

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790011

研究課題名(和文)ワンポット縮合 酸化反応を利用する実用的含窒素複素環合成とその応用

研究課題名(英文)Development of practical synthetic methods for nitrogen containing heterocyclic compounds by one-pot condensation oxidation process and its application

研究代表者

村井 健一 (Kenichi, Kenichi)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：70532068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：ワンポット縮合 酸化反応を利用する実用的含窒素複素環合成とその応用について研究を行い、以下の成果を得た。

1) シクロブタン由来のアミナルをハロゲン化剤と反応させると、酸化的な転位反応が進行し、2環式アミジンが得られることを見出した。2) N,O-アセタールを経るアルデヒドからのオキサゾール合成法を応用し、強力な細胞毒性を持つ19員環マクロライドであるレイオデライドAの提唱構造の合成に成功した。3) トリスイミダゾリンを利用する触媒的不斉プロラクトン化反応が、内部オレフィンを持つ基質にも適用できることを明らかにし、本法を利用して天然物タニコリドの全合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Studies of the development of practical synthetic methods for nitrogen containing heterocyclic compounds by one-pot condensation oxidation process and its application have been performed.

And following results were obtained.

1) A halogen induced oxidative rearrangement reaction of cyclobutane aminals providing bicyclic amidines was developed. 2) By using the developed method for oxazoles from aldehydes, the proposed structure of leiodolide A, which have significant cytotoxicity, was achieved. 3) Enantioselective bromolactonization of internal alkenoic acids has been achieved by using trisimidazoline catalyst. The synthetic utility of the newly developed process is demonstrated by its application to a concise synthesis of tanikolide, an antifungal marine natural product.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

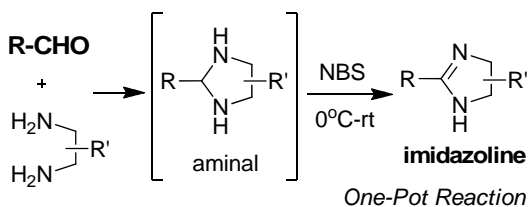
キーワード：有機化学 複素環化学

1. 研究開始当初の背景

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構造単位であるだけでなく、合成化学や材料化学をはじめ様々な用途に利用されているため、その効率的合成法の開発は重要である。容易に入手可能な原料から簡便に合成できる実用的手法が開発できれば、多くの研究における基盤反応として、天然物の全合成や触媒など機能性分子の創出へ利用可能となるので、新たな複素環ケミストリーとして展開し得る。

これまでに、我々は、含窒素5員環複素環であるイミダゾリンを1,2-ジアミンとアルデヒドから合成する初めての方法を報告していた (Scheme 1)。本法は、両者の縮合で生成するアミナルを NBS で酸化することで、イミダゾリンを得る簡便なワンポット反応であり、穏和な条件下で進行し、多様な基質に適用できる実用性の高い手法である。

Scheme 1



First method to prepare imidazoline from aldehyde and diamine

2. 研究の目的

本申請研究では含窒素環化合物の実用的な新規合成法の開発を目指す。さらにと共に、開発した手法を基盤として天然物合成や有機触媒の創出など独自の展開を図ることを目的とした。

3. 研究の方法

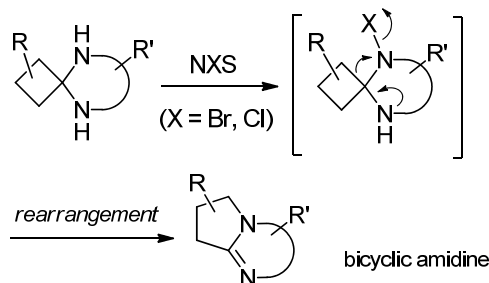
新規合成法の開発として、アミナルを利用する複素環合成法を進展させる。また、すでに見出しているオキサゾール合成法を利用した天然物合成に取り組む。さらに、イミダゾリンケミストリーの展開として、独自に開発した有機触媒トリスイミダゾリンの機能開拓を行う。

4. 研究成果

ケトン由来のアミナルを利用する複素環合成について検討した。その結果、シクロブタノンと様々なジアミンから得られるアミナルを NBS などのハロゲン化剤と反応させると、2環式アミジンが得られることを見出した。本反応は、ハロアミナルの転移反応を経て進行するこれまでに例のない反応であり、有機塩基として有用な DBN 型のアミジンや様々な生物活性を持つことが知られている 3,4-ジヒドロキノザリン類も合成できる一般性の高い手法

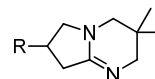
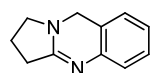
である (Scheme 2)。さらに、シクロブタノンの様に歪の大きいケトンを用いなくても、溶媒にトリフルオロエタノールを用いることで転位反応が速やかに進行することも見出し本法の基質一般性の拡張に成功した。

Scheme 2



3,4-dihydroquinazoline

DBN derivative



また、既に報告している *N,O*-アセタールを経るアルデヒドからの新規オキサゾール合成法 (Scheme 3) の応用として 2006 年に単離された強力な細胞毒性を持つオキサゾール含有 19 員環マクロライドであるレイオデライド A (Figure 1) の全合成研究に取り組み、レイオデライド A の 13 位メチル基の体と体の両ジアステレオマーの合成に成功した。尚、合成した化合物と報告されている天然物の NMR チャートは一致せず、提唱構造に誤りがある可能性が示唆された。

Scheme 3

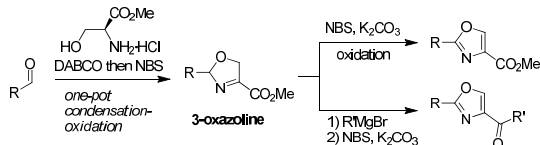
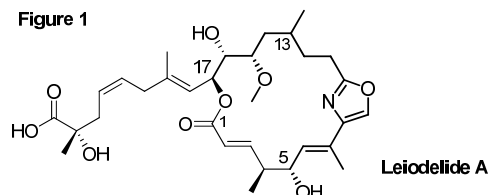
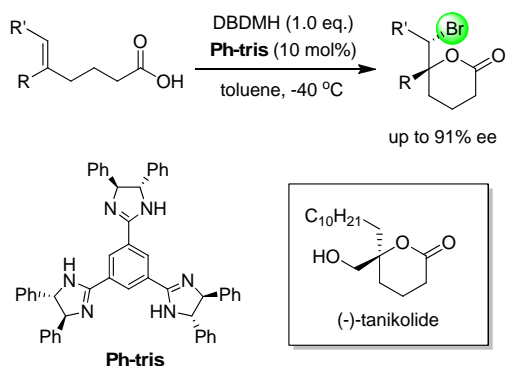


Figure 1



イミダゾリンケミストリーの展開として取り組んでいる C_3 対称トリスイミダゾリン (Ph-tris) の有機触媒としての利用に関して、触媒的不斉プロモラクトン化反応が末端オレフィンだけでなく内部オレフィンを持つ基質にも適用できることを明らかにし、本法を利用して天然物タニコリドの全合成に成功した (Scheme 4)。

Scheme 4



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 9 件)

- Murai, K.; Fukushima, S.; Nakamura, A.; Shimura, M.; Fujioka, H.
C₃-Symmetric chiral trisimidazoline: the role of a third imidazoline and its application to the nitro Michael reaction and the α -amination of β -ketoesters.
Tetrahedron, **2011**, 67, 4862-4868. (査読あり)
- Fujioka, H.; Komatsu, H.; Miyoshi, A.; Murai, K.; Kita, Y.
Phenyl iodine diacetate-mediated oxidative cleavage of cyclobutanols leading to γ -hydroxy ketones.
Tetrahedron Lett., **2011**, 52, 973-975. (査読あり)
- Fujioka, H.; Nakahara, K.; Kotoku, N.; Ohba, Y.; Nagatomi, Y.; Wang, T.-L.; Sawama, Y.; Murai, K.; Hirano, K.; Oki, T.; Wakamatsu, S.; Kita, Y.
Asymmetric Total Synthesis of (-)-Stenine and 9 α -epi-Stenine.
Chem. Eur. J. **2012**, 18, 13861-13870. (査読あり)
- Fujioka, H.; Minamitsuji, Y.; Moriya, T.; Okamoto, K.; Kubo, O.; Matsushita, T.; Murai, K.
Preparation of THP-Ester-Derived Pyridinium-Type Salts and their Reactions with Various Nucleophiles.
Chem. Asian. J. **2012**, 7, 1925-1933. (査読あり)
- Murai, K.; Komatsu, H.; Nagao, R.; Fujioka, H.
Oxidative Rearrangement of Spiro Cyclobutane Cyclic Aminals: Efficient Construction of Bicyclic Amidines.
Org. Lett. **2012**, 14, 772-775. (査読あり)
- Murai, K., Nakamura, A.; Matsushita, T.; Shimura, M.; Fujioka, H.
C₃-symmetric

Trisimidazoline-Catalyzed Enantioselective Bromo- lactonization of Internal Alkenoic Acids.

Chem. Eur. J. **2012**, 27, 8448-8453. (査読あり)

7. Murai, K.; Shimura, M.; Nagao, R.; Endo, D.; Fujioka, H.

Remarkable effect of CF₃CH₂OH for the halogen induced oxidative rearrangement reaction of aminals leading to 3,4-dihydroquinazolines.

Org. Biomol. Chem. **2013**, 11, 2648-2651. (査読あり)

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

Kinetic Resolution of β -Substituted Olefinic Carboxylic Acids by Asymmetric Bromolactonization.

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

9. Murai, K.; Fujioka, H.

Recent Progress in Organocatalytic Asymmetric Halocyclization.

Heterocycles **2013**, 87, 763-805. (査読あり)

10. 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)

[学会発表](計 29 件)

- 村井健一、松下知世、藤岡弘道
不斉プロモラクトン化反応を利用するカルボン酸の速度論的光学分割反応の開発
第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会
2011 年 10 月 22 日
- 村井健一、高原勇介、小松秀行、松下知世、藤岡弘道
Facile preparation of oxazole-4-carboxylates and 4-ketones from aldehydes using 3-oxazoline-4-carboxylate as intermediate
AIMECS11
2011 年 11 月 29 日-12 月 2 日
- 守屋孝洋、南辻 裕、岡本和久、久保大空、村井健一、藤岡弘道
環状アセタールへの求核種導入反応
第 31 回有機合成若手セミナー
2011 年 11 月 16 日
- 村井健一、小松秀行、長尾 龍、藤岡弘道
Leiodolide A の合成研究
第 41 回複素環化学討論会
2011 年 10 月 20 日

5. 村井健一、中村 光、松下知世、中島
淳起、藤岡弘道
トリスイミダゾリンの構造修飾と不斉プロ
モラクトン化反応の反応機構に関する研究
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム
2012 年 11 月 6 日

6. 村井健一、兵後訓道、松下知世、藤岡
弘道
不斉プロモラクトン化反応を利用するカル
ボン酸の速度論的光学分割—触媒構造の検
討—
第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会
2012 年 10 月 20 日

7. 村井健一、志村真人、長尾 龍、延東
大輔、藤岡弘道
ケトン由来アミナルの酸化的転位反応の
基質一般性の拡張
第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会
2012 年 10 月 20 日

8. 藤岡弘道、守屋孝洋、南辻 裕、植山
佳史、岡本和久、久保大空、村井健一
2-デオキシリボース誘導体のアノマー位へ
の求核種導入反応の検討
第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会
2012 年 10 月 20 日

9. 藤岡弘道、守屋孝洋、南辻 裕、植山
佳史、岡本和久、久保大空、村井健一
塩中間体を經由するアノマー位への求核種
導入反応
第 42 回複素環化学討論会
2012 年 10 月 13 日

10. 村井健一、小松秀行、高本康平、藤
岡弘道
Leiodolide A の全合成研究
第 102 回有機合成化学シンポジウム
2012 年 11 月 9 日

11. Kenichi Murai, Hideyuki Komatsu,
Kohei Takamoto, Hiromichi Fujioka
Synthetic studies of Leiodolide A
IKCOC-12
2012 年 11 月 15 日

12. Kenichi Murai, Akira Nakamura,
Tomoyo Matsushita, Hiromichi Fujioka
C₃-Symmetric Trisimidazoline Catalyzed
Enantioselective Bromolactonization of
Olefinic Acids
第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウ
ム
2012 年 9 月 13 日

13. 村井 健一、宮崎修治、藤岡弘道
3 位エステル置換イソキサゾリン、イソキ
サゾール及びベンズイソキサゾールの反応
性を利用したケトン誘導体の簡便合成
第 42 回複素環化学討論会
2012 年 10 月 12 日

14. 村井健一、小松秀行、長尾 龍、志
村真人、藤岡弘道
ハロアミナルの転位反応による 2 環式ア
ミジンの新規構築
第 42 回複素環化学討論会

2012 年 10 月 12 日

15. Kenichi Murai, Hideyuki Komatsu,
Ryu Nagao, and Hiromichi Fujioka
Oxidative Rearrangement of Spiro
Cyclobutane Cyclic Aminals: Efficient
Construction of Bicyclic Amidines
International Conference on Organic
Synthesis (ICOS) 19
2012 年 6 月 4 日

16. Kenichi Murai, Akira Nakamura,
Tomoyo Matsushita, Masato Shimura,
Hiromichi Fujioka
C₃-Symmetric Trisimidazoline Catalyzed
Enantioselective Bromolactonization of
Olefinic Acids
International Conference on Organic
Synthesis (ICOS) 19
2012 年 6 月 4 日

17. 村井健一
トリスイミダゾリン触媒による不斉プロモ
ラクトン化：反応機構に関する研究ならび
に速度論的光学分割への応用
第 5 回 有機触媒シンポジウム(<兼> 第 2
回公開シンポジウム)
2012 年 10 月 26 日

18. 村井健一・志村真人・長尾 龍・延
東大輔・藤岡弘道
トリフルオロエタノール溶媒を用いるアミ
ナルの酸化的転位反応
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 27-30 日

19. 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 β 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

20. 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 β-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

21. 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 β-substituted
olefinic carboxylic acids based on
asymmetric bromolactonization
approach
14th Tetrahedron Symposium
平成 25 年 6 月 25 ~ 28 日

22. 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(土)

23. 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(土)

24. 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

25. 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 回メディスナルケミストリーシンポジウム
平成 25 年 11 月 20～22 日

26. 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 β -substituted olefinic carboxylic acids
Osaka Univ.-EPFL International Symposium
平成 25 年 12 月 2 日～4 日

27. 村井健一
トリスイミダゾリン触媒の開発とその応用
産研若手講演会
平成 26 年 3 月 7 日

28. 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

29. 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

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ：
<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b005/>