

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02605

研究課題名（和文）持続可能な不斉合成：酵素と金属触媒の協働

研究課題名（英文）Sustainable Asymmetric Synthesis: Collaboration of Enzymes and Metal Catalysts

研究代表者

赤井 周司（Akai, Shuji）

大阪大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：60192457

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：酵素は発酵によって自然から生まれ、分解されて自然に帰るため、環境低負荷で再生可能な触媒である。しかし、酵素の有機合成への利用法は限定的であった。本研究では、天然の加水分解酵素リパーゼの特性を活用し、かつ、人工の金属触媒との併用によって、光学的に純粋な低分子化合物群の触媒的合成法の開発研究を行った。その結果、医薬品の基本骨格として重要な第三級アルコール、脂肪族多置換多環式分子、軸不斉ビアリール化合物の不斉構築法を開発した。また、天然リパーゼを用いて両鏡像異性体の作り分けを実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再生可能な天然酵素リパーゼと、地殻に豊富に存在する金属バナジウムを併用して、持続可能な社会構築に資する「環境にやさしいものづくり」の基盤技術を構築する研究である。本研究では、常温常圧で極めて高い選択性と触媒効率を示す酵素と、多彩な機能を創出できる人工の金属触媒という異質な触媒の協働によって、単独の触媒では成しえない難易度の高い化合物変換法を開拓した。特に、医薬品の基本構造体として重要な光学純粋な低分子化合物群の安全・簡便・高効率な合成を実現した。

研究成果の概要（英文）：Enzymes are environmentally friendly and renewable catalysts because they come from nature through fermentation and return to nature through biodegradation. However, the use of enzymes in organic synthesis has been limited. In this study, we have invented the catalytic synthesis methods for some kinds of optically pure low-molecular-weight compounds by utilizing the characteristic properties of natural lipases in combination with artificial metal catalysts. The research results include the asymmetric syntheses of optically pure compounds such as tertiary alcohols, multi-substituted polycyclic aliphatic molecules, and chiral biaryl compounds, which are important core frameworks of medical drugs and agrochemicals. In addition, the enantioselective synthesis of both enantiomers was achieved using natural lipase.

研究分野：有機合成化学

キーワード：リパーゼ バナジウム 不斉合成 軸不斉ビアリール化合物 動的速度論的光学分割 プロパルギルアルコール 第三級アルコール 環境低負荷

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、医薬品や機能性材料など様々な有用物質を生み出し、今日の豊かな生活の基盤を築いてきた。最近では、環境汚染、資源やエネルギーの枯渇などの社会問題にも応えるべく、更に高効率で環境負荷の小さい合成法の開発や高機能性分子の創生も本領域の急務である。1999年に J. H. Clark によって提示された環境調和型の理想的合成法(図1)¹を目指して世界中で研究が展開され、遷移金属触媒、有機分子触媒、光触媒などの新しい人工触媒が多数開発された。その結果、従来困難であった高度な分子変換反応が可能になってきた。しかし、生体内のような温和な環境下、複雑な構造の化合物の高効率の合成や変換という点では、今なお発展途上にある。また、原料や触媒の持続可能な入手法、環境への影響などの観点からも更なる改良が必要である。



図1 理想的な有機合成法

酵素は常温常圧で高い化学・立体・位置選択性示し、また、高い触媒回転率などの点からも極めて優れた触媒である。さらに、酵素は発酵によって自然から生まれ、分解されて自然に帰るため、酵素触媒反応は図1の多くの項目を満足する。古くから多様な酵素が有機合成に利用されてきたが、その多くは酵素本来の機能を利用する物質変換であった。申請者は過去25年余り、安定で取り扱い容易な加水分解酵素リパーゼの優れた分子認識能を活かし、種々のタイプの有機化合物を光学的に純粋な形で構築する方法論の開発研究を行ってきた。²例えば、速度論的光学分割(KR)、動的速度論的光学分割(DKR)、不斉非対称化法などを開発し、天然有機化合物の不斉合成等に応用した。なかでも、リパーゼと遷移金属触媒(バナジウムやルテニウムなど)を同時に用いるDKRは、リパーゼ触媒KRと遷移金属によるラセミ化を1つのフラスコ内で同時進行させ、ラセミ体の第二級アルコール(1, 2)や軸不斉ビアリール4を1つの鏡像異性体(3, 5)に定量的に変換できた(図2, 3)。^{3, 4}その過程で、我々はラセミ化触媒V-MPSを独自に作成した。これは、多孔質の無機材料メソポーラスシリカの細孔内にオキソバナジウムを共有結合した固体触媒であり、反応活性なりパーゼとバナジウムの共存性が大きく向上した(図2b)。³

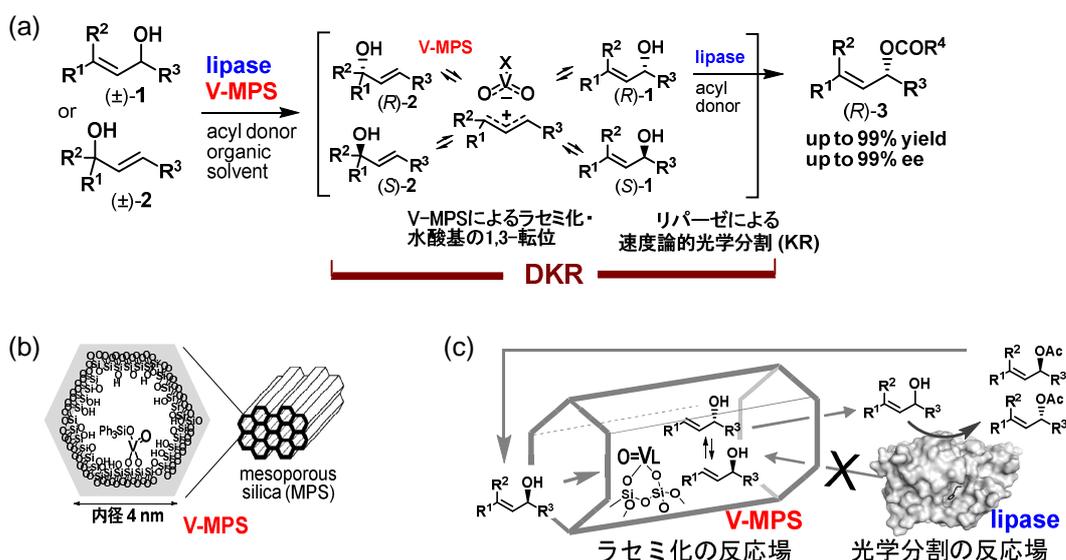


図2 リパーゼ/V-MPS 混合触媒を用いるラセミ体アルコール(1, 2)のDKR。(a) 反応の全容、(b) V-MPSの構造、(c) 細孔を利用する反応場分離のイメージ

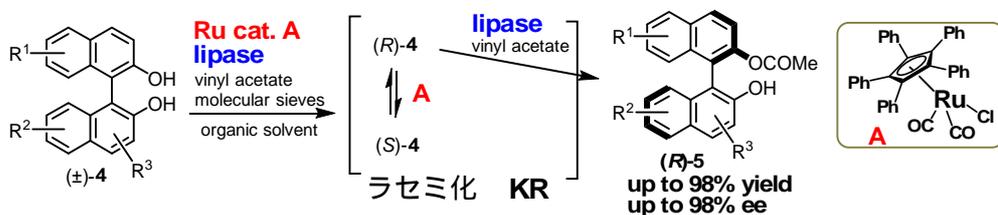


図3 リパーゼ/Ru 混合触媒を用いるラセミ体軸不斉ビアリール類 4 のDKR

2. 研究の目的

本課題研究の目的は、私がこれまで行った研究の成果を更に発展させ、医農薬として重要な光学的に純粋な低分子化合物の、持続可能な(枯渇しない)環境低負荷の触媒的不斉合成法を開発することである。

3. 研究の方法

上記の目的達成のために、具体的に次に示す4種の反応開発を行う。(1)両鏡像異性体の作り分け、(2)第三級アルコールの動的速度論的光学分割、(3)光学活性な脂肪族多置換多環式分子の不斉構築、(4)光学活性な軸不斉ビアリール化合物の不斉構築。

4. 研究成果

(1) 両鏡像異性体の作り分け

多様な天然リパーゼがラセミ体第二級アルコールの速度論的光学分割(KR)に汎用されている。ところが、これらのリパーゼは全て(R)-アルコールとのみ反応するため、リパーゼを用いるDKRではRの鏡像異性体しか得られないという問題があった。我々は、エチニル末端炭素にシリル基を結合させたプロパルギルアルコール(±)-6を用いて天然リパーゼによるDKRを行い、その後、シリル基を除去することで(S)-鏡像異性体を高収率かつ高光学純度で生成する方法を開発した。本法は、(R)-選択的な天然リパーゼを用いて、プロパルギルアルコール(R)-7と(S)-7の両方の鏡像異性体を高光学純度で作り分けを可能にした(図4)。⁵

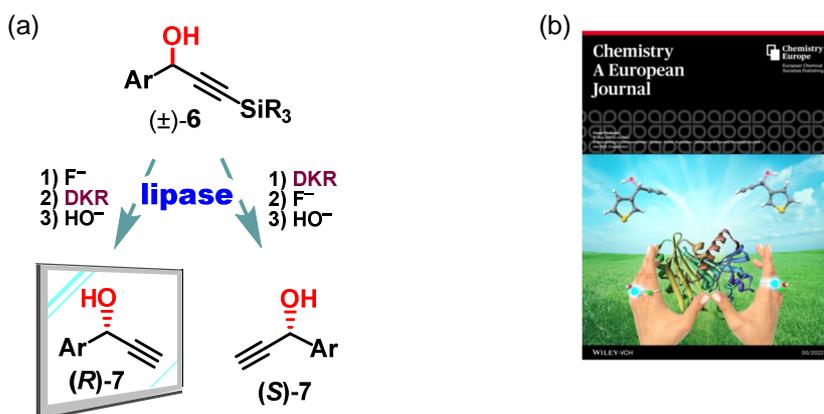


図4 (R)-選択的な天然リパーゼを用いるDKRでの両鏡像異性体の作り分け。(a) 反応の概要、(b) 論文掲載雑誌のカバーアート

(2) 第三級アルコールの動的速度論的光学分割

我々は2020年に、リパーゼとV-MPSを併用することで、第三級アルコールのDKRに世界で初めて成功した。しかし、変換率77%を達成するために2週間を要し、また実施は1例だけであった。⁶そこで、リパーゼ触媒KRを改善することで、反応時間の短縮と基質適用性の拡張を検討した。その結果、 Na_2CO_3 などの無機塩基を添加することで(±)-8のKRの反応が速くなることを見出した。次に、同条件下、新たに10数種の環状第三級アルコールについてKRを実施し、

そのうち 6 種のアアルコール (±)-8 については高いエナンチオ選択性 (E 値 ≥ 70) でエステル化が進行することがわかった (図 5)。⁷ DKR のもう 1 つの因子であるラセミ化の改善については継続的に検討中であり、今後は KR とラセミ化を組み合わせた DKR の適用拡張を図る。

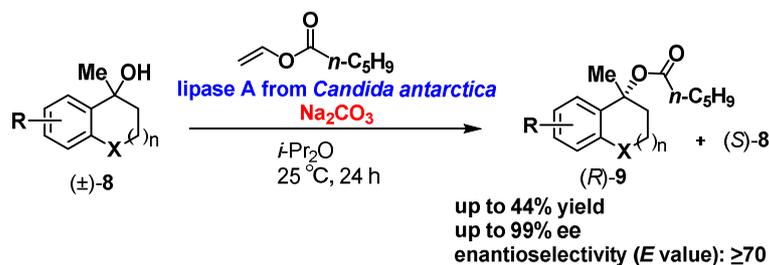


図 5 第三級アルコール(±)-8 の速度論的光学分割 (KR)

(3) 光学活性な脂肪族多置換多環式分子の不斉構築

入手容易なラセミ体アルコールを原料として、光学的に純粋な多置換多環式脂肪族分子の不斉合成法の開発研究を行った。例えば、フラン骨格を有するラセミ体の第二級アルコールに、ジエノフィル部位を有するアシル化剤とリパーゼを用いて KR を行い、光学的に純粋なエステルを得た。次いで、分子内 Diels-Alder 反応を進行させ、多置換多環式分子を高光学純度で不斉構築することに成功した。この反応は、フラノステロイド骨格を有する天然物 viridin の骨格構築法として有用である。⁸ 今後、この種の反応の適用性拡張を図るとともに、アルコールのラセミ化を併発させることで DKR へと展開し、脂肪族多置換多環式分子の不斉構築法として確立させる。

(4) 光学活性な軸不斉ピアリール化合物の不斉構築

これまでラセミ化に用いてきた V-MPS が、3-ヒドロキシカルバゾール類 **10** と求核性芳香族化合物 **11** の等モル混合物のクロスカップリング反応に有効であることを見出した。⁹ 本法によって高い化学選択性と位置選択性で対応するピアリール化合物 (±)-**12** が得られた。次いで、(±)-**12** をリパーゼ触媒 KR によって光学活性体 (S)-**12**、(R)-**14** へと変換した。さらに、2 工程をワンポットで連続的に実施し、光学活性なピアリール化合物 **12**、**14** の簡便合成に成功した (図 6)。¹⁰

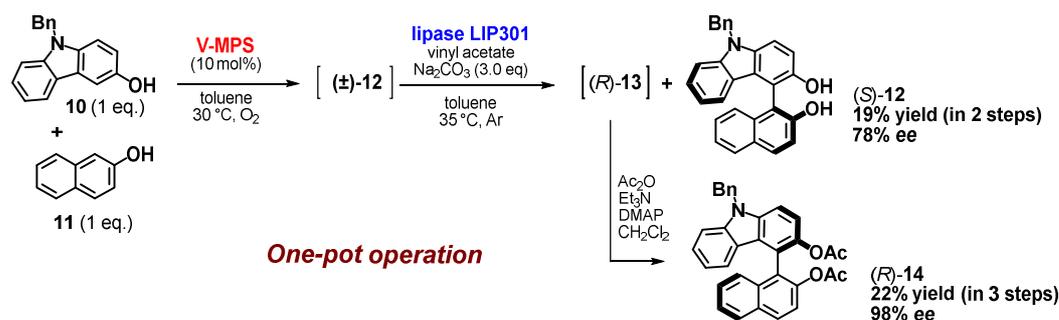


図 6 ピアリールカップリングとリパーゼ触媒 KR による光学純粋な軸不斉ピアリールの合成

ある種の軸不斉ピアリール化合物は、軸周りの回転障壁が小さく室温付近では自由に回転できる(すなわちラセミ化する)が、アシル化生成物では置換基が大きくなったことで回転できなくなり、光学活性体として安定に存在する。そこで、各種軸不斉ピアリール化合物について回転障壁を事前に計算し、上記の性質を有する分子を複数選択した。これらの軸不斉ピアリール化合物 (±)-**15a** について、リパーゼ触媒によるエナンチオ選択的アシル化の条件最適化を行い、光学的に純粋なピアリール化合物 (S)-**16a** が得られることを実証した。さらに、置換基が異なる約 10 種のピアリール化合物 (±)-**15** について同様の反応を実施し、いずれも高収率高光学純度で (S)-**16** を得、本法の実践性を検証した (図 7)。¹¹ 本法はラセミ化触媒を必要としない DKR 法で、操作の簡便性や安価な市販のリパーゼのみで実施できる特長を有する。

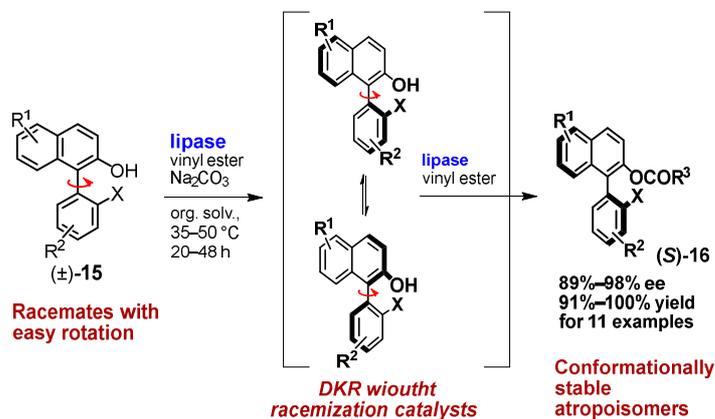


図7 ビアリール化合物 (±)-15 の、ラセミ化触媒を必要としないリパーゼ触媒 DKR

<引用文献>

1. J. H. Clark, *Green Chem.*, **1999**, *1*, 1–8.
2. 総説: (a) 赤井周司, *有合化誌*, **2017**, *75*, 441–448; (b) K. Kanomata S. Akai, Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols, In *Science of Synthesis: Dynamic Kinetic Resolution (DKR) and Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations (DYKAT)*, Science of Synthesis, J.-E. Bäckvall, ed.; Thieme: Stuttgart (2023); Vol. 1, p 181–217.
3. (a) M. Egi, K. Sugiyama, M. Saneto, R. Hanada, K. Kato, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3654–3658; (b) K. Sugiyama, Y. Oki, S. Kawanishi, K. Kato, T. Ikawa, M. Egi, S. Akai, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5023–5030.
4. G.A. I. Moustafa, Y. Oki, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10278–10282.
5. S. Horino, T. Nishio, S. Kawanishi, S. Oki, K. Nishihara, T. Ikawa, K. Kanomata, K. Wagner, H. Gröger, S. Akai *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202203161.
6. F. Kühn, S. Katsuragi, Y. Oki, C. Scholz, S. Akai, H. Gröger, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 2885–2888.
7. S. Horino, K. Wagner, A. Hummel, K. Kanomata, H. Gröger, S. Akai, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, e202400242.
8. C. Yuki, S. Hori, S. Horino, K. Kanomata, S. Akai, manuscript in preparation.
9. K. Kasama, K. Kanomata, Y. Hinami, K. Mizuno, Y. Uetake, T. Amaya, M. Sako, S. Takizawa, H. Sasai, S. Akai, *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 35342–35350.
10. K. Kasama, Y. Hinami, K. Mizuno, S. Horino, T. Nishio, C. Yuki, K. Kanomata, G. A. I. Moustafa, H. Gröger, S. Akai, *Chem. Pharm. Bull.* **2022**, *70*, 391–399.
11. N. Dhiman, G.A.I. Moustafa, K. Kasama, H. Aoyama, K. Kanomata, Harald Gröger, S. Akai, manuscript submitted.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Horino Satoshi, Wagner Karla, Hummel Anke, Kanomata Kyohei, Groeger Harald, Akai Shuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Kinetic Resolution of Cyclic Tertiary Alcohols with Lipase A from <i>Candida antarctica</i>	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202400242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202400242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Groeger Harald, Horino Satoshi, Kanomata Kyohei, Akai Shuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Strategies to Design Chemocatalytic Racemization of Tertiary Alcohols: State of the Art and Utilization for Dynamic Kinetic Resolution	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202304028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202304028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kanomata Kyohei, Akai Shuji	4. 巻 1
2. 論文標題 Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science of Synthesis	6. 最初と最後の頁 181-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/sos-SD-237-00069	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 Horino Satoshi, Nishio Tomoya, Kawanishi Shinji, Oki Shinya, Nishihara Koichi, Ikawa Takashi, Kanomata Kyohei, Wagner Karla, Groeger Harald, Akai Shuji	4. 巻 28
2. 論文標題 Enantiodivergent Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution: Conversion of Racemic Propargyl Alcohols into Both Enantiomers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202203161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202202437	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 該当する

1. 著者名 Kasama Kengo, Hinami Yuya, Mizuno Karin, Horino Satoshi, Nishio Tomoya, Yuki Chiharu, Kanomata Kyohei, Moustafa Gamal A. I., Groeger Harald, Akai Shuji	4. 巻 70
2. 論文標題 5. Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of C1-Symmetric Heterocyclic Biaryls	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 391 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c22-00021	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 該当する

1. 著者名 Kasama Kengo, Kanomata Kyohei, Hinami Yuya, Mizuno Karin, Uetake Yuta, Amaya Toru, Sako Makoto, Takizawa Shinobu, Sasai Hiroaki, Akai Shuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Chemo- and regioselective cross-dehydrogenative coupling reaction of 3-hydroxycarbazoles with arenols catalyzed by a mesoporous silica-supported oxovanadium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 35342 ~ 35350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ra07723f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計16件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Shuji Akai
2. 発表標題 Advanced Lipase-catalyzed Dynamic Kinetic Resolution
3. 学会等名 The 14th TOYOTA Riken International Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Neha Dhiman, Gamal A.I. Moustafa, Kengo Kasama, Kyohei Kanomata, Shuji Akai
2. 発表標題 Dynamic Kinetic Resolution of Freely Rotable 2-Hydroxybiaryl Atropisomers via Lipase-Catalyzed Enantioselective O-Acylation
3. 学会等名 第23回生体触媒シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Horino, Karla Wagner, Anke Hummel, Kyohei Kanomata, Harald Groeger, Shuji Akai
2. 発表標題 Improving the ability of lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution of tertiary alcohols
3. 学会等名 第23回生体触媒シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuji Akai
2. 発表標題 Advanced Utilization of Lipases in Asymmetric Synthesis
3. 学会等名 28th French-Japanese Symposium on Medicinal & Fine Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuji Akai
2. 発表標題 How do synthetic organic chemists use lipases to synthesize valuable organic molecules?
3. 学会等名 Bielefeld University, CeBiTec-Colloquium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuji Akai
2. 発表標題 How can synthetic chemists use lipases for asymmetric synthesis?
3. 学会等名 International Conference on Organic Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤井周司
2. 発表標題 合成化学者は加水分解酵素リパーゼを不斉合成にどのように活用しうるか？
3. 学会等名 有機合成化学協会東北支部 岩手地区講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Neha Dhiman, Gamal A.I. Moustafa, Kengo Kasama, Kyohei Kanomata, Shuji Akai
2. 発表標題 Dynamic Kinetic Resolution of Biaryl Atropisomers via Lipase-Catalyzed Enantioselective O-Acylation
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤井 周司
2. 発表標題 持続可能な社会構築に資する高選択的精密合成の開発と医薬学への応用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuji Akai
2. 発表標題 Synergy of biocatalysts and transition metal catalysts: Innovative syntheses of optically pure, functional organic compounds
3. 学会等名 The 4th Sino-Japan Symposium on Biocatalysis and Biotransformation（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Neha Dhiman, Gamal A. I. Moustafa, Kengo Kasama, Kyohei Kanomata, Shuji Akai
2. 発表標題 Biocatalyst driven Metal-Free Dynamic Kinetic Resolution of Axially Chiral Biaryls
3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Horino, Tomoya Nishio, Shinji Kawanishi, Shinya Oki, Takashi Ikawa, Kyohei Kanomata, Shuji Akai
2. 発表標題 Enantiodivergent synthesis of both enantiomers by dynamic kinetic resolution with R-selective lipases
3. 学会等名 28th Congress of the International Society of Heterocyclic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 結城千晴、堀修平、鹿又喬平、赤井周司
2. 発表標題 リバーゼ触媒光学分割を活用するviridinの不斉合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤井周司
2. 発表標題 ナノチューブ空間を活用する精密有機合成
3. 学会等名 日本薬学会東海支部 特別講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shuji Akai
2. 発表標題 Chemoenzymatic accesses to axially chiral biaryls
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuji Akai
2. 発表標題 Lipase/Oxovanadium Cocatalyzed Asymmetric Synthesis
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院薬学研究科 薬品製造化学分野 ホームページ https://handai-seizo.jp/

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	鹿又 喬平 (Kanomata Kyohei) (30880447)	大阪大学・大学院薬学研究科・助教 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	グレガー ハラルド (Groeger Harald)	ビーレフェルド大学・化学科・教授	

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			
ドイツ	ビーレフェルド大学			