

学 位 論 文 題 名

軸性キラル化合物を用いた非経験的絶対配置決定法の開発

学位論文内容の要旨

アミノ酸、糖類や脂質を始めとする生体物質や、植物や微生物の二次代謝産物といった生理活性物質の多くは分子中に不斉炭素原子を持っているキラル化合物（不斉分子、光学活性物質）である。これらは少なくとも鏡像関係にある一对の光学異性体（エナンチオマー、対掌体、鏡像異性体）の存在が可能である。生体はそれらの立体構造を厳密に認識するため、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。たとえば、タンパク質を構成する α -アミノ酸のほとんどが L-アミノ酸から構成される。また天然に存在する糖は、ほとんどが D 体である。生体中で生理活性を示す医薬品、農薬等にも、光学異性体間でその活性が異なるものが数多く見られる。また、毒性や副作用などで問題となる場合もある。現在、世界中で使用されている医薬品の 4 分の 1 はラセミ体であるが、サリドマイド禍の猛反省から、光学異性体間に効果や副作用などの点で差が見られるものについてはラセミ体では使用しない方向に向かいつつある。このため、有機合成化学により不斉合成でキラル化合物を合成する際においても、各ステップあるいは最終生成物の絶対配置や光学純度を決定することが必要となる。現在、目的化合物をキラル化合物で誘導体とし NMR 実験に供することで、これらキラル化合物の絶対配置や光学純度を決定する方法が広く利用されている。

著者は軸性キラル試薬により目的化合物を誘導体化し、得られた誘導体に関して、空間的關係を示す NOE 実験を中心とした NMR 解析を行うことで非経験的に目的化合物の絶対配置を決定することができると考え研究を行った。その結果、新規軸性キラル試薬 2'-methoxy-1,1'-binaphthalene-2-carboximoyl chloride (MBCC) を用いて、これまで一段階の誘導体化で絶対配置を決定することが困難だったキラリティーを有するアルケン類を一段階で誘導体化し、非経験的に元のアルケンの絶対配置を決定することができた。また、1,1'-binaphthalene タイプで 2'-位に methoxy 基をもち、8 位に誘導体化のための官能基を持つ新しいタイプの試薬を開発した。新規軸性キラル試薬 2'-methoxy-1,1'-binaphthalene-8-carboxylic acid (MBCA) を用いることでキラル二級アルコール、キラル一級アミン、そしてこれまで絶対配置決定が困難とされていた β -キラル一級アルコールの絶対配置を決定することができた。さらに、2'-methoxy-1,1'-binaphthalene-8-carbaldehyde (MBC) を用いることで キラル 1,2- および 1,3-ジオールの絶対配置を非経験的に決定することができた。

- MBCC 法 -

MBCC より調製した nitrile oxide とキラルアルケンとの付加物である 4,5-dihydroisoxazole 誘導体を NOE 実験を中心とした NMR 解析に供すると、4,5-dihydroisoxazole 誘導体の試薬部分とキラルアルケンの部分とのあいだに NOE 相関が観測され、この NOE 相関から 4,5-dihydroisoxazole 誘導体の相対配置を決定することができた。このとき試薬部分の絶対配置が既知であることから元のキラルアルケンの絶対配置を非経験的に決定することができた。この MBCC 法を用いることで環状アルケン、 α -exo-methylene- γ -lactone、isopropenyl 基を持つ化合物、allyl alcohol 部分を持つ化合物の絶対配置を決定することができた。

また、本試薬との反応で得られたジアステレオマー誘導体は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) で容易に分離することができた。

- MBCA 法 -

MBCA とキラル二級アルコールとのエステル誘導体の安定配置は、エステルの MBCA 由来部分のプロトンとキラル二級アルコール部分のプロトンとの間に NOE 相関が観測され、これらの NOE 相関から元のキラルアルコールの絶対配置を非経験的に決定することができた。この MBCA 法を用いることで、これまで絶対配置の決定が困難であった β -キラル一級アルコールの絶対配置を非経験的に決定することができた。同様に MBCA とキラルアミンとのアミド誘導体についても NOE 相関を観測することで誘導体の安定配置を決定することができ、元のキラルアミンの絶対配置を非経験的に決定することができた。また、アミド誘導体については試薬部分の naphthalene 環に対面するアミン部分のプロトンシグナルがブロード化する現象が観察された。このことは、アミド誘導体においてプロトンシグナルのブロード化を指標にして元のアミンの絶対配置が決定できることを意味する。このプロトンシグナルのブロード化を指標にして対象化合物の絶対配置を決定するという考え方はこれまでに報告されておらず、ユニークな絶対配置決定法と言える。

また、MBCA と反応させ得られたエステルおよびアミドのジアステレオマー誘導体は、シリカゲル TLC で容易に分離することができた。 β -キラル一級アルコールのエステルについてもジアステレオマーを分離することができたため、MBCA はラセミのアルコールの光学分割剤としても有用であると思われる。

- MBC 法 -

MBC とキラル 1,2-および 1,3-ジオールとのアセタール誘導体は、試薬のメトキシプロトンとアセタールのキラルジオール部分との間に NOE 相関が観測され、これらの NOE 相関からアセタール誘導体の安定配置を決定できた。その結果、試薬部分の絶対配置が既知であることから元のキラル 1,2-および 1,3-ジオールの絶対配置を非経験的に決定することができた。

また、MBC より得られたアセタールは通常のアセタール化合物に比べ安定であり、シリカゲル TLC を用いた多重展開でも加水分解されなかった。さらに、TLC でジアステレオマーの良好な分離がみられたため、本化合物はラセミ体の 1,2-および 1,3-ジオールの光学分割剤としても有用であると思われる。

以上に示したように空間的關係を示す NOE 実験を中心とした NMR 解析を行うことで非経験的に絶対配置を決定することができ、MBCC 法を用いることでアルケン類の絶対配置を、MBCA 法を用いることでキラルアルコール、キラルアミンの絶対配置を、MBC 法を用いることでキラル 1,2- および 1,3-ジオールの絶対配置を非経験的に決定することができた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 原 田 哲 士

副 査 教 授 吉 原 照 彦

副 査 助教授 川 端 潤

副 査 講 師 福 士 幸 治

学 位 論 文 題 名

軸性キラル化合物を用いた非経験的絶対配置決定法の開発

アミノ酸、糖類や脂質を始めとする生体物質や、植物や微生物の生理活性二次代謝産物の多くは分子中に不斉炭素原子をつキラル化合物（不斉分子）である。これらは少なくとも鏡像関係にある一对の光学異性体（対掌体）の存在が可能である。生体はそれらの立体構造を厳密に認識するため、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考慮する必要がある。たとえば、タンパク質を構成する α -アミノ酸のほとんどが L-体で、天然に存在する糖は、ほとんどが D-体である。生体中で生理活性を示す医薬品、農薬等にも、光学異性体間でその活性に差のあるものが少なくない。また、毒性や副作用などで問題となる場合もある。現在、使用されている医薬品の 4 分の 1 はラセミ体（対掌体混合物）であるが、サリドマイド禍の教訓から、光学異性体間に効果や副作用などの点で差がある化合物はラセミ体では使用しない方向に向かいつつある。このため、不斉合成でキラル化合物を合成する際においても、各ステップあるいは最終生成物の絶対配置や光学純度を知ることが必要となる。現在、目的化合物をキラル試薬で誘導体とし NMR 分析で、供試化合物の絶対配置や光学純度を決定する方法が広く利用されている。

著者は軸性キラル試薬により目的化合物を誘導体化し、得られた誘導体の、空間的關係を示す NOE 実験を中心とした NMR 解析を行うことで非経験的に目的化合物の絶対配置を決定できると考え研究を行った。その結果、新規軸性キラル試薬 2'-methoxy-1,1'-binaphthalene-2-carboximoyl chloride (MBCC) を用いて、これまで一段階の誘導体化で絶対配置を決定することが困難だったキラリティーを有するアルケン類を直接誘導体化し、非経験的に元のアルケンの絶対配置を決定することができた。また、1,1'-binaphthalene 型で 2'-位に methoxy 基をもち、8 位に誘導体化のための官能基を持つ新規軸性キラル試薬 2'-methoxy-1,1'-binaphthalene-8-carboxylic acid (MBCA) を開発、キラル二級アルコール、キラル一級アミン、これまで絶対配置決定が困難とされていた β -キラル一級アルコールの絶対配置を決定することができた。さらに、2'-methoxy-1,1'-binaphthalene-8-carbaldehyde (MBC) によりキラル 1,2- および 1,3-ジオールの非経験的絶対配置決定をおこなった。

(1) MBCC 法：MBCC より調製した nitrile oxide とキラルアルケンとの付加物である 4,5-dihydroisoxazole 誘導体の NOE 実験を中心とした NMR 解析により、当該誘導体の試薬部分とアルケン部分との間に NOE 相関を観測した。この相関から 4,5-dihydroisoxazole 誘導体の相対配置が決定され、試薬部分の絶対配置が既知であることから元のキラルアルケンの絶対配置を非経験的に決定することができた。この方法を応用し環状アルケン、 α -exo-methylene- γ -lactone、isopropenyl 基を持つ化合物、allyl alcohol 部分を持つ化合物の絶対配置を決定した。また、本試薬とのジアステレオマー誘導体は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) で容易に分離することができた。

(2) MBCA 法：MBCA とキラル二級アルコールとのエステル誘導体の NMR 分析では、誘導体の MBCA 部分のプロトンとアルコール部分のプロトンとの間に NOE 相関が観測され、相対配置を含めた立体配座が決まり、元のキラルアルコールの絶対配置を非経験的に決定することができた。この MBCA 法を応用し、従来解析が困難であった β -キラル一級アルコールの絶対配置を非経験的に決定することができた。同様に MBCA とキラルアミンとのアミド誘導体も NOE 相関を観測することで誘導体の相対配置がまり、元のキラルアミンの絶対配置を決定することができた。また、アミド誘導体では試薬の naphthalene 環に対面するアミン部分のプロトンシグナルがブロード化する現象を発見した。この事実は、アミド誘導体のプロトンシグナルのブロード化を指標に、元のアミンの絶対配置を決定できることを意味する。この特性を指標に対象化合物の絶対配置を決定するという考え方はこれまでに例がなく、ユニークな絶対配置決定法と言える。また、ジアステレオマー誘導体として得られた MBCA とのエステル (β -キラル一級アルコールのエステルも含めて) およびアミドは、シリカゲル TLC でジアステレオマーを容易に分離できたことから、MBCA はラセミのアルコールやアミンの光学分割剤としても有用である。

(3) MBC 法：MBC とキラル 1,2-および 1,3-ジオールとのアセタール誘導体では、試薬のメトキシプロトンとキラルジオール部分のプロトンとの間に NOE 相関が観測された。それらの相関からアセタール誘導体の相対配置が決定され、試薬部分の既知絶対配置を基準にして、元のキラル 1,2-および 1,3-ジオールの絶対配置を非経験的に決定することができた。また、MBC とのアセタール誘導体は通常のアセタールに比べ安定で、シリカゲル TLC の多重展開でも加水分解されなかった。さらに、TLC でジアステレオマーが容易に分離できたので、本化合物は 1,2-および 1,3-ジオール類の光学分割剤としても有望である。

以上に示したように、新たに開発した軸不斉試薬と不斉分子との誘導体について、空間的関係を示す NOE 実験を中心とした NMR 解析を行うことで非経験的に、アルケン類、アルコール類、アミン類、キラル 1,2- および 1,3-ジオール類の絶対配置を決定することができることを実証した。また、開発した試薬は、アルコール、アミン、ジオールなどの光学分割剤としても有望なものであり、その研究成果は、基礎および応用面でも新機軸を画したものである。

よって、審査員一同は、福井博喜が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。