

はじめに

細胞内では、オルガネラによって区画化された空間を反応場として、多様な酵素が協動的に機能して高度な分子変換が進行している。しかし試験管内での物質変換に酵素を用いる場合、同時に使用する反応剤や有機溶媒による失活が問題となり、その優れた触媒活性や選択性にもかかわらず未だ十分に活用されていない。演者はこれまで、試験管内で酵素反応を基軸とする多段階連続反応と高度分子変換の開発を目指した研究を展開してきた¹。特に「Pickeringエマルション」や「疎水性薄膜」による反応場の区画化に着目し、バルク溶液を適切に区画化することで酵素を保護し、本来は共存しえないような反応剤と同一系内で用いる反応などを報告してきた(図1)。

筆者らは最近、特にリパーゼを用いるアルコール・エステル類のエナンチオ収束反応に注力している。リパーゼは水中でエステルの加水分解を触媒する一方、非水条件では逆反応のエステル化を触媒する。リパーゼの高立体選択的な反応と同時に、未反応のアルコールのラセミ化反応が進行すれば、ラセミ体化合物が100%の変換率で単一エナンチオマーに収束する²。しかし(1)アルコールのラセミ化に用いる酸触媒はリパーゼを失活させる、(2)多くのリパーゼはR体選択的でS体生成物を合成できない、(3)第三級アルコールの変換効率が極めて低いなど、多くの課題が残されていた。本発表では、筆者らが開発した「リパーゼ/硫酸」協働触媒系と、本系によりこれらの課題解決に成功した経緯を紹介する。

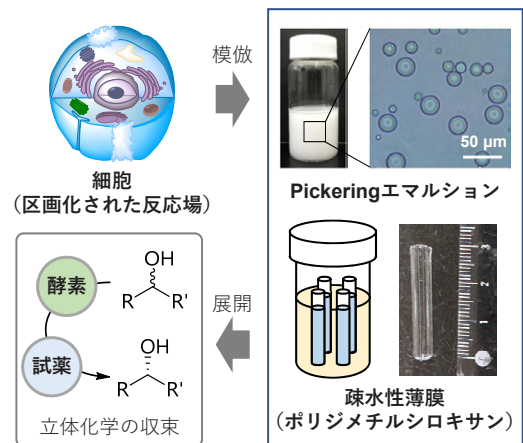


図1 研究概要：区画化された反応場での多段階連続反応

Pickeringエマルションを反応場とする「リパーゼ/硫酸」協働触媒系の開発と光学活性エステルの両エナンチオマーの作り分け

アルコールは硫酸などの酸性溶液中でラセミ化するため、硫酸水溶液の共存下でリパーゼによるエステル化反応が進行すればラセミ体アルコール(±)-1からR体のエステル3が定量的に得られる(図2a)。リパーゼは硫酸により失活してしまうが、演者らはPickeringエマルション中で両者を隔離する反応系を設計した。Pickeringエマルションは、有機溶媒に分散した水の液滴にナノ粒子が吸着して安定化した油水分散体である³。この水相(液滴)を硫酸水溶液とし、外側の有機相にリパーゼが存在すれば、リパーゼと酸触媒が同一系内で互いに干渉することなく機能すると考えた。一方で反応基質のアルコールは水と有機溶媒の両方に可溶であり、両相を移行できる。Pickeringエマルションはシリカナノ粒子とオクタン、硫酸水溶液をホモジナイザーで処理して調製し、この有機相にリパーゼ *Candida antarctica* lipase B(Novozyme 435)と(±)-1、エステル化剤2を加えて反応を行った。その結果、期待通り光学純粋なエステル(R)-3が定量的に得られた⁴。

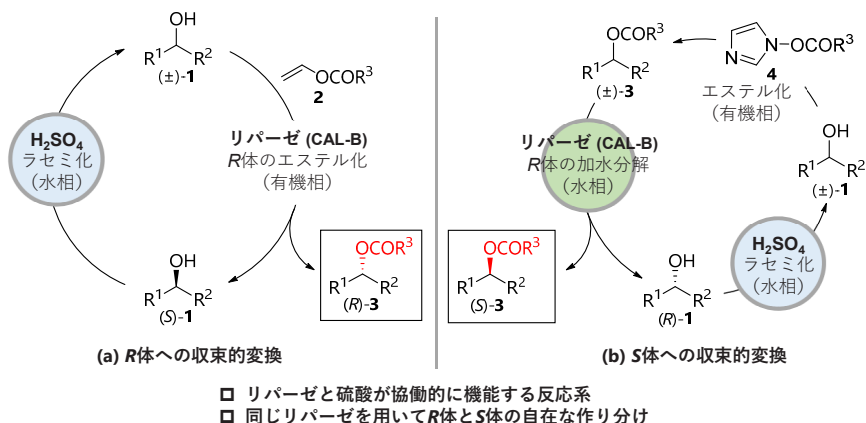


図2 同一リパーゼを用いる両エナンチオマーの作り分け

続いて同じCAL-Bを用いて、上述とは逆の(S)-**3**を得るエナンチオ収束反応の開発に着手した。多くの野生型リパーゼはR体選択的であるため、エナンチオ収束反応によるS体の合成は困難である。これに対し演者は、水相でのリパーゼによる(±)-**3**の加水分解、硫酸水溶液による(R)-**1**のラセミ化、有機相での(±)-**1**のエステル化の三つの反応を統合すれば、(±)-**3**が(S)-**3**に収束すると考えた(図2b)。実際に、別個に調製したリパーゼ溶液と硫酸のエマルジョンを1:1で混合し、有機相に(±)-**3**または(±)-**1**とエステル化剤**4**を加えて反応を行った結果、(S)-**3**が高い収率と光学純度で得られた⁵。これにより、同じリパーゼを用いてエステル(R)-**3**と(S)-**3**の両エナンチオマーへの変換が可能となった。

PDMS薄膜を用いる第三級アルコールのエナンチオ収束反応

光学活性な第三級アルコールの立体選択的合成は未だ困難な課題である。演者らは、独自の「リパーゼ/硫酸」協働系による本反応を第三級アルコールに展開した。固相担持リパーゼ *Candida antarctica* lipase Aをカラムに充填し、他方でバイアル内にポリジメチルシロキサン(PDMS)薄膜で作成した円筒に硫酸水溶液を封入してオクタンに浸漬した。これら両者の間でラセミ体第三級アルコールとエステル化剤のオクタン溶液を送液する循環フロー系により反応を実施した。その結果、複数の基質で良好な収率かつ非常に高いエナンチオ選択性で光学活性エステルが得られた⁶。PDMS膜の使用では有機相の水分を低濃度に抑えられ、また機械的強度が高い。一方のPickeringエマルジョンは界面積が大きく反応速度の面で利点大きい。このようにPickeringエマルジョンとPDMS膜は、油水二相系の反応場を構築するための相補的な手段となり得る。

今後の展望

医薬品化合物の多くは光学活性体であり、本研究で達成した両異性体の精密な作り分けは創薬研究や医薬品生産において重要な意義を持つ。また、現在演者らは、PickeringエマルジョンやPDMS膜を利用した多段階反応の手法を酸化還元酵素や強塩基性試薬を組み合わせる分子変換などにも展開している。これらの研究を通して酵素反応を有用物質生産に組み入れる新たな手法を確立していきたい。

謝辞

本研究は大阪大学大学院薬学研究科で行ったものです。ともに研究に取り組んだ学生諸氏に深く感謝いたします。またご指導いただきました赤井周司教授に感謝申し上げます。

引用文献

1. K. Kanomata, *YAKUGAKU ZASSHI*, **145**, 833-842 (2025).
2. K. Kanomata, S. Akai, in *Science of Synthesis: Dynamic Kinetic Resolution (DKR) and Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations (DYKAT)* (Ed.: J.E. Bäckvall), Thieme: Stuttgart, 181-217 (2023).
3. Z. Sun, C. Wu, *Small*, **20**, 2402208 (2024).
4. J. Moon, T. Kin, K. Mizuno, S. Akai, K. Kanomata, *ChemCatChem*, **15**, e202300878 (2023).
5. T. Nishio, S. Akai, K. Kanomata, *ACS Catal.*, **15**, 6565-6571 (2025).
6. T. Kin, S. Horino, J. Moon, M. Tsuda, H. Gröger, S. Akai, K. Kanomata *Green Chem.*, **27**, 9672-9678 (2025).

略歴

- 2010年 3月 創価大学 工学部環境共生工学科 卒業
- 2015年 3月 東北大学大学院 理学研究科 博士課程修了 博士(理学)取得
- 2015年 4月 京都大学大学院 工学研究科 特定研究員
- 2016年 5月 九州大学大学院 農学研究院 特任助教(2017年より学振特別研究員PD)
- 2020年 4月 理化学研究所 基礎科学特別研究員
- 2020年 7月 大阪大学大学院 薬学研究科 特任助教(2022年1月より助教)
- 2026年 4月 産業技術総合研究所 化学プロセス研究部門 主任研究員

Introduction

This study presents a Pickering-emulsion-based strategy for enabling chemoenzymatic reactions by spatially separating incompatible components. In living cells, compartmentalization in organelles allows enzymes to function efficiently, whereas in vitro use of enzymes for organic synthesis is often hindered by deactivation caused by organic solvents or reactive reagents. To address this limitation, the authors developed systems using Pickering emulsions and hydrophobic membranes to isolate enzymes while maintaining catalytic cooperation (Fig. 1)¹.

The research focuses on lipase-mediated dynamic kinetic resolution of alcohols and esters. Lipases catalyze hydrolysis in aqueous media and esterification in non-aqueous environments. When combined with in situ racemization of unreacted alcohols, racemic substrates can theoretically be converted into a single enantiomer in quantitative yield². However, challenges include lipase deactivation by acids used for racemization, intrinsic *R*-selectivity of most lipases, and the low reactivity of tertiary alcohols.

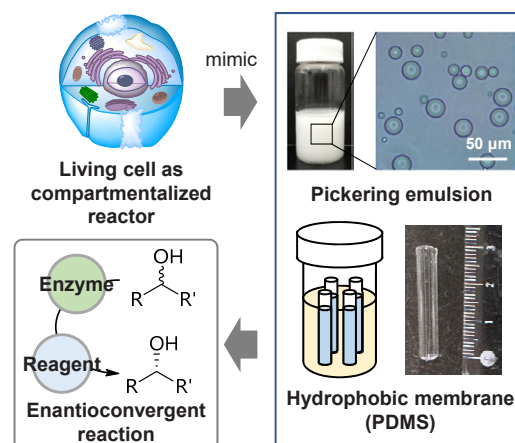


Fig. 1 Chemoenzymatic reactions in compartmentalized reaction media

Development of a Lipase/Sulfuric Acid Cooperative Catalytic System in Pickering Emulsions for Enantiodivergent Synthesis of Optically Active Esters

To overcome these issues, the authors developed a cooperative catalytic system combining lipase and sulfuric acid within a Pickering emulsion (Fig. 2a). In this system, sulfuric acid is confined in aqueous droplets, while the lipase resides in the surrounding organic phase. This spatial separation prevents enzyme deactivation while allowing substrates to diffuse between phases and undergo sequential reactions³. Using this approach, racemic alcohols were efficiently converted into optically pure (*R*)-esters. Control experiments without emulsification showed significantly lower yields, demonstrating the importance of the emulsion structure. The method was also applicable to various secondary alcohols⁴.

To access the opposite (*S*)-enantiomer using the same *R*-selective lipase, the authors designed a system integrating three simultaneous processes: lipase-catalyzed hydrolysis of esters in the aqueous phase, acid-catalyzed racemization of alcohols, and lipase-catalyzed esterification in the organic phase (Fig. 2b). This combination enables enantioconvergent conversion from racemic esters to optically pure (*S*)-esters⁵.

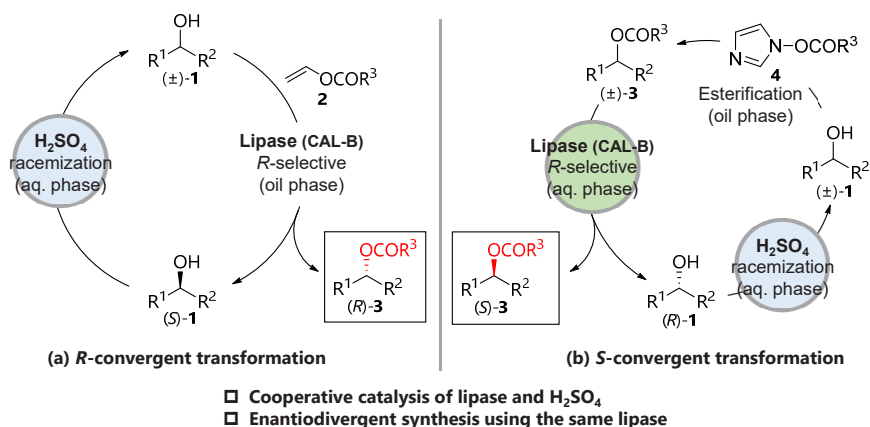


Fig. 2 Pickering-emulsion-mediated enantiodivergent synthesis of esters using the same lipase

Enantioconvergent Reaction of Tertiary Alcohols Using a PDMS Membrane

The system was further extended to tertiary alcohols, which are challenging targets in enantioselective synthesis. For this purpose, a circular flow reactor was developed using a hydrophobic polydimethylsiloxane (PDMS) membrane to separate the lipase and sulfuric acid. The membrane allows hydrophobic substrates to pass while blocking water and ions, maintaining catalyst separation. In this setup, a solution containing the substrate and acyl donor was circulated between a lipase-packed column and a sulfuric acid compartment. This method afforded optically active esters with high yields and excellent enantioselectivity across multiple substrates⁶.

Pickering emulsions and PDMS membranes offer complementary advantages. Emulsions provide large interfacial areas and fast reaction rates but suffer from higher water content in organic phase and lower mechanical stability. In contrast, PDMS membranes ensure better phase separation and stability but operate more slowly due to smaller interfacial areas. Together, they represent versatile platforms for designing biphasic catalytic systems.

Perspectives

This work has significant implications for pharmaceutical synthesis, as many drugs are chiral and require high optical purity. The developed enantiodivergent strategies enable efficient access to both enantiomers from a single racemic precursor. Ongoing efforts aim to expand these systems to broader reactions, including those involving redox enzymes and strong bases, ultimately establishing general methods for integrating enzymatic reactions into the synthesis of various fine chemicals.

Acknowledgements

This study was conducted at the Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Osaka. I would like to express my sincere gratitude to all the students who worked together on this research. I am also grateful to Professor Shuji Akai for his guidance.

Reference

1. K. Kanomata, *YAKUGAKU ZASSHI*, **145**, 833-842 (2025).
2. K. Kanomata, S. Akai, in *Science of Synthesis: Dynamic Kinetic Resolution (DKR) and Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations (DYKAT)* (Ed.: J.E. Bäckvall), Thieme: Stuttgart, 181-217 (2023).
3. Z. Sun, C. Wu, *Small*, **20**, 2402208 (2024).
4. J. Moon, T. Kin, K. Mizuno, S. Akai, K. Kanomata, *ChemCatChem*, **15**, e202300878 (2023).
5. T. Nishio, S. Akai, K. Kanomata, *ACS Catal.*, **15**, 6565-6571 (2025).
6. T. Kin, S. Horino, J. Moon, M. Tsuda, H. Gröger, S. Akai, K. Kanomata, *Green Chem.*, **27**, 9672-9678 (2025).

Brief Biography

March 2010	Bachelor's degree, Faculty of Engineering, Soka University
March 2015	Ph.D. in Science, Graduate School of Science, Tohoku University
April 2015	Postdoctoral Researcher, Graduate School of Engineering, Kyoto University
May 2016	Assistant Professor (Project), Graduate School of Bioresource and Bioenvironmental Sciences, Kyushu University
April 2017	JSPS Postdoctoral Fellow (Kyushu University)
April 2020	Special Postdoctoral Researcher, RIKEN
July 2020	Assistant Professor, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Osaka
April 2026	Senior Researcher, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)