



Title	Studies on the Cu (II) -Promoted Intramolecular Cyclization of Unsaturated Amines : Stereoselective Synthesis of Piperidines and Piperidine Alkaloids
Author(s)	坂本, 高章
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38243">https://hdl.handle.net/11094/38243</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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	坂 本 高 章
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 10781 号
学位授与年月日	平成5年3月25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 Cu (II) -Promoted Intramolecular Cyclization of Unsaturated Amines: Stereoselective Synthesis of Piperidines and Piperidine Alkaloids (2価銅塩を用いる不飽和アミンの分子内環化反応に関する研究: ピペリジン体およびピペリジナルカルコイドの立体選択的合成)
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

ピペリジナルカルコイドにはピペリジン環の $\alpha$ -位、あるいは、2-, 6-トランス位にアルキル基やヒドロキシメチル基など各種の置換基が存在し、重要な生理活性を示すものが数多く知られている。また、その農薬や医薬品としての有用性から、簡便で効率的かつ高立体選択的な合成法の開発が望まれている。不飽和アミンの分子内環化反応は目的とするこれら置換ピペリジン体の合成に極めて有用である。本論文は、2価銅塩を用いる不飽和アミンの分子内環化反応を鍵反応として、 $\alpha$ -置換ピペリジン体の簡便かつ、高立体選択的合成法を確立し、その生理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、 $\alpha$ -置換ピペリジン体の有用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、 $\alpha$ -置換ピペリジン体の新規合成法について述べた。種々の5-ヘキセニルアミンを2価銅塩の存在下、アセトニトリル溶媒中、酸素雰囲気下(1.0atm)、50°Cで反応させると、 $\alpha$ -位に銅塩の対アニオンが導入された置換メチル基を有するピペリジン体が高収率で得られることを見いだした。従来の合成法では、毒性の強い水銀やセレン化合物を必要とする等の問題点があるが、本反応は取り扱いの容易な2価銅塩を用いることにより効率よく進行させることができる。本環化反応により導入されるハロゲンおよびアセトキシ基は有機合成上、有用な官能基であり、目標化合物を合成するための有用な合成中間体となる。具体例として、ピペリジナルカルコイドのコニインや、従来簡便な合成法の少ないインドリジンなど2環式含窒素化合物を合成し、本反応の有用性を示した。また、本反応は、入手容易な2価銅塩を用いるため、経済的メリットは極めて大きい。

第3章では、入手容易な $\beta$ -ケトエステルから容易に合成できる窒素の $\alpha$ -位に置換基を有する5-ヘキセニルアミンと2価銅塩との反応による、トランス-2, 6-二置換ピペリジン体の立体選択的合成について述べた。従来の方法では、基質特異性の問題があり、一般性に欠けるなど多くの問題があるが、本反応では、 $\alpha$ -位の置換基の影響を全く受けずにトランスのピペリジン体のみが選択的に生成する。

第4章では、入手容易な $\alpha$ -アミノ酸であるD-(-)-アラニンおよびD-(-)-セリンから容易に合成できる光学活性な不飽和アミンと2価銅塩との反応による光学活性なトランス-2, 6-二置換ピペリジン体の立体選択的合成について述べた。本反応の有用性をピペリジナルカルコイドの(2R, 6R)-(-)-ルペチジン、溶血作用や殺虫作用などの生理活性を示す(2R, 6R)-(-)-ソレノプシンAおよびキラル助剤として有用なC<sub>2</sub>対称なピペリジン体の合成により明らかとした。

## 論文審査の結果の要旨

生物活性などピペリジンアルカロイドにはピペリジン環状の2一位、あるいは、2、6トランス位にアルキル基やヒドロキシメチル基など各種の置換基が存在するものが数多く知られている。特に、その農薬や医薬品としての有用性から、これらの化合物の簡便で効率的一般的合成法の開発が望まれている。本論文は、2価銅塩を用いる不飽アミンの分子内環化反応を鍵反応として、 $\alpha$ -置換ピペリジン体の簡便かつ、高立体選択性的合成法を確立し、その生理活性物質合成に有用であることを明示したものである。

著者は、種々の5-ヘキセニルアミンをアセトニトリル溶媒中、安価な2価銅塩の存在下、酸素雰囲気下で反応させると、 $\alpha$ -一位に銅塩の対アニオンが導入された置換メチル基を有するピペリジン体が高収率で得られることを見いだしている。次にこの方法を用いてピペリジンアルカロイドのコニインやインドリジンなど二環式含窒素化合物を合成し、その有用性を示した。

さらに、入手容易な $\alpha$ -置換5-ヘキセニルアミンと2価銅塩との反応により、トランス-2, 6-二置換ピペリジン体が立体選択性的に合成できることを明らかにしている。D-(-)-アラニンあるいはD-(-)-セリンなどの $\alpha$ -アミノ酸から容易に合成できる光学活性な不飽和アミンと2価銅塩との反応により光学活性なトランス-2, 6-二置換ピペリジン体を立体選択性的に合成している。さらに、本反応の有用性をピペリジンアルカロイドの(2R, 6R)-(-)-ルペチジン、溶血作用や殺虫作用などの生理活性を示す(2R, 6R)-(-)-ソレノプシンA、およびキラル助剤として有用なC<sub>2</sub>対称なピペリジン体の合成により明らかにしている。

本論文は、2価銅塩を用いる不飽和アミンの分子内環化反応による $\alpha$ -置換ピペリジン体の簡便な合成法を開発し、ピペリジンアルカロイド類の合成に極めて有用であることを示しており、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。