

新機能創出を目指した分子技術の構築
平成 26 年度採択研究代表者

H29 年度 実績報告書

杉野目 道紀

京都大学大学院工学研究科
教授

キラリティのスイッチングと増幅を特徴とする次世代キラル触媒システムの創製

§ 1. 研究実施体制

(1)「杉野目」グループ

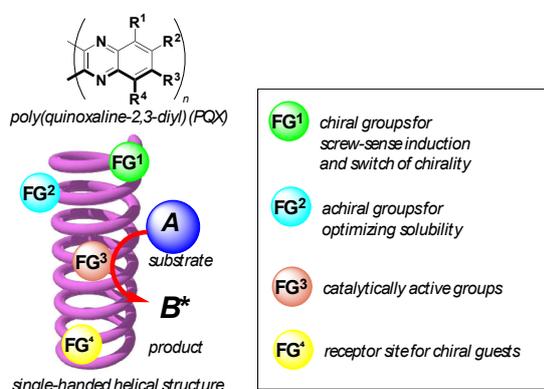
- ① 研究代表者:杉野目 道紀 (京都大学大学院工学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・高選択的不斉触媒反応の開発
 - ・不斉反転触媒システムの開発
 - ・不斉増幅触媒反応システムの開発
 - ・キラル溶媒からの不斉転写システムの開発

§ 2. 研究実施の概要

少量のキラル触媒によって分子キラリティを制御して鏡像異性体を作り分ける分子技術は触媒的不斉合成と呼ばれ、有機化学における最も重要な研究課題と認識されている。分子キラリティは分子の薬理・生理活性や、分子集合体における分子配列を決定する重要な因子である。このため、機能材料や医薬品、農薬の開発において、鏡像異性体を選択的に作りわけける方法の開発が求められている。高い立体選択性と触媒活性に加えて、再利用可能で、動的キラリティを有するキラル触媒の開発に大きな関心が集まっている。本 CREST 研究では、右巻と左巻を可逆的に切り替えることのできるらせん高分子骨格をベースにした新触媒を開発し、高分子骨格の特徴を活かした高い立体選択性、高い触媒活性、極めて少ない触媒使用量、触媒の容易な再利用、キラリティの転写や不斉増幅を可能にする、新しい不斉合成分子技術を世界に先駆けて開発する。

1. 高選択的不斉触媒反応の開発

本研究項目においては、強固かつ動的ならせん構造を形成するポリキノキサリン (PQX) を基本骨格とし、様々なアキラル触媒部位 (図中 FG³) をペンダントとして取り付け、不斉触媒反応におけるキラル触媒とする分子技術の開発を目指している。これまでの研究において、アキラルペンダントとして 4-アミノピリジル基、ジアリールホスフィノ基や 2,2'-



ピリジル基を導入した PQX を合成し、これらをキラル触媒とする不斉遷移金属触媒反応および不斉有機触媒反応の開発を行ってきた。本年度はさらなる構造最適化、並びに反応条件最適化を行い、PQX を触媒とする不斉触媒反応の開発を進めるとともに、1,2,3-トリアゾール等の新しいアキラルペンダントの導入に基づいた新規 PQX 誘導体の開発を行った。

2. 不斉反転触媒システムの開発

本研究項目においては、反応系中でキラリティを反転させることのできる触媒の開発を進めている。このような動的キラル触媒を用い、触媒のキラリティを切り替えながら段階的な不斉反応を行うことで、任意の立体化学を有する光学活性化合物の選択的、あるいは網羅的合成が可能になると期待される。本年度は、これまで動的不斉誘起に用いてきたキラル側鎖を有する PQX における溶媒依存性らせん反転について、溶媒中でのキラル側鎖の運動性の違いが大きな役割を果たしていることを希薄溶液中での中性子準弾性散乱を用いて検討を行った。また、ポリマー側鎖としてアキラルな置換基を有するラセミ体 PQX がキラル溶媒への溶解によって脱ラセミ化し、完全な一方向巻き PQX を与える全く新しいキラリティ転写系を確立するとともに、脱ラセミ化後の PQX 骨格を利用した不斉触媒系の確立に至った。

3. 不斉増幅触媒反応システムの開発

キラルらせん高分子骨格の特徴である **Majority-rule** 効果を利用して、低光学純度の不斉源から高光学純度のキラル生成物を得るための不斉増幅システムの実現を目指している。本年度は、極めて低いエナンチオマー過剰率を持つ原料を出発物質として用いて **PQX** を合成して不斉触媒として用いることで、**Majority-rule** 効果に基づいてエナンチオマー過剰率が向上した生成物を与えることを見出した。さらに得られた生成物を再び **PQX** 合成の原料として用いることでさらに高いエナンチオマー過剰率を有する生成物の合成が可能であり、このサイクルを繰り返すことで、極めて低いエナンチオマー過剰率 (1% ee 以下) の原料から、高いエナンチオマー過剰率 (96% ee) の生成物を得ることに成功した。

4. キラル溶媒からの不斉転写システムの開発

この研究項目は、今年度から新たに設定した。平成 28 年度中に見出したキラル溶媒による効率的らせんキラリティ誘起を利用して、新しいキラリティスイッチング／増幅システムの開発を行うことを目的としている。今年度はリモネンを溶媒として用いるアキラル **PQXphos** へのらせん誘起に基づき、様々な不斉触媒反応を検討した。また、天然アミノ酸誘導体からのキラリティ転写も効率よく進行することを見出した。

【代表的な原著論文】

- 1) Y. Nagata, T. Nishikawa, M. Suginome, S. Sato, M. Sugiyama, L. Porcar, A. Martel, R. Inoue, .N. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 2722-2726.
- 2) T. Yamamoto, R. Murakami, S. Komatsu, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 3867-3870.
- 3) Y. Yoshinaga, T. Yamamoto, M. Suginome, *ACS Macro Lett.*, **2017**, *6*, 705–710.