

氏名	アン 美 子
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第399号
学位授与の日付	平成9年3月24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	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	光学活性ビナフトールを利用するジアステレオ選択的反応に関する研究

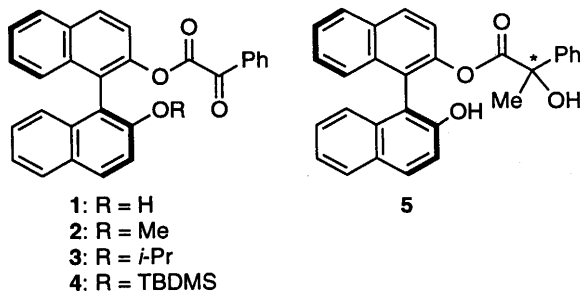
論文調査委員 (主査) 教授 富士 薫 教授 富岡 清 教授 井深俊郎

### 論文内容の要旨

不斉合成反応はキラル触媒, キラル試薬によるエナンチオ選択的反応とキラル補助基を利用する方法に大別される。後者の反応は化学量論的なキラル補助基を必要とするが, 高選択性の発現や立体化学の制御や予測が確実で有効な手段と考えられ, 不斉合成でも大きな比重を占めている。著者は, 1'-binaphthalene-2,2'-diol を不斉補助基とする, 1) binaphthyl  $\alpha$ -keto ester **1** のジアステレオ選択的反応による atrolactic acid の不斉合成, 2) binaphthyl glycine equivalent **6** を利用する  $\alpha$ -amino acid の不斉合成, 3) binaphthyl phenylacetate **10** のジアステレオ選択的反応による carboxylic acid の不斉合成について研究を行い以下の結果を得た。

#### 1. Binaphthyl $\alpha$ -Keto Ester **1** のジアステレオ選択的反応

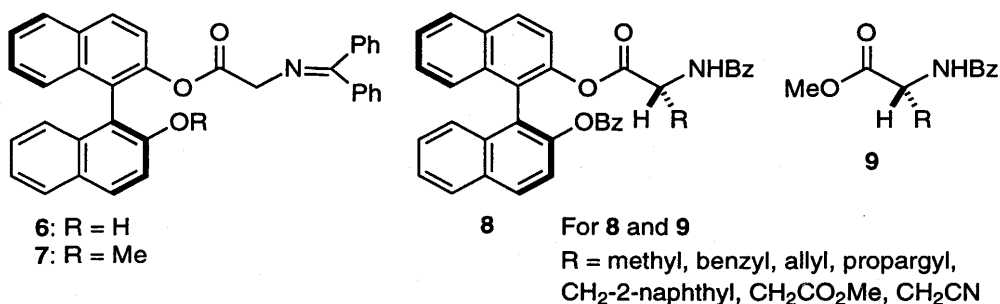
(*S*)-**1** と MeMgX との反応を行い, MeMgCl では48%収率 (51% de), MeMgBr では78%収率 (60% de), MeMgI の場合は44%収率 (61% de) で付加 **5** を得た。MeMgCl と MeMgBr の反応では溶媒に関係なく *S,S*体が優先的に得られたが MeMgI の場合は溶媒により選択性が異なり, THF, toluene



では *S,S*体が other 溶媒では *S,R*体が選択的に得られた。これらの選択性はいずれも既に報告されている **2**~**4** を用いたときより高いものであり, 2'-位のフリーの水酸基がジアステレオ選択性の向上に大きな影響を与えることを明かにした。

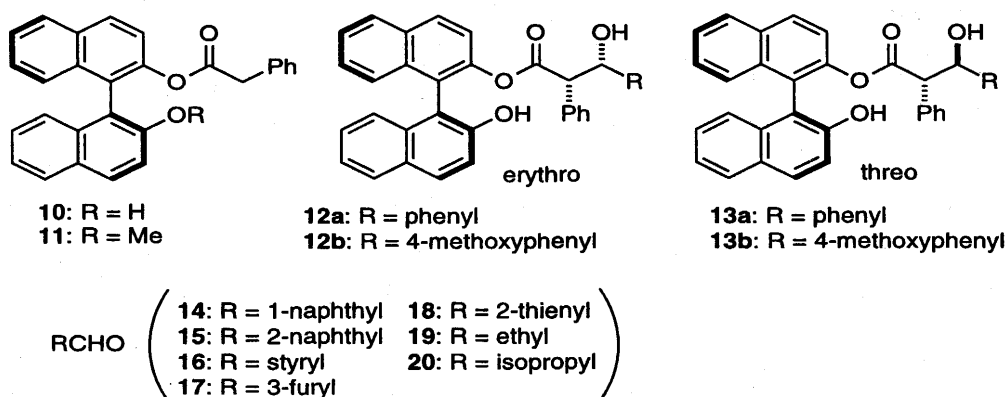
#### 2. Binaphthyl Glycine Equivalent **6** を利用する $\alpha$ -Amino Acid の不斉合成

LDA/THF-HMPA 条件下 (*S*)-**6** と種々の alkyl halide と反応を行った後、塩酸で amino 保護基を除去した。続いて benzoyl 化を行い **8** を 62~79%収率, 69~86% de, で得た。**8** のエステル交換反応により非天然型の (*R*)-*N*-benzoyl amino acid methyl ester **9** に変換した。R=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CN の場合には **8** の絶対構造の決定は出来なかったが反応のメカニズムから他の場合と同様 *S,R* 体が選択的に得られたと考えられる。同様の反応を **7** を用いて行うとジアステレオ選択性が著しく低下した。従って本反応においても 2'-位のフリーの水酸基が高い選択性に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった。



### 3. Binaphthyl Phenylacetate **10** を利用するジアステレオ選択的反応

(*S*)-**10** と benzaldehyde との aldol 反応は高収率 (97%), 高ジアステレオ選択的に erythro 体 **12a** 及び threo 体 **13a** (**12a** : **13a** = 6 : 94) を与えた。Threo 体 **13a** の光学純度は 70% であった。主生成物の絶対配置はエステル交換反応により得られたメチルエステルの旋光度により決定した。また, *p*-anisaldehyde と (*S*)-**10** により得られた threo 体 **13b** の X 線構造解析によりこのものの絶対配置は **13a** と同じであることが明らかとなった。種々の aldehydes **14**~**20** を用いても選択性の程度の差はあるがほぼ同様の結果を得ることが出来た。これに反して 2'-位にメトキシ基を有する **11** と benzaldehyde との反応はジアステレオ選択性, エナンチオ選択性共に低下した。即ち, 本反応においても 2'-位のフリーの水酸基が立体選択性に大きな影響を与えていることが明らかとなった。



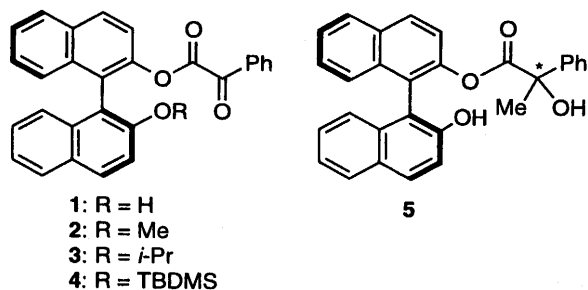
以上 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol を不斉補助基として利用する反応の立体選択性の向上には 2'-位のフリーの水酸基が必須であることを実験的に確立することが出来た。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol を不斉補助基とする新しいジアステロ選択的反応の開発およびその合成的利用に関するものである。

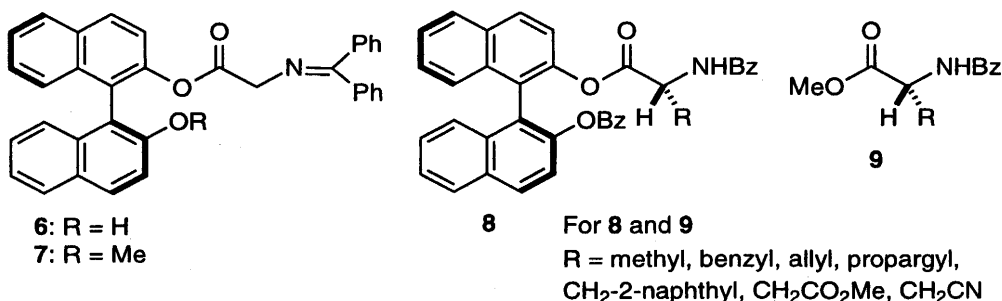
### 1. Binaphthyl $\alpha$ Keto Ester **1** のジアステロ選択的反応

(*S*)-**1** と MeMgX との反応を行い, MeMgCl では48%収率 (51% de), MeMgBr では78%収率 (60% de), MeMgI の場合は44%収率 (61% de) で付加体 **5** を得た。MeMgCl と MeMgBr の反応では溶媒に関係なく *S,S* 体が優先的に得られたが MeMgI の場合は溶媒により選択性が異なり THF, toluene では, *S,S* 体が ether 溶媒では *S*,



*R* 体が選択的に得られた。これらの選択性はいずれも既に報告されている **2** ~ **4** を用いたときより高いものであり, 2'-位のフリーの水酸基がジアステロ選択性の向上に大きな影響を与えることを明らかにした。

### 2. Binaphthyl Glycine Equivalent **6** を利用する $\alpha$ -Amino Acid の不斉合成

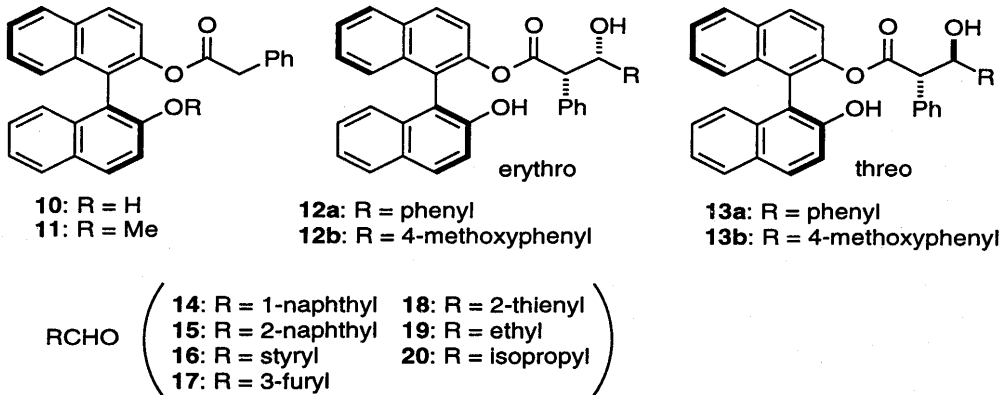


LDA/THF-HMPA 条件下 (*S*)-**6** と種々の alkyl halide と反応を行った後, 塩酸で amino 保護基を除去した。続いて benzoyl 化を行い **8** を 62~79%収率, 69~86% de, で得た。**8** のエステル交換反応により非天然型の (*R*)-*N*-benzoyl amino acid methyl ester **9** に変換した。R=CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>CN の場合には **8** の絶対構造の決定は出来なかったが反応のメカニズムから他の場合と同様 *S,R* 体が選択的に得られたと考えられる。同様の反応を **7** を用いて行うとジアステロ選択性が著しく低下した。従って本反応においても 2'-位のフリーの水酸基が高い選択性に大きな影響を及ぼしていることが明らかにした。

### 3. Binaphthyl Phenylacetate **10** を利用するジアステロ選択的反応

(*S*)-**10** と benzaldehyde との aldol 反応は高収率 (97%), 高ジアステロ選択的に erythro 体 **12a** 及び threo 体 **13a** (**12a** : **13a** = 6 : 94) を与えた。Threo 体 **13a** の光学純度は70%であった。主生成物の絶対配

置はエステル交換反応により得られたメチルエステルの旋光度により決定した。また, *p*-anisaldehyde と (*S*)-**10**により得られた *threo* 体 **13b** の X 線構造解析によりこのものの絶対配置は **13a** と同じであることが明かとなった。種々の aldehydes **14**~**20** を用いても選択性の程度の差はあるがほぼ同様の結果を得ることが出来た。これに反して 2'-位にメトキシ基を有する **11** と benzaldehyde との反応はジアステレオ選択性, エナンチオ選択性共に低下した。即ち, 本反応においても 2'-位のフリーの水酸基が立体選択性に大きな影響を与えていることが明かとなった。



以上著者は 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol を不斉補助基とする 3 種のジアステレオ選択的反応を開発した。またこれらの反応の立体選択性の向上には 2'-位のフリーの水酸基が必須であることを実験的に証明した。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 9 年 3 月 3 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。