

## 平成 25 年度有機合成化学奨励賞

熊本大学大学院自然科学研究科 准教授 石川 勇人氏

Hayato Ishikawa



### (業績)「直接的骨格構築反応を利用する生物活性化合物の短段階合成」

医薬、農薬の開発には有機合成化学を用いた生物活性化合物の供給(全合成)が不可欠である。近年ではケミカルバイオロジー研究のための自在に誘導体が調製可能な合成法の開発、プロセス化学を指向した簡便な合成法の開発が有機合成化学において極めて重要な課題となっている。石川氏は、「短段階で目的化合物を合成する」、「鍵反応により目的化合物の骨格を一挙に構築する」という明確なコンセプトを持って、重要な生物活性化合物の全合成に取り組んできた。これまでに同氏により達成された全合成は、いずれも独自性が高く、必要な工程数が非常に少なく、誘導体合成も簡便に行えるなど実用的なものとなっている。以下にその概要を示す。

#### 1. 合成模擬的手法によるビンブラスチンの合成

ビンブラスチンはキョウチクトウ科植物から微量成分として見いだされた強力な抗腫瘍活性を有するビスインドールアルカロイドである。同氏はビンブラスチンの構成成分である下部フラグメントのビンドリンと上部フラグメントのカタンチンをそれぞれ合成し、生合成を模倣した手法で効率的なビンブラスチンの全合成を達成した。この生合成模擬的な鍵反応では、ラジカル酸化剤として安価な鉄を用い、塩酸水溶液を溶媒として、両フラグメントの縮合反応と不活性三置換二重結合への水酸基導入反応をワンポットで行うことができる。また、本手法を応用し、様々な誘導体の合成に続く薬理活性試験を行い、構造活性相関研究へ展開した。

#### 2. ポットエコノミーを指向したオセルタミビルとABT-341の迅速合成

オセルタミビルリン酸塩(商品名;タミフル)はウイルス性感染症として知られるインフルエンザの特効薬として現在臨床で用いられている。しかしながら、現行の合成法では鳥インフルエンザなどの致死率の高いインフルエンザウイルスがパンデミックを起こした場合に対応しきれない事が予想されている。従って、簡便かつ安価なタミフルの合成法の開発が社会から強く望まれていた。同氏は有機触媒の特性および、ワンポット反応へ展開する手法を駆使してオセルタミビルの簡便な全合成法を確立した。本合成では、3つの連続した不斉中心を含む5つの不斉点を有するシクロヘキサン環を有機触媒であるジフェニルプロリノールシリルエーテル触媒による不斉マイケル反応、ドミノマイケル/分子内ホーナーエモンス反応、トルエンチオールのマイケル付加/ニトロ基の異性化反応を用い

て、ワンポットで合成した。続いて、得られた環化体からオセルタミビルまでの6段階の化学変換をワンポットで行った。本合成をまとめると、9段階、2ポット、1回のカラムクロマトグラフィーによる精製、総収率60%、グラムスケールでオセルタミビルを供給することができる。また、同様の鍵工程を応用し、糖尿病治療候補薬であるABT-341のワンポット合成を達成した。この合成では、出発原料から目的物を得るまでの6段階の間、化合物を一度もフラスコ内から取り出す事無く反応を進めており、総収率も63%と極めて高い。これらの合成を通して、同氏は“ポットエコノミーを指向した全合成”という新たな概念を有機合成の分野に定着させた。

#### 3. 生合成を考慮した水中有機合成反応を利用したトリプトファン由来二量体型アルカロイド類の短段階合成

トリプトファンから派生した二量体型ジケートピペラジンアルカロイド類は自然界に数多く存在し、その二量化様式などの構造多様性、および幅広い生物活性が知られている。同氏はこれらアルカロイド類が酸性水溶液中、生合成されているという着想を得、フラスコ内で再現する事で極めて短工程にて全合成する事に成功した。すなわち、市販のトリプトファンエチルエステルを酸性水溶液中、一電子酸化剤を作用させる事で、生合成を考慮したラジカル縮合反応を進行させ、天然物と同様の結合様式を持つトリプトファン誘導体の二量体を得た。合成した二量体から天然物への誘導は、対応するアミノ酸との脱水縮合反応およびジケートピペラジン形成反応のワンポット変換により達成され、全工程わずか2ポットでWIN 64821、ナセセアジンBのような天然物を合成する事が出来る。また、本合成において、使用する反応溶媒が環境に優しい水およびエタノールのみであることも特筆に値する。

以上のように石川氏は、天然物全合成研究の分野にポットエコノミーという新しい概念を導入し、極めて効率的、実用的かつ革新的な全合成手法を数多く提案している。これらの研究業績は国内外から高い評価を受けており、有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

#### [略歴]

平成16年3月 千葉大学大学院医学薬学教育府  
博士後期課程修了

現在 熊本大学大学院自然科学研究科 准教授