OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	金属イオン捕捉能を有するキラルなピリドキサールモデル化合物の開発とアミノ酸エステル類の不斉α-アルキル化反応への応用
Author(s)	宮部, 豪人
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3110027
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

金属イオン捕捉能を有するキラルなピリドキサールモデル化合物の開発とアミノ酸エステル類の不斉α-アルキル化反応への応用

1996年

宮部　豪人

金属イオン捕捉能を有するキラルなピリドキサールモデル化合物の開発とアミノ酸エステル類の不斉α-アルキル化反応への応用

1996年

宮部　豪人

目次

緒論 ---------- 1

本論 ---------- 11

第一章　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物の合成と反応 ---------- 11

第一節　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物の合成 ---------- 12

第二節　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルのα-アルキル化反応 ---------- 13

第三節　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物に対応したアルドイミンのリチウム錯体構造の解析 ---------- 16

第二章　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物の合成と反応 ---------- 18

第一節　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物の合成 ---------- 19

第二節　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルの立体選択的α-アルキル化反応 ------- 20

第三節　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物のアルドイミン体とアルカリ金属イオンとの相互作用の解析 ----- 23

第三章　3位キラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つピリドキサールモデル化合物の合成と反応 ---------- 27

第一節　3位キラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つピリドキサールモデル化合物の合成 ---------- 28

第二節　3位にエトキシエトキシ基を有するキラルなアンサ型ピリドキサールモデル化合物の反応 ---------- 29

第一項　3位にエトキシエトキシ基を有するキラルなアンサ型ピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルの立体選択的α-アルキル化反応 ---------- 30
第二項　3位にエトキシエトキシ基を有するキラルなアンサ型ピリドキサールモデル化合物に対応したアルドイミン誘導体のリチウム錯体構造の解析 ---------- 32
第三節　3位キラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つキラルなピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルの立体選択的α-アルキル化反応 ---------- 33

結論 ---------- 36

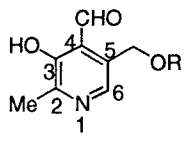
謝辞 ---------- 38

実験の部 ---------- 39
第一章第一節の実験 ---------- 39
第一章第三節の実験 ---------- 42
第二章第一節の実験 ---------- 43
第二章第三節の実験 ---------- 59
第三章第一節の実験 ---------- 60
第三章第二節第二項の実験 ---------- 64
第一章第二節、第二章第二節、第三章第二節第一項と第三章第三節の実験（アミノ酸エステルのα-アルキル化反応の一般的方法） ---------- 65

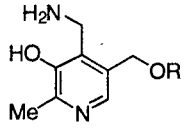
引用文献 ---------- 70

緒論

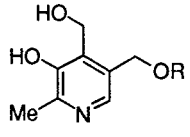
酵素は生体内の化学反応を司る生体触媒であり、立体ならびに化学選択性および反応速度を高める役割を果たしている。生体内で起こる比較的簡単な反応（例えば、アシル化反応や加水分解反応など）に対しては、酵素だけでも十分に触媒しうるが、複雑な反応（例えば、酸化還元反応や炭素-炭素結合形成反応など）になると、酵素はもっぱら器として機能し、補酵素（coenzyme）と呼ばれる低分子の非蛋白質が必要となり、補酵素が反応の中心的な役割を果たすようになる。このような酵素反応の反応中心を担う補酵素の種類は多岐にわたるが、なかでも、ビタミンB_6と総称されるピリドキサール-5'-リン酸（PLP）およびピリドキサミン-5'-リン酸（PMP）のピリジン系補酵素は生物学的に重要な反応を数多く触媒し、有機化学的な面からもその反応の多様性から特に興味深い化合物である。



pyridoxal (PL) : R=H
pyridoxal-5'-phosphate (PLP) : R=PO_3H_2



pyridoxamine (PM) : R=H
pyridoxamine-5'-phosphate (PMP) : R=PO_3H_2



pyridoxine (PX) : R=H
pyridoxine-5'-phosphate (PXP) : R=PO_3H_2

Fig. 1. The various forms of vitamin B_6 coenzyme .

ピリドキサール（PL）、ピリドキサミン（PM）、ピリドキシン（PX）および、そのリン酸エステル体（PLP、PMP、PXP）は、アミノ酸やα-ケト酸の代謝に関与する重要な補酵素であり、そのアポ酵素はピリドキサール酵素（ビタミンB_6酵素）と呼ばれている（Fig. 1）。この補酵素系が関与する反応は、アミノ基転移反応、脱炭酸化反応、ラセミ化反応、脱離反応など極めて多彩である。なかでもアミノ基転移反応は特に重要で、ケト酸からアミノ酸の生合成、あるいはその逆反応を司る。[1)]

PLP-PMPはアミノ酸代謝にかかわる生体内反応において、Chart 1 に示したように極めて巧妙に働くことが知られている。PLPのアルデヒド基は、ピリドキサール酵素の活性中心のリジン残基のω-アミノ基とイミン結合を形成しており、生体内酵素反応条件下（中性付近）では、このイミンの窒素原子はプロトン化している。プロトン化により、イミンの炭素原子の親電子性は、もとのアルデヒドより高められ、基質のアミノ酸のアミノ基の接近により、PLPと基質アミノ酸の間にイミン結合が生成し、アルドイミンとなる。アルドイミンはキノリド中間体を経て、ケトイミンへ異性化し、加水分解されてPMPとα-ケト酸となる。本反応は可逆反応であり、PMPとα-ケト酸からPLPとアミノ酸を生合成することもできる。またアルドイミンでプロトン脱離のかわりに、aの位置で切断されると側鎖Rの脱離反応が起こり、bの位置で切断されるとα-脱炭酸反応が起こる。

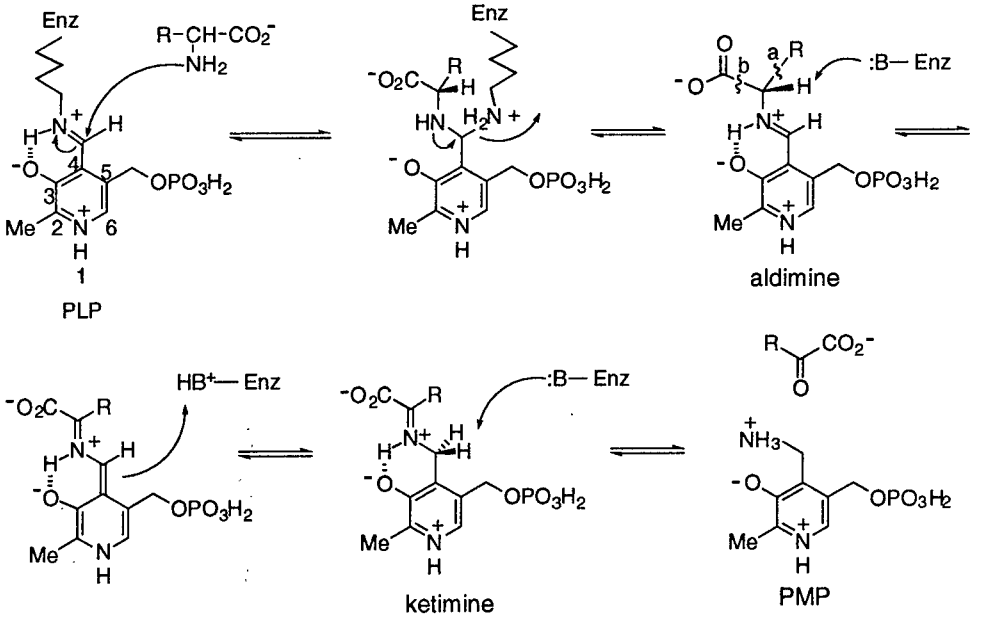
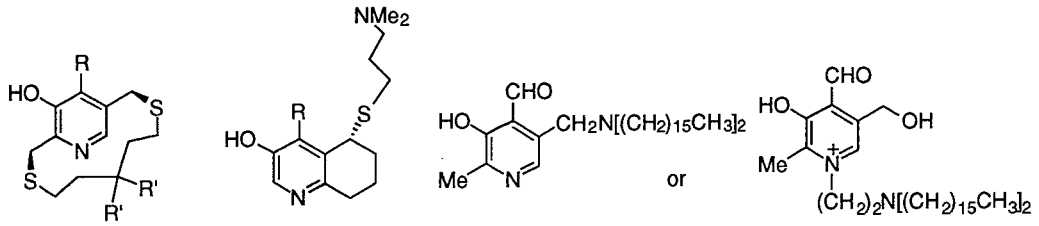


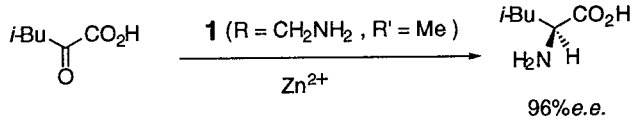
Chart 1

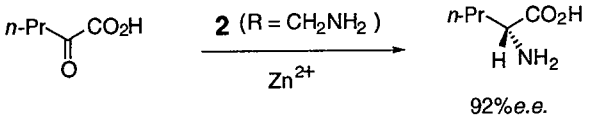
PLPのピリジン環の窒素原子はイミンの異性化に重要な電子溜め効果（electron sink）として働き、負電荷を効果的に安定化させるのに役立っている。5'-リン酸は補酵素がアポ酵素との錯体を形成するのに必須ではあるが、本来の反応には関与しないことが知られている。3位の水酸基は、生体内反応においては水素結合を通してイミンを安定化する重要な役割を担っており、またモデル反応においては金属イオ

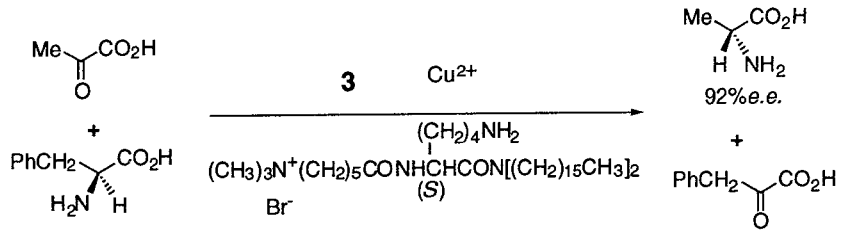


1 R=CHO, CH_2NH_2 **2** R=CHO, CH_2NH_2 **3**

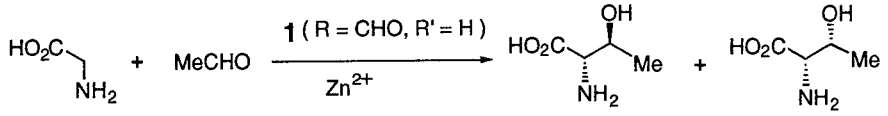
Transamination

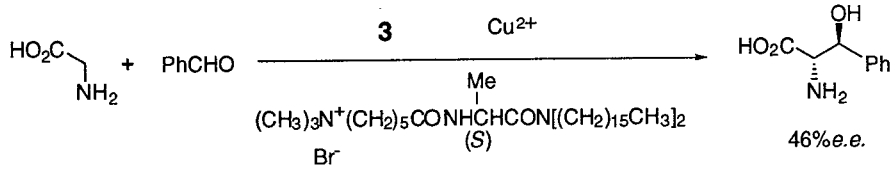






Aldolation reaction





β-Replacement reaction

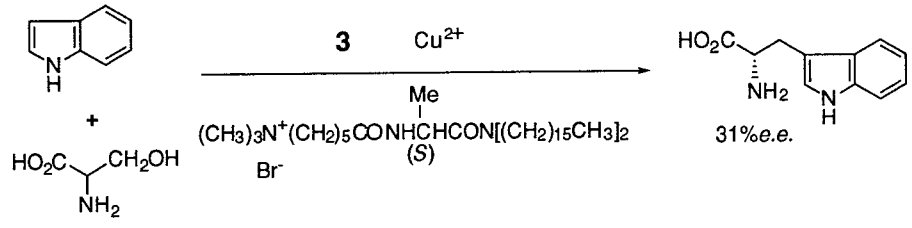


Chart 2

ンとのキレートを形成することで、生体内反応における水素結合と同じ効果を示すことが報告されている。[2a] しかし、2位のメチル基は本来の反応では必要ではないことが知られている。

アミノ基転移反応における本補酵素系のモデル化の歴史は比較的古く、1945年Snellらが最初に成功した。[2b] その後、現在に至るまで多くの化学者、生化学者の工夫により多くのモデルが合成され、非酵素的なアミノ基転移反応に利用されてきた。

近年特に、アミノ酸の不斉合成の見地から、キラルなPLP、PMPモデル化合物が注目されており、α-ケト酸からのアミノ基転移反応によるアミノ酸の不斉合成の例として、キラルなアンサ型モデル化合物 **1** [3]、イミンの異性化を促進する塩基鎖を導入したモデル化合物 **2** [4]、モデル化合物 **3** とキラルな膜成分を組み合わせた系 [5] などが報告されている（Chart 2）。また、これらモデル化合物を用いたアミノ基転移反応以外のアミノ酸の不斉合成の反応例としては、アルドール反応 [3f, 3h, 5f]、β-脱離反応を利用した置換反応 [5e] が報告されている。これらモデル化合物 **1-3** は立体選択的なアミノ基転移反応においては比較的よい成績をあげるものの、アルドール反応やβ-置換反応においてはその立体選択性は低く、より適応範囲の広いモデル化合物の開発が望まれる。

以上のような背景から、著者らもPLP、PMPモデル化合物に興味を持ち、アミノ基転移反応だけでなく、高立体選択的に種々の反応に利用できる適応範囲の広いキラルなモデル化合物の開発を目的とした。現在までに報告されているモデル化合物は、直接反応に必要のない5位側を中心に修飾したモデルであり、生体内アミノ基転移反応に必須である3位の水酸基を修飾した有効なモデル化研究はない。しかしながら、3位側の方がより反応点に近いことから、著者は3位水酸基に着目し、3位水酸基の本来の機能が水素結合や金属塩形成によるアミノ酸部位のコンホメーションの固

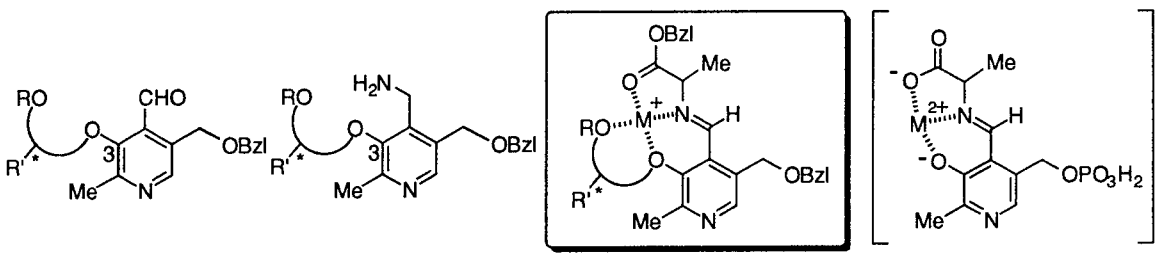


Fig. 2. The concept of our pyridoxal model compounds.

定化にあることから、3位水酸基にキレート能を有する側鎖を導入することにより、その本来の機能をそこなうことなく、同時に有効に官能基化できるのではないかと考え、3位水酸基の修飾による新規モデル化合物の開発に着手した（Fig. 2）。

また、PLPモデル化合物を用いたアミノ酸合成の方法としては、アミノ酸のα-アルキル化反応[6]を選び、α,α-ジアルキル-α-アミノ酸の不斉合成を検討することとした（Chart 3）。本反応は、不斉源であるPLPモデル化合物の回収、再使用が容易であり、さらにアルキル化剤を変えることで一つのPLPモデル化合物から種々のアミノ酸が合成できることなどの利点があり、特に有用な反応である。また、PLPのピリジン環上の窒素原子は、アルキル化反応の際に生じるアニオンを安定化する電子溜めとして働き、さらにイミンの形成、及び開裂を容易にする働きが期待されることから、本反応に最適であると考えられる。しかしながら、PLPモデル化合物を用いた本反応の研究は報告されていない。

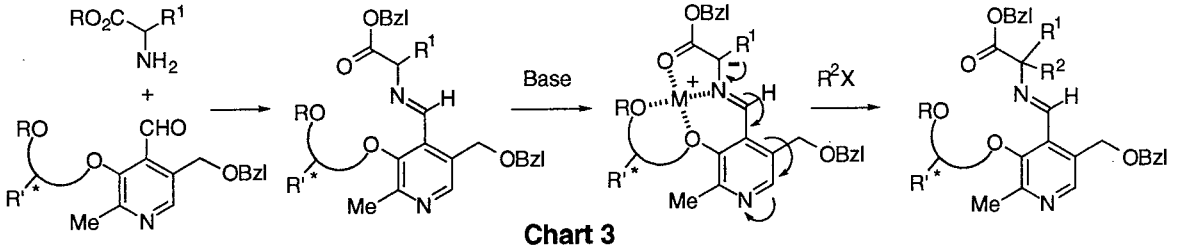


Chart 3

α,α-ジアルキル-α-アミノ酸は、α-メチルアラニンやα-エチルアラニンのように微生物由来のペプチド性抗生物質の構成成分として存在するものや、ペプチドへの組み込みによる加水分解酵素に対する耐性の向上、および親油性の増大を目的とした酵素阻害剤開発への応用など、さまざまな生理活性物質含有成分として知られている。[6, 7a] また、α,α-ジアルキル-α-アミノ酸はα-モノアルキル-α-アミノ酸と比較してコンホメーションの自由度が制限されており、ペプチドへの導入は二次構造の安定化に寄与し、最近では、生理活性ペプチドのコンホメーション研究に用いられるようになっている。[7b, c] しかし、α,α-ジアルキル-α-アミノ酸の合成研究はα-モノアルキル-α-アミノ酸と比較して少なく、光学純度よく、簡便に合成する方法の確立が求められている。[6, 8]

まずはじめに、キラルなモデル化合物の開発の前段階として、未だ十分に研究されていない3位水酸基を官能基化するに際し、金属イオンとのキレーションによる反

応遷移状態の固定化を期待して、3位をエトキシエトキシ化したアキラルなモデル化合物 **4c** を合成した（第一章、第一節）（Chart 4）。[9] モデル化合物 **4c** では、金属イオンは3位の側鎖部とイミノエステル部により包接的に捕捉されるため、モデル化合物が金属イオンのイオン半径や配位数の違いを認識して金属イオンを選択的に捕捉することが期待できる。

対応するアルドイミン **5Ac, 5Bc** のアルキル化反応を、相間移動触媒非存在下、三種類の水酸化アルカリ金属（LiOH、NaOH、KOH）を用いて検討したところ、KOHでは反応はほとんど進行せず、またNaOHでは反応終了までに長時間必要であるのに対し、LiOHを用いることで短時間で反応が進行した。このように、金属イオンの種類によって反応性に違いが見られたのは、この分子自体がイオノフォア活性を有しており、リチウムイオンが **8** のようにキレーションし、捕捉されたためと考えられる（第一章、第二節）。このリチウム錯体 **8** の構造は ^{1}H-NMRスペクトルより支持され、アルドイミンのコンホメーションの大きな変化をともない、リチウムイオンが捕捉されることが確認された（第一章、第三節）。

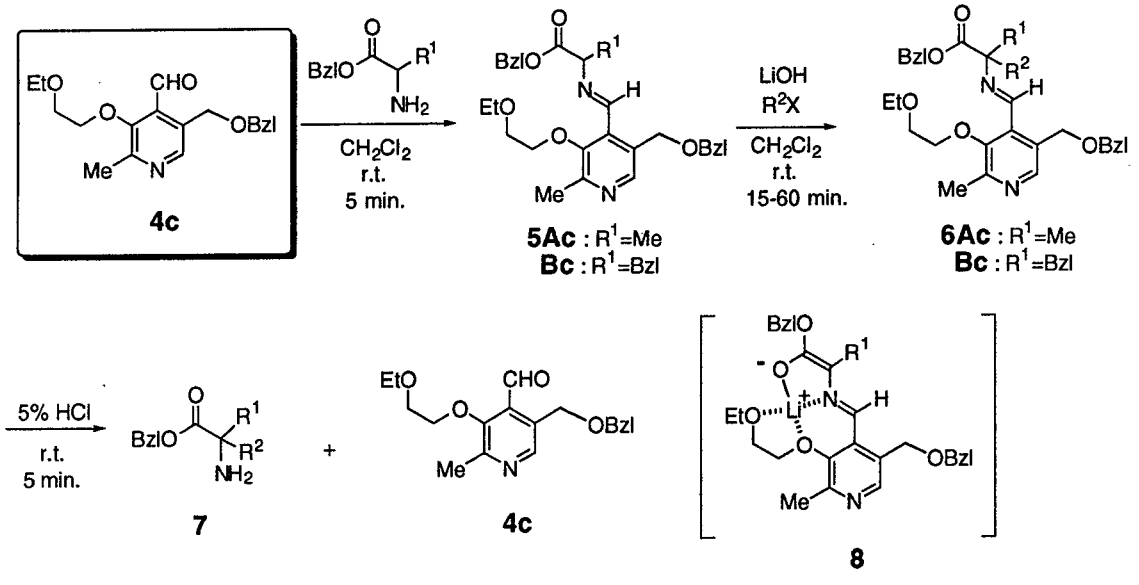


Chart 4

このように、PLPの3位をエトキシエトキシ化することで、リチウムイオンを選択的に捕捉し、同時にイミノエステル部のコンホメーションをキレーションにより固定化できることが明らかとなったので、次に不斉アルキル化反応による光学活性ア

ミノ酸合成を目的とし、3位にキラルな側鎖を有するモデル化合物の研究に着手した（第二章）。3位側鎖上へのキラリティーの導入は、構造的には不斉点と反応点が離れているにもかかわらず、金属イオンとのキレーションにより反応遷移状態において空間的に接近させることにより、高い立体選択性が期待できる。キラルな側鎖としては、単一のキラルモデル化合物から、金属イオンの異なる塩基を使い分けることで、アミノ酸エステルの両エナンチオマーを合成することを狙い、金属イオンの種類によって異なるキレート構造を形成できるような多様性を有する側鎖の導入を考えた。そこで、リチウムイオン選択的配位能を有するエトキシエトキシ基の基本骨格をそのまま残し、不斉中心を有する側鎖として、光学活性グリセロール誘導体より調整した側鎖を3位に導入したモデル化合物 **9** を合成した（Fig. 3）（第二章、第一節）。これらのキラルな側鎖は、エトキシエトキシ基と同様にリチウムイオンとの間に5員環キレート構造を形成できるように側鎖の2' 炭素上に酸素原子を持つこと、さらに、イオン半径の大きなナトリウムイオンとの間にも6員環キレート構造を形成できるように側鎖の3' 炭素上にもヘテロ原子を持つことなどの特徴を有している。

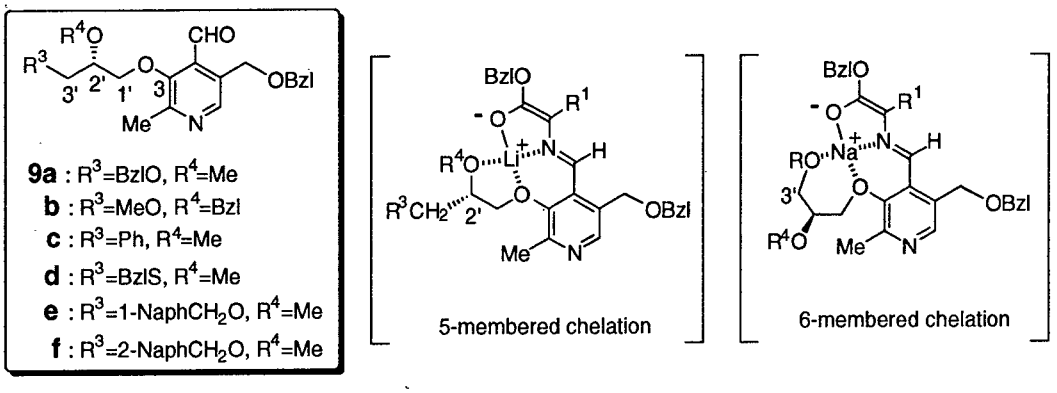


Fig. 3. Pyridoxal model compounds **9a-f** having a chiral ionophore function at 3 position.

3位のキラルな側鎖上の種々の置換基 R^3 を持つモデル化合物 **9a-f** について、金属イオンの種類の異なる種々の塩基（LDA、NaH、KHなど）を用いて α-アルキル化による光学活性アミノ酸エステル合成を検討した。その結果、モデル化合物 **9f** 由来の **10Af** とNaHを組み合わせた場合、最も高い立体選択性を示し、86%*e.e.* の光学収率でアラニンベンジルエステルのベンジル化反応が進行した（Chart 5）。**10Af** では、用いた塩基の金属イオンの種類によって期待したような立体選択性の逆転は起こら

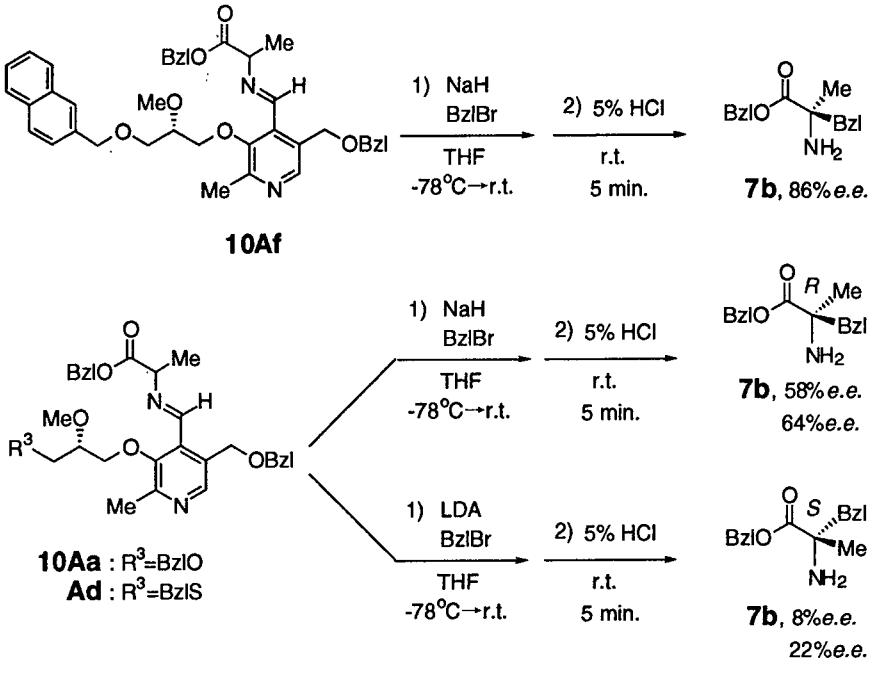


Chart 5

なかったものの、塩基としてLDAやKHを用いた場合、立体選択性が大きく低下した（第二章、第二節）。また、立体選択性は低いもののモデル化合物 **9a** 由来の **10Aa** と **9d** 由来の **10Ad** では、NaHとLDAとでそれぞれ得られたアミノ酸エステルの立体配置が逆転した。 最後にさらなる立体選択性の向上を目指し、重複不斉誘起効果を期待してキラル側鎖とKuzuharaらにより報告されているアンサ型分子不斉 [3a] を合わせ持つモデル化合物 *S,R*-**12**と *S,S*-**12** をデザイン、合成した（Fig. 4）（第三章、第一節）。

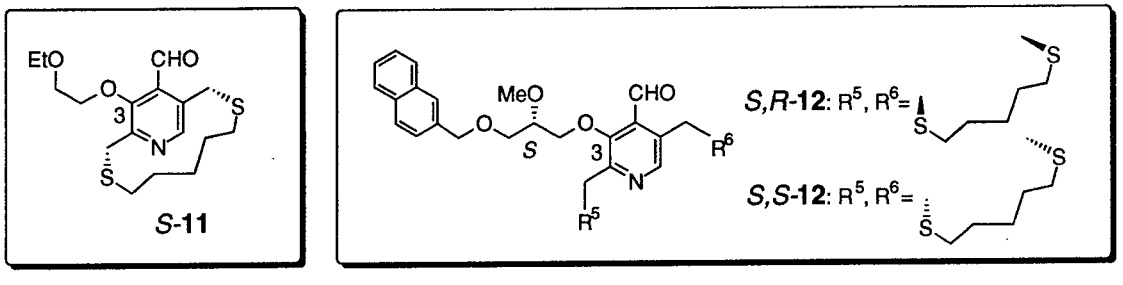
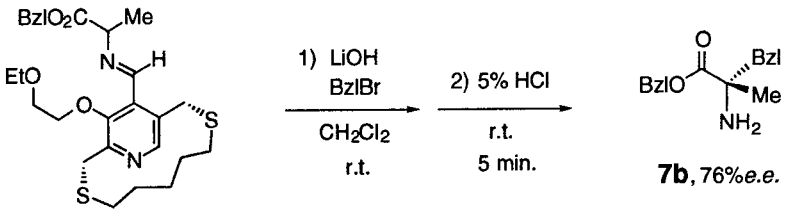


Fig. 4. Pyridoxal model compounds *S*-**11**, *S,R*-**12**, and *S,S*-**12** having an ionophore function and a chiral ansa-structure.

まず初めに、アンサ型分子不斉の3位側鎖におよぼす影響を調べる目的で、リチウムイオン選択的捕捉能を示したエトキシエトキシ基を3位に導入したキラルなアンサ型モデル化合物 *S*-**11** について検討した（第三章、第二節、第一項）。*S*-**11** 由来の

13A による α-ベンジル化反応を、様々な塩基（LiOH、NaOH、KOH、NaH、LDA）を用いて検討したところ、塩基としてLiOHを用いた場合、最も高い立体選択性で反応が進行し、*S*-配置のアミノ酸エステルが優先した（Chart 6）。



13A

Chart 6

つぎに、重複不斉誘起効果による立体選択性の向上を期待して、キラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つ化合物 *S,R*-**12** と *S,S*-**12** について検討した（第三章、第三節）。*S*-配置を持つアンサ環を導入した *S,S*-**12** 由来の *S,S*-**14A** では、側鎖部分のキラリティーとアンサ環部分のキラリティーとがミスマッチペアーとなり、ほぼラセミ体のアミノ酸エステルが得られたのに対し、*R*-配置のアンサ構造を有する *S,R*-**12** 由来のアルドイミン *S,R*-**14A** は、側鎖部分のキラリティーとアンサ環部分のキラリティーとがマッチして、塩基としてNaHを用いた場合、最高 96%*e.e.* の光学収率でアラニンベンジルエステルのベンジル化反応が進行した（Chart 7）。

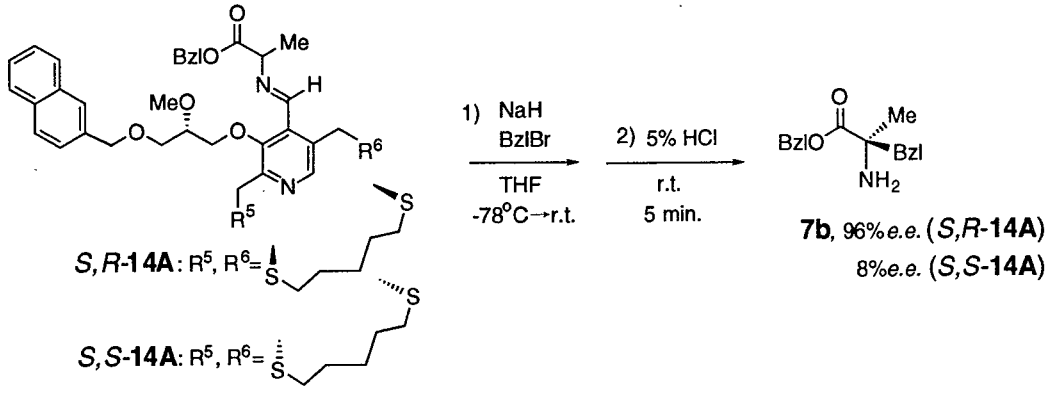


Chart 7

これら化合物の面選択性発現の機構解明のため、CD及び^{1}H-NMRスペクトルを用いてアルカリ金属イオンとの相互作用を調べた（第二章、第三節、及び第三章、第二節、第二項）。その結果、モデル化合物 **9f** は金属イオンの種類によって異なるキ

レート構造をとり、用いた塩基の金属イオンの種類によって立体選択性が大きく変化することが示唆された。また、反応遷移状態に関しては、ナトリウムイオンが **15** に示したように配位し、2-ナフチル基が反応点であるイミノエステル部を効果的に遮蔽したため、アルキル化剤は、その立体反発を避けるように反応したと考えられる（Fig. 5）（第二章、第三節）。モデル化合物 ***S*-11** に関しては、アンサ型分子不斉との立体反発のためにエトキシエトキシ基が **16** に示したような方向を向き、リチウムイオンが立体電子的に安定な正四面体4配位構造をとり、立体選択性はエトキシエトキシ基の末端エチル基部分と反対側でアルキル化剤と反応することにより発現したものと考えられる（第三章、第二節、第二項）。**9f** と ***S*-11** の結果を踏まえ、モデル化合物 ***S,R*-12** の面選択性発現の機構としては、**17** に示したように***R*-配置**のアンサ型分子不斉が3位のキラルな側鎖のコンホメーションを制御し、立体選択性発現に重要である2-ナフチル基による遮蔽の効率が上昇したため立体選択性が向上したと考えられる。

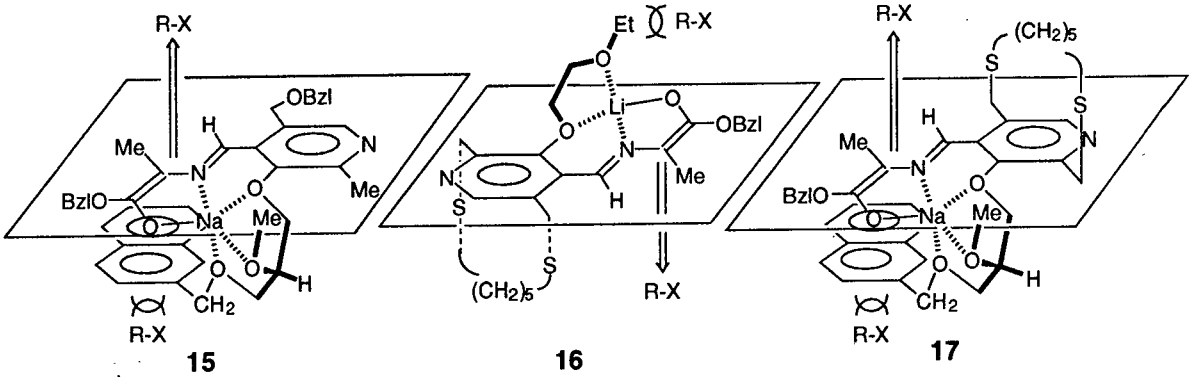


Fig. 5. The alkylation transition states **15**, **16**, and **17**.

本論

第一章　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物の合成と反応[9)]

天然においては、補酵素ピリドキサール-5'-リン酸（PLP）、ピリドキサミン-5'-リン酸（PMP）がアミノ酸の関与する様々な反応（アミノ基転位、α-脱炭酸、ラセミ化、脱離反応等）において重要な働きをしていることから、本反応のモデル化は、アミノ酸合成の観点から、あるいは補酵素反応機構解明の観点から興味がもたれ、現在まで様々なモデル化研究が行われている。

近年特に、アミノ酸の不斉合成の見地から、キラルなPLP、PMPモデル化合物が注目されおり、3つのグループからそれぞれキラルなモデル化合物が合成され、立体選択的なアミノ基転移反応、アルドール反応、β-置換反応に応用されている。[3-5)] しかし、これらのモデル化合物は適応できる反応が少なく、かつアミノ基転移反応以外の反応では立体選択性が低い。

そこで著者は、立体選択性に優れ、種々の反応に利用できる新しいタイプのPLPおよびPMPのモデル化合物の開発を目指し、本研究に着手した。現在までに報告されているモデル化合物は、直接反応に必要ない5位側を中心に修飾したモデルであり、3位の水酸基を修飾した有効なモデル化研究はない。しかしながら、3位側の方がより反応点に近いことから、PLPおよびPMPの3位水酸基の有効な官能基化に着目したモデル化研究を始めることにした。未だ十分に研究されていない3位水酸基を官能基化するに際し、面選択性発現に不可欠な反応遷移状態の固定化を金属イオンとのキレーションにより達成するため、3位にヘテロ原子を有する側鎖を導入することを計画した（Fig. 6）。

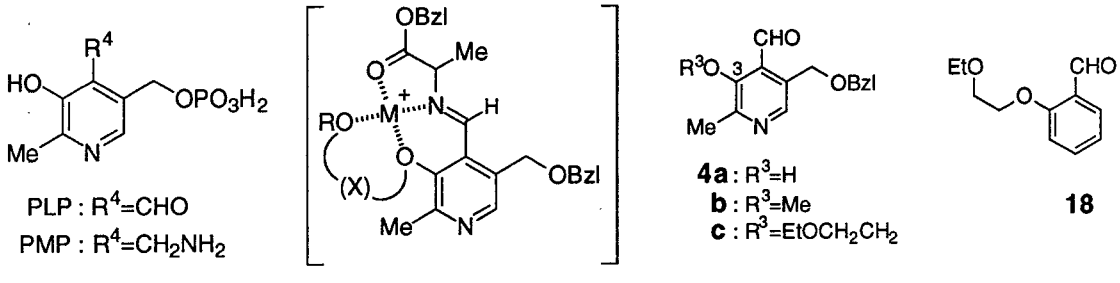


Fig. 6. Pyridoxal model compounds **4a-c**, and **18**.

まず初めに、キラルなモデル化合物の開発の前段階として、反応遷移状態の固定化を目的とし、3位のフェノール性水酸基をそのまま残した化合物 **4a**、メチル化した化合物 **4b**、さらに金属イオンの捕捉能を期待しエトキシエチル化した化合物 **4c** を合成し、それらを用いたアミノ酸エステルの α-アルキル化反応の反応性について比較検討した。

またアミノ酸エステルの α-アルキル化反応において、PLPのピリジン環上の窒素原子は、アルキル化反応の際に生じるアニオンを安定化する電子溜めとして働き、さらにイミンの形成、及び開裂を容易にする働きがあることが考えられることから、窒素原子を持たないサリチルアルデヒド誘導体 **18** [10] を合成して、その反応性を比較することで、PLPのピリジン環の効果を調べることとした。

第一節　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物の合成

文献に従い合成したジオール体 **19** [11] を、二酸化マンガンで酸化し、3位が水酸基のままのPLPモデル化合物 **4a** を合成した。**4a** をジメチルアセタール体 **20** に導いた後、3位の水酸基をメチル化することで **21b** を、またエトキシエチル化することで **21c** を合成した。その後、脱ジメチルアセタール化することにより、3位にメトキシ基を有するPLPモデル化合物 **4b** とエトキシエトキシ基を有するPLPモデル化合物 **4c** をそれぞれ合成した（Chart 8）。

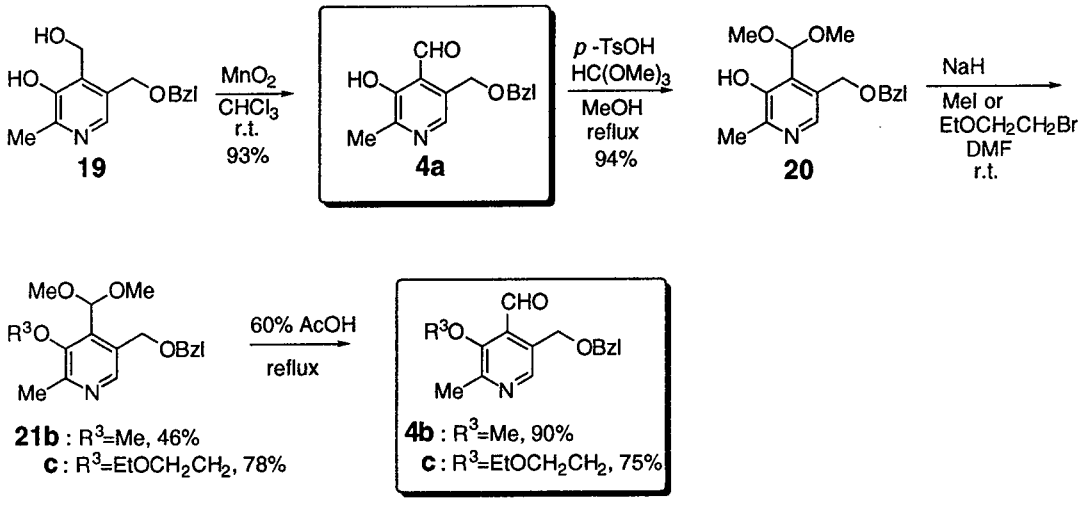


Chart 8

第二節　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルのα-アルキル化反応

PLP化合物 **4a-c** を、ジクロロメタン中、アミノ酸ベンジルエステルと反応させたところ、いずれの場合も対応するアルドイミン **5Aa-Bc** を短時間で定量的に合成できた（Chart 9）。

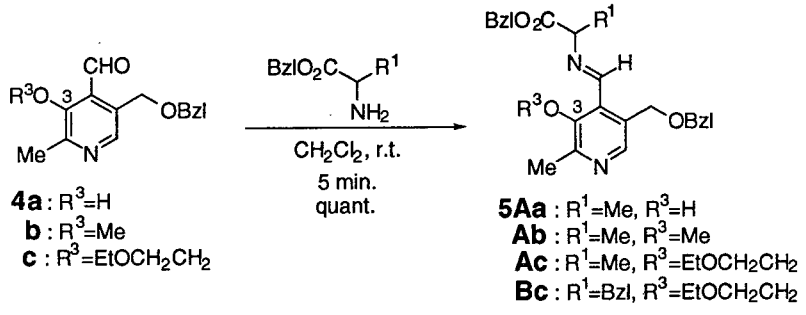


Chart 9

PLPの3位水酸基を修飾したメトキシアルドイミン **5Ab** とエトキシエトキシアルドイミン **5Ac** の4-ニトロベンジル化反応について調べた（Chart 10、Table 1）。 **5Ab** の反応を、相間移動触媒非存在下、種々の水酸化アルカリ金属を用いて検討したところ、いずれの場合も反応は進行しなかったが（Runs 1-3）、相間移動触媒として塩化ベンジルトリエチルアンモニウムやクラウンエーテルを0.2当量加えたところ、約

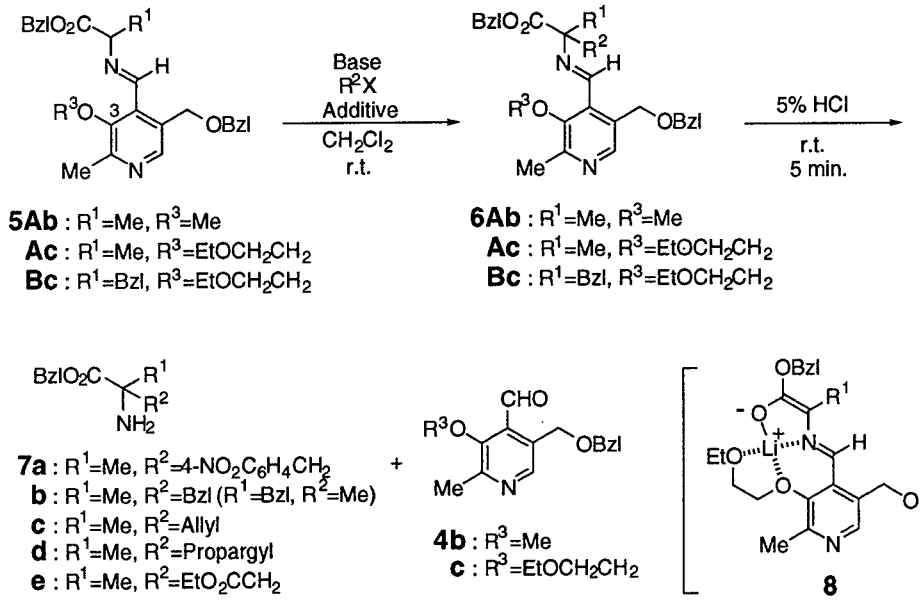


Chart 10

Table 1. The alkylation of the imines **5Ab** and **5Ac** with 4-nitrobenzyl bromide

Run	Imine	Reaction conditions [a]			Amino ester **7a**
		Base (6.0 eq.)	Additive (0.2 eq.)	Time / min.	Isolated yield / %
1	**5Ab**	LiOH	—	90	N.R.
2	**5Ab**	NaOH	—	90	N.R.
3	**5Ab**	KOH	—	90	N.R.
4	**5Ab**	NaOH	$BzlN^+Et_3Cl^-$	15	64 [b]
5	**5Ab**	KOH	18-crown-6	15	58 [b]
6	**5Ac**	LiOH	—	20	66 [b]
7	**5Ac**	NaOH	—	90	56 [b]
8	**5Ac**	KOH	—	90	trace

[a]All runs were carried out at room temperature. [b]PLP model compound **4b** or **c** was recovered in 73-80% yields.

Table 2. The alkylation of the imines **5Ac** and **5Bc**

Run	Imine	Reaction conditions [a]			Amino ester **7**	
		Base (6.0 eq.)	R^3X	Time / min.	Product	Isolated yield [b] / %
1	**5Ac**	LiOH	benzyl bromide	30	**7b**	56
2	**5Ac**	LiOH	allyl bromide	15	**7c**	70
3	**5Ac**	LiOH	propargyl bromide	15	**7d**	84
4	**5Ac**	LiOH	ethyl bromoacetate	60	**7e**	58
5	**5Bc**	LiOH	methyl iodide	30	**7b**	54

[a]All runs were carried out at room temperature. [b]PLP model compound **4c** was recovered in 77-87% yields.

15分で反応が終了した（Runs 4, 5）。一方、**5Ac** の反応を、相間移動触媒非存在下、検討したところ、KOHでは反応はほとんど進行しなかったが、NaOHでは約90分で、LiOHでは約20分で完結した（Runs 6-8）。

このように、**5Ac** の α-アルキル化反応は塩基としてLiOHを用いることで、相間移動触媒が存在しないにもかかわらず反応がスムーズに進行した。さらに金属イオンの種類によって反応性に違いが見られたのは、この分子自体がイオノフォア活性を有しており、リチウムイオンが **8** のようにキレーションし、捕捉されたため相間移動触媒としての働きを示したためと考えている。

4-ニトロベンジル化されたアルドイミン **6Ab**、**6Ac** を加水分解することで、α 位が4-ニトロベンジル化されたアミノ酸エステル **7a** が得られ、PLPモデル化合物 **4b**、**4c** も回収できた。

さらに、**5Ac**、**5Bc** と種々のアルキル化剤との反応を、相間移動触媒非存在下、LiOHを用いて検討したところ、ベンジルブロミド、アリルブロミド、プロパルギルブロミド、ブロモ酢酸エチル、ヨウ化メチルなどの活性なアルキル化剤と反応し、

対応するアミノ酸エステル **7b-e** を合成することができた（Table 2）。このように、本モデル反応は、塩基としてLiOHを用いた場合、最も短時間で反応が進行し、また、アルキル化剤を変えることで、種々の非天然型 α-アミノ酸合成に適応可能であることがわかった。

なお、3位が水酸基のままのアルドイミン **5Aa** の α-ベンジル化反応を、ジクロロメタン中、相間移動触媒（塩化ベンジルトリエチルアンモニウム）存在下、KOHを用いて行ったところ、アラニンの α 位のみならず、3位の水酸基もベンジル化されたアルドイミン **6Aa** が得られた（Chart 11）。続いて加水分解することで、α 位がベンジル化されたアミノ酸エステル **7b** が得られ、さらに3位の水酸基がベンジル化されたモデル化合物 **22** も回収できた。

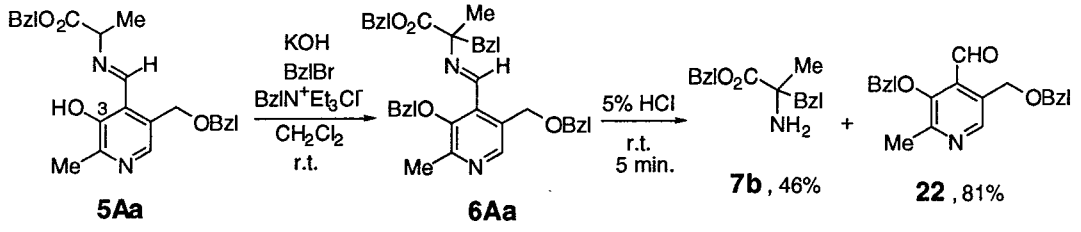


Chart 11

また、本反応系におけるPLPモデル化合物のピリジン環上の窒素原子の働きを確認するために、窒素原子を持たないサリチルアルデヒド誘導体 **18** におけるアルドイミン形成、およびアルキル化反応の反応性について比較した（Chart 12）。対応するアルドイミン **23** の形成については、PLPモデル化合物 **4a-c** と同じ緩和な条件で反応を行ったところ反応は完結せず、ベンゼン中、約3時間加熱還流するという激しい条件が必要であった。さらにアルキル化反応においても、PLPモデル化合物 **4c** と同じ条件（ジクロロメタン中、相間移動触媒非存在下、塩基としてLiOHを用いる4-ニ

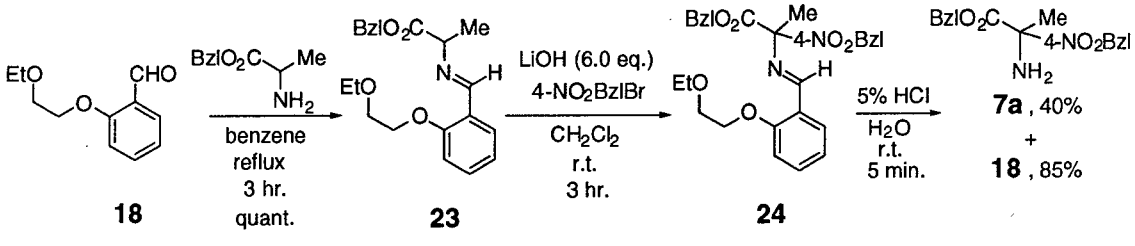


Chart 12

トロベンジル化反応）で比較したところ、**4c** では約15分で反応が終了したのに対し、**18** では約3時間必要となり、PLPのピリジン環上の窒素原子がアルキル化反応の際に生じるアニオンを安定化する電子溜めとして働き、アルキル化反応の進行を円滑にしていることが判明した。

第三節　3位にエトキシエトキシ基を有するピリドキサールモデル化合物に対応したアルドイミンのリチウム錯体構造の解析

リチウム錯体構造 **8** を明らかにするために、**5Ac** とリチウムイオンとの相互作用を^{1}H-NMRスペクトルを用いて調べた。**5Ac** を重アセトニトリルを溶媒とし、リチウムイオン源として過塩素酸リチウムを用いて、滴定実験とNOEの測定、さらに連続変化法[12]による錯体形成実験を行った（Fig. 7）。

はじめに、過塩素酸リチウムを添加しながら^{1}H-NMRスペクトルの測定を行ったところ、イミノエステル部とエトキシエトキシ基上の水素シグナルの低磁場シフトが観測され、約3当量で平衡に達した。このことから、リチウムイオンがイミノエステル部とエトキシエトキシ基上のヘテロ原子に配位していることが示唆された。さらに特徴的な変化として、過塩素酸リチウム滴定前にAB型四重線で観測された5'位メチレンプロトンのシグナルが、過塩素酸リチウム滴定後には一重線に変化した。また逆に、過塩素酸リチウム滴定前に一重線で観測されていたベンジルエステルメチレンプロトンのシグナルが、過塩素酸リチウム滴定後にはAB型四重線への分裂が観測された。これらの変化から、リチウムイオンを加えることにより、**5Ac** のイミン窒素が5位側から3位側へ回転したことが予想された。

次に、このコンホメーション変化を確認するためにリチウムイオン添加前と、完全にキレーション構造をとるよう6当量の過塩素酸リチウムを添加した後のNOEを測定した。添加前にはイミノプロトンと3位のエトキシエトキシ基のメチレンプロトン間にはNOEが観測されたが、5'メチレンプロトンとイミノプロトン間には観測されなかった。それが添加後には、イミノプロトンと5'メチレンプロトンとの間に見られるようになり、さらには、ベンジルエステルメチレンプロトンとエトキシエチル基末端メチル基間にも観測され、Fig. 7 に示すようなリチウムイオンによる大きなコンホメーション変化が確認された。

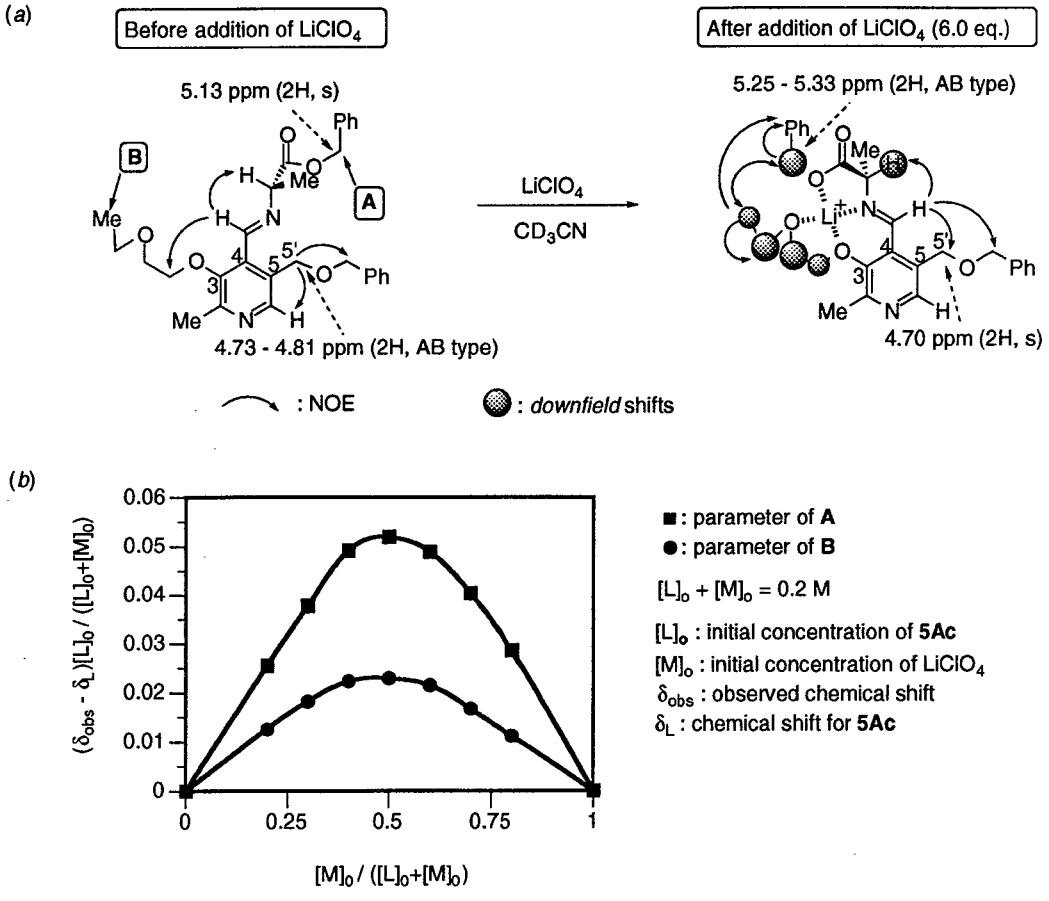


Fig. 7. ^{1}H-NMR studies of **5Ac** before and after addition of $LiClO_4$. (*a*) The spectral and conformational change. (*b*) A continuous variation method.

また、連続変化法による錯体形成実験を行なったところ、**5Ac** と過塩素酸リチウムが 1：1 の時、化学シフトの変化量とアルドイミンの初濃度の積が極大となり、1：1 の錯体が形成されていることが観測された。

このように、リチウムイオンと **5Ac** が 1：1 の錯体を形成したこと、さらにリチウムイオンがイミノエステル部のコンホメーションを変化させ、反応遷移状態を固定化したことが確認できた。

第二章　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物の合成と反応

3位にエトキシエトキシ基を有するモデル化合物 **4c** は、リチウムイオンを選択的に捕捉し、キレーションにより反応遷移状態でのコンホメーションを固定化することが明らかになったので、次に3位側鎖上へのキラリティーの導入を計画した。キラルな側鎖としては、金属イオンの違いを認識することにより、アミノ酸の両エナンチオマーを合成することを狙い、金属イオンの種類によって異なるキレート構造を形成できる側鎖の導入を考えた。そこで、リチウムイオン選択的配位能を有するエトキシエトキシ基の基本骨格をそのまま残し、光学活性グリセリン誘導体より合成可能な側鎖上に不斉中心を持つモデル化合物 **9a-f** をデザインした（Fig. 8）。これらのモデル化合物は、キラル側鎖の2' 炭素上に酸素原子を持つため、エトキシエトキシ基と同様にリチウムイオンとの間に5員環キレート構造を形成できること、さらに側鎖の3' 炭素上にもヘテロ原子を持つことから、イオン半径の大きなナトリウムイオンとの間にも6員環キレート構造を形成できることが考えられる。

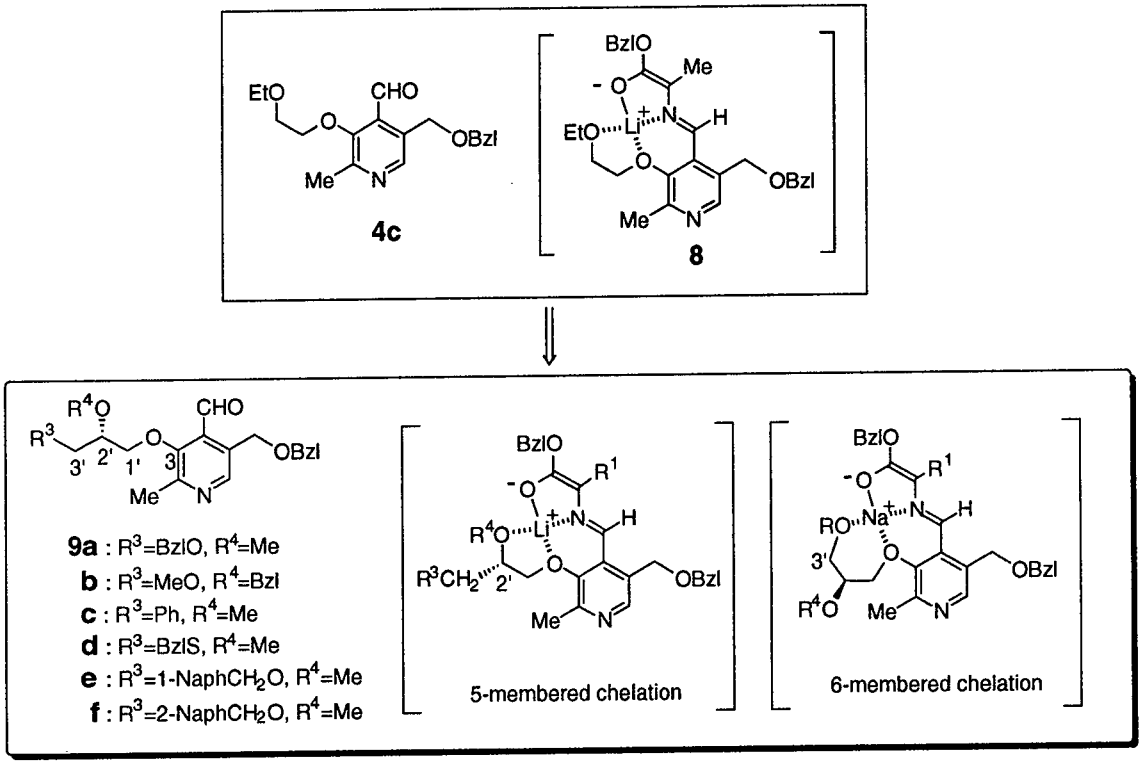
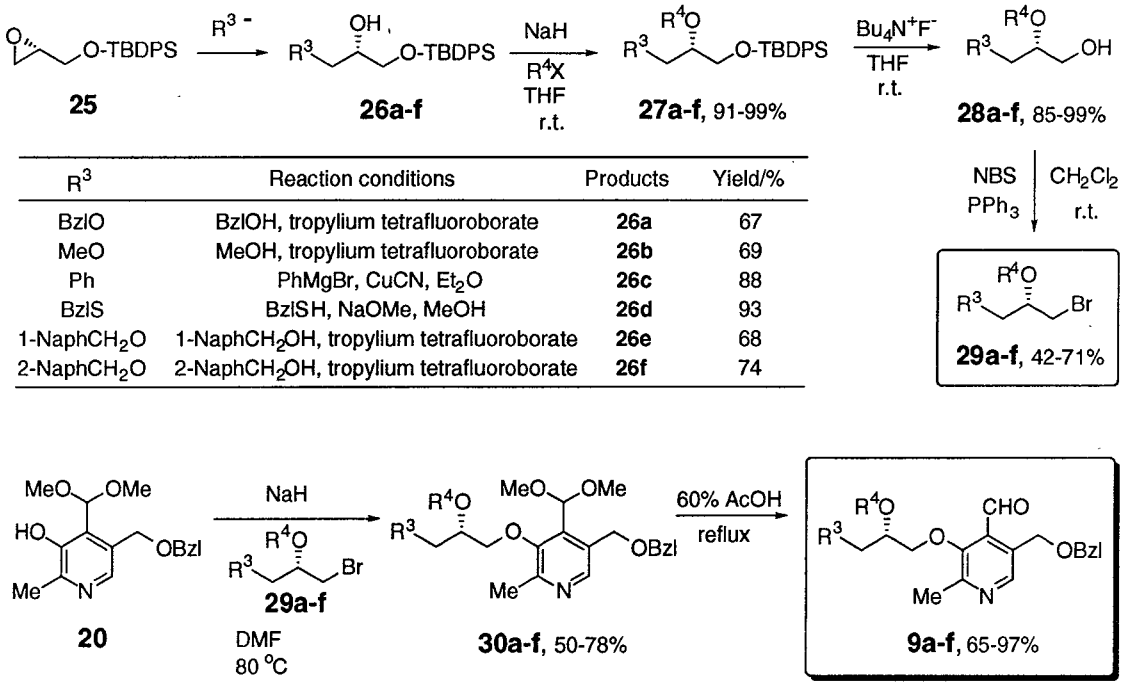


Fig. 8. Pyridoxal model compounds **9a-f** having a chiral ionophore function at 3 position.

第一節　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物の合成

キラルな側鎖 **29a-f** の合成は、文献に従い合成したキラルなエポキシアルコール体 **25** [13] に様々な求核剤を作用させ、2級水酸基をアルキル化した後、脱シリル化、続いてブロム化することで合成した。

次に、これらキラルな側鎖 **29a-f** をジメチルアセタール体 **20** に導入し、脱ジメチルアセタール化することによって、3位にキラルな側鎖を有するPLPモデル化合物 **9a-f** を合成した。対応するアルドイミン **10Aa-Cf** は、**9a-f** をアミノ酸ベンジルエステルと反応させることで定量的に合成できた（Chart 13）。モデル化合物 **9a-f** の光学純度は、L-アラニンベンジルエステルから形成されるアルドイミンの^{1}H-NMRスペクトルを測定することで、光学的に純粋であることを確認した。



R^3	Reaction conditions	Products	Yield/%
BzlO	BzlOH, tropylium tetrafluoroborate	**26a**	67
MeO	MeOH, tropylium tetrafluoroborate	**26b**	69
Ph	PhMgBr, CuCN, Et_2O	**26c**	88
BzlS	BzlSH, NaOMe, MeOH	**26d**	93
1-NaphCH_2O	1-NaphCH_2OH, tropylium tetrafluoroborate	**26e**	68
2-NaphCH_2O	2-NaphCH_2OH, tropylium tetrafluoroborate	**26f**	74

Chart 13

第二節　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルの立体選択的α-アルキル化反応

まず初めに、アルドイミン **10Aa** を用い、Table 3 に示す種々の塩基存在下、4-ニトロベンジル化反応について検討を加えた（Table 3）。立体選択性は塩基としてナトリウムイオンを含むNaOHとNaHが効果的であり、なかでも-78℃下、NaHを用いるという条件が最も有効で、*R*-配置のアミノ酸エステルが優先した（Runs 2, 6）。[注)] 一方、リチウムイオンを含むLiHとLDAでは、不斉収率が大きく低下するものの反対の*S*-配置のアミノ酸エステルが優先し、用いる塩基の金属イオンの種類によって得られたアミノ酸エステルの立体配置が逆転した（Runs 4, 5）。これは、ナトリウムイオンとリチウムイオンとで異なるキレート構造をとったためと考えられ、ナトリウムイオンにより形成されるキレート構造の方が、反応点となるイミノエステル部の不斉環境をより効果的に構築したことがわかる。また化学収率に関しては、塩基としてNaHやLDAを用い低温で反応を行う方が良いことがわかった（Runs 5, 6）。

注) 主成績体の絶対配置と不斉収率は、アルドイミン **10Ad** のベンジル化反応から得られるアミノ酸エステル **7b** を加水分解し、文献既知のアミノ酸塩酸塩に導き、旋光度の符号から*R*-配置と決定し、その旋光度の値 $[\alpha]_D^{20}$ +6.7 (c 1.33, H_2O)（*S*-配置の文献値 $[\alpha]_D^{20}$ -8.6 (c 1.00, H_2O)）から 78%*e.e.* と求めた。[14] さらに、同アミノ酸エステル **7b** の不斉収率を(*S*)-MTPAアミド体に導き、^{1}H-NMRおよび^{19}F-NMRスペクトルにおける積分比を比較することで求めたところ、76%*e.e.* となり、旋光度から求めた不斉収率と良い一致を示したので、以後その他のアミノ酸エステル **7** の不斉収率は(*S*)-MTPAアミド体に導き、^{1}H-NMRおよび^{19}F-NMRスペクトルにおける積分比を比較することで、また絶対配置は、(*S*)-MTPAアミド体の^{1}H-NMRおよび^{19}F-NMRスペクトルの **7b** との類似性から決定した。

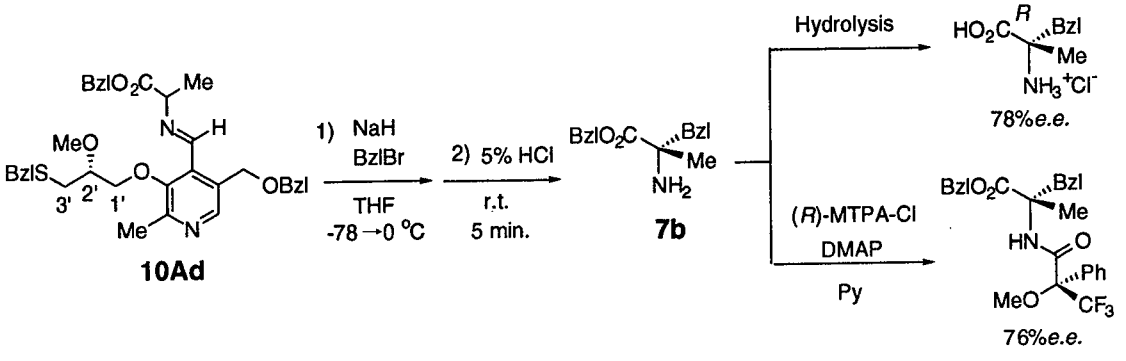
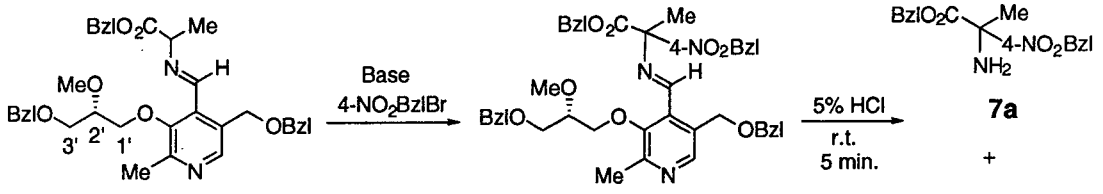


Table 3. The alkylation of the imine **10Aa** with 4-nitrobenzyl bromide



Run	Reaction conditions				Amino ester **7a**		
	Base	Solvent	Temp. / °C	Time / hr.	Isolated yield / %	*e.e.* [b] / %	Config. [c]
1	LiOH	CH_2Cl_2	0	5	trace	—	—
2	NaOH	CH_2Cl_2	0	5	32 [a]	26	*R*
3	KOH	CH_2Cl_2	0	5	trace	—	—
4	LiH	THF	0	5	36 [a]	8	*S*
5	LDA	THF	-78→0	12	59 [a]	8	*S*
6	NaH	THF	-78→0	12	57 [a]	58	*R*

[a]PLP model compound **9a** was recovered in 73-86% yields. [b]Determined by ^{19}F -or ^{1}H-NMR analysis of the corresponding MTPA amides. [c]Determined by comparison of ^{19}F- and ^{1}H-NMR spectra of the corresponding MTPA amides with those of the MTPA amide of **7b**.

そこで次に、3位側鎖が異なるアルドイミン **10Ab-f** の反応を、THF中、-78℃下、ナトリウムイオンを含む塩基としてNaHを、またリチウムイオンを含む塩基としてLDAを用いて検討した（Chart 14、Table 4）。3位側鎖上の2'位と3'位の置換基が、**10Aa** と逆になる **10Ab** では、NaHによる立体選択性が低下し、逆にLDAによる立体選択性が向上した（Runs 3, 4）。このことから、立体選択性発現には、NaHでは3'位に嵩高い基が、LDAでは2' 位に嵩高い基が必要であることがわかり、さらにナトリウムイオンは3'位の酸素原子と、リチウムイオンは2'位の酸素原子とそれぞれ配位したことが予想される。3'位の置換基として酸素原子を持たないフェニル基を有する **10Ac** では、NaHによる立体選択性が低下し、3'位の酸素原子とナトリウムイオンのキレーションが立体選択性発現に重要であることがわかる（Run 5）。**10Aa** の3'位酸素原子を硫黄原子にかえた **10Ad** では、**10Aa** より立体選択性がわずかに上昇し、NaHとLDAではそれぞれ逆の立体配置のアミノ酸エステルが優先した（Runs 7, 8）。そこで、NaHでの立体選択性向上を目指し、3' 位置換基により嵩高いナフチル基を導入した **10Ae** と **10Af** について調べたところ、単純な立体障害としてはより嵩高いと考えられる1-ナフチル基を持つ **10Ae** よりも、2-ナフチル基を持つ **10Af** の方が高い立体選択性を示した（Runs 9, 11）。これはナトリウムイオンとのキレーションにより不斉環境を構築する際、反応点となるイミノエステル部の一方の面を、2-ナ

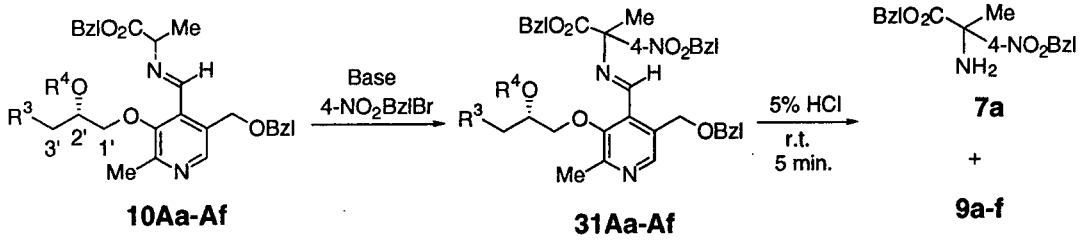


Chart 14

Table 4. The alkylation of the imines **10Aa-f** with 4-nitrobenzyl bromide

Run	Imine			Base [a]	Amino ester **7a**		
	Compound	R^3	R^4		Isolated yield [b] / %	*e.e.* [c] / %	Config. [d]
1	**10Aa**	BzlO	Me	NaH	57	58	*R*
2	**10Aa**	BzlO	Me	LDA	59	8	*S*
3	**10Ab**	MeO	Bzl	NaH	74	18	*S*
4	**10Ab**	MeO	Bzl	LDA	49	48	*S*
5	**10Ac**	Ph	Me	NaH	48	6	*S*
6	**10Ac**	Ph	Me	LDA	46	24	*S*
7	**10Ad**	BzlS	Me	NaH	61	64	*R*
8	**10Ad**	BzlS	Me	LDA	61	22	*S*
9	**10Ae**	1-NaphCH_2O	Me	NaH	50	38	*R*
10	**10Ae**	1-NaphCH_2O	Me	LDA	44	0	—
11	**10Af**	2-NaphCH_2O	Me	NaH	61	83	*R*
12	**10Af**	2-NaphCH_2O	Me	LDA	34	22	*R*

[a]All runs were carried out in THF at -78→0°C. [b]PLP model compound **9a-f** was recovered in 68-89% yields. [c]Determined by ^{19}F -or ^{1}H-NMR analysis of the corresponding MTPA amides. [d]Determined by comparison of ^{19}F- and ^{1}H-NMR spectra of the corresponding MTPA amides with those of the MTPA amide of **7b**.

フチル基の芳香環が効果的に遮蔽したためと考えられる。

このように、モデル化合物 **9f** が最も高い不斉誘起力を示したので、次に **10Af** と **10Bf** の α-アルキル化反応を詳しく調べた（Chart 15、Table 5）。初めに、ベンジルブロミドとの反応を種々の塩基を用いて検討したところ、塩基としてナトリウムイオンを含むNaHとNaHMDSを用いた場合、高立体選択的に反応が進行した（Runs 2, 3）。一方、LDAやKHでは、立体選択性が大きく低下し、立体選択性発現にはナトリウムイオンとのキレーション形成が重要であることがわかった（Runs 1, 4）。また、種々のアルキル化剤との反応をNaHを用いて検討した（Runs 5-7）。モデル化合物 **9f** では、用いる塩基の金属イオンの種類によってアミノ酸エステルの立体配置は逆転しなかったが、**10Af** の α-ベンジル化反応と **10Bf** の α-メチル化反応のようにアルキル化の順番を変えることで、アミノ酸エステルの両エナンチオマーをほぼ同程度の光学収率で合成することができた（Runs 2, 7）。

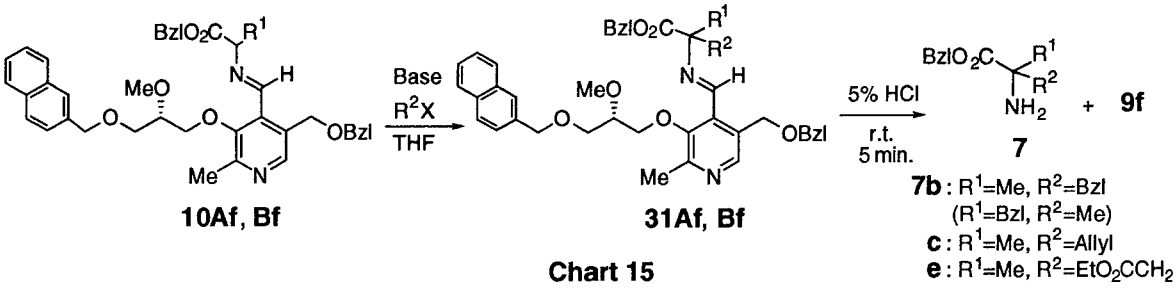


Chart 15

Table 5. The alkylation of the imines **10Af** and **10Bf**

Run	Imine		R^2X	Base [a]	Amino ester **7**			
	Compound	R^1			Product	Isolated yield [b] / %	*e.e.* [c] / %	Config. [d]
1	**10Af**	Me	benzyl bromide	LDA	**7b**	34	26	*R*
2	**10Af**	Me	benzyl bromide	NaH	**7b**	58	86	*R*
3	**10Af**	Me	benzyl bromide	NaHMDS	**7b**	42	83	*R*
4	**10Af**	Me	benzyl bromide	KH	**7b**	28	7	*R*
5	**10Af**	Me	ethyl bromoacetate	NaH	**7e**	73	78	*R*
6	**10Af**	Me	allyl bromide	NaH	**7c**	48	17	*R*
7	**10Bf**	Bzl	methyl iodide	NaH	**7b**	51	82	*S*

[a]All runs were carried out in THF at -78→0°C. [b]PLP model compound **9f** was recovered in 65-83% yields. [c]Determined by ^{19}F- or ^{1}H-NMR analysis of the corresponding MTPA amides. [d]Determined by comparison of ^{19}F- and ^{1}H-NMR spectra of the corresponding MTPA amides with those of the MTPA amide of **7b**.

以上のように、本反応はモデル化合物 **9f** とNaHを組み合わせた場合が最も立体選択性が良く、また、アルキル化剤をかえることで種々の非天然型α-アミノ酸合成に適応できることがわかった。

第三節　3位にキラルな配位側鎖を有するピリドキサールモデル化合物のアルドイミン体とアルカリ金属イオンとの相互作用の解析

モデル化合物 **9f** における面選択性発現の機構解明のため、ナトリウムイオン源として過塩素酸ナトリウムを、リチウムイオン源として過塩素酸リチウムを用いて、グリシンベンジルエステルから形成されるアルドイミン **10Cf** と両金属イオンとの相互作用を、CD及び^{1}H-NMRスペクトルを用いて調べた。Fig. 9 にはCDスペクトルを、また Fig. 10 には3位側鎖プロトン領域の^{1}H-NMRシグナルを示した。金属塩が存在しない時は特徴的なCDスペクトルは観測されなかったが、過塩素酸ナトリウムあるいは過塩素酸リチウムを加えることでそれぞれ異なった変化が観測された。このことから、金属イオンとのキレートにより、**10Cf** のピリジン環とイミン部から成る

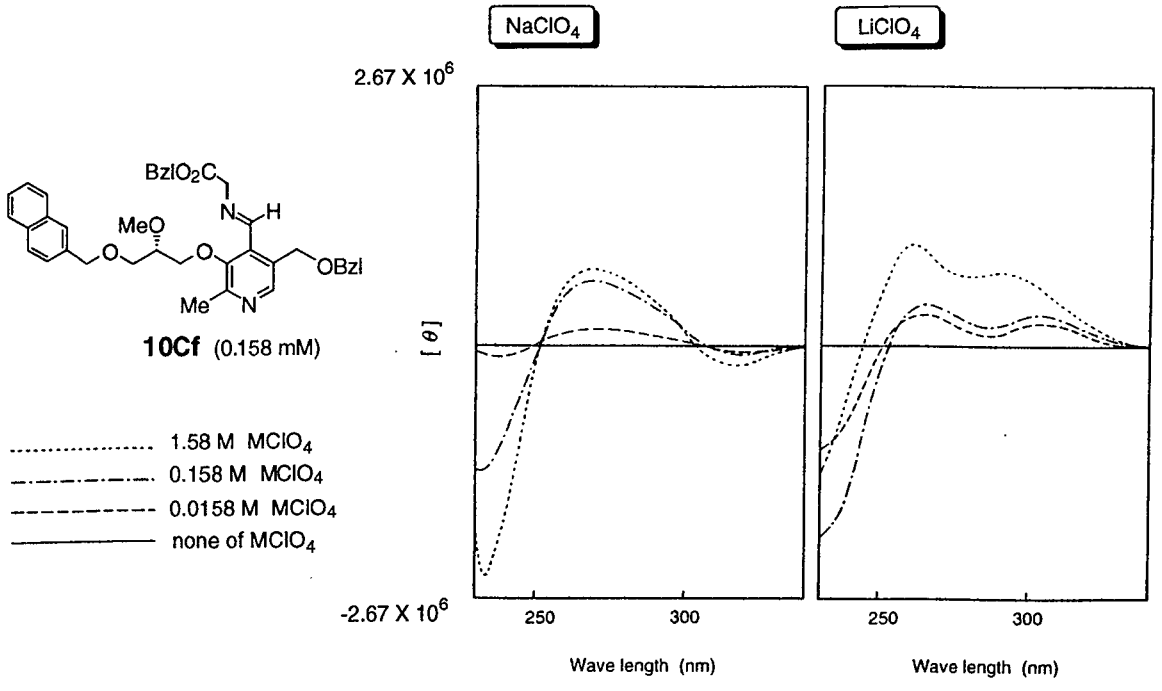


Fig. 9. CD studies of **10Cf** before and after addition of $NaClO_4$ and $LiClO_4$.

共役構造部と2-ナフチル基との位置関係が固定化され、イミノエステル部に不斉環境が構築されことがわかり、またその際、**10Cf** はナトリウムイオンとリチウムイオンとにより、それぞれ異なったコンホメーションをとっていることが示唆された（Fig. 9）。さらに、^{1}H-NMRシグナルの変化を比較してみても、カップリングパターンが大きく異なり、両金属イオンによって異なるキレート構造をとることが強く示唆された（Fig. 10）。

次に、両金属イオン添加による^{1}H-NMRスペクトルのケミカルシフトの変化とNOEの測定結果についてまとめた（Fig. 11）。ナトリウムイオンとリチウムイオンを添加した場合の両者のケミカルシフトの変化を比べてみると、5位側鎖および6位プロトンのシフトがほぼ同じであるのに対して、ナトリウムイオンを添加した場合には3位グリセロール部位およびイミノエステル部分のシフトが小さい。これは、ナトリウムイオンを添加した場合に2-ナフチル基が反応点により近づいたコンホメーションをとるため、2-ナフチル基の芳香環により遮蔽されるためと考えられる。またその際、キレーションによる反応遷移状態の安定化だけでなく、2-ナフチル基の芳香環とイミノエステル部とのπ-π相互作用も同時に働いた可能性が考えられる。この結果は、LDAよりNaHのほうが高い立体選択性を示した実験結果と対応してお

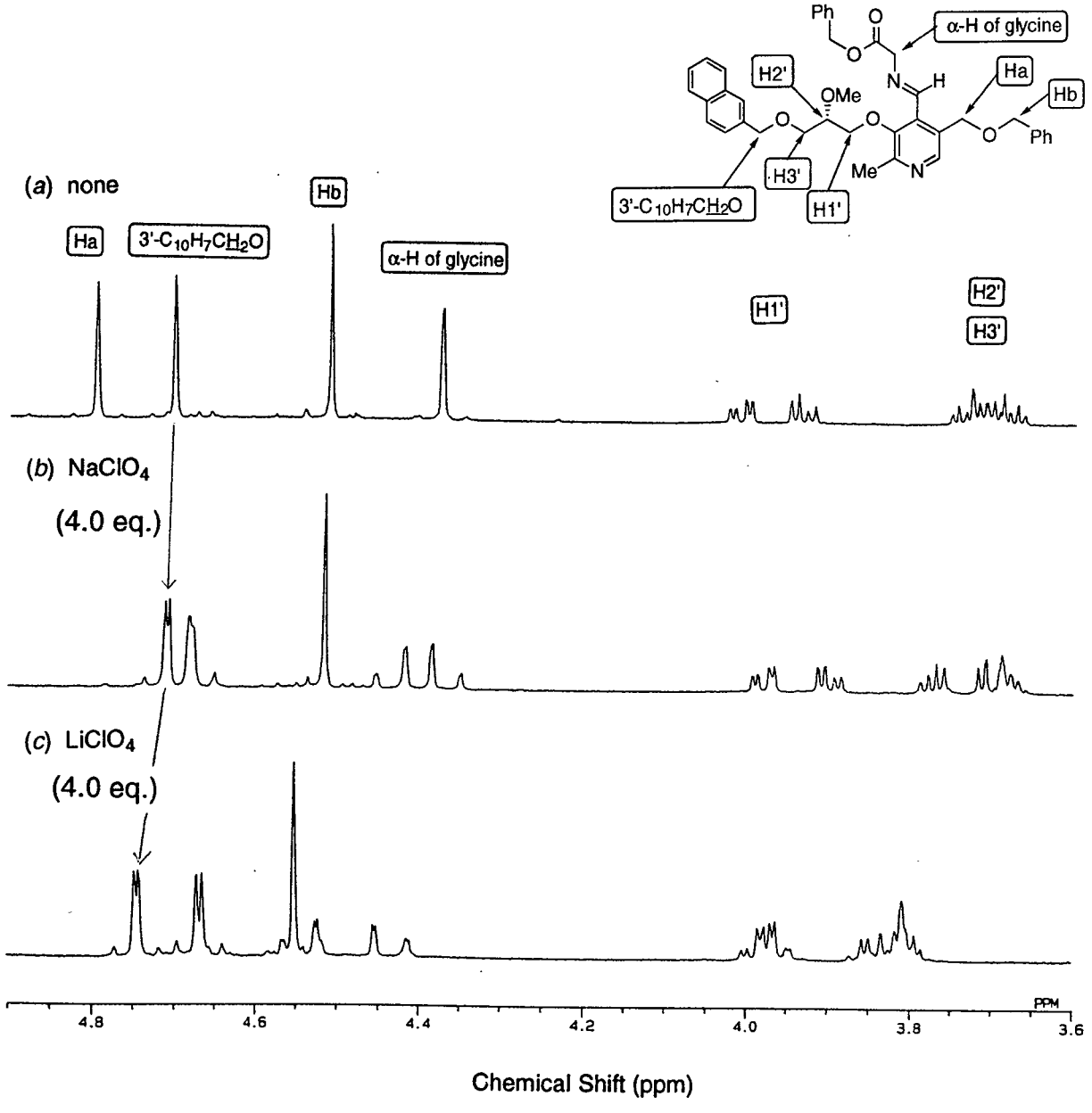


Fig. 10. ^{1}H-NMR studies of **10Cf** before and after addition of $NaClO_4$ (4.0 eq.) and $LiClO_4$ (4.0 eq.).

り、面選択性発現には2-ナフチル基によるイミノエステル部の遮蔽が重要であることが示唆された。

さらに、NOEの測定結果を踏まえ反応遷移状態について考察してみると、詳細に関しては不明ではあるが、**15** に示したようにナトリウムイオンは、3位側鎖上の1'位酸素原子と3'位酸素原子に強く配位して3位側鎖部分と安定な6員環キレート構造を形成し、さらに2'-メトキシ基の酸素原子がナトリウムイオンと弱く相互作用することで **15** に示したような構造を取っているのではないかと考えている。その結果、

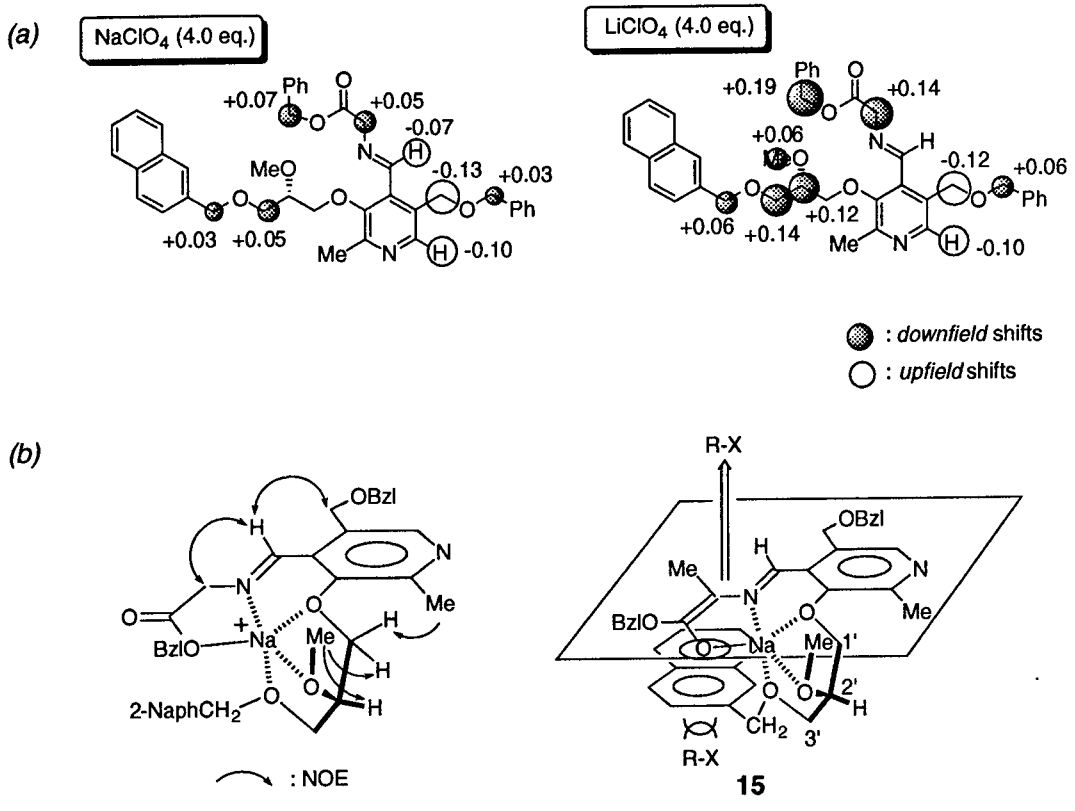


Fig. 11. ^{1}H-NMR studies of **10Cf** after addition of $LiClO_4$ and $NaClO_4$. (*a*) The change of chemical shifts. (*b*) The NOE study and the transition state **15**.

3'位酸素原子に結合した2-ナフチル基が反応点であるイミノエステル部を遮蔽し、アルキル化剤は、その立体反発を避けるように2-ナフチル基と反対側で反応し、*R*-配置のアミノ酸が優先したものと考えられる。

第三章　3位キラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つピリドキサールモデル化合物の合成と反応

これまで述べてきたように、3位にキラルな側鎖を持つPLPモデル化合物 **9f** は、反応遷移状態で **15** に示したようなコンホメーションをとることにより、その立体選択性を発現している可能性が示唆された。そこで著者は、Kuzuharaらにより報告されているアンサ型分子不斉[3a]を合わせ持つモデル化合物 *S,R*-**12** と *S,S*-**12** をデザインし、重複不斉誘起効果による立体選択性の向上を目指した（Fig. 12）。アンサ型分子不斉においては、不斉源が反応点と遠いためアンサ環が直接立体障害となるのではなく、分子が金属イオンとのキレーションにより二量体を形成することで立体選択性を発現することがKuzuharaらにより報告されている。[3f), 注)] したがって、著者のモデル化合物 *S,R*-**12** と *S,S*-**12** においても、アンサ環は直接立体障害として働く

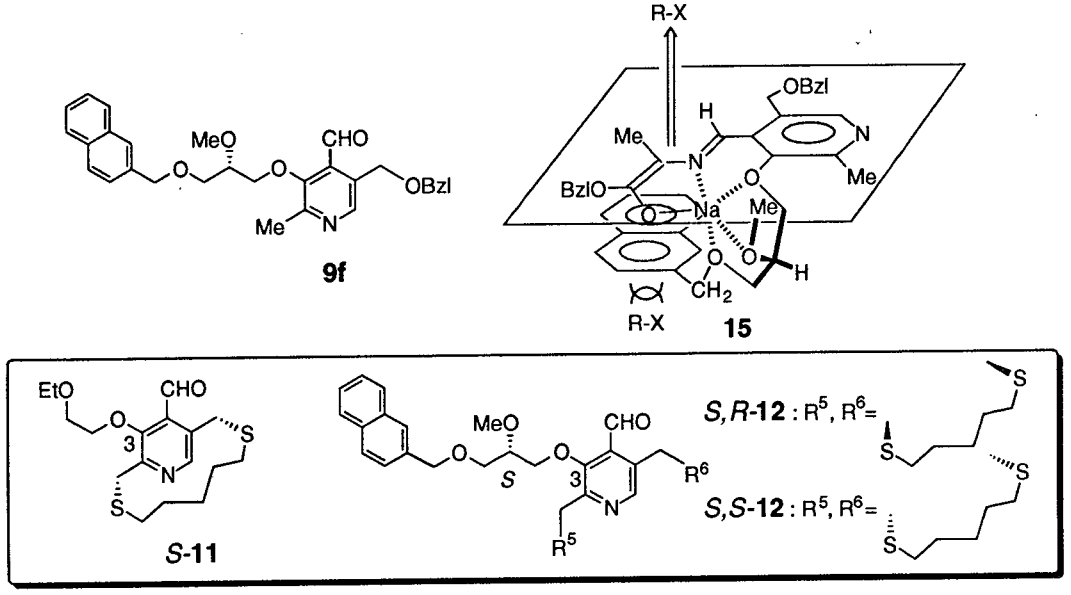
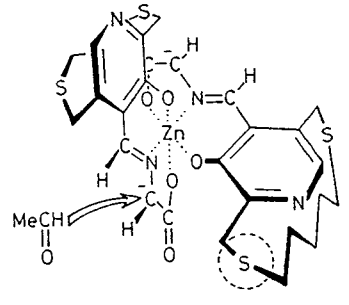


Fig. 12. Pyridoxal model compounds *S*-**11**, *S,R*-**12**, and *S,S*-**12** having an ionophore function and a chiral ansa- structure.

注) アンサ型モデル化合物を用いたアルドール反応の立体選択性は、右に示した図のように、Zn^{2+}とキレートを介して二量体を形成することで、アセトアルデヒドの速度論的に制御された立体選択的攻撃によって説明されている。



のではなく、3位のキラルな側鎖のコンホメーションを制御することにより、高い面選択性発現を誘起することが期待できる。

まず初めに、重複不斉誘起効果を期待したモデル化合物の開発の前段階として、アンサ型分子不斉が3位側鎖におよぼす影響を調べる目的で、リチウムイオン選択的捕捉能を示した3-エトキシエトキシ基を導入したキラルなアンサ型モデル化合物 ***S*-11** について検討することにした（第三章、第二節）。次にこれらの結果を踏まえ、3位のキラルな側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つモデル化合物 ***S,R*-12** と ***S,S*-12** の開発へと展開していくこととした（第三章、第三節）。

第一節　3位キラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つピリドキサールモデル化合物の合成

S*-配置のアンサ型アルデヒド体 *S*-32** は文献 [3a] に従い合成し、ジメチルアセタール化することで、S*-33** を合成した。一方、*R*-配置のアンサ型化合物 ***R*-33** は、母液

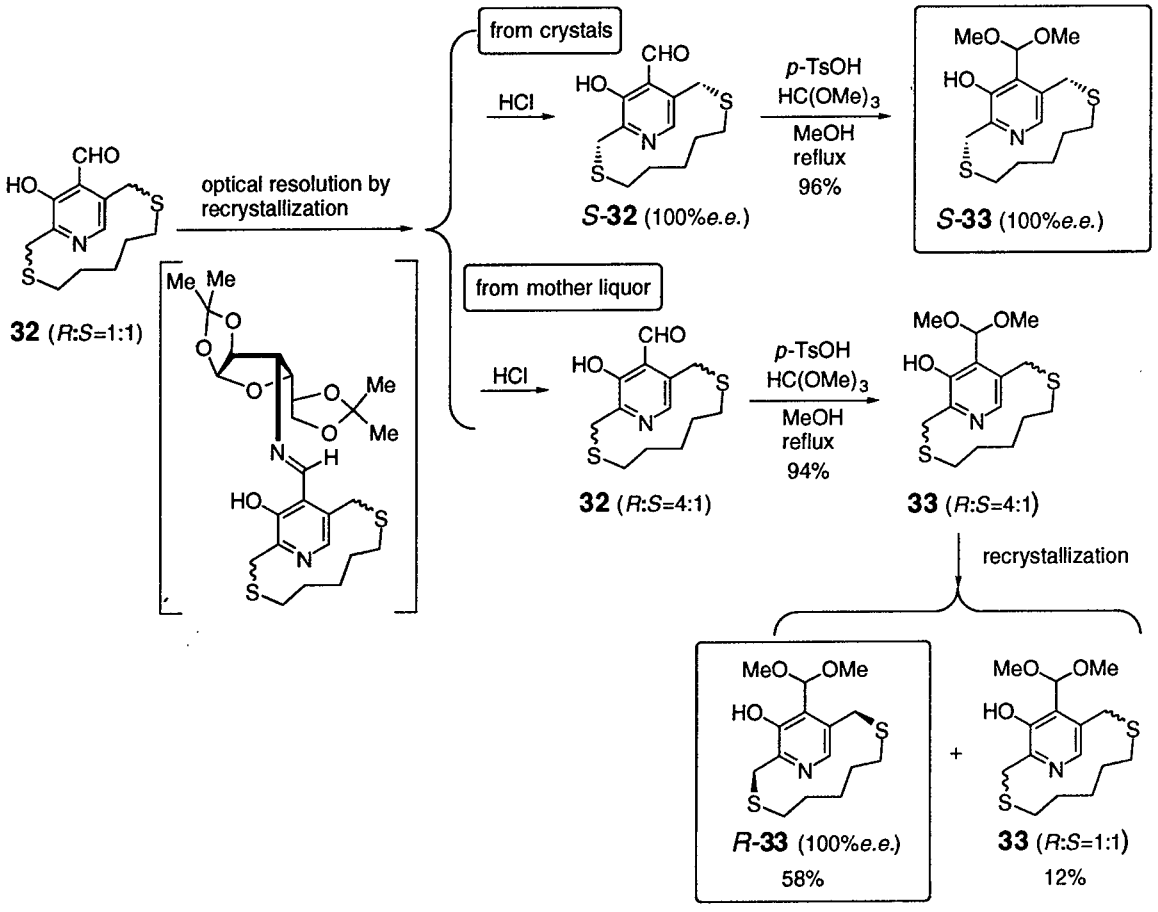


Chart 16

から回収されたアルデヒド体　**32**（*R*:*S*=4:1）をジメチルアセタール化した後、再結晶して生成した形状の異なる二種の結晶を分けることで得られた（Chart 16）。

二種のジメチルアセタール体 *R*-**33**、*S*-**33** の3位に側鎖を導入した後、脱ジメチルアセタール化することによって、3位にエトキシエトキシ基を有するアンサ型PLPモデル化合物 *S*-**11** と3位にキラルな側鎖を有するアンサ型PLPモデル化合物 *S,R*-**12**、*S,S*-**12** を合成した（Chart 17）。モデル化合物 *S*-**11**、*S,R*-**12**、*S,S*-**12** の光学純度は、キラルなL-アラニンベンジルエステルから形成されるアルドイミンの^{1}H-NMRスペクトルを測定することで、光学的に純粋であることを確認した。

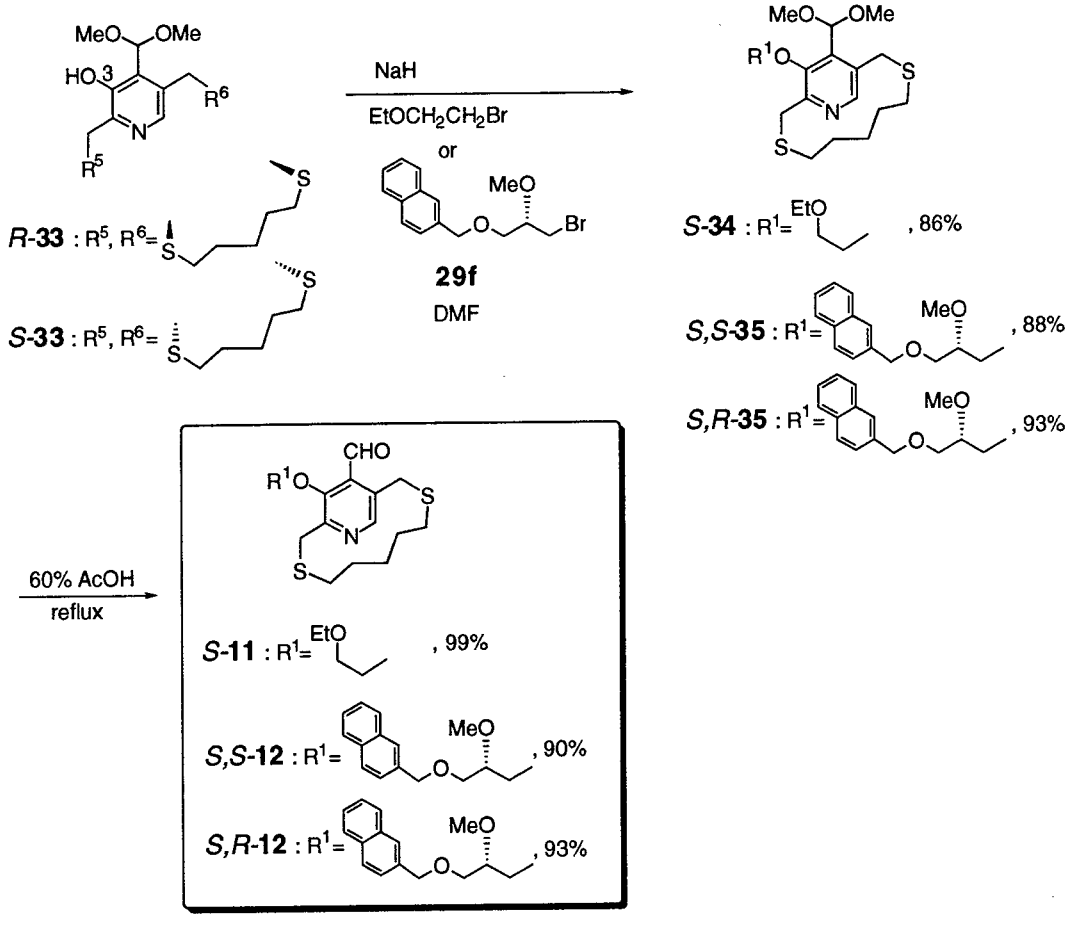


Chart 17

第二節　3位にエトキシエトキシ基を有するキラルなアンサ型ピリドキサールモデル化合物の反応

すでに著者は、3位にエトキシエトキシ基を導入したアキラルなモデル化合物　**4c**

を合成し、それを用いたアミノ酸α位アルキル化反応について検討してきた（第一章）。エトキシエトキシ基を導入した**4c**での反応は、相間移動触媒非存在下、塩基として水酸化リチウムを用いた場合、最も短時間で反応が進行した。これは、この分子自身がイオノフォア活性を有しており、リチウムイオンが選択的に捕捉されたためと考えられる。つまり、エトキシエトキシ基は面選択性発現に不可欠な反応遷移状態の固定化を、リチウムイオンとのキレーションにより達成する働きがある。そこで重複不斉誘起効果を期待したモデル化合物の開発の前段階として、このような働きがあるエトキシエトキシ基とアンサ型分子不斉を組み合わせたモデル化合物*S*-**11**について調べることにした。

第一項　3位にエトキシエトキシ基を有するキラルなアンサ型ピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルの立体選択的α-アルキル化反応

アルドイミン**13A**、**13B**は、*S*-**11**をアラニン、グリシンそれぞれのベンジルエステルと反応させることで定量的に調製できた（Chart 18）。

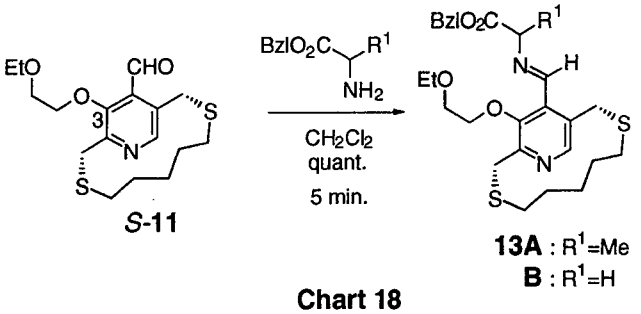


Chart 18

まず初めに、アルドイミン　**13A**　のα-ベンジル化反応を、種々の塩基（LiOH、NaOH、KOH、LDA、NaH）を用いて検討した（Chart 19、Table 6）。相間移動触媒非存在下、塩基として水酸化アルカリ金属を用いて反応を行ったところ、KOHでは、反応はほとんど進行しなかったが、NaOHとLiOHでは、約3時間で反応が進行した（Runs 1-3）。α位がベンジル化されたアルドイミン **36A** を加水分解することにより、α位がベンジル化されたアミノ酸エステル **7b** が得られ、モデル化合物 *S*-**11** も回収された。立体選択性に関しては、LiOHを用いた場合が最も良く、 76%*e.e.* で*S*-配置のアミノ酸エステル**7b**が優先して生成した（Run 1）。また、NaOHでは、

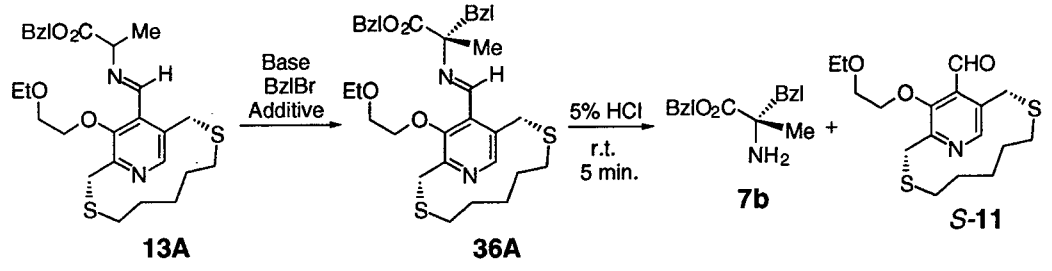


Chart 19

Table 6. The alkylation of the imine **13A** with benzyl bromide

Run	Reaction conditions					Amino ester **7b**		
	Base (6.0 eq.)	Additive (0.2 eq.)	Solvent	Temp. / °C	Time / hr.	Isolated yield / %	*e.e.* / %	Config.
1	LiOH	—	CH_2Cl_2	r.t.	3	77 [a]	76	*S*
2	NaOH	—	CH_2Cl_2	r.t.	3	29 [a]	22	*S*
3	KOH	—	CH_2Cl_2	r.t.	3	trace	—	—
4	LiOH	$BzlN^+Et_3Cl^-$	CH_2Cl_2	r.t.	1	46 [a]	55	*S*
5	LiOH	12-crown-4	CH_2Cl_2	r.t.	1.5	59 [a]	52	*S*
6	LDA	—	THF	-78	20	trace	—	—
7	NaH	—	THF	-78	20	39 [a]	42	*S*

[a]PLP model compound *S*-**11** was recovered in 68-89% yields.

22%*e.e.* とアミノ酸の光学純度が低下し、金属イオンの種類によって、立体選択性が変化するという結果が得られた。

一方、相間移動触媒として塩化ベンジルトリエチルアンモニウムや 12-クラウン-4 を加え、LiOHを用いて反応を行なったところ、得られたアミノ酸エステルの光学純度は低下し、リチウムイオンとアルドイミン **13A** とのキレーションが立体選択性発現に重要であることがわかった（Runs 4, 5）。以上のように、3位にエトキシエトキシ基を有するキラルなアンサ型PLPモデル化合物 *S*-**11** が、先のモデル化合物 **4c** と同様にリチウムイオン選択性を示したのは、エトキシエトキシ基とイミノエステル部からなる空間が、リチウムイオンのイオン半径（4配位で 59 pm）に最も適しているためと考えられる。

次に種々のアルキル化剤との反応を、相間移動触媒非存在下、塩基としてLiOHを用いて検討した（Chart 20、Table 7）。4-ニトロベンジルブロミド、アリルブロミド、プロパルギルブロミド、ブロモ酢酸エチルなどの活性なアルキル化剤と反応させ、対応するアミノ酸エステルを 52-68%*e.e.* の光学収率で合成できた。このように、本反応は、塩基としてLiOHを用いた場合、最も立体選択性が良く、また、アルキル化

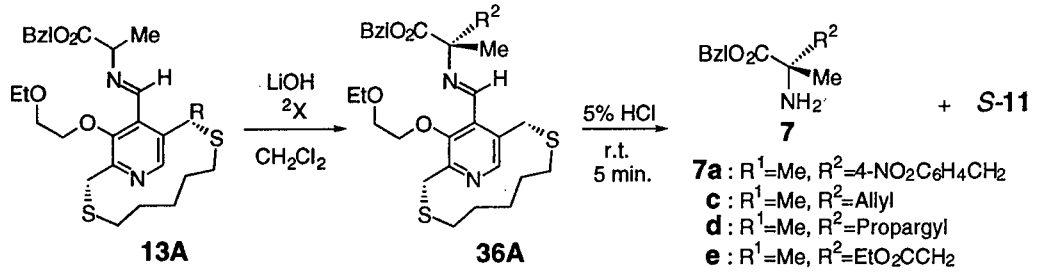


Chart 20

Table 7. The alkylation of the imine **13A**

Run	Reaction conditions [a]			Amino ester **7**			
	R^2X	Temp. / °C	Time / hr.	Product	Isolated yield [b] / %	*e.e.* / %	Config.
1	4-nitrobenzyl bromide	0	3	**7a**	63	68	*S*
2	allyl bromide	0	3	**7c**	66	66	*S*
3	propargyl bromide	-15	7	**7d**	83	66	*S*
4	ethyl bromoacetate	-15	7	**7e**	60	52	*S*

[a] All runs were carried out in CH_2Cl_2. [b] PLP model compound *S*-**11** was recovered in 71-94% yields.

剤をかえることで、種々の非天然型α-アミノ酸エステル合成に適応可能であることがわかった。

第二項　3位にエトキシエトキシ基を有するキラルなアンサ型ピリドキサールモデル化合物に対応したアルドイミン誘導体のリチウム錯体構造の解析

グリシンベンジルエステルから形成されるアルドイミン **13B** とリチウムイオンとの相互作用を、重アセトニトリルを溶媒に用いて、リチウムイオン源に過塩素酸リチウムを用いて、^{1}H-NMRスペクトルで調べた（Fig. 13）。第一章、第一節で述べた **5Ac** の場合と同様に、滴定実験により、リチウムイオンがイミノエステル部とエトキシエトキシ基上のヘテロ原子に配位していることがわかり、連続変化法 [12] による錯体形成実験から、**13B** とリチウムイオンとが1：1の錯体を形成していることがわかった。また、過塩素酸リチウム添加前に一重線で観測されていたアミノ酸のα位のメチレンプロトンシグナルが、過塩素酸リチウム添加後にはAB型四重線に分裂したことから、リチウムイオンとのキレーションによりイミノエステル部のコンホメーションが固定化され、その結果、立体選択性発現につながったものと考えている。

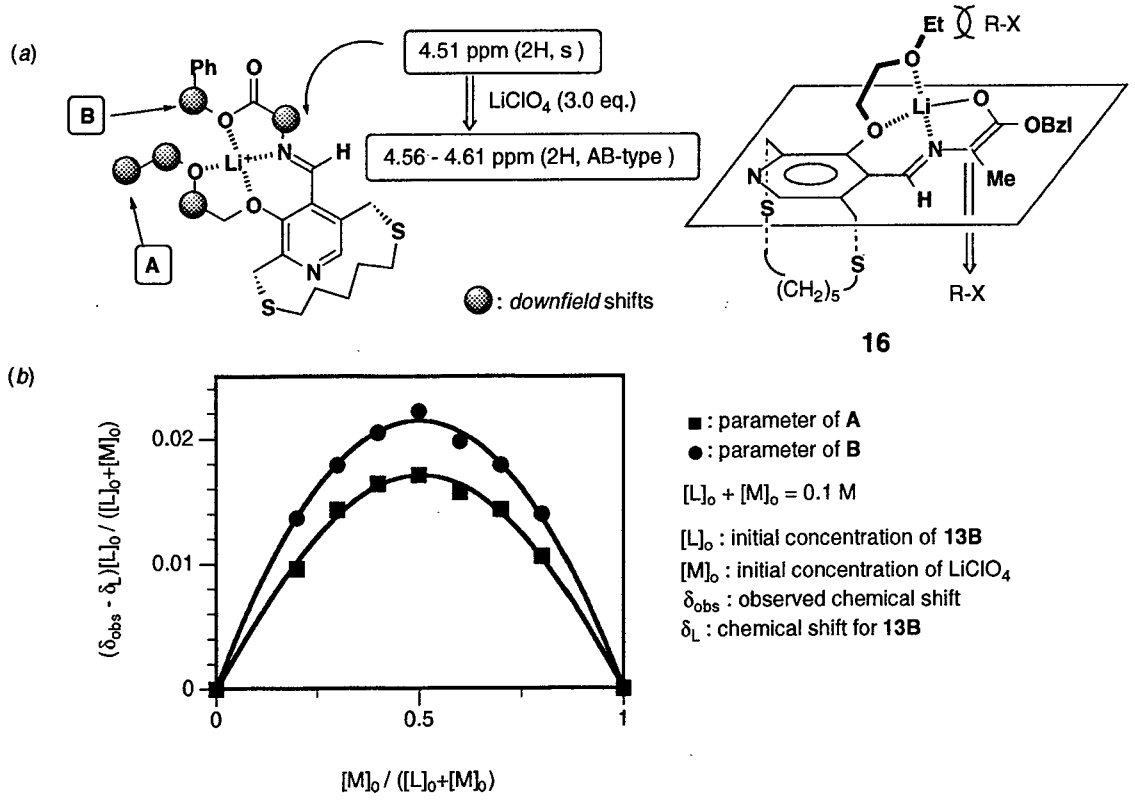


Fig. 13. ^{1}H-NMR studies of **13B** in addition of $LiClO_4$. (*a*) The spectral change and the transition state **16**. (*b*) A continuous variation method.

これらの結果をもとに、反応遷移状態に関して考察してみると、**16** に示したように、リチウムイオンが立体電子的に安定な正四面体4配位構造[15]を立体反発によりアンサ架橋部と反対側で形成し、エトキシエトキシ基のエチル基部分との立体障害によりアンサ架橋部側からアルキル化剤が接近することにより、*S*-配置のアミノ酸が優先して得られたものと考えることができる。このように、本反応ではアンサ環自身が直接アルキル化剤との立体障害として働くのではなく、3位エトキシエトキシ基のコンホメーションをアンサ架橋部と反対側に制御し、その結果、立体選択性を発現させるという間接的な働きをしたと考えられることから、さらに、3位に不斉を有する側鎖を持つ化合物との重複不斉誘起効果への発展が期待される。

第三節　3位キラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つキラルなピリドキサールモデル化合物を用いたアミノ酸エステルの立体選択的α-アルキル化反応

最後に、不斉源として3位のキラルな側鎖とアンサ型分子不斉とを合わせ持つモデ

ル化合物 *S,S*-**12** と *S,R*-**12** の重複不斉誘起効果について検討した。

アルドイミン *S,S*-**14A**、*S,R*-**14A**、*S,R*-**14B** は、*S,S*-**12** あるいは *S,R*-**12** をアミノ酸ベンジルエステルと反応させることで定量的に調製できた（Chart 21）。

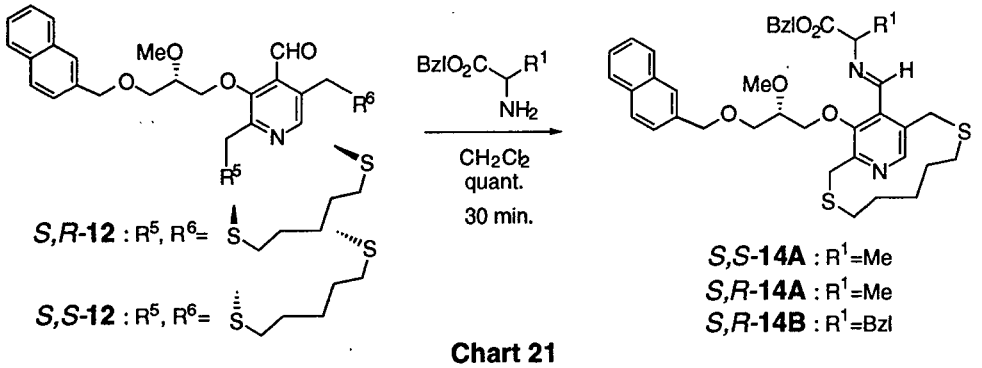
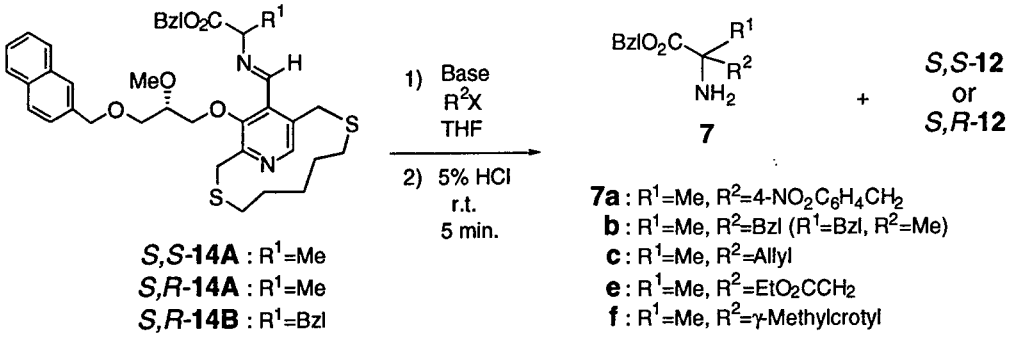
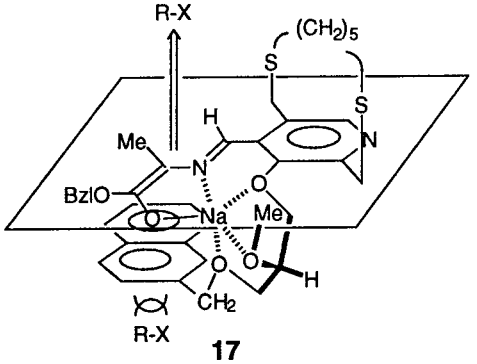


Chart 21

アルドイミン *S,S*-**14A**、*S,R*-**14A**、*S,R*-**14B** について同様にアミノ酸の α-アルキル化反応を検討した（Chart 22、Table 8）。アンサ型分子不斉の絶対配置が異なる *S,S*-**14A** と *S,R*-**14A** について、塩基としてNaHを用い比較した（Runs 1, 2）。これまでの実験結果から、*S*-配置の3位側鎖からは*R*-配置のアミノ酸エステルが、一方、





17

Chart 22

Table 8. The alkylation of the imines *S,S*-**14A**, *S,R*-**14A**, and *S,R*-**14B**

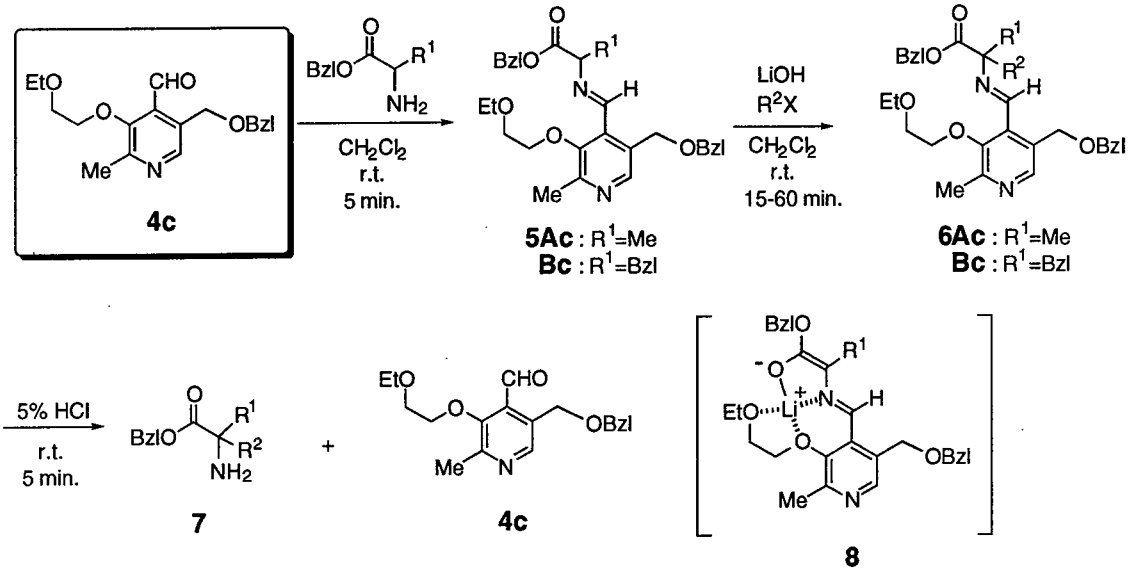
Run	Imine		R^2X	Base[a]	Amino ester **7**			
	Compound	R^1			Product	Isolated yield[b] / %	*e.e.* / %	Config.
1	*S,S*-**14A**	Me	benzyl bromide	NaH	**7b**	40	8	*R*
2	*S,R*-**14A**	Me	benzyl bromide	NaH	**7b**	41	96	*R*
3	*S,R*-**14A**	Me	benzyl bromide	LDA	**7b**	32	55	*R*
4	*S,R*-**14A**	Me	4-nitrobenzyl bromide	NaH	**7a**	52	84	*R*
5	*S,R*-**14A**	Me	allyl bromide	NaH	**7c**	39	82	*R*
6	*S,R*-**14A**	Me	ethyl bromoacetate	NaH	**7e**	70	30	*R*
7	*S,R*-**14A**	Me	γ-methylcrotyl bromide	NaH	**7f**	40	90	*R*
8	*S,R*-**14B**	Bzl	methyl iodide	NaH	**7b**	33	90	*S*

[a]All runs were carried out in THF at -78→0°C. [b]PLP model compound *S,S*-**12** or *S,R*-**12** was recovered in 66-86% yields.

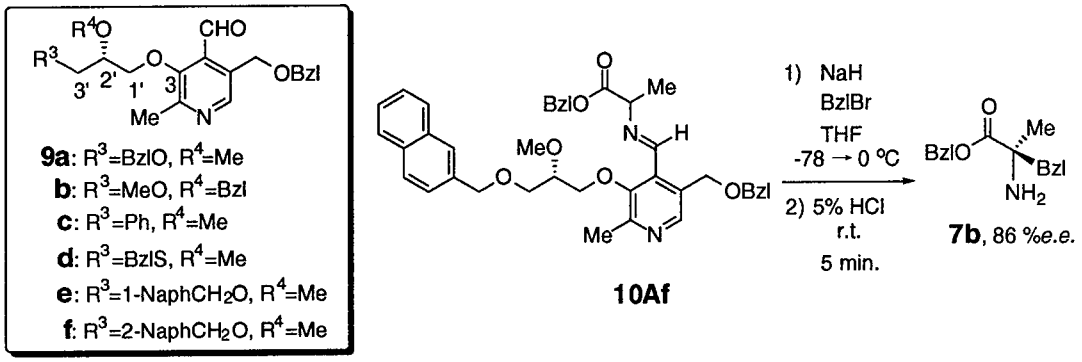
S-配置のアンサ型化合物からは*S*-配置のアミノ酸エステルが優先的に得られることが明らかとなった。3位側鎖部分の側鎖キラリティーとアンサ環部分のキラリティーとがミスマッチペアーとなると考えられる *S,S*-**14A** では、予想通り立体選択性は低下し、ほぼラセミ体のアミノ酸エステル **7** が得られたのに対し、マッチペアーとなる *S,R*-**14A** では、高立体選択的に反応が進行し、最高 96%*e.e.* の光学純度が得られた。これは **17** に示したように、*S,R*-**12** においても *S*-**11** の場合と同様に、アンサ型分子不斉が直接立体障害として働くのではなく、キラルな3位側鎖のコンホメーションをアンサ環と反対側で固定化し、2-ナフチル基による遮蔽効果を上昇させたためと考えられる。また塩基としてLDAを用いた場合、不斉収率が低下し、ナトリウムイオンとのキレーションが立体選択性発現に重要であることがわかった。さらに、種々の活性なアルキル化剤との反応を検討したところ、ブロモ酢酸エチルとの反応を除き、いずれの場合も先のモデル化合物 **9f** より光学収率が上昇した（Runs 4-8）。このように、*R*-配置のアンサ型分子不斉の間接的な関与により、ナトリウムイオンが配位したキラルな3位側鎖のコンホメーションを制御することにより、高い不斉誘起能を持つモデル化合物の開発に成功した。

結論

1) 金属イオン捕捉能を期待して、ピリドキサールの3位をエトキシエトキシ化したモデル化合物 **4c** を合成した。このモデル化合物はリチウムイオン選択的捕捉能を示し、アミノ酸エステルの α-アルキル化反応に応用したところ、塩基としてLiOHを用いた場合が最も速やかに反応が進行した。対応するアルドイミンのリチウム錯体の構造を解析した結果、リチウムイオンがエトキシエトキシ基とイミノエステル部に配位し捕捉されていることが判明した。

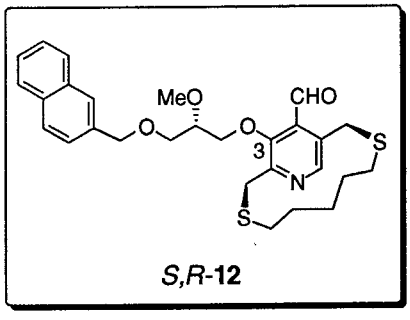


2) 金属イオンの異なる塩基を使い分けることで、アミノ酸エステルの両エナンチオマーを合成することを狙い、金属イオンの種類によって異なるキレート構造を形成できるキラルな側鎖として、光学活性グリセロール誘導体から合成した側鎖を

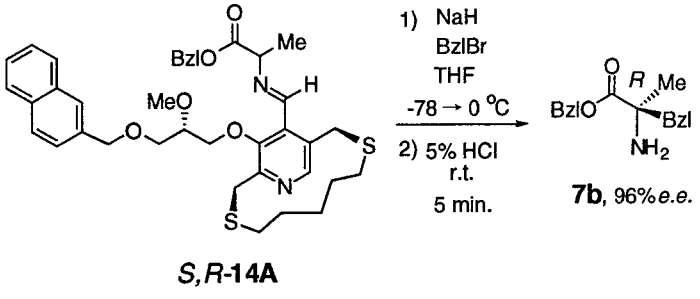


ピリドキサールの3位に導入したモデル化合物 **9a-f** を合成した。3位にキラルな側鎖を持つモデル化合物 **9a-f** について、金属イオンの種類の異なる種々の塩基を用いてα-アルキル化反応を検討したところ、モデル化合物 **9f** とNaHを組み合わせた場合、最も高い立体選択性を示し、 86%*e.e.* の光学収率でアラニンベンジルエステルのα-ベンジル化反応が進行した。

3) 最後に立体選択性の向上を目指し、重複不斉誘起効果を期待してキラル側鎖とアンサ型分子不斉を合わせ持つモデル化合物 ***S,R*-12** を合成した。***R***-配置のアンサ構造を有するアルドイミン ***S,R*-14A** は、側鎖部分のキラリティーとアンサ環部分のキラリティーとがマッチして、塩基としてNaHを用いた場合、96%*e.e.* の光学収率でアラニンベンジルエステルのα-ベンジル化反応が進行した。



***S,R*-12**



***S,R*-14A**

7b, 96%*e.e.*

謝辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を承りました、大阪大学薬学部　今西　武教授に心から感謝いたします。

研究の討論に加わり、有益な御助言と御指導を頂きました大阪大学薬学部　土井健史助教授、宮下　和之博士、小比賀　聡修士に深く感謝いたします。

実験に際し、御協力いただきました近藤　勝紀修士、黒住　千秋氏、田井　国憲氏をはじめとして、大阪大学薬学部薬化学教室の諸氏に感謝いたします。

また元素分析並びに質量分析スペクトルの測定を行って頂きました元井　律子技官、千原　容子技官、並びに藤原　久美子技官に感謝いたします。

実験の部

融点（mp）は柳本融点測定器を用いて測定し、すべて未補正である。旋光度（$[\alpha]_D$）は日本分光DIP-370型旋光度計を用いて測定した。赤外線吸収（IR）スペクトルは、日本分光 A-102 型分光度計、あるいは日本分光 FT/IR-200 型分光度計を用いて測定した。水素核磁気共鳴（^{1}H-NMR）スペクトルは、Varian VXR-200 型（200 MHz）、日立R-250HT 型（250 MHz）、日本電子EX-270 型（270 MHz）、日本電子GX-500型（500 MHz）を用い、tetramethylsilane（TMS）を内部標準として測定した。分裂様式の記載は、singlet、doublet、triplet、quartet、multipletをそれぞれs、d、t、q、mと略した。炭素核磁気共鳴（^{13}C-NMR）スペクトルは、Varian VXR-200 型（50.3 MHz）、日本電子 EX-270 型（67.8 MHz）を用い、クロロホルム-*d* を内部標準（77.00 ppm）として測定した。質量分析（MS）スペクトルは島津GCMS QP1000を用いて、高分解能質量分析（High-resolution MS）スペクトルは日本電子 JMS-D300を用いて測定した。円二色性（CD）スペクトルは、日本分光 J-500A 型円二色性分散計を用いて測定した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーの吸着剤は、E. Merck Kieselgel 60（0.063-0.200 mm）、及び富士シリシア化学 BW-127ZH（0.053-0.150 mm）、アミノプロピルシリカゲルとして富士シリシア化学NH-DM1020を用いた。

第一章第一節の実験項

5-(Benzyloxymethyl)-3-hydroxy-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (4a)

化合物 **19** [11]（698 mg, 2.69 mmol）のクロロホルム（5 ml）溶液に、二酸化マンガン（936 mg, 10.8 mmol）を加え、室温で20時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製し、**4a**（643 mg, 93%）を得た。

無色結晶. mp 39-40 ℃. IR ν (KBr): 3040 (OH), 1662 (CHO), 1603 (aromatic), 1496 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.54 (3H, s, 2-CH_3), 4.58, 4.74 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 7.21-7.46 (5H, m, aromatic H), 8.20 (1H, s, 6-H), 10.40 (1H, s, CHO), 11.46

(1H, s, OH). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 18.73, 66.43, 72.48, 120.28, 127.84, 128.00, 128.47, 129.55, 136.95, 139.58, 152.56, 153.86, 197.12. EI-MS *m/z* (%): 257 (M^+, 5.6), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{15}H_{15}NO_3$: 257.1050, Found : 257.1050.

5-(Benzyloxymethyl)-3-hydroxy-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (20)

化合物 **4a**（19.0 g, 73.9 mmol）の無水メタノール（70 ml）溶液に、オルトギ酸メチル（70 ml）と触媒量の*p*-トルエンスルホン酸を加え、12時間加熱還流した。溶媒留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、**20**(21.0 g, 94%)を得た。

無色油状物. IR ν (KBr): 3321 (OH), 1600 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.44 (3H, s, 2-CH_3), 3.30 (6H, s, OCH_3), 4.22, 4.48 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2) , 5.78 (1H, s, C<u>H</u>$(OCH_3)_2$), 7.23-7.40 (5H, m, aromatic H), 7.82 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 18.99, 53.77, 67.04, 71.81, 102.59, 125.21, 127.59, 127.72, 128.19, 128.28, 137.45, 140.44, 149.25, 150.16. EI-MS *m/z* (%): 303 (M^+, 0.8), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{17}H_{21}NO_4$: 303.1468, Found: 303.1460.

5-(Benzyloxymethyl)-3-methoxy-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (21b)

窒素気流下、水素化ナトリウム（60% in oil, 872 mg, 21.8 mmol）をペンタンで3回洗浄した後、無水DMF（10 ml）懸濁溶液とし、**20**（6.00 g, 19.8 mmol）の無水DMF（30 ml）溶液を加え、室温で1時間撹拌した。ヨウ化メチル（1.48 ml, 23.8 mmol）を滴下後、室温で10時間撹拌した。反応液に水を加えてエーテルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製し、**21b**（2.89 g, 46%）を得た。

無色油状物. IR ν (KBr): 1590 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:

2.52 (3H, s, 2-CH_3), 3.40 (6H, s, $CH(OC\underline{H}_3)_2$), 3.74 (3H, s, 3-OCH_3), 4.60, 4.82 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 5.56 (1H, s, $C\underline{H}(OCH_3)_2$), 7.40-7.47 (5H, m, aromatic H), 8.52 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.20, 55.83, 61.70, 66.99, 72.48, 101.75, 127.47, 127.65, 128.26, 131.17, 136.65, 138.30, 145.29, 151.89, 151.97. EI-MS *m/z* (%): 318 (M^++H, 0.1), 194 (100). High-resolution MS Calcd for $C_{18}H_{24}NO_4$ (M^++H): 318.1705, Found: 318.1705.

5-(Benzyloxymethyl)-3-(2-ethoxyethoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (21c)

ヨウ化メチルのかわりに2-ブロモエチルエチルエーテルを用いて、**21b**の合成法と同様の操作により、**21c**（78%）を合成した。

無色油状物. IR ν (KBr): 1591 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.28 (3H, t, *J*=6.6 Hz, $OCH_2C\underline{H}_3$), 2.52 (3H, s, 2-CH_3), 3.40 (6H, s, $CH(OC\underline{H}_3)_2$), 3.62 (2H, q, *J*=6.6 Hz, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.78 (2H, t, *J*=4.6 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2OEt$), 3.96 (2H, t, *J*=4.6 Hz, $OC\underline{H}_2CH_2OEt$), 4.60, 4.86 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2) , 5.74 (1H, s, $C\underline{H}(OCH_3)_2$), 7.22-7.62 (5H, m, aromatic H), 8.54 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 15.08, 19.08, 55.68, 66.63, 66.87, 69.22, 72.37, 73.82, 101.34, 127.29, 127.49, 128.11, 131.36, 136.78, 138.27, 145.11, 150.49, 151.57. EI-MS *m/z* (%): 376 (M^++H, 0.4), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{21}H_{30}NO_5$ (M^++H): 376.2124, Found: 376.2141.

5-(Benzyloxymethyl)-3-methoxy-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (4b)

化合物 **21b**（2.11 g, 6.66 mmol）の酢酸-水溶液（3:2, 10 ml）を20時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、**4b**（1.62 g, 90%）を得た。

無色油状物. IR ν (KBr): 1700 (CHO), 1585 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.56 (3H, s, 2-CH_3), 3.84 (3H, s, 3-OCH_3), 4.62, 4.82 (each 2H, s, benzylic H

and 5-CH_2), 7.17-7.43 (5H, m, aromatic H), 8.60 (1H, s, 6-H), 10.52 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 18.70, 62.84, 67.11, 72.84, 127.44, 127.49, 128.16, 131.13, 131.66, 137.54, 144.22, 153.88, 155.18, 191.58. EI-MS *m/z* (%): 271 (M^+, 0.7), 180 (M^+-Bzl, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{16}H_{17}NO_3$: 271.1209, Found: 271.1209.

5-(Benzyloxymethyl)-3-(2-ethoxyethoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (4c)

化合物 **4b**の合成法と同様の操作により、**4c**（75%）を合成した。

無色結晶. mp 32-33 °C (hexane-ether). IR ν (KBr): 1700 (CHO), 1585 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, *J*=7.3 Hz, $OCH_2C\underline{H}_3$), 2.60 (3H, s, 2-CH_3) 3.54 (2H, q, *J*=7.3 Hz, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.76 (2H, t, *J*=4.3 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2OEt$), 4.10 (2H, t, *J*=4.3 Hz, $OC\underline{H}_2CH_2OEt$), 4.64, 4.86 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 7.28-7.42 (5H, m, aromatic H), 8.64 (1H, s, 6-H), 10.60 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 14.90, 19.19, 66.63, 67.34, 69.10, 72.97, 74.82, 127.56, 127.58, 128.28, 131.14, 131.83, 137.73, 144.34, 153.92, 154.41, 192.54. EI-MS *m/z*(%): 329 (M^+, 0.5), 91 (Bzl^+, 100). *Anal.* Calcd for $C_{19}H_{23}NO_4$: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25. Found: C, 69.19; H, 6.99; N, 4.27.

第一章第三節の実験項

アルドイミンの合成の一般的方法

PLPモデル化合物（0.389 mmol）の無水ジクロロメタン（2 ml）溶液に、アミノ酸ベンジルエステル（0.389 mmol）の無水ジクロロメタン（2 ml）溶液を加え、室温で5分撹拌後、溶媒を留去した。残渣をベンゼンで3回共沸し、対応するアルドイミンを定量的に得た。

^{1}H-NMRによる滴定実験

NMRサンプルチューブ内で、アルドイミン **5Ac**（49.0 mg, 0.100 mmol）のアセトニトリル-d_3（1.0 ml）溶液を調整し、過塩素酸リチウム（0.25 eq、0.50 eq、0.75 eq、

1.00 eq、1.50 eq、2.00 eq、3.00 eq、4.00 eq）を加え、^{1}H-NMRスペクトルの測定を行った。その結果を Fig. 7 の (*a*) に示した。

NOE測定

NMRサンプルチューブ内で、アルドイミン **5Ac**（5.0 mg, 0.010 mmol）のアセトニトリル-d_3（0.5 ml）溶液を調整し、過塩素酸リチウム（6.00 eq）を加え、^{1}H-NMRスペクトルの測定を行った。その結果を Fig. 7 の (*a*) に示した。

連続変化法による 5Ac のリチウム錯体の形成

アルドイミン **5Ac** と過塩素酸リチウムのそれぞれを0.2 Mの無水アセトニトリル-d_3 溶液とし、NMRサンプルチューブ内で、計0.5 ml（**5Ac** と過塩素酸リチウムの濃度の総和は0.2 M）になるように一連の試料溶液を調整した。各試料の^{1}H-NMRスペクトルの測定を行った。測定値を Table 9 にまとめ、そのプロットを Fig. 7 の (*b*) に示した。

Table 9. A continuous variation method by ^{1}H-NMR studies of **5Ac** before and after addition of $LiClO_4$.

Run	$[M]_0 / ([L]_0+[M]_0)$ [a]	$[L]_0 + [M]_0$ / M	$(\delta_{obs} - \delta_L)[L]_0 / ([L]_0+[M]_0)$ / ppm [b]	
			Proton of **A** [c]	Proton of **B** [c]
1	0.00	0.20	0.0	0.0
2	0.20	0.20	0.027	0.013
3	0.30	0.20	0.038	0.018
4	0.40	0.20	0.049	0.022
5	0.50	0.20	0.052	0.023
6	0.60	0.20	0.049	0.022
7	0.70	0.20	0.040	0.017
8	0.80	0.20	0.029	0.011
9	1.00	0.20	0.0	0.0

[a] $[L]_0$: initial concentration of **5Ac**, $[M]_0$: initial concentration of $LiClO_4$. [b] δ_{obs} : observed chemical shift, δ_L : chemical shift for **5Ac**. [c] A and B were shown in Fig. 7.

第二章第一節

(*S*)-3-Benzyloxy-1-(*t*-butyldiphenylsiloxy)-2-propanol (26a)

窒素気流下、文献に従い合成した **25** [13]（1.00 g, 3.21 mmol）、ベンジルアルコール（1.00 ml, 9.62 mmol）、トロピリウムテトラフルオロボレート(40 mg, 0.22 mmol)

の混合物を、70 ℃下、3時間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10）で精製し、**26a** [16]（902 mg, 67%）を得た。

化合物 **26b, e, f** は、**26a** の合成法と同様の操作により合成した。

(*S*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-3-methoxy-2-propanol (26b)

(69%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{26}$ -0.33° (c 5.23, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3455 (OH), 1589 (aromatic), 1488 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07 (9H, s, *t*-Bu), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.40-3.48 (2H, m, 3-H), 3.67-3.82 (2H, m, 1-H), 3.90 (1H, m, 2-H), 7.32-7.55 (6H, m, aromatic H), 7.62-7.75 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.22, 26.79, 59.09, 64.76, 70.63, 73.45, 127.70, 129.75, 133.11, 135.48. EI-MS *m/z*(%): 287 (M^+-*t*-Bu, 2.5), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{16}H_{19}O_3Si$ (M^+-*t*-Bu): 287.1104, Found: 287.1106.

(*S*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-3-(1-naphthylmethoxy)-2-propanol (26e)

(68%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ +1.7° (c 1.18, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3454 (OH), 1598 (aromatic), 1589 (aromatic), 1510 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04 (9H, s, *t*-Bu), 3.60-3.66 (2H, m, 3-H), 3.69 (2H, d, *J*=6.1 Hz, 1-H), 3.89 (1H, m, 2-H), 4.98 (2H, s, $NaphCH_2$) 7.28-7.62 (14H, m, aromatic H), 7.78-7.90 (2H, m, aromatic H), 8.06 (1H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.20, 26.80, 64.73, 70.78, 70.89, 71.87, 123.89, 125.11, 125.76, 126.21, 126.47, 127.72, 128.52, 128.69, 129.73, 131.65, 133.13, 133.40, 133.71, 135.50. EI-MS *m/z*(%): 412 (M^+-*t*-BuH, 0.2), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{26}H_{24}O_3Si$ (M^+-*t*-BuH): 412.1495, Found: 412.1513.

(*S*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-3-(2-naphthylmethoxy)-2-propanol (26f)

(74%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{23}$ -2.0° (c 2.12, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3460 (OH), 1602 (aromatic), 1587 (aromatic), 1509 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03 (9H, s, *t*-Bu), 3.50-3.66 (2H, m, 3-H), 3.71 (2H, d, *J*=6.5 Hz, 1-H), 3.93 (1H, m, 2-H), 4.68 (2H, s, NaphCH_2) 7.37-7.89 (17H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.23, 26.79, 64.75, 70.80, 70.94, 73.48, 125.66, 125.86, 126.07, 126.45, 127.67, 127.73, 127.85, 128.18, 129.76, 132.96, 133.12, 133.21, 135.45, 135.51. EI-MS *m/z* (%): 412 (M^+-*t*-BuH, <0.1), 141 (NaphCH_2^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{26}H_{24}O_3Si$ (M^+-*t*-BuH): 412.1495, Found: 412.1489.

(*S*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-3-phenyl-2-propanol (26c)

窒素気流下、マグネシウム（43.2 mg, 1.80 mmol）の無水ジエチルエーテル(10 ml)懸濁溶液に、氷冷下、フェニルブロミド（0.153 ml, 1.50 mmol）を滴下して、1時間室温で撹拌した。-45 ℃冷却下、この溶液をシアン化銅（134 mg, 1.50 mmol）の無水ジエチルエーテル（15 ml）懸濁溶液に加え、1時間撹拌した。化合物 **25**（156 mg, 0.500 mmol）の無水ジエチルエーテル（3 ml）溶液を、-45 ℃冷却下滴下し、3時間さらに同温度で冷却下撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：15）で精製し、**26c**（171 mg, 88%）を得た。

無色油状物. $[\alpha]_D^{24}$ -0.64° (c 1.40, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3450 (OH), 1589 (aromatic), 1495 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03 (9H, s, *t*-Bu), 2.76 (2H, d, *J*=6.0 Hz, 3-H), 3.58 (1H, dd, *J*=9.2, 13.6 Hz, 1-H), 3.65 (1H, dd, *J*=6.0, 13.6 Hz, 1-H), 3.93 (1H, m, 2-H), 7.11-7.50 (11H, m, aromatic H), 7.55-7.68 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.20, 26.82, 39.45, 66.96, 72.83, 126.23, 127.72, 128.32, 129.19, 129.76, 133.05, 135.48, 138.09. EI-MS *m/z* (%): 333 (M^+-*t*-Bu, 4.7), 199 (100). High-resolution MS Calcd for $C_{21}H_{21}O_2Si$ (M^+-*t*-Bu): 333.1312, Found: 333.1313.

(*R*)-1-Benzylthio-3-(*t*-butyldiphenylsiloxy)-2-propanol (26d)

ナトリウムメトキシドメタノール溶液 [金属ナトリウム（221 mg, 9.61 mmol）を無水メタノール（10.0 ml）中に溶解することにより調整] にベンジルメルカプタン（0.451 ml, 3.85 mmol）を滴下し、10分間撹拌後、**25**（1.00 g, 3.21 mmol）の無水ベンゼン（5 ml）溶液を滴下し、15分間撹拌した。溶媒留去後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10）で精製し、**26d**（1.31 g, 93%）を得た。

無色油状物. $[\alpha]_D^{26}$ -10.0° (c 1.43, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3464 (OH), 1600 (aromatic), 1589 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03 (9H, s, *t*-Bu), 2.53 (1H, dd, *J*=7.1, 13.9 Hz, 1-H), 2.60 (1H, dd, *J*=5.1, 13.9 Hz, 1-H), 3.65 (2H, d, *J*=5.1 Hz, 3-H), 3.71 (2H, s, benzylic H), 3.78 (1H, m, 2-H), 7.20-7.30 (5H, m, aromatic H), 7.32-7.45 (6H, m, aromatic H), 7.60-7.66 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.17, 26.79, 34.46, 36.42, 66.43, 70.45, 126.99, 127.72, 128.46, 128.82, 129.76, 132.93, 135.47, 138.03. EI-MS *m/z* (%): 379 (M^+-*t*-Bu, 4.2), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{22}H_{23}O_2SSi$ (M^+-*t*-Bu): 379.1188, Found: 379.1193.

(*S*)-3-Benzyloxy-1-(*t*-butyldiphenylsiloxy)-2-methoxypropane (27a)

窒素気流下、水素化ナトリウム（60% in oil, 3.81 g, 95.3 mmol）をペンタンで3回洗浄した後に、無水THF（30 ml）懸濁溶液とし、**26a**（36.4 g, 86.7 mmol）の無水THF（200 ml）溶液を加えて、室温で1時間撹拌した。氷冷下、ヨウ化メチル（6.48 ml, 104 mmol）を滴下後、室温で4時間撹拌した。反応液に水を加えて溶媒留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10）で精製し、**27a**（32.5 g, 86%）を得た。

無色油状物. $[\alpha]_D^{26}$ -7.1° (c 1.00, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1589 (aromatic), 1495 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.03 (9H, s, *t*-Bu), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.47 (1H, m, 2-H), 3.58 (1H, dd, *J*=6.3, 9.8 Hz, 3-H), 3.65 (1H, dd, *J*=4.2, 9.8 Hz, 3-H), 3.74 (2H, d, *J*=6.3 Hz, 1-H), 4.53, 4.57 (2H, AB q, *J*=12.6 Hz, benzylic H), 7.25-7.48 (11H, m, aromatic H), 7.61-

7.72 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.14, 26.74, 57.97, 62.73, 69.71, 73.35, 80.90, 127.44, 127.59 (2C), 128.25, 129.58, 133.42, 135.53, 138.23. EI-MS *m/z*(%): 377 (M^+-*t*-Bu, 2.4), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{23}H_{25}O_3Si$ (M^+-*t*-Bu): 377.1573, Found: 377.1574.

化合物 **27b** はヨウ化メチルのかわりにベンジルブロミドを用い、**27c-f** はヨウ化メチルを用い、**27a** の合成法と同様の操作により合成した。

(*S*)-2-Benzyloxy-1-(*t*-butyldiphenylsiloxy)-3-methoxypropane (27b)

(99%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{25}$ -11.3° (c 1.34, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1589 (aromatic), 1495 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04 (9H, s, *t*-Bu), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.45-3.75 (3H, m, 2- and 3-H), 3.77 (2H, d, *J*=6.1 Hz, 1-H), 4.63 (2H, s, benzylic H), 7.20-7.45 (11H, m, aromatic H), 7.62-7.72 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.13, 26.76, 59.09, 63.43, 72.04, 72.56, 78.53, 127.32, 127.53, 127.59, 128.16, 129.57, 133.37, 135.51, 138.62. EI-MS *m/z* (%): 377 (M^+-*t*-Bu, 0.5), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{23}H_{25}O_3Si$ (M^+-*t*-Bu): 377.1573, Found: 377.1571.

(*S*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-3-phenyl-2-methoxypropane (27c)

(93%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{21}$ -15.4° (c 1.39, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1589 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.07 (9H, s, *t*-Bu), 2.77 (1H, dd, *J*=6.9, 13.7 Hz, 3-H), 2.91 (1H, dd, *J*=6.2, 13.7 Hz, 3-H), 3.27 (3H, s, OCH_3), 3.44 (1H, m, 2-H), 3.60-3.68 (2H, m, 1-H), 7.15-7.45 (11H, m, aromatic H), 7.62-7.70 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.23, 26.85, 37.74, 57.94, 64.43, 83.04, 126.00, 127.62, 128.17, 129.38, 129.61, 133.46, 135.60, 138.91. EI-MS *m/z*(%): 347 (M^+-*t*-Bu, 11), 213 (100). High-resolution MS Calcd for $C_{22}H_{23}O_2Si$ (M^+-*t*-Bu): 347.1465, Found: 347.1465.

(*R*)-1-Benzylthio-3-(*t*-butyldiphenylsiloxy)-2-methoxypropane (27d)

(91%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{25}$ +4.5° (c 1.10, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1601 (aromatic), 1589 (aromatic), 1493 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.02 (9H, s, *t*-Bu), 2.58 (1H, dd, *J*=6.9, 14.4 Hz, 1-H), 2.65 (1H, dd, *J*=5.5, 14.4 Hz, 1-H), 3.33 (3H, s, OCH_3), 3.6-3.8 (3H, m, 2- and 3-H), 3.72 (2H, s, benzlic H) 7.18-7.46 (11H, m, aromatic H), 7.60-7.70 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.14, 26.76, 32.56, 37.02, 57.95, 64.20, 81.50, 126.85, 127.61, 128.37, 128.87, 129.63, 133.34, 135.53, 138.44. EI-MS *m/z* (%): 450 (M^+, <0.1), 393 (M^+-*t*-Bu, 12), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{23}H_{25}O_2SSi$ (M^+-*t*-Bu): 393.1345, Found: 393.1362.

(*S*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-methoxy-3-(1-naphthylmethoxy)propane (27e)

(97%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{26}$ +4.7° (c 5.09, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1598 (aromatic), 1589 (aromatic), 1511 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.00 (9H, s, *t*-Bu), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.38-3.76 (5H, m, 1-, 2- and 3-H), 4.98, 5.00 (2H, AB q, *J*=12.2 Hz, $NaphCH_2$), 7.26-7.68 (14H, m, aromatic H), 7.78-7.90 (2H, m, aromatic H), 8.09 (1H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.16, 26.76, 58.04, 62.80, 69.80, 71.95, 80.97, 124.06, 125.14, 125.68, 126.08, 126.35, 127.61, 128.43, 128.50, 129.60, 131.69, 133.40, 133.46, 133.69, 135.57. EI-MS *m/z* (%): 427 (M^+-*t*-Bu, 1.22), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{27}H_{27}O_3Si$ (M^+-*t*-Bu): 427.1729, Found: 427.1732.

(*S*)-1-(*t*-Butyldiphenylsiloxy)-2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propane (27f)

(97%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{24}$ -2.7° (c 2.17, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1602 (aromatic), 1587 (aromatic), 1508 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.01 (9H, s, *t*-Bu), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.49,

3.59 (each 1H, m, 3-H), 3.68 (1H, m, 2-H), 3.77 (2H, d, *J*=6.4 Hz, 1-H), 4.67, 4.73 (2H, AB q, *J*=13.5 Hz, NaphCH$_2$), 7.26-7.90 (17H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.18, 26.76, 58.04, 62.79, 69.78, 73.51, 80.97, 125.73 (2C), 126.00, 126.38, 127.64 (2C), 127.85, 128.09, 129.63, 132.94, 133.23, 133.41, 135.58, 135.78. EI-MS *m/z*(%): 427 (M^+-*t*-Bu, 1.0), 141 (NaphCH$_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{27}H_{27}O_3Si$ (M^+-*t*-Bu): 427.1729, Found: 427.1737.

(*R*)-1-Benzyloxy-2-methoxy-3-propanol (28a)

化合物 **27a** (31,0 g, 71.4 mmol) のTHF (200 ml) 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液 (1 M, 71.4 ml, 71.4 mmol) を滴下した。室温で10時間撹拌後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝1：3) で精製し、**28a** [14] (13.1 g, 94%) を得た。

無色油状物. $[\alpha]_D^{26}$ +21.4° (c 1.00, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3437 (OH), 1604 (aromatic), 1496 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.45 (1H, m, 2-H), 3.47 (3H, s, OCH_3), 3.55-3.61 (2H, m, 1-H), 3.64, 3.76 (each 1H, m, 3-H), 3.53, 3.54 (2H, AB q, *J*=6.8 Hz, benzylic H), 7.21-7.38 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 57.66, 62.14, 69.42, 73.35, 80.11, 127.50, 127.55, 128.25, 137.79. EI-MS *m/z* (%): 196 (M^+, 4.8), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{11}H_{16}O_3$: 196.1099, Found: 196.1100.

化合物 **28b-f** は、**28a** の合成法と同様の操作により合成した。

(*R*)-2-Benzyloxy-1-methoxy-3-propanol (28b)

(84%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{25}$ +26.4° (c 1.22, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3447 (OH), 1602 (aromatic), 1495 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.39 (3H, s, OCH_3), 3.4-3.8 (5H, m, 1-, 2- and 3-H), 4.64, 4.66 (2H, AB q, *J*=11.1 Hz, benzylic H), 7.28-7.40 (5H, m, aromatic H). EI-MS *m/z* (%): 196 (M^+, 2.5), 91 (Bzl^+, 100). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 59.21, 62.52, 71.95, 72.65, 77.80, 127.69 (2C), 128.34, 138.13. High-resolution MS Calcd for $C_{11}H_{16}O_3$: 196.1099,

Found: 196.1109.

(*S*)-2-Methoxy-3-phenyl-1-propanol (28c) [18]

(85%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{21}$ +18.6° (c 1.30, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3850 (OH), 1604 (aromatic), 1495 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.74 (1H, dd, *J*=6.9, 13.7 Hz, 3-H), 2.90 (1H, dd, *J*=5.5, 13.7 Hz, 3-H), 3.41 (3H, s, OCH_3), 3.42-3.52 (2H, m, 1-H), 3.59 (1H, m, 2-H), 7.18-7.36 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 36.63, 57.33, 63.03, 82.79, 126.17, 128.29, 129.22, 137.95. EI-MS *m/z* (%): 166 (M^+, 6.8), 75 (M^+-Bzl, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{10}H_{14}O_2$: 166.0992, Found: 166.0987.

(*R*)-1-Benzylthio-2-methoxy-3-propanol (28d)

(95%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{25}$ +39.5° (c 1.07, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3447 (OH), 1601 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.52 (1H, dd, *J*=7.6, 12.4 Hz, 1-H), 2.61 (1H, dd, *J*=6.2, 12.4 Hz, 1-H), 3.25 (1H, m, 2-H), 3.37 (3H, s, OCH_3), 3.56 (1H, m, 3-H), 3.74 (1H, m, 3-H), 3.75 (2H, s, benzylic H), 7.20-7.35 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 30.83, 36.83, 57.34, 62.88, 80.76, 126.99, 128.38, 128.81, 137.98. EI-MS *m/z* (%): 212 (M^+, 5.8), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{11}H_{16}O_2S$: 212.0868, Found: 212.0866.

(*R*)-2-Methoxy-1-(1-naphthylmethoxy)-3-propanol (28e)

(96%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ +13.27° (c 4.85, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3440 (OH), 1597 (aromatic), 1511 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.44 (3H, s, OCH_3), 3.56-3.78 (5H, m, 1-, 2- and 3-H), 3.96, 4.00 (2H, AB q, *J*=10.1 Hz, $NaphCH_2$), 7.36-7.59 (4H, m, aromatic H), 7.77-7.96 (2H, m, aromatic H), 8.08 (1H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 57.75, 62.26,

69.37, 72.04, 80.08, 123.85, 125.08, 125.76, 126.17, 126.50, 128.47, 128.70, 131.58, 133.24, 133.66. EI-MS *m/z* (%): 246 (M^+, 31), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{15}H_{18}O_3$: 246.1256, Found: 246.1257.

(*R*)-2-Methoxy-1-(2-naphthylmethoxy)-3-propanol (28f)

(99%)

無色結晶. mp 39-40 °C (AcOEt-hexane). $[\alpha]_D^{23}$ +19.9° (c 1.24, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3429 (OH), 1602 (aromatic), 1508 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.49 (1H, m, 2-H), 3.62 (2H, d, *J*=5.3 Hz, 1-H), 3.64-3.80 (2H, m, 3-H), 4.72 (2H, s, $NaphCH_2$) 7.42-7.52 (3H, m, aromatic H), 7.75-7.88 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 57.77, 62.40, 69.52, 73.59, 80.05, 125.58, 125.88, 126.09, 126.46, 127.64, 127.81, 128.20, 132.95, 133.16, 135.30. EI-MS *m/z* (%): 246 (M^+, 34), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). *Anal* Calcd for $C_{15}H_{18}O_3$: C, 73.15; H, 7.37. Found: C, 72.94; H, 7.32.

(*S*)-3-Benzyloxy-1-bromo-2-methoxypropane (29a)

窒素気流下、**28a** (7.10 g, 36.2 mmol) の無水ジクロロメタン (100 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (11.4 g, 43.5 mmol) とNBS (9.67 g, 54.3 mmol) をすばやく加え、室温で5分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン＝1：3) で精製し、**29a** (5.70 g, 61%) を得た。

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ +5.3° (c 1.50, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1592 (aromatic), 1496 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.45-3.65 (5H, m, 1-, 2- and 3-H), 4.57 (2H, s, benzylic H), 7.25-7.40 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 31.76, 57.75, 69.55, 73.44, 79.15, 127.62, 127.67, 128.32, 137.77. EI-MS *m/z* (%): 260 (M^+, 7.4), 258 (M^+, 7.4), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{11}H_{15}O_2{}^{79}Br$: 258.0256, Found: 258.0256.

化合物 **29b-f** は、**29a** の合成法と同様の操作により合成した。

(*S*)-2-Benzyloxy-1-bromo-3-methoxypropane (29b)

(63%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{24}$ +1.66° (c 1.08, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1586 (aromatic), 1496 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.39 (3H, s, OCH_3), 3.4-3.6 (4H, m, 1- and 3-H), 3.72 (1H, m, 2-H), 4.62, 4.68 (2H, AB q, *J*=11.8 Hz, benzylic H), 7.23-7.42 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 32.06, 59.29, 72.12, 72.57, 76.91, 127.79 (2C), 128.37, 137.79. EI-MS *m/z* (%): 260 (M^+, 2.9), 258 (M^+, 2.9), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{11}H_{15}O_2{}^{79}Br$: 258.0256, Found: 258.0255.

(*S*)-1-Bromo-2-methoxy-3-phenylpropane (29c) [19]

(51%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ +27.2° (c 1.22, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1604 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.95 (2H, d, *J*=6.2 Hz, 3-H), 3.22-3.48 (2H, m, 1-H), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.55 (1H, m, 2-H), 7.15-7.36 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 34.03, 38.65, 57.42, 81.06, 126.52, 128.44, 129.38, 137.39. EI-MS *m/z* (%): 230 (M^+, 7.7), 228 (M^+, 8.1), 58 ($MeOCHCH_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{10}H_{13}O^{79}Br$: 228,0151, Found: 228,0151.

(*S*)-3-Benzylthio-1-bromo-2-methoxypropane (29d)

(42%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{20}$ +18.3° (c 3.71, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1601 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.65 (2H, d, *J*=6.0 Hz, 3-H), 3.35 (1H, m, 2-H), 3.36 (3H, s, OCH_3), 3.50 (2H, d, *J*=4.8 Hz, 1-H), 3.76 (2H, s, benzylic H), 7.20-7.38 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 33.22, 33.40, 36.96, 57.59, 79.81, 127.08, 128.47, 128.90,

138.07. EI-MS *m/z* (%): 276 (M^+, 6.3), 274 (M^+, 6.2), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{11}H_{15}OS^{79}Br$: 274.0025, Found: 274.0020.

(*S*)-1-Bromo-2-methoxy-3-(1-naphthylmethoxy)propane (29e)

(57%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{23}$ +7.0° (c 3.91, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1597 (aromatic), 1510 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.42-3.59 (3H, m, 1- and 2-H), 3.62-3.72 (2H, m, 3-H), 4.98, 5.00 (2H, AB q, *J*=10.1 Hz, $NaphCH_2$), 7.39-7.58 (4H, m, aromatic H), 7.79-7.88 (2H, m, aromatic H), 8.12 (1H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 31.97, 57.83, 69.57, 72.13, 79.12, 124.05, 125.12, 125.81, 126.20, 126.62, 128.52, 128.81, 131.72, 133.28, 133.74. EI-MS *m/z* (%): 310 (M^+, 7.9), 308 (M^+, 8.2), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{15}H_{17}O_2^{79}Br$: 308.0413, Found: 308.0418.

(*S*)-1-Bromo-2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propane (29f)

(76%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{20}$ +8.93° (c 1.01, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1602 (aromatic), 1508 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.45 (3H, s, OCH_3) 3.39-3.73 (5H, m, 1-, 2- and 3-H), 4.73 (2H, s, $NaphCH_2$) 7.42-7.53 (3H, m, aromatic H), 7.73-7.89 (4H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 31.74, 57.80, 69.58, 73.57, 79.21, 125.62, 125.88, 126.08, 126.46, 127.64, 127.81, 128.19, 132.96, 133.15, 135.27. EI-MS *m/z* (%): 310 (M^+, 11), 308 (M^+, 11), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{15}H_{17}O_2^{79}Br$: 308.0413 , Found: 308.0415.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(3-benzyloxy-2-methoxypropoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (30a)

窒素気流下、水素化ナトリウム（60% in oil, 251 mg, 6.28 mmol）をペンタンで3回洗浄した後、無水DMF（5 ml）懸濁溶液とし、**20**（1.46 g, 4.83 mmol）の無水DMF（10 ml）溶液を加えて、室温で1時間撹拌した。化合物 **29a**（1.50 g, 5.79 mmol）の無水DMF（5 ml）溶液を滴下後、80°Cで4時間撹拌した。反応液に水を加えてエーテ

ルで希釈し、1N水酸化ナトリウム水溶液で3回、水で1回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、**30a**（1.81 g, 78%）を得た。

無色油状物. $[\alpha]_D^{25}$ +3.3° (c 1.08, CH_3OH). IR ν (KBr): 1586 (aromatic), 1495 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.54 (3H, s, 2-CH_3), 3.36, 3.37, 3.56 (each 3H, s, OCH_3), 3.64-3.80 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.84-4.00 (2H, m, side chain 1-H), 3.58, 3.58, 4.84 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 5.64 (1H, s, C<u>H</u>(OCH_3)$_2$), 7.26-7.98 (10H, m, aromatic H), 8.62 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.19, 55.67, 55.71, 58.11, 66.90, 68.59, 72.40, 73.50, 73.86, 79.10, 101.38, 127.39, 127.57, 127.60, 127.66, 128.18, 128.28, 131.34, 136.73, 137.72, 138.28, 145.28, 150.46, 151.68. EI-MS *m/z* (%): 481 (M^+, <0.1), 450 (M^+-OCH_3, 4.5), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{27}H_{32}NO_5$ (M^+-OCH_3): 450.2281, Found: 450.2283.

化合物 **30b-f** は、**30a** の合成法と同様の操作により合成した。

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(2-benzyloxy-3-methoxypropoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (30b)

(61%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{24}$ -12.1° (c 1.16, CH_3OH). IR ν (KBr): 1588 (aromatic), 1495 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.53 (3H, s, 2-CH_3), 3.32, 3.36, 3.42 (each 3H, s, OCH_3), 3.63-3.69 (2H, m, side chain 3-H), 3.80-4.00 (3H, m, side chain 1- and 2-H), 4.58, 4.78, 4.84 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 5.83 (1H, s, C<u>H</u>(OCH_3)$_2$), 7.20-7.43 (10H, m, aromatic H), 8.53 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.18, 55.65, 55.81, 59.21, 66.96, 71.54, 72.40, 72.47, 73.95, 76.57, 101.40, 127.46, 127.64 (2C), 127.69, 128.25, 128.34, 131.41, 136.84, 138.13, 138.37, 145.37, 150.40, 151.77. EI-MS *m/z* (%): 482 (M^++H, <0.1), 481 (M^+, <0.1), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{28}H_{35}NO_6$: 481.2464, Found: 481.2466.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(2-methoxy-3-phenylpropoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (30c)

(50%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{19}$ +7.3° (c 1.15, CH_3OH). IR ν (KBr): 1604 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.48 (3H, s, 2-CH_3), 2.86 (1H, dd, *J*=5.7, 10.4 Hz, side chain 3-H), 3.02 (1H, dd, *J*=5.9, 10.4 Hz, side chain 3-H), 3.27, 3.34, 3.50 (each 3H, s, OCH_3), 3.74-3.82 (3H, m, side chain 1- and 2-H), 4.58, 4.82 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 5.60 (1H, s, C<u>H</u>$(OCH_3)_2$), 7.22-7.40 (10H, m, aromatic H), 8.52 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.20, 37.20, 55.69, 55.78, 57.97, 66.96, 72.49, 75.71, 81.35, 101.42, 126.47, 127.46, 127.64, 128.25, 128.45, 129.27, 131.41, 136.82, 137.77, 138.35, 145.23, 150.66, 151.70. EI-MS *m/z* (%): 452 (M^++H, <0.1), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{27}H_{34}NO_5$ (M^++H): 452.2435, Found: 452.2435.

(*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(3-benzylthio-2-methoxypropoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (30d)

(64%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ +20.2° (c 1.04, CH_3OH). IR ν (KBr): 1601 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.50 (3H, s, 2-CH_3), 2.73 (2H, d, *J*=6.2 Hz, side chain 3-H), 3.38, 3.39, 3.44 (each 3H, s, OCH_3), 3.55 (1H, m, side chain 2-H), 3.80, 4.59, 4.83 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 3.82-3.92 (2H, m, side chain 1-H) 5.62 (1H, s, C<u>H</u>$(OCH_3)_2$), 7.22-7.40 (10H, m, aromatic H), 8.54 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.21, 31.22, 36.97, 55.69, 55.74, 57.81, 66.88, 72.38, 74.59, 79.59, 101.31, 127.04, 127.37, 127.55, 128.16, 128.43, 128.79, 131.32, 136.69, 137.97, 138.26, 145.28, 150.30, 151.63. EI-MS *m/z* (%): 497 (M^+, 0.1), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{28}H_{35}NO_5S$: 497.2236, Found: 497.2239.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-[2-methoxy-3-(1-naphthylmethoxy)propoxy]-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (30e)

(50%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{24}$ +1.9° (c 3.70, CH_3OH). IR ν (KBr): 1597 (aromatic), 1510 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.46 (3H, s, 2-CH_3), 3.28, 3.30, 3.52 (each 3H, s, OCH_3), 3.68-3.80 (3H, m, side chain 2-H and 3-H), 3.81-3.94 (2H, m, side chain 1-H), 4.58, 4.84, 5.04 (each 2H, s, benzylic H, 5-CH_2 and NaphCH_2), 5.62 (1H, s, C<u>H</u>$(OCH_3)_2$), 7.18-7.56 (9H, m, aromatic H), 7.76-7.90 (2H, m, aromatic H), 8.11 (1H, m, aromatic H), 8.54 (1H, s, 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.19, 55.67, 55.76, 58.19, 66.96, 68.68, 72.09, 72.47, 74.04, 79.23, 101.40, 123.86, 125.05, 125.80, 126.16, 126.54, 127.46, 127.64, 128.25, 128.50, 128.75, 131.39, 131.61, 133.23, 133.68, 136.80, 138.33, 145.23, 150.53, 151.70. EI-MS *m/z* (%): 531 (M^+, 0.3), 141 (NaphCH_2^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{32}H_{37}NO_6$: 531.2621, Found: 531.2641.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-[2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propoxy]-2-methylpyridine-4-carbaldehyde Dimethyl Acetal (30f)

(72%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ +4.8° (c 3.10, CH_3OH). IR ν (KBr): 1602 (aromatic), 1509 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.52 (3H, s, 2-CH_3), 3.33, 3.34, 3.56 (each 3H, s, OCH_3), 3.65-3.81 (3H, m, side chain 2-H and 3-H), 3.81-3.98 (2H, m, side chain 1-H), 4.58, 4.76, 4.84 (each 2H, s, benzylic H, 5-CH_2 and NaphCH_2), 5.65 (1H, s, C<u>H</u>$(OCH_3)_2$), 7.23-7.57 (8H, m, aromatic H), 7.76-7.85 (4H, m, aromatic H), 8.53 (1H, s. 6-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.23, 55.67, 55.73, 58.15, 66.92, 68.61, 72.42, 73.60, 73.87, 79.16, 101.40, 125.59, 125.88, 126.09, 126.49, 127.40, 127.58 (2C), 127.69, 128.14, 128.21, 131.36, 132.88, 133.08, 135.20, 136.75, 138.29, 145.30, 150.48, 151.70. EI-MS *m/z* (%): 531 (M^+, 0.4), 141 (NaphCH_2^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{32}H_{37}NO_6$: 531.2621, Found: 531.2643.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(3-benzyloxy-2-methoxypropoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (9a)

化合物 **30a** (1.58 g, 3.28 mmol) の酢酸-水溶液 (3:2, 25 ml) を、100 ℃で12時間撹

拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカカラムゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、**9a**（929 mg, 65%）を得た。

無色油状物. $[\alpha]_D^{23}$ +6.2° (c 1.19, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1699 (C=O), 1600 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.58 (3H, s, 2-CH_3), 3.48 (3H, s, OCH_3), 3.60-3.74 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.98-4.14 (2H, m, side chain 1-H), 4.56, 4.64, 4.84 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 7.26-7.40 (10H, m, aromatic H), 8.62 (1H, s, 6-H), 10.56 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.11, 57.86, 67.31, 68.01, 73.00, 73.50, 75.16, 78.91, 127.16, 127.64 (2C), 127.72, 128.32 (2C), 131.30, 131.84, 137.59, 137.71, 144.41, 153.94, 154.33, 192.28. EI-MS *m/z* (%): 435 (M^+, 0.1), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{26}H_{29}NO_5$: 435.2043, Found: 435.2040.

化合物 **9b-f** は、**9a** の合成法と同様の操作により合成した。

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(2-benzyloxy-3-methoxypropoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (9b)

(77%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{24}$ -9.35° (c 1.20, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1699 (C=O), 1585 (aromatic), 1496 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.59 (3H, s, 2-CH_3), 3.39 (3H, s, OCH_3), 3.62 (2H, d, *J*=6.3 Hz, side chain 3-H), 3.94 (1H, m, side chain 2-H), 4.02-4.08 (2H, m, side chain 1-H), 4.63, 4.72, 4.83 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 7.25-7.43 (10H, m, aromatic H), 8.61 (1H, s, 6-H), 10.56 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.02, 59.12, 67.26, 71.18, 72.28, 72.95, 75.29, 76.42, 127.61 (2C), 127.69, 127.81, 128.29 (2C), 131.25, 131.83, 137.68, 137.77, 144.43, 153.97, 154.20, 192.20. EI-MS *m/z* (%): 435 (M^+, 0.2), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{26}H_{29}NO_5$: 435.2043, Found: 435.2043.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(2-methoxy-3-phenylpropoxy)-2-methylpyridine-4-

carbaldehyde (9c)

(65%)

無色結晶. mp 64-65 °C (diethyl ether-hexane). $[\alpha]_D^{24}$ +4.5° (c 1.12, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1699 (C=O), 1601 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.52 (3H, s, 2-CH_3), 2.89 (1H, dd, *J*=7.5, 14.1 Hz, side chain 3-H), 3.00 (1H, dd, *J*=6.1, 14.1 Hz, side chain 3-H), 3.42 (3H, s, OCH_3), 3.76 (1H, m, side chain 2-H), 3.83-3.99 (2H, m, side chain 1-H), 4.62, 4.82 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 7.20-7.38 (10H, m, aromatic H), 8.60 (1H, s, 6-H), 10.53 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.23, 36.88, 57.68, 67.32, 72.99, 76.53, 81.21, 126.51, 127.62, 127.66, 128.32, 128.45, 129.15, 131.21, 131.77, 137.38, 137.70, 144.38, 153.87, 154.43, 192.40. EI-MS *m/z* (%): 405 (M^+, 0.3), 91 (Bzl^+, 100). *Anal* Calcd for $C_{25}H_{27}NO_4$: C, 74.05; H, 6.71; N, 3.45. Found: C, 73.78; H, 6.70; N, 3.47.

(*R*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-(3-benzylthio-2-methoxypropoxy)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (9d)

(81%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{23}$ +26.5° (c 1.27, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1700 (C=O), 1601 (aromatic), 1494 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.58 (3H, s, 2-CH_3), 2.63-2.70 (2H, m, side chain 3-H), 3.38 (3H, s, OCH_3), 3.50 (1H, m, side chain 2-H), 3.78, 4.64, 4.85 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 3.92-4.07 (2H, m, side chain 1-H), 7.20-7.40 (10H, m, aromatic H), 8.60 (1H, s, 6-H), 10.53 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.16, 30.77, 36.93, 57.54, 67.26, 72.95, 75.89, 79.40, 127.08, 127.56, 127.61, 128.28, 128.41, 128.78, 131.22, 131.75, 137.65, 137.88, 144.41, 153.88, 154.10, 192.17. EI-MS *m/z* (%): 451 (M^+, 0.2), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{26}H_{29}NO_4S$: 451.1815, Found: 451.1815.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-[2-methoxy-3-(1-naphthylmethoxy)propoxy]-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (9e)

(97%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ +4.4° (c 5.20, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1697 (C=O), 1597 (aromatic), 1510 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.48 (3H, s, 2-CH_3), 3.46 (3H, s, OCH_3), 3.62-3.74 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.92-4.06 (2H, m, side chain 1-H), 4.64, 4.84 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2), 5.00, 5.04 (2H, AB q, *J*=11.7 Hz, NaphCH_2), 7.28-7.34 (9H, m, aromatic H), 7.76-7.88 (2H, m, aromatic H), 8.11 (1H, m, aromatic H), 8.60 (1H, s, 6-H), 10.52 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.05, 57.74, 67.24, 67.82, 71.90, 72.87, 75.11, 78.87, 123.72, 124.92, 125.66, 126.04, 126.47, 127.51, 127.55, 128.23, 128.37, 128.66, 131.12, 131.45, 131.59, 132.96, 133.53, 137.65, 144.24, 153.76, 154.23, 192.16. EI-MS *m/z* (%): 485 (M^+, 1.2), 141 (NaphCH_2^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{30}H_{31}NO_5$: 485.2202, Found: 485.2202.

(*S*)-5-(Benzyloxymethyl)-3-[2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propoxy]-2-methylpyridine-4-carbaldehyde (9f)

(87%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{25}$ +13.2° (c 1.45, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 1696 (C=O), 1602 (aromatic), 1508 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.56 (3H, s, 2-CH_3), 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.60-3.79 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.97-4.18 (2H, m, side chain 1-H), 4.60, 4.71, 4.82 (each 2H, s, benzylic H and 5-CH_2 and NaphCH_2), 7.23-7.58 (8H, m, aromatic H), 7.76-7.92 (4H, m, aromatic H), 8.61 (1H, s, 6-H), 10.58 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 19.14, 57.86, 67.32, 67.96, 72.98, 73.59, 75.13, 78.92, 125.55, 125.88, 126.07, 126.52, 127.60 (2C), 127.66, 127.73, 128.18, 128.32, 131.27, 131.79, 132.88, 133.06, 135.02, 137.70, 144.42, 153.94, 154.30, 192.29. EI-MS *m/z* (%): 485 (M^+, 1.0), 141 (NaphCH_2^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{30}H_{31}NO_5$: 485.2202, Found: 485.2210.

第二章第三節の実験項

CDスペクトルの測定

アルドイミン **10Cf** の最終濃度が$1.58x10^{-5}$ Mになるように、金属塩非存在下の無水アセトニトリル溶液、過塩素酸ナトリウム（0.0158 M, 0.158 M, 1.58 M）の無水アセトニトリル溶液、過塩素酸リチウム（0.0158 M, 0.158 M, 1.58 M）の無水アセトニトリル溶液を調整し、各々のCDスペクトルを測定した。さらに、無水アセトニトリル溶液、過塩素酸ナトリウム（0.0158 M, 0.158 M, 1.58 M）の無水アセトニトリル溶液、過塩素酸リチウム（0.0158 M, 0.158 M, 1.58 M）の無水アセトニトリル溶液を調整後、各々のCDスペクトルを測定し、先の対応するCDスペクトルから差し引いた差スペクトルを求めた。得られたスペクトルデータはFig. 9に示した。

^{1}H-NMRによる滴定実験とNOE測定

第一章第三節の実験項と同様にして測定を行った。得られたスペクトルデータはFig. 10とFig. 11に示した。

第三章第一節の実験項

(*S*)-14-Hydroxy-15-(dimethoxymethyl)-2,8-dithia[9](2,5)pyridinophane (*S*-33)

化合物 **20** の合成法と同様の操作により、文献に従い合成した ***S*-32** [3a] (2.25 g, 7.95 mmol)、無水メタノール（50 ml）、オルトギ酸メチル（10 ml）、触媒量の*p*-トルエンスルホン酸から、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：2）で精製し、***S*-33** (2.52 g, 96%) を得た。

無色結晶. mp 112-113 °C (AcOEt-hexane). $[\alpha]_D^{24}$ -252.4° (c 1.00, CH_3OH). IR ν (KBr): 3298 (OH), 2925 (C-H), 2843 (C-H) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.55 (1H, m, ansa chain H), 0.7-1.0 (4H, m, ansa chain H), 1.05 (1H, m, ansa chain H), 2.0-2.2 (2H, m, ansa chain H), 2.4-2.6 (2H, m, ansa chain H), 3.24, 3.66 (each 3H, s, OCH_3), 3.58, 4.39 (each 1H, d, *J*=12.3 Hz, 9-H), 3.62, 3.92 (each 1H, d, *J*=13.5 Hz, 1-H), 6.12 (1H, s, C<u>H</u>$(OCH_3)_2$), 8.01 (1H, s, 11-H), 9.08 (1H, s, OH). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 24.75, 27.94, 28.48, 29.91 (2C), 31.14, 31.78, 51.02, 55.87, 102.15, 125.38, 130.54, 142.40, 147.75, 151.13. EI-MS *m/z* (%): 329 (M^+, 18.4), 164 (100). *Anal.* Calcd for $C_{15}H_{23}NO_3S_2$: C, 54.68; H, 7.04; N, 4.25; S

19.46. Found: C, 54.63; H, 6.84; N, 4.20; S, 19.27.

(*R*)-14-Hydroxy-15-(dimethoxymethyl)-2,8-dithia[9](2,5)pyridinophane (*R*-33)

文献[3a]に従い合成した ***S*-32** の母液から **32**（*R*:*S*=4:1, 3.21 g, 11.3 mmol）を回収し、***S*-33** の合成法と同様の操作により、**33**（*R*:*S*=4:1, 3.49 g, 10.6 mmol, 94%）を合成した。この化合物 **33** をヘキサン-酢酸エチルで再結晶して、***R*-33**（2.04 g, 58%）とラセミ体の **33**（427 mg, 12%）を得た。

(*S*)-14-(2-Ethoxyethoxy)-15-(dimethoxymethyl)-2,8-dithia[9](2,5) pyridinophane (*S*-34)

化合物 **21c** の合成法と同様の操作により、***S*-34**（86%）を合成した。

無色油状物. $[\alpha]_D^{22}$ -215.9° (c 1.03, CH_3OH).IR ν (KBr): 2967 (C-H), 2925 (C-H), 2865 (C-H) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.34 (1H, m, ansa chain H), 0.8-1.0 (2H, m, ansa chain H), 1.0-1.2 (3H, m, ansa chain H), 1.28 (3H, t, *J*=6.9 Hz, $OCH_2C\underline{H}_3$), 2.01 (1H, m, ansa chain H), 2.3-2.5 (2H, m, ansa chain H), 2.6-2.8 (1H, m, ansa chain H), 3.37, 3.54 (each 3H, s, OCH_3), 3.52, 4.51 (each 1H, d, *J*=13.9 Hz, 9-H), 3.63 (2H, q, *J*= 6.9 Hz, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.82, 4.20 (each 1H, d, *J*=12.2 Hz, 1-H), 3.7-3.9 (2H, m, $OCH_2C\underline{H}_2OEt$), 4.03, 4.40 (each 1H, m, $OC\underline{H}_2CH_2OEt$), 5.79 (1H, s, $C\underline{H}(OCH_3)_2$), 8.61 (1H, s, 11-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 14.97, 23.86, 25.71, 28.12, 28.30, 29.32, 30.61, 32.91, 55.37, 56.13, 66.41, 69.10, 75.44, 100.78, 134.65, 138.54, 148.90, 149.21, 149.72. EI-MS *m/z* (%): 401 (M^+, 4.9), 59 ($EtOCH_2$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{19}H_{31}NO_4S_2$: 401.1690, Found: 401.1691.

化合物 *S,S*-**35**と*S,R*-**35**は、**30a** の合成法と同様の操作により合成した。

(*S*, *S*)-14-[2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propoxy]-15-(dimethoxymethyl)-2,8-dithia[9](2,5)pyridinophane (*S*, *S*-35)

(88%)

無色油状物. $[\alpha]_D^{28}$ -147.2° (c 1.00, CH_3OH).IR ν (KBr): 2924 (C-H), 1602 (aromatic),

1554 (aromatic), 1509 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.35 (1H, m, ansa chain H), 0.85 (2H, m, ansa chain H), 1.0-1.2 (3H, m, ansa chain H), 1.99 (1H, m, ansa chain H), 2.3-2.5 (2H, m, ansa chain H), 2.68 (1H, m, ansa chain H), 3.31, 3.46, 3.55 (each 3H, s, OCH_3), 3.52, 4.48 (each 1H, d, *J*=14.1 Hz, 9-H), 3.7-3.8 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.78, 4.12 (each 1H, d, *J*=12.0 Hz, 1-H), 4.04 (1H, dd, *J*=3.9, 9.8 Hz, side chain 1-H), 4.30 (1H, dd, *J*=5.5, 9.8 Hz, side chain 1-H), 4.77 (2H, s, $NaphCH_2$), 5.67 (1H, s, $C\underline{H}(OCH_3)_2$), 7.42-7.52 (3H, m, aromatic H), 7.76-7.88 (4H, m, aromatic H), 8.60 (1H, s, 11-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 24.01, 26.00, 28.36, 28.48, 29.53, 30.73, 33.11, 55.49, 56.24, 57.89, 68.34, 73.45, 74.95, 78.87, 101.04, 125.46, 125.71, 125.93, 126.31, 127.44, 127.56, 127.97, 132.75, 132.96, 134.75, 135.12, 138.56, 149.05, 149.27, 149.81. EI-MS *m/z*(%): 557 (M^+, 9.4), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{30}H_{39}NO_5S_2$: 557.2270, Found: 557.2270.

(*S*, *R*)-14-[2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propoxy]-15-(dimethoxymethyl)-2,8-dithia[9](2,5)pyridinophane (*S*,*R*-35)

(93%)

無色結晶. mp 71-72 °C (AcOEt-hexane). $[\alpha]_D^{27}$ +170.4° (c 1.00, CH_3OH).IR ν (KBr): 2925 (C-H), 1602 (aromatic), 1550 (aromatic), 1509 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.36 (1H, m, ansa chain H), 0.85 (2H, m, ansa chain H), 1.0-1.2 (3H, m, ansa chain H), 1.98 (1H, m, ansa chain H), 2.3-2.5 (2H, m, ansa chain H), 2.67 (1H, m, ansa chain H), 3.37, 3.45, 3.57 (each 3H, s, OCH_3), 3.52, 4.99 (each 1H, d, *J*=13.7 Hz, 9-H), 3.7-3.8 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.81, 4.19 (each 1H, d, *J*=12.0 Hz, 1-H), 3.98 (1H, dd, *J*=6.0, 10.3 Hz, side chain 1-H), 4.42 (1H, dd, *J*=3.4, 10.3 Hz, side chain 1-H), 4.75, 4.76 (2H, AB q, *J*=10.5 Hz, $NaphCH_2$), 5.68 (1H, s, $C\underline{H}(OCH_3)_2$), 7.42-7.50 (3H, m, aromatic H), 7.76-7.85 (4H, m, aromatic H), 8.60 (1H, s, 11-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 24.21, 26.17, 28.65 (2C), 29.76, 31.00, 33.44, 55.58, 56.44, 58.40, 68.52, 73.68, 75.83, 79.34, 101.19, 125.68, 125.98, 126.18, 126.58, 127.67, 127.80, 128.23, 132.99, 133.19, 135.00, 135.31, 138.81, 149.36, 149.58, 150.17. EI-MS *m/z*(%): 557 (M^+, 11), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). *Anal*

Calcd for $C_{30}H_{39}NO_5S_2$: C, 64.60; H, 7.05; N, 2.51; S, 11.50. Found: C, 64.45; H, 7.03; N, 2.50; S, 11.42.

アルデヒド体 *S*-11 、*S,S* -12 、及び *S,R*-12 の合成

化合物 ***S*-11**、***S,S*-12**と***S,R*-12**は、**4b** の合成法と同様の操作により合成した。

(*S*)-14-(2-Ethoxyethoxy)-15-formyl-2,8-dithia[9](2,5)pyridinophane (*S*-11)

(99%)

無色結晶. mp 67-68 °C (ether-hexane). $[\alpha]_D^{22}$ -25.1° (c 1.01, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 2972 (C-H), 2924 (C-H), 2868 (C-H), 1697 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.5-0.9 (5H, m, ansa chain H), 1.07 (1H, m, ansa chain H), 1.21 (3H, t, *J*=7.3 Hz, $OCH_2C\underline{H}_3$), 2.0-2.3 (2H, m, ansa chain H), 2.35 (1H, m, ansa chain H), 2.5-2.6 (1H, m, ansa chain H), 3.50, 4.37 (each 1H, d, *J*=13.0 Hz, 9-H), 3.54 (2H, q, *J*=7.3 Hz, $OC\underline{H}_2CH_3$), 3.71, 4.63 (each 1H, d, *J*=12.8 Hz, 1-H), 3.7-3.8 (2H, m, $OCH_2C\underline{H}_2OEt$), 4.1-4.2 (2H, m, $OC\underline{H}_2CH_2OEt$), 8.43 (1H, s. 11-H), 10.43 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 14.97, 24.37, 28.48, 28.56, 29.45, 29.88, 30.53, 32.64, 66.73, 68.99, 76.74, 133.48, 134.96, 147.61, 153.63, 155.47, 192.13. EI-MS *m/z* (%): 355 (M^+, 62), 182 (100). *Anal* Calcd for $C_{17}H_{25}NO_3S_2$: C, 57.43; H, 7.09; N, 3.94; S, 18.04. Found: C, 57.26; H, 7.00; N, 3.97; S, 17.81.

(*S, S*)-14-[2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propoxy]-15-formyl-2,8-dithia[9](2,5)pyridinophane (*S,S*-12)

(90%)

無色結晶. mp 68-69 °C (AcOEt-hexane). $[\alpha]_D^{26}$ +0.96° (c 1.00, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 2924 (C-H), 1700 (C=O), 1602 (aromatic), 1546 (aromatic), 1507 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.62 (2H, m, ansa chain H), 0.7-0.9 (3H, m, ansa chain H), 1.09 (1H, m, ansa chain H), 2.11 (1H, m, ansa chain H), 2.22 (1H, m, ansa chain H), 2.39 (1H, m, ansa chain H), 2.54 (1H, m, ansa chain H), 3.45 (3H, s, OCH_3), 3.48, 4.60 (each 1H, d, *J*=13.7 Hz, 9-H), 3.6-3.8 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.69, 4.29 (each 1H, d, *J*=12.8 Hz, 1-H), 4.09,

4.18 (each 1H, m, side chain 1-H), 4.73 (2H, s, $NaphCH_2$) 7.43-7.53 (3H, m, aromatic H), 7.77-7.89 (4H, m, aromatic H), 8.41 (1H, s, 11-H), 10.61 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 24.30, 28.34, 28.53, 29.36, 29.80, 30.47, 32.56, 57.68, 67.67, 73.59, 76.73, 78.87, 125.55, 125.87, 126.06, 126.53, 127.56, 127.73, 128.17, 132.89, 133.07, 133.15, 133.96, 134.98, 147.54, 153.29, 155.50, 191.79. EI-MS *m/z* (%): 511 (M^+, 7.1), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). *Anal* Calcd for $C_{28}H_{33}NO_4S_2$: C, 65.72; H, 6.50; N, 2.74; S, 12.53. Found: C, 65.58; H, 6.50; N, 2.64; S, 12.57.

(*S, R*)-14-[2-methoxy-3-(2-naphthylmethoxy)propoxy]-15-formyl-2,8-dithia[9](2,5)pyridinophane (*S,R*-12)

(93%)

無色結晶. mp 82-83 ℃ (AcOEt-hexane). $[\alpha]_D^{27}$ +23.9° (c 1.00, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 2927 (C-H), 1700 (C=O), 1602 (aromatic), 1546 (aromatic), 1508 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.5-0.7 (2H, m, ansa chain H), 0.7-0.9 (3H, m, ansa chain H), 1.05 (1H, m, ansa chain H), 2.10-2.24 (2H, m, ansa chain H), 2.34 (1H, m, ansa chain H), 2.53 (1H, m, ansa chain H), 3.47, 4.36 (each 1H, d, *J*=12.2 Hz, 9-H), 3.49 (3H, s, OCH_3), 3.6-3.8 (3H, m, side chain 2- and 3-H), 3.68, 4.59 (each 1H, d, *J*=13.4 Hz, 1-H), 4.09 (1H, dd, *J*=4.9, 9.8 Hz, side chain 1-H), 4.19 (1H, dd, *J*=2.5, 9.8 Hz, side chain 1-H), 4.71, 4.74 (2H, AB q, *J*=12.2 Hz, $NaphCH_2$) 7.41-7.52 (3H, m, aromatic H), 7.73-7.88 (4H, m, aromatic H), 8.41 (1H, s, 11-H), 10.60 (1H, s, CHO). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 24.33, 28.41, 28.53, 29.36, 29.83, 30.44, 32.50, 58.00, 67.79, 73.63, 76.95, 78.74, 125.56, 125.90, 126.08, 126.58, 127.58, 127.76, 128.20, 132.90, 133.08, 133.34, 134.01, 134.96, 147.57, 153.57, 155.24, 191.76. EI-MS *m/z* (%): 511 (M^+, 7.4), 141 ($NaphCH_2^+$, 100). *Anal* Calcd for $C_{28}H_{33}NO_4S_2$: C, 65.72; H, 6.50; N, 2.74; S, 12.53. Found: C, 65.75; H, 6.48; N, 2.70; S, 12.45.

第三章第二節第二項の実験

^{1}H-NMRによる滴定実験

第一章第三節の実験項と同様にして測定を行った。得られたスペクトルデータは Fig. 13 の (*a*) に示した。

連続変化法による 13B のナトリウム錯体の形成

アルドイミン **13B** と過塩素酸ナトリウムのそれぞれを0.1 Mの無水アセトニトリル-d_3 溶液とし、NMRサンプルチューブ内で、計0.5 ml（**13B** と過塩素酸ナトリウムの濃度の総和は0.1 M）になるように一連の試料溶液を調整した。各試料の^{1}H-NMRスペクトルの測定を行った。測定値を Table 10 にまとめ、そのプロットを Fig. 13 の (*b*) に示した。

Table 10. A continuous variation method by ^{1}H-NMR studies of **13B** before and after addition of $LiClO_4$.

Run	$[M]_0/([L]_0+[M]_0)$ [a]	$[L]_0+[M]_0$ / M	$(\delta_{obs}-\delta_L)[L]_0/([L]_0+[M]_0)$ / ppm [b]	
			Proton of **A** [c]	Proton of **B** [c]
1	0.00	0.10	0.0	0.0
2	0.20	0.10	0.0096	0.014
3	0.30	0.10	0.014	0.018
4	0.40	0.10	0.016	0.021
5	0.50	0.10	0.017	0.022
6	0.60	0.10	0.016	0.020
7	0.70	0.10	0.014	0.018
8	0.80	0.10	0.011	0.014
9	1.00	0.10	0.0	0.0

[a] $[L]_0$: initial concentration of **13B**, $[M]_0$: initial concentration of $LiClO_4$. [b] δ_{obs} : observed chemical shift, δ_L : chemical shift for**13B**. [c] A and B were shown in Fig. 13.

第一章第二節、第二章第二節、第三章第二節第一項と第三章第三節の実験

アミノ酸エステルのα-アルキル化反応の一般的方法

塩基として水酸化アルカリ金属を用いる方法

PLPモデル化合物（0.389 mmol）の無水ジクロロメタン（2 ml）溶液に、アミノ酸ベンジルエステル（0.389 mmol）の無水ジクロロメタン（2 ml）溶液を加え、室温下5分撹拌後、溶媒を留去した。残渣をベンゼンで3回共沸し、対応するアルドイミンを定量的に得た。窒素気流下、このアルドイミンの無水ジクロロメタン（2 ml）溶

液中に、水酸化アルカリ金属（2.33 mmol）を加え、室温下5分間撹拌後、アルキル化剤（0.428 mmol）を加え、さらに室温で撹拌した。反応終了後、反応液をろ過して、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル（10 ml）を加え希釈し、5%塩酸水溶液（2 ml）を加え、室温で5分間激しく撹拌した。その後、水（10 ml）を加え希釈し、有機層を分取後、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。全酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、ピリドキサールモデル化合物を得た。さらに水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をアミノプロピルシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）で精製し、アミノ酸エステルを得た。

塩基としてLDAを用いる方法

窒素気流下、このアルドイミン（0.20 mmol）の無水THF（0.5 ml）溶液を、-45 ℃冷却下、LDA（0.24 mmol）の無水THF（0.5 ml）溶液 [-78 ℃冷却下、無水ジイソプロピルアミン（0.034 ml, 0.24 mmol）の無水THF（0.5 ml）溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6 M, 0.15 ml, 0.24 mmol）を滴下し、0 ℃で30分間撹拌して調整した]を加えた。-45 ℃冷却下、5分間撹拌後、アルキル化剤（0.24 mmol）を加え、-78 ℃で約10時間撹拌し、その後徐々に0 ℃まで昇温した。反応終了後、反応液を残渣に酢酸エチル（10 ml）を加え希釈し、5%塩酸水溶液（2 ml）を加え、室温で5分間激しく撹拌した。その後、水（10 ml）を加え希釈し、有機層を分取後、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。以後、塩基として水酸化アルカリ金属を用いた場合と同様の操作により、ピリドキサールモデル化合物とアミノ酸エステルを得た。

塩基としてNaH、NaHMDS、及びKHを用いる方法

上記のLDAを用いた方法のLDAのかわりに、NaH（60% in oil, 12 mg, 0.30 mmol）、NaHMDS（1.0 M in THF, 0.3 ml, 0.30 mmol）、及びKH（35% in oil, 34 mg, 0.30 mmol）を用いて同様の操作を行った。

アミノ酸エステルの光学純度と絶対配置の決定方法

アミノ酸エステル **7a-f** の不斉収率は、得られたアミノ酸エステルおよびそのラセミ体をそれぞれMTPAアミド化し、^{1}H-NMRおよび^{19}F-NMRスペクトルにおける積分値を比較することにより決定した。主成績体の絶対配置は、**7b** を文献既知のアミノ酸塩酸塩[14]に導き、旋光度の符号 $[\alpha]_D^{20}$ +6.7° (c 1.33, H_2O)（*S*-配置の文献値 $[\alpha]_D^{20}$ -8.6° (c 1.00, H_2O)）を比較することで決定した。その他のアミノ酸エステル **7** の絶対配置は、対応するMTPAアミド体の^{1}H-NMR、および^{19}F-NMRスペクトルの **7b** との比較から決定した。

Benzyl (*R*)-2-Amino-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)propanoate (7a)

無色結晶. mp 62-63 ℃ (AcOEt-hexane). 83%*e.e.*. $[\alpha]_D^{22}$ +36.8° (c 1.04, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3386 (NH_2), 3323 (NH_2), 1722 (C=O), 1596 (aromatic), 1515 (NO_2) 1498 (aromatic), 1341 (NO_2) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, s, 2-CH_3), 1.58 (2H, br s, NH_2), 2.89, 3.18 (2H, AB q, *J*=13.0 Hz, 3-H), 5.13, 5.15 (2H, AB q, *J*=12.1 Hz, benzylic H), 7.25-7.42 (7H, m, aromatic H), 7.95-8.07 (2H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 26.56, 46.40, 58.63, 67.08, 123.21, 128.58, 128.61, 130.81, 135.30, 144.20 (2C), 146.89, 176.14. EI-MS *m/z* (%): 315 (M^++H, 0.1), 91 (Bzl^+, 100). *Anal.* Calcd for $C_{17}H_{18}N_2O_4$: C, 64.96; H, 5.77; N, 8.91. Found: C, 64.76; H, 5.66; N, 8.85.

Benzyl (*R*)-2-Amino-2-methyl-3-phenylpropanoate (7b)

無色結晶. mp 45-46 ℃ (AcOEt-hexane). 76%*e.e.*. $[\alpha]_D^{25}$ +25.9° (c 5.93, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3374 (NH_2), 3314 (NH_2), 1723 (C=O), 1593 (aromatic), 1496 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (3H, s, 2-CH_3), 1.63 (2H, br s, NH_2), 2.80, 3.14 (2H, AB q, *J*=13.1 Hz, 3-H), 5.12 (2H, s, benzylic H), 7.02-7.42 (10H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 26.62, 46.77, 58.79. 66.82, 126.84, 128.26, 128.29, 128.32, 128.53, 129.91, 135.60, 136.38, 176.82. EI-MS *m/z* (%): 270 (M^++H, 0.1), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{17}H_{20}NO_2$ (M^++H): 270.1495, Found: 270.1495.

Benzyl (*S*)-2-Amino-2-methyl-4-pentenoate (7c)

無色油状物. 66%*e.e.*. $[\alpha]_D^{22}$ -14.8° (c 0.48, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3377 (NH_2), 3310 (NH_2), 1731 (C=O), 1640 (C=C), 1603 (aromatic), 1498 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.34 (3H, s, 2-CH_3), 1.76 (2H, br s, NH_2), 2.28 (1H, dd, *J*=13.7, 7.7 Hz, 3-H), 2.53 (1H, dd, *J*=13.7, 7.7 Hz, 3-CH_2), 5.06-5.18 (2H, m, CH=C$\underline{H}_2$), 5.14 (2H, s, benzylic H), 5.63-5.72 (1H, m, C$\underline{H}$=CH_2), 7.30-7.40 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 26.12, 45.06, 57.50, 66.76, 119.34, 128.08, 128.23, 128.50, 132.67. 135.77, 176.96. EI-MS *m/z* (%): 220 (M^++H, 0.1), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{13}H_{18}NO_2$ (M^++H): 220.1337, Found: 220.1337.

Benzyl (*S*)-2-Amino-2-methyl-4-pentynoate (7d)

無色油状物. 64%*e.e.*. $[\alpha]_D^{22}$ -23.1° (c 0.99, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3377 (NH_2), 3292 (NH_2), 2119 (C≡CH), 1733 (C=O), 1588 (aromatic), 1498 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40 (3H, s, 2-CH_3), 1.89 (2H, br s, NH_2), 2.04 (1H, t, *J*=2.6 Hz, 5-H), 2.47 (1H, dd, *J*=16.5, 2.6 Hz, 3-H), 2.57 (1H, dd, *J*=16.5, 2.6 Hz, 3-H), 5.17 (2H, s, benzylic H), 7.31-7.40 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 25.75, 30.80, 57.42, 67.05, 71.39, 79.62, 128.02, 128.25, 128.49, 135.62, 175.81. EI-MS *m/z*(%): 218 (M^++H, 0.1), 82 (M^+-CO_2Bzl, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{13}H_{16}NO_2$ (M^++H): 218.1178, Found: 218.1177.

Benzyl (*R*)-2-Amino-3-ethoxycarbonyl-2-methylpropanoate (7e)

無色油状物. 71%*e.e.*. $[\alpha]_D^{25}$ +0.78° (c 1.02, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3383 (NH_2), 3313 (NH_2), 1735 (C=O), 1604 (aromatic), 1499 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, t, *J*=7.1 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.34 (3H, s, 2-CH_3), 2.09 (2H, br s, NH_2), 2.55, 2.97 (2H, AB q, *J*=16.9 Hz, $C\underline{H}_2CO_2Et$), 4.07 (2H, q, *J*=7.1 Hz, $C\underline{H}_2CH_3$), 5.14, 5.16 (2H, AB q, *J*=12.3 Hz, benzylic H), 7.27-7.42 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 14.03, 27.01, 44.26, 55.90, 60.54, 66.98, 128.05, 128.20, 128.47, 135.72, 171.27, 176.75. EI-MS *m/z* (%): 266

(M^++H, 0.3), 130 (M^+-CO_2Bzl, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{14}H_{20}NO_4$ (M^++H): 266.1392, Found: 266.1397.

Benzyl (*R*)-2-Amino-2,5-dimethyl-4-hexenoate (7f)

無色油状物. 90%*e.e.*. $[\alpha]_D^{21}$ +21.6° (c 0.68, $CHCl_3$). IR ν (KBr): 3377 (NH_2), 3315 (NH_2), 1731 (C=O), 1587 (aromatic), 1497 (aromatic) cm^{-1}. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.34, 1.59, 1.67 (each 3H, s, CH_3), 1.67 (2H, br s, NH_2), 2.31 (1H, dd, *J*=14.1, 8.4 Hz, 3-H), 2.47 (1H, dd, *J*=14.1, 6.8 Hz, 3-H), 4.93-5.07 (1H, m, , C<u>H</u>=C(CH_3)$_2$), 5.14 (2H, s, benzylic H), 7.25-7.38 (5H, m, aromatic H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 17.96, 25.95, 26.16, 33.33, 58.17, 66.66, 118.31, 128.05, 128.17, 128.31, 128.49, 135.95, 177.38. EI-MS *m/z* (%): 248 (M^++H, 0.1), 91 (Bzl^+, 100). High-resolution MS Calcd for $C_{15}H_{22}NO_2$ (M^++H): 248.1651, Found: 248.1653.

引用文献

1) (a) V.C. Emery and M. Akhtar,"Pyridoxal Phosphate Dependent Enzymes," in "Enzyme Mechanisms," ed by M.I. Page and A. Williams, The Royal Society of Chemistry, London, 1987, pp. 345-389. (b) D.E. Metzler, "生化学", 今堀和友, 上代淑人, 西塚泰美, 山川民夫 共訳, 東京化学同人, 1979, pp. 462-473. (c) D. Voet and J.G. Voet, "生化学", 田宮信雄, 村松正実, 八木達彦, 吉田　浩 共訳, 東京化学同人, 1992, pp. 462-473.

2) (a) D.E. Metzler, M.Ikawa, and E.E. Snell, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 648 (1954). (b) E.E. Snell, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 194 (1945).

3) (a) H. Kuzuhara, M. Iwata, and S. Emoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4173 (1977). (b) H. Kuzuhara, T. Komatsu, and S. Emoto, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3563. (c) Y. Tachibana, M. Ando, and H. Kuzuhara, *Chem. Lett.*, **1982**, 1765. (d) M. Ando, Y. Tachibana, and H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 829 (1982). (e) Y. Tachibana, M. Ando, and H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 2263 (1983). (f) H. Kuzuhara, N. Watanabe, and M. Ando, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1987**, 95. (g) M. Ando and H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 244 (1989). (h) M. Ando, J. Watanabe, and H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 88 (1990). (i) M. Ando and H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 1925 (1990).

4) (a) R. Breslow, M. Hammond, and M. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 421 (1980). (b) R. Breslow and A.W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1390 (1983). (c) S.C. Zimmerman, A.W. Czarnik, and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1694 (1983). (d) S.C. Zimmerman and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1490 (1984). (e) W. Weiner, J. Winkler, S.C. Zimmerman, A.W. Czarnik, and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 4093 (1985). (f) I. Tabushi, Y. Kuroda, M. Yamada, H. Higashimura, and R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5545 (1985). (g) R. Breslow, A.W. Czarnik, M. Lauer, R. Leppkes, J. Winkler, and S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1969 (1986). (h) R. Breslow, J. Chmielewski, D. Foley, B. Johnson, N. Kumabe, M. Varney, and R. Mehra, *Tetrahedron*, **44**, 5515 (1988).

5) (a) Y. Murakami, J. Kikuchi, K. Akiyoshi, and T. Imori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1919. (b) Y. Murakami, J. Kikuchi, and N. Shiratori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**,

2045 (1989). (c) Y. Murakami, Y. Hisaeda, K. Nakamura, and J. Kikuchi, *Chem. Lett.*, **1990**, 1765. (d) Y. Murakami, J. Kikuchi, Y. Hisaeda, K. Nakamura, T. Kitazaki, and H. Kaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2339 (1990). (e) Y. Murakami, Y. Hisaeda, T. Miyajima, H. Sakata, and J. Kikuchi, *Chem. Lett.*, **1993**, 645. (f) Y. Murakami, J. Kikuchi, T. Miyajima, and Y. Hisaeda, *Chem. Lett.*, **1994**, 55. (g) J. Kikuchi, Z.-Y. Zhang, and Y. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5383 (1995).

6) (a) R.M. Williams, Organic Chemistry Series Volume 7: "Synthesis of Optically Active α-Amino Acids," ed by J.E. Baldwin and P.D. Magnus, Pergamon Press, Oxford, 1989. (b) R.O. Duthaler, *Tetrahedron*, **50**, 1539 (1994).

7) (a) K. Akaji, N. Kuriyama, and Y. Kiso, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3315 (1994). (b) I.L. Karle and P. Balaram, *Biochemistry*, **29**, 6749 (1990). (c) F. Formaggio, M. Crisma, G.M. Bonora, M. Pantano, G. Valle, C. Toniolo, A. Aubry, D. Bayeul, and J. Kamphuis, *Peptide Research*, **8**, 6 (1995).

8) Recent references for the asymmetric syntheses of α,α-disubstituted α-amino acids by starting from acyclic Schiff bases by α-alkylation: (a) M.J. O'Donnel and S. Wu, *Tetrahedron Asymmettry*, **3**, 591 (1992). (b) M. Tabcheh, A.EL Achqar, L. Pappalardo, M.-L. Roumestant, and P. Viallefont, *Tetrahedron* , **47**, 4611 (1991). (c) U. Schollkof, R. Tolle, E. Egert, and M. Nieger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 399. (d) Y.N. Beloken, N.I. Chernoglazova, C.A. Kochetkov, N.S. Garbalinskaya, V.M. Belikov, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 171. (e) L. Duhamel, P. Duhamel, S. Fouquay, J.J. Eddine, O. Peschard, J.-C. Ravard, R. Solliard, J.-Y. Valnot, and H. Vincens *Tetrahedron* , **44**, 5495 (1988).

9) K. Miyashita, H. Miyabe, C. Kurozumi, and T. Imanishi, *Chem. Lett.*, **1995**, 487.

10) 2-(2-Ethoxyethoxy)-benzaldehyde: see J.L. Nash, R.E. Thompson, J.W. Schwtetert, and G.B. Butler, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **16**, 1343 (1978).

11) W. Korytnyk and B. Paul, *J. Med. Chem.*, **13**, 187 (1970).

12) J. Otera, T. Yano, and K. Kusakabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1057 (1983).

13) (a) D.H. Thompson, C.B. Svendsen, C.D. Meglio, and V.C. Anderson, *J. Org. Chem.*, **59**, 2945 (1994). (b) P.N. Guivisdalsky and R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3077 (1989).

14) (*S*)-2-Amino-2-methyl-3-phenylpropanoic acid hydrochloride: $[\alpha]_D^{20}$ -8.6° (c 1.00, H_2O).

see (a) J. Buckingham, "Dictionary of Organic Compounds-5th ed.", the Sixth Supplement, Chapman and Hall, London New York, 1988, p. 33. (b) S. Terashima, K. Achiwa, and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1138 (1966).

15) U. Olsher, R.M. Izatt, J.S. Bradshaw, and N.K. Dalley, *Chem. Rev.*, **91**, 137 (1991).

16) (a) P.N. Guivisdalsky and R. Bittman, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3077 (1989). (b) T. Aoki and C.D. Poulter, *J. Org. Chem.*, **50**, 5634 (1985).

17) (a) K.L. Meyer, S.W. Scheendner, and R.E. Counsell, *J. Med. Chem.*, **32**, 2142 (1989). (b) M. Takatani, Y. Yoshioka, A. Tasaka, Z. Terashita, Y. Imura, K. Nishikawa, and S. Tsushima, *J. Med. Chem.*, **32**, 56 (1989).

18) L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, G. Guanti, and E. Narisano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1278.

19) M.-F. Ruasse, S. Motallebi, and B. Galland, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3440 (1991).