

奨励賞

林 裕樹氏 (北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)・特任准教授)



(業績)「計算化学を活用した化学反応の開発戦略と展開」

これまでの化学反応開発では、実験化学者の経験的知見や直感に大きく依存したトライアンドエラー型の開発プロセスが主導してきた。しかし、このアプローチでは、目的の化学反応を見出すまでに、往々にして膨大な実験量や労力を要し、それに伴うエネルギーやコストの浪費、廃棄物の発生などが大きく懸念されてきた。林氏は、従来型の反応開発プロセスからの革新を目指し、これまで既知反応の機構解析に主に用いられてきた反応経路自動探索技術である人工力誘起反応法(AFIR法)を、未知反応の反応経路予測に活用し、量子化学計算をベースとした化学反応の合理的な新しい開発戦略を開拓した。以下に、主な研究業績の概要を示す。

1. 量子化学的逆合成解析によるターゲット分子の合成ルートの開発

グリシンの α 位に2つのフッ素原子を導入した α,α -ジフルオログリシンは、フッ素原子による代謝安定性や膜透過性の向上により、ペプチド創薬への利用が期待できる。しかし、既存の合成手法では、利用可能な窒素源が限定的であり、合成可能なジフルオログリシン骨格が限られていた。同氏は、AFIR法を用いたジフルオログリシンの量子化学的逆合成解析から、基質・反応物候補としてアミン、ジフルオロカルベン、二酸化炭素を導出し、実験でジフルオログリシン誘導体の化学合成に成功した。本反応では、窒素源として様々な第三級アミンや含窒素ヘテロ環化合物を用いることも見出した。さらに、本反応の生成物は、添加剤や高温条件を必要としないジフルオロカルベンの調製時の前駆体、ラジカルフルオロアルキル化の反応剤、および遷移金属錯体のNHC配位子として利用可能であることも見出すことに成功した。

2. *In silico* 反応スクリーニングによる三成分反応の開発

ジフルオロカルベン種は、高い求電子性を有する一重項カルベン種で、ジフルオロメチレン鎖を有機分子に導入する際に、広く利用されてきた。一方、この化学種はF-C-Fの3原子のみで構成され、量子化学計算を実施する際の計算コストは極めて低い。同氏は、これらの合成化学・計算化学的観点からジフルオロカルベンに着目し、AFIR法を用いる*in silico*での基質分子のコンビナトリアルスクリーニングから、ジフルオロカルベンを用いる新規三成分反応を導くことに成功した。この計算結

果から、ピリジン、ジフルオロカルベン、および $C=O \cdot C=C \cdot C=N \cdot C \equiv C$ などの不飽和結合を有する化合物との脱芳香族化を伴う新しい三成分環化付加反応を実現し、ピリジン、アルデヒド、ケトン、イミン、アルケン、アルキンなど多様な基質が利用できることを見出した。本反応によって、これまで合成が困難であった様々なフッ素化含窒素複素環骨格が合成可能となり、創薬研究での応用が期待される。また、本反応において競合する副反応の候補となる経路を、AFIR法を用いて算出し、この計算で得られる副反応の活性化障壁を基準として、用いる基質によって対応する目的生成物が得られるかどうかを予測することにも成功した。

3. 可視光レドックス触媒反応の反応経路探索技術の開発と応用

ラジカル種の生成および消失過程は、電荷やスピン多重度が異なる過程を経るため、量子化学計算による反応経路の算出は通常困難である。加えて、量子化学計算で光触媒を用いる系を扱う際は、触媒分子にかかる計算コストが大きく懸念される。同氏は、計算の際に触媒分子の構造を直接的に用いる代わりに、触媒分子の励起状態の酸化還元電位を用いることで、計算コストを大幅に削減し、AFIR法による可視光レドックス触媒系の交差過程を含んだ反応経路探索を実現した。その結果、開発した計算手法によって、Knowlesらが報告したアルケンの分子内ラジカルヒドロアミノ化反応を系統的に探索でき、酸化・ラジカル環化・協奏的な還元とプロトン化の一連の過程を算出することに成功した。また、本計算手法を開発した後、二酸化炭素やギ酸塩などの入手容易な炭素資源を活用した光触媒的ラジカル反応の開発にも成功し、今後の応用展開が期待できる。

以上のように林氏は、従来の実験ベースでの開発プロセスを革新する計算化学主導型の反応開発を切り拓いた。これらの業績は、次世代型の反応開発のアプローチとして、今後の有機合成化学分野の発展に大きく貢献するものである。よって同氏の業績は有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した。

[略歴]平成27年 名古屋大学大学院工学研究科修了

現在 北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD) 特任准教授