

令和2年度有機合成化学協会賞（学術的なもの）

東北大学大学院理学研究科 教授 林 雄二郎 氏

Yujiro Hayashi

（業績） 「実用的有機触媒反応の開発および生物活性化合物の短工程合成への展開」



有機合成化学には、反応の開発と天然物合成という2つの分野がある。林氏は両方の分野を研究することにより、相乗効果が期待できると考え、それぞれの領域からテーマを選び、研究を行ってきた。反応の開発では、優れた不斉有機触媒を開発し、多くの実用的不斉触媒反応を見出した。また、全合成の領域では、自らの開発した有機触媒反応を、強力な生物活性を有する天然物・医薬品の合成に展開した。その過程で、同一反応容器で複数の連続的な反応を行う効率性に着目し、ポットエコノミーの概念を提唱した。また最近、反応・精製を含めて、短時間で合成を行うタイムエコノミーの重要性も提唱している。以下にその業績の概要を示す。

1. 有機触媒の開発

従来の不斉合成は、金属元素に不斉要素を有する配位子を配位結合させた金属触媒によるものが大部分であった。一方、有機触媒は、一般に安価であり、生成物に残留金属が混入する心配がない、水や酸素に安定であり、厳密な無水条件、酸素の除去が必要無く、実験操作上の利点も有する、といった特徴を有している。林氏は有機触媒の勃興期から有機触媒の研究に取り組み、有機触媒の分野を牽引してきた。その結果、林-Jørgensen 触媒と言われ、世界で広く使われている diphenylprolinol silyl ether を開発した。この触媒は、プロリンから簡便に合成でき、アルデヒドあるいは α, β -不飽和アルデヒドから、一方のエナンチオ面が完全に遮蔽された、キララなエナミンあるいはイミニウム塩が生成し、高い不斉収率で付加体を与える。多くの有機触媒がこれまで開発されてきたが、エナミン、イミニウム塩の両方において、高い不斉識別能を示す代表的有機触媒として認知されている。この触媒を用いて、多くの触媒反応を開発し、さらにドミノ反応に適用してシクロヘキサン、シクロペンタン、シクロプロパン、ピペラジンなどの有機合成上有用な基本骨格の不斉合成を行った。開発した反応のいくつかは、企業により、医薬品・香料への展開が検討された。

2. 天然有機化合物、医薬品の全合成

林氏はさらに、自ら見いだした反応を強力な生物活性を有する天然物および医薬品の全合成に展開し、この領域でも大きな成果をあげている。有機触媒を用いた抗インフルエンザ治療薬タミフルの合成の際に、有

機触媒が他の反応を阻害しない特徴を有する触媒であることに気づき、複数の連続する反応を同一容器内で行うポット反応に適した触媒であるとの着想を得た。ポット反応が精製過程を省略するために、精製に関わる溶媒、廃棄物、時間、コストが削減でき、環境調和性が高い反応であることに注目し、「ポットエコノミー」という新規概念を提唱した。2009年にタミフルの合成において、9段階の反応をわずか3つの反応容器で行ったのを皮切りに、2010年には2ポット、2013年にはワンポット合成を報告した。さらに、2016年には総反応時間60分でのワンポットを達成し、2017年にはワンフローでのフロー合成を報告した。さらにポットエコノミーの概念を推し進め、DPP4阻害剤であるABT-341のワンポット合成、GABA作動薬であるバクロフェンのワンポット合成、プロスタグランジン E₁メチルエステルの3ポット合成、エストラジオールメチルエーテルの5ポット合成、さらに最近、Coreyラクトンの152分ワンポット合成を報告した。これらの合成を通じ、反応・精製工程を含めて、全ての操作を短時間で行い、化合物を短時間で合成することの意義・重要性に気づき、タイムエコノミーという新たな概念を提唱した。

以上のように、林氏は汎用性の非常に高い実用的林-Jørgensen 触媒を開発し、多くの不斉触媒反応を見出し、有機合成化学の領域に大きなインパクトを与えた。また、全合成においては、独創性・独自性の非常に高い、無駄を完全に削ぎ落とした簡潔な合成を達成した。さらに、ポットエコノミーおよびタイムエコノミーという新規概念を提唱した。以上のように、林氏は有機触媒を用いた新規反応の開発、および生物活性物質の全合成の両分野で傑出した業績を上げている。これらの先導的な研究成果は、世界的に高い評価を受けている。よって、同氏の業績は有機合成化学協会賞に相応しいものと認める。

[略歴]

昭和61年 東京大学大学院理学系研究科

修士課程修了（平成4年博士（理学）取得）

現在 東北大学大学院理学研究科 教授