

機関番号：34419

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790028

研究課題名 (和文) イオン性高分子ゲルを用いる有機反応システムの開発

研究課題名 (英文) Development of Novel Recycling System for Organic Synthesis via Ionic Polymer-Gel

研究代表者

濱本 博三 (HAMAMOTO HIROMI)

近畿大学・薬学部・講師

研究者番号：40365896

研究成果の概要 (和文)：優れた医薬品合成法や製造プロセスを構築する上で有用な有機反応システムを開発する目的で、機能性高分子により形成されるイオン性環境を有機反応場として活用する反応設計を試みた。本研究により、各種イオン性ポリアクリルアミド系高分子を有効に活用する有機反応法が見出され、その特性を活かした触媒リサイクル型反応システムへの開発と環境調和型酸化反応への応用が可能になることが明らかとなった。また、関連研究として金属ハロゲン化物等のイオン種を用いる酸化反応システムの設計も行い、芳香族カルボン酸類の脱炭酸的ハロゲン化反応法の開発にも成功した。

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. We have developed heterogeneous catalytic oxidation systems utilizing ionic polyacrylamide based polymer gel. These systems are effective for several transition metal-catalyzed oxidation systems using clean oxidants. In addition, the recovered catalyst could be used for consecutive reactions. Further applications of this system for oxidative halodecarboxylation of rich arenecarboxylic acids were also investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学、高分子構造・物性、高分子合成、触媒・化学プロセス、有機化学

1. 研究開始当初の背景

医薬品合成において、試薬や反応剤由来の残留性物質の製品に対する混入を避けることができる優れた有機合成法の開発は、医薬品が人体に対して用いられることを考えても、重要度が高い研究課題である。同時に、現代の創薬研究の進歩に伴い、より高度な反応制御を効率良く行うことができる有機合

成法の開発が要求されるようになってきている。このような背景の中、薬学分野における反応研究では、優れた反応性や選択性を示し、かつ、反応に用いた試薬や触媒を確実に生成物から分離・回収することを可能にする反応システムの開発が望まれつつある。一方、最近の有機化学研究において、反応媒体の特性の制御に着目した研究が盛んに行われて

きている。なかでも、フッ素系溶剤やイオン性流体を活用する反応や超臨界流体中の反応等が広く検討され、従来の有機溶媒中の反応では得られなかった反応性や選択性の発現を可能になることが明らかにされている。現状では、その媒体の扱い、有害性、あるいは安全性等の面で未だ多少の問題を含む場合もあるが、このような特殊環境を有機反応場として活用する方法は新たな有機反応法を見出すための有効な手段となりうる。特に、医薬品合成に適した新たな有機反応法の開発を目指す場合においても、このようなアプローチは重要な鍵を与えると期待できる。

2. 研究の目的

イオン性環境を有機反応場として活用すると、種々の遷移金属触媒の安定性や活性が向上し優れた触媒反応を行うことを可能にする有効な手段となりうる。しかし、その反面、溶媒として用いるには高価であり、イオン液体自身の有害性については未だ明らかにされていないものも多く、そのイオン液体自身が生成物に混入する可能性（回収率は 70~100%）も指摘されており、さらに、粘性が高く操作性が悪いため、実際の医薬品合成に適用するには解決すべき問題が多く存在する。一方、最近の高分子材料科学研究の発展は目覚しく、温度応答性、両親媒性、イオン性といった機能を有する種々の機能性高分子が合成され、多岐の分野で応用研究が行われている。特に、このような高分子の与える反応場が有機反応の進行に及ぼす影響は興味深い。本研究課題では、種々のポリアクリルアミド系のイオン性高分子ゲルを合成し、その特性を活かした反応法の開発を試みた。さらに、医薬品合成や製造プロセスに対しても有用な方法とするため、触媒分子を高分子ゲルに組み込んだ固相触媒設計への展開も研究目的とした。なお、ポリアクリルアミドを主鎖とする高分子ゲルは比較的合成が容易であり、種々の化学修飾による物性の制御も容易であり、また、多様な原料モノマーが安価に入手することが可能なため、その応用研究や実用化研究にも優位であり、多岐にわたる研究展開が可能になる。さらに、高分子上のイオン種は液体中のイオン種とは異なり分子運動が制限されるため、従来のイオン液体中におけるイオン性環境と異なる特殊な反応場を提供すると期待できる。

3. 研究の方法

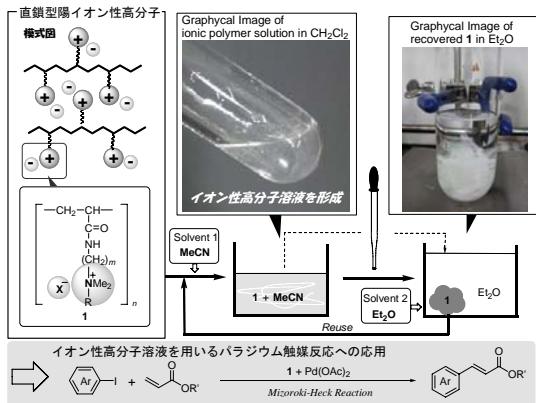
申請者はこれまでに、高分子の特性に着目した種々の有機反応開発を進めてきた。温度応答性高分子を用いる新規リサイクル型触媒の開発では、温度に応答してその親疎水性質を変化させることができるポリ (*N*-イソ

プロピルアクリルアミド) 型高分子 (以下 PNIPAAm と略記する) の性質に着目し、水中で PNIPAAm により温度依存的に形成される疎水性環境を有機反応場として利用する触媒反応系の構築に成功した。また、機能性分子を用いる新規固相触媒の開発を行い、PNIPAAm をはじめとするアクリルアミド系高分子と各種高分子 (疎水性高分子・親水性高分子・両親媒性高分子) を複合させた固相の機能制御することにより優れた触媒反応を行うことにも成功した。これら一連の研究を通じて、高分子組成や構造がその物性や性状に与える影響や効果とそれらを制御する方法を明らかにしてきた。本研究では、研究目的を達成するために、(1) 直鎖型陽イオン性高分子の合成とその特性をいかした有機反応システムの設計、(2) 架橋型陽イオン性高分子ゲルの合成とその特性をいかした有機反応システムの設計、(3) 架橋型陰イオン性高分子ゲルの合成とその特性をいかした有機反応システムの設計、(4) 金属ハロゲン化物等のイオン種を用いる酸化反応システムの設計と芳香族カルボン酸類の脱炭酸的ハロゲン化反応への応用を主要な課題として研究展開することを計画した。なお、高分子ゲルとしては主にポリアクリルアミドを主鎖とする高分子を選択し、高分子ゲル合成にはアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) を開始剤とする共重合反応を活用し、高分子の機能解析には、IR、SEM、GPC、固体 NMR 等の分析機器を活用した。また、有機反応システム構築において用いる触媒種としては、イオン液体中での反応に適していた、パラジウム塩、ルテニウム塩、バナジウム塩等の遷移金属触媒を選択し、高分子環境が反応に与える影響とその有用性の評価を行った。

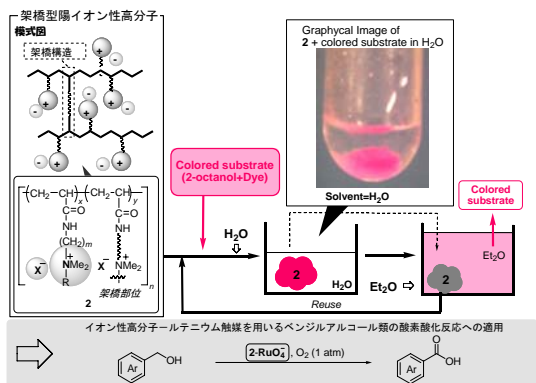
4. 研究成果

(1) 高分子鎖がその機能や物性に与える影響をより正確に把握するためには、溶媒に溶解可能な直鎖型の高分子のほうが不溶性の架橋型高分子よりも適している。そこで、四級アンモニウム塩等の陽イオン部位を持つ様々なモノマーのラジカル共重合反応を行い、種々の直鎖型陽イオン性高分子を合成した。さらに、得られた高分子の NMR、IR、SEM、GPC 等をはじめとする各種スペクトル測定と有機溶媒に対する溶解性について調査した。その結果、四級アンモニウム塩を持つ直鎖型ポリアクリルアミド **1** が、その安定性と操作性に優れ、さらに、溶媒選択的な溶解性を示すことが明らかになった。そこでさらに、**1** によるイオン性高分子溶液があたえる有機反応場を活用する有機反応システムの構築を試みた。その結果、酢酸パラジウムを触媒種として加えて高分子溶液中

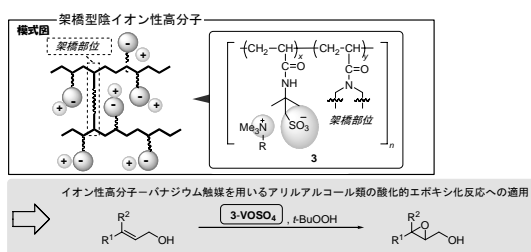
で反応を行ったところ、鈴木-宮浦カップリング反応や溝呂木-Heck 反応が良好に進行し、また、反応終了後、ジエチルエーテル等の溶媒に移すことにより、簡便にパラジウム種は1に保持されるかたちで回収され容易に生成物から分離することができ、さらに、その再利用にも成功した。



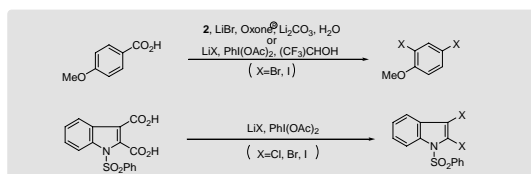
(2) 架橋構造を持つ高分子はその組成や構造に応じて水中で高分子ゲルを形成することが可能になる。上記(1)の研究により、四級アンモニウム塩を持つ直鎖型ポリアクリルアミドが有用な有機反応場を与えることが明らかになったため、さらに、相応する架橋型陽イオン性高分子2を合成し、その高分子特性を活かした有機反応システムへの応用を試みた。その結果、2は有機基質存在下、水中で有機基質を取り込んだ安定な高分子ゲルを形成することがわかり、さらに、その高分子ゲルを有機溶媒中に移すと内部に取り込んだ有機基質が簡便に分離・回収できることが分かった。そこで、この高分子機能を活かした有機反応システムを構築する目的で、過ルテニウム酸塩をその内部に担持した2を調製し、NMOや分子状酸素を共酸化剤として用いる触媒的酸化反応への適用を試みた。すると、ベンジルアルコールの酸化反応等が良好に進行しカルボン酸を与え、また、回収した高分子を再利用してもその活性を損なうことなくルテニウム種を使用できることを見出した。



(3) 架橋型陽イオン性高分子に対し、過ルテニウム酸塩等の陰イオン性の金属塩を用いるとその内部に良好に担持されることが分かったが、一方、陽イオン性の金属塩はほとんど担持できなかった。そこで、新たに陽イオン性の金属塩が担持可能な高分子を見出す目的で、架橋型陰イオン性高分子の合成を試みた。その結果、スルホン酸塩部位を持つポリアクリルアミド系高分子3が比較的簡便に合成可能であり、さらに、有機基質存在下、水中で有機基質を取り込んだ安定な高分子ゲルを形成することを見出した。また、3は硫酸バナジウムを用いると内部にバナジウム塩を担持することが可能であり、アリールアルコール類の *t*-BuOOH を用いる酸化的エポキシ化反応において回収・再利用可能な固相触媒として使用できることを見出した。



(4) イオン性環境においては種々の金属ハロゲン化物等のイオン種を用いる酸化反応が良好に進行する。一方、金属ハロゲン化物存在下、芳香族類カルボン酸を芳香族ハロゲン化物に変換する脱炭酸的ハロゲン化反応(Huns-decker 型反応)は有機合成において重要な反応である。特に、電子豊富なフェノールエーテル誘導体に対する反応は、医薬品合成において有用であるが、有効な方法の報告例は少ない。そこで、今回、本研究において、イオン環境の特性に着目した電子豊富な芳香族類カルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化反応の開発についても検討を加えた。その結果、臭化リチウム存在下、2とOxone®を用いることにより水中でアニス酸の脱炭酸的臭素化反応が進行し、2,4-ジブromoアニソールを与えることを見出した。なお、本条件は脱炭酸的ヨウ素化反応には適用できなかったが、代わりに超原子価ヨウ素試薬を用い、フッ素系アルコール中でヨウ化リチウムを用いる条件を新たに見出し、この条件の応用によりインドール-2,3-ジカルボン酸から、ジハロインドールを与える新合成法の開発にも成功した。



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4件)

- ① 濱本博三、服部 翔、竹丸香織、三木康義、Hypervalent iodine(III)/LiX combination in fluoroalcohol solvent for aromatic halogenation of electron-rich arenecarboxylic acids、*Synlett*, **2011**, in press、査読有
- ② 梅本英彰、堂下正嗣、濱本博三、三木康義、Simple synthesis of pratosine and hippadine by intramolecular palladium-catalyzed cyclization and decarboxylation、*Heterocycles*, **85**, 1111-1119 (2011)、査読有
- ③ 濱本博三、梅本英彰、梅本味佐子、太田千晶、堂下正嗣、三木康義、Hypervalent iodine(III) mediated decarboxylative halogenation of indolecarboxylic acids for the synthesis of haloindole derivatives、*Synlett*, **2010**, 2593-2596 (2010)、査読有
- ④ 梅本英彰、梅本味佐子、太田千晶、堂下正嗣、田中紘輝、服部 翔、濱本博三、三木康義、Decarboxylative bromination of indole-2,3-dicarboxylic acids using oxone[®] or CAN in the presence of lithium bromide、*Heterocycles*, **78**, 2845-2850 (2009)、査読有

[学会発表] (計20件)

- ① 濱本博三、服部翔、竹丸香織、三木康義、超原子価ヨウ素試薬を用いるアルコキシ安息香酸類の脱炭酸的ヨード化反応について、日本薬学会第131年会、2011年3月31日(静岡)
- ② 濱本博三、日本薬学会奨励賞受賞講演 金属酸化物を活用する新規酸化反応システムの開発と応用、日本薬学会第131年会、2011年3月29日(静岡)
- ③ 濱本博三、阪口直子、鍛冶宗彦、三木康義、イオン性高分子の特徴に着目した触媒リサイクルシステムの設計と環境調和型酸化反応への応用、日本薬学会第131年会、2011年3月29日(静岡)
- ④ 濱本博三、梅本英彰、堂下正嗣、桑島知代、岡本正道、昼馬美寿々、三木康義、インドールカルボン酸を用いるピロロフェナンスリドンアルカロイドの合成について、第36回反応と合成の進歩シンポジウム、2010年11月2日(名古屋)
- ⑤ 濱本博三、阪口直子、三木康義、イオン性高分子を活用する新しい酵素触媒反応システムの設計、第60回日本薬学会近畿支部・大会、(大阪)2010年10月30日
- ⑥ 三木康義、梅本英彰、堂下正嗣、岡本正道、昼馬美寿々、濱本博三、抗腫瘍活性を有するピロロフェナンスリドンアルカロイドの合成について、第60回日本薬学会近畿支部・大会、2010年10月30日(大阪)
- ⑦ 濱本博三、岡本夏実、阪口直子、三木康義、イオン性高分子を用いる固相バナジウム触媒の開発とその酸化反応への応用、第60回日本薬学会近畿支部・大会、2010年10月30日(大阪)
- ⑧ 濱本博三、阪口直子、三木康義、アクリルアミド系高分子を活用する酵素触媒反応システムの設計、第14回生体触媒シンポジウム、2010年9月23日(静岡)
- ⑨ 濱本博三、阪口直子、岡本夏実、三木康義、イオン性アクリルアミドポリマーを用いる固相バナジウム触媒の開発と応用、日本プロセス化学会2010サマーシンポジウム、2010年7月16日(東京)
- ⑩ 濱本博三、岡田英樹、阪口直子、三木康義、ポリマーグラフトシリカを活用する新しい固相触媒反応システムの開発、日本プロセス化学会2010サマーシンポジウム、2010年7月16日(東京)
- ⑪ 三木康義、太田千晶、濱本博三、Synthesis of haloindoles via decarboxylative halogenation of indolecarboxylic acids using phenyliodine diacetate、3rd International conference on hypervalent iodine chemistry、2010年7月5日(フランス・ボルドー)
- ⑫ 濱本博三、阪口直子、柴田真澄、三木康義、酸素酸化反応に使用可能なイオン性ポリマー型固相触媒の開発、日本薬学会第130年会、2010年3月29日(岡山)
- ⑬ 三木康義、江田卓哉、服部翔、加藤美菜、濱本博三、カルコンの転位反応を利用するインドール誘導体の合成について、日本薬学会第130年会、2010年3月28日(岡山)
- ⑭ 三木康義、堂下正嗣、太田千晶、服部 翔、梅本味左子、梅本英彰、濱本博三、第35回反応と合成の進歩シンポジウム、2009年11月16日(金沢)
- ⑮ 濱本博三、阪口直子、中嶋梨乃、三木康義、イオン性環境を有する固相ルテニウム触媒の開発と新規酸化反応システムへの適用、第96回有機合成化学シンポジウム、2009年11月6日(東京)
- ⑯ 濱本博三、機能性高分子を用いる固相触媒の設計と新しい有機反応手法の開発、京都薬科大学 創薬科学フロンティアセンター 特別講演会、2009年11月4日(京都)
- ⑰ 濱本博三、阪口直子、松本有也、中嶋梨乃、三木康義、イオン性高分子を用いる

新しい固相ルテニウム触媒の開発と酸化反応システムへの応用、第 59 回 日本薬学会近畿支部・大会、2009 年 10 月 24 日 (大阪)

- ⑱ 三木康義、堂下正嗣、太田千晶、服部 翔、梅本英彰、濱本博三、超原子価ヨウ素試薬を用いるインドールカルボン酸の脱炭酸的ハロゲン化について、第 59 回 日本薬学会近畿支部・大会、2009 年 10 月 24 日 (大阪)
- ⑲ 濱本博三、阪口直子、中嶋梨乃、三木康義、イオン性高分子を用いる新しい固相触媒の設計とその特性を活かした酸化反応システムの開発、プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム、2009 年 7 月 16 日 (東京)
- ⑳ 三木康義、梅本味佐子、太田千晶、堂下正嗣、田中紘輝、梅本英彰、濱本博三、Synthesis of 2,3-Dibromoindoles by Decarboxylative Bromination of Indole-2,3-dicarboxylic Acids、22th International Congress for Hetrocyclic Chemistry、2009 年 8 月 4 日 (カナダ)

[その他]

ホームページ等

<http://ccpc01.cc.kindai.ac.jp/pharm/kenkyu/lab0.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱本 博三 (HAMAMOTO HIROMI)

近畿大学・薬学部・講師

研究者番号：40365896