

氏名	牧野武利
	まきの たくし
学位の種類	農学博士
学位記番号	農博第305号
学位授与の日付	昭和54年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	農学研究科農芸化学専攻
学位論文題目	STUDIES ON STEREOCHEMISTRY OF ASYMMETRIC REDUCTION WITH CHIRAL NADH MODEL COMPOUNDS (キラルなNADHモデル化合物を用いる不斉還元反応の立体化学的研究)
論文調査委員	(主査) 教授 井上雄三 教授 中島 稔 教授 深海 浩

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、1,4-ジヒドロニコチンアミド (NADH : (1) のキラルな新規誘導体を設計合成し、これを用いた不斉還元反応の立体化学的結果をとりまとめたものである。

酵素反応にみられる温和な条件下でのすぐれた加速性と立体特異性とは、合成化学の見地からも興味深い反応特性で、酵素モデル反応の研究はこれら二点に集中している。デヒドロゲナーゼの立体特異性を支配する要因を、キラルな NADH モデル化合物を用いる不斉還元について立体化学的手法で解明し、有機合成に広く応用できる新規不斉還元法の開発を意図した。

(1)の1位Nに不斉源として糖を導入したのを用いて基質イミニウム塩のプロキラルな炭素二重結合を還元すると、14~27%の不斉収率で光学活性ケトンが得られた。還元立体経路は糖類の構造、配置に支配されるほか、OHをアセチル化することによって逆転することから、不斉源である糖の及ぼす効果は単に立体的のものではなく電子的作用も立体経路に重要な影響を与えることがわかった。

この新知見をもとに、(1)の1位Nの代りに3位カルバモイル側鎖中にキラリティーをもち、更にOHをも含む (1'S, 2'S)-N-2'-(1'-フェニル-1', 3'-プロパンジオール)-N<sub>1</sub>-n-プロピル-1, 4-ジヒドロニコチンアミド(2)を新規に合成し、基質ベンゾイルギ酸メチル(3)の不斉還元について反応条件を変えて詳細に検討した。触媒 Mg イオンの量の増加とともに、反応収率は向上 (70~80%) するが不斉収率 (e. e.) は急激に減少する。また最適条件 (Mg 0.5 モル) 下の不斉還元を時間的に“クエンチ”すると、収率、e. e. ともに初期には急激に上昇し約30分で最高に達したのちは両者ともほぼ一定となることが観察された。均一系に於ける動力学的支配の過程では考えられないことである。この現象は、この過程が二つの成分反応から成ることで合理的に説明できる。即ち基質 -Mg-NADH の三者から成る遷移状態錯体を経る成分反応と、還元進行につれて系内に生成集積してくる(2)の酸化型 NAD<sup>⊕</sup> が上記の錯体にさらに加わった四者錯体を経るものとの二つである。両経路はいずれも同一の還元生成物マンデレートを与え、還元収率、e. e. とはこれら両成分反応からの寄与の和である。初期には前者が主流をなし、反応の進行とともに

後者が次第に優勢となる。この左証として、等モルの酸化型  $\text{NAD}^{\oplus}$  を最初から添加して還元を行なうと、無添加で27%であった e.e. が50%に向上すること、また酸化型を加えても Mg 量を増加すると e.e. が低下すること、また酸化型の添加量、添加時期などを変えた詳細な実験によって得た立体化学的結果から、上述した機構の妥当性を実証した。

更に、酸化型  $\text{NAD}^{\oplus}$  の代りに、それ自体は還元能を欠く芳香環化合物を多数合成して、これらを添加した不斉還元の実験結果から、還元型  $\text{NADH}$  (1)のジヒドロピリジン環と添加物芳香環との間に電荷移動錯体型の電子的相互作用が働いており、これまた遷移状態錯体の不斉環境の形成に与っていることを証明した。

### 論文審査の結果の要旨

酵素反応にみられる温和な条件下でのすぐれた加速性と立体特異性とは、合成化学の見地からも興味深い反応特性で、酵素モデル反応研究の関心はこれら二点に集中している。生体反応の基本的過程である酸化還元脱水素酵素の反応に於いても、その加速性の起源の解明は動力学的手法によってかなり達成されているが、もう一つの特性である立体特異性の由来に就いては本質的な研究は行なわれていず、ほとんど何の手がかりもない。

著者は、アルコールデヒドロゲナーゼの立体特異性を支配する要因を、 $\text{NADH}$  のキラルなモデル化合物を用いる不斉還元によって立体化学的に解明し、併せて酵素反応に匹敵する立体選択性をもつ不斉還元法の新規開発を意図した研究を行ない、以下の成果を収めた。

糖を不斉源とする 1,4-ジヒドロニコチンアミドを用いるイミニウム塩の不斉還元では、糖の立体配置と光学活性生成物の立体化学との相関のほか、糖 OH のアセチル化によって立体経路が逆転することを見出し、これら不斉源としての糖類は単に立体効果のみならず電子的相互作用によっても立体経路に重要な影響を与えることを指摘した。

OH の静電的効果が期待できる  $\text{NADH}$  のキラルな新誘導体 (1'S, 2'S)-N-2'-(1'-フェニル-1', 3'-プロパンジオール)-N<sub>1</sub>-n-プロピル-1, 4-ジヒドロニコチンアミドでベンゾイルギ酸メチルを不斉還元した結果の立体化学的解析から、この過程が基質-Mg-還元型  $\text{NADH}$  の三者からなる遷移状態錯体を経由する成分反応と、還元の前進とともに系内に生成集積してくる酸化型  $\text{NAD}^{\oplus}$  が更に加わった基質-還元型-Mg-酸化型の錯体を経るものことからなることを実証した。とくに後者に於いては、還元型ジヒドロピリジン環と酸化型ピリジニウム環との間に電荷移動錯体型の相互作用が働き、これがカルバモイル側鎖に含まれる OH と Mg とのキレーションによって一層強化され、しかも不斉中心の特定のキラリティーのためにジヒドロピリジン環のジアステレオトピック面が特異的にブロックされることを証明した。

以上のように本論文は、キラルな  $\text{NADH}$  モデル化合物による不斉還元立体化学を通して、酵素反応の立体特異性の解明に寄与するものであり、生物有機化学に貢献するところが大である。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。