

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26870344

研究課題名(和文) 不斉アリル位置換反応を利用した新規光学活性高分子の創製とその機能化

研究課題名(英文) Synthesis of optically active polymer using asymmetric allylic substitutions and functionalization

研究代表者

神林 直哉 (Kanbayashi, Naoya)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50706752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：面不斉シクロペンタジエニル錯体を用いた不斉アリル位置換反応を不斉重合反応に応用することで、新しい不斉重合反応を設計した。いずれの重合反応、非常に高い選択性で進行し、光学活性高分子を得ることができた。また、得られた高分子は構成単位に変換可能な末端二重結合を有していることから、分子変換反応が期待される。そこで、得られた高分子に対して、閉環メタセシス反応やチオールエン反応を行うことで、主鎖変換及び側鎖修飾反応を効率的に行えることを見出した。

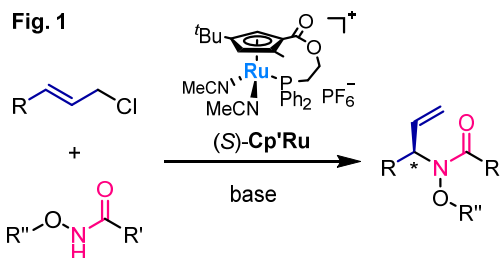
研究成果の概要(英文)：A new type of asymmetric polymerization by asymmetric allylic substitution catalyzed by planar-chiral ruthenium complexes was designed. The polymerization systems work in a highly stereoselective manner to afford optically active polymer with high selectivities. Additionally, because the resulting optically active polymers possess one reactive terminal double bond per monomer unit, they can be used for further transformation. The main chain and side chain structure was easily changed by transformation of terminal double bond using ring-closing metathesis and thiol-ene reaction to afford various type of optically active polymer.

研究分野：化学

キーワード：不斉重合 光学活性高分子 不斉アリル位置換反応 チオールエン反応 閉環メタセシス反応

### 1. 研究開始当初の背景

合成化学の発展に伴い、現在までに多種多様な高性能、高機能高分子が開発されてきた。一般的に、高分子の物性は、その一次構造並びに高次構造により大きく影響されるため、近年では、高分子自体の構造を厳密に制御し、合成する「精密重合」が注目されている。一次構造の制御に関しては研究が盛んに行われており、多くの重合法が確立されている。特に高分子の立体に関しては、チーグラ・ナッタ触媒やカミンスキー触媒などの有機金属触媒を中心に主鎖炭素の相対配置を高度に制御した高分子合成が達成されている。一方でタンパク質や核酸に見られるような生体高分子は、一次構造が正確に決められており主鎖上の不斉炭素が正確に配列制御された光学活性高分子である。また、それらは高次構造を構築することにより、生命活動を司る高度な機能発現を可能にしている。近年、光学活性高分子を人工的に合成する研究が精力的に行われている(Y. Okamoto et al., *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 349; E. Yashima et al., *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102.)。これらは、不斉触媒や光学材料、キラル認識能による光学異性体の分離カラムに広く利用されている。新しい光学活性高分子を人工的に合成することにより、生体組織には見られない、種々の機能性を持つ高分子を合成できる可能性がある。そこで、効率的な光学活性高分子の合成及び、新たな概念に基づいた反応設計による効率的な合成法が望まれる。その解決策の一つとしてアキラルなモノマーを用いる不斉重合がある。この重合法ではモノマーの選択範囲が広く、かつ合成が比較的容易なアキラルモノマーを用いることができるので近年注目を集めている。しかし、高選択的な不斉反応を連続的に進行させ、重合に結びつける必要があるため、ハードルが高く成功例はまだ少ない。一方で、研究代表者らは今までに、金属の近傍に強固な不斉環境を有する面不斉シクロペンタジエニルルテニウム(以下、Cp\*Ru と略記)錯体が高選択的な不斉アリル位置換反応の触媒として機能することを明らかにしてきた。Cp\*Ru 触媒は、カルボン酸塩や水などの反応性の低い求核剤に対して穏和な条件下で触媒活性を示すのが特徴であり、種々の炭素-炭素及び炭素-ヘテロ結合をエナンチオ選択的に形成することも明らかにしている(Fig1; N. Kanbayashi et al., *ACIE* **2013**, *52*, 4897.等)。これらの反応は、非常に高い立体選択性で進行しており、これらの反応を用いて不斉重合反応の開発、とそれに伴う新しい光学活性高分子の合成が期待される。



### 2. 研究の目的

上記の研究背景を踏まえて、この面不斉有機金属錯体を用いた新しいCp\*Ru錯体を用いた不斉重合反応の開発と一般化、更にそれを発展させ、主鎖構造及び側鎖構造を精査することにより、光学活性高分子に更なる機能性を付与した、新規光学活性高分子材料の創出を目指す精密不斉重合反応系の開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) Cp\*Ru 錯体を用いた、不斉アリル位アミド化を利用した重合反応の開発：研究代表者が以前に開発した不斉アリル位アミド化反応の高い反応性及び立体選択性に着目し、不斉アリル位アミド化反応を不斉重合反応に展開することで、不斉炭素を主鎖に持つ新規光学活性高分子の開発を行った。

(2) 不斉アリル位アルキル化反応によるジアステレオ及び、エナンチオ選択的な不斉重合反応の開発：不斉アリル位アルキル化反応においてプロキラルな求核剤を用いた場合、新しく生じる不斉炭素に加え、求核剤上の不斉炭素を制御する必要が生じる。そこで、Cp\*Ru 錯体を用いた反応系に適用することで二つの不斉点を制御する反応系を開発すると共に、それらを不斉重合反応への展開を行った。

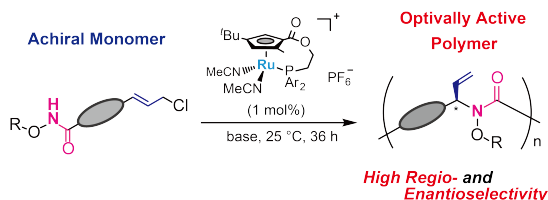
(3) 光学活性高分子の側鎖置換基の修飾及び主鎖の変換法の開発：不斉アリル位置換反応で得られる光学活性高分子は、高分子の構成単位に化学修飾が容易な末端二重結合基(ビニル基)を持っているため、更なる分子変換が期待される。(i)閉環メタセシス反応と(ii)チオールエン反応を行うことで光学活性高分子の分子変換及び置換基修飾を行った。(i)では、構成単位にジエン構造を有する高分子を上記の不斉重合反応により合成し、その後閉環メタセシス反応を行うことで、主鎖にキラルな環状構造を有する光学活性高分子を得た。また、(ii)ではチオールとオレフィンの結合形成反応であるチオールエン反応を行うことで高分子側鎖への様々な置換基の導入に成功した。

### 4. 研究成果

(1) Cp\*Ru 錯体を用いた、不斉アリル位アミド化を利用した重合反応の開発

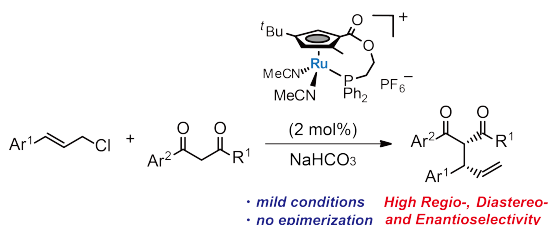
分子内に塩化アリル及び *N*-アルコキシドアミド基を有する二官能性モノマーを設計、合成し反応を行った所、重合反応が進行し高分子を得ることができた。得られた高分子は、<sup>1</sup>H-NMR 及び UV/CD 測定を行った所、本重合反応は非常に高い立体選択性で進行していることがわかった。このことから、面不斉 Cp'Ru 触媒が重合中でも効率的に不斉環境を構築していることがわかる。

-New Type of Asymmetric Polymerization-

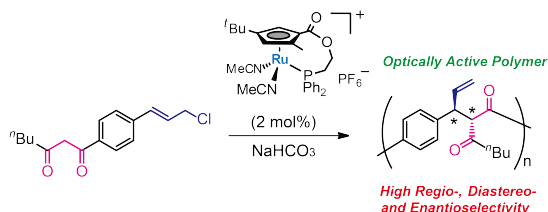


### (2) 不斉アリル位アルキル化反応によるジアステレオ及び、エナンチオ選択的な不斉重合反応の開発。

Cp'Ru 錯体を触媒とする不斉アリル位置換反応において、非対称のβ-ジケトン求核剤とする反応を検討した。本反応はあらかじめ脱プロトン化を必要としない弱塩基条件下でアリル位アルキル化反応が進行し、目的の分岐型アリル化合物を高収率、高ジアステレオ及び高エナンチオ選択的に得ることに成功した。また、条件検討の結果、塩基及び、求核剤上の置換基が高いジアステレオ選択性の発現に重要であることが分かった。



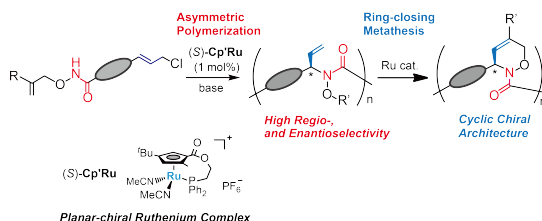
次に、これらの反応を素反応とした、不斉重合反応への展開を試みた。分子内に塩化アリル及び、β-ジケトン部位を有する二官能性モノマーを設計し、重合反応を行った所、重合反応が進行し高分子を得ることができた。得られた高分子を<sup>1</sup>H NMR、CD スペクトル及び TD-DFT による解析を行ったところ、重合反応は開発した素反応と同様に高いジアステレオ及び、エナンチオ選択的に反応が進行していることが分かった。特にジアステレオ選択性に関しては、素反応よりも高い選択性を発現していることが明らかとなった。



### (3)-(i)不斉アリル位アミド化反応と閉環メタセシス反応を組み合わせた光学活性高分子の合成

(1)で得られている光学活性高分子は、不斉点回りの単結合が比較的自由に回転できるため、比較的柔軟な構造をとっていると考えられる。過去に報告している光学活性な環状化合物の合成法を高分子反応に応用し、主鎖にキラルな環構造を持つ光学活性高分子の合成を行った。

*N* 位にオレフィン部位を持つモノマーを設計し、(1)の条件を基に重合反応を行ったところ、モノマーは定量的に消費され、構成単位に二つのオレフィン部位を持つ高分子を得ることができた。<sup>1</sup>H NMR 及び UV/CD 測定より、本重合反応は(1)の場合と同様に非常に高い立体選択性で進行していることが明らかとなった。続いて、得られた高分子の閉環メタセシス反応を行った。第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒存在下、高分子を 60 °C で 16 時間反応させると、主鎖にキラル環構造を有する目的の高分子が得られた。<sup>1</sup>H NMR の結果、オレフィン部位に由来するピークは完全に消失し、環構造に由来する新たなピークが観測されたことから、高分子反応において閉環メタセシス反応が定量的に進行していることが明らかとなった。また、SEC スペクトルにおいて、メタセシス反応後の高分子は反応前に比べ、溶出時間が遅くなっていることから、溶液構造はよりコンパクトになっていることが示唆される。これらの事より、光学活性高分子の一次構造において環構造を形成し主鎖の回転を抑制することで、高分子全体の構造に影響を与えることわかる。



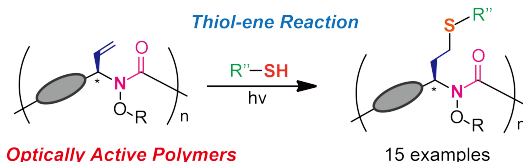
### (ii)光学活性高分子のチオールエン反応による側鎖修飾

光学活性高分子の一例であるタンパク質は、主鎖中の精密に制御された不斉炭素中心の立体配置を基に、側鎖置換基を含む分子全体が精密に制御された高次構造を形成することで特異的な機能を発現している。一方、人工系においても、光学活性高分子は新規機能性材料の開発を目指し多方面から研究が行われているが、高分子主鎖に不斉点を導入する必要があり、高分子構造の自由な設計は難しい。(1)で得られる光学活性高分子は構成単位に化学修飾可能な末端二重結合を有しており、高分子反応によって側鎖置換基を導入することが可能となれば、光学活性高分子の容易な機能化が期待される。末端二重結合の修飾反応として穏やかかつ速やかに進行する、チオールとオレフィンの結合形成反応

であるチオールエン反応に注目し、様々な側鎖置換基の導入を試みた。

種々の反応系を低分子モデル化合物で検討した結果、チオールエン反応を用いた場合に、不斉点のラセミ化反応が進行することなく二重結合への置換基修飾が可能であった。(1)で得られた光学活性高分子に対してもチオールエン反応を行ったところ、反応条件を最適化することで定量的な側鎖の導入に成功した。この方法は極性置換基、プロトン性置換基、嵩高い置換基に対しても適用可能であり、それらに応じて高分子の溶解度も大きく変化した。また、側鎖を導入したことによる立体構造形成の有無を、円二色性および紫外吸収(CD/UV)スペクトル測定によって調べた。先行研究により修飾前の高分子は非常にフレキシブルな構造である事が分かっているが、側鎖を導入することで、弱いながらも低分子モデル化合物にも見られない新たな正のコットン効果が見られた。このコットン効果は重合度が増加することによって強度が増加していたため、ポリマー構造に由来するものだと考えられる。よって、側鎖の導入によって高分子主鎖の運動性が減少していることがわかった。また、これらのコットン効果は、置換基の種類に依存することも明らかとしている。

#### Post-polymerization of Optically Active Polymer



#### 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 5 件)

Naoya Kanbayashi, Taka-aki Okamura, Kiyotaka Onitsuka "New Method for Asymmetric Polymerization: Asymmetric Allylic Substitution Catalyzed by a Planar-Chiral Ruthenium Complex" *Macromolecules*, **2014**, *47*, 4178-4185. (査読有)

Naoya Kanbayashi, Kazuki Hosoda, Masanori Kato, Koichiro Takii, Taka-aki Okamura, Kiyotaka Onitsuka "Enantio- and diastereoselective asymmetric allylic alkylation catalyzed by planar-chiral cyclopentadienyl ruthenium complex" *Chem. Commun.*, 10895-10898. (査読有)

Naoya Kanbayashi, Taka-aki Okamura, Kiyotaka Onitsuka "New Synthetic Approach for Optically Active Polymer Bearing Chiral Cyclic Architecture: Combination of Asymmetric Allylic Amidation and Ring-closing Metathesis

Reaction" *Macromolecules*, **2015**, *48*, 8437-8444. (査読有)

Naoya Kanbayashi, Arisa Yamazawa, Koichiro Takii, Taka-aki Okamura, Kiyotaka Onitsuka "Planar-chiral Cyclopentadienyl Ruthenium Catalyzed Regio- and Enantioselective Asymmetric Allylic Alkylation of Silyl Enolates under Unusually Mild Condition" *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *258*, 555-560. (査読有)

Naoya Kanbayashi, Kazuki Hosoda, Taka-aki Okamura, Sadahito Aoshima, Kiyotaka Onitsuka "Enantio- and Diastereoselective Polymerization: Asymmetric Allylic Alkylation Catalyzed by a Planar-chiral Cp Ru Complex" *Polym. Chem.*, **2016**, *7*, 3691-3699. (査読有)

[学会発表](計 10 件)

神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、不斉アリル位アミド化反応と閉環メタセシス反応を組み合わせた光学活性高分子の合成 2014 年 5 月 28 日、第 63 回高分子学会年次大会、名古屋国際会議場

神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、面不斉ルテニウム触媒に夜不斉アリル位アミド化反応と閉環メタセシス反応を組み合わせた光学活性高分子の合成、2014 年 7 月 25 日、兵庫県民会館、第 60 回高分子研究発表会(神戸)

Naoya Kanbayashi, Kazuki Hosoda, Taka-aki Okamura, Kiyotaka Onitsuka, "New Method for Asymmetric Polymerization: Asymmetric Allylic Substitution Catalyzed by Planar-Chiral Ruthenium Complex" 2014, 7, 14-18, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2014), Royton Sapporo

神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、不斉アリル位アミド化反応と閉環メタセシス反応を組み合わせた主鎖にキラル環構造を有する光学活性高分子の合成、2014 年 9 月 26 日、第 63 回高分子討論会、長崎大学

宮本蒼、神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、チオールエン反応を用いた光学活性高分子の側鎖修飾、2014 年 9 月 24 日、第 63 回高分子討論会、長崎大学

神林直哉、宮本蒼、岡村高明、鬼塚清孝、チオール・エン反応を用いた光学活性高分子への様々置換基の導入、2015 年 5 月 29 日、第 64 回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター

石堂祐規、神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、高分子変換反応による光学活性ポリアミドの合成、2016 年 3 月 25 日、日本化学会第 96 回春季年会、同支社大学京田辺キャンパス

Naoya Kanbayashi, Taka-aki Okamura, Kiyotaka Onitsuka, "New Synthetic Approach for Optically Active Polymer Bearing Chiral Cyclic Architecture: Combination of Asymmetric Allylic Amidation and Ring-closing Metathesis Reaction" 2016, 4, 22, Molecular Chirality Asia, Knowledge Capital Congress Convention Center (Osaka)

Yuki Ishido, Sou Miyamoto, Naoya Kanbayashi, Taka-aki Okamura, Kiyotaka Onitsuka, "Novel Synthetic Method for Optically Active Polyamide by Post-polymerization Modification" 2016, 4, 22, Molecular Chirality Asia, Knowledge Capital Congress Convention Center (Osaka)

石堂祐規、神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝  
不斉重合と重合後修飾による光学活性ポリ  
アミドの合成、2016年5月27日、第65回高  
分子学会年次大会、神戸国際会議場

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/onitsuka/ja/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

神林 直哉 (KANBAYASHI NAOYA)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：50706752