

## 次世代型酵素触媒反応を志向する不斉合成反応の開発研究

赤井 周 司

## Development of Novel Asymmetric Reactions Oriented to Next-Generation Enzymatic Organic Syntheses

Shuji AKAI

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamada-oka, Suita 565-0871, Japan

(Received August 4, 2003)

Enzyme-catalyzed organic syntheses have enormous potential in the development of environmentally benign processes. In the last two decades, increased efforts have been devoted to making this a reality. However, the utility of the enzymes is generally limited. For example, although the lipases are extensively used for the kinetic resolution or the desymmetrization of alcohols and carboxylic acid derivatives, little is known about their ability to catalyze carbon-carbon bond-forming reactions. In the past several years, we have been engaged in exploiting a next-generation enzymatic synthesis by using the lipases for the construction of carbon skeletons. This review article describes the results. First, the development of a new type of acyl donor, 1-ethoxyvinyl esters (EVEs), that have significant advantages over common acyl donors (*e.g.*, vinyl esters) for lipase-catalyzed esterification reactions. Second, the highly enantioselective desymmetrization of prochiral 1,3-propanediols and *meso* 1,2-diols using 1-ethoxyvinyl 2-furoate. The application of this technology for the asymmetric syntheses of fredericamycin A analogues and the oxindoles with a chiral, nonracemic quaternary carbon center has been demonstrated. Third, the first lipase-catalyzed domino reaction using EVEs possessing a suitably functionalized acyl moiety is described. The acyl moiety installed during the enzymatic kinetic resolution was used as a part of the constituent structure for the subsequent Diels-Alder reaction to produce optically pure tricyclic compounds with five chiral carbon centers via a one-pot operation. The potential influence of the lipase on the Diels-Alder reaction and the domino process accompanied by the dynamic kinetic resolution are also described.

**Key words**—lipase; asymmetric esterification; domino reaction; desymmetrization; enzymatic reaction

## 1. はじめに

近年、天然の酵素触媒を利用する有機合成反応の開発に関心が高まっている。これは、最先端の化学触媒でも達成が困難な常温常圧の緩和な条件下、簡単な操作で極めて高い選択性が得られるためである。さらに、環境への安全性から環境調和型反応としても期待が大きい。<sup>1-4)</sup>しかし、酵素触媒反応は、利用法が限定されていることも事実である。

多様な酵素の中でも、加水分解酵素は基質特異性が緩やかで、安定で取扱い易く、再利用可能などの利点から有機合成に最も汎用され、全体の約7割を

占める。<sup>1)</sup>その代表格であるリパーゼは、本来の水系溶媒中でのエステル加水分解に加え、有機溶媒中で使用すればエステル形成を触媒し (Chart 1)、ラセミ体の光学分割、対称性化合物の非対称化、水酸基の位置選択的なアシル化などに利用されている (Chart 2)。<sup>1-9)</sup>しかし、これらの用途は主として光学活性体の調製に限られ、炭素-炭素結合形成反応などの分子構築反応への利用は皆無であった。

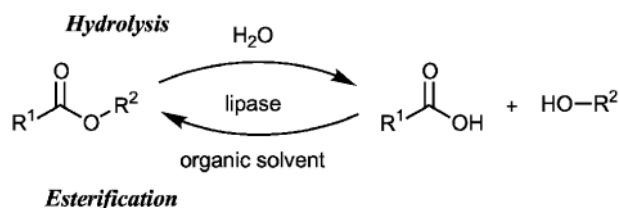


Chart 1

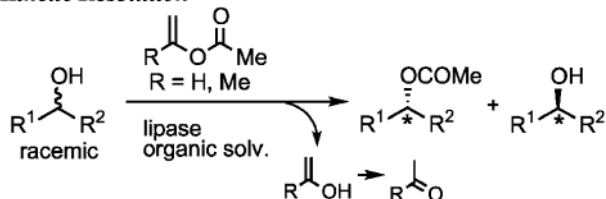
大阪大学大学院薬学研究科 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

e-mail: akai@phs.osaka-u.ac.jp

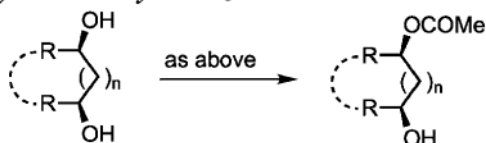
\*本総説は、平成15年度日本薬学会学術振興賞の受賞を記念して記述したものである。

一方で、アルドラーゼのような炭素—炭素結合形成反応を促進する酵素を有機合成に利用する試みもあるが、基質特異性が著しい。<sup>4)</sup> また、1990年代中ごろ以降 Diels—Alder 反応を触媒する酸化酵素<sup>10)</sup> や合成酵素<sup>11—13)</sup> が初めて報告された (Chart 3)。これらはいずれも、ある天然物の生合成経路の一工程に作用する酵素であるが、もしもっとポピュラーな加水分解酵素を分子構築反応に利用することができれば、その高度な分子認識能と柔軟な基質特異性を活かして、化学触媒に近い汎用性と酵素本来の環境調和性を併せ持つ魅力的な不斉合成法になると思われる。筆者は、このような次世代型の酵素触媒反応の開発に興味を抱き、本研究に着手した。

### Kinetic Resolution



### Asymmetric Desymmetrization



### Regioselective Acylation

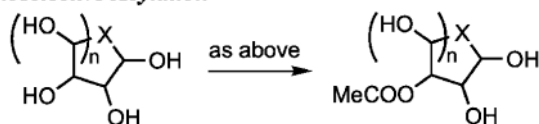


Chart 2

例えば、アルコール(±)-**I**とアシル化剤 **II** の両方に反応活性な官能基 (FG-1, 2) を持たせた反応系でエステル形成を経る光学分割を行い、さらに、導入されたアシル基と基質との分子内環化反応を連続して酵素触媒下に進行させて、多数の不斉炭素有する多環式化合物 **IV** を一挙に得るドミノ型合成法が考えられる。この連続反応では、生じる光学活性エステル **III** がリパーゼの活性中心の不斉空間で何らかの影響を受けて立体選択的な環化反応を起こすのではないかと期待した (Chart 4)。

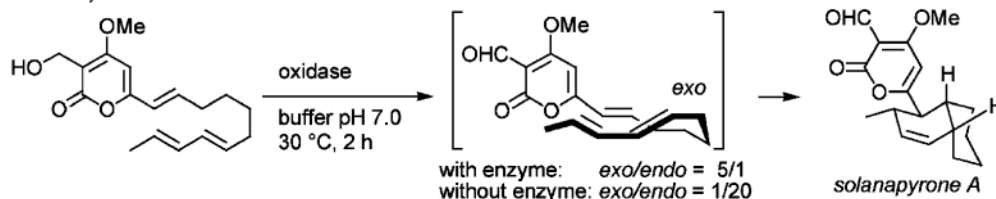
このような次世代型酵素反応を行うには、まず、最初のステップにおいて望みの官能基を有し、かつ反応活性なアシル化剤 **II** が容易に合成できることが不可欠である。しかし、以下に述べるように、現在最も優れたアシル化剤として汎用されているビニルエステルでは、アシル基部分を自由に構造修飾することが困難で、また酵素の失活などの問題もあり、ビニルエステルに代わる新しいアシル化剤の開発が鍵となった。

本稿では、筆者らがこの数年、上記反応の開発に向けて行った研究の成果、すなわち、1) 酵素の失活がなく、高い反応性と選択性を持ち、望みのアシル基を有する新規アシル化剤 1-エトキシビニルエステル (EVE) の開発、2) EVE を用いる対称性ジオールの不斉非対称化法とその応用、及び 3) EVE を用いるドミノ型反応、酵素触媒の分子内炭素—炭素結合形成反応への影響と動的光学分割の開発の3項目について順次述べる。

## 2. 新規アシル化剤 1-エトキシビニルエステル (EVE) の開発<sup>14—16)</sup>

リパーゼ触媒エステル合成反応において、アシル

Ichihara A., Oikawa H.



Oikawa H.

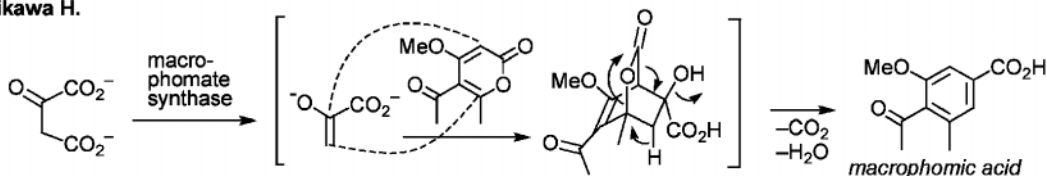
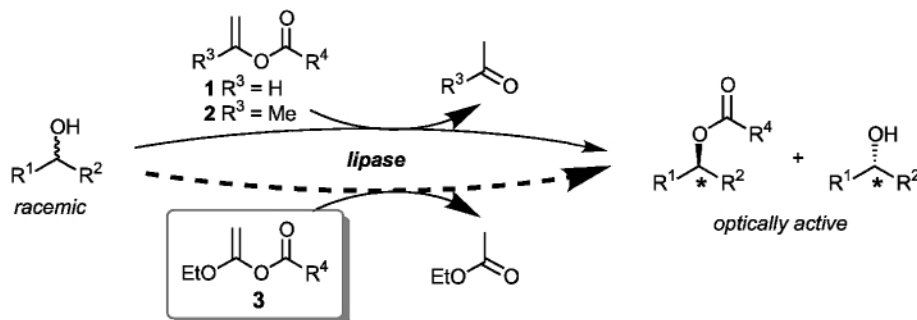
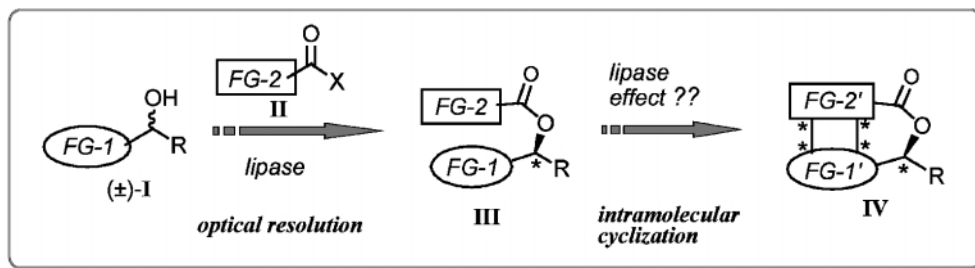
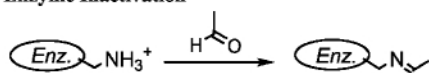


Chart 3

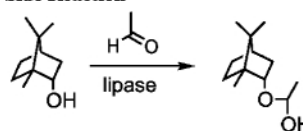


#### Disadvantages of Vinyl Esters 1

##### • Enzyme Inactivation



##### • Side Reaction



##### • Limited Functionalization of the Acyl Moiety

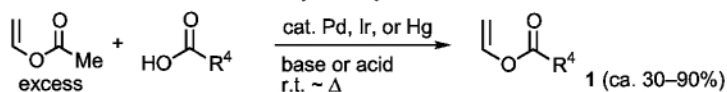
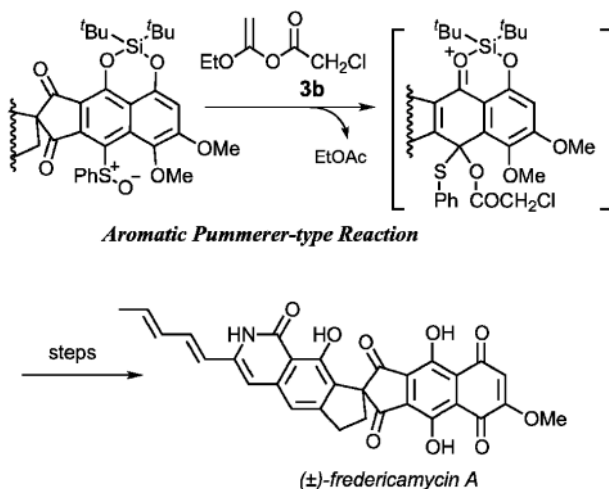
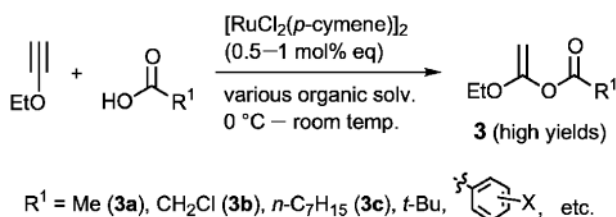
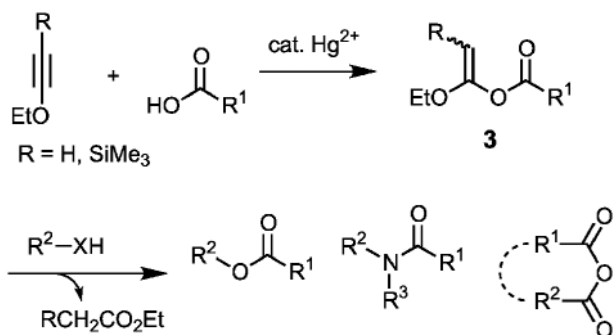


Chart 5

化剤は反応の成否を握る最も重要な因子の1つである。現在最も汎用されているのはビニルエステル型アシル化剤 **1** で、酢酸エチルに比べて反応速度が約  $10^3$  倍高い。<sup>17)</sup> これは、エノールがケト型に戻ろうとする高い反応性と非可逆性に由来する。しかし、**1** から副生するアセトアルデヒドが酵素のリジン残基と Schiff 塩基を形成して失活させたり、<sup>18,19)</sup> 基質とヘミアセタールを形成する副反応を起こすことがある。<sup>20)</sup> また、アシル基部分に望む置換基を有する **1** の調製には酸又は塩基を必要とし、収率もかならずしもよくないために適用性は限られている。<sup>21,22)</sup> 類似のエノールエステル構造を有するイソプロペニルエステル **2** も酵素触媒反応のアシル化剤としてしばしば用いられるが、一般に反応性が **1** よりも低く、<sup>17)</sup> また、アシル基の構造修飾も容易ではない。<sup>23)</sup> 筆者は、**1** の代わりに 1-エトキシビニルエ

テル (以下 EVE と省略する) **3** を酵素触媒反応に用いれば、これらすべての問題が解決できると考えた (Chart 5)。

すなわち、筆者らは以前より、エトキシアセチレンにカルボン酸を付加させて得られる **3** を用いる新反応の開発とその応用研究を行ってきた。例えば、**3** を用いて活性水素を有する化合物をアシル化すると、副生成物が中性で揮発性の酢酸エチルであり、極めて緩和な条件下でのエステル、アミド、酸無水物などの合成法になった (Chart 6)。<sup>24-27)</sup> 当初 **3** の合成には、毒性の高い水銀塩を触媒に用いていたが、その後、低毒性の  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$  を極微量用いて室温数時間でカルボン酸から対応する **3** がほぼ定量的に調製できることを見出し (Chart 7),<sup>28)</sup> **3** を利用する芳香族 Pummerer 型反応を開発し、<sup>29,30)</sup> 抗癌活性抗生物質フレデリカマイシン A の



全合成に応用した (Chart 8).<sup>31,32)</sup> **3** を酵素触媒反応にも利用できれば、高い反応性が期待でき、また、副生成物の酢酸エチルは酵素の失活を起こさないので理想的なアシル化剤になるはずである。

そこでまず、EVE (**3a**) が本当に酵素反応でも優れたアシル化剤になるかどうかについて、ビニルエステル **1a** と比較検討した (Eq. 1)。すなわち、数種の代表的なリパーゼを用い、簡単な 1 級アルコールのアシル化反応を行った結果、Fig. 1 に示す

ように、*Pseudomonas* 由来の 2 種類のリパーゼ PS, AK, 及び *Candida antarctica* 由来のリパーゼ CAL-B については両者の差はほとんどないが、*Candida rugosa* 由来のリパーゼ AY, CRL では、**3a** が初速度で数倍速いことが分かった。後者のリパーゼは、**1a** を用いるとアルデヒドによる失活が指摘されていたが、<sup>18)</sup> **3a** を用いるとリパーゼの失活がないだけでなく、反応の初期段階から極めて高い活性を示したことは注目される。

さらに、*Candida rugosa* リパーゼ AY を用いるラセミのアルコール **4** の光学分割において **1a** と **3a** を比較した結果 (Eq. 2), **3a** を用いると速やかに光学分割が進行したが、**1a** を用いると反応が遅く、かつ途中でリパーゼの失活が起こり反応は停止した (Fig. 2)。なお、光学分割効率を示す E 値<sup>33)</sup> は、両反応で同じであった。

次に、単離精製した EVE (**3a, c**) を用いて、種々のラセミ体の 2 級アルコール **5** の酵素触媒光学分割を行った (Method A)。芳香族及び脂肪族いずれのアルコールも、室温、数時間から 1 日で変換率 50% に達し、回収アルコール **5** とエステル **6** がともに非常に高い光学純度で得られ、E 値も 100 以上と非常に高い (Table 1)。さらに、EVE の調製液をそのまま用いて one-pot で酵素触媒光学分割を行う方法 (Method B) でも、Method A とほとんど同じ結果が得られた (entries 1, 2; 3, 4; 8, 9)。このことは、反応活性で不安定なアシル基を含む様々なアシル基を持つ EVE をそのまま酵素反応に利用できることを示している。これまでアシル基部分を自由に構造修飾でき、かつ高反応活性なアシル化剤がなかったために酵素触媒エステル化反応での分子設計は不可能であったが、EVE を活用すればアシル基構造の合理的設計に基づく酵素触媒反応の開発研究が容易に行える。以下にその具体例を示す。

### 3. EVE を用いる対称性ジオール類の不斉非対称化の開発と応用<sup>34-39)</sup>

プロキラルな二置換 1,3-プロパンジオール **7** の酵素触媒不斉非対称化が進行すれば、不斉第四級炭素<sup>40,41)</sup>の効果的な構築法になると考えられるが、これまでほとんど成功例がなかった。<sup>42,43)</sup> その原因として、酢酸ビニル **1a** を用いる従来法では、後処理、シリカゲルクロマト精製、保存途中にアシル基が分子内転位してラセミ化が起こりやすいことと、

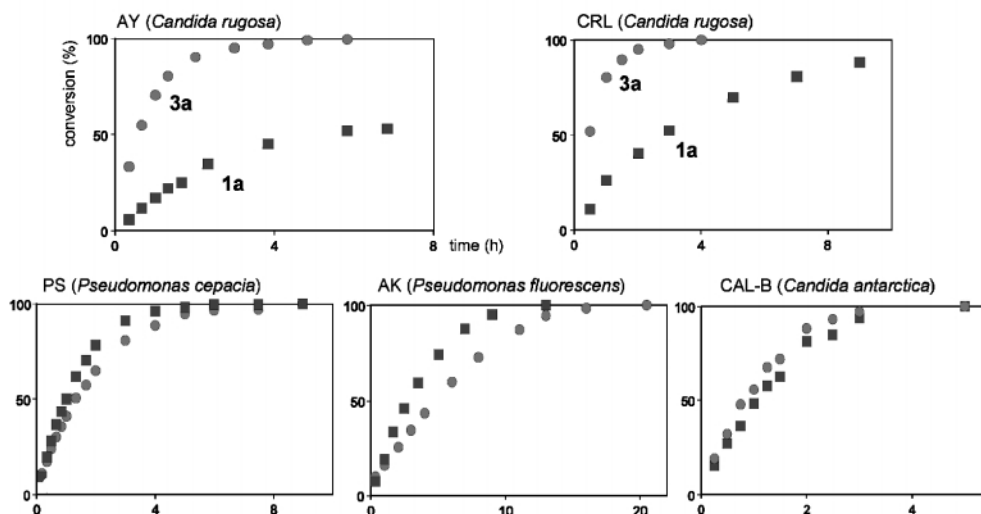
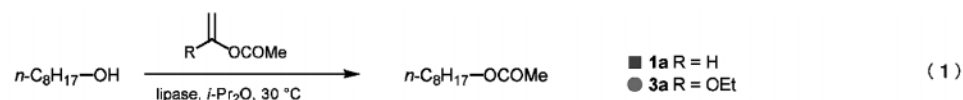


Fig. 1. Time Course of the Lipase-Catalyzed Acetylation of 1-Octanol Using either **1a** or **3a**

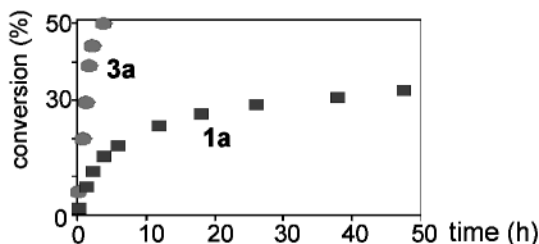
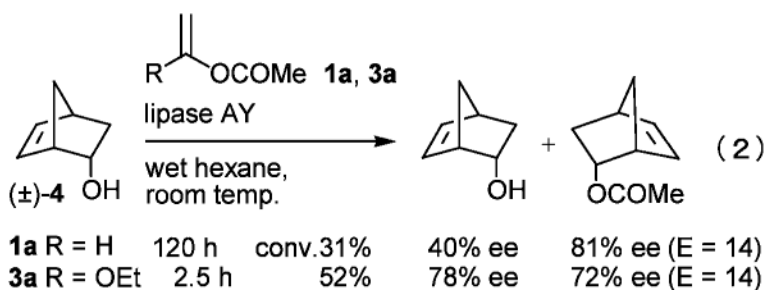


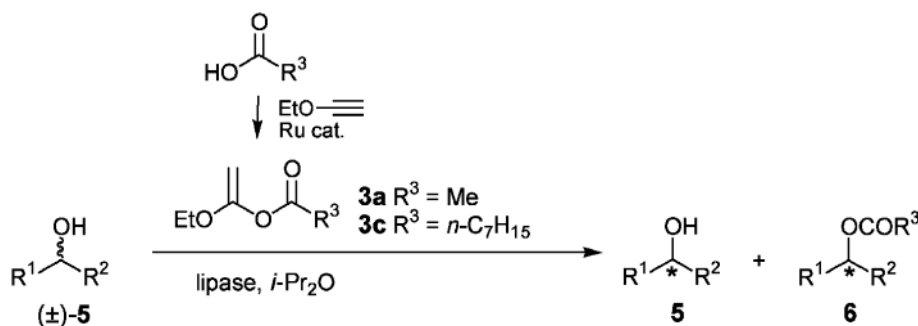
Fig. 2. Time Course of the Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of ( $\pm$ )-**4** Using either **1a** or **3a**

基質の嵩高さのために反応性が低下し原料消失に数日以上を要することが挙げられる (Chart 9, Eq. 4).<sup>42)</sup> 筆者は、このアシル基転位を解決するには、導入するアシル基そのものを転位が起こりにくい構造に変える必要があると考えた。そこで、脂肪族アシル基よりも転位が起こりにくい芳香族アシル基に着目し、<sup>44)</sup> 新しい芳香族アシル化剤 **3** の開発を目指した (Eq. 3)。なお、ビニルエステルではアシル基部分を自由に構造修飾することが容易でないため、

そのような検討例はない。

Chart 7 の方法で市販の芳香族カルボン酸 20 種から対応する **3** を調製し、これらを用いてジオール類 **7** の非対称化のスクリーニングを行った。1 例として **7b** を基質としたときの代表的なアシル基の比較結果を Chart 10 に示すように、2-フリル体 **3d** が反応活性とエナンチオ選択性において最も優れていることが分かった。

さらに、2-フロイル基は優れた安定性を有して

Table 1. Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of ( $\pm$ )-**5** Using **3a,c**

Entry	(±)- <b>5</b>	<b>3</b>	Lipase	Method <sup>a)</sup>	Reaction time, h	Conversion, % <sup>b)</sup>	Ee, %		E value	
							<b>5</b>	<b>6</b>		
1		<b>5a</b> R <sup>4</sup> =H	<b>3a</b>	PS-D	A	4.5	51	(S)- <b>5a</b> 97	(R)- <b>6a</b> >99	>300
2		<b>5a</b>	<b>3a</b>	PS-D	B	6	51	(S)- <b>5a</b> >99	(R)- <b>6a</b> 96	>259
3		<b>5a</b>	<b>3a</b>	AK	A	6	51	(S)- <b>5a</b> 97	(R)- <b>6a</b> 94	136
4		<b>5a</b>	<b>3a</b>	AK	B	6	49	(S)- <b>5a</b> 94	(R)- <b>6a</b> 97	235
5		<b>5b</b> R <sup>4</sup> =Cl	<b>3a</b>	PS	A	21	52	(S)- <b>5b</b> >99	(R)- <b>6b</b> 91	>110
6		<b>5c</b>	<b>3a</b>	PS	A	25	48	(S)- <b>5c</b> 91	(R)- <b>6c</b> >99	>630
7		<b>5d</b>	<b>3a</b>	PS	A	7	48	(S)- <b>5d</b> 91	(R)- <b>6d</b> >99	>640
8		<b>5e</b>	<b>3c</b>	CAL-B	A	5	50	(S)- <b>5e</b> 95	(R)- <b>6e</b> 96	183
9		<b>5e</b>	<b>3c</b>	CAL-B	B	3	46	(S)- <b>5e</b> 84	(R)- <b>6e</b> 97	175
10		<b>5f</b>	<b>3c</b>	CAL-B	A	10	51	(S)- <b>5f</b> >99	(R)- <b>6f</b> 95	>206

a) Method A: Reaction using purified **3**. Method B: Reaction using unpurified **3** via one-pot operation. b) Both **5** and **6** were isolated in 45–50% yields.

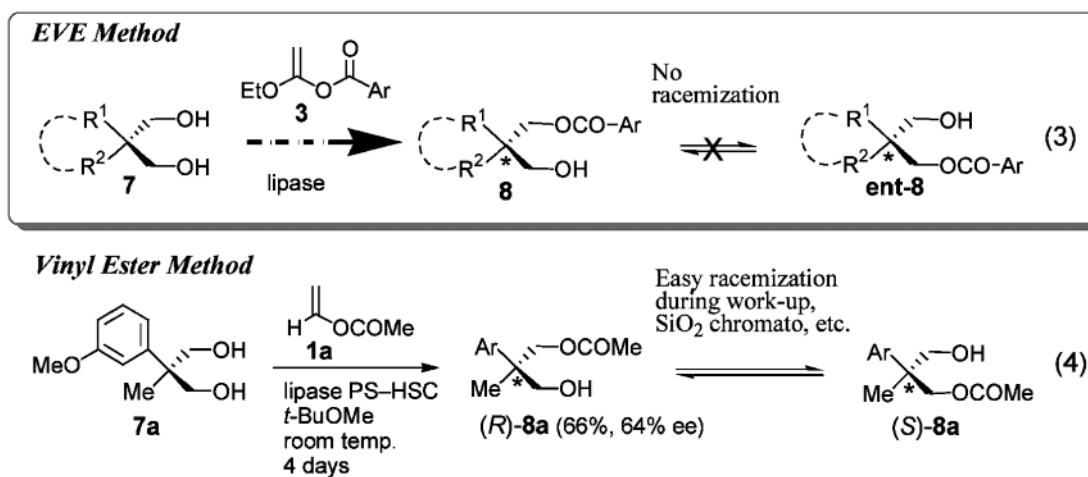
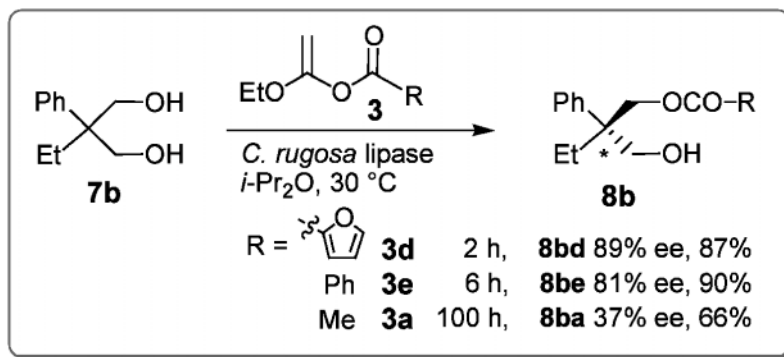


Chart 9



### Preparation of aromatic esters **3**

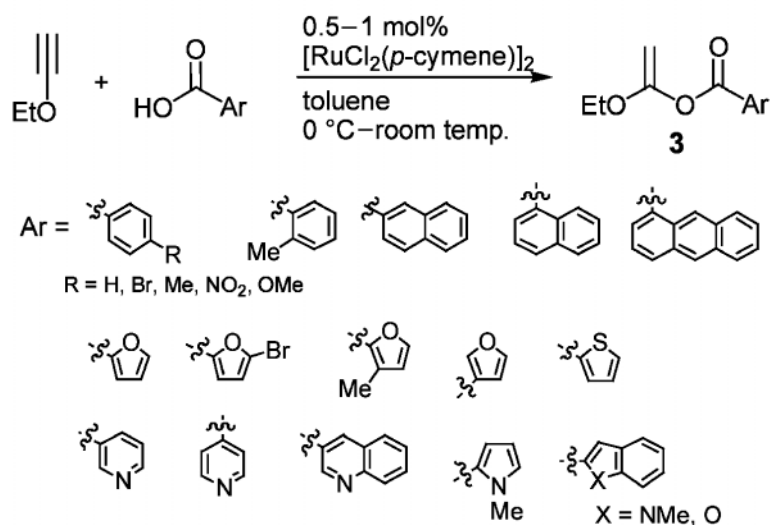
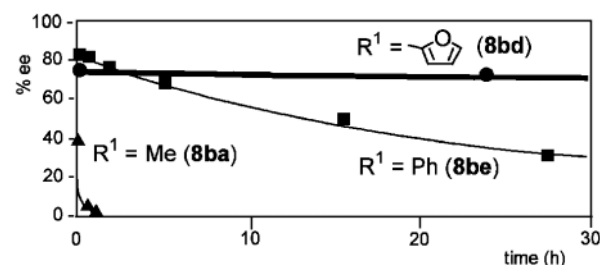
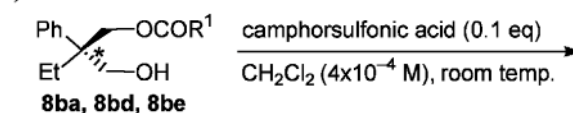


Chart 10

いる。例えば、上記3種の生成物 **8ba**, **8bd**, **8be** を同じ酸性条件で攪拌したときの光学純度の経時変化を調べると、アセチル体 **8ba** はすぐにラセミ化し、ベンゾイル体 **8be** はゆっくりとラセミ化するが、2-フロイル体 **8bd** の場合は全く変化がなかった。また、Dess–Martin 酸化や NaClO<sub>2</sub> 酸化などの酸化条件においてもラセミ化やフラン環の分解は全く起こらず、生成物の取り扱いや構造修飾には全く問題がないことが分かった (Chart 11)。

**3d** を用いる非対称化法は、種々のプロキラル 1,3-プロパンジオール類 **7** に有効である (Table 2)。本反応は、反応時間を延長すると、モノエステル **8** からジエステル **9** が生じるが、その際、速度論的光学分割が進行して **8** の光学純度が上昇することが分かった。基質 **7c**, **7e**, **7f** の場合は、時間を延長して光学純度を上昇させた結果も併記した。基質ごとに条件の最適化を行えば、光学純度や化学収率は

#### 1) Acidic Conditions



#### 2) Oxidizing Conditions

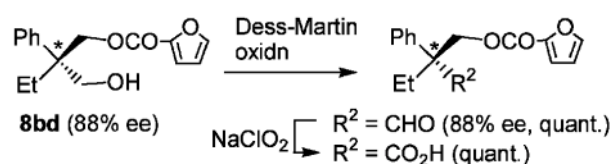
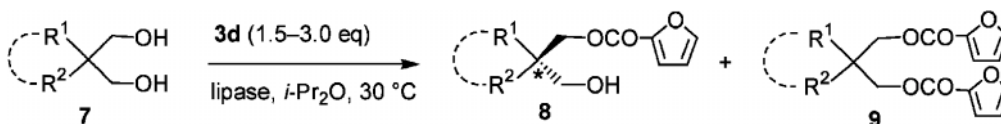


Chart 11

Table 2. Lipase-Catalyzed Desymmetrization of Prochiral Diols **7** Using **3d**

7	Lipase	Time <sup>a)</sup>	8		7	Lipase	Time <sup>a)</sup>	8	
			Ee, %	Yield, %				Ee, %	Yield, %
 7c	MY <sup>c)</sup>	5 h	81	69	 7f	MY	5 h	61	84
		30 h <sup>b)</sup>	96	21			48 h <sup>b)</sup>	83	25
 7d	MY	5 h	92	35	 R=Me <b>7g</b> allyl <b>7h</b>	CRL/HSC <sup>d)</sup>	5 h	99	66
 7e	MY	5 h	79	93			CRL/HSC	2 h	82
		48 h <sup>b)</sup>	91	78					

a) Reaction time to consume **7**, unless otherwise noted. b) Prolonged reaction. c) *Candida rugosa* lipase, d) *Candida rugosa* lipase immobilized on Hyflo Super Cell.

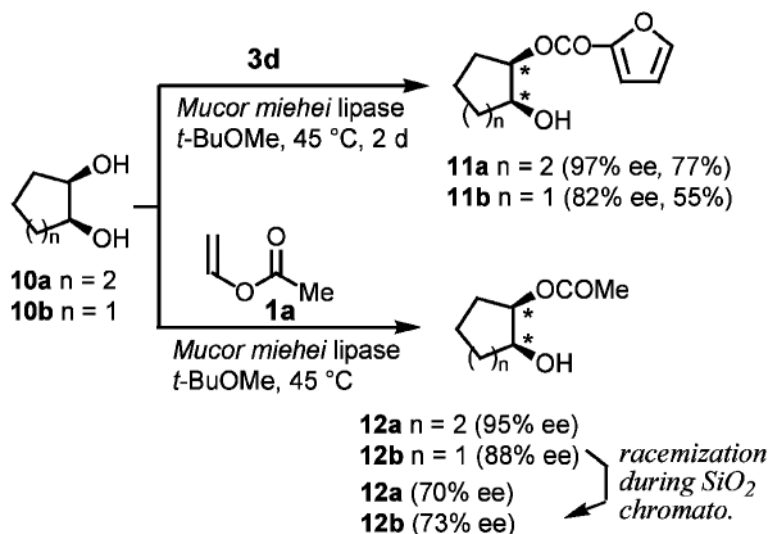


Chart 12

さらに向上すると思われる。また、本反応の唯一の副生成物である **9** は、加水分解で **7** へほぼ定量的に戻せるので、実質的な損失はない。

本法は、メソ 1,2-ジオール **10a, b** の不斉非対称化にも極めて効果的である。従来、酢酸ビニル **1a** を用いると生成物 **12a, b** をシリカゲルクロマトで精製する間にアシル基の分子内転位が起こって光学純度が約 20% 低下することが問題となっていた。<sup>45)</sup> 筆者らの方法は、クロマト精製の前後で光学純度は

全く変わらない (Chart 12)。

筆者らは最近、制癌活性抗生物質フレデリカマイシン A の不斉全合成を達成したが、<sup>46-49)</sup> その研究の一環として 1,3-ジオール **7c** の非対称化で得られた **8c** (96% ee) から官能基変換と分子内環化反応によって、天然物の ABCDE 環アナログの両エナンチオマーを不斉合成できた。<sup>38)</sup> また、本非対称化法を N 上に種々の保護基を有するジオール **13** に適用し、3 位に不斉第四級炭素を有するオキシイン



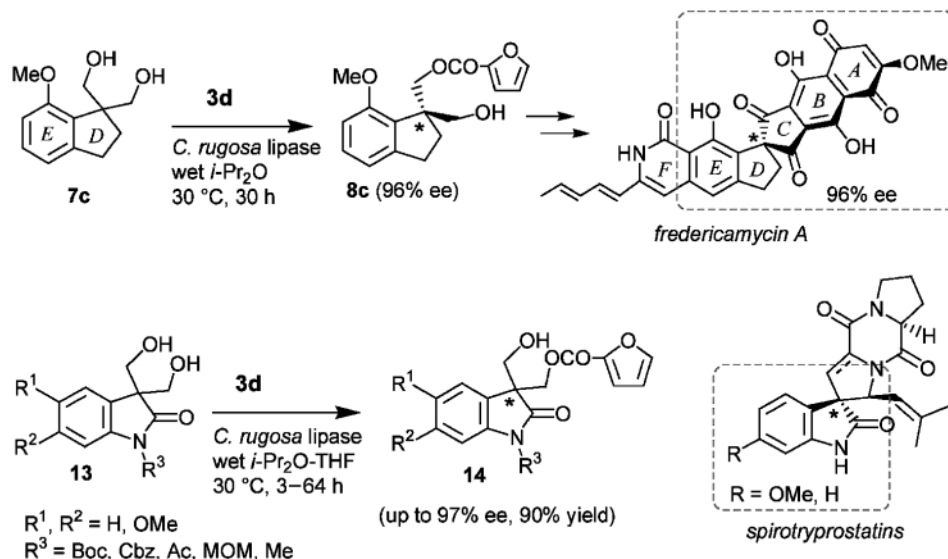


Chart 13

ドール **14** が高収率、高光学純度で得られた。<sup>39)</sup> **14** は、スピロトリプロスタチン類など重要な生物活性を示すインドールアルカロイドのキラルシントンとして有用である (Chart 13)。

#### 4. EVE を用いるドミノ型不斉合成反応の開発<sup>50,51)</sup>

上記のように、筆者らが見出した EVE (**3**) は、酵素の失活がなく、高い反応性と選択性を有し、そのアシル基部分を自由に構造修飾できるので、Chart 4 のドミノ型反応を実現させるための条件をすべて満たすことが明らかになった。そこで筆者らは、**3** を利用するドミノ型反応の開発に着手した。

最初に試みた反応系は、ジエノフィル部を持つ **3f** とジエン部を有するラセミのアルコール **16a** との反応である。所望の **3f** は、フマル酸モノエステル **15f** をエトキシアセチレンに付加させることでほぼ定量的に調製できたが、シリカゲルクロマトや蒸留精製の途中で一部分解した。しかし、Table 1 に示したように、**3** の調製液をそのまま酵素反応に用いても全く問題ないので、**3f** の調製液に (±)-**16a** と *Pseudomonas aeruginosa* リパーゼ LIP を加え 20 °C で攪拌すると、エステル **17a** の形成に続いて分子内 Diels—Alder 反応が進行した。2 日間の攪拌によって、5 個の不斉中心が連続する環化体 **18a** が単一のジアステレオマーとして 99% ee, 単離収率 45% で得られ、(S)-**16a** (99% ee, 50%) が回収された。この反応は光学分割を経て進行するので、この

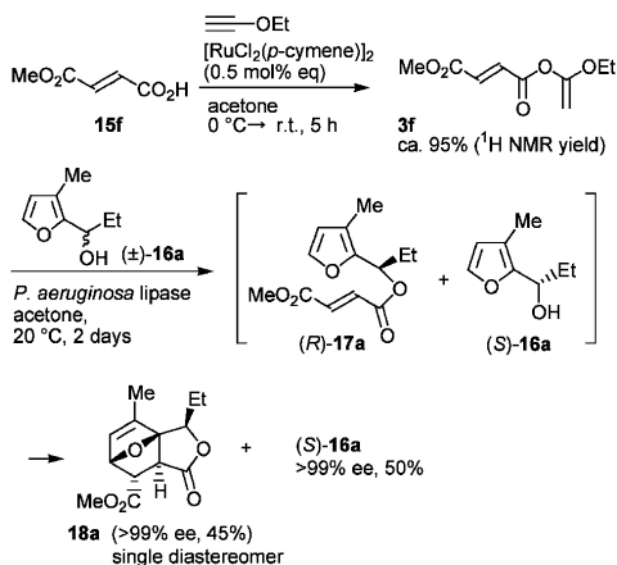


Chart 14

結果はほぼ完璧と言える (Chart 14)。

同様に、置換基が異なる数種の (±)-**16** と 3 種の **15f—h** とのドミノ型反応を行った。反応は (±)-**16** の 3 位の置換基  $R^2$  に依存し、 $R^2$  が H や Me のときにはドミノ型反応が首尾よく進行し、主に *syn*-**18** が良好な光学純度で得られた。特に  $R^2$  が Me の場合には、*syn*-**18** のみが生じた。しかし、 $R^2$  が Ph のときには、基質の高さが原因か反応が全く進行しなかった (Chart 15, Table 3)。 $R^2$  が Me の場合の高い *syn* 選択性は、Diels—Alder 反応で *anti*- 体を与える遷移状態は  $A^{1,3}$ -strain によって不

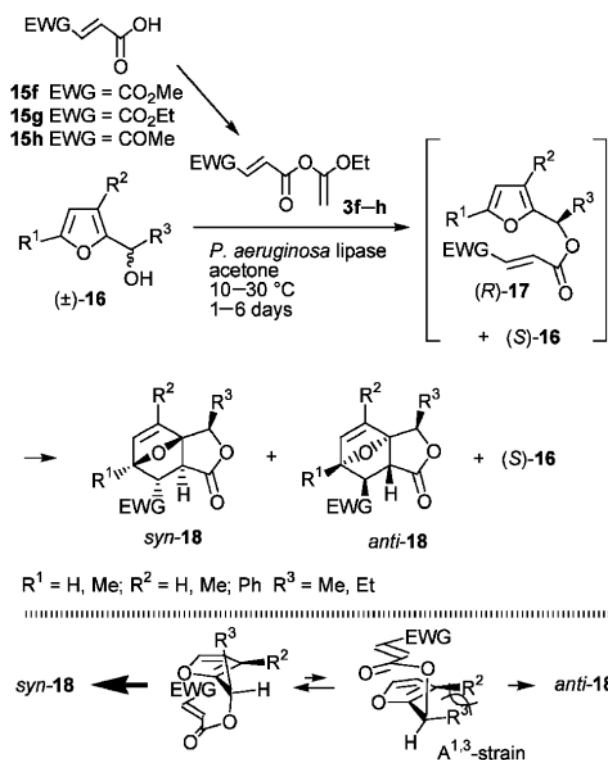


Chart 15

Table 3. Domino Reactions of 15 and (±)-16

R <sup>2</sup>	18		
	Total yield	Optical purity	Diastereoselectivity
H	25–50%	75–99% ee	24–46% de ( <i>syn</i> )
Me	34–46%	91–99% ee	>99% de ( <i>syn</i> )
Ph	No reaction		

利なためと理解できる。

R<sup>2</sup>が嵩高いときには反応が進まないという問題は、次のような別法で解決することができた。すなわち、R<sup>2</sup>にBr基を有する種々のフリルアルコール**16b**を用いると93–99% eeの環化体**18b**が*syn*-体のみ良好な単離収率で得られ、次に**18b**のビニルプロミド構造を利用して、**16c**からは得られなかった**19a**を収率よく得ることができた。同様に、他の様々な嵩高い炭素置換基も導入できるので(Chart 16)、本法は、有用な化合物**18**, **19**の短工程で効率的な不斉合成法になった。

### 5. リパーゼの分子内炭素—炭素結合形成反応への影響<sup>50,51)</sup>

この一連の反応を検討中、リパーゼがDiels—Alder反応にも影響を及ぼすことを示す結果を得た。

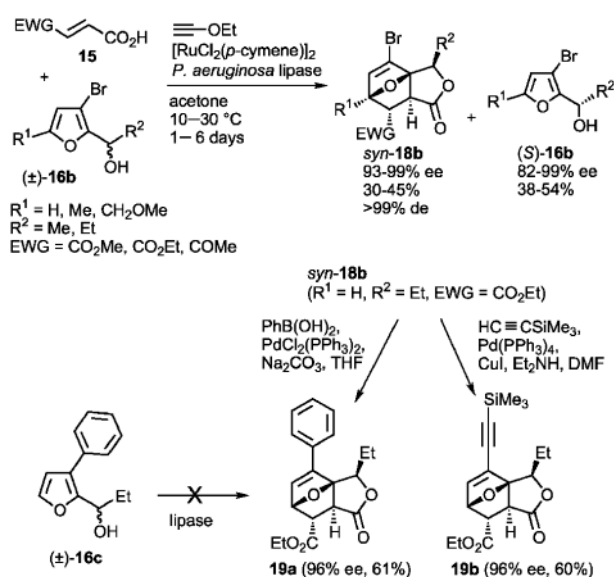


Chart 16

すなわち、アルコール**16d**の場合、Diels—Alder反応の進行が遅く、攪拌10時間後の時点で70% eeのエステル**17d**が生成するが、その後ゆっくりと環化し、*syn*-**18d**, *anti*-**18d**がどちらも約80% eeで得られた。通常、光学分割では生成物の光学純度は時間経過とともに減少するから、この事実はDiels—Alder反応の過程で光学純度が上昇したことを示している(Chart 17)。実際、ラセミ体のエステル**17d**をドミノ型反応と同じ条件下に攪拌したところ、光学純度はわずかではあるが、光学活性な環化体*syn*-**18d**, *anti*-**18d**が得られた(Chart 18)。リパーゼの活性中心で生じた(*R*)-**17d**(70% ee)が活性中心から出たり入ったりしながら、外部で非触媒的に環化すると同時に、一部は活性中心で速度論的な光学分割を受けながらDiels—Alder反応が進行し、光学純度が上昇した可能性があると考えている(Chart 19)。

冒頭に述べたように、Diels—Alder反応を触媒する酵素の存在が明らかになったのは1990年代中頃以降のことで、わずか3例しか報告がない。<sup>10–13)</sup> そのうち、マクロフォミン酸合成酵素のX線結晶構造解析と作用メカニズムの考察が今年になってNatureに発表され、<sup>12)</sup> Diels—Alderaseの存在とその機能解明は現在ホットな話題となっている。<sup>52,53)</sup> これら3例に共通する特徴は、酵素はDiels—Alder反応のみを触媒するのではなく、1つ前の反応を触

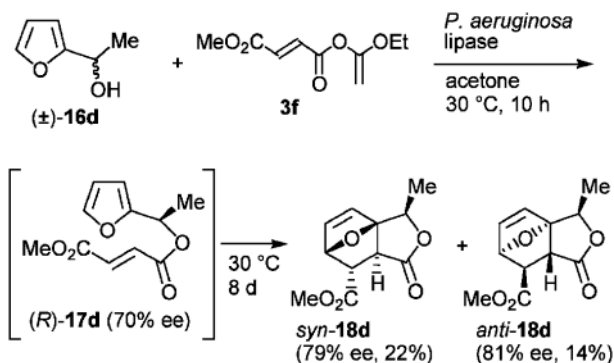


Chart 17

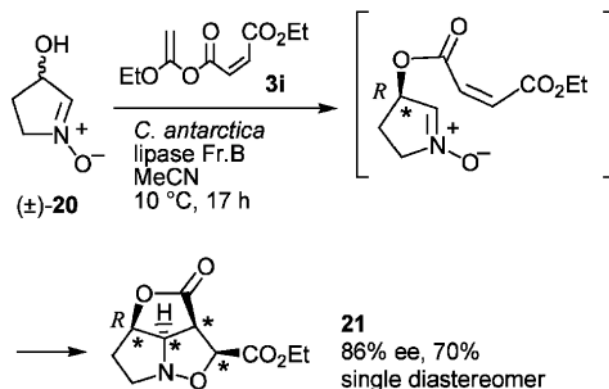


Chart 20

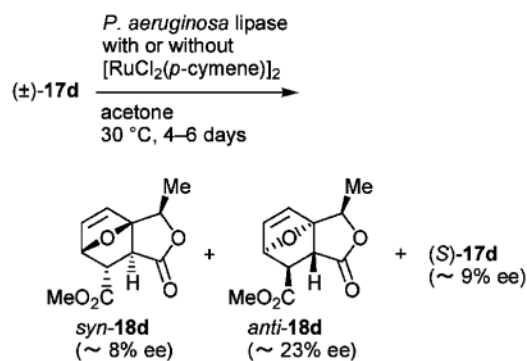


Chart 18

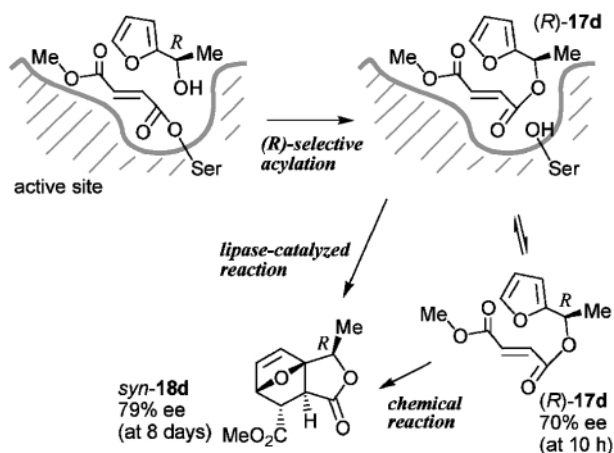


Chart 19

媒した後、生成物の Diels—Alder 反応にも関与することである。リパーゼは本来エナンチオ選択的なエステル化を触媒するが、その生成物のエナンチオ選択的 Diels—Alder 反応にも関わる可能性は十分あると考えられる。また、上述の 3 例はいずれも合成過程の一工程に作用する酵素で、基質は限られるだろうが、有機合成に汎用されているリパーゼを

用いれば、Diels—Alder 反応を始め種々の炭素骨格形成反応への応用が期待できる。

## 6. 動的光学分割を伴うドミノ型反応<sup>54)</sup>

筆者らのドミノ型反応は、nitron の双極子環化反応にも適用できた。すなわち、ラセミ体の  $\alpha$ -ヒドロキシニトロン **20** に (Z)-オレフィン を有する **3i** と *Candida antarctica* リパーゼを反応させると、10°C でエステル形成と分子内環化付加反応が連続的に進行し 3 環性化合物 **21** を単一のジアステレオマーとして与えた。特筆すべきは、光学分割で残るアルコール (*S*)-**20** が本反応条件下にラセミ化することである。この動的光学分割を伴うドミノ型反応によって、**21** が 86% ee 単離収率 70% で得られた (Chart 20)。

また、別の反応系でも、Ru 触媒と Et<sub>3</sub>N 存在下に室温数時間で光学活性アルコールがラセミ化することが分かり、より効率的な動的光学分割を伴うドミノ型反応を見出したところである。

## 7. おわりに

筆者は、Chart 4 にドミノ型反応の 1 つの概念を示した。すなわち、基質アルコール **I** とアシル化剤 **II** の両方に活性な官能基 (FG-1, 2) を持たせた反応系で光学分割を行い、導入されたアシル基と基質との分子内環化反応をさらに連続して酵素触媒下に進行させると言うものである。筆者らの研究によって、新規アシル化剤 EVE (**3**) を用いれば本概念が種々の系で実践できることが明らかになってきた。さらに、金属触媒下の光学活性アルコールのラセミ化による動的光学分割が可能になり、また、リパーゼが分子内環化反応にも触媒能を示す可能性も見えてきた。これらの研究はまだ緒についたばかりで、ま

だまだ検討が必要であるが、従来、ラセミ体を光学分割して光学活性体を得るだけのリパーゼ触媒反応は、有機合成化学者のアイデア次第で、炭素—炭素結合形成を含む様々な分子構築反応へ拡張できると考えている。

折りしも、最近、酵素反応機構の分子構造レベルでの解明や、テイラーメイド酵素の創製も可能になりつつあり、これら関連分野の進歩と相まって、酵素触媒は触媒設計、選択性、基質適用性などにおいても純化学触媒に肩を並べる有用性を秘めている。さらに、環境にも優しいことから、次世代型不斉合成反応として大きな展開が期待できる。筆者らは現在、その実現に向け鋭意研究中である。

**謝辞** 本研究は、大阪大学大学院薬学研究科分子合成化学分野で行われた。終始、御指導御助言を賜りました北 泰行教授に厚く御礼申し上げます。上述の成果は、共同研究者の昼夜惜しめない努力のおかげです。この場を借りて心から感謝申し上げます。また、有益な討論をして頂きました藤岡弘道助教授、当麻博文博士に御礼申し上げます。

酵素は、天野エンザイム株式会社、名糖産業株式会社、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社、東洋紡績株式会社からご恵与頂きました。また、文部科学省科学研究助成金、武田科学振興財団研究助成金、薬学研究奨励財団研究助成金の援助を賜りました。併せて感謝致します。

## REFERENCES

- 1) Faber K., "Biotransformations in Organic Chemistry," 4th Ed., Springer-Verlag, Berlin, 2000.
- 2) Roberts S. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **2001**, 1475–1499.
- 3) Koeller K. M., Wong C.-H., *Nature*, **409**, 232–240 (2001).
- 4) Ohta H., "Seitaishokubai Wo Tsukau Yukigousei," Kodansha Scientific, Tokyo, 2003.
- 5) Bornscheuer U. T., Kazlauskas R. J., "Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations," Wiley-VCH, Weinheim, 1999.
- 6) Theil F., *Tetrahedron*, **56**, 2905–2919 (2000).
- 7) Sugai T., *Farumashia*, **38**, 1168–1172 (2002).
- 8) Reetz M. T., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **6**, 145–150 (2002).
- 9) Bornscheuer U. T., *Curr. Opin. Biotech.*, **13**, 543–547 (2002).
- 10) Oikawa H., Suzuki Y., Naya A., Katayama K., Ichihara A., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3605–3606 (1994).
- 11) Watanabe K., Mie T., Ichihara A., Oikawa H., Honma M., *J. Biol. Chem.*, **275**, 38393–38401 (2000).
- 12) Ose T., Watanabe K., Mie T., Honma M., Watanabe H., Yao M., Oikawa H., Tanaka I., *Nature*, **422**, 185–189 (2003).
- 13) Auclair K., Sutherland A., Kennedy J., Witter D. J., Van den Heever J. P., Hutchinson C. R., Vederas J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11519–11520 (2000).
- 14) Kita Y., Takebe Y., Murata K., Naka T., Akai S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7369–7372 (1996).
- 15) Kita Y., Takebe Y., Murata K., Naka T., Akai S., *J. Org. Chem.*, **65**, 83–88 (2000).
- 16) Akai S., Kita Y., *Seisan To Gijutu*, **53**, 57–60 (2001).
- 17) Hiratake J., Inagaki M., Nishioka T., Oda J., *J. Org. Chem.*, **53**, 6130–6133 (1988).
- 18) Berger B., Faber K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1198–1200.
- 19) Weber H. K., Zuegg J., Faber K., Pleiss J., *J. Mol. Catal. B*, **3**, 131–138 (1997).
- 20) Högberg H.-E., Lindmark M., Isaksson D., Sjödin K., Franssen M. C. R., Jongejan H., Wijnberg J. B. P. A., de Groot A., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3193–3196 (2000).
- 21) Lobell M., Schneider M. P., *Synthesis*, **1994**, 375–377.
- 22) Nakagawa H., Okimoto Y., Sakaguchi S., Ishii Y., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 103–106 (2003).
- 23) Kita Y., Maeda H., Takahashi F., Fukui S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 2639–2649.
- 24) Kita Y., Akai S., Ajimura N., Yoshigi M., Tsugoshi T., Yasuda H., Tamura Y., *J. Org. Chem.*, **51**, 4150–4158 (1986).
- 25) Tamura Y., Akai S., Kishimoto H., Sasho M., Kirihara M., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3897–3914 (1988).
- 26) Kita Y., Akai S., Yamamoto M., Taniguchi M., Tamura Y., *Synthesis*, **1989**, 334–337.
- 27) Kita Y., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 282–297

- (1997).
- 28) Kita Y., Maeda H., Omori K., Okuno T., Tamura Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2999–3005.
- 29) Kita Y., Takeda Y., Matsugi M., Iio K., Gotanda K., Murata K., Akai S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 1529–1531 (1997).
- 30) Akai S., Takeda Y., Iio K., Takahashi K., Fukuda N., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **62**, 5526–5536 (1997).
- 31) Akai S., Iio K., Takeda Y., Ueno H., Kita Y., *Synlett*, **1997**, 310–312.
- 32) Kita Y., Iio K., Kawaguchi K., Fukuda N., Takeda Y., Ueno H., Okunaka R., Higuchi K., Tsujino T., Fujioka H., Akai S., *Chem. Eur. J.*, **6**, 3897–3905 (2000).
- 33) Chen C.-S., Fujimoto Y., Girdaukas G., Sih C. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7294–7299 (1982).
- 34) Akai S., Naka T., Takebe Y., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4243–4246 (1997).
- 35) Akai S., Naka T., Takebe Y., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1519–1523 (2000).
- 36) Akai S., Naka T., Fujita T., Takebe Y., Kita Y., *Chem. Commun.*, **2000**, 1461–1462.
- 37) Akai S., Naka T., Fujita T., Takebe Y., Tsujino T., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **67**, 411–419 (2002).
- 38) Akai S., Tsujino T., Fukuda N., Iio K., Takeda Y., Kawaguchi K., Naka T., Higuchi K., Kita Y., *Org. Lett.*, **3**, 4015–4018 (2001).
- 39) Akai S., Tsujino T., Naka T., Tanimoto K., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7315–7317 (2001).
- 40) Fuji K., *Chem. Rev.*, **93**, 2037–2066 (1993).
- 41) Corey E. J., Guzman-Perez A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 388–401 (1998).
- 42) Fadel A., Arzel P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 283–291 (1997).
- 43) Kirihara M., Kawasaki M., Takuwa T., Kaku-da H., Wakikawa T., Takeuchi Y., Kirk K. L., *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1753–1761 (2003).
- 44) Fromageot H. P. M., Reese C. B., Sulston J. E., *Tetrahedron*, **24**, 3533–3540 (1968).
- 45) Nicolosi G., Patti A., Piattelli M., Sanfilippo C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 519–524 (1995).
- 46) Kita Y., Higuchi K., Yoshida Y., Iio K., Kitagaki S., Akai S., Fujioka H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 683–686 (1999).
- 47) Kita Y., Higuchi K., Yoshida Y., Iio K., Kitagaki S., Ueda K., Akai S., Fujioka H., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 3214–3222 (2001).
- 48) Kita Y., Akai S., Fujioka H., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **56**, 963–974 (1998).
- 49) Kita Y., Akai S., Fujioka H., *Gendai Kagaku Zokan*, **36**, 102–116 (2000).
- 50) Kita Y., Naka T., Imanishi M., Akai S., Takebe Y., Matsugi M., *Chem. Commun.*, **1998**, 1183–1184.
- 51) Akai S., Naka T., Omura S., Tanimoto K., Imanishi M., Takebe Y., Matsugi M., Kita Y., *Chem. Eur. J.*, **8**, 4255–4264 (2002).
- 52) Laschat S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 289–291 (1996).
- 53) Pohnert G., *Chem Bio Chem.*, **2**, 873–875 (2001).
- 54) Akai S., Tanimoto K., Omura S., Kita Y. (in preparation).