

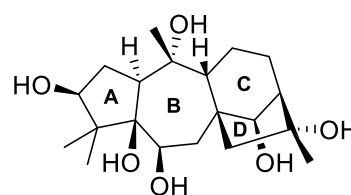
私にとっての有機合成化学

(横浜市大院生命ナノ) ○及川雅人

この講演では、私がこれまでに進めてきた有機合成化学を紹介する。準備をしていると、大まかに3つに分かれているように思われた。ただし、時系列的に入り乱れていること、ご容赦いただきたい。

保護基で基質の配座を調節する

私は、北海道大学理学部化学科の白濱教授の研究室で修士課程まで天然物の有機合成化学を教えていただいた。白濱先生の肝いりのプロジェクトを卒業研究のテーマに与えていただいたのに、しっかり結果を出すことができず愚痴ばかりこぼしていた私は、その後修士課程の2年間を菅先輩(現静岡県立大教授)のプロジェクト(グラヤノトキシン)に鞍替えになった。多段階での物作りは楽しかったが、知恵が全くないので実験はいつこうに進まず、指導していただいた松田先生(現北大教授)には大変ご面倒をおかけした。菅さんが確立していたグラヤノトキシンのCD環部の合成法をスケールアップできずにいたのを見かねた松田先生が、化学的に安定な鎖状のジエノフィルを用いた合成経路を考案してくれ、それにしたがって実験を進めてみると、そのDiels-Alder反応が完璧な面選択性で進行した。基質に含まれるベンジル保護基が配座を規定していると教わった。1989年頃のことである。鎖状立体制御はすでに珍しくはなかったが、分子模型をくるくる回すだけでは実感ができず、有機合成は自分の手には負えないなど率直に思いつつ修士課程を修了した。



グラヤノトキシン

J. Org. Chem., **1994**, *59*, 5532-5534

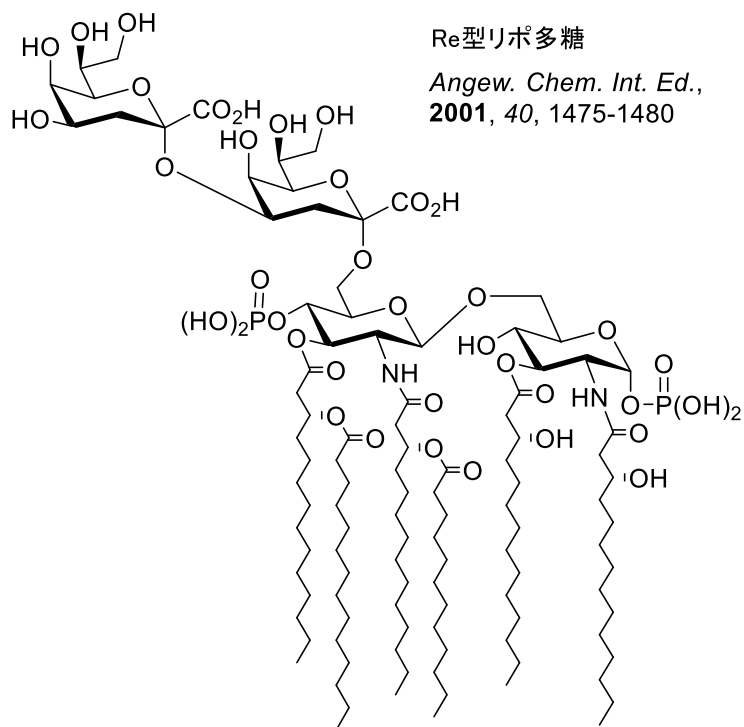
5年ほど話は飛ぶ。ご縁があつて大阪大学理学部化学科の楠本教授の研究室に助手として1994年秋に採用していただいた。楠本研では糖鎖の合成が行われており、私は助手の深瀬さん(現阪大教授)とともに、リポ多糖と呼ばれるグラム陰性菌糖脂質の化学合成に取り組むことになった。リポ多糖は強力にヒトの免疫系を活性化する。活性本体はその還元末端のグルコサミン二糖(リピドA)であったが、それに2残基のKdoとよばれる稀少糖が縮合したRe型リポ多糖の活性の解明が当時の関心事だった。

Kdoはその入手やグリコシル化がとても難しく、また、糖脂質は精製が難しいなどの問題が山積みで、その全合成は非現実的であるように思われた。しかし、博士課程の吉崎君(現味の素)がKdoのグリコシル化の問題を、保護基による

○おいかわまさと

微妙な配座調節で解決することに成功し、さらに深瀬さんがゲル濾過カラムクロマトグラフィーを開発して、糖脂質の高純度精製も可能になった。全合成法が確立し、リポ多糖の活性はリポドAに Kdo が縮合する毎に増強するという知見を、化学合成品を用いることによって初めて得ることができた。2000年のことである。

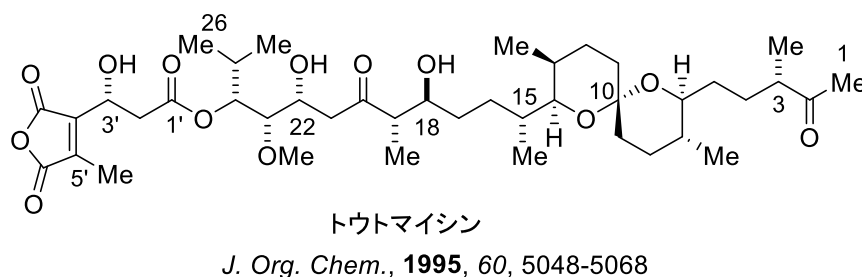
化合物の立体配座が反応性に及ぼす影響については、未だに予測/設計は困難で、うまくいかずに無力さを憶えることが多いが、それだけにうまくいったときの喜びは大きく、今でも時々思い出すことがある。



ルイス酸と保護基の作用でアセタール開裂

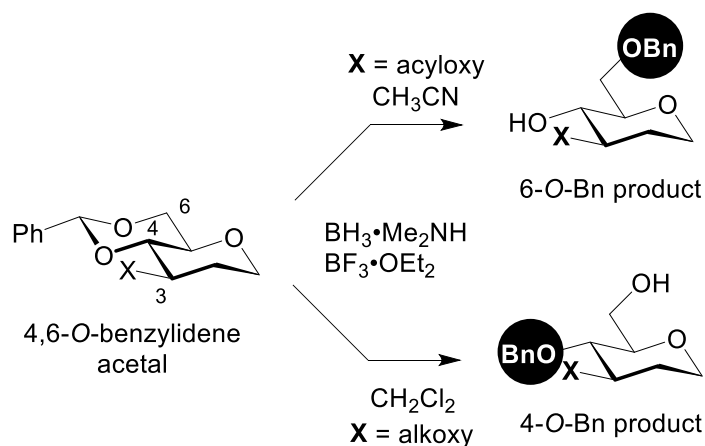
話は前後するが、私は、1990年頃日本曹達(株)に研究員として雇用されていたときに、ルイス酸の製造の研究をテーマとしていた。修士課程の時には塩化鉄くらいしか扱ったことがなかったが、蓋を開けるともくもくと煙が出るようなルイス酸をドライボックスで大量にはかり取るのはなかなか楽しい経験だった。大量合成といえば、今でもあのスケールを思い出すほどである。

その後、北大農学部中市原教授の研究室に博士課程学生として入学させていただき、ポリケチド化合物の全合成研究をテーマにいただいた。スピロアセタールを分子内にひとつ持ったトウトマイシンという化合物だった。指導していただいた助手の及川英秋先生(現北大理学部教授)は、最初の打ち合わせで、スピロアセタールを還元的に開くと言うので、すぐにはピンとこなかったが、よく話を聞くと、スピロアセタールを鑄型にした立体制御をやってみたいということだった。できるかわからないけど、英秋先生の話には何かしらの説得力があり、



ルイス酸を使うということでもあったし、ちょうど日曹で訓練を積んでいたのも、やってみようという気になった。やっかいだったのは、モデルとして用いたスピロアセタール化合物が揮発性が高く合成後の精製が難しかったし、その後の還元的開裂による生成物の単離と分析が困難であったことである。エバポレーターにかけるとフラスコの中に何も残らないということがあったが、ちょうどその頃、ある種の昆虫のフェロモンにはスピロアセタール構造を持つものがあると聞いて、そういうことかと妙に納得した。実験を開始して半年近くが経っており、後戻りもできず難儀したが、農学部 GCMS/NMR 室の福士江里先生のアドバイスがあり、ガスクロマトグラフィーでうまく分析できるようになった。分析ができるようになると、実験はとても速く進んだ。スピロアセタール還元開裂の選択性のルールが判明し、それをもとにスピロアセタールの端っこにぶら下げた保護基がルイス酸と作用するように設計して、最終的に「スピロアセタールを鋳型に用いた遠隔不斉制御法」の開発に成功した。これでトウトマイシンの C1-C10 位の合成を行い、その全合成も終えた。1994 年のことであった。仕上げたとき、英秋先生のプランはよくできた合成計画だと思ったが、正直とても自分に立案できるとは思えなかった。

以上のような流れで突入した阪大助手時代、ルイス酸を用いた自分のアイディアの研究をひとつだけでもしたかった。楠本研ではリポ多糖の合成研究だけを行っていたが、当時 M2 だった台湾留学生の劉さんが、4,6-O-ベンジリデンアセタールの基質特異的な開裂方法を見つけた。基質の 3 位保護基と溶媒選択によってアセタール結合の切れる位置が変化する。4-O-ベンジル体は DIBALH とか

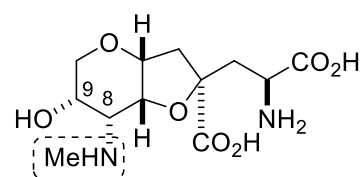


Synlett, 1996, 1179-1180

LAH/ AlCl_3 のような強い還元剤を用いて得るのが主流で、その場合アシル基は分解を受けるが、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{NH}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ はそうした問題がなかった。ささやかな方法だが、そこそこ使ってもらえているようで、私にとってはお気に入りの研究である。

イオンチャネル型グルタミン酸受容体リガンド

2003 年からの 6 年間は、東北大（生命科学研究科）の佐々木誠教授の研究室で准教授として仕事をさせていただいた。佐々木先生は巨大ポリエーテル

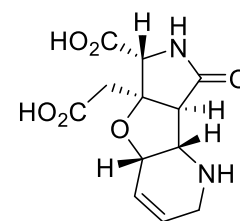


ダイシハーベイン (DH)

J. Org. Chem., 2008, 73, 264-273

の合成の専門家だが、その頃は二環性エーテルにグルタミン酸が縮合した海洋天然物（ダイシハーベイン）の合成研究も行っており、それを単離した北里大の酒井隆一准教授（現北大水産教授）との共同研究が活発な勢いで進められていた。博士課程の庄司君（現富山化学）の驚異的な努力があって、2005年ごろまでにその合成経路は確立した。興味深かったのは、モデル化合物を合成した1999年頃から予想されていたとおり、C8, C9位の極性官能基によりイオンチャネル型グルタミン酸受容体に対するサブタイプ選択性が大きく変化したことであった。天然物の類縁体合成によって明らかにされたもので、合成化学の圧倒的な存在感に感動を覚えた。

私も佐々木先生のダイシハーベインのようなインパクトのある研究をしたいと思った。東北大に赴任する直前、シュライバー研究室（米国ハーバード大医）で多様性指向型合成を研究したが、成果の論文にこぎ着けることができず歯がゆい思いをしていたので、そこをうまくつなげられればと思っていたら、当時M1の生駒君（現スコヒアファーマ）が、見事にそれをつなげてくれた。IKM系グルタミン酸受容体リガンドの誕生である。ダイシハーベインは興奮性だが、IKM-159と名付けた類縁体はAMPA型グルタミン酸受容体のアンタゴニストで、マウスの自発的行動を抑制する。これは完全に人工化合物なので、ちょっと誇らしい気持ちで今も研究を続けている。



IKM-159

J. Med. Chem., **2013**,
56, 2283-2293

おわりに

有機合成化学を長い間続けてきて、今回の機会に、それを振り返ってみると、私にとっての有機合成化学はチャレンジの場であると思う。研究を進めながら、いろいろなインスピレーションを得て、それを別のプロジェクトの時に試したりした。それは悪くないと思うが、どこかの時点で、自分の科学に対する取り組み方が既存技術のコンビネーションに偏ったようであるとも思った。あるいは既存の技術を発展させようとしたものの中途半端に終わってしまったものもある。反省も込めて紹介したい。