

## 特集①

## 有機合成化学研究の動向

ライフサイエンス・医療ユニット

茂木 伸一\*、庄司 真理子、長谷川 明宏  
材料・製造技術ユニット 多田 国之

## はじめに

ヒトをはじめとする各種生物の設計図ともいえるゲノムのDNA塩基配列の解読が進み、タンパク質の構造と機能を解明することなどがポストゲノム研究として進められている。ポストゲノム研究においては、タンパク質などの生体内の機能分子に影響を与える各種化合物が極めて重要な役割を果たす。例えばあるタンパク質に特異的に作用する化合物は、生物科学研究にとって貴重な研究試薬となる。また、高付加価値化合物である医薬品のほとんどは有機合成化学により合成される化合物である。従って、我が国の有機合成化学の能力を高めることにより、ポストゲノム研究からより多くの成果を引き出すことができるととも

に、我が国発の新規化学製品を継続的に世界に供給していくことが可能になると考えられる。

現在の有機合成化学の水準は、かなり複雑な構造の化合物でも全合成（容易に入手できる出発物質から合成すること）ができるレベルに達しているといわれているが、さらにコストを低減することや、副生成物の生成を抑える必要があるといった課題がある。すなわち、複雑な構造をもつ化合物の中には、抗がん剤のタキソールのように、全合成法は確立されているものの、他の合成法に比べコスト面で引き合わないものがある。また、有用物質を化学合成する際に、合成する物質の種類によっては、有用物質以外に副生成物が

3000倍程度排出され、環境に負荷をかけているともいわれている。このように、疾患の治療や生産活動に必須な化合物の合成に際し、省エネルギーで、副生成物の生成を抑える新しい反応系の開発が強く望まれている。一般に、反応系に触媒を導入することにより、必要なエネルギーが減少することや、複数の反応が進む可能性があるときに、望ましい反応だけを進める効果が期待されることなどから、新しい反応系を開発する際には、新しい触媒の開発を伴うことが多い。

本稿では、有機合成化学分野の最近の研究を紹介し、今後の長期的な方向性について述べる。

## 有機合成化学研究の主要な成果

ノーベル賞からみた  
有機化学分野の発展

ノーベル化学賞の有機化学分野における1950年以降のリストを図表1に示した<sup>1)</sup>。これら半世紀の研究により精密な有機合成が可能になり、単純な化合物ならば工業的にも安価に生産できるレベルに到達し、極めて複雑な構造の化合物でも実験室で多くのコストと時間をかければ少量（ミリグラム単位）を合成することができるよ

うになった。

また、我が国の有機化学研究の水準はかねてから高く、最近ではノーベル化学賞受賞者を2年連続して輩出している。

以下において、有機合成化学の典型的な反応の例としてウィティヒ反応を紹介する。つぎに、近年全合成が報告された非常に複雑な構造をもつ有機化合物の例として、抗がん剤のタキソールについて述べる。そして、汎用性の高い新規不斉触媒研究の例として、2001年にノーベル化学賞を受賞し

た野依良治博士の業績である不斉水素化反応を紹介し、さらに不斉炭素-炭素結合生成反応について述べる。

有機合成化学の典型的な  
反応例 ～ウィティヒ反応～

有機化学の中の有機合成化学分野においては、例えば、ウィティヒ反応と呼ばれる効率のよい反応を1953年に開発した西独のウィティヒ（Wittig）博士が1979年に受賞している（図表2）。



あった。その後、ヨーロッパイイ (学名 *Taxus baccata*) という灌木の葉から比較的大量に取れる中間原料 (バッカチン) をもとに、有機合成により数工程で生産する技術が開発され、現在タキソールはこの技術で生産されている。

さらに、タキソールの全合成法の一部を改変することにより、タキソールよりも優れた抗がん剤となる「新タキソール」ともいえる化合物が合成され、現在臨床試験中である。この化合物は今のと

ころ、バッカチンを原料として合成することができない。このように、たとえ植物などの自然界に存在する化合物であっても、有機合成方法を確立することは、その後の医薬化学研究等にとって極めて重要である。

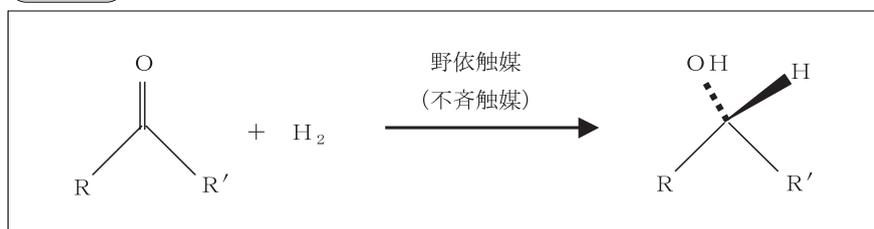
### 不斉触媒反応 ～不斉水素化反応～

多くの分子には、ちょうど右手と左手のように、互いに鏡像関係

にある二つの形が存在し、このような分子は「不斉」と呼ばれる。生物にとっては鏡像関係にあるどちらか一方のみが有用で、もう一方は有害な場合がある。医薬品には「不斉」の構造をとりうる物質が相当数あり、この二つの形の違いが生死に関わることすらある。このため、二つの形を別々に作る事が極めて重要である。

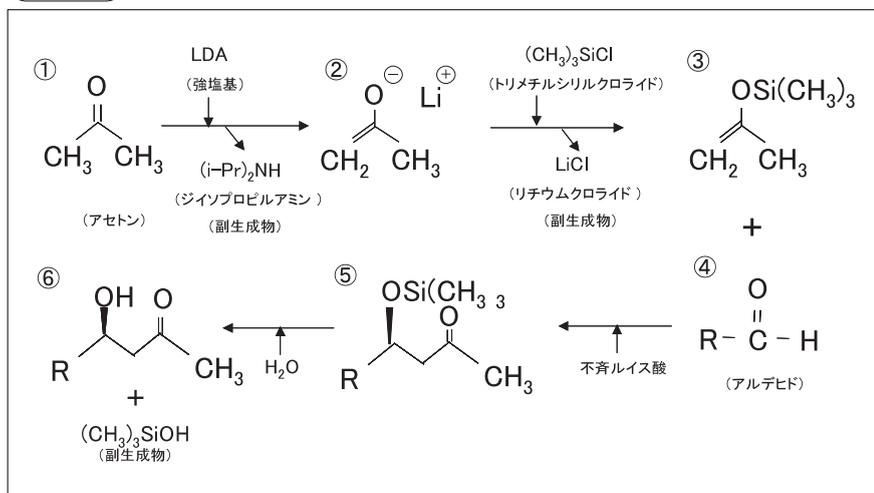
2001年に野依良治博士が「BINAP-遷移金属錯体による不斉水素化触媒の開発」によりノーベル化学賞を受賞した。野依博士は、不斉水素化反応において、二つの鏡像体の一方のみを合成 (不斉合成) することを可能とする、汎用性の高い触媒分子を開発した (図表4)。野依博士の研究成果は、抗生物質や抗菌剤の工業生産に用いられている<sup>1)</sup>。

図表4 不斉水素化反応の例



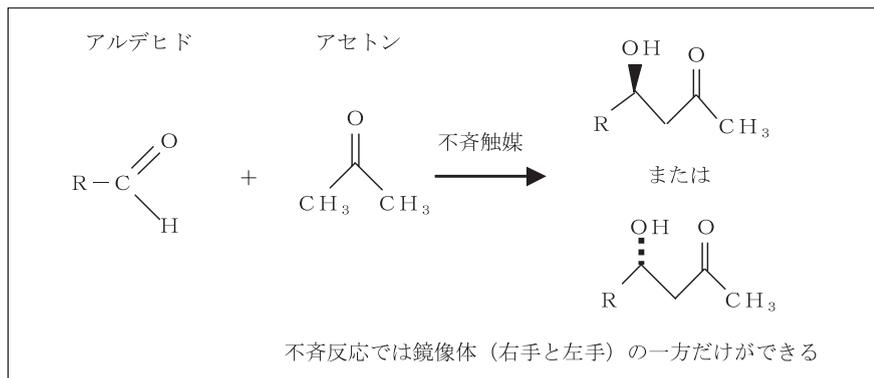
(東京大学大学院薬学系研究科柴崎正勝教授作成資料より引用)

図表5 向山反応の例 (不斉アルドール反応)



(東京大学大学院薬学系研究科柴崎正勝教授作成資料より引用)

図表6 効率の良い不斉炭素-炭素結合生成反応の例 (不斉アルドール反応)



(東京大学大学院薬学系研究科柴崎正勝教授作成資料より引用)

### 不斉炭素-炭素結合生成反応

炭素と炭素の結合があらゆる有機化合物の骨格を形成していることに象徴されるように、炭素-炭素結合生成反応は有機合成の中心的なテーマである。炭素-炭素結合生成反応を不斉合成 (右手と左手を作り分け) する不斉炭素-炭素結合生成反応は、特に注目されている。不斉炭素-炭素結合生成反応の例として、向山光昭東京大学名誉教授が開発した、世界的に向山反応と言われている反応がある。図表5に示した向山反応の例では、①のアセトンと④のアルデヒドを原料にして⑥で示した目的物を生成する。

向山反応は、非常に優れた、独創性の高い研究成果である。さらに、不斉炭素-炭素結合生成反応を効率良く一段階で進行させる、汎用性の高い、新しい反応系や触媒を開発することが、現在世界的に注目されているテーマのひとつになっている (図表6)。

## 有機合成化学研究の長期的な方向性

現在の有機合成化学の水準は、複雑な構造の化合物でも合成することができるレベルであるが、コストや副生成物の生成といった問題点を解決する技術の開発を進めることが最も重要なテーマであることは言うまでもない。

すなわち環境保全の観点から、グリーンケミストリー（持続可能な未来社会にふさわしい化学技術体系をめざした、基礎・応用化学、化学技術・産業を包含する幅広い運動）の視点に基づく産業技術を開発することが課題となっている<sup>2)</sup>。さらに、人類が宇宙空間の閉鎖系で生活することも視野に入れる必要がある。

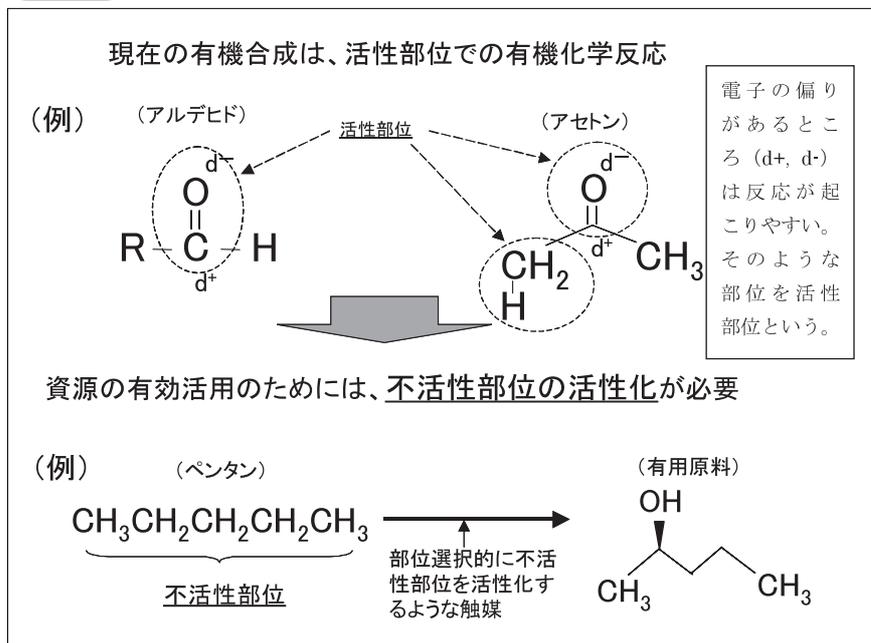
ここでは有機合成化学において、今後新しく開発が求められる反応の例を紹介する。これらはいずれも、近く実現する見通しが立っていないものであるが、21世紀中には実現することが望まれる有機合成化学反応の例である。

### 特定の不活性部位を選択的に活性化する反応系の開発

現在の有機合成化学においては、アルデヒドやケトン、水酸基といった活性部位（官能基）での有機化学反応を活用している。各種化合物の特定の不活性部位を選択的に活性化する反応を進める触媒を開発することができれば、現在は用途の少ない資源や化合物を活用して、有用物質を生産することも可能となる。例えば、飽和炭化水素化合物であるペンタンに、部位選択的に水酸基（-OH）などの官能基を導入する反応があげられる（図表7）。

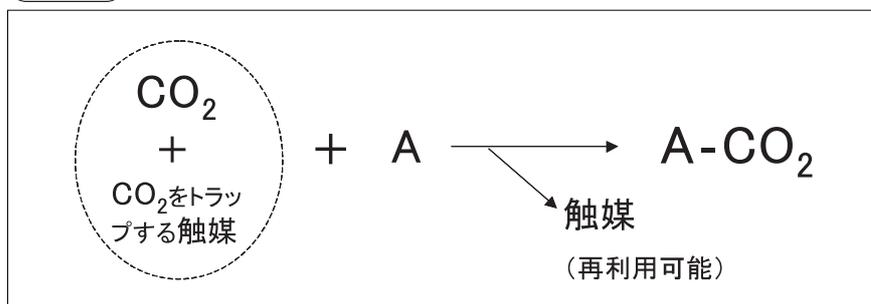
不活性部位の部位選択的な活性化反応の研究は現在徐々に進歩しており、限られた系で実現しているが、図表7に示したような反応

図表7 特定の不活性部位の選択的な活性化



(東京大学大学院薬学系研究科柴崎正勝教授作成資料より引用)

図表8 有機合成化学による二酸化炭素固定反応の例



(東京大学大学院薬学系研究科柴崎正勝教授作成資料より引用)

が実現するにはまだ長い年月が必要と考えられる。

### 二酸化炭素固定反応系の開発

図表8に示すように、空気中に含まれる程度の濃度（約0.03%）の二酸化炭素と触媒が複合体を形成し、その後、Aという物質に二酸化炭素を固定する反応が実現すれば、将来枯渇する可能性がある石油など炭素源の材料の代替として、空気中の二酸化炭素を使うことができる。このような反応を開発することは、環境の二酸化炭素の濃度を減らすという観点から

も、非常に大事なテーマである。しかしながら、現在、約0.03%の濃度の二酸化炭素を識別し、結合するだけの能力がある触媒が存在しないためにこの反応は実現していない。

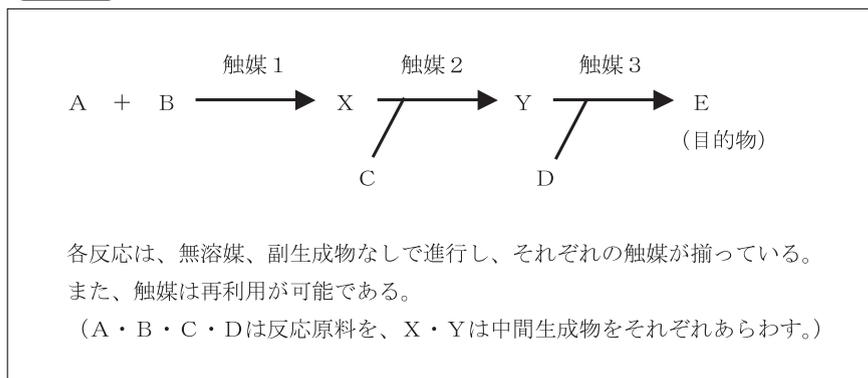
空気中の二酸化炭素を固定する研究は、光合成反応をまねた反応（バイオミメティック反応）の研究が主に取り組んでいる。この反応が実現するまでには、長い年月がかかると予想される。ただし、空気中の二酸化炭素をとらえる有用な触媒が発見されれば一気に研究が進む可能性がある。

## 有機合成化学反応の理想的な姿の例

有機合成反応においては一般に、反応物の数百倍から数千倍の量の有機溶媒を使用する。そこで、有機溶媒を使わないで水の中で有機合成反応を行う研究が進められており、今後一層の発展が期待される研究領域である。さらに進んで、溶媒を使用しない有機合成反応の研究にも注目していく必要がある。

有機合成化学反応の理想的な姿のひとつは、溶媒を使用しないで(無溶媒で)、副生成物なしに進行する反応を進める触媒が各種揃って、有用物質を化学合成する際に、

図表9 有機合成化学反応の理想的な姿の例



(東京大学大学院薬学系研究科柴崎正勝教授作成資料より引用)

副生成物が排出されない状態である(図表9)。

例えば、ベンゼンに水素を添加してシクロヘキサンを合成するような1段階の反応系では、無溶媒の触媒反応が用いられている。し

かしながら、多くの段階を経て合成される複雑な化合物を図表9に示したような理想的な合成法により合成することは困難であり、実用化には長い年月が必要であると予想される。

## おわりに

### 有機合成化学研究への一般の関心

基礎化学の分野において重要な学術誌の1つに、アメリカ化学会誌(JACS: Journal of the American Chemical Society)がある。タキソール全合成の最初の報告も本誌に報告された。

また、科学技術文献データベースであるJICSTファイル(1975年以降の文献をカバーしている)により、2001年のノーベル化学賞を受賞した野依博士と、同時に受賞したシャープレス博士、ノールズ博士の、アメリカ化学会誌、サイエンス、ネイチャーの3誌に対する、2002年5月13日現在の投稿状況を調べた。その結果、アメリカ化学会誌には野依博士66件、シャープレス博士は47件と多くの論文がある一方で、サイエンスには野依博士が5件、シャープレス博士は2件と少なく、ネイチャーでは両氏とも0件であった。また、ノールズ博士はアメリカ化学会誌

に4件、サイエンスとネイチャーにはともに0件であった。なお、同博士のこの期間の論文はJICSTファイルの全雑誌をみても8件である。

そして、同じ期間におけるサイエンスとネイチャーの基礎化学分野および有機化学分野(基礎化学分野に含まれる)の論文の割合について調べたところ、サイエンスの総文献数17,159件のうち、基礎化学分野は910件(5.3%)で、有機化学分野に限ると151件(0.9%)であった。また、ネイチャーの総文献数20,197件のうち、基礎化学分野は691件(3.4%)で、有機化学分野に限ると79件(0.4%)であった。

我が国においては、主にネイチャーやサイエンスに掲載された研究成果をマスメディア等が報道する傾向があるため、ネイチャーやサイエンスに発表された研究成果は一般向けに伝わりやすい。しかし、有機合成化学分野は上記のようにネイチャーやサイエンスがあまり掲載しない分野のひとつであ

るため、その成果が報道され一般の関心と呼ぶことが少ない傾向にある。

### 有機合成化学研究への期待

「はじめに」の冒頭に述べたように、ライフサイエンス分野において有機合成化学研究は重要である。すなわち、ポストゲノム研究においては、タンパク質などの生体内の機能分子に影響を与える各種化合物が極めて重要な役割を果たす。例えばあるタンパク質に特異的に作用する化合物は、生物科学研究にとって貴重な研究試薬となる。また、高付加価値化合物である医薬品のほとんどは有機合成化学により合成される化合物である。従って、我が国の有機合成化学の能力を高めることにより、ポストゲノム研究からより多くの成果を引き出すことができるとともに、我が国発の新規化学製品を継続的に世界に供給していくことが可能になると考えられる。

現在の有機合成化学の水準は、

複雑な構造の化合物でも合成することができる水準にある。グリーンケミストリーの観点からも、省エネルギーで副生成物の生成を抑える新しい反応系を開発することが望ましいことは言うまでもない。

そこで、有機合成化学の次の目標としては、合成法が確立された反応系を低コストの反応系に置き換えるために、多段階の反応を一段階で進める反応系を開発することなどがあげられる。さらに長期的な目標として、人類が宇宙空間の閉鎖系で生活することも視野に入れると、溶媒を使用しないで副生成物なしに進行する合成法を確立することなどが望まれる。

我が国の有機化学研究の水準は

世界的にみて高いこともあり、このような目標を達成する研究を先導的に進めていくことが強く期待される。

#### 参考文献

- 1) 馬場錬成著「ノーベル賞の100年—自然科学三賞でたどる科学史—」(2002) 中公新書、「2001年のノーベル賞自然科学3部門の受賞者が決まる—野依良治名古屋大学大学院教授が化学賞受賞—」科学技術動向2001年10月号: 4-5、ノーベル賞の電子サイト (<http://www.nobel.se/>)
- 2) 御園生誠、村橋俊一編「グリーンケミストリー」(2001) 講談社サイエンティフィック

#### 謝辞

本稿は、科学技術政策研究所において2002年4月11日に行われた東京大学大学院薬学系研究科教授柴崎正勝氏による講演会「地球環境と有機化学」をもとに、我々の調査を加えてまとめたものである。

本稿をまとめるにあたって、柴崎教授には、御指導をいただくとともに、関連資料を快く御提供いただきました。また、工学院大学工学部御園生誠教授、徳島大学薬学部新藤充助教授、科学技術政策研究所馬場錬成客員研究官には、各種情報をいただきました。文末にはなりますが、ここに深甚な感謝の意を表します。