

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25年5月1日現在

機関番号：34406

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22550115

研究課題名（和文） 水中での酸化反応場となる両親媒性樹脂の創製

研究課題名（英文） Development of Novel Amphiphilic Polymers for the Promotion of Oxidation Reactions in Aqueous Media

研究代表者

益山 新樹（MASUYAMA ARAKI）

大阪工業大学・工学部・教授

研究者番号：30157218

研究成果の概要（和文）： 過硫酸水素カリウムを主成分とする無機酸化剤 Oxone と反応して、系中で酸化活性種 1,2-ジオキシランを発生するカルボニル基を組込んだポリスチレン共重合体をベースとする両親媒性樹脂を設計・合成し、Oxone 水溶液中におけるアルケンのエポキシ化反応で、それらの樹脂が反応場として有効に作用することを実証した。その上で、樹脂構造の最適化を検討し、有機溶媒フリーで作業安全性の高い水中での酸化反応方法論を提案することができた。

研究成果の概要（英文）： New amphiphilic cross-linked polystyrene-based copolymers bearing carbonyl groups in the grafted chains of the copolymers were designed and prepared. These copolymer-resins were significantly effective as reaction sites to promote the epoxidation reactions of various alkenes by Oxone inside their polymer matrices in water. The optimum structure of the copolymers and the optimum reaction conditions were established. Through this research project, we can propose new highly secure methodology for oxidation reaction in aqueous media.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：機能性高分子、グリーンケミストリー、Oxone、酸化反応、エポキシ化反応、両親媒性樹脂、水媒質中の有機反応

1. 研究開始当初の背景

20世紀の有機工業化学では、新しい物質の創製や合成法の開発に主眼が置かれ、合成反応に起因するさまざまな環境負荷やリスクへの配慮が不足していたことは否めない。その反省から、21世紀の化学は“**Green and Sustainable Chemistry**”がキーワードの一つとなり、合成化学においてもこれに対

して具体的な方策を創案し、かつ、実践することが求められている。

まず、物質創製を支える合成化学では、反応媒質が重要な役割を担っており、工業的にも地球規模で毎日大量に使用されている。しかしその大部分は、生体に少なからず悪影響を及ぼし排出すると環境に大きな負荷をかける有機溶剤である。そのため、有機溶剤の

グリーン媒質への代替は焦眉の課題であり、いくつかの候補の中から「水」が改めてクローズアップされている。しかし、大部分の有機物質は水に溶けにくく、また、水に対して不安定な試薬や触媒が多いため、有機反応を水媒質中で行うためには、これらの本質的な問題を解決するための工夫が必要である。

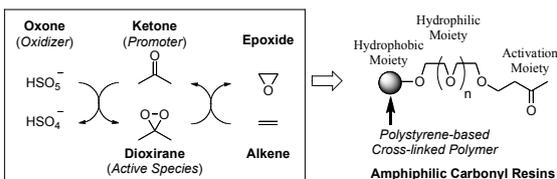
一方、化学反応には常に何らかのリスクを伴うが、酸化反応のリスクは非常に高いと言わざるを得ない。過酸化物は、酸化剤、重合開始剤、高分子架橋剤、硬化剤などとして広く用いられており、機能物質創製を支える重要な基盤化学品である。しかし、その高い反応性のために取扱いには細心の注意を払う必要があり、基本物性に基づいた貯蔵・保管・取扱いマニュアルが定められている。それにもかかわらず、過酸化物に起因する爆発事故が後を絶たないため、過酸化物を取扱う現場での根本的なリスク回避・安全確保は強い社会的要請である。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえて、本研究では、(1) 環境保全に貢献する脱有機溶媒型有機反応プロセス開発、ならびに、(2) 酸化反応に伴うリスク低減のための方策提案、の2点を到達目標として、水媒質中で無機系酸化剤による有機基質の酸化反応を効率よくプロモートできる機能性両親媒性樹脂を創製し、その利用展開を図ることを目的とした。本研究のコンセプトは、取扱い容易な無機系酸化剤の使用を前提として、水媒質と有機基質の両方に親和性を示す両親媒性樹脂に、酸化剤の反応を促進する官能基を組み込むという独自の着想に依拠するものである。

3. 研究の方法

本研究の基本戦略は、「それ自身が酸化反応プロモーターとして機能する+水中の有機基質と無機系酸化剤の両方をミクロに可溶化する」という複合機能を備えた両親媒性樹脂を設計・合成し、無機系酸化剤による水単独媒質中での酸化反応を効率よく進行させようとするものである。その一つのアプローチとして、Oxone 酸化用プロモーターのコンセプトと創案した両親媒性樹脂のモデル構造を示す。(下図)



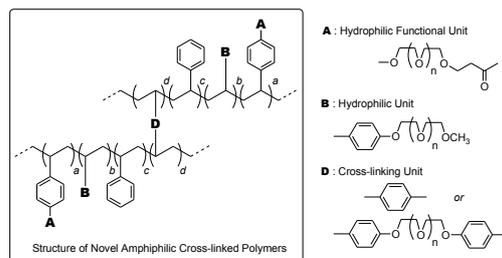
すなわち、架橋ポリスチレンをベースとして、オリゴオキシエチレン鎖末端をカルボニル基で構造修飾したユニットを機能性親水部としてグラフトさせた樹脂であり、樹脂マトリックス内の微視的な可溶化系で基質と酸化剤が効率よく反応する、との作業仮説を立て、その検証作業を行った。

具体的には、(1) Oxone 酸化を促進するカルボニル基を有する両親媒性樹脂の設計指針を定め、ポリスチレン骨格をベースとして作業性や機械的強度を考慮してビーズ状架橋複数成分共重合体樹脂を合成した；(2) 合成した一連の樹脂を実際の Oxone 水溶液酸化反応系（アルケンのエポキシ化）に適用し、反応効率や最適反応条件、最適樹脂構造の洗い出し、後処理法や樹脂の回収・再利用について検証した。

4. 研究成果

(1) Oxone 酸化促進用機能性両親媒性樹脂の合成

下図に示した4成分共重合体ビーズ状樹脂を合成した。



すなわち、Oxone 酸化を促進するカルボニル基を構造修飾した親水性ユニット A とダミーの親水基としてのユニット B をグラフトした架橋ポリスチレン共重合体である。架橋部 D にはポピュラーな DVB の他に、親水性を示すオリゴオキシエチレンジフェニルエーテル構造も選択した。ユニット A および B モノマーは既知法の組合せにより合成し、また、AIBN を開始剤として用いた PVA 食塩水溶液中での懸濁重合により、平均粒径 70 μm 程度のビーズ状樹脂が再現性よく合成することができた。モノマー4種類の仕込み組成を体系的に変えた樹脂を合成し、樹脂中の各ユニット組成比は元素分析値から推算した。代表的な樹脂の機能化度（カルボニル基含有量）などのデータを表 1 にまとめた。

表 1 樹脂の性状

樹脂	n	ユニット組成比		機能化度 /mmol g ⁻¹
		a:b:c:d (DVB)		
1a	6	25:0:73:2		1.36
1b	6	48:0:50:2		1.73
2a	3	78:0:20:2		2.61
2b	3	20:58:20:2		0.71

(2) 水中での Oxone 酸化反応場としての機能性両親媒性樹脂の有効性の検証と最適構造の探索

まず、両親媒性樹脂が水中で反応場として機能するためには、樹脂マトリックス内で Oxone がカルボニル基に接近しやすいことが必要である、と考えた。そこで、マトリックス内の保水性の指標となる水に対する膨潤度 (= 湿潤状態での樹脂の体積/乾燥状態での樹脂 100 mg の体積) を測定した。表 1 に挙げた樹脂の結果は、**1a** (1.5)、**1b** (2.3)、**2a** (2.0)、**2b** (1.9) であった。ユニット A において、3-オキソブチル基とベンゼン環の連結部がオリゴオキシエチレン基ではなく、ブタンジオール由来の樹脂 **3a** (ユニット組成比 a:b:c:d = 6:58:34:2、機能化度 0.24 mmol g⁻¹) と **3b** (19:48:31:2、0.77 mmol g⁻¹) の膨潤度がともに 1.3 であったことから、カルボニル基近傍のオリゴオキシエチレン基はマトリックス内の保水性に確かに寄与していることを明らかにした。

次に、合成した両親媒性樹脂を反応場とする、水中での Oxone 酸化反応を行った。予備実験の結果に基づいて、標準反応条件として、基質 α -メチルスチレン 20 mM、反応温度 5°C、pH11 緩衝水溶液中、Oxone 25 mM 添加、全反応時間 4 時間、を設定した。反応終了後は、樹脂をろ過により分離し、ろ液を分液後、有機相中の反応混合物の GLC 定量分析により、基質転化率を求めた。なお、検出範囲内で生成物是对応するエポキシ化合物のみであった。一連の反応結果を表 2 にまとめた。

表 2 α -メチルスチレンの Oxone 酸化反応

樹脂	膨潤度	樹脂添加量 /mg (eq.)	基質転化率 /%
1a	1.5	60 (1.0)	80
		180 (3.0)	94
1b	2.3	47 (1.0)	95
		93 (2.0)	100
2a	2.0	31 (1.0)	31
		93 (3.0)	85
2b	1.9	114 (1.0)	45
		353 (3.0)	97
3a	1.3	336 (1.0)	27
3b	1.3	103 (1.0)	10
--	--	--	7

まず、基質に対して樹脂を 1 当量用いた場合、カルボニル基近傍にテトラエチレングリコール由来の親水部を有する樹脂 **2b** で最大転化率 45%、親水性が低いブタンジオール由

来の樹脂 **3b** では 10% 転化率に留まった。それらに対して、ヘプタエチレングリコール由来親水部を有する樹脂 **1b** では転化率が 95% まで向上し、カルボニル基近傍の親水性環境が反応促進のポイントであることが示唆された。このことは、樹脂の水に対する膨潤度の大小とパラレルに関係している。

さらに、樹脂添加量を増やして、同様の反応を行った。その結果、樹脂 **2b** でも基質に対して 3 当量用いると、転化率は 97% と飛躍的に向上した。また、樹脂 **1b** では 2 当量添加で完全に基質は消失し、すべて対応するエポキシドに変化したことが確認された。

本来は、カルボニル基による Oxone 酸化促進効果は触媒的であるが、不均一系であるため、樹脂マトリックス内の反応サイトへの基質と Oxone の接近が律速となることが想定される。樹脂添加量を増加させると、その影響が薄められ、結果として転化率向上につながったものと考えられる。

以上のように本研究では、水中での α -メチルスチレンの Oxone によるエポキシ化に関して、共重合体樹脂の構成要素であるユニット A の親水性が最も高い樹脂 **1b** (ユニット組成比 : A:B:C:D = 48:0:50:2) が最適であることを明らかにした。

(3) 基質の適用範囲

樹脂 **2b** を用いて、本酸化反応システムへの基質の適用範囲を調べた。その結果を表 3 にまとめた。

表 3 様々な基質の Oxone 酸化反応^{a)}

基質	樹脂添加量 /mg (eq.)	基質転化率 /%
1-フェニルシクロヘキセン	353 (3.0)	93
	--	11
1-メチルシクロヘキセン	153 (1.3)	100
	--	50
シクロオクテン	82 (0.7)	100
	--	20
1-デセン	353 (3.0)	8
	--	0
3-メチル-2-ブテン酸エチル	353 (3.0)	13
	--	0

a) 反応条件 : 基質 (20 mM), Oxone (60 mM), 樹脂 **2b**, pH11 aq. Buffer soln., 5°C, 4 h.

ここに挙げたいずれの基質においても、ブランクとの比較により樹脂 **2b** 添加による反応促進効果が認められる。系中で発生する酸化活性種 1,2-ジオキシランが求電子的であることを反映して、アルキル置換度の多い電子豊富オレフィンでは転化率が高い。一方、 α -オレフィンや α, β -不飽和カルボン酸エ

ステルのような電子不足アルケンでも、低い転化率ではあるが、確かにエポキシ化が進行したことは注目される。緩衝液の pH を変化させることにより、これらの基質の転化率を向上させることは可能であると思われる。

(4) 反応系のスケールアップと樹脂の再利用

最後に、1-フェニルシクロヘキセンを基質として用いて、反応のスケールアップと樹脂の再利用の可能性について検証した。基質を 1.0-1.2 mmol 使用するスケールで反応を行い、反応混合物から樹脂をろ別分離した後、ろ液を酢酸エチルで抽出し反応粗生成物を得た。これをシリカカラムで精製することにより、対応するエポキシドを単離することができた。結果を表 4 にまとめた。

表 4 スケールアップ反応の結果

反応回数	樹脂量/g	転化率 ^{a)}	エポキシド 単離収率/%
1	3.565	80	43
2	3.430	86	53
3	3.032	96	63
4	2.989	96	61

a) GLC 分析により定量。

樹脂はろ過により定量的に回収でき、水洗・乾燥だけを行い、次のバッチ反応に用いた。少なくとも同じ樹脂を 3 回再利用した後も、Oxone 酸化反応促進効果は明確に認められる。また、その時の樹脂の FT-IR を測定したが、懸念されたカルボニル基の Baeyer-Villiger 酸化は起っておらず、樹脂の形状も保たれていることを確認した。

以上の通り、本研究で開発した機能性両親媒性樹脂は、水中での Oxone によるオレフィンのエポキシ化を促進する極めて有効な反応場として作用し、簡単な反応操作で再利用も可能であることから、**Green and Sustainable Chemistry** の方向性に沿った新しい酸化反応システムが提唱できたものと確信している。

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 S. Kobayashi, H. Kuroda, Y. Ohtsuka, T. Kashihara, A. Masuyama, K. Watanabe, "Evaluation of cyclopentyl methyl ether (CPME) as a solvent for radical reactions" *Tetrahedron*, 査読有, Vol. 69, 2251-2259 (2013).
DOI 10.1016/j.tet.2013.01.030
- ② S. Kobayashi, T. Inoue, A. Ando, H. Tamanoi, I. Ryu, A. Masuyama, "Total synthesis and structural revision of hericerin" *J. Org. Chem.*, 査読有, Vol. 77, 5819-5822 (2012).
DOI 10.1021/jo300719m
- ③ S. Kobayashi, T. Kinoshita, T. Kawamoto, M. Wada, H. Kuroda, A. Masuyama, I. Ryu, "Stereocontrolled synthesis of substituted bicyclic ethers through oxy-Favorskii rearrangement: Total synthesis of (±)-Communiol E" *J. Org. Chem.*, 査読有, Vol. 76, 7096-7103 (2011).
DOI 10.1021/jo201064h
- ④ S. Kobayashi, A. Ando, H. Kuroda, S. Ejima, A. Masuyama, I. Ryu, "Rapid access to 6-bromo-5,7-dihydroxyphthalide 5-methylether by a CuBr₂-mediated multi-step reaction: Concise total syntheses of hericenone J and 5'-deoxohericenone C (hericene A)" *Tetrahedron*, 査読有, Vol. 67, 9087-9092 (2011).
DOI 10.1016/j.tet.2011.09.104.

[学会発表] (計 3 件)

- ① 田中, 小林, 益山, 「水媒質中での Oxone 酸化を促進する機能性両親媒性樹脂の構造最適化」日本化学会第 93 春季年会 (2013 年 3 月 24 日) 立命館大学びわこ・くさつキャンパス。
- ② 麻原, 手嶋, 小林, 益山, 「新規両親媒性 α-アルコキシアルキルヒドロペルオキシド (α-AHP) の合成と機能」日本油化学会フレッシュマンサミット OSAKA (2011 年 11 月 5 日) 近畿大学本部キャンパス。
- ③ 狩野, 細川, 岡田, 益山, 「機能性両親媒性樹脂を反応場とする Oxone 水溶液によるオレフィンのエポキシ化」日本油化学会第 49 回年会 (2010 年 9 月 16 日) 北海道大学函館キャンパス。

[その他]
ホームページ等
http://www.oit.ac.jp/chem/cherry/2_lab/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

益山 新樹 (MASUYAMA ARAKI)
大阪工業大学・工学部・教授
研究者番号：30157218

(2) 研究分担者

小林 正治 (KOBAYASHI SHOJI)
大阪工業大学・工学部・講師
研究者番号：30374903

(3) 連携研究者

なし