

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14681

研究課題名（和文）ピッカリングエマルションが可能にする動的速度論的光学分割の新戦略

研究課題名（英文）Novel strategy for dynamic kinetic resolution by Pickering emulsion

研究代表者

鹿又 喬平（Kanomata, Kyohei）

大阪大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：30880447

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：ピッカリングエマルションを反応場とする多成分触媒反応の開発を行った。特にアルコールの動的速度論的光学分割において顕著な成果が得られた。本来は共存し得ないリパーゼと硫酸水溶液を、ピッカリングエマルションによる反応場の区画化によって同一系内で機能させることに成功し、幅広いラセミ体アルコールについて高収率・高光学純度で対応するエステルが得られた。また、動的速度論的光学分割による光学活性体の合成が極めて難しいとされる第三級アルコールについても、本手法は適用可能であった。第三級アルコールは、従来のレドックス機構のラセミ化が不可能であり、ピッカリングエマルションを用いる本手法の有用性を示す結果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、食品・化粧品業界で開発が進んでいるPickeringエマルションを有機合成化学における反応場の分離に転用した異分野融合研究である。光学活性エステルは多くの生物活性物質の重要な基本骨格であり、その供給技術は、医薬品など精密化成品の創出・生産に不可欠である。この要請に対し本成果は、Pickeringエマルションを用いる独自技術によって、操作性・安全性・大スケールへの拡張性を兼ね備えた実践性の高い手法を提供するものである。

研究成果の概要（英文）：Multi-component catalytic reactions in Pickering emulsion were developed. Especially, remarkable results were obtained in the dynamic kinetic resolution of alcohols. Lipase and aqueous sulfuric acid solution, which are inherently incompatible, successfully catalyzed the reaction in a single vessel by compartmentalizing the reaction media by a Pickering emulsion. Optically active esters were obtained in high yield and high optical purity from a wide range of racemic alcohols. The method was also applicable to tertiary alcohols, which are considered a challenging task in synthetic organic chemistry. The tertiary alcohols are impossible to racemize by the conventional redox mechanism, and the results show the usefulness of the present method using aqueous sulfuric acid in Pickering emulsions.

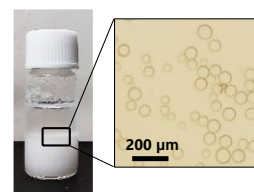
研究分野：有機合成化学

キーワード：ピッカリングエマルション Pickeringエマルション 酵素 リパーゼ 不斉合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

複数の触媒が同一系内で機能する多成分触媒反応は、単独の触媒では成し得ない高度な化学変換を可能にする。中でも酵素や人工の低分子触媒による速度論的光学分割と、金属触媒などによるラセミ化反応を組み合わせた動的速度論的光学分割 (DKR) は、高い収率かつ光学純度でキラル化合物を合成し得る手法である。しかしながら従来の DKR 法では、2 種類の触媒の共存性やラセミ化に伴う副反応などの課題が山積しており、医薬品製造プロセスなどのファインケミカル産業への実用化は未だ困難である。



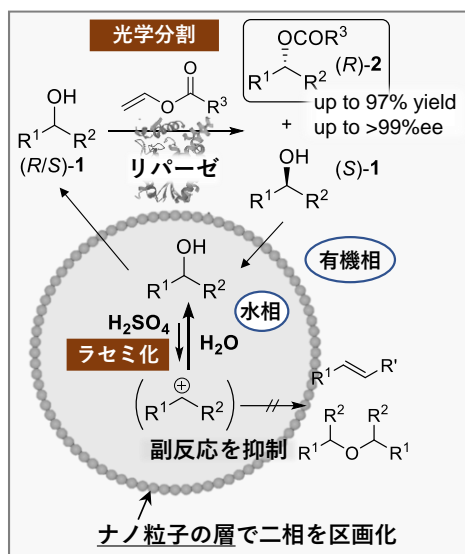
Pickering エマルジョン

本研究では、ラセミ化と光学分割の反応場を分離し、触媒の共存性や副反応などの諸問題を一挙に解決する DKR の開発に取り組んだ。その鍵は、両親媒性ナノ粒子を「固体」界面活性剤とする Pickering エマルジョンを用いることである。

Pickering エマルジョンは以下の特徴を有する：

- 有機相中で水の微小液滴をナノ粒子層が安定化しており、分子状界面活性剤に比べ形成されるエマルジョンの安定性が高い
- 油水界面の比表面積が大きいため分子の拡散効率がが高く、高効率な反応を実現できる

本研究では、エステル化を触媒し光学分割を担うリパーゼを有機相、ラセミ化を触媒する硫酸を水相に配置する。リパーゼは硫酸により失活するが、分子サイズが大きく Pickering エマルジョンのナノ粒子層を通過できないため、同一フラスコ内で両者の共存が可能になる。また DKR の生成物であるエステルは、アルキル鎖を十分に疎水的にすることで水相に移行しての加水分解を抑制できると考えた。以上の戦略に基づき、本研究では「同一相内では共存不可能な触媒の組み合わせによる DKR」の開発に着手した。



Pickering エマルジョン中でリパーゼと硫酸を用いる DKR

2. 研究の目的

本研究の目的は、DKR が抱える触媒の共存性や副反応などの諸課題を Pickering エマルジョンにより解決し、光学活性アルコール類合成のための DKR の新手法を確立することである。以下の 3 項目を具体的な達成目標とした。

- モデル反応の検討により本方法論を実践的な DKR 法として確立する
- 光学活性体の合成が難しい 3 級アルコールを本 DKR 法により合成する
- プロセス合成を志向したフロー反応へと展開する

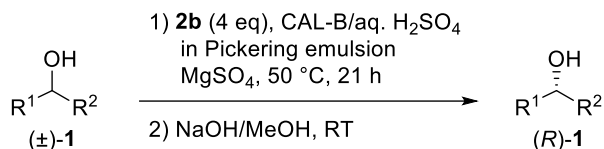
3. 研究の方法

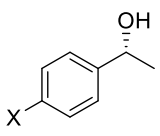
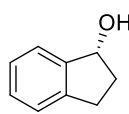
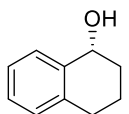
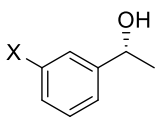
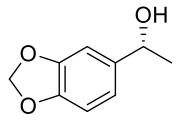
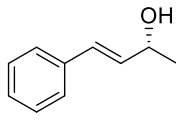
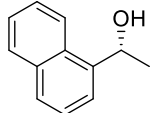
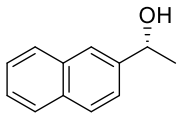
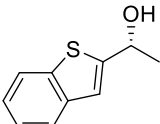
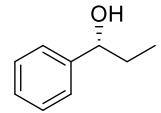
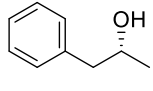
テトラエトキシシランをアンモニア存在下で重合してシリカナノ粒子を得た。このシリカナノ粒子をメチルトリメトキシシランで処理して表面を疎水化修飾し、両親媒性のナノ粒子とした。メチル化シリカナノ粒子をオクタン、硫酸水溶液と混合し、ホモジナイザーで高速攪拌することでピッカリングエマルジョンを調製した。ここに反応基質のラセミ体アルコール、アシル化剤のデカン酸ビニル、リパーゼ (CAL-B)、硫酸マグネシウムを加え、50°C で攪拌せずに反応を実施した。反応終了後、炭酸水素ナトリウムを加えて硫酸を中和し、ろ過、減圧濃縮による溶媒除去、カラムクロマトグラフィーによる精製を経て生成物を単離した。得られた生成物の光学純度は、エステルの加水分解によってアルコールとした後に測定した。

4. 研究成果

本研究では、リパーゼと硫酸水溶液をそれぞれ速度論的光学分割とラセミ化の触媒として用い、ピッカリングエマルジョン中でのアルコールの DKR を達成した。本来は共存し得ないこれらの触媒は、ピッカリングエマルジョンによって同一系内で用いることが可能となった。DKR において、酸触媒によるアルコールのラセミ化は、従来の有機溶媒中での反応では、副反応の抑制が課題となっていた。酸触媒中でアルコールはカルボカチオン中間体を経てラセミ化するが、カチオン中間体から二量体エーテルや脱水体のアルケンが副生してしまう。これに対し今回開

発したピッカリングエマルジョンでの DKR は、ラセミ化反応を水相中で行うことで副反応が大幅に抑制された。一方、リパーゼによるアシル化光学分割は有機相で進行し、リパーゼと硫酸は同一の反応系内で機能した。本手法では、硫酸の濃度を基質ごとに最適化することで、電子供与性基や電子吸引性基を有するさまざまな電子的性質の基質に対して、高い収率と光学純度で目的生成物を得ることに成功した。エマルジョンを形成しない単純な二相系で反応を行った場合には反応は全く進行せず、リパーゼ/硫酸触媒による DKR へのピッカリングエマルジョンの有効性が明確に示された。



	1b (X = Me): 0.75 M	82% (84%), >99% ee	 1j (0.05 M)	 1k (0.02 M)					
	1c (X = F): 1.5 M	87% (87%), >99% ee							
	1d (X = Cl): 3.0 M	84% (88%), 96% ee							
	1e (X = Br): 5.0 M	90% (90%), 99% ee							
	1f (X = MeO): 0.002 M	67% (68%), >99% ee			97% (93%), >99% ee	78% (78%), 97% ee			
	1g (X = Me): 1.5 M	88% (88%), 98% ee	 1l (0.02 M)	 1m (0.03 M)					
	1h (X = Br): 5.0 M	70% (73%), >99% ee							
	1i (X = NO ₂): 5.0 M	56% (56%), 97% ee			61% (63%), 97% ee	82% (82%), 98% ee			
 1n (0.5 M)	 1o (2.0 M)	 1p (0.4 M)	 1q (2.5 M)	 1r (5.0 M)					
					62% (68%), 95% ee	87% (88%), 89% ee	70% (74%), 98% ee	65% (67%), 98% ee	47% (48%), 97% ee

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 HASTUTI NOVITRI、SETIAWAN HENDRIK、KANOMATA KYOHEI、KITAOKA TAKUYA	4. 巻 56
2. 論文標題 CELLULOSE NANOFIBERS OF OIL PALM BIOMASS IN ALGINATE-BASED MEMBRANES FOR WATER-ETHANOL MIXTURE SEPARATION	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cellulose Chemistry and Technology	6. 最初と最後の頁 737 ~ 747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35812/CelluloseChemTechnol.2022.56.65	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kanomata K.、Akai S.	4. 巻 1
2. 論文標題 6 Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science of Synthesis: Dynamic Kinetic Resolution (DKR) and Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations (DYKAT)	6. 最初と最後の頁 181 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/sos-SD-237-00069	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 -
1. 著者名 Horino Satoshi、Nishio Tomoya、Kawanishi Shinji、Oki Shinya、Nishihara Koichi、Ikawa Takashi、Kanomata Kyohei、Wagner Karla、Groger Harald、Akai Shuji	4. 巻 28
2. 論文標題 Enantiodivergent Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution: Conversion of Racemic Propargyl Alcohols into Both Enantiomers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202203161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202202437	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 該当する
1. 著者名 Sako Makoto、Kanomata Kyohei、Salem Mohamed S. H.、Furukawa Tomohiro、Sasai Hiroaki、Takizawa Shinobu	4. 巻 9
2. 論文標題 Metal-free C(aryl)-P bond cleavage: experimental and computational studies of the Michael addition/aryl migration of triarylphosphines to alkynyl esters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 2187 ~ 2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2Q000028H	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 -

1. 著者名 Kasama Kengo, Hinami Yuya, Mizuno Karin, Horino Satoshi, Nishio Tomoya, Yuki Chiharu, Kanomata Kyohei, Moustafa Gamal A. I., Groger Harald, Akai Shuji	4. 巻 70
2. 論文標題 Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of C1-Symmetric Heterocyclic Biaryls	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 391 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00021	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 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西尾 幸也, 鹿又 喬平, 赤井 周司
2. 発表標題 固相担持オキソバナジウム触媒による光学活性スルホキシドのラセミ化
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池田 黎, 西尾幸也, 鹿又喬平, 赤井周司
2. 発表標題 メソポーラスシリカ担持オキソバナジウム触媒によるp-メトキシベンジルエーテルの脱保護
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 文 志勲, 金 澤昇, 水野 花鈴, 赤井 周司, 鹿又 喬平
2. 発表標題 Pickeringエマルジョンを活用したアルコールのメタルフリー動的・速度論的・光学分割
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鹿又 喬平、文 志勲、金 澤昇、水野 花鈴、赤井 周司
2. 発表標題 Pickeringエマルションを反応場とする油水二相系での動的・速度論的・光学分割
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鹿又喬平、文志勲、金澤昇、赤井周司
2. 発表標題 Pickeringエマルションを反応場とする第二級アルコールの動的・速度論的・光学分割
3. 学会等名 第15回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鹿又喬平、笠間建吾、西尾幸也、水野花鈴、赤井周司
2. 発表標題 メソポーラスシリカ担持オキソバナジウムを触媒とする炭素-炭素および炭素-ヘテロ原子結合形成反応
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鹿又 喬平、文 志勲、金 澤昇、赤井 周司
2. 発表標題 Pickeringエマルションを反応場とするリパーゼ/硫酸共触媒の動的・速度論的・光学分割
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 文 志勲、金 澤昇、赤井 周司、鹿又 喬平
2. 発表標題 Pickering エマルションを反応場とするリパーゼ/硫酸触媒による動的速度論的光学分割
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

〔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
---------	---------