

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分

平成30年 5月 31日現在

研究課題名（和文） **水を溶媒として活用する有機化学の革新**

研究課題名（英文） Revolutionizing organic chemistry by
utilizing water as solvent

課題番号：15H05698

研究代表者

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：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。本研究ではいわば有機化学の「常識」を打ち破り、水を溶媒として用いる新しい有機化学を開拓する。水を単に有機溶媒の代替溶媒として捉えるのではなく、その特異性を活かしてこれまでの有機化学とは異なる新しい有機化学の体系化を行うことを目的としている。

研究分野：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

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。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いるものの、環境調和型持続可能な未来社会では、有機溶媒の使用を限りなくゼロに近づけるのが理想である。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、不燃性のため安全、さらに安価である。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。申請者らはこうした観点から、水を積極的に溶媒として用いる有機化学を研究してきた。本研究では、国際的にも高い評価を得ている研究成果を踏まえ、さらに飛躍的に前進させる。

2. 研究の目的

(1) 有機溶媒中とは異なる切り口で水溶媒中での触媒反応を実現する。水の持つ特異な効果によって、触媒回転率の大幅向上を目指す一方、水に難溶性な金属表面を活用した触媒開発も目指す。触媒の回収・再使用を実現し、より実用的な触媒開発に繋げることも目的とする。生体酵素の活用も検討の俎上に載る。

(2) 水中での有機反応の反応機構の解明にも重点を置く。本研究では有機溶媒中では困難とされている反応や、有機溶媒中では実現できない反応性や選択性の獲得を目指す。それらにおいて水の果たす役割の解明を行う。水の真の役割の解明は、水溶媒中の有機化学の基礎となると考えられる。

(3) 水を反応媒体として用いる反応の実生産に向けた橋渡しをする。生産性を考慮する

と連続フロー反応が望ましいと考えられることから、連続フロー反応のための反応および触媒開発を目的とする。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目的とする。

3. 研究の方法

本研究では5項目のサブテーマ、(1) 水中で有効に機能する触媒の開発、(2) 水中での有機反応の反応機構、特に触媒反応に於ける水の機能解明、(3) 水中で有機反応を解析するための新分析法の開発、(4) 水中で機能する人工酵素触媒の創成及び生体反応への応用、(5) 水溶媒を用いる工業プロセスのための基礎研究、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体系的且つ相補的に推進していく。

4. これまでの成果

(1) 触媒表面の剛直性を高選択的変換に活かすことを企図した。ともに難溶性の銅(II)塩と不斉配位子から高い難溶性を有する錯体を調製し、配位子内水酸基による軌道混成を利用したホウ素含有試薬(Si-B結合)の活性化を試みた。結果として、種々の電子不足オレフィンに対するケイ素の付加が、良好な収率と高い立体選択性を以って進行することを確認し、不溶性というファクターが選択性に大きく影響を与えていることを示した。触媒、両原料すべてが不溶である場合に最も優れた選択性を与えるという本発見は、「水」の溶媒としての積極的な活用を通じ有機化学の新境地を切り拓く可能性を示す例である。

[4. これまでの成果 (続き)]

(2) 生体高分子を対象とした結合形成反応や細胞内のような夾雑系での分子変換を担う触媒開発を念頭においた場合、大量に存在するイオンやシステイン、ヒスチジン、リジン残基などによる失活が懸念される。これを抑制できる高周期遷移金属触媒の開発が望まれる。そこで界面活性剤によって形成される電気二重層を利用したカチオン性パラジウムの安定化を摸索し、パラジウムによるC-H結合官能基化を伴う水中特異的な不斉反応の開発を行った。

(3) 水中であっても高活性を維持しつつ触媒金属の漏出なく、再使用可能な固相 Lewis 酸触媒の開発を目指した。スカンジウム及びアルミニウム試薬と架橋構造を有する有機高分子の自己組織化により作成した新規 Lewis 酸触媒が、水中での様々な炭素-炭素結合形成反応に対して金属の漏出なく、有効に機能することを明らかにした。本手法によって作製された Lewis 酸触媒は、回収・再使用性と頑強性を有しており、工業プロセスを見据えた連続フロー反応への適用も可能である。

(4) 人工力誘起反応(AFIR)法と密度汎関数(DFT)法とを組み合わせる計算化学的手法によって水溶液中での立体選択的触媒反応の理論的な解明を行い、過去に報告した不斉鉄(II)触媒による水系溶媒中での向山アルドール反応の収率・選択性における水の効果を明らかにした。水からアルデヒドへのプロトン移動段階が反応の律速段階である。計算により導き出された選択性は実験結果とよく一致している。

(5) 本格的な細胞環境と触媒化学との融合を目指すべく、ビオチン標識化したイリジウム錯体をストレプトアビジンでコーティングすることで、天然には存在しない人工チモーゲンを創成することを目指した。その結果、Factor Xa プロテアーゼを用いたタンパク質加水分解に誘起され、イミンに対する不斉水素移動反応を駆動させることに成功した。本反応が基盤とするストレプトアビジン組み込み型触媒は化学的、遺伝的両面からの最適化が可能であるという特徴も有しており、変異導入とトリペプチドのスクリーニングによって高い立体選択性を得ることができた。

5. 今後の計画

引き続き、水中で有効に機能する触媒の開発を進める。特異な水中反応場を構築することに解決の糸口を見出しており、この結果をさらに発展させ、新たな触媒分子を開発することで有効な反応場を構築することを目指す。これまでの有機化学では説明のできない事例を多々発見することによって、計算化学や開発した新規反応解析手法を駆使して理論

的な解明を行い、新たな有機化学としての体系化を図る。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線)

(1) T. Kitanosono, S. Tani, S. Kobayashi, "Oxyfunctionalization of Active Methylene Compounds Using Sodium Chlorite in Water", *Asian J. Org. Chem.*, **7**, 350-354, 2018.

(2) H. Miyamura, K. Nishino, T. Yasukawa, S. Kobayashi, "Rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition reactions of aryl boronic acids with nitroalkenes: reaction mechanism and development of homogeneous and heterogeneous catalysts", *Chem. Sci.*, **8**, 8362-8372, 2017.

(3) T. Kitanosono, M. Miyo, S. Kobayashi, "Surfactant-aided chiral palladium(II) catalysis exerted exclusively in water for the C-H functionalization of indoles", *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **4**, 6101-6106, 2016.

(4) Z. Liu, V. Lebrun, T. Kitanosono, H. Mallin, V. Köhler, D. Häussinger, D. Hilvert, S. Kobayashi, T. R. Ward, "Upregulation of an Artificial Zymogen by Proteolysis", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 11587-11590, 2016.

(5) T. Kitanosono, L. Zhu, C. Liu, P. Xu, S. Kobayashi, "An Insoluble Copper(II) Acetylacetonate-Chiral Bipyridine Complex that Catalyzes Asymmetric Silyl Conjugate Addition in Water", *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 15422-15425, 2015.

(6) W. M. C. Sameera, M. Hatanaka, T. Kitanosono, S. Kobayashi, K. Morokuma, "The Mechanism of Iron(II)-Catalyzed Asymmetric Mukaiyama Aldol Reaction in Aqueous Media: Density Functional Theory and Artificial Force-Induced Reaction Study", *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 11085-11094, 2015.

(7) H. Miyamura, A. Sonoyama, D. Hyrapetyan, S. Kobayashi, "Self-Assembled Nanocomposite Organic Polymers with Aluminium and Scandium as Heterogeneous Water-Compatible Lewis Acid Catalysts", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 10559-10563, 2015.

(8) 小林修, 東レ科学技術賞, 2016.

ホームページ等

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index.html>