

Title	1,2-ジアミン由来アминаールを利用する合成反応の開発
Author(s)	村井, 健一
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49194
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	むら い けん いち 村 井 健 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 2 1 9 5 3 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	1,2-ジアミン由来アミナルを利用する合成反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行 (副査) 教授 田中 徹明 教授 今西 武 教授 小林 資正

論 文 内 容 の 要 旨

アセタールは有機合成化学上重要な官能基であり広く用いられ、多くの研究がなされている。一方で、アセタールの酸素原子を窒素原子に置換したアミナルは、アセタールに比べそれほど多くは研究されていない。アミナルを用いる反応で最も研究されているのは、カルボニル基の保護基として光学活性 C_2 対称ジアミン由来のアミナルを用いる立体選択的反応である。アミナルを不斉補助基として用いる反応の特徴は、窒素原子上に置換基を導入できることである。例えば、*N,N'*ジアルキル 1,2-ジアミンを用いた場合、窒素上のアルキル基はより反応点の近くに位置するために、1,2-ジオール由来のアセタールを用いた場合よりもエチレン上の不斉情報を、アセタールを用いた場合よりも窒素原子上の置換基を介してより効果的に伝えることができる。また、金属試薬を用いる反応においては、窒素原子の配位能の高さを利用することもできる。例えば、Alexakis らやその他の研究グループは、 C_2 対称ジアミン由来のアミナルを隣接するヒドラゾンやカルボニル基等への求核種導入反応や、オレフィンを持つ基質での環化付加反応など様々な立体選択的反応に応用している。

一方で、ジアミンに注目してみると、アミナルの形成はジアミンの保護と考えることができる。例えば、ホルムアルデヒド由来のシクロヘキサアミナルが 1,3-ジアミンの保護基として用いられている。また興味深い反応として、*N'*モノアルキルエチレンジアミンとアルデヒドを縮合してアミナルを形成し、酸クロリドと反応させた後、加水分解を行うことで一級アミン選択的に置換基を導入する反応が報告されている。

ジオール由来のアセタールは環状構造であるのに対し、ジアミンとカルボニル化合物との反応の生成物は環状のアミナル構造と環が開いた鎖状のアミノイミン構造の平衡状態として存在する。その平衡は、環の大きさ、すなわちジアミンの炭素鎖の長さによる Baldwin 則に基づいた環形成の容易さや、ジアミンの窒素および炭素上の置換基、カルボニル化合物の種類、立体的効果、電子的効果など様々な要因によって影響される。そのため、反応性の予測が難しいためか、アミナルを用いる研究は、キラルジアミンを用いた一方的に環を形成するアミナルを用いる研究が中心であり、アミナルは窒素原子の特徴を生かした多彩な反応性が期待されるにも関わらず、それほど深く研究されていない。

著者はアミナルの合成中間体としての反応性に興味を持ち、含窒素化合物の新規合成法の開発を目的とし、アミナルの以下の特徴に着目した。すなわち、アセタールの生成は一般に酸触媒存在下行うのに対して、アルデヒドとジアミンの縮合は無触媒で進行する。また、生じるアミナルもしくはアミノイミンは、窒素原子が求核的であり、

アルデヒド由来の炭素原子は求電子的である。そこで、反応液に種々の求電子的試薬や求核的試薬を加えれば、更なる反応がワンポットで進行し、様々な含窒素化合物を与えるのではないかと考えた。尚、ジアミンには光学活性体の入手も容易な 1,2-ジアミンを用いて研究を行った。

まず、生物活性の面で非常に魅力的であるイミダゾリン環合成を目的とし、1,2-ジアミン由来の 5 員環アミナールの酸化について検討し、アルデヒドと 1,2-ジアミンの組み合わせで、ワンポットでイミダゾリンを合成する初めての方法を開発した。本反応は、アルデヒドと 1,2-ジアミンを縮合させた後、NBS を加えることで、穏和な条件下、収率良くイミダゾリンを与える、簡便な反応である。従来法では基質として用いられていたニトリルやエステルを含む基質でもそれらに影響することなく官能基選択的に進行し、様々な基質に適用可能な優れた手法であり、原料のアルデヒドはこれまで基質として汎用されていたニトリルやエステルと比較しても容易に調製可能であることから非常に実用的な反応であるといえる。更に、本イミダゾリン合成法を海綿由来のビスインドールアルカロイド spongotone A の全合成に応用し、ジアミンとインドールケトアルデヒドのワンポット縮合、酸化反応を鍵反応として spongotone A のイミダゾリンケトン骨格を効率的に構築し、spongotone A の短工程不斉全合成に成功した。

続いて、当研究室で以前より研究している C₂ 対称ジオール由来の C₂ 対称性アセタールを用いるエンアセタール類の立体選択的分子内ハロエーテル化反応を、含窒素アルカロイド類の新規キラルシントンの構築を目的として C₂ 対称ジアミン由来アミナールを用いる反応へと応用した。光学活性な 1,2-ジフェニルエチレンジアミンとシクロヘキサジエンアルデヒドからワンポットでアミナール形成、分子内プロモアミノ化による環化反応、NBS によるアミナールの酸化の 3 反応を進行させることで、原料のシクロヘキサジエンアルデヒドのシクロヘキセン環上に立体選択的に連続する 3 つの不斉中心が導入された化合物を一挙に構築できることを見出した。本反応の生成物をキラルシントンとして用いることで、5 環性アルカロイド (-)- γ -lycorane の不斉合成に成功した。

更に、求核種である β -ケトエステルとの反応について検討した。一回の反応で複数の基質が縮合し生成物を得ることができる多成分反応は、非常に有用な反応であり今後ますます注目を浴びる反応と考えられ、これまでに無い新しい多成分反応の開発は有機合成化学上重要な課題と言える。申請者は、芳香族アルデヒド、エチレンジアミン、 β -ケトエステルを触媒量のトシル酸存在下、ジクロロエタン中加熱還流することで、7 員環化合物を生じる新規 3 成分反応を見出すことに成功した。本反応は、アミノイミンの一級アミンがケトエステルと反応することで生じるイミン-エナミノエステル中間体を経て、 β -ケトエステルが従来反応性の低い γ 位で反応するこれまでにないユニークな反応である。また、生成物は多様な含窒素複素環への変換が可能なのも明らかにした。

以上のように、著者はアルデヒドと 1,2-ジアミンの縮合が無触媒で進行し、生じるアミナールもしくはアミノイミンが求核的かつ求電子的であることに着目し、反応液に種々の試薬を加えることで、上記の多彩な含窒素化合物のワンポット新規合成反応の開発に成功した。

論文審査の結果の要旨

ジオール由来のアセタールは環状構造であるのに対し、アミナールは環状のアミナール構造と環が開いた鎖状のアミノイミン構造の平衡状態として存在する。そのため、反応性の予測が難しいためか、アミナールを用いる研究は、キラルジアミンを用いた一方的に環を形成するアミナールを用いる研究が中心であり、アミナールは窒素原子の特徴を生かした多彩な反応性が期待されるにも関わらず、それほど深く研究されていない。

村井君はまず、生物活性の面で非常に魅力的であるイミダゾリン環合成を目的とし、1,2-ジアミン由来の 5 員環アミナールの酸化について検討し、アルデヒドと 1,2-ジアミンの組み合わせで、ワンポットでイミダゾリンを合成する初めての方法を開発した。本反応は、様々な基質に適用可能な優れた手法であり、原料のアルデヒドはこれまで基質として汎用されていたニトリルやエステルと比較しても容易に調製可能であることから非常に実用的な反応であるといえる。更に、本イミダゾリン合成法を海綿由来のビスインドールアルカロイド spongotone A の全合成に応用し、その短工程不斉全合成に成功した。

続いて、光学活性な 1,2-ジフェニルエチレンジアミンとシクロヘキサジエンアルデヒドからワンポットでアミナー

ル形成、分子内プロモアミノ化による環化反応、NBSによるアミナルの酸化の3反応を進行させることで、シクロヘキセン環上に立体選択的に連続する3つの不斉中心が導入された化合物を一挙に構築できることを見出した。本反応の生成物をキラルシントンとして用いることで、5環性アルカロイド (-)- γ -lycorane の不斉合成に成功した。

更に、芳香族アルデヒド、エチレンジアミン、 β -ケトエステルを触媒量のトシル酸存在下、ジクロロエタン中加熱還流することで、7員環化合物を生じる新規3成分反応を見出すことに成功した。本反応は、 β -ケトエステルが従来反応性の低い γ 位で反応するこれまでにないユニークな反応である。また、生成物は多様な含窒素複素環への変換が可能なことも明らかにした。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。