

# 次世代触媒的不斉合成を目指したキラルらせん高分子触媒の開発

京都大学工学研究科 合成・生物化学専攻 杉野目道紀

## 1. はじめに

鏡像異性体—右手体と左手体—は、アキラルな環境下では全く同じ性質を示すのに対し、キラルな環境下においては異なった分子作用を示すことがある。これを最も端的に示すのは生体内における薬物の生理活性である。生体を構成するアミノ酸、糖などは鏡像異性体の右手体または左手体の一方からなっており、生体内は究極のキラル環境と見なすことができる。このため、キラルな構造を有する薬理活性分子が生体内に取り込まれると、鏡像異性体のそれぞれは基本的に異なる振る舞いをする。鏡像異性体の一方が薬理活性をもつのにに対し、もう一方が全く活性を持たなかったり、さらには毒性を持つ場合があるのは、生体内がキラルな環境であり、薬理活性分子相互作用するレセプター部位もまたキラルであるためである。このため、医薬物質の開発研究においては右手体と左手体は別の物質として取り扱われなくてはならず、それらを選択的に合成する手法の開発が強く望まれている。

また、鏡像異性体のキラリティは、分子間相互作用の大きいいわゆる凝縮系における分子集合体形成にも大きな影響を及ぼす。結晶状態においてキラル結晶とラセミ結晶が融点や溶解性に大きな違いを示すことはよく知られている。また、液晶状態においても、同じキラル化合物の純粋なエナンチオマーとそのラセミ体は異なる液晶相を示す。鏡像異性体のキラリティは、アキラルな分子が形成する液晶相にドーパントとして作用した時にもその液晶性に大きな差異を及ぼす。さらに、円偏光に代表される物理的なキラリティの制御にも、分子キラリティの制御が不可欠である。これらに示される通り、材料科学研究においても新しいキラル物質創成と、それらを光学的に純粋な形で合成する手法の開拓が極めて重要である。

このように新しいキラル物質合成法開発の重要性がますます高まりつつある中、最も期待されているのが触媒的不斉合成のさらなる発展である。触媒的不斉合成は、化学量論量に満たない少量のキラル触媒を用いて光学活性化合物の右手体または左手体を得る触媒的変換反応であり、1960 年台後半の Rh 触媒を用いた不斉水素添加反応に関する Knowles, Noyori, Kagan らの先駆的な研究をきっかけに、この 50 年弱の間に急速な進展を遂げた。この 10 年ほどの間に、有機触媒や多機能触媒を含む新規キラル触媒を用いた不斉反応の開発が急速に進展し、90%ee を上回る高エナンチオ選択的触媒的不斉反応のバリエーションが豊富になることで触媒的不斉合成がますます実践的なものとなりつつある。今後の触媒的不斉合成の発展には、新しいキラル触媒の開発が極めて重要であることは論を俟たないが、高エナンチオ選択性の追求のみならず、不斉合成におけるブレークスルーを可能にする全く新しいコンセプトに基づいたキラル触媒の開発が強く望まれる。従来より、触媒活

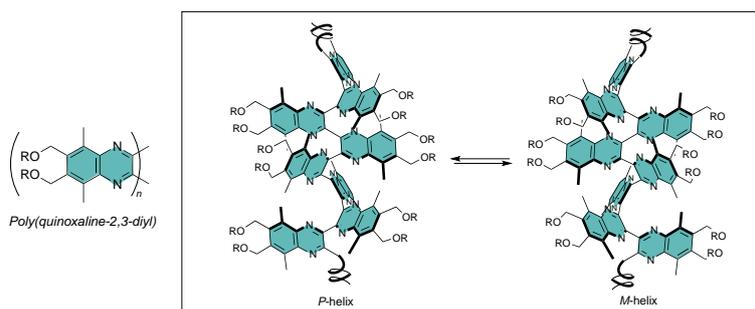
性の飛躍的向上および高回転率の達成や、触媒の回収／再利用の効率化の重要性は強く認識されてきたものの、これらを高エナンチオ選択性の実現と同等の評価基準として行われるキラル触媒開発の事例はごく限られている。ただ、これらの性能強化はあくまで従来の触媒開発の延長線上にあり、新しい分子デザインと分子技術により、従来とは全く異なる高次機能を付与したキラル触媒を創成し、「次世代不斉合成」の実現に向かうことが求められている。

次世代不斉合成を可能にする新しいキラル触媒に付与すべき分子機能として最も重要なのは「動的キラリティ」である。多くのキラル触媒は反転させることができない中心不斉、軸不斉、あるいは面不斉に基づくキラル反応場を有しており、右手体と左手体の生成物を得るためには、キラル触媒の鏡像異性体のそれぞれを用いる必要がある。キラル反応場のキラリティを自在にスイッチさせることができれば、一つのキラル触媒で両方のエナンチオマーを作り分けることが可能になる。さらに、このキラリティの動的性質を利用すれば、エナンチオ選択性の低い光学活性化化合物を用いて光学純度の高い生成物を得る、いわゆる「不斉増幅」を伴う触媒的不斉合成が可能になると期待される。この不斉増幅を突き詰めていけば、物質的な不斉源を全く用いずに不斉合成を行う「絶対不斉合成」の実践的なレベルでの達成が視野に入ってくる。

我々は、精密に組み上げられたらせん高分子構造を利用することが、高いエナンチオ選択性、高触媒活性、容易な回収／再利用、および「動的キラリティ」のすべてを満たす次世代キラル触媒の開発を可能にすると期待した。高分子をベースにしたキラル触媒の開発にはすでに大きな関心が寄せられているが、そのほとんどは高分子の不溶性に着目し、回収／再利用を効率的に行う観点から開発されたものである。このようなキラル高分子触媒においては、高い選択性を示す低分子キラル触媒をリンカー等により高分子のペンダントとして導入する分子デザインがほとんどであり、高分子主鎖の精密高次構造を不斉発現に生かしたものはほとんど知られていない。らせん高分子構造は、低分子構造と比べ極めて大きなキラル構造であり、不斉反応における優れた立体規制を可能にすると期待されるのみならず、その高高さにより、触媒安定性や活性の向上も期待できる。また、多くのらせん高分子は側鎖に光学活性側鎖を配することにより、そのらせんキラリティを制御することができることが知られている<sup>1)</sup>。特筆すべきは、外部刺激や外部環境の変化によりそのらせんキラリティが自在に反転する場合が知られていることである。我々はらせん高分子の持つこれらの特徴が次世代キラル触媒の要件に極めてよく合致したものと認識し、特徴的ならせん高分子として知られるポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)をキラル骨格とした次世代キラル触媒開発プロジェクトをスタートさせた。

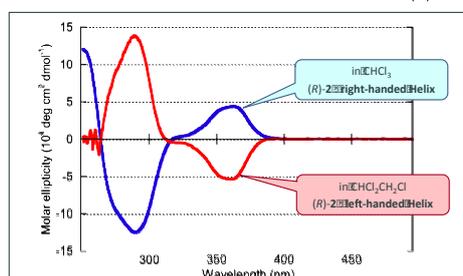
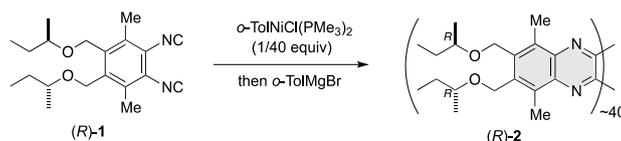
ポリ(キノキサリン-2,3-ジイル) (以下 PQX) はキノキサリン環がその 2,3 位で結合した高分子であり、キノキサリン環 5,8 位の立体反発により平面構造を取ることができず、らせん構造を取る<sup>2)</sup>。ポリキノキサリンは *o*-ジイソシアノベンゼン誘導体のリビング芳香族化重合で合成されるため、重合度や分子量分布の制御において優れているのみならず、ブロックコポリマーやランダムコポリマーの精密合成も容易である。ポリ(フェニルアセチレン) やポリイソシアナートなどのよく知られるらせん高分子と PQX の大きな違いは、一

方巻き（右または左）らせん構造形成の効率である。キラル側鎖を導入することで一方のらせん構造が過剰となることは他のらせん高分子において詳しく調べられているが、PQXは長いらせん持続長を有しており、また一つのキラルユニットあたりのらせん誘起効果が大きいいため、容易に純粋な右または左巻きらせんを形成する<sup>3)</sup>。また、溶媒効果によりそのらせんキラリティを容易にスイッチングさせることが可能であることもその大きな特徴である。キラル側鎖の構造により、クロロホルムと1,1,2-トリクロロエタン<sup>4)</sup>、THFと*t*-BuOMe<sup>5)</sup>、あるいは*n*-オクタンとシクロオクタン<sup>6)</sup>の組み合わせで完全にらせん反転することを既に見出している。本講演では、PQXをキラル骨格として有し、動的キラリティを特徴とする新しい高分子キラル触媒について紹介する。



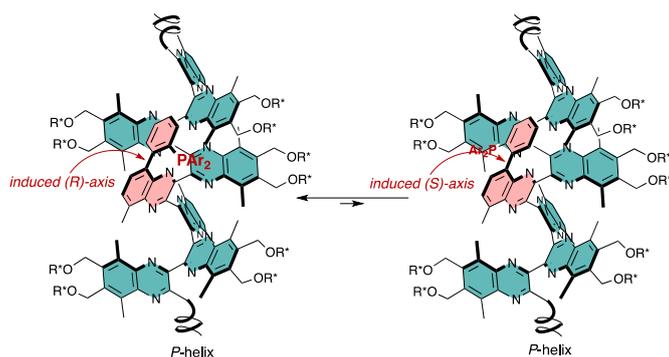
## 2. らせん高分子配位子 PQXphos の合成と構造

キノキサリン環上の6,7位の側鎖に光学活性(*R*)-2-ブトキシメチル基を有する40量体ポリキノキサリン(*R*)-**2**は、クロロホルム中においてほぼ完全な右巻きらせん構造を示した<sup>4)</sup>。下図に示した通り、(*R*)-**2**はクロロホルム中で円偏光二色性スペクトルを測定すると、右巻きらせん構造に伴ったコットン効果を示した。興味深いことに、同じポリマーは1,1,2-トリクロロエタン(1,1,2-TCE)中でそのらせん構造を速やかに反転させ、ほぼ完全な左巻きらせん構造を与えた。側鎖の構造を変えることにより、他の溶媒の組み合わせにおいても完全にらせんキラリティをスイッチングさせることが可能である<sup>3-6)</sup>。

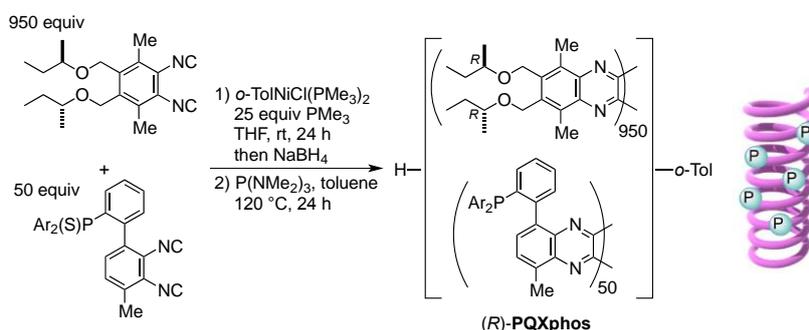


この完全ならせんキラリティ制御と、溶媒効果によるらせん反転を活かしたキラルらせん高分子配位子として、キノキサリン環の5位に2-ジフェニルホスフィノフェニル基を有する高分子 PQXphos をデザインした<sup>7)</sup>。このデザインは、反応点がらせん主鎖に近接していることが大きな特徴である。また、2-ジフェニルホスフィノフェニル基とキノキサリン環を結ぶ結合は、本質的には自由回転できるが、キラルらせん構造の影響で、一方の軸不

斉が選択的に誘起されることが期待される。

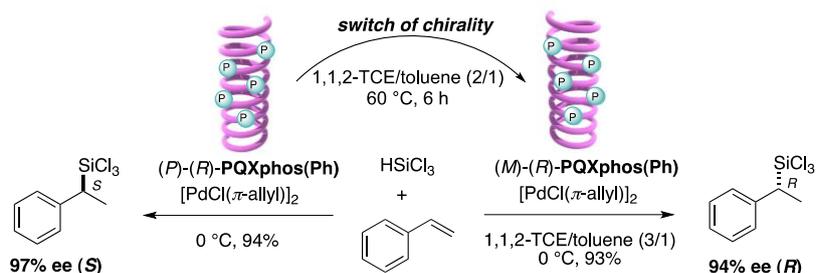


ブロック共重合で合成した比較的小さい分子量の小さいブロックオリゴマーで詳細な検討を行ったのち<sup>7)</sup>, より実践的な高分子触媒として, より高重合度でポリマー1分子中に多数の配位ユニットをランダム共重合により組み込んだ高重合度 **PQXphos** の合成を行った<sup>8)</sup>. 950当量のキラルモノマーと 50当量の配位性モノマーの共重合により, 分子量分布の狭い **PQXphos** を高収率で得た。この **PQXphos** はトルエン溶液からのメタノールによる再沈殿で単離することができ, 完全な右巻きらせん構造を有している。この高重合度 **PQXphos** も, 先に示したキラルモノマーの単独重合によって合成した 40 量体と同様にらせんキラリティ反転を行う。反転には 60°Cを必要とするものの, 1,1,2-TCE とトルエンの 2/1 混合溶媒中では完全な左巻き, クロロホルム中では完全な右巻きを示した。



### 3. らせん高分子配位子 **PQXphos** を用いたパラジウム触媒不斉ヒドロシリル化

この右巻き **(R)-PQXphos** を用いて, スチレンのヒドロシリル化を行った<sup>89)</sup>. 反応は 0.1 mol% のパラジウム触媒と, リン原子のモル当量に換算して 0.4 mol% の高分子配位子の存在下で収率良く進行し, 97% ee で *S* 体の生成物を与えた。この結果より, キラルらせん高分子配位子が高度に制御された不斉反応場を提供し, 触媒的不斉合成におけるキラル配位子として機能することが初めて示された。

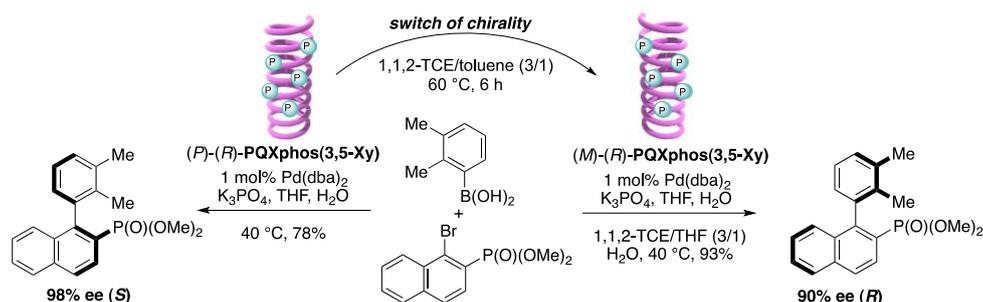


PQXphosは重合度が1000に及ぶ高重合度ポリマーであるが、トルエン、THF、クロロホルムなどの有機溶媒には依然として高い溶解性を示す。 $[\text{PdCl}(\pi\text{-allyl})_2]$ 錯体との錯形成を行った後も上記溶媒には可溶であるが、ヒドロシリル化が進行するにつれて溶液全体のゲル化が観測される。ここにヘキサンを加えると、ヒドロシリル化生成物はヘキサン中に抽出されるのに対し、触媒はフィルム状になって沈殿する。この不溶の触媒はヒドロシリル化に対する十分に高い活性とエナンチオ選択性を保持しており、パラジウム錯体を追加することなく、少なくとも8回の再利用が可能であった。エナンチオ選択性は95~98%eeに保たれ、触媒活性も全く低下しなかった。

この高分子配位子は、そのらせん構造を溶媒によって反転させることが可能である。クロロホルム中において(R)-2-ブトキシ基を側鎖に持つPQXphosは右巻きらせん構造をとるが、溶媒として1,1,2-トリクロロエタン(1,1,2-TCE)を用い60°Cで加熱すると、左巻きらせんへの反転が起こり、最終的にはほぼ完全な左巻きらせんポリマーとなる。右巻きの配位子からはS体が97%eeで生成したが、1,1,2-TCEで左巻きに反転させた配位子を用いてスチレンのヒドロシリル化を行うと、94%eeでR体の生成物が得られた(上図)。

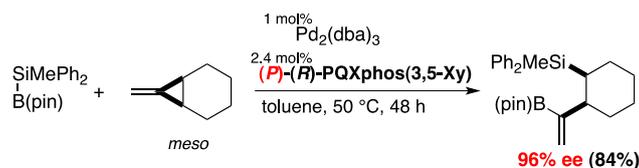
#### 4. らせん高分子配位子PQXphosを用いた不斉鈴木—宮浦カップリング

ヒドロシリル化以外にも、PQXphosが顕著な選択性を発現する不斉触媒反応を見出している。その一つが、不斉鈴木—宮浦カップリングである<sup>10</sup>。右巻き(R)-PQXphosの存在下において、Buchwaldらが初めての不斉鈴木—宮浦カップリングとして報告<sup>11</sup>した従来の値を大きく凌ぐ選択性で、1-ブロモ-2-ナフチルリン酸エステルと2-メチル置換フェニルボロン酸のカップリングが進行し、S体のビアリール誘導体を与えた。この反応においても溶媒によるらせん反転で生成する左巻き(R)-PQXphosを用いると、R体のカップリング生成物が高いエナンチオ選択性で得られた。この触媒系は1-ブロモ-2-ナフトエ酸エステルの不斉鈴木—宮浦カップリングにも有効なことを最近見出している<sup>12</sup>。



#### 5. らせん高分子配位子PQXphosを用いた他のパラジウム触媒反応

上記ヒドロシリル化と鈴木—宮浦反応に加え、meso-メチレンシクロプロパンの不斉C-C結合切断シリルホウ素化<sup>13</sup>やmeso-1,4-ジエポキシ-1,4-ジヒドロナフタレンの開環アリール化反応<sup>14</sup>などの不斉非対称化反応においても、PQXphosが従来の低分子キラル配位子より顕著に高い不斉収率で生成物を与える反応系を見出している。



## 6. おわりに

ポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)の構造特性を生かした新しいキラル触媒 PQXphos を開発した。これまで、高分子主鎖のキラリティを不斉反応場構築に用いることは、極めて難しいと考えられてきた。本研究において、高分子が低分子と十分比肩し得る程度に精密合成され、キラル触媒として利用することができることを示した。高分子鎖は低分子骨格とは比べ物にならないほど大きな立体障「壁」としてふるまうことが、高選択性発現の一つの鍵であろう。最も重要なのは、良く構造制御された高分子においては、モノマーユニットあたりが稼ぐごく小さなエネルギー差を積算できることである。例えば、モノマーユニットあたりではらせんの左右によるエネルギー差は極めて小さいが、ポリマー分子中に積算されることで 10 kJ/mol を越す大きなエネルギー差となり、一方のらせんが高選択的に形成される。これは、らせん高分子の世界ではすでに *sergeants and soldiers* 効果として認められている効果であるが、らせんキラリティがどの程度の純度であるか定量的な分析がなされている系はほとんどない。通常低分子では観測し得ない溶媒依存キラリティ反転が観測できたのもこの効果によるものであり、高分子触媒は低分子触媒に勝るとも劣らない大きな可能性を秘めている。このような特徴を活かし、キラリティのスイッチングを実現することができた。らせん高分子を用いているために、キラル反応場の構築とキラリティを変換するスイッチが独立して機能していることが成功の鍵である。現在、ほかの外部刺激を用いたキラリティのスイッチングに関する検討と、新しい触媒反応への適用に向けた分子デザインを行っているところであり、本講演においても紹介する予定である。今回紹介した PQX を基本骨格とする高分子キラル触媒はその機能をモジュール化して組み込むことができるのも大きな特徴である。望む溶媒でのスイッチングのためにキラルユニットを適切に選択してキラル構造を構築できる上、PQXphos とは異なる配位ユニットや有機触媒部位を組み込むことで、他の不斉触媒反応にも容易に対応することが可能となる。また、将来的にはゲスト受容部位を導入することで、キラルゲストに応じて不斉誘起が可能な、真に動的キラリティを特徴とする触媒系の構築も可能と期待される。

### <参考文献>

- 1 (a) Nakano, T.; Okamoto, Y. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013. (b) Yashima, E.; Maeda, K.; Iida, H.; Furusho, Y.; Nagai, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102. (c) Nagata, Y.; Suginome, M. In *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis*; Itsuno, S. Ed; Wiley; 2011, pp 223.
- 2 (a) Ito, Y.; Ihara, E.; Murakami, M.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6446. (b) Ito, Y.; Ihara, E.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1992**, *31*, 1509. (c) Ito, Y.; Ohara, T.; Shima, R.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9188. (d) Ito, Y.; Miyake, T.; Hatano, S.; Shima, R.; Ohara, T.; Suginome, M. *J.*

- Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11880. (e) Suginome, M.; Collet, S.; Ito, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 351. (f) Yamada, T.; Noguchi, H.; Nagata, Y.; Suginome, M. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 898. Review: (g) Suginome, M.; Ito, Y. *Adv. Polym. Sci.* **2004**, *171*, 77.
3. Nagata, Y.; Yamada, T.; Adachi, T.; Akai, Y.; Yamamoto, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10104.
  4. Yamada, T.; Nagata, Y.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4914.
  5. Nagata, Y.; Kuroda, T.; Takagi, K.; Suginome, M. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4953.
  6. Nagata, Y.; Nishikawa, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15901.
  7. Yamamoto, T.; Suginome, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 539.
  8. Yamamoto, T.; Yamada, T.; Nagata, Y.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7899.
  9. (a) Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887. (b) Hayashi, T.; Hirate, S.; Kitayama, K.; Tsuji, H.; Torii, A.; Uozumi, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1441. (c) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354.
  - 10 (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051. (b) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723. (c) Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346. (d) Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798. (e) Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.
  - 11 Yamamoto, T.; Akai, Y.; Nagata, Y.; Suginome, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8844.
  12. Akai, Y.; Konnert, L.; Yamamoto, T.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2015**, in press.
  - 13 Akai, Y.; Yamamoto, T.; Nagata, Y.; Ohmura, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11092.
  14. Yamamoto, T.; Akai, Y.; Suginome, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12785.