

機関番号：12601
領域設定期間：平成29年度～令和3年度
領域番号：2907
研究領域名（和文）分子合成オンデマンドを実現するハイブリッド触媒系の創製
研究領域名（英文）Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand
領域代表者
金井 求（KANAI Motomu）
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号：20243264
交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,240,000,000円

研究成果の概要

本新学術領域では、複数の触媒の働きを重奏的に活かしたハイブリッド触媒系を創製し、実現すれば大きなインパクトを持つものの従来は不可能であった、極めて効率の高い有機合成反応を開拓することを目的として研究を推進した。触媒反応の本質である反応性と選択性の獲得にそれぞれ挑む項目 A01 と A02 に加え、複数の触媒を連続的に用いて高付加価値な有機分子の効率的な合成を実現する項目 A03 を立てた。これらが有機的に組み合わせることで分野融合に基づく多くの重要な発見があり、構造が単純で入手容易な原料から優れた機能を持ち付加価値の高い有機分子を、触媒システムを使って合成する概念や学理を提示した。また、多くの優れた若手研究者の輩出・昇進があり、若手研究者育成にも貢献できた。

研究分野：有機合成化学、触媒化学、計算科学、高分子化学、光電気化学

キーワード：ハイブリッド触媒、触媒システム、オンデマンド合成、ドミノ触媒反応

1. 研究開始当初の背景

医薬品や機能性材料など、人類の健康維持や豊かな社会生活に不可欠な物質の多くは、有機分子から成り立っている。これらを創り出し、安定供給するための唯一の方法が有機合成化学である。分子レベルでの設計や操作を伴う有機合成化学には、基礎学問に立脚した高度な知的集約が必要で、我が国の国民性ともよくマッチし、将来に渡って日本が世界をリードして発展すべき領域である。2001年の野依教授、2010年の鈴木教授と根岸教授、2015年の大村教授のノーベル賞受賞は、我が国の有機合成化学領域の国際的優位性を顕著に表している。特に、野依、鈴木、根岸教授は、触媒化学分野における受賞である。また基幹産業としても、有機合成化学は我が国の経済を支えている。

有機合成化学は、これまで持続的な発展を遂げてきているものの、未解決な重要問題も幾つか存在する。その最たるものは、フラスコ内では一つ二つの反応を行うことはできても、生体内のような複数の酵素（生体触媒）が関与する多触媒反応による有機分子の活性化や複雑な化合物の一挙合成になると、既存の触媒化学では全く歯が立たないということであろう。触媒による有機分子の合成は、環境負荷を低減しながら地球規模での有機分子の供給を可能とする唯一の方法であるため、その重要性は今後ますます高まって行くに違いない。また、より高度な機能を有機分子に付与するために、医薬品や機能性材料などの社会に資する有機分子の構造はより一層複雑になって行くであろう。しかしこれら二つの動向に対して、単一の触媒を個別に検討して行く従来型の研究手法では限界がある。そのため現在の有機合成化学の力量では、必要な有機分子を必要な量、供給することは非常に困難である。この課題の解決には、有機分子の合成法の飛躍的な進歩と、それを牽引する革新的な触媒の創製が不可欠である。

この現状を打ち破るためには、従来のように最適な触媒を一つ一つ創り込むだけでなく、**複数の触媒の機能を同時に活かすことができる「ハイブリッド触媒系」の創製が極めて重要である**と着想した。複数の既存の触媒を単に組み合わせるだけでなく、独自に開発した強力な触媒を合理的な戦略を持ったシステムとして組み込んだ多触媒反応系を創製できれば、課題解決へ直結する道を拓き得る。以上の経緯から、単一の触媒では実現困難な革新的な合成反応を、システム志向を取り入れたハイブリッド触媒概念から合理的に開発することを目的とする本領域研究の提案に至った。我が国の強みであり、かつ物質文明社会に必要不可欠な有機合成化学の進歩に

貢献する本提案の重要性は極めて高い。

2. 研究の目的

本新学術領域研究では、**複数の触媒の動きをシステムとして重奏的に活かしたハイブリッド触媒系を創製し、構造が単純で入手容易な原料から優れた機能を持ち付加価値の高い複雑な有機分子を、要求に応じて迅速に組み上げる分子合成オンデマンドを実現**することを目的とした(図1)。炭素資源のような豊富で入手容易な有機分子(図1の原料)から、多岐にわたる分野で求められる高付加価値な有機分子(図1の標的分子A,B,C)を思い通りに合成し、実用供給を可能にする分子合成オンデマンドを実現

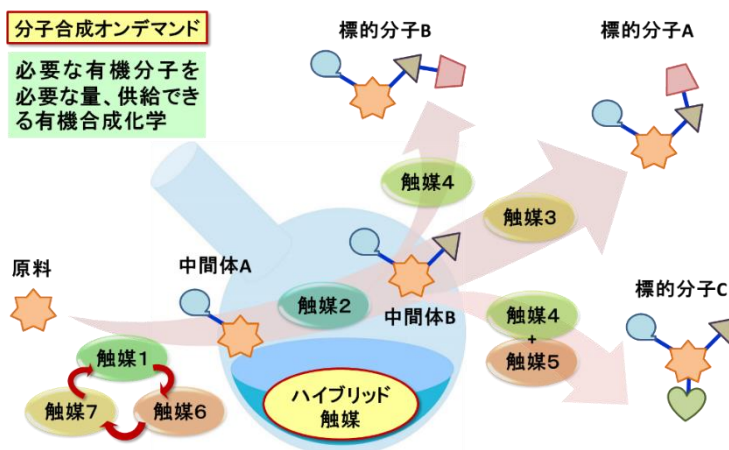


図1. 本研究の目的

する。例えば、触媒1が触媒6を活性化し、活性化された触媒6が原料を活性化することで触媒7と相互作用するようなハイブリッド触媒系を構築し、原料から中間体Aへの変換を実現する。ここに触媒2が作用し、中間体Bをつくる。中間体Bを分岐点として、標的分子Aが必要な場合は触媒3を、標的分子Bが必要な場合は触媒4を、標的分子Cが必要な場合は触媒4と触媒5を作用させる。これにより、安定で構造が単純な有機分子を原料として、標的とする有機分子を必要に応じて必要な量、合成できる触媒システムと、この触媒システムを創製するための学理を構築することを目指した。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するため、有機分子合成を触媒システムとしてとらえる領域研究を三つの研究項目から複合的かつ相刺的に行った(図2)。

- **A01 分子活性種発生:**ハイブリッド触媒系による分子活性種発生法の創出(反応性の獲得)
- **A02 高次反応制御:**ハイブリッド触媒系による位置・立体制御法の創出(選択性の獲得)
- **A03 超効率分子合成:**ハイブリッド触媒系によるドミノ触媒反応の創出と有機分子合成(連続性の獲得)

触媒反応の本質である**反応性と選択性**の獲得のために、それぞれに挑む二つの項目A01とA02を立てた。さらに、ハイブリッド触媒系を**連続的**に用いて高付加価値な有機分子の効率的合成を実現するために、項目A03を立てた。

A01分子活性種発生では、炭化水素のような、構造が単純で入手容易な有機分子を活性化し、分子活性種を発生するハイブリッド触媒系の創製を行う。ハイブリッド触媒系の特徴を活かした分子活性種発生法の創出を目指し、A01班には、有機合成化学、固体・物理化学、光・電気化学、無機化学、理論・計算科学を専門とし、基礎から触媒を設計し創製できる班員を配置した。

A02高次反応制御では、反応位置、官能基選択性、立体化学など、ハイブリッド触媒系を用いて有機分子を効率的・実用的にオンデマンド合成するために必須となる、多種類の因子の精密制御を実現する。目的に応じて柔軟に選択性を転換できる触媒系の創出を目指し、A02班には、有機合成化学、有機分子触媒化学、不斉触媒化学、有機金属化学を専門とし、精緻な触媒を創り込む力量を有する班員を配置した。

A03超効率分子合成では、原料から目的とする有機分子に向けて、構造の複雑性を迅速に向上させるドミノ触媒反応の創出と展開を行う。これにより、従来は不可能であった効率性や多様性、柔軟性を兼ね備えた、高付加価値な有機分子の実用的合成を可能にする。A03班には、有機合成化学、有機金属化学、高分子化学、天然物合成化学を専門とし、触媒開発から有機分子合成までを俯瞰できる班員を配置した。

三つの項目が相互循環・相刺することで、構造が単純で入手容易な原料から優れた機能を有する高付加価値の有機分子を迅速かつ大量にオンデマンド合成できるハイブリッド触媒系の創製に向け、分野融合の枠組みから領域研究を強力に推進した。

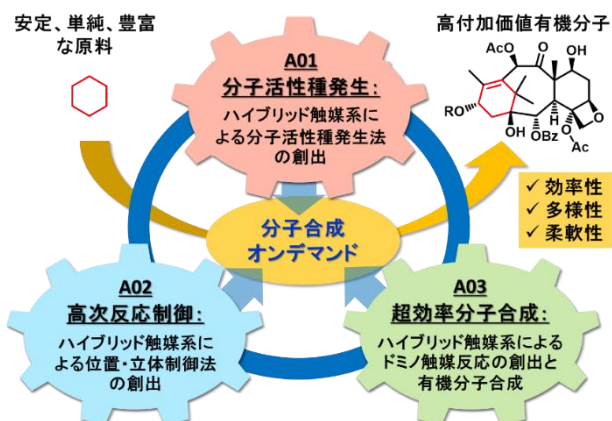


図2. 「ハイブリッド触媒」の全体構想

4. 研究の成果

本領域は45名の研究代表者のもと（計画研究12名、公募研究33名）、分担者や協力者を含め五年間でのべ500名以上の研究者が関与して、全力で取り組んできた。その成果は、945件の学術論文、308件の基調・招待講演、133件の受賞、136件のアウトリーチ、191件のメディア報道に結実している。以下に代表的な成果を述べる。

Grignard反応は付加価値の高い有機分子を製造するために工業的にも使われる有用な反応であるが、酸化還元段階をシャッフルしたり、大量の塩廃棄物が副成したりといった課題を抱えている。金井（A01計画）と大久保（A01公募）は共同で、光触媒と金属錯体触媒から成るハイブリッド触媒系を構築し、炭化水素を原料として一工程で進行するクリーンなGrignard型反応を開発、不斉触媒化することに成功した（*Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3459: inside cover, HOT article collection, Pick of the week collection）で Royal Chemical Society から movie 配信, 東大 HP, 日経産業新聞で報道）。しかし、この第一世代の二成分ハイブリッド触媒系では、利用できる炭化水素の種類に限界があった。そこで金井は、正岡（A01計画）との共同研究で開発した有機触媒（*J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2204）をこのハイブリッド触媒系の一要素として追加して三成分ハイブリッド触媒系とすることで、適用できる炭化水素原料の構造限界を大きく拡大した（*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12374: 東大 HP でプレスリリース）。これにより、例えば、豊富に存在し入手容易な炭素資源であるブテンを原料として高付加価値の分子を作るのに有用な光学活性アルコールを、光エネルギーを用いて一工程で廃棄物を副成することなく合成できるようになった（図3）。さらに金井と東（A02公募）との共同研究で、有機触媒が光エネルギーによって活性化される作動原理を明らかとした（*J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6566: 東大 HP でプレスリリース）。これら一連の成果は、Grignard反応を官能基許容性、効率、環境調和性などから多面的に変革する可能性を明示しており、広い物質合成分野に波及効果を及ぼす（図3）。

【現在の合成法：Grignard反応、4工程】

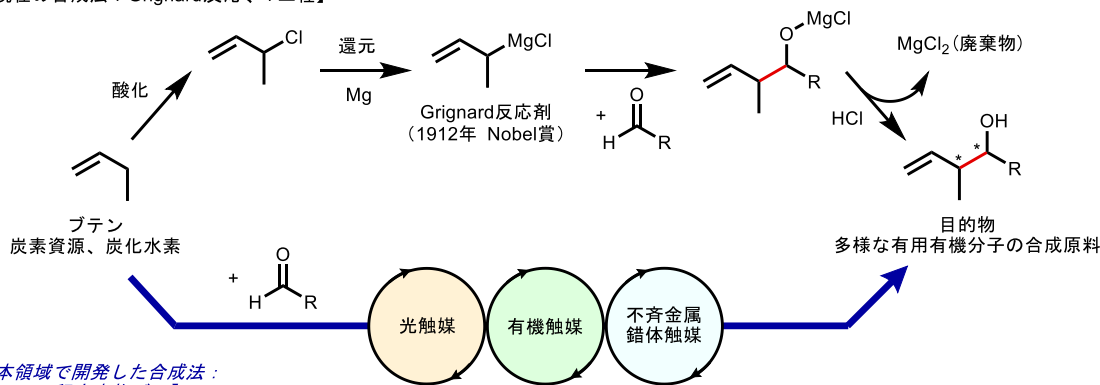


図3. 炭素資源を原料とするクリーンな Grignard 反応

金井と清水（A03公募）は共同して、ホウ素／パラジウムハイブリッド触媒系によるカルボン酸直鎖選択的不斉 α -アリル化反応を開発した（*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5899）。パラジウム触媒が出発原料のアリルエステルをイオン化してキラル α -アリルパラジウム錯体とカルボン酸塩を生じ、このカルボン酸塩をホウ素触媒がホウ素カルボキシレートして活性化してエノレート化を促進、両者がカップリングすることで反応が進行する。ホウ素触媒がカルボン酸と共有結合形成を経て選択的にエノレート化を進行するため、ケトンやエステルなどの官能基が原料に存在しても、カルボン酸でのみ反応が進行するという特徴を有している。パラジウム触媒の代わりにイリジウム触媒を用いて分岐選択的な反応へと展開を試みたが、エナンチオ選択性は優れていたものの、位置およびジアステレオ選択性が低かった。そこで金井、山口（A02公募）、清水の三極の共同研究を開始し、山口の機械学習法をハイブリッド触媒系の最適化に適用した結果、迅速に三種類すべての選択性を向上することができた（図4）。この成果は、複雑な反応をデータ科学により実用的なコストで最適化した世界初の成功例であり、将来性も高く、触媒化学のみ

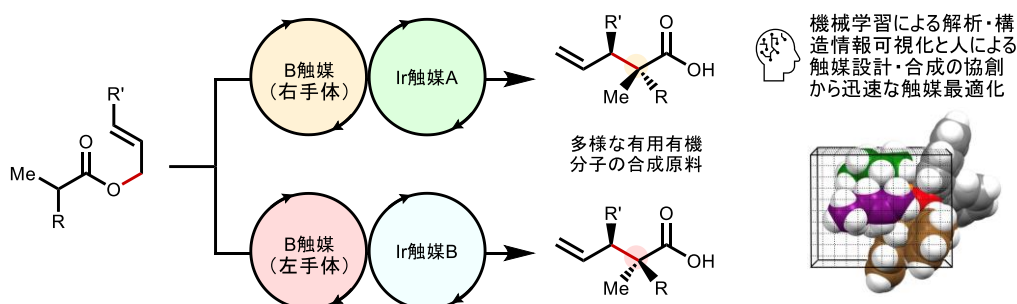


図4. 機械学習と人のデザイン力の協創から開発した立体分岐型触媒反応

ならずデータ科学分野の進展に広く貢献するものである (*Cell Rep. Phys. Sci.* **2021**, 2,100679 : 日刊工業新聞, 化学工業日報, 日本経済新聞, *Science*, 東大薬 HP にてプレスリリース)。

金 (A01 公募) と宍戸 (A01 計画) は共同で、白金ナノ固体触媒の基盤として用いたリン酸アルミニウムが、反応基質のフェノールを固体触媒上に取り込んでリン酸化し活性化することを利用して、フェノール類からアレーンへの選択的還元反応の開発に成功した (*Nat. Catal.* **2021**, 4, 312 : Journal Cover に選定, Chem-Station, Science Bulletin, UTokyo FOCUS, ScienMag, Phys. org., ScienceDaily, EurekAlert!, Laboratory Equipment, 日本経済新聞にてプレスリリース)。フェノールは植物由来のリグニンなどにも見られる資源であり、これらを有用な分子に変換する手法の重要性は高い。

大井 (A02 計画) は、キラルイオン性分子触媒と光増感剤とのハイブリッド触媒系の創製研究を展開し、ラジカルカチオンを介する環化反応のキラルアニオンによる制御に成功した (*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 19462 : 図5)。また、シリルエノールエーテルのアリル位アルキル化を実現した (*Nat. Commun.* **2019**, 10, 2706 : 中日新聞, 科学新聞, 名古屋大 HP にてプレスリリース)。

丸岡 (A03 計画) は加納 (A03 公募) と共同で、精緻に設計した不斉銅触媒が三つの単純な原料から二回の異種結合形成をドミノ型に促進し、有用性の高い光学活性ジアリールメタン誘導体が一挙に得られることを見いだした (図6)。

侯 (A03 計画) は、独自に開発した希土類触媒や遷移金属触媒を用いて、精密有機合成と精密重合の概念融合を図り、中分子からオリゴマー・ポリマーまでを一挙かつ精密に合成できるドミノ触媒系の開発を行った。その結果、希土類金属触媒の存在下、極性オレフィンとエチレンとの精密共重合を達成し、乾燥空気中のみならず、水や酸、アルカリ性水溶液中でも自己修復性能や形状記憶性能を示す新しい機能性ポリマーの創製に成功した (*J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 3249 : 読売新聞, 毎日新聞, 日経産業新聞, NHK ニュースなどのメディア報道 20 件)。

井上 (A03 計画) は、多数の酸素官能基や第三級・第四級炭素を有する官能基密集型天然物の全合成に応用可能なハイブリッド触媒反応を開発し、いくつかの強力な生物活性を有する複雑な構造の天然物の全合成を達成した。中でも TiO₂ を光触媒として用いる二成分ラジカル反応によって、温和な条件下に立体障害が高い C-C 結合を形成し、高付加価値有機分子の典型的な例として本領域が掲げたタキソールの全合成を達成した (図4、7)。

5. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

1. “Remote Steric Control for Undirected *meta*-Selective C–H Activation of Arenes”, Boobalan Ramadoss, Yushu Jin, *Sobi Asako, *Laurean Iliacs, *Science* **2022**, 375, 658.
2. “1,2-Disubstituted 1,2,4,5-tetrazine-3,6-dione as a Dynamic Covalent Bonding Unit at Room Temperature” Kentaro Kawai, Kazuki Ikeda, Akane Sato, Akira Kabasawa, Kasahiro Kojima, Kenta Kokado, Akira Kakugo, Kazuki Sada, *Tatsuhiko Yoshino, *Shigeki Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 1370.
3. “Acridinium Salts as Photoredox Organocatalysts for Photomediated Cationic RAFT and DT Polymerizations of Vinyl Ethers” Marina Matsuda, Mineto Uchiyama, Yuki Itabashi, *Kei Ohkubo, *Masami Kamigaito, *Polym. Chem.* **2022**, 13, 1031.
4. “One-step synthesis of sequence-controlled multiblock polymers with up to 11 segments from monomer mixture” *Xiaochao, Xia, Ryota, Suzuki, Tianle, Gao, *Takuya, Isono, *Toshifumi Satoh, *Nat. Commun.* **2022**, 13, 163.
5. “Molecular Field Analysis Using Computational-Screening Data in Asymmetric N-Heterocyclic Carbene-Copper Catalysis toward Data-driven in silico Catalyst Optimization” Masakiyo Mukai, Kazunori Nagao, *Shigeru Yamaguchi, *Hirohisan Ohmiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, 95, 271.

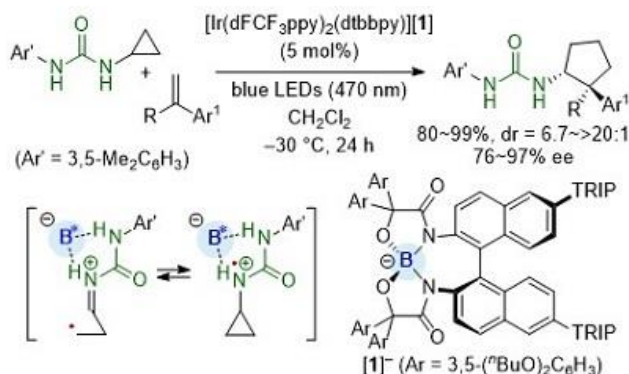


図5. キラルイオン性触媒と光触媒のハイブリッド

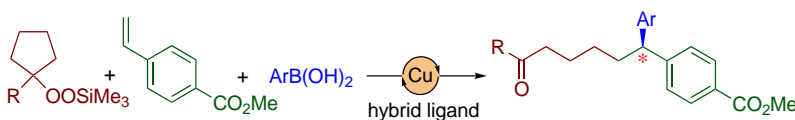


図6. 銅触媒による不斉ドミノ反応

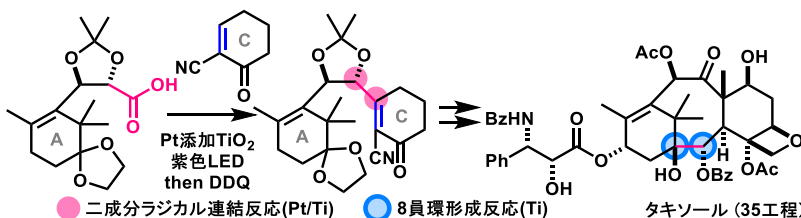


図7. タキソールの全合成

6. “Data-Driven Catalyst Optimization for Stereodivergent Asymmetric Synthesis by Iridium/Boron Hybrid Catalysis” Hongyu Chen, *[Shigeru Yamaguchi](#), Yuya Morita, Hiroyasu Nakao, Xianging Zhai, [Yohei Shimizu](#), *Harunobu Mitsunuma, *[Motomu Kanai](#), *Cell Rep. Phys. Sci.* **2021**, 2, 100679.
7. “Modular Access to Spiro-dihydroquinolines via Scandium-Catalyzed Dearomative Annulation of Quinolines with Alkynes” Shaojie Lou, Gen Luo, [Shigeru Yamaguchi](#), Kun An, Masayoshi Nishiura, *[Zhaomin Hou](#), *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 20462.
8. “Rhodium-Catalyzed Stitching Polymerization of Alkynylsilylacetylenes” Sho Ikeda, Yuki Hanamura, Hirokazu Tada, *[Ryo Shintani](#), *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 19559.
9. “Metal-Support Cooperation in Al(PO₃)₃-Supported Pt Nanoparticles for the Selective Hydrogenolysis of Phenols to Arenes” *[Xiongjie Jin](#), Rio Tsukimura, Takeshi Aihara, Hiroki Miura, [Tetsuya Shishido](#), *Kyoko Nozaki, *Nat. Catal.* **2021**, 4, 312.
10. “Chiral Metal Salts as Ligands for Catalytic Asymmetric Mannich Reactions with Simple Amides” *[Yasuhiro Yamashita](#), Aika Noguchi, Seiya Fushimi, [Miho Hatanaka](#), *Shu Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 5598.
11. “Cu-Catalyzed Enantioselective Alkylarylation of Vinylarenes Enabled by Chiral Binaphthyl-BOX Hybrid Ligands” Shunya Sakurai, Akira Matsumoto, [Taichi Kano](#), *[Keiji Maruoka](#), *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 19017.
12. “Convergent Total Synthesis of Hikizimycin Enabled by Intermolecular Radical Addition to Aldehyde” Haruka Fujino, Takumi Fukuda, Masanori Nagatomo, *[Masayuki Inoue](#), *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13227.
13. “Unprecedented Sequence Control and Sequence-Driven Properties in a Series of AB-Alternating Copolymers Consisting Solely of Acrylamide Units” Yuki Kametani, Francois Tournilhac, Mitsuo Sawamoto, *[Makoto Ouchi](#), *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5193.
14. “Development of Chiral Ureates as Chiral Strong Brønsted Base Catalysts” *Azusa Kondoh, Sho Ishikawa, *[Masahiro Terada](#), *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 3724.
15. “Copper-Catalyzed Tertiary Alkylative Cyanation for the Synthesis of Cyanated Peptide Building Blocks” Naoki Miwa, Chihiro Tanaka, Syo Ishida, Goki Hirata, Jizhou Song, Takeru Torigoe, *[Yoichiro Kuninobu](#), *[Takashi Nishikata](#), *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, 1692.
16. “Direct allylic C-H alkylation of enol silyl ethers enabled by photoredox-Brønsted base hybrid catalysis” Kohsuke Ohmatsu, Tsubasa Nakashima, Makoto Sato, *[Takashi Ooi](#), *Nat. Commun.* **2019**, 10, 2706.
17. “Synthesis of Self-Healing Polymers by Scandium-Catalyzed Copolymerization of Ethylene and Anisylpropylenes” Haobing Wang, Yang Yang, Masayoshi Nishiura, Yuji Higaki, Atsushi Takahara, *[Zhaomin Hou](#), *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3249.
18. “Catalytic Regio- and Enantioselective Proton Migration from Skipped Enynes to Allenes”, Xiao-Feng Wei, Takayuki Wakaki, Taisuke Itoh, Hong-Liang Li, Takayoshi Yoshimura, Aya Miyazaki, Kounosuke Oisaki, *[Miho Hatanaka](#), *[Yohei Shimizu](#), *[Motomu Kanai](#), *Chem* **2019**, 5, 585.
19. “Function-integrated Ru catalyst for photochemical CO₂ reduction” Sze Koon Lee, [Mio Kondo](#), Masaya Okamura, Takafumi Enomoto, Go Nakamura, *[Shigeyuki Masaoka](#), *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 16899.
20. “Pentamethylcyclopentadienyl Rhodium(III)-Chiral Disulfonate Hybrid Catalysis for Enantioselective C–H Bond Functionalization” Shun Satake, Takumaru Kurihara, Keisuke Nishikawa, Takuya Mochizuki, Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara, *[Tatsuhiko Yoshino](#), *Shigeki Matsunaga, *Nat. Catal.* **2018**, 1, 585.

主な受賞

丸岡啓二、藤原賞 (2022年)	侯召民、日本学士院賞 (2022年)
金井求、Nagoya Silver Medal (2022年)	吉野達彦、日本化学会進歩賞 (2021年)
丸岡啓二、化学教育賞 (2021年)	畑中美穂、女性化学者奨励賞 (2021年)
大井貴史、日本化学会賞 (2021年)	岩井智弘、有機合成化学奨励賞 (2020年)
大宮寛久、Mukaiyama Award (2021年)	上垣外正己、高分子学会賞 (2019年)
井上将行、読売ゴールドメダル賞 (2019年)	井上将行、井上學術賞 (2019年)
正岡重行、読売ゴールドメダル賞 (2019年)	侯召民、日本化学会賞 (2019年)
大久保敬、光化学協会賞 (2018年)	大内誠、高分子学会學術賞 (2018年)
田村正純、文部科学大臣表彰若手科学者賞 (2018年)	
大井貴史、有機合成化学協会、第一三共・創薬有機化学賞 (2018年)	
丸岡啓二、日本学士院賞 (2018年)	寺田眞浩、有機合成化学協会賞 (2017年)

ホームページ等

<http://hybridcatalysis.jp/>