

## ERATO 小林高機能性反応場プロジェクト中間評価報告書

研究総括：

小林 修 【東京大学大学院薬学系研究科／教授】

研究体制：

水反応場グループ (東京大学大学院薬学系研究科)

固定化触媒グループ (東京大学大学院薬学系研究科)

機能性物質グループ (東京大学大学院薬学系研究科)

評価委員 (あいうえお順、○は主査)：

魚住 泰広 【自然科学研究機構分子科学研究所／教授】

○香月 勲 【九州大学大学院理学研究院／教授】

袖岡 幹子 【理化学研究所中央研究所／主任研究員】

丸岡 啓二 【京都大学大学院理学研究科／教授】

評価：秀 (Excellent)

### 1. 総合評価 (評価の概要とプロジェクトの運営状況について)

現代社会は機能性材料の大量使用の上に成り立っているが、機能性材料の供給法が現在のままであれば、近い将来、資源の枯渇や膨大な量の有害廃棄物処理の問題に直面することは明らかである。このような事態を避け、持続可能な社会を実現するためには、物質変換における原子効率の向上、必要なエネルギーの削減、および環境への負荷を可能な限り最小限にすることは極めて緊急の課題である。この目的のためには、既知の物質変換法の単なる改良ではなく、新たな物質変換法の展開が必要である。この目的達成のためには、新たな反応場の創製が不可欠である。

小林修教授を研究総括 (以下、総括と略す) とする「ERATO 小林高機能性反応場プロジェクト」では、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とともに、これを活用した高効率のおよび環境調和型新プロセスの開発を目指している。具体的には—(1) 水を中心とする有機溶媒以外の反応媒体の使用、(2) 高活性かつ繰り返し使用に耐え得る固定化触媒の開発、(3) それらをもとにした、新機能性物質や材料および創薬につながる化合物探索—を総合的に推進することで、環境に負荷を与えず、貴重

な資源を最大限に活用できるプロセス開発を研究課題としている。従来法では困難な水反応場ならびに革新的な固定化触媒構築等を目指す本プロジェクトの研究目標は、「新しい科学技術の芽を積極的に生み出す」ERATOの趣旨に極めて相応しいものである。

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ている。研究実施の主体を、総括の本務先である東京大学大学院薬学系研究科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ている。

一方、総括のもとに結集した研究員や技術員は、自らの研究を通じて最先端の有機合成化学に接する機会が与えられていると共に、毎週2回開催されるミーティングでの発表や議論により、プロジェクトの全体把握と研究成果を発表する力を身につけることが可能な環境にある。ここに研究員・技術員らがプロジェクトで研鑽された証として、既に10名以上のメンバーが、国内外の大学・公的研究機関や企業の研究職に活躍の場を得ていることを記すことで、小林総括の指導力を高く評価したい。

さて、我々4名の間評価委員は、事前にプロジェクトより配布された「ERATO中間評価説明用資料」を精査した上で、2006年11月21日に小林総括に対するヒヤリングを実施した。それに対する我々の所見は次節以降に詳細に述べるとするが、本プロジェクトの戦略目標である「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」の達成に資する取組みがなされている。以下は、そのハイライトである。

1. <水反応場グループに対して> ルイス酸-界面活性剤一体型触媒を用いた水反応場の研究に関しては、総括の独創性の高さは計り知れなく、完成度の高いものとして磨き上げられつつある。水混合系ではなく、完全水系において極めて高度な不斉合成を達成した意義は大きく、有機合成化学全般に与える波及効果は極めて大きい。
2. <固定化触媒グループに対して>  $\pi$ 軌道-金属相互作用を利用した固定化触媒の構築はユニークな着想であり、固定化触媒の構築に新たな方法論を提供するものである。本グループはさまざまな高分子カルセランド型触媒を開発し、優れた成果を収めている。また、マイクロリアクターでも実用的な成果を挙げつつあり、よってこれらの成果は高く評価される。
3. <機能性物質グループに対して> さまざまな不斉炭素-窒素結合形成を可能とする、多くの触媒を開発した。効率的な窒素官能基の導入法は今日でも極めて限られているが、本グループの研究はアミンの直接的な利用を目的としたものであり、この分野の研究の進展に大きく資するものであると評価できる。

プロジェクト発足後3年が経過した本中間評価の段階として、以上の点を高く評価することが評価委員の一致した見解であり、従ってプロジェクト全体に対しては「秀 (Excellent)」をつけることに疑いの余地はない。一方で、ひとつの ERATO プロジェクトとしての総合的な存在意義を考慮するとき (あるいは、より高みのあるものを目指そうとするとき)、我々は、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」を検討することを提言したい。「選択と集中」については、例えば機能性物質グループでなされた、極めて広範かつ驚異的な反応および触媒探索の中から、より有望なものに焦点を絞込んだ研究を進めることを検討して欲しい。また「有機的連携」については、例えば水反応場グループおよび固定化触媒グループが連動することによる「水中不均一不斉触媒の創製」の道を切り開いて欲しい。いずれにせよ評価委員は一致して、本 ERATO プロジェクトが、小林総括の引き続いての弾力的かつ戦略的なマネジメントでもって、21 世紀の有機反応化学の目指すべき方向性やクライテリアを示してくれることを強く期待している。

## 2. 評価の詳細

### 1) 水反応場グループ

多くの物質変換では変換されるべき基質の何倍量もの有機溶媒が使用され、多くの場合再使用されることがない。「グリーンケミストリー」というキーワードが物語るのは、環境への負荷の少ない反応系の設計であり、有機溶媒の削減や有機溶媒に代わる水溶媒の利用法の開発は、有機合成の最重要課題である。小林総括はいち早くこの課題に取り組み、ERATO プロジェクトを発足させる以前から水中または水系溶媒中でのルイス酸触媒反応、特に触媒的不斉合成反応の開発に独創的かつ積極的に取り組んできた。

本ERATOプロジェクト期間での取り組みは、既にこの中間評価の段階で、その独創性を完成度の高いものへと磨きつつあるということであり、完全水系での反応を実現したことと、不斉化に成功したことは特筆に値する成果である。完全水中での不斉合成反応においては、疎水空間をいかに効率的に構築するかということに着目し、ルイス酸-界面活性剤一体型触媒 (Lewis Acid-Surfactant Combined Catalyst; LASC) としての Sc(DS)<sub>3</sub> (Sc tris(dodecyl sulfate)) から調製される不斉触媒により、メソエポキシドのアミンによる開環反応を完全水中で促進させ、光学活性 β-アミノアルコールを高収率および高立体選択的に与えることに成功している (*Org. Lett.* **7**, 4593 (2005))。この触媒系では、その他数々の不斉合成反応にも成功している。またシリカゲルに固定化した Sc 触媒にイオン性液体を添加して得られる複合触媒を水中で用いることにより、アルドール反応が進行することを明らかにした (*Angew. Chem. Int. Ed.*, in press. など)。

以上をはじめとした本グループの研究成果は高く評価されるものであり、今後その適用範囲の拡大を望みたいところである。現在、水と共存できるルイス酸としてランタノイド、鉄、銅、亜鉛、鉛などを活用した触媒的有機合成を行っているが、触媒として用いられている金属の多くは埋蔵量に限りがあると推測される希少金属類であり、また環境調和性の観点も踏まえると、鉄および亜鉛触媒の利用は極めて重要な取り組みであると言える。

また、触媒の回収再利用や、水の後処理および再利用の具体的な実施例を示すことに取り組むことにも期待したい。論文等としての目に見える成果にはなりにくいかもしれないが、実際に力量のある反応系として完成させることも重要であることを認識して、更なる完成度の高みを目指して欲しい。

## 2) 固定化触媒グループ

現在用いられている金属触媒の多くが、埋蔵量に限りのある希少金属類を利用していることから、触媒の再利用法は喫緊の課題である。小林総括らの研究グループでは、かねてから固定化触媒として、マイクロカプセル化 (MC) 触媒の開発に取り組んできたが、本固定化触媒グループでは、独自のマイクロカプセル化法をさらに発展させて、高分子カルセランド型触媒 (Polymer Incarcerated Catalyst; 以下 PI 触媒と略す) に展開し、さらにフローシステムやマイクロリアクターへの応用も視野に入れた非常に意欲的かつユニークな研究取り組みを実施している。

パラジウム触媒に関しては、高活性で再利用可能な触媒を、PI 触媒として実現することに成功した (*J. Org. Chem.* **69**, 2871 (2004)など)。また、PI 触媒から PMI 触媒 (Polymer-Micelle Incarcerated Catalyst) へと研究を展開し、取り込まれるクラスターの局在化に成功しているだけでなく、向山アルドール反応やスルフィドのスルホン酸への酸化反応に対して高い触媒活性を示すことを明らかにした (*J. Am. Chem. Soc.* **127**, 13096 (2005)など)。これらの触媒開発研究は、ERATO の研究期間の中で為し得た優れた研究成果として、高く評価したい。他の金属触媒への応用も可能な基本技術であることを強く示すものとして、今後の更なる展開に期待したい。

また本グループでは、数十から数百マイクロメートル幅の流路 (マイクロチャネル) を持つマイクロリアクターを用いた水素化反応に取り組んできた (*Science* **304**, 1305 (2004)など)。ミクロの空間における反応は、通常の反応容器に比べて比表面積 (容積に対する表面積) が数十から数百倍になるため、例えば多相系反応では、相どうしの接触面積が大きくなることに起因する、界面での反応効率の向上が期待できる。一方、省資源や省エネルギー型の反応プロセス開拓という観点からも、産業への展開が期待できるものであり、大きな波及効果があると評価できる。

本グループへの今後の研究の方向性に対しては、固定化触媒を用いる水系反応や不斉合成反応、さらにはマイクロリアクターによる固定化触媒利用の水中不斉合成反応へ

と、是非とも挑戦の幅を拡げて欲しい。ERATO プロジェクト発足後 3 年が経過した現在での上記の研究成果は特筆すべき成果であるが、引き続きその力強さと、例えば水反応場グループとの有機的連携により、より高度に制御された反応場としての、高選択的不斉合成反応が可能な固定化触媒の開発に取り組むことを期待している。

### 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ている。例えば窒素官能基の導入を目的とした、アンモニアを窒素源とする三成分反応によるホモアリアルアミンの選択的合成法の開発（*J. Am. Chem. Soc.* **126**, 7182 (2004)など）等の含窒素化合物合成は、これまで問題となっていた低収率の側面をクリアする重要な知見であると言える。また、分子状酸素によるルイス酸触媒の活性化（*Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3816 (2006)）は、新しい方法論として今後注目したい。

上記の結果は本グループの活動を表す一端であり、極めて驚異的な実行量として研究が推進されている。一方でグループとしての目標と照らし合わせてみると、現段階では機能性分子の創製を目指すというより、寧ろ新しい反応の芽を探り、そして育てるといった役割を担っていると思われる。常に新しい芽を出すことは学問的に重要であることは認めるものの、取り上げている対象がかなり多岐にわたっているため、プロジェクトの後半に向けては、熟考した上で、ある程度の選択と集中を図ることが必要となるかも知れない。例えば得られた成果を水系反応や固定化触媒、マイクロリアクターなどに展開し、プロジェクト全体として大きな柱となるような成果、すなわち独創的な不斉触媒反応を新しい反応場で為し得るものを、是非とも実現させることを期待したい。

以上