

ナノ構造配列制御を基盤とする光学活性材料の開発

山口大学 工学部応用化学工学科

鬼村 謙二郎

Asymmetric synthesis of optically active compounds from prochiral substrate using chiral catalysts is a very attractive methodology in organic chemistry. However, removal of the expensive chiral catalyst from the crude reaction product after the completion of reaction is a tedious job. Polymer-supported catalysts are advantageous, as they can be recovered from the reaction product by simple filtration and can be reused, thus, making the process economically viable. A study of the addition of ketoester to α, β -unsaturated ketones in the presence of cinchona alkaloids as chiral catalyst has been reported. Polymer-supported cinchona alkaloids have been synthesized chemically. 2-Methacryloyloxyethyl isocyanate (MOI) is a bifunctional monomer with both a reactive isocyanate group and a polymerizable double bond, and is convenient and widely used for crosslinking agents. It has been reported that in trans-carbamylation reaction catalyzed by 4-N,N'-dimethylaminopyridine (DMAP), the secondary -OH group of cinchonine was carbamoylated by MOI. This article describes the syntheses and polymerizations of new chiral cinchoninyl (2-methacryloyloxyethyl) carbamate (CIMOC) from 2-methacryloyloxyethyl isocyanate (MOI) and cinchonine. Radical homopolymerizations were performed with AIBN as initiator in suitable solvent in a sealed tube at 60°C. Number average molecular weights (M_n) of poly (CIMOC) were $2.6 \sim 11.8 \times 10^3$. Specific optical rotations ($[\alpha]_{435}$) of poly (CIMOC) were $+84.0^\circ \sim 0.72^\circ$ in THF. The polymers obtained were tested for their efficiency in catalyzing the Michael addition of ethyl 1-oxo-2-indan carboxylate to methylvinyl ketones. The Michael adducts using poly (CIMOC-co-styrene) showed higher enantio excess (20% ee) compared to those obtained by using non-polymeric catalyst CIMOC (14% ee) and poly(CIMOC) (13% ee). This method may be of importance in the synthesis of the compounds, where selectivity as well as mild reaction conditions is required by simultaneously replacing conventional catalysts with environment-friendly 'green catalysis'.

1. 緒言

天然蛋白質を構成するアミノ酸は主としてL体の α -アミノ酸である。 α -アミノ酸は、化学合成法、発酵法、酵素法等により製造される。化学合成法は大量合成には適しているが、ラセミ体が得られる。発酵法や酵素法では光学活性体を得られるが、多くの場合L体のみが得られて、D体の合成は困難である。そのためD体の化学合成法の確立が急務となった。この問題の解決策として、不斉合成が考えられる。従来の低分子不斉触媒は生成物の不斉収率および化学収率の向上を第一目標として開発され、幾つかの例は実用的レベルに達してきている。一方、高分子試薬または高分子触媒を有機反応に用いた場合、通常低分子触媒に比べ次のような利点が期待される。

i) 高分子触媒は主鎖構造、即ちモノマーや架橋構造の有無により溶解性を制御することが可能であり、均一系あるいは不均一系での不斉反応が行える。

ii) さらに反応終了後、濾過等の操作により反応系から容易に分離でき、再使用もできる。したがって高分子試薬、

高分子触媒を有機反応に用いることにより操作性を大幅に向上することができ、反応の自動化も可能と成りえる。このような利点を持つ高分子試薬、高分子触媒の側鎖に光学活性部位、即ち不斉配位子を担持した高分子を合成し、不斉合成反応に用いた場合、不斉源はほぼ定量的に回収され再利用することも可能となる。これら高分子触媒の性質を利用することで、省資源化、廃棄物の低減が実現でき、環境に優しい有機合成法と成りえる^{1, 2)}。

本研究では窒素の非共有電子対を利用した光学活性ルイス塩基触媒としてシンコナルカロイドを用いることとした。また、重合性官能基と不斉触媒部位の連結する場合、選択的に不斉触媒部位の特定官能基に導入する必要がある。この課題に対して本研究では重合性基と反応性基を合わせ持つ2-メタクリロイルオキシエチルイソシアネート (MOI) を用いることにした (Fig. 1)。

2. 実験方法

2.1 シンコナルメタクリロイルオキシエチルカルバメート (RMOC) の合成^{3, 4)}

合成経路を Scheme 1 に示す。

窒素雰囲気下でシンコナルカロイドとジブチルスズジラウラート (DBTDL) の THF 溶液に MOI を滴下し、40°C で 24 時間攪拌した。反応終了後、再結晶により精製を行い、無色の針状結晶として RMOC を得た。得られた RMOC は ^1H NMR, ^{13}C NMR, 融点, 比旋光度を測定し、構造を確認した。



Synthesis of Optically Active Materials Based on Nano Structure

Kenjiro Onimura

Department of Applied Chemistry & Chemical Engineering, Faculty of Engineering, Yamaguchi University

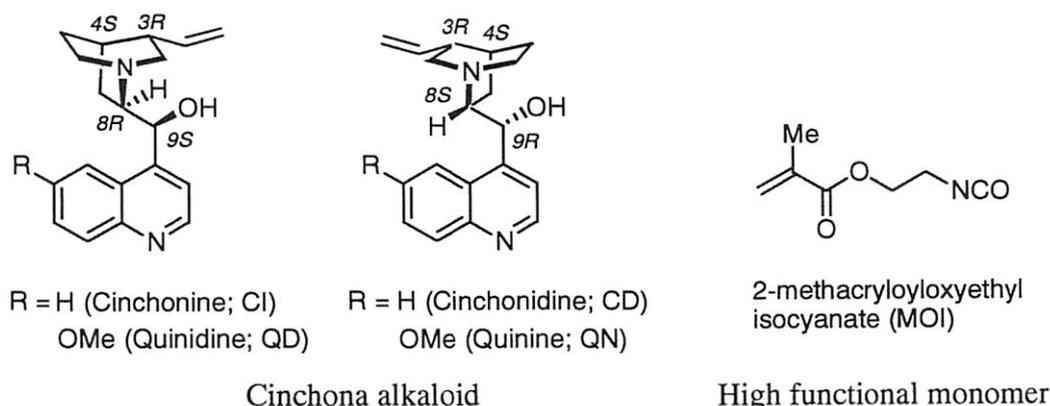
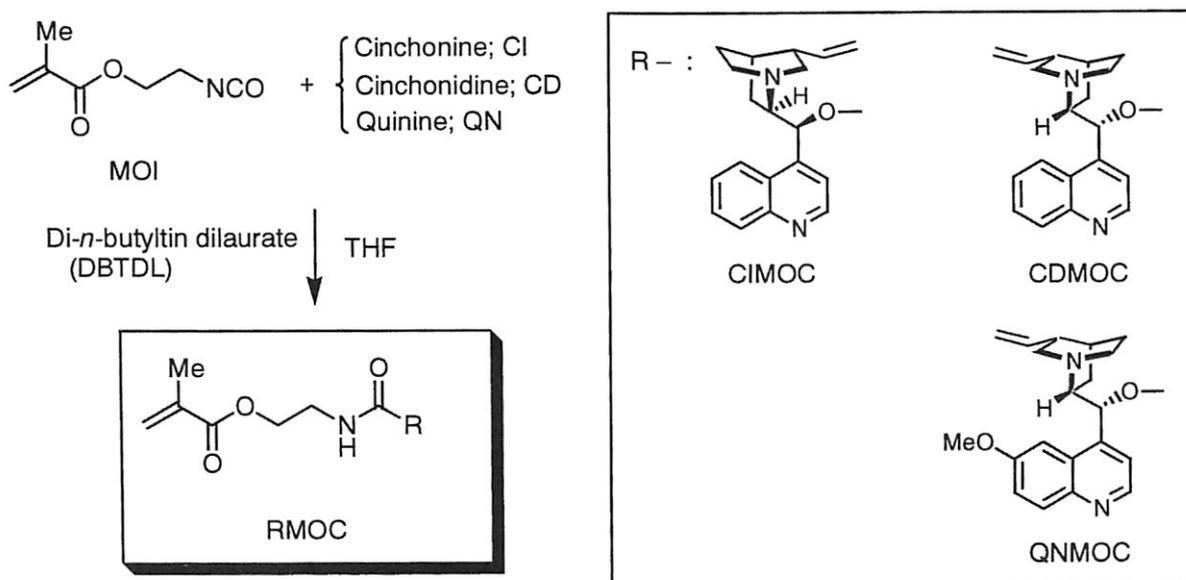


Fig. 1



Scheme 1

Cinchoninyl (2-methacryloyloxyethyl) carbamate (CIMOC):
Yield 75%, mp 113-115.8°C, $[\alpha]_{435} +110.4^\circ$ (c=1.0 g/dL, l=10 cm, THF)

Cinchonidinyl (2-methacryloyloxyethyl) carbamate (CDMOC):
Yield 52%, mp 143-144°C, $[\alpha]_{435} +0.7^\circ$ (c=1.0 g/dL, l=10 cm, THF)

Quininyl (2-methacryloyloxyethyl) carbamate (QNMOC):
Yield 53%

2.2 高分子不斉触媒の合成

反応管に所定のモノマーを秤量し、所定の溶媒にAIBNを溶解させた開始剤溶液を加え、60°Cで24時間重合を行った。重合後、大量のメタノールに投じて、さらにポリマーをTHF-メタノール系で再沈殿することにより精製した。

2.3 高分子不斉触媒を用いた不斉 Michael 反応

不斉触媒とエチル 1-オキソ-2-インダンカルボキシレート (EOIC) とのトルエン溶液にメチルビニルケトンのト

ルエン溶液を加え、室温で48時間攪拌した。反応後、不斉触媒を除き、Michael 付加体を得た。Michael 付加体の光学純度はCHIRALPAK AD (hexane/2-propanol=9/1) にて測定した。

3. 結果及び考察

3.1 RMOCのラジカル重合による高分子不斉触媒の合成

本研究で使用する不斉触媒部位を有するモノマーはシンコナアルカロイドとMOIを触媒存在下で攪拌することにより高収率で得ることができた。次に新規モノマーであるRMOCの重合性と旋光性について検討した。Table 1にRMOCのラジカル重合の条件及び結果を示す。種々の溶媒中においてAIBNを開始剤として60°C, 24時間重合を行った。Fig. 2にCDMOCとそのスチレン (St) との共重合体 (poly (CDMOC-co-St)) の¹H NMRスペクトルを示す。重合は6.04, 5.52 ppmの二重結合に由来するピークが完全に消失したことから、重合は完全に進行している

Table 1 Radical polymerizations of CIMOC (M₁) or CDMOC (M₁) with St (M₂) in THF (1mL) at 60°C^a

Run	M ₁	M ₁ in monomer mol%	Polym. time h	Yield ^b %	M ₁ in copolymer ^c mol% (wt%)	M _n ^d x10 ⁻³	M _w /M _n ^d	[α] ₄₃₅ ^e deg.
1	CIMOC	100	24	53.6	100	9.6	1.70	84.0
2	CIMOC	20.2	9	34.1	26.1 (60.4)	11.8	3.22	54.4
3	CDMOC	100	24	44.2	100	7.3	2.17	0.72 ^g
4	CDMOC	20.0	24	32.0 ^f	19.7 (51.4)	2.6	1.76	8.0 ^h

a) Initiator: [AIBN]=0.03 mol/L, M₁+M₂=0.5 g. b) *n*-Hexane insoluble part. c) By ¹H NMR. d) By GPC with standard polystyrene. e) c=1.0 g/dL, l=10 cm, in THF. f) MeOH:H₂O=1:1 insoluble part. g) c=1.0 g/dL, l=10 cm, in DMF. h) c=1.0 g/dL, l=5 cm, in THF

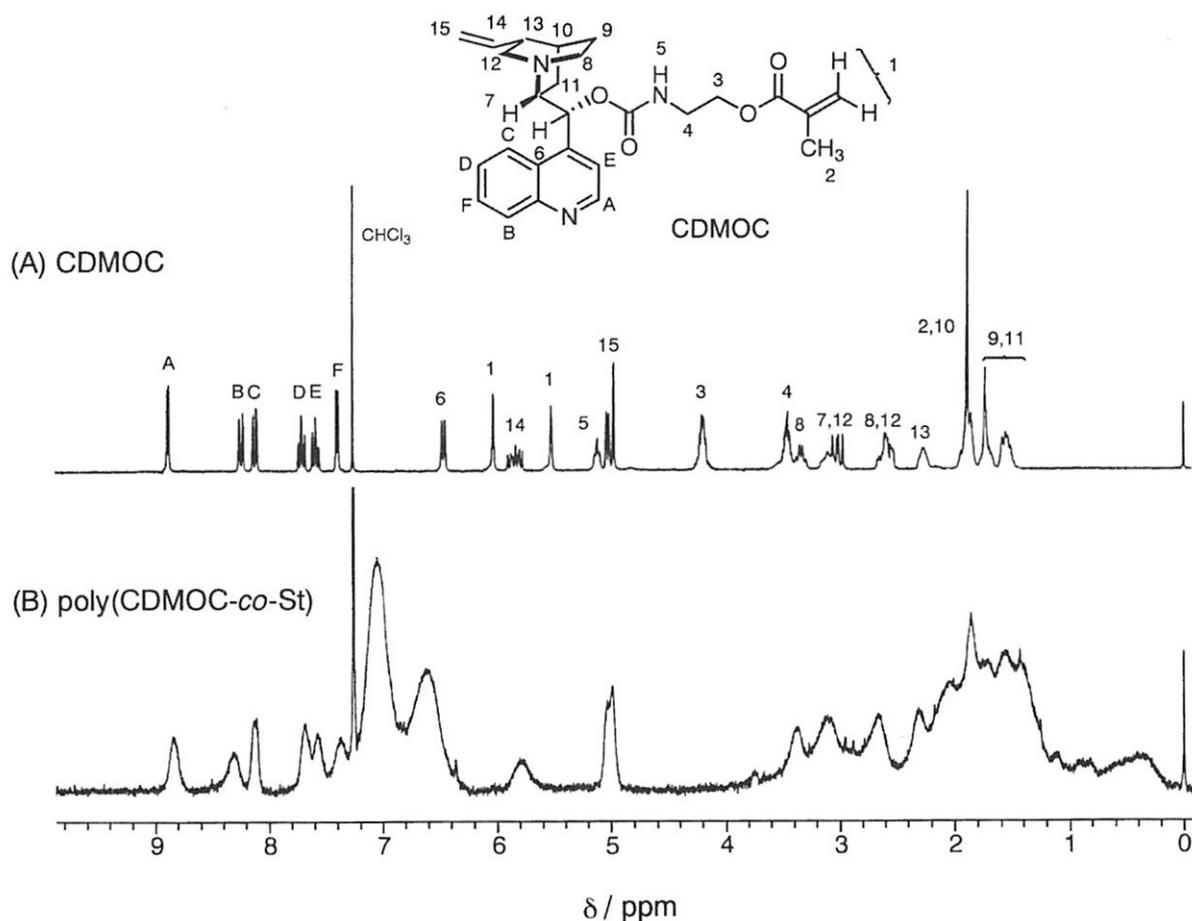


Fig. 2 ¹H NMR spectra for CDMOC and poly (CDMOC-co-St) (run 4 in Table 1) in CDCl₃ at 23°C (270MHz)

と判断した。また、共重合体の組成比は¹H NMR スペクトルから決定した。

得られたポリマーは殆どの有機溶媒には可溶であったが、poly (CDMOC) のみは DMF 以外の溶媒には溶けなかった。ポリマーの数平均分子量 (*M_n*) は 2.6 ~ 11.8 × 10³ であり、CDMOC 系ポリマーより CIMOC 系ポリマーの方が *M_n* は大きくなる傾向があった。poly (CIMOC) の数平均分子量 (*M_n*) が poly (CDMOC) より大きい理由として、重合中ある分子量以上の poly (CDMOC) が析出

したため重合が停止し、低分子量になった可能性があるが、肉眼で確認できる様なポリマーの析出は認められなかった。以前、DMF 中で得られた poly (CDMOC) は THF 中で得られた場合より分子量が大きくなることを報告している⁵⁾。その結果 poly (CDMOC) の *M_n* は THF 中では 7300、DMF 中では 21400 と溶媒効果を大きく受けた。この原因は明らかではないが、分子内あるいは分子間で高分子側鎖が水素結合等の相互作用によりクラスターを形成し、接近するため重合が阻害され、より極性の低い THF の方が低分子量になった

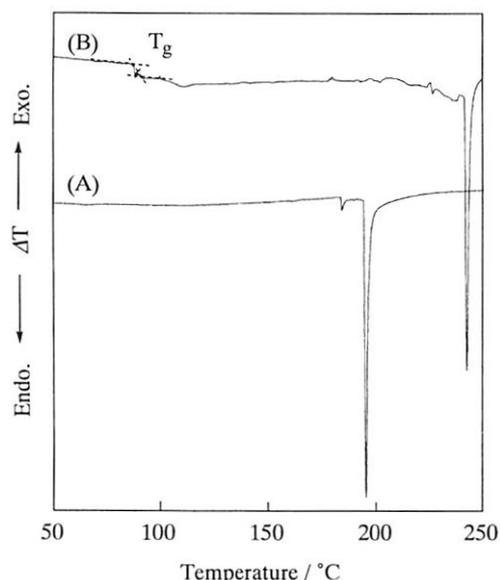


Fig. 3 DSC curves for (A) poly (CDMOC) (run 3 in Table 1) and (B) poly (CDMOC-co-St) (run 4 in Table 1). Heating from 30 to 250°C at a heating rate of 5°C min⁻¹.

可能性がある。しかし本研究の目的の高分子触媒として使用する場合、反応後の処理を考慮して低沸点である THF に可溶性ポリマーを合成したほうが有利と考えられる。

Fig. 3 に poly (CDMOC) および poly (CDMOC-co-St) の熱分析結果を示す (run 4,5)。poly (CDMOC) (A) は 196°C に融点による吸熱が観られるが、相転移による吸熱ピークは観測されなかった。しかし poly (CDMOC-co-St) では 89°C と 242°C に吸熱ピークが観測され、それぞれ

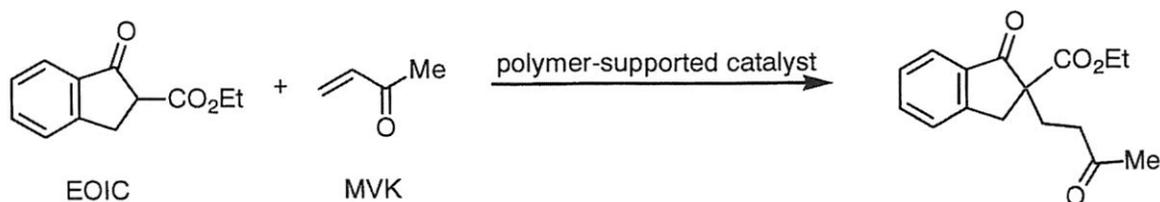
ガラス転移温度 (T_g) と融点と帰属した。

poly (CIMOC) と poly (CDMOC) の THF 中での比旋光度はそれぞれ + 84.0° と + 0.72° であった。poly (CIMOC-co-St) の比旋光度は + 54.4° であり、共重合体中の CIMOC ユニットの重量比とほぼ一致した。一方、poly (CDMOC-co-St) の場合は CDMOC と St のシーケンスに大きく影響を受けた。

3.2 高分子触媒を用いた不斉反応への展開

シンコナルカロイド類を用いた不斉反応として本研究ではシンコニジンのルイス塩基性を活かした Michael 付加反応について検討した (Scheme 2)。本反応終了後、濾過操作で触媒を回収でき、付加体はカラムクロマトグラフィーにより精製した。回収された触媒は ¹H NMR から反応前後で変化は認められなかった。エチル 1-オキソ-2-インダンカルボキシレート (EOIC) とメチルビニルケトンとのトルエン溶液に不斉触媒を添加することで行い、条件と結果を Table 2 にまとめた。

付加体の絶対立体化学は比旋光度の符号と既知の報告により決定した⁶⁾。モノマーの CDMOC を触媒と用いた場合以外は付加体の化学収率は定量的であった。この収率低下の原因はウレタン結合を側鎖に有する RMOC 及びそのホモポリマーは分子内または分子間で水素結合により複合体を形成すると考えらる^{3,4)}。そのため不斉触媒の活性が塩基性の低下や立体障害により著しく阻害されていることが推定される。この錯体形成は CIMOC より CDMOC



Scheme 2

Table 2 Enantioselective addition of methyl vinyl ketone to β -ketoester in toluene (3ml) at r. t.^a

Run	Catalyst	Time (h)	Yield ^b (%)	e.e. ^c (%)	Absolute config.
1	CIMOC ^d	99	100	14.3	S
2	poly(CIMOC) ^d	48	100	13.3	S
3	poly(CIMOC-co-ST) ^e	48	100	20.0	S
4	CDMOC ^d	72	40	10.3	R
5	poly(CDMOC-co-ST) ^f	72	100	20.4	R
6	QNMOCD ^d	96	85	9.2	R
7	NaH ^d	2	100	-	-

a) [methyl vinyl ketone]/[β -ketoester]=2. b) Isolated yield. c) Determined by CHIRALPAK AD (*n*-hexane/2-propanol=9/1). d) [Catalyst]/[β -ketoester]=0.05. e) [CIMOC in copolymer]/[β -Ketoester]=0.024. f) [CDMOC in copolymer]/[β -Ketoester]=0.018.

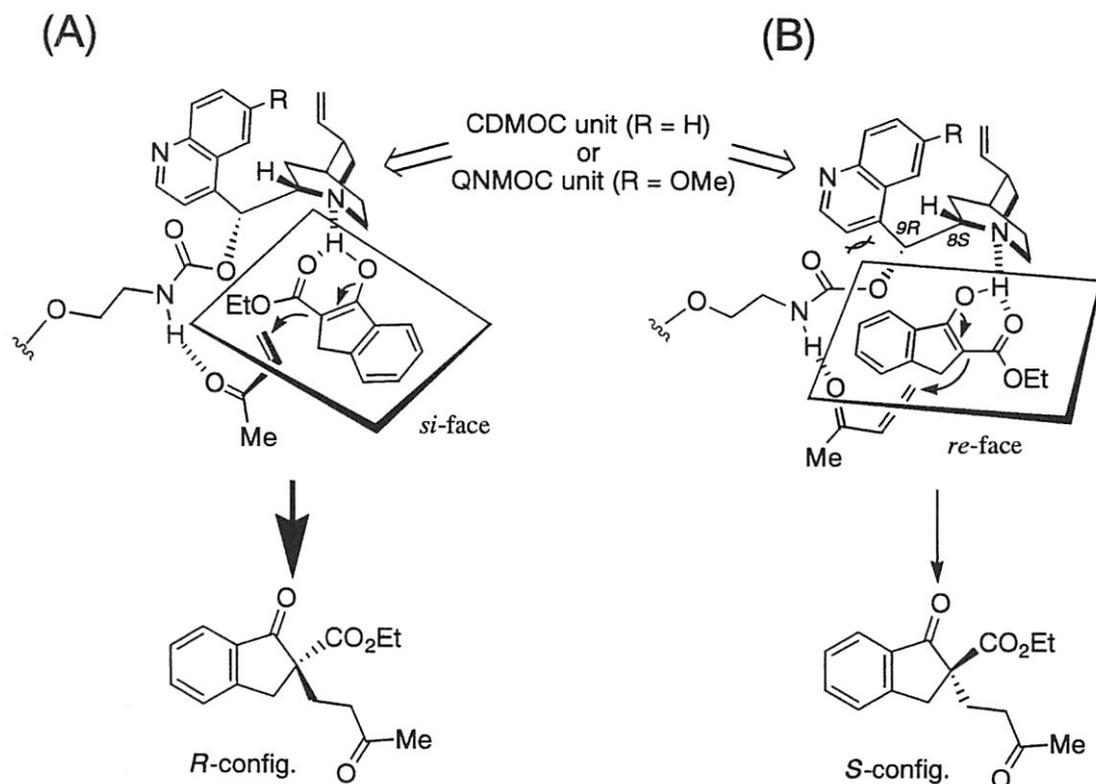


Fig. 4 Two possible orientations of enolate in the transition states of the cinchonidine or quinine derivative-catalyzed addition to a methylvinylketone: (A) leading to R enantiomer, (B) leading to S enantiomer.

の方がより強固に起こるため不斉反応や重合収率が低下したと考えられる。

モノマーである CIMOC や CIMOC ホモポリマーを触媒とした場合、得られた付加体の光学純度は 13 ~ 14% ee であった (Run 1, 2) が、共重合体 poly (CIMOC-co-St) を触媒とした場合、付加体の光学純度は 20% ee に向上した (Run 3)。CDMOC 系でも共重合体の方が光学収率は向上した (Run 5)。この立体選択性の向上はポリマーマトリックスの高次構造に起因していると考えられる。シンコニン系から得られた付加体は S 体が主生成物、シンコニジン系からは R 体が主生成物として得られている。またシンコナルカロイドの類縁体のキニンを用いた QNMOC においては R 体が 9.2% ee で得られた。シンコナルカロイドを不斉触媒に用いた場合、不斉選択性は C-8, C-9 位に大きく依存する。本不斉反応における遷移状態を Fig. 4 に示した。

- (1) シンコナルカロイドのキヌクリジン窒素が 1-インダノンの水素を引き抜き、エノラートが生成する。
- (2) ウレタン結合と MVK が水素結合により配位して 3 分子錯体を形成する。
- (3) エノラートの二重結合への付加は速度論支配により 2 つの経路が考えられる。
- (4) エノラートの si 面から付加体は R 体、あるいは re 面から付加体は S 体をそれぞれ与える。

CDMOC 系ではインダノンの芳香族部と触媒のキノリ

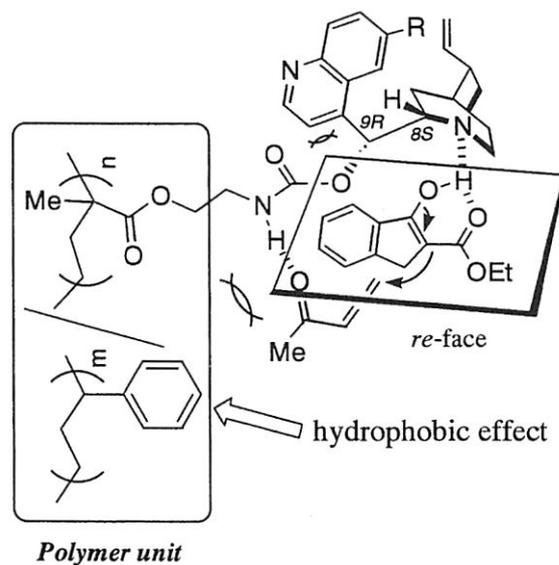


Fig. 5 Effect of polymer unit on stereoselectivity.

ン部の立体反発により R 体を主生成物として与えた。共重合体では疎水性のスチレンユニットが隣接しているため他の触媒部位との錯体形成を立体的あるいは活性部位の疎水性が増加し、その結果より強く基質を補足する事ため不斉収率が向上したと考えられる (Fig. 5)。

またシンコナルカロイドの不斉収率は 9 位の水酸基が重要な役割を果たすことが知られているが 7、本研究で用い

たRMOCやその重合体では9位をウレタン結合により重合性基やポリマー主鎖と結合している。そのため基質と不斉炭素との距離が離れ有効な不斉空間を構築することが困難になる。そのため一般的なシンコナルカロイド触媒の不斉収率よりも低くなったと考えられる。さらに9位以外に重合性基を結合させた高分子触媒を開発できれば高い不斉収率も期待できる。

総括

本研究ではシンコナルカロイドと側鎖に有するキラルメタクリレート誘導体を新規に合成し、単独重合およびスチレンとの共重合を行った。得られた高分子を不斉触媒として用いたMichael反応を検討し、その有効性や不斉選択性について検討した。高分子の溶解性の相違を利用して生成物の分離・精製を簡略化することに成功した。不斉選択性はスチレンとの共重合体の方が高い結果となり、触媒部位の有効利用が可能となった。不斉収率は通常のシンコナルカロイドを使用した場合より低下したが、重合性基を連結させる部位や不斉反応の最適化により今後高い不斉収率が期待できる。

謝辞

実験を担当した松崎 公平氏に感謝いたします。最後に本研究を遂行するにあたり助成金を賜りました財団法人コスメトロジー研究振興財団に心から感謝いたします。

(参考文献)

- 1) D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom, and P. A. Jacobs, Eds. In *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.
- 2) For a recent review on the use of polymeric catalysts see: (a) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, and A. S. C. Chan, *Chem. Rev.*, **102**, 3385 (2002); (b) B. Clapham, T. S. Reger, and K. Janda, *Tetrahedron*, **57**, 4637 (2001).
- 3) (a) Y.-K. Lee, Y. Nakashima, K. Onimura, 他2名, *Macromolecules*, **36**, 4735 (2003); (b) Y.-K. Lee, N. Hisamitsu, K. Onimura, H., 他2名, *Polym. J.*, **34**, 9 (2002).
- 4) (a) Y.-K. Lee, K. Onimura, H. Tsutsumi, 他1名, *Polym. J.*, **33**, 411 (2001); (b) Y.-K. Lee, K. Onimura, H. Tsutsumi, 他1名, *Polym. J.*, **32**, 1007 (2000); (c) Y.-K. Lee, K. Onimura, H. Tsutsumi, 他1名, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **38**, 4315 (2000).
- 5) Y.-K. Lee, K. Yamashita, M. Eto, K. Onimura, 他2名, *Polymer*, **43**, 7539 (2002).
- 6) (a) M. Nakajima, Y. Yamaguchi, and S. Hashimoto, *Chem. Comm.*, **2001**, 1596; (b) M. Nakajima, S. Yamamoto, Y. Yamaguchi, 他2名, *Tetrahedron*, **59**, 7307 (2003).
- 7) A. Sera, K. Takagi, H. Katayama, H. Yamada, *J. Org. Chem.*, **53**, 1157 (1998).