

Title	エトキシビニルエステルを利用する効率的な酵素触媒不斉合成反応の開発
Author(s)	中, 忠篤
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42284">https://hdl.handle.net/11094/42284</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	なか 忠 篤
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 16150 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	エトキシビニルエステルを利用する効率的な酵素触媒不斉合成反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行  (副査) 教授 田中 徹明 教授 大森 秀信 教授 今西 武

### 論 文 内 容 の 要 旨

酵素反応は、緩和な条件下、簡便な操作で目的の光学活性体を効率的に与える優れた方法である。中でも加水分解酵素であるリパーゼは、研究室レベルの多くの光学活性化化合物の合成から医薬品の製造に至るまで広く利用されている。このようにリパーゼが不斉合成反応に汎用されている理由として、酵素反応の特徴である基質特異性が緩く、かつ高いエナンチオ選択性と収率で目的の光学活性体を与えること、補酵素を必要としないため通常の化学試薬と同様簡単に取り扱えること、さらに比較的安価で入手でき、再利用が可能であること等が挙げられる。

リパーゼを用いる不斉合成反応の初期の研究では、酵素の安定性から水系溶媒中での反応に制限されていた。しかし、脂溶性基質では水への溶解性が低い場合や、水に起因する分解やラセミ化などの副反応が進行する場合があった。これらの問題を解消する方法として有機溶媒中でのリパーゼ触媒アルコールの不斉エステル化が報告され、その操作と反応の後処理の簡便さから、現在広く利用されている。このように酵素反応が効率的な不斉合成法としてその地位を確立しつつあるが、酵素の活性部位のコンフォメーション、立体選択性の発現の機構など厳密な反応のメカニズムの詳細は未だ不明点が多い。そのため酵素反応では反応性、立体選択性を向上させるため、いくつかを検討するのが常法である。中でもアシル化剤のアシル基部分は、反応性、立体選択性に著しい影響を与えることが報告され、また、この部分に種々の官能基を導入することで、これまでにない新しい反応の開発が期待できることから極めて重要である。

現在、ビニルエステル類がその反応性の高さから、リパーゼ触媒不斉エステル化のアシル化剤として最も頻繁に用いられている。しかし、ビニルエステル類の場合、反応で副生するアセトアルデヒドが酵素を失活させる場合があり、これらの問題点を解消する優れたアシル化剤が切望されていた。

著者の研究室では、これまでにこれらの問題を克服する画期的なアシル化剤としてエトキシビニルエステル類の開発に成功している。すなわち、エトキシビニルエステル類の場合、ビニルエステル類とは異なり副生成物が酢酸エチルであるので酵素阻害を示さず、ビニルエステル類と同等以上の高い収率と光学純度で目的物を与えることを明らかにしている。

さらにエトキシビニルエステル類は従来のアシル化剤とは異なり、様々なアシル基を有する反応剤を高収率で合成できること、反応剤の調製液をそのまま次の反応に単離せずに利用できるという二つの優れた特徴を有している。

著者はこれらの特長を利用することで初めて可能になる二つの優れた反応の開発に成功した。初めに、プロキラル-

1, 3-ジオール類の酵素的非対称化は効率的な不斉四級炭素構築法になると考えられるが、従来のビニルエステル類では、基質の反応性の低さや得られる光学活性なモノアシル体においてアシル基転位によるラセミ化のためほとんど成功例が無かった。著者らの研究室では、従来の脂肪族アシル基とは異なる芳香族アシル基を持つエトキシビニルフロアートが非対称化に有効であることを見出している。しかし、その後の研究で嵩高い基質では反応性や立体選択性の低下が見られ、著者はより一般性の高いアシル化剤の開発を目指した。

先に記したように、ベンゾイル基が脂肪族アシル基に比べて反応性、選択性の両面で良好な結果を与えること、ベンゾイル基がアセチル基よりも分子内アシル基転位が非常に遅いことが報告されていること、さらにリパーゼ触媒反応はアシル基のわずかな構造の変化で、反応速度やエナンチオ選択性が大きく変わることが知られていることなどを考慮し、著者は芳香族アシル基に集中して検討を行うことで、新規アシル化剤エトキシビニルフロアートは、プロキラル1, 3-およびメソ-1, 2-ジオールの酵素的な不斉非対称化において以下の点の特長を有する非常に優れたアシル化剤であることを明らかにした。

- 1) アシル化剤は市販のカルボン酸とエトキシアセチレンから高収率で合成でき、長期間保存可能で、取り扱い易い。
- 2) 反応時間が通常数時間という、従来のアシル化剤を凌駕する高い反応性とエナンチオ選択性で目的のモノアシル体を与える。
- 3) モノアシル体からジアシル体へのアシル化による酵素的な光学分割が進行し、反応時間を延長させるだけで、光学純度を上昇させることができる。唯一の副生成物のジアシル体は、加水分解により容易にほぼ定量的に原料のジオールに変換することができるので、非常に高い光学純度のモノアシル体を100%近い化学収率で得ることができる。
- 4) 従来問題であったモノアシル体で容易に起こるアシル基転位によるラセミ化の問題を完全に解消し、さらに得られるモノアシル体は種々の化学変換に対し安定である。

一方、これまでの酵素反応において、酵素的な光学分割によって導入されたアシル基が、次の反応にそのまま利用された例は殆ど無く、光学分割後には取り除かれる場合が殆どであった。そこで著者は、あらかじめ反応部位となる官能基を基質のアルコールとアシル化剤に組み込めば、酵素的なアシル化に続いて次の反応がワンポットで進行する、タンデム型不斉合成反応を開発できると考えた。その一例として、エトキシビニルメチルフマレートのような分子内にジエノフィル部を有するアシル化剤を用時調製し、リパーゼ存在下フルフリルアルコールとの反応を検討した。その結果、本反応は試薬調製から、酵素的な光学分割、Diels-Alder反応までの三段階がワンポットで進行し、最高99%ee以上で閉環体を与える非常に簡便で効率的な不斉合成反応になることを見出した。この閉環体は多くの天然物の合成中間体としても非常に重要である。さらにこの研究で、加水分解酵素として知られるリパーゼがDiels-Alder反応のエナンチオ選択性にも影響を与えるというこれまでリパーゼでは全く報告例のない興味深い現象を見出した。

#### 論文審査の結果の要旨

酵素反応は、簡便な操作で目的の光学活性体を効率的に与える優れた方法である。加水分解酵素研究では、水系溶媒中での反応に制限されていたが、有機溶媒中でのリパーゼ触媒によるアルコールの不斉エステル化が報告されて以来(1984年)、現在広く利用されるようになった。一方、酵素反応においては、反応性や立体選択性を向上させる要因として、酵素、アシル化剤、基質の構造、溶媒、溶媒中の含水量、反応温度、添加剤等が知られているが、なかでもアシル化剤のアシル基部分の構造は極めて重要である。最近になって中君の所属する研究室では、アシル化剤としてエトキシビニルエステルを用いると、副生成物が酢酸エチルなので、酵素阻害を示さず、高い収率と高い光学純度で目的物を与えることを見出した。

このような背景下、中君は、エトキシビニルフロアートを用いると、対称性1, 3-および1, 2-ジオール類の酵素的な不斉非対称化において、高い反応性と良好なエナンチオ選択性でモノアシル体を与えることを見出し、光学活性不斉四級炭素の構築法を開発した。続いて本反応を応用し、あらかじめ、反応活性部位を組み込んだアシル化剤を調

整し、これを用いてアルコールを酵素的アシル化を行い、生じる光学活性エステルが続けて、Diels-Alder 反応を起こすタンDEM反応の開発に成功した。本法は、試薬調製から酵素的光学分割、Diels-Alder 反応までの三段階がワンポットで進行し、最高99%ee以上で閉環体を与える効率的な不斉合成反応である。さらにリパーゼが Diels-Alder 反応のエナチオ選択性に影響を与えるという全く前例の無い現象を発見した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものである。