

## 分子内ヒドリド移動によるラセミ化と酵素による速度論的光学分割を組み合わせたキラルカゴ型分子の不斉合成

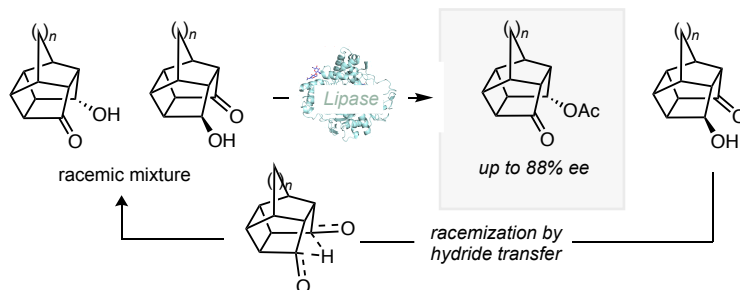
(北大 WPI-ICReDD<sup>1</sup>) ○Simon Cooper<sup>1</sup>・美多 剛<sup>1</sup>・林 裕樹<sup>1</sup>

Intramolecular Hydride Transfer Racemization Coupled with Enzymatic Kinetic Resolution Enables Asymmetric Syntheses of Caged Compounds (<sup>1</sup>WPI-ICReDD, Hokkaido Univ.) ○ Simon J. Cooper,<sup>1</sup> Tsuyoshi Mita,<sup>1</sup> Hiroki Hayashi<sup>1</sup>

Lipases have a well-established utility in organic synthesis. Lipase-catalyzed dynamic kinetic resolutions, which couple enantioselective enzymatic acylation with starting material racemization, have led to methods that can access a variety of enantioenriched compounds without the yield threshold of 50% imposed by a traditional KR. The expansion of the DKR field in enzymatic and non-enzymatic contexts has been fueled in part by the application of underexplored racemization modalities. Inspired by works from Watt and co-workers (*vide infra*),<sup>1</sup> we targeted intramolecular hydride transfer in caged hydroxyketones as a racemization strategy. This process has been shown in a variety of caged/bicyclic systems, though its application in a synthetic context has yet to be demonstrated. We found that when coupled with a fungal lipase-catalyzed KR, intramolecular hydride transfer racemization regenerates the active reactant enantiomer, allowing for yields exceeding 80% with 94:6 er after three cycles. *Keywords: Enzymatic Catalysis, Lipase, Racemization, Asymmetric Synthesis*

リパーゼは、有機化合物の速度論的光学分割に有効な酵素触媒として、幅広く利用されてきた。このリパーゼの触媒作用を原料分子のラセミ化と組み合わせることで、動的速度論的光学分割 (dynamic kinetic resolution, DKR) が可能となり、これまで検討されてこなかったラセミ化を応用することで DKR 手法のさらなる拡張が期待される。

今回我々は、Watt らによる研究を参考にして<sup>1</sup>、カゴ型ヒドロキシケトン分子の分子内ヒドリド移動によるラセミ化とリパーゼのエナンチオ選択的アシル化と組み合わせた不斉合成手法の開発に成功した。本反応で得られるキラル多環式カゴ型化合物は、ユニークなケージ構造を有し、創薬研究で活用されている。特に本研究では、既存の低分子性不斉求核触媒ではキラル認識が困難な基質に対して、真菌由来リパーゼが優れたキラル識別力を発揮することを見出すことに成功した。



- 1) Prior reports of intramolecular hydride-transfer racemization. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1549-1553, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 175-184, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 975-978.