OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ピリドキサールを基にした新規機能性分子の開発 : 金属キレート能を利用した有機合成反応および蛍光金属プローブへの応用
Author(s)	吉岡, 英斗
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46552
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

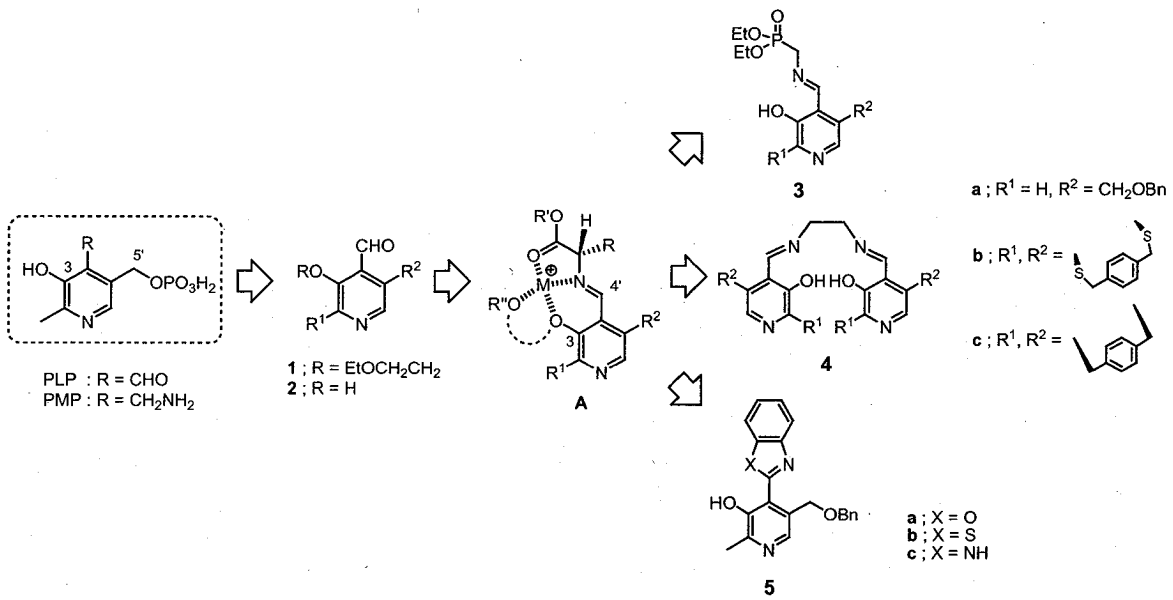
https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏名	吉岡英斗（よしおかえいと）
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 19875 号
学位授与年月日	平成17年12月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	ピリドキサールを基にした新規機能性分子の開発－金属キレート能を利用した有機合成反応および蛍光金属プローブへの応用－
論文審査委員	（主査） 教授 今西 武 （副査） 教授 北 泰行　教授 小林 資正　教授 村上 啓寿

論文内容の要旨

「機能性分子」とは文字どおり「機能」を持った分子であり、近年、低分子量ながら高機能性を示す分子の創製が注目を集めている。現在までに様々な種類の機能性分子が報告され、その応用研究は医学、工学等幅広い分野で盛んに行われている。これら機能性分子は、純粋な化学的視点から開発された化合物も多いが、自然界の生体機能性分子を基に開発された化合物も数多く含まれている。例えば、ビタミン B_6-5'-リン酸（PLP、PMP）は補酵素の一種で、アミノ酸の生合成・代謝に関与する様々な生体内反応を触媒する。当研究室ではピリドキサールモデル化研究を行っており、これまでに例のない3位水酸基をエーテル側鎖で修飾したモデル化合物を開発し、アミノ酸の不斉α-アルキル化反応による光学活性α,α-二置換アミノ酸やセリン誘導体のβ-置換反応によるシステイン誘導体の合成に成功している。これらモデル化合物は、アミノ酸修飾反応において、その機能を発現するためには共通の鍵となる構造が必須であることが分かっている。すなわち、3位エーテル側鎖、4' 位イミノ窒素とエステル基酸素が金属イオンとキレート構造 **A** を形成し、4' 位イミノ残基とピリジン環が同一平面となるコンホメーションを取ることである。今回著者



は、この鍵構造に着目し、それを活用することによりビタミン B_6 系補酵素機能だけでなく様々な機能性を有する分子創製に応用できるのではないかと考え、本研究に着手し以下の成果を得た。

まず、ピリドキサール本来の補酵素としての機能拡張を目的として基質に着目し、α-アミノ酸のホスホン酸アナログであるα-アミノホスホン酸に応用した。これまでの条件として、α-アミノ酸エステルのα-アルキル化反応で有効である3位エーテル側鎖を有するピリドキサール誘導体 **1a** を用いて、アミノメチルホスホン酸エチルとシッフ塩基を形成し、α-アルキル化反応を検討したところ殆ど反応は進行しなかった。そこで、3位水酸基としたピリドキサール誘導体 **2a** を用いて、アミノメチルホスホン酸エチルとシッフ塩基 **3a** を形成し、α-アルキル化反応を検討したところ、均一系での反応として、THF 中、塩基に LiHMDS を 2.4 当量以上用いることにより反応が進行し、目的物のアルキル化体を高収率で得ることができた。塩基の種類を変更して検討した結果、Li^+ イオンが有効であり、特に LiHMDS が良い結果を与えることが明らかとなった。さらに、アルキル化剤の種類を変えて反応の検討を行ったところ、まずまずの収率でアルキル化体を得ることができ、3位水酸基型ピリドキサールモデル化合物を用いたアミノメチルホスホン酸エチルのα-アルキル化反応に成功した。

次に、本反応の不斉反応への展開を目指し、著者は不斉源として面不斉に着目した。既に、Kuzuhara らおよび当研究室は、面不斉としてアンサ架橋を導入した光学活性ピリドキサールモデル化合物が種々の反応に有効であることを報告している。今回、著者は新たに、アンサ架橋より立体的に嵩高くピリジン環の一方の面をより効果的に遮蔽すると期待して、ペンゼノファン架橋を持つ光学活性ピリドキサールモデル化合物を設計し、その合成を行った。文献既知のジクロロ体と 1,4-ビス（メルカプトメチル）ベンゼンとを、高希釈条件下カップリングさせることで、収率良くベンゼノファン化合物を得ることに成功した。つづく、官能基の変換、光学分割を行い、[3.3] シクロファン型ピリドキサールモデル化合物 (*R*$_p$)-**2b** を合成した。さらに、脱硫反応、官能基の変換、光学分割をすることで [2.2] シクロファン型ピリドキサールモデル化合物 (*R*$_p$)-**2c** も合成した。これら面不斉を有する光学活性モデル化合物を用いて、アミノメチルホスホン酸エチルとシッフ塩基 (*R*$_p$)-**3b, c** を形成させ、α-ベンジル化反応について検討した。その結果、いずれの化合物においても高立体選択的に反応は進行し、特にシッフ塩基 (*R*$_p$)-**3c** を用いた場合に、収率についても良好な結果を得ることができた。さらに、この反応で得たシッフ塩基を加水分解することで、光学的に純粋な (*R*) 体のアミノホスホン酸を得ると共にモデル化合物 (*R*$_p$)-**2c** も収率良く回収した。さらに、シッフ塩基 (*R*$_p$)-**3c** に対して、種々のアルキル化剤を用いて反応を行ったところ、収率に若干の問題は残すものの、いずれの場合も高立体選択的に反応が進行することが明らかになった。

次に、鍵構造 A が様々な反応を触媒する金属 salen 錯体と類似の構造であることに着目し、ビタミン B_6 の機能とは全く異なる機能性分子の創製として、これまでに例のないピリジン型 salen リガンドを合成し、その金属錯体の反応性を検討することとした。ピリドキサールモデル化合物 **2a** とエチレンジアミンから調製したピリジン型 salen リガンド **4a** は、アルミニウム錯体とすることで Michael 付加反応を触媒することを見出した。そこで、不斉反応への応用として、光学活性ピリドキサールモデル化合物 (*R*$_p$)-**2c** を母核としたピリジン型 salen リガンド **4c** を合成し、そのアルミニウム錯体を Michael 付加反応に適応したが、残念ながら不斉誘起能は見られなかった。

最後に、鍵構造 A においてピリドキサールが様々な金属とキレート構造をとること、およびピリジン環が有する強い電子求引効果に着目し、既に、有望な蛍光分子として、1970 年代からその蛍光特性の研究が行われている 2-(2-hydroxyphenyl)benzazole 類を範に、新規蛍光金属プローブ候補化合物としてこれまでに例のない 2-(3-hydroxypyridin-4-yl)benzazoles（**5a-c**）を設計した。ピリジン環置換体とすることで、フェノール性水酸基の酸性度が上昇し、親和性が向上することを期待し、各種類縁体を合成した。蛍光能評価により、ベンゾオキサゾール体 **5a** は、Zn^{2+}、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Cd^{2+} グループと Al^{3+}、Hg^{2+} グループという金属イオンの種類により2種の異なる蛍光特性を示し、有望な蛍光金属プローブリード化合物となることを明らかにするとともに、ピリジン環やベンゾオキサゾール環の重要性等、構造と蛍光の相関を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

生体内で行われている様々な化学反応において、多くは補酵素が中心的な役割を担っている。中でもビタミン B_6 系補酵素はアミノ酸の代謝や生合成に関わる多様な化学変換を司っている魅力的な補酵素である。それゆえ、ビタミン B_6 の一種であるピリドキサールの種々の化学修飾体を創製して天然非天然アミノ酸の不斉合成に応用する等の研究が盛んに行われてきている。

申請者は、ピリドキサールの化学誘導体の有効活用の開発を目指す研究を行い、以下の成果を得た。

1）ピリドキサールの補酵素機能の拡張として、光学活性シクロファン型新規モデル化合物の合成を達成し、これを利用してアミノメチルホスホン酸エチルの高立体選択的な不斉 α-アルキル化反応を達成した。

2）ピリドキサールの o-サリチルアルデヒド構造に着目し、ピリヂン環を母核として新しい salen リガンド化合物を開発し、そのアルミニウム錯体が Michael 反応を触媒する能力を有することを明らかにした。

3）ピリドキサールを骨格とした新規蛍光プローブ候補化合物を種々合成し、その中である種のベンゾオキサゾール誘導体は存在する金属イオンの種類により異なる蛍光特性を示すことを明らかにし、キレート構造と蛍光の相関を明らかにした。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文として相応しい内容であると判断致します。