

| | |
|----------|--------------------------|
| 氏名 | ふじ い みき お 藤 井 幹 雄 |
| 学位(専攻分野) | 博士(理学) |
| 学位記番号 | 論理博第1407号 |
| 学位授与の日付 | 平成14年7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 | 生体触媒を用いた光学活性2級アルコールの不斉合成 |

(主査)
論文調査委員 教授 時 任 宣 博 教授 林 民 生 助教授 中 村 薫

論 文 内 容 の 要 旨

光学活性化合物は医薬品、農薬や食品などの分野で必要性が年々高まっている。生体触媒を用いた不斉合成は生体触媒自身が生分解性に富み、反応条件が穏和なためにグリーンケミストリーの立場から医薬品などの合成に積極的に取り入れることが強く望まれている。とりわけ光学活性2級アルコールは官能基変換が容易で様々な光学活性化合物に誘導できるので、その合成法の開発は重要な課題である。生体触媒を使って光学活性2級アルコールを合成する方法は微生物によるケトンの不斉還元やリパーゼによるラセミ体アルコールの光学分割がよく利用されている。ところが、ケトンの微生物還元では一般に生成物の不斉収率が低く、光学分割では光学活性アルコールの収率が50%を超えないため、どちらの方法も改善の必要がある。申請者は生体触媒を利用した効率的な変換法の開発を目指し研究を行った。

微生物を用いたケトンの不斉還元は、単離酵素を用いた還元と比較すると基質特異性が広く、また高価な補酵素の添加を必要としないので有機合成に応用し易い。しかしながら、微生物には(S)-体と(R)-体のそれぞれを与える酵素が含まれるため、一般には得られる生成物の不斉収率が低いという欠点も併せ持っている。したがって、不斉収率の低さが改善できれば実用的な不斉合成反応になる。例えば、微生物還元を有機溶媒中で行うと反応の立体制御が可能であるだけでなく、基質濃度を高められるなどの利点があるが、有機溶媒で微生物が失活することが多いために還元の収率が著しく低下する。そこで、有機溶媒の代わりに疎水性樹脂 Amberlite XAD-7 を利用することで有機溶媒の利点を生かし欠点を取り除くことができると考え反応系中への XAD-7 の添加を検討した。実際に XAD-7 の反応系中への添加はチチカビ (*Geotrichum candidum* IFO 4597) による種々のケトエステル、芳香族ケトンと脂肪族ケトンの還元における立体選択性を大幅に改善し、高い不斉収率 (>95% ee) で (S)-アルコールを合成することができた。例えば、*G. candidum* IFO 4597 によるオクタン-2-オンの還元では、XAD-7 を添加しない場合は (S)-オクタン-2-オールが36%収率および60% ee で得られたが、XAD-7 を添加すると82%収率および>99% ee に向上した。

この立体選択性の変化は (S)-アルコールを与える (S)-酵素が (R)-酵素に比べ小さい K_m 値を持つため、XAD 添加により水層の基質濃度が著しく低下した条件では、(S)-酵素のみが働き (S)-アルコールを立体選択的に与えるためであると結論づけられる。本立体制御法は揮発性の有機溶媒を使用せず、XAD-7 が繰り返し利用できることや、不斉収率および化学収率の大幅な向上が期待できる。

光学異性化はラセミ体アルコールを100%収率、100%ee で光学活性アルコールに変換でき、最大収率50%の光学分割に比べて原子利用率はるかに高い方法である。しかしながら、現在のところ光学異性化を円滑に行える微生物の報告例は少ない。申請者は、光学異性化を触媒する微生物と異性化の反応条件を種々検討したところ、*G. candidum* IFO 5767 による好気性条件下での反応が最も良好な結果を与えることを見出した。この結果、種々のラセミ体芳香族2級アルコールやβ-ヒドロキシエステルを (R)-アルコールに高い不斉収率と高い収率で変換できた。また、光学異性化の反応経路は (S)-アルコールからケトンへの可逆的な酸化と生成したケトンから (R)-アルコールへの不可逆的な還元の2段階の反応であることも種々の検討により明らかにした。

本研究により、ケトンの不斉還元立体制御法として疎水性樹脂 Amberlite XAD-7 を添加する方法と *G. candidum* IFO 5767 によるラセミ体アルコールの光学異性化が開発され、両反応ともに高い不斉収率と収率で光学活性アルコールを与えることを示した。また、これらの反応は原子利用率が高く実用的な反応であることを示すことができ、医薬品などの合成への応用が期待できる。

論文審査の結果の要旨

グリーンケミストリーの立場から生体触媒を利用した不斉合成は医薬品などの合成に積極的に取り入れることが強く望まれている。生体触媒を使い光学活性 2 級アルコールを合成する方法では微生物によるケトンの不斉還元やリパーゼによるラセミ体アルコールの光学分割が利用されている。ところが、ケトンの微生物還元では生成物の不斉収率が低いため、再結晶などの操作により光学純度を上げなくてはならず、また光学分割では光学活性アルコールの収率が 50% を超えないため、原料の半分は廃棄されるか、ラセミ体へ変換されなければならない。申請者は生体触媒を利用した不斉合成における以上の問題を解消し、効率的な変換法の開発を行った。

申請者は、微生物還元を用いたケトンの不斉還元における低い立体選択性の改善法として疎水性樹脂 Amberlite XAD-7 を利用することを検討した。その結果、Amberlite XAD-7 の反応系中への添加はチチカビ (*Geotrichum candidum* IFO 4597) による種々のケトンの還元で不斉収率を大幅に向上させ、高い不斉収率 (>95% ee) で (*S*)-アルコールを合成することに成功した。特に、オクタン-2-オンの還元では、Amberlite XAD-7 を添加しない場合と比較して、収率と不斉収率が大幅に向上し、>99% ee で (*S*)-オクタン-2-オールを合成した。このような単純ケトンの還元は化学的な手法では困難であり、本反応が光学活性脂肪族アルコールの合成に有効であることが示された。また、立体選択性の制御機構は、種々の検討から疎水性の基質が XAD-7 に吸着し水層の基質濃度が極端に小さくなり、微生物中の K_m 値の小さい酵素のみが働いて (*S*)-アルコールを立体選択的に与えることを解明した。本立体制御法は揮発性の有機溶媒を使用せず疎水性樹脂を繰り返し利用できることや、収率が向上が期待できるためグリーンケミストリーの基準に沿った方法である。

次に申請者はラセミ体アルコールの光学異性化について研究した。光学異性化はラセミ体アルコールを 100% 収率、100% ee で光学活性アルコールに変換でき、最大収率 50% の光学分割に比べ原子利用率ははるかに高いが、現在のところ光学異性化を円滑に行える微生物の報告例は少ない。申請者は、光学異性化を行える微生物と反応条件を種々検討した。その結果 *G. candidum* IFO 5767 による好気性条件下での反応が円滑に進行することを見出し、種々の (*R*)-アルコールを高い不斉収率と高い収率で得ることができた。光学異性化の反応経路は (*S*)-アルコールからケトンへ可逆的に酸化され、生成したケトンから (*R*)-アルコールへ不可逆的に還元される 2 段階の反応であることを明らかにした。

本研究により、ケトンの不斉還元立体制御法とラセミ体アルコールの光学異性化が開発され、光学活性アルコールの新規合成法が開発され、得られた光学活性アルコールは、医薬品などの有機合成へ応用が期待できる。申請者の本研究の成果は、生体触媒化学ならびに有機合成化学の分野の発展に大きく貢献するものであり、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と認める。

なお、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て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。