OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	固定化オキソバナジウムとリパーゼを併用する動的光学分割の応用展開
Author(s)	川西, 真司
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72307
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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　川　西　真　司　）	
論文題名	固定化オキソバナジウムとリパーゼを併用する動的光学分割の応用展開

論文内容の要旨

不斉合成法の一つとして動的速度論的光学分割(Dynamic Kinetic Resolution, 以下DKR)法が知られている。DKR法とは光学分割(Kinetic Resolution, 以下KR)の条件に原料のラセミ化を起こす条件を加えた手法のことで、KRと原料のラセミ化が並行して行われることで最終的に全てのラセミ体原料を消費して目的の光学活性体を定量的に得ることができる。中でもリパーゼと金属触媒を組み合わせた第二級アルコールのDKRは数多く報告されている。そのほとんどはアルコールの酸化還元反応によるラセミ化を用いた例であった。一方、赤井らは、これらとは違うラセミ化機構、すなわち、オキソバナジウムによる水酸基の1,3-転位を経るラセミ化を利用したアリルアルコールのDKR法を開発した。リパーゼはその構造中に様々な置換基を持つため、それらと反応し得る金属触媒とは相性が良くない。しかし、赤井らはこの問題をオキソバナジウムを多孔質素材のメソポーラスシリカ(mesoporous silica, 以下MPSと略す)に担持した新規触媒V-MPSを開発することで克服した。リパーゼとの共存できた理由として、サイズの小さな基質はMPS内部に入りラセミ化することができる一方で、リパーゼはその大きさから侵入できないことが挙げられる。また、本DKR法はバナジウム触媒による水酸基の1,3-転位を利用しているため、水酸基位置異性体を等価な原料として利用することができ、原料の入手の選択肢が増えるという利点を有する。本学位論文で著者は、V-MPSの特徴の一つである水酸基の1,3-転位に焦点を当て、本DKR法の応用を目指し、合成化学的に付加価値の高い光学活性化合物の不斉合成研究を行った。

第一章では、DKRにより導入されたアシル基を利用した不斉第四級炭素構築法を開発した。KRやDKRは光学活性体を得る手法として広く用いられているが、その際に導入されたアシル基はその後の変換途中に除去されることがほとんどである。一方で、赤井らは導入したアシル基を付加環化反応に続けて利用することで不斉点を複数有する多環状化合物の合成法を開発した。例えば、フルフリルアルコールにアクリル酸誘導体をアシル化剤として用いたKRでは、形成する光学活性エステルがDiels-Alder反応を起こし、3環性の化合物を高い光学純度で与えた。この手法は(–)-rosmarinecineや(–)-himbacineの全合成にも応用された。著者はこれらの例に着想を得て、第三級アルコールのV-MPS/リパーゼ複合触媒DKRで光学活性アリルエステルが得られることに着目し、このアシル基部分を炭素のみが置換した不斉第四級炭素構築に利用することを計画した。すなわち、環状エノンへの有機金属試薬の1,2-付加で得られる第三級アルコールを用いてDKRを行い、光学活性アリルエステルを合成する。ついで、Ireland-Claisen転位を行うことで元々カルボニル炭素であった位置に不斉第四級炭素を構築するという手法である。実際に種々の第三級アルコールにDKRを行い、ついでIreland-Claisen転位を行うことで不斉第四級炭素を有する環状化合物を3工程、総収率51-72%, 90-99% eeで合成した。一部の基質では、DKRにおいて光学純度の低いエステルが得られたが、試薬の当量や温度、溶媒を精査することにより、光学純度を向上させることができた。本法は原料の殆どすべてを目的の不斉第四級炭素を有する化合物に組み込んだアトムエコノミーに優れた手法である。また、V-MPSよる水酸基の1,3-転位と、Ireland-Claisen転位による[3,3]-シグマトロピー転位の2回の転位反応を連続して行うことで、第三級アルコールの水酸基の付け根に不斉第四級炭素を構築できることも特徴の一つである。また、本手法をアルカロイド(–)-crinaneの不斉全合成に応用した。本法は、保護基を使わない不斉全合成であることも特筆される。

第二章では、光学活性プロパルギルエステルの合成研究を行った。プロパルギル化合物はアレンへの変換やクリック反応をはじめとした環化反応に用いられることから、天然物や医薬品合成では重要なビルディングブロックである。著者は、このように合成化学的に付加価値の高い光学活性プロパルギルエステルを、プロパルギルアルコールのV-MPS/リパーゼ複合触媒DKRで合成することを目指した。先にも述べた通り、V-MPSのラセミ化は水酸基の1,3-転位を経て進行する。アリルアルコールの場合、この水酸基の転位は可逆的であるため問題は生じない。一方で、プロパルギルアルコール上での水酸基の1,3-転位はアレノールを経て不可逆的にエノンを生じる(Meyer-Schuster転位)ためにDKRでは致命的な副反応となる。実際に、ラセミ化速度を計測するためにプロパルギルアルコールにV-MPSを作用させると、ラセミ化が速い溶媒では、エノンが多く副生した。例えば、ラセミ化の最も速いジクロロメタン溶媒中では12時間で86%ものエノンが生じた。検討の結果、トリフルオロメチルベンゼンが興味深い挙動を示すことが分かった。すなわち、ジクロロメタンと同様に短時間でラセミ化が完結する一方で、エノンの副生量は12時間後でも39%と半分程度に抑えら

れることがわかった。さらに、トリフルオロメチルベンゼンはDKR条件でも適した溶媒であることがわかった。一方で、基質によってはアセトニトリルを溶媒とした場合に、より高い収率、光学純度で光学活性プロパルギルエステルを得られることもわかった。これらの結果より確立した２種類の溶媒条件を使い分けることで、種々のプロパルギルエステルを収率70-99%、81-99% eeで得た。さらに著者はDKRを用いてプロパルギルエステルの両エナンチオマーの作り分けに展開することを考えた。通常、リパーゼは(*R*)体アルコールを選択的にアシル化するため、リパーゼ触媒DKRで得られるエステルは(*R*)体であった。著者は、アセチレン末端にシリル基を有するプロパルギルアルコールにlipase AKを用いてDKRを行うと(*S*)体プロパルギルエステルを得られることを見出した。これは、アセチレン末端に嵩高いシリル基が置換することで、リパーゼによる第二級アルコールの左右の置換基の大きさの識別が逆転したことに由来する。最後に、得られたエステルの脱シリル化を行うことで、先に行ったプロパルギルアルコールのDKRと併せて、プロパルギルエステルの両エナンチオマーの合成を達成した。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　　名　（川西　真司）		
	（職）	氏　　名
論文審査担当者	主査　教授	赤井　周司
	副査　教授	小比賀　聡
	副査　准教授	有澤 光弘

論文審査の結果の要旨

光学的に純粋な化合物を合成する手法、すなわち不斉合成法は、医薬品開発等に不可欠である。その1つとして、動的速度論的光学分割 (dynamic kinetic resolution, 以下DKRと略記する) 法がある。DKR法は、ラセミ体の速度論的光学分割 (kinetic resolution, 以下KRと略記する) と、2つの鏡像異性体間のラセミ化を同時に行う手法のことで、ラセミ体を光学的に純粋な化合物に定量的に変換することができる。多様なDKR法が開発されているが、天然の加水分解酵素リパーゼによるKRと金属触媒によるラセミ化を組み合わせた第二級アルコールのDKRは、操作の簡便性、高い反応効率などの利点を有し、世界的に活発に研究されている。赤井らは、独自に開発した触媒V-MPSを用い、水酸基の1,3-転位を経るラセミ化を利用したアリルアルコールのDKR法を開発した。本学位論文の著者は、V-MPSが水酸基の1,3-転位を起こすことに焦点を当て、本DKR法の実践性を高め、光学的に純粋な高付加価値化合物の不斉合成法を開発する研究を行った。

第一章では、DKRにより導入されたアシル基を利用する不斉第四級炭素構築法を開発した。アルコールのKRやDKRで導入されたアシル基は、その後の変換途中に除去されることがほとんどである。一方で著者は、第三級アリルアルコールのV-MPS／リパーゼ複合触媒DKRによって、光学活性な第二級アリルアルコールのエステルが得られることに着目し、このアシル基部分を利用して不斉第四級炭素を構築することを計画した。実際に、環状エノンへの有機金属試薬の1,2-付加で得られるラセミの第三級アルコールを用いてDKRを行い、水酸基1,3-転位を経て生じるアリルエステルのIreland-Claisen転位を行うことで、原料のカルボニル炭素の位置に不斉第四級炭素を構築することに成功した。さらに、本手法をアルカロイド(–)-crinaneの不斉全合成に応用し、その実践性を検証した。この結果は、保護基を使わない不斉全合成であることも特筆される。

第二章では、天然化合物や医薬品の不斉合成に於ける合成素子として、また、種々の化学変換の基質として有用な光学活性プロパルギルアルコールの不斉合成法の開発研究を行った。V-MPSはプロパルギルアルコールの水酸基の1,3-転位を起こし、不可逆的に共役エナールを生じる可能性が高い。これは、DKRを行う上で致命的な副反応となる。著者は、トルフルオロトルエンなど、ある種の反応溶媒中でこの転位が抑制されることを見出し、所望のDKRを完成させた。次に著者は、本DKRを用いてプロパルギルアルコールの両エナンチオマーの作り分けに展開することを考えた。天然には多種類のリパーゼがあるが、その殆どは(*R*)-アルコールを選択的にアシル化するため、リパーゼ触媒DKRでは(*R*)-生成物のみを生じ、(*S*)-体を得ることは困難であった。著者は、アセチレン末端に嵩高いシリル基を有するプロパルギルアルコールを用いてリパーゼ触媒KRを行うと、第二級アルコールの左右の置換基の大きさが逆転し、(*S*)-エステルが得られることを見出した。これによって、アセチレン末端のシリル基の有無で、DKRにおけるエナンチオ選択性を逆転させることに成功し、天然のリパーゼを利用するDKRにおいて、両方のエナンチオマーを高収率で作り分ける方法を開発した。

以上、本論文の著者は，独自のコンセプトで新規な不斉合成法を開発し，付加価値の高い光学活性化合物を高収率で合成できることを実証した。本研究の成果は，医農薬の開発や製造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。