

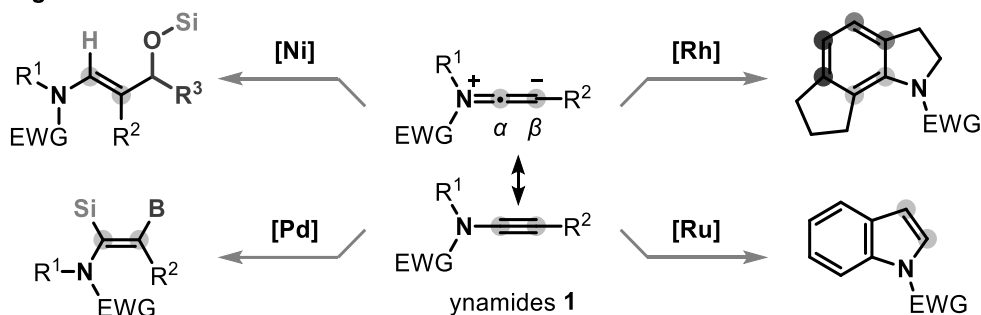
イナミドを基盤とする化学研究の新展開～*N*-アシロキシイナミドの創製およびアザシクロヘキシンとアルデヒドの位置選択的メタセシス反応の開発～

New Developments in Ynamide Chemistry ~ Creation of *N*-(Acyloxy)ynamides and Regioselective Metathesis Reaction of 3-Azacyclohexyne and Aldehyde ~

令和4年度入学 鏡 堅太郎 (Kagami, Kentaro)

イナミド **1** は、アルキンの *sp* 炭素原子にアミドの窒素原子が直接結合した化合物であり、 α 位が電子不足、 β 位が電子豊富な共鳴構造をとる (Figure 1)。すなわち、分極したアルキンであるイナミドは鎖状のアルキンと比較して柔軟な反応性を示すことから、汎用性の高い合成素子として様々な分子変換反応に利用されている。¹⁾ 当研究室でも遷移金属触媒によるイナミドの活性化に焦点を当てて、新規反応の開発と応用研究が行われてきた。²⁾ 例えば、Ni 触媒によるアルデヒド、シランとの3成分連結反応や、Pd 触媒を用いた高位置選択的シリルホウ素化、Rh 触媒を用いた [2+2+2] 環化付加反応、Ru 触媒を用いたインドール合成法などを報告している。

Figure 1

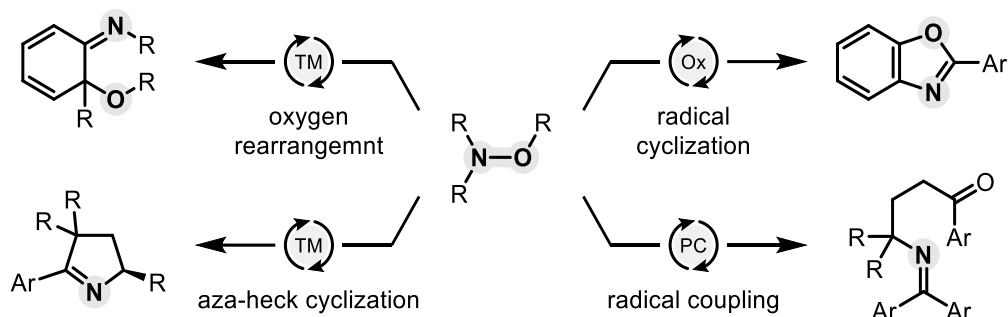


このような研究背景から、今回演者はイナミドを基盤とした新たな化学の開拓を目指した研究を進め、いくつか新知見を得たので報告する。

1. N-O 結合を有する新規イナミドの合成研究³⁾

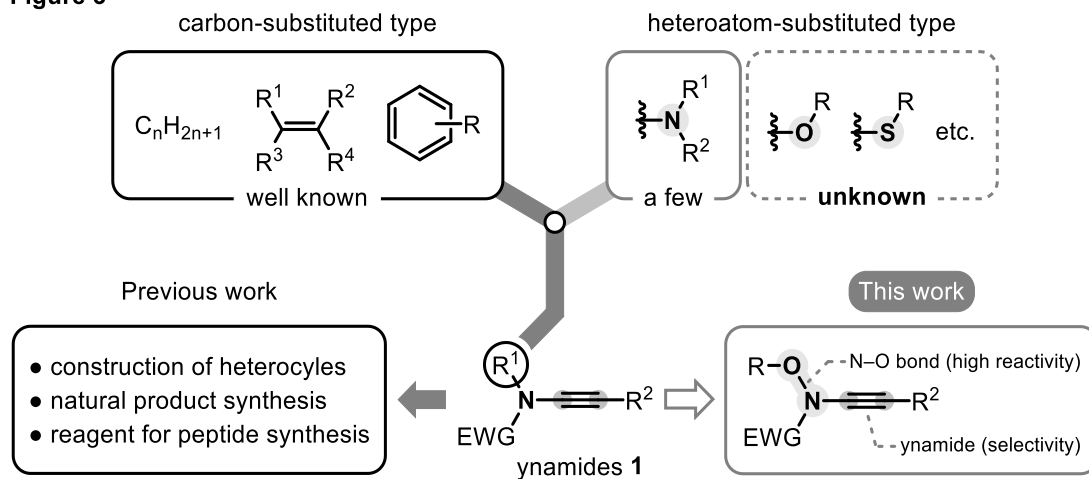
窒素原子に酸素原子が直接結合した化合物は、その二官能基性に基づき多様な反応性を示すため、精力的に研究が展開されている (Figure 2)。⁴⁾ 従って、N-O 結合をもつ分子の創出は新規反応を開発することにつながり、有意義な研究課題といえる。

Figure 2



また、前述したように多岐にわたる分野で利用されているイナミドだが、その多くは窒素原子上にアルキル基やアリアル基などが置換したものであり、ヘテロ原子を有するイナミドはヒドラジンをベースとした誘導体のみである (Figure 3)。⁵⁾ これらの背景を踏まえ、反応素子として N-O 結合を有するイナミドを創製することで、ヘテロ結合と分極した多重結合の両方を活かした新たな分子変換反応を開拓できると期待し、研究に着手した。

Figure 3



まず、*N*-ピバロキシアミド **2a** に対して代表的なアルキニル化を種々検討したところ、超原子価ヨウ素試薬を用いた手法において *N*-ピバロキシイナミド **3a** の生成が確認された (Scheme 1)。そこで、種々反応条件を検討した結果、**3a** の収率を 73% まで上昇させることに成功した。次に、本反応における基質一般性の検討として様々な置換基をもつアミドを反応させたところ、中程度から高収率でそれぞれ対応するイナミド **3b–f** を与えた (Figure 4)。

Scheme 1

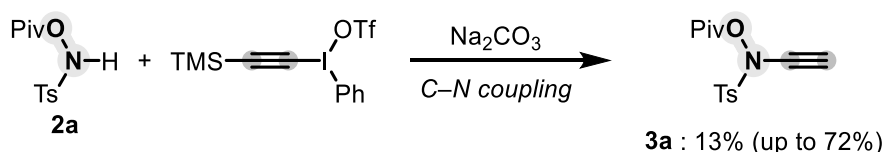
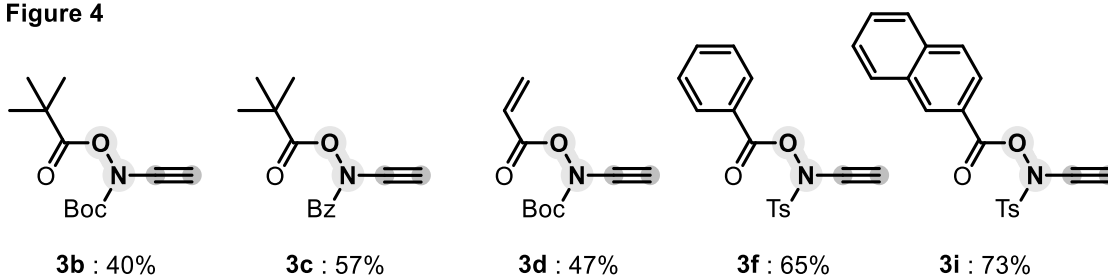
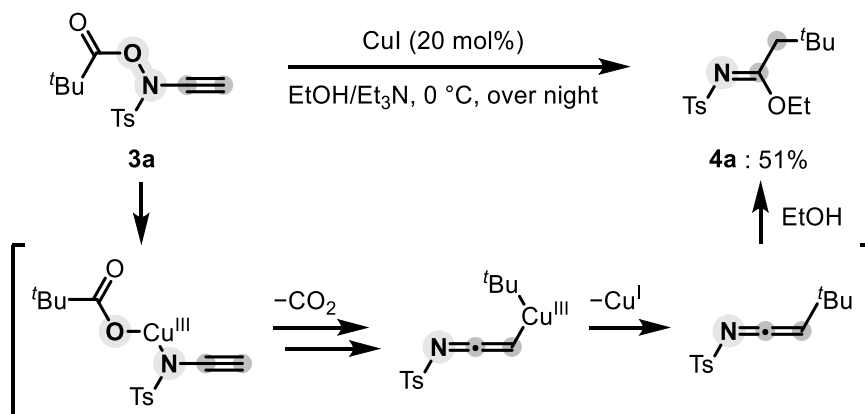


Figure 4



また、合成した *N*-ピバロキシイナミド **3a** を利用した分子変換反応についても検討を行った。その結果、EtOH と Et₃N の存在下で **3a** に対して CuI を反応させると、N–O 結合の開裂を伴う分子内転位から *N*-トシルイミデート **4a** が 51% の収率で得られることを見出した (Scheme 2)。

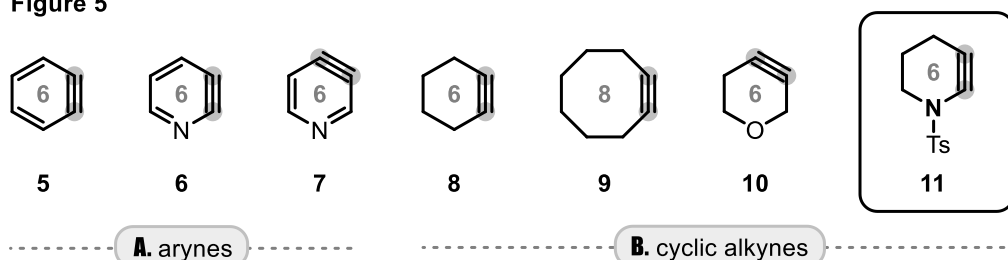
Scheme 2



2. アザシクロヘキシンを基盤とした新規反応の開発研究

環内にアルキンを含む化合物は、その歪みにより p 軌道の重なりが減少することから通常のアルキンと比較して高い反応性を有する化学種である。また、これらは歪んだ構造に起因した特異な反応性を示すことで知られ、従来の手法では再現できない独自の分子変換を可能とする特徴をもつ。そのため、有機合成化学における重要な合成素子として、長年にわたり広範な研究が展開されてきた (Figure 5, 5–10)。⁶⁾

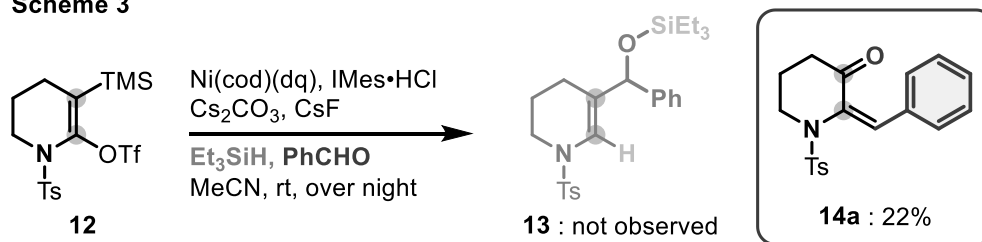
Figure 5



一方で、ヘテロ原子を含む環状アルキンとして sp 炭素原子に窒素原子が直接結合した *N*-トシル-3-アザシクロヘキシシン **11** は、その構造や反応性に関して興味を持たれるものの、合成法および反応性に関する研究は数例しか報告されていない。⁷⁾ すなわち、本活性種を基盤とした分子変換反応は開拓の余地が残された領域であるといえる。そこで、演者は 3-アザシクロヘキシシン **11** が環状のイナミド構造を有している点に着目し、従来のイナミドと同様に遷移金属による触媒的な分子変換への適用を検討することとした。

まず、触媒的分子変換の初期検討として、当研究室で報告した Ni 触媒によるアルデヒド、シランとの 3 成分カップリングを参考に反応を行った (Scheme 3)。²⁾ その結果、予想されたシリルエーテル **13** とは異なり、アザシクロヘキシシンとアルデヒドのメタセシス反応が進行した **14a** が単一の異性体として得られることがわかった。

Scheme 3



そこで、反応条件をスクリーニングしたところ、メタセシス反応はアルデヒドと CsF のみで進行することが判明し、最大 79%の収率で **14a** を与えることが分かった (Scheme 4)。続いて、アルデヒドの適用範囲を検討した結果、いずれのアルデヒドを用いても選択的にメタセシス反応が進行し、特に脂肪族アルデヒドが良い反応性を示すことが確認された (Figure 6)。

Scheme 4

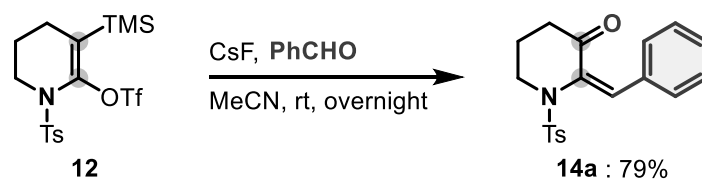
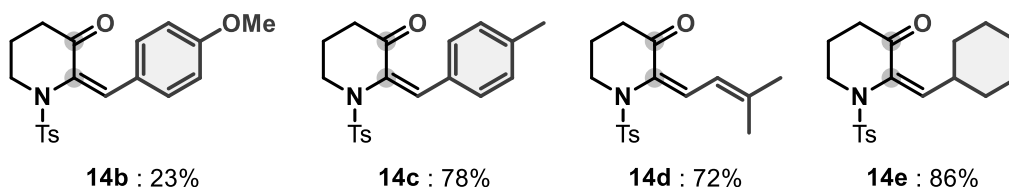
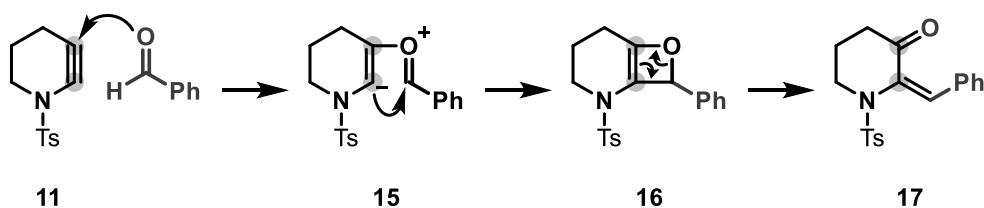


Figure 6



本反応のメカニズムを Figure 7 のように考察した。すなわち、系中で発生したアザシクロヘキシン **11** とアルデヒドの形式的な[2+2]環化付加に続く、メタセシス反応によりエナミド **17** が形成されるというものである。

Figure 7



3. 結語

N-アシロキシアミドに対して低温下、 Na_2CO_3 を塩基として超原子価ヨウ素試薬を反応させた際に新規合成素子として期待される *N*-アシロキシイナミドが合成、単離できることを初めて見出した。また、合成した *N*-アシロキシイナミドの分子変換として、 CuI と Et_3N の存在下で N-O 結合の開裂を伴う分子内転位の開発に成功した。さらに、環状のイナミド構造を有する 3-アザシクロヘキシンの触媒的分子変換を目指して新規反応の探索を行った。その結果、 CsF のみという極めて単純な反応条件からアザシクロヘキシンとアルデヒドのメタセシス反応が優れた位置選択性で起こることを見出した。

4. 引用文献

- 1) (a) Evano G., Coste A., Jouvin K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 2840–2859 (2010); (b) DeKorver K. A., Li H., Lohse A. G., Hayashi R., Lu Z., Zhang Y., Hsung R. P. *Chem. Rev.*, **110**, 5064–5106 (2010).
- 2) 齋藤望, 佐藤美洋 有機合成化学協会誌, **76**, 699–709 (2018).
- 3) Kagami K., Liang X., Ishibashi N., Ohruai S., Tayu M., Saito N. *Chem. Commun.*, **59**, 8274–8277 (2023).
- 4) Todorović U., Martin Romero R., Anthore-Dalion L. *Eur. J. Org. Chem.*, **26**, e202300391 (2023).
- 5) Lei J., Sha W., Xie X., Weng W.-T. *Org. Lett.*, **25**, 320–324 (2023).
- 6) (a) Gampe C. M., Carreira E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 3766–3778 (2012); (b) Kim N., Choi M., Suh S.-E., Chenoweth D. M. *Chem. Rev.*, **124**, 11435–11522 (2024).
- 7) Tlais S. F., Danheiser R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 15489–15492 (2014).