

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：ナノスケールの触媒および反応場を活用する環境調和型プロセスの開発
2. 研究代表者：小林 修（東京大学大学院薬学系研究科 教授）
3. 研究内容及び成果：

効率的有機合成反応の開発は、現代有機化学における主要研究課題の一つである。その中心目標は高い化学収率と選択性の実現であり、100%化学収率・100%選択収率の達成を目指して、望む化合物のみを得るための反応の開発研究が世界中で活発に行われている。本研究は、このような効率的合成法のうち、特に（1）反応溶媒として水に着目し、有機反応の効率を追及した。次に（2）新規キラル Lewis 酸触媒を用いる触媒的不斉反応の開発を行った。天然物や医薬品にはヘテロ原子を含む光学活性化合物が多く見られ、これらヘテロ原子を有する光学活性分子の効率的合成法の開発は、有機合成化学上重要である。さらに（3）新手法に基づく高分子固定化触媒の開発とそれらを用いる反応システムの開発を行い、触媒反応全体の効率向上を目指した。

以下これらの項目別に成果の要点をまとめる。

（1）水を溶媒とする有機合成反応の開発に関する研究

水を反応媒体として用いる触媒的有機合成反応研究は、数多く知られている。しかし塩化アルミニウムなどのような Lewis 酸触媒を用いるとごく少量の水の存在下でも不活性化してしまうため、操作面でもコスト面でも大きな障害となっていた。ところが希土類金属トリフラートが「水系溶媒中でも機能する Lewis 酸」であるという研究代表者の発見をもとに、CRESTにおいては水を反応中に積極的に取り入れるという逆の視点からの研究を行い、安定に反応が進行する触媒系の開発に関し興味のある結果を数多く得た。

SORSTではそれらの成果をふまえて、水系溶媒中での反応についてさらに効率的な触媒の開発に着手した。その結果、(1-1) まず水のみを溶媒とする種々の有機化合物の加水分解反応において極めて高活性な高疎水性高分子固定化スルホン酸触媒を開発した。この触媒は、従来用いられている酸触媒に比べて、活性が極めて高いだけでなく、回収・再使用が容易に行えるという利点を有している（特許出願）。(1-2) また、水系溶媒中で光学活性化合物を効率的に合成するための手法として、水中でのヒドラゾンの触媒的不斉 Mannich型反応等を検討した結果、フッ化亜鉛とキラルジアミン配位子とからなる触媒系が有効であることを見出した。ここにカチオン性の界面活性剤を添加することにより、収率の大幅な向上が認められた（特許出願）。(1-3) Lewis酸存在下でのケイ素エノラートとホルムアルデヒドとの反応は、 α -ヒドロキシメチルカルボニル化合物を合成するための有用な手法である。今回キラル配位子とスカンジウムトリフラートとの組み合わせを用いるこ

とにより、触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応が高い不斉選択性をもって進行することを見出した（特許出願）。この反応では、市販のホルムアルデヒド水溶液（ホルマリン）を直接反応に用いることも可能である（特許出願）。(1-4) Pd等の遷移金属を触媒とするアリル位置換炭素-炭素結合生成反応は、合成化学において重要な鍵反応である。本研究ではPd(PPh₃)₄を用い、添加剤としてアダマンタンカルボン酸を触媒量加えることにより、従来のアリルエステルではなく、アリルアルコール類を基質とするアリル位置換反応が劇的に加速されることを見出した（特許出願）。

(2) 種々な官能基を有する化合物の立体選択的合成法の開発

(2-1) CRESTではジルコニウムアルコキシドと様々なビナフトール誘導体からなるキラルジルコニウム錯体を開発してきた。SORST研究では、これらがヒドラゾンとオレフィンとの高エナンチオ選択的[3+2]型付加環化反応や触媒的不斉ヘテロ Diels-Alder 反応に有効であることを示すことができた（特許出願）。(2-2) また金属触媒なしで反応する有機触媒「中性配位型有機触媒」の活用とそれによる不斉アリル化反応を開発した（特許出願）。(2-3) アンモニアをアミン成分として用いる3成分縮合型アリル化反応の開発も行った（特許出願）。(2-4) さらに触媒的不斉反応における求核剤として、従来あまり使用されなかったエナミドを用いる反応の開発（特許出願）等を行った。

これらはヘテロ原子を有する光学活性体の合成、天然物の全合成に応用できる。

(3) 新手法にもとづく高分子固定化触媒の開発とそれらを用いる反応システムの開発

高分子固定化触媒は、分離・回収・再使用が容易であることから、とくに貴金属触媒等でいろいろと検討されているが、一般的には触媒活性が低く効率が悪い。そこでCREST時に、この問題点を解決するような触媒固定化の新手法として、「マイクロカプセル化」を開発した。この「マイクロカプセル化」において、触媒は高分子皮膜で包み込まれると同時に、高分子担体であるポリスチレンのベンゼン環のπ電子と触媒の金属の空軌道との電子的な相互作用により固定化されると考えられる。この手法を活用し、マイクロカプセル化スカンジウム、オスミウム、パラジウム等を開発し、これらが合成化学的に極めて有用な触媒であることを示してきた。本研究ではさらに高分子担持法を進展させ、新規埋め込み架橋型ナノパラジウム触媒を開発した（特許出願）。また、本パラジウム触媒を用いる、微小空間を活用する気相-液相-固相の三相系反応の開発を行った（特許出願）。このシステムは非常に効率の良いマイクロリアクターとして、各種の触媒探索や反応に適用が出来、また使用触媒の流出も認められないことがわかった。

以上の研究成果は、環境調和型でかつ効率の高い有機合成反応を確立するための基盤となるものである。

4. 事後評価結果

4-1 外部発表（論文、口頭発表等）、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

- ・発表論文 73件
- ・その他著作、レビュー 19件
- ・口頭発表 59件
- ・特許出願 国内 20件・外国 7件

本研究は、CREST単一分子「多種類化合物群の効率的合成を指向した分子レベルでの反応開発」の研究成果を受けて、そのさらなる発展、工業化を視野に入れた展開研究を、平成14年2月から平成16年3月まで、2年2ヶ月にわたって行ったものである。これは期中、研究代表者が、平成15年11月から別の研究課題でERATOの研究総括に就任したため、SORST研究の計画を前倒しして平成16年3月に終了したことによる。ただし、2年2ヶ月という期間でも、CRESTで得られた成果はさらに大きな展開を見せ、当初の目標はほぼ達成している。特に、水中での有機合成反応が、これまでほとんど不可能と考えられてきた触媒的不斉合成反応へと初めて展開され、学術的に大きな発展を遂げたと同時に、いくつかの合成反応について工業化への基礎がほぼ固まったこと、また、マイクロカプセル化を基盤とした固定化触媒の研究が大きくステップアップし、いくつかの触媒に関して実際に企業レベルでの研究がスタートしたことは特筆に値する。

これらの成果は極めて多数の論文として一流誌に発表されているのと同時に、戦略的に特許出願され、日本発信の技術の「要」となるものと思われる。

4-2 成果の戦略目標・科学技術への貢献

環境調和型を指向する水媒体中での有機合成反応については、先駆的技術は散見されるものの、有機反応全体を見直すところまでは到達していない。小林教授はこの新たな“反応媒体としての水”を用いる有機合成に関する体系的把握に加え、廃棄物をゼロに近づけることを目指す上で重要な固定化触媒を用いる有機合成法も開発した。この成果は環境への負荷を最大限に抑制した新しい「ものづくり」の柱として将来的にも位置づけられるものである。今「環境」をキーワードとして、「水を中心とした反応媒体の再構築を行う研究」と「固定化触媒の研究」が有機的に結びつき新たな学際領域を形成してきている。例えば、ゴードン会議において、本年、「Facilitated Chemical Synthesis」のセッションが新設され、小林教授も重要メンバーになっていると聞く。

このように本研究における成果はグリーンサステナブルケミストリーの分野において、世界中より注目されており、社会的な意義も極めて高い。

4-3 その他特記事項（受賞歴など）

- (1) Nagoya Silver Medal (2002)
Organic Reactions Lecturer (2002)
- (2) 特筆すべき研究費の採択

JST ERATO 「小林高機能性反応場」 (H16～21) 総括

小林修氏がCRESTで選ばれたのは、東京理科大学の助教授時代で当時30代であった。その後同氏のあげた成果は、若い優秀な研究者に十分な研究費を与えてサポートした場合に、いかに研究能力を発揮するかを示す好例といえる。CRESTそしてSORSTのような研究助成制度の有効性を示す顕著な成功例といえるのではなかろうか。

本年度よりERATOの研究総括に採択され、氏が提唱し啓発してきた概念が定着する時期が来ている。21世紀のリーダーとして大きく飛躍されることを願う。