

氏 名 ^{きた}北 ^{やま}山 ^{たかし}隆
 学位(専攻分野) 博 士 (理 学)
 学位記番号 論 理 博 第 1342 号
 学位授与の日付 平 成 10 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 Asymmetric Syntheses with Microbes and Total Syntheses of Bioactive Substances
 (生体触媒を用いた不斉合成および有用生理活性物質の合成研究)
 (主査)
 論文調査委員 教 授 大 野 惇 吉 教 授 鈴 木 仁 美 教 授 林 民 生

論 文 内 容 の 要 旨

申請論文は、有機合成上有用な不斉化合物を生体触媒を用いて効率よく合成し、そこで得たキラルビルディングブロックを利用して有用な生理活性物質の合成を達成したものである。本論文は、微生物による不斉還元および水酸化による不斉フタリド合成を行った主論文1と、短鎖の不斉二トロアルコールの合成、およびそれを用いて複数の昆虫フェロモンの合成をおこなった主論文2とから構成されている。

主論文1：微生物を利用した3-アルキルフタリド誘導体の不斉合成

3-アルキルフタリドは生薬として古くから知られており、セリ科植物中に多く見られる。そこに存在する(S)-3-ブチルフタリドが血管弛緩作用を有する上、その誘導化によって得られる(S)-3-オクチルフタリドが強い生理作用を有することを申請者は見出した。その興味深い骨格を有する不斉フタリドを簡便に合成することは重要な課題である。申請者はこの化合物をターゲットとして、微生物を用いた不斉還元および不斉水酸化反応を確立した。即ち、微生物を用いた2-アセチル安息香酸の不斉還元の検討により、*Geotrichum candidum* IFO 34614に強い還元活性があることを見出し、(S)-3-メチルフタリドを収率92%、99%ee(鏡像体過剰率)で得ることに成功した。しかし、長い炭素鎖を有するアシル安息香酸では、反応が全く進行しない。これが本反応の欠点であるため、申請者は2-アルキル安息香酸のベンジル位での不斉水酸化について検討した。そこで申請者は、培養時にインデューサーとして2-メチル安息香酸を添加することで不斉水酸化活性をもつ酵素の誘導に成功し、*Pseudomonas putida* ATCC 12633が有効であることを見出した。その結果、2-エチル安息香酸、2-ペンチル安息香酸、および2-ノニル安息香酸からそれぞれ(S)-3-メチルフタリドを収率80%、99%ee、(S)-3-ブチルフタリドを収率12%、99%ee、そして(S)-3-オクチルフタリドを収率10%、99%eeで得ることに成功した。不斉水酸化はいわゆる官能基をもたない基質に酸素を直接導入できるため、実質的な合成法として価値がある。このように鎖長の異なる直鎖アルキル基に対して不斉水酸化を高立体選択的に導入した例は類がなく、実用的な手法を提唱したものと言える。

主論文2：キラルな二トロアルコールを利用した *Bactrocera nigrotibialis*, *Andrena wilkella* および *Andrena haemorrhhoa* F のフェロモンの合成

ニトロ基は強い電子吸引力を有する活性な官能基である。従って、不斉な二トロアルコールは様々な生理活性物質に容易に変換され得る有用な物質である。申請者は、ラセミ体の1-ニトロ-2-プロパノールからリパーゼAmano AKを用いたトランスエステル化によって(S)-1-ニトロ-2-プロパノールが合成できることを明らかにした。申請者はさらに、この基質をキラルビルディングブロックとして、様々な昆虫フェロモンの合成を行った。具体的には(S)-1-ニトロ-2-プロパノールの水酸基を(1) TBDMS保護し、(2)メチルビニルケトンのマイケル付加による増炭反応をおこない続いてこの生成物を(3)1-クロロ-3-テトラヒドロピラニルオキシペンタンと縮合させた後に、(4)酸中で脱保護環化をおこなった。これら一連の反応において申請者は、環形成時のアノマー効果と、光学活性メチル基の立体配置の熱力学的安定化による多点制御を達成し、ミバエ (*Bactrocera nigrotibialis*)の性フェロモンである(2S, 6R, 8S)-2-エチル-8-メチル1, 7-ジオキサスピロ

[5.5]ウンデカンを経収率15.1% (既知法2.3%) で合成することに成功した。さらに、1-ニトロ-2-プロパノールの絶対配置の決定もおこなった。同様に、(1)メチルビニルケトンのマイケル付加物と(2)3-テトラヒドロピラニロキシブタン酸エチルを縮合させた後、(3)酸中で脱保護環化して、蜂の一種である*Andrena wilkella*の性フェロモンである(2S, 4R, 6R, 8S)-および(2S, 4S, 6R, 8S)-2, 8-ジメチル-1, 7-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン-4-オールの前駆体となる(2S, 6R, 8S)-2, 8-ジメチル-1, 7-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン-4-オンを経収率16.9% (既知法6.5%) で合成した。さらに、蜂の一種である*Andrena haemorrhoa*Fの性フェロモンである(2S, 6R)-2-メチル-1, 7-ジオキサスピロ[5.6]ドデカンの合成にも成功した。このように、生体触媒を利用して得た不斉ニトロアルコールを出発物質として、従来知られている手法を大幅に凌ぐ天然化合物の合成法の開発に成功した。

論文審査の結果の要旨

生体触媒を利用した不斉合成は、金属触媒等を用いたいわゆる化学的手法による不斉合成に対して相補的な手法として利用されるまでに至っており、その技術の向上は有機合成化学上欠くことができないテーマとなっている。生体触媒は簡便に調製ができるため、「合成試薬」として反映されていくものと考えられる。申請者の研究はこのような問題意識を背景としたもので、生体触媒に培養微生物やリパーゼを用いて目的とするキラルビルディングブロック、特に不斉ベンジルアルコール及び不斉ニトロアルコールを合成し、その構造を軸として様々な有用生理活性物質の合成を中心に研究したものである。

3-アルキルフタリドはセリ科植物等から得られる生薬中に多く見られ、血管弛緩作用等、多くの生理作用を示す。これら誘導体の不斉合成をおこなうためにはその前駆体であるベンジルアルコールを高不斉収率で得る必要がある。申請者は、2-アセチル安息香酸の不斉還元を検討した結果、*Geotrichum candidum* IFO 34614に強い還元活性があることを見出した。すなわち、申請者は還元生成物の分子内環化反応によって(S)-3-メチルフタリドを収率92%, 99%ee (鏡像体過剰率)で得ることに成功した。しかし、この手法では長鎖のアルキル基を有するフタリドを得ることができない。そこで申請者は、2-アルキル安息香酸のベンジル位を不斉水酸化することを検討した結果、培養時にインデューサーとして2-メチル安息香酸を添加することによって*Pseudomonas putida* ATCC 12633に水酸化活性が発現することを見出した。その結果、(S)-3-メチルフタリドを収率92%, 99%eeで、(S)-3-ブチルフタリドを収率12%, 99%eeで、また(S)-3-オクチルフタリドを収率10%, 99%eeで得た。つまり申請者は、インデューサーを添加することによって不斉水酸化酵素を誘導し、無添加時の不活性な状態を克服することに成功した。不斉水酸化はいわゆる官能基をもたない基質に酸素を直接導入することができるため、実質的な有機合成法として価値がある。このように鎖長の異なる直鎖アルキル基に対して不斉水酸化を高立体選択的に導入した例は類がなく、その結果は明快であり高く評価できる。

ニトロ基は強い電子吸引力を有する活性な官能基である。従って、不斉ニトロアルコールは様々な生理活性物質に容易に変換し得る有用物質と見なすことができる。申請者はリパーゼAmanoAKを用いたトランスエステル化によって、(S)-1-ニトロ-2-プロパノールを高い不斉収率で得ることに成功している。この化合物を出発物質として、(1)メチルビニルケトンのマイケル付加による増炭反応に続く(2)1-クロロ-3-テトラヒドロピラニロキシペンタンとの縮合後、(3)酸中での脱保護環化をおこなった。これら一連の反応において申請者は、環形成時のアノマー効果と光学活性メチル基の立体配置の熱力学的安定化による多点制御を達成し、ミバエ(*Bactroceranigrotibialis*)の性フェロモンである(2S, 6R, 8S)-2-エチル-8-メチル-1, 7-ジオキサスピロ [5.5]ウンデカンを経収率15.1%で得た。本方法は、既知法での総収率(2.3%)を大幅に凌いでいる。また同時に、1-ニトロ-2-プロパノールの絶対配置の決定もおこなった。同様に、(1)メチルビニルケトンのマイケル付加物と(2)3-テトラヒドロピラニロキシブタン酸エチルの縮合後、(3)酸中で脱保護環化し、蜂の一種である*Andrena wilkella*の性フェロモンである(2S, 4R, 6R, 8S)-および(2S, 4S, 6R, 8S)-2,8-ジメチル-1,7-ジオキサスピロ[5.5]ウンデカン-4-オールの前駆体となる(2S, 6R, 8S)-2,8-ジメチル-1, 7-ジオキサスピロ [5.5]ウンデカン-4-オンを経収率16.9%で合成した。本化合物の既知法による総収率は6.5%である。さらに、蜂の一種である*Andrena hamorrhoea* Fの性フェロモンである(2S, 6R)-2-メチル-1, 7-ジオキサスピロ[5.6]ドデカンの合成にも成功した。このように、不斉ニトロアルコールの利用によって有用な生理活性物質を効率的に合成する手法を開発した結果も高く評価できる。

以上のように、申請者は生体触媒を用いた不斉水酸化による不斉ベンジルアルコールの合成、および不斉ニトロアルコールの合成に成功し、これらを用いて不斉3-アルキルフタリド、および複数の昆虫フェロモンの合成を行った。申請者が開発した方法により、直鎖アルキルベンジルアルコールの不斉水酸化法が確立され、更に不斉ニトロアルコールの有用性が体系化された点も高く評価できる。これらの成果は有機合成化学のみならず生物有機化学の研究分野に重要な貢献を成したと認めることができる。

従って、本申請論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値を有するものと認める。なお、主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、ならびにこれらに関連した研究分野について口頭試問をおこなった結果、合格と認めた。