

氏名・(本籍)	ないとうじゅんべい 内藤順平
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	理博第2348号
学位授与年月日	平成19年3月27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	東北大学大学院理学研究科(博士課程)化学専攻
学位論文題目	キラル分子ツール $M\alpha$ NP acid の大量合成法の開発とプロパルギルアルコール類の明確な絶対配置決定法の確立
論文審査委員	(主査) 教授 永次 史 教授 森田 昇, 甲 國 信 助教授 渡辺 政 隆

論 文 目 次

第一章 序論

1-1 節 はじめに

第二章 キラル分子ツール $M\alpha$ NP acid の新規大量合成法の開発

2-1 節 従来法の問題点と大量合成法の意義

2-2 節 $M\alpha$ NP acid アミドの光学分割

2-3 節 $M\alpha$ NP acid アミドの加水分解

2-4 節 まとめと考察

第三章 光学的に純粋なプロパルギルアルコール類の合成と絶対配置決定

3-1 節 従来の問題点と CD 励起子キラリティー法

3-2 節 フェニルプロパルギルアルコール類の合成と二つの発色団の検索

3-3 節 菌頭反応と CD 励起子キラリティー法を用いたプロパルギルアルコール類の絶対配置決定

第四章 結論

第五章 実験の部

論 文 内 容 要 旨

【第一章】原田研究室で開発された $M\alpha$ NP acid (±)-1 は、二級アルコール類の光学分割と同時に NMR 磁気異方性効果より、絶対配置を決定することができる非常に有用な不斉補助基である^{1,2)}。しかしなが

ら $M\alpha$ NP acid の合成には HPLC を用いたジアステレオマー分離が必要であるため、大スケールでの合成が困難であった (Figure 1.)。そこでフェニルアラニノールを用いた、キラル $M\alpha$ NP acid の大量合成法を開発することにした。

光学的に純粋なキラルプロパルギルアルコールは様々なキラル化合物の合成中間体として有用であり、近年盛んに研究されている。原田研究室でも $M\alpha$ NP acid を用いたプロパルギルアルコール類の光学分割と絶対配置の決定を行なってきた。しかし絶対配置の決定に 2D を含む NMR の詳細な解析が必要であり、より簡便な決定法が開発が望まれる。原田研究室ではフェニルプロパルギルアルコールの絶対配置を CD 励起子キラリティー法を用いて決定している (Figure 2.)³⁾。そこで私は CD 励起子キラリティー法と菌頭反応を組み合わせる事により、末端プロパルギルアルコール類への応用が可能ではないかと考え実験を行なった。

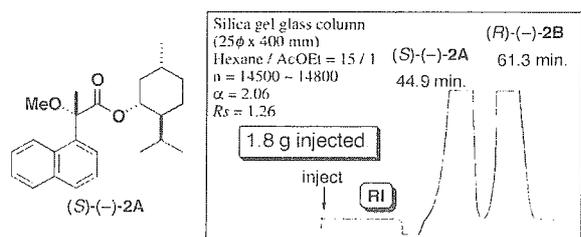


Figure 1. HPLC chart of 2A and 2B.

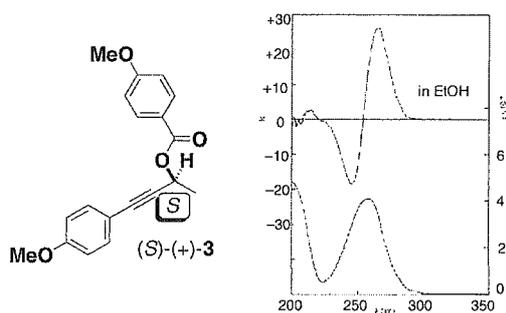


Figure 2.

【第二章】(±)-1 をフェニルアラニノールと縮合させた (Scheme 1.)。ジアステレオマー混合物は silica gel HPLC により、 $\alpha = 4.53$ と極めて容易に分離できた (Figure 3.)。さらに様々な再結晶溶媒を検討した結果、(-)-4A をエタノールから、(+)-4B をトルエンからそれぞれ分別再結晶する事により光学的に純粋なアミドを得た。(R,S)-(-)-4A の ORTEP 図を Figure 4. に示す。フェニルアラニノールの絶対配置を内部標準として絶対配置を (R,S)-(-)-4A と確実に決定することができた。4A のアミド結合は立体的に遮蔽されており一般的なアミドの加水分解条件では、キラルカルボン酸の回収を行うことはできなかった。そこでオキサゾリンを経由しカルボン酸の回収を行った。4A を SOCl_2 でクロロ化し、さらに塩基で処理することによりオキサゾリン (R,S)-5 を得ることができた。次に MeI によってメチル化し、生成物を NaOH で加水分解することにより、光学的に純粋な $M\alpha$ NP acid (R)-(-)-1 を高収率で回収するこ

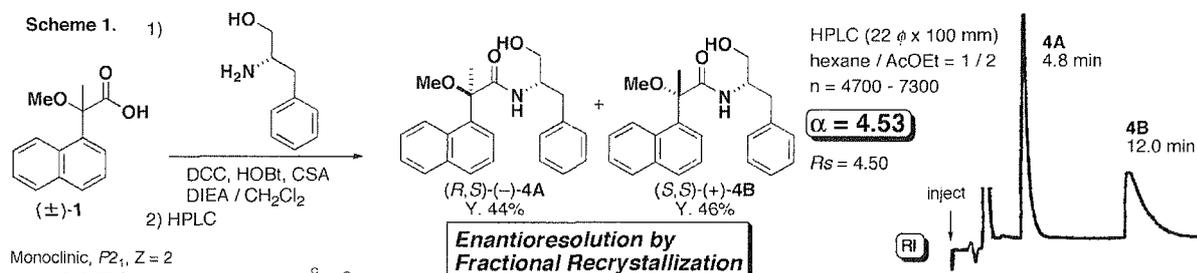


Figure 3. HPLC chart of esters 4A and 4B.

Scheme 1. 1)

2) HPLC

Monoclinic, $P2_1$, $Z = 2$

$a = 11.816$ (2) Å

$b = 13.927$ (3) Å

$c = 6.160$ (1) Å

$b = 103.02$ (2) Å³

$\text{vol} = 987.6$ (4) Å³

$\rho_{\text{calcd}} = 1.222$ g/cm³

$\rho_{\text{obsd}} = 1.221$ g/cm³

Correct Absolute Configuration

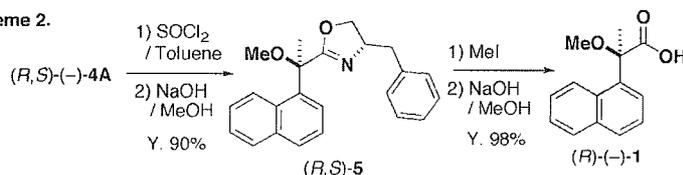
With Absorption Correction

$R = 3.46\%$

$R_w = 4.96\%$

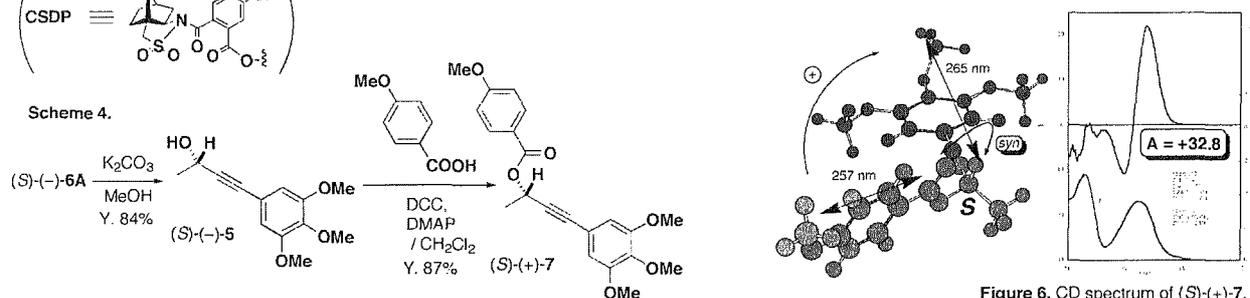
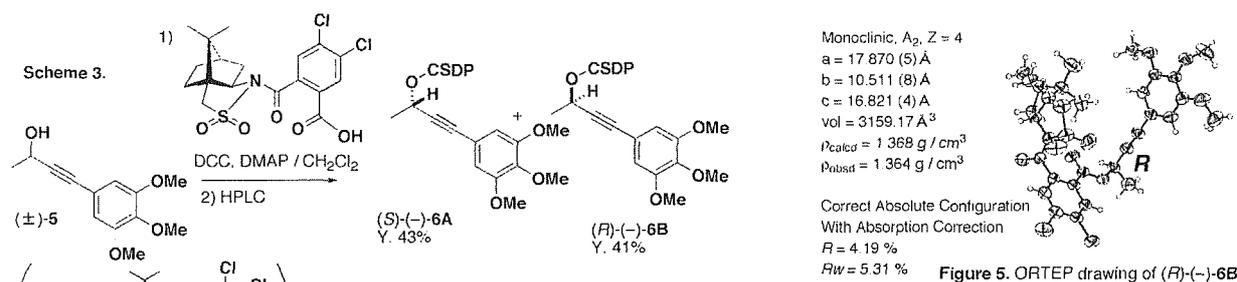
Figure 4. ORTEP drawing of (R,S)-(-)-4A.

Scheme 2.

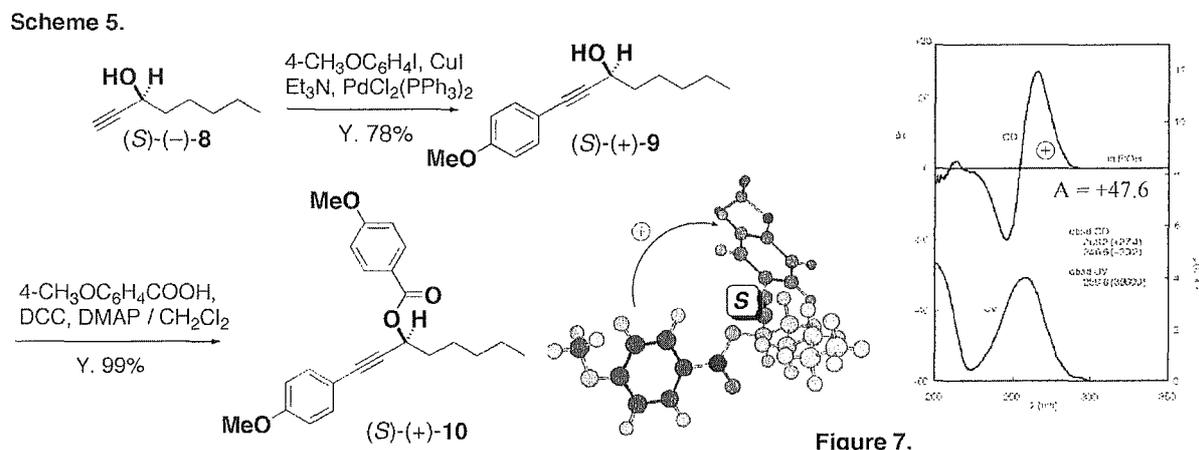


とに成功した (Scheme 2.)。

【第三章】(1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-butyne-3-ol (±)-5 を CSDP acid と縮合させた。得られるジアステレオマー混合物は silica gel HPLC により分離できた。(R)-(-)-6B の ORTEP 図を Figure 5. に示した。カンファー骨格を内部標準としてアルコール部の絶対配置を R と決定できた。従って第一溶出成分は(S)-(-)-6A となる。(S)-(-)-6A を加溶媒分解することにより、光学的に純粋な (S)-(-)-5 を得ることができた (Scheme 4.)。(±)-5 とパラメトキシ安息香酸と縮合させたベンゾエート (S)-(+)-7 の CD スペクトルを Figure 6. に示した。正の励起子分裂型コットン効果を示すことから、二つの発色団は時計回りのねじれを持っている。これよりアルコール部分の絶対配置を S と確実に決定できた。また M α NP acid を用いた NMR 法によっても (S)-(-)-5 と決定できた。このように X 線, CD, NMR による結果が全て矛盾なく一致した。



最後にこの CD 励起子キラリティー法と菌頭反応を組み合わせ、末端プロパルギルアルコールの絶対配置決定法に対し用いる事にした。M α NP acid法により分割した (S)-(-)-8 に対し菌頭反応、さらにベンゾエート化を経てベンゾエート (S)-(+)-10 を得た (Scheme 5.)。その CD スペクトルを Figure 7. に示した。この事からアルコール部の絶対配置を S と決定する事ができた。この事から CD 励起子キラリティー法と菌頭反応を組み合わせる事により、末端プロパギルアルコール類の一般的絶対配置決定法の確立に成功した。



論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、キラルアルコール類の光学分割・絶対配置決定方法に使われる非常に有用なツールであるM α NP acidの大量合成法の確立、及びプロパルギルアルコール類のCD励起子キラリティー法を用いた絶対配置の決定方法の確立にある。以下各章の内容について述べる。

まず第2章ではM α NP acidの大量合成法として、L-フェニルアラニノールと2-メトキシ-2-(1-ナフチル)プロピオン酸からアミド体を合成しその分別再結晶を検討している。その結果、エタノール及びトルエンから再結晶することでM α NP acidアミド体のジアステレオマー分割に成功している。さらに得られたアミド体から中間体としてオキサゾリンを経由する加水分解により、光学的に純粋なM α NP acidを得ることに成功している。これらの方法は10gスケールでのM α NP acid調整が可能である。本章の検討により、キラルアルコール類の光学分割・絶対配置決定の非常に有用なツールであるM α NP acidの簡便な大量合成法を確立しており、今後このツールを用いた研究の展開が期待される。

第3章では光学的に純粋なプロパルギルアルコール類の合成法及びその絶対配置決定法の確立について検討を行っている。光学的に純粋な末端プロパルギルアルコールはラセミ体からM α NP acid法によりそれぞれのエナンチオマーを効率よく合成し、その絶対配置は、M α NP acidから調整したエステル体のNMRさらにX線により決定している。次にCD励起子キラリティー法を用いた、プロパルギルアルコールの絶対配置決定法について検討されている。CD励起子キラリティー法は2つの発色団間の空間的なねじれから有機化合物の絶対配置をCDスペクトルにより非経験的に決定できる非常に有用な方法である。末端プロパルギルアルコールにエステル結合で1つの発色団、アセチレンの末端に園頭反応により、もう1つの発色団を導入した化合物を用いて、CD励起子キラリティー法による絶対配置決定方法を検討している。調整した化合物を用いてCD励起子キラリティー法により決定した絶対配置は、NMR及びX線により決定した絶対配置と一致しており、末端プロパルギルアルコールの絶対配置決定方法としてCD励起子キラリティー法が有効であることを示している。末端プロパルギルアルコールは不斉点の隣接位にプロトンがないことからNMRでの絶対配置決定は困難であることが多く、CD励起子キラリティー法による末端プロパルギルアルコールの絶対配置決定方法の確立は非常に意義があると考えられる。

以上の結果は当該学生が、自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。従って、内藤順平提出の博士論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。