



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | ハイブリッドプロセスによる光学活性理活性物質の製法に関する研究                                                                                                                 |
| Author(s)    | 西田, 卓生                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1997, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/40990">https://hdl.handle.net/11094/40990</a>                                                             |
| rights       |                                                                                                                                                 |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------|
| 氏 名           | にし だ たく お<br>西 田 卓 生                                      |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (工 学)                                                 |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 3 3 0 9 号                                             |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 9 年 5 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 名     | ハイブリッドプロセスによる光学活性生理活性物質の製法に関する研究                          |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 山 田 靖 宙<br>(副査)<br>教 授 小 林 昭 雄    教 授 村 井 眞 二 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、有機化学反応と生化学反応を組み合わせたハイブリッドプロセスを用いる光学活性生理活性物質の簡便な製法開発に関する研究成果をまとめたものであり、緒論、本文 4 章および総括から構成されている。

緒論では、本研究の背景をなす知見を概説し、本論文の目的と意義について述べている。

第 1 章では、*Streptomyces virginiae* に於いてヴァージニアマイシン生産を誘導する物質 NFX-2 の合成法の開発について述べている。立体選択的な分子内アルドール縮合反応を鍵反応とするラセミ体の NFX-2 の有機化学合成法と、酵素による光学分割を組み合わせたハイブリッドプロセスを開発し、本プロセスが、従来の合成法と比較して原料、工程数の面から、優れていることを明らかにしている。NFX-2 の天然品と合成品のヴァージニアマイシン生産誘導活性についても調べ、生理活性上からも NFX-2 の構造を確認している。

第 2 章では、狭心症および高血圧症の治療薬である光学活性体ジルチアゼムの有機化学的な製造工程の中に、理論収率 100% で光学活性体の合成が期待できる酵素法の導入を検討している。Methyl (RS)-2-chloro-3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropionate の微生物還元を検討し、本方法がジルチアゼムのエナンチオマーの製法として有用であることを明らかにしている。

第 3 章では、第 2 章に引き続き、ジルチアゼムの製法開発として、微生物還元法または複数の酵素が作用する微生物変換法により (2S, 3S)-2, 3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxy-phenyl)-1, 5-benzothiazepin-4(5H)-one が高収率で立体選択的に得られることを見出している。本ハイブリッドプロセスを用いることにより、ジルチアゼムを現在工業化されている方法と比較して高収率で製造することを可能としている。

第 4 章では、L-tryptophan および 5-hydroxy-L-tryptophan のハイブリッドプロセスを効率良く行うために、酵素反応の基質の簡便な有機化学的合成法を中心に検討している。1-Alkylindole の気相合成法および 1-alkylindole の脱アルキル化反応を開発し、indole の簡便合成法を確立している。さらに、この気相反応を利用した 5-hydroxyindole の合成も開発し、ハイブリッドプロセスの効率を上昇させている。

総括では、本研究で得られた成果を要約している。

## 論文審査の結果の要旨

光学活性な化合物は多くの分野で広く用いられており、高純度の光学活性体を取得する簡便な方法の開発が望まれている。本論文は、有機化学反応と生化学反応を組み合わせるハイブリッドプロセスにより光学活性な生理活性物質の製法の効率化を図ることを目的とした研究結果をまとめたもので、主な成果は次の通りである。

(1) 連続した3つのキラルセンターを一度に構築できる効率的な分子内アルドール縮合反応を見出し、これを鍵反応とする有機化学反応と、簡便な酵素反応とのハイブリッドプロセスを開発することにより、従来法に比べて極めて容易な光学活性放線菌自己調節因子 NFX-2 の合成を実現している。

(2) 狭心症および高血圧症の治療薬である光学活性なジルチアゼムの製法として、有機化学的な製造工程の中に、パン酵母による不斉還元法または *Bacillus sphaericus* による微生物変換法を組み込んだハイブリッドプロセスを開発し、現在工業化されている方法と比較して、本方法が収率面で優れていることを明らかにしている。また、ジルチアゼムのエナンチオマーの製法として *Mucor ambiguus* を用いる微生物還元反応を利用したハイブリッドプロセスも開発している。

(3) *N*-Alkylaniline 類と ethylene glycol の気相反応により、一段階で 1-alkylindole 類を合成する方法を開発している。また、従来の化学反応では困難と考えられていた 1-alkylindole の脱アルキル化反応も気相反応を利用することにより可能としている。これらの2つの反応の開発により、複雑な原料と煩雑な工程を必要としていた indole および 5-hydroxyindole が簡便に合成できるようになり、これらを基質とした酵素反応とのハイブリッドプロセスにより L-tryptophan および 5-hydroxy-L-tryptophan が効率よく得られることを明らかにしている。

以上、有機化学的手法と生化学的手法を相補的に組み合わせた新たなハイブリッドプロセスを開発することによって、光学活性な生理活性物質である NFX-2、ジルチアゼム、L-tryptophan および 5-hydroxy-L-tryptophan を従来法に比べて簡便な方法で効率的に製造することが可能となり、その有用性を明らかにしたものであり、医薬品をはじめとする生理活性を有する光学活性な有用物質、あるいはそれらの合成中間体などの実用的な生産の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。