



Title	Studies on the Synthesis of Ene-lactams and their Application to Biologically Active Nitrogen Compounds
Author(s)	笹尾, 茂広
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38236">https://hdl.handle.net/11094/38236</a>
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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	笹 尾 茂 広
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 5 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 5 年 3 月 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 基礎工学研究科化学系専攻
学 位 論 文 名	Studies on the Synthesis of Ene-lactams and their Application to Biologically Active Nitrogen Compounds (エンーラクタムの合成とその生理活性含窒素化合物への応用に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村 橋 俊 一  (副査) 教 授 苗 村 浩 一 郎    教 授 谷    一 英

### 論 文 内 容 の 要 旨

含窒素有機化合物は、有機合成化学のみならず生化学的な見地からも重要であり、これらを選択的に効率良く合成する方法の開発が望まれている。特に、新しい含窒素ビルディングブロックの設計とその簡便な合成法の開発は、種々の含窒素生理活性化合物の合成に有用である。本論文は、新規な含窒素ビルディングブロックとして、エナミン構造とラクタム構造を合わせ持つエンーラクタムの簡便合成法を確立し、その生物活性物質合成に有用であることを記述したものである。

第 1 章では、エンーラクタムの反応性について概説するとともに、本研究の意義および目的について述べた。

第 2 章では、エンーラクタムの新規合成法について述べた。種々の  $\delta$ -ケトニトリルを 2 価ルテニウムヒドリド錯体触媒の存在下、水と反応させると容易に環化し、対応するエンーラクタムが良好な収率で得られることを見出した。従来の合成方法では厳しい反応条件を必要とする等の問題点があるが、本反応は温和な反応条件下で効率良く進行させることができる。さらに、基質である  $\delta$ -ケトニトリルが、ケトンとアクリロニトリルとのマイケル反応により容易に合成できることも、本反応の利点である。得られたエンーラクタムは多様な反応性を示すため、ピリジンアルカロイドやキノリンアルカロイドなどの合成に活用することができる。

第 3 章では、エンーラクタム合成反応を鍵反応とする生物活性天然物合成の 1 例として、(一) プミリオトキシン C の短段階合成について述べた。プミリオトキシン C は中南米に生息するカエルの皮膚からの分泌物中に含まれている毒成分の一つで、筋肉マヒ作用を示すアルカロイドであり、神経伝達機構の解明に重要な役割をはたす。天然から得られる量は極めて少量であるため薬物作用の解明等に対し本合成法の価値は高い。

第 4 章では、エンーラクタムからの  $\delta$ -置換ラクタムの合成について述べた。エンーラクタムが酸性条件下、N-アシルイミニウムイオンに変換できることを見出し、これと各種求核剤との反応について検討した。その結果、エンーラクタムを酸性条件下で過酸化剤と反応させることにより、 $\delta$ -ジオキシラクタムへと変換できることを明らかにした。さらに得られた  $\delta$ -ジオキシラクタムを、四塩化チタン存在下で各種求核剤と反応させると trans- $\delta$ -置換ラクタムが選択的に得られた。この trans- $\delta$ -置換ラクタムは環状アミンに容易に導くことが可能であることから、本方法は立体選択的  $\alpha$ -置換環状アミン合成の新手法として重要である。

第 5 章では、エンーラクタムの炭素-炭素二重結合の酸化的開裂反応について述べた。エンーラクタムと過酸化剤との反応について検討した結果、二酸化セレンを触媒とし、エンーラクタムを過酸化水素で酸化することにより、良

好な収率で相当するカルボニル化合物が得られることを見出した。また二環式のエンーラクタムを用いた場合はその員環数により中員環のケトイミドもしくはヒドロキシイミドへと変換できることを見出した。この酸化開裂反応は特に中員環アミンやインドリジジナルカロイドなどの含窒素化合物合成の新技术を提供するものである。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、新しい含窒素ビルディングブロックであるエンーラクタムの簡便な合成法を開発し、それを基軸とした生物活性含窒素化合物の合成に関する研究の成果をまとめたものである。

著者はまず、 $\delta$ -ケトニトリルを2価のルテニウムヒドリド錯体触媒存在下、2当量の水と温和な条件下で反応させることにより、エンーラクタムを効率良く合成できることを明らかにしている。 $\delta$ -ケトニトリルは相当するケトンから容易に合成できるため、従来合成が困難であった重要な合成中間体のエンーラクタムをケトンから簡便に合成することが可能になった。

次に、このエンーラクタム合成法を活用して、中南米に生息するカエルの皮膚の分泌物に含まれる毒成分で、アセチルコリンチャンネルを阻害する特性を示す（-）-プミリオトキシンCの短段階合成を行い、本反応の実用性を示している。さらに、エンーラクタムが酸性条件下でN-アシルイミニウムイオンに変換できることを見出し、これと各種の求核剤、例えば過酸化水素と反応させることにより $\delta$ -ジオキシラクタムへと変換できることを明らかにしている。 $\delta$ -ジオキシラクタムはルイス酸存在下で、求核剤と反応させることによりトランス- $\delta$ -置換ラクタムに選択的に変換できることを明らかにしている。また、エンーラクタムの炭素-炭素二重結合の酸化的開裂反応についても研究し、エンーラクタムを二酸化セレン触媒存在下、過酸化水素で酸化することにより相当するカルボニル化合物へと変換する方法を開発している。二環式のエンーラクタムからは、その員環数により中員環のケトイミドあるいはヒドロキシイミドへと変換できることを明らかにしている。この酸化開裂反応は特に含窒素中員環化合物やインドリジジナルカロイドなどの合成に対し新技术を提供するものである。

以上の結果は、エンーラクタムの簡便な合成法を開発するとともに、含窒素化合物合成において汎用性のある有用な手法を提供し、有機合成化学の分野に大きく貢献するものであり、博士論文として価値あるものと認める。