

戦略的創造研究推進事業  
発展研究（SORST）

研究課題

「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」

研究期間：平成14年3月1日～平成16年3月31日

研究代表者

小林 修

東京大学大学院薬学系研究科 教授

## 1 研究テーマ

(1)研究領域 :発展・継続

(2)研究統括 :小林 修

(3)研究代表者:小林 修

(4)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

(5)研究期間:平成 14 年 2 月ー平成 16 年 3 月

## 2 研究実施の概要

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。筆者らは、このような効率的合成法の開発およびそれらを活用する生理活性物質の合成法の開発等を目標として、本研究を実施した。

本研究において筆者らはまず、反応溶媒として水に着目し、有機反応の効率を追及した。現代有機合成反応では厳密な無水条件が必要とされる場合が多いが、有害な有機溶媒の使用などの問題点も多い。一方、筆者らは以前に、希土類金属トリフラートが含水溶媒中でも有効に機能する Lewis 酸であることを見出した。筆者らはこの発見をもとに、水を反応中に積極的に取り入れる視点から有機反応全体を見直し、有機反応溶媒の再構築に挑戦し、反応溶媒として有機溶媒を全く用いずに水のみを溶媒として用いる Lewis 酸触媒反応を開発した。そこで本研究において筆者らは、これまで得られた知見をもとに、さらに効率的な水系溶媒中での触媒的有機合成反応の開発に着手した。その結果、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、極めて活性が高いだけでなく、回収・再使用が容易に行えるという利点を有している。さらに本触媒が、水中での Mannich 型反応にも有効であることを明らかにした。

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。さらに、カチオン性の界面活性剤を添加することで、収率の大幅な向上を実現することができた。

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、 $\alpha$ -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。しかし、触媒的不斉反応の実現は極めて困難であり、高選択性を示す例は報告されていなかった。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。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ができ、安全かつ簡便に反応操作を行うことができる。

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反応の一つである。多くの場合アリル化剤として、アリルエステルあるいはアリルカーボネート等が用いられる。これに対してもアリルアルコール類を直接反応に用いることができれば、前もってエステルやカーボネートを調製する必要がないため、反応工程が短縮できるだけでなく、原子効率の点からも望ましい。筆者らはごく最近、水を分散媒とするアリルアルコール類の反応を開発した。すなわち、Pd 源として Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を用い、さらに添加剤として 1-adamantanecarboxylic acid (1-AdCO<sub>2</sub>H) を触媒量加えることにより、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。

さらに、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、これらはその機能発現に大きな役割を果たしている。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、有機合成化学上最も重要な研究課題の一つである。筆者らはこれまで、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。本研究では、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。また、長期間保存が可能なゼオライト担持キラルジルコニウム触媒を開発した。さらに、ニオブアルコキシドと新規不斉配位子を組み合わせた新規キラルニオブ触媒が、イミンとケテンシリルアセタールの不斉 Mannich 型反応において有効に機能し、高いエナンチオ選択性を発現することを見出した。

また、筆者らは以前に、ベンゾイルヒドラゾンが DMF 中、金属触媒なしでアリルトリクロロシランと反応し、対応する付加体を高収率で与えることを見出している。本手法によると (E) および (Z) -クロチルトリクロロシランから、それぞれ対応するシン付加体、アンチ付加体を立体特異的に得ることができる。生成物は、その窒素-窒素結合を切断することで、多くの含窒素化合物の合成原料となりうるホモアリルアミンへと誘導可能である。本反応は、中性有機分子である DMF が、アリルトリクロロシランに配位し活性化することにより進行する。筆者らは、このような有機触媒を「特に中性配位型有機触媒 (Neutral Coordinate-Organocatalyst (NCO))」と名付けた。今回、中性配位型有機触媒の概念に基づき、不斉アリル化反応を開発した。

イミン類を求電子剤として用いる反応では、対応するアルデヒドとアミンから反応系中でイミンを生成させる手法が効率的であり、多くの反応でそのような手法がとられている。しかしその場合、アミン成分としてアンモニアを使用できる反応は稀であり、その開発が望まれている。筆者らはその課題に取り組み、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を行った。本反応系は、クロチル化剤を用いて反応を立体特異的に進行させることもでき、極めて効率的なホモアリルアミン合成法である。

さらに筆者らは、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も行い、アルデヒドやイミンに対する反応が高い選択性で進行することを明らかにした。

また、回収・再使用が容易な新規高分子担持型触媒を開発した。高分子固定化触媒を用いる反応

は、反応終了後ろ過するだけで触媒と生成物を分離でき、回収・再使用が容易であること、自動合成が可能であること、等の利点を有している。しかしながら、一般に触媒を高分子上に固定化するためには共有結合で結びつける手法を用いるため、調製に煩雑な操作を必要とするうえに高分子担体の立体的な嵩高さによってモノマーの触媒と比較して触媒活性の低下が見られる場合が多い。そこで筆者らは以前に、このような問題点を解決するような触媒固定化の新技术として、「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 $\pi$ 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高分子上に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発展させ、新規埋め込み架橋型ナノパラジウム触媒を開発した。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。

以上の研究成果は、環境調和型かつ効率的有機合成反応を確立するための基盤となるものである。また、本研究において開発した反応は、種々の生物活性天然物およびその類縁体の新規合成法となり得るものであり、今後の医薬品候補化合物の合成に役立つものであるという点においても、意義深いものであると考えている。

### 3 研究構想

本研究において筆者らのグループでは、効率的合成法の開発およびそれらを活用する生理活性物質の効率的合成法の開発を目標とし、それまで得られていた基礎化学的知見を基に研究を進めてきた。研究体制としては、東京大学大学院薬学系研究科の小林修を代表者とし研究を進めた。

本研究成果により、種々の新規反応・合成法が見出された。本研究成果は、方法論的基礎研究としてだけでなく、今後の医薬品候補化合物合成にも役立つものである。今後は、これらの知見を基に、更なる効率の向上(触媒活性、環境調和性、反応選択性等の向上)を図る予定である。

## 4 研究内容

### 4.1 水を溶媒とする有機合成反応の開発に関する研究

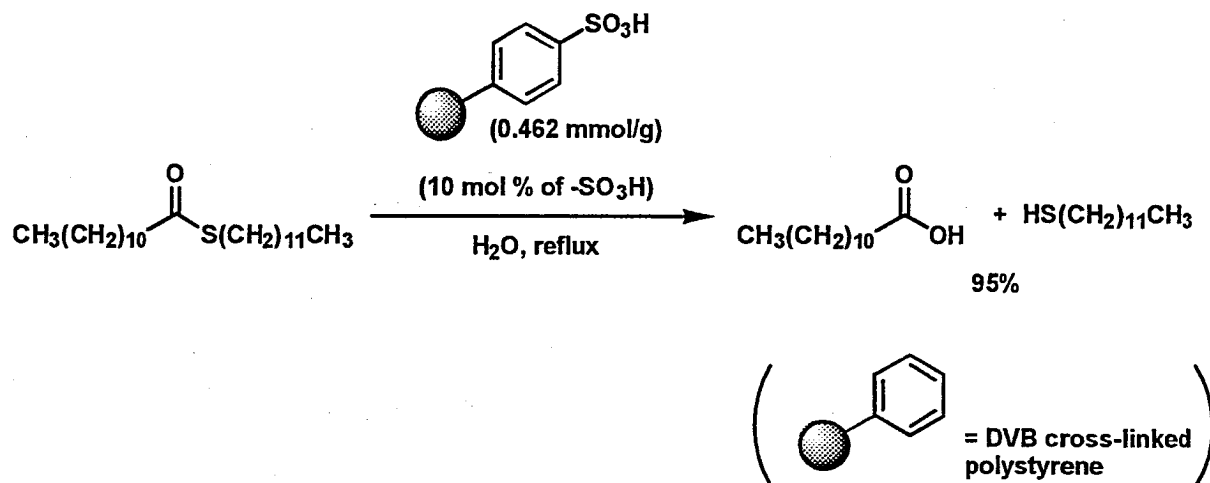
新たな有用物質の創製を可能とする有機合成化学は、物質科学の基盤を成す研究領域であるとともに、社会への貢献も多大である。一方、個々の有機反応においては、これまで求められてきた高収率・高選択性等の効率化の問題に加えて、地球環境に負荷を与えないプロセスの開発が益々重要な課題になってきている。有機溶媒や補助化学物質等を用いる多くの有機合成反応は、石油資源・鉱物資源等の消費の上に成り立っている。したがって今後の持続可能な社会形成のためには、資源の消費を最小限にし、さらに環境及び人体に対する毒性をできる限り低減化した合成反応の構築が必要である。

筆者らは以前よりこれらの点を鑑み、水を反応媒体として用いる触媒的有機合成反応の開発研究を行ってきた。水系媒体中での有機合成反応は、従来主に用いられてきた有機溶媒中での合成反応と比較して、多くの利点を有する。例えば、水より貴重かつ有害な有機溶媒の使用を低減化でき、また、溶媒・反応基質等の脱水乾燥の必要が無いことから、簡便な操作で反応を行うことができる。さらに、有機溶媒中では実現できないユニークな反応性・選択性をしばしば示すことから、学術的にも大変興味深い研究分野である。一方、触媒は、ごく少量で多量の生成物を生産できる化学反応促進剤であり、触媒を用いる触媒的有機合成反応は、環境調和型化学反応プロセスの実現に欠かせない手法である。したがって、水系媒体中での触媒的有機合成反応は、その実現のための有効な方法論が見出されれば、社会的影響が極めて大きい。

Lewis 酸は、有機合成化学において代表される極めて重要な触媒であり、「効率的な反応」実現の鍵を握るものと考えられる。一方、これまで汎用されてきた塩化アルミニウムなど典型的な Lewis 酸触媒はごく少量の水の存在下でも不活性化してしまうため、水中はもとより大気中での反応にも使用できない場合が多く、操作性、コスト面等での大きな障害となってきた。筆者らは「水系溶媒中で機能する Lewis 酸」の発見をもとに、これまでの有機合成の視点とは逆の視点、すなわち水を反応中に積極的に取り入れるという視点から有機反応全体を見直し、より効率の良い反応開発を目標に研究を行ってきた。本研究においては筆者らは、水を溶媒として含む反応系で有効に機能するいくつかの触媒を開発した。

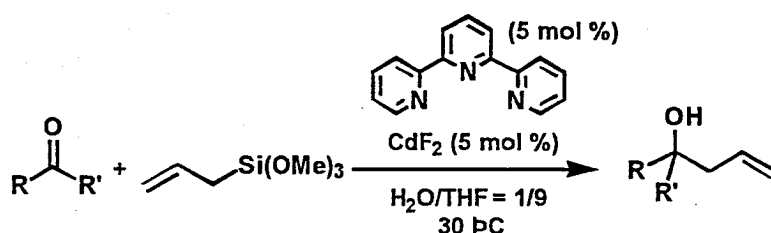
まず、水のみを溶媒とするチオエステル類の加水分解反応において、極めて高活性な高疎水性高分子固定化スルホン酸触媒を開発した (Scheme 1)。この触媒は、従来用いられている酸触媒に比べて、極めて高い活性を有するだけでなく、回収・再使用が容易に行えるという利点を有している。さらに本触媒は水中での Mannich 型反応にも有効であることを明らかにした。

#### Scheme 1



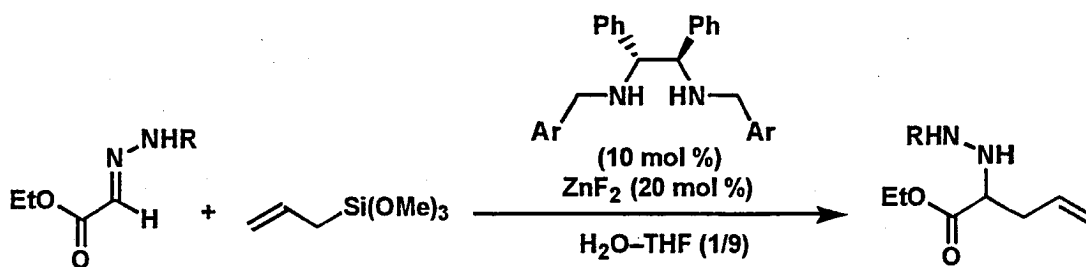
また、含水溶媒中でのカルボニル化合物のアリル化反応に有効な触媒を探索した結果、フッ化カドミウムとターピリジンからなる錯体を用いると、アリル化剤としてアリルシランを用いる反応が円滑に進行することが明らかとなった (Scheme 2)。さらに、触媒回転機構の解明を目指して種々の検討を行い、フッ化カドミウムが再生する触媒回転機構を示唆することができた。

Scheme 2

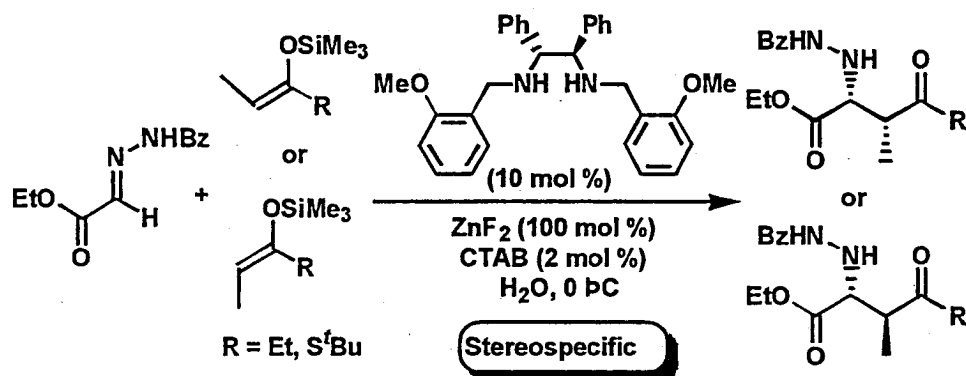


また、含水溶媒中でのヒドラゾンの触媒的不斉アリル化反応を検討した結果、フッ化亜鉛とキラルジアミン配位子とからなる触媒系が有効であることを見出した (Scheme 3)。これは、ヒドラゾンの触媒的不斉アリル化反応の初めての例であるとともに、含水溶媒中での C=N への触媒的不斉アリル化反応の初めての例でもある。さらに本触媒が、水のみを反応媒体とするヒドラゾンの触媒的不斉 Mannich 型反応にも有効であることを見出した (Scheme 4)。本反応では、カチオン性の界面活性剤を添加することで、収率の大幅な向上が実現できた。また興味深いことに、本反応では、用いるケイ素エノラートの幾何異性によって、生成物の主要なジアステレオマーを作り分けられることが明らかとなった。触媒的不斉 Mannich 型反応におけるこのような立体特異性の例は極めて珍しく、本反応系の特徴の一つである。

Scheme 3

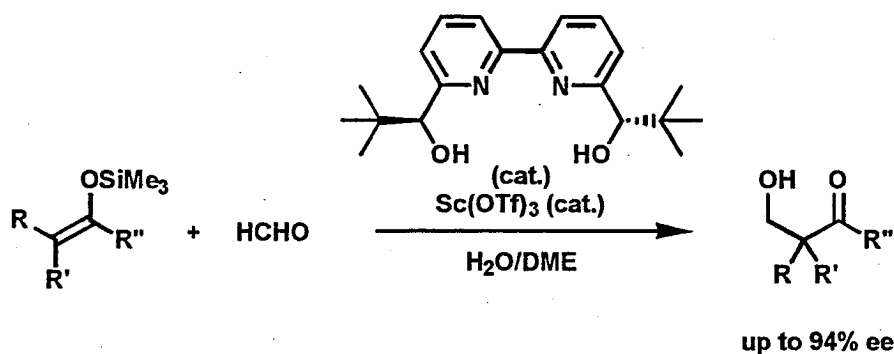


Scheme 4



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、 $\alpha$ -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。しかし、触媒的不斉反応の実現は極めて困難であり、高選択性を示す例は報告されていなかった。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で進行することを見出した (Scheme 5)。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ができるため、反応を安全かつ簡便な操作で行うことができる。

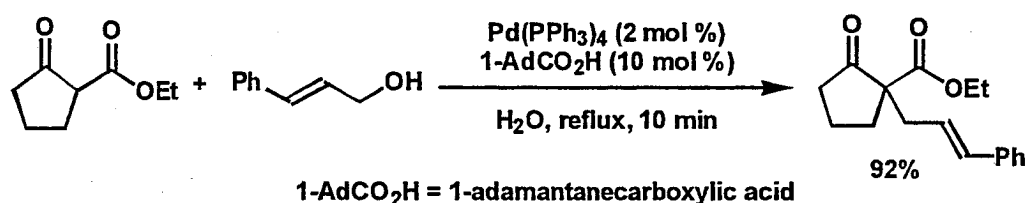
Scheme 5



$\pi$ -アリル遷移金属種を鍵中間体とする反応、特にパラジウム錯体を触媒とするアリル位置換反応は、合成化学において極めて重要な反応の一つである。多くの場合アリル化剤として、アリルエステルと化学量論量の塩基の組み合わせ、あるいは炭酸アリルエステル等が用いられる。これに対して、もしアリルアルコールを直接反応に用いることができれば、前もってエステルや炭酸エステルを調製

する必要が無く、また化学量論量の塩基も必要としないため、反応工程が短縮できるだけでなく、原子効率も高い。このようなアリルアルコール類を用いるパラジウム触媒反応の進行は一般に遅いため、これまでに種々の活性化剤の添加が試みられてきた。多くの場合は、化学量論量の活性化剤を必要とするが、触媒量の活性化剤を用いる反応も開発されている。しかし、その報告例はまだ極めて少なく、更なる発展が必要である。筆者らは最近、アリルアルコール類のアリル位置換反応を促進する新触媒系を開発した。すなわち、水を分散媒とし、1-adamantanecarboxylic acid (1-AdCO<sub>2</sub>H)等のカルボン酸とパラジウムとをともに触媒量用いる系において、アリルアルコール類と種々の求核剤との反応が効率的に進行することを見出した (Scheme 6)。さらにアリル化剤としてアリルエーテル類を用いても、本触媒系は有効に機能し、高収率で生成物を与えることが判明した。本反応系は、水を媒体とする反応化学の新たな可能性を広げるものであるとともに、高原子効率的有機合成反応の発展に向けてのワンステップとなり得るものである。

Scheme 6



上記の水系溶媒中で機能する種々の触媒系は、今後、環境調和型化学合成の実現に向けての重要な基礎となる。

#### 4.2 種々の官能基を有する化合物の立体選択的合成法の開発

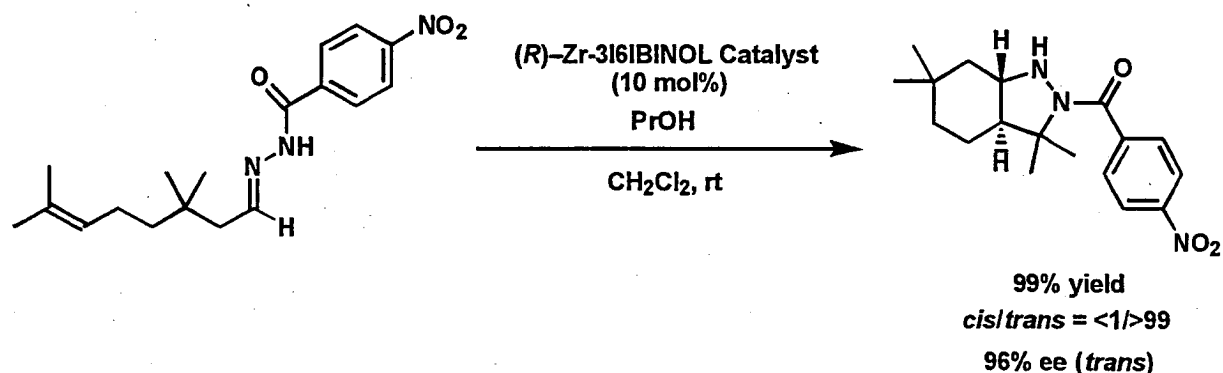
現代の有機合成化学において効率的・高選択的反応の開発は、光学活性分子を供給する上で重要な検討課題である。この中でもキラル Lewis 酸触媒を用いる触媒的不斉合成反応は、ヘテロ原子を含む光学活性化合物の合成において強力な手法となっているが、その反応の種類や触媒効率などの面で適用に限界があると言わざるを得ない。筆者らはこのような問題の克服を目指し、従来の適用限界を超える新規キラル Lewis 酸の開発を目指し検討を行ってきた。特に筆者らは、ジルコニウムアルコキシドと種々のビナフトール誘導体との組み合わせにより様々な構造と活性を有するキラルジルコニウム錯体を合成し、それらを用い種々の触媒的不斉反応を開発してきた。

本研究においては、これらキラルジルコニウム触媒が、ヒドラゾンとオレフィンとの高エナンチオ選択的[3+2]型付加環化反応を進行させることを明らかにした (Scheme 7)。また、アルデヒドに対する反応においてもこのキラルジルコニウム触媒系の適用を検討し、不斉ヘテロ Diels-Alder 反応がこの触媒系において円滑に進行することを見出している。すなわち、アルデヒドと Danishefsky's diene との反応が興味深い立体選択性をもって進行し、光学活性ピラノン誘導体を与えることを明らかにした (Scheme 8)。さらに本反応を駆使した天然物 ((+)-Prelactone C および (+)-9-deoxygoniopyrone) の

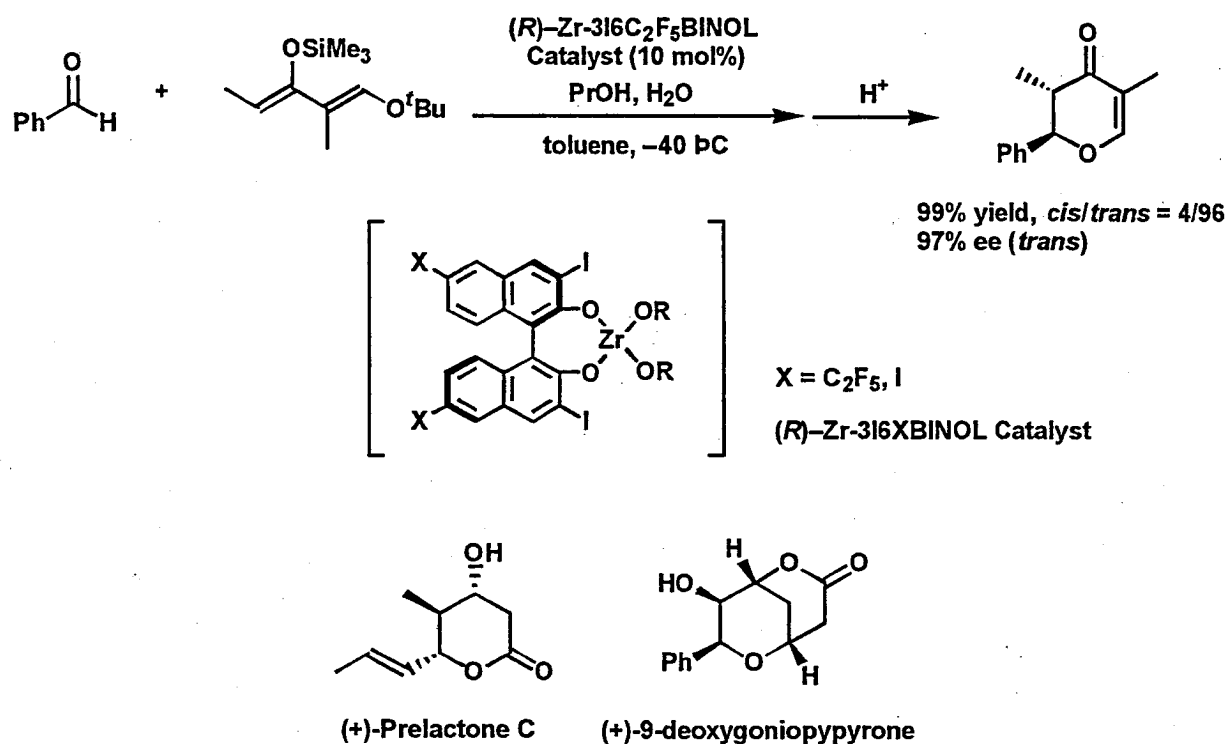


全合成を達成した。

Scheme 7

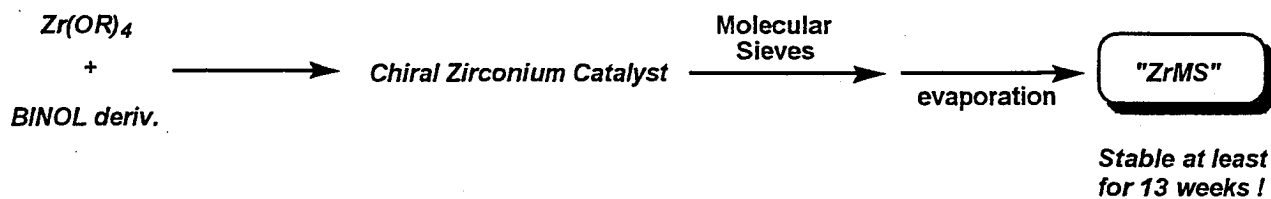


Scheme 8

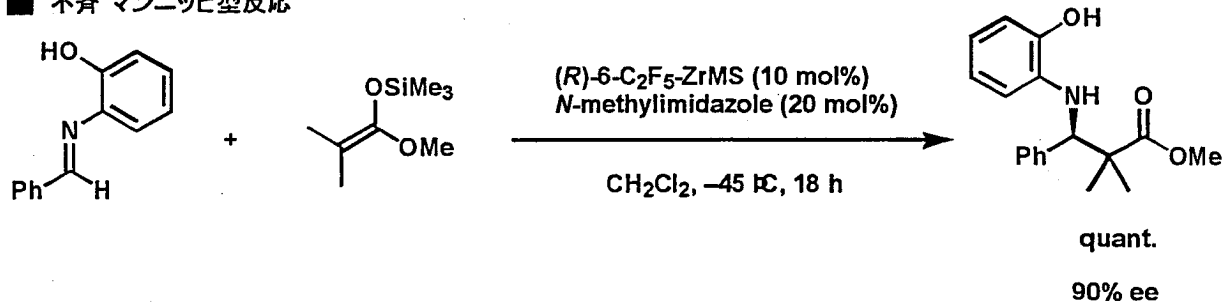


これまで開発を行ったキラルジルコニウム触媒の保存性・取り扱いの簡便性の向上を図るため、高分子上への担持について検討を行ったところ、ゼオライト上への担持が有効であることが明らかになり、空気中で取り扱いの容易な、かつ長期保存が可能なキラルジルコニウム触媒を開発することができた。この触媒は要時調製した触媒とほぼ同等の機能を有し、不斉 Mannich 型反応を高選択的に進行させ、さらにはアルドール反応にも適用可能であることがわかった (Scheme 9)。

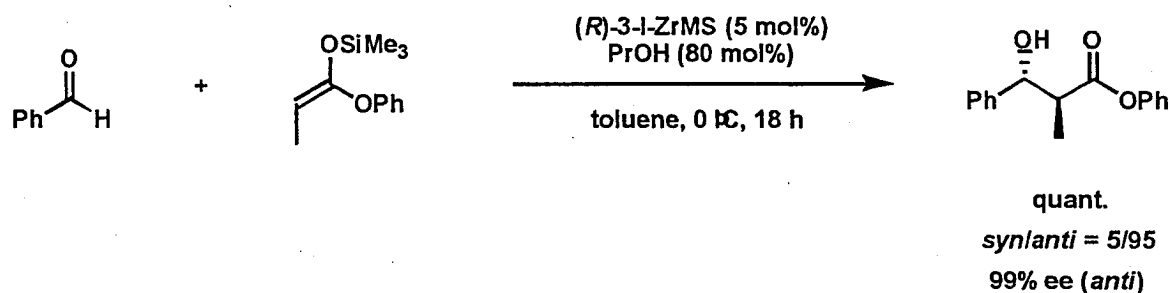
Scheme 9



■ 不斉 マンニッヒ型反応



■ 不斉向山アルドール反応

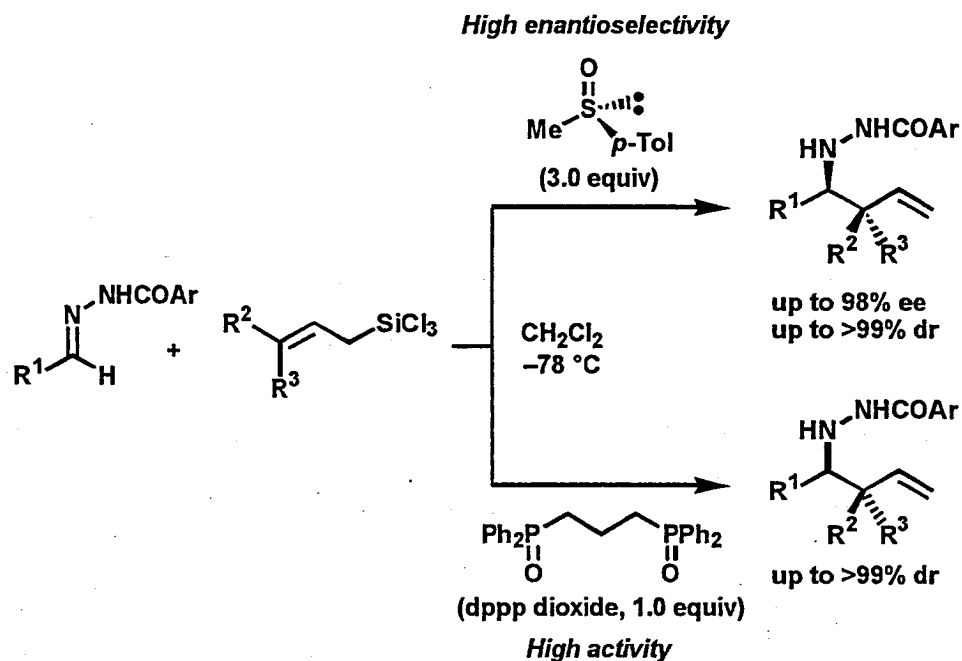


さらに新規金属触媒の探索を行った結果、5価のニオブに新たな可能性を見出すことができた。5価のニオブは強い Lewis 酸性が期待できる一方で、その高原子価数から高度の不斉制御は難しいと考えられていた。検討を行った結果、ニオブアルコキシドと新規不斉配位子を組み合わせた新規キラルニオブ触媒が、イミンとケテンシリルアセタールの不斉 Mannich 型反応において有効に機能し、高いエナンチオ選択性を発現することを見出した (Scheme 10)。これまでに、ニオブを中心金属とする不斉 Lewis 酸触媒を用いて高エナンチオ選択的不斉炭素-炭素結合生成反応を実現した例はなく、本例が初めてのものである。

Scheme 10

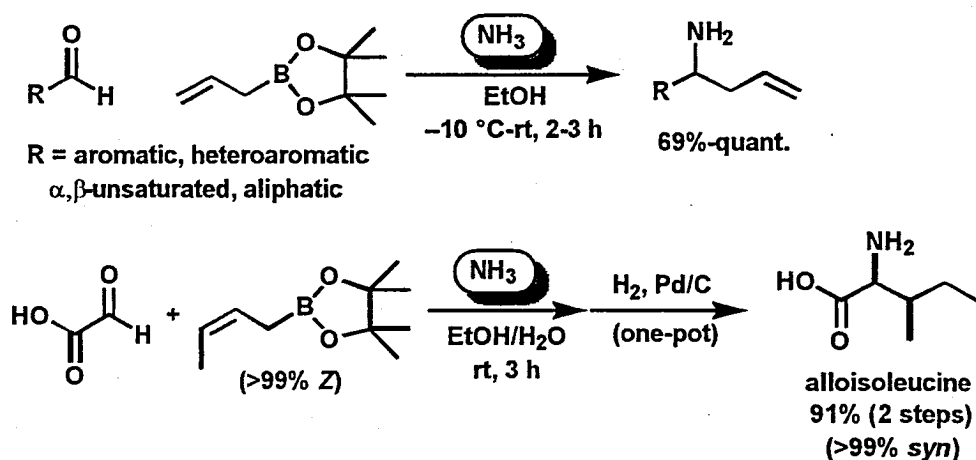


### Scheme 11



アンモニアは入手容易な窒素源であるが、窒素原子の導入と炭素-炭素結合形成を同時に行う反応において利用される例は数少ない。筆者らは、カルボニル化合物に対しアンモニアとアリル化剤を作用させれば、 $\alpha$ -アミノアリル化反応が進行して 1 級ホモアリルアミンが得られるのではないかと考え検討を行った。その結果、アリル化剤としてアリルボロン酸エステルを用いると、温和な条件下で種々のアルデヒドの $\alpha$ -アミノアリル化反応が進行し、高収率・高化学選択性を持って目的物が得られることを見出した (Scheme 12)。さらに、*(Z)*-および*(E)*-クロチルボロン酸エステルを用いると、それぞれシノおよびアンチの $\alpha$ -アミノクロチル化生成物が立体特異的に得られることを見出した。また本反応により、異常アミノ酸の一種である alloisoleucine が、ワンポット、2 工程で高立体選択的に合成できることを明らかにした。

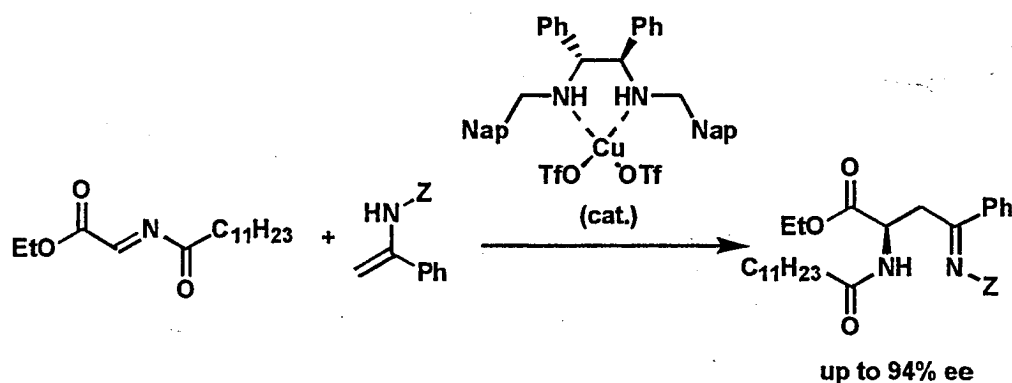
**Scheme 12**



新しい求核剤の可能性を求め、本研究において筆者らは、エナミドを求核剤とする触媒的不斉反

応の開発研究を行った。エナミンは、高い求核性を持つため数多くの求核付加反応に使用されている。一方、エナミドは、窒素上のアシル基の電子吸引性により求核性が低く、求核剤として使用されることがこれまでほとんど無かった。そこで筆者らは、エナミドを求核剤とする触媒的不斉反応の開発研究を行い、キラル銅触媒存在下エナミドがアルデヒドまたはイミンと高い収率・選択性をもって反応することを明らかにした (Scheme 13)。本反応で得られる生成物は、種々の  $\alpha$ -アミノ酸誘導体へと変換可能である。

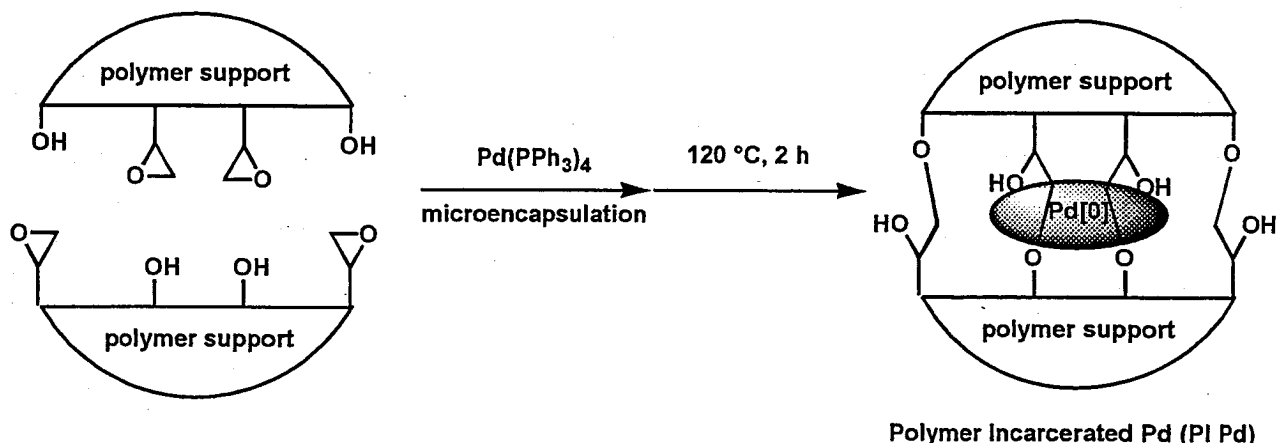
Scheme 13



#### 4.3 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

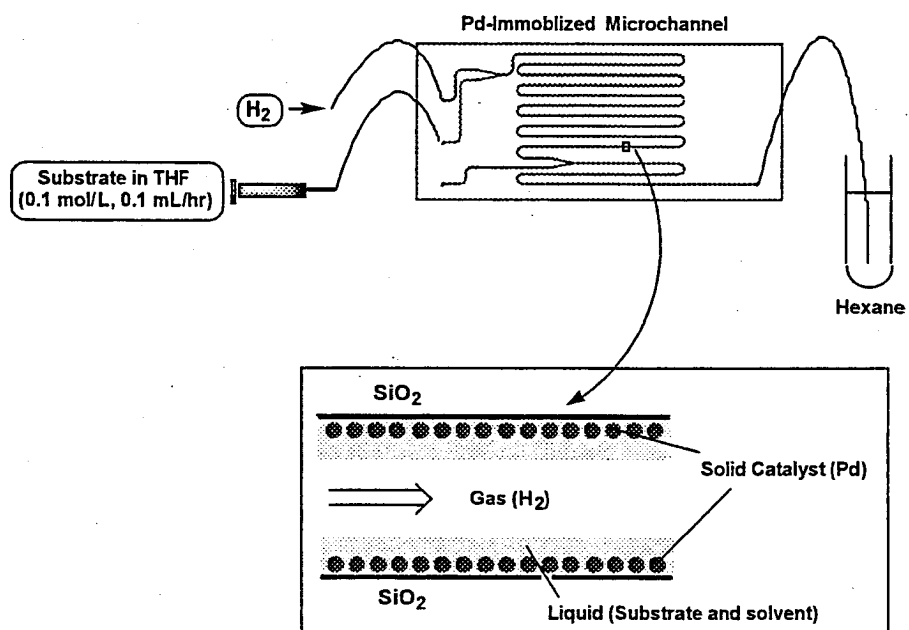
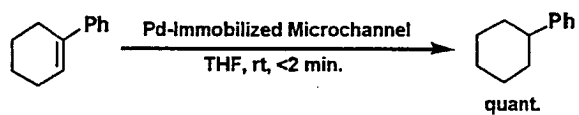
これまでに開発されてきた高分子固定化触媒は、高分子と活性中心である金属部分とを共有結合に近い形で繋げていたため、安定性に優れる反面、触媒自体の活性に大きく影響を与え、多くの場合、対応するモノマー触媒よりも触媒活性は低下する。一方、マイクロカプセル化触媒は筆者らが独自に開発した新しい高分子固定化触媒であり、金属を物理的あるいは静電的相互作用を利用して高分子上に固定化する手法であるため、液相触媒に匹敵するような活性が期待できる。すでに筆者らはマイクロカプセル化ルイス酸触媒、マイクロカプセル化オスミウム触媒およびマイクロカプセル化遷移金属触媒 (パラジウム、ルテニウム) を開発し、これらが様々な有機合成反応において有効に機能することを見出している。しかしながら、これまで高分子単体として非架橋ポリスチレンを用いていたため、反応溶媒によっては高分子担体が溶解する場合がありますその使用に制限があった。そこで筆者らは今回、新たな担持方法を探索し、“埋め込み架橋法”を開発した。すなわち、エポキシ基および水酸基を分子内に有する非架橋高分子担体にマイクロカプセル化法でまずパラジウムを固定した後、無溶媒条件下加熱することで、容易に架橋反応が進行し、ほとんどの溶媒に不溶の新規“埋め込み架橋型”パラジウム触媒が得られることを見出した (Scheme 14)。本触媒は鈴木-宮浦カップリングにおいて高い活性を示し、そのターンオーバーナンバー (TON) は最高で 53,600 にも達した。また、5 回繰り返して使用しても活性が全く低下しないことも明らかにした。いずれの反応においてもパラジウムの流出は全く検出されなかった。

Scheme 14



効率的な有機合成反応の開発は、医薬品・農薬等の有用な有機化合物を創製する上で極めて重要である。しかしながら一般に、液相-液相、気相-液相-固相等の多相系反応は反応が各相間の界面付近のみでしか進行しないために効率が低い。そこで筆者らは反応システムとして微小空間を活用することにした。微小空間は体積に対する界面の面積が大きいという特徴を有し、界面付近で反応が進行する多相系反応に有効であると予想される。既に筆者らは、微小空間（マイクロチャネルを有するガラス製チップ）を反応場とする液相-液相（水相-有機相）の二相系反応において、相間移動触媒を用いるケトエステルのアルキル化が通常のフラスコ内よりも速やかに進行することを見出している。そこで今回筆者らは、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。モデル反応としてパラジウム触媒を用いる水素添加反応を選び、独自に開発したパラジウムの固定化法を用いて触媒をチャネル内壁に固定化し、モデル基質の溶液及び水素ガスをチャネル内に流し込むことで反応を行った (Scheme 15)。その結果、反応は速やかに進行し、2分以内で生成物が定量的に得られ、通常のフラスコを用いる反応に比べはるかに効率のよい反応を実現することができた。さらに、本反応においては、チャネル内からのパラジウム触媒の漏れ出しもみられなかった。このパラジウム固定化チップは使用後に洗浄して再使用することが可能であることもわかった。また、本反応系は二重結合や三重結合を有する様々な基質に適用でき、さらには酸素上のベンジル基の脱保護や、窒素上のベンジルオキシカルボニル基の脱保護にも有効であることがわかった。また、三重結合と酸素上のベンジル基を両方有する基質を用いた場合には、三重結合のみが選択的に反応することを明らかにした。

Scheme 15



## 5 研究実施体制

「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」グループ

小林 修（東京大学大学院薬学系研究科、教授）が統括する。

メンバー表

| 氏名     | 所属   | 役職            | 研究項目                             | 参加時期            |
|--------|------|---------------|----------------------------------|-----------------|
| 眞鍋 敬   | 東京大学 | 助教授           | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 森 雄一朗  | 東京大学 | 助手            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 山下 恭弘  | 東京大学 | 助手            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 杉浦 正晴  | 東京大学 | SORST<br>研究員* | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 上野 雅晴  | 東京大学 | 研究員           | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 秋山 良   | 東京大学 | 学生**          | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 飯村 真也  | 東京大学 | 学生            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 小川 知香子 | 東京大学 | 学生            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 石田 祐   | 東京大学 | 学生            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 角元 兼太郎 | 東京大学 | 学生            | 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 | 平成14年2月～平成15年3月 |
| 濱田 知明  | 東京大学 | 学生            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 孫 相敏   | 東京大学 | 学生            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |
| 青山 尚寛  | 東京大学 | 学生            | 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 | 平成14年2月～平成16年3月 |



|                    |      |          |                                  |                   |
|--------------------|------|----------|----------------------------------|-------------------|
|                    |      |          | 発                                |                   |
| 小林 順               | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 小林 重太              | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 松原 亮介              | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 石川 俊平              | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 奥山 健一              | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成14年4月ー平成16年3月   |
| 齋藤 奨               | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 萩尾 浩之              | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 岡本 訓明              | 東京大学 | 研究員      | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| Catherine Loncaric | 東京大学 | SORST研究員 | 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 | 平成14年4月ー平成15年3月   |
| 中村 昌幸              | 東京大学 | 研究員      | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 中村 嘉孝              | 東京大学 | 研究員      | 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 | 平成14年2月ー平成16年3月   |
| 寒河江 隆浩             | 東京大学 | 研究員      | 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 | 平成14年2月ー平成15年3月   |
| Stephan Wessely    | 東京大学 | 研究員      | 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 | 平成14年7月ー平成15年5月   |
| Fabrice Robvieux   | 東京大学 | 研究員      | 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 | 平成14年11月ー平成15年11月 |
| 新井 謙三              | 東京大学 | 学生       | 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 | 平成15年4月ー平成16年3月   |

|        |      |              |                                  |                  |
|--------|------|--------------|----------------------------------|------------------|
| 清原 宏   | 東京大学 | 学生           | 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 | 平成15年4月～平成16年3月  |
| 小西 英之  | 東京大学 | 学生           | 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 | 平成15年4月～平成16年3月  |
| 信藤 大輔  | 東京大学 | 学生           | 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 | 平成15年4月～平成16年3月  |
| 松原 聡明  | 東京大学 | 学生           | 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 | 平成15年4月～平成16年3月  |
| 谷川 国洋  | 東京大学 | 学生           | 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 | 平成15年4月～平成16年3月  |
| 水木 由美子 | 東京大学 | 学生           | 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 | 平成15年4月～平成16年3月  |
| 河井 伸之  | 東京大学 | SORST<br>研究員 | 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 | 平成15年7月～平成16年3月  |
| 竹内 昌弘  | 東京大学 | 研究員          | 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 | 平成15年10月～平成16年3月 |
| 小柳 由紀  | 東京大学 | 研究補<br>助員    |                                  | 平成14年2月～平成14年3月  |
| 岡本 久美  | 東京大学 | 研究補<br>助員    |                                  | 平成14年4月～平成16年3月  |

\*平成16年3月より東京大学 助手

\*\*平成14年10月より研究員、平成15年4月より SORST 研究員

## 6 研究期間中の主な活動

### (1) 招聘した研究者等

| 氏 名 (所属、役職)               | 招聘の目的                                                                           | 滞在先  | 滞在期間                 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------|
| Peter Kündig (ジュネーブ大学、教授) | 本戦略的研究発展課題「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」に関する研究上の議論を行う。<br>また、Kündig教授による講演会 | 東京大学 | 平成16年2月25日～平成16年3月6日 |

## 7 主な研究成果

### (1) 論文発表

1. Dehydration Reactions in Water. Surfactant-type Brønsted Acid-Catalyzed Dehydrative Etherification, Thioetherification, and Dithioacetalization in Water, S. Kobayashi, S. Iimura, K. Manabe, *Chem. Lett.*, **2002**, 10-11.
2. Highly *Anti*-Selective Asymmetric Aldol Reactions Using Chiral Zirconium Catalysts. Improvement of Activities, Structure of the Novel Zirconium Complexes, and Effect of a Small Amount of Water for the Preparation of the Catalysts, Y. Yamashita, H. Ishitani, H. Shimizu, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 3292-3302 (2002).
3. Stable Lewis Acids in Water. Development of Novel Lewis Acid Catalysts for Selective Organic Reactions in Aqueous Media, S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.*, **35**, 209-217 (2002).
4. Catalytic Friedel-Crafts Acylation of Heteroaromatics, I. Komoto, J.-i. Matsuo, S. Kobayashi, *Topics in Catalysis*, **19**, 43-47 (2002).
5. Lewis Acid Catalysis in Clean Solvents, Water and Supercritical Carbon Dioxide, S. Kobayashi, K. Manabe, *ACS Symposium Series*, p.151-165 (2002).
6. Ligand-Accelerated Cadmium-Catalyzed Allylation of Aldehydes and Ketones in Aqueous Media, S. Kobayashi, N. Aoyama, K. Manabe, *Synlett*, **2002**, 483-485.
7. Catalytic, Asymmetric Mannich-type Reactions of *N*-Acylimino Esters for Direct Formation of *N*-Acyated Amino Acid Derivatives. Efficient Synthesis of a Novel Inhibitor of Ceramide Trafficking, HPA-12, S. Kobayashi, R. Matsubara, H. Kitagawa, *Org. Lett.*, **4**, 143-145 (2002).
8. Direct thioesterification from carboxylic acids and thiols catalyzed by a Brønsted acid, S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2002**, 94 - 95.
9. Dehydrative Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols Catalyzed by Polymer-Supported Sulfonic Acids in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 270-273 (2002).
10. Efficient Total Synthesis of Khafrefungin: Convergent Approach Using Suzuki Coupling under Thallium-Free Conditions toward Multigram-Scale Synthesis, Y. Mori, M. Nakamura, T. Wakabayashi, K. Mori, S. Kobayashi, *Synlett*, **2002**, 601-603.
11. 1-Dodecyloxy-4-Perfluoroalkylbenzene as an Novel Efficient Additive in Aldol Reactions and Friedel-Crafts Alkylation in Supercritical Carbon Dioxide, I. Komoto, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **4**, 1115-1118 (2002).
12. Transition Metal Salts-Catalyzed Aza-Michael Reactions of Enones with Carbamates, S. Kobayashi, K. Kakumoto, M. Sugiura, *Org. Lett.*, **4**, 1319-1322(2002).

13. Catalytic, Asymmetric *trans*-Selective Hetero Diels-Alder Reactions Using a Chiral Zirconium Catalyst, Y. Yamashita, S. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **4**, 1221-1223(2002).
14. Rare Earth Metal Triflates in Organic Synthesis, S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.*, **102**, 2227-2302 (2002).
15. The Catalytic Asymmetric Mannich-type Reactions in Aqueous Media, S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5640-5641 (2002).
16. A New Type of Polymer-Supported Arene Ruthenium Complex for Ring-Closing Olefin Metathesis, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 2602-2604 (2002).
17. Dehydration Reactions in Water. Brønsted Acid– Surfactant-Combined Catalyst for Ester, Ether, Thioether, and Dithioacetal Formation in Water, K. Manabe, S. Iimura, X.-M. Sun, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11971-11978 (2002).
18. Catalytic Enantioselective Addition of Propionate Units to Imines: An Efficient Synthesis of *Anti*- $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amino Acid Derivatives, S. Kobayashi, J. Kobayashi, H. Ishitani, M. Ueno, *Chem. Eur. J.*, **8**, 4185-4190 (2002).
19. Stereoselective Synthesis of Both *Syn*- and *Anti-N-tert*-Alkylamines Using Highly Stereospecific Crotylation of Ketone-derived Acylhydrazones with Crotyltrichlorosilanes, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **67**, 5359-5364 (2002).
20. Catalytic Asymmetric Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions in Aqueous Media, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.*, **8**, 4094-4101 (2002).
21. Catalytic Asymmetric Mannich-type Reactions Using a Novel Chiral Iron Complex, Y. Yamashita, M. Ueno, Y. Kuriyama, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 929-931 (2002).
22. Use of Boron Enolates in Water. The First Boron Enolate-Mediated Diastereoselective Aldol Reactions Using Catalytic Boron Sources, Y. Mori, J. Kobayashi, K. Manabe, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **58**, 8263-8268 (2002).
23. Air-stable, Storable, and Highly Selective Chiral Lewis Acid Catalyst, M. Ueno, H. Ishitani, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **4**, 3395-3397 (2002).
24. Lewis Acid-catalyzed Ring-opening Reactions of Sugar-derived Semicyclic N,O-Acetals, Masaharu Sugiura, Hiroyuki Hagio, and S. Kobayashi, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 3678-3691.
25. Asymmetric Intramolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of Acylhydrazones/olefins Using a Chiral Zirconium Catalyst, S. Kobayashi, H. Shimizu, Y. Yamashita, H. Ishitani, J. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13678-13679 (2002).
26. Ligand-Accelerated Cadmium-Catalyzed Asymmetric Allylation Reactions in Aqueous Media, S. Kobayashi, N. Aoyama, K. Manabe, *Chirality*, **15**, 124-126 (2003).
27. Renaissance of Immobilized Catalysts. New Types of Polymer-Supported Catalysts, “Microencapsulated Catalysts,” Which Enable Environmentally Benign and Powerful High-Throughput Organic Synthesis, S. Kobayashi, R. Akiyama, *Chem. Commun.*, **2003**, 449-460.

28. Catalytic, Asymmetric Mannich-Type Reactions of *N*-Acylimino Esters. Reactivity, Diastereo- and Enantioselectivity, and Application to Synthesis of *N*-Acylated Amino Acid Derivatives, S. Kobayashi, R. Matsubara, Y. Nakamura, H. Kitagawa, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2507-2515 (2003).
29. Hydrophobic Polymer-Supported Catalyst for Organic Reactions in Water: Acid-Catalyzed Hydrolysis of Thioesters and Transprotection of Thiols, S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **5**, 101-103 (2003).
30. Chiral Hetero Diels-Alder Products by Enantioselective and Diastereoselective Zirconium Catalysis. Scope, Limitation, Mechanism, and Application to Concise Synthesis of (+)-Prelactone C and (+)-9-Deoxygoniopypyrone, Y. Yamashita, S. Saito, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3793-3798 (2003).
31. Platinum-Catalyzed Amidocarbonylation, T. Sagae, M. Sugiura, H. Hagio, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **32**, 160-161 (2003).
32. The Polymer Incarcerated Method for the Preparation of Highly Active Heterogeneous Palladium Catalysts, R. Akiyama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 3412-3413 (2003).
33. Catalytic Asymmetric Aldol Reactions in Aqueous Media Using Chiral Bis-pyridino-18-crown-6-Rare Earth Metal Triflate Complexes, T. Hamada, K. Manabe, S. Ishikawa, S. Nagayama, M. Shiro, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2989-2996 (2003).
34. Polymer-Supported Formamides as Reusable Organocatalysts for Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilane, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2003**, 192-193.
35. AgOTf-Catalyzed Aza Diels-Alder Reactions of Danishefsky's Diene with Imines in Water, C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 475-477.
36. Microencapsulated Osmium Tetroxide-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Olefins in Water without Using Any Organic Cosolvents, T. Ishida, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 576-579 (2003).
37. Lewis Acid-Mediated [3+2] Cycloaddition between Hydrazones and Olefins, S. Kobayashi, R. Hirabayashi, H. Shimizu, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3351-3354 (2003).
38. Alkaline Salt-Catalyzed Aza Diels-Alder Reactions of Danishefsky's Diene with Imines in Water under Neutral Conditions, C. Loncaric, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2003**, 574-575.
39. Allylation Reactions of Carbonyl Compounds Using an Organosilicon Reagent in Aqueous Media, N. Aoyama, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2003**, 676-677.
40. Phase-Transfer Alkylation Reactions Using Microreactors, M. Ueno, H. Hisamoto, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2003**, 936-937.
41. Chiral Sulfoxides as Neutral Coordinate-Organocatalysts in Asymmetric Allylation of *N*-Acylhydrazones Using Allyltrichlorosilanes, S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J.*

*Am. Chem. Soc.*, **125**, 6610-6611 (2003).

42. Mannich-Type Reactions in Water Using a Hydrophobic Polymer-Supported Sulfonic Acid Catalyst, S. Iimura, D. Nobuto, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2003**, 1644-1645.
43. Catalytic, Asymmetric Mannich-type Reactions of  $\alpha$ -Imino Esters Bearing Readily Removable Substituents on Nitrogen, Y. Nakamura, R. Matsubara, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **5**, 2481-2484 (2003).
44. An Air-Stable, Storable Chiral Zirconium Catalyst for Asymmetric Aldol Reactions, S. Kobayashi, S. Saito, M. Ueno, Y. Yamashita, *Chem. Commun.*, **2003**, 2016-2017.
45. Hydrophobic, Low-Loading and Alkylated Polystyrene-Supported Sulfonic Acid for Several Organic reactions in Water: Remarkable Effects of Both the Polymer Structures and Loading Levels of Sulfonic Acids, S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 2416-2418.
46. Stereoselective Synthesis and Structure-Activity Relationship of Novel Ceramide Trafficking Inhibitors, (1*R*,3*R*)-*N*-(3-hydroxy-1-hydroxymethyl-3-phenylpropyl)dodecanamide (HPA-12) and Its Analogues, Y. Nakamura, R. Matsubara, H. Kitagawa, S. Kobayashi, K. Kumagai, S. Yasuda, K. Hanada, *J. Med. Chem.*, **46**, 3688-3965 (2003).
47. The First Catalytic Asymmetric Allylation of Hydrazono Esters in Aqueous Media Using  $\text{ZnF}_2$ -Chiral Diamine, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 3927-3930 (2003).
48. Mechanistic Studies on the Catalytic Cycle of Metal Fluoride-catalyzed Allylation Using Allyltrimethoxysilane in Protic Solvents, N. Aoyama, K. Manabe, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **68**, 7329-7333 (2003).
49. Chemistry and Biology of Khafrefungin. Large-Scale Synthesis, Design, and Structure-Activity Relationship of Khafrefungin, an Antifungal Agent, M. Nakamura, Y. Mori, K. Okuyama, K. Tanikawa, S. Yasuda, K. Hanada, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 3362-3376.
50. Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric Hydroxymethylation of Silicon Enolates in Aqueous Media, K. Manabe, S. Ishikawa, T. Hamada, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **59**, 10439-10444 (2003).
51. Radical-mediated Carbonylation of Alkyl Iodides in Aqueous Media, M. Sugiura, H. Hagio, and S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **32**, 898-899 (2003).
52. Mannich-Type Reactions Catalyzed by Neutral Salts in Water, Catherine Loncaric, K. Manabe, and S. Kobayashi *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 1187-1189 (2003).
53. Palladium-Catalyzed, Carboxylic Acid-Assisted Allylic Substitution of Carbon Nucleophiles with Allyl Alcohols as Allylating Agents in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **5**, 3241-3244 (2003).
54. The First Allylation of Imines with Allyltrichlorosilanes Using Neutral Coordinate-Organocatalysts, M. Sugiura, F. Robvieux, S. Kobayashi, *Synlett*, **11**, 1749-1751 (2003).

55. Catalytic Deprotection of Protected Alcohols in Water Using Low-Loading and Alkylated Polystyrene-Supported Sulfonic Acid, S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **68**, 8723-8725, (2003).
56. Lewis Acid Catalysis in Supercritical Carbon Dioxide (scCO<sub>2</sub>). Use of Poly(ethyleneglycol) Derivatives and Perfluoroalkylbenzenes as Surfactant Molecules which Enable Efficient Catalysis in scCO<sub>2</sub>, I. Komoto, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **69**, 680-688(2004).
57. Copper(II)-catalyzed Highly Enantioselective Addition of Enamides to Imines. The Use of Enamides as Nucleophiles in Asymmetric Catalysis, R. Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 1679-1681(2004).
58. Phosphine Oxides as Efficient Neutral Coordinate-Organocatalysts for Stereoselective Allylations of *N*-Acylhydrazones, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 446-448.
59. Air-Stable, Storable, and Highly Efficient Chiral Zirconium Catalysts for Enantioselective Mannich-type, aza Diels–Alder, Aldol, and Hetero Diels–Alder Reactions, S. Kobayashi, M. Ueno, S. Saito, Y. Mizuki, H. Ishitani, Y. Yamashita, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 5476-5481 (2004).
60. Iron(III) chloride as a water-compatible Lewis acid for diastereoselective aldol reactions in water in the presence of a surfactant, N. Aoyama, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **33**, 312-313 (2004).
61. Recoverable, Reusable, Highly Active, and Sulfur-tolerant Polymer Incarcerated Palladium for Hydrogenation, K. Okamoto, R. Akiyama, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **69**, 2871-2873 (2004).
62.  $\alpha$ -Aminoallylation of Aldehydes with Ammonia: Stereoselective Synthesis of Homoallylic Primary Amines, M. Sugiura, K. Hirano, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7182-7183(2004).
63. A Microfluidic Device for Conducting Gas–Liquid–Solid Hydrogenation Reactions, J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science*, **304**, 1305-1308 (2004).
64. Catalytic Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonates Using Enantioselective Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions, S. Kobayashi, H. Kiyohara, Y. Nakamura, R. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6558-6559 (2004).
65. Enantio- and Diastereoselective, Stereospecific Mannich-Type Reaction in Water, T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 7768-7769(2004).
66. Suzuki-Miyaura Coupling Catalyzed by the Polymer Incarcerated Palladium (PI Pd), a Highly Active Recoverable and Reusable Pd Catalyst, K. Okamoto, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **6**, 1987-1990 (2004).
67. Highly Diastereo- and Enantioselective Reactions of Enecarbamates with Ethyl Glyoxylate Leading to Both Optically Active *Syn*- and *Anti*- $\alpha$ -alkyl- $\beta$ -hydroxy Imines and Ketones, R.

- Matsubara, Y. Nakamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 3258-3260 (2004).
68. Hydrophobic Polymer-Supported Scandium Catalyst for Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions in Water, S. Iimura, K. Manabe, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, in press.
  69. Catalytic Enantio- and Diastereoselective Aldol Reactions of Glycine-Derived Silicon Enolate with Aldehydes: An Efficient Approach to the Asymmetric Synthesis of *Anti*- $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -Amino Acid Derivatives, J. Kobayashi, M. Nakamura, Y. Mori, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
  70. Zirconium-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Hydrazones to Olefins Leading to Optically Active Pyrazolidine, Pyrazoline, and 1,3-Diamine Derivatives, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
  71. Neutral Coordinate-Organocatalysts in Organic Synthesis: Allylation of Acylhydrazones with Allyltrichlorosilanes, S. Kobayashi, M. Sugiura, C. Ogawa, *Adv. Synth. Catal.*, in press.
  72. Efficient Synthesis of *N*-Acyl- $\alpha$ -Amino Acids via Polymer Incarcerated Palladium-Catalyzed Amidocarbonylation, R. Akiyama, T. Sagae, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Organomet. Chem.*, in press.
  73. Highly Diastereo- and Enantioselective Reactions of Enecarbamates with an Aldehyde, R. Matsubara, P. Vital, Y. Nakamura, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, in press.

## (2) その他著作物

1. Silyl Enol Ethers in Science of Synthesis, S. Kobayashi, K. Manabe, H. Ishitani, J.-i. Matsuo, Thieme, Stuttgart, Vol. 4 317-369 (2002).
2. ライブラリー構築のための有機合成、小林修、秋山良、「コンビナトリアルサイエンスの新展開」高橋孝志・鯉沼秀臣・植野充美編、シーエムシー出版、p.111-133 (2002).
3. Catalytic Enantioselective Aza Diels-Alder Reactions in Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, S. Kobayashi, Ed. by S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, WILEY-VCH, p.187-209 (2002).
4. Palladium-catalyzed Direct Transformation of Carboxylic Acids to Aldehydes and Ketones, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Chemtracts*, **15**, 90-98 (2002).
5. 安全水系で機能する界面活性剤型触媒、小林修、眞鍋敬、化学と工業、p.471-473 (2002).
6. ライブラリー構築に威力を発揮する高分子触媒、小林修、秋山良、有機合成化学協会誌, Vol. 60, No. 5, p.496-497 (2002).
7. New Catalytic Systems for Environmentally Friendly Organic Synthesis, S. Kobayashi, K. Manabe, My Favorite Organic Synthesis, The Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan. p. 82-83 (2002).
8. 水中で機能する夢の触媒、小林修、触媒学会 Vol. 44, No. 5, p. 302-307 (2002).
9. Lewis Acid Catalysis in Organic Synthesis, S. Kobayashi, Y. Mori, Y. Yamashita, *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Vol. 9, p. 399-444 (2004).
10. ライブラリー構築のための有機合成、小林修、日本化学会先端ウォッチング、印刷中.
11. Editorial Commentary: Water is Beautiful, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 219 (2002).



12. Scandium Trifluoromethanesulfonate (Scandium triflate,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ), M. Sugiura, S. Kobayashi, *Electronic Encyclopedia of Reagent for Organic Synthesis*, in press.
13. PA-Sc-TAD, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Electronic Encyclopedia of Reagent for Organic Synthesis*, in press.
14. Mannich Reaction, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Supplement 1, S. Kobayashi, M. Ueno, Ed. by E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, p. 143-150 (2004).
15. 水系溶媒中での触媒的不斉アルドール反応、小林修、眞鍋敬、濱田知明、有機合成化学, Vol. 61, No. 5, p. 445-453 (2003).
16. 不斉アルドール反応、小林修、山下恭弘、実験化学講座第5版、第19巻、p. 230-264.
17. Lanthanides in Aqueous-Phase Catalysis: Use of Lanthanide Lewis Acid as Catalysts in Organic Synthesis, S. Kobayashi, *In Aqueous Phase Organometallic Catalysis, Second Edition*, Eds. by B. Cornils, W. A. Hermann, VCH, in press.
18. Metal Complexes as Lewis Acid Catalysts in Organic Synthesis, S. Kobayashi, Y. Mori, Y. Yamashita, *Comprehensive Coordination Chemistry II*, J. McCleverty and T. J. Meyer Eds., Pergamon Press, Oxford, Vol. 9, in press.
19. Development of Surfactant-Type Catalysts for Organic Synthesis in Water, K. Manabe, S. Kobayashi, *Interfacial Nanochemistry*, H. Watarai, Ed.; Kluwer Academic Publishers: Boston, in press.

### (3) 口頭発表

1. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)Frontiers in Chemistry, San Diego, USA, 2002年2月15日
2. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)Chemistry as a Life Science Symposium, NJ, USA, 2002年3月22日
3. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)14<sup>th</sup> Conference on Combinatorial Chemistry, Japan, 千里ライフサイエンスセンター(大阪)、2002年4月23日
4. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「New Catalytic Systems for Environmentally Friendly Organic Synthesis」Multilateral Symposium between the Korean Academy of Science and Technology and the Foreign Academies, Seoul, Korea, 2002年5月9日
5. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)GRC on Stereochemistry, New Port, USA, 2002年6月11日
6. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「New Dimensions of Lewis Acid Catalysis toward Benign Organic Synthesis」Balticum Symposium on Organic Synthesis, Vilnius, Lithuania, 2002年6月26日
7. 濱田知明、眞鍋敬、長山敏、石川俊平、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「水溶液中での触媒的不斉アルドール反応および Mannich 型反応の研究」第81回有機合成シンポジウム、

一橋記念講堂、2002年7月11日

8. 眞鍋敬、濱田知明、石川俊平、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions in Aqueous Media」14<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Christchurch, New Zealand, 2002年7月16日
9. 杉浦正晴、萩尾浩之、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「Development and Synthetic Application of Highly Stereoselective Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening Reactions of Semicyclic *N,O*-Acetals」14<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Christchurch, New Zealand, 2002年7月15日
10. 上野雅晴、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「A Chiral Zirconium Catalyst Combined with Molecular Sieves Powder (ZiP). A Novel Chiral Catalyst That Can be Stored for More Than Three Months」14<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Christchurch, New Zealand, 2002年7月15日
11. 秋山良、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「A New Type of Polymer-Supported Arene Ruthenium Complex for Ring-Closing Olefin Metathesis」14<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, Christchurch, New Zealand, 2002年7月16日
12. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「Novel Chiral and Achiral Catalysts Towards Benign Organic Synthesis.」ORCHEM 2002, Bad Nauheim, Germany, 2002年9月13日
13. 飯村真也、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「界面活性剤型および疎水性高分子触媒を用いる水中での有機合成」第 82 回有機合成シンポジウム、科学技術館サイエンスホール、2002年11月5日
14. 眞鍋敬、濱田知明、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「水系溶媒中での触媒的 Minnich 型反応の開発」第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム、パルテノン多摩、2002年11月6日
15. 山下恭弘、清水春佳、石谷暖郎、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「キラルジルコニウム触媒を用いるヒドラゾンの不斉[3+2]付加環化反応の開発」第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム、パルテノン多摩、2002年11月5日
16. 小川知香子、杉浦正晴、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「有機触媒を用いるホモアリルアルコールおよびホモアリルアミンの立体選択的合成法の開発」第 28 回反応と合成の進歩シンポジウム、パルテノン多摩、2002年11月5日
17. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「Toward Truly Efficient and Powerful Organic Synthesis」4<sup>th</sup> Florida Heterocyclic Conference, Gainesville, USA, 2003年3月12日
18. 小川知香子、杉浦正晴、小林修、「Neutral Coordinate-Organocatalysts for the Synthesis of Homoallylic Amines and Homoallylic Alcohols」4<sup>th</sup> Florida Heterocyclic Conference, Gainesville, USA, 2003年3月12日
19. 森雄一朗、小林重太、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「ホウ素エノラートを用いる水中でのジアステレオ選択的アルドール反応」日本薬学会第 123 年会、長崎ブリックホール、2003年3月27日

19. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)2<sup>nd</sup> International Conference on Multi Component Reactions, Combinatorial and Related Chemistry, Genove, Italy, 2003年4月14日
20. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)Kamppa Centenary Symposium, Espoo, Finland, 2003年7月8日
21. 眞鍋敬、濱田知明、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)226<sup>th</sup> ACS National Meeting, New York, USA, 「Catalytic asymmetric addition to hydrazones in aqueous media」2003年9月8日
22. 山下恭弘、清水春佳、石谷暖郎、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)226<sup>th</sup> ACS National Meeting, New York, USA, 「Catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of hydrazones」2003年9月10日
23. 飯村真也、信藤大輔、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)226<sup>th</sup> ACS National Meeting, New York, USA, 「Organic reactions in water using hydrophobic polymer-supported Brønsted Acid catalysts」2003年9月7日
24. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)GDCh-Jahrestagung Chemie (2003) 2003年10月9日
25. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)Paul Walden 3<sup>rd</sup> Symposium (2003) 2003年10月12日
26. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)7<sup>th</sup> SFB-Symposium 2003年10月17日
27. 森雄一朗、中村昌幸、若林健志、森耕平、奥山健一、谷川国洋、小林寛基、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)安田智、花田賢太郎(国立感染症研究所)「Total Synthesis of Antifungal Agents And Structure-Activity Relationship」Fifth AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2003年10月14日
28. 眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「水を分散媒とするアリルアルコール類の触媒的アリル位置換反応の開発」第29回反応と合成の進歩シンポジウム 2003年10月20日
29. 石田祐、秋山良、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「新規マイクロカプセル化オスミウム触媒を用いる不斉ジヒドロキシル化反応の開発」第29回反応と合成の進歩シンポジウム 2003年10月20日
30. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)Gordon Research Conference on Facilitated Chemical Synthesis 2004年3月10日
31. 小林修(東京大学大学院薬学系研究科)RSC Editors' Symposium 2004年3月14日
32. 杉浦正晴、平野圭一、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「炭素-炭素結合形成を伴うアンモニア固定化反応の開発:アルデヒドの.alpha.-アミノアリル化反応」日本化学会第84春季年会 2004年3月27日
33. 秋山良、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「新規高分子 Carcerand 型パラジウム触媒を用いるアミドカルボニル化反応の開発」日本化学会第84春季年会 2004年3月26日
34. 河井伸之、森雄一朗、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「マイクロカプセル化銅触媒の開発」日本化学会第84春季年会 2004年3月28日
35. 小川知香子、杉浦正晴、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「中性配位型有機触媒を用

いる効率的.alpha.-アミノ酸合成法の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 26 日

36. 飯村真也、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「疎水性高分子固定化 Lewis 酸触媒を用いる水中での有機反応」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
37. 石田祐、秋山良、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「架橋型ポリスチレンマイクロカプセル化オスミウム触媒の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 28 日
38. 孫相敏、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「 $\alpha$ -ホスフィノアルキルリチウム・ボラン錯体の立体配置の安定性と構造に関する研究」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
39. 濱田知明、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「水中での触媒的不斉 Mannich 型反応の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
40. 青山尚寛、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「塩化鉄(III)を触媒とする水中でのジアステレオ選択的アルドール反応」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
41. 小林重太、森雄一朗、秋山良、岡本訓明、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)上野雅晴、北森武彦(東京大学大学院工学系研究科)「パラジウム固定化マイクロリアクターを用いる効率的三相系反応の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 28 日
42. 小林順、中村昌幸、山下恭弘、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「キラルジルコニウム触媒を用いる  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸誘導体の不斉合成研究」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 26 日
43. 松原亮介、中村嘉孝、VITAL P.J.V.、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「エナミドを求核種として用いる触媒的不斉付加反応の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
44. 石川俊平、濱田知明、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「キラルスカンジウム錯体を用いる水系溶媒中でのケイ素エノラートの触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
45. 奥山健一、中村昌幸、谷川国洋、森雄一朗、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「抗真菌剤 Aureobasidin A の固相全合成研究」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 26 日
46. 齋藤奨、山下恭弘、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「キラルジルコニウム触媒を用いる  $\alpha$ -ベンジルオキシ- $\beta$ -ヒドロキシエステルの高立体選択的合成反応の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
47. 萩尾浩之、杉浦正晴、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「高分子 Carcerand 型白金触媒」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 28 日
48. 新井謙三、井堀洋一、清水春佳、石谷暖郎、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「ニオブを用いる新規不斉ルイス酸触媒の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
49. 清原宏、松原亮介、中村嘉孝、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「銅(II)-キラルジアミン錯体を用いるイミノホスホネートの触媒的不斉 Mannich 型反応の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004年 3 月 27 日
50. 小西英之、小川知香子、杉浦正晴、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「ホスフィンオキシ

ドを中性配位型有機触媒として用いるアリルトリクロシランによる *N*-アシルヒドラゾンのアリル化反応」日本化学会第 84 春季年会 2004 年 3 月 26 日

51. 信藤大輔、飯村真也、眞鍋敬、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「固定化触媒を用いる水中での含窒素化合物の合成」日本化学会第 84 春季年会 2004 年 3 月 27 日
52. 松崎聡明、石田祐、岡本訓明、秋山良、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「高分子 Carcerand 型パラジウムを用いる酸化反応の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004 年 3 月 26 日
53. 水木由美子、山下恭弘、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「ヒドラゾンを用いる触媒的不斉アザ Diels-Alder 反応の研究」日本化学会第 84 春季年会 2004 年 3 月 27 日
54. 岡本訓明、秋山良、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「架橋高分子ミセル内包型パラジウム触媒の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004 年 3 月 26 日
55. 竹内昌弘、秋山良、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「高分子 Carcerand 型希土類金属触媒の開発」日本化学会第 84 春季年会 2004 年 3 月 28 日
56. 眞鍋敬、石川俊平、濱田知明、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「キラル Lewis 酸を用いる水系溶媒中での触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応の開発」日本薬学会第 124 年会 2004 年 3 月 31 日
57. 杉浦正晴、Fabrice Robvieux、小林 修(東京大学大学院薬学系研究科)「中性配位型有機触媒を用いるアリルトリクロシランによるイミンのアリル化反応」日本薬学会第 124 年会 2004 年 3 月 31 日
58. 森雄一朗、小林重太、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)上野雅晴、北森武彦(東京大学大学院工学系研究科)「マイクロリアクターを用いる効率的な多相系反応の開発」日本薬学会第 124 年会 2004 年 3 月 31 日
59. 山下恭弘、小林修(東京大学大学院薬学系研究科)「光学活性ピラゾリジンおよびピラズリン誘導体の触媒的不斉合成研究」日本薬学会第 124 年会 2004 年 3 月 30 日

#### (4)特許出願(国内 20件、海外 7件)

##### ①国内出願

1. 小林修「実用的キラルジルコニウム触媒」特願 2002-066122
2. 小林修「新規キラル銅触媒とそれを用いた *N*-アルシ化アミノ酸誘導体の製造方法」特願 2002-064926
3. 小林修「新規キラル銅触媒とそれを用いた *N*-アルシ化アミノ酸誘導体の製造方法」特願 2002-064936
4. 小林修「キラルジルコニウム触媒とアンチ選択性非対称アルドール反応方法」特願 2002-107210
5. 小林修、眞鍋敬「チオエステル化合物の加水分解反応方法とチオアセタール化反応方法」特願 2002-256726
6. 小林修「高分子固定ホルムアミドとその触媒並びにアリル化反応方法」特願 2002-365954

7. 小林修、眞鍋敬、キャサリーン・ロンカリック「アザディールス・アルダー反応方法」特願 2003-031743
8. 小林修、眞鍋敬「アリルアルコールの水中直接アリル化反応方法」特願 2003-055037
9. 小林修、森雄一朗、中村昌幸「 $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸類の不斉合成方法」特願 2003-056311
10. 小林修、眞鍋敬「不斉アリル化アシルヒドラジン化合物の合成方法」特願 2003-056313
11. 小林修、眞鍋敬、ステファン・ウエスリー「アクリドン類の合成方法」特願 2003-056442
12. 小林修、杉浦正晴「カルボン酸類の合成方法」特願 2003-056310
13. 小林修、杉浦正晴「アリル化アシルヒドラジン化合物の合成方法とその不斉合成方法」特願 2003-056443
14. 小林修、森雄一朗「高分子固定化ホウ素触媒とアルドール反応方法」特願 2003-056312
15. 小林修、眞鍋敬「疎水性高分子固定化ブレンステッド酸触媒」特願 2003-157036
16. 小林修、佐野淳典、大野桂二「パラジウム触媒組成物を用いた炭素-炭素カップリング方法」特願 2003-295150
17. 小林修、岡本訓明、森雄一朗、北森武彦、上野雅晴「マイクロリアクターを用いた接触還元反応方法」特願 2003-385984
18. 小林修「エナンチオ選択的なエナミドのアルデヒド基への求核付加反応方法と $\alpha$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -ケト酸エステルの合成方法」特願 2004-016408
19. 小林修「エナンチオ選択的なエナミドのアルデヒド基への求核付加反応方法と $\alpha$ -アミノ- $\gamma$ -ケト酸エステルの合成方法」特願 2004-016407
20. 小林修、森雄一朗、中村昌幸、山下恭弘「光学活性な $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -置換カルボン酸エステルの不斉合成方法」2004-059897

## ②外国出願

1. 小林修「アニリド類のフリーデルクラフツシアシル反応方法」(アメリカ)
2. 小林修「実用的ジルコニウム触媒」(アメリカ、EP)
3. 小林修、杉浦正晴「 $\beta$ -アミノケトン製造方法とその触媒」(アメリカ、EP)
4. 小林修「高分子固定化アレンルテニウム錯体とその触媒並びにこれを用いた有機合成反応方法」(アメリカ、EP)
5. 小林修、山下恭弘、石谷暖郎「ヒドラゾンの不斉分子内[3+2]環化付加反応方法」(アメリカ、EP)
6. 小林修、佐野淳典、大野桂二「パラジウム触媒組成物」(アメリカ)
7. 小林修「高分子固定化ホルムアミドとその触媒並びにアリル化反応方法」(アメリカ、EP)

## (5)受賞、新聞報道等

①受賞

小林修 Nagoya Silver Medal (2002)

小林修 Organic Reactions Lecturer (2002)

山下恭弘 有機合成化学協会ファイザー研究企画賞(2003)

## 8 結び

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。当初、本研究は 3 年間で予定されていたが、研究代表者である筆者が、平成 15 年 11 月、別の研究課題で ERATO の研究総括に就任したため、計画を約 1 年前倒しして平成 16 年 3 月に発展的に終了した。

2 年 2 ヶ月の研究を通じて、CREST で得られた成果はさらに大きな展開を見せ、上述したように研究終了を前倒ししたとはいえ、目標はほぼ達成したものと評価される。個々の研究成果についてはすでに詳しく述べたのでここでは重複を避けるが、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。有機溶媒に替わる新たな反応媒体として水を用いる有機合成と、基本的には廃棄物をゼロにすることが可能な固定化触媒を用いる有機合成が、環境への負荷を最大限に抑制した新しい「ものづくり」の柱となることが本研究を通じて実証された意義は大きい。

一方で、従来からの有機溶媒を用いる有機合成をベースにして、無機化学、物理化学、界面化学、さらには生体内で多くの「水中反応」を実現している生物学などの助けを借りて、水を中心にした反応媒体の再構築を行う研究と、従来からの不均一系触媒の概念を打ち破り、高分子化学、材料科学、さらには触媒の毒性について薬品作用学など様々な分野の協力を得て大きな展開を見せている固定化触媒の研究は、「環境」をキーワードとして有機的に結びつき新たな学際領域を形成してきている。この動きは世界的にも認知されてきており、例えばサイエンスのフロンティアであるゴードン会議において、本年、「Facilitated Chemical Synthesis」のセクションが新設された。CREST も含めると、約 8 年前に筆者らが提唱し啓蒙してきた概念が、今一つの学会として結実したものである。この間、本研究がその中心的な役割を果たしてきたことは、本プロジェクトのもう一つの成果といえるかもしれない。（ちなみに、筆者は上記ゴードン会議において、次回の副議長、次々回の議長に選出された。）この学際分野での、



今後のさらなる大きな発展が期待される。

最後になりましたが、本研究は多くの方々に支えられて無事任期を満了することができました。常にフットワークよく研究内容、特許、人事、研究環境の細部にわたって面倒を見ていただいた技術参事の田村亘弘氏、事務の多くの部分をサポートしていただいた JST 東京八重洲、さらには川口本部の方々に厚く御礼申し上げます。また、本研究はすでに氏名を挙げさせていただいた多くの共同研究者の、日夜にわたる弛まぬ努力なくしては決してなし得なかったものであり、ここに改めて感謝の意を表します。

2004. 7

小林 修