

## 平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成24年 4月 26日現在

研究代表者 氏名	山本 嘉則	所属研究機関・ 部局・職	東北大学・大学院理学研究科・教授
研究課題名	ルイス酸・遷移金属触媒を用いる環境調和型分子変換プロセスの開拓		
課題番号	14002001		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 山本 嘉則（東北大学・大学院理学研究科・教授）  研究分担者 浅尾 直樹（東北大学・大学院理学研究科・助教授） 中村 達（東北大学・大学院理学研究科・助手） 金 鉄男（東北大学・大学院理学研究科・助手） 門田 功（岡山大学・大学院自然科学研究科・教授）		

### 【補助金交付額】

年度	直接経費
平成14年度	140,000 千円
平成15年度	94,300 千円
平成16年度	91,400 千円
平成17年度	71,200 千円
平成18年度	67,000 千円
総計	463,900 千円

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

### (1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

研究期間中に、次の2つの分子変換プロセスを開拓した。(1) ルイス酸を用いる高効率で立体選択的なポリ環状エーテルの新規合成法を開発した。この新手法を用いて熱帯および亜熱帯の魚がもつ魚毒成分である巨大ポリ環状エーテル海産天然物の短段階で効率的な全合成に成功した。すなわち、ガンビエロール全合成 (J. Am. Chem. Soc. 125, 46 (2003) 引用回数77) およびプレベトキシンBの全合成 (J. Am. Chem. Soc. 127, 9246 (2005) 引用回数29) である。(2) 金触媒をはじめとする白金、銀、銅などの貴金属およびパラジウムなどの遷移金属分子触媒を用いる多くの新反応を開発した。これらの成果は、期間中に発表した論文の引用状況2-(2) に示したように押しなべて高い引用回数を示しており、かなりのインパクトを与えたと考えられる。

研究期間終了後、(1) ルイス酸を用いるポリ環状エーテルの短段階高効率合成法はさらに進化し、岡山大学の高村および門田等によりプレバナールの全合成が達成され、山本と共著で2009年に Org. Lett. 11, 2531 (2009) に発表した。このように、我々の開発した新手法は進化発展して依然として海産天然物の全合成に用いられている。一方で反応論から見てみると、以上の反応はカルボニル基やイミン基のヘテロ原子のローンペアーにルイス酸がシグマー配位しカルボニルやイミンを活性化することが駆動力となっている。研究期間終了後、シグマー配位する相手をルイス酸からプレンステッド酸(プロトン酸)へと拡大展開しさらなる新反応を見出した。例えば、トリフリックアシッド触媒を用いるスピロサイクルの新合成法開拓 (Angew. Chem. Int. Ed. 48, 5893 (2009) 引用回数18)、トリフリックアシッド触媒を用いるアルキン-ケトンの分子内ヘテロメタセシスによる多置換5員環エノンの新合成法開拓 (Chem. Comm. 3533 (2009) 引用回数20)、プレンステッド酸触媒を用いるエンインの環化異性化および sp(3)炭素の C-H 活性化による縮環化合物の合成方法開拓 (J. Am. Chem. Soc. 132, 5590 (2010) 引用回数5) など新合成の開拓が進んでいる。

研究期間終了後、(2) 金、白金、銀、銅、パラジウム、イリジウム、などのパイ配位性遷移金属分子触媒のアルキンへの配位を駆動力とする新反応の開発は新たな進展を見せている。これらの貴金属類およびパラジウムなどの高酸化状態の金属錯体は、炭素-ヘテロ元素不飽和結合(カルボニル基やイミン基など)に対して高いシグマー配位性を示すことは以前からわかっていた。すなわち、シグマおよびパイ配位性の両機能を持つわけで、研究終了後発表した論文 (J. Org. Chem. 72, 7817 (2007) 引用回数140) ではシグマーとパイ配位についてDFT計算を行い、配位能力と反応性の関係を俯瞰的に眺め今後の研究の指針を与えられるようにまとめた。また、2008年には、dual role 触媒およびパイ配位性遷移金属触媒を用いるヘテロ環合成について (Chem. Rev. 108, 395 (2008) 引用回数321) にまとめ、有機合成化学者にこの分野の全貌を解説するとともに今後の合成目的に活かせるようにまとめた。さらに2009年には (Chem. Commun. 34, 5075 (2009) 引用回数77) 金触媒等の貴金属触媒のパイ配位性と類似の配位能力を示すことができるヨウ素およびプレンステッド酸についても論じ、3つの異なるパイ配位性触媒について類似点および相違点、実験結果と計算結果の対比を行い、広くアルキンに対するパイ配位を駆動力とする反応形式を俯瞰し、今後の研究の指針を与えた。これ等3つの論文は比較的高い被引用度を示しており、この分野への研究者の興味および注目度を表している。以上のコンセプト提示だけではなく、アルキンに対する、金を初めとするパイ配位性遷移金属触媒、プロトン酸触媒、ヨウ素反応剤を用いる有用な新合成法もいくつか開発している。多置換イソキノリンの短段階合成をヨウ素を用いて達成することができた (Angew. Chem. Int. Ed. 46, 4764 (2007) 引用回数84) し、その手法を応用し天然物ノルケレリスリンを合成し本手法の有用性を示した (J. Am. Chem. Soc. 130, 15720 (2008) 引用回数53)。さらに、多置換官能基化されたキノリンの簡便合成もヨウ素を用いて達成された (J. Org. Chem. 75, 1266 (2010) 引用度22回)。

研究期間終了後、(2)の研究テーマであった均一系分子触媒から、不均一系な全く新しい触媒開拓に着手した。すなわち、貴金属類およびパラジウムなどの金属ナノ材料を用いる不均一系触媒へと研究の方向をシフトした。2種あるいはそれ以上の異なった金属から合金、例えば3種の異なった金属からの合金、 $M_1M_2M_3$ 、を作成し、化学的手法あるいは電気化学的手法で選択的に例えば $M_2$ を脱合金すると $M_2$ の部分がナノ細孔となった、ナノポーラス金属材料触媒 $M_1OM_3$ (Oは細孔)が生成する。このナノポーラス金属材料触媒(MNPoreと略)は従前の均一系触媒、あるいは既知の金属ナノ粒子触媒とは全くことなつた触媒機能を示すことが判ってきた。例えば、金NPore触媒存在下ヒドロシランと水は常温で反応し速やかに水素を発生しシラノールを生成する (Angew. Chem. Int. Ed. 49, 10093, (2010))。従前の金分子触媒(均一系触媒)や金ナノ粒子触媒ではこのような反応は起こらない。パラジウム分子触媒(均一系触媒)を用いるクロスカップリング反応は2010年のノーベル化学賞に輝いた反応であるが、パラジウムが溶液内に溶けているため、最終生成物に極わずかに混在する嫌いがあった。パラジウムNPoreを触媒として用いたところ、この問題点をかなり解決できることが判った。これらの成果は2011年の第16回OMCOS国際会議で基調講演として発表しPure & Applied Chemistryに講演内容が印刷中である(ウェブ版には掲載されている)。

このように特別推進研究の成果を踏まえて、全く新しい触媒系を用いる分子合成が進行中であり、分子技術に新たな1ページを書き込めると考えている。

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

特別推進研究終了（2006年度）以降の国際誌への論文発表78報（被引用度の高いもの10報は3-3に示した）。2003年以来、トムソンロイターのISI, Highly Cited Researchers, に登録されている。また、2010年にはトムソンロイターのScience Watchに、山本の論文が、this month's new hot paper in the field of chemistry、として掲載されインタビューを受けた（2010年1月10日）。英国のRSC（王立化学会）が発表している、H-index Ranking of living chemists in the world, に登録されている。

## 国際会議での招待および基調講演（2006年度以降）

- 1) From  $\sigma$ - to  $\pi$ -Electrophilic Lewis Acids. Application to Selective Organic Transformation, アメリカ化学会秋季大会, A. C. Cope Scholar Award Lecture, 2007年8月21日、ボストン（招待講演）
- 2) Top 5 Program (WPI) in Japan and Evaluation of Research Accomplishments, ICCT2007(International Chemical Conference 2007)、清華大学、2007年12月14~16日、台湾（招待講演）
- 3) Coinage Metal-Catalyzed Carbocyclization of Alkynes, Third International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 2008年5月26-27日、大津（招待講演）
- 4) Coinage Metal Catalyzed New Reactions, Gordon Research Conferences, 2008年7月13日~18日、Bryant University, アメリカ（招待講演）
- 5) Coinage metal catalyzed new reactions, IASOC 2008(ISCHIA ADVANCED SCHOOL OF ORGANIC CHEMISTRY), 2008年9月30日~10月2日、イタリア（招待講演）
- 6)  $\pi$ -Electrophilic Lewis Acids Catalyzed New Transformations, International Conference in celebration of the Official Opening of the School of Physical and Mathematical Science Building, NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY, 2009年7月20-22日、シンガポール（招待講演）
- 7) From  $\sigma$ - to  $\pi$ -Electrophilic Lewis Acids. Application to Selective Organic Transformations, RSC Centenary Prizes Lectures at Univ. York (Oct. 12), at Univ. Belfast (Oct. 14), and at Durham Univ. UK (Oct. 16), イギリス（招待講演）
- 8) Coinage Metal-catalyzed New Synthetic Reactions, 11th Tetrahedron Symposium, Peking University, 2010年6月22-24日、北京（招待講演）
- 9) Coinage Metal-catalyzed Heterocycle Synthesis, 6th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, Alicante, 2010年6月30日-7月4日、スペイン（招待講演）
- 10) Coinage Metal-catalyzed Heterocycle Synthesis, 4th International Conference on Modern Aspects of Chemistry of Heterocycles, Saint-Petersburg, 2010年8月2-6日、ロシア（基調講演）
- 11) Nanoporous Gold-catalyzed New Molecular Transformation, WPI-AIMR - ICCAS joint symposium, Beijing, 2010年10月29日、中国（招待講演）
- 12) From Molecular Catalysts to Nano-Structured Materials Skelton Catalysts, 5th CRC International Symposium at Beijing, 2011年3月4日、北京（招待講演）
- 13) From Molecular Catalysts to Nano-Structured Materials Skelton Catalysts, OMCOS 16 (Organometallic Chemistry toward Organic Synthesis), 2011年7月24日-28日、上海（基調講演）
- 14) Iodine-Mediated Heterocyclic Synthesis for Optoelectronic Materials, 3<sup>rd</sup> International Conference on Heterocyclic Chemistry, 2011年12月10日-13日、Jaipur, インド（基調講演）

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

## (3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

文部科学省世界トップレベル国際研究拠点形成費（WPIプログラム）；平成19年度に公募があり、山本嘉則を拠点長とする東北大学の材料科学の拠点形成提案が採択され、19年度10月より東北大学原子分子材料科学高等研究機構（WPI-AIMR）を立ち上げ、山本嘉則が機構長および拠点長として（平成19-23年度）、以下の拠点形成費（研究費とその他の人件費等）（直接費総額）を受けてきた。山本自身はこの拠点の中で、金属ナノポーラス材料を触媒として用いる分子変換反応の開拓と、分子技術を用いる有機太陽電池の高効率化、の研究を進めている（平成24年度から山本はWPI-AIMRの特別研究顧問に就任している）。

・平成19年度 566,962千円 ・平成20年度 1,500,876千円 ・平成21年度 1,350,000千円 ・平成22年度 1,350,000千円 ・平成23年度 1,304,000千円

文科省ナノテク融合技術支援研究費；平成19年度 14,879千円、平成20年度 16,507千円、平成21年度 14,073千円、平成22年度 14,073千円、平成23年度 14,073千円

科学研究費補助金；（基盤研究B）平成20-22年度 「金およびパラジウム触媒の配位子操作による反応性、選択性の飛躍的向上」研究代表者 山本嘉則 直接費総額 14,800千円

科学研究費補助金；（基盤研究A）平成23-27年度 「脱合金によるナノポーラス金属材料触媒。分子変換における革新的新手法」研究代表者 山本嘉則 直接費総額 38,100千円

## (4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

貴金属類（金、銀、銅、白金、など）が炭素-炭素不飽和結合（特にアルキン、3重結合）に対して、高いパイ配位性を示すことが特別推進研究を通して判ってきた。この発見は当時我々の研究室を含め、国内および国外でも同時進行的に出てきたもので、この世界的潮流に早い段階で乗れたのは幸運であった。一方で、これらの貴金属類およびパラジウムなどの高酸化状態の金属錯体は、炭素-ヘテロ元素不飽和結合（カルボニル基やイミン基など）に対して高いシグマ配位性を示すこともわかっている。研究期間中に発表した論文5、J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 764, に発表したように、パラジウム触媒はパイおよびシグマ配位性の dual role 触媒として作用することも判った。以上の概念は、研究終了後発表した論文のうち、2007年には J. Org. Chem. に（論文2参照）シグマとパイ配位について俯瞰的に眺め今後の研究の指針を与えられるようにまとめた。また、2008年には、dual role 触媒およびパイ配位性遷移金属触媒を用いるヘテロ環合成について Chem. Rev. にまとめ（論文1参照）、有機合成化学者にこの分野の全貌を解説するとともに今後の合成目的に活かせるようにまとめた。さらに2009年には、Chem. Commun. 34, 5075 金触媒等の貴金属触媒のパイ配位性と類似の配位能力を示すことがあるヨウ素およびブレンステッド酸についても論じ、3つの異なるパイ配位性触媒について類似点および相違点、実験結果と計算結果の対比を行い、広くアルキンに対するパイ配位を駆動力とする反応形式を俯瞰し、今後の研究の指針と与えた（論文4参照）。これ等3つの論文は比較的高い被引用度を示しており、この分野への研究者の興味および注目度を表している。

このような成果を踏まえ、期間終了後は貴金属類およびパラジウムなどの均一系触媒から、金属ナノ材料を用いる不均一系触媒へと研究の方向をシフトした。2種あるいはそれ以上の異なった金属から合金、例えば3種の異なった金属からの合金、 $M_1M_2M_3$ 、と作成し、化学的手法で選択的に例えば $M_2$ を脱合金すると $M_2$ の部分がナノ細孔となった、ナノポーラス金属材料触媒 $M_1OM_3$ （Oは細孔）が生成する。このナノポーラス金属材料触媒（MNPore と略）は従前の均一系触媒、あるいは既知の金属ナノ粒子触媒とは全くことなつた触媒機能を示すことが判ってきた。例えば、金 NPore 触媒存在下ヒドロシランと水は常温で反応し速やかに水素を発生する（Angew. Chem. Int. Ed. 49, 10093, (2010)。従前の金分子触媒（均一系触媒）や金ナノ粒子触媒ではこのような反応は起こらない。パラジウム分子触媒（均一系触媒）を用いるクロスカップリング反応は2010年のノーベル化学賞に輝いた反応であるが、パラジウムが溶液内に溶けているため、最終生成物に極わずかに混在する嫌があった。パラジウム NPore を触媒として用いたところ、この問題点をかなり解決できることが判った。

このように、特別推進研究で得られた成果は、その後ナノポーラス金属材料触媒へと発展し、溶液中での分子変換反応に新たな展開をもたらしつつある。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

## (1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

1) ルイス酸を用いる高効率で立体選択的な分子内環化手法を開拓しその新方法を応用し、熱帯および亜熱帯地方の魚類の持つ毒成分の基本構造である巨大分子ポリ環状エーテルの短段階全合成を達成した。例えば、ガンビエロール全合成 (J. Am. Chem. Soc. 125, 46 (2003) 引用回数77)、およびプレベトキシニンBの全合成 (J. Am. Chem. Soc. 127, 9246 (2005) 引用回数29) を高効率短段階で達成した。2005年にカリフォルニア工科大学の Grubbs 教授がノーベル化学賞を受賞したが、ストックホルムでの受賞講演のなかで我々のガンビエロール全合成についてスライドで述べていることは我々の手法がインパクトがあったことを示している。この手法はさらに改良され以後も巨大ポリ環状エーテル合成の一つの一般的方法となっている。例えば、2009年には高村、門田等によりプレベナールの全合成が達成されている (Org. Lett. 11, 2531 (2009) 引用回数18)。

2) 金触媒を始めとする白金、銀や銅などの貴金属分子触媒を用いる分子合成は、現在の有機合成のなかでホットなトピクスとなっておりこの分野の勃興期の早い段階で、我々がこの分野の研究に関与できたのは幸運であった。2-(2)の期間中発表論文の引用状況でも判るように、かなりの論文が押しなべて高い被引用状況にある。トムソンロイターの Researcher ID によると、4月26日現在の山本の全論文(639報)の総引用回数は25156回で、1報あたりの平均引用回数は39.37回、h-インデックスは74である。英国王立化学会(RSC)が生存している世界の化学者のh-インデックスのランキングを発表しているがその中に登録されている。

3) アルキン(3重結合)に対して貴金属およびパラジウム触媒がパイ配位性を示すことは、研究期間中に我々の研究および国内国外の研究者の研究によって一般に認識されることとなってきた。一方でこれ等の触媒はシグマ配位ルイス酸としても作用することは以前から知られていた。この両立する配位能、dual role, をどのように俯瞰するか一般化するか、DFT計算を行い一つのコンセプトを提示した(研究機関終了後論文N°2)。この考え方はいろいろところで利用されているようで被引用度もかなり高く、山本がアメリカ化学会の A. C. Cope Scholar Award を受賞したときの受賞講演でもある(1-(2)国際会議参照)。

4) ヘテロ環は医薬品や有機材料化合物の構成要素として重要な基本骨格である。従前の合成手法はどちらかというと古典的な側面があった。遷移金属触媒を用いるヘテロ環合成という新しい局面をこの分野に吹き込むべく総合論文を発表したがやはり引用度は高い(期間中論文のN°1, および期間後の論文N°1参照)。また、ヘテロ環関係の国際学会には何度か招待講演を依頼され、この分野へのインパクトは高かったと思われる(1-(2)国際会議参照)。

5) 単に総合論文だけでなく具体的に個々のヘテロ環の合成についても新手法を開拓した(期間中の論文、N°7, 8, 9参照)。いずれもかなりの引用回数を示している。これ以外にも例えば、フラン合成 (J. Org. Chem. 70, 4531 (2005) 引用回数101)、ピロール合成 (J. Am. Chem. Soc. 127, 9260 (2005) 引用回数97)、インドール合成 (J. Am. Chem. Soc. 126, 10546 (2004) 引用回数95) などがあり、この分野の研究者にインパクトを与えられたと考えている。

6) 期間終了後、ヨウ素、プロトン(ブレンステッド酸)がアルキン(3重結合)に対してパイ配位性が高いこと、これ等とパイ配位性貴金属との相違点と類似点、反応性の違い、と理解する必要に気づきDFT計算を用いて一般化し俯瞰することを試みた(終了後論文N°4参照)。その引用度からしてこの比較とコンセプトはかなり注目されたと思われる。実際に、多置換イソキノリンの短段階合成をヨウ素を用いて達成することができた(終了後論文N°3)し、その手法を応用し天然物ノルケレリスリンを合成し本手法の有用性を示した(終了後論文N°7)。さらに、多置換官能基化されたキノリンの簡便合成もヨウ素を用いて達成された (J. Org. Chem. 75, 1266 (2010) 引用回数22)。このように、ヘテロ環の具体的合成手法と、コンセプトの提示は、この分野の研究者にそれなりのインパクトは与えたと考えている。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況 (続き)

(2) 論文引用状況 (上位10報程度を記述してください。)

## 【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	<a href="#">Transition-metal-catalyzed reactions in heterocyclic synthesis</a> : NAKAMURA, I; YAMAMOTO, Y. <i>Chem. Rev.</i> 104, 2127-2198 (2004)	遷移金属触媒 (ルイス酸性を示す遷移金属触媒も含む) を用いるヘテロ環の合成法の最近の成果をまとめた論文である。	630
2	<a href="#">AuCl<sub>3</sub>-catalyzed benzannulation: Synthesis of naphthyl ketone derivatives from o-alkynylbenzaldehydes with alkynes</a> : ASAO, N; TAKAHASHI, K; LEE, S; KASAHARA, T; YAMAMOTO, Y. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 124, 12650-12651 (2002)	金触媒を用いる、オルトアルキニルベンズアルデヒドとアルキンとの芳香族環化反応を世界で最初に見出した。ナフチルケトンの新規合成法として、以後頻繁に引用されている。	220
3	<a href="#">Transition metal-catalyzed reactions of methylenecyclopropanes</a> : NAKAMURA, I; YAMAMOTO, Y. <i>Adv. Synth. Catal.</i> 344, 111-129 (2002)	遷移金属触媒を用いる、メチレンシクロプロパンの新規分子変換反応を報告した。このタイプの変換反応は特異な反応形式を示し、他の方法では得られにくい物質を与える。	203
4	<a href="#">Lewis acid-catalyzed benzannulation via unprecedented [4+2] cycloaddition of o-alkynyl(oxo)benzenes and enynals with alkynes</a> : ASAO, N; NOGAMI, T; LEE, S; YAMAMOTO, Y. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 125, 10921-10925 (2003).	ルイス酸性遷移金属触媒を用いる、新規な環化芳香族化の新反応を見出した。ナフタレン骨格が容易に合成できる。	145
5	<a href="#">Pd(II) acts simultaneously as a Lewis acid and as a transition-metal catalyst: Synthesis of cyclic alkenyl ethers from acetylenic aldehydes</a> : ASAO, N; NOGAMI, T; TAKAHASHI, K; YAMAMOTO, Y. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 124, 764-765 (2002)	二価の Pd がルイス酸触媒として、また遷移金属触媒として、作用することを見出した。すなわち、dual role 触媒としての機能があることを見出した。	144
6	<a href="#">AuBr<sub>3</sub>-catalyzed [4+2] benzannulation between an enynal unit and enol</a> : ASAO, N; AIKAWA, H; YAMAMOTO, Y. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 126, 7458-7459 (2004)	金触媒を用いる、エンイナールとエナールとの「4+2」の環化付加芳香族化を見出した。新規芳香族化反応である。	141
7	<a href="#">Gold-catalyzed intermolecular hydroamination of allenes with arylamines and resulting high chirality transfer</a> : NISHINA, N; YAMAMOTO, Y. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 45, 3314-3317 (2006)	金触媒を用いる、アレンの分子内ヒドロアミノ化反応を開拓し、高い不斉転写が起こることを見出した。	119
8	<a href="#">Direct Mannich and nitro-Mannich reactions with non-activated imines: AgOTf-catalyzed addition of pronucleophiles to ortho-alkynylaryl aldimines leading to 1,2-dihydroisoquinolines</a> : ASAO, N; YUDHA, S; NOGAMI, T; YAMAMOTO, Y. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 44, 5526-5528 (2005)	銀触媒を用いる、プロ求核剤のオルトアルキニルアリールアルジミンへの直接的マンニッヒ反応を見出した。デヒドロイソキノリンの新合成法となっている。	112
9	<a href="#">Gold-catalyzed intramolecular carbthiolation of alkynes: Synthesis of 2,3-disubstituted benzothiophenes from (alpha-alkoxy alkyl) (ortho-alkynyl phenyl) sulfides</a> : NAKAMURA, I; SATO, T; YAMAMOTO, Y. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 45, 4473-4475 (2006)	金触媒を用いる、アルキンの分子内カルボチオール化を見出した。多置換ベンズチオフェンの新合成法を提供している。	103
10	<a href="#">Synthesis of 2,3-disubstituted benzofurans by platinum-olefin-catalyzed carboalkoxylation of o-alkynylphenyl acetals</a> : NAKAMURA, I; MIZUSHIMA, Y; YAMAMOTO, Y. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 127, 15022-15023 (2005)	白金を触媒とする、オルトアルキニルアセタールのカルボアルコキシ化反応を見出した。多置換ベンズフランの新合成法を提供している。	101

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	<a href="#">Coinage metal-assisted synthesis of heterocycles:</a> PATIL, NT; YAMAMOTO, Y, <i>Chem. Rev.</i> 108, 395-3442 (2008)	金、銀、銅、白金、などのいわゆる貴金属触媒を用いる、最近のヘテロ環の合成法をまとめた論文である。ヘテロ環合成の分野では先導的な合成法である。	321
2	<a href="#">From sigma- to pi-electrophilic Lewis acids. Application to selective organic transformations:</a> YAMAMOTO, Y, <i>J. Org. Chem.</i> 72, 7817-7831 (2007)	シグマー、およびパイ配位性のルイス酸の不飽和結合への配位の能力と反応性の関係を、DMF計算と実験結果とを対比させて一般化した。	140
3	<a href="#">Synthesis of 1,3,4-trisubstituted isoquinolines by iodine-mediated electrophilic cyclization of 2-alkynyl benzyl azides:</a> FISCHER, D; TOMEBA, H; PAHADI, NK; PATIL, NT. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 46, 4764-4766 (2007)	ヨウ素を用いて、アルキニルベンジルアジドの環化によって多置換イソキノリンを合成する新手法を見出した。	84
4	<a href="#">Alkyne activation with Bronsted acids, iodine, or gold complexes, and its fate leading to synthetic application</a> Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. <i>Chem. Commun.</i> 34, 5075-5087 (2009)	ブレンステッド酸、ヨウ素、金触媒を用いる、アルキンの活性化をその後の生成物に至る経路を、DFT計算と実験結果とを対比して論じ、一般化した。	77
5	<a href="#">Gold- and indium-catalyzed synthesis of 3- and 6-sulfonylindoles from ortho-alkynyl-N-sulfonylanilines:</a> NAKAMURA, I; YAMAGISHI, U; SONG, DC; KONTA, S.; YAMAMOTO, Y. <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 46, 2284-2287 (2007)	金あるいはイリジウム触媒を用いる、オルトスルフォニルアニリンからスルフォニルインドールの新合成法を見出した。	70
6	<a href="#">Gold-catalyzed intramolecular carbocyclization of alkynyl ketones leading to highly substituted cyclic enones:</a> JIN, T; YAMAMOTO, Y. <i>Org. Lett.</i> 9, 5259-5262 (2007)	金触媒を用いる、アルキニルケトンの分子内環化によって高度置換された環状エノンの新合成法を見出した。	54
7	<a href="#">Iodine-Mediated Electrophilic Cyclization of 2-Alkynyl-1-methylene Azide Aromatics Leading to Highly Substituted Isoquinolines and Its Application to the Synthesis of Norchelerythrine:</a> FISCHER, D; TOMEBA, H; PAHADI, NK; PATIL, NT.; Huo, Z.; YAMAMOTO, Y. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 130, 15720-15725 (2008)	ヨウ素を用いる、アルキニルメチレン芳香族アジドの分子内環化付加反応によって、多置換イソキノリンが合成出来ることを見出した。天然物合成にこの新手法を利用できることを示した。	53
8	<a href="#">Introduction: Coinage metals in organic synthesis</a> LIPSHUTZ, BH; YAMAMOTO, Y: <i>Chem. Rev.</i> 108, 2793-2795 (2008)	貴金属触媒によって、新規かつ有用な合成反応が見出されているが、その一般論について論じたものである。	47
9	<a href="#">Gold-catalyzed synthesis of polycyclic enones from carbon tethered 1,3-enynyl carbonyls via tandem heteroenyne metathesis and Nazarov reaction:</a> JIN, T; YAMAMOTO, Y, <i>Org. Lett.</i> 10, 3137-3139 (2008)	金触媒と用いる、多環状エノンの新合成法を見出した。タンデム型に連続的に反応が起こるところがキーである。	45
10	<a href="#">An efficient, facile, and general synthesis of 1H-indazoles by 1,3-dipolar cycloaddition of arynes with diazomethane derivatives:</a> JIN, T; YAMAMOTO, Y, <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 46, 3323-3325 (2007)	ベンザイン3重結合とチアゾメタン誘導体との1,3双極子付加によるインダゾール誘導体の効率的で簡便かつ一般的合成法。	45

### 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

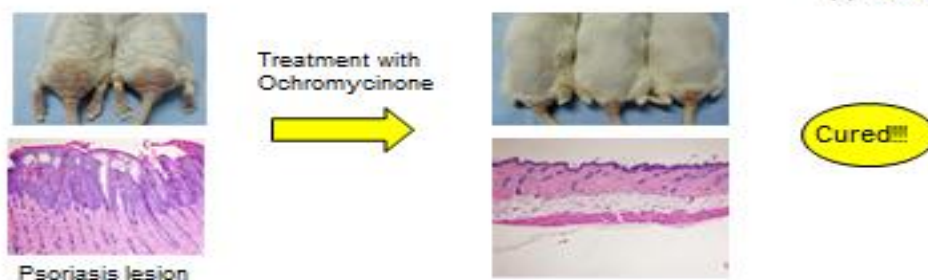
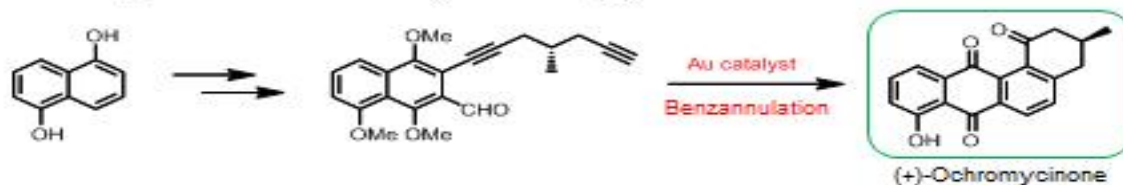
(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

1) 金触媒を用いる新規芳香族環化反応を見出した（期間中発表論文のNo.2）。この反応を分子内反応に展開し縮環ポリ環状化合物の合成法を、*J. Org. Chem.* 70, 3682 (2005), (引用回数 90) に発表し、さらにこの手法を用いたオクロマイシノン抗生物質の短段階高効率合成を、*J. Org. Chem.* 70, 8977 (2005) (引用回数 62) に発表した。このオクロマイシノンを実際に高知大学医学部皮膚科の佐野栄紀教授のもとで、乾癬治療に応用した。

乾癬は原因不明の炎症性角化症であり、西洋に多いとされていたが、本邦でも患者数は増加中で、平成17年度には約10万人以上が罹患している。乾癬を根絶できる特定の治療方法はなく、さまざまな治療方法を組み合わせて症状に応じた対処療法がなされているのが現状である。乾癬患者の表皮角化細胞において Stat3 (Signal transducers and activators of transcription 3; シグナル伝達、転写因子) が活性化されていること、また Stat3 活性マウスが乾癬を発症することが報告されている。オクロマイシノンは Stat3 の選択的阻害効果が報告されているため、この物質が乾癬の治療薬として機能することが期待された。実際オクロマイシノンを投与すると、モデルマウスの乾癬様炎症の症状が改善されることが分かった。更にヒトの炎症に投与したところ、8人中6人の患者に改善効果が見られた。以上の結果により、Stat3 の活性阻害が乾癬の治療方法として有効であることを示すことができた。

## Homogeneous Gold-catalyzed Benzannulation

Application to the total synthesis of (+)-Ochromycinone



Asao, N.; Yamamoto, Y. et al. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8977.  
Sano, S.; Asao, N. et al. *J. Invest. Dermatology* 2011, 131, 108.

上に示したように、マウスの皮膚にできた疥癬がオクロマイシノンで処理すると、マウスの皮膚を見た目でも、また皮膚の表面の写真でも完全に治癒していることがわかる。

2) 研究期間中に多くの外国人院生や博士研究員を受け入れた。院生は東北大学で博士号取得後いくつかのアカデミックポジションを経て本国に帰国し、大学や研究機関および企業で活躍している。博士研究員も本国に帰国し、大学、研究機関、および企業で高い職に就いている（3-2参照）。例えば、後述の Pierre van den Weghe 博士はレンヌ大学の国際交流の実質的責任者として、フランスと日本の連携を強めているし、霍志保教授は上海交通大学に国際共同研究センターを立ち上げ日本との連携を強めるべく計画中である。このように、山本研を經由していった人々が彼らの研究実績に基づき、帰国後日本との国際連携を図っていることは日本のグローバル化および日本を知る外国人の育成という観点で社会貢献していると考えられる。



### 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

カッコ内は平成24年4月現在の所属機関と職名

浅尾直樹（東北大学原子分子材料科学高等研究機構、教授）

研究期間中は助教授として本研究に参画し、ルイス酸および金触媒を用いる新しい分子変換反応の開拓に従事した。均一系金触媒（単一分子よりなる分子状金触媒）を用いる有機合成反応開拓の勃興期の早い段階でこの世界の潮流に乗り、世界のリーダーの一人となることができた。本計画終了後、平成21年12月から、原子分子材料科学高等研究機構（文科省の世界トップレベル研究拠点プログラム、いわゆるWPIプログラム、により東北大学に設置された研究機構）の教授として、材料科学研究、特に新規ナノ材料の分子変換反応への展開を行っている。具体的には、金ナノポーラス触媒（不均一系金触媒でスケルトンが保たれており、金ナノ粒子とは異なる）を用いる、溶液系での合成反応を開拓し、世界の先端を走っている。科研費、基盤研究C、特定領域研究（ナノ機能元素）、新学術領域研究（反応集積化）、を研究代表者として受けている。

中村 達（東北大学大学院理学研究科巨大分子解析研究センター、准教授）

研究期間中は助手として本研究に参画し、主にパラジウム触媒およびパイ配位性ルイス酸触媒を用いる分子変換反応の開拓に従事した。本計画終了後から、新たに炭素—ヘテロ元素間結合の活性化の新手法を見出しこの分野の先鞭をきいている。これ等の業績により、平成22年に万有ケミスト賞、および有機合成化学協会奨励賞を受賞している。平成20年に講師に、平成21年に准教授に昇進している。科学研究費の若手研究Aおよび新学術領域研究（分子活性化）を研究代表者として受けている。

金 鉄男（東北大学原子分子材料科学高等研究機構、准教授）

研究期間中（平成14年度）に博士後期課程を修了し博士号取得後、米国でのポストドクターを経て、平成18年度に本研究に助手として参加した。カチオン性金触媒を用いるヘテロエンインメタセシス反応を開発し、多置換環状エノンの効率的合成に道を開いた。本計画終了後から、金属ナノポーラス触媒（銅、パラジウム、金など）を用いる合成反応の開拓に注力した。平成23年から高等研究機構の准教授となり、科学研究費の若手Bおよび新学術領域研究（反応集積化）を研究代表者として受けている。

門田 功（岡山大学大学院自然科学研究科、教授）

研究期間中（平成14—17年度）は東北大理学研究科の助教授であったが、平成18年度（研究の最終年度）に岡山大学に教授として栄転した。期間中は、ルイス酸を用いる効率的分子変換プロセスを活用し、生物活性巨大海産天然物の全合成に成功した。岡山に移動後は、引き続き海産ポリエーテル系天然物の全合成に注力しこの分野の牽引役となるとともに、文科省学術調査官として科研費審査等にも貢献した。科研費、基盤B引き続き基盤Cを研究代表者として受けている。

上條 真（山口大学理学部、准教授）

研究期間中は大学院博士後期課程の院生であり、パラジウム触媒を用いるヘテロ環化合物の新合成法を開拓しこの分野に新風を吹き込んだ。その後、東北大学多元物質科学研究所助手をへて、東京大学薬学研究科の助教となり、平成24年度より山口大学に准教授として栄転した。この間、遷移金属触媒を用いる効率的分子変換反応をいくつか開発し、平成23年度には有機合成化学協会奨励賞を受賞している。また、科研費若手Bを研究代表者として受けている。

高村浩由（岡山大学理学部、助教）

研究期間当初（平成14年度）は大学院博士後期課程の院生で、上記の門田功 助教授と一緒に巨大天然物の全合成に従事し、博士号取得後、学振の特別研究員、名古屋大学理学部の助教を経て、平成19年度より岡山に移り天然物の全合成研究、に注力しておりその成果により、平成23年度有機合成化学協会研究企画賞を受賞している。平成19—20、21—23、24—26年度と3度にわたり科研費若手Bを研究代表者として受けている。

Gan B. Bajracharya (Nepal Academy of Science and Technology (NAST), Senior Scientist)

ネパールから来日し研究期間中大学院博士後期課程の院生で、平成16年度に東北大より博士号を取得した。その後、山本研のPD、テキサスのヒューストン大学のPDを経て、平成21年から本国ネパールに帰り、政府

の研究費配分機関 (NAST) の上級科学者としてネパールの科学技術振興のかじ取り役として貢献している。

Nirmal Pahadi (Prince George's Community College, USA, Faculty)

ネパールから来日し研究期間中大学院博士後期課程の院生で、平成17年度に東北大学より博士号を取得した。日本学術振興会の特別研究員と経て、現在は上記 college の adjunct professor-chemistry として研究教育に従事している。

霍 志保 (上海交通大学、特任教授)

中国から来日し研究期間中 (平成14-17年度) 大学院博士前期および後期課程の院生で、東北大より博士号取得後、山本研の博士研究員として (平成17-18年度) 主にパラジウム触媒を用いるヘテロ環の合成の手法開拓に従事した。その後、中国に帰国し上海同済大学を経て、現在は上海交通大学の specially-assigned professor である。平成23年には、Shanghai "Easter Scholar" Professor の表彰を受け、平成24年には Ecological Environment Protection Award を受けている。

仁科直子 (静岡大学理学部 助教)

研究期間中 (平成14-18年度) 大学院前期および後期課程の院生であり、平成19年度に博士号を取得後、静岡大学に助教として着任した。期間中は、金触媒を用いるアレン上での不斉転写を見出し、文献7にあるように引用回数が高い論文を発表した。また、Tetrahedron Letters Most Cited Award (2006-2009) を受賞した。

Salprima Yudha S. (University of Bengkulu, Indonesia, Independent Assistant Professor)

インドネシアから来日し研究期間中 (平成15-18年度) 大学院後期課程の院生で、東北大より博士号取得後、岡山大学でのポストドクターを経て帰国し、独立した助教授として本国の研究と教育に貢献している。この間、再び来日し分子研のポストドクターも経験している。

相川春夫 (東京医科歯科大学 助教)

研究期間中 (平成16-18年度) 大学院前期および後期課程の院生であり、平成20年度に博士号を取得後、東北大学融合領域研究所のポストドクターを経て、平成23年より、現在の職についている。期間中は、金触媒を用いる新しい [4+2] の環化付加反応を見出し、文献6にあるように引用回数が高い論文発表につながる研究を行った。

Rodney A. Fernandes (Indian Institute of Chemical Technology, Bombay, Associate Professor)

研究期間中 (平成15年度) 博士研究者としてインドより来日し、不斉配位子をもつパラジウム触媒を用いる触媒的不斉アリル化の研究を行い実績をあげた。その後インドに帰り、IIT Bombay で助教授を経て、平成23年から准教授として研究教育に注力している。

Pierre van den Weghe (University of Rennes, France, Professor)

研究期間中 (平成17年度) 博士研究員として University of Mulhouse (France) より来日し、パラジウム触媒反応を活用した含窒素天然物合成の研究により成果を挙げた。その後フランスに戻り、平成19年に現職に就き、高効率分子変換法開発で業績をあげ、Bronze Medal (CNRS) を受賞している。最近は、レンヌ大とハノイ大、レンヌ大と東北大、などの国際交流の責任者 (vice-president) として、再び東北大を訪問することが増えている。

Nitin T. Patil (Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, Assistant Professor)

研究期間中 (平成14-16年度) 博士研究員としてインドより来日し、平成17年度には東北大の助手となり、パラジウム触媒を用いる新規合成反応の開発に従事し多くの良い論文を発表した。平成18年度より、東北大を離れ米国 Scripps 研究所のPDを経て、平成20年より IICT, Hyderabad に移り、現在 Senior Scientist (Assistant Professor) である。INSA (Indian National Science Academy) の若手科学者メダルをはじめ、若手研究者に与えられる賞をいくつか受賞している。