

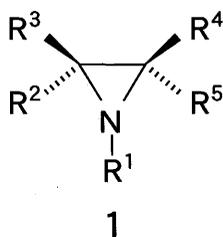
氏 名 ^{なか} 井 ^{かず} 一 ^お 夫
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
 学位記番号 論 薬 博 第 590 号
 学位授与の日付 平 成 10 年 7 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 **Reactivities and Applications of Chiral Activated Aziridines**
 (光学活性な活性化アジリジンの反応と応用に関する研究)

(主査)
 論文調査委員 教授 藤井信孝 教授 富岡 清 教授 井深俊郎

論 文 内 容 の 要 旨

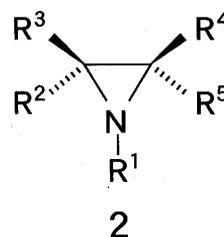
アジリジンとはエチレンイミンと同義語で、一つの窒素原子を環内に含む飽和の三員環化合物である。シクロプロパンやエポキシドといった他の三員環化合物と同様に、アジリジンは高度に歪みがかかっている。アジリジンは環の歪みにより容易に開環反応を起こすのが大きな特徴であり、その反応性の高さ故、強い生物活性を示すものが多い。例えば、マイトマイシン類はDNA塩基によるアジリジンの開環反応により、抗腫瘍活性を示す事が知られている。また、アジリジンは環の歪みによる高い反応性から合成上有用な中間体となっている。特に光学活性なアジリジンは含窒素天然有機化合物の全合成における重要な鍵合成中間体の一つである。アルカロイドやアミノ酸、アミノ糖、β-ラクタム抗生物質等の生理活性物質がアジリジンの開環反応を利用して合成されている。また不斉合成反応において、光学活性なアジリジンはキラル補助基や、キラル試薬、キラル配位子としても利用され、応用性の高い合成素子である。

アジリジンは窒素の置換基の種類により、2つのタイプに分類する事が出来る。一つは、窒素が無置換または、アルキル基やアール基で置換された、“非活性化アジリジン”(1)であり、塩基性窒素有するものが特徴である。もう一つのタイプは、窒素がアシル基やスルフォニル基等の電子吸引性基で置換された、“活性化アジリジン”(2)である。“活性化アジリジン”(2)は窒素の対電子が電子吸引性基と共役しており、各種の求核剤により容易にS_N2型の開環反応を起こすのが特徴である。



1
"non activated aziridine"

R¹ = H, alkyl, aryl



2
"activated aziridine"

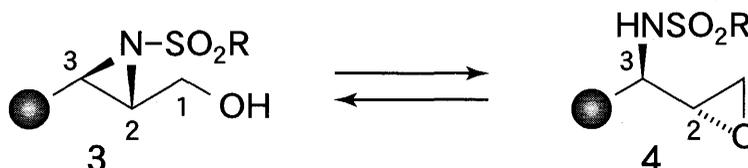
R¹ = COR, CO₂R

SO₂R, POR₂

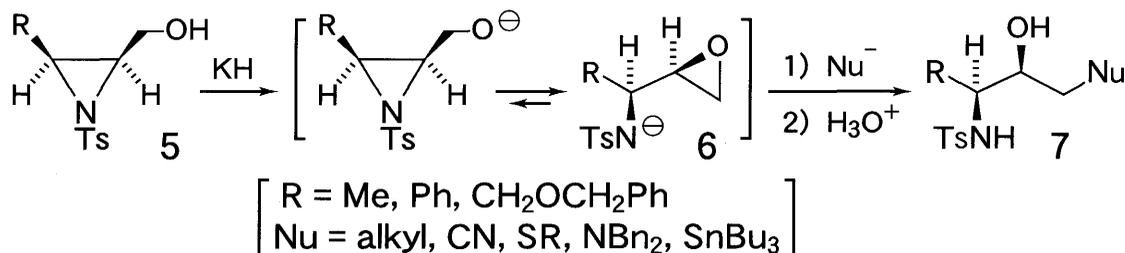
活性化アジリジン(2)の開環反応を利用して含窒素生理活性物質を合成する際、アジリジンの開環の位置及び立体選択性を制御する事が最大の課題である。アジリジンの開環反応の位置及び立体選択性を支配する因子として、アジリジン環上の炭素置換基や窒素置換基の種類が非常に重要である。環上の窒素がアシル基やスルフォニル基等により活性化されたアジリジンの開環反応は数多く報告されている。しかし、開環の位置及び立体選択性等において合成上有用な反応例は少ない。そ

ここで著者は、パラトルエンスルフォニル基で活性化された光学活性なアジリジンの開環反応を鍵反応とする、光学活性な1,2-アミノアルコール及び、(E)-アルケン・ジペプチド・イソスターの立体選択的な合成法の開発を目的として以下の研究を行った。

1) 2-アジリジンメタノールのアザパイン転位-エポキシド開環反応を利用した光学活性1,2-アミノアルコールの合成
まず、2-アジリジンメタノールのアザパイン転位反応について詳細に検討した。スルフォニル基で活性化された2-アジリジンメタノール(3)は含水溶媒中、苛性アルカリ存在下ではアザパイン転位反応によりエポキシスルフォンアミド(4)に転位した。しかし(3)と(4)の生成比率は基質の構造に大きく依存する事が判明した。アザパイン転位反応に用いる溶媒、塩基等について比較検討した結果、2-アジリジンメタノール(3)はTHF, CH₂Cl₂, トルエン等の溶媒中NaH, KH, *t*BuOKの様な塩基で処理する事により基質の構造には全く関係なく、エポキシスルフォンアミド(4)に高収率で転位する事が明らかとなった。また、これらの実験結果は*ab initio*法による分子軌道計算の結果とよく一致した。

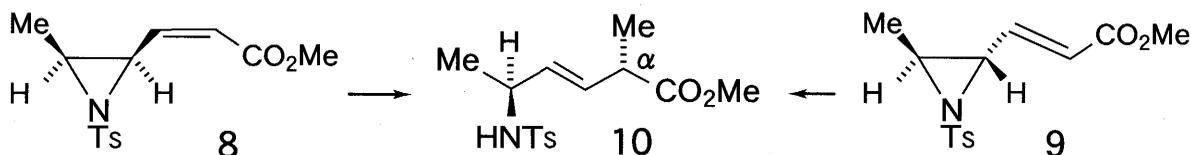


次に、著者は2-アジリジンメタノール(5)のアザパイン転位反応を利用した、光学活性な1,2-アミノアルコール(7)のワンポット合成法を検討した。2-アジリジンメタノール(5)をTHF中、KH等の塩基で処理する事により立体選択的にエポキシスルフォンアミド(6)にアザパイン転位させ、(6)を単離・精製する事なく各種の求核剤を反応させた。その結果、エポキシスルフォンアミド(6)の位置選択の開環反応により、光学活性な1,2-アミノアルコール(7)がワンポットで立体選択的に合成出来る事が明らかとなった。アルキル基以外の置換基導入についても検討したところ、チオール基、ニトリル基、アミノ基等も収率よく、ワンポットで導入可能である事が明らかとなった。



2) 光学活性なβ-アジリジニル-α,β-不飽和エステルと有機銅試薬による(E)-アルケン・ジペプチド・イソスターの立体選択的な合成

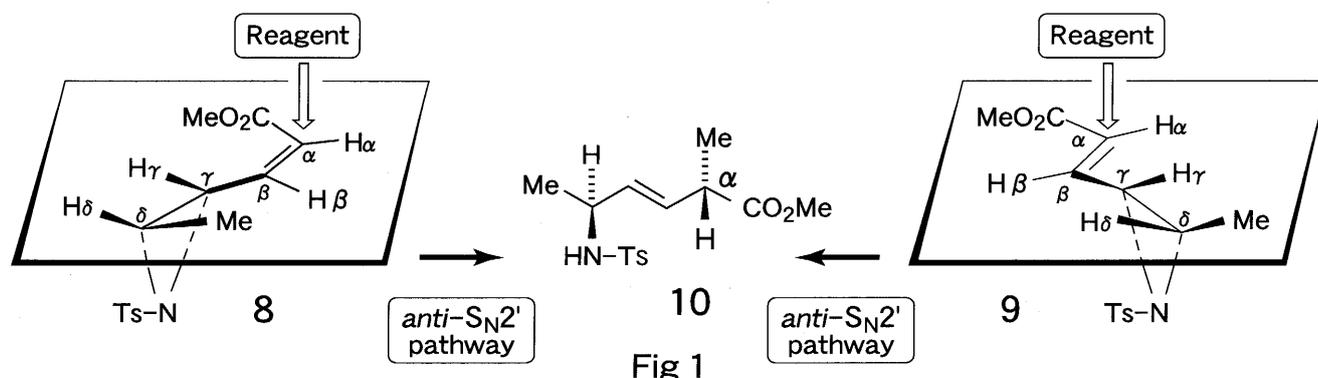
著者は、L-スレオニンから数工程で得られる、光学活性なβ-アジリジニル-α,β-不飽和エステル(8)及び(9)を用いて、種々の有機銅試薬との反応性について検討を行った。その結果、低次有機銅試薬[MeCu(CN)Li]または有機亜鉛銅複合試薬(Me₂Zn·20mol%CuCN)を用いることにより、(8)及び(9)から同一の(E)-アルケン・ジペプチド・イソスター(10)が立体選択的に得られる事を明らかにした。これらの有機銅試薬による開環反応はTHF中、低温(-78°C)で速やかに進行し、高い位置及び立体選択性を示す。



reagent : MeCu(CN)Li or Me₂Zn·20mol% CuCN
conditions : THF, -78°C, 30min

また、反応機構を解明するためβ-アジリジニル-α,β-不飽和エステル(8)及び(9)のコンフォメーション解析を行った。

(8) 及び (9) のX線結晶解析およびNMRによるNOEスペクトルの測定結果から、(8) 及び (9) は 1, 3-Allylic strain に基づく配座固定により Fig 1 に示すコンフォメーションが優位に存在する事が明らかとなった。有機銅試薬が空間的にすいたC γ -N結合の反対側からエステル α 位を立体選択的に攻撃することにより、*anti*-S $_N$ 2'型で反応が進行し、(*E*)-アルケン・ジペプチド・イソスター (10) が立体選択的に得られるものと思われる。すなわち、1, 3-Allylic strain に基づく基質 (8) 及び (9) の配座固定により、(*E*)-アルケン・ジペプチド・イソスター (10) の α 位の立体化学及び、二重結合部分の*E*選択性が高度に制御されている事が明らかとなった。また一般性を確かめるために、数種の基質を用いて数種のアシル基の導入について検討を行った。いずれの反応においても、*anti*-S $_N$ 2'型生成体の (*E*)-アルケン・ジペプチド・イソスターが、立体選択的に収率よく得られる事が明らかとなった。



以上、著者はアザパイン転位反応を詳細に検討し、2-アジリジンメタノールをKH等の塩基で処理する事により、エポキシスルホンアミドに高収率で転位する事を明らかにした。更に、2-アジリジンメタノールのアザパイン転位-エポキシド開環反応を利用した光学活性な1,2-アミノアルコールのワンポット合成法を確立した。また、光学活性な β -アジリジニル- α, β -不飽和エステルと有機銅試薬による*anti*-S $_N$ 2'型開環反応に基づく(*E*)-アルケン・ジペプチド・イソスターの立体選択的な合成法を確立した。著者の研究は光学活性医薬品の開発に、有用な合成手段を提供するものである。

論文審査の結果の要旨

三員環構造の歪みによる高い反応性を有するアジリジン誘導体は、アミノ酸、アミノ糖、アルカロイド、ペプチドおよびこれらの類縁化合物等の多くの含窒素有機化合物の全合成における鍵合成中間体として注目を集めている。特に光学活性なアジリジンは近年キラル試薬、キラル補助基、キラル配位子として光学活性有機化合物の立体選択的合成や不斉合成にも幅広く応用され、極めて有用性の高い合成素子となりつつある。

本論文において著者はアジリジンの窒素原子を電子吸引性基で活性化した光学活性アジリジンの反応性に着目し、2-アジリジンメタノール誘導体の塩基による転移反応および β -アジリジニル- α, β -不飽和エステル誘導体の開環反応の位置および立体選択性に関する詳細な検討を通じて以下の事実を明らかにした。

著者はまず、光学活性な活性化2-アジリジンメタノールを基質とするアザバージョンパイン転位反応に検討を加えた。*ab-initio*法による分子軌道計算に基づく実験結果の詳細な理論的解析を行うことにより、アルキルスルホニル基もしくはアリールスルホニル基で活性化した2-アジリジンメタノール誘導体が非プロトン性溶媒中でNaH, KH, *t*BuOK等の強塩基処理により基質の構造に影響されることなくエポキシスルホンアミド体に定量的に転移することを見出した。さらに生成したエポキシスルホンアミドに連続してソフト求核剤を作用させ、位置選択的開環反応を起こすことにより、光学活性1, 2-アミノアルコールをワンポットで収率よく合成できることを明らかにした。

次に著者は窒素原子を*p*-トルエンスルホニル基で活性化した β -アジリジニル- α, β -不飽和エステル誘導体の有機銅試薬によるS $_N$ 2'型転位反応に検討を加えた。著者はまず β -アジリジニル- α, β -不飽和エステルと各種有機銅試薬との反応性について詳細に検討し、低次の有機銅試薬もしくは有機銅亜鉛アート試薬を用いることにより、THF中低温、短時間で反応が完結し、*anti*-S $_N$ 2'型生成体である(*E*)-アルケン型ジペプチドイソスターが高収率かつ高立体選択的に得ら

れることを明らかにした。さらに著者は本反応の反応機構および極めて高度な立体選択性の要因を解明するために、基質である β -アジリジニル- α , β -不飽和エステルの詳細なコンフォメーション解析を行った。X線結晶解析ならびに反応溶媒として用いたTHF中でのNMRによるNOEスペクトルの測定結果から、本反応は1,3-allylic strainに基づく配座固定により生成物である(*E*)-アルケン型ジペプチドイソスターの α 位の立体化学およびアルケンの(*E*)-選択性が高度に制御されていることを明らかにした。

以上、本研究において著者が行った光学活性アジリジン誘導体の反応性に関する理論的かつ実践的な詳細な検討とこれを基盤にした光学活性1, 2-アミノアルコールのワンポット合成法および(*E*)-アルケン型ジペプチドイソスターの高収率高立体選択的新規合成法は、光学活性医薬品、とりわけペプチドリード医薬品の開発研究において信頼性の高い有用な合成化学的手法を提供するものであると判断する。

よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。更に、平成10年6月16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。