

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05497

研究課題名（和文）相間移動触媒を用いた立体選択的なエステル官能基変換反応の開発

研究課題名（英文）Development of Stereoselective transformations of Ester Functional Group using Phase-Transfer Catalysts

研究代表者

山本 英治 (Yamamoto, Eiji)

九州大学・理学研究院・助教

研究者番号：70782944

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、エステル基の触媒的な立体選択的変換の開発を目指し、相間移動触媒を用いたアミノ酸エステルやアズラク톤の不斉加アルコール分解の開発を検討し、カルボニル位に嵩高い置換基を有する基質に対し、高立体選択的に反応が進行することを見出した。また、その詳細な反応機構を提案した。さらに、窒素求核剤を用いたアズラク톤の不斉開環反応が立体選択的に進行し、その生成物が優先富化現象を示すことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで困難であったエステル基やそれに類するカルボニル化合物を立体選択的に変換可能な触媒反応として相間移動触媒を用いた不斉加アルコール分解やアズラク톤類の窒素求核剤による不斉開環反応を新たに開発することに成功した。本反応は医薬品や不斉配位子の有用な合成中間体となる光学活性アミノ酸誘導体を効率的に与える有用な反応である。また、配座探索プログラムを組み合わせたDFT計算に基づく反応機構解析を行い、反応における立体制御機構について有用な知見を得ることに成功した。これらの成果は今後、より効率的な触媒系の開発や合成プロセスの開発を行う上で有用な礎となると期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the development of asymmetric alcoholysis of amino acid esters and azlactones using phase-transfer catalysts and found that the reaction proceeds highly stereoselectively for substrates with a bulky substituent at the carbonyl position. We also proposed a detailed reaction mechanism. Furthermore, we found that the asymmetric ring-opening reaction of azlactone with a nitrogen nucleophile proceeded stereoselectively, and the product showed preferential enrichment phenomenon.

研究分野：触媒化学

キーワード：不斉合成 相間移動触媒 エステル基 加アルコール分解 動的な速度論分割 加水分解

1. 研究開始当初の背景

エステル類は様々な合成中間体や医薬品の部分構造によくみられる普遍的かつ重要な官能基である。エステルを基質とする不斉触媒反応はこれまでに数多く報告されているが、 α 、 β -不飽和エステルに対する1,4-付加反応やアミノ酸エステル類の α -アルキル化などのように、その多くは、エステル基周辺を官能基化するものである。エステル基を変換する不斉反応は、エステル基の脱保護工程を省略できるなど、効率的な合成経路を構築する上で有力な選択肢を与える重要性の高い反応であるが、その数は限られている状況にある。エステル官能基を立体選択的に変換する触媒反応のうち、特に優れた手法の一つとして、酵素を触媒として用いたエステル不斉加水分解が知られている。この反応は、温和な条件で高選択的に反応が進行することから工業的にも利用されている重要な反応である。しかし、酵素反応は一般的に触媒が高価であることや、重量当たりの触媒活性が低いなど、避け難い課題が残されている。その一方、人工触媒を用いる手法ではこれまで有効な方法が開発されていなかった。

このような背景のもと、筆者らは、これまでに、人工触媒として不斉相間移動触媒を用いたエノールエステル類を基質とするエステル加水分解を伴う不斉プロトン化やラセミ体アミノ酸エステル類を基質とした不斉塩基加水分解反応による動的速度論的光学分割法の開発に成功している。ここで筆者は、これらの触媒反応における水酸化物イオン以外のイオン性求核剤への適用可能性について着目した。本反応系を拡張し、水酸化物イオンとは異なる立体的・電子的性質を有するイオン性求核剤(アルコキシドやアミドなど)を用いた立体選択的なエステル変換反応へと展開できれば、選択肢の乏しいエステル官能基からの立体選択的変換反応の中でも、多様な光学活性カルボニル化合物を与える有用な手法となり得ると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、相間移動触媒を用いるエステル官能基の新たな立体選択的変換反応として不斉エステル交換反応および不斉加アミン分解反応の開発を目指し、種々の検討を実施した。

3. 研究の方法

1) 反応条件の探索・最適化および基質適用範囲の検討

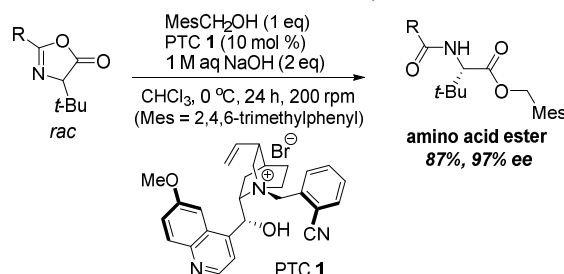
アミノ酸エステル類やアズラクトン類を基質として、使用する相間移動触媒や求核剤となるアルコールや窒素求核剤の種類や反応温度、時間、溶媒、添加物を種々検討し、生成物の収率および不斉収率を評価した。また、最適な触媒系を用いて様々な置換基を有する基質や求核剤に対する反応を検討した。

2) 計算化学的手法を用いた反応機構解析

蒲池らの開発した ConFinder プログラムを用いた配座探索や Gaussian16 を用いた DFT 計算による構造最適化、TS 計算を用いて関連する不斉塩基加水分解およびアズラクトン類の不斉アルコール分解の反応機構解析を実施した。

4. 研究成果

まず、アズラクトン類の不斉加アルコール分解反応の開発において、アミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解の触媒系を基に様々な反応条件を検討した結果、求核剤として2,4,6-トリメチルベンジルアルコール (MesCH₂OH) を、触媒としてシンコナルカロイド由来の四級アンモニウム塩(PTC 1)を用いて反応を行うことで、*t*-ロイシン由来のアズラクトンに対し、不斉加アルコール分解が動的速度論分割型で進行し、最大 97%ee の高い立体選択性で目的のアミノ酸エステルを与えることを見出した(Scheme 1)。アズラクトンの不斉加アルコール分解は既にいくつかの手法が知られているが、相間移動触媒を用いた反応系としては初めての例である。また、既知の触媒系では 位に嵩高い置換基を有する基質では一般に反応が遅く、適用困難であるが、本触媒系は立体障害の大きな基質に対して特に有効なユニークな触媒系である (ACS Catal. 2021, 11, 14067-14075 にて公表)。



Scheme 1 Asymmetric alcoholysis of azlactones using phase-transfer catalyst.

次に、アズラクトン基質の検討を行った。アズラクトンの 位に嵩高い第三級の脂肪族置換基を有する基質では、極めて高い立体選択性が発現した。その一方で、第二級、第一級アルキル基を持つ基質では立体選択性、収率ともに大きく低下した。また、求核剤となるアルコールの検討も行った。2,4,6-トリメチルベンジルアルコールなどの嵩高い求核剤だけでなく、BnOH や

アリルアルコール、MeOH など立体的に小さな求核剤でも高い立体選択性で反応が進行した。ただし、水溶性の高いアルコールについては、高い選択性を維持するためには、固体の NaOH を塩基として用いる固-液二相系で反応を行う必要がある。さらに、ベンジルアルコールの *p* 位に様々な置換基を導入して得られたデータを基にハメットプロットを作成したところ、高い負の相関関係が得られた (Figure 1)。これは触媒活性種となるアンモニウムアルコキシドにおいて、より不安定な電子豊富アルコキシドの方がより強力な N^+ カチオンとの静電相互作用を引き起こし、カチオン - アニオン間の距離が短くなることで効果的な立体制御に繋がったと推測している。

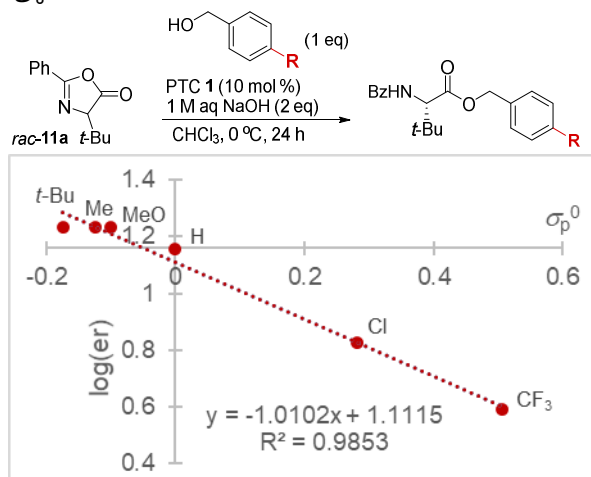
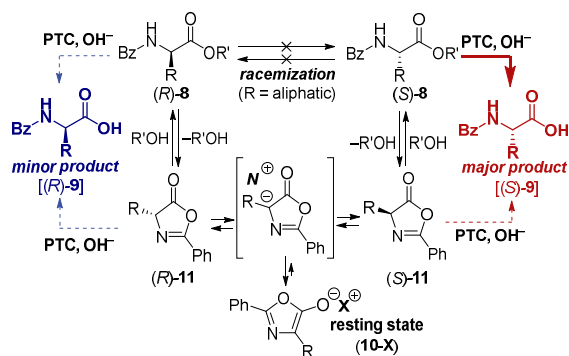


Figure 1 Hammett plot analysis of asymmetric alcoholysis.

DFT 計算を用いた反応機構解析では、動的速度論分割型のエステル不斉加水分解において、エステルの分子内環化によるアズラクトン生成()、続くアズラクトンのラセミ化()と HFIP によるアズラクトンの開環()によってエステルのラセミ化が進行するという当初の仮説 (Scheme 2)と良い一致を示すエネルギーダイアグラムを示すことができた。また、IGMplot 分析を行い、立体選択性を制御する遷移状態において重要となる相互作用、オキシアニオンホールを形成する水素原子と基質アミドとの水素結合や基質-触媒間での π -スタッキング、ヘテロ原子 - 水素間での水素結合などを具体的に挙げる事ができた。これらの知見は今後の触媒開発の指針の一つとして有用である (*J. Org. Chem.* **2023**, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02352> にて公表)。



Scheme 2. Proposed reaction mechanism for asymmetric base hydrolysis of amino acid esters.

また、窒素求核剤によるアズラクトンの不斉開環反応について様々な検討を行ったところ、求核剤として Boc 基を有するヒドラジン、触媒として、シンコナルカロイド由来のチオウレア-アミン型二官能性触媒を用いることで良好な収率と立体選択性で目的の光学活性アミノ酸ヒドラジドが得られることを新たに見出した。アズラクトン類を基質とした不斉反応はこれまでに様々な報告例が知られているが、窒素求核剤による不斉開環反応は、これまでに 1 例しか報告されておらず、また、利用可能な求核剤もごく限られた構造をもったものに限定されていた。また、本反応で得られた生成物は、優先富化現象、すなわち、ラセミ結晶の生成が伴う再結晶操作によって容易に光学的に純粋な化合物として得ることが可能であることも見出した。この現象を不斉触媒反応と組み合わせる有機合成に応用した例はこれまでに無く、極めて珍しい例である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kodai Wakafuji, Satsuki Iwasa, Kina N. Ouchida, Hyemin Cho, Hirotsugu Dohi, Eiji Yamamoto, Takashi Kamachi, and Makoto Tokunaga	4. 巻 11
2. 論文標題 Dynamic Kinetic Resolution of Azlactones via Phase-Transfer Catalytic Alcoholysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 14067-14075
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.1c03076	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 Eiji Yamamoto, Kaoru Kobayashi, Kodai Wakafuji, Takashi Kamachi, and Makoto Tokunaga	4. 巻 -
2. 論文標題 Theoretical Mechanistic Investigation of the Dynamic Kinetic Resolution of N-Protected Amino Acid Esters using Phase-Transfer Catalysts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.2c02352	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岩佐 颯起・若藤 空大・大内田 希奈・山本 英治・蒲池 高志・徳永 信
2. 発表標題 相間移動触媒によるアズラクトン類の不斉加アルコール分解反応
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 若藤空大・岩佐颯起・大内田 希奈・チョヘミン・土肥弘嗣・山本英治・蒲池高志・徳永 信
2. 発表標題 6)キラル相間移動触媒を用いた不斉アルコリスによるアズラクトン類の動的速度論分割
3. 学会等名 第11回化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本英治
2. 発表標題 高効率な均一系・不均一系触媒反応の開発
3. 学会等名 第2回有機合成化学講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Catalysis Organic Chemistry Lab http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/Hiheikou/index.html</p>

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
研究分担者	徳永 信 (Tokunaga Makoto) (40301767)	九州大学・理学研究院・教授 (17102)	

	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
研究協力者	蒲池 高志 (Kamachi Takashi)		

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
---------	---------