

氏名 おおのひろあき
大野浩章
学位(専攻分野) 博士(薬学)
学位記番号 論薬博第675号
学位授与の日付 平成14年7月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位論文題目 キラルなアルケニルアジリジン類の高立体選択的合成法の研究

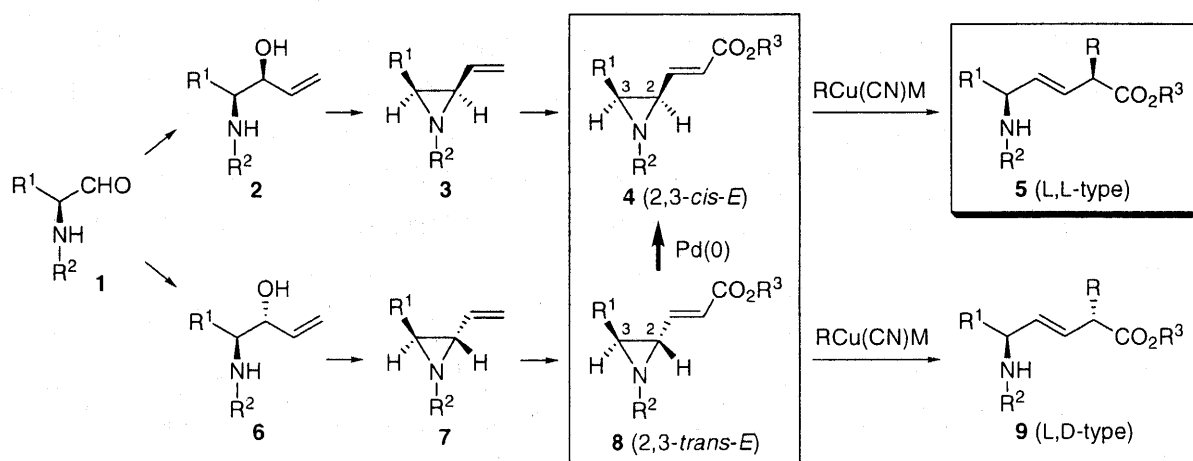
論文調査委員 (主査) 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝 教授 富岡 清

論 文 内 容 の 要 旨

ビニルアジリジン類は、求核剤との高い反応性により、 β -ラクタムやアルカロイドをはじめとする生物活性化合物の合成中間体として広く用いられている。特に筆者が所属した研究室において開発された、ビニルアジリジンの開環反応による(*E*)-アルケンジペプチドイソスターの立体選択的合成法は、海外の製薬企業においても実際に用いられた実用性の高い反応である。しかしながら、筆者が研究を開始した当時、アルケニルアジリジン類の立体選択的合成法は確立されていなかったため、その簡便な合成法の開発が急務となっていた。筆者は様々なアルケニルアジリジン類を合成しうる立体選択的なアジリジン合成法の開発を目的として、遷移金属触媒を駆使した新規反応の開発研究に着手した。

第一章 (*E*)-アルケンジペプチドイソスターの立体選択的合成を指向したアジリジン-2-エノエートの相対的安定性の解明と異性化反応

筆者が所属した研究室における以前の研究により、天然型(L,L型)の(*E*)-アルケンジペプチドイソスター **5** (Scheme 1) は、有機銅試薬によるアジリジン-2-エノエート **4** の開環反応により合成できることが明らかとなっていた。光学的に純粋な **4** の最も簡便な合成法は、アミノ酸由来のアルデヒド **1** にビニルアニオンを付加させ、得られるアミノアルコール **2** を光延反応により **3** に変換し、オゾン分解、Wittig 反応を経て **4** に導くものである。本合成ルートの最大の欠点は、**1** に対するビニルアニオンの付加の立体制御が難しい点にある。アミノアルコール **6** から導かれるエノエート **8** を用いると、非天然型である L,D 型のイソスター **9** が生成する。このため、2,3-*cis*-(*E*) の立体化学を有するアジリジン-2-エノエート **4** の高立体選択的合成が必要となる。



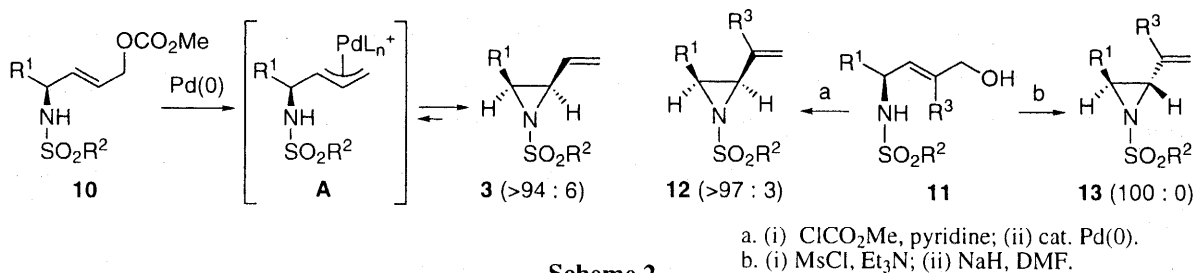
Scheme 1

筆者は不要なアジリジン-2-エノエート **8** に触媒量のパラジウム (0) を作用させることで、 π -アリル錯体を經由してアジリジンの異性化が進行するものと期待した。実験に先立って、アジリジン-2-エノエートの相対的熱力学的安定性を分子軌道計算により検討し、目的の 2,3-*cis*-(*E*) 体が最も安定であることが示唆された。次に種々のアジリジン-2-エノエートを合成し、触媒量のパラジウム (0) による異性化反応を検討した結果、期待通りの高い選択性で 2,3-*cis*-(*E*) 体 **4** を得ることに成功した (4 : 他の三異性体 = 約 90 : 10)。必要な異性体は再結晶により容易に精製することができるため、(*E*)-アルケンイソスターの立体選択的合成の途を開くことができた。

第二章 パラジウム (0) によるアリルカルボナートの立体選択的アジリジン化反応

第一章において必要な立体化学を有するアジリジン-2-エノエートの選択的合成に成功したが、アジリジンに導くまでの合成経路には改良の余地があった。上記の知見をもとにして、さらに効率的なアルケニルアジリジン類の合成経路の開発を目指すこととした。

アルケニルアジリジンの異性化において中間体となる π -アリル錯体 **A** (Scheme 2) は、アジリジンよりも容易に合成できる化合物から導けると期待できる。検討を重ねた結果、より簡便に合成できるアリルカルボナート **10** に触媒量のパラジウム (0) を作用させると、**A** を經由したアジリジン化と異性化が同時に進行し、目的の 2,3-*cis*-2-ビニルアジリジン **3** を高立体選択的に合成できることを見出した。本合成法は、**10** の合成が容易な上に、アジリジン化と異性化を同時に行える点で優れている。



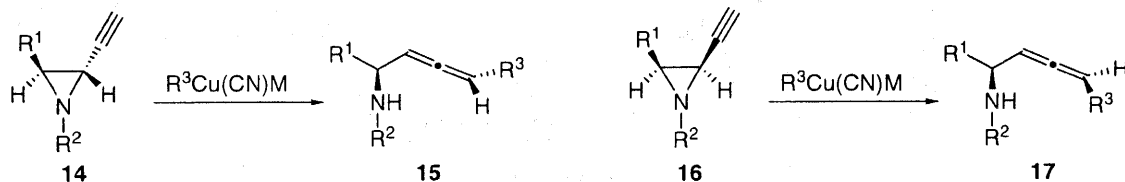
Scheme 2

併せて、オレフィン上に置換基 R³ を有するアリルアルコール **11** を共通の合成中間体として、2,3-*cis* および 2,3-*trans*-2-アルケニルアジリジンを作り分けることにも成功した。すなわち、**11** のカルボナートをパラジウム (0) により閉環させると (path a, Scheme 2) 2,3-*cis* アジリジン **12** が得られるのに対し、メシル体を塩基で処理すると (path b), 速度論的閉環により 2,3-*trans* アジリジン **13** のみが一方的に得られることを見出した。

第三章 高立体選択的なアミノアレンの合成と、パラジウム (0) を用いたアミノアレンのアジリジン化反応

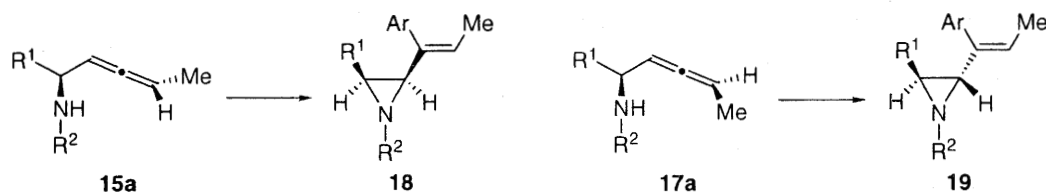
次に、より多くのアルケニルアジリジン合成に適用できる新規アジリジン化反応の開発を考えた。アジリジン化と同時にオレフィン上に置換基を導入できれば、最後の閉環条件を変えるだけで様々なアルケニルアジリジンを合成することができる。それを可能にする全く新しい方法として、アミノアレンのアジリジン化反応を考えた。アミノアレンの環化反応は、当時五及び六員環の合成が報告されているのみで、三及び四員環への閉環反応は知られていなかった。

閉環反応に先立って、軸不斉アミノアレンの合成経路の確立を行った。検討の結果、アミノ酸から容易に導ける 2-エチニルアジリジン **14** または **16** (Scheme 3) に有機銅試薬を作用させると、立体特異的にアミノアレン **15** または **17** を合成できることを見出した。



Scheme 3

引き続き、アミノアレンのアジリジン化反応を検討した (Scheme 4). アミノアレン **15a**, アリールハライド, 及び炭酸カリウムを触媒量のパラジウム (0) 存在下ジオキサン中で加熱すると, 目的のアルケニルアジリジン**18**が立体選択的に得られることを明らかにした. 本反応はアミノアレンをアジリジンに変換したはじめての例である. アリール基以外にも, (*E*)-スチリル基等の sp^2 の置換基を導入することが可能であり, 様々なアルケニルアジリジンを合成できる新しい手法を開発することに成功した.



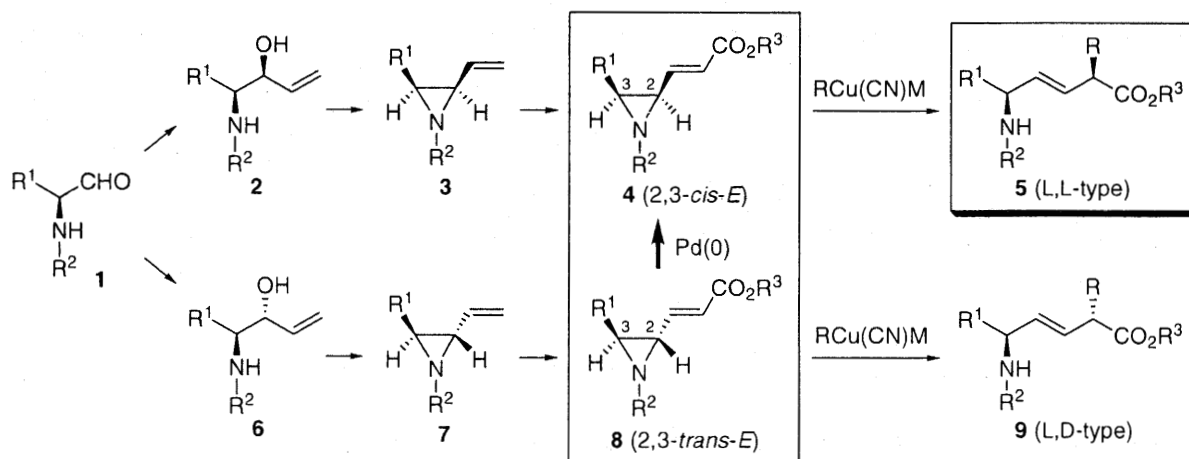
Scheme 4. Reaction conditions: cat. Pd(PPh₃)₄, Ar-I, K₂CO₃, dioxane, reflux.

以上のように, 筆者は様々なアルケニルアジリジン類を立体選択的に合成するいくつかの新規反応を開発することに成功した. また, 合成したアルケニルアジリジンを用いて, (*E*)-アルケンジペプチドイソスターの立体選択的合成を行い, 反応の有用性を確認することができた. 本研究により得られた知見は, アルケニルアジリジンを合成中間体とした生物活性化化合物の合成研究に有用な指針を与えるものと考えられる.

論文審査の結果の要旨

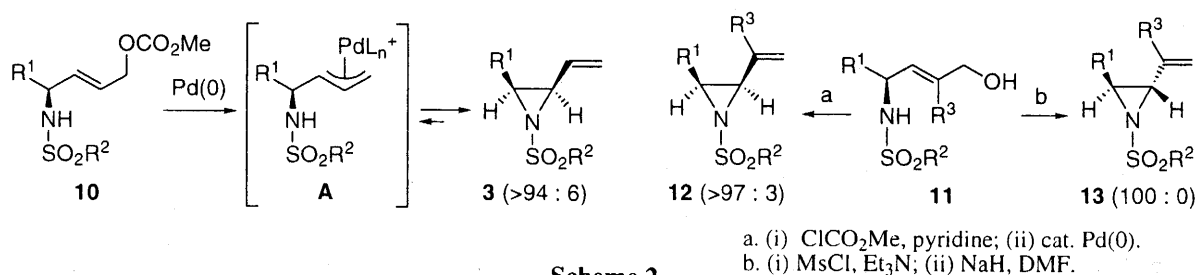
親電子剤として高い反応性を有するビニルアジリジン類は, β -ラクタムやアルカロイド, (*E*)-アルケンジペプチドイソスターなど生物活性化化合物の合成中間体として広く用いられてきたが, 原料として利用できる種々の置換基を有するアルケニルアジリジン類を立体選択的に合成する手法は確立されていなかった. そこで申請者は様々なアルケニルアジリジン類の立体選択的合成を目指して, 遷移金属触媒を駆使した新規アジリジン類の不斉合成反応の開発を行った.

薬理活性を示す天然型 (*L,L* 型) の (*E*)-アルケンジペプチドイソスター **5** は, 有機銅試薬によるアジリジン-2-エノエート **4** の開環反応により立体選択的に合成できることが明らかにされていたが (Scheme 1), 光学的に純粋な **4** の不斉合成において, アミノ酸由来のアルデヒド **1** に対するビニルアニオンの付加反応の立体選択性が低いため (1:1), 不要な異性体 **8** が生成することが問題点として残されていた. そこで, アジリジン-2-エノエートの相対的な熱力学的安定性を分子軌道計算により検討し, 目的の 2,3-*cis*-(*E*) 体が最も安定であることを明らかにし, 次にこの結果をもとにして, 不要なアジリジン-2-エノエート **8** に触媒量のパラジウム (0) を作用させることで熱力学的に安定なアジリジン体 **4** への異性化が高収率, 高立体選択的に進行することを見出した. また, 種々のアジリジン-2-エノエート体に対して, パラジウム



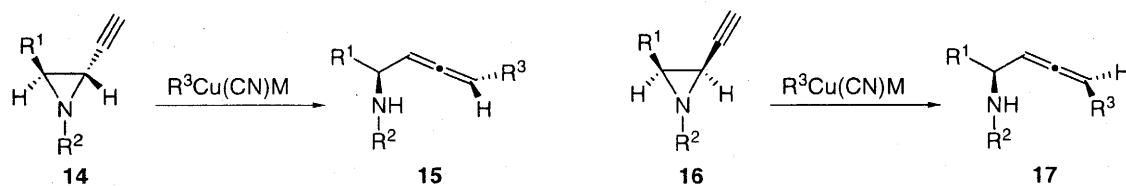
Scheme 1

(0) による異性化反応が同様に進行し、高い選択性で2,3-*cis*-(*E*) 体 **4** を得ることに成功している。さらに、上記の知見をもとにして、アジリジン化と異性化を同時に行えるより効率的なアルケニルアジリジン類の合成法を検討し、簡便に合成可能なアリルカルボナート**10**に触媒量のパラジウム(0)を作用させることにより、**A**を経由したアジリジン化と異性化が同時に進行し、目的の2,3-*cis*-2-ビニルアジリジン**3**を高立体選択的に合成できることも見出した(Scheme 2)。併せて、オレフィン上に置換基R³を有するアリルアルコール**11**を共通の合成中間体として、2,3-*cis*および2,3-*trans*-2-アルケニルアジリジンを作り分けることに成功した。すなわち、**11**のカルボナートをパラジウム(0)により閉環させると(path a) 2,3-*cis*アジリジン**12**が得られるのに対し、メシル体を塩基で処理すると(path b)、速度論的閉環により2,3-*trans*アジリジン**13**のみが一方向的に得られることを見出した。



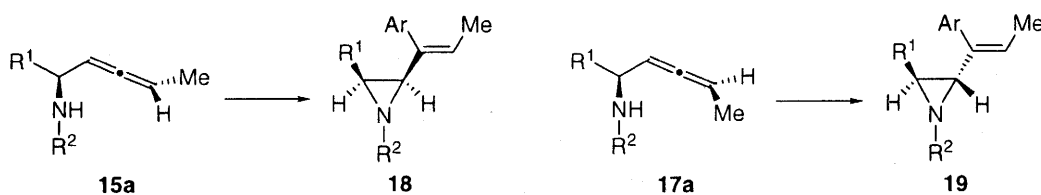
Scheme 2

次に、アジリジン環の形成とオレフィン上への種々の置換基導入が同時に行える新規アジリジン化反応の開発を目指し、光学活性なアミノアレンを出発原料とするハロゲン化アリールとPd(0)によるアジリジン化反応を検討した。閉環反応に先立って、軸不斉アミノアレンの簡便な不斉合成法の検討を行った結果、アミノ酸から容易に導ける2-エチニルアジリジン**14**または**16**(Scheme 3)に有機銅試薬を作用させることにより、立体特異的にアミノアレン**15**または**17**が合成できることを見出した。



Scheme 3

アミノアレン**15a**、ハロゲン化アリール、及び炭酸カリウムを触媒量のパラジウム(0)存在下ジオキサン中で加熱すると、目的のアルケニルアジリジン**18**が立体選択的に得られることを初めて明らかにした。また、アリール基以外にも、(*E*)-スチリル基等種々のアルケニル置換基を導入することが可能であり、様々なアルケニルアジリジン合成できる新しい手法を開発することに成功した。



Scheme 4. Reaction conditions: cat. Pd(PPh₃)₄, Ar-I, K₂CO₃, dioxane, reflux.

以上、本研究は様々なアルケニルアジリジン類を立体選択的に合成するいくつかの新規反応を開発することに成功し、また合成したアルケニルアジリジンを用いて(*E*)-アルケンジペプチドイソスターの立体選択的合成を行い、反応の有用性も示した。

本研究により得られた知見は、アルケニルアジリジンを合成中間体とした生物活性化合物の合成研究に有用な指針を与えるものとする。よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものとする。

更に、平成14年6月17日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。