

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460014

研究課題名(和文)ハロアミンの転移反応利用する含窒素化合物の新規合成

研究課題名(英文) Novel synthesis of nitrogen containing heterocycles using rearrangement reactions of haloamines

研究代表者

村井 健一 (Murai, Kenichi)

大阪大学・薬学研究科・助教

研究者番号：70532068

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)：含窒素複素環化合物は生物活性化合物中に多く含まれるため、その効率的合成法の開発は重要である。本申請研究では、窒素原子にハロゲンが結合した「ハロアミン」について、その求電子的窒素原子の特徴を利用した転位反応を検討し、含窒素化合物の新規合成法を開発することを目的に研究を行った。その結果、窒素原子、酸素原子、芳香族置換基などの電子供与性置換基を有するハロアミンの転位反応が首尾よく進行することを見出し、その複素環合成への有用性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The development of an efficient synthetic method for nitrogen-containing heterocyclic compounds is highly important, because they are contained in a large number of biologically active compounds. In this research, we conducted the study on the rearrangement reaction of haloamines (nitrogen-halogen compounds), an electrophilic nitrogen source, to develop a new synthesis method for nitrogen-containing compounds. As a results, we have found that the rearrangement reactions of haloamines having electron-donating groups such as a nitrogen atom, an oxygen atom, and aromatic substituents occur efficiently and shown their usefulness for the heterocyclic synthesis.

研究分野：有機合成化学

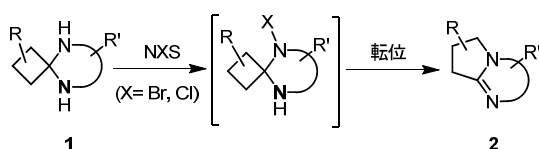
キーワード：複素環化学 転位反応 酸化反応 ハロアミン

### 1. 研究開始当初の背景

含窒素化合物合成において、求電子的窒素を利用する転位反応 (1,2-C to N migration) は、重要な変換のひとつである。例えば、アジド (N-N<sub>2</sub>) を利用する Aube-Schmidt 反応やヒドロキシアミン誘導体 (N-OR (R=H, Ts, Bz etc)) を利用する Beckmann 転位反応などがよく知られている。これらは含窒素化合物合成法として確立された有用な手法であるが、当然ながらアジドやヒドロキシアミン誘導体を事前に基質に組み込む必要がある。一方、アミン化合物から直接、求電子的窒素を発生させ (反応系中での極性転換) そのまま転位反応を進行させることができれば効率的であり、含窒素化合物合成において魅力的な手法になると考えられる。しかし、そのような手法の報告は少なく未開拓であった。

一方、申請者は研究開始当初、求電子的窒素種である「ハロアミン」を利用する2環式アミジン合成法を報告していた (Scheme 1)。本法では、シクロブタン環を持つアミナル **1** をハロゲン化剤 (NXS) と反応させることでハロアミン中間体を発生させ、続いてセミピナコールタイプの転位反応が進行することで生成物 **2** に至る。転位反応には、アミナル構造に由来するハロゲン化されていない窒素原子の存在が非常に重要である。

Scheme 1



### 2. 研究の目的

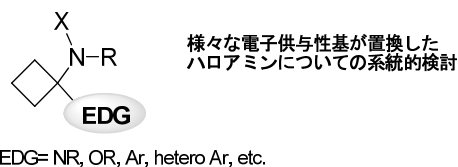
本申請研究では、窒素原子にハロゲンが結合した「ハロアミン」について、その求電子的窒素原子の特徴を利用した転位反応を検討し、含窒素化合物の新規合成法の開発することを目的に研究を行った。また、ハロアミンを利用する転位反応を開発する際の基質の設計指針を提示することも目指した。

ハロアミンは反応系中で容易に調整可能であり、窒素原子が極性転換された状態に相当する。その求電子的性質と窒素原子もと本来の求核的性質とを自在に制御することで、含窒素化合物の合成の幅が広がると期待される。

### 3. 研究の方法

ハロアミンの転位反応の合成化学的有用性を明らかにし、含窒素化合物の新規構築法を開発するために、様々なアミン基質由来のハロアミンについて検討した (Figure 1)。具体的には、アミンのアルファ位に (1) ヘテロ原子が置換した基質と (2) 電子豊富な芳香環が置換した基質について検討した。

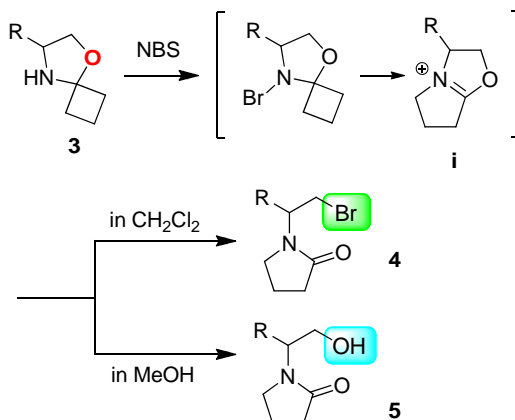
Figure 1



### 4. 研究成果

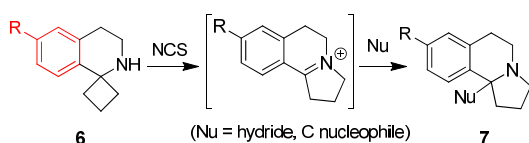
(1) **ヘテロ原子が置換した基質での検討**: シクロブタンとアミノアルコールから合成した *N,O*-アセタール **3** に、NBS を作用させると、アミナル同様の転位反応が進行することを見出した (Scheme 2)。本反応は、イミニウムエーテル中間体 **i** を経てラクタムを生成物として与える。溶媒の選択により2種の生成物の作り分けが可能であり、反応を塩化メチレン中で実施するとプロモ体 **4** を与え、メタノール中で実施するとアルコール体 **5** を与える。

Scheme 2



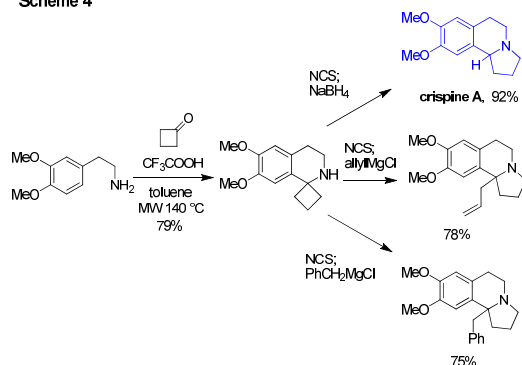
(2) **電子豊富な芳香環が置換した基質での検討**: 種々の電子供与基が置換した2-フェニルエタンアミンとシクロブタン類から合成したテトラヒドロイソキノリン誘導体 **6** について酸化的転位反応を検討した (Scheme 3)。その結果、窒素原子や酸素原子が直接ハロアミンのアルファ位に置換した基質同様に酸化的転位反応が進行することを見出した。転位反応の反応条件として、ハロゲン化剤に NCS を用いるのが最適であった。転位反応で生じるイミニウム中間体 **ii** は、水素化ホウ素ナトリウムを作用させることで還元が可能である。ワンポットで3反応 (窒素原子のハロゲン化、酸化的転位反応、還元) を連続して進行させることで、対応する多環式テトラヒドロイソキノリン誘導体 **7** が一挙に得られることを見出した。さらに、イミニウム中間体には種々の炭素求核種が導入可能であり、様々な側鎖を有するテトラヒドロイソキノリン化合物の合成にも成功した。

Scheme 3



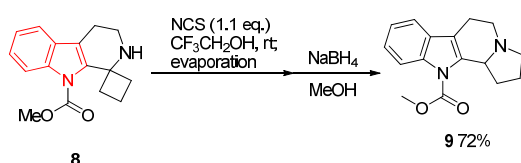
開発した反応の有用性は、天然物 **crispine A** およびその誘導体の簡便合成に適用し実証した (Scheme 4)。

Scheme 4



電子豊富芳香環としてインドールを有する基質 **8** の反応についても検討した。その結果、NCS を用いる同様の条件で転位反応が進行し、対応する縮環インドール化合物 **9** を与えることが分かった (Scheme 5)。インドール窒素の保護基としてはカルバメート基が最適であり、無保護の基質やトシル基で置換した基質を用いた場合には、環ひずみの小さいシクロペンタン環やシクロヘキサン環を有する基質では、NCS を用いた場合には転位反応が進行しなかったが、超原子価ヨウ素試薬を用いると、転位反応が進行することも見出した。超原子価ヨウ素試薬を用いる反応については今後詳細に検討する予定である。

Scheme 5



以上、窒素原子、酸素原子、芳香族置換基といった電子供与性置換基を有する八口アミンの転位反応を系統的に検討し、その複素環合成への有用性を明らかにすることに成功した。また、反応系中で発生させる求電子的窒素種として、新たに超原子価ヨウ素試薬を利用すれば基質一般性を大きく拡大できる可能性も見出した。

## 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 10 件)

1. Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Hyogo, N.; Nakajima, J.; Fujioka, H.

Kinetic Resolution of  $\beta$ -Substituted Olefinic Carboxylic Acids by Asymmetric Bromolactonization.

*Org. Lett.* **2013**, *15*, 2526-2529. (査読あり)

2. Fujioka, H.; Oki, T.; Hayashi, T.; Yamakawa, M.; Kurachi, T.; Nakahara, K.; Maehata, R.; Hamada, T.; Murai, K.; Kita, Y.

Selective Formation of trans/threo/cis and cis/threo/cis bis-Tetrahydrofurans from the Same Diene Diols.

*Heterocycles* **2014**, *88*, 1323-1336. (査読あり)

3. Murai, K.; Shimizu, N.; Fujioka, H.

Enantioselective Iodolactonization of Allenic Acids

*Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12530-12533. (査読あり)

4. Murai, K.; Nakajima, J.; Nakamura, A.; Hyogo, N.; Fujioka, H.

Enantioselective, Desymmetrizing, Bromolactonization Reactions of Symmetric Olefinic Dicarboxylic Acids

*Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 3511-3517. (査読あり)

5. Takizawa, S.; Hirata, S.; Murai, K.; Fujioka, H.; Sasai, H.

$C_3$ -Symmetric chiral trisimidazoline-catalyzed Friedel-Crafts (FC)-type reaction

*Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5827-5830. (査読あり)

6. Fujioka, H.; Moriya, T.; Okamoto, K.; Minamitsuji, Y.; Ueyama, Y.; Matsumoto, N.; Murai, K.

Stereoselective Construction of 1 $\beta$ -Azide- and 1 $\beta$ -Cyano-2-deoxyribose Derivatives

*Heterocycles*, **2015**, *90*, 1142-1157( 査読あり )

7. Fujioka, H.; Matsumoto, N.; Ohta, R.; Yamakawa, M.; Shimizu, N.; Kimura, T.; Murai, K.

Organic synthesis based on the Beckmann fragmentation: generation of an electrophilic salt intermediate and successive C–C bond formation using Gilman reagents

*Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 2656-2658. ( 査読あり )

8. Murai, K.; Endo, D.; Kawashita, N.; Takagi, T.; Fujioka, H.

Oxidative Rearrangement of Cyclobutanone Derived N,O-Ketals Leading to Pyrrolidone Derivatives

*Chem. Pharm. Bull.*, **2015**, *63*, 245-247. ( 査読あり )

9. Murai, K.; Matsuura, K.; Aoyama, H.; Fujioka, H.

Oxidative Rearrangement via in Situ Generated N-Chloroamine: Synthesis of Fused Tetrahydroisoquinolines

*Org. Lett.* **2016**, *18*, 1314-1317. ( 査読あり )

10. Takizawa, S.; Kishi, K.; Abozeid, M. A.; Murai, K.; Fujioka, H.; Sasai, H.

Enantioselective organocatalytic oxidation of ketimine

*Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 761-767. ( 査読あり )

[ 学会発表 ] ( 計 22 件 )

1. 村井 健一、松下 知世、中村 光、兵後 訓道、中島 淳起、藤岡 弘道

不斉プロモラクトン化反応を利用する  $\beta$  置換エンカルボン酸の光学分割

第 11 回次世代を担う有機化学シンポジウム

平成 25 年 5 月 24 ~ 25 日

2. 村井健一、松下知世、中村 光、兵後訓道、中島淳起、藤岡弘道

Kinetic Resolution of  $\beta$ -Substituted Olefinic Carboxylic Acids by Asymmetric Bromolactonization

第 1 回 国際会議 ( 兼 ) 第 6 回 有機触媒シンポジウム

平成 25 年 5 月 27 ~ 28 日

3. 村井健一、松下知世、中村 光、兵後 訓道、中島淳起、藤岡弘道

Kinetic resolution of  $\beta$ -substituted olefinic carboxylic acids based on asymmetric bromolactonization approach

14<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium

平成 25 年 6 月 25 ~ 28 日

4. 村井健一、中島淳起、中村 光、兵後訓道、藤岡弘道

触媒的不斉プロモラクトン化反応 — 対称ジカルボン酸類の不斉非対称化 —

第 63 回 日本薬学会近畿支部総会・大会

平成 25 年 10 月 12 日

5. 村井健一、清水望美、中島淳起、藤岡弘道

不斉ハロラクトン化反応 : アレンカルボン酸化合物での検討

第 63 回 日本薬学会近畿支部総会・大会

平成 25 年 10 月 12 日

6. 藤岡弘道、山川真希、倉知孟史、沖 友博、林 達也、村井健一

分子内ヨードエーテル化反応を用いる *bis*-及び *fused*-THF 骨格の立体選択的構築法の開発

第 43 回複素環化学討論会

平成 25 年 10 月 17 日 ~ 19 日

7. 村井健一、志村真人、長尾 龍、小松秀行、延東大輔、藤岡弘道

アミナールの転位反応を利用する 2 環式アミジン新規合成法の開発

第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム

平成 25 年 11 月 20 ~ 22 日

8. 村井健一、松下知世、中村 光、兵後訓道、中島淳起、藤岡弘道

Asymmetric bromolactonization based kinetic resolution of  $\beta$ -substituted olefinic carboxylic acids

Osaka Univ.-EPFL International Symposium

平成 25 年 12 月 2 日 ~ 4 日

9. 村井健一、中島淳起、中村 光、兵後訓道、藤岡弘道

エナンチオ選択的なプロモラクトン化反応を用いる対称ジカルボン酸の不斉非対称化

日本薬学会第 134 年会

平成 26 年 3 月 27 日 ~ 30 日

10. 村井健一、高本康平、小松秀行、藤岡弘道

Leiodolide B 合成を志向した、官能基選択的なプロモエーテル化反応の検討

日本薬学会第 134 年会

平成 26 年 3 月 27 日 ~ 30 日

11. 村井健一、清水望美、藤岡弘道

トリスイミダゾリン触媒を用いるアレンカルボン酸の不斉ヨードラクトン化反応

「有機分子触媒による未来型分子変換」第 4 回公開シンポジウム(分子活性化 - 有機分子触媒合同シンポジウム)

平成 26 年 6 月 20 日 ~ 21 日

12. 村井健一、清水望美、藤岡弘道

分子状ヨウ素を用いるアレンカルボン酸の不斉ヨードラクトン化

第 17 回ヨウ素学会シンポジウム

平成 26 年 9 月 19 日

13. 村井健一、延東大輔、藤岡弘道

環状ケトン由来 N,O-アセタールの酸化的転

位反応

第 64 回 日本薬学会近畿支部総会・大会

平成 26 年 10 月 11 日

14. 村井健一、清水望美、藤岡弘道

アレンカルボン酸の不斉ヨードラクトン化反応

第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム

平成 26 年 11 月 10 日 ~ 11 日

15. Kenichi Murai, Junki Nakajima, Akira Nakamura, Norimichi Hyogo, Hiromichi Fujioka

Enantioselective Desymmetrizing, Bromolactonization Reactions of Symmetric Olefinic Dicarboxylic Acids

第 2 回 国際会議(兼)第 7 回 有機触媒シンポジウム

平成 26 年 11 月 21 日 ~ 22 日

16. 村藤秀宣、武藤毅、後藤恵、今城精一、菅原肇、案浦洋一、南辻裕、宮崎修治、村井健一、藤岡弘道

SCCE 阻害作用を有するイミダゾリニルインドール誘導体の構造活性相関

第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム

平成 26 年 11 月 26 日 ~ 28 日

17. 村井健一、松浦 蛭、藤岡弘道

テトラヒドロイソキノリン誘導体の酸化的転位反応

日本薬学会第 135 年会

平成 27 年 3 月 25 日 ~ 28 日

18. 村井健一

トリスイミダゾリン触媒を利用する不斉触媒システムの開発

第 8 回有機触媒シンポジウム兼「有機分子触媒による未来型分子変換」第 5 回公開シンポジウム

平成 27 年 5 月 10 日 ~ 11 日

19. 松本奈央、太田礼伊也、植山佳史、村井健一、藤岡弘道

酸塩基組み合わせ条件を利用吸うするアセ  
タールへの高選択的求核置換反応

第 13 回次世代を担う有機化学シンポジウム

平成 27 年 5 月 22 日 ~ 23 日

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし

20. 村井健一、松浦 蛭、青山 浩、藤岡  
弘道

酸化的転位反応を利用したテトラヒドロイ  
ソキノリン誘導体の合成

第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会

平成 27 年 10 月 17 日

21. 村井健一、松浦 蛭、青山 浩、藤岡  
弘道

ハロアミンの転位反応を利用した縮環テト  
ラヒドロイソキノリンの新規合成法の開発

第 45 回複素環化学討論会

平成 27 年 11 月 19 日 ~ 21 日

22. 村井健一、松浦 蛭、藤岡弘道

インドール基質での酸化的転位反応の検討

日本薬学会第 137 年会

平成 29 年 3 月 25 日 ~ 27 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ:

[http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/  
b005/](http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b005/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村井健一 (MURAI, Kenichi)

大阪大学大学院薬学研究科・助教

研究者番号: 70532068

(2) 研究分担者 なし