

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410114

研究課題名(和文)イミノシクロブテノンの分子変換による新規含窒素ヘテロ環化合物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Study of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds Using Molecular Transformation of Iminocyclobutenone

研究代表者

八谷 巖 (Hachiya, Iwao)

三重大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50312038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：様々な置換基を有するイミノシクロブテノンの熱的転位反応により、対応する4-キノロンが高収率で得られることを見出した。また、ジアルキニルイミンとケテンシリルアセタールおよびトリメチルシリルシアニドとの1,4-1,2-二重求核付加反応により、多置換  $\beta$ -ラクタム誘導体が得られることを見出した。さらに、ケテンシリルアセタールを2当量用いた場合には、1,4-1,6-二重求核付加反応が進行し、アルキニルイミノシクロブテノンが良好な収率で得られることを見出した。アルキニルイミンへの共役付加反応を鍵反応に用いる香料成分( $\pm$ )-muscopyridine類縁体の全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：2-Aryl-4-quinolone synthesis was developed using the thermal rearrangement of iminocyclobutenones formed by a conjugate addition reaction of ketene silyl acetals to alkynyl imines. The 1,4- and 1,2-double nucleophilic addition reactions of ketene silyl acetals and trimethylsilyl cyanide to dialkynyl imines proceeded to give multi-substituted  $\beta$ -lactam derivatives. Moreover, 1,4- and 1,6-double nucleophilic addition reactions of ketene silyl acetals to dialkynyl imines proceeded to give alkenyl iminocyclobutenones in good to high yields. Synthesis of a ( $\pm$ )-muscopyridine analogue was accomplished via the bicyclo-2-pyridone as a key intermediate, which was synthesized using ring-expansion reaction of the cyclic  $\beta$ -keto methyl ester with the alkynyl imine.

研究分野：有機合成化学

キーワード：イミン シクロブテノン 不斉還元  $\beta$ -ラクタム キラルリン酸 共役付加 求核付加 含窒素化合物

### 1. 研究開始当初の背景

アミノ酸、β-ラクタム系抗生物質などの生理活性化合物や、有機エレクトロニクス材料などの機能性材料をはじめとする含窒素化合物を効率的に合成するための新規合成反応の開発は最もよく研究されている分野である。含窒素化合物合成によく用いられる出発物質として、カルボニル化合物とアミンから脱水縮合反応によって容易に合成できるイミンがある。

従来アルキニルイミンを用いた反応では、イミノ基を活用した反応に限られ、二重結合を有するアルケニルイミンの二重結合を活かした反応に比べ、三重結合が十分に活かされた研究は行われていなかった。2000年代に入り三重結合を活かした環化異性化反応による含窒素ヘテロ環化合物の合成が報告されるようになった。一方研究代表者らは、アルキニルイミンを用いる 2-ピリドンをはじめとするいくつかの含窒素ヘテロ環化合物合成法を見出している。本合成法の特徴は、アルキニルイミンの三重結合への共役付加反応およびイミノ基も同時に活用した点であった。そこで、合成中間体のイミノおよびアミノシクロブテノンのさらなる分子変換による新規含窒素化合物合成法の開発は有用であると考え研究に着手した。

### 2. 研究の目的

初めて合成単離に成功したイミノおよびアミノシクロブテノンの開環反応によって生成するイミノおよびアミノケテンを経るさらなる分子変換を検討することによって、効率的な含窒素化合物の新規合成反応への展開を行う。すなわち、様々な多置換含窒素化合物合成法の開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) イミノシクロブテノンの熱的開環-閉環反応による 4-キノロンの合成

ケテンシリルアセタールのアルキニルイミンへの共役付加反応により様々な置換基を有するイミノシクロブテノンを合成し、その合成したイミノシクロブテノンをトルエン中加熱環流下、開環-閉環反応を行うことによる多置換 4-キノロンの合成を検討した。

(2) ジアルキニルイミンへの 1, 4-1, 2-二重求核付加反応を用いる δ-ラクタムの合成

様々なルイス酸存在下ジアルキニルイミンに、ケテンシリルアセタールおよびトリメチルシリルシアニドを作用させることによって、有用な合成中間体である多置換 δ-ラクタムの合成を検討した。

(3) ジアルキニルイミンへの 1, 4-1, 6-二重求核付加反応を用いる多官能基を有する β-ラクタムの合成

塩化アルミニウム存在下ジアルキニルイミンに、3 当量のケテンシリルアセタールを作用させることによって、1, 4-1, 6-二重求核付加体のアルケニル基を有するイミノシク

ロブテノンの合成を検討した。合成したイミノシクロブテノンのイミノ基選択的還元によって合成したアミノシクロブテノンの熱的開環-閉環反応による多官能基を有する β-ラクタムの合成を検討した。

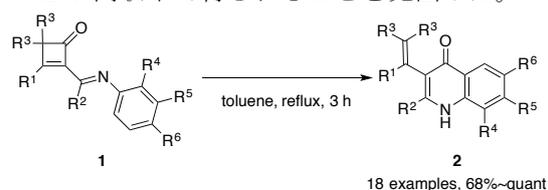
(4) アルキニルイミンへの共役付加反応を鍵反応に用いる香料成分(±)-muscopyridine 類縁体の合成

β-ケトエステルとアルキニルイミンとの共役付加反応により、1 段階で 13 員環カルボサイクルを有するビシクロ-2-ピリドンを合成し、その後の官能基変換により、(R)-(+)-muscopyridine 類縁体の全合成を検討した。

### 4. 研究成果

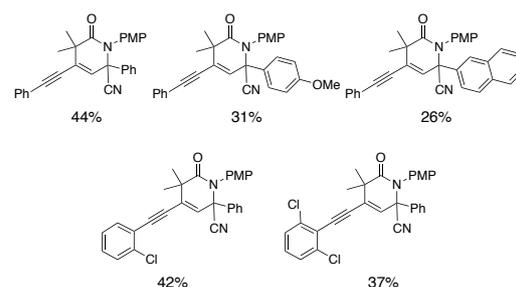
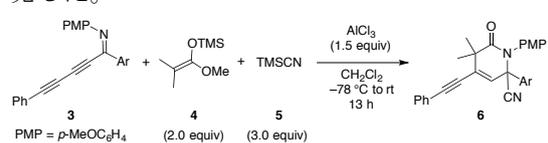
(1) イミノシクロブテノンの熱的開環-閉環反応による 4-キノロンの合成

様々な置換基を有するイミノシクロブテノン **1** に対し、溶媒としてトルエンを加え加熱環流下、熱的転位反応を行ったところ、シクロブテノン部位が熱により開環することによって生じたイミドイルケテンの電子環状反応が進行することで、対応する 4-キノロン **2** が高収率で得られることを見出した。



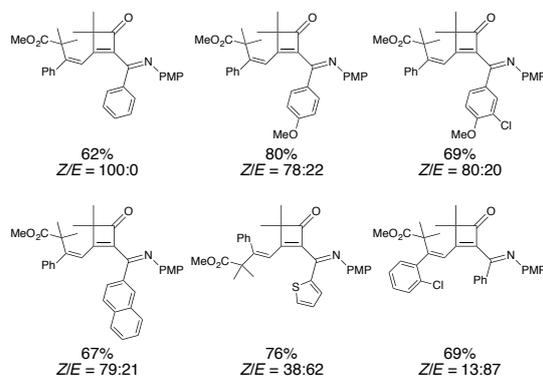
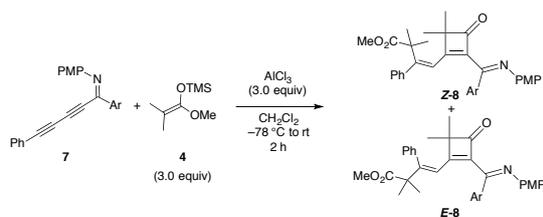
(2) ジアルキニルイミンへの 1, 4-1, 2-二重求核付加反応を用いる δ-ラクタムの合成

合成法を確立したジアルキニルイミン **3** に、ケテンシリルアセタール **4** およびトリメチルシリルシアニド **5** を作用させると、有用な合成中間体である多置換 δ-ラクタム **6** が中程度の収率で得られることを見出した。すなわち、ケテンシリルアセタールが 1, 4-付加した後、生じた中間体のアルキニルアルケニルイミンのイミノ基にトリメチルシリルシアニドが 1, 2-付加した後、環化反応が進行した新規 1, 4-1, 2-二重求核付加反応を開発した。

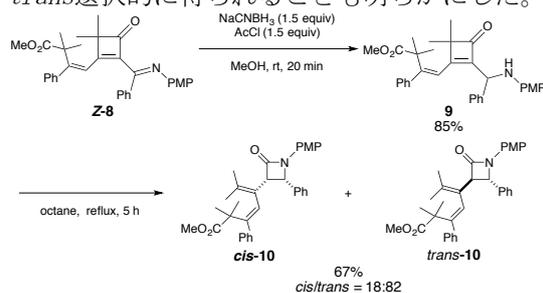


(3) ジアルキニルイミンへの 1, 4-1, 6-二重求核付加反応を用いる多官能基を有する  $\beta$ -ラクタムの合成

ジアルキニルイミン **7** にケテンシリルアセタール **4** を 3 当量作用させると、新規 1, 4-1, 6-二重求核付加反応が進行し、多官能基を有するイミノシクロブテノン **8** が良好な収率で得られることを見出した。すなわち、ケテンシリルアセタールが 1, 4-付加した後、生じた中間体のアルキニルイミノシクロブテノンにもう 1 当量のケテンシリルアセタールが 1, 6-付加した後、環化反応が進行した新規 1, 4-1, 6-二重求核付加反応を開発した。

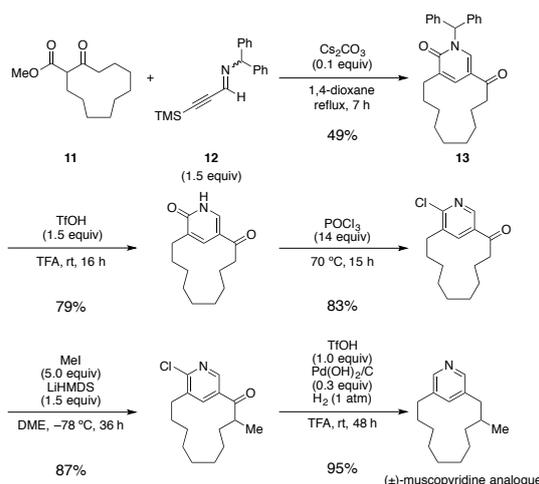


さらにイミノ基選択的還元によって得たアミノシクロブテノン **9** の熱的開環-閉環反応によって、多官能基を有する  $\beta$ -ラクタム **10** が *trans* 選択的に得られることも明らかにした。



(4) アルキニルイミンへの共役付加反応を鍵反応に用いる香料成分 ( $\pm$ )-muscopyridine 類縁体の合成

炭酸セシウム存在下、1, 4-ジオキササン中、加熱還流下、環状  $\beta$ -ケトエステル **11** とアルキニルイミン **12** との共役付加反応を行ったところ、2 炭素環拡大したピシクロ-2-ピリドン **13** を良好な収率で得ることができた。引き続き脱ジフェニルメチル化、クロロピリジン形成、メチル化、および還元することにより、香料成分 ( $\pm$ )-muscopyridine の類縁体合成を達成した。また、合成した ( $\pm$ )-muscopyridine 類縁体が甘い香りであることを確認した。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Synthesis of ( $\pm$ )-muscopyridine analogue using ring-expansion reaction of cyclic  $\beta$ -keto ester via conjugate addition of alkynyl imine, I. Hachiya, N. Kugisaki, R. Agata, H. Matsumoto, Y. Yamada, M. Shimizu, *Tetrahedron* **2015**, *71* (35), 5824-5829. [査読有]  
DOI: 10.1016/j.tet.2015.05.090
- ② 2-Aryl-4-quinolone Synthesis Using the Thermal Rearrangement of Iminocyclobutenones, I. Hachiya, K. Yokoyama, A. Ito, M. Shimizu, *Heterocycles* **2015**, *90* (1), 97-103. [査読有]  
DOI: 10.3987/COM-14-S(K)13
- ③ Titanium Tetraiodide Mediated Organic Reactions, T. Haneishi, I. Hachiya, M. Shimizu, *Arabian J. Sci. Eng.* **2014**, *39* (9), 6599-6616. [査読有]  
DOI: 10.1007/s13369-014-1191-7
- ④ Chemoselective reductions and iodinations using titanium tetraiodide, I. Hachiya, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (17), 2781-2788. [査読有]  
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.03.052
- ⑤ Chiral  $\beta$ -Lactam Synthesis through the Enantioselective Reduction of Iminocyclobutenones and the Thermal Rearrangement of Aminocyclobutenones, I. Hachiya, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3* (5), 614-618. [査読有]  
DOI: 10.1002/ajoc.201402005
- ⑥ Two-Step Synthesis of 3,4-Ethylendioxythiophene (EDOT) from 2,3-Butanedione, I. Hachiya, T. Yamamoto, T. Inagaki, T. Matsumoto, A. Takahashi, I. Mizota, M. Shimizu, *Heterocycles* **2014**, *88*

(1), 607-612. [査読有]

DOI: 10.3987/COM-13-S(S)8

- ⑦ Diastereoselective Iodoaldol Reaction of  $\gamma$ -Alkoxy- $\alpha,\beta$ -Alkynyl Ketone Derivatives Promoted by Titanium Tetraiodide, I. Hachiya, S. Ito, S. Kayaki, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem.*, **2013**, *2* (11), 931-934. [査読有]  
DOI: 10.1002/ajoc.201300165

[学会発表] (計 33 件)

- ① 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24 日-27 日) 同志社大学・京田辺市、進藤大明、八谷 巖、清水 真、*meso*-イミド化合物の不斉還元反応によるデシメトリ化とその応用
- ② 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24 日-27 日) 同志社大学・京田辺市、福富 慎、八谷 巖、清水 真、 $\beta$ -カルボリンの合成を指向した 2-アミノピリジンの合成
- ③ 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24 日-27 日) 同志社大学・京田辺市、坂田啓斗、矢代 快、八谷 巖、清水 真、四ヨウ化チタンにより促進される  $\gamma$ -アルコキシ- $\alpha$ ,  $\beta$ -アルキニルケトンのヨード-Mannich 反応
- ④ 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24 日-27 日) 同志社大学・京田辺市、進藤大明、山本健太、八谷 巖、清水 真、*meso*-1, 4-ジオキサン誘導体の不斉還元反応によるデシメトリ化とその応用
- ⑤ 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24 日-27 日) 同志社大学・京田辺市、福富 慎、島田聖士、八谷 巖、清水 真、 $\alpha$ -カルボリンの合成を指向した 2-アミノピリジンの合成
- ⑥ 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24 日-27 日) 同志社大学・京田辺市、八谷 巖、後藤郁美、清水 真、ジアルキニルイミンへの二重求核付加反応を用いる含窒素化合物の合成
- ⑦ 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015) (2015 年 12 月 14 日-21 日), Hawaii Convention Center, Honolulu, USA, Iwao Hachiya, Makoto Shimizu, Stereodivergent Synthesis of Chiral  $\beta$ -Lactams through the Enantioselective Reduction of Iminocyclobutenones and the Subsequent Thermal Rearrangement of Aminocyclobutenones.
- ⑧ 第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学・津市 (2015 年 11 月 7 日~8 日)、八谷 巖、四ヨウ化チタンのヨウ素化および還元力を活用する新規合成反応の開発
- ⑨ 第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学・津市 (2015 年 11

月 7 日~8 日)、進藤大明、八谷 巖、清水 真、*meso*-1, 4-ジオキサン誘導体のエナンチオ選択的還元反応によるデシメトリ化

- ⑩ 第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学・津市 (2015 年 11 月 7 日~8 日)、福富 慎、八谷 巖、清水 真、2-イミノピリジンを出発物質に用いる 2-アミノピリジニウム塩の合成
- ⑪ 第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学・津市 (2015 年 11 月 7 日~8 日)、坂田啓斗、矢代 快、八谷 巖、清水 真、四ヨウ化チタンにより促進される  $\gamma$ -アルコキシ- $\alpha$ ,  $\beta$ -アルキニルケトンのヨード-Mannich 反応
- ⑫ 第 18 回ヨウ素学会シンポジウム、千葉大学・千葉市 (2015 年 9 月 16 日)、八谷 巖、坂田啓斗、矢代 快、溝田 功、清水 真、四ヨウ化チタンにより促進される  $\gamma$ -アルコキシ- $\alpha$ ,  $\beta$ -アルキニルケトン誘導体のヨード Mannich 反応
- ⑬ 第 62 回有機金属化学討論会、関西大学・吹田市 (2015 年 9 月 7 日~9 日)、八谷 巖、坂田啓斗、矢代 快、清水 真、四ヨウ化チタンを用いたシアノケトンの環化反応によるヨードイソキノリンの合成
- ⑭ 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26 日-29 日) 日本大学・船橋市、進藤大明、八谷 巖、清水 真、1, 4-ジオキサン誘導体のエナンチオ選択的還元反応によるデシメトリ化
- ⑮ 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26 日-29 日) 日本大学・船橋市、福富 慎、八谷 巖、清水 真、2-イミノピリジンを出発物質に用いる 2-アミノピリジニウム塩の合成
- ⑯ 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26 日-29 日) 日本大学・船橋市、八谷 巖、中村謙太、清水 真、アルキニルイミンへの共役付加反応を用いる含窒素化合物の合成
- ⑰ 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26 日-29 日) 日本大学・船橋市、坂田啓斗、八谷 巖、清水 真、四ヨウ化チタンを用いるシアノケトンのヨウ素化-環化によるイソキノリンの合成
- ⑱ 第 61 回有機金属化学討論会、九州大学・福岡市 (2014 年 9 月 23 日~25 日)、八谷 巖、森 亮太、有賀静佳、清水 真、ハロゲン化チタンにより促進されるアゼチジン-3-オンの位置選択的開環ハロゲン化反応
- ⑲ 第 17 回ヨウ素学会シンポジウム、千葉大学・千葉市 (2014 年 9 月 19 日)、八谷 巖、坂田啓斗、栢木翔太、溝田 功、清水 真、四ヨウ化チタンを用いるヨウ素化-環化によるヨードイソキノリンの合成

- ⑳ XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014) (2014年7月13日-18日), Royton Sapporo, Sapporo, Japan, Iwao Hachiya, Shingo Ito, Shota Kayaki, Makoto Shimizu, Diastereoselective Iodoaldol Reaction of  $\gamma$ -Alkoxy- $\alpha,\beta$ -Alkynyl Ketone Derivatives Promoted by Titanium Tetraiodide
- ㉑ 日本化学会第95春季年会(2014年3月27日-30日)名古屋大学・名古屋市、栢木翔太、八谷 巖、清水 真、四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシ- $\alpha,\beta$ -アルキニルケトン誘導体のヨードアルドール反応
- ㉒ 日本化学会第95春季年会(2014年3月27日-30日)名古屋大学・名古屋市、釘崎直樹、八谷 巖、清水 真、2-ピリドンの合成を鍵反応に用いる(R)-(+)-ムスコピリジン類縁体の全合成研究
- ㉓ 日本化学会第95春季年会(2014年3月27日-30日)名古屋大学・名古屋市、山本敏寛、溝田 功、八谷 巖、清水 真、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン誘導体から調製した2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサン誘導体を用いたヘテロ環化合物の合成研究
- ㉔ 日本化学会第95春季年会(2014年3月27日-30日)名古屋大学・名古屋市、栢木翔太、坂田啓斗、八谷 巖、清水 真、四ヨウ化チタンを用いるシアノケトンのヨウ素化-環化による含窒素ヘテロ環の合成
- ㉕ 日本化学会第95春季年会(2014年3月27日-30日)名古屋大学・名古屋市、山本敏寛、進藤大明、溝田 功、八谷 巖、清水 真、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサン誘導体から調製した2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサンを用いた合成したヘテロ環化合物のデシンメトリ化
- ㉖ 日本化学会第95春季年会(2014年3月27日-30日)名古屋大学・名古屋市、釘崎直樹、福富 慎、八谷 巖、清水 真、2-イミノピリジン及び2-アミノピリジニウム塩の合成
- ㉗ 第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡大学・浜松市(2013年11月2日~3日)、八谷 巖、イミノシクロブテノンの分子変換による新規含窒素ヘテロ環化合物の合成研究
- ㉘ 第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡大学・浜松市(2013年11月2日~3日)、山本 敏寛、溝田 功、八谷 巖、清水 真、2,3-ジメトキシ-2,3-ジメチル-1,4-ジオキサンから調製した2,3-ジメチレン-1,4-ジオキサンを用いたヘテロ環化合物の合成研究
- ㉙ 第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡大学・浜松市(2013年11月2日~3日)、釘崎直樹、八谷 巖、

清水 真、2-ピリドン合成を鍵反応に用いる(R)-(+)-Muscopyridine 類縁体の全合成研究

- ㉚ 第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡大学・浜松市(2013年11月2日~3日)、栢木翔太、八谷 巖、清水 真、四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシアルキニルケトン誘導体のジアステレオ選択的ヨードアルドール反応
- ㉛ 第16回ヨウ素学会シンポジウム、千葉大学・千葉市(2013年9月18日)、八谷 巖、波多慎吾、福田大祐、有賀静佳、西隆文、溝田 功、清水 真
- ㉜ 第60回有機金属化学討論会、学習院大学・東京都豊島区(2013年9月12日~14日)、八谷 巖、伊藤進悟、栢木翔太、溝田 功、清水 真、四ヨウ化チタンにより促進される $\gamma$ -アルコキシ- $\alpha,\beta$ -アルキニルケトン誘導体のヨードアルドール反応
- ㉝ 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (24th ISHC-Congress) (2013年9月8日-13日), Shanghai, China, Iwao Hachiya, Akinori Ito, Makoto Shimizu, Chiral  $\beta$ -Lactam Synthesis Using Enantioselective Reduction of Iminocyclobutenone and Subsequent Thermal Rearrangement

[図書] (計1件)

- ① Metal Iodides-Mediated Reactions, M. Shimizu, I. Hachiya, J. Inanaga, In *Iodine: Chemistry and Application*; Kaiho, T., Ed; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2015; Chap. 15-4, 636 (PP. 329-351). [査読有]

[その他]

ホームページ等

<http://www.fine.chem.mie-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

八谷 巖 (HACHIYA IWAO)

三重大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：50312038