

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月10日現在

機関番号：32685

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550051

研究課題名（和文） 可溶性ポリマー担持試薬を用いる環境調和型新規合成反応の開発

研究課題名（英文） Studies on Environment-Friendly Reactions by use of Soluble Polymer

研究代表者

松本 一嗣 (MATSUMOTO KAZUTSUGU)

明星大学・理工学部・教授

研究者番号：90260215

研究成果の概要（和文）：新規な可溶性ポリマー担持化合物を調整し、様々な反応に応用することに成功した。具体的には、PEG 担持 TEMPO による酸化反応、PEG 担持カルボン酸エステルの酵素加水分解、及び、PEG 担持カルボン酸によるアルコール捕捉である。これらに用いた PEG 担持化合物は、回収再利用可能であり、環境調和型反応として有用である。また、PEG 担持ホスフィンによる光延反応を達成することはできなかったが、ポリスチレン担持ホスフィンを用いる新規手法の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：New soluble polymer-supported compounds were effectively prepared, and they were used as the recoverable and recyclable reagent in several organic reactions, which include oxidation of alcohols by PEG-supported TEMPO, enzyme-mediated enantioselective hydrolysis of PEG-supported carboxylic esters, scavenging alcohols by PEG-supported carboxylic acids. On the other hand, Mitsunobu reaction using polystyrene-supported triphenylphosphine was established.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：ポリマー、環境調和型反応、PEG、酸化反応

1. 研究開始当初の背景

今日、環境・人への影響を最小限に、有用物を得る「Green & Sustainable Chemistry」の概念が、有機合成化学においても最重視されている。その中で、可溶性ポリマーであるポリエチレングリコール (PEG) は、極めて安価で、低毒性で安全な物質として様々な利用されている。例えば、PEGの末端を化学修飾して薬理活性成分を担持させたプロドラッグ

は、特に、PEG-インターフェロンで実用化されている。PEGは、水やCH₂Cl₂, DMFなどの有機溶媒に容易に溶解するが、エーテル系溶媒には不溶である。この特異な溶解性を生かし、最近、不溶性担体に代わる可溶性担体として有機合成への利用「液相化学 (Liquid Phase Chemistry)」が注目されてきた。上記のPEG-プロドラッグと同様な発想の元、申請者らは以前、PEG担持炭酸エステルをエナンチ

才選択的に酵素加水分解して光学活性体を得るという新手法を開発した。本手法は、反応の後処理や生成物の精製を容易にしたが、大量合成には向かない。そこで、研究を通じてPEGの取扱法に精通したことを利用し、PEG担持試薬を利用した新規合成反応を着想するに至った。PEGの場合、界面活性剤としての機能も有しており、不溶性ポリマーとは大きく異なる反応性が期待できた。PEG化学には、まだまだ未知の性質、使用法が残されており、発展が期待される分野である。

2. 研究の目的

可溶性ポリマーPEG担持試薬は固体ではあるが、水や一部の有機溶媒に可溶であるため分析が容易で、反応も均一系となる。申請者は、有機化学的な視点から改めてPEGの応用性を見直し、各種PEG担持試薬を用いる新規反応を検討することで、新しい環境調和型反応を構築できると考えた。本研究では、反応試薬をポリマー、特に可溶性ポリマーに担持させることで、回収・再使用容易な環境調和型反応を開発するのが目的である。ターゲットとしては、ポリマー担持の酸化試薬、ホスフィン試薬、カルボン酸、酵素反応基質を視野に入れ、それぞれのポリマー担持試薬を構築するとともに、新規反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) PEG担持酸化剤によるアルコールの酸化反応

まず、酸化試薬としては、TEMPOを選択し、様々な手法により可溶性ポリマーであるPEGに担持させることを試みた。具体的には、PEGに適当なスペーサーを介して、4-hydroxy TEMPOを担持させた。結果的には、コハク酸をスペーサーとしてエステル結合により担持する手法と、クリック反応によりトリアジン環をリンカーとして担持する手法により、目的とするPEG担持試薬を合成した。また、分子量の異なるPEGを用いることで複数の試薬を合成した。このようにして合成した試薬を各種分析機器を用いて構造決定した。そして、合成担持体を用いることで、各種アルコールの酸化反応を試みた。一方、TEMPOよりも酸化能が高い9-azabicyclo [3.3.1] nonane *N*-oxyl (ABNO)誘導体をPEGに担持させ、これを用いる酸化反応も試みた。

(2) PEG担持カルボン酸エステルの酵素加水分解

これまでの検討で、PEG担持炭酸エステルの酵素加水分解は進行することがわかっている。そこで本研究では、より一般的なPEG担持カルボン酸エステルを基質とした酵素反応を行うこととした。まず、ラセミ体第二級ア

ルコールと環状酸無水物を縮合することで、各種ジカルボン酸モノエステル体を合成し、これと末端をアミノ基に変換したPEG-NH₂をカップリングすることで、様々なスペーサー部を有するPEG担持カルボン酸エステル基質を合成した。これを加水分解する酵素をスクリーニングするとともに、最適スペーサーや反応条件を探った。そして、様々な光学活性第二級アルコールの誘導に応用した。

(3) PEG担持カルボン酸によるアルコール捕捉反応

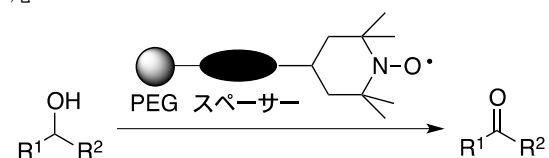
通常アセチル体を酵素的光学分割した際、生成物の分離操作に手間や多くの有機溶媒が必要になる。そこで、酵素反応後の生成混合物に対し、カルボキシル基を導入したPEG誘導体を用いてアルコールだけをあらかじめ回収分離する手法の構築を試みた。まず、簡単な手法によりPEGの末端にカルボン酸を導入した。これを、各種分析法により解析し、担持率も調べた。アルコールを捕捉する際には、立体保持のまま捕捉する方法と、立体反転を伴った捕捉法の両者を試み、反応条件等を最適化した。

(4) ポリマー担持ホスフィンを用いる光延反応

これまでに、有用なキラル化合物である光学活性1,2-ジオールモノトシラート誘導体を得ることに成功している。この際、両鏡像体得られる反面、50%以上の収率にすることはできない。そこで、得られる光学活性アルコールを光延反応により立体反転させ、単一の鏡像体を得ることを考えた。しかし、通常の光延反応で用いるホスフィン試薬は反応系を複雑化し、生成物の精製が困難にする。そこで、ポリマー担持試薬を用いれば、これらの問題点を解決し、効率的で無駄のない反応を構築できると考えた。本研究ではまず、安価な試薬作成を目指し、PEG担持ホスフィン試薬の合成を試みた。合成した試薬や市販のポリマー担持試薬を用いて1,2-ジオールモノトシラート誘導体に対する光延反応を試み、反応条件を最適化した。

4. 研究成果

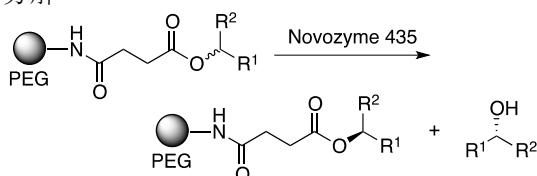
(1) PEG担持酸化剤によるアルコールの酸化反応



合成した各種PEG担持TEMPOは、¹H NMR, ¹³C NMR, 及びESI-TOFMSにより構造決定し、間違いなく担持試薬が構築されていることを確認し、担持体の純度を算出する方法も確

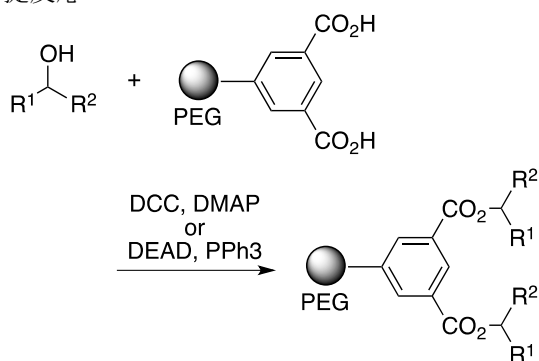
立することができた。これらは、今後の研究に大いに役立つものと考えられる。次に、各種PEG担持TEMPOを用いて、アルコールの酸化反応を試みた。塩化メチレン或いはBTFを溶媒として用い、オキソンを再酸化剤とするのが最も効率的であり、第一級、第二級アルコールを酸化することに成功した。また、担持体のリンカーにより、反応性に違いがあることも明らかとした。これにより生成物の回収が容易であるだけでなく、使用した酸化剤も容易に回収・再利用できる反応系を構築することに成功した。従来用いてきたTEMPOよりも高い酸化活性を有するABNO誘導体を担持した酸化剤も合成し、PEG担持ABNOを合成することに成功した。この新規酸化剤は、従来のPEG担持TEMPOよりも短時間で第一級、第二級アルコールを酸化することができた。これらの研究は今のところ基礎的なデータのみであるが、今後研究が進むことにより、環境に優しい効率的な酸化反応を達成でき、社会に貢献できるものと期待できる。

(2) PEG担持カルボン酸エステルの酵素加水分解



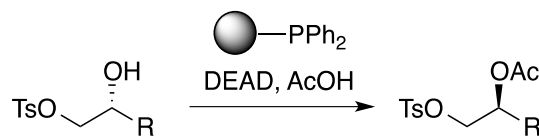
種々の酵素についてスクリーニングしたところ、PEG担持カルボン酸エステル基質は多くのリパーゼにより加水分解された。そして、Novozyme 435を用いると、高エナンチオ選択性で反応が進行し、光学活性体を効率的に得られることがわかった。また、スペーサーの構造が反応性、エナンチオ選択性に大きな影響を与えることを明らかにした。ポリマー担持基質を用いる酵素反応は、極めて稀であり、本研究により、新たな酵素反応の可能性が開けたと言えることができる。

(3) PEG担持カルボン酸によるアルコール捕捉反応



合成したPEG担持カルボン酸を捕捉剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を用いる通常のエステル化条件下で、第二級アルコールを立体保持で捕捉することに成功した。この手法を、酵素反応後の生成物に応用したところ、ラセミ化することなくアルコールだけを捕捉することができ、未反応アセチル体を容易に回収できた。捕捉したアルコールは、塩基性条件下で容易に回収された。このように、酵素光学分割後の生成物を簡便に分離する手法を開発することができた。反応に用いたPEG担持カルボン酸は、容易に回収再利用できた。一方、ジエチルアゾジカルボキシラート (DEAD) とトリフェニルホスフィン存在下で、PEG担持カルボン酸と第二級アルコールを作用させると、PEG担持カルボン酸を求核剤とした光延反応が進行し、立体反転を伴うアルコール捕捉が可能であった。この反応を精査したところ、試薬の当量が反応の完結には重要な役割を有していることがわかった。PEG担持試薬を用いた第二級アルコールの捕捉例は無く、特に、立体保持・立体反転ともに可能であることを示せたことは有意義であり、PEG担持試薬の可能性を示すものである。

(4) ポリマー担持ホスフィンを用いる光延反応



各種ポリマー担持試薬を用いて、光学活性な1,2-ジオールモノトシラート体に対して光延反応を試みたところ、残念ながら合成したPEG担持ホスフィン試薬は全く反応しないことが明らかとなった。それに対し、市販のポリスチレン担持ホスフィンを用いた場合には、立体反転を伴ったアセチル化が進行することがわかった。これにより、反応の後処理が容易な反応系を構築することに成功した。可溶性のPEG担持ホスフィンによる光延反応を達成することはできなかったが、ポリマー担持ホスフィンを用いる光延反応はこれが初めての例である。ポリマー担持体の応用は、ポリマーの素材に大きく作用されることが明らかとなるとともに、単一鏡像体の効率的な誘導法を見いだすことができ、化学的に大きな成果を得られたと良い。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

① Yasutaka Shimada, Kazumasa Usuda,

Hirokazu Okabe, Tsuguru Suzuki, Kazutsugu Matsumoto, “Deracemization of 1,2-diol monotosylate derivatives by combination of enzymatic hydrolysis with the Mitsunobu inversion using polymer-bound triphenylphosphine”, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20* (24), 2802-2808 (査読有)、
DOI: 10.1016/j.tetasy.2009.11.005

②Masayuki Okudomi, Kanpei Ageishi, Tomomi Yamada, Naoka Chihara, Takuya Nakagawa, Katsumi Mizuochi, Kazutsugu Matsumoto, “Enzyme-mediated enantioselective hydrolysis of soluble polymer-supported carboxylates”, *Tetrahedron*, **2010**, *66* (40), 8060-8067 (査読有)、
DOI: 10.1016/j.tet.2010.07.076

③ Kazutsugu Matsumoto, Toshiaki Iwata, Masahiro Suenaga, Masayuki Okudomi, Masaki Nogawa, Mariko Nakano, Ai Sugahara, Yuta Bannai, Kenji Baba, “Mild oxidation of alcohols using soluble polymer-supported in combination with Oxone: Effect of a basic matrix of TEMPO derivatives”, *Heterocycles*, **2010**, *81* (11), 2539-2553 (査読有)、
DOI: 10.3987/COM-10-12027

[学会発表] (計 13 件)

① 島田 悌孝、臼田和真、松本一嗣、Deracemization of 1,2-diol monotosylates by combination of enzymatic hydrolysis and Mitsunobu esterification using polymer-bound triphenylphosphine, 9th International Symposium on Biocatalysis and Biotransformations (Biotrans 2009)、2009 年 7 月 (スイス, ベルン)

② 臼田和真、島田悌孝、岡部広和、鈴木嗣瑠、松本一嗣、酵素加水分解と光延反応を組み合わせた光学活性 1,2-ジオールモノトシラート誘導体の合成、第 13 回生体触媒化学シンポジウム、2009 年 12 月 (香川)

③ 臼田和真、岡部広和、島田悌孝、松本一嗣、1,2-ジオールモノトシラート誘導体の酵素加水分解を利用した光学活性ラクトンの合成、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 (大阪)

④ 松本一嗣、中野真理子、奥富雅之、新規 PEG 担持 TEMPO の合成およびそれを用いる酸化反応、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 (大阪)

⑤ 臼田和真、岡部広和、松本一嗣、Synthesis of both enantiomers of gamma-dodecalactone via enzymic hydrolysis of 1,2-diol monotosylate derivatives, 2010 環太平洋国際化学会議、2010 年 12 月 (ハワイ, ホノルル)

⑥ 岡部広和、松本一嗣、Deracemization of 1,2-diol monotosylate derivatives by a combination of enzymatic hydrolysis with the Mitsunobu inversion, 2010 環太平洋国際化学会議、2010 年 12 月 (ハワイ, ホノルル)

⑦ 中野真里子、松本一嗣、Mild and environmental-friendly oxidation of alcohols using PEG-TEMPO in combination with Oxone, 2010 環太平洋国際化学会議、2010 年 12 月 (ハワイ, ホノルル)

⑧ 岡部広和、島田悌孝、佐藤 宏、松本一嗣、酵素的加水分解による光学活性 1,2-ジオールスルホナートの合成、第 98 回有機合成シンポジウム、2010 年 11 月 (東京)

⑨ 臼田和真、鈴木嗣瑠、岡部広和、松本一嗣、末端にオレフィン部を有する 1,2-ジオールモノトシラート誘導体の酵素加水分解、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 (神奈川)

⑩ 岡部広和、橋本 学、松本一嗣、1,3-および 1,4-ジオールモノトシラート誘導体の酵素加水分解、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 (神奈川)

⑪ 片岡紀之、奥富雅之、松本一嗣、可溶性ポリマー担持カルボン酸を用いた立体反転を伴う光学活性アルコールの補足反応～酵素反応生成物への応用～、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 (神奈川)

⑫ 橋本 学、岡部広和、臼田和真、松本一嗣、光学活性 1,2-ジオールモノトシラート誘導体の酵素加水分解に関する研究、第 55 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2011 年 11 月 (筑波)

⑬ 中野真理子、松本一嗣、新規 PEG 担持酸化剤によるアルコールの酸化反応、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 (横浜)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 一嗣 (MATSUMOTO KAZUTSUGU)

明星大学・理工学部・教授

研究者番号：90260215

(2) 研究分担者

町並 智也 (MACHINAMI TOMOYA)

明星大学・理工学部・教授

研究者番号：50247160

(3) 連携研究者

なし