を肺高血圧症 と定義している [15]。肺血管の攣縮やリモデリングに 伴う内腔の狭窄は、肺動脈圧の持続的な上昇を起こす。 その結果、右室に負荷がかかり、最終的には右心不全を 起こす。肺高血圧症は、その病因により5群に分類され る。臨床分類第1群は、肺血管での病変に起因する肺動 脈性肺高血圧症(PAH)であり、最も典型的な臨床像を 示す難病である(指定難病86)。第2群は左心性心疾患に 伴う肺高血圧症、第3群は肺疾患および/または低酸素 血症に伴う肺高血圧症、第4群は慢性血栓塞栓性肺高血 圧症(CTEPH;指定難病88)、第5群は詳細不明な多因 子のメカニズムに伴う肺高血圧症である。

PAHの5年生存率は、約20年前は50%程度であった が、PAH治療薬の開発によって、60~70%に改善されつ つある [15]。現在、エンドセリン受容体拮抗薬、プロ スタサイクリン(PGI₂)製剤、ホスホジエステラーゼ5型 (PDE5)阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬、 プロスタノイドIP(PGI₂)受容体作動薬が、PAH 治療薬



図5. ピマル酸による肺動脈平滑筋の弛緩メカニズム ピマル酸は、α/β1サブユニットで構成されるBK_{Ca} チャネルを活性化し、α1C/β2/β3サブユニットで 構成される電位依存性Ca²⁺チャネル(VDCC)を阻害す る。BK_{Ca}チャネルは、脱分極と細胞内Ca²⁺濃度の増加 によって活性化する。BK_{Ca}チャネルの活性化は、過 分極を介して電位依存性Ca²⁺チャネルの活性を低下さ せる。この両作用によって、肺動脈平滑筋細胞 (PASMC)が弛緩する。

として用いられている。これらの薬剤の肺血管拡張作用 によって、PAHの肺動脈攣縮が改善する。ただし、多 くのPAH症例では、単剤で十分な治療効果が得られな いため、作用機構の異なる2剤さらには3剤の治療薬を 用いた併用療法が広く行われている。しかし依然として、 PAHの根治治療には至っておらず、また既存薬に抵抗 性の患者も多い。そのため、細胞内Ca²⁺濃度の持続的な 上昇を抑制するPAH治療薬の開発が期待されている。 本研究成果であるピマル酸のイオンチャネル活性制御を 介した肺動脈平滑筋弛緩作用は、新規PAH治療薬の標 的として、とても魅力的である。

5. 結論

松脂由来樹脂酸であるピマル酸は、ラット肺動脈平滑 筋において、α/β1サブユニットで構成されるBK_{Ca}チャ ネルを活性化し、α1C/β2/β3サブユニットで構成さ れる電位依存性Ca²⁺チャネルを阻害する。この両作用が、 ラット肺動脈平滑筋の弛緩メカニズムに寄与していると 考えられる。イオンチャネルに作用する天然化合物の薬 理研究は、PAHのような循環器・呼吸器疾患に対する 医薬品開発につながると考えられる。

6. 謝辞

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました公益財 団法人松籟科学技術振興財団に厚く御礼申し上げます。 また、名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解 析学分野の石田昌さん(薬学科)と藤原萌園さん(博士課 程)、愛知医科大学医学部生理学講座の山村彩講師をは じめとする共同研究者の皆様に心より感謝申し上げます。

7. 引用文献

- 山村寿男,鈴木良明,山村彩.肺動脈性肺高血圧症に おけるTRPC6チャネルの病態生理学的役割.日薬理 誌,155(4):230-235 (2020).
- 山村彩.肺高血圧症で発現変動するイオンチャネル.
 日薬理誌, 148(5): 226-230 (2016).
- 3. Imaizumi Y, Sakamoto K, Yamada A, Hotta A, Ohya S, Muraki K, Uchiyama M, Ohwada T. Molecular basis of pimarane compounds as novel activators of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel *a*-subunit. *Mol Pharmacol*, 62(4): 836– 846 (2002).
- 4. Sakamoto K, Nonomura T, Ohya S, Muraki K, Ohwada T, Imaizumi Y. Molecular mechanisms for large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel a ctivation by a novel opener, 12,14-dichlorodehydroabietic acid. J Pharmacol Exp Ther, 316(1): 144-153 (2006).
- 5. Sakamoto K, Suzuki Y, Yamamura H, Ohya S, Muraki K, Imaizumi Y. Molecular mechanisms underlying pimaric acid-induced modulation of voltage-gated K⁺ channels. *J Pharmacol Sci*, 133 (4): 223-231 (2017).
- 6. Farrukh IS, Peng W, Orlinska U, Hoidal JR. Effect of dehydroepiandrosterone on hypoxic pulmonary vasoconstriction : a Ca²⁺-activated K⁺-channel opener. Am J Physiol, 274(2): L186-L195 (1998).
- 7. Nagaraj C, Tang B, Nagy BM, Papp R, Jain PP, Marsh LM, Meredith AL, Ghanim B, Klepetko W, Kwapiszewska G, Weir EK, Olschewski H, Olschewski A. Docosahexaenoic acid causes rapid pulmonary arterial relaxation via KCa channelmediated hyperpolarisation in pulmonary

hypertension. *Eur Respir J*, 48(4): 1127-1136 (2016).

- Latorre R, Castillo K, Carrasquel-Ursulaez W, Sepulveda RV, Gonzalez-Nilo F, Gonzalez C, Alvarez O. Molecular determinants of BK channel functional diversity and functioning. *Physiol Rev*, 97(1): 39-87 (2017).
- 9. Firth AL, Remillard CV, Platoshyn O, Fantozzi I, Ko EA, Yuan JX. Functional ion channels in human pulmonary artery smooth muscle cells : voltage-dependent cation channels. *Pulm Circ*, 1 (1): 48-71 (2011).
- Babicheva A, Ayon RJ, Zhao T, Ek Vitorin JF, Pohl NM, Yamamura A, Yamamura H, Quinton BA, Ba M, Wu L, Ravellette KS, Rahimi S, Balistrieri F, Harrington A, Vanderpool RR, Thistlethwaite PA, Makino A, Yuan JX. MicroRNA-mediated downregulation of K⁺ channels in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 318(1): L10-L26 (2020).
- Detweiler ND, Song L, McClenahan SJ, Versluis RJ, Kharade SV, Kurten RC, Rhee SW, Rusch NJ. BK channels in rat and human pulmonary smooth muscle cells are BK *a* -b₁ functional complexes lacking the oxygen-sensitive stress axis regulated exon insert. *Pulm Circ*, 6(4): 563–575 (2016).
- 12. Hofmann F, Flockerzi V, Kahl S, Wegener JW.

L-type Ca_v1.2 calcium channels : from in vitro findings to in vivo function. *Physiol Rev*, 94(1): 303-326 (2014).

- 13. Ko EA, Wan J, Yamamura A, Zimnicka AM, Yamamura H, Yoo HY, Tang H, Smith KA, Sundivakkam PC, Zeifman A, Ayon RJ, Makino A, Yuan JX. Functional characterization of voltagedependent Ca²⁺ channels in mouse pulmonary arterial smooth muscle cells : divergent effect of ROS. Am J Physiol Cell Physiol, 304(11): C1042-C1052 (2013).
- 14. Wan J, Yamamura A, Zimnicka AM, Voiriot G, Smith KA, Tang H, Ayon RJ, Choudhury MS, Ko EA, Wang J, Wang C, Makino A, Yuan JX. Chronic hypoxia selectively enhances L- and T-type voltage-dependent Ca²⁺ channel activity in pulmonary artery by upregulating Cav1.2 and Cav3.2. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 305 (2): L154-L164 (2013).
- 15. 福田恵一, 伊藤浩, 植田初江, 荻野均, 桑名正隆, 佐藤 徹, 下川宏明, 瀧原圭子, 巽浩一郎, 伊達洋至, 土井庄 三郎, 西村正治, 波多野将, 福嶌教偉, 福本義弘, 松原 広己, 百村伸一, 山田典一, 吉田俊治, 阿部弘太郎, 大 郷剛, 小川愛子, 葛西隆敏, 片岡雅晴, 川上崇史, 小垣 滋豊, 杉村宏一郎, 田邉信宏, 辻野一三, 中村真潮, 中 山智孝, 西崎真里, 八尾厚史. 肺高血圧症治療ガイド ライン(2017年改訂版)(2018).

植物のL型糖を活用するD体核酸-L体核酸の 新規ヘテロ2本鎖の創製と構造機能評価

北海道大学 大学院先端生命科学研究院 谷口 透

1. はじめに

生命を構成するほぼ全てのアミノ酸はL体、糖や核酸 (主鎖の糖部)はD体というように、単一のキラリティー で構成されている。ホモキラリティーの起源の解明は科 学者の究極の目標の一つであり、これまでキラルなアミ ノアルコールに関する硤合(東京理科大学)^{[11}の先駆的研 究を始め、アミノ酸の研究^[2]も多数報告されてきた。ま た、キラルな分子が原始地球においてラセミ体で生成し たと仮定した場合、鏡像異性体同士がどのように相互作 用(cross-chiral相互作用)したのかについても興味が持 たれる。

遺伝情報や酵素活性を持つRNAが生命の起源である というRNAワールド説に立脚すると、核酸のキラリ ティー研究は、生命起源により深く迫る知見を与えると 期待される(Figure 1)。2014年Joyceは、「自己の鏡像体 を合成するリボザイム」の創製に成功し、生命起源にお けるD体とL体の核酸によるクロストークの可能性を初 めて示した^[3]。我々は、逆のキラリティーを持つ核酸同 士の相互作用の可能性について、リボザイム活性ではな く遺伝情報という視点から研究を進めている。D体の配 列情報を認識し、相補的な2本鎖を形成するようなL体



Figure 1. Structures of D- and L-nucleic acids.

核酸は存在するのだろうか?この疑問については30年以 上前から研究されており、D体とL体は相補的な2本鎖 を通常の状態では形成しないことが実証されている^[4]。 我々はこのD体核酸-L体核酸ヘテロ2本鎖形成の難しさ は、らせんの巻き方向の不一致が原因であると考えた。 そこで、高塩濃度下で逆巻きらせんを誘起する5-メチル シチジン^[5](^mC、原始生命との関連も示唆される一般的 なエピゲノム修飾塩基)を片方のオリゴヌクレオチドに 導入し、D体核酸とL体核酸のらせんの巻き方向を揃え ることによってヘテロ2本鎖を形成させることを試みた。

2. L体メチルシチジンの合成

オリゴ核酸の合成には、ホスホロアミダイトを有する 核酸モノマーが必要である(Figure 2a)。D体モノマー は天然由来核酸から容易に合成される一方で、鏡像型の L体モノマーの合成法は一部を除いて論文報告されてい ない。特に、L-メチルシチジンは新規分子である。我々 は以前、植物由来のL-アラビノースを出発原料に用いる L-リボヌクレオシドの合成に成功している^[6]。本知見を 元に各種L体の五炭糖を出発原料にL-メチルシチジンの ホスホロアミダイト核酸モノマーの合成を試みた。 1-chloro-2-deoxy-3,5-di-O-doluoyl-L-ribofuranoside ≥ 5-メ チルシトシンによるグリコシル化は86%の収率で進行し たものの、望むβ体がマイナー生成物となってしまった (Figure 2b)。これに対して、3位と5位をTIPDS基で 環化させたL-デオキシリボースをグリコシル化ドナーと して用いることによって a 側からの求核攻撃を立体反発 によって制限し、B体を主生成物として入手することに 成功した(Figure 2c)。シリル基をTBAFで脱保護後、 ホスホロアミダイトを有する核酸モノマーへと変換した。



Figure 2. Synthesis of unnatural L-methylcytidine phosphoramidite. (a) Structure of L-methylcytidine phosphoramidite. (b) Glycosidation using 3,5-ditoluoyl protected sugar. (c) Glycosidation using 3,5-TIPDS protected sugar.

3. L体^mC含有オリゴヌクレオチドのCD測定

上記で得られた核酸モノマーを用いて、オリゴヌクレ オチド各種を合成した。自己相補的なCG配列を有する D体オリゴヌクレオチド12merに、一つL体Cあるいは ^mCを導入した場合の2本鎖の形成能とその構造につい てCDを用いて解析した。結果をFigure 3に示す。

通常のシトシンを用いたもの、メチルシトシンを用い たものどちらにおいてもDNA2本鎖に特徴的な290 nm 付近ならびに250 nm付近のピークが現れていることか ら、L体核酸を含んでいても相補的な2本鎖を組んでい ることが示された。また、どちらの配列においても NaCl濃度3.0 Mで構造変化が起き始めているが、3.0M(橙 色)のスペクトルを比較すると、L-^mC1 12merの方が左 巻き(通常は右巻き)へ転移している割合が大きいと考え られる。

次に同様の配列に二つL体Cあるいは^mCを導入した場 合の2本鎖の形成能とその構造についてもCDを用いて 解析した(図は割愛)。L体導入数を増やした配列におい ても、^mCの有無にかかわらずDNA2本鎖に特徴的な290





nm付近ならびに250 nm付近のピークが現れており、L 体核酸を含んでいても相補的な2本鎖を組んでいると考 えられる。また塩濃度の違いによる構造変化については ^mCを導入したL-^mC2 12merのみで起きていた。アニーリ ング温度(Tm)を測定したところ、L-^mC2 12merの方が L-C2 12merよりも高いTmを示したことから、L体^mCに よるヘテロキラルな2本鎖形成の安定化を支持する結果 となった。同様の実験結果は、別の配列でも得られてい る。

4. D-Lヘテロ2本鎖

以上の実験より、L体を含む配列においても相補的な 2本鎖の形成が可能であり、^mCによる構造変化の誘導 が確認できたことから、D-Lヘテロ2本鎖形成について 検討を行った。非対称配列C-A₂A₁₂ 12merまたは^mC-



Figure 4. CD measurement D,L-heteroduplex at varied concentrations of NaCl (0.5 M to 4.0 M), 50 mM phosphate buffer (pH 7.0 at 25 °C), 20 μM strand concentration for all oligonucleotides.

 A_2A_{12} 12mer (D体) とT₁T₁₁ 12mer (L体) を合成し、両者 を混合してCDを測定した (Figure 4)。C-A₂A₁₂ 12merと T₁T₁₁ 12merを混合した 試料のCDカーブは、C-A₂A₁₂ 12merとT₁T₁₁ 12merをそれぞれ別個に測定したCDカー ブの和とほぼ等しいことから、2本鎖は形成されていな いことが示唆された。一方で、 m C-A₂A₁₂ 12merとT₁T₁₁ 12merを混合した試料のCDカーブは、個別に測定して 得られたCDカーブの和とは顕著に異なる形状を示した。 以上のことより、 m Cの導入によってヘテロキラルな核 酸同士が強固に相互作用するようになることを見出し た。ヘテロ2本鎖の詳細な構造については、予備的な MD計算を行ったのみであり、今後さらなる研究にてそ の三次元構造を解明したいと考えている。

4. まとめ

本研究ではD体核酸とL体核酸がお互いの配列情報を 認識し、cross-chiral相互作用しうるという可能性を初 めて示した。本結果は生命起源における逆のキラリ ティー同士の相互作用の新たなモデルの構築に資すると ともに、生体内ヌクレアーゼに耐性なL体核酸を用いた 新たな核酸医薬の開発にも有用であると期待される。

5. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りまし た公益財団法人松籟科学技術振興財団に深く感謝申し上 げます。本研究は北海道大学大学院先端生命科学研究院 で行われたものであり、門出健次教授をはじめとする共 同研究者の皆様に心より感謝申し上げます。

6. 参考文献

- Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K. Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature* 1995, *378*, 767.
- Breslow, R.; Levine, M.; Cheng, Z.-L. Imitating Prebiotic Homochirality on Earth. Orig. Life Evol. Biosph. 2010, 40, 11.
- Sczepanski, J. T.; Joyce, G. F. Cross-chiral RNA polymerase ribozyme. *Nature* 2014, 515, 440.
- Ashley, G. W. Modeling, Synthesis, and Hybridization Properties of (L)-Ribonucleic Acid. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 9731.
- 5) Wang, S. et al. Systematic Investigations of Different Cytosine Modifications on CpG Dinucleotide Sequences : The Effects on the B-Z Transition. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 56.
- 6) Taniguchi, T.; Nakano, K.; Baba, R.; Monde, K. Analysis of Configuration and Conformation of Furanose Ring in Carbohydrate and Nucleoside by Vibrational Circular Dichroism. *Org. Lett.* 2017, 19, 404.

植物由来フルフラールの新規効率変換反応の開発と π電子共役系分子への合成的変換

産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 南 安規

1.研究背景と目的

フルフラール(図1)はサトウキビの絞りかすやふす まなどの植物由来の原料から製造され、合成ゴムやナイ ロンを合成するためのアジピン酸の原料、潤滑油の精製 などバルクケミカルとして利用されている。フランが優 れた電子供与性を有していることを踏まえると、フルフ ラールへ直截的にπ電子共役系炭素骨格を精密に導入で きる手法を確立できれば、現在、そして未来に求められ る高付加価値有機材料分子を簡便に供給できるようにな る。加えて、フルフラールの価値も高まるため、フルフ ラールの製造から機能性材料の供給に至る新たな研究領 域、物質生産法が生まれる。

有機化合物の炭素 – 水素結合(以下、C-H結合)を触 媒的に活性化・切断して、炭素官能基に直接変換する反 応は、標的化合物を迅速に構築できる優れた有機合成手 法である。実際に、本手法をフルフラールに適用した例 がいくつか知られている¹²⁾。ところで、芳香族基質の C-H結合の直截アルキンへ導入する付加反応は、 π 電子 共役系炭素骨格を廃棄物が量論量副生せずに合成できる 優れた合成反応である。実際に、フラン誘導体のアルキ ンによるアルケニル化はいくつか知られている³⁾。しか し、このアルケニル化反応をフルフラールに適用した例 は、Hongらによって報告されたフルフラールを大過剰 に用いて、さらに有毒な一酸化炭素を用いる一例しかな い(図2A)¹⁾。反応性の高いホルミル基の取り扱いなど、 フルフラールの反応性制御が困難であることが原因と考 えられる。この本質的な問題に対して、申請者が見つけ





図2. 複素芳香族化合物のアルキンによるアルケニル化反応

ている二重触媒によるC-H結合のアルケニル化反応(図 2B)は⁴⁾、反応性を調製しやすい高活性ビニルパラジウ ム中間体を始めに発生させるため、穏和な条件下で実施 することが可能なため、問題となるフルフラールとの反 応の制御を十分に達成できると期待される。したがって、 本二重触媒系はフルフラールを直截変換する合理的かつ 唯一の手法と考えられる。このような観点から、申請者 はアルキンとパラジウム/カルボン酸協働触媒によるフ ルフラールの位置選択的な新規直截アルケニル化反応を 開発した(図2C)。さらに、得られるアルケニル化生成 物を用いて高付加価値のπ電子共役系分子を供給する有 機合成手法の確立を目指し、生成物の脱水素型分子内環 化反応を検証した。

2. 結果と考察

検討の結果、期待どおりフルフラールのアルケニル化 が進行した。4当量のフルフラールに対し、ジフェニル アセチレンを、Pd(dba)₂とトリシクロヘキシルホスフィ ン、*t*-アミルカルボン酸触媒、ジオキサン中で100 ℃で 撹拌すると、 a 位C-H結合を選択的に切断して、アルケ ニル化生成物のZ体を収率よく得た(式1)。生成物の立 体構造は、NOESYなど各種NMRスペクトルの測定に よって同定した。反応時間を短くすると、シン付加生成 物が観測されることから、本反応はシン付加を経て系中 で異性化したことがわかる。過剰量に用いたフルフラー ルは反応後に回収できる。また、触媒量を少なくしても 反応は問題なく進行した。本系の特徴として、本反応は 反応性が高く、触媒によりアルキンと反応しやすいホル ミル基とは全く反応しなかった⁵⁾。



本反応の汎用性について検証した結果の例を図3に示 す。ビス(3-アニシル)を用いると、対応する付加生成物 が得られる。立体的にバイアスのあるアルキンを用いる と、傘高いアリール基が a 位に導入されたものが優先し て得られる。ケイ素と酸素を有するアルキンを用いると、 位置選択的に反応が進行し、対応するシス付加生成物を 与えた。この場合、傘高いトリイソプロピルシリル基に よって、異性化が抑制されたものと推察される。

フルフラール以外のいろいろなフラン類にも適用でき る。3位にアルデヒドを有するフランを用いると、2位 が選択的にアルケニル化される。これは、カルボニル基 が配向基として作用したものと考えている。フラン、お



よびメチルフランの場合、通常の最適条件では全く反応 が進行しなかったが、無溶媒条件下で行うと反応が進行 し、対応する a 位アルケニル化体が主に得られた。

先に示した、3-フリルアルデヒドに対して過剰量の アルキンを適用すると、両α位のアルケニル化が進行し、 対応する生成物の立体異性体の混合物として得られた (式2)。本成果は、フランを主鎖骨格に持つアリーレン ビニレンポリマーの合成に向けた重要な成果である。



フルフラールの連続官能基化も可能である。まず、 ObleとPoliらが報告したフルフラールの3位変換反応を 利用し²⁰、3位にアリール基を導入する。つづいて、本 アルケニル化によって、二置換フルフラールが得られる (式3)。本成果は、多くの官能基を有するフラン化合物 の合成に適している。



つづいて、本研究計画に従い、フルフラールのホルミ ル基のイミン形成を利用したβ位アルケニル化反応を検 討した。当初の計画を基に、アルキルアミンを用いて系 中でイミンを形成し、パラジウム/カルボン酸触媒によっ てβ位C-H結合を切断する手法(式4)、またGeらの報 告を参考に⁶⁾、βアミノ酸を用いてパラジウムを隣接β 位に接近させる方法(式5)、また窒素や酸素の配位を 受けやすいルテニウム触媒を使用するなど、数多くの検 討を実施したが、標的β位アルケニル化生成物を満足に 得ることはできなかった。フランの α 位C-H結合に対し て、β 位C-H結合の反応性が低いことが要因と考えてい る。実際に、ポリエチレンフラノエートPEFの機能化を 視野に、2,5-ジエチルフランジカルボキシレートのβ 位 アルケニル化を式1の条件を基に検証したが、この場合 も全く反応が進行しなかった。



また、アルケニル化生成物のScholl反応による酸化的 閉環反応を検討した。式6に示す塩化鉄、DDQを用い る方法から、光照射下、エポキシドとヨウ素を用いる条 件など、数多くの検討を実施したが、いずれも目的生成 物は得られなかった。粗生成物を調査したところ、原料 のアルケニル化体は残存していなかった。すなわち、既 知の閉環反応の条件下では、フラン骨格が耐えられない と考えられる。今後、より穏和な条件を探索し、実施す る必要がある。また、3-フリルアルデヒドのアルケニ ル化生成物のホルミル基とアルケニル基との酸による閉 環反応も併せて検討したが、この場合も目的生成物が得 られなかった(式7)。



3. 結論

以上、パラジウム錯体とカルボン酸を触媒に用いるこ とにより、フルフラールのアルキンによる a 位アルケニ ル化反応の開発に成功した。本系はいろいろなアルキン を適用でき、対応する高次のフルフラール誘導体を一挙 に構築できる。一方、β位のアルケニル化は容易ではな く、今後も開発を進める必要がある。加えて、本アルケ ニル化生成物のScholl反応を研究期間中で達成すること ができなかった。今後は、目的としていたフランを鍵骨 格とする縮合芳香族炭化水素を構築する合成プロセスを 完成させるべく、前述した反応の完成に向けて取り組み たい。なお、本研究の主課題であるαアルケニル化反応 はすでに論文発表を終えている⁷⁰。

4. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りまし た公益財団法人松籟科学技術振興財団に厚くお礼申し上 げます。また、実験を担当してくれた宮本仁美氏に心か ら感謝申し上げます。

5. 参考文献

- P. Hong, B.-R. Cho, H. Yamazaki, *Chem. Lett.* 1980, 507.
- (2) For selected examples, see a) T. Tsuchimoto, K. Hatanaka, E. Shirakawa, Y. Kawakami, Chem. Commun. 2003, 2454; b) N. A. B. Juwaini, J. K. P. Ng, J. Seayad, ACS Catal. 2012, 2, 1787; c) Y. Shang, X. Jie, J. Zhou, P. Hu, S. Huang, W. Su, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1299; d) X. Wu, J. W. T. See, K. Xu, H. Hirao, J. Roger, J.-C. Hierso, J. Zhou, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 13573; e) C. Pezzetta, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli, Chem. Eur. J. 2017, 23, 8385; f) F. Siopa, V.-A. R. Cladera, C. A. M. Afonso, J. Oble, G. Poli, Eur. J. Org. Chem. 2018, 6101.
- (3) Several examples employing furan derivatives for this alkenylation by alkynes were reported. a) A. Gorgues, A. Simon, A. LE Coq, F. Corre, *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 625; b) F. Kakiuchi, Y. Yamamoto, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* 1995, 681; c) D. J. Schipper, M. Hutchinson, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6910; d) M. Min, D. Kim, S. Hong, *Chem. Commun.* 2014, 50, 8028; e) C. S. Sevov, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 10625; f) C. Wang, X. Xie, J. Liu, Y. Liu, Y. Li, Y. Liu, Y

Chem. Eur. J. **2015**, *21*, 559 ; g) T. Morita, H. Morisaka, T. Satoh, M. Miura, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1330.

- (4) a) Y. Minami, Y. Furuya, T. Kodama, T. Hiyama, *Chem. Lett.* 2018, 47, 674 ; For related catalytic transformations, see : b) Y. Minami, M. Sakai, T. Sakamaki, T. Hiyama, *Chem. Asian J.* 2017, 12, 2399 ; c) Y. Minami, Y. Noguchi, T. Hiyama, J. *Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 14013; d) Y. Minami, T. Sakamaki, Y. Furuya, T. Hiyama, *Chem. Lett.* 2018, 47, 1151 ; e) Y. Minami, Y. Furuya, T. Hiyama, *Chem. Eur. J.* 2020, 26, 9471.
- (5) For catalytic transformations involving the aldehyde group in furfural, see a) A. Herath, W. Li, J. Montgomery, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 469;
 b) A. Thirupathaiah, G. V. Rao, Indian J. Chem. 2008, 47B, 1762;
 c) S. Hatanaka, Y. Obora, Y. Ishii, Chem. Eur. J. 2010, 16, 1883;
 d) Q.-A. Chen, F. A. Cruz, V. M. Dong, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 3157.
- (6) B. Li, K. Seth, B. Niu, L. Pan, H. Yang, H. Ge, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 3401.
- (7) Y. Minami, H. Miyamoto, Y. Nakajima, *ChemCatChem* 2021, 13, 855.

n 型導電性高分子を指向したロタキサン型ポリアニリンの開発

名古屋市立大学 大学院理学研究科 雨夜 徹

1. 背景と目的

導電性高分子は、有機エレクトロニクス産業において 基盤となる重要な材料である。ホールを輸送するp型と 電子を輸送するn型があるが、p型の導電性高分子のみ が実用化されている。開発が遅れているn型導電性高分 子材料が実用化すれば、太陽電池や有機ELにおける電 子輸送層や有機熱電変換材料への応用が期待できるた め、有機エレクトロニクス分野にブレークスルーをもた らし得る。

n型導電性高分子の開発が遅れている要因として、以 下の2つが考えられる。1)キャリア発生において、強 還元剤を必要とすること、2)n型キャリアであるラジ カルアニオン種の酸素や水への安定性が極めて低いこ と。また、導電性もp型の導電性高分子に比べれば現状 では非常に低い。

上記のように通常n型導電性高分子のキャリア発生は 還元剤で行うが、ポリアニリンは還元剤ではなく塩基で n型キャリアを発生させることができる。具体的には、 ポリアニリンエメラルジン塩基をNaHで処理すること で、ラジカルアニオン種が高分子鎖に非局在化しn型導 電性が発現することをChenらが報告した^[1]。山口らはn 型導電性ポリアニリンを安定化させるために、主鎖にク ラウンエーテル部位を有するポリアニリンを合成し、実 際n型ドープされたポリアニリンの安定性が向上するこ とを報告している^[2]。また、Samuelsonらはカルボン酸 を主鎖に有するポリアニリンと4級アンモニウムカチオ ンの高分子を複合させた錯体に、塩基を加えてドープす ることで、n型導電性が発現できることを報告している^[3]。

ポリアニリンを軸とするロタキサン形成がいくつか報 告されている。例えば、ククルビットウリル^[4]、シクロ デキストリン^[5]、ピラーアレーン^[6]などの環状化合物が ロタキサンの輪として用いられてきた。しかしながら、



Figure 1. ロタキサン構造で保護されたn型導電性ポリアニリン

n型導電性ポリアニリンの安定性向上を目的とするロタ キサン形成の報告例はこれまでない。

このような背景の下、申請者らは、空気中(水・酸素) で安定なn型導電性高分子を開発するために、塩基でn 型キャリアを発生させることができるポリアニリンを用 い、n型電荷キャリアを立体的に保護するためにロタキ サン構造を活用することを着想した。具体的には、ロタ キサン構造の輪の部分にカチオン性部位を導入する。こ れにより、不安定なラジカルアニオンを立体的に保護す るだけでなく、輪の部分が対カチオンドーパントとして 機能する(Figure 1)。本研究では、上記の戦略に基づく ロタキサン形成について報告する。

2. 結果と考察

2-1. 環状カチオン種1の合成とn型ポリアニリンの 発生

環状カチオン種として4,4'-ビピリジニウムを2対有す るテトラカチオン化合物1 (Figure 2)を用いることとし た。合成は既知法にしたがって行った^[7]。

既知法を参考に^{III}、ポリアニリン半酸化体をDMSO中 でNaHと反応させることにより、n型ポリアニリンを発 生させた。UV-vis-NIR吸収スペクトルをFigure 3に示す。 近赤外域のポーラロンによる吸収帯は、n型電荷キャリ アを有するポリアニリンの生成を示唆している。



Figure 2. ロタキサンの輪として用いるテトラカチオン化合 物 1



Figure 3. n型導電性ポリアニリンの吸収スペクトル

2-2. n型ポリアニリンと環状カチオン種1とのロタ キサン形成の検討

ポリアニリンと環状カチオン種1のロタキサン形成を 検討した。ロタキサン形成の確認は、環状カチオン種1 に発光分子ピラニンを包接させておき、ロタキサン形成 が進行するとポリアニリンと発光性のピラニンが交換 し、ピラニンが放出されるため、その放出されたピラニ ンを定量する方法を用いて行った(Scheme 1)。ここで、 1に包接されたピラニンは光誘起電子移動が生じるため 消光していることが鍵となっている。類似の手法を用い



Scheme 1. 発光性分子を活用するロタキサン形成の確認方法



Figure 4. n型ポリアニリンと環状カチオン種1とのロタキサン形成

て化合物の包接を証明した例も報告されている^[8]。

まず発光分子のみの発光強度を調査した。Figure 4に、 ピラニンをNaHで処理したアニオン種の発光スペクト ルを示す(赤色実線)。最大発光波長は517 nmであり、 発光強度は1250であった。続いて包接錯体のみが溶液中 に存在する場合において、その錯体が確かに発光しない ことを確認した(緑色実線、発光波長517 nmにおいて発 光強度が0.050)。確かに、ピラニンは包接されることで、 消光することが確認できた。ロタキサン形成を調べるた めに、この包接錯体とn型ポリアニリンとを混ぜ合わせ ると青色実線で示されるスペクトルになった。発光波長 517 nmにおいて発光強度が385に回復していることか ら、n型ポリアニリンのロタキサン形成が示唆され、テ トラマーに対して0.70個の環状カチオン種1が含まれて いると見積もられた。

2-3.アニオン性置換基を有するポリアニリンと環状 カチオン種1のロタキサン形成の検討

ポリアニリン骨格内にアニオン性置換基を有するポリ アニリンを用いれば、環状カチオン種との静電相互作用 により、ロタキサン形成がより円滑に進行するのではな いかと考えた(Figure 5)。アニオン性置換基を有するポ リアニリンとしては、我々が開発したホスホン酸を有す るポリアニリンであるPMAP^[9]およびPMAPE^[10]、に加 え、スルホン酸を有するPMAS^[11]とSPAN^[12]を検討し た(Table 1)。

発光分子であるピラニンを用いた発光スペクトル測定 による方法にてアニオン性置換基を有するポリアニリン と環状カチオン種とのロタキサン形成を水溶液中で評価 した。まず、発光分子であるピラニンならびに包接錯体



Figure 5. アニオン性置換基を有するポリアニリンと環状カ チオン種1のロタキサン

の発光スペクトル測定を行った。その結果、最大発光波 長は513 nmであり、それぞれの発光強度は1726、10と なった。この結果から包接錯体を形成することで発光強 度が170分の1程に小さくなることが分かった。次にこ の包接錯体にアンモニア水で処理したアニオン性置換基 を有するポリアニリンを添加し、発光スペクトルの測定 を行った。ホスホン酸を有するポリアニリンである PMAPの場合の発光強度は137となり、わずかな発光回 復が見られた。同様にホスホン酸を有するPMAPEでは PMAPと比べてエチル基が含まれている分嵩高くなって いるが、発光強度は98となり、それほど大きな差が無かっ た。一方、スルホン酸を有するPMASでは最も発光の回 復が見られ、発光強度は407となった。このことから、 アニオン部位としてホスホン酸よりもスルホン酸のほう がロタキサン形成しやすいことが示唆された。また、メ トキシ基がなくスルホン酸を有するSPANではそれほど 発光強度が回復せず、89であった。次にこれらの発光強 度からテトラマー当たりのロタキサン個数を見積もっ た。その結果、最も発光強度の高いPMASは0.69個の環 状カチオン種が含まれていると見積もられた。今後、塩 基処理し、n型ドーピングを行う予定である。

3. まとめ

以上のように、本研究では、安定なn型導電性高分子 の開発を目指し、n型ドープされたポリアニリンのロタ キサン形成に取り組んだ。カチオン性の環状化合物を用 いることで、ロタキサン形成が進行することを見出した。 また、アニオン性置換基を有するポリアニリンを用いた ところ、スルホン酸を有するPMASを用いた時に最もロ タキサンが形成された。今後、導電性や安定性を調査し、 結果を分子設計に反映させていくことで、有用なn型導 電性高分子を開発していきたい。

Table 1. アニオン性置換基を有するポリアニリンと環状カチオン種とのロタキサン形成(4.1 ×10⁴ mol/L in H₂O)



4. 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご支援を賜りまし た公益財団法人松籟科学技術振興財団に深く感謝申し上 げます。本研究は大阪大学大学院工学研究科応用化学専 攻鳶巣研究室で行われたものです。鳶巣教授、畑井智裕 氏ならびに本研究に関わる全ての皆さまに感謝申し上げ ます。とりわけ日夜研究に励んでくれた畑井智裕氏のた ゆまぬ努力に心よりの謝意を表します。

5. 参考文献

- [1] Hua, M. Y.; Hwang, G. W.; Chuang, Y. H.;
 Chen, S. A. *Macromolecules*. 2000, *33*, 6235.
- [2] Yamaguchi, I. ; Nagano T. ; Tuan, L. V. Polymer.2015, 73, 79.
- [3] Kim, S. C.; Sandman, D.; Kumar, J.; Bruno F. F.; Samuelson, L. A. Chem. Mater. 2006, 18, 2201.
- [4] Liu, Y.; Shi, J.; Chen, Y.; Ke, C. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 7293.
- [5] Yoshida, K.; Shimomura, T.; Ito, K.; Hayakawa,

R. Langmuir 1999, 15, 910.

- [6] Ogoshi, T.; Hasagawa, Y.; Aoki, T.; Ishimori, Y.;
 Inagi, S.; T. Yamagishi. *Macromolecules* 2011, 44, 7639.
- [7] Odell, B.; Reddington, M. V.; Slawin, A. M. Z.;
 Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J.
 Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1988, 27, 1547.
- [8] Neelakandan, P. P.; Hariharan, M.; Ramaiah, D. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 11334.
- [9] Amaya, T.; Abe, Y.; Inada, Y.; Hirao, T. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 3976.
- [10] Amaya, T. ; Abe, Y. ; Inada, Y. ; Hirao, T. Synth. Met. 2014, 195, 137.
- [11] Shimizu, S.; Saitoh, T.; Uzawa, M.; Yuasa, M.;
 Yano, K.; Maruyama, T.; Watanabe, K. Synth. Met. 1997, 85, 1337.
- [12] Yue, J.; Gordon, G.; Epstein, A. J. *Polymer* 1992, 33, 4410.

分子内にイオン性ユニットを有する有機材料の創成と エレクトロニクス素子への応用

山口大学 工学部 井方 美恵子

1.研究背景と目的

現代の情報化時代を担っているのは無機半導体であ り、高集積化、高速化、低消費電力化が進んだ。21世紀 に入り微細化工程における「物理的」な限界により無機 半導体の技術革新も陰りが見えてきた。さらに新興国の 技術向上により日本国内の半導体産業は厳しい状況に置 かれており、新しい高付加価値をもつ製品開発が望まれ ている。一方、有機材料を用いたフレキシブル素子は柔 軟性に富み、軽量化や印刷技術により多品種少量製造が 可能になり、多種多様のニーズにも対応できる。フレキ シブル素子は持ち運びも容易で人体への適合性も高く、 体に貼りつける健康管理センサーなどの生体応用や糸や 服にフレキシブル素子を装着することで行動範囲や生活 の質の向上が図れる。

実用化されている有機EL素子(Organic Light-Emitting Diode: OLED)は4から10層の有機半導体の薄膜(輸送 層、電子輸送層、発光層等)を積層させ、電荷の印加に より発光する。この多層構造であるため、製造時におけ る工程の複雑・煩雑化、膜厚の制御が難しいなど、有機 ELの高価格、欠陥による歩留まりの低下、耐久性の低 下など構造的な問題が生じ、普及の妨げの要因の一つと なっている。一方、原理的に単層構造でも発光する有機 系発光素子の一種である発光電気化学セル(Light-Emitting Electrochemical Cell: LEC)を新規に開発す ることを目的とした。

LECは、正極と負極の間が発光層のみの単層で構成さ れている。LECでは、印加電圧によりイオンを電極方向 に分極させ、局在化させることで素子中に電気二重層が 形成され、この電気二重層によって生じた界面電場を利 用することで素子の電気抵抗を減少させることができ る。電気を流しやすくするために少量のイオン種を添加 する必要が有る。このためOLEDに比べて有機層の厚膜 化が可能となり、素子製造時の歩留まりを大きく向上さ せ得ることが期待される。LECは発光性共役分子と電解 質である無機塩の混合物から構成され、単層で厚膜化し ても発光可能な素子であり次世代照明や表示素子として 有望視されている¹⁻⁷。本研究では発光材料として電気エ ネルギーを100%光に変換できる熱活性型遅延発光 (TADF)特性を示すマレイミド系やフタルイミド系分 子を用いる⁸⁻¹¹。特に同一分子内に発光部位とイオン性 部位を配置することで素子作製工程の簡素化が期待でき る。

2. N-置換マレイミド誘導体の合成

N-置換マレイミド誘導体を無水マレイン酸(MAn) を出発原料として合成した(Scheme 1)。MAnをアミノ 基による開環反応した後、閉環反応を経て、N-置換マレ イミド誘導体(RMI)を合成した。RMIの2、3位を臭 素化し、パラジウム触媒を用いての鈴木-宮浦カップリ ング反応によりビフェニル基を導入し、N置換基を臭化 水素により臭素化を行い1-メチルイミダゾールを導入す ることで新規イオン性発光材料を合成した。

本研究の最終合成物をChart 1に示す。N置換基にイ オン特性を有するBBPhMImEMIとN置換基に異なるア ルキル鎖長を有するBBPhHMI、BBPhDMIをそれぞれ 合成した。

3. N-置換マレイミド誘導体の光学特性

3種類のN-置換マレイミド誘導体のUV-vis測定と蛍 光測定をTHF溶媒にて行い、最大吸収波長(A_{max})、最 大蛍光波長(λ_{max})、蛍光量子収率(Φ)をTable 1に示し た。またFigure 1に(A) UV-vis吸収スペクトルおよび



Scheme 1 Synthesis of *N*-substituted maleimide derivatives having ionic properties at *N*-substituent.



Chart 1 N-Substituted maleimide derivatives.

(B) 蛍光スペクトルを示した。

Table 1に示した*N*-置換マレイミド誘導体について230 - 310 nm付近に類似した吸収ピークがみられた。これは マレイミド環のオレフィン部位のπ-π^{*}電子遷移に起因 するピークと考えられる。また、440 - 490 nmに付近に 見られる吸収ピークは有効共役鎖長に起因するピークと 考えられる。また蛍光波長はどの合成物も大きな変化が 見られなかった。この結果からマレイミド誘導体は*N*-置

 Table 1
 UV-vis absorption maxima, PL emission and PL quantum yields of BBPhRMI

Run	BBPhRMI	$A_{ m max}{}^{ m a)}$ nm	λ_{max} (intensity) ^{a)} nm (-)	$\Phi_{\mathrm{F}}{}^{\mathrm{a})}\ (\%)$
1	MImE	261.5, 389.0	541 (46.5)	58.9
2	Н	264.0, 390.0	532 (515)	89.8
3	D	264.0, 393.0	534 (534)	92.5

a) Concentration : 1.0 x 10^4 mol/L in THF.

換基を変化させても蛍光波長に大きな影響はないと考え られる。BBPhMImEMIの蛍光ピークは541 nmであり、 BBPhHMI、BBPhDMIは約7 nm程、短波長側にシフト した。さらに、イオン特性を付与したBBPhMImEMIは 蛍光強度と蛍光量子収率が大きく低下した。これはN置 換基のメチルイミダゾールがマレイミドの電子吸引特性 を阻害したためと考えられる。また、蛍光量子収率は BBPhDMIが最も高い値で、92.5 %を示した。これは長 鎖アルキル基によって溶液中での分散性が向上し、濃度 消光による蛍光のロスが少ないことが要因であると思わ



Figure 1 (A) UV-vis and (B) PL spectra of N-substituted maleimide derivatives in THF ($1.0 \times 10^4 \text{ mol/L}$).



Figure 2 Photographs of N-substituted maleimide derivatives in THF (1.0 x 10⁴ mol/L) (Black light : 365nm).

れる。

Figure 2に各物質の可視光状態と近紫外線を照射した ときの蛍光発光の写真を示した。この蛍光写真の結果か らもビフェニル基を導入したマレイミド誘導体は明るい 黄色の蛍光発光を示した。

4. 発光材料のLEC素子化と発光評価

4.1 発光材料を用いたLEC素子の作製

合成した発光材料(BBPhRMI)を発光層に用いた。 回路パターンを施したITOガラスをアセトン、2-プロパ ノールで10分ずつ超音波洗浄し、オゾンクリーナーで UV洗浄を15分行った。BBPhRMI(10.0 mg)とイオン液 体(P666(14)NTf₂)(0.1 mg)をクロロベンゼン(1 mL) に溶かし発光液を調製した。発光液を0.5 mLとり、スピ ンコーターで成膜した(500 rpm, 5 s → 800 rpm, 30 s)。 アニーリングを100 で30分間し、真空蒸着を行った。 膜厚は上記に示す通りに成膜した。最後に薄膜全体をカ バーガラスとUV硬化剤を用いて封止し、ITO/



Figure 3 Structure and fabrication of LEC using BBPhRMI.

BBPhRMI / Al (100 nm)の構造のLEC素子を作製した。Figure 3にLEC素子構造図を示す。

4.2 発光材料を用いたLEC素子の評価

本実験では各合成物のLEC素子にした場合の発光とイ オン液体の有無によって素子の発光にどのように差がで きるのかを調査した。作製したEL素子に電圧を印加さ せて発光性を確認した。Figure 4にBBPhRMIを発光層



Figure 4 EL emission from LEC devices using BBPhRMI.

に用いたLEC素子の発光写真を示す。

Figure 4より発光材料のみで作製されたLEC素子にお いてイオン特性をN置換基に付与したBBPhMImEMIは 10~15 Vの電圧で黄白色の発光が確認できた。しかし、 アルキル鎖のみを有しているBBPhHMI、BBPhDMIは 発光を確認することができなかった。また、イオン液体 を加えたLEC素子は全て黄白色の発光が約8~16 Vの電 圧で確認できた。特にBBPhMImEMIに関してはひとき わ強い発光が目視で確認できた。これは発光層内のイオ ンの数が多いためより素子内の抵抗を低下させたと考え られる。この結果から発光材料にイオン特性を付与する ことはLEC素子において有効であることを示唆した。

5. 結論

- 本研究で合成したマレイミド誘導体のUV-vis測定、 蛍光測定、蛍光量子収率測定を行い、光学特性を調 査した。マレイミド誘導体では導入するN置換基に よって蛍光波長に大きな影響を与えなかった。また イオン特性を付与したBBPhMImEMIは、蛍光量子 収率が他のマレイミド誘導体と比べて低い数値を記 録した。N置換基にイミダゾリル基を有することで マレイミドの電子吸引特性を阻害したと考えられる。
- BBPhMImEMIを発光層に用いたLEC素子はイオン

液体を含まずとも発光が確認でき、イオン液体を加 えた場合では他のイオン特性を有さない発光材料に 比べて強い発光を示した。今後、同様の作製手順で デバイスを作製し、輝度、電流密度、外部量子効率 のEL特性の調査を行う必要がある。

6. 謝辞

本研究は、山口大学大学院 創成科学研究科 物質工学 系専攻 応用化学領域 高分子化学研究室(主宰 鬼村謙 二郎教授)にて行ったものです。鬼村教授をはじめ、高 分子化学研究室の大学院生の皆様に感謝申し上げます。

公益財団法人松籟科学技術振興財団に多大なご支援を 賜りました。深く感謝申し上げます。

7. 参考文献

- Q. B. Pei, G. Yu, C. Zhang, Y. Yang and A. J. Heeger, "Polymer Light-Emitting Electrochemical Cells", *Science*, 269, 1086–1088 (1995).
- J. M. Leger, "Organic Electronics: The Ions Have It", Adv. Mater., 20, 837–841 (2008)
- 3) S. Tang, J. Pan, H. Buchholz and L. Edman, "White Light-Emitting Electrochemical Cell", ACS Appl. Mater. Interfaces, 3, 3384–3388 (2011).
- 4) Z. Zhang, K. Guo, Y. Li, X. Li, G. Guan, H. Li, Y. Luo, F. Zhao, Q. Zhang, B. Wei, Q. Pei and H. Peng, "A colour-tunable, weavable fibre-shaped polymer light-emitting electrochemical cell", *Nature Photonics*, 9, 233-238 (2015).
- 5) J. Liu, J. Wang, Z. Zhang, F. M.-Lopez, G.-J. N. Wang, B. C. Schroeder, X. Yan, Y. Zeng, O. Zhao, H. Tran, T. Lei, Y. Lu, Y.-X. Wang, J. B.-H. Tok, R. Dauskardt, J. W. Chung, Y. Yun and Z. Bao, "Fully stretchable active-matrix organic light-emitting electrochemical cell array", *Nature Communications*, 1, 3362 (2020).
- K. Shanmugasundaram, M. S. Subeesh, C. D. Sunesh, R. K. Chitumalla, J. Jang, Y. Choe, "Synthesis and photophysical characterization of an ionic fluorine derivative for blue light-emitting electrochemical cells", Org. Electron., 24, 297-302 (2015).

- 7) P. Lundberg, E. Mattias Lindh, S. Tang and L. Edman, "Toward Efficient and Metal-Free Emissive Devices : A Solution-Processed Host-Guest Light-Emitting Electrochemical Cell Featuring Thermally Activated Delayed Fluorescence", ACS Appl. Mater. Inter., 9, 28810-28816 (2017).
- 8) H. Uoyama, K. Goushi, K. Shizu, H. Nomura and C. Adachi, "Highly efficient organic light-emitting diodes from delayed fluorescence", *Nature*, 492, 234–238 (2012).
- 9) M. E. Jang, T. Yasuda, J. Lee, S. Y. Lee and C. Adachi, "Organic light-emitting diodes based on

donor-substituted phthalimide and maleimide fluorophores", *Chem. Lett.*, **44**, 1248-1250 (2015).

- M. Nakamura, K. Yamabuki, T. Oishi and K. Onimura, "Synthesis and fluorescent properties of conjugated copolymers containing maleimide and fluorine units at the main chain", *J. Polym. Sci.*, *Part A: Polym. Chem.*, **51**, 4945-4956 (2013).
- 11) K. Onimura, M. Matsushima, M. Nakamura, T. Tominaga, K. Yamabuki and T. Oishi, "Synthesis and fluorescent properties of model compounds for conjugated polymer containg maleimide units at the main chain", J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., 49, 3550-3558 (2011).

石油原料の高度物質変換を実現する有機硫黄触媒の創製

長崎大学 大学院水産・環境科学総合研究科 白川 誠司

1. 研究の背景と目的

機能性材料や医薬品の設計では、分子の三次元構造を 精密にデザインすることが重要である。このため、有機 化合物の立体選択的合成手法の確立は、重要な研究課題 として位置づけられてきた。中でも、触媒的不斉合成法 は、実用的手法が医薬品等の製造に利用され、確立され た方法となりつつある。しかし、グリーン・サステイナ ブルケミストリーの観点から眺めると、解決すべき問題 がある。従来の触媒的不斉合成で用いる原料は、石油か ら得られた炭化水素から多段階合成により生産する。こ の原料合成において、多大なエネルギーを消費し、多量 の廃棄物を排出してしまう。すなわち、循環型社会の構 築に向けた真に実用的な手法を確立するためには、この 問題を克服しなければならない。本研究では、従来高立 体選択的不斉合成への適用が困難だと考えられてきた、 石油原料由来の単純なアルケンを出発原料とし、より直 截的な有用化合物の立体選択的合成手法の確立を目指 す。本目的を実現するための触媒として、硫黄元素の特 性に着目した。光学活性有機硫黄触媒による試薬の活性 化を基盤とし、単純なアルケンの変換反応の開発を行 $\tilde{\boldsymbol{j}}^{[1]}$

アルケンの不斉面認識は、通常の触媒デザインでは困 難であることが予想される。本研究では、光学活性有機 硫黄触媒骨格に、分子認識部位を組み込んだキラル二官 能性触媒を用いることで、反応中間体の構造および触媒 機能を精密に制御し、真に実用的な不斉合成法の確立を 目指す。本研究で開発するキラル二官能性有機硫黄触媒 は、筆者らのこれまでのキラル触媒開発で得た知見を生 かして設計されている^[2]。筆者らの触媒設計における豊 富な経験と知識を生かすことで、これまでにない革新的 触媒反応系が構築できると考え研究を行なった^[34]。



2. キラル二官能性有機硫黄触媒の合成

分子認識部位として水酸基を触媒骨格に組み込んだキ ラル二官能性有機硫黄触媒を新たに設計し、その合成を 行なった。市販の光学活性BINOLを出発原料とし、数 段階を経て合成した(図1)。

3. 不斉触媒能の検討

合成したキラル二官能性有機硫黄触媒の能力を確認す るため、スチレン誘導体1aの不斉ブロモラクトン化を モデル反応とし、検討を実施した(図2)^[5]。キラル二官 能性有機硫黄触媒(S)-3aを用い反応を実施した結果、良 好なエナンチオ選択性で目的の光学活性フタリド生成物 2aが得られることがわかった。一方、分子認識部位と して導入した水酸基を保護した触媒(S)-4を用い、同条 件下での反応を実施した場合、生成物2aのエナンチオ 選択性は大幅に低下する。これらの結果は、キラル二官 能性有機硫黄触媒における分子認識部位としての水酸基 が、エナンチオ選択性の発現において極めて重要な役割 を担っていることを示唆している。また、キラル二官能 性有機硫黄触媒の硫黄上のアルキル置換基をかさ高くし た触媒(S)-**3b**および(S)-**3c**を用いることで、得られる生 成物のエナンチオ選択性はさらに向上し、高エナンチオ 選択的に生成物2aが得られることが明らかになった。

本反応において予想される触媒サイクルを図3に示 す。キラル二官能性有機硫黄触媒(S)-**3b**は、臭素化剤と してのN-ブロモフタルイミド(NBP)と反応し、ブロモ





図3. 触媒サイクルと遷移状態構造

スルホニウム塩中間体を形成する。この際生じたフタル イミドアニオンは、水素結合を介して触媒(S)-3bの水酸 基と相互作用し、その位置が固定される。ついで、スチ レン誘導体基質1のアルケン部位がブロモスルホニウム 塩によって活性化される。同時に、基質1上のカルボン 酸は、ブレンステッド塩基として働くフタルイミドアニ オンにより活性化され、精密に組織化された中間体構造 を形成する。その後、ラクトン化反応が立体選択的に進 行し、目的の学活性フタリド生成物2を与える。また、 本反応における遷移状態構造をDFT計算により明らか にした。

4. 光学活性フタリド合成

最適化した不斉触媒反応系を用い、ブロモラクトン化 を介した光学活性フタリド合成における基質一般性を検 討した(図4)。その結果、様々な置換機を有するフタリ





図5.変換反応の検討

ド生成物が、良好なエナンチオ選択性で得られることが 明らかになった。

また、得られた光学活性フタリド生成物は、エナンチ オ選択性を損なうことなく、様々な誘導体へと変換可能 であることも明らかにした(図5)。

5. まとめ

以上のように、本研究では独自に設計したキラル二官 能性有機硫黄触媒の創製と、アルケンの高立体選択的ブ ロモラクトン化反応への適用に成功した。しかしながら、 本触媒系をより単純なアルケンを用いた分子間反応に適 用した場合、満足いく結果は未だ得られていない。分子 間での高立体選択的反応を実現するには、さらなる触媒 構造の最適化と、計算科学を利用した触媒反応の詳細な 理解が必要であると考えている。今後は、開発に成功し た有機硫黄触媒反応系のさらなる展開と、より高度に分 子認識可能な新奇高性能触媒の開発、また、実用的な単 純アルケンの高度物質変換反応への適用について検討を 進めていく。

6. 謝辞

本研究は、公益財団法人松籟科学技術振興財団からの 研究助成を受けて行われたものであり、ここに厚くお礼 申し上げます。

7. 参考文献

- [1] For reviews on chiral sulfide catalysts, see : a) V.
 K. Aggarwal, Synlett 1998, 329-336; b) V. K.
 Aggarwal, C. L. Winn, Acc. Chem. Res. 2004, 37, 611-620; c) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O.
 Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, Chem. Rev. 2007, 107, 5841-5883; d) R. Gómez
 Arrayás, J. C. Carretero, Chem. Commun. 2011, 47, 2207-2211; e) J. Luo, X. Liu, X. Zhao, Synlett 2017, 28, 397-401.
- [2] a) S. Shirakawa, K. Maruoka, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 4312–4348; Angew. Chem. 2013, 125, 4408–4445; b) S. Kaneko, Y. Kumatabara, S. Shirakawa, Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 5367– 5376; c) S. Liu, Y. Kumatabara, S. Shirakawa, Green Chem. 2016, 18, 331–341; d) S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko, Chem. Asian J. 2016, 11, 330– 341; e) T. Nakamura, K. Okuno, R. Nishiyori, S. Shirakawa, Chem. Asian J. 2020, 15, 463–472.
- [3] M. Okada, K. Kaneko, M. Yamanaka, S. Shirakawa, Org. Biomol. Chem. 2019, 17, 3747-3751.
- [4] a) S. Liu, K. Maruoka, S. Shirakawa, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 4819-4823; Angew. Chem. 2017, 129, 4897-4901; b) R. Nishiyori, A. Tsuchihashi, A. Mochizuki, K. Kaneko, M. Yamanaka, S. Shirakawa, Chem. Eur. J. 2018, 24, 16747-16752; c) A. Tsuchihashi, S. Shirakawa, Synlett 2019, 30, 1662-1666; d) T. Nakamura, K. Okuno, K. Kaneko, M. Yamanaka, S. Shirakawa, Org. Biomol. Chem. 2020, 18, 3367-3373; e) R. Nishiyori, J. R. J. Maynard, S. Shirakawa, Asian J. Org. Chem. 2020, 9, 192-196; f) K. Okuno, T. Nakamura, S. Shirakawa, Asian J. Org. Chem. 2021, 10, 655-659; g) R. Nishiyori, M. Okada, J. R. J. Maynard, S. Shirakawa, Asian J. Org. Chem. 2021, 10, 1444-1448.
- [5] For reviews on catalytic asymmetric halocyclizations, see : a) G. Chen, S. Ma, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 8306-8308 ; Angew. Chem. 2010, 122, 8484-8486 ; b) C. K. Tan, L.

Zhou, Y.-Y. Yeung, Synlett 2011, 1335–1339; c) A.
Castellanos, S. P. Fletcher, Chem. Eur. J. 2011, 17, 5766–5776; d) S. E. Denmark, W. E. Kuester, M. T. Burk, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 10938–10953; Angew. Chem. 2012, 124, 11098–11113; e) U. Hennecke, Chem. Asian J. 2012, 7, 456–465; f) C. K. Tan, Y.-Y. Yeung, Chem. Commun. 2013, 49, 7985–7996; g) K. Murai, H.
Fujioka, Heterocycles 2013, 87, 763–805; h) C. K.
Tan, W. Z. Yu, Y.-Y. Yeung, Chirality 2014, 26, 328–343; i) S. Zheng, C. M. Schienebeck, W.
Zhang, H.-Y. Wang, W. Tang, Asian J. Org.

Chem. 2014, 3, 366-376; j) Y. A. Cheng, W. Z.
Yu, Y.-Y. Yeung, Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 2333-2343; k) C. B. Tripathi, S. Mukherjee, Synlett 2014, 25, 163-169; l) J. M. J. Nolsøe, T. V.
Hansen, Eur. J. Org. Chem. 2014, 3051-3065; m)
A. Sakakura, K. Ishihara, Chem. Rec. 2015, 15, 728-742; n) M. H. Gieuw, Z. Ke, Y.-Y. Yeung, Chem. Rec. 2017, 17, 287-311; o) J. Luo, X. Liu, X.
Zhao, Synlett 2017, 28, 397-401; p) Y. Kawato, Y.
Hamashima, Synlett 2018, 29, 1257-1271; q) R.
Kristianslund, J. E. Tungen, T. V. Hansen, Org. Biomol. Chem. 2019, 17, 3079-3092.

細胞膜高透過性ペプチドの開発とその高次機能化

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部 三澤 隆史

新たな創薬カテゴリーとして核酸医薬や特殊環状ペプ チドなどの中分子創薬が注目を集めている。核酸医薬で は、RNA干渉を利用した標的遺伝子のサイレンシング やゲノム編集技術を応用したがん治療に関する研究が広 く行われ、その有効性が実証されてきた。しかし、核酸 は高い水溶性から細胞内への導入が困難であり、その効 果を発揮できないことが核酸創薬の大きな障壁となって いる。そのため、核酸を細胞内へ効率的に輸送するDDS 技術の開発が急務である。そこで、近年膜透過性ペプチ ド(Cell-penetrating peptides: CPPs)が注目を集めてい る。CPPsは細胞膜を透過するだけでなく、タンパク質 や核酸などのカーゴ分子を細胞内に輸送することができ る。これまでに代表的なCPPsとしてオリゴアルギニン (Rn)やHIV-1 Tatなどが知られ、これらの配列中にはカ チオン性アミノ酸であるアルギニンが多く含まれている ことが明らかになっている。さらには、アルギニンのグ アニジノ基と細胞表面に存在する酸性基との相互作用が 膜透過能に重要であることが報告されている^{1),2)}。上述 の通り、CPPsの配列内アミノ酸側鎖の重要性が報告さ れる一方で、ペプチドの二次構造と膜透過能の相関性に 関しては未だ不明な点が残されている。また、CPPsの 生体応用を志向した場合、**生体内酵素による分解など安** 定性に乏しいこと、特定の標的細胞のみに薬剤を届ける ことができない(細胞選択性)などの問題点が挙げられ る。上記問題点を解決すべく、当研究室ではこれまでに、 ペプチド配列中に a, a-ジ置換アミノ酸(dAAs: a, a -disubstituted amino acids)を導入することでヘリカル 構造を安定化し、代謝酵素に対する耐性を獲得すること、 生理活性が向上することを明らかにした。これらの知見 を活かし、不安定な二次構造を示すオリゴアルギニンに 対し、代表的なdAAsである2-aminoisobutyric acid (Aib)を導入したペプチドをデザインし、二次構造とそ

の細胞膜透過能との相関を検討した。その結果、L-Arg からなるFAM-1 [FAM-(L-Arg-L-Arg-Aib)₃-NH₂] は L-ArgとD-ArgからなるFAM-2 [FAM-(L-Arg-D-Arg-Aib)₃-NH₂]と比較して、安定なヘリカル構造を形成し、 高い膜透過能を示すことを明らかにした。このことから CPPsが膜透過能を発揮するためには、ヘリックス構造 を形成することが重要であることを明らかにした (Figure 1)。しかしながら、アルギニン数の減少や分布 の変化により膜透過能がR9と比較して大きく低下した。 そこで、さらなる活性の向上を目指し、グアニジノ基を 有するジ置換アミノ酸を新たに合成し、オリゴアルギニ ンに導入したところ、安定なヘリカル構造の形成を誘導 すること、高い細胞膜透過性を示すこと、さらにはプラ スミドDNAなどの効率的に細胞内に導入可能であるこ とを明らかにした(Figure 2)。上記ペプチドが優れた細 胞膜透過性を示す一方でさらなる応用例としてRNA干 渉を示すsiRNAの細胞内導入を検討したが、上記ペプチ ドではsiRNAの細胞内デリバリーは達成できなかった。 その原因としては、非天然アミノ酸を導入した細胞膜透 過性ペプチドは細胞内でも安定に存在し、siRNAと安定 な複合体を形成することで、その効果を発揮できない可 能性が挙げられる。そこで、上記問題を解決するために はペプチド配列をそのままにペプチドの二次構造を安定 化する新たな構造制御法の開発が求められる。本研究成 果報告では、新たなヘリカル構造制御手法による細胞膜 高透過性ペプチドの開発を行い、その応用に関する検討 を述べる。

上記問題点を解決すべく、当研究室で見出したロイシ ンとAibからなるペプチドが安定なヘリカル構造を形成 することを明らかにしている。そこで、私は安定なヘリ カル構造を形成するペプチド [1:H-(L-Leu-L-Leu-Aib)₃-NH₂] をヘリカルプロモータとしてノナアルギニ





ンに連結することでノナアルギニン配列をそのままにヘ リカル構造を誘導し、細胞膜透過性を向上させることが できると考えた。安定なヘリカル構造を形成するペプチ ド1をヘリカルプロモータとして、R9に連結したBlock ペプチドをデザイン・合成し、その細胞膜透過性および カーゴ分子の細胞内デリバリー効果について検討した。 まず、代表的なCPPsであるノナアルギニンに対し、様々 な長さのヘリカルプロモータ配列を連結したペプチド Block1-3、Block3と同じアミノ酸構成だが、配列をバラ バラにしたBlock4、ヘリカル構造に重要なAibをAlaに 置換したBlock5をデザイン・合成した。まず、CDスペ クトルを用いて、合成したペプチドの二次構造解析を 行った。その結果、水溶液中においても、Block3およ びBlock5は208および222nm付近に負の吸収極大を示し、 安定なヘリカル構造を形成することを明らかにした。一 方で、その他のペプチドはランダム構造を形成している ことが明らかになり、R9にヘリカル構造を形成させる ためには、ヘリカルプロモータ配列を3回繰り返す必要 があること、Aibが重要な役割を担っていることが明ら かになった(Figurer 3)。次に、合成したペプチドのカー ゴ分子の細胞内デリバリー能を評価した。具体的には、 MCF-7細胞に対し、各ペプチドとsiRNAを共添加し、標 的タンパク質(XIAP)の細胞内発現量をウェスタンブ ロット法を用いて定量的に評価した。siRNAを添加し、 72時間後の発現量を評価したところ、Block3は有意に 細胞内の標的タンパク質量を減少させることが明らかに





Figure 3. Blockペプチドの二次構造解析およびsiRNAデリバリー効果

(a) 電子顕微鏡解析

(b) エンドソーム脱出



Figure 4. Block3によるsiRNAデリバリーにおける作用メカニズム解析

なった。一方で、その他のペプチドでは標的タンパク質 の発現量減少は認められなかった。以上の結果から、ヘ リカル構造を形成していること、アルギニンがブロック として存在することがデリバリー能に重要であることが 示唆された(Figure 4)。

次に優れたデリバリー効率を示したBlock3のデリバ リーメカニズム解析を行なった。

Block3が優れたカーゴ分子のデリバリー分子として 機能する事が示された。更なるBlock3の有用性を示す ため、医薬化学への応用を検討した。変異型KRASは 70%の固形ガンで恒常的に活性化している事が報告され ており、魅力的な創薬標的であると考えられているが、 これまでに上市に至った小分子阻害剤はない。このよう な標的に対し、核酸医薬品を用いた阻害剤さらには、細 胞内へ輸送するDDS技術の開発が求められている。そ こで、変異型KRASに対するsiRNAをBlock3と共添加す る事で変異型KRASの発現量を減少させるかを検討し た。KRAS依存的に細胞増殖する事が知られているNCI-716細胞に対し、Block3-siRNA複合体を添加し、発現量 および細胞増殖抑制活性をそれぞれ評価した。その結果、 細胞内KRASの発現量が減少し、発現量に応じて細胞増 殖も抑制する事が明らかになった(Figure 5³⁾)。

Block3 FAM-βAla-LLULLULUGGGRRRRRRRRR-NH₂



Figure 5. Block3による変異型KRASに対するsiRNAデリバリー



これまでにsiRNAを細胞内に効率的に輸送するペプチ ドの開発に成功した。一方で、本ペプチドのさらなる拡 張性を求め、ペプチドのpost-modificationによる機能化 に着手した。これまでに、ペプチドの側鎖上にアジド基 を有する ε-azidolysine(Azl)を導入した短鎖ペプチド2 [H-(L-Leu-L-Azl-Aib)₃-NH₂] および**3**[H-(L-Azl-L-Azl-Aib)₃-NH₂]をデザイン・合成した。ペプチド2,3は安定 なヘリカル構造を形成していること、クリック反応を利 用したpost-modificationを行う事で、ヘリカル構造を維 持したまま多様な官能基・生理活性物質の導入が可能で ある事を報告した。そこで、Block3として使用したへ リカルプロモータ配列としてペプチド2や3を導入する 事で、Block3の高い細胞内デリバリー活性を活かし post-modificationを行う事で多様なカーゴ分子を細胞内 にデリバリー可能ではないかと考えた。まず、ペプチド 2をノナアルギニンに連結したペプチド4; H-(L-Leu-L-Leu-Aib)₃-(Gly)₃-(Arg)₉-NH₂をデザインし、その細胞 膜透過性をフローサイトメトリを用いて評価した。その 結果、ペプチド4はBlock3と比較するとその細胞膜透 過性が著しく低下することが明らかになった(Figure 6)。現在、その細胞膜透過性が低下した原因究明を行う とともにクリック反応を用いて生理活性物質を連結し細 胞内に導入可能かについて検討を行っている。

まとめ

本助成研究では、ペプチドの二次構造を制御する新た な手法としてヘリカルプロモータ配列を連結することに より、ペプチド配列中に修飾を行うことなくヘリカル構 造を維持できる事を明らかにした。また、本研究で見出 したBlock3は細胞内にエンドサイトーシスを介して核 酸分子を効率的に輸送可能である事、またエンドソーム から脱出する事でデリバリー分子の細胞質への輸送を可 能にした。さらに、これまでタフターゲットとして知ら れている変異型KRASに対してsiRNAを導入する事でそ の発現量を減少させKRAS依存的な細胞増殖を抑制する ことが明らかになり、Block3の医薬化学への応用を示 した。また、Block3の拡張を目指し、post-modification を行う事でその高次機能化を目指しており、その分子の 最適化を行った。

謝辞

本研究は、公益社団法人松籟科学技術振興財団からの 研究助成を受けて行われたものであり、ここに厚く御礼 申し上げます。

参考文献

- 1. Futaki et al. J. Biol. Chem. 2002, 277, 2437
- 2. Wender et al. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 9506
- 3. Chem. Commun. 2019, 55, 7792

D-π-A型蛍光性色素のメカノフルオロクロミズムの攻究

広島大学 大学院先進理工系科学研究科 大山 陽介

Abstract

Donor-acceptor- π -conjugated (D- π -) ₂A fluorescent dyes OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 with two (diphenylamino) carbazole-thiophene units as D (electron-donating group) – π (π -conjugated bridge) moiety and a pyridine, pyrazine or triazine ring as electron-withdrawing group (electron-accepting group; A) have been designed and developed. The photophysical and electrochemical properties of the three dyes were investigated by the photoabsorption and fluorescence spectroscopy, Lippert-Mataga plots, cyclic voltammetry and density functional theory calculations. The photoabsorption maximum (λ^{abs}_{max}) and the fluorescence maximum ($\lambda^{\text{fl}}_{\text{max}}$) for the intramolecular charge-transfer characteristic band of the (D- π -) ₂A fluorescent dyes show bathochromic shift in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2. Moreover, the photoabsorption bands of the $(D-\pi -)_{2}A$ fluorescent dyes are nearly independent of solvent polarity, while the fluorescence bands showed bathochromic shift with increasing solvent polarity (*i.e.*, positive fluorescence solvatochromism). The Lippert-Mataga plots for OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 indicate that the $\Delta \mu$ (= $\mu_e - \mu_g$) value, which is the difference in the dipole moment of the dye between the excited (μ_e) and the ground (μ_g) states, increases in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2. Therefore, the fact explains our findings that OUJ-2 shows large bathochromic shifts of the fluorescence maxima in polar solvents, as well as the Stokes shift values of OUJ-2 in polar solvents are much larger than those in nonpolar solvents. The cyclic voltammetry of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 demonstrated that there is little difference in the HOMO energy level among the three dyes, but the LUMO energy levels decrease in the order of OUY-2 > OUK-2 > OUJ-2. Consequently, this work reveals that for the $(D-\pi-)$ ₂A fluorescent dyes OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 the bathochromic shifts of λ^{abs}_{max} and λ^{fl}_{max} and the lowering of the LUMO energy level are dependent on the electron-withdrawing ability of azine ring, which increases in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2. Moreover, it was found that the dye OUK-2 shows a bathochromic shift-type mechanofluorochromism (MFC) : as-recrystallized OUK-2 exhibits a bathochromic shift of fluorescent color by external mechanical stimuli, being accompanied by a reversion to the original fluorescent color by heating.

Introduction

Donor-acceptor- π -conjugated (D- π -A) dyes, which are constructed of the electron-donating group (D) such as a diphenyl- or dialkylamino group and the electron-withdrawing group (electron-accepting group; A) such as a nitro, cyano, and carboxyl group and a azine ring such as pyrizine, pyrazine and triazine linked by the π -conjugated bridges such as oligoene and heterocycles. Thus, the D- π -A dyes exhibit intense photoabsorption and fluorescence emission properties based on the intramolecular charge transfer (ICT) excitation from the D moiety to the A moiety ^[1-4]. Moreover, the D- π -A structure possess a considerable structural charac-

teristics : the increase in the electron-donating and electron-accepting abilities of D and A moieties and the expansion of π conjugation, respectively, can lead to the decrease in the energy gap between the HOMO and LUMO because the highest occupied molecular orbital (HOMO) is localized over the π -conjugated system containing the D moiety, and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) is localized over the A moiety. Thus, the photophysical and electrochemical properties based on the ICT characteristics of D- π -A dyes should be tunable by not only the electron-donating ability of D and the electron-accepting ability of A, but also the electronic characteristics of the π bridge. Consequently, the D- π -A dyes are of considerable practical concern as a useful fluorescence sensor for cation, anion and neural species [5-14], an efficient emitter for organic light emitting diodes (OLEDs) [15-24], and a promising photosensitizer for dye-sensitized solar cells (DSSCs) [25-34].

Thus, in this work, to gain insight into photophysical and electrochemical properties of $D-\pi$ -A fluorescent dyes with azine ring as electron-withdrawing group, we have designed and synthesized (D- π –)₂A fluorescent dyes OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 with two (diphenylamino) carbazole-thiophene units as the D- π moiety and a pyridine, pyrazine or triazine ring as A moiety (Fig. 1), although we have already reported the synthesis of $(D-\pi -)_2A$ fluorescent dyes OUY-2^[2] and OUK-2^[3,4] and their partial photopysical and electrochemical properties. An advantage of $(D-\pi)_2A$ fluorescent dyes over other D- π -A fluorescent dyes is the broad and intense photoabsorption spectral features. Herein, based on photoabsorption and fluorescence spectroscopy, Lippert-Mataga plots, cyclic voltammetry and density functional theory (DFT) calculations, we reveal the photophysical and electrochemical properties of the $(D-\pi -)_2A$ fluorescent dyes OUY-2, OUK-2 and OUJ-2. Moreover, we investigated the mechanofluorochromism (MFC) of OUK-2.



Fig. 1 Chemical structures of $(D-\pi -)_2A$ fluorescent dyes OUY-2, OUK-2 and OUJ-2.



Scheme 1 Synthesis of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2.

Results and Discussion Synthesis

The $(D-\pi -)_2A$ fluorescent dyes **OUY-2** ^[2], **OUK-2** ^[3,4] and **OUJ-2** were prepared by Stille coupling of stannyl compound 1 ^[3] with 3,5-dibromopyridine, 2,6-diiodopyrazine, and 2,4-dichloro-1,3,5-triazine, respectively (Scheme 1).

Optical properties

The photoabsorption and fluorescence spectra of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 in various solvents are shown in Fig. 2, and their optical data are summarized in Table 1. OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 in toluene as a non-polar solvent show the photoabsorption maximum (λ absmax) at 398 nm, 401 nm and 433 nm, respectively, which is assigned to the ICT exci-



Fig. 2 (a) Photoabsorption and (b) fluorescence (λ^{ex} = ca. 400 nm) spectra of OUY-2 in various solvents.
(c) Photoabsorption and (d) fluorescence (λ^{ex} = ca. 400 nm) spectra of OUK-2 in various solvents.
(e) Photoabsorption and (f) fluorescence (λ^{ex} = ca. 430 nm) spectra of OUJ-2 in various solvents

tation from the two (diphenylamino)carbazole-thiophene units as $D-\pi$ moiety to a pyridine, pyrazine or triazine ring as A moiety. Fo r OUK-2, the shoulder band was observed at around 430 nm. Thus, the ICT-based photoabsorption band of the three dyes appears at a longer wavelength region in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2, which is in agreement with increase in the electron-withdrawing ability of azine ring in the order of pyridyl group < pyrazyl group < triazyl group. The photoabsorption spectra of the three dyes are nearly independent of solvent polarity. This indicates that the electronic and structural characteristics of both the ground and Franck-Condon (FC) excited states do not differ much with a change in solvent polarity. The molar extinction coefficient (ε_{max}) for the ICT band is ca. 100000 M⁻¹ cm⁻¹ for OUY-2, 75000 M⁻¹ cm⁻¹ for OUK-2 and 80000 M⁻¹ cm⁻¹ for **OUJ-2**. The corresponding fluorescence maximum (λ^{fl}_{max}) of the three dyes in toluene also appears at a longer wavelength region in the order of OUY-2 (453 nm) < OUK-2 (480 nm) < OUJ-2 (509 nm). Interestingly, in contrast to the photoabsorption spectra, the fluorescence spectra are strongly dependent on solvent polarity, that is, the three dyes

Dye	Solvent	$\lambda^{abs}_{max} [nm] (\epsilon [M^{-1}cm^{-1}])$	$\lambda^{\mathrm{fl}}_{\mathrm{max}}$ [nm] ($\Phi_{\mathrm{f-solution}})^a$	Brightness [M ⁻¹ cm ⁻¹]	Stokes shift [cm ⁻¹]
OUY-2	Toluene	398 (91100)	453 (0.38)	34600	3050
	1,4-Dioxane	398 (95800)	455 (0.40)	38300	3147
	Ethyl acetate	394 (98500)	480 (0.39)	38400	4547
	THF	397 (100000)	485 (0.58)	58000	4570
	DMF	399 (97500)	533 (0.59)	57500	6300
OUK-2	Toluene	401 (74800)	480 (0.48)	35900	4104
	1,4-Dioxane	397 (78300)	487 (0.62)	48500	4655
	Ethyl acetate	398 (75800)	518 (0.55)	41700	5820
	THF	394 (77400)	524 (0.65)	50300	6296
	DMF	399 (73300)	588 (0.14)	10200	8055
OUJ-2	Toluene	433 (78500)	509 (0.81)	63600	3448
	1,4-Dioxane	430 (85100)	525 (0.86)	73200	4208
	Ethyl acetate	428 (80100)	568 (0.72)	57700	5758
	THF	433 (81100)	576 (0.72)	58400	5733
	DMF	435 (78900)	665 (0.09)	7100	7950

 Table 1
 Optical data of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 in various solvents.

^{*a*}Fluorescence quantum yields ($\Phi_{\text{fsolution}}$) were determined by using a calibrated integrating sphere system ($\lambda^{\text{ex}} = 400 \text{ nm}$ for **OUY-2**, 400 nm for **OUK-2**, and 430 nm for **OUJ-2**, respectively).

showed a bathochromic shift of the fluorescence band with increasing solvent polarity from toluene to DMF (*i.e.*, positive fluorescence solvatochromism). Thus, the Stokes shift (SS) values of the three dyes increase with increasing solvent polarity. Compared with OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 exhibit significant fluorescence solvatochromic properties, that is, the two dyes show a significant decrease in the fluorescence quantum yield (Φ_f) in polar solvent such as DMF ($\Phi_{\rm f}$ = 0.59, 0.14 and 0.09 for OUY-2, OUK-2 and OUJ-2, respectively), although in relatively low polar solvents **OUK-2** and **OUJ-2** exhibit a higher $\Phi_{\rm f}$ value (0.48-0.65 and 0.72-0.86, respectively) than **OUY-2** ($\Phi_f = 0.38-0.58$). For **OUK-2** and **OUJ-2**, the large bathochromic shifts of the fluorescence band with a significant decrease in the Φ_f value in polar solvent such as DMF might be arising from the twisted intramolecular charge transfer (TICT) excited state due to the twisting between the pyrazyl or triazyl group and the (diphenylamino)carbazole-thiophene moiety, leading to non-radiative deactivation ^[1]. On the other hand, it is worth mentioning here that the brightness values ($\varepsilon \times \Phi_{\rm f}$) for OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 in various solvents are fairly large (Table 1). Thus, the fact indicates that the $(D-\pi)_2A$ fluorescent dyes have advantageous characteristics as emitters for OLEDs and fluorescence probes for biological imaging.

It is well accepted that the dipole-dipole interactions between the fluorescent dye and the solvent molecules are responsible for the solvent-dependent shifts in the fluorescence maxima ^[35-43]. Therefore, in order to understand the fluorescence solvatochromisms of **OUY-2**, **OUK-2** and **OUJ-2**, we have investigated the relationships between the solvent polarity-dependent shift of fluorescence maximum and the dipole moment of dye molecule on the basis of the Lippert-Mataga equation [eqn (1)]: ^[44-46]

$$v_{\rm st} = \frac{1}{4\pi\varepsilon_0} \cdot \frac{2\Delta\mu^2}{hca^3} \Delta f + \text{Const.}$$
(1)

where

$$\Delta f = \frac{\varepsilon - 1}{2\varepsilon + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1} \tag{2}$$

Consequently, on the basis of eqns (1) and (2), the change in dipole moment, $\Delta \mu = \mu_{\rm e} - \mu_{\rm g}$, between the ground (μ_g) and the excited (μ_e) states can easily be evaluated from the slope of a plot of v_{st} against Δf (the Lippert-Mataga plot), where v_{st} is the Stokes shift (SS) (Table 1), ε_0 is the vacuum permittivity, h is Planck's constant, c is the velocity of light, a is the Onsager radius of the dye molecule (7.81 Å, 7.99 Å and 7.91 Å for OUY-2, OUK-2 and OUJ-2, respectively, estimated from DFT calculation at the B3LYP/6-31G (d,p) level ^[47]), Δf is the orientation polarizability, ε is the static dielectronic constant, and n is the refractive index of the solvent. The Lippert-Mataga plots (Fig. 3) for the three dyes show high linearity, indicating that for the three dyes the solvent-dependent shift in the fluorescence maximum is mainly attributed to the dipoledipole interactions between the dye molecule and the solvent molecule. The slopes $(m_{\rm sl})$ became steep in the order of OUY-2 $(10500 \text{ cm}^{-1}) < \text{OUK-2}$ $(12200 \text{ cm}^{-1}) < \text{OUK-2}$ cm^{-1} < OUJ-2 (13700 cm^{-1}). The correlation coefficient (R2) value for the calibration curve regarding



Fig. 3 Correlation of the Stokes shift (v_{st}) and the orientation polarizability (Δf) according to eqn (1) and (2), respectively, for OUY-2, OUK-2 and OUJ-2; solvent (ε, n, Δf) : toluene (2.38, 1.4969, 0.0132), 1,4-dioxane (2.21, 1.4224, 0.0205), ethyl acetate (6.02, 1.3724, 0.199), THF (7.58, 1.4072, 0.2096) and DMF (36.71, 1.4305, 0.274) ^[4].

the three dyes is 0.90 for **OUY-2**, 0.88 for **OUK-2**, and 0.89 for **OUJ-2**, which indicates good linearity. The $\Delta \mu$ values increase in the order of **OUY-2** (22 D) < **OUK-2** (25 D) < **OUJ-2** (26 D), which corresponds to the increase in the electron-withdrawing ability of azine ring (pyridyl group < pyrazyl group < triazyl group). Consequently, the Lippert-Mataga plots explains our findings that **OUJ-2** shows large bathochromic shifts in its fluorescence maximum in polar solvents, as well as the SS values for **OUJ-2** in polar solvents are much larger than those in nonpolar solvents (Table 1).

Mechanofluorochromism

First, in order to investigate the solid-state photophysical properties of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2, we have measured the solid-state fluorescence spectra of the solids. The λ^{fl}_{max} of the as-recrystallized dyes appears at 550 nm for OUY-2, 531 nm for OUK-2, and 557 nm for OUJ-2, which showed a significant bathochromic shift by 97 nm, 51 nm, and 48 nm, respectively, compared with those in toluene. The solid-state $\Phi_{\text{f-solution}}$ value is below 0.02 for OUY-2, 0.03 for OUK-2 and 0.09 for OUJ-2, which are much lower than those in toluene. It is well known that the D- π -A fluorescent dyes show the bathochromic shift of the λ^{fl}_{max} and the lowering of the $\Phi_{f-solution}$ value by changing from the solution state to the solid state. The fact is attributed to the delocalization of excitons or excimers due to the formation of intermolecular $\pi - \pi$ interactions ^[48-51] between the dye molecules in the solid state, although we could not prepare single crystals of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 for the X-ray structural analysis.

Next, the MFC characteristics of **OUK-2** was investigated according to the following procedure. By grinding the as-recrystallized dye **OUK-2** at a stress of 50–100 N/cm² in a mortar with a pestle, the λ^{ex}_{max} and λ^{fl}_{max} for **OUK-2** show bathochromic shift by 14 nm and 27 nm. It is worth noting here that the Φ fsolid value was enhanced by grinding from 0.03 to

0.06. When the ground sample of OUK-2 was heated at 230 °C (beyond the recrystallization temperature $(T_{\rm c})$, described later), the colors and fluorescent colors of the dyes recovered to the original one. The X-ray diffraction (XRD) patterns and differential scanning calorimetry (DSC) curves for OUK-2 before and after grinding of as-recrystallized dyes are shown in Figs. 4 and 5, respectively. The XRD measurements with as-recrystallized dye OUK-2 exhibited diffraction peaks ascribable to well-defined microcrystalline structures. They almost disappeared after grinding, showing that the crystal lattice was significantly disrupted. The diffraction peaks of the ground dyes after being heated were quite similar to those before grinding, suggestive of recovery of the microcrystalline structure. The DSC analysis indicated



Fig. 4 (a) Solid-state excitation and (b) fluorescence spectra of OUK-2 before ($\lambda_{ex} = 487 \text{ nm}$) and after ($\lambda_{ex} = 501 \text{ nm}$) grinding of as-recrystallized dye, and after heating ($\lambda_{ex} = 487 \text{ nm}$) the ground solids at 230 °C : insets show photographs of powder of OUK-2 under (a) room light and (b) UV irradiation before (left) and after (middle) grinding, and after (right) heating the ground solid.



Fig. 5 (a) XRD patterns of OUK-2 and before and after grinding, and after heating the ground solid. (b) DSC curves (s heating process with scan rate of 10 °C min⁻¹) of OUK-2 after grinding.
that the dye **OUK-2** before grinding showed only one sharp endothermic peak associated with melting. On the other hand, the ground solids underwent an endothermic glass transition (T_g) and then an exothermic recrystallization (T_c) before melting (T_m) . The DSC traces of the ground powders are typical of amorphous solids. Consequently, based on the above experimental results, this study demonstrates that the MFC of the $(D-\pi -)_2A$ fluorescent dyes is attributed to a reversible switching between crystalline and amorphous states with changes of intermolecular hydrogen bonding and $\pi - \pi$ interaction before and after grinding.

Electrochemical properties

The electrochemical properties of **OUY-2**. **OUK-2** and **OUJ-2** were investigated by cyclic voltammetry (CV) in DMF containing 0.1 M tetrabutylammonium perchlorate (Bu₄NClO₄). The cyclic voltammograms of the three dyes are shown in Fig. 6. The reversible



Fig. 6 Cyclic voltammograms of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2 in DMF containing 0.1 M Bu₄NClO₄. The arrow denotes the direction of the potential scan.

oxidation waves (E_{pa}^{ox}) for the three dyes were observed at 0.42 V for OUY-2 and OUK-2 and 0.45 V for OUJ-2, vs. ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc^+) (Table 2). The corresponding reduction waves (E_{pc}^{ox}) appeared at 0.35 V for OUY-2 and OUK-2 and 0.36 V for OUJ-2, thus indicating that the three dyes undergo an electrochemically stable oxidation-reduction process. The HOMO energy level (- $[E_{1/2}^{\text{ox}} +$ 4.8] eV) versus the vacuum level was estimated from the half-wave potential for the o xidation $(E_{1/2}^{\text{ox}})$ = 0.39 V for OUY-2 and OUK-2 and 0.40 V for OUJ-2). Therefore, the HOMO energy level was -5.19 eV for OUY-2 and OUK-2 and -5.20 eV for OUJ-2, respectively. The fact indicates that the three dyes have comparable HOMO energy levels. The LUMO energy level versus the vacuum level was evaluated from the $E_{1/2}^{\text{ox}}$ and an intersection of photoabsorption and fluorescence spectra (449 nm; 2.76 eV for **OUY-2**, 481 nm; 2.58 eV for **OUK-2**, 506 nm; 2.45 eV for OUJ-2) in DMF. Consequently, the LUMO energy level was obtained through eqn = [HOMO + E_{0-0}] eV, where E_{0-0} transition energy is the intersection of the photoabsorption and fluorescence spectra corresponding to the optical energy gap between the HOMO and the LUMO. Thus, the LUMO energy level versus the vacuum level lowers in the order of OUY-2 (-2.43 eV) > OUK-2 (-2.61 eV) >OUJ-2 (-2.75 eV). This result demonstrates that increasing the electron-withdrawing ability of azine ring lowers the LUMO energy level of the $(D-\pi -)$ ₂A fluorescent dyes. Consequently, the fact revealed that the bathochromic shift of the ICT-based pho-

Table 2 Electrochemical data, and HOMO and LUMO energy level of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2.

Dye	$E_{\rm pa}^{\rm ox} [V]^a$	$E_{\rm pc}^{\rm ox} [{\rm V}]^a$	$E_{1/2^{\mathrm{ox}}}$ [V] ^a	HOMO $[eV]^b$	LUMO [eV] ^c	$E_{0-0} [eV]^d$
OUY-2	0.42	0.35	0.39	-5.19	-2.43	2.76 eV
OUK-2	0.42	0.35	0.39	-5.19	-2.61	2.58 eV
OUJ-2	0.45	0.36	0.40	-5.20	-2.75	2.45 eV

^aThe anodic peak (E_{pa}^{ox}) , the cathodic peak (E_{pc}^{ox}) and the half-wave $(E_{1/2}^{\text{ox}})$ potentials for oxidation vs. Fc/Fc⁺ were recorded in DMF/Bu₄NClO₄ (0.1M) solution. ^bthe HOMO energy level (- $[E^{\text{ox}}_{1/2} + 4.8]$ eV) versus the vacuum level was evaluated from the $E_{1/2}^{\text{ox}}$ for oxidation. ^cthe LUMO energy level versus the vacuum level was evaluated from the HOMO and the optical energy gap (E_{0-0}) , that is, the LUMO energy level was obtained through eqn = $[HOMO + E_{0-0}]$ eV. ^dThe optical energy gap (E_{0-0}) was determined from the intersection of photoabsorption and fluorescence spectra in DMF.

toabsorption band in the order of **OUY-2** < **OUK-2** < **OUJ-2** is attributed to the stabilization of the LUMO energy level due to the increase in the electron-withdrawing ability of azine ring in the order of pyridyl group < pyrazyl group < triazyl group, resulting in a decrease in the energy gap between the HOMO and the LUMO.

Theoretical calculations

In order to examine the HOMO and LUMO distributions of **OUY-2**, **OUK-2** and **OUJ-2**, the molecular structures and the molecular orbitals of the three dyes were calculated using the DFT at the B3LY-P/6-31G (d,p) level ^[47]. The result of the DFT calculation for the three dyes indicated that the HOMO is mostly localized on the two (diphenylamino)carbazole moieties containing the thiophene ring and the LUMO is mostly localized on the thienylpyrazine moiety for **OUY-2**, the thienylpyrazine moiety for **OUX-2** and the thienyltriazine moiety for **OUX-2** (Fig. 6). Accordingly, the DFT calculations reveal that the photoexcitation of **OUY-2**, **OUK-2** and **OUJ-2** induces the ICT from the two (diphenylamino) carbazole moieties to each azine ring. The HOMO

energy level of the three dyes is remarkably similar to each other (-4.80 eV, -4.78 eV and -4.84 eV for OUY-2, OUK-2 and OUJ-2, respectively), and the LUMO energy level is lowered in the order of **OUY-**2 (-1.56 eV) > OUK-2 (-1.76 eV) > OUJ-2 (-1.98)eV), which are in good agreement with the experimental results from the photoabsorption and fluorescence spectral analyses (Fig. 2) and the cyclic voltammetry (Fig. 7). Thus, the experimental results and the DFT calculation strongly demonstrated that the bathochromic shift of the ICT-based photoabsorption band in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2 is attributed to stabilization of the LUMO energy level due to the increase in the electron-withdrawing ability of azine ring in the order of pyridyl group < pyrazyl group < triazyl group.

Conclusion

To gain insight into photophysical and electrochemical properties of $D-\pi$ -A fluorescent dyes with azine ring as electron-withdrawing group, we have designed and synthesized a new type of $(D-\pi -)_2A$ fluorescent dyes **OUY-2**, **OUK-2** and **OUJ-2** with two (diphenylamino)carbazole-thiophene units as the D



Fig. 7 Energy level diagram, HOMO and LUMO of OUY-2, OUK-2 and OUJ-2, derived from the DFT calculations at B3LY-P/6-31G(d,p) level. Numbers in parentheses are the experimental values.

(electron-donating group) – π (π -conjugated bridge) moiety and a pyridine, pyrazine or triazine ring as the electron-withdrawing group (electron-accepting group; A), and their photophysical and electrochemical properties were investigated. It was found that the intramolecular charge-transfer (ICT)-based photoabsorption and fluorescence bands of the three dyes appear at a longer wavelength region in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2. This results is due to the increase in the electron-withdrawing ability of azine ring in the order of pyridyl group < pyrazyl group < triazyl group. Moreover, the $(D-\pi -)_2A$ fluorescent dyes showed a large bathochromic shift of fluorescence maxima with increasing solvent polarity (*i.e.*, positive fluorescence solvatochromism). The Lippert-Mataga plots revealed that the difference in the dipole moment of dye between the excited state and the ground state increases in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2. Thus, the fact explains our findings that **OUJ-2** shows the large bathochromic shifts of fluorescence maxima in polar solvents, as well as the Stokes shift values for OUJ-2 in polar solvents are much larger than those in nonpolar solvents. The cyclic voltammetry and the DFT calculations demonstrated that the HOMO energy level of the three dyes is remarkably similar to each other, but the LUMO energy level is lowered in the order of OUY-2 > OUK-2 > OUJ-2, showing that increasing the electron-withdrawing ability of azine ring lowers the LUMO energy level of the $(D-\pi)_2A$ fluorescent dyes. Consequently, this work reveals that for the $(D-\pi)_2A$ fluorescent dyes OUY-2, OUK-2 and OUJ-2, the bathochromic shift of photoabsorption and fluorescence maxima and the lowering of LUMO energy level are dependent on the electron-withdrawing ability of azine ring which increases in the order of OUY-2 < OUK-2 < OUJ-2.

Experimental

General methods

Melting points were measured with a Yanaco micro melting point apparatus MP model. FT-IR spectra were recorded on a SHIMADZU IRAffinity-1 spectrometer by ATR method. High-resolution mass spectral data were acquired on a Thermo Fisher Scientific LTQ Orbitrap XL. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a Varian-400 (400 MHz) FT NMR spectrometer. Photobsorption spectra were observed with a HITACHI U-2910 spectrophotometer, and fluorescence spectra were measured with a HORIBA FluoroMax-4 spectrofluorometer. The fluorescence quantum yields in solution were determined by a HORIBA FluoroMax-4 spectrofluorometer by using a calibrated integrating sphere system. Cyclic voltammetry (CV) curves were recorded in DMF/Bu₄NClO₄ (0.1 M) solution with a three-electrode system consisting of Ag/Ag⁺ as reference electrode, Pt plate as working electrode, and Pt wire as counter electrode by using a Electrochemical Measurement System HZ-7000 (HOKUTO DENKO).

Synthesis

(D- π -) ₂A fluorescent dyes **OUY-2** ^[2], **OUK-2** ^[3] and **OUJ-2** were prepared by Stille coupling of stannyl compound **1** ^[3] with 3,5-dibromopyridine, 2,6-diiodopyrazine, and 2,4-dichloro-1,3,5-triazine, respectively, by using Pd (PPh₃) ₄ as a catalyst in toluene at 110 °C under an argon atmosphere (Scheme 1).

Acknowledgements

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas "Soft Crystals" (No. 2903) (JSPS KAKENHI Grant No. 18H04520) and for Scientific Research (B) (JSPS KAKENHI Grant No. 19H02754), and by Shorai Foundation for Science and Technology.

References

- [1] Ooyama, Y.; Uenaka, K.; Ohshita, J. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 21012–21018.
- [2] Ooyama, Y.; Uenaka, K.; Ohshita, J. Eur. J.
 Org. Chem. 2015, 3713–3720
- [3] Ooyama, Y.; Uenaka, K.; Harima, Y.; Ohshita, J.
 RSC Adv. 2014, 4, 30225–30228.
- [4] Enoki, T.; Ohshita, J.; Ooyama, Y. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2018, 91, 1704–1709.
- [5] Guliyev, R.; Coskun, A.; Akkaya, E. U. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 9007–9013.
- [6] Woodford, C. R.; Frady, E. P.; Smith, R. S.; Morey, B.; Canzi, G.; Palida, S. F.; Araneda, R. C.; Kristan, Jr. W. B.; Kubiak, C. P.; Miller, E. W.; Tsien, R. Y. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 1817–1824.
- [7] Escudero, D. Acc. Chem. Res. 2016, 49, 1816– 1824.
- [8] Saha, M. L.; Yan, X.; Stang, P. J. Acc. Chem. Res. 2016, 49, 2527–2539.
- [9] Mahendran, V.; Pasumpon, K.; Thimmarayaperumal, S.; Thilagar, P.; Shanmugam, S. J. Org. Chem. 2016, 81, 3597–3602.
- [10] Sandeep, A.; Praveen, V. K.; Kartha, K. K.;
 Karunakaran, V.; Ajayaghosh, A. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 4460–4467.
- [11] Black, H. T.; Pelse, I.; Wolfe, R. M. W.; Reynolds, J. R. Chem. Commun. 2016, 52, 12877– 12880.
- [12] Ji, L.; Griesbeck, S.; Marder, T. B. Chem. Sci. 2017, 8, 846–863.
- [13] Xu, Y.; Yu, S.; Chen, Q.; Chen, X.; Li, Y.; Yu,
 X.; Pu, L. Chem. Eur. J. 2016, 22, 12061–12067.
- [14] Zhou, J.; Outlaw, V. K.; Townsend, C. A.;
 Bragg, A. E. Chem. Eur. J. 2016, 22, 15212– 15215.
- [15] Lin, S.-L.; Chan, L.-H.; Lee, R.-H.; Yen, M.-Y.;
 Kuo, W.-J.; Chena, C.-T.; Jeng, R.-J. Adv. Mater.
 2008, 20, 3947–3952.
- [16] Park, I. S.; Komiyama, H.; Yasuda, T. Chem. Sci. 2017, 8, 953–960.

- [17] Duan, C.; Li, J.; Han, C.; Ding, D.; Yang, H.;
 Wei, Y.; Xu, H. Chem. Mater. 2016, 28, 5667–5679.
- [18] Huang, J.-J.; Hung, Y.-H.; Ting, P.-L.; Tsai, Y.-N.; Gao, H.-J.; Chiu, T.-L.; Lee, J.-H.; Chen, C.-L.; Chou, P.-T.; Leung, M.-K. Org. Lett. 2016, 18, 672–675.
- [19] Zhang, Q.; Li, J.; Shizu, K.; Huang, S.; Hirata, S.; Miyazaki, H.; Adachi, C. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 14706–14709.
- [20] Feuillastre, S.; Pauton, M.; Gao, L.; Desmarchelier, A.; Riives, J. A.; Prim, D.; Tondelier, D.; Geffroy, B.; Muller, G.; Clavier, G.; Pieter, G. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 3990-3993.
- [21] Hirai, H.; Nakajima, K.; Nakatsuka, S.; Shiren,
 K.; Ni, J.; Nomura, S.; Ikuta, T.; Hatakeyama,
 T. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 13581– 13585.
- [22] Sasabe, H.; Hayasaka, Y.; Komatsu, R.; Nakao,
 K.; Kido, J. Chem. Eur. J. 2017, 23, 114–119.
- [23] Yao, L.; Zhang, S.; Wang, R.; Li, W.; Shen, F.;
 Yang, B.; Ma, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 2119–2123.
- [24] Suzuki, K.; Kubo, S.; Shizu, K.; Fukushima, T.;
 Wakamiya, A.; Murata, Y.; Adachi, C.; Kaji, H.
 Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 15231–15235.
- [25] Mishra, A.; Fischer, M. K. R.; Bäuerle, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 2474–2499.
- [26] Ooyama, Y.; Harima, Y. Eur. J. Org. Chem.2009, 18, 2903–2934.
- [27] Li, X.; Zheng, Z.; Jiang, W.; Wu, W.; Wang, Z.;
 Tian, H. Chem. Commun. 2015, 51, 3590–3592.
- [28] Kakiage, K. ; Aoyama, Y. ; Yano, T. ; Oya, K. ; Kyomen, T.; Hanaya, M. Chem. Commun. 2015, 51, 6315–6317.
- [29] Wu, J.; Li, G.; Zhang, L.; Zhou, G.; Wang, Z.-S. J. Mater. Chem. A 2016, 4, 3342–3348.
- [30] Gao, Y.; Li, X.; Hu, Y.; Fan, Y.; Yuan, J.; Robertson, N.; Hua, J.; Marder, S. R. J. Mater. Chem. A 2016, 4, 12865–12877.

-70-

- [31] Yao, Z.; Zhang, M.; Li, R.; Yang, L.; Qiao, Y.;
 Wang, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 5994–5998.
- [32] Brogdon, P.; Giordano, F.; Puneky, G. A.; Dass,
 A.; Zakeeruddin, S. M.; Nazeeruddin, M. K.;
 Grätzel, M.; Tschumper, G. S.; Delcamp, J. H. *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 694–703.
- [33] Ooyama, Y.; Inoue, S.; Nagano, T.; Kushimoto,
 K.; Ohshita, J.; Imae, I.; Komaguchi, K.; Harima, Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 7429–7433.
- [34] Ooyama, Y.; Sato, T.; Harima, Y.; Ohshita, J. J. Mater. Chem. A 2014, 2, 3293–3296.
- [35] Sumalekshmy, S.; Gopidas, K. R. J. Phys. Chem. B 2004, 108, 3705–3712.
- [36] Sumalekshmy, S. ; Gopidas, K. R. New J. Chem.2005, 29, 325–331.
- [37] Sumalekshmy, S. ; Gopidas, K. R. Photochem. Photobiol. Sci. 2005, 4, 539–546.
- [38] Dias, F. B.; Pollock, S.; Hedley, G.; Pålsson, L.-O.; Monkman, A.; Perepichka, I. I.; Perepichka, I. F.; Tavasli, M.; Bryce, M. R. J. Phys. Chem. B 2006, 110, 19329–19339.
- [39] Zhao, G.-J.; Chen, R.-K.; Sun, M.-T.; Liu, J.-Y.;
 Li, G.-Y.; Gao, Y.-L.; Han, K.-L.; Yang, X.-C.;
 Sun, L. Chem. Eur. J. 2008, 14, 6935–6947.
- [40] Aronica, C.; Venancio-Marques, A.; Chauvin, J.;
 Robert, V.; Lemercier, G. *Chemistry* 2009, 15, 5047–5055.
- [41] Butler, R. S.; Cohn, P.; Tenzel, P.; Abboud, K. A.; Castellano, R. K. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 623–633.
- [42] Ooyama, Y.; Ito, G.; Kushimoto, K.; Komaguchi, K.; Imae, I.; Harima, Y. Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 2756–2770.
- [43] Enoki, T.; Matsuo, K.; Ohshita, J.; Ooyama, Y. Phys. Chem. Chem. Phys. 2017, 19, 3565–3574.
- [44] Lippert, E. Z. Naturforsch. 1955, 10, 541-545.
- [45] Mataga, N.; Kaifu, Y.; Koizumi, M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1956, 29, 465–470.

- [46] Reichardt, C. Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry, VCH, Weinheim, 2003.
- [47] Both the geometry optimization and energy calculation were performed by employing density functional theory (DFT), at the level of B3LYP/6-31G(d,p) on the Gaussian09 program package, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B. ; Scuseria, G. E. ; Robb, M. A. ; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M. ; Li, X. ; Hratchian, H. P. ; Izmaylov, A. F. ; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M. ; Klene, M. ; Knox, J. E. ; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J. ; Cammi, R. ; Pomelli, C. ; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [48] Langhals, H.; Potrawa, T.; Nöth, H.; Linti, G. Angew. Chem. Int. Ed. 1989, 28, 478-480.
- [49] Yeh, H.-C. ; Wu, W.-C. ; Wen, Y.-S. ; Dai, D.-C. ; Wang, J.-K.; Chen, C.-T. J. Org. Chem. 2004, 69, 6455–6462.
- [50] Ooyama, Y.; Okamoto, T.; Yamaguchi, T.; Suzuki, T.; Hayashi, A.; Yoshida, K. *Chem. Eur. J.* 2006, *12*, 7827–7838.
- [51] Ooyama, Y.; Hagiwara, Y.; Oda, Y.; Fukuoka,
 H.; Ohshita, J. *RSC Adv.* 2014, *4*, 1163–1167.

-71 ---

化石燃料余剰資源を原料としたシクロオレフィン高分子の合成

名古屋工業大学 大学院工学研究科 松岡 真一

1.研究背景と目的

高分子化合物は、我々の身近な生活用品から、極めて 高度な性能を発揮する高機能性樹脂に至るまで、我々の 生活を豊かにする基盤的な有機材料である。それらの原 料は石油由来であり、有限な石油を効率よく利用する必 要がある。近年、学術界を中心にバイオマス資源を利用 することが検討されているが、食物との競合、森林伐採、 原料自体が高額であるという理由から、それらの応用は 限定的にならざるをえない。そこで我々は、石油精製の 際に副生して、化学原料として利用されていない、いわ ゆる未利用化学資源に着目している。

石油化学工業のナフサの熱分解において、エチレン、 プロピレンなどに加え、不飽和炭化水素を含む分解油分 が副生する。そのうち炭素数5個のC5留分は室温で液 体として存在し取り扱いやすい化学資源である。その中 でシクロペンタジエン(CPD)は有効な大量消費の用途 がなく、残念ながら多くが燃料として利用されてい る¹⁴。CPDは容易に二量化しジシクロペンタジエン (DCPD)として存在する。すなわち、CPDやDCPDを原 料として有用な高分子材料を創製することは、化学資源 を有効利用するという観点から、非常に重要な課題であ る。そこで我々はCPDの環状構造に着目し、次世代の 高耐熱性透明樹脂材料に適用できるような、新たな高分 子合成プロセスを提案する。

ポリメタクリル酸メチル (PMMA) は汎用樹脂の中で、 光学ガラスと同等以上の極めて優れた透明性を持ち、硬 度や耐久性、成形性などにも優れるため、多くの精密成 型レンズに用いられている。しかし欠点として、吸湿性 が高いこと、耐熱性が十分でないことが挙げられ、高温 多湿条件での高精度な用途へ適用することができていな い。それらの欠点を補うことができるのが、シクロオレ フィンポリマー⁵⁸である。シクロオレフィンポリマーと は飽和炭化水素系の高分子で主鎖に脂環式骨格を持つも のの総称である。一般的にはノルボルネンの配位共重合 や開環メタセシス重合9,10により合成される。これらの ポリマーは吸水性が非常に低いなどの特性を有するが、 一方で接着性や密着性、混和性には優れない。加えて、 耐熱性のさらなる向上も要求され、配位重合においては ノルボルネンユニットを減らしても同等以上の性能を発 現させることが求められている。以上の観点から、ポリ ノルボルネンの構造に更なる環状構造とPMMAと同様 にエステル官能基を導入した構造が、耐熱性を格段に向 上させることができ、吸湿性、透明性、接着性、密着性、 混和性などの諸物性を高いレベルで融合した透明樹脂材 料となりえる。そこで今回、ノルボルネン骨格に環状エ ステル構造が縮環したモノマーであるノルボルネンラク トン(NBL)に着目し、その重合反応を調査し、得られ たポリマーの水素化反応により新規シクロオレフィンポ リマーを合成した。さらに得られたポリマー(H-poly (NBL))の溶解性、耐熱性、構造の物性評価を行った。

2. 結果と考察

DCPDと無水マレイン酸から対応する酸無水物を合成 し、それをNaBH₄により還元することによりモノマーで あるendo-NBLおよびexo-NBLを合成した(Scheme 1)。 第3世代Grubbs触媒(G3)を用い塩化メチレン中にて、 endo-NBLは室温にて、exo-NBLは-20°Cと比較的低温 にて重合を行うことにより、 M_w/M_n が1.1以下のポリマー が得られた。重合後にさらにモノマーを添加したところ、 SEC曲線が狭い分子量分布を保ったまま高分子量側にシ フトしたことから重合がリビング的に進行することが分 かった(Figure 1)。exo-NBLの場合、室温や0°Cにおい ては重合末端の失活が観察されたことから(Figure 1 (b)(c))、重合末端はendo-NBLの方が安定であること



Scheme 1. *endo*-および*exo*-NBLの合成、開環メタセシス重 合と引き続く水素化反応による新規シクロオレ フィンポリマーの合成



が分かった。また、poly(endo-NBL)末端にexo-NBLを 添加しても、poly(exo-NBL)末端にendo-NBLを添加し ても、両者から成るブロック共重合体の合成が可能で あった。

両モノマーの重合速度を -20 °Cにて比較したとこ ろ、exo-NBLの方が約40倍高かった(Figure 2(a)(d))。 また、両モノマーを混合して重合することでグラジエン ト共重合体の合成も可能となった。この際にもモノマー 消費速度はexo-NBLの方が約2倍高かった(Figure 2(b) (c))。以上のことからendo-NBL の低い重合速度は、 endo-NBLがRu触媒に配位した際の遷移状態における立 体障害(モノマーの反応性に由来する効果)と、poly (endo-NBL)の重合末端におけるエステルカルボニル酸 素のRuへの分子内配位の二つの影響によると考えられ る(Figure 3)。

また、endo-およびexo-NBLと炭化水素系モノマーと の共重合を検討したところ、exo-NBLとendo-テトラシ クロドデセン(endo-anti-TCD)とはモノマー消費速度が ほぼ等しく、ランダム共重合体が得られた(Scheme 2)。



Figure 2. 各モノマーの重合速度:(a) exo-NBLの単独重合、 (b) endo-NBLと exo-NBLの共重合におけるexo-NBLの消費速度、(c) endo-NBLと exo-NBLの共重 合におけるendo-NBLの消費速度、(d) endo-NBLの 単独重合



Figure 3. *endo*-NBLの開環メタセシス重合における(a) 6員 環キレート配位と、(b)立体障害



Scheme 2. exo-NBLとendo-anti-TCDとの共重合

このことは単一の T_{g} が観察されたことによっても説明 される。

ポリマーの水素化反応において、過剰量のp-トルエン スルホニルヒドラジド(TSH)を試薬として用いたとき には高転化率を達成したが、試薬残渣の分離が困難で あった。また、H₂ (1.0 MPa)/Pd/C触媒系による水素化 反応の場合、転化率は低かった。一方、均一系触媒であ るH₂ (1.0 MPa)/RuHCl(CO)(PPh₃)₃ではo-xylene/ DMAc混合溶媒系でいずれも95%以上の高転化率で、狭 い分子量分布のまま水素化反応が進行した。一般的には o-xyleneなどの炭化水素系溶媒が高効率であるが、ポリ マーの溶解性が低いために極性溶媒との混合溶媒系を選 択した。

Table 1に水素化前後の4種類のポリマーの熱分析の 結果をまとめた。水素化反応後のH-poly (*endo*-NBL)お よびH-poly (*exo*-NBL)は、TGA測定による10%重量減 少温度はともに大きく上昇し、450°C程度となった。一 方、ガラス転移温度 T_g は水素化反応後に60°Cほど減少 し、H-poly (*endo*-NBL)およびH-poly (*exo*-NBL)それぞ れ163°C, 131°Cとなった。これは、成形加工性と耐熱 性とを両立できる適度な値となった。ブロック、グラジ エント共重合体の T_g は、単独重合体の T_g の中間領域に

Table 1. 各種ポリマーの熱特([まりマーの熱特	各	1.	able	I
---------------------	----------	---	----	------	---

	hy drogenation	Tg	T ₁₀
	degree (%)	(°C)	(°C)
poly (endo-NBL)	-	244	401
poly(exo-NBL)	-	190	422
H -poly (endo-NBL)	95	163	444
H-poly(exo-NBL)	97	131	453

 T_{g} : glass transition temperature by DSC.

 T_{10} : 10% weight loss temperature by TG-DTA.

単一で観察され、両成分が混和していることを示してい る。水素化反応前後とも、exo体に比べendo体の T_g が50 °Cほど高くなった。これはイス型構造を有するendo体 の方がやや立体的にかさ高く主鎖の運動性をより低下さ せるためと考えられる。WAXD測定からH-poly (endo-NBL)、H-poly (exo-NBL)ともに2 θ = 13-21°に幅広い ピークが観察され、アモルファスであることが分かる。 また、両ポリマーともにDCMなどのハロゲン系溶媒や DMFなどの非プロトン性溶媒に良好な溶解性を示した。 以上のことからH-poly (endo-NBL)、H-poly (exo-NBL) は新たなCOPとして期待される。

3. 結論

今回、エステル基を有し脂肪族系二環式ポリマーを、 NBLの開環メタセシス重合と引き続く水素化反応によ り合成した。endo-NBLとexo-NBLとの重合性や、得ら れたポリマーの熱安定性を比較した。両モノマーともに モノマーの添加実験などから、重合反応はリビング的に 進行することが分かった。endo-NBLはexo-NBLに比べ 重合速度は低かった。これは成長末端のキレート配位や 立体障害に起因すると考えられる。また、水素化反応は RuHCl(CO)(PPh₃)₃触媒により達成した。得られたポリ マーは、アモルファス構造であり、ハロゲン系溶媒に良 好な溶解性を示し、400°Cまで重量減少は観察されな かった。H-poly (endo-NBL)とH-poly (exo-NBL)の T_g は それぞれ163°Cと131°Cであり、成形加工が可能であり ながら十分な熱的安定性を示す値であった。以上のこと からこれらのポリマーは新たなシクロオレフィンポリ マーとして将来期待できる材料である。

4. 謝辞

本研究にご支援いただきました公益財団法人松籟科学 技術振興財団に深く御礼申し上げます。また、本研究を 遂行するにあたり、実験を行ってくれた宮迫成美さん、 清原紗英さんに御礼申し上げます。

5. 参考文献

 Hsu, H.-C.; Wang, S.-J.; Ou, J. D.-Y.; Wong, D. S. H. Simplification and intensification of a C5 separation process. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015, *54*, 9798–9804.

2) Cai, Z.; Shen, B.; Liu, W.; Xin, Z.; Ling, H.

Liquid-Phase Cracking of Dicyclopentadiene by Reactive Distillation. *Energy Fuels* **2009**, *23*, 4077– 4081.

- Li, L.; Cai, Z.; Shen, B.; Xin, Z.; Ling, H. Intensification of Cyclopentadiene dimerization by ultrasound irradiation. *Chem. Eng. Technol.* 2011, 34, 1468–1472.
- 4) Nurullina, E. V.; Solov'eva, N. B.; Liakumovich, A. G.; Samuilov, Y. D. Production of high-purity dicyclopentadiene from the C₅ fraction of hydrocarbon pyrolysis. *Russ. J. Appl. Chem.* 2001, 74, 1590-1593.
- 5) Lamonate, R. R. ; McNally, D. Cyclic olefin copolymer. Adv. Mater. Processes 2001, 159, 33-36.
- 6) Garbassi, F.; Po, R. Engineering thermoplastics.
 In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology; John Wiley and Sons, 2001; Vol. 10.

- 7) Lago, W. S. R.; Aymes-Chodur, C.; Ahoussou, A. P.;
 Yagoubi, N. Physico-chemical ageing of ethylenenorbornene copolymers : a review. *J. Mater. Sci.* 2017, *52*, 6879–6904.
- Zhao, W.; Nomura, K. Design of efficient molecular catalysts for synthesis of cyclic olefin copolymers (COC) by copolymerization of ethylene and *a*-olefins with norbornene or tetracyclododecene. *Catalysts* 2016, *6*, 175–180.
- 9) Slugovc, C. Handbook of Metathesis, 2nd ed.;
 Grubbs, R. H.; Khosravi, E., Ed.; Wiley-VCH:
 Weinheim, 2015, 3, Chapter 1.
- Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O'Leary, D. J.; Grubbs R. H. Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis. *Chem. Soc. Rev.* 2018, 47, 4510– 4544.

高度にフッ素化された電子受容性配位子の活用による ルイス酸反応場の構築

茨城大学 工学部物質科学工学科 吾郷 友宏

1. 背景

ホスファイト(P(OR)3)やホスホロアミダイト (P(OR)₂(NR₂))に代表される電子受容性配位子は、配 位した金属原子のルイス酸性を高めるため、多重結合へ の付加反応等のソフトなルイス酸が有効な触媒反応に繁 用されている。特にDPPE-F20等のポリフルオロ化され たホスフィン配位子は、フッ素の電気陰性度を反映し低 いσ供与性と高いπ受容性を示し、さらに化学的安定性 にも優れるため様々な触媒反応に用いられている1-3。し かし、これらのポリフルオロ化ホスフィンには次の問題 点が指摘されている。①P-置換基としてC₆F₅基等のポリ フルオロ化置換基を多数導入する必要があるため、分子 設計が制約を受け配位子の立体的・電子的効果を調節し づらい。②かさ高いF原子がP原子近傍に多数存在する ため、金属周辺の立体障害が増加し錯体の安定性や反応 性が低下する。これらの問題を解決したポリフルオロ化 ホスフィンはほとんど無く、斬新な配位子設計が必要と されている4。

他方、申請者が所属する研究グループでは有機フッ素 材料の開発研究を展開しており⁵、特に精密洗浄用ペル フルオロカーボンの一つであるオクタフルオロシクロペ ンテンを原料とした高度フッ素化有機分子・高分子を 種々報告している⁶。その一巻として申請者は、ペルフ ルオロ化環状骨格を架橋部位としたビスホスフィン FCPPの配位特性を検討し、この配位子が後周期遷移金 属に対し強力な電子受容性配位子としてはたらき、金属 のルイス酸性向上に有効であることを見出している⁷(図 1)。一般に、中性Au(I)錯体はカチオン性Au(I)錯体や Au(III)錯体に比べ触媒活性が低く、アルケンやアルキ ンの触媒反応に不適であることが知られているが、 FCPPの二核Au(I)錯体 [(AuCl)₂(FCPP)] は中性錯体



図1. FCPPの特徴

でありながらアルキン水和反応に高い活性を示した。ポ リフルオロ化された架橋基によるリン原子のσ供与性低 下とπ受容性向上に加え、かさ高いF原子を金属から遠 隔位に位置させたことで、金属周辺に反応空間を確保し たのが触媒活性の向上の原因と考えられる。

以上の知見を基に、本研究では電子受容性を向上させ た新規ポリフルオロ化ホスフィン配位子を開発し、金属 錯体に利用することで極度に電子不足なルイス酸反応場 を構築することを目指した。なお、本研究に関連して、 FCPPを基本構造とした機能性ポリフルオロ化ホスフィ ンの開発と触媒反応への応用について発表を行ってい る⁸⁹。

2. ポリフルオロ化ホスフィン配位子の開発と触媒反応 への応用¹⁰

σ供与性の低下と π 受容性の向上を狙い、FCPPの フェニル基にCF₃基を導入した新規ビスホスフィン1を 合成した(図2)。また、共通のポリフルオロ化環状骨格 を持つモノホスフィン2,3も合成を行った。モノホスフィ ン2の合成と、配位特性や触媒反応への応用は以前に報 告している⁷。

ポリフルオロ化ホスフィン配位子の触媒機能を評価す るために、Au(I)錯体を用いたアルキン水和反応を検討



図2. 開発したポリフルオロ化ホスフィン配位子の構造

表1. アルキンの水和反応の検討

OAc Ph		Au cat. (Au: 6 H ₂ O/1,4-dioxan rt, 24 h	Au cat. (Au: 6 mol%) H ₂ O/1,4-dioxane (1:3) rt, 24 h				
-	Entry	Au cat.	4 (%)	5 (%)			
	1	[(AuCl) ₂ (FCPP)]	51	47			
	2	[AuCl(2)]	35	61			
	3	[(AuCl) ₂ (1)]	58	42			
	4	[AuCl(3)]	0	95			

した(表1)。Au(I)触媒によるアルキン水和反応は多く の報告があるが、ほとんどの例ではAg(I)助触媒の添加 によるカチオン性Au(I) 錯体の発生が必須とされてお り、中性Au(I)錯体が良好な触媒活性を示した例は極め て少ない^{11,12}。申請者が以前に報告したFCPPまたはモノ ホスフィン2を有するAu(I)錯体は、中性のままアルキ ン4の水和が可能であり、とりわけ二核錯体である [(AuCl)₂(FCPP)] が優れた活性を示した(Entries 1.2)⁷。 一方、新たに開発したビスホスフィン配位子1の錯体 [(AuCl)₂(1)] では、FCPP錯体に比して触媒活性の向 上が見られなかった(Entry 3)。反応生成物の³¹P NMR スペクトルで錯体 [(AuCl)₂(1)] が検出されなかった ことから、反応中に錯体の分解が進行したものと考えら れる。モノホスフィン3の錯体 [AuCl(3)] は最も高い 活性を示し、水和体であるケトン5が高収率で得られた (Entry 4)。この錯体は反応後に定量的に回収されたこ とから、モノホスフィン3はAu(I)中心のルイス酸性を 向上させるとともに、錯体の安定化・長寿命化にも有効 であることが示唆された。

次に、C-C結合反応への応用としてアルキンのヒドロ アリール化反応を検討した。アルキンのヒドロアリール 化反応は、[Au(PPh₃)](BF₄)等の一般的なカチオン性 Au(I)錯体では極めて収率が悪いことが知られている。

表2. アルキンのヒドロアリール化反応の検討

R-==−-R' +		Au cat. (AgSbF ₆	Au: 5 mol%) (5 mol%)	MesR'
MesH (4 eq.)		CICI 60	H ₂ CH ₂ Cl °C, 1 h	RH
Entry	R	R'	Au cat.	Yield (%)
1	Ph	Н	[(AuCl) ₂ (FCPP)]	36
2	Ph	Н	[(AuCl) ₂ (1)]	46
3	Ph	Н	[AuCl(2)]	43
4	Ph	Н	[AuCl(3)]	54
5	CO ₂ Et	CO ₂ Et	[AuCl(3)]	38
6	Ph	Me	[AuCl(3)]	60
7	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	Н	[AuCl(3)]	0
8	Et	Et	[AuCl(3)]	0

Alcarazoらは強力なπ受容性と弱いσ供与性を併せ持つ カチオン性ホスフィン配位子を用いることで、アルキン のヒドロアリール化が良好に進行することを報告してい る¹³。

ポリフルオロ化ホスフィン配位子FCPPまたは1-3を有 するAu(I)錯体を用いて、フェニルアセチレンに対する メシチレンのヒドロアリール化を検討したところ、中性 錯体では反応は全く進行しなかったが、助触媒として AgSbF₆を添加しカチオン性錯体に変換することで、中 程度の収率で目的とするアルケンが得られた(表2、 Entries 1-4)。アルキン水和反応に高活性であったモノ ホスフィン3はヒドロアリール化でも良好な成績を示 し、内部アルキンであるアセチレンジカルボン酸ジエチ ル(Entry 5)や1-フェニル-1-プロピン(Entry 6)でも、中 程度の収率でヒドロアリール化体を与えた。アルキル置 換アルキンではヒドロアリール化は全く進行せず (Entries 7.8)、アルキンがある程度電子不足であること が反応の進行に重要と考えられる。また、いずれの場合 も原料アルキンが残存しており、反応中に触媒が分解し 失活していることが示唆された。同様の現象はAlcarazo らのカチオン性ホスフィン配位子を用いた系でも報告さ れており¹³、 σ 供与性の低いホスフィンがAu(I)中心か ら解離しやすく、ヒドロアリール化反応と競合して触媒 の分解が進行したものと考えられる。ポリフルオロ化ホ スフィン配位子のAu(I)中心からの解離を抑制すること

で触媒寿命と活性の向上が可能と考えられるため、ポリ フルオロ化ホスフィン配位子へのキレート構造を導入し 配位能を高める検討を行っている。

3. まとめ

本研究では、高度にフッ素化されたホスフィン配位子 を開発し、Au(I)錯体を用いたアルキン水和反応および アルキンのヒドロアリール化反応の触媒活性向上に有効 であることを明らかにした。これらの反応は遷移金属触 媒反応としてはシンプルなものであるため、今後は触媒 寿命・活性をさらに向上させると共に、より複雑な分子 変換反応への適用を検討することで、ポリフルオロ化ホ スフィン配位子による新しい触媒反応の開発が可能と考 えている。

謝辞

本研究の実施にあたりご支援下さいました、公益財団 法人松籟科学技術振興財団および関係の皆様に厚く御礼 申し上げます。本研究は茨城大学工学部物質科学工学科 の有機機能性材料化学グループで行われたものであり、 多くのご助言を賜りました久保田俊夫名誉教授・福元博 基教授に感謝申し上げます。単結晶X線構造解析でご協 力頂いた茨城大学の藤澤清史教授・細谷孝明講師、京都 大学化学研究所の時任宣博教授・水畑吉行准教授に深く 感謝申し上げます。

参考文献

- Akahori, S. ; Sakai, H. ; Shinokubo, H. ; Miyake, Y. Org. Lett. 2018, 20, 304–307.
- Mitsudo, K.; Tanaka, S.; Isobuchi, R.; Inada, T.; Mandai, H.; Korenaga, T.; Wakamiya, A.; Murata, Y.; Suga, S. *Org. Lett.* 2017, *19*, 2564– 2564.

- Hashimoto, T.; Kato, K.; Yano, R.; Natori, T.; Miura, H.; Takeuchi, R. J. Org. Chem. 2016, 81, 5393-5400.
- Korenaga, T.; Ko, A.; Uotani, K.; Tanaka, Y.; Sakai, T. Angew. Chem., Int. Ed. 2011, 50, 10703– 10707.
- 5. Agou, T.; Yoshinari, K.; Shirai, T.; Yamada, S.; Konno, T.; Mizuhata, Y.; Tokitoh, N.; Yasuda, S.; Yamazaki, T.; Fukumoto, H.; Kubota, T. *Macromolecules* 2020, 53, 2942-2949.
- 6. 吾郷友宏、福元博基、化学工業、70巻、pp. 37-41 (2019).
- Agou, T.; Wada, N.; Fujisawa, K.; Hosoya, T.; Mizuhata, Y.; Tokitoh, N.; Fukumoto, H.; Kubota, T. *Inorg. Chem.* 2018, *57*, 9105-9114.
- ヘキサフルオロシクロペンテンを架橋部位に有する かさ高いビスホスフィン配位子の開発と応用、野原 美希、吾郷友宏、福元博基、第10回CSJ化学フェス タ2020、P5-055、2020年10月20日、オンライン開催.
- ヘキサフルオロシクロペンテンで架橋されたP,O-キレート型配位子を有する遷移金属錯体の合成と触媒反応への応用、小松桃子、吾郷友宏、福元博基、第10回CSJ化学フェスタ2020、P6-055、2020年10月21日、オンライン開催.
- Agou, T.; Wada, N.; Komatsu, M.; Nohara, M.; Mizuhata, Y.; Tokitoh, N.; Hosoya, T.; Fukumoto, H.; Kubota, T. *Results in Chemistry* 2019, 1, 100008.
- Ito, S.; Nanko, K.; Mikami, K. ChemCatChem 2014, 6, 2292–2297.
- Ito, S.; Shinozaki, T.; Mikami, K. Eur. J. Org. Chem. 2017, 6889–6900.
- Tinnermann, H.; Wille, C.; Alcarazo, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 8732–8736.

主鎖にフラーレンを有するらせんポリマーの合成と機能

広島大学 大学院先進理工系科学研究科 平尾 岳大

1. 背景

フラーレンポリマーは、フラーレンが有する特異な 光・電気物性をマクロスケールに拡張できるため、新し い炭素材料の基盤分子として注目され、盛んに研究が行 われてきた。これまで、フラーレンを直接重合すること で、フラーレンを含むポリマーの合成が報告されてき た²⁴。しかしながら、フラーレンは対称性の高い球状の 構造をしているため、等価な反応点が多く、生じるポリ マー中のフラーレン配列構造をひとつに制御することは 極めて難しい。そこで、フラーレンとフラーレンを包接 するホスト分子の超分子錯形成を利用して、フラーレン の規則的な配列構造を有する超分子フラーレンポリマー が注目されてきた5.6。フラーレンのホスト分子は、フラー レン分子全体を反応点として捉えるため反応点の制御が 容易であり、ポリマー主鎖に規則的にフラーレンを配列 させるための合理的な解決方法のひとつである。これま でに、主鎖にフラーレンの規則的な繰り返し配列構造を 有する直鎖状、ネットワーク状超分子フラーレンポリ マーの合成が達成されてきた7.9。我々の研究グループで は、カリックス [5] アレーン(C5A)がフラーレンの有 効なホスト分子であることを見出した¹⁰。このことを利 用して、複数のC5A部位を有するホスト分子と複数のフ ラーレン部位を有するゲスト分子を合成し、それらを混 合することで、超分子フラーレンポリマーを合成してき た^{11,12}。このように、超分子フラーレンポリマー分野の 発展は、フラーレンポリマーの一次構造の制御を可能に した。そこで今回我々は、フラーレンポリマー分野の発 展的挑戦課題として「フラーレンポリマーの二次構造の 制御 に取り組んだ¹。

今回我々は、ポリマーの二次構造のひとつである「ら せん構造」に着目し、キラルなビナフチル部位を組み込 んだホモジトピックなホスト分子(S)-, (R)-1を新たに合 成した(図1a)。(S)-, (R)-1とダンベル型フラーレン2を 混合すると、(S)-, (R)-1のC5A部位が2のフラーレン部 位を包接し、主鎖にフラーレンを含む超分子ポリマーが 生成する。また、キラルにねじれたビナフチル部位がポ リマー主鎖に組み込まれることで、ビナフチル部位のね じれ方向によってポリマー主鎖全体が右巻きもしくは左 巻きにねじれた「らせんポリマー」が生成すると期待で きる(図1b)。

2. 結果と考察

(S)-, (R)-1は、ビナフチル部位に由来する蛍光を示す。 また、フラーレンは、よい蛍光の消光剤として知られて いる。したがって、(S)-, (R)-1の溶液に2aを加えた際の 蛍光の消光を観察することで、溶液中におけるC5Aとフ ラーレンの会合体形成を調べることができる。(R)-1の トルエン溶液を調整し、少しずつ2aを加えていくと、(R) -1の蛍光強度の減少が観測された(図2a)。この滴定から 得られた結果をStern-Volmerプロットで解析したとこ ろ、2aの濃度が濃くなるにつれて非直線的に蛍光の消 光効率が上昇する様子が観測された(図2b)。この結果 から、観測された蛍光の消光は、主に会合に由来するも のであることが示唆された。Jobプロットから(R)-1と 2aの会合比を調べたところ、1:1の比で会合している ことが分かった(図2c)。実験によって得られた会合比を もとに会合定数を見積もったところ、K = 31,000 L mol⁻¹という値が得られた(図2d)。この会合定数の値は、 過去に我々が報告している様々なC5Aとフラーレンの超 分子錯体の会合定数と近い値であったことから、今回新 たに導入したキラルなビナフチル部位は会合体形成を阻 害しないということが明らかになった。続いて溶液中に おける会合体の大きさを調べるためにDOSY測定から拡 散係数を見積もった。拡散係数は流体力学半径と反比例



図1.(a) キラルなビナフチル部位を有するホスト分子(S)-,(R)-1とダンベル型フラーレン2の分子構造。 (b) 超分子らせんフラーレンポリマー生成の模式図。文献1より許可を得て転載(一部改変)。



図2.(a) (*R*)-1のトルエン溶液に2aを滴下していった時の蛍光スペクトル変化。(b)蛍光スペクトル変化を元にしたStern-Volmer プロット。(c)蛍光スペクトルによるJobプロット。(d) (*R*)-1と2aの1:1混合溶液の濃度別モル吸光係数。(e) (*R*)-1、2aお よび(*R*)-1と2aの1:1混合溶液の濃度別拡散係数。(f,g)計算によって得られた超分子らせんフラーレンポリマーの分子モ デル。(h)円筒モデルの模式図。文献1より許可を得て転載(一部改変)。

の関係にあるため、溶液中に存在する化学種の拡散係数 を測定することで、分子集合体の大きさを見積もること ができる。(*R*)-1と2aを独立に溶かした溶液を調整し、 拡散係数を測定したところ、濃度1 mmol L⁻¹から30 mmol L⁻¹の間でほぼ一定の値が観測された(図2e)。とこ ろが、(*R*)-1と2aの1:1混合溶液の拡散係数は、濃度を 濃くするに従って、大きく減少したことから、濃度30 mmol L⁻¹において大きな会合体が形成していることが示 唆された。得られた拡散係数の値をもとに円筒モデルを 用いて重合度(DP)を見積もったところ濃度30 mmol L⁻¹ においておよそ32分子が連結していることが明らかに なった(図2f-h)。この重合度は、会合定数から見積もっ た濃度30 mmol L⁻¹における重合度(DP = 31)と極めて よい一致を示したことから、(*R*)-1と2aの混合物は、溶 液中でらせん構造に由来する剛直な円筒状のポリマーを 形成していると考えられる。

続いてCDスペクトル測定を用いて、生成した超分子 ポリマーのらせん性を調べた。(S)-1と2aの1:1混合物 と(R)-1と2aの1:1混合物のCDスペクトル測定を行 なったところ、それぞれミラーイメージの関係にあるス ペクトルが観測されたことから、(S)-1と2aから生じる超 分子ポリマーと(R)-1と2aから生じる超分子ポリマーは 互いに逆方向にねじれていることが示唆された(図3a)。 また、(S)-, (R)-1は今回CDスペクトルを観測した波長領 域(550 nm ~ 750 nm)に吸収をもたないことから、観測 されたCDバンドは2aに由来するものであると考えられ る。そこで2aのモデル化合物M1のフラーレン部分を回 転させ、TD-DFT解析によりCDスペクトルを見積もっ たところ、(R)-1と2aから生じる超分子ポリマーは時計 回り、(S)-1と2aから生じる超分子ポリマーは反時計回り にねじれていることが分かった(図3b)。続いてこれら のCDバンドが超分子ポリマー構造に由来しているか調 べるために、超分子ポリマーの分解実験を行った。(S)-1 と2aの1:1混合溶液に0.5当量の(S)-1もしくは2aを滴

下するとCDバンドは完全に消失した(図3c)。また、(S) -1と2aの1:1混合溶液に1当量のモノトピックなホス ト分子もしくはフラーレンを添加するとCD強度の減衰 が見られた(図3d.e)。これらの結果から、今回観測され たCDスペクトルは、短いオリゴメリックな会合体や、 モノマー分子に由来するものではなく、長く繋がった超 分子ポリマー構造に由来していると言うことが明らかに なった。一般的に、分子の会合、解離の平衡は温度を高 くすると解離側へ平衡が偏ることが知られている。(S)-1 と2aの1:1混合溶液を調整し、昇温していくとCD強度 の減衰が見られた(図3f)。この結果からも、今回観測さ れたCDスペクトルは超分子ポリマー由来であることが 支持された。様々な濃度で(S)-1と2aの1:1混合溶液を 調整し、モル円二色性をプロットしたところ、濃度およ そ2.5 mmol L⁻¹を境に急激にモル円二色性の値が負に大 きくなった(図3g)。このことは、短いオリゴメリック な会合体や、モノマー分子が優勢に存在している低濃度 領域ではCDバンドは見られず、超分子ポリマーがある 程度伸長することでCDバンドが観測されるようになっ たという結果を示している。以上の結果から、溶液中に おける主鎖にフラーレンを含むらせんポリマーの構築が 示唆された。

最後に、原子間力顕微鏡(AFM)を用いて固体状態に おける超分子らせんフラーレンポリマーの生成を確認し



図3.(a)(S)-1(赤線)および(R)-1(青線)と2aの1:1混合溶液のCDスペクトル。(b)計算によって見積もられたM1(φ = ± 90°) のCDスペクトル。(c)(S)-1と2aの1:2および2:1混合溶液のCDスペクトル。(S)-1と2aの1:1混合溶液に(d)モノトピッ クなホスト分子および(e)フラーレンを加えた時のCDスペクトル変化。(f)(S)-1と2aの1:1混合溶液の温度を上げていっ た時のCDスペクトル変化。(g)(S)-1と2aの1:1混合溶液の濃度別モル円二色性。文献1より許可を得て転載(一部改変)。

た。(S)-1と2aの1:1混合溶液を高配向グラファイト (HOPG)基板上にキャストし、溶媒を乾燥させた後、基 板表面での形態をAFMによって観測したところ、規則 的に配向した剛直なポリマー鎖の組織が観測された(図 4a,b)。この剛直なポリマー鎖は、一定のピッチを有し ており、その長さを測定すると5.4 ± 0.3 nm間隔である ことが分かった。この間隔は、らせんひと巻きの間隔と よい一致を示すことから(図2f)、基板上でらせんポリ マーの生成が確認された。得られたAFM像を拡大する と、ポリマー鎖が主鎖方向に対して、平均-56°に傾いた らせんピッチを観測することができた(図4c)。この傾き 角は計算によって求められた左巻きの超分子らせんフ ラーレンポリマーの傾き角とよい一致を示すことから、 (S)-1と2aの1:1混合物は、主として左巻きのらせん構 造を形成することが分かった(図4d)。この結果はCDス ペクトル測定によって求められた結果を支持するもので ある。また、(S)-1と2bの1:1混合物のAFM像を調べた ところ、規則的に配列した繊維状の組織が観測された(図



図4. (a-c) (S)-1と2aの1:1混合物の原子間力顕微鏡(AFM)像。(e,f) (S)-1と2bの1:1混合物の原子間力顕微鏡(AFM)像。 計算によって得られた(S)-1と(d,g) 2aおよび(h) 2b分子モデル。文献1より許可を得て転載(一部改変)。

4e,f)。2aと2bの基板表面における形態の違いは、アル キル側鎖の長さの差を反映しているものと考えられる。 (S)-1と2aの1:1混合物から得られたポリマー鎖の幅は 6.6 ± 0.6 nmと測定されたのに対して、(S)-1と2bの 1:1混合物から得られたポリマー鎖の幅は4.0 ± 0.6 nmと測定された。これらの幅は、計算によって求めら れた超分子らせんポリマーの幅とよい一致を示すことか ら(図4g,h)、モノマー分子の構造の違いをAFMによっ て可視化することに成功した。

3. まとめ

以上のように、我々はC5Aとフラーレンの超分子錯体 を基盤として、主鎖にフラーレンを含む超分子らせんポ リマーの合成に成功した。溶液中におけるらせんポリ マーの生成は、蛍光スペクトル測定、DOSY測定、CD スペクトル測定およびTD-DFT計算を用いて確認した。 また、AFM測定によって基板表面におけるらせんポリ マーの可視化に成功した。本研究結果は、超分子化学の 手法が、主鎖にフラーレンを含むポリマーの一次構造の 制御のみならず、二次構造の制御にも極めて有効である ことを示している。

4. 謝辞

公益財団法人松籟科学技術振興財団の研究助成および 学生諸氏の協力のもとに本研究課題を遂行することがで きました。本研究助成および本研究課題に関わった全て の方々に心より感謝致します。また、超分子ポリマーの 構造評価に関して、広島大学自然科学研究支援開発セン ターの設備を利用しました。この場を借りて深く感謝申 し上げます。

5. 参考文献

- Hirao, T.; Iwabe, Y.; Fujii, N.; Haino, T., Helically Organized Fullerene Array in a Supramolecular Polymer Main Chain. J. Am. Chem. Soc. 2021, 143 (11), 4339-4345.
- Iwasa, Y.; Arima, T.; Fleming, R. M.; Siegrist, T.; Zhou, O.; Haddon, R. C.; Rothberg, L. J.; Lyons, K. B.; Carter, H. L.; Hebard, A. F.; Tycko, R.; Dabbagh, G.; Krajewski, J. J.; Thomas, G. A.; Yagi, T., New Phases of C₆₀

Synthesized at High Pressure. *Science* **1994**, *264* (5165), 1570.

- Xu, C. H.; Scuseria, G. E., Theoretical Predictions for a Two-Dimensional Rhombohedral Phase of Solid C₆₀. *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *74* (2), 274–277.
- Belavin, V. V.; Bulusheva, L. G.; Okotrub, A. V.; Tomanek, D., Stability, electronic structure and reactivity of the polymerized fullerite forms. *J. Phys. Chem. Solids* 2000, *61* (12), 1901–1911.
- Shirakawa, M.; Fujita, N.; Shinkai, S., [60] Fullerene-Motivated Organogel Formation in a Porphyrin Derivative Bearing Programmed Hydrogen-Bonding Sites. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125 (33), 9902–9903.
- Liu, Y.; Wang, H.; Liang, P.; Zhang, H.-Y., Water-soluble supramolecular fullerene assembly mediated by metallobridged beta-cyclodextrins. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43 (20), 2690–2694.
- Fernández, G.; Pérez, E. M.; Sánchez, L.; Martín, N., Self-Organization of Electroactive Materials: A Head-to-Tail Donor-Acceptor Supramolecular Polymer. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47 (6), 1094-1097.
- Kim, D. S.; Chang, J.; Leem, S.; Park, J. S.; Thordarson, P.; Sessler, J. L., Redox- and pH-Responsive Orthogonal Supramolecular Self-Assembly: An Ensemble Displaying Molecular Switching Characteristics. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137 (51), 16038-16042.
- Fernández, G.; Pérez, E. M.; Sánchez, L.; Martín, N., An Electroactive Dynamically Polydisperse Supramolecular Dendrimer. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130 (8), 2410-2411.
- Haino, T.; Yanase, M.; Fukazawa, Y., New supramolecular complex of C₆₀ based on calix [5] arene its structure in the crystal and in solution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36 (3), 259–260.
- Haino, T.; Matsumoto, Y.; Fukazawa, Y., Supramolecular Nano Networks Formed by Molecular-Recognition-Directed Self-Assembly of

Ditopic Calix [5] arene and Dumbbell [60] Fullerene. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127 (25), 8936-8937.

12. Hirao, T.; Tosaka, M.; Yamago, S.; Haino, T.,

Supramolecular Fullerene Polymers and Networks Directed by Molecular Recognition between Calix [5] arene and C₆₀. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (49), 16138-16146.

π-*π*相互作用の電子調節機能を基盤とする触媒開発と 高難度分子変換への応用

東京農工大学 大学院工学研究院 森 啓二

1.研究背景と目的

医薬・農薬などの多くの生物活性物質は光学活性であ る。これらには右手と左手のように重なり合わない関係 を持つ異性体(鏡像異性体)が存在し、それぞれで薬理活 性が異なる場合がある。そのため医薬・農薬合成ではそ れらの一方を選択性に合成する、不斉合成反応が重要な 地位を占めている。不斉合成において中心的な役割を担 う不斉触媒として、近年、有機元素のみから成る不斉有 機触媒に大きな注目が集まっている¹²。これまでの触媒 反応を席巻してきた金属触媒でも達成できない反応を可 能とすることもあるなど、近年の進展は目覚ましいが、 金属触媒と比較して多量の触媒を必要とする(多くの場 合が10 mol%)ことが課題であった。そのため触媒化学 の進展した現在においても、"触媒活性の向上"と"こ れまでにないキラル情報の制御"の双方を可能とする新 しい母核構造の設計が強く求められている。

このような背景のもと本研究では、新しい概念の利用 に基づいた母核構造の設計による高活性有機触媒の開発 を目的とした。特に筆者は、基礎的な相互作用である"π -π相互作用"のこれまで注目されてこなかった側面で ある電子調節効果としての利用が上の二つの要件を満た すと期待し、それに基づいて設計した触媒群(スタック ドアレーン型触媒:二つの芳香環が"スタック"してい ることから命名)の活性評価や不斉触媒化、さらには本 触媒群を用いた高難度分子変換の達成を目指して研究に 取り組んだ(図1)。

2. スタックドアレーン型触媒の高活性化

設計した触媒群は以下の有望な特徴を持つことが期待 できる(図1、右下)。すなわち、(1)π-π相互作用を介 する一方の芳香環の電子環境による他方の芳香環の電子 環境の変動、ひいてはその芳香環に付随する活性部位 (X-Hなど)の性能調節、(2)C1対称型芳香環の導入によ る不斉触媒としての利用(従来にない不斉場の提供)、(3) ピリジニウム環を用いたカチオン-π相互作用による電 子効果の増強、(4)合成の簡便さ(ジハロナフタレン、お よびジハロビフェニレンから短工程で調製可能)、であ る。予備実験の結果、これまでに期待した電子調節効果 が効果的に機能することを見出していた(図2)。すなわ ち、ニトロスチレン1とマロン酸ジメチルとのMichael







図2. 予備実験

付加反応をモデルに触媒能の変化を調査したところ、パ ラメトキシフェニル基やフェニル基のような比較的電子 密度の高い芳香環を持つ触媒2a, 2bの場合には付加体3 の収率が30%前後に留まったのに対し、電子不足なp-フ ルオロフェニル基を持つ触媒2cを用いた際には収率が 43%まで向上した。芳香環上のフッ素原子の数が増加す るにつれて触媒活性が向上し、特にペンタフルオロフェ ニル基を持つ2eを用いた際には収率60%と良好な収率で 3を得ることができた。

この知見のもと、さらなる触媒の高活性化を目指して 電子不足芳香環に焦点をあてて研究を進めた(図3)。ま ずは強力な電子求引性基であるトリフルオロメチル基を パラ位に持つ2fを用いたところ、期待したほどの触媒活 性の向上はなく、付加体3の収率は43%にとどまった。 そこでトリフルオロメチル基を二つ持つ触媒2gやジク ロロ体2hを試みた。その結果、2fに比べると付加体3の 収率はわずかに向上したが、ペンタフルオロ体2eの活 性には及ばなかった。この状況のもと、次に筆者が着目 したのが含窒素芳香環であるピリジン環の採用である。 ピリジン環は炭素芳香環であるベンゼン環よりも電子密 度が低いことに加え、窒素原子上に置換基を導入してピ リジニウム環とすれば、さらにその電子密度を低下させ ることが可能である。この着想のもと実際に反応を行っ たところ、ピリジニウム環の採用が期待以上の効果を持 つことが分った。すなわち、単純なピリジン型触媒4で はむしろ触媒活性が低下したが、ピリジニウム型触媒 5aでは大幅に触媒活性が向上し、63%と良好な収率を 達成できるとともにより短時間で反応が完結した。さら にこの5aでは、触媒量を5 mol%まで低減しても、66%







図4. ピリジン窒素原子上の置換基検討

と高い収率を達成できた。なお、同じピリジニウム構造 を持つN-オキシド型の触媒6(合成上の都合のため、チ オウレアではなくウレアを採用)では溶解性が大きく低 下したことが主たる原因と考えられるが、付加体3はほ とんど得られなかった(8%)。ピリジニウム型触媒にお ける対アニオンとしては非配位性のBArF⁻⁽(テトラキス [3,5-ビス(トリフルオロメチル)] ホウ酸イオン)を用い ることが極めて重要であり、配位性の高いヨウ化物イオ ンやトリフリルオキシアニオンを対アニオンとする触媒 5cや5cではほとんど反応は進行しなかった。

以上の結果のもと、次に窒素原子上の置換基効果を調べた(図4)。まずはメチル基の代わりにエチル基やベンジル基を導入したところ、75%、69%と多少ながらも活性が向上することが分った。そこで立体・電子環境の調節が容易なベンジル系置換基に焦点をあてて検討を行った。電子不足芳香環(3,5-(CF₃)₂C₆H₄環)を持つ触媒5fでは良好な収率(64%)を示した一方で、さらに電子不足な

ペルフルオロベンジル体5gでは収率が35%と大きく低下した。そこで趣向を変え、多環芳香環を検討した。まずはナフチル環を用いたところ、1-ナフチル型触媒5hと2-ナフチル型触媒5iでは後者が効果的で、75%と良好な収率を達成できた。この結果をみると遠隔位まで影響を及ぼせることが重要のように思えるが、期待に反しアントリル型触媒5jでは有意な効果は確認できなかった。このことから2-ナフチル基の効果に関しては、反応基質であるニトロスチレンとのT-型スタッキング相互作用が関わっていると現在のところ解釈している。

ピリジニウム窒素のアニリン窒素の位置関係も触媒活 性に影響を与えそうだが、この点はそれほど大きな効果 を示さないことも分った。すなわち、それぞれの位置関 係を様々に変えた類縁体7-9で反応を試みたが、大き な収率の変化は見られなかった。

3. 不斉触媒化に向けた検討

触媒活性の向上に関して有望な知見が得られたため、 次に不斉触媒化に取り組んだ。特にその達成にあたり、 キラルな置換基を骨格中に導入するのではなく、この骨 格そのものから生じる不斉を利用しようと考えた。なお、 この構造から生じる不斉要素としては、芳香環を結ぶ単 結合の回転束縛の様式により図5に示す二つが考えられ る。一つは側鎖芳香環上のオルト位置換基とナフタレン 環との立体障害による"軸不斉"で、もう一つは側鎖芳 香環上のメタ位にある置換基ともう一方の芳香環との立 体障害による、いわゆる"面不斉"である。このうち筆 者は後者の面不斉に着目した。この面不斉は軸不斉より



図5. スタックドアレーン構造の生み出す不斉要素



は不安定であると予想されるが、その動的な性質をうま く利用できれば、例えば触媒分子のジアステレオ選択的 不斉合成の達成や柔軟な反応遷移状態の形成などが期待 できる。しかし、そもそもこのような構造に生じる不斉 情報の安定性を詳細に調べた研究はこれまでなかったた め、まずはその調査を行った。

具体的にはキラルプローブとなるベンジルオキシ基を 持つ様々な類縁体10a—fを合成し(図6)、動的NMR法³ によりそれらの反転障壁エネルギーを調べた。その結果、 触媒活性のみならず不斉情報の安定性においても芳香環 の電子環境が大きく関与してくることが判明した。すな わち、*p*メトキシフェニル基を持つ基質10aではフェニ ル基を持つ10bと同程度だったが、*p*ニトロフェニル基 や3.5-ジフルオロフェニル基を持つ基質10cおよび10dで は僅かながらも安定性が向上した(ΔG[‡] = 17 kcal/ mol)。ペンタフルオロフェニル型の基質10eの反転エネ ルギーは20 kcal/molであり、他の基質よりも4 kcal/mol 程度高い結果となった。なお、ピリジニウム型基質10f に関しては、ベンジル位水素がABカルテットパターン で観測されず、安定性を評価することはできなかった。

以上のように電子求引基の導入により反転エネルギー が向上することが分ったが、アトロプ異性体を光学分割 するために必要な反転エネルギーが23 kcal/molである³ ことを考慮すると、最も高い10eでも不斉情報の安定性 は不十分であった。そこで、面不斉の利用を一旦あきら め、まずはこの構造の有用性を確認するために、比較的 不斉情報が安定だと予想される軸不斉型触媒を用いるこ ととした(図7)。すなわち、チオウレア部位のパラ位に メチル基をもつ触媒11を合成し、その不斉情報の安定性 を調べたところ、期待通りこの化合物の安定性は面不斉 型のものよりも高く、光学分割できることが分った。な



図7. 軸不斉触媒の安定性と不斉反応

お、その室温での半減期は238日とかなり高い安定性を 有していた。そこで早速、このキラル触媒を用いて上記 のMichael付加反応を行ったところ、目的物3を収率 53%で与えるとともに、10% eeとわずかではあるが、期 待感ある不斉の発現が見られた。

4. 展望

今後は窒素原子上にキラル素子を導入することによる スタックドアレーン型触媒の不斉化に焦点をあてて研究 を行う予定である。スタックドアレーンという未知の構 造が提供する反応場は、従来型の触媒系では合成できな いキラル分子、ひいては新たな医薬・農薬・機能性材料 の創出につながる可能性がある。本研究を成熟させるこ とで、産業界の発展につなげていきたい。

5. 謝辞

本研究を実施するにあたりご支援くださいました公益 財団法人松籟科学技術振興財団に厚く御礼申し上げま す。また、触媒構造から生み出される相互作用に関して 有益なご助言を頂いた立教大学山中正浩教授に感謝申 し上げます。

6. 参考文献

- Selected reviews on chiral ligands with binaphthyl backbone, see : (a) Noyori, R. ; Takaya, H. Acc. Chem. Res. 1990, 23, 345. (b) Feringa, B. L. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 346. (c) Hayashi, T. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 354. (d) Newton, C. G. ; Kossler, D. ; Cramer, N. J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 3935. (e) Kumagai, N. ; Kanai, M. ; Sasai, H. ACS Catal. 2016, 6, 4699.
- (2) For selected reviews on chiral Brønsted acids with binaphthyl backbone, see : (a) Akiyama, T. ; Itoh, J. ; Fuchibe, K. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 999.
 (b) Terada, M. Chem. Commun. 2008, 4097. (c) Zamfir, A. ; Schenker, S. ; Freund, M. ; Tsogoeva, S. M. Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 5262. (d) Hatano, M. ; Ishihara, K. Asian J. Org. Chem. 2014, 3, 352. (e) Rueping, M. ; Kuenkel, A. ; Atodiresei, I. Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 4539. (f) Parmar, D. ; Sugiono, E. ; Raja, S. ; Rueping, M. Chem. Rev. 2014, 114, 9047. (g) Akiyama, T. ; Mori, K. Chem. Rev. 2015, 115, 9277.
- (3) (a) 岩下 孝、楠見 武徳、村田 道雄、「NMR立 体 化 学 」、 講 談 社. (b) Oki, M. Methods in Tereochemical Analysis volume 4, "Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Synthesis", edited by Marchaned, A. P. VCH Publishers inc.

カチオン性芳香環を基盤としたn型有機半導体材料の開発

千葉工業大学 工学部応用化学科 原口 亮介

1. 研究背景と目的

有機薄膜太陽電池や有機ELなどの有機エレクトロニ クス分野では、p型有機半導体材料としての電子豊富芳 香環、n型有機半導体材料としての電子不足芳香環の両 方が必要不可欠である。しかし、盛んに研究が進んでい るp型有機半導体に比べ、n型有機半導体はフラーレン 誘導体に大きく依存しており、フラーレンは溶解性の低 さや可視光を吸収できないなど解決すべき課題がある。 一方、非フラーレン系のn型有機半導体材料の開発はい くつか報告されているが、そのレパートリーは非常に少 なく、図1に示すような中性の芳香族化合物がほとんど であった。これに対し、カチオン性芳香環は高い電子親 和性を示すと期待されるにも関わらず、驚くべきことに 有機エレクトロニクスの分野ではほとんど利用されてい ない。これは、n型有機半導体材料として利用するため には、(1)高い電子親和性だけでなく、(2)熱や酸素に対す る高い安定性、(3)有機溶媒への高い溶解性、(4)構造多様 性、(5)合成の容易性などの特徴を全て兼ね備える必要が あるためと考えられる。

このような背景のもと申請者は、カチオン性芳香環を 基盤とした新規n型有機半導体材料の創出を最終目標と して、トリアゾリウム環の構築法の開発およびその構造



修飾法の開発を行うこととした。トリアゾリウム環は環 内に3つの窒素原子を含むカチオン性複素芳香環であ る^[1]。この化合物群の前駆体であるトリアゾールは、銅 触媒によるアジドとアルキンのヒュスゲン環化付加反応 と続くアルキル化により合成可能である^[2]。また、トリ アゼンとアルキンとの酸化的「3+2]環化付加反応に よりトリアゾリウム骨格を一挙に構築する方法も知られ ている^[3]。後者の方法では、前者の方法では合成するこ とができない、置換基全てが芳香環のトリアゾリウム塩 が合成できることが特筆すべき点である。しかし、この 方法で適用できる基質は十分調べられておらず、また合 成したトリアゾリウム塩をさらに構造修飾する手法はほ とんど報告されていなかった^[4]。本研究では、トリアゼ ンとアルキンとの酸化的[3+2]環化付加反応の適用 範囲を大幅に拡大し、さらにトリアゾリウム塩を基質と する新規分子変換を達成したので報告する。

2. 研究の内容

(1)トリアゼンとアルキンとの酸化的[3+2]環化付加反応の反応条件検討

トリアゼン2aとアルキン1aをモデル基質として、酸 化的[3+2]環化付加反応における反応条件の最適化 検討を行った(表1)。様々な反応パラメーターを検討し た後、次に示す反応条件下にて生成物3aaが98%の収率 で得られることを見いだした:アルキン1aに対して次 亜塩素酸tert-ブチルを2.3当量、トリアゼン2aを1.5当量、 ヘキサフルオロリン酸カリウムを 2.3 当量、アセトン中、 -78℃から室温に反応混合物を徐々に昇温した後、24時 間撹拌した。ジクロロメタンや、THF、エタノールな どの他の溶媒もこの反応に使用できたが、ヘキサンまた はジエチルエーテルを溶媒として使用した場合、3aaの 収率は大幅に低下した(表1、Entries 1~6)。トリエ



Entry	Variation from the standard conditions	Yield ^{b} (%)
1	None	98
2	CH ₂ Cl ₂ , instead of acetone	99
3	THF, instead of acetone	98
4	EtOH, instead of acetone	92
5	Hexane, instead of acetone	37
6	Et ₂ O, instead of acetone	33
7	Et ₃ N, instead of acetone	0
8	1.2 eq of 1a	50
9	1.0 eq of 1a	44
10	1.7 eq of <i>t</i> -BuOCl	93
11	1.5 eq of <i>t</i> -BuOCl	98

チルアミンを溶媒に用いたときは反応がほとんど進行し なかった(Entry 7)。1.2当量以下のトリアゼン1aを使用 した場合、生成物の収率は低下したが(Entries 8,9)、次 亜塩素酸*tert*-ブチルの当量を減らしても高収率で生成物 を与えた(Entries 10,11)。

(2)トリアゼンとアルキンとの酸化的[3+2]環化付加反応の基質適用範囲

1.2.3-トリアゾリウム塩を収率良く合成する条件を用 いて、次に本反応における基質適用範囲を調査した(図 2)。なお、2aを除くトリアゼンは、対応するアニリン 誘導体から1段階で簡便に合成可能である。本反応は不 活性ガス雰囲気を必要とせず、生成物はジエチルエーテ ルまたはクロロホルムで洗浄することにより、簡便に合 成・精製することが可能である。*p*-トリフルオロメチル フェニル基が置換したトリアゼン2bを最適化された反 応条件下で用いた場合、対応するトリアゾリウム塩3ab が92%の収率で得られた。*m*-トリフルオロメチルフェ ニル基が置換したトリアゼン2cを用いた場合も生成物 3acを高収率で与えたが、*o*-トリフルオロメチルフェニ ル基が置換したトリアゼン2dと1aとの反応では、トリ アゾリウム塩3adとともに分離できない副生成物を与え た。この副生成物の生成を抑制するために、-30 ℃で反



図2 基質適用範囲

応を行ったところ、目的生成物3adが33%の収率で単離 できた。また、最適化された反応条件下でトリアゼン 2eを使用すると、トリアゾリウム塩3aeが良好な収率で 得られた。ハロゲン置換基2f-2iを有するトリアゼンを用 いたときは、反応がスムーズに進行し、対応するトリア ゾリウム塩3af-3aiを中程度から良好な収率で与えた。ベ ンゼン環に電子供与基を有するトリアゼン2jも本反応に 適用することが可能であった。

次に、さまざまなトリアゼンとプロピオール酸メチル (1b)との環化反応に取り組んだ。プロピオール酸メチ ル(1b)は、エチニルベンゼン(1a)よりも求核性が弱い 基質であるが、トリアゼン2a-2cを用いた場合は、最適 化された反応条件下で対応するトリアゾリウム塩3ba-3bcを高収率で与えた。一方、同じ反応条件下では、*o*-トリフルオロメチルフェニル基が置換したトリアゼン 2dを使用すると、複雑な混合物を与えた。テトラキス(ト リフルオロメチル)トリアゾリウム塩3beについては、 反応を0 ℃以上で行った場合に、低収率ではあるが単離 することに成功した。また、様々な電子供与性および電 子求引性基を有するトリアゼン2f-2jを用いた場合も、環 化付加反応は進行し、対応するトリアゾリウム塩3bf-3bj が得られた

(3) クロロトリアゾリウム塩のアミノ化反応の条件検討

次に、トリアゾリウム環の構造修飾法の確立を目指し、 クロロトリアゾリウム塩のアミノ化反応を検討した。な お、クロロトリアゾリウム塩はトリアゼンとクロロアル キンとの酸化的[3+2]環化付加反応によりグラムス ケールでの合成が可能である。様々反応条件を検討した 結果、次に示す反応条件下にてアミノトリアゾリウム 6aaが95%の収率で得られることを見いだした。クロロ アルキン4aに対してフッ化カリウムを3当量存在下、 ブチルアミン5aを2当量、アセトニトリル溶媒中、50 ℃、21時間で撹拌した。フッ化カリウム以外のカリウム 塩として、フッ化ナトリウムやフッ化リチウムを用いた 場合は、アミノトリアゾリウム塩の収率は大きく低下し た(表2、Entries 1~3)。また、フッ化カリウム以外 の塩基も様々検討したが、いずれの場合も収率良く生成 物を得ることはできなかった(Entries 1、4~6)。こ



Entry	Variation from the standard conditions	$\operatorname{Yield}^{b}(\%)$
1	none	95
2	NaF, instead of KF	22
3	LiF, instead of KF	23
4	t-BuOK, instead of KF	trace
5	KOH, instead of KF	9
6	K ₂ CO ₃ , instead of KF	21
7	KF (1.5 eq)	78
8	5a (1.5 eq)	81
9	acetone, instead of CH ₃ CN	63
10	THF, instead of CH ₃ CN	3
11	at 30 °C	56

れらの結果は、本アミノ化反応において、フッ素とカリ ウムの両方が重要であることを示している。

また、フッ化カリウムとブチルアミンの量論を下げて 反応を行うと6aaの収率はやや低下した(Entries 1,7,8)。 さらに、溶媒効果を検討したところアセトニトリルを溶 媒に用いることが本反応を効率良く進行させる上で重要 であることがわかった(Entries 1,9,10)。

(4)クロロトリアゾリウム塩のアミノ化反応の基質適用 範囲

表2 Entry 1に示した最適な反応条件を用いて、クロ ロトリアゾリウム塩のアミノ化反応の基質適用範囲を調 査した(図3)。ブチルアミンよりも嵩高いシクロヘキシ ルアミンや、二級の環状アミンであるピペリジンを用い た場合は収率良く対応する生成物(6ab、6ac)を与えた 一方で、二級の脂肪族アミンであるジエチルアミンを用 いると生成物の収率は中程度であった(6ad)。また、ア リルアミンやプロパルギルアミンなどの炭素 – 炭素多重 結合を有するアミンも本反応に適用可能であることがわ



図3 基質適用範囲

かった。(6ae、6af)。

さらに、ヒドロキシ基や芳香族アミノ基を有する脂肪 族アミンを基質に用いた場合も、これらの官能基を損な うことなくアミノトリアゾリウム塩を良好な収率で与え ることを見いだした(**6ag、6ah**)。これらの官能基はさ らなる分子変換に利用できる可能性があり、現在そのよ うな新規反応開発を進めている。また、キラルなアミン を基質に用いると、光学活性なアミノトリアゾリウム塩 が得られた(**6ai**)。次に、トリアゾリウム塩の基質適用 範囲について調べたところ、電子供与性基や電子求引性 基を有する芳香環が4位に置換した基質において、本反 応は収率良く進行することがわかった(**6ba、6ca**)。また、 トリアゾリウム環4位の置換基としてアルキル基を有す る基質も本反応に適用可能であった。

3. 結論

本研究では、カチオン性ヘテロ環であるトリアゾリウ ム環の合成法の改良およびその構造修飾法として新規ア ミノ化反応を開発した。今後は、クロロトリアゾリウム 塩の薗頭カップリング反応の開発を進め、π拡張型のト リアゾリウム塩の合成法開発を進めるとともに、それらのn型半導体材料としての特性を明らかにしていく。

4. 謝辞

本研究は、公益財団法人松籟科学技術振興財団ご支援 を賜り進めることができました。深く感謝申し上げます。

5. 参考文献

- Aizpurua, J. M.; Fratila, R. M.; Monasterio, Z.; Pérez-Esnaola, N.; Andreieff, E.; Irastorza, A.; Sagartzazu-Aizpurua, M. New J. Chem. 2014, 38, 474.
- (2) Huo, J.; Hu, H.; Zhang, M.; Hu, X.; Chen, M.;
 Chen, D.; Liu, J.; Xiao, G.; Wang, Y.; Wen, Z. *RSC Adv.* 2017, 7, 2281.
- (3) Bouffard, J.; Keitz, B. K.; Tonner, R.; Guisado-Barrios, G.; Frenking, G.; Grubbs, R. H.; Bertrand, G. Organometallics 2011, 30, 2617.
- (4) Xu, X.; Li, L.; Zhang, Z.; Yan, X. Tetrahedron
 2018, 74, 6846.

高効率近赤外発光を指向した 縮環型アゾベンゼンスズ錯体およびπ共役系高分子材料の創出

京都大学 大学院工学研究科 権 正行

1. はじめに

共役系高分子は優れた光吸収、発光特性および電荷輸 送能を持ちながらも、設計性や柔軟性、成形性に優れる ため、塗布型の高分子発光材料や太陽電池といった、電 子デバイスへの応用が強く期待されている。高分子合成 において、特定の機能を有するモノマーを設計し高分子 化を行うことで、ボトムアップ的な視点から優れた性能 を有する共役系高分子材料を創り上げることが可能であ る。我々は、このような機能性モノマーユニットを「元 素ブロック」と称し、有機化合物の設計性と機能を十分 に発揮した高分子材料の合成を行ってきた^[1-3]。

π 共役系高分子における代表的な元素ブロックとし て、ヘテロ元素が導入された π 共役系骨格が挙げられる。 中でも、主鎖中にヘテロ元素-ヘテロ元素二重結合を含 むπ共役系高分子は、その二重結合の安定性が低く報告 例は限られている^[4,5]。我々は、窒素 - 窒素二重(N=N) 結合を持つアゾベンゼンに着目し、キレート相互作用を 用いた分子縮環を利用することで光異性化を抑制しつつ 骨格の安定化を図り、π共役系高分子におけるN=N結 合の役割を明らかにしてきた^[6-10]。光異性化を抑制した アゾベンゼン錯体の光学特性、特に発光特性に関しては 川島らによる先駆的な研究例が存在する[11]。我々は、 ホウ素原子によりアゾベンゼン骨格全体を固定化した分 子が、モノマー単位では励起状態において分子が屈曲し ほとんど発光性を示さないが、分子を凝集させるもしく は高分子化を行うことで運動性が抑制され、強い発光性 を示すことを明らかにした^[6]。これら一連の研究におい て、励起状態における分子の屈曲は、ホウ素の四面体形 の四配位構造が主因であると示唆された。これは、錯体 構造がアゾベンゼン平面に対して上下非対称であるた め、光励起によるN=N結合の伸長から生じる歪みを屈



図1. 非対称構造と対称構造

曲により緩和するためと考えられる。つまり、アゾベン ゼン平面に対して上下対称な配位構造を形成すれば、励 起状態における分子の屈曲は起こらず、結果として溶液 状態において発光性を示すと期待した。

そこで本研究では、上記の配位構造を実現するため14 族元素であるスズの三方両錐形の五配位構造に着目した (図1)。目的とする縮環型アゾベンゼンスズ錯体は2004 年に合成が1例のみ報告されているが、その発光特性に ついて言及がなされていない^[12]。我々は縮環型アゾベ ンゼンスズ錯体の誘導体の合成および高分子化を行い、 その光学特性について評価を行った。その結果、赤色~ 近赤外領域に高効率な発光を示す化合物が容易に得られ ることが判明した。スズ錯体が形成する超原子価結合が 狭エネルギーギャップ化の主要因であることが示唆さ れ、汎用的な近赤外材料を得る分子設計指針を新たに提 示することができた。

近赤外光は散乱されにくい・物質透過性が高い・人の 目に見えないという特徴を有し、テレビのリモコンや医 療分野、暗視技術などに利用されている。特に近年では、 技術の発達により、がん治療や食品の品質管理、植物の 発育制御、プラスチックの劣化検出、自動運転技術など、 生活を支える技術に応用がなされ、近赤外光を発する材 料の需要は増加している。本研究成果により、有機材料 をベースとした近赤外発光材料の発展が強く見込まれる。

2. 合成方法

式1に従い、無置換および置換されたキレート剤であ る2.2'-ジヒドロキシアゾベンゼン誘導体(L-X, X = H, F, Cl. Br. I. Me. CF3, OBu, Ph. NPh2)と酸化ジフェニルス ズ(IV)をアセトン中で還流し、反応後ろ過のみの精製 およびアセトン中で再結晶操作を行うことで、目的の縮 環型アゾベンゼンスズ錯体(TAz-X, X = H, F, Cl, Br, I, Me, CF3, OBu, Ph, NPh2)をそれぞれ合成した。また、 別途、高分子合成のモノマーおよびモデル化合物として 利用するため、L-BrまたはL-Hと酸化ジオクチルスズ (IV)を同様に反応させることで、TAz-BrOct, TAz-HOct をそれぞれ合成した(式2)。TAz-BrOctをモノマーとし て用い、式2に従ってフルオレンおよびビチオフェンと の共重合体をそれぞれ右田・小杉・Stilleクロスカップ リング重合反応により合成した。反応後、ろ過で不溶物 を除去し、アセトニトリル中で再沈殿操作を行うことで 高分子の精製を行った。その結果、高分子量体のP-TAz- $FI(収率71\%, M_n = 14.800, M_w = 84.100, M_w/M_n = 5.69)$ および**P-TAz-BT**(収率56%, M_n = 30,100, M_w = 189,000, $M_w/M_n = 6.29$)をそれぞれ得ることができた。

3. 結果・考察

まず、量子化学計算ソフトであるGaussian 16を用い て、密度汎関数法(DFT)により縮環型アゾベンゼンス ズ錯体TAz-Hの構造予測を行った(図2)。その結果、 TAz-Hが三方両錐形の五配位構造を形成し、アゾベンゼ ン骨格が高い平面性を有することが理論計算によって示 唆された。続いて、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)に より、励起状態の構造最適化を行った。その結果、ホウ 素錯体の時と同様にN=N結合の伸長が起こるものの、 分子の屈曲挙動は観測されなかった。つまり、縮環型ア ゾベンゼンスズ錯体はホウ素錯体の場合とは異なり、希 薄溶液状態において発光性を示すのではないかと予測さ れた。

続いて、合成した**TAz-H**について単結晶X線構造解析 を行った。得られた構造を図3に示す。理論計算や先行 研究と同様、アゾベンゼン平面に対して上下が対称的な 三方両錐形の五配位構造を有し、アゾベンゼンのC-N=N-C二面角が179.4°と、高い平面性を有しているこ



Ground state (B3LYP/6-311G)



Excited state (B3LYP/6-311+G)





図3. TAz-Hの単結晶構造





とが確認できた。四面体形の四配位構造を形成するホウ 素錯体の場合ではC-N=N-C二面角が165.5°であった ため、予測通り、配位形態の違いがアゾベンゼンの平面 性に影響していることが分かった。

続いて、合成により得られた縮環型アゾベンゼンスズ 錯体TAz-Xについて紫外・可視吸収スペクトル測定およ び発光スペクトル測定をそれぞれ行った。測定はクロロ ホルム希薄溶液中(1.0×10⁻⁵ M)にて行った。結果を図 4に示す。吸収スペクトルにおいて、無置換の縮環型ア ゾベンゼンスズ錯体**TAz-H**は吸収極大波長(λ_{abs})を546 nmに有することが分かった。これは先行研究で報告さ れているスズ上のアルキル基がメチル基およびブチル基 の値とほぼ一致する^[12]。加えて、置換を導入すること により、モル吸光係数(ε)および λ_{abs} に変化が現れるこ とが分かった。フッ素置換体では短波長シフトが、ヨウ 素置換体では長波長シフトがそれぞれ観測された。また、 第2周期元素であるフッ素から第5周期元素であるヨウ 素へと変化させることでεが徐々に増加し、合わせてλ absが長波長シフトする様子が観測された。加えて、Me 基やアルコキシ基といった電子供与性基を導入すること や、フェニル基で共役長を拡張することによっても ε が 増加し、特に共役長の拡張(TAz-Ph)や強力な電子供与

性置換基の導入(**TAz-NPh2**)では λ _{abs}が大きく長波長シ フトすることが分かった。

PLスペクトル測定において、TAz-Hは希薄溶液条件 下にて発光極大波長(λ_{PL})653 nmの赤色発光を示すこ とが分かった。また、その絶対発光量子収率(Φ_{PL})は4.5% であった。縮環型アゾベンゼンホウ素錯体が希薄溶液条 件下でほとんど発光性を示さない(Φ_{PL} < 0.1%)ことか ら、理論予測の結果を支持するものであり、配位元素お よび配位構造が光学特性に影響を与えていることが示唆 された。加えて、置換基の導入により Φ_{PL}が大きく増加 (Φ_{PL} = 5.7 ~ 34.0%)する挙動が見られた。特に、TAZ-**NPh2**では713 nmという目に見えない近赤外領域でΦ_{PL} = 29.2%と非常に高効率な発光を示し、縮環型アゾベン ゼンスズ錯体の長波長領域における発光体としての有用 性を示すものであった。発光挙動についてより詳細な検 討を行うため、蛍光寿命(τ)測定により、放射速度定数 (k_r)と無放射速度定数(k_{nr})をそれぞれ算出した。その結 果、電子供与性の置換基の導入や共役長の拡張により、 $k_{\rm r}$ の増加が見られ、 $k_{\rm m}$ が大きく減少することで $\Phi_{\rm PL}$ が増 加することが分かった。すなわち、ハロゲン置換体にお いても、孤立電子対がアゾベンゼンの共役に参加してい るのだと考えられる。



	TAz-H	TAz-F	TAz-CI	TAz-Br	TAz-I	TAz-Me	TAz-CF3	TAz-OBu	TAz-Ph	TAz-NPh2
$\lambda_{ m abs}$ (nm)	546	523	543	547	555	545	550	544	571	624
$\lambda_{\rm PL}$ (nm)	653	619	636	639	643	645	657	623	659	713
$oldsymbol{\Phi}_{PL}{}^{[a]}$	0.045	0.239	0.209	0.181	0.115	0.085	0.057	0.340	0.198	0.292
τ (ns) ^[b]	0.8	3.2	2.6	2.2	1.3	1.2	1.0	3.1	1.8	2.0
<i>k</i> _r / 10 ⁸ (s ⁻¹) ^[c]	0.60	0.76	0.81	0.82	0.89	0.69	0.55	1.1	1.1	1.5
<i>k</i> _{nr} / 10 ⁸ (s ^{−1}) ^[c]	13	2.4	3.1	3.7	6.9	7.4	9.1	2.1	4.4	3.6

[a] Excited at λ_{abs} . [b] Excited by white LED and monitored at λ_{PL} . [c] $k_r = \Phi_{PL} / \tau$, $k_{nr} = (1 - \Phi_{PL}) / \tau$.

図4. TAz-Xの吸収・発光スペクトルと光学データ



図5. 超原子価結合による狭エネルギーギャップ化のメカニ ズム

光学特性に関してより詳細な情報を得るため、密度汎 関数法(DFT)による解析を行った。結果を図5に示す。 縮環型アゾベンゼンスズ錯体は超原子価結合の形成によ り、最低空軌道(LUMO)エネルギー準位が下降し、最 高被占軌道(HOMO)エネルギー準位が上昇することが 分かった。LUMOエネルギー準位の下降はスズ錯体の エクアトリアル位におけるスズ - 窒素配位結合の電子求 引的な影響が作用していると示唆された。また、 HOMOエネルギー準位の上昇はスズ錯体の三中心四電 子結合に由来したアピカル位の酸素の電子密度の上昇、 すなわち、電子供与性の向上によるものと解析できた。 結果としてHOMO-LUMO間のエネルギー差が小さくな り、小分子ながらも長波長領域に強い吸収帯を有したの ではないかと考えられる。このように超原子価結合が π 共役系の電子物性に影響を与えうることを確かめること ができ、赤色や近赤外発光性を示す狭エネルギーギャッ プ性を有する化合物の合成に有効であることが裏付けら れた[13]。

続いて、共重合による共役系高分子の物性について調 査を行った。吸収および発光スペクトル測定はクロロホ ルム希薄溶液中(1.0×10⁻⁵ M)にて行った。結果を図6 に示す。吸収スペクトルにおいてはモノマーと比較し、 ポリマーで顕著な長波長シフトが観測された。これは、 N=N結合を含む共役系の伸長に由来するものと思われ る。また、発光スペクトル測定において $\lambda_{\rm PL}$ は近赤外領 域に達し、P-TAz-FLにおいて $\lambda_{PL} = 690 \text{ nm}, \Phi_{PL} =$ 32.2%、**P-TAz-BT**において λ_{PL} = 724 nm, Φ_{PL} = 20.8% と非常に高効率な近赤外発光特性を有することが分かっ た。蛍光寿命測定の結果と合わせると、共役系の伸長に



[a] Excited at λ_{abs} . [b] Excited by white LED and monitored at λ_{PL} . [c] $k_r = \Phi_{PL} / \tau$, $k_{nr} = (1 - \Phi_{PL}) / \tau$.

11

knr / 108 (s⁻¹)[c]



3.6

4.7

11

P-TAz-BT in CHCl₃ (1.0 × 10⁻⁵ M per repeating unit) TAz-BrOct 図6. モノマーとポリマーの吸収・発光スペクトルと光学データ

よりkが著しく増加していることが分かった。縮環型ア ゾベンゼン錯体は小分子であるが故に高分子化による共 役系の伸長の影響を大きく受けたものと考えられる。

4. 結言

以上、縮環型アゾベンゼンスズ錯体を合成することで、 高効率な赤色~近赤外発光を示す化合物を簡便に合成で きることが分かった。さらに、共役系高分子化が可能で、 更なる近赤外発光効率の効率化を達成することができ た。本結果のように、超原子価結合を有する典型元素錯 体は、実例が少なく希少である近赤外発光を示す有機材 料を容易に創出可能な新しい分子設計になりうると期待 している。

謝辞:本研究を進めるにあたり、研究助成という形で多 大な支援を頂きました公益財団法人松籟科学技術振興財 団に厚く御礼申し上げます。

5. 参考文献

- [1] Chujo Y., Tanaka K., Bull. Chem. Soc. Jpn., 88, 633-643 (2015).
- [2] Gon M., Tanaka K., Chujo Y., Polym. J., 50, 109-

126 (2018).

- [3] Tanaka K., Chujo Y., Polym. J., 52, 555-566 (2020).
- [4] Smith R. C., Protasiewicz J. D., J. Am. Chem. Soc., 126, 2268–2269 (2004).
- [5] Li L., Matsuo T., Hashizume D., Fueno H., Tanaka K., Tamao K., J. Am. Chem. Soc., 137, 15026– 15035 (2015).
- [6] Gon M., Tanaka K., Chujo Y., Angew. Chem. Int. Ed., 57, 6546–6551 (2018).
- [7] Gon M., Wakabayashi J., Tanaka K., Chujo Y., Chem. Asian J., 14, 1837–1843 (2019).
- [8] Wakabayashi J., Gon M., Tanaka K., Chujo Y., Macromolecules, 53, 4524–4532 (2020).

- [9] Gon M., Wakabayashi J., Nakamura M., Tanaka K., Chujo Y., Macromol. Rapid Commun., 42, 2000566 (2021).
- [10] Gon M., Wakabayashi J., Nakamura M., Tanaka K., Chujo Y., Chem. Asian J, 16, 696–703 (2021).
- [11] Yoshino J., Kano N., Kawashima T., Chem. Commun., 559-561 (2007).
- [12] Bessler K. E., dos Santos J. A., Deflon V. M., de Souza Lemos S., Niquet E., *Z. anorg. allg. Chem.*, 630, 742–745 (2004).
- [13] Gon M., Tanaka K., Chujo Y., Chem. Eur J., 27, 7561–7571 (2021).

機能性色素の高秩序集積化によるp-nヘテロ接合の構築と 光電変換素子への展開

大阪府立大学 大学院工学研究科 前田 壮志

1.研究背景と目的

有機薄膜太陽電池は、電子ドナーからアクセプターへ の光誘起電子移動とそれに続く電荷移動によって起電す る。従って、ドナーとアクセプターの接合界面を拡大す ると同時に、ホール及び電子の両電極への巨視的な輸送 パス(p-及びn-チャンネル)を構築できれば、光電流を獲 得できる。このようなバルクヘテロ構造はフラーレン誘 導体及びドナー材料の結晶性と相溶性のバランスで主に 制御されており、アモルファス部分とp-/n-チャンネル はランダムに構築される。電子ドナー及びアクセプター 成分からなる分子(D-Aダイアド)は有機薄膜太陽電池の 基本要素を分子内に備えており、電荷移動パスを構築で きれば、原理的には単一成分で光電変換層とすることが 可能である。開発当初までにC60誘導体やオリゴアレー ン類をベースとしたD-Aダイアド(超)分子に両親媒性、 液晶性等を付与することで、各成分の独立したπスタッ キングによりメソスケールでp-及びn-チャンネルを構築 した例が報告されていた13。電極間での巨視的な電荷移 動パスの構築や電荷分離に続く電荷再結合の抑制によ り、それらを用いたセルの光電変換能は向上しつつあり (変換効率3.4%)⁴、高速電荷移動可能なp-/n-チャンネル の構築を可能とする新規D-Aダイアドの開発が求められ ていた。

本課題は機能性色素の優れた光吸収特性や剛直性に着 目して、非フラーレン系全色素型のD-Aダイアドを合成 し、色素のπスタッキングに基づいてp-/n-チャンネル の構築を可能とする自己組織体の創製を目指した(図 1)。ドナー及びアクセプター性色素とそれらの連結ユ ニットを最適化し、自己組織化の構造的因子を把握し、 メソスケールの自己組織体を巨視的なp-/n-チャンネル 形成へと導く方法を検討した。





2. 結果と考察

全色素型D-Aダイアドの構成成分として可視光から近 赤外光領域に卓越した吸収能を示し、卓越した電子ド ナー性を持つスクアレン色素(SQ)を選択した。また、 SQの主吸収帯とオーバーラップしないナフタレンジイ ミド(NDI)およびペリレンビスイミド(PBI)をアクセプ ター成分として選択した。これまでに、アクセプター成 分のπ共役系にSQ骨格を連結したダイアド分子をパラ ジウム触媒によるクロスカップリング反応で合成し、そ れらの光吸収・電気化学特性を調査した(図2)⁵⁶。また、 得られたダイアド分子を用いて電界効果トランジスタを 試作したところ、p型半導体特性を示したものの、その キャリア移動度は低い値であった(ホール移動度10⁻⁴~ 10⁻⁶ cm²V⁻¹s⁻¹)。これは、NDI成分とSQ成分間の捻じ



図2. これまでに合成したSQ-NDI連結分子

れによって、分子パッキングが阻害され、キャリア移動 に適当なπ軌道の重なりが阻害されたためであると考え られる。よって、本研究では、NDIのイミド置換部位に SQ骨格を結合させたトリアド分子を設計し、その合成 ルートの最適化を行った(図3)。自己組織化を促すリン カーの構造として、エチレンジイル基を採用し、所望の SQ-NDI-SQトリアド分子TISQの合成に成功した。得ら れたトリアド分子中のエチレンジイルリンカーはイミド 基との分子内水素結合によって固定され、SQ成分と NDI成分間の自由回転を阻害し得ることが予想された。

次に得られたTISQの光吸収・電気化学特性を調査した。 TISQの電子吸収スペクトルを測定したところ、各成分に由来した吸収帯が観測された(図4)。このことか



図3. 自己組織化によるp-/n-チャンネルの形成に向けたト リアド分子TISQ



図4. CHCl₃中における**TISQ**の電子吸収スペクトルおよび蛍 光発光スペクトル

らSQ成分及びNDI成分が独立した発色団を形成してい ることが明らかとなった。また、TISQの蛍光量子収率は、 SQ成分のみを持つモデル化合物6に比べて著しく低い 値を示した。このことは、SQ成分の励起状態がNDI成 分によって高効率でクエンチされていることを示してお り、SQ-NDI間での電子移動を示唆された。これを検証 するべくTISQの電気化学特性をサイクリックボルタン メトリーで評価した(図5)。TISQの酸化電位はSQ成分 のモデル化合物6と同程度となり、また、その還元電位 はNDI成分のモデル化合物NDIrefと一致した。これより、 TISQの分子内において、SQとNDIは独立して酸化還元 を受けることが示された。また、酸化還元電位より TISQの最高被占軌道(HOMO)および最低空軌道 (LUMO)を算出した。その結果、SQ成分からNDI成分 への電子移動が熱力学的に進行することが確認された。

SQ色素が会合した場合、SQ発色団間の励起子相互作

A) Cyclic voltammogram



B) Energy level diagram



図 5. A) TISQのサイクリックボルタモグラム(電極: glassy carbon作用電極、白金対極、Ag/AgCl参照電極、 支持電解質:TBAPF₆、溶媒:CH₂Cl₂). B) HOMO-LUMUエネルギーダイアグラム 用によって吸収帯の大幅なシフトが観測されるため、吸 収スペクトル変化は凝集体形成のサインとなり得る。 よって、用いる溶媒や温度等の条件を換えて吸収スペク トルを測定し、TISQの自己組織化挙動を評価した。さ らに、外部環境(溶媒・温度)が自己組織化に及ぼす効果 を明らかにするとともに、得られた自己組織体の構造を AFM等により直接観察した。TISQにとって良溶媒であ るクロロホルム、貧溶媒であるアセトニトリルを溶媒に 用いて、疎溶媒効果による自己組織化を検討したところ、 時間経過に伴って、SQ色素由来の主吸収帯が減少し、 長波長領域に新たな吸収帯が出現した(図6)。この結果 から、上述の混合溶媒系でTISQはI会合体を形成してい ることが明らかとなった。J会合体に由来する600 nmの 吸光度を温度に対してプロットすると、温度上昇ととも に600 nmの吸光度が低下した。この吸光度の温度依存 性から、TISQが核形成-成長メカニズムで凝集するこ とが明らかとなった。昇温後に冷却したところ、「会合 体は速やかに形成されず、図6Bのようにヒステリシス



図6. A) CHCl₃/CH₃CN混合溶媒(CHCl₃/CH₃CN, 1/3, v/v) 中におけるTISQの温度可変吸収スペクトル. B) 吸光 度(600 nm) - 温度プロット.赤線;昇温過程、青線; 降温過程。

が見られた。J会合体を形成する混合溶媒中(クロロホル ム-アセトニトリル)の¹H NMRを種々の温度で測定し たところ、分子間及び分子内水素結合の形成が示唆され、 溶液中におけるアミド結合由来の水素結合がトリアドの 自己組織化に関与していることが示された。さらに、こ の自己組織体の構造を原子間力顕微鏡(AFM)及び透過 型電子顕微鏡(TEM)で直接観察した(図7)。その結果、 J会合体は直径200 nm程度の球状の形態であることが明 らかとなった。

一方、TISQのトルエン-メチルシクロヘキサン混合 溶媒中での吸収スペクトルを測定したところ、クロロホ ルム-アセトニトリル中とは異なり、SQ成分に比べて 低波長側に新たな吸収帯が出現した(図8)。この結果か ら、TISQはトルエン-メチルシクロヘキサン中でH会 合体を形成することが明らかとなった。このように、 TISQは用いる溶媒の選択により、その自己組織化を制 御可能で、J及びH凝集体を作り分けできることが示さ れた。この自己組織体の構造をAFM及びTEMで直接観 察したところ、H会合体はファイバー状の形態を採って いることが示された(図9)。また、TISQはトルエン-メチルシクロヘキサン中において、可逆的なゾルーゲル 転移を引き起こした。これは凝集により形成されたファ イバー状自己組織体の絡み合いによるものと推察され る。このように、TISQの凝集構造は、溶媒の選択によっ て制御できることが明らかとなった。

SQは優れた電子ドナー性を示し、またNDIは電子ア



図7. CHCl₃/CH₃CN混合溶媒中で形成されたJ会合体の原子 間力顕微鏡像(Si基盤)。



図8. A) toluene/methylcyclohexane混合溶媒(1/1, v/v) 中におけるTISQの温度可変吸収スペクトル。B)吸光 度(590 nm) - 温度プロット。



0.0 µm

図9. toluene/methylcyclohexane混合溶媒中で形成された H会合体の原子間力顕微鏡像(Si基盤)。

クセプター性を示すため、TISQは単独で光電変換材料 として機能する可能性がある7。得られたTISQを光電変 換層として有機薄膜太陽電池を試作・評価した(図10)。 ITO基板上に酸化チタン薄膜を作製し、TISQ溶液を60 nmの厚みでスピンコートした。さらに、酸化モリブデ ン及び金電極を真空蒸着して、セル面をガラス基板で封 止することでセルを完成させた。作製したセルを疑似太



図10. TISQを光活性層に持つ有機薄膜太陽電池(Au: MoO_x : **TISQ**: ZnO: ITO)のIPCEスペクトル(実線) と吸収スペクトル(点線)

陽光照射(AM 1.5G, 100 mW/cm2)下で評価したとこ ろ、低いながらも光電流が観測された。この結果より、 ダイアド分子の自己組織体が両成分間での電荷分離と電 荷移動を可能とするp-nヘテロ接合を提供し得ることが 明らかとなった。

3. 結論

スクアレン色素(SQ)とナフタレンジイミド(NDI)か らなるトリアド分子TISQの自己組織化によって、p-nへ テロ接合を構築した。両色素成分をアルキルアミド骨格 で連結することで、両成分の光吸収および電気化学特性 は保持され、両成分間の電子移動が可能であった。 TISQは極性の高いCHCl₃/CH₃CN混合溶媒中ではJ-like なナノ粒子状凝集体へと自己組織化し、極性の低い toluene/methylcyclohexane混 合 溶 媒 中 で はH-likeな フィブリル状凝集体へと自己組織化することが明らかと なった。このように溶媒によって得られる自己組織体が 異なる極めて珍しい系であるが、アミド基とイミド基の 間の水素結合が特異な自己組織化挙動に関わっているこ とが示唆された。さらに、TISQを用いた有機薄膜太陽 電池は、TISQの吸収帯に分光感度を示したことから、 TISQが光活性層として機能していることが明らかと なった。現状では、その光電変換効率は著しく低い。こ れは、TISQの薄膜形成の際に、溶液中で見られたよう なSQとNDI成分がそれぞれスタックした自己組織体が 形成されなかったためであると考えられる。溶液中の自 己組織化を如何に薄膜で実現するかという課題は残され ているものの、全色素型トリアド分子が単独で光電変換 に寄与したことから、本研究を通して、超分子的アプロー

チによるp-nヘテロ接合の構築に関する可能性と制限が示された。

4. 謝辞

本研究を実施するにあたりご支援下さいました公益財 団法人松籟科学技術振興財団および関係者の皆様に心よ り御礼申し上げます。凝集体の形成メカニズムの解明に ご助言くださった名古屋大学大学院理学研究科物質理学 専攻 大城宗一郎先生に感謝申し上げます。

5. 参考文献

- A. P. H. J. Schenning, J. v. Herrikhuyzen, P. Jonkheijm, Z. Chen, F. Würthner, E. W. Meijer, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10252.
- (2) J. P. Hill, W. Jin, A. Kosaka, T. Fukushima, H.

Ichihara, T. Shimomura, K. Ito, T. Hashizume, N. Ishii, T. Aida, *Science* **2004**, *304*, 1481.

- (3) J. M. Mativetsky, M. Kastler, R. C. Savage, D. Gentilini, M. Palma, W. Pisula, K. Müllen, P. Samorì, Adv. Funct. Mater. 2009, 19, 2486.
- (4) C.-L. Wang, W.-B. Zhang, H.-J. Sun, R. M. V. Horn, R. R. Kulkarni, C.-C. Tsai, C.-S. Hsu, B. Lotz, X. Gong, S. Z. D. Cheng, *Adv. Energy Mater.* 2012, *2*, 1375.
- (5) T. Maeda, F. Würthner, *Chem. Commun.* 2015, *51*, 7661.
- (6) T. Maeda, J. Zhou, Y. Oda, H. Nakazumi, S. Yagi, *Res. Chem. Int.* **2018**, 44, 4783.
- (7) T. Maeda, A. Liess, A. Kudzus, A.-M. Krause, M. Stolte, H. Amitani, S. Yagi, H. Fujiwara, F. Würthner, *Chem. Commun.* 2020, 56, 9890.
研究報告集 第33集 (非売品)

2022年3月1日発行

発行所 公益財団法人松籟科学技術振興財団 〒541-0042 大阪市中央区今橋4丁目4-7 (淀屋橋ビル) ハリマ化成グループ株式会社内

TEL 06-6229-0966