

# 生物学的手法による有用キラル化合物の合成



近 松 啓 明

## 1. はじめに

微生物や酵素などの生物学的手法を用いて、ラセミ体基質を速度論的に光学分割したり、アキラルな基質に不斉を導入して光学活性体にする方法は可成古くから知られている<sup>1)</sup>。ところで、この反応は常温、常圧、中性と言った温和な条件下で行なえる省エネルギー反応であることや、立体特異性が高く、副生成物も無く純度の高い光学活性体が簡単に得られる省資源的な反応であるなど数数の利点を持っている。そこで近年、例えば光学活性アミノ酸やピレスロイド殺虫薬などの工業的な製法に利用されたり、また実験室的にもキラルシントンの優れた合成法の一つとして注目されるようになり、生理活性天然物などの合成過程の中に組み込んだ研究が活発に行なわれている<sup>2)</sup>。

著者らの研究室では、まず微生物変換反応における立体化学のなかに規則性を見出すべく研究を始めたが<sup>3)</sup>、そのうちに生物学的手法が一般的な中心性不斉のみならず、面性や軸性を持つ光学活性体の合成にも有用であることが分かってきた。

そこで本稿では、この手法の特徴をよく生かした一例として、メソ体またはプロキラル炭素を含むアキラルなジケトン類を基質に取り上げ、不斉導入による中心性、面性、軸性不斉光学活性体の合成について解説を加えることにする。

## 2. アキラルな対称ジケトン類の生物学的還元

プロキラル炭素を含む基質として先ず取り上げた *cis*-デカリン-2,7-ジオン(1)はアキラ

ル(Cs点群)であるが、半還元すると不斉が導入され中心性不斉を含むケトアルコールが生成する。これには四つの立体異性体が考えられる。しかし、極めて立体特異的な反応を用いると、基質の全量を何れか一つの光学活性ケトアルコールだけに変換することが可能である。

先ずウマ肝臓アルコール脱水素酵素(HLADH)による半還元を考えてみると、次の式に示されるように補酵素である還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)が基質に対して1モル当量必要である。



実際には高価なNADHを多量に使用出来ないので、補酵素を図1に示したようにエタノールなどで recycle すれば経済的に行なえる。但し、この時はジオールまで反応が進行するおそれがある。

合成スケールで実験したところ、反応はケトアルコールの段階で止まりジオールの生成は認

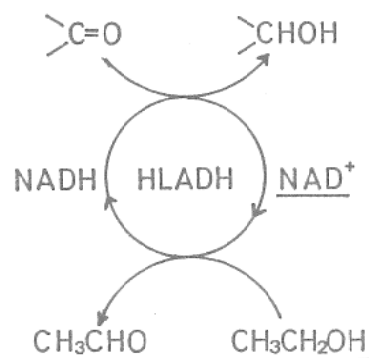
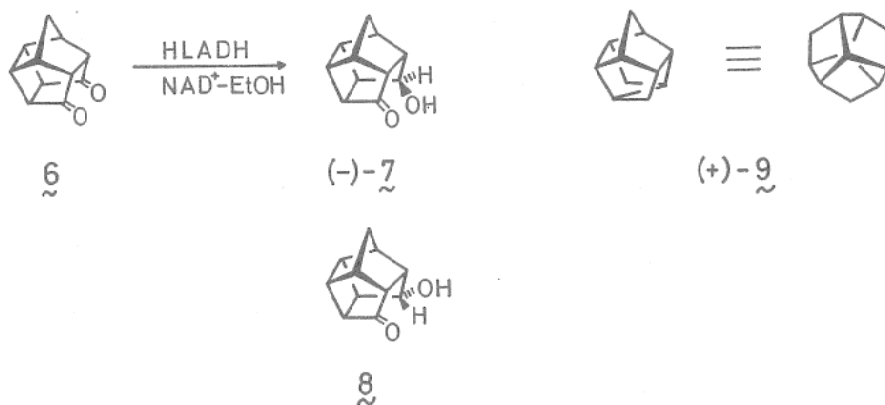
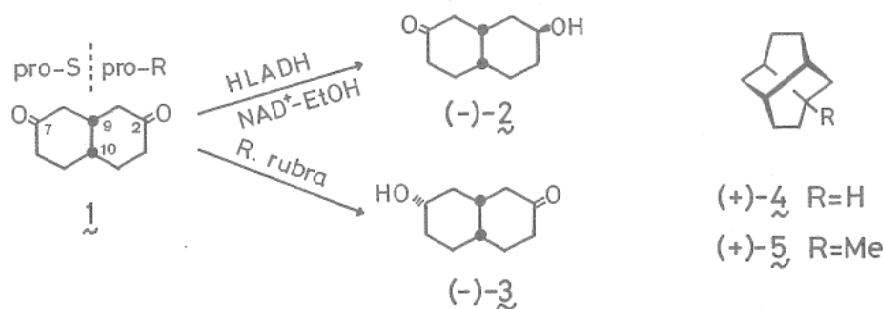


Figure 1 Co-enzyme recycling in HLADH-catalyzed preparation

\*近松啓明 (Hiroaki CHIKAMATSU), 大阪大学基礎工学部合成化学科, 教授, 理学博士, 有機化学



められず、光学純度100%の(-)-ケトアルコール(2)のみが高収率で得られた<sup>4)</sup>。このことは、基質分子中の二つのエナンチオトピックなカルボニル基のうち *pro-R* 側<sup>5)</sup>にある一方のみが酵素の活性部位に捕らえられ、しかもこのカルボニル基の *Re* 面より還元が起ることを示している。

(-)-(2)を用いてかご型炭化水素ツイスタン(4)の光学活性体の合成を行なった<sup>4)</sup>。

一方、ジケトン(1)を微生物 *Rhodotorula rubra* を用いて還元すると(2)のジアステレオマである光学活性ケトアルコール(3)が光学純度100%で得られた<sup>6)</sup>。この場合は HLADH 還元とは反対に *pro-S* 側にあるカルボニル基の還元が優先すると言う興味ある結果が得られた。

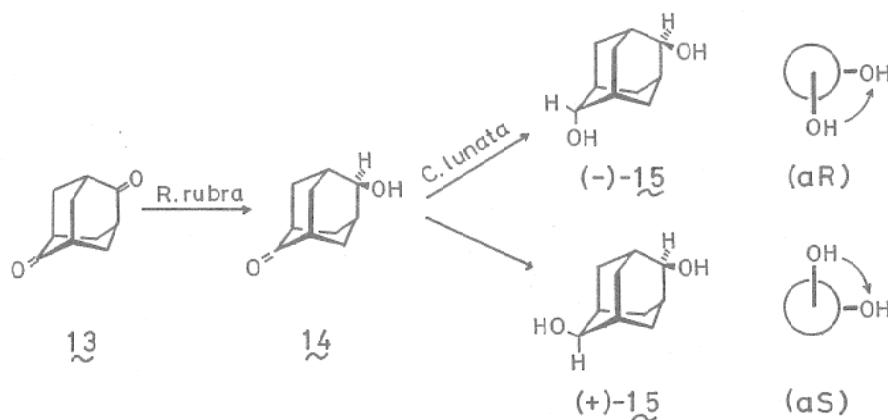
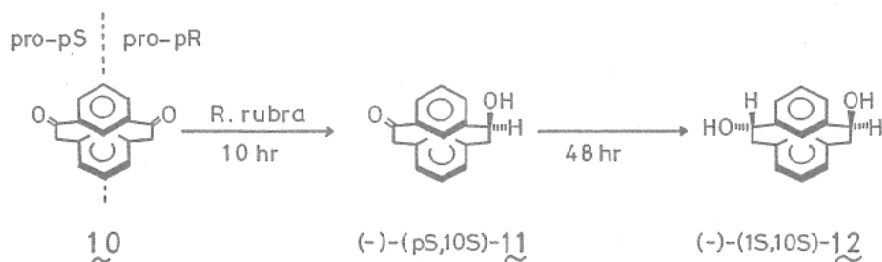
(1)の同族体である9-または10-メチル体についても生物学的還元を行なった結果、(-)-(2)に相当する同族体ケトアルコールを得た。それぞれの光学活性体より(+)-1-メチルツイ

スタン(5)が合成された<sup>7)</sup>。

また、五環性ジケトン(6)はメソ体であるが、HLADH 還元を行なうと期待通り基質のほぼ全量を(-)-*endo*-ケトアルコール(7) (光学純度73%)に変換出来た。この時も(8)などのジアステレオマやジオール類は全く生成しない。(-)-(7)は立体化学的に興味のあるトリスホモキュバン(9)の光学活性体の合成に用いられた<sup>8)</sup>。

次にメタシクロファン系ジケトン(10)について考える。もし還元の際にエナンチオトピックな二つのカルボニル基の間に区別が見られると面性不斉を持つ光学活性ケトアルコールの生成が期待出来る。

酵母 *R. rubra* を用いて還元すると基質は速やかに消失して先ず(-)-ケトアルコール(11) (光学純度100%)のみが得られた<sup>9)</sup>。このことは面性 *pro-R* 側にあるカルボニル基が優先して捕らえられた結果、面性 *S* で示される(11)



が生成したことを示している。

なお、還元は一旦(11)で止まるが、さらに反応を続けるとジオールまで進行した。ジオールは光学活性体(12)でありアキラルなメソ体ジオールの生成は認められない<sup>9)</sup>。

最後の例として取り上げるアダマンタン-2,6-ジオン(13)は $D_{2d}$ 点群に属するので、今までのジケトン類とは違って二つのカルボニル基はホモトピックな関係にあり、両者の区別はないし、半還元してケトアルコール(14)にしてもアキラル( $C_s$ 点群)である。しかし更に還元が進んだジオール(15)になると、軸性キラリティによる鏡像体が存在する。

ジケトン(13)を *R. rubra* で還元したところ、反応は(14)で止まってしまうが、不完全菌 *Curvularia lunata* で行なうと更に還元が進み、光学活性(-)-ジオール(15)(光学純度80%)を与えた<sup>10)</sup>。(15)は $M$ -ヘリシティを持ち、

その軸性の絶対配置は $R$ で示される。

特にこれらの軸性や面性不斉を持つ光学活性体については、生物学的方法を用いて合成出来ることを示した最初の例である。

### 3. おわりに

以上のように有機合成にとって魅力ある生物学的手法の一端を紹介した。一方、合成化学者にとって菌体の保存、滅菌、培養などの操作にはなじみが薄いため本法の普及が多少なりとも妨げられていることは否めない。しかし、今や微生物に由来する各種の酵素が安価に市販されるようになり、微生物や酵素の固定化も日常的に行なわれる上、合成に有利な有機溶媒中での反応の研究も緒についてきた<sup>11)</sup>。更に蛋白質工学による酵素の機能変換もやがては実用化されるであろうから、今後生物学的手法が有機合成に欠くことの出来ない方法として定着し、発展

するものと期待している。

本稿に紹介した研究の一部は中崎昌雄名誉教授の存任中に始めたものであり御指導に改めて厚く感謝する。

### References

- 1) 例えば 6-メチル-5-ヘプテン-2-オンのパン酵母による不斉還元: C. Neuberg und A. Lewite, *Biochem. Z.*, 91, 257 (1918).
- 2) a) "Biocatalysts in Organic Syntheses" ed by J. Tramper, H. C. van der Plas, and P. Links, Elsevier, Amsterdam (1985). b) "Enzymes as Catalysis in Organic Synthesis", ed by M. P. Schneider. Reidel Publishing, Dordrecht (1986). c) 「生物を利用する有機合成と有用物質の生産」, 有合化, 41, No11(1983). d) 藤沢 有, 伊藤俊夫, 伊藤敏幸, 有合化, 44, 517(1986).
- 3) 中崎昌雄, 近松啓明, 化学の領域, 31, 819 (1977).
- 4) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, and M. Taniguchi, *Chem. Lett.*, 1761 (1982).
- 5) プロキラル中心 C-9 に基づいて定義する.
- 6) H. Chikamatsu, M. Taniguchi, and T. Kanemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 2663 (1986).
- 7) 近松啓明, 金光高正, 橋本安弘, 日化, 351 (1987).
- 8) K. Naemura, T. Fujii, and H. Chikamatsu, *Chem. Lett.*, 923 (1986).
- 9) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, Y. Hirose, and T. Shimizu, *J. Org. Chem.*, 44, 1043 (1979).
- 10) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, M. Nishino, and H. Murakami, *J. Org. Chem.*, 46, 1151 (1981).
- 11) a) G. Kirchner, M. P. Scollar, and A.M. Klivanov, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 7072 (1985). b) A. Zaks and A.M. Klivanov, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 82, 3192 (1985).

