	研究代表者	東京大学・大学院理学系研究科 (理学部) ・教授 小林 修 (こばやし しゅう) 研究者番号:50195781
	研究課題 情報	課題番号: 22H04972 研究期間: 2022年度~2026年度 キーワード: 反応有機化学、水溶媒、ルイス酸触媒、塩基触媒

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●研究の背景・目的

持続可能な社会を構築していく上で、化学の果たす役割は極めて大きい。例えば、医薬品や農薬、機能性材料等のファインケミカルは我々の生活に欠くことができない重要な化合物群であり、これらの製造においては、有機化学・有機合成化学が中心的な役割を果たしてきた。現代有機化学・有機合成化学は、有機溶媒を用いることを前提として体系化されてきた学問である。しかしながら、有機溶媒は多くが環境や人体に有害であり、可燃性で危険なものも多いなどの問題があり、環境に調和した持続可能な未来社会では、有機溶媒の使用は限りなくゼロに近づけるのが理想である。一方、水は、ヒトを始めとして動物・植物の生体の主たる構成成分であり、環境や人体に対して無害で、また、不燃性のため安全でもある。さらに、地球上に豊富に存在するため有機溶媒と比較して安価である。したがって、水を有機溶媒の代わりに用いることができれば、環境面からも経済面からも理想的である。そこで本研究では、有機溶媒の代わりに水を中心に据えた有機化学の構築と展開を目的とする。本研究課題の下地となっているこれまでの研究、特に、水中で特異的に進行する反応や選択性、触媒に着目した研究は既存の概念に囚われない進取性と無類の独創性を孕む重要な成果であると国際的にも高い評価を得ている。これまでの研究成果を踏まえ、それらをさらに飛躍的に前進させることは、科学立国としての我が国の立場や競争力を強化する上でも欠かすことはできない重要な成果になる。

●研究の全体像

本研究では、これまで代表者らが進めてきた水中での有機化学・有機合成化学の研究をさらに大きく発展させることを目指し、水中での触媒開発を進める。一般的に、有機化合物は基本的に水には溶けないこと、多くの触媒は水によって不活性化されることが問題となるため、これらの問題の解決は水中で進行する有機反応の前提となる。触媒には、高収率、高選択収率、高回転率の達成、不斉合成を含む適用範囲の広さ、回収・再使用性、分離のしやすさなどが望まれる。一方で、望まれているが未達成の機能に、(外部エネルギー添加なし)「自己修復機能」が挙げられる。本研究では、水中で働く自己修復可能な触媒の開

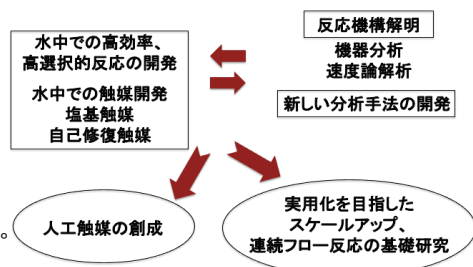


図1 本研究課題の全体構想

発を主目的の一つとする。一般の有機合成反応に用いることのできる自己修復可能な触媒の例はなく、その独自性は高い。また、水中で有効に機能する触媒として、これまでに開発を進めてきたルイス酸触媒に加えて塩基触媒に着目し、本研究課題の掲げる新しい有機化学・有機合成化学の幅を広げていきたい。その他、水中反応の例が乏しい電極反応などの技術も積極的に取り入れていく。

反応機構の解明にも重点を置く。水中では多くの有機化合物は溶解しないため、通常有機化学で用いられる分析法の適用が難しい場合も多い。そこで、本研究では、水中での不均一系触媒反応を解析することのできる新たな分析手法の開発も合わせて行う。

本研究ではさらに、これまで代表者らが開発してきた反応、あるいは、本研究で開発した反応の展開を図る。医薬品や農薬、機能性材料などのファインケミカルの実生産に向けて、実験室レベルの反応をキログラム程度までスケールアップして実施することを目指す。ここでは、不均一系触媒を用いるフロー反応が有効であり、本研究では、フロー法のための反応および触媒開発を目的とする。

また、反応は水中で行えても、抽出や精製に有機溶媒を用いたのでは、有機溶媒の使用を限りなくゼロに近づけたことにならない。そこで、本研究では、反応の後処理の部分にも注目し、有機溶媒を用いない後処理法、有機溶媒を用いない生成物の精製法の開発も目的とする。また、実生産を行った場合、反応溶媒として用いた水はリサイクルすることが基本となるため、本研究ではそのための基礎研究も行う。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●5つの課題

本研究では、サブテーマとして以下の5つのテーマを設置する。(I) 水中で有効に機能する新触媒の開発、(II) 水中での有機反応の反応機構、(III) 水中での有機反応を解析するための新分析法の開発、(IV) 水を用いる工業プロセスを志向した連続反応のための基礎研究、(V) 水中で機能する人工酵素触媒の創成。これらのテーマについて、それぞれ同時平行的に研究を遂行する。(I) ~ (V) のサブテーマで得られた結果を総合して、水を中心とする新しい有機化学・有機合成化学 (アクア有機化学・有機合成化学) を大きく展開していく。

(I) 水中で有効に機能する新触媒の開発

水中で高活性を示す新触媒の開発は、本研究の中核を成す。触媒としては、水中で機能する触媒の開発と展開、自己修復可能な触媒の二点について、様々な角度からの研究を展開し、水中でしか進行しない反応、水中でしか発現しない選択性を追求する。前者については、これまでの研究で明らかにしてきたルイス酸触媒の進展に加え、塩基触媒に着目し、本研究課題の掲げる新しい有機化学・有機合成化学の幅を広げていきたい。代表者らはビスオキサソリンに対して過剰量のカリウム塩基を用いる、強塩基ハイブリッド触媒系を報告している。また、金属酸化物・水酸化物が水中で特異な触媒活性を有することを見出し、これらの知見を組み合わせ、発展させることで、水中でも使用可能な塩基触媒を開発する。後者については、アニオンを分子内に組み込んだ配位子を設計・合成することにより、ルイス酸触媒にとっては致命傷にもなりかねない加水分解に対する耐性を付与できないか検討を行う。

(II) 水中での有機反応の反応機構

(I) のサブテーマで開発した反応および触媒について、水の機能の解明を行う。代表者らがこれまでに報告してきた反応においては、水・有機物・触媒が作り出す界面が重要な役割を担っていることから、これまで報告されている水中での有機反応の分類を行っている。これを更に深めるべく、異なる分類間での反応機構の違いについて機器分析、速度論解析などを通じて明らかにしていきたい。

(III) 水中での有機反応を解析するための新分析法の開発

水中での有機反応は基本的に不均一系の反応になるため、NMRなどの分析法は直接的には用いにくい面がある。そこで、不均一系の触媒反応の新規解析手法の開発を行う。具体的には、DART法をベースとした質量分析法を用いる。質量分析法は一般に、感度は高いものの定量性に欠ける欠点がある。そこで生成物に重水素を導入することにより、DART質量分析法を用いて定量分析が可能であることを見出している。本研究では、これを用いて水中での有機反応の速度論的解析、反応機構解析を行う。また、分析法の開発、改良も合わせて行う。

(IV) 水を用いる工業プロセスを志向した連続反応のための基礎研究

サブテーマ (I) で開発した反応、触媒、あるいは、すでに代表者が実験室レベルで開発している反応、触媒について、実用化のための基礎研究、実用化への橋渡し研究を行う。合成計画に際してはこれら触媒を発展させ、これまで有機合成で伝統的に用いられてきたバッチ法でなく、フロー法への適用を検討する。フロー法はバッチ法に比べて、環境負荷、効率、安全性において優位性があり、持続可能な社会における有機合成法として期待される。代表者はすでに、連結・連続フロー法を用いる有機合成で実績を上げている。更には、反応の後処理でも、遠心分離を中心とした有機溶媒を用いない後処理法、精製法の検討を行う。また、反応溶媒として用いた水をリサイクルする実験を行う。

(V) 水中で機能する人工酵素触媒の創成

生体内で機能する酵素は、反応の立体選択性の制御を水中で厳密に行うことができる触媒であり、その人工的設計は有機合成化学者にとって非常に挑戦的な研究課題である。このような酵素の分子設計に範をとり、ルイス酸・塩基、ブレンステッド酸・塩基、疎水性部位など反応に不可欠な要素を三次元的に適正配置し、求核剤・求電子剤双方の効果的な活性化と効率的なプロトン移動の制御を図るべく、アルドラーゼをターゲットとした人工酵素モデルとして新規触媒設計を行っている。本研究では、これらの触媒を展開する。