



Title	エナミド光閉環反応の制御および6-, 8-Dimethylergoline類の合成
Author(s)	木口, 敏子
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31942
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

[3]

氏名・(本籍) 木口敏子
 学位の種類 薬学博士
 学位記番号 第 4084 号
 学位授与の日付 昭和 52 年 10 月 26 日
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当
 学位論文題目 エナミド光閉環反応の制御および 6, 8-Dimethylergoline
 類の合成
 論文審査委員 (主査) 教授 田村 恭光
 (副査) 教授 池原 森男 教授 佐々木喜男 教授 富田 研一

論文内容の要旨

緒論

N-Benzoylenamine 類は光照射により容易に閉環し立体特異的に *trans* 体のみを与えることがすでに知られている。この反応はアミドを含む 6π 電子が hexatriene 構造をとり electrocyclic mechanism で閉環したのち水素原子が熱的に [1,5] sigmatropic shift したものとして説明される。

(Chart 1)

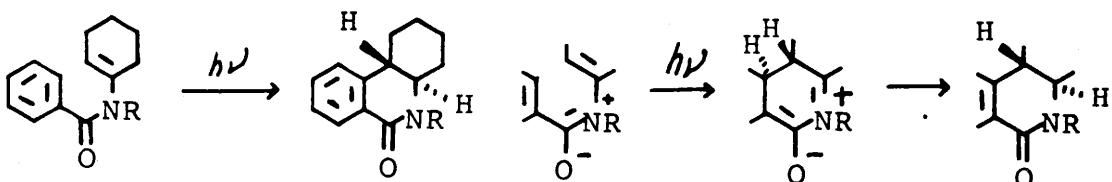


Chart 1

一方、Chapman, 緒方らは acrylanilide 類が非酸化的条件下に容易に閉環して対応する成績体を与えることを示し、又、Thyagarajan, Hey, Mondon, 金岡らはそれぞれいくつかの benzylanilide 類の光閉環反応を報告している。(Chart 2)

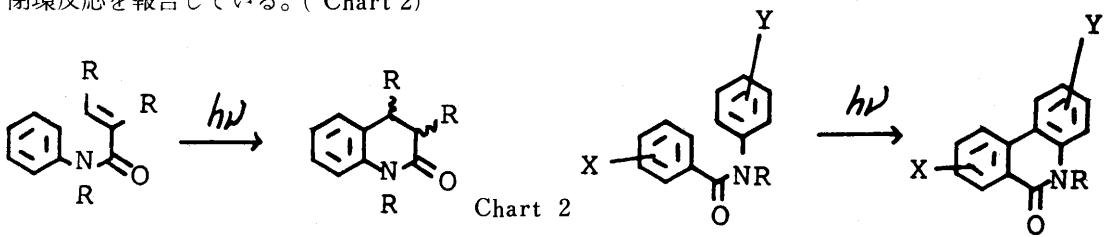


Chart 2

そこで著者はこれらの anilide も含めてアミドを含む 6π 電子系の光閉環反応の一般性を確立し、その立体化学、および置換基効果を明らかにする目的でベンゼン環上に種々の置換基を有するエナミドの光閉環反応を検討した。その結果、その内容を明らかにするとともにこの反応の制御を可能にし合成反応としての有用性を確立することが出来た。

又、この反応の成果をもとにして麦角アルカロイドである 6,8-dimethylergoline 類の合成を行った。すなわち、festuclavine, costaclavine および天然よりはまだ単離されていない 4 番目の異性体を合成し、これまで未決定であった costaclavine の立体構造を決定した。(Chart 3)

C/D-5, 8-H	name
trans-anti	festuclavine
trans-syn	pyroclavine
cis-anti	costaclavine
cis-syn	unknown

Chart 3

本 論

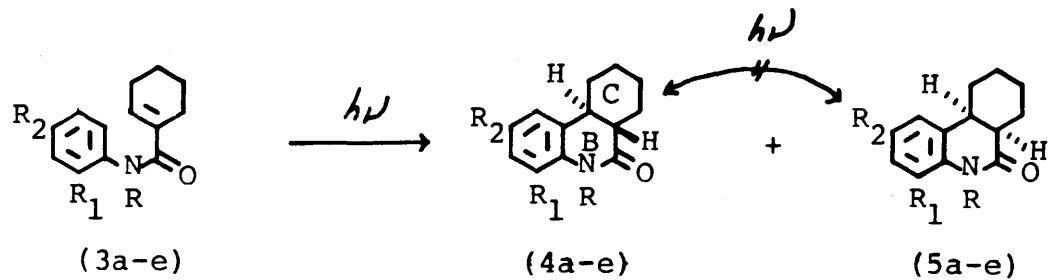
§ 1 エナミド光閉環反応における立体化学

N-Benzoylenamine 類(1a-e) の光閉環反応は立体特異的に進行して B/C-*trans* の閉環体のみを与えた。これらの構造は主に NMR で一タから決定した。(Chart 4)

	compd.	R ₁	R ₂	R ₃	yield
(1a-e)	a	H	H	H	55%
	b	H	OMe	H	42%
(2a-e)	c	H	H	OMe	29%
	d	H	H	CO ₂ Me	10%
Chart 4	e	NH ₂	H	H	71%

一方、N- α , β -unsaturated acylanilide 類(3a-e) は光照射により B/C-*cis, trans* の混合物を与え、その生成比は用いる溶媒によって変化し aprotic な溶媒中では *trans* 体を protic な溶媒中では *cis* 体をそれぞれ主に与えた。立体配置の決定は(4a), (5a) は標品との同定、その他は GLC の挙動、および NMR データの(4a), (5a) との比較によった。なお光照射下での異性化はみとめられなかった。

(Chart 5)



compd.	R	R ₁	R ₂	yield (4)+(5)	solvent effect (4·trans)/(5·cis)			
					Et ₂ O	DMSO	C ₆ H ₆	MeOH
a	CH ₂ Ph	H	H	45-70%	15.6	4.0	1.6	0.4
b	CH ₂ Ph	H	OMe	60-65%	9.2	-	1.2	0.2
c	CH ₂ Ph	H	CO ₂ Me	50-60%	35.5	-	8.7	0.5
d	CH ₂ Ph	OMe	H	52-65%	20.8	-	1.9	0.3
e	H	CO ₂ Me	H	60%	2.0	-	0.5	-

Chart 5

§ 2 エナミド光閉環反応における置換基効果

N-Benzoylenamine 類(6), (9)はオルト位に電子供与性の置換基が存在するとその根元にのみ閉環をおこすことが明らかになった。又オルト位に OAc, Me, CO₂R, Cl が存在する場合には閉環方向の特異性はみられなかった。

一方, N- α , β -unsaturated acylanilide 類の場合にはオルト位に電子吸引基が存在する(11)ではその根元にのみ閉環がおこり次いで置換基の転位した単一の成績体(12)を与えた。又, オルト位にカルボン酸が存在する場合には脱炭酸して閉環した成績体 [(4a)+(5a)] が得られた。(Chart 6)

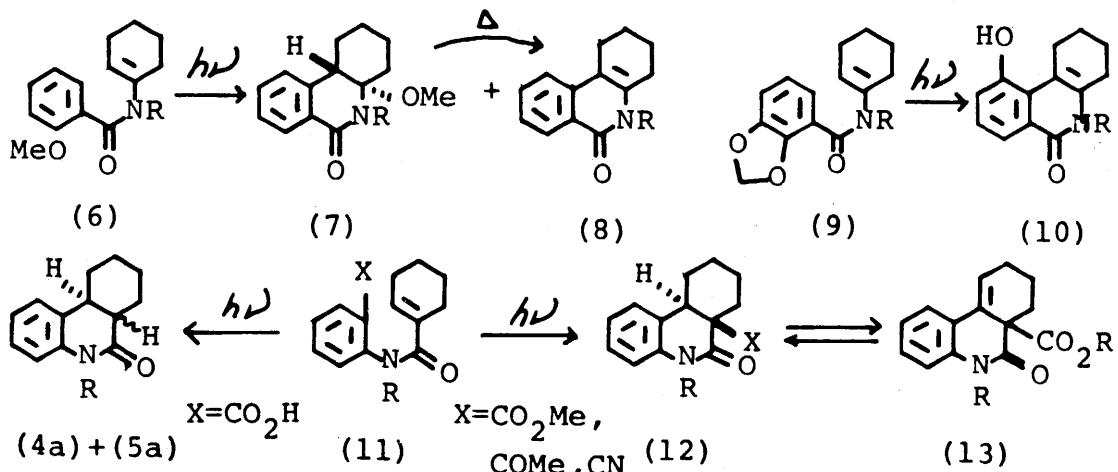


Chart 6

さらにアミドと置換基のあいだに水素結合が存在する(1e),(3e)ではエナミドの構造が固定され置換基と反対の方向にのみ閉環がおこった。以上のようにベンゼン環上の置換基を選択することにより、閉環方向の規則が可能であることを明らかにした。(Chart 7)

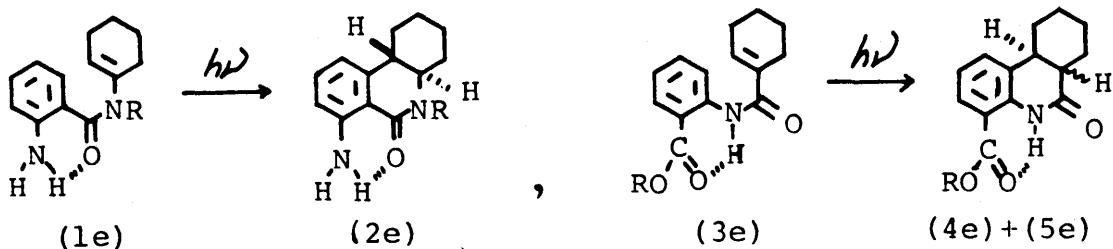


Chart 7

§ 3 光閉環体の立体化学による反応機構の考察

重水素化溶媒を用いて光閉環反応を検討した結果、(2a)ではDの取り込みが見られずB/C-*trans*体(4a)では0~18%、B/C-*cis*体(5a)では90%のDの取り込みが見られた。又置換基の転位した閉環体(7), (12)の環結合はいずれもNMRおよび変換反応から*trans*であると決定した。(Chart 8)

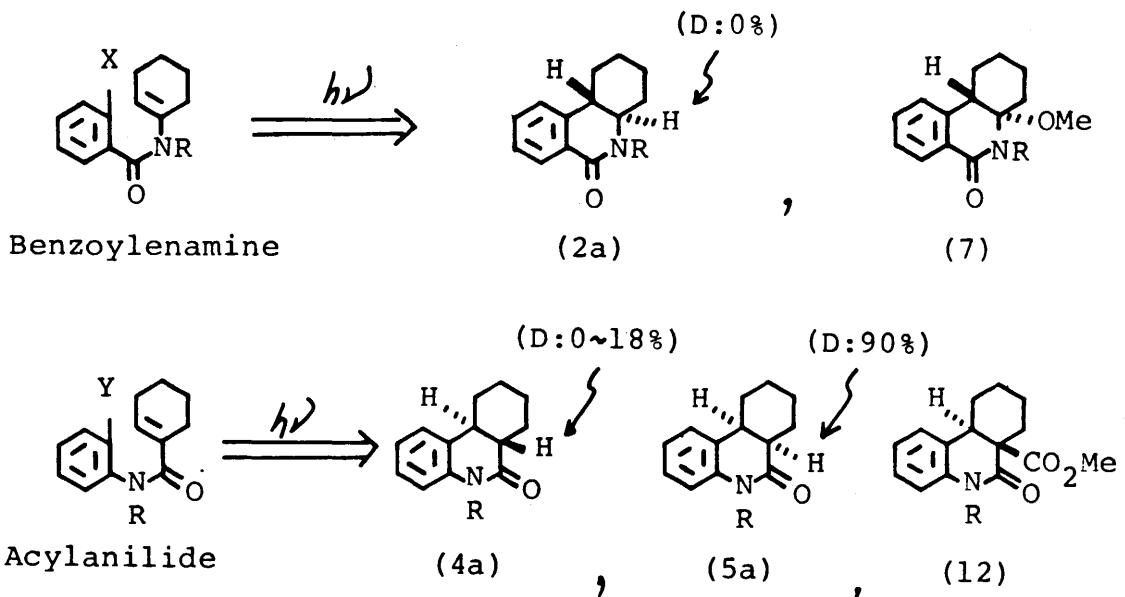


Chart 8

すなわち *trans* 閉環体は分子内シフトの結果得られるのに対して *cis* 体は溶媒関与によって得られることを示している。これら立体化学はbenzoylenamine 類, acylanilide 類とも共通のアミドを含む6π電子系の electrocyclic mechanism でうまく説明することが出来る。(Chart 9)

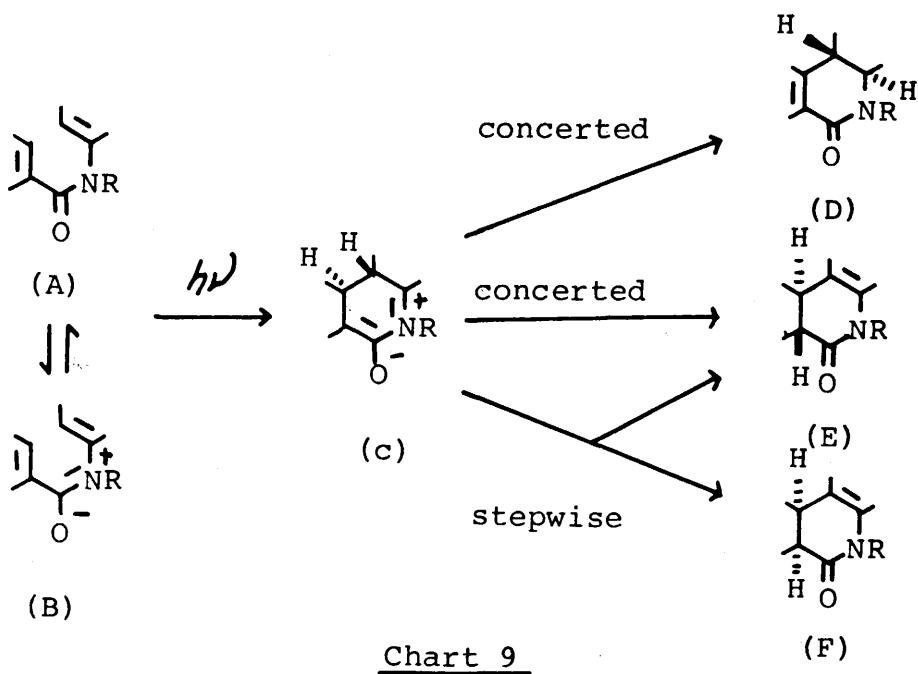


Chart 9

§ 4 6,8-Dimethylergoline 類の合成

エナミド光閉環反応を用いて 6,8-dimethylergoline 類の合成を検討した。まず、acrylamide 類 (14a,b) の光照射により閉環体(15a, b)を得、これらより ergoline 骨格への変換をこころみたが成功しなかった。(Chart 10)

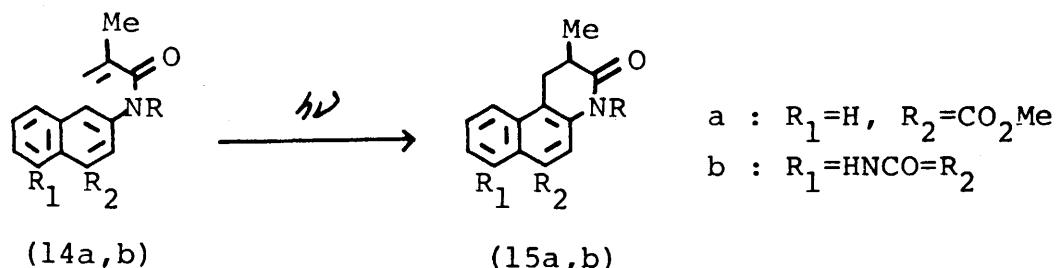


Chart 10

次いで2-tetralone 体(16)を合成しその imine(17)と、酸クロリドとを反応させることにより enamide(18)と lactam(19)の混合物をほぼ1:4の比で得た。これより(Chart 11)のような行程を経て6,8-dimethylergoline 類の3つの異性体(22, 23, 24)を合成した。(22), (24)はCHCl₃中のIRで大和谷博士より送られた costaclavine, festuclavine のそれと完全に一致した。(Chart 11)

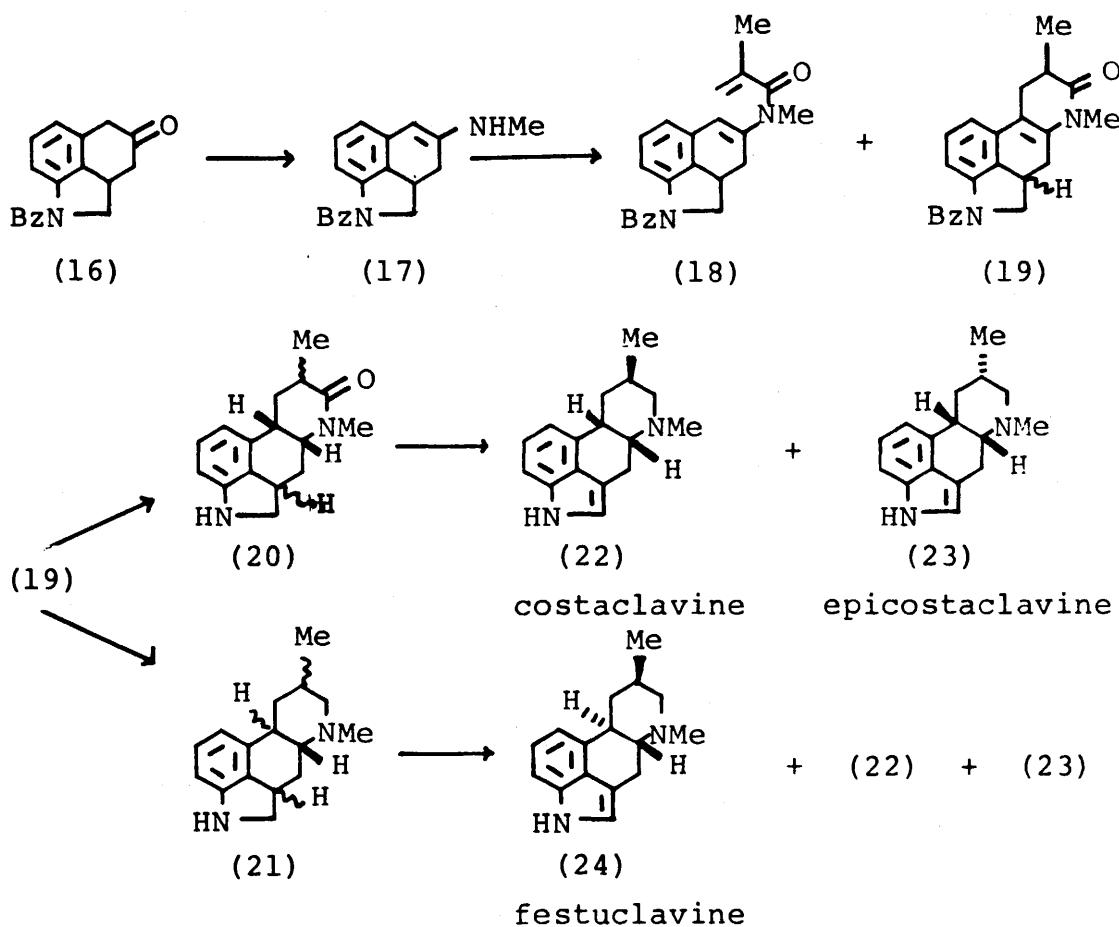


Chart 11

一方(23)はcostaclavineの8位に関する異性体であり epicostaclavineと命名した。従来 costaclavine の構造は推定されているにすぎなかったが(23)が得られたことにより(22), (23)の優位 conformation を次のように決定することが出来た。(Chart 12)

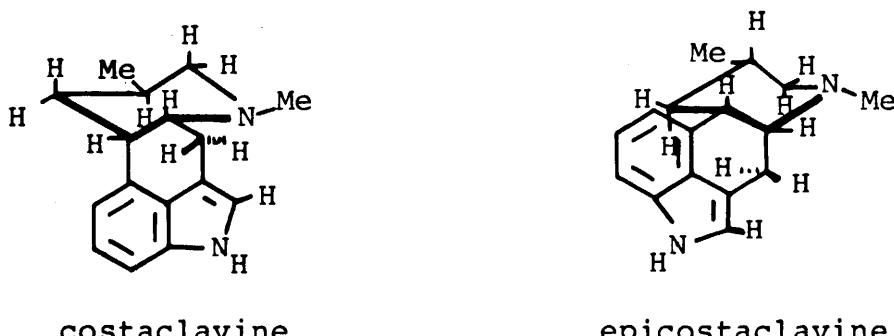


Chart 12

結論

- (1) エナミド光閉環反応を N-benzylenamine 類, N-acylanilide 類のベンゼン環上に種々の置換基が存在する場合について検討し, それらの立体化学, および置換基効果を明らかにすることによりエナミド光閉環反応の一般性, さらに合成反応としての有用性を確立した。
- (2) エナミド光閉環反応の成果をもとにして 6, 8-dimethylergoline の 3 種の異性体, festuclavine, costaclavine, epicostaclavine を合成し, 特に *cis* 体の構造を確立した。

論文の審査結果の要旨

木口氏は N-benzylenamine 類及び N- α',β' -unsaturated acylanilide 類の 6 π 電子系光閉環反応について, その立体化学, 置換基効果などを明らかにしてこの反応が合成反応として一般性の高い有用なものであることを確立すると共に, この研究成果をもとに 6, 8-dimethylergoline の 3 種の異性体, festuclavine, costaclavine, epicostaclavine の合成に成功した。

この業績は学位論文として価値あるものと認める。