

氏名	三 方 裕 司
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 1457 号
学位授与の日付	平成 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学位論文題目	NAD(P)H モデル化合物による還元反応の機構と立体化学

論文調査委員 (主査) 教授 大野 惇吉 教授 丸山和博 教授 鈴木仁美

### 論 文 内 容 の 要 旨

酵素が関係する生化学反応に対しては、機構的な面から多くの疑問が残されており、それに対してモデル系を用いた研究が数多くなされて来た。

申請者は、これらの疑問に対し、ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレオチド (NAD(P)H) のモデルになる化合物の反応を通じて、ヒドリド移動が、電子-プロトン-電子という多段階機構によってのみ説明されることを見出した。また、立体選択性の発現に関して、従来の常識であった立体障害の概念では説明することができない新しい反応系を見出した。この新規な反応様式に対して、その動力学および熱力学を詳細に検討した結果、立体化学発現の本質を明らかにすることに成功した。以下にその概略を示す。

NAD(P)H モデル化合物として N-ベンジル-1, 4-ジヒドロニコチンアミド (BNAH) およびその 4 位の重水素体である BNAH-4-d を用い、アセトニトリル中 25°C で種々のキノン誘導体による酸化反応を行った。その生成物の重水素含有率から、実際に反応した水素と重水素の比 ( $Y_H/Y_D$ ) を見積り、報告されている動力学的一次同位体効果の値 ( $k_H/k_D$ ) と比較した。その結果、 $Y_H/Y_D$  の値と  $k_H/k_D$  の値のとの間に大きい違いが存在することがわかり、この反応の立体化学を決定する段階は反応の速度を決定する段階とは別の過程として存在し、前者は後者より先に来ることが明らかになった。

次に、中心不斉-軸不斉変換を伴う NAD(P)H モデル化合物で、キラリティーを持った (4R)-3-メチル ( $\alpha$ -メチルベンジル) カルバモイル-1, 2, 4-トリメチル-1, 4-ジヒドロキノリン ((4R)-Me<sub>3</sub>MQPH) を強力な一電子酸化剤である Fe(III) 錯体や Co(III) 錯体等の金属錯体を用いて酸化し、そこに発生する Me<sub>3</sub>MQPH のラジカルカチオンからプロトンが解離する過程を塩基が触媒する反応系について検討を加えた。その結果、反応に用いた塩基の共役酸の pKa 値と生成物の立体選択性との間に相関関係が存在することを見出した。

この反応では、電子移動とプロトン移動がそれぞれ別の基質に対して起こっている。つまり、電子移動とプロトン移動は異なった過程で起こっており、その内のプロトン移動過程が立体規制段階であるという

多段階反応機構を立証することに成功した。

さらに申請者は、中心不斉から軸不斉への不斉変換反応において、基質の反応性が立体選択性に大きい影響を与えることを見出している。このことは、NAD(P)H 依存酸化還元酵素が生化学的に基質を還元する時、その基質の反応性によってこの補酵素の re 面 ( $H_A(\text{pro-R})$  水素) と si 面 ( $H_B(\text{pro-S})$  水素) を区別して使用していることに対応する事実として大変興味深い。このモデル反応の機構について、酸化剤とモデル化合物のそれぞれを拡張することにより、反応性-立体選択性の相関関係についてその一般性を追及した。その結果、新しいモデル化合物である (4R)-3-メチル ( $\alpha$ -メチルベンジル) カルバモイル-1-プロピル-2, 4-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン ((4R)- $\text{Me}_3\text{PNPH}$ ) が  $\text{Me}_3\text{MQPH}$  と同様の挙動を示すことが明らかになった。さらに、これらのモデル化合物について、それぞれキノン誘導体との反応における動力学と熱力学を測定し、この反応における活性化エントロピーが非常に大きいこと、およびトンネル効果の寄与が反応に重要な役割を果たしていること等を明らかにした。

また、この反応における立体選択性の温度依存性を測定し、遷移状態において4位の水素とカルボニル酸素がシンの配座を取った場合、この系はエンタルピー的に安定であり、逆にアンチの配座を取ると、この系はエントロピー的に有利になるという結果を得た。同時に申請者は、この反応系の基底状態を確定する目的で温度可変  $^1\text{H}$  NMR 法を用いた検討を行った。反応溶媒として使用されるアセトニトリル中、カルバモイル側鎖の配座が冷却ないし  $\text{Mg}(\text{II})$  イオンの添加によって固定されることを見出した。 $\text{Mg}(\text{II})$  の存在、非存在下での4位の水素とカルボニル酸素との配座に関する回転異性体間のエネルギー差を見積もることにより、反応の立体選択性について総合的に検討を加えた。

### 論文審査の結果の要旨

自然界で進行する化学反応は、そのほとんどが常温、常圧の温和な条件下に、酵素あるいはその働きを助ける補酵素という類稀な生体触媒の働きの助けを借りて効率よく、しかも立体選択的に進んでいる。ところが、これだけすばらしい有機化学反応については、全くと言ってよいほど詳細が知られていない。生体触媒がなぜこれほどまでにすばらしい反応規制を行うことができるのかを知ることは、物理有機化学を専攻する化学者にとっては夢のまた夢である。ここに物理有機化学を研究手段とした生物有機化学が誕生した。この分野においては、多くの生体モデル系が構築され、その反応機構を研究することによって、あるいは直接生体触媒の反応に関して物理化学的な測定を行うことによって、これらの疑問を解き明かそうとする試みがなされて来た。NAD(P)H 依存酸化還元酵素の反応もその1つである。この反応においては、見掛け上ヒドリド ( $\text{H}^-$ ) が立体特異的に移動して酸化 (または還元) が進行するが、なぜ炭素からヒドリドが解離できるのか、なぜ立体特異性が発現できるのか、酵素の化学進化上、これらの酸化還元酵素はいかなる道筋をたどって現在の姿になっているのか、等々多くの疑問が未解決のまま残されている。

申請者は、これらの複雑で巨大な問題と正面から取り組み、生化学反応のみならず、有機化学反応についても、数多くの新規な発見と理論の系統化を行うことに成功した。

申請者はまず、重水素同位体効果を利用して、水素が移動する過程が複数の反応から成り立っていることを立証した。すなわち、この反応には電子が移動する電子移動過程と水素 (原子核または1ケの電子を

伴った原子核)が移動する核移動過程があり、前者が反応の立体化学を規制するが、反応速度は後者の速度によって決定されていることを明らかにした。その上、電子移動、核移動、それぞれの過程に対して、いかなる条件が反応を促進または阻害するかを検証した。この理論は、生化学者ないし有機化学者一般に信じられている H<sup>-</sup> 移動の概念を新しい概念で統一的に説明するものであり、注目に値する。

申請者は次に、中心不斉-軸不斉変換を伴う有機化学反応系を独自に開発し、その反応の立体化学を詳細に検討した。その検討手段は、動力学、熱力学、分光学、結晶学、理論化学と他方面にわたり、極めて微細な部分にまで踏み込んだ論議が行われている。その結果判明した事実として、モデル化合物の側鎖にあるカルボニル基の配向が、反応の立体化学に非常に重要な影響を与えていることがあげられる。すなわち、カルボニル酸素と反応すべき水素がシン配座を取っている時には、その反応系は比較的安定(エンタルピー支配)であり、その結果反応性も高い。一方、カルボニル酸素と反応すべき水素がアンチ配座を取っている時には、系は比較的不安定になり、その損失をエントロピー的に補うことによって解消しようとしている。これを逆に言えば、反応性の低い基質によってモデル化合物が酸化される反応系(あるいはその逆の反応系)では、カルボニル酸素が存在する面の水素が酸化(還元)に使用される。ところが、反応性の高い基質によってモデル化合物が酸化される反応系(あるいはその逆の反応系)では、カルボニル酸素が存在しない面の水素が酸化(還元)に使用される。ここに、立体障害とは異なった、新しい概念である「電気的因子にのみ影響を受ける立体選択的反応」の出現する理由が存在したわけである。さらに詳細な検討をくわえることによって、この「電気的要因」とは反応の基底状態におけるジヒドロピリジン体と基質との錯体形成時に作用する熱力学であることが判明した。

申請者は、この新規な有機化学反応系を酸素反応に適用し、酸素の化学進化にまで議論を進めている。

以上のように、申請者は、生物有機化学に新しい手法を導入し、生体をモデル化した反応の機構を詳細に検討して、反応理論を一般化することに成功した。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、主論文及び参考論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した研究分野について試問した結果、合格と認めた。