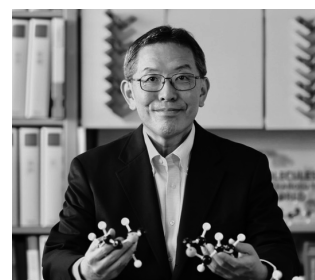


楽しき出会い

Enjoyable Encounter

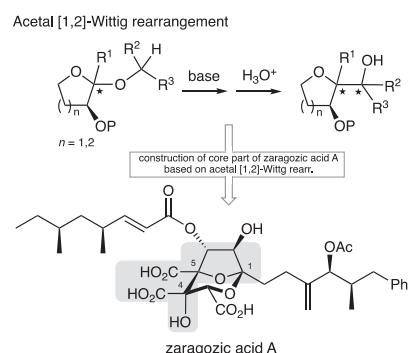
友岡 克彦(九州大学先端物質化学研究所)
Katsuhiko Tomooka



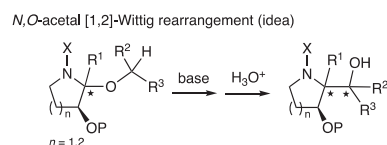
研究は楽しい。時に辛いこともあるが概ね面白くて楽しい。「何を研究するか」いろいろな制約はあろうが本質的にはどんな課題を選ぼうが「研究者の自由」である(倫理的問題が無く、研究資金があれば)。それゆえに研究課題の設定に研究者の個性が色濃く表れる。多くの研究者はここにどう独創性を発揮するのかで苦心する。一部の研究者はそんなことは気にせず流行りを追う。いずれの道を選ぼうが「研究者の自由」である。個人的には折角、研究を行うことができる機会を得て多くの共同研究者と自分の時間を費やすのだからなるべく独創的で楽しい課題に取り組みたいと思う。できれば冒険的要素や創造的要素に富む課題に。でもそんな課題はなかなか思い付かない。そもそも私が簡単に思い付くような課題ならば他の研究者も思い付き実行しているだろうし、その程度の考えはそもそも独創的では無いのだろう。結局、私達は机上の思考からではなく、実験台上での観察事実から導かれて研究課題を選んできた。実験することで初めて気付かされる事象は数限りなくあるし、それを通じて新しい化学(科学)に出会う時には幾ばくかの感動がある。本稿ではそこそこ感動的ないくつかの瞬間に導かれた私共の「意図せぬ楽しき出会い」についてご紹介したい。

キラルケイ素分子との出会い

1990年代の半ば、アセタール系のアニオン転位(アセタール[1,2]-Wittig転位)の開発に成功し¹⁾、またそれを応用した zaragozic acid A の全合成研究に注力していた(スキーム 1)²⁾。その一方で、アセタールの一方の酸素を窒素に変えた *N,O*-アセタール類でも同様なアニオン転位が進行しないかと研究を始めた(結局、この研究は大して盛り上がりせず後日中止する)(スキーム 2)。まずは転位基質として *N,O*-アセタール 2 を設計し、それを調製すべくヘミアミナル 1 に酸触媒として固体の K10 を、脱水剤として MS 4A を存在させた条件下にベンジ

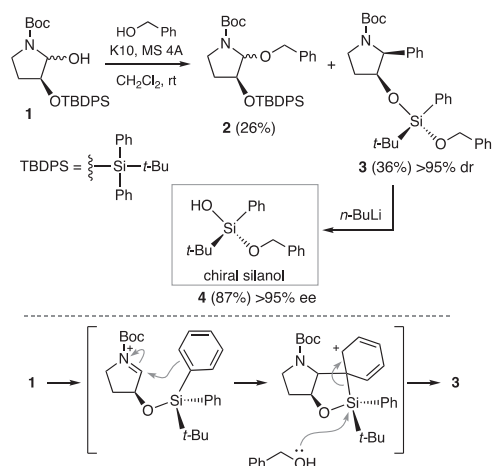


Scheme 1 Acetal [1,2]-Wittig rearrangement and its application to total synthesis of zaragozic acid A.



Scheme 2 Idea of *N,O*-acetal [1,2]-Wittig rearrangement.

ルアルコールを作用させた(スキーム 3)。その結果、目的の 2 が得られたもののその収率は低く、その構造異性体と思われる副生成物が相当量得られたがすぐにはその構造を決定することができなかった。半年以上も過ぎて



Scheme 3 Asymmetric synthesis of silanol 4 based on 1,4-aryl migration.

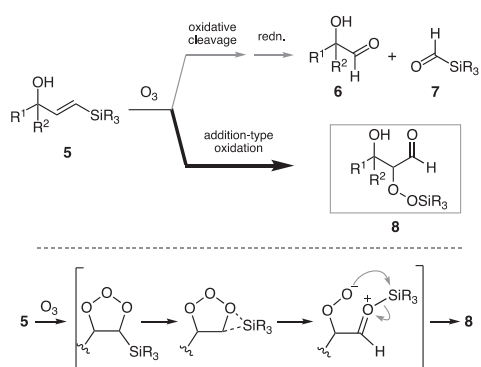
九州大学先端物質化学研究所(816-8580 春日市春日公園 6-1)
Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University (6-1 Kasugakoen, Kasuga 816-8580, Japan)

副生成物への興味も薄れていた時に、学生さんから「良い単結晶が得られたので X 線結晶構造解析を行いたい」との申し出があり、ならばと分析すると、副生成物が全く予期しなかった **3** であることが分かった。

3 は **1** 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) の 2 つの Ph 基の一方が窒素 α 位に 1,4-移動し、ベンジルアルコキシ基と置換した構造をしている。「そうか。分子内 Friedel-Crafts 反応か」と合点がいった。我々は、期せずして TBDPS 基が反応してしまったことに驚くとともに、**3** が単一のジアステレオマーであることに、すなわち、「ケイ素上にキラル中心が生じ、その立体化学が制御されている」ことに驚き、感動した。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ごく限られており、未開拓の研究領域であることが分かった。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、**3** 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 **4** (>95% ee) を得ることに成功した³⁾。これがキラルシラノールの世界初の不斉合成例となった。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、以後、現在に至るまで研究を継続している^{4,5)}。

付加型オゾン酸化反応との出会い

2000 年頃、zaragozic acid **A** の全合成の改良研究に関連して、シリルアルケンを酸化的に変換する必要が生じた。そこで、部分構造を抽出したモデル分子 **5** 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 **6, 7** は得られず、代わりに構造不明の生成物がたくさん得られた。その構造決定にも時間を要したが、最終的に α -シリルペルオキシアルデヒド **8** であることが分かった (スキーム 4)⁶⁾。



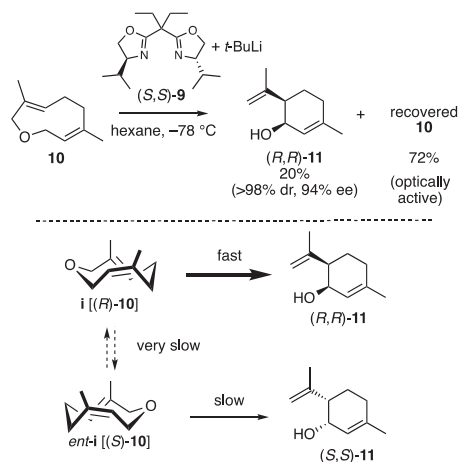
Scheme 4 Addition-type ozone oxidation of silyl alkene.

オゾンによるアルケンの酸化的開裂反応は確度の高い反応として良く知られているが、ケイ素置換基を導入するとガラリと変わることには驚いた (感動した)。改めて考え、また計算化学による機構解析を通じてその理由が分かってきた。まずは通常のオ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イドが生成する。それが炭素-炭素結合の開裂を伴う転位を起こすと通常の酸化的開裂生成物を与えるのだが、それよりも早く、ケイ素-酸素結合の形成を伴う 1,2-転位が起こって **8** が得られたと理解できる⁷⁾。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⁸⁾。

面不斉分子との出会い

1996 年頃、我々は、カルボアニオン反応の立体化学制御法の開発についても研究を進めていた。種々検討した結果として、光学活性ビスオキサゾリン **9** とアルキルリチウムを組み合わせた複合キラル塩基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出した⁹⁾。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 **10** に (*S,S*)-**9** と *t*-BuLi の複合キラル塩基を作用させたところ、意図したように転位生成物のアルコール **11** を高い光学純度 [(*R,R*) 体, 94% ee] で得ることができた。しかしながらその収率は低く、原料のエーテル **10** が大量に回収された。何回繰り返しても **11** の収率は 50% を超えることがなかった (スキーム 5)。



Scheme 5 Finding of planar chirality of cyclic ether **10**.

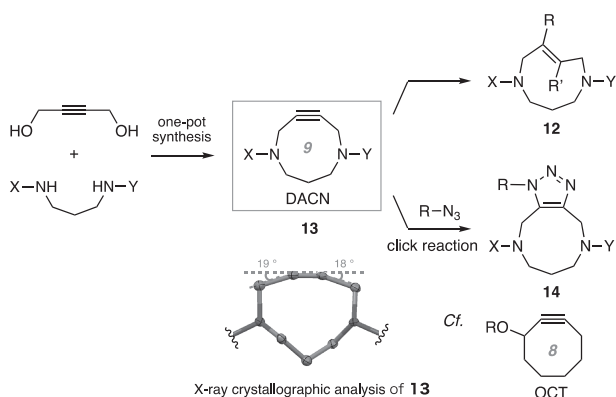
学生諸君といろいろ議論した末に、「もしやエーテル **10** はキラル分子ではなかろうか」との考えに至った。しかしながら当時、手元にあったキラルカラムでは **10** のエナンチオマーを分離することができず確証は得られなかった。結局は古典的な旋光度測定が有効であった。すなわち、上記反応で回収された **10** の旋光度を測定したところ、光学活性であることが鮮やかに示され、この分子がキラル分子であることが実証された¹⁰⁾。

つまり、エーテル **10** 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 (環反転によって起こる) が十分に遅いため、**10** は安定な面不斉を有するキラル分子であっ

ただ。それゆえに、上述の反応では、「複合キラル塩基との反応によって10の両エナンチオマー間での速度論的分割が起こった」と理解できる。当初の目的であった不斉転位の結果はさておき「10のような単純な分子もキラルなのか」と言う点に驚き、感動した。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。さらに10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1,000年以上～数分の様々な動的な面不斉分子を作り出せることが分かった^{11,12)}。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。またこの面不斉分子の研究が後述の「DYASINとの出会い」をもたらしてくれた。

クリック反応素子 DACN との出会い

2011年頃、我々は、上述の面不斉分子の研究を続ける中で2つの窒素官能基を有する類縁体であるジアミノアルケン12を設計し、その合成前駆体としてアルキン13を調製した(スキーム6)。13を手にして、また、その単結晶X線構造解析を行ってあらためて、そのアルキン部分が大きく歪んでいるにもかかわらず安定であり、「普通に扱える」ことに驚いた。その一方で歪んだアルキンならばアジドとクリック反応するのではないかと考えてベンジルアジドと混ぜると触媒なしでクリック反応生成物のトリアゾール14が収率良く得られた(ちょっと感動)¹³⁾。我々はこのアルキン13をDACN(ダクン)と名付けた(4,8-diazacyclononyneの略語)。



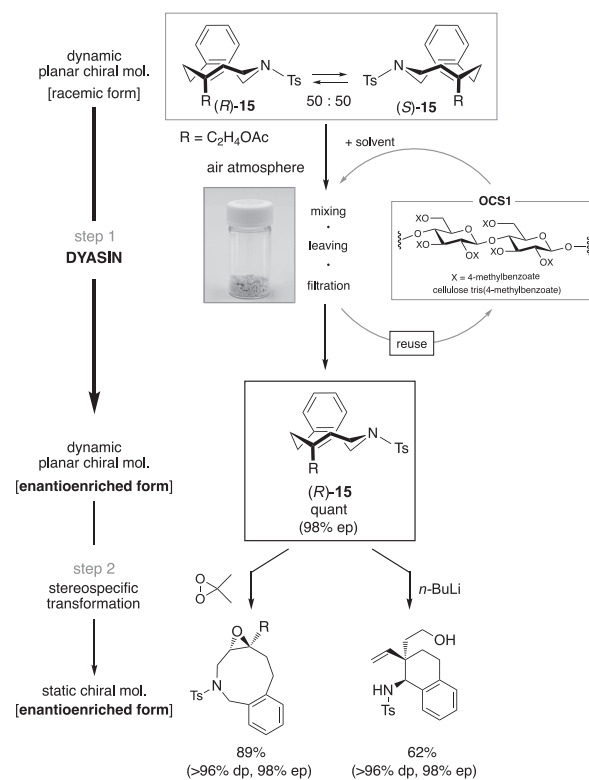
Scheme 6 Synthesis of DACN 13 and its reaction.

その後の検討を経てこの分子がクリック反応素子として色々と優れていることが分かった。その特長は、1)十分なクリック反応性:アジドとの無触媒クリック反応がこれまで広く用いられてきたシクロオクチン(OCT)よりも速やかに進行する。2)熱的、化学的に安定:OCT等のように加熱で三量体を与えたりチオールとの付加反応を生じたりしない。3)多分子連結機能:2つの窒素

官能基にも置換基を導入できるので計3つの分子を連結・集積化することができる。4)合成容易:2-ブチン-1,4-ジオールと、1,3-ジアミノプロパン誘導体からワンポットで合成することができる。など¹⁴⁾。その後、諸先生との共同研究で生体分子の集積化や機能性分子の機能化など色々な局面で利用できることが分かった(感動)¹⁵⁾。今や種々のDACN誘導体が市販されるようになり、多くの方にご利用頂いている(感動)。

DYASIN との出会い

前述のように10のような面不斉分子のキラリティーは動的であり、構造によっては立体化学的に不安定な「儂いキラル分子」となる。「儂いキラリティー」は10の類縁体以外にも多様な面不斉分子、軸不斉分子、らせん不斉分子などに見受けられる。そのようなキラル分子は有機合成化学の観点からは「簡単にラセミ化してしまうので扱いづらく合成的価値が低いキラル分子」と見なされてきた。これに対して我々は「儂い」を「しなやか」と捉え直してその特性を上手く利用すればラセミ体から簡単に光学活性体が得られるのではないかと着想した。すなわち、ラセミ体の動的キラル分子に適切な光学活性キラル分子:外的キラル因子(OCS: outer chiral source)を作用させると両者の相互作用はエナンチオマー間で異なるために熱力学的支配下での偏りが生じて光学活性な動的キラル分子が得られるという至極簡単な理屈である。実際にラセミ体の面不斉中員環アミド15を有機溶媒に溶かしてOCSとしてキラルポリマーを混ぜて放置するだけで光学活性体となることが分かった(感動)(スキーム



Scheme 7 DYASIN of planar chiral cyclic amide.

7)。特に糖鎖誘導型ポリマーを用い、室温下で約1日間作用させると、(R)-15がほぼ単一のエナンチオマー(>95% ep)(ep: enantiomeric purity)として定量的に得られた¹⁶⁾。我々はこの手法を動的不斉誘起法〔DYASIN(ダイアシン): dynamic asymmetric induction〕と称している。

DYASINは結合の開裂・形成という過程、すなわち「反応」を含まないので「不斉合成ではない」。なお得られた光学活性な15は光学活性なキラル炭素分子に立体特異的に変換することができる(立体化学の定着)。DYASINは面不斉分子に限らず、らせん不斉分子、軸不斉分子など多様な動的キラル分子に適用できる¹⁷⁾。従来、キラル分子を光学活性体として得る手法は1)光学分割、2)不斉合成、にはほぼ限られていたがDYASINは第三の手法として大きな可能性を有している¹⁸⁾。

結 語

本稿では私共の「研究課題との出会い」とその際の幾ばくかの感動について述べさせて頂いた。それらは実験台上での観察事実に導かれた「非意図的」な出会いであり、「行き当たりばったり」とも言えるが、そもそも当初、何を研究しようと考え、どのような分子を扱っているかによって定められた必然的な出会いだったのかもしれない。予期せぬ新しい扉が開き、新しい科学にいざなわれることは感動的であり、楽しい。願わくは今後、より冒険的な研究課題に出会いたいものである。

謝 辞 本研究の成果は、共同研究者の皆さんの才能と努力の賜です。ここに敬意を表します。また恩師の先生方に感謝の意を表します。

文 献

- (a) K. Tomooka, H. Yamamoto, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3317(1996); (b) K. Tomooka, H. Yamamoto, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 4500(2000)
- (a) K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, P.-H. Keong, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1917(1999); (b) K. Tomooka, M. Kikuchi, K. Igawa, M. Suzuki, P.-H. Keong, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 4503(2000)
- (a) K. Tomooka, A. Nakazaki, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 408(2000)
- Selected papers: (a) K. Igawa, J. Takada, T. Shimono, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 16132(2008); (b) K. Igawa, N. Kokan, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 728(2010); (c) K. Igawa, D. Yoshihiro, N. Ichikawa, N. Kokan, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12745(2012); (d) K. Igawa, D. Yoshihiro, Y. Abe, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **55**, 5814(2016)
- 総合論文、解説: (a) 井川和宣, 友岡克彦, 化学, **72**, (2), 12(2017); (b) K. Igawa, K. Tomooka, *Chiral Silicon Molecules in Organosilicon Chemistry: Novel Approaches and Reactions* (Eds: T. Hiyama, M. Oestreich), Chap. 14, Wiley, Weinheim, Germany, 2019; (c) 井川和宣, 友岡克彦, *ファルマシア*, **56**, 411(2022)
- M. Murakami, K. Sakita, K. Igawa, K. Tomooka, *Org. Lett.*, **8**, 4023(2006)
- K. Igawa, Y. Kawasaki, S. Nozaki, N. Kokan, K. Tomooka, *J. Org. Chem.*, **85**, 4165(2020)

- Selected papers: (a) K. Igawa, K. Sakita, M. Murakami, K. Tomooka, *Synthesis*, **2008**, 1641; (b) K. Igawa, Y. Kawasaki, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **40**, 233(2011); (c) K. Igawa, Y. Kawasaki, K. Nishino, N. Mitsuda, K. Tomooka, *Chem. Eur. J.*, **20**, 9255(2014)
- (a) K. Tomooka, N. Komine, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5513(1998); (b) K. Tomooka, K. Yamamoto, T. Nakai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 3741(1999)
- K. Tomooka, N. Komine, D. Fujiki, T. Nakai, S. Yanagitsuru, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12182(2005)
- Selected papers: (a) K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, S. Yanagitsuru, K. Uehara, *Org. Lett.*, **8**, 963(2006); (b) K. Tomooka, M. Suzuki, K. Uehara, M. Shimada, T. Akiyama, *Synlett*, **2008**, 2518; (c) K. Tomooka, T. Akiyama, P. Man, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6327(2008); (d) K. Uehara, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **38**, 1028(2009); (e) K. Tomooka, T. Ezawa, H. Inoue, K. Uehara, K. Igawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 1754(2011); (f) K. Tomooka, C. Iso, K. Uehara, M. Suzuki, R. Nishikawa-Shimono, K. Igawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10355(2012); (g) K. Igawa, T. Kawabata, R. Ni, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **42**, 1374(2013); (h) K. Tomooka, S. Miyasaka, S. Motomura, K. Igawa, *Chem. Eur. J.*, **20**, 7598(2014); (i) K. Igawa, T. Kawabata, K. Uehara, K. Tomooka, *Heterocycles*, **90**, 901(2015); (j) K. Igawa, K. Machida, K. Noguchi, K. Uehara, K. Tomooka, *J. Org. Chem.*, **81**, 11587(2016); (k) J. Hayashi, K. Uehara, Y. Ano, Y. Kawasaki, K. Igawa, K. Tomooka, *Heterocycles*, **99**, 856(2019); (l) Y. Kawasaki, S. Tanak, K. Igawa, K. Tomooka, *Heterocycles*, **105**, 352(2022); (m) J. Hayashi, M. Suzuki, M. Shimada, Y. Kawasaki, K. Igawa, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **51**, 636(2022)
- 総合論文: (a) 友岡克彦, 有機合成化学協会誌, **75**, 1001(2017); (b) K. Igawa, K. Uehara, Y. Kawasaki, K. Tomooka, *Chirality*, **34**, 824(2022)
- R. Ni, N. Mitsuda, T. Kashiwagi, K. Igawa, K. Tomooka, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 1190(2015)
- Selected papers: (a) K. Igawa, S. Aoyama, Y. Kawasaki, T. Kashiwagi, Y. Seto, R. Ni, N. Mitsuda, K. Tomooka, *Synlett*, **28**, 2110(2017); (b) Y. Kawasaki, Y. Yamanaka, Y. Seto, K. Igawa, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **48**, 495(2019)
- (a) N. Mihara, Y. Yamada, H. Takaya, Y. Kitagawa, K. Igawa, K. Tomooka, H. Fujii, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.*, **25**, 3369(2019); (b) R. Masuda, Y. Kawasaki, K. Igawa, Y. Manabe, H. Fujii, N. Kato, K. Tomooka, J. Ohkanda, *Chem. Asian J.*, **15**, 742(2020); (c) T. Sugahara, A. E. Ferao, A. R. Planells, J.-D. Guo, S. Aoyama, K. Igawa, K. Tomooka, T. Sasamori, D. Hashizume, S. Nagase, N. Tokitoh, *Dalton Trans.*, **49**, 7189(2020)
- K. Igawa, Y. Kawasaki, Y. Ano, T. Kashiwagi, K. Ogawa, J. Hayashi, R. Morita, Y. Yoshioka, K. Uehara, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **48**, 726(2019)
- Y. Kawasaki, R. Kamikubo, Y. Kumegawa, K. Ogawa, T. Kashiwagi, Y. Ano, K. Igawa, K. Tomooka, *Chem. Commun.*, **58**, 1605(2022)
- 解説: 河崎悠也, 井川和宣, 友岡克彦, 化学, **77**, (9), 24(2022)

(2022年7月10日受理)

PROFILE

友岡克彦 九州大学先端物質化学研究所・教授 理学博士
〔経歴〕1988年慶應義塾大学理工学研究科博士課程修了, 1988年東京工業大学工学部助手, 1991-93年Stanford大学博士研究員, 1998年東京工業大学工学部助教授。2007年1月より現職。〔専門〕有機化学。〔連絡先〕e-mail: ktomooka@cm.kyushu-u.ac.jp