

福山 透 教授 退職記念誌

平成 25 年 3 月

東京大学大学院薬学系研究科・天然物合成化学教室



紫綬褒章受章記念祝賀会記念写真（2009年）

目 次

はじめに	1
恩師岸義人先生からの寄稿文	2
略歴	3
総合論文・総説	
含窒素キノン系抗癌物質の合成研究	4
Total Synthesis of (+)-Leinamycin	1 4
新規インドール合成法の開発と天然物合成への応用	2 6
ニトロベンゼンスルホンアミドを用いた高効率含窒素化合物の合成	3 2
天然物全合成と反応開発	4 3
含窒素天然物の全合成と反応開発研究	4 9
実用的な有機合成を目指す-ビンプラスチン全合成の考え方-	6 0
Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters	6 6
天然物合成に役立つ酵素反応	7 6
芳香族アミノ化反応を基盤とする含窒素環状天然物の全合成	8 3
天然物合成を豊かにする有機金属化学	9 4
講演要旨	
天然物合成と保護基の考案	9 8
天然物の全合成研究-平成12年3月発表の修士論文をもとに-	1 0 4
インドール合成反応開発の波及効果	1 1 3
含窒素天然物の全合成研究	1 1 9
雑談	1 2 5
含窒素天然物の全合成研究	1 2 6
「非」含窒素天然物の全合成研究	1 3 0
巻頭言・オピニオンなど	
教育は研究の基盤	1 3 3
これからの全合成	1 3 4
天然物合成化学とともに歩んだ40余年	1 3 5
全合成された化合物	1 3 6
反応開発研究例	1 4 1
論文目録	1 4 6
エッセー・インタビューなど	
人との出会いの大切さ	1 5 7
研究者ノート	1 6 0
私が化学者になった理由	1 8 4
有機合成化学は知的エクササイズ	1 8 5
「学友インタビュー」有機合成化学の道を歩んで	1 9 1
思い出の写真集	2 0 4

はじめに

光陰まさしく矢の如し。平成7年8月に米国から帰国して17年余りが経ち、いよいよ東京大学を去るときが近づくと万感の思いが湧いてくる。私は子供の頃から大志や野心を抱いていたわけでもなく、その時その時が楽しければ良いという至って頼りない人物である。ただし、その時その時を楽しむためには、それなりの努力が必要であるということは経験上知っている。面白いことをやっているときには時間を忘れてしまうものだが、東大での17年間が瞬くうちに過ぎ去った感じがするのは、十分に楽しめた証であろう。仕事としては生物活性天然物の全合成と必要に迫られての反応開発研究に関わってきたのだが、「ものづくりはとっても面白いよ!」としか言いようがない。勿論、ただつくるだけでも面白いのだが、自分なりの「こだわり」を表現できるような作品に仕上げるのがすごく面白いのである。子供の頃、画家であった親父が作品を描き終えた時に細長い絵筆で眼を細めながらサインを書き入れているのを傍で見て「格好いいなー」と思ったが、この仕事は「福山透」の作品だ、と通人には分かってもらいたいという願望は若い頃から一貫して抱いてきたと言える。その願いは叶ったかと問われれば、いい加減な私は「まあまあ」と答えるだろう。もう少し頑張っておれば、なんて思ったところで、まあそこまでガツガツやりなさんな、というもう一人の怠け者の私が常に耳元で囁いた結果が現在の私であるので、現状に満足せざるを得ない。右も左も分からない学生であった私に有機化学の面白さをたたき込んで下さった恩師である岸義人ハーバード大学教授の存在なしに現在の私は無いと断言できる。また、ライス大学での17年間、私の厳しい監視と干渉の下で一心不乱に頑張ってくれた学生たちのお陰で研究人生の中間点を実り多く通過することが出来た。日本に帰国後も、何を言い出すか分からない予測不明かつ時として言語不明瞭の私に、ツーと言えばカーと応えて研究室をまとめてくれた元スタッフである徳山英利東北大学教授、菅敏幸静岡県立大学教授、横島聡名古屋大学准教授、下川淳名古屋大学助教の献身的な努力なしには東京大学での研究成果は生まれてこなかった。勿論、朝令暮改的に私のアイデアがころころと変わり、それに振り回された学生や研究生も多かったと思うが、彼らと一緒に充実した人生を送ってこられたのを深く感謝している。酒井（旧姓石川）真子さんには14年間の長きにわたって有能な秘書として、大事なことをすぐに忘れてしまう私と研究室を支えていただいたことに深謝する。また、70歳までは米国で研究を続けようと思っていた私に、東京大学薬学部で研究教育をするように勧誘していただいた故古賀憲司教授と柴崎正勝教授に篤くお礼を申し上げたい。最後に、こんな私でも研究に専心できるように暖かく幸せな家庭を築いてくれた妻のゆりにも感謝の意を記したい。

恩師岸義人先生からの寄稿文

福山君：

この3月に東京大学を定年退職されると聞きました。貴君の「含窒素天然物の全合成研究」に包括される膨大な研究業績は、すばらしい一言につきます。特筆すべきは、福山君の全合成には「合成方法論・合成反応開発」と「全合成」が見事に融合している点です。例えば、ノシル基を用いたアミノアルキル化反応は、有機合成多年の課題であったアミノ基の選択的アルキル化に解答を与えたと同時に、君のインドールアルカロイドなどの全合成で不可欠の役割を担いました。私は、君の合成にたぐいまれな着想力・創造力を認めるとともに美しさ（芸術性）を感じます。イソマイトマイシンAを経たマイトマイシンCの全合成はまさにこの傑作です。

東京大学退官後は、名古屋大学に研究室を移されたと理解しています。名古屋大学は、福山君の研究人生の発祥地であり、多くの思い出と愛着の地であると推察します。福山流を貫きつつ、今後も研究教育に邁進されることを期待します。

2013. 1. 30

岸 義人

福山君：

この3月で東京大学を定年退職されると聞きました。貴君の「含窒素天然物の全合成研究」に包括される膨大な研究業績は、すばらしい一言につきます。特筆すべきは、福山君の全合成には「合成方法論・合成反応開発」と「全合成」が見事に融合している点です。例えば、ノシル基を用いたアミノアルキル化反応は、有機合成多年の課題であったアミノ基の選択的アルキル化に解答を与えたと同時に、君のインドールアルカロイドなどの全合成で不可欠の役割を担いました。私は、君の合成にたぐいまれな着想力・創造力を認めるとともに美しさ（芸術性）を感じます。イソマイトマイシンAを経たマイトマイシンCの全合成は、まさにこの傑作です。東京大学退職後は名古屋大学に研究室を移されると理解しています。名古屋大学は、福山君の研究人生の出発点であり、多くの思い出と愛着の地であると推察します。福山流を貫きつつ、今後も研究教育に邁進されることを期待します。

2013年1月30日

岸 義人

福山 透 教授 略歴

生年月日

昭和 23 年 8 月 9 日生

学歴

昭和 39 年 3 月	愛知学芸大学附属岡崎中学校卒業
昭和 42 年 3 月	愛知県立岡崎高等学校卒業
昭和 46 年 3 月	名古屋大学農学部農芸化学科卒業
昭和 48 年 3 月	名古屋大学大学院農学研究科修士課程修了
昭和 52 年 6 月	米国ハーバード大学大学院化学科 Ph.D. 取得

職歴

昭和 52 年 2 月	米国ハーバード大学化学科博士研究員
昭和 53 年 7 月	米国ライス大学化学科助教授
昭和 57 年 7 月	米国ライス大学化学科准教授
昭和 63 年 7 月	米国ライス大学化学科教授
平成 7 年 8 月	東京大学大学院薬学系研究科教授
平成 24 年 11 月	名古屋大学大学院創薬科学研究科教授
平成 24 年 11 月	東京大学大学院薬学系研究科教授（兼任）

受賞

平成 5 年	アメリカ化学会賞 (Arthur C. Cope Scholar Award)
平成 14 年	2001 年度有機合成化学協会賞 (学術的)
平成 15 年	2003 ISHC Senior Award in Heterocyclic Chemistry (国際複素環化学会賞)
平成 16 年	アメリカ化学会賞 (Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry)
平成 18 年	日本薬学会賞
平成 21 年	中日文化賞
平成 21 年	紫綬褒章

学会活動

平成 21, 22 年	第 40 代有機合成化学協会会長
-------------	------------------

含窒素キノン系抗癌物質の合成研究

福 山 透*

Synthetic Studies of Quinone Antitumor Antibiotics.

Tohru FUKUYAMA*

Total syntheses of the nitrogen-containing quinone antitumor antibiotics saframycin B (2), cyanocycline A (3), and mitomycin C (6) are described. Brief retrosynthetic analyses of these challenging molecules are provided to show our basic synthetic strategy.

1. はじめに

窒素を持った天然のキノン系化合物には興味深い生理活性を有するものが多い。本稿では筆者の研究室で近年扱ってきた主要テーマのうち、特にユニークで挑戦的な構造を持った抗癌物質である saframycin B (2), cyanocycline A (3), および mitomycin C (6) の全合成について簡単な逆合成的考察をまじえて紹介したい(図1)¹⁾。

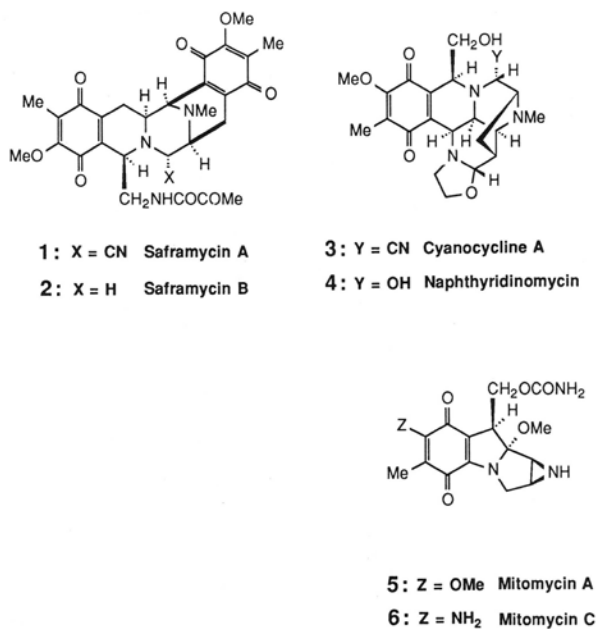


Fig. 1

2. Saframycin B の全合成²⁾

Saframycins は *Streptomyces lavendulae* によって生産される特異な構造を持った二量体キノン化合物で、中でも saframycin A (1) は顕著な抗癌活性を有している³⁾。面白いことに類似の構造を持った renieramycins が海綿から単離されている⁴⁾。この一連の化合物については、新井、久保による成書に詳細に記述されている⁵⁾。Saframycin B (2) はその中でも最も簡単な構造を有し、抗癌活性は低いが saframycin A (1) および renieramycins 全合成研究のモデル化合物として最適であるために第一の合成目標として選んだ。なお、最近筆者らに続いて久保らが2の合成に成功している⁶⁾。

紙面の都合上詳細な逆合成的分析は記せないが、図2

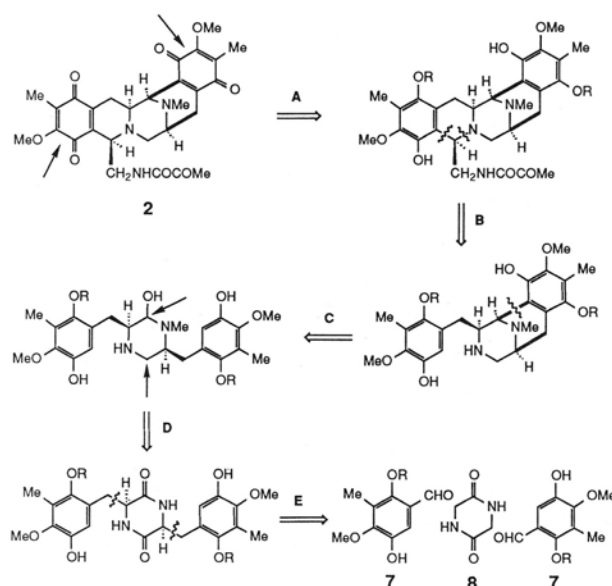


Fig. 2

* 米国ライス大学化学部

* Department of Chemistry, Rice University (Houston, Texas 77251, U.S.A.)

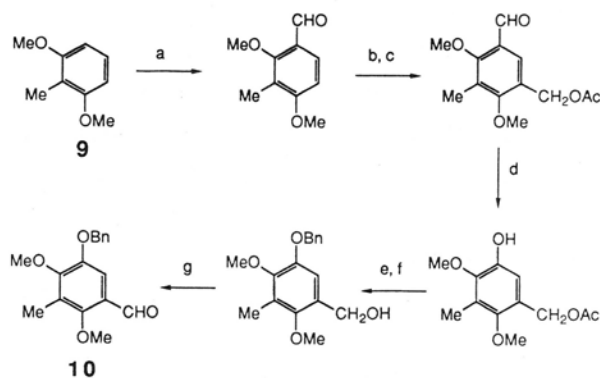
のように2の合成計画を簡略化した。A) 反応性に富むキノンの芳香環による保護, B), C) 逆 Pictet-Spengler 反応, D) ジケトピペラジン環の形成, E) C-C 結合の切断によって簡単なアルデヒド(7)とグリシン無水物(8)にまで単純化する。

実際に合成に使ったアルデヒド(10)は、市販の2,6-ジメトキシトルエン(9)から次のように簡単に得られる(図3)。

初期のモデル実験の結果、トランス体(11)で容易に進行するアシルイミニウムイオン環化⁷⁾が、期待するシステ体(13)では全く起こらないという重要な知見が得られた(図4)。そこで、環化の際の立体障害を減らすために二重結合を導入することにし(15)、合成計画を図5のように修正した。

勿論アミノアルデヒド(16)の合成は事実上不可能であるので、その等価体である18およびアミノ酸誘導体(19)を Schöllkopf のイソニトリルを用いた方法⁸⁾を利用して10より合成した(図6)。

DCC を使った常法で18と19を縮合し4種類のジアステレオマーの複雑な混合物(20)を得た。この混合物を



(a) Cl_2CHOMe , TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 0°C (100%); (b) 37% HCHO , HCl , 80°C (94%); (c) NaOAc , AcOH , reflux (100%); (d) MCPBA , CHCl_3 , Et_3N , MeOH (99%); (e) PhCH_2Br , K_2CO_3 , DMF (88%); (f) NaOH , MeOH (100%); (g) PCC , CH_2Cl_2 (88%).

Fig. 3

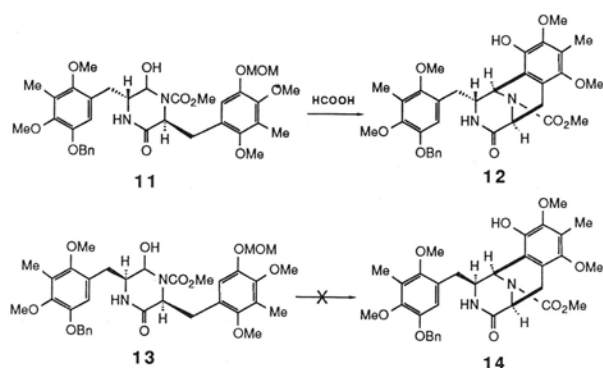


Fig. 4

分離することなくアセチル化し、さらに二重結合を注意深くオゾン開裂したところ、部分的な環化によってより複雑な混合物(21, 22)が生じた。しかしながら、この分離精製不可能に見える混合物を DBU で脱酢酸後に蟻酸処理したところ、アシルイミニウムイオン環化が容易に起こり、求めるビシクロ体(23)が主生成物として20から72%の高収率で得られた。酸性条件下でエナミドへ

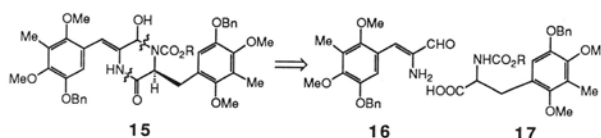
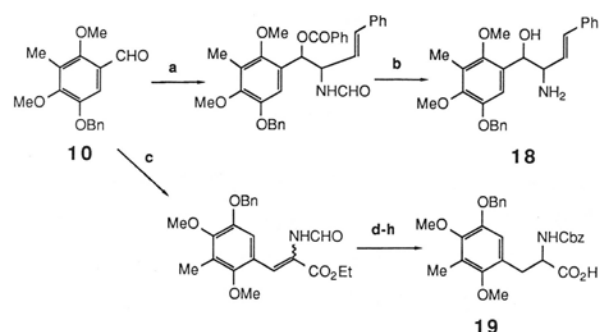
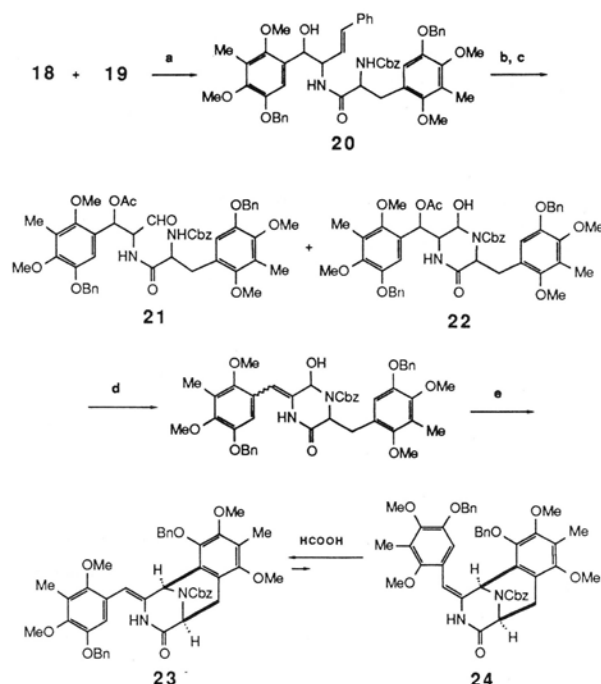


Fig. 5



(a) cinnamyl isocyanide, BuLi , THF , -78°C ; 10, -78°C ; 3N HCl , 23°C (94%); (b) NaOH , MeOH , reflux (75%); (c) ethyl isocyanacetate, KH , THF , 0°C (88%); (d) H_2 (1000 psi), Ra-Ni (W-2) (95%); (e) PhCH_2Br , K_2CO_3 , DMF (90%); (f) HCl , EtOH , reflux (100%); (g) CbzCl , N,N -dimethylaniline (89%); (h) NaOH , MeOH (94%).

Fig. 6



(a) DCC , CH_2Cl_2 , 23°C (83%); (b) Ac_2O , Py ; (c) O_3 , MeOH , CH_2Cl_2 , -78°C ; Me_2S , 23°C ; (d) DBU , CH_2Cl_2 , 0°C ; (e) HCOOH , 60°C , 20 min (72% overall yield from 20).

Fig. 7

のプロトン付加-脱離による二重結合の異性化が起こり、*E*-異性体(24)よりも熱力学的に安定な *Z*-異性体(23)のみが得られると考えられる(図7)⁹⁾。

ラネーニッケルによる23の接触還元は予想どおりビシクロ[3.3.1]系の立体障害の少ない *exo*-側から起こり、求める脱ベンジル化された25のみが生成した。ホルマリンを加えてさらに接触還元を続けると、*N*-メチル化された26が23から75%の収率で得られた。26のラクタムの還元はLiAlH₄を用いたところ非常に低収率でしか求めるアミン27が得られなかったが、AlH₃を使うことによって飛躍的に収率を高めることが出来た(図8)。

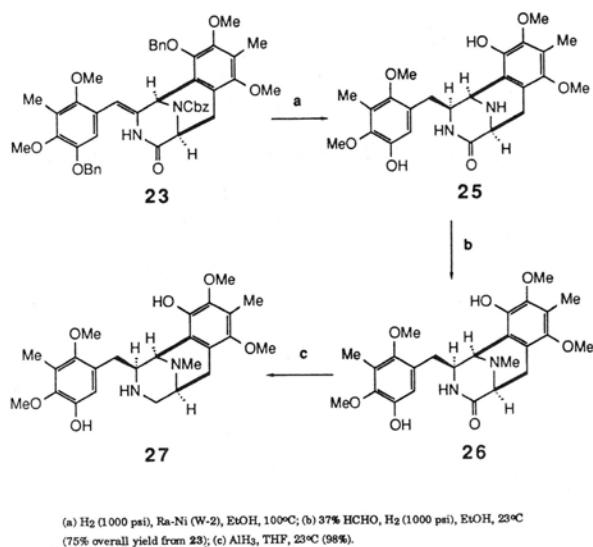


Fig. 8

アミン(27)のアルデヒド(28)による Pictet-Spengler 反応は、図9のように溶媒、反応温度に応じて異なった比率でテトラヒドロイソキノリン体(30, 31)を与えたが、いずれも求める β -異性体(30)が主生成物であった。これは allylic strain を避けた *E*-型イミニウム塩(29)にフェノール側鎖が速度論的に有利な β -側から攻撃することによるものと思われる。30の Cbz 基を接触還元で除き、ピルビン酸塩化物を用いてアシル化しアミド(32)を得た。この際塩基に *N,N*-ジメチルアニリンを使うとフェノールのアシル化を防ぐことが出来る。最終段階のフェノールの酸化による *p*-キノンの生成は、*o*-キノンの副生のため難航したが、硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)を用いて37%の収率で求めるラセミ体の saframycin B(2)を得ることが出来た。

その後筆者らの論文²⁾の脚注に触れておいた合成法に改良を加え、現在図10のようなルートで saframycin A (1)全合成への重要な中間体でもある25を大量合成し

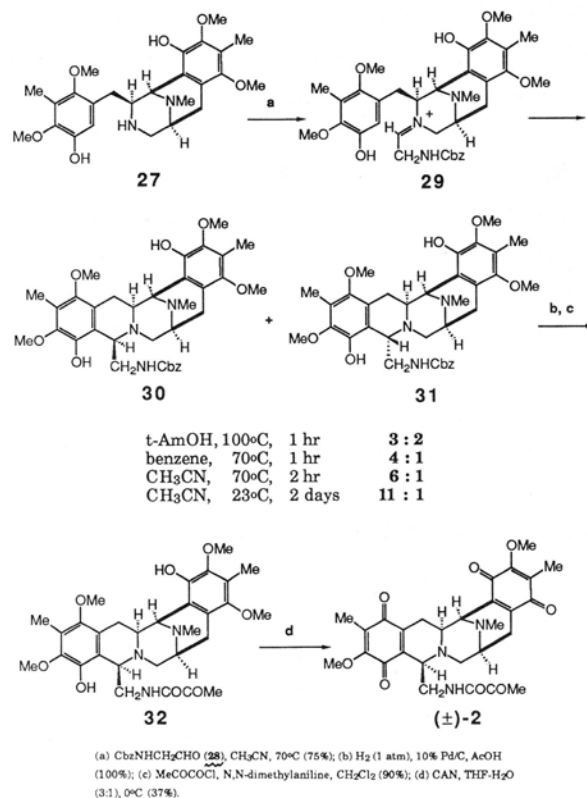


Fig. 9

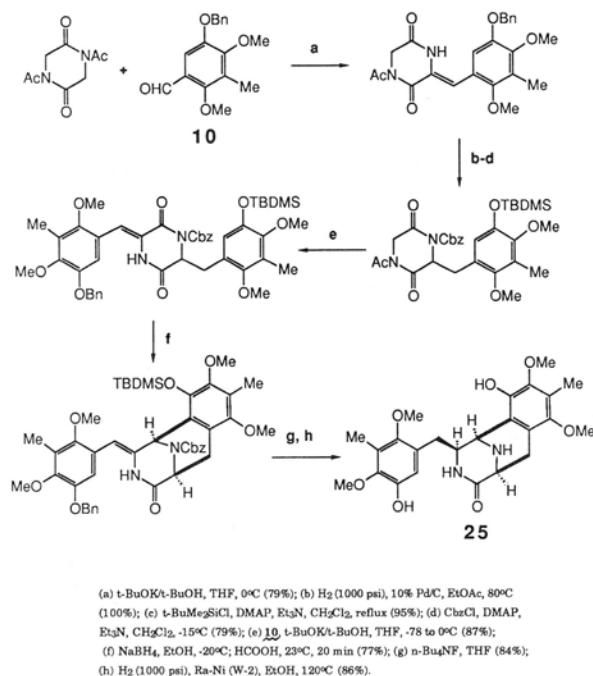


Fig. 10

ている。

3. Cyanocycline A の全合成¹⁰⁾

Cyanocycline A (3) は *Streptomyces flavogriseus* が生産

する抗腫瘍抗生物質で¹¹⁾, naphthyridinomycin (4) を NaCN で処理することによっても得られる¹²⁾。4 は緊密な分子の中に8個の不斉中心を持ち、それに加えて反応性の高いキノン、アミナル、オキサゾリジン環を有した6環性の化合物である。合成有機化学者にとっては悪夢に近いものと言え、未だに誰も合成に成功していない。より安定な cyanocycline A (3) の合成は、筆者らと Evans らが成功している¹³⁾。完成までに6年の歳月を費やしたが、正直に言って最初の4年間は暗中模索の時期で、少なくとも10通りの合成ルートを試みた。ここではスペースの都合で成功したルートのみを紹介するが、初期の様々な失敗経験が大いに役立ったのは言うまでもない。

4 の逆合成的考察を図11に示した。A) 反応性に富むキノン環の保護およびアミナル環の開裂、B) オキサゾリジン環のラクタムへの変換、C) 逆 Pictet-Spengler 反応、D) アンモニア脱離によるオレフィンの生成、E) エナミドの加水分解、F) *cis*-ピロリジン環の脱水素、G) 逆アルドール反応。このように複雑な4の合成を比較的簡単なアルデヒド(33)とピロリン(34)にまで単純化して考えることが出来る。

アルデヒド(33)としては saframycin B の合成に用いた大量合成の容易な10を使うことにし、ピロリン(34)

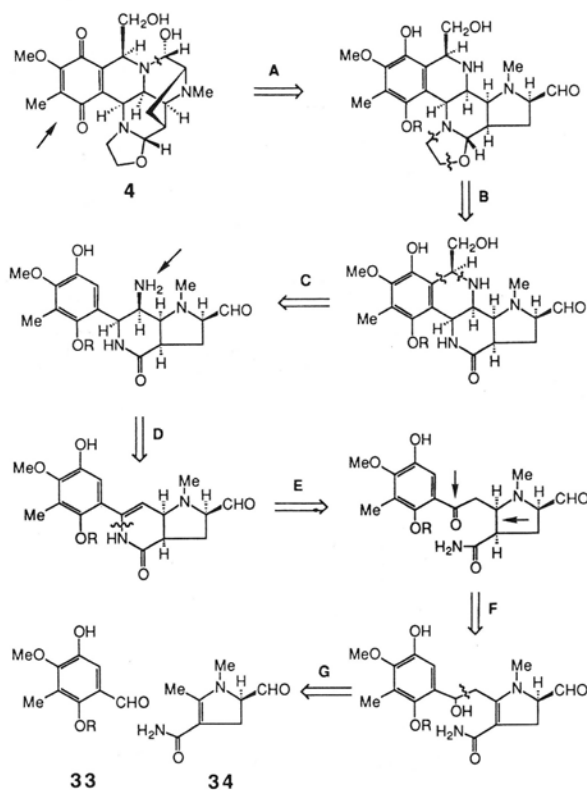
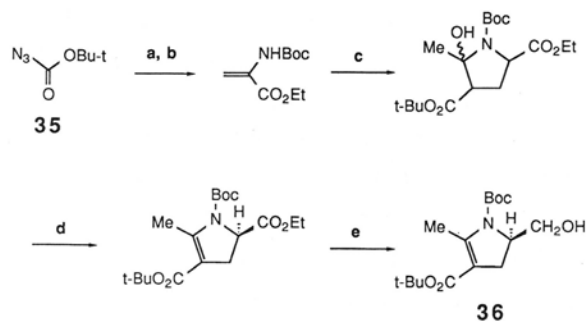


Fig. 11

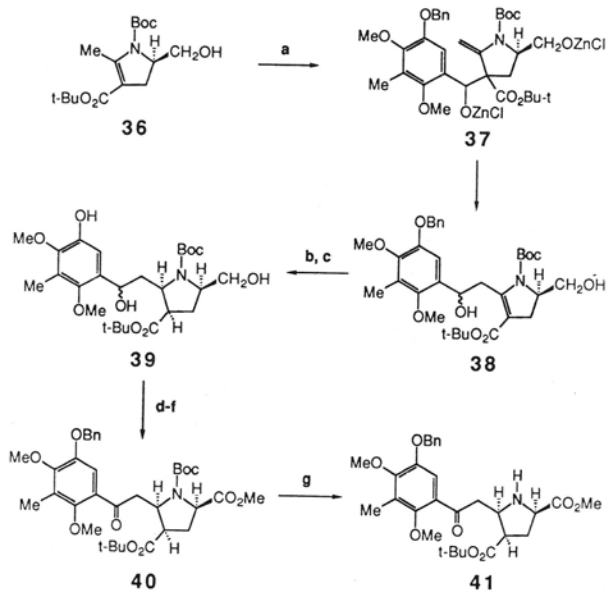


(a) Ph_3P , toluene, 0°C ; (b) MeCOCO_2Et , toluene, reflux; (c) *t*-butyl acetoacetate, NaOEt, EtOH, 60°C ; (d) *p*-TsOH, quinoline, toluene, reflux; (e) LiEt_3H , THF, 0°C (45% overall yield from 35).

Fig. 12

の等価体(36)を図12のようにして *t*-ブチルアジドホルメート(35)から通算収率45%で合成した。

36 とアルデヒド(10)との反応では、低温でまず速度論的に有利な α -付加体(37)が生じ、温度上昇と共に平衡によって熱力学的に有利な γ -付加体(38)のみを得ることが出来た。この際、付加後の環化等による副反応を防ぐために亜鉛エノレートを用いるのが有効である。次の問題は38の4置換オレフィンの接触還元で、Pt, Pd系の触媒は全く役に立たないことが判かった。ラネーニッケルは有効ではあるが再現性に問題があり、Rh系の触媒が最も効果的であるという結論に達した。ただRh触媒はベンジル基の芳香環を還元してしまうので、まずPd/Cを使って除去しておく必要がある。こうして得られた混合物(39)を40に変換したところ単一の化合



(a) LDA (2.5 eq), THF, -78°C ; ZnCl_2 (2 eq), THF, -78°C ; 10, -78 to 0°C (77%); (b) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH (96%); (c) H_2 (1500 psi), 5% Rh/C, EtOAc, 80°C (63%); (d) PhCH_2Br , K_2CO_3 , acetone; (e) Jones oxidation; (f) MeI, K_2CO_3 , acetone (80% from 39); (g) 2% $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, reflux (83%).

Fig. 13

物であることが判かった。従ってオレフィンの還元は期待どおり5員環の立体障害の少ない α -側から特異的に進行したものと考えられる。次に40のBoc基を選択的に除去してアミン(41)を得た(図13)。

既にこの時点でN-カルボエトキシ体を使ったモデル実験からアミンの保護基は強酸、強塩基、およびラネーニッケルによる還元条件に耐え、なおかつ温和な条件下で脱保護可能なものが望ましいことが判っていた¹⁴⁾。既存の保護基でこの目的に叶ったものは見いだせなかったもので種々検討した結果、クロルホルメート(42)を開発することが出来た。アミンの保護の後、43の*tert*-ブチルエステルを常法によってアミド(44)に変換した。次段階のケトン-アミドの脱水環化は最も重要な反応の一つであるが、幸いにもピリドンに芳香環化することなく求めるエナミド(45)が高収率で得られた。この反応性に富んだオレフィン(45)は低温で塩化ニトロシルと容易に反応し、不安定な α -クロロオキシム(46)を与える。46を単離することなく直ちにNaBH₃CNで還元したところ、求めるオキシム(48)が主生成物として64%の収率で得られた。これは中間体であるニトロソオレフィン(47)の立体障害の少ない α -側から1,4-還元が起きたためと考えている。オキシム(48)のラネーニッケルによる接触還元は予想どおり α -側から立体特異的に起こり、求める脱ベンジル化した β -アミン(49)のみが得られた(図14)。

49のアルデヒド(50)によるPictet-Spengler反応は予想以上の好結果を与え、求める52がほぼ単一物として92%の収率で得られた。これは中間体であるイミンが立体反発の少ない*E*-型で51のような立体配座を経て環化するためと思われる。次にフェノールを保護し、メチルエステルのアルデヒドへの部分還元を試みたが痕跡程度にしか求めるアミナル(54)が得られなかった。そこで先ずLiEt₃Hでアルコール(53)にし、次いでSwern酸化することによって54を得た。この不安定なアミナルエピマーの混合物(54)を直ちにMe₃SiCN-ZnCl₂で処理することによって、安定なアミノニトリル(55)を単一物として得た(図15)。

ベンジル基の接触還元による脱保護は、アミノニトリルおよびオキサゾリジン存在下では不可能であることが判かったので、55の段階でBCl₃を用いて脱保護し、次いで酢酸エステル(56)によって保護することにした。56のラクタムはLawesson試薬を用いて先ずチオラクタム(57)に変換し、さらに多少不活性化させたラネーニッケルで注意深く脱硫して比較的安定なイミン(58)を得た。このイミンはエチレンオキシドと加熱することによってほぼ定量的にオキサゾリジン(59)を与えた¹⁵⁾。この段階

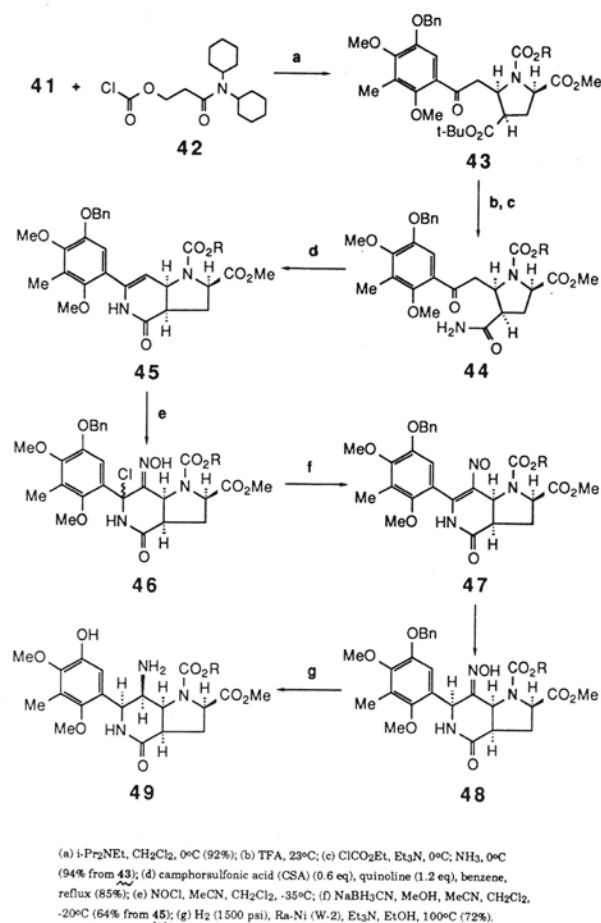


Fig. 14

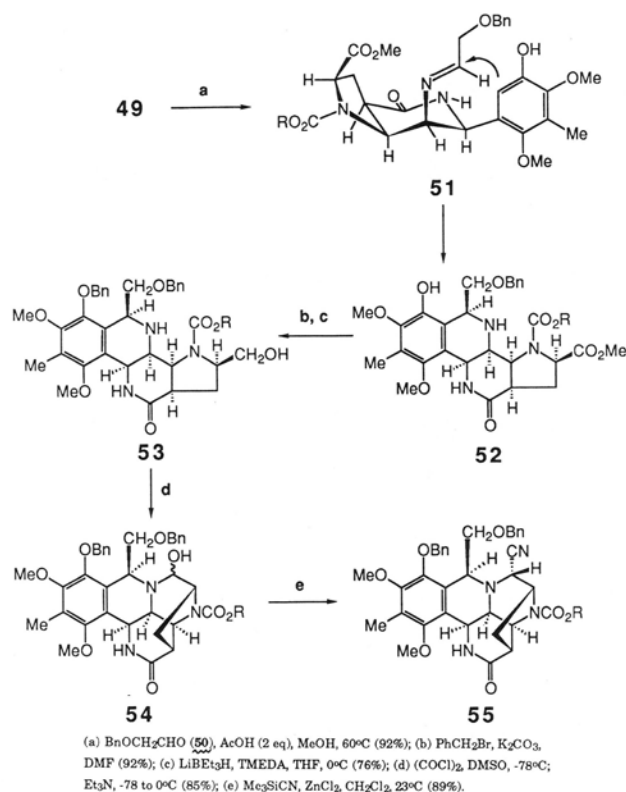
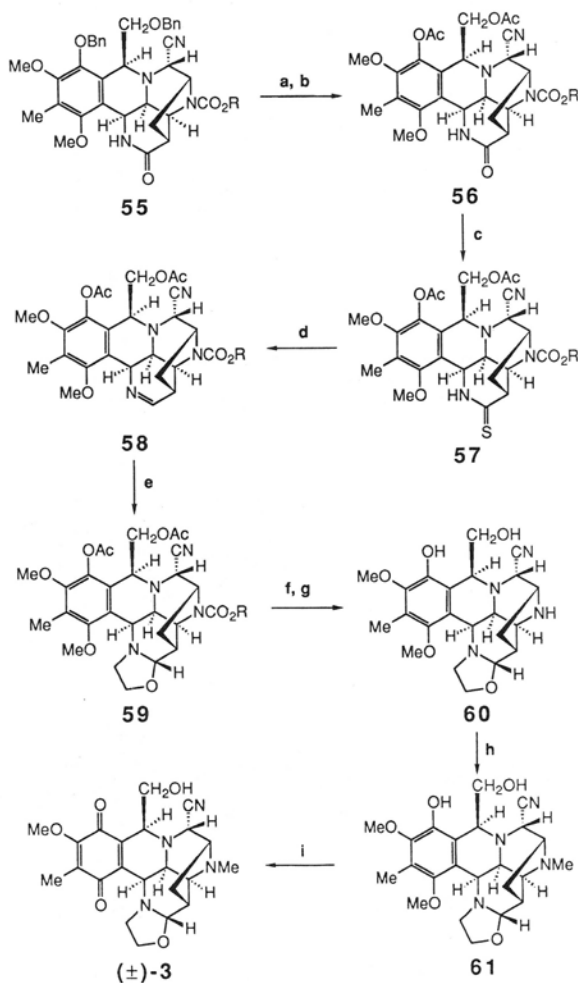


Fig. 15

で今まで役に立ってきたアミンの保護基を除去することにし、先ずアセテートを加水分解してから *t*-BuOK と 18-crown-6 で処理したところ求めるアミン (60) が定量的に得られた。オキサゾリジンのために常法である還元的メチル化は出来なかったが、ヨウ化メチルを用いて *N*-メチル体 (61) を得ることが出来た。最終段階のフェノール (61) から *p*-キノンへの選択的酸化は saframycin B 合成の時以上に難航したが、種々の酸化剤を検討した結果、酢酸マンガ (III) が 55% の収率で求めるラセミ体の cyanocycline A (3) を与えることを見いだした。合成品 (3) の構造は最終的には X 線解析によって確認した (図 16)。



(a) BCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) Ac_2O , Py (71% from 55); (c) Lawesson's reagent, benzene, 80°C (85%); (d) Ra-Ni (W-2), acetone, 23°C (87%); (e) ethylene oxide, MeOH, 60°C (99%); (f) 3N NaOH, MeOH; (g) *t*-BuOK/*t*-BuOH (3 eq), 18-crown-6 (1 eq), THF, 0°C (100% from 59); (h) MeI, *i*-Pr₂NEt, MeCN, 60°C (77%); (i) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, 0.3% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeCN}$, 23°C (55%).

Fig. 16

現在、筆者の研究室では α -グルタミン酸を出発物にした光学活性な naphthyridinomycin (4) 合成が進行中で、種々の面白い結果が得られている。

4. Mitomycin C の全合成¹⁶⁾

Mitomycin C (6) は強力な抗癌活性を有し、現在臨床的に使用されている代表的な化学療法剤の一つである。他の抗癌剤同様毒性が強いため様々な誘導体の合成研究がなされてきたが、6 に勝るものはまだ得られていない。6 は特に酸性および還元条件下で不安定なため、根本的な母核修飾は効率良い全合成法の確立に待たなければならない。諸国の合成有機化学者の長年の努力にもかかわらず、現在のところ岸らと筆者らが合成に成功しているのみである¹⁷⁾。全合成上の最大の問題点は、如何にしてメタノールの脱離による mitosene (62) の生成を防ぐかにある。6 の電子吸引性キノン環は窒素の孤立電子対がメタノールの脱離に使われるのを防いでいるが、反応性の高いキノンを合成の初段階から維持するのは至難の技である。岸らは 8 員環キノン (63) の transannular 環化によってこの困難を巧妙に克服している (図 17)。

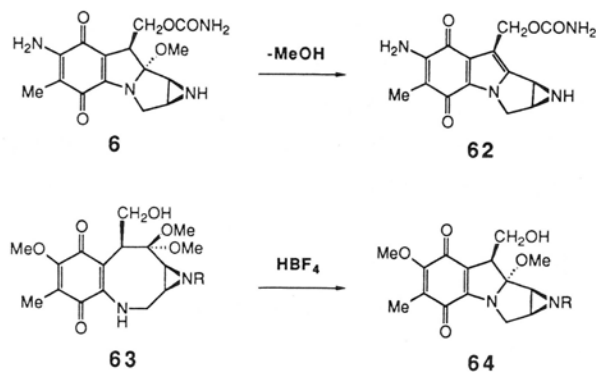


Fig. 17

最近協和発酵で mitomycin 合成の概念を一変させる重要な事実が発見された。Mitomycin A (5) とその培養液から単離された微量異性体である isomitomycin A (65) および albotomycin A (66) がいわゆる “マイトマイシン転位” によって平衡関係にあり、さらに 5 が平衡下での主要異性体であるということである¹⁸⁾。一方、5 はアンモニア処理で容易に 6 を与えることが知られている¹⁹⁾。従って isomitomycin A (65) は mitomycin C (6) の等価体であると言える (図 18)。そこで筆者らは 65 の合成に焦点を絞り図 19 のような逆合成的考察を行った。A) キノンの保護および逆アジド-オレフィン環化、B) ピロールに芳香環化するのを防ぐためのカルボニル基の導入、C) さらに C-C 結合生成反応の容易なブテノライドへ変換することによって比較的簡単な 67 にまで合成を単純化することが出来る。早速図 20 に示したようなモデル実験を行ったところ良好な結果が得られたので、本格的に

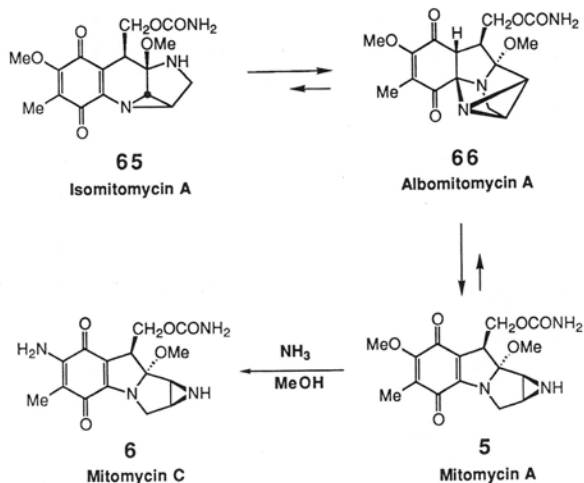


Fig. 18

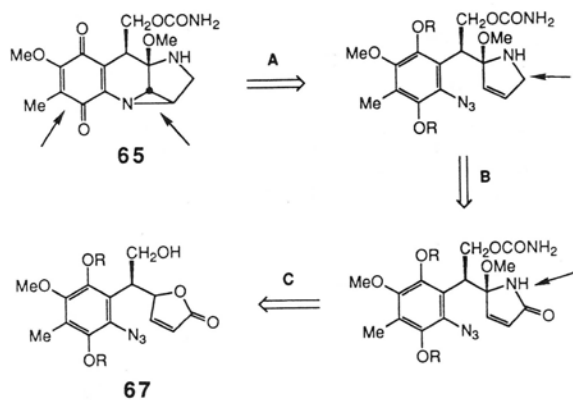


Fig. 19

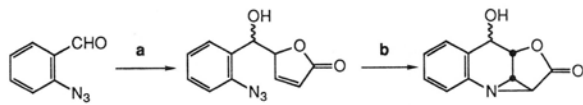
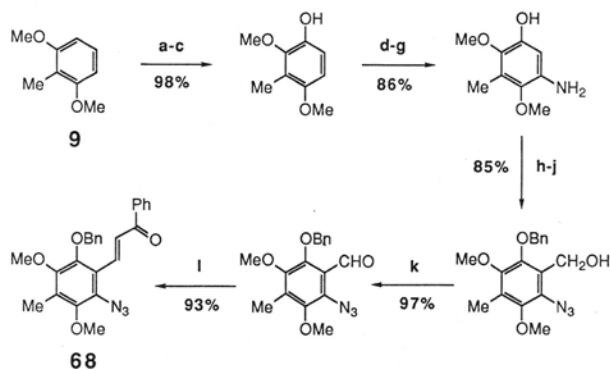
(a) 2-trimethylsiloxyfuran, SnCl_4 , CH_2Cl_2 , -78°C ; (b) toluene, 150°C .

Fig. 20

65 の合成に取り掛かることにした。

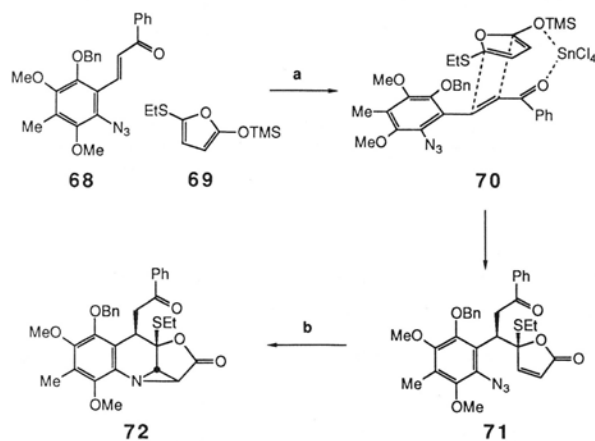
キノン環および側鎖の前駆体として 6 置換されたカルコン (68) を市販の 2,6-ジメトキシトルエン (9) から図 21 のように通算収率 64% で合成した。この方法の利点は、全くクロマトグラフィーを使わなくても 45% の収率で結晶性の良い 68 が容易に得られることである。

カルコン (68) とフラン誘導体 (69) の溶液に低温で SnCl_4 を加えると速やかに付加反応が進行し、シリルエノールエーテルの酸性加水分解後求める付加体 (71) がほぼ定量的に得られた。71 の ^1H NMR スペクトルは 2:1 の混合物であることを示唆したが、トルエン中で加熱することにより単一の 4 環性化合物 (72) を生成することから回転異性が存在していることが判かった。72 の側鎖



(a) Cl_2CHOMe , TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) SeO_2 (0.1 eq), 30% H_2O_2 , $t\text{-BuOH}$, $50-60^\circ\text{C}$; (c) Et_3N , MeOH ; (d) Ac_2O , Py ; (e) 90% HNO_3 , Ac_2O , 0°C ; (f) 3N NaOH , MeOH ; (g) H_2 (1500 psi), 10% Pd/C , EtOH , 23°C ; (h) NaNO_2 , HCl , H_2O , 0°C ; (i) NaNO_2 , H_2O , 23°C ; (j) 37% HCHO , KOH , $t\text{-BuOH}$, 80°C ; (k) PhCH_2Br , K_2CO_3 , DMF , 80°C ; (l) PCC , CH_2Cl_2 , 23°C ; (m) PhCOMe , 3N NaOH , MeOH , 23°C .

Fig. 21



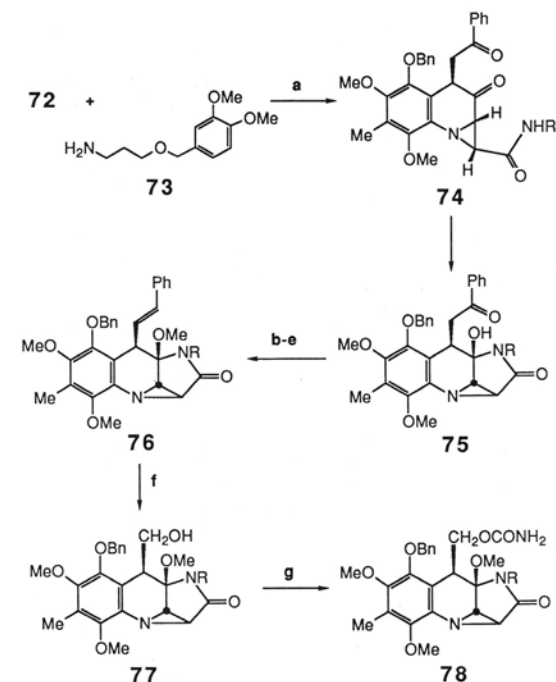
(a) SnCl_4 (0.1 eq), CH_2Cl_2 , -78°C ; 3N HCl , THF , CH_2Cl_2 , 23°C (98%); (b) toluene, 110°C , 2 hr (93%).

Fig. 22

の立体化学は NOE 実験により求めるものであることを決定した。この非常に高い立体制御は 70 に示したような Diels-Alder 反応のエンド付加によるのではないかと推測している (図 22)。

72 のラクトン開裂に用いる 1 級アミンの保護基の選択は、isomitomycin 骨格が酸性で特に不安定であるために最も苦労した点の一つである。結局及川、米光らによって開発された保護基²⁰⁾を用いた 73 のみが満足な結果を与えることが判かった。ラクトン (72) はアミン (73) により速やかに開裂し、ケト-アミド (74) を経て直接ラクタム (75) を高収率で与えた。75 の水酸基をメチル化後、側鎖をヒドロキシメチル基にするために先ずオレフィン (76) に導いた。次いで 76 を注意深くオゾン開裂、 NaBH_4 還元して得られたヒドロキシメチル体 (77) を常法によってカルバメート (78) に変換した (図 23)。

3,4-ジメトキシベンジルエーテルはラクタムをアミン



(a) 73 (1.6 eq), CH_2Cl_2 , 40°C, 1 hr (87%); (b) MeI, *t*-BuOK/*t*-BuOH, THF (79%); (c) NaBH_4 , MeOH; (d) SOCl_2 , 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 23°C; (e) DBU, LiBr, DMSO, 80°C (77% for the three steps); (f) O_3 , MeOH, -78°C; NaBH_4 , 23°C (79%); (g) ClCO_2Ph , Py; NH_3 , MeOH, 23°C (80%).

Fig. 23

に還元した後では脱保護不可能であることが判かったので、78の段階でDDQを用いてアルコール(79)にした。このため次段階のDIBALによるラクタム還元がオキシジン(80)で停滞してしまうという不都合を生じたが、メタノール添加後 NaBH_3CN でさらに還元することによって求めるアミン(81)を得ることが出来た。81のベンジル基を接触還元で除去し、低温でフェノールをDDQ酸化したところ期待する

-

キノン(82)が77%の収率で得られた。この場合

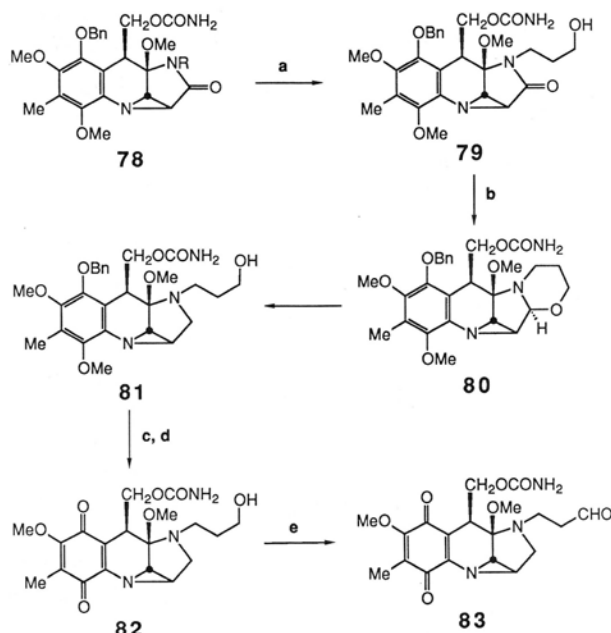
-

キノンと

-

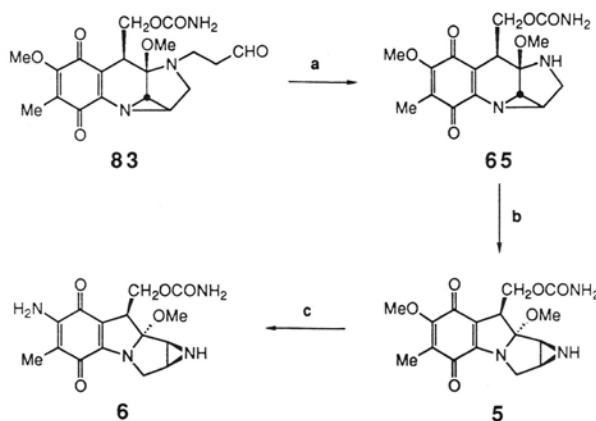
キノンの生成比は溶媒の極性および反応温度に依存し、-78度で水-DMSO-アセトン(1:5:40)中で酸化した時が最も良い結果を与えた。ここで最終段階であるアミンの保護基除去のために82をSwern酸化によりアルデヒド(83)に導いた(図24)。

83の逆マイケル反応によるアミンの脱保護は筆者が以前 mitomycin A (5) のアジリジンを脱保護したときに用いた HClO_4 -*N,N*-ジメチルアニリンという温和な条件を試みたが¹⁷⁾, isomitomycin A (65) は5以上に不安定であるため痕跡程度にしか目的とする65が得られなかった。そこでもっと中性に近い条件を模索した結果、エナミンを中間体とすればより温和な条件で脱保護出来るのではないかという結論に達した。早速83を5当量のピロリジンと10当量の酢酸で処理したところ、期待どおりラセミ体の65が70%の収率で得られた。この合



(a) DDQ, H_2O , CH_2Cl_2 , 23°C (97%); (b) DIBAL, THF, 23°C; NaBH_3CN , MeOH, THF, 23°C (68%); (c) H_2 (1 atm), EtOH, 23°C (100%); (d) DDQ (1.5 eq), H_2O -DMSO-acetone (1:5:40), -78°C (77%); (e) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C; Et_3N , -78 to 0°C (90%).

Fig. 24

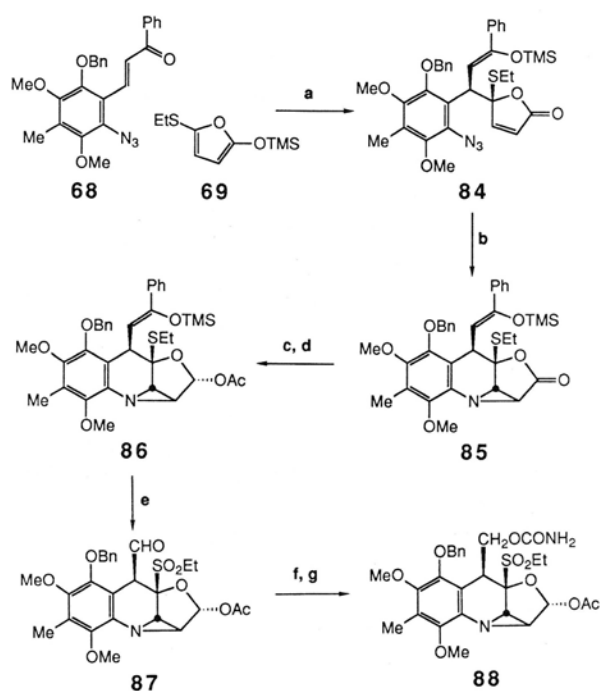


(a) pyrrolidine (5 eq), AcOH (10 eq), CH_2Cl_2 , 23°C, 3 hr (70%); (b) $\text{Al}(\text{OPr-i})_3$ (1 eq), MeOH, 23°C, 2 d (91%); (c) NH_3 , MeOH, CH_2Cl_2 , 23°C (75%).

Fig. 25

成 isomitomycin A (65) のメタノール溶液に1当量の $\text{Al}(\text{OPr-i})_3$ を加えて二日間室温放置したところ91%の収率で mitomycin A (5) を単離することが出来た²¹⁾。5はさらにアンモニアで処理することによって容易に mitomycin C (6) を与えた(図25)。

上述の合成ルートは側鎖の修飾およびアミノ基の保護等に問題点があるのでさらに改良を加えた結果、次のような効率の良いルートを完成することが出来た²²⁾。まず68と69の付加反応で、シリルエノールエーテルの加水分解を防ぐためにピリジンを加えてから後処理して付加体(84)を得た。84をトルエン中で加熱して得られた85をDIBALで部分還元してラクツールにし、さらにアセ



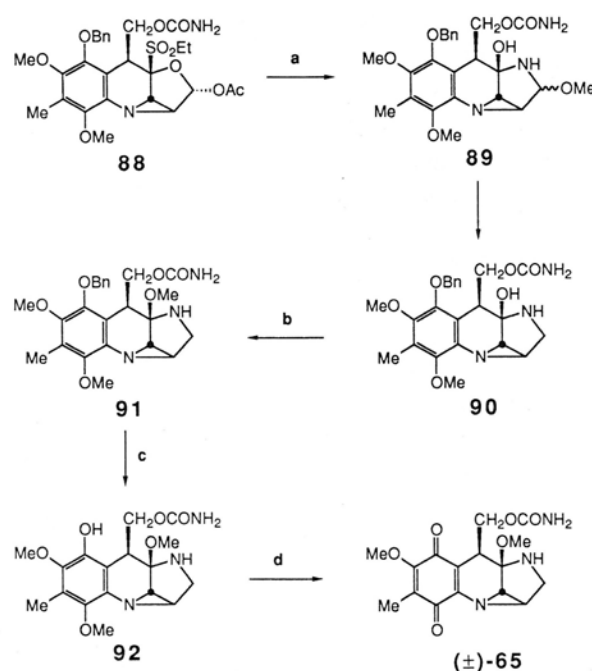
(a) SnCl_4 (0.1 eq), CH_2Cl_2 , -78°C ; Py (95%); (b) toluene, 110°C (86%); (c) DIBAL, THF, -78°C (99%); (d) Ac_2O , Py (100%); (e) RuO_2 , NaIO_4 , EtOAc , H_2O , 23°C (84%); (f) NaBH_4 , MeOH, 23°C (97%); (g) CCl_3CONCO , CH_2Cl_2 , 23°C ; Al_2O_3 (79%).

Fig. 26

テートで保護することによって 86 を高収率で得た。この段階で二重結合を開裂する条件を検討した結果、四酸化ルテニウムによる酸化がアルデヒド(87)を高収率で与えることを見いだした。勿論スルフィドはこの条件下ではスルホンにまで酸化される。得られたアルデヒド(87)は常法によってカルバメート(88)に変換した(図 26)。

88 を室温でアンモニア処理した後 NaBH_4 還元を行ない求めるアミナル(90)を得た。この反応では先ずアセテートの加アンモニア分解に続いてラクツールの開裂によるエチルスルフィン酸の脱離が起き、生じたケト-アルデヒドにアンモニアが付加して不安定な中間体(89)を生成するものと考えている。90 の水酸基は橋頭位に位置しているにもかかわらず、メタノール中で注意深く弱酸処理することによって求めるメトキシ体(91)を与えた。次いで接触還元による脱ベンジル化後、DDQ によるフェノール酸化で isomitomycin A (65) を得ることが出来た(図 27)。

このようにラセミ体の合成法としてはかなり満足できる成果を上げることが出来たので、次の課題として光学活性体を如何にして効率良く合成するかを目下検討中である。



(a) NH_3 , MeOH, 23°C ; NaBH_4 , MeOH (78%); (b) *p*-TsOH, Py (PPTS), MeOH, 23°C (60%); (c) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH (100%); (d) DDQ, H_2O -acetone (1:20), -78°C (77%).

Fig. 27

5. おわりに

以上、著者の研究室での一連のキノン系天然物合成の成功例のみを手短に紹介してきたが、本稿が読者諸氏の有機合成概念に多少なりとも寄与することがあれば望外の幸せである。

最後に、大学院生として惜しめない努力をしてくれた、R. Keith Frank, Richard A. Sachleben, Alison A. Laird 博士ならびに李楽平、楊立虎両君、および研究費を提供していただいた米国公衆衛生局(NIH)と Welch 財団に心から感謝します。

(昭和 63 年 2 月 8 日受理)

文 献

- 1) 筆者らの研究も含めたイソキノリン系抗生物質合成の総説が最近報告されている。久保陽徳、斎藤直樹、有合化, 46, 121 (1988)
- 2) T. Fukuyama, R.A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 4957 (1982)
- 3) T. Arai, K. Takahashi, S. Nakahara, A. Kubo, *Experientia*, 36, 1025 (1980)
- 4) J.M. Frincke, J.D. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 265 (1982)
- 5) T. Arai, A. Kubo, "The Alkaloids", Vol.21, ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1983, pp.55-100

- 6) A. Kubo, N. Saito, R. Yamauchi, S. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2158 (1987); 栗原らの研究も注目に値する。
H. Kurihara, H. Mishima, M. Arai, *Heterocycles*, **24**, 1549 (1986)
- 7) W.N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron*, **41**, 4367 (1985)
- 8) U. Schöllkopf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 339 (1977)
- 9) MM 2 による概算では 23 は 24 よりも約 3 kcal/mol 安定である。
- 10) T. Fukuyama, L.-P. Li, A.A. Laird, R.K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1587 (1987)
- 11) T. Hayashi, T. Noto, Y. Nawata, H. Okazaki, M. Sawada, K. Ando, *J. Antibiot.*, **35**, 771 (1982)
- 12) M.J. Zmijewski, Jr., M. Goebel, *ibid.*, **35**, 524 (1982)
- 13) D.A. Evans, C.R. Illig, J.C. Saddler, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2478 (1986); 他に Danishefsky らが合成を試みている。
S. Danishefsky, B.T. O'Neill, J.P. Springer, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4203 (1984)
- 14) T. Fukuyama, A.A. Laird, *ibid.*, **27**, 6173 (1986)
- 15) S.W. Pelletier, J. Nowacki, N.V. Mody, *Synth. Commun.*, **9**, 201 (1979)
- 16) T. Fukuyama, L.-H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7881 (1987)
- 17a) F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A.J. Cocuzza, Y. Kishi, *ibid.*, **99**, 8115 (1977)
b) T. Fukuyama, F. Nakatsubo, A.J. Cocuzza, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 4295 (1977)
- 18) M. Kono, Y. Saitoh, K. Shirahata, Y. Arai, S. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7224 (1987)
- 19) J.S. Webb, D.B. Cosulich, J.H. Mowat, J.B. Patrick, R.W. Broschard, W.E. Meyer, R.P. Williams, C.F. Wolf, W. Fulmor, C. Pidachs, J.E. Lancaster, *ibid.*, **84**, 3185 (1962)
- 20) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5393 (1984)
- 21) 詳しい実験条件を知らせていただいた協和発酵の河西政次, 平田正両博士に感謝します。
- 22) T. Fukuyama, L.-H. Yang, 投稿準備中。

Total Synthesis of (+)-Leinamycin

Tohru Fukuyama*,† and Yutaka Kanda‡

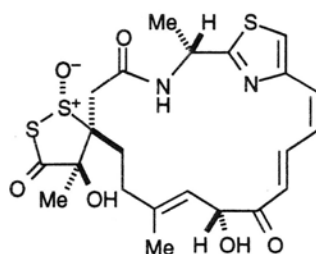
†Department of Chemistry, Rice University, Houston, Texas 77251, U.S.A.

‡Tokyo Research Laboratories, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Machida, Tokyo 194

Abstract: A total synthesis of (+)-leinamycin (**1**), a unique sulfur-containing antitumor antibiotic, is described. The present synthesis features a stereocontrolled construction of the macrolactam followed by a spiroannulation of the hitherto unprecedented dithiolanone ring.

1. Introduction

Leinamycin (**1**) has recently been isolated from a fermentation broth of *Streptomyces* sp. by a Kyowa Hakko group and has been shown to exhibit potent antitumor activities against experimental tumors (ref. 1). Leinamycin preferentially inhibits DNA synthesis in *Bacillus subtilis* and causes single strand scission of plasmid DNA *in vitro* in the presence of thiol cofactors (ref. 2). The relative configuration of leinamycin was determined by an X-ray crystallographic analysis (ref. 3). The absolute configuration was deduced as shown on the basis of the fact that partially racemized D-alanine was obtained by acid hydrolysis of leinamycin (ref. 4). The unique structural features of leinamycin include the 1,3-dioxo-1,2-dithiolane moiety which is fused in a spiro fashion to an 18-membered lactam and the extensively conjugated thiazole ring. No other natural products with such an unusual dithiolanone moiety have been isolated to date. These synthetically challenging structural features combined with the interesting antitumor activities prompted us to initiate synthetic studies on leinamycin at the beginning of 1989. Completion of our first total synthesis of leinamycin was achieved at the end of 1992 and has recently been reported as a communication (ref. 5, 6).

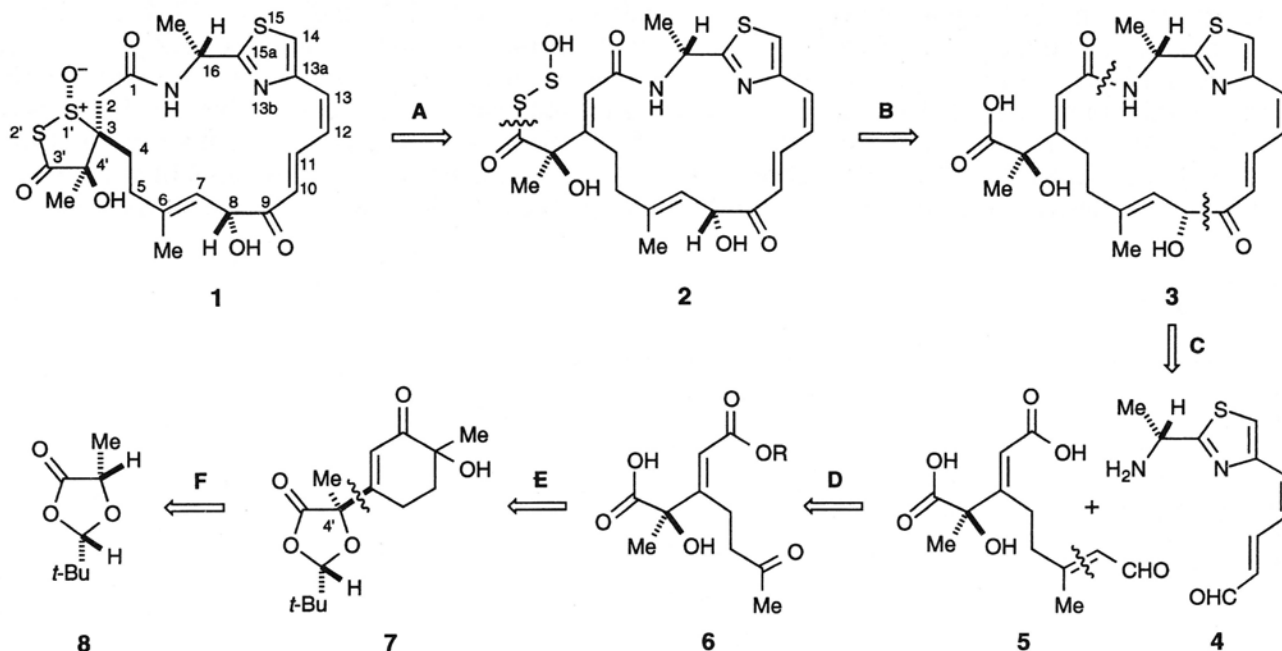


1
Leinamycin

2. Retrosynthetic Analysis

Our initial retrosynthetic analysis of leinamycin is outlined in Scheme 1. A stereocontrolled construction of the 1-oxo-1,2-dithiolan-3-one moiety from **2** was patterned after the well known, concerted addition of sulfenic acids to olefins (Step A). Preparation of the macrolactam **3** would be achieved by umpoled addition of aldehyde **4** to **5** followed by cyclization (Step C). The geometry of olefin **6** could be secured by using the cyclic intermediate **7** (Step E). Controlling the absolute stereochemistry at C4' of leinamycin could be achieved by employing the readily available, optically pure 1,3-dioxolanone **8** which was developed by Seebach (Step F) (ref. 7).

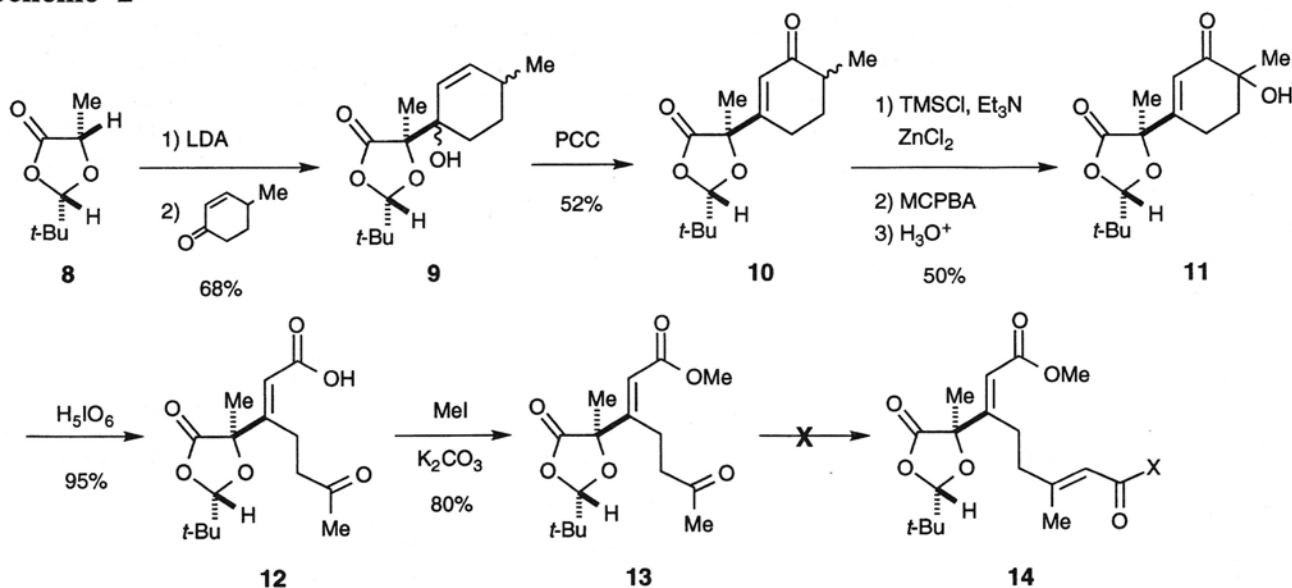
Scheme 1



3. Synthesis of the Macrolactam Moiety

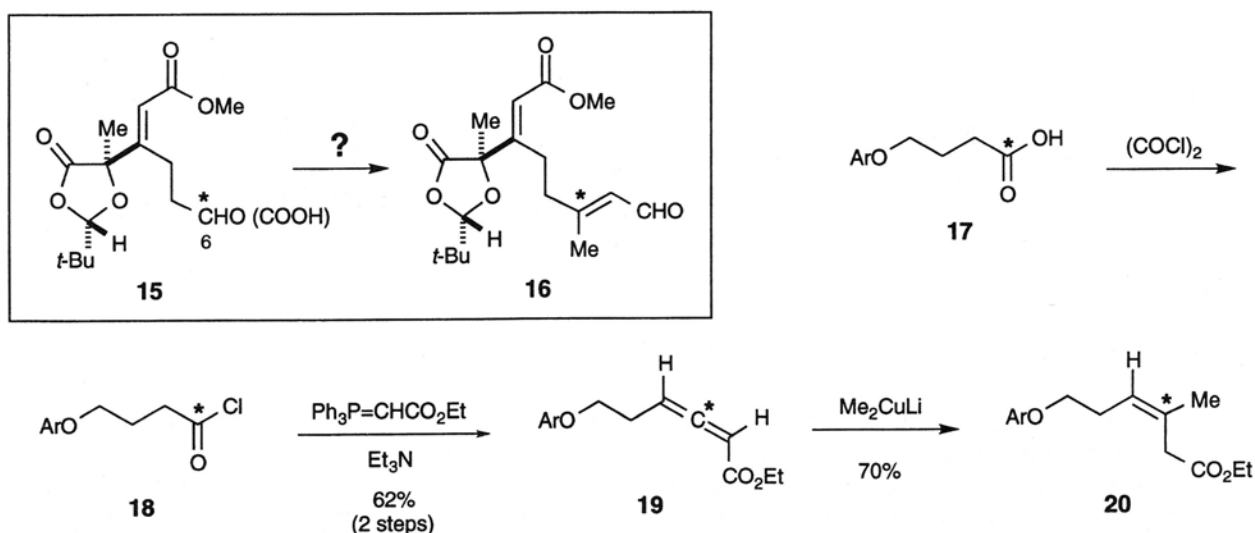
Treatment of the optically pure dioxolanone **8** with LDA followed by addition of racemic 4-methyl-2-cyclohexen-1-one furnished a diastereomeric mixture of adducts **9**, which was oxidized with PCC to give a 1:1 mixture of cyclohexenones **10** (Scheme 2). The ketone **10** was converted to silyl enol ether, and subsequent oxidation with MCPBA followed by acid hydrolysis gave α -hydroxy ketone **11**. Facile cleavage of α -ketol **11** with periodic acid followed by esterification of the resultant acid **12** afforded methyl ester **13**. Unfortunately, we could not convert ketone **13** to the α,β -unsaturated carbonyl compound **14** (X=OEt or alkyl). One of the reasons for the unsuccessful chain-elongation of **13** is that the reactivity of the ketone toward nucleophiles is comparable to that of the lactone in the dioxolanone ring. In addition, an undesired, facile aldol-type cyclization occurred even under mild alkaline conditions.

Scheme 2



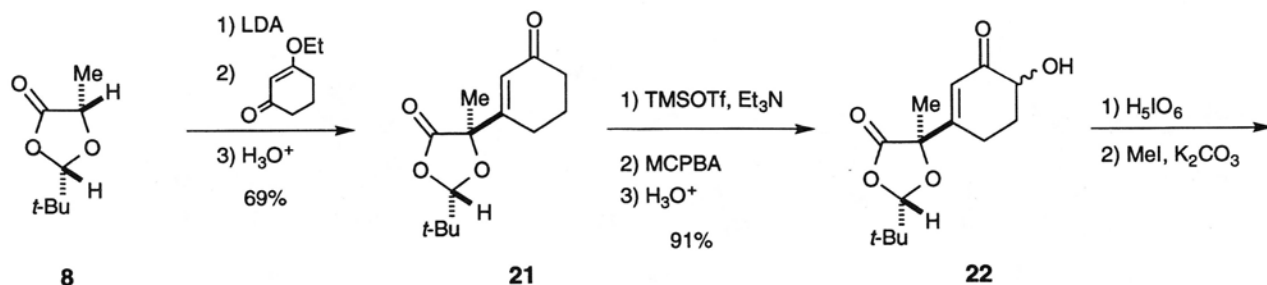
We next focused our attention on the use of the more reactive aldehyde **15** or the corresponding acid for the chain-elongation (Scheme 3). The most challenging aspect of this approach is to introduce a methyl group to the C6(*) position (leinamycin numbering) under mild conditions. While attempted transformation of the aldehyde **15** to **16** was quite troublesome, the model studies conducted with the simple acid **17** proved to be quite promising. The acid **17** was first converted to acid chloride **18**, which was subsequently treated with a stabilized Wittig reagent and triethylamine to give the allenic ester **19** (ref. 8). Addition of a methyl group to **19** using Me_2CuLi at -78°C proceeded smoothly to afford exclusively the *Z*-isomer **20** (ref. 9). Subsequent reduction of the ester to the corresponding aldehyde followed by isomerization of the double bond to the conjugated *E*-olefin would complete the requisite transformation.

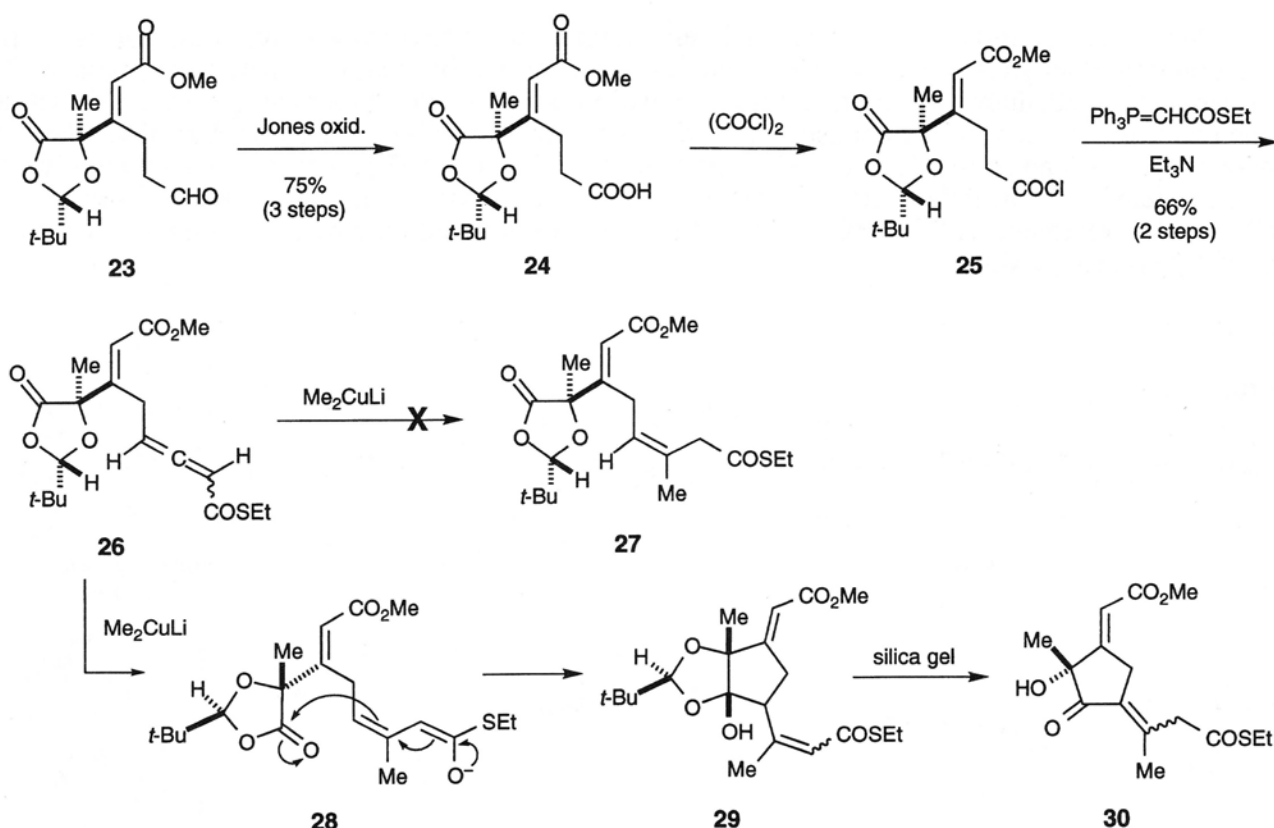
Scheme 3



As outlined in Scheme 4, the dioxolanone **8** was converted to cyclohexenone **21** by a one-pot procedure. The α -ketol **22** was prepared from **21** using the aforementioned method. Cleavage of α -ketol **22** with periodic acid followed by esterification of the resulting acid aldehyde furnished **23**. The aldehyde **23** was subjected to the Jones oxidation to give acid **24**, which was converted to acid chloride **25** by treatment with oxalyl chloride at room temperature. In order to facilitate the transformation of the ester functionality to aldehyde, the acid chloride **25** was treated with a stabilized Wittig reagent prepared from ethyl bromothiоacetate (ref. 10), giving a 1:1 diastereomeric mixture of allenic thiol esters **26**. To our regret, treatment of **20** with Me_2CuLi at -78°C did not give even a trace of the desired compound **27**. Examination of the ^1H NMR spectrum of the crude reaction mixture revealed that the initially formed dienolate **28** was intramolecularly intercepted by the lactone carbonyl to give a diastereomeric mixture of the bicyclic compounds **29**. Attempted purification of **29** on silica gel tlc caused hydrolysis to give **30**. Clearly, we needed to develop an effective means to intercept the incipient dienolate prior to the undesired cyclization.

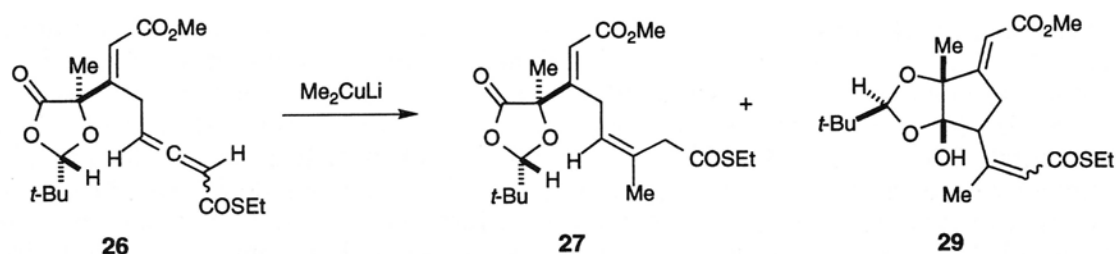
Scheme 4





While intercepting the dienolate **28** with a large excess of Me_3SiCl was unsuccessful, we were able to obtain the desired compound **27** in addition to **29** by performing the addition of Me_2CuLi in the presence of one equivalent of $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (Scheme 5). Increasing the amount of $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$, however, did not substantially improve the ratio. In desperation, we decided to carry out the reaction in the presence of an acid which was expected to be a better trapping agent than Lewis acids. The question to be answered was whether or not Me_2CuLi would react with allenic thiol ester **26** before being protonated by the acid. Much to our delight, Me_2CuLi added smoothly to **26** in the presence of five equivalents of acetic acid at -78°C to give almost exclusively the desired product **27**. We could further reduce the amount of Me_2CuLi from ten to four equivalents by employing six equivalents of the less acidic phenol.

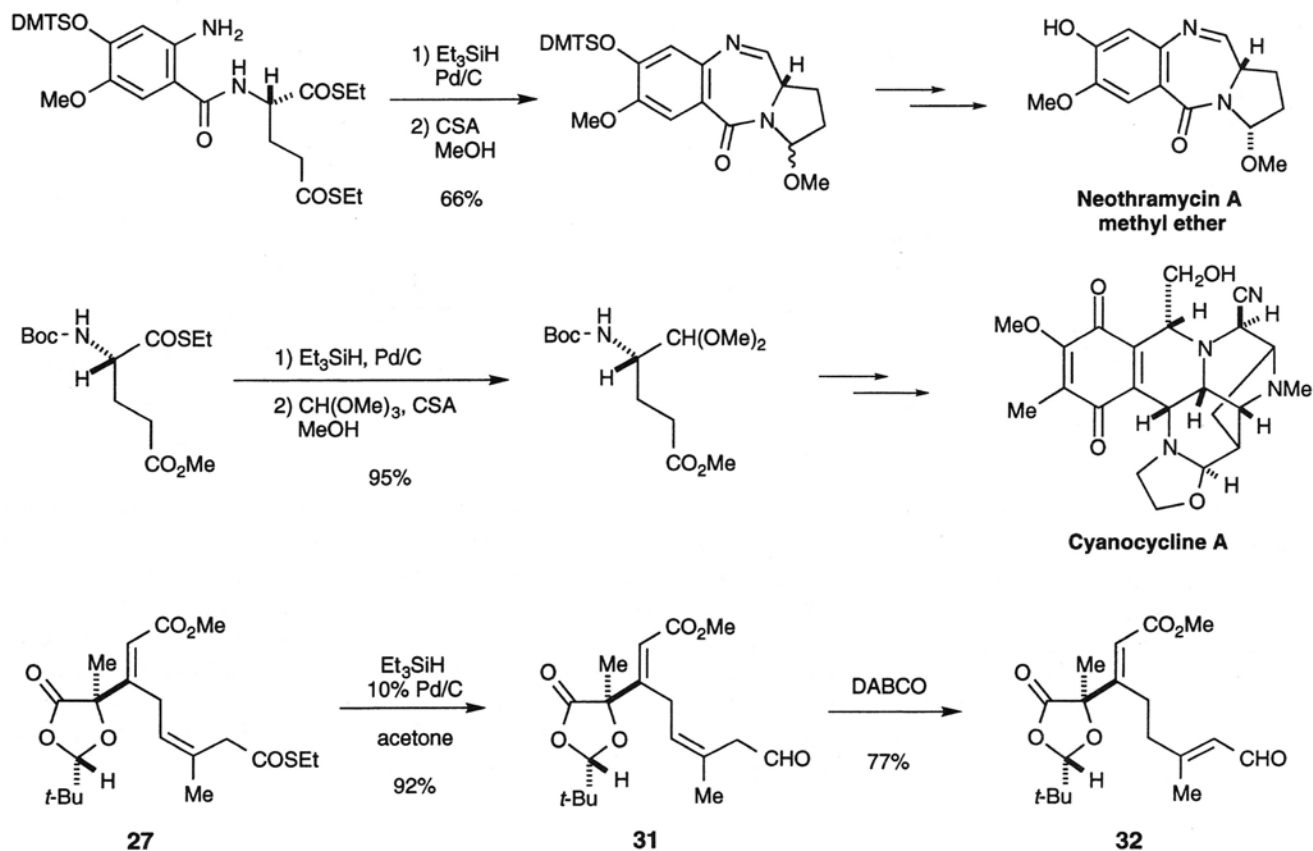
Scheme 5



Reaction Conditions (-78°C)	Ratio (27:29)
No trapping agent	0 : 1
Me_3SiCl	0 : 1
$\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 eq)	1 : 1
$\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (10 eq)	3 : 2
AcOH (5 eq) - Me_2CuLi (10 eq)	1 : trace
PhOH (6 eq) - Me_2CuLi (4 eq)	1 : trace

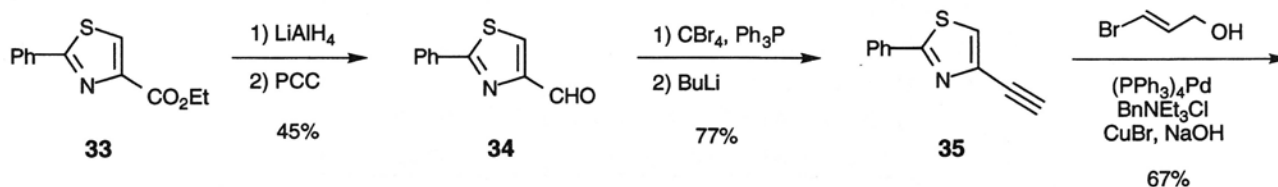
We have recently reported an efficient method for converting ethyl thiol esters to the corresponding aldehydes (ref. 11). The reduction is performed by treatment with triethylsilane (2-3 equiv) and 10% palladium on carbon (2-5 mol %) in acetone or CH_2Cl_2 at room temperature. Versatility of the reaction has been fully demonstrated by the total syntheses of neothramycin A methyl ether and cyanocycline A (Scheme 6). As expected, reduction of the thiol ester **27** proceeded smoothly to give the desired aldehyde **31** in 92% yield. Subsequent isomerization of the β,γ -unsaturated aldehyde was facilitated by treatment with DABCO to give the *E*- α,β -unsaturated aldehyde **32** as the predominant, kinetically favored product.

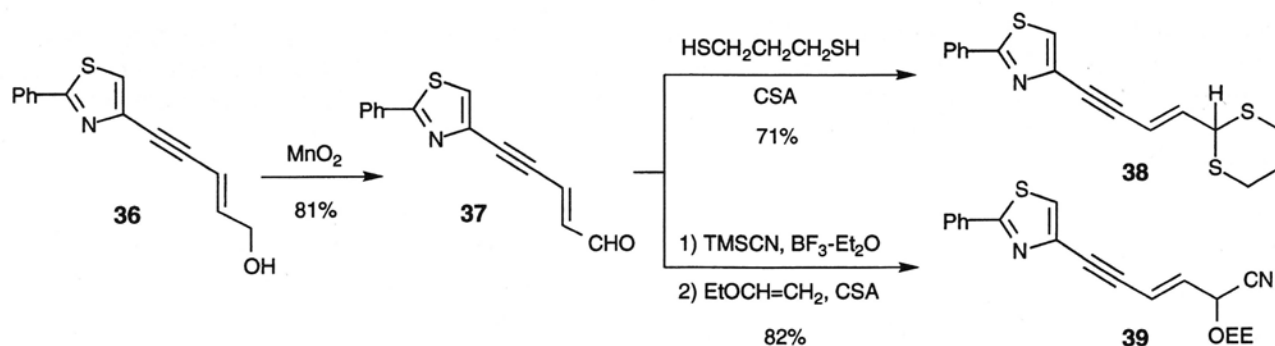
Scheme 6



With the properly functionalized aldehyde **32** in hand, we then focused our attention on preparation of the thiazole-containing segment. Initial model studies are outlined in Scheme 7. Although 4-alkynylthiazoles could not be found in the literature, conversion of the readily available ester **33** to acetylene **35** via aldehyde **34** proceeded uneventfully using the Corey-Fuchs protocol (ref. 12). Palladium-mediated coupling of **35** with γ -bromoallyl alcohol furnished alcohol **36** (ref. 13), which was subsequently oxidized with MnO_2 to give aldehyde **37**. The aldehyde **37** was then converted to dithiane **38** and cyanohydrin derivative **39** in order to perform unpoled addition to aldehyde **32**. Upon treatment with LDA at -78°C , however, both **38** and **39** decomposed instantaneously to give intractable mixtures.

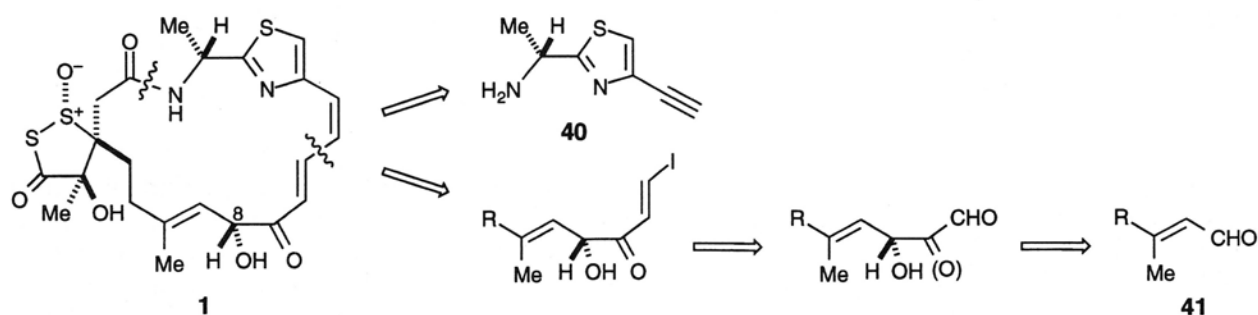
Scheme 7



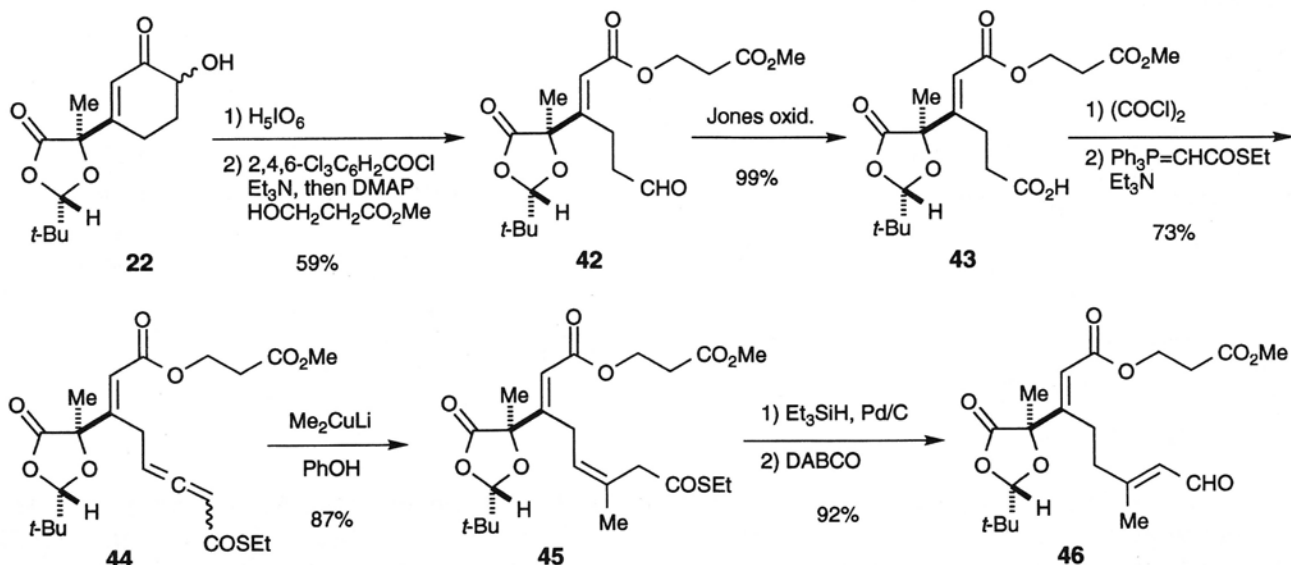


In light of the failure in the umpolung approach discussed above, we revised our retrosynthetic analysis as shown in Scheme 8, which involves controlling the stereochemistry of the remote chiral center at C8 with an asymmetric aldol reaction of aldehyde **41**. Since the methyl ester in the advanced intermediates could not be hydrolyzed in the presence of the 1,3-dioxolanone ring, we synthesized the more practical intermediate **46** from **22** as outlined in Scheme 9.

Scheme 8



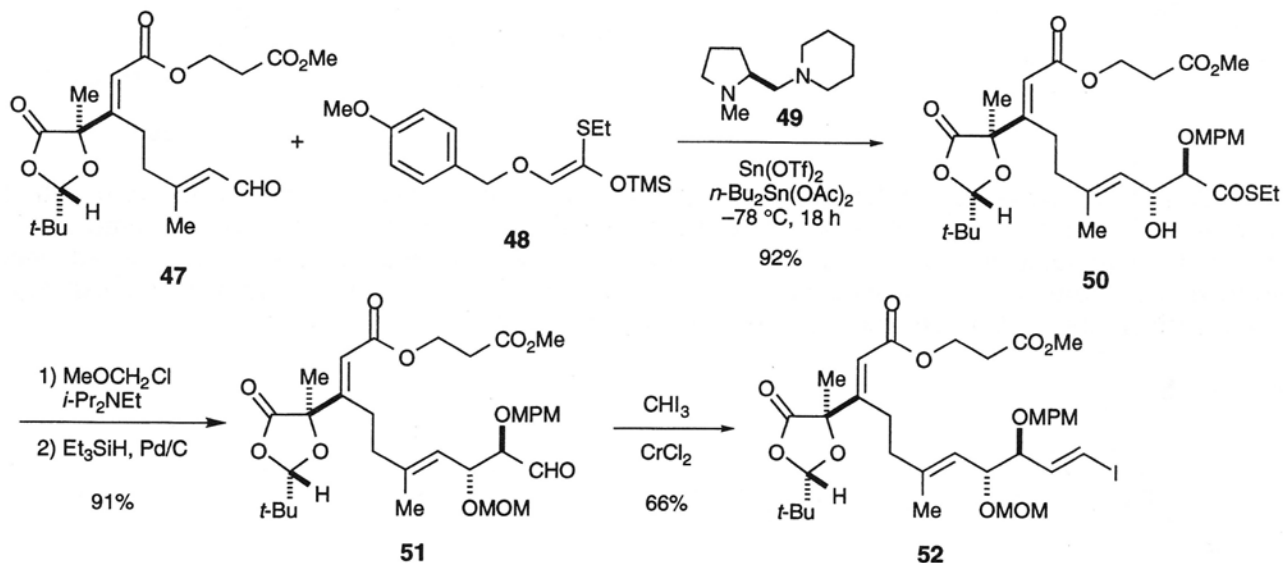
Scheme 9



In our earlier model studies we achieved moderate success in controlling the absolute stereochemistry at C8 using Evans' oxazolidinone-based chiral auxiliaries (ref. 14). A procedure reported by Mukaiyama and Kobayashi then caught our attention because it employs thiol ester derivatives for asymmetric aldol reactions (ref. 15). It was extremely gratifying to learn that addition of the silyl enol ether **48** to aldehyde **47** in the presence of the chiral diamine **49** furnished predominantly the desired

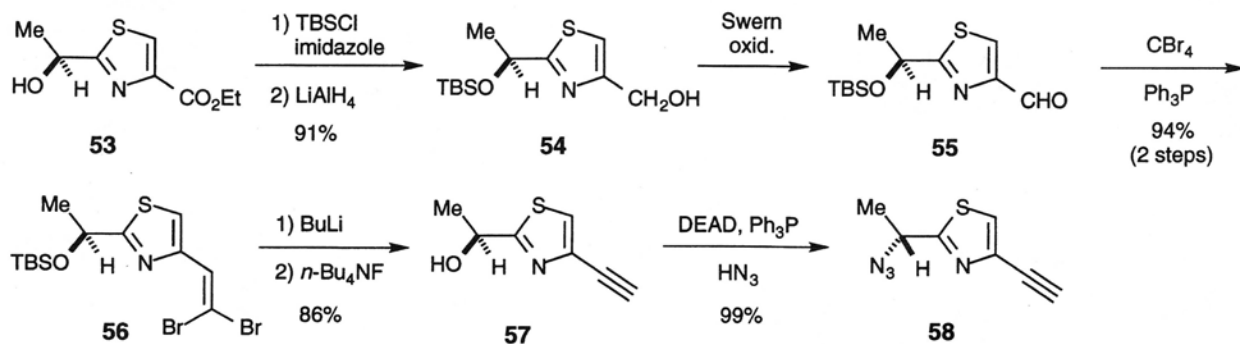
adduct **50** in 92% yield (Scheme 10). After protection of the alcohol as its methoxymethyl ether, the thiol ester was subjected once again to our reduction conditions to give the corresponding aldehyde **51**. The aldehyde **51** was then converted to the *E*-vinyl iodide **52** according to Takai's procedure (ref. 16).

Scheme 10



We were now ready to synthesize an optically active equivalent of 4-alkynylthiazole **40** for a palladium-mediated coupling reaction with vinyl iodide **52**. Fortunately, preparation of the optically pure thiazole derivative **53** from readily available L-lactic acid had already been reported by Schmidt (ref. 17) (Scheme 11). Protection of the alcohol as a *t*-butyldimethylsilyl ether and subsequent reduction of ethyl ester with LiAlH_4 gave alcohol **54**. Swern oxidation of the resultant alcohol furnished the aldehyde **55**, which was then converted to the dibromoolefin **56**. According to the Corey-Fuchs protocol, treatment of **56** with $n\text{-BuLi}$ afforded acetylene **57** after desilylation. Finally, the Mitsunobu reaction using HN_3 provided the optically pure azide **58** (ref. 18).

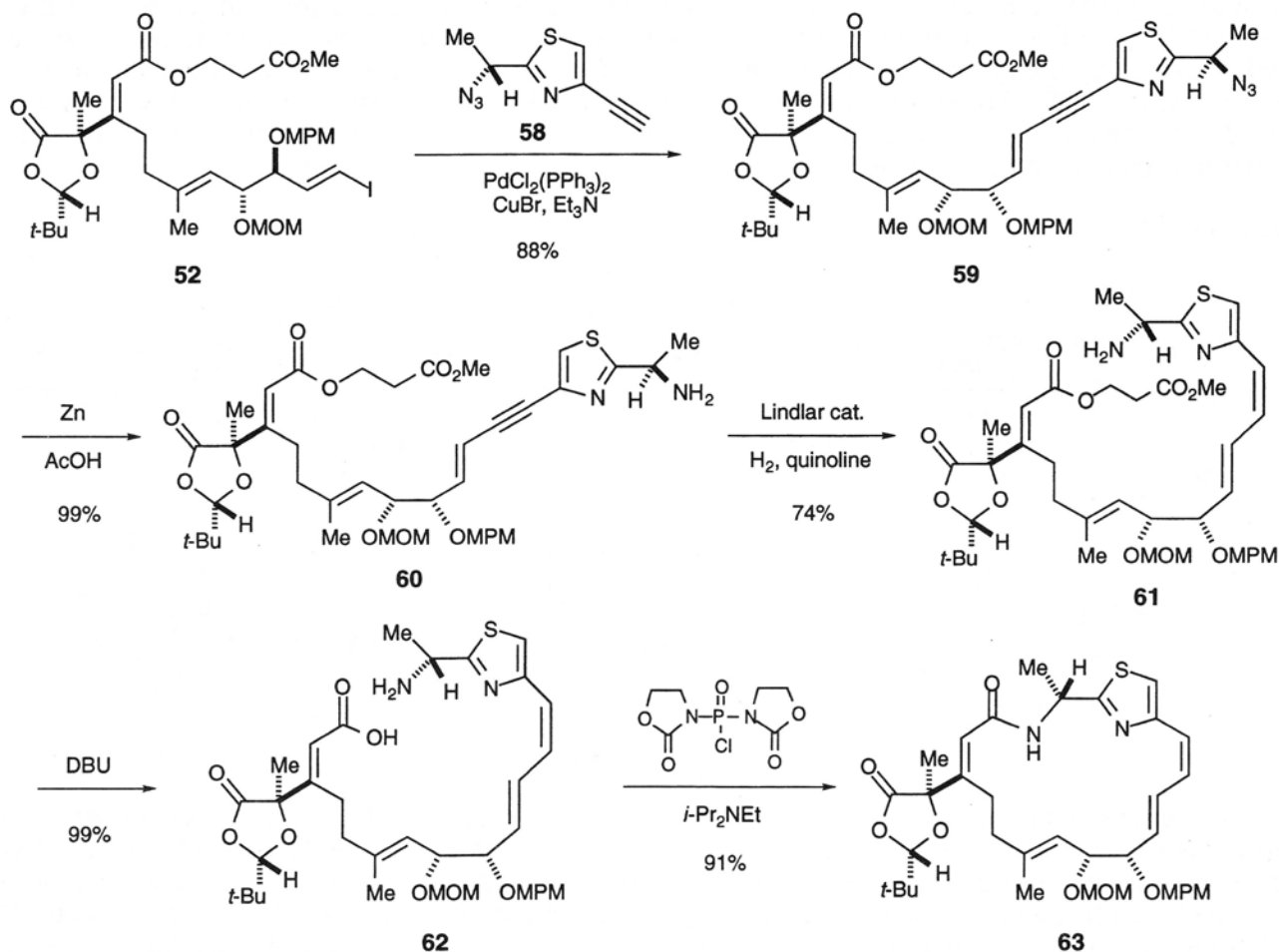
Scheme 11



To our delight, the palladium-mediated coupling reaction between **52** and **58** proceeded smoothly to give the desired ene-yne product **59** in 88% yield (ref. 19) (Scheme 12). Since the rate of hydrogenation of the azide in **59** over Lindlar catalyst was comparable to that of the acetylene, it was first reduced to amine **60** by treatment with Zn in acetic acid. While selective hydrogenation of the acetylene **60** over Lindlar catalyst was prone to overreduction, we could manage to obtain the desired *E,Z*-diene **61** in 74% yield under carefully controlled conditions. At this stage, deprotection of the acid protecting group in **61** was performed by treatment with DBU at room temperature, giving the acid **62** in nearly quantitative yield. Subsequent macrolactamization of the amino acid **62**, which was effected

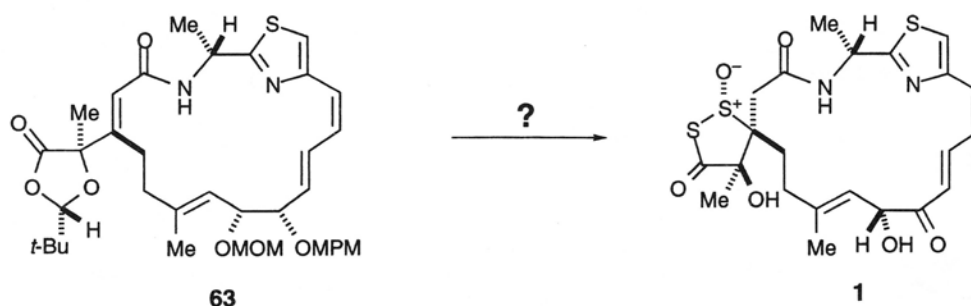
by means of bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride (BOP-Cl) (ref. 20), furnished the desired lactam **63** in 91% yield without using a high-dilution technique.

Scheme 12



4. Synthesis of the Dithiolanone Moiety

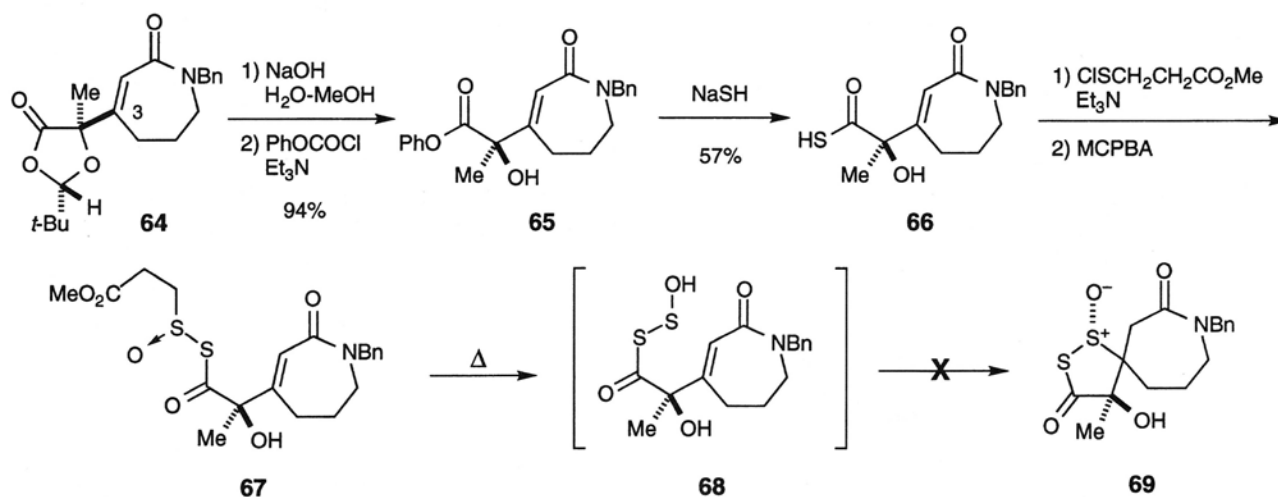
With the macrolactam moiety of leinamycin in hand, we focused our attention on the conversion of dioxolanone **63** to leinamycin **1**. In view of the multiple functionalities present in the lactam **63**, this challenging transformation must be carried out as meticulously as possible. It is quite evident that the use of reactions requiring radical, reductive, or strongly acidic conditions should be avoided.



The seven-membered lactam **64** was synthesized to carry out the initial model studies (Scheme 13). We recognized immediately that the intermolecular delivery of a sulfur functionality by Michael addition to the C3 position of **64** was virtually impossible presumably because of the steric hindrance

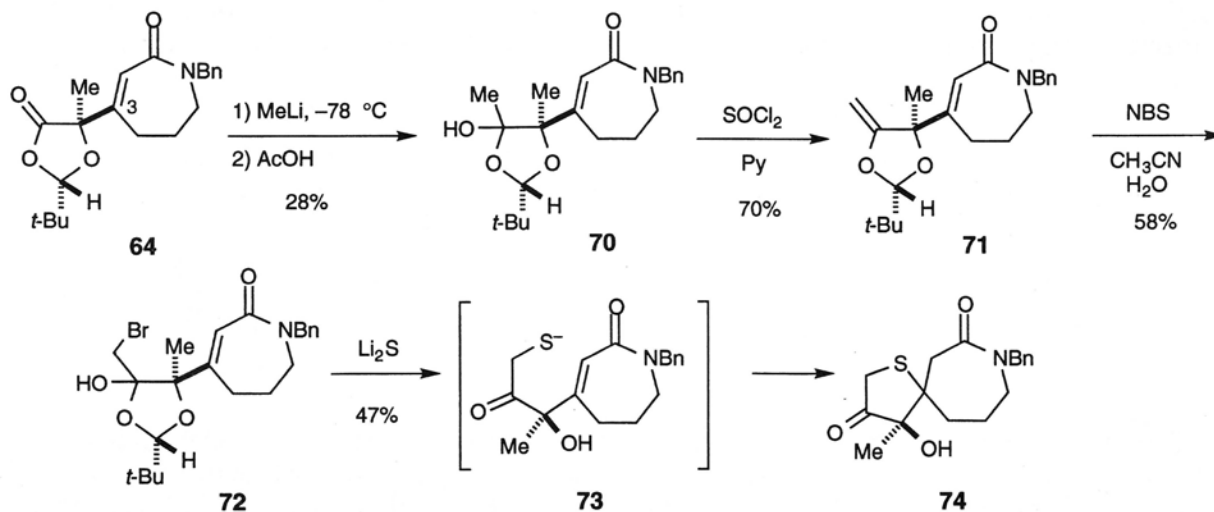
caused by the adjacent quaternary center. Therefore, we concentrated our efforts on the intramolecular approaches. As described in the initial retrosynthetic analysis (Scheme 1), the sequence outlined in Scheme 13 was patterned after the known pericyclic reactions between olefins and sulfenic acids (ref. 21). Alkaline hydrolysis of dioxolanone **64** furnished the α -hydroxy acid, which was converted smoothly to phenyl ester **65** by treatment with phenyl chloroformate and Et_3N . Subsequent treatment with NaSH gave thiocarboxylic acid **66**. Treatment of **66** with the sulfenyl chloride prepared from methyl β -mercaptopropionate followed by oxidation with one equivalent of MCPBA afforded the acylthiosulfinate **67**. To our dismay, thermolysis of **67** did not give a trace of the desired compound **69**. To the best of our knowledge, acylthiosulfenic acids such as **68** have never been reported in literature even as a transient species.

Scheme 13

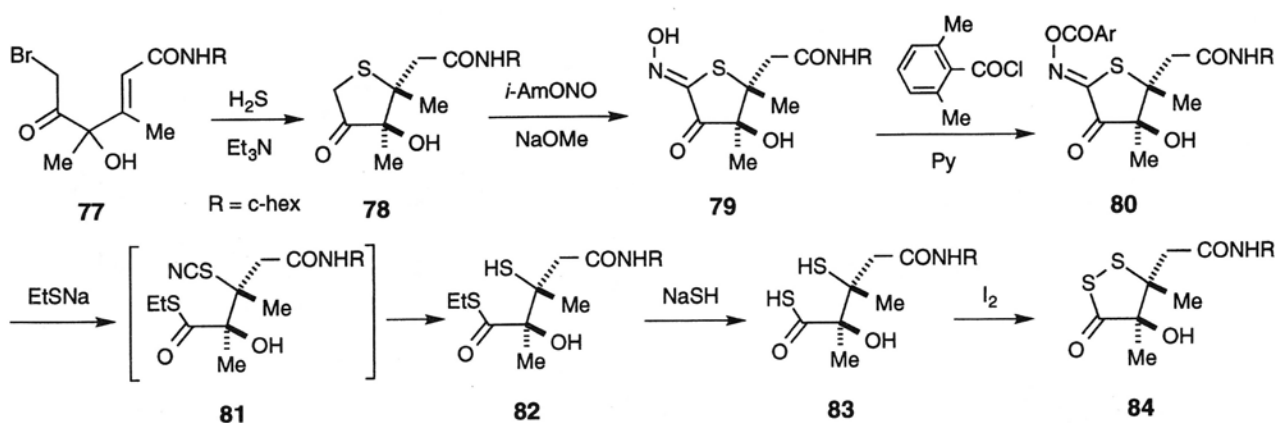


Numerous attempts to introduce a sulfur functionality to the C3 position of **64** were unsuccessful. In desperation, we attempted to form a kinetically and thermodynamically favored five-membered sulfide as summarized in Scheme 14. Addition of MeLi at -78°C to the dioxolanone **64** followed by acidification with acetic acid at the same temperature furnished the relatively stable lactol **70**. Dehydration of lactol **70** was effected by treatment with SOCl_2 to give the enol ether **71**, which was brominated with NBS in aqueous acetonitrile to afford bromohydrin **72**. Upon treatment with Li_2S , a diastereomeric mixture of the spiro lactam **74** was obtained presumably via thiolate **73**.

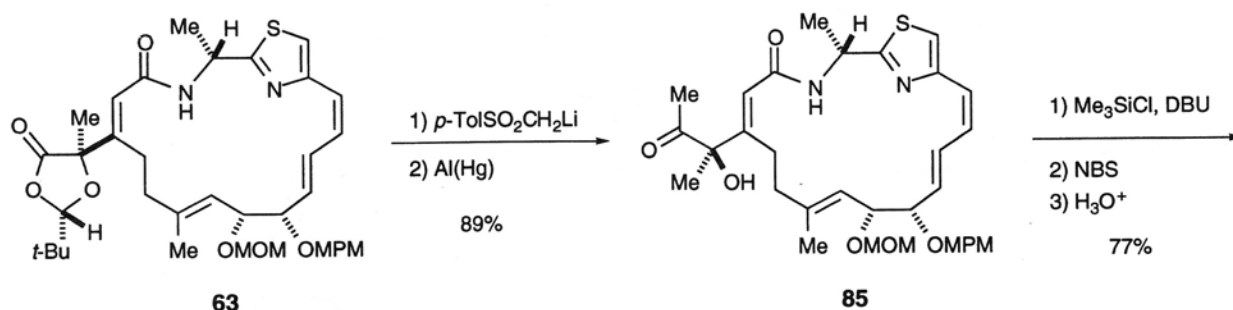
Scheme 14

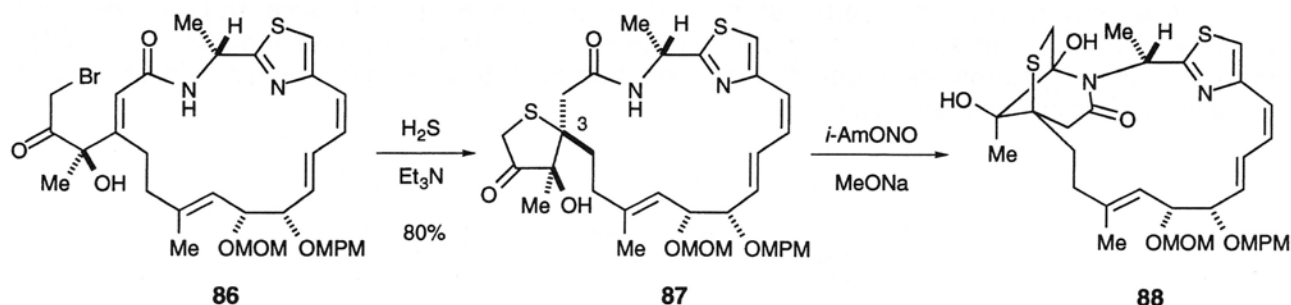


Scheme 15



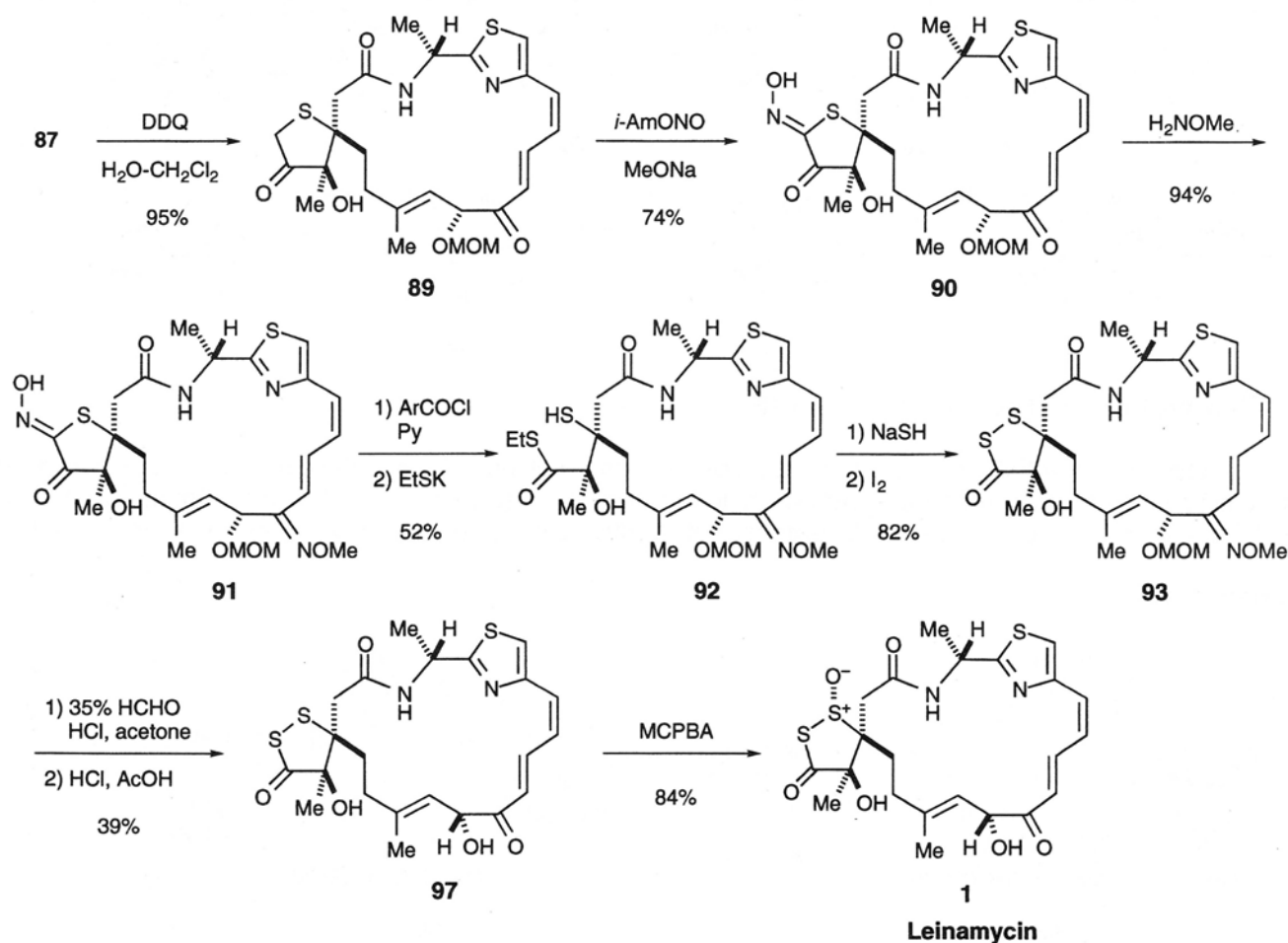
Scheme 16





convert the dioxolanone **63** to methyl ketone **85**. Conversion of ketone **85** to α -bromoketone **86** was effected by bromination of the corresponding silyl enol ether with NBS. Much to our surprise, upon treatment of **86** with H_2S , the critical spiro sulfide formation proceeded stereoselectively to give the desired isomer **87** in 80% yield along with its C3 epimer (8%). Attempted nitrosation of the ketone **87**, however, was unsuccessful due to the irreversible formation of the bicyclo[3.2.1] system **88** under the basic conditions. In the hope of increasing the conformational rigidity, the *p*-methoxybenzyl ether **87** was directly converted to the conjugated dienone **89** by oxidation with DDQ (ref. 23) (Scheme 17). Gratifyingly, the ketone **89** underwent smooth nitrosation to give the desired oxime **90**. Prior to the crucial Beckmann fragmentation reaction, deactivation of the reactive dienone in **90** was necessary to prevent the undesired Michael addition of the thiolate anion. To this end, the dienone **90** was protected as its less electrophilic methoxime **91** (2:1 mixture) by treatment with methoxylamine. Subsequent activation of the oxime as a 2,6-dimethylbenzoate followed by addition of a large excess of EtSK furnished the desired thiol ester **92**, which was further converted to the dithiolanone **93** via an easy two-

Scheme 17



step sequence ((1) NaSH; (2) I₂). Deprotection of the methoxime **93** was performed in 64% yield by an acid-catalyzed oxime transfer to formaldehyde. The remaining methoxymethyl ether was deprotected in 61% yield under carefully controlled acidic conditions to give (*S*)-deoxyleinamycin **97**. Surprisingly, oxidation of the dithiolanone **97** with MCPBA proceeded stereoselectively to give (+)-leinamycin (**1**) as the only isolable product in 84% yield. The synthetic leinamycin was identical in all respects (TLC, HPLC, ¹H NMR, IR, MS) to natural leinamycin.

Acknowledgment

We thank Drs. T. Hirata, T. Oka, H. Saito, and Y. Saitoh of Kyowa Hakko for their interest and support in this work. T. F. thanks Kyowa Hakko for generous financial support.

References and Notes

- (1) (a) Hara, M.; Takahashi, I.; Yoshida, M.; Asano, K.; Kawamoto, I.; Morimoto, M.; Nakano, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 333. (b) Hara, M.; Asano, K.; Kawamoto, I.; Takiguchi, T.; Katsumata, S.; Takahashi, K.; Nakano, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1768.
- (2) Hara, M.; Saitoh, Y.; Nakano, H. *Biochemistry* **1990**, *29*, 5676.
- (3) Hirayama, N.; Matsuzawa, E. *S. Chem. Lett.* **1993**, 1957.
- (4) Saitoh, Y.; Iida, T.; Yoshida, M.; Hara, M.; Sano, H., to be submitted.
- (5) Kanda, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8451.
- (6) For a synthetic approach to leinamycin, see: Pattenden, G.; Thom, S. M. *Synlett* **1993**, 215.
- (7) Seebach, D.; Naef, R.; Calderari, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.
- (8) Lang, R. W.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 438.
- (9) Bertrand, M.; Gil, G.; Viala, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1785.
- (10) Keck, G. E.; Boden, E. P.; Mabury, S. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 709.
- (11) Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.
- (12) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- (13) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic: New York, 1985; pp 299-308.
- (14) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.
- (15) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1019.
- (16) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408.
- (17) Schmidt, U.; Utz, R.; Gleich, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4367.
- (18) Loibner, H. J.; Zbiral, E. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2100.
- (19) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- (20) Baker, R.; Castro, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 378.
- (21) Jones, D. N.; Lewton, D. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 457.
- (22) Kanda, Y.; Saito, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5701.
- (23) Oikawa, Y.; Yoshioka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 885.

(Received May 27, 1994)

新規インドール合成法の開発と天然物合成への応用

徳山 英利^{*1}／福山 透^{*2}

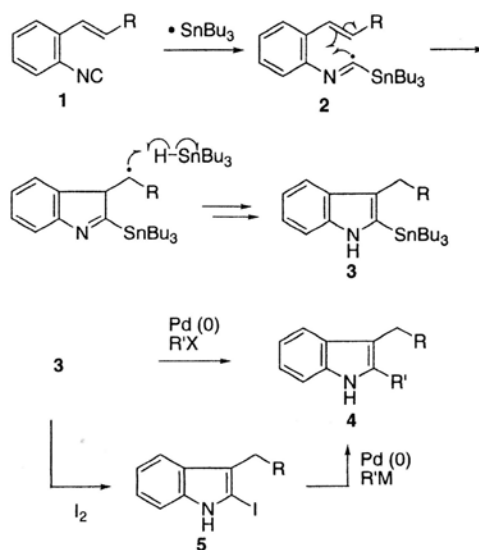
1. はじめに

天然からはインドール骨格を有する化合物が数多く見だされており、そのうちの多くが興味深い生理活性を示すことから、医薬開発におけるインドール誘導体の重要性はいまだ変わらない。このような背景のもとで、インドール骨格の合成研究は100年余に渡って行われており、Fischer 合成法を初めとして数多くの人名反応が開発されている¹⁾。現在においても活発に研究がなされているのは、これまで開発された反応の多くが比較的強い酸性または塩基性の反応条件を必要とし、官能基の共存性などの一般性が必ずしも十分でないためであると思われる。したがって、複雑化するターゲット分子を効率的に合成するためには、よりマイルドな条件で進行する新規反応の開発が求められている。本稿では、以前われわれのグループで見出した *o*-アルケニルフェニルイソシアニドを用いたインドール合成法と、最近見出した *o*-アルケニルチオアニリドを用いる方法に関して、天然物全合成への応用も含めて紹介したい。

2. *o*-アルケニルフェニルイソシアニドを用いたインドール合成法と天然物合成研究への応用

フェニルイソシアニド(1)をスズヒドリドを用いたラジカル反応条件に付すと、イミドイルラジ

カル(2)を経て、2-スタニルインドール(3)が生成する(Scheme 1)²⁾。つづく one-pot でのトリフレートおよび sp^2 ハライドとの Stille カップリング反応により、さまざまな 2,3-二置換インドール(4)を合成できる。また、2-スタニル体(3)をヨウ素で処理すると 2-ヨウ化インドール(5)へと変換可能である。この化合物は、ビニルスズ化合物を用いた Stille カップリング、末端アセチレンとの菌頭カップリング、鈴木カップリングや一酸化炭素存在下でのカルボニレーション等に用いることができるので、さまざまな置換基を2位に有する極めて幅広いインドール誘導体を合成することができる³⁾。

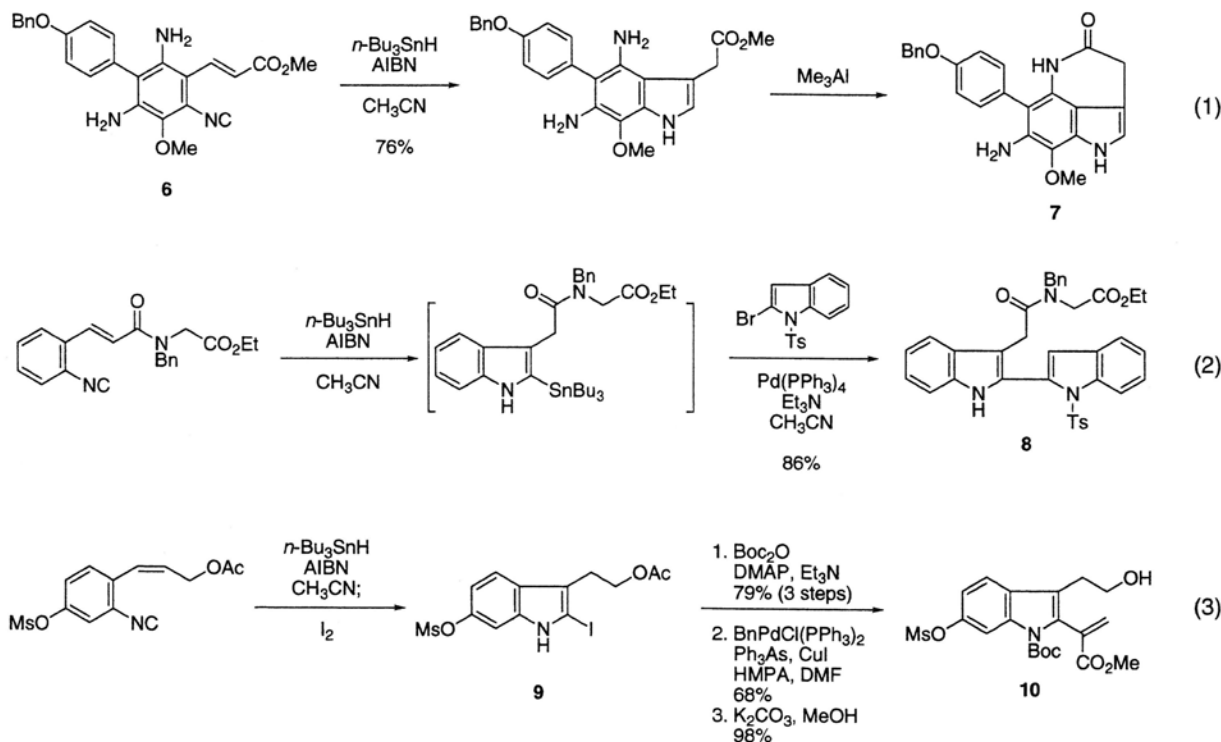


Scheme 1

上記反応は、ラジカル反応と Pd 触媒を用いたカップリング反応の組み合わせを利用しているた

^{*1} Hidetoshi Tokuyama 東京大学大学院薬学系研究科 講師 理学博士

^{*2} Tohru Fukuyama 同上 教授 Ph.D.
Development of New Indol Synthesis and Application to Synthesis of Natural Products



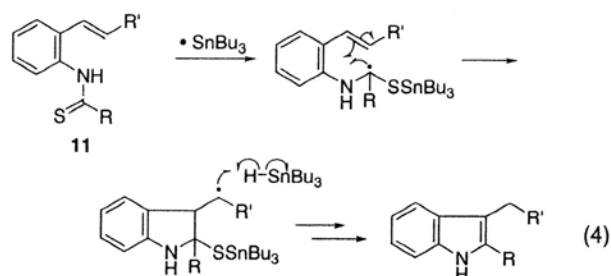
めに、比較的マイルドな条件でインドール骨格構築と置換基導入を行うことができる。その有用性を試すためにいくつかの天然物の合成研究に応用した⁴⁾。まず、discorhabdin 類の合成研究においては、無保護のアミンを含む置換基でベンゼン環上のすべての部位が置換された基質(6)のインドール形成反応を鍵反応として、三環性の化合物(7)を合成することができた(式(1))。また、(+)-K252a の合成研究においては、インドール骨格の形成と2-プロモインドールとのカップリング反応によって極めて効率的にビスインドール誘導体(8)を構築することができた(式(2))。一方、2-スタニルインドール中間体のヨウ素処理によって得た2-ヨウ化インドール(9)のビニルスズ化合物とのカップリング反応によって、2位にアクリル酸ユニットを有するインドール誘導体(10)を合成した(式(3))。後述するように、最近、インドール誘導体(10)を鍵中間体として、(-)-11-methoxytabersonine および(-)-vindoline の全合成を達成している⁵⁾。

以上のように、本合成法は多官能基化されたインドール誘導体を合成するのに適しており、ベンゼン環上のみならず、パラジウム触媒を用いたカップリング反応によってさまざまな置換基をインドール

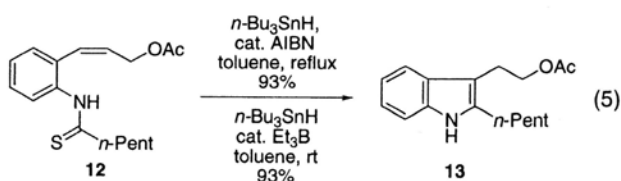
ル2位に導入することが可能である。

3. *o*-アルケニルチオアニリドを用いたインドール合成法⁶⁾

o-アルケニルフェニルイソシアニドを用いた第一世代のインドール合成法は3位にアルキル基、および2位に sp^2 あるいは sp 炭素を有する2,3-二置換インドールの合成に極めて有力な手法である。しかしながら、パラジウム触媒によるカップリング反応を用いているために sp^3 炭素の導入には限界があった。そこで、式(4)に示す作業仮説に基づく新規インドール合成法を試みることにした。すなわち、イソニトリルのかわりにチオアミドを有する基質(11)を用いれば、スズラジカルがイオウ原子に付加して生じた sp^3 ラジカルが環化し、最後に芳香環化してインドール骨格を与えると考えた。



そこで、モデル基質(12)を合成し反応を試みたところ、スズヒドリドと AIBN を用いた加熱条件下、またはスズヒドリドと低温下で働くラジカル反応開始剤である $\text{Et}_3\text{B}^{7)}$ を用いた室温下での反応のいずれも spot-to-spot でほぼ定量的に望みのインドール誘導体(13)を与えた(式(5))。さらに、ヒドリド源として、毒性があり反応の後処理で完全に除去するのが困難なスズヒドリドのかわりに、Barton らによって開発された次亜リン酸を用いたところ⁸⁾望みの反応が高収率で進行することが分かった。次亜リン酸を用いる条件は、立体的に嵩高い置換基をインドール 2 位に導入する場合に特に有効である。



次に、本反応の一般性を調べる目的でさまざまな置換基を有する基質を用いて反応を試みた。その結果、アセトキシ基、シリルエーテル、THP エーテルなど塩基性および酸性に不安定な官能基を有する基質でも良好な収率で望みのインドールを与えた。2 位の置換基としては、極めて嵩高い 1-アダマンチル基を含む種々のアルキル基や β -ラクタム、アミノ酸由来の光学活性アミノ基などが導入可能である(図 1)。

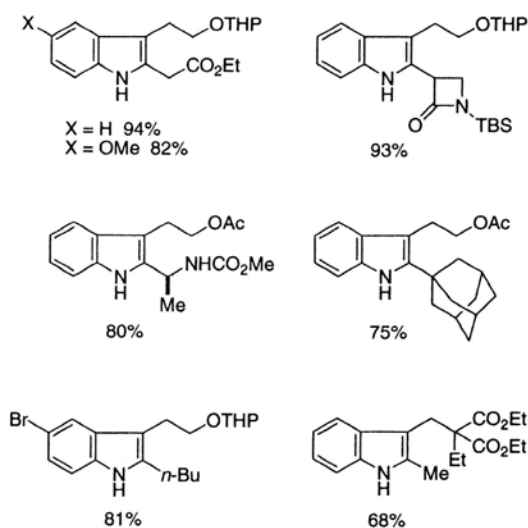
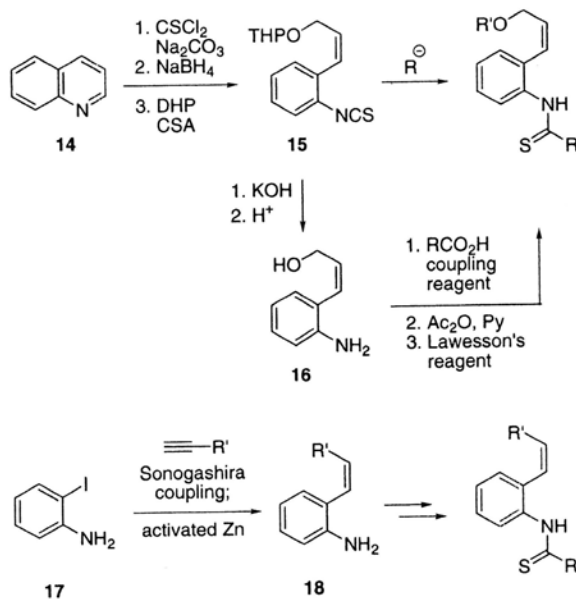


図 1

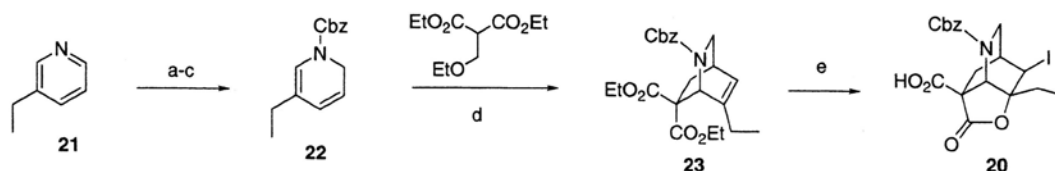
インドール前駆体である、*o*-アルケニルチオアニリドの合成法に関しては、次に述べる 3 経路による一般的合成法を確立することができた (Scheme 2)。



Scheme 2

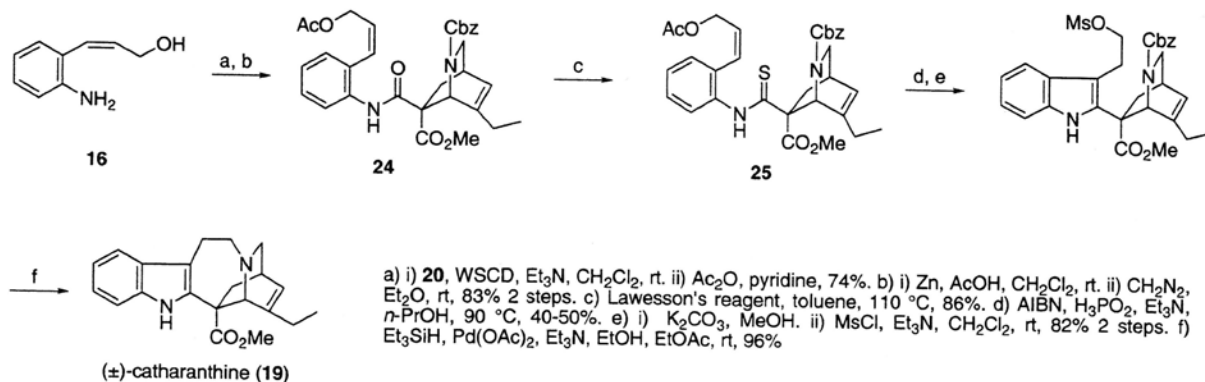
一つめは、キノリン(14)を既知の条件⁹⁾であるチオフォスゲンと塩基により開環して生じた α , β -不飽和アルデヒドの還元、保護により得られるイソチオシアネート(15)に対するグリニヤール試薬、アルキルリチウムやエノラートなどの種々の求核剤を付加することでチオアミドを得る方法である。また、イソチオシアネート(15)は塩基性条件下、容易に対応するアニリン(16)へと加水分解できるので、酸クロライドやカルボン酸と縮合し、最後にローソン試薬によってアミドからチオアミドを得ることができる。3 つめの方法は、*o*-ヨードアニリン(17)と末端アセチレンとの菌頭カップリングによりフェニルアセチレン誘導体(18)とし、活性化亜鉛による部分還元により *o*-アルケニルアニリンを得る経路である。

上記の合成プロトコールの特徴は、インドール 2 位の置換基ユニットをカルボン酸またはエステルエノラート等の求核剤として、また、3 位の置換基ユニットについても末端アセチレンとして、それぞれ別途合成しておきインドール前駆体合成の段階で比較的自由に組み込める点である。したがって、インドール骨格の構築と同時に複雑な構



a) 1) BnBr , 0°C to rt, 99%. 2) NaBH_4 , EtOH , 0°C , 64%. b) i) CbzCl , PhH , 80°C . ii) Br_2 , CH_2Cl_2 , rt, 88%. c) DABCO , MeCN , 80°C . d) 100°C . e) i) KOH , EtOH , H_2O , 80°C . ii) I_2 , NaHCO_3 , H_2O , rt, 67%, 4 steps.

Scheme 3



a) i) **20**, WSCD , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt. ii) Ac_2O , pyridine , 74%. b) i) Zn , AcOH , CH_2Cl_2 , rt. ii) CH_2N_2 , Et_2O , rt, 83% 2 steps. c) Lawesson's reagent, toluene , 110°C , 86%. d) AIBN , H_3PO_2 , Et_3N , $n\text{-PrOH}$, 90°C , 40-50%. e) i) K_2CO_3 , MeOH . ii) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 82% 2 steps. f) Et_3SiH , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , EtOH , EtOAc , rt, 96%

Scheme 4

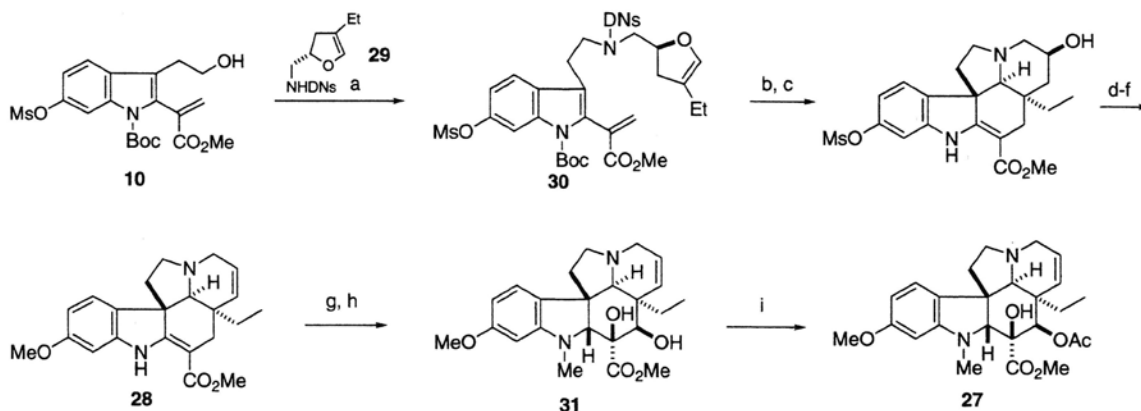
造を有する置換基の導入ができるという点で、収束的なインドール誘導体の合成に有用である。また、キノリンを出発原料とすることの利点としては、次の2点があると考えられる。まず、インドール形成後3位にヒドロキシエチル基を導入できるので、天然に多くみられるトリプタミンユニットを有する化合物の中間体合成に特に有用である。さらに、キノリンの開環反応はベンゼン環上に置換基を有する置換キノリンを用いても良好な収率で進行することから、4～7位に置換基を有するインドールの合成に適用できる。

4. インドールアルカロイド合成への応用

上記 *o*-アルケニルチオアニリドのラジカル環化反応を用いる第二世代2,3-二置換インドール合成法の特徴を最大限に利用し、catharanthine(**19**)の全合成を達成することができた(Scheme 3, 4)¹⁰⁾。catharanthineの合成の困難な点はインドールの2位にどのようにしてビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の4級炭素部分を導入するのかという点である。それには、カルボン酸を有するビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を合成し、アニリンと縮合した後に、今回開発したインドール合成法を用い

ればよいと考えた。まず、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するカルボン酸ユニット(**20**)の合成を行った(Scheme 3)。3-エチルピリジン(**21**)を *N*-Cbz-ジヒドロピリジン(**22**)へと導き、ジエチルメチリデンマロネートとの Diels-Alder 反応によりビシクロ[2.2.2]オクタン骨格(**23**)を構築した。2つのカルボン酸の区別はヨードラクトン化を行いエンド側のカルボン酸をラクトンとして保護することにより行った。このようにして合成したカルボン酸ユニット(**20**)とアニリン(**16**)とを縮合し、還元的脱ヨード化とラクトンの開環を行いメチルエステル(**24**)とした(Scheme 4)。さらにローソン試薬によりチオアミド(**25**)としてインドール前駆体を合成した。鍵反応であるインドール骨格の形成は、次亜リン酸を用いた条件で最も収率良く環化体を与えた。最後にアセテート部分をメシレートとして、還元条件下 Cbz 基を脱保護することにより環化を行い目的の catharanthine(**19**)の全合成を達成した。

現在われわれのグループでは vinblastine(**26**)の全合成に取り組んでいる(図2)。これまで vinblastine の全合成は、天然から得られる vindoline(**27**)と catharanthine(**19**)、またはそれらのうち片方を用いた半合成があるのみである¹¹⁾。



a) DEAD, PPh₃/benzene (80%). b) TFA, Me₂S/CH₂Cl₂. c) pyrrolidine/MeOH-MeCN (5:1) (80%, 2 steps). d) PPh₃, CCl₄/MeCN (85%). e) KOH/MeOH. f) *t*-BuOK, MeI/THF (77%, 2 steps). g) (PhSeO)₂O, PhH (88%). h) mCPBA MeOH/CH₂Cl₂, sat. NaHCO₃; NaBH₃CN, pH 3; HCHO, NaBH₃CN (64% 3 steps). i) Ac₂O, NaOAc (91%).

Scheme 5

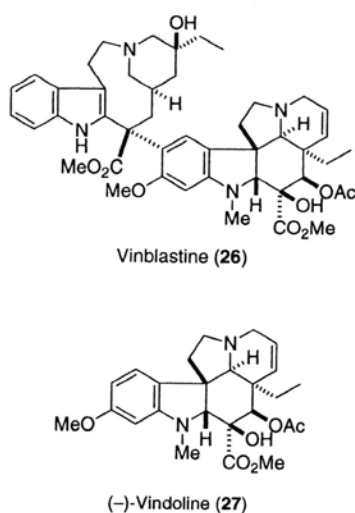


図 2

われわれは、*o*-アルケニルチオアニリドのラジカル環化反応を鍵反応とした2つのインドールユニットの合成と、続く立体選択的カップリング反応による完全全合成を目指している。ここでは、前述した鍵インドール中間体(10)から(-)-11-methoxytabersonine(28)を経た(-)-vindoline(27)へ変換について紹介する。

インドール鍵中間体(10)と2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基(DNs基)¹²⁾で活性化されたキラルアミンユニット(29)を光延反応により縮合し2級アミン(30)とした。次に、Boc基、DNs基の除去に続くアスピドスペルマ骨格の構築、2級アルコールの脱水反応、メシル基をメトキシ基に変換することで11-methoxytabersonine(28)を得た。

さらに、当研究室で確立した28からdeacetyl-vindoline(31)への数段階の変換反応を経て(-)-vindoline(27)の不斉全合成を達成することができた(Scheme 4)^{5b)}。

現在、残る上部インドールユニットの合成と、両者のカップリング反応、引き続きピンブラスチンへの変換について検討を進めている。

最後に、本研究の一部は科学技術振興事業団、戦略的基礎研究事業によって行われたことであり、ここに深く感謝します。また、東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室の共同研究者諸氏に深謝致します。

参考文献

- 1) Review : R.J. Sundberg, "Indoles", Best Synthetic Methods, Academic Press, London, 1996
- 2) T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127 (1994)
- 3) H. Tokuyama, Y. Kaburagi, X. Chen, T. Fukuyama, *Synthesis*, 429 (2000)
- 4) Y. Kobayashi, T. Fukuyama, *J. Heterocyclic Chem.*, **35**, 1043 (1998)
- 5) (a) S. Kobayashi, G. Peng, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1519 (1999), (b) S. Kobayashi, T. Ueda, T. Fukuyama, *Synlett*, 883 (2000)
- 6) H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3791 (1999)
- 7) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron*, **45**, 923 (1989)
- 8) D.H.R. Barton, D.O. Jang, J.C. Jaszberenyi, *J. Org.*

- Chem.*, **58**, 6838 (1993)
- 9) R. Hull, *J. Chem. Soc. C*, 1777 (1968)
- 10) M. T. Reding, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **1**, 973 (1999)
- 11) (a) J.P. Kutney, *Lloydia*, **41**, 107 (1977), (b) P. Mangeney, R.Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2243 (1979), (c) P. Magnus, J.S. Mendoza, A. Stamford, M. Ladlow, P. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10232 (1992), (d) W. G. Bornmann, M.E. Kuehne, *J. Org. Chem.*, **57**, 1752 (1992)
- 12) (a) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373 (1995), (b) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, Kan, T. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5831 (1997)

ニトロベンゼンスルホンアミドを用いた高効率の含窒素化合物の合成

菅 敏幸
福山 透*

Highly Versatile Synthesis of Nitrogen-Containing Compounds by Means of Nitrobenzenesulfonamides

Toshiyuki Kan and Tohru Fukuyama*

Summarized in this article are the syntheses of nitrogen-containing compounds by means of nitrobenzenesulfonamides (Ns-amides), which serve both as protecting and activating groups. Ns-Amides, readily prepared from primary amines, were converted to the *N, N*-disubstituted sulfonamides by conventional alkylation or Mitsunobu conditions. The Ns group was readily removed with soft nucleophiles via Meisenheimer complexes to give the corresponding secondary amines. The major advantage of this method is that both alkylation and deprotection proceed under mild conditions. Furthermore, Ns-amides allow efficient synthesis of a variety of diamines and protected primary amines. When treated with NaCl , symmetrical diamines gave mono-nosylated diamines selectively. Using these diamines as starting material, natural polyamine toxins were synthesized in short steps and in high yields. In the case of HO-416 b and Agel-489, Ns group was removed while the substrates were on a solid support, thus allowing an efficient isolation of these highly polar compounds. Lipogrammistin-A was synthesized using Ns-assisted macrocyclization as a key step.

Key words: nitrobenzenesulfonamides, alkylation, Mitsunobu conditions, Meisenheimer complexes, diamines, HO-416 b, Agel 489, macrocyclization, lipogrammistin-A

はじめに

窒素原子を有する化合物はユニークな生理活性を持つものが多く、その効率的合成法は、有機合成化学だけでなく他分野への波及効果からも重要な課題である。それゆえ、これまでに窒素原子を有する分子の構築法が、数多く開発されている^{1, 2)}。しかしながら、多くの官能基が共存する分子に、窒素原子を効率的に導入する有効な方法は限られている。さらに含窒素化合物は、一般的に高極性であるためハンドリングが難しく、また酸化条件下などで不安定なため使用可能な反応を限られたものになっている。通常の化学変換や精製を考慮した場合、窒素原子の保護は必要不可欠であり、その選択は合成の重要な問題となる³⁾。我々は、インドールアルカロイドの vincadifformine の全合成において、2, 4-ジニトロベンゼンスルホンアミドを経ることにより、1級アミンから対応する2級アミンへの変換が容易に行えることを見いだした⁴⁾。これを出発点として、ニトロベンゼンスルホ

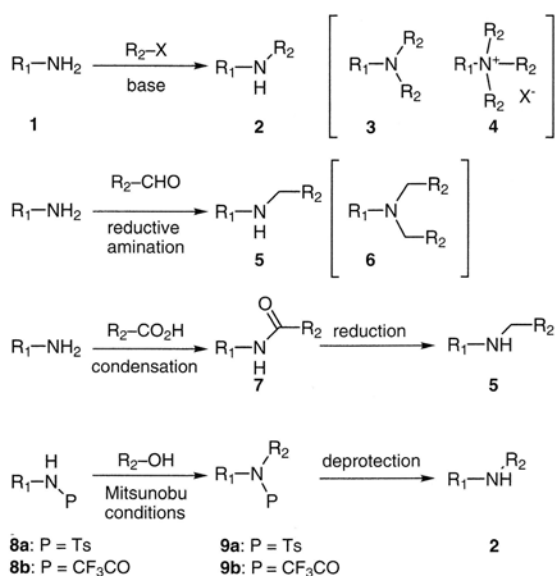
ニル (Ns) 基を保護基かつ活性化基として用いる2級アミン合成法 (Ns-strategy) を開発することができた^{5, 6)}。本合成法は、発表以来多くの化学者に使われる有用な方法となっている。我々は、それをさらにいくつかの新しい化学と共に、天然物のポリアミン合成へと展開してきた。ここでは、Ns-strategy の解説とその天然物合成への応用を紹介する。

1. 1級アミンから2級アミンの合成

アミンを選択的にモノアルキル化することは難しく、そのため1級アミンから対応する2級アミンへの変換も確実な方法は確立されていない。スキーム1に代表的な例を示した。1級アミン1とアルキルハライドやスルホン酸エステルとのアルキル化反応を行うと、望みの2級アミン2と共に3級アミン3や4級アンモニウム塩4が副生することが問題となる。また、 NaBH_3CN を用いたアルデヒドやケトンに対する還元のアミノ化反応も⁷⁾、2級アミン5に立体的に制約がない場合は3級アミン6を副生することがある。モノアルキルアミド7に変換後、 LiAlH_4 や BH_3 のような強い還元剤を用いる方法は信頼がおけるが、多官能基性化合物には必ずしも適用できない。最近になり、トルエンスルホンニル (Ts) アミド8aやトリフルオロアセトアミド8bに対する光延反応⁸⁻¹⁰⁾

* 東京大学大学院薬学系研究科・CREST
(113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo CREST, The Japan Science and Technology Corporation (JST) (7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033)



Scheme 1 Conversion of primary amines to the corresponding secondary amines.

が開発されているが、脱保護 9a, b → 2 に強い塩基性条件を必要とするため、不安定な官能基を有する 2 級アミン合成には適当ではない。

1.1 2-あるいは 4-ニトロベンゼンスルホンアミド^{5, 6)}

スルホンアミドは強酸性条件下や通常の塩基性条件下で安定であることから、信頼のおける窒素原子の保護基である。しかも、カルバメートやアミドにしばしば見られる ¹H NMR シグナルのプロード化がないことも利点の 1 つである。しかし、汎用される Ts や Ms アミドは脱保護に問題がある。これに対し、ニトロベンゼンスル

ホンアミド(Ns アミド)* は、極めて穏和な条件でアミンへと変換可能である。Ns 基を用いた、1 級アミンから 2 級アミンへの合成法(Ns-strategy)の一般的な例をスキーム 2 に示した。

一級アミン 10 (R = *p*-methoxybenzyl) を塩基存在下、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(NsCl) 11a と反応させるとスルホンアミド 12a が得られる。この *N*-モノ置換スルホンアミド 12a は、ハライド(R'-X)とのアルキル化反応、あるいはアルコール(R'-OH)との光延反応にて容易にアルキル化が進行し、*N*-ジ置換スルホンアミド 13a を与える。ニトロベンゼンスルホンアミドは、その小さな *pK_a* からアルキル化反応の活性化基として作用し、Ts アミドでは比較的困難な光延反応も円滑に進行する。13a の Ns 基の脱保護は、チオラートアニオンのようなソフトな求核剤(Nu⁻)によって可能である。すなわち、スルホンアミド 13a に対して塩基存在下 PhSH を作用させると、芳香環にチオラートアニオンが求核付加しマイゼンハイマー複合体 14a を形成後、SO₂ の脱離を伴い 2 級アミン 15 へと変換される。この変換反応は、表 1 に示したように種々のハライドやアルコールとのアルキル化、脱保護とも良好な収率で進行する。また、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(*p*NsCl) 11b も 11a と同様の反応性を有している。Ns 基と *p*Ns 基には安定性や反応性に大きな差がないため、

* 便宜上、ニトロベンゼンスルホンアミド誘導体は 2-ニトロ体を Ns、4-ニトロ体を *p*Ns、2, 4-ジニトロ体を DN と略させていただきます。

Table 1 Alkylation and deprotection of nitrobenzenesulfonamides 12a, b.

Sulfonamides ^{a)}	R'X or R'OH	Alkylation ^{b)}	13a, b	Yield (%)	15	Deprotection ^{c)}	Yield (%)
PMB-NHNs 12a	Ph-Br	A	Ph-N ^{PMB} _{Ns}	98	Ph-N ^{PMB} _H	TP MA	94 93
12a	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Br	B	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -N ^{PMB} _{Ns}	98	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -N ^{PMB} _H	TP	94
12a	Ph-CH ₂ -OH	C	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _{Ns}	91	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _H	TP	88
12a	Me-CH(OH)-CO ₂ Et	C	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N ^{PMB} _{Ns}	87	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N ^{PMB} _H	TP	93
PMB-NH <i>p</i> Ns 12b	Ph-Br	A	Ph-N ^{PMB} _{<i>p</i>Ns}	98	Ph-N ^{PMB} _H	TP MA	94 93
12b	Ph-CH ₂ -OH	C	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _{<i>p</i>Ns}	91	Ph-CH ₂ -N ^{PMB} _H	TP	88

a) PMB = *p*-Methoxybenzyl. b) Alkylation conditions, A: R'X (1.1 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, rt, 1h. B: R'X (1.1 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, 60 °C, 30 min. C: ROH (1.3 eq), DEAD (1.3 eq), PPh₃ (1.3 eq), benzene, rt, 1 h. c) Deprotection conditions, TP: PhSH (1.2 eq), K₂CO₃ (3 eq), DMF, rt, 40 min. MA: HSCH₂CO₂H (2 eq), LiOH (4 eq), DMF, rt, 1 h.

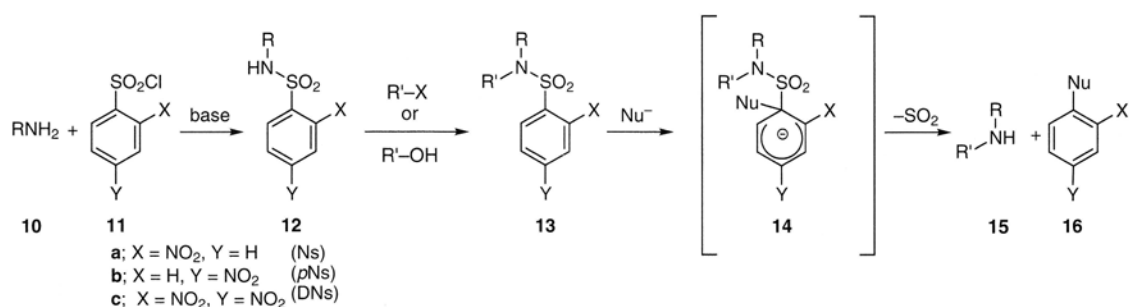
通常は安価な 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (NsCl) **13a** を用いている (東京化成: NsCl, 500 グラム, 20,000 円, *p*NsCl, 25 グラム, 9,500 円)。

この反応の具体的な反応条件を以下に述べる。1 級アミンへの Ns 基の導入は、通常のスルホニル化と同様に、塩基として Et₃N, ピリジン, 2,6-lutidine が用いられる。ハライド (R'-X) とのアルキル化反応はハライドの反応性にもよるが, (K₂CO₃, DMF) あるいは (Cs₂CO₃, CH₃CN) にて、室温または 80 °C に加熱することで進行する。またアルコール (R'-OH) との光延反応も通常の場合 (DEAD, PPh₃, rt) で反応が進行する。両反応とも良好な収率で進行するが、大量スケールの場合は精製が容易である前者のハライドを用いたアルキル化を推奨する。脱保護には (1) K₂CO₃, PhSH, DMF, (2) Cs₂CO₃, PhSH, CH₃CN, (3) LiOH, HSCH₂CO₂H, DMF のような条件が用いられている。チオールとして PhSH を用い

た方が反応は速いが, (3) の条件は副生するニトロフェニルチオ酢酸 **16a** (Nu = SCH₂CO₂H) が Et₂O と飽和重曹水との分液操作で除ける利点がある。このように Ns や *p*Ns 基は、穏和な条件にて脱保護が可能であるが、強い酸性条件 (HCl (10 eq), MeOH, 60 °C, 4 hr) や塩基性条件 (NaOH (10 eq), MeOH, 60 °C, 4 hr) にも安定であるため、種々の合成反応に耐えうる 1 級あるいは 2 級アミンの保護基でもある。

1.2 2, 4-ジニトロベンゼンスルホンアミド (DNs) ¹¹⁾

2, 4-ジニトロベンゼンスルホン (DNs) 基も, Ns 基や *p*Ns 基と同様の反応性を有している (スキーム 2)。1 級アミン **10** と 2, 4-ジニトロベンゼンスルホニルクロリド (DNsCl) **11c** は, ピリジンや 2, 6-lutidine の条件下, 反応が進行し DNs アミド **12c** を与える。**12c** はアルキル化反応 (**12c** → **13c**) と脱保護 (**13c** → **15**) が進行し, 2 級アミンを与える。表 2 に, スルホンアミド **12c**



Scheme 2 Conversion of primary amines to the corresponding secondary amines *via* nitrobenzenesulfonamides.

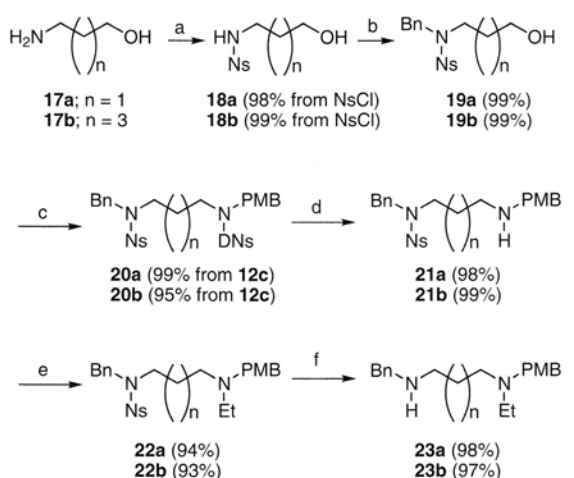
Table 2 Alkylation and deprotection of 2,4-dinitrobenzenesulfonamides **12c**.

12c	R'X or R'OH	Alkylation ^{a)} Yield (%)		Deprotection ^{b)} Yield (%)		Alkylation ^{a)} Yield (%)		Deprotection ^{b)} Yield (%)		Alkylation ^{a)} Yield (%)		Deprotection ^{b)} Yield (%)	
		PA	MA	PA	MA	PA	MA	PA	MA	PA	MA	PA	MA
	Ph-Br	A 87		91	91	A 97		90	92	A 95		90	98
	Br-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -Br	A 97		91	94	A 97		92	98	A 99		88	97
	I-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -I	B 89		91	97	B 96		89	95	B 87		94	98
	Ph-CH ₂ CH ₂ -OH	C 99		91	97	C 99		90	96	C 94		89	97
	Me-CH(OH)-CH ₂ CO ₂ Et	C 96		92	94	C 97		93	98	C 97		93	91

a) Alkylation conditions, A: R'X (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, rt, 20 min. B: R'X (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, rt, 2h. C: R'OH (2 eq), DEAD (2 eq), PPh₃ (2 eq), benzene, rt, 20 min. b) Deprotection conditions, PA: *n*-PrNH₂ (20 eq), CH₂Cl₂, rt, 10 min. MA: HSCH₂CO₂H (1.3 eq), LiOH (2 eq), CH₂Cl₂, rt, 5 min.

(R = *p*-methoxybenzylamine, *o*-toluidine, *L*-phenylalanine methyl ester) に対する、アルキル化と脱保護を示した。いずれの反応も円滑に進行し2級アミンが得られる。これらのなかで、フェニルアラニン誘導体と乳酸エチルとの反応は、生成物に一切のジアステオマーが観測されなかった。このことから、本反応はラセミ化の問題がないことが確認された。

DNs 基は塩基で長時間加熱すると、分子内脱 SO₂ 反応による 2,4-ジニトロフェニルアミノ化という副反応が起こる。そのため、*n*-BuBr のような反応性の低いアルキルハライドとの反応では収率が低くなる欠点がある。しかし表 2 に示した、PA (*n*-PrNH₂) や MA (HSCH₂CO₂H, Et₃N) のような、Ns 基より穏和な条件下で脱保護可能な長所を有している。そのため、DNs 基は Ns 基存在下選択的に除去可能である。この特徴を利用し、2つのアミノ基を区別し、かつ多様な置換基を導入可能なジアミン合成を行った(スキーム 3)。



Reagents: (a) NsCl (0.8 eq), Pyr (0.9 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min. (b) BnBr (1.1 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, rt, 1 h. (c) 12c (R = PMB) (0.85 eq), DEAD (2.5 eq), PPh₃ (2.5 eq), benzene, rt, 1 h. (d) HSCH₂CO₂H (1.1 eq), Et₃N (3.3 eq), CH₂Cl₂, rt, 1 h. (e) CH₃CHO (5 eq), NaBH₃CN (2 eq), TFA (1 eq), MeOH, rt, 30 min. (f) PhSH (1.2 eq), Cs₂CO₃ (3.0 eq), CH₃CN, 80 °C, 1 h.

Scheme 3 Preparation of diamines.

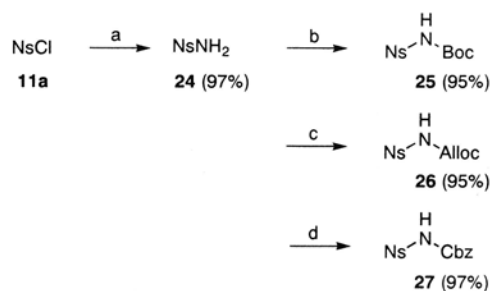
アミノアルコール 17a, b の窒素原子は選択的 Ns 化が可能であり、スルホンアミド 18a, b が得られる。続いてスルホンアミド 18a, b は、無保護の水酸基存在下で *N*-アルキル化反応が可能で、(BnBr, K₂CO₃, DMF, rt) の条件下で 19a, b が合成できる。次いで、アルキル DNs アミド 12c (R = PMB) とアルコール 19a, b の光延反応によりジアミン 20a, b が合成できる。2つのニトロベンゼンスルホニル基で保護されたジアミン 20a, b は (HSCH₂CO₂H, Et₃N, rt) の条件下、DNs 基のみを選択的に除去可能であり、2級アミン 21a, b が得られる。2級アミンはアルキル化やアシル化が可能である

が、この場合は CH₃CHO と還元的アルキル化反応を行い 22a, b を合成した。22a, b の Ns 基は、(PhSH, Cs₂CO₃, CH₃CN, 80 °C) の条件下で脱保護でき、この2級アミン 23a, b も望みとあればアルキル化やアシル化が可能である。Ns あるいは DNs アミドは、種々の1級アミンより誘導でき、種々のアルキル化剤と反応が可能である。そのため、このプロトコールはアミンとアルキル化剤を組み合わせることで、多様なジアミン合成を可能にした。

2. 保護された1級アミンの合成(*N*-カルボアルコキシニトロベンゼンスルホンアミド)¹²⁾

アルコールやアルキルハライドから対応する1級アミンへの変換も有用で、様々な窒素求核剤が開発されている。古典的な方法としては、Gabriel 合成法¹³⁾やアジドへと変換する方法がある。しかし直接保護された1級アミンを得る方法は、あまり知られていない。最近になり、Weinreb らの TsNHBoc に対する光延反応⁸⁾や、角田らの TsNH₂ に対する改良光延反応¹⁴⁾が報告されている。我々は、Ns 基の特徴を利用することで、さらに有用な窒素求核剤を開発できると考えた。

アンモニア (NH₃) と 11a (NsCl) から容易に調製可能な 24 (NsNH₂) は、Et₃N と触媒量の DMAP 存在下カルバメート化が進行し、Boc 体 25, Alloc 体 26, Cbz 体 27 が結晶として得られる(スキーム 4)。これらのアミドを



Reagents: (a) NH₃ (excess), Et₂O, rt, 30 min. (b) Boc₂O (1.2 eq), Et₃N (1.5 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min. (c) AllocCl (1.2 eq), Et₃N (1.5 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min. (d) CbzCl (1.2 eq), Et₃N (1.5 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min.

Scheme 4 Preparation of *N*-carboalkoxy-Ns-amides 25, 26 and 27.

求核剤として用いることで、アルコールやハライドから相当する保護された1級アミンの合成が可能である。Boc 体 25 の例を表 3 に示した。25 はアルキルハライドとのアルキル化反応やアルコールとの光延反応が円滑に進行し 28a-d が合成できる。また、28a-d の Ns 基と Boc 基は選択的脱保護が可能である。まず、Ns 基は (HSCH₂CO₂H, K₂CO₃, DMF, rt) の条件下で選択的に脱保護され、Boc 体 29a-d が得られる。この Boc 基を

Table 3 Alkylation and selective deprotection of *N*-Boc nitrobenzenesulfonamide 25.

$\text{Ns}-\text{N}(\text{H})-\text{Boc} \xrightarrow[\text{R'OH}]{\text{R'X or Alkylation}} \text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{Boc} \xrightarrow[\text{TFA}]{\text{RS}^+} \text{R'NH-Boc} \quad \text{29a-d}$ $\text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{Boc} \xrightarrow[\text{R'OH}]{\text{R'X or Alkylation}} \text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{H} \quad \text{30a-d}$			
R'X or R'OH	Alkylation ^a	28 Yield (%)	Deprotection ^b 29 30 Yield (%)
Ph-Br	A	Ph-CH ₂ -N(Boc)-Ns 28a 95	C D 29a 30a 92 100
<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ Br	A	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -N(Boc)-Ns 28b 91	C D 29b 30b 94 100
Ph-CH ₂ -OH	B	Ph-CH ₂ -N(Boc)-Ns 28c 97	C D 29c 30c 91 100
Me-CH(OH)-CO ₂ Et	B	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N(Boc)-Ns 28d 91	C D 29d 30d 94 100

a) Alkylation conditions, A: R₁X (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, 80 °C, 4h. B: R₁OH (2 eq), DEAD (2 eq), PPh₃ (2 eq), benzene, rt, 1h. b) Deprotection conditions, C: HSCH₂CO₂H (1.3 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, rt, 1 h. D: neat TFA (20 eq), rt, 5 min.

TFAにより除去すると1級アミンへと変換できる。また、28a-dのBoc基を除去するとスルホンアミド30a-dが得られる。これらは、Ns-strategyにて2級アミンへの変換が可能である。

表4に示したように、Alloc体26、Cbz体27も25と同様の反応性を有している。両スルホンアミドともアルキル化反応と光延反応が進行し31、32が得られる。Ns基の選択的脱保護は(PhSH, K₂CO₃, DMF, rt)の条件で可能で、Alloc-体33やCbz-体34を与える。Ns基存在下においてAlloc基やCbz基の脱保護も可能で、スルホンアミド30b,dが得られる。この際、Cbz基の除去に還元条件を用いるとNs基のニトロ基が還元されるため、ルイス酸条件(BCl₃, CH₂Cl₂)が必要である。

これらのニトロベンゼンスルホンアミド求核剤はNs体のみでなくDNs体も合成可能である。また、乳酸エチルに対する光延反応が進行し、保護されたアラニン誘導体がラセミ化することなく得られる。そのため、光学活性化化合物の合成にも有用である。

3. 天然物(ポリアミン)の合成

現在までに、スベルミンやスベルミジンのようなポリアミン鎖を有する天然物が、数多く単離されている¹⁵⁾。これらの多くは、強い生理活性を有しながらも、天然から極微量にしか得られない。それゆえ、現在までに多数

Table 4 Alkylation and deprotection of *N*-Alloc- and *N*-Cbz-nitrobenzenesulfonamides 26 and 27.

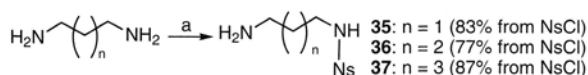
$\text{Ns}-\text{N}(\text{H})-\text{R} \xrightarrow[\text{R'X}]{\text{R'OH or Alkylation}} \text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{R} \xrightarrow[\text{D or E}]{\text{C}} \text{R}_1\text{HN}-\text{R}$ $\text{Ns}-\text{N}(\text{R}')-\text{R} \xrightarrow[\text{D or E}]{\text{C}} \text{R}_1\text{HN}-\text{H} \quad \text{30b,d}$			
Alkylation ^a		31, 32 Yield (%)	Deprotection ^b 33, 34 30 Yield (%)
26	A	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -N(Alloc)-Ns 31b 97	C D 33b 30b 95 91
26	B	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N(Alloc)-Ns 31d 93	C D 33d 30d 93 92
27	A'	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -N(Cbz)-Ns 32b 79	C E 34b 30b 95 87
27	B	Me-CH(OH)-CO ₂ Et-N(Cbz)-Ns 32d 91	C E 34d 30d 88 93

a) Alkylation conditions, A: *n*-heptyl bromide (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), DMF, 80 °C, 4h. A': *n*-heptyl bromide (1.5 eq), K₂CO₃ (5 eq), *n*-Bu₄I (0.2 eq), DMF, 80 °C, 4h. B: Ethyl (S)-(-)-lactate (2 eq), DEAD (2 eq), PPh₃ (2 eq), benzene, rt, 1h. b) Deprotection conditions, C: PhSH (1.3 eq), K₂CO₃ (2 eq), DMF, rt, 1 h. D: Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq), PPh₃ (0.2 eq), pyrrolidine (5 eq), CH₂Cl₂, 1rt, 1h. E: BCl₃ (2 eq), CH₂Cl₂, -78 °C, 1h.

の合成研究が行われているが、2級アミンの構築に関しては満足のいくものはあまりない。Ns-strategyはアルキル化と脱保護の条件が穏和であるため、多くの官能基を有する天然物の合成に有効である。また、様々なアルキル化剤と反応が容易であるため、多様な化合物が合成可能である。我々はNs-strategyを用いれば、従来法に比べてより効率的な合成が可能であると考え、天然物のポリアミンの合成に着手した。

3.1 ジアミンの選択的保護^{16, 17)}

連続するポリアミン鎖を*N*-アルキル化反応を用いて合成する場合、ジアミンの2つのアミノ基を区別した化合物は有用な合成素子となる。しかし、一般に対称ジアミンのモノカルバメート化は収率が低いうえに、精製も煩雑である¹⁸⁾。我々は、ジアミンの一方の窒素のみにNs化が選択的に進行することを見いだした。スキーム5に示したように、3当量のジアミノプロパンに、低温下、NsClをゆっくり加えていくと、モノスルホン化反応が選択的に進行する。ジスルホン化が進行しないのは、反応したジアミン35が塩酸塩として析出し、反応系から出るためと考えている。モノスルホン化され



Reagents: (a) NsCl, EtOH, -20 °C, 30 min; NaOEt.

Scheme 5 Selective protection of diamines.

たジアミン 35 の単離は、塩酸塩を NaOEt で中和後、NaCl をろ過、溶媒を留去、過剰の未反応ジアミンを減圧留去することで可能である。さらなる精製は、少量スケールの場合にはシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いるが、大量スケールの場合には再結晶が可能である。この方法は操作が簡便であるため、数 10 g のスケールで合成可能である。また $n = 2, 3$ いずれのジアミンから、モノスルホニル体 36, 37 が高収率で得られる。これらジアミン誘導体はポリアミン合成の有用な合成素子となる¹⁹⁾。これらを有効に用いることで、天然物の高効率の合成が可能となった。

3.2 くも毒(鎖状ポリアミン)の全合成

くもの毒腺から単離されたポリアミンは、興奮性グルタミン酸受容体の特異的に阻害することが知られている²⁰⁾。また、その受容体が脳神経細胞の記憶や学習の働きと密接にかかわるため、医薬や農薬の開発のためのリード化合物として期待されている^{21, 22)}。Ns-strategy による合成法を確立できれば、今までに例がないポリアミンのメチレン鎖を自在に変えた化合物の合成も可能である。そこでまず、図 1 に示した 2 級アミンが連続する構造を有する HO-416 b (38) と Agel 489 (39) を標的化合物とし、その合成研究に着手した。

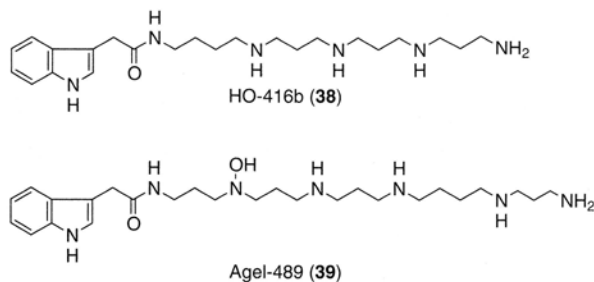
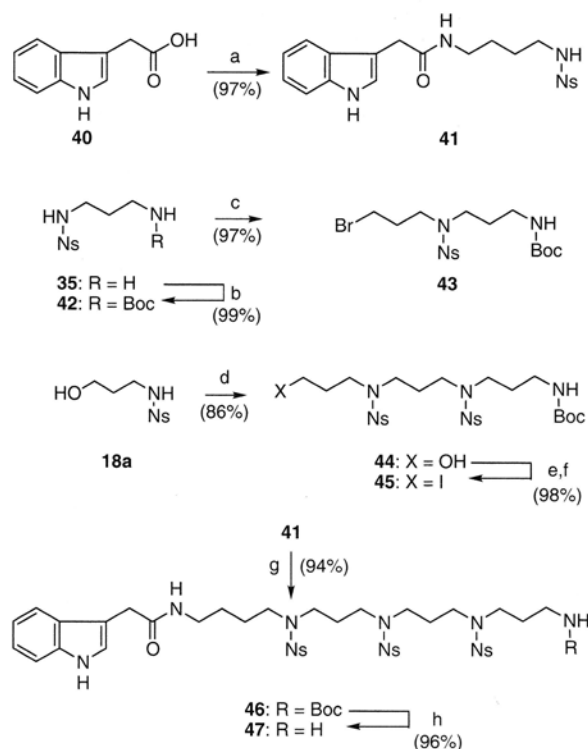


Fig. 1 Structures of spider toxins.

3.2.1 HO-416b (38) の合成^{16, 17)}

HO-416 b (38) は、くさぐも *Holoena curta* の毒腺から単離されたポリアミントキシンである²³⁾。合成は左右のフラグメントに分け、最後に連結する収束的な方法を用いた。実際の合成をスキーム 6 に示す。左のフラグメント 41 は、インドール酢酸 40 とジアミン 36 を混合酸無水物法により縮合させ合成した。右のフラグメントは、35 を Boc 化したジアミン 42 を原料とした。42 と過剰量の 1, 3-ジブromopropan を作用させ臭素体 43 と

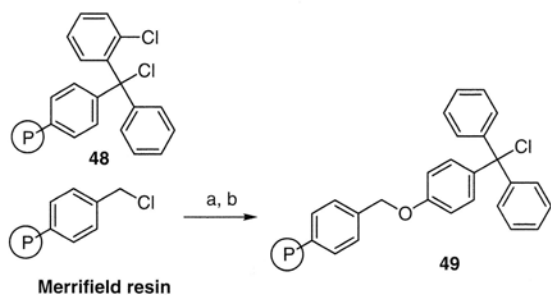


Reagents: (a) PivCl (1.1 eq), Et₃N (1.1 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 3 min; 36 (1.3 eq), Et₃N (1.1 eq), DMAP (0.1 eq), rt, 10 min. (b) Boc₂O (1.2 eq), Et₃N (1.2 eq), CH₂Cl₂, rt, 1 h. (c) 1, 3-dibromopropane (5 eq), K₂CO₃ (3 eq), DMF, 60 °C, 1 h. (d) 43 (1.4 eq), Cs₂CO₃ (3 eq), *n*-Bu₄NI (0.2 eq), CH₃CN, 60 °C, 1.5 h. (e) MsCl (1.2 eq), Et₃N (1.2 eq), CH₂Cl₂, rt, 10 min. (f) NaI (3 eq), 2-butanone, 60 °C, 1 h. (g) 45 (1.5 eq), Cs₂CO₃ (3 eq), CH₃CN, 60 °C, 1 h. (h) SOCl₂ (excess), MeOH.

Scheme 6 Total synthesis of HO-416 b.

し、さらにスルホンアミド 18 a とアルキル化反応を行い 44 を合成した。41 とのカップリングはアルコール 44 との光延反応でも可能であるが、精製が容易なハライドによるアルキル化を用いることとした。一度アルコール 44 を Ms 化後、ヨウ素体 45 へと変換し、41 とのカップリングを試みた。反応は (Cs₂CO₃, *n*-Bu₄NI, CH₃CN, 60 °C) の条件下、円滑に進行し収率 94% にて、カップリング体 46 を得ることができた。さらに Boc 基の脱保護を行い、1 級アミン 47 へと導いた。

ここで、47 の Ns 基の脱保護により、HO-416 b (38) が得られるが、Ns 基の脱保護には問題ないものの、38 の単離精製に多大な困難が伴った。通常、水溶性のポリアミン類の精製には、逆相 HPLC やイオン交換樹脂が用いられる。これに対し、Ns 基の脱保護を固相上で行えば、過剰の試薬や副生するニトロベンゼン誘導体を洗浄して除去し、精製操作が必要ないと考えた。まず、1 級アミン 47 の担持を比較的高価な 2-クロロトリチルレジン 48 にて検討したが充填効率は満足のいくものではなかった。効率を向上させるため、スキーム 7 に示した反応点がポリマーから離れたレジン 49 を設計した。49 は安価な Merrifield resin を *p*-ヒドロキシトリチルアル

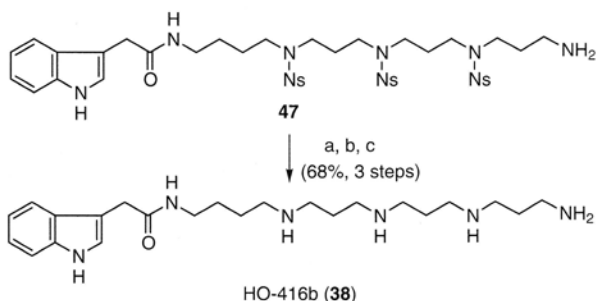


Reagents: (a) *p*-hydroxytrityl alcohol (5 eq), K₂CO₃ (10 eq) DMF, 60 °C, 24 h. (b) SOCl₂ (12 eq), CH₂Cl₂, rt, 1 h.

Scheme 7 Synthesis of trityl-type resin.

コール²⁴⁾とでアルキル化後、トリチルアルコールをクロリドに変換することで、調製可能である。この49は、反応点のトリチルカチオンをパラ位のエーテル酸素が安定化していることから、高い反応性を有している。さらに、このレジンは切り出し後、(SOCl₂, CH₂Cl₂)の条件に付すことで何度も再利用可能である。

スキーム8に示したように、使用直前に調製した固相49に*i*-Pr₂NEtを用い47を担持した。固相上でのNs基



Reagents: (a) resin 49 (4 eq), *i*-Pr₂NEt (14 eq), CH₂Cl₂, rt, 24 h; MeOH (excess), rt, 12 h. (b) 2-mercaptoethanol (30 eq), DBU (30 eq), DMF, rt, 24 h. (c) TFA (5 eq), CH₂Cl₂, rt, 5 min.

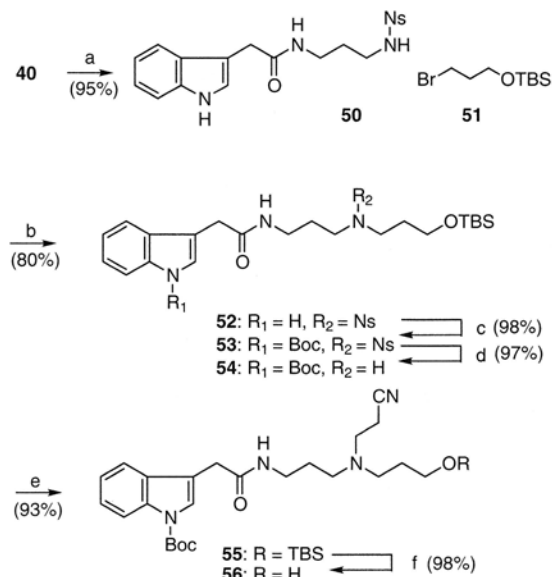
Scheme 8 Total synthesis of HO-416b.

の脱保護は、(HSCH₂CH₂OH, DBU, rt)²⁵⁾の条件にて1時間攪拌後、過剰の試薬等を洗い流した。このレジンを乾燥後、(1% TFA-CH₂Cl₂)にて切り出し、溶媒を除去するのみで純粋なHO-416b(38)のTFA塩が得られた。このように、最後の脱保護を新たに開発した固相上で行うことで、高極性なポリアミンの単離が極めて容易になった。

3.2.2 Agel 489(39)の合成¹⁷⁾

Agel 489(39)はAgelnopsis apertaというくもの毒腺から単離された2級のヒドロキシルアミンを有するポリアミントキシンである²⁶⁾。ヒドロキシルアミンは反応性に富み不安定であるため、合成の後半でシアノエチルアミンの酸化により導入することにした²⁷⁾。

まず、左のセグメント56は、スキーム9に示したルートにて合成した。インドール酢酸40とジアミン35

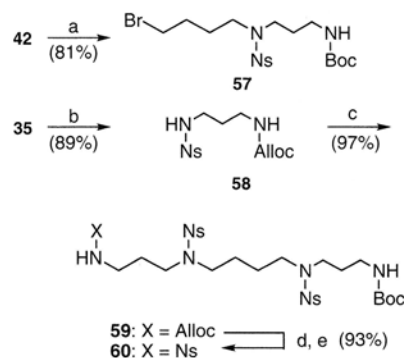


Reagents: (a) PivCl (1.1 eq), Et₃N (1.1 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 3 min; 35 (1.3 eq), Et₃N (1.1 eq), DMAP (0.1 eq), rt, 10 min. (b) 51 (1.1 eq), K₂CO₃ (3 eq), *n*-Bu₄NI (0.5 eq), CH₃CN, 60 °C, 1.5 h. (c) Boc₂O (1.1 eq), Et₃N (1.1 eq), DMAP (0.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 1 h. (d) PhSH (2 eq), Cs₂CO₃ (5 eq), CH₃CN, rt, 10 h. (e) acrylonitrile (8.5 eq), EtOH, 60 °C, 24 h. (f) HF-NH₃ (5 eq), CH₃CN, 60 °C, 10 h.

Scheme 9 Total synthesis of Agel-489.

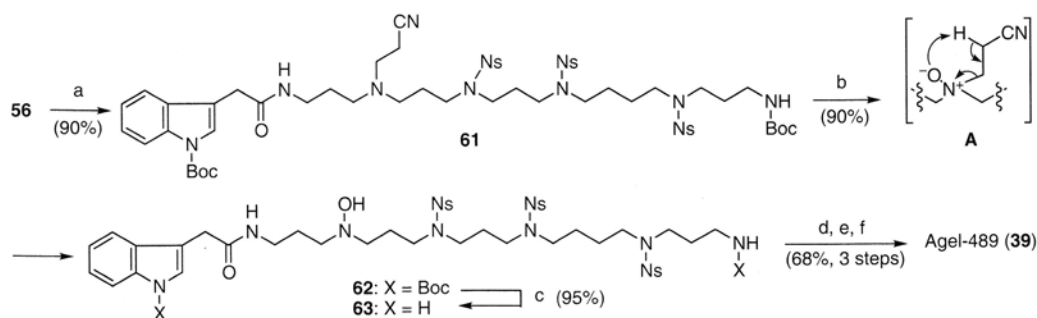
を縮合した50を原料とした。これと臭素体51をアルキル化後、インドールの窒素原子をBoc基で保護し53とした。通常の方法でNs基を脱保護し、2級アミン54をアクリロニトリルに付加させ、シアノエチルアミン55とした。最後に、TBS基を除去しアルコール56を合成した。

スベルミン60もスキーム10に示したように、ジアミン35を活用することで効率的に合成できた。ジアミン42と1,4-ジブロモブタンとのアルキル化を行い57を得た。Alloc基で保護したジアミン58を臭素体57でアル



Reagents: (a) dibromobutane (5 eq), K₂CO₃ (10 eq), DMF, 60 °C, 30 min. (b) AllocCl (1.2 eq), Et₃N (1.2 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min. (c) 57 (1.2 eq), Cs₂CO₃ (3 eq), *n*-Bu₄NI (0.1 eq), CH₃CN, 60 °C, 1 h. (d) Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq), PPh₃ (0.2 eq), pyrrolidine (3 eq), CH₂Cl₂, rt, 1.5 h. (e) NsCl (1.2 eq), Et₃N (1.2 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min.

Scheme 10 Total synthesis of Agel-489.



Scheme 11 Total synthesis of Agel-489.

キル化することにより、スベルミン **59** を合成した。**59** は窒素上に3つの異なる保護基を有しているため、種々のスベルミン誘導体の合成に有用である。続いて Alloc 基を選択的に除去後、Ns 基に変換し、**60** へと導いた。

スキーム 11 に示したように、左のアルコール **56** と右のスルホンアミド **60** は、光延反応によって縮合し **61** を合成した。ヒドロキシルアミンへの変換は、シアノエチルアミン **61** の *m*CPBA 酸化により一段階で達成し、対応するヒドロキシルアミン **62** を得た²⁸⁾。反応は、A のような *N*-oxide を生成後、逆マイケル反応によるアクリロニトリルの脱離を伴い、進行していると考えている。Boc 基を除去した1級アミン **63** を、固相 **49** に連結し HO-416 b 合成と同様のプロトコールにて Agel 489 (**39**) を得た。この場合も、精製操作をすることなく単離できた。

このように、モノスルホニルジアミン **35**, **36** を合成素子として用い、Ns 基によるアルキル化反応を繰り返して、HO-416 b (**38**) は11段階、総収率41%にて、Agel 489 (**39**) は12段階、総収率31%にて全合成を達成した。さらに、新たに開発した固相 **49** 上で Ns 基の脱保護を行うことで、高極性なポリアミンを容易に単離できた。

3.3 環状ポリアミンの合成

環状のポリアミン骨格を有する天然物も、植物由来のアルカロイド等、古くから多くの化合物が単離構造決定されている²⁹⁾。これらも現在までに多くの合成研究がなされている³⁰⁾。しかし、2級アミン合成による大員環構築は、いずれも低収率である。我々は、Ns 活性化基を用いた2級アミン合成が環化反応にも有効であれば、これらの問題を解決できると考え、環状ポリアミン合成への展開を試みた。まず、図2に示した Lipogrammistin-A (**64**) を合成の目標とした。

3.3.1 18員環化合物の合成³¹⁾

Lipogrammistin-A (**64**) の18員環が、Ns 基のアルキル化により構築可能であるか、スキーム 12 に示した側

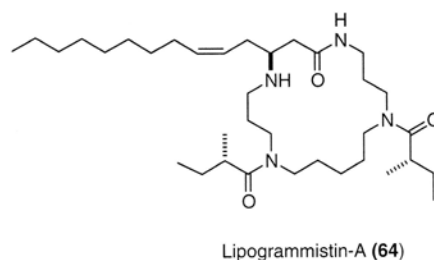
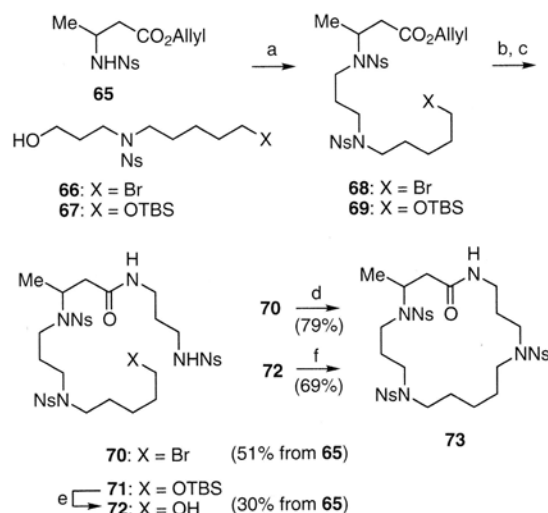


Fig. 2 Structure of Lipogrammistin-A.



Scheme 12 Construction of 18-membered ring.

鎖を簡略化したモデル化合物にて検討した。 β -アミノ酸誘導体 **65** を出発原料として用い、アルコール **66**, **67** をそれぞれ光延反応にてアルキル化後、アリルエステルを脱保護後、ジアミン **35** と縮合し環化前駆体 **70**, **72** を合成した。ハライド **70** は、(Cs_2CO_3 , *n*-Bu₄NI, CH_3CN , 60°C) の条件下、環化反応は円滑に進行して閉環体 **73**

が79%の収率で得られた。また、アルコール72も光延反応の条件下、同一の閉環体73が69%の収率で得られた。両閉環反応とも、通常の大員環の閉環反応に用いられる高希釈条件を必要とすることなく、また2量体などの副生成物は一切観測されなかった³²⁾。

3.3.2 Lipogrammistin-Aの全合成³¹⁾

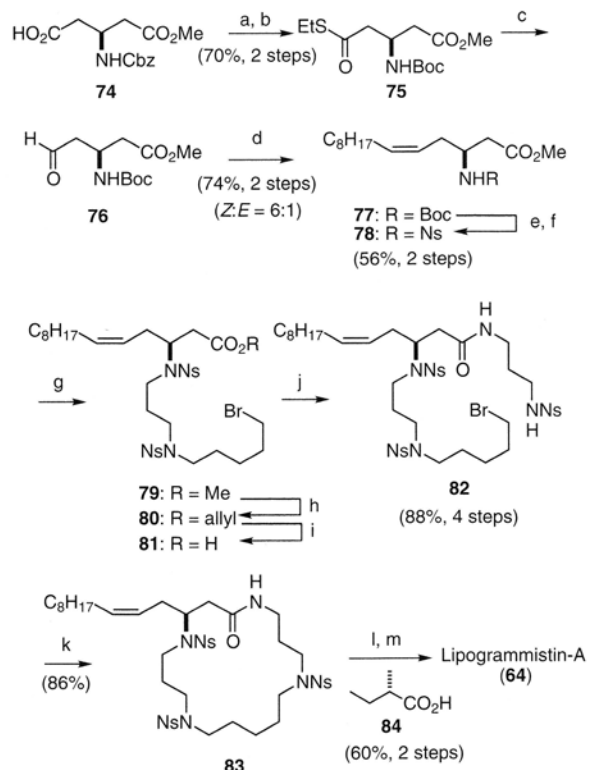
Lipogrammistin-A(64)は橘、伏谷らによって、ヌノサシ科の魚から単離されたポリアミントキシンである^{33a)}。橘らは、この化合物の構造決定と最初の全合成を達成し^{33b)}、さらに最近になり赤血球溶血作用を有していることを明らかにしている^{33c)}。構造上の特徴としては、18員環のマクロラクタム環と長い脂肪鎖を有するβ-アミノ酸が挙げられる。全合成するにあたり、β-アミノ酸を光学活性体として合成後、ポリアミンを導入し、その後18員環を構築することにした。合成経路をスキーム13に示す。β-アミノ酸の合成は大野、小林らの報告している³⁴⁾ PLEにより得られる光学活性なカルボン酸74を出発原料とした。74を大船らの方法で³⁵⁾ Boc₂O存在下接触還元を行い、1段階でCbz基をBoc基へと

変換した。これをチオールエステル75へと変換後³⁶⁾、当研究室で開発した(Pd/C, Et₃SiH)の条件にて³⁷⁾、アルデヒド76へと還元した。アルコール経由でアルデヒドを発生させると、この位置のアルコールは6員環ラク톤を形成する可能性がある。チオールエステルの還元は、そのような問題を回避できる利点がある。このアルデヒド76は、精製することなく Wittig 反応を行い、シス体77を主生成物として得た。77の保護基をBoc基からNs基へと変換後、スルホンアミド78とアルコール66を光延反応によりアルキル化し79とした。79のメチルエステルは、塩基性加水分解を行うと、アルキルスルホンアミドのβ脱離を伴う。そのため、まず、アリルエステル80に変換後、Pd触媒を用いた脱保護を行いカルボン酸81とした。カルボン酸81と35を混合酸無水物法により縮合し環化前駆体82とした。臭素体82は、モデル化合物と同様の条件下(Cs₂CO₃, *n*-Bu₄NI, CH₃CN, 60 °C), 閉環反応が進行し環化体83を86%の収率で得た。83の3つのNs基を(HSCH₂CH₂OH, DBU)によりすべて脱保護しトリアミンとした。これに光学活性2-メチル酪酸84を(BOPCl, Et₃N)の条件下³⁸⁾反応させると、2つのアミノ基に選択的に縮合が進行しLipogrammistin-A(64)が得られた。この選択性は、β-アミノ酸由来のアミンは、立体障害あるいは水素結合により反応性が低いと考えている。合成品の全てのスペクトルデータは天然物と一致した。

Ns 活性化基を用いる 18 員環構築を鍵段階として用い、Lipogrammistin-A(64)の全合成を、文献既知のカルボン酸74から13段階総収率12%で達成した。また、本環化反応は高希釈条件を必要とせず条件が穏和であるため、様々な含窒素環状化合物の合成に適用可能であると考えている。

おわりに

ニトロベンゼンスルホンアミドを保護基かつ活性化基として用いる、含窒素化合物の合成について紹介させていただいた。アルキルアミンを有する化合物は、極性が高く種々の変換反応に不安定であるために、合成が難しくなっている。現状では、多くの官能基存在下アルキルアミンを合成するには、窒素原子の保護は必要不可欠である。Ns基は保護基であるだけでなくアルキル化反応の活性化として有効であるため、確実に窒素原子を導入できる。本論文で紹介したNsの化学(2級アミン合成、DNsの選択的脱保護、Ns求核剤)や、天然物合成にて見いだした化学(モノNsジアミン、固相上での脱保護、環化反応)は含窒素化合物の合成の有効な方法論である。また、Ns-strategyは固相合成にも適用可能で、コンビナトリアルケミストリーにも用いられていること



Reagents: (a) H₂ (1 atm), Pd/C (0.1 eq), Boc₂O (1.3 eq), MeOH, rt, 1 h; Et₃N (1.0 eq), rt, 30 min. (b) DCC (1.1 eq), EtSH (2.0 eq), DMAP (0.1 eq), CH₃CN, rt, 1 h. (c) Et₃SiH (2.2 eq), Pd/C (0.1 eq), acetone, rt, 30 min. (d) C₈H₁₇CH=PPh₃ (2.2 eq), THF, -78 °C to rt, 30 min. (e) SOCl₂ (excess), MeOH, rt, 30 min. (f) NsCl (1.0 eq), Et₃N (2.0 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min. (g) 66 (1.5 eq), DEAD (2.0 eq), PPh₃ (2.0 eq), benzene, rt, 10 min. (h) Ti(O*i*-Pr)₄ (1.5 eq), allyl alcohol, 95 °C, 15 h. (i) Pd(PPh₃)₄ (0.05 eq), pyrrolidine (1.2 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min. (j) PivCl (1.2 eq), Et₃N (1.1 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min; 35 (1.2 eq), Et₃N (1.1 eq), rt, 30 min. (k) Cs₂CO₃ (3.0 eq), *n*-Bu₄NI (2.0 eq), CH₃CN, 60 °C, 1 h. (l) HS(CH₂)₂OH (5.0 eq), DBU (5.0 eq), CH₃CN, rt, 2 h. (m) 84 (3.0 eq), BOPCl (4.0 eq), Et₃N (5.0 eq), CH₂Cl₂, rt, 15 h.

Scheme 13 Total synthesis of Lipogrammistin-A.

を、書き加えておく³⁹⁾。本論文が、含窒素化合物を合成する化学者に、Nsの化学を使っていただけるきっかけになれば、筆者らにとって大きな喜びである。

本研究において、クモ毒 HO-416b ならびに Agel 489 の HR-MS と MS-MS spectra を測定していただいた、財団法人サントリー生物有機科学研究所、直木秀夫博士と板垣又丕博士に感謝します。また、Lipogrammistin-A の天然物との同定にご協力いただいた、東京大学大学院理学系研究科、橘和男教授と小林好真博士に深謝いたします。最後に本項で紹介した研究は、米国ヒューストンのライス大学において開始され、東京において大きく進展してきたものである。当時のライス大学の大学院生 Chung-Kuang Jow 博士と Mui Cheung 博士、ならびに東京大学大学院薬学系研究科の干鯛優子修士、藤原章子修士、黒澤渉修士に、この場をかりて感謝いたします。

(2001 年 3 月 27 日受理)

文 献

- 1) S. R. Sandler, W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd ed., Academic Press, New York, 1983; Chapter 13
- 2) C. M. Marson, A. D. Hobson, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", Vol. 2, eds. by A. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1995, p 297
- 3) T. W. Green, P. G. Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis", 3rd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1998, p 494
- 4) (a) 福山透, 有合化 58, 491 (2000); (b) S. Kobayashi, G. Peng, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1519 (1999)
- 5) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, 36, 6373 (1995)
- 6) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Synth.*, in press
- 7) 還元のアミノ化反応の総説: (a) W. S. Emerson, *Org. React.*, 4, 174 (1948); (b) C. F. Lane, *Synthesis*, 1975, 135
- 8) J. R. Henry, L. R. Marcint, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, 30, 5709 (1989)
- 9) (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1; (b) D. L. Hughes, *Org. React.*, 42, 335 (1992)
- 10) T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamashita, S. Ito, *Chem Lett.*, 1994, 539
- 11) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.*, 38, 5831 (1997)
- 12) T. Fukuyama, M. Cheung, T. Kan, *Synlett*, 1999, 1301
- 13) ガブリエル合成の総説: M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 7, 919 (1968)
- 14) T. Tsunoda, H. Yamamoto, K. Goda, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, 37, 2457 (1996)
- 15) 天然物 (ポリアミン) の総説: A. Guggisberg, M. Hesse, "The Alkaloids", Vol. 50, eds. by G. A. Cordell, H. S. Brossi, Academic Press, New York, 1998, p 219-256
- 16) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, 40, 4711 (1999)
- 17) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 1570 (2000)
- 18) W. J. Fiedler, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, 76, 1511 (1993)
- 19) 最近になり、これらジアミン誘導体を用いたクモ毒の JSTX-3, NPTX-8, Arg-636, NPTX-501, NSTX-3 の効率的な全合成が達成されている: K. Nihei, M. J. Kato, M. S. Palma, T. Yamane, K. Konno, 22 th IUPAC Symposium on the Chemistry of Natural Products, Abstract Publication, PSA-13, Brazil, September, 2000
- 20) クモ毒のポリアミントキシンの総説 (単離, 構造決定, 合成): A. Schafer, H. Benz, W. Fiedler, A. Guggisberg, S. Bienz, M. Hesse, "The Alkaloids", Vol. 45, ed. by Cordell G. A., Academic Press, New York, 1994, p 1
- 21) クモ毒のポリアミントキシンの総説 (薬理活性): A. L. Mueller, R. Roeloffs, H. Jackson, "The Alkaloids", Vol. 46, eds. by G. A. Cordell, H. S. Brossi, Academic Press, New York, 1994, p 63
- 22) クモ毒のポリアミントキシンの最近の総説: 宮下正昭, 有合化, 54, 846, (1996)
- 23) G. B. Quistad, C. C. Reuter, W. S. Skinner, P. A. Dennis, S. Suwanrumpa, E. W. Fu, *Toxicol.*, 29, 329 (1991)
- 24) H. Burton, G. W. H. Cheeseman, *J. Chem. Soc.*, 887, 3089 (1955)
- 25) S. C. Miller, T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 2301 (1997)
- 26) (a) V. J. Jasys, P. R. Kelbaugh, D. M. Nason, D. Phillips, K. J. Rosnack, J. T. Forman, N. A. Saccomano, J. G. Stroth, R. A. Volkmann, *J. Org. Chem.*, 57, 1814 (1992); (b) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 6696 (1990)
- 27) ヒドロキシルアミン合成の総説: W. R. Bowman, R. J. Marmon, "Comprehensive Organic Functional Group Transformations", Vol. 2, eds. by A. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1995, p 340
- 28) H. T. Nakagawa, J. G. Kohlhoff, P. S. Fraser, A. A. Mikhail, *J. Med. Chem.*, 15, 483 (1972)
- 29) 環状ポリアミン (天然物) の総説: A. Guggisberg, M. Hesse, *The Alkaloids* 1983, eds. by G. A. Cordell, H. S. Brossi, Academic Press, New York, 22, p 85
- 30) 環状ポリアミンの最近の合成例: Y. Kuroki, K. Ishihara, N. Hanaki, S. Ohara, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71, 1221 (1980)
- 31) A. Fujiwara, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett*, 2000, 1667
- 32) Ns 活性化基を用いた分子内環化反応が, 8, 9, 10, 11 員環の構築にも有効であることが, 最近の当教室の研究で明らかとなった。
- 33) (a) H. Onuki, K. Tachibana, N. Fusetani, *Tetrahedron Lett.*, 34, 5609 (1993); (b) H. Onuki, K. Ito, Y. Kobayashi, N. Matsumori, K. Tachibana, N. Fusetani, *J. Org. Chem.*, 63, 3925 (1998); (c) Y. Kobayashi, H. Onuki, K. Tachibana, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 2073 (1999)
- 34) M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y.-F. Wang, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2405 (1981)
- 35) M. Sakaitani, K. Hori, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2983 (1988)
- 36) G. Holfe, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 17, 569 (1978)
- 37) T. Fukuyama, S.-C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 7050 (1990)
- 38) J. D. Meseguer, A. L. P. Coll, J. R. F. Lizarbe, A. Z. Bilbao, *Synthesis*, 1980, 547
- 39) 固相上での Ns 基を用いた 2 級アミン合成の総説: W. D. Bennet, "Combinatorial Chemistry A Practical Approach", ed. by H. Fenniri, Oxford University Press, p 139

PROFILE



菅 敏幸 東京大学大学院薬学系研究科・
助手 理学博士

〔経歴〕1986年北海道大学理学部化学科卒業、1993年同大学大学院理学研究科博士課程修了、1993年財団法人サントリー生物有機科学研究所研究員、1996年東京大学薬学部助手、1997年より現職。〔専門〕天然物合成化学。〔連絡先〕113-0033 東京都文京区本郷7-3-1



福山 透 東京大学大学院薬学系研究科・
教授 PhD

〔経歴〕1971年名古屋大学農学部農芸化学科卒業、1977年ハーバード大学化学科 PhD 取得、1977-78年同大学大学院博士研究員、1978年ライス大学化学科助教授、1982年同准教授、1988年同教授、1995年東京大学薬学部教授、1997年より現職。〔専門〕天然物合成化学。〔受賞歴〕1993年アメリカ化学会 Arthur C. Cope Scholar Award 受賞、同年 Abbott Distinguished Investigator Award 受賞

天然物全合成と反応開発

東京大学大学院薬学系研究科

福山 透

1. はじめに

天然物全合成の目的といえば、登山家が「そこに山があるから登るのだ」というような感覚で、複雑な構造を持つ天然有機化合物をなりふり構わずに合成することであり、「作ることに意義がある」だけだと思っておられる方も多いのではないかと見受けられる。確かに「何かを作りたい」という衝動は人間の本能に根差しており、子供の頃一所懸命に作っていたプラモデルが出来上がった時と同様の達成感が全合成完成時に味わえることも事実である。しかし、全合成研究の本当の面白さは、高い目標を設定することによって必然的に遭遇するであろう、あらゆる困難に立ち向かい正面突破を試みながら独自の解決策を創造していくことにありと私は信じている。

ところが近年、充実したデータベースをうまく活用すれば殆どの天然物が合成可能であり、科学としての全合成研究の役割は終わってしまったのではないか、という声が聞こえるようになった。もし、全合成の目的が市販の出発物から最終生成物（天然物）までの道を、いかに細く曲がりくねっていようと開拓することであり、お金と時間をかけて砂糖粒数個くらいの天然物を合成しただけでも大成功と拍手喝采されるような学問であるとすれば、既に有機合成化学のレベルはその域に達しているかもしれない。しかしながら、これからの全合成は天然、非天然を問わず、人類のために役立つ有機化合物を必要とときに必要なだけ供給できるような力強さが求められている。残念ながら、現代有機合成化学には複雑な構造を有する化合物を自由自在に大量合成する力量は無いに等しいのが現状である。今後ますます有機反応のデータベース化が充実されていくであろうが、過去の産物を無

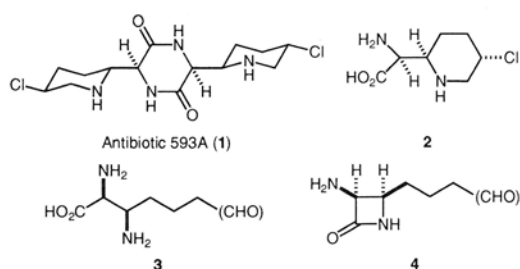
批判に取り入れて独自の工夫を怠れば全合成に未来はない。この閉塞感を打開するためには有機合成化学研究に従事する研究者各々が常に創意工夫を続けていく必要がある。例えば、従来は保護基の使用が必須であった変換反応においてそれを必要としないような新反応を開発するとか、独創的な全合成ルートのデザインによる画期的な短工程化を目指したり、既知反応の適用では困難であっても合成デザイン上どうしても譲れない工程を可能にするために新規な反応を開発したりすることにより全合成は着実に力強いものになっていくだろう。画家が自分の作品にサインを書き込むように、全合成にもこれが自分の工夫の結晶だと、胸を張ってサインが入れられるようにしたいものである。

2. 全合成の山場

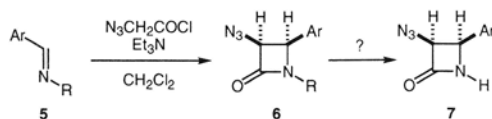
どんなに簡単な全合成においても山場とか鍵となる反応が存在している。登る前から山場と分かっている場合も多々あるが、低いと見くびって登り始め、なかなか頂上に達することが出来ずに困り果てることもある。全合成では最終段階がクライマックスだと思われる方も多いが、私の経験では最終段階に至って絶望的な困難に直面したことはない。ここでは私の研究室で達成された全合成の中で、失敗を重ねながら面白い解決法を考案した例をいくつか紹介したい。

2.1 Antibiotic 593A

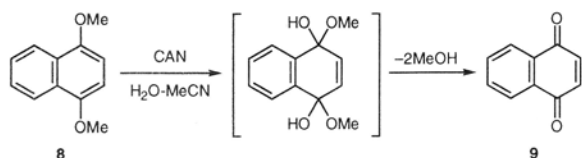
Antibiotic 593A (1)は微生物由来の抗腫瘍性物質で、未だ単離されていないアミノ酸(2)の二量体である。逆合成解析により α,β -ジアミノ酸(3)の立体化学の制御は *cis*- β -ラクタム(4)の立体選択的構築を行うことで解決出来るという結論に達した。芳香族アルデヒドのイミン(5)にカルボ



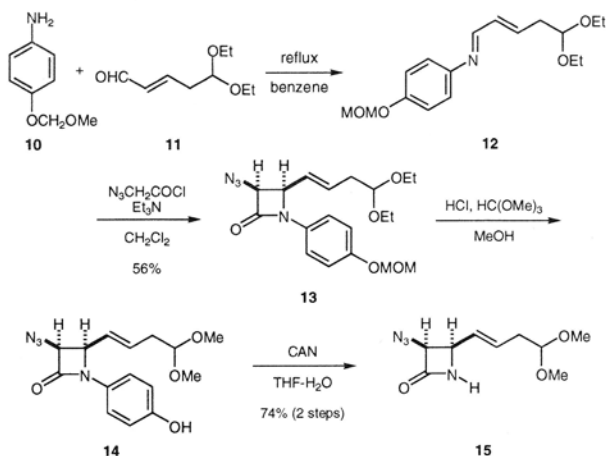
ン酸塩化物由来のケテンを作用させると *cis*- β -ラクタム(6)が生成することは既知であったが、容易に脱保護出来る実用的な置換基 R が事実上皆無であった。そこで是が非でも初の β -ラクタム経由の天然物全合成を完成させるため新規保護基の開発を行うことにした。妙案が出ないま



ま数ヶ月が過ぎたとき、1,4-dimethoxynaphthalene (8)を $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN)で酸化すると1,4-naphthoquinone (9)が高収率で得られるという論文が目にとまった。ここで注目すべきは



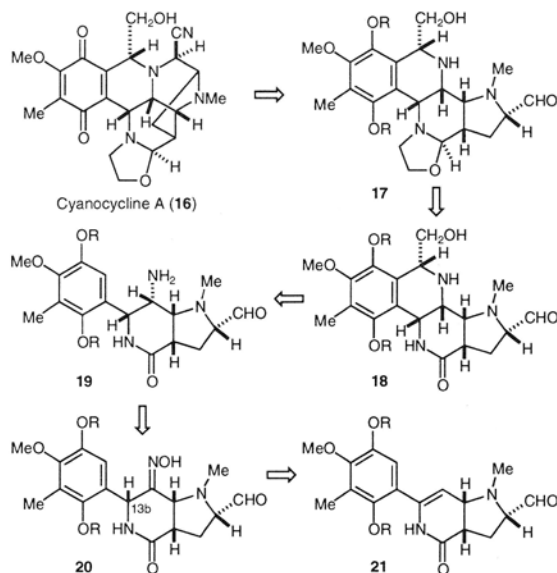
MeO 基の運命で、反応機構上メタノールが生成することは明白であり、N 及び O の保護基となり得ることに気がついた。早速 *p*-hydroxyaniline 誘導体(10)からイミン(12)経由で β -ラクタム(13)を合成し、更に MOM 基を脱保護してフ



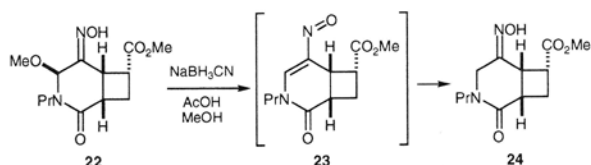
エノール(14)へ導いた。CAN で 14 を酸化すると、期待通り高収率で脱保護体(15)が得られた。実用的な新保護基の開発後、半年足らずで 593A の全合成が完成した(*J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2122)。その後、市販の *p*-anisidine (*p*-methoxyaniline)が 10 に取って代わり、N の保護基として広く用いられているが、電子豊富な芳香環系保護基の脱保護に CAN を用いた最初の例が 593A の全合成であることを知る人は少ない。

2.2 Cyanocycline A

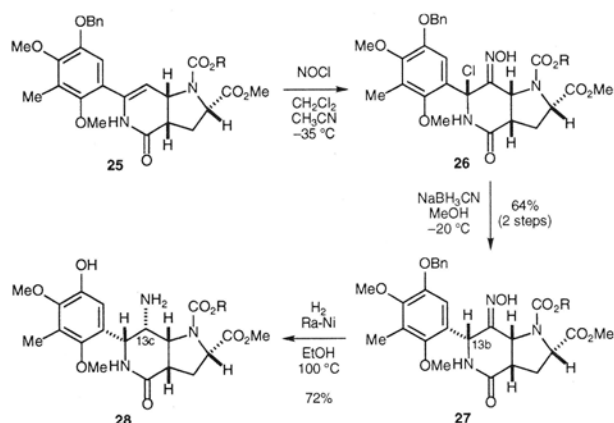
全合成は必ず机上のプランから始まるが、複雑な構造をした天然物ほど、最終的な合成ルートは始めに考えたものと似ても似つかないことが多い。最初の合成計画がその通りうまくいったのは私には一例しかない。逆に、机上のプランが成功するようではターゲットのレベルが低すぎるか、たまたま卓抜したアイデアであるかということで、多くは前者であろう。全合成では、実際に実験を始めて失敗に失敗を重ねていくうちに決定的なアイデアが浮かぶことがよく有る。Cyanocycline A (16)の全合成では、その決定的なアイデアが浮かぶまで 4 年かかった。それまでも、これこそが最終ルートだと信じて努力していたが、なかなか展望が開けなかったのだ。最終的な逆合成計画の鍵中間体(21)を思いついた経緯は私自身が行っていたモデル実験にある。オキシム(22)の Raney-Ni による還元が期待通りの結果を与えなかったので、取りあえ



ず NaBH_3CN を用いてヒドロキシルアミンを得ようとした。反応は 0°C で瞬時に終了し、生成物を単離して NMR を見たところ MeO 基が消失した **24** であることが分かった。予想外の反応の速さはニトロソオレフィン(**23**)の介在を



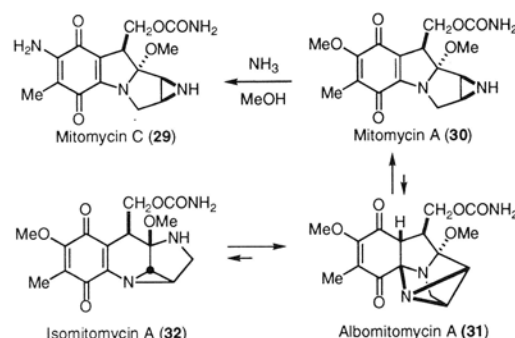
示唆しており、逆合成中間体(**20**)の C13b 位の立体化学を制御するのに利用できると直感した。実際の合成ではエナミド(**25**)を NOCl で低温下酸化することにより生ずる α -chloroxime (**26**)を直接 NaBH_3CN で還元して望むオキシム(**27**)を得た。この場合 *cis*-型二環構造の凸面からの求核攻撃により C13b 位の立体化学を制御したが、同様にオキシムの接触還元によりアミン(**28**)の C13c 位の立体化学も制御でき、cyanocycline A (**16**)の立体選択的全合成(*J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1587)の成功に大きく貢献した。



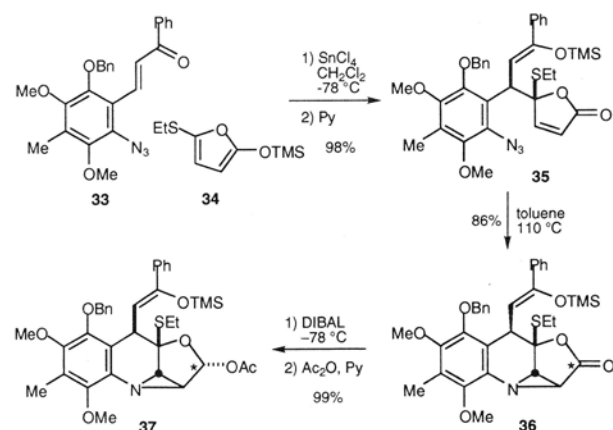
2.3 Mitomycin C

Mitomycin C (**29**)は臨床的に用いられている抗ガン剤で、低分子ながらも種々の官能基が密集した比較的不安定な化合物であり、過去 40 年にわたり多くの有機化学者たちが全合成を試みてきたが、現在までのところハーバード大学の岸グループと私たちのグループが成功しているのみである。私たちの全合成が成功したのは協和発酵におけるマイトマイシン転位の発見の賜物である。マイトマイシン転位とは isomito-

mycin A (**32**)が albomitomycin A (**31**)を介して mitomycin A (**30**)と平衡関係にあり、その平衡は 7:6:87 で **30** の方に偏っているというものである。Mitomycin A (**30**)はアンモニア処理により mitomycin C (**29**)に変換されることは既知なので、それまで未知化合物であった isomitomycin A (**32**)は mitomycin C の等価体ということになる。

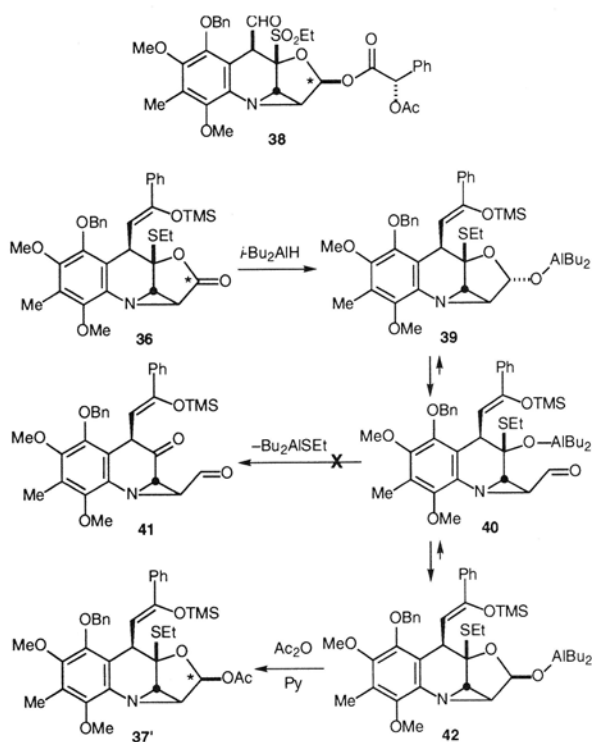


そこで **32** の全合成計画を立案し、途中で色々な問題を解決しながら 1 年後には **32** 経由で mitomycin C (**29**)の全合成に成功した(*J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7881)。しかし、保護基の問題や合成ルートの冗長さから必ずしも満足いく合成ではなかったので納得のいく改良ルートの確立に着手した。ここでは、反応を開発したという話ではなく、回想的に Al-O 結合 (bond dissociation energy, 122 kcal/mol)が Al-S 結合 (同, 89 kcal/mol) よりも格段に強かったお陰で命拾いしたことを述べる。フラン(**34**)のカルコン(**33**)への Michael 付加は立体選択的に進行し付加体(**35**)がほぼ定量的に得られた。次いでブテノライド(**35**)の分子内環化反応によりアジリジン(**36**)に変換した。この改良ルートの最大の山場

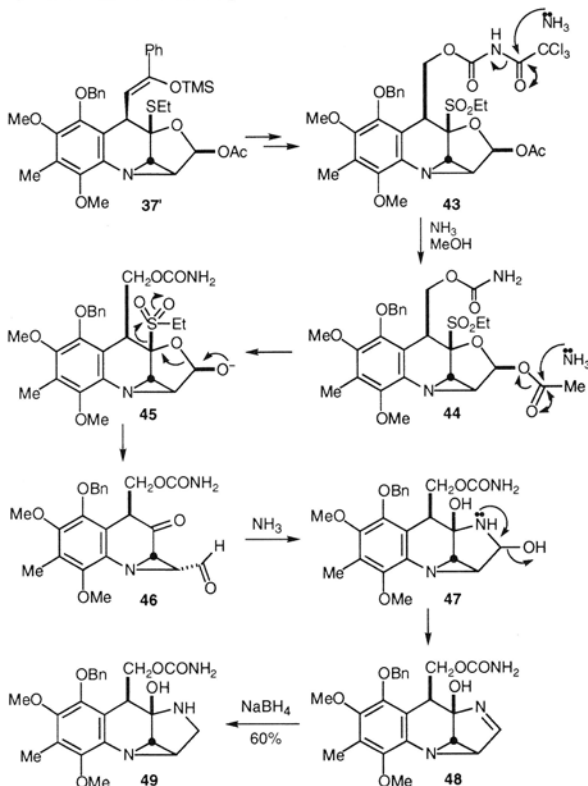


はラクトン(36)の $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ (DIBAL)による還元反応で、安定なラクトールが生成するかどうか工程の長短を決定的に左右すると思われた。幸いなことに還元は無事進行し、アセチル化によりほぼ定量的に目的物(37)を得ることが出来た。ラクトンの還元は当然お椀型の分子の外側から起きたものと思ひ、37 の *C の立体化学は図のように α であると信じ切っていた。ところが後日、光学活性 mitomycin C を合成するためラセミ中間体をマンデル酸誘導体にして結晶化した 38 の X-線構造解析を行った結果、ラクトールの立体化学が β であることが分かり愕然とした覚えがある。なぜ立体化学が反転したかを考察すると、ラクトール中間体(39)は立体反発により速やかにアルデヒド(40)に変換されると考えられる。ここで RS^- と RO^- の安定性を pK_a 的に比較すると立体反発も手伝ってケトアルデヒド(41)が生成する可能性が高いが、実際は直ちにアルデヒドに付加してラクトール体(42)として反応液中に安定に存在すると思われる。もし 41 が生成していたら更に還元が進行して使い物にならなくなっていた可能性が高い。

ラクトール体(37')から 3 段階で得られる 43 はメタノール中アンモニアで処理した後、反応

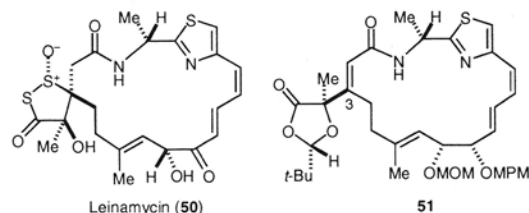


液に NaBH_4 を加えることにより 60%の収率で 49 に変換することが出来た。Mitomycin C は 49 からわずか 4 段階で合成することが出来(*J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8303)、DIBAL 還元で得られたラクトール中間体(37')の重要性を今でも感ずるところである。

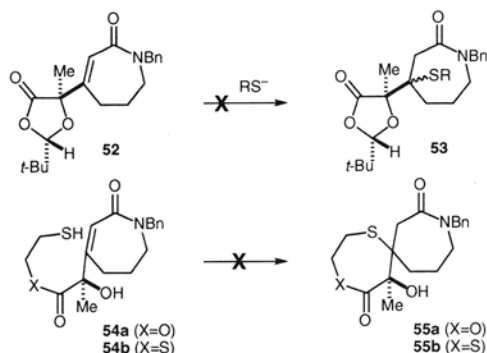


2.4 Leinamycin

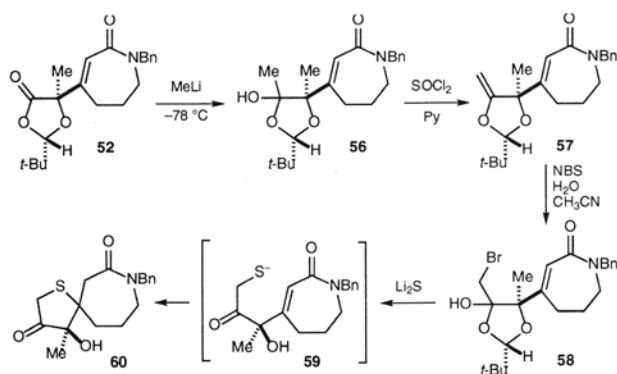
Leinamycin (50)は 1,3-dioxo-1,2-dithiolane という希有の構造を有する抗腫瘍性物質で、合成化学的に極めて興味深い標的である。当研究室で開発されたチオエステルを $\text{Et}_3\text{SiH-Pd/C}$ という条件でアルデヒドに還元する方法などを駆使して中間体(51)を得た。この全合成の最大の山場は 51 の C3 位に立体選択的に S を導入することである。そこでモデル実験を行うために初期中間体から容易に得られる 52 を合成した。チオレート系求核剤による 52 への分子間 Michael



付加に悉く失敗したので、**54a,b** を用いてより可能性の高い分子内 Michael 付加を試みたが全

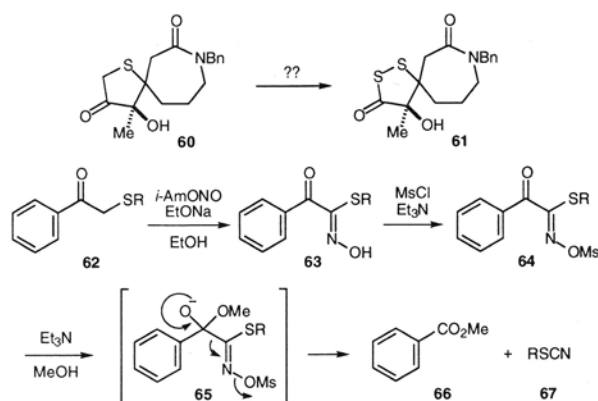


く望む付加体は得られなかった。崖縁に立たされ最後の手段として考えたのは 5 員環スルフィド形成で、そのためには不安定な α -mercaptoketone を経由する必要がある。幸い **52** への MeLi の付加は単離可能な **56** を与え、続く脱水、NBS 酸化により α -bromoketone 等価体 **58** が得られた。比較的不安定な **58** に Li_2S を加えたところ、待望のスピロ体 **60** がジアステレオマー混合物として得られた。

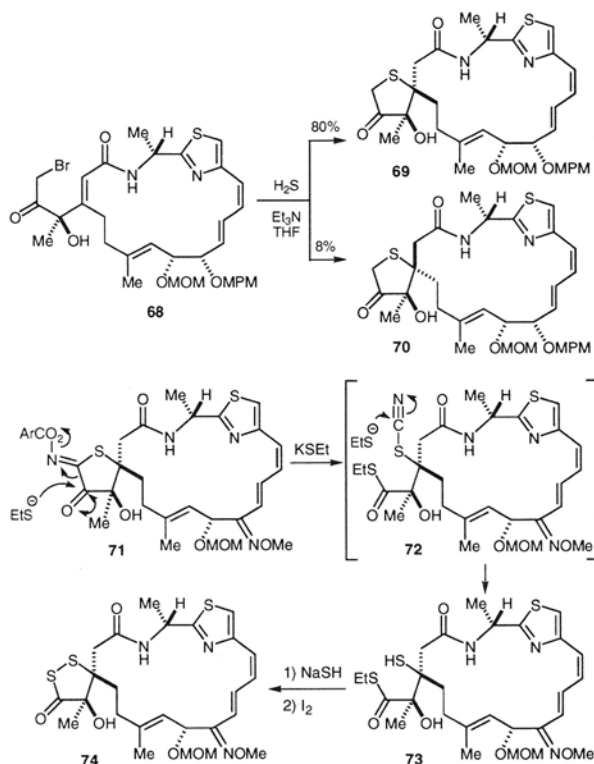


次の重大問題は、この 5 員環ケトン(**60**)から如何にして 3-oxo-1,2-dithiolane (**61**)へと錬金術の如く変換するかであるが、Beckmann 開裂の可能性を検討するために α -mercaptoketone (**62**) からオキシム(**63**)をまず合成した。オキシムのメシル化後、メタノール中で Et_3N 処理すると Beckmann 開裂の産物である安息香酸メチル(**66**)の生成が確認され、実用化の目途が立った。

実際の全合成では α -bromoketone (**68**)に Et_3N 存在下 H_2S を作用させたところ、全く幸運なことに 10:1 という高選択性で望む環化体(**69**)が高

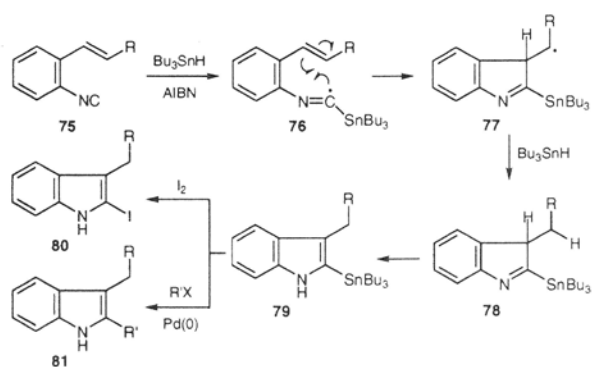


収率で得られた。次いで、5 員環ケトン(**69**)をオキシム誘導体(**71**)に導き、大過剰の $KSEt$ で処理して、一気にチオエステル(**73**)に変換した。チオエステル(**73**)は $NaSH$ 処理によりチオカルボン酸とし、続くヨウ素酸化で 3-oxo-1,2-dithiolane 骨格(**74**)の構築に成功し、3 段階を経て leinamycin (**50**)の立体選択的全合成が完了した(*J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8451)。

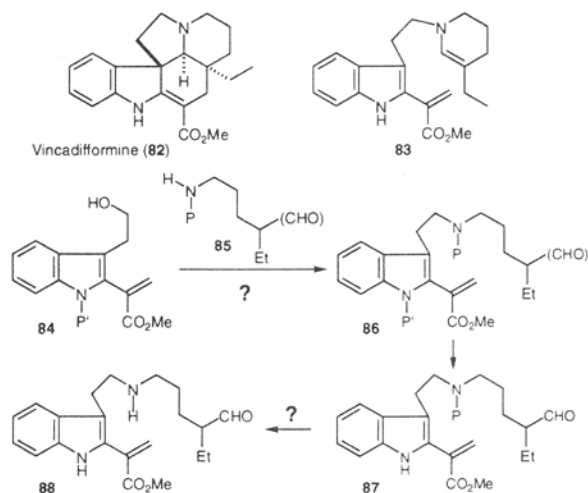


2.5 インドール合成と N-アルキル化法

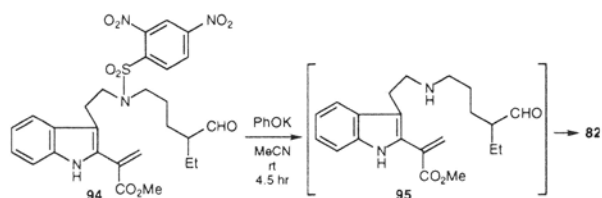
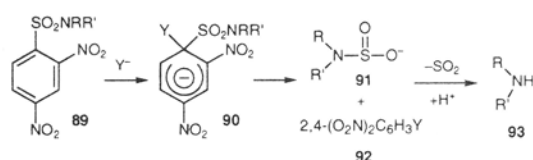
たまたまラジカル反応を用いた新規インドール合成法を開発したので(*J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127)、インドールアルカロイドの全合成



に適用することにし、構造が比較的単純な vincadifformine (**82**)を標的に選んだ。Wenkert や Scott により提唱された合成中間体(**83**)を経由する全合成計画の要となるステップは、新規インドール合成法により得られるインドール(**84**)とアミン誘導体(**85**)とのカップリング反応と、不安定中間体(**87**)における N 活性化基(図中 P)の脱保護反応で、いずれも極めて緩和な条件下



で行う必要がある。このような活性化基は知られていなかったが、**84** の水酸基の活性化には光延反応を用いるのが当然のことで、**85** も必然的に NH の pKa 値が低いスルホンアミド誘導体でなければならない。熟考を重ねた末、ふと思いついたのが 2,4-dinitrobenzenesulfonamide (**89**)である。ソフトな求核剤を作用させれば Meisenheimer complex (**90**)を形成し、C-S 結合の



開裂と **91** から SO_2 が脱離することでアミン(**93**)が生成する可能性があるという考えである。このアイデアは見事の中し、カップリングは 91% で進行し、**94** の脱保護を室温下 PhOK で処理することで vincadifformine (**82**)が 67%の収率で得られた(*Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1519)。ここから生まれたアミン活性化基の化学は特に 2-nitrobenzenesulfonamide を用いることで大きく発展し(有化, **2001**, 59, 779)、現在世界中で用いられている。その後、*o*-alkenylthioanilide を出発物質とした汎用性の高いインドール合成法を開発することが出来た(*J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3791)。ふと思いついたインドール合成法を全合成に適用するうちに次々と面白い化学が湧き出てきたが、これだから全合成はやめられないと言えるだろう。全合成は高度に知的なゲームである。前途有望な若者がまだまだ面白い発見を出来る場であり、情熱をもって参加してほしいと願っている。

含窒素天然物の全合成と 反応開発研究

福山 透*

*Total Synthesis of Nitrogen-Containing Natural Products and
Development of Synthetic Methodology*

Tohru Fukuyama*

During the course of total synthesis of natural products, synthetic chemists would frequently encounter serious problems that require either development of new synthetic methodologies or novel designs in synthetic routes. In this context, the total synthesis of antibiotic 593 A could be completed because of *p*-methoxymethoxyphenylamine, a novel and practical protecting group for β -lactams. Reduction of thioesters to aldehydes by means of triethylsilane and palladium on carbon could be discovered fortuitously during the total synthesis of porothramycin B. In order to carry out a biomimetic total synthesis of vincadifformine using our first-generation indole synthesis, we developed the chemistry of 2,4-dinitrobenzenesulfonamides which could be deprotected under extremely mild conditions. More stable 2-nitrobenzenesulfonamides now finds widespread use for preparation of secondary amines from primary amines. Failure to introduce an sp^3 carbon to the 2-position of indoles by means of the first-generation protocol forced us to develop another one in which *o*-alkenylthioanilides undergo radical cyclization to give 2,3-disubstituted indoles. Combination of the second-generation indole synthesis and the chemistry of nitrobenzenesulfonamide culminated in the first de novo total synthesis of (+)-vinblastine.

Key words: protection of β -lactam, reduction of thioester, radical cyclization, indole synthesis, 2,4-dinitrobenzenesulfonamide, 2-nitrobenzenesulfonamide, vincadifformine, vindoline, vinblastine

私にとって天然物全合成は高度に知的なゲームであるとともに、大向こうを「なるほど!」と唸らせるような斬新な合成デザインを実践する舞台でもある。今まで必ずしもその目的を達成してきたというわけではないが、日々研究室員諸君と努力を重ねてきた結果、ある時は偶然に、またある時は汗の結晶として新規な反応の開発に成功し、それを使って全合成を完成させたことがいくつもあった。新反応が見出せないか、見出す必要がないときでも、独自のスタイルで全合成を達成させようというこだわりを捨てたことはない。ここでは、当研究室において含窒素天然物の全合成と反応開発がいかに車の両輪のように関わってきたかを述べてみたい。

1. 抗生物質 593A の全合成と β -ラクタム保護基の開発

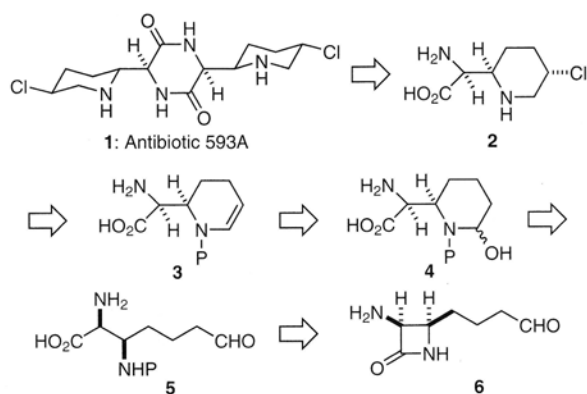
1978年7月にテキサス州ヒューストン市にあるライス大学化学科に助教授として赴任した私は、ハーバード

大学の岸研究室で博士研究員をしていた時に antibiotic 593 A (1) という興味深い化合物を、独立後最初の全合成標的化合物とすることに決めていた。ご存知のように米国の大学では、助教授は臨時雇いで、最初の5年くらいの間に注目すべき仕事をやらなければ、大学を去らなければならない運命が待っている。従って途方もなく困難な仕事を始めてしまうと、時間切れで頓挫する恐れがあるし、反対に誰でも考えられるような仕事をいくらやっても、ただその程度の化学者と評価されてしまうことになる。593 A は小分子ながら強い抗腫瘍活性を有し、ペベリジン環上に塩素が存在する特異な天然物であり、すでにいくつかのグループが全合成研究を開始しているなど、駆け出しの助教授にとっては魅力的な化合物であった。当時は鎖状化合物の立体制御は困難であるというのが常識で、アルドール反応や3置換オレフィンのヒドロホウ素化によるC, H, Oを構成原子とした鎖状分子の立体制御が人々の注目を集め始めていた時期であった。593 A の構成アミノ酸2を構築するためには α , β -ジアミノ酸等価体5を立体選択的に合成する必要があった(スキーム1)。

2001年度有機合成化学協会賞(学術的なもの)受賞

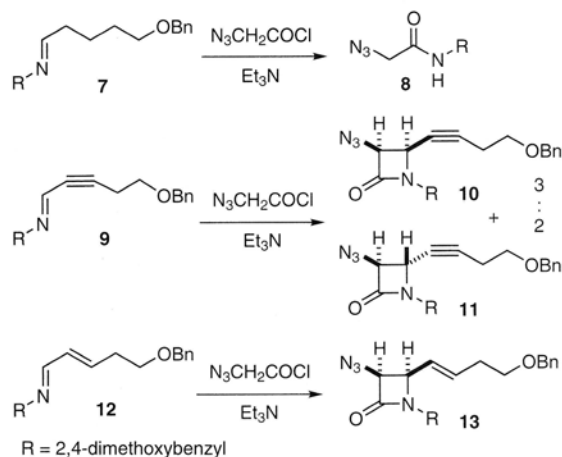
* 東京大学大学院薬学系研究科・天然物合成化学教室
(113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo (7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033)



Scheme 1 Retrosynthesis of antibiotic 593 A.

ジアミノ酸 5 において β -アミノ基とカルボン酸を縮合させると *cis*- β -ラクタム 6 となり、有望な中間体となりうることがわかった。そこで、当時唯一の実用的な β -ラクタム保護基と思われた 2,4-ジメトキシベンジルアミンを用いて *cis*- β -ラクタムの合成を試みた(スキーム 2)。飽和アルデヒドのイミン 7 とアジド酢酸クロリドとの反応では β -ラクタム生成は全く起こらなかった。アセチレンに共役したイミン 9 は β -ラクタム生成は起こったものの、望む *cis*-体 10 と *trans*-体 11 が 3:2 の比で生成した。そこでオレフィンに共役したイミン 12 を用いたところ、首尾よく望む *cis*-体 13 のみが得られた。

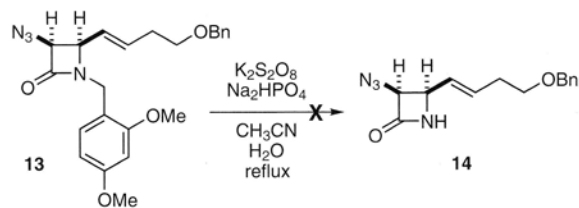


Scheme 2 Synthesis of β -lactams from aldimines.

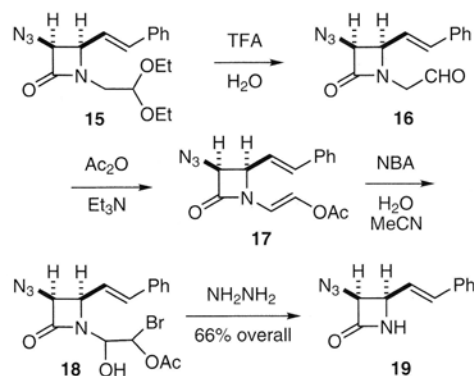
早速 13 を用いて文献通り酸化条件下で 2,4-ジメトキシベンジル基の脱保護を試みたが、望む脱保護体 14 は全く得られなかった(スキーム 3)。当時この保護基以外には使えそうなものがなかったが、折角 *cis*- β -ラクタムが合成できたので何とか実用的な保護基を開発しようと思った。

種々検討した結果、アルデヒド 16 から容易にエノールアセテート 17 が得られることがわかり、これを酸化条件に付すことにより β -ラクタム脱保護体 19 を得ることができた¹⁾(スキーム 4)。この保護基は以前のもの

に比べれば実用的と言えなくもないが、脱保護に数段階を要する点で、593 A の全合成に適用するには満足すべきものではなかった。



Scheme 3 Unsuccessful deprotection.



Scheme 4 Attempts to develop a β -lactam protecting group.

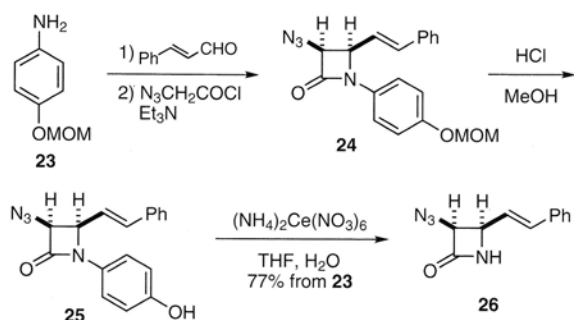
丁度その頃、あるジャーナルに何気なく目を通していたところ 1,4-ジメトキシベンゼン 20 を含水アセトニトリル中、硝酸アンモニウムセリウム(CAN)で酸化すると、ベンゾキノン 22 が高収率で生成するという論文に目が留まった(スキーム 5)。後に論文審査員に指摘されて、Castagnoli ら²⁾によってキノンの酸素が水由来であること、すなわち二分子のメタノールが生成するということがすでに証明されていることを知ったが、その時直感的にこれは β -ラクタムの保護基になりうると思った。同じ反応を見ている、片や一般的なキノン合成法を開発しようと努力し、私の方は放出される筈のメタノールに注目し、アミン、アミド、アルコール等の保護基になりうると感じたわけである。



Scheme 5 Synthesis of quinones from 1,4-dimethoxybenzenes.

そこで、なるべく穏和な条件で脱保護するためにはフェノールエーテルよりもフェノールそのものの方が良いであろうと見込んで、*p*-アミノフェノール誘導体 23 から β -ラクタム 24 を合成した。酸性条件で MOM-基を除去し、得られたフェノール 25 を氷冷下 CAN で酸

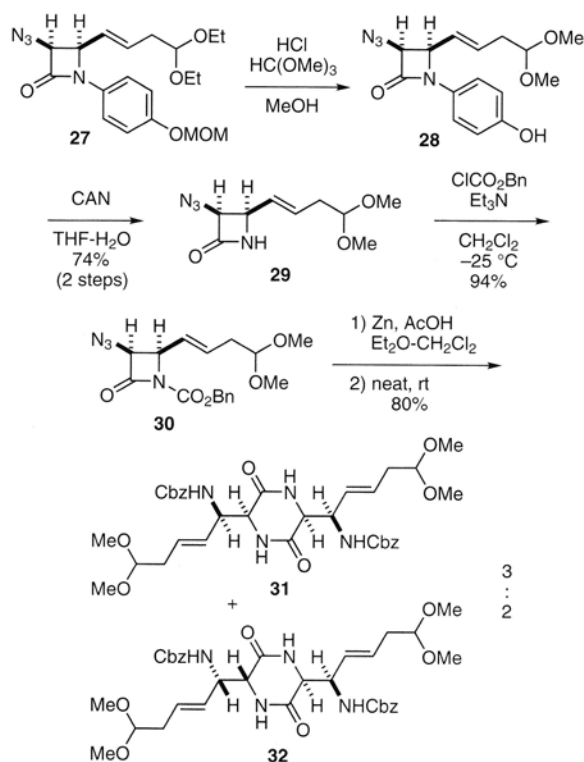
化したところ高収率かつ速やかに望む脱保護体 26 が生成した。脱保護は氷冷下、含水 THF 中でヨウ素酸化を行っても高収率で進行した(スキーム 6)。



Scheme 6 Practical protecting group for β -lactams.

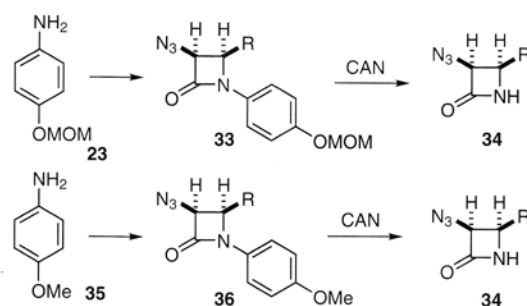
β -ラクタムの実用的保護基の開発に成功したので 593 A の全合成研究には大きな進展が見られた(スキーム 7)。ところが、当初容易に進行すると思われたアミノ酸誘導体の二量化やジペプチド環化によるジケトピペラジン形成が非常に困難であることがわかった。そこで、この問題を解決するために β -ラクタムの高い反応性を利用することにした。アシル基によって活性化された 30 のアジド基を亜鉛還元し、得られたアミンを無溶媒で室温放置することで、望むジケトピペラジン 31 とそのジアステレオマー 32 を 3:2 の比で得ることができた。ここで光学的に純粋な 30 を用いれば、もちろん望む *cis*-体のみが得られることになる。このような *N*-アシル- β -ラクタムの高い反応性は近年タキソールの側鎖導入にも用いられている。593 A のラセミ体合成は中間体 31 を経て無事終了し、私の知るかぎり、初の β -ラクタムを利用した天然物全合成を成し遂げることができた。

ところが、593 A の全合成を 1980 年のアメリカ化学会誌に速報で発表した際に³⁾、ただ 1 行「新規な β -ラクタムの保護基」とだけ書き、中間体フェノール 28 の構造式をスペースの関係で示さなかった私は、 β -ラクタム保護基の重要性に関する認識の甘さに後悔することになる。1981 年、英国 Beecham 社の化学者はフェノール体の CAN 酸化ということを知らないで、MOM-エーテル体 33 に直接 CAN を作用させて得た脱保護体 34 を用いた研究成果を欧州特許に出願した(スキーム 8)。その翌年、米国 Squibb 社の化学者がアミン 23 は市販されていないが、*p*-アニシジン 35 を用いても同様に脱保護できることを報告した⁴⁾。以後、この方法が β -ラクタム合成に広く用いられており、私が苦勞して考案した初の実用的保護基は完全に忘れ去られてしまった。何しろ駆け出しの大学院生が 3 人しか居なかった頃で、より複雑な天然物の全合成計画に着手するために、保護基のさらな



Scheme 7 Critical steps of the total synthesis of 593 A.

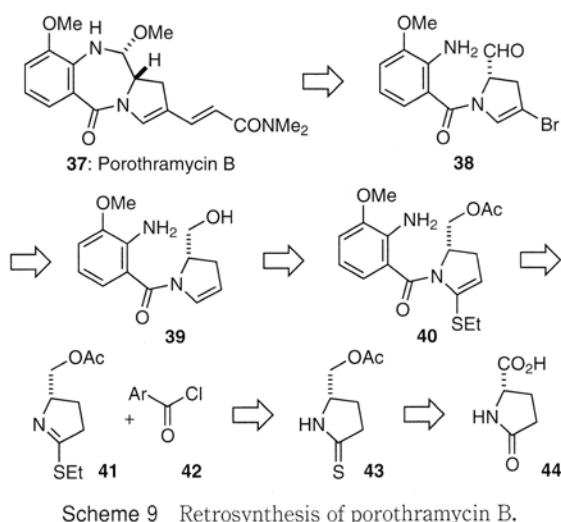
る開発を軽視していたことは間違いない。後日、一級アルコールの保護基として *p*-メトキシフェニル基が使えることを発表したものの⁵⁾、ここで私が得た教訓は、何事も詰めが甘いと後悔することになるので、面白いことを見つけたらその時に徹底的に研究しておくべきだ、ということである。ただし、これだけ痛い目にあってもこの教訓を必ずしも生かきっていないところがお恥ずかしいところである。



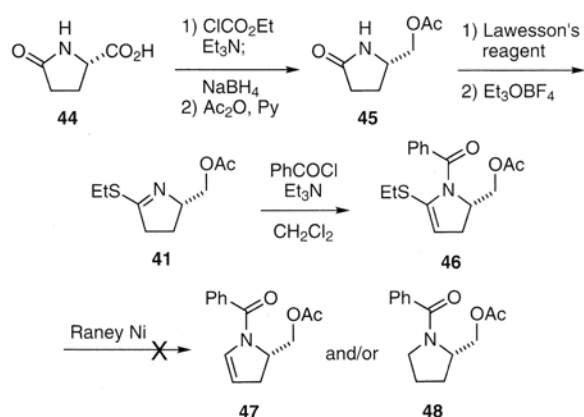
Scheme 8 A slight yet significant modification.

2. チオエステルの還元によるアルデヒド合成法の開発

Porothramycin B (37) は非常に不安定な抗腫瘍性物質で、単離された天然物はすべて分解し、今ではスペクトルデータが残っているのみである。Anthramycin に構造が類似していることに興味を持ち、類縁体合成を容易にするために Heck 反応を最終段階付近で行う逆合成解析をスキーム 9 のように考えた。

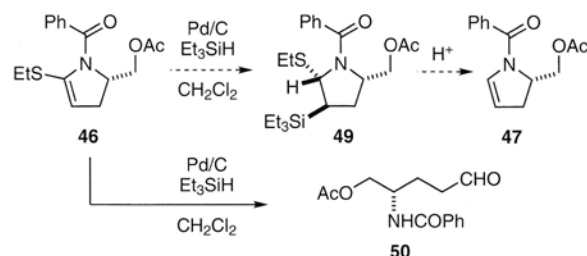


ここで問題となるのは 41 と 42 からアミド体 40 が生成するか、ということであるが、安価な光学活性体であるピログルタミン酸 44 を出発物として利用できるのが魅力的で、早速モデル実験を開始した(スキーム 10)。44 から容易に合成できる 41 を用いて、まず安息香酸クロリドによる *N*-アシル化を行ったところ、反応は非常にうまく進行して単一の生成物が得られた。生成物の構造は 90 MHz の NMR で 46 のように推定した。正直言って、6 ppm 付近のブロードなピークが多少気にはなったが、5 員環オレフィンの遠隔カップリングによるブロードニングであろうと思ったことと、5 員環でなければならないという思い込みが為せる技(?)であった。特に幸いであったのは質量分析器が故障していて分子量がわからなかったことである。まず定石通りにラネーニッケルによる脱硫を試みたところ、多点反応となり望む 47 も過水素化された 48 も生成していなかった。わずかにアルデヒドらしいピークが観測できたが注目に値するほどは生成しなかった。

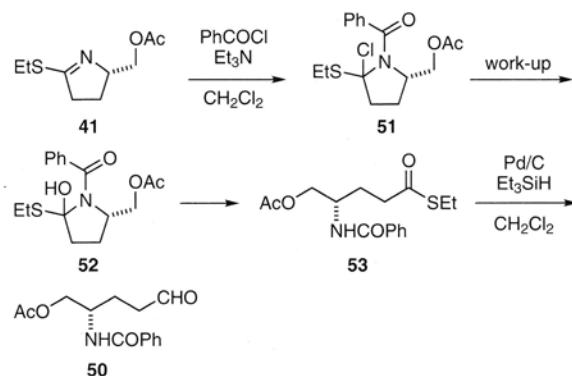


もし 46 の構造が正しければ、この還元結果は非常に不思議なものであると考えるのが普通であるが、盲目的

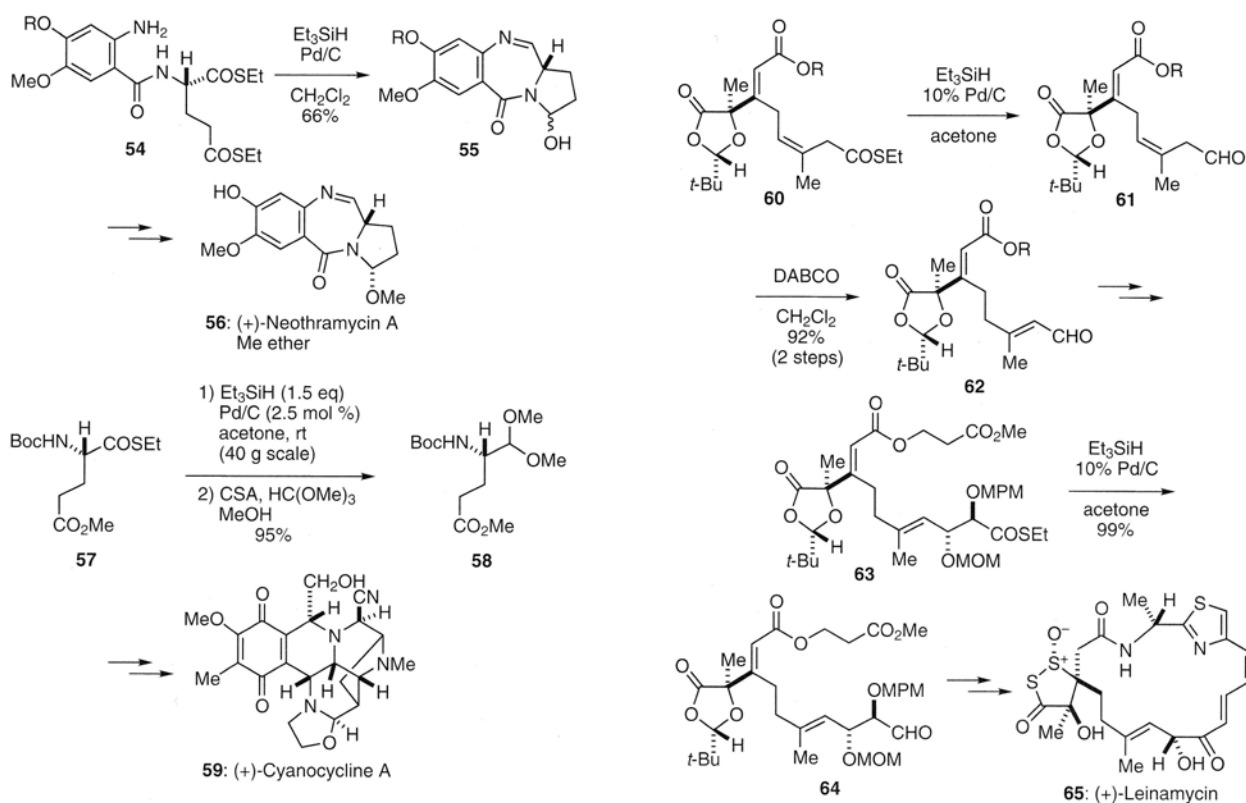
に 46 の構造を信じていた私はヒドロシリル化を試すように学生に指示した(スキーム 11)。もし、ヒドロシリル化が成功して 49 が生成すれば、適当な酸処理によって 47 が得られると考えたからである。とりあえず研究室にあったパラジウム-炭素触媒とトリエチルシランを用いて反応をやってもらったところ、生成物がワンスポットで得られた。ところが、その NMR チャートを見るとヒドロシリル化された 49 とは似ても似つかぬアルデヒド体 50 であることが判明した。



ここでやっと目が覚めた私は一体どうしてこのような結果になったかを考えてみた。チオエノールエーテル 46 の構造に間違いがあるのは確実で、NMR の再測定と MS を測定することにより、46 だと信じていた化合物が実はチオエステル体 53 であることがわかった(スキーム 12)。おそらく 41 と安息香酸クロリドの反応では脱 HCl が起きずに付加体 51 が生成し、後処理で加水分解されて 52 を生成したものと思われる。意外なことに 52 ではエタンチオールの脱離によるイミド形成よりも環開裂が優先してチオエステル 53 が生成した。もちろん、チオエステルが得られたとわかっていたら、決して学生にヒドロシリル化を指示することはなかったわけで、私の不注意から偶然面白い反応が見つかったわけである。



カルボン酸から容易に調製することができるチオエステルは、この新反応を用いると中性条件下でアルデヒドに変換でき、もちろんアルデヒドやケトンが出発物に存在していてもそれを保護する必要はない⁶⁾。ここでは私



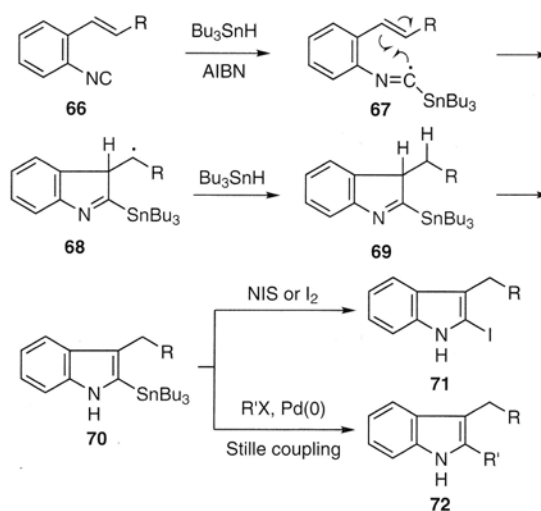
Scheme 13 Reduction of thioesters with Et_3SiH -Pd/C.

の研究室で行ったいくつかの反応例を紹介して、その有用性を示したい(スキーム 13)。(+) -Cyanocycline A (59) の全合成においては 40 グラムのスケールでグルタミン酸誘導体 57 を高収率かつラセミ化を伴わずに 58 に変換することができた。この研究で、文献記載の 59 の絶対構造に誤りがあることが判明した⁷⁾。Leinamycin (65) の全合成においても Et_3SiH -Pd/C 還元を重要なステップで 2 度用いており、非常に穏和な条件下でカルボン酸誘導体であるチオエステルをアルデヒドに変換できることを示した⁸⁾。

3. 新規インドール合成法の開発(第一世代)

1993 年ライス大学で学生と研究の話をしていて、ふとベンゼン環上にイソニトリルとオレフィンがオルト位に配置されたらラジカル反応はどうか、という考えが浮かんだので、早速黒板にスキーム 14 のような図を描いてみた。イソニトリルの炭素へのスズラジカル付加反応は、1968 年に京大の三枝・伊藤両先生が報告されていた⁹⁾ことは知っていたので、あとはイミドイルラジカル 67 から速度論的に有利な 5 員環形成により 68 となり、水素原子を引き抜いた後に芳香環化すれば 2-位にスズが導入されたインドール 70 が生成する可能性があることに気がついた。70 は様々な 2- および 2,3-二置換インドールの前駆体となりうる有望な化合物である。この発想は気の利いた大学院生なら容易に考えつく程度

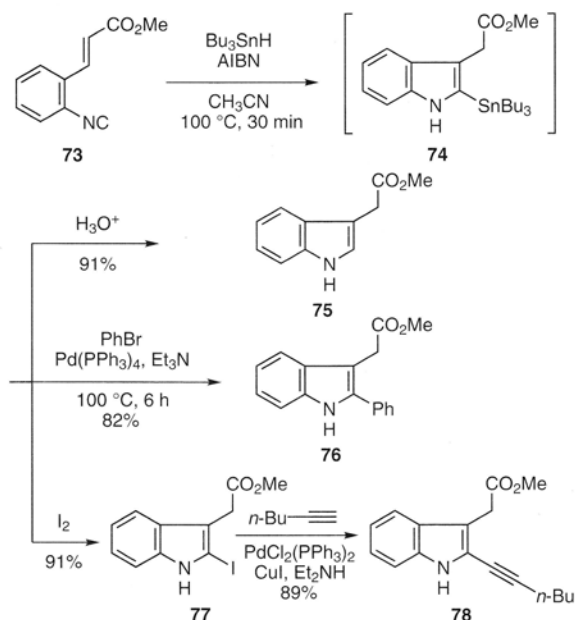
の単純なもので、学生が面白いことを発見する余地はまだ十分あるのではないかと思います。



Scheme 14 Synthesis of indoles by means of radical reactions.

そこで、容易に合成可能な桂皮酸誘導体 73 を用いてラジカル反応を行ったところ、TLC 上で分解する不安定な生成物が観察された(スキーム 15)。NMR の解析と希塩酸処理により容易にインドール酢酸メチル 75 を与えることから、期待した通り 74 が生成していることが判明した。74 は単離困難であるためワンポットでプロモベンゼンと Stille カップリングを行い、高収率で 2-

フェニル体 76 を得た。一方, 74 をヨウ素で処理することにより, 比較的安定で単離可能な 2-ヨウ化体 77 が得られた。ヨウ化体 77 は菌頭反応を始め, パラジウム触媒を用いた種々のインドール化合物合成の鍵中間体となることがわかった。さらに, ラジカル反応に用いる出発物もエステルのようなラジカルを安定化させる官能基が存在しなくてもインドール合成が進行することがわかり, 汎用性の高い新規インドール合成法を確立することができた¹⁰⁾。

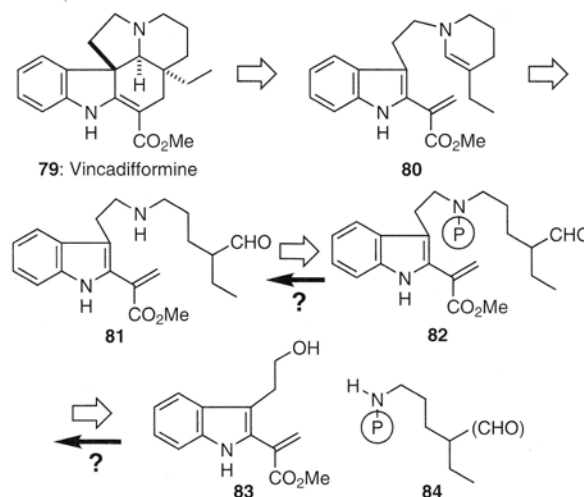


Scheme 15 First-generation indole synthesis.

4. ニトロベンゼンスルホンアミドを用いたアミン合成法の確立

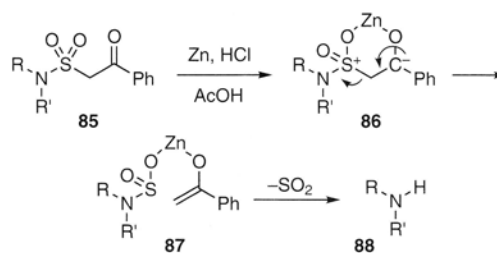
新規インドール合成法を開発することができたので, その有用性をインドールアルカロイドの全合成で証明してみることにした。アスピドスペルマ型アルカロイドの一種である vincadifformine (79) は, 1960 年頃に Wenkert や Scott らによって 80 のような中間体を経て生合成されると提唱されていた (スキーム 16)。図に示した逆合成解析に従ってバイオミメティックな全合成を実現させるためには, (1) アルコール 83 もしくはそのスルホネートとカップリングすることが可能な活性化基を有するアミン誘導体 84, (2) 反応性が高く不安定な中間体 82 から穏和な条件で脱保護可能なアミン保護基, という活性化と保護を兼ね備えた新規なアミン活性化基が必要である。この一人二役の保護基は従来のもので代役させることは不可能で, 全く新しい保護基を開発する機会が与えられたわけである。ここで, アルコール 83 をそのまま用いるとなれば光延反応しか選択肢はなくなるが, その場合求核種の共役酸の pK_a は大体 13 以下が目

安とされている。従って, 活性化基(P)がスルホニル基でなければならないことは研究開始時から明確に自覚していた。



Scheme 16 Retrosynthesis of vincadifformine.

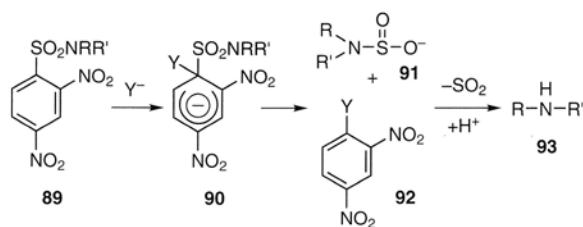
Greene と Wuts の保護基に関する本¹¹⁾の中で私が注目したのは Hendrickson の考案した保護基である¹²⁾ (スキーム 17)。フェナシルスルホンアミド 85 を酢酸中亜鉛-塩酸で加熱するという, 脱保護条件としては強すぎるものの, $RR'SO_2^-$ が脱離し, さらに SO_2 が遊離してアミン 88 が生成するというコンセプトが私の脳裏に焼き付いた。



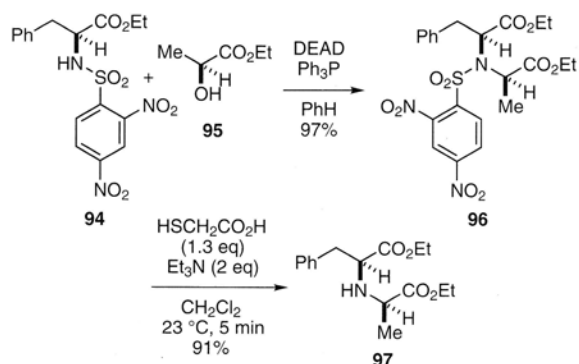
Scheme 17 Hendrickson's protecting group.

今となっはいつ思いついたのか定かではないが, ある時 2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド 89 にソフトな求核種 (Y^-) を作用させたら Meisenheimer コンプレックス 90 を形成するだろうか? という疑問が浮かんだ (スキーム 18)。89 はベンゼン環に電子吸引基が 3 つも結合しているので, 何らかの求核攻撃が起こりうるといふ予感があった。もし, 90 が生成すれば, コンプレックスの開裂により 91 が放出され, SO_2 の遊離に伴って二級アミン 93 が得られるはずである。

この予想は的中し, スキーム 19 に示した例のように L-フェニルアラニン誘導体 94 と L-乳酸エチル 95 との光延反応によるカップリング, 2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基のチオールによる脱保護の両反応とも円滑に



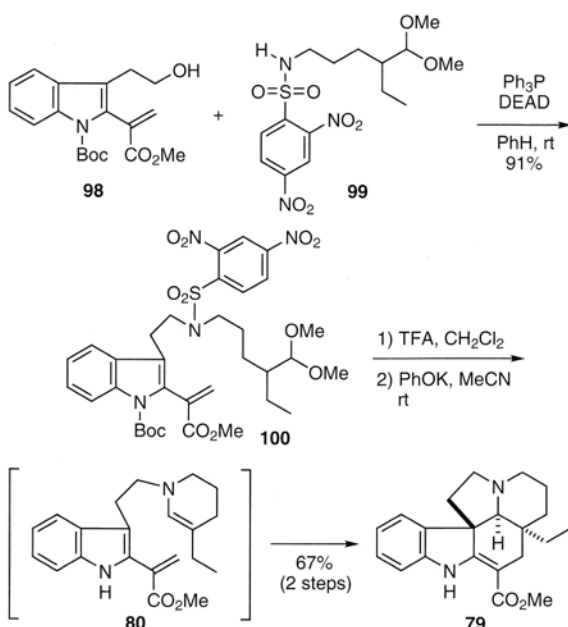
Scheme 18 2,4-Dinitrobenzenesulfonamide.



Scheme 19 A novel synthesis of secondary amines.

進行し、高収率で二級アミン 97 を合成することができた。

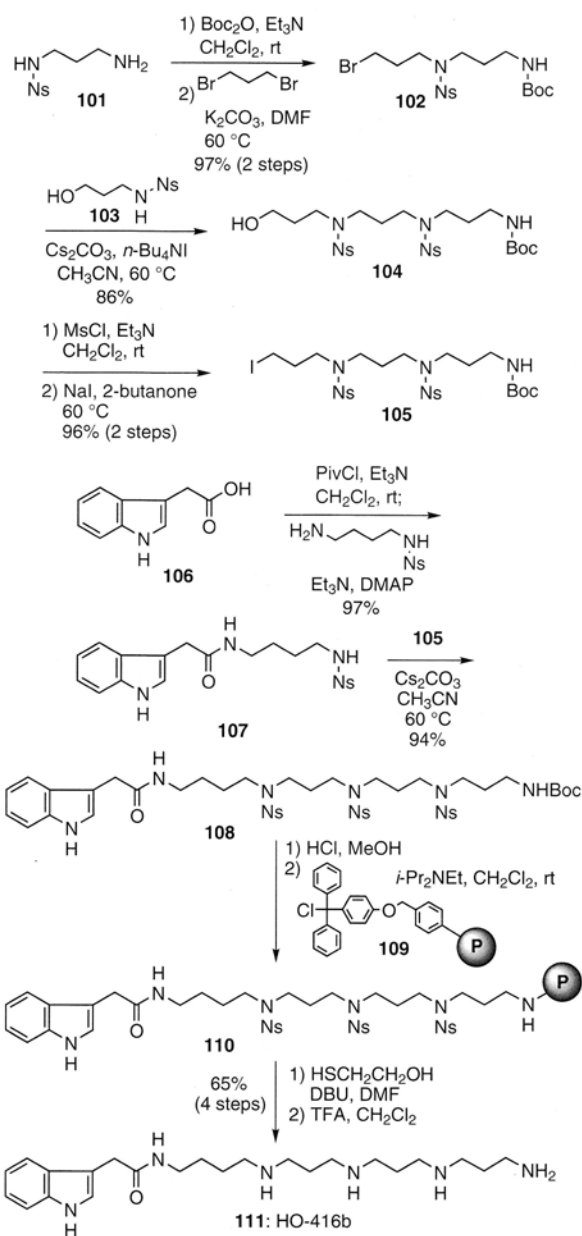
この新規アミン活性化基は vincadifformine 全合成において絶大なる威力を発揮した(スキーム 20)。第一世代インドール合成法を用いて合成したインドール 98 とスルホンアミド 99 は光延反応条件下高収率で 100 を与えた。100 の Boc 基とアセタールを酸性条件で除去後、2,4-ジニトロベンゼンスルホン基の除去には少し工夫を要した。プロピルアミンやチオールを用いる脱保護条件ではアクリレートへの Michael 付加が優先してしまい、望む 79 は得られなかった。そこで Michael 付加を



Scheme 20 Total synthesis of (±)-vincadifformine.

防ぐために少し硬めの求核剤であるフェノールのカリウム塩で処理したところ、ラセミ体ではあるが vincadifformine (79) が良好な収率で得られた¹³⁾。

2,4-ジニトロベンゼンスルホン基は脱保護が容易という利点はあるが、種々の反応条件に耐えうる堅牢さがなく、多段階合成に用いるのには不向きである。そこで、反応性を落とすためにモノニトロ体について検討したところ、2-ニトロベンゼンスルホンアミド(ノシルアミド)が安定性、使いやすさの点で優れていることがわかった。この改良法は二級アミンの合成法として現在世界中で広く使われている¹⁴⁾。クモ毒 HO-416b(111)の全合成では、ノシルアミド化学の有用性が存分に発揮されているのでスキーム 21 に合成の概要を示した。2-ノシルアミドは 1,3-dibromopropane のように、特に活性化



Scheme 21 Total synthesis of HO-416b.

されていないハライドとも円滑に反応し、105と107のように比較的大きな分子間の反応でも高収率でアルキル化体を与える。ポリアミンの精製は非常に困難であるので、108のBoc基を脱保護して、得られたアミンを当研究室で開発した効率の良いトリチルクロライド型ポリマー109に担持し、固相上で3つのノシル基を脱保護した。さらに固相を洗浄後に2% TFA-CH₂Cl₂で切り出して濃縮乾固することにより、ほぼ純粋なHO-416b(111)のTFA塩を得ることができた¹⁵⁾。

5. 第二世代インドール合成法の開発とビンブラスチンの全合成

前述の第一世代インドール合成法を他のインドールアルカロイド合成に適用しようということで、vincadifformineよりも構造が複雑なvindoline(112)の全合成に挑戦することにした(図1)。

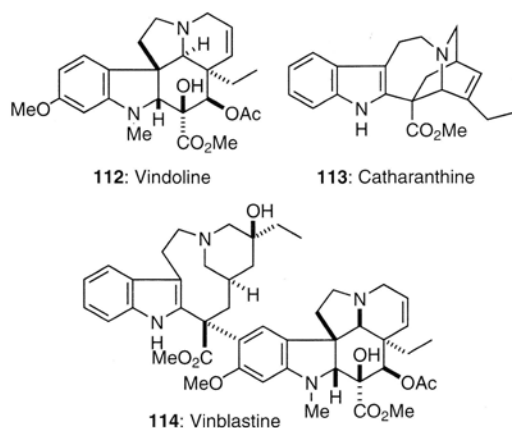
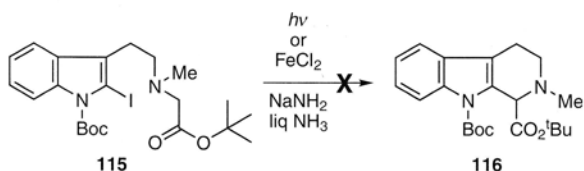


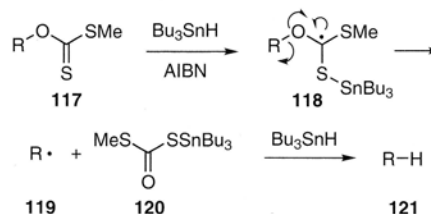
Fig. 1 Structurally interesting indole alkaloids.

Vindoline と言えば1970年代フランスのPotierとLangloisが同じく天然物であるcatharanthine(113)とカップリングさせてvinblastine(114)の初の人工合成に成功したことが有名である¹⁶⁾。そこで、catharanthineの全合成にも取り組むことにしたが、第一世代インドール合成法を用いるためには2位にsp³炭素を導入する必要がある。モデル実験においてStilleカップリングなどパラジウム触媒を用いる方法では全く期待する結果は得られなかった。最後の手段と思ひ液体アンモニア中で115のアニオンを出して分子内S_{RN}1反応によるC-C結合形成を試みたが、これも無惨な敗北に終わった(スキーム22)。



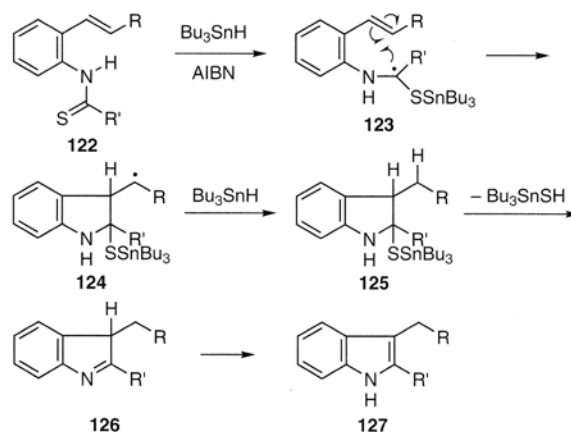
Scheme 22 Attempted S_{RN}1 reaction.

Catharanthine 全合成を開始した手前、敵前逃亡するわけにもいかず、いかにこの窮地から脱却できるかというのを暗中模索していた時に、ふと頭を過ぎったのはBartonの脱酸素化反応¹⁷⁾であった。スキーム23に示したように、この反応はスズラジカルがキサンテート117のC=S結合の硫黄原子を攻撃することが端緒になっている。



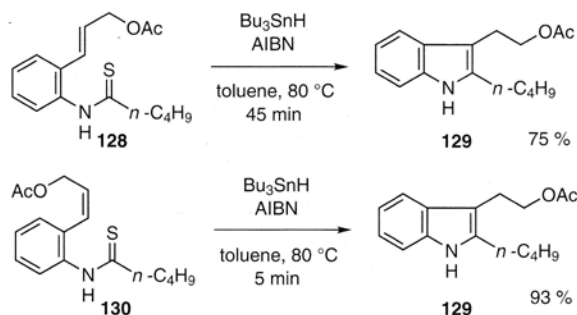
Scheme 23 Barton's radical-mediated deoxygenation.

そこで、もしチオアニリド122に同様のラジカル反応が起こるとすれば、2位にsp³炭素が結合したインドール127の合成が可能になると考えた(スキーム24)。



Scheme 24 Second-generation indole synthesis.

早速このアイデアを実行に移したところ最初のモデル実験で大成功を収め、さらに研究を進めたところcis-体130の方がtrans-体128よりもインドール129の収率が高いことがわかった(スキーム25)。

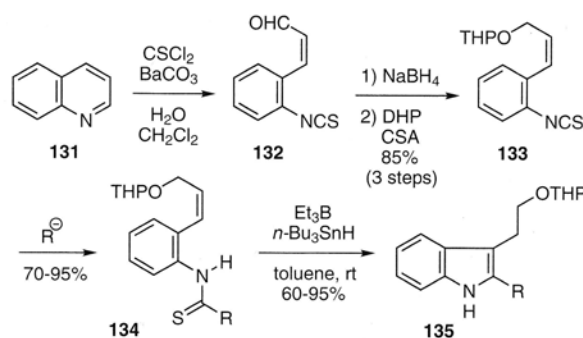


Scheme 25 *cis*-Olefins are better substrates.

次いで、大量合成に適用することを念頭においてパラジウム化学を用いないcis-オレフィンの簡便な合成法を

考えていたとき、以前グループミーティングで紹介したキノリン 131 のチオホスゲン処理による開裂反応を思い出した(スキーム 26)。英国 Zeneca 社の Hull は不安定な初期生成物である *cis*-体 132 ではなく、安定な *trans*-体を単離して様々なヘテロ環化合物合成に用いたが¹⁸⁾、私たちの興味は *cis*-体を直ちに還元することによって *cis*-アルコールを収率よく得られるかにあった。幸いなことに、キノリンの消失後直ちに水素化ホウ素ナトリウムで還元し、さらに水酸基を THP エーテルとして保護することにより高収率で望む *cis*-アルコール誘導体 133 が得られた。ここまでは *cis*-オレフィンを得ることだけに集中していたが、少し考えてみるとイソチオシナネートが得られるというのは幸運そのものであった。つまり、133 に種々のカルボアニオンが付加することによって様々なチオアミド 134 が容易に得られ、アミドを Lawesson 試薬や五硫化リンを用いてチオアミドに変換する段階が不必要になるということである。得られたチオアミドは Et₃B をラジカル開始剤に用いることで室温下円滑に様々な 2,3-二置換インドール 135 へ変換することができた¹⁹⁾。

この第二世代インドール合成法は catharanthine の全合成を試みたおかげで開発することができたが、第一世代に比べると大量合成が格段に容易になり、それまでは夢想だにできなかった vinblastine の完全全合成が現実のものとなった²⁰⁾。ここでは誌面の都合上全合成をフローチャートで紹介するにとどめるが、vindoline 全合成の成功には Skraup 合成に替わるキノリン 136 の大量合成法の開発²¹⁾、第二世代インドール合成法による鍵中間体インドールの合成(138→139)、スルホンアミド化学を用いたアスピドスペルマ型骨格の構築(140→143)が大きく



Scheme 26 Transformation of quinoline to 2,3-disubstituted indoles.

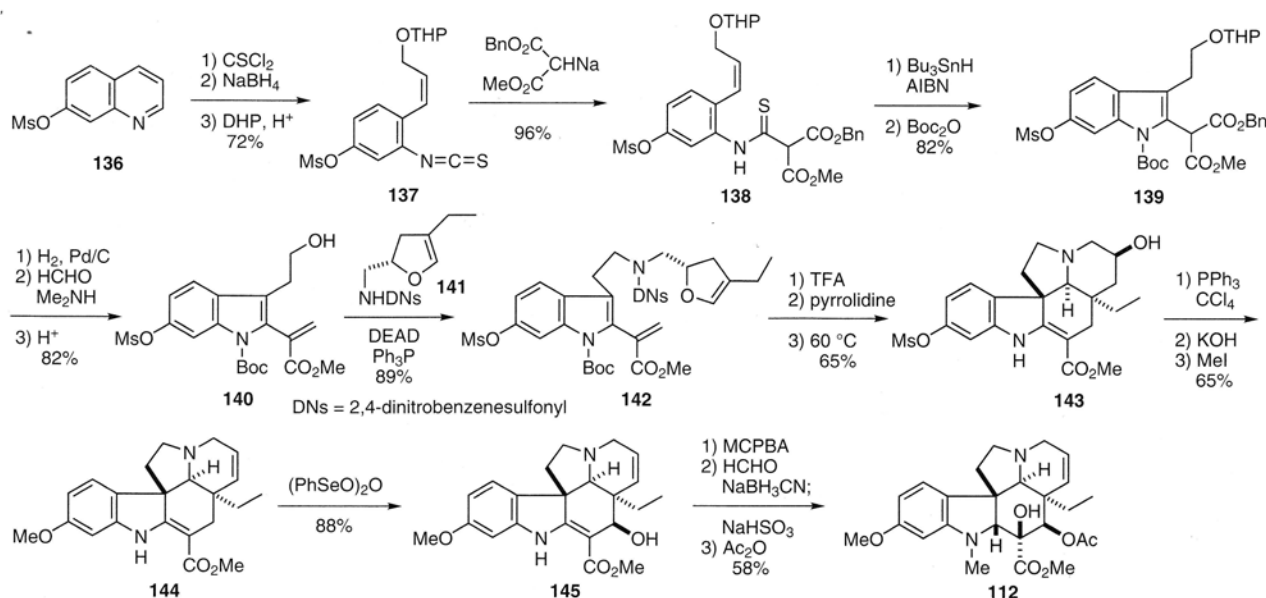
寄与している(スキーム 27)。

一方、カップリングパートナー 158 の合成においても第二世代インドール合成法によるインドール中間体 154 の合成、スルホンアミド化学による 11 員環中間体の高効率の合成(156→157)において当研究室で開発された反応の特徴が要所に発揮されている(スキーム 28)。

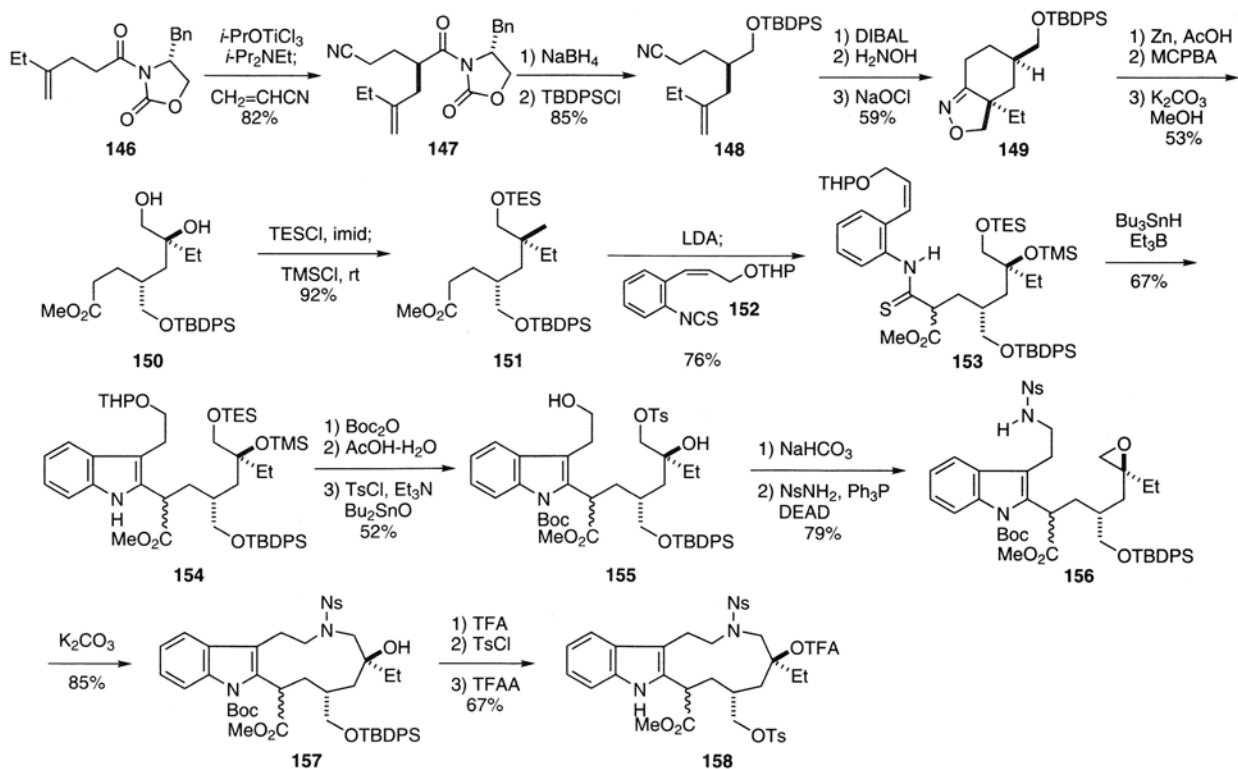
インドール 158 を常法により *t*-BuOCl で活性化し、全合成で得た(−)-vindoline(112)と酸触媒存在下にカップリングさせたところ、97% という高収率で 161 が単一生成物として得られた時は正直言って「It's too good to be true.」と思ったものである(スキーム 29)。この vinblastine の全合成が、第一世代インドール合成法から連綿と続いた興味深い化学の集大成であることがおわかりいただけたのではないかと思います。

6. おわりに

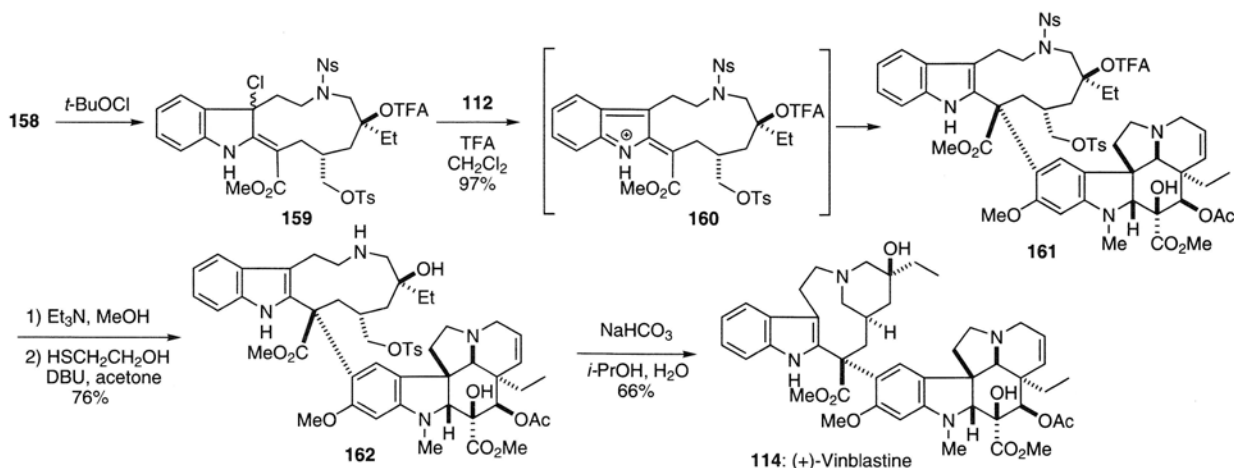
1978 年から最近までの私の研究室の仕事のいくつかについて、どのようにして反応開発と全合成が関わってきたかを述べてみたが、全合成とは単に既知反応を適当



Scheme 27 Total synthesis of (−)-vindoline.



Scheme 28 Preparation of the coupling partner.



Scheme 29 End game of the total synthesis of vinblastine.

に組み合わせて、力ずくで行うものではないということに若手研究者が気づいていただければ幸いである。私は内心では思っている、なかなか口に出して学生を褒めない悪い性格の持ち主であるが、この場を借りて常に完全燃焼を心がけている、当研究室の過去と現在の愛すべき学生諸君に謝意を表したい。徳山英利助教授と菅敏幸助手の献身的な努力のおかげで私の研究室は持ちこたえていると言っても過言ではなく、ここに感謝したい。最後に米国 NIH, Welch 財団, 文部科学省, CREST からの惜しみない研究支援に対して深謝する。

(2003 年 2 月 6 日受理)

文 献

- 1) T. Fukuyama, A. A. Laird, C. A. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4709 (1984)
- 2) P. Jacob, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli, Jr., *J. Org. Chem.*, 41, 3627 (1976)
- 3) T. Fukuyama, R. K. Frank, C. F. Jewell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2122 (1980)
- 4) D. R. Kronenthal, C. Y. Han, M. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, 47, 2765 (1982)
- 5) T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.*, 27, 6291 (1985)
- 6) T. Fukuyama, S.-C. Lin, L.-P. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 7050 (1990)
- 7) T. Fukuyama, "Advances in Heterocyclic Natural Products Synthesis", W. H. Pearson, Ed., JAI Press, 1992, pp 189-249
- 8) Y. Kanda, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 8451 (1993)

- 9) T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Ito, N. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4182 (1968)
- 10) T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127 (1994)
- 11) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999
- 12) J. B. Hendrickson, P. Bergeron, *Tetrahedron Lett.*, **11**, 345 (1970)
- 13) S. Kobayashi, G. Peng, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1519 (1999)
- 14) 菅敏幸, 福山透, 有合化, **59**, 779 (2001)
- 15) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4711 (1999)
- 16) P. Mangeney, R. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2243 (1979)
- 17) D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 1574
- 18) R. Hull, P. J. van den Broek, M. L. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, 1922
- 19) H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3791 (1999)
- 20) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2137 (2002)
- 21) H. Tokuyama, M. Sato, T. Ueda, T. Fukuyama, *Heterocycles*, **54**, 105 (2001)

PROFILE



福山 透 東京大学大学院薬学系研究科・教授 Ph.D.

〔経歴〕1971年名古屋大学農学部農芸化学学科卒業, 1977年ハーバード大学化学科 Ph.D. 取得後同大学大学院博士研究員。1978年ライス大学化学科助教授, 1982年同准教授, 1988年同教授, 1995年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔受賞歴〕1993年アメリカ化学会 Arthur C. Cope Scholar Award, 2001年度有機合成化学協会賞, 2003年国際複素環化学会賞。〔連絡先〕e-mail: fukuyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

実用的な有機合成を目指す ——ビンブラスチン全合成の考え方——

福 山 透
徳 山 英 利

有機合成化学は、先人らによる新しい反応の開発によって飛躍的な進歩を遂げてきた。それまでは合成が困難と考えられてきた物質も、つぎつぎと合成されている。技術的に高度に成熟しつつある有機合成化学という認識の一方で、“必要なときに必要な量だけ供給できる”真に実用的な合成をめざした新たな挑戦が始まっている。

はじめに

有機合成の対象は、小分子から核酸、タンパク質、ポリマーなどの巨大分子まで幅広い。その中でも、生物の二次代謝物は一般に天然物とよばれ、有用な生理活性やさまざまな官能基を含む多彩な構造を有することから、しばしば有機合成の標的となってきた。19世紀後半に始まった有機合成の歴史を見ると、さまざまな新しい反応が開発され、それにつれて複雑な天然物がつぎつぎと合成されてきたことがわかる。その結果として現在では、「どのように複雑な化合物でも手間をかけさえすれば合成できる」などと、合成研究の目的価値は失われたようにさえいわれている。しかし、人工合成は発酵法などの生合成に比べるとまだまだ未熟であり、実用的なレベルからはほど遠いのが現状である。必要な量を、簡単に、速く、安く、しかもクリーンに得られる実用的な合成へと飛躍的に発展させるためには、単なる技術的な改良の範ちゅうを越えた画期的な新規反応や合成デザインの開発が不可欠である。ここでは、筆者らのグループで達成した抗腫瘍性インドールアルカロイド、ビンブラスチン(図1)の全合成(文献1)を取上げ、既存の合成を大きく凌

駕する効率的な合成を目指してどのような考えのもとで研究が行われているのか、最近の有機合成研究の一端を紹介したい。

合成計画の考え方

目的化合物を合成するためには、合成の設計図と道具(合成反応)が必要であり、両者がうまく機能することによって初めて目的化合物まで到達できる。つまり、優れた設計図だけ、または、よい道具だけでは化合物の合成は困難である。創造的か

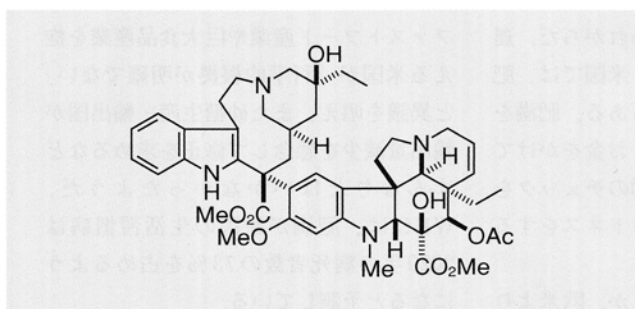


図1 ビンブラスチン (1)

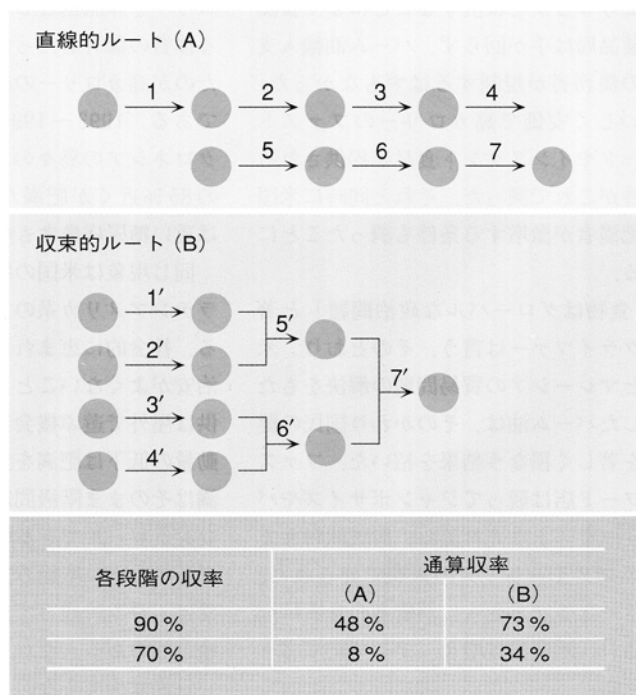


図2 直線的合成と収束的合成

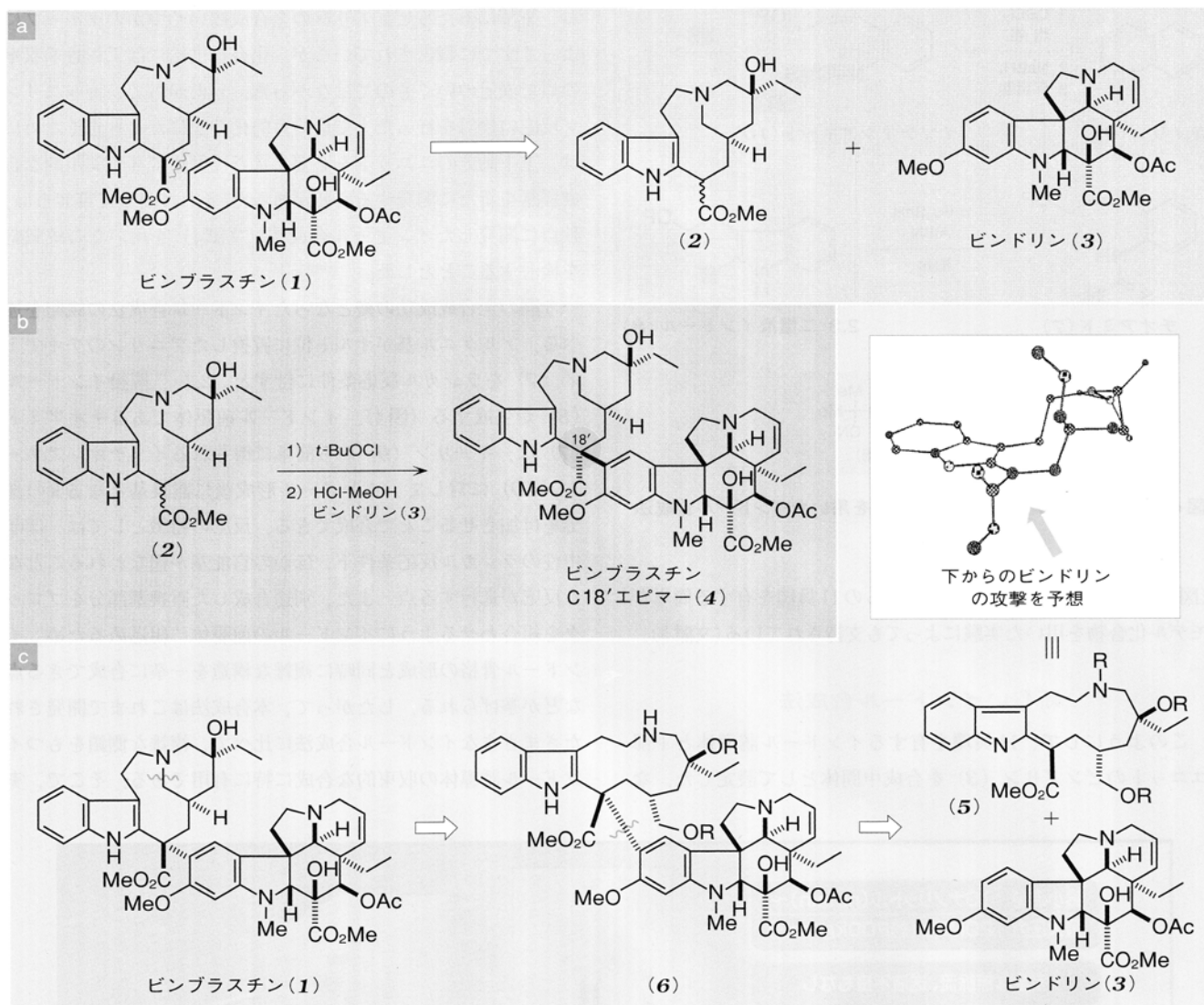


図3 a) 直接的な逆合成. b) カップリング反応. c) 上部ユニットの変換と、コンホメーション解析による立体化学の予測

つ格段に効率の高い合成を行うためには、独創的な合成設計を可能にするための新しい道具の開発や、新しい道具の利用を組込んだ画期的な合成デザインの実現に向けて積極果敢に取り組むことが必要である。

合成設計を考える上では、その収束性が重要な要素となる。一般に、多段階合成においては直線状に反応を繰り返すよりも、いくつかの部分に分割し、それぞれを合成した上でつなぎ合わせるのが効率がよい。たとえば、合成に必要な反応数とそれらの平均収率が同じと仮定すると、直線的なルートと収束的なルートの間には通算収率に大きな差が生じることになる(図2)。ピンブラスチンは、二つの大きなユニットが結合した構造をしているので、それらを分割し、さらにおのおののユニットも部分に分けて合成する収束的なルートを取ることが望ましい。しかし、このルートに従って合成の最後に二つのユニット

のカップリングを行うと、立体選択性という大きな問題にぶつかる。すなわち、ピンブラスチンの二つのユニットを結んだ結合を波線で逆合成的に切断して得られる二つの化合物(2)と(3)(図3a)をつなぎ合わせると、結合部分(C18')の絶対立体配置が天然物のものとは逆のもの(4)が得られる(図3b)(文献2)。したがって、望みの立体化学を構築するためには何らかの工夫が必要になる。

そこで、筆者らは上部ユニットの形を適当に変えることで、下部ユニットであるピンドリリンが攻撃する方向を制御できないかと考えた。上部ユニットの結合を切断したり、つなぎ合わせたりしたさまざまな仮想中間体のコンホメーションを検討したところ、ペペリジン環の部分を図3cの波線部分で開いた11員環インドール誘導体(5)に対しては、望みの方向から下部ユニットにあたるピンドリリンの攻撃が起こることが予想された

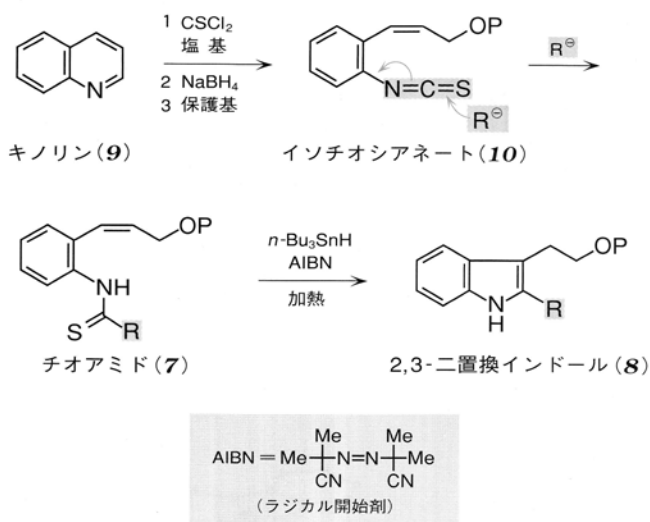


図4 チオアミドのラジカル環化反応を用いたインドール合成法

(図3c). また、この考察は、G. Schillらの11員環を有する簡単なモデル化合物を用いた実験によっても支持されている(文献3).

新しいインドール合成法

このようにして、11員環を有するインドール誘導体と下部ユニットのビンドリン (3) を合成中間体として設定した、な

お、下部にあたるビンドリンの全合成はいくつかのグループによってすでに報告されているが、化合物供給には工程数や収率の点で満足のものではなかった. したがって、カップリング反応の検討を行った上で最終目的化合物にたどり着くためには、上下両方のユニットを必要な量だけ供給できる実用的な合成経路を新たに開発する必要があった. それに対して筆者らは、独自に開発したインドール合成法(文献4)を用いた合成戦略を検討することとした.

今回の全合成成功の鍵となったインドール合成法の概略を述べる. アルケニル基がオルト位に置換したアニリンのチオアミド (7) をラジカル反応条件に付すと、2,3-二置換インドール (8) が生成する (図4). インドール前駆体であるチオアミド (7) は、キノリン (9) から簡単に得られるイソチオシアネート (10) に対して、インドール形成後に置換基となるRの部分が付加させることで合成できる. 反応の特徴としては、ほぼ中性のラジカル反応条件下、ほかの官能基が損なわれることなく反応が進行する点、また、別途合成した置換基部分をブロックを組み合わせるようにインドールの前駆体に組込めるため、インドール骨格の形成と同時に複雑な構造を一挙に合成できる点などが挙げられる. したがって、本合成法はこれまで開発されたさまざまなインドール合成法に比べて、複雑な側鎖をもつインドール誘導体の収束的な合成に特に有用である. そこで、実

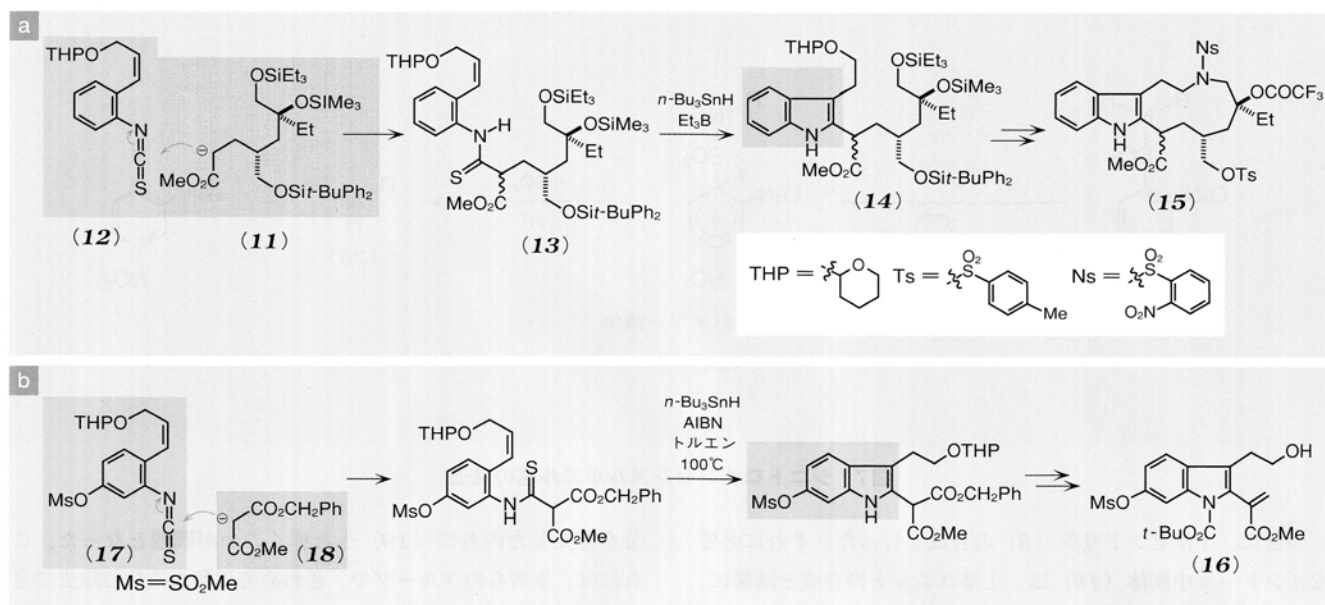


図5 新しいインドール合成法を用いた (a) 上部ユニットの合成と (b) 下部ユニットのインドール中間体合成

際に本反応を用いて上下二つのユニットの合成を行った。

上部、下部ユニットの合成

上部ユニットの合成では、上述したインドール合成法の特徴が大きく生かされた (図5a)。まず、別途合成した複雑な鎖状エステル部分 (11) を、キノリン (9) から得られるイソチオ

シアネート (12) へと付加させチオアミド (13) を合成した。つづき、インドール形成反応は、保護されたヒドロキシ基、エステルなどが損なわれることなくスムーズに進行し、複雑な側鎖をもつインドール化合物 (14) を簡便に合成することができた。最後に、側鎖部分を用いて11員環第二級アミンを形成し、望みの上部ユニット (15) の合成を完了した。

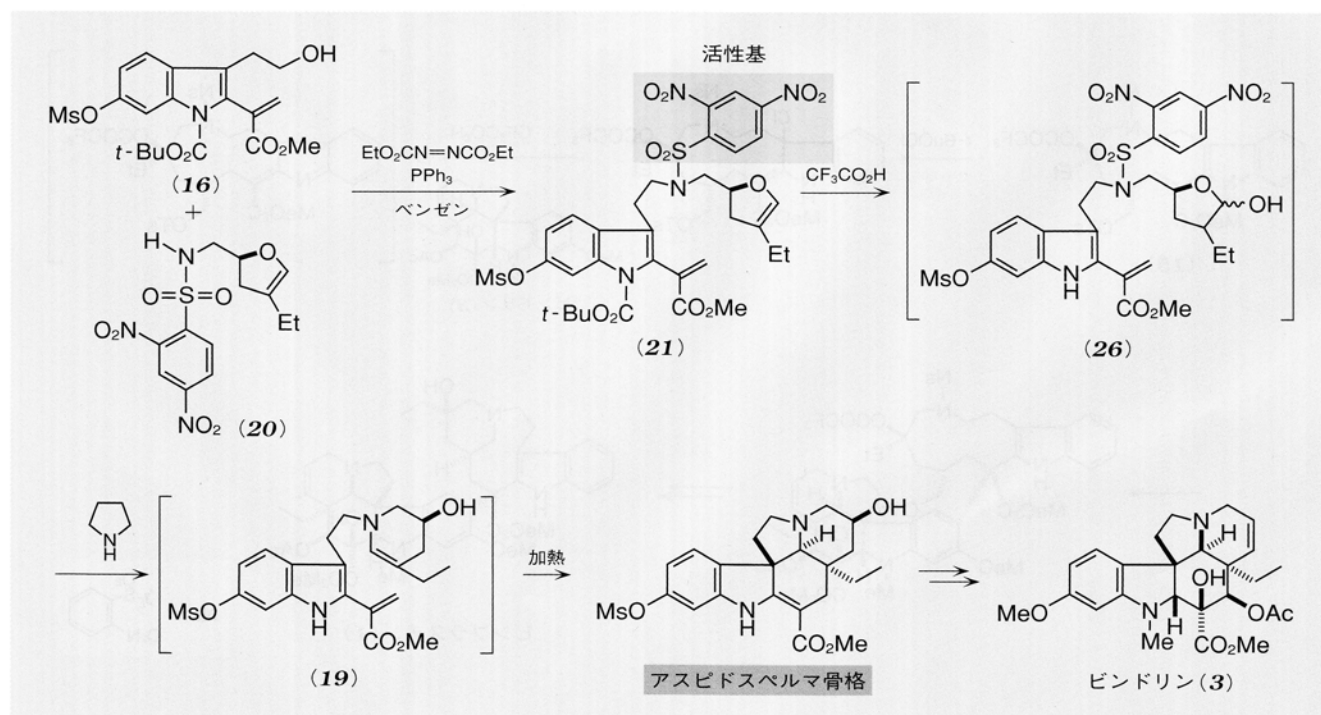


図6 アスピドスペルマ骨格の構築とビンドリン (3) の合成

室温で除去し、続いて加熱すると、望みのアスピドスペルマ骨格を構築することができた。この際、一つのヒドロキシ基の不斉炭素中心のみで五環性骨格上の三つの連続する不斉中心がすべて制御された。さらに、数段階の官能基変換を経てビンドリ
ン (3) へと導くことができた。

両ユニットのカップリング反応

上部下部の両ユニットが合成できたところで、いよいよ最大の山場であるカップリング反応を試みた (図8)。上部インドールユニットを通常法である *t*-BuOCl によって活性化し、トリフルオロ酢酸の存在下、合成したビンドリ
ンを作用させたところ、予想通り天然物と同じ立体化学を有するカップリング体のみを97%の高収率で得ることができた。最後に、保護基の除去と、上部ユニットの六員環を構築してピンプラスチン (1) の合成を達成した。

これまで報告されているピンプラスチンの全合成は、いずれも、天然から得られるビンドリ
ンに頼った半合成の形式をとっている。したがって、今回達成した合成は、ピンプラスチンの本当の意味での初の全合成であるということができる。

今後の展望

これまでの有機合成の歴史を見ると、その時代時代において

革新的な反応の開発が合成の考え方を大きく変えてきた。最近の例を挙げると、当初は高分子合成の一手法でしかなかったオレフィンメタセシスが、新しい触媒の開発によって分子内、分子間を問わず二重結合同士の結ぶ反応として発展を遂げ、それまでは誰も考えもしなかった合成デザインをごくあたり前のように可能にしている。

有機合成研究の目的は、単に既存の反応や合成の考え方を借りて目的物を合成するところにあるのではなく、これまで不可能とされていた合成を実現すべく高い目標を自ら設定し、創意工夫を続けながら独創的な解決策を見いだしていくことにある。これによって、人類の役に立つ有機化合物を必要なときに必要なだけ供給できる真に実用的な有機合成へと一步一步近づいていけるのではなかろうか。

参考文献

1. S. Yokoshima ほか, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2137 (2002).
2. A. Brossi, & M. Suffness, eds. in 'Antitumor Bisindole Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.)', "The Alkaloids", Vol. 37, Academic Press (1990).
3. G. Schill ほか, *Tetrahedron*, **43**, 3765 (1987).
4. H. Tokuyama ほか, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3791 (1999).
5. 菅 敏幸 ほか, 有機合成化学協会誌, **59**, 779 (2001).

Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters



Professor Tohru Fukuyama (right) receiving the 2004 ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry from Dr. Chris D. Hewitt, Sigma-Aldrich Director of Chemistry Business Development. Photo © James Tkatch.



Professor Hidetoshi Tokuyama

Tohru Fukuyama* and Hidetoshi Tokuyama
Graduate School of Pharmaceutical Sciences
The University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku
Tokyo 113-0033, Japan
Email: fukuyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Outline

1. Introduction
2. Synthesis of Aldehydes by Reduction of Thiol Esters with Triethylsilane
 - 2.1. Reaction Conditions and Scope
 - 2.2. Application to the Synthesis of Amino Aldehydes
 - 2.3. Application to the Total Synthesis of Structurally Complex Natural Products
3. Synthesis of Ketones from Thiol Esters
 - 3.1. Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters with Organozinc Reagents
 - 3.1.1. Reaction Conditions and Scope
 - 3.1.2. Application to the Total Synthesis of Natural Products
 - 3.2. Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters with Terminal Alkynes
 - 3.3. Related Coupling Reactions of Thiol Esters
4. Odorless Protocol with 1-Dodecanethiol
5. Conclusions
6. Acknowledgements
7. References and Notes

1. Introduction

The conversions of carboxylic acids and their derivatives into aldehydes and ketones are important synthetic transformations. The development of mild and chemoselective reactions for effecting these transformations has been thoroughly investigated.¹ Because of the high reactivity of aldehydes under reducing conditions, the development of reagents, which can selectively reduce carboxylic acids or carboxylic acid derivatives to

aldehydes without over-reduction to the primary alcohols, has been a challenging task.^{1a} To date, several protocols have been utilized for the selective transformation of carboxylic acids and derivatives into aldehydes. These protocols include the reduction of acid chlorides, under Rosenmund conditions (H_2 , Pd/BaSO₄) or with tributyltin hydride under palladium catalysis, and the reduction of esters or amides with reducing agents such as DIBAL-H or lithium aluminum hydride. However, the currently available protocols are insufficient with respect to functional group compatibility, since these reactions usually require unstable substrates, such as acyl halides or activated esters, or highly basic and nucleophilic reagents. In the course of synthetic studies on natural products, we unexpectedly encountered an exceptionally mild conversion of ethanethiol esters into the corresponding aldehydes with triethylsilane in the presence of palladium-on-carbon.² We later learned that the reductive transformation of thiol esters into aldehydes had been discovered in the mid-1940s.³ However, the impractical procedure, namely heating an ethanethiol ester at reflux in ethanol for six hours with fifty equivalents of Raney® nickel, hampered further investigations. Following our disclosure of the mild Et₃SiH–Pd/C conditions, this transformation has enjoyed widespread use in the synthesis of highly functionalized aldehydes, ranging from α -amino aldehydes to complex natural products. Furthermore, we have also found that the reaction of thiol esters with appropriate organometallic reagents in the presence of transition-metal catalysts is effective for the mild synthesis of ketones.^{4,5} In this account, we will discuss the scope and applications of these transformations of thiol esters.

2. Synthesis of Aldehydes by Reduction of Thiol Esters with Triethylsilane

2.1. Reaction Conditions and Scope

Thiol esters can be easily prepared from the corresponding carboxylic acids via the acid chlorides or mixed anhydrides, or by utilizing various dehydrating agents such as DCC or WSCD (**Scheme 1**).⁶ Steglich's method (DCC, DMAP, EtSH)⁷ is effective for the thioesterification of N-protected amino acids. Reduction of the resulting ethanethiol esters can be performed under argon with triethylsilane in the presence of palladium-on-carbon at room temperature. A survey of the optimal reaction conditions using simple thiol esters indicated that the reduction reaction rate depends on the choice of solvent (conversion rates are relatively faster in polar solvents) and the structure of the thiol ester moiety (a longer reaction time is required when the steric bulk of the R' group is increased, and no conversion is observed for the substrate derived from *t*-butylmercaptan even after eight hours at room temperature) (see Scheme 1). Reactions in various solvents provided the desired aldehydes in good-to-excellent yields.⁸ Accordingly, we developed the following standard conditions: esters of ethanethiol are prepared and their reduction performed in acetone or dichloromethane at room temperature. Another important factor to consider is the concentration of the thiol ester substrate, which should be 0.5 M or higher in order to effect a complete conversion.⁹

A variety of functional groups—including amide, ester, acetonide, silyloxy, sulfide, keto, and even β -lactam—survive the

essentially neutral reduction conditions (**Figure 1**).^{2a,b,10–12} However, when an olefin-bearing substrate is employed, reduction of the olefin moiety proceeds under the standard reaction conditions.^{13a} Evans et al. reported that this undesired reduction was suppressed by use of Lindlar's catalyst (Pd/CaCO₃/PbO) in the presence of an excess amount of an auxiliary terminal alkene such as 1-hexene or 1-decene (**Scheme 2**).¹³

2.2. Application to the Synthesis of Amino Aldehydes

α -Amino aldehydes are useful chiral starting materials for which several preparative methods have been developed.¹⁴ Since α -amino aldehydes tend to racemize easily under both acidic and basic conditions, the mild conditions of the present reduction procedure should be suitable for the preparation of this class of compounds. The conversion of a wide range of α -amino acid ethanethiol esters to the corresponding α -amino aldehydes was effected in high yields and without racemization by using Et₃SiH–Pd/C (**Figure 2**).^{2b} In addition to simple α -amino acid derivatives, other amino acid derivatives such as aspartic acid, glutamic acid, lysine derivatives, and β -amino acid derivatives also behave well under the reduction conditions.^{2b,15–29} Moreover, the widely used amine-protecting groups—Cbz, Boc,³⁰ Fmoc,³¹ and phthaloyl (Phth)—are unaffected by the reaction conditions. The utility of the Et₃SiH–Pd/C reduction has been clearly demonstrated in the case of a tetrapeptide (**eq 1**)³² and a cyclosporin analogue (**eq 2**).³³

2.3. Application to the Total Synthesis of Structurally Complex Natural Products

The versatility of the mild Et₃SiH–Pd/C reduction has been fully demonstrated in the total synthesis of a number of structurally complex natural products.^{10,13a,b,21,34–46} In a key step in the total synthesis of (+)-cyanocycline A,⁴⁷ *N*-Boc-L-glutamic ethanethiol ester was subjected to the standard Et₃SiH–Pd/C conditions on a 40-g scale to give the aldehyde in high yield. Treatment of the aldehyde in situ with CSA/HC(OMe)₃ furnished the desired dimethyl acetal without epimerization in 95% overall yield (**Scheme 3**).^{2a} The core skeleton of (+)-neothramycin A was similarly assembled by treating a suitably functionalized L-glutamic diethanethiol ester benzoylamide with Et₃SiH–Pd/C in dichloromethane (**Scheme 4**).^{2a} The intramolecular condensation of the resultant dialdehyde proceeded spontaneously to furnish the desired tricyclic intermediate. Subsequent functional group manipulation led to a concise total synthesis of (+)-neothramycin A.

Oxazolidinones are widely used auxiliaries in synthetic organic chemistry. This type of auxiliary can be easily removed

$$\text{R}-\text{COOH} \xrightarrow[\text{Ref. 6}]{\text{i, ii, or iii}} \text{R}-\text{CO}-\text{SR}' \xrightarrow[\text{solvent, rt}]{\text{Et}_3\text{SiH (3 equiv), 10\% Pd/C (2 mol \%)}} \text{R}-\text{CHO}$$

Ref. 8

(i) ClCO₂Et, Et₃N, CH₂Cl₂; R'SH, cat. DMAP.
 (ii) DCC, R'SH, cat. DMAP, CH₂Cl₂.
 (iii) SOCl₂, CH₂Cl₂, cat. DMF; R'SH, Et₃N, Et₂O.

R'	Solvent	Time (min)	Yield
Et	acetone	10	97%
Et	DMF	10	71%
Et	MeCN	30	98%
Et	THF	30	97%
Et	DCM	30	89%
Et	PhMe	60	98%
Et	EtOAc	120	78%
Me	acetone	15	91%
<i>i</i> -Pr	acetone	120	93%
Bn	acetone	600	74%
Ph	acetone	600	94%
<i>t</i> -Bu	acetone	480	no reaction

R =

Scheme 1. Effect of Solvent and Thiol Residue Structure on the Rates and Yields of the Reduction Reaction.

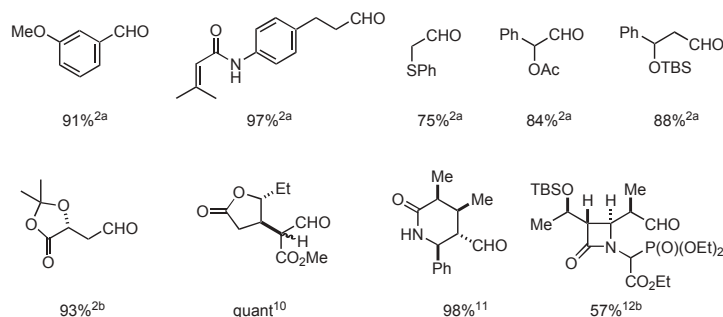


Figure 1. Functional-Group Tolerance of the Thiol Ester Reduction with Et₃SiH–Pd/C.

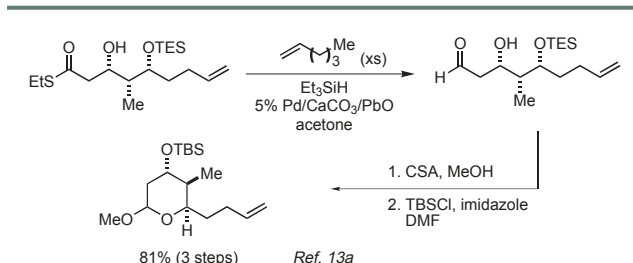
by a regioselective attack of the thiolate anion on the imide carbonyl carbon.^{48,49} The sequence of reactions consisting of oxazolidinone cleavage with thiolate, followed by palladium-mediated reduction of the thiol ester with Et_3SiH , constitutes a facile and mild method for obtaining the corresponding aldehyde. This approach was employed by Evans and Johnson in their asymmetric total synthesis of the marine natural product (–)-isopulo'upone (**Scheme 5**).^{13b} The bicyclic core skeleton of (–)-isopulo'upone was effectively constructed by a catalytic, enantioselective, intramolecular Diels–Alder reaction with the chiral Cu(II) -bis(oxazoline) complex.^{13c} Thioesterification of the hindered imide intermediate was achieved by addition of lithium ethylthiolate. Reduction of the resulting ethyl thiol ester, under the modified conditions developed for olefin-containing substrates, produced the corresponding aldehyde with complete suppression of the endocyclic-double-bond reduction.¹³

We performed the Et_3SiH –Pd/C reduction twice on highly functionalized substrates in our total synthesis of (+)-leinamycin, a potent antitumor agent (**Scheme 6**).³⁶ Treatment of the β,γ -unsaturated thiol ester with Et_3SiH –Pd/C afforded the corresponding aldehyde without isomerization of the Z double bond, which was then migrated to the α,β position with Dabco®. The catalytic asymmetric aldol reaction developed by Mukaiyama⁵⁰ provided the anti α,β -dihydroxy thiol ester product. Protection of the allylic hydroxyl group as an MOM ether, followed by thiol ester reduction with Et_3SiH –Pd/C, afforded the corresponding protected dihydroxy aldehyde intermediate.

An asymmetric aldol reaction of a ketene silyl *O,S*-acetal and a subsequent Et_3SiH –Pd/C reduction of the resultant thiol ester^{13a,36,40,41,43–46} constitute a powerful protocol for the construction of contiguous chiral centers. The utility of this protocol was demonstrated in Evans's elegant, enantioselective, total synthesis of altohyrtin C (also known as spongistatin 2), a potent in vitro antitumor agent (**Scheme 7**).⁴⁰ The enantioselective Sn^{2+} -catalyzed aldol reaction of ethyl glyoxylate gave the anti aldol product.⁵¹ Reduction of the benzenethiol ester under the standard Et_3SiH –Pd/C conditions took place smoothly to afford the corresponding aldehyde. This aldehyde was subjected to the Mukaiyama aldol reaction, which resulted in elongation of the carbon chain and the formation of an ethanethiol ester. Reduction of this second thiol ester with Et_3SiH –Pd/C, followed by treatment with camphorsulfonic acid (CSA) and silylation with TESCl, furnished the intermediate for the F-ring unit of altohyrtin C.

3. Synthesis of Ketones from Thiol Esters

The synthesis of ketones from carboxylic acids and their derivatives by nucleophilic addition has also been an important tool in synthetic organic chemistry.^{1b} A number of protocols have been developed to improve this reaction by suppressing the formation of tertiary alcohols arising from further addition of the



Scheme 2. Suppression of Alkene Reduction by Use of Lindlar's Catalyst.

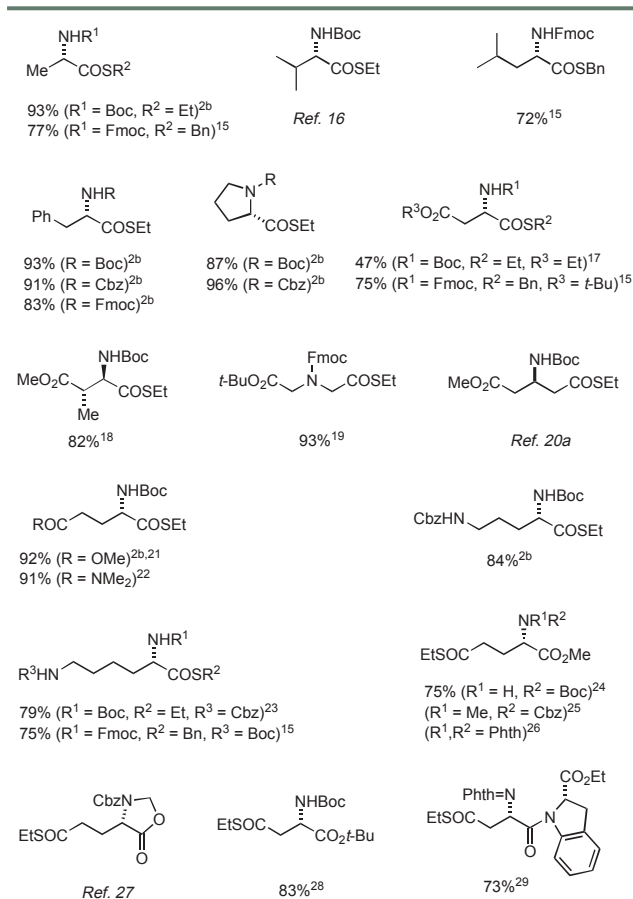
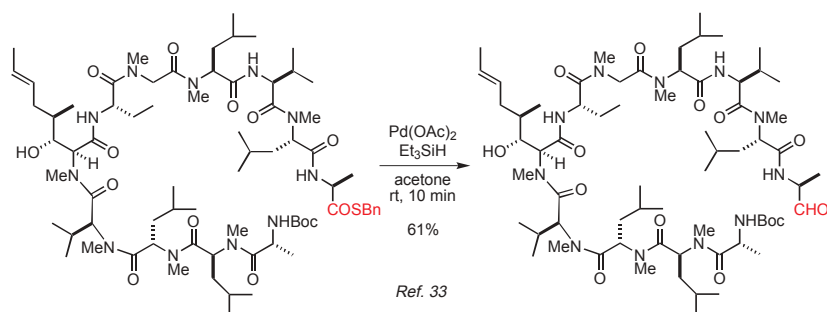
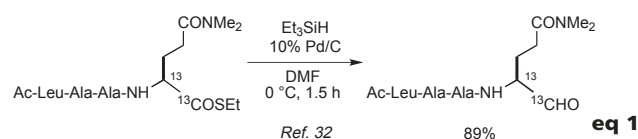


Figure 2. α -Amino Acid Thiol Esters as Precursors to α -Amino Aldehydes. Yields Shown Are of the Amino Aldehyde Products.



nucleophiles to the (initially formed) ketone products. These protocols include the addition of Grignard and organolithium reagents to heterosubstituted amides and esters, such as *N*-methoxy-*N*-methanilamides (Weinreb's amides)⁵² or *S*-(2-pyridyl)thiolates;⁵³ the reaction of organocopper reagents with acid chlorides,⁵⁴ *S*-(2-pyridyl)thiolates,⁵⁵ or thiol esters;⁵⁶ and the transition-metal-catalyzed reaction of acid halides with organotin⁵⁷ or organozinc reagents.⁵⁸

Having successfully established the usefulness of the Et₃SiH–Pd/C reduction for the preparation of aldehydes, we then turned our attention to extending this chemistry to the synthesis of ketones. The proposed mechanism of aldehyde formation (**Scheme 8**) involves initial oxidative addition of Pd(0) to the C(sp²)–S bond, followed by transmetalation of the resultant acylpalladium species⁵⁹ with Et₃SiH. Reductive elimination from the resulting acylpalladium hydride leads to the desired aldehyde and the regeneration of the Pd(0) species. On the basis of this mechanism, we surmised that substituting an appropriate organometallic reagent for Et₃SiH would provide the corresponding ketone after transmetalation and reductive elimination.

3.1. Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters with Organozinc Reagents

3.1.1. Reaction Conditions and Scope

Extensive screening of various combinations of transition-metal catalysts and organometallic reagents revealed that the optimal conditions for generating ethyl ketones from thiol esters in high yields involve the use of an excess of EtZnI and catalytic amounts of PdCl₂(PPh₃)₂ in toluene at room temperature (**eq 3**).^{4,60} In addition to ethylzinc iodide, isobutyl-, phenyl-, β-phenethyl-, and vinylzinc iodides⁶¹—as well as benzylzinc bromide and functionalized alkylzinc reagents bearing ester⁶² and protected amine groups⁶³—could also be employed. The mildness and versatility of the reaction were demonstrated with a variety of substrates: alkyl, aryl, and α,β-unsaturated thiol esters bearing sensitive functional groups such as keto, α-acetoxy, mercapto, aromatic bromo and chloro, and even aliphatic and aromatic aldehyde groups (**eq 4**).^{2c,4} This exceptionally high chemoselectivity is probably due to the facile oxidative addition of the palladium catalyst to the C–S bond and the relatively low

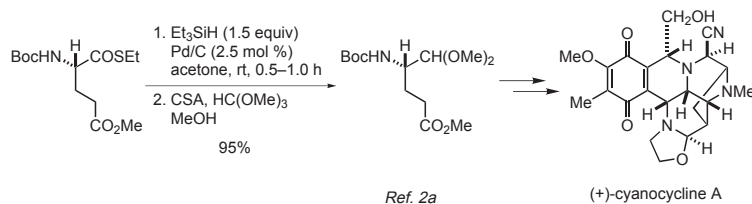
nucleophilicity of the zinc reagents. These reaction conditions are also suitable for the synthesis of *N*-protected α-amino ketones without appreciable racemization (**eq 5**).^{4,64} Combinations of functionalized organozinc reagents and thiol esters—prepared from phenylalanine, glutamic acid, or proline—afforded structurally intriguing amino ketones in good yields.

Very recently, Seki and co-workers modified the reaction conditions in order to apply this reaction on an industrial scale.⁶⁵ They found that, unlike homogeneous catalysts, Pd/C^{65a} and Pd(OH)₂/C^{65b,c} are effective heterogeneous catalysts for the coupling reaction (**eq 6**). In general, Pd(OH)₂/C possesses superior activity, providing the desired ketone product with only 0.15 mol % of the catalyst. A key to the facile coupling using these heterogeneous catalysts is to perform the reaction in a mixed solvent system, such as THF and toluene, in the presence of 4% (v/v) DMF.

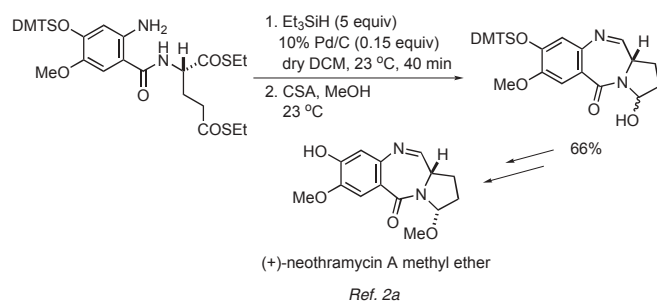
3.1.2. Application to the Total Synthesis of Natural Products

The exceptionally high chemoselectivity of this coupling reaction is particularly useful for the conversion of polyfunctionalized carboxylic acids into ketones via thiol esters. One example is the efficient synthesis of (+)-biotin (**Scheme 9**),^{65b,66} in which Seki's group applied this methodology to the cyclic thiolactone system. The coupling reaction was carried out on the known key thiolactone intermediate⁶⁷ using 4-ethoxycarbonylbutylzinc iodide. In situ acid-mediated dehydration of the thiohemiketal coupling product led to the known intermediate for biotin synthesis in 87% yield for the two steps. (+)-Biotin was obtained according to the method described by Gerecke et al.,⁶⁷ which included hydrogenation of the double bond from the convex face and deprotection reaction steps.

Our second-generation total synthesis of the squalene synthase inhibitor phomoidride B (also known as (–)-CP-263,114), utilized the Pd-catalyzed coupling reaction in the final stage of the synthesis (**Scheme 10**).⁶⁸ Although our initial attempt to carry out the coupling reaction under the “standard” conditions resulted in the recovery of the starting material, a modified procedure—in which the THF solvent was pumped out and replaced by toluene—was successful. Thus, the reaction of the advanced intermediate (**M**)—which had all of the required functionalities including maleic anhydride, γ-lactone hemiketal, and thiol ester—proceeded



Scheme 3. Et₃SiH–Pd/C Reduction of a Thiol Ester as a Key Step in the Synthesis of the Natural Product (+)-Cyanocycline A.



Scheme 4. Et₃SiH–Pd/C Reduction of a Di(ethanethiol ester) as a Key Step in Assembling the Core Skeleton of (+)-Neothramycin A.



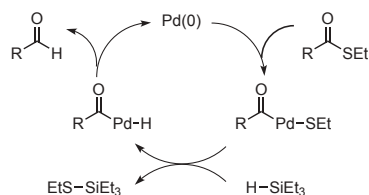
(-)-isopulo'upone



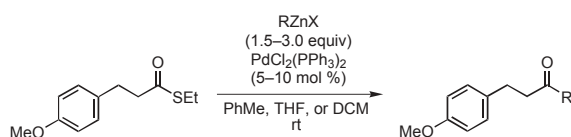
(+)-leinamycin



altohyrin C (spongistatin 2)



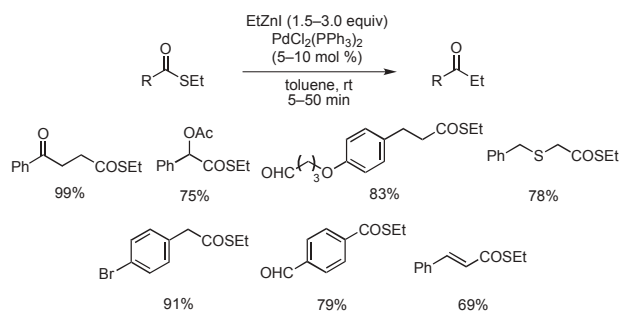
Scheme 8. Proposed Catalytic Cycle for the Pd-Catalyzed Reduction of Thiol Esters with Et_3SiH .



RZnX	Time (min)	Yield (%)
EtZnI	5	91
$i\text{-BuZnI}$	15	90
$\text{Ph-CH}_2\text{-ZnBr}$	60	86
PhZnI	60	50
$\text{EtO}_2\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-ZnI}$	15	92
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-ZnI}$	120	79
$\text{PhthN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-ZnI}$	40	83

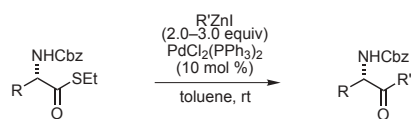
Ref. 4

eq 3



Ref. 2c,4

eq 4



Thiol Ester	R'	Time (min)	Yield (%)
	Et	15	88
	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$	40	88
	Ph	90	58
	$\text{PhthN}(\text{CH}_2)_3$	90	64
	Et	90	82
	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$	90	82
	Et	180	73
	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3$	110	64

Ref. 4

eq 5

smoothly in toluene to afford the desired coupling product without affecting the delicate functional groups. The fact that the coupling reaction with ethylzinc iodide (instead of 3-pentenylzinc iodide) provided the corresponding ethyl ketone analogue with equal ease should make this an attractive approach for the synthesis of phomoidride B analogues differing in the ketone side chain.

3.2. Palladium-Catalyzed Coupling of Thiol Esters with Terminal Alkynes

We have recently extended our methodology to the synthesis of α,β -acetylenic ketones⁶⁹ by the Pd-catalyzed coupling of thiol esters with terminal alkynes. The coupling reaction proceeded smoothly under modified Sonogashira-coupling conditions [$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, 0.10 equiv; $\text{P}(2\text{-furyl})_3$, 0.25 equiv; and CuI (1.7 equiv) in DMF-NEt_3 (5:1)], in which an excess of CuI was required for complete conversion (eq 7).⁵ Various terminal acetylenes and functionalized thiol esters were successfully reacted under these conditions, demonstrating the versatility of this ynone synthesis (eq 8).⁵

3.3. Related Coupling Reactions of Thiol Esters

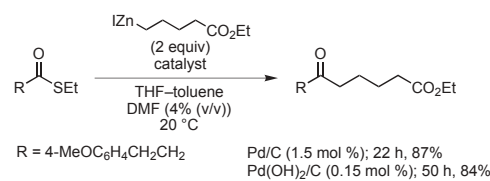
The formation of ketones by transition-metal-catalyzed coupling of thiol esters with other organometallic reagents has also been reported. Marchese and co-workers carried out the Fe(II) -catalyzed coupling of benzenethiol esters with Grignard reagents to smoothly furnish the corresponding ketones in high yields (eq 9).⁷⁰ Recently, Liebeskind, Srogl, and Savarin established two conditions for the coupling reaction between thiol esters and boronic acids.⁷¹ They used 4-halo-*n*-butylthiol esters as starting materials in one case (eq 10),^{71a} and found that the presence of Cu(I) thiophene-2-carboxylate (as co-catalyst) was crucial in the second case (eq 11).^{71b}

4. Odorless Protocol with 1-Dodecanethiol

The preceding conversions of ethanethiol esters into aldehydes or ketones are exceptionally mild and highly chemoselective transformations, and have a variety of applications, especially in the total synthesis of complex natural products. However, despite these advantages, ethanethiol and its byproducts are unpleasant compounds to work with because of their offensive odors. This drawback can be mitigated by using 1-dodecanethiol esters, since 1-dodecanethiol is reported to be odorless.⁷²

The dodecanethiol esters were prepared in the same manner as the ethanethiol esters by the mixed anhydride method, acylation with acid chlorides, or by the use of dehydrating reagents.⁷³ While dodecanethiol esters generally required longer reaction times than those of the corresponding ethanethiol esters, comparable yields of the desired products were obtained in the $\text{Et}_3\text{SiH-Pd/C}$ reduction to aldehydes, ketone formation with organozinc reagents, and alkynyl ketone synthesis with terminal acetylenes (Scheme 11).⁷³

Lithium dodecanethiolate proved useful in the removal of oxazolidinone-type chiral auxiliaries (Scheme 12).^{73a} Thus, after Evans's diastereoselective aldol reaction, the imide was transformed into the dodecanethiol ester by the regioselective

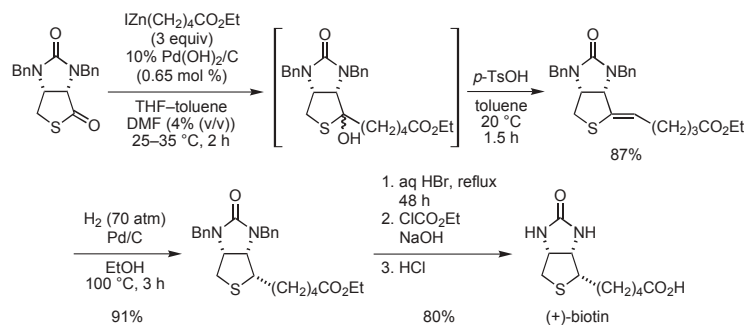


R = 4-MeOC₆H₄CH₂CH₂

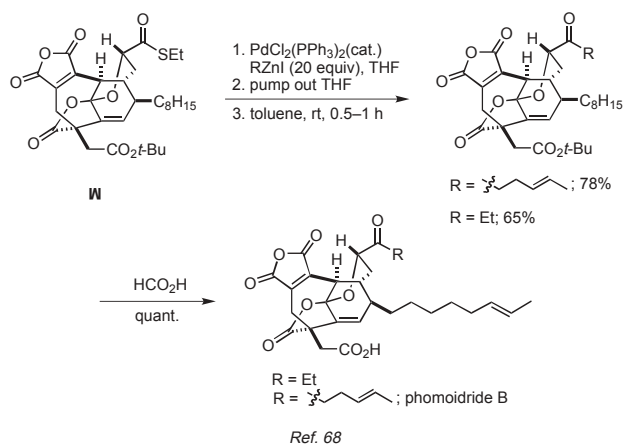
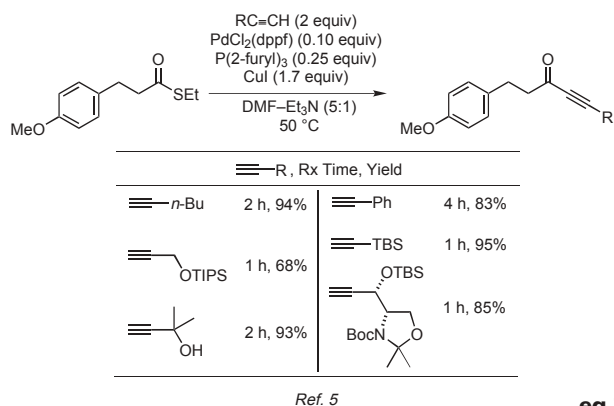
Pd/C (1.5 mol %); 22 h, 87%
 $\text{Pd(OH)}_2\text{C}$ (0.15 mol %); 50 h, 84%

Ref. 65a,c

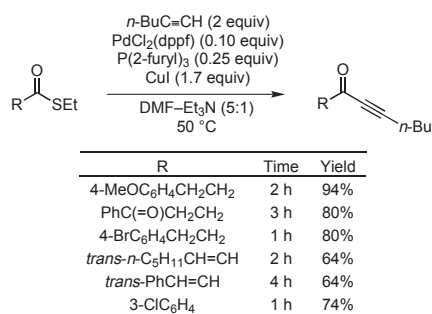
eq 6



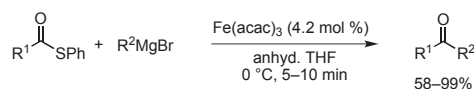
Ref. 65b,66

Scheme 9. Application of the Pd-Catalyzed Coupling of Thiol Esters with Organozinc Reagents to the Total Synthesis of (+)-Biotin.**Scheme 10.** Application of the Pd-Catalyzed Coupling of Thiol Esters with Organozinc Reagents to the Total Synthesis of Phomoidride B.

eq 7



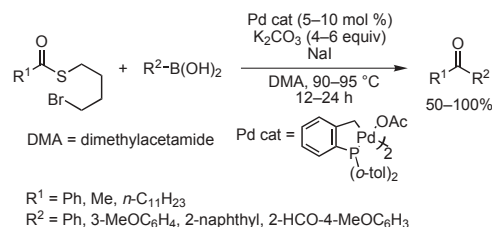
eq 8



R¹ = Ph, *i*-Pr, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₇H₁₅
 R² = Ph, Me, *i*-Pr, Bu, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₇H₁₅

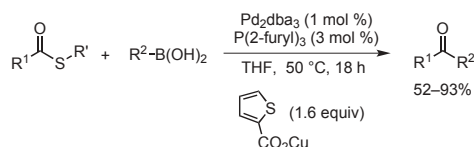
Ref. 70a

eq 9



Ref. 71a

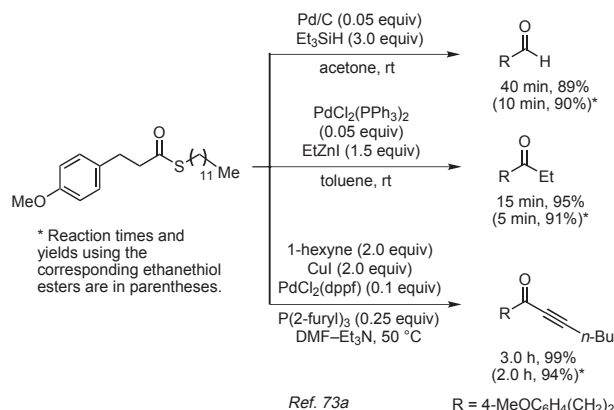
eq 10



R¹ = CF₃, ClCH₂, AcOCH₂, Ph, 4-NO₂C6H4, 4-HOC6H4, 2-pyrazyl, C₁₁H₂₃, adamantyl
 R² = Ph, 2-MeOC6H4, 3-MeOC6H4, 3-NO₂C6H4, 4-MeOCC6H4, 2-CHO-4-MeOC6H3, 3,4-methylenedioxyphenyl, (*E*)-β-styryl, 2-naphthyl
 R' = Et, Ph, 4-MeC6H4, Me₂NOCCH₂

Ref. 71b

eq 11

**Scheme 11.** Reactivity of Dodecanethiol Esters vis-à-vis Ethanethiol Esters.

addition of lithium dodecanethiolate. The resulting dodecanethiol ester was converted into the corresponding aldehyde with Et_3SiH –Pd/C.

5. Conclusions

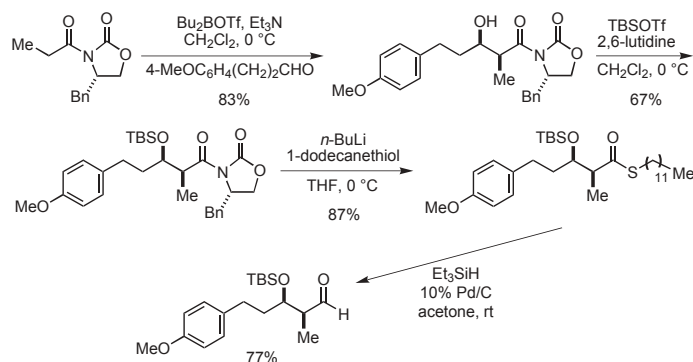
A number of complex aldehydes and ketones have been synthesized efficiently from thiol esters by the methods described in this review. The most attractive feature of these methods is their broad compatibility with sensitive and complex functional groups on the thiol ester, as well as with the coupling partners in the case of ketone synthesis. This is likely due to the unique nature of thiol esters, which serve as relatively stable precursors for the generation of acylpalladium species. Once the acylpalladium species is generated, reduction with the trialkylsilane or coupling with the organometallic reagent takes place under the mild reaction conditions. Because of its versatility, we expect this thiol ester based methodology will find many more useful applications in organic synthesis.

6. Acknowledgements

The generous financial support of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan; CREST and PRESTO, the Japan Science and Technology Agency (JST); the Mitsubishi Foundation; and the Uehara Memorial Foundation is gratefully acknowledged. We would like to thank our co-workers, who have contributed to these studies, and whose names appear in the cited publications.

7. References and Notes

- (1) (a) For a review on the synthesis of aldehydes, see Parkes, K. E. B.; Richardson, S. K. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Katritzky, A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, 1995; Vol. 3, Chapter 3.01. (b) For a review on the synthesis of ketones, see O'Neill, B. T. Nucleophilic Addition to Carboxylic Acid Derivatives. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, Chapter 1.13, p 397.
- (2) (a) Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050. (b) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Lin, S.-C.; Li, L.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2002**, 1121. (c) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Lin, S.-C.; Li, L.; Fukuyama, T. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 381. (d) Fukuyama, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2003**, *61*, 620. (e) Tokuyama, H. *Yakugaku Zasshi* **2003**, *123*, 1007.
- (3) (a) Wolfrom, M. L.; Karabinos, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1455. (b) Wolfrom, M. L.; Karabinos, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 724.
- (4) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189.
- (5) Tokuyama, H.; Miyazaki, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synlett* **2003**, 1512.
- (6) For reviews on the synthesis of thiol esters, see: (a) Bauer, W.; Kühlein, K. In *Carboxylic Acids and Carboxylic Acid Derivatives*; Falbe, J., Ed.; Methoden Der Organischen Chemie (Houben-Weyl); Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, 1985; Vol. E5, p 832. (b) Voss, J. Synthesis of Thioesters and Thiolactones. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, Chapter 2.5, p 435.
- (7) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.
- (8) Fukuyama, T.; Tokuyama, H.; Kuboyama, T. The University of Tokyo, Tokyo, Japan. Unpublished work, 2000.
- (9) Even under these optimal conditions, we sometimes observed that consumption of the starting thiol ester stopped. In such cases, effective reactions were achieved in the presence of (a) ca. 2 equivalents of anhydrous MgSO_4 (Fukuyama, T.; Tokuyama, H.; Yamagishi, H. The University of Tokyo, Tokyo, Japan. Unpublished work, 2004), or (b) 4 Å molecular sieves as described by Estiarte, M. A.; de Souza, M. V. N.; del Rio, X.; Dodd, R. H.; Rubiralta, M.; Diez, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10173.
- (10) Takayama, H.; Fujiwara, R.; Kasai, Y.; Kitajima, M.; Aimi, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2967.
- (11) Jnoff, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617.
- (12) For applications to β -lactams, see: (a) Sakurai, O.; Horikawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7811. (b) Seki, M.; Kondo, K.; Iwasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, *3*. (c) Sakurai, O.; Takahashi, M.; Ogiku, T.; Hayashi, M.; Horikawa, H.; Iwasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6317.
- (13) (a) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Côté, B.; Coleman, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2741. (b) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786. (c) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Johnson, J. S.; Lectka, T.; von Matt, P.; Miller, S. J.; Murry, J. A.; Norcross, R. D.; Shaughnessy, E. A.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.
- (14) For reviews on α -amino aldehydes, see: (a) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 149. (b) Gryko, D.; Chalko, J.; Jurczak, J. *Chirality* **2003**, *15*, 514.
- (15) Ho, P. T.; Ngu, K.-y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2313.
- (16) Plake, H. R.; Sundberg, T. B.; Woodward, A. R.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1571.
- (17) Ede, N. J.; Rae, I. D.; Hearn, M. T. W. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, *44*, 568.
- (18) D'Aniello, F.; Mann, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4870.
- (19) Han Y.; Giragossian, C.; Mierke, D. F.; Chorev, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5085.
- (20) (a) Fujiwara, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2000**, 1667. (b)



Ref. 73a

Scheme 12. Application of the Et_3SiH Reduction of Dodecanethiol Esters in Synthesis.

- Kan, T.; Fujiwara, A.; Kobayashi, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6267.
- (21) Taschner, M. J.; Huang, Y.; El-Alali, A.; Chen, L.; Youngs, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2765.
- (22) Ramtohl, Y. K.; James, M. N. G.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3169.
- (23) Iwanowicz, E. J.; Lin, J.; Roberts, D. G. M.; Michel, I. M.; Seiler, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1607.
- (24) Tamura, S. Y.; Goldman, E. A.; Brunck, T. K.; Ripka, W. C.; Semple, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 331.
- (25) (a) Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3767. (b) Aurelio, L.; Box, J. S.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B.; Sleebs, M. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2652.
- (26) Robl, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 393.
- (27) Fukuyama, T.; Liu, G.; Linton, S. D.; Lin, S.-C.; Nishino, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2577.
- (28) Bergmeier, S. C.; Cobás, A. A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2369.
- (29) Robl, J. A.; Karanewsky, D. S.; Asaad, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1593.
- (30) For some Boc-protected substrates, we observed the formation of a byproduct, which was completely suppressed by addition of 1.5 equivalents of 2,6-lutidine (see reference 2b).
- (31) Ho and Ngu (reference 15) observed an undesired loss of Fmoc from ethanethiol esters. This side reaction was suppressed by using the corresponding benzylthiol esters.
- (32) Malcolm, B. A.; Lowe, C.; Shechosky, S.; McKay, R. T.; Yang, C. C.; Shah, V. J.; Simon, R. J.; Vederas, J. C.; Santi, D. V. *Biochemistry* **1995**, *34*, 8172.
- (33) Eberle, M. K.; Jutzi-Eme, A.-M.; Nuninger, F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7249.
- (34) (+)-A83543A (lepicidin) aglycon: (a) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2260. (b) Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.
- (35) Rutamycin B: (a) Evans, D. A.; Ng, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2229. (b) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446.
- (36) (+)-Leinamycin: (a) Kanda, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8451. (b) Fukuyama, T.; Kanda, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1994**, *52*, 888.
- (37) (+)-Acutiphycin and (+)-*trans*-20,21-didehydroacutiphycin: Smith, A. B., III; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12013.
- (38) Smith, A. B., III; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935.
- (39) (–)-Stenine: Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 904.
- (40) Althoyrtin C (spongistatin 2): Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Carlos Dias, L.; Rajapakse, H. A.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8671.
- (41) (+)-Methyl pederate: (a) Toyota, M.; Hirota, M.; Nishikawa, Y.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5895. (b) Toyota, M.; Ihara, M. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1998**, *56*, 818.
- (42) Garsubellin A: (a) Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 859. (b) Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3621.
- (43) Cyclic hexadepsipeptide GE3: Makino, K.; Henmi, Y.; Hamada, Y. *Synlett* **2002**, 613.
- (44) Pectenotoxins-4 and 8: (a) Evans, D. A.; Rajapakse, H. A.; Chiu, A.; Stenkamp, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4573. (b) Evans, D. A.; Rajapakse, H. A.; Stenkamp, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4569.
- (45) (+)-Cystothiazole A: DeRoy, P. L.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4163.
- (46) Octalactin B: Shiina, I.; Oshiumi, H.; Hashizume, M.; Yamai, Y.-s.; Ibuka, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 543.
- (47) Fukuyama, T. In *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; Pearson, W. H., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1992; pp 189–249.
- (48) Damon, R. E.; Coppola, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2849.
- (49) Narasaka, K.; Saitou, M.; Iwasawa, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1305.
- (50) Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1019.
- (51) Evans, D. A.; MacMillan, D. W. C.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10859.
- (52) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.
- (53) Mukaiyama, T.; Araki, M.; Takei, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4763.
- (54) For a review, see Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*; Wiley: New York, 1980.
- (55) Onaka, M.; Matsuoka, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1981**, 531.
- (56) Anderson, R. J.; Henrick, C. A.; Rosenblum, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3654.
- (57) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1613.
- (58) Negishi, E.-i.; Bagheri, V.; Chatterjee, S.; Luo, F.-T.; Miller, J. A.; Stoll, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181.
- (59) For the generation of acylpalladium species from carboxylic acid derivatives, see: (a) Kakino, R.; Yasumi, S.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 137. (b) Nagayama, K.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1803. (c) Wang, D.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4645. (d) Falorni, M.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8962.
- (60) The Suzuki-coupling reaction (thiol ester, *p*-benzyloxyphenylboronic acid, Pd(PPh₃)₄, Ag₂CO₃, in toluene-water) gave the desired aryl ketone in low yield. When a commercially available THF solution of Et₂Zn was used instead of EtZnI, a small amount of the corresponding aldehyde was isolated (see footnotes 10 and 11 in reference 4).
- (61) (a) For a general review on the preparation of organozinc reagents, see Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117 and references therein. (b) β-Phenethylzinc iodide: Grondin, J.; Hajjad, F.; Vottero, P.; Blancou, H.; Commeyras, A. C. *R. Acad. Sci. Paris Ser. II* **1988**, *307*, 1699. (c) Benzylic zinc bromides: Berk, S. C.; Knochel, P.; Yeh, M. C. P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5789. (d) Arylzinc iodides: Majid, T. N.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413.
- (62) Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Nakamura, T.; Yoshida, Z.-i. In *Organic Syntheses*; Freeman, J. P., Ed.; Wiley: New York, 1993; Collect. Vol. VIII, p 274.
- (63) Yeh, M. C. P.; Chen, H. G.; Knochel, P. *Org. Synth.* **1992**, *70*, 195.
- (64) Estiarte, M. A.; Diez, A.; Rubiralta, M.; Jackson, R. F. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 157.
- (65) (a) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 429. (b) Mori, Y.; Seki, M. *Heterocycles* **2002**, *58*, 125. (c) Mori, Y.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1571. (d) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1039.
- (66) Shimizu, T.; Seki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5099.
- (67) Gerecke, M.; Zimmermann, J.-P.; Aschwanden, W. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 991.
- (68) Hayashi, Y.; Itoh, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2235.
- (69) For a review on α,β-unsaturated ketones, see: Ebenezer, W. J.; Wight, P. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Reeds, C. W., Eds.; Pergamon: Cambridge, U.K., 1995; Vol. 3, Chapter 3.05, pp 205–276.
- (70) (a) Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3595. (b) Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3587.
- (71) (a) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229.


- (b) Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- (72) (a) Node, M.; Kumar, K.; Nishide, K.; Ohsugi, S.-i.; Miyamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9207. (b) Nishide, K.; Ohsugi, S.-i.; Fudesaka, M.; Kodama, S.; Node, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5177. (c) 1-Dodecanethiol is commercially available and inexpensive.
- (73) (a) Miyazaki, T.; Han-ya, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2004**, 477. (b) Separation of the product from the reaction mixture was carried out rather easily. After removal of the palladium catalyst by filtration through a pad of Celite® and concentration of the filtrate, the less polar byproduct, $\text{Et}_3\text{SiS}(\text{CH}_2)_{11}\text{Me}$, was separated by passing the material through a short column of silica gel with hexanes as eluent.

Raney, Dabco, and Celite are registered trademarks of W. R. Grace and Co., Air Products and Chemicals, Inc., and Celite Corp., respectively.

About the Authors

Professor Tohru Fukuyama was born in Anjo, Aichi, in 1948, and received his B.A. in 1971 and M.A. in 1973 from Nagoya University. He then moved to Harvard University and received his Ph.D. in 1977 under the direction of Professor Y. Kishi. After a year

of postdoctoral study at Harvard, he joined the faculty of Rice University as assistant professor, and rose to the rank of full professor in 1988. In 1995, he moved to the University of Tokyo, where he is currently professor of pharmaceutical sciences. He is the recipient of the 1993 ACS Arthur C. Cope Scholar Award; the 2001 Synthetic Organic Chemistry, Japan, Award; the 2003 ISHC Senior Award in Heterocyclic Chemistry; and the 2004 ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry. His research interest is in the area of total synthesis of complex natural products.

Professor Hidetoshi Tokuyama was born in Yokohama in 1967. He received his Ph.D. in 1994 from the Tokyo Institute of Technology under the direction of Professor Ei-ichi Nakamura. He spent one year (1994–1995) at the University of Pennsylvania as a postdoc with Professor Amos B. Smith, III. He joined the group of Professor Tohru Fukuyama at the University of Tokyo in 1995, and was appointed associate professor in 2003. He is the recipient of the 2001 Sankyo Award in Synthetic Organic Chemistry, Japan; and the 2003 Pharmaceutical Society of Japan Award for Young Scientist. His current research interest is centered on the development of protocols for synthesizing heterocyclic compounds and the total synthesis of natural products. 

天然物合成に役立つ酵素反応

Enzymatic Reactions Useful for Natural Product Synthesis

横島 聡^{*1} 福山 透^{*2}

近年様々な触媒的不斉合成法の開発が行われているが、それらに左右されることなく、酵素反応は現代の精密有機合成において不可欠なツールである。それは、酵素反応が高い立体選択性を示しながらも、幅広い基質に応用可能なためである。本稿では、当研究室での天然物合成研究における、酵素反応の応用例を紹介したい。

1. はじめに

筆者らの研究室では、天然物の全合成研究を行っている。すなわち天然の動植物より単離された複雑な構造を有する化合物を、簡単に入手可能な原料から効率的に合成する方法を開発する研究である。これらの天然有機化合物は優れた生理活性を有するものが多く、その誘導体合成を可能にする天然物の全合成研究は、新規医薬品や農薬の開発にも欠くことのできない研究分野である。

そこで重要となるのが、いかにして目的物を合成するかという合成戦略と、その戦略を具体化するための適切な基質の選択である。これまで、筆者らの合成研究の過程で特に意識せず酵素反応を用いてきた。それは、すなわち酵素反応が、結果として全合成研究に要求されるこれらの要件を満たすことが多いためであると考えている。

酵素反応の例として、リパーゼを用いたアルコールのアセチル化、またはエステルの加水分解があげられる。基質に適切な官能基をうまく忍び込ま

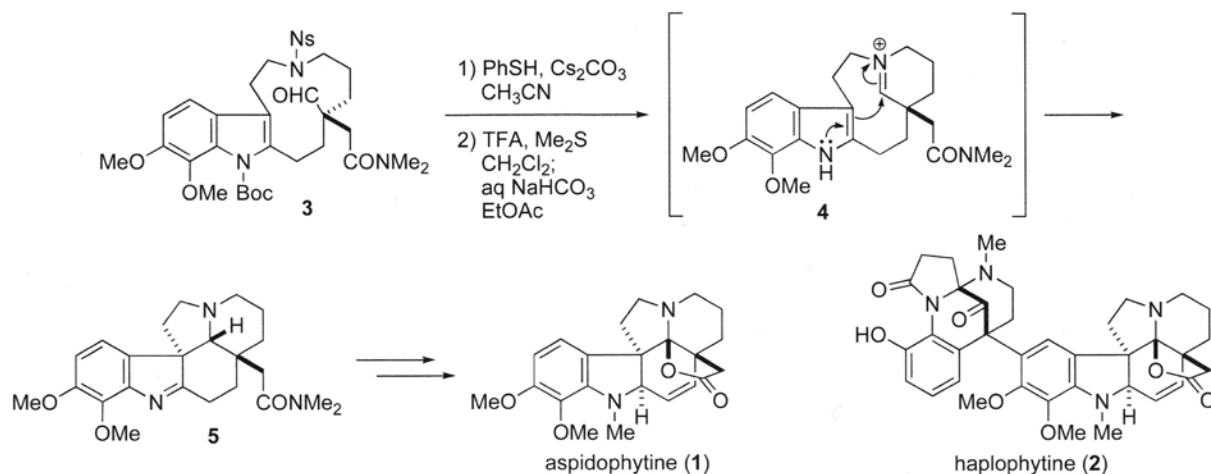
せておけば、酵素反応の結果得られる光学活性アルコールを利用して幅広い骨格構築が可能である。筆者らの印象では、反応の中心となるアルコールの立体化学に関しては優れた認識能があり、高い光学収率で光学分割が可能となるが、それ以外の部分に関してはかなり多くの構造、官能基が許容される。また反応条件が穏和であるので、比較的不安定な官能基も取り扱うことが可能である。本稿では、当研究室における、リパーゼによるアルコールの光学分割を利用した合成を紹介したい。

2. アスピドフィチンの合成

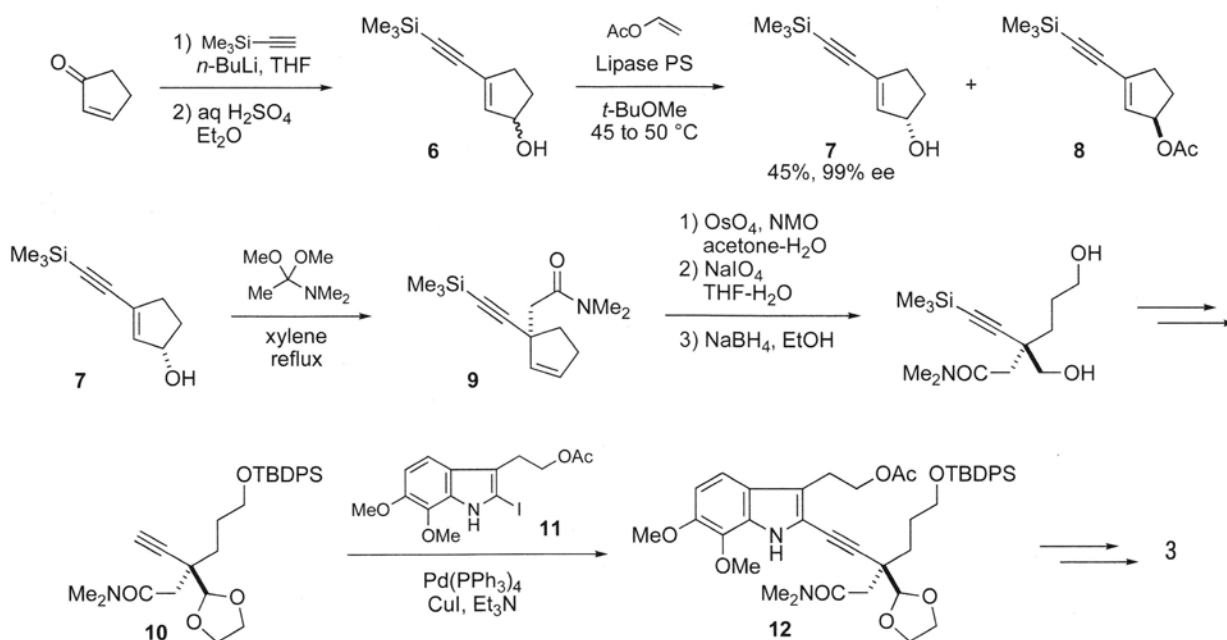
アスピドフィチン (1) は、中南米で古くから殺虫剤として用いられていた *Haplophyton cimicidum* から単離されたハプロフィチン (2) の下部ユニットを構成するアスピドスペルマ型アルカロイドである。当研究室におけるアスピドフィチンの全合成の鍵段階は、11 員環化合物 3 からの立体選択的なアスピドスペルマ骨格の構築である¹⁾。すなわち 3 の 2-ニトロベンゼンスルホニル

^{*1}Satoshi Yokoshima 東京大学 大学院薬学系研究科 天然物合成化学教室 助手

^{*2}Tohru Fukuyama 東京大学 大学院薬学系研究科 天然物合成化学教室 教授



スキーム 1

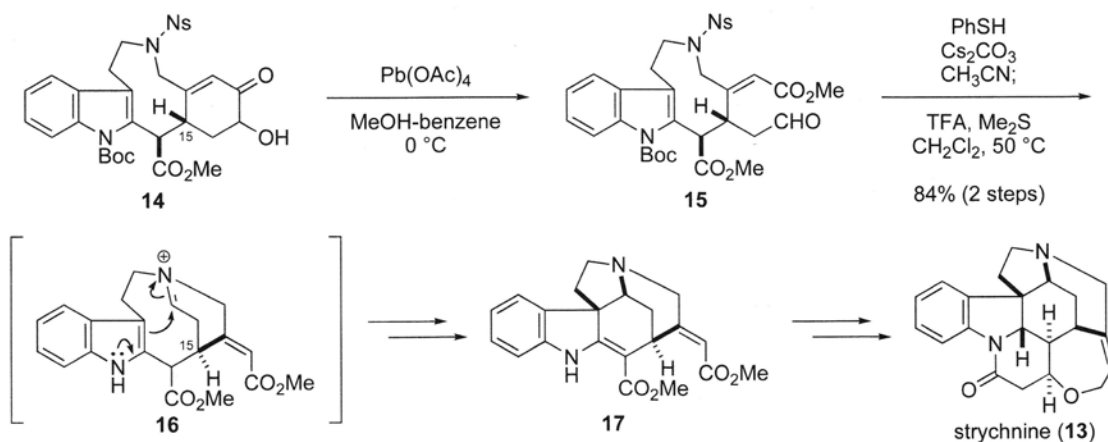


スキーム 2

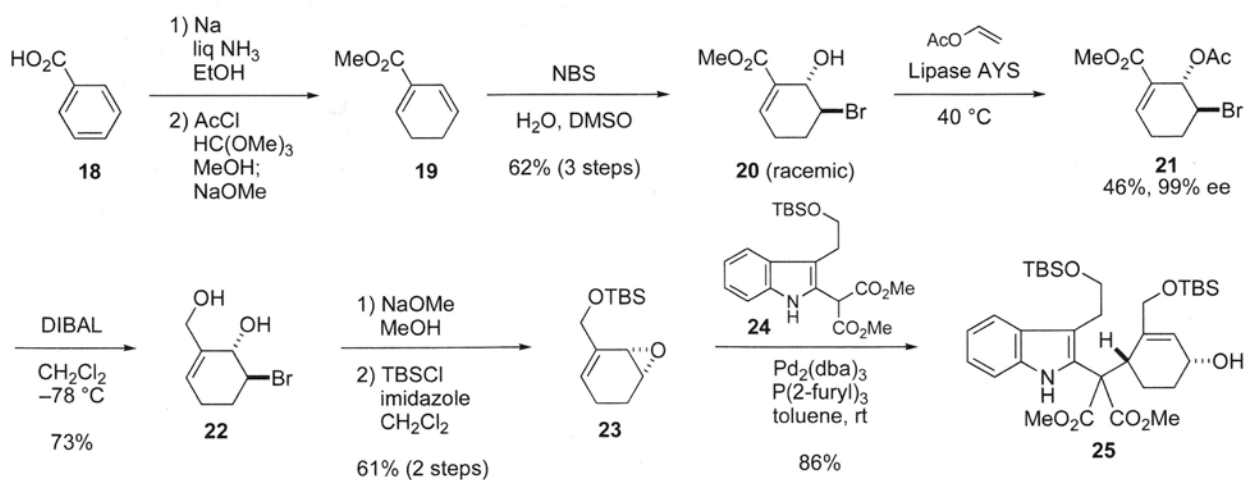
基 (Ns 基) および *t*-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) を除去することにより生成するイミニウムイオン 4 に対して、インドールの 3 位から求核付加反応を行い、五環性骨格 5 を一挙に構築している (スキーム 1)。この骨格の立体化学は、あらかじめ導入されている四級炭素の立体化学により完全に制御されている。この不斉四級炭素を含むユニットを、リパーゼによる分割を用いて次のように合成した (スキーム 2)。

シクロペンテノンに対しアルキンを付加し、酸

処理を施しアルコール 6 を得た。このアルコール 6 を酢酸ビニルの存在下、リパーゼ PS で処理したところ、*R* 体が選択的にアセチル化され、目的とする (*S*)-アルコール 7 を 45%、99% ee の収率で得ることに成功した。得られたアルコール 7 を Claisen-Eschenmoser 反応の条件に付したところ、[3,3]シグマトロピー転位が進行し、四級炭素を有する化合物 9 が良好な収率で得られた。二重結合を酸化的に開裂し、保護基の導入を行い 10 へと導いた。その後、インドールユニット 11



スキーム 3



スキーム 4

と蘭頭反応を用いてカップリングし、中員環構築を行い、11 員環中間体 **3** を合成した。

このように Claisen-Eschenmoser 反応を用いることにより、リパーゼを用いた光学分割によって得られた二級アルコールの立体化学を、そのまま四級炭素の立体化学へと転写し、アスピドフィチンの全合成を達成した。

3. ストリキニーネの合成

マチン科 *Strychnos nux-vomica* の種子から採取されるストリキニーネ (**13**) は、古くから植物起源の最も強力な毒素の一つとして知られている。六個の不斉中心を含む七環性の複雑な骨格を有しており、多くのグループによって合成研究が行われてきた。筆者らの研究室においても、次のよう

な鍵反応を用いた全合成を達成した²⁾。すなわち、ヒドロキシケトン **14** を酸化的に開裂しアルデヒド **15** を得た後、Ns 基および Boc 基を除去することによってイミニウムカチオン **16** を発生させ、さらにそれに対しインドールの 3 位からの求核付加反応を行い、五環性骨格 **17** を構築するというものである (スキーム 3)。この五環性骨格の立体化学は、15 位の立体化学により完全に制御されている。この不斉炭素の構築に、酵素反応が重要な役割を果たしている。

酵素反応を用いた中間体 **14** の合成法の概略を示す (スキーム 4)。安息香酸 (**18**) を Birch 還元条件に付した後、カルボン酸をメチルエステルへと変換しつつ、二重結合の異性化を行い、**19** を得た。水存在下、*N*-ブromoコハク酸イミド

(NBS) で処理したところ、より電子密度の高い二重結合をブロモヒドリンへと変換することができた。ブロモヒドリン **20** を、リパーゼ AYS を用いて光学分割したところ、望みのエステル **21** を 46%, 99% ee の収率で得ることができた。水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) を用いてメチルエステルおよびアセチル基を還元しジオール **22** とした後、塩基性条件下ブロモヒドリンをエポキシドへと変換し、さらに一級アルコールを保護し **23** を得た。続いて **23** を、辻-Trostらの方法を用いて、インドールユニット **24** とカップリングした。すなわちパラジウム触媒を用いることにより π -アリルパラジウム錯体を経て、立体選択的にカップリング成績体 **25** を得た。その後、Ns アミドを用いた中員環形成反応を行い、アルコールをヒドロキシケトンまで酸化し、**14** を得ている。

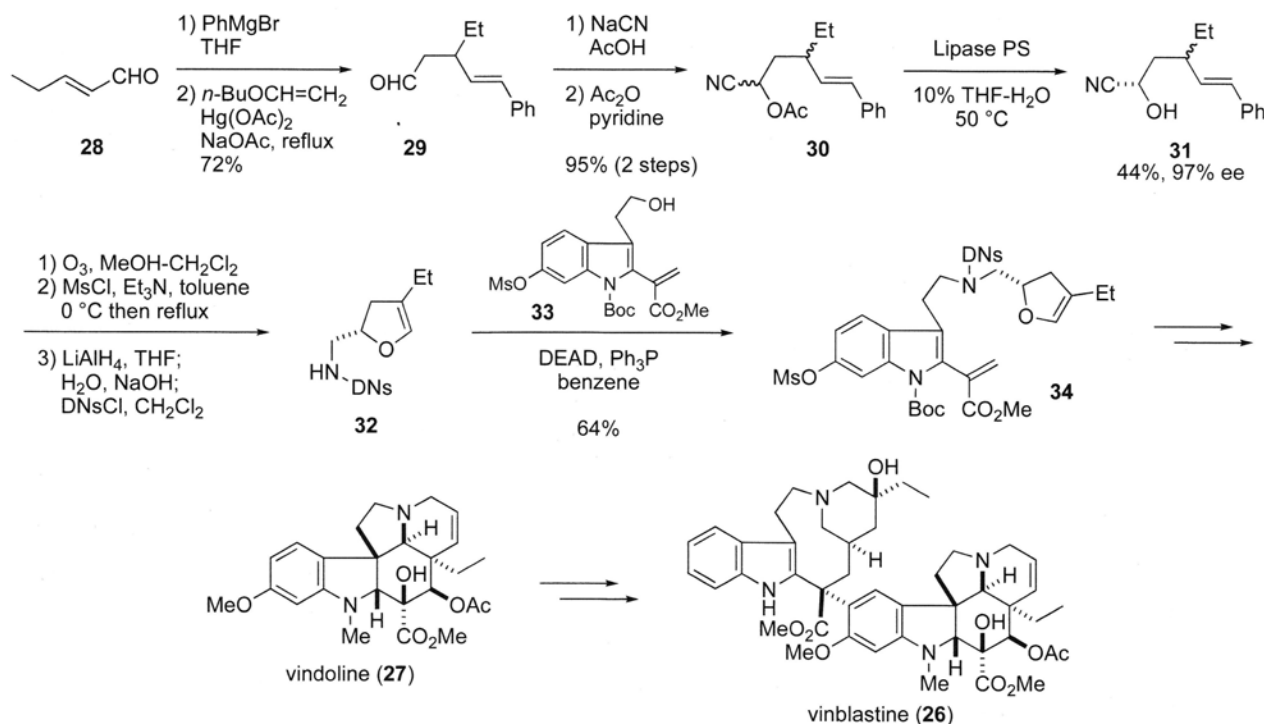
リパーゼによる光学分割と π -アリルパラジウムを経由する反応を組み合わせることにより、立体選択的に炭素-炭素結合形成を行うことができ、またその立体化学を利用することにより、骨格全体の立体化学を制御することに成功した。また酵

素反応の基質として、塩基性条件下で不安定なブロモヒドリンを用いることができた。このことは酵素反応の条件が穏和であることを示している。

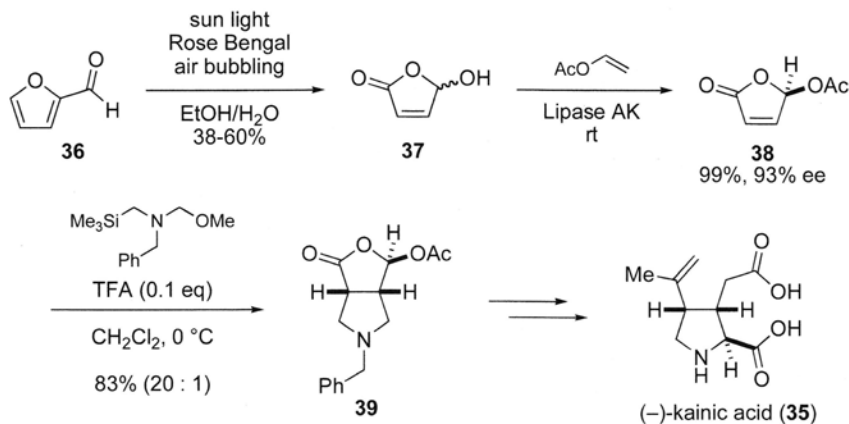
4. ビンドリンの合成

抗ガン剤ビンブラスチン (**26**) の下部ユニットを形成するビンドリン (**27**) の合成にも、リパーゼを用いた光学分割を活用することができた (スキーム 5)³⁾。

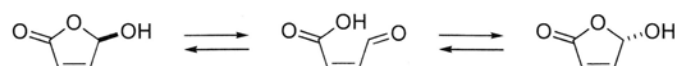
2-ペンテナール (**28**) から二段階で合成できるアルデヒド **29** から、シアノヒドリンを形成し、水酸基をアセチル基で保護した。このシアノヒドリンアセテート **30** を 10% テトラヒドロフラン-水混合溶媒中、50°C にてリパーゼ PS を作用させたところ、アセチル基が *S* 選択的に加水分解され、望みの (*S*)-シアノヒドリン **31** を 44%, 97% ee にて得ることに成功した。シアノヒドリンは塩基性条件下で速やかに分解することが知られているが、本反応条件ではまったく問題にならなかった。また基質にはシアノヒドリン部位以外にも一つ不斉炭素が存在するが、そちらの立体化学は、多少の反応速度への影響はあったものの、



スキーム 5



スキーム 6



スキーム 7

反応全体の選択性には問題を与えず、リパーゼはシアノヒドリンの立体化学を選択的に認識し、反応を進行させた。得られたシアノヒドリン **31** は数段階を経て、アミノユニット **32** へと変換し、ビンドリン (**27**) の合成に用い、最終的にビンブラスチン (**26**) の全合成を完了させた。

以上のように、リパーゼにより容易にエナンチオ選択的に得られる二級アルコールを利用して、様々な骨格のエナンチオ選択的な構築が可能となる。そこで重要となるのは酵素反応に付す基質の選択であるが、幅広い構造を許容する懐の深さが酵素にはある。

5. カイニン酸の合成：動的速度論的光学分割の例

カイニン酸 (**35**) は、古くから回虫駆虫薬として利用されてきた海人草から、その活性成分として単離された化合物である。最近ではグルタミン酸受容体アゴニストとして広く知られており、神経変性疾患の分野で必須の標準物質として汎用されている。そのため、カイニン酸の大量供給が強く望まれているが、実際にはその供給不足が問題になっている。そこで筆者らは、大量合成可能な合成経路の開発を目指し、研究に着手した。

カイニン酸は、3つの連続した不斉中心を持つピロリジン環が特徴的であるが、その構築に筆者らは、アゾメチンイリドの1,3-双極子環化付加反応を利用することとした。まずフルフラール (**36**) に一重項酸素を反応させることにより、酵素反応の基質となるブテノライド **37** を簡便かつ大量に得ることができた (スキーム 6)。これを酢酸ビニル中、リパーゼ AK で処理したところ、99%、93%ee で目的とするアセチル体 **38** が得られた。基質 **37** はこの反応条件下で、スキーム 7 に示すような平衡状態にあり、リパーゼにより一方のエナンチオマーのみが選択的にアセチル化されることで、いわゆる動的速度論的分割が起こり、高い反応収率、および光学収率で生成物を得ることができたものと考えている。得られた **38** に対し、酸性条件下発生させたアゾメチンイリドを作用させたところ、五員環上のアセトキシ基と反対の面で反応が進行し、高い選択性で付加体 **39** を得た。その後五員環ラクトン部を側鎖へと変換し、カイニン酸の全合成を達成した⁴⁾。

6. ロイストログクシンの合成

ロイストログクシン B (**40**) は、三共のグループによりコロニー刺激因子 (CSF) 誘導活性を有

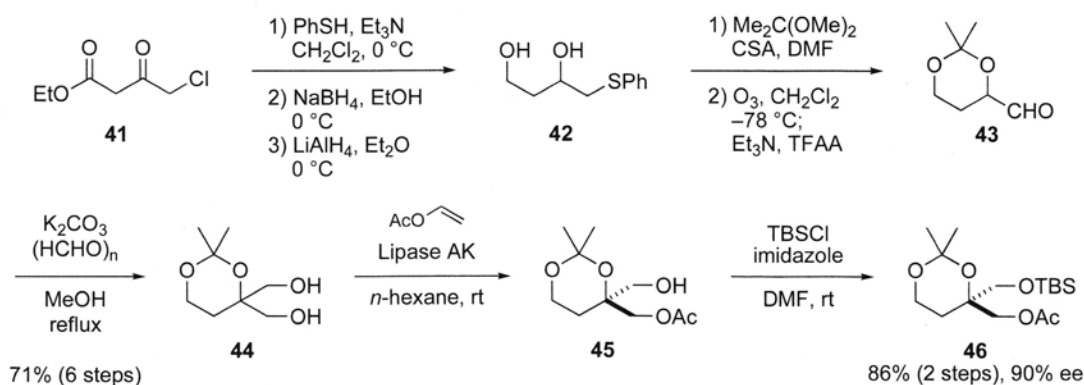
する化合物として単離された。三級水酸基を含む3つの水酸基と、それにつながるジエン、不飽和ラクトン、一級アミン、リン酸エステル等、分子中に種々の官能基が存在している極性の高い化合物である。この三級アルコールの構築において、リパーゼを用いた対称化合物 **44** の非対称化を用いることとした。

44 は次のような方法を用いて、効率的に合成することができた (スキーム 8)。4-クロロアセト酢酸エチル (**41**) に対し、チオラートアニオンを作用させた後、水素化ホウ素ナトリウム、続いて水素化アルミニウムリチウムを用いて段階的に還元して1,3-ジオール **42** を得た。このジオールをアセトナイドとして保護し、オゾンを用いてスルフィドを酸化しスルホキシドとした後、無水トリフルオロ酢酸、トリエチルアミンで処理してア

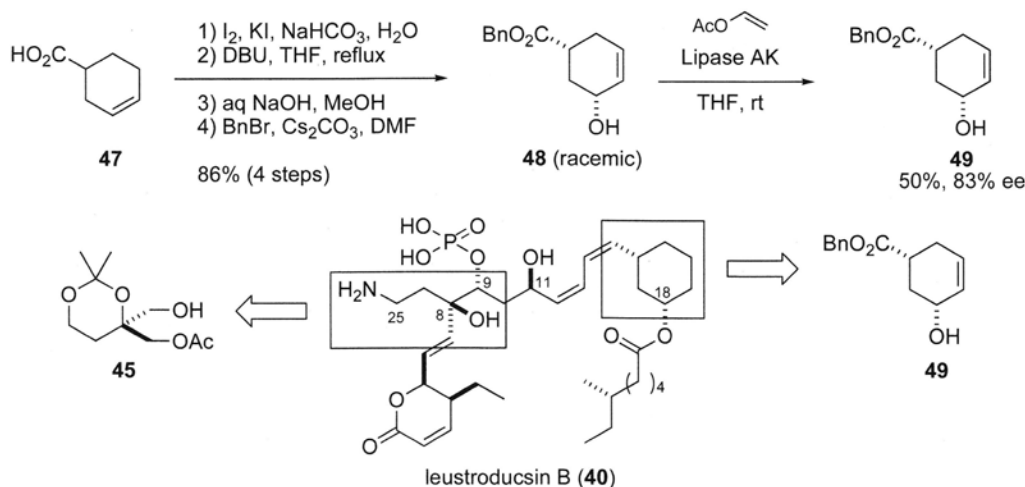
ルデヒド **43** を得た。アルデヒド **43** を過剰のパラホルムアルデヒド、炭酸カリウムと反応させると、アルドール反応に続いて Cannizzaro 反応が進行し、対称ジオール **44** が良好な収率で得られた。

44 を、酢酸ビニル-*n*-ヘキサン混合溶媒中リパーゼ AK で処理したところ、86%、90% ee で望みのモノアセチル体 **45** が得られた。アセチル基の転位によるラセミ化の可能性があるため、直ちに *t*-ブチルジメチルシリル基 (TBS 基) でもう一方の水酸基を保護し **46** とした。この化合物を用いてロイストロダクシンの全合成を完了させたが⁵⁾、原料の供給法および対称ジオールの非対称化とともに、大量合成に適したものであり、今後、合成素子として幅広く応用されることが期待される。

またロイストロダクシンの合成では、右側の六員環ユニットにもリパーゼを用いた光学分割を利



スキーム 8



スキーム 9

用することができた。すなわち、47 に対してヨードラクトン化を用いて合成した二級アルコール 48 を酢酸ビニルの存在下、リパーゼ AK で処理することにより、50%，83%ee で光学活性アルコール 49 を得ることに成功した（スキーム 9）。

7. おわりに

以上、当研究室における酵素反応の応用例を紹介させていただいた。酵素反応という敷居が高く感じる方もおられるかと思うが、今日では多くの方の研究成果の蓄積によって、数多ある有機反応の一つとして利用することが可能になっている⁶⁾。そこで重要になってくるのは、その反応をどのように用いるか、合成戦略の中にどのように反応を組み込むか、である。酵素反応は広範な基質、官能基を共存させ反応を行うことが可能であり、通常の有機反応では困難な反応をも遂行することができる。今後、ますます有機合成において欠くことのできない手法になると思われる。

〔謝辞〕 本稿で紹介した結果は参考文献に記した共同研

究者の努力の賜であり、ここに深く感謝いたします。本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金により遂行されたものであり、ここに感謝いたします。最後に、各種リパーゼをご供与くださいました天野エンザイム株式会社、広瀬芳彦博士に感謝いたします。

文 献

- 1) S. Sumi *et al.*, *Org. Lett.*, **5**, 1891 (2003)
- 2) Y. Kaburagi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10246 (2004)
- 3) S. Yokoshima *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2137 (2002)
- 4) Y. Morita *et al.*, *Org. Lett.*, **7**, 4337 (2005)
- 5) K. Shimada *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4048 (2003)
- 6) K. Drauz and H. Waldmann (eds.), *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1995)

芳香族アミノ化反応を基盤とする 含窒素環状天然物の全合成

岡野健太郎^{1,2}
福山 透^{2*}
徳山 英利^{1,2*}

Total Syntheses of Nitrogen-Containing Cyclic Natural Products Based on Aryl Amination

Kentaro Okano^{1,2}, Tohru Fukuyama^{2*}, and Hidetoshi Tokuyama^{1,2*}

This article focuses on the development of an aromatic amination reaction using CuI and CsOAc and its application to total syntheses of nitrogen-containing cyclic natural products. The reaction conditions present several unprecedented features that have not been observed in conventional palladium-catalyzed systems, including high functional group compatibility (e.g., *N*-alloc- and sp^2 -Br are retained) and applicability for highly hindered substrates. The utility of this reaction has been fully demonstrated through total syntheses of duocarmycins, yatakemycin, and PDE-II. **Key words:** total synthesis, amination, duocarmycin, yatakemycin, PDE, CC-1065

はじめに

アリール炭素-窒素結合を含む化合物は医薬品や天然物に多く含まれているため、古くからその構築法の開発が盛んに行われてきた。銅を用いる芳香族ハロゲン化物のアミノ化反応もその1つであるが、古典的な Ullmann 芳香族アミノ化反応や Goldberg 芳香族アミド化反応では、一般的に高温、無溶媒といった過酷な反応条件を必要とするため、適用範囲が限られていた¹⁾。その一方で、近年活発に研究が行われているパラジウム触媒を用いる芳香族アミノ化反応は、穏和な反応条件で進行するため高い官能基共存性を示し、今日のアミノ化反応においては第一の選択肢となりつつある。また最近、安価な銅触媒が見直され、Ma や Buchwald らにより比較的穏和な条件で進行する触媒の芳香族アミノ化反応が確立された²⁾。現在もなお、関連反応が頻繁に報告されている³⁾。

我々は、抗腫瘍活性天然物デュオカルマイシン類の合成研究の途上で、2002年にヨウ化銅と酢酸セシウムを組み合わせる分子内芳香族アミノ化反応を独自に見出した^{4a)}。本反応は、特別な配位子を必要とせず、立体的に

込み合った基質を用いても高収率で進行する点で優れている。本稿では、アミノ化反応の開発の経緯、分子間反応への展開^{4b,c)}、そしてデュオカルマイシン類^{4d)}、ヤタケマイシン^{4e,f)}、PDE-II^{4g)}の全合成について詳説する(図1)。

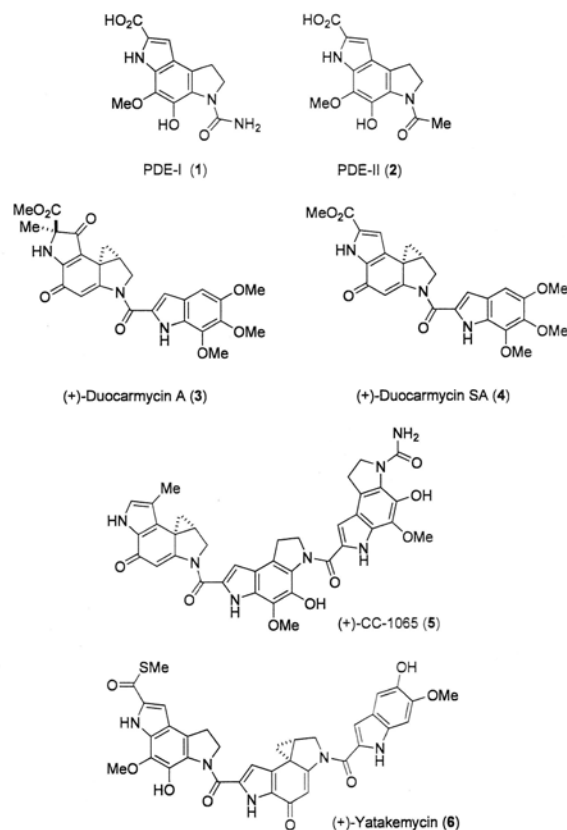


Fig. 1 Structure of PDEs, duocarmycins, CC-1065, and yatakemycin.

^{1*} 東北大学大学院薬学研究科 (980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3)

^{2*} 東京大学大学院薬学系研究科 (113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

^{1*} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University (Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan)

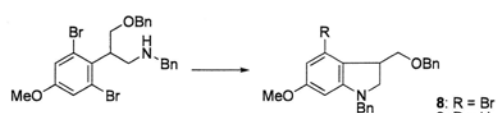
^{2*} Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo (Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033)

1. ヨウ化銅と酢酸セシウムを用いたアミノ化反応の発見

当研究室における(+)-デュオカルマイシン A (3)の全合成研究において、芳香環上に2つのプロモ基を有するフェネチルアミン誘導体7からインドリン環化体8を合成するために分子内芳香族アミノ化反応の検討を行った(表1)。

まず、Buchwaldらによるパラジウム触媒を用いたアミノ化反応を試みたところ、環化体8の収率は中程度にとどまり、脱プロモ体9も得られた(entry 1)。9は、Pdがもう一方の臭素に対して酸化的付加を起こした結果生成したと考えられた。塩基を酢酸セシウムに変えたところ、脱プロモ体の生成をほぼ完全に抑えることができたが、反応速度が低下した。DMF 中では反応速度は向上したものの、収率は改善されなかった(entry 2)。そこで、小杉-右田-Stille カップリングにおいて反応速度を向上することが知られているヨウ化銅を添加したところ、室温にて速やかに7が消失し、脱プロモ体9の生成を伴うことなく環化体8が良好な収率で得られた(entry 3)。著しく反応性が向上したことから、Pdの関与なしにアミノ化反応が進行したのではないかと考え、ヨウ化銅と酢酸セシウムのみを作用させたところ、予想どおりに速やかにアミノ化反応が進行した(entry 4)。

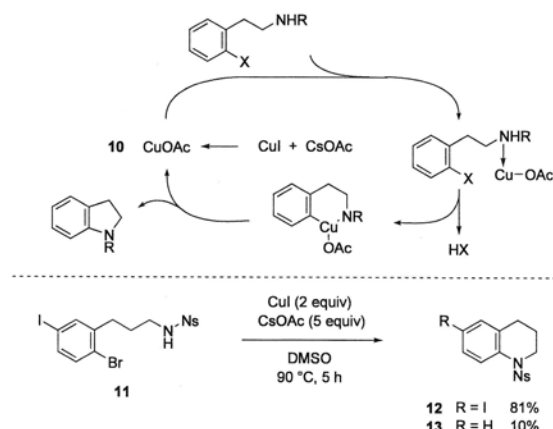
Table 1 Initial finding of CuI-mediated aryl amination.

			
entry	conditions	8 (%)	9 (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃ ^a , P(o-tolyl) ₃ , NaOt-Bu, toluene, 110 °C, 2 h	47	11
2	Pd ₂ (dba) ₃ ^a , P(o-tolyl) ₃ , CsOAc, DMF, 120 °C, 4 h	34	trace
3	Pd ₂ (dba) ₃ ^a , P(o-tolyl) ₃ , CsOAc, CuI ^c , DMF, rt, 5 min	66	0
4	CuI ^b , CsOAc, DMF, rt, 20 min	60	0

^a 10 mol%. ^b 2 Equiv.

様々な条件検討の結果から、本反応においては一価の銅およびカルボキシレートイオンの存在が必須であることがわかった。また、市販の酢酸銅(I) (10)を用いても同様に反応が進行すること、基質11の反応で脱ヨウ素化体13がほとんど得られないことから、反応機構を以下のように推定した(スキーム1)。まず、10が生成した後、窒素原子に銅が配位し、酸化的付加と還元的脱離を経て酢酸銅(I)が再生し生成物を与える。実際に反応に関与する活性種は酢酸銅(I)であると考えられるが、こ

れ自身の安定性が高くないことから、ヨウ化銅(I)と酢酸セシウムを用いて反応系中で酢酸銅(I)を発生させる方法を取ることにした。

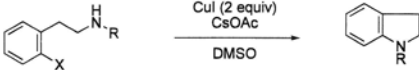


Scheme 1 Plausible reaction mechanism.

2. 分子内アミノ化反応^(4a,c)

反応条件の最適化を行った後、本反応の一般性を検討した(表2)。ハロゲンXとしてはBrもしくはIが適用可能であり、反応速度は窒素上の置換基Rに依存することがわかった。RがBn, H, Nsの場合には室温下、反応が進行したのに対し、カルバメートをを用いた際は加熱が必要であった。続いて、形成可能な環の員数についても検討を行った結果、6員環形成は加熱を必要としたものの、5員環形成と同様に対応する環化体を得られた(表3)。また、7員環は構築できたが、8員環化合物23は得られなかった(スキーム2)。

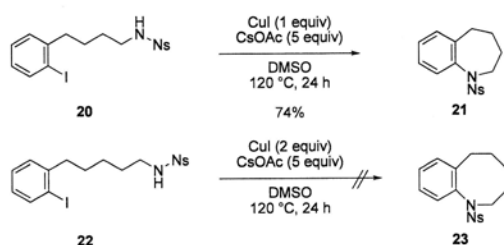
Table 2 Formation of indoline.

							
14 or 15							
16							
entry	substrate	R	X	CsOAc (equiv)	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	14a	Bn	Br	5	rt	5	87
2	14b	H	Br	5	rt	1	47
3	14c	Ns	Br	5	90	1	92
4	14d	Ac	Br	10	90	24	82
5	14e	Boc	Br	10	90	24	82 ^a
6	14f	Cbz	Br	10	90	24	77
7	14g	Alloc	Br	10	90	24	75 ^b
8	15a	Bn	I	5	rt	4	87
9	15b	H	I	5	rt	1	44
10	15c	Ns	I	5	90	1	87
11	15d	Ac	I	5	90	24	96
12	15e	Boc	I	5	90	24	93
13	15f	Cbz	I	5	90	24	95
14	15g	Alloc	I	5	90	24	81

^a With 5% substrate recovery. ^b With 9% substrate recovery.

Table 3 Formation of tetrahydroquinoline.

entry	substrate	R	X	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1	17a	Bn	Br	90	9	71 ^a
2	17b	H	Br	rt	24	54 ^b
3	17c	Ns	Br	90	5	98
4	18a	Bn	I	90	9	54
5	18b	H	I	rt	24	56
6	18c	Ns	I	90	4	99

^a With 4% substrate recovery. ^b With 3% substrate recovery.

Scheme 2 Examination of ring size.

また、本アミノ化反応の触媒化にも成功し、RがBnもしくはNsの場合に良好な収率で対応する環化体が得られることがわかった(表4)。また、基質14cを用いた場合には、1 mol%のヨウ化銅存在下においても円滑に反応が進行した。

Table 4 Catalytic intramolecular aryl amination.

entry	substrate	n	R	CuI (mol%)	CsOAc (equiv)	product	yield (%)
1	14a	1	Bn	10	5.0	16a	83 ^a
2	14c	1	Ns	1	2.5	16c	97
3	14d	1	Ac	10	5.0	16d	18 ^b
4	17a	2	Bn	10	5.0	19a	69
5	17c	2	Ns	10	5.0	19c	96

^a With 3% substrate recovery. ^b With 68% substrate recovery.

本アミノ化反応は高い官能基共存性を示し、従来のパラジウム触媒を用いる条件では損なわれる恐れのある Alloc 基や、反応に関与しないプロモ基が保持されることがわかった。

3. 分子間アミノ化反応^(4b,4c)

触媒的分子内アミノ化反応が開発できたので、続いて分子間反応についても検討を行った(表5)。検討の結果、90 °Cで10 mol%のヨウ化銅を用いる条件下、反応は円滑に進行した。メタ置換、パラ置換の基質を用いた

Table 5 Catalytic intermolecular aryl amination.

entry	X	yield (%)
1	<i>o</i> NO ₂	78
2	<i>m</i>	95
3	<i>p</i>	99
4	<i>o</i> Me	21
5	<i>m</i>	99
6	<i>p</i>	86
7	<i>o</i> OMe	49
8	<i>m</i>	89
9	<i>p</i>	84
10	<i>m</i> I	50
11	<i>p</i>	76
12	<i>o</i> F	37
13	<i>p</i> Br	76

Table 6 Substrate scope.

Arl	RR'NH	product	yield (%)
	<i>n</i> -BuNH ₂		24 70
	<i>n</i> -BuNH ₂		25 96
	HN(CH ₂) ₂ CH ₃		26 68
	HN(CH ₂) ₃ CH ₃		27 83
			28 63
			29 24
			R = OMe 30 44 NO ₂ 31 63
			R = OMe 32 4 NO ₂ 33 12
			R = OMe 34 38 NO ₂ 35 64
	<i>o</i> -NsNH ₂		36 91 ^a

^a CuI (2 equiv), Cs₂CO₃ (5 equiv).

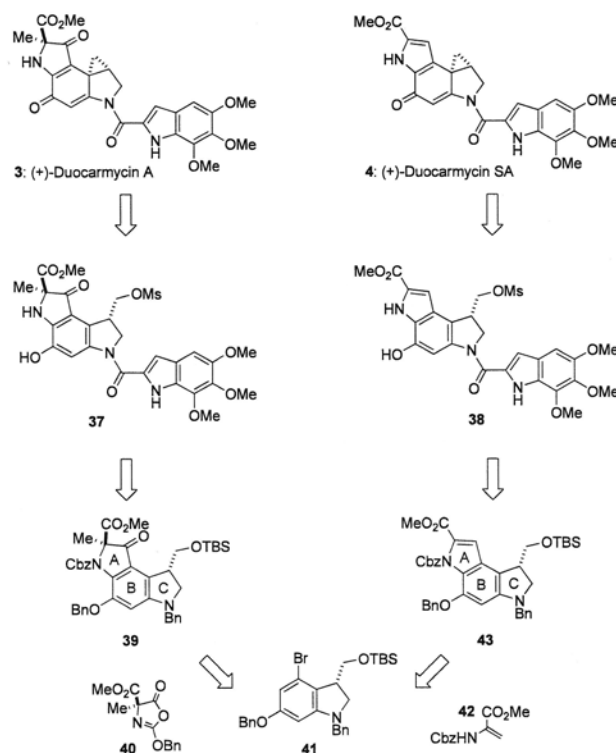
場合、様々な官能基存在下、対応するアニリン誘導体を収率よく得ることができた。オルト置換の基質を用いた場合、その立体障害のため目的物は低収率にとどまった。オルトヨードニトロベンゼンを用いたときに、高収率で対応する成績体を得られたが、本反応はヨウ化銅非存在下においても反応が進行したことから、付加脱離機構による芳香族求核置換反応が起きたと考えられる。

続いて、様々なアミンを用いて *N*-アリール化を試みた(表6)。環状アミンやインドールを用いた場合でも対応する成績体を得られた。アニリンを用いた場合は中程度から低収率にとどまった。また、*o*-ノシルアミドを用いても目的物を得られた。以上、本アミノ化反応は分子間反応にも適用可能であることがわかった。

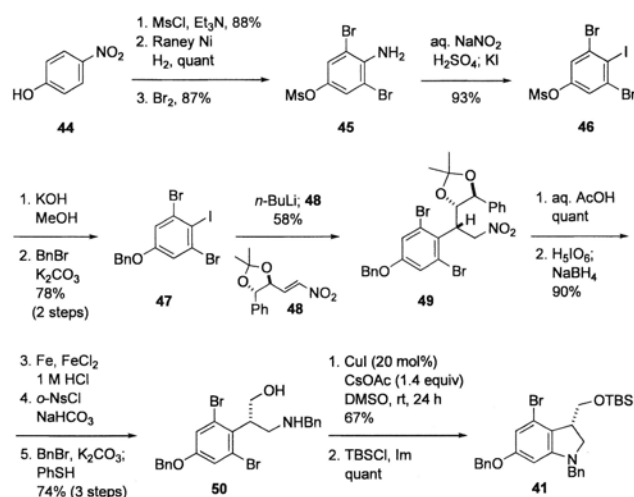
4. デュオカルマイシン類の全合成^{4d)}

デュオカルマイシン類は、1980年代後半から1990年代前半にかけて、協和発酵工業のグループによって単離・構造決定された抗腫瘍性抗生物質であり⁵⁾、DNAの配列特異的なアルキル化によってその機能を発現することが知られている。すでにデュオカルマイシン A (3) については2例⁶⁾、デュオカルマイシン SA (4) については5例⁷⁾の全合成がそれぞれ報告されているが、両者を含むデュオカルマイシン類を共通の中間体から効率的に合成する経路は確立されていない。今回、本アミノ化反応を駆使することで、デュオカルマイシン類の中で最も複雑な構造を有する3の不斉全合成を達成し、続いて共通の鍵中間体を用いることにより、類縁体である4の効率的な全合成にも成功した。デュオカルマイシン A (3) および SA (4) の逆合成解析を示す(スキーム3)。不安定なジエノンシクロプロパン環は、右部インドールカルボン酸セグメントと左部三環性セグメントとの縮合の後、おのおの37および38から最終工程で形成することとした⁸⁾。37の前駆体である39のA環は、共通中間体であるプロモインドリン41をリチオ化し、アズラクトン40へ付加させた後にプロモ化後、芳香族アミノ化反応によって構築できると考えた。また、38の前駆体である43のA環は、共通中間体41より溝呂木-Heck反応を経てデヒドロアミノ酸誘導体42を導入し、同じく芳香族アミノ化反応によって構築できるものと想定した。

【共通中間体の合成】 共通中間体41の不斉中心は、*p*-ニトロフェノール(44)から6工程を経て合成した2,6-ジプロモヨードベンゼン誘導体47をヨウ素選択的にリチオ化し、光学活性ニトロアルケン48へと立体選択的に共役付加させて構築した(スキーム4)⁹⁾。この際、生成するジアステレオマーの混合比は10:1であった。続いて、アセトニドの除去とジオールの切断、ニトロ基の還元とノシル基を用いた第一級アミンのモノベンジル化¹⁰⁾



Scheme 3 Retrosynthetic analysis of duocarmycins.



Scheme 4 Synthesis of key intermediate.

を行い、環化前駆体50を得た。鍵となる芳香族アミノ化反応は室温にて進行し、脱プロモ体を全く伴うことなく、良好な収率で望みのインドリン41を与えた。

【右セグメントの合成】 右部インドールカルボン酸セグメントの合成法として、アジド酢酸誘導体を用いるC-H挿入反応が報告されているが¹¹⁾、代替法として、市販のベンズアルデヒド誘導体からHorner-Wadsworth-Emmons反応を経て合成したデヒドロアミノ酸誘導体53に、本アミノ化反応を適用したところ、ほぼ定量的に環化反応が進行した。最後に、エステルの加水分解を経て酸クロリド55とした(スキーム5)。



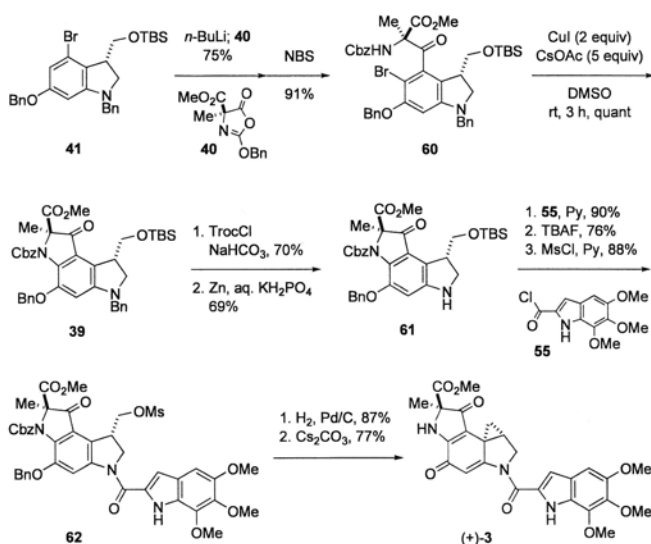
56 $\xrightarrow[2. \text{H}_2, \text{Pd/C} \quad 91\% \quad (2 \text{ steps})]{1. \text{NaNO}_2, \text{AcOH}}$ **57** $\xrightarrow[2. \text{MeI}, \text{NaOMe} \quad 76\%]{1. \text{CbzCl}, \text{Py}, 96\%}$

58 $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O} \quad (\text{pH } 7.5-8.0)]{\text{PLE}}$ **59** $\xrightarrow[\text{quant}]{\text{triphosgene}, \text{Et}_3\text{N}}$ **40**

58 $\xrightarrow[\text{quant} \quad (94\% \text{ ee})]{\text{H}_2\text{O} \quad (\text{pH } 7.5-8.0)}$

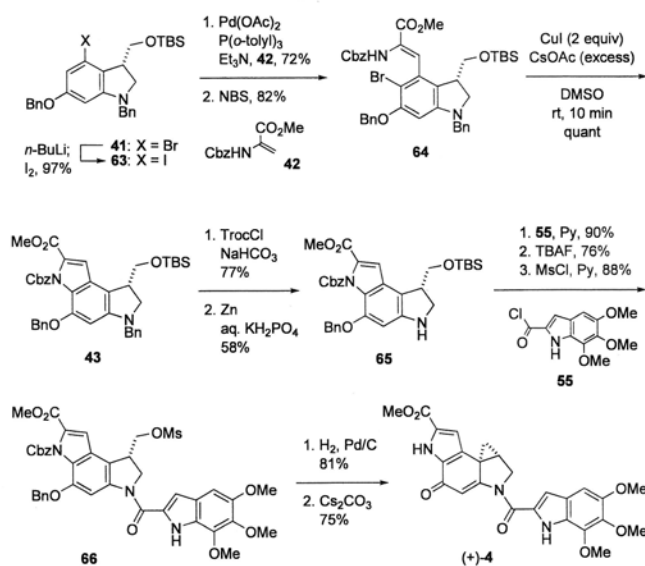
Scheme 6 Preparation of chiral azlactone.

【デュオカルマイシン SA の全合成】 次に、共通中間体 41 を用いて (+)-デュオカルマイシン SA (4) の全合成を達成した(スキーム 8)。まず、41 のリチオ化を経てヨー



Scheme 7 Total synthesis of (+)-duocarmycin A.

以上、アミノ化反応を駆使することで、共通の鍵中間体 41 から (+)-デュオカルマイシン A および SA の効率的全合成を達成した。



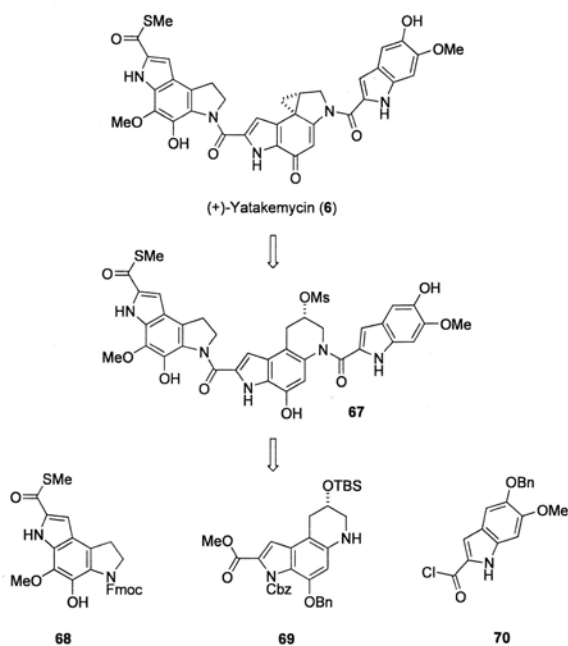
Scheme 8 Total synthesis of duocarmycin SA.

5. ヤタケマイシンの全合成^{4e,4f)}

(+)-ヤタケマイシン(6)は2003年、五十嵐らにより、宮崎県矢岳高原の土壌に含まれる放線菌から単離・構造決定された新規抗腫瘍性物質である¹⁴⁾。中央セグメントに存在するシクロプロパン環の立体については不明であったが、2004年にBogerらにより、6の構造訂正、シクロプロパン環の絶対立体配置の決定を含む初の不斉全合成が報告された¹⁵⁾。6の左セグメントはCC-1065(5)の中央、右セグメントとはほぼ同一構造であり、中央セグメントはデュオカルマイシン SA(4)と同一である。また、右セグメントはデュオカルマイシン A(3)および SA(4)と類似している。我々は、以下の3点、1)デュオカルマイシン SA(4)と同一構造である中央セグメントの改良合成法の確立、2)CC-1065(5)に見られるジヒドロピロロ[3,2-*e*]インドール骨格を有する化合物の大量合成法の確立、3)以上を踏まえた効率的な6の不斉全合成の達成、を目的として研究を行い、サブグラムスケールにて6を合成可能な効率的合成経路を確立した。

6の逆合成解析を示す(スキーム9)。合成の終盤でジェノンシクロプロパン環を構築する際、デュオカルマイシンの場合とは異なり、テトラヒドロキノリンからの渡環反応¹⁶⁾を用いることを計画した。また、67に含まれる2つのアミド結合を切断すると、左セグメント68、中央セグメント69、右セグメント70を与える。これらを個別に合成し、縮合させることにより、収率的に6の全合成が可能であると考えた。

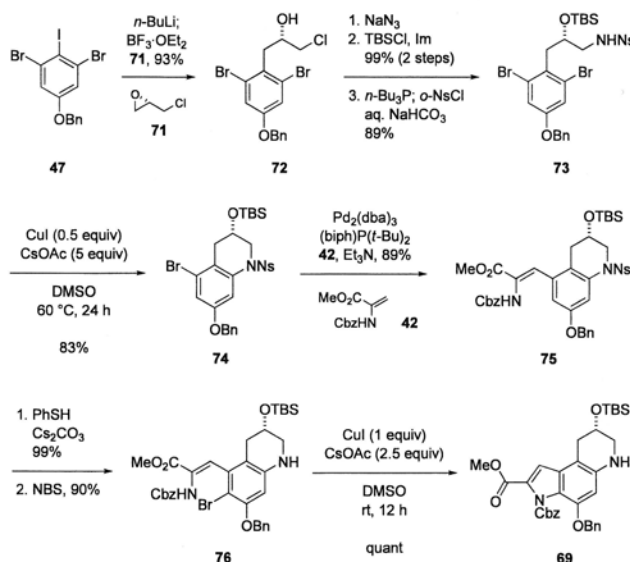
【中央セグメントの合成】 中央セグメント69の47から



Scheme 9 Retrosynthesis of (+)-yatakemycin.

の合成では、デュオカルマイシン類の左セグメント61や65の合成と比較して工程数および収率を飛躍的に改善することができた(13工程8.1%から9工程54%)(スキーム10)。まず、デュオカルマイシン類の全合成と同様に、47のヨウ素選択的ハロゲンリチウム交換を行った後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体存在下、光学活性エピクロロヒドリン(71)を作用させることで位置選択的にエポキシドを開環し¹⁷⁾、目的とする付加体72を収率93%で得た。続いて、72を分子内アミノ化反応の環化前駆体73へと変換した。すなわち、アジド基の導入と水酸基の保護の後、Staudinger反応によるアジドの第一級アミンへの還元と、ワンポットのノシルアミド化により、収率89%で73を得た。鍵となる分子内アミノ化反応は、0.5当量のヨウ化銅と2.5当量の酢酸セシウム存在下、良好に進行し、望みのテトラヒドロキノリン74が収率83%で得られた。続いて、プロモ基を足がかりとして、溝呂木-Heck反応によりデヒドロアラニン42を導入して、75とした後に、*o*-ノシル基の除去および位置選択的モノプロモ化を経て76へと導いた。最後に、量論量のヨウ化銅を用いて室温下、アミノ化反応を行い、中央セグメント69の合成を完了した。本合成ルートは、大量かつ安価に入手可能な光学活性エピクロロヒドリンの開環反応を利用しているため、完全な立体制御が可能である。上記工程は20グラムスケールの47を出発原料として用いても十分に実施可能であり、69をグラムスケールで合成することに成功した。

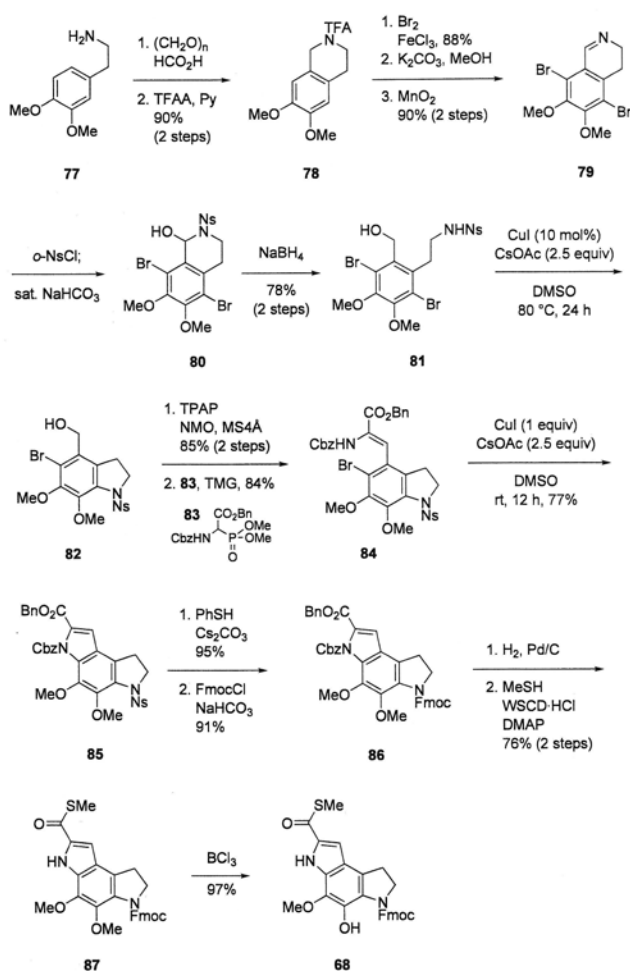
【左セグメントの合成】 次に、左セグメント68の合成を行った(スキーム11)。まず、位置選択的なPictet-Spengler反応により、市販の77をテトラヒドロイソキノリンへと変換し、トリフルオロアセトアミド78とし



Scheme 10 Synthesis of the middle segment 69.

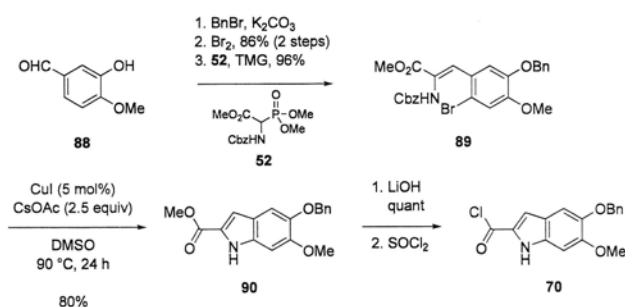
て保護した。続いて、塩化鉄存在下、臭素を作用させて、ジプロモ化体を収率 88% で得た。さらに、トリフルオロアセチル基の除去と続くベンジル位の酸化により導かれたイミン **79** を *o*-ノシルクロリドで処理した後、重曹水で処理してヘミアミナール **80** を得た。**80** から、段階的なアミノ化を経て左セグメント **68** を合成した。まず、水素化ホウ素ナトリウムにより、環状ヘミアミナールを還元的に開環し **81** とした。芳香族アミノ化反応は、無保護のアルコールが存在しても円滑に進行して **82** を与えた。続いて、TPAP 酸化と Horner-Wadsworth-Emmons 反応により **84** へと導いた。ここで、量論量のヨウ化銅を用いることで、室温下、アミノ化反応が進行し、ジヒドロピロロインドール **85** を得た。次に、終盤における位置選択的脱メチル化に備えて、Ns 基を Fmoc 基へと変換し、Bn 基および Cbz 基の除去とチオールエステルの形成により **87** へと導いた。最後に、三塩化ホウ素の Fmoc カルバメートへの配位を利用した選択的脱メチル化により、左セグメント **68** の合成を達成した。

右セグメント **70** は既知化合物であるが、デオカル



Scheme 11 Synthesis of the left segment **68**.

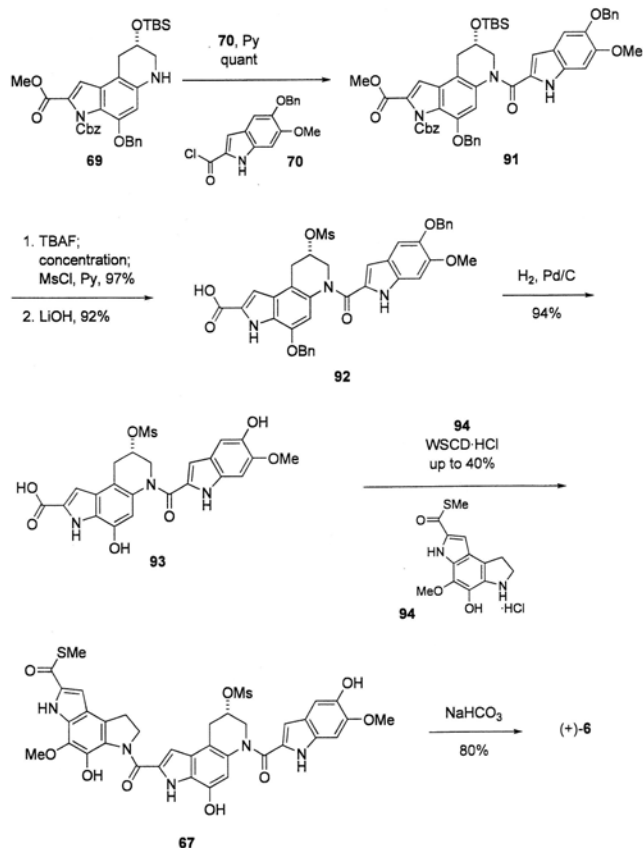
マイシン類の全合成で確立した経路(スキーム 5)に従い、ヨウ化銅を用いる分子内アミノ化反応により構築した(スキーム 12)。まず、文献に従ってイソバニリン(**88**)のフェノール性水酸基をベンジルーテルとして保護した後に、位置選択的モノプロモ化を行った。続いて、先に述べた Horner-Wadsworth-Emmons 反応により、環化前駆体 **89** へと導いた。分子内アミノ化反応はヨウ化銅を 5 mol% まで減じても良好に進行し、同時に Cbz 基が脱保護され **90** を得た。最後に、メチルエステルの加水分解を経て右セグメント **70** の合成を完了した。



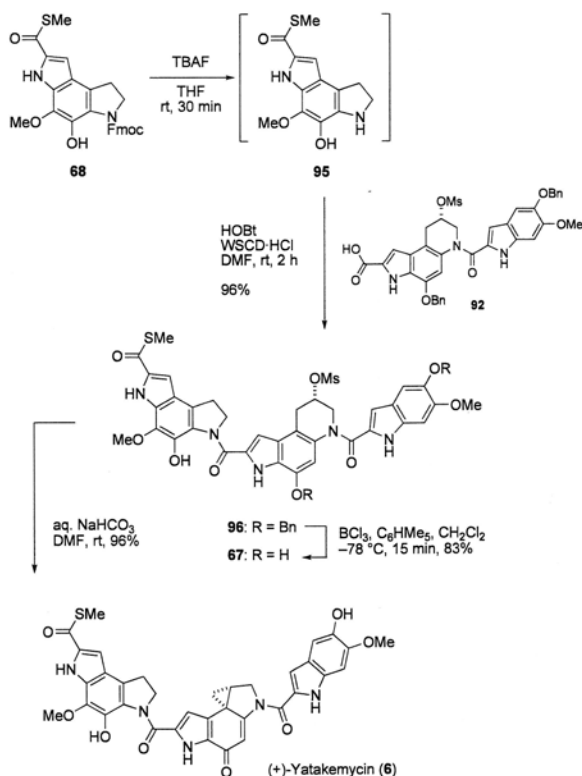
Scheme 12 Synthesis of the right segment **70**.

【第一世代全合成】 続いて、合成した 3 つのセグメントを縮合させた(スキーム 13)。中央セグメント **69** と右セグメント **70** との縮合は、ピリジン存在下、塩化メチレン中で速やかに進行し、対応するカップリング体 **91** をほぼ定量的に得た。続く左セグメントとの縮合に備えて、さらなる変換を行った。すなわち、TBS 基を除去し、生じた第二級アルコールをメシル化して **92** とした。合成終盤において、チオールエステル存在下、脱ベンジル化を行うことが困難であると予想したため、先にベンジル基を除去して **93** と **94** との縮合を行ったが、目的物は得られるものの、収率、再現性の点で問題が残った。

【第二世代全合成】 上記カップリング反応の問題点を解決するため、検討を行った(スキーム 14)。ベンジルーテルとして保護した中央および右セグメント縮合体 **92** を用いると、再現性よく、ほぼ定量的に縮合反応が進行した。すなわち、**95** の単離を回避してワンポットで反応を行い、グラムスケールで 3 成分カップリング体 **96** を得た。全合成の達成に向けた残る課題は脱ベンジル化とスピロジエノン構造の構築である。通常の水素添加条件では目的のヤタケマイシン前駆体 **67** は全く得られず、複雑な混合物を与えるのみであった。条件検討の後、三塩化ホウ素を低温下、用いた場合に目的物が得られることがわかったが、再現性に問題があった。副生成物を精査したところ、ベンジル基が芳香環に転位していたことがわかった。そこで、TFA とペンタメチルベンゼンを組み合わせる吉野らの条件¹⁸⁾を参考に、三塩化ホ



Scheme 13 First generation synthesis of (+)-yatakemycin (6).



Scheme 14 Second generation synthesis of yatakemycin (6).

ウ素のルイス酸性を損なわず、かつベンジルカチオンを捕捉するためにペンタメチルベンゼンを添加したところ、再現性よく反応を進行させることに成功した。最後に、Boger らの条件に従い、(+)-ヤタケマイシン (6) のサブグラムスケール全合成を達成した。

なお、三塩化ホウ素とペンタメチルベンゼンを組み合わせる脱ベンジル化条件については、以下のモデル実験により有用性を確認している (表 7)。すなわち、電子豊富なアリールベンジルエーテル 97 に対して、低温下、三塩化ホウ素のみを作用させると対応するフェノール 98 の収率は 56% にとどまり、ベンジル基が O→C 転位した 99 が相当量得られた (entry 1)。一方、ペンタメチルベンゼンを 5 当量添加すると劇的に転位体 99 の生成が押さえられ、脱ベンジル化体 98 が収率よく得られた (entry 2)。本脱ベンジル化条件は水素添加条件下、保たれない官能基を含む基質に対して威力を発揮すると考えられ、実際に幅広い官能基存在下、脱ベンジル化が行えることも報告している¹⁹⁾。

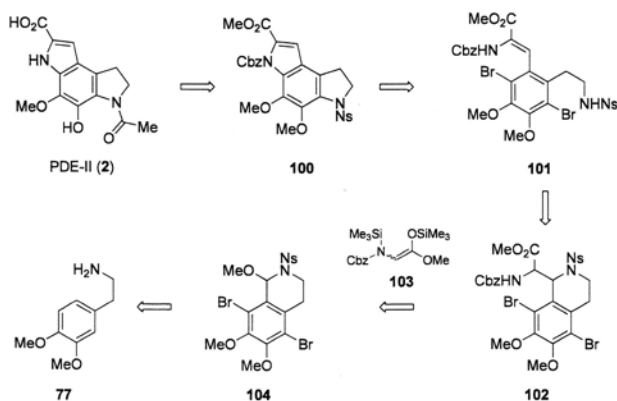
Table 7 Effects of pentamethylbenzene.

entry	C ₆ HMe ₅ (equiv)	98 (%)	99 (%)
1	0	56	43
2	5	85	8

6. PDE-II の全合成^{4g)}

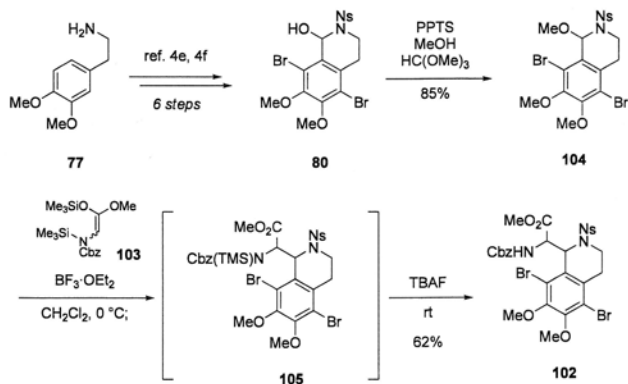
PDE-I (1) および II (2) は、1978 年に梅澤らにより放線菌 *Streptomyces* MD-769C6 から単離、構造決定された cAMP ホスホジエステラーゼ阻害活性を有する天然物である²⁰⁾。多置換ジヒドロピロロインドール骨格は CC-1065 (5) およびヤタケマイシン (6) の部分構造であり、主にこれらの全合成を目指すグループにより、数多くの合成研究が報告されている²¹⁾。今回、工程数の短縮を目的として 2 つの C-N 結合を一挙に構築する逆合成解析を行った (スキーム 15)。すなわち、PDE 類はジヒドロピロロインドール 100 を共通の中間体として合成可能であると考え、環化前駆体 101 に対して二重アミノ化が行えれば、一挙にジヒドロピロロインドール骨格を形成できると期待した。環化前駆体 101 は、77 より合成可能であるヘミアミナル 104 に対して、グリシン由来のケテンシリルアセタール 103 の付加と生じた 102 からの β 脱離により合成することを計画した。

ヤタケマイシンの左セグメント合成における中間体 80 (スキーム 11) から、アミノ化反応前駆体 102 を合成



Scheme 15 Retrosynthesis of PDE-II featuring double amination.

した(スキーム16)。80に対して、メタノールとのアセタール交換を行い104へと導いた。BF₃·OEt₂ 存在下、グリシンより合成したケテンシリルアセタール103を付加させ、TBAFで処理して目的物102を収率62%で得た。



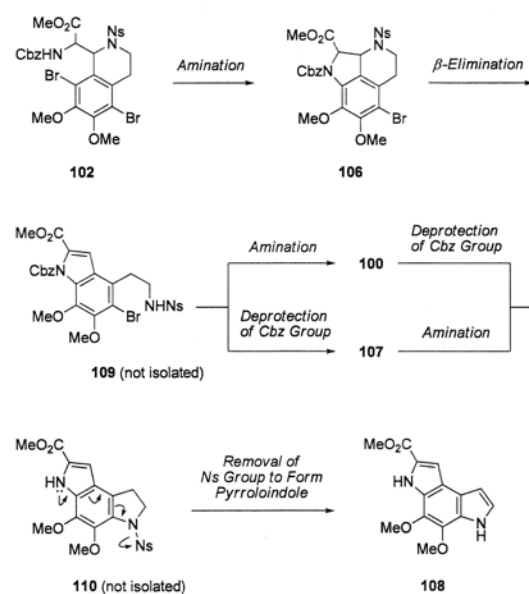
Scheme 16 Synthesis of substrate for double amination.

得られた付加体102に対して二重アミノ化を試みたところ(表8)、目的とするジヒドロピロインドール100を収率12%で得た(entry 1)。三環性化合物106をはじめとする副生成物が単離されたことから、β脱離を促進させる目的で塩基を検討した。Cs₂CO₃を加えると目的とする100の収率は低下したが、PDE類に変換可能なピロインドール108が主生成物として得られた(entry 2)。最終的に、ヨウ化銅を1.5当量用いると108が収率57%で得られることがわかった(entry 3)。

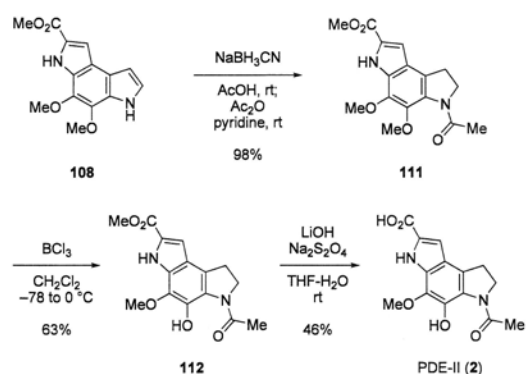
条件検討の際に得られた結果から以下の経路で反応が進行したと考えている(スキーム17)。まずアミノ化が進行して三環性化合物106が生成した後、β脱離による6員環の開裂が起き、109が生成する。アミノ化とCbz基の脱保護が順次進行し、最後に110からスルフィン酸の脱離とそれに伴う芳香族化によって、108が得られたと考えている。計5段階の反応がワンポット57%で進

Table 8 Key double aryl amination.

entry	CuI (equiv)	additive (equiv)	106 (%)	107 (%)	100 (%)	108 (%)
1	1.0	none	14	22	12	11
2	1.0	Cs ₂ CO ₃ (3)	6	26	3	38
3	1.5	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	-	-	57



Scheme 17 Outline for the cascade reaction.



Scheme 18 Total synthesis of PDE-II (2).

行したことから、それぞれの反応は平均約90%で進行したことになる。

ピロインドール108から3工程でPDE-II(2)の全

合成を達成した(スキーム 18)。インドール部位の位置選択的な還元とワンポットでのアセチル化により 111 を得た。続いて、三塩化ホウ素のアミド酸素原子への配位を利用した位置選択的な脱メチル化^{21e)}によって PDE-II メチルエステル(112)を合成した。最後に、穏和な還元剤である亜ジチオン酸ナトリウム存在下²²⁾、メチルエステルを加水分解して PDE-II(2)を合成した。

おわりに

ヨウ化銅を用いる芳香族ハロゲン化物の穏和なアミノ化反応を基軸として、含窒素環状構造を有するデオカルマイシン類、ヤタケマイシン、PDE-II の全合成に成功した。本反応は特別な配位子を必要とせず、市販のヨウ化銅、酢酸セシウム、脱水 DMSO を用いて反応を実施できる点²³⁾、また、立体的に込み合った基質においても収率よく目的物が得られる点が特徴的である。本研究によって得られた知見は、単に天然物の全合成にとどまらず、幅広い環状アニリン構造を有する化合物の合成に応用可能であると考えている。最後になりますが、貴重なヤタケマイシンの天然物およびスペクトルデータをご提供くださいました富山県立大学工学部 五十嵐康弘先生に厚く御礼申し上げます。また、本研究は山田健博士、黒川利樹博士、久保哲次氏、加藤千晴氏、奥山圭一郎氏、三橋那佳子氏らの共同研究者の協力によってなされたものであり、ここに深く感謝致します。本研究は科学研究費補助金(基盤研究(S)15109001, 若手研究(A)17689003, 基盤研究(B)20390003, 特別研究員奨励費06J11069)および加藤記念バイオサイエンス研究振興財団の援助により行われたものであり、記して感謝致します。

(2010 年 5 月 12 日受理)

文 献

- (a) F. Ullmann, *Chem. Dtsch. Ber. Ges.*, **36**, 2382(1903); (b) F. Ullmann, *Chem. Dtsch. Ber. Ges.*, **37**, 853(1904); (c) I. Goldberg, *Chem. Dtsch. Ber. Ges.*, **39**, 1691(1906)
- (a) D. Ma, Y. Zhang, J. Yao, S. Wu, F. Tao, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12459(1998); (b) Q. Cai, W. Zhu, H. Zhang, Y. Zhang, D. Ma, *Synthesis*, **2005**, 496; (c) A. Klapars, J. C. Antilla, X. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 7727(2001)
- (a) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 2046(1998); (b) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.*, **576**, 125(1999); (c) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5400(2003); (d) J. F. Hartwig, *Synlett*, **2006**, 1283
- (a) K. Yamada, T. Kubo, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett*, **2002**, 231; (b) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **5**, 4987(2003); (c) T. Kubo, C. Katoh, K. Yamada, K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **64**, 11230(2008); (d) K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630(2003); (e) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7136(2006); (f) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Chem. Asian J.*, **3**, 296(2008); (g) K. Okano, N. Mitsuhashi, H. Tokuyama, *Chem. Commun.*, **46**, 2641(2010)
- (a) I. Takahashi, K. Takahashi, M. Ichimura, M. Morimoto, K. Asano, I. Kawamoto, F. Tomita, H. Nakano, *J. Antibiot.*, **41**, 1915(1988); (b) M. Ichimura, T. Ogawa, K. Takahashi, E. Kobayashi, I. Kawamoto, T. Yasuzawa, I. Takahashi, H. Nakano, *J. Antibiot.*, **43**, 1037(1990)
- (a) Y. Fukuda, Y. Itoh, K. Nakatani, S. Terashima, *Tetrahedron*, **50**, 2793(1994); (b) D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2301(1996)
- (a) D. L. Boger, K. Machiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10056(1992); (b) Y. Fukuda, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7207(1997); (c) H. Muratake, M. Tonegawa, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 400(1998) references therein
- W. Wierenga, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5621(1981)
- M. Ayerbe, I. Morao, A. Arrieta, A. Linden, F. P. Cossio, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3055(1996)
- (a) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373(1995); (b) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5831(1997); (c) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Synth.*, **79**, 186(2002); For reviews, see: (d) T. Kan, T. Fukuyama, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **59**, 779(2001); (e) T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, **2004**, 353
- H. Hemtsberger, D. Knittel, H. Wiedmann, *Monatshefte Chemie*, **101**, 161(1970)
- M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React.*, **37**, 1(1980)
- T. Fukuyama, L. H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8449(1993)
- Y. Igarashi, K. Futamata, T. Fujita, A. Sekine, H. Senda, H. Naoki, T. Furumai, *J. Antibiot.*, **56**, 107(2003)
- M. S. Tichenor, D. B. Kastinsky, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8396(2004)
- D. L. Boger, T. Ishizaki, H. Zarrinmayeh, S. A. Munk, P. A. Kitos, O. Suntornwat, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8961(1990)
- L.-W. Hsin, C. M. Dersch, M. H. Baumann, D. Stafford, J. R. Glowa, R. B. Rothman, A. E. Jacobson, K. C. Rice, *J. Med. Chem.*, **45**, 1321(2002)
- (a) H. Yoshino, Y. Tsuchiya, I. Saito, M. Tsujii, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3438(1987); (b) H. Yoshino, M. Tsujii, M. Kodama, K. Komeda, N. Niikawa, T. Tanase, N. Asakawa, K. Nose, K. Yamatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1735(1990)
- K. Okano, K. Okuyama, T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Synlett*, **2008**, 1977
- Y. Enomoto, Y. Furutani, H. Naganawa, M. Hamada, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 1331(1978)
- (a) N. Komoto, Y. Enomoto, M. Miyagaki, Y. Tanaka, K. Nitani, H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 555(1979); (b) N. Komoto, Y. Enomoto, Y. Tanaka, K. Nitani, H. Umezawa, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 559(1979); (c) R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1775; (d) P. Carter, S. Fitzjohn, P. Magnus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1162; (e) V. H. Rawal, M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2110(1986); (f) D. L. Boger, R. S. Coleman, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1027(1987); (g) D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2717(1987); (h) R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3163(1987); (i) R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 931; (j) P. Carter, S. Fitzjohn, S. Halazy, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2711(1987); (k) P. Martin, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1554(1989)
- (a) D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1321(1988); (b) D. L. Boger, R. S. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4796(1988); (c) K. S. MacMillan, Y. Nguyen, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 1187(2009)
- ヨウ化銅(99.5%)および酢酸セシウム(93%)は和光純薬工業株式会社から、脱水 DMSO(99.9%, 水分量 50 ppm 以下)はシグ

マアルドリッチジャパン株式会社から購入した。反応はアルゴン雰囲気下、乾燥させた容器で行った。酢酸セシウムは吸湿性が高いため、秤量はアルゴン雰囲気下で行うことが望ましい。詳細な実験項は文献 4a-c を参考にされたい。

PROFILE



岡野健太郎 東北大学大学院薬学研究科・助教 博士(薬学)

〔経歴〕2003年京都大学工学部工業化学科卒業, 2005年東京大学大学院薬学研究科修士課程修了, 2007年東北大学大学院薬学研究科助手, 2009年博士(薬学)取得, 2009年より現職。〔受賞歴〕2009年度有機合成化学協会旭化成ファーマ研究企画賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: okano@mail.pharm.tohoku.ac.jp



福山 透 東京大学大学院薬学系研究科・教授 Ph. D.

〔経歴〕1971年名古屋大学農学部農芸化学科卒業, 1977年ハーバード大学化学科 Ph. D. 取得後, 同大学大学院博士研究員, 1978年ライス大学化学科助教授, 1982年同准教授, 1988年同教授, 1995年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔受賞歴〕1993年アメリカ化学会 Arthur C. Cope Scholar Award, 2001年度有機合成化学協会賞, 2003年国際複素環化学会賞, 2004年アメリカ化学会 ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry, 2006年日本薬学会賞, 2009年中日文化賞, 2009年紫綬褒章。〔連絡先〕e-mail: fukuyama@f.mol.u-tokyo.ac.jp



徳山英利 東北大学大学院薬学研究科・教授 博士(理学)

〔経歴〕1990年東京工業大学理学部化学科卒業, 1994年同大学院理工学系研究科博士課程修了, 1994年米国ペンシルバニア大学化学科博士研究員, 1995年東京大学大学院薬学系研究科助手, 2001年同講師, 2003年同助教授を経て2006年より現職。〔受賞歴〕2001年度有機合成化学協会三共研究企画賞, 2002年度日本薬学会奨励賞, 2007年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: tokuyama@mail.pharm.tohoku.ac.jp

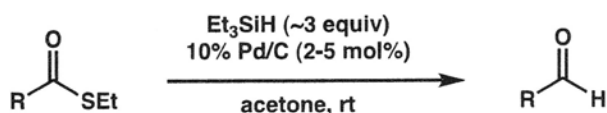
天然物合成を豊かにする有機金属化学

東京大学大学院薬学系研究科 福山 透

私が有機合成化学を学び始めた1960年代終盤、有機金属化学を用いて天然物合成をやるといっても Grignard 試薬を用いるくらいが一般的で、日本でもやっと種々のブチルリチウムが市販されるようになった時期であった。その頃はビニルリチウムも臭化ビニルとリチウムから自分で作らなければならなかった。有機銅試薬を用いた反応が最先端に位置し、パラジウムや(ラネー)ニッケルなどは接触還元を使うのみと一般には考えられていた。Wilkinson 触媒が有機溶媒に可溶な触媒として紹介され驚いた記憶がある。そういう意味で私が初めて有機金属化学の一端に触れることが出来たのはペンチルカドミウムとマロン酸エチルクロリドからケトン合成した時であった。ケトンを高収率かつ大量に合成できる便利な反応であるが、有毒な塩化カドミウムを化学量論量用いるために廃れてしまった。その後、有機金属化学が飛躍的な発展を遂げたことは有機化学徒なら周知の事実で、1970年代と比べると正しく隔世の感がある。

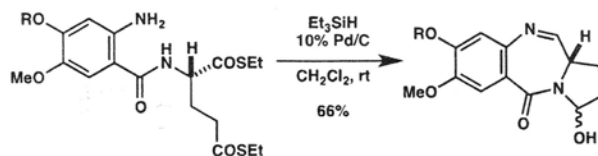
私は1978年に米国ライス大学の助教授として独立して以来、主として天然物の全合成研究に従事してきたが、有機金属化学を用いて全合成経路の短工程化を図ることを常に頭の中には入れていた。私自身が微力ながら有機金属化学に貢献したのはチオエステルからアルデヒドに変換する反応を偶然見つけたことである(図1)。その経緯については以前有機合成化学協会誌に執筆したので本稿では触れ

Scheme 1



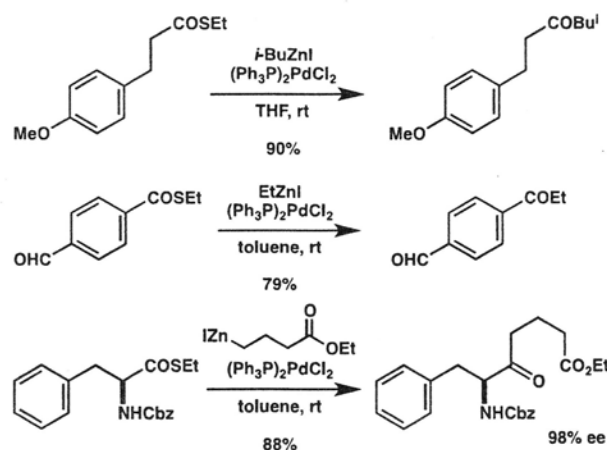
ないが¹⁾、不安定な neothramycin の合成中間体を従来法では実現できないルートで合成する

Scheme 2



ことが出来た²⁾(図2)。この反応ではパラジウムがチオエステルの硫黄-炭素結合に酸化的付加をしていると考えられる。そこでチオエステルからケトンへの変換反応を模索した結果、有機亜鉛試薬とパラジウム触媒を用いると良好な結果を与えることを見出した³⁾(図3)。この反応条件は極めて温和でアルデヒド存在下でもチオエステルをケトンに変換することが出来るし、光学活性アミノ酸誘導体を

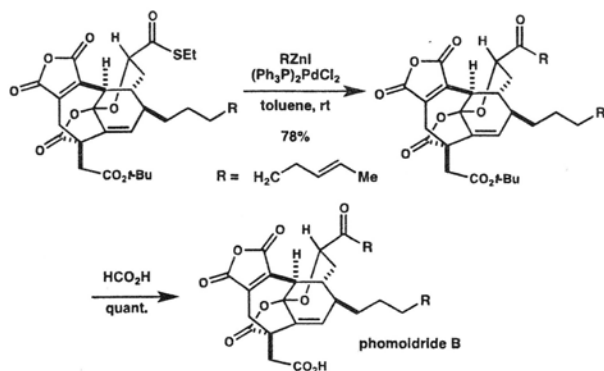
Scheme 3



用いても殆どラセミ化することはなかった。この反応の有用性を立証するため、既に別ルートで全合成が完了していた phomoidride B の次世代ルートの開拓を試みた。予期したとおり、非常に反応性の高いマレイン酸無水物構造を有するチオエステルを効率よくケトンに変換することが出来た⁴⁾(図4)。なお、本反応は田辺三菱製薬の関雅彦氏によってバイオチンの工業的合成法に適用されており、大スケールでも問題なく使えることが実証された⁵⁾。チオエステルのアルデヒドおよびケトンへの

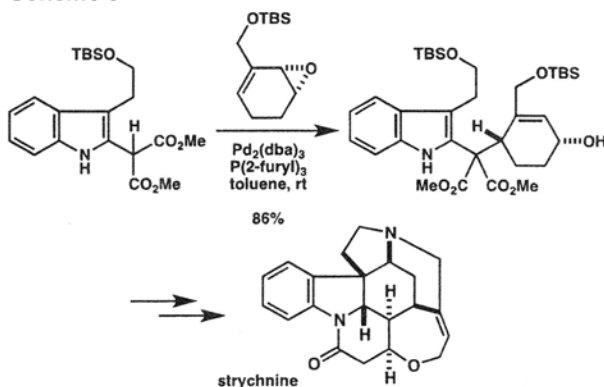
変換反応に関する詳細は総説にまとめてあるので興味のある方は参照されたい⁶⁾。

Scheme 4



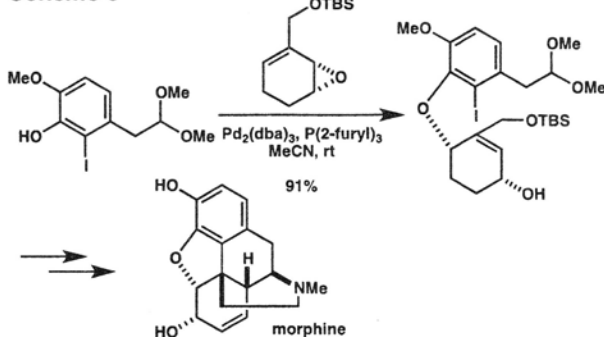
パラジウム触媒を用いた天然物合成で私が「これはすごい！」と一番印象に残っているのはストリキニーネの全合成でお世話になった辻-Trost 反応である⁷⁾ (図5)。インドール

Scheme 5



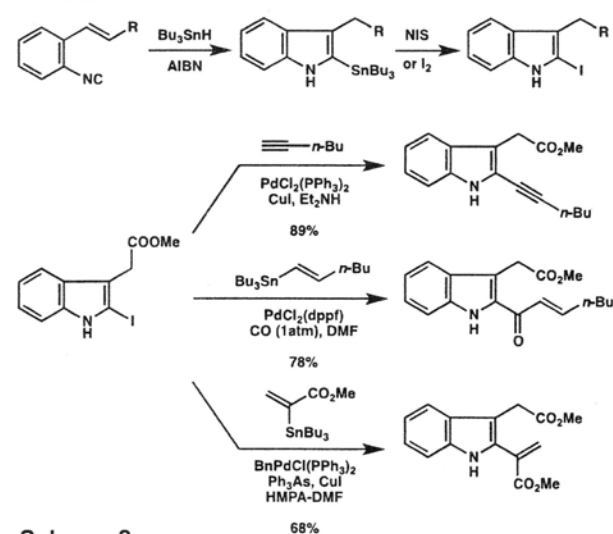
骨格を有した嵩高いマロン酸エステルが epoxy olefin と室温 20 分で反応して単一生成物を 86% の収率で与えたのは信じられないくらいの衝撃であった。これに味を占めたのでモルヒネの全合成研究の際にも辻-Trost 反応を使って鍵中間体を高収率かつ単一生成物として得ることが出来た (図6)。

Scheme 6

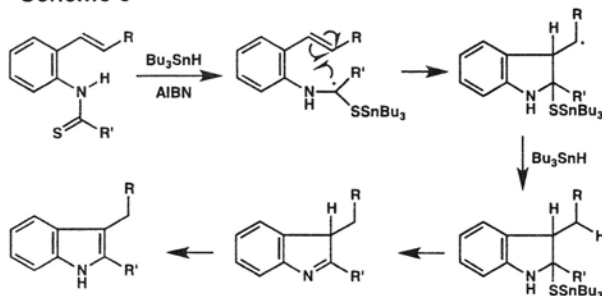


1990 年代にラジカル反応を用いた二通りのインドール合成法を開発して以来、インドールアルカロイドの全合成研究を精力的に行ってきた⁸⁾,⁹⁾ (図7, 8)。特に図8に示した第二世代インドール合成法は汎用性が高く、様々なインドールアルカロイドの全合成に適用できた。これで慢心したというわけではな

Scheme 7

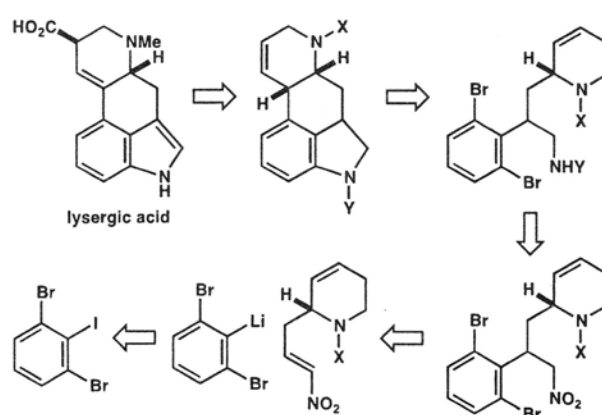


Scheme 8



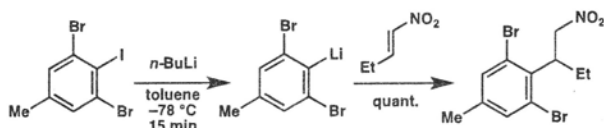
いが、リゼルグ酸の不斉合成がなされていないと知り、パラジウム触媒を用いた基本骨格のワンポット構築を試みるために図9のような逆合成解析を行った。

Scheme 9



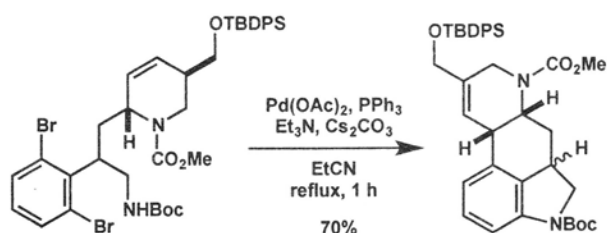
2,6-Dibromo-1-iodo-4-methylbenzene のハロゲン-リチウム交換反応ではベンザインが生成する危険性があり、事実 THF を溶媒に用いた際に系の複雑化を招いたが、*n*-BuLi の反応性を弱めるために非配位性溶媒であるトルエンを用いたところ首尾良く目的とする 2,6-dibromo-4-methylphenyllithium を生成し、ニトロオレフィンに付加させることが出来た (図 10)。この反応を用いて鍵中間体を合成

Scheme 10



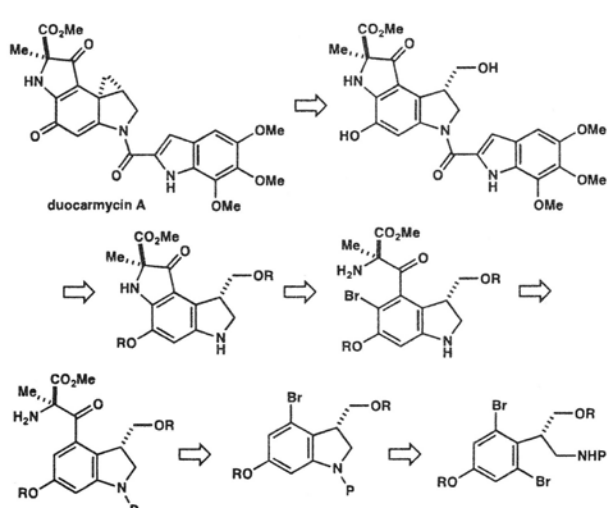
し、パラジウム触媒を用いた四環性リゼルグ酸骨格の一式構築を行った¹⁰⁾ (図 11)。リゼルグ酸合成においてインドリン骨格の構築

Scheme 11



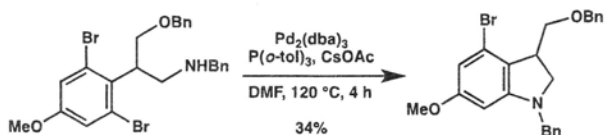
が比較的容易であることが分かったので、柳の下の一匹目のドジョウを狙おうと、デュオカルマイシン A の全合成研究に着手すべく図 12 のような逆合成解析を考察した。ここで問題となるのは、インドリン構築に際して臭

Scheme 12



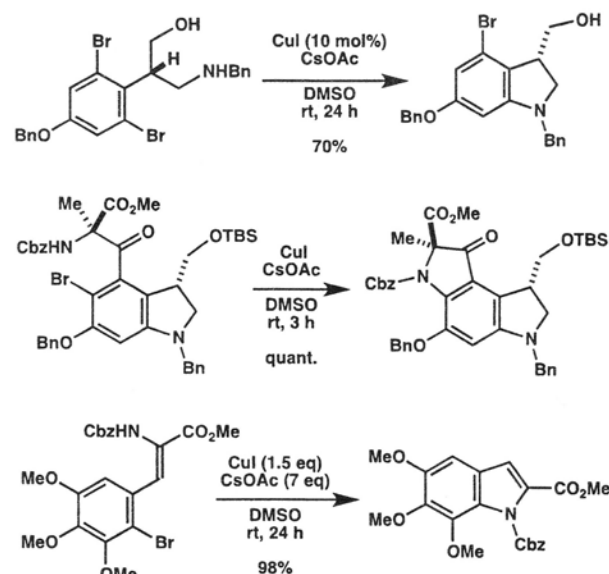
素が完全に保持されるかという点と、環化収率を改善することが出来るかという点であった。種々の Pd 触媒やリガンド、塩基、溶媒の組み合わせを試みたにもかかわらず、図 13 に示した収率 34%が最高という落胆すべき結果だった。そこで、確たる根拠も無かったが、

Scheme 13



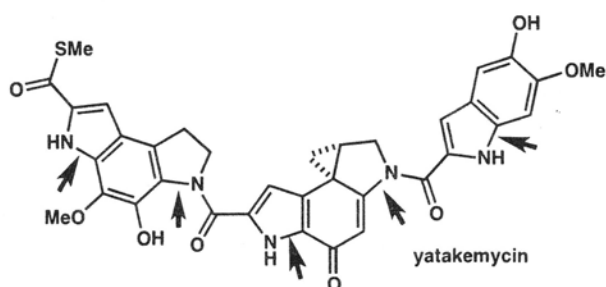
ヨウ化銅を添加してみたらどうか、と学生に助言したところ、何と室温 5 分放置後に 66% の収率で環化体が得られるという驚くべき結果が得られた¹¹⁾。この場合、パラジウムは主要な役割を果たしていないと直感したこの学生が、ヨウ化銅と酢酸セシウムのみを用いて再実験した結果、新規アミノ化反応を見出すことが出来た。本反応は分子間反応にも使えるが¹²⁾、特に分子内反応に威力を発揮することが分かり¹³⁾、本反応を鍵反応としてデュオカルマイシン A の 3 箇所の炭素-窒素結合を形成し、独創性の高い全合成を達成した¹⁴⁾

Scheme 14



(図 14)。その後、ヤタケマイシン (図 15) の全合成研究においても本反応を鍵反応に用いて、効率よい全合成を達成することが出来た¹⁵⁾。また、分子内オレフィンメタセシスを

Figure 15



利用したヒストリオニコトキシシン¹⁶⁾やマンザミンA¹⁷⁾の全合成などにも成功し、今や有機金属化学なしには全合成を語れなくなつたと言っても過言ではない。今後も画期的な反応、例えば望む位置に官能基を自在に導入できたり、保護基を使わなくても官能基変換や炭素-炭素結合が形成できるような反応が開発されれば、人類にとって有用な化合物を有機合成で必要なだけ供給できるようになるだろう。全合成研究を生業にしている者にとってはそんな時代がやってくるのを切に望むところである。

参考文献

- 1) 福山透, 有機合成化学協会誌, **61**, 620 (2003).
- 2) T. Fukuyama, S.-C. Lin, L.-P. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7050 (1990).
- 3) H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3189 (1998).
- 4) Y. Hayashi, T. Itoh, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **5**, 2235 (2003).
- 5) T. Shimizu, M. Seki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5099 (2000).
- 6) T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Aldrichim. Acta*, **37**, 87 (2004).
- 7) Y. Kaburagi, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10246 (2004).
- 8) T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127 (1994).
- 9) H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3791 (1999).
- 10) T. Kurokawa, M. Isomura, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett*, 775-778 (2009).
- 11) K. Yamada, T. Kubo, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Synlett*, 231 (2002).
- 12) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **5**, 4987 (2003).
- 13) T. Kubo, C. Katoh, K. Yamada, K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **65**, 11230 (2008).

- 14) K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630 (2003).
- 15) K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7136 (2006).
- 16) Y. Adachi, N. Kamei, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **13**, 4446 (2011).
- 17) T. Toma, Y. Kita, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10232 (2010).

(2012年1月16日受理)

天然物合成と保護基の考案

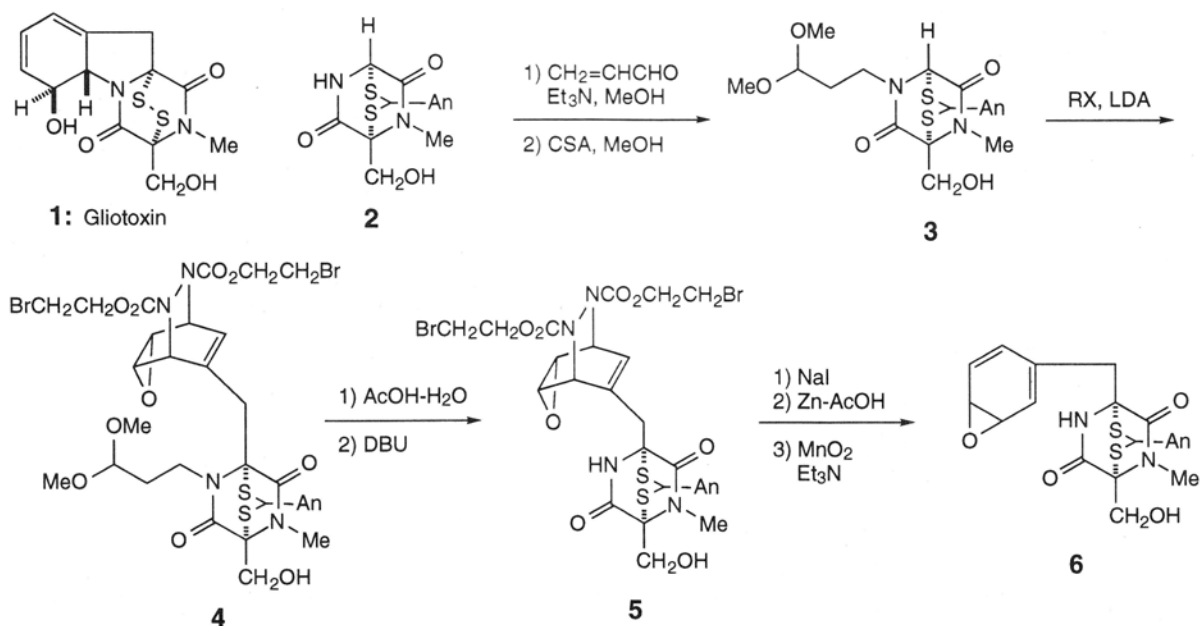
東京大学薬学部

福山 透

種々の官能基を有した複雑な天然有機化合物の全合成を計画する場合、独創的且つ高効率なルートの開拓を念頭に置くべきではあるが、実際には各種官能基の保護基の使い方の優劣でプロジェクトの明暗が分かれることが多い。理想的な保護基としては多段階の反応に耐え、必要な時に分子の他の部分に悪影響を及ぼすことなく脱保護できるようなものが望ましい。比較的不安定な化合物の合成において、既存の保護基の脱保護条件で化合物本体が分解してしまうか否かが最大の関心事になってしまうことは多くの合成有機化学者が経験されていることと思う。不幸にして（ある意味では幸いにして）、文献既知の保護基を如何に組み合わせても目的とする化合物が得られない場合、合成計画を再検討するか、新規な保護基を考案するかを選択を迫られることになる。本講演では演者が過去20年間に辿った後者の道を振り返ってみたい。

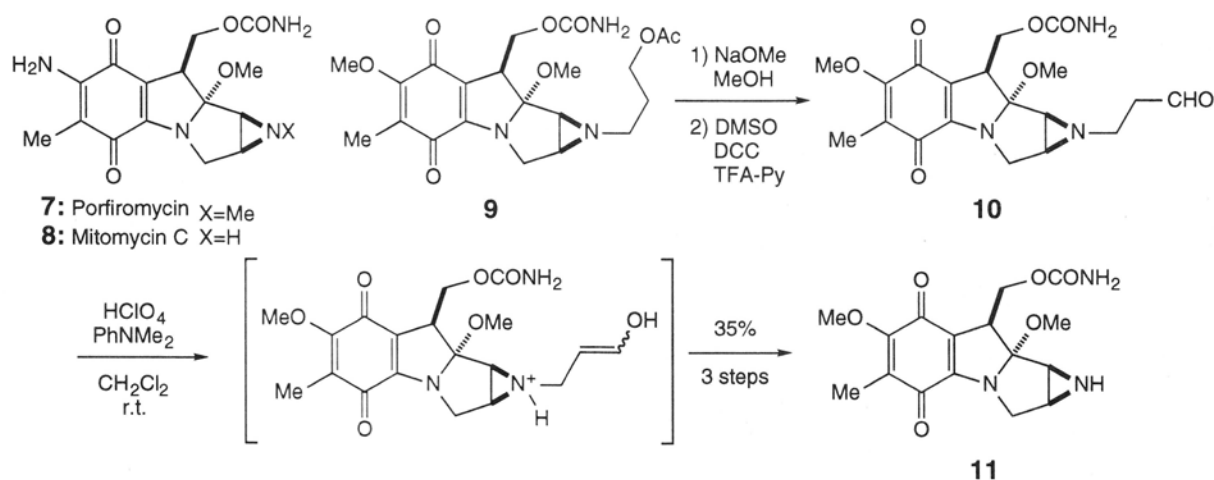
ハーバード大学化学科岸研究室での演者の博士論文のテーマは「Gliotoxin (1) の全合成」¹⁾で、残念ながら日の目を見なかったルートの一つに epidithiapiperazinedione 保護体 (2) の橋頭位炭素-炭素結合形成を必要とした (Scheme 1)。2 のラクタム窒素の保護、脱保護は出来る限り穏和な条件下で行う必要があり、種々検討した結果アク

Scheme 1



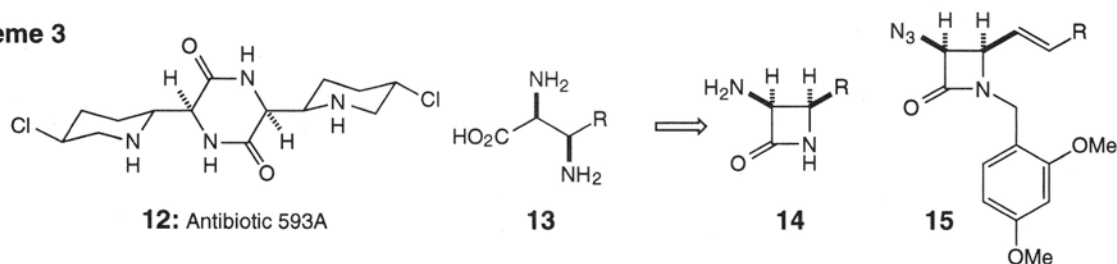
ロレインに Michael 付加後アルデヒドをアセタールで保護して **3** を得た。低温下で **3** の橋頭位をアルキル化後にアセタールを加水分解し、更に DBU を用いた逆 Michael 反応で脱保護した。このようにして非常に不安定なベンゼンオキサイド (**6**) の合成に成功したが、残念ながら Gliotoxin 型骨格への環化は失敗に終わった。しかしここで経験した逆 Michael 反応による穏和な脱保護法は現在に至るまで役に立っている。演者が博士研究員になった頃、岸研究室では既に Porfiromycin (**7**) (X=Me) の全合成が完成していた。しかし、既知の保護基を用いた場合、不安定な Mitomycin C (**8**) (X=H) の合成はどうしても成功しなかった (Scheme 2)。そこで逆 Michael 反応による脱保護を念頭に中間体 (**9**) を Porfiromycin の合成ルートに従って合成した。アセタートの加メタノール分解の後 DMSO 酸化でアルデヒド (**10**) を得た。ここで強酸 (HClO₄)–弱アルカリ (PhNMe₂) の組み合わせによる非常に微妙な条件下で低収率ながらも求める脱保護体 (**11**) を得ることが出来、初の Mitomycin C 全合成が完成した²⁾。

Scheme 2



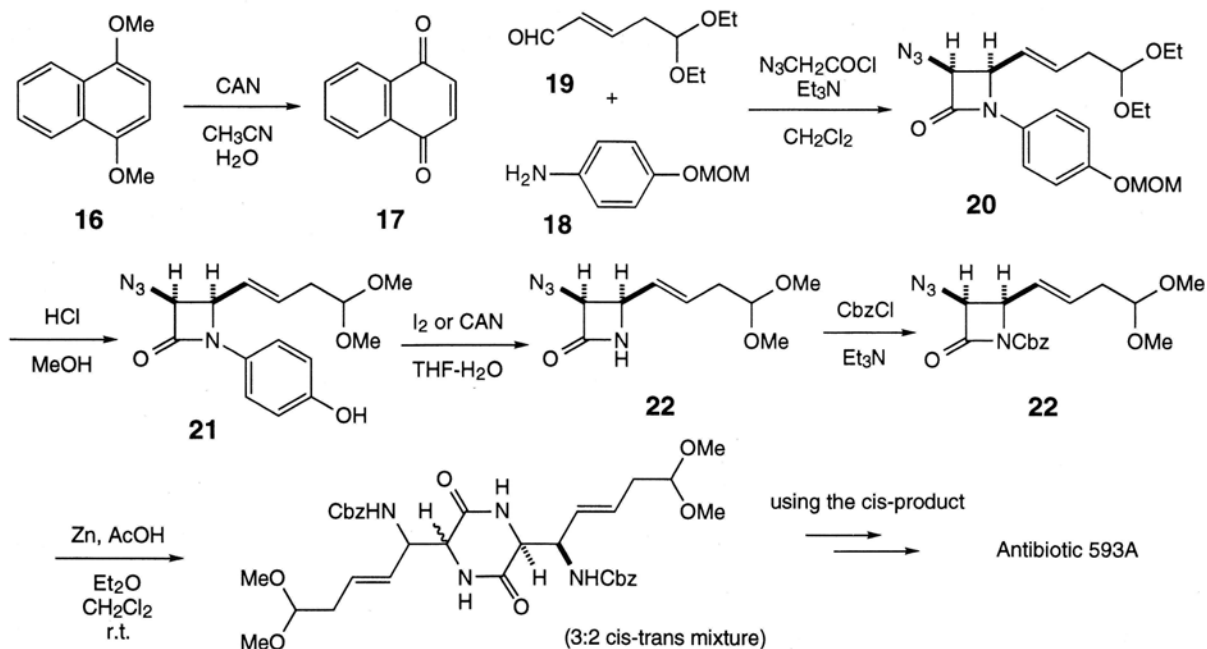
演者がテキサス州ヒューストンのライス大学に 1978 年に赴任した時の最初の仕事は抗腫瘍性抗生物質 593A (**12**) の全合成であった (Scheme 3)³⁾。当時は鎖状化合物の立体化学の制御法は未熟で α, β -diamino acid (**13**) の立体選択的合成としては β -ラクタム (**14**) を経た方法しか思い浮かばなかった。既知の方法では最も有用と思われた 2,4-dimethoxybenzylamine と α, β -不飽和アルデヒドから得たイミンに N₃CH₂COCl-Et₃N を作用させると、求める cis- β -ラクタム (**15**) のみが生成することを見出した。

Scheme 3



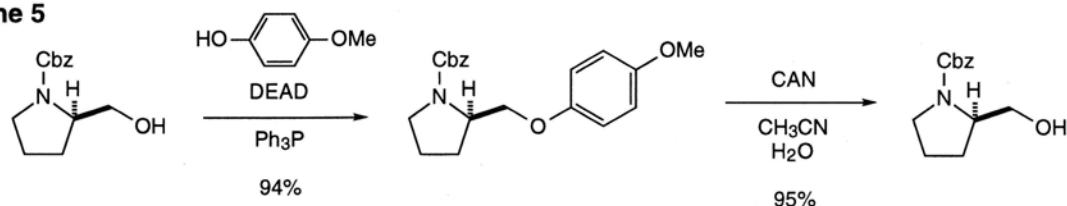
しかし、この 2,4-dimethoxybenzyl 基を文献どおりに $K_2S_2O_8$ で酸化的脱保護を試みたところ望む脱保護体は痕跡すら得られなかった。その後半年ほど試行錯誤を続けていた時、1,4-dimethoxynaphthalene (**16**) を $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ (CAN) で酸化すると naphthoquinone (**17**) が生成するという論文が目にとまった (Scheme 4)⁴⁾。この時に同時に生成するのはメタノールということを考えると β -ラクタムの保護基として使えるのではないかと確信した。そこでより穏和な条件下で脱保護可能な *p*-hydroxyaniline の MOM 体 (**18**) とアルデヒド (**19**) から β -ラクタム (**20**) を得て、更にメタノール塩酸でフェノール体 (**21**) に導いた。**21** は I_2 -THF- H_2O や CAN-THF- H_2O といった酸化条件で容易に求める脱保護体 (**22**) を高収率で与えた。更に β -ラクタムの活性化による二量化反応により、 β -ラクタム利用の天然物合成に初めて成功した。後日談になるが、この全合成の論文中「新規なアミド保護基」と一行書いたのみで更なる展開を怠ったため米国 Squibb 社の研究者に、市販の anisidine (*p*-methoxyaniline) を用いて β -ラクタムを合成し CAN で脱保護するという論文を 2 年後に出されてしまった⁵⁾。以後、この方法が常法として広く使われているのを見るにつけ教訓として反省している。

Scheme 4



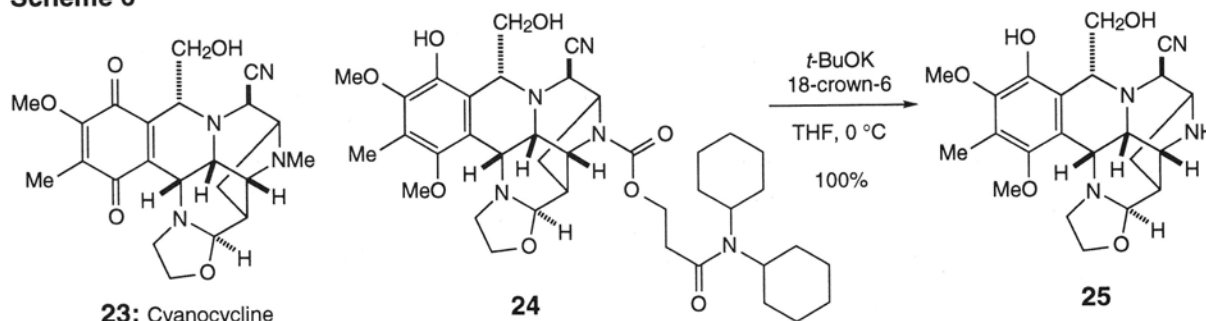
そこで傷口を更に広げぬよう *p*-methoxyphenyl 基を一級アルコールの保護基として発表した (Scheme 5)⁶⁾。このアルコール保護基は強酸、強アルカリ条件下で安定で、且つ一般的なアルコール保護基存在下で容易に脱保護できる。

Scheme 5



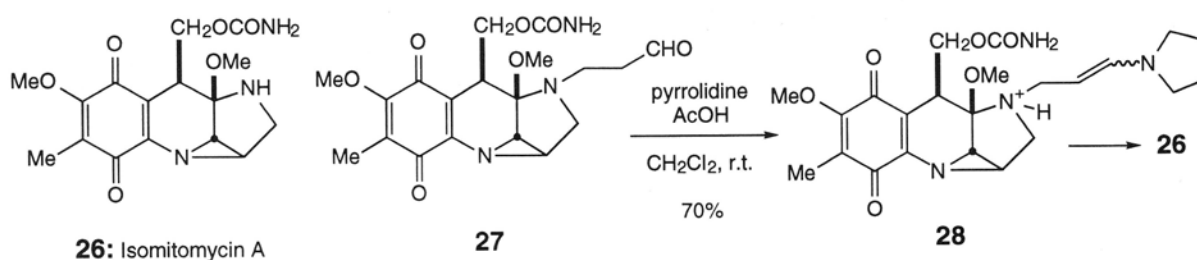
Cyanocycline (**23**) の全合成に用いた窒素保護基 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(c\text{-hex})_2$ は強酸、強アルカリ、還元条件下で安定で、保護の後 **24** に至るまでの 15 段階を無事に持ちこたえた。この頑丈な保護基も 3 等量の *t*-BuOK、1 等量の 18-crown-6 を用いて THF 中 0 °C で処理したところ 30 分以内に逆 Michael 型脱保護が完了し定量的にアミン (**25**) を与えた (Scheme 6)。

Scheme 6



Mitomycin 合成の中間体としても重要な役割を持つ Isomitomycin A (**26**) は Mitomycin C (**8**) よりも更に酸性条件下で不安定で、**8** の全合成に用いた $\text{HClO}_4\text{-PhNMe}_2$ 、室温という逆 Michael 反応条件では **26** が全く得られなかった。種々の条件を検討した結果、エナミン (**28**) を経由させることにより、非常に穏和な条件下で逆 Michael 反応が進行して Isomitomycin A を得ることが出来た (Scheme 7)⁸⁾。

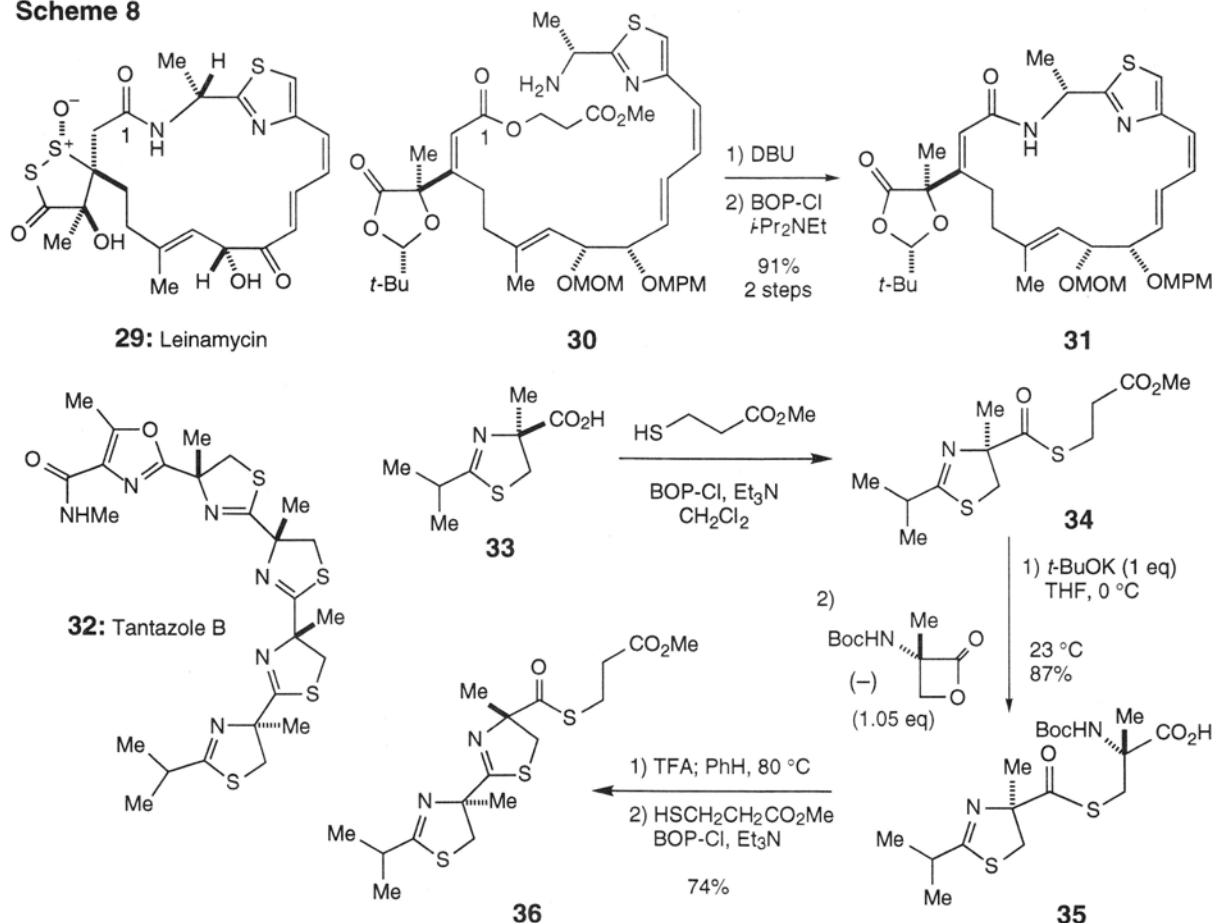
Scheme 7



この他、逆 Michael 反応を利用した保護基を用いた全合成の例を Scheme 8 に示した。希有の構造を有した新規抗腫瘍性物質 Leinamycin (**29**) の全合成研究において、初期のモデル実験は 1 位のカルボン酸をメチルエステルとして行っていた。勿論 **30** の段階で dioxolanone 環を破壊することなくメチルエステルを加水分解することは不可能である。そこでメチルエステルに出来るだけ似た保護基で、12 段階の反応に耐えた後 dioxolanone 環を保持したまま脱保護可能なものとして 2-(carbomethoxy)ethyl エステルを用いることにした。**30** は期待通り室温で DBU 処理することで定量的にカルボン酸を与え、更に BOP-Cl を用いて環化することにより高収率でマクロラクタム (**31**) が生成した⁹⁾。これも又面白い構造を持った海洋性天然物 Tantazole B (**32**) の全合成では thiazoline 環の効率よい構築法の開発が興味を中心となった。モデル実験の

結果カルボン酸 (**33**) から取り扱いが困難なチオカルボン酸への効率よい変換が必要ということになった。そこで安価な methyl 2-mercaptopropionate と縮合させてチオエステル (**34**) に導き、1 等量の *t*-BuOK による逆 Michael 反応完結後、生じたチオカルボキシレート単体を単離することなく β -ラクトンでアルキル化して **35** を得た。**35** の Boc 基を脱保護しベンゼン中で加熱して 2 番目の thiazoline 環を構築し、更に上述の方法を繰り返すことにより Tantazole B を合成することが出来た¹⁰⁾。

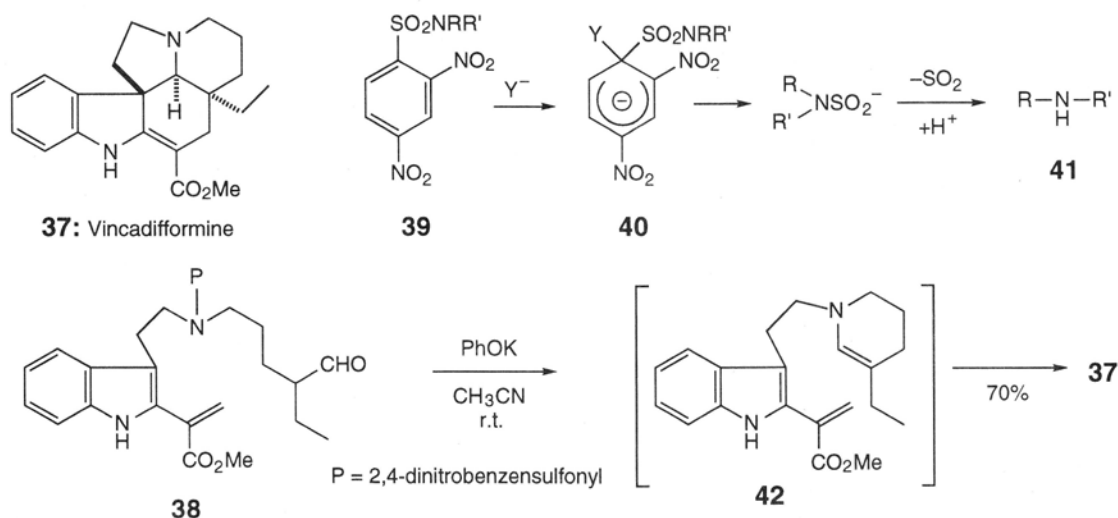
Scheme 8



最近演者の研究室で開発した新規インドール合成法¹¹⁾を天然物合成に適用するために Vincadifformine (**37**) の全合成を試みた (Scheme 9)。最終中間体 (**38**) (P = 既知の保護基) の窒素保護基を脱保護すれば **37** が生成するはずであったが、DBU による 2-(carbomethoxy)ethyl urethane の逆 Michael 反応も含めて Vincadifformine を痕跡も得る事が出来なかった。そこで非常に穏和な条件下でも脱保護可能な新規アミン保護基を開発することを決意した。机上のプランを練っている段階でアミンの結晶性誘導体として使われる 2,4-dinitrobenzenesulfonamide (**39**) に求核試薬を作用させれば Meisenheimer complex (**40**) を経てアミン (**41**) が生成するのではないかという予感がした。期待に違わず、**39** は *n*-PrNH₂、PhSH-Et₃N、HSCH₂CO₂H-Et₃N といった諸条件下、室温で 10 分以内に脱保護が完了しほぼ定量的にアミンが得られた。しかし **38**

(P = 2,4-dinitrobenzenesulfonyl) はこのような穏和な条件下でも求める Vincadifformine を与えなかった。最終的には不飽和エステルへの Michael 付加を抑制するために、よりハードな塩基である PhOK を求核剤に用いることで Vincadifformine を 70% の収率で得ることが出来た。本講演では Vincadifformine の簡潔な全合成についても詳述する。以上、天然物全合成において保護基の重要性が若い合成有機化学者に再認識され、更に保護基の考案がよく知られた有機反応を応用することによって可能になることを理解していただければ演者の喜びとするところである。

Scheme 9



文献

1. Fukuyama, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6723.
2. Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Cocuzza, A. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4295.
3. Fukuyama, T.; Frank, R. K.; Jewell, C. F., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2122.
4. Jacob, P., III; Callery, P. S.; Shulgin, A. T.; Castagnoli, N., Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3627.
5. Kronenthal, D. R.; Han, C. Y.; Taylor, M. K. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2765.
6. Fukuyama, T.; Laird, A. A.; Hotchkiss, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6291.
7. Fukuyama, T.; Li, L.; Laird, A. A.; Frank, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1587.
8. Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7881.
9. Kanda, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8451.
10. Fukuyama, T.; Xu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8449.
11. Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3127.

天然物の全合成研究

—平成 12 年 3 月発表の修士論文をもとに—

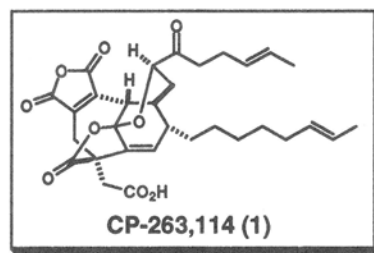
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学研究室

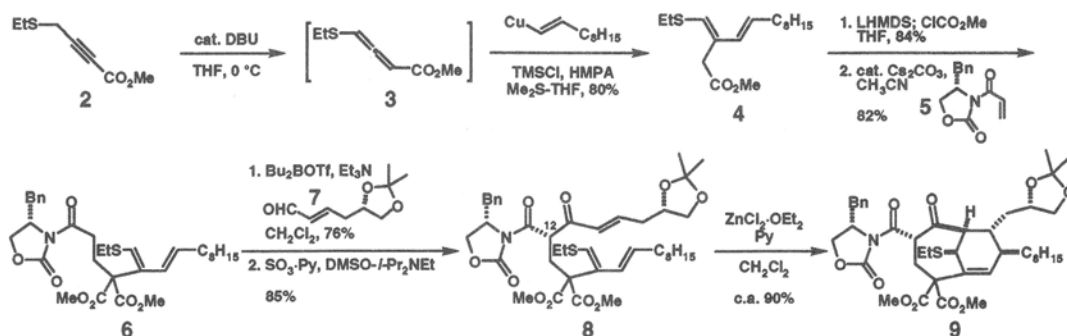
今年 3 月、当研究室からは伊東哲志、神戸美香、黒澤渉、藤本哲平、藤原章子、山下徹の 6 名が修士論文を発表した。何れもなかなかの力作で、勿論その全てを短時間で説明しきれものではないが、我が研究室の研究状況の一端を説明するのには適当と思いい、彼らの講演要旨を圧縮してここに紹介する。講演では、そのうち幾つかに焦点を絞り、天然物合成に取り組む姿勢についても述べていきたい。

CP-263,114 の合成研究 (伊東哲志)

CP-263,114 (1)は近年、Pfizer 社の金子らによって、スクアレン合成酵素に対する阻害活性を持つ化合物として単離構造決定された¹⁾。橋頭位二重結合、 γ -ラクトンアセタール構造、無水マレイン酸構造を含む高度に酸素官能基化された特異で複雑な骨格を有しており、合成化学的にも非常に興味深い化合物である。そのため多くの合成化学者の興味を引きつけ、活発に合成研究が行われている²⁾。我々は絶対構造の決定を視野に入れた、CP-263,114(1)の効率的な不斉全合成法の確立を目的として研究を開始した。



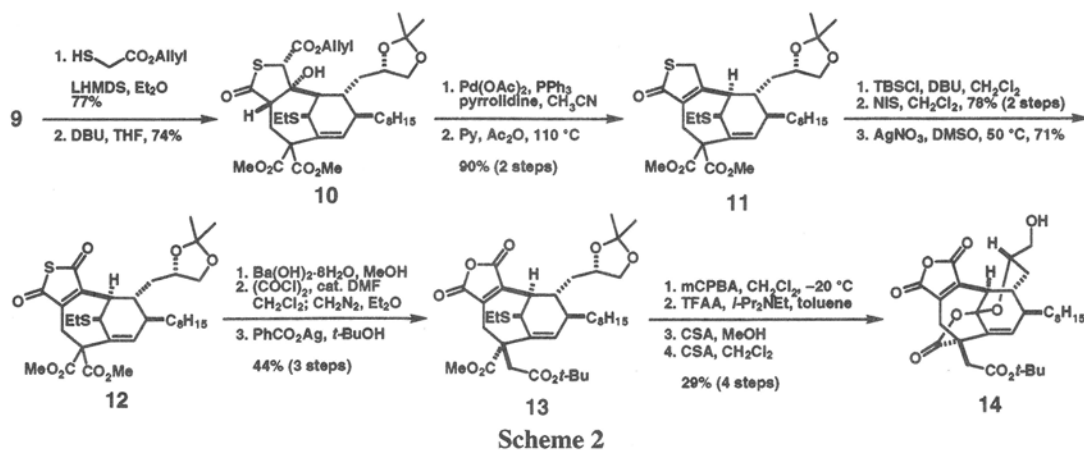
アセチレン **2** に対して触媒量の DBU を作用させると、異性化が速やかに進行し、アレンカルボン酸エステル **3** が生成した。**3** に対してアルケニル銅試薬を作用させることにより、1,4-付加反応が進行し、1,3-ジエン **4** を単一の幾何異性体として得ることができた。続いて、**4** にメトキシカルボニル基を導入した後、不斉補助基を有する **5** に Michael 付加して **6** を得た。この後、アルデヒド **7** とのジアステレオ選択的なアルドール反応を経て、分子内 Diels-Alder 反応前駆体 **8** を 12 位の立体を制御して得た。塩化亜鉛-ジエチルエーテル錯体存在下で **8** の分子内 Diels-Alder 反応が円滑に進行し、望みとする二環性環化体 **9** を単一のジアステレオマーとして得ることができた(Scheme 1)。



Scheme 1

次に **9** に対してチオグリコール酸アリルのリチウム塩を作用させて、不斉補助基の除去を行うと同時に炭素ユニットを導入し、さらに THF 中 DBU で処理することにより三環性化合物を単一物として得ることに成功した(Scheme 2)。次いで **10** のアリル基

を常法により除去後、無水酢酸中ピリジンと共に加熱することで、β-ラク톤の形成を経て脱炭酸反応が進行し、チオブテノライド **11** を得た。更に **11** をシロキシチオフェン経由でヨウ化物へと変換した。このものを DMSO 中硝酸銀で処理すると無水チオマレイン酸 **12** へ変換することができた。続いて、をメタノール中水酸化バリウムで処理したところ、β側のメチルエステルのみを加水分解することができ、同時に硫化水素の放出により無水チオマレイン酸を無水マレイン酸とすることができた。続いて、このモノカルボン酸を酸クロリドに変換し、Arndt-Eistert 反応を行って *t*-ブチルエフテル **13** を得た。次にγ-ラクトン-アセタールの形成を行った。まず、のスルフィドを酸化してスルホキシドとし、無水トリフルオロ酢酸処理による Pummerer 反応を行ってケトンを得た。このものをメタノール中 CSA で処理してアセトナイドを脱保護し、さらに塩化メチレン中 CSA で再び処理したところ、γ-ラクトン-アセタールの形成反応が起こり **14** を得ることができた。



- (1) (a) Dabrah, T. T.; Harwood Jr., H. J.; Huang, L. H.; Jandovich, N. D.; Kaneko, T.; Li, J.-C.; Lindsey, S.; Mosier, P. M.; Subashi, T. A.; Therrien, M.; Watts, P. C. *J. Antibiot.* **1997**, 50, 1.
 (b) Darah, T. T.; Kaneko, T.; Massefski Jr., W.; Whipple, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1594.
 (2) Waizumi, N.; Itoh, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6015.
 (3) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Fong, K. C.; He, Y.; Yong, W. H.; Choi, H.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1676.

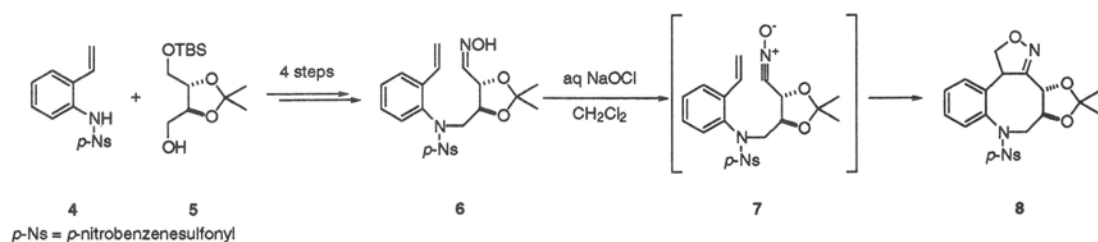
FR-900482 の合成研究 (神戸美香)

FR-900482(1)は 1987 年、藤沢薬品のグループにより、*Streptomyces sandaensis* No. 6897 から単離された抗腫瘍性抗生物質である¹。1 はマイトマイシン C (2)に類似した活性を有し、非常に興味深い構造を有するため、多くのグループにより合成研究がなされている²。今回、光学活性な 3 を合成上の重要中間体に設定し、類縁体合成にも応用可能な合成経路の確立を目指して研究を開始した。



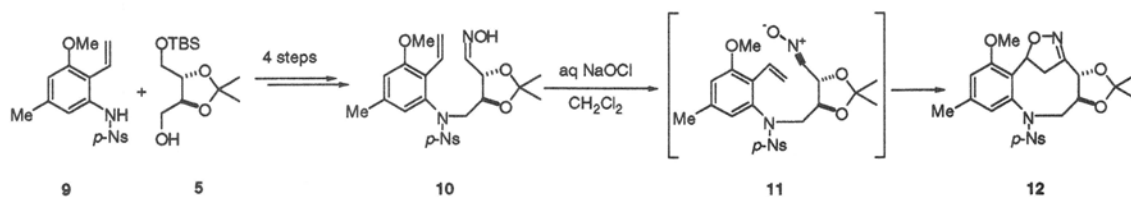
Figure 1

鍵となる 8 員環の構築反応は、オキシム 6 から生成させたニトリルオキシド 7 の分子内 1,3-双極子付加環化反応により可能であるとの知見がすでに得られていた (Scheme 1)。

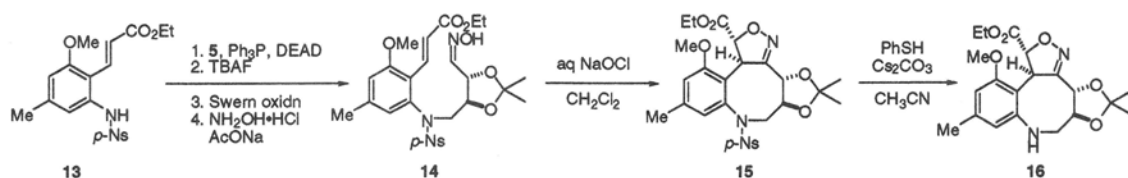


Scheme 1

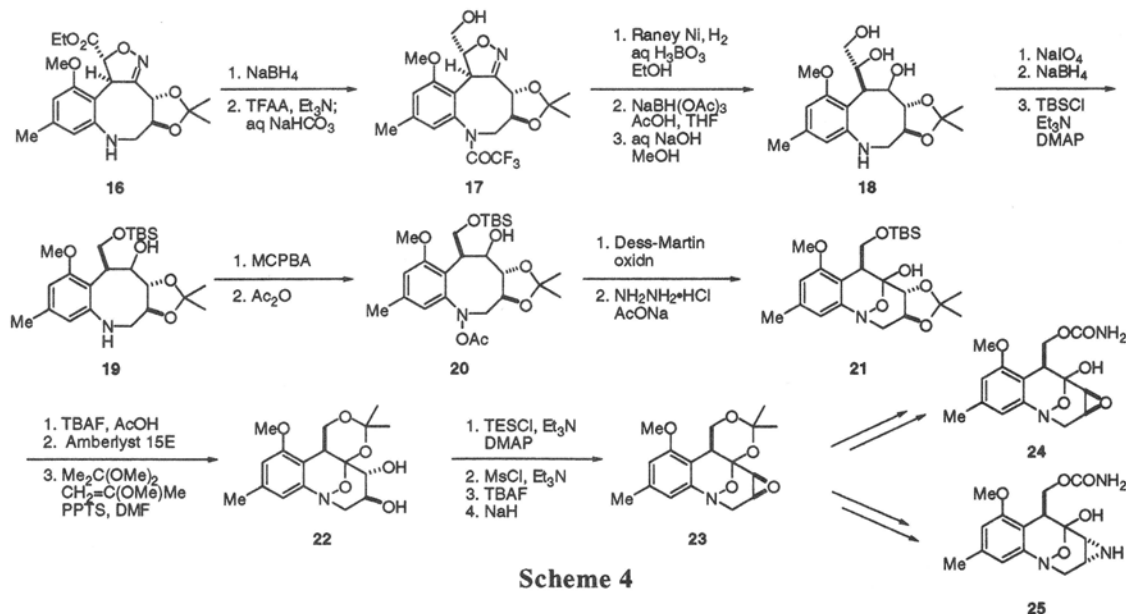
そこで、1 の合成を視野に入れてオキシム 10 を合成し、1,3-双極子付加環化反応を行ったところ望みとしない 9 員環化合物 12 を与えた (Scheme 2)。種々検討を行った結果、桂皮酸誘導体 13 より導いた 14 から、高収率で望みの 8 員環化合物 15 を得ることができ、その構造は $p\text{-Ns}$ 基を除去した 16 の X 線結晶構造解析により確認した (Scheme 3)。



Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4

次に、16 に対してエトキシカルボニル基の還元と二級アミンの保護を行ない 17 へと

変換し、N-O 結合を Raney Ni で切断し、生じたケトンを選択的に還元してトリオール体 **18** とした。続いて、**18** の 1,2-ジオールの開裂により生じたアルデヒドを還元し、一級水酸基を選択的に保護して **19** を得ることに成功した。次いで、**19** の二級アミンを酸化、生じたヒドロキシルアミンを保護して **20** を得た。**20** の二級水酸基を酸化し、続いてヒドロキシルアミンの脱保護により、4 環性化合物 **21** を得ることができた。**21** の適切な保護基の変換を行いジオール **22** とし、数段階を経て望みの立体化学を有するエポキシド **23** へと変換した。**23** から、既知の方法²を適用して FR-900482 類縁体 **24** および **25** を得ることに成功した(Scheme 4)。

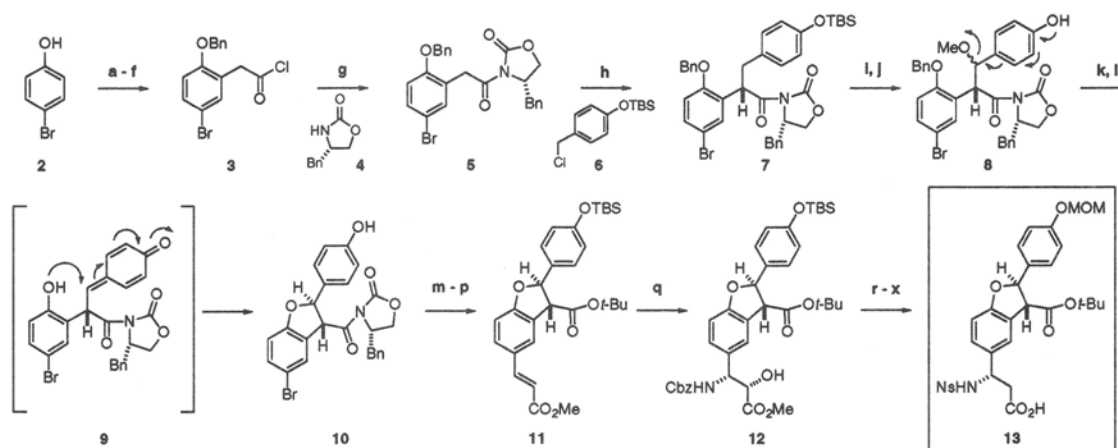
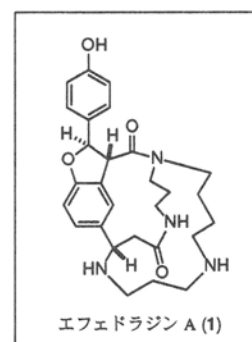
(1) Iwami, M.; Kiyoto, S.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 589.

(2) Fukuyama, T.; Xu, L.; Goto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 383. ,

エフェドラジン A の合成研究 (黒澤 渉)

エフェドラジン A(**1**)は中国の伝承薬である麻黄根の活性成分で、血圧降下作用を有する植物性アルカロイドである。**1** はジヒドロベンゾフラン環、17 員環ポリアミン、 β -アミノ酸等の特異な骨格を合せ持つ特異な構造を有しており、この構造と生理活性に注目し、**1** の光学活性体の合成研究に着手した。

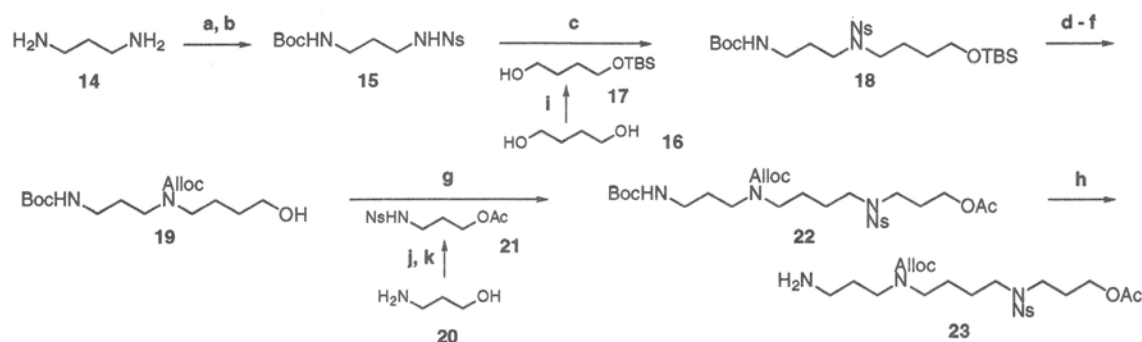
p-ブロモフェノール **2** から 6 段階で酸塩化物 **3** を合成した。**3** を不斉補助基 **4** と縮合させ、イミド **5** とした。**5** を KHMDS で脱プロトン化後、**6** との不斉アルキル化反応で **7** を得た。**7** の TBS 基を除去後、メタノール中での DDQ 酸化でベンジル位にメトキシ基を導入して **8** を得た。**8** を BCl_3 で脱ベンジル化した後 TFA で処理すると、キノンメチド型の中間体 **9** を経て閉環したと考えられる **10** を得た。この際、カルボニルの α 位の立体化学を保持したままで望みのトランス体のみが得られた。フェノール **10** を TBS 基で保護し、不斉補助基を除去して *t*-ブチルエステルに変換後、Stille カップリングに



Reagents : (a) allyl bromide, K_2CO_3 , DMF; (b) diethylamine, 210°C ; (c) benzyl bromide, K_2CO_3 , DMF, 80% (3 steps); (d) O_3 , Me_2S , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C ; (e) NaClO_2 , 2-methyl-2-butene, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, 76% (2 steps); (f) oxalyl chloride, CH_2Cl_2 ; (g) **4**, $n\text{-BuLi}$, THF, 83% (2 steps); (h) KHMDS, **6**, THF, -78 to 0°C , 78%; (i) $\text{NH}_4\text{F} \cdot \text{HF}$, DMF, 60°C ; recrystallization, 68%; (j) DDQ, $\text{MeOH}/\text{dioxane}$, 60°C , 90%; (k) BCl_3 , -78 to 0°C ; (l) TFA, CH_2Cl_2 , 93% (2 steps); (m) TBSCl, imidazole, DMF, 76%; (n) LiOOH , THF; (o) *N,N*-diisopropyl-*O*-*t*-butylisourea, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 50°C , 67% (2 steps); (p) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Bu}_3\text{SnCH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, dioxane, 100°C , 67%; (q) benzyl carbamate, NaOH , $t\text{-BuOCl}$, (DHQD)₂PHAL, $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $n\text{-PrOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C ; (r) PhSSPh, PBu_3 , THF, 60°C , 73%; (s) Raney Ni, EtOH, 70%; (t) $\text{NH}_4\text{F} \cdot \text{HF}$, DMF, 60°C ; (u) MOMCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 98% (2 steps); (v) H_2 , Pd/C, EtOH; (w) NsCl , Na_2CO_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 67% (2 steps); (x) NaOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{dioxane}$

より桂皮酸誘導体 **11** とした。β-アミノ酸は Sharpless の不斉アミノヒドロキシル化反応を鍵反応として合成した。即ち **11** を **12** とした後、水酸基をスルフィドに変換し、Raney ニッケルで脱硫してβ-アミノ酸エステルとした。続いて保護基を変換後、エステルを加水分解してカルボン酸 **13** を得た。

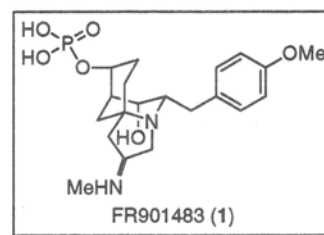
ポリアミンの合成には、当研究室で開発されたスルホンアミド型保護基による二級アミン合成法を利用した。ジアミノプロパン **14** の一方の窒素のみを Ns (2-ニトロベンゼンスルホニル) 基で保護し、もう一方の窒素を Boc 基で保護し、**15** とした。**15** をアルコール **17** と光延反応により縮合し、**18** を得た。後の化学変換を考慮して **18** の Ns 基を Alloc 基に変換後、TBS 基を除去し、アルコール **19** とした。**19** を、アミノアルコール **20** から容易に得られる **21** と光延反応により縮合し、続いて Boc 基を除去してポリアミン **23** を合成した。現在 17 員環ポリアミン骨格への閉環反応、及びそれに続くマクロラクタム化について検討している。



Reagents : (a) NsCl, EtOH, -20 °C; NaOEt, 59%; (b) Boc₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, 99%; (c) **17**, DEAD, PPh₃, toluene, 94%; (d) PhSH, K₂CO₃, DMF, 89%; (e) AllocCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 83%; (f) TBAF, THF, 89%; (g) **21**, DEAD, PPh₃, toluene, 80%; (h) TFA, CH₂Cl₂; (i) *n*-BuLi, TBSCl, THF, 99%; (j) NsCl, Na₂CO₃, CH₂Cl₂/H₂O, 96%; (k) Ac₂O, Pyr, 90%

FR901483 の合成研究 (藤本哲平)

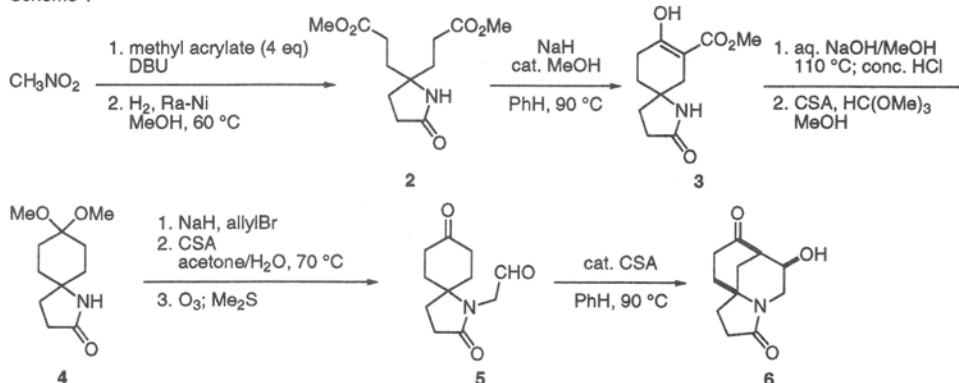
FR901483 (**1**) は 1996 年、藤沢薬品のグループによって、*Cladobotryum* sp. No. 11231 の培養液より単離された新規免疫抑制剤である。高度に官能基化された含窒素 3 環性骨格を有し、窒素原子に隣接した 4 級炭素の構築は多大な困難が予想される。特異な構造と興味深い生理活性のため、多くの合成化学者の注目を集めている。我々は高効率かつ種々の誘導体合成適用可能な全合成ルートの確立を目指し合成研究に着手した。



ニトロメタンとアクリル酸メチルの Michael 付加によって得られたトリエステルを接触還元してラクタム **2** とした。次いで、**2** を Dieckmann 縮合によりケトエステル **3** とした。**3** は加水分解後、脱炭酸によりケトンに変換し、さらにジメチルケタール **4** として単離した。その後、*N*-アリル化、ケタールの脱保護、オゾン分解によりケトアルデヒド **5** とした。**5** をベンゼン中触媒量の CSA を用いて加熱すると、単一生成物として **6** を得ることができた。このようにして、3 環性骨格を有する中間体 **6** の大量合成可能な合成ルートを確立することに成功した (Scheme 1)。

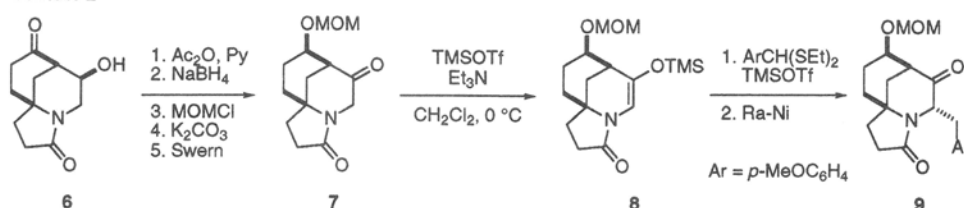
FR901483 (**1**) の基本骨格を構築できたので、次に側鎖部分の立体選択的な導入を検討した。まず、アルドール **6** の水酸基をアセチル基で保護し、NaBH₄ で convex 面からケトン還元し、得られたアルコールをメトキシメチル基で保護した。次に、アセチル

Scheme 1



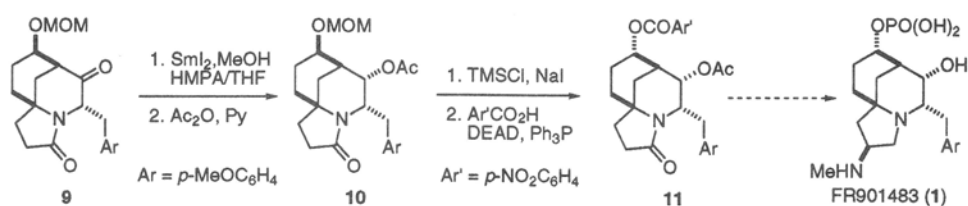
基を除去し、Swern 酸化によりケトン 7 とした。ケトン 7 のパラメトキシベンジル化については、種々のアルドール反応を検討したが成功しなかった。そこで、シリルエノールエーテル 8 とした後、アニスアルデヒドのジチオアセタールと Me_3SiOTf を用いたところ望むアルドール付加体が得られ、ラネーニッケル脱硫により 9 とした。(Scheme 2)。

Scheme 2



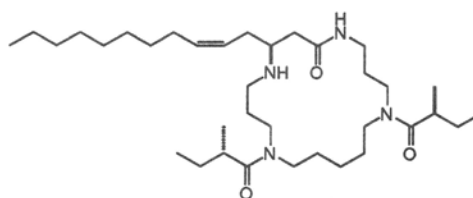
9 のカルボニル基の還元は、通常の還元剤では逆の立体のアルコールを与えるが、ヨウ化サマリウムを用いると望みのアルコールを与えた。得られたアルコールをアセチル基で保護し 10 とした後、メトキシメチル基の除去、水酸基の反転を経てすべての立体化学を制御した中間体 11 を合成することができた (Scheme 3)。

Scheme 3



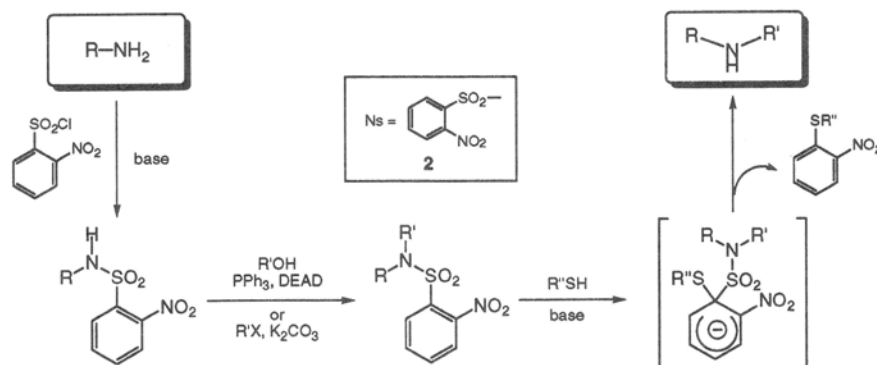
魚毒リポグラミスチン-A の合成研究 (藤原章子)

リポグラミスチン-A (1) は、ヌノサラシ科の魚の皮膚から分泌される粘液中の防御物質として、単離構造決定された¹⁾ポリアミノキシンである。1 は強い溶血作用があり、18 員環ポリアミン骨格と、天然物としては稀な脂肪鎖を含む β -アミノ酸を有している。我々は当研究室で開発したニトロベンゼンスルホニル基 (Ns 基, 2) を用いた 2 級アミンの効率的な合成法²⁾を用いて 1 の全合成に着手した (Scheme 1)。



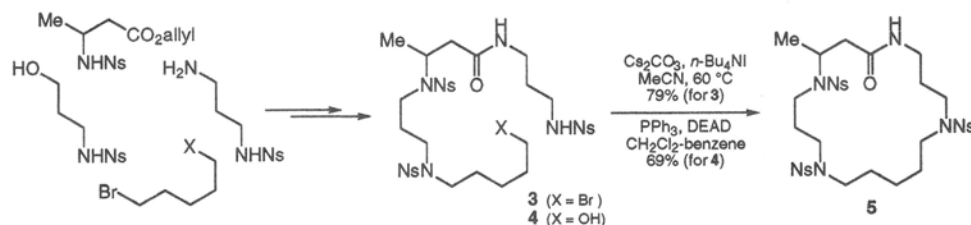
Lipogrammistin-A (1)

Scheme 1



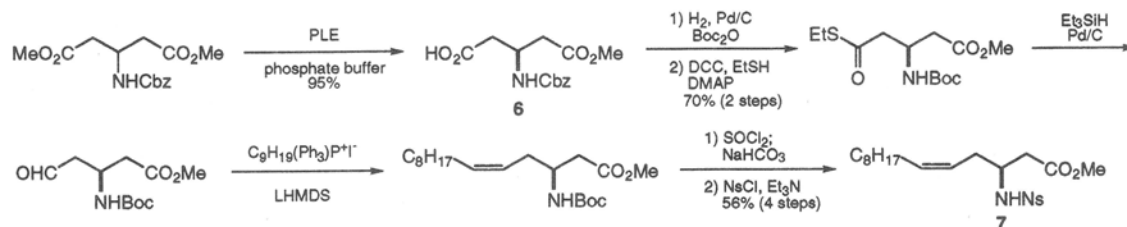
まず、鍵となる閉環反応を検討するためモデル化合物 **5** の合成を行った (Scheme 2)。各フラグメントを Ns 基を用いた *N*-アルキル化により結合させることによって臭化物 **3** を得た。**3** を炭酸セシウム存在下加熱して、高収率で環化体 **5** を得て 18 員環の構成に成功した。またアルコール **4** に対しては光延反応を行い、環化体 **5** を得た。

Scheme 2



また、シス二重結合を含む β -アミノ酸部分の合成を行った (Scheme 3)。文献既知の方法³⁾にしたがい光学活性体として **6** を得た。続いて、当研究室で開発されたチオエステル還元法⁴⁾を用いアルデヒドとした後、Wittig 反応によりシス二重結合をもつ β -アミノ酸 **7** を選択的に得た。

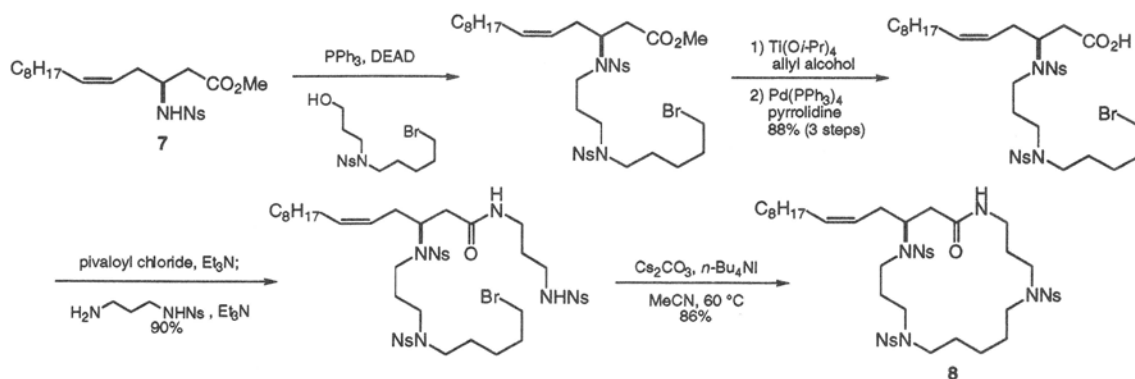
Scheme 3



Scheme 3 で合成した β -アミノ酸 **7** を用いて、モデル化合物 **3** と同様に 18 員環の構築を行ったところ、分子内閉環反応が進行し **1** の基本骨格をもつ環化体 **8** を合成できた (Scheme 4)。

- (1) (a) Onuki, H.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5609. (b) Onuki, H.; Ito, K.; Kobayashi, Y.; Matsumori, N.; Tachibana, K.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3925.
- (2) (a) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373. (b) Fukuyama, T.; Cheung, M.; Jow, C.-K.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5831.
- (3) Ohno, M.; Kobayashi, S.; Iimori, T.; Wang, Y.-F.; Izawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2405.
- (4) Fukuyama, T.; Lin, S.-C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7050.

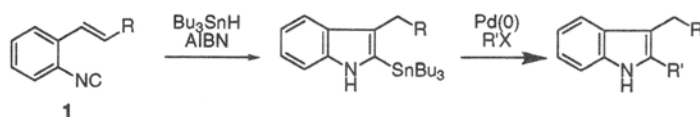
Scheme 4



チオアミドを用いた新規インドール合成法の開発 (山下 徹)

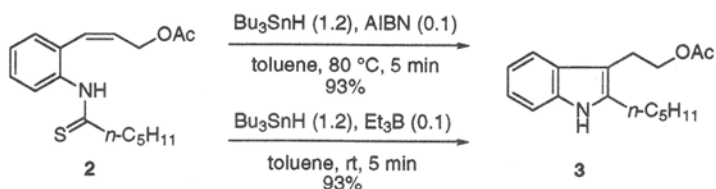
インドール骨格は多くの天然物に含まれており、古くから様々な合成法が開発されてきた。しかし、そのうちの多くは、比較的強い酸性もしくは塩基性条件を必要とするため、複雑な天然物の合成には必ずしも適用できない。最近、当研究室ではイソニトリル **1** のラジカル環化反応を用いた穏和な合成法を開発した (Scheme 1)¹⁾。この反応を基にしてチオアミドを用いた 1 段階で 2,3-二置換インドール合成法の開発に着手した。

Scheme 1



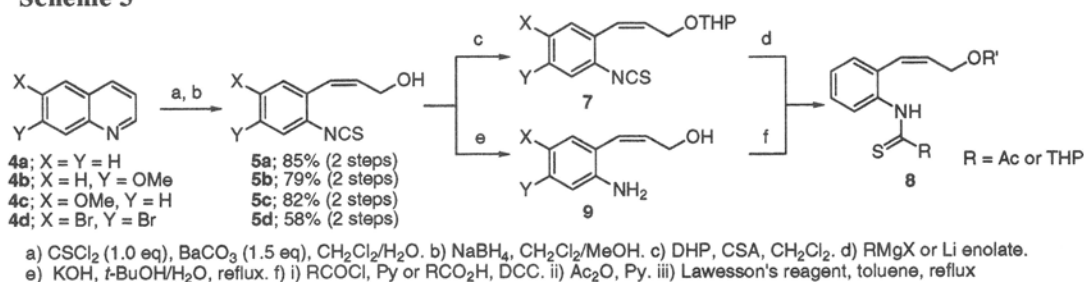
まず、市販のヨードアニリンから合成したシス体チオアミド **2** を AIBN 存在下トルエン中スズヒドリドと加熱すると、対応する 2,3-二置換インドール **3** が高収率で得られた。なお、AIBN の代わりに Et₃B を用いると反応は室温で進行する (Scheme 2)²⁾。また、トランス体を用いると反応速度、収率共に低下することが分かった。

Scheme 2



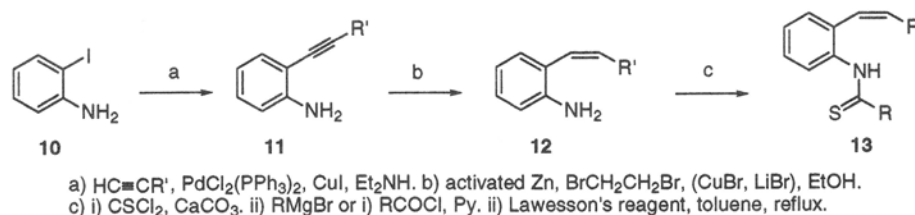
シスオレフィンを含む前駆体の合成に関しては、キノリン **4** 及び 2-ヨードアニリン **10** を用いる簡便な合成法を開発することができた。まず、既知の方法でキノリンをチオフォスゲンで開環しシス体の α,β -不飽和アルデヒドとした後、NaBH₄で還元してイソチオシアネート **5** を得た。水酸基を保護した後、求核剤を付加することでチオアミド **8** に変換した。また、イソチオシアネートを加水分解しアニリン誘導体 **9** とし、次いでアミドに変換してから Lawesson 試薬を作用させチオアミド **8** へと導くこともできた (Scheme 3)。

Scheme 3



更に、2-ヨードアニリン **10** と末端アルキンの Sonogashira 反応で得たフェニルアセチレン **11** を活性亜鉛還元により部分還元する方法も見出した (Scheme 4)。

Scheme 4



上記の方法を用いて種々のチオアミドを合成しインドール生成反応を行ってみたところ、様々な置換基を有する 2,3-二置換インドールが得られることが分かった (Table 1)。反応は極めて穏和な条件下で進行するため、酸または塩基に不安定な官能基、例えば、エステル、THP エーテル、シリルエーテルやβ-ラクタムが共存可能である。また、芳香環上に置換基を有する基質においても良好な収率で望むインドールを得ることができた。

Table 1

R	R'	time (min)	Bu_3SnH (eq)	Et_3B (eq)	yield (%)	R	R'	time (min)	Bu_3SnH (eq)	Et_3B (eq)	yield (%)
Me	CH_2OAc	5	1.2	0.1	89	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	CH_2OTHP	5	1.2	0.1	94
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	CH_2OTHP	5	1.2	0.1	83	CH_2OCH_3	CH_2OAc	5	1.2	0.1	78
$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	CH_2OAc	5	1.5	0.1	93		CH_2OTHP	5	1.2	0.1	93
$o\text{-Hex}$	CH_2OTHP	30	2.0	0.1	84	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	5	2.0	0.15	80
1-adamantyl	CH_2OAc	15	10	0.1	36	Me	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$	15	2.0	0.15	75
Bn	CH_2OTHP	45	5.0	0.4	66	Me		15	2.0	0.15	68
	CH_2OAc	5	3.0	0.1	82						

(1) Fukuyama, T.; Chen, X.; Peng, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3127.

(2) Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791.

インドール合成法開発の波及効果

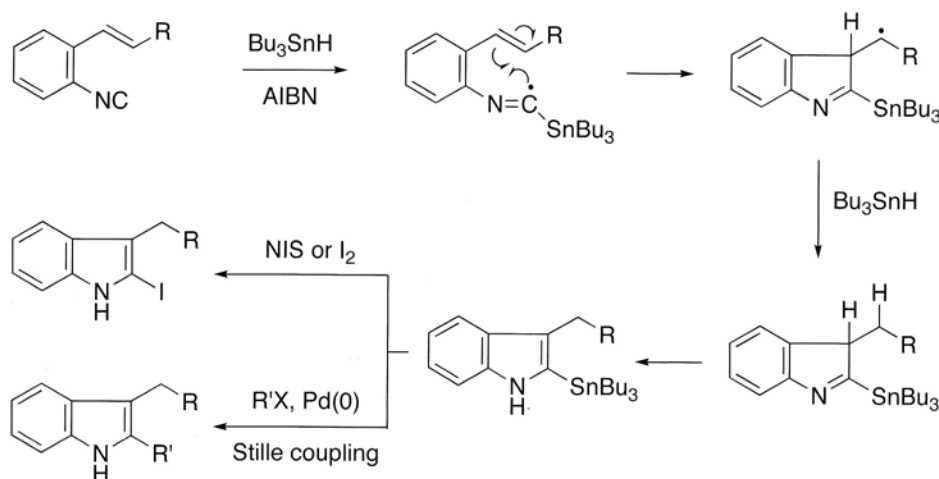
東京大学大学院薬学系研究科 福山 透

1. はじめに

「芋づる式」というおいしい言葉があるが、研究においてもある局面を開きしようと一心不乱に努力していると、不意に面白い現象に出くわすことがある。これはいける、と思ってしばらく掘り起こしていると、またまた美味しそうな芋を見つけることもある。勿論、「果報は寝て待て」なんて怠けていては、少なくとも有機合成においては面白いことは見つからないし、それでちょくちょく見つかるようではアホらしくて一所懸命働く気もしない。本講演ではインドール合成法を開発した結果、どのような芋が見つかったかについて紹介したい。

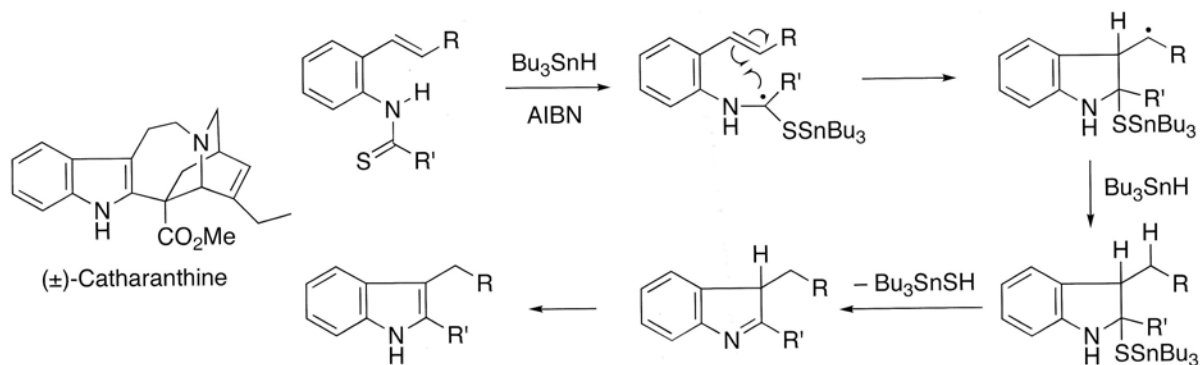
2. インドール合成法の開発

1993 年にふとしたことからイソニトリルのラジカル反応を用いたインドール合成を思い付き、2,3-二置換インドールの汎用性の高い合成法を確立することができ、後に第一世代インドール合成法と呼ぶことにした¹⁾。これをインドールアルカロイドの全合成に適用してそれなりの成果をあげることができたが、残念ながら(±)-catharanthine の全合成研究途上でインドールの 2-位に sp^3 炭素を導入するのが極めて困難であることが判明した。

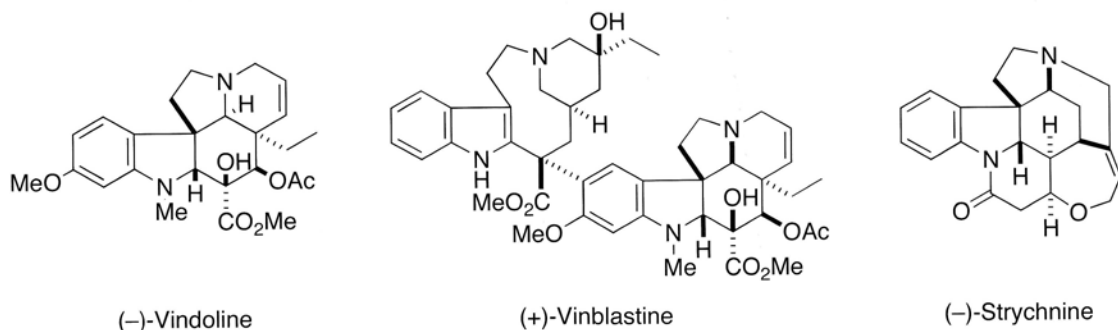


全合成を志す者の決意というか、だから全合成をやっているというべきか、一旦始めた全合成は何か何でもやり遂げるといふ習癖もしくはプライドというものがある。壁に阻まれた時こそ面白いことが見つかる Golden Opportunity がやってきたと思うべきである。ところが、全合成とは最近単離構造決定された、そこそこ構造が面白くて生理活性も興味深い天然物を、我こそは一番乗りなりと、なりふり構わず「世界初」の合成をすることに最大の意義があると誤解されている若者が時々見受けられる。私は拙速かつ第三者に何かを伝えるものを持たない First Total Synthesis より、見るべきものがある Tenth Total Synthesisの方が意義深いと思う。困難に直面した時に SciFinder で安易な逃げ道を探し回るよりは、頭をフル回転させて何か面白いことをやってやろうと奮い立つ頼もしい若者が一人でも多く輩出することを願っている。Catharanthine 合成上の困難の解決策は、第一世代インドール合成法の適用にこだわり過ぎてなかなか思い浮かばなかったが、ひょっとしたら Barton のラジカル脱酸素化反応と同じような反応が、チオアミドにおいても起るのではない

かと考えるに至った。早速下のスキームのような反応を行なったところ、最初の実験で収率良く進行することが分かった²⁾。

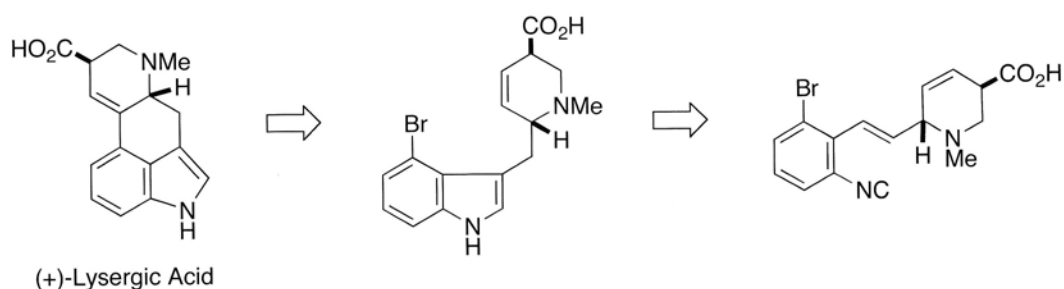


この第二世代インドール合成法は非常にパワフルで、第一世代合成法で青息吐息になって合成した(-)-vindolineなどは比較的容易に合成できたので、目標をより高く設定して、(+)-vinblastine³⁾、次いで(-)-strychnine⁴⁾の効率的全合成を達成して有用性を示すことができた。

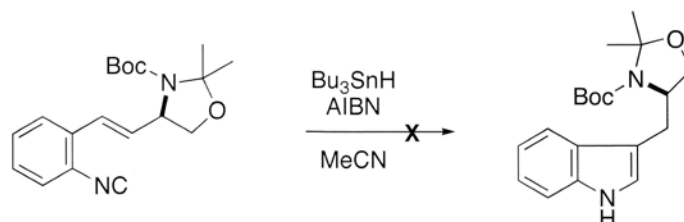


3. (+)-Lysergic Acidの全合成研究

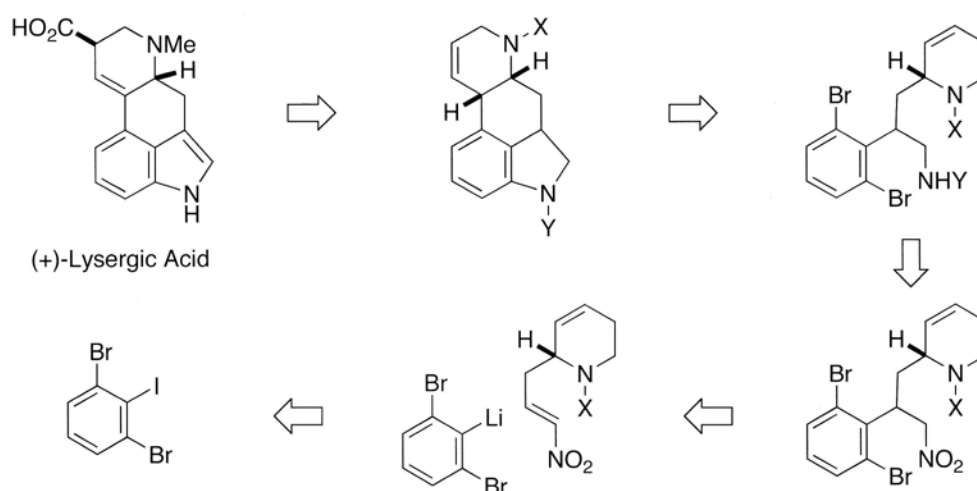
第一世代、第二世代インドール合成法を確立してから自信過剰になったというわけでもないが、インドールアルカロイドを見ると大抵は何とかなるのではないかと思ひ、麦角アルカロイドの構成化合物である lysergic acid (リゼルグ酸) の光学活性体を合成してみることにした。1954 年に Woodward が初の全合成を達成して以来、現在までに 11 件の全合成が報告されているが、不思議なことにやっと 2004 年にラセミ体の合成中間体を酒石酸で光学分割することによって初めて光学活性な(+)-lysergic acid の全合成が報告された⁵⁾。私たちはまず次のような逆合成解析を行なって、第一世代インドール合成法を機軸とし、分子内 Heck 反応を鍵反応とする立体選択的合成ルートを企画した。



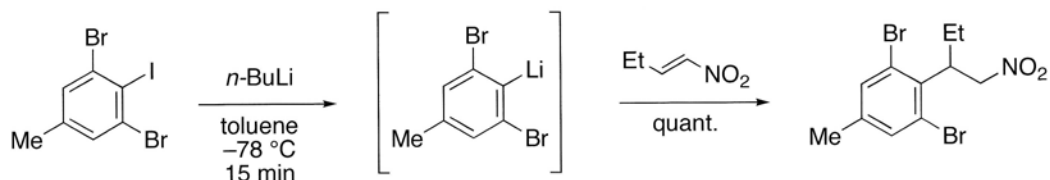
ところが、幸か不幸か（今から思えば勿論「幸」であるが）当然進行するものと思っていたモデル実験で目的化合物が得られてこなかった。ちょっと信じられないので少なくとも3回はやり直してもらったがうまくいかなかった。後日、別の学生が Bu_3SnH の代わりに EtSH を用いたところ同様の環化が進行したので、おそらく Bu_3SnH の品質が低下していたのではないかと考えている。「学生のやり方が悪いのでは？」という思いが多少脳裏をかすめたことは否めないが、まだ全合成を始めたばかりだったので、遊び心で別の逆合成解析をやってみることにした。



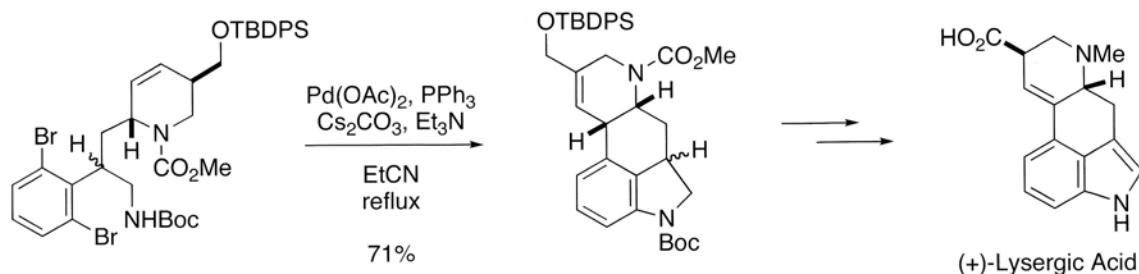
Heck 反応には拘っていたので、C-C 結合と C-N 結合をワンポットで形成してみたら面白いのではないかと考えた。いわゆる、パラジウム触媒を用いた Heck-Buchwald 型反応で lysergic acid の基本骨格を一挙に構築するわけである。ところが、肝心の Heck-Buchwald 型反応に用いる両オルト位が臭素で置換された β -アミノエチルベンゼン中間体の簡便な合成法が無いことに気がついた。紙面上は 2,6-dibromiodobenzene のヨウ素-リチウム交換をして、得られた 2,6-dibromophenyllithium がニトロオレフィンに付加すれば目的物が得られるのだが、十中八九ベンザインができてしまうのではないかと考えたことは事実である。冒険とは思ったが、どうなるかは実際にやってみなければ分からないし、合成の初期段階だから何をやっても構わないという気楽さもあった。



モデル実験で THF を溶媒に用いた時は反応が複雑化したが、非極性溶媒であるトルエンを用いて $n\text{-BuLi}$ の反応性を落とし、ニトロオレフィンを加えたところ定量的に付加体を得ることができた。やはり有機反応は実際にやってみなければという例である。冗談ではあるが、これは私が考えたから学生にやってもらったけど、学生が自分で考えてやってみたいなどと言ったら、「ベンザインができるだけだからやめておけ」と言ったかもしれない。しかし、本当のところは、ボスの忠告を聞かずにサッサと自分でやってしまう学生が私は好きである。全てのことを予見できるボスなんて居るわけではないし、自分がやってみたいことを実行しながら成長していくのが学生なのだから。

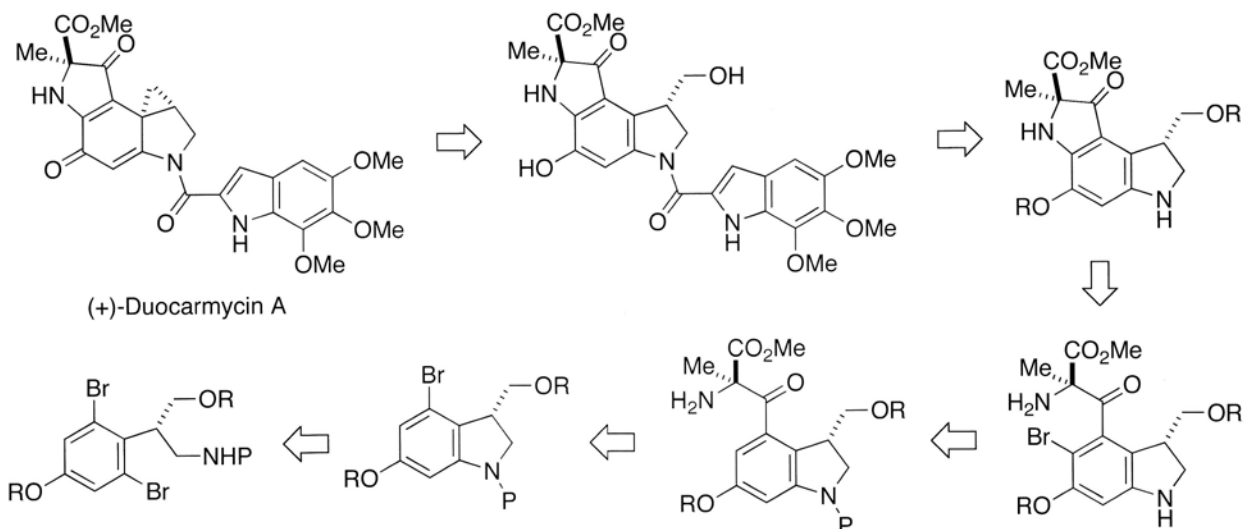


この反応を使って(+)-lysergic acid の合成を開始し、肝心の Heck-Buchwald 型ダブル環化も首尾よく進行して全合成を達成することができた。



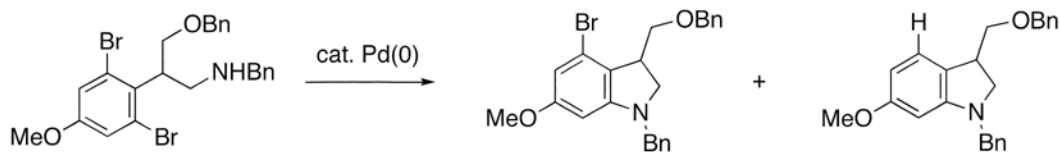
4. (+)-Duocarmycin A の全合成研究

上記 lysergic acid の合成研究で開発した 2,6-dibromophenyllithium のニトロオレフィンへの付加反応と、それに続く Buchwald 型の C-N 結合形成反応は indoline (2,3-dihydroindole) の一般的合成法となりうる。そこで、(+)-duocarmycin A の全合成に適用することによりその有用性を検証することにし、以下のような逆合成解析を行なった。



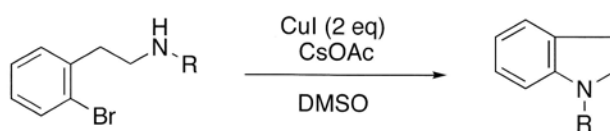
Lysergic acid 合成の時には両方の臭素を利用するので問題にはならなかったが、duocarmycin の場合は臭素を一つ残しておく必要がある。種々のパラジウム触媒やリガンドを用いたが、どうしても目的とするインドリンを高収率で得ることができなかった。相当な閉塞感がある中で、米国出張に行く前日、学生にヨウ化銅 (CuI) を加えてみたらと助言した。これは特に深い意味があるというわけでもなく、Liebeskind が CuI 添加により Stille カップリングが加速するという論文を出し

ていたので⁶⁾、ひょっとしたら Buchwald 型の反応においても加速効果が見られるのではないかという単純な理由からだった。帰国してその学生にどうだったと聞いてみたところ、CuI を入れたら色がサッと変わったので念のために加熱する前に TLC をチェックしたら殆ど反応が終わっていたという、驚くべき結果を話してくれた。



reagents	solvent	time	temp	yield	debrominated
Pd(PPh ₃) ₄ , <i>t</i> -BuONa, K ₂ CO ₃	toluene	3 h	100 °C	28%	7%
Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>o</i> -tol) ₃ , CsOAc	DMF	4 h	120 °C	34%	trace
Pd ₂ (dba) ₃ , P(<i>o</i> -tol) ₃ , CsOAc, CuI	DMF	5 min	rt	66%	none

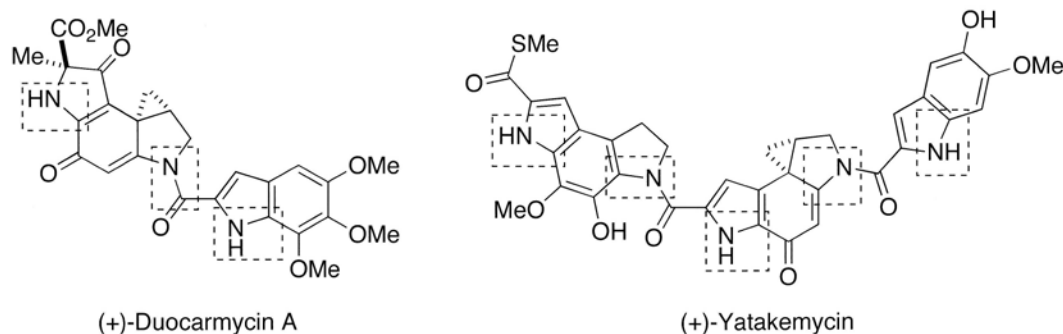
さらに彼はこの劇的な加速効果（？）にパラジウムは関与していないと確信し、CuI と CsOAc の組み合わせが良いことと、凍結脱気した溶媒を用いる必要があることを私に報告した。確かに CuI を入れてみたら、と助言したのは私だが、まさか短期間にここまで発展させてくれるとは思わなかった。分子内反応ではアミン、アミド、ウレタンとも良好な収率で環化し、特に *o*-nitrobenzenesulfonamide (nosyl (Ns) amide) が有効であることが分かった⁷⁾。その後、ヨウ化体を用いれば分子間反応も進行することと、市販の無水 DMSO を用いれば凍結脱気する必要がないことも分かった⁸⁾。私は常々スタッフや学生達に、私が寝ている間に素晴らしい反応を見つけて、世の中の人たちが「福山反応」と名付けてくれることを願っている、などと冗談を言っているが、この CuI-CsOAc による芳香環アミノ化反応はインパクトにおいてはまだまだながら、それに近い話である。



R	CsOAc (eq)	temp (°C)	time (h)	yield (%)
H	5	rt	1	47
Bn	5	rt	5	87
Bn ^a	5	90	24	83
Ac	10	90	24	82
Boc	10	90	24	82
Alloc	10	90	24	75
Cbz	10	90	24	77
Ns	5	90	1	92

^aCatalytic amount of CuI (20 mol%) was used.

この CuI-CsOAc による強力な芳香環アミノ化反応を 3 度用いることで (+)-duocarmycin A の全合成を達成し⁹⁾、さらに完成間近の (+)-yatakemycin の合成においては本反応を 5 ヶ所の C-N 結合形成に用いている。



5. おわりに

頑張って芋づるを引っ張っても美味しい芋が取れてくる保証は全然ない。しかし、常に夢を見ながら掘り続けなければ何も見つからないと思う。この講演で、全合成とはただ既知反応を組み合わせて、最初から答えが見えているようなことをやっているのではなく、思う存分遊び回れる（苦しくとも）楽しい世界であると感じ取っていただければ幸いである。

参考文献

- 1) T. Fukuyama, X. Chen, and G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127 (1994).
- 2) H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3791 (1999).
- 3) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2137 (2002).
- 4) Y. Kaburagi, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10246-10247 (2004).
- 5) I. Moldvai, E. Temesvári-Major, M. Incze, É. Szentirmay, E. Gács-Baitz, and C. Szántay, *J. Org. Chem.*, **69**, 5993 (2004), and references cited therein.
- 6) L. S. Liebeskind and R. W. Fengl, *J. Org. Chem.*, **55**, 5359 (1990).
- 7) K. Yamada, T. Kubo, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Synlett*, 231 (2002).
- 8) K. Okano, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **5**, 4987 (2003).
- 9) K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630 (2003).

含窒素天然物の全合成研究

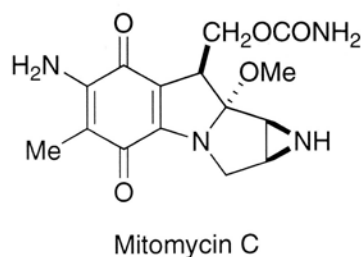
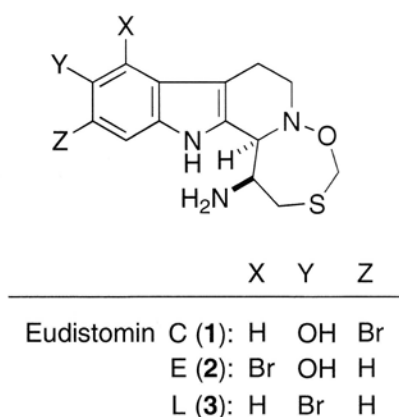
東京大学大学院薬学系研究科 福山 透

1. はじめに

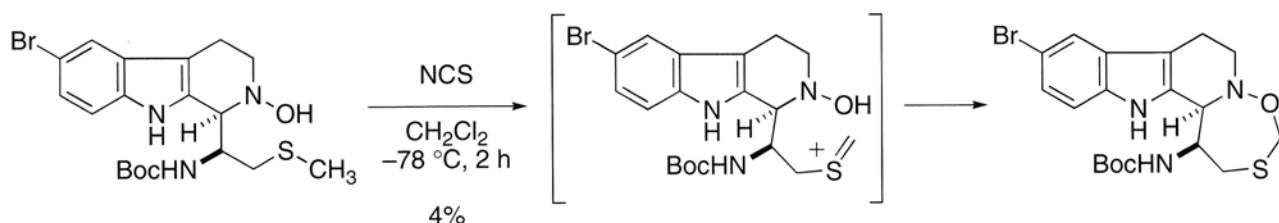
取りあえず上記の講演タイトルを山口雅彦先生に送ったものの、さて何についてお話しようかな、と、講演要旨の締め切りが数日後に迫ってから真剣に考え始めた。私は何を話してもいいような「いい加減なタイトル」を多用するために、後から何について講演したのかサッパリ分からなくなるのが常である。当研究室で開発されたインドール合成法を用いたインドールアルカロイドの全合成はもう聞き飽きた、という声が聞こえてきそうだし、ニトロベンゼンスルホンアミドの化学もかなりルーティン化してきたので、これも聞き飽きた、などと言われそうである。ヨウ化銅 (CuI) と酢酸セシウムを用いた芳香環アミノ化反応は非常に強力で、従来にはないユニークな含窒素天然物全合成が可能になってきているが、これは昨年の札幌シンポジウムで講演したため、あ、またここでも話している、と、言われるのも (いや、多分言われたいとは思っているけれど) しゃくにさわる。ということで、少し趣向を変えて小品 3 篇をお話しすることにした。

2. (-)-Eudistomin C の全合成

Eudistomin C (1) は 1984 年に北大薬学部の小林淳一先生がイリノイ州立大学の Kenneth Rinehart 先生のもとでポストドクをされていた時に、カリブ海産の群体ホヤから単離・構造決定された一連の β -カルボリンアルカロイドで、eudistomin E (2) と同様に顕著な抗ウイルス活性を示すとともに oxathiazepine 環という極めて特殊な構造を有することで注目を浴びた化合物である¹⁾。

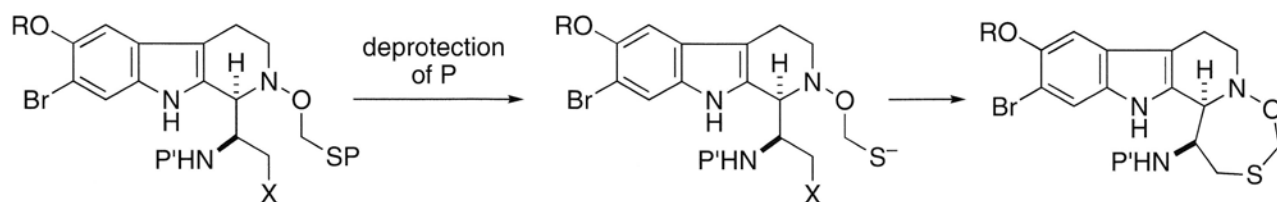


千葉大薬学部の日野亨先生と中川昌子先生のグループはこの興味深い天然物の全合成に精力的に取り組まれ、Eudistomin L (3) の初の全合成が 1989 年に報告された²⁾。このパイオニア的研究での唯一の問題点は oxathiazepine 環構築の収率が低いことである (4%)。まだライス大学で第一世代のインドール合成法を開発する以前のことであるが、eudistomin の全合成には改良する余地が十分あると思い、独自のアイデアで挑戦することにした。

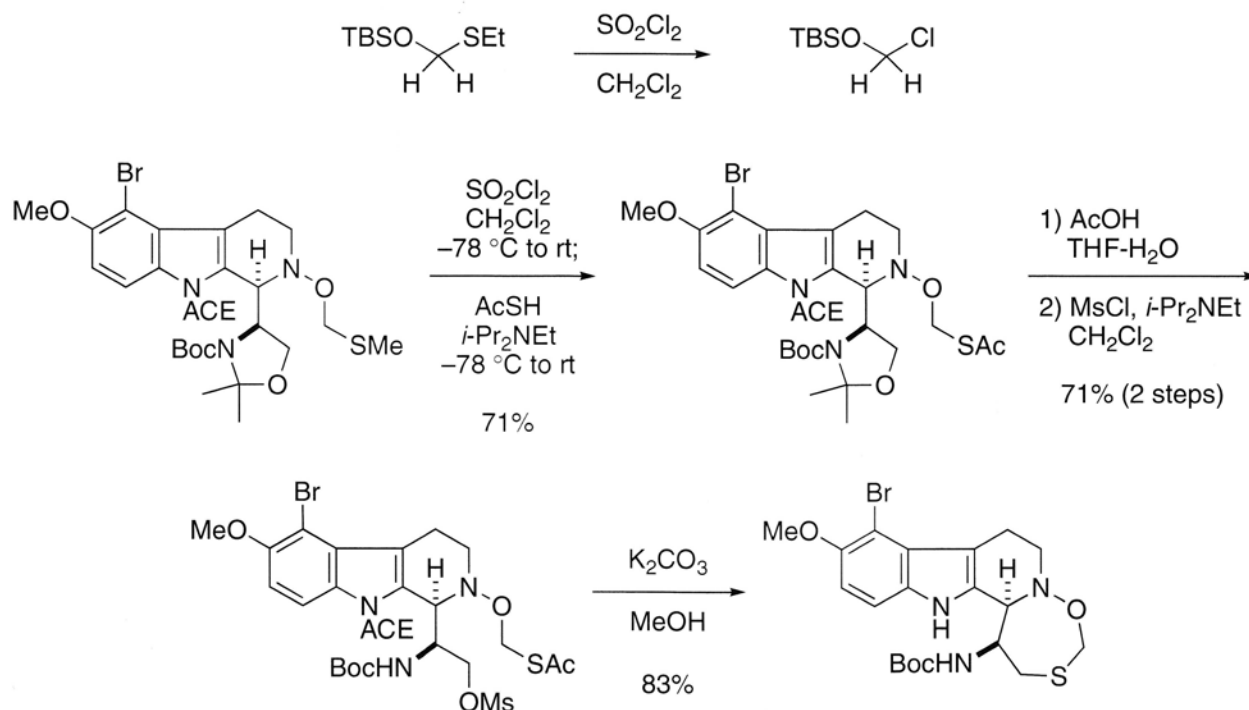


米国で 1 年間モデル実験を行なったが、残念ながら、基礎的な情報は得られたものの、このルートで行けば目的地に到達できると確信できるような目覚ましい結果は得られなかった。1996 年に東大の実験室が完成してから当時助手だった徳山さんに研究を引き継いでもらったが、這い上がっては蹴落とされるということの繰り返しだった。他の研究グループの連中も同様に苦しんでいて、中川先生の合成が金字塔のように輝く日々が続いた。Eudistomin は見たところ小分子で、少し工夫をすれば比較的簡単に落城するであろうと甘く見ていたが、結局完成するまでに 6 年近くの時間を費やすほどの手ごわい相手であった。これと同様のことが mitomycin C にも言えるだろう。小分子でわりと簡単そうに見えるため、この 40 年ほどの間に何十ものグループが全合成に挑戦したが、今までに成功したのは恩師の岸義人先生と私たちの 2 グループだけである。Eudistomin に関しては私たちも「飛んで火に入る夏の虫」になりかけたのだが、ここが全合成の面白いところである。とにかく、仮にも全合成を始めてしまえば簡単には白旗をあげることが出来ないので、何とかしなければというプレッシャーの下で全力投球を余儀なくされる。この必死の状態で、時々キラリと明かりが見えてくることもあるのだ。とは言え、こと eudistomin に限ると、実は万策が尽きてしまった。うまく研究が進まなくとも、一晩眠れば朝にはろくなアイデアでなくても大抵は次の一手というのが浮かんでくるのだが、アイデアが完全に枯渇してしまったように思えたのだ。「では、何故 eudistomin C の全合成が完成したの？」という質問に対する答えは、「研究再開直後に思いつき、とても実現不可能だと思って神棚に放置しておいた、ほこりの被ったアイデア」を持ち出してきたからだ。つまり、不安定中間体であるチオレートがチオホルムアルデヒドを放出する前に 7 員環を形成すれば良いのだが、ヒドロキシルアミンの脱離能を考えると、まず無理だろうと思った。あと一つはチオール保護基の問題で、緩和な塩基性条件下で容易に脱保護出来るのは当然のことながら、そこ

に至るまでの諸反応条件に耐え得るものでなければならない。このような都合の良い保護基は思い浮かばなかったもので、誰にも話さずにこのアイデアは神棚にしまうことにした。



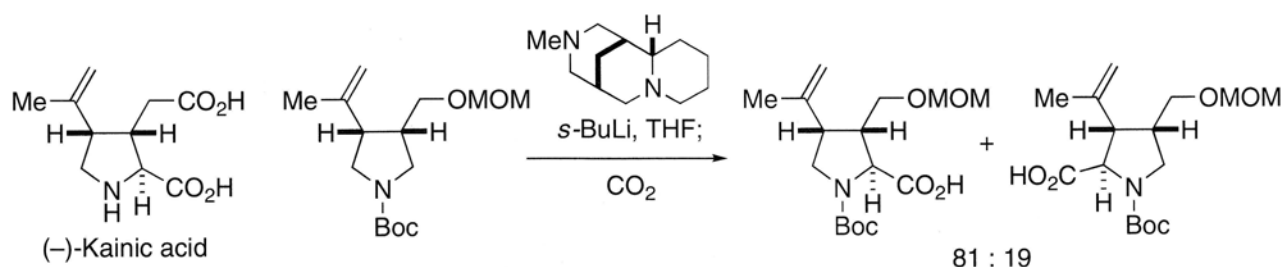
一所懸命に努力していると、神様もたまには微笑んでくれるらしく、2000 年の 10 月にスイスの ETH を訪れた時、誰と話していた時かは忘れてしまったが、アルコールの保護基に TBSOCH₂ 基を使っていたので、どうやって保護したのか聞いてみた（学生諸君、分からないことがあったらその場でサッサと（恥を忍んででも）聞かないと知識は広まらないよ）。私は知らなかったのだが、その文献既知の方法³⁾を見た時に「ピン」ときた、「これは eudistomin の合成に使える！」と。帰国後、早速方針を転換して突き進んだところ、このアイデアは非常にうまくいき、間もなく eudistomin C の全合成を達成することが出来た⁴⁾。下のスキームには最近完成した eudistomin E の全合成の一部を示しているが、この oxathiazepine 環構築法はスケールアップにも十分に耐え得ることが分かった。



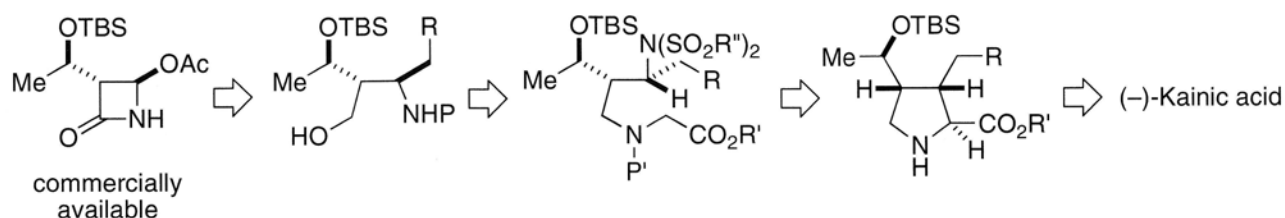
3. (一)-Kainic Acid の全合成

以前、教授会で現国立医薬品食品衛生研究所所長の長尾拓先生の横に座っていた時、カイニン酸が不足気味なので効率良い全合成をやってみたら、と話されていたので、これも

また小分子で簡単そうだから合成してみようかな、と軽はずみに始めてしまった。
 (-)-Kainic acid は海人草から単離されたグルタミン酸受容体アゴニストで、以前は回虫駆除剤として用いられていたが、現在では神経変性疾患分野の研究に標準物質として広く用いられている。日本近海の海人草はほぼ絶滅し、フィリピン沖で採集されたものから英国の会社が抽出・販売したり、製法は知らないがカナダの会社が合成品を売っているらしい。それはともかく、位置選択的なリチオ化とそれに続く炭酸化を鍵反応として青息吐息で(-)-kainic acid の全合成を終えたが、学問的にはそれなりの価値はあっても大量合成に向いていないことは明白であった⁵⁾。

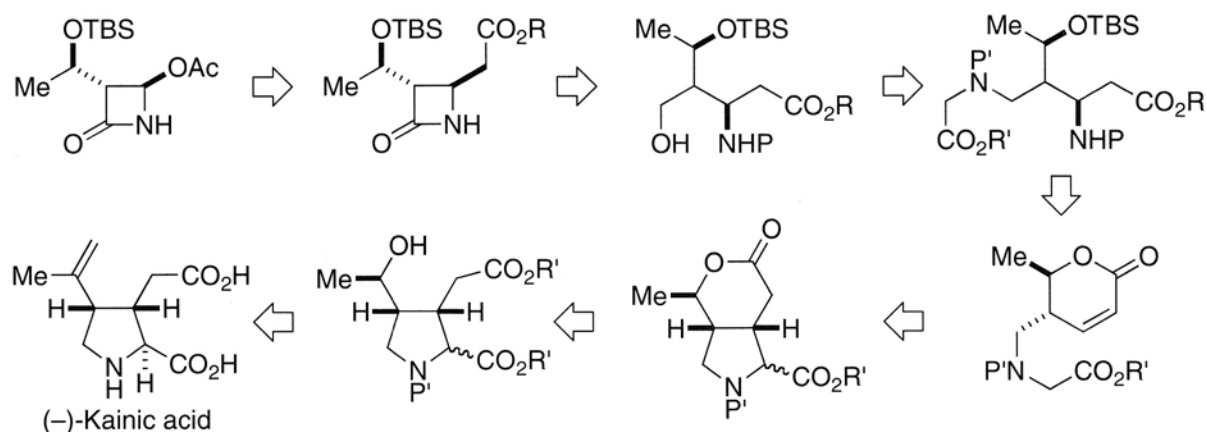


現在までに多数の(-)-kainic acid の全合成が報告されているが、どれも一長一短があって、これが決定版だ！というのがまだ無いのが実情である。以前は、全合成といえば、何とか最終目標に到達すれば一件落着であったが、これからは必要なものを必要なだけ作ることができなければ我々の存在価値が根底から揺らぎかねない。何とかしなければと考えていくうちに、カネカや高砂香料で工業的に生産されている thienamycin 類の合成中間体を出発原料にして、アミンを活性化して分子内 S_N2 反応で C-C 結合を形成すれば立体化学を制御したピロリジン骨格の構築ができるし、そのような全合成を見たことがなかったので面白そうだった。しかし、現実やはり厳しくて、アミンを種々のスルホンイミド



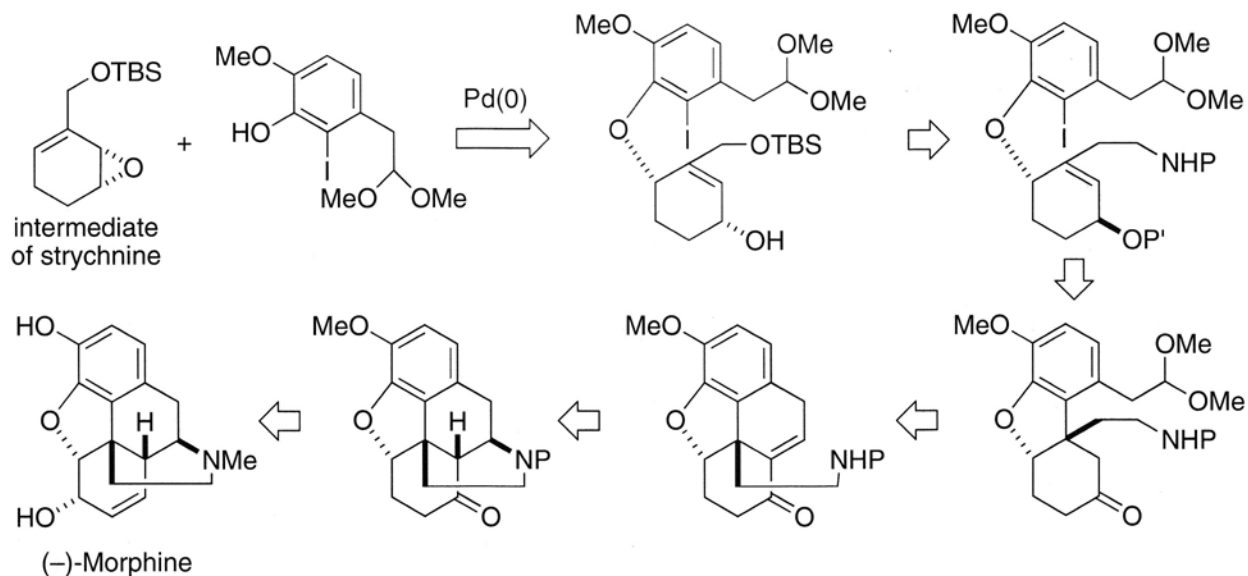
に変換して活性化したが、エステルアニオンの分子内 S_N2 反応によるピロリジン環構築には成功しなかった。実験科学に従事する者が生き残っていくためには、「転んでもタダでは起きない」というのが鉄則で、失敗が続くからといって悲嘆に暮れているだけなら転職を考えた方がよい。この場合も、下のスキームのように α, β -不飽和ラクトンに分子内マイケル付加反応を行えば、速度論的に有利なシス体 that 得られるのではないかと期待が持てた。逆マイケル反応によるグリシンユニットの脱離という最悪のシナリオもあったが、

「案ずるよりは産むが易し」のとおり、この鍵反応は期待通りに進行してカルボキシル基の立体化学が kainic acid と同じシス体が主生成物として得られた。さて、こうなってみると高価な（実はカネカから頂戴したので本当はいくらなのか知らない）β-ラクタムを出発物にするのではなく、もっと安価に作る合成ルートを考案した結果面白い成果が出ている。詳しくは講演でのお楽しみということで。



4. (±)-Morphine の全合成

ある水曜日の夜のグループミーティングで、学生が何かのプレゼンテーションをしている時だったと思うのだが、集中力の乏しい私は目の前の morphine の構造式を見ていて「オヤッ」と思った。これは私たちが strychnine の全合成に用いた中間体を使えば、光学活性体が比較的簡単に合成できそうに思えたと、学生の発表は上の空で、サラサラと下図のような全合成計画を立てた。しかし、大学院生でも考えそうなパラジウム触媒を用いた鍵反応は絶対に誰かがやっているだろうと、ミーティング後に SciFinder で調べてみると、案の定 2000 年以降に galanthamine の合成研究で 3 グループが用いていてちょっとガッカリ。



Morphine の全合成も 2002 年に Trost が報告していた⁶⁾。しかし、改良すべき点が多々あるので、大学院生のプロジェクトとしては面白いと思って全合成研究を開始することにした。学生の腕が良かったということもあるが、ほぼこの合成計画に沿ったルートでラセミ体の morphine 全合成を最近達成することが出来た。まだまだ完成には程遠い代物であるが、「こんな合成もあるよ」ということでご紹介したい。

5. おわりに

40 分という短い時間の中でどれだけ全合成についてお話できるかは自信の無いところであるが、「面白そうなアイデアがあったらすぐに実行に移そう」、「転んでもタダで起きてはならない」、「自分の経験を大事にしよう」などの教訓を感じ取っていただければ幸いである。なお、ここでお話する全合成はひたすら頑張ってくれた院生・研究生と徳山英利助教授、横島聡助手、菅敏幸現静岡県大教授との緊密な連携プレーの成果であり、ここに感謝したい。

参考文献

- 1) K. L. Rinehart, J. Kobayashi, G. C. Harbour, R. G. Hughes, Jr., S. A. Mizesak, and T. A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1524 (1984).
- 2) (a) M. Nakagawa, J.-J. Liu, and T. Hino, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2721 (1989); (b) 中川昌子, 劉進軍, 日野亨, *有機合成化学協会誌*, **48**, 891 (1990).
- 3) T. Benneche, L. L. Gundersen, and K. Undheim, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **B42**, 384 (1988).
- 4) T. Yamashita, N. Kawai, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15038 (2005).
- 5) Y. Morita, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **7**, 4337 (2005).
- 6) 最近の総説: J. Zuzala and T. Hudlicky, *Synlett*, 388 (2005).

筑波大学の早川一郎さんから今年度の天然物談話会の夜ゼミ講師を引き受けてほしいという要請があり、はたと返答に困ってしまった。過去に何度も談話会に出席したわけではないが、出席したときはポスター会場で学生たちと飲んでいて記憶しかなく、現在静岡県大の教授になっている菅さんが私の研究室の助手だったときに、バカな(いや、お調子者の)学生どもを駆使して実験のコツを説明していたのをほんの少し垣間みただけである。以前、月刊「化学」の編集者に、若者のためになるような話を連載で書いてほしいと依頼された時、要点が箇条書きに書いてあったものを見て、直ちに「僕はこんな説教じみた事は書けない！」ってお断りしたのだが、粘り強い説得に根負けして書いたのが「研究者ノート」である。今まで立派な主義主張を貫きながら生きてきた「孤高の人たち」とは正反対の、いい加減な人生を歩んできた私に早川さんは一体何を話させたいんだろう？

早川さんが講演要旨の見本としてメール添付してくれたのは昨年度に夜ゼミ講師をされた上村大輔先生の7ページに及ぶ立派なもので、怠け者の私はますます気が重くなってきた。研究の話と言ったって、多分夕食でビールくらい飲んできて、今も飲んでいるような連中に向かって話をするのだから、懇親会の途中でスピーチするような「殆ど誰も聞いてないよ」状態になる可能性もあるので、真面目に研究の話をするのも(私が)つまらない。確かに、今まで自分で一番気分良く講演出来た、と印象に残っているのは、昔 ACS New Jersey Section に招待されて、夕食時に5、6杯ワインを飲んでから話した時の事だが、時間無制限と言われているので私の気分高揚状態がどれくらい持続するかは極めて心もとない。あれこれ悩むうちに、講演要旨提出のメ切りが近づき、考えもまとまらず、エイっと考えたテーマが誠にその場しのぎの「雑談」である。ごった煮のテーマで、ある事ない事を話しながら、皆と酒を飲むのを楽しもう、という会で宜しいのではないかと開き直った次第。会場からこんなことが聞きたい、というリクエストがあれば、それについて話をするのも面白いかもしれない。

ということで、無茶苦茶になる可能性を秘めた「夜ゼミ」で時間を無駄に過ごしたいという方々をご参集下さい。座布団くらいは投げてもらっても構いませんよ。

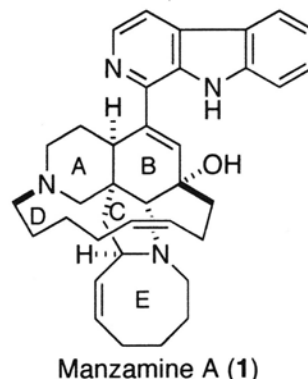
含窒素天然物の全合成研究

(東大院薬¹⁾、静岡県大薬²⁾)

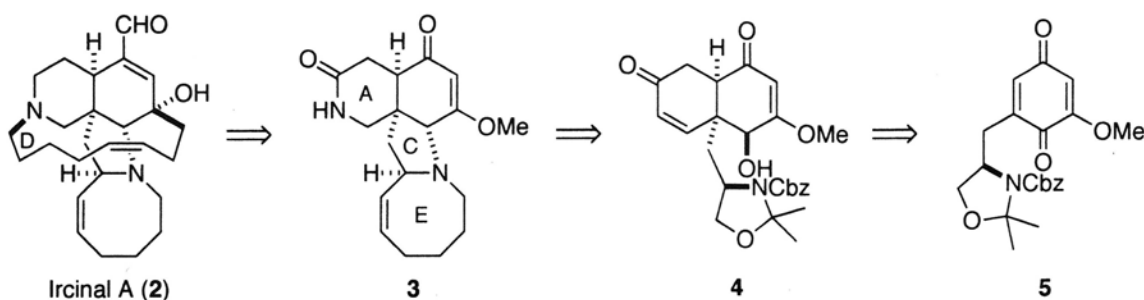
藤間 達哉¹⁾、北 陽一¹⁾、菅敏幸²⁾、○福山 透¹⁾

Manzamine A(1)は沖縄産海綿より単離され、X線解析により構造決定が為されたβ-カルボリンアルカロイドである¹⁾。抗腫瘍活性を始めとして、抗HIV、抗菌、抗マラリア活性など多様な生物活性を有していることから薬理的に高い関心が持たれている。また、5つの不斉中心を有するその複雑な5環性骨格は合成化学的にも極めて興味深く、現在までに数多くの合成研究が為されている。

Manzamine Aはircinal A(2)より2段階で導かれることが知られているが²⁾、このA環とB環を構成する*cis*-デカリン骨格はキノンと不斉補助基を有するジエンとのDiels-Alder反応によって構築するというのが最初の合成計画であった(Scheme 1)。

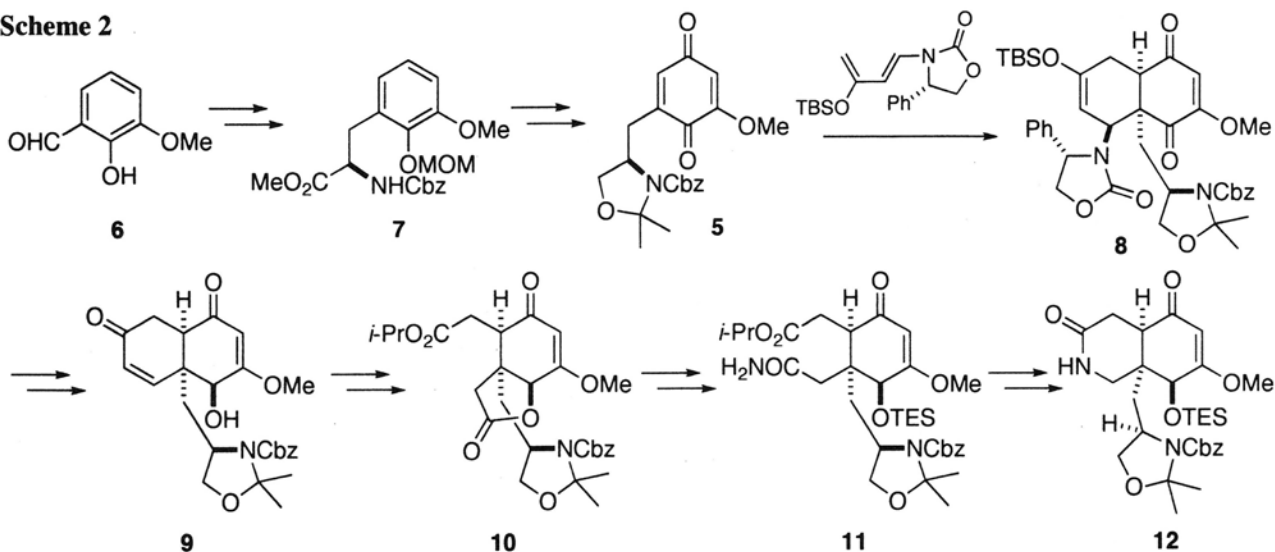


Scheme 1



市販の*o*-vanillin(6)から合成したキノン体7とRawal ジエン³⁾とのDiels-Alder反応は単一付加体8を与え、次いで幾つかの困難を克服して12を得たが、続くE環部の構築が極めて困難であることと工程数が多いために本ルートは断念した(Scheme 2)。

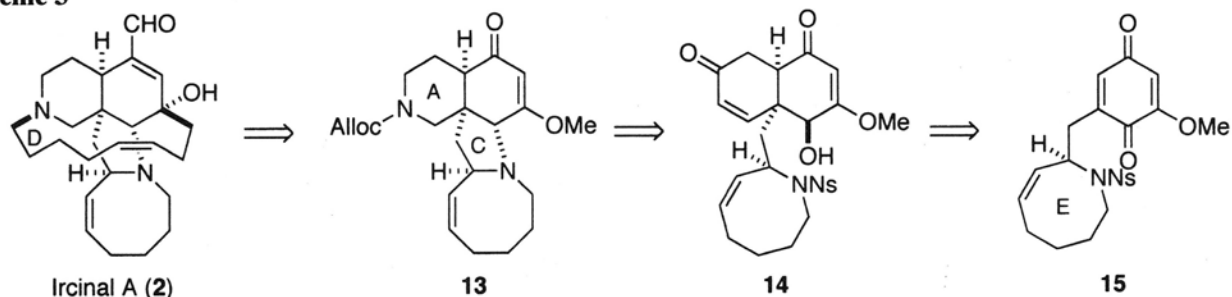
Scheme 2



とうまたつや・きたよういち・かんとしゆき・○ふくやまとおる

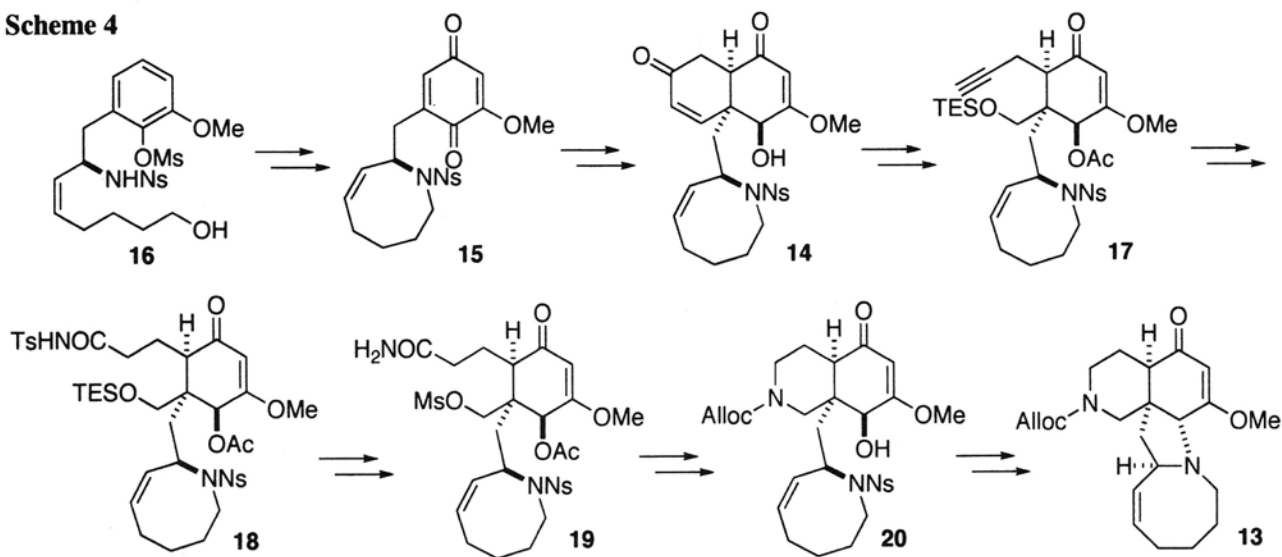
そこで、E 環部 8 員環の形成にはノシルアミドを利用した中員環構築法⁴⁾を用いることにし、キノン **15** に対する分子間不斉 Diels-Alder 反応を行った後に、A、C 環部の構築を行い、最後に D 環部の構築を行うというルートを進むことにした (Scheme 3)。

Scheme 3



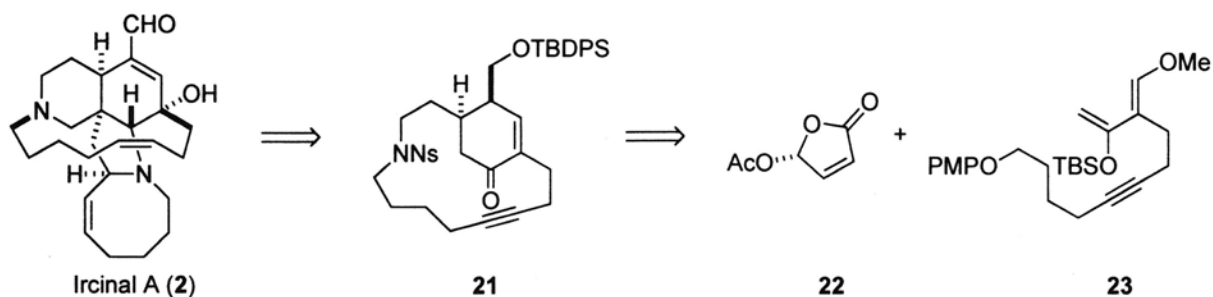
ノシルアミド **16** の光延反応による 8 員環構築は問題なく進行し、続くキノン **15** の Diels-Alder 反応も高収率で望む付加体のみを与えた。エノン **14** を一炭素減炭して A 環環化体 **20** を得るのは多段階を要したが、ノシル基を除去した後の環化は良好に進行して A、B、C、E 環を有する中間体 **13** を合成することができた。残念ながら、**13** のケトンの反応性が異常に低く、容易にアルデヒドに変換可能な炭素求核剤を付加することができなかった。更なる努力によって何らかの付加反応が成功したかも知れないが、本合成ルート全般の非効率性を考えると、北君の博士課程修了を区切りとして、彼の下で一年間原料合成を担当していた藤間君に全く異なったルートで一から出直させることを 1 年前に決心した。

Scheme 4



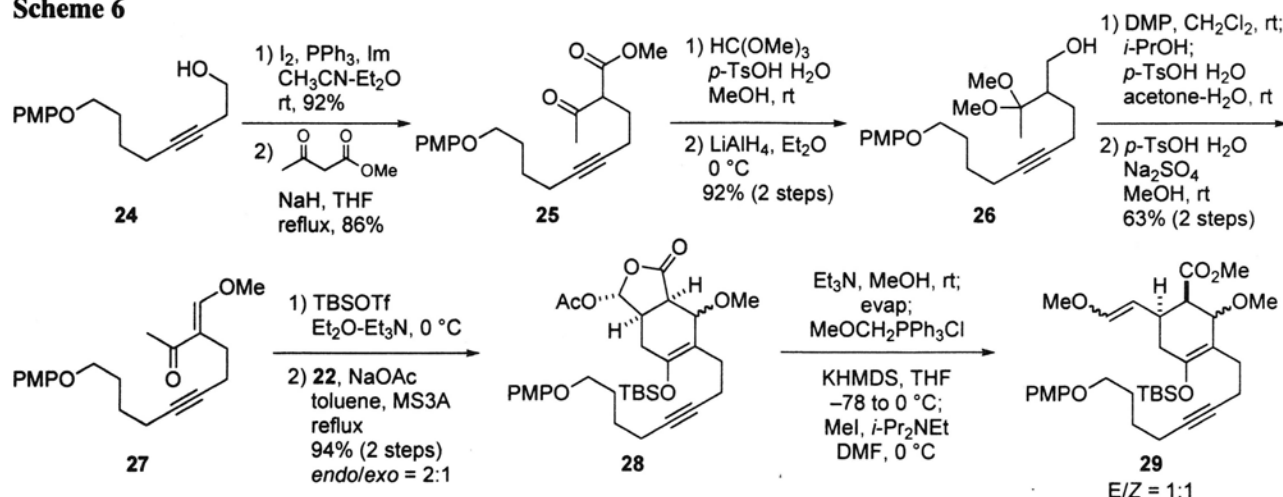
先の合成ルートでは ircinal A (**2**) のアルデヒド炭素の導入に苦戦を強いられたので、今度のルートでは合成初期段階でこの炭素を組み込む事と、 β 面を完全にブロックするためにノシル基を用いた大環状アミンを構築する事を基本構想にした (Scheme 5)。以前、カイニン酸の全合成研究をしていた時に光学活性ラクトン **22** がフルフラールの光酸化と続く酵素による熱力学的分割で容易に得られる事が分かっていたので⁵⁾、B 環はフラノン **4** とジエン **5** の Diels-Alder 反応により構築することにした。

Scheme 5



3-ブチン-1-オールから導いたアルコール **24** をヨウ素化し、アルキル化することで炭素鎖を伸長した (Scheme 6)。β-ケトエステル **25** のケトンを保護した後にエステル部位を還元してアルコール **26** へ導いた。Dess-Martin 試薬による水酸基の酸化とケタールの加水分解をワンポットで行った後に、エステル化することでビニロガスエステル **27** を得た。ビニロガスエステル **27** は容易にジエン **23** へと変換できたが、Diels-Alder 反応において **23** の不安定さが問題となった。検討の末、酢酸ナトリウムと MS3A を添加し、トルエン中、加熱還流することで Diels-Alder 反応成績体 **28** を良好な収率で得ることに成功した。ラクトン **28** の加溶媒分解 (メタノリシス) は二つのカルボニル基への求核付加反応が競合したが、ワンポットで Wittig 反応とメチル化を行うことで **29** へと収束させた。

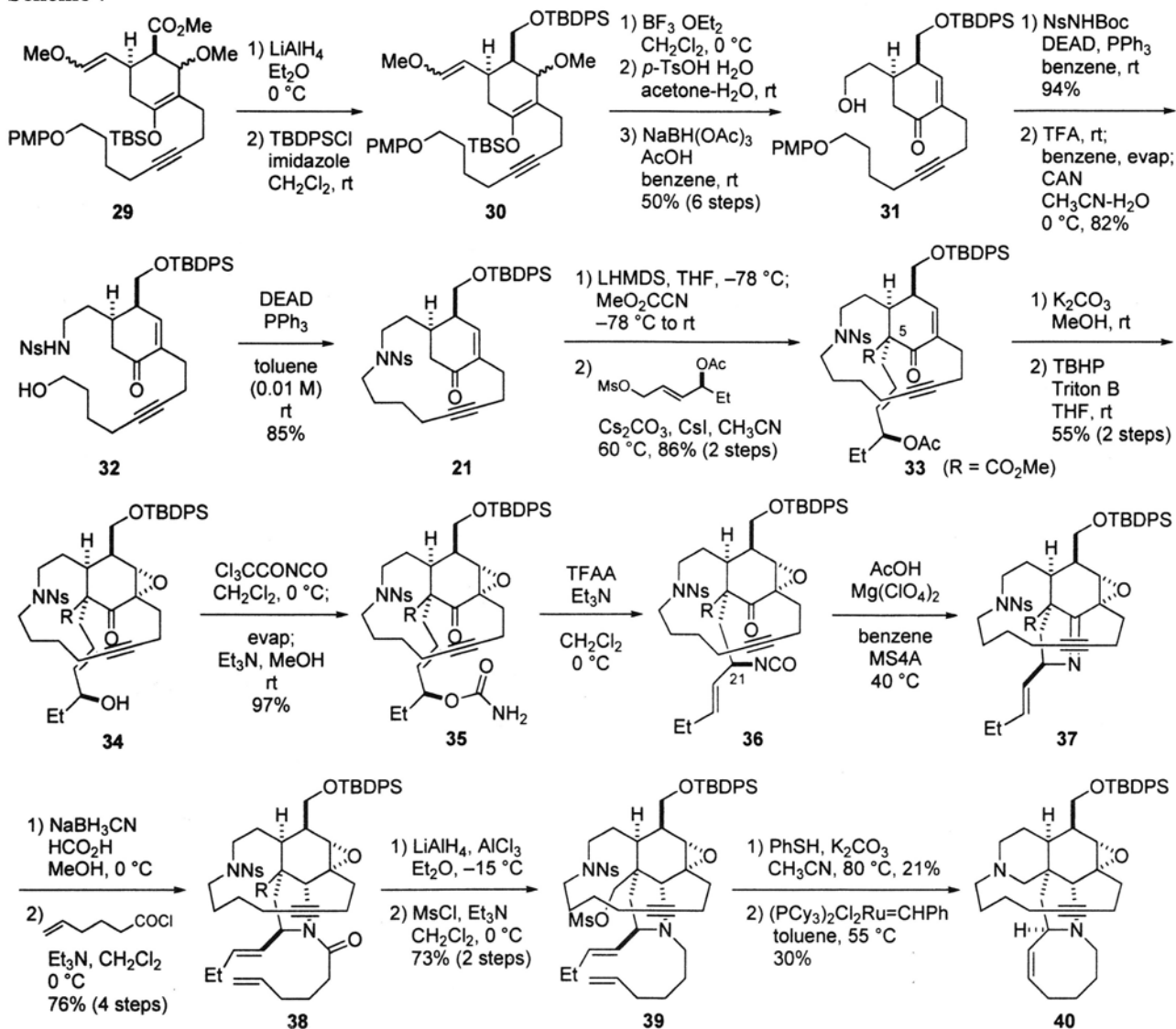
Scheme 6



メチルエステル **29** を 5 段階でアルコール **31** へと導き、ノシルアミド基の導入と保護基の除去により環化前駆体 **32** へと変換した (Scheme 7)。ノシルアミドの分子内光延反応は、環内に sp 炭素、 sp^2 炭素を有するにもかかわらず円滑に進行し、環化体 **21** が良好な収率で得られた。続いて、15 員環の立体障害を利用して立体選択的なアルキル化反応を行うことで 5 位の四級不斉中心を構築し、β-ケトエステル **33** を単一の異性体として得た。アセテート **33** から三段階で導いたカーバメート **35** を脱水条件に付すことでアリルシアネートの [3, 3]-シグマトロピー転位が進行し⁶⁾、21 位に望みの立体化学を有するイソシアネート **36** が得られた。イソシアネート **36** を非水条件下においてアミンに変換するとケトンと速やかに縮合し、C 環の構築に成功した。イミン **37** を立体選択的に還元し、生じた二級アミンをアシル化することでアミド **38** へと導いた。続いて、アラン還元によりメチルエステルとアミドを還元し、生じたアルコールをメシル化することで **39** を得た。メシラート **39**

のノシル基を除去すると環化反応が進行し、低収率であるがA環の構築に成功した。そして、第一世代の Grubbs 触媒を用いて閉環メタセシス反応を行うことにより低収率ながらE環の構築を達成した。この最終段階に近い2段階の収率改善は現在検討中であり、今後はB環上の官能基変換とアルキンの部分還元により ircinal A の全合成を行い、既知法により manzamine A の全合成を達成する予定である。

Scheme 7



References

- 1) Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6404.; Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Tomotake, Y.; Matsuzaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 621.
- 2) Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2480.
- 3) Janey, J. M.; Iwama, T.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9059.
- 4) Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **2001**, *59*, 779.
- 5) (a) Brinksma, J.; Deen van der, H.; Oeveren van, A.; Feringa, B. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 4159. (b) Deen van der, H.; Cuiper, A. D.; Hof, R. P.; Oeveren van, A.; Feringa, B. L.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3801. (c) Morita, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4337.
- 6) Ichikawa, Y. *Synlett* **1991**, 239.

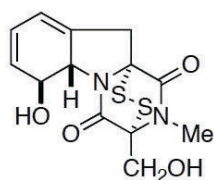
「非」含窒素天然物の全合成研究

福山 透

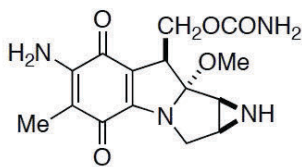
東京大学大学院薬学系研究科

私のことをよく知っている方は、私がまともな日本語を書けないことを承知しているし、心底真面目になりきれない人物である事もご存知である。それならば、と、開き直って地をそのまま出した方がやり易いということで、上記のタイトルとなった。講演を依頼されると面倒くさいので十中八九「含窒素天然物の合成研究」という、何でも後から放り込めるタイトルを使ってきたためか、「福山透」と言えば「含窒素天然物」と条件反射的に思われてしまう。ま、確かに私の研究室で全合成を達成した天然物は九分九厘「含窒素天然物」なので、それも仕方ないと思いつつも、「それしか出来ないの？」と思われるのがしゃくに障る、というのが本心である。

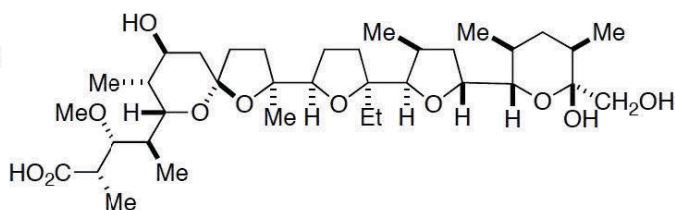
私はハーバード大学の岸義人先生の研究室で1977年に「グリオトキシンの全合成」というテーマで学位を取った後、そのままポスドクとして残留し、マイトマイシンC合成の最終段階付近の「一番美味しいところ」の問題を解決することで全合成を完成させた。次に、もう一仕事として始めた研究がモネンシンの全合成研究で、これが私の初めての「非」含窒素天然物の全合成研究であった。いざ研究を始めてみると、グリオトキシンの合成研究では薄氷を踏む思いや綱渡り的な反応条件検討の連続だったのに比べて、モネンシンの合成中間体は「石ころ」のように安定で、教科書的反応が随所に使えるのが新鮮な驚きであった。その後3名のポスドクと1名の院生が加わり、天然のモネンシンをクロム酸酸化して得られた2種のラクトンを合成中間体に誘導し、それを用いてモネンシンの再構築（全合成とは恥ずかしくて言えない）に成功したのが、合成開始後9ヶ月経った時だった¹⁾。岸先生に「あいつ、また法螺を吹いている」とお叱りを受けるかもしれないが、私のモネンシン全合成における貢献度は少なくとも50%は超えていたのではないかと思う（常に同室で見ておられた中田忠先生にイチャモンをつけられたら取り下げるが）。とにかく、その時得た「非」含窒素天然物の感触は立体化学の制御と骨格構築さえ注意すれば、化合物自体はかなり安定で扱い易いという事だった。



Gliotoxin

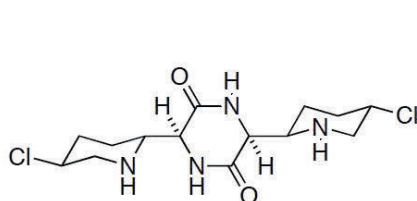


Mitomycin C

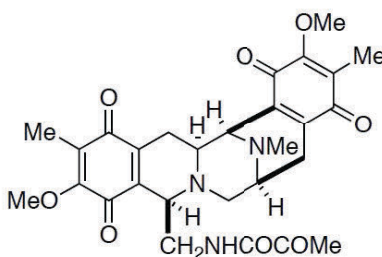


Monensin

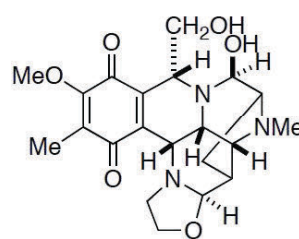
ポスドクの修行を終えてライス大学の助教授になった1978年頃、マクロライド合成が全盛期を迎えようとしていたが、C, H, O の化学はアルドール反応も含めてポスドクの時にやったので、やはり含窒素天然物で院生の時にもやらなかったような化合物の合成をしたいと思うに至った。まず手始めに抗生物質593A、次にサフラマイシンB、そしてこれは終わらせるのに手間がかかったナフチリジノマイシンの合成に次々と着手していった。その後、新規インドール合成法の開発



Antibiotic 593A



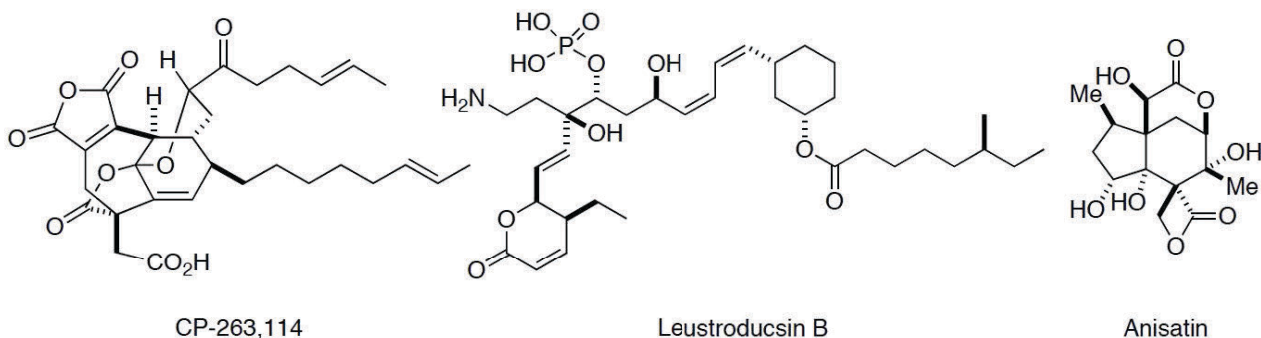
Saframycin B



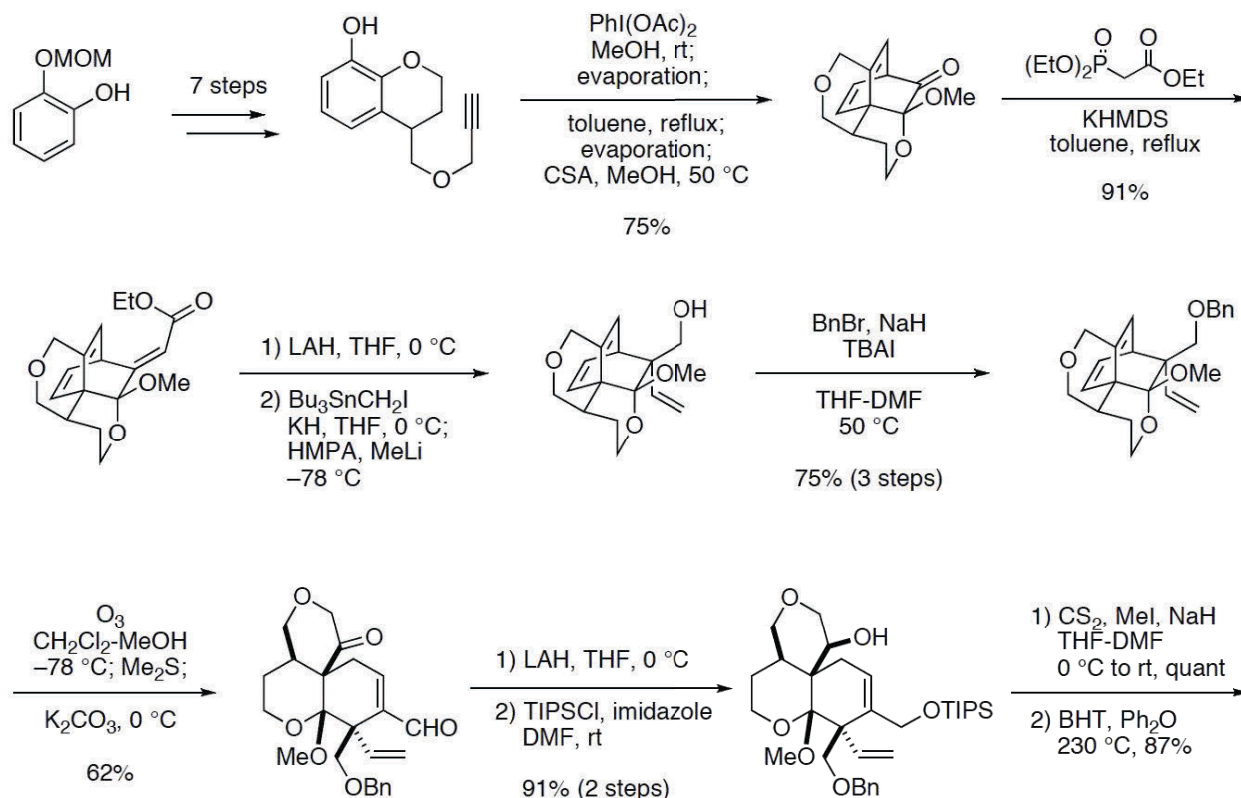
Naphthyridinomycin

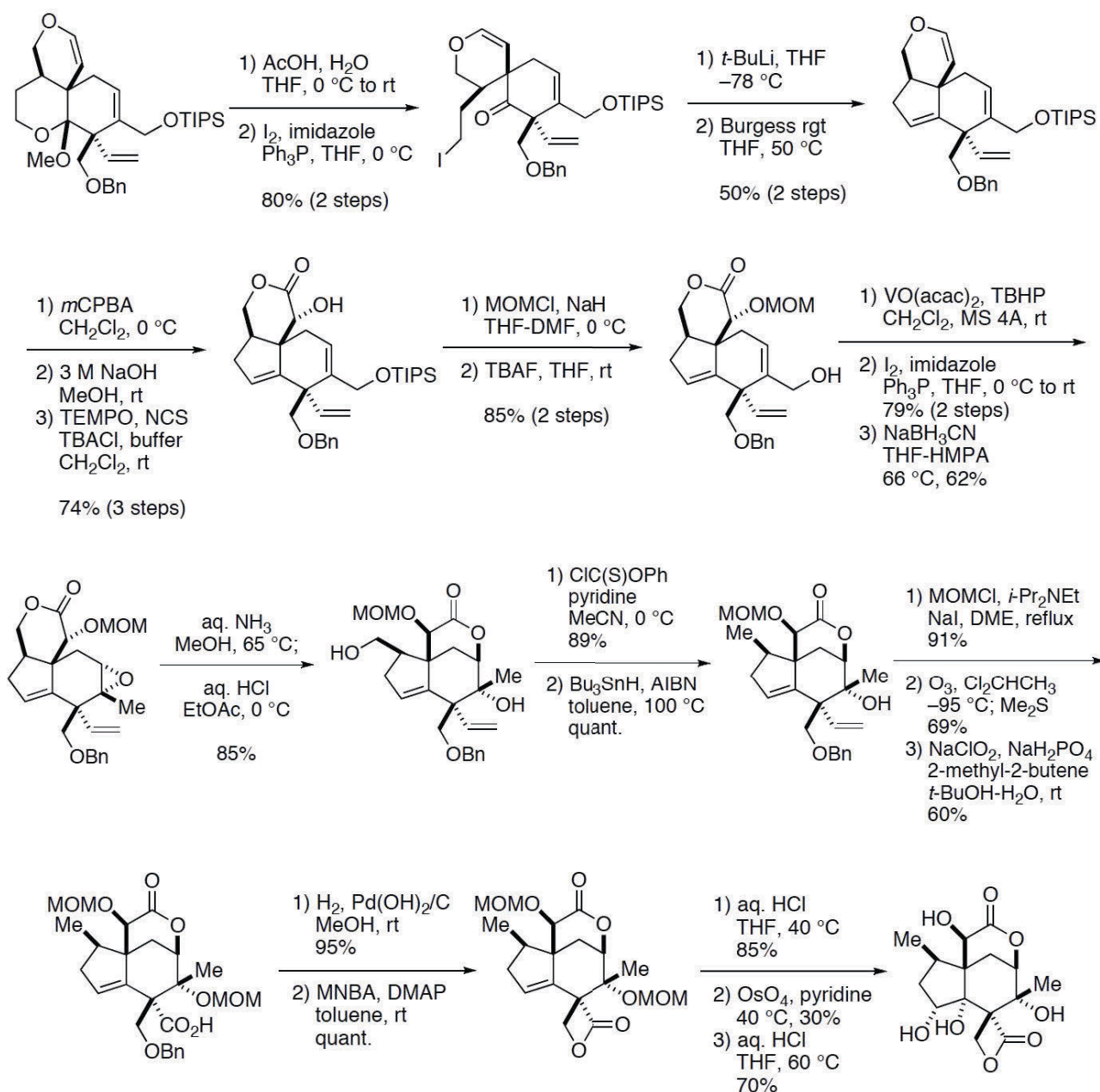
によって様々なインドールアルカロイドの全合成が可能になった事や、それに伴うニトロベンゼンスルホンアミドの化学の展開によって、ますます含窒素天然物の全合成研究にドップリと浸かるようになった。そして気がつくと、「アルカロイド合成の専門家」というレッテルを貼られていた、というのが正直なところである。

そこで、何とかイメージチェンジを図ろうと（いや、それだけでなく、構造的にも、生物活性的にも面白いというのが主たる理由ではあったが）、Pfizer の金子卓史さん（岸研で一年重なっていた）達が単離構造決定した CP-263, 114 の全合成を開始し、2000年には全合成の速報を出して「Yes, We Can!」ということ示すことができた²⁾。その後も、ロイストロダクシンBの全合成に成功しているが、残念ながら申し訳程度に付いているアミノ基のために「非」含窒素天然物のお仲間には入れてもらえなかった³⁾。



ただ、CP-263, 114 の全合成だけでは「焼け石に水」感は拭えず、満を持してアニサチンの全合成に臨んだのが4年前のことである。院生二名の努力が実り、今年になってラセミ体ではあるがアニサチンの全合成に成功したので本講演で紹介したい。時間が余れば（？）CP-263, 114 のさわりの部分も紹介したいが、もしその機会が無いようならば論文を読んでいただければ幸いである。以下、フローチャートのみで(±)-アニサチンの全合成ルートを紹介するが、光学活性中間体合成の目処は立っているので、近い将来には(–)-アニサチンの全合成が完成する筈である。





まあ、「非」含窒素天然物だろうが含窒素天然物だろうが、正直どちらでも良いのだが、「非」含窒素が苦手だから含窒素の殻に閉じこもっている、なーんて思われるのが不本意なので、ちょっと一席をお借りするまでである。

- 1) a) G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 259. b) T. Fukuyama, C.-L. J. Wang, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 260. c) T. Fukuyama, K. Akasaka, D. S. Karanewsky, C.-L. J. Wang, G. Schmid, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 262.
- 2) a) N. Waizumi, T. Itoh, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6015. b) N. Waizumi, T. Itoh, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7825. c) Y. Hayashi, T. Itoh, and T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2235.
- 3) K. Shimada, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4048.

教育は研究の基盤

東京大学大学院薬学系研究科教授 福山 透
Tohru Fukuyama



私は1995年8月にアメリカから帰国したが、実際に実験室が完成して日本での研究を開始したのは翌年の5月上旬だったので、ちょうど研究室開設10年ということになる。この節目にあたり、私が大学生生活で日ごろ思っている雑感を記しておこうと思う。周囲を見渡すと、確かに研究環境は徐々にではあるが改善されてきており、以前なら外国からの客人にはとてもお見せできなかった、狭くて劣悪な環境の実験室もほんの少しなら見せてあげても良いくらいになった。新築された建物の中にある実験室ならなおさらのことだろう。比較的高額な競争的研究資金も以前に比べればずいぶん増えていると思う。政府も科学者も天然資源の乏しい我が国が生き残っていくためには知的創造産物を生み出し続ける必要がある、そのためには研究レベルの向上が必須であるという点では一致している。私もそうは思うのだが、「お金さえあれば良い研究ができる」と思ったことは無い。勿論、研究費は重要で私もお金は欲しいが、大学で良い研究をやっていく上で一番重要なのは、研究者自身の質の向上とその研究者が育てる学生の質の向上、つまり教育ではないかと思う。残念ながら現在の日本の学部教育と大学院教育は私が知る限りお世辞にもレベルが高いとは言いがたい。特に私が属する薬学部では講義科目が細分化されすぎており、1週間に1時間だけの講義では、余程熱心な学生でないかぎり実力がつくとは思えない。大学院講義も隔年で、修士2年の後期に私の講義を聞いたって「少々手遅れではないの」というような感じである。また、助手が正規の講義を担当できないのも帰国してから不思議に思ったことの1つだった。何度も講義をすることで、教える本人に基本的なコンセプトがしみ込み、独創的な思考を育む土壌を広げることになる。とはいえ、教育改革など一朝一夕にできるわけもなく、少なくともやる気のある学生たちに有機化学の面白さをわかってもらうために、有機合成化学協会編として「演習で学ぶ有機反応機構」を刊行した。やはり、本人の向上心と知的好奇心を刺激することが「始めの一步」であり、これにはそれほどお金はかからない。

私の専門である天然物合成をやっている若手研究者と話をしていると、「アメリカの某大先生が同じ天然物を合成しているのでとてもかいません」という弱音を耳にすることがある。多勢に無勢という論理であるが、竹槍でも鉄砲に勝てるという気概を持ってほしいと常々思っている。確かに一番乗りは無理かもしれないが、たとえ数年遅れでもこれぞ本物というものを世に出せば良いのである。こういうところにも教育の重要性が見えてくる。実験に追われまくって自分の頭で考える習慣を身に付けない学生は、独立してからも他者の研究に左右されすぎることにならないだろうか。大切なのは「自分の仕事」として何ができるかということであり、独自色を出すために己を磨き一騎当千の研究者になれるように努力することだと思う。

近ごろ、国際化の名のもとに小学校から英語を教えようという風潮がある。大学でも学生の英語力をアップさせ、さらに海外から優秀な留学生を集めるためにも英語で講義をする必要があると唱える人もいる。しかし、日本の大学の講義を英語でしたところで、優秀な留学生が集まるわけがない。彼らは「生きた英語」を学ぶためにアメリカやイギリスに留学するのだから。第一、「なるほどまい！」という発音で英語を話せる教員（小学校も含め）がはたして日本に何人いることだろう。私は22年間もアメリカで暮らしたが英語は苦手であり、平均的日本人よりは多少英語に慣れたというだけである。勿論、日本が世界を相手にしていく上で英語が重要であるのは言うまでもない。少なくとも有機化学の分野で日本人の英語アレルギーを少しでも改善するためには何ができるかを、有合協出版委員会の一員として只今思案中である。まだ構想の段階ではあるが、有機化学用語（試薬、反応、化合物名など）をクリックすればネイティブが発音してくれる Macintosh-Windows 共用のソフトを私の研究室員の協力を得て作りたいと思っている。

とりとめのない雑文になってしまったが、教育こそが研究の基盤であるという思いを理解していただけたら幸いである。
(2006年5月3日受理)

これからの全合成

福山 透

Tohru FUKUYAMA

東京大学大学院薬学系研究科教授

天然物の全合成と新反応の開発は車の両輪のごとく有機合成化学の発展のみならず、有機化学そのものの発展に大きく寄与してきた。多段階合成を短くしようという要請から画期的な新反応の出現が求められ、新反応の出現によって全合成ルートの合成設計が画期的に変わるというように、お互いに持ちつ持たれつが続いてきた。ところで、全合成に限って言うならば、「そこに山があるから登るのだ」とか、「我こそ一番槍」と戦国の武将よろしく何が何でも世界初の全合成達成に命を懸けたり、砂糖粒くらいの最終化合物を合成して「全合成完了—一件落着」と言っていた古き良き時代は終わりを遂げたといえる。SciFinderなどのデータベースやほとんどの文献が図書館に行かなくても瞬時にアクセスできるようになった現代では、そこそこの天然物は大学院生でもボスの教を請わずに全合成することができる。したがって、これからの全合成はどうあるべきか、という我々天然物合成化学者の存在意義を真剣に問いたすべき時が来ている。

私は、今までの道楽的全合成を全否定するつもりは毛頭ない。むしろ、研究努力の半分以上は道楽としてやった方が面白い結果が出るだろうと思っている。しかし、全合成研究を進めて行く途上で何らかの新しいコンセプトを生み出す努力を惜しんではならないと思う。SciFinderで容易に予測できるような反応の羅列だけの全合成は意味がないし、それこそこの分野の衰退を招く元凶として極力避けるべきである。また、FirstよりもBestに意味があるということを若手も古手も再確認すべきである。前者は競争意識の高揚から一時的に充実感を与えるかもしれないが、とすれば拙速と浅薄を助長しかねない。後者への道は長くて険しいが、全身全霊を傾けて努力することで自身を一段と高いところに上げるのみならず、この分野の更なる発展に確実に貢献することになる。次に強調すべきは、人類の役に立つ天然物の全合成では「真に実用的な合成ルート」の確立を目指す覚悟が必要だということである。大量合成は企業のプロセス専門家がやってくれるだろう、などという従来の甘い考えは捨てるべき時が来ている。スケールアップに耐えうる堅牢かつ高効率な全合成は美しいと確信し、大学の研究者もプロセス化学を大いに学びながらその発展に貢献すべきである。そのためには反応開発を専門とする研究者の協力が不可欠であるが、残念ながら実用的全合成に使えるような新反応はなかなか生まれてこないのが現状である。これは、どのような反応を開発して欲しいのかという全合成側のアピール不足も一因ではあるが、反応開発側にも実際に使われてこそ新反応であるという自覚が足りないためではないだろうか。役に立つような反応の開発ばかりを意識しては大きな飛躍など望むべくもない、という批判は重々承知しているが、直接または間接的にでも実用的な新反応の開発につながるような研究に挑戦するという意識を心の片隅に持ち続けることは大切である。

これからの全合成は今まで以上に反応開発側と緊密に連携し、互いに切磋琢磨して、必要なモノを必要なだけ合成できるくらい力強い科学・技術にしていくべきである。そしてあわよくば、自前で目の覚めるような実用的新反応の発見を、という一攫千金の夢も持っていたいものである。



MEDCHEM NEWS

The Pharmaceutical Society of Japan
Division of Medicinal Chemistry
TEL/(03)3406-3324 FAX/(03)3498-1835

公益社団法人 日本薬学会 医薬化学部会

NO. 3

Vol.22 AUGUST 2012

天然物合成化学とともに歩んだ40余年

東京大学大学院薬学系研究科
教授

福山 透

ふくやま とおる
天然物の全合成研究と必要に迫られての反応開
発研究が専門。

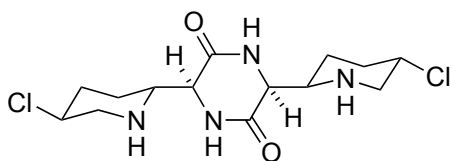


名古屋大学農学部農芸化学科4年時に岸 義人助教授のフグ毒テトロドトキシン合成チームに入ってから、私は一貫して天然物の全合成研究に従事してきた。ハーバード大学での5年間とライス大学での17年間を経て平成7年に東京大学薬学部の新設講座の教授に就任するまでは、主としてマイトマイシンCなどの抗腫瘍活性天然物の合成研究をやっていた。しかし、薬学部での研究を開始したものの、天然物全合成研究が直ちに創薬に直結することはなかった。天然物そのものの合成自体に手間と時間がかかって、とても誘導体合成までは手がまわらないことと、誘導体合成だけでは学位論文としてまとめにくいという障害がある。結局、普段見かける大抵の化合物なら合成できるという有能な合成化学者（学生）を製薬企業に送り込むことで、間接的に創薬に貢献しているという自己満足に浸っているのが実情である。ところで、多段階合成の経験に乏しい人は、データベースを活用して既知反応を組み合わせさえすれば、どんな有機化合物（天然物）でも合成できると思いがちであるが、実際は様々な工夫と機知が必要であることを我々天然物合成化学者は知っている。常々思うのだが、「既知反応の組み合わ

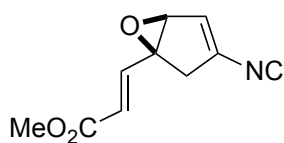
せ」とバツサリ切り捨てられるほど天然物合成は知的要素に乏しい活動なのだろうか？ なるべく短工程かつ高効率に、しかも全体として独創性に富み、可能ならば新反応の開発を予見させるような段階やユニークな骨格変換なども盛り込んだ全合成ルートを考えるのは、時間を忘れさせる高度に知的な創作活動であると私は信じている。もちろん、実際は考えたことの殆ど全てがうまくいかず、失敗しては次の手を考えて、そしてまた失敗するということを繰り返すうちに光明がうつすらと見えてきて運良く終着駅に到着することになる。この地道な作業は、「医薬であれマテリアルであれ、望む化合物を望むだけ自在に創りたい」という人類の夢を実現させるためには避けて通ることが出来ない。目的を達成するためには力量ある新反応の開発が必須ということであれば、自ら努力するか反応開発の専門家たちに積極的に情報発信しなければならない。本音を言えば、ものづくりの面白さに惹かれて40年余りもこの世界で楽しんできただけなのだが、近年は有用な化合物の真に実用的な合成を達成するのなかなか面白いと思うようになり、残り少ない研究者人生を若者たちと共に大いに楽しもうと思っている。

全合成された化合物

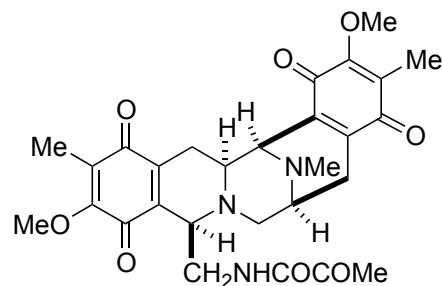
(カッコ内は文献番号)



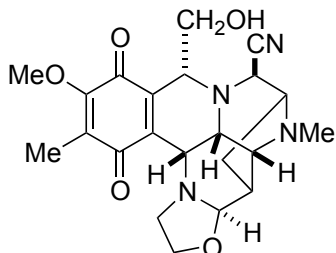
dl-Antibiotic 593A (20)



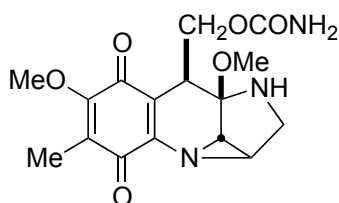
No Name (22)



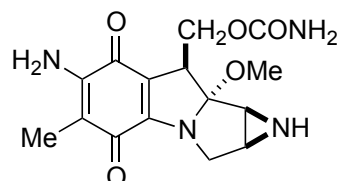
(±)-Saframycin B (24)



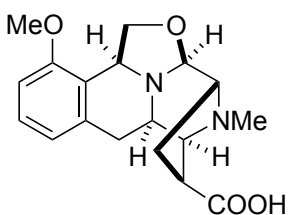
(±)-Cyanocycline A (31)



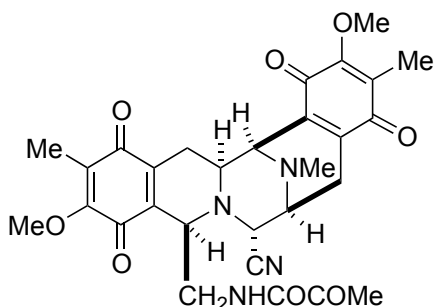
(±)-Isomitomycin A (32)



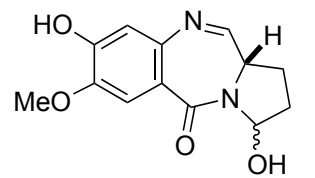
(±)-Mitomycin C (32, 35)



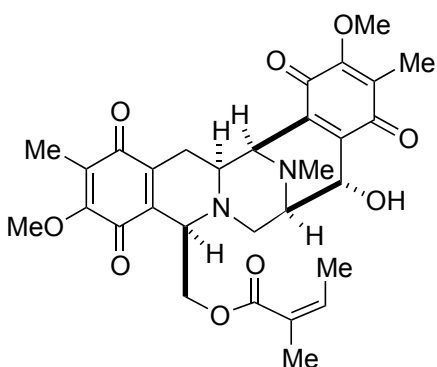
(±)-Quinocarcin (34)



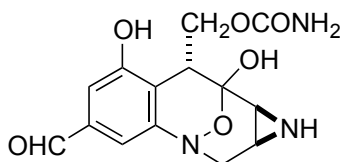
(±)-Saframycin A (37)



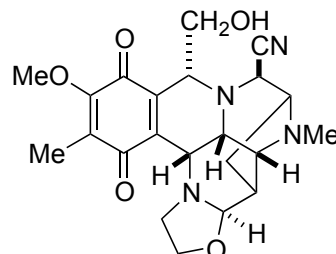
(+)-Neothramycin A,B (38)



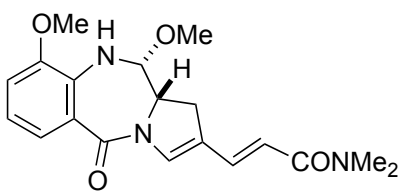
(±)-Renieramycin A (39)



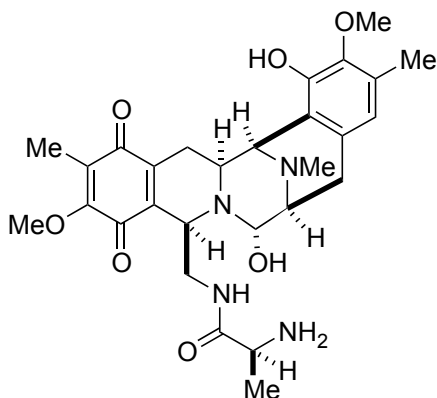
(±)-FR-900482 (40)
(+)-FR-900482 (93, 118, 146)



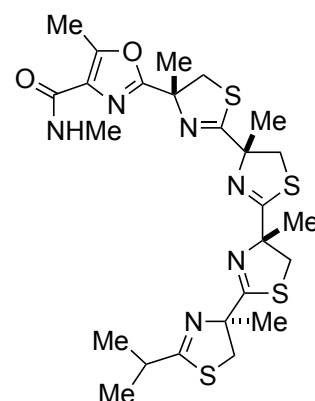
Naphthyridinomycin (42)



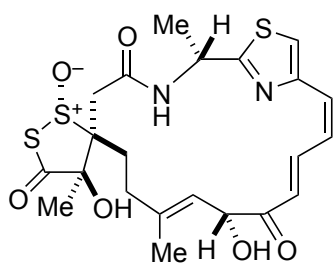
(+)-Porothramycin B (44)



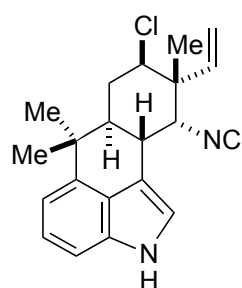
(-)-Safracin B
Cheung, Mui. Ph.D. Dissertation
Rice University, 1997



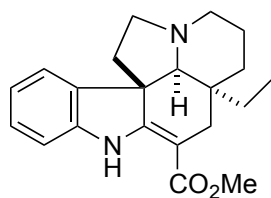
(-)-Tantazole B (45)



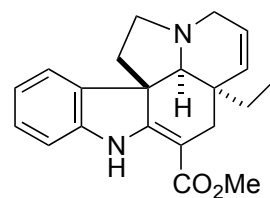
(+)-Leinamycin (46, 50)



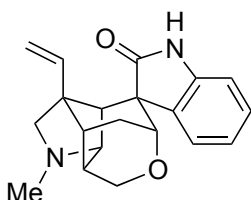
(-)-Hapalindole G (47)



(±)-Vincadifformine (62)

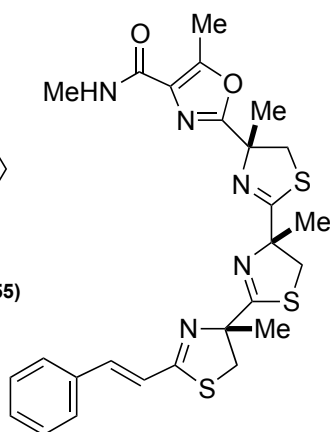


(-)-Tabersonine (62)



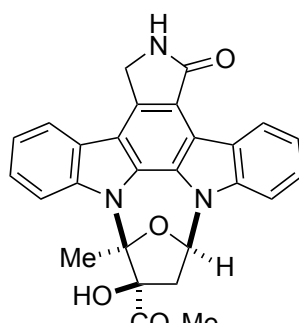
(±)-Gelsemine (54, 55)

(+)-Gelsemine (72)

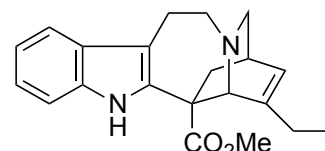


(-)-Thiangazole

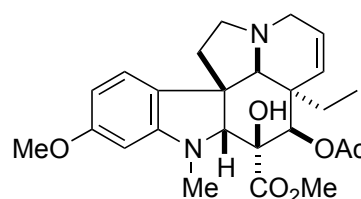
Cheung, Mui. Ph.D. Dissertation
Rice University, 1997



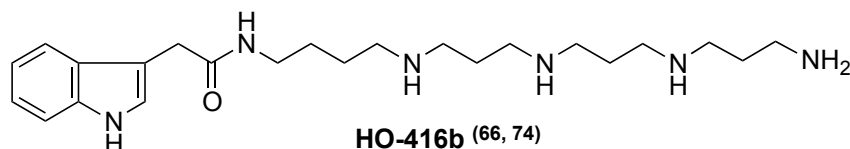
(+)-K252a (67)



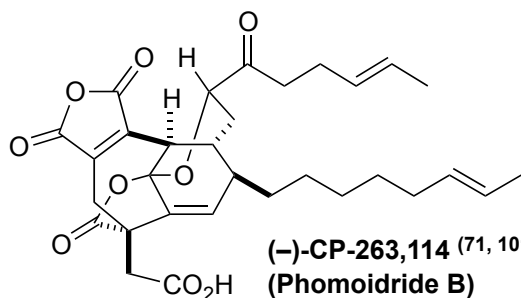
(±)-Catharanthine (68)



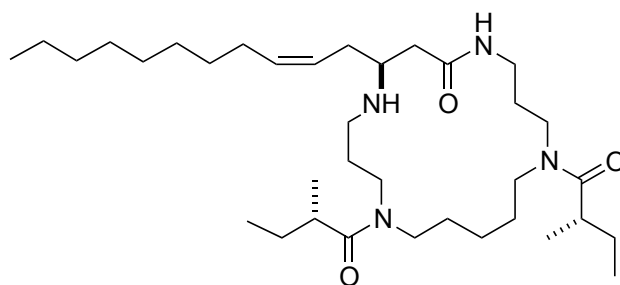
(-)-Vindoline (70)



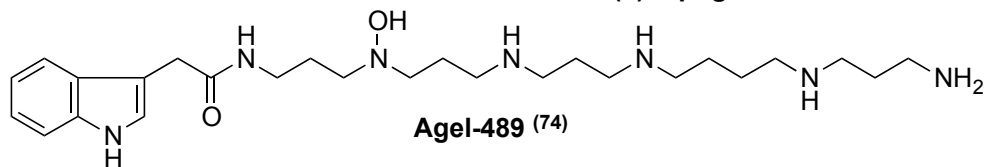
HO-416b (66, 74)



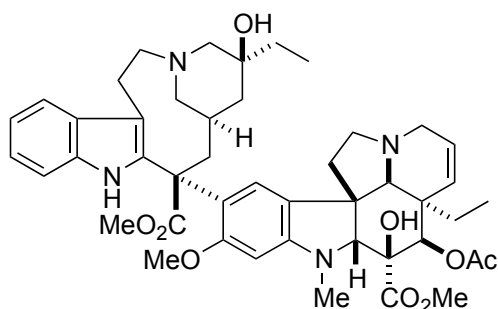
(-)-CP-263,114 (71, 101)
(Phomoidride B)



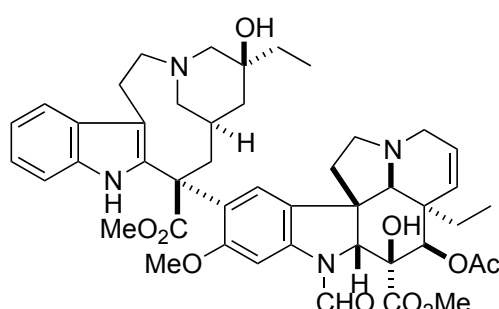
(+)-Lipogrammistin-A (75, 90)



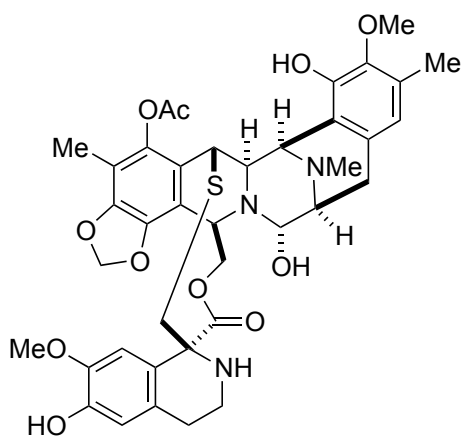
Agel-489 (74)



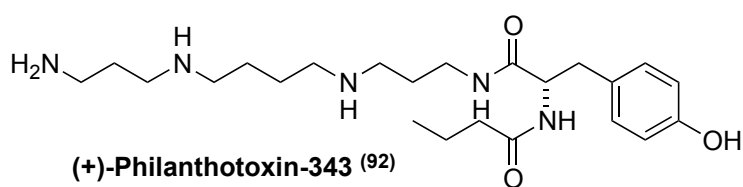
(+)-Vinblastine (86, 95, 139, 173)



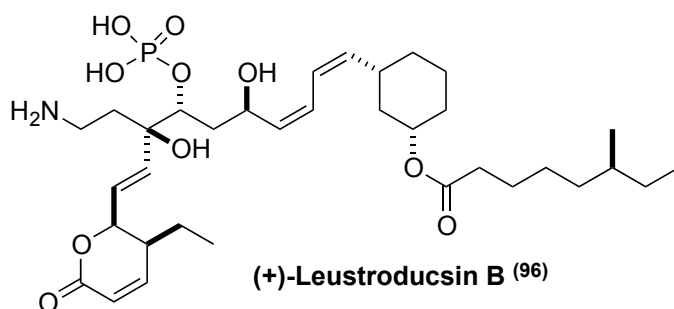
(+)-Vincristine (119)



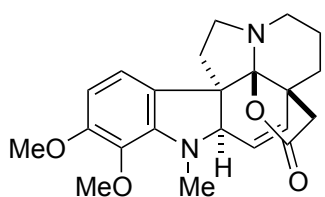
(-)-Ecteinascidin 743 (88, 194)



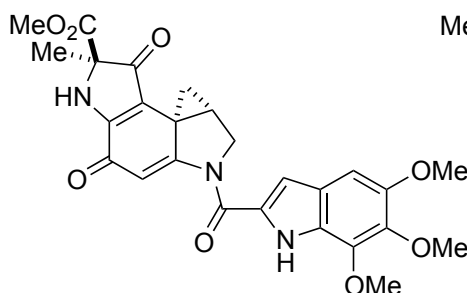
(+)-Philanthotoxin-343 (92)



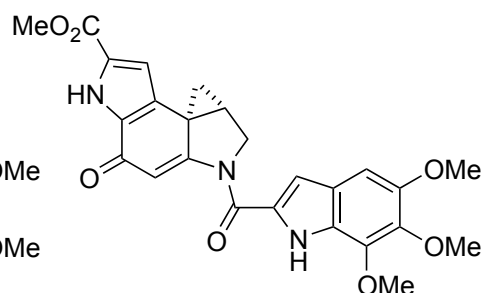
(+)-Leustroducsin B (96)



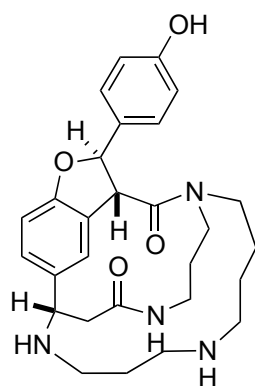
(-)-Aspidophytine (98, 106)



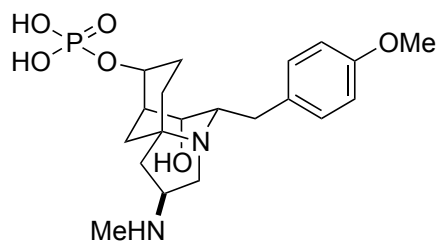
(+)-Duocarmycin A (99)



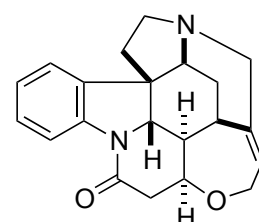
(+)-Duocarmycin SA (99)



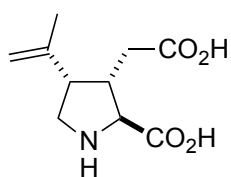
(-)-Ephedradine A (103, 120)



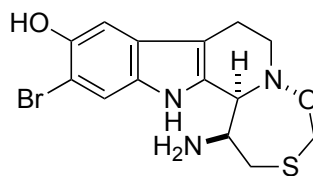
(±)-FR901483 (121, 170, 174)



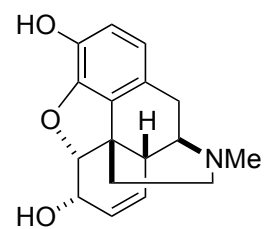
(-)-Strychnine (122)



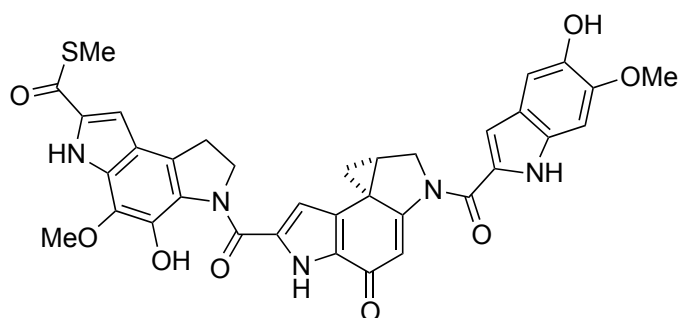
(-)-Kainic Acid (128, 148, 158, 187, 188)



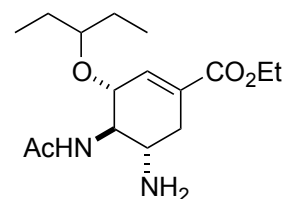
(-)-Eudistomin C (129, 155)



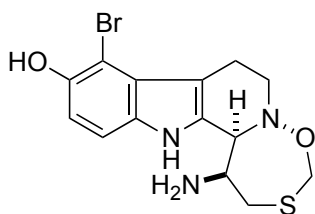
(±)-Morphine (131, 163)
(-)-Morphine (175)



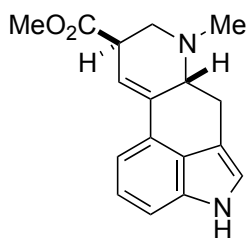
(+)-Yatakemycin (132, 149)



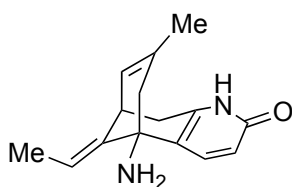
(-)-Oseltamivir (143, 165)



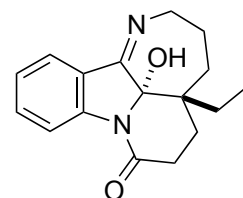
(-)-Eudistomin E (155)



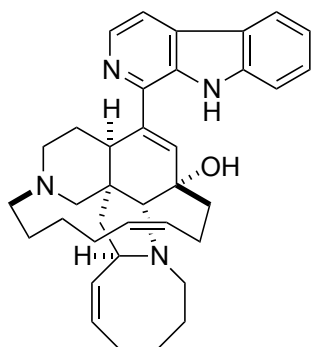
(+)-Lysergic Acid Me Ester (167)



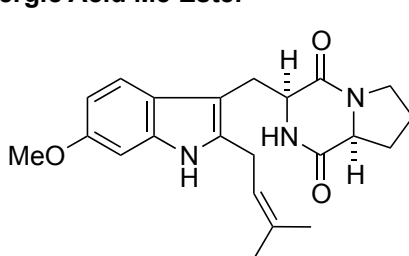
(-)-Huperzine A (168)



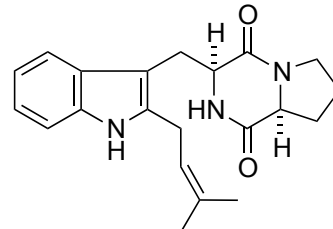
(-)-Mersicarpine (172)



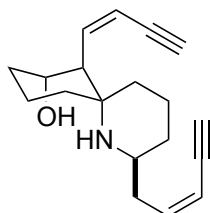
(+)-Manzamine A (178)



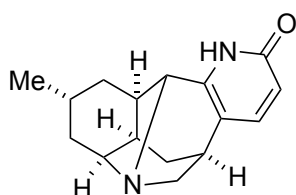
(-)-Tryprostatin A (179, 190)



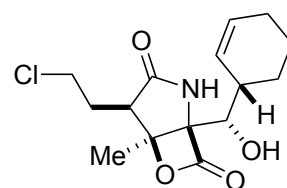
(-)-Tryprostatin B (179, 190)



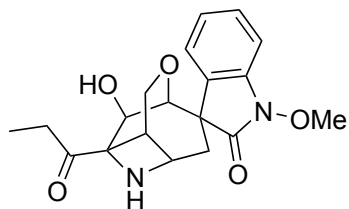
(-)-Histrionicotoxin (180)



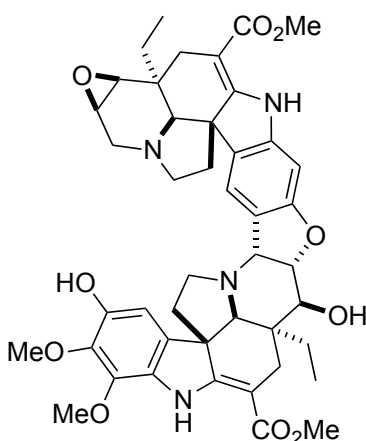
(+)-Lyonadin A (182, 208)



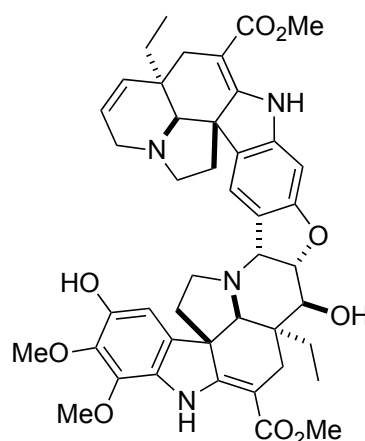
(-)-Salinosporamide A (184)



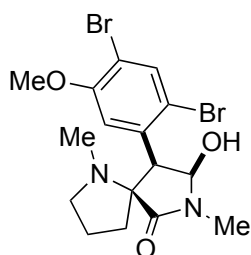
(-)-Gelsemoxonine (185, 202)



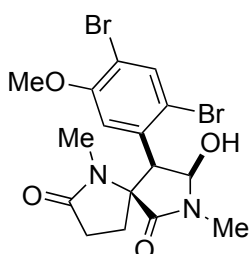
(-)-Conophylline (191)



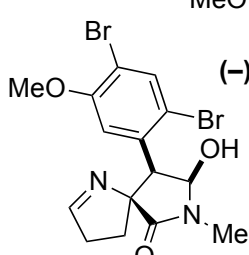
(-)-Conophyllidine (191)



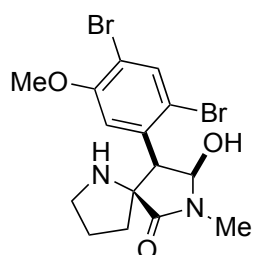
(-)-Amathaspiramide A (192)



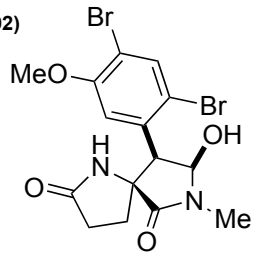
(-)-Amathaspiramide B (192)



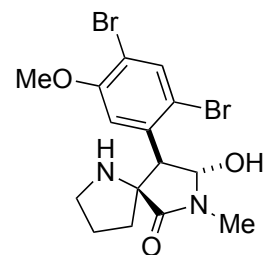
(-)-Amathaspiramide E (192)



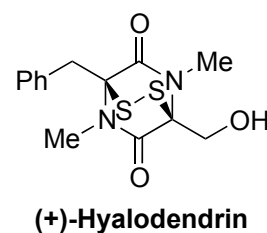
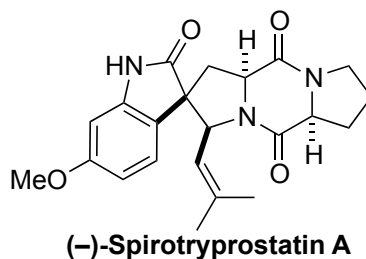
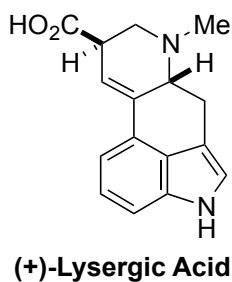
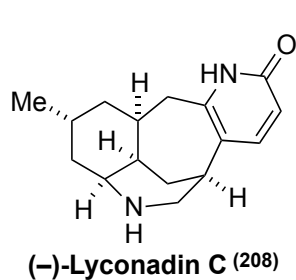
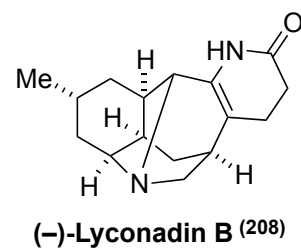
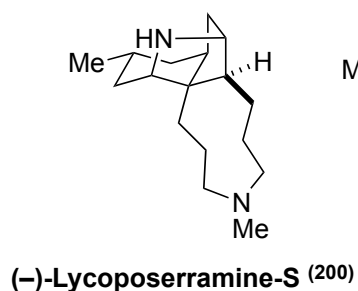
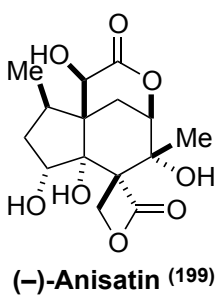
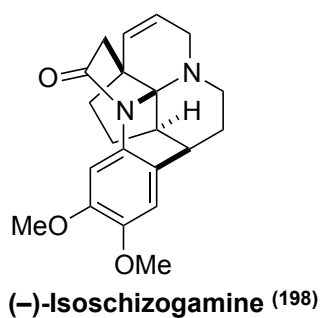
(-)-Amathaspiramide C (192)



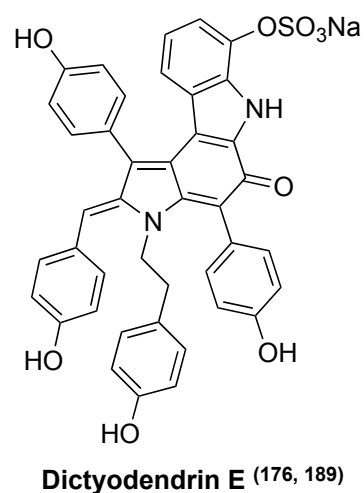
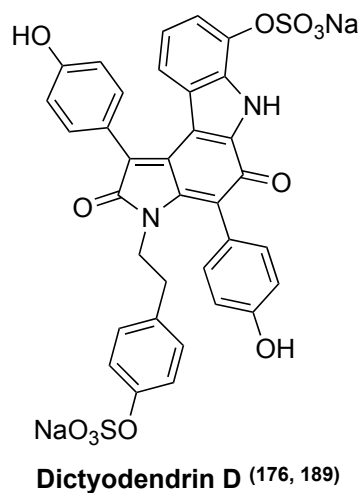
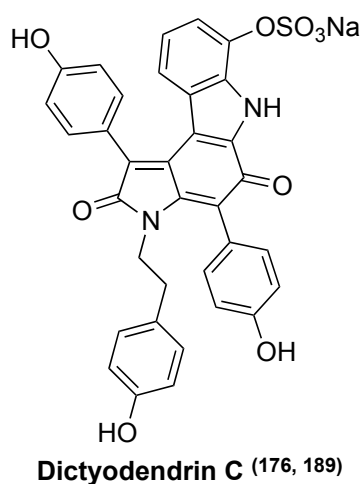
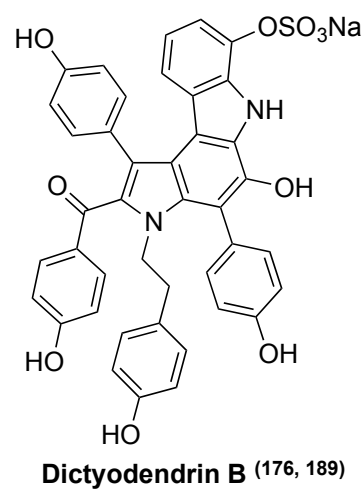
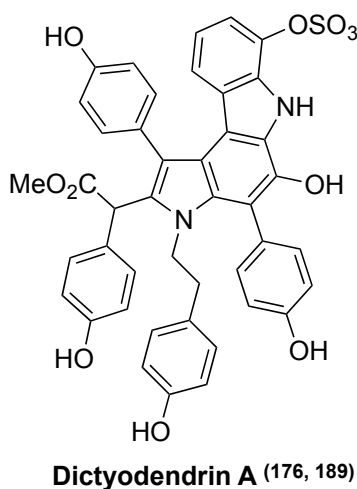
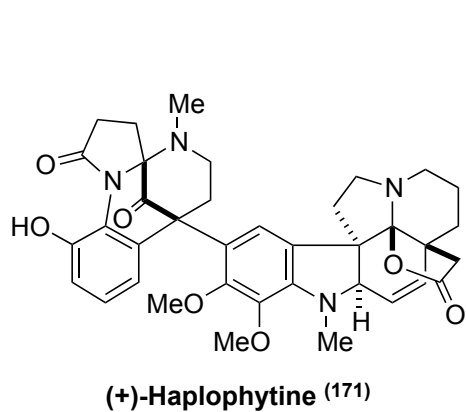
(-)-Amathaspiramide D (192)



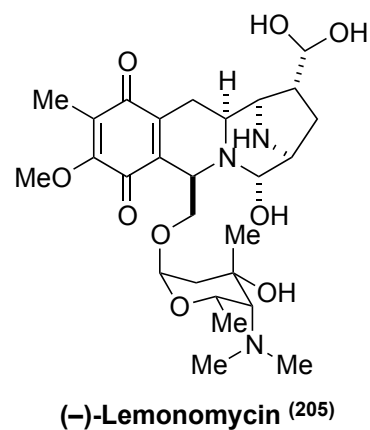
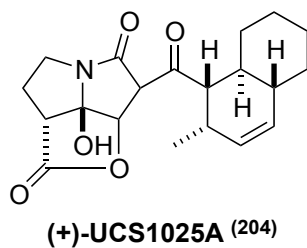
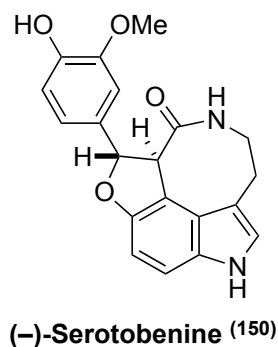
(-)-Amathaspiramide F (192)



徳山英利研究室（東北大学）で継続研究後に全合成された化合物

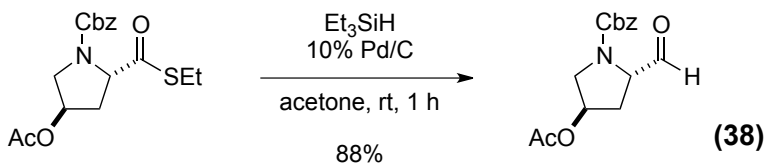
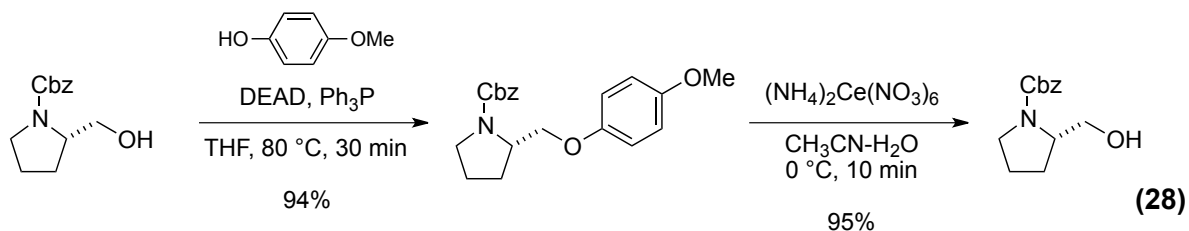
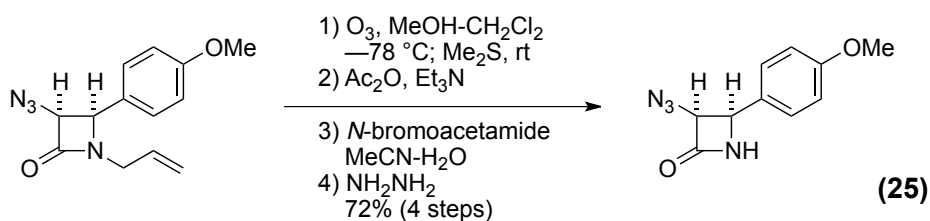
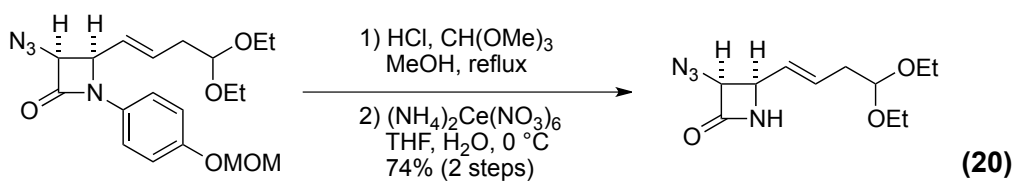


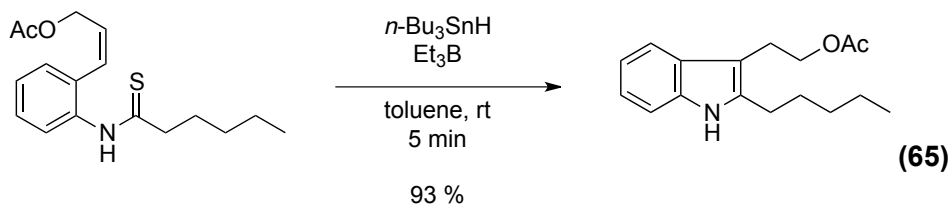
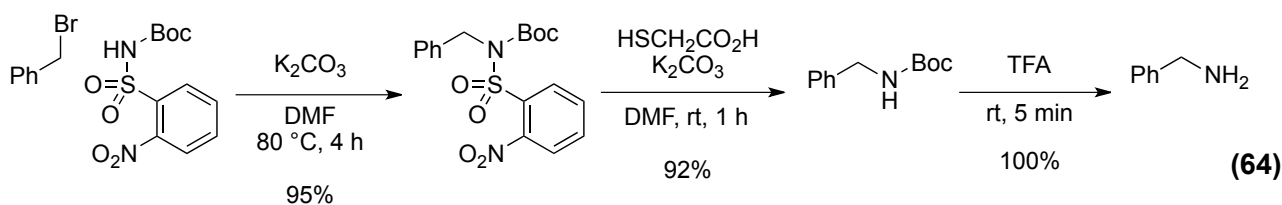
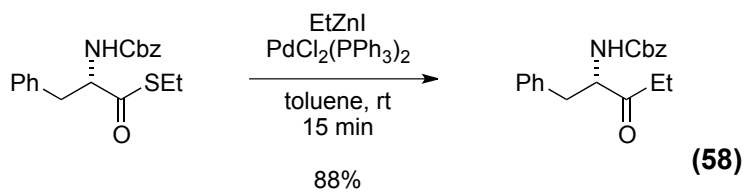
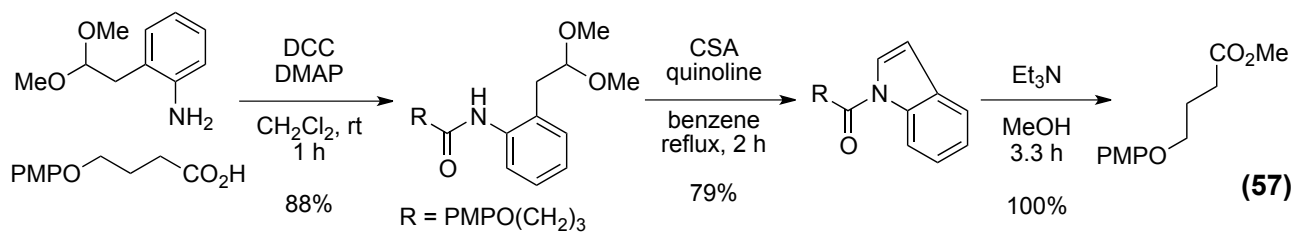
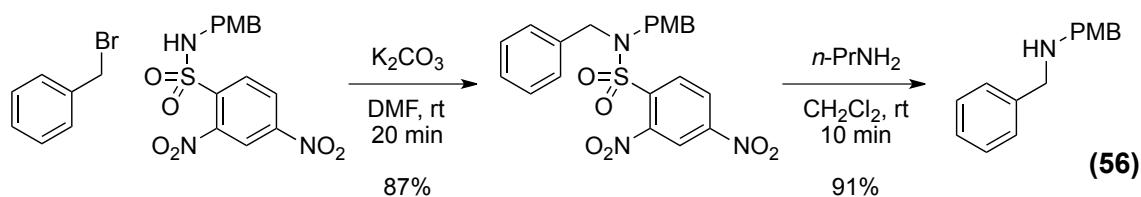
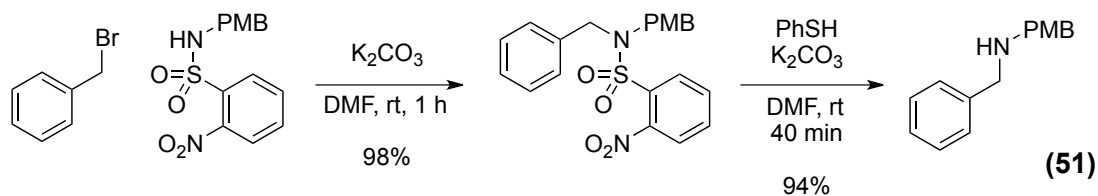
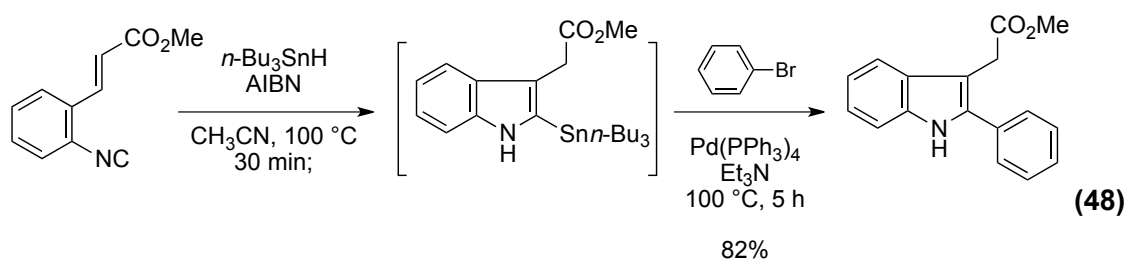
菅敏幸研究室（静岡県立大学）で継続研究後に全合成された化合物

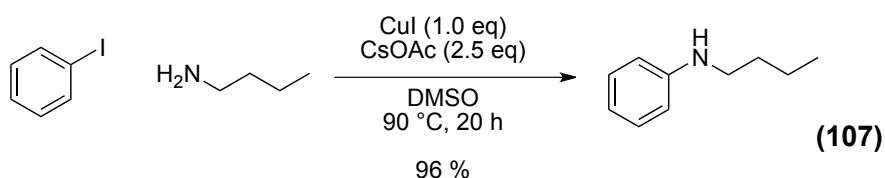
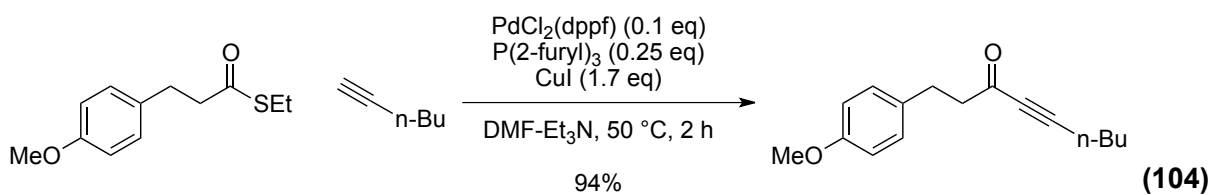
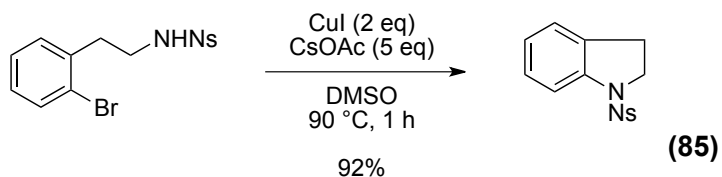
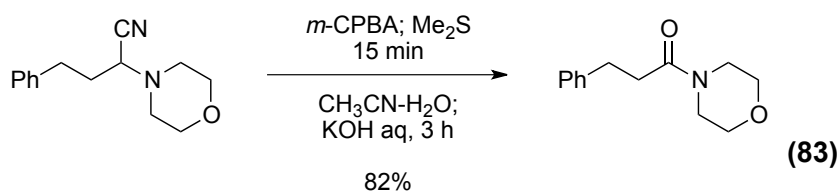
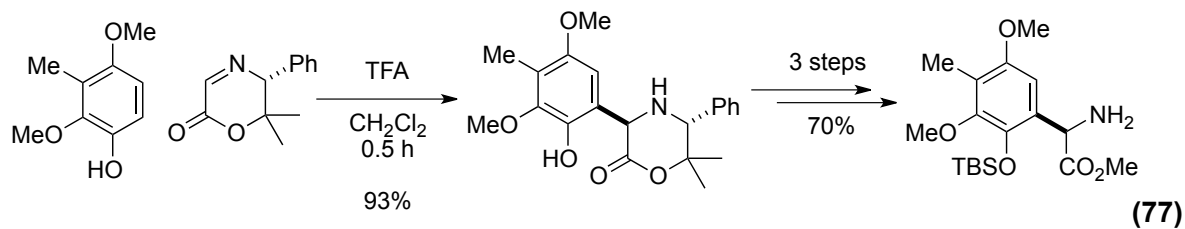
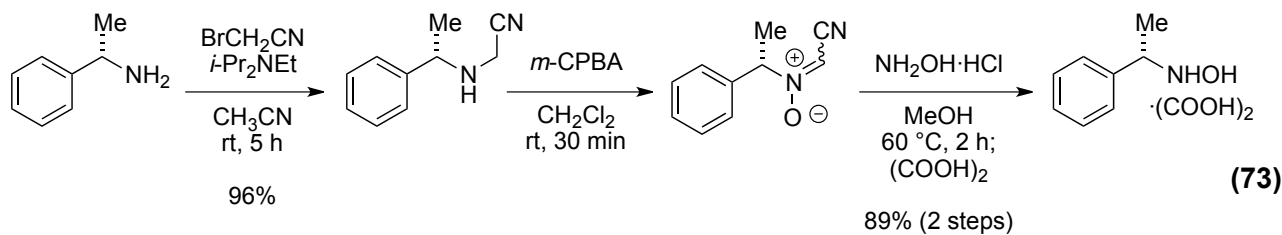


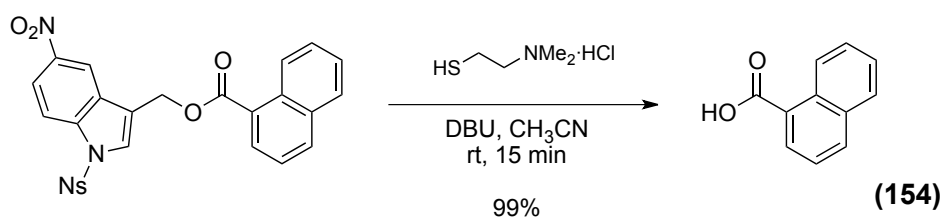
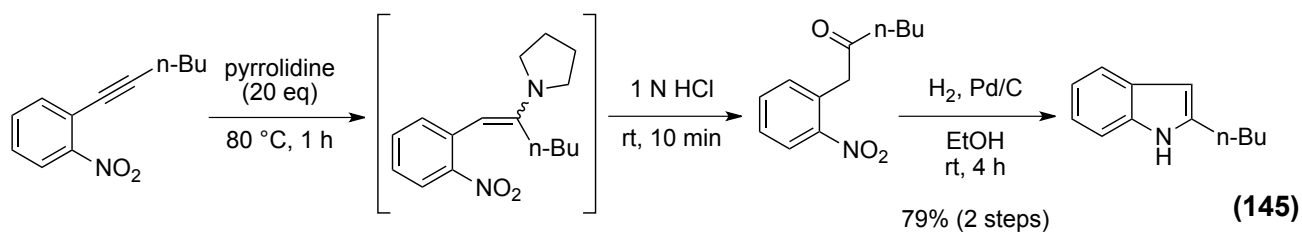
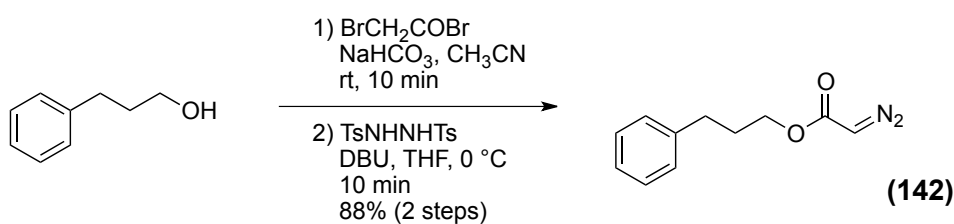
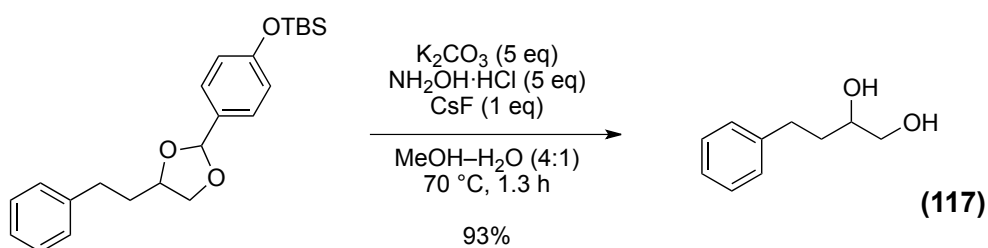
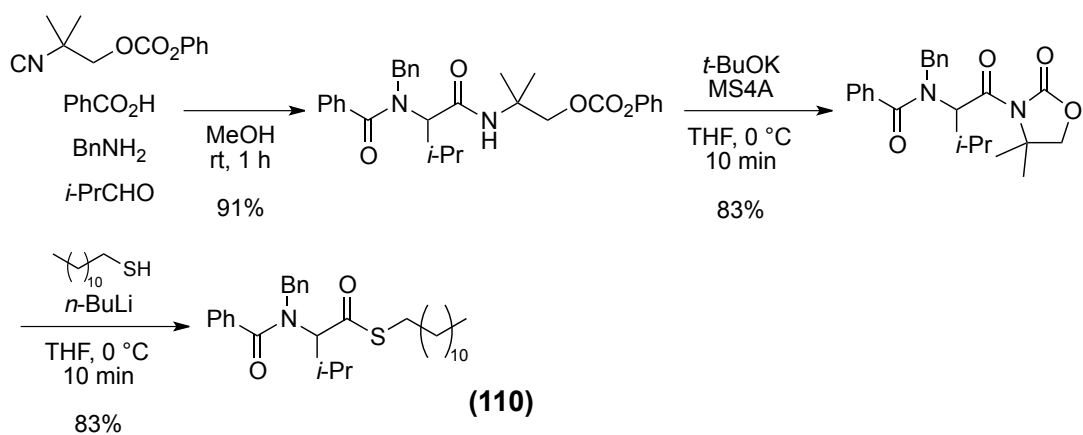
反応開発研究

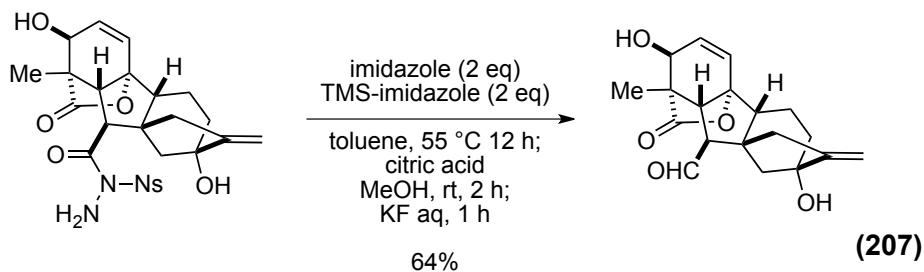
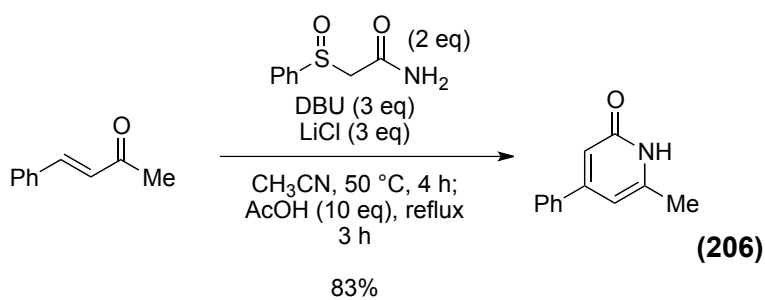
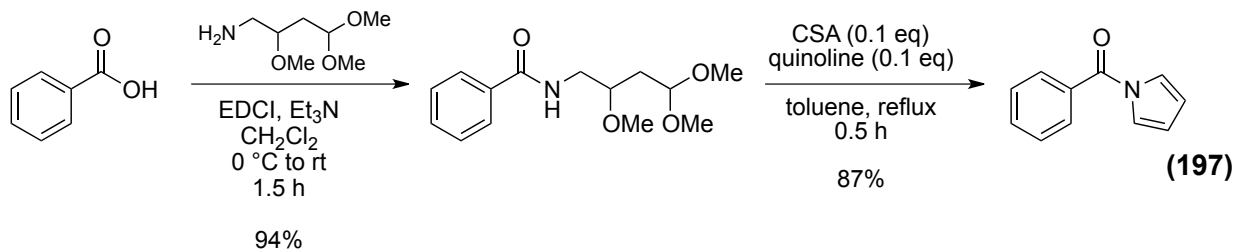
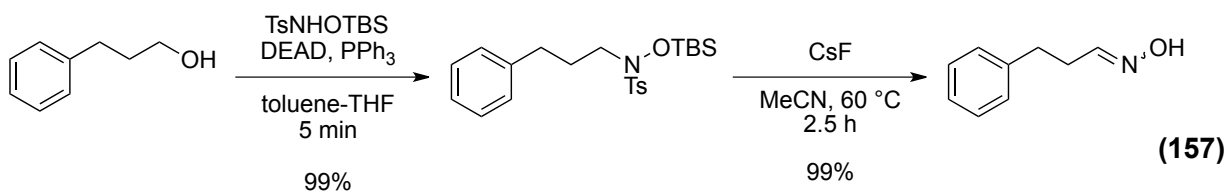
(カッコ内は文献番号)











論文目録

1. "A Stereoselective Decarboxylation of 1,6-Dimethyl-3-(3'-indolyl)-methyl-3-carboxy-2,5-piperazinedione," Y. Kishi, S. Nakatsuka, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 4657-4660 (1971).
2. "New Epoxidation with *m*-Chloroperbenzoic Acid at Elevated Temperatures," Y. Kishi, M. Aratani, H. Tanino, T. Fukuyama, T. Goto, S. Inoue, S. Sugiura, and H. Kakoi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 64-65 (1972).
3. "Synthetic Studies on Tetrodotoxin and Related Compounds. III. A Stereospecific Synthesis of an Equivalent of Acetylated Tetrodamine," Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, and H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9217-9219 (1972).
4. "Synthetic Studies on Tetrodotoxin and Related Compounds. IV. Stereospecific Total Synthesis of *dl*-Tetrodotoxin," Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, and H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9219-9221 (1972).
5. "A New Method for the Synthesis of Epidithiodiketopiperazines," Y. Kishi, T. Fukuyama, and S. Nakatsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6490-6492 (1973).
6. "A Total Synthesis of Dehydrogliotoxin," Y. Kishi, T. Fukuyama, and S. Nakatsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6492-6493 (1973).
7. "A Total Synthesis of *dl*-Sporidesmin A," Y. Kishi, S. Nakatsuka, T. Fukuyama, and M. Havel, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6493-6495 (1973).
8. "A Total Synthesis of *dl*-Sporidesmin B," S. Nakatsuka, T. Fukuyama, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **15**, 1549-1552 (1974).
9. "X-Ray Structure Determination of 3,6-*p*-Anisylidenedithio-3-ethyl-*N,N'*-dimethyl-piperazine-2,5-dione," K. Sasaki, T. Fukuyama, S. Nakatsuka, and Y. Kishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 542-543 (1975).
10. "Synthetic Studies on Histrionicotoxins. I. A Stereocontrolled Synthesis of *dl*-Perhydro-histrionicotoxin," M. Aratani, L. V. Dunkerton, T. Fukuyama, Y. Kishi, H. Kakoi, S. Sugiura, and S. Inoue, *J. Org. Chem.*, **40**, 2009-2011 (1975).
11. "Synthetic Studies on Histrionicotoxins. II. A Practical Synthetic Route to *dl*-Octahydro-histrionicotoxin," T. Fukuyama, L. V. Dunkerton, M. Aratani, and Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **40**, 2011-2012 (1975).
12. "A New Synthesis of Epidithiapiperazinedione," T. Fukuyama, S. Nakatsuka, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 3393-3396 (1976).
13. "A Total Synthesis of Gliotoxin," T. Fukuyama and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6723-6724 (1976).
14. "Synthetic Studies toward Mitomycins. II. Total Synthesis of *dl*-Porfiromycin," F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A. J. Cocuzza, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8115-8116 (1977).
15. "Synthetic Studies toward Mitomycins. III. Total Syntheses of Mitomycins A and C," T. Fukuyama, F. Nakatsubo, A. J. Cocuzza, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 4295-4298 (1977).
16. "Synthetic Studies on Polyether Antibiotics. II. Stereocontrolled Syntheses of Epoxides of Bishomoallylic Alcohols," T. Fukuyama, B. Vranesic, D. P. Negri, and Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 2741-2744 (1978).
17. "Total Synthesis of Monensin. 1. Stereocontrolled Synthesis of the Left Half of Monensin," G. Schmid, T. Fukuyama, K. Akasaka, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 259-260 (1979).
18. "Total Synthesis of Monensin. 2. Stereocontrolled Synthesis of the Right Half of Monensin," T. Fukuyama, C.-L. J. Wang, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 260-262 (1979).

19. "Total Synthesis of Monensin. 3. Stereocontrolled Total Synthesis of Monensin," T. Fukuyama, K. Akasaka, D. S. Karanewsky, C.-L. J. Wang, G. Schmid, and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 262-263 (1979).
20. "Total Synthesis of *dl*-Antibiotic 593A," T. Fukuyama, R. K. Frank, and C. F. Jewell, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2122-2123 (1980).
21. "Total Synthesis of Gliotoxin, Dehydrogliotoxin, and Hyalodendrin," T. Fukuyama, S. Nakatsuka, and Y. Kishi, *Tetrahedron*, **37**, 2045-2078 (1981).
22. "Total Synthesis of *dl*-Methyl 3-(3-isocyano-6-oxabicyclo-[3.1.0]hex-2-en-5-yl)-2-Propenoate," T. Fukuyama and Y. M. Yung, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3759-3760 (1981).
23. "Synthetic Approach to Bicyclomycin: Synthesis of the Bicyclic System of Bicyclomycin," T. Fukuyama, B. D. Robins, and R. A. Sachleben, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4155-4158 (1981).
24. "Stereocontrolled Total Synthesis of *dl*-Saframycin B," T. Fukuyama and R. A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4957-4958 (1982).
25. "Simple *N*-Protecting Groups for β -Lactam Synthesis," T. Fukuyama, A. A. Laird, and C. A. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4709-4712 (1984).
26. "Synthetic Approach toward Naphthyridinomycin," T. Fukuyama, R. K. Frank, A. A. Laird and G. A. Krudy, *Heterocycles*, **21**, 398-398 (1984).
27. "Synthesis of Unsymmetrically Substituted 2,5-Piperazinediones: Regioselective Alkylation of Piperazinedione Derivatives," T. Fukuyama, R. K. Frank, and A. A. Laird, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2955-2958 (1985).
28. "*p*-Anisyl Group: A Versatile Protecting Group for Primary Alcohols," T. Fukuyama, A. A. Laird, and L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6291-6292 (1985).
29. "Synthetic Approaches toward Naphthyridinomycin. I. Stereoselective Synthesis of a Tetracyclic Intermediate," T. Fukuyama and A. A. Laird, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6173-6176 (1986).
30. "Synthetic Approaches toward Mitomycins. I. Stereoselective Synthesis of a Tetracyclic Intermediate," T. Fukuyama and L. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 6299-6300 (1986).
31. "Stereocontrolled Total Synthesis of *dl*-Cyanocycline A," T. Fukuyama, L.-P. Li, A. A. Laird, and R. K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1587-1589 (1987).
32. "Total Synthesis of (\pm)-Mitomycins via Isomitomycin A," T. Fukuyama and L. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7881-7882 (1987).
33. "Synthetic Studies of Quinone Antitumor Antibiotics," T. Fukuyama, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **46**, 801-810 (1988).
34. "Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Quinocarcin," T. Fukuyama and J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5196-5198 (1988).
35. "Practical Total Synthesis of (\pm)-Mitomycin C," T. Fukuyama and L. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8303-8304 (1989).
36. "Synthetic Approaches Toward FR-900482. I. Stereoselective Synthesis of a Pentacyclic Model Compound," T. Fukuyama and S. Goto, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6491-6494 (1989).
37. "Total Synthesis of (\pm)-Saframycin A," T. Fukuyama, L. Yang, K. L. Ajeck, and R. A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3712-3713 (1990).
38. "Facile Reduction of Ethyl Thiol Esters to Aldehydes: Application to a Total Synthesis of (+)-Neothramycin A Methyl Ether," T. Fukuyama, S.-C. Lin, and L. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7050-7051 (1990).
39. "Total Synthesis of (\pm)-Renieramycin A," T. Fukuyama, S. D. Linton, and M. M. Tun, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5989-5902 (1990).
40. "Total Synthesis of (\pm)-FR-900482," T. Fukuyama, L. Xu, and S. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 383-385 (1992).

41. "Synthetic Studies on Leinamycin. A Synthesis of the 1-Oxo-1,3-dithiolan-3-one Moiety," Y. Kanda, H. Saito, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5701-5704 (1992).
42. "Synthesis of Naphthyridinomycin," in "Advances in Heterocyclic Natural Products Synthesis," T. Fukuyama, Ed. by W. H. Pearson, JAI Press, 1992, pp 189-249.
43. "Total Synthesis of Mitomycins," in "Studies in Natural Products Chemistry," T. Fukuyama and L. Yang, Ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, 1993, pp 433-472.
44. "Total Synthesis of (+)-Porothramycin B," T. Fukuyama, G. Liu, S. D. Linton, S.-C. Lin, and H. Nishino, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2577-2580 (1993).
45. "Total Synthesis of (–)-Tantazole B," T. Fukuyama and L. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8449-8450 (1993).
46. "Total Synthesis of (+)-Leinamycin," Y. Kanda and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8451-8452 (1993).
47. "Stereocontrolled Synthesis of (–)-Hapalindole G," T. Fukuyama and X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3125-3126 (1994).
48. "A Novel Tin-Mediated Indole Synthesis," T. Fukuyama, X. Chen, and G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127-3128 (1994).
49. "Use of 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazane and *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamide in Aromatic Claisen Rearrangement: An Efficient Method for Preventing Abnormal Claisen Rearrangement," T. Fukuyama, T. Li, and G. Peng, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2145-2148 (1994).
50. "Total Synthesis of (+)-Leinamycin," T. Fukuyama and Y. Kanda, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **52**, 888-899 (1994).
51. "2- and 4-Nitrobenzenesulfonamides: Exceptionally Versatile Means for Preparation of Secondary Amines and Protection of Amines.," T. Fukuyama, C.-K. Jow, and M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373-6374 (1995).
52. "Alkylation and Cross-Linking of DNA by the Unnatural Enantiomer of Mitomycin C: Mechanism of the DNA-Sequence Specificity of Mitomycins," D. Gargiulo, S. S. Musser, L. Yang, T. Fukuyama, M. Tomasz, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9388-9398 (1995).
53. "Stereoselective Intramolecular Michael Reaction of the 18-Membered α,β -Unsaturated Macrolactam: MM2 Transition Structure Models," H. Yamada, T. Takahashi, Y. Kanda, Y. Saitoh, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **43**, 267-270 (1996).
54. "Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Gelsemine," T. Fukuyama and G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7426-7428 (1996).
55. "Stereocontrolled Total Synthesis of (\pm)-Gelsemine," T. Fukuyama and G. Liu, *Pure Appl. Chem.* **69**, 501-505 (1997).
56. "2,4-Dinitrobenzenesulfonamides: A Simple and Practical Method for the Preparation of a Variety of Secondary Amines and Diamines," T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, and T. Kan, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5831-5834 (1997).
57. "2-(2-Aminophenyl)-acetaldehyde Dimethyl Acetal: A Novel Reagent for the Protection of Carboxylic Acids.," E. Arai, H. Tokuyama, M. S. Linsell, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 71-74 (1998).
58. "A Novel Ketone Synthesis by a Palladium-Catalyzed Reaction of Thiol Esters and Organozinc Reagents," H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3189-3192 (1998).
59. "Facile Palladium-Mediated Conversion of Ethanethiol Esters to Aldehydes and Ketones," H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, S.-C. Lin, L. Li, and T. Fukuyama, *J. Braz. Chem. Soc.*, **9**, 381-387 (1998).
60. "Synthetic Studies on CP-225,917 and CP-263,114," N. Waizumi, T. Itoh, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6015-6018 (1998).

61. "Development of a Novel Indole Synthesis and Its Application to Natural Products Synthesis," Y. Kobayashi and T. Fukuyama, *J. Heterocyclic Chem.*, **35**, 1043-1055 (1998).
62. "Efficient Total Synthesis of (±)-Vincadifformine and (–)-Tabersonine," S. Kobayashi, G. Peng, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1519-1522 (1999).
63. "Synthetic Study on Ecteinasidin 743 Starting from D-Glucose," A. Endoh, T. Kan, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1103-1105 (1999).
64. "N-Carboalkoxy-2-Nitrobenzenesulfonamides: A Practical Preparation of N-Boc, N-Alloc-, and N-Cbz-Protected Primary Amines," T. Fukuyama, M. Cheung, and T. Kan, *Synlett*, 1301-1303 (1999).
65. "Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles," H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3791-3792 (1999).
66. "Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b Utilizing the 2-Nitrobenzenesulfonamide Protecting Group," Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4711-4714 (1999).
67. "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-K252a," Y. Kobayashi, T. Fujimoto, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6501-6502 (1999).
68. "Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-Catharanthine via Radical-Mediated Indole Formation," M. T. Reding and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **1**, 973-976 (1999).
69. "Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles by Palladium-Mediated Coupling of 2-Iodoindoles," H. Tokuyama, Y. Kaburagi, X. Chen, and T. Fukuyama, *Synthesis*, 429-434 (2000).
70. "An Efficient Total Synthesis of (–)-Vindoline," S. Kobayashi, T. Ueda, and T. Fukuyama, *Synlett*, 883-886 (2000).
71. "Total Synthesis of (–)-CP-263,114 (Phomoidride B)," N. Waizumi, T. Itoh, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7825-7826 (2000).
72. "Enantioselective Total Synthesis of (+)-Gelsemine: Determination of Its Absolute Configuration," S. Yokoshima, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 4073-4075 (2000).
73. "A Novel Transformation of Primary Amines to N-Monoalkylhydroxylamines," H. Tokuyama, T. Kuboyama, A. Amano, T. Yamashita, and T. Fukuyama, *Synthesis*, 1299-1304 (2000).
74. "Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b and Agel-489 Using a 2-Nitrobenzenesulfonamide Strategy," Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1570-1576 (2000).
75. "Total Synthesis of Lipogrammistin-A: Efficient Macrocyclization with 2-Nitrobenzenesulfonamide," A. Fujiwara, T. Kan, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1667-1669 (2000).
76. "A Practical Route to Quinolines from Anilines," H. Tokuyama, M. Sato, T. Ueda, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **54**, 105-108 (2001).
77. "Synthesis of Optically Active α-Arylglycines: Stereoselective Mannich-Type Reaction with a New Chiral Template," S. Tohma, A. Endo, T. Kan, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1179-1181 (2001).
78. "A Novel Protocol for Construction of Indolylmethyl Group at Aldehydes or Ketones," H. Tokuyama, M. Watanabe, Y. Hayashi, T. Kurokawa, G. Peng, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1403-1406 (2001).
79. "Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Strategy for Enantioselective Synthesis of FR-900482 Analogues," M. Kambe, E. Arai, M. Suzuki, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **3**, 2575-2578 (2001).

80. "Highly versatile synthesis of nitrogen-containing compounds by means of nitrobenzenesulfonamides," T. Kan and T. Fukuyama, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **59**, 779-789 (2001).
81. "One-Pot Claisen Rearrangement with *n*-Butyl Vinyl Ether," H. Tokuyama, T. Makido, T. Ueda, and T. Fukuyama, *Synth. Commun.*, **32**, 869-873 (2002).
82. "Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles by Radical Cyclization with Hypophosphorous Acid and Its Application to Total Synthesis of (±)-Catharanthine," M. T. Reding, Y. Kaburagi, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **56**, 313-330 (2002).
83. "A Novel Oxidative Transformation of α -Aminonitriles to Amides," S. Yokoshima, T. Kubo, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Chem. Lett.*, 122-123 (2002).
84. "Indole Synthesis by Radical Cyclization of *o*-Alkenylphenyl Isocyanides and Its Application to Total Synthesis of Natural Products," H. Tokuyama and T. Fukuyama, *Chem. Record*, **2**, 37-45 (2002).
85. "A Mild Copper-Mediated Intramolecular Amination of Aryl Halides," K. Yamada, T. Kubo, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Synlett*, 231-234 (2002).
86. "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vinblastine," S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 2137-2139 (2002).
87. "Efficient Synthesis of Medium-Sized Cyclic Amines by Means of 2-Nitrobenzenesulfonamide," T. Kan, H. Kobayashi, and T. Fukuyama, *Synlett*, 697-699 (2002).
88. "Total Synthesis of Ecteinasidin 743," A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6552-6554 (2002).
89. "Reduction of Ethanethiol Esters to Aldehydes," H. Tokuyama, S. Yokoshima, S.-C. Lin, L. Li, and T. Fukuyama, *Synthesis*, 1121-1123 (2002).
90. "Efficient Macrocyclization by Means of 2-Nitrobenzenesulfonamide and Total Synthesis of Lipogrammistin-A," T. Kan, A. Fujiwara, H. Kobayashi, and T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **58**, 6267-6276 (2002).
91. "Synthetic Approach to Tetrodotoxin," T. Itoh, M. Watanabe, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1323-1325 (2002).
92. "Highly Versatile Synthesis of Polyamines by the Ns-strategy on a Novel Trityl Chloride Resin," T. Kan, H. Kobayashi, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1338-1340 (2002).
93. "Facile Construction of *N*-Hydroxybenzazocine: Enantioselective Total Synthesis of (+)-FR900482," M. Suzuki, M. Kambe, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4686-4688 (2002).
94. "Preparation of Secondary Amines from Primary Amines via 2-Nitrobenzenesulfonamides: *N*-(4-Methoxybenzyl)-3-phenylpropylamine," W. Kurosawa, T. Kan, and T. Fukuyama, *Org. Synth.*, **79**, 186-195 (2002).
95. "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vinblastine," S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Pure Appl. Chem.* **75**, 29-38 (2003).
96. "Total Synthesis of Leustroducsin B," K. Shimada, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4048-4049 (2003).
97. "Stereoselective Formation of a β -Lactam Fused Oxathiazepin: A Synthetic Approach to Eudistomins," T. Yamashita, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Synlett*, 738-740 (2003).
98. "Enantioselective Total Synthesis of Aspidophytine," S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **5**, 1891-1893 (2003).
99. "Total Synthesis of the Duocarmycins," K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630-6631 (2003).
100. "An Efficient Synthesis of Optically Active *trans*-2-Aryl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylic Acid Esters via C-H Insertion Reaction," W. Kurosawa, T. Kan, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1028-1030 (2003).

101. "A New Synthetic Route to Phomoidride B and Its Derivatives," Y. Hayashi, T. Itoh, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **5**, 2235-2238 (2003).
102. "Total Synthesis of Nitrogen-containing Natural Products and Development of Synthetic Methodology," T. Fukuyama, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **61**, 620-630 (2003).
103. "Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Ephedradine A (Orantine)," W. Kurosawa, T. Kan, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8112-8113 (2003).
104. "A Novel Palladium-catalyzed Coupling of Thiol Esters with 1-Alkynes," H. Tokuyama, T. Miyazaki, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1512-1514 (2003).
105. "Solid-phase Synthesis of Photoaffinity Probes: Highly Efficient Incorporation of Biotin-tag and Cross-linking Groups," T. Kan, Y. Tominari, Y. Morohashi, H. Natsugari, T. Tomita, T. Iwatsubo, and T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 2244-2245 (2003).
106. "Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Aspidophytine," S. Sumi, K. Matsumoto, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **59**, 8571-8587 (2003).
107. "Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-mediated Intermolecular Aryl Amination," K. Okano, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **5**, 4987-4990 (2003).
108. "Sulindac Sulfide is a Noncompetitive γ -secretase Inhibitor that Preferentially Reduces A β 42 Generation," Y. Takahashi, I. Hayashi, Y. Tominari, K. Rikimaru, Y. Morohashi, T. Kan, H. Natsugari, T. Fukuyama, T. Tomita, T. Iwatsubo, *J. Biol. Chem.*, **278**, 18664-18670 (2003).
109. "Transformation of Primary Amines to *N*-Monoalkylhydroxylamines: *N*-Hydroxy-(*S*)-Phenylethylamine Oxalate," H. Tokuyama, T. Kuboyama, and T. Fukuyama *Org. Synth.*, **80**, 207-218 (2003).
110. "A Versatile Synthesis of α -amino Acid Derivatives via the Ugi Four-component Condensation with a Novel Convertible Isonitrile," K. Rikimaru, A. Yanagisawa, T. Kan, and T. Fukuyama, *Synlett*, 41-44 (2004).
111. "Ns Strategies: A Highly Versatile Synthetic Method for Amines," T. Kan and T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 353-359 (2004).
112. "Parallel Synthesis of DAPT Derivatives and Their γ -Secretase-Inhibitory Activity," T. Kan, Y. Tominari, K. Rikimaru, Y. Morohashi, H. Natsugari, T. Tomita, T. Iwatsubo, and T. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1983-1985 (2004).
113. "Highly Efficient Synthesis of Medium-Sized Lactams Via Intramolecular Staudinger Aza-Wittig Reaction of omega-Azide Pentaphenyl Ester: Synthesis and Biological Evaluation of LY411575 Analogues," H. Fuwa, Y. Okamura, Y. Morohashi, T. Tomita, T. Iwatsubo, T. Kan, T. Fukuyama, and H. Natsugari, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2323-2326 (2004).
114. "Presenilin-1 is a molecular target of a dipeptidic γ -secretase inhibitor, DAPT," Y. Morohashi, Y. Tominari, N. Watanabe, T. Kan, H. Fuwa, H. Natsugari, T. Fukuyama, T. Tomita and T. Iwatsubo, *Neurobiology of Aging*, **25**, S566-S567 (2004).
115. "New Odorless Protocols for the Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters," T. Miyazaki, Y. Han-ya, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Synlett*, 477-480 (2004).
116. "Stereoselective Nucleophilic Addition Reaction with a New Chiral Template and Its Application to Synthesis of Optically Active Aryglycine Derivatives," S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, T. Kan, and T. Fukuyama, *Synthesis*, 909-917 (2004).
117. "4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)benzylidene Acetal: A Novel Benzylidene-type Protecting Group for 1,2-Diols," Y. Kaburagi, H. Osajima, K. Shimada, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3817-3821 (2004).
118. "Enantioselective Total Synthesis of FR900482," M. Suzuki, M. Kambe, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Org. Chem.*, **69**, 2831-2843 (2004).
119. "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vincristine," T. Kuboyama, S. Yokoshima, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 11966-11970 (2004).

120. "Total Synthesis of (–)-Ephedradine A (Orantine): An Efficient Construction of Optically Active Dihydrobenzofuran-ring via C-H Insertion Reaction," W. Kurosawa, H. Kobayashi, T. Kan and T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **60**, 9615-9628 (2004).
121. "Stereocontrolled Total Synthesis of Potent Immunosuppressant FR901483," T. Kan, T. Fujimoto, Y. Asoh, S. Ieda, H. Kitaoka and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **6**, 2729-2731 (2004).
122. "Total Synthesis of (–)-Strychnine," Y. Kaburagi, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10246-10247 (2004).
123. "Synthetic Studies on (+)-Naphthyridinomycin: Stereoselective Synthesis of the Tetracyclic Core Framework," K. Mori, K. Rikimaru, T. Kan and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **6**, 3095-3097 (2004).
124. "Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters," T. Fukuyama and H. Tokuyama, *Aldrichimica Acta*, **37**, 87-96 (2004).
125. "Synthetic Studies on (–)-Lemonomycin: Stereocontrolled Construction of the 3,8-Diazabicyclo[3.2.1] Skeleton," K. Rikimaru, K. Mori, T. Kan and T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 394-396 (2005).
126. "Synthesis of 2,3-Dialkylindoles from 2-Alkenylphenylisocyanides and Imines by Silyltelluride- and Tin Hydride-Mediated Sequential Radical Reactions," M. Kotani, S. Yamago, A. Satoh, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1893-1896 (2005).
127. "Synthesis of Tetrahydro- β -carboline *via* Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides," M. Iwadate, T. Yamashita, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **66**, 241-249 (2005).
128. "Stereocontrolled Total Synthesis of (–)-Kainic Acid. Regio- and Stereoselective Lithiation of Pyrrolidine Ring with the (+)-Sparteine Surrogate," Y. Morita, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **7**, 4337-4340 (2005).
129. "Stereocontrolled total synthesis of (–)-Eudistomin C," T. Yamashita, N. Kawai, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15038-15039 (2005).
130. "Synthesis of chiral cyclic oligothiazolines: a novel structural motif for a macrocyclic molecule," F.-S. Han, H. Osajima, M. Cheung, H. Tokuyama and T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 1757-1759 (2006).
131. "Total Synthesis of (\pm)-Morphine," K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **8**, 5311-5313 (2006).
132. "Total Synthesis of (+)-Yatakemycin," K. Okano, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7136-7137 (2006).
133. "Novel γ -secretase inhibitors discovered by library screening of in-house synthetic natural product intermediates," Y. Takahashi, H. Fuwa, A. Kaneko, M. Sasaki, S. Yokoshima, H. Koizumi, T. Takebe, T. Kan, T. Iwatsubo, T. Tomita, H. Natsugari, and T. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 3813-3816 (2006).
134. "Synthesis of biotinylated photoaffinity probes based on arylsulfonamide γ -secretase inhibitors," H. Fuwa, K. Hiromoto, Y. Takahashi, S. Yokoshima, T. Kan, T. Fukuyama, T. Iwatsubo, T. Tomita and H. Natsugari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 4184-4189 (2006).
135. "C-terminal Fragment of Presenilin Is the Molecular Target of a Dipeptidic-Secretase-specific Inhibitor DAPT(N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine *t*-Butyl Ester)," Y. Morohashi, T. Kan, Y. Tominari, H. Fuwa, Y. Okamura, N. Watanabe, C. Sato, H. Natsugari, T. Fukuyama, T. Iwatsubo, and T. Tomita, *J. Biol. Chem.*, **281**, 14670-14676 (2006).
136. "A Novel Synthesis of Bicyclo[3.3.0]octane Ring System via a Desymmetric C-H Insertion Reaction," T. Kan, T. Inoue, Y. Kawamoto, M. Yonehara, and T. Fukuyama, *Synlett*, 1583-1585 (2006).
137. "Synthetic Studies on Haplophytine: Protective Group Controlled Rearrangement," K. Matsumoto, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Synlett*, 3137-3140 (2007).

138. "A Versatile Synthesis of α -Amino Acid Derivatives via the Ugi Four-Component Condensation with a Novel Convertible Isonitrile," K. Rikimaru, A. Yanagisawa, T. Kan, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **73**, 403-417 (2007).
139. "Synthesis of (+)-Vinblastine and Its Analogues," T. Miyazaki, S. Yokoshima, S. Simizu, H. Osada, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **9**, 4737-4740 (2007).
140. "Design and synthesis of thiazoline-thiazole hybrid macrocycles possessing strong binding affinity to Pb^{2+} and Cd^{2+} ," F.-S. Han, H. Tokuyama and T. Fukuyama, *Chem. Commun.*, 3444-3446 (2007).
141. "Novel Structural Motifs Consisting of Chiral Thiazolines: Synthesis, Molecular Recognition, and Anticancer Activity," F.-S. Han, H. Osajima, M. Cheung, H. Tokuyama and T. Fukuyama, *Chem. Eur. J.*, 3026-3038 (2007).
142. "*N,N'*-Ditosylhydrazine: A Convenient Reagent for Facile Synthesis of Diazoacetates," T. Toma, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **9**, 3195-3197 (2007).
143. "A Practical Synthesis of (-)-Oseltamivir," N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 5734-5736 (2007).
144. "Divergent Synthesis of Multifunctional Molecular Probes Enabled Elucidation of the Enzyme Specificity of Dipeptidic γ -Secretase Inhibitors on Presenilin-Type Aspartic Proteases," H. Fuwa, Y. Takahashi, Y. Konno, N. Watanabe, H. Miyashita, M. Sasaki, H. Natsugari, T. Kan, T. Fukuyama, T. Tomita, and T. Iwatsubo, *ACS Chemical Biology*, **2**, 408-418 (2007).
145. "A Novel Indole Synthesis via Conjugate Addition of Pyrrolidine to *o*-Nitrophenylacetylenes," H. Tokuyama, T. Makido, Y. Han-ya, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **72**, 191-197 (2007).
146. "Total Syntheses of FR900482," H. Tokuyama, M. Suzuki, and T. Fukuyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **65**, 470-480 (2007).
147. "Convenient Synthesis of Photoaffinity Probes and Evaluation of Their Labeling Abilities," T. Kan, Y. Kita, Y. Morohashi, Y. Tominari, S. Hosoda, T. Tomita, H. Natsugari, T. Iwatsubo, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **9**, 2055-2058 (2007).
148. "Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Kainic Acid," H. Sakaguchi, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **9**, 1635-1638 (2007).
149. "Total Synthesis of (+)-Yatakemycin," K. Okano, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Chem. Asian J.*, **3**, 296-309 (2008).
150. "Total Synthesis of (-)-Serotobenine," Y. Koizumi, H. Kobayashi, T. Wakimoto, T. Furuta, T. Fukuyama, and T. Kan, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 16854-16855 (2008).
151. "A Mild Inter- and Intramolecular Amination of Aryl Halides with a Combination of CuI and CsOAc," T. Kubo, C. Katoh, K. Yamada, K. Okano, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **65**, 11230-11236 (2008).
152. "Mild Debenzylation of Aryl Benzyl Ether with BCl_3 in the Presence of Pentamethylbenzene as a Non-Lewis-Basic Cation Scavenger," K. Okano, K. Okuyama, T. Fukuyama, and H. Tokuyama, *Synlett*, 1977-1980 (2008).
153. "Synthetic Studies on (+)-Manzamine A: Stereoselective Synthesis of the Tetracyclic Core Framework," Y. Kita, T. Toma, T. Kan, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 3251-3253 (2008).
154. "(1-Nosyl-5-nitroindol-3-yl)methyl Ester: A Novel Protective Group for Carboxylic Acids," T. Nishimura, K. Yamada, T. Takebe, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 2601-2604 (2008).
155. "Synthesis of Eudistomin C and E: Improved Preparation of the Indole Unit," H. Yamagishi, K. Matsumoto, K. Iwasaki, T. Miyazaki, S. Yokoshima, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 2369-2372 (2008).
156. "A Simple Chiral Template for the Synthesis of Functionalized α -Arylglycine Derivatives," H. Nakata, T. Imai, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **76**, 747-757 (2008).

157. "*O*-TBS-*N*-tosylhydroxylamine: A Reagent for Facile Conversion of Alcohols to Oximes," K. Kitahara, T. Toma, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 2259-2261 (2008).
158. "Total Synthesis of (–)-Kainic Acid via Intramolecular Michael Addition: A Second-Generation Route," H. Sakaguchi, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 1711-1714 (2008).
159. "Oseltamivir Enhances Hippocampal Network Synchronization," A. Usami, T. Sasaki, N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, N. Matsuki and Y. Ikegaya, *J. Pharmacol. Sci.*, **106**, 659-662 (2008).
160. "Synthetic Studies on Altemicidin: Stereocontrolled Construction of the Core Framework," T. Kan, Y. Kawamoto, T. Asakawa, T. Furuta and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 169-171 (2008).
161. "Tackling Alzheimer's Disease by means of Original Synthetic Methodologies in Organic Chemistry," T. Kan, and T. Fukuyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **66**, 765-773 (2008).
162. "Palladium-catalyzed Coupling of *N*-Heteroaryl Sulfides with Organozinc Reagents," T. Koshiba, T. Miyazaki, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **77**, 233-239 (2009).
163. "Total Synthesis of (±)-Morphine," K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **77**, 1219-1234 (2009).
164. "Synthetic Studies toward (+)-Lysergic Acid: Construction of the Tetracyclic Ergoline Skeleton," T. Inoue, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **79**, 373-378 (2009).
165. "A Practical Synthesis of (–)-Oseltamivir," N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima and T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **65**, 3239-3245 (2009).
166. "Protection of Diols with *p*-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)benzylidene Acetal and Its Deprotection: (4-((4*R*,5*R*)-4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)-dimethylsilane," H. Osajima, H. Fujiwara, K. Okano, H. Tokuyama and T. Fukuyama, *Org. Synth.*, **86**, 130-140 (2009).
167. "Synthesis of Lysergic Acid Methyl Ester via the Double Cyclization Strategy," T. Kurokawa, M. Isomura, H. Tokuyama and T. Fukuyama, *Synlett*, 775-778 (2009).
168. "Total Synthesis of (–)-Huperzine A," T. Koshiba, S. Yokoshima and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **11**, 5354-5356 (2009).
169. "Development of photoaffinity probes for gamma-secretase equipped with a nitrobenzenesulfonamide-type cleavable linker," S. Yokoshima, Y. Abe, N. Watanabe, Y. Kita, T. Iwatsubo, T. Tomita and T. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 6869-6871 (2009).
170. "Stereocontrolled Total Synthesis of (±)-FR901483," S. Ieda, Y. Asoh, T. Fujimoto, H. Kitaoka, T. Kan, and T. Fukuyama, *Heterocycles*, **79**, 721-738 (2009).
171. "Total Synthesis of (+)-Haplophytine," H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 7600-7603 (2009).
172. "Total Synthesis of (–)-Mersicarpine," R. Nakajima, T. Ogino, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1236-1237 (2010).
173. "Total Synthesis of (+)-Vinblastine: Control of the Stereochemistry at C18," S. Yokoshima, H. Tokuyama and T. Fukuyama, *Chem. Rec.*, **10**, 101-118 (2010).
174. "Synthesis of the optically active key intermediate of FR901483," S. Ieda, T. Kan, and T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4027-4029 (2010).
175. "Total Synthesis of (–)-Morphine," H. Koizumi, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Chem. Asian J.*, **5**, 2192-2198 (2010).
176. "Total Synthesis of Dictyodendrin A and B," K. Okano, H. Fujiwara, T. Noji, T. Fukuyama, and H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5925-5929 (2010).
177. "Total Syntheses of Nitrogen-Containing Cyclic Natural Products Based on Aryl Amination," K. Okano, T. Fukuyama, and H. Tokuyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **68**, 1036-1046 (2010).

178. "Total Synthesis of (+)-Manzamine A," T. Toma, Y. Kita, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10233-10235 (2010).
179. "Total Synthesis of Tryprostatins A and B," T. Yamakawa, E. Ideue, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 9262-9265 (2010).
180. "Total Synthesis of (–)-Histronicotoxin," Y. Adachi, N. Kamei, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **13**, 4446-4449 (2011).
181. "Copper-Mediated Aryl Amination: In Situ Generation of an Active Copper(I) Species," T. Komori, N. Satoh, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Synlett*, **2011**, 1859-1862 (2011).
182. "Concise Total Synthesis of (+)-Lyconadin A," T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 418-419 (2011).
183. "Phenylpiperidine-type γ -secretase modulators target the transmembrane domain 1 of presenilin 1," Y. Ohki, T. Higo, K. Uemura, N. Shimada, S. Osawa, O. Berezovska, S. Yokoshima, T. Fukuyama, T. Tomita, and T. Iwatsubo, *The EMBO Journal*, **30**, 4815-4824 (2011).
184. "Total Synthesis of (–)-Salinosporamide A," N. Satoh, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **13**, 3028-3031 (2011).
185. "Total Synthesis of Gelsemoxonine," J. Shimokawa, T. Harada, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 17634-17637 (2011).
186. "BACE1 Activity Is Modulated by Cell-Associated Sphingosine-1-Phosphate," N. Takasugi, T. Sasaki, K. Suzuki, S. Osawa, H. Isshiki, Y. Hori, N. Shimada, T. Higo, S. Yokoshima, T. Fukuyama, V. M. Y. Lee, J. Q. Trojanowski, T. Tomita, and T. Iwatsubo, *J. Neurosci.*, **31**, 6850-6857 (2011).
187. "A Practical Synthesis of (–)-Kainic Acid," S. Takita, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Synthesis*, **2011**, 3848-3858 (2011).
188. "A Practical Synthesis of (–)-Kainic Acid," S. Takita, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **13**, 2068-2070 (2011).
189. "Total Synthesis of Dictyodendrins A-E," H. Tokuyama, K. Okano, H. Fujiwara, T. Noji, and T. Fukuyama, *Chem. Asian J.*, **6**, 560-572 (2011).
190. "Total synthesis of tryprostatins A and B," T. Yamakawa, E. Ideue, Y. Iwaki, A. Sato, H. Tokuyama, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **67**, 6547-6560 (2011).
191. "Total Synthesis of (–)-Conophylline and (–)-Conophyllidine," Y. Han-ya, H. Tokuyama, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 4884-4887 (2011).
192. "Total Syntheses of All the Amathaspiramides," K. Chiyoda, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 2505-2508 (2012).
193. "Convenient Synthesis of α -Diazoacetates from α -Bromoacetates and *N,N*-Ditosylhydrazine: Preparation of Benzyl Diazoacetate," E. Ideue, T. Toma, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Org. Synth.*, **89**, 501-509 (2012).
194. "Synthetic Studies toward Ecteinascidin 743 (Trabectedin)," T. Imai, H. Nakata, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Synthesis*, **44**, 2743-2753 (2012).
195. "Synthetic Studies on Chartelline C: Stereoselective Construction of the Core Skeleton," K. Iwasaki, R. Kanno, T. Morimoto, T. Yamashita, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 9160-9163 (2012).
196. "Efficient Synthesis of Oxime Using *O*-TBS-*N*-Tosylhydroxylamine: Preparation of (2*Z*)-4-(Benzyloxy)but-2-enal Oxime," K. Kitahara, T. Toma, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Org. Synth.*, **89**, 480-490 (2012).
197. "A Practical Preparation of Highly Versatile *N*-Acylpyrroles from 2,4,4-Trimethoxybutan-1-amine," T. Maehara, R. Kanno, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **14**, 1946-1948 (2012).
198. "Total Synthesis of (–)-Isoschizogamine," Y. Miura, N. Hayashi, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 11995-11997 (2012).

199. "Total Synthesis of (-)-Anisatin," A. Ogura, K. Yamada, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **14**, 1632-1635 (2012).
200. "Total Synthesis of (-)-Lycoposerramine-S," N. Shimada, Y. Abe, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 11824-11826 (2012).
201. "Identification of novel deoxyribofuranosyl indole antimicrobial agents," A. Paudel, H. Hamamoto, Y. Kobayashi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, and K. Sekimizu, *J. Antibiot.*, **65**, 53-57 (2012).
202. "Total synthesis of gelsemoxonine," J. Shimokawa, T. Harada, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Pure Appl. Chem.*, **84**, 1643-1650 (2012).
203. "Activity-Dependent Proteolytic Cleavage of Neuroligin-1," K. Suzuki, Y. Hayashi, S. Nakahara, H. Kumazaki, J. Prox, K. Horiuchi, M. Zeng, S. Tanimura, Y. Nishiyama, S. Osawa, A. Sehara-Fujisawa, P. Saftig, S. Yokoshima, T. Fukuyama, N. Matsuki, R. Koyama, T. Tomita, and T. Iwatsubo, *Neuron*, **76**, 410-422 (2012).
204. "Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-UCS1025A," K. Uchida, T. Ogawa, Y. Yasuda, H. Mimura, T. Fujimoto, T. Fukuyama, T. Wakimoto, T. Asakawa, Y. Hamashima, and T. Kan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12850-12853 (2012).
205. "Total Synthesis of (-)-Lemonomycin," A. Yoshida, M. Akaiwa, T. Asakawa, Y. Hamashima, S. Yokoshima, T. Fukuyama, and T. Kan, *Chem. Eur. J.*, **18**, 11192-11195 (2012).
206. "2-Pyridone Synthesis Using 2-(Phenylsulfinyl)acetamide," M. Fujii, T. Nishimura, T. Koshiba, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *Org. Lett.*, **15**, 232-234 (2012).
207. "Modified McFadyen-Stevens Reaction for a Versatile Synthesis of Aliphatic/Aromatic Aldehydes: Design, Optimization, and Mechanistic Investigations," Y. Iwai, T. Ozaki, R. Takita, M. Uchiyama, J. Shimokawa, and T. Fukuyama, *Chem. Sci.*, **4**, 1111-1119 (2013).
208. "Total Syntheses of Lyconadins A-C," T. Nishimura, A. K. Unni, S. Yokoshima, and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, in press.

「人との出会いの大切さ」

薬学系研究科・教授・福山 透

進学情報センターの里見先生から「私はどのようにして専門分野を決めたか」についての執筆依頼があった時私は大いに戸惑った。私は東京大学の卒業生ではないし、少々変わった経歴の持ち主なので、教養学部生の進路決定に役立つようなストーリーにはならないと思ったからだ。しかし、日本に帰国して8年半、このような依頼に「ノー」というオプションがないことは学習済みであり、自分の人生を振り返る良い機会であると前向きに解釈することにした。

私の専門は有機合成化学という有機化学の一部門である。抗がん作用や抗ウィルス作用など医薬的に興味深い活性があり、構造的にも複雑な有機化合物を如何に独創的且つ効率良く合成するかというのがメインテーマで、謂わば三次元の分子の設計から施工にかかわる建築家である。小学生の頃、「将来は建築家になりたい」と、たき火にあたりながら親父に言った事を覚えている。しかし、これは多分に画家であった親父に自分は創造的な仕事をしていくのだと喜んでもらいたかったからだ。私には建築家にとっても重要な画才が無い事は以前から自覚していた。

ひょっとしたら私は化学に才能があるのではないかと、思い始めたのは中学の理科実験の時であった。愛知県の安城市とあって、昔は教科書にも「日本のデンマーク」と書かれていた所に生まれ育った私は、隣接する岡崎の中学校に通っていた。そこで、深津先生という意欲的な理科の先生に、今では何をやったのか定かではないが、実験中に「福山、うまいなー！」と、何度も褒められた。生来自惚れの強い私という豚は、ここで完全に木に上ってしまった。学生の教育上褒めることが重要である事を体験したわけであるが、残念ながら臍曲りの私は自分の研究室でこれを実践できないでいる。

「化学好き？」になった私は、しかし岡崎高校に進学して落胆した。今はどうか知らないが、当時は文系の生徒は化学実験をさせてもらえるのに、理系は大学に行けばやれるから、ということで実験の時間が皆無であったからだ。実験をやらない化学なんて何が面白いものかと不貞腐れてはいたが、中学の時にすり込まれた「化学的才能の持ち主」という自覚は持ち続けた。その頃化学に関する本を読んでいて、高分子化学つまりポリマーが面白そうと思った。化学を使って世に役立つものを作ることが非常に分かりやすかったからだ。私の限りある調査能力でさらに調べていくと京大工学部の高分子化学科でポリマーの研究が盛んであると分かり、高2の夏頃京大を受験しようと決めた。

私が高校生の頃まで、近所に名古屋大学の農学部があった。毎週木曜の夜に何人かの先生が絵を描きに私の家に来て、その後は批評会などといって酒盛りになるのが常であった。高分子化学をやろうと決めてはいたが、「ひょっとしたら自分が考えているほど面白くないのでは？」と思い始めていた私は、ある日、すでに酩酊状態にあった農薬化学教授の宗像先生にどのような研究をされているのか尋ねてみた。先生はニコニコしながら、稲の害虫となる蛾のメスから発散される有機化合物によって何キロも離れた所からオスが誘引されてくるという、昆虫フェロモンの話を構造式も書きながら聞かせて下さった。私は宗像先生の話にすっかり魅了され、その場で「先生、弟子にして下さい！」と、自分で勝手に名大農学部を受験する事にしてしまった。今から思えば随分単純な高校生だったが、将来宗像先生の跡取りになるのだと自分では本気でそう思っていた。そうと決まればということで、3年夏の地区予選で野球部が敗退したあと応援部を退部し、その足で1年の時から入りたかった弓道部に「雑巾掛けからやるから」と無理を言って入部させてもらった。

入試直前まで弓道修業に励み、名大に入ってから弓道部に入部したが、大学で一所懸命勉強しようと思っていたので部活に大きく時間を割く事は本意でなかった。そこで1年の夏の合宿で皆と同じ釜の飯を食べる前にやめなければと思い退部届を出した。弓道修業はその後安城の町道場で続け、アメリカ在住の22年間は中断していたが、帰国後に再開して現在に至っている。それはともかく、教養部の頃から宗像先生のオフィスには度々お邪魔して色々な話を聞かせてもらった。「有機化学は大事だからしっかり勉強するように」と、何度も先生に言われたことを思い出す。将来はドイツに留学しようと勝手に思いを巡らし、丸善で200ページ余りのドイツ語で書かれた有機化学の教科書を買って辞書を引き引き読破したのもこの頃である。

1969年4月、農学部農芸化学科に進級し日々学生実験が出来る楽しさを味わう事が出来た。いよいよ講座配属の日が近づいてきたが、農薬化学教室は5人の定員のところ8人の希望者がいて、どのように決めるのか話し合いがこじれていた。そうこうしていたある日、生物有機化学教室の岸助教授（2001年文化功労者）が学生実験室にスタスタと入ってこれ私の前に立った。そしていきなり「僕のところに來たら君の将来はこのようになるよ！」と、バラ色の未来について語り始めたのだ。当時アメリカ留学から帰ってこられて1年足らずの岸先生は講義を担当されていなかったのも、面識が無いのも同然であった。いきなり天から降ってきた話で面食らってしまい細かい事は覚えていないが、こんな自信過剰な人は今まで見た事が無いという強烈な印象は今でも残っている。ここで私は本当に迷ってしまった。名大に來たのは宗像先生の弟子になるためだったが、しかし岸先生の強烈な個性と魅力は私には無いもので、それに強く引かれたのも事実である。散々迷った末に宗像先生のオフィスに行き、岸先生の下で卒業研究をすることに決めたことを告げたところ、先生は「岸先生は若くて非常に優秀な方だからしっかり頑張るようにね」と、やさしく励まして下さった。

ここまででお分かりのように、専門分野の決まり方というのは100人100通りで、私の場合は青天の霹靂的に人生の大きな転機がやって來たわけである。卒研が始まってしばらくして、岸先生がいきなり「もうこんなテーマはやめにしてフグ毒テトロドトキシンの全合成チームに入るように」と言われた。このプロジェクトは当時世界最先端の研究で、30年以上経った現在でも有機合成化学上最難関の一つと見なされている。それからの私の生活は一変した。自宅から研究室まで片道1時間10分かかったのも、その時間を惜しんで月、水、金は研究室に泊まるようになった。当時岸先生は朝9時に研究室に來られ夕食抜きで夜の12時まで仕事をされていた。帰宅少し前にこれから何をやるべきかの指示をされるのだが、いつも「あまり無理をするな」と言っただけで帰られた。しかし、指示された実験をやっていて何度朝日を拝んだ事か。倉庫の床に発泡スチロールの板を敷き、その上で寝袋にくるまって4時間ほど眠るのが常であった。起床後は直接実験室に行って顔を洗い、朝食抜きで実験を再開した。火、木、土は夜10時10分までに実験を切り上げないと最終電車に乗り遅れるため、こんな地獄みたいな所に二晩続けて泊まりたくないと思って、何が何でも早く実験を終えてしまいたいと努力した結果、私の実験の腕は上達の一途をたどった（と、本人は思っている）。

そんな私に次の転機が訪れたのは修士課程2年の時である。世界初のテトロドトキシン全合成を達成した岸先生がハーバード大学化学科の客員教授として招かれ、私も1年間留学する事になった。英語は苦手ではなかったが英会話をやったことがなかったのでケンブリッジ（マサチューセッツ州）に到着した途端に右往左往状態が続き、初めての一人暮らしということもあって何とか慣れるのに半年はかかった。この初めての海外生活で日本が如何に小さな国であり、世界は広いという事を思い知らされたが、研究生みたいな気楽な身分だったので学業や研究では大いに楽

しめた。しかし、1974年夏に37歳の岸先生がハーバード大学の正教授として再び渡米された時、私も同大学の院生として転入し、各地から集まった優秀な院生達と張り合っていくことになった。MITのDanheiser教授やMichigan大学のRoush教授は中でも図抜けて優秀な院生で、こんなに出来る学生は見た事が無いと正直言って驚嘆した。それと同時に、自惚れだけで何とかそこまで辿り着いた私は、この時初めて「彼等に負けたくない」という熱き血がたぎった。彼等のおかげで私は謙虚になり、研究にも勉強にも更に一層の努力をするようになった。

その後、無事にPh.D.を取得し、1978年にテキサス州ヒューストン市のライス大学化学科に赴任し、1995年夏までの17年間思う存分研究を続ける事が出来た。私にとって研究とは高度に知的なゲームであり、趣味みたいなものでもある。この境地に達するまでに、大切な人々との出会いがあり、面白いと思った事に没頭する事で道が開けてきたように思う。人生先の事は分からないが、今までの出会いの中に自分の専門分野を選ぶヒントが有るのでは？



真面目が服を着たような秀才?!

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

「モノづくり」は面白い!

私の専門は、天然有機化合物の全合成である。平たくいえば天然に存在する面白い三次元構造をもつ分子を、市販の安価な出発物から効率的に構築するための設計図を描き、それをもとに合成を実行する、いわば建築家兼土木業者のようなものである。

「天然にあるモノをわざわざつくって、なんの役に立つの?」という疑問は多くの方が抱くと思う。確かに微生物醗酵や、珍しくもない植物から大量に得られる化合物を、全合成によってより経済的に大量供給できるほど有機合成化学は発達していないし、そんな夢みたいなのが近い将来やってくるとも思えない。なかには天然から極微量にしか得られない有用な化合物もあり、そんな場合は胸を張って「私たちにお任せください!」といえるだろう。おそらく、より説得力のある説明として、星の数より多いといわれる「存在しうる有機化合物」を自由自在に合成するには、複雑な構造をもつ天然物を全合成する技術が不可欠であり、そのために新反応の開発や独創的な合成ルートの設計を積極的に展開する必要があるということである。医薬や機能性材料など、人類に役立つ有機化合物の創製は、高付加価値産物をつくり、それを外国に売ることによってしか生き延びる道がないわが国にとって、最も重要な課題であると私



弁論大会で話す内容をクラスの皆に説明しているところ(高3)

は信じている。

以上、有機合成化学者としての私の存在意義(?)を自問自答しつつ述べたが、このような目的意識だけで30年余りも研究を続けてこられるわけがない。もちろん、誰がなんといおうと「モノづくり」は面白い! というのが私の本音である。これはおそらく人間の本能に根ざしている。「モノづくり」といえば、子どものころ自分は何をつくったのか思いだしてほしい。私は熊笹と竹ひごでつくった杉鉄砲で授業中に先生の目を盗んで級友の顔を狙ったり、テレビのアンテナを銃身にして2B弾(音がする花火)を入れた手製鉄砲をつくって小石を飛ばしたり、学生服の詰め襟にあるセルロイド製カラーを切り刻んでアルミでできた鉛筆キャップに詰め込んで封をし、ロウソクであぶってロケット遊びをしたことなどが思いだされる。中学生になると近所のクズ屋で壊れたラジオをタダ同然で買ってきて、真空管や、コンデンサー、抵抗などを集めて、中波の送信機をつくったり、プラモデルを組み立てることに熱中した。そう、モノをつくるというのは理屈抜きで面白いのだ。

ところで、全合成とプラモデル製作とは多段階で立体的なモノをつくるという点で似ているが、大きく異なるのは、後者では部品や組立て図が箱のなかに入っていて、製作者はただ説明書どおりに部品を接着剤でくっつけていくと車や船、飛行機などができあがるということだろう。一方、全合成では、ある程度の設計図はあらかじめ用意できても、実際に合成を行っていくと設計図どおりに進まないのが普通であるし、部品にしても手作りで用意しなければならないことが多い。最近ではデータベースが充実して、簡単な天然物の場合、コンピュータで情報検索して合成ルートをデザインすると、気の利いた大学院生ならば全合成を数年でやり遂げられるようになった。しかし、誰でも思いつような設計図どおりにできあがった全合成などは、まったく面白くないものが多い。計画どおりに進まないからこそ、われわれは日々頭を使うのであり、そこに新たな発見の種

が転がっていると信じている。この「研究者ノート」では、私が折りに触れ感じた研究や教育、それに日常のことなどをとりとめもなく綴ってみようと思う。

怠け者に未来はあるか？

私がどのような経緯で名古屋大学農学部生物有機化学研究室に配属され、岸義人先生から全合成のいろはを習うようになったのかについては、本誌2004年11月号「私が化学者になった理由」に書いたとおりである。子どものころからコツコツと勉強するのが不得手で、最小限の努力で最大限の結果を望む怠け者であったし、つまらないと思った教科の勉強にはぜんぜん身が入らなかった。いわゆる「真面目が服を着たような秀才」には、ほど遠かったのが実情である。中学の先輩に勧誘されて岡崎高校では応援部に入った。演技はそれほど面白いとは思わなかったが、裏山で行う発声練習で大声を張り上げるのは、スカッとして気分がよかった。私の声が今でも大きいのは、もともとなのか、応援部での修業によるものなのかは定かではない。部活は応援部だったが、実は1年生のころから弓道に憧れていた。下校時によく弓道場をのぞいては、静寂のなかで弓を引き絞り矢を放つ前の緊張感を肌で感じながら、「僕もやりたいな」とひそかに思っていた。応援部は3年生になれば夏の甲子園大会地区予選で野球部が敗退したあとに円満退部ができることになっていた。そこで私は、応援部を退部したその足で弓道場に行き、「雑巾がけからやるから、ぜひ入部させてほしい」と、後輩である主将に有無をいわず弓道部員となって、入試直前まで毎日修業に励んだ。

当初、精神修養になると期待した弓道ではあったが、残念ながら私の場合、それほどの効果はあがらなかった。つまり、いくら修行に励んでも、意志を強固にし、極度に緊張を強いられる状況でも平常心を保つことができるようにはならなかった。自分の意志の弱さを痛切に感じたのは、1学年下の女子2人が私の弓道練習を見ていることにふと気がついたときだった。それまで面白いほどの中していたのに、「女子に見られている」と意識したとたんに、的にあたらなくなったのだ。「情けない奴」だと、今でも思う。学会の口頭発表で極度に緊張してしまうという悩みをもつ学生諸君、そんなものは場数を踏めば、たいていの場合は解決してしまう。学部4年生のときに原稿を丸暗記させられ、不安と緊張に押しつぶされそうになりながら学会発表をした私だったが、今では1000人の聴衆を前にしても、とく

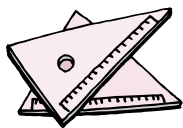


修学旅行で友人と(高2、左端が著者)

に緊張することはない。自分の仕事を自分以上に知っている聴衆はまずいないし、何よりもまず慣れであり、一字一句を覚えるよりも発表したい化学の内容をしっかりと把握することが重要だ。ただし、講演が上手になるかどうかは、慣れとは別次元の問題である。

一方、高校時代それなりに正義感が強かった私は、月曜日の朝礼での校長の訓話ががまんできなかった。受験のことや事務的なことなど、瑣末なことばかりで、とても前途洋々たる若者に送る言葉ではなかった。そこで3年生の秋の体育祭で、校長を批判する仮装行列をやろうとクラスで私が提案し、全員の賛同を得て計画は着々と実行に移された。ところが、誰が密告(?)したのか、事前に担任にばれてしまい、職員室で興奮した先生から「ふ、福山、そんなに学校が嫌なら退学届けをだしたらどうだ!」と叱責された。それでも先生の忠告を無視して計画どおり仮装行列を行ったが、当日校長は県の教育委員会に出張ということで、みごとに空振りに終わった。そのほかにも鉄棒が張ってあるときには大車輪の練習をし、授業中に手のひらのマメをカミソリで削ったり、生徒会役員のときには、水泳大会で自分が楽勝するために75メートル個人メドレー（これは40年後の今も続いているそうだ）をお手盛りでつくったことなどが、よい思い出になっている。

なぜ大学入学以前にまでさかのぼって昔話をしたかといえば、私はとくに若いころから自分の将来について焦点を絞って突進してきたわけではなく、そのときどきにやりたいことをなんとなくやってきた、結構ちゃらんぽらんな人生を歩んできたということを読者に知ってもらいたかったからだ。ただ、大学に行ったら真剣に勉強しようと思っていたし、一生懸命に努力できるというのも才能の一つだという自覚が芽生えつつあった。こんな怠け者が大学・大学院でどのように変身していったかは、次号で述べてみたい。



本当の勉強とはなんだろう？

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

え？ みんな勉強しないの？

大学に入学してまず驚いたのは、高校時代はそれなりに勉強していた同級生たちが、パタッと勉強しなくなったことだ。うぶな私はこの事態を想定していなかった。大学に入ったら頑張ろうと思っていたのに、この劣悪(?)な環境で果たして勉強できるのかと心配になり、一計を案じた。つまり、福山という奴は変人で付き合いの悪い奴だと思わせてしまえば自分のやりたいことに集中できるということで、遊びの誘いに対して「ノー」といいつづけた。この狭量ともいえる手段によって得難い友人を失ったかもしれないし、今でも“あいつは変わった奴だ”と思っている同級生もいるだろう。まあ、それはともかく、今でいう合コン、当時は合ハイ(合同ハイキング)といていた女子学生たち(もちろん他大学の)との出逢いの機会までパスしてしまったのは心残りである。

入学してただちに弓道部に入部し、1年生では真っ先に袴を着用して的を射ることを許された。自惚れではあるが、子どものころから運動神経がよいといわれ、夏ごろには的中率も部内で3番目くらいに上達した。しかし、自由時間の少なさは如何ともしがたく、ついに夏期合宿直前になって主将に「弓道は続けるが退部させてください」と願いでた。さすがに同じ釜の飯を食べてからでは退部しにくかったからだ。それからは、講義が終われば安城の家にカバンを放り込み、自

転車で町道場に行って弓道修業をし、夕食時に帰宅して食後は勉強するという生活を教養部時代は続けた。そのころ、化学や物理の実験でたまに夜8時すぎに帰宅の途につくことがあった。星空を見上げながら、「実験を

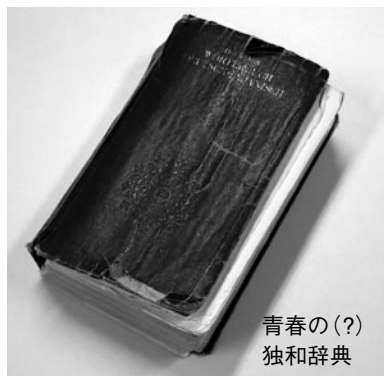
夜までやるなんて感激だな」と、ここまでやれる自分に感心していたが、今から思えば「ままごと」のようなものだった。

教養部のころはドイツが有機化学の中心だと単純に信じていて、博士号を取ったらドイツに留学しようと思っていた。そこで『Mein Deutsch』なるドイツ語学習のための雑誌を購入してコツコツと勉強しはじめた。英語を学んでからのドイツ語は語源に共通点があるだけに、辞書を引かなくても意味が想像できる単語がかなりあるし、それに、見たままを発音すればよいというのも魅力だった。先生が副読本として使った Stefan Zweig の『Geschichte in der Dämmerung』(黄昏の物語)は思春期の少年の淡い恋心を巧みに描写した短編で、先を知りたいがために辞書と首っ引きで読んだ。一方、将来はタイプライターが使えなくては話にならないと思い、妹と共同出資で購入して練習に励んだ。コンピュータ時代の学生諸君には想像もできないだろうが、そのころのタイプライターで濃淡なく文章を作成するには両小指を相当鍛えなくてはならなかった。

「コツコツ」に勝る道はなし

私が師事するつもりだった農学部の宗像 桂教授のオフィスには入学当時からよく遊びに行き、先生から有機化学を勉強するようにとたびたび忠告されていたので教科書はしっかり読んでいたと思う。教養部のころにどれくらい勉強していたかといえば、「目立ちたがり屋」の私は好きな科目の試験では、制限時間の半分以上で満点の答案を残して颯爽と教室を去るというのが一応の目安だった。少なくとも、英語、ドイツ語、有機化学ではそのように心がけていた。

大学の理科系教科書が日本語で書かれているのは今も昔も変わらないが、このままでは将来が不安ということと知的好奇心から、Freudenberg & Plieninger の『Organische Chemie』という有機化学入門書を買った。200頁あまりの薄い本で、はじめて有機化学を洋書で学ぶという感動がザラザラとした紙と水色の表紙とともに鮮明に思いだされる。1



青春の(?)
独和辞典

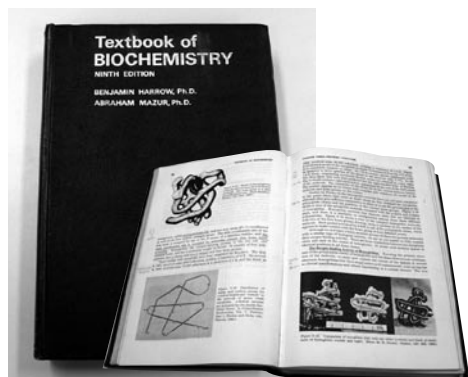
頁ずつ辞書を何度も引きながら読んでいったのは遠く過ぎ去った青春の一コマであるが、今でも机上にある私の独和辞典はそのころの努力の跡が染みついている。

一方、英語の重要性に気づいたのは学部3年生になってからで、そのころはじめて受講した生化学もなかなか面白かったので、丸善で Harrow & Mazur の『Textbook of Biochemistry』という入門書を買った。これは私にとってはじめての英文による専門書で、今開いてみると、わからない単語の意味がいたるところに小さく書き込まれている。日ごろ「なんだ、こんな単語も知らないのか！」などと研究室の学生たちをバカにしている私であるが、自分も学部3年生のときは結構基礎的な単語を知らなかったんだと、少々反省している。

今考えると、確かに諸先生の講義は役に立ったが、基本的には自分でコツコツと勉強するのが大切だということが、あらためてわかる。最終試験で適当に合格点を取れば御の字だなどと学期末ににわか勉強するのは、無駄とはいわないが、本当の力は付かないだろう。若いときに自分の好きな分野の基礎を自分でじっくり学んでおくと、将来きっと役に立つ。

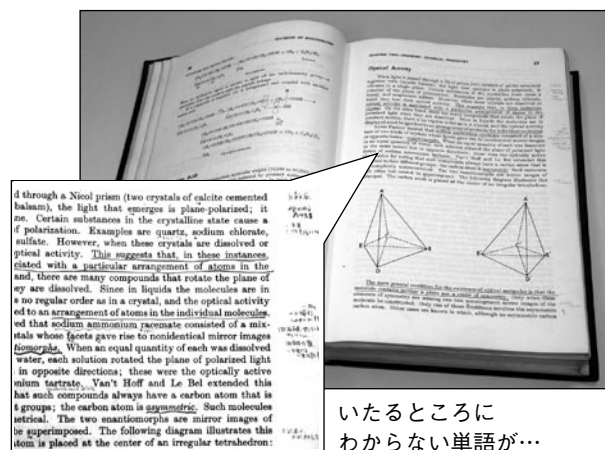
でも実は英語が苦手だった

科学における英語の重要性は今さら強調するまでもないが、アメリカに22年間暮らした経験から、ここで少しコメントしておこう。中学時代、英語は私にとって一番苦手な教科だった。これは私の通った附属中学校のレベルが高くて、ほかの科目は勉強しなくても適当によい点を取っていたが、英語だけは地道に単語を覚えなくてはならず、平均点を取るのがやっとだったからだ。アメリカ生活15年の村片みどり先生に3年間教えていただき、週に1度はアメリカ人教師の授業を受けていたのだが、苦手意識は如何ともしがたかった。



はじめて買った英文の専門書

村片先生が誰かに質問しようとキョロキョロしはじめると、身を縮めて見つからないようにしていたし、思いあまって卒業式の日、「高校に行つて



いたるところにわからない単語が…

からでも挽回できるでしょうか」と尋ねたくらいだ。「十分間に合いますよ」という村片先生の激励で少々心を入れ替えて勉強した結果、だんだん英語が面白いと思うようになり、得意科目になった。高校3年生のとき、英語の宮本先生が授業中に腹痛に襲われ、代わりに授業をしてくれと頼まれたのはチョット自慢の実話。

恐るべしローマ字教育の弊害

昔は国立一期校に合格するには1万語くらいは暗記しなければならぬなどといわれていた。英語は単語をある程度知っていないと土俵に上がることもできないので、近ごろのゆとり教育とやらがどれほど英語教育に役立つかについて私は懐疑的である。今でも小学校でローマ字を教えているか知らないが、ローマ字は自分の名前がアルファベットで書けることと、コンピュータに日本語を入力するのに役立つだけで、英語教育には弊害のほうが多いと思う。日本人の発音の悪さの大部分が、英語を学ぶ前に学習したローマ字的発音にある。これは一度タバコの味を知ってしまうとなかなか禁煙できないのと同様の根深さがある。英語の母音は20以上もあるらしい（「らしい」というのは私も母音の発音能力においては読者と大差がないからである）のに、まだ柔らかな子どもの頭に、アルファベットを日本語の母音五つでくくって教えてしまうのが問題なのだ。aは「エイ」、iは「アイ」、eは「イー」、oは「オウ」と発音することが結構多いことを念頭に入れ、native speakerの発音付きの電子辞書でも利用して舌と耳を矯正する必要がある。これからどの分野に進もうと英語は必須で、英語で書かれた専門書や新聞、科学雑誌をできるだけ読むようにし、頻繁に辞書を引いて単語を覚える作業が上達への第一歩であると思う。



若いときの「厳しさ」は 買ってでも…?!

ふく やま とおる
福山 透

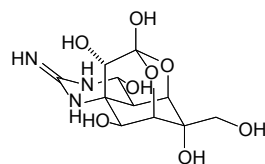
東京大学大学院薬学系研究科

この研究室は相当ヤバイぞ!

学部4年生になり、後藤俊夫教授が主宰する生物有機化学研究室に配属されて度肝を抜かれたのが、岸義人助教授のグループに、下宿にほとんど帰らず研究室で寝泊まりする院生がいたことだった。2年先輩の中坪文明さん（現京大農学部教授）と中塚進一さん（現岐阜大農学部教授）で、食事とたまの銭湯以外は実験をやっていた。そんな光景を目の当たりにして、学生実験ごときで充実感に浸っていた自分の甘さを恥じたと同時に、相当ヤバイ研究室に入ってしまったと正直思った（が、時すでに遅し）。まず与えられた研究課題は中塚さんの手伝いで、L-アラニンとトリプトファン誘導体からなるジケトピペラジンカルボン酸の脱炭酸によって、*cis*-ジケトピペラジンが優先的に生成するという知見を簡単な例で再現することだった。液体アンモニア中でナトリウムアミドをつくりインドールを*N*-メチル化するのが最初の実験で、たしか3ℓのフラスコで岸先生が手際よく実験するのを横で見ただけだった。このとき、硝酸鉄を加えると鮮やかな青色がサーッと消えて灰色になるのが印象的だった。岸先生といえば、研究室に入って1週間も経たないうちに「僕を

先生と呼ぶな!」ということで、「岸さん」と呼ばされたので、本稿でも以後は岸さんと呼ぶことにする。

「院試休みなど取らずに実験せよ」と岸さんがいうので実験を続けていたら、募集締め切りで定員2名のところを13名受験することがわかり、「さっさと家に帰って勉強してこい」ということになった。入試の結果、名大理学部平田研の中井久郎君（現小野薬品理事）と私が合格し、再び実験の毎日が始まった。ある日、TLC上で目的物と副生物が非常に近い化合物を精製するために、20×20cmの自家製シリカゲルTLCを12枚使い、極性の低い溶媒で上まで展開しては乾燥し、また展開するという操作を繰り返していたら、結局朝になってしまった。そういった粘りというかやる気というかが評価されたのか、それとも単に戦力不足だけからかはわからないが、4年生の秋に突然岸さんから「テトロドトキシンの全合成チームに入れ」と申し渡された。その頃には、長時間働くことにそれほど抵抗も感じなくなっていた。要するにまわりがよく働く先輩ばかりなので、当たり前にも思えたわけで、人間の環境適応能力はなかなかのものである。



テトロドトキシン

私の実験が素速くなったワケ

安城の家から研究室までの通学時間は片道1時間10分だった。この時間をもったいなかったもので、月、水、金は大学に泊まることにした。中坪さんは、使っていない狭い実験台や椅子を四つほど寄せた上でも眠られる器用な方だったが、私にはとてもそんな芸当はできないので、建材用発泡スチロールで1畳大の寝床をつくった。ちょうど倉庫に使っ



研究室の新生歓送会にて(学部4年、前列右から2人目が筆者)岸さん(最後列左端)、後藤先生(2列目左から2人目)らと鍋を囲んだ。

ていた部屋があったので、寝床をコンクリートの床に広げ、その上で寝袋に入って寝たのだ。岸さんは毎朝9時に研究室に来て、夜の12時に帰宅していた。帰宅前に私たちにやってもらいたい反応をいろいろ指示されるのだが、いつも「まあ、あまり無理をするな」といって帰られた。ところがそうやって実験していて幾度日の出を拝んだことか。実験が一段落したところで寝袋にもぐり込んで4、5時間睡眠をとり、起床後実験室に直行して顔を洗い朝食抜きで実験を再開するという生活であった。火、木、土は家に帰って夕食を食べるので、夕方はラーメンをつくって飢えをしのいだ。ときどき岸さんが自分の分もつくってくれと頼んできたが、これがちょっと面倒だった。岸さんはラーメンを揚げる油でお腹の調子が悪くなるという繊細な胃袋(?)の持ち主なので、麺を一度茹でてから丁寧に水洗いし、また茹でなければならず、何を食べても大丈夫な私には二度手間だった。

そういう過酷な日々を送っていたので、火、木、土は絶対に家に帰りたと思っていた。名古屋駅の最終列車が10時40分発。とにかく10時10分までに実験を切り上げなければ、この地獄のようなところに2日続けて泊まらなければならないという恐怖(?)がプラスの方向に働いた。つまり、限られた時間のなかでいかに効率よく実験できるようになるかという修業の機会が与えられたわけである。後年、ハーバード大学で私は実験の手が速く上手だといわれるようになったが(ひょっとして自分だけがそう思っている?)、少なくとも速さに関しては、この環境がそうさせたと思う。

フラスコといえば…

後藤研究室は北に面した窓際に机が1列に並べてあり、向かって右端に後藤先生、左端に岸さんがいて、学生たちは挟み撃ちされているという大部屋だった。私の机は岸さんの机とキャビネットを隔ててすぐ横にあった。その頃はまだ岸さんもとときどき思い立ったように実験をされていて、雑なように見えながら実は非常に要領よくテキパキと動く様子を、私は横から観察していた。本当に実験の上手な人は最初から最後までバカ正直に丁寧な仕事をしないものだなあというコッ(?)が、生来面倒くさがりの私に心地よく印象として残った。ただし、汚れたフラスコ類はすべて私の洗いカゴに放り込まれていたということも書き留めておこう。

フラスコといえば、当時スリ付きのフラスコは貴重品で、私もせいぜい5、6個のフラスコを所持していただけた。常にバイアルに化合物を移して洗浄乾燥して回転させなければ



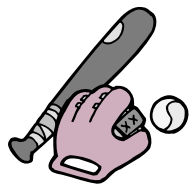
岸さんの実験は非常に手際がよい

ば次の反応を仕掛けられないという自転車操業状態だった。ついでにハーバード時代の小話を書いておくと、岸研のある研究者が急に帰国しなければならなくなり、同室の中田忠さん(現東京理科大学理学部教授)としぶしぶ彼女の実験台や冷蔵庫、キャビネットの後片づけをしたら、なんと400個以上の新品のフラスコがバイアル代わりに化合物入りで鎮座しており、2人とも啞然とした。やはりフラスコは反応に使われるのが本望であろうから、忙しいからといって洗うのを先延ばしにするのはよくない。

叱ることも叱られることも大事

岸さんの席が隣だったので、4年生の私はよく質問していたが、ある日「そんな簡単な質問をいちいち僕にするな!」と、ガツンと怒られた。相当ショックで、それ以後は「岸さんなんか質問するものか」と意地を張り、わからないことは極力自分で調べるようになった。また、留守中にかかってきた電話の用件を伝えたが誰からかを聞き忘れ、「子どもの使いのようなことをするな!」と怒られたこともあったが、岸さんに怒られたのは、あとにも先にもこの2回だけである。目上の人に怒られるというのは相当なボディブローではあるが、やさしく説得されるよりは効き目が長続きする。

近ごろは研究室内でも先輩が後輩に対して適切な注意(もしくは頭ごなしに怒る?)をしなくなったと聞かすが、少なくとも危険なことや、明らかにバカなことをしているのを見たら、率直に正すべきだろう。人に注意をするというのは血圧の上がる行為で避けたい気持ちもわかるが、相手の人格を尊重しつつ忠告することで人心掌握術を身に付けることも大切だろう。化学の世界は狭いので、先輩後輩の関係は相当長く続く。後輩に慕われるか嫌われるかは、研究室時代の数年間の心配りにあるので、自分さえよければなどといっていると、将来冷たい風が吹いてくる可能性は大である。



「オレ流」有機化学勉強法!?

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

岸さん=桃太郎?

「自分は昔、チンパンジーだったな」と苦笑することがある。岸さんの昼食(奥様お手製)にはいつもバナナが1本入っていて、それを岸さんはよく私にくれた。当時、バナナは貧乏学生がいつも食べられるほど安くはなく、ありがたき幸せとパクついているうちに、『桃太郎』の猿のごとく、私というチンパンジーは、このご主人様に忠誠を誓ったのではないかと…。私としては、岸さんの化学への情熱に心酔して従っただけだと言いたいのだが、「きびだんご説」も完全否定できないのが弱いところである。ということで、私も学生に食べ物を提供しなければ、と思っているが、なかなか暇がなくて空手形を連発している。

ところで、学部4年生のときから実験に明け暮れていたもので、ゆったりとした環境で勉強した記憶があまりない。研究室では目と鼻の先に岸さんの机があったのでたいへんだった。実験を開始し、「さて、やれやれ」と自分の席にもどって勉強しはじめると、岸さんがやってきて、「今、何をやっている?」と聞く。「何って、勉強しているんです(見ればわかるでしょう)」と言いたいところだが、しかたがないので本を閉じてまた別の

実験を始めるという具合だった。結局、落ちて勉強できたのは、岸さんが帰宅したあとの夜中だったり、名古屋から安城までの薄暗い最終電車のなかだった。火、木、土の午後11時半に家に着くと、母か妹が夕食を温めてくれた。新聞に目を通しつつお茶を飲



農学部ソフトボール大会で優勝
総監督にして猛打敢闘賞で満足の私。

みながら食べる夕食が、ささやかな至福のときだった。入浴して12時すぎに自分の部屋へ行き、さっぱりした気分で勉強できるのがとても嬉しかったのを覚えている。

思い出の有機化学書たち

では、これほど時間的余裕がないときに、私はどんな勉強をしていたのだろうか? 日本語の本ではL. F. Fieser, M. Fieser 著、後藤俊夫、柿沢 寛、湊 宏 訳の『最新有機化学』(I~III巻)という大部の教科書を読み込んでいた形跡がある。また、平田義正先生 編の問題集『演習有機化学』にも相当しつつこくチャレンジしていた。英語の本では、W. E. Parham 著『Syntheses and reactions in organic chemistry』が役に立った。この本には人名反応や基礎的な反応のメカニズムが問題形式で書かれており、単刀直入な解説が非常にわかりやすかった。少なくとも3回は読み返し、知っておくべき反応機構は、この本のおかげでしっかり頭に入ったといっても過言ではない。今はもう死語となってしまった“海賊版”で勉強したので、故 Parham 先生には申しわけないと思っている。

海賊版といえば、同じく非常に役に立ったのが、H. O. House 著『Modern Synthetic Reactions, 2nd Ed.』である。有機合成化学上有用な広範かつ代表的反応例を、反応条件や著者の短評も交えて紹介した名著である。後年、ジョージア工科大学へ講演に行く機会があったとき、キャンパスストアで本物を購入して House 先生にサインをしていただいた(もちろん海賊版で勉強したことは内緒)。

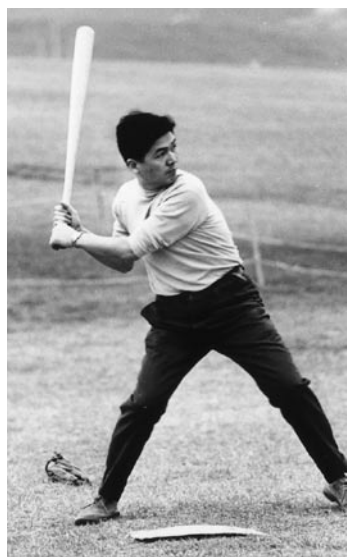
反応機構問題に挑戦しよう!

後藤研究室では、確か木曜の午後にグループミーティングがあり、実験報告のほかに、事前に配布された有機反応機構問題を、指名された者が黒板で解かねばならなかった。後藤研は天然物化学の分野で世界的に有名な名大理学部平田研究室の分家みたいなもので、農学部の後藤研が創設されるま

えまで後藤先生は平田研の助教授で、岸さんは助手だった。難解な反応機構問題に挑戦するのは平田研の伝統で、分家とはいえ、平田研に対するライバル意識があったと思う。このグループミーティングの洗礼を学部4年生で容赦なく受けたのは、今思えば幸運だった。なかでも、ちょっと見当違いな解答を書くと某先輩からネチネチと馬鹿にされ、プライドをズタズタにされたのがよかったのかもしれない。当時ははらわたが煮えくり返るほど頭にきたが、「今に追い越して、その減らず口を叩けないようにしてやる!」という、学問とはほど遠い復讐心(?)が私の向学心に拍車をかけたともいえる。

反応機構の問題を解くことは、有機化学の力を付ける非常に有効な手段である。教科書や論文を漫然と読んでいて真先に襲ってくるのは眠気だが、問題を解こうとするとアドレナリンがでて眠気など吹っ飛んでしまう。それは、知的好奇心が刺激され、「エッ、こんな反応もあるの! 一体どうなっているんだろう」と考えるうちに、頭のなかの“有機化学広場”が充実してくるからだ。それに、自分の実力を確認できると同時に、プライドがかかっているから集中力もアップする。ただし、実力をはるかに越えた問題を長時間考えても、たいていは時間の無駄である。20分くらい頑張つて歯が立たなければ、さっさと答えを見たほうが勉強になると思う。白旗をあげた問題は数か月後に再挑戦して、なんとしてでも自分のものにすることが肝心である。

ここでいう反応機構とは有機電子論のことだが、確かに昨今の *ab initio* 法による反応解析と比べると厳密さを欠いたフィクションのようなものである。しかし、フィクションの



岸さんも野球がウマイ

世界で電子がどのように流れるかというルールが現実の世界での研究に役立つなら、それはおおいに勉強する価値がある。

ところが周囲を見渡しても、有機電子論を頭に叩きこむための適当な問題集が見当たらない(私の不勉強のせいもあるが)。たまたま有機合成化学協会の平岡哲夫会長から、「会員のためになる本を出版しよう」という提案がだされたので、私



まだまだ現役。3ランホームラン!
2004年薬学部運動会にて。バッターはもちろん私。

の研究室が中心となつて、初級・中級・上級と段階的に力を付けさせる有機反応機構問題集をつくろうということになった。今年の夏までには出版にこぎつけようと、現在スタッフや院生が一生懸命頑張っている。目指すところは、データベースに頼るまえに自分の頭を使って構想を練ることができる研究者が1人でも多くなってくれることである。

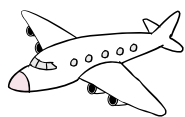
やっぱり中日ドラゴンズでしょ!

研究室に入ってからはずがに弓道などをしている時間はなくなったが、実験と勉強ばかりだったかといえ、もちろん私はそんなマジメ人間ではない。

研究室の窓から、夏には遠く中日球場のナイター照明が見えた。酒好きが夜のネオンに惹かれるように居ても立ってもいられなくなり、岸さんの目を盗んで中日ドラゴンズを応援するために研究室を逐電したこともときどきあった。といっても、シーズン中に数回だからたいしたことはないが、何しろガキのころから中日ファン。というか、私が小学生のころは巨人ファンなどといったら異端児扱いされたものだ。

岸さんは野球少年で、高校で野球部に属していただけあって相当上手だった。だから、野球を観に行ったことがバレたとしても、さほど怒られないだろうとの見込みはあった。事実、研究室でラジオの歌謡曲を聴きながら実験していると、いつの間にかほとんど聴き取れないほど音量が絞られるのが常だったが、ドラゴンズのナイター中継は、どんなに大きな音で聴いていても、決して小さくなることがなかった。

昨シーズン、ドラゴンズがセ・リーグ制覇を決めたときはアメリカ出張中で感動が今一つだったし、日本シリーズで西武に負けた傷がまだうずいている。今年こそ…おっと、いけない。野球の話はこのくらいで、次回はいよいよアメリカに行くことになった話から!



人生の一大転機がやってきた！

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

福山君、ハーバードに行かないか？

テトロドトキシンの全合成が完成し、合成ルートの改良と最終物の結晶を得るための原料合成に取り組んでいた修士2年生のはじめごろ（1972年）、突然岸さんに「福山君、この夏から1年間ハーバード大学の客員教授をやることになったから一緒に行かないか？」といわれた。まさに青天の霹靂^{へきれき}で、人生における一大転機の訪れだった。

一応、提案のかたちにはなっているが、この場合「一緒に来い」ということなので、一も二もなく「はい、行きます」と答えたものの、いったいどうなるのか見当もつかなかった。とりあえず英会話をやらなければと、大学の近くに住むアメリカ人のおばあさんの英会話教室に週1回通うことにした。実は教養部2年生のとき、学生10人をアメリカに1か月間短期留学させてくれるという名古屋テレビの企画に応募したことがあった。筆記試験の成績は2番だったが、アメリカ人相手の面接では「アー、ウー」状態でまともな会話が成立せず（？）落とされた経験があった。ようするに、英会話なんてやったことがなかったのである。



冬のハーバード。岸研は、1974年の夏にMallinckrodt Building（右の建物）の3階に入った。

そんなわけで英会話教室に行きはじめてが、そのときも実験に明け暮れていたので予習復習をする余裕もなく、ほかの生徒たちのなかでいつも辛い思いをした。何度か通ったある日、先生に「You are hopeless」といわれ、「このク〇〇〇ア誰がこんなところに来るものか!」と、やめてしまった。しかし今になって「本当に先生が“You are hopeless”といったの？」

と聞かれれば、「ひょっとしたら聞き間違えたのかも」というくらい、お粗末な英会話力だった。

「モンブラン」と苦い恋

そのころ、岸さんに「身辺整理をするなら今のうちにしておけ」と何やら意味深なことをいわれた。岸さん自身はハーバード大学で客員教授を1年務めて帰国し、私をWoodward先生にあずけてPh.D.を取らせるつもりだったのだ。長期滞米となれば、（もし彼女がいるのなら）結婚してアメリカに連れていったほうがよいという意見で、私生活においても人生設計の急激な変更にも迫られた。

実は、中学、高校、大学を通して秘かに思いを寄せていた女性が近所にいたのだが、大学に入ると「博士号を取るまでは絶対に結婚しない」と決心し、恋愛感情をきれいに消去した近況報告だけの手紙をときどきだすくらいで、なるべく接近しないようにしていたのだ。残された時間は3か月足らず。清水の舞台から飛び降りる覚悟で彼女に会い、アメリカ行き（つまり結婚）をお願いしたが、彼女にとってはあまりにも唐突な話で、当然否定的な答えしか返ってこなかった（相手のことを考えずにモノをいうところは今でも変わっていない、と誰かの声が聞こえてきそうだ）。

翌日、岸さんに現状を報告すると、「僕が会ってアメリカ生活について説明してあげよう」といつてくれた。岸さんくらい押しが強ければ説得できるかもという他力本願で、さっそく彼女に連絡し、名古屋栄のテレビ塔近くにある「モンブラン」という喫茶店で午後3時に会う約束をした。当日は雨が降っていて、約束の1時間ほど前に喫茶店に到着し、ふと看板を見上げたとたん、全身からサーッと血の気が引いた。なんとその喫茶店は「サンモリッツ」という名前で、「モンブラン」などという店はどこにもなかったのだ！ 喫茶店などほとんど行ったことがない私は、半年ほど前に中学の同級生と入ったときに食べた“ケーキ”のモンブランを店の名前だと記憶違いしていたのだ（どちらもスイスの山の名前だ

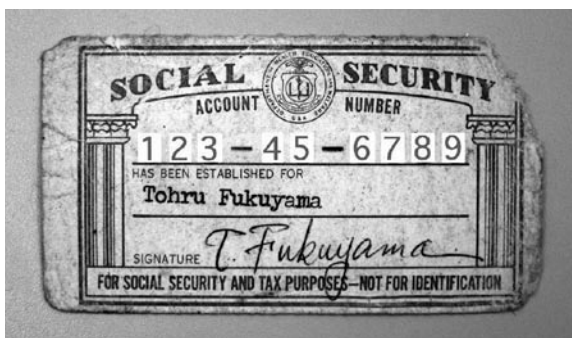
し…。本当はそこで待っていたほうがよかったのだが、パニック状態の私は岸さんに電話して大学に待機してほしいと頼み、彼女が帰宅時に通るはずの名鉄名古屋駅の改札口に直行した。ところが2時間待っても彼女は現れず、ガックリ肩を落として帰宅した。その夜電話してわかったのは、彼女は私が国鉄で通っているのを知っていて、国鉄名古屋駅の改札口で私が現れるのを待っていたのだ。結局、もう会わないほうがよいと彼女に告げられ、私の地中深く潜った蟬のような恋（片思い）は終局を迎えた。いまだにモンブランを食べると、あのころの間抜けな自分を思いだして苦笑する。

この連載を書くことになったとき、岸さんに「君みたいにおっちょこちょいな人間がよく引き受けたな」といわれたが、昔から弱みを握られている私は何もいい返せなかった。

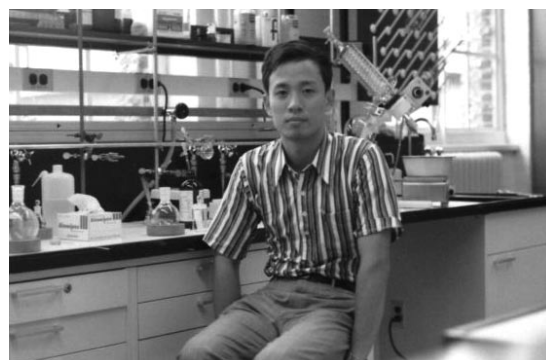
はじめて見るアメリカ大陸

当時、私のまわりで飛行機に乗ったことのある友人は1人もおらず、墜落事故も今より多かったので、いざ自分が乗るとなれば、50%くらいの確率で太平洋の藻くずとなってしまうような心細い気分だった。

8月のはじめに羽田から飛び立ったが、飛行機は思っていたよりもずっと静かで揺れないことに驚いた。そのころはジャンボジェット機が東京-ニューヨーク間に就航してまだ間もないときで、ほとんどがホノルルかアンカレッジで給油してからアメリカ本土に向かうルートだった。ホノルル・ロス経由でボストンに向かった私は、はじめて見るアメリカ大陸の広大さに圧倒された。一足先に渡米していた岸さんがボストンのローガン空港に迎えに来てくれていて、ハーバード大学の職員用アパートに連れていってくれた。緊張と物珍しさで一睡もしておらずヘトヘトだったが、「今寝たらダメだ。12時近くまで起きていて、それから寝れば時差ボケが軽くなる」という岸さんの忠告に従って、閉じようとする瞼をこ



なんとか手に入れた年金カード。番号は秘密。



設立したての岸研のベンチにて。渡米直後で少し緊張気味？

じ開けてテレビを見た。しかし正直いって、あれほどひどい時差ボケにはそれ以後なかったことがないので、今でもあの時差ボケ解消法が本当に正しかったのか疑っている。

地獄の毎日が始まった

翌日、「助けるのは君のためにならないから、諸手続きは全部自分でやるように」と岸さんにいわれ、地獄の毎日が始まった。私の英会話力はゼロに近かったのも、とにかく体当たりでやるしかないのだ。

Holyoke Centerの留学生オフィスで手続きをしたあと、銀行口座を開くための年金カード（Social Security Card）を取得しにバス停に向かった。ところが、日本みたいなバス停はなく、至るところにただ「Bus Stop」と書いたサインがあるだけで、バスの運転手も「（次は）どこどこです」といつてくれないのだ。ハッキリいって恐怖である。これで本当に目的地に行けるのだろうかと心細かったが、なんとかオフィスにたどり着き、年金カードを手に入れた。このカードに付された年金番号は、銀行口座の開設に必要なだけでなく、あらゆる機会に必要な重要なもので、日本国民の大多数（とくに金持ち）が恐れる「国民総背番号制」そのものである。給料だけでなく、いろいろな収入がこの番号によってワシントンの税務局（Internal Revenue Service）のコンピュータのなかに入っているのも、下手に所得をごまかそうとすればあとでひどい目に遭う。

それから数日後、Bloch研ボスドクの町田善正さん（現エーザイ）が住んでいる木造3階建てアパートの屋根裏部屋が空いているというので、そこに住むことになった。大学から歩いて15分ほどのHarvard Street沿いにあるこのアパートは今でも残っていて、私のさまざまな思い出がそこに詰まっている。



心ここにあらざれば、 視れども見えず…

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

“IOU \$10”ってなんだ？

私は料理が苦手である。というより、インスタントラーメンをつくるぐらいしか能がない。「有機化学者は料理上手」なんて誰が言いだしたのか？ そんな私が異国で自炊生活をする事態になり、手を抜いて夕食はコンビーフとゆで卵からタンパク質，レタスとオレンジジュースからビタミン，ポテトとご飯から炭水化物を“摂取する”ことにした。昼食はハンバーガーで済ますことが多く、こんな食事が毎日続いたらイヌだって嫌気がさすだろうが結構平気で、そんなところが家内に「鈍感」と馬鹿にされるゆえんかもしれない。たまに日本食が恋しくなったが、当時ボストンには日本料理屋が少なく、Osaka というレストランで寿司を注文したら、おにぎり大のがでてきてたまげた。

当時、岸研は Conant 棟 1 階の、ノーベル医学・生理学賞を受賞した Konrad Bloch 教授のオフィスの隣にあった。私は構造未定の貝毒サキシトキシン全合成というテーマを与えられたが、プリン骨格の出発物が DMSO にしか溶けず、単なるアルキル化すら満足に進行しないで途方に暮れていた。

ある日、Bloch 研にアミノ酸の「バリン (valine)」を借りに行ったが、院生の Fred にいくら「バリン」を説明しても理解してもらえない。いい方をいろいろ変えてみると、「ああ、それなら下に行けばいい」、「え？」と私。黒板に書いてもらって、ようやく彼が「Varian (バリアン) の NMR なら地階にあるよ」といつていることがわかった。Valine は「ベ

リン」と発音しなければ通じないのだ。頭に詰め込んでいた英単語が、コテコテの日本語的発音で役に立たなかった例は枚挙にいとまがない。Mallinckrodt 棟の地階にゴロゴロと転がっていたガスボンベにチョークで「MT」と書いてあったので、いったい何のガスかと疑問に思っ聞いてみると、「空っぽ (empty = エムティー) という意味だよ」といわれた。過剰 (excess) も略して「xs」だし、「君に 10 ドル借りている」は「IOU \$10 = I owe you \$10」と書いていた。このように、教科書で習わない生の英語というのは、現地で生活してみないとなかなか習得できないものである。

日米人間比較論

文化の違いに驚いたこともあった。化学科の事務室に若くして美人の秘書がいて、ある日、手続きに行くところちょうど小包に切手を貼ろうとしているところだった。それがなんと、彼女は私の眼前で大きく口を開けて、大量の切手を舌でくまなく舐めていた。…その姿は今も強く印象に残っている。

一方、Bloch 先生の秘書の Sharleen や Westheimer 先生の秘書の Susan たちが目が合うたびニコッと微笑んでくれたことは懐かしい思い出。もちろん例外はあるが、アメリカでは道を歩いていて目が合うと、お互いニコッと挨拶することが多かったし、ドアを開けたら後続の人がいるかを確かめて、先に通してあげることがごく自然に行われていた。

日本では親しい間柄ではともかく、見ず知らずの人間には極端にかかわりたくないという意識が働くようだ。帰国してまもなく、駅の構内ですれ違った女性に私の傘が当たってしまったので、「すみません」と謝ると、嫌悪感をあらわにした冷たい視線だけが返ってきた（別に袖すり合うも多生の縁なんて考えてませんって）。ここで、少しニコッとするくらいの余裕があれば、世の中あまりギスギスしないと思うが…。

スポリデスミン A の全合成

秋に先輩の中塚さん（現岐阜大農学部教授）もこちらに来



大西洋を背に Susan と、2 人でドライブ
…ではなかった (3 人) のでご安心を！

ることになり、岸さんから中塚さんのスポリデスミン A 合成の手伝いをするようにいわれ、一歩も前進できないサキシトキシシ地獄から抜け出すことができた。後日、サキシトキシシの構造が明らかになり、岸さんが推定していたのとは違っていたのでホッとしたものだ。

スポリデスミン A 合成のモデル実験で問題となっていたのは、ジケトピペラジン (A) から C への変換が、大過剰のアニサルデヒド (B), トリフルオロ酢酸を用いて硫化水素を溶媒兼試薬として耐圧容器中で 100°C に加熱する過酷な反応で、かつ収率が低いこと、スケールアップが困難なことだった。何しろ沸点 -60°C の硫化水素をドライアイスで液化しておいて、それを素手で持って金属製耐圧容器に移すのだから、凍傷にならないのが不思議なくらいだ。

私は、家内の髪型が変わっていても気づかずに、よく痛目目に遭うクチだが、反応をチェックする TLC のことになる、俄然感性が研ぎすまされてくる。たとえば、UV ランプで照射したときのスポットの光り具合とホットプレート上での発色の速度や色合いの関係については、ごく微妙な違いにまで気がつく。TLC を穴が空くほど見る習慣のおかげで、A から C への反応も飛躍的に改良することができたので、概略だが紹介したい。

反応液を左と中央にスポットし、出発物または目的物などの参照化合物を中央と右側にスポットするのがいつものやり方だ。展開後に発色させたところ、中央の重ね打ちしたところの目的物と副生物の比が右側の反応混合物中の比と微妙に違い、中央レーンの目的物がかすかに増えていることに気が付いた (図 1)。「重ね打ちしたところで反応が起きているのでは?」と、後処理でザクザク取れてくる結晶の構造を調べると、トリチアン (D) であることがわかった。そして、このトリチアンと出発物 (A) に酸を作用させれば目的物になるかもしれないと、塩化メチレン中で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下 40°C に加温したところ、高収率で目的物を得ることができた (図 2)。私はこのブレイクスルー後に別のプロジェクトに移ったが、中塚さんがまもなくスポリデスミン A の全合成を達成した。

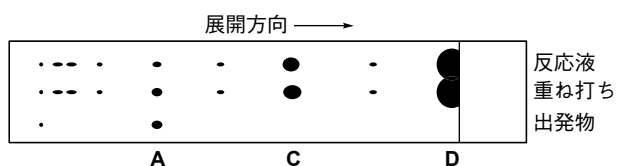


図 1 TLC でチェックしたときの様子

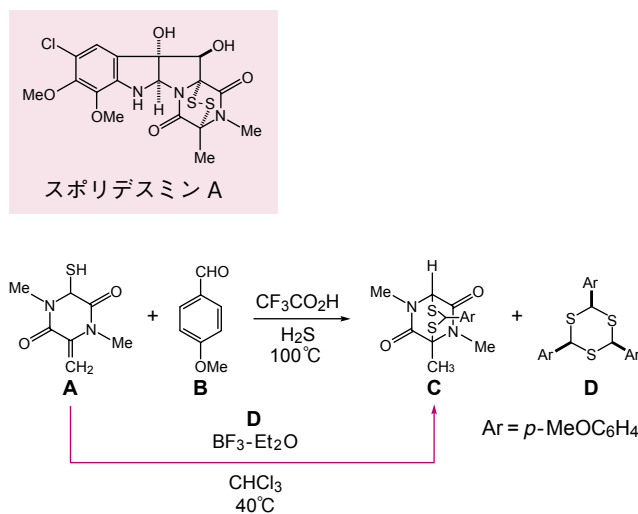


図 2 スポリデスミン A と発見した反応工程

知りたいと思う気持ちが大切

この例に限らず、反応を常にチェックする姿勢は重要である。私たちには分子が目に見えないので、反応容器のなかで何が起きているのかは、TLCなどで間接的に理解するしかない。私はなかの様子を一刻も早く見たいので、反応開始直後か少なくとも 5 分以内には必ずチェックした。うちの学生にも 5 分以内にチェックするようにといいたいが、遠慮して 5 ~ 10 分以内にとっている。しかし、こんなことをいわれてから実行するようではセンスがない。研究に対する情熱があれば、ただちにフラスコ内の様子を見てみたいと思うはずなのだ。反応をこまめに経時的に追うことで、初期生成物の存在、副反応の起こり具合、試薬や溶媒の適否、あるいは文献記載の反応時間のいい加減などが臨場感たっぷりに体得されるし、次の一手が浮かぶこともある。

1972 年の夏から 1 年間のハーバード大学での留学生活は、今から思えば無我夢中のうちに過ぎた。なかでも大きな収穫は、日本がいかにかっぽけな国であり、世界がとてつもなく広いと自覚できたことだった。帰国前に Bloch 研の Norman に「透、君ほど英語のうまい日本人は見たことがない」といわれて笑ってしまった。たぶん、彼が知る日本人は数人だろうし、実は私は今でも英語に多少慣れているだけで、決して上手ではない。日本語的発音と英語的発音のギャップが 1 年間で少し埋まったのだろう。

今回は、1974 年夏に再び渡米して、ハーバード大学の院生になってからの話をしよう。



友がいてこそ化学は楽し

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

そして再びハーバードへ

1974年の夏、岸さんが37歳の若さでハーバード大学化学科の正教授に着任したのに伴い、私も大学院に編入されて再渡米した。

岸研究室は、19世紀末に建てられた Mallinckrodt Building 3階の改修されたところに入った。床には継ぎ目がなく、水をこぼしても階下に漏れる心配はないし、新品の実験台の表面は薬品に強いセラミックス製、個人用のドラフトもあり、何から何まで名大の実験室とは大違いだった。あれから30年余り経った今でも、日本の大多数の大学がそのレベルに遠く及ばないのが悲しい現実である。

Mallinckrodt から徒歩2分の Perkins Hall という寄宿舍の4階で、Mark Burns というカリフォルニアの La Jolla (ラホヤ) から来た物理化学専攻の院生と2室を共有することになった。ときどき Mark の留守中に電話がかかってきて、名前を聞くとロンとかドンとかいうので、彼には中国人の友だちが多いんだなあと思っていたが、のちに Ronald や Donald の略称だということが判明して爆笑。隣室のニューヨーク出身の院生が機関銃のように英語をまくしたてるのとは対照的に、Mark は南カリフォルニア育ちのおっとりした性格で、我慢強くゆっくり話してくれたので助かった。

刺激的な講義の数かず

ハーバードの有機化学といえば、なんといっても



Mallinckrodt Building. 岸研は遠方の右翼3階にあった。



なつかしの Perkins Hall.

Woodward-Hoffmann 則の Woodward 先生が大スターである。しかし、有機化学の講義で、Bartlett 先生や Doering 先生が Woodward-Hoffmann 則のウの字もいかなかったのが印象に残っている。ここは W-H 則の総本山と思っていたのに、協奏反応の解釈が W-H 則を使わずともできるというような意地を感じたのは私だけだろうか。その後、Yale 大学の Jerome Berson 教授の講演を聞いたときも、先生は Cope 転位はジラジカル機構だと確信している様子だった。

Woodward 先生は別格の University Professor だったので教壇に立つことはなく、本家の講義を聞く機会がなかったが、科学といっても、事象の解釈は一通りではないということを実感した貴重な体験である。

希有の秀才に「負けてたまるか」!

一方、一番面白かったのは Corey 先生の有機合成講義で、先生が全合成されたさまざまな天然物の逆合成解析から実際の合成までを次から次へ颯爽と話されていたのが鮮明に思いだされる。この講義は世界中から集まったポスドクも聴講していて、一種独特の雰囲気があった。なかでも、Rick Danheiser (Corey 研, 現 MIT) や Bill Roush (Woodward 研, 現ミシガン大学) といった、私より歳下の院生が鋭い質問をときどき Corey 先生に浴びせていたのには驚いた。「なんでそんなことまで知っているんだろう?」と、今まで見たこともない秀才を前に、わが身の未熟さを自覚。ハーバード

在学中に得た体験のうち、とくにインパクトが大きかったのは、上には上があることを実際に知ったことだと思う。私自身は結構穏和な性格のもち主であると思っている（異論はあるかもしれないが）。しかし、実は相当な負けず嫌いだ（はしたないから外にだしてないだけ）。希有の秀才たちを見て、「負けてたまるか」と思ったことが私のやる気に拍車をかけたのは間違いない。

昨年、アメリカ化学会から有機合成化学分野の賞をいただいたが、Bill Roush も天然物化学分野の賞を受賞した。「Bill, 君のおかげでハーバード時代は頑張ることができたよ」と彼にいったら、彼も「透、僕こそなんとか君に追いついて、よい成果をあげようと頑張ったんだ」と、お互いにライバルだったことを白状し合った。

岸研同室の日本人仲間たち

ここで、ハーバード在学中に知り合い、今でも会えば思い出話に花を咲かせる方がたについて述べてみる。1974年、岸研の4人部屋で最初に知り合ったのが矢澤久豊さん（前藤沢薬品）だった。東北大亀谷研の出身だが、名大平田研で博士号を取られた縁で、研究室立ち上げに参画すべく派遣されてきた。私より10歳年上だったが無茶苦茶に働く人で、ほぼ毎日、夕食を共にしていた。週日の夕食は Harkness Commons という院生用食堂、土曜は Yan Yee というハーバードスクエア界隈の中華料理屋、日曜午後の実験後もどこかで、といった具合だ。ちなみに、彼は軍歌好きで夜遅く実験室でよく聞いていたが、岸さんは内心ハラハラしていた。矢澤さんが1年で帰国し、入れ替わりで新婚ホヤホヤの檜山爲次郎さん（現京大工学部教授）がやって来た。何事につけ



受賞式で Bill Roush と。

一家言を関西弁で開陳され、「フムフム」と私は聞き役。Chemical & Engineering News を読んでいて、いきなり興味のあるページだけをビリビリッと破り取り、残りをボンとゴミ箱に捨てた思いっきりのよさが目に焼き付いている。奥さんと3人で、隣町までアイスクリームを食べに行ったのが懐か



ちょっとお茶目な秀才の Rick Danheiser. 研究室に「風林火山」の旗頭。

しい。その檜山さんも1年後に帰国し、次に来たのが中田忠さん（現東京理大理学部教授）で、不言実行かつ無類のしぶとさが最大の特徴。私と違って口が堅いが、探りを入れると、実は私と同類で下世話な話好きであることが判明。中田さんとは2年近く重なっていたが、最初の1年間、私がNMRの取り方を教えなかったと今でも根にもっている(?)らしい。当時化学科には80 MHzのNMRが2台あっただけで、前日から皆が測定時間を奪い合っていたので教える時間などなかったのが実情だ。教える時間があるくらいなら代わりに取ってあげると、NMR室へ速足で歩いていく私のあとを走って付いていった、という中田さんの思い出話に、「そんなこともあったよね」とニヤリ。

ハーバードでの友は一生の友

他研究室では、Corey 研よりも Woodward 研の人と話すことが多かった。これは Corey 先生が午前と午後に各部屋をキッチリ巡回することと、Woodward 先生が院生の部屋に顔をださないことと無関係ではない。例外は Corey 研の柴崎正勝さん（現東大薬学部教授）で、Converse Building 地階の唯一の夜間出口付近の実験室で深夜0時を過ぎても精力的に実験されていた。私が帰宅するときに柴崎さんの部屋に立ち寄って将来の話などをしていたが、まさか同僚になろうとは！ Woodward 研でポスドクをしていた竜田邦明さん（現早稲田大理工学部教授）の実験室にもときどきフラッと邪魔して駄弁っていたが、その腐れ縁は今でも続いている。化学といっても人間がするものであり、友だちがいるからこそ化学を論じるのも楽しくなるのだ。ここには記せなかったが、ハーバードで知り合った多くの友人たちとの交流によって、ともすれば無味乾燥になりがちな研究が色彩豊かで楽しいものになっていったことも特記しておきたい。



博士審査の日がやってきた！

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

バカンス焼け？ 薬品焼け？

1975年の夏、岸研研究生の George Trainer が Bermuda 近海に生息する発光虫 (Bermuda fireworm) の発光物質を解明することになり、まずその虫がどこで採れるかを探る先遣隊が送られることになった。肝心の George は新婚旅行で参加できず、私と岸さんを含む計4人で、いざ Free trip to Bermuda! ということになった。その発光虫は白色半透明のゴカイみたいな形をしていて、夏の満月後の数日間、それも日没の1時間後に15分ほどしか海面に現れない「えっ、ウッソー！」というくらい不思議な生物だった。

私たちは Bermuda Triangle で有名なリゾート地に意気揚々と飛んでいき、夕方に船で採集活動に繰り出した。「福山君、君泳げるかね」と岸さんに問われ、「はい、泳ぎには自信があります」といったら、1人乗りのボートで真っ暗な入り江にポツンと降ろされた。見上げれば満天の星。天の川が本当に川のように走り、あれほど心が洗われるような星空を見たことはなかった。

残念ながらその場所にはあまり虫が現れなかったが、岸さんたちがよい場所を見つけたので、翌日はそこで本格的に採集することになった。Bermuda fireworm はメスのほうが強く発光し、その光を目がけてオスが泳いでくる。そこで採集の際は、サーチライトで海面を照らし、メスがたくさんいると思って喜んで集まってくるオスを網ですくい上げて一気にドライアイスで冷凍する。虫にとっては「天国から地獄」に



ウインドサーフィン(と、ビキニの女性?)をはじめて見た

真っ逆さまの悲劇だ。

この採集作業は夜に1時間半働けばよいだけなので、昼間は原付バイクを借りて狭い Bermuda をウロウロしたり、木陰でボーッとしたりしてのんびりと過ごした。ウインドサーフィンを見たのもこれがはじめてだった。

楽しかった3日間の採集旅行を終えて実験室にもどり、耐圧反応容器に放置しておいたプロピオール酸とブタジエンの Diels-Alder 反応を後処理することにした。ブタジエンを蒸発させるためにバルブを開けて待ったあと、容器のなかを見てみると、前回とは違って結晶がでていなかった。アレッ？と思い、つい習性でスパチュラを突っ込んで結晶化させようと思った瞬間、中身が全部私の顔に飛んできた。残っていたブタジエンが突沸したのだ。

「よい子の皆さん、保護メガネはいつもかけようね」というわけで、私の目は保護メガネのおかげでなんともなかったが、顔の皮膚はバミュダでの日焼けで弱っていたため、メガネ模様のかさぶたがしばらく残った。

高級テクニシャンへの道

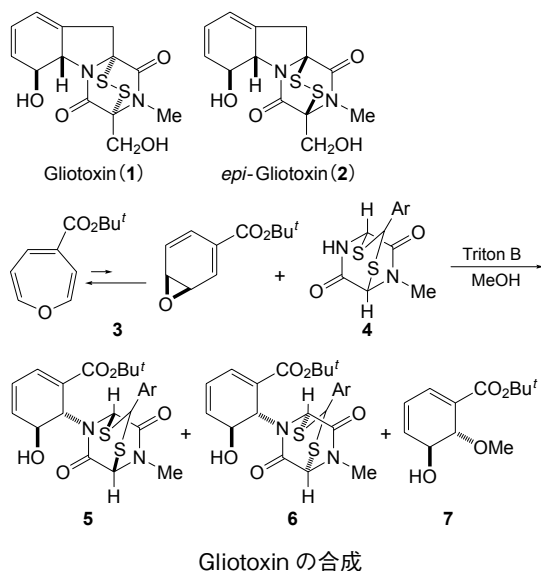
中南米産矢毒ガエル由来の神経毒 perhydrohistrionicotoxin の全合成に従事したあと、私の博士論文の主要テーマとなる「Gliotoxin の全合成」研究を開始した。この時分になると私も結構生意気になり、岸さんのアイデアはもちろん即実行に移すが、なんとか自分のアイデアを実現させて岸さんの鼻を明かそうと思っていた。夜中に寄宿舎に帰ったあとも、難航している研究の打開策を考え、「これだ!」とひらめいて研究室に駆けもどって実験したことが何度もあるが、残念ながらそれでホームランをかつ飛ばした記憶はない。

しかし、ここで若い学生諸君にいたいのは、自由とは勝ち取るものであり与えられるものではない、ということである。研究室に入ったばかりのころは何もわからないので先生のいうとおりにやっていけばよいが、少しずつ経験を積み、賢くなってくると研究もはかどるようになる。そうしたら先

生も、もっといろんなことをやってもらいたいと思うようになるのが人情だ。しかし、ここで自分の頭をあまり使わずに研究を続けていると“高級テクニシャン”への道をまっしぐらに進むだけである。先生と勝負するつもりで、自分のアイデアを隠れてでも実行に移すべきであり、何十回に1回でも成功すれば「なかなかやるな」と評価されるのはいうまでもない。二つのクサビを逆方向に並べたように、先生の影響力が次第に小さくなり、学生の独立心とそれに伴う実力が徐々に大きくなっていくのが理想であり、「先生が厳しすぎたので、やりたいことができなかったし、独立心も養えなかった」などというのは言い訳でしかない。

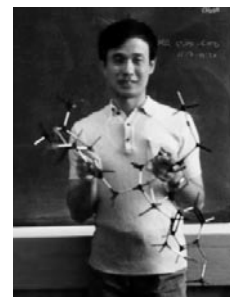
Glilotoxin の全合成と運命の日

Glilotoxin (1) の全合成研究は、まず生合成的ルートを再現しようと、最後の最後が大勝負という、成功すれば画期的な作戦にでたが、1年後にあえなく砕け散った。気を取り直して、同じくベンゼンオキサイド(3)を利用する別ルートを考案し、短期間のうちに全合成を完成させた…と思ったのだが、実は天然物とはスペクトルデータが異なる *epi*-Glilotoxin (2) であることが判明してガックリ。それまで全然口出ししなかった岸さんが「最初の反応の生成物をちゃんと精査したのかい？」とポツリといったので、慌てて実験したところ、メタノール付加体(7)と同じところに望む化合物(6)が重なっていることがわかった。TLC 上でかなり上にくるスポットは以前 7 であることを確認済みで、まさか 5 の立体異性体である 6 がこんなに離れたところにでてくるとは思わずに見落としていたのだ。



必死に働いて、1か月後に Glilotoxin (1) の合成に成功したが、「やっぱりそそっかしい君じゃあねえ」とでもいいかげんな岸さんの得意顔が思い出される…〇〇ッ！

ちなみに、ハーバードの博士審査は非公開で、指導教授のオフィスで行われる。私の審査員は



Glilotoxin を合成したころの私

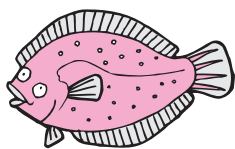
Woodward 先生、Corey 先生、岸さんの3人で、1977年1月20日が運命の日となった。Carter 大統領の就任式があった日である。岸さんのオフィスの外で待つこと20分あまり。どうしてこんなに待たされるのかと不安になりかけたころ、部屋に入るようにと岸さんに呼ばれた。秘書の部屋を通して岸さんの部屋に入った瞬間の感動は、一生忘れないだろう。Woodward 先生が立ち上がり、私のほうに歩み寄って「Congratulations, Dr. Fukuyama!」と握手をしてくれたのだ。私の世代の研究者にとって、Woodward 先生は神様のような存在である。神様に祝福され、夢見心地で口頭試問が始まったが、それがなんと2時間も延々と続くとは思わなかった。Corey 先生からもいくつか質問を受けたが、ほとんどは Woodward 先生が質問し、私が黒板を使って答えると、また Woodward 先生が自説を黒板に書くという調子だった。

Woodward 伝説を一席

ここで、私が知る Woodward 伝説の一部を記しておこう。Woodward blue といわれたように、Woodward 先生は薄い水色が大好きで、同じ色のネクタイを400本はもっていると、もつぱらの噂だった。また、先生の駐車スペースは Woodward 研の学生たちの手で水色に塗られていた。

Mallinckrodt の大講義室で「ビタミン B₁₂ の全合成」を講演されたときのことも懐かしい。元ポスドクの David Dolphin 教授 (UBC) がスライド数枚を使って紹介されたあと、机の上に砂糖の袋を置いて退場した。するとプロのバーテンダーが入場し、満員の聴衆のまえでカクテルのダイキリ (daiquiri) をシャカシャカとつくりはじめた。バーテンダーが去って、いよいよ Woodward 先生のご登場。ダイキリをグラスに注いでから3時間にわたる大講演。Woodward 先生の低い落ち着いた声と、何事も見透かしているようなクールな眼差しを忘れることができない。

カリスマとは、Woodward 先生のためだけにある言葉のように思えてならないのだ。



「ダボハゼ的」な就職活動

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

挙式直前の苦行

博士審査の翌日、岸さんのオフィスに行くと机の上にマヨネーズの空きビンみたいなものが鎮座していた。私はそのとき日本への一時帰国を3週間後に控えていたのだが、mitomycin Cの全合成を早く終わらせたい岸さんは、私もチームに加わって、12段階ほどで合成できる鍵中間体を一時帰国までにビン一杯にしてほしいというのだ。今回の帰国は、前年の夏に宗像先生宅で見合いをして3回会っただけで決めた相手との結婚式のためで、日程は変えられない。馬力全開で3週間働き、やっとの思いでモノをビンの8割がた詰めて岸さんに報告した。私は「80% full」、岸さんは「20% empty」という見解であったが、その中間体を使い、おもに中坪文明先輩が確立したルートに改良を加えて半年後にはmitomycin Cの全合成が完成した。

博士論文の仕上げとこのハードワークで痩せ、まるで抜け殻状態の私を見て、羽田空港まで迎えに来た家内は「あのときは別人みたいだった」といっている。結婚後はそのリバウンド(?)からか順調に脂肪を蓄えつづけ、かつての面影はすでにない。

「アメリカで就職したらどうだ？」

家内には「2、3年後には日本にもどる」といって結婚した



岸さん、中田さんとカレイ釣りに行った私の左が家内、大きな魚にご満悦なのが岸さん。



のだが、実は具体的な就職計画などなかった(漠然とだが、もどる気でいたので騙したわけではない)。恩師の後藤先生から助手として名大に帰るようにとのお話もあったが、アメリカの自由な空気を吸いすぎたせいか踏ん切りがつかない。そんなころ岸さんが、「アメリカで就職したらどうだ」と助言した。結婚を決めたときもそうだが、元来「衝動買い型」の私は「それもそうですね」と、アメリカでassistant professorのポストに応募することにした。

岸さんの情報とC & E Newsの募集広告をもとに10大学ほどに応募書類を郵送した。5大学から面接に来るようとの返事があったが、なかでもテキサス州ヒューストンにあるライス大学からは投函数日後にさっそく電話があり、翌週早々面接に来るよう依頼があった。のんびり構えていた私は慌ててセミナーの準備や旅の支度を始めた。岸さんも心配だったようで、「ちょっと僕のオフィスで予行演習してみろよ」とのこと。しゅしゅ英語で講演すると、あまりの下手さに岸さんが呆れ返って含み笑いをするので、私の心はいたく傷ついた。「岸さんと日本語でばかり話していたからこうなったんだよ!」と、責任転嫁してみたりしてね。

“冴えた勘”とでもいいですか…

岸研のアメリカ人からは、「テキサスはカウボーイハットをかぶってブーツを履いた野蛮人がたくさんいるところだぞ」とからかわれたが、私も西部劇で見たようなサボテンと砂漠のイメージを抱いていた。しかし11月中旬にボストンの空港を飛び立ち、ヒューストンの空港に近づいたとき、一面に緑が広がった大地を見て、イメージとのギャップに驚いた。ボストンの気温が6℃くらいだったのに、ヒューストンは24℃だったことも強く印象に残っている。

ライスは「南部のハーバード」とも呼ばれる私立の名門で、規模は小さいが非常によい教育環境を誇っていた。化学科長は著名な有機化学者のErnest Wenkert教授で、彼の息子のDavidはWoodward研の院生で私の友だちだったし、

laboratory director (事務長) の George Busby も Woodward 研出身で気心が知れた仲だった。日本の事務長と違って、アメリカの化学科では Ph.D. をもった化学者が事務全般や学科業務一般などに広く関与し、日本の教授会で話し合う事項のかなりの部分を学科長と 2 人で決定・執行する。したがって毎月 1 回開催される教授会も 1, 2 時間で終わるのが常だ。話はそれだが、そんなわけで訪問する前からライスには親しみをもっていた。それに実際に訪問して美しいキャンパスとこじんまりした家庭的な雰囲気に好感がもてたし、有機系の教授たちもいい人ばかりだった。講演はどうだったかって？それは不問に付しましょう。

それから 1 週間後、今度はイリノイ州立大学の面接に行った。トウモロコシ畑に囲まれたこの名門大学の化学科はハーバードよりも圧倒的によい設備を誇り、教員数もライスの 3 倍近い。研究レベルも印象的だったが、海から遠いのが島国育ちの私には気になった。ちなみにここで、私の下手な講演を岸さんの次に聞いた日本人がいる。只野金一さん(現慶応大学理工学部教授)が、Kenneth Rinehart 教授のもとでボスドクをしていたのだ。後年、日本に帰国してからお会いしたとき「はじめまして」といったら、「いや実は以前にも会っているよ」ということで意気投合し、それ以来「金ちゃん」と呼ばせてもらう仲である。

イリノイで面接して間もなく、ライスからオファーが来た。あそこならきっとよいスタートが切れると思い、イリノイ州立大学の結論を待たずに OK してしまった。結果的にはよかったのだが、まさしく「衝動買い」。人生をやり直すとして、



ハーバード最後の日
1978 年 7 月 2 日。中田さんが撮影してくれた。

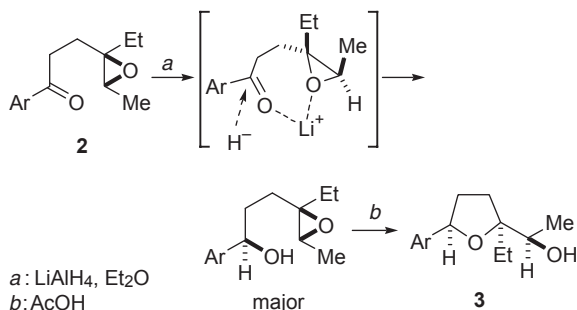
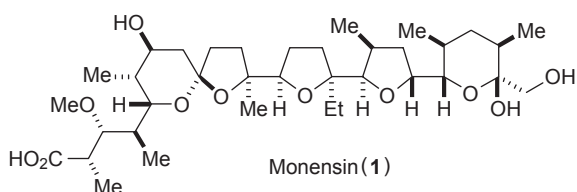
また残りの 3 有名大学への訪問をキャンセルするかと聞かれると、「ウーン」、迷うところですねー。

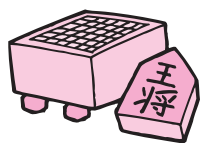
ハーバードでの最後の仕事

就職活動を始めたころ、当時としては合成上最難関に匹敵する天然物 monensin (1) の構成 THF 環の立体制御ができるなら全合成に取り組もうと岸さんが提案した。さっそく分子模型をいじってみると、THF 環 (3) をつくるにはエポキシケトン (2) のケトンとエポキシサイドの二つの酸素原子をルイス酸に配位させれば環上の二つのアルキル基を避けるようにケトンが還元される可能性があると感じ、1 週間ほどで Li^+ をカウンターイオンにもつ還元剤を作用させることでこの問題の解決の糸口を掴めたので、全合成を開始することになった。研究が進むにつれて、さらにボスドク 3 人と院生 1 人が加わって短期決戦体制がしかれた。私はおもに右部分を受けもっていたが、それが終わってから左部分の合成の加勢にいった。その後、30g の天然 monensin をクロム酸酸化して得た 2 種のラク톤をすでに合成済みの左右中間体に誘導し、私がハーバードを去る 2 週間前に monensin の合成を完成させた(といっても、天然物を分解してまたもどしただけなのだが)。

わずか 9 か月の急ぎ働きだったが、C, H, O の化学は N とか S を含んだ化合物に比べて安定で、いろいろな反応が使えるなあという感触もあった。

ちょうどこのころバミューダ島行きの順番が再び回ってきて、家内も連れていこうと思ったのだが、岸さんがバミューダの「バ」もいわないので、「monensin が完成するまでは行ってほしくないんだな」と察して諦めた。そのおかげで、今でも家内に「ナイアガラにもバミューダにも行けなかった」と責められている。





米国版 若手研究者への試練

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

ライス大学の助教授に着任！

1978年の7月上旬、猛暑のヒューストンにエアコンなしの車でたどり着き、ゆでダコになりながらアパートを探したのがライス大学生活17年の始まりである。初任給および大学からの研究費はともに15,000ドル。現在の水準からはかなり低いが、そんなことは全然気にならなかった。ちなみにアメリカの大学では、夏休み3か月分の給料は大学から支払われず、自分の研究費に余裕があればそこから払ってよいことになっている。

助教授 (assistant professor) には雇用期間が決まっていますが、ライス大学の場合は最長7年だが、通常5年目か6年目に准教授 (associate professor) への昇進審査が実施される。例外はあるが、准教授は終身雇用 (tenure) が保証され、重大な罪を犯すか気が狂わない限りクビにならない。したがって、助教授時代のはじめの4、5年での研究成果が、その後の人生を左右することになる。

研究テーマ選びは慎重に

日本と違って、駆けだしの助教授でも一国一城の主として研究遂行上の全責任を担うので、研究テーマ選びは非常に重要である。まず、大学院やポスドク時代の研究の延長のようなテーマは極力避けたほうがよい。そこそこの成功は見込め



1978年秋 Fondren Library の前で
右の像は創立者の William M. Rice.

ても、「創造性の欠如」というレッテルを貼られるのが落ちである。また、非常に難しいテーマに取り組めば、なかなかペーパーをだせず、解決の糸口が見えはじめたころには“時間切れアウト”という事態になりかねない。しかし、ペーパー数を稼ごうとB級の研究をすればするほど、B級研究者という評価が定着してしまう。

そこで私は、なんとか2、3年で完成しそうなユニークなプロジェクトとして「Antibiotic 593A (1)の全合成」研究を選んだ。この不安定な天然物は顕著な抗がん作用と3-塩化ピペリジンという珍しい環に特徴があり、すでにいくつかのグループが全合成研究に着手していた。大学院1年生の Keith Frank と学部4年生の Chuck Jewell をメンバーに加え、彼らに合成のイロハを教えながら私もほぼフルタイムに実験し、1年後に全合成を完成させた (図1)。ちなみに、ほかのグループはすべて全合成を諦めてしまった。この仕事は、私が知る限りβ-ラクタムを利用した初の天然物全合成であり、またβ-ラクタム窒素の初の実用的保護基 (2) の開発に成功した「お気に入りの作品」の一つである。

全合成というと、どのように「逆合成解析」するのか教えてほしいとか、本を書いてほしいと頼まれることがある。逆合成解析は三者三様で、どんなに魅力的なアイデアも実現できなければ絵に描いた餅でしかない。比較的大胆に簡略化を図ればよく、結合を一つ切るとき、そのつなぎ方 (合成方向) を何種類も知っているに越したことはないが、最も重要なことは、「このアイデアがうまくいくといいなー」という「夢」を少なくとも一つは入れておくことである。緻密に逆合成解析しても、実際に全合成を始めるとすぐ行き詰まることも多いので、そのつど直面する問題を解決していくことで「よりよいアイデア」が浮かんでくると気楽に構えていればよい。

私自身はせっかちで、先の先までじっくり読むことが苦手である。中学1年生のとき、6歳下の弟 (熟考型) と将棋をして完膚なきまでに敗北し、それ以来将棋を指していないのがよい例だろう。

詳報！ 准教授への昇進審査

2年目の終わりごろ、プリンストン大学が私に食指を動かしたので、化学科長は私を早く准教授に昇進させようとした。このときはペーパーが一つしかなかったため、さすがに時期尚早という結論が評議会で下されたが、翌年論文を二つ追加して、めでたく昇進が承認された。そんなわけで私は6年目に審査を受けるという崖っぷちに立たされたことはないが、参考までにライス大学の准教授への昇進審査を紹介しよう。

まず、履歴書、論文リスト、担当した講義科目リスト、研究費獲得状況、学科および学内委員会での貢献度を示す書類と、学外評価者10人のリストを学科長に提出する。教授会で内容を審議し、昇進審査の続行を決めたら、候補者がリストアップした外部評価者10人のうちから5人を選び、さらにリスト外から5人選んで上記書類のコピーを郵送して評価をお願いする。評価依頼書には、たいいてい「この候補者が貴方の大学で昇進審査にかけられた場合、貴方は昇進に賛成しますか？」という文言が入っている。さらに、候補者と同じか近い研究分野で活躍している同年代もしくは年上の准教授や教授の名前をあげ、彼らと比べてどう思うかを尋ねることが多い。その評価の手紙が6通以上もどってきたら本格的な審査に入る。

候補者の元ボス(たち)の手紙は当然よいことが書いてあるので参考程度に読むだけである。教授会で慎重に審議を重ねて投票に移り、過半数の賛成が得られれば、投票結果を明記して評議会(University Council)に送られる。一方、大学教育委員会(Committee on Undergraduate Teaching)は、学生たちが提出した講義評価(teaching evaluation)をコンピュータ処理した統計と、手書きの評価レポートをすべて読み、どのような教師であるかを要約した報告書を評議



ライス大学化学科の柱の彫刻

a) 教授が試験で学生を虐待?!, b) こちらも教授が学生を虐待?!

会に提出する。私も委員をやったことがあるが、学生がよく receive を recieve, principle を principal と書き間違えていたのを覚えている。

評議会では、まず学科長が候補者について説明するが、候補者は他分野の評議員たちにもわかりやすく業績説明ができる代弁者(advocate)を1人、評議会に送り込むことができる。評議会の投票で過半数の支持が得られれば、ほぼ自動的に准教授になれる。通常、研究で卓越した業績をあげていれば問題ないし、研究がまずまずでも教育者として卓越していればなんとか昇進できる。しかし、どちらもどっちだったり、教育者として抜群でも研究が冴えない場合は昇進できない。

講義をすれば力が付く

アメリカの大学では、単に頭がよいだけでは生き残れない。賢い若手研究者はゴロゴロいる、というのはいいすぎかもしれないが、よい大学に就職し、よい学生を取り、よいアイデアを練り、実現させて、NIHやNSFなどから研究費を獲得し、大学への奉仕もいとわず、教育も熱心にやり、なおかつ同僚に「あいつは嫌なヤツ」と思われないように人格も磨き…ということを5年以内に、誰の助けも得ずにやらなければならない。厳しい世界ではあるが、この厳しさが若者を一段と高いところに押し上げていると思う。

以前、東大の学内広報にも書いたのだが、10年前に帰国したとき非常におかしいと思ったのは、助手が正式には講義を担当できないことだった。私は30歳のときから講義をしてきたが、学生に教えることで種々のコンセプトが自分の血となり肉となったと実感している。

「知っている」と「教える」ことは理解度に相当の開きがあるし、初歩的なことでも、何度も学生に教えることによって自分の哲学にまで昇華されるのだ。この経験が自分の研究に有形無形に生かされていることはいうまでもない。制度上の問題があるかもしれないが、講義をすることで若手研究者に飛躍の機会が増すことを願っている。

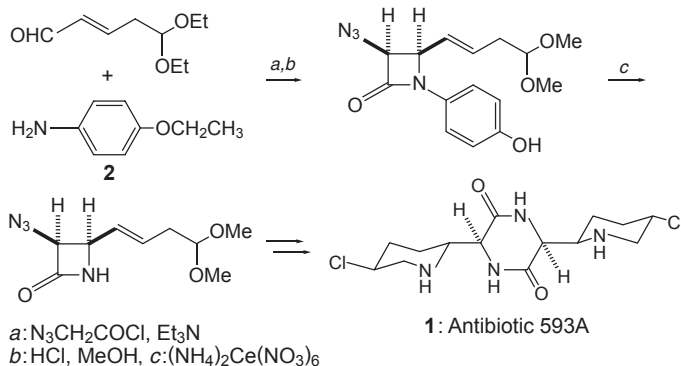
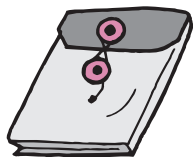


図1 ライス大学での初仕事



私が実験をやめた理由

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

有機化学者の喜びとは

私が学部4年生のころ、岸さんが「有機化学が本当に面白いと思えるようになるのに10年かかる」といった。当時は、「なんでそんなことをいうのだろう」と思っただけだが、自分自身がその立場になり、その意味が私なりにわかってきた。自分で種をまき、肥料をやり、丹精込めて育てた穀物を収穫する喜びと同じで、自分でアイデアを練り、研究費を獲得し、失敗を繰り返しながら研究目的を達成したときの喜びは何事にも代えられない。

ライス大学では多いときに10人、通常は7、8人の学生と研究していた。ポスドクは17年間で2人だけだったが、日本の会社から派遣された優秀な修士3人には、ずいぶん頑張ってもらった。原則として、各学生に全合成を1テーマ渡してPh.D.を取るまでに完成させるというやり方だったが、学生一人ひとりと毎日綿密なディスカッションをして研究の隅ずみまで把握していた。そんな環境だったので、何につけ数よりも質だと思っているが、そんなことをいっていると激流に飲み込まれてしまうのかも…。

Mitomycin Cの全合成

私も38歳までは実験していて、最後の仕事はmitomycin Cの全合成研究だった。

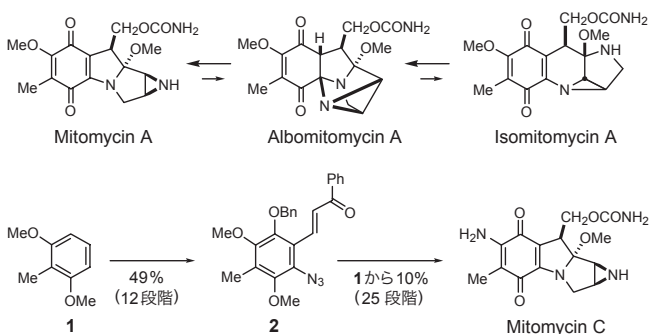


図1 Mitomycin 転位と私の最後の実験

私に自動車の運転を教えてくださいました、当時Büchi研(MIT)ポスドクの杉村征夫さん(現三共副社長)から毎年クリスマスカードをいただいていた。1985年のカードには協和発酵の「Mitomycin 転位」の天然物討論会講演要旨が同封されていて、それを読んだ瞬間、稲妻に打たれたような衝撃を受け、すぐに合成計画を練り上げて研究を始めた。25gの2,6-dimethoxytoluene (1)から出発し、途中で精製することなく、1週間で鍵中間体であるカルコン(2)の結晶を31g合成した(12段階、通算収率49%)。今ではボロ切れ同然で使い物にならなくなった私が、昔はいかに腕がよかったかを学生に自慢するための逸話である。

ところが、自分の常識(勘)どおりに実験をしたため、まったく実験ノートに記載しなかった(つまり完全な怠け者)。このカルコンを使って大学院1年のLihu Yang(現Merckのdirector)が1年後にmitomycin Cの画期的な全合成に成功したが、論文をだすにはカルコンの合成についても書かなければならない。「ああやったと思う。こうやったと思う」などといわれながらLihuが私の合成ルートを再現するのに3週間かかった。これは私の末期症状。若いころはちゃんと実験ノートをつけていたので、よい子は真似しないように。

大好きな実験をやめることにした

実験に関する限り(!)、私は手が早い。とにかく待つのが苦手なのだ。「鳴かぬなら鳴かせてみせようホトトギス」式で、反応が遅いと思うと、すぐに加熱したり、試薬を大過剰に加えたりする(もちろん小スケールの場合)。だから、計算量の試薬を加えたからと、何時間も反応終了を待てられる学生の心理は理解できない。当然、急ぐ分だけ反応のチェックには細心の注意を払う。1×5cmのTLCも1/3くらい上がるとだしたくなる。視界にTLCがあると最上部まで展開するのが待てないので、その間に何十鉢ももっていたセントポーリアの水やりをしたり、萎れた花を摘み取ったりしたものだ。ちなみに、家内のハンドバッグのなかの物をだ

してもらおうとき、彼女がモタモタしていると無意識に自分の手で探そうとして叱られるので、まず右手首を左手で掴んでからお願いしている。

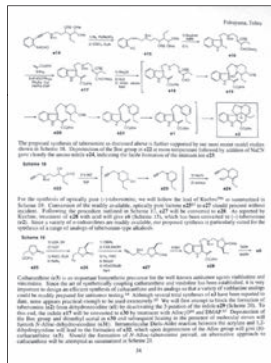
そんな私が年貢の納めどきだと思った最大の理由は、実験をやっていると、近くで学生が困っていても全然気にならないことを反省したからだ。学生をもっと指導しなければいけないので、大好きな実験をやめることにした。それに、研究費獲得のためのプロポーザル書きや講義の準備など、やらなければならないことがたくさんあったことも事実である。

アメリカの研究費申請書審査システム

1990年から4年間、NIHのMedicinal Chemistry A Study Sectionの委員として研究費申請書の審査をするという貴重な体験をしたので、当時を振り返って日本との違いを述べてみたい。まず大きく違うのが、予備実験の結果、中間報告、研究計画などを25ページ以内で書くことである。申請書は年に3回提出する機会があり、審査も年3回ワシントン近郊のホテルで2日半かけて行われた。委員は16～18人で、毎年4～5人が任期4年で選任された。各プロポーザルには主審査員2人、副審査員2人が割り当てられる。主審査員のもとには委員会開催の約1か月前にプロポーザルが送られてきて、数ページにわたる審査報告書をワシントンに行く前に郵送する。副審査員は議論に参加できる程度にプロポーザルを読む義務がある。委員あたり主審査、副審査がそれぞれ8件程度であったが、真面目に読むといくら時間があっても足りない気がしたものだ。

NIHの審査委員会にはNSFの審査部門責任者が同席して、重複申請されていないかチェックする。まず、主審査員の1人が申請者のプロフィールを簡単に説明し、そのあと審査報告書を読み上げる。続いて、ほかの主審査員が報告書

を読み、ディスカッションが始まる。この際、確固とした化学的根拠をもって明確に批評しないと、ほかの審査員に厳しく突っ込まれることがしばしばある。議論がいたいところまで委員長が主審査員に1.0 (outstanding) から5.0 (poor) までのスコアを尋ねる。競売ではないが、正直にいった先に点数をだすほうが難しい。2番目なら後だしジャンケンみたいに



最後に書いた NIH プロポーザルの一部



ライス大学の物理学科が入っている建物

1番目のを参考にして点数をいえるからだ。2人の主審査員の意見が大きく違った場合にはさらにディスカッションが続くが、溝が埋まらない場合は両者の点数のあいだで各審査員自身が納得できる点数を評価表に書き込む。

私ゆえに必要なだった細心の注意

次に、計上された予算が適切であるかを審議するが、およそプロポーザル1件につき15分前後の時間をかけていた。その後、申請者にはスコアと両主審査員の報告書をブレンドしたものが審査員全員の名簿とともに送られる。とくに不採択になりそうな申請書の審査報告書の作成には、私の稚拙な英語によって身元がバレないように細心の注意を払った。

この研究審査システムは書くほうにも審査するほうにも多大な時間と努力が必要で、あるレベル以上の研究者にとっては過去の業績を重視する日本のシステムのほうがはるかに楽である。ただし、説得力のある研究計画を案出するためには不断の努力が必要で、若い研究者の修行にとっても、また百戦錬磨の研究者が第一線を走りつづけるためにもアメリカのシステムのほうが適しているのかもしれない。

ライス大学に来てから私が急に真面目になってしまった、と読者は思うかもしれないが、この連載もあとわずか。馬鹿話ばかりではというところである。ヒューストンでは二男一女の父親となり、月曜から土曜までは研究室にへばりついていたが、日曜はその罪滅ぼしに(?)と家庭サービスに努めた。亜熱帯気候のヒューストンは5月から10月までは湿度100%の夏という感じで、庭の野菜や花がよく育った。子どもたちのために裏庭に立派なプールをつくったり、600坪の敷地の家に住んでいたことが遠い昔のこのように思える。

現在、昔のビデオをDVDに変換し、タイトルを入れたりして、子どもたちにプレゼントしようと作業中である。もちろん、昔はちゃんと可愛がっていたんだよ、と恩着せがましく思い込ませるのが魂胆なんだけどね。



いよいよスタート 東大「福山研」!

ふく やま とおる
福山 透

東京大学大学院薬学系研究科

日本に帰国した一番の理由

1994年の暮れに東大薬学部で柴崎さんから連絡があり、「日本に帰る気がほんの少しでもあるなら、これが最後のチャンスだよ」と、東大薬学部の教授選挙に誘われた。さて、これは一大事である。それまでも何度かアメリカの大学から移らないか、という話はあったが、いつも「Thank you, but no, thank you.」と断っていた。家内や子どもたちの友人はヒューストンにしかないないので、他所に移るとなるとゼロからの再出発でたいへんだからだ。まあ、70歳くらいまではライス大学で研究してなどと、日本に帰ることを少しも考えていなかった私は、ここではじめて真剣に考えはじめた。そして結局、家族の反対を無視して教授選挙にでることを決めた。

「なぜ帰国したの?」とよく尋ねられるが、一番の理由は「私は根っからの日本人」に尽きると思う。22年もアメリカで暮らしたが、背中にはいつも日の丸を背負っていた。自分の家でも何か借家住まいのように思えたのは異邦人としての意識が抜けないからだ。

日米で異なる教授採用

教授を採用するのに、日本とアメリカでは大きな違いがある。アメリカでは associate professor から full professor に内部昇格させる場合、審査はあるが対抗馬はいない。これ



Broadway Street にあるボスドク時代のアパート
左端の2階（実際は1階）が私たちの部屋だった。

は日本のような講座制ではないからだ。他大学から有力な教授を引き抜く場合、教授会でコンセンサスを得たあとに、大学を訪問してもらって研究環境や居住環境を見てもらい、給料や大学からのサポート額などを提示する。条件の折り合いがつき、相手がOKといえれば一件落着である。日本の大学では公募、非公募にかかわらず複数の教授候補のなかから教授会の投票で選任される。大学が独立法人化された今後はともかく、国立大学時代にはアメリカのように教授候補が諸条件を大学と交渉することはなかったと思う。

1995年の3月末に当時薬学部長だった故古賀憲司先生から私が選出されたという電話をいただいた。古賀先生は後日、スタンフォードの Barry Trost 先生に「Tohru に一体いくら払ったんだい?」と聞かれたと、笑っておられた。日本に帰ることをライス大学の化学科長 (Bob Curl; ノーベル化学賞受賞者) に報告してから大騒ぎが始まった。Bob にだけは「もし選ばれたら帰国するので交渉の余地はない」と1月に伝えていたのだが、どのように待遇を改善すればいいとどまるのか要求をだしてほしいと頼まれた。私は同僚たちに「ライスが嫌なのではなく、母国に帰る決心をしただけだよ」といつて納得してもらった。

8月の帰国前には化学科の仲間たちが心のこもった盛大なパーティーを開いてくれて、「日本が嫌になったらいつでも戻ってこいよ!」とってくれた。つくづく、よい同僚に恵まれていたと思う。

帰国前に思い出のケンブリッジへ

帰国する前に、私たち夫婦がアメリカ生活を始めた原点の地を子どもたちに見せようと、一家でケンブリッジを訪れた。ハーバードのキャンパスや外観がほぼ昔のままのアパート、Three Aces という美味しいピザ屋など、懐かしい風景を見ながら Charles 川にかかる Anderson 橋にやって来た。ここははじめて夫婦ゲンカをしたところで、今でもどちらに非があるのか疑問である。中学時代、家内は軟式テニスの部員

で、片や私は朝、昼、放課後と卓球に狂っていた。ハーバードのテニスコートで彼女にテニスを買ったのだが、しばらくすると“確かに”私のほうがうまくなったと思った。はつきりってドングリの背比べなのだが、私のほうがうまくなったといい張ると、突然家内は黙りこくって速足になり、私はオロオロとあとを追いかける…という情けない羽目に、そんな他愛ない話を子どもたちにしながら散策を楽しんだ。その日の夜は岸さん宅でご馳走していただき、ケンブリッジの思い出をたくさん胸のなかで収めることができた。

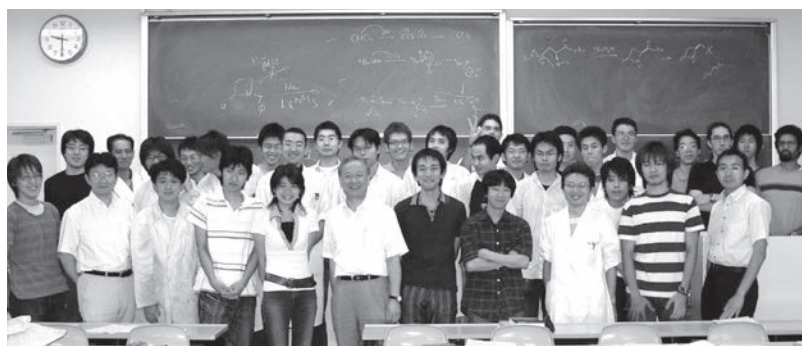
いよいよスタート東大「福山研」

1995年8月16日付けで東大薬学部の教授として赴任したが、新設講座なので研究室員は誰もおらず、ペンシルバニア大学のAmos Smith研でポストドクをしていた徳山英利さんが助手として合流したのが12月1日。やることもあまりなかったので、全合成の本を使って徳山さんに個人教授をしていた。サントリー生有研の研究員だった菅敏幸さん(現静岡県立大薬学部教授)を面接して翌年4月1日付けで2人目の助手として採用。徳山さんがデザインした新実験室の工事が5月上旬までかかったので、4月に入ってきた4年生5人、博士課程1年生1人、研究生1人は、朝から晩まで私が毎日集中講義をして有機化学の基本をたたき込んだ。ライス大学のときもそうだったが、最初の学生たちの教育・訓練は、その後の研究室のレベルに直接かかわるだけにとくに重要である。

ところで、以前から知ってはいたものの日本の学生の境遇を目の当たりにして胸が痛んだ。アメリカの理科系大学院生には、1年目は学部学生実験のTAや試験の採点、学生の個人指導などで大学から、そして2年目以降は指導教授の研究費から給料が支給される。その額は多くないが、親から仕送りを受けなくてもなんとか生活できるし、あとで返還する必要もない。日本でも、学術振興会の特別研究員になれば博士課程の学生も経済的に自立できるが、残念ながら一握りの学生しかその恩恵を受けられない。

講義でもかわいそうな日本の学生

大学の講義でも日米には大きな違いがある。たとえばアメリカでは、私が担当していた「上級有機化学」の場合、月、水、金と50分ずつ教えていて、3回くらい中間試験をし、



全員ではないが福山研のグループ写真(2005年8月)

最終試験を期末に行っていた。また、高校時代に「Advanced Placement Program」で単位(AP credit)を取っておけば、大学前半で習う同様の科目は履修が免除された。できる学生はその代わりに学部上級や大学院の講義科目を履修し、もちろんそれらは卒業に必要な単位として数えられた。そして、大学院は他所に行ってさらに新しいことを学んでいくというのが典型的なコースである。日本の大学では「選択科目」といながら選択の余地はほとんどなく、優秀な学部学生が大学院の講義に出席して単位を取ることも事実上不可能である。この硬直化した教育制度は徐々に変わっていくと思うが、「飛び級」などは話題性があっても抜本的な解決策ではない。

とはいえ、文句をいっても始まらないので、とりあえず自分の研究室の学生だけでもなんとかせねばと、有機反応機構をかなり徹底的にたたき込んできた。本誌4月号で予告したとおり、有機反応機構の面白さを多くの方に体得してもらうために、『演習で学ぶ有機反応機構——大学院入試から最先端まで』(有機合成化学協会編、化学同人)を刊行した。私の研究室の全員が一丸となって生み出した記念すべき演習書であり、有機反応に興味のある方はぜひ挑戦していただきたい。

日本に帰ってきて、よかった!

「日本に帰ってきてよかった?」と、聞かれれば、以前はのらりくらりと答えていたものだが、今では素直に「よかった!」と答えられる。忙しさにかまけて現場を離れつつあるのが寂しいし心苦しいが、「日本の若者を育ててみたい」という願いは叶い、気持ちのよい青年たちに囲まれて幸せな日々を送っている。

この連載を終えるにあたり、何をいいたすかわからないような私をうまくコントロールし、タイトル、小見出しを考えながらスッキリと2頁に収まるようにしていただいた、化学同人編集部の方の杉坂恵子さんに心から感謝したい。



ハーバード大学客員教授になられた恩師の岸先生（左）と
同行した筆者（右）の記念写真（1972 年撮影）

「ひょっとしたら私には化学の才能があるのではないか?」と思いはじめたのは、中学の化学実験のときであった。愛知県安城市で生まれ育った私は、隣接する岡崎市の中

学校に通っていた。理科の実験中に、深津周一先生に「福山、うまいなー!」と、何をやったかは思いだせないが、何度も褒められた。生来うぬぼれの強い私という“豚”は、ここで完全に木に登ってしまった。

こうして「化学好き(?)」になった私だったが、県立岡崎高校2年生のときにがっかりした。なぜなら当時、文系の生徒は化学実験をさせてもらえるのに、理系は大学でやれるからという理由で、実験の時間がなかったからだ。実験のない化学なんて何が面白いものかとふてくされはしたが、中学のときに刷り込まれた「化学的才能の持ち主」という自覚を捨てることはなかった。その頃化学に関する本を読んでいて、高分子化学が面白そうだと思い、ポリマー研究で最先端に行く京都大学工学部を受験しようと心に決めた。

私が高校生の頃までは、近所に名古屋大学の農学部があり、毎週木曜の夜に何人かの先生が画家である親父に絵を習いにきて、その後はいつも酒盛りになった。「ひょっとしたら高分子化学は面白くないかも...?」と思いはじめていた私は、ある日、すでに酔っぱらっていた農業化学の教授であった宗像桂先生に、どんな研究をされているのかを尋ねてみた。先生はニコニコしながら、稲の害虫のメスから発散さ

れる有機化合物によって何kmも離れたところからオスが誘引されてくるとい、昆虫フェロモンの話を構造式を書きながら聞かせてくださった。私はその話にすっかり魅了され、その場で「先生、弟子にしてください!」と、名古屋大学農学部を受験することにした。今から思えばずいぶん単純な高校生で、将来は宗像先生の跡取りになるつもりであった。

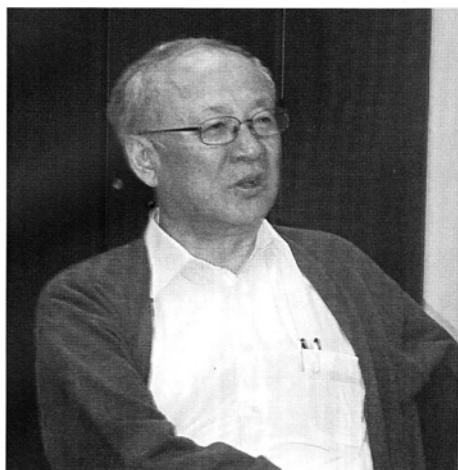
その後、希望どおりに名古屋大学農学部に入學した。学部3年になり、いよいよ講座配属が近づいてきたある日、岸義人助教授（現ハーバード大学教授）が学生実験室に入ってこれ、私の前に立った。そしていきなり「僕のところに来たら君の将来はこうなるよ」と、バラ色の未来について語りはじめたのだ。当時、岸先生は講義を担当されていなかったのに、面識はないに等しかった。私は、いきなり天から降ってきた話で面食らってしまい、こまかいことは覚えていないが、こんなに自信に満ちあふれた人は今まで見たことがないという強烈な印象が今でも残っている。宗像先生の弟子になろうと思って名古屋大学に来たが、岸先生の魔力というか魅力の虜になってしまった私は、こうして後藤俊夫先生が主宰する生物有機化学研究室の一員となった。フグ毒テトロドトキシンの全合成に参加して世界最先端の有機合成を経験したのち、岸先生に従ってハーバード大学に留学し、そこで出会った多くの優秀な研究者たちのおかげで現在の私があると思っている。

だから、先のことは誰にもわからないが、自分が面白いと思ったことを一生懸命やれば、かならず道は開けてくる...と気楽に考えるのが一番ではないでしょうか。

面白いと感じたものを 一生懸命にやろう!

（東京大学大学院薬学系研究科）

福山 透
ふくやま とおる



有機合成化学は知的エクササイズ

有機合成化学協会会長・東京大学大学院薬学系研究科
福山 透教授に聞く

昨年度より本会会長を務めております福山 透教授(東大院薬)に有機合成化学協会誌との出会い、子供の頃の遊び、実験の面白さから有機化学を学ぶに至った経緯、アメリカでの研究生生活、研究における姿勢、有機合成化学の将来等を語っていただきました。

聞き手 本誌編集委員長 砂塚敏明

—— ご多忙のところ、お時間をいただき、本当にありがとうございます。

初めにお聞きますが、有機合成化学協会会長として、どんなところを楽しく感じておられますか？

福山 日本の有機化学は薬学、理学、工学、農学と4学部にまたがり、学会が異なることもあって、なかなかお互いに顔を合わせる機会がありません。協会はそういう垣根にとらわれず、「有機合成が好き!」というキーワードで大学人も企業人も一堂に会するところが楽しいですね。

—— 初めて協会のことをお知りになったのはいつですか？

福山 在米中に日本から来た方に聞いたのが初めてです。協会誌は、Danishefsky も日本人のボスドクに訳してもらっていたと聞いたことがあります。

—— 初めて協会誌に書かれたのはいつですか？

福山 1980年代の後半です。総合論文を書いてほしいと頼まれ、含窒素天然物の全合成研究について書きました。日本語ワープロがなかったの、最初は手書きで原稿を書いていたのですが、ついにあきらめてMacintosh用のソフトを入手しました。

画家の家庭で完全放任

—— 子供のころ、御両親からどんな教育を受けられたのですか？

福山 完全に放任主義でした。勉強しろと言われたことがありません。

—— お父上は画家とお聞きしておりますが？

福山 ええ。絵が本職ですが、エッセイを書いたりして、夜は酒。オール5の通知表を見せても「ああそうか」だけです。

—— 絵には興味をお持ちになったのですか？

福山 画才のなさは幼いころからわかっていました。絵の上手な人は、曲線がきれいなんです。僕は曲線を

書こうとするとすぐ直線になっちゃうんです。亀の甲を書くのは性に合っているのかも。

—— 小・中学生のころ、何に一番興味持っておられましたか？

福山 外で遊ぶことでしたね。勉強は、おもしろいと思ったときだけ集中してやりました。

—— 何が特におもしろかったですか？

福山 小学時代に好きだったのは仏教説話とかの昔の物語。むさぼるように読んでましたから国語はけっこう得意でしたよ。子供向けの百科事典のような本を読むのも好きでしたね。

—— いつごろ化学に興味を持たれたのですか？

福山 中学生のとき、化学の実験をしていて先生に褒められたのが一番のきっかけです。ひょっとしたら化学の才能が有るのではないかと思っちゃいました。

—— 子供は褒めるのが大事ということですね。今はどうですか？ 学生さんに対して褒めていますか？

福山 いや、褒め下手で教師としては全然だめですね。僕が曲がりなりにもポジティブなことを言っているときは、かなり褒めているのだと思え、なんて学生に言っています。

—— 高校では、何か夢中になってやったことがありますか？

福山 中学の先輩に応援部に入りたいと頼まれて、何も知らずに入っちゃった。でも裏山で大声を出すのはスカッとしましたね。鉄棒も大車輪ができたし、水泳も市の大会で優勝したし、クラス対抗は3年間ずっと優勝。3年生の7月には弓道部に入りました。応援部を退部したその足で弓道部に行って、入れてくれとせがんでね。勉強一途とはほど遠い高校生活でした。

—— 天才派なのですか？ それとも、努力を積み重ねる秀才派でしたか？

福山 どのボタンを押せばどうなるという、要領を会

得するのがうまいんじゃないかな。ただし、こんなもの勉強するのはあほらしいと思うと、全く勉強しないので、時々赤点も取っていましたが、ちょっと勉強すればすぐに良い点が取れる、なんて嘗めた態度の生徒で先生を手こずらしました。

有機合成化学との出会い

—— 大学は名古屋大学農学部と聞いていますが、最初から有機合成化学でしたか？

福山 有機化学はしっかりやろうと思っていたので、自分でコツコツと勉強していました。努力するというのも才能の一つだと悟り、大学からは真面目になりましたよ。

—— 大学に入ったときの夢は？

福山 おやじが絵描きという環境でしたから、会社に入る気はまるでなかったですね。おやじの絵の弟子で、農業化学教室教授の宗像桂先生に心酔して、名古屋大学農学部に行ったんですが、単純な僕は先生の跡継ぎになるつもりでしたから。ちょっと変わってました。

—— まあ、いないですね。そんな学生。でも、農業化学じゃなくて、後藤先生の生物有機化学研究室に行かれたわけですね。

福山 学部3年の時に助教授の岸先生に一本釣りされました。

—— 最初に岸先生に会ったとき、どういうところに魅力を感じられましたか？

福山 こんなに自信満々の人は見たことがなかったし、正直圧倒されました。

—— 自分には実験のセンスがあると思われましたか？

福山 粘りはあったと思います。あと、面倒くさがりなので、なるべく要領よくやって早く実験を終わらせようと工夫するうちに、ますます手が早くなっていました。

—— そういうとき、手が先に動くのですか？ 考える方が先ですか？

福山 4年生のときは、手が先ですね。考える余裕も実力もなかったです。

—— 岸先生から、やり方など教えてもらったのですか？

福山 いや、先生より先輩から教えてもらったり、盗み見たりですね。学生は周囲から効率よく学ばないと上達しない。いい先輩だったら教えてもらえばいいし、嫌な人だったら盗み見る。

—— 修士まで日本でしたか？

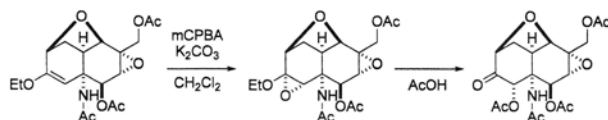
福山 マスターの途中から1年間、ハーバード大学の

客員教授になった岸先生についていきました。帰国して1年後に再渡米して1995年までアメリカでした。

実験して考え、考えて実験

—— 学生時代、最も心に残っている実験は何ですか？

福山 テトロドトキシンの合成中間体であるエノールエーテルのエポキシ化です。メタクロロ過安息香酸によってエポキシ化するのですが、エポキシドが不安定で生成したメタクロロ安息香酸を除く必要がある。ところが強い塩基を使うとメタクロロ過安息香酸がつぶれてしまうので、炭酸カリウムの粉末を共存させてやっとのことで単離できました。これを酢酸処理すると、岸先生の予想どおり α -アセトキシケトンが生成しました。



他にもいろいろありますが、グリオトキシンを全合成したと思ったらジアステレオマーだったことも印象に残っています。ベンゼンオキシドをメタノール中、マイケル付加的にジケトピペラジンで開くのですが、そのときできるジアステレオマーの一方が、メタノールの付加体と TLC 上で同じ Rf 値で、しかも他方とは Rf 値が大きく違っていたので、メタノールの付加体だけと思い込んでしまった。天然物と合成物が合わなくてガックリしていたら、岸先生に、「最初の反応の生成物を精査したか」って一言だけ言われました。その一言はグサッと来ましたね。



—— 予想もしないことをどう見つけるか、難しいですね。どういう目でチェックされますか？

福山 日々の実験の結果を必ず自分なりにしっかりと理解する必要があります。まず、どんなことが起こりうるかをイメージしながら実験しなければいけない。イメージ通りに行かなかった場合も、何が起きたかを必ず考えて自分の経験にするのです。失敗しては考え、成功しても考える。

文献に書いてあったからと言って、とらわれ過ぎるのはよくないですね。何が起きるかというのは、文献が100%語ってくれるわけではない。だから、自

分の目でしっかり見て、自分の頭でしっかり考えるということが大切だと思います。

アイデア、予感、シナリオ

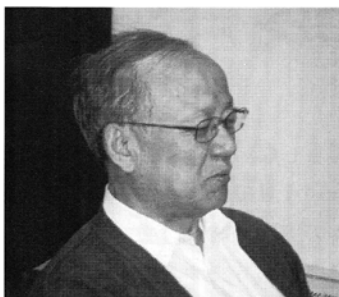
——たとえば全合成の場合、綿密でなくても、まず計画を立てるわけですか？

福山 逆合成を緻密に考えすぎるのは時間の無駄です。ある結合を切ったりつなげたりするときに、それが可能かどうかを的確に判断できるだけの合成知識と経験は必要ですが、既存知識に影響され過ぎてはいけない。文献で知られてなくても可能性はあるな、ということも逆合成の考察に入れる必要があります。

紙と鉛筆、それに SciFinder も使っているいろいろ考えた結果、おもしろそうなアイデアが1つ、2つでも浮かべば全合成を開始すればよいのです。逆合成をどんなにうまく考えたって、そのとおりに進むことはまずありません。予感せぬことがいっぱい起きます。そこが合成のおもしろいところなんです。どうすれば望む方向に行くかを日々真剣に考えるうちに、逆合成解析した時よりもっとおもしろいアイデアが浮かんでくるものです。

——意外なことをつかむという意味では、まず何が起こったかをきちんと調べることが大事ですね。

福山 もちろんです。TLC を小まめにチェックするのはもちろんですが、穴のあくほど見る習慣をつけるべきですね。それと、時間を有効につかうということは重要です。若い人は時間が無限にあると思って、けっこういいかげんな実験をする。たとえば、数工程で簡単にできるからと、ガバッと使って、ろくな結果も出さないうちにものがなくなる。必要以上にものを使わないというのは鉄則で、慎重に実験し、時間も大切にすることを身につけることが大切です。



自立した研究者への道

——岸研は夜中まで働き続けるので有名でしたが、苦痛は感じなかったですか？

福山 ぜんぜん感じなかったですね。そこが岸先生の偉いところで、おもしろいことをやっていると信じさせられていたので、働かされているという気がしな

かったです。

——やっぱり楽しいということが一番ですか。

福山 自分で考えて自分で実験するのが一番おもしろいでしょうね。人から言われてやって、それでうまくいくというのは、それなりにおもしろいでしょうが、それは自立の一過程だと思います。

——教育としては、細かく教えるのと、本人に考えさせるのと、どちらがよろしいでしょうか？

福山 一概には言えないと思います。分野の違いもあるかもしれない。有機合成では、知らなければならないこと、経験しなければならないことが非常に多いので、ある程度、強制されてもやらないといけない時期があると思うんです。ただ、それだけでは独立した研究者にはなれない。自分自身で研究できるようになるためには、ボスから信頼と自由を勝ち取らなければなりません。最初から放任という自由を与えられても、すごい研究成果を出せるのは、極めて優秀な学生か、その分野が未成熟で、ちょっとしたことでそれなりの業績になってしまう場合ではないですか。

——ライス大学に移られてからも、朝から晩まで実験されていたのですか？

福山 そうです。子供がいなかったときは、月曜日から土曜日まで、夕食には家に帰るけど、すぐ大学に戻って夜中の12時過ぎに帰宅。その連続でした。祝日も休まなかった。日本に帰って来て驚いたのは、昔に比べて土曜日が休日となり、祝日が増えたことですね。

——アメリカと日本の研究生活の大きな違いは何ですか？

福山 アメリカでは研究費を取るのに、実績よりもプロポーザルの中身が非常に重視されます。また、化学会の年会に行かなくても、だれも何も言わないので、僕も招待講演のときしか参加しませんでしたし、雑用が少なく自由時間ももっとありました。

それと、大きなちがいは講座制です。アメリカの場合は自分の下は院生またはポスドクで、研究費の獲得とか研究のアイデアもすべて自分の努力にかかっている。よほど優秀な学生やポスドクがいれば多少は助かるでしょうが、板子一枚下は地獄の世界です。日本でそんな運営をやったら、准教授、助教は何のためにいるのだ、となってしまう。

——研究をやるのには、どちらがよろしいですか？

福山 臨場感があるのはアメリカ。日本では若い人が育っていくと感じる喜びはあっても、自分自身は手袋を二重にしてさわるくらい実感に乏しくなります。特に大所帯になると、個々の学生に丁寧な指導はできないので、僕なんか、スタッフに丸投げしてよきに計ら

えという感じです。あ、まあ、実際はそこまでひどくはないですが。でも、若いスタッフが独自に考えたアイデアがうまくいったりすると、なかなか頼もしくなったなど、正直うれしくなることもあります。

—— つらかったと今でも思い出に残っているケミストリーはございますか？

福山 ライス大学の准教授時代に難しい合成をいくつかやっていて、数年間まったく結果が出なかったことがありました。准教授は終身職なので、クビになる心配はないのですが、どん底を味わった気分でしたね。

—— 結果が出ないのはよくあることですが、それでも続けるというモチベーションは何でしたか？

福山 始めたら終わらせるしかないし、努力すればいつかは終わるだろうという楽観主義です。

発見の場としての全合成

福山 全合成自体がおもしろいというより、いろいろな困難に直面し、それをいかに解決するかが一番おもしろい。新しい解決方法とか、ちょっとおもしろい反応を見つけることができた、とかね。全合成はそういう試練の場を提供してくれます。とにかく世界初の全合成を達成したことを強調する場面を見かけます。一番乗りが悪いわけではないけれど、その過程で何が見つかったかが重要であって、先陣争いに拙速で勝つのは無意味だと思います。とにかく、全合成をやっている反応開発をする機会は十分にあるわけですが、反応開発を専門にやっている方々にも全合成で使えるような反応というのを念頭にいれてもらいたいと思っています。双方が情報を共有して刺激し続けなければ有機合成化学の発展はないと思います。

—— 全合成は長い道のりで、途中で嫌になることがいっぱいあると思いますが、どうして頑張ることができるのですか？

福山 人生あまり深刻に考えないことです。僕は研究がうまく進まずに落ち込んでも、一晩寝るとたいいは回復します。そして紙と鉛筆を使って考え始める。何度も何度も考えます。「こういう可能性はどうか、ああいう可能性はどうか、こんなアイデアはだれかやっているかな」、という感じで SciFinder を調べたりもします。こういうときは時間があっという間に過ぎていきますよ。でも、一番充実した時間でもあります。

ところで、こういう浮気をしょっちゅうやってはいけないんですが、お先真つ暗だと思ったときに、思い切って視点を変えてみると、以前とはまるで違った見方ができることがある。そこがブレイクスルーになって一挙に難問が解決することもあるんです。簡単にギ

ブアップしたら男がすたと、鉄の扉に頭を打ち続けても何ともならないことはよくあるものです。そういうときは女神の微笑みを期待しながら、悪魔のささやきに耳を貸して浮気の旅に出るのもおもしろいですよ。

—— チャンスは必ずどこかにあると、それが大事だということですね。

福山 そうです。研究がうまくいっていない時ほど貴重な体験をしているんだと自覚すべきですね。とにかく真剣にいろいろ考える。そこで考えない人には、答えが見つからないでしょう。

ところで、レベルの高い全合成は人間の高度に知的な創作活動の産物であるのに、既知反応の組合せだけだなんて思っている方々が多いです。そんなの三流化学者でもできるよ、なんてね。僕はその現状に少なからず不満を持っています。言い換えれば、君たち全合成の良さもわからないのって。

—— 企業も天然物合成をやっている人を採用したいというぐらいで、いろいろなことを考えて、いろいろな経験をするという意味で、非常に教育的だと思います。でも、すぐ成果を求められる時代になって、学生もなかなか論文にならないことをやりたがらないし、先生方も論文数を稼ぎたいということがあるのでしょう。

福山 大学人すべてに共通して言えることは、自分の知的活動の3分の1、余裕のない人は4分の1でもギャンブルに使わなきゃ大学にいる価値がないと思っています。要するに、夢を追いつけなきゃだめなんです。研究費がない、学生がいない、と言ってあきらめちゃだめなんです。僕の最初の仕事はピヨピヨの院生一人と夜しか来ない学部生一人の研究室で完成させましたが、お気に入りの作品の一つです。これがうまくいけばおもしろくなるぞと、一発ホームランになるようなアイデアに磨きをかけ、やる気のある学生を騙しながら、ライフワークになるようなテーマを追いつけるようであれば生きていく楽しみがないですね。少なくとも大学では、ある程度の制約はあっても、それくらいの研究上の自由は保障されてしかるべきだと思うし、もしそうでなければ、皆でそのようにしなければならぬでしょう。

楽しい研究者人生のために

—— 日本は物づくりをしていかないと生きていけない国だと思いますが、今の学生さんたちに、先生のころと比べて、特にこういうところが足りないということがあれば、お聞かせください。

福山 昔の方が怒ってくれる人が周りにいたんじゃない

いですか。先輩とか、先生とか。今は怒りたいけれど居心地悪くなっちゃうから嫌だとか。自分の誤りを指摘する人が身近にいないというのは不幸なことです。

それに、学生が内向きになってきて、留学志向が低くなりましたね。一匹オオカミになって世界と勝負するんだ、そのためには何とか語学のハンディを克服しなきゃ、といった気持ちが弱い。

将来何になりたいのかという問いに、研究者と答える学生はかなりの多いのです。ところが問題は、研究者って何かっていうことです。知識、経験、創造力を基にして独自に問題を解決する能力を備えたのが研究者だと思うのですが、その研究者として人生を楽しむためには学生のときに必死に頑張って実力をつけておかなければ無理だということです。少なくとも凡人にはね。

僕たちが学生のころは国全体が貧しかったから、意識が違っていました。とにかく、がむしゃらでした。現代では、そこそこ満ち足りた若者が多くて、燃えるような欲望に欠けている気がします。僕だって何もないうころは多少物欲もありましたが、今はある程度持っているから別に何も欲しくない。でも、そうなっちゃうと、文明の老朽化というか、これで日本はほんとうに大丈夫かということになります。ま、とにかく、自分の限界まで頑張らないと、先におもしろいことが待っていないことだけは確かですね。

—— そこですね！

福山 今では人生適当に楽しみ、近い将来も適当に楽しんで、そして将来研究者としておもしろいことやるっていうのは至難の業です。若者は燃焼しきるほど頑張るしかないのです。

—— 先生にとって有機合成化学というのは、どういうものですか？

福山 趣味みたいなものです。これで、お金もらっちゃって悪いなという。だから、自分としてはそんなに努力してやっている気がしないです。

—— 楽しんでると。

福山 知的エクササイズですよ、完全に。学生が何か反応機構問題を出したときもそうだし、実験結果を聞いたときもそうだし、会社のコンサルテーションやるときもそうです。頭の中に心地良く血が回るといって、非常におもしろいゲームです。

でも、人生ほかにもおもしろいことがいっぱいある。だから、化学一途にはなかなかきれませんけどね。

—— 有機合成化学特有のおもしろさは、どこにありますか。

福山 つくることです。それ以外には何もないと言っ

ていいでしょう。

—— 何をつくってもいいと。

福山 おもしろい分子であれば、それにこしたことはありません。ある物をつくりたいと努力したら、変な物ができた。それもおもしろい。毎日頭を使いながら、毎日違う物がつくれるよろこびです。物がつくれるサイエンスと言うか、物をつくるよろこびというのは人間の本能ではないかと思っています。

大工さんでも、お金のためにしょうがないから家をつくっているという人は、恐らく少数派でしょうね。楽しいと思いながらつくっている人がけっこう多いと思うんです。そこだと思ふ。やっぱり何かをつくるってことが、一番おもしろい。



有機合成化学の明日

—— 先輩として、若者たちに有機合成とはというメッセージをいただけるとありがたいのですが。

福山 たいしたことは言えないですけど、やればやるほどおもしろくなるということでしょう。今はおもしろくなくても、一生懸命やっていたらそのうち必ずおもしろくなる。

いろいろな学問に共通して言えることとは思いますが、有機合成化学には確かにそういうところがあって、年をとって経験を積みば積んだで、またおもしろいことが考えられるようになる。いいかえれば一生楽しめる学問ですね。その結果、役に立つ化合物ができれば、社会のためにもなりますし。自分の経験に照らして言えば、有機合成化学はたいへんおもしろかった。おもしろくなかったら、ここまで続いてないです。で、なぜおもしろくなったかという、一生懸命やったから。

—— そうですね。何事も。ところで、今後の日本の有機合成化学は、どういう方向に行くと思いますか？

福山 難しい質問ですけど、結局、有機合成化学というのは物をつくる化学です。医薬とか高機能性有機材料の分野は必ず発展すると思います。おもしろい化合物をいかに容易に合成するかが、今以上に重要になっ

てくると思います。もちろん、今でも有用な反応は多々あるんですけど、もっともっとすばらしい反応が見つかって、多くの官能基を散りばめた三次元の化合物が、自由自在につくれるようになるのが目標です。複雑な天然物の全合成というのは、ある意味で人間がオールマイティーになるための道程みたいなものです。

繰り返しになりますが、やっぱりおもしろい物性を持った化合物をつくること。機能性ポリマーとか、機能性有機化合物、そういった物ですね。それがすごく重要になってくる。その意味で、有機合成化学が廃れることはないと思います。世界に先駆けて、他国の人々がよだれを垂らしてほしがる物をつくっていく、つくり続けるということが資源小国日本が生きのびる道なのは明白です。そのためには、学問としての有機合成化学をしっかりと伝えていくべきだし、若い人たちが続々とこの分野に参入してくることがとても重要だと思います。

—— 最後になりますが、今までの人生に悔いはないですか？

福山 一言で言えば、悔いはありません。一步間違えていたら、どんな人生になっていたかわからないという場面が何度かあったものの、非常にラッキーな人生を歩んできたと言えます。学部3年生のときに岸先生に出会ったのが最大の転機であったことは間違いないです。それがなかったら、全く違った人生を歩んだでしょう。

—— 人生はいい人に出会うか、いいテーマに出会うかでですね。

福山 そうですね。要するに、いきなりレベルが高いことをやらされて目が肥えましたし、きびしい訓練を若いころに受けたということです。

—— 最初に、きちっとしたいいものを見ることが必要だと。

福山 何がおもしろいのか、どういうふうになればおもしろくなるのかは、自分の目がしっかりしていないと見分けられない。センスを磨いて、おもしろい研究かそうでないかを、いつも厳しい目で批判的に見る。僕は批判的になり過ぎて、みなに性格が悪いのではないかとされていますけどね。

—— 本日はいろいろ貴重なお話を伺わせていただき、ありがとうございました。

福山 透

東京大学大学院薬学系研究科・教授

有機合成化学協会・会長（2009–10年度）

〔経歴〕1971年名古屋大学農学部農芸化学科卒業。1977年ハーバード大学化学科 Ph.D. 取得後、同大学大学院博士研究員。1978年ライス大学化学科助教授、1982年同准教授、1988年同教授。1995年より現職。

〔受賞〕1993年アメリカ化学会 Arthur C. Cope Scholar Award。2001年度有機合成化学協会賞。2003年国際複素環化学会賞。2004年アメリカ化学会 ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry。2006年日本薬学会賞。2009年中日文化賞。2009年紫綬褒章。

有機合成化学の道を歩んで

東京大学大学院薬学系研究科教授

福山 透先生（岡高十九回卒）



東京大学大学院薬学系研究科の福山透先生は、自然界に存在し、医薬品など人類に有用でありながら十分な量を得られない物質を有機化学の手法で身近な化合物から作り出す全合成の世界的第一人者です。抗がん剤としてよく使われるマイトマイシンやビンブラスチンなど数多くの複雑な化合物を独特の手法で効率的かつエレガントに全合成されています。また、「福山インドール合成」、「福山還元」、「福山アミン合成」などの汎用性の高い有機合成手法を開発され、化学・薬学方面の発展に大きく寄与されています。受賞歴も多く、一昨年（2009）春には中日文化賞、秋には紫綬褒章を受章されています。先生は岡高十九回卒業で、今回お忙しい中、昨年8月5日に東京大学の先生の研究室を訪問し、先生が有機合成化学の道に進まれた経緯やアメリカでの研究生活、さらに研究者として必要な資質や心構えなどを、岡高時代のエピソードも交えお聞きしました。

1. 先生はどんな少年でしたか。

子供の時はよく暗くなるまで近所の子と外で遊んでいました。昔は外で遊ぶしか他にやる事がなかったですね。



家の傍でキャッチボール（小学4年）

2. 自然が残っている所でしたか。

日本のデンマークと言われた安城ですから、家の周りは田んぼだらけでした。

3. お父様は画家だったと聞いていますが。

洋画家でしたが、家にいるときはずっと絵を描いているか、自分の絵画論を書いたり、エッセイを書いたりしていました。（父は）昼間は無口で真剣に絵を描くという風でしたが、夜お酒を飲むと饒舌になって子供たちとも結構喋っていました。

4. ご兄弟は

姉と妹、そして弟です。

5. 小学校は地元の学校で中学は附属（中学）に行かれたと聞いていますか。

そうです。その頃は地元で成績の良い子は附属を受けるという風潮でした。それに電車通学が出来ること、腕時計をすることが出来ること、坊主にしなくていいこと、で附属を受けました。地元の中学に行くと坊主でしたから、それが嫌でしたね。



遠足にて（中学1年）

6. 通学は

安城から岡崎までは国鉄でした。今はJRですけど、つい国鉄と言ってしまうですね。岡崎駅から芦池橋まで初めの頃はまだ市電があったのですが、途中からはバスになってしまいました。

7. それから岡崎高校に入学された訳ですね。

附属中学では一学年250人位いて、その内の百数十名が岡崎高校に進学したと思いますので、当然岡崎高校に行くものだと思ってました。

8. 先生が化学に興味を持たれたきっかけは何でしょうか、またそれはいつ頃でしたか。

本当に化学が好きだったかどうかはよく分からないのですが、中学で理科の化学の実験をやった時に先生に何度か褒められました。その先生は結構厳しい先生だったのに褒められたということで、自分は化学に向いているのでは、才能があるのではと思ったのです。褒められると誰でも嬉しいですから、教師にとって生徒を褒めるという事は大事ですね。



修学旅行で（中央、高2）

9. 岡高時代はどのような生徒でしたか。思い出に残っていることは。

将来どうしようとあまり真剣に考えたりした記憶が有りませんね。真面目で几帳面な生徒ではなく、ガリ勉でもなかったことは確かで、少し学校をなめていたところがあったと思います。画家という自由業の親に影響されたのかもかもしれませんが、一生懸命勉強していい大学に入って、いい会社に就職して、と思うことが全くなかったです。勉強でも面白いと思ったことは進んでやりましたが、そうでもないことは、何でこんなつまらないことまでやらなくてはいけないのか、という抵抗感が先行して勉強しませんでしたね。ただ、少し勉強するとそこそこ成績が良くなったのでなめきっていました。まあ、イソップ物語のキリギリスのように何となく毎日を楽しんでいました。部活としては中学の先輩に何度も頼まれて応援部に入りました。



岡高応援部（右から二人目）

10. 勧誘された訳ですか。

その頃応援部は部員が少なかったので、一生懸命新人を勧誘しないと応援部がなくなってしまうという状況でした。僕が入った時も同級生は3人だけでしたが、その中でも僕は応援部って何をやるのかもサッパリ分からずに入った口です。

11. 私が入学したとき体育館を造ってしまして、年度途中に出来たと思いますが、その時にグラウンドで発声練習をしていたのを感じています。

そうですね。グラウンドでもしましたし、裏の山の方に行ってやったりもしました。大きな声を出すというのは気分がスカッとするものです。僕自身はみんなの前で演技をするのはそれほど好きではなかったし、気合いの入った典型的な応援部員というわけでもなく、取り敢えずやっておくか、というそれ位のところでした。ただし、他の高校に行ってバスケットボールとか野球を応援するのは楽しかったですね。やっぱり愛校心が燃えますし、友だちがプレーしていますので応援にも力が入りましたね。

12. 当時、応援は応援部だけでやったのですか。

そうです。聞くところによりますと、今はラグビー部がやっているようですが、昔は応援部として独立していました。当時小さい体育館がありましたが、その向かいに昔厩舎だった長屋のような建物がありまして、そこが部室でした。

13. 特に思い出に残っていることは。

生徒会の副会長をやっていた2年の前期に、お手盛りで75メートル個人メドレーを作ったことです。僕は中学の時に安城市の水泳大会とか附中の水泳大会で優勝するくらい水泳が得意で、高1の水泳大会でも、百メートル自由形で優勝しました。ただ、みんなの前で百メートルを必死で泳ぐというのは結構疲れるなと思って、もっと楽に優勝しようという一計を案じました。僕はバタフライが苦手でしたけど、他の三つは得意でしたから、これをやれば楽勝すると思ったわけです。案の定、2年生の時も3年生の時も75メートル個人メドレーで楽々優勝しました。2年、3年と男子クラスでしたから、同級生の女子全員の前でいい格好しようという、非常に分かり易い構図です。

14. バタフライはない訳ですか。

僕が泳げないだけでなくみんな泳げないですから、25メートルやったらターンする前にみんな水没してしまいます。今はなくなってしまったようですが、その後30年間位は続いたようです。僕が自分のために作った種目が、ね。



弁論大会の内容を説明中（高3）

15. 水泳大会は今でもやっています。他の学校ではあまりやっていないです。

1年生のとき百メートル泳げないと夏休みに出校させてしまったね。

16. それは今でもやっています。

後、印象に残っているのは、3年生の時に校長批判の仮装行列を企てたことですね。何故かと言いますと、当時の校長は極めて事務的なことしか言わない先生で、僕は、月曜日の朝の訓話はもっと若者に人生の方向を示すとか夢を持たすとかの何かがなければ校長の話ではない、と不満を持っていました。こんな校長の下でやってられるか、とクラスで僕が提案したら、みんなやろうということになりました。ところが、誰かが担任の先生に話してしまって、慌てた先生は僕を職員室に呼んで、そんなにこの学校が嫌なら退学したらどうかと言われました。怒られながら、「この先生は小心者だ」と思っていましたから、やはり（先生にとって）あまりいい生徒ではなかったですね。

17. 3年生のときの仮装行列ですか。体育祭のときの。

そうです。カップの甲羅を背負い腰蓑つけて全身汚い泥絵具を塗ってやったのです。残念ながら、当日は肝心の校長先生が県の教育委員会に出張で不在でしたので、結局空振りに終わりましたけどね。



体育祭の仮装行列（前列左、高3）

18. 名古屋大学に進学されましたが、どのように進路を決めたのですか。

高校の時に将来のことを考えていなかったと言っても多少は考えていて、自分には化学の才能があるという中学以来の思い込みは持ち続けていました。化学関係の本を読んで、ポリマーの研究がこれからもっと発展すると思ったので、京都大学工学部の高分子化学科に行こうと思いました。ところが、ポリマーというのは同じ分子をただ繋げるだけで、ひょっとしたらあまり面白くないのではないかと思い始めた時期がありました。当時、家から歩いて10分くらいのところに名古屋大学の農学部がありまして、絵の好きな先生が数人、親父に絵を習いに毎週家に来ていました。丁度進路で迷っていた時に、小学生の時から知っていた農薬化学が専門の宗像桂教授に、「どんな研究をやっているのですか」と聞いてみたんです。そうしたら昆虫フェロモンの構造式を書きながら、この小さな化合物が風に運ばれて何キロも離れた雄の蛾がやってくる、というようなことを話されて、この化学の方がポリマーよりうんと面白そうだと思いました。高校2年生の時だったと思いますが、「先生、弟子にして下さい」と言って、名古屋大学農学部を受けることを決めました。当面の進路も決めましたから、後はまあ高校生活を楽しもうと思いましたね。高校1年生の時から下校時に弓道場の横を通るたびに、弓道は格好いいな、と思っていましたので、3年の7月の高校野球大会県予選で岡高が敗れた直後に応援部を退部し、すぐに弓道部の門を叩いて、雑巾掛けでも何でもやるから入れてくれと頼んで入部しました。卒業アルバムの写真を撮った後ですから、僕が弓道部の記念写真に入っていないのが残念ですが。

19. その時期に3年生で部活をやる人は普通いないと思いますが。

ここがなめきった高校生といえますか、もう（入試に）落っこちることはないと思っていましたので、

やりたいようにやりたいと。ところで、僕は2年と3年の時に補習授業を受けていないんです。大学進学志望者は殆ど受けていましたが、授業があまり好きじゃなかったんですね。好きな科目を自分で勉強するのは苦になりませんでしたが、授業中じっとしているのが辛抱できないたちかも知れません。だから夏の暑いときに補習なんかのために出てこれるか、と思って受けなかったんです。3年の時は補習授業の行われた講堂の横の弓道場で練習に熱中していました。そういう意味で、問題を起こしたことはないですが、ちょっと問題気味の生徒であったかもしれません。

20. 昔はそうした面もある程度許されていましたよね。

そうですね。昔は内申書は入試の合否判定に何の影響も無いと言われてましたから。学校でどんな問題を起こしても入学試験の点数さえ良ければ、ということでしたね。

21. 大学ではどのようなことをされたのでしょうか。

大学に入ったら大改心しまして、「努力出来る」というのも人間の大事な資質だと気がつきました。そこで初めて真剣に勉強しようと思いました。弓道部にも入ったのですが時間を取られすぎるので、夏の合宿で皆と同じ釜のメシを食う前に、岡高の先輩である鳥居主将に「弓道修行は続けますが退部させて下さい」とお願いしてやめました。幸い、当時の岡高弓道部顧問だった都築一郎先生は安城のご自宅に弓道場を持っていました。講義や実験の終了後に安城に帰ってきて、暗くなるまで弓道練習をし、夜は遅くまで勉強するという学生生活でした。

22. 弓道は集中力を養うのにいいですか。

そうですね。ただ、いつも後悔の連続ですよ。もう少ししっかり狙っていればとか、こうすればうまくいったのにとか、一射しては反省というものの繰り返しです。なかなか思うようにはなりません。他にもスポーツというか体を動かすことは好きでした。小学校ではソフトボールチームのセンターでしたし、中学校の時は卓球とか水泳、高校では鉄棒の大車輪も出来ましたから、結構運動神経は良かったですね。

23. 水泳の練習はプールでされたのですか。

小学生の時はプールなんて無かったものですから、近所の明治用水で泳ぎました。一旦泳げるようになると結構速いと言うことに気が付いて、市の大会に出たら優勝してしまったということです。親父は戦前台湾にいた時に極東オリンピックの棒高跳びの補欠選手だったそうですから、多少運動神経の良さを受け継いだのかも知れません。それはともかく、大学では真面目にこつこつと勉強をしました。宗像先生の弟子になるために名古屋大学に行きましたので、教養課程の頃からよく先生のオフィスへ行っていました。

24. 1, 2年は教養課程ですが、その頃から宗像先生の所に行って見えたのですか。

今から思うと、アポも取らずにオフィスに度々お邪魔してご迷惑だったかも知れませんが、小学生の時から知っていた先生でしたから、いろいろなお話を聞いたり、こういったものを勉強したらいいよとか助言されて、素直に耳を傾けていました。

25. 農学部ではどのようなことをやっていたのですか。

3年生の時の研究室配属決定の直前までは宗像先生の農薬化学研究室に行こうと思っていたのですが、それまでも生物有機化学研究室内の先生の助手から何度か「こちらに来ないか」と勧誘がありました。ある時、3年生の学生実験室で実験していたら、生物有機化学研究室内の岸義人助教授が僕に会いに来られました。リクルートというか一本釣りに来られたんですね。「僕の所に来たら君の将来はこうなる」とか言ってバラ色の未来を語って勧誘されたのですが、正直、こんな自信満々な人を見たのは生まれて初めてでした。宗像先生の弟子になるために名大に来たのに、と迷いましたが、岸先生の印象は強烈で、この先生のところでやるのも面白いなと思



学生実験室の外で（学部3年）

いました。宗像先生に「かくかくしかじかで岸先生のグループに入ることに決めました」と報告したら、「岸先生は若くて非常に優秀な人だから頑張るようにね」と励まして下さいました。生物有機化学研究室は理学部の出店みたいな感じのところでしたが、そこから勧誘されたお陰で僕の人生は大きく変わりました。

26. 理学部に変わられたということでしょうか。

いや、農学部なんですけど、生物有機化学研究室の教授、助教授、助手の3名は理学部の化学科から移られたので、農学部であっても文化的には理学部でした。

27. まだ岸先生がお若い頃ですか。

僕より11歳上ですから勧誘を受けたときは32歳くらいではなかったでしょうか。恐れ多い先生と言うよりはビッグブラザーという感じでした。

28. 学部4年生からということですか。

そうですね。4年生になって研究室に入り、少し経ってから、ふぐ毒テトロドトキシンの全合成チームに入れと言われ、それからずっと有機合成化学をやってきたということです。

29. それから、大学院に進学された訳ですね。

生物有機化学研究室の受験者は13名でしたが、僕と名大理学部化学科から受けた2人が合格しました。その後、修士2年になって、岸先生がハーバード大学の化学科に客員教授として行くから「お前もついてこい」ということで、一年間留学しました。73年に帰国しましたが、その翌年にハーバード大学の大学院生として再渡米しました。後日談ですが、岸先生は客員教授を1年された後、ノーベル化学賞受賞者で有機化学界では神様みたいな存在だったウッドワード先生の下で博士号を取らせるつもりで僕をアメリカに連れて行ったそうです。



実験室で（修士1年）

30. ハーバードではどのような研究をされたのですか

研究内容は非常にユニークな構造を持つ天然有機化合物の全合成です。それらは殆ど毒でしたけどね。

31. 毒ですか。

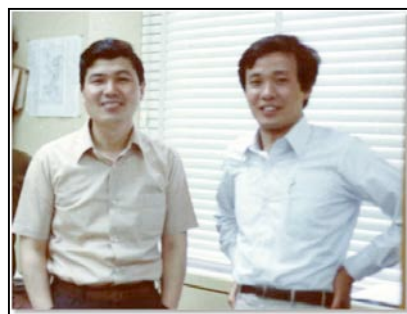
直接役に立つようなものではないです。まだ誰も合成に成功していないような複雑かつ面白い構造をもった化合物を作ることです。どのような合成設計を考案すれば良いのか実験をしながら考えるという研究ですね。

32. 構造式は分かっているがどう作るかということですか。

構造式は分かっているけど作り方というのは何通りもあるものです。その中で効率的かつ独創的な合成法を確立するのが目的のひとつです。

33. もともと自然に存在している化合物なのですか。

僕の博士論文になった化合物はニュージーランドの牧草に寄生する微生物が作るもので、それを羊が食べると肝臓をこわしたりするそうです。まあ、役に立つものを作るのに越したことはありませんが、何が一番面白いかといったら、そういうユニークな構造をもった化合物を市販の簡単な化合物からどうやって合成するかを考えること



ハーバードで岸先生と（1973年）

です。いわば分子の建築家みたいなものです。イマジネーションを駆使して設計図を書き、それを実験室でこつこつと実験してうまくいくかどうかを検証します。どうしても最初のアイデアがうまくいかないようなら設計図を書き直し、目標化合物にたどり着くために努力し続けるわけです。化合物を合成する過程で、特に部分構造の構築デザインが効率的かつユニークであれば、他の研究者の合成研究にも役立てることが出来ます。また、新しい反応を開発することが出来れば、より多くの化学者の役に立つわけです。ですから、何の役にも立たないことをやっているようでいて、実は、得られた知識が多くの研究者の共有の財産になるのです。

34. 一年後ハーバードに戻られてそこで博士号を取られたわけですね。

ハーバードでは、まず非常に難しい試験に合格しなければ博士号を取得する資格が生じません。そして、審査員の先生たちが納得するような研究成果をあげてから博士論文にまとめ、最終試験が実施されます。僕が博士号を取った時の審査員はウッドワード先生とコーリー先生、それに指導教授の岸先生でしたが、ウッドワード先生もコーリー先生もノーベル化学賞を受賞された世界最高峰の先生です。



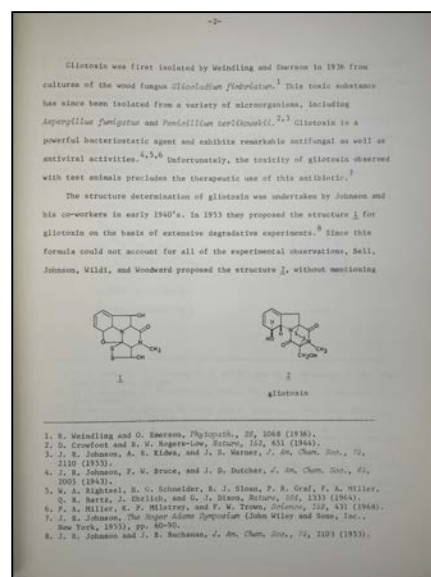
ハーバード大学化学科（3階に岸研究室）

35. どういう審査なのですか。

ハーバード大学は他大学とは少し違ってまして、みんなの前で自分の博士研究を公開発表するという博士業績発表会というのはいないんです。最終試験の一週間前に博士論文を審査員に手渡し、試験当日、いきなり指導教授のオフィスで質問され、それに対して答えるという方式です。

36. 口頭試問ですか。

そうです。それが2時間位続くわけです。岸先生のオフィスに両先生が入っていかれてから廊下で20分以上も待たされたので、一体どうしたんだろうと心配になりました。入室を許されて緊張しながら秘書室を通り岸先生の部屋に入りましたら、ウッドワード先生が立ち上がって僕の方に近づき、「Congratulations, Dr. Fukuyama!」と言って握手してくれました。僕にとっては神様のような先生に「ドクター」と呼ばれて、とても光栄で嬉しかったことを覚えています。それはそれで少しほっとしたんですが、そこから2時間あまり二人の審査員にいろんな質問をされ、それに対してなんとか的確な答えを出すように悪戦苦闘しました。コーリー先生はそれほど難しい質問をされませんでしたが、ウッドワード先生は鋭い質問をされ、僕が自分の考えを黒板に書いた後、先生のお考えをそこに書かれたりしました。ただ、僕の研究に非常に興味を持っていたことは嬉しかったです。僕のこれまでの人生の中で一番印象に残っている出来事の一つでしたね。ウッドワード先生は、それから二年半後の1979年7月に亡くなられたのですが、もしご存命でしたら1965年に続いて二つめのノーベル賞を取られていたはずなんです。というのは、「ウッドワード・ホフマン則」という有機化学では有名な法則があるのですが、後にコーネル大学に移られたホフマン先生との共同研究によって生まれたのです。このホフマン先生とフロンティア軌道理論を確立された京大の福井謙一先生が1981年にノーベル化学賞を同時受賞された訳ですが、ウッドワード先生が生きておられたら当然共同受賞されたはずなんです。



博士論文の1ページ目

37. アメリカの生活で困ったことはありましたか。

それは困らない方がおかしいですよ。

38. 最初に行かれたのは何年ですか。

1972年の夏に行きましたから、僕が24歳になったばかりの時です。それまで家から離れたことがなく、食事を作ったこともない、洗濯もしたことがないという状況でいきなりアメリカに行くことになったわけですから、困って当然ですね。でも結局何が一番問題かと言ったら英語でした。当時の日本の英語教育は話すことにはまったく重点が置かれてなかった。文法をしっかりと教えて、あとは書いて読めるかでしたね。僕はそれほど英語が苦手ではなく結構得意な方でしたし、高3の時に英語の宮本先生が授業中に突然腹痛におそわれて僕に代講を頼んだというエピソードもあります。大学入試でも知らない単語は無かったのでボキャブラリーは豊富だったと思いますが、アメリカ人と話をしても、習った音と違いすぎるのに当惑しました。頭の中に貼りついていて音が役に立たない音ばかりで、英語で話しかけられても、単語は知っている筈なのに繋がらないんです。しばらくしてからこの音はこの単語だ、などとだんだん繋がってきましたが、行った頃は、書いてくれればすぐに分かるようなことでも聞くと何のことかさっぱり分からないということが結構ありましたね。でもそういう苦労を若いうちに経験することは重要だと思います。最近新聞などでも問題になっていますが、日本の若者がなかなか海外留学に出たがらないということが言われています。いろんな恥をかきながらも外国人と話をすることで、相手の言っていることが理解でき自分の意見もしっかりと伝えることが出来るくらいまで英語の実力と話す度胸を身につけることは、世界を相手にして仕事をするための必要最低限のことだと思います。恥をかかなければ英語なんて上達するわけがないですよ。

39. 今の若い人は引っ込み思案なのでしょうか。

安定志向なんでしょうかね。昔は、今は職が無くてもそのうち何とかなるだろうという感じでした。あまり計算高くなかったですね。取り敢えず外国に行って修行し、後は何とかなるだろうと。海外に出ると世界観とか人生観がガラリと変わります。今の若い人がどうして留学したがいのか僕にはよく分からないですね。



ハーバード大学の岸研で（1977年）

40. 先生も度胸が付いてきたわけですか。

度胸というより慣れでしょうね。だんだん相手の言っていることが分かるようになると、少し余裕も出てきますし。苦手は苦手なんですけど、まあ何とかなるという感じでした。それに、有機化学では化学構造式という世界共通の「言葉」がありますので、英語が分からなくても研究上はそれ程不自由することはありません。

41. その後アメリカの大学の先生になられたわけですが。

博士号を取る少し前に名大農学部の後藤教授から助手にしたいから帰ってこいと言われました。今でもそうですが、日本の大学は講座制で、当時は1研究室につき教授1名、助教授1名、助手2名という構成でした。後藤先生も若かったですし、助教授の先生は僕より4歳年上の方でしたので、これから何年助手を続けるのかと思うと帰ってもつまらないのでお断りしました。要するに、アメリカで自由な空気を吸ってしまったせいですね。岸先生に「それならアメリカでポジションを探せよ。」と言われて、僕もほかに何も考えてなかったのがアメリカで探すことにしました。

42. どういう風にして（採用してくれる）大学を探すのでしょうか。

大学が化学系の雑誌に募集広告を出していますからアプリケーションの手紙を書くんですよ。10通ほど出して五つの大学からインビテーションがありました。ライス大学からは手紙を投函して数日後に電話があって、翌週にインタビューに来てくれということでした。急ごしらえで講演の準備をして行っただけですが、こちんまりとした南部の名門大学で良い印象を持ちました。

43. 場所はどこですか。

テキサス州のヒューストンです。大学院生もあわせて四千人くらいの大学ですが、教員の数が五百人ほどいましたので、学生一人あたりの教員数は（他の大学に比べて）非常に多いんです。ライス大学自体が豊富な基金を持った裕福な大学でした。私学なんですけど1960年くらいまでは授業料がタダだったそうです。化学科の先生たちの家庭的な雰囲気や美しいキャンパスも気に入りました。訪問してから一週間後くらいでオファーをもらいました。その間にイリノイ州立大学という名門大学にもインタビューに行きました。教員数がライスの三倍くらい、研究レベルも極めて高く、トゥモロコシ畑に囲まれた町の大学でしたが、海から遠く離れているのが心理的に嫌でした。ヒューストンからメキシコ湾には車で1時間運転すればたどり着けますから。安城のように比較的海に近いところで育った者には、海が見えないのは何となく嫌だなというのがあるんでしょうね。イリノイ州立大学が採用するかどうかを決める前に、僕の方がさっさとライス大学のオファーをアクセプトしまして、他の三大学には「もうライスに決めたから」と電話で伝え、インタビューに行くこともなくお断りしました。有名なプリンストン大学もその一つなんですけど、プリンストンでは教育を重視するという噂を聞いていましたので、英語で完璧に講義するように努力するなんてまっぴら御免というわけでした。ただ、その頃はそんなに長くアメリカに留まるとは思っていなかったですし、家内にも2、3年で日本に帰るなんて言っていたのですが。

44. その時には結婚されていたのですか。

そうです。博士号を77年1月に取って、その一ヶ月後に結婚しました。

45. ライス大学では初めは助教授をされていたのですか。

ええ。アメリカの大学のアシスタントプロフェッサーというのは通常6年くらいの任期制です。その間に終身職になるかどうかの審査を受けます。僕の場合、3年目の初めにプリンストン大学が「こっちに来ないか」と誘いをかけてきました。そこでライス大学が引き止めようと早めに審査してくれましたので、4年間助教授をやっただけで終身職の准教授になりました。准教授になるとよっぽどのことがない限りクビになることはありません。

46. その時から有機合成化学を研究されていたのですか。

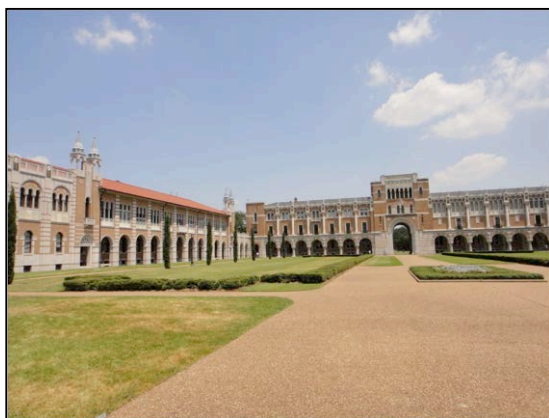
有機合成一筋です。学生数はそれほど多くはなかったですけど一人一プロジェクトでしっかりトレーニングして全合成を終わらせるというやり方でした。

47. 授業も持たれるのですか。

30歳の時から「苦手な」英語で教えていました。ただし、有機化学の講義ですから英語が少々分からなくても化学構造式を使ったりして誤魔化せますから、あまりレベルの高い英語を使う必要はないです。

48. 命名法は共通ですね。

これは万国共通ですから大丈夫です。



ライス大学

49. 授業は黒板ですか。

そうです。黒板をずっと使っていました。東大でも授業は黒板を使うだけです。東大の学生とライスやハーバードの学生が違うと思うのは、授業中にちゃんと質問をするかしないかです。日本では講義中に質問してもいいんだと何回言ってもまず質問しませんね。これは、小学校の時から「授業中は静かに先生の話を聞く」という習慣が身についているからかもしれません。アメリカの場合はその場で何か分からないことがあるとすぐに質問してきます。他の連中も同様の疑問を持っているでしょうから、それを明らかにしつつ、さらにそれを起点として横道にそれたり、関連したことも言ったりして結構面白い講義になることが多いんです。日本だと全然そういうことがなくて拍子抜けします。それで、興味がないのかなと思っていると、講義後に何人かやって来ていろいろ質問をする、というのがいつものパターンですね。効率か

ら言えば、講義中にそういう質問をしてくれれば他の学生にもよく分かることになると思うんですが、質問があまり沢山出ても時間内に教えるべき事を教えられなくなってしまうでしょうね。本当は教える側に「ここまでは教えるべき」という制約がなければ、ダイナミックな授業になって面白いと思うんですが、なかなかそうはならないですね。

50. ライス大学には何年みえたのですか。

17年いました。ハーバード大学に5年いましたから、22年間アメリカで生活したことになります。

51. 子供さんはアメリカで成長されたわけですね。

そうです。ただ、小学校からは毎週土曜日に日本人補習校に通ってましたから読み書きはできました。子供たちが日本語を話せなかったら日本に帰ってくることはなかったです。

52. 日本人補習校というところがあるんですか。

ヒューストンには日本の商社とか銀行の方が多くて、最盛期には二千人くらい日本人が住んでいたと思います。ですから日本料理屋もたくさんありました。

53. その後日本に帰られた訳ですが、何か経緯があったのですか。

これはちょっと脅かされたんです。東大薬学部には有機系と生物系の二つの講座が新設されました。有機系の教授選考の時、ハーバード時代に他の研究室にいた先生が僕に「日本に帰って来るという気がほんの少しでもあるのならこれが最後のチャンスだ」と言って脅してきました。僕はその時点では日本に帰る気がなかったので即答は避けたんですが、色々考えて日本の学生を育てるというのも面白いかなと思い始めて、教授選に立候補しました。

54. それは先生が何歳の時ですか。

1994年の暮れでしたから46歳でした。

ちょっと迷ったのですがそれもいいかなと。それに、日本の会社のコンサルタントもやっていて毎年帰って来てましたからある程度日本の事情も分かってましたし、日本人は日本にいるのが一番いいかなという気持ちもありました。

55. 当時先生の分野の講座はあまりなかったのですか。

有機合成化学関係ではほかに2講座ありました。今はそういう例もだんだん減ってきましたが、ある講座があったとして教授がリタイアすると、その准教授とかその研究室の出身者が後任の教授になるというのが日本の講座制の常でした。だから、新しい講座が出来るということはもっと広く人材を捜すということになりますので、全くの部外者である僕に声がかかったと思います。ただ、その時驚いたのは、日本の場合はまず教授選挙に立てということでした。複数の候補者を立てて、学部の全教授が投票して新教授を選ぶのです。候補が一人だけで形式的に投票になることもありますけどね。アメリカの場合は、誰かを教授に欲しいとなれば、一対一の交渉しかありませんから他の候補者なんかは立てません。

56. 先生の場合はそうした選挙があったのですか。

有機化学の中でもかなり違う分野の候補者との教授選挙に勝って日本に帰ってきました。

57. それが現在の先生の研究室になるわけですね。

そうです。新講座でしたので発足当時は空きスペースだけで他には何もなかったです。

58. スタッフも。

一人目の助手は、ペンシルバニア大学に留学していた人にライス大学に面接に来てもらいました。平成8年の4月に実験室ができあがった頃に、二人目の助手を採用しました。アメリカではすべて自分一人で

やりましたから、最初からフル講座にしなければという意識はなかったです。

59. 小さいところから次第に大きくしていくということですか。

そうですね。気心知れた連中としっかりした研究室を作っていくということです。

60. 研究分野に入りたいと思います。先生の研究を分かり易く説明して頂くと。

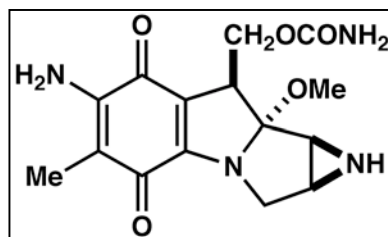
これを高校生に説明するのはちょっと難しいですね。分かりやすく言えば、天然に存在している構造的かつ生物活性的に面白い有機化合物を、市販の簡単な化合物から効率よく合成することです。勿論、いかに自分たちのユニークな方法によって合成するかとか、そこで開発された手法が他にも適用できるかということも重要になるんです。

61. いろいろなところに応用できるということですね。

そうです。それは一般的なことなのですが、もう少し具体的に言えば、薬であろうが何であろうが、天然からはあまり得られない有用な天然有機化合物、例えば抗がん剤などをいかに効率よく合成するかという研究や、場合によっては工業的にも使えるような合成ルートを確立するという研究をやっています。

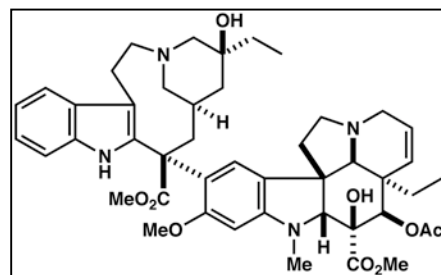
62. 先生は抗生物質のマイトマイシンを始めとして複雑な化合物を数多く合成されています。マイトマイシンとはどのような薬ですか。

これは有名な抗がん剤です。今世界中に供給しているのは協和発酵キリンという会社です。マイトマイシンは工業的には微生物による発酵で生産されています。比較的小さい分子なのですが合成するのが非常に難しく、1960年頃に構造が明らかになって以来、世界中の研究グループが全合成に挑戦してきましたが、殆どが失敗に終わっています。アメリカの非常に有名な某先生も20年間頑張っついに諦めました。今までに岸先生と僕の研究室だけが全合成に成功しています



マイトマイシン C

。発酵で生産出来るようなマイトマイシンの場合は、合成で量的に供給しようという目的で研究するわけではないのです。要するに、天然から豊富に得られるもの、例えば発酵で得られるようなもの場合は実験室レベルでの合成はほとんど競争になりません。微生物を使うと、食べ物をちゃんとあげて酸素を通じておけば、複雑な化合物が数日くらいで出来てしまう。後は色んな発酵産物の中から目的の化合物を分離精製すればいいのです。全合成では、通常、出発物から何段階も反応を行って目的物を作りますから、コスト的にもとても太刀打ちできないのです。前にも言いましたが、全合成は天然からほんの少ししか得られない有用な天然物を得るには極めて有効な手段です。その他にも有意義な点を挙げるならば、複雑な三次元構造の化合物の作り方を示すことによって、有機分子の構築法というか合成デザインが多様になり、人類がどんな化合物でも自在に作れるようになるために貢献することでしょうかね。話は少し変わりますが、お医者さんがよく処方する抗生物質であるペニシリンやセファロスポリンを例にとりますと、ペニシリンを生産する菌は改良を重ねられた結果一グラムのペニシリンが10円くらいで出来る。ところが、セファロスポリンというペニシリンと比較的構造が似たベータラクタム化合物を生産する菌は、生産能力が低いので、工業的にはペニシリンを化学的に変換してセファロスポリン骨格を作っています。ペニシリンにしるセファロスポリンにしる、耐性菌がいずれは出現しますので、いろいろと部分構造を有機化学的に変換して耐性菌と戦っています。目立たないところですが、ここでも有機合成化学者が役に立っているのです。一般に皆さんが飲むような薬の多くは比較的簡単な構造をもっていますので、大量合成が可能なのです。ところが僕たちが全合成を試みるような天然有機化合物は、三次元的に構造が複雑すぎて、少量作るだけでも大変なのに大量に供給しようとなると非常に困難です。



ビンブラスチン

ところで、マイトマイシンは有名な抗がん剤ですが、ビンブラスチンもよく知られた抗がん剤で、悪性リンパ腫の治療によく使

われるそうです。急性白血病に効くビンクリスチンとは構造が殆ど同じで、いずれもニチニチソウの葉から抽出するんです。構造はすごく複雑で、僕たちが世界初の完全全合成をやりましたが、かなり多段階の合成ルートですので大量生産には適していません。ただし、こういった複雑な化合物をどうやって作るのかという過程を基にして、天然には存在しないような化合物を作ることが出来ます。天然にはないものが面白い生物活性を示すことはよくあることで、全合成研究の重要な役割の一つです。例えば、宇宙開発で見出された技術を何に使うのか。初めはプロジェクトの目的を達成するために研究するわけですが、何か新しいことが見つかると他方面への大きな波及効果があるわけです。僕たちがやっている研究もある意味でそれと同じ事だと思います。頭をひねりながら、分子構造も活性も面白い有機化合物を作るための努力をしているうちに、時として何か面白いものが見つかることがあります。例えば、ある天然物のユニークな全合成のためにアミンとアルコールをカップリングさせる必要がありました。アミンを活性化してアルキル化すれば良いのですが、後の段階でその活性化基を非常にマイルドな条件で除かなければならないのです。当時、この条件を満たす活性化基は皆無でしたので、いろいろ考えた末に編み出した方法が、現在世界中の研究者に「福山アミン合成法」として使われています。

63. アイデアとかは特許を考えてやってみえるのですか。

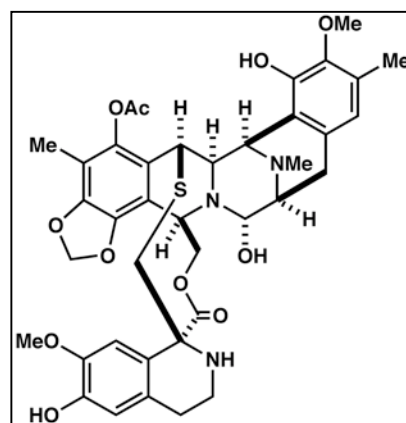
面白い研究成果でしたら特許を取ることがあります。でも、それは本当に有用なものでないとお金になりませんし、まあ取り敢えず特許で押さえておくかというところですよ。ただ、面白い反応というのは特許を取るだけ無駄ですね。例えば、会社でも開発段階では特許で押さえられた反応を使うことはよくあります。しかし、特許料を払うのを嫌いますので、製造段階では特許の方法を回避した合成法にすることが多いです。

64. ある程度使ってもらった方が発展するということですか。

何でもかんでも特許で押さえるというのは必ずしもいいことじゃないと思います。それに、特許を取ろうとすると、特許申請するまでは学生が研究発表できなくなってしまうんです。

65. 今先生が一番全合成に興味を持たれている化合物は？

エクティナサイジン743という化合物で、カリブ海産のホヤから採れる非常に強い活性を持った抗がん物質で、すでにヨーロッパでは特殊ながんに対する治療薬として認可されています。ところが、この物質はホヤからほんの少量しか採れなくて、現在は、発酵生産される別の天然物から20数段階使って合成し、それを患者さんの治療に使っているのです。僕たちはもっと簡単な化合物から全く違った合成ルートで大量供給できるようにしようと頑張っています。最近のトピックとしては、カイニン酸という、以前は日本近海に生える海人草から採られていた化合物の実用的合成法を完成させたことが挙げられます。カイニン酸は神経細胞のグルタミン酸受容体に結合して神経を興奮させる作用がある非常に有名な化合物です。



エクティナサイジン743

生化学的研究や実験動物にてんかん症状を引き起こす用途などで、世界で年間百グラムくらい使われている化合物ですが、海人草の枯渇などで入手が困難になっていました。僕たちはカルボンという安価な天然物100グラムから15グラムほどカイニン酸の結晶を作ることが出来ました。これで、カイニン酸が不足するという事態は避けられると思います。要するに、極めてチャレンジングな化合物をいかに独創的かつ簡単に作るかに興味がありますし、また、比較的簡単な構造をもつ有用な化合物を工業的レベルで生産できるように合成ルートをデザインすることにも興味があります。

66. 新しいものを生み出すには何が必要だと思いますか。

まず、新しいものかどうかを見極められなければならないので、ある程度の知識は必要でしょう。ただし、何が知られているかを調べる必要はあるけれども、知られているものとは違うものを求めたいという

意志が強くなければ新しいものはなかなか見つけれられない。これで十分じゃないかと思ってある程度満足してしまうとなかなか新しいものは見つからないと思うんです。果報は寝て待てと言いますが、常日頃努力していないとなかなか新しいものを生み出すことはできないでしょうね。

67. 待っているのではなく自ら掘みにいくということですね。

そうですね。ただ、勉強し過ぎててもまたよくないですね。勉強し過ぎると、あれも知られているこれも知られている、と思ってしまってだんだん自分の考えがなくなってしまう。だから、勉強するのはいいけれども、他人の考えは他人の考え、それはそれで自分はどうか考えるのかということが大事です。知識に影響され過ぎないようにしなければ。この反応は文献で知られているからやっても無駄、ということでは駄目なんです。自分が興味を持ったら、過去の例からすると多分駄目だろうなと思っていても自分でやってみるくらいでなければならない。そこを疎かにしたり、億劫がっていてはとても新しいものは見つからないと思います。

68. 一回自分の目を通してということですね。

自分の目を通すということは重要ですね。自分の考えを持つというのはすごく重要です。

69. 研究をしていく上で大切なことはどんなことでしょうか。

やっぱり自分自身のこだわりというのが重要ですね。こだわりといっても頑迷になってはいけません。自分だったらこうしたいなというこだわりは必要ですが他に目をやらずに視野が狭くなってしまうのはいけないですね。研究姿勢としては、僕自身がそうなんですが、少々無理するくらいで長続きするのが丁度いいと思っています。あまり無茶苦茶に無理しても長続きしないし、その内いいことがあるだろうと地道に努力することが大切ですね。うまく実験がいかなかったら、なぜうまくいかなかったかということを考えて、この失敗から何を学んでどうすればいいかということを考える。それが重要だと思います。

70. 燃え尽きてしまうのはいけないですね。

燃え尽き症候群になってはいけません。少しリラックスして、命が掛かっているわけではないですから。悲壮感を漂わせる必要はないですね。面白いことをやっていたら二時間三時間あっという間に過ぎてしまいます。昨夜十二時までやったから今日も十二時までやらなくて、というものではないです。うまくいったらまた考える。それを気楽に悲壮感なくやれるというのが長続きする秘訣だと思います。



東大の学生実験室で（ガラス細工の指導）

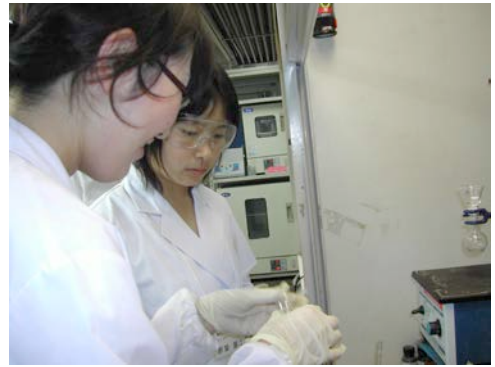
71. 先生の研究室にも毎年夏休みに本校の生徒がお世話になっていますが、生徒たちの中にも将来研究者を目指している者が多くいます。研究者にはどのような資質が必要でしょうか。

学校の成績がいい人が研究者に向いているかというと、必ずしもそうではないでしょう。研究者というのは、何か今やっていることが面白いと思えることから始まりますね。それに、自分自身の考えで何か新しいことをやってみたいと言う気が起きてこないと研究者にはなれません。だから、いろんなことを勉強して博学になっても、それは研究者ではなくて評論家ということでしょうね。研究者とは自分で何かを為してなんぼだということがあるんです。そのためには基礎的なことをしっかりやってないと自分というものが出来上がってきません。言い方を変えれば、何でもかんでも毎日勉強していたら研究者になれるかということ、そうではなくて、基礎がある程度身に付いてきたら、その知識とか自分の経験を基にして自分のアイデアを練るのが面白いと思えるような人でないと研究者にはなれないでしょうね。はまってしまいうるか面白いな一、というようにならないと。要するに、自分の目でしっかりと判断できることが重要です。

72. 最後に岡高生にアドバイスがあればお願いします。

言うまでもないことですが、大学に入ということは、その後の人生をどう生きていくかということを左右する一大事です。入ることが目的ではなく、入ってからどうしよう、というのが非常に大事なことです。好むと好まざるとにかかわらず、自分の時間の半分近くは仕事のために使うことになるでしょう。仕事を楽しみ、と思うようにならないと人生の半分を無駄にするわけですから、自分は何に向いているのか、何が面白いと思えるようになるのか、ということを大学では真剣に模索しなくてはなりません。最初つまらないと思うようなことでも、一生懸命やっているうちにすごく面白くなることもいっぱいあるでしょう。若いうちは頑張るしかありませんから、ひとりひとりが充実した人生を送れるように頑張ることを期待します。今では岡崎高校も押しも押されぬ全国レベルの高校になりましたが、東京から見たら地方の高校ですね。ところが、僕自身がそうであったように、地方のいいところ、岡崎のようなせかせかしてないところで青春時代を過ごした経験というのはかけがえのない財産になると思っています。地方に育ってもそれは決してハンディキャップではありません。健全なる情緒を育み、いい教育を受けていい友だちを持ち、将来大きく羽ばたけるような環境の中に自分はいるのだという自覚とプライドを持って、これからしっかりと成長して欲しいなと、一先輩として思います。

本日はどうもありがとうございました。



SSH の研究室体験で TA の指導を受ける岡高生

若かりし頃



海で姉と（保育園？）



弟とアトリエの前で（高1）



家の近くでキャッチボール（小4）



岡崎高校応援部（右端、高3）



中学の卒業式で（右端）



岡崎高校応援部（左から5人目）



高1の体育祭で（前列中央白装束）

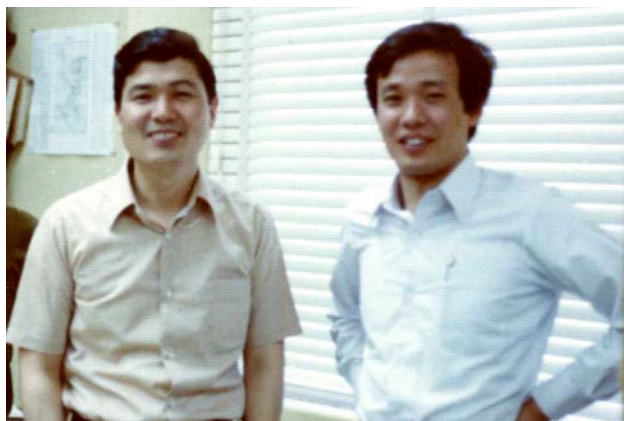


級友と（高2）

若かりし頃



親父と（大1）



ハーバード大学で岸先生と（修2）



卒業式の日の後藤研同期生たちと（大4）



ハーバード大岸研で実験中（ポスドク時代）



ある日の後藤研で（修1）



日曜の岸研で（ポスドク時代）



米国出立当日の名古屋駅にて（修2）



新婚時代（ケンブリッジ近郊）

受賞関係



有機合成化学協会賞受賞お祝い会（２００２年）



アメリカ化学会賞授賞式（２００４年）



国際複素環化学会賞の盾（２００３年）



アメリカ化学会賞授賞式（２００４年）



国際複素環化学会賞受賞祝賀会（２００３年）



アメリカ化学会賞授賞式で（２００４年）



アメリカ化学会賞授賞式（２００４年）



日本薬学会賞受賞祝賀会（２００６年）

受賞関係



日本薬学会賞受賞祝賀会（２００６年）



中島みゆきさんとツーショット（２００９年）



日本薬学会賞受賞祝賀会（２００６年）



紫綬褒章受章祝賀会で（２００９年）



中日文化賞授賞式（２００９年）



紫綬褒章受章祝賀会（２００９年）



紫綬褒章授章式（２００９年）



紫綬褒章受章祝賀会（２００９年）

ケミストたち



Sam Danishefsky



Dave Evans



岸研出身者たち



Sam Zard



新藤さん、宍戸さん、Mike Jung



市川さん、小槻さん



Gilbert Stork



Justin Du Bois

ケミストたち



Caltech 訪問



飲み会@仙台（鈴木さん、西田さん、山口さん）



万有交流会にて



お品書きの転写（西田さん）



Amir Hoveyda



ハーバードで頑張る若手研究者たちと



今は亡き David Gin



川島さん、桑嶋先生

ケミストたち



森先生、菅さん、中川先生



ブラックタイディナー@モナコ



Ray Funk, Dale Boger, Reza Ghadiri



万有シンポ@仙台の飲み会で



Bob Williams, Steve Weinreb



岸先生、Amos Smith



コロンビア大学訪問 (Danishefsky, 中西先生)



有機合成化学協会関東支部幹事会の懇親会

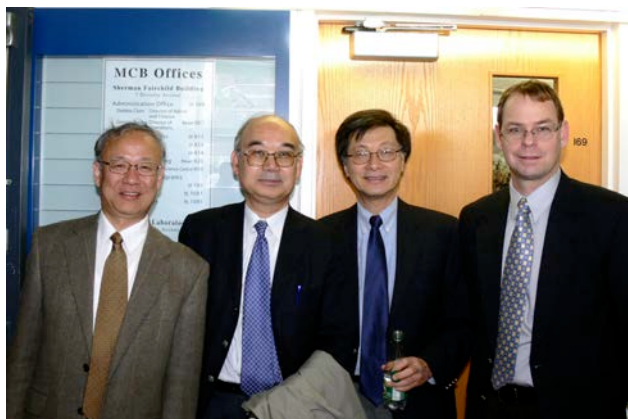
ケミストたち



岸先生と



香月さん、Biing-Jiun Uang、磯部さん



檜山さん、金子さん、Craig Forsyth



林さん、西田さん、河岸さん、菅さん



Andy Myers, Stu Schreiber、岸先生、上村さん



ライス大学化学科の元同僚たちと



七タシンポの後の飲み会で



Steve Ley

ケミストたち



John Wood



勝村さん、Don Hilvert、畑山さん、井原先生



David Hart



いつもの不良仲間と



Max Tishler Prize Lecture@Harvard の夕食会



中田さんと宮下さんの最終講義で



Sung Ho Kang、小林さん、Thomas Krimmer



Bristol Symposium で

ケミストたち



森先生をお迎えして



平間さんを囲んで



山田先生とのツーショット



KC Nicolaou



九大訪問時の夕食会



MIT 教授連との夕食会



Phil Baran, Nicos Petasis



Jim White を囲んで

集合写真



Mui Cheung が Rice 大から来訪（1997年）



2002年



検見川運動会でソフトボール優勝！（1999年）



ソフトボールの練習後（2004年）



検見川運動会（2000年）



グループミーティング（2005年）



検見川運動会（2001年）



外が雨だったので（2008年）

集合写真



検見川運動会（２００８年）



検見川運動会（２０１０年）



新学期の始まり（２００９年）



新学期の始まり（２０１１年）



検見川運動会（２００９年）



新学期の始まり（２０１２年）



新学期の始まり（２０１０年）



検見川運動会（２０１２年）

忘年会



酒豪に酒をつがれる（１９９８年）



２０００年



１９９８年



２０００年



おでんは定番（１９９９年）



２００１年



奈良坂先生が闖入（１９９９年）



全身タイツの登場（２００２年）

忘年会



2002年



肉食系 (2004年)



命! (2003年)



2004年



2003年



2004年



あっという間に無くなる料理 (2004年)



ノーコメント (2005年)

忘年会



2005年



スパゲッティは4年が作る（2007年）



2006年



アニメ好きの真骨頂（2007年）



2006年



2007年



2007年



言うこと聞け！ガツン（2008年）

忘年会



2008年



アニメソングらしい? (2009年)



2008年



2009年



2009年



2009年



夜景を楽しむガキども (2009年)



2009年

忘年会



手話を公開中（２００９年）



２０１０年



２００９年



恥ずかしがりながら…（２０１０年）



２０１０年



２０１０年



一口カツ提供は佐藤さん（２０１０年）



本気で戦う？（２０１０年）

忘年会



2010年



2011年



やはり男子学生よりは… (2011年)



2011年



中国土産の白酒で学生を殺す? (2011年)



三ヶ日ミカン提供の前原 (2012年)



2011年



全部浜名湖農場の産物です (2012年)

忘年会



煮込みハンバーグも大人気（２０１２年）



天合日本酒会前会長の肥後（２０１２年）



豚の角煮もね（２０１２年）



２０１２年



２０１２年



２０１２年



魚沼産コシヒカリ新米おにぎり（２０１２年）



楽しかったね！（２０１２年）

愛すべき学生たち



Dennis Lovett (Rice 大) のお別れ会



ノーコメント



飲み会では女子学生が横に座るお約束



同上



酒に弱い三銃士



ダブルベースを運んできた和泉

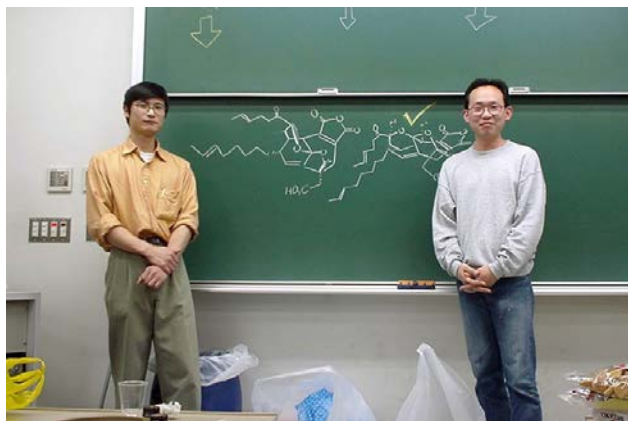


飲めばすぐ寝る黒川



ボスが帰宅するところなる

愛すべき学生たち



全合成を完成させました！



そこは違うんじゃないの...



私もよっ！（あっかんべー）



KC の後ろで偉そうにポーズする学生



廃ビールを飲むふりをする調子者



野依先生も後ろにこんなバカ共が居るとは...



左は下戸で右二人は上戸



私も背後に気をつけなければ

愛すべき学生たち



女性だけのお食事会



有機反応機構問題に挑戦中



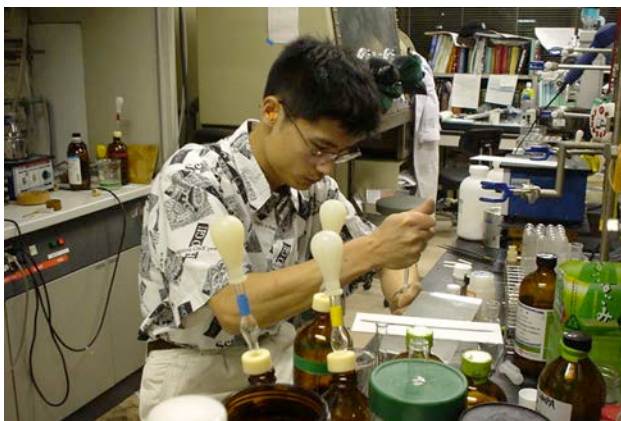
まったく！ネクタイくらい自分で締めろよ



遊んでばかりいる訳ではありません



力丸が「りき〇」の看板の前で



究極のマニャック和泉が実験中



よい子は真似をしないように



こちらも真剣ですね

愛すべき学生たち



プロモーション写真を撮影中



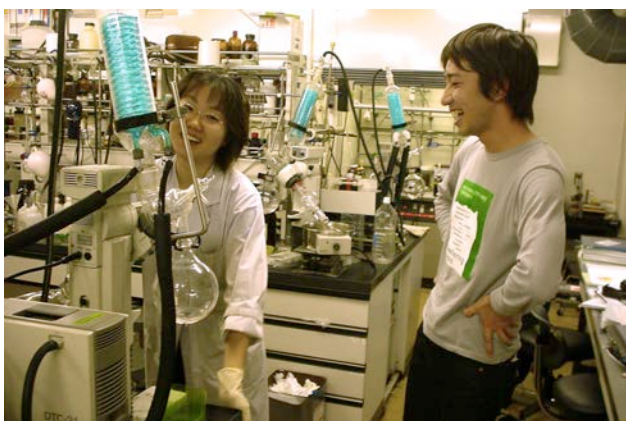
韓国からの短期留学生李さんを囲んで



先輩のまねをしている？



何とも言えませんね



ちゃんと実験しろよ



このバカコンビを超えるのは居なかった



ピペットバルブの新使用法



まさにチャンピオンです

愛すべき学生たち



2代目秘書の田島さんは青木さんの奥方に



女子も入賞したようです



彼らも怪しかったね（他に二組あれど写真探せず）



ボスの背後で良からぬ相談？



何でスポーツ音痴の高瀬が野球を観に？



Cambridge で頑張る天合出身者たち



薬学部のボート大会で優勝しました！



天合クインテット

愛すべき学生たち



腕立て伏せ競争（優勝は河岸）



徳山研の女子学生と一気飲みの準備



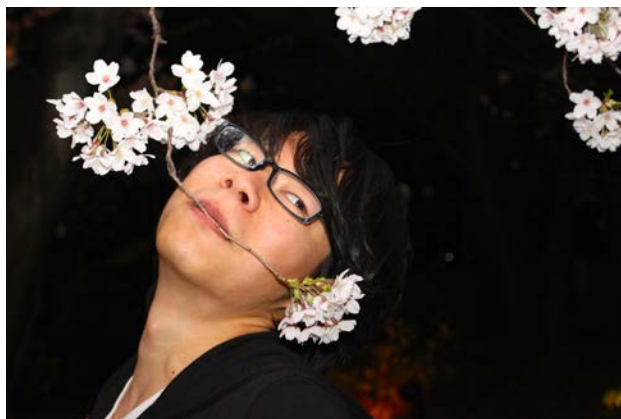
菅研との合同セミナー



北原親分に弟子入り志願の学生たち？



徳山研との合同セミナー



女形志望の吉田？



徳山研とはソフトボール大会も（2勝0敗）



Trick or Treat!（明治製菓のセットをゲット）

雑録



黒澤の全合成完成お祝い会のあとで



舞妓さん@京都



酔っぱらってボーリング場に行き



舞妓さん@京都

NAME	7	8	9	10	TOTAL
カン	61	7-	7	G	113
	76	83	103	113	113/ 1
ノリ	103	133	161	180	180
ワケ	173	192	201	215	215/ 1

第1ゲームでいきなり出た自己最高215！



ファルマシア夏期委員会で



不良総長補佐仲間の福田さんと立花さん



ファルマシア拡大委員会後の飲み会で

雑録



飲み会@京都



菅ムシの脱皮（遠藤作）



飲み会@京都



ハムスタで東工大高橋研の連中と野球に興じた



お茶大特別講義のあとの懇親会で



センターオーバーの大飛球（実話）



学部三年生にガラス細工の指導中



宍戸さんに誘われて阿波踊り（いやお恥ずかしい）

浜名湖畔の農場ライフ



家族でジャガイモ掘りに



もぎたてのトウモロコシは美味です



農場には弓道場もあります



瑞々しいトマト



家内の射形



ローゼルハイビスカス



大工さんに倉庫兼射場を作ってもらいました



ローゼルハイビスカスの実を収穫

浜名湖畔の農場ライフ



ローゼルジャムをパンやクラッカーに



スナップエンドウ



ローゼルティーにもなります



人参（ピッコロ）



ブロッコリーなどを収穫



収穫したニンニク



ワケギ畑



リーフレタス畑

浜名湖畔の農場ライフ



レッドムーンとキタアカリ



里芋畑



鷹の爪



大根祭り？



ショウガとカボチャ



芋煮用の里芋



珍しいスイカ



農場ハウスは芋煮会で盛り上がります