

小林 修 氏 東京大学教授(大学院理学系研究科) 理学博士

環境との調和を指向した有機合成法の開拓と展開

Development of Novel and Environmentally Benign Methodologies for Organic Synthesis



小林 修氏は、医薬品等の精密化成品の実生産を担う有機合成化学の視点から、化成品生産における環境問題の解決を目指し、有害な廃棄物の発生抑制と省エネルギー性に優れた実用性の高い数多くの化成品生産新手法を開発し、環境に調和した有機合成の研究領域を国際的にも強力に牽引している。以下に同氏の主な業績を示す。

1. 水を反応媒体とする有機反応の開発と再構築

現代の有機合成化学では、有機化合物を化学反応によって効率的に変換することを目的としているため、有機化合物を溶解させる有機溶媒の使用が必要不可欠であった。しかし、近年の環境保全の観点から、有機溶媒に代わるより環境負荷の少ない安全性に優れた溶媒の使用が求められている。その中で水は、地球上に豊富に存在する無毒・無害・安全・安価な物質であり、代替溶媒として大きな期待を集めている。しかし、有機化合物の水への溶解性の低さや、反応剤の水への安定性の問題から、水溶媒の使用は極めて限られていた。小林氏は、水を反応溶媒とする有機反応開発に積極的に取り組み、水中で安定的に機能する希土類金属トリフラート等の金属ルイス酸触媒の開発や、界面活性剤のドデシル硫酸ナトリウムとの複合化によるLASC触媒の開発によって、水中で進行する有機反応を数多く開発し、有機溶媒中では実現できない反応性・選択性を実現することに成功した。これらの研究成果は、水中有機反応実施のための反応場の構築原理を世界に先駆けて示したものであり、これまで有機溶媒中で体系化されてきた有機化学が水を溶媒とする新しい有機化学に転換する潮流を生み出した。

2. マイクロカプセル化法・高分子カルセランド法による新規不均一系金属触媒の開発

不均一系触媒は反応後の回収が容易であり、繰り返し使用すれば廃棄物を極限まで削減することができるが、本来の反応性や選択性が低下することが多い。同氏は、各種金属触媒の固定化を目的として、ポリスチレンのベンゼン環による多点相互作用を利用した金属触媒の固定化法であるマイクロカプセル化法、さらに金属触媒の漏出や固定化触媒の有機溶媒耐性の改善を目的としたポリスチレン上のエポキシドの開環的架橋反応を鍵とする高分子カルセランド法(PI法)を開発し、均一系金属触媒を凌駕する反応性と選択性を有する不均一系金属触媒の開発に成功した。開発された触媒は、水素添加反応や酸素酸化反応、各種カップリング反応に適用可能であり、使用した触媒が漏出なく回収・再使用できることも示した。さらに、固定化した金属ナノ粒子触媒を用いて従来難しいとされていた触媒の不斉炭素-炭素結合生成反応を達成した。これらの不均一系触媒の開発は、フロー精密合成への展開と相まって環境調和型有機合成化学の発展に大きく貢献した。

3. 付加反応を中心とする高効率有機合成反応の開発

多様な有機反応の中でも付加反応は原子効率が高く、環境調和を指

向した有機合成の理想形である。同氏は、付加反応を中心に、反応剤や触媒量の低減化と付加生成物の立体化学制御に取組み、新概念に基づく触媒的不斉合成反応の開発ならびに光学活性医薬品等の高効率・高立体選択的合成に成功した。特に、前周期遷移金属を用いる不斉ルイス酸触媒の開発、地球上に豊富に存在する安価なカルシウム等のアルカリ土類金属を用いる不斉触媒の開発は特筆すべき成果である。また、塩基触媒反応の触媒サイクルの合理的設計によって、強塩基性金属アミドを触媒とする不斉合成反応を開発し、これまで塩基触媒反応に適用が困難であった低酸性原料を用いる触媒的かつ立体選択的変換反応を達成した。このほかにも、多くの新しい触媒や反応剤を開発し、付加反応を中心とする高効率かつ高立体選択的有機合成反応研究に大きなインパクトを与えた。

4. フロー精密合成法の開発

医薬品や化成品等の供給プロセスには、出発原料から目的物までの変換過程を高効率化することが強く求められている。従来の医薬品等の精密化成品の合成では、目的物までの多段階反応が各反応ごとに大きな反応容器を用いて行われており、各段階で仕込みと後処理、中間体の精製を経て次段階に移行している(バッチ法、バッチ反応)。しかし、時間効率性や安全性、操作性、反応終盤での反応速度の低下や生成物による触媒の失活等の問題から、大幅な反応効率性の向上は理論的にも難しい。同氏は、いくつもの反応カラムを連結して原料の溶液を流通させるフロー反応(連結フロー法)に基づいた、多段階反応を連続的に行う合成法(フロー精密合成法)を用いることにより、医薬品等の精密化成品の高効率の製造を実現できる理想的な有機合成手法を確立した。高分子固定化キラルカルシウム触媒を用いる不斉1,4-付加反応を鍵段階とした医薬品ロリプラムのフロー不斉全合成システムの開発は、世界的に大きなインパクトを与えた成功例の1つである。このフロー法に基づく革新的連続合成法の開発は、現在ほぼすべてバッチ法で行われている医薬品等の精密化成品の製造法を大きく刷新するきっかけを与えただけでなく、環境調和・効率性・安全性を兼ね備えた次世代の有機合成化学を提示したとして高く評価されている。

以上のように、小林氏は一貫して金属やその担体の特性に着目した高機能性触媒の開発と、水中に代表される新しい反応場における新触媒系の構築、ならびに独自開発したフロー法に基づく連続多段階反応システムの開発に取組み、環境との調和を指向した有機合成化学分野の発展に大きく貢献した。よって、同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。