

リパーゼの不斉識別能を活用する 新規不斉合成反応の開発研究



研究ノート

赤井 周司*, 北 泰行**

Development of Lipase-Catalyzed Novel Asymmetric Synthesis

Key Words : lipase-catalyzed transesterification, asymmetric synthesis, ethoxyvinyl ester, desymmetrization, tandem reaction

1. はじめに

～なぜ新規な不斉合成反応の開発が重要なのか

右手と左手はお互いを実像と鏡像の関係にあつて、両者は重なり合わない。このような関係にある形をキラル(不斉)と呼ぶ。右手型分子と左手型分子はお互いに鏡像異性体と言う。また、両者の等量混合物をラセミ体と呼ぶ。有機化合物を構成する元素の中で最も中心的な炭素は4つの結合手を持っているが、その結合相手がすべて異なるときにキラルな状態になる。我々の体を構成したり、重要な役割を演じているタンパク質、核酸、糖などはすべてキラルな化合物であつて、そのような物質に作用する薬は一方の鏡像異性体と他方の鏡像異性体が全く異なった性質を示すことが多い。睡眠薬サリドマイドの悲劇は、一方の鏡像異性体が薬として働くのに対し、他方の鏡像異性体が催奇性を示すことに気づかずに、ラセミ体として使用された為に起こった(図1)。現在で

は、キラルな化合物を薬として市販するには、両方の鏡像異性体の作用を別々に調べた上で、必要であれば、一方のみを選択的に合成し使用することが義務づけられている。

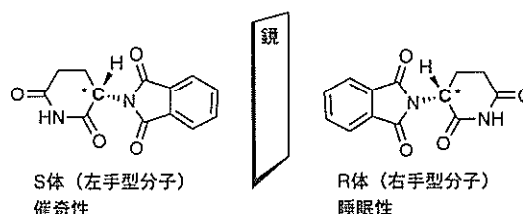
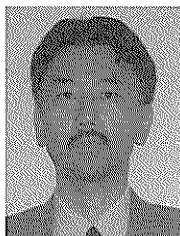


図1 サリドマイドの両鏡像異性体の構造と作用

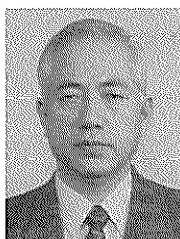
キラルな分子の一方の鏡像異性体だけを選択的に合成するには、(i)糖やアミノ酸などのように一方の鏡像異性体だけが天然に大量に存在する分子を化学変換する、(ii)ラセミ体を2つの鏡像異性体に分離する(光学分割と呼ぶ)、(iii)キラルでない分子からキラルな分子を合成する(不斉合成と呼ぶ)の3通りがある。(i)の方法は最も安価な合成法であるが適応限界がある。(ii)の方法は通常半分の鏡像異性体を廃棄することになるので、(iii)の効率的な不斉合成反応の開発が重要になる。

ところで、20世紀に劇的に進歩した化学合成の技術によって、我々は豊かな生活を手に入れたが、その反面、環境破壊、化学物質による生体への悪影響、エネルギーの浪費などの重大な社会問題が生じた。21世紀は、100%の選択性で、有害な廃棄物を出さない環境に優しい有機合成反応の開発を目指して、有機化学者は英知を結集しなければならない。

自然界では太古の昔からそのような反応が進行していて、その立て役者は酵素である。したがって、酵素触媒を有機合成反応に利用する試みは古くから成されてきた。その中で脂質エステルの加水分解酵



* Shuji AKAI
1960年1月12日生
1987年大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了
現在、大阪大学・薬学研究科、助手、薬学博士、有機合成化学
TEL 06-6879-8227
FAX 06-6879-8227
E-Mail akai@phs.osaka-u.ac.jp



** Yasuyuki KITA
1945年3月2日生
1972年大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了
現在、大阪大学・薬学研究科、教授、薬学博士、有機合成化学
TEL 06-6879-8225
FAX 06-6879-8229
E-Mail kita@phs.osaka-u.ac.jp

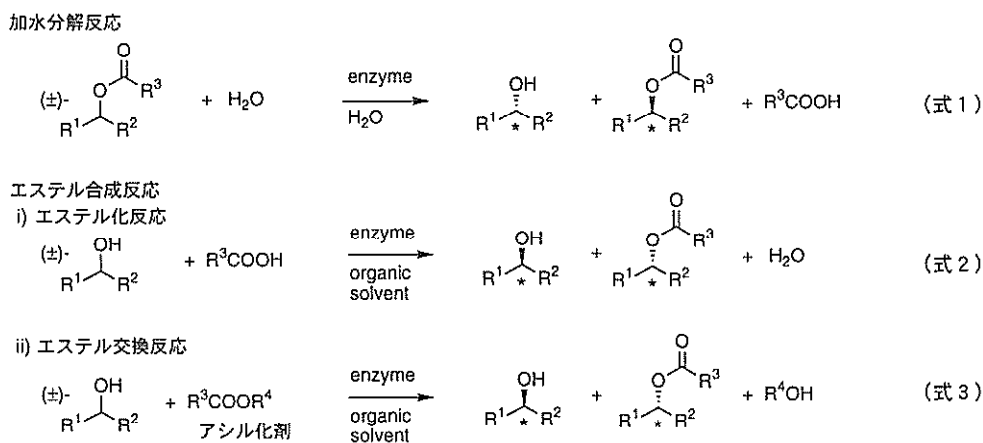


図 2 酵素触媒加水分解とエステル合成反応

素の利用研究が最も盛んである。これは、リパーゼに代表される加水分解酵素は、一般に信じられている「基質特異性」が緩やかで、一つの酵素が多種類の人工基質に対して高い選択性を発現し、安定で取り扱い易く、反応操作が簡便であるなどの理由による。リパーゼは、2つの鏡像異性体や異なる環境にある官能基を高度に識別能して選択的に反応を触媒するので、エステルの選択的加水分解反応や、その逆のエステル合成反応(図2)などに利用され、医農薬の製造工程でもリパーゼ触媒反応が繁用されている。

図2の反応の中、エステル合成反応は有機溶媒中で行われるが、我々が主に扱う低分子量有機化合物の溶解性が良く、水に不安定な官能基が共存できる利点があって、本反応は様々な有機合成反応に利用できる。また、カルボン酸を用いるエステル化反応(式2)に比べ、高反応性エステル(アシル化剤)を用いるエステル交換反応(式3)は短時間に高収率、高選択的に進行するので、後者の反応を行うことが多い。本稿では、我々が数年前から行っているエステル交換反応に於ける新規アシル化剤の開発と、その特性を活用した不斉合成研究を紹介する。有機溶媒中の反応は、一見、環境に優しい反応に適合しないように思われるが、リパーゼ自身の低毒性と、有機溶媒や酵素が再利用可能で廃棄物が少ない点で目的に合っている。

2. 新規アシル化剤 エトキシビニルエステルの開発

リパーゼ触媒エステル交換反応で高い選択性や反応性を得るために、リパーゼ、アシル化剤、溶媒な

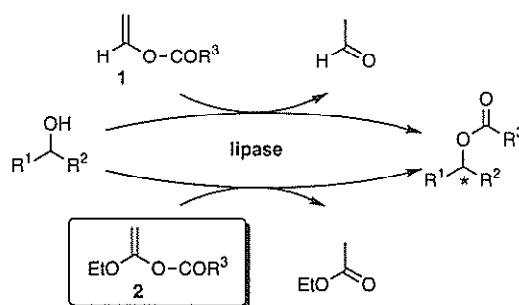


図 3 1 または 2 を用いるリパーゼ触媒エステル交換反応

どの種々の因子を検討する。アシル化剤としては、ビニルエステル1が反応活性が高く、非可逆的にエステル交換を進行させるので現在最も汎用されているが、副生成物のアルデヒド(図3)による酵素の不活性化や副反応の問題があり、また、多様なアシル基部分(COR³)を持つ1の調製は容易では無いので、これらの問題点を解消できる新規アシル化剤の開発が望まれていた。

我々は20年以上、ケテンアセタール構造の種々の

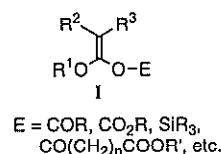


図 4 ケテンアセタール型反応剤 I

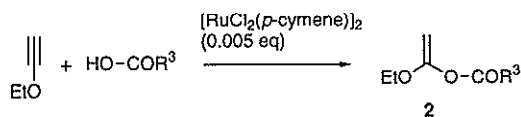


図 5 2 の合成法

反応剤 I を用いて、純化学的な手法ではほぼ中性の緩やかな条件下に求電子性基の導入反応の開発研究を行ってきた(図4)¹⁾。このケテンアセタール構造のアシル化剤 2 を用いると、副生成物が酢酸エチルなので(図3)、酵素の失活や副反応の心配が無い。また、我々は既に、極微量のルテニウム触媒存在下にエトキシアセチレンにカルボン酸を付加させて、種々のアシル基を持つ 2 を簡単にはほぼ定量的に合成する方法を確立していた(図5)²⁾。2 は、まさに上記の要求に適ったアシル化剤である。

2 を酵素反応に初めて使用し、種々のラセミアルコールの光学分割反応を行ったところ、高い反応性と鏡像異性体識別能を発揮し、かつ、アルデヒドを生成しない一般性の高いアシル化剤になることが分かった³⁾。さらに、図5の方法で調製した 2 の反応液をそのままアルコールの光学分割に用いる方法でも同じ結果を与えることを見出した³⁾。これは、従来の 1 を用いる方法では不可能な特長で、単離困難な不安定なアシル基部分を有する 2 にも適用でき、これまでの限界を超える新反応の開発が可能になった。以下に、その実例を 2 つ示す。

3. 対称性ジオールの不斉非対称化法の開発⁴⁾と応用

対称性分子の不斉非対称化は、化学収率、光学収率ともに最高100%を達成できるので、化学触媒反応や化学量論反応が数多く開発されている。リパーゼ触媒エステル交換反応で 2,2-二置換 1,3-プロパンジオール 3 を非対称化できれば、不斉第四級炭素の新しい構築法になるが、1a を用いる従来法では基質の高高さのために反応性が著しく低下し、また、生成したモノアシル体 4a が分子内アシル基転位を起こしてラセミ化し易いため、ほとんど成功例が無かった(図6)。

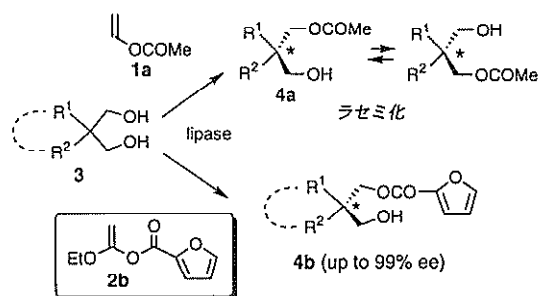


図6 1a または 2b を用いる 3 の非対称化

酵素反応では、アシル基部分の構造が反応性とエナンチオ選択性の両方に影響を及ぼすこと、ベンゾイル基はアセチル基に比べて隣接する水酸基間のアシル基転位が起こり難いことなどを考慮し、我々は芳香族アシル基を有する 2 にターゲットを絞り、本反応に適した反応剤の開発研究を行った。図5の簡便合成法を用いて、約20種類の市販の芳香族カルボン酸から対応する 2 を合成し、先の問題点を全て解決した 2-フロイル基を有する 2b を見出した。2b は同様にアシル基転位が問題であった環状メソ-1,2-ジオールの非対称化にも有効である。

本法を、抗生物質フレデリカマイシン A の不斉全合成研究に応用した。フレデリカマイシン A は、強い抗腫瘍活性を示し、変異原性が無く、スピロ不斉第四級炭素を含む特異な構造から世界中で合成研究されているが、不斉合成が極めて困難で成功例が無かった。最近我々は、独自の分子間環化反応アプローチで不斉全合成に成功し⁵⁾、同時に、別の分子内環化反応アプローチでフレデリカマイシン A の ABCDE 環部アナログ(波線部分)を不斉合成した(図7)。後者の研究では、リパーゼ触媒非対称化法による、ジオール 5 から光学純度 96% ee 以上の (R)-6 の合成が鍵になっている。

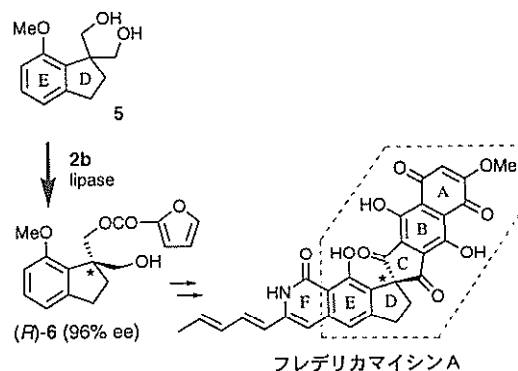


図7 リパーゼ触媒不斉非対称化を利用した抗腫瘍性抗生物質フレデリカマイシン A のアナログの不斉合成

4. リパーゼ触媒連続不斉合成反応の開発⁶⁾

アルコールの酵素触媒エステル交換反応によって導入されたアシル基は、後の変換途中で除去されることが多く、アシル基部分を有機合成に積極的に利用した例はほとんど無い。我々は、アシル基部分にジェノフィル構造を有するアシル化剤 2c を用いて、アルコール 7 の光学分割と、導入されたアシル基の

分子内Diels-Alder反応がone-potで連続して進行する全く新しい不斉合成法を開発した(図8)。また、この研究途中に、リパーゼが8の分子内Diels-Alder反応を触媒し、9の光学純度を上昇させるという前例の無い現象を見出した。これまでに酵素がペリ環状反応を触媒することが実証された例は非常に稀であり、本発見は、有機合成に汎用されているリパーゼの最初の例として極めて意義深い。

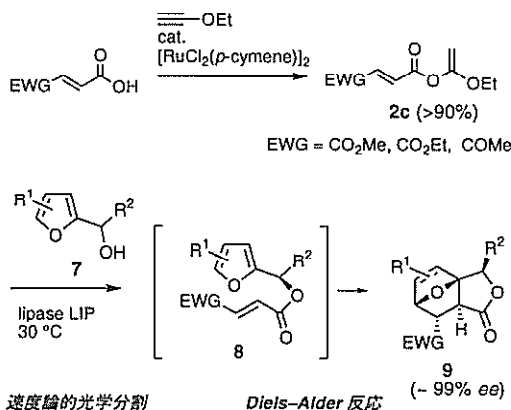


図8 リパーゼ触媒タンデム不斉合成反応

5. 今後の展望

上記のように、目的に合ったエトキシビニルエステル2をデザイン、合成し、2とリパーゼの持つ高度な不斉識別能を活用する不斉合成反応の開発という新しいコンセプトを示すことが出来た。この成果は、種々の官能基を有するエトキシビニルエステルが簡単に高収率で合成でき、精製せずにそのまま酵素反応に利用できるという2の特性があって初めて

実現した。リパーゼ触媒反応では、選択性の予測や反応条件の選定など、まだ不明な点が多いが、今後これらが解明されるに従って、100%の選択性、廃棄物ゼロの反応も夢ではないと考える。

文 献

- 1) 北 泰行, 柴田哲男, *有機合成化学協会誌* 1994, 52, 746; *Idem Synlett* 1996, 289.
- 2) Kita, Y.; Maeda, H.; Omori, K.; Okuno, T.; Tamura, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1993, 2999.
- 3) Kita, Y.; Takebe, Y.; Murata, K.; Naka, T.; Akai, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7369; *Idem J. Org. Chem.* 2000, 65, 83.
- 4) Akai, S.; Naka, T.; Fujita, T.; Takebe Y.; Kita, Y. *Chem. Commun.* 2000, 1461.
- 5) 北 泰行, 赤井周司, 藤岡弘道 “生物活性天然物の合成”, 現代化学増刊 36, p.102 (2000); Kita, Y.; Higuchi, K.; Yoshida, Y.; Iio, K.; Kitagaki, S.; Ueda, K.; Akai, S.; Fujioka, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3214; 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.* 2000, 6, 3897.
- 6) Kita, Y.; Naka, T.; Imanishi, M.; Akai, S.; Takebe, Y.; Matsugi, M. *Chem. Commun.* 1998, 1183.

