

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	三代憲司
論文題目	水素結合を鍵とする基質特異的反応開発並びに新規光学活性分子の創製		

(論文内容の要旨)

一章：序論

水素結合はイオン結合や配位結合に比べると安定化エネルギーが弱く結合形成の予測が困難であるが、一方で結合が可逆的であることから、基質認識に基づく触媒反応、及び結合の可逆性を利用した高次構造の構築に適した非共有結合性相互作用である。申請者は水素結合形成を基盤とした反応化学、構造化学の更なる発展を目指し、糖類の基質特異的反応の開発、及び分子内水素結合ネットワークを利用した新規光学活性物質の開発研究を行った。

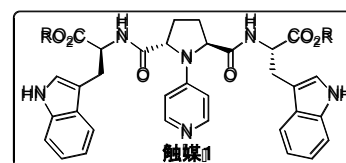
二章：側鎖にアミド構造を有する4-ピロリジノピリジン骨格の簡便合成法開発

申請者及び共同研究者はこれまでにアミド側鎖を持つ4-ピロリジノピリジンを用いて基質との水素結合形成を利用したポリオール的位置選択的官能基変換反応の開発に携わってきた。本触媒反応を基質特異的反応等様々な方向へ展開していくにあたって、立体異性体を含む触媒ライブラリの更なる充実が求められるが、本触媒の従来合成法は重金属の大量使用、低収率、スケールアップの困難さ等の問題を有していた。これらを解決するべく本触媒の改良合成法を開発し、その結果、重金属を用いることなく、安価で入手容易な4-アミノピリジンより4工程で目的の触媒を従来法より高い収率で得ることが出来た。

三章：基質認識型触媒を用いる糖特異的アシル化及びその動的分子認識機構

糖類は生理活性物質及び生体内分子に多く見られる重要な化合物である。天然には構造の似た様々な糖類が混在しており、その特異的化学修飾法は、糖類の特異的検出、分離、誘導化等への応用が期待できるが、非酵素法による例はこれまでに報告されていない。

側鎖にL-トリプトファン残基を持つ求核触媒**1**はD-グルコース誘導体の反応性の低い4位2級水酸基に完全な選択制でアシル基を導入できることが分かっている。申請者は本触媒を用いることにより、立体化学の異なる種々のピラノース誘導体の共存下でD-グルコピラノース誘導体の特異的に速くアシル化を受けることを見出した。触媒**1**と種々の糖類との会合定数の測定結果から糖の反応速度と会合定数に相関は見られなかったが、反応速度解析によりエントロピー項の寄与が大きいことが分かった。即ち、反応遷移状態においてD-グルコース骨格と触媒間の水素結合形成が反応加速に寄与するのに対し、それ以外の糖



では水素結合形成から反応が起こらず、水素結合を形成せずに反応が起こることが本反応で見られる基質特異性に寄与していることが示唆される。

四章：環状分子内水素結合ネットワークを有する新規光学活性分子の構造及び応用研究

連続的な分子内水素結合ネットワークはタンパク質やDNA等の生体内分子及び人工機能性分子の高次構造形成に数多く利用されている。ネットワーク形成の方向性により二種類のエネルギー差を持たない異性体が生成する系では、水素結合形成による安定化エネルギーが充分でないため、速度論的安定化を伴ってネットワークの方向を保持することは通常困難である。

申請者はピロリジン環の2、5位に4つの同一のアミド構造を持つ分子が強力な環状分子内水素結合ネットワークを形成することを見出した。本構造は水素結合を形成する方向によってキラリティーを

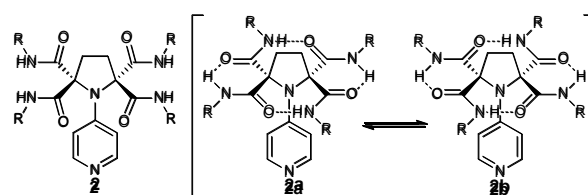


図1：分子内水素結合ネットワークを有する不斉構造

有しており、両エナンチオマーは全てのアミド構造が180度回転することにより相互変換が起こる（図1）。それぞれのエナンチオマーはキラルHPLCで光学分割が可能であり、最も安定なものでは室温でのラセミ化半減期が数時間以上あることが分かった。本構造の不斉反応への応用可能性を探るため、HPLCによって単離した光学活性体を触媒としてメソ1,3-ジオールの不斉非対称化反応に用いた結果、本骨格の不斉環境に基づく不斉反応が進行することが分かった。

中心不斉を持つキラルな置換基を全てのアミド側鎖に導入した結果、水素結合の向きの異なる異性体はジアステレオマーとして観測され、その存在比に偏りが見られた。側鎖の立体配座は水素結合の向きにより高度に規定され、全ての側鎖が同様の立体配座を取ることを見出した。また、本分子はピリジン部分をプロトン化し、側鎖とピリジン環との親和性を変化させることで水素結合の向きをスイッチすることが可能であった。このような性質から、本構造は分子スイッチ、及びホスト分子としての応用も期待できる。

(論文審査の結果の要旨)

水素結合はイオン結合や配位結合に比べると安定化エネルギーが弱く結合形成の予測が困難であるが、一方で結合が可逆的であることから、基質認識に基づく触媒反応、及び結合の可逆性を利用した高次構造の構築に適した非共有結合性相互作用である。申請者は水素結合形成を基盤とした反応化学、構造化学の更なる発展を目指し、糖類の基質特異的反応の開発、及び分子内水素結合ネットワークを利用した新規光学活性物質の開発研究を行った。

側鎖にアミド構造を有する4-ピロリジノピリジン (PPY) 骨格の簡便合成法開発

申請者及び共同研究者はこれまでにアミド側鎖を持つPPYを用いて基質との水素結合形成を利用したポリオール類の位置選択的官能基変換反応の開発に携わってきた。本触媒反応を基質特異的反応等様々な方向へ展開していくにあたって、立体異性体を含む触媒ライブラリーの更なる充実が求められるが、本触媒の従来合成法は重金属の大量使用、低収率、スケールアップの困難さ等の問題を有していた。これらを解決するべく本触媒の改良合成法を開発し、その結果、重金属を用いることなく、安価で入手容易な4-アミノピリジンより4工程で目的の触媒を従来法より高い収率で得ることが出来た。

基質認識型触媒を用いる糖特異的アシル化及びその動的分子認識機構

糖類は生理活性物質及び生体内分子に多く見られる重要な化合物である。天然には構造の似た様々な糖類が混在しており、その特異的化学修飾法は、糖類の特異的検出、分離、誘導化等への応用が期待できるが、非酵素法による例はこれまでに報告されていない。側鎖にL-トリプトファン残基を持つPPY型触媒はD-グルコース誘導体の反応性の低い4位第2級水酸基に完全な選択性でアシル基を導入できることが分かっている。申請者は本触媒を用いることにより、立体化学の異なる種々のピラノース誘導体共存下にD-グルコピラノース誘導体の特異的に速くアシル化を受けることを見出した。本触媒と種々の糖類との会合定数の測定結果から糖の反応速度と会合定数に相関は見られず、反応速度解析からはエントロピー項の寄与が重要であることが分かった。即ち、反応遷移状態においてD-グルコース骨格と触媒間の水素結合形成が反応加速に寄与するのに対し、それ以外の糖では水素結合形による触媒-基質複合体からの反応は起こらず、水素結合形成を経ない反応が起こることで、両者が区別され、本反応で見られる基質特異性が発現したと考えられる。

環状分子内水素結合ネットワークを有する新規光学活性分子の構造及び応用研究

連続的な分子内水素結合ネットワークはタンパク質やDNA等の生体内分子及び人工機能性分子の高次構造形成に数多く利用されている。ネットワーク形成の方向性により二種類のポテンシャルエネルギーが等しい異性体が生成する系では、水素結合形成による安定化エネルギーが充分でないため、速度論的安定化を伴ってネットワークの方向性を保持することは通常困難である。申請者はピロリジン

環の2、5位に4つの同一のアミド構造を持つ分子が強力な環状分子内水素結合ネットワークを形成することを見出した。本構造は水素結合を形成する方向によってキラリティーを有しており、その両エナンチオマーは全てのアミド構造が180度回転することにより相互変換が起こる。それぞれのエナンチオマーはキラルHPLCで光学分割が可能であり、最も安定なものでは室温でのラセミ化半減期が数時間以上あることが分かった。本構造の不斉反応への応用可能性を探るため、HPLCによって単離した光学活性体を触媒としてメソ-1,3-ジオールの不斉非対称化反応に用いた結果、本骨格の不斉環境に基づく不斉反応が進行することが分かった。中心不斉を持つキラルな置換基を4つのアミド側鎖に導入した結果、水素結合の向きの異なる異性体がジアステレオマーとして観測され、その存在比に偏りが見られた。側鎖の立体配座は水素結合の向きにより高度に規定され、4つの側鎖が同様の立体配座を取ることを見出した。また、本分子はピリジン部分をプロトン化し、側鎖とピリジン環との親和性を変化させることで水素結合の向きをスイッチすることが可能であった。

以上のように本論文は有機合成化学、分子認識化学、さらに分子のキラリティーに関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成25年2月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成26年4月1日以降