



Title	光学活性化合物の自在合成を目指した動的速度論的光学分割法の開発
Author(s)	西尾, 幸也
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101944">https://hdl.handle.net/11094/101944</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 ( 西尾 幸也 )

## 論文題名

光学活性化化合物の自在合成を目指した動的速度論的光学分割法の開発

## 論文内容の要旨

キラル化合物の不斉合成はライフサイエンス研究や医薬化学における重要な課題であり、生体のホモキラリティによりエナンチオマーが異なる生物活性を示すため、光学純粋な両エナンチオマーの効率的な生産が求められる。不斉合成法の一つとして、速度論的光学分割 (**KR**) が挙げられるが、**KR**では各エナンチオマーの収率が最大50%に制限されるという課題がある。この問題の解決法として、動的速度論的光学分割 (**DKR**) が注目されている。**DKR**は、**KR**に加えて同一反応系内で原料のラセミ化を併進させることで、低反応性エナンチオマーを高反応性エナンチオマーに変換する手法である。その結果、ラセミ体原料を単一エナンチオマーに収束させることが可能となる。特にラセミ化速度が**KR**より十分に速い場合、反応系内でラセミ体原料が常に供給されるため、生成物の光学純度は**KR**単独より向上する。このように、**DKR**は創薬分野における高い光学純度の達成にも適した手法であり、多くの例が報告されている。しかし現状では、**DKR**を構成するラセミ化と**KR**の各過程にいくつかの課題が残されている。

まず、ラセミ化反応については、**DKR**の観点では有益とされる一方で、一般的には化合物の光学純度を低下させる副反応とみなされる。このため、詳細な研究が進められている化学種が限られている。たとえば、アルコールやアミンなどの**DKR**研究で頻繁に用いられる化学種のラセミ化については比較的多くの報告がある。具体的には、ケトン/イミン中間体を經由する酸化還元的ラセミ化、ラジカル中間体を經由するラセミ化、カルボカチオン中間体を經由するラセミ化などが知られている。しかし、その他の中心不斉を有する化学種の触媒的ラセミ化に関しては、報告例が少ないのが現状である。そのため、多様な化学種の詳細なラセミ化反応の開発が求められている。

一方、**KR**については、生体触媒の利用が広く研究されている。中でも加水分解酵素であるリパーゼは、高い立体選択性や有機溶媒との共存性に優れることから、多用されている。リパーゼは水溶液中でエステルやアミドの加水分解を、また有機溶媒中ではアルコールやアミンのアシル化を触媒する。さらに、補酵素を必要とせず、比較的広い基質範囲を示し、安価に供給可能であるという利点を持つ。しかしながら、リパーゼの立体選択性はその天然のアミノ酸由来のホモキラリティに依存するため、エナンチオ選択性に偏りがある。たとえば、天然型リパーゼは第二級アルコール由来エステルの加水分解およびアシル化の両方で*R*体選択的である。このため、**DKR**においては*R*体生成物への収束が可能であるが、*S*体エナンチオマーへの収束は困難となる。したがって、リパーゼ触媒**DKR**法では両エナンチオマーを自在に作り分けることができないという課題が挙げられる。そこで、著者は上述の**DKR**を構成するラセミ化過程と**KR**過程が抱える課題の解決に取り組み、以下のような成果を得た。

## 1) 固相担持オキソバナジウム触媒による光学活性スルホキシドの熱的ラセミ化反応の開発

光学活性スルホキシドは安定な不斉硫黄中心を有し、医薬品や不斉合成用キラル配位子として広く利用される一方で、その不斉合成法は限られている。一般的にはスルフィドの不斉酸化反応やジアステレオマー分割を利用したAndersen法が用いられるが、低温・長時間の反応が必要であり、過剰酸化が問題となる。一方、**DKR**による合成例は極めて少ない。既存の**DKR**では、原料スルホキシドの自発的ラセミ化を利用しているが、多くのスルホキシドの不斉中心は安定であるため、この方法の一般化は困難である。そこで、多様な構造のスルホキシドの**DKR**を実現するには、**KR**と共存可能なラセミ化反応の開発が求められる。そこで著者は実用的なスルホキシドのラセミ化反応の開発に着手した。先行研究では均一系redox触媒を用いた数例が報告されているが、**DKR**への応用を視野に、反応剤や触媒と高い共存性を持つ固相担持型触媒の使用を検討した。特に、Akaiらが開発したシリカ担持オキソバナジウム触媒の反応性に注目し、研究を進めた。その結果、独自に作成した球状シリカ担持型オキソバナジウム触媒 (**V-SilicaGel**) を用いたスルホキシドの熱的ラセミ化反応を開発した。このラセミ化反応では、反応終了後に対応するラセミ体スルホキシドを定量的に回収できることが確認され、**DKR**への応用に適した優れた特性を持つことが明らかに

なった。また、従来の光ラセミ化には見られない官能基共存性も示された。さらに、反応機構解析の結果、本ラセミ化反応は、触媒とスルホキシドの錯体形成後に内圏型電子移動を伴い、ラジカルカチオン中間体を介して進行する可能性が示唆された。この知見に基づき、反応機構を推定した。以上の成果は、既存のKRと組み合わせてスルホキシドのDKRへの応用が期待される。

## 2) Pickeringエマルション系での天然リパーゼによる*S*体収束型脱ラセミ化反応の開発

天然型リパーゼによる分子変換が抱える課題に対して、立体選択性を逆転させた変異型リパーゼや特殊な構造の原料アルコールを用いる手法が知られている。しかし、前者では立体選択性や酵素活性の低下、後者では適用可能な基質構造が限定される問題がある。このため、天然型リパーゼが持つ高い立体選択性、触媒活性、広い基質範囲を活用しながら、*S*体エナンチオマー収束的な合成法を開発することへの需要は依然として高い。そこで著者は、Pickeringエマルションを利用することで、エステルは*R*体選択的加水分解を含む3つの反応を同一系内で共存させ、天然型リパーゼを用いた汎用性の高い*S*体収束的合成法の実現を目指した。Pickeringエマルションはナノ粒子で覆われた液滴の分散体であり、液滴の油水界面にナノ粒子が不可逆的に吸着して形成される固相壁によって、酵素などの高分子化合物を特定の相に安定的に局在化できる。この特性を活かし、天然型リパーゼ、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、*N*-アセチルイミダゾールを同一反応系内で共存させることに成功した。これにより、ラセミ体エステルを*S*体エステルに高収率・高光学純度で合成する新しい手法を開発した。さらに、循環フローシステムを導入することで反応順序を正確に制御し、反応効率を向上させた。フローDKR法は多くの基質に適用可能であることが実証され、*R*体選択性を持つ天然型リパーゼを用いて、従来は困難であった第二級エステルの両エナンチオマーの高収率・高光学純度での作り分けを実現した。本手法により、天然型リパーゼの高い立体選択性と広い基質範囲を活用し、従来の不斉合成法を拡張することができた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 西 尾 幸 也 )			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	教授	赤井 周司
	副 査	教授	小比賀 聡
	副 査	准教授	中山 淳
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>キラル化合物は、鏡像異性体ごとに異なる生物活性を示すことが多い。そのため、両方の鏡像異性体を完璧な光学純度で調製する技術は、生命科学領域研究や創薬研究を遂行する上で不可欠である。その調製法の1つである速度論的光学分割 (KR) では、各鏡像異性体の収率が最大50%であるが、動的速度論的光学分割 (DKR) により、この課題を克服できる。DKRでは、KRにおける低反応性の鏡像異性体のラセミ化をKRと同時進行させることで、ラセミ体を単一鏡像異性体へと収束させることができる。しかし、DKRの構成要素であるラセミ化とKRには課題が残っている。ラセミ化反応はエナンチオ選択的な反応における副反応であるため、ラセミ化を主目的とする研究の対象化学種が限られている。一方、KRで汎用される加水分解酵素リパーゼは、例えば第二級アルコールとはR体と反応するため、リパーゼを利用するDKRでは生成物はR体になる。すなわち、リパーゼ触媒DKR法では両方の鏡像異性体を作り分けることができない。このような背景下、本論文の著者はDKR法の適用拡張を目指して、未開拓なスルホキシドのラセミ化法の開発、並びに、リパーゼを用いるS体収束型DKR法の開発に取り組み、研究成果を2つの章に纏めた。</p> <p>第一章では、スルホキシドの熱的ラセミ化反応の開発が述べられている。硫黄を不斉中心とする光学活性スルホキシドは、キラル配位子や医薬品などに利用されている。その不斉合成法として、スルフィドの不斉酸化反応やジアステレオマー分割が汎用されているが、DKRによる光学活性スルホキシドの合成例は極めて少ない。既報のDKRは原料スルホキシドの構造的特性を利用しており、この方法の適用範囲は限定的である。最近、均一系光redox触媒を用いたスルホキシドのラセミ化が数例報告された。一方で著者は、DKRへの応用を視野に、KR触媒と高い共存性を持つシリカ担持された五価オキソバナジウム触媒の反応性に注目した。種々検討の結果、球状シリカゲルに担持した独自のオキソバナジウム触媒 (V-SilicaGel) がスルホキシドの熱的ラセミ化反応を触媒することを見出した。本法の特徴として、ラセミ化過程でスルホキシドが全く分解しないこと、既報の光ラセミ化には見られない官能基共存性が挙げられる。さらに、著者は反応機構解析にも取り組み、触媒とスルホキシドの錯体形成後に内圏型電子移動を経てラジカルカチオン中間体が生成してラセミ化が進行する可能性を示唆した。</p> <p>第二章では、天然リパーゼによるS体収束型DKR (脱ラセミ化とも言われる) の開発が述べられている。変異型リパーゼやプロテアーゼを利用することでS体収束型DKRを達成した報告もあるが、エナンチオ選択性や触媒活性の面で十分とは言えない。そこで著者は、高エナンチオ選択性、高触媒活性、広い基質適用性など天然型リパーゼの特長を生かして、S体収束型DKR法の開発に取り組んだ。そのコンセプトは、第二級アルコール由来エステルのR体選択的加水分解、生成した光学活性アルコールのラセミ化、ラセミ体アルコールのエステル化の3つの反応を同一系内で連続進行させることである。各工程の共存性を高めるために、ラセミ化触媒である硫酸水溶液と天然型リパーゼを各々内包した2種類のPickeringエマルジョンを作成した。また、N-アセチルイミダゾールをエステル化剤として利用し、目指すDKRに成功した。さらに、循環フローシステムを導入することで3つの反応の順序を正確に制御することで、生成する S-エステルの収率を向上させた。本フローDKR法は多くの基質に適用可能であることが実証された。これによって著者は、R体選択性を持つ天然型リパーゼを用いて、両鏡像異性体を高収率・高光学純度で作分けけることを初めて実現した。</p> <p>以上、本研究は、キラルな医薬品の開発研究や光学的に純粋な医薬品の製造工程の効率化に寄与するところが大きく、博士 (薬科学) の学位論文に値するものと認める。</p>			