

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07042

研究課題名(和文) 双性イオン型求核触媒活性種を活用するエステル不斉塩基加水分解反応の開発

研究課題名(英文) Asymmetric Base Hydrolysis of Esters using Zwitterionic Nucleophilic Catalyst

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) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性カルボン酸は有用な医薬中間体であり、その効率的合成法の開発は重要である。酵素によるエステル不斉加水分解は光学活性カルボン酸の優れた合成法であるが、比活性が低い等の問題を抱えている。その一方で、人工触媒を用いた手法では合成化学的に有用な触媒系の開発には至っていない。本研究では、キラル四級アンモニウムアルコールを触媒としたアミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解反応の開発に取り組んだ。検討の結果、嵩高い置換基をもつN-保護アミノ酸エステル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、関連するエステル塩基加水分解を伴う不斉プロトン化に有効な新規触媒系の開発にも成功したので報告する。

研究成果の概要(英文)：Optically active carboxylic acids are an important synthetic intermediate for pharmaceuticals. Hydrolase-catalyzed asymmetric ester hydrolysis is an important method to access the compounds. However, the methods still have several drawbacks such as low specific activity of the enzymes. Notwithstanding the recent advances in asymmetric catalysis, stereocontrol in ester hydrolysis with synthetic catalysts has also remained a formidable challenge. In this study, we successfully developed phase-transfer catalytic base hydrolysis of N-protected amino acid esters, which proceeds via dynamic kinetic resolution to provide the corresponding products in moderate to good yields (up to 99%) with up to 96:4 er. In addition, we also succeeded in developing a hydrolytic enantioselective protonation of alkenyl esters with a novel catalyst.

研究分野：有機合成

キーワード：エステル加水分解 相間移動触媒 アンモニウム塩 動的・速度論的・光学分割 光学活性アミノ酸 不斉プロトン化 光学活性ケトン

### 1. 研究開始当初の背景

酵素によるエステル不斉加水分解は、生命現象の根幹を担う重要な生化学反応であり、また、有機合成化学においても医薬品やその合成中間体として重要な光学活性有機酸の合成法として、学術的、工業的に広く利用されている。しかし、この生体触媒は、分子触媒と比べて薄い基質濃度で反応を行う必要があることや、重量当たりの活性が低いなどの課題を抱えている。また、これまでにルイス酸や生体模倣型人工触媒を用いた報告もあるが、触媒活性が低く、基質に対して大過剰量の触媒を必要とし、選択性も不十分であった。従って、酵素を超える、優れた人工触媒系を開発できれば、学術面、産業面への大きな波及効果が期待できる。

申請者は、これまでにキラル四級アンモニウム塩を相間移動触媒 (Phase-Transfer Catalyst, PTC) として用いる、エステルの塩基加水分解を伴う不斉プロトン化反応の開発に取り組んできた (*Chem. Eur. J.* 2011, 17, 7178.; *Org. Lett.* 2012, 14, 6178.)。また、この手法を応用した  $\alpha$ -キラルエステル類の不斉加水分解についても検討を行ってきた。この検討を進める中、触媒構造中に含まれる水酸基の不斉点によって立体選択性が大きく影響を受けることを見出し、この知見を元に、アンモニウムアルコキッドを触媒とする反応開発を含めた人工触媒によるエステル不斉加水分解反応の開発を提案に至った。

### 2. 研究の目的

本研究では、キラル四級アンモニウムアルコキッドを触媒活性種とする反応開発を含む、人工触媒を用いたエステル不斉加水分解反応の開発とその反応機構解析を目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、以下二点に基づき実施した。

(1): 水酸基を有する四級アンモニウム塩触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解の開発および反応機構解析

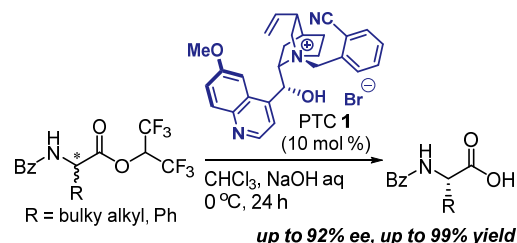
(2): 新規触媒性能テストとしてのエノールエステル類の加水分解的不斉プロトン化反応検討

### 4. 研究成果

(1): 水酸基を有する四級アンモニウム塩触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解の開発

シンコナルカロイド由来の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において、詳細な触媒および反応条件検討を行ったところ、*N*-ベンゾイル-*tert*-ロイシン由来のラセミ体アミノ酸エステルを基質とした際に、高収率かつ高立体選択的に不斉塩基加水分解が進行することを見出し

た (最大 99% 収率、91% ee、下図)。また、ほぼ反応が完結した状態でも目的生成物が高い光学純度で得られていることから、本反応系は、基質のラセミ化を伴いながら反応が進行する動的速度論分割型の反応であることがわかる。



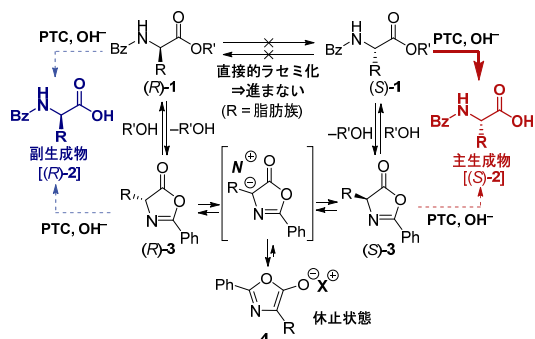
また、基質 N 上の保護基が立体選択性に与える影響を調べるため、N 上の保護基として、ベンゾイル基の代わりにピバロイル基、Boc 基を有する基質で反応の検討を行ったところ、Boc 基を有する基質では立体選択性が大きく低下することがわかった。さらに、基質位の置換基効果を確認するため、位にメチル、ベンジル、イソプロピル、シクロヘキシル、フェニル基を有する基質を合成し、検討を行ったところ、立体障害が大きくなるほど高い選択性で反応が進行することが明らかになった。

本反応は、人工触媒を用いて合成的に応用可能なエステル不斉加水分解を達成した初めての例である。また、一般に酵素を利用した反応では、光学分割型の反応 (ラセミ体基質に不斉反応を行い、鏡像異性体間の反応速度の違いによって鏡像異性体を分離する手法) となり、目的の光学活性体の収率が最大でも 50% を超えられないという欠点を持つ。一方で、本反応では基質のラセミ化を伴うため、理論的には 100% 収率、100% 不斉収率が達成可能な動的速度論分割型となる点で優れている。

次に本反応のラセミ化機構について詳細に調べた結果のまとめを下図に示す。この反応では、エステル 1 のラセミ化が進行する経路として、エステル位プロトンの直接的脱プロトン化/プロトン化 (ラセミ化機構 A) または、反応中間体として生じるアズラクトン 3 のラセミ化と続くアルコールによる開環反応によるラセミ化 (ラセミ化機構 B) が考えられる。また、アズラクトン 3 の速度論的光学分割によって光学活性アミノ酸 2 が得られている可能性も考えられるが、アズラクトン 3 を基質として加水分解を行うと立体選択性が大きく低下することが確認されており、その可能性は低いと考えられる。

また、本反応系ではアズラクトンを形成しない Boc 保護アミノ酸エステルを基質としたラセミ化の確認や反応途中での転換率や生成物の分布、回収基質の鏡像異性体過剰率 (ee) を分析したところ、本反応での主生成物である光学活性カルボン酸 (*S*)-2 を与える反応は、ラセミ化機構 B を経由して進行して

いることを明らかにした。また、本反応ではアズラクトン 3 から生じるヒドロキシオキサゾール 4 からはほとんど加水分解生成物 2 を与えないことを確認している。



(2): これまでとは大きく構造が異なるタイプの触媒として、新たにホスホニウム-チオウレア二官能性相間移動触媒を設計・合成し、エノールエステル類の不斉加水分解反応を検討した。その結果、良好な立体選択性および収率で反応が進行することを見出した。また、本反応の立体選択性は、チオウレア上の置換基に大きく影響を受けることも確認している。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Eiji Yamamoto, Kodai Wakafuji, Yuhu Furutachi, Kaoru Kobayashi, Takashi Kamachi, Makoto Tokunaga, "Dynamic Kinetic Resolution of N-Protected Amino Acid Esters via Phase-Transfer Catalytic Base Hydrolysis."

ACS Catal. 2018, 8, 5708-5713, 査読有、DOI: 10.1021/acscatal.8b00693

〔学会発表〕(計14件)

: 若藤空大・古館裕歩・山本英治・蒲池高志・徳永信、「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分割」、第 28 回 万有シンポジウム、2018 年 5 月 12 日、九州大学 馬出キャンパス (福岡県、福岡市)

: 小林薫・若藤空大・古館裕歩・山本英治・蒲池高志・徳永信、「イオン対触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉加水分解反応の開発と高速配座探索による反応機構解析」、日本化学会第 98 春季年会、2018 年 3 月 22 日、日本大学 (東京、船橋市)

: Gaku Teshima, Yusuke Mori, Yuki Hidani, Takashi Kamachi, Eiji Yamamoto, Makoto Tokunaga, "Bifunctional Thiourea-Quaternary Phosphonium Salts Catalyzed Enantioselective Protonation of Alkenyl Esters" IRCCS-CREST Joint Symposium, 2018.1.26, Fukuoka, Japan.

: 山本英治・手島 樂・毛利勇介・樋谷祐

貴・徳永信、「ホスホニウムチオウレア触媒を用いたエノールエステル類の不斉プロトン化」、第 10 回 有機触媒シンポジウム、2017 年 12 月 1 日、東北大学青葉山キャンパス (宮城県、仙台市)

: 若藤空大・古館裕歩・山本英治・蒲池高志・徳永信、「キラル相間移動触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解反応の開発と反応機構解析」、第 10 回 有機触媒シンポジウム、2017 年 12 月 1 日、東北大学青葉山キャンパス (宮城県、仙台市)

: 毛利勇介・手島 樂・樋谷祐貴・山本英治・徳永信、「光学活性な 4 級ホスホニウム塩/チオウレア二官能性相間移動触媒を用いるエノールエステル類のエナンチオ選択的プロトン化反応」、第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017、2017 年 10 月 19 日、タワーホール船堀 (東京都、江戸川区)

: 毛利勇介・手島 樂・樋谷祐貴・山本英治・徳永信、「光学活性四級ホスホニウム塩/チオウレア二官能性相間移動触媒を用いた環状エノールエステルのエナンチオ選択的プロトン化」、第 21 回若手研究者のためのセミナー、2017 年 8 月 26 日、九州大学 (福岡県、福岡市)

: 若藤空大・古館裕歩・山本英治・徳永信、「シンコナルカロイド由来の相間移動触媒による N-保護アミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解」、第 54 回化学関連支部九州地区合同大会、2017 年 7 月 1 日、北九州国際会議場 (福岡県、北九州市)

: 毛利勇介・手島 樂・樋谷祐貴・山本英治・徳永信、「キラル四級ホスホニウム塩/チオウレア二官能性相間移動触媒を用いるエノールエステル類のエナンチオ選択的プロトン化反応」、第 54 回化学関連支部九州地区合同大会、2017 年 7 月 1 日、北九州国際会議場 (福岡県、北九州市)

: 若藤空大・古館裕歩・山本英治・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の不斉塩基加水分解による動的速度論的光学分割」、第 111 回有機合成シンポジウム、2017 年 6 月 8 日、岡山大学 (岡山県、岡山市)

: 若藤空大・古館裕歩・山本英治・徳永信、「キラル相間移動触媒による N-保護アミノ酸エステルの動的速度論型不斉塩基加水分解」、日本化学会第 97 春季年会、2017 年 3 月 19 日、慶応義塾大学日吉キャンパス (神奈川県、横浜市)

: Akiko Murakami, Eiji Yamamoto, Takuma Takehisa, Makoto Tokunaga

“ Asymmetric Base Hydrolysis of 2-Arylpropanoic Acid Esters Catalyzed by Chiral Phase-Transfer Catalysts. ”  
International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2016, 2016.11.11, Taipei, Taiwan.

：古舘裕歩・樋谷祐貴・山本英治・徳永 信  
「シンコナルカロイド由来四級アンモニウム塩触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解反応」、第28回若手研究者のためのセミナー、2016年8月27日、九州大学（福岡県、福岡市）

：手島 樂・樋谷祐貴・山本英治・徳永 信  
「チオウレア基を有するキラル四級ホスホニウム塩触媒を用いたエノールエステル類の加水分解的プロトン化反応」、第28回若手研究者のためのセミナー、2016年8月27日、九州大学（福岡県、福岡市）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/Hiheikou/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

九州大学・理学研究院・助教

山本 英治 (YAMAMOTO, Eiji)

研究者番号：70782944

### (2) 研究協力者

徳永 信 (TOKUNAGA, Makoto)

研究者番号：40301767

村山 美乃 (MURAYAMA, Haruno)

研究者番号：90426528

吉澤 一成 (YOSHIZAWA, Kazunari)

研究者番号：30273486

蒲池 高志 (KAMACHI, Takashi)

研究者番号：40403951