

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：13904  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K05604  
研究課題名（和文）コア-コロナ高分子微粒子固定化有機分子触媒の創製とフロー式連続不斉合成への応用  
研究課題名（英文）Development of core-corona polymer microsphere-supported chiral organocatalyst for continuous flow system  
研究代表者  
原口 直樹（Haraguchi, Naoki）  
豊橋技術科学大学・工学（系）研究科（研究院）・教授  
研究者番号：30378260  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：スルホン酸部位をコロナ部に有するコア-コロナ高分子微粒子とイオン性キラル有機分子触媒のイオン交換反応または中和反応により、イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒の合成に成功した。  
まず、コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒をバッチ式不斉反応に用い、特にコア部の粒径およびコロナ部の分子量が反応性および立体選択性に大きな影響を与えることを見いだした。また、コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒はフロー式連続反応で優れた連続使用性を示した。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒はメタルフリー触媒であり、生成物への有害な金属の混入の心配がない。コア部による分散性や回収性の向上、コロナ部の精密分子設計による高い触媒性能を示す高性能高分子キラル触媒である。  
この高性能高分子キラル触媒を連続フロー反応に用いることで、中間生成物の単離、精製を省略でき、資源の節約、エネルギーの省力化や時間の短縮化が可能となるだけでなく、穏和な反応条件や水系反応への適用も可能であることから、環境調和に配慮した触媒的不斉反応プロセスに繋がる。

研究成果の概要（英文）：Ionically core-corona polymer microsphere-immobilized chiral organocatalysts were successfully synthesized by an ion-exchange reaction or a neutralization reaction between core-corona polymer microspheres having sulfonic acids in the corona moieties and chiral organocatalysts.

We applied the core-corona polymer microsphere-immobilized chiral organocatalysts for batch-type asymmetric reactions such as the Michael addition and Diels-Alder reactions. We found that the core microsphere's particle size and the corona moiety's molecular weight greatly affected the reactivity and stereoselectivity in the reaction. In addition, the polymeric chiral organocatalysts showed excellent durability in a continuous flow system.

研究分野：高分子合成

キーワード：高分子触媒 有機分子触媒 高分子微粒子 コア-コロナ 不斉反応 MacMillan触媒 Diels-Alder反応 フロー反応

## 1. 研究開始当初の背景

金属元素を用いない有機分子触媒による物質変換は有用な医薬品を供給することが可能であるため、有機合成におけるプロセス化学において重要性を増している。キラル有機分子触媒を用いた変換工程を連続して実施できれば、従来の合成反応と比較して、生成物の単離、精製工程、エネルギーの省力化や時間の短縮化に繋がるため、無駄のない、高効率な物質合成が実現できる。

実際にいくつかのドミノ反応やカスケード反応が報告されており、プロセス化学を含めた有機合成化学の分野で広く注目されているが、フロー式連続反応システムによる触媒的不斉合成例はバッチ式反応と比較して非常に限られている。

急速に触媒開発や反応開発が発展している有機分子触媒と生産効率に優れたフロー式連続反応を組み合わせた実用的な光学活性化合物の合成システムの開発は、有用物質合成におけるトータル効率に優れた方法を提供するだけでなく、グリーンサステイナブルケミストリーの観点から社会的必要性および緊急性を要する課題であった。

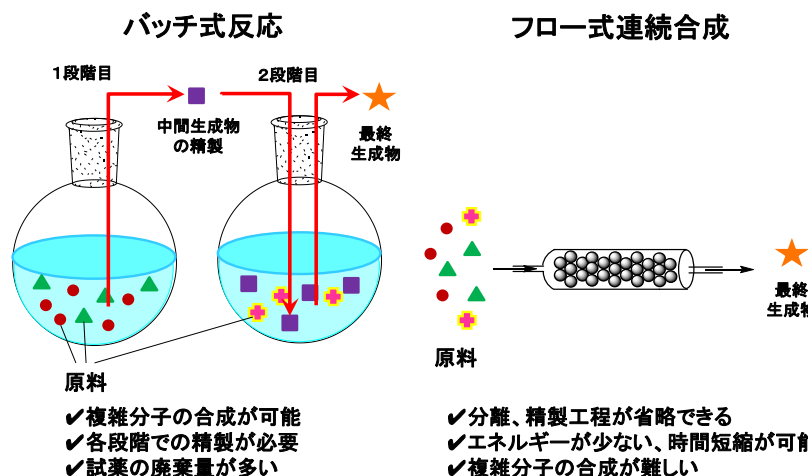


図 1.バッチ式反応とフロー式連続反応の比較

## 2. 研究の目的

有機分子触媒をコア-コロナ高分子微粒子にイオン結合を介して固定化した**イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化有機分子触媒 (Ionically Core-Corona polymer microsphere-immobilized chiral organoCatalyst) (ICCC)**の合成を行う。次に、ICCC をバッチ式不斉反応に応用し、高分子微粒子 (コア部) のモノマー組成や粒径、コロナ部のモノマー組成、高分子構造、分子量が不斉反応における反応性、立体選択性、回収・再使用性に与える影響について、知見を得る。ICCC を用いたフロー式連続反応を行い、触媒の耐久性、生産効率、立体選択性から、フロー式連続反応に最適な ICCC を合成し、光学活性化合物のフロー式連続合成システムを確立することを目指す(図 2)。

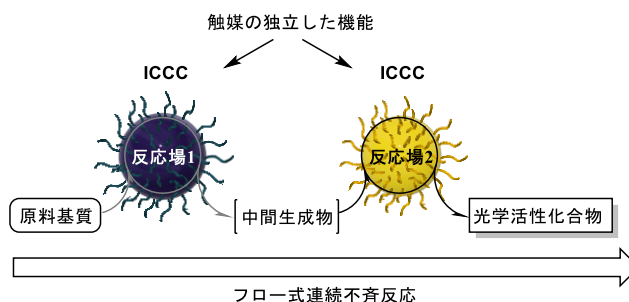


図 2.フロー式連続反応を用いた ICCC による光学活性化合物の合成

### 3. 研究の方法

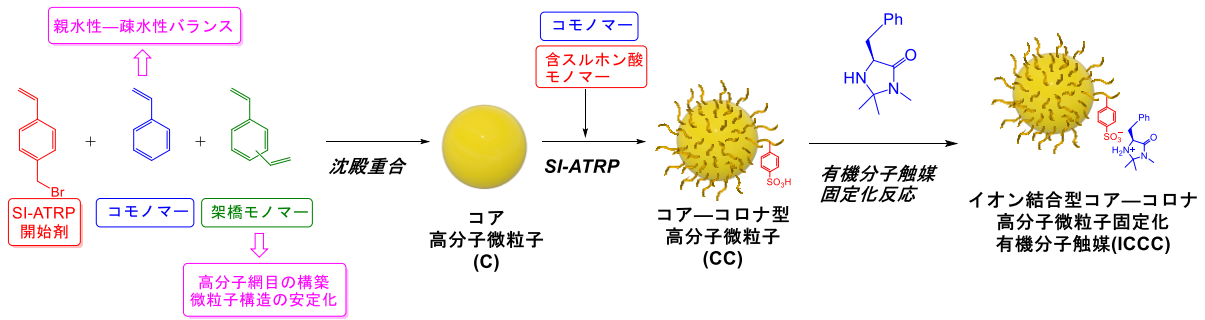


図 3. ICCC の合成

#### 【コア-コロナ高分子微粒子固定化型キラル有機分子触媒(ICCC)の合成】:

沈殿重合と続く表面開始原子移動ラジカル重合 (SI-ATRP) により得られた粒子径 0.5-5  $\mu\text{m}$  のスルホン酸を有するコア-コロナ型高分子微粒子 (CC) と有機分子触媒の中和反応またはイオン交換反応により、ICCC を合成する(図 3)。

#### 【バッチ式反応による ICCC を用いた不斉反応】

CC に導入したキラル有機分子触媒(図 4)に対応した不斉反応 (例えば、1 はアルキル化反応、2 は Diels-Alder 反応、3 は Michael 付加反応) をバッチ式反応で行い、ICCC の触媒性能の評価を行う。不斉反応における反応性、立体選択性、触媒の再使用性に関して、ICCC の特徴を明らかにすると共に、高性能 ICCC の開発を目指す。特に反応性に大きな影響を与えると考えられるコロナ部の分子量、触媒部位含有量、モノマーの種類について詳細に検討を行う。

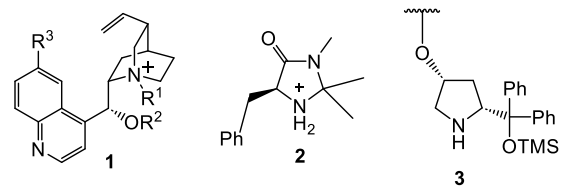


図 4. CC に導入するキラル有機分子触媒例

#### 【ICCC を用いたフロー式連続反応による光学活性化合物の合成】

バッチ反応の結果を踏まえ、ICCC を用いたフロー式連続不斉反応を行う。各反応における生成物の反応性や立体選択性から、各 ICCC の触媒性能評価を行い、フロー式触媒反応に適した ICCC の精密分子設計を行い、プロセス化学の観点から実用性の高い光学活性化合物の合成に注力すると共に、光学活性化合物のフロー式連続反応システム(図 5)の確立を目指す。

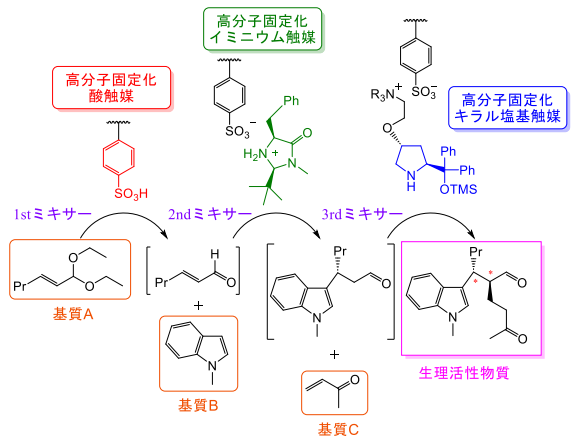


図 5. ICCC によるフロー式連続反応例

## 4. 研究成果

### 【ICCC の合成】

図 6 に示すコモノマー、架橋モノマーおよび 4-ビニルベンジルクロリドの沈殿重合は円滑に進行し、ベンジルクロリド部位を有する単分散高分子微粒子(C)が得られた。また、モノマー組成や粒径の異なる一連の C を合成した。

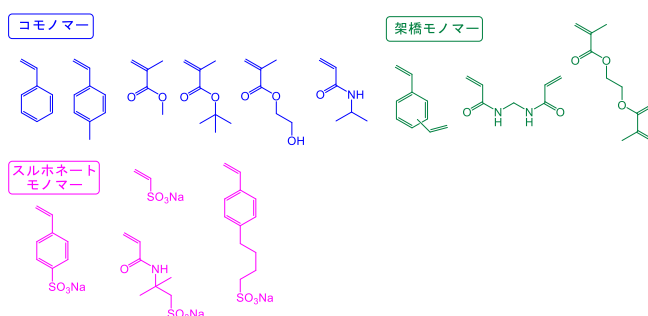


図 6. 各種モノマー

次に、C のベンジルハライド部位

を開始剤としたスルホネートモノマーおよびコモノマーの SI-ATRP により、コロナ部のモノマー組成、グラフト密度および分子量の異なる含スルホン酸コア-コロナ型高分子微粒子(CC)を合成した。開始効率の改善の余地はあるものの、コロナ鎖は設計通りのモノマー組成および分子量を示した。また、CC の粒子径は C の粒子径よりも大きい値を示したことから、コア-コロナ構造を有する CC の合成に成功した。

さらに、CC のスルホン酸部位と有機分子触媒の中和反応またはイオン交換反応において、適切な反応溶媒を選択することにより、CC への有機分子触媒の固定化率を向上させることができた。

以上の結果より、本合成法により、コア部、コロナ部および有機分子触媒部位が精密に設計されたイオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化有機分子触媒(ICCC)が得られることが明らかとなった。

### 【バッチ式反応による ICCC を用いた不斉反応】

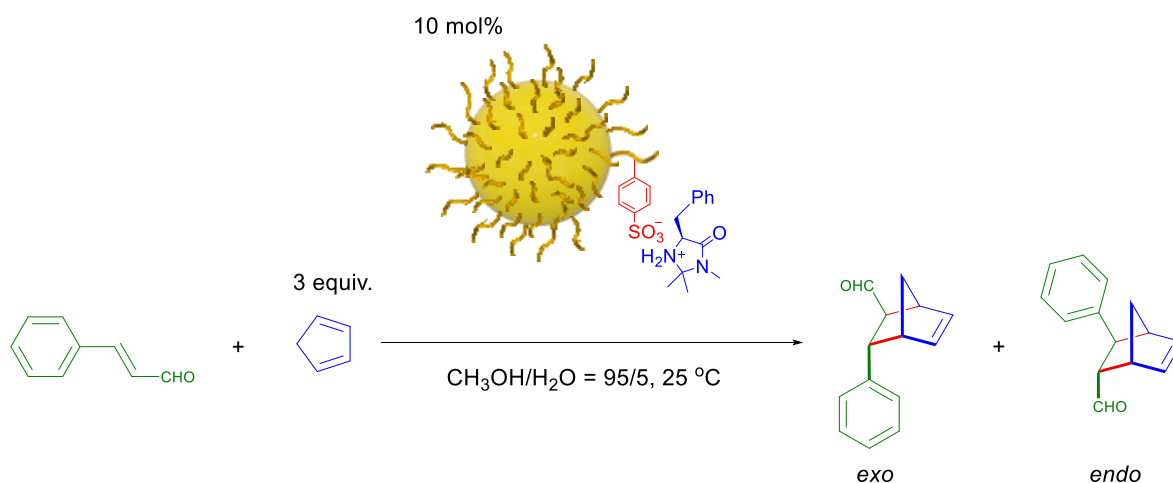


図 7. ICCC による不斉 Diels-Alder 反応

キラルイミダゾリジノン触媒を有するコア-コロナ高分子微粒子を用い、シナムアルデヒドとシクロペンタジエンの不斉 Diels-Alder 反応を行った(図 7)。特に、コア部に比較的小さい粒子径を有し、コロナ鎖の分子量が 5,000 程度からなる ICCC の場合、定量的な収率で目的とする Diels-Alder 付加体を得られるだけでなく、対応するモデル触媒より高いエナンチオ選択性を示すことが明らかとなった。また、ジフェニルプロリノールトリメチルシリルエーテル触媒を

有するコア-コロナ高分子微粒子を用いたプロピオンアルデヒドとメチルビニルケトンの不斉 Michael 付加反応では、キラル有機分子触媒のモノマーとしてメタクリル酸エステルを用い、コモノマーにスチレンを用いた場合に高い触媒性能を示すことに加え、キラルピロリジン部位の立体配置が *cis* 型の場合に、高い立体選択性を示すことを見いだした。

#### 【ICCC を用いたフロー式連続反応による光学活性化合物の合成】

キラルイミダゾリジノン触媒を有するコア-コロナ高分子微粒子を用い、シナムアルデヒドとシクロペンタジエンの連続フロー式不斉 Diels-Alder 反応を行った (図 8)。コア-コロナ高分子微粒子である ICCC は、先行研究で

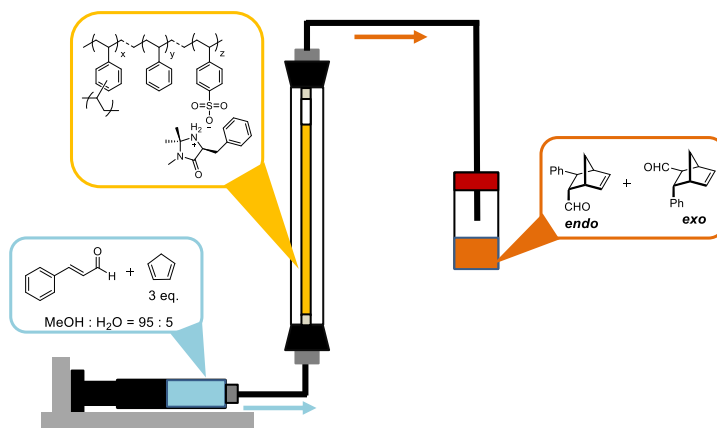


図 8. ICCC による連続フロー式不斉 Diels-Alder 反応

開発された均一型微粒子 **h** よりも高い触媒性能を示すことが分かった。また、バッチ式反応で高い触媒性能を示した **ICCC** が連続フロー式反応でも高い触媒性能を示す傾向が明らかとなった。**ICCC** は、バッチ式反応における 10 回以上の再使用に相当する基質量においても、その触媒性能の低下がみられないことから、高い連続反応性を有していることが明らかとなった。

さらに、図 5 に示した複数の **ICCC** によるカスケード反応が可能であったことから、実用性の高いフロー式連続反応システムへの更なる適用が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Seitaro Koshino, Shusuke Hattori, Shota Hasegawa, Naoki Haraguchi, Takeshi Yamamoto, Michinori Suginome, Yasuhiro Uozumi, and Yujiro Hayashi	4. 巻 94
2. 論文標題 Amphiphilic Immobilized Diphenylprolinol Alkyl Ether Catalyst on PS-PEG Resin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 790-797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mithun Kumar Debnath, Wako Oyama, Yuya Ono, Takuya Sugimoto, Rina Watanabe and Naoki Haraguchi	4. 巻 59
2. 論文標題 Synthesis of Polymer Microsphere-supported Chiral Pyrrolidine Catalysts by Precipitation Polymerization and Their Application to Asymmetric Michael Addition Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Polym. Sci.	6. 最初と最後の頁 1072-1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pol.20210128	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 該当する
1. 著者名 N. Haraguchi, R. Watanabe, S. Itsuno, H. Ochiai, A. Nishiyama	4. 巻 94
2. 論文標題 Asymmetric transfer hydrogenation of (E)-2-[1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ylidene]acetaldehyde using polymer-supported chiral pyrrolidine catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 1715-1719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210055	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 M. W. Ullah, N. Haraguchi, M. A. Ali, M. R. Alam, M. Mahiuddin, S. K. Ahamed	4. 巻 13
2. 論文標題 Atom Transfer Radical Polymerization of Styrene and Acrylates: Effects of Catalyst, Ligand, Solvent, and Initiator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Sci. Res.	6. 最初と最後の頁 999-1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3329/jsr.v13i3.53347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ochiai Hidenori, Nishiyama Akira, Haraguchi Naoki, Itsuno Shinichi	4. 巻 24
2. 論文標題 Polymer-Supported Chiral Cis-Disubstituted Pyrrolidine Catalysts and Their Application to Batch and Continuous-Flow Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 2228 ~ 2233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.0c00268	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 Wali Ullah Md., Haraguchi Naoki	4. 巻 7
2. 論文標題 Asymmetric Diels Alder Reaction Catalyzed by Facile Recoverable Ionically Core Corona Polymer Microsphere Immobilized MacMillan Catalyst	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 e202202568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.202202568	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 該当する

1. 著者名 Ullah Md. Wali, Haraguchi Naoki, Ali Md. Azgar, Alam Md. Rabiul, Chowdhury Samiul Islam	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis of homo- and copolymer containing sulfonic acid via atom transfer radical polymerization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Designed Monomers and Polymers	6. 最初と最後の頁 261 ~ 270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15685551.2022.2126092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Md Ullah, Nguyen Thao, Takuya Sugimoto, Naoki Haraguchi, Shinichi Itsuno
2. 発表標題 Asymmetric alkylation reaction of glycine derivatives catalyzed by core-corona polymer microsphere-supported cinchonidium salt
3. 学会等名 ACS Spring (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mithun Kumar Debnath, Naoki Haraguchi
2. 発表標題 Development of one-pot multi-step reactions by using polymer microsphere-immobilized chiral prolinol derivative
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田 文, 原口 直樹
2. 発表標題 高分子固定化 MacMillan 触媒を用いた連続フロー不斉Diels-Alder反応の開発
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原口 直樹, 渡辺 りな, 落合 秀紀, 西山 章, 伊津野 真一
2. 発表標題 高分子固定化cis型ジフェニルプロリノール誘導体の開発と不斉反応への応用
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 FUAAD Ahmad Ariff Hilmi Bin Ahmad, 渡辺りな, 原口直樹
2. 発表標題 高分子固定化cis型キラルピロリジン誘導体を用いたエナールの水素移動型不斉還元反応
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 スルホン酸を有する高分子微粒子触媒の合成とフロー法による脱アセタール化反応への応用
2. 発表標題 LOURDES Daniel Issac, 橋本優里, 原口直樹
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋田知輝, 渡辺りな, 原口直樹
2. 発表標題 高分子固定化ジフェニルプロリノール誘導体を用いた不斉Michael付加反応
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 JAMES Jason Jonah, ULLAH MD. Wali, 原口直樹
2. 発表標題 コア-コロナ型高分子微粒子固定化MacMillan触媒の合成と連続フロー法による不斉Diels-Alder反応への応用
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷侑大, 原口直樹
2. 発表標題 高分子固定化cis-ジフェニルプロリノールを用いたカルコンの不斉酸化反応
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷 侑大、原口 直樹
2. 発表標題 高分子固定化ジフェニルプロリノール誘導体の合成と不斉酸化反応への応用
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原口 直樹
2. 発表標題 メタルフリー触媒を基軸とする高分子化学
3. 学会等名 第69回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷 侑大、渡辺 りな、原口 直樹
2. 発表標題 高分子固定化ジフェニルプロリノール誘導体の合成と不斉反応への応用
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 デブナット ミトゥン クマル、原口 直樹
2. 発表標題 高分子微粒子固定化キラルプロリノール誘導体の合成とマイケル付加反応への応用
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mithun Kumar Debnath, Naoki Haraguchi
2. 発表標題 Design of polymer microsphere-immobilized chiral prolinol derivative: application in one-pot acid-base reaction by using site-isolation
3. 学会等名 ACS Spring 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高分子固定化 MacMillan 触媒を用いた連続フロー不斉Diels-Alder反応の開発
2. 発表標題 山田 丈、原口 直樹
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mithun Kumar Debnath, Naoki Haraguchi
2. 発表標題 Development of one-pot multi-step reactions by using polymer microsphere-immobilized chiral prolinol derivative
3. 学会等名 第70回高分子学会年次大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Md Azgar Ali、原口 直樹
2. 発表標題 Synthesis of uniform polymer microsphere-immobilized MacMillan catalyst for continuous flow asymmetric Diels-Alder reaction
3. 学会等名 5th glowing polymer symposium in KANTO (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ALAM MD RABIUL、原口 直樹
2. 発表標題 Synthesis of monodisperse low-crosslinked polymer microspheres with sulfonic acid by precipitation polymerization
3. 学会等名 第53回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原口 直樹、Md Azgar Ali、山田 丈
2. 発表標題 高分子固定化キラルイミダゾリジノン塩触媒による連続フロー式不斉反応の開発
3. 学会等名 第71回高分子討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 丈、Md Azgar Ali、原口 直樹
2. 発表標題 イオン結合型高分子固定化MacMillan触媒による連続フロー式不斉Diels-Alder反応
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Md Azgar Ali、山田 丈、原口 直樹
2. 発表標題 高分子微粒子固定化MacMillan触媒の合成とフロー式不斉Diels-Alder反応への応用
3. 学会等名 第71回高分子学会年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原口 直樹
2. 発表標題 キラル触媒を有する高分子の分子設計と不斉反応への応用
3. 学会等名 第36回中国四国地区高分子若手研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shinichi Itsuno, Naoki Haraguchi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 53
3. 書名 Catalysts Immobilized onto Polymers	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室HP <a href="https://chem.tut.ac.jp/chiral/index.html">https://chem.tut.ac.jp/chiral/index.html</a> 研究紹介 <a href="https://www.tut.ac.jp/university/faculty/chem/245.html">https://www.tut.ac.jp/university/faculty/chem/245.html</a>
---

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
---------	---------

Bangladesh	Comilla University			
Canada	McMaster University			