

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：35413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07881

研究課題名(和文) 未踏の化学種アレニミドの合成とその反応性の解明

研究課題名(英文) Synthesis and Reaction of N-Allenylimides

研究代表者

末田 拓也 (Sueda, Takuya)

広島国際大学・薬学部・准教授

研究者番号：40260682

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：N-アルキニル及びアレニルアミドに関する研究は幅広く行われており、有機合成化学における合成素子としても重要な位置を占めるようになってきている。一方、それらのイミド誘導体に関しては未踏の領域であった。我々はN-アルキニルイミドの合成に世界で初めて成功し、1級のアルキニルアミン等価体としての有用性や、アミド誘導体とは全く異なる特徴的な反応性も見出している。今回、N-アルキニルイミドの銀塩によるN-アレニルイミドへの異性化に初めて成功し、さらにその有機合成化学における有用性として、生理活性が大いに期待できる新規な3環性のヘテロ環の合成に適用できることを見出した。

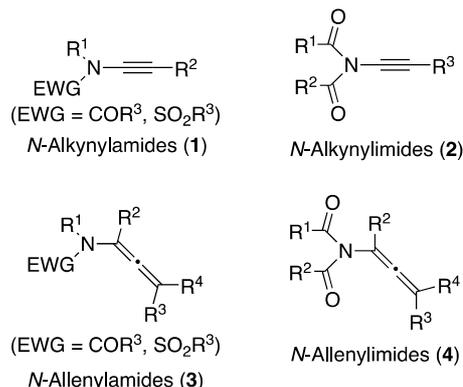
研究成果の概要(英文)：Among the heteroatom-substituted alkynes and allenes, those with nitrogen substitutions have become an important building block in modern organic synthesis. In contrast to the well-defined ynamides and allenamides, to date, there are little examples of imide derivatives. We have recently reported the Cu-catalyzed coupling of alkynyl(triaryl)bismuthonium salts with imides to furnish the first reliable synthetic method of ynimides. Now we found a first convenient approach for the synthesis of internal allenimides via silver-mediated isomerization of ynimides. Allenimides could be used as synthetic building units in the synthesis of heterocyclic compounds.

研究分野：有機合成化学

キーワード：N-アレニルイミド アレニミド ヘテロ環合成 N-アルキニルイミド イニミド アレナミド イナミド

1. 研究開始当初の背景

N-アルキニルアミド(1)は安定性と窒素原子のローンペアの炭素-炭素三重結合への電子供与が極めて絶妙なバランスを保っているため、その三重結合上での位置選択的な反応が可能であり、現在最も研究されている*N*-アルキニルアミン誘導体である。一方我々は、窒素原子上にカルボニル基を二つ有する*N*-アルキニルイミド(2)を世界で初めて合成することに成功すると共に、*N*-アルキニルアミド(1)では困難な1級の*N*-アルキニルアミン等価体として上手く利用できることを報告している。



N-アルキニルアミド(1)と同様に、*N*-アレニルアミド(3)もまた、有機合成化学における合成素子として、近年大変注目されているが、*N*-アレニルイミド(4)に関してはこれまでに数報しか報告されていない、未踏の化学種であった。これはその合成法が確立されていないことが原因であると予想され、特に単純なアルキル基を有する内部アレン誘導体については、末端アレン誘導体を合成する一般的な手法の*N*-プロパルギルイミドの塩基による異性化反応からは合成が困難であり、未知の化合物であった。

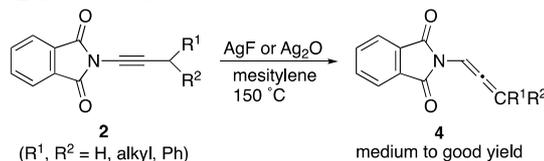
2. 研究の目的

上述の様に、*N*-アレニルイミド(4)はその合成が困難であることからこれまでにほとんど研究されていない。我々は偶然にも*N*-アルキニルイミド(2)に酸化銀を作用させると、極めて低収率ではあるが*N*-アレニルイミド(4)への異性化反応が進行することを見出した。そこで、*N*-アレニルイミド(4)の新規で簡便な合成法の確立、さらに有機合成化学における合成素子としての有用性の調査を目的に本研究課題を実施した。

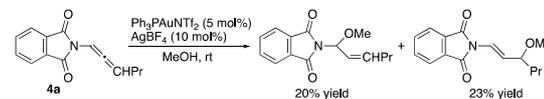
3. 研究の方法、及び4. 研究成果

N-アルキニルイミド(2)に種々の金属塩を作用させて*N*-アレニルイミド(4)への異性化反応を精査した結果、 π -ルイス酸性を有する金属触媒で、かつその対アニオンにはある程度の塩基性を有するものが良いことを見出した。また本異性化反応には加熱が必要であり、特にマイクロ波照射や加圧下に行うと*N*-アレニルイミド(4)の収率が著しく向上す

ることが判明した。なおプロパルギル位が2級炭素原子の*N*-アルキニルイミド(2)では触媒量の銀塩でも収率良く*N*-アレニルイミド(4)への異性化が進行するが、プロパルギル位が3級炭素原子の場合、化学量論量の銀塩が必要である。



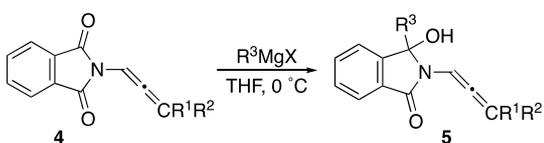
N-アルキニルアミド(1)はLewis酸存在下にそのアルキニル基へ求核剤が位置選択的に付加することが特徴である。一方*N*-アルキニルイミド(2)は、同条件下にアルキニル基ではなく、カルボニル基に付加することを見出している。そこで種々のLewis酸存在下に、*N*-アレニルイミド(4)にアルコールやアミン等の求核剤を作用させた。しかし、カルボニル基への付加は進行せず、求核剤がアレニル基へ付加した生成物のみが得られた。



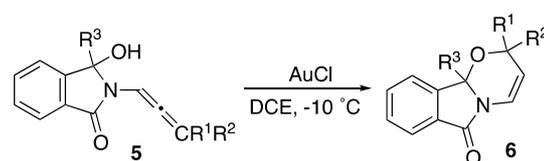
その原因について分子軌道計算を用いて解析したところ、*N*-アルキニルイミド(2)と比較して*N*-アレニルイミド(4)では窒素原子のローンペアのカルボニル基への電子供与が大きいことが判明した。

second order perturbation theory analysis of Fock matrix in NBO basis (B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP-6-31G(d))			
	donor NBO	acceptor NBO	E (kcal/mol)
2	N (lone pair)	N-C=O (*)	39.4
		N-C C (*)	27.0
4	N (lone pair)	N-C=O (*)	45.1
		N-C=C (*)	20.7

炭素求核剤は*N*-アレニルイミド(4)のカルボニル基に付加して*N*-アレニル-3-ヒドロキシシンドリノン(5)が良好な収率で得られた。



5に種々のLewis酸を作用させると、3環性のヘテロ環(6)が極めて高いジアステレオ選択性で構築できることを見出した。



なお、*N*-アルキニル-3-ヒドロキシシンドリノンに種々のLewis酸を作用させると、その

5 員環の開裂と再構築によりオキサゾールに異性化するが、*N*-アレニル-3-ヒドロキシインドリノン(5)では環の開裂を全く伴わず、単純な分子内環化反応が進行したことは、窒素原子上のアルキニル基とアレニル基の反応性への影響を示す大変興味深く、また今後の調査において重要な知見の一つとなった。

このように、カルボニル基とアレニル基を基軸とするヘテロ環の新規合成法としての*N*-アレニルイミド(4)の適用を見出したが、有機合成化学における4のもう一つの重要な有用性として、1級の*N*-アレニルアミン等価体としての利用が考えられた。しかし*N*-アレニルアミド(3)で報告されている種々の環化付加反応について、*N*-アレニルイミド(4)を用いて検討したが、目的とする付加体は全く得られず、4の回収または分解が観測されるだけであった。上述の分子軌道計算から、窒素原子のローンペアのアレニル基への電子供与が小さく、その結果アレニル基の求核性が小さいことが原因と考えられる。今後の課題として、*N*-アレニルイミド(4)のアレニル基の電子密度を上げて、その反応性を向上させる手法を開発することが挙げられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

1 One-pot synthesis of triazole-fused isoindoles from *o*-alkynylbenzaldehydes and trimethylsilyl azide
Okamoto, Noriko; Sueda, Takuya; Minami, Hideki; Yanada, Reiko

Tetrahedron Lett. 1461-1464 (2018)

DOI: 10.1016/j.tetlet.2018.03.002

2 Reaction of 2-propargylphenyl carbamates with diphenyliodonium salts via Meyer-Schuster rearrangement

Minami, Hideki; Okamoto, Noriko; Sueda, Takuya; Sakaguchi, Takatsugu; Ishikura, Minoru; Yanada, Reiko

Tetrahedron Lett. 4277-4280(2017)

DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.09.079

3 Regioselective Arylative Ring-Closing Reaction of 2-Alkynylphenyl Derivatives: Formation of Arylated Benzoxazin-2-ones, Benzoxazin-2-amines and 2,3-Disubstituted Indoles

H. Minami, T. Kanayama, R. Tanaka, N. Okamoto, T. Sueda, R. Yanada

Eur. J. Org. Chem. 5990-6000 (2016)

DOI: 10.1002/ejoc.201601162

4 Copper-Catalyzed Isomerization of α -Hydroxy Ynamides

T. Sueda, N. Okamoto, R. Yanada *SYNFACT* 959 (2016).

DOI: 10.1055/s-0035-1561876

5 Copper-Catalyzed Tandem Decyclization- Cyclization Reaction of *N*-Alkynyl-3-hydroxyisoindolin-1-ones

Generated from *N*-Alkynyl Phthalimides: Selective Synthesis of ortho-(2-Oxazolyl)phenyl Ketones

T. Sueda, N. Okamoto, R. Yanada

J. Org. Chem. 5745-5751 (2016).

DOI: 10.1021/acs.joc.6b00888

6 Tandem Reaction of Enynyl Acetate: Precursor of Allenyl Ketones

N. Okamoto, T. Sueda, R. Yanada

Chem. Pharm. Bull. 941-946 (2016).

DOI: 10.1248/cpb.c16-00170

7 Copper-Catalyzed Tandem Amide *N*-Arylation and Regioselective Cyclization of 2-Alkynylbenzamides

H. Minami, T. Sueda, N. Okamoto, Y. Miwa, M. Ishikura, R. Yanada

E. J. Org. Chem. 541-548 (2016).

[学会発表](計15件)

1 *N*-アレニルフタルイミドの環の開裂と再構築による複素環合成

末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子

日本薬学会第137年会(2018年3月)金沢, 27PA-pm055

2 *ortho*-アルキニルベンズアルデヒドのタンデム反応によるトリアリール型インドール誘導体の合成

岡本典子, 藤岡陽水, 和田卓也, 末田拓也, 柳田玲子

日本薬学会第137年会(2018年3月)金沢, 27PA-pm054

3 *N*-アレニル-3-ヒドロキシインドリノンの環の開裂と再構築による複素環の合成

末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子

第43回反応と合成の進歩シンポジウム(2017年11月)富山, 2P-60

4 アルキニル誘導体の環化反応を経る複素環合成

岡本典子, 南英輝, 末田拓也, 柳田玲子

第43回反応と合成の進歩シンポジウム(2017年11月)富山, 2P-71

5 *N*-アレニルフタルイミドの環の開裂及び再構築による複素環合成

末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子

第56回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会(2017年10月)徳島, 21D-11-00

6 *ortho*-アルキニルベンズアルデヒドのタンデム反応によるトリアリール縮環型インドール誘導体の合成

岡本典子, 藤岡陽水, 和田卓也, 末田拓也, 柳田玲子

第56回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会(2017年10月)徳島, 21D-11-10

7 2-アルキニルキニルフェニル誘導体の位置選択的アリール化-環化反応の開発

南英輝, 金山拓矢, 田中玲詩, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子

日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月) 仙台, 25PA-am137

8 *N*-アルキニル-3-ヒドロキシソインドリノンの環開裂反応を利用したオキサゾロンの合成

伊藤醇, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月) 仙台, 25PA-am129

9 -ヒドロキシイナミドへの 1,3-ジカルボニル化 化合物の位置選択的付加反応を活用する三環性イソインドール誘導体の合成

田中玲詩, 岡本典子, 末田拓也, 柳田玲子
日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月) 仙台, 25PA-am136

10 *N*-アルキニルフタルイミドの環の開裂と再構築を基盤とする複素環の合成研究

末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム (2016 年 11 月) 2P-36

11 アルキニル-3-ヒドロキシソインドリノンの環骨格再構築によるオキサゾロンの合成

末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
第 55 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (2016 年 11 月) 岡山, 5G-09-40

12 オルト置換アルキニルベンゼン誘導体の新規タンデム型環化反応の開発

金山拓矢, 田中玲詩, 南英輝, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
日本薬学会第 136 年会 (2016 年 3 月) 横浜, 28AB-am036S

13 *N*-アルキニルフタルイミドの環開裂と環拡大反応によるベンズオキサゼピン骨格の構築

南英輝, 末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
日本薬学会第 136 年会 (2016 年 3 月) 横浜, 28AB-am035

14 イニミドを活用するベンズオキサゼピン誘導体の合成

末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (2015 年 11 月), 高知, 1A-09-00

15 未踏の化学種イニミド及びアレニミドの合成と反応

末田拓也, 岡本典子, 柳田玲子
第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム (2015 年 年 10 月), 大阪, 1P-09

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.hirokoku-u.ac.jp/pharm/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

末田 拓也 (SUEDA, TAKUYA)
広島国際大学・薬学部・准教授
研究者番号: 40260682

(2) 研究分担者

柳田 玲子 (YANADA, REIKO)
広島国際大学・薬学部・教授
研究者番号: 80239821