

天然物合成に新しさを求めて 今も記憶に残る亡き恩師の眩き

中田雅久

早稲田大学理工学術院 教授



「私の自慢」というお題をいただき、おこがましくも原稿を書かせていただいた。自分の研究人生を振り返れば多くの先生方と先輩方にお世話になり感謝に堪えない。そして今も記憶に残っているのは、亡き恩師の眩き「何か新しいことはないか」である。

天然物合成との出会い

奥田重信教授の研究室（応微研八研（当時））で岩崎成夫助教授（当時）の下、ゲルダナマイシン（GM，図1）の光照射により生成する，GMより高い生物活性を示す化合物の構造決定を卒業研究として行った。しかし，検討を重ねるうちにGMが入手困難となり，培養による供給も数回試みたがGMはほとんど得られなかった。培養に愛想が尽き始めたその頃，生協書籍部で出会った化学総説「中・大環状天然物合成の新展開」を読んで天然物合成に興味を持ち，大学院では有機合成を中心に研究を行っていた大野雅二先生の研究室に進学した。

大野研では応微研八研で構造決定された抗腫瘍性マクロリド，リゾキシシン（RZX，図1）の世界初の不斉全合成に取り組み，達成した¹⁾。私の意思を受け入れて下さった奥田先生，岩崎先生，大野先生，小林進先生，全合成を継続させてくれた大野先生後

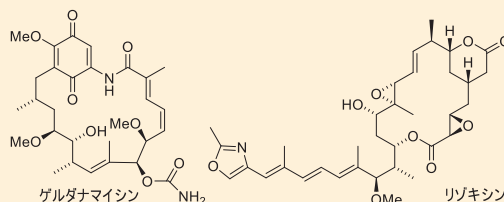


図1 ゲルダナマイシンとリゾキシシン

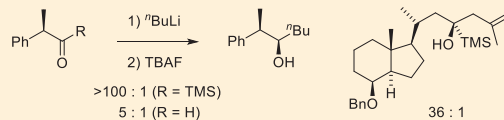


図2 α -キラルアシルシランを用いた不斉誘導

任の柴崎正勝先生，お世話になった先輩方，同僚に心から感謝している。

大野先生には「大学で研究をやりたいなら学生の間にJACSの速報の部にFirst Nameで報文を載せないと駄目だ」と言われたが，RZXの全合成に使える手法を模索する中で α -キラルアシルシランの高立体選択的1,2-不斉誘導（図2）を見だし，博士課程3年生のときに報文をJACSの速報の部に載せることができたのは幸いであった²⁾。

アシルシランの立体選択的反応は1,3-不斉誘導にも有効であり，カルシトリオールラクトンの側鎖部分の立体選択的合成に活用できたが（図2）³⁾，RZXの不斉全合成に活用できなかったことは心残りであった。

早大理工で研究室の独立運営を開始

1995年4月から早大理工・化学科/専攻で研究室を独立運営する機会を得た。天然物の全合成以外に何か新しいことを始めたかったので，全合成を効率化する研究室独自の反応や手法の開発を開始した。「何か新しいこと」というのは，亡き恩師である大野先生の眩き「何か新しいことはないか」が常に頭の中にあったからだと思う。

生体触媒を利用するキラルビルディングブロックの創製と活用により，世界初を含む天然物の不斉全合成をいくつか達成したが（図3）⁴⁾，生体触媒を活用する全合成は先達の遺産に依存している感が否めなかったため，新しさを求めて酵素反応の代わりとなる不斉触媒反応の開発を手掛けた。

当時，有機クロム試薬の不斉触媒反応が報告され始めた頃であった。配位座を埋め

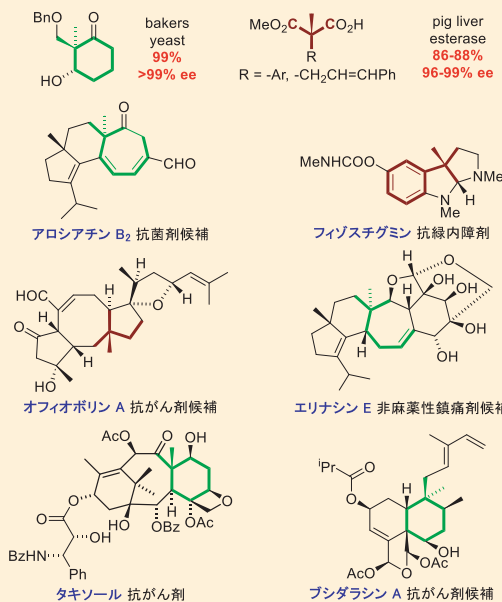


図3 生体触媒を活用した全合成

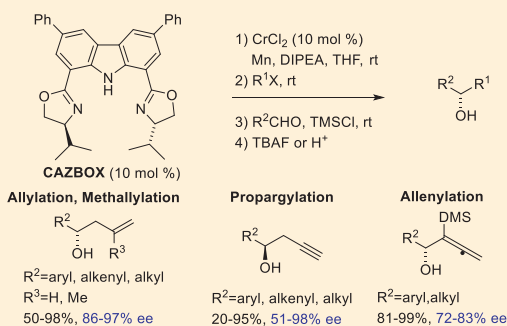


図4 有機クロム試薬の不斉触媒反応の開発

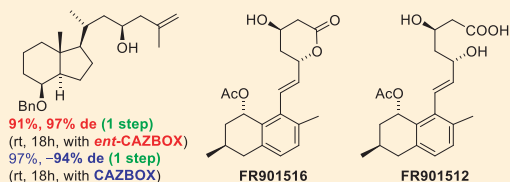


図5 有機クロム試薬の不斉触媒反応の活用

アルデヒドの配位座を限定する設計でカルバゾールを母核とする不斉三座配位子を創出し、有機クロム試薬の不斉触媒反応を開発した(図4)⁴⁾。メタリル化は学生時代に報告したアシルシランの1,3-不斉誘導の結果を工程数、収率、立体選択性で上回り、リベンジを果たした気分である(図5)⁴⁾。

また、この不斉触媒反応を活用し、高脂血症治療薬候補 FR901512, FR901516 の構造決定と初の不斉全合成を達成した(図5)⁴⁾。さらにこの不斉配位子の Fe(II) 錯体は基質限定的であるが、触媒的不斉エポキシ化にも活用できた⁴⁾。その後、この不斉配位子を利用する不斉触媒反応が他研究者によ

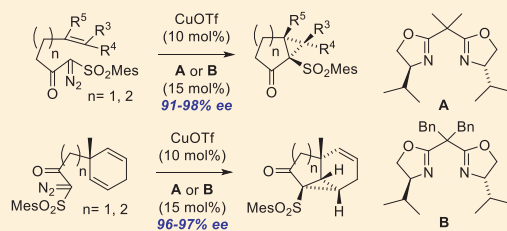


図6 触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応

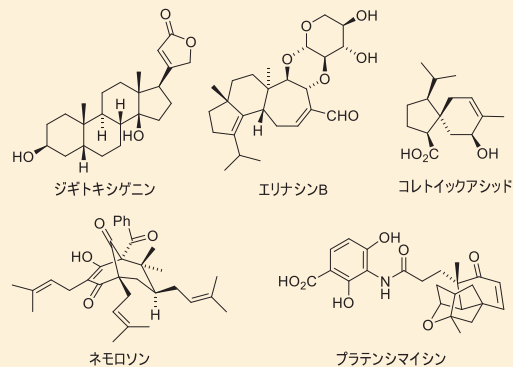


図7 CAIMCPを活用して合成した天然物の一部

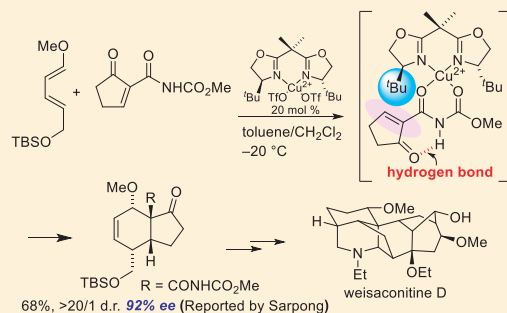


図8 α-アルキリデン-β-オキシイミドの不斉触媒反応

り報告されたことには驚いた。まさに人の輝で相撲を取られた形である。

不斉第四級炭素を構築可能で適用範囲の広い触媒的不斉分子内シクロプロパン化反応(CAIMCP)を開発した(図6)⁴⁾。JACSのReviewerにbreak throughと評されたこのCAIMCPは、不斉第四級炭素を備えた天然物の不斉全合成に広く活用できた。ネモロソンの全合成はアメリカ化学会 Virtual Collectionsで紹介された(図7)^{4,5)}。

α-アルキリデン-β-オキシイミドは分子内水素結合の形成により立体配座が固定され、不斉ルイス酸触媒に二座で配位することを見だし、高収率で高エナンチオ選択的に進行する各種不斉触媒反応を開発した⁴⁾。この不斉触媒反応は Sarpong らにより天然物の不斉全合成に活用されたが(図8)⁴⁾、開発した自分たちより先に天然物合成に使われたので心境は複雑である。



なかだ・まさひさ
 1986年東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退。87年同大学薬学部助手、92年米国 California 州 The Scripps Research Institute 博士研究員、93年東京大学薬学部助手、95年早稲田大学理工学部化学科助教授を経て、2000年より現職。1997年度日本薬学会奨励賞、2008年度(第1回)有機合成化学協会アステラス製薬・生命有機化学賞、2020年度日本化学会学術賞、2021年度長瀬研究振興賞。〔専門〕天然物合成、有機合成化学。〔趣味〕釣り、野球、スポーツ観戦。

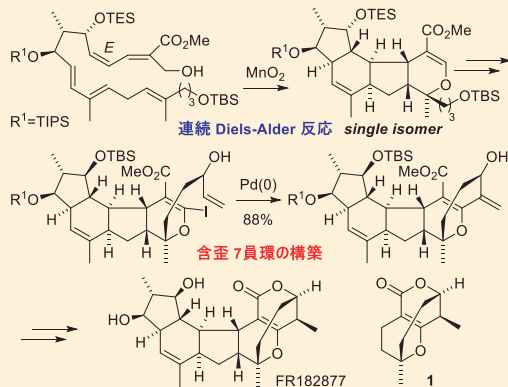


図 9 FR182877 の不斉全合成における鍵工程

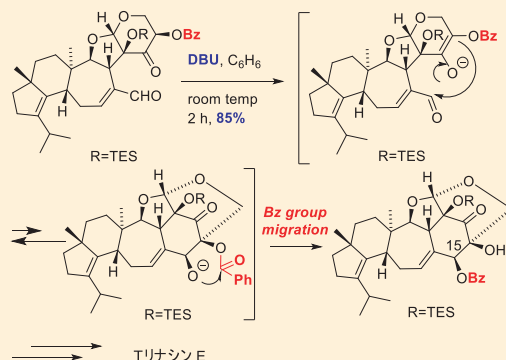


図 10 エリナシン E の不斉全合成における鍵工程

含歪生物活性天然物の全合成

連続 Diels-Alder 反応と Pd 触媒による含歪 7 員環の構築を経由して FR182877 の不斉全合成を達成した (図 9)⁴⁾。本研究を行った学生がロレアル-ユネスコ女性科学者日本奨励賞を受賞したのは望外の喜びである⁶⁾。また、生物活性発現のために必要な FR182877 の部分構造は **1** であることを示せたのは有機合成化学の力と言える⁴⁾。

エリナシン E の歪んだ骨格は通常の分子内アルドール反応では構築不可能であったが、その生成物においてベンゾイル基を転位させて逆反応を抑える戦略が功を奏し、世界初の不斉全合成を達成した (図 10)⁴⁾。

JACS Editor の Roush から JACS Virtual Issues⁷⁾ でこの全合成を紹介したいと連絡があり、後日、郵送された Virtual Issues の小冊子 (図 11) は私と学生の記念品である。

タキソールの全合成で見いだした Pd 触媒による高効率 8 員炭素環構築はコチレニン A の世界初全合成に活用できた (図 12)⁴⁾。

コチレニン A の歪んだ糖部位は合成困難であったが、可逆なアセタール化を不可逆なエポキシドの開環で停止する戦略により



図 11 JACS Virtual Issues に掲載

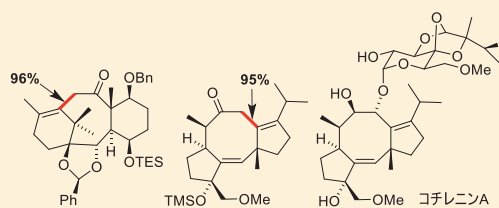


図 12 Pd 触媒による高効率 8 員炭素環構築

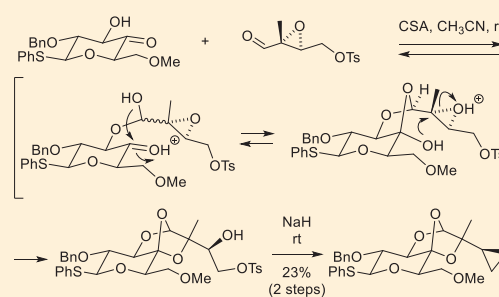


図 13 連続反応によるコチレニン A 糖部位の合成

初めて構築できた (図 13)⁴⁾。2 工程で炭素-酸素結合 4 本を形成しているから収率 23% はさほど悪くない。コチレニン A の全合成は 26 以上の新聞社により報道された。

天然物合成に新しさを求めて

振り返れば私の研究の原点は RZX の全合成にあり、その最中で聞いた亡き恩師の眩き「何か新しいことはないか」を忘れず研究を続ける所存である。最後に私と日夜研究を行った学生諸君に心から感謝したい。

- 1) M. Nakada, S. Kobayashi, M. Shibasaki, S. Iwasaki, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1039.
- 2) M. Nakada, Y. Urano, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4826.
- 3) M. Nakada, Y. Urano, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 741.
- 4) M. Nakada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, 95, 1117.
- 5) <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ol401788y>
- 6) <https://www.loreal.com/ja-jp/japan/articles/>
- 7) Adapted with permission from *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6654. Copyright © 2008 American Chemical Society.