

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006 年度～2008 年度
 課題番号：18550108
 研究課題名（和文）
 サレン型金属錯体を基軸とした環状モノマーの効率的精密重合触媒の設計と応用
 研究課題名（英文）
 Design and applications of efficient catalysts based on salen-metal complexes for precision polymerization of cyclic monomer
 研究代表者
 野村 信嘉（NOMURA NOBUYOSHI）
 名古屋大学・大学院生命農学研究科・助教
 研究者番号：70291408

研究成果の概要：

様々なサレン-アルミニウム錯体が、環状のエステルであるラクチドや ϵ -カプロラクトンなどを効率的に重合し、生分解性および生体適合性を有するポリラクチドおよびポリ（ ϵ -カプロラクトン）を効率的に合成することができた。こうして合成された重合体は、分子量および分子量分布を制御可能であった。さらに、この重合触媒は、ラクチドと ϵ -カプロラクトンとの共重合において、ランダム共重合を可能とすることを見出した。

また、ハーフサレン型サリチルアルドイミン配位子をアルミニウムに対して 2 当量反応させた錯体 L_2AlEt による ϵ -カプロラクトンの重合機構を解明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,000,000	480,000	3,480,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：重合触媒・生分解性高分子・ポリ乳酸・ポリ（ ϵ -カプロラクトン）・立体選択性・ランダム共重合・精密制御・開環重合

1. 研究開始当初の背景

サレン化合物は、金属配位子として有機合成で多く利用され、また不斉補助基を導入した不斉触媒の研究も盛んである。当初、 ϵ -カプロラクトンの重合にサレン触媒を用いた報告は 3 例あったものの、重合の進行には加熱を必要とし、分子量や分子量分布を制御できるリビング重合触媒（開始剤）は報告されていなかった。また、バックボーンにメチレン鎖を 1 つ多く含むホモログ、いわゆるホモ

サレン配位子を用いた研究例はなかった。申請者はそれまでにラセミラクチドの高立体選択的重合反応に成功しており、その知見を活かし、サレン型金属錯体を基軸とした環状モノマー、とくに ϵ -カプロラクトンの重合反応に焦点を絞り、精密制御を可能とする触媒開発の研究を進めることにした。

2. 研究の目的

ラクTONの開環重合は、一見極めて単純であるが、反応の制御という観点から考えると複雑な反応機構により成り立っている。一般的な配位-挿入機構で重合が進行する場合、**step 1**. 金属-モノマーの配位-解離、**step 2**. 金属-Y 基への C=O 結合の挿入-脱離、**step 3**. C-O 結合の開裂-形成、**step 4**. 金属-カルボニル基の配位結合解離-形成、という4ステップが平衡状態にあり、環歪みエネルギーをdriving forceとして重合が進行する。重合速度を高めるには、**step 1** の速度を高める、すなわち、金属のルイス酸性を高めることが必要であるが、この場合**step 4** の「金属-カルボニル基の配位結合解離」速度が低下してしまうため、金属のルイス酸性を最適な状態に制御することが必要である。また、金属配位子に嵩高い置換基を導入すると、当然**step 1** の「金属-モノマーの配位」速度が低下する可能性が高いが、逆に**step 4** の「金属-カルボニル基の配位結合解離」平衡を重合が進行する方向に偏らせることができ、また連鎖移動反応など、副反応を抑制して高いモノマー転化率においても分子量分布の狭いポリエステルを合成できる。金属のルイス酸性や配位子の嵩高さは、当然**step 2** および**step 3** の反応速度にも影響を与えるため、極めて緻密な配位子設計が求められる。

様々な置換基を容易に導入できるサレン型配位子を有する金属錯体は、電子的、および立体的なチューニングが可能であるため、複雑な反応機構における緻密な配位子設計が可能であり、高活性であり、効率的な精密重合を可能とするサレン型金属錯体の開発を目的とした。

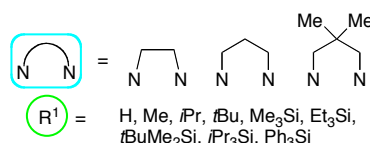
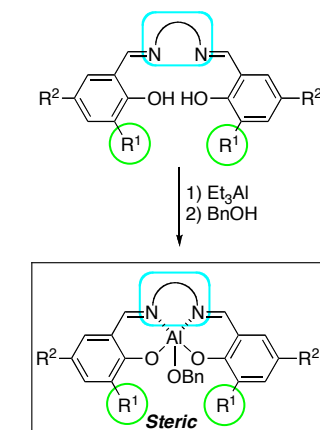
3. 研究の方法

これまでの研究成果を踏まえ、様々な置換基を有するサレン-およびホモサレン-アルミニウム錯体を調製し、ε-カプロラクTON (CL) の重合に対する置換基の立体効果について詳細に調べた。



サレン型配位子はトリエチルアルミニウム (Et_3Al) と混合加熱するだけで、定量的にサレン型アルミニウム錯体が生成することが知られている。この反応では、副生成物として化学的に安定なエタンが生成するだけであり、触媒を単離精製する必要がない。このため様々な置換基を有する錯体を容易に系中で合成して、そのまま重合に利用することができる。この方法により、最適な配位子の

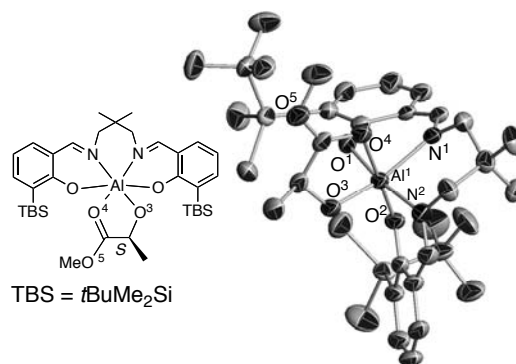
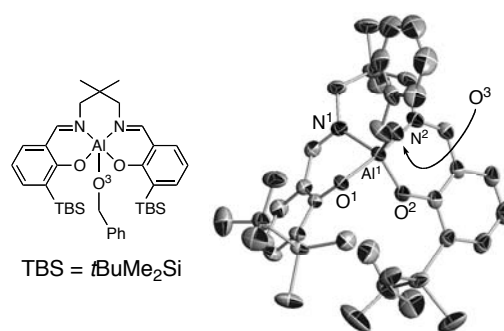
設計を行うことが容易となる。



4. 研究成果

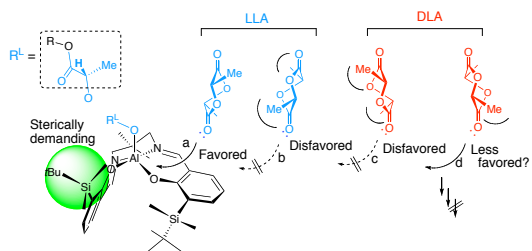
(1) サレン型アルミニウム錯体を用いたラクTON類の重合

まず、ホモサレン-アルミニウム錯体を用いた重合触媒で最も高い選択性を与えた触媒を単離し、そのX線結晶構造解析を行った。

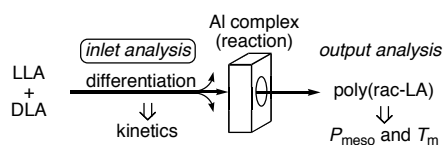


これまで、触媒の立体構造とモノマーのエンタオマー識別に関する機構の提唱は全く行われなかったが、触媒の結晶構造を基に、

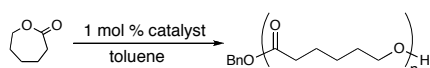
末端鎖制御によるモノマーのエナンチオマー識別が行われる下記の機構を提唱することにはじめて成功した。



従来、立体選択性の評価には、生成物であるポリマーのモノマーシーケンスを分析することにより、立体選択性を調べてきた。新たな立体選択性の分析法として、L-ラクチドの重合速度と、ラセミラクチドの重合速度の比較により立体選択性を見積もることができることを実験的に証明した。



様々な置換基およびバックボーンを検討し、CLの重合を検討したところ、ラクチドの重合と同様に、サレンバックボーンより、ホモサレンバックボーン、さらに、ジメチル置換基を有するホモサレンバックボーンが高い反応性を示した。その一方で、ラクチドの重合とは全く異なり、興味深いことに置換基R¹に嵩高い置換基を導入すると、徐々に重合活性が向上した。しかし高度に嵩高い*i*Pr₃Si基を導入すると、重合活性は低下した。



entry		R ¹	R ²	temp., °C	time, h	conv., ^b %
1 ^d		H	H	25	24	8
2		H	H	25	1	17
3		Ph	H	25	1	~1
				70	1	>99
4		<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	25	1	~1
				70	1	88
5		<i>t</i> BuMe ₂ Si	H	25	1	~1
				70	1	>99
6 ^d		H	H	25	1	55
7 ^d		Ph	H	25	1	26
8		<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	25	10 min	61
9		<i>t</i> BuMe ₂ Si	H	25	10 min	>99
10 ^f		<i>i</i> Pr ₃ Si	H	25	10 min	18
					3	>99

^a All reactions were performed under N₂.

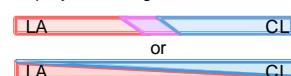
Polymerization conditions: CL, 1.99 mmol; catalyst, 0.020 mmol; toluene, 2.0 mL. ^b CL conversion. ^c The crude reaction mixtures were analyzed by ¹H NMR. ^d The crude products were analyzed by SEC (polystyrene standards in CHCl₃). ^e The reaction mixture was

heterogeneous. ^e Not measured. ^f The Al-OBn bond of the catalyst was preformed at 70 °C for 2 h before the polymerization.

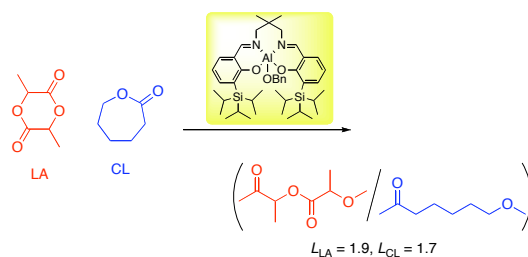
ほとんどの重合において、多分散度指数 (M_w/M_n) は 1.1 程度を示し、リビング重合的であった。

CL と LA との共重合体は、生体適合性や生分解性を有し、薬物送達メディアや神経ガイドへの応用が期待されている。ところが、共重合では LA の反応性が極めて高く、重合初期は LA が重合し、重合終期に CL が重合するため、ブロック的または LA から CL にモノマー傾斜のかかった共重合体が生成することが知られている。

Copolymer using conventional catalyst

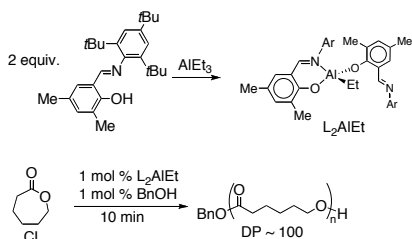


このため、分子量および分子量分布を制御した分子レベルで均一な共重合体の合成は極めて困難である。先のホモサレン触媒を用いると、嵩高い置換基により CL の重合速度が大きくなるのは対照的に、LA の重合では重合速度が小さくなることから、共重合において CL と LA との重合速度を同程度に制御できるのではないかと考えた。そこで置換基 R¹ に *t*BuMe₂Si 基を有する触媒を用いて CL:LA = 1:1 で共重合を行ったところ、重合はリビング的に進行した。生成した共重合体のラクチドモノマーおよびカプロラクトンモノマーのそれぞれの平均鎖長は、 $L_{LA} \sim L_{CL} \sim 2$ と、従来の評価方法では理想的なランダム共重合といえるものであったが、重合途中のポリマー組成を分析したところ、重合初期には LA が主成分となり、重合の進行とともに CL の濃度が高くなり、最終的に平均鎖長が 2 となった。そこで、様々な触媒の置換基や反応条件を検討した結果、*i*Pr₃Si を置換基に有するホモサレン錯体を用い、CL:LA = 1:1 で共重合を行うと、CL と LA の重合速度はほぼ同じとなり、重合途中でもそれぞれの平均鎖長 $L_{LA} = 1.9$ 、 $L_{CL} = 1.7$ と理想的なランダム共重合の平均鎖長 2 に近い値を示した。いくらか理想的なランダム共重合の平均鎖長 2 より小さいことから、完全なランダム共重合からわずかに交互共重合的であるといえる。

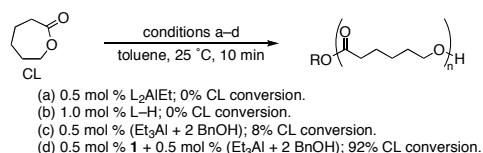


(2) サリチルアルドイミン-アルミニウム錯体によるラクトン類の重合機構

salen型配位子の二つの窒素原子を連結しているバックボーンを切り離した、いわばハーフ salen 配位子であるサリチルアルドイミン配位子をアルミニウムに対して 2 当量反応させた錯体が、CL の優れた重合触媒であることを我々は報告したが、その重合機構はまだ未解明であった。



そこで、錯体 L_2AlEt に対して 0.5、1.0、1.5、2.0 当量の BnOH を添加して 1H NMR により錯体の構造を調べた。その結果、添加した BnOH に対して 0.5 物質量の L_2AlEt が反応し、1 当量の L-H と 0.5 当量の $EtAl(OBn)_2$ が生成することが分かった。そこで、重合反応のそれぞれの役割を調べたところ、 L_2AlEt のみ (condition a)、あるいは遊離した配位子 L-H のみ (condition b) では全く重合反応は進行しなかった。これに対して別途調製した 0.5 mol % の $(BnO)_2AlEt$ のみ用いると、ゆっくり反応したのに対し (condition c)、 $(BnO)_2AlEt$ と L_2AlEt とを組み合わせることにより、重合反応が速やかに進行した (condition d)。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① N. Nomura, S. Komiyama, H. Kasugai, M. Saba, An Efficient Protocol of Iridium-Catalyzed Allylic Substitution Reaction and Its Application to Polymer Synthesis, *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 812-814 (2008), 査読有。
- ② N. Nomura, A. Taira, A. Nakase, T. Tomioka, M. Okada, Ring-Opening

polymerization of lactones by rare-earth metal triflates and by their reusable system in ionic liquids, *Tetrahedron*, **63**, 8478-8484 (2007), 査読有。

- ③ N. Nomura, R. Ishii, Y. Yamamoto, T. Kondo, Stereoselective Ring-Opening Polymerization of a Racemic Lactide by Using Achiral Salen- and Homosalen-Aluminum Complexes, *Chemistry - A European Journal*, **13**, 4433-4451 (2007), 査読有。
- ④ 野村信嘉, 鶴来交, 吉田奈央, 小宮山晋, 岡田鉦彦, 辻-Trost 反応を用いた重縮合の開発と反応経路の制御による重縮合の新展開, *有機合成化学協会誌*, **65**, 334-346 (2007), 査読有。

[学会発表] (計 11 件)

- ① 春日井 博之, 野村信嘉, 小宮山晋, Ir 触媒による二つの位置選択性を有するアリル化重縮合, 第57回高分子討論会 (2008年9月25日、大阪)
- ② 長谷川潤, 野村信嘉, 石井 亮平, 立体選択的ポリ (ラセミラクチド) 合成における立体選択性と融点, 第57回高分子討論会 (2008年9月25日、大阪)
- ③ 春日井博之, 野村信嘉, 小宮山晋, Ir 触媒によるアリル化反応における配位子効果, 第57回高分子学会年次大会 (2008年5月28日、横浜)
- ④ 野村信嘉, 小宮山晋, 佐波まり絵, 春日井博之, 森昭博, イリジウム触媒を用いた位置および立体選択的アリル化重縮合, 第56回高分子討論会 (2007年9月19日、名古屋)
- ⑤ 水野光記, 石井亮平, 野村信嘉, 近藤忠雄, Homosalen-Al 錯体によるカプロラクトンとラクチドとの共重合制御, 第56回高分子討論会 (2007年9月20日、名古屋)
- ⑥ 山川大輔, 野村信嘉, 青山卓司, 近藤忠雄, キラルなアルミニウム-salen 触媒を用いたラセミラクチドの立体選択的重合, 第56回高分子学会年次大会 (2007年5月29日、京都)
- ⑦ 水野光記, 石井亮平, 野村信嘉, 近藤忠雄, salen 型アルミニウム触媒を用いたラセミラクチドとカプロラクトンとのランダム共重合, 第56回高分子学会年次大会 (2007年5月29日、京都)
- ⑧ 野村信嘉, 小宮山晋, 佐波まり絵, 近藤忠雄, アリル化重縮合における位置および立体選択的重合法, 第 55 回高分子討論会 (2006年9月21日、富山)
- ⑨ 山川大輔, 野村信嘉, 青山卓司, 近藤忠雄, salicylaldimine-Al 錯体のラクトン重合における置換基効果, 第55回高分子討論会 (2006年9月21日、富山)
- ⑩ 山川大輔, 野村信嘉, 青山卓司, 近藤忠雄,

ラクトン重合触媒salicylaldimine-Al錯体
における単座配位子の役割，第55回高分子
学会年次大会（2006年5月24日、名古屋）

- ①小宮山晋，野村信嘉，佐波まり絵，近藤
忠雄，イリジウム触媒によるアリル化重縮
合の位置および立体選択性，第55回高
分子学会年次大会（2006年5月25日、名
古屋）

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：ラクチド・ε-カプロラクトン共重合体
の製造方法

発明者：野村信嘉，小川亮平，秋田梓，水野
光記

権利者：名古屋大学

種類：特許

番号：特願2009-79724

出願日：2009年3月27日

〔産業財産権〕

ホームページ

<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~kobunshi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 信嘉 (NOMURA NOBUYOSHI)

名古屋大学・大学院生命農学研究科・助教

研究者番号：70291408

(2) 研究分担者

山本 芳彦 (YAMAMOTO YOSHIHIKO)

東京工業大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号：60283412

(3) 連携研究者

なし