

氏名	おおにしひろし 大西博士
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第485号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル化合物を用いた不斉反応に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 富士 薫 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝

論文内容の要旨

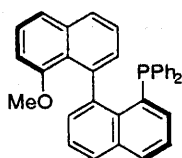
2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチルは不斉合成、或いは不斉分子認識のキラル素子として広く用いられている軸不斉化合物である。8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチルは2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチルの置換基と水素をそれぞれ2位と2'位および8位と8'位で入れ換えただけのものである。従って立体障害の観点からは当然軸不斉が存在するがこの2つでは構造上極めて大きな違いがある。8,8'-置換体ではその構造上8-位、8'-位共に必ず他方のナフチル環の真上に存在せざるをえない。従ってその置換基の一方の面が完全に遮蔽され、8-位、8'-位共に大きな不斉環境下におかれる為極めて有効なキラル素子と考えられる。8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体はこのように構造上キラル素子として極めて有利な点があるにも拘らず、ごく最近までキラル素子として殆んど注目されてこなかった。

以上のような背景の下に著者は8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の新たな機能開発を目的として不斉触媒反応への適用並びに化学両論的反応への応用を目指した研究を行った。

(1) 8,8'-Binaphthol の光学分割とその誘導体の利用

8,8'-Binaphthol はこれまで不斉補助基として利用されているが、通常ラセミ体で合成し光学分割を行う。これまでは高価な menthyl chloroformate を用いてジアステレオマー分割により得ていた。しかしスケールアップを行う場合に大量の menthyl chloroformate を用いなければならなくなる。そこで、より安価な光学分割剤の検討を行った。その結果安価で入手容易な N-Cbz-proline によるジアステレオマー分割を行うことができた。

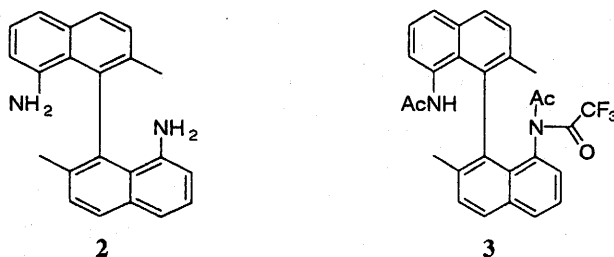
パラジウム触媒による炭素炭素結合反応は現在最も精力的に研究されている分野である。それに伴い不斉ホスフィン配位子の研究も活発になされている。しかしそれらの大半は二座配位子であり単座配位子についてはあまり研究がなされていない。二座配位子は遷移金属上に二点で配位して安定した不斉空間を形成するのに対し、単座配位子ではその不斉空間が安定しないためと考えられる。そこで著者は8,8'-Binaphthol より数段階で合成される光学活性単座ホスフィン配位子(1)を用いてパラジウムによるアリル置換反応について検討した。その結果、基質として1,3-diphenylprop-2-enyl acetate を用いた反応では化学収率95%、光学純度99%以上という非常に良好な結果を得た。また、1-methoxyphenylprop-2-enyl acetate を基質とした場合化学収率61%、光学純度91%という良好な結果を得た。また(E)-5-(2-hydroxyphenyl)pent-2-enyl methyl carbonate を基質とした分子内アリル置換反応では化学収率80%、光学純度64%と、分子内反応では比較的良好な結果を得た。



(R)-1

(2)新規ビナフチルジアミンの合成と不斉反応への利用

著者は新規ビナフチル化合物として2,2'-位にメチル基を導入した8,8'-diamino-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthyl(2)を合成した。今までの8,8'-ビナフチル化合物が加熱によりラセミ化するのに対し, 2は同じ条件でもラセミ化しないことが



わかり, 8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の活用範囲を広げることができたと考えている。また2より誘導されるN-トリフルオロアセチル-N,N'-ジアセチル体(3)はアシル化能を有している。そこで3を用いてラセミ体アミンの速度論的光学分割を検討した。その結果1-phenylethylamineを用いた場合に光学純度33%でラセミアミンの速度論的光学分割を行うことができた。

以上, 著者は8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の機能開発を目的とした本研究で, それらが不斉触媒反応ならびに化学両論的反応に非常に適した化合物であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

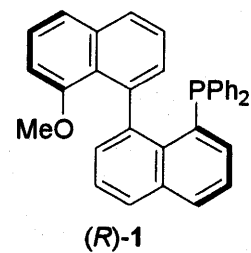
2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチルは不斉合成, 或いは不斉分子認識のキラル素子として広く用いられている軸不斉化合物である。8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチルは2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチルの置換基と水素をそれぞれ2位と2'位および8位と8'位で入れ換えただけのものである。従って立体障害の観点からは当然軸不斉が存在するがこの2つでは構造上極めて大きな違いがある。8,8'-ジ置換体ではその構造上8-位, 8'-位共に必ず他方のナフチル環の真上に存在せざるをえない。従ってその置換基の一方の面が完全に遮蔽され, 8-位, 8'-位共に大きな不斉環境下におかれる為極めて有効なキラル素子と考えられる。8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体はこのように構造上キラル素子として極めて有利な点があるにも拘らず, ごく最近までキラル素子として殆んど注目されてこなかった。

以上のような背景の下に著者は8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の新たな機能開発を目的として不斉触媒反応への適用並びに化学両論的反応への応用を目指して研究を行った。

(1)8,8'-Binaphtholの光学分割とその誘導体の利用

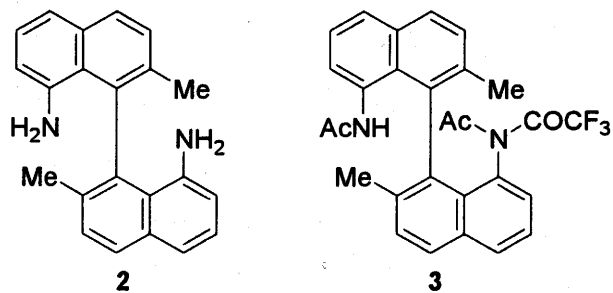
8,8'-Binaphtholはこれまで不斉補助基として利用されているが, 通常ラセミ体で合成し光学分割を行う。これまでは高価なmenthyl chloroformateを用いてジアステレオマー分割により得ていた。しかしスケールアップを行う場合に大量のmenthyl chloroformateを用いなければならなくなる。そこで, より安価な光学分割剤の検討を行った。その結果安価で入手容易なN-Cbz-prolineを用いてエステルとした後ジアステレオマー分割を行い両エナンチオマーを光学純度よく合成する手段を開発した。

パラジウム触媒による炭素炭素結合反応は現在最も精力的に研究されている分野である。それに伴い不斉ホスフィン配位子の研究も活発になされている。しかしそれらの大半は二座配位子であり単座配位子についてはあまり研究がなされていない。二座配位子は遷移金属上に二点で配位して安定した不斉空間を形成するのに対し, 単座配位子ではその不斉空間が安定しないためと考えられる。そこで著者は8,8'-binaphtholより数段階で合成される光学活性単座ホスフィン配位子1を用いてパラジウムによるアリル置換反応について検討した。その結果, 基質として1,3-diphenylprop-2-enyl acetateを用いた反応では化学収率95%, 光学純度99%以上という非常に良好な結果を得た。また, 1-methoxyphenylprop-2-enyl acetateを基質とした場合化学収率61%, 光学純度91%という良好な結果を得た。また(E)-5-(2-hydroxyphenyl)pent-2-enylmethylcarbonateを基質とした分子内アリル置換反応では化学収率80%, 光学純度64%と, 分子内反応では比較的良好な結果を得た。



(2)新規ビナフチルジアミンの合成と不斉反応への利用

著者は新規ビナフチル化合物として2,2'-位にメチル基を導入した8,8'-diamino-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthyl (2)を合成した。今までの8,8'-ビナフチル化合物が加熱によりラセミ化するのに対し, 2は同じ条件で全くラセミ化しないことがわかり, 8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の活用範囲を広げうる可能性を示した。また2より誘導されるN-トリフルオロアセチル-N,N'-ジアセチル体(4)はアシル化能を有している。そこで3を用いてラセミ体アミンの速度論的光学分割を検討した。その結果1-phenylethylamineを用いた場合に光学純度33%でラセミアミンの速度論的光学分割を行うことができた。



以上, 著者は8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体は不斉触媒反応ならびに化学両論的不斉反応に非常に適したキラル素子である可能性を見出した。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14年2月27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。