

氏名	徐 龍 鶴
学位(専攻分野)	博 士(工 学)
学位授与番号	博 甲 第 1020 号
学位授与の日付	平成 4 年 3 月 28 日
学位授与の要件	自然科学研究科物質科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Studies on Synthesis of Quinolones and Their Homologues キノロン及び類縁化合物の合成に関する研究
論文審査委員	教授 鳥居 滋    教授 宇高 正徳    教授 宇根山健治 教授 森分 俊夫    教授 大和 正利

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

近年、キノロン類は強力な抗菌活性を示す新規抗生物質として注目されている。活性発現に必須であるキノロンカルボン酸骨格の有用かつ簡便な合成法の開発が待たれている。本研究は、電解酸化法とパラジウム触媒を用いるカルボニル化によって、キノロン類の新規な合成法を開発し、それらの特徴を論述したものである。

まず、逆合成法による合理的な合成設計を行ない、それぞれを詳細に検討している。1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エステルを二電子酸化すると、窒素原子の隣に炭素-炭素二重結合が効率よく形成され、キノロンカルボン酸誘導体が高収率で得られることを述べている。併せて、いくつかの官能基修飾も行ない、キノロン系抗生物質とを合成している。続いて、パラジウム触媒を用いてハロエナミン誘導体を一酸化炭素と反応させ、カルボニル化還元反応により 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エステルを 1 工程で製取することに成功している。フッ素、塩素、ヨウ素の三つの異なるハロゲン元素を含む化合物でも、望む反応が収率良く進行し、本法の有用性を示している。反応機構として、従来の挿入型環化反応とは異なるアシルパラジウム中間体へのエナミンの分子内求核置環化機構を提案している。さらに、末端アセチレン化合物とハロアニン化合物のカルボニル化環化反応により、2 位置換 4-キノロン誘導体を高収率で得る条件を解明している。一方、本反応において過剰量の末端アセチレンがアクリルアミドに転化されることを見だし、二種類の有用化合物の同時合成方法へと展開している。また、反応機構の考察から、触媒量の有機ヨウ素化合物を共反応剤として用いるアクリルアミド誘導体の新規合成法を開発している。さらに、3-アルキルアミ

ノ-2-ブロモアクリル酸エステルと末端アセチレンのパラジウム触媒によるカルボニル化カップリングを行っており、続く環化による1,6位置換4-ピリドン-3-カルボン酸エステルの一般的合成法の開発へと発展させている。

## 論文審査の結果の要旨

近年、キノロン系抗生物質は広汎に使用されており、それら新キノロン剤の開発は、重要な研究課題となっている。今まで、主に構造活性相関に関する研究が行われてきたが、キノロン系抗生物質の基本骨格である4-オキソキノロン構造の合成研究は比較的少なく、有効かつ簡便な合成法の開発が期待されている。著者は、電解酸化法パラジウム触媒を用いるカルボニル化によって、いくつかのキノロン類の新規合成法を開発し、基礎、応用の両面で意義深い成果を得ている。業績の要点を列挙すれば次のようになる。

- (1) 電解酸化法を鍵反応とするキノロン類の短段階合成法を新規の考案し、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エステルを二電子酸化することにより、窒素原子の隣に炭素-炭素二重結合が効率よく形成され、キノロン骨格が温和な反応条件下、選択的かつ高収率で得られる方法を確立した。
  - (2) パラジウム触媒を用いてハロエナミン誘導体を一酸化炭素と反応させ、カルボニル化環化反応により1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エステルを1工程で製取する有効な合成法を開発した。反応機構として、従来の挿入型環化反応とは異なるアシルパラジウム中間体へのエナミンの分子内求核置換環化機構を提案した。フッ素、塩素、ヨウ素の三つの異なるハロゲン元素を含む化合物でも、望む反応が収率よく進行し、本法の有用性を示している。
  - (3) パラジウム触媒を用いて、末端アセチレン化合物とハロアニリンまたはハロフェノール化合物のカルボニル化環化反応により、2-置換4-キノロンまたはフラボン誘導体を高収率で製取する条件を解明した。さらに、本法を発展し、3-アルキルアミノ-2-ブロモアクリル酸エステルと末端アセチレン化合物のパラジウム触媒によるカルボニル化カップリングを行っており、続く環化による1, 6位置換4-ピリドン-3-カルボン酸エステルの新規合成方法を開発した。
  - (4) 触媒量級の有機ヨウ素化合物をパラジウム触媒との共反応剤として用いる2-置換アクリルアミド誘導体の新規合成法を開発した。ヨウ素化合物とパラジウム触媒との反応で生成するヒドリドパラジウム種がアセチレンのカルボニル化における活性種である反応機構を提案した。さらに、プロパルギルアミンからの $\beta$ -ラクタム骨格の合成にも成功しており、本法の有用性が確立された。
- 要するに本論文に収められた諸研究は、キノロン系及び類縁化合物の骨格合成に有用か

つ簡便な新方法の開発に貴重な貢献をもたらしたものである。これ等の成果は学術上、実用上寄与する所が少なくないので、本論文を博士の学位論文として価値あるものと認める。