

有機合成——農芸化学領域を中心に、 日本の有機合成化学の進展を回顧する

東京大学農学部 森 謙 治

はじめに

農芸化学会創立 50 周年のとき、50 周年記念企画としての「化学と生物」誌に何か書けとのおすすめで、Vol. 12, No. 5 (1974 年) に、「有機合成は生合成にどこまで迫り得るか」という随想的総説を、筆者は書かせていただいた。この一文は、ある人の眼にとまり、日本化学会の「化学教育」誌に同様の総説を書いてくれと頼まれた。しかし、39 歳の助教授であった筆者には、当時始めたばかりの光学活性フェロモンの合成研究のほうが、総説を書くなどというじじいくさいことよりはずっと魅力的であり、その依頼はおことわりしてしまった。今回農芸化学会創立 60 周年記念の農化誌に「有機合成」の回顧録を依頼された。今、筆者は 51 歳である。もう「じじいくさいことはいやだ」といって断るわけにはいかない。自分がじじいになってしまった。

生合成をも参考とはするが、有機合成は生合成と同じことをやるためにあるのではない、つまり有機合成は、自然を絵にかくのであって写真にとるのではないという筆者の持論は、12 年たっても変わっていない。しかし研究していることは少しずつ変化していき、かつ幸か不幸か研究の実施者というよりは統括者の立場になってしま

った。ご依頼に従い、時代の段落をふまえて主として農芸化学領域の有機合成をみてみよう。なおこの随想は、客観的というよりは主観的であることをお断りしたい。筆者が東京大学農学部農芸化学科生物化学研究室での卒論と修士計 3 年間の勉強を終えて、大学院博士課程学生として有機化学研究室松井正直教授のもとにやってきた 1959 年から 27 年間、つまり大学院学生として 3 年、助手として 6 年、助教授として 10 年、教授として 8 年間どっぷりとつかった有機合成の湯舟の中から勝手な唄を歌うのである。

I. 戦後の混乱期

戦後の混乱期とはいつまでか。1952 年の講和条約締結までだとすれば、筆者はまだ高校生だったから、化学部で酢酸アミルやアゾ色素を合成して遊んでいたところで、何も研究は知らない。ただ戦後が大変だったということは、恩師松井先生が京都大学理学部におられたところの話として「君、大変だったんだよ。ガスが出なくて七輪（しちりん：石炭くずを固めた練炭や、木炭を燃やす器具）で実験したんだよ」といわれたことでもわかる。合成化学が役立ったのは、甘味剤のサッカリンやズルチ

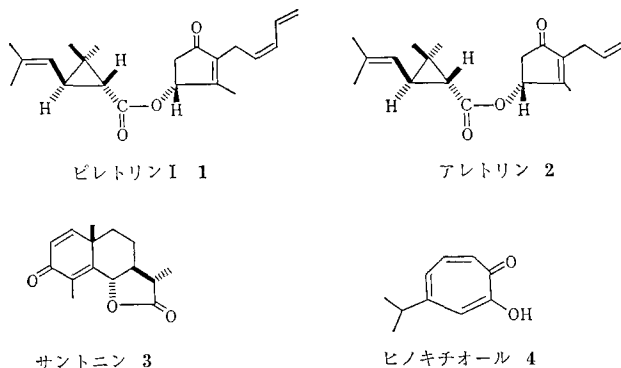


図 1 戦後混乱期に研究された有機化合物の例

ンを副業にすることが主であったのかもしれない。しかし、高校生であった筆者などの知らないところで、戦後の発展の萌芽は着々と育ちつつあったのである。

殺虫剤研究の分野をみれば、松井(当時住友化学)は、除虫菊の殺虫成分ピレトリン I 1 (図1) のアルコール部分の構造を簡略化したアレトリン 2 の立体異性体混合物の工業合成法の確立をめざし、鋭意研究を重ねていた。そして 1953 年から、住友化学は世界に先駆けてその製造を開始したのである。

また医薬研究の分野では、武田薬品の阿部泰夫らのサントニン全合成の仕事がある。これは、農芸化学領域の仕事ではないが、私の世代の有機合成化学者に与えたインパクトの大きさからいってふれたいわけにはいかない。α-サントニン 3 は、戦後の混乱期に多くの日本人が腹のなかに持っていた回虫を駆除するための駆虫薬として重要な社会的意義のあった薬である。4 個の不斉炭素原子を有するこのセスキテルペンを、欧米人でなく日本人が合成したという事実は、「化学の領域」(この雑誌はなくなってしまった) 創刊 100 号記念号(1956 年 4 月)に、阿部によりくわしく紹介され、学生時代の筆者に感銘を与えた。阿部らの仕事は 1947 年に始まり 1954 年に完成したものであるから、まさに混乱期の仕事であった。また、合成の基礎をなす有機反応のフロンティア軌道理論が福井謙一(京大工)により初めて提唱されたのは 1952 年であり、後のノーベル賞へつながった。さらに、ヒノキチオール 4 から始まる野副鉄男(東北大理)のトロポロンの化学が大きく発展したのも、戦中戦後の混乱期であったのは、よく知られている。

II. 高度成長期の状況

さて、池田首相の所得倍増政策と日本人の努力は、それを助けた国際環境もあって、日本の国力を高めた。それに応じて化学の諸分野の研究が発展したわけだが、なかでも研究に金がかかる有機合成の分野では、ずいぶん状況がよくなった。幸いにも、状況がよくなるころから、筆者の研究生活は始まったのである。

研究の発展に最も重要なのは、すぐれた個人の存在であるが、研究設備などの環境と、競争し討論する多くの同業者の存在もまた重要である。この時期は、有機化学における研究方法の革新が定着し、かつ農学部で有機合成を活発に研究するグループが出現した時期であった。

天然物化学と関連した有機合成の分野では、従来薬学や理学部関係に比べ、農学部関係の研究グループが少なかった。各帝大の生物化学や農産製造学の講座で、合成の仕事が戦前から少しは行われていたが、合成専門の研

究室ができたのは、1953 年東大農学部においてである。すなわち、松井が住友化学より助教授として迎えられ、農芸化学第 3 講座が有機化学講座と改称されて天然物合成が始まった。その後いくつかの農学部で理学部あるいは農学部出身の研究者による合成専門または合成・構造決定両刀使いの研究室が発足し、農芸化学会の大会で反応と合成で一会場が設定できるようになった。理研や企業での合成研究が、農芸化学の合成研究者の層を厚くしていることは、もちろん忘れてはならない。

有機化合物の同定が元素分析と混融試験で行われていた時代から、現在の赤外(IR)、紫外(UV)、核磁気共鳴吸収(NMR)、質量分析(MS)などの物理的方法で行われる時代への移行期が、高度成長期の初期であった。1959 年に筆者が有機合成を始めたころ、東大農学部にあったのは、UV と IR の分光計だけであり、IR の測定は再結晶や蒸留できわめて純粋にした試料についてのみ行われた。1960 年ころ、茨城県東海村の原子力研究所に導入された米国パリアン社の 56.4 MHz の NMR 分光計は、有機化合物の構造決定に大きな威力を発揮した。文献でだけみていた NMR なるものの測定が日本でもできるようになったということで、清水 博氏(現東大薬教授)につれられて筆者が東海村まで出かけたのが昨日のように思い出される。クロマトグラフィーなど分離手段の進歩を含めて物理的方法の導入は、合成研究のテンポを著しく速め、研究グループ間の競争を促進した。

有機合成の発展を促進した要因はほかにも 2 つある。まず立体化学の進歩がそれである。相対立体配置や絶対立体配置の決定法の進歩と、立体配座解析の概念の創始は、従来 2 次元で考えられてきた反応機構を 3 次元の世界で考えることを容易とした。そして物理的方法の進歩とあいまって、立体化学と合成との融合が急速に進行したのである。農芸化学分野でなしとげられた合成の、標的化合物の変遷をみると、そのことがよくわかる(図 2)。すなわち、昭和 30 年代のトランス-菊酸 5 やビタミン A 6 や殺虫剤ロテノン 7 の合成から、昭和 40 年代のカウレノール 8、ジベレリン A₄ 9 をへて、後藤俊夫・岸 義人ら(名大農)のフグ毒テトロドトキシン 10 の合成に至る変化は、不斉中心や官能基の多いものが次第に合成の対象となってきたことを示している。

このような複雑な化合物の合成が可能となったのは、第二には反応理論の進歩と多くの新反応の発見とによる。欧米での進歩と並行して、この分野でもわが国の研究者の寄与が大きいが、それは永田 亘(シオノギ)、向山光昭(東大理)、野崎 一(京大工)、辻 二郎(東工大工)らとその学派を中心とした非農学部系の研究者に

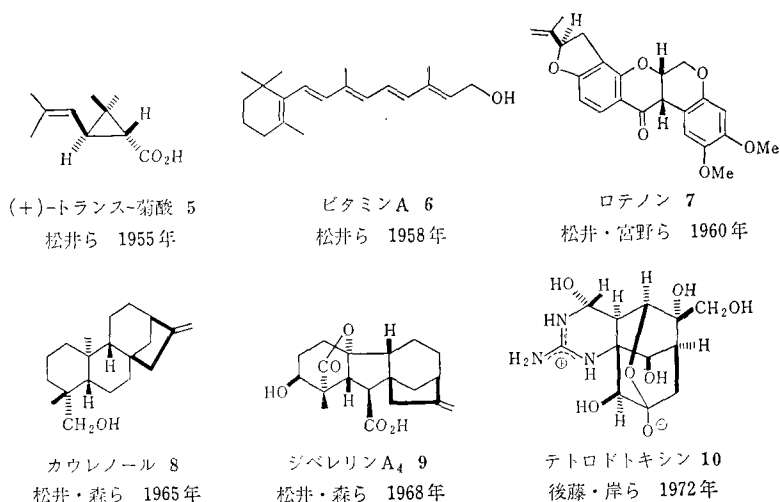


図2 高度成長期に合成された天然有機化合物の例

よっており、農芸化学では、おおむね生物活性物質の合成に忙殺されていた。農芸化学の研究者にとっては、化学と生物との結びつきが、より興味深かったのだろう。ただ小川智也（理研）によるスズを用いる糖合成は、ユニークな反応の開発に基礎をおいたものとして評価される。

さて、石油ショックで高度成長にかげりがさしたころ、有機合成の分野では新しい胎動が起こっていた。図2に示したものの合成では、おおむねラセミ体の合成が目標であった。光学活性体を光学純度よく作ろうとする研究者は当時ごく少なく、山田俊一（東大薬）が世界的

にも先駆者の一人であった。「生命ある世界の有機化学では、すべて光学活性体のレベルの有機化学を考える必要があって、光学活性体のレベルで生命現象と有機化学が互に相関関係をもつ」（山田）のだから、農芸化学分野の有機合成で光学活性体合成が重要でないはずがない。1971年に筆者は、静岡での有機合成化学協会東海支部講演会で山田とともに講演する機会を与えられ、山田のアミノ酸の化学の話をきいて深い感銘を受けた。同じころ、農芸化学会関東支部大会で、筆者は故武藤聡雄（教育大農）の昆虫性誘引物質の講演をきいた。昔 Butenandt の話をきいたときは、ただ「へえー」と思ってき

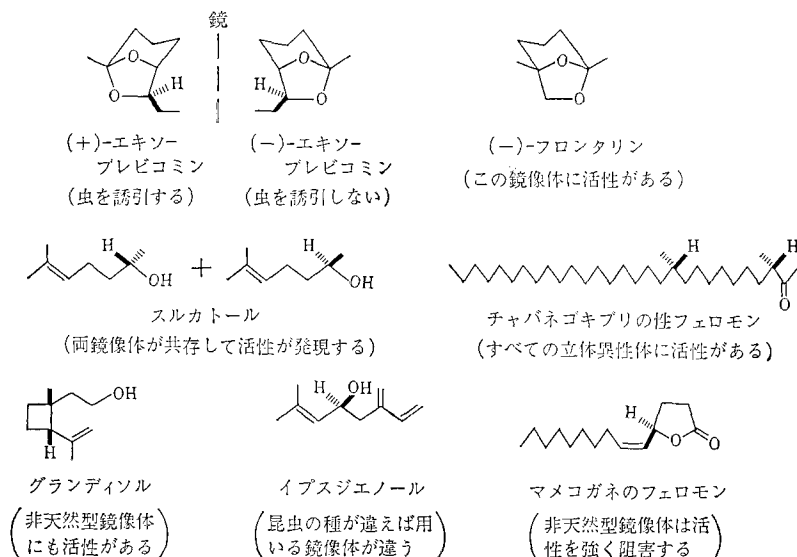


図3 フェロモンの立体化学と生物活性との関係の例

いていたフェロモンの話が、今度はきわめて興味深く思えた。昆虫の感覚受容は立体化学の言葉で説明できるのではないかという考えが、頭にうかんだのである。

光学純度の高い物質を収率よく合成し、生物学的研究の試料として提供するという筆者の研究は、昆虫フェロモンという好対象を見出して 1973 年に始まった。同様な観点から同じころ、丸茂晋吾（名大農）による光学活性な昆虫幼若ホルモンやマイマイガフェロモンの合成や、山下恭平・折谷隆之（東北大農）による光学活性なアブジン酸の合成が研究された。現在でこそ、生物活性物質の両鏡像体を合成して、その生物活性を慎重に調べるという研究は当たり前になってしまったが、10 年以上前には、むしろ異常だったのである。

筆者らの昆虫フェロモンの合成研究は、今なお続いているが、立体化学と生物活性との関係についての興味深い成果は、1970 年代にだいたい出つくした。フェロモンの立体化学と生物活性との関係を図 3 に示す。昆虫フェロモンの構造活性相関は、筆者の予想と異なりきわめて多様性に富むものであった。有機合成化学の発展がこのような知見の獲得を可能としたのである。

高度成長期における巨額の投資により、日本の科学と技術は急速に発展した。筆者が松井研にやってきた 1959 年から、松井先生の後継者として教授を拝命した 1978 年までの 20 年間に、筆者らの研究室は IR, NMR の分光計や自記旋光計を自前で持てるように成長していた。設備と研究費とがすべてではないが、それがないよりはるほうがよいのである。合成農薬工業でもリン剤、ピレスロイド剤、除草剤、殺菌剤の各分野で、高度成長期

に大きな発展があったが、それらは藤田教授が記述されるであろう。

III. 最近 (1980 年代) の状況

1980 年代に入ってから有機合成の進歩は、以前同様着実である。すなわち、まず新合成反応が、わが国でも向山、野崎、辻、野依良治（名大理）、古賀憲司（東大薬）、山本 尚（名大工）らのグループにより多数考案され、従来不可能だった化学変換が可能となりつつある。1980 年代に開発された代表的反応としては、アメリカの Sharpless の考案したアリル型アルコールの不斉エポキシ化反応があげられる。酸化剤として *m*-CPBA と呼ばれるペルオキシド、触媒としてチタニウムテトライソプロポキシドを用いてアリル型アルコールの酸化を行う際、光学活性な酒石酸エステルを反応系に加えると反応が不斉に進行し、光学活性なエポキシアルコールを 80~95% の高い光学純度で与えるというのがこの反応である。つまり純化学的に光学活性物質を純度よく作れるようにしたところにこの反応の意義がある。

次に、合成の目的物としてますます複雑な構造のものが選ばれるようになった。後藤・中塚進一ら（名大農）による抗生物質ビシクロマイシン **11** の合成や、後藤・磯部 稔ら（名大農）による海産毒オカダ酸 **12** の合成がそれである（図 4）。

また、生物学的に重要ではあるが、天然からは微量にしか得られない化合物を合成により多量に供給し、研究全体を発展させようというやり方が、種々の天然物についてみられるようになった。これは、天然物の構造研究

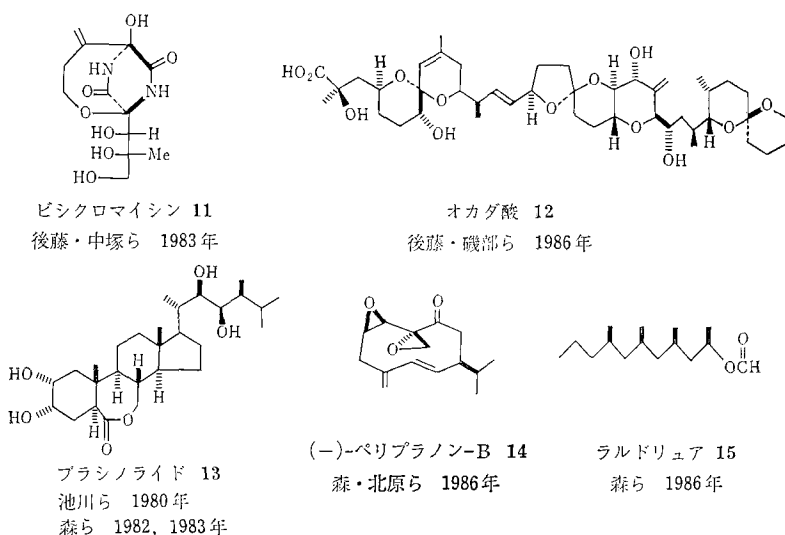


図 4 1980 年代に合成された天然有機化合物の例

が超微量で可能となったことに起因している。たとえば、高等植物の生長を促進するステロイドであるプランノライド **13** は、天然界から 4 mg しかとれなかったが、森らの 1983 年の合成法が改良されて大規模に実施され、30 g もの **13** が作られて生物試験に供されている。また約 10 万匹のワモンゴキブリから 200 μg だけ油状物として得られていたワモンゴキブリの性フェロモンである (-)-ペリプラノン-B **14** は、森・北原 武ら (東大農) により結晶として合成された。自然界からは微量しか得られないため立体構造の確定に至らないでいた天然物の立体構造を、合成により確定することはますます普通のこととなった。たとえば桑原保正ら (筑波大) により発見されたコウノホシカダメの集合フェロモンであるラルドリュア **15** は、森・桑原重文 (東大農) の合成的研究により立体構造が決定されたのである。図 4 に示した化合物は、すべて光学活性体として合成されていることを強調したい。

さて、本稿の最初にふれた「化学と生物」Vol. 12, No. 5 所載の総説の最後に、筆者はこう書いた。「生合成と有機合成、自然と人間とを相対立する概念としてのみでなく、ともに自然の理法の下にある被造物として謙虚にとらえ、必要に応じ生合成と有機合成とを組み合わせて目的を達する農芸化学的手法をもっと大事にする研究者が、今後は必要なのであるまいか」と。有機合成のなかで、この考え方は今一つの波となった。光学活性体を合成する手段を中心に、生化学反応の温和さと効率の良さがみなおされてきたのである。今や日本のみならずアメリカ、イギリス、西ドイツ、カナダ、イタリア、スイスで多くの研究者が生化学反応を有機合成に利用している。わが国でも山下・折谷や丸茂らの先駆的研究をへて、大野雅二 (東大薬) や筆者のような合成屋がさかんに生化学反応を用いている。たとえばラルドリュア **15** の合成は、生化学的に調製された原料を用いることにより可能となったものである。有馬 啓 (東大農) のステロイド側鎖切断や、山田秀明 (京大農) によるアミノ酸やパントラクトンの調製のような、すぐれた微生物学者による有機合成屋への挑戦もまた、この分野の発展を加速したといえよう。

IV. 21 世紀への展望

「君子は怪力乱神を語らず」というわけではないが、未来論は筆者は苦手である。筆者が有機合成を始めたこ

ろ、今のような進歩は予測できなかったからである。しかし編集委員会のご要望にこたえ、何か書かねばなるまい。

まず、現在研究されているのと同じ方向がさらに進展することは間違いない。反応理論の進歩と新反応 (生化学反応も含めて) の発見に支えられた、合成目標の高度化と合成経路の単純化である。

しかし、筆者の世代が高度成長期に体験したような革命的变化は、今後しばらくはないのだろうか。当分パラダイムは変わらないのだろうか。物理的方法の導入、立体化学の進歩、反応論の発展と無数の新反応の開発は、筆者の世代にとって一種のふるいわけ効果をもっていて、この変化についていけた者だけが研究者として生き残ったのである。今、予言者ならばどんな「時の徴」と「胎動」とを有機合成の世界にみるだろうか。情報科学を合成を考える手段として使うことではなかるか。分子設計と合成経路の設定に人工知能を使いこなすことは、21 世紀においては当り前のこととなるだろう。合成中間体の構造解析に人工知能を使いこなすことは、それより前に可能となるだろう。

合成経路の設定は有機合成の最も中心的部分であり、多大の経験と才能とが必要とされる。この知的作業の重荷がやや軽くなる時、合成化学者は他のことにもっと知恵をしぼれるかもしれない。既知の事実のデータベースから何かを引き出して組み合わせることだけでなく、真に創造的な事柄に考えを集中できるかもしれない。

おわりに

以上、筆者の身のまわりを中心とした主観的な回顧となつてしまい、医薬・染料・合成高分子・機能材料や生体高分子の合成化学についてふれなかった。農芸化学会創立 100 周年記念誌に、生体高分子の合成化学がどう論じられるか。筆者がそれを読むことができるとは思えないが、どんなことになっているかたいへん興味がわく。現時点では、有機合成は生体高分子の分野ではまだ発展途上にしかすぎない。核酸やペプチドの自動合成機が市販されているとはいえ、まだ生物が生体高分子を作るのにくらべれば劣っている。40 年後はどうなるか。生体低分子合成の分野でこの 40 年間に起こった進歩を考えると、筆者はおばけになつても 100 周年記念誌をのぞきこみ、生体高分子合成の進歩を知りたいと好奇心を燃やすのである。