ささやかな成功の力

The Power of Small Wins

森 裕二 (名城大学大学院総合学術研究科, 名城大学薬学部)
Yuji Mori

大学教員として研究生活が40年を超えた。幸運にも助手、助教授時代から自分の研究テーマに取り組む機会に恵まれ、自由奔放に研究を進めることができた。研究を戦いと比喻するのは大げさかもしれないが、研究の日々は自分のアイデアとの戦い、言うことを聞かない反応との戦いであった。日々の戦いの中で、ささやかな勝利や成功を収めたときの感動、そして思わぬ発見や出会いをしたときの感激が、明日への力、研究のマイルストーンとなって、長年にわたり研究を支えてくれた。これまでの研究を振り返りながら研究の転機となった印象深いものを紹介したい。

有機合成に興味を抱いて京大薬学部犬伏康夫先生の門を叩いたが、研究のスタートは天然物の構造決定からだった。抗腫瘍活性があるという海藻を助教授の菊池徹先生から渡されその成分研究を始めた。ところがM2の時、菊池先生が富山医科薬科大学(現富山大学)に栄転されたため、博士課程では井深俊郎助教授のもとで矢毒蛙の神経毒ヒストリオニコキシンの全合成研究を行うことになった。タイムリミットは3年。しかし、D1の夏、短い休暇を終えて研究室に戻った私を待ち受けていたのは、ハーバード大学岸義人先生らの全合成の速報であった¹⁾。研究世界の厳しさは容赦なく、合成を学び始めてわずか5ヶ月の若者を襲った。当時まったく気にも留めなかったが、共著者に後にお世話になる福山透先生と3名の名城大学薬学部の先生が入っていたのは運命のいたずらであろうか。

研究テーマを蛙毒プミリオトキシシンCの全合成に変更して半年遅れの再スタートを切った。先生方の厳しい熱い手ほどきを受けながら必死で実験を進め、2年半で全合成を達成することができた。そのときの安堵感は今でも忘れられず、「努力すればなんとなる」がその後の研

究人生の支えとなっている。

縁あって名城大学薬学部に着任した1年後の1979年、天然物化学の巨匠平田義正先生が名古屋大学を定年退官されて名城大学に移ってこられた。当時、石垣島で採取されたイワスナギンチャクからバリトキシシンを抽出し、毎日毎日(日曜日も)分離精製しておられた。ある日、挨拶に伺うと、腰にタイマーをぶら下げてHPLCで分取の最中であった。分取の合間に1枚の紙を持って来られ、「森君、これがバリトキシシンの¹³C NMRだよ²⁾。炭素の数がものすごく多くて¹H NMRみたいだろ。糖やタンパクのような繰り返し構造ではない、すごい構造をしているよ」、「ハワイ大学のMoore教授もやっているの、早くしないとね」と熱のこもった話をして下さったことにとても感激した。そして「研究には勘も大事だよ」とも。それからちょくちょく研究室に伺うようになり、いつも実験されている大先生の姿に研究者の原点を教えられた。

バリトキシシンの構造に刺激されて留学後に始めたのが、鎖状1,3-ポリオール合成の研究である。 β -ヒドロキシケトン還元して1,3-ジオールにしようという単純な発想で研究を開始した。

Scheme 1 Stereoselective reduction of β -hydroxy ketones.

当時、 NaBH_4 と Et_2BOMe による奈良坂-Prasad還元が知られていたため、 LiAlH_4 系の還元反応をやることにした。選択性は4:1程度で低いものであったが、ただ一度だけ8:1に近い選択性が出た。しかし、それっきりで再現することができなかった。ある時、還元剤が分解していてそのLiイオンがキレーションしているの

名城大学薬学部(468-8503 名古屋市天白区八事山150)
Faculty of Pharmacy, Meijo University(150 Yagotoyama,
Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan)

ではないかと思った。そこで、反応系に LiI を加えて還元を試みたところ、選択性が 95:5 まで向上した(スキーム 1)³⁾。syn,anti-ポリオール合成法開発の糸口を掴んだ瞬間であった。初めての挑戦で小さいながらも勝利を収めることができたことがとても嬉しかった。このささやかな成功が、その後の研究を予想もしない方向へ導いてくれた。

1987 年にハワイで日米合同薬学会が開催された。留学時代にお世話になった中西香爾先生にお会いしたとき、「これからハワイ大学の Moore 教授に会いに行くから一緒に来ないか」と声をかけて下さった。喜んで一つ返事で「行きます」と応えた。以前に平田先生から Moore 教授とはパリトキシンの構造研究で熾烈な競争をしていることを聞いていたので、どんな先生なのか興味津々であった(図 1)。

Fig. 1 天然物化学の巨人に囲まれて(1987 年 12 月), 左: 中西香爾先生, 右: Richard E. Moore 先生

海洋研究施設を見学後、教授室に戻って巨大天然物や面白い生物活性物質の話など研究談義に花が咲いた。帰り際に Moore 教授から「今、陸生ラン藻から取れた 1,3-ポリメトキシ化合物を構造決定しているが、合成で絶対配置を決めてくれないか」と驚くべき提案を受けた。研究を初めてまだ 2 年目である。天然物化学の巨匠と共同研究できるなんて夢のようで、とても興奮した。

帰国後しばらくして、Moore 教授から天然物と ¹H NMR スペクトルが送られてきた。重クロロホルムで測定された試料のメトキシ基のシグナルは予想に違わずほぼ 1 本であった(図 2 左)。積分からメトキシ基は 8 個であると記されていた。ところが届いた試料は純品でないことがわかり、精製して NMR を測り直した。この時、ふと重クロロホルムだけでなく他の溶媒でも測ってみる気になった。重ベンゼンで測定すると、なんとメトキシ基がばらばらと 8 本に分かれているではないか(図 2 右)。こ

れには驚いた。分離した不純物はメトキシ基が 6 個であった。急いで NMR スペクトルと TLC の図をハワイへ FAX した。この偶然の発見のお陰で立体異性体の識別や同定が容易になり、14 種類におよぶポリメトキシアルケン類の立体構造を決めることができた⁴⁾。この共同研究は 1994 年まで続いた。

Fig. 2 ¹H NMR spectra of octamethoxy-1-alkene.

天然物を合成し絶対配置を決定することができたことに力を得て、1,3-ポリオールの絶対配置決定法を開発できないかと思い立った。絶対配置を直接決めるなら中西先生が確立された CD 励起子キラリティー法である。合成化学者には CD 法は馴染みが薄く壁が高い。しかし、修士課程での構造研究の経験が背中を押してくれた。励起子キラリティー法は立体配座の判ったジベンゾエートなら OK だが、ポリベンゾエートには適用できない。あれこれ勘考するうちにジベンゾエートを導入する必要があること、鎖状コンホメーションを解析する必要がないこと、この 2 つの問題を解決すればいいことが分かった。そして、励起子相互作用に加成性があることに気づき、CD 差スペクトル法を用いて絶対配置を決定する、という大胆で魅力的なアイデアが生まれた⁵⁾。

Fig. 3 Determination of the absolute configurations of 1,2,4,6,8-pentol by DIFCD method.

光学活性 1,2,4,6,8-ペンツールを例にとると、完全ベンツエート体 I と第一級アルコールをピバロイル化し第二級アルコールをベンゾイル化した化合物 II の CD スペクトルの差 (DIF CD) をとると、C1 と C2 の 1,2-ベンツエート相互作用 III だけが残る。その Cotton 効果の符号から C2 の絶対配置を決定することができる (図 3)。さらに、テトラベンツエート II の Cotton 効果の $|A|$ 値から、 $|A| < 6$ なら 2,8-*syn*, $|A| > 18$ なら 2,8-*anti* という予期せぬ明快な結果も得られた。これらの結果とアセトニド体の ^{13}C NMR 解析を組み合わせた新しい絶対配置決定法を提案することができた⁶⁾。

鎖状 1,3-ポリオール合成法や絶対配置決定法の開発という一つひとつの小さな成功が積み重なったことで、かつては遥か彼方にしか見えていなかった複雑なポリオール天然物が合成目標の視野に入ってきた。どうせなら大きな天然物がいいと、標的を 30 員環ポリエンマクロリド・ロキサチシンに定め、1992 年に合成を開始した (スキーム 2)。立体選択的な β -ヒドロキシケトン還元と 4 炭素増炭法を組み合わせた合成法で 1,3-ポリオールフラグメントを合成し、最後にマクロラクトン化して全合成を達成することができた⁷⁾。

Scheme 2 Total synthesis of roxaticin.

ロキサチシンの全合成の後、何をやるのか。研究者にとって最大の悩みは研究テーマである。新たな研究に挑戦することにしたものの、思いつくテーマはどれも輝きがなかった。これまでの研究成果に頼る妥協的発想から抜け切れず、既知と未知の境界から踏み出せずにいた。しかし、積み重ねてきたこれまでの一つひとつの小さな成功は、次なるステージへの扉につながっているはずである。それをどう活かすのか、その扉の鍵は発想の逆転にあった。これまでの研究のキーワードである「陸生」を「海洋」に、「鎖状」を「環状」に、「ポリオール」を「ポリエーテル」に、「構造解析」を「全合成」に逆転すると、「海洋ポリ環状エーテル天然物の全合成」という驚くほど挑戦的なテーマが生まれた。

ポリ環状エーテル天然物の第 1 号は、1981 年に中西香爾先生らが発見、構造決定した赤潮神経毒ブレバトキシシン B である。シガトキシシン、マイトトキシシンは食中毒シガテラの原因毒としてつとに有名である。これらは Baldwin 則で不利とされるポリエポキシドの連続的なエンド環化で生合成されるというユニークさもあって、当時、国内外の著名な先生がたが凄まじい勢いで合成競争を繰り広げていた。一旦は躊躇したものの、研究テーマに不足はないと挑戦を決意した。

ではどうやって合成するか。チアベンゼン合成の先陣争いで名を馳せられた恩師堀幹夫先生の教え「決して米国等の碩学のコピー研究はするな」を思い起こし、逆転の発想でテーマを決めたのだから合成の発想も逆転しようと考えた。1,3-ポリオール合成ではエポキシドとジチアンアニオンの反応で β -ヒドロキシケトン合成していたので (スキーム 1)、合成法を逆転させると、エポキシドをアニオンとして反応させるというとんでもない発想が閃いた。そんな反応はこれまで一度も見たこともなかったもので、とても興奮した。

オキシラニルアニオンは不安定で発生や反応に 1 年近く悪戦苦闘したが、アニオンの発生源にエポキシスルホンを選んだことが幸運をもたらした。エポキシ環上でのアルキル化が予想をはるかに超える高収率で進行したのである (スキーム 3)。スルホン基は不安定なアニオンを安定化するだけでなく 6-*endo* 環化も引き起こしてくれた。この 6-*endo* 環化反応は、Nicolaou らの π -orbital assisted 6-*endo* 環化とはまったく逆の電子要請の反応である。そしてポリテトラヒドロピランの新しい反復型合成法を開発することができた⁸⁾。さらに、2 環性ケトントリメチルシリルジアゾメタンで環拡大すると目的とする 7 員環エーテルを直接合成できる方法も見つけた。こうして一つひとつ勝利を積み重ねることで、ようやくポリ環状エーテル天然物合成の挑戦権を手にすることができた。

トリメチルシリルジアゾメタンは塩入孝之先生が開発された試薬で、我々の合成法の鍵となる重要な反応の一

Scheme 3 Synthesis of polytetrahydropyrans based on an oxiranyl anion strategy.

つとなった。先生には名市大を定年退官後に名城大学大学院総合学術研究科に来ていただき、大変お世話になった。今年の2月17日に有機合成化学協会特別賞を受けられたことは嬉しい限りである。

実際の天然物合成では、標的特徴に応じた合成法を確立する必要があるが、副反応や低収率反応などに悩まされたが、一つひとつ解決してガンビエロールやギムノシン-Aの全合成に成功した(スキーム4)^{9,10)}。

Scheme 4 Gambierol and gymnocin-A.

ギムノシン-Aは赤潮の細胞毒性を示す14環性ポリエーテルで、坂井健男博士が着任した翌年の2011年から合成研究を開始した。最終段階のフラグメント連結反応では、果たして巨大な9環性ポリエーテルのオキシラニルアニオンの発生と反応がうまくいくかどうか不安であったが、フラグメントの連結反応は92%収率で進行し、オキシラニルアニオンの威力に感激した。

おわりに

天然物の全合成研究は道が長い。研究の日々の戦いの中で得られたささやかな勝利や成功そして偶然の発見は、長い研究の折々に咲いた美しい花であった。それらの一つひとつがやがて実を結び、新たな研究テーマに挑戦する力と勇気を与えてくれた。そのお陰で研究が

より豊かなものになり、長年にわたり研究を続けてこられた。一緒に研究を支えてくれた学生諸君への感謝は尽きない。

最後に、次代を担う皆さんへ平田義正先生の言葉を贈ります。

正しく努力する人は必ず成功する

希望を持って 頑張りましょう

文 献

- 1) M. Aratani, V. Dunkerton, T. Fukuyama, Y. Kishi, H. Kakoi, S. Sugiura, S. Inoue, *J. Org. Chem.*, **40** 2009(1975)
- 2) この¹³C NMR スペクトルは、第21回天然有機化合物討論会講演要旨集(1978, 札幌)のp.246に記載されている。
- 3) (a) Y. Mori, M. Kuhara, A. Takeuchi, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5419(1988); (b) Y. Mori, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4383(1989); (c) 森裕二, 有機合成化学協会誌, **48**, 1092(1990)
- 4) (a) S. Carmeli, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, Y. Mori, M. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **55**, 4431(1990); (b) Y. Mori, Y. Kohchi, M. Suzuki, S. Carmeli, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem.*, **56**, 631(1991)
- 5) Y. Mori, Y. Kohchi, M. Suzuki, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3557(1992)
- 6) Y. Mori, T. Sawada, N. Sasaki, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1651(1996)
- 7) Y. Mori, M. Asai, J. Kawade, H. Furukawa, *Tetrahedron*, **51**, 5315(1995)
- 8) (a) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8158(1996); (b) 森裕二, 有機合成化学協会誌, **55**, 176(1997)
- 9) H. Furuta, Y. Hasegawa, Y. Mori, *Org. Lett.*, **11**, 4382(2009)
- 10) T. Sakai, S. Matsushita, S. Arakawa, A. Kawai, K. Mori, M. Tanimoto, A. Tokumasu, T. Yoshida, Y. Mori, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 14513(2015)

(2021年5月10日受理)

PROFILE

森 裕二 名城大学大学院総合学術研究科, 名城大学薬学部・教授
薬学博士

〔経歴〕1973年岐阜薬科大学卒業, 1978年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了, 1978年名城大学薬学部助手, 1983-85年米国コロンビア大学博士研究員(W. C. Still教授), 1993年名城大学薬学部助教授, 2000年名城大学薬学部教授, 2002年名城大学大学院総合学術研究科教授, 2011-15年名城大学総合研究所長。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: mori@meijo-u.ac.jp