

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05128

研究課題名(和文) 酵素触媒を利用した不斉非対称化反応による光学活性トリプチセン誘導体の合成

研究課題名(英文) Enantioselective synthesis of chiral triptycene derivatives by enzymatic desymmetrization

研究代表者

松本 隆司 (MATSUMOTO, Takashi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70212222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：

光学活性トリプチセン誘導体の中でも、特に、1,8,13位に化学変換可能な異なる三つの置換基をもつ誘導体に着目し、酵素触媒を用いた不斉非対称化反応によるエナンチオ選択的合成法の開発を目指した。検討の結果、1,8位にアシルオキシメチル基をもつトリプチセン誘導体の加水分解による不斉非対称化において、酵素(リパーゼ)を適切に選択することにより、対応するモノアシル体を高収率、かつ、高エナンチオ選択的に得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トリプチセンは、ビシクロ[2.2.2]オクタンに三つのベンゼン環が縮環した堅牢な骨格構造をもち、置換基間の空間的位置関係の明確な種々の誘導体を設計可能である点で魅力的である。しかし、光学活性なトリプチセン誘導体を合成素子として利用する研究は例が無い。それは、偏に、トリプチセン誘導体を光学活性体として合成する効率的な手法が欠如していることによる。本研究で合成可能となった光学活性トリプチセンは、様々な不斉反応剤の設計を可能にする、多用途で新しいタイプのキラルテンプレート分子となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：

1,8-Bis(acyloxymethyl)triptycene derivatives possessing a substituent at C13 were desymmetrized by the lipase-promoted hydrolysis into the corresponding optically active mono-ester in a highly enantioselective manner. The obtained optically active triptycenes will find various applications as a novel class of chiral template molecules.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光学活性化合物 有機合成 酵素触媒 不正非対称化 キラルテンプレート

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

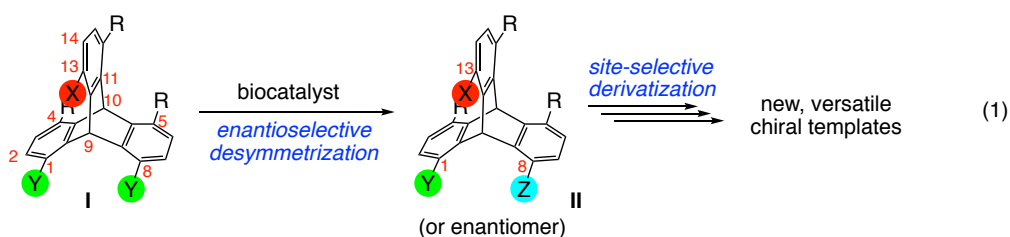
トリプチセンは、ビスクロ[2.2.2]オクタンに三つのベンゼン環が縮環した堅牢な骨格構造をもち、置換基間の空間的位置関係の明確な種々の誘導体を設計可能である点で魅力的な分子である。実際、トリプチセン誘導体およびそのポリマーを、光学材料や電子材料等の機能性材料に応用する研究が盛んに行われている。また、抗腫瘍作用等の薬理活性に関する研究、有機合成化学における反応剤の骨格構造として利用する研究なども報告されるようになってきている。しかし、このように様々な領域への応用可能性を秘めたトリプチセン誘導体であるにもかかわらず、その光学活性体を利用する研究は例が無かった。それは、偏に、トリプチセン誘導体を光学活性体として合成する効率的手法が欠如していることによる。これまでは、光学分割を利用する方法がいくつか知られているのみであった。

2. 研究の目的

本研究では、光学活性トリプチセン誘導体の中でも、特に、その1,8,13位に化学変換可能な異なる3つの置換基をもつ誘導体に着目し、そのエナンチオ選択的合成法の開発を目指した。有効な手法の開発に成功すれば、それら3つの置換基の選択的変換によって、多用途で新しいタイプのキラルテンプレート分子を創成できると期待した。

3. 研究の方法

置換基 Y として同じエステル構造を含んだトリプチセン I を反応基質とし、リパーゼ等の加水分解酵素を利用することによって、エナンチオトピックな関係にある2つのエステル部位のうち的一方を選択的に加水分解する「不斉非対称化」を検討した(式1)。

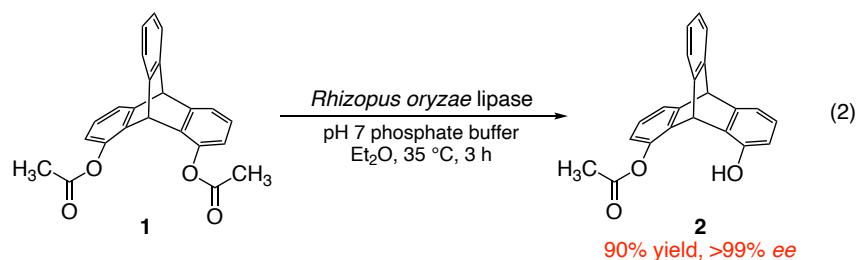


酵素を用いる不斉反応は、光学活性化合物の合成において欠くことのできない重要な位置付けを占めている。なかでも、リパーゼやエステラーゼなどの加水分解酵素は、その入手および取り扱いの容易さのため、医薬・農薬、食品、機能性物質をはじめ、種々の化合物生産に幅広く応用されている。また、対象とするキラル化合物は、不斉炭素原子、不斉硫黄原子等の不斉中心を含む化合物だけに限らず、不斉中心のない分子不斉化合物にもおよぶ。実際、軸不斉ピアリールおよび軸不斉アレン、面不斉化合物等の不斉合成への応用も報告されている。また、不斉非対称化は光学分割とは異なり、目的とする光学活性化合物の収率が原理的には100%になり得る。特に、酵素触媒を用いた不斉非対称化は、不斉反応剤としての酵素触媒の特長がいかに発揮される、光学活性化合物生産のための重要なアプローチであり、本研究の目的にも適うものと期待した。

4. 研究成果

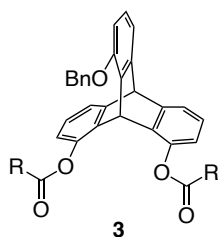
本研究における根本的な懸念事項の一つは、そもそも酵素触媒がトリプチセン誘導体のような剛直な三次元構造をもつ芳香族化合物を基質として受け入れるかどうか、そして不斉非対称化が実現する可能性があるかどうかという点にあった。

そこで、はじめに、合成容易な(13位に置換基をもたない)1,8-置換トリプチセン誘導体をモデル化合物として利用し、その不斉非対称化を様々な角度から検討した。その結果、単純な1,8-トリプチセンジオールのジエステル体の反応について、エステル基の構造および酵素(リパーゼ)を適切に選択することにより、対応するモノエステル体が最高で収率90%、エナンチオ選択性>99%で得られることが明らかになった(式2)。



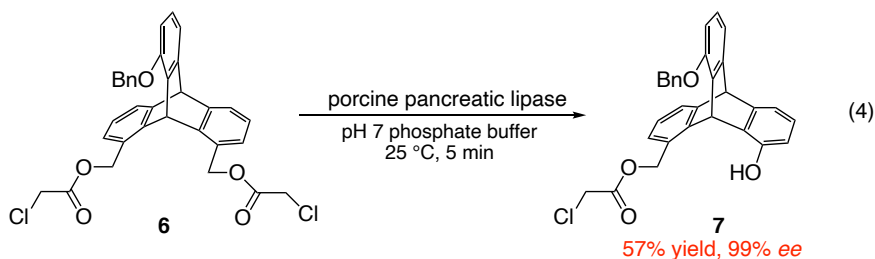
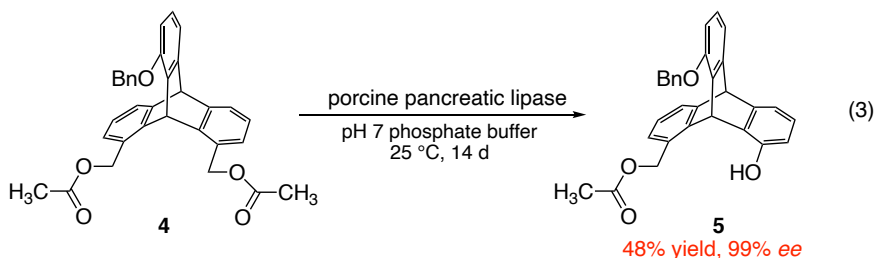
そこで続いて、13 位にも置換基をもつ σ 対称トリプチセンの不斉非対称化を検討することとした。

まず、13 位置換基をベンジルオキシ基に固定し、1, 8 位に様々なエステル基をもつトリプチセン **3** の反応を検討したが、残念ながら良好な結果を得ることはできなかった。最大の問題は、酵素触媒による加水分解反応自体がきわめて進行しにくいことであった。ここで、その原因が、反応点近傍の立体的な混み合いが大きくなったことによるものと推測した。すなわち、酵素の活性部位への適切な接近が妨げられたことによるという推測である。



そこで、その混み合いが緩和されることを期待し、トリプチセン骨格とエステル基との間にメチレンの挿入された化合物の反応を検討した。

その結果、ジアセタート **4** にブタ膵臓リパーゼを作用させることにより、長い反応時間を要するものの、対応する光学活性なモノアセタート **5** を収率 48%、エナンチオ選択性 99%で得ることができた (式 3)。



そこで、さらに検討の結果、エステル部位を α -クロロアセタートとすることによって、反応性が格段に向上することが明らかになった (式 4)。

得られた化合物 **7** およびこの方法論の応用によって得られることとなる種々の光学活性トリプチセン誘導体は、その 3 つの置換基を適宜選択的に変換することによって、各々の位置に様々な異なる置換基をもつ光学活性トリプチセンの創成を可能にする。このようにトリプチセン部位のキラリティーだけにに基づき、その他の不斉要素 (側鎖上に導入された不斉中心など) をもたない光学活性化合物はこれまでに例がなく、様々な応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 M. Ochiai, Y. Akisawa, D. Kajiyama, T. Matsumoto	4. 巻 30
2. 論文標題 Desymmetrization of -Symmetric Biphenyl-2,6-diyl Diacetate Derivatives by Lipase-Catalyzed Hydrolysis: Unexpected Effect of C(3')-Substituent on the Enantiotopic Group Selectivity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 557-562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0037-1611701	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------