

# 心に残る作品から

名古屋大学大学院創薬科学研究科

福山 透

## 1. はじめに

「有機合成化学：着想、実践、発見、創造の最前線」というのが第27回万有札幌シンポジウムのテーマであると聞き、もう気分的に半分リタイアしているような私にとってはテーマ倒れの講演になってしまうことを危惧している。過去の講演要旨に目を通すと、真面目に執筆されている方が多いようであるが、私はこれを書くのが大の苦手（というより嫌い）で苦痛以外の何物でもないので、特に万有シンポの要旨は、一杯ひっかけてから書いたような文章にして苦痛を和らげている。本番では50分の講演時間ということなので、ともすれば横道に入り込んでダラダラと無駄話を語りがちな私は、その部分を講演要旨に書いておいて講演ではさらりとケミストリーの話をするように心がけよう。

## 2. 今回の札幌シンポジウムのテーマについての所感

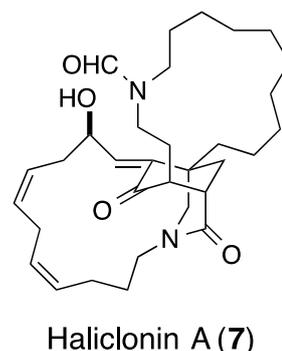
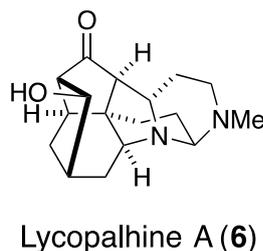
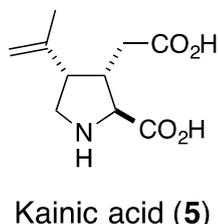
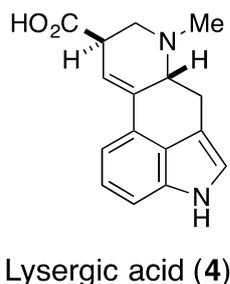
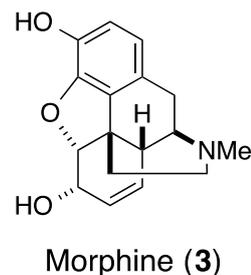
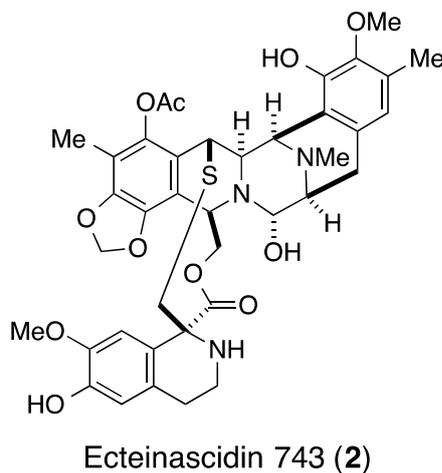
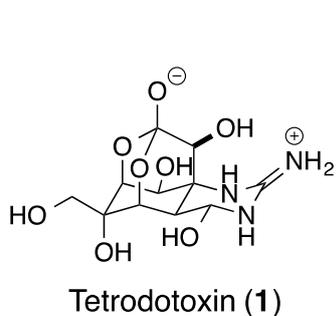
まず本題に入る前に、このテーマについて私見を述べてみようと思う。私の本業は天然物の全合成なので「着想」に至る前に「目標化合物」を設定しなければならないが、これがある意味一番難しいことでもある。全合成に値するような価値のある化合物かどうか？ 構造的な面白さや新規な変換反応を試すことが出来るか？ 全体的に独創性を発揮した合成ルートを確立することが出来るか？ など、「着想」も交えながらいろいろと悩んでしまう。若い頃は一目惚れ的に、これだ！と思い、それなりに閃いて研究を開始したものだが、齢を重ねるにつれて感動しにくくなり、この頃はつつい面倒になって若い人任せで探してもらい、その尻馬に乗るという為体になっている。勿論、何かのきっかけがあってプロジェクトを開始するのであるが、この準備段階では紙と鉛筆で何度も何度も逆合成解析をしながら、一つでも面白そうな展開が予感されるアイデアが浮かべばそれが十分な「きっかけ」となる。石橋を叩いて渡るような合成ルートは最悪の事態のためにとっておき、ハイリスクハイリターン的な「これが実現すれば素晴らしいんだけどな」というアイデアであれば、真っ先にそれを実行しなければ、後になってあれをやっておけば良かった、と後悔することになる。そこそこ良い結果が出る研究は、自分の首を繋げておくには必要かもしれないが、一攫千金の夢を見続けなければアカデミック界で生きていく甲斐が無い。目標を高く置くことで、日々頑張らねばと頭を使うようになる。さて、「実践」は実験あるのみであるが、ここでもただ漫然と手を動かせば良い、というのでは落第である。まず、どんな実験をするときにも、意気込みが重要である。自分はどうしたいからこの実験をするのだ、という確固たる意思と期待を込めなければならない。フラスコの中で自分が描いたような反応が起きているのか、それとも全く違うことが起きてしまうのか？ 考えるだけでもワクワクしてしまうだろう。私なんかも若い頃は一刻も早く反応をチェックしたかったので反応開始後数分間を

待つのなら辛かったくらいだ。実験結果の解析も頭をフル回転させなければならない。期待する結果が簡単に得られるようでは、大抵それほど面白い反応とは言えない。ほんの少しでも目的とする化合物が生成しているか、それとも全く生成せずに副反応ばかり起きているのか。反応を行うことによって化合物にお近づきできるようになり、次はどんな工夫をすれば副反応を押さえることが出来るかとか、思いがけない面白い副反応が見つかって何か他のことに利用できそうだとか、この思考過程が面白いのだ。どんな実験でも無駄になることはない。今のプロジェクトに役立たなくとも、得られた経験が将来何かの役に立つことはよくあることで、一つ一つの実験を大切に実行することで、その結果も深く脳裏に刻み込まれることになる。プロジェクト開始時のアイデアに惚れ込んでしまい、その実現に向かって突っ走るのは素晴らしいことと思いがちであるが、思考の柔軟性を失ってはいけない。うまくいかないのは根性が足りないからだ、などと壁に頭を打ち続けたところで穴が空くことは稀である。先ほど「化合物にお近づきになる」と書いたが、実験を積み重ねることによって「敵を知る」ことが出来、より良い戦法を編み出したり、時には失敗例から全く違った攻め方を思いつくこともある。私はよく学生に「研究がうまく行かない事態がゴールデンオポチュニティーだ」と言っている。苦しいけれど、この時ほど頭がフル回転することはなく、(全く保証は出来ないが)何か新しいことが見つかる可能性がある好機なのだ。そこで三番目の「発見」となるわけだが、これには小さな発見と大きな発見があり、後者には滅多にお目にかかれないから(勿論私を含めて)凡人は夢見る程度にしておけば良い。前者はがさつな実験と実験結果の節穴的解析ばかりやっていると、「視れども見えず」で容易に掌中からすり抜けてしまうので、これを逃さないようにしなければならない。たとえ「小さな発見」であろうと、最初の発見者としての喜びは何にも代えられないものである。ところで、SciFinderには膨大なデータが収録されているので、若い方々はもう発見の余地なんて殆ど残されていないと思っているかも知れないが、知られていることが知りやすくなっただけで、まだまだ発見の種は尽きていないと私は思っている。ただ、昔に比べるとハードルが上がったようには感じられるので、更に一層の努力をしてほしいと念ずるのみである。ここでSciFinderについても私見を述べれば、基本的に自分の頭で考えるのが第一で、このアイデアは既に報告されているか? とか、報告されてない場合、電子的に等価(isoelectronic)な反応は知られているか? とか、アイデアを固めるために補助的に使うべきで、決してSciFinder様々と崇め奉って、その奴隷になるのは慎まなければならない。私達はSciFinderに有用なデータを供給する側であり、SciFinderに使いたい反応があった!なんて嬉々としていては「小さな発見」をすることも覚束ない。最後に「創造」というまぶしい言葉があるが、(謙虚な)私には「創造に向かって」という表現しか思いつかないくらい、創造というのを一個人が成し遂げることは困難に思われる。有機合成化学者にとって創造とは端的に言って「想像できる全ての化合物を無駄なく自由自在に作る」ことではないだろうか? これを実現させるためには大勢の科学者によるたくさんの「小さな発見」と、稀に現れる天才科学者による「大きな発見」が必要であり、やるべき事は山積していると云える。

### 3. 黄昏時の研究

研究費があと3年残っているので、その間はスタッフに助けをもらいながら老骨

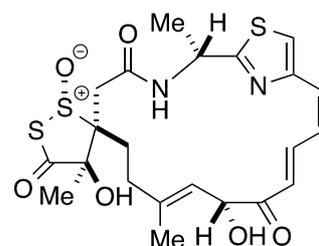
に鞭を打って、いくつかのプロジェクトを「心に残る作品」に仕上げたいと思っている。ここでは時間的に講演で言及出来ない、現在進行中の全合成プロジェクトについて短いコメントを記すくらいで留めておく。まず、絶対に終わらせたいのが **tetrodotoxin (1, TTX)** の高効率的全合成で、光親和性プローブを合成することによって Na チャネルの阻害箇所を明らかにしたいと思っている。学部 4 年生の時に岸義人先生に TTX 合成チームに投入され、右も左も分からないままいろいろな反応を覚えていった思い出の化合物であるが、岸先生の有名なラセミ体合成<sup>1)</sup>を大きく越える不斉合成ルートを確認したいと念じつつ悪戦苦闘している毎日である。次に何とかしたいと思っているのは抗がん剤 **ecteinascidin 743 (2, ET743)** の実用的全合成ルートの確立である。論文としては 2 ルートの全合成を既に報告しているが<sup>2)</sup>、工業的には発酵産物である **safracin B** を出発物として 22 工程で合成されているようで、非常に高価な薬である。安価な出発物を用いて、より短工程かつ微妙な反応条件を必要としないような全合成ルートの考案はプロセス化学的に極めて挑戦的で、何とかものにしたいと院生が頑張っている。モルヒネ (**3**) の高効率的全合成も是非完成させたいプロジェクトの一つである<sup>3)</sup>。末期癌患者の疼痛緩和のためモルヒネやその類縁体を用いられているが、ケシから採取するアヘンが原料となっているため、改良のための創薬研究は厳重な管理下で進めなければならないのがネックになっている。そこでモルヒネ関連化合物の簡便な合成ルートが確立できれば鎮痛剤の開発研究を促進することが出来るのではないかと考えている。次に、麦角アルカロイドの構成分子であるリゼルグ酸 (**4**) の新規合成ルートの開発も終わらせたいところである。既に報告済みの合成ルートで 150 mg ほどの **4** を合成したが<sup>4)</sup>、東京を去るときにお上に提出して廃棄処分をお願いした。ジエチルアミドに変換して LSD を作れば強い幻覚作用を引き起こすが、有用な活性を持つ誘導体を作れる可能性も秘めている化合物である。一方、カイニン酸 (**5**) に代表されるカイノイド全般の合成に適用可能な簡便合成法も開発中であるが<sup>5)</sup>、これが完成すれば全ての？カイノ



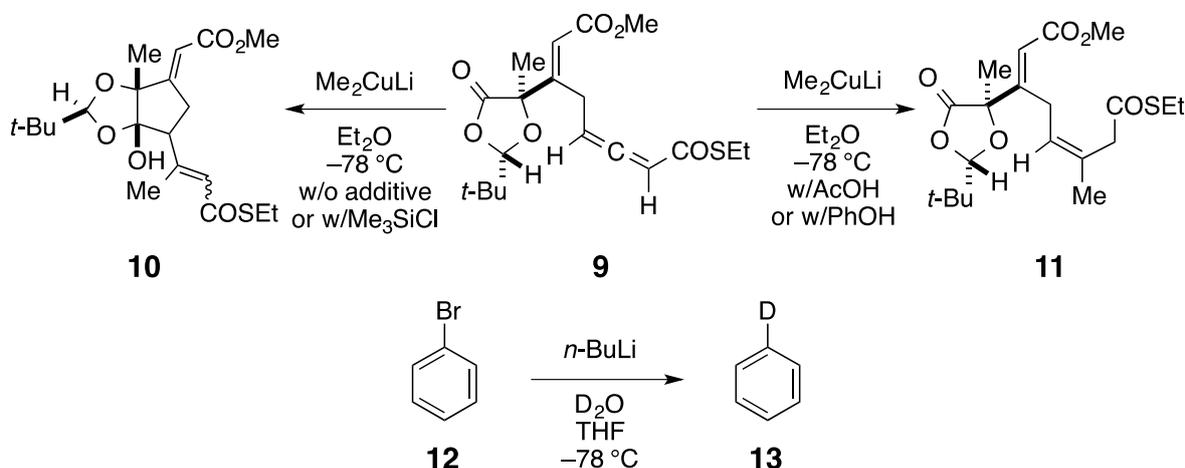
イドが比較的容易に合成できるようになるだろう。リコパルヒン A (6) とハリクロニン A (7) の全合成研究は横島聡准教授の尻馬に乗って、あれやこれやと放言しているうちにジワジワと前進しているが、両者とも X 線解析による構造決定ではないため、最後になって違っていた、なんて事のないように願いたいものである。リコパルヒン A の合成中間体は X 線解析によって確定しているため、少なくとも提示された構造の化合物は近いうちに合成出来ると確信している。ここに掲げたプロジェクトについては下駄を履く前に終わらせたいと思っており、他のプロジェクトは若いスタッフにお任せして、私はグループミーティングの実験報告で外野席から時々ボソッと呟くだけにしている。

#### 4. レイナマイシンの全合成研究

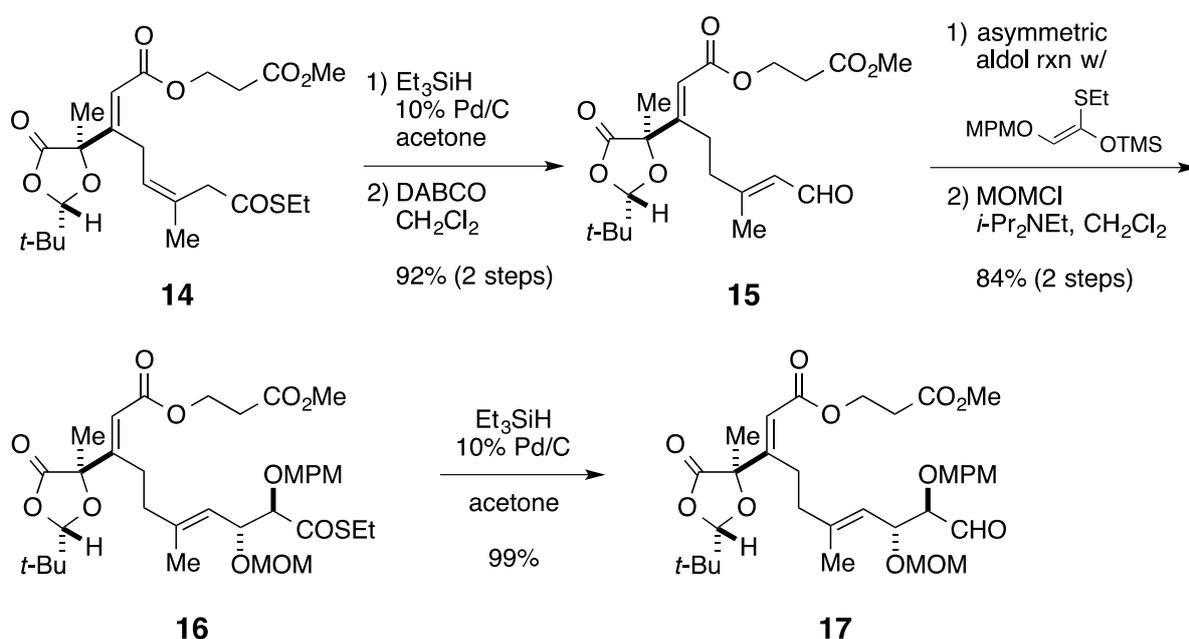
さて、そろそろ本題に入らないと講演要旨という看板に偽りあり、ということになるのでレイナマイシン (8) について書くことにしよう。1988 年に協和発酵工業東京研究所の研究管理室長だった平田正氏 (後に社長) から国際電話があり、S が 3 つある非常に面白い構造をした化合物の全合成をやってみないか、との提案があった。電話だけでは構造のイメージが湧かないので、オフィスにファクスを送ってくれるように頼み、翌朝オフィスでその構造を見たときには正直言って驚いた。こんな化合物は見たことも無かったし、どうやって合成したら良いのか一見しては分からなかったが、優秀な研究員をライス大学に送るからという平田氏の激励でプロジェクトを開始することにした。神田裕さんという東工大の辻二郎先生の研究室で修士号を取得した研究員が間もなく到着し、前評判に違わぬ腕の良さと、いつ寝ているのだろうというくらい頑張りで、非常に面白い合成展開となったが、それでも完成するまでに 4 年近くの年月を要した<sup>6)</sup>。協和発酵が構造式の開示を遅らせてくれていたので、ライバルに先を越されるなんていう心配は無かったが、後にも先にも全合成を完成させたのは私たちだけなので、この化合物が如何に挑戦的な構造を持つかがお分かりだと思う。レイナマイシンは私の研究室で完成させた全合成のうちで確実にベスト 3 に入るが、私が米国在住中の研究であり、日本では天然物談話会の夜ゼミと、いくつかの大学での集中講義でしか講演した事が無いため、「心に残る作品」の一つとして今



Leinamycin (8)



回の万有シンポで古いネタながらもお話する次第である。紙面の都合上ここでは、いくつかのブレイクスルーについてだけ紹介するが、まず最初に越えなければならなかった山場はアレン体 (9) へのメチル基付加における致命的な副反応の抑止であった。低温下で 9 に  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  を滴下すると Michael 付加後に直ちにラクトンへの付加が起きて 10 が生成することが分かった。過剰の  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  存在下でも目的物 (11) は痕跡も得られなかったが、1 当量の  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  共存下で初めて 11 と 10 が同量程度得られてきた。ところが、 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  を 10 当量に増やしても 10 と 11 の生成比が 2 : 3 にしか改善されず万策尽きたかに思われた。直感的にはエノレートを捕捉するにはプロトン化が一番速いだろうとは思っていた。ここでハッと思い出したのは、ハーバード大学の図書館で Chemistry & Industry の Highlights を読んでいた時に強烈な印象が残った反応のことである。臭化ベンゼン (12) に重水存在下で *n*-BuLi を加えると重水素化されたベンゼン (13) が生成するというものである。真の反応機構は知らないが、これは *n*-BuLi から PhBr に対しての 1 電子移動 (SET) がプロトンへの SET よりも速いからだと理解していた。 $\text{Me}_2\text{CuLi}$  の反応も SET が関係するという説も聞いたことがあったので、9 への SET とプロトンへの SET のどちらが速いか試してみたくなり、神田さんに酢酸存在下で  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  を加えるように指示した。常識からすると完全な自爆行為で、よくもそんな反応をやらせると思われるかも知れないが、私としてははっきり考えた末のことだった。 $\text{Me}_2\text{CuLi}$  を 10 当量も無駄に使ったものの、目的とする 11 がほぼ単一物で得られた時には私自身が一番驚いたというのが正直なところである (さすがは私、と、ほんの少しは思ったかも)。あまり  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  を無駄遣いしたくなかったので、 $\text{pK}_a$  4.8 の酢酸からフェノール (10.0) とメタノール (15.5) にプロトン源を代えたところ、前者では  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  を 4 当量にまで減らすことに成功して高収率で 11 が得られたが、後者では 10 が生成するのみだった。次の見せ場は、当研究室で開発したチオエステルからアルデヒドへの変換反応の有用性を実証したところだろう。モデル化合物 11 のメチルエステルは 1,3-dioxolan-4-one 骨格を保ったままでは加水分解出来ないので、逆 Michael 反応で脱保護できるエステル (14) を実際の合成には用いた。このチオエステルはトリエチルシランとパラジウム炭素で処理するという極めて穏和な条件



でアルデヒドに変換され、続く DABCO による二重結合の共役化によって **15** が単一物で得られた。次に向山-小林不斉アルドール反応とアルコールの保護によって得た **16** も同様の条件で還元してほぼ定量的にアルデヒド (**17**) に変換することが出来た。実はあと二つくらい見せ場というか山場があるのだが、無駄口を叩いているうちに6ページ目に突入し、そろそろ終わりが近づいてきたので割愛することにした。数ページ余分に書いても谷野先生に怒られないとは思いますが、冒頭に述べたように講演要旨を書くのが嫌いな私はやっと最終ページに辿り着いたという解放感に満たされていて、これ以上前進する気力が失せてしまっている。レイナマイシンの合成については、有機合成化学協会が1994年11月に刊行した初の英語版 (Special Issue in English) の栄えある1番目の Accounts にかかなり詳しく記載されている<sup>8)</sup>。当時の編集長であった故古賀憲司先生に執筆依頼され、まだそれなりに真面目だったのでメ切よりもかなり前に原稿を米国から送ったからなのだが、今ならメ切ギリギリにしか送らないので最終ページにそっと掲載されるというところでしょう。時間があれば「心に残る作品」の一つであるマイトマイシン C の全合成<sup>9)</sup>についても語ってみたいと思うが、さてどうなることやら。

## 5. 終わりに

私は常々学生達に「人生は楽しむためにある」と言い続けている。一つしか無い人生を楽しめなかったら、何のために生まれてきたのか意味が無いではないか。しかし、そのための必要条件は「努力すべき時に最大限の努力をする」ことで、特に若い方々は頭と体力を使い切るくらい頑張る覚悟を持てば、きっと将来「あの時よく頑張ったから今を楽しめる」と思うときが来るだろう。

### <参考文献>

1. Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, and H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9219 (1972).
2. (a) A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6552 (2002). (b) F. Kawagishi, T. Toma, T. Inui, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 13684 (2013).
3. (a) K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **8**, 5311 (2006). (b) H. Koizumi, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Chem. Asian J.*, **5**, 2192 (2010). (c) A. Kimishima, H. Umihara, A. Mizoguchi, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **16**, 6244 (2014).
4. S. Umezaki, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **15**, 4230 (2013).
5. M. Fujii, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 4823 (2014).
6. Y. Kanda and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8451 (1993).
7. T. Fukuyama, S.-C. Lin, and L. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7050 (1990).
8. T. Fukuyama and Y. Kanda, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **52**, 888 (1994).
9. (a) T. Fukuyama and L.-H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7881 (1987). (b) T. Fukuyama and L.-H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8303 (1989).