

杉野目 道紀

京都大学工学研究科
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

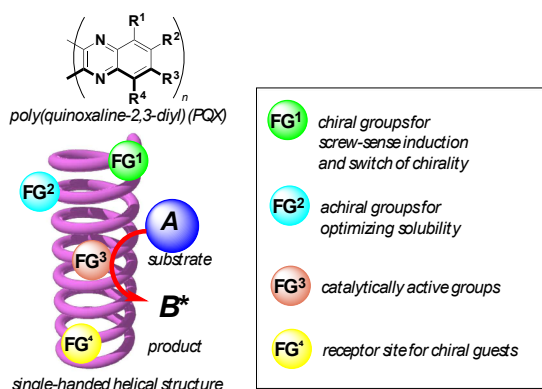
§ 1. 研究実施の概要

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。触媒的不斉合成はキラル触媒からの不斉転写により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であり、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。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'-ビ

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。本年度は安全でグリーンな溶媒であり、反



応の効率や選択性が有機溶媒中とは大きく異なることが期待される、水を溶媒として用いる不斉反応への適用を目指し、水溶性 PQX の合成とそれを触媒とする不斉触媒反応の開発を進めた。

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、カルボキシル基を末端に有する親水性アキラル側鎖を導入した PQX を新たに合成し、キラルアミン類をキラル誘起剤として用いる新たならせん誘起について検討を行った。その結果、1-フェニルエチルアミンに代表される様々なキラルアミンにより、左右らせん構造がそれぞれ極めて高い効率で誘起されることを見出した。

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におけるらせん構造誘起の特徴である 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、低光学純度のリモネンを溶媒として用いた場合の不斉増幅について検討を行った。不斉増幅の効率はポリマーの重合度を上げるに従って向上し、1000 量体においては 20% ee の(R)-リモネン中で 90% se の右巻きらせん誘起が観測され、65% ee 以上のリモネンを用いることで 99%se 以上のほぼ完全な右巻きらせん構造が得られることがわかった。63% ee のリモネンを用いて不斉鈴木-宮浦カップリングを行うと、93% ee のエナンチオ選択性で生成物が得られた。

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、H29 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含む種々のキラル溶媒について検討を加えたほか、アミノ酸誘導体をキラル源とする不斉誘起についてもその誘起能力を吟味した。

代表的な原著論文

1. Y. Nagata, T. Nishikawa, M. Suginome, *Chem. Commun* **2018**, **54**, 6867-6870.
2. Y. Nagata, T. Nishikawa, K. Terao, H. Hasegawa, M. Suginome, *J. Polym. Sci, Part A: Polym. Chem.*, **2019**, **57**, 260-263.
3. P. Zhang, T. Yamamoto, M. Suginome, *ChemCatChem.*, **2019**, **11**, 424-429.

§ 2. 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