

# 研究における不易流行

## —天然物合成を軸に研究展開—

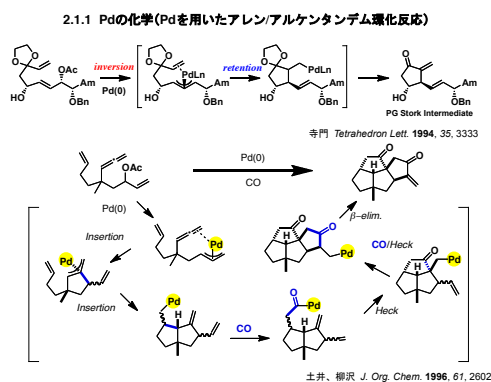
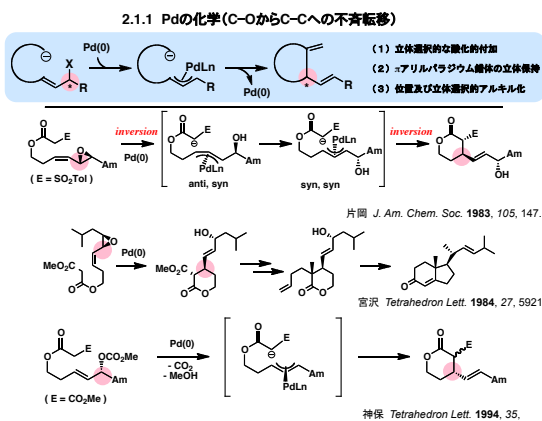
横浜薬科大学 高橋 孝志

### 1. はじめに

1976年に東工大工学部に赴任して以来、2013年に定年退職するまでほぼ毎年、天然物討論会で口頭発表を続けてきました。助手のときはパラジウム触媒を使った天然物合成、助教授時代は計算化学を取り入れた天然物合成、教授時代はコンビナトリアルケミストリーを使った天然物合成と自動合成のためのラボオートメーション装置の開発、それからケミカルバイオロジー、太陽電池と研究分野を広げてきました。その時代で新しいことに挑戦してきましたが、軸は天然物合成です。私にとって「テーマを変える」ということは、合成ターゲットや反応の種類を変えるといったことではなく、有機金属化学、計算化学、コンビナトリアルケミストリーといった、一つの学会ができてしまうような新しいコンセプトを天然物合成の軸に入れ込んでいくことをモットーに研究を行ってきました。本講演会ではこれまで行ってきた代表的な研究例を紹介し、天然物合成が色々な研究分野と共同研究するのに必要であることを、若い学生さんと一緒に考えてみたいと思います。

### 1. 遷移金属触媒を用いた天然物合成

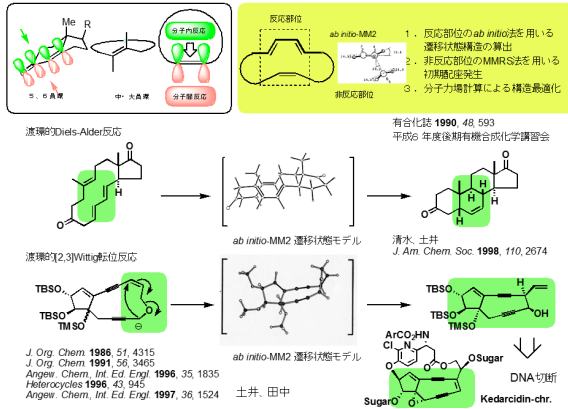
- 当時（70年代初期）、Pdを用いた二重結合の水添反応メカニズムからすると、Pd触媒反応で不斉合成を考える試みはかなり無謀な挑戦であった。
- 助手時代のテーマ設定は、ボスがしっかり話せて、僕も自分なりに発表出来るようにする。



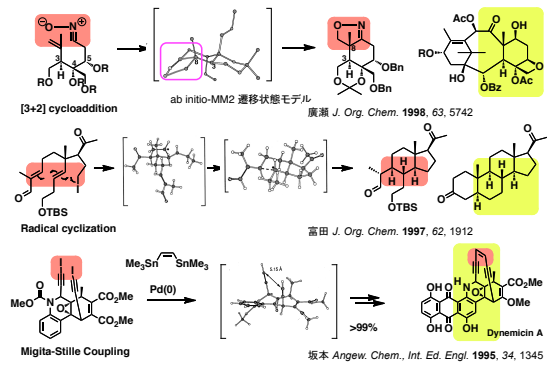
## 2. 計算化学に基づく天然物合成中間体の設計と合成

- ・計算化学で反応予測をする場合、化合物の種類（5、6員環、中・大員環、鎖状）を考え、適正・不適正を考える必要がある。
- ・同じ学生に計算予測と実験による証明を求めると、Dr進学率が高くなる。

### 2.3 計算化学に基づく天然物合成中間体の設計と合成 - 環状反応 (1) -



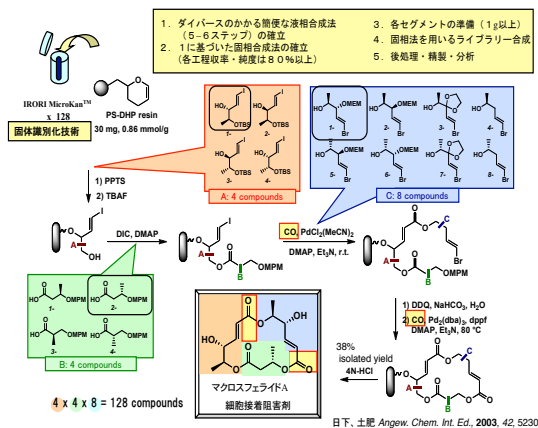
### 2.3 計算化学に基づく天然物合成中間体の設計と合成 (3)



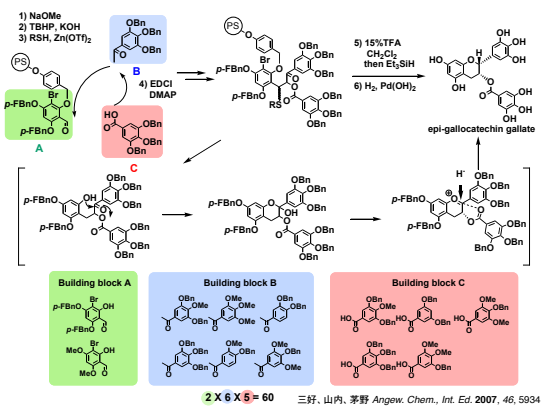
## 3. 固相/液相合成法を用いたコンビナトリアル合成

- ・ペプチドの固相合成は完成されているが、天然物合成に固相合成を導入する場合、リンカーの種類によって反応条件の制限があり、合成難度が高くなる。
- ・従来の天然物合成は収束型であり、コンビナトリアル合成は拡散型である。

### 3.1 コンビナトリアル化学を利用したマクロライドライブラリーの構築 (1)



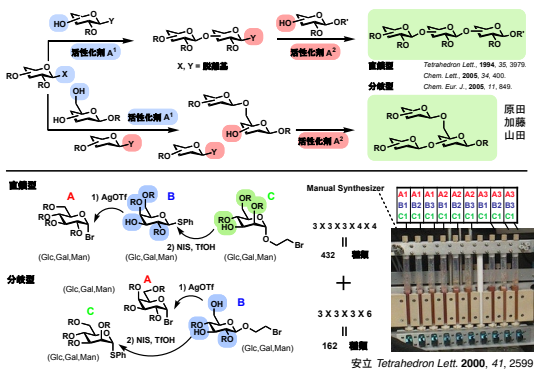
### 3.1 コンビナトリアル化学を利用したカテキンライブラリーの構築 (2)



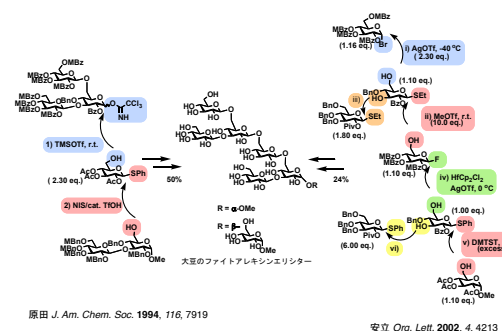
## 4. ワンポットグリコシル化反応を用いた糖鎖合成

- ・実験操作で反応ごとに後処理は必要か？水溶性の高い糖鎖合成で後処理が多くなると、収率低下を招き、次の反応の無水条件設定が難しい。
- ・反応後にフラスコに残された試薬や生成物が、次の反応に影響が有るかを考えると、無駄な後処理操作を省ける。
- ・既知反応を後処理する事なく連続化することで、新反応となり得るか???

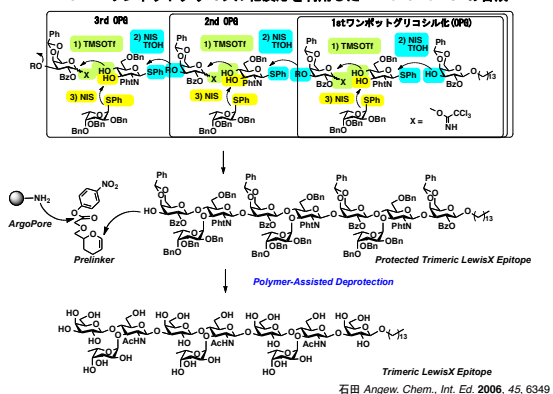
### 3.2.1 ワンポットグリコシル化反応を利用した糖鎖合成



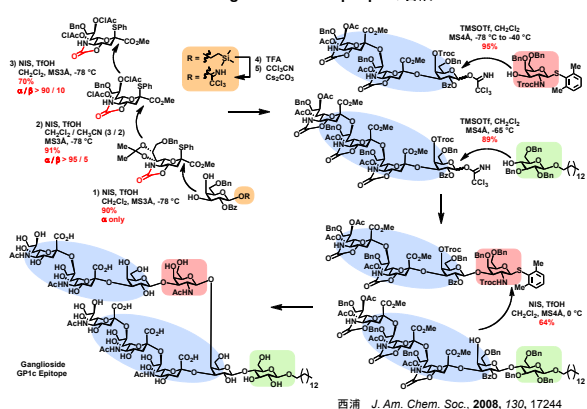
### 3.2.1 ワンポットグリコシル化反応を利用した糖鎖合成



### 3.2.1 ワンポットグリコシル化反応を利用したTrimeric LewisXの合成



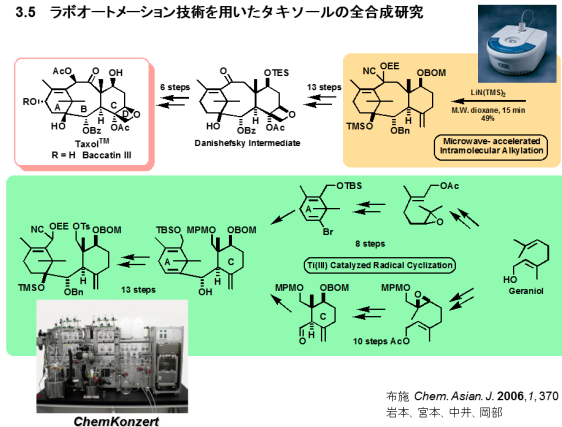
### 3.2.2 Ganglioside GP1c Epitopeの合成



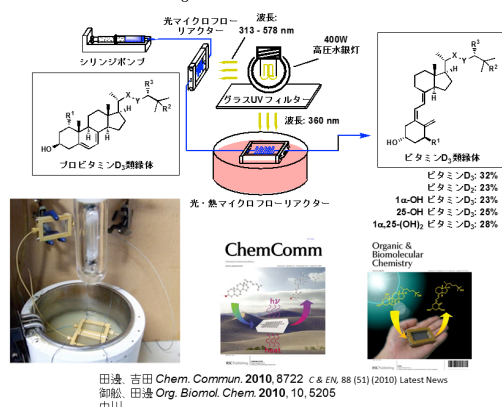
## 5. ラボオートメーション技術を用いた天然物合成

- 実験室にある殆どの装置は、原理的に100年前と同じある。
- フラスコからのジャンプアップ！ 工学的センスを天然物合成に導入しよう。
- 反応条件探索にコンビ技術を導入すると、予想外の反応条件が見つかる。

### 3.5 ラボオートメーション技術を用いたタキソールの全合成研究



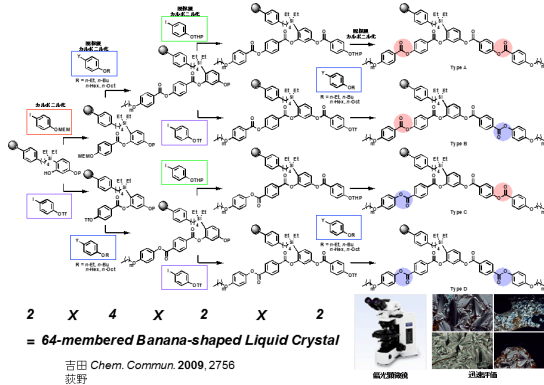
### 3.5 ビタミンD<sub>3</sub>およびその類縁体のマイクロフロー合成



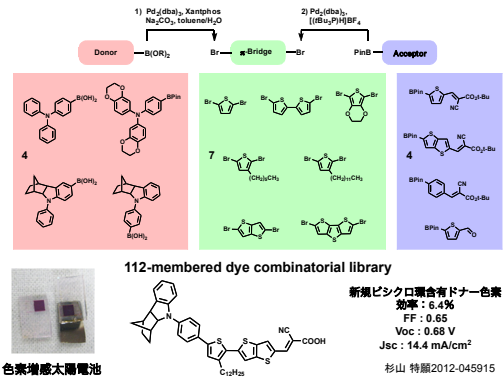
## 6. 機能性材料探索のためのコンビナトリアル合成

- ・コンビ合成技術は創薬探索だけでなく、材料の探索研究にも有効である。
- ・創薬探索にコンビ合成/HTS アッセイ法が必須であるように、材料探索には HTS 物性評価法の確立が必須である。合成者から HTS 物性評価法を提案することで、異分野融合の研究につながる。

### 3.3 バナナ型液晶の固相ライブラリー合成と迅速評価



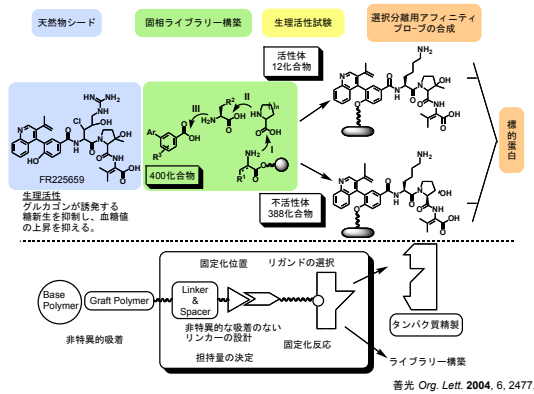
### 3.3 色素増感型太陽電池用色素のコンビナトリアル合成



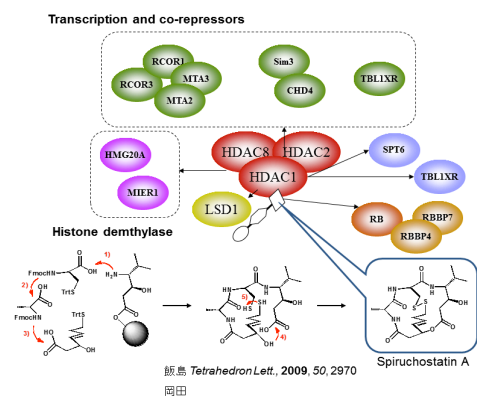
## 7. 精密有機合成手法を基盤とするケミカルバイオロジー研究

- ・次世代天然物研究の一つに、活性物質を用いたタンパク質のつり上げ技術がある。この研究分野は化学系/生物系の異分野融合研究であり、創薬研究において大事な研究分野といえる。
- ・固相合成法を用いた PET・SPECT プロブ合成は、創薬加速技術として重要である。

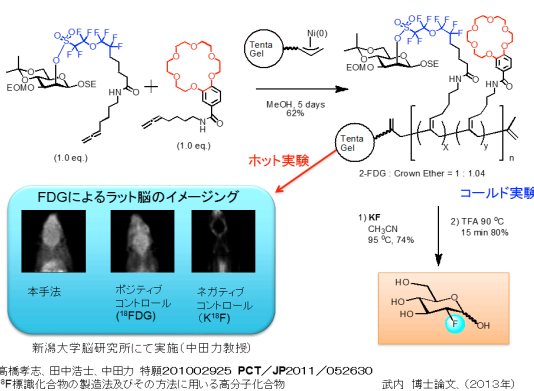
### 3.6 ケミカルバイオロジー研究 —タンパク質のつり上げ技術—



### 3.6 ケミカルバイオロジー研究 —タンパク質のつり上げ技術—



### 3.6 ケミカルバイオロジー研究 —PETプロブ合成—



軸はぶれずに...

天然有機化合物討論会口頭発表者リスト

- 第1回(1998年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第2回(1999年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第3回(2000年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第4回(2001年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第5回(2002年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第6回(2003年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第7回(2004年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第8回(2005年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第9回(2006年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第10回(2007年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第11回(2008年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第12回(2009年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第13回(2010年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第14回(2011年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第15回(2012年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第16回(2013年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第17回(2014年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第18回(2015年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第19回(2016年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第20回(2017年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第21回(2018年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第22回(2019年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第23回(2020年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第24回(2021年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力
- 第25回(2022年) 東京工科大学 本島孝志, 高橋孝志, 田中浩士, 中田力

触媒化学  
材料化学  
計算化学  
ケミカルバイオロジー

天然有機化合物討論会  
軸はぶれずに...

## 8. 大学発ベンチャーと横浜薬科大学での薬科学科（4年制）設立

- 大学発ベンチャーは上場だけを目的とせず、Dr 卒業後、就職や留学するまでの 踊り場（ハブベンチャー）として利用すると、Dr 進学率を向上できる。
- 私学6年制薬学部は臨床薬剤師の養成が中心であり、創薬研究は難しいので新4年制学科を設立。

