

機関番号：14401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009-2010

課題番号：21790015

研究課題名（和文） ワンポット連続反応による含窒素複素環の効率的合成法の開発

研究課題名（英文） Development of efficient synthetic methods of nitrogen containing heterocycles by one-pot sequential reactions

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

研究成果の概要（和文）：

含窒素複素環の効率的合成法の確立を目指して研究を行い、1) 2位にアミドが置換したイミダゾリン並びにベンズイミダゾールの簡便合成法を確立した。2) オキサゾールの新規合成法を開発した。3) α -アルキニルアニリンと β -ケトエステルからワンポットで窒素原子上に不飽和エステルが置換したインドールの合成法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

We studied for the development of efficient synthetic methods of nitrogen containing heterocycles and obtained the following results: 1) the efficient synthetic methods for amide substituted imidazolines and benzimidazoles at 2-position was developed. 2) the novel synthetic method for oxazoles was developed. 3) a tandem reaction providing α -(*N*-indolyl)- β , β -unsaturated esters from β -keto esters and α -alkynyl anilines was developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：複素環化学、環境調和反応、ワンポット反応、アミナール、含窒素化合物

1. 研究開始当初の背景

医薬品を初め多くの生物活性化合物は窒素原子を分子内に有するため、含窒素化合物の効率的合成法の開発は有機合成化学において重要な課題である。特に最近では、単に含窒素化合物を合成するだけでなく、より環境調和型の反応が求められている。

申請者は、同一分子内に複数の反応点を持つアミンやカルボニル化合物を用いてワンポットでの連続反応による、含窒素化合物の

効率的合成法の開発を目指して研究を行っている。連続反応は、複雑な化合物を一挙に得ることができ、廃棄物の低減など地球環境にも優しい大変魅力的な反応になり得る。更に、アミンとカルボニルの縮合は水のみを副生成物として進行し、反応活性なイミンやエナミンを生じるため、積極的に反応に組み込むべき環境調和型のプロセスであると言える。

これまでに申請者は、求核的な部位を2つ

持つジアミンとアルデヒドから生成するアミナルを利用し、アルデヒドからのイミダゾリンのワンポット合成法の開発に成功していた (*Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2197.; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 638.; *Chem. Commun.*, **2008**, 4498.). 更に本法を、光学活性ジアミンとジエンアルデヒドに応用し、不斉非対称化を伴うアミナルの分子内ハロアミノ化反応とイミダゾリン生成を連続的に進行させ、三環性のキラルシントンを一挙に構築する手法も開発していた (*Chem. Commun.*, **2006**, 832.). また、求電子性と求核性を併せ持つ β -ケトエステルとジアミンから調整される β -エナミノエステルを利用することで、1,4-アゼパン化合物を得る新規三成分反応の開発にも成功していた (*Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1687.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11034.).

2. 研究の目的

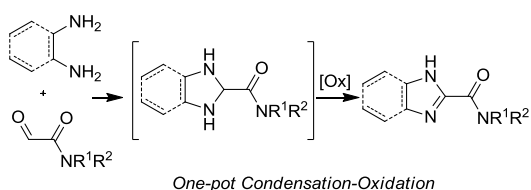
本申請研究では、これまでに見出したアミナルを利用するイミダゾリン合成法を、他の複素環合成へ応用すると共に、 β -エナミノエステルの利用を基盤として、従来にないワンポットでの連続反応を開発することで、含窒素化合物の効率的合成法を開発することを目標とする。

3. 研究の方法

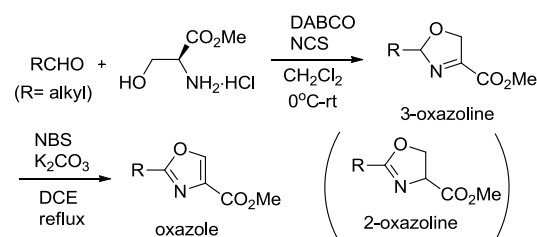
既に見出しているアルデヒドとジアミン由来のアミナルを経るイミダゾリン合成法の一般性を拡張すべく、種々のアルデヒドに対して検討する。また、アミナル (*N,N*-アセタール) だけでなく、*N,O*-アセタールや *N,S*-アセタールへの適用について検討し様々な生物活性複素環合成への展開を図る。また、 β -エナミノエステルを利用するワンポット連続反応及び多成分反応の開発として、同一分子内にアミンと三重結合を持つ *o*-アルキルアニリンの反応について検討する。

4. 研究成果

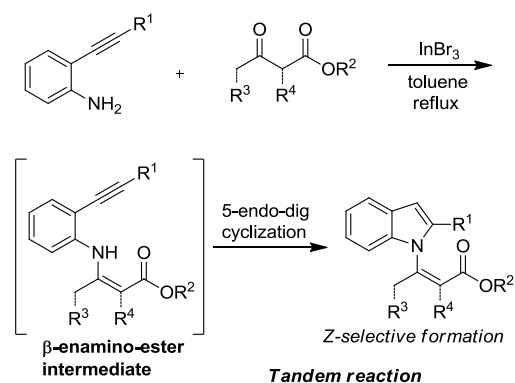
まず、イミダゾリン合成法がグリオキサミド類にも適用できることを見出し、2位にアミドを持つイミダゾリンの新規合成法を確立した。また、ジアミンとしてフェニレンジアミンにも適用することでベンゾイミダゾールも合成できることを明らかにした (*Synthesis*, **2010**, 520.).



アミノアルコールであるセリンメチルエステルとアルデヒドの反応についても検討し、中間体の *N,O*-アセタールの酸化により2-オキサゾリンではなく、3-オキサゾリンが選択的に得られることを見出した。3-オキサゾリンをさらに酸化することで、合成的利用価値が高い4位にエステル基が置換したオキサゾールへと容易に変換することにも成功し、オキサゾールの新規合成法の開発に成功した (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 3456.). 3-オキサゾリン自体はあまり研究がされていない複素環であったが、本複素環の合成化学的有用性を見出したという点においても意義深い。



また、*o*-アルキルアニリンと β -ケトエステルを InBr_3 存在下反応させると、まずエナミノエステルが選択的に形成し、続く分子内ヒドロアミノ化が進行することで、インドールの窒素原子上に不飽和エステルを持つ化合物が得られることを見出した (*J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1418.). *o*-アルキルアニリン類の環化反応は多数知られているが、エナミノエステルを有する基質での反応は初めての例である。本反応では、エナミノエステルが分子内水素結合により安定な構造をとるために、生成物のオレフィンが完全に *Z* 型に制御されており、従来法では難しかった置換様式を持つ不飽和エステルも合成できた。また、 InBr_3 を用いた際の、エナミノエステルの形成がアルキンの活性化による分子内環化よりも優先するという化学選択性は、ワンポット連続反応や多成分反応を開発するに当たって触媒選択における指標として興味深い。



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. Tandem α -Enamino Ester Formation and Cyclization with α -Alkynyl Anilines Catalyzed by InBr_3 : Efficient Synthesis of α -(N-Indolyl)- β -unsaturated Esters.

Kenichi Murai, Shoko Hayashi, Nobuyuki Takaichi, Yasuyuki, Kita, Hiromichi Fujioka

J. Org. Chem., **2009**, *74*, 1418-1421.

C_3 -symmetric chiral trisimidazoline: design and application to organocatalyst.

Kenichi Murai, Shunsuke Fukushima, Shoko Hayashi, Yusuke Takahara, Hiromichi Fujioka

Org. Lett., **2010**, *12*, 964-946.

②. One-pot condensation-oxidation of glyoxamide with 1,2-diamines providing imidazolines and benzimidazoles.

Kenichi Murai, Nobuhiro Takaichi, Yusuke Takahara, Shunsuke Fukushima, Hiromichi Fujioka

Synthesis, **2010**, 520-526.

③. Organic synthesis using a hypervalent iodine reagent: unexpected and novel domino reaction leading to spiro cyclohexadinenone lactones

Hiromichi Fujioka, Hideyuki Komatsu, Taeko Nakamura, Akihito Miyoshi, Kayoko Hata, Jnashuara Ganesh, Kenichi Murai, Yasuyuki Kita

Chem Commun., **2010**, 4133-4135.

④. Facile Preparation of Oxazole-4-carboxylates and 4-Ketones from Aldehydes using 3-Oxazoline-4-carboxylates as Intermediates

Kenichi Murai, Yusuke Takahara, Tomoyo Matsushita, Hideyuki Komatsu, Hiromichi Fujioka

Org. Lett., **2010**, *12*, 3456-3459.

⑤. Asymmetric Bromolactonization Catalyzed by a C_3 -Symmetric Chiral Trisimidazoline

Kenichi Murai, Tomoyo Matsushita, Akira Nakamura, Shunsuke Fukushima, Masato Shimura, Hiromichi Fujioka

Angew. Chem. Int. Ed., **2010**, *49*, 9174-9177.

⑥. 実用的イミダゾリン合成法の開発とその展開

村井健一

薬学雑誌, **2010**, *130*, 1011-1016.

⑦. Phenyliodine diacetate-mediated oxidative cleavage of cyclobutanols leading to γ -hydroxy ketones

Hiromichi Fujioka, Hideyuki Komatsu, Akihito Miyoshi, Kenichi Murai, Yasuyuki Kita

Tetrahedron Lett., **2011**, *52*, 973-975.

[学会発表] (計 18 件)

①. 日本薬学会第 131 年会 2011 年 3 月 29 日 (静岡): 31P-0148

カルボン酸とトリスイミダゾリンの相互作用を利用する不斉プロラクトン化反応の開発

村井健一、松下知世、中村 光、福島俊輔、

志村真人、藤岡弘道

②. 日本薬学会第 131 年会 2011 年 3 月 29 日 (静岡): 29N-am14

Leiodolide A の合成研究: C1-C17 フラグメント合成

村井健一、小松秀行、藤岡弘道

③. 2010 環太平洋国際化学会議 (Pacifichem2010) 2010 年 12 月 15~20 日 (ハワイ); ORGN1808

C_3 -Symmetric Chiral Trisimidazoline: Design and Application to Organocatalyst
Kenichi Murai, Shunsuke Fukushima, Shoko Hayashi, Yusuke Takahara, Hiromichi Fujioka

④. 第 30 回有機合成若手セミナー 2010 年 11 月 10 日 (大阪); P-23

C_3 対称トリスイミダゾリン触媒: 不斉プロモラクトン化反応への適用

村井健一、松下知世、中村光、福島俊輔、志村真人、藤岡弘道

⑤. 第 98 回有機合成シンポジウム 2010 年 11 月 5、6 日 (東京), P-06

C_3 対称トリスイミダゾリン触媒の開発: α -ケトエステルへのニトロオレフィンに対する不斉ニトロマイケル付加反応

村井健一、福島俊輔、志村真人、藤岡弘道

⑥. 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム 2010 年 11 月 1、2 日 (名古屋); 10-04

トリスイミダゾリン触媒を用いる不斉プロモラクトン化反応の開発

村井健一、松下知世、中村光、福島俊輔、志村真人、藤岡弘道

⑦. 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2010 年 10 月 30 日 (大阪); M-14-1

実用的イミダゾリン合成法の開発とその展開

村井健一、藤岡弘道

⑧. 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2010 年 10 月 30 日 (大阪); B-14-3

5-ヘキセンカルボン酸類のエナンチオ選択的プロモラクトン化反応の開発

村井健一、中村光、松下知世、福島俊輔、志村真人、藤岡弘道

⑨. 第 40 回複素環化学討論会 2010 年 10 月 14-16 日 (仙台) 1P-077

3-オキサゾリンを経るアルデヒドからのオキサゾール合成

村井健一、高原勇介、松下知世、小松秀行、藤岡弘道

⑩. 日本プロセス化学会 2010 サマーシンポジウム 2010 年 7 月 15、16 日 (東京); 1P-29

簡便なオキサゾール合成: 3-オキサゾリンを中間体とする新手法の開発

村井健一、松下知世、高原勇介、小松秀行、藤岡弘道

⑪. 日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 28 日 (岡山) 28P-p m404

3-オキサゾリンを経るアルデヒドからのオキサゾール合成

村井健一、高原勇介、藤岡弘道

⑫. 日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 28 日 (岡山) 28TJ-pm08

C_3 対称トリスイミダゾリン触媒を用いた不斉ニトロマイケル付加反応

村井健一、福島俊輔、林祥子、高原勇介、藤岡弘道

⑬. 第 29 回有機合成若手セミナー 2009 年 11 月 24 日 (兵庫) P-38

パラジウム触媒による 2-オルトプロモフェニル-N-アルケニルインドールの予期せぬ反応

村井健一、林祥子、藤岡弘道

⑭. 第 29 回有機合成若手セミナー 2009

年 11 月 24 日 (兵庫) P-37

C₃ 対称性トリスイミダゾリン触媒を利用する不斉ニトロマイケル付加反応

村井健一、○福島俊輔、林祥子、高原勇介、藤岡弘道

⑮. 第 59 回日本薬学会近畿支部総会・大会

2009 年 10 月 24 日 (大阪); A-13-5

実用的イミダゾリン合成法の開発とその展開—C₃ 対称トリスイミダゾリン触媒の合成と不斉反応への利用—

○村井健一、福島俊輔、高原勇介、藤岡弘道.

⑯. 第 59 回 日本薬学会近畿支部総会・

大会 2009 年 10 月 24 日 (大阪); B-09-3

シクロブタノール類の新規開環反応の開発

藤岡弘道、三好明人、小松秀行、中村妙子、

村井健一、北 泰行

⑰. 第 59 回日本薬学会近畿支部総会・大会

2009 年 10 月 24 日 (大阪); B-10-1

環状アセタール由来活性ピリジニウム型塩中間体への求核種導入反応

南辻 裕, 岡本和久, 久保大空, 松下知世, 村井健一, 藤岡弘道

⑱. 第 39 回複素環化学討論会 2009 年 10

月 15 日 (千葉) 20-02

グリオキサミドと 1,2-ジアミンのワンポットでの縮合—酸化反応によるイミダゾリン及びベンズイミダゾールの合成

村井健一、高市伸宏、高原勇介、森下麻依子、北 泰行、藤岡弘道

[その他]

研究室ホームページ :
<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