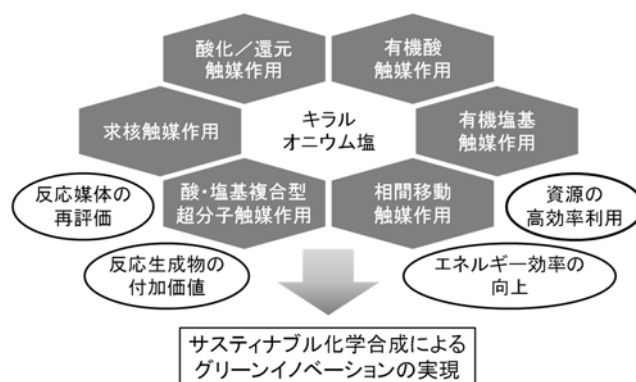


最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	サステナブル化学合成を担うイオン性非金属触媒の設計と機能創出
研究機関・部局・職名	名古屋大学・大学院工学研究科・教授
氏名	大井 貴史

【研究目的】

化学は、分子の言葉で物質・生命世界を理解する基幹学問として人類社会に貢献し、生活の質的向上をもたらしてきた。特に、未知なる物質創製の基盤となる有機合成化学は、炭素資源の効率的利用や、医薬品・機能性材料等のファインケミカルに代表される高付加価値化合物を社会に供給する上で中心的な役割を担い、物質科学の発展をリードしてきた。そしてまさに、我が国における高度なものづくりの根幹を支える、基礎的かつ重要な研究分野の一翼をなしている。しかし、21世紀を迎えた現在、一層顕在化する環境破壊、エネルギー資源の枯渇に加え、地球規模での爆発的人口増加に伴う食料補給、衛生管理といった未曾有の課題に直面しており、これらの解決も他ならぬ化学の責任と捉えるべきであろう。この観点から、様々な物質生産を支える化学合成においても、用いる元素、分子の構造、原子効率、反応媒体などを考慮した本質的な転換を図り、今世紀に求められる持続可能な循環型社会の実現に向けた新たなパラダイムを創り出さなければならない。実際産業界では、同様の認識から環境に十分配慮した製造法・生産システムの開発を明確に視野に入れた設備投資が進められるようになり、希少元素の代替技術や、枯渇が危ぶまれる資源を必要としない方法論を提供できる有機合成化学への期待は一層高まっている。このような社会的要請に確実に応えていくためには、決定的な反応性・選択性を低環境負荷型のプロセスとして実現し得る触媒創製のための基礎研究が不可欠である。



本研究では、申請者のこれまでの研究成果を基盤として、構造多様性に富むキラルオニウム塩の精密な分子設計と均一・不均一系での触媒機能の創出を総合的に行い、理想的物質変換に資する高選択的炭素-炭素、炭素-ヘテロ結合形成反応の開拓へと結実させることで、分子レベルでのものづくりにおけるグリーン・イノベーションの実現を目指した。すなわち、光学活性アミン、ジアミン類から簡便に基本骨格を合成できるアンモニウム、アゾリウム、スルホニウム、ホスホニウムといった一連のキラルオニウム塩群を鍵構造に据え、(1) 有機酸触媒作用、(2) 有機塩基

触媒作用、(3) 二相系での相間移動触媒作用、(4) 酸・塩基複合型有機超分子触媒作用、(5) 求核触媒作用、(6) 酸化／還元触媒作用、の創出という六つの指針に沿って適切な分子構造を組み上げ、各系の特徴を活かした、未来持続的利用に耐え得る分子変換法の案出を図るという戦略で進めた。

最終的には、これら六つの触媒作用の可能性を最大限に引き出すことで多彩で理想的な物質変換を現実のものとし、化学合成における眼前の課題解決にとどまらず、人類社会の将来に期待される新物質創成及びそれらの安定供給を支える基盤構築に大きく貢献することを目的とした。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

有機合成化学の分野で、総合的に見て、所期想定を越える成果を生み出した。低環境負荷を目指した開発として、新規な触媒概念を提唱し、ブレイクスルーと見なしうる成果を幾つか得た。その成果の新規性・創造性は、学術的に高く評価される。所期の目的は、概ね達成した。

身近な天然キラル資源である α -アミノ酸や酒石酸等から得られるアミン・ジアミン類を原料とし、テトラアミノホスホニウム塩、1,2,3-トリアゾリウム塩等の効率的合成プロセスを確立した。また、それぞれのイオン対分子の構造に根差した触媒特性を活かし、様々な直截的精密有機合成プロセスを開発した。この際、触媒基本骨格の効率的合成法の優位性を活かし、標的反応に応じて触媒の形を迅速に最適化できた。さらに、これらの反応から得られた生成物群は、生理活性化合物などの合成前駆体として有望であり、実際にそのうちのいくつかを生理活性が期待できる化合物へと導いた。これらの成果は、化学的な新奇性を持った研究であると同時に、従来法では合成が難しい化合物を廃棄物の副生を抑えて生産できるプロセスとしての価値がある。

テトラアルキルアンモニウム塩の機能を追究する過程で、イオン対型配位子という当初の研究計画の枠に収まらない画期的な新概念を提案した。現時点では、遷移金属錯体の配位子としての利用が主であるが、有機イオン対の理解に大きく貢献し得る研究であり、高い将来性がある。本概念の波及効果は大きいと期待される。実際、TV・新聞をはじめとした各種メディアで大きく取り上げられたことは、本概念の波及効果への期待を如実に示すものといえる。

当初目標の中で、数十グラムスケールの反応へ触媒系を適用することおよび連続反応プロセスへの展開が課題として残された。既に、10 グラム程度のスケールでの試験検討では一定の成果を得ていることから、研究ステージとしては目標スケールでの

実施が十分に見込める状態にあるが、実際に合成する化合物の選定中である。

連続反応プロセスの開発への試みに関しては、単独の触媒を用いる多段階プロセスの制御に成功している。一方、イオン対の複雑なふるまいの制御に手間取ったため、今のところ複数のキラルオニウム塩が協働する触媒系の開発には至っていない。しかし、本研究から得た知見に基づけば、それぞれのオニウム塩に特有の反応が同一容器内で並行してあるいは協奏的に進行するシステムが構築できると期待される。

「キラルオニウム塩」を非金属不斉触媒として利用できることを示し、不斉合成の新たな局面を切り開いた。有機合成の反応開発分野にインパクトを与えた。かなり独自性が高いので、すぐさま他研究者が利用するかどうか定かではないが、設計概念は広がって行くであろう。その概念の波及効果とともにグリーンプロセスとして評価が高まるであろう。

高付加価値物質の高効率的、高選択的（立体選択性やエナンチオ選択性）合成法の開発は、低環境負荷プロセスの開発（サステナブル技術）として社会的、経済的な課題を解決すると見込まれる。

本研究により、（Ⅰ）天然資源から簡便に合成できる多彩なキラルオニウム塩ライブラリ、（Ⅱ）望みの結合形成反応における望みの触媒機能発現に最適な分子構造の確定、（Ⅲ）卑近な出発原料からの直截的かつ高立体選択的分子変換反応群の開発、というイオン性非金属分子触媒の設計と機能創出に基づく化学反応開発の基盤を固めることができた。また、キラルオニウム塩の三次元構造と触媒としての反応性・選択性との相関への理解が進んだことで、他の有機分子触媒の合理的かつ合目的な設計と応用にも共通する学理が導かれた。加えて、この基盤的技術を活かすことで、（Ⅰ）出発原料の事前活性化および官能基の保護・脱保護の必要性の低減、（Ⅱ）準常温・常圧での反応条件・反応媒体の設定、（Ⅲ）触媒回転効率の向上、（Ⅳ）予測可能な立体化学の高度制御、の実現に大きく近づいた。これは、総合的観点からのグリーンな物質生産プロセスの確立につながり、より付加価値の高い化合物を必要とする様々な領域での研究開発、生産技術の本質的な改善を加速度的に進める原動力となり得る。

本研究の実現により、生活に不可欠な高付加価値化合物を完全な選択性で合成するためのひとつの方法論が確立されたことで、サステナブルな化学合成プロセスを迅速に提供し、様々な領域での物質生産を改善する道が拓けた。開発された触媒システムは未だ実生産に供されていないが、化学反応によって得られる目的生成物の量に対する、生み出された廃棄物の量の比（E-ファクター）の低減に寄与し、無駄に廃棄される資源・化学物質の量を抑制できると期待される。すなわち、分子を組み立てていくというレベルでのグリーン・イノベーションの推進への貢献が見込まれる。

現在一般の国民からはほとんど見えていない、分子をつくるという作業に伴う想像を超えた非効率と無駄が、本研究成果を足掛かりとして解消されていけば、創薬、高機能性電子材料の開発といった関連諸分野で求められる、将来を見据えた新物質創成プロセスの効率を飛躍的に増大させ得る。加えて、大規模スケールでの安全な生産システムの構築、さらには長期にわたる社会への安定的な供給を保証することに直結する。これは、純粋に企業活動の経済性を格段に向上させるということにとどまらず、より快適で、利便性の高い、しかも健康で安心な国民生活を築いていく上で極めて大

きな意義をもつ。

研究グループ一丸となって、課題に取り組んでおり、達成度は想定以上である。計画と実施体制は適切に機能している。助成金も有効にかつ問題なく活用されている。スケールアップ合成、特許の取得に対する指摘にも適切に対応した。

評価の高い学術雑誌への発表も多く、会議発表も多い。特許の取得もある。一般雑誌、プレスリリースもされている。このように成果の公表状況は良好である。

研究の評価は高く、研究代表者の受賞に繋がっている。

独自の基本骨格を備えた触媒群については物質特許を取得した。また、公開になったものに関して、大学の知財部等を通して企業等への PR を継続している。

新聞・一般雑誌等の掲載やプレスリリース（それぞれインタビューの様子が NHK ニュース等で取り上げられた）を行った。大学のイベントにも積極的に対応し、国民との科学技術対話が適切に実施された。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

（☒ 全て達成された ・ ☐ 一部達成された ・ ☐ 達成されなかった）

所期の目的は、概ね達成した。

身近な天然キラル資源である α -アミノ酸や酒石酸等から得られるアミン・ジアミン類を原料とし、テトラアミノホスホニウム塩、1,2,3-トリアゾリウム塩等の効率的合成プロセスを確立した。また、それぞれのイオン対分子の構造に根差した触媒特性を活かし、様々な直截的精密有機合成プロセスを開発した。この際、触媒基本骨格の効率的合成法の優位性を活かし、標的反応に応じて触媒の形を迅速に最適化できた。さらに、これらの反応から得られた生成物群は、生理活性化合物などの合成前駆体として有望であり、実際にそのうちのいくつかを生理活性が期待できる化合物へと導いた。これらの成果は、化学的な新しさと面白さを持った研究であると同時に、従来法では合成が難しい化合物を廃棄物の副生を抑えて生産できるプロセスとしての価値がある。専門誌等でハイライトされるなどの反響を呼んだ。

一方、新たな触媒骨格として開発を進めているキラルトリアミノスルホニウム塩に関しても、その合成および三次元構造の解明に成功した。しかし、カチオンの中心元素上に孤立電子対が存在するスルホニウムのユニークな構造に根差した触媒作用の創出が課題として残された。

また、テトラアルキルアンモニウム塩の機能を追究する過程で、イオン対型配位子という当初の研究計画の枠に収まらない画期的な新概念を提案した。現時点では、遷移金属錯体の配位子としての利用が主であるが、有機イオン対の理解に大きく貢献し得る研究であり、高い可能性を秘めている。本概念の波及効果は大きいと期待される。実際、TV・新聞をはじめとした各種メディアで大きく取り上げられたことは、本概念の波及効果への期待を如実に示す。

数十グラムスケールの反応検討については、既に、10 グラム程度のスケールでの試験検討では一定の成果を得ていて、実際に合成する化合物の選定中である。

連続反応プロセスの開発への試みに関しては、単独の触媒を用いる多段階プロセス

の制御に成功している。例えば、キラルアミノホスホニウムイオンの共役塩基による活性種の生成をトリガーとして、*P*-Brook 転位反応／アルドール反応／1,4-リン転位反応を連続的にかつ高い立体制御で実現した。また、キラルな分子内イオン対型アンモニウム塩を触媒とする、脱アシル化反応／アルドール反応／*O*-アシル化反応が連続的に進むカスケード型反応システムを案出し、ほぼ完全な立体制御を達成した。さらに、アキラル塩基触媒とキラルオニウム塩触媒が協働作用する反応系を構築することで、ニトロオレフィンへの不斉チオ共役付加反応において高エナンチオ選択性を獲得し、生理活性が期待されるキラルなタウリン誘導体および β -スルタムの合成につなげた。一方、イオン対の複雑なふるまいの制御に手間取ったため、今のところ複数のキラルオニウム塩が協働する触媒系の開発には至っていない。しかし、本研究から得た知見に基づけば、それぞれのオニウム塩に特有の反応が同一容器内で並行してあるいは協奏的に進行するシステムが構築できると期待される。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(☐ある ・ ☐ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(☒創出された ・ ☐創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (☒ある ・ ☐ない)

・本研究で得られた研究成果の先進性・革新性・優位性はある。
有機イオン対であるキラルな第四級オニウム塩を独自に設計・合成し、適切な構造修飾によって分子性の触媒としての多様な機能を引き出すとともに、それを活かした新しい炭素－炭素および炭素－ヘテロ結合形成反応を開拓することで、有用化合物群を供給するための実践的な方法論を提供した。

「不斉有機触媒」の研究は、現代の有機合成研究の中で最も競合する研究者の多いテーマであるが、本研究代表者の独創的研究には、触媒の構造、その調製法など重要な点で先進性・優位性が認められる。すなわち、「キラルオニウム塩」の分子設計により、新たな有機触媒を創製した業績は極めて高い。設定された基質が有用医薬・機能性物質合成の材料となる可能性もある。効率的かつ高エナンチオ選択的反応、そのもののポテンシャルが高く学術的価値があり、先進的かつ従来の反応をしのぐ優位性がある。

分子内の適切な位置に三価のリンを持つアンモニウムイオンをキラルなアニオンと組み合わせたイオン対が、ひとつの不斉配位子として働くという画期的な発見をした。この成果は、「不斉配位子＝単一のキラル分子」という常識を一新させ、不斉触媒の設計・開発を目指す研究に全く新しい指針を与えたという点で、極めて大きな学問的意義がある。

一連の研究は、静電的相互作用のみによって結びついているため本来的に距離と方向が曖昧な有機イオン対の構造制御と触媒としての機能の相関を正確に理解するための確かなアプローチである。本研究で得られた、触媒のデザインに基づく反応開発における新たな指導原理を活かして、環境調和型の化学合成を追求できると同時に、

あらゆる有機分子の任意の位置で、意図した方向に結合をつくる「真の自在化学変換」の確立に挑むことができる。

- ・ 本研究で得られた研究成果で特筆すべきものがある。

ブレークスルーとして、ユニークな設計のキラルオニウム塩・アミノホスホニウム塩にキラリティを導入できていること、添加物フェノールの会合効果によるニトロオレフィンへの共役付加反応の実現と機構解明が挙げられる。トリアゾリウム塩触媒では、分子設計の巧みさもさることながら、アジリジンの不斉開環反応を成功に導いている。さらにアンモニウム塩触媒では、アザヘンリー反応を高立体選択性をもって達成している。合成基質に有用性をもたせた選択も光っている。

開発したイオン対は、遷移金属触媒反応における非常に優れた不斉配位子として機能し、これまで合成困難であった構造の α -アミノ酸誘導体や、生理活性物質の部分構造として重要なベンゾフラノン誘導体やクロマン（ビタミンE等の主骨格）誘導体の効率的な不斉合成プロセスの実現を可能にした点も特筆に値する。

本配位子の特徴を最大限活かした分子設計を行うことで、比類ない活性・立体制御を備えた新規不斉配位子の創製に成功し、連続不斉四級炭素を含む三つの不斉中心を一挙に、しかも完全な選択性でつくり上げる手法を現実のものにした。本法はグラムスケールでの実施が可能であり、さらに反応生成物を中間体として利用することで、トロンビン阻害活性化合物の新規類縁体の効率的な不斉合成に成功した。

- ・ 当初の目的の他に得られた成果がある。

当初の目的以外にも、オニウム塩を不斉配位子とする新規な発想に基づき、パラジウム金属錯体へ展開し、不斉触媒的アリル化反応を成功させている。サステイナブルで、低環境負荷をうたい、遷移金属も微量触媒であれば有用であることを示し、不斉アリル化反応によるクロマン誘導体合成に展開して、キラルオニウム塩化学の幅が広がる方向を示した。

④ 研究成果の効果

- ・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(☒見込まれる ・ ☐見込まれない)

- ・ 社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(☒見込まれる ・ ☐見込まれない)

- ・ 本研究の成果は、関連する研究分野の進展に寄与が見込まれる。
先導的な研究であり、関連研究分野への効果は大いに見込まれる。

「キラルオニウム塩」を非金属不斉触媒として利用できることを示し、不斉合成の新たな局面を切り開いた。有機合成の反応開発分野にインパクトを与えた。かなり独自性が高いので、すぐさま他研究者が利用するかどうか定かではないが、設計概念は広がって行くであろう。その概念の波及効果とともにグリーンプロセスとして評価が高まるであろう。

実際、TV・新聞をはじめとした各種メディアで大きく取り上げられたことは、本概

念の波及効果への期待を示すものである。

- ・ 本研究の成果は、グリーン・イノベーションへの貢献が見込まれる。

本研究により、(1) 天然資源から簡便に合成できる多彩なキラルオニウム塩ライブラリ、(2) 望みの結合形成反応における望みの触媒機能発現に最適な分子構造の確定、(3) 卑近な出発原料からの直截的かつ高立体選択的分子変換反応群の開発、というイオン性非金属分子触媒の設計と機能創出に基づく化学反応開発の基盤を固めた。また、キラルオニウム塩の三次元構造と触媒としての反応性・選択性との相関への理解が進んだことで、他の有機分子触媒の合理的かつ合目的的な設計と応用にも共通する学理が導かれた。加えて、この基盤的技術を活かすことで、(Ⅰ) 出発原料の事前活性化および官能基の保護・脱保護の必要性の低減、(Ⅱ) 準常温・常圧での反応条件・反応媒体の設定、(Ⅲ) 触媒回転効率の向上、(Ⅳ) 予測可能な立体化学の高度制御、の実現に大きく近づいた。これは、総合的観点からのグリーンな物質生産プロセスの確立につながり、より付加価値の高い化合物を必要とする様々な領域での研究開発、生産技術の本質的な改善を加速度的に進める原動力となり得る。

本研究の実現により、我々の生活に不可欠な高付加価値化合物を完全な選択性で合成するためのひとつの方法論が確立されたことで、サステナブルな化学合成プロセスを迅速に提供し、様々な領域での物質生産を改善する道が拓けた。開発された触媒システムは未だ実生産に供されていないが、化学反応によって得られる目的生成物の量に対する、生み出された廃棄物の量の比 (E-ファクター) の低減に寄与し、無駄に廃棄される資源・化学物質の量を抑制できると期待される。すなわち、分子を組み立てていくというレベルでのグリーン・イノベーションの推進への貢献が見込まれる。

現在一般の国民からはほとんど見えていない、分子をつくるという作業に伴う想像を超えた非効率と無駄が、本研究成果を足掛かりとして解消されていけば、創薬、高機能性電子材料の開発といった関連諸分野で求められる、将来を見据えた新物質創成プロセスの効率を飛躍的に増大させ得る。加えて、大規模スケールでの安全な生産システムの構築、さらには長期にわたる社会への安定的な供給を保证することに直結する。これは、純粋に企業活動の経済性を格段に向上させるということにとどまらず、より快適で、利便性の高い、しかも健康で安心な国民生活を築いていく上で極めて大きな意義をもつ。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

- ・ 適切なマネジメントが (☒行われた ・ ☐行われなかった)

- ・ 研究目的達成に向けての研究計画の適切性、研究実施体制の適切性、マネジメントの適切性は高い。助成金の有効な利活用、指摘事項への対応状況は適切であった。

研究グループ一丸となって、課題に取り組んでおり、達成度は想定以上である。計画と実施体制は適切に機能している。助成金も有効にかつ問題なく活用された。スケールアップ合成、特許の取得に対する指摘にも対応している。成果は、多くの賞に繋

がった。

- ・ 論文発表、会議発表、知的財産権の出願・取得状況、その他への研究成果の積極的な公表や発信が適切に行われた。

インパクトファクターの高い学術雑誌に論文を多数発表している。研究の評価は高い。

独自の基本骨格を備えた触媒群については物質特許を取得した。また、公開になったものに関して、大学の知財部等を通して企業等への PR を継続している。

- ・ 国民との科学技術対話が適切に実施された。

新聞・一般雑誌等の掲載やプレスリリース（それぞれインタビューの様子が NHK ニュース等で取り上げられた）を行った。以下に記す大学のイベントにも積極的に対応した。

1. 名古屋大学オープンキャンパス、「一つの分子をきちんと組み立てることの価値」、平成 23 年 8 月 9 日、名古屋大学大学院工学研究科、高校生約 50 名、研究説明の後、研究室見学を実施した。

2. テクノ・フェア名大 2011、「イオン性非金属触媒を活かしたものづくり」、平成 23 年 9 月 2 日、名古屋大学豊田講堂、企業関係者約 1,100 名、最先端・次世代研究開発支援プログラムについてパネル展示のブースを出展するとともに、ミニ講演を行った。

3. 高校模擬授業、「一つの分子をきちんと組み立てることの価値」、平成 23 年 10 月 24 日、愛知県立豊田南高等学校、2 年生理系生徒 21 名（加えて教員）、有機化学および研究についての講義と質疑応答を行った。

4. 名古屋大学オープンキャンパス（2013 年 8 月 7 日）における研究室公開（10 名×4 回）において、研究説明および質疑応答を行った。

5. テクノ・フェア名大 2013、「イオン性非金属触媒を活かしたものづくり」、平成 25 年 9 月 6 日、企業関係者、約 1,300 名、名古屋大学豊田講堂、最先端・次世代研究開発支援プログラムについてパネル展示のブースを出展するとともに、ミニ講演を行った。