

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32723

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K15429

研究課題名(和文) フロー反応に最適な不斉認識グラフト型高分子の開発と不斉触媒反応

研究課題名(英文) Development of the chiral recognized graft polymer catalyst and application to the Flow Reactor.

研究代表者

奥野 義規 (Okuno, Yoshinori)

横浜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：90449405

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)：医薬品製造過程において、鏡像異性体を効率よく合成する不斉合成は重要なツールの一つである。そこで、効率的な不斉環境場の開発に取り組んでおり、高分子への不斉反応場(らせん高分子)の固定化について研究した。BINOLを基本骨格としたモノマーを合成し、そして、放射線グラフト重合を利用することで幹高分子へのらせん高分子の重合に成功した。また、この合成したグラフト型高分子触媒をもちいて、不斉アルキル化反応を行い、良好な収率・選択性を得た。さらに、触媒の再利用にも成功している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

らせん高分子に関する研究の発展は目覚ましいが、高分子の性質上、高分子同士が重なり合い、接触効率を低下させることや、耐久性が低いことが欠点となっている。一方、この研究ではグラフト型高分子を利用し、らせん高分子の欠点を大幅に改善することができる。さらには、フロー反応による医薬品製造の自動化の研究が進む中、らせん高分子を含む高分子固定化触媒は次世代医薬品製造プロセスの幹となることが期待できる。また、酵素の様に特定の反応のために精密に設計された高分子触媒の開発など、幅広い機能を持つ触媒や反応場の研究において、まったく新しい展開への道を開くことになる。

研究成果の概要(英文)：Therefore, I have been working on the development of an efficient chiral environmental field, and studied the immobilization of the helical polymer on the polymer in grafted polymer. We synthesized a monomer with BINOL as a basic skeleton, and succeeded in polymerizing a helical polymer onto a stem polymer by utilizing radiation graft polymerization. Asymmetric alkylation was carried out using synthesized graft-type polymer catalyst, and good yields and selectivities were obtained. In addition, we have succeeded in reusing the catalyst.

研究分野：有機化学分野

キーワード：らせん高分子 高分子固定化触媒 不斉合成 グラフト型高分子 フロー反応 グリーンケミストリー

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

生態系に与える影響を考慮し、持続成長可能な化学工業のあり方を提言する環境運動はグリーンサステナブルケミストリーという概念を生み、日本においてはリサイクルを中心とした医薬品などの化学製品に対する環境政策として法整備なども進められている。この様な背景のもと、我々はグラフト型高分子[幹ポリマーに別の機能を有する枝ポリマーを接ぎ木(グラフト)した高分子のこと。以降 GP と略する。]触媒が従来の汎用性高分子触媒と比べ、収量、収率、反応時間、TON(触媒回転数) TOF(触媒回転頻度) また、フロー反応への利用効率など、ほとんどすべての反応効率において格段に優れていることを世界に先駆け初めて証明してきた<sup>1)</sup>。さらに、この GP を担体として用いることで、不斉環境などの付加的な機能を有した次世代の機能性担体高分子を開発することが可能であると考えた。

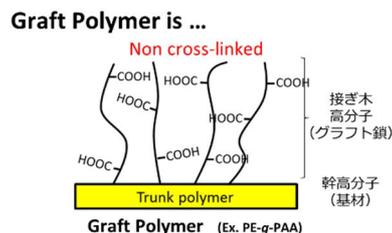


Figure 1

従来、不斉触媒を高分子化した「高分子不斉触媒」を合成する方法の一つとして、ビニルモノマーとした不斉触媒を単独重合する方法があるが、重合度や強度の低さが問題視されている。そこで、共重合法による高分子化により高分子不斉触媒の強度、重合度の改善が見られたが、共重合によって不斉触媒がランダムに配置され、立体選択性の低下を導く可能性がある。

一方、触媒的不斉合成の発展に伴い、多様な反応で高選択性を与えるキラル骨格の開発など、次世代の不斉触媒にも注目集まっている。例えばヘリカル骨格を有するキラル高分子の骨格自体を不斉反応場として利用した不斉触媒反応がいくつか知られているが、その応用例は極めて限られている<sup>2)</sup>。

以上のことから、これまでにフロー反応に適する素材として研究してきたグラフト型高分子に着目した。不斉触媒(キラル骨格)をこのグラフト型高分子に応用することで、今までの高分子不斉触媒の問題点を改善するだけでなく、より高度にキラル制御可能となる次世代高分子を提案できると考えた。電子線グラフト重合法によるグラフト型高分子の利点として

- (1) 強度の高い幹ポリマーを選択することで高分子全体が安定化する。
- (2) 電子線グラフト重合法により連続的に不斉触媒が重合し、ヘリカル骨格を有するグラフト鎖を高分子上に形成できる。
- (3) 幹ポリマー上にグラフト鎖が無数に存在することで、低い重合度をグラフト鎖の数で補うことが可能である。

したがって、規則的に不斉触媒が配置したグラフト鎖が、枝ポリマーとして無数に存在することで、巨大な不斉環境を構築し、不斉合成において最適な不斉反応場を提供することが考えられる。結果として、このグラフト型高分子の不斉触媒は、効率的に不斉合成反応を触媒しつつ、グリーンケミストリーを推進する触媒として期待することができる。

### 2. 研究の目的

本研究は「フロー反応に最適な不斉認識グラフト型高分子の開発と不斉触媒反応」を目的とする。これまでに、グラフト型高分子触媒が、その触媒能力において従来の高分子触媒を格段に凌駕する結果を見出しており、ナンバリングアップフローリアクターへの展開を可能にしている。本研究では、次世代の機能性高分子を開発するため、高い自由度を持つグラフト鎖に不斉環境を付与する。このことから、基質-触媒の高い接触効率を最大限に発現できる不斉触媒反応を実現する。近年、触媒的不斉合成の発展に伴い、多様な反応で高選択性を与えるキラル骨格の開発など、次世代のキラル触媒が注目されている。例えばヘリカル骨格を有するキラル高分子の骨格自体を不斉反応場として利用した不斉触媒反応がいくつか知られているが、その応用例は極めて限られている<sup>2)</sup>。ヘリカル骨格を形成する高分子の一例として BINOL 誘導体高分子が挙げられる<sup>3)</sup>。

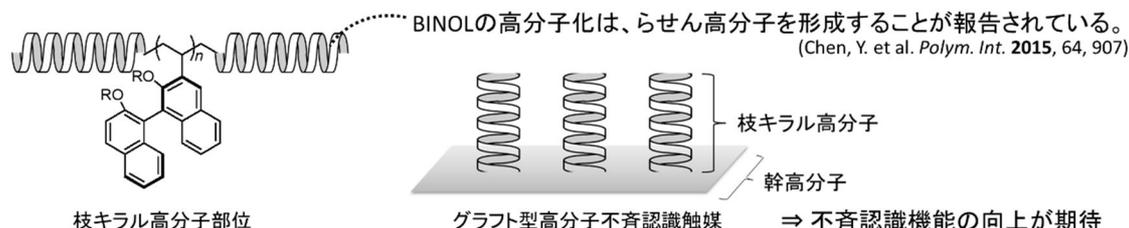


Figure 2

このように高機能な高分子固定化触媒の貢献度は高まっており、高分子化した BINOL の開発は、今までにも数多くの研究が行われてきた<sup>4)-7)</sup>。これらの高分子固定化 BINOL のほとんどが可溶性の均一系触媒であるため、再利用において問題とされることが多く高分子固定化のメリットが損なわれてしまう。そこで、電子線グラフト重合法を活用し、ヘリカル高分子を高分子担体に重合して固定化することで不均一系触媒とすることが可能であり、さらには、高分子上で巨大な不斉環境を形成できると考えた。以上のことから、BINOL をグラフト型高分子に応用することで、今までの高分子固定化 BINOL と比較して耐久性に優れ、再利用できる高分子固定化 BINOL を提供できる。このことから、グラフト型高分子への BINOL 誘導体高分子の固定化は、高分子上で巨大な不斉環境を形成できるといえる。

### 3. 研究の方法

#### ・グラフト型キラル高分子の合成

モノマーの基本骨格となる 2,2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl 誘導体 モノマー(a), (b), (c)の合成を行う (Figure 3)。さらに株式会社 E.C.E.にて、薬品耐性の高いポリエチレン (以降 PE と略する) 不織布を幹ポリマーに連続電子線グラフト重合し、グラフト型キラル高分子の合成を行う。PE 素材形状には不織布、粉末、フィルムなど様々な形状を選択でき、用途によって作り分けが可能である。今回は、不織布を使用する。合成した高分子触媒は、固体 NMR、CD、元素分析などを利用してキラル構造や官能基量を決定する。

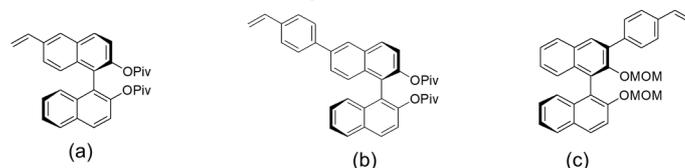


Figure 3

#### ・グラフト型キラル高分子を用いた不斉触媒反応への応用 (バッチ反応)

初めに BINOL 誘導体をグラフト化したグラフト型キラル高分子を用いた不斉アルキル化反応を実施する。この反応においてバッチ条件下、収率、触媒活性、光学選択性、TON、TOF、リサイクル性などの基礎的データを収集する。

#### ・連続的な不斉反応場を提供するフローリアクターシステムの構築

フローリアクターシステムを利用してグラフト型キラル高分子を充填したフローリアクターへ応用展開する。ポンプには HPLC ポンプ、シリンジポンプを使用し、反応液の送液速度をマイクロ単位でコントロール可能である。触媒活性は、収率、鏡像体過剰率を HPLC で測定し、評価する。

### 4. 研究成果

グラフト型高分子固定化 BINOL を電子線グラフト重合法を用いて合成した。PE 不織布 (幹のポリマー) に電子線 (150kGy) を照射し、アルゴン雰囲気下でラジカル化させた PE 不織布にあらかじめ合成しておいた BINOL 誘導体(a), (b), (c) それぞれを滴下後 80 で 24 時間反応させ BINOL 誘導体を固定化した。さらに脱保護を行いグラフト型高分子触媒 Cat.0, 1, 2 を合成した (Figure 4)。結果、Figure 4 に示したグラフト率でのグラフト重合に成功した。

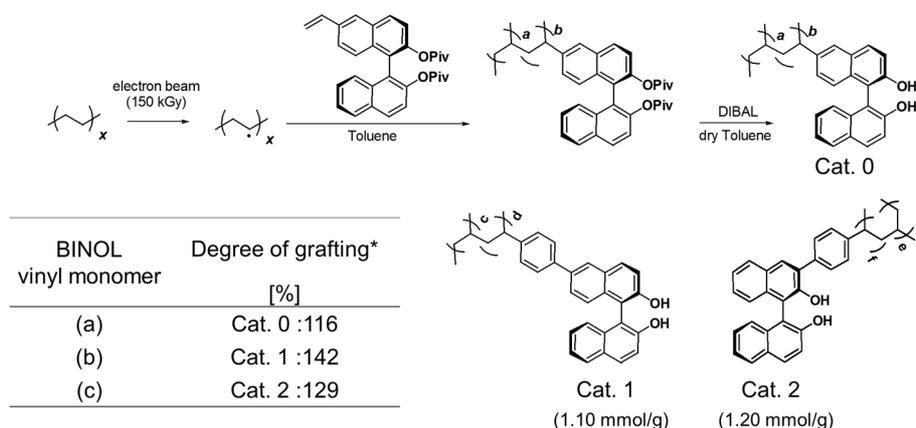
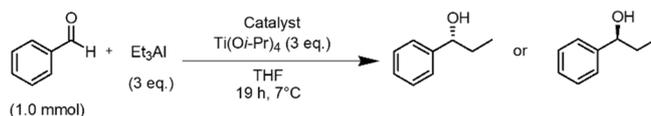


Figure 4

合成したグラフト高分子型 BINOL Cat. 1, Cat. 2 を用いて、不斉アルキル化反応へと応用した。Table 1 に示した反応での benzaldehyde に対する  $\text{Et}_3\text{Al}$  の不斉アルキル化反応において、収率 94%, ee 84% という良好な結果を示した。

Table 1



Entry	Catalyst type	Catalyst [mol %]	Yield [%]	(R : S)	ee [%]
1	Cat. 1	10	80	87 : 13	74
2	Cat. 1	15	86	89 : 11	78
3	Cat. 2	10	80	90 : 10	80
4	Cat. 2	15	94	92 : 8	84

グラフト高分子型 BINOL (Cat. 2) における、高分子固定化部位・グラフト率の比較試験においては、BINOL の 3 位を高分子固定化部位に選択することで、BINOL の不斉反応場を効果的に限定し、高立体選択的に反応が進行するという知見を得た。グラフト率においては、BINOL のような分子量の大きい不斉触媒同士が、幹ポリマー上で互いの反応に影響を及ぼす懸念があったものの、グラフト率 56 - 114% の範囲内では立体選択性に影響を及ぼさなかったことから、BINOL 同士の間隔にゆとりがあると考えられ、グラフト率の調整に余地があることが示唆される。今後のグラフト率の検討として、以前のグラフト率と比較し、高いグラフト率のグラフト型高分子を調整することで、効率的な不斉反応を行うことが期待できる。

また、適切な洗浄を行うことでグラフト高分子型 BINOL の再利用が可能になることが判明した。クエンチの際に生じる  $\text{TiO}_2$  のグラフト型高分子への影響を抑え、 $\text{HCl}$  によって BINOL に配位している  $\text{Ti(O-}i\text{-Pr)}_2$  を解離することで再利用が実現可能となった。さらに、その洗浄後に複数回の再利用を行い、最低 6 回の耐久性を示した。

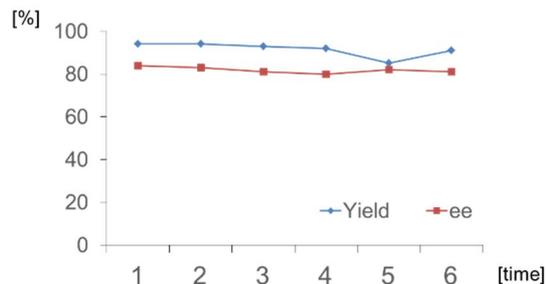


Figure 4 Reusability Experiment

以上で述べたことから、グラフト高分子型 BINOL は、benzaldehyde に対する  $\text{Et}_3\text{Al}$  の不斉アルキル化反応において、有効な実用性・再利用性・耐久性を示し、効率的な不斉合成反応に加え、グリーンケミストリーを推進する効果的な高分子不斉触媒であると考えられる。グラフト高分子型 BINOL の今後の展開として、フロー反応への応用が挙げられる。不斉アルキル化反応は最大で収率 94%, ee 84% の結果を示したが、未だ改善の余地があると考えられる。この原因として、布である Cat. 2 の反応系における接触効率が低いと考えられる。従って、流路内に Cat. 2 を充填し、フロー反応に応用することで接触効率が改善され、高反応性、高立体選択性を実現することが期待できる。今後、グラフト高分子型 BINOL を用いたフロー反応による連続的な不斉アルキル化反応の構築を行い、グリーンケミストリーを推進する効率的な不斉合成反応を設計していく。

- 1) Y. Okuno, *et. al. ChemSusChem*. **2015**, 8, 10, 1711. *Ibid.* **2015**, 8, 21, 3587.
- 2) Yashima *et al. Chem. Rev.*, **2009**, 109, 6102.
- 3) Chen, Y. *et al. Polym. Int.* **2015**, 64, 907.
- 4) W. S. Huang, *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4313.
- 5) D. Liu, K. Ouyang, N. Yang, *Tetrahedron*. **2016**, 1018.
- 6) A. Zhang, *et. al. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2015**, 398, 407.
- 7) Y. M. A. Yamada *et al. Tetrahedron Letters*. **2002**, 3431.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yoshinori Okuno, Takako Shibata, Akie Oyo, Rie Suzuki, Mayuko Takegami, Satoshi Kato, Shigeki Isomura, Shoji Aoki, Jun-ichi Kan-no, Yasuo Sato	4. 巻 13
2. 論文標題 Synthesis of bi functional immobilized polymer catalysts via a two step radiation induced graft polymerization process	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 1498-1502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202001451	査読の有無 有
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 Yoshinori Okuno, Yuuichi Kitagawa, Syuhei Kamiya, Arata Hasegawa, Takashi Kawashima, Kazuki Otani, Syoji Aoki, Junichi Kanno, Shigeki Isomura, Yasuo Sato, Kazuyoshi Takeda	4. 巻 7
2. 論文標題 Triphasic Continuous-Flow Oxidation System for Alcohols Utilizing Graft-Polymer-Supported TEMPO	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1071-1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201800125	査読の有無 有
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7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥野義規、青木昭二、菅野淳一、磯村茂樹、佐藤康夫
2. 発表標題 不斉認識触媒布によるアルキル化反応とフロー合成への応用
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥野義規、牧田愛梨、上原子円佳、青木昭二、菅野淳一、磯村茂樹、佐藤康夫
2. 発表標題 不斉環境を構築するグラフト型高分子による不斉アルキル化反応とフロー反応への展開
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 奥野義規、下平千晶、加藤瑛、磯村茂樹、佐藤康夫
2. 発表標題 自己促進型ハイブリッド触媒担持高分子の設計・合成とフローシステムを利用した不斉アルドール反応への展開
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柴田貴子、奥野義規、大用彬依、加藤瑛、青木昭二、菅野淳一、磯村茂樹、佐藤康夫
2. 発表標題 多機能固定化を目的としたグラフト型高分子触媒の開発とフロー反応
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大谷和暉、奥野義規、川嶋貴士、森光亮星、佐野拓也、青木昭二、磯村茂樹、佐藤康夫
2. 発表標題 グラフト重合法を利用した布上における新規不斉反応場の開発
3. 学会等名 第18回新規素材探索研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥野義規、北川雄一、長谷川新、大谷和暉、川嶋貴士、磯村茂樹、佐藤康夫
2. 発表標題 グラフト型高分子固定化TEMPO (g-TEMPO) による三相系フロー酸化反応の開発
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 大谷 和暉, 奥野 義規, 川嶋 貴士, 森光 亮星, 佐野 拓也, 磯村 茂樹, 佐藤 康夫
2. 発表標題 BINOL誘導体のグラフト重合による不斉反応場の形成と不斉触媒反応
3. 学会等名 日本薬学会138年会
4. 発表年 2018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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関