

氏名 宮 井 武 彦

学 位(専攻分野の名称) 博 士 (工 学)

学 位 授 与 番 号 博 乙 第 2332 号

学位授与の日付 平成 3 年 9 月 30 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 4 条第 2 項該当)

学 位 論 文 題 目 生体触媒を用いた不斉還元反応における立体制御に関する研究

論 文 審 査 委 員 教授 宇根山健治 教授 鳥居 滋 教授 宇高 正徳

教授 小林 昭雄 教授 森分 俊夫

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

生理活性物質や天然有機化合物のほとんどは、分子内に不斉炭素を持っており、その合成には光学活性な中間体であるキラルシントンが必要である。高い光学純度を必要とするキラルシントンの合成方法を確立するために、生体触媒反応の立体制御因子を解明し、次のような結論を得た。

パン酵母を用いた 2-アルキル-3-オキソ脂肪酸エステル還元では、基質の構造を変化させることにより、syn 体と anti 体を作り分ける手法の確立に成功した。さらに、パン酵母中よりその還元反応に関与している酵素を単離したところ、2 種類の酵素が関与していることが判明した。これらの酵素の立体選択性と反応速度パラメータから実際パン酵母還元で得られる生成物のジアステレオ選択性が簡単に計算することができた。その上、これらの酵素の一つは、(2R, 3S)-syn 体の生成物しか与えないことが明かとなり、この酵素を用いて高選択的な還元反応を行うことに成功した。そして、パン酵母還元においては、他の酵素をメチルビニルケトンで阻害することにより、立体選択性を変えることも可能となり、syn 体を選択的に得ることに成功した。

また、微生物の培養条件を変えることによって還元反応の立体選択性を変化させることができ、ナトリウムイオンが syn 選択性を向上するのに有効であることを見いだした。

最後に、*Geotrichum candidum* 由来のグリセリン脱水素酵素を用いて、3R 体のアルコールを得る手法として有効な反応系の開発に成功した。

論文審査の結果の要旨

生理活性物質や天然有機化合物のほとんどは分子内に不斉炭素を持っており、その合成には光学活性な中間体であるキラルシントンが必要である。近年、キラルシントン合成における触媒反応の活用が急速に進展しつつあるが、中でも酵素等生体触媒の優れた立体制御機能の活用が注目されている。しかし、生体触媒反応の立体制御因子は複雑であり、その解明は今までに充分になされていない。このような背景の下で、本研究は、生体触媒の種類、基質の構造並びに反応条件の3つの因子が、不斉還元における立体制御にどのような影響を与えるかを詳細に研究した結果に基づいて、不斉還元で高い選択性で目的物を合成するための指針を提案したものである。

本論文は、第1章 諸論と次の4章より構成されている。すなわち、第2章 パン酵母による2-アルキル-3-オキソ脂肪酸エステルのエナンチオ、及びジアステレオ選択的還元、第3章 パン酵母による2-アルキル-3-オキソ脂肪酸エステルの還元に対する酵素反応の機構の解明、第4章 微生物による2-アリル-3-オキソブタン酸エステルの還元、第5章 グリセリン脱水素酵素を用いたケトンの還元である。すなわち、パン酵母を用いた2-アルキル-3-オキソ脂肪酸エステルの還元では、基質の構造を変化させることにより、syn 体と anti 体を作り分けることが可能なこと、(2R, 3S)-syn 体の生成物のみを与える酵素を単離したこと、メチルビニルケトンに阻害剤に用いることにより立体選択性を制御することができること、さらに、ナトリウムイオンがsyn 選択性を向上させるのに有効であることを明らかにしている。結論として、本研究で得られた結果を基にすると、生体触媒を用い、カルボニル基の不斉還元反応を立体制御できることを述べている。

以上述べた如く、本論文は、生体触媒を用いる不斉還元における立体制御の問題を豊富な実験結果を基に解明しており、これらの成果は、学術上寄与するところが多く、また、光学活性アルコールの生体触媒を用いる工業的製法に関わる基礎データを提供するものである。よって、本論文を博士の学位論文に値すると認める。