



Title	新規キラルなNADHモデル化合物に関する化学的研究
Author(s)	小比賀, 聡
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3144168
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

新規キラルなNADHモデル化合物に関する化学的研究

1998年

小比賀 聡

新規キラルなNADHモデル化合物に関する化学的研究

1998年

小比賀 聡

目 次

緒論	1
本論	8
第一章 キラルな <i>p</i> -トリルスルフィニル基を有する新規な NADHモデル化合物の合成	8
第一節 ピリジニウム塩を経由したNADHモデル化合物の合成	8
第二節 <i>N</i> -ベンゾイル体を経由したNADHモデル化合物の合成	10
第二章 キラルなNADHモデル化合物を用いた不斉還元反応	13
第一節 NADHモデル化合物を用いたベンゾイルギ酸メチルの還元	13
第二節 NADHモデル化合物を用いた種々のケトン類の還元	16
第三節 ポリマー担持型NADHモデル化合物を用いた不斉還元反応	18
第三章 不斉還元反応機構の解析	21
第一節 NADHモデル化合物の立体配座の解析	21
第二節 4位重水素化NADHモデル化合物を用いた反応機構の検討	25
結論	31
謝辞	32
実験の部	33
第一章の実験	33
第二章の実験	42
第三章の実験	44
引用文献	51

緒 論

生体内では複雑な化学構造を有する天然物が非常に緩和な条件下で合成されているが、ここで最も大切なのが生体触媒である酵素の存在である。その高い立体選択性、基質特異性、反応加速性等に代表される並外れた機能は、有機化学者にとって絶好の研究対象であると言える。一方、生体内反応において酵素と並び重要な役割を果たしているものに、補酵素と呼ばれる一連の低分子化合物群がある。加水分解やアシル化等の比較的簡単な反応に対しては、酵素のみで触媒できるが、炭素-炭素結合の形成や酸化還元反応のような比較的複雑な反応になると、その触媒作用のためには補酵素を必要とする。なかでも $\text{NAD(P)}^+ \rightleftharpoons \text{NAD(P)H}$ は、生命を維持していくために酸化還元反応を通じてエネルギーを供給するという働きを持つ最も重要な補酵素の一つであり、生体内に広範に存在していることが知られている (Fig. 1)。¹⁾ この酸化還元反応は、酸化型の NAD(P)^+ の活性部位であるピリジニウム基の4位への H^- の付加、及び還元型の NAD(P)H の4位からの H^- の脱離によって行われている。 NAD(P)H の4位炭素は不斉炭素ではなく、そこに結合している2つの水素原子はプロキラルな関係にあるが、アルコール脱水素酵素をはじめとする多くの酵素は、 H_R 、 H_S のどちらか一方を厳密に認識しており、²⁾ 緩和な条件下、高い立体選択性、優れた反応加速性をもって生体内反応を司っている。一方、酸化還元反応は生体系のみならず有機化学においても最も基本的な反応の一つであり、極めて有用な合成手段である。

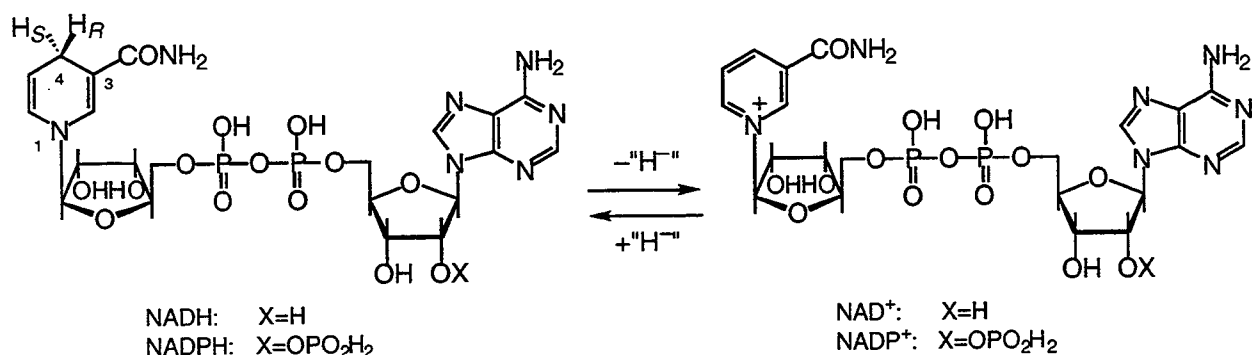
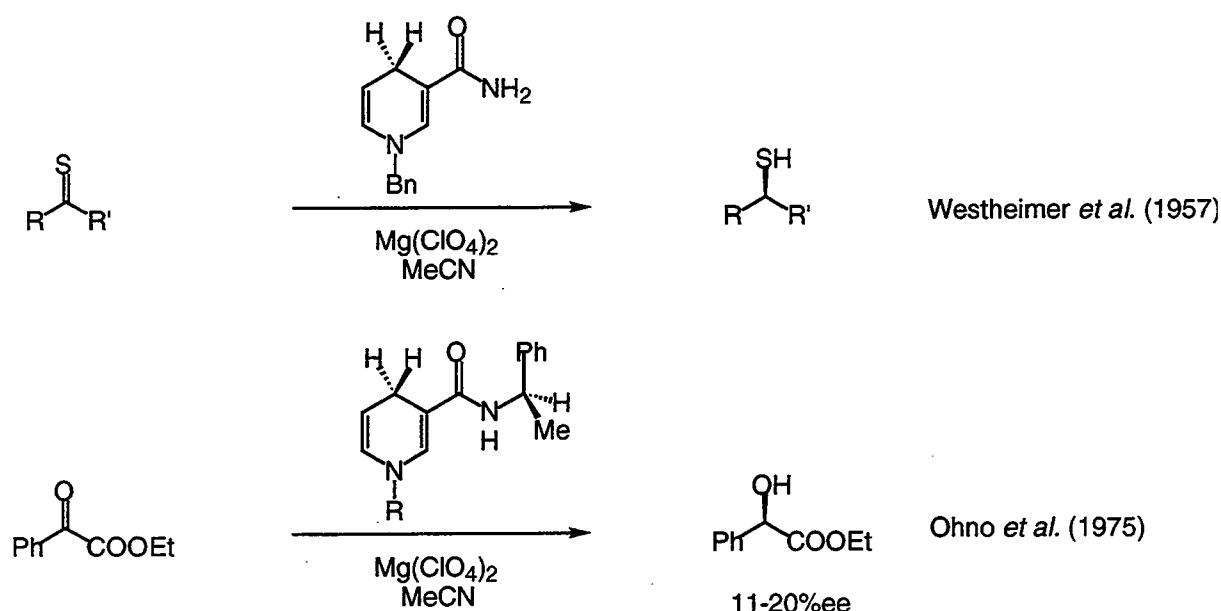


Fig. 1. The Structures of NAD(P)H and NAD(P)⁺

このような補酵素NAD(P)Hをモデルとして有機化学へ応用しようという研究は、1957年Westheimerらの1-ベンジル-1,4-ジヒドロニコチンアミドによるチオケトンの還元²⁾に端を発し、³⁾ これまでに数多くの研究例が報告されている。⁴⁾ その中で、NADHモデル化合物を用いた不斉還元反応の口火を切ったのは1975年大野らで、彼らは3位に不斉のカルボン酸アミドを持つ1,4-ジヒドロニコチンアミド類を合成し、金属塩存在下ベンゾイルギ酸エチルやトリフルオロアセトフェノン還元して対応するアルコール体を11-20%eeで得ることに成功している (Scheme 1)。⁵⁾

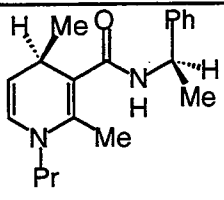
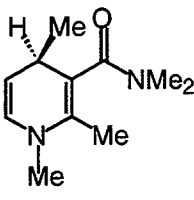
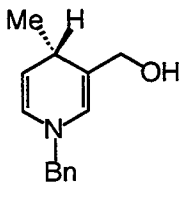
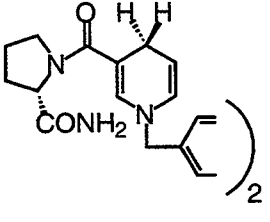
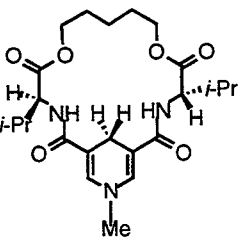
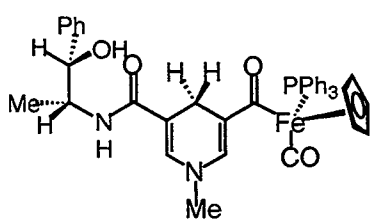


Scheme 1

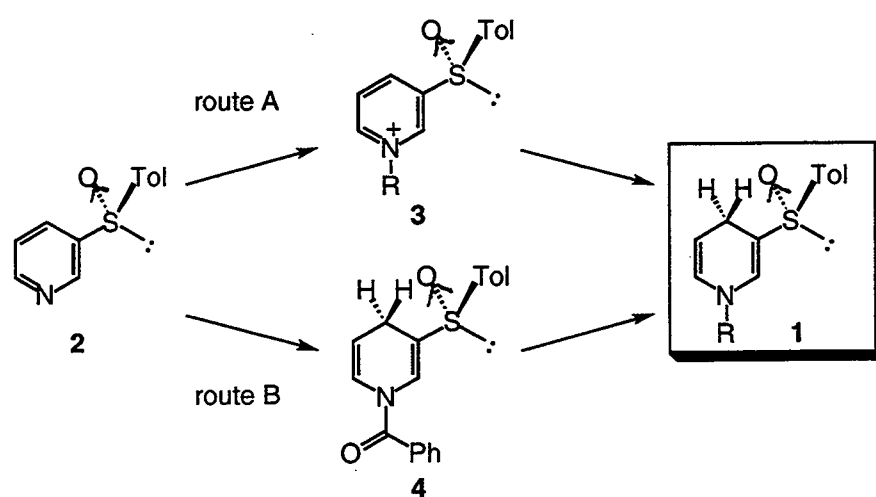
これ以後1位、3位に不斉な置換基を有するNADHモデル化合物が数多く合成され、不斉還元反応に利用されてきたが必ずしも満足のいく不斉収率は得られていなかった。⁶⁾ これら初期のNADHモデル化合物においては反応中心と不斉中心とが離れていたことがその原因であると考えられ、その改善策として反応中心である4位に直接不斉を導入する方法、⁷⁻⁹⁾あるいはモデル化合物にC₂対称性を持たせたもの^{10,11)}等が検討され、不斉収率を向上させる2本柱として現在に至っている (Table 1)。例えば大野らは、4位の2個の水素の一方をメチル基で置換したモデルを合成し、これを用いてベンゾイルギ酸メチルの還元を行うことにより98%eeの不斉収率で(R)-マンデレートを得ている。また井上らは、1位を炭素橋で繋いだビス型のモデルを設計・合成したが、このモデルによ

るベンゾイルギ酸エチルの還元も98%*ee*という高い不斉収率で進行している。しかし、4位への不斉導入は、天然のNAD(P)Hの有する4位のプロキラルティを損なっており、複雑な構造を有するC₂対称型モデル化合物は、生体内反応の単純なモデル化という観点からは若干の問題を残すものである。

Table 1. Asymmetric Reduction of Methyl or Ethyl Benzoylformate by NADH Mimics.

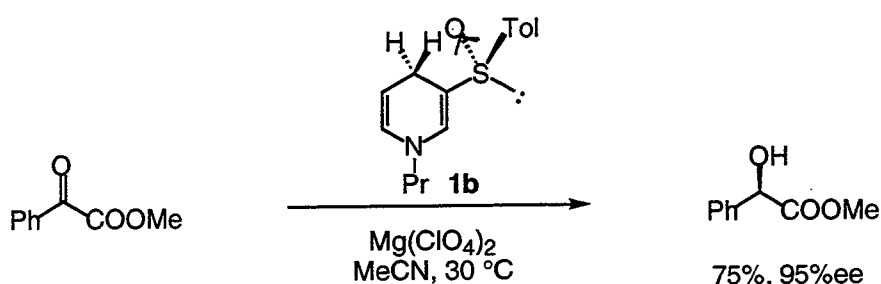
NADH Model	Principal Author	% <i>ee</i> of NADH Model (config.)	% <i>ee</i> of Product (config.)	Reaction Time
	Ohno (ref. 7)	100 (RR)	98 (R)	2 d
	Vekemans (ref. 8)	96 (R)	95 (R)	1 h (-25 °C)
	Meyers (ref. 9)	88 (S)	94 (S)	5 d
	Inouye (ref. 10)	100 (SS)	98 (R)	1 h
	Kellogg (ref. 11)	100 (SS)	90 (S)	4 d
	Davies (ref. 12)	100 (RRS)	98 (R)	1.5 h

このような背景のもと、著者はNAD(P)Hモデル化の鍵は3位置換基にあると考え、NAD(P)Hの3位アミド基を新たな不斉官能基に変換することを計画した。この3位アミド基は適度な電子吸引力を有しており、1,4-ジヒドロピリジン骨格の安定性、あるいはNADHモデル化合物としての反応性に大きく寄与していることが考えられる。そこで、このアミド基と同程度の電子吸引力を持たせ、さらにできるだけ不斉中心が反応中心である4位から離れないように考慮した結果、キラルな*p*-トリルスルフィニル基を有する1,4-ジヒドロピリジン **1** を新規なNADHモデル化合物として設計した (Scheme 2)。このスルフィニル基はアミド基と同程度の適度な電子吸引力を有しており、さらに不斉中心である硫黄原子上に、立体的に嵩高いトリル基、金属イオンとの配位能を有する酸素原子、立体的に小さな孤立電子対と性質の大きく異なる置換基を兼ね備えていることから、効果的な不斉補助基として知られており、天然物合成を始めとした各種不斉合成反応において幅広く応用されている。¹³⁾ それ故に、**1** を用いた還元反応においては高い立体選択性の発現が大いに期待できた。NADHモデル化合物 **1** は Scheme 2 に示した2種の経路により合成することに成功した。すなわち、3-スルフィニルピリジン **2** からピリジニウム塩 **3** を経由する route A により各種1位アルキル体を合成し (第一章第一節)、*N*-ベンゾイル-1,4-ジヒドロピリジン体 **4** を経由する route B により1位無置換体、1位アシル体、ポリマー担持型モデル化合物等を効率良く得ることができた (第一章第二節)。



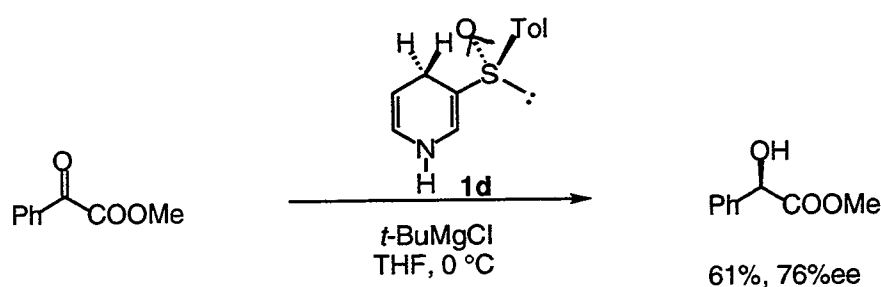
すなわち、
この
結果、
。(前二章)

また、得られたNADHモデル化合物 **1** を用いた不斉還元反応について検討を行ったところ、アセトニトリル中、1当量の金属イオン（過塩素酸マグネシウム、過塩素酸亜鉛等）存在下、30 °C という緩和な条件下、非常に優れた立体選択性でベンゾイルギ酸メチルを不斉還元することを見出した（Scheme 3）。



Scheme 3

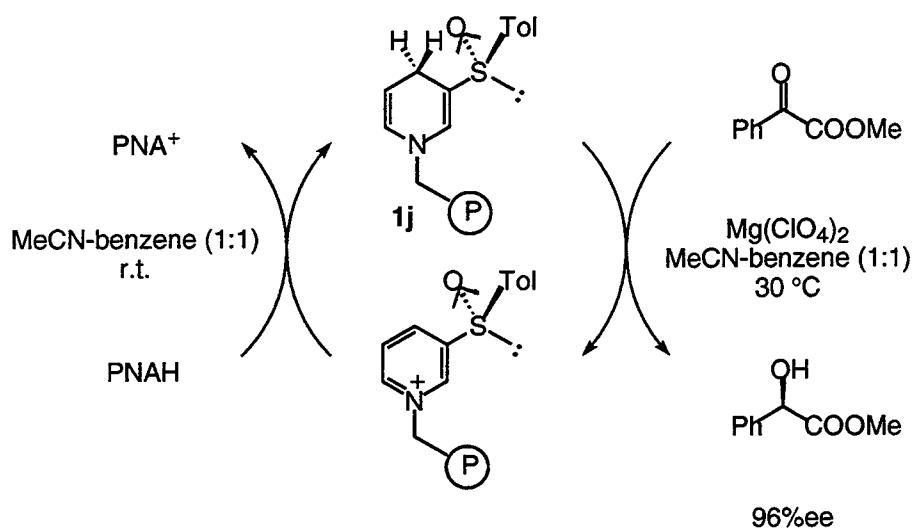
さらに、1位無置換体 **1d** を用いた場合、過塩素酸マグネシウムに代えて、マグネシウムイオン源としての働きと、1位の水素を引き抜く塩基としての働きを兼ね備えた *tert*-ブチルマグネシウムクロリドを 1当量添加することにより、ジヒドロピリジン環上の電子密度が高まり、反応性が大幅に向上することが判明した（Scheme 4、第二章第一節）。



Scheme 4

また、**1b** を用いてベンゾイルギ酸メチル以外の種々のケトン類の不斉還元についても検討を行い、本反応の適応範囲について考察を加えたところ、還元されるカルボニル基は隣接する電子吸引基により活性化されていると同時に、その α 位に金属イオンと配位可能なヘテロ原子の存在が必要であることがわかった（第二章第一節、第二節）。

一方、ポリマー担持型モデル化合物 **1j** を用いたベンゾイルギ酸メチルの還元反応も優れた不斉収率で反応が進行し、生成物の単離精製が非常に容易であるという結果を得た。さらに、一度反応に供した **1j** は、1-プロピル-1,4-ジヒドロニコチンアミド¹⁴⁾ (PNAH) により還元することで、再度ベンゾイルギ酸メチルを高い不斉収率で還元することが可能であるということを見出した (Scheme 5、第二章第二節)。



Scheme 5

一方著者は、本反応の高い立体選択性発現の機構を考察するためには、**1** の有するスルフィニル基のコンホメーションを検討する必要があると考えた。そこで、**1** の立体配座について ^1H NMR、X線結晶構造解析、及びPM3分子軌道計算を用い、詳細な検討を加えたところ、基底状態において**1**のスルフィニル基上の孤立電子対が、1,4-ジヒドロピリジン環と同一平面に位置するコンホメーションが最も安定であるという結論に達した。さらに2位をメチル化したモデル化合物の ^1H NMR解析及びその反応性、立体選択性の検討から、反応時においてもこのコンホメーションは保持されているということを確認することができた (Fig.2、第三章第一節)。

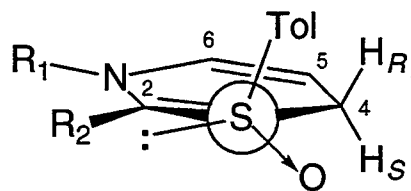
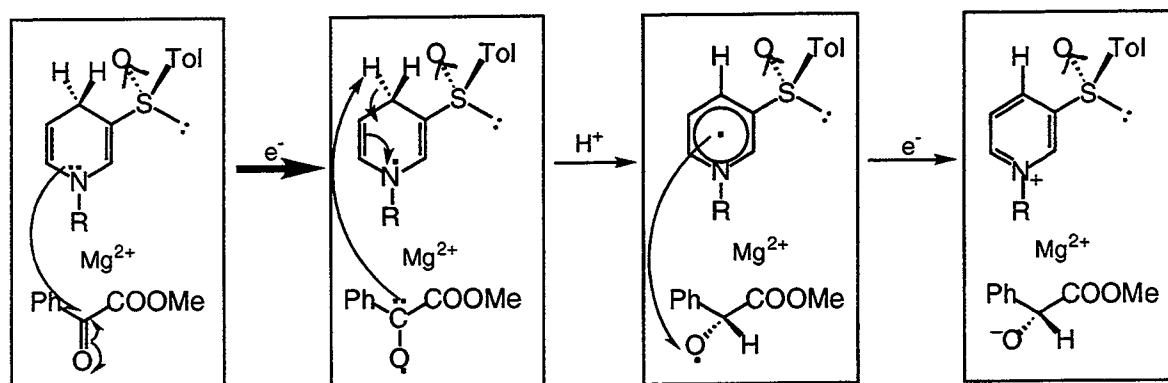


Fig. 2. The Stable Conformation of **1**

また、4位を重水素化したモデル化合物を用いた還元反応を詳細に解析した結果、4位のプロキラルな2つの水素のうち pro-S 側の水素のみが反応に関与していることを明らかにした。さらに、重水素の同位体効果の検討から、本反応は電子・プロトン・電子の移動を伴う3段階機構を経由していることを示唆する結果を得た (Scheme 6)。



Scheme 6

以上の結果から、本反応の高い立体選択性発現のためには、モデル化合物・金属イオン・基質の三者複合体の形成が必要であると考え、その複合体のモデルを提唱することができた (第三章第二節)。

本 論

第一章 キラルな*p*-トリルスルフィニル基を有する新規なNADHモデル化合物の合成

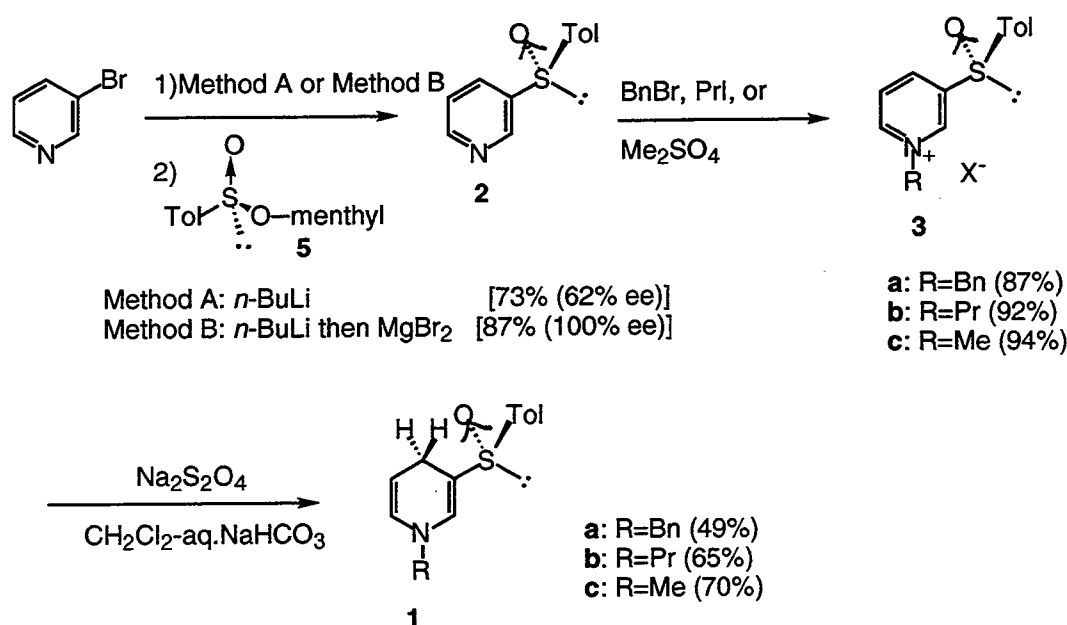
これまでに報告されてきたNADHモデル化合物は1,4-ジヒドロピリジン骨格を有しており、その1位にはアルキル基が、3位あるいは5位には電子吸引性のエステル基やアミド基などが結合している。これら化合物は主に対応するピリジン体を四級化しピリジニウム塩とした後に1,4-還元して合成されている。そこで著者はまずこの経路に従いNADHモデル化合物の合成を検討した (route A)。

一方、1位に多様な置換基を有するNADHモデル化合物を効率良く合成するために、まず1,4-ジヒドロピリジン骨格を構築し、次いで1位の置換基を変換する経路についても検討を行い、各種1位置換NADHモデル化合物の合成を行った (route B)。

第一節 ピリジニウム塩を経由したNADHモデル化合物の合成

新規キラルなNADHモデル化合物として1位置換 3-(*p*-トリルスルフィニル)-1,4-ジヒドロピリジン類 **1** の合成を検討した (Scheme 7)。出発原料として3-プロモピリジンを選び、文献¹⁵⁾に従いリチオ化した後、(-)-メンチル (*S*)-*p*-トリルスルフィナート (**5**)¹⁶⁾と処理することにより、**2** を73%の収率で得た (method A)。このものの光学純度 (*ee*) を検討するために、光学活性なシフト試薬 [Eu(tfc)₃]¹⁷⁾ を20%mol 加えて ¹H NMR 測定した (Lanthanide Induced Shift 実験、以後 LIS 実験) とところ、62%*ee* であることを確認した。これまで、アルキルリチウム試薬とスルフィナート体 **5** との反応においてスルフィニル基がラセミ化するという報告はないが、¹⁸⁾ この場合においてはキラルな硫黄原子上で部分的なラセミ化を伴い反応が進行しているものと考えられる。そこで、次にGrignard反応を用いて **2** の合成を検討した。文献¹⁹⁾に従い3-プロモピリジンを3-ピリジルマグネシウムブロミドへと導き、スルフィナート体 **5** を作用させたところ、87%の収率で目的とする **2** が得られた (method B)。このものに関して、先と同様にLIS実験を行ったところ、その光学純度が99%*ee* 以上であることを確認した。^{注1}

注1 注1 メチル (±)-*p*-トリルスルフィナート²⁰⁾を用いて別途合成した(±)-**2**に対しLIS実験を行ったところ、¹H NMRでC4位水素のシグナルが10.87, 11.17 ppmに、C2位水素のシグナルが12.09, 12.22 ppmにそれぞれ 50:50 の比で観測されたのに対し、method Aによって得られた**2**では、C4 位水素のシグナルが10.87, 11.17 ppmに 81:19 の比で観測された。一方、method Bによって得られた**2**ではC4位水素のシグナルが10.87 ppmのみに、またC2位水素のシグナルが12.09 ppmのみに観測された。

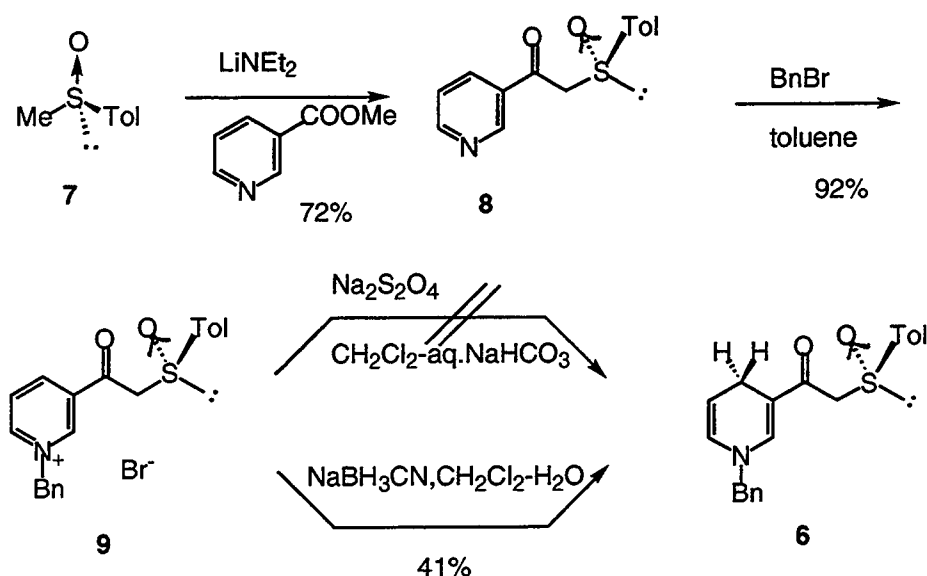


Scheme 7

次に、method B によって得られた **2** を臭化ベンジル、ヨウ化プロピル、ジメチル硫酸と処理することにより、それぞれ対応するピリジニウム塩 **3a-c** とした。**3a** と **3b** はそのままハイドロサルファイトナトリウムを用い還元し、**3c** はヨウ化ナトリウムによりカウンターイオンを交換した後に還元し、それぞれ対応する1,4-ジヒドロピリジン体 **1a-c** を得た。^{注2}

一方、これまでに知られているNADHモデル化合物のほとんどが、3位にアミド基、エステル基などのカルボニル基を有していることから、次に **1** の類縁体としてケトン体 **6** の合成を検討した (Scheme 8)。まず(*R*)-メチル *p*-トリルスルホキシド (**7**)¹⁶⁾ をリチウムジエチルアミドと処理して得られるアニオン体をニコチン酸メチルに作用させケトスルホキシド **8** を72%の収率で得た。さらに、**8** を臭化ベンジルと処理することによりピリジニウム塩 **9** へと導き、引き続きハイドロサルファイトナトリウムで還元を試みたが目的とする1,4-ジヒドロピリジン体 **6** は得られなかった。そこで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム²¹⁾を用いて還元を行ったところ、目的の **6** を41%の収率で得た。

^{注2} **1a-c** の構造は、¹H NMRスペクトルにおいて、2.4, 3.0 ppm付近にC4位のメチレン水素が、また4.5, 5.6, 6.6 ppm付近に3つのオレフィン水素によるシグナルが観測されること、UVスペクトルにおいて1,4-ジヒドロピリジン特有の330 nmの最大吸収²²⁾を示すことなどから確認した。また、LIS実験によりこれらの光学純度が99%ee 以上であることも確認している。

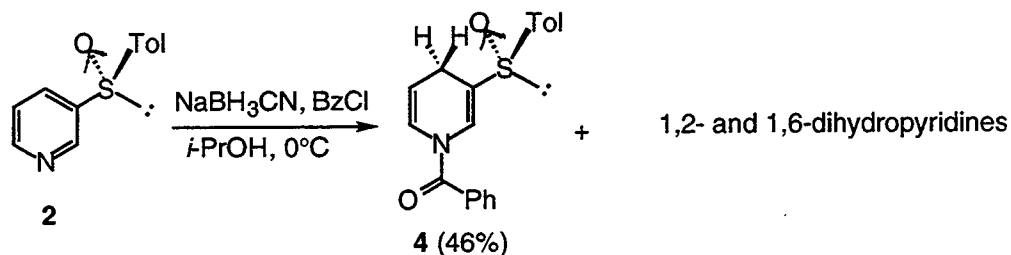


Scheme 8

以上、キラルなスルフィニル基を有する新規NADHモデル化合物 **1a-c** 及び **6** の合成に成功した。

第二節 *N*-ベンゾイル体を経由したNADHモデル化合物の合成

次に1位に多様な置換基を有するモデル化合物を合成するために、先に述べたピリジニウム塩 **3** を経由しない合成法の検討を行った。安定な1,4-ジヒドロピリジン骨格を有し、且つ1位置換基の変換が容易な合成中間体として、1-アシル-1,4-ジヒドロピリジン体を考えた。種々検討を行った結果、イソプロピルアルコール中、ピリジン体 **2** をシアノ水素化ホウ素ナトリウム、及び塩化ベンゾイルと処理することにより1-ベンゾイル体 **4** へと導くことができた (Scheme 9)。^{注3}



Scheme 9

^{注3} 1-アシル-及び1-アルコキシカルボニル-1,4-ジヒドロピリジン類の合成は、Fowler及びComminsらのグループにより既に報告されているが、²³⁾ これらの条件下 [ClCOOMe, NaBH₄, THF 及びClCOOPh, LiAl(O*i*-Bu)₃H+CuBr, THF] では目的とする1,4-ジヒドロピリジン体を効率良く得ることができなかった。

さらに、この **4** の1位ベンゾイル基を除去するために2当量のメチルリチウムを作用させ、^{23a)}引き続き水で処理したところ、1位無置換体 **1d** を79%の収率で得ることに成功した (Table 2, run 1)。一般に、1位無置換 1,4-ジヒドロピリジン類は安定性に問題があり、その効率の良い合成例は数少なく、²⁴⁾ またNADHモデル化合物として用いられた例は報告されていないことから、今回 **1d** を効率良く合成できた事は非常に興味深い結果であると言える。

次にこの結果をもとに、種々の求電子剤をアニオン体 **10** に作用させたところ、様々な置換基を有する1,4-ジヒドロピリジン類 **1e-i** を与えた (Table 2)。この結果から本法はこれまで合成の困難であった各種1位置換1,4-ジヒドロピリジン類の新たな合成法になるものと考えられる。

Table 2. Synthesis of Various 1-Substituted 1,4-Dihydropyridines **1** from **4** via **10**.

Run	Electrophile	Additive	Time	Product	R	Yield (%)
1	H ₂ O (excess)	—	10 min	1d	H	79
2	Bn-Br (1.5 eq.)	—	3 h	1a	Bn	77
3	Bn-Br (1.5 eq.)	HMPA (5eq.)	2 h	1a	Bn	91
4	Pr-Br (1.5 eq.)	—	24 h	1b	Pr	29
5	Pr-Br (1.5 eq.)	HMPA (5eq.)	6 h	1b	Pr	51
6	MOM-Cl (1.5 eq.)	HMPA (2eq.)	1 h	1e	MOM	90
7	MEM-Cl (1.5 eq.)	HMPA (2eq.)	1 h	1f	MEM	79
8	Boc ₂ O (1.2 eq.)	—	2 h	1g	Boc	100
9	Teoc-Imd (1.2 eq.) ^a	—	1 h	1h	Teoc	86
10	Alloc-Imd (1.0 eq.) ^b	—	1 h	1i	Alloc	76

a. Trimethylsilylethoxycarbonylimidazole. *b.* Allyloxycarbonylimidazole.

一方、DNAやペプチド等の自動合成、さらには近年のコンビナトリアルケミストリーの発展において固相担体上での反応が重要な役割を果たしていることは言うまでもない。また、不溶性のポリマー上に担持させた試薬は、反応後の回収再利用が非常に容易となるばかりでなく、その安定性向上や反応の選択性向上が期待できる。²⁵⁾

そこで、次にポリマー担持型NADHモデル化合物 **1j** の合成を検討した (Scheme 10)。

²⁴ ピリジン体 **2** をアセトニトリル或いはニトロメタン中、Merrifield type resin とともに一週間加熱還流したが、**2** を定量的に回収するのみで、対応するピリジニウム塩を得ることはできなかった。得られた **1j** には、元素分析の結果 (C, 86.14; H, 7.38; N, 0.87%)、ポリマー 1 g あたりジヒドロピリジン骨格が 0.62 mmol 担持されていることを確認した。なお、反応に用いた Merrifield type resin は、ポリマー 1 g あたり塩素を 0.89 mmol 含有していることから、本反応の変換効率は 80% と算出できる。



- 12 -

第二章 キラルなNADHモデル化合物を用いた不斉還元反応

不斉源としてキラルなスルフィニル基を有する1,4-ジヒドロピリジン類をNADHモデル化合物として設計し、その合成法を確立することに成功したが、次にこれらNADHモデル化合物の不斉還元能について検討を行ったところ、ベンゾイルギ酸メチルを高い不斉収率で還元し得ることを見出した。さらに、ベンゾイルギ酸メチル以外の各種ケトン類を基質として用いることで、本反応の適応範囲について考察を加えた。また、ポリマー担持型NADHモデル化合物は高い不斉還元能を保持しつつ、生成物の単離精製、試薬の回収・再利用に優れているということを見出した。

第一節 NADHモデル化合物を用いたベンゾイルギ酸メチルの還元

まず、これまでのNADHモデル化合物の研究によって報告されている典型的な条件⁵⁾に従い、すなわち1当量の金属イオン存在下、アセトニトリル中、30 °Cという条件下で**1b**を用いたベンゾイルギ酸メチル(**11**)の還元反応を試みた。その結果、(*R*)-マンデル

Table 3. Effects of the Metal Salts on the Asymmetric Reduction of **11** with **1b**.^a

Reaction scheme: **11** (Ph-C(=O)-COOMe) + **1b** (Catalyst) + Metal Salt / MeCN → **12** (Ph-CH(OH)-COOMe)

Run	Metal Salts	Chemical Yield (%) ^b	[α] _D ^c	Configuration	Optical Yield (%ee) ^d
1	Mg(ClO ₄) ₂	75	-138.9°	<i>R</i>	97
2	Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	47	-139.8°	<i>R</i>	97
3	Mg(ClO ₄) ₂ +H ₂ O (1 eq.)	65	-136.2°	<i>R</i>	95
4	Mg(ClO ₄) ₂ +H ₂ O (5 eq.)	16	-36.9°	<i>R</i>	26
5	Mg(ClO ₄) ₂ +H ₂ O (20 eq.)	0	-	-	-
6	CoCl ₂	5	-21.6°	<i>R</i>	15
7	ZnCl ₂	0	-	-	-

^a. Under an Ar atmosphere, a solution of **1** (0.3 mmol) in MeCN (2 ml) was added to a solution of **11** (0.3 mmol) and metal salt (0.3 mmol) in MeCN (6 ml). The whole mixture was stirred at 30 °C under dark for 14 d. ^b. Isolated yield. ^c. In MeOH at 25 °C. ^d. Based on the specific rotation of pure methyl (*R*)-mandelate, [α]_D -144.0° (c 1.0 in MeOH).

酸メチル (**12**) を75%の化学収率、97%*ee*の光学収率で得ることができた。次に、金属イオンの種類、及びその当量数が本反応に与える影響について検討を行ったところ、金属塩に関しては、Table 3 に示すように過塩素酸マグネシウム、過塩素酸亜鉛が本反応に有用であることが示された。過塩素酸亜鉛を添加したときには良い光学収率を得たが、化学収率に関しては47%にとどまっている。これは、過塩素酸亜鉛の含有する結晶水の影響ではないかと考えられた。そこで、過塩素酸マグネシウムを用いた系に少量の水を添加したところ、水の添加に伴い化学収率、光学収率ともに大きく低下することが認められた。このことは本反応の反応機構を考察する上で非常に興味深い。すなわち、亜鉛イオンやマグネシウムイオンに水が配位することにより反応が阻害されるということから、本反応の円滑な進行には基質及びNADHモデル化合物の金属イオンへの適切な配位が必須であると考えられる。

Table 4. Effects of the Stoichiometry on the Asymmetric Reduction of **11** with **1b**.^a

Run	Mg(ClO ₄) ₂ equivalent	Chemical Yield (%) ^b	[α] _D ^c	Optical Yield (% <i>ee</i>) ^d
1	0.5	25	-132.0°	92
2	1.0	75	-138.9°	97
3	1.5	33	-124.7°	87
4	2.0	36	-123.4°	86

a. See footnote in Table 3. *b.* Isolated yield. *c.* In MeOH at 25 °C. *d.* Based on the specific rotation of pure methyl (*R*)-mandelate, [α]_D -144.0° (*c* 1.0 in MeOH).

一方、Table 4 から化学収率は添加した金属イオンの量によって大きく変化することが確認された。すなわち、1当量の過塩素酸マグネシウムを添加した場合に最も化学収率は良く、その量を増加させた場合でも減少させた場合でも共に化学収率の低下が認められた。このように、モデル化合物 **1** を用いたベンゾイルギ酸メチルの不斉還元反応において、反応系への水の添加が化学収率・光学収率の大きな低下を引き起こすという結果、さらに金属イオンの当量数が本反応の化学収率に大きな影響を与え、モデル化合物／金属イオン／基質の当量関係が1/1/1のときに最も化学収率が良いという結果から、反応過程においてモデル化合物、金属イオン、基質からなる三者複合体が形成されていると推測することができる。

次に、モデル化合物の1位窒素原子上の置換基、及び3位の置換基が本反応に与える影響について検討を行ったところ、Table 5 に示すように光学収率に関しては窒素上の

置換基の影響はほとんど受けておらず、今回合成したモデル化合物 **1a-d** はいずれも高い立体選択性で基質の還元を行うことが示された。また、**1c**, **1d** を用いた場合に化学収率が低かったのは、これらの化合物は比較的安定性が低く、反応開始以前に部分的に分解したためであると考えられる。一方、ケトン体 **6** を用い同条件下で反応を行ったが、還元成績体は全く得られなかった。これは3位の

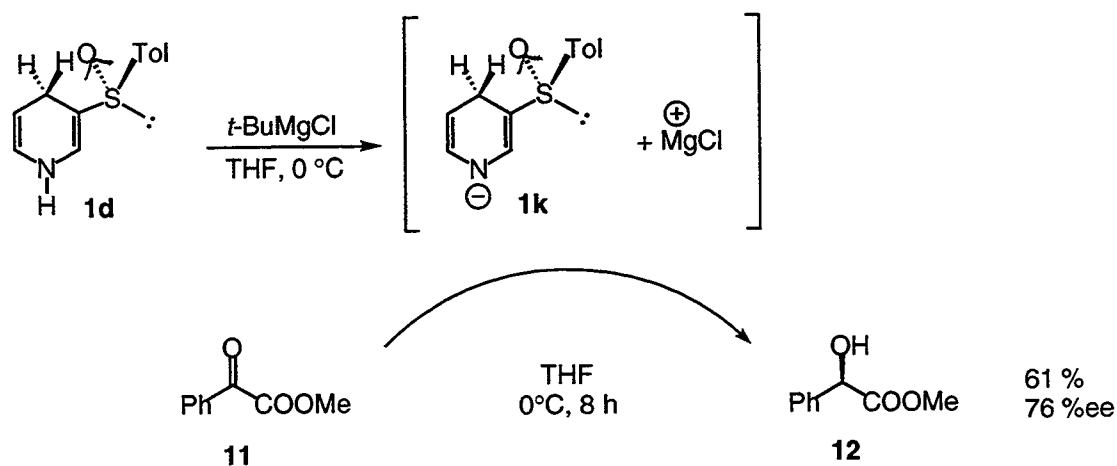
-トリルスルフィニルアセチル基の高い電子吸引性のため、**6**の反応性が極端に低下した結果であろうと考えている。

Table 5. Effects of the *N*- and 3-Substituents on the Asymmetric Reduction of **11** with **1** and **6**.^a

Run	Reagent	Mg(ClO ₄) ₂ (1eq.)		Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (1eq.)	
		Chemical Yield (%) ^b	Optical Yield (%) ^c	Chemical Yield (%) ^b	Optical Yield (%) ^c
1	1a (R=Bn)	77	94	43	96
2	1b (R=Pr)	75	97	47	97
3	1c (R=Me)	49	95	30	95
4	1d (R=H)	28	95	13	97
5	6	0	-	0	-

a. See footnote in Table 3. *b.* Isolated yield. *c.* Based on the specific rotation of pure methyl (*R*)-mandelate, [α]_D -144.0° (*c* 1.0 in MeOH).

一般に、NADHモデル化合物を用いた還元反応において、その反応性は1,4-ジヒドロピリジン環上の電子密度の増加に伴い、増大することが知られている。²⁸⁾そこで、1位に置換基を持たない **1d** に塩基を作用させて得られるアニオン体 **1k** を用いて **11** の還元



Scheme 11

反応を試みた。本反応にはマグネシウムイオン等の金属イオンが必須であることから、塩基として働き且つマグネシウムイオン源となりうる *tert*-ブチルマグネシウムクロリドを添加して反応を行った (Scheme 11)。その結果、金属イオンとして過塩素酸マグネシウム、過塩素酸亜鉛を用いた場合 (Table 5, run 4) に比べ、大幅な反応性の向上が認められ、(R)-**12** を61%の化学収率で与えた。ここで、光学収率が76%*ee*と、過塩素酸塩を用いた場合に比べやや低下しているが、これはアニオン体 **1k** の高い反応性に起因するものであると考えている。

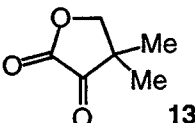
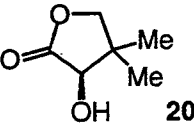
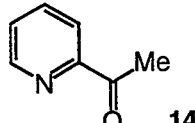
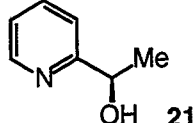
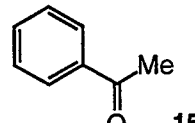
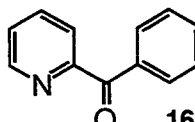
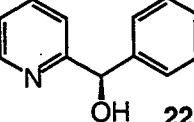
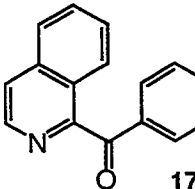
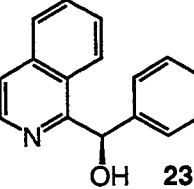
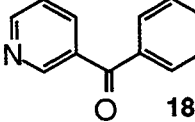
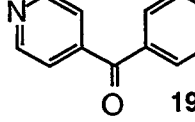
以上、NADHモデル化合物 **1** を用いたベンゾイルギ酸メチルの不斉還元反応においては、マグネシウムイオンあるいは亜鉛イオンが必要であり、**1**、金属イオン、基質の比が1/1/1のときに最も効率良く反応が進行することが判明した。また、金属イオンとして過塩素酸マグネシウム、過塩素酸亜鉛を用いた場合、1位の置換基は **1** の反応性に影響を与えたものの、光学収率にはほとんど影響しないことも明らかとなった。さらに、1位無置換体 **1d** を用いた場合においては、塩基と金属イオン源としての性質を兼ね備えた *tert*-ブチルマグネシウムクロリドの添加により、1,4-ジヒドロピリジン環上の電子密度を増大させ、還元反応の反応性を大きく向上させることが可能となった。

第二節 NADHモデル化合物を用いた種々のケトン類の還元

これまでに述べてきたように、NADHモデル化合物 **1** は金属イオン存在下、高い不斉収率でベンゾイルギ酸メチルを還元することが可能であった。そこで次に本反応の一般性を検討するとともに、高い不斉収率発現の機構を考察するために、**1b** を用いて種々のケトン類の還元反応を行った (Table 6)。その結果、ケトパントラクトン (**13**)、2-アセチルピリジン (**14**)、2-ベンゾイルピリジン (**16**)、1-イソキノリルフェニルケトン (**17**) はそれぞれ対応するアルコール体 **20-23** へ還元することが可能であった。また、それらの不斉収率はいずれも満足行くものであった。一方、アセトフェノン (**15**)、3-ベンゾイルピリジン (**18**)、4-ベンゾイルピリジン (**19**) を基質として用いた場合は反応が全く進行せず、目的とするアルコール体は得られなかった。還元反応が進行した基質はいずれもカルボニル基の α 位にC=OやC=Nのような電子吸引性の置換基を有しており、ケトン性の増加した化合物であると考えられる。一方、2-ベンゾイルピリジン (**16**)、3-ベンゾイルピリジン (**18**)、4-ベンゾイルピリジン (**19**) を基質とした場合に注目してみると、ピリジンの置換様式の異なるこれら化合物のうち、**18**, **19** は全く反応せず、**16** のみが還元反応を受けているという興味深い結果が得られている。化合物 **16** 及び **19** の

ピリジン環部分の電子吸引性に大きな差異があるとは考えにくいことから、この反応性の差はピリジン環上の窒素原子の位置の違い、すなわち、基質が金属イオンに対して配位可能かどうかという点に帰因するものと考えられる。反応が進行した他の基質(11, 14, 17)についても 16 と同様に、還元を受けるカルボニル基の α 位炭素上に酸素原子、窒素原子といったヘテロ原子を有しており、カルボニル基の活性化と共に金属イオンへの配位が可能となっている。

Table 6. Asymmetric Reduction of Unsaturated Compounds 13-19 with 1b.^a

Substrate	Metal Salt	Time /day	Product	Chemical Yield (%) ^b	Optical Yield (%ee) ^c	Configuration
 13	Mg(ClO ₄) ₂ Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	3 4	 20	38 trace	84 —	R —
 14	Mg(ClO ₄) ₂ Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	3 3	 21	37 45	86 73	R R
 15	Mg(ClO ₄) ₂ Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	6 5	— —	0 0	— —	— —
 16	Mg(ClO ₄) ₂ Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	2 2	 22	84 65	86 96	R R
 17	Mg(ClO ₄) ₂ Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	3 2	 23	43 46	92 90	R R
 18	Mg(ClO ₄) ₂	6	—	0	—	—
 19	Mg(ClO ₄) ₂	6	—	0	—	—

a. See footnote in Table 3. b. Isolated yield. c. Determined by ¹⁹F NMR analysis of the corresponding MTPA esters.

12 図 12 これらの結果より、NADHモデル化合物 **1b** の基質となるケトン類の特徴としては、
 13 隣接する電子吸引基により還元されるカルボニル基が活性化されているということと
 同時に、そのカルボニル基の α 位炭素上に金属イオンと配位可能な原子の存在が必要
 であることが明らかとなった。さらに、還元成績体の絶対配置がいずれも *R* 配置であっ
 たことから、基質の *si* 面から還元が起こっていることも確認できた。

第三節 ポリマー担持型NADHモデル化合物を用いた不斉還元反応

以上のように、NADHモデル化合物 **1** を用いることにより、高い立体選択性で各種ケ
 トン類が不斉還元されることを示すことができた。一方、Bourguignonらは、キラルな
 アミノアルコールを不斉補助基としたジヒドロニコチンアミド誘導体をポリスチレン
 上に担持させ、**11** の不斉還元を行っているが、その化学収率、不斉収率は低く、試薬
 の回収再利用に関しても十分に検討されているとは言えない。²⁶⁾ そこで、次に生成物
 の簡便な単離精製、及びモデル化合物の回収再利用を念頭に置き、ポリマー担持型モ
 デル化合物 **1j** を用いた **11** の不斉還元反応について検討を行った。

Table 7. Asymmetric Reduction of **11** with **1j**.

Run	Equivalent of 1j	Equivalent of $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	Solvent	Time	Chemical Yield (%) ^a	Optical Yield (%ee) ^b
1	1.0	1.0	MeCN	24 d	43	96
2	1.0	0	MeCN	28 d	—	—
3	1.0	1.0	H ₂ O	29 d	—	—
4	1.0	1.0	MeCN-benzene (1:1)	5 d	54	96
5	1.5	1.5	MeCN-benzene (1:1)	4 d	69	96
6	2.0	2.0	MeCN-benzene (1:1)	4 d	78	96
7	2.5	2.5	MeCN-benzene (1:1)	12 h	100	96

^a Isolated yield based on **11**. ^b Based on the specific rotation of pure methyl (*R*)-mandelate, $[\alpha]_D^{25} -144.0^\circ$ (*c* 1.0 in MeOH).

まず、アセトニトリル中、**1j** が含有するジヒドロピリジンの量と当量の基質、過塩素酸マグネシウムを用い、還元反応を試みたところ、(*R*)-**12** を化学収率 43%、不斉収率 96%*ee*で得た (Table 7)。しかし、マグネシウム非存在条件では、これまでのモデル化合物同様、反応は全く進行しなかった。また、アセトニトリル中では非常に長時間を要したが、これは、アセトニトリルでは **1j** が十分に膨潤せず、基質と **1j** の活性部位との接触面積が不十分であったためと考えられる。そこで、**1j** を膨潤させ反応効率を向上させる目的でベンゼンを加えてみたところ、反応時間は大幅に短縮され、(*R*)-**12** を化学収率 54%、不斉収率 96%*ee*で得た。また、ポリマーの疎水性効果を期待して、溶媒に水を用いたが、反応は全く進行しなかった。これらの結果から以後の **1j** を用いた還元反応の溶媒にはアセトニトリル-ベンゼンの混合溶媒系を用いることとした。

一方、**11** に対する **1j** 及び過塩素酸マグネシウムの当量を変化させたところ、反応収率の向上が見られ、**1j** を2.5当量使用した場合には (*R*)-**12** を定量的に与えた。本反応においては未反応の **1j** 及び **10** をろ取により容易に取り除くことができ、生成物の簡便な単離精製という当初の目的を達成することができた。

次に、一度還元反応に供した **1j** を各種還元試薬で処理し再利用可能かどうか検討を行った。ここで、酸化型の **10** に対する還元反応の効率は、各種スペクトルによる確認方法がとれないため、各種還元試薬により処理した **10** を再度 **11** の還元反応に供し、

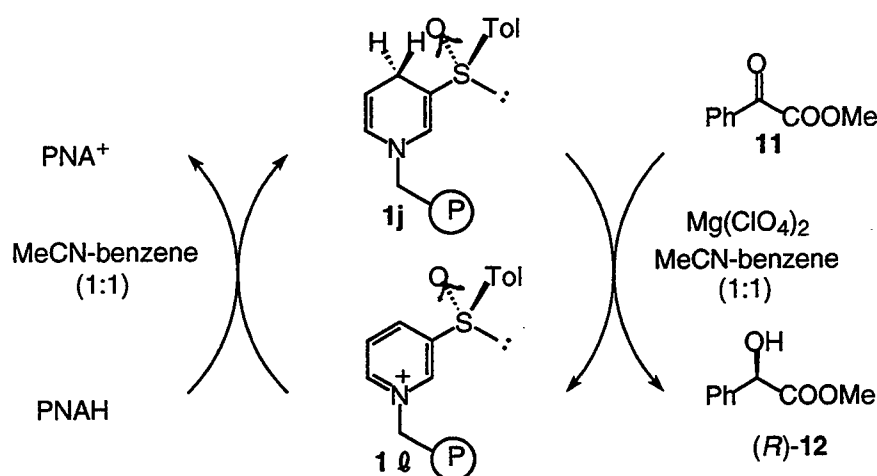
Table 8. Regeneration of **1j** via the 1,4-Reduction of **10**.

Run	Conditions	Chemical Yield of (<i>R</i>)- 12 (%) ^a	Optical Yield of (<i>R</i>)- 12 (% <i>ee</i>) ^b
1	Na ₂ S ₂ O ₄ /H ₂ O	0	—
2	NaBH ₃ CN/EtOH-benzene (1:1)	14	96
3	PNAH/MeCN-benzene (1:1)	47	96

^a. Isolated yield based on **11**. ^b. Based on the specific rotation of pure methyl (*R*)-mandelate, [α]_D -144.0° (c 1.0 in MeOH).

得られてくる(*R*)-**12**の化学収率及び光学収率から判断した (Table 8)。その結果、1-プロピル-1,4-ジヒドロニコチンアミド¹⁴⁾ (PNAH) により処理した **1j** を用い **11** の還元反応を行った場合に効率良く反応が進行し、(*R*)-**12** を化学収率 47%、不斉収率 96%*ee* で与えたことから、本条件により **1j** を効率良く再生することが可能であることを確認することができた。そこで、実際にこのサイクルを複数回繰り返し **11** の還元反応を行ったところ、高い立体選択性及び満足いく収率で (*R*)-**12** を与えることを示すことができた (Table 9)。

Table 9. Asymmetric Reduction of **11** with Regenerated **1j**.^a



Reduction Cycle	Chemical Yield (%)	Optical Yield (% <i>ee</i>)
1 st	100	96
2 nd	98	96
3 rd	75	96
4 th	71	96

a. See footnote in Table 8.

以上述べたように、今回合成したポリマー担持型モデル化合物 **1j** は、これまでのモデル化合物と同様に、高い立体選択性でベンゾイルギ酸メチルを還元し、また、非常に簡便な方法で回収でき、さらにPNAHを用いることで繰り返し再生することができることを示すことができた。これまでに、NADHモデル化合物を触媒として用い、効率良く不斉還元反応を達成したという報告はされていないが、この結果は、NADHモデル化合物の触媒化としての可能性を示唆するものであると考えている。

511

第三章 不斉還元反応機構の解析

キラルなスルフィニル基を有するNADHモデル化合物が非常に優れた不斉還元能を有していることを明らかにしたが、さらに優れたNADHモデル化合物の創製、あるいは生体内でのNADHを介した酸化還元反応の機構を明らかにしていくためには、本不斉還元反応における高い立体選択性発現の機構について詳細に解析する必要があると考えた。まず、本反応において重要な役割を果たしていると考えられるスルフィニル基の基底状態及び反応遷移状態におけるコンホメーションを解析し、いずれの場合もその硫黄原子上の孤立電子対はジヒドロピリジン環と同一平面に位置することを明らかにした。次に、反応中心である4位の2つのプロキラルな水素原子のうち、*pro-S*側の水素原子が特異的に反応に用いられていること、その水素原子の移動時には重水素同位体効果が見られないことを確認した。これらの結果から本反応の立体選択性発現には、基質、金属イオン、NADHモデル化合物からなる三者複合体の形成が重要であることを提唱した。

第一節 NADHモデル化合物の立体配座の解析

NADHモデル化合物 **1** は、その¹H NMRスペクトルにおいて、4位のプロキラルな2つの水素にこれまで知られている1,4-ジヒドロピリジン²⁹⁻³¹⁾には類を見ないほど大きなケ

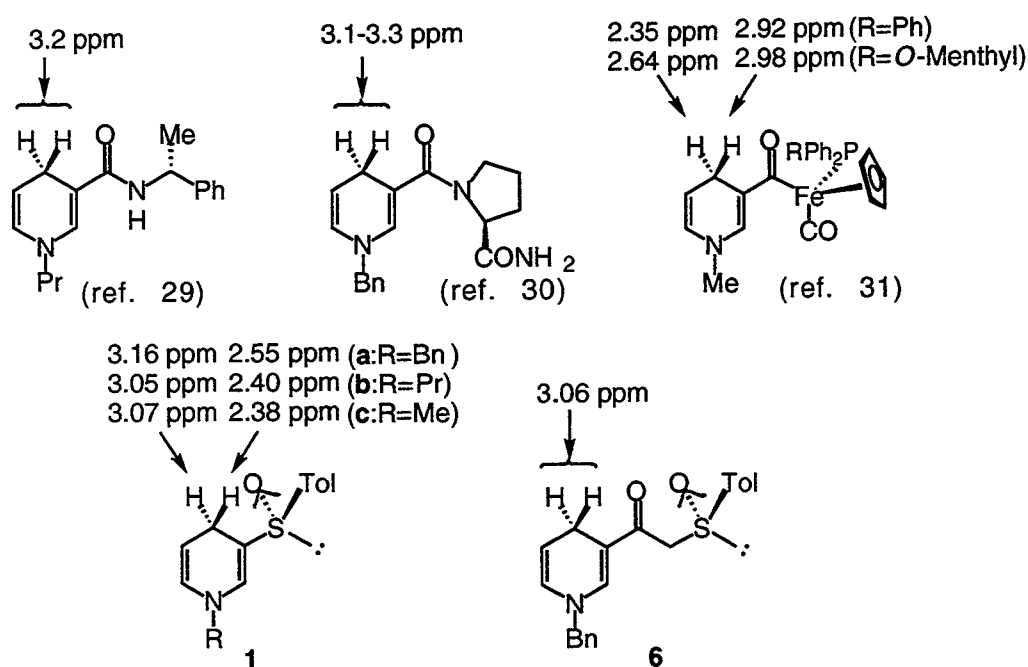


Fig. 3. Chemical Shifts (in CDCl₃) of C4 Hydrogens in Various NADH Model Compound

ミカルシフト値の差が観測されている (Fig. 3)。このことは、**1** においてスルフィニル基の回転が束縛されており、あるコンホメーションでほぼ固定され、4位のプロキラルな2つの水素がそれぞれ異なった環境下にあることを強く示唆している。

一方、3位の嵩高いスルフィニル基と2位の水素との間のallylic 1,3-strain、³²⁾ 及びジヒドロピリジン環上の窒素原子とスルフィニル基上の酸素原子との双極子反発を考慮すると、**1** は [1A] に示すコンホメーションをとるときに最も安定であると推測できる。また、**1** の¹H NMRスペクトルにおいて、4位の水素(H_S)のケミカルシフトはスルフィニル基上の酸素原子の反遮蔽効果をうけており、もう一方の水素(H_R)はトリル基による遮蔽効果をうけているため、H_Sのケミカルシフト値はH_Rよりも大きく低磁場に観測されている。さらに、**1** のLIS 実験を行ったところ、Eu(tfc)₃の添加に伴い各シグナルのケミカルシフト値は直線的に低磁場側への移動を示した (Fig. 4)。^{注6} 他の水素のケミカルシフト値の移動度に比べて4位の2つの水素のケミカルシフト値の低磁場側への移動が顕著であり、特に4位の低磁場側の水素(H_S)のケミカルシフト値がもっとも大きく移動していたことから、**1** は溶液中で主にコンホマー [1A] として存在していることが強く示唆される。

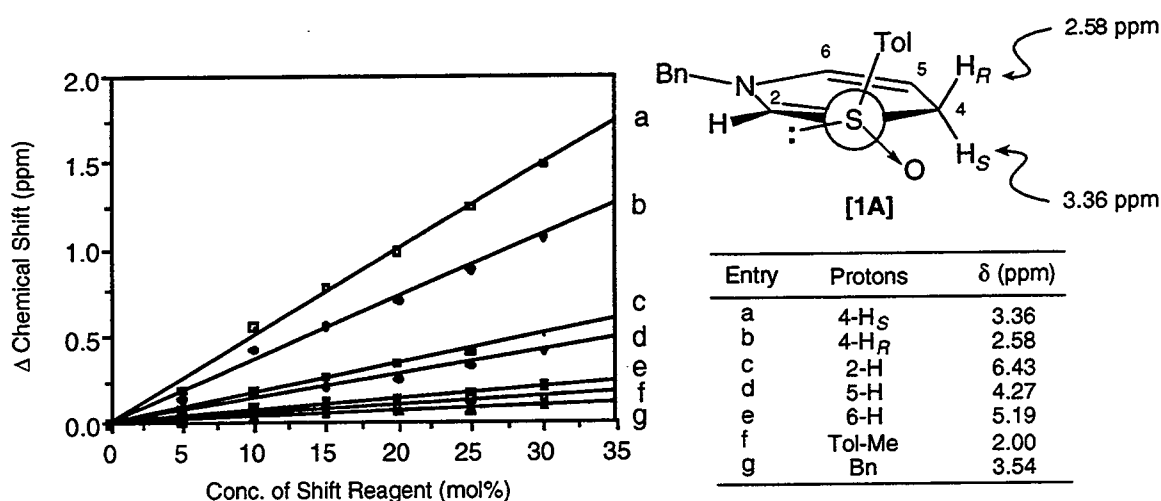


Fig. 4. LIS Experiment (in C₆D₆) and Expected Conformations of **1a**

^{注6} ここでは各シグナルを十分に分離させ、データの解析を容易にするためC₆D₆中でLIS実験を行っている。また、CDCl₃中で行った場合でも各シグナルの分離が十分ではないものの、同様の結果が得られている。

次に、**1a**の結晶状態でのコンホメーションの解析をX線結晶構造解析により行った。その結果、Fig. 5に示したように、結晶状態においても**1**のスルフィニル基は、硫黄原子上の孤立電子対がジヒドロピリジン環と同一平面上に位置するようなコンホメーションで存在していることが明らかとなった。

以上のように、3位のスルフィニル基の溶液中、結晶状態でのコンホメーションをNMR実験、X線結晶構造解析により確認したが、メチルビニルスルホキシド等に関する実験結果、及び分子軌道計算の結果から、オレフィンが無置換の場合、或いは

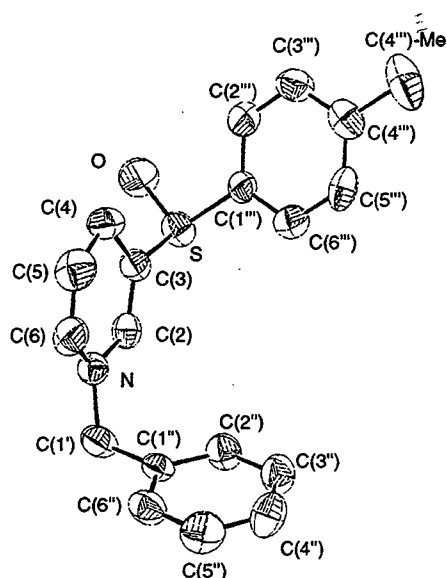


Fig. 5. ORTEP Diagram of **1a**

は置換基が小さい場合には、スルフィニル基の酸素原子がオレフィンと *syn* になるコンホメーションが最も安定であることが示されている。また、オレフィン上の置換基が大きな場合はスルフィニル基の孤立電子対がオレフィンと *syn* となることも報告されている (Fig. 6)。^{32,33})

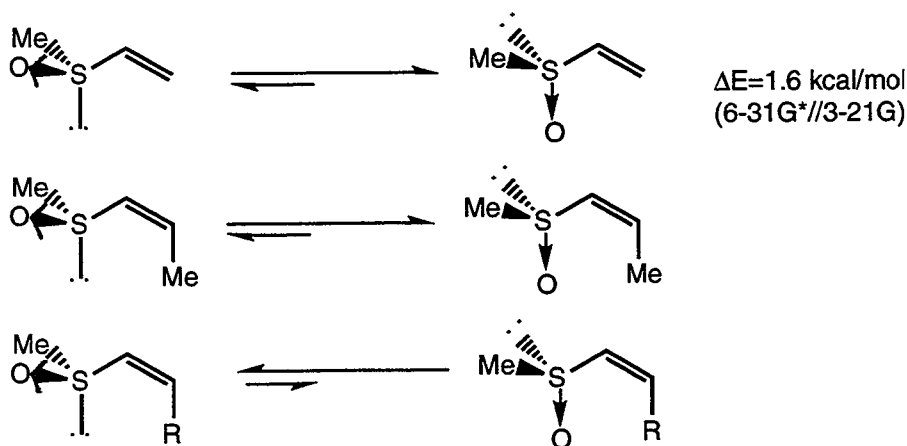


Fig. 6. The Conformation of Methyl Vinyl Sulfoxides

実際に、モデル化合物 **1c** についてPM3分子軌道計算を行いスルフィニル基の回転に伴うエネルギーの変化を検討したところ、2つの安定なコンホメーション [**1A**], [**1B**]₂の存在が示唆された (Fig. 7)。これまでの¹H NMRの結果及びX線結晶解析の結果から基

基底状態において **1** はスルフィニル基上の孤立電子対が1,4-ジヒドロピリジン環と同一平面に位置するコンホメーション **[1A]** として存在していると考えられるが、この計算結果からは反応時において **1** がコンホメーション **[1B]** として存在している可能性を否定できない。一方、2位にメチル基を有するモデル化合物 **25** についても同様の計算を行ったところ、スルフィニル基と2位のメチル基との間の立体反発からコンホメーション **[25A]** が唯一の安定コンホマーであり、**[1B]** に対応するコンホメーションとしては存在し得ないことが確認できた。

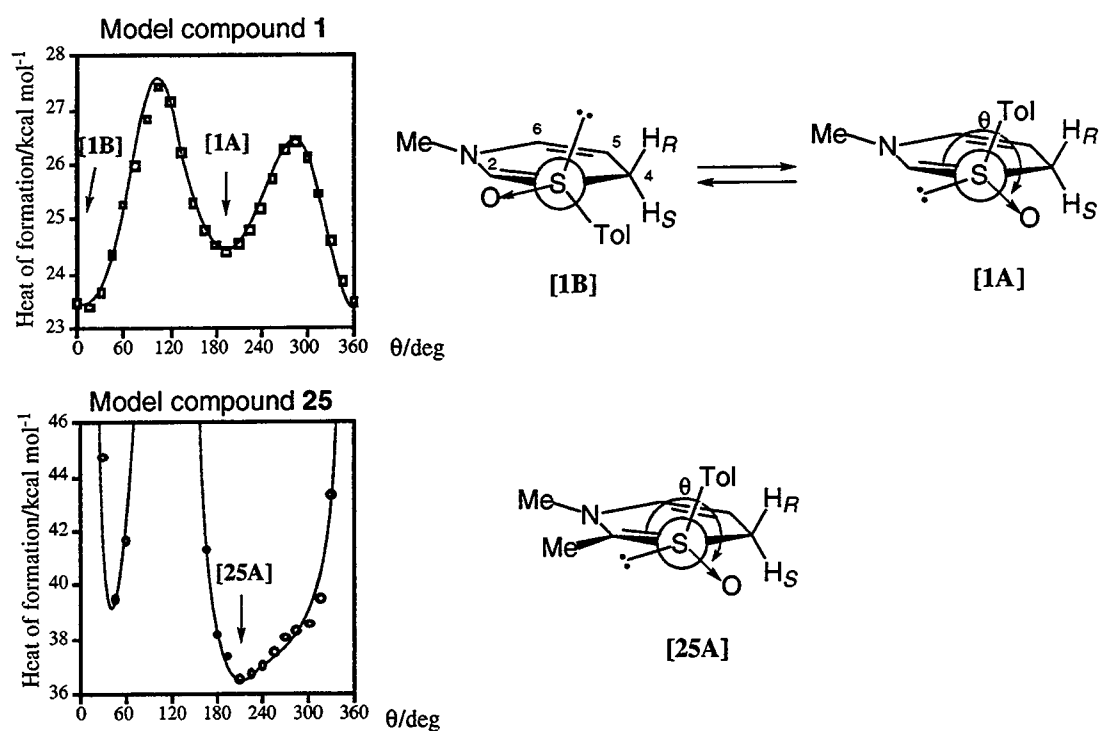
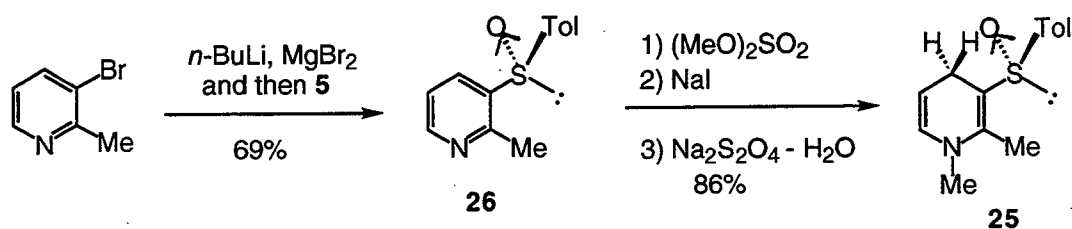


Fig. 7. Conformational Analysis of the Sulfinyl Group of **1** and **25** by PM3 Calculations

そこで、反応時におけるコンホメーションを確認するために、3位のスルフィニル基の回転を束縛した2-メチル体 **25** を3-ブromo-2-ピコリンから2-メチルスルフィニル体 **26** を経て合成し、その化学的挙動を **1** と比較検討した (Scheme 12)。



Scheme 12

まず、**1a** と **25** との¹H NMRスペクトルにおいて、4位水素のケミカルシフト値及び結合定数ともに大きな差が観測されなかったことから、溶液中において両者のコンホメーションに大差ないことが示された。さらに、2-メチル体 **25** を用いてベンゾイルギ酸メチル (**11**) の還元反応を行ったところ、**1** を用いた場合と同様 **11** を高い不斉収率で還元し (*R*)-**12** を与えた (Table 10)。このことから、**1** と **25** との両者の反応様式に差がないこと、すなわち、反応時においても **1** の3位のスルフィニル基はコンホメーション [1A] (Fig. 7) をとっていると考えられる。

Table 10. Asymmetric Reduction of **11** with **1a** or 2-Methyl Congener **25**.^a

$ \begin{array}{ccc} \text{Ph}-\text{C}(=\text{O})-\text{COOMe} & \xrightarrow[\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2, \text{MeCN}]{\text{1a or 25}} & \text{Ph}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOMe} \\ \text{11} & & \text{12} \end{array} $		
Reagent	Chemical Yield (%)	Optical Yield (%)
1a	77	94
25	72	99

$\delta (\text{C}_6\text{D}_6): 3.36 \text{ } 2.58 \text{ ppm}$
 $(\text{dm}, J = 18 \text{ Hz})$

1a

$\delta (\text{C}_6\text{D}_6): 3.58 \text{ } 2.57 \text{ ppm}$
 $(\text{dm}, J = 18 \text{ Hz})$

25

^a See footnote in Table 3.

第二節 4位重水素化NADHモデル化合物を用いた反応機構の検討

NAD(P)Hの3位アミド基は、反応の遷移状態において1,4-ジヒドロピリジン環の2,3位の二重結合と同一平面に位置しておらず、立体選択的な水素の移動過程に大きく寄与しているということが報告されている (Fig. 8)。³⁴⁾ また、NADHモデル化合物の反応遷移状態の計算からは、このアミド基の双極子モーメントの方向性が4位からの水素の移動に大きな影響を与える、すなわち、4位の2つの水素のうちアミドカルボニル基と *syn* の関係にあるものが立体選択的に基質へ移動するという結果が得られている。³⁵⁾

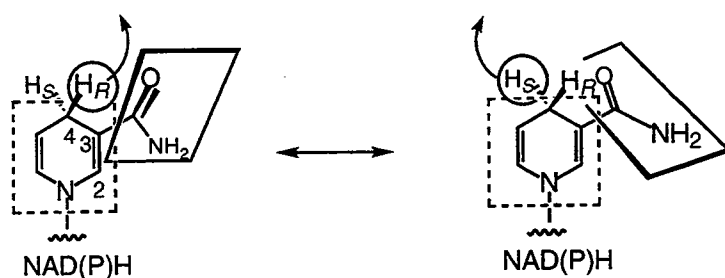
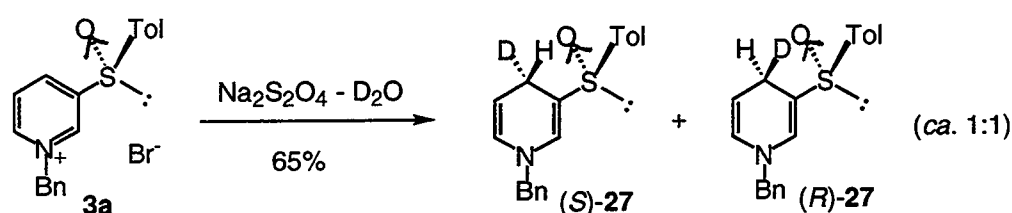


Fig. 8. The Stereospecific Hydrogen Transfer of NAD(P)H

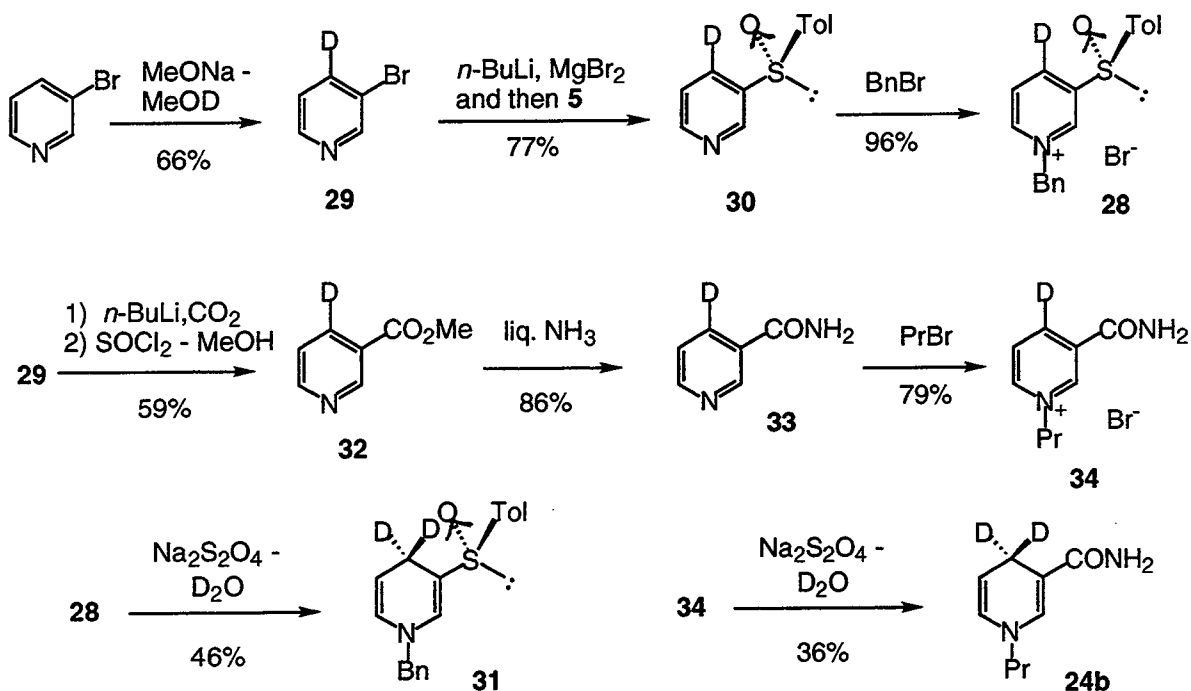
④ NADHモデル化合物 **1** を用いた還元反応における高い立体選択性は、4位のプロキラルな 2つの水素のうち一方が厳密に認識され、反応に用いられた結果であろうと容易に予測される。このことを検証するために、モデル化合物の 4位への立体選択的な重水素導入を計画した。これまでNADHモデル化合物の4位に対して、化学的方法による立体選択的な重水素導入は十分に検討されているとは言えないのが現状である。^{31,36)} そこで、まず一般的な条件として、重水中ヒドロサルファイトナトリウムを用い **3a** の還元を試みたが立体選択的な重水素化は認められず (*S*)-**27**, (*R*)-**27** の1:1 混合物を与えるのみであった (Scheme 13)。



Scheme 13

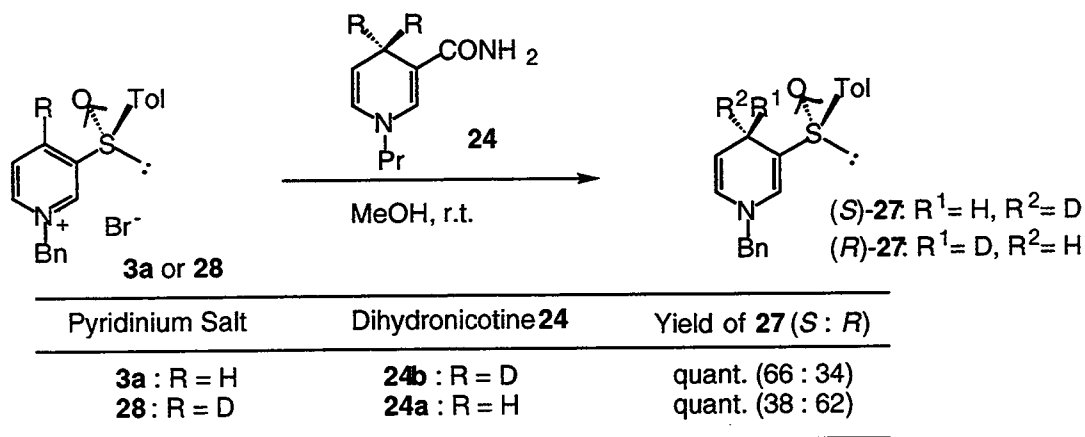
次に、スルフィニルピリジニウム塩 **3a**, **28** とジヒドロニコチンアミド体 **24a**, **24b** との4位水素交換反応による (*S*)-**27**, (*R*)-**27** の合成を検討した。4-D-スルフィニルピリジニウム塩 **28** 及び4,4-D₂-ジヒドロニコチンアミド体 **24b** は Scheme 14 に従い合成した。まず、Zoltewicz らの方法³⁷⁾を改良し、3-ブロモピリジン MeOD 中 MeONa と処理することにより 4-D-ピリジン体 **29**へと導いた。さらに、**29** は **3a** の合成法に従い、3位スルフィニル体 **30** を経てスルフィニルピリジニウム体 **28** へと誘導した。また、**28** を重水中ヒドロサルファイトナトリウムで処理することにより4,4-D₂-ジヒドロピリジン体 **31**を与えた。一方、**29** は常法に従いメチルエステル体 **32**、ニコチンアミド体 **33** を経て、ピリジニウム塩 **34** とした後、重水中ヒドロサルファイトナトリウムと処理し **24b** へと導いた。引き続き、得られたスルフィニルピリジニウム塩 **3a**, **28** 及びジヒドロニコチンアミド体 **24a**, **24b** を用いて4位水素交換反応を検討した。メタノール中、ピリジニウム塩 **3a** を **24b** と処理したところ、反応は定量的に進行し (*S*)-**27** を主生成物として得ることができた。同様に、**28** を **24a** と作用させることにより、(*R*)-**27** が主生成物として得られた (Table 11)。この結果は、スルフィニル基上のトリル基との立体障害を避け、主にピリジニウム塩 **3a**, **28** の*si* 面から水素或いは重水素の導入がおこっていることを示している。

以上、選択性に関しては必ずしも満足のいくものではないが、NADHモデル化合物の反応中心である4位に立体選択的に重水素を導入する経路を確立した。



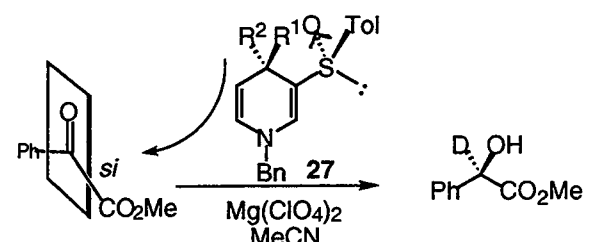
Scheme 14

Table 11. Hydrogen Exchange Reaction of Pyridinium Salts **3a** or **28** with Dihydronicotinamides **24**.



次にここで得られた4-D-NADHモデル化合物を用い、**11** の還元反応を行い、モデル化合物の4位のプロキラルな2つの水素のうちどちらが基質の還元に関与しているのか検討した。その結果、Table 12 に示すように (*S*)-**27** (32%*de*) 及び (*R*)-**27** (24%*de*) いずれを用いた場合も、*pro-S* 側水素の重水素化率がそのまま生成物であるアルコールの

Table 12. Reduction of **11** with 4-Deuterated NADH Model Compounds **27**.^a

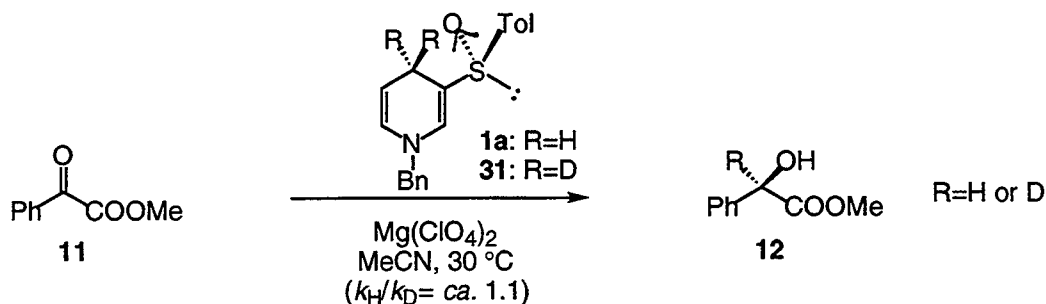


NADH Models	Ratio of Deuteration (%) ^b		
	R ¹	R ²	(<i>R</i>)-Mandelate
(<i>S</i>)- 27 (32% <i>de</i>)	34	66	66
(<i>R</i>)- 27 (24% <i>de</i>)	62	38	39

^a. See footnote in Table 3. ^b. Determined by ¹H NMR.

カルビノール炭素上の水素の重水素化率に反映されていた。すなわち、モデル化合物の4位の*pro-S*の水素が厳密に認識されて還元反応に使われているということが明らかとなった。このようにNADHモデル化合物のプロキラルな2つの4位水素のうちどちらが反応に関与しているかを実験的に明らかにしたのは今回が初めてであり、今後のNADHモデル化合物の研究に重要な示唆を与えるものと考えられる。

一方、NADHによる還元反応については、古くは1段階でヒドリド(H⁻)が移動していると考えられてきた(1段階機構)。^{3,38)} しかし、ヒドリドが炭素から解離するというのは炭素-水素結合の分極からは考えにくく、また、4-D-NADHモデル化合物を用い基質の還元を行った際に、速度論的同位体効果(k_H/k_D)が還元生成物の重水素化の割合(Y_H/Y_D)に比べ有意に小さいといった報告などから、現在ではまず一電子がモデル化合物から基質へ移動し、引き続きモデル化合物の4位水素がプロトンとして、最後にもう一電子が逐次移動していると考えられるようになってきている(3段階機構)。³⁹⁾



Scheme 15

そこで、本反応においてはいずれの機構で反応が進行しているのかを明らかにするために、**1a** 及び4,4-D₂体 **31** を用いて、反応速度における重水素同位体効果を検討した (Scheme 15)。すなわち、**1a** 及び **31** を同一条件下、過剰量 (30 当量) のベンゾイルギ酸メチルと反応させ、その反応速度をジヒドロピリジン骨格に特異的な 330 nm の UV 吸収²²⁾の消失を指標に追跡したところ、4,4-D₂体 **31** における反応速度定数と、**1a** を用いた場合の反応速度定数の間には顕著な差が認められなかった ($k_H = 1.3 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, $k_D = 1.2 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, $k_H/k_D = \text{ca. } 1.1$) ことから、4位の水素移動の段階は律速段階ではないことが明らかとなった。つまり、本反応は1段階機構ではなく、明らかに3段階機構で進行していると考えられ、さらにその律速段階は最初の電子移動の段階であるといえる。一方、3位にアミド基を有する NADH モデル化合物の中には、重水素同位体効果が観測されているもの、すなわち、水素移動の段階が律速段階であるものが多く知られており、⁴⁰⁾ 今回得られた結果はこれらと明らかに異なったものであった。

これまでに本還元反応に関して得られた結果をまとめてみると以下ようになる。

- 1) NADH モデル化合物 **1** を用いた還元反応において、1、金属イオン、基質の比が1/1/1 となるときの最も良い化学収率、光学収率を与えた。
- 2) 反応系に水を添加することにより反応が阻害される。
- 3) 還元可能な基質の特徴として、カルボニル基の α 位炭素上に配位能を持つヘテロ原子を有している。
- 4) 還元は基質の *si* 面からおこっている。
- 5) モデル化合物の4位のプロキラルな2つの水素のうち、*pro-S* 側の水素のみが反応に用いられている。これらの結果は、本反応が、Fig. 9 に示すようなモデル化合物、金属イオン、基質の三者複合体を形成して進行していると考えることにより全て十分に説明が可能である。

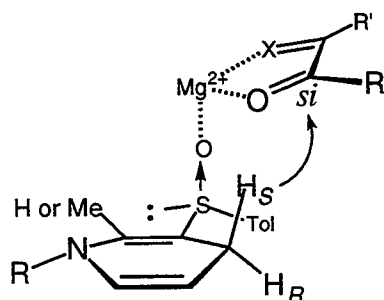


Fig. 9. Possible Structure of the Ternary Complex

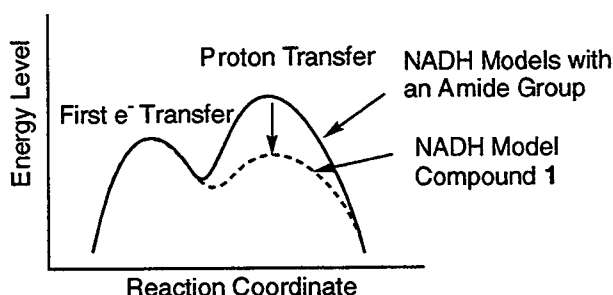


Fig. 10. Relation between the Energy Level and the Reaction Coordinate

この三者複合体中では、基質のカルボニル基及びその α 位炭素上のヘテロ原子は、NADHモデル化合物 **1** のスルフィニル酸素と共に金属イオンに配位しており、スルフィニル基の S-O 結合と *syn* の位置にある 4位の pro-S 側水素が基質の *si* 面からのみ攻撃可能となる。このようにモデル化合物 **1** のスルフィニル基の S-O 結合は、酵素反応における補酵素NADHのアミドカルボニル基と同様に、基質の不斉還元反応において非常に重要な役割を演じていることがわかる。これまでに、各種NADHモデル化合物の不斉還元反応における立体選択性を説明するために、モデル化合物、金属イオン、基質からなる三者複合体の重要性が予想され、様々な様式の複合体が提唱されていたが、⁴¹⁾ 今回このような複合体の形成が反応の立体選択性に重要であることを実験的に示すことができたと考えている。³⁷⁾

立体選択性の制御に加えて **1** のスルフィニル基の S-O 結合は、NADHにおけるアミドカルボニル基と同等あるいはそれ以上に、*syn* の位置にある pro-S 側水素と4位炭素間の結合の選択的な切断に大きく寄与していると考えられる。³⁸⁾ すなわち、**1** においてスルフィニル基の S-O 結合は、他のNADHモデル化合物におけるアミドカルボニル基と異なり、S-O 結合とpro-S 側水素とが*syn* の位置をとるコンホメーションで束縛されていることから、pro-S 側水素の移動に伴うエネルギー準位を効果的に低下させることが可能となり、反応の律速段階が水素移動の過程から最初の一電子移動の過程へと移ったものと考えられることができる (Fig. 10)。

生体内における酸化還元反応には、補酵素NADHが介在しており、一般に亜鉛等の金属イオンの存在下、酵素により構築された不斉な空間の中で、極めて円滑に、かつ高立体選択的に反応が進行することが知られている。⁴²⁾ 著者は、この生体内高分子である酵素が持つ不斉な反応場としての働きをキラルなスルフィニル基に託したNADHモデル化合物 **1** を用いることにより、生体系に比べてはるかに簡素化された人工的な系においても同様な還元反応が高立体選択的に進行することを示し、さらに、その反応の立体選択性発現の機構を明らかにしていくことで、NADHを介した生体内酸化還元反応の解明に貢献できたものと考えている。

³⁷⁾ 最近になって、柿沼らはNADHモデル化合物のアミドカルボニル基と基質であるベンゾイルギ酸メチルの2つのカルボニル基がそれぞれ Mg^{2+} に配位した三者複合体モデルを分子軌道計算の結果をもとに提唱している。⁴³⁾ この分子軌道計算の結果は、著者の提唱した三者複合体モデルの妥当性を計算化学的に示すものである。

³⁸⁾ 最近、大野らはNADHモデル化合物のアミドカルボニル基の双極子モーメントの方向が、水素移動の立体選択性を決定しているという実験結果を報告している。^{36b)}

結 論

- 1) 新規なNADHモデル化合物として、3位にキラルなスルフィニル基を有する1,4-ジヒドロピリジン類を考え、その合成を行った。
- 2) NADHモデル化合物を用いて各種ケトン類の還元反応を行い、高い不斉収率で反応が進行することを見出した。
- 3) 本反応の機構を探求するために、NADHモデル化合物のコンホメーションを、NMR実験、X線結晶構造解析、3位のスルフィニル基の回転を束縛した2-メチル体を用いた実験から解析した。
- 4) 4位重水素置換体を用いた還元反応の結果から、NADHモデル化合物の4位プロキラルな水素のうち、*pro-S*側の水素が厳密に認識されていることを明らかにし、さらに同位体効果を検討することにより、本反応が3段階機構で進行していることを示唆する結果を得た。
- 5) 上記の実験結果から本反応における立体選択性発現にはNADHモデル化合物、金属イオン、基質の三者複合体形成が重要であることを明らかにした。

謝 辞

本研究に際し、終始御指導、御鞭撻を賜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。

研究上の討論に加わり、有益な御助言、並びに御指導を頂きました大阪大学薬学部 宮下和之助手、土井健史助教授に感謝いたします。

X線結晶構造解析に際し、ご便宜を図って頂きました大塚製薬株式会社 木戸 勝博士に感謝いたします。

計算機実験に際し、御指導いただきました大阪大学遺伝情報実験施設 高木達也講師に感謝いたします。

元素分析、質量分析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。

本研究の一部に御協力いただきました西山敏彦修士、立松 聡修士、西本昌弘博士、橋本将男学士、鹿田記代学士を始めとして、大阪大学薬学部薬化学教室の皆様に感謝いたします。

へん

密

署名

あふ

実験の部

融点は柳本融点測定器を用いて測定し、全て未補正である。旋光度は日本分光 DIP-370型旋光度計を用いて測定した。赤外吸収 (IR) スペクトルは、日本分光 FT/IR-200型分光光度計を用いて測定した。水素核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは Varian VXR-200 型 (200 MHz)、日本電子 EX-270 型 (270 MHz)、日本電子 GX-500 型 (500 MHz) を用い、テトラメチルシラン (0.00 ppm) を内部標準として測定した。フッ素核磁気共鳴 (^{19}F NMR) スペクトルは Varian VXR-200 型 (188 MHz) を用い、ヘキサフルオロベンゼン (0.00 ppm) を内部標準として測定した。質量分析は島津 GCMS QP1000、及び日本電子 D-300 を用いて測定した。

カラムクロマトグラフィーの充填剤は、E. Merck Kieselgel 60 (0.063-0.200mm)、及び富士シリシア化学 BW-127ZH (0.053-0.150mm) を用い、フラッシュカラムクロマトグラフィーは、富士シリシア化学 BW-300 (38-75 μm) を用いた。

反応に用いた溶媒の精製は次のように行った。無水塩化メチレン、無水ベンゼン、無水トルエン、無水ピリジン、無水アセトニトリル、無水イソプロパノールについては水素化カルシウムと加熱還流後、蒸留することにより調製した。無水メタノールは金属ナトリウムを加えて蒸留することにより調製した。無水テトラヒドロフラン (THF) は、水素化カルシウムと加熱還流後、蒸留し、更に窒素気流下、金属カリウムと還流した後、蒸留することによって調製した。無水エーテルは、水素化カルシウムと加熱還流後、蒸留し、更に窒素気流下、水素化アルミニウムリチウムを加えて蒸留することにより調製した。反応の後処理における乾燥は、無水硫酸ナトリウム、或いは無水硫酸マグネシウムを用いた。

第一章第一節の実験

(Ss)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)pyridine (2)

Method A: 窒素気流下、*n*-ブチルリチウム (1.5 M in hexane, 4.6 ml, 6.9 mmol) の無水エーテル溶液 (30 ml) に、-78 °C で 3-プロモピリジン (1.0 g, 6.3 mmol) の無水エーテル溶液 (15 ml) を滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、 5^{16} (2.2 g, 7.6 mmol) の無水 THF 溶液 (30 ml) を滴下し、引き続き 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、

有機層を分液し、水層をクロロホルムで抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt= 1:7) により精製し、**2** (1.0 g, 73%, 62%*ee*) を無色結晶として得た。

mp 56-59 °C (benzene-*i*-Pr₂O). $[\alpha]_D^{22} +47.4^\circ$ (*c* 0.54, CHCl₃). IR ν (CHCl₃): 3000, 1600, 1040 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.32 (3H, s), 7.26, 7.52 (4H, AA'BB' type, *J* = 8 Hz), 7.37 (1H, m), 7.96 (1H, dt, *J* = 8, 1.5 Hz), 8.62 (1H, dd, *J* = 6, 1.5 Hz), 8.74 (1H, d, *J* = 2 Hz). MS (EI) *m/z*: 217 (M⁺, 25.1), 201 (20.3), 200 (64.6). Anal. Calcd for C₁₂H₁₁ONS: C, 66.33; H, 4.98; N, 6.37; S, 14.51. Found: C, 66.33; H, 5.10; N, 6.45; S, 14.75.

Method B: 窒素気流下、**5** (1.0 g, 3.4 mmol) の無水THF (30 ml) 溶液に、文献¹⁹⁾に従い調製した3-ピリジルマグネシウム ブロミドの無水THF-無水エーテル [2:1 (v/v)] 溶液 (0.125 M, 33 ml, 4.1 mmol) を、-78 °Cで滴下し引き続き1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え有機層を分液し、水層をエーテルで抽出後、全有機層を留去し、残渣を50 mlのエーテルに溶かした。5%硫酸で抽出し、水層をエーテルで洗浄した。氷冷下、10%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt)で精製し **2** (0.95 g, 87%, 100%*ee*) を無色結晶として得た。

mp 60-62 °C (benzene-*i*-Pr₂O). $[\alpha]_D^{22} +79.8^\circ$ (*c* 0.57, CHCl₃).

(±)-**2**

窒素気流下、*n*-ブチルリチウム (1.5 M in hexane, 13 ml, 16 mmol) の無水エーテル溶液 (90 ml) に、-78 °Cで3-ブロモピリジン (3.0 g, 19 mmol) の無水エーテル溶液 (45 ml) を滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、文献²⁰⁾に従い調製した methyl (±)-*p*-tolylsulfinate (2.04 g, 16 mmol) の無水THF溶液 (30 ml) を滴下し、引き続き1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、有機層を分液し、水層をクロロホルムで抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt= 1:7) により精製し、(±)-**2** (2.47 g, 70%) を無色結晶として得た。

mp 62-63 °C (benzene-*i*-Pr₂O).

55

(Ss)-**1-Benzyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)pyridinium Bromide (3a)**

化合物 **2** (503 mg, 2.32 mmol) とベンジルブロミド (0.55 ml, 4.64 mmol) の無水トルエン

溶液 (4 ml) を 80 °C で一晩撹拌した。析出した固体をエーテルで数回洗浄、乾燥し **3a** (783 mg, 87%) を白色粉末として得た。

mp 160-163 °C. $[\alpha]_D^{21} +110.8^\circ$ (c 0.13, MeOH). IR ν (KBr) : 3035, 1624, 1491, 1457, 1083, 1056 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 5.97 (2H, s), 7.4-7.8 (9H, m), 8.27 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 8$ Hz), 9.31 (1H, d, $J = 6$ Hz), 9.67 (1H, s).

(Ss)-1-Propyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)pyridinium Iodide (**3b**)

化合物 **2** (100 mg, 0.46 mmol) のヨウ化プロピル溶液 (2 ml) を封管中、80 °C で一晩撹拌した。冷後、析出した固体をエーテルで数回洗浄、乾燥し **3b** (156 mg, 87%) を白色粉末として得た。

mp 214-216 °C. $[\alpha]_D^{24} +96.9^\circ$ (c 0.195, MeOH). IR ν (KBr): 2950, 1600, 1495, 1060 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.97 (2H, sx, $J = 7$ Hz), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.38, 7.74 (4H, AA'BB' type, $J = 8$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J = 6, 8$ Hz), 8.74 (1H, br d, $J = 8$ Hz), 9.31 (1H, br d, $J = 6$ Hz), 9.60 (1H, s).

Methyl (Ss)-1-Methyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)pyridinium Sulfate (**3c**)

化合物 **2** (202 mg, 0.93 mmol) のジメチル硫酸懸濁液 (0.097 ml, 1.02 mmol) を 60 °C で 6 時間撹拌した。析出した固体をエーテルで数回洗浄、乾燥し **3c** (301 mg, 94%) を白色粉末として得た。

mp 128-130 °C. $[\alpha]_D^{22} +98.5^\circ$ (c 0.16, MeOH). IR ν (KBr) : 2950, 1600, 1500, 1060 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 2.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.42 (3H, s), 7.43, 7.77 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 8, 6$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 8$ Hz), 9.07 (1H, d, $J = 6$ Hz), 9.39 (1H, s). ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 4.52 (3H, s), 7.28, 7.68 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 6, 8$ Hz), 8.55 (1H, br d, $J = 8$ Hz), 9.22 (1H, br d, $J = 6$ Hz), 9.36 (1H, s).

(Ss)-1-Benzyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (**1a**)

アルゴン気流下、**3a** (200 mg, 0.52 mmol) の塩化メチレン (10 ml) と 1M NaHCO_3 水溶液 (10 ml) の混合溶液に、室温でヒドロサルファイトナトリウム (142 mg, 0.78 mmol) 水溶液 (2 ml) を滴下した後、遮光し 3 時間撹拌した。有機層を分液後、水層を塩化メチレンで抽出し、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥し溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=1:1) で精製し **1a** (80 mg, 49%) を淡黄色固体として得た。

mp 109-112 °C (benzene-hexane). $[\alpha]_D^{24} +160.8^\circ$ (c 0.25, CHCl₃). IR ν (KBr) : 3023, 2922, 2819, 1672, 1600, 1494, 1400, 1303, 1169, 1029 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.40 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 19, 2$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 19, 2$ Hz), 4.36 (2H, s), 4.60 (1H, ddd, $J = 9, 2, 2$ Hz), 5.71 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6.77 (1H, s), 7.2-7.6 (9H, m). MS (EI) m/z : 309 (M⁺, 1.3), 293 (22.7), 292 (83.7), 170 (2.5), 91 (100). Anal. Calcd for C₁₉H₁₉NOS: C, 73.98; H, 6.12; N, 4.45; S, 10.89. Found: C, 73.75; H, 6.19; N, 4.53; S, 10.36.

(Ss)-1-Propyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (1b)

上記の **1a** の合成に従い、ピリジニウム体 **3b** (300 mg, 0.78 mmol) の塩化メチレン (15 ml) と 1 M NaHCO₃ 水溶液 (15 ml) の混合溶液に、室温でハイドロサルファイトナトリウム (209 mg, 1.2 mmol) 水溶液 (3 ml) を処理し、**1b** (136 mg, 65%) を淡黄色固体として得た。

mp 62-64 °C. $[\alpha]_D^{24} +305.3^\circ$ (c 0.10, CHCl₃). IR ν (CHCl₃) : 2975, 1600, 1500, 1410, 1065 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.58 (2H, sx, $J = 8$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.40 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3.05 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 4.50 (1H, dt, $J = 9, 4$ Hz), 5.60 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.19, 7.41 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz). MS (EI) m/z : 261 (M⁺, 3.7), 245 (24.7), 244 (100), 122 (3.3). High-MS: 261.1199 (M⁺, Calcd for C₁₅H₁₉NOS: 261.1187).

(Ss)-1-Methyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (1c)

アルゴン気流下、**3c** (301 mg, 0.88 mmol) の塩化メチレン溶液 (15 ml) にヨウ化ナトリウム (155.5 mg, 1.04 mmol) を加え、遮光し室温で30 分間攪拌した。ハイドロサルファイトナトリウム (241 mg, 1.39 mmol) 水溶液 (10 ml) 及び 1 M NaHCO₃ 水溶液 (10 ml) を加え、さらに3 時間攪拌した。有機層を分液後、水層を塩化メチレンで抽出し、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥し溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=1:1) で精製し **1c** (144 mg, 70%) を淡黄色固体として得た。

mp 92-94 °C. $[\alpha]_D^{22} +371.0^\circ$ (c 0.10, CHCl₃). IR ν (CHCl₃) : 2995, 1605, 1500, 1050 cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.38 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 2.92 (3H, s), 3.07 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 4.54 (1H, dt, $J = 9, 4$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J = 9, 2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.23, 7.43 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz).

MS (EI) m/z : 233 (M⁺, 2.5), 217 (22), 216 (100), 94 (6.9). High-MS: 233.0861 (M⁺, Calcd for C₁₃H₁₅NOS: 233.0872).

(Rs)-3-[1-Oxo-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethyl]pyridine (8)

窒素気流下、ジエチルアミン (3.5 ml, 16.0 mmol) の無水THF溶液 (30 ml) に、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で *n*-ブチルリチウム (1.5 M in hexane, 13 ml, 16 mmol) を滴下し、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で30 分間攪拌した。さらに、**7¹⁶** (1.94 g, 14.0 mmol) の無水THF溶液 (50 ml) を $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加え、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で30 分間攪拌した。反応溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却後、ニコチン酸メチル (1.1 g, 7.0 mmol)の無水THF溶液 (30 ml) を滴下し 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分液し、水層はクロロホルムで抽出した。全有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥し溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt) で精製し **8** (1.3 g, 72%) を淡黄色固体として得た。

mp $102.5\text{--}104.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (benzene-hexane). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +239.0^{\circ}$ (*c* 0.53, CHCl_3). IR ν (CHCl_3): 3050, 1680, 1590, 1040 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 4.94, 5.11 (2H, AB type, $J = 14\text{ Hz}$), 7.40, 7.63 (4H, AA'BB' type, $J = 7\text{ Hz}$), 7.58 (1H, m), 8.39 (1H, dt, $J = 8, 1.5\text{ Hz}$), 8.89 (1H, m), 9.22 (1H, br s). MS *m/z*: 260 ($\text{M}^+ + 1$, 1.7), 259 (M^+ , 9.7), 243 (14.5), 242 (47.3). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NS}$: C, 65.04; H, 4.95; N, 5.37; S, 12.18. Found: C, 64.84; H, 5.05; N, 5.40; S, 12.36.

(Rs)-1-Benzyl-3-[1-Oxo-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethyl]pyridinium Bromide (9)

上記の **3a** の合成に従い、**8** (129.7 mg, 0.5 mmol) の無水トルエン溶液 (2 ml) をベンジルブロミド (171.3 mg, 0.75 mmol) と処理し、**9** (197.8 mg, 92%) を白色粉末として得た。

mp $139\text{--}142\text{ }^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +126.1^{\circ}$ (*c* 0.12, MeOH). IR ν (CHCl_3): 2950, 1695, 1630, 1030 cm^{-1} . ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.36 (3H, s), 4.94, 5.11 (2H, AB type, $J = 14\text{ Hz}$), 6.16 (2H, s), 7.41, 7.70 (4H, AA'BB' type, $J = 8\text{ Hz}$), 7.43–7.50 (5H, m), 8.41 (1H, dd, $J = 6, 8\text{ Hz}$), 9.13 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 9.62 (1H, d, $J = 6\text{ Hz}$), 10.10 (1H, s).

(Rs)-1-Benzyl-3-[1-Oxo-2-(*p*-tolylsulfinyl)ethyl]-1,4-dihydropyridine (6)

氷冷下、**9** (100.0 mg, 0.24 mmol) の塩化メチレン溶液 (5 ml) に水素化シアノホウ素ナトリウム (10 mg, 0.2 mmol) を加え、室温で30 分間攪拌した。反応溶液を塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=1:2) で精製し **6** (33.5 mg, 41%) を淡黄色固体として得た。

mp $124\text{--}126\text{ }^{\circ}\text{C}$ (benzene-hexane). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +247.9^{\circ}$ (*c* 1.06, CHCl_3). IR ν (CHCl_3): 3000, 1680, $1500, 1045\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.42 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.82, 4.18 (2H, AB type, $J =$

13 Hz), 4.42 (2H, s), 5.01 (1H, dt, $J = 8, 4$ Hz), 5.80 (1H, dq, $J = 8, 1.5$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.30-7.75 (9H, m). MS (EI) m/z : 351 (M^+ , 1.0), 335 (1.3), 334 (2.2%). High-MS: 351.1298 (M^+ , Calcd for $C_{21}H_{21}NO_2S$: 351.1293).

第一章第二節の実験

(Ss)-1-Benzoyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (4)

窒素気流下、遮光した容器中で **2** (100 mg, 0.46 mmol) の無水イソプロパノール溶液 (10 ml) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (15 mg, 0.24 mmol)、及びベンゾイルクロリド (70 μ l, 0.60 mmol) を加え0 °Cで1.5 時間攪拌した。少量の水を加え10分間攪拌し、溶媒を留去後、残渣を塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=2:1) で精製し **4** (65 mg, 46%) を白色粉末として得た。

mp 135.5-136.5 °C (CH_2Cl_2 -Et₂O). $[\alpha]_D^{21}$ -131.9 ° (c 0.90, $CHCl_3$). IR ν (KBr) : 1669, 1335, 1046 cm^{-1} . ¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 2.51 (1H, br d, $J = 20$ Hz), 3.06 (1H, br d, $J = 20$ Hz), 5.05 (1H, br d, $J = 8$ Hz), 6.81 (1H, br d, $J = 8$ Hz), 7.3-7.6 (9H, m), 7.71 (1H, s). MS (EI) m/z : 323 (M^+ , 0.2), 307 (16), 306 (58), 139 (3.5), 105 (100), 91 (13). Anal. Calcd for $C_{19}H_{17}NO_2S$: C, 70.56; H, 5.30; N, 4.33; S, 9.91. Found: C, 70.52; H, 5.30; N, 4.33; S, 9.89.

(Ss)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (1d)

アルゴン気流下、**4** (82 mg, 0.25 mmol) の無水THF (8 ml) 溶液に、氷冷下、メチルリチウム (1.10 M in THF, 490 μ l, 0.56 mmol) を加え遮光し30 分間攪拌した。水を加え10 分間攪拌し、溶媒を留去後、残渣をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt) で精製し **1d** (44 mg, 79%) を無色結晶として得た。

mp 133-135 °C (Et₂O). $[\alpha]_D^{21}$ +392.9 ° (c 0.47, $CHCl_3$). IR ν (KBr) : 3262, 3111, 2990, 2827, 1673, 1617, 1492, 1167, 1082, 1001 cm^{-1} . ¹H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41 (3H, s), 2.44 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 3.10 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 4.56 (1H, dm, $J = 7$ Hz), 5.41 (1H, br), 5.85 (1H, dm, $J = 7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.30, 7.50 (4H, AA'BB', $J = 18$ Hz). MS (CI) m/z : 220 (MH^+ , 100), 218 (43.6), 202 (37.7), 80 (71.8). High-MS: 219.0699 (M^+ , Calcd for $C_{12}H_{13}NOS$: 219.0715).

1位置換基変換反応:(Ss)-1-Benzyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (**1a**)

アルゴン気流下、**4** (81 mg, 0.25 mmol)、及びHMPA (220 μ l, 1.25 mmol) の無水THF (10 ml) 溶液に、氷冷下、メチルリチウム (1.10 M in THF, 500 μ l, 0.55 mmol) を加え遮光し30 分間攪拌した。この溶液にベンジルブロミド (45 μ l, 0.38 mmol) を滴下し1.5 時間攪拌した。水を加え 10 分間攪拌し溶媒を留去後、残渣を塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=1:1) で精製し **1a** (70 mg, 91%) を無色結晶として得た。

(Ss)-1-Propyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (**1b**)

ベンゾイル体 **4** (40 mg, 0.12 mmol)、HMPA (44 μ l, 0.25 mmol)、*n*-プロピルブロミド (16 μ l, 0.18mmol)、メチルリチウム (1.10 M in THF, 230 μ l, 0.25 mmol) を用い、上記の **1a** と同様の方法で **1b** (16 mg, 51%) を無色結晶として得た。

(Ss)-1-Methoxymethyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (**1e**)

ベンゾイル体 **4** (80 mg, 0.25 mmol)、クロロジメチルエーテル (29 μ l, 0.38mmol)、HMPA (96 μ l, 0.55 mmol)、メチルリチウム (1.10 M in THF, 500 μ l, 0.55 mmol)を用い、**1a** と同様の方法で **1e** (58 mg, 90%) を無色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{20} +145.9^\circ$ (*c* 1.91, CHCl₃). IR ν (KBr) : 3051, 3026, 2925, 2828, 1676, 1607, 1492, 1444, 1399, 1304, 1282, 1211, 1192, 1177, 1093, 1038 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.41 (3H, s), 2.44 (1H, dd, *J* = 19, 3 Hz), 3.07 (1H, dd, *J* = 19, 2 Hz), 3.33 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.65 (1H, ddd, *J* = 8, 3, 2 Hz), 5.84 (1H, d, *J* = 8 Hz), 6.85 (1H, s), 7.30, 7.48 (4H, AA'BB', *J* = 8 Hz). MS (EI) *m/z* : 263 (M⁺, 2.6), 247 (20.0), 246 (100), 232 (11.3), 139 (18.9), 91 (27.1). High-MS: 263.0961 (M⁺, Calcd for C₁₄H₁₇NO₂S: 263.0978).

(Ss)-1-Methoxyethoxymethyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (**1f**)

ベンゾイル体 **4** (80 mg, 0.25 mmol)、2-メトキシエトキシメチルクロリド (42 μ l, 0.38 mmol)、HMPA (220 μ l, 1.25 mmol)、メチルリチウム (1.10 M in THF, 500 μ l, 0.55 mmol) を用い、**1a** と同様の方法で **1f** (60 mg, 79%) を無色結晶として得た。

mp 50-52 °C (hexane-AcOEt). $[\alpha]_D^{20} +182.5^\circ$ (*c* 0.89, CHCl₃). IR ν (KBr) : 3052, 2924, 2828, 1676, 1607, 1492, 1452, 1400, 1303, 1271, 1208, 1130, 1090, 1035 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.41 (3H, s), 2.42 (1H, dd, *J* = 19, 1 Hz), 3.07 (1H, dd, *J* = 19, 3 Hz), 3.40 (3H, s), 3.55-3.65 (4H, m), 4.57 (2H, s), 4.65 (1H, ddd, *J* = 8, 3, 1 Hz), 5.86 (1H, d, *J* = 8 Hz), 6.85 (1H,

7.30, 7.48 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz). MS (EI) m/z : 307 (M^+ , 0.9), 291 (13.2), 290 (57.1), 232 (11.5), 89 (60.7), 59 (100). High-MS: 307.1240 (Calcd for $C_{16}H_{21}NO_3S$: 307.1240).

***tert*-Butyl (Ss)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine-1-carboxylate (1g)**

ベンゾイル体 4 (149 mg, 0.46 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカーボナート (120 μ l, 0.56 mmol)、メチルリチウム (1.10 M in THF, 950 μ l, 1.05 mmol)を用い、**1a** と同様の方法で **1g** (148 mg, 100%) を無色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{22}$ -54.5° (c 0.14, $CHCl_3$). IR ν (KBr) : 2979, 1718, 1684, 1628, 1457, 1361, 1336, 1164, 1136, 1082, 1028 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54 (9H, s), 2.37 (1H, br d, $J = 20$ Hz), 2.41 (3H, s), 3.00 (1H, br d, $J = 20$ Hz), 4.92 (1H, br), 6.67 (1H, br), 7.31, 7.50 (4H, AA'BB', $J = 7.9$ Hz), 7.68 (1H, br). MS (EI) m/z : 319 (M^+ , 0.2), 303 (1.8), 302 (7.8), 246 (45.3), 218 (18.6), 139 (15.4), 57 (100). High-MS: 319.1223 (Calcd for $C_{17}H_{21}NO_3S$: 319.1240).

2-(Trimethylsilyl)ethyl (Ss)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine-1-carboxylate (1h)

ベンゾイル体 4 (81 mg, 0.25 mmol)、Teoc-Imd⁴⁴) (66 mg, 0.29 mmol)、メチルリチウム (1.10 M in THF, 500 μ l, 0.55 mmol) を用い、**1a** と同様の方法で **1h** (78 mg, 86%) を無色結晶として得た。

mp 34.5-36 °C (hexane). $[\alpha]_D^{20}$ -63.5° (c 0.32, $CHCl_3$). IR ν (KBr) : 2954, 1727, 1685, 1630, 1394, 1334, 1310, 1275, 1251, 1173, 1127, 1083, 1048 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.07 (9H, s), 1.09 (2H, t, $J = 9$ Hz), 2.38 (1H, d, $J = 18$ Hz), 2.40 (3H, s), 2.98 (1H, d, $J = 18$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 9$ Hz), 4.94 (1H, br), 6.69 (1H, br), 7.31, 7.48 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz), 7.64 (1H, br). MS (EI) m/z : 363 (M^+ , 0.3), 347 (6.1), 346 (16.8), 290 (61.0), 139 (15.4), 101 (100), 73 (100). High-MS: 363.1343 (Calcd for $C_{18}H_{25}NO_3SSi$: 363.1325).

Allyl (Ss)-3-(*p*-Tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine-1-carboxylate (1i)

ベンゾイル体 4 (80 mg, 0.25 mmol)、Alloc-Imd (40 μ l, 0.25 mmol)、メチルリチウム (1.10 M in THF, 500 μ l, 0.55 mmol) を用い、**1a** と同様の方法で **1i** (60 mg, 79%) を無色油状物質として得た。

$[\alpha]_D^{19}$ -62.2° (c 0.17, $CHCl_3$). IR ν (KBr) : 2952, 1730, 1685, 1630, 1394, 1376, 1333, 1312, 1274, 1174, 1132, 1083, 1046 cm^{-1} . 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.41 (1H, br), 2.41 (3H, s), 2.95 (1H, br), 4.75 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.97 (1H, br), 5.33 (1H, d, $J = 11$ Hz), 5.37 (1H, d, $J = 19$ Hz), 5.96 (1H, m), 6.72 (1H, br), 7.32, 7.49 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz), 7.65 (1H, br). MS (EI) m/z : 303

(M⁺, 0.5), 287 (23.6), 286 (100), 246 (4.3), 139 (19.2), 91 (21.9). High-MS: 303.0922 (Calcd for C₁₆H₁₇NO₃S: 303.0927).

Polymer Bound NADH Model Compound 1j

アルゴン気流下、**4** (1.60 g, 4.95 mmol) の無水THF (40 ml) -HMPA (1.9 ml, 10.9 mmol) 溶液に、氷冷下、メチルリチウム (1.14 M in THF, 9.6 ml, 10.9 mmol) を加え遮光し 20 分間攪拌した。生じた黄色溶液を、無水THF (4 ml)-HMPA (1.0 ml, 5.7 mmol) に浸したクロロメチル化ポリスチレン (2%-divinylbenzene) (Cl; 0.89 mmol/g, 2.8 g) に 0 °Cで滴下した。攪拌しながら、減圧下で溶媒を約半量にし、8 時間攪拌した後、水を加え10 分間攪拌した。ポリマーをろ取り洗浄 [THF, 30 ml×5, THF-H₂O (1:1), 30 ml×5, THF-1% H₂SO₄ aq. (1:1), 30 ml×10, THF-H₂O (1:1), 30 ml×10, THF, 30 ml×5, MeOH, 30 ml×10] した後、減圧下で乾燥し **1j** (N; 0.62 mmol/g) を得た。

Anal. Found: C, 86.14; H, 7.38; N, 0.87.

第二章の実験

モデル化合物 **1** を用いた不斉還元反応の一般的方法

(2) アルゴン気流下、ケトン (0.30 mmol)、金属イオン (0.30 mmol) の無水アセトニトリル (6 ml) 溶液に、NADHモデル化合物 **1** (0.30 mmol) の無水アセトニトリル (3 ml) 溶液を加え、遮光して、30 °Cで14日間攪拌した。反応終了後、水 (2 ml) を加え塩化メチレン (20 ml) で希釈し、有機層を分液後、水、飽和食塩水で洗浄し乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し対応するアルコールを得た。得られたアルコール **12**, **20**, **21**, **23** の構造は各種スペクトルデータを文献値⁴⁵⁻⁵⁰)と比較することにより確認した。以下に、**1b** 及び過塩素酸マグネシウムを用いた還元反応において得られた生成物のスペクトルデータを示す。

12: 無色結晶, mp 52-54 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -139.8 ° (*c* 1.05, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.47 (1H, d, *J* = 5 Hz), 3.76 (3H, s), 5.18 (1H, d, *J* = 5 Hz), 7.33-7.43 (5H, m). [lit.,⁴⁵) mp 56-58 °C. $[\alpha]_D^{21}$ -144.0 ° (*c* 1.00, MeOH).]

20: 無色結晶, mp 64-66 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -41.3 ° (*c* 0.25, H_2O). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, s), 1.24 (3H, s), 3.33 (1H, br s), 3.96, 4.03 (2H, AB, *J* = 9 Hz), 4.15 (1H, s). [lit.,⁴⁶) mp 89-90 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -50.7 ° (*c* 2.05, H_2O).]

21: 無色油状物質, $[\alpha]_D^{20}$ +62.4 ° (*c* 0.67, EtOH). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (3H, d, *J* = 6 Hz), 4.30 (1H, br s), 4.90 (1H, q, *J* = 6 Hz), 7.17-7.30 (2H, m), 7.65-7.73 (1H, m), 8.54 (1H, d, *J* = 5 Hz). [lit.,⁴⁷) $[\alpha]_D^{25}$ -56.7 ° (*c* 3.88, EtOH) for the enantiomer of **21**.]

22: 無色結晶, mp 65-66 °C. $[\alpha]_D^{21}$ -140.3 ° (*c* 1.00, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.28 (1H, br s), 5.81 (1H, s), 7.22-7.39 (7H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.55 (1H, d, *J* = 4 Hz). [lit.,⁴⁸) mp 64-65 °C for the enantiomer of **22**. lit.,⁴⁹) $[\alpha]_D^{25}$ -114.6 ° (*c* 2.81, CHCl_3) for 93%ee of **22**.]

23: 無色結晶, mp 110-112 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -15.6 ° (*c* 1.03, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.36 (1H, s), 7.20-8.00 (10H, m), 8.54 (1H, d, *J* = 5 Hz). (lit.,⁵⁰) mp 108-110 °C for the racemate of **23**.)

1位無置換体 **1d** のアニオン **1k** を用いた **11** の不斉還元反応

(3) アルゴン気流下、**1d** (66 mg, 0.30 mmol) の無水THF溶液 (10 ml) に、0 °Cで*tert*-ブチルマグネシウムクロリド (1.13 M in THF, 0.27 ml, 0.30 mmol) 溶液を滴下した。遮光して10分間攪拌した後に、0 °Cで **11** を滴下し、8 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=3:1) で

精製し、**12** (30 mg, 0.18 mmol, 61%) を無色結晶として得た。

二葉

還元成績体の光学純度の決定

12 に関しては、標品の (*R*)-マンデル酸メチルの旋光度 ($[\alpha]_D -144.0^\circ$ (*c* 1.0, MeOH))⁴⁵⁾ より算出した。

22 に関しては、以下に示すように還元生成物をMTPAエステル化し決定した。⁵¹⁾ アルコール **22** (5 mg, 0.027 mmol) の無水ピリジン溶液 (0.1 ml) に(*S*)-(-)-MTPA-Cl (34 mg, 0.14 mmol) 及びDMAP (1 mg, 0.008 mmol) を加え、室温にて攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し溶媒を留去した。得られたMTPAエステルのトリフルオロメチル基の¹⁹F NMR シグナルが、2本のシングレット [δ 90.23 (7% for *S*-isomer), 90.36 (93% for *R*-isomer)] として観測されたことからその積分値の比から光学純度を算出した。その他のアルコールについても同様に決定した。以下に各アルコールに対応するMTPAエステルの¹⁹F NMR シグナルを示す。**20**: δ 89.32 (92% for *R*-isomer), 89.95 (8% for *S*-isomer); **21**: δ 90.06 (7% for *S*-isomer), 90.23 (93% for *R*-isomer); **23**: δ 89.87 (96% for *R*-isomer), 90.32 (4% for *S*-isomer)。

Polymer bound NADHモデル化合物 **1j** を用いた **11** の不斉還元反応

アルゴン気流下、無水アセトニトリル - ベンゼン混合溶媒 (1:1, 3 ml) に浸した **1j** (N; 0.62 mmol/g) (300 mg, 0.19 mmol) に **11** (26 μ l, 0.19 mmol)、及び過塩素酸マグネシウム (42 mg, 0.19 mmol) を加え、遮光し、室温で5日間攪拌した。少量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのちポリマーをろ取、洗浄 (THF-H₂O (1:1), 30 ml $\times$ 10, THF, 30 ml $\times$ 10, MeOH, 30 ml $\times$ 10) し、ろ液を減圧下留去した。残渣を塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=3:1) で精製し、**12** (17 mg, 54%) を得た。

酸化型 polymer bound NADHモデル化合物 **10** の **1j** への再生方法

アルゴン気流下、**10** とPNAHの無水アセトニトリル-ベンゼン混合溶液を遮光し、2日間穏やかに攪拌した。反応後、ポリマーをろ取し、洗浄 [THF, 30 ml $\times$ 5, THF-H₂O (1:1), 30 ml $\times$ 10, THF, 30 ml $\times$ 5, MeOH, 30 ml $\times$ 10] した後、減圧下で乾燥させ **1j** を得た。

三葉

三葉

第三章第一節の実験

1aのX線結晶構造解析

アセトンから再結晶した1aの柱状晶を用いてX線結晶構造解析を行った。以下に得られたデータを示す。Table 13 における各原子の番号はFig. 4 に示したものに従う。中性原子の散乱係数は、Cromer及びWaberらの値⁵²⁾を用いた。演算はTEXSAN結晶解析ソフトウェアパッケージ⁵³⁾を用いて行った。

Crystal Data and Data Collection

Empirical formula: $C_{19}H_{19}NOS$, Formula weight: 309.43, Crystal system: monoclinic, Space group: $P2_1/a$, Cell constant: $a = 8.987(3) \text{ \AA}$, $b = 20.915(3) \text{ \AA}$, $c = 9.437(2)$, $\beta = 112.61(2)^\circ$, $V = 1637.6(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1.255 \text{ g/cm}^3$, Crystal dimensions: $0.3 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1.89 \text{ cm}^{-1}$. Diffractometer: Rigaku AFC-5S, Radiation: $\text{MoK}\alpha$, Scan type: ω - 2θ , $2\theta_{\text{max}}: 50.0^\circ$, No. of unique reflections measured: 2949. Refinement: Full-matrix least-squares, No. of observations: 1306 ($I > 3\sigma(I)$), No. of variables: 275, Residuals: $R = 0.047$, $R_w = 0.049$.

Table 13. Positional Parameters and Equivalent Isotropic Thermal Parameters of Non-H Atoms of **1a** with Estimated S.D.'s in Parentheses

atom	x	y	z	B_{eq}^a
S	0.8127(2)	0.40088(6)	0.3140(1)	3.92(6)
O	0.7358(4)	0.3365(2)	0.2788(4)	5.5(2)
N	0.6741(4)	0.5386(2)	0.0090(4)	3.6(2)
C(2)	0.7102(5)	0.4991(3)	0.1320(6)	3.2(2)
C(3)	0.7810(5)	0.4427(2)	0.1440(5)	3.2(2)
C(4)	0.8235(8)	0.4149(3)	0.0174(6)	4.4(3)
C(5)	0.7941(8)	0.4637(3)	-0.1042(6)	5.0(3)
C(6)	0.7275(7)	0.5192(3)	-0.1058(6)	4.6(3)
C(1')	0.6324(6)	0.6060(3)	0.0178(7)	4.1(3)
C(1'')	0.7771(5)	0.6493(2)	0.0718(5)	3.1(2)
C(2'')	0.8931(6)	0.6443(3)	0.2177(6)	4.1(3)
C(3'')	1.0269(7)	0.6828(3)	0.2689(7)	4.7(3)
C(4'')	1.0463(7)	0.7282(3)	0.1715(7)	5.1(3)
C(5'')	0.9320(8)	0.7345(3)	0.0266(7)	5.1(3)
C(6'')	0.7989(7)	0.6953(3)	-0.0225(7)	4.0(3)
C(1''')	1.0260(6)	0.3876(2)	0.3748(5)	3.3(2)
C(2''')	1.0843(7)	0.3261(3)	0.3754(6)	4.3(3)
C(3''')	1.2476(7)	0.3152(3)	0.4311(6)	4.6(3)
C(4''')	1.3566(6)	0.3643(3)	0.4869(6)	4.3(3)
C(5''')	1.2951(7)	0.4258(3)	0.4840(6)	4.4(3)
C(6''')	1.1326(7)	0.4372(3)	0.4289(6)	3.8(3)
C(4''')-Me	1.5354(9)	0.3523(6)	0.549(1)	7.3(5)

$$a. B_{eq} = (8/3)\pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

半経験的分子軌道計算

分子軌道計算はMOPAC (ver. 6.02) 分子軌道計算プログラムパッケージ⁵⁴⁾を用いた。ハミルトニアンとしては、MNDO-PM3⁵⁵⁾を使用した。計算機実験に用いた初期構造はX線結晶解析により得られた結晶構造をもとに作成し、C2-C3-S-Oの二面角を5度或いは15度ずつ回転させ、他の結合距離、結合角、二面角は固定して生成熱を算出し

た。すべての数値計算は大阪大学大型計算機センターのスーパーコンピュータSX-2N上で行った。以下に得られた生成熱の値を示す (Tables 14, 15)。

Table 14. Energy Data Obtained from PM3-Scan Method for **1c**.

deg.	Heat of Formation (Kcal/mol)	deg.	Heat of Formation (Kcal/mol)	deg.	Heat of Formation (Kcal/mol)
000	23.428	120	27.145	240	25.160
005	23.376	125	26.879	245	25.327
010	23.360	130	26.548	250	25.510
015	23.377	135	26.186	255	25.702
020	23.428	140	25.832	260	25.895
025	23.515	145	25.516	265	26.077
030	23.646	150	25.257	270	26.230
035	23.827	155	25.054	275	26.339
040	24.061	160	25.164	280	26.393
045	24.350	165	24.771	285	26.391
050	24.667	170	24.509	290	26.336
055	24.966	175	24.584	295	26.234
060	25.226	180	24.509	300	26.089
065	25.462	185	24.449	305	25.911
070	25.696	190	24.410	310	25.693
075	25.945	195	24.398	315	25.447
080	26.219	200	24.419	320	25.175
085	26.513	205	24.468	325	24.888
090	26.807	210	24.530	330	24.597
095	27.068	215	24.598	335	24.316
100	27.269	220	24.677	340	24.058
105	27.386	225	24.771	345	23.834
110	27.406	230	24.882	350	23.654
115	27.325	235	25.011	355	23.520

Table 15. Energy Data Obtained from PM3-Scan Method for 25.

deg.	Heat of Formation (Kcal/mol)	deg.	Heat of Formation (Kcal/mol)	deg.	Heat of Formation (Kcal/mol)
000	56.569	120	122.451	240	36.979
015	53.235	135	81.128	255	37.490
030	44.652	150	51.898	270	38.047
045	39.498	165	41.265	285	38.276
060	41.645	180	38.132	300	38.538
075	52.993	195	37.303	315	39.453
090	84.162	210	36.525	330	43.297
105	124.535	225	36.728	345	51.758

第三章第二節の実験

(Ss)-2-Methyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)pyridine (26)

窒素気流下、*n*-ブチルリチウム (1.5 M in hexane, 4.3 ml, 6.4 mmol) の無水エーテル溶液 (30 ml) に -78 °C で 3-ブロモ-2-メチルピリジン⁵⁶⁾ (1.00 g, 5.81 mmol) の無水エーテル溶液 (15 ml) を滴下した。同温で 30 分間攪拌した後、臭化マグネシウム (1.18 g, 6.4 mmol) の無水THF溶液 (26 ml) を滴下し引き続き同温で 30 分間攪拌した。さらに、**5**¹⁶⁾ (1.75 g, 5.81 mmol) の無水ベンゼン溶液 (6 ml) を加え 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分液し水層をクロロホルムで抽出した。全有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=7:1) により精製し、**26** (0.92 g, 69%) を淡黄色固体として得た。

mp 61.5-62.5 °C (benzene-*i*-Pr₂O). $[\alpha]_D^{22}$ -45.7 ° (c 0.93, CHCl₃). IR (CHCl₃): 2970, 1570, 1430, 1080, 1020 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s), 2.51 (3H, s), 7.27, 7.50 (4H, AA'BB' type, *J* = 8 Hz), 7.39 (1H, dd, *J* = 8, 5 Hz), 8.31 (1H, dd, *J* = 8, 2 Hz), 8.57 (1H, dd, *J* = 5, 2 Hz). MS (EI) *m/z*: 231 (M⁺, 25.1), 215 (5.9), 214 (21.9), 123 (6.4). Anal. Calcd for C₁₃H₁₃NOS: C, 67.45; H, 5.72; N, 6.13; S, 13.62. Found: C, 67.50; H, 5.66; N, 6.06; S, 13.86.

(Ss)-1,2-Dimethyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (25)

化合物 **26** (191 mg, 0.83 mmol) をジメチル硫酸 (0.10 ml, 1.06 mmol) に懸濁させ、60 °C で 10 時間加熱した。室温まで冷却後、生成した沈殿をろ取、エーテルで洗浄し減圧下

乾燥させた。アルゴン気流下、残渣を塩化メチレン溶液 (8 ml) とし、ヨウ化ナトリウム (156 mg, 1.05 mmol) を加え、遮光し室温で 30 分間攪拌した。ハイドロサルファイト-ヨウ化ナトリウム (160 mg, 0.93 mmol) 水溶液 (3 ml) 及び 1M NaHCO₃ 水溶液 (8 ml) を加えさらに 3 時間攪拌した。有機層を分液後、水層を塩化メチレンで抽出し、全有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥した。減圧下溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (hexane:AcOEt=1:1) で精製し **25** (176 mg, 86%) を淡黄色固体として得た。
mp 48-49°C. $[\alpha]_D^{24} +274.5^\circ$ (c 0.97, CHCl₃). IR (CHCl₃): 2975, 1680, 1590, 1380, 1320 1000 cm⁻¹. ¹H NMR (C₆D₆) δ : 1.72 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.57 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 3.58 (1H, dm, $J = 18$ Hz), 4.36 (1H, dt, $J = 8, 4$ Hz), 5.09 (1H, dt, $J = 8, 2$ Hz), 6.99, 7.65 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz). MS (EI) m/z : 247 (M⁺, 3.6), 246 (19.6), 231 (68.5), 230 (54.1). High-MS: 247.1039 (M⁺, Calcd for C₁₄H₁₇NOS: 247.1031).

[4-²H₁]-3-Bromopyridine (**29**)

窒素気流下、MeOD (10 ml) に金属ナトリウム (690 mg, 30 mmol) を加え調製した 3 M MeONa-MeOD 溶液 (10 ml) に 3-ブロモピリジン (1.64 g, 10.5 mmol) を加え、24 時間加熱還流した。冷後、水を加えエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮した。以上の操作をさらに 2 回繰り返した後、減圧蒸留 (bp 58 °C/ 8 mmHg) し **29** (1.08 g, 66%) を無色油状物質として得た。4位水素の重水素化率が 100%であることを¹H NMR測定により確認した。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.19 (1H, dd, $J = 5, 1$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 1$ Hz). High-MS: 157.9588, 159.9571 (M⁺, Calcd for C₅H₃NBrD: 157.9588, 159.9576).

(Ss)-[4-²H₁]-1-Benzyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)pyridinium Bromide (**28**)

スルフィニルピリジニウム塩 **28** は **1a** の合成法に従い **29** から **30** を経て合成した。

(Ss)-[4-²H₁]-3-(*p*-tolylsulfinyl)pyridine (**30**): 無色結晶, mp 60-61 °C (benzene-*i*-Pr₂O). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 7.23, 7.54 (4H, AA'BB', $J = 8$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 5, 1$ Hz), 8.65 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 1$ Hz). High-MS: 218.0628 (M⁺, Calcd for C₁₂H₁₀NOSD: 218.0625).

28: 白色粉末, mp 162-164 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.36 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.4-7.8 (9H, H^tm), 8.23 (1H, d, $J = 6$ Hz), 9.24 (1H, d, $J = 6$ Hz), 9.60 (1H, s).

(Ss)-[4,4-²H₂]-1-Benzyl-3-(*p*-tolylsulfinyl)-1,4-dihydropyridine (31)

と薬性

アルゴン気流下、ヒドロサルファイトナトリウム (167 mg, 0.96 mmol) の重水溶液 (2 ml) を、**28** (250 mg, 0.64 mmol) 及び NaHCO₃ (840 mg, 10 mmol) の塩化メチレン (10 ml) - 重水 (8 ml) 混合溶液に室温に加え、遮光し3 時間撹拌した。有機層を分液後、重水層を塩化メチレンで抽出し、全有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、減圧下溶媒を留去し **31** (78 mg, 46%) を淡黄色固体として得た。

mp 107-110 °C. ¹H NMR (C₆D₆) δ: 2.00 (3H, s), 3.54 (2H, s), 4.27 (1H, d, *J* = 8 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 8 Hz), 6.43 (1H, s), 6.90-7.70 (9H, m).

Methyl [4-²H₁]-Pyridine-3-carboxylate (32)

窒素気流下、*n*-ブチルリチウム (1.6 M in *n*-hexane, 0.69 ml, 1.0 mmol) を **29** (159 mg, 1.0 mmol) の無水エーテル溶液 (2.5 ml) に -78 °C で滴下し、同温で 20 分間撹拌した。さらに 0 °C で 10 分間撹拌した後、同温で反応液に炭酸ガスを 2 時間通じた。減圧下濃縮し残渣を無水メタノール溶液 (1 ml) とし、塩化チオニル (0.9 ml, 12.3 mmol) の無水メタノール溶液 (3 ml) を 0 °C で滴下した。引き続き 25 °C で 15 時間撹拌した後に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧下留去し **32** (81 mg, 59%) を白色固体として得た。

mp 35-37 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.00 (3H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 5 Hz), 8.79 (1H, d, *J* = 5 Hz), 9.23 (1H, d, *J* = 5 Hz).

[4-²H₁]-Pyridine-3-carboxamide (33)

化合物 **32** (273 mg, 1.98 mmol) の無水メタノール溶液 (5 ml) に、-78 °C で過剰量の液体アンモニアを加え 36 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、残渣をアセトンから再結晶し **33** (210 mg, 86%) を無色結晶として得た。

mp 130-133 °C (acetone) (lit.³⁸) 132-133 °C). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.54 (1H, d, *J* = 4 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 4 Hz), 9.02 (1H, s).

[4,4-²H₂]-1-Propyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide (24b)

24b は文献²²⁾に従い **33** から **34** を経て合成した。

[4-²H₁]-1-Propyl-3-carbamoylpyridinium Bromide (**34**): 白色粉末, mp 169-174 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 0.92 (3H, t, *J* = 7 Hz), 2.01 (2H, sx, *J* = 7 Hz), 4.68 (2H, t, *J* = 7 Hz), 8.34 (1H, d, *J* = 6 Hz), 9.28 (1H, d, *J* = 6 Hz), 9.58 (1H, s).

24b: 淡黄色固体, mp 88-90 °C (lit.⁵⁷⁾ 92-93 °C). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, *J* = 7 Hz), 1.59 (2H, sx, *J* = 7 Hz), 3.13 (2H, t, *J* = 7 Hz), 4.77 (1H, d, *J* = 8 Hz), 5.34 (2H, br s), 5.75 (1H, dd, *J* = 2, 8 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 2 Hz).

I. 4位水素交換反応の一般的手法

窒素気流下、**3a** (30 mg, 0.18 mmol) 無水メタノール溶液 (2 ml) を **24b** (60 mg, 0.15 mmol) の無水メタノール溶液 (4 ml) に室温に加え、遮光し 3 時間攪拌した。反応液に水を加え塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:AcOEt=3:1) にて精製し、4位重水素体 (*S*)-**27** を主生成物として得た [(*S*)-**27** : (*R*)-**27** = 66 : 34]。同様に **28** と **24a** を用いることにより (*R*)-**27** を主生成物として得た [(*S*)-**27** : (*R*)-**27** = 38 : 62]。(*S*)-**27** と(*R*)-**27** の生成比は ¹H NMR スペクトルから決定した。

NADHモデル化合物 **1a** 及び **31** を用いた**11**の還元反応の反応速度論的解析

反応速度論的パラメータの測定は、SHIMADZU UV-2100PC 分光光度計を用い、以下に示すようにNADHモデル化合物に対して擬一次反応となる条件下で行った。アルゴン置換したUVセル (セル長 1 cm) に、NADHモデル化合物、過塩素酸マグネシウム及び**11**の無水アセトニトリル溶液をそれぞれ終濃度 0.2 mM, 6.0 mM, 6.0 mMとなるように加え直ちに吸光度の測定を行った。測定温度は30 °Cで、1,4-ジヒドロピリジン環に特徴的な 330 nm の吸収を指標にNADHモデル化合物の減少速度を追跡した。算出した反応速度定数は、 $k_H = 1.3 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, $k_D = 1.2 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ であり、 $k_H / k_D = ca. 1.1$ となった。

-11-

2017

2000

10V

width

引用文献

- 1) 大西 豊、大野 惇吉、" 化学の領域"、**28**, 16 (1974).
- 2) W. Egan, S. Forsen, and J. Jacobus, *Biochemistry*, **14**, 735 (1975); R. H. Sarma and R. J. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7470 (1973).
- 3) R. H. Abeles, R. F. Hutton, and F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 712 (1957).
- 4) Y. Inouye, J. Oda, and N. Baba, "Asymmetric Synthesis," Vol. 2, ed. by J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1983, p. 91-124; V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2**, 299 (1991).
- 5) Y. Ohnishi, M. Kagamai, and A. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4766 (1975).
- 6) A. Ohno, H. Yamamoto, T. Kimura, and S. Oka, *Tetrahedron Lett.*, 4585 (1976); T. Makino, T. Nunozawa, N. Baba, and J. Oda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 7 (1980); H. J. van Ramesdonk, J. W. Verkooven, V. K. Pandit, and Th. J. de Boer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **93**, 195 (1978); N. Baba, J. Oda, and Y. Inouye, *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.*, **58**, 379 (1980).
- 7) A. Ohno, M. Ikeguchi, T. Kimura, and S. Oka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 328 (1978); A. Ohno, M. Ikeguchi, T. Kimura, and S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7036 (1979).
- 8) P. M. T. de Kok, L. A. M. Bastiaansen, P. M. van Lier, J. A. J. M. Vekemans, and H. M. Buck, *J. Org. Chem.*, **54**, 1313 (1989).
- 9) A. I. Meyers and T. Oppenlaender, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1989 (1986).
- 10) F. Hoshida, N. Baba, J. Oda, and Y. Inouye, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 2141 (1983).
- 11) J. G. De Vries and R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2759 (1979).
- 12) V. A. Burgess, S. G. Davies, and R. T. Skerlj, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1759 (1990).
- 13) T. Imanishi and C. Iwata, "Studies in Natural Products Chemistry," Vol. 14, ed. by Atta-ur-Rahman, Elsevier Science, Amsterdam, 1994, pp. 517-550; G. Solladié, "Asymmetric Synthesis," Vol. 2, ed. by J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1983, pp. 157-199; G. H. Posner, *ibid.*, Vol. 2, 1983, pp. 225-241; M. R. Barbachyn, C. R. Johnson, *ibid.*, Vol. 4, ed. by J. D. Morrison, J. W. Scott, 1984, pp. 227-261; T. Koizumi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **44**, 576 (1986); G. Solladié *Pure Appl. Chem.*, **60**, 1699 (1988).

- 14) A. G. Anderson, Jr. and G. Berkelhammer, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 992 (1958).
- 15) H. Gilman and S. M. Spatz, *J. Org. Chem.*, **16**, 1485 (1951); J. Bielawski, S. Brandänge, and L. Lindblom, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 97 (1978).
- 16) G. Solladié, J. Hutt, and A. Girardin, *Synthesis*, 173 (1987).
- 17) M. C. Carreño, J. L. G. Ruano, and A. Rubio, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4861 (1987).
- 18) M. Hulce, J. P. Mallamo, L. L. Frye, T. P. Kogan, and G. H. Posner, *Org. Syn.*, **64**, 196 (1986); G. H. Posner, M. Weitzberg, T. G. Hamill, E. Asirvatham, H. Cun-Heng, and J. Clardy, *Tetrahedron*, **42**, 2919 (1986).
- 19) R. N. Guthikonda, L. D. Cama, M. Quesada, M. F. Woods, T. N. Salzmänn, and B. G. Christensen, *J. Med. Chem.*, **30**, 871 (1987).
- 20) M. Kobayashi and M. Terao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 1292 (1966).
- 21) R. O. Hutchins and N. R. Natale, *Synthesis*, 281 (1979); E. Booker and U. Eisner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 929 (1975).
- 22) U. Eisner and J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1972).
- 23) (a) F. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **37**, 1321 (1972); (b) D. L. Comins and A. H. Abdullah, *J. Org. Chem.*, **49**, 3392 (1984).
- 24) S. Yamada, M. Kuramoto, and Y. Kikugawa, *Tetrahedron Lett.*, 3101 (1969); C. S. Giam and A. E. Hauck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 615 (1978); A. I. Meyers and R. A. Gabel, *Heterocycles*, **11**, 133 (1978); A. I. Meyers and T. Oppenlaender, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 920 (1986).
- 25) "Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis," ed. by P. Hodge and D. C. Sherrington, John Wiley & Sons, Ltd., New York, 1980.
- 26) G. Dupas, A. Decormeille, J. Bourguignon, and G. Queguiner, *Tetrahedron*, **45**, 2579 (1989); D. Losset, G. Dupas, J. Bourguignon, and G. Queguiner, *Polym. Bull.*, **21**, 649 (1989).
- 27) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149 (1963).
- 28) M. E. Brewster, A. Simay, K. Czako, D. Winwood, H. Farag, and N. Bodor, *J. Org. Chem.*, **54**, 3721 (1989).
- 29) A. Ohno, T. Kimura, S. G. Kim, H. Yamamoto, S. Oka, and Y. Ohnishi, *Bioorg. Chem.*, **6**, 21 (1977).
- 30) N. Baba, M. Amano, J. Oda, and Y. Inouye, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1481 (1984).
- 31) S. G. Davies, A. J. Edwards, R. T. Skerlj, K. H. Sutton, and M. Whittaker, *J. Chem. Soc.*,

Perkin Trans. 1, 1027 (1991).

- 32) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **89**, 1841 (1989) and references cited therein.
- 33) S. D. Kahn and W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7399 (1986).
- 34) H. Eklund, J.-P. Samama, and T. A. Jones, *Biochemistry*, **23**, 5982 (1984); T. Skarzynski, P. C. E. Moody, and A. J. Wonacott, *J. Mol. Biol.*, **193**, 171 (1987).
- 35) M. C. A. Donkersloot, and H. M. Buck, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6554 (1981); P. M. T. De Kok, M. C. A. Donkersloot, P. M. Van Lier, G. H. W. M. Meulendijks, L. A. M. Bastiaansen, H. J. G. Van Hooff, J. A. Kanters, and H. M. Buck, *Tetrahedron*, **42**, 941 (1986).
- 36) (a) A. Ohno, A. Tsutsumi, Y. Kawai, N. Yamazaki, Y. Mikata, and M. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8133 (1994); (b) A. Ohno, N. Yamazaki, M. Okamura, Y. Kawai, A. Tsutsumi, Y. Mikata, and M. Fujii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1093 (1996).
- 37) J. A. Zoltewicz and C. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4766 (1966).
- 38) D. Mauzerall and F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2261 (1955).
- 39) P. van Erikeren, P. Kenney, and R. Tokmakian, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7402 (1979); S. Yasui, K. Nakamura, A. Ohno, and S. Oka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 196 (1982); A. Ohno, T. Shio, H. Yamamoto, and S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2045 (1981); S. Shinkai, T. Tsuno, Y. Asatani, and O. Manabe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1533 (1983); B. W. Carlson, L. L. Miller, P. Neta, and J. Grodkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7233 (1984); S. Fukuzumi, N. Nishizawa, and T. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **49**, 3571 (1984).
- 40) A. Ohno, H. Yamamoto, and S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2041 (1981); M. F. Powell, and T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5834 (1982); S. Fukuzumi, N. Nishizawa, and T. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 371 (1985); S. Fukuzumi, S. Mochizuki, and T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1497 (1989); A. Ohno, M. Goto, Y. Mikata, T. Kashiwagi, and T. Maruyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 87 (1991).
- 41) A. Ohno, T. Kimura, H. Yamamoto, S. G. Kim, S. Oka, and Y. Ohnishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1535 (1977); P. M. T. De Kok, L. A. M. Bastiaansen, P. M. Van Lier, J. A. J. M. Vekemans, and H. M. Buck, *J. Org. Chem.*, **54**, 1313 (1989); A. I. Meyers and T. Oppenlaender, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1989 (1986); V. A. Burgess, S. G. Davies, R. T. Skerlj, and M. Whittaker, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 871 (1992); A. G. Talma, P. Jouin, J. G. De Vries, C. B. Trootswijk, G. H. W. Buning, J. K. Waninge, J. Visscher, and R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3981 (1985).

- 42) J. H. Wang, *Science*, **161**, 328 (1968).
- 43) Y. Toyooka, T. Matsuzawa, T. Eguchi, and K. Kakinuma, *Tetrahedron*, **51**, 6459 (1995).
- 44) Y. Kita, J. Haruta, H. Yasuda, K. Fukunaga, Y. Shirouchi, and Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, **47**, 2697 (1982); W. R. Roush and T. A. Blizzard, *J. Org. Chem.*, **49**, 4332 (1984).
- 45) Catalog Handbook of Fine Chemicals, 1994-1995, Aldrich Chemical Company, Inc.
- 46) E. T. Stiller, S. A. Harris, J. Finkelstein, J. C. Keresztesy, and K. Filkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1785 (1940).
- 47) M. Imuta and H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, **43**, 3530 (1978).
- 48) E. Frank, J. Gearien, M. Megahy, and C. Pokorny, *J. Med. Chem.*, **14**, 551 (1971).
- 49) M. Seki, N. Baba, J. Oda, and Y. Inouye, *J. Org. Chem.*, **48**, 1370 (1983).
- 50) J.-T. Hahn, J. Kant, F. D. Popp, S. R. Chhabra, and B. C. Uff, *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1165 (1992).
- 51) J. A. Dale, D. L. Dull, and H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34**, 2543 (1969).
- 52) D. T. Cromer and J. T. Waber, "International Tables for X-Ray Crystallography," Vol. 4, ed. by J. A. Ibers and W. C. Hamilton, Kynoch Press, Birmingham, 1974, pp. 71-147.
- 53) TEXSAN-TEXRAY Structure Analysis Package, Molecular Structure Corporation (1985).
- 54) MOPAC ver.6 coded by Stewart: J. J. P. Stewart, *QCPE*, Program #455 (1989). Revised as ver.6.01 by Inoue for FACOM machine: Y. Inoue, *JCPE Newsletter*, **3**, 49 (1991). Revised as ver.6.02 by Takagi's group, for NEC SX-2N machine: T. Takagi, K. Matsumura, A. Noda, N. Onozawa, and H. Fujiwara, *Bulletin of Computation Center Osaka University*, **22**, 1 (1992).
- 55) J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989); J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 221 (1989).
- 56) J. Abblard, C. Decoret, L. Cronenberger, and H. Pacheco, *Bull. Chim. Soc. Fr.*, 2466 (1972).
- 57) K. E. Taylor and B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5689 (1976).

