

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 6日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23655087

研究課題名（和文） 人工触媒によるエステル不斉加水分解への挑戦

研究課題名（英文） Challenge to asymmetric ester hydrolysis with artificial catalysts

研究代表者

徳永 信 (TOKUNAGA MAKOTO)

九州大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：40301767

研究成果の概要（和文）：

プロキラルなアルケニルエステル類および一般のエステル類の不斉加水分解をキラル四級アンモニウム塩を相間移動触媒を用いて行うことに成功した。プロキラルなアルケニルエステル類では最高 95% ee、一般のエステル類で 85% ee を達成した。アルケニルエステル類の反応ではエノラートからのプロトン化で選択性が発現することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Asymmetric hydrolysis of alkenyl esters and simple esters have achieved with chiral quaternary ammonium salts as phase-transfer catalysts. Maximum selectivity was 95% ee for alkenyl esters and 85% ee for simple esters, respectively. In the case of alkenyl esters, enantio-differentiation was protonation step of enolates.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成、不斉合成、有機分子触媒

## 1. 研究開始当初の背景

キラル四級アンモニウム塩を用いたアルキル化反応は多く研究されてきたが、エステルの不斉加水分解に用いた例はなかった。また、エステルの不斉加水分解は、酵素反応では例があったが、人工触媒では例がなかった。

## 2. 研究の目的

人工触媒でエステルの不斉加水分解を行うことができる触媒系を開発して確立する。

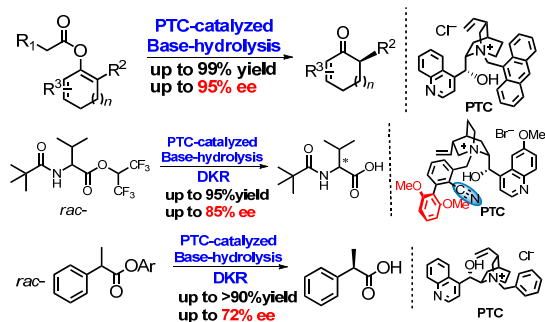
## 3. 研究の方法

エステルの塩基加水分解は均一な反応系で行うと素早く進行するが、有機相、水相と二相にわけると極めて遅くなる。ここに相間移動触媒としてキラル四級アンモニウム塩を

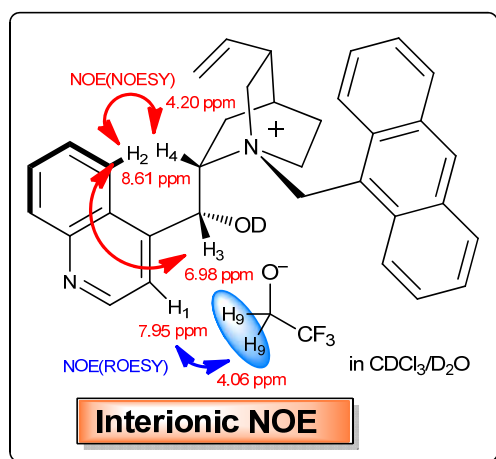
加えて、反応を進行させ不斉加水分解を達成する。

## 4. 研究成果

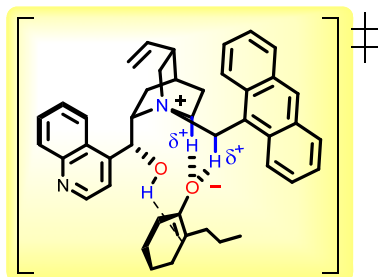
シンコナルカロイド由来の各種の四級アンモニウム塩を触媒に用いて、不斉加水分解反応の検討を行った。エノールエステル類、ジエニルエステル類の不斉加水分解では最高 95% ee を達成した。また、N-アシルアミノ酸エステルの加水分解では 85% ee、2-アリールプロパン酸エステル類では 72% ee を達成した。不斉加水分解ができるという意味では成功であるといえる。今後、さらに高い選択性を発揮できる系を探す予定である。また、反応機構の検討として NMR の NOE 実験による四級アンモニウム



塩の安定構造の決定、DFT計算による安定構造をおよび反応の遷移状態の推定を行った。その結果、NOE実験でもDFT計算でも陰イオンは触媒9位の水酸基と水素結合を形成できる位置が安定であることがわかった。



さらに、アルケニルエステルの場合、エノラートがプロトン化する段階が立体化学決定段階であり、Re面からのプロトン化が有利に起こることが選択性発現につながっていることがわかった。



**TS-Re protonation  
(favor)**

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件・全て査読有)

(1) Hydrolytic Enantioselective Protonation of Cyclic Dienyl Esters and a  $\beta$ -diketone with Chiral Phase-transfer Catalysts

Yamamoto, E.; Gokuden, D.; Nagai, A.; Kamachi, T.; Yoshizawa, K.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Tokunaga, M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6178–6181. DOI:10.1021/ol3027363

(2) Catalytic Asymmetric Hydrolysis: Asymmetric Hydrolytic Protonation of Enolesters Catalyzed by Phase Transfer Catalysts.

Yamamoto, E.; Nagai, A.; Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7178–7182. DOI: 10.1002/chem.201100833,

[学会発表] (計 24 件)

(1) 中村亮太・山本英治・濱崎昭行・石田玉青・徳永信

シンコナルカロイド由来キラル相間移動触媒を用いた塩基加水分解による N 保護アミノ酸エステル類の動的速度論的光学分割  
日本化学会第93春季年会、草津、3月23日  
(2013)

(2) Makoto Tokunaga, Asymmetric Base Hydrolysis of Esters Catalyzed by Chiral (Phase-transfer Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids)

First Japan – USA Organocatalytic Symposium, Hawaii, USA, 12月17日 (2012)

(3) Nagai A, Yamamoto E, Hamasaki A, Ishida T, Kamachi T, Yoshizawa K, Tokunaga M.

Asymmetric Hydrolytic Protonation of Alkenyl Esters and Hydrolysis of Axially Chiral Compounds with Chiral Phase-Transfer Catalysts  
First Japan – USA Organocatalytic Symposium, Hawaii, USA, 12月16日 (2012) ポスター

(4) Nakamura R, Yamamoto E, Hamasaki A, Ishida T, Tokunaga M.

Dynamic Kinetic Resolution of N-protected amino acid esters by base hydrolysis with Chiral Phase-Transfer Catalysts

First Japan – USA Organocatalytic Symposium, Hawaii, USA, 12月16日 (2012) ポスター

(5) Eiji Yamamoto, Ayano Nagai, Ryota Nakamura, Katsuma Takehisa, Akiyuki Hamasaki, Tamao Ishida, Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa, and Makoto Tokunaga  
Asymmetric Hydrolysis of Esters with Chiral

## Phase-transfer Catalysts

The 2 nd International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis, "Molecular Functions in Complex Systems", 名古屋、12月11日(2012)ポスター

(6) 徳永信, シンコナルカロイド由来四級アンモニウム塩を用いるエステル類の不斉加水分解反応

第5回有機触媒シンポジウム、東京、10月27日(2012)

(7) E. Yamamoto, D. Gokuden, A. Nagai, R. Nakamura, K. Takehisa, A. Hamasaki, T. Ishida, T. Kamachi, K. Yoshizawa, M. Tokunaga, Asymmetric Base Hydrolysis of Esters Catalyzed by Chiral Quaternary Ammonium Salts (Keynote)

17th Malaysian Chemical Congress 2012 (17MCC), Kuala Lumpur, Malaysia, 10月17日(2012)

(8) 中村亮太、山本英治、濱崎昭行、石田玉青、徳永信

キラル相間移動触媒を用いた*N*-保護アミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解反応

有機合成化学協会九州山口支部 第24回若手研究者のためのセミナー、福岡、8月25日(2012)

(9) 中村亮太・山本英治・濱崎昭行・石田玉青・徳永信

シンコナルカロイド由来相間移動触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉加水分解反応

第49回化学関連支部合同九州大会、北九州、6月30日(2012)

(10) 永井あやの 山本英治 濱崎昭行 石田玉青 徳永信

シンコナルカロイド由来相間移動触媒を用いたエノールエステル類の不斉加水分解反応

第49回化学関連支部合同九州大会、北九州、6月30日(2012)

(11) 徳永 信

キラル四級アンモニウム塩を触媒に用いるエステル類の不斉加水分解反応

新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」第1回全体会議、京都、6月9日(2012)

(12) E. Yamamoto, R. Nakamura, A. Nagai, T. Kamachi, K. Yoshizawa, A. Hamasaki, T. Ishida,

## M. Tokunaga

Phase-Transfer Catalytic Base-Hydrolysis of Esters

Symposium on Molecular Chirality ASIA 2012 (MS ASIA 2012), Fukuoka, 5月17日(2012)

(13) 山本英治・御供田大地・永井あやの・蒲池高志・吉澤一成・濱崎昭行・石田玉青・徳永信

不斉相間移動触媒を用いたジエニルエステル類およびβ-ジケトン類の加水分解的不斉プロトン化反応

日本化学会第92春季年会、横浜、3月26日(2012)

(14) 徳永 信

キラル相間移動触媒によるエステル類の不斉加水分解反応

早稲田大学グローバルCOE「実践的的化学知」第3回 キラルサイエンス&テクノロジー シンポジウム、東京、2月14日(2012)

(15) E. Yamamoto, D. Gokuden, A. Nagai, R. Nakamura, A. Hamasaki, T. Ishida, M. Tokunaga, Hydrolytic Enantioselective Protonation Catalyzed by Chiral Quaternary Ammonium Salts

The 4th Pusan National Univ. Global COE Kyushu Univ. Joint Symposium on Molecular Science and Technology, Busan, Korea, 12月21日(2011)

(16) E. Yamamoto, H. Ito, A. Hamasaki, T. Ishida and M. Tokunaga,

Alcoholysis and Hydrolysis of Alkenyl Esters and Ethers with Homogeneous Catalysis

The 6th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-6) and The 2nd New Phase International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 香港, china, 12月14日(2011)

(17) E. Yamamoto, A. Nagai, R. Nakamura, A. Hamasaki, T. Ishida, M. Tokunaga

Asymmetric Hydrolysis of Esters Catalyzed by Phase Transfer Catalysts International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011, Nara, Japan, Dec. 5 (2011)

(oral and poster presentation, Selected as the young oral speakers in the C&FC2011.

(Selected as top 10 from the submitted 180 poster presentations (short talk presenter)).

(18) Eiji Yamamoto, Daichi Gokuden, Ayano

Nagai, Akiyuki Hamasaki, Tamao Ishida,  
Makoto Tokunaga

Asymmetric Hydrolytic Protonation of Dienyl Esters and Diketones for the Catalytic Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Tertiary Chiral Cyclic Enones

The 2011 Global COE International Symposium on Future Molecular Systems, Fukuoka Japan, 11月25日 (2011)

(19) 山本 英治, 永井 あやの, 中村 亮太, 濱崎昭行, 石田 玉青, 徳永 信

キラル相間移動触媒を用いたエステル類の不斉加水分解

第100回有機合成シンポジウム, 東京, 11月10日 (口頭発表), 11日 (ポスター発表), (2011)

(20) 山本英治, 中村亮太, 永井あやの, 大村直也, 佐久間毅, 濱崎昭行, 徳永信

相間移動触媒を用いたエステル類の不斉加水分解

第48回化学関連支部合同九州大会, 北九州, 7月9日 (2011)

(21) 山本 英治・永井 あやの・濱崎 昭行・徳永 信

相間移動触媒を用いたエステル類の不斉加水分解

第21回福岡万有シンポジウム, 福岡, 5月21日 (2011)

(22) 永井 あやの・山本 英治・濱崎 昭行・徳永 信

相間移動触媒を用いた塩基加水分解による軸不斉化合物の不斉加水分解

日本化学会第91春季年会, 横浜, 3月28日 (2011)

(23) 中村 亮太・山本 英治・濱崎 昭行・徳永 信

相間移動触媒を用いた塩基加水分解反応によるアズラクトン類の動的速度論分割

日本化学会第91春季年会, 横浜, 3月27日 (2011)

(24) 山本 英治・永井 あやの・濱崎 昭行・徳永 信, 相間移動触媒を用いたエノールエステル類の不斉加水分解

日本化学会第91春季年会, 横浜, 3月26日 (2011)

[図書] (計1件)

Addition Reaction/Kinetic Resolution

Tokunaga, M.; Hamasaki, A.

In: Carreira E.M. and Yamamoto H. (eds.)  
Comprehensive Chirality, Volume 5  
(Asymmetric Oxidation Reduction, C-N), pp.  
421-435. (2012) Amsterdam: Elsevier.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: エステルの不斉加水分解方法

発明者: 徳永 信, 濱崎昭行, 山本英治, 佐久間毅, 大村直也, 永井あやの, 中村亮太,  
権利者: 九州大学

種類: 特願

番号: 2011-006529

出願年月日: 2011年1月16日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

徳永 信 (TOKUNAGA MAKOTO)

九州大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号: 40301767

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: