

令和元年6月11日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04631

研究課題名(和文) 多孔質無機担体を活用する酵素触媒多段階ワンポット不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Development of enzymatic multi-step one-pot reactions using nanoporous inorganic materials

研究代表者

赤井 周司 (Akai, Shuji)

大阪大学・薬学研究科・教授

研究者番号：60192457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成化学において、各反応生成物を単離精製しない多段階ワンポット反応は環境低負荷合成法として極めて重要である。最近著者は、その目的に適う方法として、加水分解酵素リパーゼと、オキソバナジウム触媒を同時に用いる動的速度論的光学分割(DKR)法を開発した。この際、リパーゼとバナジウムが反応して互いを失活させる問題を、多孔質無機物質メソポーラスシリカの細孔を利用して解決した。本申請研究では、多孔質無機担体の細孔特性を明らかにすることで、DKR法を更に発展させた多段階ワンポット不斉合成法を開発した。さらに、DKRと分子内環化反応が連続進行するより高次の多段階ワンポット反応も達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の有機合成法では、各反応工程終了後、目的物質を単離精製し、次の反応に供するのが常識であった。しかし、この方法は、単離精製過程で大量の有機溶剤や精製用担体を用いるために大量の廃棄物を生じ、エネルギーや時間の消費も大きな社会問題であった。本研究で著者は、環境低負荷触媒である加水分解酵素を活用し、光学的に純粋な化合物を合成する多段階反応をワンポットで実施することを可能にした。光学的に純粋な化合物は、医薬品や農薬等の開発で極めて重要である。本研究成果は、これらの製造工程を革新する有効な手段になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In synthesis organic chemistry, multi-step one-pot reactions, which do not require the purification of each reaction product, have become important as an environmentally benign synthetic method. Recently, the authors have developed a dynamic kinetic resolution (DKR) by the combined use of lipases, a class of hydrolase and an oxovanadium catalysts as a method suitable for the above-mentioned purpose. During the development of these reactions, the authors encountered a problem of the mutual inactivation of these two catalysts; however, it has been solved by creating a new catalyst in which the vanadium species is covalently bound to the inside surface of mesoporous silica. In this research, we have developed multi-step one-pot asymmetric synthesis based on the DKR by clarifying the characteristics of the mesoporous silica. The higher multi-step one-pot reactions that include DKR followed by intramolecular cycloaddition reactions have also been achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：多孔質無機担体 加水分解酵素 ワンポット反応 不斉合成 動的速度論的光学分割 分子内環化反応

様式 C-19, F-19-1, Z-19, CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

従来の有機合成法では、各反応工程が終了後に目的物質を単離精製し、次の反応に供するのが常識であった。しかし、この方法では、単離精製過程で大量の有機溶剤や精製用担体を用いるために大量の廃棄物を生じ、また、エネルギーや時間の消費も大きな問題であった。近年、これらの環境負荷の問題点を解決するために、各反応生成物を単離精製することなく、多段階の反応を連続して行うワンポット合成法の開発が注目を集めている。

著者は、過去 20 余年にわたり、加水分解酵素リパーゼを活用し、光学的に純粋な有用化合物を合成する不斉合成反応の開発研究を行ってきた。その成果の 1 つは、動的速度論的光学分割 (dynamic kinetic resolution, DKR) 法の開発である。<sup>1-3)</sup> 本法では、リパーゼ触媒速度論的光学分割、本反応で反応しなかった片方の鏡像異性体のラセミ化という全く異なる反応がワンポットで同時進行することで、ラセミ体を 1 つの光学活性体に変換できる。この際、細孔径約 3 nm のメソポーラスシリカ MPS3 の細孔内表面にバナジウムを共有結合で固定した新規触媒 V-MPS3 を創製し、オキソバナジウムによる『ラセミ化の反応場』と、リパーゼによる『光学分割の反応場』を MPS の細孔によって完全に分離することで反応効率と両触媒共存性の向上を達成した (図 1)。<sup>3)</sup>

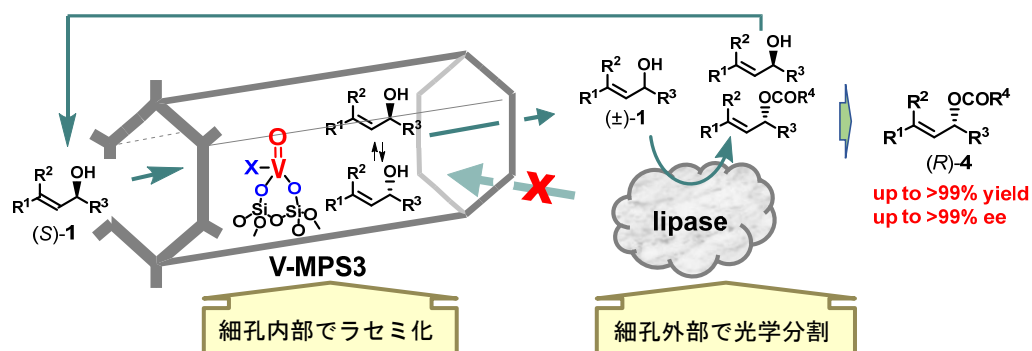


図 1. MPS の細孔を利用する動的速度論的光学分割 (DKR) 法

## 2. 研究の目的

本研究では、上述した DKR 法をさらに拡張し、より実践的な多段階ワンポット不斉合成法を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、以下の 3 項目について研究を行う。(1) メソポーラスシリカ (MPS) の狭隘反応空間の機能解明、(2) DKR と分子内環化が連続進行するワンポット不斉合成法の開発、(3) プロパルギルアルコールの DKR

## 4. 研究成果

### (1) メソポーラスシリカ (MPS) の狭隘反応空間の機能解明 (発表論文 1)

V-MPS3 は、僅か 1 mol% のバナジウム量で、著者らが以前使用した均一系ラセミ化触媒 (10 mol%)<sup>1)</sup> をはるかに凌駕する高いラセミ化活性を示し、また、V-MPS3 のナノサイズの細孔がラセミ化に極めて重要な役割を果たしていることが示唆された。<sup>3)</sup> そこで、MPS の狭隘反応空間の機能を解明すべく、細孔径が異なる 2 種の MPS にオキソバナジウムを結合した V-MPS2 (細孔径 2 nm) と V-MPS4 (同 4 nm) を新たに作成した。V-MPS2~V-MPS4 を用いて、分子サイズが異なる光学活性アリアルアルコールのラセミ化速度を比較した結果、アルコールの分子サイズ

と V-MPS の細孔径には正の相関があることがわかった。さらに、分子サイズがほぼ同じで分子の極性が異なるアルコールのラセミ化速度を比較したところ、極性が高い分子の方がラセミ化が速いことがわかった。一方、均一系ラセミ化触媒では、そのような違いは無かった。これらの実験結果は、極性が高い分子は細孔内に入りやすく、その結果、ラセミ化が速いことを示している。

市販の固定化リパーゼと V-MPS4 を併用する DKR 法を多様な第 2 級アルコールに適用し、化学収率 90% 以上、光学純度 98~99% ee のエステルが得られることを確認した。これらの結果を基に V-MPS4 を市販し、他の研究者がすぐに利用できるようになっている。

## (2) 動的速度論的光学分割と分子内環化が連続進行するワンポット不斉合成法の開発 (発表論文 3)

適切な位置にジエン部位を有するラセミ体アルコールと、反応活性なジエノフィル部位を有するアシル化剤を用いることで、DKR と分子内環化反応が連続進行する多段階ワンポット不斉合成法を開発した。本法では、リパーゼ触媒光学分割、バナジウム触媒ラセミ化、分子内環化反応の全く異なる 3 つの反応がワンポットで連続進行する。さらに、バナジウム触媒がアルコールの 1,3-転位を併発する特徴を生かし、2 つの位置異性体 (5a, 5b) から 3 環性化合物 8 (98% ee) が全く同じ化学収率で得られることを確認した。本法を応用して(-)-himbacine の全合成を達成した (図 2)。<sup>6)</sup>

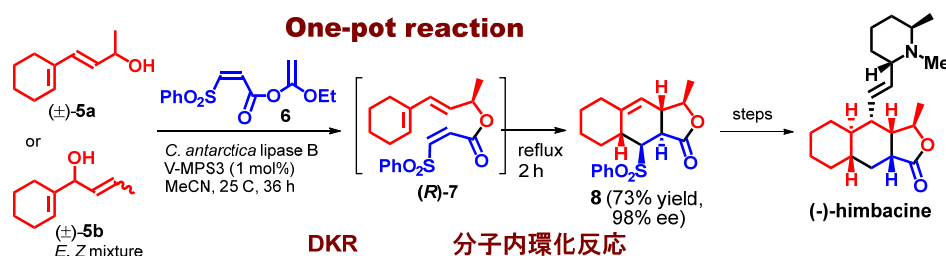


図 2. DKR を応用した(-)-himbacine の不斉合成。

## (3) プロパルギルアルコールの DKR (発表論文 4)

上記 DKR 法をプロパルギルアルコール **9** に適用した。その過程で、プロパルギルアルコール特有の副反応、すなわち、水酸基の 1,3-転位反応 (Meyer-Schuster 転位) によって非可逆的にエナール **11** を生成する問題に遭遇した。鋭意条件検討を行った結果、トリフルオロメチルベンゼンとアセトニトリルが他の溶媒に比べて Meyer-Schuster 転位を起こしにくいことを見出し、この問題を解決することができた (図 3)。

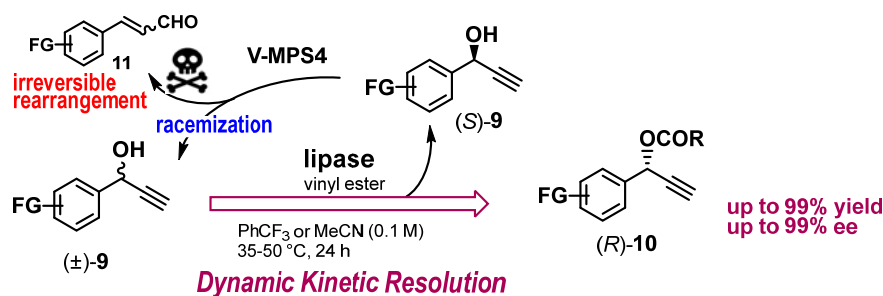


図 3. リパーゼと V-MPS4 を併用するプロパルギルアルコール **9** の DKR

本課題研究では、リパーゼ (生体触媒) とオキソバナジウム化合物(金属触媒) という異質な触媒を1つのフラスコ内で同時に用いることにより、速度論的光学分割とラセミ化という2つの反応を同時進行させる動的速度論的光学分割の適用を拡張させることができた。本法は、入手容易なラセミ体アルコールを光学的に純粋な化合物にほぼ定量的に変換することができる。また、この研究から、固体の細孔内部での反応にも関わらず、均一系触媒よりもラセミ化反応が速いこと (すなわち、細孔によってラセミ化が加速されていること)、極性化合物ほど細孔内に入りやすいことなど、細孔内の極性空間による反応特性を見出した。また、動的速度論的光学分割で導入されたアシル基を活用する、より高次の多段階ワンポット不斉合成法を創出することもできた。現在は、これらの反応の実践性を更に高める研究を鋭意進めている。

#### <引用文献>

- 1) S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, M. Egi, T. Yanamoto, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2592.
- 2) S. Akai, R. Hanada, N. Fujiwara, Y. Kita, M. Egi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4900
- 3) M. Egi, K. Sugiyama, M. Saneto, R. Hanada, K. Kato, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3654.

#### 5. 主な発表論文等

##### 〔雑誌論文〕 (計 4 件)

1. K. Sugiyama, Y. Oki, S. Kawanishi, K. Kato, T. Ikawa, M. Egi, S. Akai, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5023.
2. 赤井周司, *有合化誌* **2017**, *75*, 441.
3. K. Sugiyama, S. Kawanishi, Y. Oki, M. Kamiya, R. Hanada, M. Egi, S. Akai, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1378.
4. S. Kawanishi, S. Oki, D. Kundu, S. Akai, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 2978.

##### 〔学会発表〕 (計 32 件)

1. Dynamic kinetic resolution of racemic propargyl alcohols by oxovanadium/lipase combo catalysis, Shinji Kawanishi, Dhiman Kundu, Koji Sugiyama, Yasuhiro Oki, Shuji Akai, 17th Tetrahedron Symposium (2016年6月28日-7月1日, スペイン, Sitges市) (ポスター)
2. Lipase/oxovanadium combo catalysis for dynamic kinetic resolution, Shuji Akai, Dept. of Chemistry, Stockholm Univ. (2016年7月4日, スウェーデン, スtockホルム市) (招待講演)
3. 酵素と金属触媒の協働: 新しい不斉合成法開発を目指して, 赤井周司, 東京大学大学院薬学系研究科 (2016年8月25日, 東京都) (招待講演)
4. A Challenge for Lipase-Vanadium Combo-catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Propargyl Alcohols, Shinji Kawanishi, Shinya Oki, Kundu Dhiman, Koji Sugiyama, Yasuhiro Oki, Shuji Akai, The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10) (2016年11月18-19日, 淡路夢舞台国際会議場) (ポスター)
5. DKR/IMDA ドミノ型反応を鍵とする(-)-himacineの全合成, 杉山公二, 川西真司, 赤井周司, 日本薬学会第137年会 (2017年3月24-27日, 仙台) (ポスター)
6. Effective use of the acyl groups installed by dynamic kinetic resolution of racemic secondary alcohols for asymmetric syntheses of bioactive compounds, Shinji Kawanishi, Koji Sugiyama, Shuji Akai, SKO シンポジウム (2017年5月23-24日, 大阪大学) (口頭)

7. 加水分解酵素－オキソ金属－多孔質材料の触媒集積化による不斉合成, 赤井周司, 触媒学会フラインケミカルズ合成触媒研究会セミナー (2017年6月24日, 大阪大学基礎工学部) (招待講演)
8. Lipase-metal integrated catalysis for quantitative conversion of racemic alcohols into optically pure compounds, Shuji Akai, 5th International Conference on Green Chemistry and Technology (2017年7月24-26日, イタリア, ローマ市) (招待講演)
9. Asymmetric synthesis via lipase/vanadium combo-catalyzed dynamic kinetic resolution, Shuji Akai, ドルトムント大学特別講義 (2017年7月28日, ドルトムント大学, ドイツ) (招待講演)
10. 加水分解酵素を用いる実践的不斉合成, 赤井周司, 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (2017年8月3-4日, 大阪国際交流センター) (招待講演)
11. 加水分解酵素と金属の触媒集積化: 新しい不斉合成法の提案, 赤井周司, 第14回触媒相模セミナー (2017年11月16-17日, 東ソー東京研究センター) (招待講演)
12. Synergy of lipases with metal catalysts for dynamic kinetic resolution of racemic alcohols and binaphthols, Shuji Akai, Bielefeld 大学特別講演 (2018年9月24日, Bielefeld 大学, ドイツ) (招待講演)
13. 加水分解酵素リパーゼが拓く新しい不斉合成, 赤井周司, 金沢大学薬学シンポジウム (2018年10月15日, 金沢大学角間キャンパス) (招待講演)
14. Lipase/Metal Combo-Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution: Quantitative Conversion of Racemates into Optically Pure Molecules, 赤井周司, International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi (ICPAC Langkawi 2018) (2018年10月29日-11月2日, Bayview Hotel Langkawi, Malaysia) (招待講演)
15. Lipase/Metal Combo-Catalysis for Dynamic Kinetic Resolution: Quantitative Conversion of Racemates into Optically Pure Molecules, Shuji Akai, 8th Catalysis & Fine Chemicals 2018 (2018年12月10-14日, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand) (招待講演)
16. 加水分解酵素と遷移金属の触媒集積化: 新しい不斉合成法への挑戦, 赤井周司, 昭和薬科大学特別講義 (2018年12月17日, 昭和薬科大学) (招待講演)

他 16 件

〔図書〕 (計 2 件)

1. Shuji Akai, "Future Directions in Biocatalysis, 2nd ed." Ed. by Matsuda, T., Elsevier: Amsterdam, 2017, Chapter 16. ISBN: 978-0-444-63743-7
2. Shuji Akai and Gamal A. I. Moustafa, "Dynamic Kinetic Resolution for Asymmetric Synthesis: Synergy of Enzyme and Metal Catalysts, In "Kinetic Control in Synthesis and Self-Assembly" Ed. by Munenori Numata, Shiki Yagai, and Toshiyuki Hamura, Academic Press, 2019, Chapter 2. ISBN: 9780128121269

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 1 件)

名称: オキソバナジウム触媒とその製造方法ならびに光学活性エステル製造方法

発明者: 赤井周司, 江木正浩, 加藤且也

権利者：静岡県立大学法人，独立行政法人産業技術総合研究所

種類：特許

番号：5801137号

取得年：平成27年9月4日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等 <http://handai-seizo.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：杉山公二（大阪大学大学院薬学研究科大学院生）

ローマ字氏名：Koji Sugiyama

研究協力者氏名：川西真司（大阪大学大学院薬学研究科大学院生）

ローマ字氏名：Shinji Kawanishi

研究協力者氏名：大木康寛（大阪大学大学院薬学研究科大学院生）

ローマ字氏名：Yasuhiro Oki

研究協力者氏名：沖 晋矢（大阪大学薬学部生）

ローマ字氏名：Shinya Oki

研究協力者氏名：Dhiman KUNDU (JSPS 特別研究員)

ローマ字氏名：Dhiman KUNDU

※科研費による研究は，研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため，研究の実施や研究成果の公表等については，国の要請等に基づくものではなく，その研究成果に関する見解や責任は，研究者個人に帰属されます。