

**立教大学学術推進特別重点資金（立教 S F R）**  
**大学院生研究**  
**2005年度研究成果報告書**

<b>研究科名</b>	立教大学大学院			理学 研究科	化学 専攻
<b>指導教員</b>	所属・職名		氏 名		
	理学部化学科・講師		加藤 中英 印		
<b>自然・人文の別</b>	自然・人文		<b>個人・共同の別</b>	個人・共同 2名	
<b>研究課題名</b>	植物の物質変換能力とその選択性に関する研究				
<b>研究代表者</b>	在籍研究科・専攻・学年		氏 名		
	理学研究科・化学専攻・博士後期課程1年		宇月原 貴光 印		
<b>研究組織</b>	在籍研究科・専攻・学年		氏 名		
	理学研究科・化学専攻・博士後期課程1年		宇月原 貴光		
	理学研究科・化学専攻・博士前期課程2年		渡辺 智		
<b>研究期間</b>	2005		年度		
<b>研究経費</b>	500		千円		

**研究の概要** (200~300字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)

有機合成化学の大きなテーマの一つとして、光学活性化合物の高選択的合成（不斉合成）が挙げられる。これまでは、不斉合成を行う際に触媒として有機金属化合物を使用するのが一般的であった。しかしながら、この方法では立体選択性に限界があるばかりか、さらに有害な金属や有機溶媒を用いるため廃棄物を産出し環境汚染を引き起こすことが問題となってきた。

グリーンケミストリーを指向するために、研究者は以前より生物の力を積極的に利用した反応（生体触媒反応）を用い物質変換を試みてきた。本研究では、過酷な条件下で生存できる藻類(高温、酸性下で生存する紅藻類であるシアニディオシゾン等)を材料として物質変換の検討を行った。

**キーワード** (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)

[ 生体触媒 ] [ 立体選択性 ] [ 不斉還元 ]

## 研究成果の概要 (図・グラフ等は使用しないこと。)

はじめに

生体触媒を用いた有機合成は、環境面を考慮するとますます重要となっており、自然が生み出した巧妙な生体触媒を探しだし、有機合成に役立せるために様々な方法が開発されている。実際に、放線菌由来のニトリルヒドラーターゼによるアクリルアミドやニコチン酸アミドの生産などは工業化されている。一方、不斉合成法の開発は天然物や医薬品などの分野において大変重要であり、この目的にかなう生体触媒として、加水分解酵素、酸化還元酵素、アルドラーゼや脱炭酸酵素を用いた様々な反応が開発されてきている。その中でも、酸化還元反応は有機化学上非常に重要と考えられており、現在まで、微生物や微生物由来の酵素を用いたケトンやアルデヒドの不斉還元反応やアルコールの酸化反応が様々な研究者により報告されている。今回は、紅藻 (*Cyanidioschyzon merolae* 10D and *Candidium caldarium*) を用いた方法について検討した。

*Cyanidioschyzon merolae* 10D とは紅色植物門 Rhodophyta 紅藻綱 Rhodophyceae チリチモ目 Porphyridiales、属名は「分裂するイデユコゴメ」の意味として知られている。種小名はイデユコゴメ類の研究者 Merola にちなんで名付けられた。イデユコゴメ類は世界各地の高温強酸性温泉に生息する単細胞で原始的な紅藻で、日本では草津温泉のイデユコゴメ (*Cyanidium caldarium*) が特に有名である。シアニディオシゾンはいデユコゴメに近縁でさらに原始的と考えられている紅藻で、イデユコゴメ類の中では珍しい種でありイタリアの温泉に生息している。1つの細胞に、核、ミトコンドリア、葉緑体が1つずつという単純な構造をしており、光により細胞分裂を同調させることで、ミトコンドリアと葉緑体の分裂も同調させることができる。また既にミトコンドリアと葉緑体のゲノム全塩基配列がわかっており、核ゲノムについても当立教大学理学部生命理学科の黒岩常祥教授らによってゲノムプロジェクトが遂行され 100% 解読に成功している。

これらの紅藻は増殖しやすく、特殊な環境下で生息しているため (4 °C、pH 2.5) 雑菌が入りにくい。また、非天然基質のケトンに対しても還元能力が非常に高いために、有機合成に適している。

*Cyanidioschyzon merolae* 10D and *Cyanidium caldarium* を用いたアセトフェノン誘導体の還元

ケトンの不斉還元は、生体触媒法、化学法を問わず、光学活性なアルコールを得る方法として広く研究されている。今回、これらの紅藻を用いてモデル化合物としてアセトフェノン誘導体を変換したところ基質は還元され相当する (S) 体のアルコールが優先的に得られた。また、エナンチオ選択性は用いた基質に対して良好な結果を得た (選択性 74 - 98%)。ただし、4'-メトキシアセトフェノン、4'-メチルアセトフェノンに対しては選択性の低下がみられ、バレロフェノン、ヘキサノフェノン、ヘプタノフェノン、オクタノフェノンに至っては反応が進行しなかった。反応が進行しない原因は基質の溶解性が問題であると考えられる。結果の一部を以下に示す。

基質	収率	選択性
<i>p</i> -Fluoroacetophenone	50%	74%
<i>p</i> -chloroacetophenone	71%	96%
<i>p</i> -Bromoacetophenone	92%	98%
<i>p</i> -Methoxyacetophenone	13%	6%
<i>p</i> -Methylacetophenone	36%	16%
Acetophenone	28%	82%
Propiophenone	53%	78%
Valerophenone		反応せず
Hexanophenone		反応せず
Heptanophenone		反応せず
Octanophenone		反応せず

## 研究成果の概要 つづき

疎水性ポリマー存在下におけるアセトフェノン誘導体の還元

反応が進行しない原因は基質の溶解性が問題であると考え、酵素タンパクに対して作用が穏やかな媒体を(疎水性ポリマー)用いることを計画した。疎水性ポリマーを反応系中に入れると基質は疎水性ポリマーに吸着し、水中の基質濃度は低くなる。従って、基質の溶解性を向上させるために有機溶媒を使った場合と同様の効果が期待される。先の実験では、バレロフェノン、ヘキサノフェノン、ヘプタノフェノン、オクタノフェノンは反応が進行しなかった。しかし、この系に疎水性ポリマーである Amberlite™ XAD-7 を添加すると反応が進行し、バレロフェノンの場合では、収率 69%、不斉収率 83% となった。他の基質も同様に XAD-7 の添加により収率、不斉収率ともに改善された。なお、アルキル鎖(カルボニル側鎖)が長くなるほど選択性の低下がみられた。これは、酵素に対する基質の立体障害が原因ではないかと考えられる。結果を以下に示す。

基質	収率	選択性
Valerophenone	69%	83%
Hexanophenone	69%	54%
Heptanophenone	71%	47%
Octanophenone	44%	42%

Cyanidioschyzon merolae 10D and Cyanidium caldarium を用いたカンファーキノンの還元

生体触媒によるケトンの不斉還元はキラルなアルコールを生成するため、大変重要な有機合成法であり、キラルな  $\alpha$ -ケトアルコールは光学活性な天然化合物の合成上に有用で重要な中間体である。今回、ジケトンであるカンファーキノンを基質として用い紅藻による変換を試みた。

カンファーキノンを紅藻に作用させた場合、立体障害の少ないカルボニル基が還元され、基質特異的にヒドロキシ化合物が立体選択的に得られ、(+)-カンファーキノンの場合では(-)-(3S)-ヒドロキシカンファーが 84% の生成比で得られた。

ステロイドのケトンの還元

立体選択性と位置選択性のための重要な基質としてステロイドケトンの還元は広く研究されている。生体触媒や一般に知られている還元試薬を用いた反応では 3- $\beta$  体が得られることが現在まで報告されている。しかし、紅藻を用いて、アンドロスタン-3,17-ジオンの反応を行ったところ 3- $\alpha$  体が 76% の比率で優先的に得られた。

まとめ

光合成生物の利用は環境にきわめて優しい。これまで不斉還元のための生体触媒として利用されてきたもののほとんどは従属栄養の微生物である。そのため、それらを培養するのは炭素源として糖などを必要とする。一方、光合成生物は大気中の二酸化炭素を炭素源として利用するため生体触媒として用いれば二酸化炭素の削減と有用物質の生産の両方が同時に可能である。このように、生体触媒は、環境にやさしい試薬であり、また、その反応は温和な条件で行え、副生成物が生成しにくいなどの利点があるため、今後、金属触媒を用いたり、厳しい条件を必要とする反応にかわり、有機合成に役立つことが期待できる。

最後に、紅藻をご提供していただいた生命理学科の黒岩常祥教授。また、本研究にご協力頂いた生命理学科の三角修己博士(生研機構研究員)に深く感謝の意を表します。

なお、これらの結果は、題目“Reduction of various ketones by red algae”として Tetrahedron: Asymmetry に in press された。