

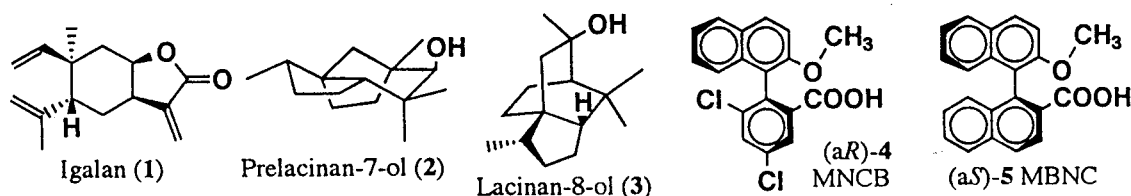
学位論文題名

軸性キラル化合物を用いる有機化合物の絶対配置決定法

—MNCB および MBNC 法(軸性キラリティー法)について—

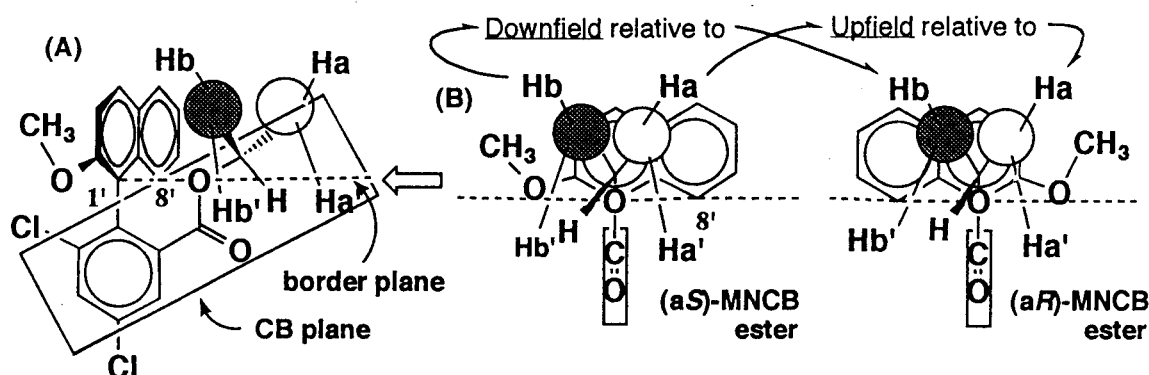
学位論文内容の要旨

キク科の帰化植物であるオオハンゴンソウ(*Rudbeckia laciniata* L.)より、植物の(発芽)成長阻害活性を有する3成分、既知物質igalan(1)および新規なセスキテルペン2種、を得た。新規化合物は、水酸基周辺の立体障害が大きい二級アルコールprelacinan-7-ol(2)および三級アルコールlacinan-8-ol(3)で、これらは従来の誘導体化、NMR解析法では絶対配置を決定することが困難であった。その解決策を模索し、軸性キラル化合物利用の着想を得、2-(2'-methoxy-1'-naphthyl)-3,5-dichlorobenzoic acid(MNCB, 4)および2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid(MBNC, 5)を用いるキラルアルコールおよびアミンの絶対配置、さらにアミン類の光学純度の決定法を確立し、この方法で上記アルコールの絶対配置が決定できた。



この方法の説明のためこれ以降MNCBエステルを用いることにする。理想化した構造の特徴として以下のことがあげられる。

- 1) MNCB部分のナフタレン環とベンゼン環を含む面は直交する。
- 2) MNCBエステルにおけるカルビニルプロトン、エステルカルボニルおよびベンゼン環が同一平面(この平面をCB平面と名付ける)にあり、アルコール部分がナフタレン環に面している。



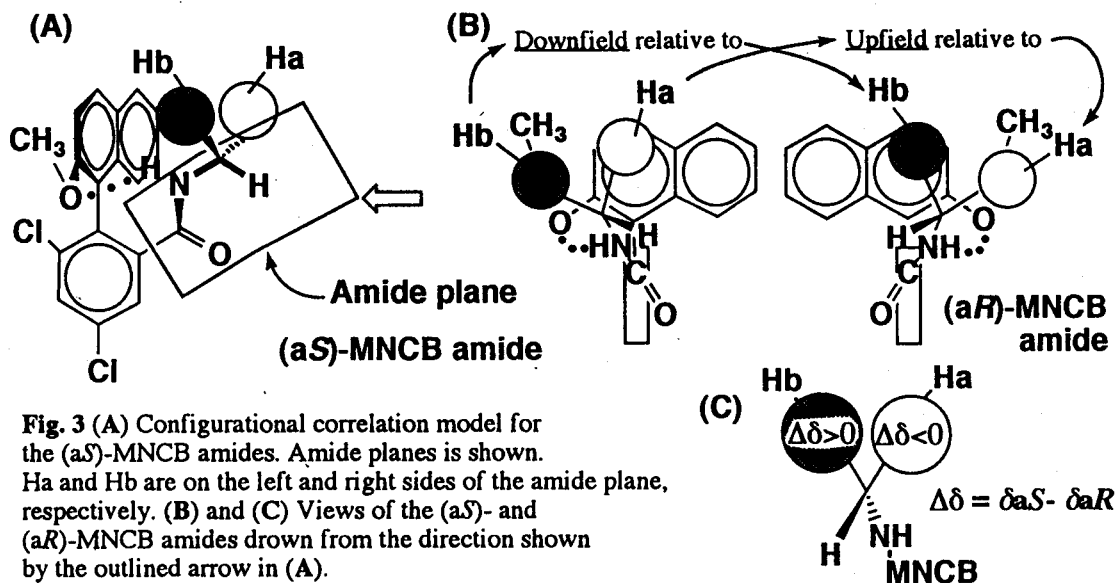
(c) 

この方法は水酸基の周りの立体障害が大きい化合物にも適用でき、また ^{13}C NMRにおいても一般的な二級アルコールで利用できることが明らかになった。特に、 ^{13}C NMRにおける本法の適用は、ポリアセチレン系アルコールのような分子内で水素原子の分布が片寄った化合物の絶対配置決定に威力を発揮することが期待される。

The figure shows two chemical structures, (A) and (B), representing different enantiomers of MNCB esters. Structure (A) is labeled '(A) weak or no NOE' and shows a molecule with a shaded ring (Hb) and an unshaded ring (Ha). A curved arrow labeled 'NOE' points from the methoxy group (CH₃O) to the shaded ring. Another curved arrow labeled 'weak or no NOE' points from the Ha ring to the H atom. Structure (B) is labeled '(B) NOE' and shows a similar molecule but with the methoxy group (CH₃O) on the opposite side. A curved arrow labeled 'NOE' points from the methoxy group to the Ha ring. Below the structures, the text '(aS)-MNCB and (aR)-MBNC esters' is written for both (A) and (B).

Fig. 2 Configurational correlation models for MNCB and MBNC esters of a secondary alcohol and possible NOE correlations.

— 455 —



- 1) MNCB部分のナフタレン環とベンゼン環それぞれを含む面は直交する。
- 2) MNCBアミドでは-CO-NH-CH-原子が同一平面(この平面をアミド平面と名付ける)にあり、
-C(=O)-N(-H)-と-N(-H)-C(-H)-結合はs-transである。
- 3) アミド平面は、ベンゼン環に対しアミドのプロトンがMNCB部分のメトキシ基の酸素原子と水素結合ができる方向に傾いている。従って、アミン部分はナフタレン環に面している。

両ジアステレオマー間で、アミドの方がエステルの場合に較べナフタレン環による遮蔽の違いの度合いが大きいと予想され、実際、対応するエステルに較べ $\Delta\delta$ 値が大きかった。

Miyanoらは、MBNCのジアステレオマーエステルおよびアミドの順相HPLCにおける溶出順序が、MBNCエステルとシリカゲルとの吸着モデル(Fig. 4)により説明できると報告している。すなわち、シリカゲル側にかさ高い置換基を有する(aR)-MBNCエステルの方が移動度が大きいことが期待される。2-Butanol, 3-methyl-2-butanol, 3,3-dimethyl-2-butanolとなるに従って、そのジアステレオマーエステル間のシリカゲルTLC上での分離もよくなる傾向にあり、報告されている溶出順序と今回考案した方法を用いて得られたアルコールの絶対配置が一致したことから、このモデルが支持された。

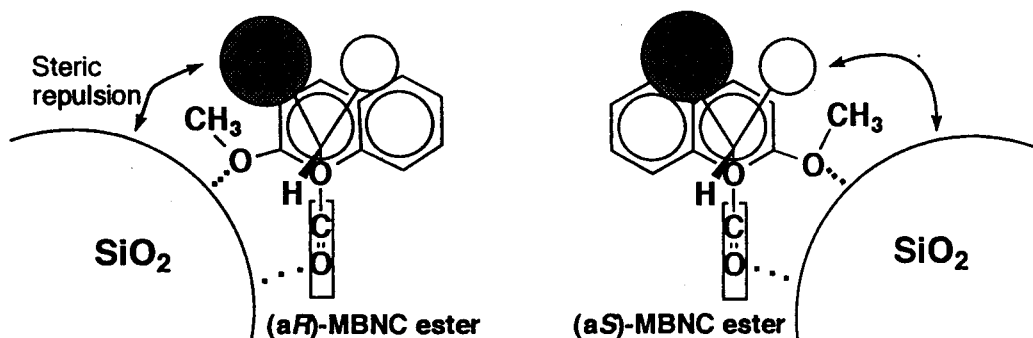
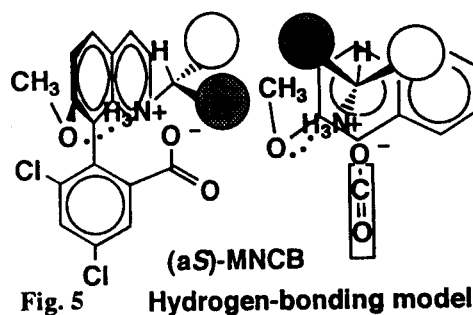
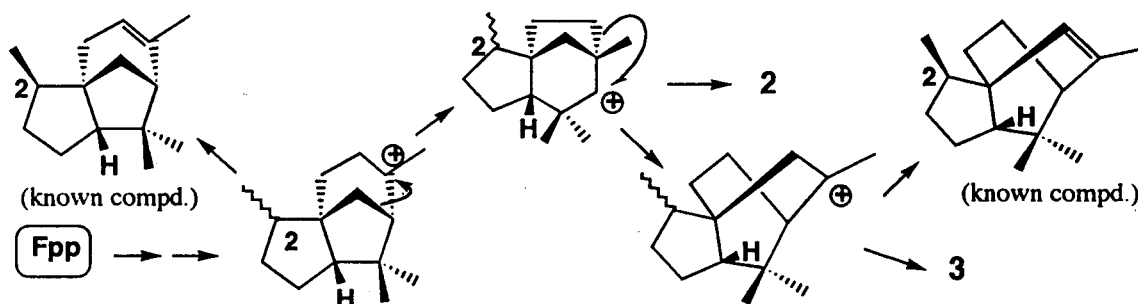


Fig. 4 Schematic view of the interaction of MBNC ester with silica-gel stationary phase.

これらの酸は、キラル溶媒和法にも利用できることが明らかになった。すなわち、これらの酸とキラルアミンとの塩において、アミンのプロトンはアミドのときと同様に強く高磁場シフトし、ラセミ体では分離したシグナルを与えた。これらのシグナルの積分比からアミンの光学純度が決定できることを実証した。また、シグナルのパターンからアミンの絶対配置決定が可能であることを示唆された (Fig. 5)。



Lacinan-8-ol (3) は prelacinan-7-ol (2) の炭素骨格から Wagner-Meerwein 転位を経て合成される (Scheme 1) と考えられてきたが、これまで同一の植物から両骨格を有する化合物が得られた例がなく、本研究により化合物レベルでこの生合成ルートの存在が支持されたことになる。



Scheme 1 Hypothetic biogenesis of lacinane-type sesquiterpenes.

従来のC-中心性キラル試薬に比べ今回検討した軸性キラル試薬は、その誘導体の立体配座が安定しており試薬からの異方性効果も強く現れる。また、NOE相関が絶対配置の決定に利用できるようになった意義は極めて大きい。本法は、いろいろな天然有機化合物やそれらの誘導体の絶対配置を決定できるだけでなく、ジアステレオマーの分割を原理とする光学活性アルコールの調製にも利用可能である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 水 谷 純 也
副 査 教 授 市 原 耿 民
副 査 教 授 田 原 哲 士

学 位 論 文 題 名

軸性キラル化合物を用いる有機化合物の絶対配置決定法

—MNCB および MBNC 法（軸性キラリティー法）について—

本論文は和文で記され、図253、表43、引用文献107を含み、総頁数322からなり、内容は9章に分けられ、さらに英文概要が付してある。ほかに参考論文12編が提出されている。

アミノ酸、糖、脂質などの生体成分、および植物や微生物の二次代謝産物のほとんどがキラル化合物である。生物活性や機能を論じる場合、それらの絶対配置や光学純度を明らかにする必要がある。著者はキク科の帰化植物オオハンゴンソウ (*Rudbeckia laciniata* L.) より植物成長阻害物質を探索する過程で、3成分、既知物質 **igalan (1)** および新規セスキテルペン2種を見いだした。これらは水酸基周辺の立体障害が大きい二級アルコール **prelacinan-7-ol (2)** および三級アルコール **lacinan-8-ol (3)** で、従来の誘導体化、NMR解析法では絶対配置を決定することが困難であった。そこで著者は、立体配座の安定な軸性キラル化合物に着目し、2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid (**MBNC, 4**) および新規軸性キラル化合物 2-(2'-methoxy-1'-naphthyl)-3,5-dichlorobenzoic acid (**MNCB, 5**) を用いて、キラルなアルコールおよびアミンの絶対配置、さらにアミンの光学純度の決定法の確立を目指して本研究に着手した。

得られた成果を主として MNCBエステルを用いて説明すると、以下の通りである。Fig. 1 (A)に示されるように、MNCB部分のナフタレン環とベンゼン環を含む面は直交する。MNCBエステルにおけるカルビニルプロトン、エステルカルボニルおよびベンゼン環が同一平面（この平面をCB平面と名づける。）にあり、アルコール部分がナフタレン環に面している。二級アルコールとのエステルは、カルビニル以外のアルコール部分のプロトンは元のアルコールより大きく高磁場シフトしているが、両ジアステレオマー・エステルにおいて、アルコール部分のプロトンはCB平面を挟んで対面するナフタレン環からの遮蔽の強弱が逆転しており [Fig. 1 (B)]、対応するプロトン間の化学シフト差 ($\Delta\delta$) の符号が Fig. 1 (C) のようになった場合、これが図示した化合物の絶対配置に対応した関係にあること

を明らかにした。なお、ナフタレン環の 1' と 8' の炭素原子とエステルのアルコキシ酸素を含む平面を境界平面と名づけ Fig. 1 (A)~(C) に点線で示した。境界平面の下にあるプロトンは規則に合わないが、カルビニルプロトンの $\Delta \delta$ の符号と一致する傾向にあった。また、この原理は ^{13}C NMR における化学シフト差にも当てはまり、一般的な二級アルコールに対して適用できることが分かった。

次に、MBNC および MNCB エステルにおいて、Fig. 2 に示したように、エステルの酸部分のメトキシプロトンとアルコール部分のプロトンとの間での核オーバーハウザー効果 (NOE) が両ジアステレオマーで異なることに注目した。すなわち、メトキシプロトンとの NOE が Ha、Hb のどちらとの間に存在するかによって絶対配置が決定できると考え、実際に数種のアルコールのエステルについて NOE 差スペクトルを測定したところ予想通り NOE が観測され、絶対配置の解析に利用できることを実証した。

著者は既知の化合物を用いて、上述の事柄がよく当てはまることを確かめた上で、prelacinan-7-ol (2) の MBNC および MNCB エステル、ならびに lacinan-8-ol (3) の MNCB エステルについて NMR の解析を行い、二級アルコール 2 および三級アルコール 3 の絶対配置を構造式に示すように決定した。これらの絶対配置は NOE 実験の結果からも支持された。ラシナン型のセスキテルペンは Wagner-Meerwein 転位を経て生合成される (Scheme 1) と考えられてきたが、これまで同一の植物から両骨格を有する化合物が得られた例がなく、本研究によりはじめて化合物レベルでこの生合成経路の存在が支持されたことになる。

著者はさらにこれら軸性キラル試薬を用いキラルなアミンをアミドに誘導するか、またはアミンとの塩において NMR の解析から絶対配置の決定、ならびに光学純度の決定ができることを示した。このように軸性キラリティー法は、いろいろな天然有機化合物やそれらの誘導体の絶対配置を決定できるばかりでなく、ジアステレオマーの分割を原理とする光学活性アルコールの調製にも利用できるなど、その応用範囲は広い。本試薬はすでに他の研究グループによっても用いられ好成績を収めており、さらに広く利用されるものと思われる。本研究は天然生理活性物質の研究手法の面でブレイクスルーを為し遂げたもので、天然物化学、農薬化学、生態化学の発展に寄与するところが大きい。

よって審査員一同は、別に行った学力確認試験の結果と合わせて、本論文の提出者 福士 幸治 は博士 (農学) の学位を受けるに十分な資格があるものと認定した。

