

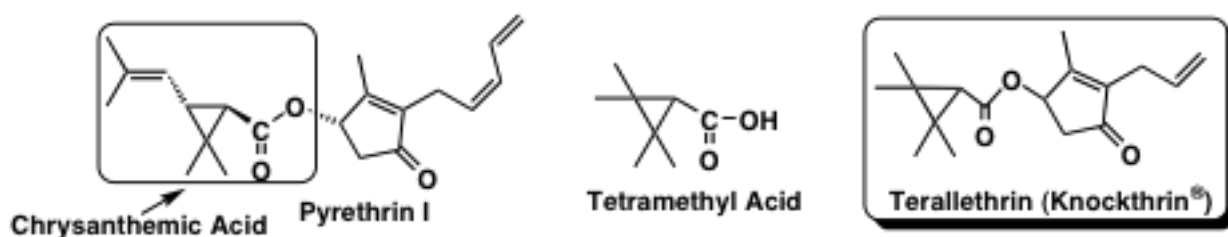
負から正への Turning Points—我が実験ノートから—

帝京平成大学薬学部・北里大学 北原 武

“ものづくり”は面白い。筆者は、様々な生物活性を持つ物質の合成研究に携わって半世紀近くになるが、その間に数えきれないほどの難関や失敗に遭遇してきた。これらのネガティブデータの中からもなんとか転機を探し出して問題を解決し、目的を達成したことが多々である。そのポイントはどこにあったのだろうか。筆者自身が実験台に向かっていて自分の手と目で体験した事実を中心に、“転機”をどうやって見いだしたか、要旨ではプロジェクトと問題点のみを示し、“鍵”の詳細は下記の題材の中からいくつかを選び、時間の許す範囲で述べてみたい。

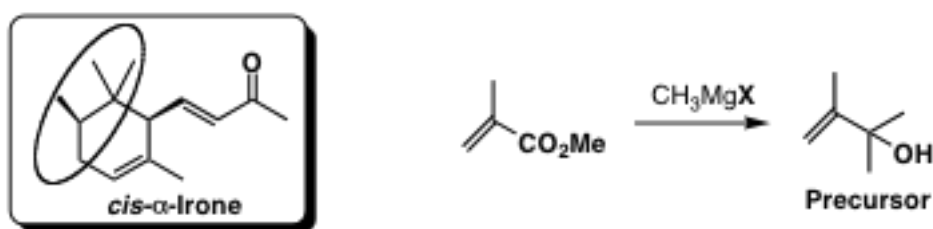
1) Insecticide, Pyrethroids: Preparative Procedure of 2,2,3,3-Tetramethylcyclopropane-carboxylic Acid¹⁾

副生物の除去はどの段階で、運も大切な味方。



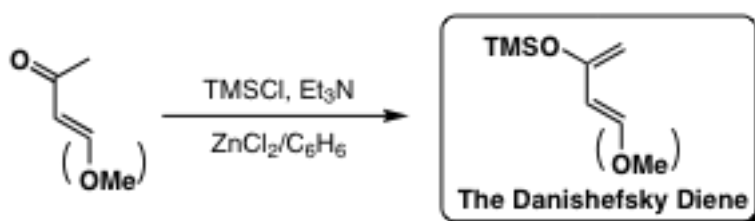
2) Perfume, α -Irene: Selection of the Grignard Reagent²⁾

カウンターイオンで地獄から天国へ、やり残しは禁物。



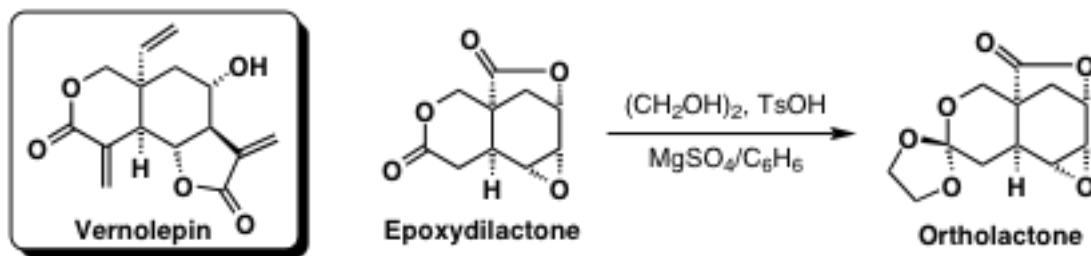
3) The Danishefsky Diene: Enol-Silylation, Triethylamine-ZnCl₂ Complex³⁾

失敗から学び工夫して、やるなら徹底的に。



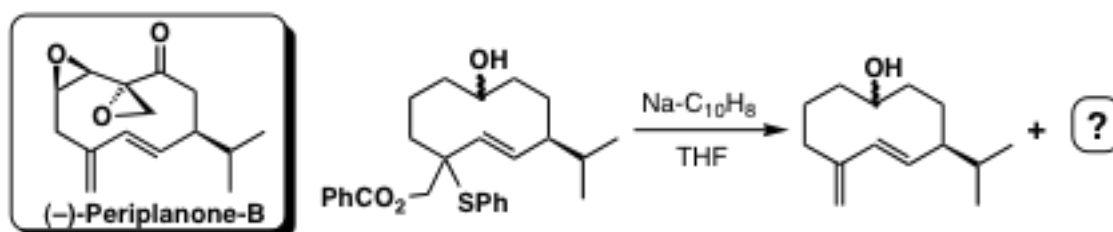
4) Antitumor Sesquiterpene, Vernolepin: Unusual Cyclic Ortholactone Formation⁴⁾

ネガティブデータこそ宝庫、反応設定は時には大胆に。



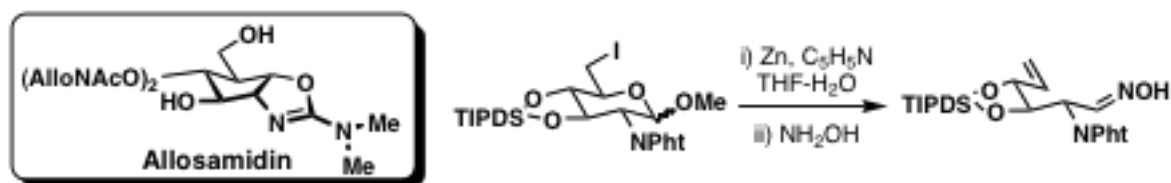
5) Cockroach Pheromone, Periplanone-B: Reductive Elimination of Phenylthio-Benzoate⁵⁾

スケールアップで質量保存の法則を忘れ落とし穴、後処理にご用心。



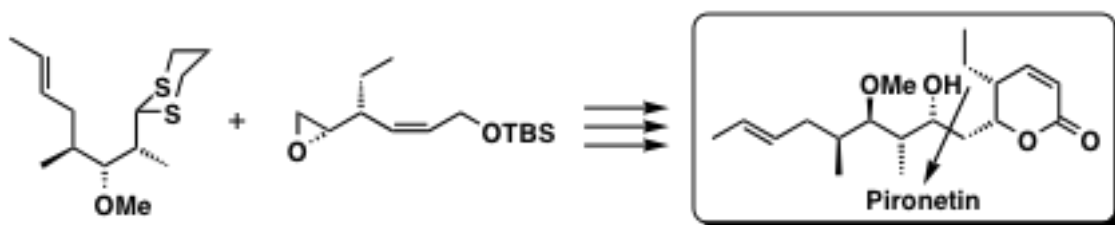
6) Chitinase Inhibitor, Allosamidin: Reductive Elimination of Iodo-Glucoside⁶⁾

保護基と溶媒の選択と精製、乾燥しすぎても…………。



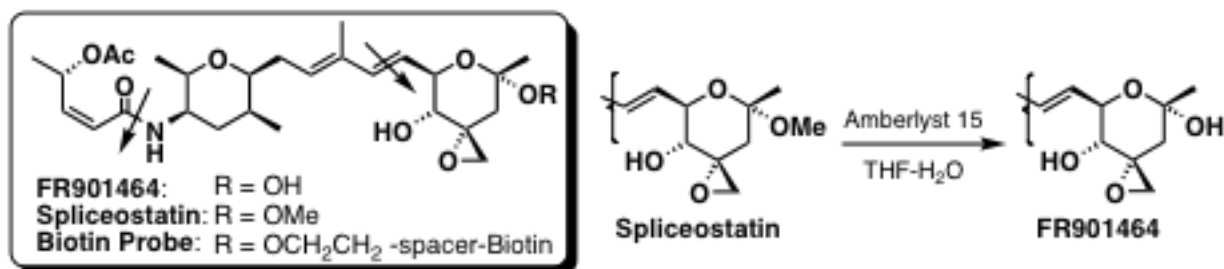
7) Cell-Cycle Inhibitor, Pironetin: Deprotonation and Coupling of Dithiane Derivative⁷⁾

低温・長時間必ずしも是ならず。



8) Cell-Cycle Inhibitor, FR901464 & Spliceostatin: Deprotection at the Last Step⁸⁾

保護基の除去で四苦八苦、失敗が呼ぶ新発見、新機能。



9) *Et cetera*: Endless Stories.....

In conclusion, 「頼りになるのは、実験者の手と目と気迫!!!」

Reference

1. Matsui, M.; Kitahara, T. *Agric. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 1143. Kitahara, T.; Fujimoto, K.; Matsui, M. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 1511.
2. Ishihara, T.; Kitahara, T.; Matsui, M. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, *38*, 439 & 1451.
3. Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 538. Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Yan, C.-F.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6996. Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Schuda, P.F. *Org. Synth.* **1983**, *61*, 147. *Coll. Vol. 7* **1990**, 312.
4. Danishefsky, S.; Kitahara, T.; Schuda, P.F.; Etheredge, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3028. Danishefsky, S.; Kitahara, T.; MacKee, R.; Schuda, P.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715. Danishefsky, S.; Schuda, P.F.; Kitahara, T.; Etheredge, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066.
5. Kitahara, T.; Mori, M.; Koseki, K.; Mori, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1343. Kitahara, T.; Mori, M.; Mori, K. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2689.
6. Kitahara, T.; Suzuki, N.; Koseki, K.; Mori, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 1906.
7. Watanabe, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8313. Watanabe, H.; Watanabe, H.; Bando, M.; Kido, M.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9755. Usui, T.; Watanabe, H.; Nakayama, H.; Tada, Y.; Kanoh, N.; Kondoh, M.; Asao, T.; Takio, K.; Watanabe, H.; Nishikawa, K.; Kitahara, T.; Osada, H. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 799.
8. Horigome, M.; Motoyoshi, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8207. Motoyoshi, H.; Horigome, M.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1378. Kaida, D.; Motoyoshi, H.; Tashiro, E.; Nojima, T.; Hagiwara, M.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; Yoshida, T.; Nakajima, H.; Tani, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. *Nature Chem. Biol.* **2007**, *3*, 576.