

氏名 松田知子
 学位(専攻分野) 博士(理学)
 学位記番号 論理博第1380号
 学位授与の日付 平成12年3月23日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文題目 Asymmetric Reduction of Ketones by *Geotrichum candidum*
 (チチカビによるケントの不斉還元法の開発)

論文調査委員 (主査) 助教授 中村 薫 教授 林 民生 教授 大須賀篤弘

論文内容の要旨

本論文では生体触媒を用いた不斉還元における新規立体制御法の開発を行っている。有機合成化学の大きなテーマの一つに光学活性化合物の高選択的合成がある。光学活性化合物の不斉合成には化学法と生体触媒法があるが、現在主流となっているのは化学法であり、生体触媒による光学活性化合物の合成研究は立ち後れており、新しい実用的な方法の開発が望まれている。

本論文では、チチカビのアセトン処理菌体を生体触媒として用いると、種々のケトンが非常に高い立体選択性で不斉還元され、また、その還元系は広い基質特異性を持つことを見いだした。さらに、本酵素反応において基質の一部の水素をフッ素に変えると、還元立体選択性が全く逆転する事を見いだした。

以下にその成果を要約する。

1. 生体触媒としてチチカビの生菌体を用いてアセトフェノンを還元すると、(R)-1-フェニルエタノールが収率52%で生成し、その不斉収率は28%と低いものであったが、生菌体をアセトンで処理をする事により得たアセトンパウダーを生体触媒として反応に用い、補酵素(NAD⁺もしくはNADP⁺)および添加アルコール(2-アルカノールもしくはシクロペンタノール)を反応系に加えると、収率および不斉収率が大幅に改善され、立体選択的還元が達成された。また、この反応系によりアセトフェノン誘導体、2-アルカノール、およびβ-ケトエステル等の種々のメチルケトンの還元を行うと99%以上の不斉収率で対応する、S体のアルコールが高収率で得られた。本反応系の特色は、基質特異性の広さと立体選択性の高さである。これほど多くの基質をすべて99%の不斉収率で還元出来た例は今までには見あたらない。

2. フッ素原子を有機化合物へ導入することにより、様々な興味深い物理的、化学的、および、生化学的性質が生み出されている。フッ素が不斉還元におよぼす影響を調べるために、基質としてトリフルオロアセトフェノンを選び、アセトフェノンの還元と全く同じ条件で還元した。すると、アセトフェノンの還元で得られるアルコールとは逆の立体配置をもつアルコールが得られた。また、直鎖脂肪族ケトンの還元においても同様に立体選択性の逆転現象が観測された。本反応の反応機構を調べ、ハロゲン原子が酵素反応に与える影響を調べるために、アセトフェノンのα位をフッ素や塩素もしくはメチル基で置換した基質を本システムにより還元し、その還元における立体選択性の違いについて比較検討した。水素とフッ素や塩素との相違点は大きさと電気陰性度であるために立体的な要因と電子的な要因について調べた。最初にトリフルオロメチル基の立体的な効果を調べるために、α位をメチル基で置換したプロピオフェノンやイソブチロフェノンを本システムにより還元した。その結果、メチル基の置換により反応性は低下したが、生成したアルコールの立体配置は、アセトフェノンの場合と同じであった。つまり、立体配置の逆転現象は、トリフルオロメチル基の立体的な効果のみによるものではないことがわかった。次に、トリフルオロメチル基の電子的な効果について調べるために、α位のハロゲン(フッ素もしくは塩素)の数を次第に増加させ、モノフルオロアセトフェノン、ジフルオロアセトフェノン、モノクロロアセトフェノン、ジクロロアセトフェノン、モノクロロジフルオロアセトフェノン等の還元を行った。その結果、α位のハロゲンの数を増すに従って、立体選択性はアセトフェノンからトリフルオロアセトフェノンに対する立体選択性へと移行した。つまり、トリフルオロメチル

ケトンとはメチルケトンとは逆の立体配置を持つアルコールに還元されるという現象は、ハロゲンの電子的な影響によるものであると解明された。また、酵素系について調べた結果、メチルケトンとトリフルオロメチルケトンは異なる酵素により還元されていることが見いだされた。

現在、問題となっているダイオキシンについてもハロゲンの置換していないものは無害であるのに対して、塩素が4個置換しているものは非常に有害であることが知られている。本反応系においては、基質がハロゲン化されるに従って還元立体選択性が変化することを見い出しており、ハロゲンの置換が生体高分子に及ぼす影響が明らかになったことは非常に意義深い。

論文審査の結果の要旨

光学活性化合物は医薬品の原料になるだけでなく、強誘電性液晶にも使われており、その用途はこれからますます広がると思われる。現在までのところ、光学活性化合物を合成する主な手段である不斉合成においては、化学法が主として研究されており、生体触媒を用いた方法は少なく、開発が期待されている。

申請者は生体触媒を用いた新規立体制御法の開発を目的とし研究を行ない、次に示す成果を得た。

まず、申請者は新しい不斉還元系を見出した。生体触媒としてチチカビの生菌体を用いてアセトフェノンを還元すると、(R)-1-フェニルエタノールが生成し、その不斉収率は28%と低いが、生菌体をアセトンで処理する事により得られた粉末のアセトンパウダーを反応の生体触媒として用いて、補酵素および添加アルコールを反応系に加えると、収率および不斉収率は大幅に改善され、立体選択的還元が達成されることを見出した。また、この反応系は、アセトフェノン誘導体、2-アルカノン、および β -ケトエステル等の多くのケトンの不斉還元にも適用可能であることが分かり、実用的な不斉還元反応の開発に成功した。次に、申請者は生体触媒の反応におよぼすハロゲン置換の影響を調べた。フッ素が不斉還元におよぼす影響を調べるために、基質としてトリフルオロアセトフェノンを選び、アセトフェノンの還元と全く同じ条件で還元した。すると、アセトフェノンの還元で得られたアルコールとは逆の立体配置をもつアルコールが得られた。また、直鎖脂肪族ケトンの還元においても同様に立体選択性の逆転現象が観測された。本反応の反応機構を調べるために、アセトフェノンの α 位をフッ素や塩素もしくはメチル基で置換した基質をアセトンパウダーシステムにより還元し、その還元における立体選択性の違いについて比較した。その結果、トリフルオロメチルケトンはメチルケトンとは逆の立体配置を持つアルコールに還元されるという現象は、ハロゲンの電子的な影響によるものであると解明した。

さらに申請者は、アセトンパウダーの中に存在する酵素を分離して、酵素系についての反応を調べた結果、メチルケトンとトリフルオロメチルケトンは異なる酵素により還元されていることを見いだした。

以上、申請者は、微生物を用いた非常に選択性が高い不斉還元法を開発し、その立体制御の機構を調べ、また、フッ素や塩素原子が生体触媒反応に与える影響について体系的に研究を行った。その成果によって新分野を開拓し、有機化学、有機合成化学、ならびに生体触媒化学に多大な貢献をしたと言える。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、本論文に報告されている研究業績を中心に参考論文の内容、ならびにこれに関連した研究分野について口頭試問を行った結果、合格と認めた。