

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06134

研究課題名(和文)水反応場を積極的に活用する有機反応の開発

研究課題名(英文)Proactive utilization of aqueous environments to explore organic reactions

研究代表者

北之園 拓(Kitanosono, Taku)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・特任助教

研究者番号：50755981

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題の主たる指針は、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し、“水”を溶媒として積極的に活用することによって有機化学の新境地が切り拓かれる可能性を社会に提示することであった。結果的に、有機溶媒を凌駕する水の優位性を種々の不斉反応にて示すことに成功している。また共同研究の推進によって本分野における計算化学の活用や、生体触媒によってon応答する人工触媒系の構築など、水中反応の将来性を占う基礎科学的な基盤を養生することにも繋がった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research aims to substantiate the potentiality of "in water" to achieve novel modes of chemical transformations that may be difficult or sluggish to perform in organic solvents. Subsequently, the superiority of water over organic solvents was displayed in several asymmetric reactions. Besides, multidisciplinary studies led to profound insights fundamentally to explore this field. The outcomes of this research would make significant contributions to synthetic chemistry as well as to minimize the ecological footprint of organic chemistry, causing a drastic paradigm shift of chemical synthesis from "in organic solvent" to "in water".

研究分野：有機化学

キーワード：水 反応場 触媒 溶媒 有機合成 不斉 界面活性剤 不溶

1. 研究開始当初の背景

人類は医薬品や化成品の効率的かつ選択的合成に有用な金属触媒を多数開発してきたが、その多くは水の配位等により失活してしまう。反応の鍵となる活性中間体は少量でも水が存在すると分解してしまうものも多い。そして大半の反応基質は水に不溶である。また水の水素結合能や自由度の高さは、立体的相互作用に由来する不斉構築などの立体制御を困難にする。故に殆どの有機反応は僅かな湿気をも排した厳密な無水条件で行われており、有機溶媒の使用を前提として従来の有機化学は体系化されてきたと言える。一方、水は自然界に於いて動植物の生体の主たる構成成分である。自然の叡智たる酵素の存在は、物質創製的手段として有機溶媒が必要ではない事を示唆している。「無水条件」という軛から解放された有機化学に期待される化学変化の可能性は未知数である。例えば、高い水素結合能や誘電率など特異な性質によって、水中で記述される分子挙動は有機溶媒中とは大きく異なる事が予想される。有機溶媒中とは異なる反応性や選択性は 1980 年 Breslow によって脚光を浴びたが、当時は水中でも安定且つ高活性な触媒が殆ど知られていなかった為、選択性が中途半端だったり、反応例が極めて限定的であったりする等、応用面では大きな限界があった。1991 年に水中で安定な Lewis 酸が発見されて以降、応用の幅は劇的に増したものの、有機合成の手段として水を積極的に活用する為の理論的基盤は確立されていなかった。また反応の不均一性から機器分析には限界があり、有機溶媒中の系では大いに発展してきた計算化学も金属の水和、水のクラスター、水素結合の形成など考慮すべき因子の多さから適用できる範疇がなく、結果的に理論構築を行う為の反応機構解明すら困難を極めるものであった。故に、従来の反応開発は環境負荷の低減と持続可能性を謳うグリーン・サステナブル・ケミストリー(GSC)の理念から代替溶媒として水を使う事、また有機溶媒中では困難な水溶性基質を反応させる事に主眼が置かれていた。

2. 研究の目的

数十億年に及ぶ進化と自然淘汰の反芻の結果創出された酵素は、未だフラスコ内で再現し得ない反応も数多く触媒している。これらの事実は、物質創製的手段として有機溶媒が必要ではないという蓋然性を提示するのみならず、有機化学が「無水条件」という軛から解放される事によって未知の反応が実現できる可能性をも示唆していると考えられる。そこで本研究では、これまでに得られた触媒設計に関する知見を基に、従来の有機化学研究とは一線を画した、有機溶媒ではなく水中でのみ進行する反応の開発を志向する。すなわち水によって齎される稀有な反応性や選択性に着目し、1) 水中で機能する新規高活性触媒の

開発、2) 水分子を遷移状態に効果的に組み込んだ高選択的な反応設計に焦点を当てる。そして水中特有の触媒開発を通じて有機溶媒中では実現できない、新たな反応を次々と発信していく事を目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、前述した目的を達成するために、水中でのみ達成し得る特異的な反応例をより拡張する事に主眼を据える。例えば Lewis 酸界面活性剤一体型触媒(LASC)によるミセル形成において Lewis 酸と界面活性剤機能との一体化メリットを最大限に活かしつつ既存の概念から大きく飛躍し、基質・触媒・配位子に第一配位圏の水素結合ネットワークをも巻き込んだ広域不斉反応場の設計を行う。また、これまであまり研究されていなかった後周期遷移金属に着目し、後周期遷移金属を基調とする水中で安定な触媒開発、延いては水中特異的な不斉制御との組み合わせによる水中でのみ進行する反応開発を行う。

4. 研究成果

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、水中でのみ進行するインドールの 1,4-付加反応を達成した。また、新規な疎水場構築法として、金属水酸化物など難溶性金属塩表面構造の剛直さと表面近傍の水素結合網を複合的に遷移状態の安定化に活用する反応設計にも取り組み、ホウ素含有試薬(Si-B 結合)の活性化を試みたところ、種々の電子不足オレフィンに対して良好な収率と 80% ee を超える選択性を確認し、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、両基質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、積極的な“水”反応場の活用を通じ有機化学の新境地を切り拓かんとする本研究課題の趣旨に合致した代表的な事例と言える。更に前述のパラジウム触媒系についても水に不溶な PdCl₂ を活用することで不斉反応への展開を達成した。本触媒系は有機溶媒中では全く機能せず、僅かに生成物を与えるメタノール中であっても選択性は発現しない点で水中特異的な触媒活性と言える。また、水中での反応が常に不均一系をなすことは機構解明、延いては新たな反応開発の足枷になっていた。そこで水クラスターの計算にも有効であった AFIR 法を用いた DFT 計算を水系反応の描写に使えないか共同研究を開始し、成果に繋がっている。また、水中で反応を行う以上、生細胞中での反応制御が理想の根底にあるが、タンパク質加水分解酵素の共存によって初めて反応活性が駆動する触媒系の設計、実現に繋がった。これら多角的で挑戦的な取り組みによって得られた研究成果は、水が必須である反応に対しての理解の深化を促すと同時に、“水”を反応媒体として積極的に活用することに

よって、有機化学の新境地が切り拓かれる可能性を提示するに足るものであり、有機合成という手段が水中という切り口を与えられることで将来的な生物機能の人工制御など新展開へと繋がり得る潜在性を国内外に発信するものであると確信している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

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.* **2016**, *4*, 6101-6106, 査読有. DOI: 10.1021/acssuschemeng.6b01519.

L. Zhe, 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.* **2016**, *55*, 11587-11590, 査読有. DOI: 10.1002/anie.201605010.

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.* **2015**, *137*, 15422-15425, 査読有. DOI: 10.1021/jacs.5b11418.

L. Zhu, T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, “Chiral Cu(II)-Catalyzed Enantioselective β -Borylation of α,β -Unsaturated Nitriles in Water”, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2007-2011, 査読有. DOI: 10.3762/bjoc.11.217.

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.* **2015**, *137*, 11085-11094, 査読有. DOI: 10.1021/jacs.5b05835.

T. Kitanosono, M. Miyo, S. Kobayashi, “The combined use of cationic palladium(II) with a surfactant for the C–H functionalization of indoles and pyrroles in water”, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7739-7744, 査読有. DOI: 10.1016/j.tet.2015.07.044.

L. Zhu, T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, “A Cu(II)-based strategy for catalytic enantioselective β -borylation of α,β -unsaturated acceptors”, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11685-11688, 査読有. DOI: 10.1039/c5cc04295j.

[学会発表](計18件)

T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Oxidation of

Active Methylene Compounds in Water”, 日本化学会第97春季年会, 慶應義塾大学(神奈川県横浜市), 2017年3月18日.(口頭発表)

P. Xu, T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Development of Novel LASC-SWNT Catalysts and Their Applications Toward Asymmetric Reactions in Water”, 日本化学会第97春季年会, 慶應義塾大学(神奈川県横浜市), 2017年3月18日.(口頭発表)

三代真澄・北之園拓・小林修, “水中でのパラジウム触媒による3-メチルインドールの sp^3 炭素におけるC-H変換反応”, 日本化学会第97春季年会, 慶應義塾大学(神奈川県横浜市), 2017年3月18日.(口頭発表)

増田光一郎・北之園拓・朱磊・小林修, “固定化キラル2,2'-ビピリジン配位子を用いたエナンチオ選択的ルイス酸触媒反応の開発”, 日本化学会第97春季年会, 慶應義塾大学(神奈川県横浜市), 2017年3月17日.(口頭発表)

T. Kitanosono, M. Miyo, S. Kobayashi, “Surfactant-aided chiral catalysis for C–H bond functionalization of indoles in water”, The 8th Green Solvents Conference(国際会議), キール(ドイツ), 2016年10月19日.(ポスター発表)

L. Zhu, T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Highly Efficient Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions in Water”, Symposium on Frontiers of Molecular Science and Technology(国際会議), 東京大学(東京都文京区), 2016年7月2日.(ポスター発表)

徐鵬宇・劉暢・朱磊・北之園拓・小林修, “水中におけるケイ素の不斉共役付加反応の開発”, 第109回有機合成シンポジウム, 東京工業大学(東京都目黒区), 2016年6月8日.(ポスター発表)

L. Zhu, T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Synthesis and Application of Immobilized Chiral 2,2'-Bipyridine Ligand”, 日本化学会第96春季年会, 同志社大学(京都府京田辺市), 2016年3月27日.(口頭発表)

徐鵬宇・北之園拓・小林修, “新規光捕集触媒を用いた水中での水和反応の開発”, 日本化学会第96春季年会, 同志社大学(京都府京田辺市), 2016年3月27日.(口頭発表)

三代真澄・北之園拓・小林修, “キラルパラジウム触媒を用いた水中でのインドールの不斉1,4-付加反応”, 日本化学会第96春季年会, 同志社大学(京都府京田辺市), 2016年3月27日.(口頭発表)

T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Exploration of asymmetric reactions in water using water-insoluble chiral catalysts”, 日本化学会第96春季年会, 同志社大学(京都府京田辺市), 2016年3月24日.(口頭発表)

T. Kitanosono, L. Zhu, C. Liu, P. Xu, S. Ko-

bayashi, “Chiral Copper(II) Catalysis for Enantioselective Silyl Conjugate Additions in Water”, PACIFICHEM 2015(国際会議), ホノルル(米国), 2015年12月18日. (口頭発表)

T. Kitanosono, L. Zhu, C. Liu, P. Xu, S. Kobayashi, “Chiral Copper(II) Catalysis for Enantioselective Silyl Conjugate Additions in Water”, PACIFICHEM 2015(国際会議), ホノルル(米国), 2015年12月18日. (ポスター発表)

T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Development of Catalytic Construction of Hydrogen Isotope Chirality in Deuterium Oxide”, PACIFICHEM 2015(国際会議), ホノルル(米国), 2015年12月18日. (ポスター発表)

L. Zhu, T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Development of Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions Without Use of Organic Solvent”, PACIFICHEM 2015(国際会議), ホノルル(米国), 2015年12月18日. (ポスター発表)

P. Xu, T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Design of Novel Catalysts in Water Utilizing Interaction between Lewis Acid-Surfactant-Combined Catalyst and Single-Walled Carbon Nanotube”, PACIFICHEM 2015(国際会議), ホノルル(米国), 2015年12月18日. (ポスター発表)

M. Miyo, T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Palladium-Catalyst Mixed with Surfactant for Michael Reactions in Water”, PACIFICHEM 2015(国際会議), ホノルル(米国), 2015年12月18日. (ポスター発表)

L. Zhu, T. Kitanosono, C. Liu, P. Xu, S. Kobayashi, “Chiral Cu(II)-Catalyzed Asymmetric Silyl Conjugate Additions in Water”, 15th Tateshina Conference on Organic Chemistry(国際会議), 蓼科フォーラム(長野県茅野市), 2015年11月7日. (ポスター発表)

〔図書〕(計1件)

T. Kitanosono, S. Kobayashi, Wiley-VCH Verlag GmbH, “Water-compatible Chiral Lewis Acids” in Chiral Lewis Acids in Organic Synthesis (ed by J. Mlynarski), 2017年, pp 299-344.

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北之園 拓 (KITANOSONO, Taku)

東京大学・大学院理学系研究科・特任助教

研究者番号：50755981