



SReP Structural Re-Programming

令和 6 年度－10 年度 学術変革領域研究 (A)

**化学構造リプログラミングによる
統合的物質合成科学の創成**

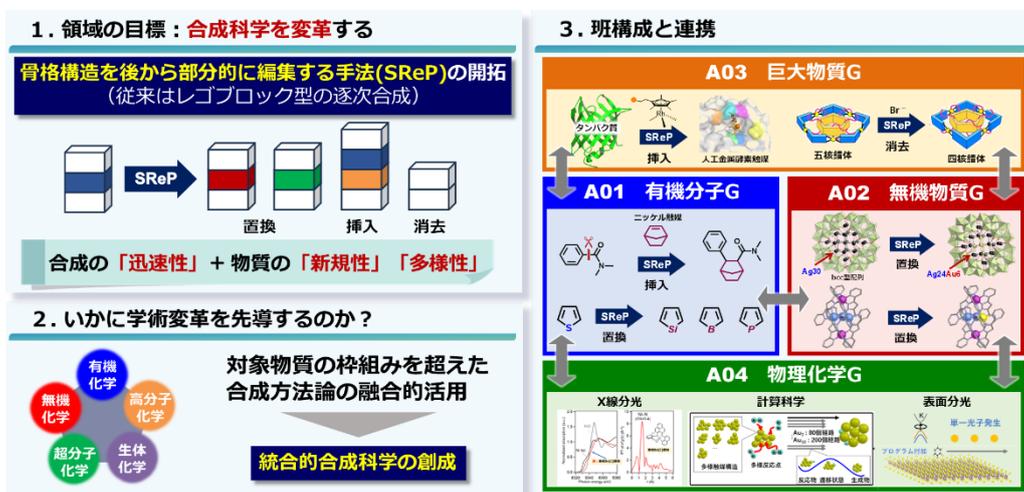
ニュースレター No.1, 2024 年 8 月

■領域代表からのご挨拶

科学技術の進展には新しい分子・物質の開発が欠かせません。したがって、分子・物質の新しい創り方を研究する学問である合成科学は科学技術におけるエンジンといえるでしょう。2024年4月、このエンジンのさらなる進化のための学術変革領域研究「化学構造プログラミングによる統合的物質合成科学の創成」が発足しました。英語名の頭文字をとってSRePという愛称をつけ、志を共にする仲間たちと構想を練ってきました。SRePの目指すことはたった一つ、「分子・物質の骨格構造を部分的に編集する方法論の開拓」です。有機分子の合成を例にとると、一旦合成した骨格構造に含まれる任意の原子(団)を置換・挿入・消去することができれば、多様な分子骨格を迅速に構築することができます。しかしながら、現在の化学合成では骨格構造の一部を変換するには、最初の原料から逐一順番に合成し直す必要があり、極めて非効率です。金属ナノクラスター・ナノ粒子や酸化物などの無機物質においても、一旦構築した骨格構造を意図して部分的に編集する方法論は未開拓といえます。

SRePは喩えるなら、大阪城の3階部分を取り去って姫路城の3階部分を差し込む方法を開発しようとしている、といってもよいかもしれません。そんなマジックのような方法論を開拓するためには、有機化学、無機化学といった対象物質により分断された学問領域間の壁は不要です。各領域で先鋭化されたマジックの種を持ち寄り、ああでもない、こうでもない議論を戦わせることで、世界をアッと驚かせる新しい合成科学を本領域から生み出します。多様な対象物質の合成とそれを支える先端計測・理論解析のエキスパートが結集した最高の布陣を整え、SReP実現に向けて着実な一步を今踏み出しました。専門分野内の常識にとらわれず、自由な発想と異分野交流を通じて合成科学の新潮流を先導できるように、5年間、仲間とともに全力で疾走したいと思います。

領域代表 鷲巢 守



■領域メンバーの研究紹介



「不活性結合切断と原子挿入を基盤とする
分子リプログラミング法の開発」

大阪大学大学院・教授

A01 鷹巣 守

Email tobisu@chem.eng.osaka-u.ac.jp

1. はじめに

本領域の目標とする化学構造リプログラミング(SReP)を有機分子において実現するためには、2つの要素技術の開発が要となります。一つは、分子骨格を形成する強固な共有結合(C-C, C-O結合 etc)を切断する技術、もう一つは、切断後にそこへ原子・分子を挿入・置換・消去する技術です。われわれのグループでは前者の技術開発について、主として遷移金属錯体触媒を用いて長年取り組んできました^[1]。その触媒技術を基盤に、有機分子のSRePを行うための手法として消去型の骨格編集である Unimolecular Fragment Coupling についてこれまでの成果を紹介いたします。また、後者の基盤記述と関連して、炭素原子1つを正確に有機分子に挿入する反応(Single Carbon Atom Doping)について、その端緒となる反応を発見したのでそれについても述べます。

2. Unimolecular Fragment Coupling (UFC)

リンカーを持つ分子を遷移金属触媒の存在下反応させ、リンカー部分を脱離させたのち、残る両端のフラグメントをカップリングさせる形式の反応を総称して「フラグメントカップリング(Unimolecular Fragment Coupling, UFC)」とよぶことを提唱してきました(Fig. 1a)^[2]。フラグメントカップリングは、ハロゲン化物や有機金属試薬を用いるクロスカップリングとは対照的に、ケトンやエステルなど基幹原料から容易に調製できる化合物を基質とすることができ、また、結合形成に原則として触媒以外の反応剤を添加する必要がないため、高い官能基許容性が見込まれ、late-stageでの結合形成にも適した反応となります。われわれは、ニッケル触媒を用いる不活性結合の酸化的付加を活用す

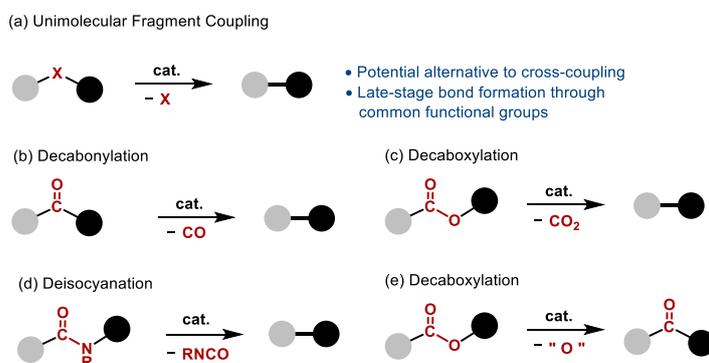
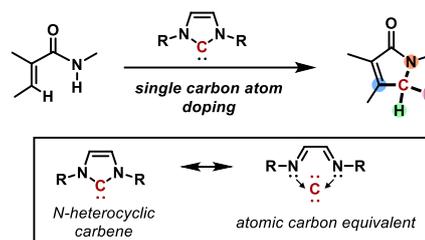


Fig.1

る単純ケトン^[3]やアミド^[4]の脱カルボニル化 (Fig 1b)、芳香族カルバメートの脱炭酸^[5] (Fig 1c) を開発し、従来活性化基質に限定的であった脱カルボニルや脱炭酸反応を UFC として一般化を進めています。さらに、前例のない UFC としてアミドの脱イソシアネート反応 (Fig 1d)^[6] やエステルの脱酸素化反応 (Fig 1e)^[7] についても予備的な成果を発表しています。これらは全て消去型の SReP 反応ですが、同様の鍵過程を経て挿入^[8] や置換型反応への展開も、本領域での達成目標の一つとして検討を進めています。

3. Single Carbon Atom Doping (SCAD)

ラジカル、カルベンに代表されるオクテットを満たさない電子欠損型の炭素種は、反応性中間体として有機合成で汎用されます。価電子を4つしか持たない炭素原子を同様に利用できれば、一度に4つの共有結合を形成可能な有用な活性種となると期待されます。



しかし、適切な前駆体や合成等価体は未開拓であり、合成化学的に利用可能な反応は開発されていなかった。われわれは、N-ヘテロ環状カルベン(NHC)触媒を用いる S_NAr 反応の検討中に α,β -不飽和アミドからの γ -ラクタム合成反応を偶然見出しました^[9,10]。この反応は、形式的に C-H 結合と N-H 結合へ NHC の2位の炭素原子が挿入する反応です。この種の炭素原子挿入反応を利用する SReP 反応をさらに検討中です。

4. 参考文献

- [1] Tobisu, M.; Kodama, T.; Fujimoto, H. *Comprehensive Organometallic Chemistry IV*, Parkin, G.; Meyer, K.; O'hare, D., Eds. Elsevier: Oxford, 2022; pp 347–420.
- [2] Shimazumi, R.; Tobisu, M. *JACS Au* **2024**, *4*, 1676.
- [3] Morioka, T.; Nishizawa, A.; Furukawa, T.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1416.
- [4] Morioka, T.; Nakatani, S.; Sakamoto, Y.; Kodama, T.; Ogoshi, S.; Chatani, N.; Tobisu, M., *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6666.
- [5] Nishizawa, A.; Takahira, T.; Yasui, K.; Fujimoto, H.; Iwai, T.; Sawamura, M.; Chatani, N.; Tobisu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7261.
- [6] Shimazumi, R.; Tanimoto, R.; Kodama, T.; Tobisu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 11033.
- [7] Shimazumi, R.; Tanimoto, R.; Tobisu, M. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6440.
- [8] Ito, Y.; Nakatani, S.; Shiraki, R.; Kodama, T.; Tobisu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 662.
- [9] Kamitani, M.; Nakayasu, B.; Fujimoto, H.; Yasui, K.; Kodama, T.; Tobisu, M. *Science* **2023**, *379*, 484.
- [10] Fujimoto, H.; Nakayasu, B.; Tobisu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 19518.

■領域ニュース

領域のイベント

【イベント開催報告】

・SReP キックオフ会議

SReP キックオフ会議を、2024年6月18日（火）に大阪大学吹田キャンパスにて開催しました。本領域の運営方針や班員間の共同研究についての議論が交わされました。



・International Kyoto Next-Generation Organic Chemistry Symposium (KNOCS) 2024

International Kyoto Next-Generation Organic Chemistry Symposium (KNOCS) 2024を、2024年6月19日（水）に京都大学理学部セミナーハウスにて開催しました。アジアの若手研究者が集い、次世代有機化学に関して熱い議論が交わされました。



・第1回 SReP ランチョンセミナー

第1回 SReP ランチョンセミナーを、2024年7月8日（月）にオンラインにて開催しました。鳶巣 (A01)、依光 (A01)、山口 (A02)、内田 (A02)、小野田 (A03)、山添 (A04) が研究内容の紹介を行いました。



受賞

・依光 (A01) グループの張紫薇 (D1)・井上亜聡 (M2) が第 56 回有機金属若手の会夏の学校にてそれぞれ BCSJ ポスター賞・CL ポスター賞を受賞しました。



受賞題目：カリウム還元剤を用いたアルキンの *anti*-二重ホウ素化 (張紫薇)・クロムカーバイド錯体を用いたスピロペンタンおよびアルキリデンシクロプロパンの合成 (井上亜聡)

<https://sites.google.com/view/omwakate56/>

・鳶巣 (A01 班) グループの小川敏史 (D2) が第 56 回有機金属若手の会 夏の学校にて BCSJ Award for Oral Presentation を受賞しました。

受賞業績名：配向基を導入したフェニレンエーテル型ポリマーの合成とニッケル触媒による炭素-酸素結合の切断を経る触媒的解重合

<https://sites.google.com/view/omwakate56/>



・山口 (A02) グループの屋内大輝 (D1) が 45th International Conference on Coordination Chemistry (ICCC2024) にて Outstanding Poster Award を受賞しました。

受賞題目：Synthesis of Surface Exposed Silver Nanoclusters within Ring-Shaped Polyoxometalates and Control of Their Electronic States



・近藤 (A02) グループの今井真秀 (D1)・北田大樹 (D1) が錯体化学若手の会夏の学校 2024 にて優秀ポスター賞を受賞しました。

受賞題目：二酸化炭素還元を志向した金属ポルフィリン錯体に対する機能付与 (今井真秀)・ポルフィリンから構築されるケージ化合物の合成と応用 (北田大樹)



学会活動

・小野田 (A03) グループが日韓台生物無機化学シンポジウム 2024 (7月17-18日) を北海道大学フード&メディカルイノベーション国際拠点にて開催しました (SReP 共催)。日本、韓国、台湾から 27 名の講演者を含め総勢 50 名の参加者がありました。



カバーピックアップ

・山口 (A02) グループの論文「Synthesis of polyoxothiometalates through site-selective post-editing sulfurization of polyoxometalates」が Chemical Science 誌の Front Cover に選出されました。

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/sc/d4sc90142h>



・依光 (A01) グループの論文「Reductive *anti*-Dizincation of Arylacetylenes」が Chemistry an Asian Journal 誌の Front Cover に選出されました。

<https://aces.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/asia.202481201>



アウトリーチ報告

・依光 (A01)、松永 (A01) らが 2024 年 5 月 15 日 (水) に京都大学大学院理学研究科にて台中市立台中女子高級中学の学生を対象 (参加者: 高校生 28 名、引率教員 1 名) にアウトリーチ活動を行い、研究室見学、及び、SReP 領域の研究紹介を行いました。



・依光 (A01) が 2024 年 7 月 8 日 (金) に京都大学大学院理学研究科にて四條畷高等学校の学生を対象 (高校生 15 名、引率教員 1 名) にアウトリーチ活動を行い、研究室見学、及び、SReP 領域の研究紹介を行いました。



・高 (A04) が 2024 年 8 月 1 日 (木)~2 日 (金) に北海道大学化学反応創成研究拠点にて日本化学会 夢・化学-21 「化学への招待」「北海道大学化学系への二日体験入学」 (参加者: 高校生 3 名、引率教員 1 名) にアウトリーチ活動を行い、研究室見学、及び、SReP 領域の研究紹介を行いました。



・山口 (A02) が 2024 年 8 月 4 日 (日) に東京大学大学院工学系研究科にて鹿児島県立 鶴丸高等学校の学生を対象 (参加者: 高校生 38 名、引率教員 2 名) にアウトリーチ活動を行い、研究室見学、及び、SReP 領域の研究紹介を行いました。



・山口 (A02) が 2024 年 8 月 6 日 (火) に東京大学大学院工学系研究科にて三田学園高等学校の学生を対象 (参加者: 高校生 10 名、引率教員 2 名) にアウトリーチ活動を行い、研究室見学、及び、SReP 領域の研究紹介を行いました。



その他お知らせ

・公募研究の募集について

7月30日17時からSReP領域: 公募研究の募集説明会をオンラインで実施し、100名を超す参加者が集まりました。

募集説明会の当日の様子は公募期間に限定して領域HPにて動画公開中です

(<https://srep.kuchem.kyoto-u.ac.jp/info/>)。 ”

領域の概要

本研究領域では、複雑物質合成のための新アプローチとして化学構造プログラミング (SReP) という概念の確立を目指します。SRePを「原子(団)の任意置換・挿入・消去により、骨格構造を後から部分的に編集するための方法論」と定義します。SRePの実現により、従来必要であった煩雑な合成プロセスを繰り返すことなく、多様な化学構造構築を迅速化できるばかりではなく、従来法では構築できない新規な化学構造へのアクセスが可能となることを期待しています。本研究領域では、有機化学・無機化学・高分子化学・超分子化学など対象物質により分断された領域間の相互連携によりSRePのための方法論を開拓・深化させ、「統合物質合成科学」という学理構築へつなげます。



公募する内容、公募研究への期待等

本研究領域では、有機化学(A01)、無機化学(A02)、巨大分子・物質化学(A03)、物理化学(A04)と専門性の異なる研究者間の連携を通じ、後から骨格構造を部分的に編集するための方法論「化学構造プログラミング (SReP)」の確立を目指しています。従来の学問領域にとらわれず自由な発想で合成科学分野を再構築するために、多様な背景を持つ公募研究を募集します。各研究項目において期待する公募研究の内容を以下に示します。特に A01-A03 においては、それぞれの対象物質の SReP に資する「いかなる合成手法を目指すのか」、「その新規性は何か」が具体的かつ明確な研究提案を期待しています。領域内の研究者との積極的な共同研究を通じ、既存の個人研究の枠組みを超えたブレークスルーの実現を目指していますので、個人研究の提案に加えて領域内の研究者との具体的な共同研究の可能性についての記述も含めることが強く望まれます。

A01: 有機分子の SReP 法の開発を目的とします。分子の骨格構造に対する原子(団)の消去・挿入・置換に基づく骨格編集、骨格の異性化・転位反応、熱力学に支配されないエピメリ化、分子骨格内原子の同位体標識反応など、従来の有機合成では困難な新反応開発に関する提案を歓迎します。均一系触媒、不均一系触媒、光反応、電気化学反応など、SReP 法達成のための手段は問いません。

A02: 金属錯体、金属クラスター・ナノ粒子及び酸化物クラスター等の無機物質の SReP 法の開発を担います。金属種・幾何配列・核数の精密制御と事後編集という無機物質合成の未解決課題に挑戦する提案を期待します。特に A01 班と連携可能な分子化学的アプローチによる無機物質の SReP 法開発の提案を歓迎します。

A03: タンパク質・核酸・糖などの生体高分子、合成高分子、配位高分子、超分子、二次元層状物質などの広範な巨大物質群の SReP 法の開発を担います。クリック反応に代表される従来法では巨大物質の末端や側鎖の修飾は可能ですが、それらの従来法では達成が困難な巨大物質の骨格構造そのものの部分構造変換に関する提案を歓迎します。

A04: 独自の先端計測・分析、シミュレーションを活用し、A01~A03 班の SReP 開発を支援・促進します。時分割分光計測 (XAFS 等)、大規模量子化学計算、高分解能 TEM、先端計測 (STM 等)、情報科学を活用する触媒設計など独自の物理化学的手法を活用することによる複雑物質の構造解析・反応機構の解析に関する提案を歓迎します。