

東京工業大学科学技術創成研究院・准教授 布施 新一郎氏
Shinichiro Fuse



(業績)「サイト選択的反応の開発と多官能基性化合物合成への展開」

天然物、非天然物を問わず、多くの官能基をもつ有機化合物の中には医薬品や材料として魅力的な機能をもつものが多く存在する。一方、多官能基性化合物を合成する際には、類似の反応性をもつ多くの官能基の中から望みの官能基のみをサイト選択的に反応させねばならず、困難を伴うことが多い。布施氏は多官能基性生物活性天然物の全合成においてサイト選択的反応の重要性を実感し、独自の方法論によりこれを開発すると共に、医農薬品や材料として重要なペプチドや多置換 1,2-アゾール類の合成へ展開してきた。以下にその業績の概要を示す。

1. 多官能基性生物活性天然物およびその類縁体の高効率合成法の開発

多官能基性生物活性天然物は生体標的分子に対して特異的かつ強力に相互作用するため、医薬品やケミカルプローブとして有用であり、その効率的な合成法の開発は重要である。同氏は炭素-炭素結合形成と同時に複数の不斉点を構築する独自の手法を開発し、天然物やその類縁体の効率的合成を達成した。すなわち、殺アブラムシ活性をもつピリピロペン A について、立体選択的ラジカル環化反応により、二つの炭素-炭素結合形成と同時に五連続不斉中心を構築して全合成を達成した。また、強力な抗菌活性をもつマンノペプチマイシンのアグリコン部位の合成においては、炭素-炭素結合形成と同時に 3 連続不斉中心を構築する手法により、一回の反応で一挙に二つの非天然アミノ酸を得る手法を開発した。これにより世界初の全合成を達成すると共に、提唱構造の誤りを訂正した。

2. マイクロフロー法によるサイト選択的反応の開発と生物活性天然物合成への展開

ペプチドは近年医薬品として大きな注目を集めているが、その合成において、ラセミ化しやすいアミノ酸の迅速な連結が依然として困難であった。これに対し同氏は、マイクロフロー法の高速混合技術を駆使して反応時間の厳密制御を実現することで、従来のペプチド合成の常識を覆す成果を挙げた。すなわち、トリホスゲンによるカルボン酸の活性化において、活性種を 0.5 秒以下で調製することに成功すると共に、ラセミ化を抑制しつつサイト選択的にアミド結合を形成する手法の開発に成功した。本手法の副生物は二酸化炭素と塩化水素のみであるため精製が容易で、

原子効率が高いことも大きな特徴である。また同氏は極めてラセミ化しやすい 9 つの置換フェニルグリシン残基を含む天然抗菌ペプチド、フェグリマイシンの全合成を達成した。過去に一例のみ報告された全合成において、置換フェニルグリシンのラセミ化が非常に速く進行するため、アミノ酸を一残基ずつ伸長する直線的合成戦略は適用不可能とされていた。しかし、同氏は、マイクロフローアミド化法により、この不可能とされていた直線的合成戦略によるペプチド鎖伸長に成功した。

3. 連続的なサイト選択的カップリング反応の開発と多置換 1,2-アゾール類合成への展開

多置換 1,2-アゾール類は医農薬品・機能性材料双方としての需要が高く、特にピラゾール、イソオキサゾールは過去に上市された全医薬品の環構造中、上位 10% 以内に入る重要構造である。しかし置換基導入手法が未確立で、自在に望みの多置換体を合成する手法の開発が切望されていた。同氏はピラゾールへのサイト選択的な 4 回の N-H、C-H 結合直接アリール化により、アリール四置換ピラゾールを合成する世界初の手法の開発に成功した。また、合成した多置換ピラゾールの中から、高い蛍光量子収率と極めて大きなストークスシフトを示す興味深い化合物を見出した。さらに同氏は、イソオキサゾール 4 位をヨウ素化し、ハロゲン-マグネシウム交換を行うことにより、これまで実用的な手法がなかったイソオキサゾールアニオンの調製に成功した。この活性種に対して、多様な求電子剤を反応させることで、多置換イソオキサゾールを自在に合成する手法を開発した。

以上のように布施氏は独自に開発したサイト選択的反応を基盤として、多官能基性の天然物・非天然物双方の合成へと展開し、効率的に目的物を合成する手法を確立した。これらの研究業績は学術分野・産業界双方の発展に寄与するものであり、国内外から高い評価を受けている。よって同氏の業績は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 17 年 東京工業大学大学院理工学研究科
博士後期課程修了

現在 東京工業大学科学技術創成研究院
化学生命科学研究所 准教授