

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間	：2020年度～2024年度
課題番号	：20H05674
研究課題名	：動的不斉転写に基づく高度な不斉増幅を可能にする動的キラル高分子触媒の開発
研究代表者氏名（ローマ字）	：杉野目 道紀(SUGINOME Michinori)
所属研究機関・部局・職	：京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号	：60252483

研究の概要：

触媒的不斉合成における二つの不斉増幅—“弱いキラル相互作用の増幅”と“光学純度の増幅”—を実現し、様々な不斉反応に利用可能な次世代不斉合成システムの開発を目的とする。微弱なキラル分子相互作用のエネルギー差を巨大な骨格中に集積して、鋭敏にらせん誘起されることが特徴の「動的らせん高分子」を骨格とし、その主鎖上に様々な触媒活性部位を導入したキラル高分子触媒を開発する。

研究分野：有機合成化学、高分子化学

キーワード：不斉合成、触媒設計、有機金属化学、機能性高分子、キラル高分子

1. 研究開始当初の背景

触媒的不斉合成は、少量のキラル触媒から多量のキラル生成物を産み出す点において、不斉合成における最も有効な方法論としてこの50年に渡り発展を遂げてきた。触媒的不斉合成の基本原則は「キラル触媒の一方の鏡像異性体を用いる」ことであり、両鏡像異性体のそれぞれを高い選択性で生成物として得るためには、キラル触媒の両鏡像異性体をそれぞれ不斉合成し、準備する必要がある。すなわち、これまで触媒的不斉合成で使われてきた触媒は例外なく「キラル」であり、そのキラリティは固定化され、ラセミ化が進行しないことが重要な要件とされてきた。このような従来の非動的キラリティをもつキラル触媒においては、多段階の高選択的不斉合成を経る天然キラル源からの不斉転写が必要であった。

これに対し、本研究においては「**アキラルな触媒のキラルなコンフォーマーを可逆的に発生させ、不斉反応の触媒として利用することを可能にする新しい触媒骨格を開発することを目的としている**。すなわち、キラルなコンフォーマー間に存在する平衡を制御することが重要な要件となっている。このような**動的キラリティを持つアキラル触媒**」の触媒的不斉合成での利用が実現すれば、キラル源からの不斉転写が1段階で行えることとなり、触媒の高選択的不斉合成も不要となる。

2. 研究の目的

アキラル触媒の、本来同じ自由エネルギーを有する二つの鏡像異性配座間の平衡を一方に偏らせるため、本研究では右巻きと左巻きのコンフォーマー間に平衡を持つ「**動的らせん高分子骨格**」を用いる。らせん高分子においては、らせん持続長の範囲内においてモノマーあたりの自由エネルギー差が線形的に集積されるため、**微弱な非結合性相互作用を効果的に増幅**することが可能となる。このような動的らせん高分子骨格を共通のプラットフォームとし、そこにさまざまな触媒活性部位を導入することで、多様な不斉触媒反応に利用可能な高分子触媒を自在に編み出すことができると期待される。

本研究を通じ、触媒的不斉合成において二つの不斉増幅—“**弱いキラル相互作用の増幅**”と“**光学純度の増幅**”—を実現し、様々な不斉反応に利用可能な次世代不斉合成システムを開発する。この実現のため、微弱なキラル分子相互作用の自由エネルギー差を巨大な骨格中に集積して、鋭敏にらせん誘起されることが特徴の「動的らせん高分子」を骨格とし、その主鎖上に様々な触媒活性部位を導入したキラル高分子触媒を開発する。動的な高分子の中でも、特にらせん誘起に関わる効果が高いことが本研究担当者によって実証されてきた「**ポリキノキサリン-2,3-ジイル(以下 PQX と略記)**」を用いる。テルペン類、アミノ酸誘導体、糖誘導体、発酵生成物など、安価で容易に入手可能な遍在キラル化合物を不斉源とし、「分散力(dispersion force)を含む微弱・動的キラル分子相互作用」に基づいた直接不斉転写により左右らせんキラリティの制御を行うことで「**弱いキラル相互作用の増幅**」を実現する。さらに、この動的らせん高分子骨格特有の Majority-rule 効果を利用して、光学純度(鏡像異性体比)の低い不斉源から高い光学純度の生成物を得る「**光学純度の増幅**」を実現する。この二つの不斉増幅を掛け合わせることで、低光学純度の遍在キラル化合物の添加で高光学純度の生成物が得られる**自己不斉増幅触媒反応を実現**する。

3. 研究の方法

らせん高分子をキラル触媒骨格として用いることのメリットは、動的キラル誘起の最適化(誘起ユニット構造探索)と、触媒反応の開発と最適化(触媒反応開発)をそれぞれ独立して、研究初年度から並行し

て進めることができる点にある。それぞれにおいて最適化された構造をモジュール的に組み合わせることで、目的とする高分子キラル触媒が得られる。前者は「不斉誘起チーム」、後者は「触媒反応開発チーム」が担当し、お互いの知見をフィードバック、融合しながら研究目的の実現を図る。

4. これまでの成果

- (1) アキラルらせん高分子 PQX に対し、有機溶媒中で保護天然アミノ酸、あるいは乳酸環状 2 量体を「混ぜるだけ」で、PQX のらせん方向を熱力学的に完全に制御できることを明らかにした。
- (2) 様々な触媒活性部位を導入した PQX が、新たに 4 つの不斉触媒反応の優れた触媒となることを見出した。特に、「PQXbpy/銅触媒によるエナンチオ収束的 Dumas カップリング」は PQX を触媒骨格として用いることで初めて不斉化が実現された触媒反応である。
- (3) Ac-L-Pro-OMe に代表される保護天然アミノ酸を唯一のキラル源として用いる触媒的不斉反応を実現した。この反応系においては、保護天然アミノ酸から PQX 触媒への非結合性キラル相互作用に基づいたキラリティ転写が効果的に進行し、PQX 触媒に対して一方向巻きらせん構造が高選択的に誘起されることが鍵となっている。
- (4) アミノアルコールの *N*-保護体がポロニル基をゲスト受容部位として有する PQXboh に対して効果的ならせんキラリティ誘起効果を示すことを明らかにした。
- (5) C2 対称ジホスフィン型配位子を新たに合成した。金属にキレート配位した環状構造におけるキラル配座が PQX のキラル骨格によって効果的に制御され、デヒドロアミノ酸のロジウム触媒水素化反応において 89:11 のエナンチオ選択性を得た。これによって、極めて適用範囲の広いジホスフィンキレート型配位子への展開に道が拓けた。
- (6) PQX 骨格に対する有機小分子のらせん誘起において、PQX の groove (溝) に対して有機小分子がロンドン分散力や静電相互作用などの非結合性分子間力により相互作用していることを、等温滴定熱量測定、NMR 測定、および理論計算によって明らかにした。

5. 今後の計画

- (1) らせん反転をロックして行う不斉反応の開発: 動的に誘起したキラルらせん構造を添加物の利用や化学反応等の化学的処理によって「ロック」する方法を確立する。これによって、キラル化合物を一切消費しない不斉合成が実現する。
- (2) 新規触媒活性部位のデザインと合成: これまで C1 対称型に限定されていた触媒活性部位を、C2 対称型に拡張する。特に、金属にキレート配位が可能なジホスフィン型の配位子構造を導入し、幅広い不斉反応への展開を図る。
- (3) 自己増幅不斉触媒反応の開発: 極めて低い光学純度を有するキラル源から高い光学純度の生成物を与える、自己増幅不斉触媒反応を開発する。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

- (1) Asymmetric O-to-C Aryloxycarbonyl Migration of Indolyl Carbonates Using Single-handed Dynamic Helical Polyquinoxalines Bearing 4-Aminopyridyl Groups as Chiral Nucleophilic Catalysts, Yamamoto, T.; Takahashi, T.; Murakami, R.; Ariki, N.; Suginome, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2021**, 94, 943-949. (査読あり)
- (2) Protected Amino Acids as a Nonbonding Source of Chirality in Induction of Single-Handed Screw-Sense to Helical Macromolecular Catalysts, Ikeda, S.; Takeda, R.; Fujie, T.; Ariki, N.; Nagata, Y.; Suginome, M. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 8811-8816. (査読あり)
- (3) PQXdpap: Helical Poly(quinoxaline-2,3-diyl)s Bearing 4-(Dipropylamino)pyridin-3-yl Pendants as Chirality-Switchable Nucleophilic Catalysts for the Kinetic Resolution of Secondary Alcohols, Yamamoto, T.; Murakami, R.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2021**, 23, 8711-8716. (査読あり)
- (4) Iridium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Hydroarylation of Allylic Aryl Ethers Devoid of a Directing Group on the Aryl Group, Ohmura, T.; Kusaka, S.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 13542-13545. (査読あり)
- (5) Enantioconvergent Cu-Catalyzed Intramolecular C-C Coupling at Boron-Bound C(sp³) Atoms of α -Aminoalkylboronates Using a C1-Symmetrical 2,2'-Bipyridyl Ligand Attached to a Helically Chiral Macromolecular Scaffold, Yoshinaga, Y.; Yamamoto, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 18317-18323. (査読あり)
- (6) 受賞 (杉野目道紀): 2021 Arthur C. Cope Scholar Award (アメリカ化学会)
- (7) 受賞 (杉野目道紀): 高分子学会賞 (学術) 2021 年
- (8) 受賞 (杉野目道紀): Molecular Chirality Award 2020 年

7. ホームページ等

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/suginome-lab/>