

# 大阪大学大学院薬学研究科・分子薬科学専攻 機能素子化学分野



研究室紹介

田中 徹明\*

Organic and Medicinal Chemistry  
Molecular Pharmaceutical Sciences  
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

**Key Words** : Synthetic Organic Chemistry, Total Synthesis, Bioactive Natural Compound,  
Asymmetric Synthesis, Organometallic Compound, Chiral Building Block

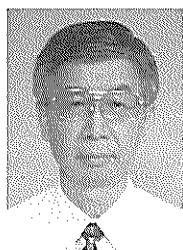
## 1. はじめに

薬学研究科は平成10年の大学院重点化により、薬品化学専攻・応用薬学専攻・環境生物薬学専攻の3専攻から、分子薬科学専攻・応用医療薬科学専攻・生命情報環境科学専攻の3専攻に改組された。それを期に「薬品・・・講座」という薬学部独特の伝統的な研究室名がすべてなくなり、我が研究分野は分子薬科学専攻内の有機化学・有機合成化学的な研究を行う「機能素子化学分野」という新しい名の研究室に生まれ変わることになった。折しも前任の岩田宙造教授の退官にともなう次期教授選考の最中にあり、当時助教授の身であった私には名前の由来については知るよしもなかった。

その後、教授として本分野を担当することになり、当時助手であった前崎直容君が助教授に昇進し、京都大学大学院の学生であった大野浩章君を助手に迎え、研究室の体制が整ったのが平成11年の秋であった。本稿執筆時(15年1月)の研究室は職員3人の他、博士課程4人、修士課程10人、4年生3人、研究生1人である。

## 2. 研究について

- 1) 生物活性を有する天然有機化合物の合成研究
- 2) 金属の特性を活用する新規合成反応の開発



\* Tetsuaki TANAKA  
1947年8月生  
1976年大阪大学大学院・薬学研究科・博士課程修了  
現在、大阪大学薬学研究科、教授、薬学博士、有機合成化学  
TEL 06-6879-8210  
FAX 06-6879-8214  
E-Mail t-tanaka@phs.osaka-u.ac.jp

が現在の主な研究テーマである。

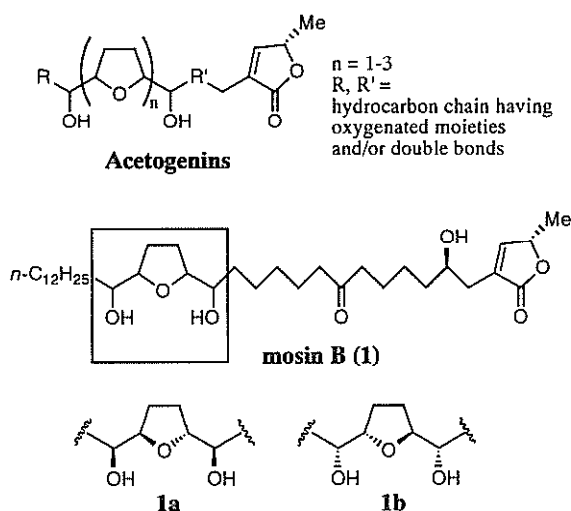
以前は前者に重点を置いており、独自の方法論や新反応を用いて天然物の全合成を行っていたが、そのターゲットは、興味深い生物活性や化学構造を有する化合物がそこにあるからというような漠然としたものであり、合成を仕上げて論文を書き、それだけで終わっていた。確かに当時は論文さえ書けばそれでも良かった。全合成の困難さに付随して、学生の教育面では大きな成果が挙がっており、社会のニーズにそれなりに応えていたと思う。しかしながら、かなり自己満足的なものであり、今なぜそれをやらなければならないか、という問いに対しては明確な答えを示さないままであったことも事実である。

昨今の大学を取り巻く状況のかつてない大きな変化が、研究のあり方を考え直す機会を与えることになった。全合成のターゲットは、単に生物活性だけでなく、薬学における有機化学として創薬に対する貢献を意識し、かつ生体をも強く意識したものである必要があると思う。化合物の立体化学と作用の関係を分子レベルで考察できるという有機合成化学者ならではの我々の特技を生かせる方向に進むべきと考えている。

現在、我々がターゲットとしているのは、バンレイシ科植物から得られるアセトゲニン類である。これらは現在まで300種にもおよぶ化合物が単離されており、抗腫瘍、免疫抑制、摂食阻害、抗マラリア等の広範な生物活性を有することが知られている。特に抗腫瘍作用に関しては、選択的に癌細胞の生育のみを阻害すること、アドリアマイシン耐性癌に対しても有効であること、また、さらに興味深いことには、微細な部分構造の違いによって有効な癌細胞のタイプに選択性が認められることである。

構造化学的には、炭素数32または34の脂肪酸の2

位にプロパン-2-オールのユニットが結合して $\gamma$ -ラク톤環を形成しており、その殆どが1から3個のテトラヒドロフラン(THF)環を有し、種々の立体化学を有する類縁体が多数存在している。また、THF環部分の絶対配置が未決定、すなわち、分析機器が高度に発達した現在においても機器による構造決定の不可能な化合物があり、合成化学的構造決定を含め、全合成のターゲットとして非常に魅力的な化合物群である。



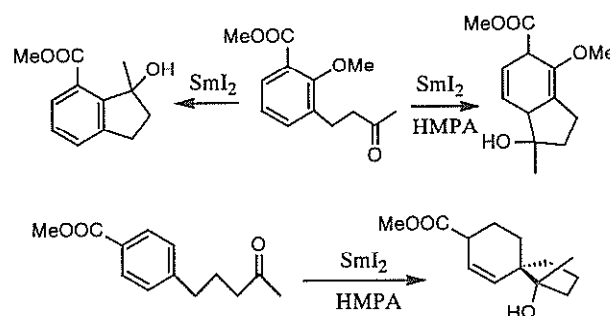
既に我々は、THF環部分の絶対配置(1a or 1b)が未決定であったmosin Bおよびその立体異性体を選択的に合成し、その絶対構造1aを決定すると共に、本学医学研究科の門田教授や制がん剤スクリーニング委員会の矢守先生のご協力を得てそれらの作用を比較したところ、これらが既知の抗ガン剤とは異なる作用機序を有することが示唆され、天然物および非天然物を含む類縁体合成研究の意義もさらに大きくなるものと確信している。現在は、立体構造の違いと作用に関し知見を得るために、THF環部分が多様な立体構造を有する化合物の選択的かつ系統的な合成法をほぼ確立することができたので、他の天然および非天然化合物の合成を検討中である。

次いで、もう一方の柱である金属の特性を活用する新規合成反応の開発研究について紹介する。私は「薬は有機化合物である」を半ば合い言葉のように使っているが、いかなる時代であれ、生命科学においても創薬研究においても有機化学・有機合成化学の重要性は言うまでもなく、必然的に有用な合成反応の開発は重要な課題であり続けるはずである。現在は、学問的興味から新規合成反応の開発に主眼を

おいているが、今後は、プロセス化学・グリーンケミストリー、さらには創薬を志向したものも含めるべきであろう。現代の有機合成は金属抜きでは考えられなくなっている。一口に金属といっても、周期表に記載されている金属は片端から合成研究に用いられており、レアメタルにしても研究に関しては全くと言っていいほどレアではなくなっており、金属を合成に用いるということに特別な意味を見いださなくなっている。しかしながら、金属を用いる際には相手があることであり、我々是用いる相手の基質(有機化合物)に焦点を当てた研究を展開している。例をいくつか紹介する。

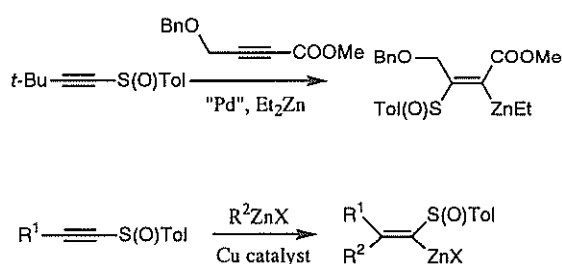
現在、基質としては芳香環、不飽和スルホキシド、さらにはアレン誘導体などを用い、金属としては、サマリウム(Sm)、亜鉛(Zn)、パラジウム(Pd)等を用いている。これらの金属を用いる反応は無数ともいえるほどの夥しい数の報告がなされているが、用いる相手を工夫すれば新規反応はまだまだ出てくるものである。

Smの研究は、元々は天然物合成の途上に偶然見いだした芳香族ラジカルイプソ置換反応を発展させたものである。本反応はさらなる検討の結果、反応条件を変えることにより劇的に反応の方向が変化することが明らかになり、芳香環をラジカル受容体として利用する縮環化合物やスピロ化合物の合成へと展開している。

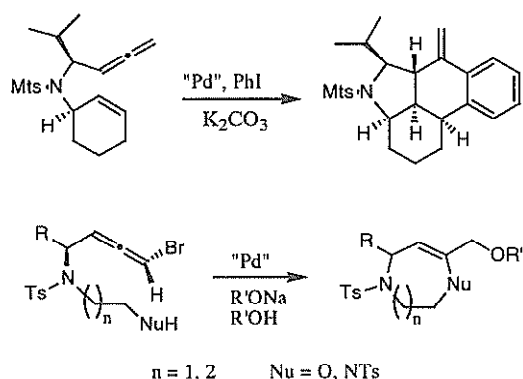


有機亜鉛化合物は、リチウムなどに比べはるかに反応性は低いのだが、その性質は逆に適用範囲の拡大につながる。我々は以前からビニルスルホキシド誘導体の特異な反応性に着目して様々な反応を開発してきたが、最近、アルキニルスルホキシド類の反応性の検討において、アルキニル化合物のsyn選択的スルフィニル亜鉛化反応を見いだした。本反応は、アルキニルスルホキシド類がパラジウム触媒および

ジエチル亜鉛存在下、不安定で効率的な生成法のなかったスルフィニルアニオンを生成するものであり、本化合物がスルフィニル基の活性アルキンへのトランスファー試薬となることを見いだした。さらに種々の有機亜鉛試薬を用いるアルキニルスルホキド類へのカルボ亜鉛化反応へと展開し、従来法では困難な官能基化された多置換ビニルスルホキド類の立体選択的合成法の開発へと発展させている。



パラジウムは遷移金属触媒の中で現在最も汎用されている金属の一つであろう。既に多様な反応が見いだされているが、現在も尚次々と新しい反応が開発されつつある。我々は、基質として累積した2重結合を有し特異な反応性を有するアレン誘導体の分子内反応に着目した。アレンとパラジウムの分子内反応による環形成反応は既にいくつか知られているが、生成物は殆どが5～6員環化合物に限られていた。我々は、3あるいは4員環化合物の合成を達成すると共に、分子内にオレフィン部位を有するアレン誘導体を用いれば最初の閉環に続きタンデム型にさらなる反応が惹起され一挙に多環式化合物が得られることを見いだした。さらに、分子内に酸素、窒素等の求核部位を有するプロモアレン誘導体を基質としてパラジウムとアルコキドを反応させると、通常合成の困難な中員環(7員環, 8員環)化合物を選択的に合成できることを見いだした。



今や、金属を用いれば何でもできそうな時代になっているように思える。今後も新しい反応が続々と見いだされるであろう。しかし、次に来るものはいかなるものであろうか？興味は尽きないのである。

### 3. おわりに

本稿は、研究室紹介というトピックであるので、紙面の都合上、上記の個々の研究について、また他の進行中の研究についても詳しく紹介することはできなかったが、薬学の有機化学は何をすべきか、どうあるべきか？という問いかけに対し、「生命現象の解明に貢献しつつ創薬における新規かつ有用な合成法を開発し、これらを通じて新薬の開発に貢献できること」等と思いながら、真にできていることはほんの僅かしかない。新しい合成法を開発しても「それがいつ役に立つのか？金を稼げるのか？」という法人化時代の問いに対し、これまでのように「先のことはわからん。いつかは役に立つときが来る」で済ませられる時代ではなくなってきている。単に「学問的に興味深い」だけではだめなようであり、商売上手にならなければいけないようである。本当にこれでよいのか、大学改革は正しい方向を向いているのかと大いに危惧しながらも、この流れに身を任せるしかない自分に対しもどかしさを感じているのは私だけではないと思うのだが・・・

誠に悩み多き時代であるが、幸いなことに、学外の協力者を得て徐々に研究に幅を持たせることができつつある。共同研究の重要性を再認識しつつ、新しい分野に挑戦できるように決意を新たにしているところである。