The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	2ーオキソイミダゾリジン誘導体を用いた不斉アミノ化反応の開発とその応用に関する研究
Author(s)	窪田, 均
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39563
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 8 】

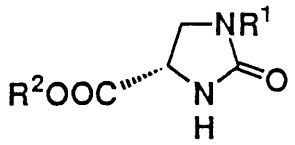
氏　　名	窪　田　　均（くぼ　た　ひとし）
博士の専攻分野の名称	博　　士（薬学）
学位記番号	第　12087　号
学位授与年月日	平成7年9月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	2－オキソイミダゾリジン誘導体を用いた不斉アミノ化反応の開発とその応用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 大森 秀信　教授 今西 武　教授 北 泰行

論文内容の要旨

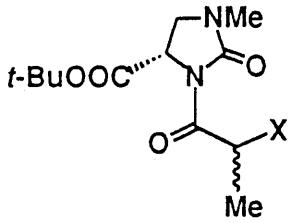
L－アスパラギン（L－Asn）から容易に得られる2－オキソイミダゾリジン－4－カルボン酸エステル誘導体（**1**）の興味ある構造的特徴に着もくし，それを活用した新規不斉合成反応の開発，および1を部分構造として含む生理活性物質において**1**が活性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

最初に，**1**の持つ構造的特徴からこれを不斉補助基として利用することを考え，α位に脱離基を有する3－アシル誘導体（ジアステレオマー混合物）（**2**または**3**）の置換反応による新しいタイプの動的速度論分割をデザインした。それを実現するための基礎検討として，まず反応の立体選択性を予測するため**2**の構造を解析した。その結果，3位アミド結合が5員環と同一平面でトランスに固定され，その平面の片側がエステルによって遮蔽された構造をとることが明らかになった。また，**2**および**3**のエピマー化の傾向を調べた結果，**2**のエピマー化は反応溶媒の種類に大きく依存し，塩基存在下極性溶媒中で容易にエピマー化するのに対し，**3**は種々の条件下で極めてエピマー化し難い性質を持つことが分かった。

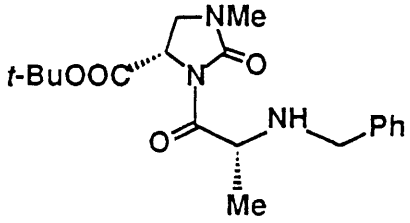
次に，光学活性*N*－置換アミノ酸誘導体の合成を目標に，求核剤としてアミンを用いた動的速度論分割について検討した。まず，基質のジアステレオマー間で反応速度に差が生じることを検証するため，動的速度論分割の基礎反応である速度論分割を検討した。その結果，臭素を脱離基として持つ**2**において非常に効率的な速度論分割を進行し，置換生成物（**4**）が得られることが明らかになった。そこで，これらの知見にもとずき，**2**とアミンとの反応を塩基依存下極性溶媒中で行うことにより反応系中で速度論分割と基質間のすばやいエピマー化を組合せ，目的とする動的速度論分割を高収率かつ高選択的に達成することができた。また，本反応が種々の置換基をもつ基質およびアミンを用いても好適に進行することを見い出した。さらに本反応の立体選択性に関して考察を加え，エステル残基とアミン求核剤との間に選択性を支配する相互作用があることを推察した。また，不斉補助基の除去法についても検討した結果，アルコキシド処理により容易に除去できることを見い出し，動的速度論分割を鍵反応として光学活性N－置換アミノ酸誘導体を得る一連の反応を確立した。



1

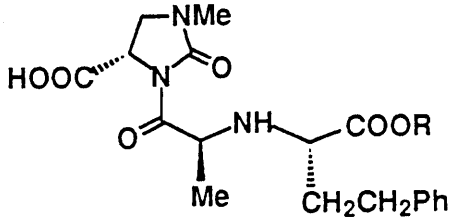


2 : X=Br
3 : X=OTs



4

最後に，本研究で得られた知見をもとにして，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤イミダプリル（**5**）の合成法を検討した。その結果，**3**の置換反応を鍵反応とし，光学活性な原料を効率的に利用した工業的製法を確立することができた。またイミダプリルの活性体であるイミダプリラート（**6**）の全ての光学異性体を合成し，立体配置と活性の関係を調べた結果，(*S, S, S*) 体が最も強い活性を持つことを明らかにした。さらに，イミダプリラートの立体配座をNMRおよび分子モデリングによって解析し，イミダプリラートが高活性を発現する要因の一つとして，2－オキソイミダゾリジン環のもたらす立体配座の固定化により，3位アミド結合がトランス型でのみ存在することを確かめた。



5 : R=Et (Imidapril)
6 : R=H (Imidaprilat)

論文審査の結果の要旨

生理活性をもった化合物の合成において不斉アミノ化反応は重要な基本反応の一つとして多くの合成化学者によって研究されている。

本論文は，不斉導入の一つの方法として不斉補助基をもちいることを考え，L－アスパラギンから容易に得られる（4S）－2－オキソイミダゾリン－4－カルボン酸エステルを不斉補助基として用い，3－アシル誘導体の置換反応について検討し，新しい光学活性N－置換アミノ酸誘導体の合成法を確立した。また，この合成法を応用してアンジオテンシン変換酵素阻害剤イミダプリルの効率的，工業的製法を確立した。さらに立体配置と活性との関係についても興味ある知見を得た。

以上の成果は，薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。