

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13989

研究課題名(和文) 主鎖に軸不斉アレン構造を有する光学活性ポリマーの合成

研究課題名(英文) Synthesis of Optically Active Polymers Having Axially Chiral Allenic Units in Their Main Chains

研究代表者

小笠原 正道 (Ogasawara, Masamichi)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部(理工学域)・教授

研究者番号：70301231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では「二官能性求電子剤である3-bromo-2,4-pentadienylエステル類」と「二官能性求核剤であるビスマロン酸エステル類」をパラジウム触媒存在下で反応させることにより、主鎖に軸不斉アレン部位を有するポリマー/オリゴマーの合成を行った。キラルなパラジウム触媒を用いることにより、アレン部位の軸不斉を制御した光学活性ポリマー/オリゴマーが得られる。シロキサン部位を有する二官能性求核剤から得られたポリマー/オリゴマーをフッ化水素酸で処理すると、シロキサン部位で定量的に切断され単量体アレンを取り出せる。この単量体アレンをキラルHPLCで分析し、立体選択性を決定できた。

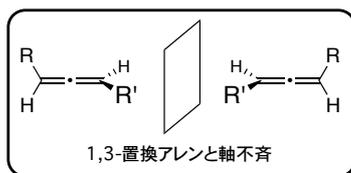
研究成果の概要(英文)：Palladium-catalyzed reaction between a bifunctional electrophile (3-bromo-2,4-pentadienyl ester) and a bifunctional nucleophile (bis-malonate) provided polymers/oligomers having axially chiral allenic units in their main chains. Using a chiral palladium catalyst, optically active polymers/oligomers based on the axially chiral allenic moieties were obtained. The optically active polymers obtained from a bifunctional nucleophile having a siloxane junction could be converted to the corresponding monomeric allene quantitatively by the hydrofluoric acid treatment. The monomeric allene thus obtained was analyzed by the chiral HPLC to determine the stereoselectivity of the asymmetric polymerization process.

研究分野：有機金属化学

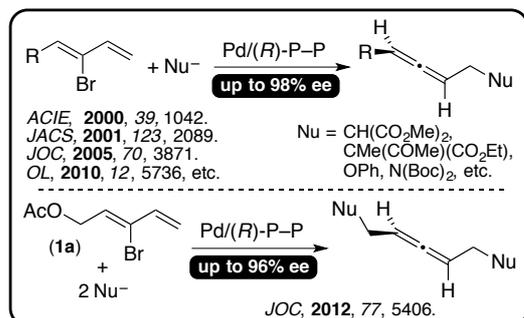
キーワード：アレン パラジウム 軸不斉 求核置換反応 均一系触媒 不斉合成 ホスフィン 配位子

1. 研究開始当初の背景

「アレン類」は二つの集積した炭素-炭素二重結合を有する化合物であり、その両末端に置換基を導入すると特有の軸性キラリティが生じる。アレン類は特徴的な剛直な直鎖状の三次元構造を有するが、その軸不斉骨格を組み込んだ高分子化合物の合成例は極めて少数である。その理由として、アレン自身が高い反応性を有していることに加え、古典的なアレン合成反応ではアレン骨格を内包する複雑な分子の構築が困難なことがある。

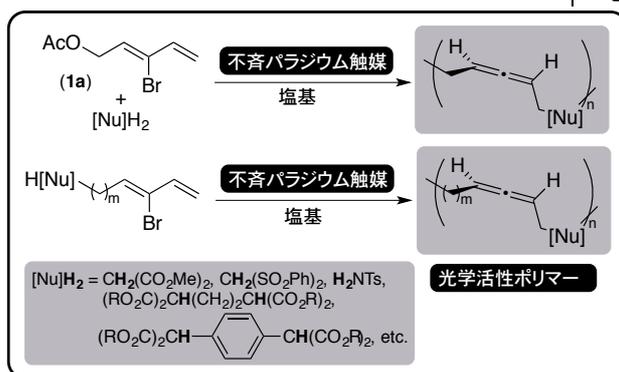


研究代表者は、2-ブロモ-1,3-ジエンを基質とするパラジウム触媒不斉反応を開発し、様々な官能基を有する軸不斉アレン類を高収率、かつ高エナンチオ選択的に合成することに成功している。同反応の基質として (acetoxymethyl) methyl 基を有するブロモジエン **1a** を用いると、「二重求核置換反応」により両末端に求核剤由来の置換基を有する C_2 -対称アレンが特異的に高収率で得られることも見出している。



2. 研究の目的

上記の **1a** を基質とする反応は、「**適当な二官能性求核剤を用いれば、アレン構造を直線的に連結できること**」を示唆している。この点を踏まえて本研究では「**ブロモジエン **1a** (および類縁体) と二官能性求核剤とのパラジウム触媒反応による重縮合反応により、**



位として有する新規高分子化合物』の合成

を目的とする。アレン含有ポリマーへのアプローチとしては、**1a** と二官能性求核剤との二成分系の重縮合以外にも、「求核剤前駆体を内包したブロモジエン」の一成分系の反応（後述）も試みる。アレン含有ポリマー合成の条件を確立した後は、「**キラルなパラジウム触媒を用いて『軸不斉アレン含有・光学活性ポリマー』の触媒的不斉合成**」も検討する。ここで得られる光学活性ポリマーには、「**アレンの軸不斉**」という先行例が皆無の不斉源が組み込まれており、その立体配座（二次構造）に関する検討もおこなう。また、「アレンに特徴的な反応性」を考慮したポリマー分子の誘導化も試みる。

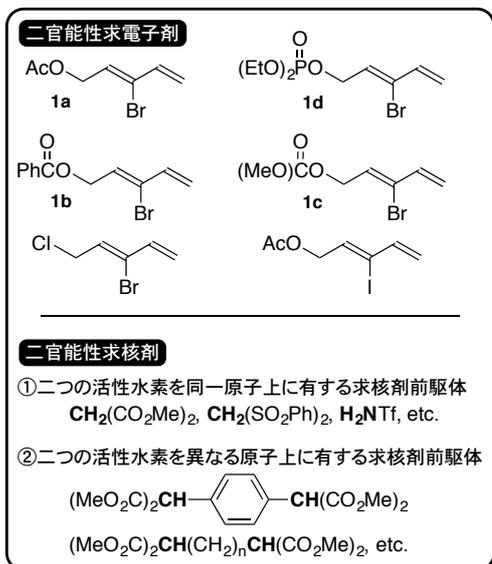
3. 研究の方法

ブロモジエン (**1a**) のパラジウム触媒反応を検討した際、活性メチレン水素を2つ持つ $\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ を求核剤前駆体として用いた場合、**1a** が完全に消費されたにもかかわらず C_2 -対称単量体アレンは低収率でしかえられず、構造未決定の樹脂状物質が副生成物として得られている。この樹脂状物質は、ここで提案する「アレン含有ポリマー分子」であると考えられる。

これら知見を基に、初年度においては「ブロモジエン (**1a**) のパラジウム触媒反応を高分子合成プロセスへと展開する」ことを試みる。構造未知の樹脂状物質の同定を進めると同時に、効率良く高分子化合物を与える反応条件の検討を行う。この段階では「軸不斉アレン部位のエナンチオ選択性」は考慮しない。アレンの $\text{C}=\text{C}=\text{C}$ 骨格中央の sp 炭素は特異な ^{13}C -NMR シグナルを与える (δ 200-230 ppm) ことが知られており、「樹脂状物質にアレン骨格が含有されているか否か」の同定には ^{13}C -NMR 測定が利用できる。

反応条件最適化のパラメーターとしては、パラジウム触媒、反応溶媒、塩基などの選択に加え、二種類のモノマー分子の濃度についても考慮する。また、モノマー分子の構造最適化についても検討を加える。「二官能性求電子剤モノマー」としては、前述の **1a** の構造をベースとして、「アリル位の脱離基（酢酸エステル、リン酸エステル、炭酸エステル、ハロゲン、etc）」および「ジエン部位のハロ脱離基」を置換した求電子剤モノマーを新たに合成し、それらの反応性を比較する。「二官能性求核剤モノマー」としては、図に示す化合物を想定する。これらの求電子剤前駆体は、大まかに二つのグループに分けられる：①二つの活性水素を同一原子上に有する化合物、②二つの活性水素を異なる原子上に有する化合物。このうち①に属する求核

剤前駆体は、一段階目の反応により「活性メチン、 $-(\text{allenyl})\text{CH}_2\text{-NuH}$ 」となった後に、二段階目の求核置換反応を起こす。すなわち、「一段階目と二段階目の反応性に大きな差がある」ことが予想される。一方、②に属する化合物の二カ所の反応点の反応性は同じである。この求核剤前駆体の反応性の差異は、アレン含有高分子化合物の分子量分布、重合度などに影響を与えることが予想される。



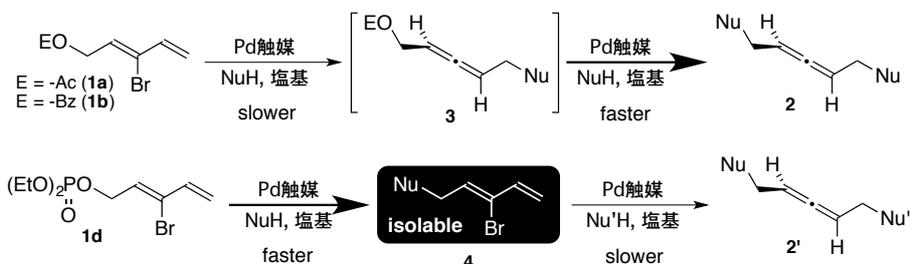
した。その結果、benzoate 1b は acetate 1a とほぼ同様の反応性を示した。carbonate 1c は室温でも容易に重合してしまい安定性に難があるため、パラジウム触媒反応に関する検討は断念した。一方、phosphate 1d はパラジウム触媒存在下で二当量のソフト求核剤と反応し C_2 -対称アレンを生じるが、1a, 1b とは異なる反応性を示すことを見出した。1a, 1b を用いたパラジウム触媒反応においてはブロモ基がカルボン酸エステル部位よりも先に反応するが、一段階目の求核置換反応よりも二段階目の置換反応の方が速いため、一置換中間体であるアレン 3 を単離することはできない。そのため、最終生成物である両末端に置換基を持つアレン 2 に導入される求核剤由来の置換基は必ず同一である。一方、1c の反応ではリン酸エステル部位が先に反応する。また一段階目の置換反応の方が二段階目の反応よりも速いため、一当量以下の求核剤を用いると一置換中間体であるブロモジエン 4 を単離することができる。こうして単離した一置換ブロモジエン 4 に別の求核剤を反応させると、「両末端に異なる求核剤由来の置換基を導入した C_1 -対称アレン 2'」を選択的に合成することが可能である。

なお、これらの一連の反応に不斉ホスフィン配位子を有するパラジウム触媒を用いると、軸不斉アレン類の触媒的不斉合成も可能である。

4. 研究成果

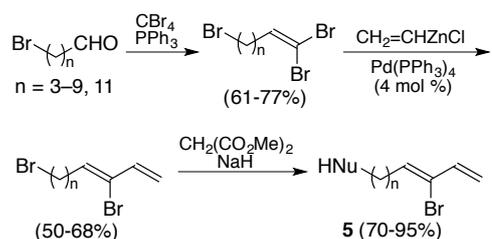
① 新規二官能性ジエン基質の合成と応用

新たな二官能性求電子剤基質として 3 種のジエン 1b-d を合成し、その反応性を検討



② (Bromoalkadienyl)malonates を基質とするパラジウム触媒反応

パラジウム触媒アレン合成反応の二つの反応試剤である「ブロモジエン」と「ソフト求核剤」を一分子中に組み込んだ二官能性基質 (bromoalkadienyl)malonates 5 を様々な鎖長で合成した ($n = 3-9, 11$)。

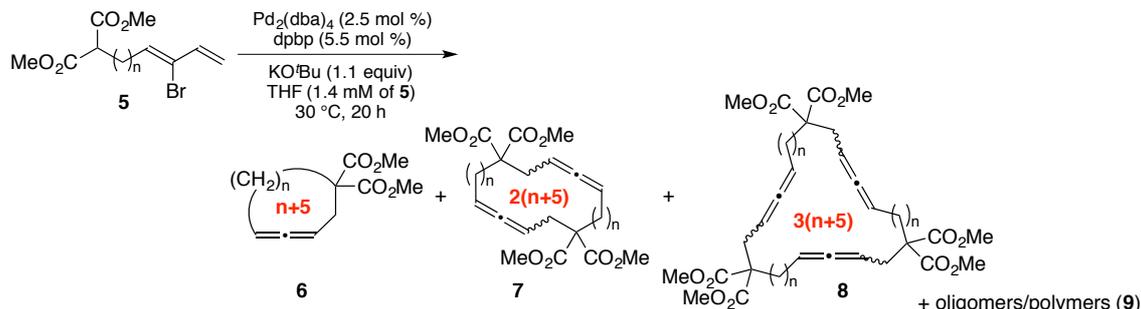


基質 5 を $\text{Pd}_2(\text{dba})_4/\text{dppb}$ を触媒として KO^tBu 存在下で反応させると、環状アレンおよび鎖状のアレン・ポリマー/オリゴマーが混合物として得られる。 $n = 3$ の場合、単量体環状アレン 5 は生じない。炭素環状アレンの場合、八員環以下では歪みが大きく不安定であることが知られており、熱力学的要因により 5 が得られない。一方、 $n \geq 4$ の場合、反応を希釈条件下 (5 の初期濃度 1.4×10^{-3} mol/L) で行うと環状アレン 6-8 の収率が上昇する。単量体環状アレン 5 は 11-52% の収率で得られる。アレンには軸不斉があるため、二量体環状アレン 6、および三量体環状アレン 7 はジアステレオマーの混合物として得られる。 $n \geq 7$ の場合、単量体環状アレン 5 が

主生成物であるが、 $n = 3-6$ の場合、二量体環状アレン **6** が主生成物である。

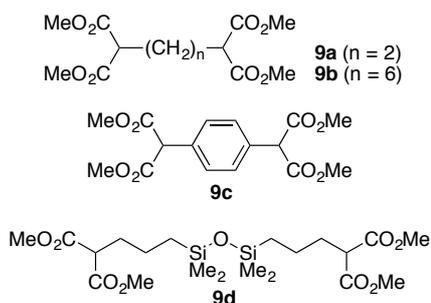
なお、高濃度条件では環状アレン **6-8** のいずれも収率が低下し、鎖状のアレン・ポリマ

ー/オリゴマーの含量が増加する。また不斉ホスフィン配位子を有するパラジウム触媒を用いることで、最高 70% ee で軸不斉環状アレンの触媒的不斉合成が達成された。



③ 二官能性ジエンと二官能性求核剤との反応によるアレン・ポリマー/オリゴマー合成

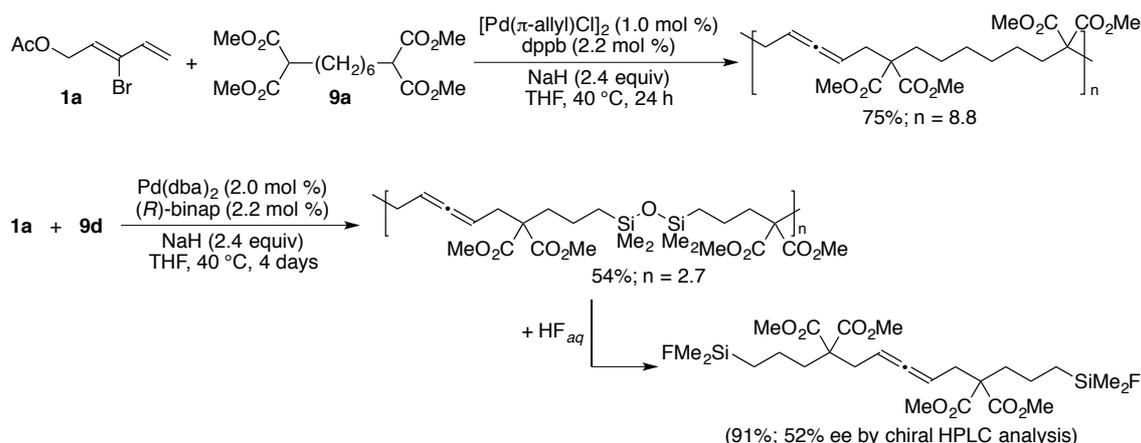
二官能性求核剤として、ビスマロン酸エステル **9a-d** を合成し、ジエン **1a** とのパラジウム触媒反応を検討した。反応条件設定は、**9b** を用いて検討を行った。



反応条件を種々検討したところ、現在まににおいて下図の条件において最大の重合度 (NMR による測定で $n = \text{ca. } 8.8$) が得られ

ている。さらなる高重合度を目指して、現在も条件検討中である。

キラルなパラジウム触媒を用いると、不斉重合が起こる。ここで生じるアレン・ポリマー/オリゴマーにおける立体選択性を決定する方法の開発をおこなった。シロキサン部位を含む求核剤 **9d** を用いて得られたポリマー/オリゴマーをフッ化水素酸で処理すると、シロキサン部位を定量的に切断し、単量体アレンを取り出せる。こうして得られた単量体アレンをキラル HPLC で分析すると、軸不斉アレン部位の光学純度を求めることができる。予備的な実験として、 $\text{Pd}(\text{dba})_2/(\text{R})\text{-binap}$ を触媒として用いて **1a** と **9d** から得られたオリゴマー ($n = \text{ca. } 2.7$) をこの方法により切断し、光学純度を求めたところ 52% ee と決定することができたことから本手法の有用性が確認された。



上図の通り、二官能性求電子剤と二官能性求核剤との組み合わせにより、パラジウム触媒反応によりアレン部位を主鎖に含むポリマー/オリゴマーが得られることを見出した。また、キラルなパラジウム触媒を用いると、アレン部位の軸不斉を制御して光学活性ポ

リマー/オリゴマーが生じる。切断可能なシロキサン部位を組み込んだ二官能性求核剤を用いることにより、不斉重合の立体選択性をキラル HPLC により決定する手法も開発した。

現在までに得られている知見では、合成さ

れたアレン・ポリマー/オリゴマーの重合度、立体選択性ともにまだまだ不十分であり、これらの数値を改善すべく現在も研究をすすめている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

- (1) Ogasawara, M.; Tseng, Y.-Y.; Uryu, M.; Ohya, N.; Chang, N.; Ishimoto, H.; Arae, S.; Takahashi, T. Kamikawa, K., "Molybdenum-Catalyzed Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral (η^5 -Phosphacyclopentadienyl) manganese(I) Complexes and Application in Asymmetric Catalysis", *Organometallics* **2017**, *36*, 4061-4069, (DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00704), 査読有.
- (2) Ogasawara, M.; Sasa, H.; Hu, H.; Amano, Y.; Nakajima, H.; Takenaga, N.; Nakajima, K.; Kita, Y.; Takahashi, T.; Dohi, T., "Atropisomeric Chiral Diiododienes (*Z,Z*)-2,3-Di(1-iodoalkylidene)tetralins: Synthesis, Enantiomeric Resolution, and Application in Asymmetric Catalysis", *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4102-4105, (DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01876), 査読有.
- (3) Ichio, H.; Murakami, H.; Chen, Y.-C.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Palladium-Catalyzed S_N2' -Cyclization of Ambivalent (Bromoalkadienyl)malonates: Preparation of Medium- to Large-Membered Endocyclic Allenes", *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7503-7511, (DOI: 10.1021/acs.joc.7b01204), 査読有.
- (4) Wang, Y.; Harada, T.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Wang, H.; Wang, S.; Ye, X.; Ogasawara, M.; Nakano, T., "Isolation and Photo Transformation of Enantiomerically Pure Iridium(III) Bis[(4,6-difluorophenyl)pyridinato- N,C^2]picolinat e", *RSC Adv.* **2017**, *7*, 29550-29553, (DOI: 10.1039/c7ra04141a), 査読有.
- (5) Toyomori, Y.; Tsuji, S.; Mitsuda, S.; Okayama, Y.; Mori, A.; Kobayashi, T.; Miyazaki, Y.; Yaita, T.; Arae, S.; Takahashi, T.; Ogasawara, M., "Bithiophene with Winding Vine-Shaped Molecular Asymmetry: Preparation, Structural Characterization, and Enantioselective Synthesis", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, *89*, 1480-1486, (DOI: 10.1246/bcsj.20160265), 査読有.
- (6) Kotani, S.; Kai, K.; Shimoda, Y.; Hu, H.; Gao, S.; Sugiura, M.; Ogasawara, M.; Nakajima, M., "Concise Asymmetric Construction of C_2 -Symmetric 1,9-Diarylnonanoids Using Hypervalent Silicon Complex: Total Synthesis of (-)-Ericanone", *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 376-379, (DOI: 10.1002/asia.201501080), 査読有.
- (7) 小笠原正道、「均一系オレフィン・メタセシス反応による面不斉遷移金属錯体のエナンチオ選択的合成法の開発と不斉触媒反応への応用」、*Bull. Jpn. Soc. Coord. Chem.* **2017**,

70, 14-21, (DOI: 10.4019/bjscc.70.14), 査読有.

(8) 小笠原正道、「モリブデン触媒不斉オレフィン・メタセシスによる面不斉遷移金属錯体の触媒的不斉合成」、*Organometallic News* **2017**, 52-57, 査読有.

(9) Ogasawara, M., "Cross-Coupling Reactions Other Than Suzuki-Miyaura Coupling", In *Science of Synthesis, Reference Library 2016/5a (N-Heterocyclic Carbenes in Catalytic Organic Synthesis 1)*; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2016**; Volume 1, pp. 141-159, 査読有.

〔学会発表〕(計15件)

(1) Ogasawara, M., "Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis", International Congress on Pure & Applied Chemistry 2017 (ICPAC 2018), Siem Reap, Cambodia, March 7-10, 2018.

(2) Ogasawara, M., "Synthesis and Catalytic Applications of Novel Atropisomeric Chiral Dienes", Pure and Applied Chemistry International Conference 2018 (PACCON 2018), Hat Yai, Thailand, February 7-9, 2018.

(3) 小笠原正道、「均一系遷移金属触媒による遷移金属錯体の不斉合成法の開発と応用」、2017年日本化学会中国四国支部徳島地区化学講演会、日本化学会中国四国支部、徳島大学理工学部(徳島県徳島市)、2017年12月11日.

(4) Ogasawara, M., "Atropisomeric Chiral Dienes in Asymmetric Catalysis", 2017 International Symposium on Chemistry Frontiers, Shanghai, China, December 2, 2017.

(5) 小笠原正道、「均一系遷移金属触媒による立体選択的分子変換反応」、第11回触媒道場、触媒学会西日本支部、サンピアシリーズ(高知県高知市)、2017年9月25-26日.

(6) 小笠原正道、「均一系遷移金属触媒による遷移金属錯体の不斉合成」、第33回若手化学者のための化学道場、有機合成化学協会中国四国支部、レーク大樹(鳥取県鳥取市)、2017年9月1-2日.

(7) Ogasawara, M., "Mo-Catalyzed Asymmetric Synthesis of *P*-Stereogenic Phosphine Derivatives by "Formal" Cross-Metathesis on Arene-Cr Complexes", International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017 (ISPAC 2017), Ho Chi Minh City, Vietnam, June 8-10, 2017.

(8) Ogasawara, M., "Design and Synthesis of Phosphine-Olefin Ligands with Planar-Chiral Metal Complex Scaffold and Application in Asymmetric Catalysis", 2017 Priestley Medalist: Symposium in honor of Tobin J. Marks, The 253rd ACS National Meeting, San Francisco, CA, USA, April 2-6, 2017.

(9) Ogasawara, M., "Total Synthesis of Axially Chiral Naturally Occurring Allenes Utilizing Palladium-Catalyzed Allene Synthesis Reaction", Pure and Applied Chemistry International Conference 2017 (PACCON 2017), Bangkok, Thailand, February 2-3, 2017.

6. 研究組織

(1)研究代表者

小笠原 正道 (OGASAWARA MASAMICHI)

徳島大学・大学院社会産業理工学研究部 (理工学域)・教授

研究者番号：7 0 3 0 1 2 3 1

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

中野 環 (NAKANO TAMAKI)

北海道大学・触媒科学研究所・教授

研究者番号：4 0 2 2 7 8 5 6