

氏名	いな がき みのる 稲 垣 稜
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	農 博 第 686 号
学位授与の日付	平成 3 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科・専攻	農学研究科農芸化学専攻
学位論文題目	Applications of Lipase as a Catalyst for Stereoselective Reactions in Organic Solvent (有機溶媒中リパーゼを利用する立体選択的反応の開発と応用)
論文調査委員	(主 査) 教授 小田 順一 教授 藤田 稔夫 教授 左右田健次

論 文 内 容 の 要 旨

これまで酵素を利用した有機合成反応は数多く報告されているが、主として水を溶媒とした反応に応用範囲が限られていた。しかし近年、リパーゼが有機溶媒中でも触媒機能を有することが見いだされ、水に不溶な、より広範な化合物を対象とする反応にリパーゼを利用する端緒が開かれた。本論文は、立体選択的な触媒としてリパーゼを有機溶媒中で利用した新しい反応を開発し、有用な光学活性化合物の合成に応用した研究成果をとりまとめたものである。その概要は次の通りである。

1. 有機溶媒中でリパーゼの触媒するエステル交換反応におけるアシル化試薬として、酢酸ビニルなどのエノールエステルを用いれば酵素反応系に容易に不可逆過程を導入し得ることを見いだした。ついでこの反応系のラセミ体ハロヒドリン類の速度論的光学分割への応用をめざし、キラルシントンとして有用な光学活性ハロヒドリン類の合成を検討した。ラセミ体アルコールに対して2当量のエノールエステルの存在下、*Pseudomonas* 属由来のリパーゼにより、*S*体のアルコールが選択的にアシル化され、92-97%の光学純度で対応するエステルが得られた。一方、光学純度80-97%の *R*-アルコールも良好な収率で回収された。

2. エノールエステルとリパーゼによる上記の反応系が極めて反応性に富むことから、新たにフェノール類のアシル化にも適用できることを予見し、実際軸性キラリティーを有するビナフトールが立体選択的にアシル化されることを見いだした。その結果、*Pseudomonas* 属由来のリパーゼがラセミ体ビナフトールの *R* 体を高立体選択的にアシル化し、生成物としてモノエステルのみを与えることを明らかにした。またそのモノエステルの立体選択的脱アシル化反応も併せて検討し、両反応により高い光学純度でビナフトールとそのモノエステル誘導体を簡便に合成する方法を確率した。

3. マンデロニトリルなどのキラルなシアノヒドリン類は多くの医薬品の合成中間体として有用な化合物であるが、水溶液中では容易にラセミ化あるいは分解する性質を持っている。そこで著者は有機溶媒中でリパーゼを触媒とした立体選択的アセチル化反応を行うことによってマンデロニトリルを収率よく光学

分割し、80-94%の光学純度を有する *S*-マンデロニトリルアセテートおよび光学純度27-78%の *R*-マンデロニトリルを得ることに成功した。

4. 上記の反応をさらに発展させて、塩基触媒の作用でアルデヒド類とアセトンシアノヒドリンからアルデヒドシアノヒドリンを生成させ、続いてリパーゼによりラセミ体アルデヒドシアノヒドリンを立体選択的にアセチル化する新規な光学分割反応系を開発した。塩基触媒によるアルデヒドシアノヒドリンの生成反応は平衡反応であるため、シアノヒドリンは反応系内でラセミ化し、本反応系が速度論的光学分割でありえながら50%を超える化学収率で光学活性シアノヒドリンアセテートの合成を達成した。

論文審査の結果の要旨

有機溶媒中でリパーゼの触媒するエステル交換反応は可逆反応であるため反応が遅く、ラセミ体アルコールの速度論的光学分割を行なう際には、光学純度が低下する原因となっていた。本研究はエステル交換反応におけるアシル化試薬を工夫することによりこれらの問題点を解決し、効率の高い酵素反応系を確立するとともに、有用な光学活性化合物の合成に応用したものであり、評価し得る主な成果は次の通りである。

1. 酢酸ビニルなどのエノールエステルがリパーゼの存在下で不可逆かつ定量的にアルコール類をアセチル化することを見だし、酵素反応系に不可逆過程を導入することに成功した。

2. つぎに本反応系を医薬品合成の中間体であるハロヒドリン類の速度論的光学分割に応用し、種々のハロヒドリン類の *S*-エステルと *R*-ハロヒドリンをいずれも90%以上の光学純度で得た。

3. 反応性に富むエノールエステルとリパーゼによるこのアシル化反応系により、初めてフェノール類のアシル化が可能であることを見いだした。

4. 上記の事実に基づき本反応系を軸性キラリティーを有するラセミ体ピナフトールの立体選択的アシル化反応に発展させた。その結果リパーゼによりピナフトールの *R* 体が高立体選択的にアシル化され、生成物として光学純度90-95%の *R*-モノエステルと光学純度69-89%の *S*-ピナフトールが容易に得られることを見いだした。さらにラセミ体のモノエステルの脱アシル化反応による光学分割をも検討し、逆の絶対配置を有する同様の生成物がいずれも90%以上の光学純度で収率よく得られることを明らかにした。

5. また著者は、水溶液中で不安定なマンデロニトリルを有機溶媒中でリパーゼを触媒として光学分割し、光学活性なエステルだけでなく未反応のマンデロニトリルも高収率で回収できる方法を確認した。

6. さらに上記シアノヒドリンの光学分割反応の拡張として、アルデヒドシアノヒドリン類を塩基触媒反応によりアルデヒドとアセトンシアノヒドリンから生成させ、同一反応容器内でリパーゼにより立体選択的にアシル化することにより光学活性なシアノヒドリンアセテートを得る新規な反応系を確立した。その際、基質のアルデヒドシアノヒドリンは、シアノヒドリン生成反応の平衡によりラセミ化を受けつつ光学分割され、最高92%の光学純度を有するアセテートの一方の対掌体を50%を超える収率で合成することに成功した。

以上のように本論文は、リパーゼを有機溶媒中で利用した新規な反応を開発し、有機合成用触媒としての応用範囲を拡大するとともに、有用な光学活性化合物の実用的な合成に適用したものであり、有機合成

化学，有機立体化学および応用酵素学に寄与するところが大きい。

よって，本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。

なお，平成3年4月22日，論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果，農学博士の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。