

氏 名	たけ なか けい し 竹 中 圭 司
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2561 号
学位授与の日付	平 成 14 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	リパーゼを用いた光学活性プロパルギルアルコール誘導体の合成

論文調査委員	(主 査) 教 授 時 任 宣 博	教 授 林 民 生	助教授 中 村 薫
--------	----------------------	-----------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

リパーゼは油脂(グリセロールエステル)の加水分解を触媒する酵素である。一般に、酵素反応は基質特異性が高く、有機合成に応用する場合には障害になる。ところが、リパーゼは基質特異性が広く、従って、様々な有機合成に応用できる可能性を有し、そのような理由から、近年、盛んに有機合成に応用されている生体触媒の一つである。

申請者はリパーゼを用いて光学活性化合物を合成する方法について検討し、合成中間体として有用なアセチレンアルコールの光学分割を行い、また、リパーゼの反応の立体選択性を向上させる目的で添加剤としてのポリフェノールの効果について検討した。

3-ブチン-2-オールのような不斉炭素の周りの置換基の大きさの差が少ない基質は一般にリパーゼによる光学分割において高い選択性が得られにくい化合物である。申請者はリパーゼによる分割を検討した結果、エステル交換反応で、アシル供与体としてデカン酸ビニル、溶媒としてジイソプロピルエーテルを使用した時に E 値27、逆に、対応するデカン酸エステルのアルコールによる分解反応で、溶媒として t-ブチルメチルエーテル、アルコールとしてメタノールを使用した場合に E 値20という結果を得た(E 値は各鏡像体の初速度の比)。

しかし、実用的という意味ではまだまだ選択性(E 値)は低く、申請者はさらに検討を行った結果、安息香酸エステルを基質として使用することによりリパーゼにより加水分解し、E 値310という非常に高い選択性を達成した。

これにより光学活性アセチレンアルコールを高い鏡像体過剰率で合成し、さらにこのアルコールを用いて種々の光学活性化合物を合成した。

一般にはリパーゼによる光学分割の選択性は必ずしも良くないので、何らかの方法で立体選択性を向上させる必要がある。添加物を加えてリパーゼの反応選択性を向上させる方法は触媒(リパーゼ)も基質も変えないで選択性の向上が可能であるので、有力な改善法であると考えられる。申請者はこれまでに例をみないポリフェノール類を添加剤として使用する方法を見出した。カテキン類は芳香環をもちながらヒドロキシル基がついており水に対する溶解性があるものが多い。従って、酵素に吸着し、または、活性中心付近又は内部に進入し、選択性に影響が出るような作用が期待できる。また、水溶性の芳香族という意味ではフェノールやカテコールなどの単純なポリフェノール類も同様な効果が期待できる。

実際に、申請者は 3-hexyn-2-ol の安息香酸エステルのリパーゼによる加水分解反応においてカテキン類を添加すると、反応の立体選択性が飛躍的に向上することを見出した。カテキン類を添加した系は非添加系に比べて明らかに反応速度が低下しており、カテキン類が酵素に作用することにより活性中心の構造が変化して、その結果、選択性が向上したものと推論した。

酵素反応にカテキン類を添加剤として加え、立体選択性を向上させる方法は今までに無く、新しい有用な方法である。

この方法は多くの基質の立体選択的加水分解に対して応用可能であり、多くの光学活性アルコールの不斉合成において非常に有用な方法と考えられる。

論文審査の結果の要旨

リパーゼは油脂（グリセロールエステル）の加水分解を触媒する酵素である。一般に、酵素反応は基質特異性が高く、有機合成に応用する場合には障害になる。ところが、リパーゼは基質特異性が広く、従って、様々な有機合成に応用できる可能性を有し、そのような理由から、近年、盛んに有機合成に応用されている生体触媒の一つである。

リパーゼを用いた光学活性化合物の合成反応における現時点での問題点は、立体選択性が必ずしも良く無く、また、選択性を向上させる方法論があまり開発されて無いことである。申請者はリパーゼを用いて光学活性化合物を合成する方法について検討し、合成中間体として有用なアセチレンアルコールの光学分割を行い、また、リパーゼの反応において、添加剤としてのポリフェノールを使用すると立体選択性が向上することを見出した。

3-ブチン-2-オールのような不斉炭素の周りの置換基の大きさの差が少ない基質は一般にリパーゼによる光学分割において高い選択性が得られにくい化合物である。申請者はリパーゼによる分割を検討した結果、エステル交換反応で、アシル供与体としてデカン酸ビニル、溶媒としてジイソプロピルエーテルを使用した時にE値27、逆に、対応するデカン酸エステルのアルコールによる分解反応で、溶媒としてt-ブチルメチルエーテル、アルコールとしてメタノールを使用した場合にE値20という結果を得た（E値は各鏡像体の初速度の比）。

しかし、実用的という意味ではまだまだ選択性（E値）は低く、申請者はさらに検討を行った結果、安息香酸エステルを基質として使用することによりリパーゼにより加水分解し、E値310という非常に高い選択性を達成した。

これにより光学活性アセチレンアルコールを高い鏡像体過剰率で合成し、さらにこのアルコールを用いて種々の光学活性化合物を合成し、リパーゼによる光学分割が有機合成に有用であることを示した。

一般にはリパーゼによる光学分割の選択性は必ずしも良くないので、何らかの方法で立体選択性を向上させる必要がある。添加物を加えてリパーゼの反応選択性を向上させる方法は触媒（リパーゼ）も基質も変えないで選択性の向上が可能であるので、有力な改善法であると考えられる。申請者はこれまでに例をみないポリフェノール類を添加剤として使用する方法を見出した。カテキン類は芳香環をもちながらヒドロキシル基がついており水に対する溶解性があるものが多い。従って、酵素に吸着し、または、活性中心付近又は内部に進入し、選択性に影響が出るような作用が期待できる。また、水溶性の芳香族という意味ではフェノールやカテコールなどの単純なポリフェノール類も同様な効果が期待できる。

実際に、申請者は3-hexyn-2-olの安息香酸エステルのリパーゼによる加水分解反応においてカテキン類を添加すると、反応の立体選択性が飛躍的に向上することを見出した。カテキン類を添加した系は非添加系に比べて明らかに反応速度が低下しており、カテキン類が酵素に作用することにより活性中心の構造が変化して、その結果、選択性が向上したものと推論した。

酵素反応にカテキン類を添加剤として加え、立体選択性を向上させる方法は今までに無く、新しい有用な方法である。この方法は多くの基質の立体選択的加水分解に対して応用可能であり、多くの光学活性アルコールの不斉合成において非常に有用な方法と考えられる。

本研究成果は、有機合成、生体触媒化学に関する分野において、新しい知見を提供し、これらの分野の今後の発展に貢献するものであり、その業績は高く評価できる。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文に値するものであることを認める。

なお、主論文および参考論文に報告されている研究業績を中心として、これに関連した分野について口頭試問を行った結果、合格と認めた。