OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Biocatalytic Synthesis of Enantiomerically Enriched Biaryl Atropisomers through Dynamic Kinetic Resolution without Racemization Catalysts
Author(s)	Dhiman, Neha
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105573
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Dhiman Neha)

Title

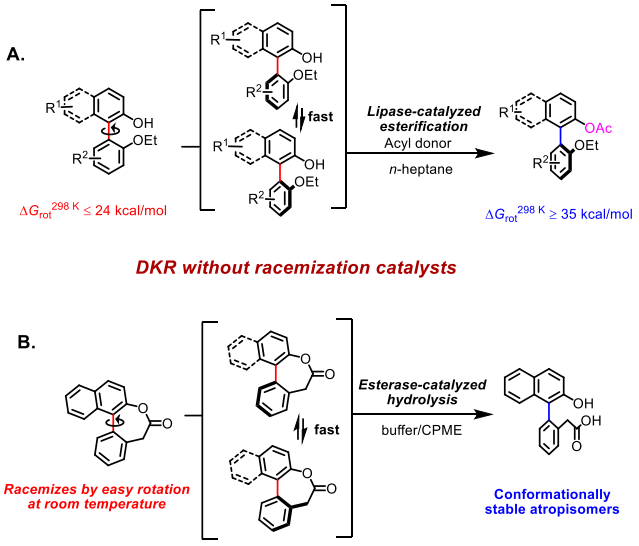
Biocatalytic Synthesis of Enantiomerically Enriched Biaryl Atropisomers through Dynamic Kinetic Resolution without Racemization Catalysts
(ラセミ化触媒を用いない動的速度論的分割による光学活性な軸不斉ビアリール類の酵素触媒合成)

Axially chiral biaryl atropisomers are prevalent motifs in bioactive molecules, chiral ligands and catalysts, yet there are scarce methods that convey their environmentally benign synthesis. In view of this, the author herein has disclosed biocatalytic conversion of easily racemizing biaryls into conformationally stable enantiomerically enriched biaryl atropisomers in high chemical yields. This work relies on the substrate design: firstly, where the inherent rotational properties of substrates enable a dynamic kinetic resolution (DKR) without the need for an external racemization catalyst, since *in situ*-racemization was achieved by easy rotation about the axis of the substrates, while the products bear a substantial rotational barrier. Secondly, the substrate must fit into the active site of the enzyme. Thus, by means of enzyme-catalyzed enantioselective transformation of racemic biaryls, solely achieved DKR.

In this context, lipase-catalyzed enantioselective *O*-acylation of freely rotating 2-hydroxybiaryls provides conformationally stable biaryl esters. The feasibility of this work was preliminarily predicted by determining the rotational barriers of a typical substrate and its product. Further enzymatic *O*-acylation produced conformationally stable biaryl esters, with increased steric bulkiness around the axis. Notably, the high enantiomeric recognition ability of lipase gained access to (*S*)-products with high enantiomeric purities (88-98% ee) and in excellent yields (>99%) (Scheme 1A).

On the other side, esterase-catalyzed atropselective ring-opening of racemic lactone-bridged biaryl provides conformationally stable ring-opened biaryls. The salient feature of this work is that the bridged biaryl undergoes rapid racemization, whereas the ring-opened product is conformationally stable due to the steric repulsion generated from the *ortho*-substituents. An unprecedented discovery found in this work is that the enantioselectivity prompted by esterase is significantly influenced by the addition of water-immiscible organic solvents, such as cyclopentyl methyl ether (CPME), to the buffer (Scheme 1B). Furthermore, screening of individual isoenzymes implied that among the several isoenzymes present in the commercial esterase sample, isoenzymes 5 and 6 primarily contribute to the hydrolysis of lactone.

These enzymatic methods offer the advantage of mild reaction conditions with a simple operating procedure, presenting a sustainable chemical approach to synthesize enantiomerically enriched biaryl atropisomers. The growing interest in enzymatic technology can aid future researchers in expanding the substrate scope and improving enantioselectivity by modifying the enzyme's active site through mutagenesis, and in finding the applicability of these methods in synthesizing chiral ligands/catalysts and bioactive drug molecules.



Scheme 1. Author's work.

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名（ Neha Dhiman ）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　教授	澤間　善成
	副 査　教授	有澤　光弘
	副 査　教授	Harald Gröger
	副 査　教授	Stephan Hammer

論文審査の結果の要旨

アトロープ異性体は、回転が制限されることによって形成される立体異性体であり、その代表例であるビアリール化合物群は2つの芳香環が1つの単結合でつながった構造を有する。その単結合周りの回転が阻害される場合、軸不斉が生じる。この軸不斉ビアリール化合物は生物活性分子の部分構造に含まれ、また、有機分子触媒などの主骨格として汎用されるため、光学的に純粋な軸不斉ビアリール化合物の合成は、近年、重要性を増している。本論文の筆者は、動的速度論的光学分割（DKR）によって、ラセミのビアリール化合物を単一の鏡像体に定量的に変換する方法の開発に取り組んだ。DKRは、ラセミ体の速度論的光学分割と、両鏡像体間の速い平衡（ラセミ化）を同時進行させることで成立する。著者は速度論的光学分割にリパーゼなどの加水分解酵素を用いた。また、ラセミ化には専用の反応剤や触媒が必要であるが、著者は基質構造を選択することで、ラセミ化反応剤/触媒が不要なDKR法の開発を目指した。すなわち、基質ではラセミ化（軸周りの回転）が容易に進行し、生成物では回転が阻害されることが成功のカギになる。この基本概念に基づき、筆者は、2-ヒドロキシビアリールのリパーゼ触媒*O*-アシル化と、ラクトン架橋ビアリールのエステラーゼ触媒による加水分解（開環）という2つの方法を開発し、その内容を2つの章にまとめた。なお、大阪大学の学生である著者は、本学とビーレフェルト大学とのダブルディグリープログラムに在籍しており、両大学の教授の指導を受け、両大学で研究を行った。

第一章では、リパーゼ触媒による2-ヒドロキシビアリール **1** のDKRについて詳述している。基質**1**は35–50℃の反応温度で軸周りに容易に回転できることを密度汎関数法(DFT)計算により予め予想した。また、*O*-アシル化生成物**2**では置換基が嵩高くなるために、反応温度では軸回転できないことも計算から示唆された。さらに、光学活性な**1**と**2**のラセミ化半減期を実験で求め、計算結果が実験結果に近似していることが確かめられた。その後、ラセミ体**1**のリパーゼ触媒エステル化の反応条件最適化を行い、lipase PSとアシル化剤ビニルアセタートを用い、n-ヘプタン中、50℃でDKRが達成された。置換基が異なる**1**の類縁体11種類についてDKRを実施し、光学純度89–98%ee、単離収率91–99%で生成物を得た。また、X線結晶解析および円二色性分析により生成物は*S*体であることを決定した。これらの成果は、DFT計算を活用して事前に回転障壁を予測して合理的に基質設計をした点、リパーゼによるエステル化反応のみで光学活性な軸不斉ビアリール化合物**2**をほぼ定量的に得るDKRを実証した点が特筆される。一方、他の置換体では、反応性・エナンチオ選択性が低いことも確認され、基質範囲の更なる拡張には他の酵素の探索やリパーゼの変異体作成が今後の課題であると述べている。

第二章では、七員環ラクトンで架橋されたビアリール**3**のエステラーゼ触媒加水分解を経るDKRについて詳述している。これまでも架橋型ビアリールで、酸や遷移金属触媒を用いるDKR（ラセミ化触媒は不要）の例が報告されていたが、架橋部は五員環と六員環が多く、七員環の例は限られていた。これは、環の大きさによって軸周りの回転障壁が変わるためである。著者は七員環の開環で酵素触媒反応の例がないことに注目し、七員環ラクトンで架橋された**3**のDKRに取り組んだ。リン酸緩衝液中、酵素をスクリーニングし、porcine liver esterase（PLE）が適していることを見出した。しかし、生成したカルボン酸の光学純度は約30% eeと低かった。緩衝液と混合する有機溶媒を種々調べた結果、水と混和しないエーテル系溶媒（CPME、TBME）を緩衝液と組み合わせた二相系では、生成物の光学純度が向上することを見出した。PLEは通常、高極性有機溶媒と水系溶媒の均一系で用いられるが、低極性のエーテル系溶媒が好結果を与えるという知見はこの例が初めてである。さらに反応条件の最適化を行い、光学純度65% eeの生成物をほぼ定量的に得るに至った。本研究に用いた市販のPLEは複数のアイソエンザイムの混合物である。そこで著者は、6種のアイ

ソエンザイムを個々に評価し、rPLE-5とrPLE-6が活性の本体であることを見出した。これらの研究は、七員環ラクトンで架橋されたビアリールのDKRを酵素触媒だけで実現した点、反応を担うアイソエンザイムが特定できた点が評価される。後者は、活性なアイソエンザイムの変異体を設計・作成することで、光学純度の向上や基質適用性の拡張につながる成果である。

総括すると、本研究では、ラセミ化触媒を用いずに2種類のDKRを開発した。特に、両方の DKR は酵素を利用することで、室温付近という穏やかな条件で反応が進み、操作や反応系のセットアップも容易である。さらに、生成物の高い光学純度と高収率が特徴で、環境低負荷型の変換法として高く評価される。

軸不斉ビアリール化合物は、従来の中心不斉を持つ光学活性化合物とは異なる物性を有し、新しい医薬品開発の主骨格として、また、合成反応の触媒としての需要が増している。本研究は、キラルな医農薬の開発研究や光学的に純粋な医農薬の製造工程の効率化に寄与するところが大きく、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。