

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08184

研究課題名(和文)フルオラスケミストリーの活用を鍵とする機能性固相触媒の開発

研究課題名(英文)Development of Novel Solid-phase Reaction System Based on fluorous chemistry

研究代表者

濱本 博三 (HAMAMOTO, HIROMI)

名城大学・農学部・准教授

研究者番号：40365896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：高分子を活用すると従来の均一系では得られない反応媒体を形成させることが可能である。そのため高分子を活用する反応系の設計は新たな機能性反応システムを構築するための有効な手段となりうる。本研究では、含フッ素ユニットを持つ合成高分子や天然高分子のキチンを用いて固相フルオラス媒体を調製し、固相フルオラス媒体の活用が超原子価ヨウ素試薬、ラッカーゼ、NHPIを用いる酸化反応の活性化に適していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般的な高分子等を利用する固相反応系は、試薬の回収・再利用が可能になり、試薬由来有害物の混入リスクの低減を可能にするため、医薬品の製造上重要であるが、均一溶液系反応と比べて反応性が低下するのが課題であった。均一溶液系と同等以上の活性発現が可能な固相反応系を設計するための新たなアプローチを示した本成果は、触媒化学・機能材料化学分野研究と融合させることにより安全な医薬品製造プロセスや環境低負荷型製造プロセスの開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：The use of a novel reaction medium provided by functionalized polymers could often bring a new strategy in the design of reagent or catalyst recycling systems. This work focused on the fluorous chemistry in the development of solid phase reaction medium using synthetic or natural polymers. The reaction medium provided by a fluorous PVP-type polymer was suitable for the activation of hypervalent iodine mediated oxidative amidation of p-cresol. The reaction medium provided by fluorous PAAm-type polymers was suitable for the activation of NHPI (or Laccase-TEMPO) catalyzed aerobic oxidations.

研究分野：有機化学

キーワード：固相試薬 酸化反応 機能性高分子 フッ素系アルコール

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成分野において、有害廃棄物低減・省資源の観点から試薬や触媒分子の回収・再利用が可能な反応系への転換が課題となってきた。とりわけ、生成物に対する試薬や触媒由来の有害物の混入に対する制限が厳しい薬学領域における本課題の重要度は高い。固相型触媒や固相型試薬の利用は、試薬や触媒分子の回収・再利用を可能にするための有効な手段である。従来の固相反応系は、(反応が不均一系となるため、)均一系の反応と比べて活性低下することが短所であったが、21世紀に入った頃から、使用する固相の特性を活かして活性や選択性を向上させる試みが増えに行われるようになり、触媒研究の革新が導かれつつあった(小林修, 小山田秀和監修『固定化触媒のルネッサンス』, 丸善出版, 2012)。

高分子化合物はその組成や構造を工夫することにより、均一系にはない特性をもつ媒体を形成させることができるため、材料科学の進歩とともに有機反応における固相担体としての利用が検討されてきた。研究代表者は、これまでの研究において、温度応答性高分子が温度に応じて高分子(固相)と反応基質の親和性を変化させることができる機能に着目することにより、反応性や触媒回収操作性に優れた反応系構築が可能になることを明らかにしてきた。本研究では、含フッ素分子がフルオラス分子や親フルオラス分子との間で特徴的な親和性を示し、温度や溶媒に応じてその親和性を変化させることができる機能(フルオラスケミストリー)に着目した固相反応系の開発に着手した。

### 2. 研究の目的

本研究では、含フッ素ユニットを持つ高分子が形成する固相フルオラス媒体及びフッ素系溶媒と天然高分子が形成する固相フルオラス媒体について、親和性特性の評価を行うとともにその特性を活かした触媒反応系を開発することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 含フッ素ユニットを持つ高分子

高分子合成において、5~20%程度の含フッ素モノマーを加えると得られる高分子にフルオラス特性が付与できるとされている(『フッ素系ポリマー』, 共立出版, 1990)。本研究では、フルオラス高分子合成に含フッ素モノマーを用いるラジカル共重合法を採用した。高分子主鎖には、耐久性に優れている点、各種モノマーとの高い共重合性をもつため容易に高分子鎖を構造修飾できる点、他の各種高分子に対する相溶性に優れており容易に複合化容易である点から、ポリアクリルアミド(PAAm)およびポリビニルピロリドン(PVP)を選択した。また、本研究では、含フッ素モノマーを用いずにフッ素系アニオンを組み込んだ高分子も活用した。

#### (2) 高分子を用いる固相フルオラス媒体形成

高分子により形成される固相媒体は、その組成や構造の違いにより親和性特性を変化させることができる。本研究においては、含フッ素ユニットを持つ高分子により得られる固相媒体について、フッ素系アルコールおよび含フッ素分子に対する親和性特性を評価した。また、固相フルオラス媒体形成における天然高分子の利用についても検討を加えた。

#### (3) 固相フルオラス媒体の反応場としての利用

フッ素系アルコールは、超原子価ヨウ素試薬等を用いるフェノール誘導体の酸化等に優位であり、時に一般的な汎用溶媒中では困難な酸化反応の進行を可能にするが、高価であり実用利用には適さない。もし、フッ素系アルコールを固相等に吸収させて固相フルオラス媒体を形成させ、そこに反応基質も取り込んで固相媒体内を反応場とした酸化反応をおこなうことができれば、フッ素系アルコール使用量を抑えた反応系の構築が期待できる。本研究では、含フッ素ユニットを持つ高分子や天然高分子を用いて調製した固相フルオラス媒体について、超原子価ヨウ素試薬を用いる酸化反応系への適用について検討した。また、フッ素系溶媒は、分子状酸素を用いる触媒的酸化反応に適した溶媒としての魅力もある。本研究では、酸化触媒として環境に優しい酵素や構造修飾による機能性付与が可能な有機分子触媒を選択し、固相フルオラス媒体を反応場とする酸素酸化反応系への適用を検討した。

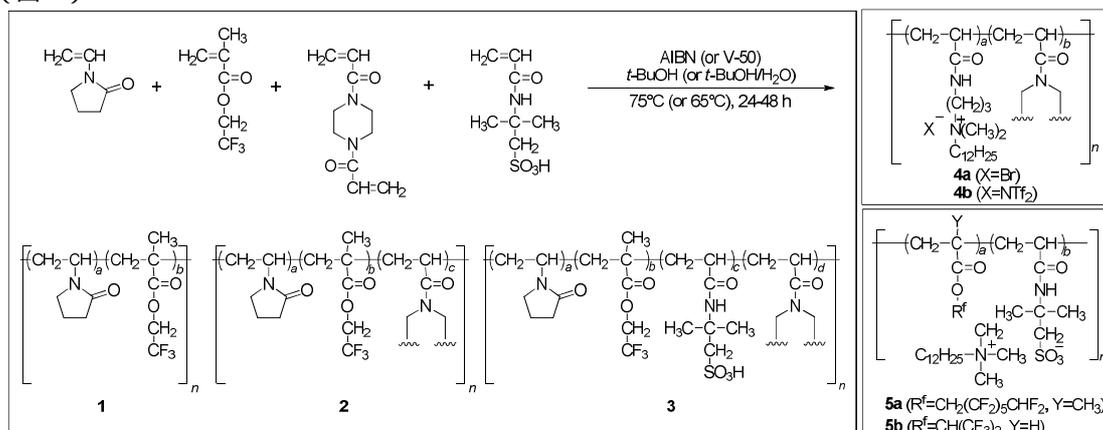
### 4. 研究成果

(1) 含フッ素メタクリル酸エステルもしくは含フッ素系対アニオンと各原料モノマーを用い、開始剤に azobis(isobutyronitrile) (AIBN) もしくは 2,2'-azobis(2-methylpropionamide) dihydrochloride (V-50) を用いるラジカル共重合を行うことにより高分子体 **1-5** を得た(図1)。本合成では、PVP系高分子より PAAm系高分子の方がより効率よく(高収量で)得ることができた。なお、PVP系高分子やアンモニウム塩部位を持つ PAAm系高分子は、安定な固相体として得るために架橋鎖の導入を要した。

(2) 含フッ素ユニットを持つ高分子により得られる固相媒体について、フッ素系アルコール吸収能および含フッ素分子吸収能を調べた。フッ素系アルコールとしてトリフルオロエタノール(TFE)を用いて検討した結果、ポリスチレン(PS)ではほとんど吸収能を示さなかったのに対し、**2**(10倍重量以上吸収)、**3**、**4**が高い吸収能を示した。また、含フッ素分子として methyl perfluorobenzoate (**6**) (含フッ素超原子価ヨウ素試薬 pentafluoro[bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene のモデル化合物として本試薬を選択した)を用いて検討した結果、**2**はポリスチレンや含フッ素ユニットを持たない架橋 PVP と比べ高い吸収能を示した。本検討において、含フッ素ユニット

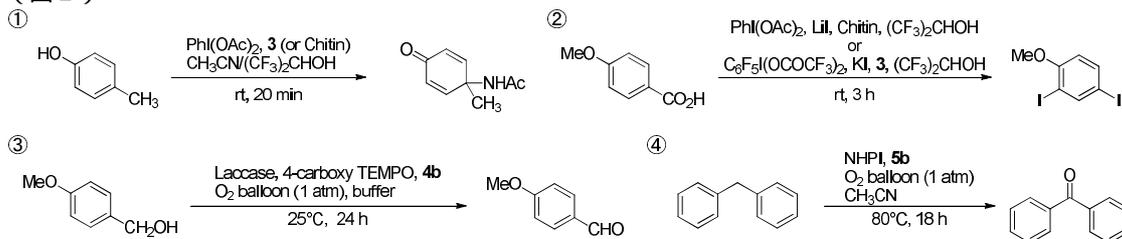
を持たない高分子(天然高分子化合物や植物素材)を用いる固相フルオラス媒体形成を試みた結果、キチンが **2** とほぼ同等の高 TFE 吸収能を示すことを見出した。なお、キチンの含フッ素分子 **6** 吸収能は低かった。

(図 1)



(3) 固相フルオラス媒体の反応場特性の評価と効果的活用法の導出について検討するために、フッ素系アルコールを用いる酸化反応系と酵素触媒や有機分子触媒を用いる酸素酸化反応系への適用をおこなった(図2)。 **3** (もしくはキチン) にフッ素系アルコール(ヘキサフルオロイソプロパノール: HFIP)を加えて膨潤させて固相フルオラス媒体を調製し、超原子価ヨウ素試薬による *p*-クレゾールの酸化的アミド化反応をおこなったところ、本固相媒体系では溶液系(高分子非添加)条件より反応性が向上し、HFIPの使用量を半減できることを見出した。キチンを用いた固相媒体系を、*p*-アニス酸の脱炭酸的ハロゲン化反応に適用したところ、高分子非添加条件より反応性が向上した。本反応において反応操作性の向上と試薬の回収・再利用を図るために、含フッ素超原子価ヨウ素試薬の使用を試みたが、試薬回収性が不十分であった。水系溶媒中において **4** はゲル状の固相媒体の形成が可能である。**4b** による固相媒体中における酸化酵素(ラッカーゼ)活性を ABTS 法により評価したところ酵素安定効果があることが示唆された。ラッカーゼを触媒として分子状酸素を用いる酸化反応を本固相媒体系においておこなったところ高分子非添加条件より反応性が向上した。*N*-ヒドロキシフタルイミド(NHPI)から生成するフタルイミド-*N*-オキシルは C(sp<sup>3</sup>)-H 結合酸化触媒として機能する。NHPIを用いる分子状酸素によるジフェニルメタンの酸化反応の活性化に適した含フッ素ユニットを持つ高分子の検討をおこない、本反応系に適した **5b** を見出した。

(図 2)



以上、本研究では、含フッ素ユニットを持つ合成高分子や天然高分子のキチンを用いて固相フルオラス媒体を調製し、固相フルオラス媒体の活用が超原子価ヨウ素試薬、ラッカーゼ、NHPIを用いる酸化反応活性化に有効であることを示唆した。フルオラス性を活かした試薬の回収・再利用や反応系の多機能化をおこなうためには、固相に対するより精密な制御能の付与が必要と考えられ、今後、高分子設計法の工夫や PVP や PAAm の相溶性の高さに着目したポリマーアロイ技術の活用を検討していく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 濱本博三, 戸川景太, 山村梨央, 山田有莉	4. 巻 25
2. 論文標題 PVPを用いる固相反応用担体の合成とその特性評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 名城大学総合研究所紀要	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 濱本博三, 河合稜雅, 加藤吉成, 大岡すみれ	4. 巻 24
2. 論文標題 ウチワサポテン繊維質の高分子特性活用法の検討 繊維質の添加が抗酸化物質変化に及ぼす影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 名城大学総合研究所紀要	6. 最初と最後の頁 85-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 濱本博三, 大岡すみれ, 松本侑也, 三木康義	4. 巻 23
2. 論文標題 四級アンモニウム塩型アクリルアミド高分子を用いる包括ゲル化によるモリブデン酸担持触媒調製法の開発	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 名城大学総合研究所紀要	6. 最初と最後の頁 141-144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 濱本博三, 神山 俊, 松田大和, 塩入孝之, 松儀真人	4. 巻 22
2. 論文標題 水中における有機反応系に適用可能な四級アンモニウム塩型アクリルアミド高分子の開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 名城大学総合研究所紀要	6. 最初と最後の頁 145-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤康平, 濱本博三
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いるフェノール酸類の脱炭酸的酸化反応によるキノン誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴田彩杏, 北本沙羅, 藤村一真, 濱本博三, 中村光, 三木康義, 前川智弘
2. 発表標題 PhI(OAc) <sub>2</sub> とLiBrの組み合わせによるメトキシベンジルアルコール類からの 脱ヒドロキシメチル臭素化反応の開発
3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱本博三, 大岡すみれ, 水野和菜, 伊藤彩乃, 加藤壹成
2. 発表標題 食品加工時における植物繊維質による抗酸化物質の保護作用
3. 学会等名 日本食品科学工学会 第65回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤壹成, 水野和菜, 大岡すみれ, 伊藤彩乃, 濱本博三
2. 発表標題 製パンにおけるサポテン繊維質による抗酸化物質の保護作用
3. 学会等名 2018年度日本食品科学工学会中部支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田彩杏, 北本沙羅, 藤村一真, 濱本博三, 中村 光, 三木康義, 前川智弘
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いたベンジルアルコール類からの直接的臭素化反応の開発
3. 学会等名 第67回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田彩杏, 北本沙羅, 藤村一真, 濱本博三, 中村光, 三木康義, 前川智弘
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いるアルコキシベンジルアルコールの脱ヒドロキシメチルプロモ化反応
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 濱本博三, 大岡すみれ, 松本侑也, 三木康義
2. 発表標題 高分子電解質を用いる包括ゲル化による固相担持型金属酸化物触媒調製法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川智弘, 岡村杏子, 服部翔, 中村光, 濱本博三, 三木康義
2. 発表標題 超原子価ヨウ素試薬を用いたカルコンのクロロメトキシ化反応とそれを利用したインドール合成
3. 学会等名 日本プロセス化学会 2016サマーシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 濱本博三, 神山 俊, 松田大和, 塩入孝之, 松儀真人
2. 発表標題 水中における有機反応系に適用可能な四級アンモニウム塩型アクリルアミド高分子の開発
3. 学会等名 日本薬学会 137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考