〔総 合 論 文〕

不斉重合反応を基盤とする光学活性高分子の
新規合成法の開発

神林 直哉

(受付 2017 年 3 月 31 日・審査終了 2017 年 5 月 10 日)

(早期公開 2017 年 6 月 26 日・DOI:10.1295/koron.2017-0027)

要 旨 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、さまざまな側鎖および主鎖骨格を有する光学活性高分子を合成した。重合反応はいずれも非常に高立体選択的に進行し、主鎖の不斉炭素を厳密に制御した光学活性高分子を得た。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おり、不斉重合反応と閉環メタセシス反応を組合せることで、主鎖に光学活性な環構造を有する光学活性高分子を得ることに成功した。また、チオール-エン反応を行うことで、効率的な側鎖への置換基導入を可能にした。さらに、不斉重合反応によって得られるポリ *N*-アルコキシアミドが、還元反応により非天然型ポリペプチドへと変換できることを見いだした。得られた高分子は、溶液中で安定ならせん構造を形成していることを明らかにした。本報では、これら研究の詳細について概説する。

1 はじめに

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。一般に、高分子の物性は、その一次構造だけでなく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て合成する「精密重合」が注目されている。一次構造の制御に関してはすでに精力的な研究が行われており、多くの重合法が確立されている。とくに高分子の立体構造を制御した合成に関しては、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^{1)~3)}。一方、タンパク質や核酸に代表される生体高分子は、一次構造が高度に制御されており、主鎖上の不斉炭素の絶対配置が正確に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を発現している。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おり、不斉触媒や光学材料だけでなくキラル認識能に基づいた光学異性体の分離カラムの固定相として広く利用されている^{4)~6)}。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、種々の機能をもつ新しい高分子を開発できる可能性がある。そのため、新たな概念による反応設計に基づいた光学活性高分子の効率的な合成法の開発が待ち望ま

れている。

光学活性高分子の合成法の一つとして、アキラルなモノマーを基質とする不斉重合がある^{4),7),8)}。この方法では、不斉合成反応を基に、高分子鎖の伸長過程で立体選択的に不斉炭素鎖を伸長させ、主鎖に不斉点をもつ光学活性高分子の合成を可能としている。これらの先駆的な研究としては、Brookhart, Sen, 野崎らによって報告されている一酸化炭素と α -オレフィンの不斉交互共重合反応がある^{9)~11)}。これらの反応では、いずれも高立体選択的に重合が進行し、主鎖の不斉炭素の立体化学を正確に制御した光学活性高分子の合成に成功している。これらの研究をはじめとして、現在までに不斉重合を達成した例がいくつか報告されている^{12)~15)}。一方、これらの不斉重合反応の多くは、付加重合を基本としているため、生成する光学活性高分子の主鎖構造および、側鎖構造を精密に設計することは難しい。

現在までに、有機合成化学では多くの不斉合成反応が報告され、非常に高いエナンチオ選択性が達成されてい

神林直哉 (KANBAYASHI, Naoya) 大阪大学理学研究科高分子科学専攻 (〒560-0043 豊中市待兼山町 1-1)
平成 20 年兵庫県立大学理学部物質科学科卒業、平成 22 年大阪大学大学院理学研究科化学専攻博士前期課程修了、平成 25 年大阪大学大学院理学研究科高分子科学専攻博士後期課程修了 (博士 (理学))、平成 24 年日本学術振興会特別研究員 (DC2)、平成 25 年大阪大学大学院理学研究科高分子科学専攻助教、現在に至る。

る。もし、これらの低分子反応を不斉重合へ応用することができれば、幅広い光学活性高分子の合成が期待される。しかし、これらの不斉反応を重合反応へと展開するためにはいくつかの問題がある。まず、一般的な有機合成反応とは異なり、高分子合成では、素反応に極めて高い反応性が求められる。また、立体的にかさ高い高分子の末端でも、高い反応性とエナンチオ選択性を維持する必要がある。そのため、不斉重合反応を開発するためには、素反応の特徴、反応機構を十分に理解して反応系を設計することが極めて重要となる。そのため、膨大な数の不斉合成反応の研究例と比較して、不斉重合反応の研究例は少なく、これまでの研究で十分とはいえないのが現状である。

筆者らは、有機金属化学を基盤として、面不斉シクロペンタジエニルルテニウム錯体触媒による不斉アリル位置換反応の研究を行ってきた^{16)~20)}。最近、筆者らは、これらの不斉アリル位置換反応を、不斉重合反応へ展開している。これらの重合反応は、いずれも素反応と同様に非常に高い位置および立体選択性で収率良く反応が進行し、種々の主鎖構造を有する光学活性高分子の合成に成功している。また、得られた高分子に対して、重合後変換を行うことで、さまざまな光学活性高分子へと導くことにも成功している。本報では、不斉重合反応を中心に筆者らの最近の研究について解説する。

2 面不斉シクロペンタジエニルルテニウム錯体を用いた不斉アリル位置換反応

筆者らは、以前から、面不斉シクロペンタジエニルルテニウム (Cp^*Ru) 錯体 (**I**) を触媒とする末端一置換アリル化合物の不斉アリル位置換反応について研究を行ってきた¹⁸⁾ (Scheme 1)。これらの反応は、炭素、窒素、酸素元素を含むさまざまな求核剤に適用でき、いずれも高位置およびエナンチオ選択的に分岐型アリル化合物を高収率で得ることに成功している。また、これらの反応はいずれも定量的に反応が進行することが特徴である。そこで筆者らは、不斉アリル位置換反応を基盤とする新しい重合反応系の開発を考えた。

Scheme 1. Asymmetric allylic substitutions catalyzed by **I**.

2.1 面不斉シクロペンタジエニルルテニウム錯体を用いた、不斉アリル位アミド化を利用した不斉重合反応の開発²¹⁾

筆者らは以前に、*N*-アルコキシドアミドを求核剤とする不斉アリル位置換反応を報告している¹⁸⁾。そこで、分子内に塩化アリル部位と求核剤となる *N*-アルコキシアミド部位をもつ二官性モノマー **1** を設計した (Scheme 2)。まず初めに重合反応の初期段階のモデル反応として、塩化アリル **2** と *N*-アルコキシドアミド **3** を (*S*)-**I** を触媒として反応させたところ、定量的に反応が進行し、目的の **4** を収率 99%、97% ee で単離することができた (Scheme 3)。次に Cp^*Ru 錯体 (*S*)-**I** (1 mol%), $KHCO_3$ (1.1 eq.) の存在下、THF 中で **1** の重合を行った。36 時間反応させたところ、定量的に反応が進行し、サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) 分析により高分子量体の生成が確認された。この反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、 $M_n=17000$, $M_w/M_n=1.5$ の高分子 (**poly-1a**) を 70% 収率で単離することができた。**Poly-1a** の旋光度を測定したところ、 $[\Phi]_D=+24$ を示したことから、得られた高分子は光学活性な高分子であることがわかった。得られた高分子とモデル化合物の 1H NMR スペクトルを Figure 1 に示す。**Poly-1a** のスペクトルでは、塩化アリル部位の内部の炭素を求核剤が攻撃した時に生じる、分岐型アリル骨格に特徴的な末端二重結合のシグナル (5.34–5.55 ppm) が観測された。一方、末端の炭素を攻撃した時に生じる直鎖型アリルに由来するシグナルはほとんど観測されなかった ($x/y=98/2$)。このことから、本重合反応は極めて高い

Scheme 2. Asymmetric polymerization using asymmetric allylic amidation catalyzed by (*S*)-**I**.

Scheme 3. Asymmetric polymerization using asymmetric allylic amidation catalyzed by (*S*)-**I**.

Figure 1. ^1H NMR (500 MHz, in CDCl_3 at 298 K) spectra of (a) model compound and (b) **poly-1a**.

Figure 2. CD and UV spectra of (a) **poly-1a** and model compound **4** (in CHCl_3 at 298 K). The vertical axis is normalized for the benzene unit.

位置選択性で進行していることが明らかになった。また、 ^1H NMR より、高分子の末端部位と内部の積分比から見積もった **poly-1a** の分子量は $M_n=14000$ となり SEC で見積もった分子量 ($M_n=17000$) に近い値となった。

次に得られた高分子 **poly-1a** の主鎖の立体選択性を評価するために、円二色性 (CD) および UV 吸収スペクトルを測定した。Figure 2 にモデル化合物 **4** (97% ee) と **poly-1a** のスペクトルを示す。**4** の CD スペクトルでは、主鎖のベンゼン環の吸収に由来する正のコットン効果が

Scheme 4. Diastereoselective polymerization of optically active monomer (*S*)-**5**.

Figure 3. ^1H NMR spectra (400 MHz, in CDCl_3 at 298 K) of **poly-5** using (a) (*S*)-**I** and (b) (*rac*)-**I** as catalysts.

250 nm 付近に観測されるのに対して、**poly-1a** でも同様の正のコットン効果が観測されたことから、**poly-1a** の主鎖中に形成されている不斉炭素はモデル反応の生成物と同様の絶対配置を有していることが明らかとなった。またコットン効果の強度がよく一致していることから、**poly-1a** はモデル化合物と同様に、高いエナンチオ選択性で主鎖の不斉炭素の立体化学が制御されていると考えられる。

次に、不斉重合反応のエナンチオ選択性を決定するために、側鎖に光学活性な置換基 ((*S*)-2-オクチルオキシ基) を有するモノマー ((*S*)-**5**) の重合を検討した (Scheme 4)。この場合、得られた高分子は、構成単位に二つの不斉炭素を有するため、主鎖の不斉炭素の絶対配置によって (*S,S*) と (*S,R*) のジアステレオマーとなる。上記の重合反応と同様に、ラセミ触媒 (*rac*)-**I** とキラル触媒 (*S*)-**I** 用いて、(*S*)-**5** の重合を行った。その結果、どちらの反応も定量的にモノマーが消費され、対応する分岐型アシル骨格を有する高分子 (*S*)-**poly-5-((rac)-I)** ($M_n=8800$, $M_w/M_n=1.6$) と (*S*)-**poly-5-((S)-I)** ($M_n=6300$, $M_w/M_n=2.2$) が得られた。 ^1H NMR スペクトルを測定したところ、(*S*)-**poly-5-((rac)-I)** に関しては、側鎖の不斉炭素上のメチン水素に帰属されるシグナルが 3.77 と 3.58 ppm に 1 : 1 の積分比で観測された (Figure 3b)。これは、主鎖の不斉炭素に対してジアステレオトピックに位置するメチン水素が、

Scheme 5. Asymmetric polymerization of several bifunctional monomers.

Table 1. Screening of monomers^{a)}

entry	1	Yield (%) ^{b)}	x/y ^{c)}	M _w ^{d),e)}	M _w /M _n ^{d),e)}	[Φ] _D ^{f)}
1	1b	67	10/1	21000	1.5	+42
2	1c	66	>20/1	17000	1.4	+61
3	1d	82	>20/1	14000	1.8	+42

^{a)} (S)-I (0.005 mmol), **1** (0.5 mmol), KHCO₃ (0.55 mmol) in THF, stirred for 36 h. ^{b)} Isolated yield. ^{c)} Estimated by ¹H NMR spectrum. ^{d)} Estimated by SEC analysis using polystyrene standard. ^{e)} After purification with silica gel chromatography eluted by dichloromethane to remove catalyst. ^{f)} Molar rotation analysis in CHCl₃ at 25 °C.

主鎖の立体に対応してケミカルシフトが異なっているためと考えられた。一方、(S)-poly-5-((S)-I)では片方のシグナルのみ(>95/5)が観測されたことから、主鎖中の不斉炭素は片側の絶対配置のみで構成されていることがわかる (Figure 3a)。このことより、本不斉重合反応は、非常に高い立体選択性で進行しており、面不斉 Cp^{*}Ru 触媒が重合反応においても高い立体選択性を発現していることがわかった。

これらの重合反応は AB 型モノマーの重縮合反応であるため、モノマーの構造を変えることで、さまざまな主鎖骨格を有する光学活性高分子を合成することが可能という特徴を有している (Scheme 5)。そこで、種々のスペーサーを有する AB 型モノマー **1b-d** を合成し同様に重合反応を行った。その結果、いずれの反応も収率良く進行して目的の分岐型構造を有する高分子を高選択的に得ることに成功した (Table 1)。

この反応で得られる poly-1 の主鎖不斉炭素の立体化学は、素反応で得られる生成物の立体化学と同じであることから、本重合反応は Cp^{*}Ru 触媒を用いた従来の不斉アリル位置換反応と同じ機構で進行していると考えられる¹⁸⁾。Figure 4 に不斉重合反応の反応機構を示す。まず初めに、Ru 錯体 **I** に対して塩化アリル部位が酸化的付加し、反応中間体である π-アリル錯体を高立体選択的に形成する。その後、求核剤である *N*-アルコキシドアミド部分が Ru 上の塩素配位子と配位子交換したのち、

Figure 4. Plausible reaction mechanism of asymmetric polymerization.

Ru 錯体の内部から π-アリル部位を攻撃することで、エナンチオ選択的に反応が進行する。この反応で高い選択性を達成するためには、反応中に Ru 錯体の金属中心不斉を制御することが極めて重要である。上記のように、重合反応においても高い立体選択性で反応が進行しており、金属周りの不斉環境を維持したまま重合反応が進行していることが示唆される。

2.2 不斉アリル位アルキル化反応によるジアステレオおよび、エナンチオ選択的な不斉重合反応の開発²²⁾

不斉アリル位アルキル化反応は、効率的に炭素-炭素結合を形成することができる反応であり、有機合成化学分野で幅広く用いられている^{23)~25)}。この反応を不斉重合反応に応用することができれば、光学活性高分子の合成の可能性を大きく広げることが可能になる。しかし、上記のような不斉重合反応を炭素求核剤で行う場合には、窒素求核剤の場合と異なり、炭素求核剤自体がプロキラルとなり、新しく生じる不斉炭素に加えて求核剤上の不斉炭素の立体化学まで制御する必要が生じる^{26)~31)}。筆者らは最近、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 β-ジケトン求核剤とする反応を検討し、目的の分岐型アリル化合物を 4:1 のジアステレオ選択制で、高収率、高エナンチオ選択的に得ることに成功している (Scheme 6)¹⁹⁾。そこで、この反応を不斉重合反応への展開を検討した。

不斉アリル位アルキル化反応を不斉重合反応に展開するために、まず分子内に塩化アリル部位と β-ジケトン部位をもつ AB 型のモノマー **7** を分子設計した (Scheme 7)。条件検討の結果、Cp^{*}Ru 錯体 (S)-I (2 mol%), NaHCO₃ (1.1 eq.) の存在下、THF 中で重合を行ったところ、24 時間で反応は定量的に進行し、SEC 分析より高分子量体の

Scheme 6. Enantio- and diastereoselective asymmetric allylic alkylation catalyzed by (S)-I.

Scheme 7. Asymmetric polymerization using asymmetric allylic alkylation.

Figure 5. (Color online) CD and UV spectra of (A) model compound **6** and (B) **poly-7** (in CH_2Cl_2 at 298 K).

生成が確認された。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することで、分子量 $M_n=7000$, $M_w/M_n=2.6$ の高分子 **poly-7** を 75% 収率で得た。得られた **poly-7** を ^1H NMR によって解析したところ、目的の分岐型構造に由来する末端二重結合のシグナルが観測されたのに対して直鎖型アリルに由来するメチレン水素のシグナルはほとんど観測されなかった ($x+y/z=98/2$)。また、モデル化合物 **6** との比較から、主鎖の構成単位上のジアステレオ選択性は $dr=8:1$ であった。これらのことから本重合反応は素反応よりも高立体選択的に進行していることが明らかとなった。

次に、UV および CD スペクトルを用いて **poly-7** 主鎖の立体選択性を評価した (Figure 5)。**poly-7** では、CD スペクトルにおいて 257 nm の正のコットン効果と、278 nm と 300 nm の負のコットン効果が観測された。これらのコットン効果は、モデル化合物でも類似のパターンで観測されることから、これらの吸収を帰属するために、モデル化合物 **6**-(S,S) の X 線構造解析の結果を基に、**6**-(S,S) と **6**-(S,R) の UV および CD スペクトルを時間依存密度汎関数法 (TD-DFT) によって計算した。Figure 6 に

Figure 6. (Color online) Simulated CD and UV spectra of (A) **6**-(S,S) and (B) **6**-(S,R) by TD-DFT (B3LYP/6-31G**).

示すように、**6**-(S,S) のスペクトルは、実測のスペクトルに非常に良く一致した。この場合、240–270 nm 付近の負のコットン効果は、フェニルカルボニル基の $\pi-\pi^*$ 遷移に由来する吸収に帰属され、アリル炭素上の立体選択性を反映している。一方、300 nm 付近に見られる負のコットン効果は、 β -ジケトン部位の不斉炭素周りに広がる軌道の遷移に帰属されることから、ジアステレオ選択性を反映していると考えられる。実際に **6**-(S,R) の計算結果では、240–270 nm 付近は **6**-(S,S) と同じ負のコットン効果を示すのに対して、300 nm 付近では逆の正のコットン効果が見られている。これらの計算結果と、実測の **poly-7** の CD スペクトルを比較すると、本重合反応素反応と同様に高いジアステレオおよびエナンチオ選択的に反応が進行していることが示唆される。また 300 nm 付近のコットン効果が **6** と比較して大きく観測されていることから、部分的な二次構造を形成が示唆される。

3 重合後変換反応による光学活性高分子の側鎖置換基の修飾および主鎖の変換法の開発

筆者らが開発した不斉アリル位置換反応を基盤とする不斉重合反応は、さまざまな置換基を有するモノマーを設計することで、主鎖骨格 (R), *N*-アルコキシドアミドの側鎖置換基 (R') を種々変換することが可能である (Scheme 8)。それらに加え、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) をもっているため、容易に更なる分子変換も可能である。ここでは、不斉重合反応の後、末端二重結合の重合後変換を行うことにより、さまざまな光学活性高分子を合成したので紹介する。

3.1 不斉重合反応と閉環メタセシス反応を組合せた、主鎖にキラル環構造をもつ光学活性高分子の合成³²⁾

セルロース、デンプンや DNA、などの天然高分子は、主鎖にキラル環構造をもつ光学活性高分子である。

Scheme 8. Asymmetric polymerization using asymmetric allylic amidation catalyzed by the Cp^{*}Ru **I** complex.

Scheme 9. Combination of Asymmetric Allylic Substitution and RCM.

これらの環構造は、主鎖の自由回転を制限し、高分子の機能と密接に関係している。一方、このような立体の規制されたキラル環構造を主鎖に導入することは、合成上非常に困難である。

筆者らは、以前に不斉アリル位置置換反応と閉環メタセシス反応 (RCM) を組合せることで、立体構造が精密に制御されたキラルな環状化合物の合成に成功している³³⁾。そこで、これらの反応系を高分子合成へと展開できれば、主鎖にキラル環構造を有する光学活性高分子を合成できると考えた。そこで、*N*位にオレフィン部位をもつモノマー (**8**) を設計し、不斉重合反応の後、構成単位に生じる二つのオレフィン部位に対して閉環メタセシス反応を行うことで、主鎖にキラル環構造をもつ光学活性高分子の合成を検討した (Scheme 9)。

N-位にオレフィン部位をもつ **8a** を、前述した不斉重合反応の条件に従って、(*S*)-**I** (1 mol%), 炭酸ナトリウム存在下、THF 中 30°C で重合させた。36 時間反応させると、**8a** は定量的に消費され、高分子量のポリ *N*-アルコキシドアミド (**poly-8a**, $M_n = 19000$, $M_w/M_n = 1.7$) を収率 80% で得ることができた (Table 2, entry 1)。¹H NMR 測定より、**poly-8a** は構成単位に二つの末端二重結合を有しており、モデル化合物と **poly-8a** の CD/UV スペクトル測定結果の比較より、重合は高立体選択的に進行していることが明らかとなった。また、異なるアリレン骨

Table 2. Asymmetric polymerization using asymmetric allylic amidation of monomer **8** catalyzed by (*S*)-**I**^{a)}

entry	8	yield (%) ^{b)}	$M_n^{c,d)}$	$n^{e)}$	$M_w/M_n^{c,d)}$
1	8a	80	19000	63	1.7
2	8b	55	12000	40	1.6
3	8c	75	18000	50	1.3
4	8d	58	13000	29	1.5
5	8e	63	11000	31	1.5

^{a)} (*S*)-**I** (5.0 μmol), **8** (0.5 mmol), Na₂CO₃ (0.60 mmol) in THF, stirred for 36 h. ^{b)} Isolated yield. ^{c)} Calculated by the detection SEC measurement using a Viscotek TDA 305 triple detection system. ^{d)} After purification with silica gel chromatography eluted by dichloromethane to remove catalyst. ^{e)} Degree of polymerization was calculated by the use of M_n .

Table 3. Ring-closing metathesis reaction of **poly-8**^{a)}

entry	poly-8 ^{b)}	yield (%) ^{c)}	$M_n^{d,e)}$	$n^{f)}$	$M_w/M_n^{d,e)}$
1	poly-8a	>99 (60)	17000	61	1.5
2	poly-8b	>99 (63)	11000	40	1.4
3	poly-8c	98 (63)	16000	49	1.5
4	poly-8d ^{g)}	>99	11000	27	1.7
5	poly-8e	>99 (93)	9000	28	1.7

^{a)} **poly-8** (0.25 mmol), **HG-II** (7.5 μmol), solvent (1.0 mL), 16 h. ^{b)} The precursor polymer (**poly-8**) was used in Table 2. ^{c)} The NMR yield was determined by observing the transition of the ¹H NMR signal from the precursor polymer (**poly-8**) to the modified one (**poly-9**). Isolated yield is shown in parentheses. ^{d)} Calculated by the detection SEC measurement using a Viscotek TDA 305 triple detection system. ^{e)} After purification preparative SEC was eluted by CHCl₃ to remove catalyst. ^{f)} Degree of polymerization was calculated using M_n . ^{g)} 1,2-Dichloroethane was used instead of toluene.

格をもつモノマーで重合を行った場合も同様に重合反応は進行し、目的の高分子 (**poly-8a-8d**) を得ることができた (Table 2, entries 2–5)。

次に、得られた **poly-8** の閉環メタセシス反応を行った (Table 3)。第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒の存在下、**poly-8a** をトルエン中 (0.25 M)、60°C で反応させた結果、オレフィン部分の定量的な消費を ¹H NMR で確認し、シリカ

Figure 7. CD and UV spectra of **poly-9a**, **poly-10a**, and model compound **11** (in CHCl_3 at 298 K). The vertical axis is normalized for the benzene unit.

ゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、目的の高分子 (**poly-9a**, $M_n=17000$, $M_w/M_n=1.5$) を収率 60% で得た。 ^1H NMR 測定から末端二重結合に由来するシグナルは完全に消費し、環構造に由来する新たなシグナル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わかった。また、**poly-8a** および **poly-9a** の絶対分子量を測定した結果、それぞれの重合度に変化していないことから、メタセシス反応が **poly-8a** の構成単位のみで進行していることが明らかとなった。次に、得られた高分子 **poly-9a** の CD 測定を行った結果、245 nm 付近に正のコットン効果が観測された (Figure 7)。反応前の高分子 **poly-8a** と比較すると強度および波形が大きく異なり、高分子の局所構造が大きく変化していることが示唆された。また、このコットン効果はモデル化合物 **10** (98% ee) の CD スペクトルと比較すると類似の CD 波形を示したことから、**poly-9** の主鎖にはキラルな環構造が構築されていることがわかる。これらの反応系は、他の主鎖骨格をもつ高分子にも適用することができ、同様にキラルな環構造をもつ高分子を合成することにも成功している。

上述したように得られた高分子は閉環メタセシス反応の前後で絶対分子量の変化は見られていない。しかし、*m*-フェニレンスペーサーをもつ **poly-8b** および **poly-9b** では、メタセシス反応前後で SEC の保持時間が大きく変化した (Figure 8)。これは、主鎖を環構造へと変換することで、高分子全体がコンパクトな構造へと変化しているためと考えられた。また、熱重量測定においては、環構造の有無、およびスペーサー部分の種類によって大きく異なる挙動を示すことも明らかにしている。

Figure 8. SEC chromatograms showing the influence of post-polymerization conversion via RCM: (a) **poly-8a** and **poly-9a**; (b) **poly-8b** and **poly-9b**.

3.2 チオール-エン反応を用いた光学活性高分子の側鎖修飾³⁴⁾

前述したように **poly-1** は構成単位に容易に化学修飾できる末端二重結合を有しており、重合後変換によってさまざまな高分子へと変換することが期待される。そこで、高分子反応によってさまざまな側鎖置換基を導入することができれば、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な反応条件下で速やかに進行する、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^{35),36)}に注目し、さまざまな側鎖置換基を有する高分子への変換を試みた。

低分子モデル化合物で反応条件を検討した結果、チオール-エン反応では、不斉点のラセミ化が進行することなく、二重結合への定量的な置換基修飾が可能であった。低分子化合物の反応で最適化した反応条件を基に **poly-1a** に対して、ドデカンチオール **11a** との反応を検討した。トルエン中、**poly-1a** ($M_n=16000$, $M_w/M_n=1.4$, $n=62$) と **11a** を光ラジカル開始剤である 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone (DMPA) 存在下、350 nm の UV 光による光照射を行ったところ、3 時間で反応は定量的に進行し、**poly-1a** へのドデシルチオ基の導入に成功し、分取 SEC による精製後、**poly-1a**-(**11a**) ($M_n=27000$, $n=58$) を 90% 収率で単離した (Table 4, entry 1)。この方法は極性置換基、プロトン性置換基、かさ高い置換基などのさまざまな置換基を有する基質に対しても適用可能であり、導入した置換基に応じて高分子の溶解度も大きく変化した (Table 4, entries 2–12, and Table 5)。また、この反応系は、異なる主鎖骨格を有する光学活性高分子にも適用可能であり、*m*-フェニレンやナフチレン骨格を有する **poly-1** に対して、いずれも定量的な側鎖置換基導入に成功した (Scheme 10)。

また、側鎖を導入したことによる立体構造形成の変化を、CD および UV スペクトルによって調べた (Figure 9)。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わかっているが、得られた **poly-1a**-(**11a**) は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見られない新たな正のコットン効

果が観測された (Figure 9b). このコットン効果は重合度が増加するとともに強度が増加していたことから、柔軟な末端部位の割合が減少することで高分子独自の二次構造の寄与が増大したことを示唆している。また、この

Table 4. Modification of the side chain in **poly-1** by the thiol-ene reaction^{a)}

Entry	Thiol R-SH	11	NMR yield (%) ^{b)}
1	C ₁₂ H ₂₅ -SH	11a	>98 (90)
2	F ₃ C(CF ₂) ₇ SH	11b	>98 (88)
3		11c	>98% (94)
4	(EtO) ₃ Si(CH ₂) ₃ SH	11d	>98 ^{c)}
5 ^{d)}	HO(CH ₂) ₃ SH	11e	98 (88)
6 ^{c)}	HO(CH ₂) ₃ SH	11f	>98 (90)
7	Boc-NH(CH ₂) ₃ SH	11g	>98 (88)
8	HCl, ^t Pr ₂ N(CH ₂) ₃ SH	11h	96 (85)
9	H ₂ N(CH ₂) ₃ SH	11i	>98 ^{c)}
10		11j	>98 (92)
11 ^{d)}		11k	96 (85)
12		11l	trace

^{a)} [C=C of **poly-1a**]/[**11**]/[DMPA] = 1.0/6.0/0.5. ^{b)} The NMR yield was determined from the integral intensity of the ¹H NMR signals of the crude product. The isolated yield is given in parentheses. ^{c)} Excess thiol was hard to separate by conventional methods. The isolated yield was not determined. ^{d)} After the general procedure, 6.0 eq. of thiol and 0.5 eq. of DMPA were added to the reaction mixture, which was then irradiated for 14 h. ^{e)} The reaction mixture was irradiated for 14 h.

コットン効果の強度は低温では増大するのに対して、高温では低下することから、溶液状態では、最安定構造以外の構造もとることが明らかとなった。このことから、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の変化は、置換基の種類および溶媒に依存することから、側鎖置換基や溶媒によって高分子鎖の構造が変化することが示唆される。

Scheme 10. Thiol-ene reaction of several types of **poly-1**.

Figure 9. CD and UV spectra of (a) **poly-1a** and model compound **4** in CHCl₃ at 25°C, (b) **poly-1a-(11a)** and model compound.

Table 5. Solubility of polymers^{a)}

polymer	C ₆ F ₆	Cyclohexane	CHCl ₃	THF	MeCN	MeOH	H ₂ O
poly-1a	—	—	+	+	—	—	—
poly-1a-(11a)	—	+	+	+	—	—	—
poly-1a-(11b)	+	—	+	+	—	—	—
poly-1a-(11c)	N.D.	—	+	+	+	—	—
poly-1a-(11e)	N.D.	—	+	+	—	± (EtOH)	—
poly-1a-(11f)	N.D.	—	—	+	—	+	—
poly-1a-(11i)	N.D.	—	+	—	+	+	+

^{a)} Symbols: + soluble, ± partly soluble, — insoluble, [(polymer, 1.0 mg)/(solvent, 1.0 mL)].

4 非天然型ポリペプチドの合成³⁷⁾

これまでに、筆者らは、不斉重合反応によって、主鎖の不斉炭素を厳密に制御したさまざまな光学活性高分子の合成に成功している。しかし、それらは天然の高分子に見られるような、二次構造の構築には至っていない。その理由として、主鎖に見られる *N*-アルコキシド結合の回転障壁が従来のアミド結合に比べて低いことが挙げられる³⁸⁾。この結合の柔軟性によって主鎖の回転自由度が高くなり、特徴的な二次構造を形成していないと考えられる。一方、有機合成化学において *N*-アルコキシドアミドはアミドの前駆体として扱われており、還元反応によりアミド結合へと変換できることが知られている^{39),40)}。そこで、この反応を高分子反応に応用し、主鎖を平面性の高いアミド結合へと変換することができれば、主鎖の自由度を制限することで、二次構造の形成が期待される (Scheme 11)。そこで、筆者らが合成した光学活性高分子の還元的 N-O 結合切断反応を行うことで、らせん状非天然型ポリペプチドの合成を検討した。

検討の結果、還元反応の試薬としてヨウ化サマリウム (SmI_2) を選択した。主鎖に *p*-フェニレン骨格、側鎖にドデシルチオ基を有する **poly-1a**-(**11a**) ($M_w=57000$) に対して、 SmI_2 の THF 溶液を反応させた。¹H NMR および IR 測定から、定量的な反応の進行を確認し、目的の非天然型ポリペプチド **poly-12** ($M_w=41000$) を収率 83% で得た (Scheme 12)。

Poly-12 の CD/UV 測定を行ったところ、**poly-12** はモデル化合物 **13** ($n=1$) とは異なる非常に強い分裂型のコットン効果が見られたことから、**poly-12** の二次構造の形成が示唆された (Figure 10)。そこで **poly-12** の溶液構造を調べるために、**poly-12** に対応するオリゴマー (**13–15**, $n=1–4$) を合成した。得られたオリゴマーの CD/UV スペクトル測定を行ったところ、 $n=2$ 以上

で **poly-12** と同様に分裂型のコットン効果が観測され、 n の増加とともにその強度が強くなった。そこで、このコットン効果の帰属を行うために、モノマーの結晶構造を基に、DFT による **14** の構造最適化および、TD-DFT により UV および CD スペクトルを計算した (Figure 11)。この場合、構成単位をつなぐベンゼン環とカルボニルの間の二面角によってジグザグ構造 (**14_{zig}**) とターン構造 (**14_{turn}**) の二つの構造が考えられる。計算結果と実測のスペクトルを比較した場合、**14** のスペクトルは、**14_{turn}** と非常に一致することから、Figure 10 に見られる **poly-12** のコットン効果は **14_{turn}** の構造に由来していると考えられる。Figure 12 に **14_{turn}** 構造を基にした **poly-12** の推定

Figure 10. CD and UV spectra of (a) **poly-12** and **13** in THF at 25°C. The vertical axis is normalized on the basis of the absorption at 236 nm. (b) **13–15** in THF at 25°C.

Scheme 11. (Color online) Novel synthetic approach to non-natural polypeptides.

Scheme 12. Reductive cleavage of N-O bond of **poly-12**.

Figure 11. (Color online) Simulated CD and UV spectra of (A) **14_{zig}** and (B) **14_{turn}** by TD-DFT (B3LYP/6-31**).

Figure 12. (Color online) Plausible helical conformation of **poly-12'** ($n = 12$, $R = Et$) base on the conformation of **14_{turn}**.

構造を示す。これより **poly-12** は溶液中で右巻きの 3_1 らせん構造を形成していると考えられる。また、このらせん構造は温度依存性を示さないことから、溶液中で安定に存在していることが明らかとなった。

5 おわりに

以上、本報では、不斉重合反応を基にした光学活性高分子の合成についての筆者らの研究を解説した。筆者らが開発した、面不斉 Cp^*Ru 錯体を触媒とする不斉アリル置換反応に着目し、それらを不斉重合反応に展開することで、主鎖の不斉炭素を厳密に制御した光学活性高分子の合成に成功した。これらのことから、面不斉 Cp^*Ru 錯体が重合中でも効率的に不斉環境を構築していることを明らかとした。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おり、重合後変換反応によって更なる分子変換が可能である。筆者らは、不斉重合反応と閉環メタセシス反応を組合せることで、主鎖に光学活性な環構造を有する光学活性高分子を得ることに成功した。また、チオール-エン反応を行うことで、効率的な側鎖への置換基導入を可能にした。さらに、不斉重合反応によって得られるポリ *N*-アルコキシアミドは、還元反応によりアミド結合へと変換することで、非天然型ポリペプチドへと合成することに成功した。得られた高分子は、溶液中で安定ならせん構造を形成していることを明らかとした。これらの結果は、合成高分子においても、主鎖の不斉炭素を含む一次構造を精密に制御することで、天然の高分子と同様に高次構造を制御できる可能性を示唆している。これらの重合反応は、重縮合反応であるため、さまざまな主鎖骨格を有するモノマーを重合すれば、種々の主鎖構造をもつ光学活性高分子を合成することが可能である。また、重合後変換を組合せることで、テーラーメイドな不斉点を含む一次構造の精密合成を基盤とした、三次元構造の自在設計が期待される。

これらの研究は、筆者らが行ってきた有機化学、有機金属化学を基本として、反応機構や反応活性種などを理解したうえで重合反応への応用、最適化を行うことで、高度に立体を制御した光学活性高分子の合成を可能にしてきた。今後、これらの結果を基に、新しい触媒設計に

よる不斉重合反応の開発、新しい物性をもつ光学活性高分子の合成が期待される。

謝 辞 本研究を進めるにあたり、多大なご指導を賜りました大阪大学大学院理学研究科鬼塚清孝教授、また多くのご助言をいただきました岡村高明准教授に心から感謝申し上げます。また、大阪大学大学院理学研究科鬼塚研究室の学生諸氏には本研究の遂行に尽力いただき御礼申し上げます。とくにアリル位アリル化反応を利用した不斉重合反応に関する研究に携わった細田一輝氏、チオール-エン反応を用いた側鎖修飾に関する研究に携わった宮本 蒼氏、非天然型ポリペプチドの合成に携わった石堂祐規氏には深く感謝致します。また、本研究はJSPS 科研費若手研究 (B) (26870344, 16K21154) および小笠原科学技術振興財団の支援を受けて行われました。

文 献

- 1) H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, and R. M. Waymouth, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **34**, 1143 (1995).
- 2) G. W. Coates, *Chem. Rev.*, **100**, 1223 (2000).
- 3) S. D. Ittel, L. K. Johnson, and M. Brookhart, *Chem. Rev.*, **100**, 1169 (2000).
- 4) Y. Okamoto and T. Nakano, *Chem. Rev.*, **94**, 349 (1994).
- 5) T. Nakano and Y. Okamoto, *Chem. Rev.*, **101**, 4013 (2001).
- 6) E. Yashima, K. Maeda, H. Iida, Y. Furusho, and K. Nagai, *Chem. Rev.*, **109**, 6102 (2009).
- 7) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, and H. Yamamoto, "Comprehensive Asymmetric Catalysis", Springer, New York (1999), p. 1329.
- 8) S. Ito and K. Nozaki, "Catalytic Asymmetric Synthesis", 3rd edition, I. Ojima eds., A John Wiley & Sons, Inc., New York (2010), p. 931.
- 9) M. Brookhart, M. I. Wagner, G. G. A. Balavoine, and H. A. Haddou, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3641 (1994).
- 10) Z. Jiang and A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4455 (1995).
- 11) K. Nozaki, N. Sato, and H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9911 (1995).
- 12) G. W. Coates and R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6270 (1991).
- 13) K. Nakano, K. Nozaki, and T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5501 (2003).
- 14) S. Itsuno, *Prog. Polym. Sci.*, **30**, 540 (2005).
- 15) D. Nagai, A. Sudo, and T. Endo, *Macromolecules*, **39**, 8898 (2006).
- 16) N. Kanbayashi and K. Onitsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1206 (2010).
- 17) N. Kanbayashi and K. Onitsuka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 5197 (2011).
- 18) N. Kanbayashi, K. Takenaka, T. Okamura, and K. Onitsuka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 4897 (2013).
- 19) N. Kanbayashi, K. Hosoda, M. Kato, K. Takii, T. Okamura, and K. Onitsuka, *Chem. Commun.*, **51**, 10895 (2015).
- 20) N. Kanbayashi, A. Yamazawa, K. Takii, T. Okamura, and K. Onitsuka, *Adv. Synth. Catal.*, **358**, 555 (2016).
- 21) N. Kanbayashi, T. Okamura, and K. Onitsuka, *Macromolecules*, **47**, 4178 (2014).
- 22) N. Kanbayashi, K. Hosoda, T. Okamura, S. Aoshima, and K. Onitsuka, *Polym. Chem.*, **7**, 3691 (2016).

- 23) B. M. Trost, M. R. Machacek, and A. Aponick, *Acc. Chem. Res.*, **39**, 747 (2006).
- 24) B. M. Trost, T. Zhang, and J. D. Sieber, *Chem. Sci.*, **1**, 427 (2010).
- 25) “Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis”, U. Kazmaier eds., Springer, New York (2011).
- 26) B. M. Trost, J. R. Miller, and C. M. Hoffman Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 8165 (2011).
- 27) W. B. Liu, C. M. Reeves, and B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 17298 (2013).
- 28) W. B. Liu, C. M. Reeves, S. C. Virgil, and B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 10626 (2013).
- 29) W. H. Zheng, B. H. Zheng, Y. Zhang, and X. L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 7718 (2007).
- 30) W. Chen, M. Chen, and J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 15825 (2014).
- 31) S. Krautwald, D. Sarlah, M. A. Schafroth, and E. M. Carreira, *Science*, **340**, 1065 (2013).
- 32) N. Kanbayashi, T. Okamura, and K. Onitsuka, *Macromolecules*, **48**, 8437 (2015).
- 33) K. Takii, N. Kanbayashi, and K. Onitsuka, *Chem. Commun.*, **48**, 3872 (2012).
- 34) N. Kanbayashi, S. Miyamoto, Y. Ishido, T. Okamura, and K. Onitsuka, *Polym. Chem.*, **8**, 985 (2017).
- 35) A. B. Lowe, *Polym. Chem.*, **1**, 17 (2010).
- 36) A. B. Lowe, *Polym. Chem.*, **5**, 4820 (2014).
- 37) 石堂祐規, 神林直哉, 岡村高明, 鬼塚清孝, 高分子学会予稿集, **65**, 2C17 (2016).
- 38) R. Yamasaki, A. Tanatani, I. Azumaya, H. Masu, K. Yamaguchi, and H. Kagechika, *Cryst. Growth Des.*, **6**, 2007 (2006).
- 39) G. E. Keck, S. F. McHardy, and J. A. Murry, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7289 (1995).
- 40) G. E. Keck, S. F. McHardy, and T. T. Wager, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7419 (1995).

[Comprehensive Papers]

A New Synthetic Approach for Optically Active Polymers via Asymmetric Polymerization

Naoya KANBAYASHI^{*1}

^{*1}Department of Macromolecular Science Graduate School of Science, Osaka University (1-1 Machikaneyama-cho, Toyonaka 560-0043, Japan)

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 yield optically active polymers with high selectivities. The asymmetric carbon in the main chain was precisely controlled. Each monomer unit of the polymer has a potentially reactive terminal olefin, which can be used for further transformations. Optically active polymers bearing chiral cyclic architectures were prepared by a combination of asymmetric allylic amidation and ring-closing metathesis, employing the terminal olefin of the side chains. Additionally, an efficient introduction of a wide range of substituents without any racemization into the side chain of the optically active polymer has been made possible by using the thiol-ene reaction. Poly-*N*-alkoxyamides, obtained by our asymmetric polymerization, can be transformed to non-natural polypeptides via reductive cleavage of the N-O bond in *N*-alkoxyamide. The resulting polymers adopt a one handed stable helical conformation in solution.

KEY WORDS Asymmetric Polymerization / Optically Active Polymer / Asymmetric Allylic Substitution / *N*-Alkoxyamide / Ring-closing Metathesis / Post-polymerization Conversion / Thiol-ene Reaction / Non-natural Polypeptide / Helical Structure /

(Received March 31, 2017; Accepted May 10, 2017; Advance Publication June 26, 2017)

[*Kobunshi Ronbunshu*, **74**, 419—429 (2017)]

©2017, The Society of Polymer Science, Japan