

# 非意図的研究展開 私たちが間違えたこと、見いだしたこと

友岡克彦

九州大学先端物質化学研究所 教授



本欄で自慢をするほどのことは成していないし、研究者人生を総括するにはまだ早い。しかしせっかく、ご指名を受けたので、これまでの研究経緯を振り返るとともに、共同研究者諸氏に中締めのご挨拶を申し上げる機会と考えて拙文を綴らせていただく。

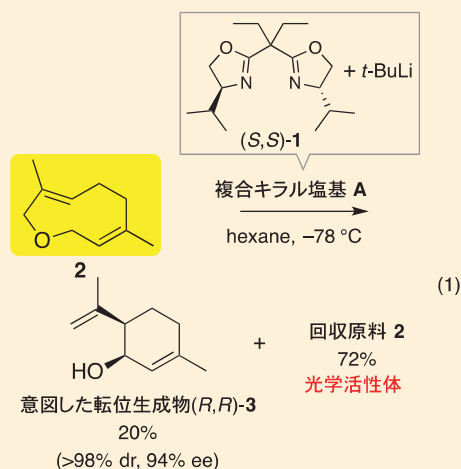
## 好きな研究ができる幸せ

大学に職を得て、そこそこ時間がたつてから、ある程度の範囲で好きな研究を行えるようになった。まだいろいろと制約があったものの、化学の大海原の好きな方角に、自分好みの船で漕ぎ出すような気持ちで幸せであった。恩師の教えの「人まねの研究はしてはいけない」「流行りネタには手を出さない」を信条として、[アセタール系カルボアニオン転位の開発と糖変換法としての応用]<sup>1)</sup>、[zaragozic acid Aの全合成]<sup>2)</sup>などを東工大の学生諸君と日々、懸命に取り組んだ。苦労も多かったが日々楽しく過ごした。ここら辺までは意図的な研究展開であったが、その後、だんだんと雲行きが変わり、行き当たりばったりな研究展開となっていくことを1995年当時の自分はまだ知らない<sup>3)</sup>。

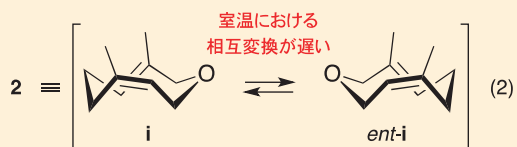
## こんな分子もキラルなのか

1996年頃、我々は、光学活性ビスオキサ

ゾリン(*S,S*)-**1**とアルキルリチウムを組み合わせた複合キラル塩基**A**を開発し、これが各種カルボアニオン反応のエナンチオ制御に有効であることを見いだしていた<sup>4)</sup>。そこでこの複合キラル塩基を、渡環型[2,3]-Wittig転位のエナンチオ制御にも利用しようと考え、9員環ジアリルエーテル**2**の反応を検討した。その結果、意図したように転位生成物のアルコール**3**を高い光学純度(94% ee)で得ることができたが、その収率は低く、原料のエーテル**2**が大量に回収された。何回繰り返しても**3**の収率は50%を超えることがなかった(式1)。



学生諸君<sup>5a)</sup>といろいろ議論した末に、「もしやエーテル**2**はキラル分子ではなかろうか」との考えに至った。そこで、上記反応で回収された**2**を旋光計にかけたところ、鮮やかに光学活性であることが示され、この分子がキラル分子であることが実証された。



つまり、エーテル**2**の最安定配座は環内の*E*、*Z*-2つのアルケン部位のπ面が互いに向かい合った*i*もしくはその鏡像異性体の*ent-i*であり、かつまた、それら両配座間の相互変換が十分に遅いため、**2**は安定な面不斉を有するキラル分子であったのだ。それゆえに、上述の転位では、「複合キラル塩基**A**によって**2**の両エナンチオマー間で



ともおか・かつひこ  
1988年慶應義塾大学理工学研究科博士課程修了(土橋源一先生, 鈴木啓介先生)。1988年東京工業大学工学部, 助手(中井武教授)。91~93年スタンフォード大学, 博士研究員(Paul Wender先生), 98年東京工業大学工学部, 助教授。2007年九州大学先端物質化学研究所, 教授。1988年井上研究奨励賞, 1996年有機合成化学協会エーザイ研究企画賞, 1996年有機合成化学奨励賞, 2009年, 2010年, 2014年, 2015年 Asian Core Program Lectureship Award, 2010年有機合成化学協会アステラス製薬・生命有機化学賞, 2010年日本化学会学術賞, 2012年長瀬研究振興賞。

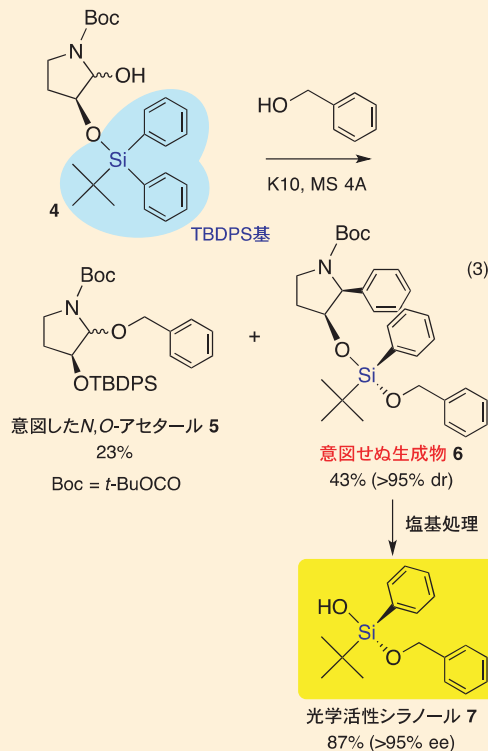
の速度論的分割が起こった」と理解できる。

それまでに扱ってきたキラル分子のほとんどが炭素中心性不斉分子, ときたまピナフル骨格を有する軸不斉分子ぐらいであった我々にとって, 面不斉分子**2**との出会いは「こんな分子もキラルなのか」と新鮮な驚きであった。あらためて勉強してみると, これは安定な面不斉を有するヘテロ中員環分子の世界初の例であった<sup>6a)</sup>。さらに**2**の各種誘導体を合成, 分析してみると環内ヘテロ原子, 環上の置換基, 環員数などわずかな構造変化で面不斉の立体化学的安定性が大きく変化し, 室温における光学純度の半減期が1000年以上~1分未満の様々な動的な面不斉分子を作り出せることがわかった。現在は研究対象を他の動的キラル分子にも広げて新しいキラルテクノロジーを開発すべく検討中である<sup>5b, 6b)</sup>。

### 保護基じゃないのか

面不斉ヘテロ中員環分子に出会った頃と同時期に, 別の学生さん<sup>7a)</sup>と*N,O*-アセタール類のアニオン転位についての研究を行っていた。その過程で転位基質として*N,O*-アセタール**5**を設計し, それを調製すべくヘミアミナール**4**にK10(固体酸触媒), MS4A(脱水剤)の存在下にベンジルアルコールを作用させた。その結果, 意図した**5**が得られたものの収率は低く, 構造異性体と思われる副生物が相当量得られたがその構造決定には至らなかった(式**3**)。半年以上も過ぎてから良い単結晶が得られたので学生さんがX線結晶構造解析を行ったところ, **4**のヒドロキシ基を保護するために導入していた*t*-butyl diphenylsilyl基(TBDPS基)上の2つのPh基の一方が窒素α位に1,4-移動するとともに, ベンジルアルコキシ基がケイ素上に置換した生成物**6**であることがわかった。我々としては, 「TBDPS基は安定な保護基じゃなかったのか」と驚くとともに, **6**が単一のジアステレオマーであることに, すなわち, 「ケイ素がキラルになり, その立体化学が制御されている」ことに興奮した。

あらためて勉強してみるとキラルケイ素分子の不斉合成法は極めて限られており,

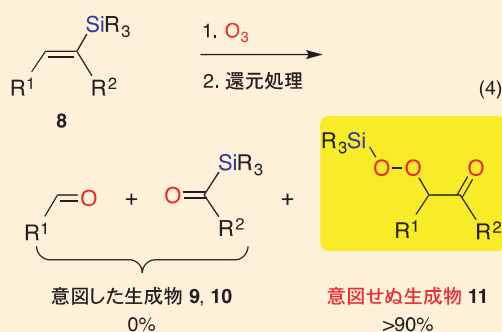


ほとんど未開拓の研究領域であることがわかった。そこでこの反応がキラルケイ素分子の新しい不斉合成法になるのではないかと考え, **6**を塩基処理したところシロキシ基のβ-脱離が円滑に進行して, 光学的に純粋なキラルシラノール**7**(>95% ee)を得ることに成功した<sup>8a)</sup>。これはキラルシラノールの世界初の不斉合成例である。この研究結果を契機として我々はキラルケイ素分子の化学に魅せられ, 現在も研究を続けている<sup>7b, 8b)</sup>。

### 切れないのか

1998年頃, zaragozic acid Aの全合成の改良研究に関連して, アルケニルシランを酸化的に変換する必要が生じた。そこで, モデル分子**8**にオゾンを作用させ, 還元処理をしたところ, 意図した炭素-炭素二重結合の酸化的開裂反応生成物**9, 10**は得られず, 代わりに構造不明の生成物が大量に得られた。我々はその構造を長らく決めあぐねていたが最終的にα-シリルペルオキシアルデヒド**11**[R<sup>2</sup>=H]であることがわかった<sup>9a)</sup>。オゾンによるアルケンの酸化的開裂反応は, 構造不明な有機分子中のアルケン数を調べる手法に用いられるほど確度の高い反応であるにも関わらず「オゾンでも切れないアルケンがあるのか」と不思議な

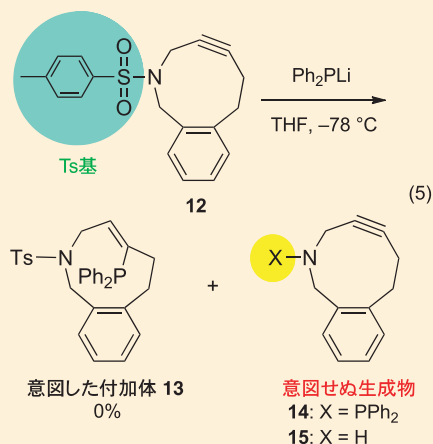
思いであった。改めて考え、また計算化学によって機構解析するとその理由がわかってきた。



まずは通常のおゾン酸化反応と同様に、[3+2]付加環化によって一次オゾンドが生成する。それが炭素-炭素結合の開裂を伴う転位によって通常の酸化的開裂生成物を与えるよりも早く、ケイ素-酸素結合の形成を伴う転位を起こして **11** を与えたと理解できる<sup>10a)</sup>。この、言わば「付加型オゾン酸化」は、重金属反応剤や有機過酸化物を必要としないアルケンの酸素官能基化法として幅広く応用できる<sup>9b, 10b)</sup>。

### そんなところで反応するのか

九大に移ってから2年ほど過ぎた2009年に、前述の面不斉ヘテロ中員環分子の合成研究の一環として9員環アルキン **12** の環内三重結合に対するヘテロアニオンの付加反応を検討していたがなかなか上手く行かない。試行錯誤の中で、リンアニオンを反応させると意図した付加体 **13** ではなく、環内窒素とリンの間で結合が生成した **14** が得られ「そんなところで反応するのか」と驚いた<sup>11)</sup>。この反応は窒素上で求核置換反応が起こる希有な例であり、基礎化学と



して面白いと感じた。また、**14** の窒素-リン結合は酸加水分解で簡単に開裂でき、アミン **15** に誘導できることから、本反応は Ts 基という「安定であるがゆえに外しにくいアミン保護基」を除去する方法（脱保護法）として有用であり、その後、いろいろな方にご利用いただいているのは嬉しい。

### 思いどおりに行かないことは

実験が思いどおりにいかないのはいつものことで、その大半は単なる失敗であるが、まれに面白いことに会う。我々がすべきことはそれを見過ごすことなく、拾い上げ、育てることであろう。それらの非意図の結果に出会った翌日から研究課題を変えたことも少なからずある。新しい鳥影を見つけて大きく舵を切るようなものである。ご支援を賜りました東京工業大学名誉教授・中井武教授、ともに船を漕いでくれた共同研究者、学生諸君に感謝申し上げます。

- 1) K. Tomooka, H. Yamamoto, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3317.
- 2) K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, M. Suzuki, P.-H. Keong, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4503.
- 3) 友岡克彦, 有機合成化学協会誌, **2001**, *59*, 492.
- 4) 友岡克彦, 有機合成化学協会誌, **2001**, *59*, 322.
- 5) 研究に携わってくれた学生, 共同研究者 (敬称略, 以下同様) a) 小峰伸之, 藤木大輔, b) 井川和宣, 柳鶴俊一, 鈴木征希, 島田麻木, 磯知里, 上原和浩, 秋山俊行, 西川梨絵, 吳宗翰, 北川和彦, 和田良治, 宮坂祥司, 江澤隆行, 川端健志, 三宅裕樹, 岡本真梨子, 河崎悠也, 井上寛子, 本村彰悟, 吉田優, 扇好信, 畑山有介, 片野田圭介, 橋本竜也, 倪潤炎, 野口恭平, 山浦佑太郎, 町田康平, 市川延雅, 小川浩平, 守田涼汰, 阿野勇介, 柏木健, 林純一, 工藤雄大, 平塚祐也, 夏目祐樹, 上久保椋太, 青山慎, 吉岡由香梨, 牟田口実咲, 吉田祐樹, 瀬戸祐樹.
- 6) 最初の論文と最近の論文 (以下同様) a) K. Tomooka, N. Komine, D. Fujiki, T. Nakai, S. Yanagitsuru, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12182; b) K. Igawa, K. Machida, K. Noguchi, K. Uehara, K. Tomooka, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11587.
- 7) a) 中崎敦夫, b) 井川和宣, 臼杵順二, 九鬼隆容, 齊藤大介, 高田純子, 会田渉, 下野智弘, 古閑直人, 平島亮一, 吉廣大佑, 市川延雅, 安部雄介, 重松和樹, 黒尾明弘.
- 8) a) K. Tomooka, A. Nakazaki, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 408; b) 井川和宣, 友岡克彦, 月刊化学, 化学同人, **2017**, *72*(2), 12.
- 9) a) 井川和宣, 村上正徳, b) 崎田享平, 河崎悠也, 西野浩輔, 石川洋平, 光田直人.
- 10) a) M. Murakami, K. Sakita, K. Igawa, K. Tomooka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4023; b) K. Igawa, Y. Kawasaki, K. Nishino, N. Mitsuda, K. Tomooka, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9255.
- 11) 吉田優, 井川和宣.
- 12) S. Yoshida, K. Igawa, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358.

© 2017 The Chemical Society of Japan