

学 位 論 文 題 名

New Synthesis of substituted Pyrrolidines by Electrochemical and
Anionic Cyclization of Unsaturated Amines

（不飽和アミンの電極ならびにアニオンの環化反応
による置換ピロリジン類の新規合成に関する研究）

学位論文内容の要旨

含窒素ヘテロ環状化合物は有機化学において膨大な領域を占めているが、5員環含窒素飽和ヘテロ環状化合物であるピロリジン類は、この中にあって、顕著な生理活性を有する有用な天然、非天然分子を数多く含む重要な分子群である。従来よりこれらピロリジン類の合成法は数多く知られているが、最近のファインケミカルズ、スペシャルティーケミカルズ指向の有機化学工業において、さらに優れた選択的、高効率合成法の確立が期待されている。

本研究は、アミドリチウムの陽極酸化反応により発生せしめたアミニルラジカルの分子内二重結合への付加反応による置換ピロリジン類の立体選択的合成法の開発とそのアニソマイシン新規合成への応用、ならびに不飽和アミンから発生せしめたアミドリチウムの分子内アニオン付加によるピロリジン環の新規高効率、高立体選択的合成法の開発についての研究成果をまとめたものである。

本論文は6章から構成されている。

第1章では、本研究の目的および意義を述べた。

第2章では、直鎖不飽和アミンのリチウム塩（アミドリチウム）の陽極酸化により発生せしめたアミニルラジカルの分子内二重結合への付加反応による置換ピロリジン類の合成法について述べた。すなわち、申請者は、アミニルラジカルの分子内環化をキーステップとする位置および立体選択的ピロリジン合成において、アミニルラジカルの末端二重結合にフェニル基を導入すると、ピロリジンの収率が飛躍的に向上することを見だし、さらに、合成が困難な5位が無置換のピロリジン誘導体を合成することに成功した。また、2位に置換基を有する不飽和アミンの環化による2,4-置換ピロリジンの合成では立体選択的にシス体が生成することを見いだした。

第3章では、申請者がアミニルラジカルの分子内二重結合への付加反応の研究の過程で新たに発見したアミドリチウムの分子内三重結合へのアニオンの付加反応による環外二重結合を有するエナミン型ピロリジン類の合成ならびに γ 、 δ -不飽和アルキンアミドから一段階の反応によるエナミン型ピロリジンの合成の新手法の開発について述べた。従来、エンド型エナミンピロリジン（ピロリン類）の合成法については二、三の研究が行われているが、環外に二重結合を有するエナミン型ピロリジンの合成法はほとんど報告されていない。申請者の開発した合成法によれば、不飽和アミンからエナミン型ピロリジン誘導体を極めて簡便に、高収率で合成することができる。

第4章では、アミドリチウムの分子内二重結合への付加反応を用いる2,5-置換ピロリジン誘導体の立体選択的合成法の開発について述べた。すなわち δ -アルケニルアミンをモデル基質として本環化反応を詳細に検討した結果、本環化反応が当量以下のブチルリチウムで誘起される触媒的分子内付加反応であることを明らかにした。例えば、N-メチル-1,5-ジフェニル-4-ペンテニルアミンは、0.1当量のブチルリチウムの存在のもとで2-ベンジル-1-メチル-5-フェニルピロリジンのシス体を99%の収率で生成する。その他の δ -アルケニルアミンにおいても、触媒量のブチルリチウムにより、高収率でピロリジン誘導体を得られることを見いだした。従来、共役付加は別として、活性化されていない二重結合への付加反応は極めて困難であると考えられていた。本反応は、電子密度の高い窒素アニオンを不活性な分子内二重結合へ付加させることにより2,5-置換ピロリジンを得る新反応である。また、本反応の生成物の立体構造をプロトンNMR分光法ならびに既知化合物への変換などによって詳細に検討し、生成物は全てシス体であり、反応が立体選択的であることを明らかにした。

第5章では、種々の既知分子内環化反応によるピロリジン環合成を第2章から第4章に記した反応の成果と比較検討した結果を述べた。まず、N-クロルアミンの光あるいは熱によるホモリシスによって発生させた窒素活性種をへる環化では、2位にメトキシメチル基を有するピロリジンの立体異性体の混合物が得られることを明らかにした。ついで炭素電極を用いたN-メトキシアミンのメタノール中での直接陽極酸化反応では、2位にベンゾイル基を有するピロリジンが高収率で生成することを見いだした。さらに、申請者は、分子内に三重結合を持つアミンのアミノマーキュレーションによりシスならびにトランス置換ピロリジンの混合物が得られることを明らかにし、その反応過程についても考察した。

第6章では、第2章において記した陽極酸化により発生せしめたアミニルラジカルの環化反応を生理活性ピロリジンである(-)-アニソマイシン誘導体の合成に応用した結果を記した。すな

わち、L-酒石酸ジエチルから、10段階の反応によりアニソマイシンの合成前駆体である δ -アルケニルアミンを合成した。このアミンのアミドリチウムを白金電極を用いて陽極酸化してアミニルラジカルを発生させ、その分子内二重結合への付加反応により相当するピロリジンを経験率52%の収率で得た。ついで、このピロリジン誘導体を、4段階の反応により変換し、(-)-N-メチルアニソマイシンの合成に成功した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	杉野目	浩
副査	教授	横田	和明
副査	教授	鈴木	章
副査	助教授	徳田	昌生

5員環含窒素飽和ヘテロ環状化合物であるピロリジン類は、顕著な生理活性を有する有用な天然、非天然分子を数多く含む重要な分子群である。最近のファインケミカルズ、スペシャルティケミカルズ指向の有機化学工業において、これらピロリジン類のさらに優れた選択的、高効率合成法の確立が期待されている。

本研究は、不飽和アミンから発生させた種々の窒素活性中間体の分子内二重ならびに三重結合への付加反応による置換ピロリジンの高立体選択的合成法の開発ならびに生理活性ピロリジンであるアニソマイシンの新規キラル合成への応用についての研究結果をまとめたものである。

本論文は6章から構成されている。第1章では、本研究の目的および意義が述べられている。第2章では、直鎖不飽和アミンのリチウム塩（アミドリチウム）の陽極酸化により発生させたアミニルラジカルの分子内環化をキーステップとするピロリジン合成において、置換基の収率におよぼす影響、合成が困難な5位が無置換のピロリジン誘導体の合成に関する新見解が記されている。

第3章では、申請者がアミニルラジカルの分子内二重結合への付加反応の研究の過程で新たに見いだしたアミドリチウムの分子内三重結合へのアニオンの付加反応による環外二重結合を有するエナミン型ピロリジン類の合成ならびに γ 、 δ -不飽和アルキンアミドから一段階の反応によるエナミン型ピロリジンの生成について述べられている。これまで環外に二重結合を有するエ

ナミン型ピロリジンの合成法はほとんど報告されておらず、不飽和アミンからエナミン型ピロリジン誘導体を簡便に、高収率で合成できる申請者の方法は評価に値する。

第4章では、アミドリチウムの分子内二重結合への付加反応を用いる2,5-置換ピロリジン誘導体の立体選択的合成法の開発が述べられている。すなわち δ -アルケニルアミンをモデル基質として反応を詳細に検討した結果、本環化反応が当量以下のプチルリチウムで誘起される触媒的分子内付加反応であり、生成物として全てシス体を生ずる、立体選択的反応であることを明らかにしている。また、本反応は活性化されていない二重結合へのアニオンの付加反応として新しい反応である。

第5章では、種々の方法で発生させた窒素活性種の分子内環化反応によるピロリジン環合成を第2章から第4章に記した反応の成果と比較検討した結果が記されている。すなわち、N-クロルアミンから光あるいは熱によって発生させた窒素活性種をへる環化、N-メトキシアミンのメタノール中での炭素電極を用いた直接陽極酸化反応による環化、ならびに、分子内に三重結合を持つアミンのアミノマーキュレーションによる環化に関してそれぞれ新知見を得るとともにその反応過程についても考察している。

第6章では、第2章において記した陽極酸化により発生せしめたアミニルラジカルの環化反応を生理活性ピロリジンである(-)-アニソマイシン誘導体のキラル合成に応用した結果が記されている。L-酒石酸ジエチルから、10段階の反応により合成した δ -アルケニルアミンのアミドリチウムを陽極酸化してアミニルラジカルを発生させ、相当するピロリジン誘導体を52%の収率で得た。さらに、このピロリジン誘導体を、4段階の反応により変換し、(-)-N-メチルアニソマイシンの合成に成功した。

これを要するに著者は、窒素活性中間体の分子内付加に関し、新たな反応を含む多くの新知見を見だし、置換ピロリジン類の新規高効率、高立体選択的合成に関し、有益な知見を得ており、有機合成化学の進歩に寄与するところが大である。よって著者は、博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。