

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22105001

研究課題名（和文）直截的物質変換をめざした分子活性化法の開発

研究課題名（英文）Development of New Catalytic Reactions Directed to Straightforward Synthesis

研究代表者

茶谷 直人（CHATANI, Naoto）

大阪大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：30171953

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 59,700,000円

研究成果の概要（和文）：研究は、当初予定していた以上の成果を挙げることができました。領域全体として、5年間で発表した論文数は、1400報近くあり、多くの特許申請もありました。本領域は若手育成に積極的に取り組んできました。例えば、若手研究者の海外講演派遣・国際若手セミナーの開催をおこないました。企業との交流や共同研究への展開を促進することを目的として、企業班友を設立しました。HPだけでなく、班員の研究、トピクスなどを紹介するニュースレターは、毎月1回、50号まで発行しました。さらに、国際シンポジウムの開催や分子活性化に関連するシンポジウムやセミナーなども主催あるいは、後援し、分子活性化の活動をサポートしてきました。

研究成果の概要（英文）：The project overachieved. A number of papers publishedd in these five years was approximately1 400 and there were many patent applications. We also played an important and active role in advancing with the development of young researchers: for examples, sending a young professors abroad for a lecture trip and holding a seminar for young researchers. We also encouraged the promotion of joint R&D between academia and private companies. We issued News Letter monthly and a total number of News Letter we issued was 50. An open symposium for public was held twice a year. We also organized International Symposium on Molecular Activation every year and supported symposia and seminars related to molecular activation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：直截分子変換 分子活性化 結合活性化 反応活性種 反応場

1. 研究開始当初の背景

有機化合物は多くの化学結合を含んでいます。しかし、今まで有機合成化学者は、それらの多くの化学結合のうちごく一部の反応性の高い、使いやすい化学結合だけを合成化学に利用してきました。もし、化学結合の斬新な活性化によって、従来では困難と考えられていた変換反応が可能になり、従来とは異なった化学結合の組み替えが起こるならば、その手法は有機合成化学の体系を一変させるほどの大きな影響力をもつことが期待されます。

有機合成化学が社会に対して果たすべき役割の一つは、機能を持った有用な化合物を安定に供給すること、さらに新しい機能をもった新規化合物を創製することです。つまり、有機合成化学は、医農薬、材料科学、高分子科学などの物質科学を支える基盤科学技術と言えます。現在の有機合成化学の力量をもってすれば、必要とされる化合物は、いかに複雑でも合成することが可能です。しかし、合成しさえすればどのような手法を用いても、また、どれだけ労力と時間をかけてもよいというわけではありません。現在、有機合成化学者には、可能な限り入手容易な原料を利用する(例えば、炭化水素類を直接利用)、枯渇性資源に過度に依存しない(例えば、再生可能資源や二酸化炭素の積極的な利用)、生物、環境に負荷を与えない(例えば、廃棄物ゼロの反応)、直截的に合成する(例えば、原子効率の高い反応)等、少し前では考える必要もなかった様々な厳しい要求がつけつけられています。しかし、これらの高度な社会的要請を満たすには、現在の有機合成化学のレベルでは力量が不足しています。

2. 研究の目的

本新学術領域研究「分子活性化」では、3つのキーワード『新しい結合活性化法の開拓、新しい反応活性種の創出、新しい反応場の構築』を掲げ、画期的な触媒反応の開発を積極的に推進することをめざしました。既知反応の改良でもなく、既知反応の組み合わせによる新しい反応の開発でもない、真に新しい反応を開拓することにより分子活性化の方法論にブレークスルーをもたらし、物質変換手法をより直截的なものに刷新することを最終目標として研究を行ってきました。本新学術領域研究でめざしている方向は、既知反応の改良ではなく、有用物質合成の実践的合成手法の開発でもありません。有機合成化学が直面している課題を解決し大きく展開するためのブレークスルーにつながる新触媒反応の発見です。本分野における先駆的な研究として、領域代表者のグループによって発見された炭素 - 水素結合の触媒的活性化があげられます(*Nature* 1993)。炭素 - 水素結合の合成化学的利用は、実現不可能な「夢の反応」といわれていました。しかし、茶谷らの発見後わずか 20 年足らずで、「炭素 - 水素結合活

性化」という新しい研究分野に大きく成長しており、世界中で活発な研究が行われています。さらに、炭素 - 水素結合活性化を鍵反応とする生理活性化合物や材料合成指向の研究も開始されています。このように、ブレークスルーにつながる新触媒反応の発見は、従来の研究分野を活性化するだけでなく、化学だけでなく他分野へ大きな影響を与えることは間違いありません。本領域では、結合の活性化を炭素 - 水素結合の活性化だけでなく、より広くとらえ、炭素 - 炭素、炭素 - 酸素、炭素 - 窒素、炭素 - フッ素、炭素 - ケイ素結合など様々な不活性結合あるいは二酸化炭素、酸素、メタンなど不活性小分子の活性化にまで広げることになりました。

3. 研究の方法

この目標に向けて、本新学術領域では、A01 班「新しい結合活性化法の開拓」、A02 班「新しい反応活性種の創出」、A03 班「新しい反応場の構築」の 3 班で研究領域を構成しました。初年度は、計画班 12 名、評価委員 6 名、企業班友 7 社でスタートしました。平成 23 年度に公募班 45 名が新たに加わり 2 年間の研究を行いましたが、発足時に計画班員として参画していた野崎京子 (A01 班) および唯美津木 (A02 班) が、平成 23 年 2 月に日本学術振興会「最先端・次世代研究開発支援プログラム」に採択されたため、残念ながら計画班員を辞退することになりました。しかし、辞退後も、本領域のアカデミック班友として「分子活性化」の活動に参画していただきました。平成 25 年度にも、同じく 45 名の公募班が加わり、2 年間の研究を行いました。

4. 研究成果

研究成果については、最終報告書を参照していただきたい。ここでは、それ以外の、特に注目すべき成果を記すことにします。

若手育成

研究以外で、本領域が最も重視したのが、「若手人材育成」です。例えば、若手研究者の海外講演派遣や国際若手セミナーの開催を積極的に行ってきました。若手研究者の海外講演派遣は、1~2 週間程度、海外の大学・研究所などを訪問し、講演を行いました。また、若手の班員および、その若手分担研究者、連携研究者だけで企画から研究発表、討議まで行う合宿形式の若手セミナーを毎年 1 回開催しました。若手セミナーは、計 5 回開催しましたが、第 3 回からは国際若手セミナーとし、まだ来日したことがないような同年代の欧米あるいはアジアの外国人若手研究者を 2~3 名を招待し、講演を英語で行いました。さらに、海外講演派遣、国際若手セミナーは、参加する若手研究者に旅費の負担をかけないため、旅費全額を総括班で負担しました。これらの活動を通じて領域内の若手研究者は、国際的な親交を深めるとともに、世界で

すでに注目されている同年代の外国人研究者から刺激を受け、モチベーションのさらなる向上と成長のきっかけとなる機会を多数得ることができました。

国際化

分子活性化国際シンポジウム (International Symposium on Molecular Activation) を毎年 1 回開催し、分子活性化に関する情報の発信・交換・共有を図りました。分子活性化国際シンポジウムでは、特に、若手班員や若手連携研究者の講演を優先的に採用しました。また、「分子活性化」を国際的にも広げるために、積極的に外国でのシンポジウムを開催してきました。例えば、2013 年 7 月にアメリカ・コロラドで開催された The Seventeenth International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-17) において、現地で分子活性化に関するプレ OMCOS シンポジウムを主催しました。このシンポジウムでは、教員のセミナーと学生だけのセミナーと別のセッションに分けて開催しました。さらに、学生は日本人と外国人のペアでツインの部屋に宿泊することで、交流を深める工夫を行いました。また、2012 年 8 月に札幌で開催された The Sixteenth International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis (ISHHC-16) においては、分子活性化セッションを主催し、「分子活性化」の広報活動を行いました。さらに、2014 年には、7 月にカナダのオタワで開催された The Seventeenth International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-17) において、プレ ISHC シンポジウムを開催しました。これらのシンポジウムでは、若手班員を招待講演者として積極的に招待しました。また、分子活性化の分野で活躍している特に若手の海外研究者を日本に招へいし、日本の若手研究者との交流を通じて、刺激し合い、共同研究の推進を図ってきました。

広報活動

HP でのイベントのお知らせだけでなく、班員の研究、トピックスなどを紹介するニュースレターは、毎月 1 回、50 号まで発行しました。班員間の研究情報の共有を図るだけでなく、本新学術領域研究の最終目標を再確認することに努めました。

年 2 回の分子活性化公開シンポジウムおよび年 1 回の分子活性化国際シンポジウム (International Symposium on Molecular Activation) を開催し、分子活性化に関する情報の発信・交換・共有を図りました。さらに、日本化学会春季年会、錯体化学討論会、酸化反応討論会、グリーンケミストリー研究会などの学会、討論会、セミナー等、あるいは国際シンポジウムにおいて、分子活性化に関連するシンポジウムを積極的に共催、後援することで、本新学術領域研究の活動の広報をサ

ポートしました。

企業との連携

本新学術領域「分子活性化」の成果を企業の研究者に発信し、企業との交流や共同研究への展開を促進することを目的として、企業班友を設立しました。企業の研究者の関心が高く、発足時は 7 社でしたが、最終的には 10 社の企業班友と情報の共有ができました。以下に、参加していただいた企業名を挙げます。

宇部興産(株) 研究開発本部有機化学研究所
(株)エーピーアイコーポレーション ヘルスケア事業部応用開発研究所
(株)クラレ くらしき研究センター合成研究所
住友化学(株) 有機合成研究所
ダイセル化学工業(株) 研究統括部コーポレート研究所
(株)日本触媒 基盤技術研究所
富士フイルム(株) R & D 統括本部有機合成化学研究所
三井化学(株) 触媒科学研究所
(株)三菱化学科学技術研究センター 合成研究所
三菱レイヨン(株) 中央技術研究所

また、企業で実際に炭素 - 水素結合の変換反応の開発・工業化に取り組んでいる企業研究者に分子活性化公開シンポジウムにおいて講演をしていただきました。実際に工業化している反応もあり、ひじょうに有意義な講演でした。

- (1) 日本農薬(株)：新規農薬の製造法開発過程で発見した芳香族 C - H ヨウ素化反応
- (2) 広栄化学工業(株)：炭素 - 水素結合のポリル化
- (3) (株)エーピーアイコーポレーション：C-H アリール化反応の新規触媒系の開発と医薬品合成への応用

特記すべき主な成果

5 年間で発表した論文数は、1400 報近くあり、そのうちいわゆる一流誌と言われている雑誌に掲載されたものだけでも 240 報を超えています。また、主な招待講演だけでも 830 件を数えています。特許申請も国内が 86 件、海外が 9 件ありました。主な新聞発表が 61 件ありました。「分子活性化に関する」書籍出版も 4 件ありました。

上記で述べた若手育成の取組によって、研究期間中 (平成 26 年 3 月 31 日時点まで) の領域内若手研究者 (同時点で 45 歳以下) の教授昇進 5 件 (京都大学 2 件、名古屋大学、中央大学、明治薬科大学各 1 件) 講師・准教授昇進 21 件につながりました。また、同期間中に文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞者 7 件、日本化学会進歩賞 3 件、日本化学会女性化学者奨励賞 1 件、井上リサーチアワード 2 件、Tetrahedron Young Investigator

Award 1 件、Merck–Banyu Lectureship Award 3 件、Banyu Chemist Award 8 件、有機合成化学協会奨励賞 4 件、天然物化学談話会奨励賞 2 件、Thieme Chemistry Journals Award 5 件など、自然科学全般および有機合成化学分野において顕著な成果を挙げた 40 歳以下の研究者に与えられる国内および国際的な賞の多くが、領域内若手研究者に与えられました。

海外にも同様の分子活性化拠点があります：例えば、NSF Center for Selective C-H Functionalization (米国)、Center for Catalytic Hydrocarbon Functionalizations (韓国)、Center of Excellence Carbon Dioxide Activation Center (デンマーク) などです。しかし、これらの拠点は、炭素 - 水素結合活性化あるいは二酸化炭素の活性化などに焦点を当てており、本領域のように分子活性化を広くとらえて研究を進めている組織は、現在でもありません。今後、この分野の日本の優位性を保つためにも日本に「分子活性化」拠点を設立に向けて働きかけたいと思います。

本領域に関連する国際会議として、領域代表の茶谷が組織委員長として The First International Symposium on C-O Activation (平成 28 年度)、The Fourth International Symposium on C-H Activation (平成 30 年度) の招致に成功しました。これを機会に、日本での分子活性化研究が盛んになると期待しております。

この分野が大きくなっている証拠の一つとして、以下のことをあげることができます。Angew. Chem. 誌は、科学、材料分野の Hot Topics を 14 件あげていますが、その中に C-H Activation が含まれています。また、昨年から、日本化学会 Chemistry Letters 誌での “Focus Collection” に C-H Activation が選ばれています。ここに掲載された論文は、Open Access 化されています。また、アメリカ化学会も、この 2 年間に The Journal of Organic Chemistry、Organic Letters、Journal of the American Chemical Society の 3 誌に掲載された炭素 - 水素結合活性化に関する論文をまとめた ACS Select Virtual Issue を発行しています。現在、30 報近くの論文が収められています。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 50 件) すべて査読有

(1) Rhodium-Catalyzed Borylation of Aryl 2-Pyridyl Ethers through Cleavage of the Carbon-Oxygen Bond: Borylative Removal of the Directing Group, H. Kinuta, M. Tobisu, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 137 (4), 1593-1600 (2015). DOI: 10.1021/ja511622e

(2) Ni(II)-Catalyzed Oxidative Coupling between C(sp²)-H in Benzamides and C(sp³)-H in Toluene Derivatives, Y. Aihara, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 136 (44), 15509-15512 (2014). DOI: 10.1021/ja5095342

(3) Nickel-Catalyzed Reductive and Borylative Cleavage of Aromatic Carbon-Nitrogen Bonds in N-Aryl Amides and Carbamates, M. Tobisu, K. Nakamura, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 136 (15), 5587-5590 (2014). DOI: 10.1021/ja501649a

(4) Nickel-Catalyzed Direct Arylation of C(sp³)-H Bonds in Aliphatic Amides via Bidentate-Chelation Assistance, Y. Aihara N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 136 (3), 898-901 (2014). DOI: 10.1021/ja411715v

(5) Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Phosphole Derivatives from Triarylphosphines via Cleavage of Carbon-Hydrogen and Carbon-Phosphorus Bonds, K. Baba, M. Tobisu, N. Chatani, Angew. Chem. Int. Ed., 52 (45), 11982-11895 (2013). doi.org/10.1002/anie.201307115.

(6) Nickel-Catalyzed Direct Alkylation of C-H Bonds in Benzamides and Acrylamides with Functionalized Alkyl Halides via Bidentate-Chelation Assistance, Y. Aihara N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 135 (14), 5308-5311 (2013). DOI: 10.1021/ja401344e

(7) Rhodium-Catalyzed Carbon-Silicon Bond Activation for Synthesis of Benzosilole Derivatives, M. Onoe, K. Baba, Y. Kim, Y. Kita, M. Tobisu, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 134 (47), 19477-19488 (2012). DOI: 10.1021/ja3096174

(8) Rhodium(I)-Catalyzed Borylation of Nitriles through the Cleavage of Carbon-Cyano Bonds, M. Tobisu, H. Kinuta, Y. Kita, E. Rémond, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 134 (1), 115-118 (2012). DOI: 10.1021/ja2095975

(9) Nickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction of Aryl Fluorides, M. Tobisu, T. Xu, T. Shimasaki, and N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133 (48), 19505-19511 (2011). DOI: 10.1021/ja207759e

(10) Nickel-Catalyzed Chelation-Assisted Transformations Involving the ortho C-H Bond Activation: The Regioselective Oxidative Cycloaddition of Aromatic Amides to Alkynes H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133 (38), 14952-14955 (2011). DOI: 10.1021/ja206850s

(11) Palladium-Catalyzed Direct Ethynylation of C(sp³)-H Bonds in Aliphatic Carboxylic Acid Derivatives, Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133 (33), 12984-12986 (2011). DOI: 10.1021/ja206002m

(12) Switch in Stereoselectivity Caused by the Isocyanide Structure in the Rhodium-Catalyzed Silylimination of Alkynes, Y. Fukumoto, M. Hagihara, F. Kinashi, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133 (26), 10014-10017 (2011). DOI: 10.1021/ja202881y

(13) Highly Regioselective Carbonylation of Unactivated C(sp³)-H Bonds by Ruthenium Carbonyl, N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc., 133

(21), 8070-8073 (2011). DOI: 10.1021/ja2001709
(14) Nickel-Catalyzed Cyclization of Difluoro-Substituted 1,6-Enynes with Organozinc Reagents through the Stereoselective Activation of C-F Bonds: Synthesis of Bicyclo[3.2.0]heptene Derivatives, M. Takachi, Y. Kita, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, Angew. Chem., Int. Ed., 49 (46), 8717-8720 (2010). doi.org/10.1002/anie.201004543.

〔学会発表〕(計 20 件)

- (1) N. Chatani
A New Stage of Catalytic Functionalization of C-H Bonds
The 18th IUPAC International Symposia on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-18)
Sitges-Barcelona, Spain, June 28-July 2 (2015)
- (2) N. Chatani
C-H Functionalization Utilizing New Chelation System
2nd International Symposium on C-H Activation
Rennes, France, June 30-July 3 (2014)
- (3) N. Chatani
Direct Functionalization of C-H Bonds Utilizing New Chelation System
The 49th Burgenstock Conference
Brunnen, Switzerland, May 4-9 (2014)
- (4) N. Chatani
New Chelation-Assisted Transformation of C-H Bonds
17th Sigma Aldrich Organic Synthesis Meeting
Blankenberge, Belgium, December 5-6 (2013)
- (5) N. Chatani
New Chelation-Assisted Transformation of C-H Bonds
The Nagoya Medal of Organic Chemistry 2013
Nagoya, Japan, November 7 (2013)
- (6) N. Chatani
Transformations of C-H Bonds through a Bidentate Directed C-H Activation
245th American Chemical Society National Meeting: Symposium on Organometallic Developments in C-H Bond Activation
New Orleans, USA, April 9-10 (2013)
- (7) N. Chatani
Chelation-Assisted Transformations Involving C-H Bond Activation: Innovation on Organic Synthesis
The 1st International Symposium on C-H Activation
Peking University, Beijing, China, October 6-8 (2012)
- (8) N. Chatani
Transformations Involving C-H Bond Activation Utilizing a Bidentate Directing System
7th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis
Tarragona, Spain, July 23-24 (2012)
- (9) N. Chatani

Chelation-Assisted Transformations Involving C-H Bond Activation
18th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-XVIII)
Toulouse, France, July 9-13 (2012)

〔図書〕(計 3 件)

(1) sp^2 炭素 - 水素結合のカルボニル化反応
茶谷直人、CSJ Current Review 05 「不活性結合・不活性分子の活性化 革新的な分子変換反応の開拓」、日本化学会編、化学同人、2011 年、pp 66-74.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

茶谷 直人 (CHATANI, Naoto)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 : 30171953

(2)連携研究者

中尾 佳亮 (NAKAO, Yoshiaki)
京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 : 60346088

村上 正浩 (MURAKAMI, Masahiro)
京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 : 20174279

岩澤 伸治 (IWASAWA, Nobuharu)
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号 : 40168563

伊東 忍 (ITO, Shinobu)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 : 30184659

川口 博之 (KAWAGUCHI, Hiroyuki)
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号 : 20262850

真島 和志 (MASHIMA, Kazushi)
大阪大学・大学院基礎工学科・教授
研究者番号 : 30159143

後藤 敬 (GOTO, Kei)
東京工業大学・大学院理工学研究科・教授
研究者番号 : 70262144

城 宜嗣 (SHIRO, Yoshitsugu)
国立研究開発法人・理化学研究所・主任研究員
研究者番号 : 70183051

林 高史 (HAYASHI, Takashi)
大阪大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 : 20222226