合成が苦手な化学者による超単純な天然物の全合成

Total Synthesis of a Simplest Natural Product by a Clumsy Chemist

楠見 武徳 (東京工業大学理学院特任教授)
Takenori Kusumi

合成実験はとても苦手である。

東京教育大学の学部4年生時代(故・柿澤 寛教授)から筑波大学の講師時代初期まで、トリテルペンなどの天然物全合成を目指して奮闘したが、同僚や後輩達が次々と良い成果を出すのを横目に、何をやっても原料回収で、自嘲的に「玄領海舟」と自称していたほどである。

30代も後半になった1970年後半に、合成から海洋天然物の構造解析に方針転換してから、研究面でようやく追い風が吹いて来た感がある。最初に手がけた海藻の成分が幸いなことに未知物であり、60 MHz NMRを用いた初めての「構造決定の論文」がChemistry Letters¹⁾に掲載された時の喜びを今でも覚えている。その後、90 MHzそして500 MHzのNMR装置を操作する機会、さらに優秀な学生さんたちにめぐまれ、新 Mosher 法を含むいくつかの満足できる論文に名を連ねることができた²⁾。

構造決定の研究においては、機器分析だけではなく、化学変換などの「ベンチ実験」を導入することにこだわったのは、合成で苦しんだ経験のなせる技であり、構造決定に有機化学的風味を添えることを強く意図したものである。

しかし、言うまでもなく、これらの成果は実際に実験を行った研究室諸氏の努力の賜物であり、彼らと「共に分かち合った感動の瞬間」は数限りなくある。

コロンビア大学の中西香爾教授研究室で

では、合成実験の場面で「自分自身の感動の瞬間は？」と自問してみると、40年近く前のコロンビア大学博士

研究員時代までさかのぼることになる。ニューヨークのJFK空港に到着し、わざわざ車で迎えに来てくださった天然物化学の大御所、中西香爾(こうじ)教授*から車内で、「二人の大学院生の面倒を見てくれ」と仰せつかったことから物語が始まる。

到着の翌日、博士課程大学院生であった Ben Liu 君(現テキサス大学教授)と Conway Chang 君と共に構造決定の研究を開始した。興味をもったのは Conway 君のテーマである。東アフリカ産植物 *Triumfetta rhomboidea* から単離されたレタス種子発芽阻害物質(後に triumferol と命名)が、前任者により純粋な結晶として200 mgほど得られていた。しかし、長期にわたりその構造が決定されておらず、ようやく半年ほど前にそれらしい構造が推定されたので、その構造を確かめるというプロジェクトであった。

Conway 君と実験室で会い、まず ¹H NMR スペクトル(80 MHz)を見せてもらったところ、三本のシングレット(δ 8.33, 8.25, 8.18)があるのみで、それらのうち8.18 シグナルは D₂O 添加で消えるため、フェノール性の OH であると推定されていた。では、ということで triumferol の溶液を TLC 板にスポットし塩化第二鉄の水溶液に浸したところ、スポット部が強く青紫に発色し、フェノール性物質であることが確かになった。こんな簡単な定性試験に彼は素直に驚いてくれたが、この方法は単純で鋭敏な検出法なので、以降の実験で triumferol を検出するためのルーチンワークとして使用された。¹³C NMR にも三本のシグナル[δ 146.1(d), 143.4(d), 141.3(s)]しか現れておらず、きわめて単純な物質であるように思われた。

なぜこんなに単純そうな物質の構造が長らく決まらなかったのだろうか？ 問題はマススペクトルにあった。当時の化学科には EI-MS(電子イオン化法質量スペクトル装置)がそなわっていたが、試料を加熱してもスペクトルには分子イオンピークらしきものが明確には現われ

東京工業大学理学院化学系(152-8551 東京都目黒区大岡山2-12-1)
Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology(1-12-1 Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8551, Japan)

ず、結晶である triumferol は「高極性で難揮発性」の物質であると想定されていた。さらに m/z 300 付近にあるやや強いピークを、(前任者の誰かが)分子イオンピークとして推定したため、単純なヘテロ環化合物の対称性を持つトリマーのような構造が提出されていたのであった。その構造を確定すべく、同じ化学科の合成研究室の博士研究員が、この「ユニークな天然物」の合成計画をねっているとのことだった。

念のため実際のマスペクトルを見せてもらったが、問題とするそのピークはノイズレベルより少し強いだけで、とても分子イオンピークには思えない。ところが、 m/z 149 にチャートから振り切れた強いピークが現れていた。自分の経験から、これはフタル酸ジオクチル [$C_6H_4(CO_2C_8H_{17})_2$]、すなわち真空ポンプのオイルに特有のフラグメントピーク (1) であることがすぐにわかった。要するに天然物ではなく、真空ポンプオイルのマスペクトルを解析していたのであった。フタル酸ジオクチルはプラスチックの可塑剤としても使われ、試薬ビンのキャップやビニールチューブから簡単に溶媒に混入するため、合成実験でもしばしばコンタミとして悩まされていた経験が役に立ったのである。

EI-MS を測定するためには、まず試料を小さな石英セルに入れ、それを常圧にしたチャンバーのセルホルダーにセットする。チャンバーを脱気したのち、高真空中で石英セルを加熱し、生じた蒸気に電子ビームを当てて分子をイオン化する仕組みである。

ある夜、ブロードウェイ 125 丁目にあるアパートに帰宅後、ビールを飲みながらふと考えた。“ひょっとすると、EI-MS 測定において、試料が不揮発性であるために分子イオンピークが出なかったのではなく、加熱し電子ビームを当てる以前に真空中で試料が蒸発して無くなってしまったのではないかな？ すなわち、NMR スペクトルが示すように、triumferol は実は単純な物質で、結晶であるにもかかわらず揮発性物質なのではないのだろうか？”

さっそく翌日、試料を入れた石英セルを液体窒素で冷却し、チャンバーに入れて減圧し、加熱することなくただちに電子ビームを当てたところ、 m/z 85 に非常に強い分子イオンピークを観測することができた。これがコロンビア大学における「最初の感動の瞬間」であった。

この分子量と元素分析値から分子式 $C_3H_3NO_2$ がただちに決定でき、NMR, IR, UV スペクトルからその構造として 3 個のヒドロキシイソオキサゾール (2-4) にしぼることができた (図 1)。

こんな単純な化合物が未知物であるはずがなく、念のため図書館で分厚い Chemical Abstract の冊子 (紙媒体) を、指をなめなめ (昔の慣用語であり実際になめたわけ

Fig. 1 m/z 149 fragment (1) in the MS of dioctyl phthalate. Three possible structures 2-4 assumed for the natural product, 3 being the genuine one named triumferol.

ではない) ページをめくり検索したところ、2 と 4 はケトまたはエノール型として既知物であることがすぐわかった。しかし、3 すなわち 4-ヒドロキシイソオキサゾールは丸 2 日かけた検索 (現在ではネットで数分で終わるであろう) の結果、信じられないことに「未知化合物」であることが判明した。

苦手な合成をやる羽目に——雷酸水銀こわい！

さて、かつては「玄領海舟」として名を馳せ・・なかった 10 数年のあいだ合成に携わった者が、たかだか炭素 3 個の化合物を目の前にして身を引くことはできない。全合成して構造を確認することとなったのは当然の流れである。「こんなものすぐに合成できる」と啖呵を切ったものの、よく考えてみればこれほど単純な化合物がそれまで未知物であったのには、何かふかーい訳があったはずである。合成実験を始めてその理由を痛いほど思い知らされることになった。

4-ヒドロキシイソオキサゾールの 3 位や 5 位に置換基を持つ誘導体は知られているので、それらの合成法を参考にして 2-ヒドロキシマロンジアルデヒドおよびその誘導体 (5: R=H, Ac, Me, PhCH₂) (図 2) さらにそれらのビス (ジエトキシアセタール) 体 にヒドロキシルアミンを作用させたが、複雑な混合物が生成するのみで、イソオキサゾール骨格を持つものを痕跡すら得ることができなかった。

Fig. 2 2-Oxygenated malondialdehyde derivatives (5). Synthesis of 3-phenyl-4-hydroxyisoxazole via 1,3-dipolar addition of nitrile oxide 6 (R=Ph) to vinylene carbonate.

留学前の筑波大学の研究室では、ニトロソやニトリルオキシドのオレフィンに対する 1,3-双極子付加反応によりイソオキサゾリジンやイソオキサゾリンをつくり、そこからアルカロイドやテルペンの全合成を行う研究を経験してきた。そこで、3-フェニル-4-ヒドロキシイソオキサゾールを、ベンゾニトリルオキシド (6: R=Ph) と炭

酸ビニレンとの1,3-双極子付加反応を経て得る(図2)という論文³⁾に注目した。そのためには6のRがHである必要がある。

ところで、「 $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}^+-\text{O}^-$ 」って何だっけ？ 青酸オキシド？ いやいや、これってフルミン酸、すなわち爆発性で有名な雷酸ではないか！・・・しかし恐れているのは実験ができない。同じ爆発性のジアゾメタンを蒸留した経験を何回も持つ自分ではないか。ということで、とにかくにも雷酸を作ることにした。雷酸は起爆剤として有名な雷酸水銀(HgCNO)を酸分解して得られる。文献によれば雷酸水銀は驚くほど簡単な方法で得られるようだ。

ドラフト内で1グラムの水銀を蒸発皿にとり、濃硝酸を注ぐ。発熱反応が起こり水銀は硝酸水銀となり溶解する。この溶液にエチルアルコールを注ぐ。しばらくすると、これまで見たことも経験したこともないような濃厚で不吉な灰色の煙がもくもくと立ち上がり、その中から「アラジンの魔人でも現れるのでは？」と逃げることも忘れ、ドラフトの前で茫然と立ちすくんでしまった。これが「第二の感動の瞬間」である。

反応がおさまリ、ドラフトを満たしていた灰色の煙もなくなって、恐れをなして退避していた同室の John Snyder 博士(現ボストン大学教授)が戻ったのち、沈殿した雷酸水銀をろ過により取り出し、酸処理して雷酸を遊離させた。これに炭酸ビニレンを作用させたが、びくびくしながらやった実験でもあり、まともな生成物を得ることはできなかった。当然のことながら、この恐ろしい実験を繰り返す勇気もなかった。

その後、試みた反応も良い結果をもたらさなかった。例えば、4-ブロモイソオキサゾール(7: $\text{X}=\text{Br}$) (図3)に *n*-ブチルリチウムを作用させ生じるアニオンに $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ を反応させ、さらに過酸化水素による酸化で3を得る試みを行った。しかし、*n*-ブチルリチウムを加えた瞬間にイソオキサゾール環の3位のプロトンが引き抜かれて、環開裂反応が起こり複雑な混合物を与えてしまった。また、イソオキサゾールと $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ から高収率で得られる4-ニトロイソオキサゾール(7: $\text{X}=\text{NO}_2$)を

Fig. 3 Destruction of 4-bromoisoxazole (7: $\text{X}=\text{Br}$) by abstraction of 3-proton by a strong base. Isoxazole-4-carboxylic acid (9), and its ester (8) and chloride (10). The key materials (11-13) which led to synthesis of triumferol (3).

$\text{Al}-\text{Hg}$ で還元して得られるアミン7($\text{X}=\text{NH}_2$)に Sandmeyer 反応を試みたが、水酸基への変換は起こらず分解反応が起こるのみ。

さすがに落ち込んでしまったが、よく考えてみると、さわめて単純なこの4-hydroxyisoxazole(3)がこれまで未知物であったのは、先人たちもいろいろな方法で合成を試していたが、ことごとく失敗で「この化合物は不安定で取り出すことはできない、存在すら疑わしい」というような推定をしていたのではないだろうか？ しかし、われわれは現実には3を安定な結晶として所有しており、先人たちよりは圧倒的に有利な立場にあるはずである。ネガティブな状況に自分を追い込んではいらない。

同僚から助け舟が

さいわいなことに、この時点で同じ中西研の博士研究員であった秋田弘幸博士(現東邦大学名誉教授)から、塩基性ではなく酸性条件下でフェノールを合成するルートを教えていただいた。誌面節約のため文中に書くと $[\text{Ar}-\text{CMe}_2-\text{OH} + {}^t\text{BuOOH} + \text{H}^+ \rightarrow (\text{Ar}-\text{CMe}_2-\text{OO}^t\text{Bu})\text{H}^+ \rightarrow (\text{転位反応/加水分解}) \rightarrow \text{Ar}-\text{OH}]$ すなわちフェノール製造のためのクメン法の類似法⁴⁾である。

さっそくイソオキサゾールカルボン酸エステル(8)を調製し MeMgI と反応させたところ、やはり3位のプロトン引き抜きが起こり複雑な生成物を与えてしまった。しかし、その中からほんのわずかな量(<1 mg)のジメチルアルコール体11を単離することができた。なけなしの11に^tBuOOHを加え酢酸-硫酸で処理し、TLCを展開したところ、目的物3と同じ位置にかすかなスポットが認められ(UV)、しかもそのスポットが塩化鉄呈色反応で弱いながら陽性を示したので、恐らく合成に成功したのだらうと考えた。しかし、あまりにも少量の実験であったので再現性を見なくては確信が持てない。

口を滑らし苦境に・・・

しかしその直後、中西先生とたまたまエレベーターで一緒になり、「どうもできたらしいですよ」と口をすべらせてしまった。中西先生も半分あきらめていたところの成功の知らせに大喜びで、化学科の先生方に「ようやく合成できた」とふれまわってしまったらしい。何しろ単純な化合物の合成なので、それまでも Gilbert Stork 研や Clark Still 研の院生や博士研究員が興味を持ち、「これでやれば絶対にできる」と様々な合成ルートを提案しにやってくるので、うわさはたちまち広がり、その後、エレベーターで出会った Stork 先生に「おめでとう」とまで言われてしまった。

舞い上がってはられないので、すぐに11を数十mg作り、数mgスケールで実験を繰り返してみたところ

ろ全く **3** が生成しない!! ひたすらうろたえて、その後、数日間ではできるだけ人と顔を合わせないようにして、ひそかに実験を繰り返したが、結果は再現性良くネガティブ。いまさら「あれ、間違いでした」とは言えない。「そっと日本に帰ろうか」とまで考えたが、少し冷静になって生成物の TLC を再検討してみた。それまでは **3** を検出することばかり考え、反応生成物を TLC で展開後、UV ランプと塩化鉄反応のみを使用していたのだが、念のため常法にもどり、アニスアルデヒド・硫酸で発色させたところ、TLC の上端に、加熱すると鮮やかな空色に発色し、その後、すぐに茶色に変色する濃いスポットがあるのに気がついた。溶媒の極性を下げ、その独特な発色を示す物質をかき取ったところ、なんと転位反応前の過酸化エーテル **12** であることがわかった。これを再度、酢酸・硫酸で処理したところ、低収率ではあるが **3** が生成し、triumferol と同定することができた。結局、最初の TLC スケール実験では、**11** に対して酸が大過剰であったため **12** が **3** へ変換したが、その後の **11** の量を多く使用した実験では、酸の量を慎重に制御し過ぎたため反応が **12** で止まってしまったものと思われる。

全合成の体裁を整える

こうして **3** が得られ、なんとか恥もかかずに済んだのであるが、「全合成」としては収率的にも段数的にも不満足な工程である。まずはエステル **8** に対する Grignard 反応で 3-プロトンの引き抜きを制御できないものだろうか? そこで、カルボン酸 **9** を五塩化リンで酸塩化物 **10** として活性化し、MeMgI を 2 当量反応させたところ 75% の収率で **11** を得ることができた。次の「クメン類似反応」の改良であるが、酸性条件下で過酸化化物 **13** ができれば、酸処理により転位反応が起こるはずだと考えた。そこで氷冷した濃硫酸と 30% 過酸化水素の混合物を、アルコール体 **11** (2.8 g) のジクロロメタン溶液に、ジクロロメタンがおだやかに還流する速度で滴下した。反応混合物に対し抽出操作を行った後、溶媒を除去した

ところ 1.7 g (91%) の純粋な **3** をきれいな結晶として得ることができた⁵⁾。これが「三番目の感動の瞬間」である。

きわめて単純な物質ではあるが、発芽抑制作用という生理活性を有する新化合物であるため、帰国後「第 24 回天然有機化合物討論会 (1981 年)」で口頭発表させていただいた。格調高いこの討論会で行われた口頭発表で、炭素 3 個で分子量 85 の天然物合成は、現在でも「最小記録かな?」と密かに自負しているのだが・・・。

文 献

* 本年 3 月 28 日に逝去。ご冥福を祈ります。

- 1) T. Kusumi, Y. Shibata, M. Ishitsuka, T. Kinoshita, H. Kakisawa, *Chem. Lett.*, **8**, 277 (1979)
- 2) 抜粋: (a) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4092 (1991); (b) M. O. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8180 (1990); (c) T. Kusumi, H. Tokahashi, P. Xu, T. Fukushima, Y. Asakawa, T. Hashimoto, Y. Kan, Y. Inouye, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4397 (1994); (d) T. Yabuuchi, T. Kusumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10646 (1999); (e) K. Nii, K. Tagami, K. Matsuoka, T. Munakata, T. Ooi, T. Kusumi, *Org. Lett.*, **8**, 2957 (2006); (f) R. Ohkura, K. Kito, M. Namikoshi, T. Kusumi, *J. Org. Chem.*, **73**, 4245 (2008); (g) M. Iida, T. Ooi, K. Kito, S. Yoshida, K. Kanoh, Y. Shizuri, T. Kusumi, *Org. Lett.*, **10**, 845 (2008)
- 3) G. Desimoni, P. Gruenanger, S. Serve, *Ann. Chim. Rome.*, **58**, 1363 (1968)
- 4) A. W. Burgstahler, L. R. Worden, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 96 (1964)
- 5) T. Kusumi, C. C. Chang, M. Wheeler, I. Kubo, K. Nakanishi, H. Naoki, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3451 (1981)
(2019 年 2 月 18 日受理)

PROFILE

楠見武徳 東京工業大学理学院化学系・特任教授 理学博士
〔経歴〕 1966 年東京教育大学理学部化学科卒業、1973 年同大学院博士課程修了、1973 年同大学理学部化学科助手、1976 年筑波大学化学系講師、1992 年徳島大学薬学部教授、2008 年東京工業大学理学研究科特任教授、1979-80 年米国コロンビア大学化学科 (中西香爾教授) 留学。〔専門〕 天然物化学、デンプン発酵産物の生理活性検定。〔連絡先〕 e-mail: kusumi.t.ab@m.titech.ac.jp