やってみなければ分らない

Catch the Interesting while Running

小林 進(東京理科大学名誉教授)
Susumu Kobayashi

はじめに

研究生生活に終止符をうってからあっという間に7年以上経った。卒研以来、何ヵ所も研究の場・立場は変わったが、40年以上よく飽きずに有機合成一本でやってこられたと思っている。20代は向山光昭先生、30代は大野雅二先生という二人の恩師に恵まれ、40代以降は二人の恩師の教えを糧にひたすら走り続けただけであった。向山先生は様々な言葉を残されているが、一番心に響いたのは「やってみなければ分らない」であった。理科大で研究室を主宰していたときにもこの教えを忘れないようにしていた。多くのアイデア(思いつき?)を出してもその通りになることは滅多になく、それでも前向きに受け入れてくれたスタッフ、学生の仲間に感謝している。

本稿を書く機会を与えられたが、「感動」という言葉があまりにも安易に使われているので、自分自身は「感動した」とは意地でも言わないようにしている。「感動」を、思ってもみなかった結果、想定以上の結果と読み替えさせていただき、「やってみなければ分らない」的な実験を3題と、その前座として修士課程の時の実験を紹介させていただきたい。3題のうち、はじめの2つは自分自身の実験で、最後の例は理科大の院生が行った実験である。なお、タイトルの英訳は向山先生の好きな言葉で、思い切り意識して使わせていただいた。

修士課程での実験をはじめに書かせていただこうと思ったのは、「小さな成功体験」が大切だと考えているからである。向山先生は歴史の重要さも口にされていた¹⁾。研究室の歴史というと何本もの太い幹を連想するが、太い幹も一人一人の小さな成功という細い糸が絡まり合って太くて丈夫な幹になっていったのだと思う。自分にとっても「小さな成功体験」がこの道に進むにあたっ

て背中を押してくれたので特にその思いが強い。

1. 初めての成功体験

卒研で入った頃、向山研では酸化-還元系による脱水縮合の完成形(Ph₃P-PySSPy)が確立され²⁾、それまでに蓄えられた活きた知識をもとに有機硫黄化合物を用いる素反応の開発が盛んに行われていた。自分に与えられたテーマは、1年先輩の田口武夫さん(東薬大名誉)のスルフェンアミドを用いるスルフェニル化の一環であった³⁾。見よう見まねでケトンの α 位にPhS基を2個導入する方法を見出した(スキーム1)⁴⁾。

Scheme 1

この化合物1は、 α -ジケトン的一方のカルボニル基が選択的にチオアセタールとして保護された化合物とみなすことができる。ちょうどその頃、3年先輩の奈良坂紘一さん(東大名誉)はメチルビニルケトンに置換チオアセタールを1,4-付加させて1,4-ジケトンとし、それを環化してジャスモン合成を行った⁵⁾。さらに荒木正志さん(住友化学)もレブリン酸から1,4-ジケトンとする方法も開発していた⁶⁾。そういう研究を横から見ていると、2-メチルシクロペンタノンでビスルフェニル化を行えば1,4-ジケトンを経由しないシスジャスモンの別途合成法になると考えたのが修士課程の研究であった。はじめはモデルとしてアリルレスロンで検討し、M1の3月には中間体2まで簡単に到達した(スキーム2)。あとはチオアセタールの加水分解と脱水なので、時間の問題とタカをくくっていた。ところがこの先がちっともうまくいかず、試行錯誤を続けていた。半年経ったM2の秋に、同級生の桑原幹夫君(東レ)が、第三級アルコールに過塩素

Scheme 2

酸銀を作用させると脱水反応が進行することを見出した⁷⁾。これが解決のきっかけとなった⁸⁾。

チオアセタールの加水分解や脱水は難しい反応でなく、シスジャスモンを合成できた時は嬉しいというよりは安堵の気持ちのほうが強かった。しかし、この研究は自分にとって、単に最初の「小さな成功体験」以上の大きな意味をもっていた。素反応のネタは先輩から、シスジャスモンを標的に設定したのも先輩の研究を見ていたから、解決できたのは同級生の実験結果があったからである。また、モデルでのアリル基の導入はホウ素化合物を用いた。2年先輩の猪股勝彦さん(金沢大名誉)がホウ素化合物を扱っていて、ビニロキシボランの原型となる反応を行っていた。一人で研究はできないことを学んだ。さらに付け加えるならば、チオアセタールの加水分解を過塩素酸銀で行っていたのを横で見っていた(?)奈良坂さんは、塩化銅-酸化銅という極めて優れたジチアン類の加水分解法を開発した⁹⁾。

2. 三置換オレフィンの立体特異的合成反応

博士課程に入り、ジャスモンの合成から再び硫黄化合物を用いる素反応の開発に戻った。様々な試みをしている過程で、アセト酢酸エチルから簡単に得られるβ-エチルチオ-α,β-不飽和エステル3に興味をもった(スキーム3)。当初はアニユレーションの手法を開発する目的で合成したが、三置換オレフィンの合成に利用できないかと思った。当時、昆虫幼若ホルモン(JH)に関連して三置換オレフィンの選択的な合成法の開発が世界的にトピックとなっていた。「流行に流されるな」との向山先生の言葉に反するが、素反応を開発したいという思いが一番の動機であった。

アイデアは極めて簡単である。CuI は1,4-付加の触媒になること、また銅塩は硫黄原子と親和性が高いので、3にCuIの存在下にGrignard試薬を反応させれば、三置換オレフィンが容易に得られるだろうと考えた。立体

Scheme 3

に関しては、Grignard試薬のアルキル基とメチル基の大きさの違いで差が出るであろうという程度しか考えていなかった。実際に行ってみると、期待したように反応は高収率で進行し90%の選択性でE-オレフィンが得られた。

特に目算があったわけではなかったが、EtS基をより脱離しやすいPhS基に替えれば選択性が高くなるのではないかと期待した。3はアセト酢酸エチルからE-体を選択的に得ることができたが、PhS基の場合はE-体とZ-体が約9:1の比率で生成した。両異性体を力仕事で分離し、(E)-β-フェニルチオ-α,β-不飽和エステルE-5にBuMgBrを反応させたところ、期待したように選択性は99%以上に向上した(スキーム4)。さらに驚いたのは、(Z)-β-フェニルチオ-α,β-不飽和エステルZ-5を基質として用いたところ、何とZ-三置換オレフィンZ-4が99%以上の選択性で得られた¹⁰⁾。

Scheme 4

当初は立体選択的な反応と考えていたが、実際には立体特異的な反応であることがわかった。期待していた以上の結果で、やはり「やってみなければ分らない」であった。

さらに、アセチレンカルボン酸エステルにPhSNaを作用させるとZ-β-フェニルチオ-α,β-不飽和エステルが選択的に得られることがわかり¹¹⁾、C₁₈-JHの合成を達成できた¹²⁾。この反応はその後、森謙治先生のJHの不斉合成¹³⁾でも利用され嬉しかった。

3. PLEを用いる対称ジエステルのエナンチオ選択的不斉加水分解

大野雅二先生のもとでは生物活性物質の合成がメインのテーマとなった。化合物のタイプは生体にとって関係ないという大野先生の考えから、扱う化合物は様々であった。当初は大野先生が薫陶を受けておられた梅澤濱夫先生(微化研)が見出された化合物を標的分子としていたが、徐々に新しい化合物にも手を広げはじめた。その一つが1970年代後半から世界的に注目を集めていたチエナマイシンをはじめとするカルバペネムであった(スキーム5)。チエナマイシンは4,5-位がトランス配置であるが、シス配置(カルベチマイシンなど)、5位がsp²炭素となったエンカルバペネム(アスパレノマイシンC)

なども見出されていた。

様々なタイプのカルバペネムで唯一共通する不斉炭素は5位であることに着目し、単環性β-ラクタム6を鍵中間体に想定した(スキーム6)。

6はキラルなβ-アミノ酸7を環化すれば得られるはずで、7はプロキラルな対称ジエステル8の*pro-R*のエステルを選択的に加水分解すればよいことになる。解決しなければならない課題は、①不斉加水分解と、②β-アミノ酸からβ-ラクタムへの環化と2つあり、スタートするのに少し躊躇していた。一方、同じ時期に動いていたテーマに微化研で見出されたネガマイシンがあった。これも同じβ-アミノ酸7から不飽和アミノカルボン酸9を経て誘導できることに気がつき、2つのテーマがドッキングした。

対称ジエステルの不斉加水分解に酵素を用いてみようと思った。これは、大野先生が東レ時代にリジンや酒石酸の不斉合成に酵素や微生物が使われた経験があり、酵素を用いることにハードルがなかったこと、また、まさにその頃、PLE(ブタ肝臓エステラーゼ)を用いてヒドロキシメチルグルタル酸ジメチルの不斉加水分解を初めて報告¹⁴⁾されたC. J. Sih教授が来日され、丸一日、筑波の研究所などにお連れする役目を仰せつかり、PLEについて詳しく教えていただく機会を得た。

アミノグルタル酸ジメチルエステル8にPLEを作用させたところ、旋光度を示すモノエステルが定量的に得られた(スキーム7)。酵素反応といえば、基質、立体、位置の三大特異性が厳密であるというのが僕の当時の認識で、酵素反応が進行したというだけで100%うまくいったと思った。ところが、得られたアミノ酸(*ent-7*)

をβ-ラクタムへ(*ent-6*)と環化(いろいろと検討した結果、Ph₃P-PySSPy-CH₃CN法を見出した¹⁵⁾)したところ、このものはカルバペネムとは逆の絶対立体配置で、なおかつ、光学純度は40%であった。絶対立体配置はアミノエステルで環化すれば望みの立体化学に誘導できるが、不斉収率が40%は腑に落ちなかった。PLEを加えなくてもpH 8.0の緩衝液中で加水分解が進行することがわかり、塩基性のアミノ基を保護することとした。Cbz-8の不斉酵素加水分解は93%の不斉収率で今度は所望の立体化学のモノエステルを得ることができた¹⁶⁾。

PLEは高価で、肉屋さんでレバーを買い(ついでにミンチする道具も借り)、自ら調製したアセトン粉末を用いても同様の結果が得られた(冷蔵庫に保存できるが、臭いが強く評判が悪かった)。その後、大野先生が同様の加水分解能を有する微生物の探索を企業の方に依頼され、*Flavobacterium lutescens*(不斉収率98%)が見出された¹⁷⁾。*F. lutescens*をκカラギナンに固定化したカラムまで作成していただき、当時の僕の役目はせっせとキラルなアミノ酸を調製して院生の合成研究に供することであった。その結果、3種類のカルバペネム、ネガマイシンの全合成を達成することができた。この研究を通してPLEの基質特異性の柔軟さに気づいた。その後、大野先生の研究室では何種類もの対称ジエステルの不斉加水分解にPLEを利用し、ヌクレオシド類、マクロリド類などの全合成を達成し、大野先生は酵素化学的アプローチを「Symmetrization-asymmetrization Concept」として提唱された¹⁸⁾。

4. 8員環形成閉環メタセシスで観察したE-選択性

時は流れ、理科大を定年となる数年前、ポリケチド系化合物TMC-151Cの合成を試みていた(スキーム8)。この化合物は、数年前に助手の細川誠二郎博士(現早稲田大学)が見出したビニロガス向山アルドール反応¹⁹⁾の有用性を示したくて標的分子に選んだ。リニアなアプローチが行き詰まり、クロスメタセシスを利用して波線のところで連結する方針に変更した。

それぞれのブロックは我々独自の手法¹⁹⁾で難なく合成

Scheme 8

できたが、肝心のメタセシスが全く進行しなかった(スキーム9)。このテーマを担当していた院生の松井亮介君は両フラグメントをシリレンアセタールとして閉環メタセシスで炭素-炭素二重結合を形成してみたいと主張した。8員環をRCMで構築するのだから、Z-オレフィンができると思った。この時は、「やってみなければ分からない」ではなく、「オレフィンさえできれば異性化は後で何とかなるだろう」という藁にもすがる思いであった。それだけに実際に目的のE-オレフィンが選択的に得られたときはまさかと思った。さらに、反応点近傍の置換基、立体を少しでも変えるとE-オレフィンは全く得られず、Z-オレフィンしか生成しないことがわかった²⁰⁾。残念ながら、このE-選択性に一般性はなく、例外的なケースであることがわかったが、この稀なケースを掘り当てた松井君に脱帽するばかりである。

Scheme 9

おわりに

研究スタイルの異なる二人の素晴らしい恩師に恵まれ、素反応の開発と生物活性物質の合成の2つの旗印を立てて40数年の研究生活を送ることができた。研究生活の後半は天然物の全合成が主なテーマとなったが、新しい素反応・戦略の開発を常に念頭に置いてテーマの選択、方針変更を行ってきたつもりである。天然物の全合成は目標がはっきりと決まっているだけに難しい。この置換基がなければ、立体が逆だったらという、ないものねだりや妥協は許されない。自分たちの能力よりも高いところに目標を設定するので、一人の院生で完結できる

ことは稀であった。多くの院生が継続して引き継ぎ、10年以上かかって、ようやく全合成にたどり着いたケースが数多くあった。最後に、共同研究者のスタッフ、学生に感謝するとともに、全ての院生に成功体験をもたせることが出来なかったことを申し訳なく思っている。

文 献

- 1) 「歴史があるから明日がある」
- 2) 向山光昭, 有機合成化学協会誌, **29**, 848(1971)
- 3) T. Mukaiyama, T. Kumamoto, S. Fukuyama, T. Taguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 2870(1970)
- 4) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, T. Kumamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 5115
- 5) T. Mukaiyama, K. Narasaka, M. Furusato, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 8641(1972)
- 6) T. Mukaiyama, M. Araki, H. Takei, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4763(1973)
- 7) T. Mukaiyama, M. Kuwahara, T. Izawa, M. Ueki, *Chem. Lett.*, **1972**, 287
- 8) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, K. Kamio, H. Takei, *Chem. Lett.*, **1972**, 237
- 9) K. Narasaka, T. Sakashita, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3724(1972)
- 10) S. Kobayashi, H. Takei, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1973**, 1097
- 11) S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1974**, 705
- 12) S. Kobayashi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1974**, 1425
- 13) K. Mori, M. Fujiwhara, *Tetrahedron*, **44**, 343(1988)
- 14) F. Huang, L. F. H. Lee, R. S. D. Mittal, P. R. Ravikumar, J. A. Chan, C. J. Sih, E. Capsi, C. R. Eck, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4144(1975)
- 15) S. Kobayashi, T. Iimori, T. Izawa, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2406(1981)
- 16) M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y.-F. Wang, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2405(1981)
- 17) H. Kotani, Y. Kuze, T. Miyabe, T. Iimori, K. Okano, S. Kobayashi, M. Ohno, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 1363(1983)
- 18) 大野雅二, 小林進, 栗原正明, 有機合成化学協会誌, **44**, 38(1986)
- 19) S. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 13604(2004)
- 20) R. Matsui, K. Seto, K. Fujita, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **49**, 10068(2010)

(2020年6月10日受理)

PROFILE

小林 進 東京理科大学名誉教授

〔経歴〕1975年東京工業大学大学院理学研究科博士課程修了(理学博士), 東京大学理学部助手, 東京大学薬学部助手, 助教授, (財)相模中央化学研究所主席研究員を経て1995年東京理科大学薬学部教授, 2013年退職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: kobayashi480123@gmail.com