

平成 22 年 3 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19550122

研究課題名（和文） 第四級アンモニウム塩型光学活性高分子の合成と不斉反応への応用

研究課題名（英文） Synthesis of chiral quaternary ammonium polymers and their application to asymmetric reaction

研究代表者

伊津野 真一 (ITSUNO SHINICHI)

豊橋技術科学大学・工学部・教授

研究者番号：50158455

研究成果の概要（和文）：光学活性第四級アンモニウム塩構造を主鎖に含む高分子を合成し、不斉反応の高分子型有機分子触媒としての応用を検討した。環状第三級アミンであるキヌクリジン骨格と水酸基を分子内に有するシンコニジンを用いて、様々な新規光学活性高分子の合成に成功した。得られた光学活性高分子は第四級アンモニウム塩構造を主鎖に含み、不斉反応の触媒として働くことを見出した。

研究成果の概要（英文）：Although a substantial amount of work has been carried out using a side chain functionalized polymers, only a limited number of investigations have been performed to elucidate the use of main-chain functional polymers. The main-chain chiral polymer catalysts having rigid and sterically regular structure may have a better defined microenvironment at the catalytic sites and have allowed a systematic modification of their catalytic properties. We have synthesized two different types of chiral main-chain polymers containing quaternary ammonium salt structure. These chiral polymers were used as catalyst for asymmetric alkylation reaction of *N*-diphenylmethyldene glycine *tert*-butyl ester to give phenylalanine derivative in high level of enantioselectivity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：高分子合成

科研費の分科・細目：高分子化学

キーワード：光学活性高分子

1. 研究開始当初の背景

天然高分子の多くが光学活性であり、光学活性に基づく高次構造の形成とそれに伴った様々な高度な機能発現が可能になっている。

光学活性高分子の機能の一つとして我々は高分子不斉触媒への応用を中心に研究を進めており、高分子キラル反応場の設計によって低分子の不斉触媒に比べて高い活性や選

択性を実現できることを明らかにしてきた。このように**光学活性高分子の合成法開発**は不斉反応の高分子反応場としての利用をはじめ、高分子材料分野できわめて重要な課題である。しかし光学活性高分子を容易にかつ望みの構造を自在に合成する方法は開発されていない。我々は次の2つの方法でこの課題に取り組んできた。①一つは光学活性ビニルモノマーの合成と重合であり、側鎖にキラリティーを有する光学活性高分子を容易に合成できる。②もう一つはプロキラルモノマーの不斉重合で、主鎖にキラリティーを有する高分子を95%以上の光学純度で得ることに成功している。これらの方法は優れた方法であるが、問題点も指摘される。例えば①の方法では、キラルビニルモノマーの重合において主鎖の立体化学を制御することは困難である。一方、②の方法の不斉重合はこれまで成功例が少なく、100%の光学純度の高分子を得ることが困難である。光学純度の測定自体難しい場合がある。

不斉反応に関しては、有機溶媒を用いない水系不斉反応の開発がグリーンケミストリーの観点から強く望まれる。これに対応できる高分子触媒としては、両親媒性キラル高分子の開発が必須である。主鎖不斉を有し、高次構造の規制も可能なキラル両親媒性高分子はこれまでにタンパク質などを除くと報告が無い。本研究ではこの点に注目し、主鎖に規則的にキラリティーを組み込んだ両親媒性高分子として**キラル第四級アンモニウム塩型高分子**の合成法を提案する。

2. 研究の目的

本研究では、不斉合成用触媒として有望であるキラル第四級アンモニウム塩構造を主鎖に含む新規光学活性高分子の合成法の確立を目的とする。キラル第四級アンモニウム塩は高度の触媒活性が達成できるだけでなく、有害金属等を全く含まないため、環境調和型不斉触媒としても近年注目を集めている。本研究で提案した方法は、光学活性第三級ジアミンとジハライドとの反応を基盤とする第四級アンモニウム塩生成型高分子合成法である。得られた高分子は高分子不斉触媒としての機能のほかにもさまざまな用途が期待される。本研究ではこの研究の焦点を絞るため、機能としては特に高分子不斉触媒をとりあげ、不斉反応に対する最適な反応場を提供できるような第四級アンモニウム塩型高分子構造をデザインすることを目的とする。このキラル高分子は、非常に簡単に合成できる点が大きな利点であるが、その他下記に示すように多くの特筆すべき特徴を持っている。①重合触媒、開始剤が不要、②副反応がほとんどない、③合成（重合）が簡単、④キラル

ジアミン、ジハライドの種類が豊富、組み合わせの多様性、⑤対アニオンの選択の幅が広い、⑥主鎖不斉に基づく高次構造の安定化の可能性、⑦直鎖構造以外に枝分かれ、架橋、 dendrimer、ブロック、グラフト型構造も可能、⑧モノマー構造、対アニオン構造の選択により、水を含む多様な溶媒への溶解性を自在に制御、⑨親水性-疎水性バランスの微調整が容易。このように本研究で提案した「キラル第四級アンモニウム塩生成型重合」はキラルジアミンとジハライドの組み合わせを用い、モノマーを加熱するだけでよく、重合開始剤、触媒、または縮合剤など一切必要としない。金属を用いる必要も無く、重合による有害物の生成も無い理想的な環境調和型重合といえる。主鎖のアンモニウム塩の対アニオンをスルホネート、ボレート、ホスホレート等さまざまな構造に簡単に置換することもでき、光学活性高分子の性質を容易にコントロールできる。アキラルな高分子に関してはビオロゲンポリマーなどいくつかの例が報告されているが、この重合法の系統的な研究はない。また光学活性高分子の合成は知られておらず、重合法が検討されてこなかったのは驚きである。この方法により光学活性高分子をきわめて簡単に合成できるため、不斉触媒の他にも多くの応用が考えられる。例えば第四級アンモニウム塩構造はイオン液体とも共通の構造であり、高分子イオン液体と捉えることもできる。さらにアンモニウム塩構造による抗菌活性も期待でき、光学活性体であるために抗菌活性が高まることも予想される。構造の微調整が容易であることから、汎用高分子とのブレンドの可能性も広がり、幅広い材料としての応用が期待できるキラル高分子新分野を創生することになる。

3. 研究の方法

これまでにビオロゲンポリマーに見られるようなピペリジン類とジハライドによる重合については報告があるが、第四級アンモニウム塩の生成をモノマー分子間で繰り返す重合反応に関しては、詳細な検討がなされていない。そこで構造解析などの容易なアキラルジアミンとジハライドを用いてこの重合法に関する基礎的知見を整理する必要がある。アキラルなジアミンとして1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタンとジハライドに ω -ジプロモパラキシレンの重合を検討して第四級アンモニウム塩高分子合成の詳細な条件検討を行った。

次に光学活性第四級アンモニウム塩高分子を合成するために、光学活性第三級ジアミンとジハライドとの重合を検討した。当初の計画では、天然物として光学活性ジアミンの中で入手が容易な第三級ジアミンとしてスパ

ルテインに着目し、その四級化反応について検討した。残念ながらスバルテインの四級化は主に立体障害のため、極めて難しく、重合反応への展開は断念した。また、種々の不斉反応のキラルリガンドとして高活性を示す1,2-ジフェニルエチレン型ジアミンについても検討を行った。しかしながら1,2-ジフェニルエチレンについても、2つのフェニル基の嵩高さのため、両方のアミノ基を四級化することは困難であり、重合反応はほとんど進行しないことが分かった。

これらの結果を踏まえて、四級化反応が確実に進行し、不斉誘導能の優れたキラル第四級アンモニウム塩として、シンコナルカロイド類に着目した。特にシンコニジンの第四級アンモニウム塩は多くの不斉反応に用いられ、高活性を示すことが報告されているので、この構造を利用することとした。シンコニジン分子には、四級化反応を受けやすいキヌクリジン骨格を含むだけでなく、他に水酸基、二重結合などの官能基を有し、分子設計が容易である。これら官能基を利用してシンコニジン分子を二量化し、キラルジアミンとして用いた。

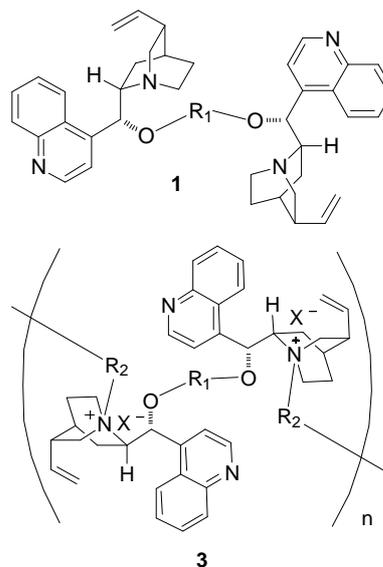
得られた光学活性第四級アンモニウム塩型高分子は、不斉アルキル化反応の触媒として使用し、その触媒活性と高分子構造について検討した。

4. 研究成果

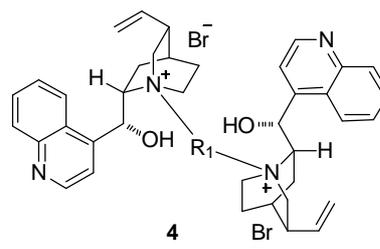
(1) 光学活性第四級アンモニウム塩型高分子を合成するにあたって、アキラル第三級ジアミンとアキラルジハライドの組み合わせによる重合反応を検討した。種々の第三級ジアミンについて重合を行ったところ、特に環状アミンである1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンを用いた場合に高分子量の高分子が得られることが分かった。例えば、 ω -ジブromoパラキシレンとの重合では、分子量数万の高分子が得られる。この重合は、ジアミンとジハライドの等モル混合溶液を加熱するだけで、触媒なども必要とせず、副生成物や脱理成分も無いため、環境負荷の極めて少ない高分子合成法である。

(2) 光学活性第四級アンモニウム塩型高分子の合成-1- 上記(1)で得られた結果をもとに、光学活性第三級ジアミンとジハライドの組み合わせによる重合反応を検討した。光学活性第三級ジアミンの構造を種々検討した結果、シンコニジン誘導体**1**がキラルモノマーとして適していることが分かった。ジハライド($X-R_2-X$, **2**)との重合で、光学活性第四級アンモニウム塩を主鎖に含む高分子**3**を合成することができた。

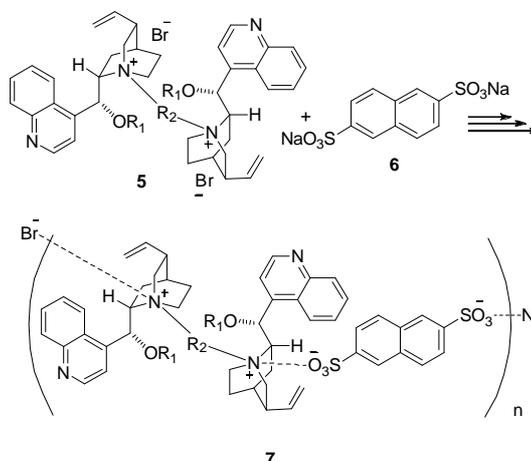
(3) 光学活性第四級アンモニウム塩型高分子の合成-2- シンコニジンとジハライドとの反応により、あらかじめ第四級アンモニウム



ム塩二量体**4**を合成できれば、**4**の水酸基を用いて、ジハライドとの反応でポリエーテルを合成することが可能である。重合法は、(2)の方法とは異なるが、結果的に**3**と同じ構造の光学活性第四級アンモニウム塩型高分子を合成することができる。この重合法についても検討したところ、収率良く光学活性高分



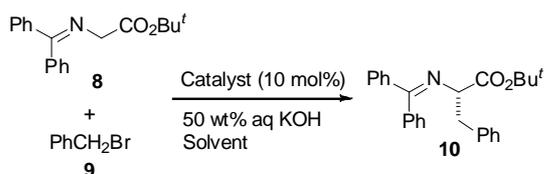
子**3**を得ることができた。
(4) 光学活性第四級アンモニウム塩型高分子の合成-3-これまでの我々の研究で、スルホン酸第四級アンモニウム塩が容易に生成し、種々の不斉反応の反応条件下で十分に安定に存在できることを見出している。これらの知見をもとに、スルホン酸ナトリウムと第四級アンモニウムはライドとの反応を重合



反応に応用し、新しい形の光学活性第四級ア

ンモニウム塩型高分子を設計した。この高分子は繰り返し単位がイオン結合で結合しているこれまでに無い高分子構造を有し、合成法も容易である。R₁, R₂ およびジスルホン酸の構造を種々変化させることが可能で、様々な構造のキラル高分子を自在に合成することができる。

(5) 光学活性第四級アンモニウム塩型高分子の不斉反応への応用 キラル第四級アンモニウム塩を触媒とする不斉反応としてグリシン誘導体の不斉アルキル化反応に着目した。C-C 結合形成反応として基本的な反応であり、光学活性アミノ酸を合成することができる。(2)~(4)で合成した光学活性第四級ア



ンモニウム塩型高分子を水-有機溶媒二相系での反応の触媒として用いたところ、反応はスムーズに進行し、高収率、高エナンチオ選択性で対応する光学活性アミノ酸を得ることに成功した。

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 17 件)

① Shinichi Itsuno, Devproshad K. Paul, M. A. Salam, and Naoki Haraguchi "Main-Chain Ionic Chiral Polymers: Synthesis of Optically Active Quaternary Ammonium Sulfonate Polymers and Their Application in Asymmetric Catalysis" *J. Am. Chem. Soc.* 査読あり **2010**, *in press*.

② Yukihiro Arakawa, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno "Novel Immobilization Method of Chiral Quaternary Ammonium Salts onto Polymer" *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読あり **2008**, *43*, 8232-8235.

[学会発表] (計 97 件)

① Shinichi Itsuno "Synthesis of Polymers Containing Chiral Quaternary Ammonium Salt Structure and Their Application to Asymmetric Catalysts in Alkylation Reaction" 2009 Taiwan-Japan Bilateral Polymer Symposium, 招待講演 Taipei, Taiwan, 2009/4/22-25

② Shinichi Itsuno. "Polymer-immobilized chiral catalyst in aqueous media: Environmentally benign synthetic method of optically active compounds (Plenary lecture)" Bangladesh Chemical Congress,

Plenary lecture, Dhaka University, Bangladesh, 2009/1/30-2/1

[図書] (計 8 件)

① 伊津野 真一 "使える！有機合成反応実践のてびき"

"高分子固定化触媒による水素移動型不斉還元反応"

"高分子固定化不斉触媒によるグリシン誘導体の不斉アルキル化反応"

"高分子固定化不斉触媒による動的速度論的分割を伴う不斉水素化反応"

化学同人 (2010)

② Shinichi Itsuno and Naoki Haraguchi. "Heterogeneous Enantioselective Catalysis Using Organic Polymeric Supports" In Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis, Ding, K.; Uozumi, Y. Eds.: Wiley-VCH, Weinheim, Chapter 3, pp. 73-129 (2008)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 光学活性 4 級アンモニウム担持ポリマーとその製造方法ならびに光学活性アミノ酸類の製造方法

発明者: 伊津野真一、久保田靖、井上勉

権利者: 豊橋技術科学大学、日本曹達株式会社

種類: 特許

番号: 特開 2009-235393

出願年月日: 2009 年 2 月 27 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.tutms.tut.ac.jp/~haraguchi/sub9.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊津野 真一 (ITSUNO SHINICHI)

豊橋技術科学大学・工学部・教授

研究者番号：50158755

(2) 研究分担者

原口 直樹 (HARAGUCHI NAOKI)

豊橋技術科学大学・工学部・助教

研究者番号：30378260

(3) 連携研究者

()

研究者番号：