

林 雄二郎博士に聞く

ポットエコノミーの化学

現代化学編集グループ

タミフルの1ポット合成

——林先生は、「ポットエコノミー」という概念を提唱されております。まずは、ポットエコノミーとは何なのか、また、この考えが生まれたきっかけを教えていただけますか。

林 これは連続する反応を一つの容器(one pot)で行い、目的化合物の合成を目指す化学のことです。途中の精製が必要のため収率よく、そして早く目的の化合物を手に入れることができます。私た

ちは、インフルエンザ治療薬であるタミフル(オセルタミビルリン酸塩の商品名)の合成研究を進めるなかで、この考えにたどり着きました。

2005年、有機化学者のGilbert Stork教授が来日され、東京近辺の若手研究者でシンポジウムを開催しました。そのとき私は東京理科大学で研究室を主宰しており、当時助手だった庄司満先生(現横浜薬科大学)がエポキシキノールの全合成を発表しました。するとStork教授が、

合成の中間体がタミフルの合成に利用できること指摘してくれたのですよ。タミフルについて当時はまったく知らなかつたのですが、確かに合成はできそうだなと思いました。ただ、工程数が多い。タミフルはシクロヘキセン骨格上に、三つの連続した不斉点をもつため(図1右上)、小分子ながら合成が決して容易ではありません。どうしたら短い工程数でタミフルが合成できるかと、毎日のように頭のなかで逆合成を繰返しました。

その後、タミフルの合成に関しては助教であった石川勇人先生(現熊本大学)が研究を進めてくれました。当時、有機触媒(後述)の研究を行っており、自分たちの開発した最新の有機触媒を用いた独自の方法で2009年には3ポットでの合成を発表きました。成功のカギの一つは、当時発展期にあった有機触媒の利点を最大限に活かせたことですが、合成の途中でいくつかの問題がありました。たとえば、目的化合物以外に、二つの副生成物がそれぞれ30%ほどもできてしまうのです。ふつうだったら途中で諦めてしまうのですが、石川先生は副生成物をきちんと分離して構造を決めていきました。すると、二つの副生成物は、目的化合物がさらに試薬と反応して余分なものが付いた構造をしていることがわかりました。つまり、これをどうにかして外して目的化合物に戻してあげればよいのです。そういう条件を探したところ、合成の過程で使っている炭酸セシウムという塩基と溶媒であるエタノールを加えるとうまくいくことがわかりました。



東北大学大学院理学研究科化学専攻教授。博士(理学)。群馬県に生まれ、1987年東京大学大学院博士課程を中退。1987年東京大学助手、1994~1996年米国ハーバード大学E. J. Corey研究室博士研究員、1998年東京理科大学助教授、2006年同大学教授を経て2012年より現職。「山登りが好きで学生時代はずっとやっていましたが、最近はいけなくなってしまっています。ですが、東北大学には深山にいるかと思うような巨木が鬱蒼と茂る植物園もあり、自然に恵まれています。大学に来る途中も山道のような道があり、そこではリス、カモシカに会ったこともありますよ。」

林 雄二郎(はやし・ゆうじろう)博士

つまり、エタノールを加えるだけで、新たな反応が進行して目的化合物ができるわけです。これは簡単ですよ。これまでには、反応が終わったら反応停止剤を加えた後、処理して水層と有機層に分け、有機層から溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで分離して……といった煩雑な操作が必要でした。ですが、今回は精製の必要がありませんし、工程数が減るので収率も上がるのです。有機合成実験で一番時間がかかるのが、実は反応後の後処理なんです。反応が数分で終わっても、後処理に数時間かかることはザラです。これに対して、反応を工夫すれば、同じ容器でいくつもの反応を連続的に行うことができるのではないか、実現できればこれは面白いな、とピンときたわけです。これを徹底的にやつたらどこまでできるのか、ということにチャレンジすることにしたのです。その結果、何と3

ポットでタミフルができてしましました。強調しておきたいのは、少ないポットで合成することは、研究を始めたときは予想していなかったことです。実験のなかから、その重要性に気がついたんです。

——収率はそれまで報告されていたなかで最も高い57%もあったのですね。

林 タミフルの合成には多くの研究グループが参画して競争でした。今では60を超える合成ルートが報告されているのですよ。こんな化合物はほかにはありません。われわれの発表の直前にBarry M. Trost先生が総収率30%のすばらしい合成を報告されました。当時は収率が評価の尺度でした。実は、最初に*Angewandte Chemie*誌に投稿したときのわれわれの総収率は30%ほどで、Trost先生と並び最高値でした。ある報告会でこの結果を発表したところ、福山透先

生（東京大学名誉教授）に低いジアステレオ選択性を指摘されました。それは私たちも気づいていた問題点だったので、論文はすでに受理されVIP (very important paper) にも選ばれており、あとは期日までに少し修正して戻すだけでした。ですが悔しくて、期日まで実験を続けました。そうしたら、指摘された問題が解決でき、収率も60%近くまで上がり、これまでの最高値を大きく塗替えたのですよ。火事場の馬鹿力ですね。30%ほどで満足していた研究が、福山先生の一言で大きな研究に変わったのです。だから論文は印刷前に取下げて、大幅に書き直して再投稿しました。しかし今度はVIPに選ばれませんでしたね。実はこの話には後日談があります。書き直した論文を最初は*Nature*誌に投稿したんです。門前払いでした。しかし、*Angewandte Chemie*誌に掲載されたら、*Nature*誌の

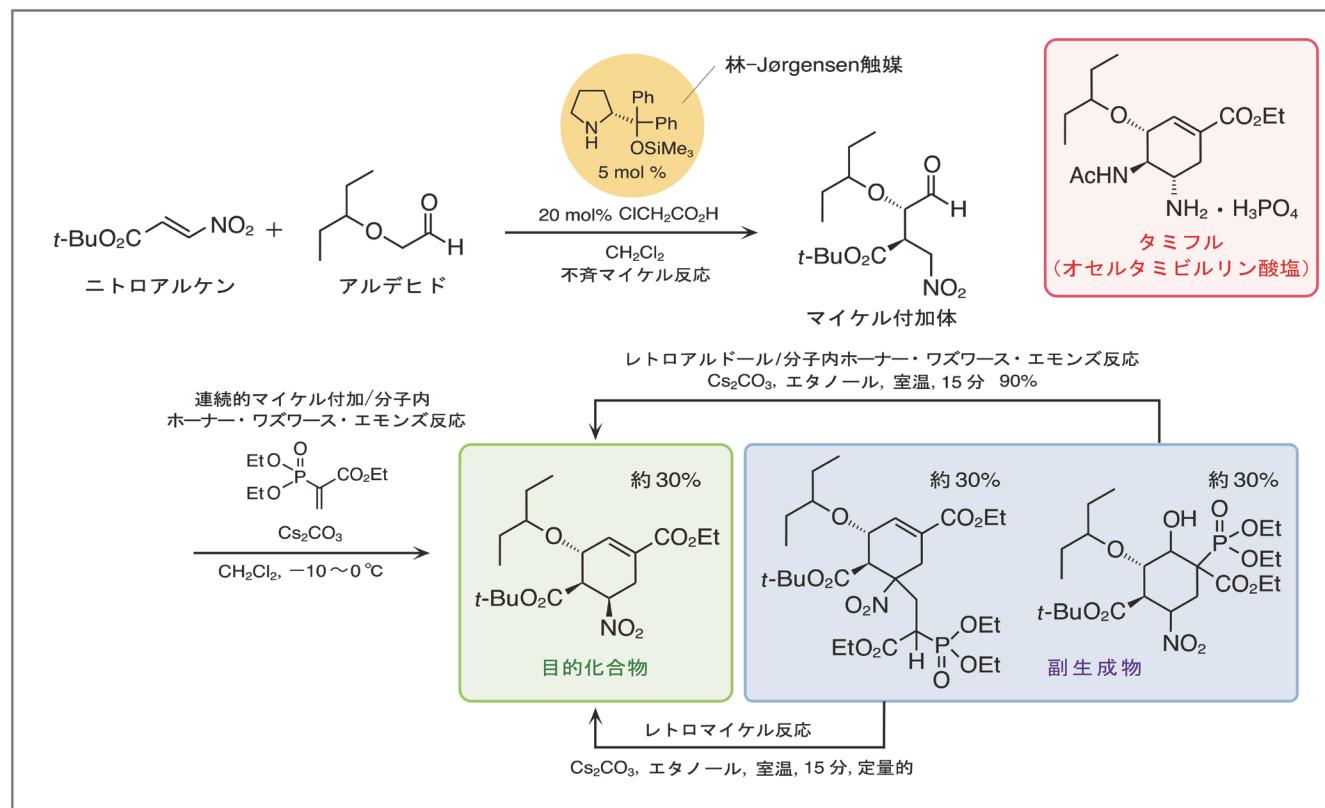


図1 タミフルの全合成過程での壁