



Title	バナジウム担持多孔質物質と酵素の複合触媒を用いる動的光学分割
Author(s)	杉山, 公二
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56177
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

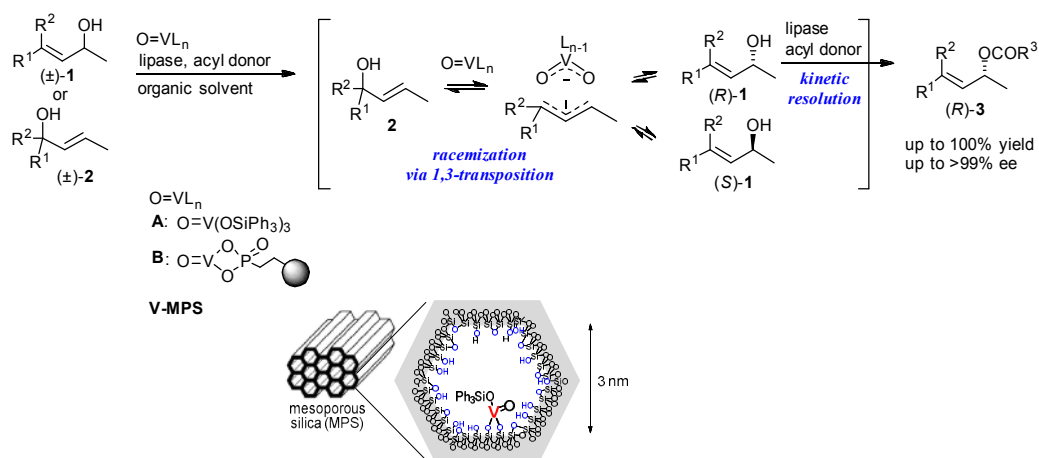
論文内容の要旨

氏 名 (杉 山 公 二)

論文題名 バナジウム担持多孔質物質と酵素の複合触媒を用いる動的光学分割

論文内容の要旨

【背景・目的】光学活性なアリルエステルは医薬品や化成品の原料として非常に重要であり、光学的に純粋な化合物を効率的かつ迅速に合成する技術が求められている。中でも、加水分解酵素リパーゼを用いる光学分割法は簡便かつ安全で信頼性の高い方法として汎用されているが、光学活性体は最大50%しか得られない。当研究室ではこれを解決すべく、リパーゼとオキソバナジウム触媒(AまたはB)を併用する動的光学分割(DKR)法を開発した(Scheme 1)。本法では、リパーゼがラセミ体アリルアルコール(1または2)を光学分割し、同時にオキソバナジウム触媒(AまたはB)が未反応の鏡像体(S)-1を水酸基の転位を伴いラセミ化するため、理論的には光学活性体(R)-3を定量的に得ることができる。また、1と2は反応系中で相互変換するため、どちらを用いても(R)-3を与えることも特長である。しかし、ラセミ化が遅い基質では、3の収率や光学純度が低下するため、バナジウム触媒の更なる活性向上が必要であった。そこで著者は、高活性バナジウム触媒を開発し、本DKR法の効率と適用性を向上させることを目的に本研究を行い、以下の成果を得た。



Scheme 1. リパーゼとオキソバナジウムを併用する動的光学分割(DKR)法。

【結果・考察】

① 新規固定化触媒V-MPSの合成とラセミ化触媒活性

これまでの研究から、バナジウム触媒の活性を高めるとリパーゼと反応して互いを失活させることが分かっていた。そこで著者は、一つのフラスコ内で両触媒を完全に隔離することができれば、高活性かつリパーゼとの共存性に優れたバナジウム触媒が調製できると考えた。その手法として、規則正しい細孔を有するメソポーラスシリカ(MPS)の細孔内にバナジウム触媒を固定化することを考えた。さらに、基質は自由に出入りでき、かつ、リパーゼは侵入できないような細孔内径約2 nm、3 nm、4 nmの3種類のMPSを選び、それぞれの細孔内表面のシラノール基にオキソバナジウム $O=V(OSiPh_3)_3$ を共有結合させたV-MPSを調製し

た。

合成した3種類のV-MPSについて光学活性アリルアルコールのラセミ化能を測定した結果、細孔径が大きくなるほどラセミ化能が高いこと、また、極性の高い基質アルコールほどラセミ化が速いことがわかった。これらは、細孔径が大きいほど基質の出入りが速いこと、ならびにV-MPS内部は極性反応場を形成しており、高極性な化合物はMPS内部に侵入しやすいことを示唆している。

② V-MPS／リパーゼ複合触媒によるDKR

V-MPS／リパーゼ複合触媒を用いて、様々なアリルアルコール(**1**, **2**) のDKRを検討した。その結果、エステル**3**がバナジウム触媒(**A**または**B**)を用いる従来法より高収率(86–99%)、かつ、高光学純度(90–99% ee)で得られた。さらに、従来法では反応が全く進行しなかったベンジルアルコールやフルフリルアルコール、プロパルギルアルコールなどにも本DKR法が適応できた。また、上記の結果①と同様にDKRにおいても、細孔径の大きさと、基質アルコールの大きさや極性が、生成するエステル**3**の収率や光学純度に影響を及ぼすことが分かった。

③DKRを応用した生物活性化合物の不斉合成

前述のDKR法を用いて、2つの生物活性化合物の不斉合成を行った。

以前報告された、抗菌剤(+)-tanikolideの全合成では、光学活性な鍵中間体の合成にCBS不斉還元を用いられた。しかし、本化合物を高光学純度で得るためにヨード基の導入・除去が必要で多工程を要していた。一方、本DKR法を用いた場合、同じ中間体を、より安価な原料を用いて、短工程かつ2倍の化学収率で合成できた。

バニリンから合成したラセミ体のクロロヒドリンに本DKR法を適用し、光学的に純粋なエステル体を得た。その後、光学活性なビニルエポキシドに変換後、位置選択的な開環反応により(–)-imperaneneの不斉全合成を10工程、総収率63%で達成した。この事例は、隣接位に官能基を有するアルコールをDKRの基質として利用することで、リパーゼ触媒変換反応の基質適用限界を拡張できることを示している。

④DKRにより導入されるアシル基を利用した生物活性化合物の不斉合成

一般的に光学分割によって導入されるアシル基は後の変換途中で脱保護され、利用されることは殆どない。そこで著者は、導入されたアシル基を続く変換反応に有効利用し、多環状分子の不斉構築法を計画した。さらに、本研究途中で、DKRに用いるV-MPSが、ラセミ化と共にDiels-Alder反応も触媒することを見出した。この促進効果は、上記①で示したV-MPSの狭い極性反応場によると考えている。そこで適切なジエノフィル部位を持つアシルドナーを用いてDKRを行い、生じる光学活性エステルの分子内Diels-Alder反応をV-MPSが触媒する連続反応により、ラセミ体アルコールから光学活性なデカリン構造を一挙に高収率で不斉構築する方法論を開発した。また、それを応用して(–)-himbacineの形式不斉合成も達成した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (杉 山 公 二)			
		(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	赤井 周司
	副 査	教授	藤岡 弘道
	副 査	教授	小林 資正

論文審査の結果の要旨

加水分解酵素リパーゼを用いる光学分割法は、簡便かつ安全で信頼性の高い光学活性化合物合成法として汎用されているが、生成物の収率は最大50%である。申請者が所属する研究室では、リパーゼとオキソバナジウム触媒を併用する、ラセミ体アリルアルコールの動的光学分割 (DKR) 法を開発した。本法では、リパーゼによる光学分割と、オキソバナジウム触媒による光学活性アルコールのラセミ化が一つのフラスコ内で同時進行するため、光学活性生成物の収率を最大100%に向上できた。また、ラセミ化は、アリルアルコールの水酸基1,3-転位を経て進行するため、水酸基の位置異性体のどちらを用いても同じ生成物を与えることも特長である。しかし、ラセミ化が遅い基質では光学活性体の収率や光学純度が低く、オキソバナジウム触媒の改善が必要であった。そこで申請者は、新規な高活性バナジウム触媒を開発し、本DKR法の適用性を向上させることを目的として本研究を行った。

著者は多孔質無機化合物メソポーラスシリカ (MPS) のナノスケールの細孔を利用して、リパーゼとオキソバナジウムによる2つの触媒反応の反応場を分離するという新しいコンセプトを立案した。それによって両触媒が一つのフラスコ内で互いに干渉することなく本来の機能を発揮し、高効率的にDKRを実施できると考えた。

まず、細孔径が約2 nm, 3 nm, 4 nmのMPSの細孔内表面にオキソバナジウムを共有結合で固定化した新規触媒V-MPS2, V-MPS3, V-MPS4を各々調製した。また、種々の分析によってこれらV-MPSのバナジウム含量を求め、また、触媒の構造を推定した。

次に、V-MPS2～V-MPS4を用いて、光学的に純粋で分子サイズ及び極性の異なる様々なアルコールのラセミ化を詳細に調べ、これら3種の新触媒のラセミ化能を従来用いていたオキソバナジウムや類似構造の固定化バナジウムと比較した。その結果、これら新触媒は他の触媒よりも10倍以上高いラセミ化能を有することが明らかになった。また、本研究過程でMPSの細孔内が高極性空間を形成し、ラセミ化を促進するという新知見を得た。

続いて、V-MPS2～V-MPS4とリパーゼを併用するDKRを検討した。その結果、V-MPSはリパーゼとの共存性に優れ、高収率、高光学純度で対応する光学活性エステルを生じることが分かった。また、本複合触媒は6回以上、回収再利用できた。次いで、本DKR法を様々なアリルアルコールに適用し、基質サイズに応じてV-MPS2～V-MPS4を使い分けることで、幅広いアリルアルコールに適用できることが分かった。さらに、ベンジルアルコールやフルフリルアルコール、プロパルギルアルコールにも適用できた。また、本法を応用して(+)-tanikolideと(-)-imperaneneの不斉全合成を行い、本法の実践性を検証した。

活性オレフィン構造を有するアシル化剤を用いてDKRを行い、生じる光学活性エステルの分子内Diels-Alder反応も連続進行するドミノ型反応を開発し、デカリン骨格を不斉構築した。また、本手法の応用として(-)-himbacineの不斉合成を行った。

以上のように、本論文は、独自のコンセプトで創製された新触媒を用いることで、光学活性化合物を高収率で合成する新手法を提唱しており、医薬品の開発や製造に寄与するところが大きい。よって、博士(薬科学)の学位論文に値するものと認める。