

研究成果概要

1. 研究課題

和文 動的らせん高分子触媒によるアミノ酸誘導体の自己触媒誘起反応の開拓
英文 Development of Dynamic Helical Polymer Catalysts toward Autoinductive Reactions of Chiral Amino Acid Derivatives

2. 申請者名(代表研究者)

氏名 山本 武司	ローマ字表記 Yamamoto Takeshi
所属大学・機関名 京都大学大学院	英訳表記 Kyoto University
研究科専攻名・部課名等 工学研究科 合成・生物化学専攻	英訳表記 Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering
役職名 助教	英訳表記 Assistant Professor

3. 共同研究者 (下段 英訳表記)

氏名	所属機関名・研究科等名・役職
(氏名) 杉野目 道紀	京都大学大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻
(英訳表記) Suginome Michinori	(英訳表記) Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University

4.研究目的、成果、今後の見通し

研究目的

少量のキラル触媒から多量のキラル生成物が得られる触媒的不斉合成は、反応効率の高さから盛んに研究がおこなわれている。なかでも、反応に添加したキラル化合物よりも高い光学純度で生成物が得られる触媒的不斉増幅反応には大きな関心が寄せられている。しかしながら、キラル低分子触媒においては、不斉増幅と不斉転写の機構が不可分であり、反応設計が困難なことから、効率的な不斉増幅が可能な反応系は限られている。一方、らせん高分子においては、ユニット間の相互作用によりキラル化合物の僅かな不斉の偏りを高分子全体に広がる主鎖のらせん不斉として増幅できることが知られている。らせん高分子を不斉増幅に利用し、さらに不斉増幅されたキラル高次構造を不斉反応場として利用した不斉転写ができれば、優れた触媒的不斉増幅システムとなることが期待される。

本研究では、アミノ酸保護体との非共有結合性相互作用により主鎖に完全な一方向巻きらせん不斉を誘起できるポリ(キノキサリン-2,3-ジイル) (以下PQXと称す) に着目し、側鎖に触媒部位を導入することで不斉増幅を特徴とする動的らせん高分子触媒の開発をおこなった。さらに、生成物がらせん不斉を誘起するアミノ酸保護体となる触媒系を設計

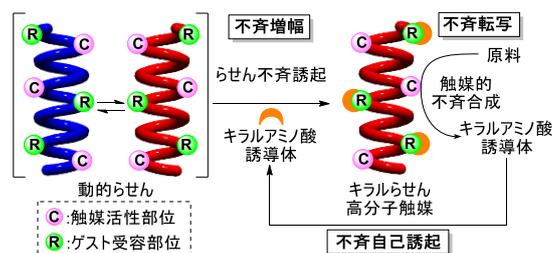


図 1. 動的らせん高分子触媒によるアミノ酸誘導体の自己触媒誘起反応

することで、生成物がよりエナンチオ選択性の高い触媒を形成する「自己触媒誘起反応」の実現に向けた研究に取り組んだ (図 1)。

研究成果

①アミノ酸保護体による PQX のらせん不斉誘起

キラル化合物との非結合相互作用によるアキラル PQX のらせん不斉誘起についてさらなる知見を得るため、アミノ酸保護体を 10 mol%含む *t*-ブチルメチルエーテル (*t*-BuOMe) 溶液中で 100 量体の PQX1 のらせん不斉誘起をおこなった (表 1)。窒素上にアセチル基を有する L-プロリンのメチルエステル (Ac-L-Pro-OMe) を用いたところ、CD スペクトル測定によりほぼ完全な左巻きらせん不斉の誘起が確認された。また、様々な L-アミノ酸保護体においても左巻きらせんが効率的に誘起された。さらに L-ロイシン保護体においては、窒素上保護基をアセチル基から *t*-ブトキシカルボニル基に変えた Boc-L-Leu-OMe を用いることで、逆の右巻きらせん不斉を誘起できることが見出された。

表 1. アミノ酸保護体による PQX のらせん不斉誘起

Protected Amino Acids	g_{abs} ($\Delta\epsilon/\epsilon$) at 366 nm ($/10^{-3}$)
Ac-L-Pro-OMe	-2.08 (M)
Ac-L-Ala-OMe	-1.80 (M)
Ac-L-Val-OMe	-2.00 (M)
Ac-L-Met-OMe	-1.85 (M)
Ac-L-Ile-OMe	-1.86 (M)
Ac-L-Leu-OMe	-1.74 (M)
Boc-L-Leu-OMe	+1.07 (P)

②動的らせん高分子求核触媒による不斉アシル転位反応

側鎖に 4-アミノピリジン部位を導入したアキラル高分子触媒 PQXmdpp に対し、アミノ酸保護体による動的らせん不斉誘起を適用することで、不斉求核触媒反応を検討した (表 2)。キラル添加剤として Ac-L-Pro-OMe を用いることで PQXmdpp に完全な左巻きのらせん不斉が誘起され、オキシインドール誘導体 1 の不斉アシル転位反応において S 体の生成物 2 が高い鏡像体比 (er) で得られた。Ac-L-Ala-OMe や Ac-L-Val-OMe、Ac-L-Leu-OMe をキラル添加剤として用いても完全な左巻きのらせん不斉が誘起され、高いエナンチオ選択性で生成物が得られた。また L-ロイシン

保護体においては、Boc-L-Leu-OMe を用いることで **PQXmdpp** に右巻きのらせん不斉が誘起され、エナンチオ選択性が逆転した *R* 体生成物を 13:87 の鏡像体比で得ることができた。

動的らせん高分子による不斉増幅効果 (Majority-Rule Effect) を触媒的不斉合成に利用するため、50% ee の Ac-L-Pro-OMe を用いて反応をおこなったところ、**PQXmdpp** にほぼ完全な左巻きらせん不斉が誘起され、92% ee の高い光学純度で生成物が得られた。キラル添加剤の光学純度をさらに低下させた場合においても、効率的にらせん不斉が誘起され、14% ee の Ac-L-Pro-OMe を用いた場合においても 83% ee で生成物が得られた。この結果から、アミノ酸保護体の鏡像体比の偏りを **PQX** 主鎖のらせん不斉として増幅することで、不斉触媒反応において高いエナンチオ選択性を発現できることが示された。

③触媒的不斉水素添加によるキラルアミノ酸合成への展開

デヒドロアミノ酸の触媒的不斉水素添加は、アミノ酸の不斉合成において最も有力な手法の一つである。この反応をらせん高分子触媒で実現するために、二座ホスフィン型の動的らせん高分子配位子の開発に取り組んだ。主鎖のらせん反転に基づいた動的かつ高エナンチオ選択的な不斉反応場を構築するために、ビスホスフィナイト構造を有する **PQXdiphos** を設計した (図 2)。まず低分子モデル配位子を合成し、調製した Rh 錯体の単結晶 X 線構造解析をおこなったところ、金属中心近傍に C_2 対称型の不斉反応場が形成されることが示された。実際に、キラルエーテル側鎖によりジクロロメタン溶媒中で完全な右巻きらせん不斉が誘起された **PQXdiphos** を用いてデヒドロアミノ酸保護体 **3** の Rh 触媒不斉水素添加をおこなったところ、83:17 の鏡像体比で Ac-L-Phe-OMe が得られた。この結果は、新たに開発した二座ホスフィン型のらせん高分子配位子が、主鎖の動的らせん不斉に基づいた不斉反応場を構築していることを示している。

今後の見通し

以上本研究では「アミノ酸保護体による **PQX** の効率的らせん不斉誘起に基づいた不斉アシル転位反応」と「キラルらせん高分子触媒によるアミノ酸保護体のエナンチオ選択的合成」を実現した。今後、デヒドロアミノ酸の触媒的不斉水素添加について更なる検討をおこなうことで「アミノ酸保護体による自己触媒誘起反応」が実現できるものと期待される。また、**PQX** 触媒は機能性部位を独立して設計できることから、様々な不斉反応に応じてらせん不斉誘起部位と触媒活性部位を開発することで、普遍的な自己触媒誘起が実現できるものと期待される。

表 2. **PQXmdpp** を用いた不斉アシル転位反応

Protected Amino Acids	Induced helicity	Yield (%)	Er (S:R)
Ac-L-Pro-OMe	<i>M</i>	92	97:3
Ac-L-Ala-OMe	<i>M</i>	97	96:4
Ac-L-Val-OMe	<i>M</i>	96	95:5
Ac-L-Leu-OMe	<i>M</i>	96	96:4
Boc-L-Leu-OMe	<i>P</i>	94	13:87
Ac-L-Pro-OMe (50% ee)	<i>M</i>	85	96:4
Ac-L-Pro-OMe (26% ee)	<i>M</i>	96	94:6
Ac-L-Pro-OMe (14% ee)	<i>M</i>	94	91:9

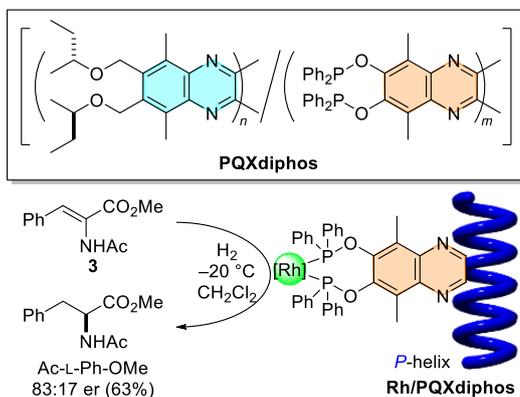


図 2. キラル **PQXdiphos** 配位子を用いた触媒的不斉水素添加