総合論文

微生物，酵素反応により得た光学活性物質を利用する 生理活性物質の新規合成法の開発

大 橋 武 久*・長谷川 淳 三*

New Syntheses of Physiologically Active Compounds using the Chiral Synthons Produced by Microbial or Enzymatic Reactions.

Takehisa OHASHI* and Junzo HASEGAWA*

The combination of microbial or enzymatic reactions and organic syntheses is effective for preparation of various physiologically active compounds. New preparative methods of versatile optically active compounds by microbial oxidation, microbial reduction and enzymatic hydrolysis are described and their utilization on the syntheses of several physiologically active compounds (angiotensin converting enzyme inhibitor, intermediate of β -lactam antibiotic syntheses, β -adrenergic blocking agents etc.) are described.

1. はじめに

微生物や酵素を利用してアミノ酸，核酸，有機酸あるいは抗生物質などを効率的に生産することは古くから行われて来ているが，最近，有機合成に微生物や酵素反応を組みこんで光学活性生理活性物質などを，効率的に生産する研究も活発に行われるようになった。これは生物を対象にその効果が期待される医薬，農薬，香料といった化合物の生産において，生物の作用部位により適合した立体構造を有する，より活性の高いものを求められる機会が多くなったという背景に基づく結果である。微生物や酵素反応の最大の利点は，反応が立体選択的に進行する点であり，この特徴と有機合成反応の汎用性や効率性を組み合わせて，求める光学活性物質を経済的に生産する方向は時代の要求に沿ったものといえる。この分野の研究は，合成化学者も含めて多くの研究者らにより広範に行われており多くの成果が発表されている¹⁻¹⁰⁾。

本稿では，著者らが検討して来た，微生物的酸化反応，微生物的還元反応および酵素的不斉加水分解反応による光学活性化合物の調製と，それらを用いた医薬を中心と

する有用光学活性物質の新規合成法の開発について紹介する。

2. 微生物的酸化反応の利用

2.1. 光学活性 β -ヒドロキシ酸¹¹⁻¹⁷⁾ 光学活性 β -ヒドロキシ酸は不斉炭素をもつ二官能性物質であり，合成の基礎材料として有用性が高く多くの生理活性物質の合成に利用されている。従ってその調製法も種々検討され，化学的方法では β -ケト酸エステルの不斉修飾ニッケル触媒による還元法，キラルなエノラートを用いるアルドール縮合法，光学分割法などが，一方微生物的方法として β -ケト酸エステルの不斉還元法，1,3-ジオールの酸化法，脂肪酸の β -水酸化法，直接発酵法および光学分割法が報告されているが，著者らは同一手法で各種の β -ヒドロキシ酸を作りうることを，原料が入手容易なこと，大量生産が容易な方法であること等の工業的見地から，脂肪酸の β -水酸化法が最も有利と考えた。しかし，それまで生物における脂肪酸の β -酸化は(S)- β -ヒドロキシ酸を経て進行するとされており，これと符合するように *Pseudomonas putida*¹⁸⁾ により得られた β -ヒドロキシイソ酪酸(β -HIBA, 6)や，*Mucor* sp.¹⁹⁾ により得られた $C_6 \sim C_{12}$ の β -ヒドロキシ酸は全てS体であることと， β -ヒドロキシ酸は代謝され易く収率が低いこと等の問題があった。合成原料としては目的に応じて

* 鐘淵化学工業(株)生物化学研究所 ()

* Biochemical Research Laboratories, Kanegafuchi Chemical Industry Co., Ltd. ()

Table 1 Specific optical rotation of β -hydroxyisobutyric acid produced by microorganisms.

Microorganism	$[\alpha]_D^{25}$ (c=3 or 4, MeOH)		Optical purity by HPLC
	Free acid	Me ester	
<i>P. membranaefaciens</i> IAM 4258	+15.6°		
<i>T. aculeatum</i> ATCC 22310	+18.1°	+26.7°	99% <i>e.e.</i>
<i>E. reessii</i> CBS 179.60	+17.1°		
<i>G. vanryiae</i> CBS 439.64	+14.5°		
<i>H. anomala</i> IFO 0120	+15.0°		
<i>C. rugosa</i> IFO 1542	+17.8°	+25.7°	97% <i>e.e.</i>
<i>C. rugosa</i> IFO 0750	-17.6°	-26.3°	97% <i>e.e.</i>

Table 2 β -Hydroxylation of various caboxylic acids by some microorganisms.

	<i>C. rugosa</i> IFO 0750	<i>C. rugosa</i> IFO 1542	<i>E. reessii</i> CBS 197.60	<i>T. fermentans</i> CBS 2529
	HCA*/CA**	HCA/CA	HCA/CA	HCA/CA
Propionic acid	- / -	- / -	- / -	- / -
Butyric acid	- / -	- / -	- / -	- / -
Valeric acid	+ / -	+ / -	- / ++	- / ++
Caproic acid	- / -	- / -	- / +++	- / +++
Heptanoic acid	- / -	- / ++	- / +++	- / +++
Caprylic acid	- / +++	- / +++	- / +++	- / +++
Isobutyric acid	+++ / -	+++ / -	+++ / -	+++ / -
Isovaleric acid	- / ++	+ / -	+ / +	+ / +
Isocaproic acid	- / ++	- / -	+ / -	- / +++
α -Methylbutyric acid	+ / +	+ / -	$\pm$ / -	+ / -

HCA*, β -Hydroxycarboxylic acid produced; CA**, Residual carboxylic acid

R, S 両対掌体を作りうるものが望ましく、経済的には高収率、高濃度蓄積しうる必要がある。

2.1.1. (R)体 β -ヒドロキシ酸生産微生物の探索 著者らは最初にイソ酪酸(9)を基質に β -水酸化能が強くR体の β -HIBAを生産する微生物を探索した。その結果、*P. putida*に限らず種々の微生物が β -HIBAの生産能をもつことが判り、特に *Candida*, *Hansenula*, *Hanseniaspora*, *Trichosporon*, *Endomyces*, *Geotrichum*, *Saccharomycopsis* や *Micrococcus* 属に属する微生物が比較的多量に蓄積することを見出した。そして大部分の微生物は(S)- β -HIBAを生産したが、*C. rugosa* IFO 0750, *C. parapsilosis* IFO 0708など数種の微生物はR体を生産することを見出した。代表的な株によって得た β -HIBAの比旋光度等を表1に示したが、R, S いずれも97% *e.e.* 以上の高光学純度で得られることが明らかとなった¹¹⁾。

R, S 選択的に β -水酸化を行う微生物が見い出されたので他の脂肪酸の β -水酸化についても調べた。表2の*C. rugosa* IFO 0750 以外はS型株である。直鎖状脂肪酸は吉草酸を除いて、代謝されても対応する β -ヒドロキ

シ酸を蓄積しなかった。分岐状脂肪酸は β -HIBA程多くはないが β -ヒドロキシ酸を蓄積した。 β -ヒドロキシイソ吉草酸(β -HIVA, 8)以外は低収率であったが、*C. rugosa* IFO 0750 からは(R)- β -ヒドロキシ吉草酸((R)- β -HVA, R-3), (-)- α -ヒドロキシメチル酪酸((-)- α -HMBA, (-)-7)が得られ、S型株からは(S)- β -HVA(S-3), (+)- α -HMBA, (+)-7)が得られ、イソ酪酸以外の脂肪酸の β -酸化においても立体特異性が微生物により異なることが明らかとなった¹²⁾。

2.1.2. 代謝制御による β -ヒドロキシ酸の生産 著者らが β -ヒドロキシ酸生産に利用しているのは生物における脂肪酸代謝の主経路である β -酸化酵素系であり、中間代謝物である β -ヒドロキシ酸は容易に代謝され、高収率な生産は様々な培養生産条件検討にもかかわらず困難であった。分岐状で比較的代謝され難い(R)- β -HIBAの生産でも、収率は良くても50%程度であり、代謝され易い直鎖状の β -ヒドロキシ酪酸などは基質がよく消費されるにもかかわらず殆んど蓄積しなかった。これらの結果は経済的に不利であると共に生産しうる β -ヒド

Table 3 Production of (R)- β -hydroxycarboxylic acids by the mutant NBA-2.

Substrate	(R)- β -Hydroxycarboxylic acid produced				
	conc. (%)		Yield (mg/ml)	(%)	optical purity (% e. e.)
Butyric acid	1	(R)- β -HBA	10.7	95	95
Valeric acid	1	(R)- β -HVA	6.5	60	93
Caproic acid	1	(R)- β -HCA	5.2	95	96
Heptanoic acid	0.25	(R)- β -HHA	1.3	52	95

Table 4 β -Hydroxycarboxylic acids obtained in this study.

β -Hydroxycarboxylic acid				Microorganism	optical purity
	R ₁	R ₂	R ₃		
1 β -HPA	H	H	H	<i>C. rugosa</i> IFO 0750 M*	—
(R)-2 (R)- β -HBA	H	H	CH ₃	<i>C. rugosa</i> IFO 0750 M	95% e. e.
(S)-2 (S)- β -HBA				<i>E. tetrasperma</i> CBS 765.70 M	88% e. e.
(R)-3 (R)- β -HVA	H	H	CH ₃ CH ₂	<i>C. rugosa</i> IFO 0750 M	93% e. e.
(S)-3 (S)- β -HVA				<i>E. tetrasperma</i> CBS 765.70 M	82% e. e.
(R)-4 (R)- β -HCA	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	<i>C. rugosa</i> IFO 0750 M	96% e. e.
(R)-5 (R)- β -HHA	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₃	<i>C. rugosa</i> IFO 0750 M	95% e. e.
(R)-6 (R)- β -HIBA	CH ₃	H	H	<i>C. rugosa</i> IFO 0750 M	97% e. e.
(S)-6 (S)- β -HIBA				<i>T. aculeatum</i> ATCC 22310 M	99% e. e.
(-)-7 (-)- α -HMBA	CH ₃ CH ₂	H	H	<i>C. rugosa</i> IFO 0750 M	98% e. e.
(+)-7 (+)- α -HMBA				<i>T. fermentans</i> CBS 2529	95% e. e.
8 β -HIVA	H	CH ₃	CH ₃	<i>E. reessii</i> CBS 179.60	-

*Mutant

ロキシ酸も限られることを意味する。そこで代謝制御について検討した。

2.1.2.1. (R)- β -HIBA *C. rugosa* IFO 0750 による (R)- β -HIBA 生産は前述のように収率が低いうえに (R)- β -HIBA の代謝物である β -ヒドロキシプロピオン酸 (β -HPA, 1) の副生があり, これは (R)- β -HIBA と分離しにくく合成に利用する際に不都合であった。これらの問題を解決するには (R)- β -HIBA の分解酵素である β -HIBA 脱水素酵素 (β -HIBA DHase) の欠損株を得れば良い。変異剤処理により β -HIBA DHase 欠損変異株 (NPA-104 株) を取得したところ, (R)- β -HIBA 生産時にエネルギー源の補給が必要となったが, β -HPA の副生は止まり, イソ酪酸から高収率に (R)- β -HIBA を生産し 92 時間培養で 36.6 g/l も蓄積した¹³⁾。また本株は (-)- α -HMBA の収率が向上し, イソ吉草酸より β -HIVA をほぼ定量的に生産した。

2.1.2.2. 直鎖状 (R)- β -ヒドロキシ酸 酪酸等の直鎖脂肪酸はイソ酪酸と代謝経路を異にするため, これに適合した変異株を作る必要がある。*C. rugosa* IFO 0750 を変

異剤処理し, 酪酸非資化性株を得, この中から酪酸から 95% の収率で (R)- β -ヒドロキシ酪酸 ((R)- β -HBA, R-2) を生産する NBA-2 株を選んだ。本株は表 3 の如く C₄-C₇ の (R)- β -ヒドロキシ酸を生産した¹⁵⁾。

2.1.2.3. (S)- β -ヒドロキシ酸 S 体の生産においても R 体の場合と基本的には同様な手法が適用でき, *C. rugosa* IFO 1542 等の β -HIBA DHase 欠損株の誘導では定量的かつ (R)- β -HIBA 並の (S)- β -HIBA の高濃度生産ができた。また (S)- β -HBA 等は (S) 型株の改良で, 若干光学純度は低いが表 4 の (S)- β -HBA, (S)- β -HVA が得られた¹⁶⁾。

本法で得た β -ヒドロキシ酸の構造と光学純度を表 4 にまとめた。

2.2. 光学活性 β -ヒドロキシ酸を利用する合成

2.2.1. カプトプリル合成への利用 カプトプリル (19) は, 米国 Squibb 社の Ondetti ら²⁰⁾ が, 血圧上昇に関与するアンジオテンシン変換酵素の阻害剤として種々の化合物の構造活性相関研究の結果選択した新しいタイプの経口投与の血圧降下剤である。カプトプリルは L-

プロリンと *R* 体の 3-メルカプト-2-メチルプロピオン酸(13)が結合したもので、このアシル側鎖の立体構造の薬効への影響は大きく、*S* 体の場合は *R* 体に比べ約 100 分の 1 に活性が低下する。カプトプリルの合成法については、メタアクリ酸を原料として化学的光学分割を経る方法²¹⁾が報告されているが、分割操作が煩雑であり、収率も低く最適な方法とは言い難い。そこで著者は、アシル側鎖の骨格とメチル基の立体配置が一致する (*R*)- β -HIBA を用いて新規な合成ルートの開発を試みた。その結果、(*R*)- β -HIBA をイミダゾールや DMF 等の塩基触媒下 SOCl_2 でクロル化して 3-クロロ-2-*R*-メチルプロパノイルクロリド (*R*-10) となし、これに *L*-プロリンを Schotten-Baumann 反応により結合し、最後に Cl 基を NaSH , NH_4SH またはトリチオ炭酸塩と反応させて SH 基に変換して、目的のカプトプリルを容易に合成できた。この新規ルートにおけるポイントは、(*R*)- β -HIBA から 3-クロロ-2-*R*-メチルプロパノイルクロリドが収率および光学純度良く得られると共に、Cl 基の SH 基への変換がトリチオ炭酸塩を用いる方法により、モノスルフィドの副生を抑制して収率良く進行するところにある。カプトプリルを直接短縮法で合成する方法以外に、従来有用な光学活性メルカプトカルボン酸として知られている 3-アシルメルカプト-2-*R*-メチルプロピオン酸(16)も、上述の *R*-10 を 12 に変換後 NaSH でメルカプト化し、無酢- NaOH でアセチルメルカプト基に変換、またはベンゾイルクロリドでベンゾイルメルカプト基に変換することにより容易に合成できた²²⁾ (図 1)。

2.2.2. (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -トコフェロール側鎖合成への利用 天然型ビタミン E の中で活性の強い α -トコフェロールの側鎖は 4'*R*, 8'*R* であり、これらの骨格合成に

Fig. 1 Synthesis of captopril from (*R*)- β -HIBA.

は光学活性 β -HIBA のメチル基の立体配置を利用することができる。Cohen ら²³⁾は (*S*)- β -HIBA を利用して (*R*)-ジヒドロシトロネロールを合成し、別に (*S*)- β -HIBA から誘導される光学活性ハロゲン化合物 ($\text{ROCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{Br}$) とのカップリングにより (2*R*, 6*R*)-1-ハロゲノ-2, 6, 10-トリメチルウンデカン(25)を合成し、天然型ビタミン E の合成に利用した。著者らはこの 25 の合成に有用な (*S*)-3-ハロゲノ-2-メチルプロパノール(22)を (*R*)- β -HIBA から簡便に合成した²⁴⁾。この 22 は (*R*)- β -クロロイソ酪酸(12)からも還元により合成できる²⁵⁾。

22 は図 2 に示されるように 25 にジヒドロシトロネロール誘導体との反応で誘導でき、クロマン核(後述)と

Fig. 2 Synthesis of α -tocopherol from (*R*)- β -HIBA.

のカップリングで天然型ビタミンE合成に利用できる。

2.2.3. β -ヒドロキシ酸のアミノアルコール、アミノ酸への変換 上述した 22 はトランキライザーのレボメプロマジン (35) 合成中間体として有用である。著者らは図 3 に示すルートで有用中間体である (*R*)-3-ジメチ

Fig. 3 Synthesis of levomepromazine from optically active β -HIBA.

ルアミノ-2-メチルプロパノール (31) およびそのトシル体 (32) を合成した。また、(*S*)- β -HIBA から (*R*)-3-ジメチルアミノ-2-メチルプロピルクロリド (34) を合成するルートも開発した²⁶⁾。

光学活性 β -HIBA の水酸基をアミノ基に変換し、光学活性アミノ酸を合成する検討を行い、図 4 の如く光学活性 β -アミノイソ酪酸 (38) の合成しうることを明らかにした²⁷⁾。

Fig. 4 Synthesis of β -aminoisobutyric acid.

2.2.4. β -ラクタム抗生物質合成への利用 近年、ペニシリン系、セファロスポリン系に続く第 4 世代 β -ラクタム抗生物質としてチエナマイシンに代表されるカル

Fig. 5

バペナム系 (40) あるいはペネム系 (41) の β -ラクタム化合物が注目され、Merck 社のイミペネム (チエナマイシン誘導体) は既に上市されている。更に種々のカルバペナム、ペネム系化合物について研究が盛んに行われている²⁸⁻³⁰⁾。

カルバペナムやペネム系化合物の合成法は種々研究され、多くの合成法が開発されているが、これらの合成の中間体として、3 位に光学活性ヒドロキシエチル基、4 位にアセトキシ基を有する β -ラクタム (4-アセトキシアゼチジノン (39)) が知られている^{31,32)}。この 4-アセトキシアゼチジノンの合成では、3 位の側鎖のヒドロキシエチル基および 3 位のつけ根の不斉炭素のそれぞれの立体化学が (*R*)、更に 3 位と 4 位の相対的立体配置はトランスである必要がある。この化合物の合成については 6-APA の骨格を利用する方法³³⁾や、スレオニンの立体化学を利用する方法が開発されている³⁴⁾。光学活性 β -HBA を利用する方法としては、大別して図 6 に示すように 2 種のスキームが考えられる。いずれの方法もカルバペナム、ペネム系 β -ラクタム抗生物質の抗菌力発現に寄与する (*R*)-ヒドロキシエチル基部分の合成に、 β -ヒドロキシ酸の骨格を利用する手法である。

Fig. 6

近年、(1) のスキームに基づく不斉合成は、アルドイミンエノラート縮合による手法で³⁵⁻³⁸⁾、種々の興味深い合成法が発表されている。代表的な例としては、中井ら³⁹⁾による光学活性 β -HBA のリチウムエノラートと

N-シリルイミンの縮合による方法が挙げられる(図7)。

Fig. 7

また、4-アセトキシアゼチジノンの合成ではないが、カルバペネム合成に有用である β -ラクタム合成に(*R*)- β -HBAのボロンエノレートとイミンの縮合反応が柴崎ら⁴⁰⁾により開発されている(図8)。

Fig. 8

著者らは、4-アセトキシアゼチジノンの製法の1つとして、(2)のスキームに基づく反応を検討し、短工程で4-アセトキシアゼチジノンの不斉合成が可能を試みた。光学活性 β -HBAから光学活性エノールシリルエーテルを合成し、これとクロロスルホニルイソシアネートの反応を検討した。(R)- β -HBAから誘導された(R)-エノールシリルエーテルを使用することにより、目的の立体化学を有する3-(R), 4-(R)配置の β -ラクタムを得ることができた⁴¹⁾。ついで、このようにして得た4位にシリルエーテルを有する新規光学活性 β -ラクタムの4位をアセトキシ基に変換することにより、目的の39を得ることができた⁴²⁾。

近年、 β -メチル基を有するチエナマイシン誘導体(β -メチルカルバペネム)が*in vivo*での酵素分解に対し、抵抗性が増すことから注目されているが、このものの不斉

合成に上記の4-アセトキシ- β -ラクタムの光学活性メタルエノレートによる求核置換反応を適用する新規手法が開発され(図9)^{43,44)}、4-アセトキシ- β -ラクタムの重要性が更に注目されている。

Fig. 9 Synthesis of β -methyl-carbapenem intermediate.

2.2.5. その他の利用 その他の β -ヒドロキシ酸の利用としては、種々の生理活性物質、例えば抗生物質、フェロモン、香料などの合成にその骨格が利用されており、森らは種々のフェロモンの合成を発表している^{5,9,45-50)}。

2.3. (R)- β -ハロ乳酸 光学活性 β -ハロ乳酸は三官能性物質でありカルニチン等の合成に有用と考えられる。調製法としては光学分割の外に、クロロピルビン酸をDあるいはL-乳酸脱水素酵素による酵素的還元法で β -クロロ乳酸の両対掌体を得たという報告⁵¹⁾がある。著者らは(±)-3-クロロ-1,2-プロパンジオール(61)が安価で入手し易いことから、この微生物的酸化による製法について検討した。その結果、表5に示す微生物が β -クロロ乳酸(62)を蓄積することが明らかになったが、得られたものはいずれも(R)体であった。*Geotrichum loubieri* CBS 252.61で生産検討を行ったところ、72時間培養で8.3g/l(収率28%)の(R)- β -クロロ乳酸の蓄積がみられた。(R)- β -プロモ乳酸は1.25g/l(収率10%)と低かったが、いずれも100% *e.e.*であった⁵²⁾。

光学活性 β -ハロ乳酸エステルは光学活性グリシジル酸にも誘導できる⁵¹⁾。

2.4. (S)-メバロノラクトン 光学活性メバロノラクトンの調製にはD-マニトールやL-グルタミン酸より誘導する方法⁵³⁾や不斉エポキシ化による不斉合成法⁵⁴⁾等の化学的方法と次に示す生化学的な方法が知られている。その1つは3-メチル-3-ヒドロキシグルタ

Table 5 (R)-3-Chlorolactic acid production from 3-chloro-1, 2-propanediol.

3-Chloro-1, 2-propanediol (61)

(R)-3-Chlorolactic acid ((R)-62)

Microorganism	Reaction period (h)	3-Chlorolactic acid Yield (%)	<i>e. e.</i> (%)
<i>Trichosporon</i> sp.	40	21	(R) 100
<i>Geotrichum loubieri</i> CBS 252.61	48	25	(R) 100
<i>Endomyces magnusii</i> CBS 164.32	120	11	(R) 100
<i>Hansenula saturnus</i> IFO 0809	120	18	(R) 100
<i>Candida utilis</i> IAM 4295	120	6	(R) 93
<i>Sporidiobolus johnsonii</i> IFO 6903	120	11	(R) 90
<i>Lodderomyces elongisporus</i> IFO 1676	144	18	(R) 100
<i>Pichia pastoris</i> IFO 0948	144	8	(R) 100

Table 6 Microbial production of (S)-mevalonolactone from 3-methylpentane-1, 3, 5-triol.

63

3-Methylpentane-1,3,5-triol

(S)-64

(S)-Mevalonolactone

Microorganism	Yield (%)	<i>e. e.</i> (%)	Ref.
<i>Flavobacterium oxydans</i>	15	(S) 95	55
<i>Gluconobacter sclerideus</i> IAM 1842	32	(S) 79	56
<i>Nocardia erythropolis</i> IFO 12320	50	(S) 100	
<i>Nocardia corallina</i> IFO 3338	36	0	

Table 7 Microbial production of (R) and (S)-citramalic acid.

65
Citraconic acid(R)-66
(R)-Citramalic acid

Microorganism	(R)-66
<i>Pichia quercum</i> IFO 0949	100% <i>e. e.</i>
<i>Rhodotorula glutinis</i> IFO 0389	100% <i>e. e.</i>
<i>Candida rugosa</i> IFO 0750	99% <i>e. e.</i>

67
Mesaconic acid(S)-66
(S)-Citramalic acid

Microorganism	(S)-66
<i>Hansenula nonfermentans</i> IFO 1473	100% <i>e. e.</i>
<i>Kloeckera africana</i> IFO 0633	100% <i>e. e.</i>

ル酸ジメチルの豚肝エステラーゼによる不斉加水分解で半エステルを得，これを化学的にメバロノラクトンの両

対掌体に導くものである⁵⁵⁾。もう一つは3-メチルペンタン-1, 3, 5-トリオール(63)の微生物的酸化法で *Flavo-*

bacterium oxydans により 95% *e. e.*⁵⁵⁾ *Gluconobacter sclerideus* により 79% *e. e.*⁵⁶⁾ の (S)-メバロノラクトン (64) が得られている。

著者らは高光学純度でかつ高収率にメバロノラクトンを 63 から生産する微生物の再スクリーニングを行った。その結果, *Nocardia erythropolis* IFO 12320 が光学的に純粋な (S)-64 を生産することを見出した (収率 50%)。本菌による (S)-64 の生産にはイソamilアルコールの添加が効果的であったことから, その耐性菌を誘導したところ 70 時間培養で 25g/l (収率 50%) の蓄積をみた⁵⁷⁾。本菌による 63 から 64 への酸化は立体非特異的に進み, ラセミ体の 64 が生成し, 続いて天然型である (R)-64 のみが代謝される結果 (S) 体が蓄積すると考えられる。

2.5. 光学活性シトラマル酸 (R)-シトラマル酸 ((R)-66) はシトラコン酸 (65) から, (S)-シトラマル酸 ((S)-66) はメサコン酸 (67) から各々の水酸化を触媒するヒドロリアーゼにより生成することは知られているが⁵⁸⁻⁶⁰⁾, これら酵素はいずれも細菌に見い出されている。著者らは扱い易い酵母にそれら酵素活性を有するものがないか探索した。その結果, 表 7 に示す各微生物が高光学純度の (R)-66, (S)-66 を与えることを見出した^{61, 62)}。

2.6. クロマン化合物合成への利用 メバロノラクトンはアルコリスすることによりメバロン酸のモノ

エステル (67) に誘導でき⁶³⁾, 著者らはこれを用いて (S)-3-メチル-4-ペンテン-1, 3-ジオール (71) に誘導した (図 10)。この化合物はトリメチルヒドロキノンジメチルエーテルとの反応によるクロマン化合物の合成に有用であり^{64, 65)}, 天然型ビタミン E のクロマン核合成に利用し得る。

一方, 光学活性 β -ヒドロキシ酸の一種であるシトラマル酸の (S) 体を用いて, 光学活性クロマン核を合成した例もあり⁶⁶⁾, 上記の光学活性メバロノラクトンやシトラマル酸は天然型ビタミン E のクロマン核合成に有用と考えられる (図 11)。

3. 微生物的還元反応の利用

3.1. 光学活性 2-ハロ-1-フェニルエタノールの調製と利用 光学活性な 2-ハロ-1-フェニルエタノール (77) は反応性に富む光学活性スチレンオキサイド (78) に容易に誘導でき有用な物質である。光学活性な 2-クロロ-1-フェニルエタノールの調製法として α -クロロアセトフェノン (76) の化学的不斉還元で (S) 体が得られているが光学純度が低い (72% *e. e.*)⁶⁷⁾。これの微生物的還元もパン酵母⁶⁸⁾, *Cryptococcus macerans*⁶⁹⁾ で検討され比較的光学純度良く (R) 体が得られている。また本章でも述べるが微生物的不斉加水分解による (R)-77 の調製も報告されている。更にスチレンの *Nocardia coralina* による不斉エポキシ化により直接 (R)-78 (69% *e. e.*)

Fig. 10

Fig. 11

Table 8 Asymmetric reduction of α -haloacetophenones by microorganisms.

Microorganism	X	e. e.
<i>Candida humicola</i> CBS 2774	Cl	(S) 97%
	Br	(S) 92%
	OH	(S) 100%
<i>Torulopsis ethellsii</i> IFO 1229	Cl	(S) 96%
<i>Debaryomyces hansenii</i> IFO 0855	Cl	(S) 91%
<i>Rhodotorula glutinis</i> var <i>daiensis</i> IFO 0415	Cl	(R) 100%
	Br	(R) 100%
	OH	(R) 52%
<i>Torulopsis pinus</i> IFO 0741	Cl	(R) 100%
<i>Candida humicola</i> CBS 2756	Cl	(R) 100%
<i>Hansenula anomala</i> IFO 0120	Cl	(R) 100%

を得た例もある⁷⁰⁾。

著者らは駆虫剤レバミゾール合成用に (S)-77 を 76 の微生物的還元により得られないかを検討した。その結果, 多くの微生物は (R)-77 を与えたが, *Candida humicola* CBS 2774 など一部の微生物が (S)-77 を与えることを見出した (表 8)。本菌による (S)-77 の生産は至適条件検討と変異株の取得により 22g/l (収率 100%) の蓄積がみられた⁷¹⁾。

このようにして得た (S)-77 はアルカリ処理で容易に (S)-78 に誘導できた。これは図 12 に示すように (S)-3-(β -ヒドロキシフェネチル)-2-イミノチアゾリジン (80) に変換し, 塩化チオニルでクロル化すると反転したクロル化合物 (81) が取得された。この化合物をアル

カリ処理することでレバミゾール (82) を得ることができた。

4. 酵素, 微生物的不斉加水分解の利用

4.1. 光学活性オキサゾリジノン類^{72~77)} β -ブロッカーは狭心症, 不整脈, 高血圧等の治療薬として幅広く使用されているが, 図 13 に示すようなアミノプロパンジオール誘導体のものが多い。この薬理作用は (S) 体であり, (R) 体の副作用が比較的少ないものが多かったため, これまで多くがラセミ体で使用されて来た。しかし, 光学活性体で使用する方がより好ましいことから, 光学活性体の開発が盛んに行われるようになり, すでに

Fig. 12 Synthesis of levamisole.

Fig. 13 Preparative method of (S)-β-blocker.

チモロール、ペンブトロール、プレナルテロール等が光学活性体で商品化されている。

光学活性β-ブロッカーの合成法として、光学分割法、D-マニトールからグリセルアルデヒドを経て誘導する方法とか1-アセトキシ-2,3-ジクロロプロパンのリパーゼによる不斉加水分解法とか、いろいろなルートが提示されているが、扱い難い四酢酸鉛を多量に使用したり、光学純度が低かったりで必ずしも良い方法とはいえない。著者らはβ-ブロッカー合成に共通な有用中間体として、(S)-5-ヒドロキシメチル-3-置換オキサゾリジン-2-オン((S)-86)に注目し、これを酵素的に得る計画を立てた。即ち、図13に示す如く、グリシドール等か

ら(RS)-87を合成し、これを酵素的な不斉加水分解で光学分割し、目的とする(S)-86を得、β-ブロッカー((S)-90)に導こうというものである。

最初にβ-ブロッカーはN位にtert-ブチルが置換されているものが多いところから、(RS)-87a₁を基質に酵素、微生物の探索を行った。その結果、表9に示す如く、*Pseudomonas*属および*Alcaligenes*属起源の市販リパーゼ、*Enterobacter*、*Klebsiella*属に属する微生物が立体選択性よく(R)体を加水分解し、(S)-87a₁と(R)-86aを与えることが見いだされた。また必要な(S)-86aは(S)-87a₁のアルカリ加水分解で容易に得られることも判った⁷²⁾。

Table 9 Asymmetric hydrolysis of (RS)-87a₁ with enzymes or microorganisms.

Enzyme	Origin	(S)-86a	
		e. e. (%)	Microorganism
Lipoprotein lipase Amano 3 (LPL)	<i>Pseudomonas</i>	93	<i>Enterobacter aerogenes</i>
			IFO 13534
			95
Lipase PL 266	<i>Alcaligenes</i>	95	IFO 3320
			91
Lipase AL	<i>Achromobacter</i>	26	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Pancreatin	Hog pancreas	62	IFO 3512
			97
			IFO 12059
			96
			IFO 12932
			98
			IFO 13541
			98

最も良かった LPL (天野製薬(株)製)を用い, (RS)-87 の 3 位, 5 位の置換基の違いの加水分解速度, 立体選択性, 更には加水分解後の (S)-87 と (R)-86 の簡便な溶剤抽出による分離性などへの影響を調べ最適基質の選択を行った。*t*-ブチル体 (87a) では加水分解速度は $R_2 = C_3H_7$ が速いが, 分離性から $R_2 = C_5H_{11}$ (87a₅) が最も良く, イソプロピル体 (87b) では $R_2 = C_7H_{15}$ (87b₇) が良かった⁷⁵⁾。例として, (RS)-87a₅ の加水分解パターンを図 14 に示す。(RS)-87a₅ 10g, LPL 0.01g, を 0.05M

Fig. 14 Time course of hydrolysis of (RS)-87a₁ with LPL.

リン酸緩衝液 100ml に入れ, 30°C で pH 7.5 に保ちつつ反応させたもので, 反応は 4 時間で終了した。これをヘキサンで抽出分離した結果, 100% *e.e.* の (S)-87a₅ と 98% *e.e.* の (R)-86a が得られた。(RS)-87b₇ は反応時間を若干余分に必要としたが同様に (S)-87b₇ と (R)-86b が得られた。また 3 位 (N 位) がフェニル ((RS)-87c) や無置換 ((RS)-87d) のものについても検討したが, これも立体選択性良く加水分解され, LPL の不斉加水分

解で表 10 に示す 2-オキサゾリジノン誘導体の両光学活性性が光学純度良く得られることが明らかとなった⁷⁴⁾。

この酵素的不斉加水分解による 2-オキサゾリジノン誘導体の製法において, 不用の (R)-86 が生じるのでこの対掌体の有効利用を図るべく反転反応を検討した。図 15 に示すように, エポキシ体を経る反転反応を考案した⁷⁶⁾。(R)-86 から (R)-N-エトキシカルボニル-3-アルキルアミノ-1,2-エポキシシプロパン ((R)-93) を誘導し, これを鉍酸または有機酸で処理すると反転を伴う分子内環化がおり, (S)-86 が取得できる。一方, エポキシ化合物を NaOH 等の塩基で処理すると, 反転を伴うエ

Fig. 15 Inversion of (R)-2-oxazolidinone compound.

ボキシ環の開環がおり, (S)-3-アルキルアミノ-1,2-ジヒドロシプロパン ((S)-91) を得ることができた。これらの反転反応を利用することにより, 出発原料 (RS)-87 を 100 % 有効利用でき, 光学活性 β -ブロッカー中間体の有用な製法が確立できた。

このようにして得た (S)-2-オキサゾリジノン誘導体を用いて, 表 11 に示すように各種の β -ブロッカーが合成できた⁷⁷⁾。

4.2. 光学活性 1,2-ジオール類^{78,79)} 光学活性

1,2-ジオール類も合成原料として有用性の高いものであるが, これらは D-マニトールやアスコルビン酸等の

Table 10 Production of optically active 2-oxazolidinones by LPL.

	R_1	R_2	(S)-86 (or (S)-87)	(R)-86
87a ₅	(CH ₃) ₃ C	C ₅ H ₁₁	100% <i>e.e.</i>	98% <i>e.e.</i>
87b ₇	(CH ₃) ₂ CH	C ₇ H ₁₅	99% <i>e.e.</i>	100% <i>e.e.</i>
87c	Ph	C ₃ H ₇	100% <i>e.e.</i>	96% <i>e.e.</i>
87d	H	C ₅ H ₁₁	99% <i>e.e.</i>	97% <i>e.e.</i>

Table 11 Synthesis of β -blockers from (S)-86.

β -Blocker (90)	R	$\text{RNHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OAr}$	Ar	Yield (%)	Optical purity (% e. e.)
(S)-Penbutolol/HCl	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-$			67	100
(S)-Carteolol/HCl	H			54	97
(S)-Prenaltelol/Fumarate	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$			53	97~100
(S)-Propranolol/HCl	H			65	99
(S)-Moprolol/HCl	H			70	96~98

糖あるいは乳酸、リンゴ酸等の α -ヒドロキシ酸の天然物から多段階を経て合成するのが普通である。著者らはジオールの合成にエステラーゼによる不斉加水分解法で調製することを計画したが、その際、2位にアシル基、1位に酵素作用を受け難いが化学的に置換が容易な

-トルエンスルホン酸を導入した(RS)-94を基質として選定した。これを用いて酵素を探索した結果、この場合もLPLが立体選択性に優れかつ水解速度も早かった。(RS)-94a 10gとLPL 0.1gを0.1Mリン酸緩衝液90mlに懸濁し、pH 7.25に保ちつつ33°Cで反応させた場合、反応は4時間で終了した。 R_1 がメチル((RS)-94b)、エチル((RS)-94c)の場合も表12に示す如く立体選択性良く加水分解された。この反応後、おだやかなアルカリ処理をすることにより、光学活性のエポキシド(99)と対掌体の基質(95)の混合物を得、蒸留により、光学活性エポキシドを純度良く単離できた。残る95は化学的にアシル基を加水分解し、ついでアルカリ処理することで対掌体のエポキシド(98)を得ることができる。

この方法により、(R)および(S)-エピクロルヒドリン、

Fig. 16 Preparative method of optically active epoxy compound.

光学活性プロピレンオキシド、ブチレンオキシドを得ることができた。(S)-エピクロルヒドリン(99a)はL-カルニチンの出発原料として有用であり、dl-カルニチンを

Table 12 Asymmetric hydrolysis of 1-*p*-tolylsulfonyl and 2-acylsubstituted diols by LPL.

$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OTs} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOR}_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OTs} \\ \\ \text{CH}_2\text{OCOR}_2 \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{OTs} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $				
(RS)-94		95		96
	R_1	R_2	95	96
94a	CH_2Cl	C_3H_7	(R) >99% e. e.	(S) >99% e. e.
94b	CH_3	C_3H_7	(S) >99% e. e.	(R) >99% e. e.
94c	C_2H_5	C_3H_7	(S) >99% e. e.	(R) >99% e. e.

Table 13 Asymmetric hydrolysis of (RS)-100 by LPL.

Enzyme	X	(S)-77	(R)-100
Lipoprotein lipase	Cl	100 % <i>e. e.</i>	100 % <i>e. e.</i>
Amano 3 (LPL)	Br	100 % <i>e. e.</i>	94 % <i>e. e.</i>
Lipase Toyo	Cl	100 % <i>e. e.</i>	100 % <i>e. e.</i>
	Br	99 % <i>e. e.</i>	99 % <i>e. e.</i>

合成する従来の手法を適用することで, 簡便にL-カルニチンが取得できる。また, (R)-エピクロロヒドリン(98a)は光学活性β-ブロッカー合成にも有用であることが知られている⁸⁰⁾。

4.3. 光学活性 2-ハロ-1-フェニルエタノール
先に微生物還元によって得られることを述べたが, 不斉加水分解によっても光学的に純粋なものを得ることができる。2-クロロ-1-フェニルエタノールの酢酸エステル((RS)-100)の *Rhizopus nigricans*⁸¹⁾ や動物の肝臓破砕物⁸²⁾ による不斉加水分解の試みはすでに行われており, 前者では 62 % *e. e.* の (R)-77 が, 後者では豚肝臓アセトン粉末で 58.4 % *e. e.* の (S)-77 が得られているが立体選択性が悪い。

著者らは高光学純度のものを得るべく (RS)-100 を基質に酵素を探索した結果, *Pseudomonas* 起源の LPL と *Chromobacterium* 起源のリパーゼ東洋が立体選択性良く (S)-体のみを加水分解することを見出した(表 13)。(RS)-100 4g と LPL 1g を, 0.05M リン酸緩衝液 250ml に懸濁し, pH 7.0 に保ちつつ 35°C で反応させると, 約 8 時間で反応は終了し, 光学的に純粋な (S)-77 と (R)-100 が得られた⁸³⁾。

5. おわりに

微生物や酵素による立体選択的反応の開発と, これらの生成物をキラルシントンとして利用する光学活性化化合物の合成について, 著者らの研究を中心に紹介した。これらのうち, (R)-β-ヒドロキシイソ酪酸の生産とそれを用いる中間体合成は, ACE 阻害剤用に 1982 年から鐘淵化学工業(株)において工業化されている。

今後, 更に微生物や酵素を用いての特異的反応の開発が進めば, それら生産物をキラルシントンとして利用する合成手法も更に進歩するものと期待され, その結果, 従来合成しにくかった化合物の工業的製造が可能となつ

たり, 新規な構造を有する生理活性物質の創製がより容易に行えるようになるものと考えられる。

終わりに本研究全体のご指導をいただきました鐘淵化学工業(株)常務取締役生物化学研究所長, 渡辺 清博士, 本研究の遂行に重要な役割を果たされた島崎正美博士, 浜口茂樹博士, 小倉正博氏, 菅 和憲氏, 高原謙治氏, 久津木英俊博士, 沢 郁男氏を始めとする多くの共同研究者の方々に深く感謝致します。

(昭和 61 年 9 月 10 日受理)

文 献

- 1) 太田博道, 入内島忍, 化学の領域, **37**, 836 (1979)
- 2) 山田靖宙, 岡田弘輔, 有合化, **41**, 1000 (1983)
- 3) 太田博道, 有合化, **41**, 1018 (1983)
- 4) 大石 武, 秋田弘幸, 有合化, **41**, 1031 (1983)
- 5) 森 謙治, 須貝 威, 有合化, **41**, 1044 (1983)
- 6) 折谷隆之, 山下恭平, 有合化, **41**, 1054 (1983)
- 7) 清水 昌, 山田秀明, 有合化, **41**, 1064 (1983)
- 8) 宇多川隆, 廣瀬義夫, 有合化, **41**, 1076 (1983)
- 9) 大野雄二編・著, 酵素機能と精密有機合成, (1984) シーエムシー出版
- 10) J. B. Jones, *Tetrahedron*, **42**, 3351 (1986)
- 11) J. Hasegawa, M. Ogura, S. Hamaguchi, M. Shimazaki, H. Kawaharada, K. Watanabe, *J. Ferment. Technol.*, **59**, 203 (1981)
- 12) J. Hasegawa, S. Hamaguchi, M. Ogura, K. Watanabe, *ibid.*, **59**, 257 (1981)
- 13) J. Hasegawa, M. Ogura, H. Kanema, N. Noda, H. Kawaharada, K. Watanabe, *ibid.*, **60**, 501 (1982)
- 14) J. Hasegawa, M. Ogura, H. Kanema, H. Kawaharada, K. Watanabe, *ibid.*, **60**, 591 (1982)
- 15) J. Hasegawa, M. Ogura, H. Kanema, H. Kawaharada, K. Watanabe, *ibid.*, **61**, 37 (1982)
- 16) 長谷川淳三, 醸酵工学, **62**, 341 (1984)
- 17) 長谷川淳三, 醸酵と工業, **44**, 482 (1986)

- 18) C. T. Goodhue, J. R. Shaeffer, *Biotechnol. Bioeng.*, **13**, 203 (1971)
- 19) S. Tahara, J. Mizutani, *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 879 (1978)
- 20) D. W. Cushman, H. S. Chenung, F. F. Sabo, M. A. Ondetti, *Biochem.*, **16**, 5484 (1977)
- 21) H. A. Ondetti, D. W. Cushman, 日特開 昭 52-116457 (1977)
- 22) M. Shimazaki, J. Hasegawa, K. Kan, K. Nomura, Y. Nose, H. Kondo, T. Ohashi, K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3139 (1982)
- 23) N. Cohen, W. E. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.*, **41**, 3505 (1976)
- 24) 大橋武久, 渡辺 清, 日特開 昭 60-78929 (1985)
- 25) H. Ernst, F. Vogel, J. Paust, 日特開 昭 58-74623 (1983)
- 26) 大橋武久, 浜口茂樹, 渡辺 清, 日特開 昭 60-58948 (1985)
- 27) 島崎正美, 長島伸夫, 大橋武久, 渡辺 清, 日特開 昭 59-67252 (1984)
- 28) 渋谷雅之, 有合化, **41**, 62 (1983)
- 29) R. Labia, C. Morin, *J. Antibiotics*, **37**, 1103 (1984)
- 30) W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Schevenmann, *Angew. Chem.*, **24**, 180 (1985)
- 31) A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, S. Oida, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2899 (1981)
- 32) P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2293 (1982)
- 33) C. W. J. Leanza, F. Dininno, D. A. Muthard, R. R. Wilkening, K. J. Wildonger, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron*, **39**, 2505 (1983)
- 34) M. Shiozaki, N. Ishida, T. Hiraoka, H. Yanagisawa, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5205 (1981)
- 35) G. I. Georg, H. S. Gill, C. Gerhardt, *ibid.*, **26**, 3903 (1985)
- 36) D. J. Hart, D. -C. Ha, *ibid.*, **26**, 5493 (1985)
- 37) G. Cainelli, M. Contento, D. Giacomini, M. Panunzio, *ibid.*, **26**, 937 (1985)
- 38) T. Iimori, M. Shibazaki, *ibid.*, **26**, 1523 (1985)
- 39) T. Chiba, T. Nakai, *ibid.*, **26**, 4647 (1985)
- 40) T. Iimori, M. Shibazaki, *ibid.*, **27**, 2149 (1986)
- 41) 大橋武久, 菅 和憲, 佐田 功, 三山晃正, 渡辺 清, 日特開 昭 61-18791 (1986)
- 42) 大橋武久, 菅 和憲, 佐田 功, 三山晃正, 渡辺 清, 日特開 昭 61-18758 (1986)
- 43) Y. Nagao, T. Kumagai, S. Tamai, T. Abe, Y. Kuramoto, T. Taga, S. Aoyagi, Y. Nagase, M. Ochiai, Y. Inoue, E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4673 (1986)
- 44) Y. M. Fuentes, I. Shinkai, T. N. Salzmänn, *ibid.*, **108**, 4675 (1986)
- 45) 森 謙治, 現代化学・増刊3 (向山光昭, 土橋源一編, 東京化学同人) p. 16 (1985)
- 46) K. Mori, S. Senda, *Tetrahedron*, **41**, 541 (1985)
- 47) M. Kato, K. Mori, *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 2479 (1985)
- 48) K. Mori, M. Ikunaka, *Tetrahedron*, **40**, 3471 (1984)
- 49) K. Mori, H. Mori, T. Sugai, *ibid.*, **41**, 919 (1985)
- 50) 桑原重文, 森 謙治, 第27回天然有機化合物討論会要旨集 p. 47 (1985)
- 51) B. L. Hirschbein, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4458 (1982)
- 52) J. Hasegawa, M. Ogura, H. Kutsuki, K. Watanabe, *J. Ferment. Technol.*, **64**, 251 (1986)
- 53) S. Takano, M. Morimoto, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 82
- 54) K. Mori, K. Okada, *Tetrahedron*, **41**, 557 (1985)
- 55) F. -C. Huang, L. F. Lee, R. S. D. Mittal, P. R. Ravikumar, J. A. Chan, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4144 (1975)
- 56) H. Ohta, H. Tetsukawa, N. Noto, *J. Org. Chem.*, **47**, 2440 (1982)
- 57) 高原謙治, 久津木英俊, 中村芳夫, 大橋武久, 渡辺 清, 農化大会要旨集 p. 69 (1985)
- 58) S. S. Suburamian, M. A. R. Rao, *J. Biol. Chem.*, **243**, 2367 (1968)
- 59) A. H. Blair, H. A. Barker, *ibid.*, **241**, 400 (1966)
- 60) T. Osumi, H. Katsuki, *J. Biochem.*, **81**, 771 (1977)
- 61) 長谷川淳三, 沢 郁男, 浅田雅宜, 渡辺 清, 日特開 昭 60-196191 (1985)
- 62) 長谷川淳三, 沢 郁男, 浅田雅宜, 渡辺 清, 大橋武久, 日特開 昭 60-196192 (1985)
- 63) 久津木英俊, 片山和彦, 高原謙治, 大橋武久, 渡辺 清, 日特開 昭 60-197638 (1985)
- 64) J. W. Scott, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 290 (1976)
- 65) N. Cohen, *ibid.*, **61**, 837 (1978)
- 66) R. Barner, M. Schmid, *ibid.*, **62**, 2384 (1979)
- 67) 硯偃憲三, 日特開 昭 60-161927 (1985)
- 68) D. D. Ridley, M. Stralaw, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 400
- 69) M. Imuta, K. Kawai, H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, **45**, 3352 (1980)
- 70) 古橋敬三, *Bidec News*, **36**, 2 (1986)
- 71) 久津木英俊, 沢 郁男, 森 夏樹, 長谷川淳三, 石津純一, 島崎正美, 大橋武久, 渡辺 清, 酸酵

- 工学会大会要旨集, 106 (1986)
- 72) S. Hamaguchi, J. Hasegawa, H. Kawaharada, K. Watanabe, *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 2055 (1984)
- 73) S. Hamaguchi, M. Asada, J. Hasegawa, K. Watanabe, *ibid.*, **48**, 2331 (1984)
- 74) S. Hamaguchi, H. Yamamura, J. Hasegawa, K. Watanabe, *ibid.*, **49**, 1509 (1985)
- 75) S. Hamaguchi, M. Asada, J. Hasegawa, K. Watanabe, *ibid.*, **49**, 1661 (1985)
- 76) K. Kan, A. Miyama, S. Hamaguchi, T. Ohashi, K. Watanabe, *ibid.*, **49**, 1669 (1985)
- 77) K. Kan, A. Miyama, S. Hamaguchi, T. Ohashi, K. Watanabe, *ibid.*, **49**, 207 (1985)
- 78) S. Hamaguchi, T. Ohashi, K. Watanabe, *ibid.*, **50**, 375 (1986)
- 79) S. Hamaguchi, T. Ohashi, K. Watanabe, *ibid.*, **50**, 1629 (1986)
- 80) ヘルベルト・ライネルト, 日特開 昭 59-222473 (1984)
- 81) K. Kawai, M. Imuta, H. Ziffer, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2527 (1981)
- 82) 松本浩郎, 新井和孝, 土屋脩二, 小原義夫, 日特開 昭 60-130539 (1985)
- 83) H. Kutsuki, I. Sawa, J. Hasegawa, K. Watanabe, *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 2369 (1986)

書 評

教師と学生のための化学実験

日本化学会編

東京化学同人発行, B 5 変型判

148ページ; 1,500円

表紙カバーのカラー写真が大変美しく、「あ、リーゼガンクリングだ」と往年の化学少年に昔を思い出させる。本書は、中学・高校生に実験をとおして化学の面白さをしらせるために作られたもので、日本化学会主催の「化学展 '81」と「化学展 '82」で実際に公開された実験を叙述したものである。

形, 光, 色, という具体的な感覚をとおして幼い日に化学の面白さを知ることの大事さは言をまたない。本書中には「化学マジック」として使えるような興味深いものはもちろん、「太陽光による水の光分解」という最新の化学まで含まれており、有機合成に日常こりかたまっている本会会員にとっては、他分野を知るよい勉強ともなる。主要目次を下記に示す。

酵素を用いる発光反応／ルシゲニンを用いる化学発光／ニンヒドリン反応／サインペンの色を分ける／溶液中の金属イオンの性質／試験管で見せる炎色反応／木の葉状の金属結晶／沪紙上に金属樹をつくる／尿素の花／沈殿のいろいろ／時計反応／振動反応／リズム反応／拍動す

る水銀の心臓／電気を起こす水滴／もえる鉄、もえない鉄／液体磁石／カメレオンエマルション／墨流しと墨割り／偏光フィルムをつくる／セッケン膜の強さ／肉眼で見る吸着層／触媒の働きをする界面活性剤／角砂糖は燃やせるか／過酸化水素の分解／光触媒による水からの水素の発生／太陽光による光分解／ガスセンサーをつくる／酵素センサー／電気のいらない“めっき”／廃液、廃固体薬品などの処理

演出効果大でかつ爆発などの危険がなるべくないものをえらんであるせいか、有機合成関係の実験がないのは残念だが、とにかく面白い。最後に廃棄物処理についてのくわしい記述があるのもまことに当を得ている。時計反応、振動反応、リズム反応などの記述は興味津々で、「リーゼガンク現象の理由はよくわかっていない」との説明をみて、少年の日の評者が考えてもわからなかったわけがわかった。年若い人への贈物として、また自分の若返りのために本書をぜひおすすめしたい。

(森 謙治)