

養成技術者の研究・研修成果等

1．養成技術者氏名：成田 麻美子

2．養成カリキュラム名： 高度に構造制御されたキラルポリマーの合成とそれを用いた不斉合成のグリーン化に関する研究

3．養成カリキュラムの達成状況

本カリキュラムは、キラルポリマーの合成とポリマー担持型不斉触媒の開発を目指し、研究を行ってきた。当初目標として設定した新規キラルらせんポリマーの合成とこれの利用に関しては、新規らせんポリマーの合成は達成されたが、ポリマーの安定性、溶解性に問題があることがわかり、実用化には至らなかった。そこで、新規ポリマー担持型不斉触媒の開発を進めるために、新しいポリマー担持法の開発を行った。すでに様々なポリマー担持法が開発、実用化されていることから、新しい担持方法として機械的結合に着目し研究を行った。機械的結合は共有結合を介さない結合様式のことであり、触媒部位をより自由にポリマーに担持することが可能である。そこで、より簡便な手法で触媒能を有するロタキサンを合成する方法の開発を行った。具体的には機械的結合を有する化合物であるロタキサンと非常に汎用性の高いサレン型触媒を組み合わせることで、触媒能を有する新しいロタキサンを得た。また、本ロタキサンを合成する際に、新しいロタキサンの合成法を開発することができた。サレン型触媒は容易に不斉点を導入でき、中心金属を変えることで容易に性質を変えることができることから、本ロタキサンは利用価値が非常に高い。さらに、本研究により開発した手法は汎用性の高いポリマー担持型不斉触媒の開発へ容易に応用できることから、本カリキュラムの目標とした種々のポリマー担持型不斉触媒への応用が可能であるといえる。

4．成果（A4版3枚程度）

13年度は、構造の制御されたポリマーの合成を目的とし新規光学活性ポリマーの合成を行った。光学活性ポリマーは新しい不斉源として注目されており、不斉触媒や不斉反応場としての利用が期待されている。様々な光学活性ポリマーの合成や高次構造に関する研究が盛んに行われているが、中でも主鎖に不斉をもつポリマーは不斉点に誘起された高次構造（らせんなど）をとることが期待される。

そこで主鎖に不斉を有するポリマーの構築を目指し、ビナフチル基を主鎖にもつポリマーの合成を行った。ビナフチル基はC₂対称性を持つ嵩高い光学活性化合物であり、不斉源としてよく利用される骨格である。これを短い主鎖骨格または剛直な骨格で結合することで繰り返し単位がほぼビナフチルのみからなるポリマーが得られ、らせんポリマーの構築に有効であると考えられる。ビナフチル基の軸不斉を高分子の高次構造に効率よく反映させるためには、ビナフチル基同士を短い主鎖骨格または剛直な骨格で結合することが有効であると考えられる。そこで、短い主鎖骨格としてジスルフィド結合を選択した。ジスルフィド結合は炭素-炭素結合などに比べ生成しやすい結合であること、また、ジスルフィド結合を構成する硫黄間で対電子対同士の反発により結合角がある程度制限されていることから、らせんポリマーの構築に有効であると考えられる。ジスルフィド結合はチオールの酸化により調製する手法が一般的であるので、本研究においてもジチオールの酸化的縮合反応によりポリジスルフィドを合成することとし、モノマーとしては(R)-1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジチオールを選んだ。

既報¹⁾に従い合成した(R)-1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジチオールをモノマーとし、ジチオールからジスルフィド結合を調製する一般的な酸化剤であるヨウ素を用いた酸化反応を行った。しかしながら、種々の汎用溶媒に不溶な成分が生成し、生成物の解析することができなかった。これは分子間での酸化反応も進行し、オリゴマーが生成したためと考えられる。

そこで、オリゴマーの溶解性の向上を目的とし、(R)-1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジチオールの6,6'-位にノルマルオクチル基を導入した(R)-6,6'-ジオクチル-1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジチオール **1** を合成しモノマーとして用いた。

次にモノマー**1**を用いて酸化的縮合反応によるポリマー合成を行った。その結果、種々の溶媒

に可溶性生成物が得られた。そこでサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)により反応の解析を行った。酸化剤としてヨウ素を用いた場合、オリゴマーの生成は見られたが主生成物は分子内での縮合反応によるジチイン 3 であったことから、ヨウ素では分子間反応より分子内反応が優先していることがわかった。ジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた場合、ポリマーやオリゴマーの生成は観測されず、ジチインのみが検出された。また、過酸化水素を用いた場合にはヨウ素を用いた場合よりやや分子量の大きなポリマーが得られることがわかったが、この場合にも主生成物は分子内反応により生成したジチインであった。ここで、ナフタレンチオールからナフタレンジスルフィドを調製する際に有用であると報告²⁾されている亜硫酸水素ナトリウムを用いたところ、分子内反応より分子間反応が優先しポリマーが得られることがわかった。ポリマー成分は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分取し、収率 70%で数平均分子量 10700、分子量分布 1.43 のポリジスルフィド 2 を得(図 1)。亜硫酸水素カリウムを用いた場合にもポリマーが精製することがわかった。論文²⁾によると、過剰の亜硫酸水素カリウムが存在するとジスルフィド結合を切断する反応も進行することが報告されているが、本系においては効率よくポリマーが得られた。これは、モノマーの溶解性を考慮して反応溶媒としてジエチルエーテル/メタノール混合溶媒を使用しているが、この溶媒系において亜硫酸水素塩は完全に溶解しておらず、反応に関与する亜硫酸水素塩が過剰にならないためと考えられる。また、生成したポリマーはある程度の分子量になると本溶媒系に溶解することができず析出してくることも分子量の高いポリマーが得られた要因であると考えられる。また、ポリマーの主鎖構造がジスルフィド結合であることを確認するために、得られたポリマーを水素化リチウムアルミニウムにより還元したところ、ポリマーは水素化リチウムアルミニウムで完全にモノマー成分へと分解されたことから、本重合で得られたポリマーの主鎖構造はジスルフィド結合であると決定した。

得られたポリマーの円二色性(CD)スペクトル測定を行ったところ、得られたポリジスルフィドからはモノマーであるジチオールと異なるコットン効果が観測された。モノマーでは 254nm に負のコットン効果が、232 および 216nm に正のコットン効果が観測されたのに対して、ポリマーでは 265 および 241nm に負のコットン効果が、221nm に正のコットン効果が観測された。続いてクロロホルム中におけるポリマーの旋光度を測定したところ、 $[\alpha]_D +33.7$ (c 1.9, CHCl₃)であった。(R)-1,1'-ピナフタレン-2,2'-ジチオールおよび(R)-2, 2'-メチルチオ-1, 1'-ピナフタレンの旋光度の文献値はそれぞれ $[\alpha]_D -89.5$ (c 1, CHCl₃)³⁾および $[\alpha]_D -2.2$ (c 1.1, CHCl₃)⁴⁾であり、高分子量化することで旋光度の符号が反転することがわかった。ポリマーの高次構造を決定するためには分子量の決まったポリジスルフィドを合成しそのX線結晶構造解析を行う必要があるが、今回は簡単に MM2 を用いた(R)-1,1'-ピナフタレン-2,2'-ジチオールからなるのポリジスルフィド(5量体)の構造最適化を行いポリマーの高次構造の可能性を探った。その結果、主鎖がらせん構造である可能性が示唆された(図 2)。

14 年度以降は新規ポリマー担持型キラル触媒の開発を目指した。主鎖に不斉を持つポリマーは配位子としてはかさ高く、またポリマーの安定性や溶解性にも問題があったため、より利用価値の高いポリマー担持型キラル触媒の構築を目指した。より高効率なポリマー担持触媒とするためには繰り返し単位内に触媒作用を持つ不斉点を導入する必要がある。しかしながら、近年、ポリマー担持触媒の研究開発は非常に盛んであり、従来法である共有結合を介した触媒担持手法では新規触媒開発を行うことが難しくなっている。そこで新たな触媒担持法として機械的結合に着目した。機械的結合は共有結合を介さない結合法であり、代表的な低分子化合物として、環状分子が鎖のようにつながったカテナン、環状分子の中を棒状分子が通過した形状を有するロタキサンがあげられる。これらは互いが空間的に結合していることから高い自由度を有しており、機能化した分子を組み合わせることで多様な機能を発現させることが可能であり、共有結合のみからなる分子では得られない性質を持つことから、新規触媒担持手法として非常に興味深い。

まず初めに、触媒作用のある新規ロタキサンの開発を目指し、ロタキサンの構成要素である環状分子に触媒作用を付与した新規環状化合物の設計と合成を行った。具体的には触媒部位として金属サレン型骨格と、ロタキサンを構築する部位として環状エーテル化合物を組み合わせた新規環状サレン化合物を設計した。サレン型錯体は不斉触媒として幅広く研究されている錯体であり、さらに、種々の中心金属の錯体が知られていることから、様々な応用展開が可能である⁵⁾。また環状エーテルは種々のロタキサン合成に利用されており、特にジベンゾ[24]クラウン[8]エーテル(DB24C8)はジベンジル型の2級アンモニウム塩と効率よく相互作用しロタキサンを構築するこ

とが知られている⁶⁾。そこで本研究においても DB24C8 を基盤とした分子設計を行い、ターゲット化合物 4 を決定した (図 3)。

まず、1,2-ビス[2-{2-(2-ヒドロキシ-3-ホルミルベンズ)エトキシ}エトキシ]ベンゼン 5 を合成した。1,2-ビス[2-{2-(p-トルエンスルホニルオキシ)エトキシ}エトキシ]ベンゼンと 2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒドの縮合反応は原料のアルデヒドに対して 2 当量の水素化ナトリウムを用いることで、効率よく反応が進行し、目的の二官能性アルデヒド 5 を得ることができた。続いて、過塩素酸バリウム存在下、5 と 1,2-フェニレンジアミンの縮合反応により収率良く大環状ジイミン化合物 6a を得た。続いて、酢酸ニッケル 4 水和物を加え、分子内にニッケルサレン骨格とバリウムを有する環状化合物を得た。続いて硫酸ナトリウムを作用させることで脱バリウム反応が進行し、ニッケルサロフェン錯体を有するクラウンエーテル誘導体 4a を収率良く得ることができた。また、6a に硫酸ナトリウムを作用させ脱バリウム化反応を行い、金属を持たない大環状イミン化合物とした後に酢酸ニッケルを作用させることでニッケルサロフェン錯体を有するクラウンエーテル誘導体 4a を得ることができた⁷⁾ (図 4)。

同様に、二官能性アルデヒド 5 とエチレンジアミンとの反応によっても、大環状化合物を得ることができた。5 とエチレンジアミンをバリウム塩存在下縮合することで大環状ジイミン化合物 6b が得られた。しかし、エチレン架橋による大環状ジイミン化合物からバリウムを抜くと不安定になることがわかった。これは脂肪族イミン結合が不安定であり、大環状化合物を安定に得るためにはテンプレート金属による安定化が不可欠であることを示している。そこで、5 とエチレンジアミンから大環状イミン化合物を合成し、バリウムを抜くことなく酢酸ニッケル 4 水和物を作用させることでニッケルサレン錯体を有するクラウンエーテル誘導体のバリウム塩を合成し、続いて脱バリウム反応を行うことで、ニッケルサレン錯体を有するクラウンエーテル誘導体 4b を良好な収率で得た (図 5)。

15 年度は、14 年度に引き続き、新規に合成した金属錯体を有するクラウンエーテル誘導体を利用して金属錯体を有するロタキサンを合成し、新規ポリマー担持型キラル触媒の開発を目指した。

14 年度に合成した、大環状ジイミン化合物 (6a, 6b) は、ニッケルサレン型錯体へ高収率で誘導することができるため、これを利用してロタキサンを合成した。

軸分子には両末端に tert-ブチル基を有しているジベンジルアンモニウム塩 7 を用いた。tert-ブチル基は DB24C8 の内径より大きく、ストッパーとなることが知られている。14 年度に合成したニッケルサレン骨格を有するクラウンエーテル誘導体 4 は DB24C8 と同程度の内径を有していることから tert-ブチル基は通り抜けることができないと考えられる。しかしながら、ジイミン構造を有する大環状化合物 6 場合、内径は 4 よりも大きいので、tert-ブチル基はその中を通過することができる。このことから、tert-ブチル基を有する軸分子と大環状化合物を相互作用させ擬ロタキサンを形成した後に、ニッケルサレン錯体を構築し、環サイズを縮小することで軸分子を固定化するという方法でロタキサンが得られると考えられる。(図 6)

大環状ジイミン化合物 6a と両末端に tert-ブチル基を有しているジベンジルアンモニウム塩 7 をアセトニトリル中で混合し、そこへ硫酸ナトリウム水溶液を加えることにより、バリウムを抜くと同時に 7 を環状分子内に導入し擬ロタキサンを調製した。続いて酢酸ニッケルを作用させることでニッケルサロフェン錯体を有するロタキサンを合成した。6b についても同様の手法によりロタキサンを合成した。いずれのロタキサンもシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

前述のように tert-ブチル基はストッパーとして十分なサイズを有していることからニッケルサレン骨格を有する環状化合物と末端に tert-ブチル基を有する 2 級アンモニウム塩を混合してもロタキサンは得られないと考えられる。実際に、2 者 (4a と 7、または 4b と 7) をアセトニトリル中で混合し MALDI-TOF MS 測定を行ったが、ロタキサンに相当する分子イオンピークは観測されなかった。従って、ジイミン構造を有する大環状化合物 6a または 6b を出発原料とすることでのみ、本ロタキサンが得られることが分かった。

また、得られたロタキサンの ¹H NMR スペクトルを測定した。その結果、いずれのロタキサンにおいても、2 級アンモニウム塩のベンジル位のプロトンが大きく低磁場シフトシトリプレットとして観測されたことから、2 級アンモニウム塩が軸分子として環状分子内に導入され水素結合により運動が固定されていることが示唆された。また、環状分子のエーテル部分において、ニッケルサレン骨格に近いメチレン鎖に由来するピークがロタキサンを形成することで大きく高磁場にシフトしていることから、2 級アンモニウム塩は環状分子内に置いてニッケルサレン錯体に近い部位に存在している可能性が示唆され

た。

得られたロタキサンの構造を確定するために、結晶化を試みた。その結果、ニッケルサロフェン錯体を有するロタキサンにおいて、塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルの混合溶媒系から単結晶を得ることができた。このX線結晶構造解析を行った結果、環状分子内に2級アンモニウム塩が固定化されている構造を確認することができた(図8)。また、2級アンモニウム塩は環状分子内においてニッケルサレン錯体に近い酸素原子と強い水素結合を形成していることがわかった。軸分子の一方のベンゼン環はニッケル錯体と相互作用を持つように保持され、もう一方のベンゼン環はクラウンエーテル上にほぼ垂直になるように存在していた。この結果は¹H NMR スペクトル測定結果とよく一致した物であった。

ロタキサンの合成法は、一般に(1)線状分子に環状分子との相互作用により擬ロタキサンを形成した後、線状分子の末端に環状分子の内径より大きな官能基を反応させることで環状分子を固定化する方法、(2)嵩高い末端を持つ線状分子を挟み込むように環状分子を構築する方法、の2つに分けられる。今回開発したロタキサン合成手法は、前述の通り、環状分子の環員数を縮小することにより軸分子を固定化する方法であり、従来の分類に当てはまらない新しいロタキサン合成法である。金属化合物を導入するという非常に簡便な操作により環状分子を固定化でき機能団を導入すると同時にロタキサンを構築することができることから、機能性ロタキサンの合成法として非常に有用である。

また、この方法では非常に汎用性の高いサレン型錯体を構築できることから、ポリマー担持触媒へ応用が可能である。触媒として利用するためには軸分子として電荷を有しない物が必要であると考えられ、尿素誘導体を用いてロタキサンの合成を試みた。MALDI-TOF MS 測定結果より、環状分子と尿素誘導体が相互作用している可能性が示唆されている。これをさらに詳細に検討することによりポリマー担持触媒への応用が可能になると考えている。

図：別紙参照

(参考文献)

- 1) D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1748.
- 2) H. Z. Lecher, E. M. Hardy *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 475.
- 3) De Lucchi *et al. J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1748.
- 4) Modena *et al. Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 734.
- 5) Sherrington *et al. Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 85.
Katsuki *et al. Bull. Chem., Soc. Jpn.*, **1999**, 72, 603.
- 6) Stoddart *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2297.
- 7) Reinhoudt *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4994.

5. 成果の対外的発表等

(1) 論文発表(論文掲載済、または査読済を対象。コピーを添付。)

投稿中

(2) 口頭発表(発表済を対象。予稿集のコピーを添付。)

「主鎖にピナフチル骨格を有するらせん型ポリジスルフィドの設計」

日本化学会第81春季年会(2002年3月東京)にて発表

「サレン骨格を有するクラウンエーテル誘導体の合成とその応用」

日本化学会第83春季年会(2003年3月東京)にて発表

「金属サレン錯体を有するロタキサンの合成」

第53回 錯体化学討論会(2003年9月山形)にて発表

他、ポスター発表8件

(3) 特許等(出願番号を記載)

1件

図 1

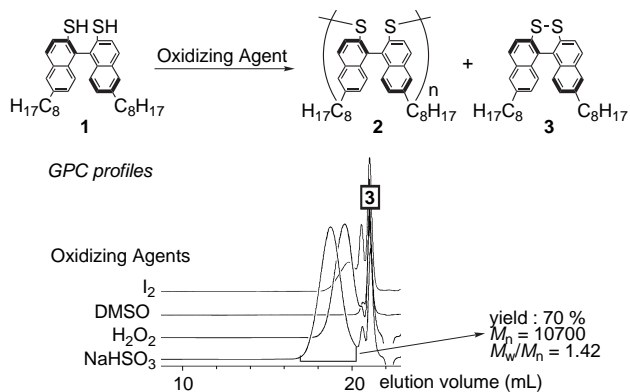


図 2

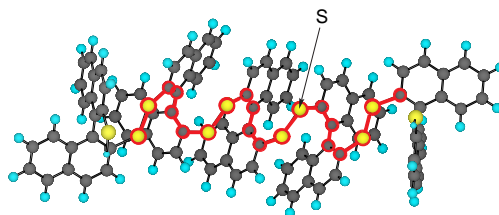


図 3

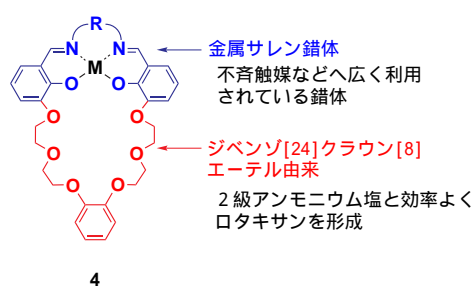


図 4

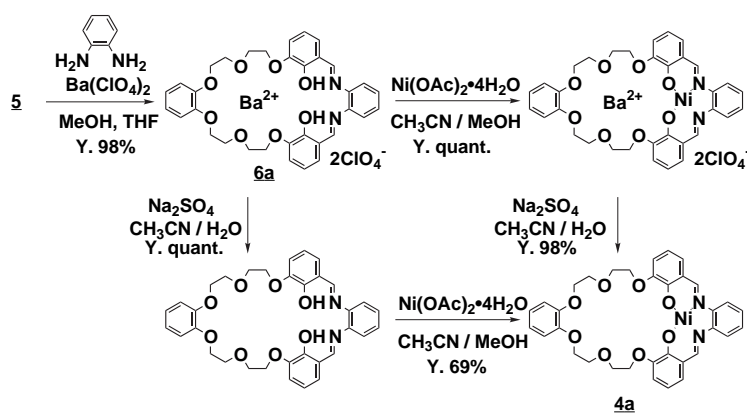


図 5

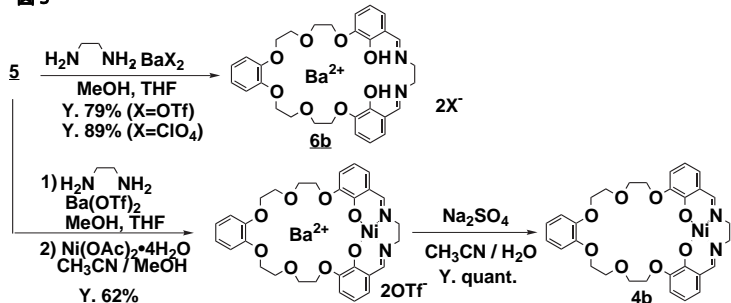


図 6

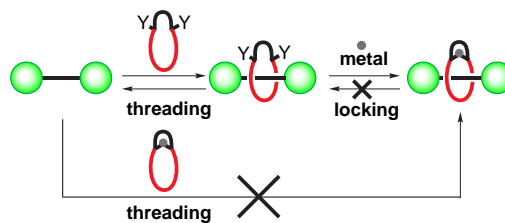


図 7

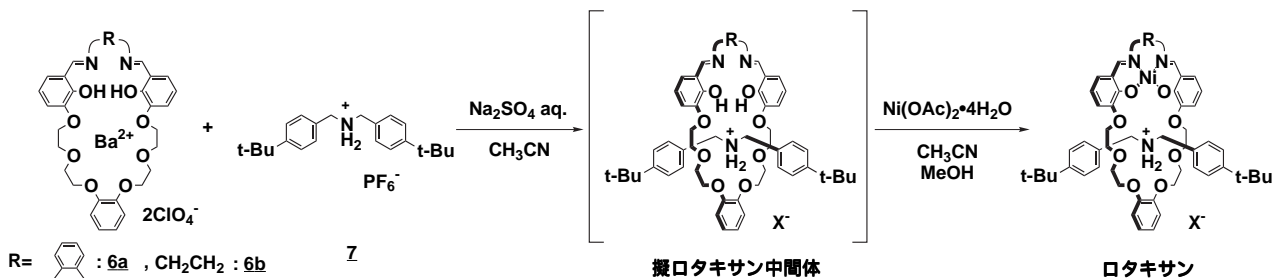
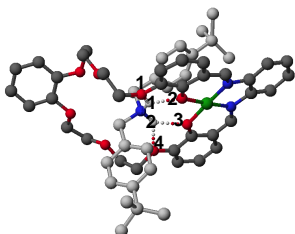


図 8



水素結合距離			Space Group	$P\bar{1}$
H1.....	O1	2.136 Å	a / Å	11.8973(12)
	O2	2.219 Å	b / Å	15.3612(16)
	O3	2.075 Å	c / Å	15.4538(16)
H2.....	O4	2.153 Å	$\alpha / ^\circ$	104.457(2)
			$\beta / ^\circ$	97.949(2)
			$\gamma / ^\circ$	96.015(2)
			R_1	0.083