

氏名	モハマド ヌルザマン Mohammad Nuruzzaman
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第483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	Use of 1,1'-Binaphthyl Derivatives in Asymmetric Synthesis and Enantiomeric Recognition (1,1'-ビナフチル誘導体を利用した不斉合成と不斉認識)
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

1,1'-ビナフチル誘導体は不斉合成や不斉分子認識に広く用いられてきた化合物群であるが置換基の位置の変化や他の機能性物質の分子構造に組み込むことにより無限の機能を発揮する可能性を持った不斉素子である。本研究は8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の不斉合成への利用と2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の不斉分子認識への適用の試みに関するものである。

第1章 8,8'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルを不斉補助基とする不斉マイケル付加反応

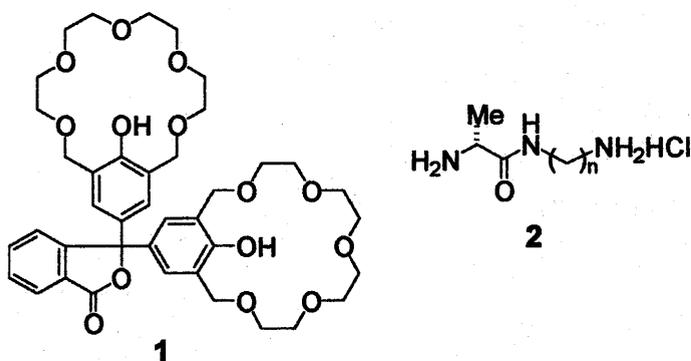
8,8'-ジ置換1,1'-ビナフチル類は対応する2,2'-ジ置換体より広い不斉空間を提供し得るにもかかわらず、あまり研究が行われていない。この点に注目し、著者の所属する研究室では、8,8'-位に置換基を有する1,1'-ビナフチル類の触媒的および量論的不斉合成の研究を展開している。

著者の研究室で既に報告されている、8,8'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルと α 、 β -不飽和カルボン酸のエステルと有機銅試薬との1,4-1,2-タンデム型付加反応が反応温度により完全に制御し得ること、すなわち反応温度が -20°C 以下では反応はマイケル付加反応のみで終了することを見出した。そこで本反応を種々の α 、 β -不飽和カルボン酸ビナフチルエステルに応用した。反応は非常に高いジアステレオ選択性(>92%de)で進行し対応するマイケル付加物を得ることがわかった。本マイケル反応の有用性を示す一例として、turmeronol AおよびBの不斉合成を行った。光学活性 turmeronol Bの合成は最初の不斉合成例である。さらに本マイケル付加反応の不斉発現のメカニズムについて考察した。分子力場計算によれば8,8'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルとシンナム酸のエステルは α 、 β -不飽和カルニル基がs-cis conformationをとり、さらにナフチル部と π -スタッキングしている配座が最安定構造である。この構造を基に有機銅試薬はナフチル水酸基とキレートしたのち、立体的に込み入った方向から反応すると考えると実験事実をうまく説明できることがわかった。

第2章 アミノ酸のキラリティーの可視化の試み

有機分子の持つ種々の情報を読みとり、何らかの形でアウトプットするホスト分子は超分子科学分野における重要な研究課題であると共にスイッチ機能をもつ分子の開発面からも興味あるものである。特に化合物の不斉情報を読みとり呈色の有無としてアウトプットする機能を有するホスト分子の創製は興味もたれる。フェノールフタレイン誘導体1は直鎖 α 、 ω -ジアミンの鎖の長さを認識しフェノールフタレイン特有の呈色をすることが著者の研究室から既に報告されている。著者は上記の研究を基に呈色の有無でアミノ酸の不斉分子認識を行わせるため2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチル骨格を含む不斉フェノールフタレイン類を合成した。これらの不斉フェノールフタレインとゲスト化合物として2つのアミノ基の原子間距離を調節したアラニン誘導体2を混合したところ、わずかな発色しか認められず、肉眼による呈色の差は認められなかった。これはビナフチル骨格が立体的に大きすぎるためであると考えられた。そこでメチル基をクラウンエーテル上に導入した新たなホスト分子を合成したところ、アラニン誘導体2の不斉を厳密に読み取り、R体は紫に呈色するがS体は呈色しないことを明らかにした。つまり不斉分子認識の中でも困難なメチル基と水素の大きさの違いを見分けた上で、呈色の差

として表現することを実現できた。



以上、著者はビナフチル誘導体の不斉素子としての密められた有用性を明らかにし、またアミノ酸の不斉を色で見分ける分子の開発の端緒を開いた。

論文審査の結果の要旨

1,1'-ビナフチル誘導体は不斉合成や不斉分子認識に広く用いられてきた化合物群であるが置換基の位置の変化や他の機能性物質の分子構造に組み込むことにより無限の機能を発揮する可能性を持った不斉素子である。本研究は8,8'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の不斉合成への利用と2,2'-ジ置換-1,1'-ビナフチル誘導体の不斉分子認識への適用の試みに関するものである。

第1章 8,8'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルを不斉補助基とする不斉マイケル付加反応

8,8'-ジ置換1,1'-ビナフチル類は対応する2,2'-ジ置換体より広い不斉空間を提供し得るにもかかわらず、あまり研究が行われていない。この点に注目し、著者の所属する研究室から既に報告されている8,8'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルと α 、 β -不飽和カルボン酸のモノエステルと有機銅試薬との1,4-1,2-タンデム型付加反応について厳密な再検討を行った。その結果本反応は反応温度により完全に制御し得ること、すなわち反応温度が -20°C 以下では反応はマイケル付加反応のみで終了することを見出した。そこで本反応を種々の α 、 β -不飽和カルボン酸ビナフチルエステルに応用した。反応は非常に高いジアステレオ選択性(>92%de)で進行し対応するマイケル付加物を得ることがわかった。本マイケル反応の有用性を示す一例として、turmeronol A および B の不斉合成を行った。光学活性 turmeronol B の合成は最初の不斉合成例である。さらに本マイケル付加反応の不斉発現のメカニズムについて考察した。分子力場計算によれば8,8'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチルとシナム酸のエステルは α 、 β -不飽和カルボニル基が s-cis conformation をとり、さらにナフチル部と π -スタッキングしている配座が最安定構造である。この構造を基に有機銅試薬はナフチル水酸基とキレートしたのち、立体的に込み入った方向から反応すると考えると実験事実をうまく説明できることがわかった。

第2章 アミノ酸のキラリティーの可視化の試み

有機分子の持つ種々の情報を読みとり、何らかの形でアウトプットするホスト分子は超分子科学分野における重要な研究課題であると共にスイッチ機能をもつ分子の開発面からも興味あるものである。特に化合物の不斉情報を読みとり呈色の有無としてアウトプットする機能を有するホスト分子の創製は興味もたれる。フェノールフタレイン誘導体1は直鎖 α 、 ω -ジアミンの鎖の長さを認識しフェノールフタレイン特有の呈色をすることが著者の研究室から既に報告されている。著者は上記の研究を基に呈色の有無でアミノ酸の不斉分子認識を行わせるため2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ビナフチル骨格を含む不斉フェノールフタレイン類を合成した。これらの不斉フェノールフタレインとゲスト化合物として2つのアミノ基の原子間距離を調節したアラニン誘導体3を混合したところ、わずかな発色しか認められず、肉眼による呈色の差は認められなかった。これはビナフチル骨格が立体的に大きすぎるためであると考えられた。そこでメチル基をクラウンエーテル上に導入した新たなホスト分子2を合成したところ、アラニン誘導体3の不斉を厳密に読み取り、R体は紫に呈色するがS体は呈色しないことを明らかにした。つまり不斉分子認識の中でも困難なメチル基と水素の大きさの違いを見分けた上で、呈色の差として表現することを実現できた。

