

## 実用的イミダゾリン合成法の開発とその展開

村井 健一

## Development and Application of Practical Synthetic Methods of Imidazolines

Kenichi MURAI

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,  
1-6 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

(Received April 28, 2010)

This review describes the first method to prepare imidazolines from aldehydes and 1,2-diamines by condensation and successive oxidation using NBS in one-pot operation. The reaction proceeds under mild conditions and can be applied to various aromatic and aliphatic aldehydes and 1,2-diamines. The utility of this method is also demonstrated in the total synthesis of spongotone A and the preparation of a newly designed organocatalyst, C3-symmetric trisimidazoline 7.

**Key words**—imidazoline, one-pot reaction; aldehyde; diamine; oxidation

## 1. はじめに

イミダゾリンは、様々な生物活性を有する大変興味深い複素環の1つである。<sup>1,2)</sup> また合成中間体やキラルリガンドとしても有用であり、合成化学的利用価値も高い。<sup>3)</sup> これまでに多くの合成法が報告されているが、ニトリルやエステルと1,2-ジアミンの縮合による手法が広く用いられている (Fig. 1).<sup>4)</sup> すなわち、ニトリルとジアミンを直接、又はスルファー剤存在下に加熱する方法 (method A)、ニトリルを塩酸、EtOH と反応させ活性なイミノエステル (Pinner salt) を調製し、ジアミンと反応させる方法 (method B)、エステルをジアミン、AlMe<sub>3</sub> とともに加熱する方法 (method C) 等が知られている。しかし、これらの方法は加熱や強酸の使用などの過酷な条件が必要で、Pinner salt を用いる方法は比較的不安定なイミノエステルを経る2段階反応である。またニトリル化合物の合成には一般に毒性の強いNaCNなどを用いる必要があるなどいくつかの制約があった。

一方、筆者らはアルデヒドを原料とする新規イミダゾリン合成法を見出し (Fig. 1, method D)、

大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6)

e-mail: murai@phs.osaka-u.ac.jp

本総説は、平成21年度日本薬学会近畿支部奨励賞 (化学系薬学) の受賞を記念して記述したものである。

その有用性を明らかにしてきた。<sup>5-11)</sup> 本総説では、本反応の詳細とその利用について述べる。

## 2. 新規イミダゾリン合成法の開発

筆者の所属する研究室では以前より、アセタールを利用する合成反応の研究をしているが、<sup>12,13)</sup> 筆者はアセタールと同様の構造を持つアミナルの合成的利用に興味を持ち、含窒素複素環の新規合成法の開発を目的に研究に着手した。アセタールの生成は一般に酸触媒存在下で行うのに対して、アルデヒドとジアミンの縮合は無触媒で進行しアミナルを与

## Typical methods

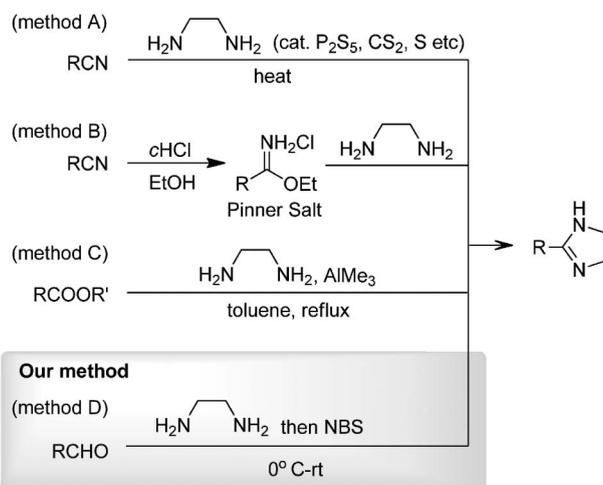
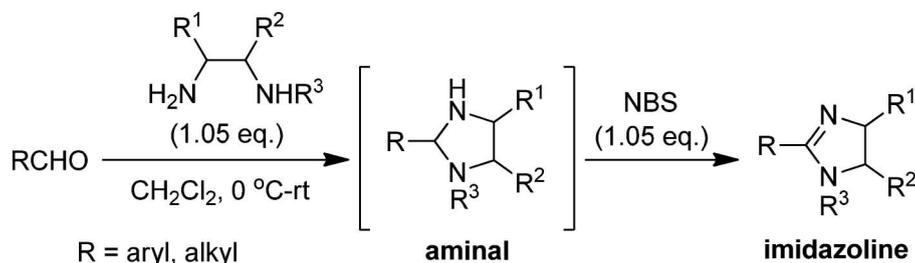


Fig 1. Typical Methods and Our Method for Imidazoline



Scheme 1. One-pot Condensation-oxidation

える。このアミナルを酸化することができれば、イミダゾリンが得られるのではないかと考えた。そこで、ワンポットでの縮合-酸化反応について検討し、酸化剤に NBS を用いると、0 度から室温で首尾よくイミダゾリンが生成することを見出した。<sup>5,6)</sup> 本法は、アルデヒドと 1,2-ジアミンからイミダゾリンを合成する初めての手法であり、従来法と比べても穏和な条件で反応が進行する優れた反応である (Scheme 1)。

反応の一般性について、Fig. 2 に示した。図には、対応するアルデヒドとジアミンから得られるイミダゾリンの構造を示してある。芳香族アルデヒド、脂肪族アルデヒド、種々の置換ジアミンから、概ね良好な収率でイミダゾリンが得られることが分かり、高い一般性を持つことが明らかとなった。また、従来法では原料として用いられているエステルやニトリルを持つ基質でもアルデヒド選択的にイミダゾリンに変換でき、本法が官能基選択性にも優れた手法であることが分かった。

ほかに、アルデヒドにグリオキサリמידを用いることでより官能基されたイミダゾリンが、<sup>7)</sup> またグリオキサリ酸を用いることで 2 位無置換のイミダゾリンが得られることも見出している。<sup>8)</sup> 特に、グリオキサリ酸の反応においては、中間体のアミナルの酸化反応が脱炭酸を伴いながら進行することで、イミダゾリンの生成が首尾よく進行する点は興味深い (Scheme 2)。

さらに、詳細は省略させて頂くが、本イミダゾリン合成法を筆者らの研究室で以前より研究しているジエンアセタールの分子内ハロエーテル化反応へ応用し、光学活性ジアミンとジエンアルデヒドから、ワンポットでのアミナル形成、環化反応、イミダゾリン形成を連続して進行させることで、三環性のキラルシントンを一挙に合成する手法を開発し、 $\gamma$ -

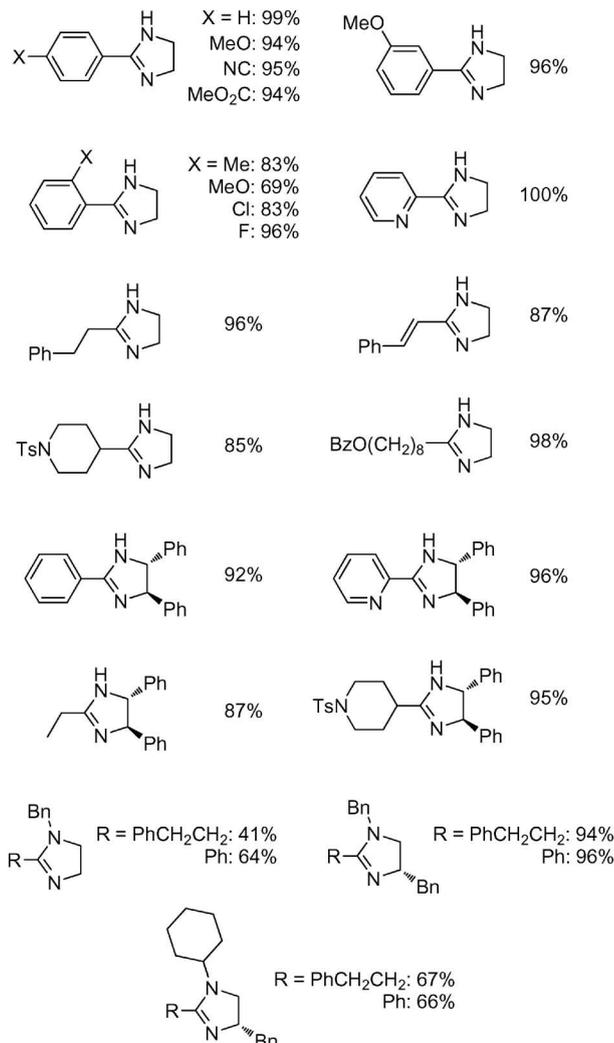
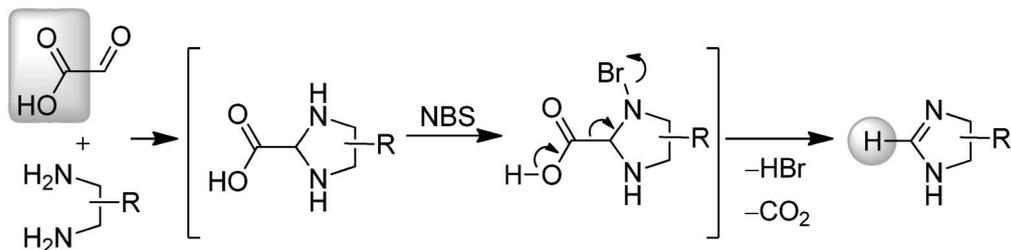


Fig. 2. Generality

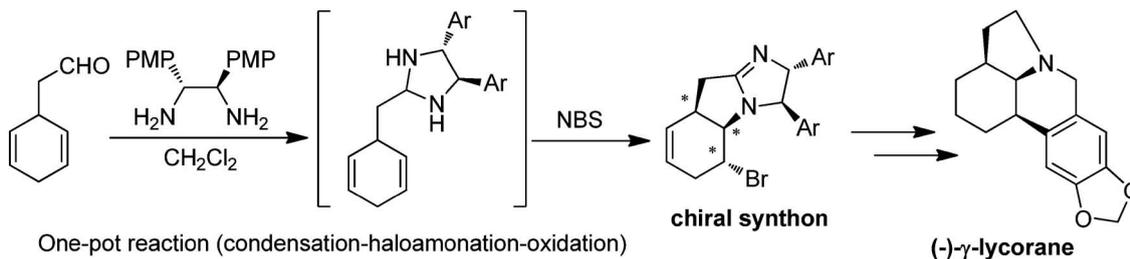


村井健一

大阪大学大学院薬学研究科・助教 博士(薬学)。広島県出身。2003年大阪大学薬学部総合薬学科卒業、2005年同大学院薬学研究科博士前期課程修了、2008年同博士後期課程修了。2008年大阪大学大学院薬学研究科特任助教、立命館大学薬学部博士研究員を経て、2008年11月より現職。



Scheme 2. Reaction with Glyoxalic Acid



Scheme 3. Bromo-amination of 1,4-cyclohexadiene Aminoal

lycorane の短工程合成も達成した (Scheme 3).<sup>8)</sup>

### 3. 天然物 Spongotine A の全合成

新規イミダゾリン合成法を確立したので、本反応を天然物合成へと応用した。海綿由来のビスインドールアルカロイド類は、toposentine<sup>14)</sup> や dragmacidine<sup>15,16)</sup> を始めとし細胞毒性、抗腫瘍、抗ウイルス、抗真菌、抗菌、抗炎症活性などの様々な生物活性を有する興味深い化合物群である。最近、Jung らにより報告された spongotine A-C は 2 つのインドール環をつなぐリンカーにケトイミダゾリン構造を有する新規なビスインドールアルカロイドである (Fig. 3).<sup>17)</sup> これらの化合物は若干の細胞毒性が報告されているのみで活性については詳しく研究されていない。また、その絶対立体配置についても報告されていなかった。

これまでに、1,2-ジアミンと  $\alpha$ -ケトチオイミデートとの縮合によりイミダゾリン環を構築する、ラセミ体の spongotine A の合成が報告されている。しかし、 $\alpha$ -チオイミデートの合成は比較的多工程が必要であり、収率の悪い工程も含むため、イミダゾリン環を効率的に形成するという観点において問題があった。<sup>18)</sup>

一方、筆者は開発した反応を鍵反応としてイミダゾリン環を構築することで、spongotine A の短行程不斉全合成を達成した (Scheme 4).<sup>10)</sup> すなわち、

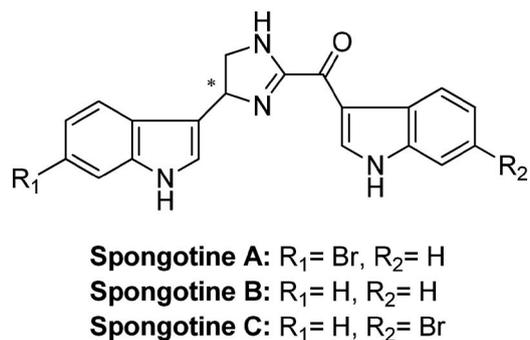
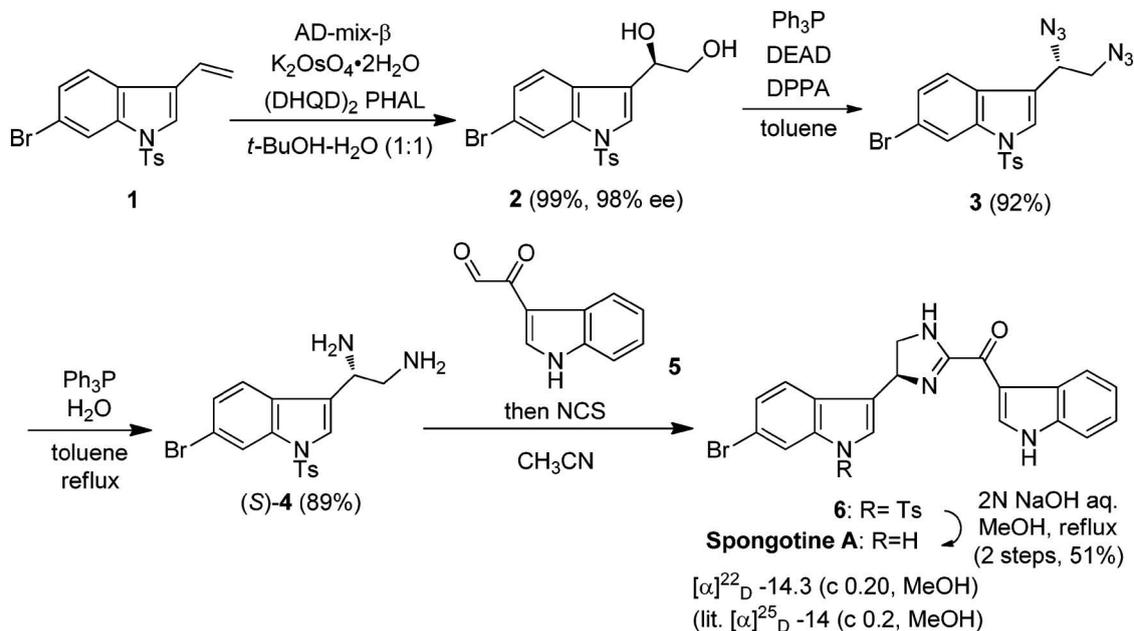


Fig. 3. Spongotines

6-ブロモインドールから 3 工程で得たビニル体 **1**<sup>19)</sup> を出発原料とし、その不斉ジヒドロキシ化により 98% ee の (*R*)-ジオール **2** を、99% の収率で得た。続いて、DPPA を用いた光延反応によりジアジド **3** とし、 $\text{Ph}_3\text{P}$  によるアジドの還元により *S* 体のキラルジアミン **4** へ変換した。インドールから 2 工程で容易に合成できるインドールケトアルデヒド **5** とジアミン **4** をアセトニトリル中で縮合し、NCS で酸化することでケトイミダゾリン **6** を得た。イミダゾリン形成反応は、本全合成に先立って行った **5** とエチレンジアミンを基質に用いるモデル実験で、酸化剤に NBS を使用すると若干反応が複雑になったことから、より穏和な NCS を用いている。**6** はシリカゲルカラムトグラフィー精製条件下で不安定で



Scheme 4. Total Synthesis of Spongotine A

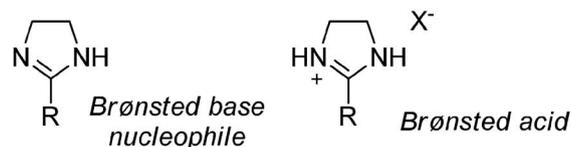
あったので、**6**を精製することなくトシル基を塩基で脱保護し、spongotine Aを既知のビニルインドール**1**から5工程41%で不斉全合成することに成功した。また、合成物と報告されている天然物の旋光度の符号と値が一致したことから天然物の絶対配置はS体であると決定した。

#### 4. C<sub>3</sub>対称トリスイミダゾリンの合成

近年、有機触媒として様々なアミン触媒が活発に研究されている。<sup>20)</sup>一方、有機触媒分子としてのイミダゾリンの利用は数例報告されているのみであり、<sup>21-25)</sup>イミダゾリン分子による高選択的反応はこれまでにない。しかし、イミダゾリンは塩基性や求核性を有し、プロトン化すればBrønsted酸としても機能し得る多様性に富んだ魅力的な分子である(Fig. 4(i))。そこで、イミダゾリンの有機触媒としての利用に興味を持ち、C<sub>3</sub>対称トリスイミダゾリン**7**を新たに設計した(Fig. 4(ii))。C<sub>2</sub>対称キラルジアミン由来のイミダゾリンはC<sub>2</sub>対称性を持つため、触媒**7**は対称性に富んだ構造的にも美しい分子である。

これまでに、無置換のエチレンジアミンとベンゼントリカルボン酸を原料とするトリスイミダゾリンの合成は報告されているが、<sup>26)</sup>高温条件下の反応で収率も低く、ジアミンが過剰に必要であるという問題があり、キラルジアミンを用いる触媒**7**への適用

#### (i) Property of imidazoline



#### (ii) Designed C<sub>3</sub>-symmetric trisimidazoline **7**

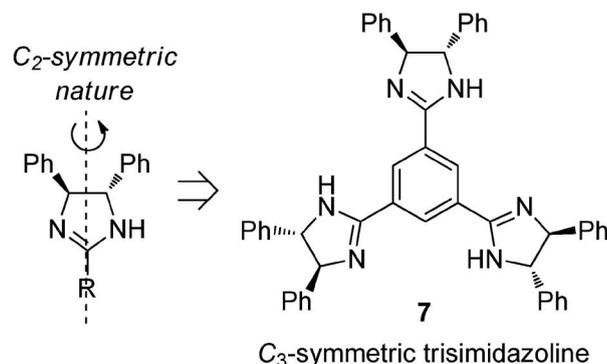
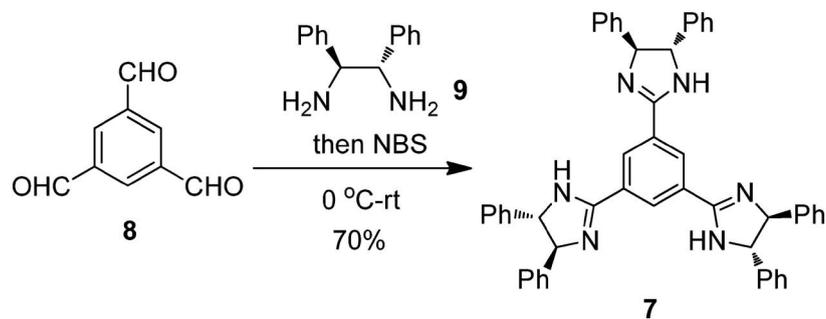


Fig. 4. Design of Catalyst

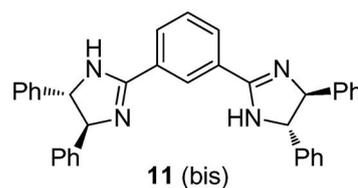
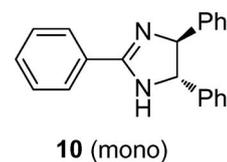
は比較的難しいと思われる。一方、開発したイミダゾリン合成法は穏和な条件下で収率よく進行するため、キラルジアミンの利用にも適している。すなわち、本法をトリアルデヒド**8**とキラルジアミン**9**に適用し、3つのイミダゾリン環を一挙に構築することで、触媒**7**を簡便に合成することに成功した



Scheme 5. Preparation of Catalyst

Table 1. Evaluation of Catalyst

Entry	Catalyst	Mol%	Temp (°C)	Yield (%) (dr)	Ee (%) <sup>a</sup>
1	<b>7</b> (tris)	5	-10	95 (>20 : 1)	95
2	<b>7</b> (tris)	5	rt	94 (18 : 1)	89
3	<b>11</b> (bis)	5	rt	91 (18 : 1)	61
4	<b>10</b> (mono)	5	rt	29 ( 5 : 1)	1
5	<b>7</b> (tris)	2.5	rt	97 (18 : 1)	90
6	<b>11</b> (bis)	7.5	rt	90 (16 : 1)	67

<sup>a</sup> Ee of major diastereomer is shown.

(Scheme 5).

トリスイミダゾリン **7** を用いる反応について検討し、**7** が  $\beta$ -ケトエステルのニトロオレフィンへの不斉 1,4-付加反応を触媒することを見出し、イミダゾリンを有機触媒として用いる初めての高エナンチオ選択的反応を達成した。詳細については誌面の都合上省略させて頂くが、触媒 **7** を用いる本反応は一般性があり、種々のケトエステルやニトロオレフィンに適用できる。<sup>11)</sup> さらに興味深いことに、触媒の構造についてモノイミダゾリン **10**、 $C_2$  対称ビスイミダゾリン **11** と比較したところ、触媒 **7** が最もよい結果を与えた (Table 1)。今後、 $C_3$  対称トリスイミダゾリン **7** の独特の構造を利用して、様々な反応に展開したいと考えている。

## 5. おわりに

以上のように、筆者は、アルデヒドと 1,2-ジアミンからイミダゾリンを合成する初めての反応を見出し、本反応が穏和な条件下で進行し、天然物の全合成や触媒の合成にも適用できる、一般性、実用性

の高い優れた反応であることを明らかにした。本法は最近、イミダゾリンを含む生物活性化合物や光学活性リガンドの合成に利用され始めており、<sup>27-29)</sup> 今後益々イミダゾリン化合物合成の有力なツールとして広く利用され、医薬品を始めとする有用な分子の創出に役立つことを期待したい。

**謝辞** 本研究は、大阪大学大学院薬学研究科で行われたものであり、終始ご指導頂きました大阪大学薬学研究科教授藤岡弘道先生、大阪大学名誉教授北 泰行先生 (現立命館大学薬学部教授) に感謝致します。また、本研究にご協力頂きました共同研究者の学生の方々に感謝致します。最後に、本研究を行うにあたり支援頂きました日本学術振興会に感謝致します。

## REFERENCES

- 1) Dardonville C., Rozas I., *Med. Res. Rev.*, **24**, 639-661 (2004).

- 2) Vassilev L. T., Vu B. T., Graves B., Carvajal D., Podlaski F., Filipovic Z., Kong N., Kammlott U., Lukacs C., Klein C., Fotouhi N., Liu E. A., *Science*, **303**, 844–848 (2004).
- 3) Liu H., Du D.-M., *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 489–519 (2009).
- 4) Crouch R. D., *Tetrahedron*, **65**, 2387–2397 (2009).
- 5) Fujioka H., Murai K., Ohba Y., Hiramatsu A., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2197–2199 (2005).
- 6) Fujioka H., Murai K., Kubo O., Ohba Y., Kita Y., *Tetrahedron*, **63**, 638–643 (2007).
- 7) Murai K., Takaichi N., Takahara Y., Fukushima S., Fujioka H. *Synthesis*, 520–526 (2010).
- 8) Murai K., Morishita M., Nakatani R., Fujioka H., Kita Y., *Chem. Commun.*, 4498–4500 (2008).
- 9) Fujioka H., Murai K., Ohba Y., Hirose H., Kita Y., *Chem. Commun.*, 832–834 (2006).
- 10) Murai K., Morishita M., Nakatani R., Kubo O., Fujioka H., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **72**, 8947–8949 (2007).
- 11) Murai K., Fukushima S., Hayashi S., Takahara Y., Fujioka H., *Org. Lett.*, **12**, 964–966 (2010).
- 12) Fujioka H., *Yakugaku Zasshi*, **125**, 699–715 (2005).
- 13) Fujioka H., Kita Y., *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **67**, 606–617 (2009).
- 14) Yang C.-G., Huang H., Jiang B., *Curr. Org. Chem.*, **8**, 1691–1720 (2004).
- 15) Wright A. E., Pomponi S. A., Cross S. S., McCarthy P., *J. Org. Chem.*, **57**, 4772–4775 (1992).
- 16) Capon R. J., Rooney F., Murray L. M., Collins E., Sim A. T. R., Rostas J. A. P., Butler M. S., Carroll A. R., *J. Nat. Prod.*, **61**, 660–662 (1998).
- 17) Bao B., Sun Q., Yao X., Hong J., Lee C. -O., Cho H. Y., Jung J. H., *J. Nat. Prod.*, **70**, 2–8 (2007).
- 18) Guinchard X., Vallée Y., Denis J.-N., *J. Org. Chem.*, **72**, 3972–3975 (2007).
- 19) Jiang B., Yang C.-G., Wang J., *J. Org. Chem.*, **66**, 4865–4869 (2001).
- 20) Melchiorre P., Marigo M., Carlone A., Bartoli G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 6138–6171 (2008).
- 21) Tsogoeva S. B., Dürner G., Bolte M., Göbel M. W., *Eur. J. Org. Chem.*, 1661–1664 (2003).
- 22) Akalay D., Dürner G., Bats J. W., Bolte M., Göbel M. W., *J. Org. Chem.*, **72**, 5618–5624 (2007).
- 23) Xu J., Guan Y., Yang S., Ng Y., Peh G., Tan C.-H., *Chem. Asian J.*, **1**, 724–729 (2006).
- 24) Weatherwax A., Abraham C. J., Lectka T., *Org. Lett.*, **7**, 3461–3463 (2005).
- 25) Annamalai V. R., Linton E. C., Kozlowski M. C., *Org. Lett.*, **11**, 621–624 (2009).
- 26) Kraft A., Osterod F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 1019–1025 (1998).
- 27) Nakahara T., Okamoto N., Suzuki K., Kanie O., *Carbohydr. Res.*, **343**, 1624–1635 (2008).
- 28) Schneekloth A. R., Pucheault M., Tae H. S., Crews C. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 5904–5908 (2008).
- 29) Nakamura S., Hyodo K., Nakamura Y., Shibata N., Toru T., *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1443–1448 (2008).