有機合成化学は面白い！

布施新一郎

I Love Synthetic Organic Chemistry!

Shinichiro Fuse

はじめに

筆者はこの企画の執筆依頼を頂いてすぐに、若手研究者に向けてのお手本となりそうなメッセージを書くことを断念した。何しろあまり真剣に将来を考えず「のほほん」と生きてきたところ、幸運なことに周囲の様々な方々の温かい支援や叱咤激励のおかげでPIになれたわけであり、とても若手研究者のお手本となれる自信がない。筆者のこれまでの歩みを伝えること自体が、学生さんに向けた気の利いたメッセージになれば願ってもないことだが、果たしてそれがどれほど学生さんの役に立つのかはなだ疑問に感じ始めてこれも断念した。原点回帰して執筆依頼状を見直したところ、「有機合成化学の魅力」を学生に伝えるには～中略～自分の言葉で有機合成化学の『面白さ』を語ってもらう事が大切である」との文が目飛び込んできた。そうか、お手本とか役立つとかを考えず、「有機合成化学は面白い！」と感じている自分を表現することなら筆者にもできそうだと思う、今キーボードを叩いている。筆者は本当の意味での有機合成化学の面白さが分かったのは35歳を過ぎた頃で、今、これまでで最も有機合成化学が面白いと感じている。なぜそう思うのか？なぜ今が一番なのか？説明を試みたい。拙文を読む学生さんの一部でも「やっぱり有機合成化学面白いよね」と思ってもらえたら、本当に嬉しい。

有機合成化学は匠の技？

1999年、東京工業大学工学部化学工学科応用化学コースで、当時厳しく拘束時間が長いことで知られていた高橋・山田研究室に筆者は所属した。高橋孝志先生（現北里大学・横浜薬科大学教授）は、他の先生方が研究室紹介において、「触媒とは」、「錯体とは」というところから話だされる中、一人だけ「日本経済の現状」から話され始め、興味を惹かれた。また、年末の講義では突然、聴講学生全員の目を閉じさせ、「お父さんお母さんが、どれほど頑張って皆さんを大学まで行かせてくれているか考えてみて下さい。決して勉学を途中で投げ出してはなりません」「はい、目を開けて下さい。このメッ

セージが私からのクリスマスプレゼントです」という一幕もあり、高橋先生の人間味あふれる雰囲気にも惹かれ研究室に入った。

筆者の研究テーマは、既に研究室で10年続いていたタキソールの全合成であり、何人もの先輩がタキソールのテーマで博士号を取得していた。修論発表のときにも副査の故碓屋隆雄先生、鈴木寛治先生に「もういい加減あなたでこのテーマに決着をつけなさい」といった内容のコメントを頂いた。一方で、おそらく当時世界的に見ても有機化学分野の大学院生としては珍しい、自動合成ロボットを開発する機会を高橋先生に与えて頂き、また、直接日々の研究をご指導頂いた土井隆行先生（現東北大学教授）には、自由に研究に取り組ませて頂き、様々な貴重な体験ができた。天然物全合成を目指す傍らで反応開発にも取り組み、初めて望みの反応が進行したのをTLC解析で目の当たりにした際は本当に嬉しかった。ただし、今振り返ってみると、当時の（特に博士課程での）筆者はまだ本当の有機合成化学の面白さは実感できていなかったように思える。ロボットで有機合成を変えられるかもしれないという期待感や夢はもっていたが、日々の研究では、匠が「仕事」に向かいあうときのように、とにかく目標を達成すること、プロの仕事を完遂することを目指していた（大変残念なことにその割にミスが多かった）。これは、タキソールの合成経路自体、筆者が一から組み上げたものではなく、多くの先輩の苦労の上に構築されたものであったこと、そして、タキソールの合成研究では保護基を一つ変えるだけで全く別の化合物のような振る舞いになり、全合成を目指す（筆者の実力では）おいそれとルートを変えられず、ルート発想と検討、成功のダイナミズムを味わいにくかったこともあるかもしれない。しかし、博士課程3年時の春の数ヶ月間、毎日合計2時間（15分間×8セット）しか寝ずに（化合物を壊す怖さで眠れなかった）実験を続け、なんとかゴールにたどり着けたことは、その後自分が有機合成を生業とする研究者として生きる上での確かな自信

になった。一方で、「研究は面白いとか面白くないとかそういうものではなく、やり遂げなければならない崇高なもの」という感覚を抱いていた当時の頭のカタイ筆者にとって、有機合成化学の本当の「面白さ」に気づくにはもう少し時間がかかった。

他の研究を経験してみる

結局自分のことを知ろうと思ったら、他者を知り、その比較でしか自分をよく理解できないと感ずることが多いが、有機合成化学の面白さを知ろうと思ったら、逆説的に他分野の研究を経験することが一番良いかもしれない。筆者は留学先のハーバード大学化学・化学生物学科の Daniel E. Khane 先生のもとで、モエノマイシンという抗生物質の類縁体合成と、活性評価、作用機序解明に携わった。化合物の合成は本当に大変なのに、アッセイは合成に比べればはるかに楽で(もちろんアッセイ系が確立されていたためである)、バンコマイシン耐性菌を自分の合成した誘導体が殺しているのを直接観察するのはとても面白かった。またそれ以上に、過去の論文報告とは異なる作用機序についての知見が得られ、「世界で今、この事実は自分しか知らないんだろなあ」という優越感はたまらないものだった。一方で、結果が再現しないときや予想外の結果が得られた際には、化学実験と異なり、直接的にスペクトル測定などで原因を特定できないため、調べても原因は「おそらく」これ「だろう」となる点、そもそも原因究明のプロセスに長時間を要する点は生物系の研究の難しいところと実感した。

マイクロフロー合成との出会い

筆者がマイクロフローを用いる研究を初めて知ったのは、大学4年生(1999年)のときに初めて参加した日本化学会の春季年会においてである。東京大学の北森武彦先生が微小チャネルを用いるアッセイや反応に関連する発表をされていて、衝撃を受け、高橋研に戻って、その内容を紹介した。その後10年間は、自分自身でフロー合成を進める機会はなく日々を過ごしたが、2008年、筆者の助教着任とほぼ入れ替わりで栄転された土井先生のテーマの引き継ぎでフロー合成に携わることになった。たまたま初めて報告したフロー光反応の論文が意外に多くの反響を呼んだという現金な理由から、さらにフロー合成に本腰を入れるようになった。この頃、京都大学の故吉田潤一先生のフラッシュケミストリーに衝撃を受け、自分達でもペプチドのフロー合成に真剣に取り組み始めたが、検討パラメータが多すぎて研究をどう進めて良いかわからず、壁に直面した。幸運なことに新学術領域研究の公募班員に入れていただいたのを機に、直接吉田先生のお部屋に担当学生と共に伺って永木愛一郎先生にフロー反応実施上のコツを伝授頂いた。このときに、どのパラメータは「検討しなくて良いか」を教わったことで、停滞していた研究がようやく進み始めた。

当時から今にまで至る研究目標は「ペプチドを、エビメリ化を誘発せず高収率で合成すること」であり、まさに、課題解決志向の技術開発的研究に見える。開発対象のアミド化は、転位反応の開発で有名な T. Curtius 先生が初のペプチド結合形成を報告してから実に140年も経過しており長大な歴史をもつ。反応開発の素人である筆者がアミド化開発にいまさら取り組むのは無謀な挑戦ともいえる。これを可能にしてくれたのは一にも二にもフロー合成のおかげである。高活性で安価な反応剤を用い、反応時間を数秒に制御してアミド化を検討すると、研究し尽くされたはずの反応でも「不思議な観察結果」が次々と得られた。さらなる検証実験やスペクトル測定、理論計算により、その謎が徐々に解けていく過程を学生さんと一緒に体験した。先述の通り、ここでも「世界で今、この事実は自分しか知らないんだろなあ」という優越感はやっぱりたまらないものだった。自分の科学者としての幸せのツボを再認識するとともに、ある程度短期間に、かなりの精度で謎解きができる有機化学はなんと素晴らしいのだろうと実感した。

とどのつまり、筆者らが開発している反応はいずれも酸と塩基の作用をうまく利用しているだけともいえて原理は至極単純である。反応自体は少なくとも数十年以上前に報告されており、新規な触媒も反応剤も使っていない。しかしながら、触媒として機能するアミン、プロトン捕捉するアミン、求核剤となるアミン、複数の求電子剤、溶媒、これらすべてが酸と相互作用するため、実際の反応制御はかなり複雑なものとなる。筆者はアミド化反応開発を10年以上続けてきて、かなり色々なことを学んだが、それでも未だに「この基質ならこの条件で仕込めばよい」と一発で明確な答えを出すのは容易ではない。筆者は機械学習にも興味をもって研究での利用を進めているが、「アミド化の制御を機械学習でなんとかするというのは、少なくともしばらくの間は難しいなあ。有機化学は奥が深いなあ」と実感している。しかし、そう感じると幸せな気持ちにもなる。なにしろ、まだまだ当分は化学者が有機合成化学の探求を楽しめるのだから。おまけにアミド化は有機合成化学において最も重要な反応の一つでもあり、スケールアップが容易なフロー合成法と組み合わせていることもあり、開発した手法は産業応用への展開が期待される。科学的、技術的、両面での面白さを欲張りに味わえる点がフロー合成研究の醍醐味である。

筆者は本当に恥ずかしながら、未だ自分自身でフロー反応を仕込んだことがない。筆者の指導する学生さんは、少なくともこの一点において、いつも筆者より上にいる。どんなにエラそうなこと言っても、自分でフロー反応を仕込んだこともないセンセイよりも、日々フロー反応を仕込んでいる学生さんの方が偉いに決まってい

る。このような構図は、筆者がフロー合成を真に楽しめている理由の一つとなっている気がする。筆者は自分自身が実験に向かう場合、新発見を期待してワクワクしながら仕込むということはあまりない。先述の通り、「匠の仕事」としてやるべき仕事をきっちりやるという考えが先行するため、ときに有機合成を十分に楽しむ上での障害にもなり得る。多くの先生方が発見にはちょっとした遊び心、余裕が大切と仰っているが、その意味が何となく分かるようになってきた。学生さんが頑張って集めたフロー合成の結果を、「匠」としてではなく、客観的に「研究者」として見聞かし、考察できるから、今、筆者は有機合成化学を存分に楽しめているのかもしれない。

2015年に東京工業大学資源化学研究所(現化学生命化学研究所)の中村浩之先生のグループに准教授として着任し、改めて広範な科学研究に触れる機会を与えて頂くとともに、自由にフロー合成を推進する機会も頂いた。また、このときに先生やグループのメンバーに後押しをして頂き、理論計算や機械学習を駆使するテーマを開始できた。鈍感な筆者は、自分が一体何に対して科学者としての幸せを感じるのか、自分自身にとって、有機合成化学の真の面白さとは何なのかを見出すのに実に長い時間を要した。こうして振り返ってみると、恩師や先生方、学生さんとの出会いがあって、たどり着けたわけであり、いくら感謝しても感謝しきれない。今後の出会いで、さらに私の有機合成化学の楽しみ方も変わってくるのだろうか。分析技術の進歩により、将来生命科学分野でも有機化学と同じように目の前の現象を簡単に検知できるようになったら、私は生命科学を有機化学同様に愛すようになるのだろうか。

今後の有機合成化学

元来、実験を主体とする有機合成化学は「経験がものをいう分野」であると筆者は思う。しかし、そのような状況も今徐々に変化の時を迎えつつあるように感じる。そもそもここ数年機械学習の利用、技術の発展が著しく、そこにきて新型コロナウイルス禍でデジタルトランスフォーメーション(Dx)が叫ばれ、世界中で研究の自動化や遠隔化が進んできている。先述の通り、反応機構解明のような「Why」を探求する研究においてはまだまだばらくは化学者が主役であり続ける一方で、反応条件最適化などの「How」に焦点を当てた課題解決型研究においては、機械学習や自動合成の利用がますます進むように思っている。特に機械学習に関しては、多くの学生さんがこれを学ばないと将来マズいかもという追い立てられ感をもっており、データ科学の講義を開講している大学も多くない中で、自分自身でテキストを購入してスキル向上に努めている学生さんも少なくない。筆者も頑張っているつもりだが、新技術獲得に本気になった学生さんには到底かなわないと最近諦め気味であ

り、機械学習や理論計算は筆者が学生さんに習っている状況である。筆者としては学生さんが、故意ではなく解釈や方法を間違えて、誤った報告を世に出さないよう、注意を促したり、専門家の先生に共同研究をお願いしたりといったことをサポートできる位で、「数学が苦手な有機合成に来たのに、いまさら機械学習は行列だとか言われても。。。｣というのが本音だ。一方で、学生さんから色々習うのは結構良いものだと思っている。筆者が学生時代にはなかなか先輩や先生から答えをそのまま教えてもらえることはなく、「自分で考えることが最も良い教育」という文化で育ってきた。一方で今の筆者は自分が良いと思うことはどんどん学生に教え、答えに近い情報も伝えている。そうして気づいたことは、意外と多くの学生が筆者にも非常に有益な情報を与えてくれることだ。学生さんも個々の視点で色々な情報を漁っていて、意外と筆者が知らない情報がもらえるので、情報獲得が重要な昨今、双方の得になると思っている。

今後、有機合成化学の研究室において合成経験の浅い学生さんの立ち位置が変わってくるかもしれない。少なくともそのチャンスの大きい、時代の節目に我々は立ち会っていることは間違いないように思う。新型コロナウイルス禍で大変な昨今だが、これをきっかけに加速がかかっているDxは学生の皆さんが大センパイやセンセイを差し置いて飛躍するチャンスかもしれない。学生の皆さんには、機会があれば、機械学習・自動化・遠隔化あらゆる技術を駆使して、課題をより短時間で、より省力的に解く試みを存分に進めてもらいたいと思う。一方で、いつか、なるべく早く、真の有機合成化学の面白みを感じ、存分に楽しんでほしいと心から願っている。

(2021年1月12日受理)

PROFILE

布施新一郎 名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授

〔経歴〕2005年東京工業大学理工学研究科博士課程修了(高橋孝志教授), 2005年株式会社ケムジェネシス主任研究員, 2006年ハーバード大学化学・化学生物学科博士研究員(Daniel. E. Kahne教授), 2008年東京工業大学理工学研究科助教, 2015年東京工業大学資源化学研究所准教授, 2019年より現職。
〔専門〕有機合成化学, マイクロフロー合成。
〔連絡先〕e-mail: fuse@ps.nagoya-u.ac.jp