

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14223

研究課題名(和文) アンモニウムヒドロキシド活性種の構造制御に基づく触媒的不斉加水分解反応の開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Asymmetric Hydrolysis Based on Structure Control of Quaternary Ammonium Hydroxide Active Species

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：酵素などの生体触媒は、極めて優れた性能を有するが、工場での生産効率を考慮した場合、触媒のコストや頑丈さ、反応速度などいくつかの面で課題が残されている。本研究では、申請者らが得意とする、キラル四級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いる塩基触媒系を利用することにより、人工触媒では困難とされていた高効率な α -キラルエステル類の不斉塩基加水分解を達成し、反応機構を明らかにした。この反応の生成物は医薬中間体として重要な光学活性アミノ酸であり、有用性が高い。また、本系を応用することで、高選択的なアミノ酸エステルおよびアズラク톤の不斉加アルコール分解反応を新たに見出すことにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体触媒は、優れた性能を有するが、工場での生産効率を考慮した場合、触媒コストや頑丈さ、反応速度などいくつかの面で課題が残されている。本研究では、キラル四級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いることで、人工触媒では困難とされていた高効率な α -キラルエステル類の不斉塩基加水分解を達成し、反応機構を明らかにした。また、本系を応用することで、高選択的なアミノ酸エステルおよびアズラク톤の不斉加アルコール分解反応を新たに見出すことにも成功した。これらの反応で得られる光学活性アミノ酸誘導体は、医薬品の重要な合成中間体であり、その効率的な製造プロセスとして新たな選択肢を与えるという点で重要である。

研究成果の概要(英文)：Biocatalysts such as enzymes have excellent performance. However, in view of efficiency in the industrial production, several issues such as catalyst cost, stability, and reaction rate still remain unsolved. In this study, we successfully developed highly efficient asymmetric base-hydrolysis of esters using the chiral quaternary ammonium salt as a phase transfer catalyst, which have been difficult to achieve with artificial catalysts. In addition, the reaction mechanism was also clarified. The reaction provides optically active amino acids, which are useful synthetic intermediates for pharmaceuticals. We also found a highly selective asymmetric alcoholysis of amino acid esters and azlactones by applying this catalytic system.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉加水分解 相間移動触媒 四級アンモニウム塩 エステル アズラク톤 不斉加アルコール分解

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

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反応であり、また、有機合成化学においても医薬品の合成中間体として重要な光学活性カルボン酸の合成法として、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として用いる、エステル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.)。この研究成果は、不斉相間移動触媒を用いることでエステルを加水分解しながら立体選択性を制御することに成功した草分け的なものであったが、立体選択性は加水分解ではなく、つづくエノラートのプロトン化段階で生じるため、厳密には不斉加水分解にはまだ成功していない状況であった。

2. 研究の目的

本研究では、キラル相間移動触媒を用いて、これまで人工触媒では困難であった、 α -キラルエステル類の不斉加水分解を達成し、また、その反応機構を明らかにすることを目的とし、研究を実施した。

3. 研究の方法

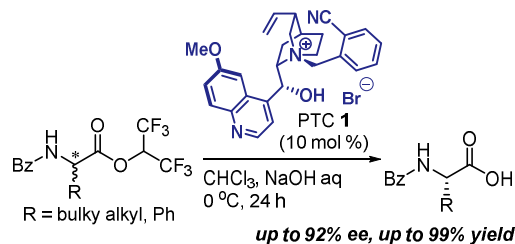
本研究では、キラル四級アンモニウム塩触媒存在下、N-保護アミノ酸エステルを基質として、様々な反応条件検討、触媒構造、基質構造の置換基効果の影響確認 - 検証および計算化学的手法を用いた反応機構解析を実施することで、高選択的な不斉加水分解反応開発を目指して研究に取り組んだ。

4. 研究成果

研究の方法で示した方針を基に研究を進めた。また、新規に合成した触媒は、テスト反応として、関連するエノールエステルの不斉プロトン化にも応用を検討した。また、不斉加水分解では、求核剤として水酸化物イオンを利用するが、さらなる応用として類型のアルコキシドを求核剤として用いた不斉加アルコール分解反応の開発についても取り組んだ。この結果、以下に示した研究成果を得た。

(1): シンコナルカロイド由来の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

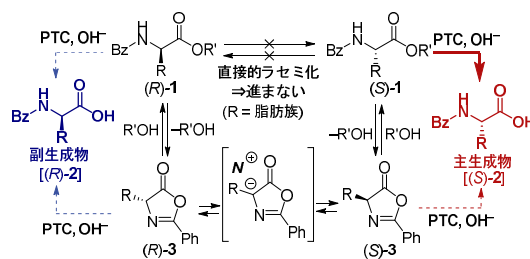
シンコナルカロイド由来の相間移動触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉加水分解反応において、触媒および反応条件検討を行ったところ、*N*-Bz-*tert*-Leucine 由来のラセミ体アミノ酸エステルを基質とした際に、高収率かつ高立体選択的に不斉塩基加水分解が進行することを見出した (最大 99% 収率、91% ee、右図)。また、ほぼ反応が完結した状態でも目的生成物が高い光学純度で得られていることから、本反応系は、基質のラセミ化を伴いながら反応が進行する動的速度論分割型の反応であることがわかる。



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 α 位の置換基効果を確認するため、 β 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右図に示す。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)が考えられるが、いくつかのコントロール実験を行ったところ、後者のラセミ化機構Bの方で反応が進行している可能性を示唆する結果が得られている。



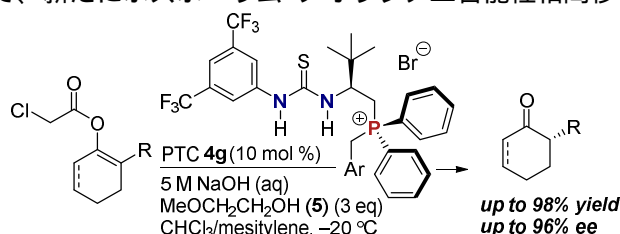
また、アズラクトン3の速度論的光学分割によって光学活性アミノ酸2が得られている可能性も考えられるが、アズラクトン3を基質として加水分解を行うと立体選択性が大きく低下することが確認されており、その可能性は低いと考えられる。さらに、計算化学的手法を用いた解析においてもこのことを支持する結果が得られた。

さらに、本反応における立体選択性発現機構を明らかにするため、高速・高精度な配座探索プログラムである ConFinder を用いた疑似遷移状態探索 (Pseudo-TS Conformation Search) および DFT 計算を利用した反応機構解析を実施した。本触媒系は、触媒-基質間の弱い相互作用のみで構成される遷移状態構造を取り、さらに触媒、基質ともに様々な配座を取りうるため、上述のような効率的に遷移状態の配座を探索することのできる手法の利用が極めて重要である。

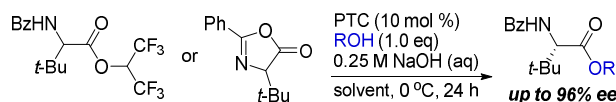
この手法を用いて、最も有利だと予想される TS 候補構造から TS 計算を行うことで、実験値と良い一致を示す TS 構造を得ることができた。また、Distortion/Interaction 解析を行ったところ、この反応の立体選択性は、触媒活性種や基質の分子内のひずみエネルギー (Distortion Energy) に比べて分子間の相互作用エネルギー (Interaction Energy)の方がより大きく寄与していることが分かった。このことに加え、主生成物を与える有利な遷移状態構造では、より多くの水素結合によって安定化を受けていることがわかった。

(2): ホスホニウム-チオウレア二官能性相間移動触媒を用いたエノールエステルの加水分解的不斉プロトン化

これまでとは大きく構造が異なる触媒として、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、非天然アミノ酸である *tert*-Leucine 由来のホスホニウム-チオウレア触媒を用いることで高立体選択的かつ高い収率で反応が進行することを見出した(下図、最大収率: 98%、最大不斉収率: 96% ee)。また、本反応の立体選択性は、触媒のビルディングブロックとして用いたアミノ酸側鎖やチオウレア上の置換基、ホスホニウム基上の置換 Bn 基に大きく影響を受けることも確認できた。



(3): 相間移動触媒を用いたエステル・アズラクトン類の不斉加アルコール分解反応の開発
相間移動触媒を用いた不斉加水分解の触媒系に対して、アルコールを添加することで、反応系中で生じたキラル四級アンモニウムアルコキシドがアニオン性求核剤として機能すれば、新たな不斉加アルコール分解の触媒系となりうると考え反応条件を種々検討したところ、極めて高い立体選択性で不斉加アルコール分解が進行する反応系を見出すことに成功した(最大 96% ee)。



本反応系では、基質エステルやアズラクトンに高い第三級アルキル基または、一級のベンジル置換基を有する基質に対して高選択的に進行する。また、高いアルキル基を α 位にもつアズラクTONの不斉加アルコール分解は他の触媒系では適用困難な基質であることが報告されており、ユニークな特徴であるといえる。また、アルコール求核剤としては電子豊富なベンジルアルコール類やアリルアルコール類が適用可能であり、高い不斉収率で目的生成物を与えた。また、本反応では、不斉有機触媒反応としては珍しく、0.5 mol% 程度の少ない触媒量でも 60% 程度の良好な収率で目的生成物が得られた。今後さらに基質適用範囲および反応機構解析の検討を実施する予定である。

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 Yamamoto Eiji, Wakafuji Kodai, Furutachi Yuhō, Kobayashi Kaoru, Kamachi Takashi, Tokunaga Makoto	4. 巻 8
2. 論文標題 Dynamic Kinetic Resolution of N-Protected Amino Acid Esters via Phase-Transfer Catalytic Base Hydrolysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 5708 ~ 5713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.8b00693	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 Yamamoto Eiji, Wakafuji Kodai, Mori Yusuke, Teshima Gaku, Hidani Yuki, Tokunaga Makoto	4. 巻 21
2. 論文標題 Enantioselective Protonation of Enol Esters with Bifunctional Phosphonium/Thiourea Catalysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4030 ~ 4034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01216	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kodai Wakafuji, Yusuke Mori, Gaku Teshima, Yuki Hidani, Eiji Yamamoto, Makoto Tokunaga
2. 発表標題 Bifunctional Phosphonium/Thiourea Salts as Phase-Transfer Catalysts: Enantioselective Protonation of Alkenyl Esters
3. 学会等名 24th Joint symposium between KB-CSJ and BB-KCS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kodai Wakafuji, Kaoru Kobayashi, Hyemin Cho, Hirotsugu Dohi, Takashi Kamachi, Eiji Yamamoto, Makoto Tokunaga
2. 発表標題 Phase-Transfer Catalytic Dynamic Kinetic Resolution of Amino Acid Esters with Water and Alcohols as Nucleophiles
3. 学会等名 日本化学会第100回春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kodai Wakafuji, Hyemin Cho, Takashi Kamachi, Eiji Yamamoto, Makoto Tokunaga
2. 発表標題 Phase-Transfer Catalyzed Asymmetric Alcoholysis of N-Protected Amino Acid Esters and Azlactones via Dynamic Kinetic Resolution
3. 学会等名 6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Eiji Yamamoto, Kodai Wakafuji, Yuho Furutachi, Kaoru Kobayashi, Hyemin Cho, Takashi Kamachi, Makoto Tokunaga
2. 発表標題 Phase-Transfer Catalytic Asymmetric Hydrolysis and Alcoholysis of α -Chiral Esters via Dynamic Kinetic Resolution
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本英治・若藤空大・古館裕歩・小林薫・蒲池高志・徳永信
2. 発表標題 不斉相間移動触媒を用いたN保護アミノ酸エステル類の塩基加水分解による動的速度論分割
3. 学会等名 第122回触媒討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 チヨヘミン・若藤空大・山本英治・徳永信
2. 発表標題 相間移動触媒を用いたN-保護アミノ酸エステル類の動的速度論分割型不斉エステル交換反応
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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

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
研究協力者	徳永 信 (Tokunaga Makoto) (40301767)	九州大学・理学部・教授 (17102)	
研究協力者	蒲池 高志 (Kamachi Takashi) (40403951)	福岡工業大学・工学部・教授 (37112)	