



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, 聰
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

氏名 小比賀

さとし

博士の専攻分野の名称 博士(薬学)

学位記番号 第13532号

学位授与年月日 平成10年2月18日

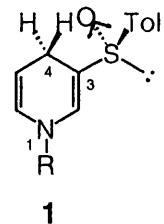
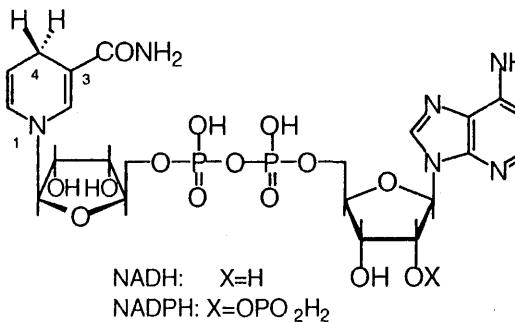
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位論文名 新規キラルなNADHモデル化合物に関する化学的研究

論文審査委員
 (主査) 教授 今西 武
 (副査) 教授 大森 秀信 教授 岩田 宙造 教授 北 泰行

論文内容の要旨

NAD(P)⁺-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。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、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。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-ジヒドロニコチニアミドによるチオケトンの還元に端を発し、これまでに数多くの研究例が報告されている。その中で、1位、3位に不斉な置換基を有するNADHモデル化合物による不斉還元反応の報告も多数行われてきたが、生体反応を単純化したモデル系では必ずしも満足のいく結果は得られていなかった。



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性を有しており、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性を持たせ、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 α -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。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性を有しており、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。NADH モデル化合物 1 は 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から 3-スルフィニルピリジニウム塩を経由する合成経路により各種 1 位アルキル体を、また *N*-ベンゾイル-1,4-ジヒドロピリジン体を経由する合成経路により 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に成功した。

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。さらに、1 位無置換体を用いた場合、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、反応性が大幅に向かうことが判明した。また、これら NADH モデル化合物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ことと同時に、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。一方、ポリマー担持型 NADH モデル化合物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收率良く反応が進行し、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、一度反応に供したポリマー担持型 NADH モデル化合物は、1-プロピル-1,4-ジヒドロニコチンアミド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。

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ーメーションを検討する必要があると考えられる。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ーメーションが最も安定であるという結論に達した。さらにスルフィニル基の回転を束縛する目的で合成した 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ー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。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、4 位を重水素化した NADH モデル化合物の反応速度を解析したところ、本不斉還元反応における重水素同位体効果は観測されなかった。この結果は本反応が電子・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ものである。これらの結果から、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。

論文審査の結果の要旨

ビタミン B 群化合物は生体における様々な反応の補酵素として重要な役割を果している。中でもニコチンアミド系補酵素 ($\text{NAD}^+ - \text{NADH}$) は生体内の酸化還元反応を触媒する極めて重要な補酵素である。これまでに NADH モデル化合物を用いる不斉還元反応は数多く報告されているが、不斉効率面などで問題点が多く残されていた。

小比賀君は、これまでのモデル化合物には類を見ない新しい NADH モデル化合物として 3 位に光学活性スルフィ

ニル基を有する 1,4-ジヒドロピリジン体をキラル NADH モデル化合物としてデザイン、合成した。この単純な 1,4-ジヒドロピリジンは金属塩存在下にケトン類を効率良く還元する能力を有していることを見い出し、しかも、得られたアルコールの光学純度が極めて高いことがわかった。そこで、本新規 NADH モデル化合物がケトン類を高エナンテオ選択的に還元するメカニズムを明らかにするため、NMR スペクトル、重水素置換体による反応速度変化、分子力場計算、コンホメーション束縛型モデル化合物の合成と反応性、等々の様々な視野に立った実験的・理論的研究を行い、ケトン還元時における高立体選択性発現にはモデル化合物・金属イオン・基質の 3 者複合体の形成が重要であるとの結論を得るに至った。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。