

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05169

研究課題名（和文）不斉触媒機能の創出を目指した光学活性グアニジン集積体の開拓

研究課題名（英文）Development of optically active polyguanidines that function as asymmetric catalysts

研究代表者

荒川 幸弘 (ARAKAWA, Yukihiro)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部（理工学域）・准教授

研究者番号：70709203

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：キラルなジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応により様々な光学活性ポリグアニジンを合成し、それらの実用的な高分子不斉触媒としての可能性を示した。

(1) キラル第二級ジアミンとビスカルボジイミドの等モル混合および非等モル混合による反応挙動を検証し、当重付加反応の重合機構を示した。(2) アルキニル Spacer を有するビスカルボジイミドの合成法を確立し、キラル第一級ジアミンとの重付加反応を実証した。(3) 光学活性ポリグアニジンのブレンステッド塩基触媒作用を実証し、アキラルリン酸ジエステルによる非共有結合修飾を活用した高分子不斉触媒設計の開拓に展開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

キラルなジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応に関する研究は前例が無いため、本研究の成果は不斉触媒に限らず様々な機能性高分子材料の設計指針となる重合反応の開発として学術的に極めて重要である。また、当重付加反応による光学活性ポリグアニジンの合成ならびにアキラルリン酸ジエステルによるその非共有結合修飾は、容易に再利用可能な不斉ブレンステッド塩基触媒を極めて迅速かつ簡便に創製可能な実用性の高い手法であり、その端緒を拓いた本研究成果の社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：We synthesized various optically active polyguanidines by the polyaddition reaction of chiral diamines and biscarbodiimides and demonstrated their potential as practical polymeric asymmetric catalysts.

(1) We verified the behavior of equimolar and non-equimolar reactions between chiral secondary diamines and biscarbodiimides to demonstrate the mechanism of the polyaddition reaction. (2) We established a method for preparing biscarbodiimides with alkynyl spacers and demonstrated their polyaddition reaction with chiral primary diamines. (3) We demonstrated the Bronsted base catalysis of optically active polyguanidines and developed the method to design chiral polymeric catalysts by utilizing their noncovalent modification with achiral phosphoric acid diesters.

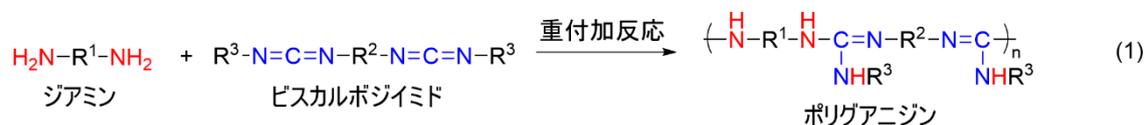
研究分野：有機合成化学

キーワード：高分子触媒 不斉触媒 グアニジン 重付加反応 不斉反応

1. 研究開始当初の背景

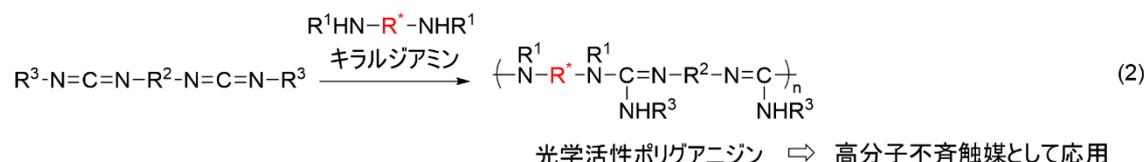
2010年以降、伊津野らは不斉触媒作用を示すキラル分子骨格を逐次重合を介して高分子主鎖に組込む手法により、シンコナルカロイドやイミダズリジノン型有機分子触媒の高分子担持法を確立している【*J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 2864 (2010)】。触媒を高分子の側鎖や末端に導入する従来法に対して、この手法に依れば比較的高い触媒担持量や均一な不斉反応場の構築、モノマー構造による高分子配座の制御が可能である。一方、グアニジン基を活性中心とする不斉触媒の報告例は少なくないが、グアニジン骨格ならびに不斉空間を構築する効率的かつ効果的な設計指針は不足しており、また高極性・高塩基性に起因する精製・再利用過程の不便さも重要な課題である【*Chem. Soc. Rev.*, **47**, 8525 (2018)】。少なくとも後者（精製・再利用過程の不便さ）の解決に向けて高分子触媒化は有力な手段であるが、当時、関連する知見は石川らによるポリスチレン側鎖への担持例に限られていた【*Mol. Divers.* **9**, 321 (2005)】。

このような背景のもと、研究代表者は、伊津野らが提唱した高分子主鎖への触媒組込み法がグアニジン型不斉触媒の新たな設計指針になり得ると考えた。具体的には、ジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応(式1)による光学活性ポリグアニジン構築を着想し、関連文献を調査したところ、当時はそもそもこの原理に基づくポリマーの合成例が半世紀前の岩倉らの報告【*J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **3**, 801 (1969)】に限られ、光学活性の付与や触媒としての応用は未開拓であった。



2. 研究の目的

本研究は、光学活性なキラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応を開拓し、グアニジン型不斉触媒としての機能発現を指向して設計した様々な光学活性グアニジン集積体（ポリグアニジン）の合成法を確立すること、また、それらの不斉触媒としての有用性・実用性を見出すことを目的として実施した(式2)。



3. 研究の方法

(1) キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応の検討と機構解明

キラルジアミンとして光学活性な(4*a**S*, 8*a**S*)-デカヒドロキノキサリン (**1a**)、ビスカルボジイミドとして1,4-フェニレンビス(1-ナフチルカルボジイミド) (**2a**)を用いて(図1)、等モル混合および非等モル混合条件下におけるこれらの重付加反応について検討した。各種分光分析法およびクロマトグラフィー法により生成物の構造や平均分子量を評価し、当重付加反応のメカニズムを考察した。

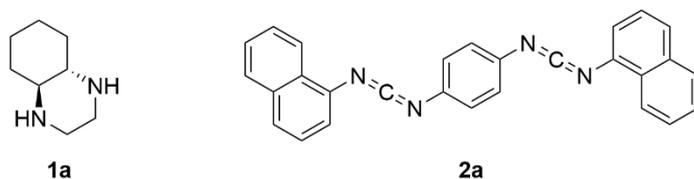


図1. キラルジアミン **1a** とビスカルボジイミド **2a** の構造

(2) 様々な光学活性グアニジン集積体の合成

嵩高い側鎖置換基、らせん構造、あるいはハイパーブランチ構造を有する光学活性ポリグアニジンを指向して新規ビス/トリスカルボジイミド **2b**、**2c**、**3**、**4** (図2)を設計し、これらの合成法を検討した。また、第一級キラルジアミンを当重合系に適用するため、当初の計画には無かったカルボジイミド基間にアルキルスペーサーを含有するビスカルボジイミド **5** (図2)の合成についても検討した。調製可能であった各種原料を用いて、構造の異なる様々な光学活性ポリグアニジンの合成と物性評価を検討した。

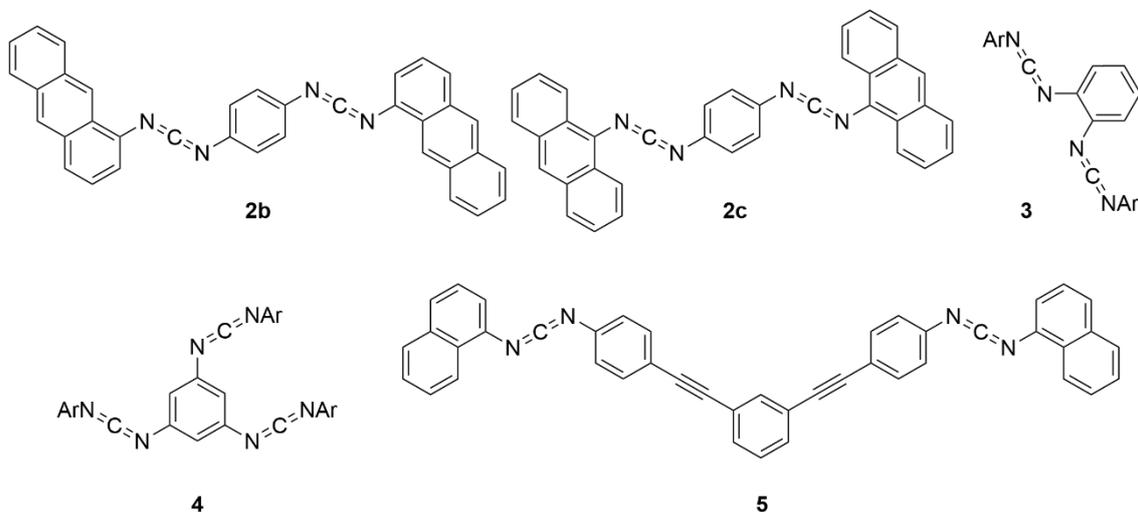
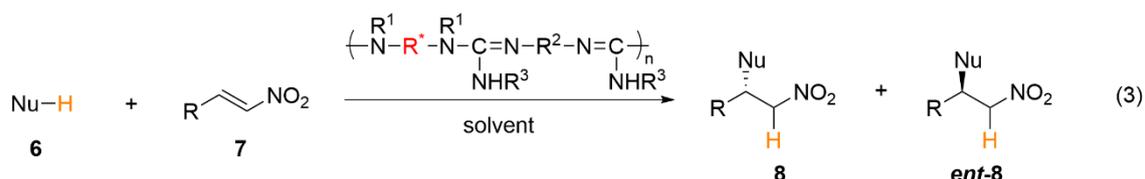


図2. ビス/トリスカルボジイミド **2b**, **2c**, **3-5** の構造

(3) 光学活性グアニジン集積体を触媒とする不斉反応の開発

合成した光学活性グアニジン集積体の不斉 Brønsted 塩基触媒作用を評価した。具体的には、プロ求核剤 (Nu-H, **6**) と β -ニトロオレフィン **7** との共役付加反応の触媒として適用し、生成する共役付加体 **8** およびその鏡像異性体 **ent-8** の収率から触媒活性を、鏡像体過剰率 (ee) から立体選択性をそれぞれ評価した (式3)。



4. 研究成果

(1) キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応の検討と機構解明

等モルの **1a** と **2a** を DMF 中、室温で混合すると、これらの重付加反応が速やか (1分以内) に進行し、重量平均分子量 (M_w) 93.5 kg/mol、多分散度 6.3 の光学活性ポリグアニジン (**1a-2a**)_n が生成することを明らかにした (図3左)。また、**1a** と **2a** の非等モル混合を段階的に繰り返す手法により合成したオリゴグアニジン **1a-2a-1a**、**1a-(2a-1a)**₃、**1a-(2a-1a)**₇ (図3右) の平均分子量、多分散度、および自己拡散係数の評価を通じて、本重合系では長い鎖同士の成長が分子間会合によって助長されることで、ポリマーが極めて迅速かつ理論値 (2.0) より大きな多分散度をもって生成することを明らかにした。この成果は、キラルジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応に関する初めての研究例として、国際誌論文で発表した (発表論文④)。

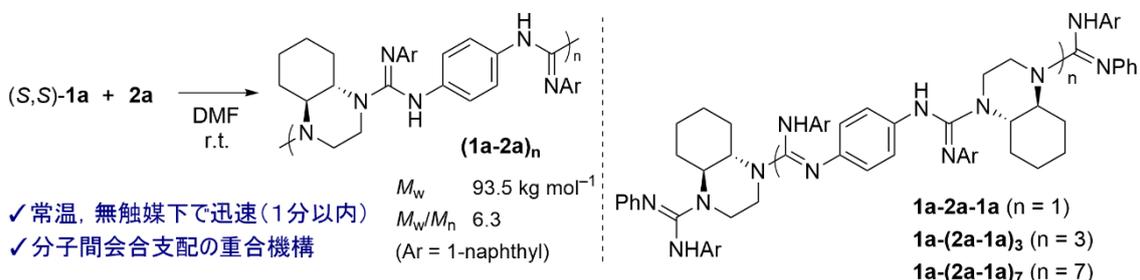


図3. **1a** と **2a** の重付加反応による (**1a-2a**)_n の合成とそのオリゴマー類縁体

(2) 様々な光学活性グアニジン集積体の合成

光学活性ポリグアニジンへの嵩高い側鎖置換基の導入を意図して設計したビスカルボジイミド **2b** および **2c** の合成法を確立した。また、ハイパーブランチ構造の構築を意図して設計したトリスカルボジイミド **4** やその類縁体の合成法も確立することができた。一方、らせん構造の誘起を意図して設計したビスカルボジイミド **3** は極めて不安定であり、合成法の確立には至らなかった。キラルジアミン **1a** と **2b**, **2c**、あるいは **4** との重付加反応はいずれも円滑に進行し、それぞれ対応する光学活性ポリグアニジン (**1a-2b**)_n、(**1a-2c**)_n、および (**1a-4**)_n が高収率で得られることを明らかにした (図4)。

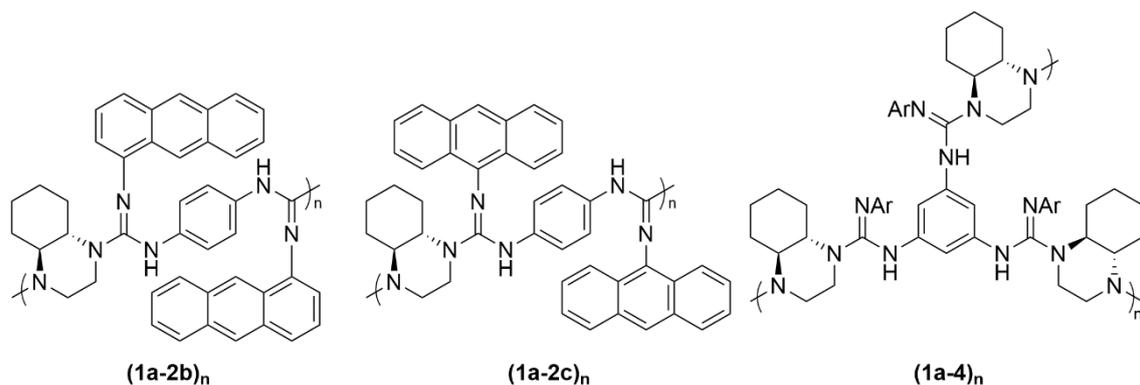
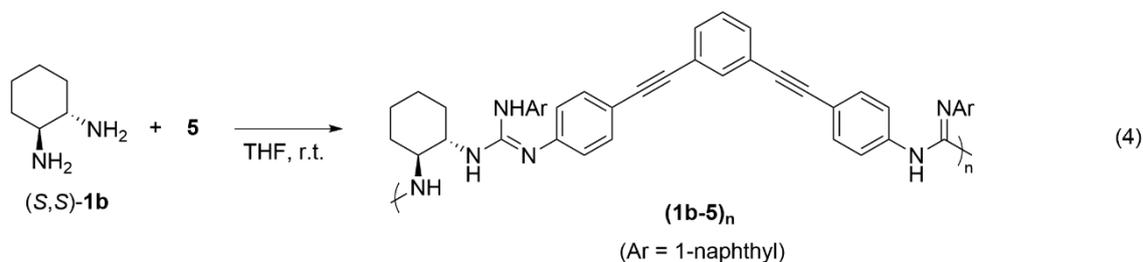


図4. 光学活性ポリグアニジン(1a-2b)_n, (1a-2c)_n, (1a-4)_nの構造

キラル第二級ジアミンである **1a** (図1) と各種ビス/トリスカルボジイミドとの重付加反応が迅速に進行したのに対して、類似の第一級ジアミンと **2a** との反応では低分子量環状オリゴマー形成が優先してしまい、目的のポリグアニジンは生成しなかった。そこで、汎用性の高いキラル第一級ジアミンを当重付加系に適用するため、アルキニルスペーサーを有するビスカルボジイミド **5** (図2) を設計し、その合成法を確立した。期待通り、**5** は **1a** だけでなく第一級ジアミン **1b** とも速やかに重付加反応を起こし、対応する光学活性ポリグアニジン(1b-5)_n を与えることを明らかにした (式4)。この成果は、キラル第一級ジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応の初めての研究例として、国際誌論文で発表した (発表論文①)。



(3) 光学活性グアニジン集積体を触媒とする不斉反応の開発

アセチルアセトン (**6a**) と *trans*-β-ニトロスチレン (**7**) との共役付加反応における光学活性ポリグアニジン(1a-2a)_n とそのオリゴマー類縁体 **1a-2a-1a**, **1a-(2a-1a)₃**, **1a-(2a-1a)₇** の触媒作用を比較した結果、これらが Brønsted 塩基触媒作用を示すことに加え、平均分子鎖長と触媒活性に正の相関関係があることを明らかにした (発表論文④)。一方、生成物の鏡像体過剰率 (ee) により評価する立体選択性については、いずれも 20~25% ee 程度であった。嵩高い側鎖置換基を有する(1a-2b)_n や(1a-2c)_n、ハイパーブランチ構造を指向した(1a-4)_n など同様に Brønsted 塩基触媒作用を示したが、立体選択性は向上しなかった。また、第一級ジアミンに由来するアル

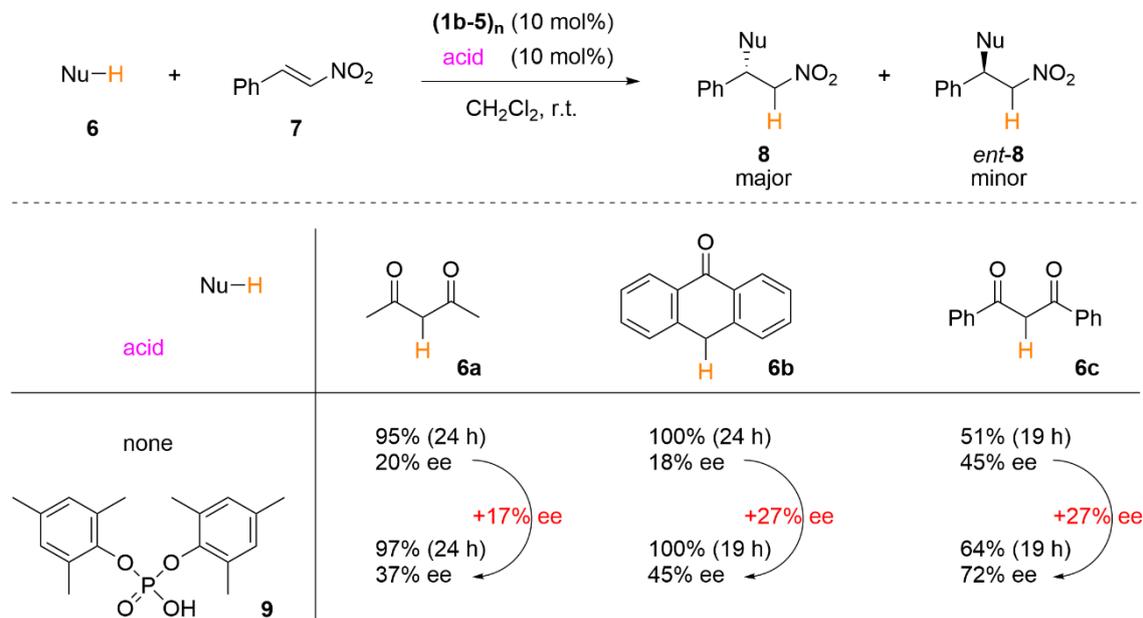


図5. リン酸ジエステル **9** による非共有結合修飾を施した(1b-5)_n の不斉 Brønsted 塩基触媒機能

キニルスパーサー含有ポリグアニジン(**1b-5**)_nは、第二級ジアミン由来の各種類縁体よりも優れた触媒活性を示したが、立体選択性は同程度であった。そこで、(**1b-5**)_nに含まれるグアニジノ基の半分をアキラルな有機酸の添加によって非共有結合修飾する手法により、立体選択性の改善を試みた。その結果、アキラルなリン酸ジエステルによる非共有結合修飾によって、(**1b-5**)_nの立体選択性が大きく向上することを見出した。具体的には、プロ求核剤を **6a**、アントロン (**6b**)、あるいは1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオン (**6c**) とする **7** の共役付加反応において、リン酸ビス(2,4,6-トリメチルフェニル) (**9**) による非共有結合修飾を施した(**1b-5**)_nは、未修飾体よりも鏡像体過剰率 (ee) の値が最大 27% ee 向上した (図5)。また、使用後の触媒は反応系に貧溶媒を加えて沈殿させた後に回収し、活性と立体選択性を損なうことなく再利用することが可能であった。この非共有結合修飾に基づく戦略は当初の計画には無かったが、光学活性ポリグアニジン触媒の高機能化に有効であることが明らかとなり、その成果を国際誌論文で発表した (発表論文①)。また、当研究成果から着想を得た低分子キラルグアニジン触媒およびポリメタクリル酸担持酸化触媒を別途開発し、それらの成果を国際誌論文で発表した (発表論文②, ③)。

(4) 主な発表論文等

[雑誌論文]

- ① Daiki Mori, Keiji Minagawa, Fumitoshi Yagishita, Miyuki Oshimura, Tomohiro Hirano, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa, “Synthesis of alkynyl spacer-containing chiral polyguanidines and their noncovalent modification for organocatalyst design”, *Mol. Catal.*, **557**, 113973 (2024)
- ② Yukihiro Arakawa, Yoshiko Sogabe, Keiji Minagawa, Miyuki Oshimura, Tomohiro Hirano, Koichi Ute, Yasushi Imada, “Immobilization of a flavin molecule onto poly(methacrylic acid)s and its application in aerobic oxidation catalysis: effect of polymer stereoregularity”, *Org. Biomol. Chem.*, **21**, 289–293 (2023)
- ③ Momoko Hara, Aya Ogawa, Keiji Minagawa, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa, “Noncovalent Modification Strategy with Achiral Phosphoric Acid Diesters for Designing a Chiral Brønsted Base Organocatalyst”, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **95**, 553–555 (2022)
- ④ Momoko Hara, Keiji Minagawa, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa, “Synthesis of Optically Active Polyguanidines by Polyaddition Reaction of Biscarbodiimides with Chiral Diamines”, *ACS Omega*, **6**, 33215–33223 (2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yukihiro Arakawa, Yoshiko Sogabe, Keiji Minagawa, Miyuki Oshimura, Tomohiro Hirano, Koichi Ute, Yasushi Imada	4. 巻 21
2. 論文標題 Immobilization of a flavin molecule onto poly(methacrylic acid)s and its application in aerobic oxidation catalysis: effect of polymer stereoregularity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 289-293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D20B01834A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Momoko Hara, Keiji Minagawa, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa	4. 巻 6
2. 論文標題 Synthesis of Optically Active Polyguanidines by Polyaddition Reaction of Biscarbodiimides with Chiral Diamines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 33215-33223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.1c05892	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Momoko Hara, Aya Ogawa, Keiji Minagawa, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa	4. 巻 95
2. 論文標題 Noncovalent Modification Strategy with Achiral Phosphoric Acid Diesters for Designing a Chiral Bronsted Base Organocatalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 553-555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Daiki Mori, Keiji Minagawa, Fumitoshi Yagishita, Miyuki Oshimura, Tomohiro Hirano, Yasushi Imada, Yukihiro Arakawa	4. 巻 557
2. 論文標題 Synthesis of alkynyl spacer-containing chiral polyguanidines and their noncovalent modification for organocatalyst design	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Molecular Catalysis	6. 最初と最後の頁 113973-113973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcat.2024.113973	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森 大騎, 南川慶二, 今田泰嗣, 荒川幸弘
2. 発表標題 アルキニルスペーサーを有するビスカルボジイミドとキラルジアミンとの重付加反応による光学活性ポリグアニジンの合成とその不斉触媒作用
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森 大騎, 南川慶二, 今田泰嗣, 荒川幸弘
2. 発表標題 アルキニルスペーサー含有ビスカルボジイミドとキラルジアミンの重付加反応による光学活性ポリグアニジンの合成とその触媒作用
3. 学会等名 第37回中国四国地区高分子若手研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森 大騎, 原 桃子, 南川慶二, 今田泰嗣, 荒川幸弘
2. 発表標題 アルキニルスペーサーを有する新規ビスカルボジイミドの合成とキラルジアミンとの重付加反応
3. 学会等名 2022年日本化学会中国四国支部 広島大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒川幸弘, 森 大騎, 原 桃子, 南川慶二, 今田泰嗣
2. 発表標題 キラルなジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応による光学活性ポリグアニジンの合成とその触媒作用
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中田莉沙, 原桃子, 南川慶二, 今田泰嗣, 荒川幸弘
2. 発表標題 キラルなジアミンとビスカルボジイミドの重付加反応による光学活性ポリグアニジンの合成とその触媒作用
3. 学会等名 第36回中国四国地区高分子若手研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒川幸弘, 小川彩, 原桃子, 南川慶二, 今田泰嗣
2. 発表標題 非共有結合性相互作用による構造修飾と高分子担持を活用したグアニジン型不斉触媒のオンデマンド設計
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森大騎, 南川慶二, 荒川幸弘
2. 発表標題 アルキニルスパーサー含有キラルポリグアニジンの合成とその非共有結合修飾による有機触媒設計
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森大騎, 南川慶二, 荒川幸弘
2. 発表標題 高分子主鎖へのグアニジン官能基の組込みとその非共有結合修飾による有機触媒設計
3. 学会等名 第72回高分子討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古下 荘治朗, 南川慶二, 荒川幸弘
2. 発表標題 Bronsted塩基触媒およびLewis塩基触媒としての両機能を有するキラル有機塩の設計
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関