

魔法の壺で「ものづくり」

菊川 寛史

何事も面倒なことは御免であり、できるものなら避けたいものである。それは物質生産においても同様で、有機合成・酵素法によらず多段階反応における各ステップでの目的生成物の単離・精製は骨が折れる。しかも、精製プロセスを踏むことで生成物の収率低下のリスクがあるうえ、有機溶媒やシリカゲルなども大量に使用するためコストが掛かり、グリーンケミストリーの観点にそぐわない。時間と労力を要する、まさに面倒事なのである。

これを解決する方法論としてかねてより、one-pot（一つの壺）での変換反応系の構築が試みられてきた。one-potプロセスとは文字通り、基質や触媒を一つの反応槽（pot）に入れて物質の生成を行うプロセスである。近年、インフルエンザの特効薬として知られる「タミフル」の有機合成において向山らは、有機触媒を用いた合成法で36%の総収率でone-pot合成を達成し話題を呼んだ¹⁾。

最初の一つの反応が引き金となって連鎖的に進行するものをカスケード反応という。基質が「滝の流れ（カスケード）」のように連鎖的に変換されて最終生成物を得るプロセスである²⁾。酵素工学分野においてもカスケードによる物質生産が試みられており、例としてε-カプロラクトン（ε-CL）の開環重合体（PCL）のone-pot合成法について紹介する。

PCLは古くから生分解性ポリエステルとして利用されている。ε-CLはポリマー合成前駆体として年間数万吨生産されているが、ε-CLの有機合成には有害な酸化剤が必要であることが問題視されている。Schmidtらは3種類の酵素を組み合わせたカスケード反応により、PCLのone-pot合成法を確立した³⁾。シクロヘキサノールを初発基質として、(1) アルコールデヒドロゲナーゼ（ADH）による酸化、(2) バイヤー・ビリガーモノオキシゲナーゼ（BVMO）によるバイヤー・ビリガー酸化、(3) リパーゼAによるε-CLの開環重合により、

最終的にPCLを白い沈殿として分離した（図1上）。このBVMOは基質阻害・生成物阻害が顕著であるため、シクロヘキサノールを初発基質とするε-CLの合成は困難であった。一方この合成法では、ADHとの組合せで初発基質を徐々に添加し、さらにε-CLを即座に開環重合させることで課題を克服しており、99%の変換率でPCL生産を実現している。

これに関連してSattlerらは、ナイロン6の単量体であり抗炎症剤などに用いられるアミノ酸、6-アミノカプロン酸（ACA）のone-pot合成に成功した⁴⁾。上述のPCL生産法と同様にシクロヘキサノールからADH・BVMOを介してε-CLを合成し、さらに(I) エステラーゼによる加メタノール分解、(II) ADHによる末端酸化、(III) ω-トランスアミナーゼによるアミノ基転移、(IV) エステラーゼによる加水分解によって、75%の効率でACAを得ている（図1下）。さらに、アラニンデヒドロゲナーゼによりピルビン酸をL-アラニンに変換することで、NAD⁺の再生とNH₄⁺イオンの供給を行い、実に7つのステップで物質生産を行っている。しかし、ナイロン6は環状のε-カプロラクタムの開環重合によって合成されており、このε-カプロラクタム合成にはACAを高熱蒸気下などで分子内環化させる必要がある。ナイロンの酵素合成にむけて、今後ε-カプロラクタムの酵素合成法の確立が望まれる。

一方、カスケード反応のリアクター開発も行われている。van Dongenらは、容易に作成可能な多孔性ポリマー複合体の内部・二重膜内・表面にそれぞれ異なる酵素を固定し、基質がこのナノリアクターの内外を通過することでカスケード反応による物質変換を可能にしている⁵⁾。

以上のような酵素利用は昔ながらの研究ともとれるが、時代が進んだ今、注目し直すことで新たな発見もあるだろう。今後、新規酵素の発見、基質の発酵生産、リアクターの開発など多方面の研究がブレークスルーとなり、産業レベルの「ものづくり」がもっと楽になることを期待する。

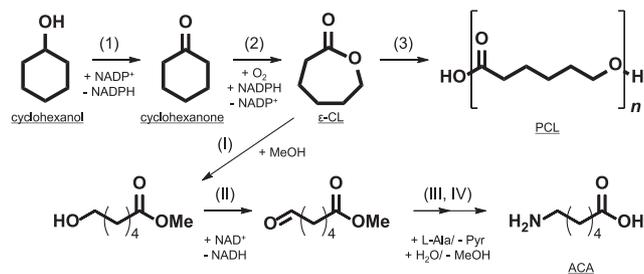


図1. カスケード反応によるPCL（上）とACA（下）の合成

- 1) Mukaiyama, T. *et al.*: *Chem. Eur. J.*, **19**, 17789 (2013).
- 2) Tietze, L. F.: *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*, WILEY-VCH (2014).
- 3) Schmidt, S. *et al.*: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 2784 (2015).
- 4) Sattler, J. H. *et al.*: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 14153 (2014).
- 5) van Dongen, S. F. *et al.*: *Chem. Eur. J.*, **15**, 1107 (2009).