

Title	Studies on Proline-Catalyzed Reactions on Lipid Membrane in Aqueous Media
Author(s)	廣瀬, 正典
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/72265">https://doi.org/10.18910/72265</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏 名 ( 廣 瀬 正 典 )	
論文題名	Studies on Proline-Catalyzed Reactions on Lipid Membrane in Aqueous Media (脂質膜場におけるProline触媒反応に関する研究)
論文内容の要旨	
<p>リポソーム膜は、分子認識能を有しており、アミノ酸のL体選択的な吸着場としての機能も報告されている。アミノ酸であるProline (Pro)は、有機触媒の1つとして知られている。反応機構はエナミン中間体を經由する機構が知られており、その中間体は水環境中では不安定である。本研究では、リポソーム膜場（脂質膜場）を活用することで、膜場環境で中間体を安定に保持するとともに、膜場環境による相互作用によって反応を制御する手法を提案した。</p> <p>第1章では、自己組織系場の反応場としての活用例を、有機触媒反応の例とともに調査してまとめた。第2章では、C-C結合の形成により蛍光を示す基質分子を用いることで、L-Pro触媒反応を蛍光測定によって評価し、反応中間体の存在量を推算する手法について議論・提案した。第3章では、L-Pro触媒による、Acetoneと<i>p</i>-nitrobenzaldehyde (<i>p</i>NBA)のAldol反応をモデル反応として、リポソーム膜の反応場としての役割について検討した。脂質膜場を反応場として用いた場合、反応速度はDMSO溶媒系に劣るものの、反応転化率はDMSO溶媒系と同等以上の結果が得られることを示した。第4章では、L-Pro触媒による、Acetoneと<i>trans</i>-<math>\beta</math>-Nitrostyrene (<i>t</i><math>\beta</math>NS)のMichael付加反応を対象として、リポソーム膜の機能について検討した。反応を解析した結果、表面特性が疎水性かつ正電荷を示すリポソーム膜を用いた場合、L-Pro吸着量で標準化した反応速度(有効な触媒量当たりの反応速度)がDMSO溶媒系と同等であることが示された。さらに、鏡像体過剰率(e.e.%)においてDMSO溶媒系よりも高い選択性が得られ、リポソーム膜を不斉反応場として活用する可能性が示された。第5章では、上記の知見に基づき、Proを長鎖の第1級アミン(Stearylamine (SA))に代替し、リポソーム膜におけるAcetoneと<i>t</i><math>\beta</math>NSのMichael付加反応を検討した。L-Proと同様に、リポソーム膜を場としたMichael付加反応が誘導できることを示し、脂質膜場にアミンを保持することが当該反応に重要であることを示した。</p> <p>本論文では、リポソーム膜をPro触媒反応の反応中間体を保持する場として活用する方法について検討した。リポソーム膜は、適切な膜特性を選択することにより、親疎水界面における多点相互作用により、(i)比較的親水的な低分子量分子(例 2級/1級Amine)を保持するのみならず、(ii)膜中に存在する低分子量分子(例 Keto基)の反応中間体を形成し、(iii)膜中あるいは膜表層の分子(例 <i>p</i>NBA, <i>t</i><math>\beta</math>NS)と炭素結合反応(例 Aldol反応, Michael付加反応)を誘導できることを示した。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 廣瀬 正典 )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	馬越 大
	副 査	教 授	實川 浩一郎
	副 査	教 授	西山 憲和
	副 査	准教授	岡本 行広

## 論文審査の結果の要旨

リポソーム膜は、リン脂質から構成される分子集合系であり、従来からDDSや化粧品など、様々な材料開発に応用されているが、近年、リポソーム膜が誘導する潜在的な機能が着目されている。リポソーム膜表層では、リン脂質構造でも不斉炭素を持つGlycero骨格が集積する親疎水界面が形成され、その近傍の親水性官能基(Phosphate基, Choline基)や疎水性官能基(Acyl基)など、多点での相互作用を通じて、アミノ酸を不斉選択的に吸着する機能があることが知られている。本研究では、アミノ酸の1つであるProline(Pro)が介するC-C結合反応を対象として、リポソーム膜場におけるPro触媒反応を化学工学的手法により解析し、膜場が誘導しうる新たな潜在機能が提案されている。

第1章では、各種の自己組織系材料の表層における化学反応に関する従来の知見を調査した上で、リポソーム膜場におけるPro触媒反応解析の必要性が示された。第2章では、リポソーム膜場におけるPro触媒反応を蛍光発光により簡便に解析できる手法を確立した上で、体系的な条件検討により、膜場のキラル環境下に存在する反応中間体(enamine)が、Pro触媒反応を誘導するために重要であることを明らかにした。第3章では、膜場の親水領域に配向する基質分子(*p*-nitrobenzaldehyde)のAldol反応について解析し、不斉選択性は低いが溶媒系(DMSO系)と同等の反応転化率を示すことを示した。第4章では、膜場の親疎水界面(キラル環境)に配向する基質(*trans*- $\beta$ -Nitrostyrene(*t* $\beta$ NS))のMichael付加反応を解析し、得られた反応生成物の不斉選択性が大きく改善されることを示した。第5章では、Proの代わりに、長鎖の第1級アミン(Stearylamine (SA))を用いて、触媒分子を疎水性領域に配向させ、その効果について検討した。キラル環境に配向する*t* $\beta$ NSを用いているにも関わらず、不斉選択性は低いものの、膜場の状態を制御することにより、その機能が制御できる可能性が示された。

以上のように、本学位論文では、Pro触媒反応の体系的解析により、リポソーム膜場表層にある親疎水性界面(キラル環境)において、各種分子の選択的吸着/変換などの機能を誘導できることを示し、さらに、こうした自己集合系材料表面の機能誘導に応用可能な手法を確立している。よって、博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。