

水を溶媒として活用する新しい有機化学ワールドの構築

The New World of Organic Chemistry Using Water as a Solvent

小林 修 (Kobayashi Shu)

東京大学・大学院理学系研究科・教授



研究の概要

有機溶媒が主たる位置を占めている現在の有機化学に対し、「水を溶媒とする新しい有機化学ワールド」の構築を目指して研究を行っている。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あり、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し、有機溶媒と比較して安価である。このため、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、既存の有機溶媒を中心とした有機化学を、水を中心としたものに置き換えることを念頭に、水の性質を十分に活用した新しい有機化学を切り開いていく。

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：反応有機化学・水溶媒

1. 研究開始当初の背景

現在の有機化学は、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。有機化合物は基本的に有機溶媒にしか溶解せず、反応基質を溶解して均一にすることが反応を迅速に行うための第一原則であると考えられてきた。したがって、当該分野においては、有機溶媒を用いるのが常識であり、実際に様々な種類の有機溶媒が開発されてきた。一方、有機溶媒は環境や人体に有害であり、可燃性で危険なものが多い等の問題点がある。これに対して、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あり、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。このため、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。

2. 研究の目的

筆者らは、有機溶媒が主たる位置を占めている現在の有機化学に対し、水を反応媒体として活用する「水を溶媒とする新しい有機化学ワールド」の構築を目指す。既存の有機溶媒を中心とした有機化学を、水を中心としたものに置き換えることができれば、近年注目を集めている環境問題に対しても、大きな貢

献ができることが期待できる。本研究は、究極的には水中で起こっている生体反応を真に理解し、様々な目的のためにそれをプラスチック内で実現していくことにつながる。

3. 研究の方法

本研究では6項目サブテーマ、(1) 水中での触媒的不斉合成の開発、(2) 水溶性分子を用いる水中での効率的反応の開発、(3) 水溶液中における特異的な炭素-炭素結合生成反応の開発、(4) 水の中で特異的に機能する触媒の開発、(5) 水中で機能する固定化触媒の開発及び反応場の研究、(6) 水を溶媒とするフロー系反応の開発、を設定し、これらを並行・連携して押し進めることにより、水を中心とする新しい有機化学を展開する。

4. これまでの成果

水中での光学活性金属触媒による触媒的不斉合成反応の開発は、有機反応の高度な立体制御を、分子間相互作用のコントロールが難しい水中で行うという観点から非常に挑戦的であるといえる。筆者らは、ルイス酸-界面活性剤一体型触媒とキラルピピリジンやキラル N-オキシドを不斉配位子として用いることにより、メソエポキシドの不斉開環反応が水中で高立体選択的に進行すること

を明らかにした。興味深いことに、同じ立体化学の不斉配位子存在下であっても、用いる金属触媒の金属の種類により、得られる生成物の絶対配置が完全に逆転することを見いだした。また、スカンジウムトリフラートとキラルピピリジンからなる触媒存在下、 α,β -不飽和ケトンに対するチオールの不斉 Michael 型付加反応が、高収率かつ高エナンチオ選択性で進行することを明らかにした。何れの例でも、水のみを溶媒として用いる状況で反応の立体選択性の高度な制御を実現している (サブテーマ 1)。

一方で、水溶性分子であるホルムアルデヒドの水溶液 (ホルマリン) を用いるヒドロキシメチル化反応について検討し、不斉配位子とスカンジウムトリフラート、界面活性剤、塩基としてピリジンを用いることにより、ケトンの直接的な不斉ヒドロキシメチル化反応が円滑に進行することを見いだした。この触媒系は活性中心としての金属、不斉環境を与える配位子、反応場の役割を担う界面活性剤、さらにケトン α 位の水素引き抜きを行う塩基が協奏的に作用していると考えられる。他方、ホルマリンと同様に重要な水溶性小分子であるアンモニアについても検討を行い、パラジウム触媒存在下、アリル化反応が円滑に進行し、高収率で 1 級アリルアミンが得られることを明らかにした (サブテーマ 2)。

また、水中でのナザロフ型反応において、触媒量のスカンジウム触媒存在下、水のみを溶媒とすると、水によりカルボカチオンが捕捉された生成物のみが得られる一方で、当量のアミン存在下では水中であっても通常のナザロフ反応が進行し、添加剤により反応のコースを制御できるという興味深い知見を得た。同時にアリルホウ素試剤を用いる水中でのアリル化反応の検討を行い、水酸化亜鉛や酸化銀が触媒として有効に機能することを見いだし、さらに触媒の不斉反応へと展開することも明らかにした (サブテーマ 3)。

この金属水酸化物の新たな性質に着目して検討を行ったところ、水酸化亜鉛のみでなく、水酸化銅や水酸化ビスマスといった金属種がアレニルホウ素とアシルヒドラゾンとの反応を効率的に触媒することを見いだした。金属水酸化物はこれまで触媒として積極的に用いられたことは少なく、水中で機能する新たな触媒として大変興味深い (サブテーマ 4)。

また、水存在下で有効に機能する固定化触媒の開発を行い、筆者らの独自の手法である高分子カルセランド法によって固定化された金およびもう一つの遷移金属からなるバイメタル触媒が、アルコールの酸化的アミド化反応を効率的に触媒することを見いだし、アンモニア水を用いると 1 級アミドが収率よく合成できることを明らかにした。本触媒は反応終了後、回収、さらに再使用が可能で、

反応時における金属の流出も無いため、環境調和型触媒であるといえる (サブテーマ 5)。

さらに、高分子カルセランド型金触媒をガラスキャピラリーの表面に担持する方法を確立し、アルコールの酸素酸化反応をフロー系で連続的に行なうシステムを創製した。さらに、ポリシランを担体とする高分子カルセランド型パラジウム触媒を開発し、水素化フローシステムによる還元反応を実現した。触媒を詰めたカラムに、反応基質の水溶液と水素を同時チャージすると、目的の生成物がカラム出口から出てくる、生産性の高いシステムを構築することができた (サブテーマ 6)。

以上のように、現在各サブテーマが独立して進展して成果が得られただけでなく、いくつかのサブテーマからの結果が結びつき、新たな興味深い成果が得られた。

5. 今後の計画

今年度以降も引き続き、各サブテーマの研究を継続し、かつ各サブテーマから派生して生まれた新たなテーマについて研究し、「水を溶媒とする新しい有機化学ワールド」の発展・飛躍を目指す。

6. これまでの発表論文等 (代表的なもの)

- 1) Chiral Lewis Acid Catalysis in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, *Curr. Org. Synth.*, **8**, 345 (2011).
- 2) Chiral Zinc(II) and Copper(II)-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reactions of *meso*-Epoxides with Aniline and Indole Derivatives, M. Kokubo, T. Naito, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **66**, 1111 (2010).
- 3) Chiral Scandium-Catalyzed Enantioselective Hydroxymethylation of Ketones in Water, S. Kobayashi, M. Kokubo, K. Kawasumi, T. Nagano, *Chem. Asian J.*, **5**, 490 (2010).
- 4) Chiral Sc-Catalyzed Asymmetric Michael Reactions of Thiols with Enones in Water, M. Ueno, T. Kitanosono, M. Sakai, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 3619 (2011).
- 5) Powerful Amide Synthesis from Alcohols and Amines under Aerobic Conditions Catalyzed by Gold or Gold-Iron, -Nickel or -Cobalt Nanoparticles, J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 18550 (2011).
- 6) Chiral Zinc-Catalyzed Asymmetric α -Alkylallylation and α -Chloroallylation of Aldehydes, S. Kobayashi, T. Endo, M. Ueno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 12262 (2011).

ホームページ等

http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index_J.html