

Title	高効率なリパーゼ触媒エステル交換反応の開発研究： 光学活性アルコール類の合成
Author(s)	武部, 靖
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42890">https://hdl.handle.net/11094/42890</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	武 部 靖
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 7 9 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 2 年 1 2 月 5 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	高 効 率 的 な リ パ ー ゼ 触 媒 エ ス テ ル 交 換 反 応 の 開 発 研 究 : 光 学 活 性 ア ル コ ー ル 類 の 合 成
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

酵素が、常温、常圧という緩和な反応条件下に優れた立体選択性を示すことから、その不斉合成への応用研究が活発に行われている。中でも加水分解酵素は、1) 通常の化学試薬と同程度に取り扱い易いこと、2) 補酵素を必要としないこと、3) 基質特異性が比較的緩く、かつ高い立体選択性を示すこと、4) 多種類の酵素を比較的安価に入手できることから有用な不斉触媒として光学活性化合物の合成に汎用されている。

当初、酵素は一般に水溶液中でのみ安定に存在し活性を示すと考えられていたので、加水分解酵素を用いる初期の研究も、すべて水系溶媒中におけるエステル結合やアミド結合の立体選択的な加水分解反応であった。しかし、1984年、Klibanovらによって、有機溶媒に懸濁させたPPL (Porcine pancreas lipase) が、1-オクタノールとグリセロールトリブチラートのエステル交換反応を触媒すると報告されて以来、有機溶媒中における酵素反応が盛んに研究されるようになった。

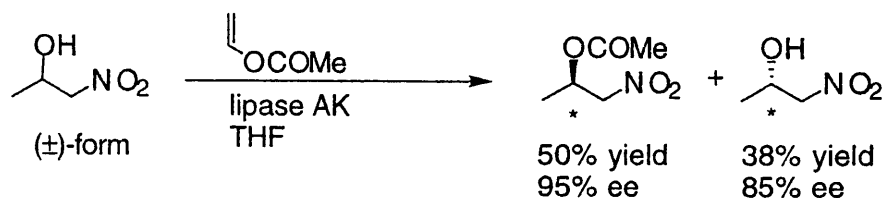
それは、脂溶性基質の溶解度の向上に加えて、一般に加水分解の場合と逆の絶対立体配置を有するエステルを与えるという特長を有しているからである。さらに、水に起因する分解やラセミ化等、種々の副反応を抑制できる、反応の後処理が簡便である、酵素の熱的安定性が飛躍的に向上する等の特長がある。特に、リパーゼは有機溶媒中で安定なため、エステル交換反応の有用な触媒として従来合成が困難であった光学活性な医薬品の合成研究等に広く利用されている。

しかし、本反応について未解明のことも多く、反応の立体選択性や反応速度を高めるために、リパーゼの種類、溶媒、アシル化剤、基質の構造、溶媒中の含水量等について最適な条件を探すことが常になっている。

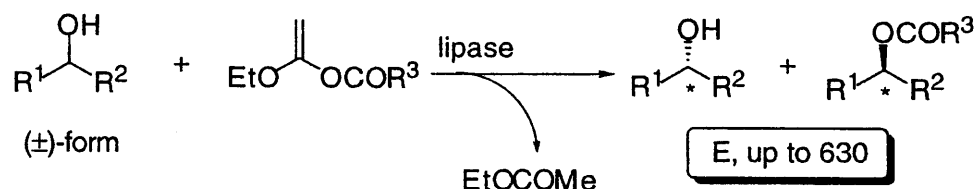
これらの中で、溶媒が酵素反応に及ぼす影響は複雑で、溶媒の極性や疎水性が酵素反応の立体選択性や反応速度に影響すること以外は、十分解明されていない。また、アシル化剤については、現在ビニルエステル類が汎用されているが、ビニルエステルから生じるアセドアルデヒドが酵素を不活性化したり、多様なアシル基を有するビニルエステルの調製が困難であるという問題が残されていた。筆者は、より効率的なリパーゼ触媒エステル交換反応の開発を目的として、溶媒効果及びアシル化剤の改良に関する研究を行い、次の成果を得た。

1. 光学活性β-ニトリアルコールは、キラルシントンとして有用性の高い化合物であるが、有効な合成法は少なかった。そこで筆者は、リパーゼ触媒エステル交換反応による速度論的光学分割を検討した。最も良好な立体選択性を示

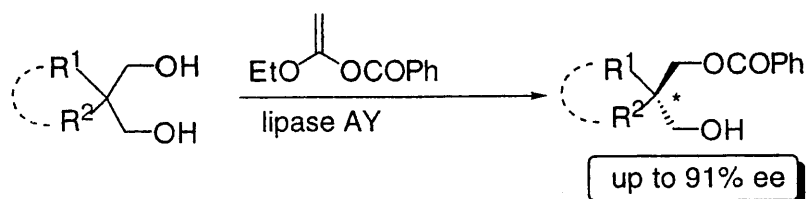
したリパーゼ AK (*Pseudomonas fluorescens* 由来) について溶媒を種々検討した結果、THF 中で反応を行うと、アセチル体が95% ee, 50%収率で得られるという高立体選択的かつ高効率な光学分割が行えることを見出した。この反応のエナンチオ選択性 (E 値) は48で、実用性の高い光学分割法である。さらに筆者は、従来その疎水性や極性以外ほとんど議論されていなかったリパーゼ触媒エステル交換反応に対する溶媒効果に関して、極性や疎水性ばかりでなく、溶媒の構造がエナンチオ選択性に大きく影響することを見出した。



2. 前述のように、現在リパーゼ触媒エステル交換反応に汎用されているビニルエステル類には、酵素の不活性化と多様なアシル基を有する誘導体の調製が困難という二つの欠点が残されていた。筆者は、これまで酵素反応に使用されたことの無い1-エトキシビニルエステルが、ビニルエステル以上のエナンチオ選択性と反応性を有し、しかもビニルエステルに残された上記の二つの欠点を一挙に解消する優れたアシル化剤になることを明らかにした。本剤を使用したリパーゼ触媒エステル交換反応により、各種ラセミ二級アルコールを高効率かつ高立体選択的 (E=93~630) に光学分割が行えた。さらに、1-エトキシビニルエステルの調製とリパーゼ触媒エステル交換反応を一工程で行う、簡便でより効率的な方法も開発した。



3. 不斉四級炭素の構築を目的とした2,2-二置換1,3-プロパンジオール類の不斉非対称化が種々検討されている。その中で、リパーゼを触媒とするエステル交換反応は、反応や精製の操作が簡便なため有効な手段と考えられるが、これまでほとんど成功例が無かった。それは基質の高高さに起因して反応性が低く、また、生成する不斉モノエステルが、アシル基転位により容易にラセミ化するからである。そこで筆者は、1-エトキシビニルエステルの反応性が高く、種々のアシル基の構造を有する誘導体を容易に合成できるという特長を生かし、上記の問題の解消を検討した。種々の脂肪族及び芳香族アシル基を有する1-エトキシビニルエステルを検討した結果、1-エトキシビニルベンゾアートをを用いると、高エナンチオ選択的な非対称化が行えることを見出した。さらに、本法により得られた光学活性モノベンゾアートは高い安定性を有し、ラセミ化を起し難いことも明らかにした。本法は鎖状及び環状の1,3-プロパンジオールに適用でき、一般性の高い光学活性四級炭素の新しい構築法になった。



## 論文審査の結果の要旨

常温・常圧という緩和な反応条件下で基質特異性、立体選択性、位置選択性を示す酵素を有機合成に利用する試みは盛んに行われている。中でも加水分解酵素は不斉触媒として汎用されている。近年水中でしか行われていなかった酵素反応が有機溶媒中で行われるようになり、さらに合成研究に広く使われるようになった。

こういった背景下武部君は、有機溶媒中におけるリパーゼ触媒エステル交換反応を検討した。その結果、(±)-β-ニトロアルコールのリパーゼ触媒エステル交換反応における溶媒効果を検討し、高エナンチオ選択的光学分割に成功すると共に、溶媒の極性でなくその構造がエナンチオ選択性に影響することを見出した。続いて、アシル化剤として、1-エトキシビニルエステルが、従来広く用いられているビニルエステルより多くの利点（選択性、酵素の不活性化、調製法）を有することを明らかにし、これを用いて、2,2-二置換プロパンジオール類の非対称化に成功し、光学活性四級炭素の有用性の高い構築法の開発に成功した。

以上の結果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。