The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	分子内CH/π相互作用に基づく光学活性分子のジアステレオ環境識別とその応用
Author(s)	萩本, 有理
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44142
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【5】

氏　　名	萩本有理（はぎもとゆり）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　17761　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	**分子内CH/π相互作用に基づく光学活性分子のジアステレオ環境識別とその応用**
論文審査委員	（主査） 教授　北　泰行 （副査） 教授　小林　祐次　　教授　田中　徹明　　教授　小林　資正

論文内容の要旨

官能基間相互作用の研究は有機化学、並びに生命科学の分野における重要な研究の一つである。例えば、水素結合はDNAの構成分子である核酸が二重らせん構造を形成する上で必要不可欠な相互作用であり、また、有機化学の分野においても、水素結合は反応部位の活性化、立体制御、触媒サイクルなど、多方面にわたる役割を担っている。

官能基間相互作用の一つに挙げられるCH/π相互作用は1977年、西尾らによって発見された相互作用であり、その定義は「炭素に結合した水素とπ電子系との間に働く親和的な相互作用」であると提唱されている。

主な特徴は、発見者である西尾らによって次の4点が挙げられている。(1)本相互作用のエネルギーは水素結合よりも1桁弱いが（約1 kcal/mol）、van der Waals力よりは強い。(2)分散力の寄与が大きい。静電力の寄与は比較的少ないが、皆無ではない。(3)水中でも働く。(4)水素結合類似の方向性がある。また、^{1}H-NMRスペクトルのNOE測定などの結果から、CH/π相互作用が電荷移動的相互作用の特徴を有していることも報告されている。本相互作用は構造有機化学や計算化学などの分野では以前より多くの報告例があるが、反応化学、特に立体選択的反応の分野においては、構造有機化学分野などに比べるとその報告例は少ない。

著者らはキラルなリガンドとしてよく用いられる光学活性な*trans*-2-(2-pyridyl)cyclohexanolを得る目的で、ラセミのアルコールと3β-acetoxyetienic acidの酸塩化物との縮合を試みた。その際、ジアステレオマー混合物の一方の異性体のステロイド骨格18位β-メチル基が異常な高磁場シフトを示す現象を、^{1}H-NMRスペクトルにおいて観測した。この現象は、高磁場シフトを示した異性体の芳香環が18位β-メチル基の近傍に位置し、その遮蔽効果によって生じていると考えられる。このように、光学活性分子の分子内ジアステレオ環境識別が、遮蔽効果という形でスペクトル的に観測されたことは大変興味深い。そこで著者は、本現象が光学活性分子由来のCH/π相互作用に起因しているものと考え、本立体環境識別を詳細に検討した。その結果、次に挙げる成果を得た。

(1)前述のように、3β-acetoxyetienic acidと(±)-*trans*-2-(2-pyridyl)cyclohexanolから誘導したジアステレオマー混合物では、^{1}H-NMRスペクトルにおいて、一方の異性体の18位β-メチル基のピークが顕著な高磁場シフトを示した。この現象は基質の芳香環が2-ピリジル基以外の基質でも観測された。そこで、光学活性体の入手が容易である*trans*-2-phenylcyclohexanolからジアステレオメリックな異性体、(1*S*, 2*R*)体および(1*R*, 2*S*)体をそれぞれ合成し、各種スペクトル測定を行った。その結果、シクロヘキサン部位の絶対配置が(1*S*, 2*R*)にのみ分子内CH/π相

互作用が発現することを見いだし、本相互作用に基づいた 2-arylcyclohexanol 類の ^{1}H-NMR 測定による絶対配置決定法を開発することができた。

(2)鎖状の 1-aryl-1-alkylalcohol 類においても、*S* 由来の異性体の 18 位 β-メチル基が高磁場シフトすることを確認し、^{1}H-NMR 測定による絶対配置決定法が適用できることを明らかにした。また 1-aryl-1-alkylamine、1-aryl-1-alkylthiol 類についても同様に適用可能であることを明らかにした。

(3)(±)-*trans*-2-(2-Pyridyl)cyclohexanol 類から誘導したジアステレオメリックなエステルについては、^{1}H-NMR 測定によって絶対配置が決定できるだけでなく、ジエチルエーテル－希塩酸条件で分液操作を行うことでジアステレオマーを分離することができた。すなわち、有機層からは分子内 CH/π 相互作用を発現している（1*S*, 2*R*）体が、水層からは（1*R*, 2*S*）体が高い光学純度で得られた。さらにステロイド部位が容易に除去できたことから、(±)-*trans*-2-(2-pyridyl)cyclohexanol 類の絶対配置決定を伴った簡便な光学分割法が開発できた。

(4)鎖状の 1-pyridylethanol 誘導体のうち、電子吸引性基を持たない基質に関しても、ジアステレオマー混合物であるエステルに導き、ジエチルエーテル－希塩酸条件で分液操作を行うことにより、簡単に光学分割することができた。続いて本法を利用して、HIV-1 逆転写酵素阻害活性を有する PNU-142721 の鍵中間体 1-furo[2,3-*c*]pyridin-5-yl-ethanol の光学活性体を効率良く合成し、形式的全合成を行った。

(5)(±)-*trans*-2-Arylcyclohexanol から 3β-acetoxyetienic acid の酸塩化物を用いてジアステレオ混合物を合成した際、原料の一部が未反応の状態で反応を停止すると、(1*S*, 2*R*) 体が僅かながら優先して生成したことから、このエステル化反応を詳細に検討した。その結果、3β-acetoxyetienic acid、*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide（DCC）、4-dimethylaminopyridine（DMAP）を用いることで、(±)-*trans*-2-arylcyclohexanol 類の簡便な速度論的光学分割法を見いだすことができた。また、本速度論的光学分割法は、DMAP の当量を変えることで、鎖状の 1-aryl-1-alkylethanol 類にも使えることがわかった。

論文審査の結果の要旨

官能基間相互作用の研究は有機化学並びに生命科学の分野における重要な研究分野である。このような背景下、著者は、3β-acetoxyetienic acid と(±)-*trans*-2-arylcyclohexanol 類から誘導したジアステレオマー混合物のうち、一方の異性体の 18 位 β-メチル基がシクロヘキサン環の 2 位の aryl 基との間で分子内 CH/π 相互作用が発現したと思われる ^{1}H-NMR スペクトルで高磁場シフトする現象を見出した。即ち、シクロヘキサン部位の絶対配置が（1*S*, 2*R*）のエステルにのみ、このような現象が見られた。このことにより、2-arylcyclohexanol 類から、鎖状 1-aryl-1-alkylalcohol、1-aryl-1-alkylamine、1-aryl-1-alkylthiol 類の ^{1}H-NMR による絶対配置決定法を開発した。続いて、*trans*-2-(2-pyridyl)cyclohexanol 類および 1-pyridylethanol 類から誘導したジアステレオマーについては、^{1}H-NMR 測定による絶対配置決定法が適用できるだけでなく、分液操作によるジアステレオマー分離が可能であることを明らかにし、HIV-1 逆転写酵素阻害活性を有する PNU-142721 の形式的全合成に応用した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。