

## ERATO 小林高機能性反応場プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】 小林 修 (東京大学大学院理学系研究科／教授)

【評価委員】(委員はあいうえお順)

伊丹 健一郎 (名古屋大学大学院理学研究科／教授)

大寺 純蔵 (岡山理科大学工学部／教授)

香月 昂 (九州大学大学院理学研究院／教授)

笹井 宏明 (大阪大学産業科学研究所／教授)

### 評価の概要

ERATO 小林高機能性反応場プロジェクトは、有機合成反応の要素である反応媒体や反応空間および触媒を反応が起こる「場」として捉え、その「場」を原子・分子レベルで精密にデザインすることによって、高効率的・環境調和型反応プロセスの開発を進めてきた。

小林総括らプロジェクトの研究者は、「水反応場」「固定化触媒」「機能性物質」という3つの研究の軸のもと、水中で機能するルイス酸触媒、高活性で回収再利用可能な高分子固定化触媒、安価で埋蔵量の多いユビキタス元素を中心金属に用いた触媒などを独自に開発し、環境負荷の小さい、高収率かつ高立体選択的な合成反応を創出した。これら研究成果の価値は極めて高く、これまでの常識を塗り替える新しいサイエンスの潮流を作るだけに留まらず、実用的な化学プロセスを検討する上で大きな影響を及ぼすものとして、高く評価することができる。

小林総括は水反応場、固定化触媒の利用に代表される「高機能性反応場」という研究領域を牽引し、当該分野において世界を先導してきたことは疑いのないところである。これらの点を総合し、ERATO 小林高機能性反応場プロジェクトは卓越した研究水準にあり、戦略目標「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」に資する十分な成果が得られたと認められる。

## 1. 研究プロジェクトの設定および運営

### 1-1. プロジェクトの全体構想

新たな有用物質をゼロから作り出すことのできる有機合成化学への期待は、時代とともにより一層高まってきている。さらに近年では、従来求められてきた高収率、高選択性など反応の効率化の課題に加えて、地球環境に負荷をかけない、持続可能なプロセスへの転換が益々重要になってきている。

小林修 東京大学大学院理学系研究科教授は、有機合成反応の要素である反応媒体や反応空間および触媒を反応が起こる「場」として捉え、その「場」を原子・分子レベルで精密にデザインすることによって、従来法では困難な高効率・環境調和型反応プロセスを開発することを目標として定め、戦略目標「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」の達成に資するべく、2003年11月に「ERATO 小林高機能性反応場プロジェクト」を発足させた。具体的には「反応媒体としての水の活用」、「回収・再利用可能な高活性固定化触媒の開発」、「新機能性物質の探索」の3つのテーマを柱として、約5年間にわたる研究プロジェクトの運営を指揮するに至った。

### 1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

本プロジェクトは、3つのグループ（水反応場、固定化触媒、機能性物質）体制を敷き、小林総括のもとに15名程度の研究員・技術員が結集するかたちで構成された。研究実施の主体を、総括の本務先である東京大学に置くことによって、総括が常に研究員とのコミュニケーションを取りやすい環境にあり、従って円滑にかつ遺憾なく総括のリーダーシップが発揮できる枠組みになっている。また埼玉県川越市のレンタルラボにも研究ブランチ（プロセス科学研究室）を設け、基礎研究の実用化を視野に入れた取組みを実施した。2007年度の上半期には東京大学内の共同研究実施先の変更に伴い、東京大学大学院薬学系研究科から同理学系研究科へ研究実施場所の移設が行われた。大掛かりな移設作業であったことが推察され、往々にして研究の進捗に影響を及ぼしがちであるが、研究を中断せずに移設を完了したと聞いている。関係者の努力に敬意を表するところである。

さて、本プロジェクトの評価としては、2006年11月に中間評価が実施された。中間段階にも拘わらず研究の実行量は正に驚異的であり、当時の評価委員から一致して高い評価を受けたものであるが、その一方で ERATO プロジェクトとしてより高みのあるものを目指すべく、個々のグループの研究課題における「選択と集中」、およびグループ間での「有機的連携」を検討することの提言がなされた。

成果の詳細については次章で述べるとするが、①界面活性剤の機能をもたせたルイス酸触媒など、水中で機能する触媒を創出し、水中でのみ得られる反応性、選択性の発現を明らかにし、「水中での有機合成化学」という新分野の可能性を示したこと（水反応場グループ）、②マイクロカプセル化法を発展させた高分子カルセランド型触媒、ポリシラン担持触媒など、回収再使用が可能で均一系触媒に劣らない活性を有する固定化触媒を創出したこと（固定化触媒グループ）、③ジルコニウム、アルカリ土類金属の利用など既存の概念にとらわれない新不斉触媒、新反応を創出したこと（機能性物質グループ）などが、その代表的成果である。またこれらの手法の多くが一部の反応に限定されたものではなく、広く一般的な有機合成の方法論に展開しうるものである。

また、中間段階で得られていたいくつかの新反応は、条件、反応機構のより詳細な検討によってさらに完成度の高いものに磨き上げられ、企業との連携による実用化研究に進みつつあること、2つ以上のグループにまたがる成果が充実してきていることを踏まえて、当初の目標を達成すると同時に中間評価の提言にも応える効果的な運営がなされているものと評価したい。

以上ここまで、プロジェクトの設定や運営、研究活動状況について述べてきた。小林総括の独創性と強力なリーダーシップにより、秀逸な成果を数多く生み出したものと高く評価する。この5年間に、国内は無論のこと海外からも多数の表彰を受け、国際的にも注目を浴びているのは疑いのないところである。また、小林総括がその全てを負う必要はないであろうが、応用・実用化へ向けてのより強い方向性や実例が示されることで、本 ERATO プロジェクトの価値がさらに高められていくことに期待したい。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕 a (的確かつ効果的であった)  
 〔研究活動の状況〕 a+ (特筆して望ましい研究活動・展開を示した)

## 2. 研究成果

### 2-1. 水反応場グループ

水は安価であり、有機溶媒で懸念される毒性や発火等の心配がないため、反応溶媒として水を用いることは化学プロセスを検討する上で大きな利点をもつ。また、グリーンケミストリーの観点から、環境負荷の少ない反応系を設計する上で水中反応は有力な手法である。

プロジェクトの前半（中間評価時）で既にルイス酸－界面活性剤一体型触媒（Lewis Acid-Surfactant Combined Catalyst; LASC）を用いて数々の不斉合成反応に成功するなど、極めて質の高い成果を挙げていた。アルドール反応を初めとするいくつかの炭素－炭素結合形成反応に展開できるルイス酸触媒であり、広く有機合成に貢献できる手法である。後半においても、水中での触媒反応の新しい可能性を示す新たな結果がいくつも得られている。中でもゼロ価インジウム金属触媒によるアリルボロン酸エステルを用いたカルボニル化合物のアリル化反応、不斉亜鉛触媒を用いたイミン類の $\alpha$ -アリル化反応などは有機反応論の観点から極めて興味深い結果と言える。また、パラジウム触媒によるアリルアセテートのアリル位アミノ化反応では、アンモニア水を用いることでアンモニアを窒素源とする一級アミンの合成が可能であることを示した。これらの例が示すとおり、水を反応場として用いるメリットがいくつかの反応で実証されたことは高く評価できる。

本グループでは完全水中の系で過去に例のない有用な反応がいくつも見出されてきた。ここから導かれたひとつの結論は、「水が提供する反応場は、古典的な有機溶媒系反応場とは全く異なるものである」ということだろう。本来的に有機物質を嫌う「水」の中でこそ、有機物の本来の姿が見えているのかも知れない。今後、立体選択性の一層の向上を含め、その本質に迫るべく、水反応場の化学をさらに発展させていくことを強く期待している。

## 2-2. 固定化触媒グループ

化学プロセスにおける触媒反応では、均一系あるいは不均一系の触媒が用いられている。均一系触媒は高選択性を示すものの、生成物の分離や再使用に関して改善の余地がある。一方、不均一系触媒は生成物との分離が容易で再使用が可能などの利点を有している。しかし、均一系触媒反応の中には不均一系触媒で代替不可能な反応が多い。また、均一系触媒を不溶性の担体に担持して不均一系触媒とする手法は、触媒活性や選択性の低下を伴いやすい上、単体からの金属の漏れ出しを完全に防ぐのが難しい。この課題に対応するため、小林総括らの研究グループではかねてから、マイクロカプセル化触媒と呼ばれる固定化触媒の開発に取り組んできた。固定化触媒グループでは、マイクロカプセル化法を基礎として、均一系触媒に劣らない活性をもつ高分子固定化触媒の開発を推進した。

本グループの重要な成果の一つは、高分子カルセランド型触媒（**Polymer Incarcerated Catalyst**; 以下 **PI 触媒**）の開発である。パラジウム、白金、ルテニウム、オスミウム等の金属を機能的にデザインされたポリスチレン系高分子に担持し、高活性で金属の漏出がなく、回収再利用可能な種々の高分子固定化触媒を創出した。様々な金属触媒への応用が見込める基本技術であり、汎用性の高さは特筆に値する。カプセル内にミセルを形成して金属を局在化させる **PMI 触媒**（**Polymer-Micelle Incarcerated Catalyst**）の創出によって、さらに完成度の高い手法として磨き上げられた。プロジェクト後半では **PI 金触媒**を用いたアルコールの酸素による酸化反応を検討し、副生物は水のみというグリーンケミストリーの観点から理想的な反応を確立した。

担体としてポリシランを用いる固定化触媒の開発もまたユニークな取り組みである。ケイ素-ケイ素  $\sigma$  結合の共役によってポリスチレン系とはまた違った触媒活性が期待でき、パラジウムを担持することによって、水素化反応、溝呂木-**Heck** 反応、交差カップリング反応に有用であることを示している。

ここに述べたように、高分子固定化触媒の有用性を明確にしたことは高く評価できる。先に述べた水中反応と固定化触媒の融合は環境調和型反応として極めて魅力的であり、実用性も視野に入れた今後の展開に期待する。

## 2-3. 機能性物質グループ

本グループでは、新しい不斉合成反応（不斉配位子、不斉触媒系、不斉反応場など）を中心に、有機合成における新しい手法開発や概念の構築、さらにはそれらの応用として、新規機能性材料や医薬品の創製などを目指した。本グループも水反応場、固定化触媒グループで得られた知見を利用するというよりは寧ろ、また異なった切り口で多くの新反応や新触媒を生み出すことになった。本プロジェクトの中での位置づけを考えたときに、運営の難しさがあつたのではないかとも思料するが、既述の2グループに勝るとも劣らない成果を挙げている。

その一例は、新しい不斉ジルコニウム触媒を用いた含窒素化合物の合成である。**Mannich** 反応、不斉アルドール反応、ヘテロ **Diels-Alder** 反応など開発された反応は枚挙に遑がないが、そこから  $\beta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ -アミノ酸誘導体の合成、天然物 **Onchidin** の全合成など有用物質の合成にも展開している。

また、ユビキタス元素であるアルカリ土類金属 **Ca, Sr, Ba** が立体選択的炭素-炭素結合形成反応の触媒に有用であることを示したのは大きな成果である。従来の例はほとんどなく、その研究は緒に就いたばかりのところであろうが、豊富かつ低毒性、

安価な金属の利用は実用化を検討する上で非常に魅力的である。今後の検討で、既存の貴金属触媒を利用した反応を置き換えうる力量、汎用性を獲得することを期待したい。

本グループでは、我が国が従来得意としている不斉合成反応をターゲットにしても、配位子、金属などの検討、設計次第で新しい反応手法、概念を生み出せることを示した。ここの知見を水中反応、固定化触媒に展開することで、より高度な物質変換法の実現が期待できる。

以上ここまで、プロジェクトを構成する 3 つのグループ研究成果および所見を、今後への期待も含めて記述してきた。成果の論文発表、特許出願、学会発表は迅速かつ膨大であり、特に論文は *J. Am. Chem. Soc.* や *Angew. Chem. Int. Ed.* といった一流誌への掲載が目立つ。小林総括、プロジェクトメンバーの 5 年間の活力の充実は驚嘆の他にない。

研究成果の意義を、産業・社会的側面から評価するのは困難であるが、すでにいくつかの企業と応用研究を共同で進めていると聞いており、実用化への期待は現段階で十分である。また、本成果は化学工業にパラダイムシフトの可能性を示すものである。成果の社会還元、実用化は本プロジェクトの成果内容から十分に意識していると見受けられ、産業・社会的側面からも極めて良好な成果であると判断した。

〔研究成果（科学技術的側面）〕    **a+**    （成果として秀逸である）

〔研究成果（産業・社会的側面）〕    **a**    （成果として良好である）

### 3. 総合評価

ERATO 小林プロジェクトは、既存の有機合成の概念から脱却し、高機能な反応場を精密に設計することによって環境調和型の新しい化学プロセスの開発を目指してきた。研究成果は質・量共に十分であり、有機合成化学の力量を単純に高めただけではなく、当該分野にいくつかの新概念を提供したものとして、その学術的意義は高く評価される。新産業の創出という視点で見ても、マイクロリアクターによる反応、フローシステムの構築など実用化を意識した取り組みを行っていること、いくつかの反応プロセスは企業との共同開発にフェーズが移っていることを踏まえると、ERATO 制度の期待に十分応えたと言えるであろう。

以上、ERATO 小林高機能性反応場プロジェクトは卓越した研究水準にあり、評価委員の総意として、戦略目標「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」に資する十分な成果が得られたと判断する。

〔総合評価〕    **A+**    （戦略目標の達成に資する十分な成果が得られた）