

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670002

研究課題名(和文)多孔質無機化合物の特異なナノ空間を活用する高度制御合成法の開発

研究課題名(英文) Development of highly selective synthetic methods by utilizing unique nano space of porous inorganic materials

研究代表者

赤井 周司 (AKAI, SHUJI)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60192457

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：固定化触媒は、取扱いや後処理の簡便化、回収再利用等の利点を有し、近年、活発に開発されてきた。しかし、固定化によって初めて発現する反応挙動の報告は少ない。著者らは最近、多孔質無機素材メソポーラスシリカの細孔内表面にオキソバナジウムを固定化したV-MPSを創出し、これに対応する均一系触媒よりも極めて高いラセミ化触媒活性を示すことを見出した。

本研究で、この高い触媒活性は、細孔内のナノ空間が形成する極性反応場に起因することを解明した。また、V-MPSの細孔サイズを適宜選択することで、リパーゼ触媒動的光学分割法の基質適用性を拡張することができた。さらに、V-MPSのナノ空間を活かした新反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：Immobilized catalysts have been intensively developed because of their easy handling and work-up as well as reusability; however, few reports have been found on the elucidation of unexplored and useful reactivity that is available only by the immobilization. We have recently devised a new catalyst, V-MPS, in which oxovanadium moieties are immobilized on the inner surface of mesoporous silica (MPS) and found that it is much more reactive than the corresponding homogenous catalyst. In this project, we have disclosed that its high reactivity is due to the inherent polar environment inside the nanosized pores of MPS. We have also expanded the substrate scope of our lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution method by the combination with V-MPS having a suitable pore size. Some other new reactions have been developed by best utilizing the unique nano space of V-MPS.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 固定化触媒 多孔質無機化合物 ナノ空間 メソポーラスシリカ 動的光学分割 リパーゼ バナジウム

1. 研究開始当初の背景

種々の無機材料やポリマーに固定化した Brønsted 酸, Lewis 酸, Brønsted 塩基, Lewis 塩基, 金属触媒等の開発が近年, 極めて活発に行われている. しかし, その殆どは, 取り扱いの簡便化, 後処理の簡素化, 回収再利用等を目指した研究であり, 従来の均一系反応と類似の結果を与え, 固定化によって初めて発現する特徴的な反応の報告は少ない.

一方, 筆者らは最近, 細孔径約 3 nm のメソポーラスシリカ(MPS) [MPS は二酸化ケイ素(シリカ)のみでできており, 均一で規則的な細孔をもつ多孔質無機化合物で, 約 1000 m²/g という大きな表面積を有する] 内部にオキソバナジウムを共有結合で固定化した新規触媒 V-MPS3 を合成した (Fig. 1). また, 市販の固定化リパーゼと V-MPS3 を一つのフラスコ内で同時に用いて, ラセミ体アリルアルコール (1 または 2) の動的光学分割 (DKR) に成功した (Scheme 1).¹ この際, MPS の細孔内にオキソバナジウムを固定化したことでリパーゼとオキソバナジウムが反応して互いに失活させることを防ぎ (Fig. 2), 両触媒が本来の高い触媒活性を発揮して, 高収率高光学純度のエステル 3 を生じた.

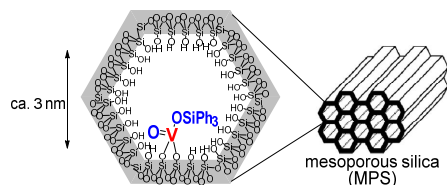
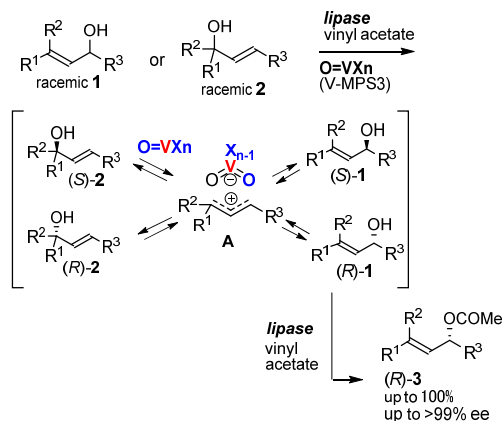


Fig. 1. Structure of V-MPS3



Scheme 1. Dynamic kinetic resolution of racemic allyl alcohols (1 and 2) by lipase/V-MPS combo catalysis.

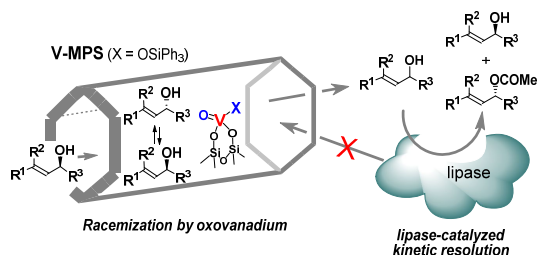


Fig. 2. Site separation for effective DKR using nano-scale pores of MPS

2. 研究の目的

通常, 固体触媒は有機溶媒に可溶な均一系触媒よりも触媒活性が低い. ところが, 我々が作成した V-MPS3 が, 有機溶媒に可溶な均一系オキソバナジウム化合物 $O=V(OSiPh_3)_3$ よりも反応性が 10 倍以上高いことが分かった. 本研究では, この理由を解明する. その成果を基盤として, MPS がもつ特異なシリカ表面, ナノサイズ空間を最大限に活用する反応加速, 分子サイズふるい, 反応位置や立体化学の制御などの反応制御を行うことを目的とした.

3. 研究方法

- (1) 細孔径の大きさが異なる MPS にオキソバナジウムを固定化した新しい V-MPS を作成する. これらの V-MPS を用いて, 分子サイズの異なる光学活性アリルアルコールのラセミ化速度を比較することで, 基質の分子サイズと V-MPS の細孔径の相関を明らかにする.
- (2) 分子サイズがほぼ同じで, 極性が異なるアルコールのラセミ化を比較することで, 基質の極性がラセミ化速度に及ぼす影響を明らかにする.
- (3) 細孔径の異なる V-MPS とリパーゼを併用して多様なアルコールの動的光学分割を検討し, 本法の基質適用性を拡張する.
- (4) V-MPS の特性を利用して, 新しい触媒反応を開発する.

4. 研究成果

(1) V-MPS3 に加えて, 細孔径の大きさが 2 nm と 4 nm の 2 種の MPS にオキソバナジウムを固定化した V-MPS2, V-MPS4 を新たに作成した. V-MPS3 を含めた 3 種の V-MPS を用いて, 分子サイズの異なる光学活性アリルアルコールのラセミ化速度を比較した. その結果, 分子サイズが 1.4 nm を越えるような大きなアリルアルコール **1a** では, 細孔径サイズが大きいほど, ラセミ化速度が大きいことが分かった (Fig. 3). 一方, 分子サイズが 1 nm よりも小さい **1b** のラセミ化は, V-MPS2 < V-MPS3 \cong V-MPS4 となった (Fig. 4). このように, ラセミ化速度に於いて, 基質の分子サイズと V-MPS の細孔径には正の相関があることがわかった.

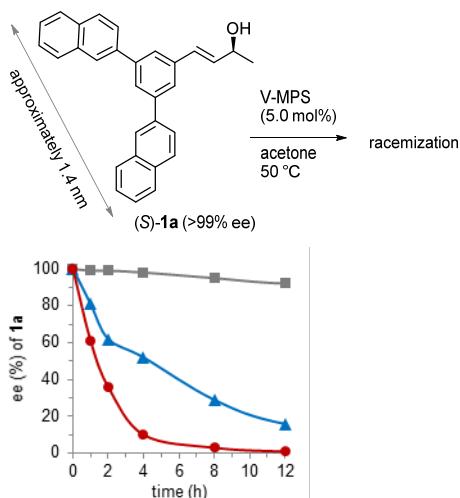
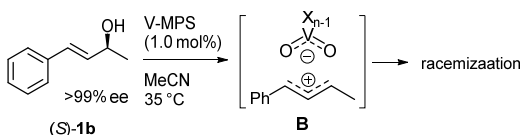


Fig. 3. Racemization of optically pure (S)-1a catalyzed by V-MPS2 (■), V-MPS3 (▲), and V-MPS4 (●) (5.0 mol% of the amount of vanadium).



V-MPS: V-MPS2, V-MPS3 and V-MPS4

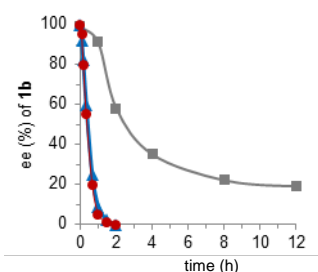


Fig. 4. Racemization of optically pure (S)-1a catalyzed by V-MPS2 (■), V-MPS3 (▲), and V-MPS4 (●) (1.0 mol% of the amount of vanadium). (A) Change in optical purity (ee %) of (S)-1b over time.

(2) オキソバナジウムによるラセミ化は、イオン対中間体を経て進行する。我々は以前、pentane < acetone < MeCN の順にラセミ化が速くなることを見出していた。¹ この事は、溶媒の極性が高いほど、正負両イオンを安定化し、ラセミ化を促進すると理解できる。一方、MPSの内表面は、多数のシラノールで覆われており、シラノール内表面に極性反応場を形成していると考えられる。我々はまた、細孔内径が 100 nm や 400 nm のマクロポーラスシリカは、ラセミ化能が極めて小さいことが分かっていた。¹ 従って、2~4 nm の小さな細孔径のために、細孔内部全体が極性反応場を形成し、それによってラセミ化が促進されたと解釈した。分子サイズがほぼ同じで、極性が異なる 2 種のアリールアルコール(1c, 1d)のラセミ化を比較すると、高極性な 1d の方がラセミ化が速く (Fig. 5A)、また、MPS 内部に集積しやすいことがわかった。一方、可溶性

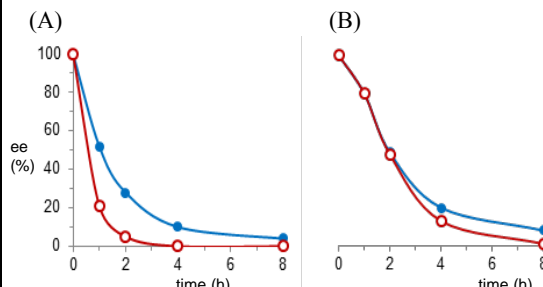
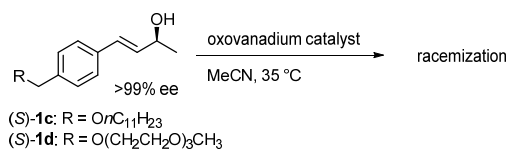
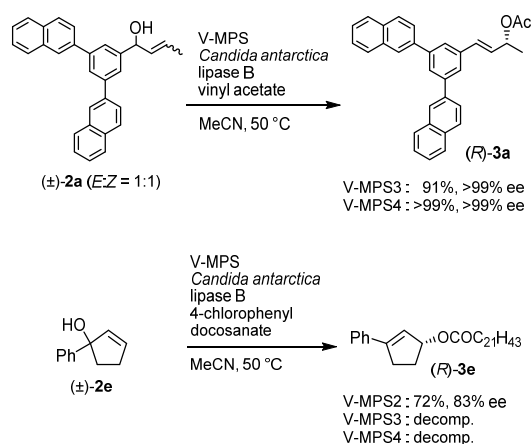


Fig. 5. Racemization of optically pure (S)-1c (●) and (S)-1d (○) catalyzed by V-MPS. (A) V-MPS4 (1.0 mol% for total amount of 1c and 1d); (B) by O=V(OSiPh₃)₃ (10 mol% for total amount of 1c and 1d).

の O=V(OSiPh₃)₃ を用いたラセミ化では、両基質に殆ど差が無かった (Fig. 5B)。これらの実験事実は、MPS 内部が極性反応場を形成し、それが基質の取り込みとラセミ化の促進に寄与していることを強く支持している。

(3) 上記 3 種の V-MPS とリパーゼを併用することで、多様なアルコールの動的光学分割が進行し、収率 90% 以上、光学純度 90% ee 以上の光学活性エステルを得た。この時、基質サイズに適した細孔径を有する V-MPS を使い分けることで、収率や光学純度を向上させることがわかった (代表的な例を Scheme 2 に示す)。



Scheme 2. DKR of allyl alcohols (2a and 2e).

(4) V-MPS によるラセミ化反応では、V-MPS はアルコールと化学選択的に反応し、カチオン中間体を生成する。この特性を利用し、プレニルアルコールを用いて、インドールやアニリン類のプレニル化反応が進行することを見出した。現在、この反応の適用拡張を検討中である。

<引用文献>

1. M. Egi, K. Sugiyama, M. Saneto, R. Hanada, K. Kato, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 3654–3658.

5 . 主な発表論文等

【雑誌論文】(計4件)

加水分解酵素を用いる不斉合成反応の
展開: 異分野との融合, 赤井周司, *化学
と生物*, **2016**, 54, 384–386.

[https://katosei.jsbba.or.jp/index.php?aid=594
&back_bn_show=114&bt=on](https://katosei.jsbba.or.jp/index.php?aid=594&back_bn_show=114&bt=on)

Spatial effects of oxovanadium-immobilized
mesoporous silica on racemization of
alcohols and application in lipase-catalyzed
dynamic kinetic resolution. K. Sugiyama, Y.
Oki, S. Kawanishi, K. Kato, T. Ikawa, M.
Egi, S. Akai*, *Catal. Sci. Technol.* **2016**,
advance article. DOI: 10.1039/c6cy00257a

Dynamic kinetic resolution of racemic allylic
alcohols via hydrolase-metal combo
catalysis: An effective method for the
synthesis of optically active compounds. S.
Akai, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 746–754. DOI:
10.1246/cl.140223.

酵素と金属触媒の協同作業：ラセミ体ア
ルコールを光学活性体に収率100%で変
換する新手法, 赤井周司, *生産と技術*,
2014, 66, 57–62.

<http://seisan.server-shared.com/66-2-pdf.htm>
1

【学会発表】計16件,うち招待講演7件.以下に招待講演のみを記す)

PACIFICHEM 2015, 2015年12月18日,
ホノルル市(米国), New horizon of
lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution
of alcohols for producing optically active
compounds .

Dept. of Chemistry, Tsing Hua Univ., 2015
年9月22日, 新竹市(台湾), Dynamic
Kinetic Resolution of Racemic Alcohols by
the Synergy of Lipase, Vanadium, and
Mesoporous Silica.

Dept. of Chemistry, Bielefeld Univ., 2015年
7月24日, ビーレフェルト市(ドイツ),
Lipase-metal combo catalysis for the
next-generation asymmetric synthesis.

Active Enzyme Molecule 2014, 2014年12
月17~19日(富山国際会議場), Dynamic
Kinetic Resolution of Alcohols by Lipase–
Vanadium Combo Catalysis: A New
Efficient Method for Producing Optically
Active Compounds.

Institut Parisien de Chimie Moléculaire,
Université Pierre et Marie Curie, 2014年9
月22日, パリ市(フランス), Oxovanadium
Immobilized inside Mesoporous Silica as a
Cocatalyst for Lipase-Catalyzed Dynamic
Kinetic Resolution.

24th French-Japanese Symposium on
Medicinal and Fine Chemistry, 2014年9月
14~17日, リヨン市(フランス),
Mesoporous-Silica-Immobilized
Oxovanadium Cocatalysts for Lipase-
Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution and
More.

東北大学大学院薬学研究科特別講演,
2014年6月19日(東北大学), メソポー
ラスシリカの細孔を活用する酵素触媒
動的光学分割.

【図書】(計1件)

有機合成実験法ハンドブック 第2版
丸善出版, 2015, 赤井周司(共著)

【産業財産権】

取得状況(計1件)
名称: オキシ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の製造方法
発明者: 赤井周司, 江木正浩, 加藤且也
種類: 特許
番号: 特許第5801137号
取得年月日: 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://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b002/>

6 . 研究組織

(1)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