The University of Osaka
Institutional 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	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

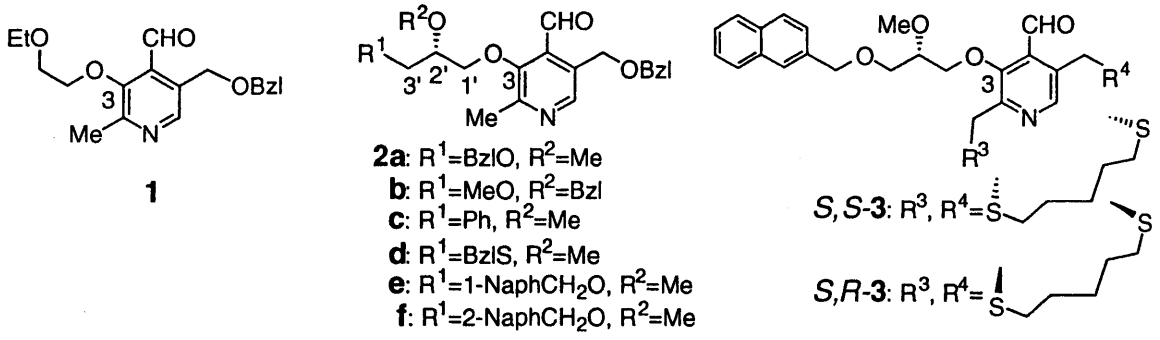
【14】

氏　　名	宮部豪人（みやべひでと）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　12458　号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	**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**
論文審査委員	（主査） 教授　今西　武 （副査） 教授　岩田　宙造　　教授　小林　資正　　教授　北　泰行

論文内容の要旨

ビタミンB_6と総称されるピリドキサール－5'－リン酸およびピリドキサミン－5'－リン酸のピリジン系補酵素は，アミノ酸の代謝や生合成に関与する補酵素で，生物学的に重要な反応を数多く触媒し，その反応の多様性から有機化学的に特に興味深い化合物である。近年特に，アミノ酸の不斉合成の見地から，キラルなピリドキサール，ピリドキサミンモデル化合物が注目されている。一方，α，α－ジアルキルアミノ酸は，それ自身単独で酵素阻害作用を示すものや，生理活性物質の含有成分として存在するものがあり，最近では，コンホメーションの固定化などを目的として，ペプチド研究に用いられるようになり，光学純度良く簡便に供給する方法が求められている。

以上の背景から，著者は3位水酸基を修飾した新規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－アルキル化反応によるα，α－ジアルキル－α－アミノ酸の合成への応用を目的として本研究に着手した。



モデル化合物のデザインに際し，著者は，ピリドキサールの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，その機能を損なうことなく，同時に面選択性を発現できるのではないかと考え，3位水酸基を修飾した新しいタイプのモデル化合物1－3の開発を行った。

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1を合成した。モデル化合物1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，リチウムイオンが選択的に捕捉されたためと考えられる。

そこで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，イミノエステル部位の5位側から3位側への回転を伴う大きなコンホメーション変化により，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。さらに，アルドイミンとリチウムイオンとの割合を連続変化法により求めたところ，1：1の錯体を形成していることから，リチウム錯体のキレート構造を明らかにした。

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2a−fを合成した。3位にキラルな側鎖を持つモデル化合物2a−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−アルキル化反応を行い，金属イオンと側鎖上の置換基が立体選択性におよぼす影響について調べた。その結果，モデル化合物2f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。本モデル化合物2f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。また，立体選択性は低いもののモデル化合物2aと2d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するという興味ある結果が得られた。

モデル化合物の立体選択性を解明するため，アルドイミンとアルカリ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。その結果，金属イオンとのキレートにより，コンホメーションが固定化され，不斉環境が構築されたことが判明した。またその際，ナトリウムイオンとリチウムイオンとにより，それぞれ異なったキレート構造をとることが明らかとなった。

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, S*−3と*S, R*−3を合成した。*S*−配置の側鎖と*S*−配置のアンサ型分子不斉を合わせ持つ化合物*S, S*−3では，両不斉源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。一方，*R*−配置のアンサ構造を有するモデル化合物*S, R*−3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，重複不斉誘起効果により高い不斉誘起能を示すモデル化合物の開発に成功した。

論文審査の結果の要旨

ピリドキサールはピリドキサミンとともにα−アミノ酸の代謝や生合成に必須の補酵素である。

本論文では，ピリドキサールの3位水酸基を化学修飾した新しいピリドキサールモデル化合物を合成し，あるものはLiイオンに，また，あるものはNaイオンに対して選択的なイオン捕捉能を有することを見い出し，この性質を利用して光学活性ピリドキサールモデル化合物をデザイン，合成し，α−アミノ酸の効率的な不斉α−アルキル化に成功し，不斉4級アミノ酸の新合成法を確立している。また，本不斉アルキル化のメカニズムについて，CDスペクトル，NMRスペクトルを利用して考察を加え，興味深い知見を得ている。

以上の研究成果は，大阪大学課程博士（薬学）に相当する優れたものであると認定した。