

研究報告書

「有機科学による擬元素創製へのアプローチ」

研究タイプ: 大挑戦型(※大挑戦型課題として延長有/増額有)

研究期間: 平成23年4月～平成28年3月

研究者: 遠藤 恒平

1. 研究のねらい

近代科学において1つ, または一種類の活性点制御を主眼とした研究開発が発展した一方で, その単純化した着眼点にも限界が到来しつつある。現代では元素の個性を絞り尽くすような際どいレベルでの研究が進められている。抜本的な変革ではなく, 既存の手法のマイナーチェンジを繰り返しているにすぎない。しかし, 目の前に存在する問題の多くは, 細々とした作業で解決可能な次元を超えつつある。本研究の基本戦略は, 複数の活性点の利用と, それぞれの相互作用により発現する機能の開発である。単一, または一種類の活性点制御では対処困難となる今後の課題に対するべく, 複数の活性点の同時制御を目指す。一般的に「1つ」の制御よりも「2つ以上」の同時制御は複雑性が格段に増すため, 設計や合成の段階から作業が煩雑になる。分子触媒では, たとえば2つ以上の金属原子を有する多核金属錯体の設計法だけではなく, 安定性にも問題があり, 開発例は少ない。また, それら多核金属錯体の特有の触媒機能発現は予測困難でもあり, 積極的な研究例は珍しい。近年, 精力的に開発されているものは, 複数の金属原子が集合した「クラスター」の合成と制御である。そのなかで, 異なる金属原子を含む合金系のクラスターの機能開発例も増えてきた。それらの電子顕微鏡による解析などが実施される一方で, 局所構造の制御法や, クラスターを構成する金属原子の数の制御法は, あまり進んでいない。本研究では, ①金属原子間の相互作用により発現する触媒としての新機能, ②クラスター構造制御のための実験的取り組み, ③クラスターを構成する金属原子数の制御, ④さらに大きな挑戦として, 他原子模倣クラスターである超原子合成に向けた処理法の開発に取り組む。特に, 単一の原子だけではなく, 異なる原子同士の相互作用について注目し, その分子状錯体の開発, また, ランダムに原子が集積したクラスターの独自の制御法を見出す。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では, ①多核錯体触媒の高機能化, ②独自の合金系クラスター制御法の開発, ③大挑戦に向けた鑄型分子の合成, ④クラスターによる新機能発現, という4つに分類して研究を進めた。①では本研究独特の成果につながり, 従来では制御が難しい反応の開発に成功した。40年以上の歴史を持つ不斉共役付加反応において初めて, 鎖状分子を用いる4級不斉炭素原子の効率的な構築を実現した。また, これまで用いられることもなかった原料などの変換も実践し, 成果が出つつある。②では, クラスター作成の基本段階から, 合金系クラスターの作成に至るまで, 独自の手法により, 触媒機能調整法を明らかにした。手法自体は単純だが, 本研究で見出した要件は, 過去の報告では, それほど着目されていない。合金系クラスターの新たな調製法や制御法につながると期待できる。③では金属原子を1つずつ捕捉する官能基

を多数導入した鑄型分子の合成に成功し、現在、錯体化やクラスター化への処理法を開発中である。有機分子の特徴である精密設計により、1つつ官能基を組み込むことが可能である。④は現時点では実験が進んでいないが、①～③の成果をもとに、今後も研究を進めていく。

(2) 詳細

研究テーマ① 多核錯体触媒の高機能化

『多核錯体触媒を用いることで、従来設計法では進行しない反応の制御を達成すること』が目標である。

単一分子中に複数の異なる金属原子を含む触媒の開発を進め、基本設計指針に基づき、従来法では達成されていない高難度の触媒反応を達成した(成果4: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 606–610; 成果2: *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8893–8897; その他, 論文投稿準備中)。銅触媒を用いる立体選択的な有機金属試薬の共役付加反応の開発は、およそ40年の歴史を持つが、剛直な環状分子を原料とする反応例が多く、より柔軟性のある直鎖型分子を用いる例は少ない。そのなかでも特に、すべて炭素原子で置換された不斉炭素原子の構築は困難を極め、反応そのものが進行しないことが大半だった。我々は、反応活性点から近傍の電子求引性原子への可逆的な電子の流れ込みにより、活性点の求電子性が向上し、電子供与性の化合物との相互作用が向上すると考えた。その結果、より多置換の化合物からの電子供与を反応活性点が受けることで、反応が促進されると予想した。我々は、独自の多核錯体設計により、異なる金属原子を含む触媒の開発に成功し、さきがけ研究期間中においては、その金属原子の配置を変えるだけで、反応の立体選択性が逆転することを明らかにしている(成果5: *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2342–2345)。そこで、さらに本研究では、これまで制御困難とされた「3置換型電子不足アルケン」に選定し、有機金属試薬の付加反応による炭素–炭素結合形成に用いたところ、本研究で提案する多核錯体触媒が、反応を効率よく進行させることを見出した(図1)。さらに、その立体選択性は、おおむね98% ee 以上であり、錯体構造の調整により、触媒活性や立体選択性の改善も見られた。今後、関連する研究開発を進める。また、これまで不安定化合物、高価な触媒を用いて発生させていたカルベノイド中間体をシクロプロペンと安価な金属で発生させることに成功し、有機亜鉛試薬のカルベノイド中間体への付加を経てアリル亜鉛中間体を発生させ、連続的に付加反応を進行させることにも成功した(成果1, 成果3)。

以上の結果から、研究テーマ①については、研究目的を達成することができた。

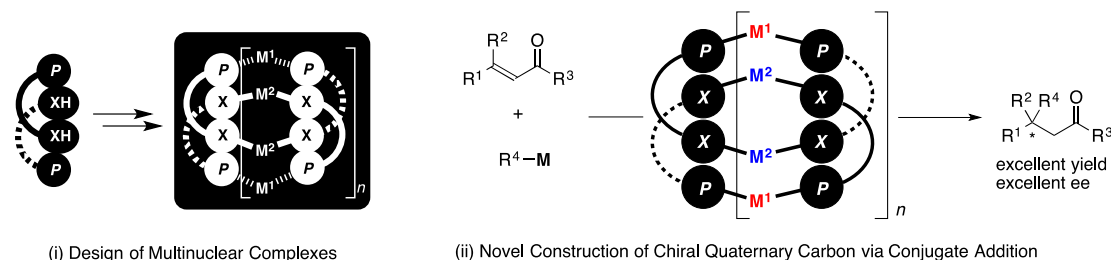


図1 多核錯体の設計と反応

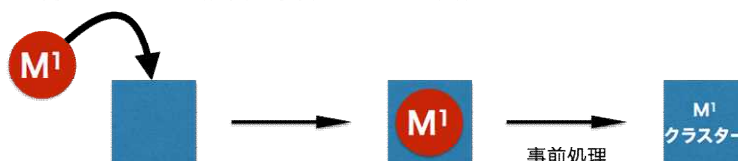
研究テーマ② 独自の合金系クラスター制御法の開発

『異なる金属原子同士の相互作用を生み出す，合金系クラスターの作成法の開発』が目標である。

これまで金属クラスターによる触媒反応開発が多方面から進められてきた。その機能は社会的にも活用されており，近年，異なる金属原子から構成される合金系のクラスターの報告も増えてきた。一方で，クラスター化の際に課題となる「金属原子の分散・密度」「異なる金属原子同士の均一・不均一な分散」といった，局所構造の制御には，いまだ不明瞭な点が多い。原子間の相互作用などを精密に制御する手法は，本研究の根幹をなす課題であり，なおかつクラスター研究の共通する興味の対象である。すなわち，単一の原子，または複数の異なる原子からクラスターを生成する際に，局所構造を制御するためには，任意の還元や酸化といった手法以外の処理法に注目する必要がある。本研究では，担体中において金属間の相互作用を維持・または解離することで，還元時に生成するクラスターの局所構造が変化すると考えた。その結果，独自の手法により，クラスター触媒の機能が大幅に変化することを見出した。また，異なる金属錯体同士の組み合わせにより合金系クラスターを作成する際にも，独自の手法は影響を及ぼすことが明らかになった。さらに，触媒の事前処理も触媒活性に大きな影響を与える。様々な金属原子同士の組み合わせによる新規触媒機能の発現に向けて，基本的な調製法・制御法を見出すことができた。今後，触媒の局所構造などを，電子顕微鏡により解明し論文として総括し，その他の合金系クラスター新機能の開発につなげる予定である。

研究テーマ②については，十分ではないが，研究目的に沿った成果に到達している。

(i) 単一金属クラスターの調製と事前処理による変化



(ii) 合金系クラスターの調製と事前処理による変化

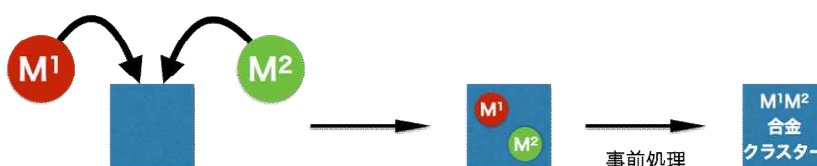


図2 クラスター処理法の開発

研究テーマ③ 大挑戦に向けた鋳型分子構築

『数十個の金属原子を選択的に捕捉する鋳型分子の開発，錯体化，クラスター化の開発』が目標である。

クラスターの原子数を精密に制御する手法が開発されてきたが，1つずつ原子を積み上げる手法はない。多くのケースでは，特定の原子数に限られている。本研究では，金属原子を有機分子に対して精密に導入し，その分子からクラスターを作成する。鋳型となる骨格に対して，1つずつ官能基を付加し，官能基1つに金属原子1つを導入する(図3)。この際，官能基の数を自在に変化できるよう設計する必要がある。また，10個以上の官能基を有する有機分子の簡便な構築法の確立が重要となる。本研究では10個以上の官能基を有する化合物を，グラムス

ケールで簡便に得ることに成功した。また、その鑄型分子から13個のカリウム、ナトリウム原子を有する錯体の生成を確認した。鑄型分子の大量合成ならびに、様々な金属原子の導入を今後検討する。その上で担体上または溶液状態においてクラスター化を試みる。研究テーマ③の基本方針は具体的な有機分子骨格の合成につながったが、現在のところ錯体調製を進めておりクラスター化の段階に到達していない。

研究テーマ③は、道筋に沿った進捗があり、引き続き展開が期待できるが、当初目標を果たせていない。今後、早急にクラスター化の手法開発を進める必要がある。

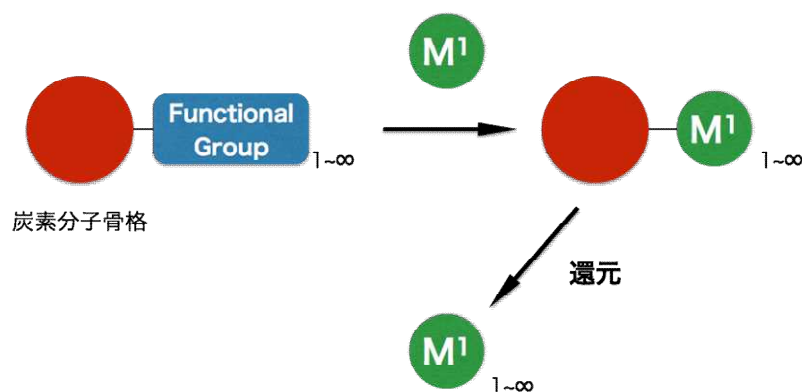


図3 鑄型法による原子数選択的クラスターの調製法

研究テーマ④ クラスターによる新機能発現

『本研究①～③を活用し、新機能の発現／超原子合成へのアプローチの開発』が目標である。

本大挑戦における最終到達目標の1つである。研究テーマ③と密接な関係にあり、現状では研究テーマ④に着手できていない。ただ、研究テーマ②での発見があって初めて、研究テーマ④が活きてくると考えている。原子数を揃えること、そのクラスターの処理法の開発を、研究テーマ③の確立に基づき展開することで、本大挑戦が結実すると考えている。

延長と増額により構造解析の体制を整え測定に取り組んでいる。3年間にて、鑄型分子の設計と合成に成功し、延長期間において、錯体化と原子数選択的なクラスター化、超原子へのアプローチを目標としていたが、①と②で進展があったものの、③と④を進める人的な環境が整わず、到達度は低い。ただ一方で、最終年度の独立に伴い研究体制が安定化してきた。好ましい展開ではないが、今後の研究につなげていきたい。

3. 今後の展開

現時点で実験量が不十分であり、当初の計画通りに進めることができていない。しかし、これまでの研究環境から、最終年度に独立研究室の運営に切り替わったことで、研究グループが拡大し、不測の状況に対処しやすい体制になりつつある。今後、2年程度で研究室の規模と体制が整うことから、多様なアプローチで研究を進めることができる。研究成果のなかで①は基本戦略が確定し、今後の配位子や触媒設計を進めつつ、様々な反応開発に適用する。②では、クラスターの独自作成法の一端を見出したため、その制御の確立および、触媒の局所構造の顕微鏡

観察などに取り組む。さらに、本制御法を活用し、他の金属の合金系クラスターにおける、相互作用発現と、新機能を目指す。③については、鑄型分子の合成法は確立しているため、今後は錯体化、ならびに数選択的クラスター化、その処理法の開発を当初の計画通りに進める。④について、②に基づき、現在、網羅的な検討を始めている。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

本研究の基礎部分においては、関連する研究成果の発表以降、多くの研究者を刺激し、精力的な研究開発が現在も進められている。残念ながら、小規模の我々の研究グループは、大半の研究において後発の他グループと競合する形となり、ほとんどの検討内容が公開する以前に他グループによって報告されている。それらの多くはインパクトの高い学術雑誌に掲載されていることから、波及効果は大きいと考えられる。また、合成化学的にも多様なアプローチの開拓に貢献し、標的化合物の新規合成法の開発につながった。今後の共同研究に向けた展開など、独自の手法の開発につながっている。共同研究では将来的な実用に向けた議論も進めている。我々の研究グループが小規模であったことで、当初の発見のマイナーチェンジの繰り返しを回避できた、ともいえる。新しい方向性の開拓に意識が向かった点は前向きにとらえている。実験量が確保できないなか、進展が見えた点は自己評価できる。ただ、研究グループ運営の拙さも重なり、大挑戦部分を含めて身動きがとりづらくなったこともあり、基礎的な研究は10段階評価で6程度に相当する結果と考えている。手堅い運営ができていれば、追加で進展があったとも感じている。

一方で、大挑戦としての取り組みでは、実験進捗状況が振るわず、満足のいく実験結果自体が得られていない。実験進捗が遅いため判断が難しいところもあるが、研究の方向性は問題ないと考えている。挑戦性という意味では意義があると確信している。精密クラスター合成では、基本戦略に基づく「鑄型分子」の設計と合成の1例を示し、その後のクラスター化へ現在も取り組んでいる。精密クラスター化と同時進行させている「異なる金属原子から構成されるクラスターにおける相互作用」について、その相互作用が実際に発現することを明らかにし、また、クラスター作製法により、従来は特に注視されていない、触媒機能の大きな変化が発現することを見出した。今後の短期的な目標として、鑄型分子を用いる錯体化、クラスター化、様々な処理を経て、当初の究極目的に迫る必要がある。

延長／増額により、構造解析の具体的な取り組みが可能になり、鑄型分子ならびに、多核系の化合物の設計・合成の可視化に目処がたってきている。さきがけ研究期間中は、二度に渡る研究拠点の変更などがあり、研究グループとしての安定感に欠けたが、独立に伴い今後に向けた研究基盤を最終年度に構築した。ただ、大挑戦部分では実験量の確保が圧倒的に不十分ということを除いても、10段階評価で4程度だと考えている。一方で徐々に前進している感覚はあるため、今後の成果につながるという予想も持っている。

研究環境の実際のところでは、グループ運営で不測の事態などが重なり、大挑戦研究と基

礎部分の研究のバランスが取れず、双方ともに進捗状況に大幅な遅れが出たことが問題となった。研究進捗速度については、うまく調整しきれなかった反省の念が強い。大挑戦については、その挑戦性にグループが対応しきれなかった点で特に支障をきたした。全体的に、研究グループ運営についての反省点が多く、結果として実験進捗に負の影響をもたらしてしまった。当初目標の部分達成など今後を見据えて期待できる成果につながっているが、過去に、これほどまで実験量を確保できなかった期間は存在しない。そのため自己評価は低い、圧倒的に実験量が少ないわりに、今後につながる基礎的な成果を得ることができた点は前向きに考えている。また、さがけに関わるまで、異分野との共同研究は遠い存在だったが、実際に、さがけ領域内にて共同研究を開始し、身近なものに感じるようになった。今後も研究を進めながら共同研究について検討する予定である。最終年度ではあるが、さがけの後押しで研究室の独立運営につながり、本研究に意欲を持つ学生も集まりつつある。好ましい展開とは言えないが、本研究期間に反発して大きく飛躍できるよう、研究環境を整え実験を進めて成果を還元していきたい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

本研究では、単一の原子だけではなく、異なる原子同士の相互作用について注目し、その分子状錯体の開発、また、ランダムに原子が集積したクラスターの制御法を有機合成化学を駆使して見出すことを目標とした。具体的には、①金属原子間の相互作用により発現する触媒としての新機能、②クラスター構造制御のための実験的取り組み、③クラスターを構成する金属原子数の制御、④さらに大きな挑戦として、他原子模倣クラスターである超原子合成に向けた処理法の開発、をテーマとして取り上げた。主な成果としては、①で40年以上の歴史を持つ不斉共役付加反応で、初めて鎖状分子を用いる4級不斉炭素原子の効率的な構築を実現した。また②では、クラスター作成の基本段階から合金系クラスターの作製に至るまで、独自の手法により触媒機能調整法を明らかにした。③では金属原子を1つずつ捕捉する官能基を多数導入した鑄型分子の合成に成功している。

さがけ期間(大挑戦)の5年の間に、2回の所属機関の変更があり、研究室の立ち上げなどで時間のロスが生じ、最も挑戦的課題である④への取り組みが不完全に終わってしまったのは返すがえすも残念である。この課題に必要な要素技術の整備がなされ、かつ研究室を主宰する立場が確保できたので、これから数年間、この課題に集中し研究を完成させ、ここから見える次の高みを目指していただきたい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. Takeo Nakano, Kohei Endo, Yutaka Ukaji, <i>Chem. Asian J.</i> in press. (未定, 2016 年) |
| 2. Kohei Endo, Sayuri Yakeishi, Ryotaro Takayama, Takanori Shibata, <i>Chem. Eur. J.</i> 2014 , <i>20</i> , 8893–8897. (2014 年 6 月) |
| 3. Takeo Nakano, Kohei Endo, Yutaka Ukaji, <i>Org. Lett.</i> 2014 , <i>16</i> , 1418–1421. (2014 年 2 月) |

4. Kohei Endo, Daisuke Hamada, Sayuri Yakeishi, Takanori Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 606–610.(2013 年 11 月)

5. Kohei Endo, Daisuke Hamada, Sayuri Yakeishi, Mika Ogawa, Takanori Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2342–2345.(2012 年 4 月)

(2)特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

(1) 第64回 日本化学会 進歩賞 受賞(2015 年 3 月)

(2) 第46回 有機金属若手の会 夏の学校“軌道相互作用を指向した有機金属中間体の制御”, 広島(国内, 依頼)(2014 年 9 月)

(3) C&FC 2013, “Development of Intricate Organometallic Intermediates”, Renmin University of China, Beijing, China(国際, 招待)(2013 年 12 月)

(4) “Design and Syntheses of Cluster Molecules in Catalytic Reactions”, Nanyang Technological University, National University of Singapore(国際, 招待)(2012 年 6 月)

(5) 第26回 日本化学会 若い世代の特別講演会(2012 年 3 月)