

キラル水酸化第四級アンモニウムによる

ラセミ体トロパ酸β-ラク톤の動的速度論的な不斉加水分解

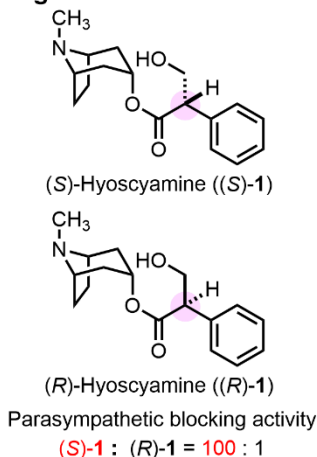
同志社女子大学医療薬学専攻 博士課程4年（助成時）

同志社女子大学薬学部 特別任用助手（現在）

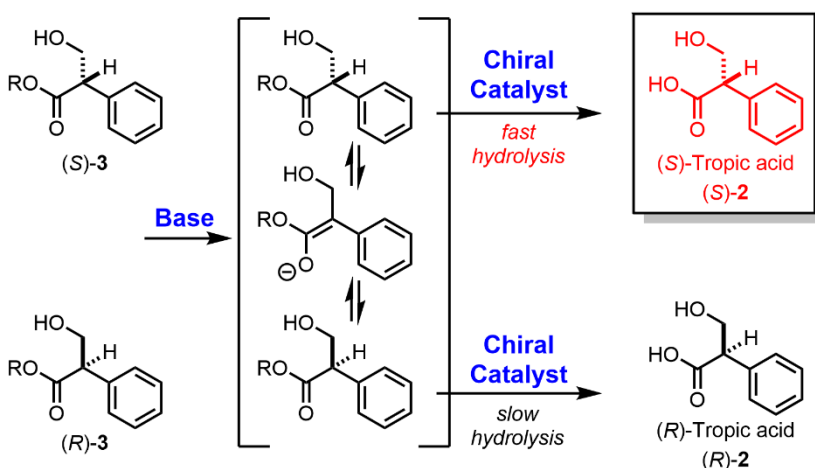
川崎 みどり

【研究背景・目的】有機化合物には同じパーツ（原子）からできていても右手と左手のように互いに重なり合えない分子（ギリシャ語の手“**Choir**”からキラル分子と呼ぶ）が多数存在しており、鏡像関係にある分子同士をエナンチオマーと呼ぶ。我々の生体内に存在する酵素や受容体もキラルなアミノ酸や糖から構成されているため、それらは医薬品の両鏡像異性体（エナンチオマー）を厳密に識別している。そのため医薬品合成において所望のエナンチオマーのみを創出する方法論の開拓は極めて重要である。*(S)*-(-)-ヒヨスチアミン (*(S)*-**1**) は *(S)*-トロパ酸 (*(S)*-**2**) のエステルで、その立体は抗ムスカリン作用発現に重要な役割を果たす (Figure 1)。その一方で、*(S)*-**1** は塩基性条件下における **2** への加水分解過程において、エノラート平衡を介して容易にラセミ化、すなわち *(S)*-**1** と *(R)*-**1** のほぼ等量混合物に異性化することが報告されている¹⁾。本研究ではトロパ酸エステルの加水分解を「キラル触媒存在下でエナンチオマーを識別しながら行う」、「塩基性条件下でのラセミ化平衡を利用して不要なエナンチオマーから所望のエナンチオマーを供給する」いわゆる動的速度論的光学分割の実現を目指した (Scheme 1)。

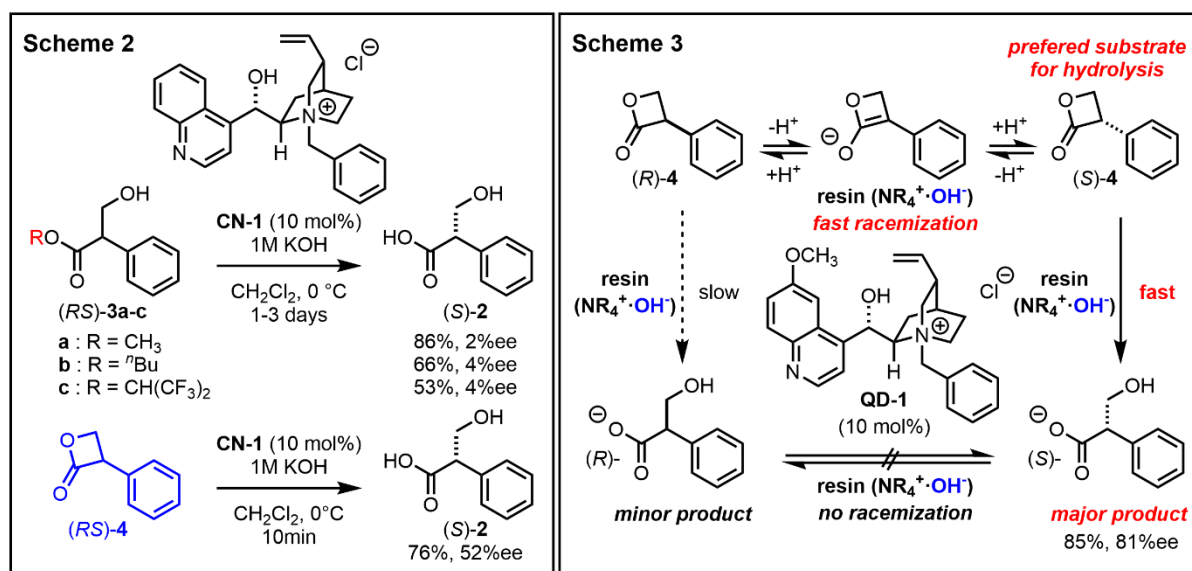
Figure 1



Scheme 1



【方法・結果】初期段階での検討では配座自由度が高いトロパ酸鎖状エステル ((*RS*)-**3a-3c**) を基質として不斉加水分解を試みたが、いずれも極めて低い不斉収率に留まったため、エステル部分の配座が環状に固定されたトロパ酸 β -ラクトン ((*RS*)-**4**) に着目した。角ひずみが大きいことに起因する不安定性により反応制御が困難になることも懸念されたが、ラセミ化に関してはむしろ鎖状エステルよりも起こりやすいと考え、(*RS*)-**4** の加水分解的な動的速度論的光学分割に挑戦した。(*RS*)-**4** を 10mol% のキラル相間移動触媒存在下、1M KOH 水溶液で加水分解すると反応はわずか 10 分で終了し、その不斉収率は 52%ee (エナンチオマー過剰率) まで向上した (Scheme 2)。相間移動触媒を用いた反応は通常、有機溶媒と水の二相系で行われるが、それでは共存する過剰の水による非選択的加水分解の可能性を排除できない。私は 1M KOH 水溶液の代わりに強塩基性陰イオン交換樹脂 (NR_4^+OH^-) を水酸化物イオンドナーとする単一非水有機溶媒中での加水分解条件を見出し、収率 85%、不斉収率 81%ee で (*S*)-**2** を得ることに成功した (Scheme 3)²⁾。本反応における条件最適化や、キラル HPLC による (*RS*)-**4** の動的速度論的光学分割の経時追跡および同位体標識を用いた反応機構解明、計算化学によるエナンチオ選択性の考察等について詳細に検討し、新たな触媒設計と反応への適応³⁾を行ったので詳細を発表する。



【研究の特色】本研究はトロパ酸 β -ラクトンの化学的性質を理解し、巧みに反応性を制御してラセミ体トロパ酸からキラルなトロパ酸を創出するという、一見無謀な命題にあえてチャレンジしてきたものである。この反応によって、従来では行えなかった合成経路で光学活性化合物の不斉合成が可能になることが期待できる。ラセミ化といえば光学純度を低下させるという負のイメージが強いが、ラセミ化しやすい化合物であるがゆえに可能であったともいえよう。さらに本手法は SDGs の観点からも、ラセミ体のキラル変換による光学活性化合物の創製・調達において有効な手段の一つに繋がると考えている。

【参考文献】

- 1) I. Kitagawa, T. Ishizu, K. Ohashi and H. Shibuya, *YakugakuZasshi*, **2000**, 120, 1017-1023.
- 2) M. Kawasaki, T. Shirai, K. Yatsuzuka, R. Shirai, *RSC Advances*, **2024**, 14, 6121-6126.
- 3) M. Kawasaki, T. Shirai, K. Yatsuzuka, R. Shirai, *Chem. Pharm. Bull.*, **2024**, 72, 913-916.