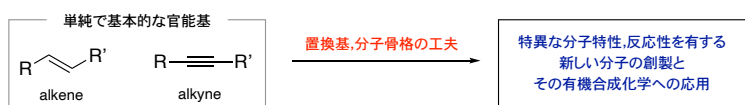


# 新しい特性を有するアルケン，アルキンの創製と応用

九州大学 先導物質化学研究所

友岡 克彦

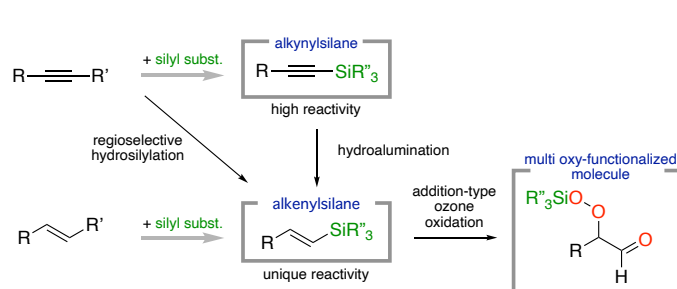
**緒言** 有機合成化学の進歩には新しい分子と反応の創出が不可欠であるがそれらの基盤をなす官能基の種類は限られている。それ故に分子や反応の多様性を獲得するためには既存の官能基に新しい特性を付与することが必要となる。我々はこれまでに行ってきた幾つかの研究を通じて、最も基本的な官能基の一つである炭素-炭素不飽和結合（アルケン，アルキン）の置換基や分子骨格を僅かに工夫すると特異な分子特性や反応性が発現することを見出した。



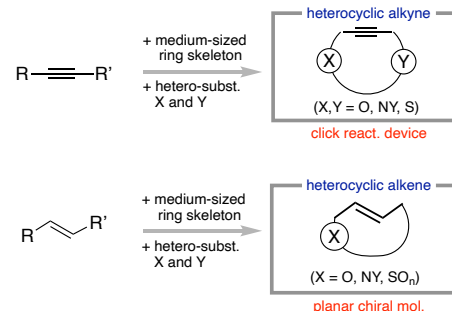
Scheme 1 General Concept

本講演では特に，アルキン，アルケンへの「ケイ素置換基の導入効果」およびアルケン，アルキンを「中員環骨格に組み込むことによる効果」についてご紹介したい。

Design of Substituent → **Silyl Substituent**



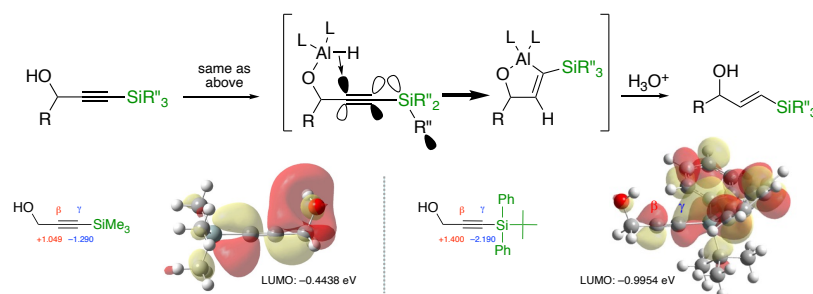
Design of Skeleton → **Medium-sized Ring System**



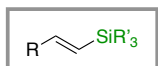
Scheme 2 Development of Novel Alkene and Alkyne

## 1. ケイ素置換基の効果

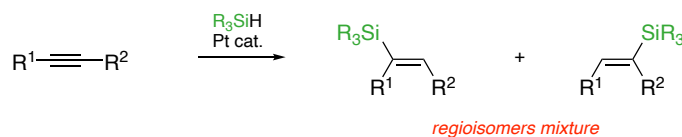
i) シリルアルキンの化学 アルキン末端にケイ素置換基を導入するとβ位炭素の求電子性が著しく向上し、ヒドロアルミニウム化反応やカルボリチオ化反応等が速やかに進行してシリルアルケンが収率良く得られることを見出した<sup>1</sup>。本法はアルキンの新しい活性化法として有用である。



Scheme 3 Hydroalumination of  $\gamma$ -SiR<sub>3</sub>-substituted Propargylic Alcohols

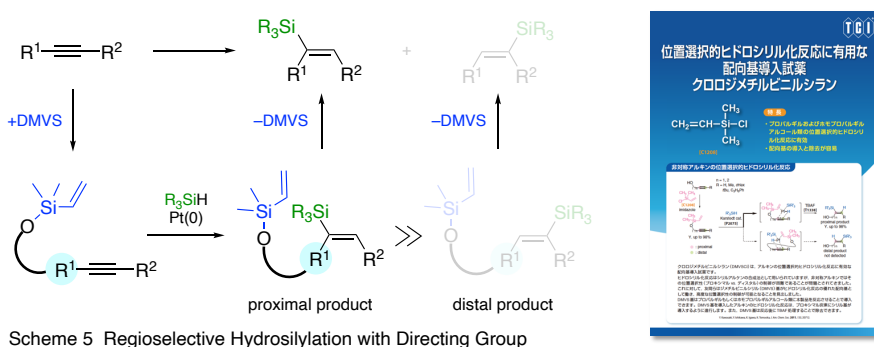


ii) シリルアルケンの化学 アルキンのヒドロシリル化反応はシリルアルケンの合成法として優れているが非対称アルキンの反応では位置選択性の制御が困難であった。



Scheme 4 Problem of Hydroosilylation in Unsymmetric Alkyne System

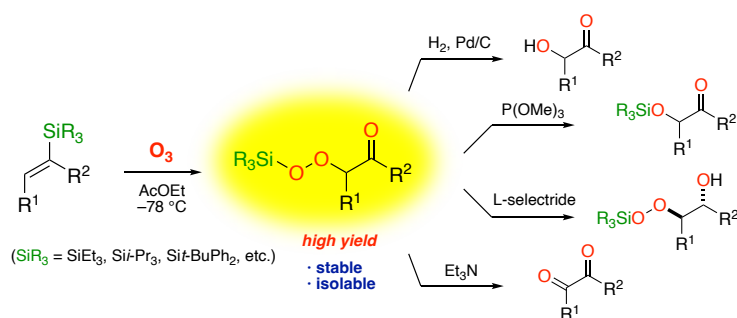
これに対して我々はアルキンの適切な位置にジメチルビニルシロキシ基 (DMVS) を導入するとそれが配向基として働いてヒドロシリル化反応が位置選択的に進行することを見出した<sup>2</sup>。本法により多様なシリルアルケンの精密合成が可能になった。



Scheme 5 Regioselective Hydroosilylation with Directing Group

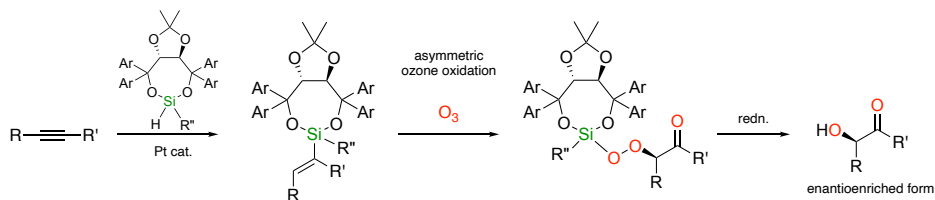


一方、我々は、シリルアルケンにオゾン进行させると $\alpha$ -シリルペルオキシカルボニル化合物が収率良く得られることを見出した<sup>3</sup>。これは「炭素-炭素二重結合をオゾン酸化すると酸化的開裂が起こる」というこれまでの常識を覆すものであり、オゾン酸化の新しい可能性を示している。この「付加型オゾン酸化」で得られる $\alpha$ -シリルペルオキシカルボニル化合物はアシロインや1,2-ジオールの誘導体、1,2-ジケトンなど多様な含酸素分子への変換が可能であり合成的有用性が高い。



Scheme 6 Addition-type Ozone Oxidation of Alkenylsilane

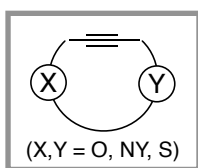
さらにまた、シリルアルケンのケイ素上にキラルな置換基を導入することで付加型オゾン酸化の立体化学を制御する「不斉オゾン酸化」の開発にも成功した<sup>4</sup>。



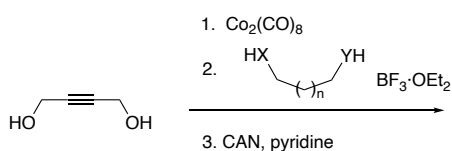
Scheme 7 Asymmetric Ozonolysis

前述のシリルアルキンや非対称アルキンの変換反応と付加型オゾン酸化を組み合わせると総じてアルキン、アルケンを起点とする多酸素官能基化分子の効率的合成法となる。

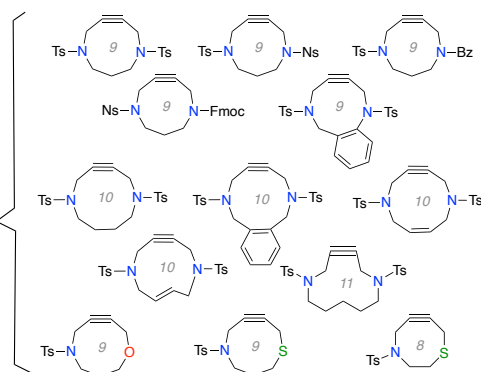
## 2. 中員環骨格の効果



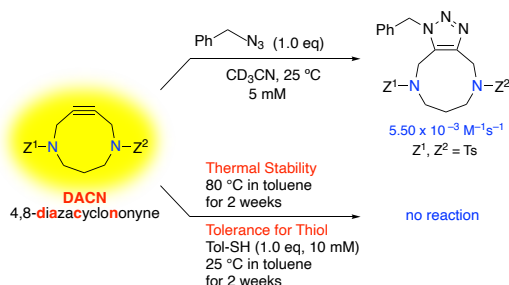
i) 含ヘテロ中員環アルキンの化学 我々はアルキンをヘテロ中員環骨格に組み込んだ「含ヘテロ中員環アルキン」を設計し、これを二重 Nicholas 反応を鍵段階とする経路で効率的に合成することに成功した<sup>5</sup>。



Scheme 8 Synthesis of Heteroatom-embedded Medium-sized Cycloalkynes



本法により得られる含ヘテロ中員環アルキン、特にヘテロ原子として窒素を二つ導入した9員環ジアミノアルキン DACN (ダクン) は熱的に、かつ、化学的に安定であるにもかかわらず、無触媒条件下でアジドと特異的に反応して付加環化体を与えるという特性を有しており、クリック反応素子として有用である<sup>6</sup>。



Scheme 9 Reactivity and Stability of DACN

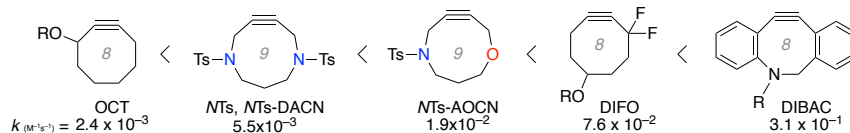
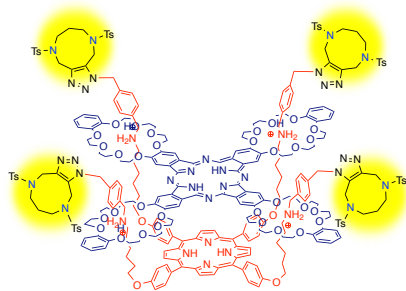
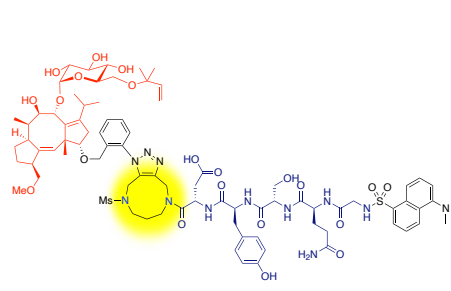


Fig. 1 Rate of Click Reaction of Cycloalkynes: Reaction with Benzylazide (1.0 eq) in CD<sub>3</sub>CN (5 mM) at 25 °C

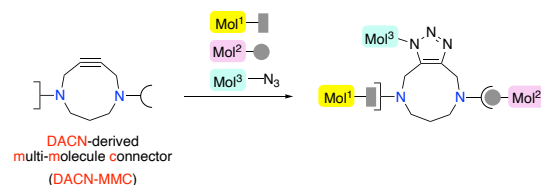


Heterodimer of Porphyrine and Phthalocyanine Four-fold Rotaxane: Novel Electrochemical Catalyst  
Fig. 2 Application of DACN

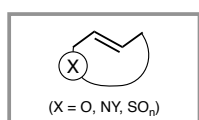
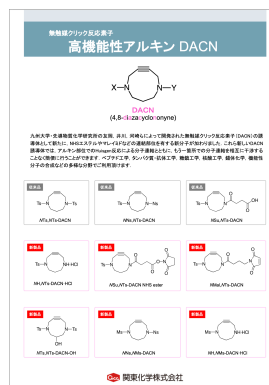


Copper-free Huisgen Cycloaddition for the 14-3-3-Templated Synthesis of Fusicoccin-Peptide Conjugates

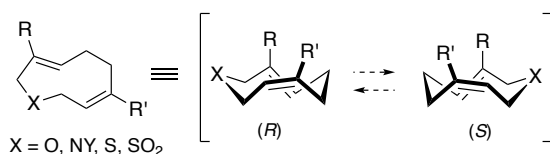
更に最近, DACN の環内窒素に NHS エステルやマレイミドなどの連結部位を導入した誘導体 (DACN-MMC) を開発した. それらは多分子連結素子として有用である.



Scheme 10 DACN-MMC



ii) 含ヘテロ中員環アルケンの化学 我々は *E*-アルケンを含ヘテロ中員環骨格に組み込んで含ヘテロ中員環アルケンとすると面不斉が発現することを見出し, ジアリル骨格を有する面不斉 9 員環エーテル, アミン, スルフィド, スルホンを創り出すことに成功した<sup>7,8</sup>.



Scheme 11 Planar Chiral Diallylic 9-membered Heterocycles

それら含ヘテロ中員環アルケンの最安定配座は環内の *E*-, *Z*-2 つのアルケンの  $\pi$  面が互いに向かい合った (*S*) 体もしくは (*R*) 体であり, かつまた, それら両配座間の相互変換が十分に遅いためにアルケンに面不斉が発現する. それらの両エナンチオマーはキラル固定相を充填したカラムによる HPLC 分析で分離することができ, その多くについてはセミ分取カラムによる両エナンチオマーの単離, 旋光度測定も行なえる. トシルアミド (X = NTs) の例を示す.

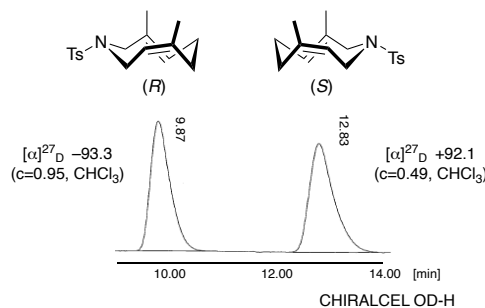


Fig. 3 HPLC Analysis of Planar Chiral Nitrogen Cycle

さらに 9 員環 *o*-シクロフェン<sup>9</sup>, 8 員環ジアルコキシシラン<sup>10</sup>, 9 員環ケトンおよびそのエノラート誘導体<sup>11</sup> なども合成し, 立体化学挙動を精査したところいずれも面不斉を有していることが明らかになった.

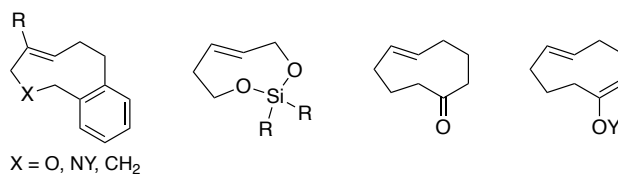


Fig. 4 Planar Chiral Cyclic Molecules

それらの立体化学的安定性は環内のヘテロ官能基，環員数，アルケン上の置換基によって大きく変化する．それらを適切に調整することで「ほぼ静的な面不斉分子」から「極めて動的な面不斉分子」まで望みの立体化学的安定性を有する分子を創り出すことが出来る．

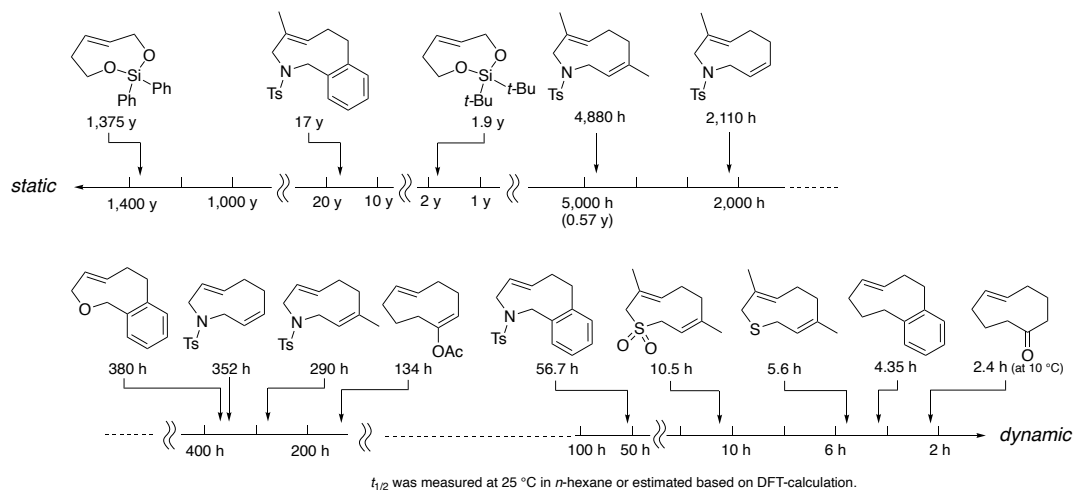
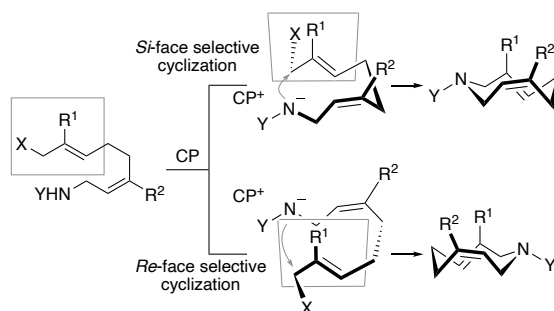


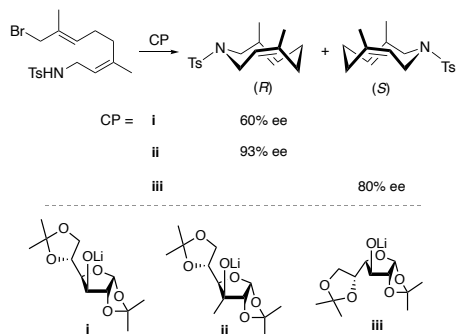
Fig. 5 Stereochemical Stability of Planar Chiral Cyclic Molecules: Half-lives of the Optical Activity

光学活性な面不斉含ヘテロ中員環アルケンには前述の様に両エナンチオマーの分離によって調製できるがより効率的に得るには不斉合成することが好ましい．我々は，アキラルな前駆体の環化段階の立体化学を制御する「不斉環化法」による不斉合成を検討した．

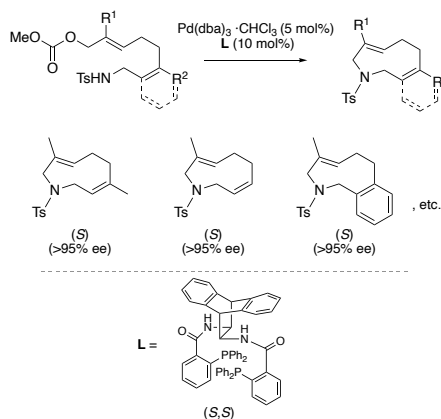


Scheme 12 Strategy for Enantioselective Synthesis of Planar Chiral Nitrogen Cycle

その結果として，キラルプロモーター（CP）として糖由来のキラルアルコキシドを用いる不斉環化法<sup>12a</sup>および，分子内辻-Trost反応による触媒的不斉環化法<sup>12b</sup>の開発に成功した．

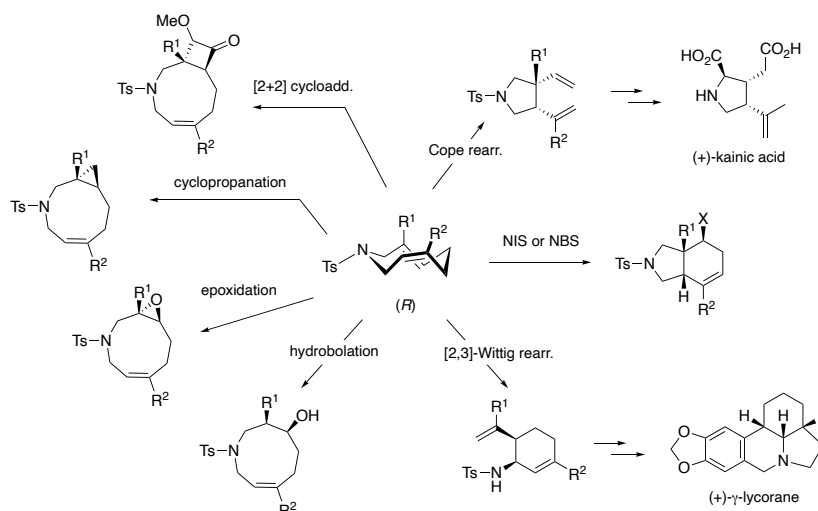


Scheme 13 Asymmetric Synthesis of Planar Chiral Nitrogen Cycle based on Enantioselective Cyclization using Chiral Alkoxide



Scheme 14 Asymmetric Synthesis of Planar Chiral Nitrogen Cycles based on Enantioselective Intramolecular Tsuji-Trost Reaction

含ヘテロ中員環アルケンの面不斉は各種反応によって立体特異的に炭素中心性不斉に変換することができる。それゆえに光学活性な含ヘテロ中員環アルケンは不斉合成素子として有用である。また、不斉反応剤や不斉配位子として応用することもできる。



Scheme 15 Stereoselective Transformation of Planar Chiral Nitrogen Cycle

## 参考文献

1. Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 232.
2. Kawasaki, Y.; Ishikawa, Y.; Igawa, K.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20712.
3. (a) Murakami, M.; Sakita, K.; Igawa, K.; Tomooka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4023. (b) Igawa, K.; Sakita, K.; Murakami, M.; Tomooka, K. *Synthesis* **2008**, 1641. (c) Igawa, K.; Kawasaki, Y.; Tomooka, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 233. (d) Igawa, K.; Kawasaki, Y.; Nozaki, S.; Kokan, N.; Tomooka, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4165.
4. Igawa, K.; Kawasaki, Y.; Nishino, K.; Mitsuda, N.; Tomooka, K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9255.
5. (a) Ni, R.; Mitsuda, N.; Kashiwagi, T.; Igawa, K.; Tomooka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1190. (b) Igawa, K.; Aoyama, S.; Kashiwagi, T.; Seto, Y.; Ni, R.; Mitsuda, N.; Tomooka, K. *Synlett* **2017**, *28*, 2110. (c) Kawasaki, Y.; Yamanaka, Y.; Seto, Y.; Igawa, K.; Tomooka, K. *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 495.
6. (a) Mihara, N.; Yamada, Y.; Takaya, H.; Kitagawa, Y.; Aoyama, S.; Igawa, K.; Tomooka, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7508. (b) Mihara, N.; Yamada, Y.; Takaya, H.; Kitagawa, Y.; Igawa, K.; Tomooka, K.; Fujii, H.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3369. (c) Yamada, Y.; Morita, K.; Mihara, N.; Igawa, K.; Tomooka, K.; Tanaka, K. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 11477. (d) Sugahara, T.; Ferao, A. E.; Planells, A. R.; Guo, J.-D.; Aoyama, S.; Igawa, K.; Tomooka, K.; Sasamori, T.; Hashizume, D.; Nagase, S.; Tokitoh, N. *Dalton*

- Trans.* **2020**, *49*, 7189. (e) Masuda, R.; Kawasaki, Y.; Igawa, K.; Manabe, Y.; Fujii, H.; Kato, N.; Tomooka, K.; Ohkanda, J. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 742. (f) Tsuda, T.; Arai, A.; Kita, M. *Chem. Asian J.* **2022**, e202200631.
7. Reviews: (a) 友岡克彦, *有機合成化学協会誌*, **2017**, *75*, 1001. (b) Igawa, K.; Uehara, K.; Kawasaki, Y.; Tomooka, K. *Chirality* **2022**, *34*, 824. (c) 河崎悠也, 井川和宣, 友岡克彦, *化学*, **2022**, *77*(9), 24.
8. (a) Tomooka, K.; Komine, N.; Fujiki, D.; Nakai, T.; Yanagitsuru, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12182. (b) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Shimada, M.; Yanagitsuru, S.; Uehara, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 963. (c) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Uehara, K.; Shimada, M.; Akiyama, T. *Synlett* **2008**, 2518. (d) Tomooka, K.; Akiyama, T.; Man, P.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6327. (e) Uehara, K.; Tomooka, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1028. (f) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Shimada, M.; Ni, R.; Uehara, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4926. (g) Hayashi, J.; Uehara, K.; Ano, Y.; Kawasaki, Y.; Igawa, K.; Tomooka, K. *Heterocycles* **2019**, *99*, 856.
9. (a) Tomooka, K.; Iso, C.; Uehara, K.; Suzuki, M.; Nishikawa-Shimono, R. Igawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10355. (b) Igawa, K.; Machida, K.; Noguchi, K.; Uehara, K.; Tomooka, K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11587. (c) Tomooka, K.; Iso, C.; Hashimoto, Y.; Suzuki, M.; Kawasaki, Y.; Tomooka, K. *Chem. Lett.* **2022**, *51*, 788.
10. Tomooka, K.; Miyasaka, S.; Motomura, S.; Igawa, K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7598.
11. (a) Tomooka, K.; Ezawa, T.; Inoue, H. Uehara, K. Igawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1754. (b) Tomooka, K.; Inoue, H.; Igawa, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 591.
12. (a) Tomooka, K.; Uehara, K.; Nishikawa, R.; Suzui, M.; Igawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9232. (b) Igawa, K.; Ichikawa, N.; Ano, Y.; Katanoda, K.; Ito, M.; Akiyama, T.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7294.