

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ルイス酸精密反応剤の開発

2. 研究代表者： 山本 尚（シカゴ大学 教授）

3. 研究内容及び成果：

本研究では、多様な酸触媒反応に対して選択的で汎用性の高い、常温、常圧、無公害溶媒で進行する完全反応触媒を開発することを目的として研究を実施している。そのために、ルイス酸と配位子及び基質塩基の組み合わせで生成する複合体を分子設計し、これを触媒とする反応設計を行ってきた。ここで酸としては超強酸型のルイス酸やブレンステッド酸を用い、塩基としてはヘテロ原子を含むドナー分子を設計する。これらを用いて、超分子複合体を形成させ、立体的要素も組み入れて、高活性かつ高選択的な触媒としてきた。

本研究チームは研究代表者の属するシカゴ大と名古屋大(石原教授)のもとで頻繁な交流のもとで進められ、特に SORST では CREST 期間で種々開発してきたものをさらにリファインし、多機能化、実用化に近づけてきた。

以下いくつかの特筆すべきテーマに焦点を絞って示す。

①エステル化反応及びアミド化反応

従来の縮合法では原料のどちらかを大過剰に用いるか、予めカルボン酸を反応性の高い別の物質に変換しておくのが一般的で、グリーン化・原子エコノミー化にはほど遠い。本研究では市販のハフニウム(IV)塩またはジルコニウム(IV)塩と鉄(III)塩の混合触媒を用いてカルボン酸とアルコールの 1:1 等モル混合物からの高収率エステル脱水縮合反応を実現した。また、イオン性液体による触媒の回収・再利用にも成功した。さらに、アミド脱水縮合触媒として有用なアリアルボロン酸が尿素とカルボン酸からのアシル尿素の合成に有効な触媒であることを見つけた。

②ベックマン転位

過酸化レニウムがシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位反応やベックマン開裂反応の触媒として有効であり、含窒素化合物の変換反応のグリーン化に大きく貢献した。

③デザイン型超強酸と反応の開発

ナフィオンの代替ともなる化学修飾型超強酸を開発した。例えば、有機溶媒に膨潤することを特徴とするポリスチレン樹脂担持型超強酸を合成し、これが回収・再利用出来ることはもちろん、様々な有機反応に対し既存の固体酸触媒を凌ぐ触媒活性を持つことを見出している。特に、本触媒を用いてビタミン E の高効率合成法を実現したことは特筆に値する。また、フルオラス超強酸の設計にも成功し、[固体/液体]回収システムに応用した。

④不斉プロトン化反応の開発

不斉プロトン化剤として有効なルイス酸複合型キラルブレンステッド酸である(R,R)-2-メトキシ-1,2-ジフェニルエタノール・四塩化スズ錯体の結晶化及びそのX線結晶構造解析に初めて成功

した。その結果、ルイス酸によって活性化されたプロトンが疑似エクアトリアル位にあることが明らかとなった。この知見を基に、炭素-炭素二重結合への不斉プロトン化が直線型の OH/ π 相互作用によって起こることを提唱した。一方では、キラルピロガロールやキラルカテコールを分子設計し、四塩化スズと組み合わせることにより、エナンチオ選択的ポリエン環化反応に有効な新規なルイス酸複合型キラルブレンステッド酸(LBA)を開発した。この新規 LBA を用いて幾つかのポリ環状テルペノイドの不斉合成を達成した。

⑤不斉有機触媒の開発

プロリンのカルボン酸基をテトラゾールに変換した新触媒を開発し、不斉直接アルドール反応において世界初の高い触媒活性を実現した。さらには、本触媒系に水を用いることで反応が著しく加速される現象を発見し、この知見を、従来不斉合成に適さないと考えられてきた水溶性アルデヒドの不斉アルドール反応へと展開することに成功した。また、プロリン触媒では反応しない各種ケトンでも反応が進行し、さらにはニトロソベンゼンの不斉ニトロソアルドール合成にも有効であることを見つけた。これらのことから酵素に似た型で金属を含まない有機触媒が生まれ、不斉の酸素官能基、窒素官能基の触媒的導入が可能となった。

⑥不斉酸化触媒の開発

CREST 時にアミノ酸由来の触媒を見出し、十分に高い光学純度(95%以上)の生成物が得られていたが、これを改良し、アリルアルコール、ホモアリルアルコール、さらにはシンプルオレフィンの新しい不斉エポキシ化反応を開発した。また、この系はスルフィドの酸化にも利用出来る。

以上のように本研究チームは、旧来の酸・塩基触媒を用いる有機合成反応で常に問題になる触媒の失活や回収・再利用について見直し、数多くの環境調和型高活性触媒を開発した。また、本研究チームでは、CREST 時代に引き続き多くの特許を提出し、そのいくつかは関連企業の協力を得て、工業的な応用を図るべく現在進行中である。エステル化触媒、超強酸触媒、有機触媒、エポキシ化触媒等近日中に花開くと予想出来る。

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 52件
- ・その他著作、レビュー 12件
- ・口頭発表 48件(招待講演、依頼講演のみカウント)
- ・特許出願 国内 12件・外国 6件

本研究は、グリーンケミストリーや原子エコノミーに立脚したいくつかの新化学プロセスの開発に成功した。これらは、原子・分子レベルでの機能の制御に立脚した次世代マテリアルケミストリーの展開の基盤となるものである。また、医農薬のプロセス研究の基盤技術も同時に提供している。

具体的には、

- 1) 水、アルコール中で進行するアミド化、エステル化触媒の開発: 化学工業の大部分が何等か

の形でこの反応と係わっているにも拘わらず、ほとんどが有機合成の黎明期の手法をそのまま使っており、物質・エネルギー収支を見直す時には有力な方法になるのは間違いない。

- 2) 超強酸担持型触媒の開拓: 脱ハロゲン型の化学工業はグリーンケミストリーの基本である。超強酸型のルイス酸触媒の開発は脱塩を伴わないプロセスになることで重要な技術になる。
- 3) 超強酸担持型高分子膜の創成: クリーンエネルギーの効率的供給は21世紀の最重要課題である。リチウム電池、燃料電池の開発に、伝導率の高い有機材料や膜の提供が与えるインパクトは大きい。
- 4) 完全不斉合成の確立: 不斉合成は90年代に急速に発展したが、そのほとんどが酸化・還元反応である。不斉活性の高い炭素-炭素結合反応プロセスが開発されれば、創薬化学の技術革新に即座につながる。

これらは多数の原著論文により合成化学分野に大きなインパクトを与え続けているとともに、ポイントを押えた特許出願によって、実用化の拠点作りにも成功している。研究代表者は研究期間中シカゴ大学へ移籍となったが、移籍後の研究はさらに活性化された。

4-2 成果の戦略目標・科学技術への貢献

環境に適合した優れた合成反応を開発することは、化学者に課せられた重要な任務である。山本尚教授は、この研究課題において、ルイス酸を反応剤に用いる研究に早くから取り組み、今回の研究チームにおいても優れた成果を挙げている。特に、ルイス酸触媒の構造を精密に設計して、通常ルイス酸反応剤に見られる分子会合を抑え、高い反応性の獲得と同時に、固有の反応場を提供し、さまざまな反応に対して、高選択性を与えることを可能にした。この設計手法の手広さと確かさは後継者にも受け継がれ、さまざまな合成反応が一举に花開いた。

国際的にもその功績は認められており、研究期間中にも拘わらず、受賞の多さはそのことを実証している。

4-3 その他特記事項(受賞歴など)

優れた研究業績をもとに、日本及び外国から SORST 研究期間中数多く表彰された。

山本 尚	紫綬褒章	平成14年11月
山本 尚	フランス化学会グランプリ	平成14年12月
石原 一彰	グリーン・サステイナブルケミストリー賞	平成15年3月
山本 尚	モレキュラーキラリティー賞	平成15年10月
山本 尚	アメリカ科学振興連盟(AAAS)フェロー	平成16年2月
山本 尚	山田賞	平成16年10月
石原 一彰	日本学術振興会賞	平成17年3月
山本 尚	テトラヘドロン賞	平成18年10月(予定)