

氏名	たなかひろゆき 田中弘之
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第563号
学位授与の日付	平成17年3月23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	1,4-位連結型オリゴナフタレン類の合成及び機能開発に関する研究

論文調査委員 (主査)
教授 川端猛夫 教授 富岡 清 教授 竹本佳司

論 文 内 容 の 要 旨

ビナフタレンを骨格とする軸性化合物は、構築する不斉空間の広さ、また二面角を外部環境に合わせて変化させ得るといふ特性を持つ。これらの利点を活かし、有機合成反応の触媒として、また超分子化学分野における有用な部品としてビナフタレン化合物が有機化学に極めて多大な貢献をしてきたことは枚挙に暇が無い。しかしながらビナフタレン骨格にナフタレンを1ユニット追加したターナフタレン類や、更に高次のオリゴナフタレン類は、そのユニークな構造にも拘わらずその不斉合成法を含め、ほとんど研究がなされていない。このような状況のもと、私は2,3-ジヒドロキシナフタレンを基本構成単位とする1,4-位連結型オリゴナフタレン類の合成及び機能開発を以下に示す4章に系統立てて研究した。

[アミン及びアミノ酸をゲスト分子とする機能性ビナフタレンクラウン誘導体の開発]

オリゴナフタレン類の最も基本的な骨格であるビナフタレン骨格を組み込んだ機能性ホスト分子の研究を行った。通常ホスト分子の合成には多段階の合成ステップが必要であるが、鍵骨格である水酸基を有するビナフタレンクラウンエーテルを(S)-ビナフトールからわずかに二工程で合成した。この水酸基を足場としてゲストに応じた官能基側鎖を導入しホスト分子を合成する戦略を採った。

ゲスト分子として光学活性一級アミンを想定し、官能基側鎖としてp-ニトロフェノール基を導入したホスト分子を合成した。このホスト分子は、フェニルグリシノールをゲストアミンとした場合、エナンチオマー間の会合定数に約三倍の差が見られアミンの不斉を呈色の差として可視化することに成功した。さらに無保護のアミノ酸をゲスト分子として想定し、2,4-ジニトロフェニルウレア基を導入したホスト分子を開発した。このホスト分子は無保護アミノ酸の分子長を識別し呈色する機能を持つ事がわかった。

[メソ型ターナフタレン誘導体をスペーサーとして用いたジトピックレセプターの開発]

次にオリゴナフタレンの有する軸方向への剛直性をジトピックレセプターのスペーサーとして活用を試みた。本目的のもと、メソ型ターナフタレンの両端にクラウンエーテルを導入したホスト分子を三種合成した。ゲスト分子としては α 、 ω -ジアミンを選択し、これら長さ識別能の検討を行った。合成した三種のホスト分子のうち最も高い分子認識能を示したのはフェノールクラウンをターナフタレン骨格に直接炭素-炭素結合で導入したものであった。 α 、 ω -ジアミン・ジピクリン酸塩をゲストとし水-クロロホルム抽出実験による会合定数の測定を行った結果、ゲストアミンのメチレン鎖が9または10の時に会合定数が最大となり、このホスト分子が長さ識別能を有することを示した。

さらに本化合物のX線構造解析にも成功し、二ヶ所のフェノールクラウン間に水が四分子水素結合で直列に配置しているという珍しい現象も確認した。

[光学活性オリゴナフタレン類の効率的合成法の開発]

光学活性オリゴナフタレン類は光学活性ビナフタレン類を出発物質として、不斉二量化反応を用いたボトムアップ型合成により構築可能である。しかしながら、光学活性ビナフタレン類を出発原料として二量化反応を行った場合、新たに生成す

る軸には不斉が誘起されないことがこれまでに報告されていた。このような状況の下、光学活性(S)-ビナフトレン類の塩化銅(II)-アミン系を用いた酸化的二量化反応を行ったところ、得られてくる4量体に高いジアステレオ選択性でS, S, Sの軸性不斉が誘起されることを見出した。この発見は効率的な光学活性オリゴナフトレン類の合成法の開発に直結するものと考え本反応の検討を行った。

軸性不斉誘起のメカニズムは基質ビナフトレンの2,2'-位水酸基上の置換基によって三種存在することを明らかにした。置換基がn-ブチル基の場合は軸形成後の熱力学的安定性により、アセタミド基の場合には軸形成時の速度論支配により軸不斉が誘起されていることがわかった。さらに置換基がメチル基の場合は出発原料と同じ不斉を持つ(S)-フェニルエチルアミンを用いた場合のみ反応系中において軸の異性化を伴うジアステレオ選択的沈殿化が起こり(S, S, S)-ナフトレン4量体が優先して得られる事を見出した。さらに本手法を用いることによってすべての軸性不斉がSで統一された(S, S, S)-ナフトレン16量体の合成に成功した。

[光学活性オリゴナフトレン類の軸性不斉決定法]

前章で合成したナフトレン類の二量化生成物には新たな軸性不斉が一ヶ所形成されるが、その絶対配置の決定は光学活性オリゴナフトレン類を構築していく上で不可欠な作業である。そこで新たに形成される軸の近傍、あるいはオリゴナフトレン骨格の両端に励起子を導入し、二励起子間の相互作用によるコットン効果を見ることで軸不斉が決定できるかを検討した。

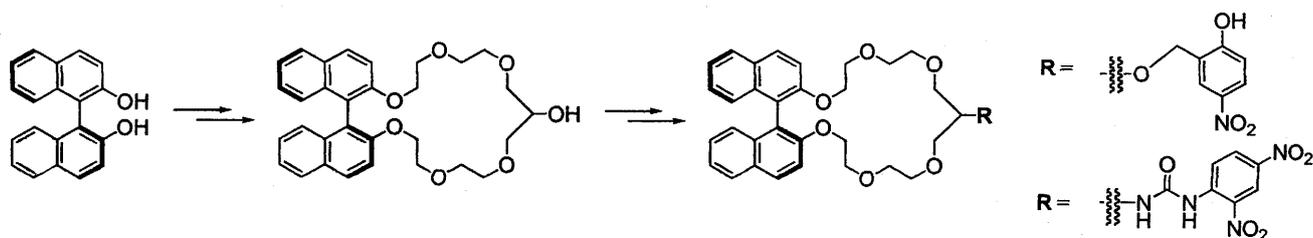
まず軸近傍の水酸基を足がかりにピレン誘導体を導入した化合物を合成し、その円二色性スペクトルを測定した。軸不斉がSである場合には、ピレンの吸収波長領域に正のコットン効果が現れ、一方、Rでは負のコットン効果が見られたことから目的とする軸性不斉がコットン効果に反映されることがわかった。さらに本手法を用いてナフトレン16量体の軸性不斉を決定した。

次に、オリゴナフトレンの両端にポルフィリン誘導体を導入した化合物を合成し、ポルフィリンのB帯領域における円二色性スペクトルを測定した。その結果、励起子キラリティー法を反映した分裂型コットン効果がナフトレン4量体、ナフトレン8量体誘導体において観測された。即ち、一ヶ所の未知の軸性不斉が分子全体のキラリティーに反映されるため、対象となる分子の円二色性スペクトルを測定することにより軸性不斉の決定が可能となった。

論文審査の結果の要旨

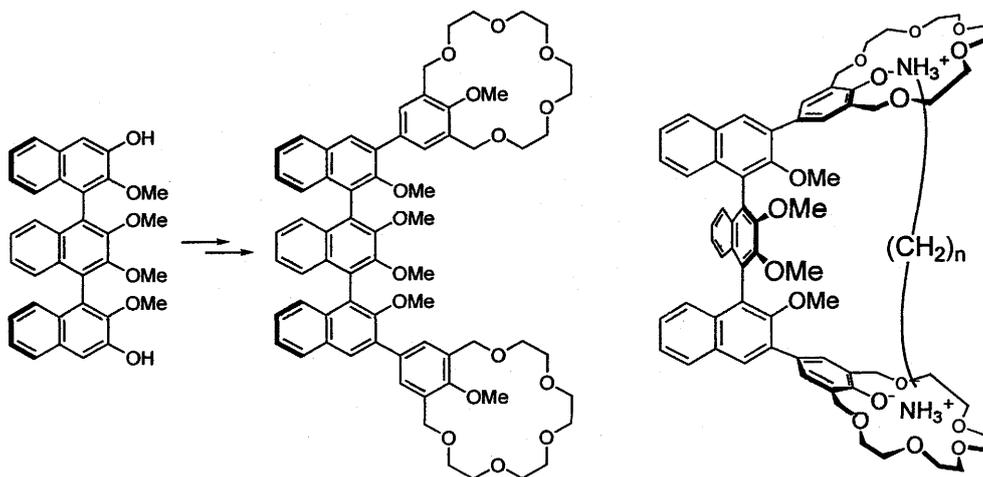
らせん分子の合成研究は数多く知られているが、本研究はナフトレン環を1,4-位で連結させたナフトレンオリゴマーを基本骨格とし、剛直な軸回りに官能基をらせん状に配置したユニークな分子の系統的な精密合成と機能開発に関するものである。

まず、ナフトレンが2つ連結した骨格にクラウンエーテル部とゲスト捕捉能及び呈色能を併せ持つ官能基を導入したビナフトレン誘導体を合成し、この分子が一級アミン類の不斉認識やアミノ酸の分子長認識を行なうことを示した。

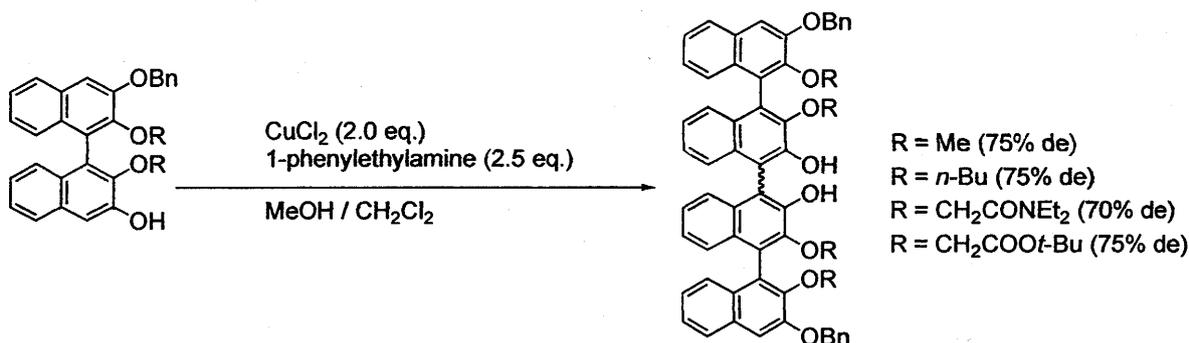


次に、ナフトレンが3つ連結したターナフトレン類の効率的合成法の開発を行ない、メソ型ターナフトレンの上下部にフェノールクラウンを導入したホスト化合物がジアミン類の長さ認識を極めて高い精度で行なう事を明らかにした。

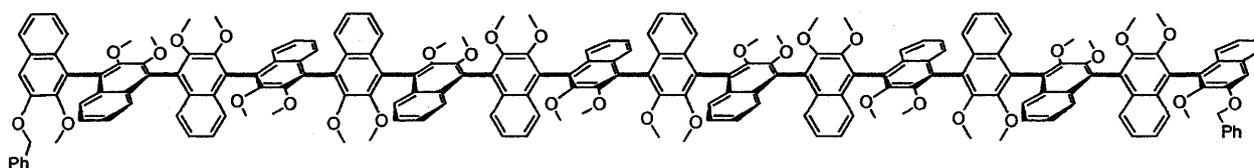
テトラナフトレン類の合成に用いた光学活性ビナフトレンの二量化反応は高ジアステレオ選択的に進行し、新たに生成する軸性不斉が高度に制御されることを見いだした。この反応では軸性不斉への不斉誘起が既知の類似反応に比べて格段に改良されている。そこでこの選択性発現のメカニズムを精査した結果、基質の側鎖官能基に依存した三種の異なるメカニズム



の存在を明らかにした。



次に本法をより高次のオリゴナフタレン類合成に適応し、軸性不斉がすべてSで統一された16量体の最初の精密合成に成功した。また、得られたオリゴナフタレン類の軸性不斉をCDスペクトルを用いて決定する方法を開発した。



(S,S,S,S,S,S,S,S,S,S,S,S,S,S,S,S)-16 mer

以上、本研究はナフタレン2量体から16量体までの精密合成を系統立てて行ない、併せてその機能開発を行なったものである。本研究は機能性材料として新たな可能性を秘めている光学活性オリゴナフタレン類の精密合成法を提供しており、新物質創製に向けた着実な進歩を示すものである。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値のあるものと認める。

更に、平成17年3月4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。