

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：35413

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20728

研究課題名(和文)新規イミド類の反応性を利用する2-アミノフラン等価体合成法の開発および反応機構解明

研究課題名(英文) Development of synthesis method for 2-aminofuran equivalents using the reactivity of imides and investigation of the reaction mechanism

研究代表者

小西 恵地 (Konishi, Keiji)

広島国際大学・薬学部・助教

研究者番号：60965218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：N-アルキニルフタルイミドとジアゾマロネ-トとの付加環化反応により2-アミノフラン等価体の合成法を見出した。加えて、2-イミドフランを得ることに成功した。2-イミドフランを用いた対照実験の結果、シクロプロペン環の開環反応を介して反応が進行する経路の存在を確認できた。また、遷移金属触媒非存在下でのジアゾエステルとの高温高圧下での反応では、5位にフタルイミドを有するイミダゾールの合成にも成功した。これらの化合物については新たな合成素子としての利用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

N-アルキニルイミドは当研究室にて世界で初めて合成された化合物であり、1級のN-アルキニルアミン等価体としての有用性が期待される。しかし、有機合成的な利用については未だに限定的である。今回、N-アルキニルフタルイミドとジアゾマロネ-トとの付加環化反応により2-アミノフラン等価体の合成法を見出し、N-アルキニルイミドの新たな有機合成的な利用法を確立した。本手法により得られる2-イミドフランは室温条件下でも安定に存在できる。そのため、比較的不安定な化学種であるが、生物活性を示すファーマコフォアや合成素子として期待されている2-アミノフランの安定供給へと繋がる。

研究成果の概要(英文)：Cycloaddition reaction of N-alkynylphthalimides with diazomalones for synthesizing 2-aminofuran equivalents has been found. In addition, obtaining 2-imidocyclopropenes has been found. As a result of a control experiment using 2-imidocyclopropene, the pathway in which the reaction proceeds via a ring-opening reaction of the cyclopropene ring was confirmed. In addition, by reacting with diazoesters under high temperature and pressure condition in the absence of transition metal catalysts, we have also succeeded in synthesizing imidazoles with phthalimides at the 5-position. These compounds are expected to be used as new synthetic building blocks.

研究分野：医歯薬学

キーワード：2-イミドフラン N-アルキニルイミド イミダゾール 付加環化反応 遷移金属触媒

### 1. 研究開始当初の背景

N-アルキニルイミドは当研究室にて世界で初めて合成された化合物であり、この化学種の反応性の調査や有機合成的な利用法に関しては世界的にも当研究室でしか行われていない。類似の化合物である窒素原子上にアルキニル基と電子求引基を1つ有するイナミドに関しては、国内外で非常に多くの論文が報告されており、有機合成素子としての有用性が確立されている。しかし、一般的に炭素-窒素結合の開裂には過酷な反応条件が必要であるため、イナミドの1級アルキニルアミン等価体としての利用は一般に困難である。一方、フタルイミドに含まれるイミド部位はヒドラジン等で処理することで、温和な条件下でフリーなアミノ基に変換できるため、N-アルキニルイミドは1級アルキニルアミン等価体としての利用法が期待できる。

### 2. 研究の目的

上述した通り、N-アルキニルイミド化合物はこれまで合成法が確立されていなかったため、その有機合成上の利用法や反応性の調査に関しては未だに限定的である。本研究課題では、このように極めて未開拓な新規イミド類の反応性や有機合成素子としての有用性を拡張する目的で、N-アルキニルイミドを用いた有用化合物の合成法の確立を目指した。

### 3. 研究の方法

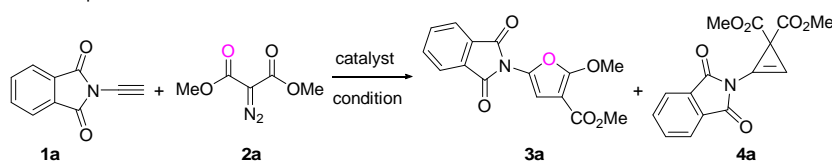
フラン環を含有する化合物は、天然物、医薬、農薬、香料などの分野で広く知られている物質であり、薬学における重要な基本骨格の一つである。中でも、2-アミノフランは比較的不安定な化学種であるが、生物活性を示すファーマコフォアやビルディングブロックとしての働きが期待されている。そこで、これまで合成困難とされている2-アミノフランの等価体として2-イミドフランの簡便な合成法を確立すれば、安定な2-アミノフランの供給源となりうるだけでなく、合成予定の2-イミドフラン自身も生物活性を有する化合物である可能性を秘めているため、種々の新規な生理活性化合物となりうる。そこで、N-アルキニルイミドを基質として、様々なジアゾ化合物を用いる付加環化反応を検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) N-アルキニルイミドの付加環化反応による2-アミノフラン等価体合成法の開発

最初に反応条件を検討した。トルエン中80℃で、N-アルキニルイミド **1a** とジアゾマロネート **2a** を酢酸ロジウム(II)二量体と共に処理したところ、2-イミドフラン **3a** および2-イミドシクロプロペン **4a** がそれぞれ44%と34%のNMR収率で得られた (Table 1, entry 1)。そこで、収率および比率改善のためにロジウム触媒および反応温度を検討した結果、酢酸ロジウム(II)二量体

Table 1. Optimization

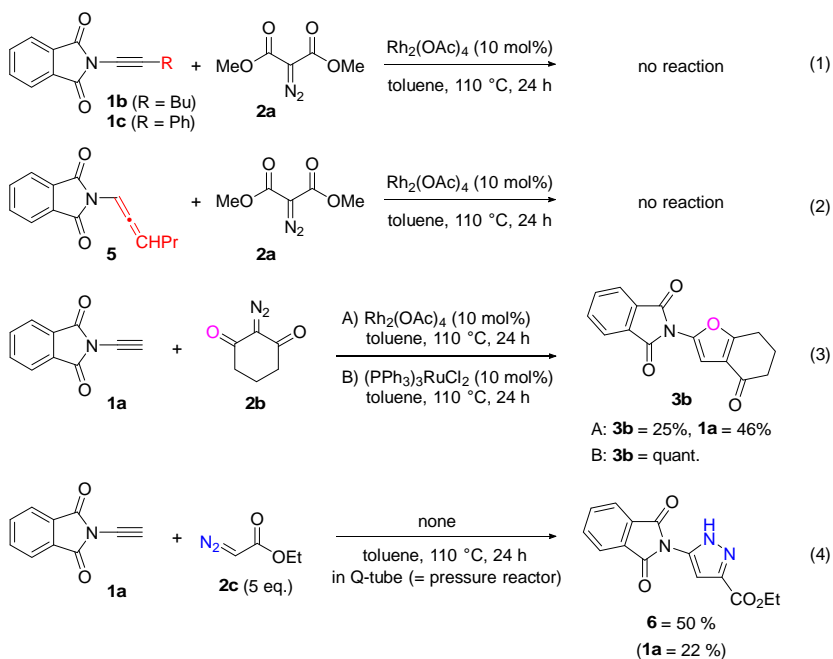


entry	catalyst (mol%)	solvent	condition	NMR yield (%) 3a : 4a
1	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (10)	toluene	rt, 3 h then 80 °C, 3 h	44 : 34
2	Rh <sub>2</sub> (Oct) <sub>4</sub> (10)	toluene	rt, 3 h then 80 °C, 3 h	63 : 14
3	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> (10)	toluene	rt, 3 h then 80 °C, 3 h	46 : 54
4	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (10)	toluene	110 °C, 3 h	69 : 16 ( <b>1a</b> , 6)
5	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> (10)	toluene	110 °C, 24 h	97 : 0
6	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> (10)	DCE	rt, 1 h	19 : 45
7	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> (10)	DCE	0 °C, 1 h	13 : 65
8	Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub> (10)	DCE	-20 °C, 24 h	4 : 39 ( <b>1a</b> , 49)

が最も本反応を効率的に触媒し (entries 2-3)、反応温度を上昇させることで2-イミドフランの生成比率が上昇することを見出した (entry 4)。さらに、反応時間を24時間まで延長することで、2-イミドフランが97%のNMR収率で得られた (entry 5)。以上の検討により、酢酸ロジウム(II)二量体存在下、トルエン中110℃で24時間反応させる条件を2-イミドフラン合成の最適条件として結論付けた。次に、2-イミドシクロプロペンの生成比率を向上させるために種々の検討を行った。ロジウム触媒としてRh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>を用いて、ジクロロメタン中で反応させることで、イミドシクロプロペンの比率が上昇することが明らかになった (entry 6)。そこで、反応温度を低下させて反応を実施したところ、0℃ではわずかにイミドシクロプロペン **4a** の生成比が改善されたが (entry 7)、反応温度を-20℃まで低下させると、反応が進行せずに多くのイミドフランが未反応となった (entry 8)。上述の結果より、Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>を用いてジクロロエタン中0℃で反応させる条件を2-イミドシクロプロペン合成の最適条件とした。続いて、いくつかのアルキニルイミドおよびその誘導体または異なるジアゾ化合物

との反応を検討した。末端の水素を脂肪鎖および芳香環に置換した N-アルキニルイミド **1b** および **1c** を用いて反応を行ったが、反応は全く進行せず原料が回収されるのみであった (Scheme 1, eq 1)。これは反応点であるアルキン部位の立体障害が増加し、反応性が低下してしまったことに起因すると考えている。また、N-アルキニルイミドから 1 工程で変換できるアレニルイミド **5** を用いても反応は内部アルキンと同様に進行しなかった (eq 2)。一方でジアゾ化合物を 2-ジアゾ-1,3-シクロヘキサジオン **2b** に変更して最適条件に付したところ、2 環性のイミドフラン **3b** が 25% の NMR 収率で得られた (eq 3-A)。収率向上のために反応条件を再度探索したところ、(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>RuCl<sub>2</sub> を用いて反応を行うと、定量的にイミドフラン **3b** が得られることが明らかになった (eq 3-B)。さらに、ジアゾエステル **2c** との反応では触媒非存在下、プレッシャーリアクターを用いることで反応が進行し、5-イミドピラゾール **6** が中程度の収率で得られた (eq 4)。

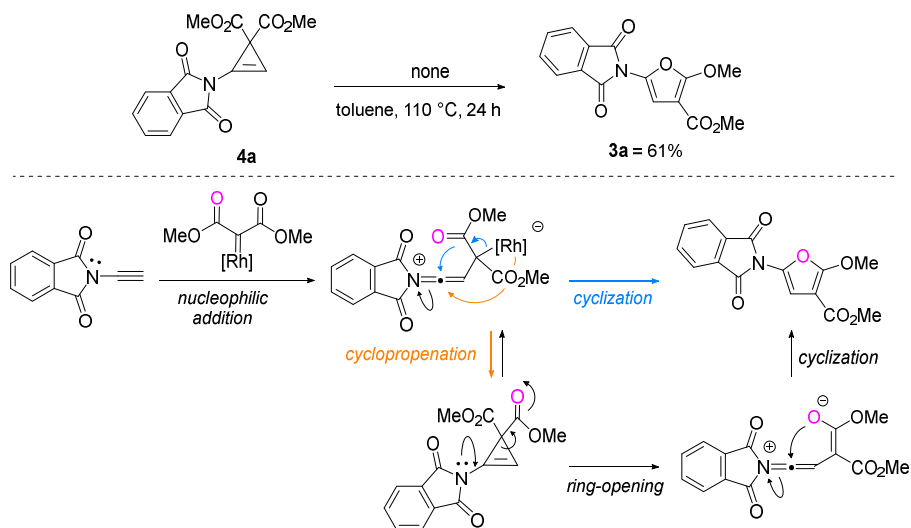
Scheme 1. Substrate scope for N-alkynylimides and diazo compounds



本反応の反応機構を確かめるための予備的な実験として、単離したイミドシクロプロペンを触媒非存在下、トルエン中 110 °C で 24 時間加熱すると、61% の NMR 収率でイミドフラン **3a** に変換された。触媒非存在下でも反応が進行し、わずかに収率が減少したことから、現在右図のように 2 つの経路で反応が進行していると考えている (Scheme 2)。1 つはジアゾ化合物とロジウム触媒から生成するロジウムカルベンに対して N-アレニルイミドが求核付加することでアレニルイミド中間体が生成する。そこからエステル酸素原子からの分子内求核攻撃が進行することで直接フランに変換される経路が考えられる。もう一方は、シクロプロペンをを用いた対照実験

の結果から、イミドシクロプロペンの開環から再び分子内環化が進行することでフラン形成されていることが示唆された。

Scheme 2. control experiment and proposal mechanism



## (2) まとめ

以上をまとめると、本研究では N-アルキニルイミドの有機合成上の有用性を拡張する足掛となる、2-アミノフランおよび 5-アミノピラゾール等価体合成法を見出した。本知見は従来困難であった 2-アミノフランの安定供給への展開を期待できるため創薬につながる重要な知見である。また、5-アミノピラゾールも抗がん剤や抗ウイルス作用など様々な生物活性を有する化合物のビルディングブロックとして知られており、有用化合物の新たな合成法を見出すことに成功した。また、対照実験の結果から本反応は 2 つの経路を経由して 2-イミドフランが形成されていることが推測される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小西恵地
2. 発表標題 N-アルキニルイミドを用いた2-イミドフランおよび5-イミド-1H-ピラゾール合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------