

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-134339

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)6月21日

C 07 C 49/513

7188-4H

49/487

7188-4H

C 12 P 7/02

8213-4B ※審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

⑮ 発明の名称 α-ジケトン の立体特異的還元による光学活性アルコールならびにその製造方法

⑯ 特 願 昭59-257983

⑰ 出 願 昭59(1984)12月5日

⑱ 発 明 者 山 田 秀 明 京都市左京区松ヶ崎木ノ本町19-1

⑲ 発 明 者 清 水 昌 京都市左京区西ノ京伯楽町14

⑳ 発 明 者 畑 啓 之 加古川市上荘町国包189-1

㉑ 出 願 人 製鉄化学工業株式会社 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

α-ジケトン の立体特異的還元による光学活性アルコールならびにその製造方法

2. 特許請求の範囲

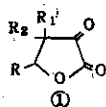
(1) α-ジケトン をカルボニルリダクターゼで立体特異的に還元して得られる光学活性アルコール

(2) カルボニルリダクターゼがケトペントラクトンリダクターゼである特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール

(3) カルボニルリダクターゼがイサチンリダクターゼである特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール

(4) α-ジケトン が一般式①に示した

ジヒドロ-2,3-フランジオン誘導体 (ただし R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> がメチル基, R が水素原子のジヒドロ-4,4-ジメチル-



2,3-フランジオンを含まない。)で、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> はそれぞれ水素原子または C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> のアルキル基、R は水素原子または  $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ R_4 \end{matrix} >CH-$  で表わされる基を示し、R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> は前記 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> と同じ意味である特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール

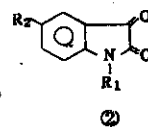
(5) α-ジケトン が一般式②に示

した2,3-ジヒドロインドール-

2,3-ジオン誘導体で R<sub>1</sub> は水素原子または C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> のアルキル基、

R<sub>2</sub> は水素原子、塩素原子、臭素原

子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> のアルキル基、ニトロ基またはスルホニル基である特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール

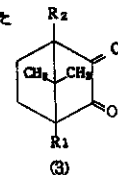


(6) α-ジケトン が一般式③に示した

ビシクロ[2,2,1]ヘプタン-2,3-

-ジオン誘導体で R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> はそれぞ

れ水素原子またはメチル基である特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール



(7) 還元反応に NADPH を補酵素として用いる特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール

(8) R 体を与える酵素が、リゾーブス属、アスペルギルス属、ピソクラミス属、ペニシリウム属、オーレオパシジウム属、サッカロマイセス属、シゾサッカロマイセス属、ピチア属、ハンセセラ属、エンドマイコブシス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、スポロボロマイセス属、トルロブシス属、キャンディダ属、ロドトルラ属、トリコスボロン属、アグロバクテリウム属、エアロバクター属、アクロモバクター属、フラボバクテリウム属、コリネバクテリウム属、スタフィロコッカス属、マイクロコッカス属、アルスロバクター属、セラチア属、ブレビバクテリウム属、アシネトバクター属、シユードモナス属、キサントモナス属、ストレプトマイセス属に由来するカルボニルリダクターゼである特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール

(9) S 体を与える酵素が、ムコール属、リゾッ

プス属に由来するカルボニルリダクターゼである特許請求の範囲(1)記載の光学活性アルコール

00 α-ジケトンがカルボニルリダクターゼで立体特異的に還元することを特徴とする光学活性アルコールの製造方法

01 カルボニルリダクターゼが、ケトパントラクトンリダクターゼである特許請求の範囲00記載の方法

02 カルボニルリダクターゼが、イサチンリダクターゼである特許請求の範囲00記載の方法

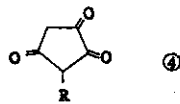
03 α-ジケトンが一般式①に示したジヒドロ-2,3-フランジオン誘導体(ただし R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> がメチル基, R が水素原子のジヒドロ-4,4-ジメチル-2,3-フランジオンを含まない。)で、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> はそれぞれ水素原子または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基, R は水素原子または  $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ R_4 \end{matrix} > CH-$  で表わされる基を示し、R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> は前記 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> と同じ意味である特許請求の範囲00記載の方法

04 α-ジケトンが一般式②に示した 2,3-ジ

ヒドロインドール-2,3-ジオン誘導体で、R<sub>1</sub> は水素原子または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基, R<sub>2</sub> は水素原子, 塩素原子, 臭素原子, C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基, ニトロ基またはスルホニル基である特許請求の範囲00記載の方法

05 α-ジケトンが一般式③に示したピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジオン誘導体で、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> はそれぞれ水素原子またはメチル基である特許請求の範囲00記載の方法

06 α-ジケトンが一般式④に示した 2 位置換シクロペンタン-1,3,4-トリオンで、R<sub>1</sub> が水素原子または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基である特許請求の範囲(8)記載の方法



R は  $-(CH_2)_6 CO_2 R_1$  または、cis-CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> は水素原子または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基

07 還元反応に NADPH を補酵素として用いる特許請求の範囲00記載の方法

08 R 体を与える酵素が、リゾーブス属、アスペルギルス属、ピソクラミス属、ペニシリウム属、オーレオパシジウム属、サッカロマイセス属、シゾサッカロマイセス属、ピチア属、ハンセセラ属、エンドマイコブシス属、シテロマイセス属、デバリオマイセス属、スポロボロマイセス属、トルロブシス属、キャンディダ属、ロドトルラ属、トリコスボロン属、アグロバクテリウム属、エアロバクター属、アクロモバクター属、フラボバクテリウム属、コリネバクテリウム属、スタフィロコッカス属、マイクロコッカス属、アルスロバクター属、セラチア属、ブレビバクテリウム属、アシネトバクター属、シユードモナス属、キサントモナス属、ストレプトマイセス属に由来するカルボニルリダクターゼである特許請求の範囲00記載の方法

09 S 体を与える酵素が、ムコール属、リゾッブス属に由来するカルボニルリダクターゼである

特許請求の範囲(記載の方法)

3 発明の詳細な説明

(3R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランソンは、ビタミンの一部を構成する基本骨格であり、この構造を変化させることにより、薬理的な効果が期待出来る化合物である。しかし、この化合物以外のジヒドロ-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランソニ誘導体はあまり知られておらず、この原因としては対応するジヒドロ-2,3-フランジオン誘導体の合成が困難であったこと、3位のカルボニル基を立体特異的に還元することが困難であること等が考えられる。また種々のα-ジケトン類の立体特異的な還元方法に関してもいまだ満足出来る方法がない。

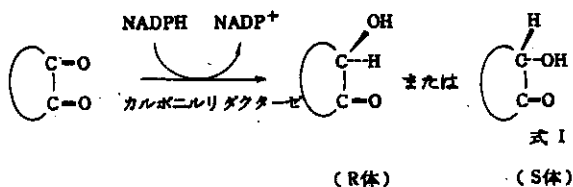
現在、(3R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランソンは、化学的に合成された3(RS)体を光学分割することにより得られるが、光学活性の3(R)体を化学的に合成するにはジヒドロ-4,4-ジメチル-2,3-フランジ

ンをキラルなリガンドを持つロジウム触媒で不斉還元する方法(特開昭54-70257,特開昭55-129277)等が知られているのみであり、この方法は高価な触媒を用いねばならないこと、水素加圧下の反応であるため取り扱いが厄介であること、種々のジヒドロ-2,3-フランジオン誘導体を立体特異的に不斉還元出来るかどうか不明であること等の欠点がある。さらにこの方法で得られる対掌体の濃度する光学活性ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランソニ誘導体の光学分割には、条件の探索に多大の時間を要したり、光学分割が可能であったとしても、その取得量が少ない等の欠点がある。

微生物を用いる立体特異的な還元に関しても現在まであまり報告がなく、わずかにKuhn and Wieland(Ber. deut. chem. Ges. 75B, 121-123), 特公昭46-6396, USP3850750の微生物菌体を用いる方法, Wilken等によるケトペンタラクトンリダクターゼを用いる方法(J. Biol.

Chem., 249, 4689-4695(1974), 同 250, 2311-2314(1975)等)が認められるにすぎない。さらにこれらの報文, 特許において還元出来る基質としてジヒドロ-4,4-ジメチル-2,3-フランジオンおよびその加水分解物である3,3-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-オキソブタン酸が記されているにすぎない。

以上の状況に鑑み、本発明者らは種々のα-ジケトンを立体特異的に還元し得る広い基質特異性を持った酵素を探査し、容易に、しかも立体特異的にR配座またはS配座の光学活性アルコールを得る方法を開発した。



本発明者は、さきに鋭意検討を重ねた結果、種

々のジヒドロ-2,3-フランジオン<sup>誘導体</sup>の合成方法を確立した(特願昭58-102399)。今回、本発明者らは種々の菌体より得られるジヒドロ-4,4-ジメチル-2,3-フランジオン還元能を有する酵素が、これらのジヒドロ-2,3-フランジオン誘導体をはじめ数多くの共役ジケトンを立体特異的に還元して相当する光学活性アルコールを与えることを見出して本発明に至った。本発明により種々の構造を持った光学活性アルコールの合成が容易となった。本酵素を用いると、ジヒドロ-2,3-フランジオン化合物, 2,3-ジヒドロインドール-2,3-ジオン化合物, ビシクロ[2,2,1]ヘプタン-2,3-ジオン化合物, シクロペンタン-1,2,4-トリオン化合物, 9,10-ジヒドロ-9,10-アテナントレンジオン, 1,2-ジヒドロ-1,2-アセナフチレンジオン, 1,2-ジヒドロ-1,2-ナフタレンジオン等の立体特異的な還元が可能であり、本酵素が広く不斉合成に利用出来ることがわかった。さらに式(I)において絶対配置(R)を

与える酵素と(S)を与える酵素の2種類の酵素を得ることにより本発明を完成した。さらに本立体特異的還元を行なう酵素を広くスクリーニングしたところイサチンリダクターゼ(特願昭59-46140)も本反応に触媒作用を有することがわかった。

式(I)において絶対配置(R)を与える酵素は、リゾブス属、アスペルギルス属、ピソクラミス属、ペニシリウム属、オーレオバシジウム属、サッカロマイセス属、シゾサッカロマイセス属、ピチア属、ハンセスラ属、エンドマイコブシス属、シテロマイセス属、デパリオマイセス属、スポロボロマイセス属、トルロブシス属、キャンディダ属、ロドトルラ属、トリコスボロン属、アグロバクテリウム属、エアロバクター属、アクロモバクター属、フラボバクテリウム属、コリネバクテリウム属、スタフィロコッカス属、ミクロコッカス属、アルスロバクター属、セラチア属、プレビバクテリウム属、アシネトバクター属、シユードモナス属、キサントモナス属、ストレプトマイセス属等に多

く含まれる。一例を挙げると、キャンディダ・パラブシロシス IFO 0708, ロドトルラ・ミヌタ IFO 0920 である。

また、絶対配置(S)を与える酵素はムコール属、リゾブス属等に多く含まれる。一例を挙げるとムコール・ロウキシアヌス IFO 5773, リゾブス・オリザエ IFO 5440 である。

本発明の方法で製造することの出来る光学活性アルコールの一例としては、(3R)-ジヒドロ-4,4-ジエチル-3-ヒドロキシ-2(3H)-フラノンおよびその対掌体、(3R, 5R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 5S)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 5R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-5-(1-エチルプロピル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 5R)-ジヒドロ-4,4-

-ジエチル-3-ヒドロキシ-5-(1-エチルプロピル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 5R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-3-ヒドロキシ-5-(1-メチルプロピル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 4R, 5R)-ジヒドロ-4-エチル-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(1-メチルプロピル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 5R)-ジヒドロ-4,4-ジエチル-3-ヒドロキシ-5-(1-メチルプロピル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 4S, 5R)-ジヒドロ-5-(1-メチルプロピル)-4-エチル-3-ヒドロキシ-4-メチル-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 4S, 5R)-ジヒドロ-4-エチル-3-ヒドロキシ-4-メチル-5-(1-メチルエチル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 5S)-ジヒドロ-4,4-ジエチル-3-ヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R,

4R)-ジヒドロ-4-エチル-3-ヒドロキシ-4-メチル-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R, 4S)-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-メチル-4-プロピル-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(3R)-ジヒドロ-4,4-ジプロピル-3-ヒドロキシ-2(3H)-フラノン およびその対掌体、(1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4,7,7-トリメチルビシクロ[2,2,1]ヘプタン-2-オン およびその対掌体、(1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-1,7,7-トリメチルビシクロ[2,2,1]ヘプタン-2-オン およびその対掌体、(3R)-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシインドール-2-オン およびその対掌体、(3R)-2,3-ジヒドロ-5-プロム-3-ヒドロキシ-1-メチルインドール-2-オン およびその対掌体、(4R)-2-(6-カーボメトキシヘキシル)-4-ヒドロキシシクロペンタン-1,3-ジオン およびその誘導体、(4R)-2-(6-カーボメトキシ-cis-2-ヘキシル)-4-

ヒドロキシシクロペンタン-1,3-ジオンおよびその対掌体、(9R)-9,10-ジヒドロ-10-ヒドロキシフエナントレン-9-オンおよびその対掌体、(2R)-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシアセナフチレン-1-オンおよびその対掌体、(1R)-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシナフタレン-2-オンおよびその対掌体等が挙げられる。

本発明の実施態様の一例を説明すると次のごとくである。例えば栄養培地で好氣的に培養した菌体より常法により取り出したカルボニルリダクターゼとNADPH、リン酸カリ緩衝液(pH7)の混合液に共役ジケトン(30℃で逐次添加し、添加後30分～3時間同温度で攪拌を続けると立体特異的に還元が進み、光学活性アルコールとなった。この反応液より生成物を酢酸エチル等で抽出し、シリカゲルカラムクロマトで精製すると光学活性アルコールが得られた。ここで用いるカルボニルリダクターゼは、共役ジケトンを還元して光学活性アルコールを与える酵素であればよく、一例と

吸着クロマトグラフィー法、ゲル濾過法等を挙げることが出来、必要に応じて適宜組合せて用いられる。酵素精製の一例は、さきに出願したケトバントラクトンリダクターゼの製造方法(特願昭59-46139)に示した。

酵素を用いる本反応は、一般的に言ってpH5～8の緩衝液下にNADPHと酵素液を加え、さらに共役ジケトンを加えることにより行なり。反応温度は一般に10℃～60℃が好ましい。

また、反応に用いる酵素は十分な立体特異性を与えるかぎり精製のどの段階のものを用いてもよい。さらにアルコールデヒドロゲナーゼ、グルコースデヒドロゲナーゼ等との組合せによりNADPHの再生系を組み込むことによりよい結果を与えることもある。

培養液中に共役ジケトンを添加する方法、培養で得られた菌体と共役ジケトンをグルコース等のエネルギー源と混ぜる方法によっても同様の結果が得られた。

して前記ケトバントラクトンリダクターゼ、イサチンリダクターゼ等が挙げられる。

培養液よりカルボニルリダクターゼを得る方法は、格別制限されるものではなく、その具体的な例として、例えば培養液を固液分離して得られた湿潤体を、必要に応じてリン酸緩衝液やトリス塩酸緩衝液等に懸濁せしめ、次いでリゾチーム処理、超音波処理、フレンチプレス処理、ガラスビーズ、石英砂等での磨砕処理、界面活性剤での溶菌処理等の菌体処理手段を適宜選択して組合せることにより菌体内より、カルボニルリダクターゼを抽出し、得られた抽出液より適当な分離手段で残渣を除去することによって粗製のカルボニルリダクターゼ含有液は、蛋白質、酵素等の単離、精製手段として公知の方法を用いることにより精製されたカルボニルリダクターゼを得ることが出来る。かかる単離、精製手段の具体例として、例えば硫酸分画法、イオン交換クロマトグラフィー法、

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお、酵素活性の測定はMethods Enzymol 62:209-215に従った。イサチンリダクターゼの活性測定にはケトバントラクトンのかわりにイサチンを用いた。  
実施例1

キャンディダ・パラブシロシスIFO 0708よりフェルマシア製DEAE-Sephacel, Phenyl-Sepharose CL-4Bにより部分精製したケトバントラクトンリダクターゼを用いて反応を行なった。

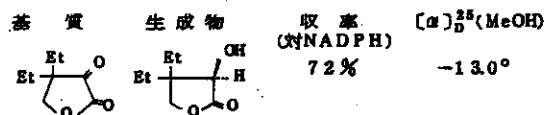
酵素30 units, NADPH 0.6 mmol, pH7のリン酸カリ緩衝液3 mmolを含む30℃の茶液5 mlに基質0.4 mmolを10回に分けて30分を要して添加した。添加終了後同温度でさらに2時間熱成した。得られた反応液は、ジヒドロ-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランソノ誘導体の場合は、6 N HCl 1 mlを加えて80℃で10分間加熱の後、その他は、そのまま酢酸エチル5 mlで5回抽出した。得られた油層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾燥した。この固体をシリカゲルカラム(Waco gel

特開昭61-134339(6)

C-200, 25 cm 直径×10 cm 長, 200 mesh) で分離し生成物を得た。なお展開はすべてベンゼン、酢酸エチルのグラジエントである。生成物の単一性は、生成物をL-メンチルカルボニルクロリドで誘導体とした後、GLC分析により調べた(Anal. Biochem., 112, 9-16 (1981))。

構造決定にはCHN分析, NMR, MASS, IRおよび2級アルコールの絶対配置決定法であるHoreauの方法(A analytical Letters, 6, 639(1973))を用いた。ここで得られた生成物はすべて新規化合物であった。

(3R)-ジヒドロ-4,4-ジエチル-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランノン



CHN分析 C, 60.8%; H, 8.6%

NMR  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>) 0.83(Me, t, J=7.6Hz, 3H), 0.91

m, 1H), 3.95(H, d, J=6.5Hz, 1H),

4.05(H, s, 1H), 2.7(OH, bs, 1H)

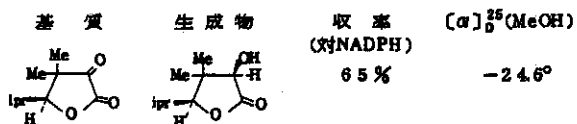
IR(film) 3450(bd), 2975, 2940, 1775,

1475, 1225, 1120, 995, 975cm<sup>-1</sup>

MASS(m/e) 101, 86, 85(Base), 83, 73, 72,

57, 55, 44, 43, 40, 39

(3R, 5S)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-5-(1-メチルエチル)-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランノン



CHN分析 C, 63.0%; H, 9.1%

NMR  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>) 0.88(Me, s, 3H), 0.92(Me, d, J=6.7Hz, 3H), 1.03(Me, d, J=6.7Hz, 3H), 1.21(Me, s, 3H), 1.87(H, m, 1H), 3.57(H, d, J=10.4Hz, 1H), 4.01(H, s, 1H), 2.5(OH, bs,

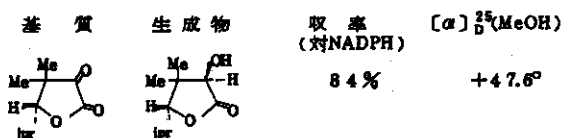
(Me, t, J=7.6Hz, 3H), 1.48(CH<sub>2</sub>, m, J=7.2Hz, 4H), 3.94(CH<sub>2</sub>, dd, J<sub>1</sub>=10.2Hz, J<sub>2</sub>=9.4Hz, 2H), 2.8(OH, bs, 1H)

IR(film) 3450(bd), 2980, 1785, 1465,

1195, 1120, 1010, 885cm<sup>-1</sup>

MASS(m/e) 156, 86, 85(Base), 71, 55, 43, 40

(3R, 5R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-5-(1-メチルエチル)-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランノン



CHN分析 C, 62.8%; H, 9.2%

NMR  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>) 0.95(Me, d, J=6.8Hz, 3H), 0.99(Me, d, J=6.8Hz, 3H), 1.09(Me, s, 3H), 1.10(Me, s, 3H), 1.95(H,

1H)

IR(KBr) 3410(bd), 2980, 2930, 2890,

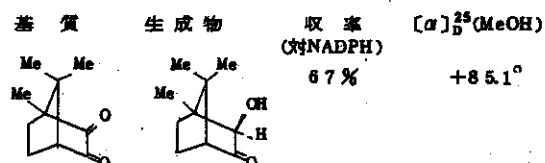
1760, 1485 ~ 1440, 1400 ~

1200, 1180, 1150, 1020, 985

MASS(m/e) 101, 86, 85(Base), 83, 73, 72,

57, 55, 44, 43, 40, 39

(1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4,7,7-トリメチルビシクロ[2,2,1]ヘプタン-2-オン



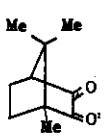
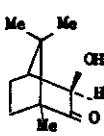
CHN分析 C, 71.3%; H, 9.2%

NMR  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>) 0.85(Me, s, 3H), 0.88(Me, s, 3H), 0.92(Me, s, 3H), 2.02(H, d, J=4.3Hz, 1H), 3.65(H, s, 1H), 2.4(OH, bs, 1H), 残り4Hは1.9付近(m), 1.6付近(m), 1.3付近(m)

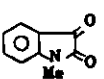
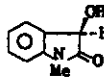
特開昭61-134339(7)

IR(KBr) 3450(bd), 2960, 1755, 1460,  
1400, 1380, 1320, 1295, 1105,  
1080, 1020, 835 $cm^{-1}$   
MASS(m/e) 168, 125, 95, 84, 83(Base),  
69, 55, 43, 40, 39

(1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-1,7,7-トリ  
メチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン

基質	生成物	収率 (対NADPH)	$[\alpha]_D^{25}(MeOH)$
		74%	-2.3°
CHN分析	C, 71.4%; H, 9.4%		
NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )	0.82(Me, s, 3H), 0.87(Me, s, 3H), 0.95(Me, s, 3H), 2.20(H, dd, J=4.7Hz, 1H), 4.13(H, d, J=4.0 Hz, 1H), 2.4(OH, bs, 1H), 残り4 Hは1.9付近(m), 1.7付近(m), 1.3付近(m)		
IR(KBr)	3460(bd), 2960, 1745, 1480,		

(3R)-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1-  
メチルインドール-2-オン

基質	生成物	収率 (対NADPH)	$[\alpha]_D^{25}(MeOH)$
		48%	+2.9°
CHN分析	C, 66.2%; H, 5.8%; N, 8.8%		
NMR $\delta$ ppm (CDCl <sub>3</sub> )	3.18(Me, s, 3H), 3.52(H, s, 1H), 5.01(OH, s, 1H), 6.67-7.56 (aromatic H, 4H)		
IR(KBr)	3420(bd), 1720, 1620, 1500, 1215, 760 $cm^{-1}$		
MASS(m/e)	161, 133, 105, 104(Base), 92, 78, 63, 50, 44, 39		

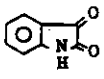
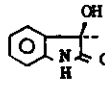
実施例2

ムコール・ロクシアヌス IFO 5773 より得  
たゲトバントラクトンリダクターゼを用いた以外  
は、実施例1と同様に行なった。

ジヒドロ-2,3-フランジオン誘導体を基質と

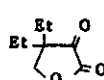
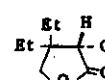
1460, 1400, 1380, 1110, 1085,  
1005, 980 $cm^{-1}$   
MASS(m/e) 168, 125, 95, 84, 83(Base), 69,  
55, 43, 40, 39

(3R)-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシイン  
ドール-2-オン

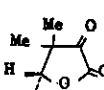
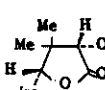
基質	生成物	収率 (対NADPH)	$[\alpha]_D^{25}(MeOH)$
		52%	+6.7°
CHN分析	C, 64.6%; H, 4.3%; N, 9.6%		
NMR $\delta$ ppm (CD <sub>3</sub> COCD <sub>3</sub> )	3.63(H, s, 1H), 5.03(OH, bd, J=6.1Hz, 1H), 7.25-6.75(aromatic H, 4H), 9.07(NH, bs, 1H)		
IR(KBr)	3440(bd), 1710, 1635, 1480, 1360, 1270, 1200, 1180, 1115, 750 $cm^{-1}$		
MASS(m/e)	147, 119(Base), 93, 92, 64, 40		

したところそれぞれ、実施例1とは逆の光学活  
性を持ったジヒドロ-3-ヒドロキシ-2(3H)  
-フランジオン誘導体が得られた。CHN, NMR, IR,  
MASS分析値は、実施例1と同様であった。得ら  
れた化合物はすべて新規化合物である。

(3S)-ジヒドロ-4,4-ジエチル-3-ヒド  
ロキシ-2(3H)-フランジオン

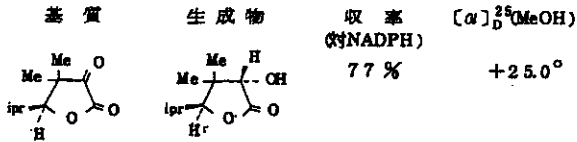
基質	生成物	収率 (対NADPH)	$[\alpha]_D^{25}(MeOH)$
		85%	+13.3°

(3S, 5R)-ジヒドロ-4,4-ジエチル-5-  
(1-メチルエチル)-3-ヒドロキシ-2(3H)  
-フランジオン

基質	生成物	収率 (対NADPH)	$[\alpha]_D^{25}(MeOH)$
		73%	-4.75°

特開昭61-134339(8)

(3S, 5S)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-5-(1-メチルエチル)-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランノン



実施例3

スボロポロマイセス・ホルサティカス IFO 1032 より得られたイサチンリダクターゼを用いた以外は、実施例1と同様に行なった。(5R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-5-(1-メチルエチル)-2,3-フランジオンおよび(1R, 4S)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジオンを基質として用いたところ、それぞれ(3R, 5R)-ジヒドロ-4,4-ジメチル-5-(1-メチルエチル)-3-ヒドロキシ-2(3H)-フランノン(対NADPH収率, 78%;  $[\alpha]_D^{25}$ (MeOH), +47.0°)および(1R, 3R, 4S)-3-

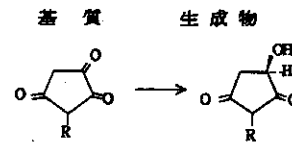
ヒドロキシ-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-オン(対NADPH収率, 71%;  $[\alpha]_D^{25}$ (MeOH), -23°)を得た。CHN, NMR, IR, MASS分析値は実施例1と同様であった。

実施例4

下に示す基質 0.04 mmol を用いた以外は実施例1と同様に行なった。

生成物の物性値は、J. Am. Chem. Soc. 97, 865 ~ 874 (1975) と一致した。

(4R)-2-(6-カーボメトキシヘキシル)-4-ヒドロキシシクロペンタン-1,3-ジオンまたは、(4R)-2-(6-カーボメトキシ-cis-2-ヘキシル)-4-ヒドロキシシクロペンタン-1,3-ジオン



収率%  $[\alpha]_D^{25}$   
(基質基準)

R は -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CO<sub>2</sub>Me 79 +7.2°(MeOH)  
または cis-CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Me 64 +19.2°(CDCl<sub>3</sub>)

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 佐々木 浩



第1頁の続き

⑤Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

//(C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:845)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:66)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:645)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:80)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:85)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:84)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:78)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:88)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:72)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:01)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:20)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:15)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:44)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:265)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:06)  
 (C 12 P 7/02  
 C 12 R 1:13)

⑥Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

(C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:38)  
 (C 12 P 7/02  
 (C 12 R 1:64)  
 (C 12 P 7/02  
 C 12 R 1:465)

手続補正書(自発)

昭和60年10月24日

特許庁長官 宇賀 道郎 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第257983号

2. 発明の名称

α-ジケトン<sup>1)</sup>の立体特異的還元による光学活性  
アルコールならびにその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

〒875-01

住 所 兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

名 称 製鉄化学工業株式会社

(TEL0794-37-2151)

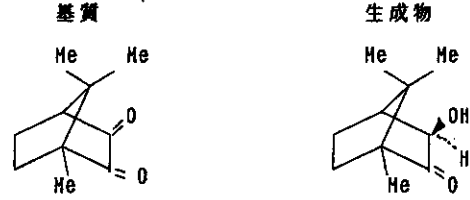
代表者 増田 裕治



4. 補正の対象 明細書

5. 補正の内容

(1) 明細書第22頁第10行の式を以下の  
とおり補正する。



(2) 明細書第23頁第8行の式を以下の  
とおり補正する。

