薬学会賞受賞 石橋弘行氏の業績

向 智里
Chisato MUKAI
金沢大学薬理薬用化学教授

金沢大学薬理薬用化学教授が「クラシカル環化反応を基盤とするアルカロイドの合成」に関する業績により、平成24年度日本薬学会賞を受賞された。大学院生時代から今に至るまで、公私両面で御指導を受ける機会を頂いた者として、心よりお祝いを申し上げたい。

石橋先生は、1971年大阪大学薬学部を卒業後、同大学薬学研究科に進学し、博士課程の途中で同大学薬学部薬品形成化学教室の教務を兼ねた。助手を経て、1984年京都薬科大学・池田正澄元学長の薬学教室の助教授となり、その後、1995年に金沢大学薬学部の教授に就任され、金沢大学の組織改編に伴い、2008年に薬理薬用化学教室教授をとなって現在に至っている。

カルバモイルメチルラジカルの環化反応を用いるアルカロイド合成

石橋先生は、カルバモイルメチルラジカルが効率良くクラシカル環化反応を行うことに着目し、(±)-ブレタゲチンなど、種々のアルカロイドの合成を行った、一般に難しいとされている5-exo-trig型の環化反応を、カルバモイルメチルラジカルが効率よく行うことを実験とし、生成する5員環にカルボニル基が取り込まれない場合には、この反応が進行しないことも明らかにした。また5-endo-trig型環化反応の研究を通し、4-exo-trig型の環化反応も進行することを見いだすとともに、その結果をテノミシノなどの多くのβ-ラクトン類の合成に結び付けた。加えて、6-および7-exo-trig環化反応と7-および8-endo-trig環化反応についても精査を行った。

アリールラジカルの環化反応を用いるアルカロイド合成

石橋先生は、アリールラジカルの環化反応を用いるアルカロイド合成に多大な成果を収めた。すなわち5-exo-trig環化反応による(±)-フィブリコスチグミン、(±)-マッピシンケトンなどのアルカロイドの新規合成法を確立し、続いて6-exo-trig環化反応による光学活性(−)-アパノフォシンなどのアルカロイドの合成を達成した。さらに、アリールラジカルの分子内エナミドのオリフィンに対する環化反応では、エナミドのカルボニル基から生成する環の内側に存在すればendo型環化反応が起こり、カルボニル基が外側にあるendo型環化反応が進行することを見いだした。言い換えれば、エナミドのカルボニル基の置換を変化させることによって、環化反応の位置化学を任意に変えられることが明らかになった。

ラジカルカスクード(タンデムラジカル環化反応)を用いるアルカロイド合成

石橋先生は、エナミドのカルボニル基が、生成する環の外側に位置する6-endo型の環化反応と、生じたα-エミドライラジカルの5-endo型の環化反応を組み合わせたラジカルカスクードを用いることにによって、(±)-ハワイオステステチン1に対しても出されている推定構造を合成した。またα-エミドライラジカルの5-endo-trig型環化反応においては、カルボニル基がないと進行しないことも明らかにした。さらに、7-endo/5-endo型ラジカルカスクード型環化反応を用いて光学活性(−)-セファロタキシンの合成にも成功している。アリールラジカルのこれらの挙動は、アリールラジカルの環化反応にも適用可能であることを示し、7-endo/5-endo型ラジカルカスクードによって生じるリング体の化学変換により(±)-ステノナミドを合成した。ステノナミドの全合成研究の途中に合成した中間体が、脳機能抑制物質になることも明らかにしている。また最近は、BuSnHを使わないラジカル反応条件の開発に意を注ぎ、鉄化合物を用いる新しいタイプのラジカル反応を続々と報告している。

以上のように、石橋先生は「ラジカルの化学」に多大な貢献をされ、革新的な足跡を残された。「ラジカルの石橋」として、ますますのご活躍と研究の発展を祈念いたします。