

氏 名	い 稲 ば 葉 よし 義 かず 和
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2390 号
学位授与の日付	平 成 13 年 7 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	生体触媒によるニトロアルケンの還元に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 時 任 宣 博 教 授 大 須 賀 篤 弘 教 授 林 民 生

論 文 内 容 の 要 旨

生体触媒を用いると穏和な条件下で容易に光学活性化合物を合成することができる。特に、パン酵母は取り扱いが容易であることから最も良く研究されている生体触媒であり、実際にさまざまな官能基を有する光学活性化合物がパン酵母を用いて合成されている。一方、ニトロ基を有する化合物は反応性が高いこととニトロ基が容易に他の官能基に変換できることから、ニトロ化合物は有機合成化学において重要な化合物である。ところが、光学活性なニトロ化合物を合成する方法はそれほど多くなく、特に、生体触媒を用いた新規な光学活性ニトロ化合物の合成法を開発することができれば、大変有意義なことである。さらに、反応機構に関する知見を得ることができれば、他のニトロ化合物に関しても生成物の立体化学や立体選択性を予測することができ大変有用である。

申請者は生体触媒としては取り扱いの容易さからパン酵母を中心として研究を行った。生体触媒を用いて光学活性ニトロ化合物を合成する手法として、ニトロアルケンの炭素—炭素二重結合の不斉還元を検討した。パン酵母を用いた炭素—炭素二重結合の不斉還元に関してはニトロ基と同様に電子求引性の置換基であるカルボニル基により活性化されているエノンの不斉還元が数多く報告されていた。そこで、このエノンの不斉還元をもとにしてニトロアルケンの還元に関して検討を行った。反応条件や基質特異性などに関してさまざまな検討を行った結果、パン酵母を用いたニトロアルケンの還元は基質特異性および立体選択性はエノンの場合とは全く異なっていることが明らかとなった。特に、申請者は三置換エノンはパン酵母を用いて還元することはできないが、三置換ニトロアルケンの炭素—炭素二重結合はパン酵母により還元され光学活性なニトロアルカンのジアステレオマー混合物を与えることを見いだした。

パン酵母を用いた三置換ニトロアルケンの還元の結果、得られた光学活性なニトロアルカンの絶対配置を決定するために、立体化学を保持したままニトロ基をアミノ基に還元し、得られた光学活性なアミンの塩酸塩から単結晶を得て X 線結晶構造解析を行った。その結果、得られた光学活性なニトロアルカンの絶対配置は基質であるニトロアルケンの幾何配置には関係なく全て β 位の絶対配置が *R* であることを明らかにした。この結果は以前に報告されたパン酵母を用いた β —二置換ニトロアルケンの還元と一致した。

パン酵母を用いたニトロアルケンの還元は立体選択性を決定する因子を明らかにするためにパン酵母中に含まれるニトロアルケン還元酵素を単離した。その結果、パン酵母中にはニトロアルケン還元酵素が三種類存在し、その内の一つはエノン還元酵素と同じであり、 α 、 β —二置換ニトロアルケン還元して *S* 体のニトロアルカンを与える酵素であることを明らかにした。残りの二種類のニトロアルケン還元酵素は NAD(P)H を補酵素として三置換ニトロアルケン還元することができ、両酵素ともに β 位の絶対配置が *R* であるニトロアルカンを高いエナンチオ選択性で与えることを明らかにした。また、パン酵母を用いて幾何配置の異なる三置換ニトロアルケン還元した結果と単離したニトロアルケン還元酵素を用いた重水中での反応の結果から、ニトロアルケン還元酵素はニトロ基ではなく β 位の置換基の大きさを認識して酵素内に基質を取り込み、補酵素からのヒドリドが付加する方向を規定していると考えられる。

以上の結果から、パン酵母を用いてニトロアルケン還元する際の反応部位のモデルを提案した。このモデルは α 、 β -二置換ニトロアルケン、 β -一置換ニトロアルケン、三置換ニトロアルケンと今までに報告されてる全てのパン酵母を用いたニトロアルケンの還元立体化学を説明できるモデルである。

論文審査の結果の要旨

近年、不斉合成化学は有機化学においてますます重要性を増しており、光学活性化合物を合成するために数多くの手法が報告されている。特に、生体触媒を用いると穏和な条件で容易に光学活性な化合物を合成できることから、今までに数多くの研究例があり、さまざまな官能基を有する光学活性化合物が生体触媒を用いて合成されている。ところが有機合成化学において重要な官能基の一つであるニトロ基を有する光学活性化合物の合成法に関してほとんど報告されていなかった。

申請者は生体触媒として最も代表的なパン酵母を用いた、新たな光学活性ニトロ化合物の合成法の開発に関する研究を行った。そして、パン酵母を用いると三置換ニトロアルケンの炭素-炭素二重結合を立体選択的に還元することができ、光学活性なニトロアルカンを与えることを明らかにしている。また、パン酵母を用いた不斉還元によって得られたニトロアルカンの立体化学を保持したままニトロ基をアミノ基に還元し、得られた光学活性なアミンの塩酸塩の単結晶を用いてX線結晶構造解析を行った。そして、パン酵母を用いた不斉還元による生成物のニトロアルカンの立体化学は β 位の絶対配置が*R*であることを明らかにした。さらに申請者はパン酵母中よりニトロアルケン還元酵素を三種類単離し、その内の一つがエノン還元酵素と同じであることを明らかにし、この酵素は α 、 β -二置換ニトロアルケン還元して α 位の絶対配置が*S*であるニトロアルカンを優先的に与えることを明らかにした。また、残りの二つのニトロアルケン還元酵素は、三置換ニトロアルケン還元することができ、両酵素とも β 位の絶対配置が*R*であるニトロアルカンを立体選択的に与えることを明らかにした。さらに単離した酵素を用いて重水中でニトロアルケン還元した結果より、全てのニトロアルケン還元酵素の反応機構は β 位に補酵素からのヒドリドが付加し、 α 位に水からのプロトンが付加するという機構を明らかにした。

申請者はこれらの結果から、パン酵母を用いてニトロアルケン還元する際の反応部位のモデルを提案した。そしてこのモデルは、現在までに報告されている全てのニトロアルケンのパン酵母による還元立体化学を矛盾無く説明することができる。さらに、このモデルを用いることで今までに報告されていないニトロアルケンのパン酵母還元立体化学を推定することができるので、このモデルの有用性は高い。

以上のように申請者は今までほとんど報告例のない分野であった生体触媒を用いたニトロアルケンの還元に関する分野において、数多くの新しい知見を提供し、さらに未知の反応の立体化学を予測することができる新たなモデルを提案している点でその業績は高く評価される。

よって申請者の研究は、博士(理学)の称号に値するものであることをみとめる。

なお、平成13年5月21日、に主論文および参考論文に報告されている研究業績を中心とし、これに関連した分野について口頭試問を行った結果、合格と認めた。