

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460027

研究課題名(和文) ポリマーゲル機能の制御を鍵とした酸化反応システムの開発

研究課題名(英文) Development of Novel Oxidation System for Organic Synthesis Utilizing Functional Polymer-Gels

研究代表者

濱本 博三 (HAMAMOTO, HIROMI)

名城大学・農学部・准教授

研究者番号：40365896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：機能高分子により形成されるポリマーゲル媒体を有機反応場として活用する酸化反応システムの開発を試みた。直鎖状イオン性ポリアクリルアミドがハロゲン系溶媒中で形成するポリマー系媒体を反応場とする反応では、安定有機ニトロキシラジカルを酸化反応触媒として用いる酸化反応が効率良く進行した。架橋状イオン性ポリアクリルアミドを用いると水中におけるポリマーゲルを活用する酸化反応への適用が可能になった。安定有機ニトロキシラジカル(TEMPO: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl)を高分子に担持することにより、再利用可能な触媒として利用できることも明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The use of a novel reaction medium provided by functionalized polymer-gels could often bring a new strategy in the design of reagent or catalyst recycling systems. This work focused on the use of ionic acrylamide-based polymer-gel for the development of novel catalytic oxidation systems. The nitroxyl radical (TEMPO: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl) catalyzed alcohol oxidations proceeded smoothly in non-cross-linked or cross-linked ionic acrylamide-based polymer solution or polymer gel medium. In addition, the polymer-immobilized catalyst can be easily recovered from reaction mixtures and was reused without significant loss of catalytic activities.

研究分野：化学系薬学

キーワード：有機化学 触媒化学 酸化反応

1. 研究開始当初の背景

薬学研究において酸化反応は重要度の高い化学変換反応の一つである。これまでに、超原子価ヨウ素化合物や有機ニトロキシラジカル型試薬 (AZADO: azaadamantane *N*-oxyl) 等を用いる種々の酸化反応研究が盛んに行われている。特に、最近では、医薬品合成に対するニーズの多様化に伴い、酸化触媒の高機能化 (例えば; 反応系から分離回収を容易にする、再利用を可能にする、水中における使用を可能にする等) を指向した研究が新たな重要課題になりつつある。すでに、反応場の工夫に着目した研究 (イオン液体・フッ素系分子・超臨界流体等の利用) が近年盛んに報告されている。

触媒分子を高分子等の固相に担持させてその固相が与える特殊反応場の活用を鍵とする反応開発は、触媒を高機能化するための有効な手段となる。著者らは、アクリルアミド系高分子を用いる各種固相担持触媒の開発研究を展開してきた (総説: 池上・濱本, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 583)。アクリルアミド系高分子は、組成や構造を変えることにより、比較的容易にその物性や形状を制御することができる。また、イオン部位を持つアクリルアミド系高分子のポリマーゲルは高いイオン種取り込み能を持つことが知られている (M. A. Barakat *et al.*, *J. Environ. Manag.* **2008**, *88*, 955)。従来の固相触媒の多くは強固な共有結合で触媒分子を担持しているが、触媒分子が離れない (漏出しない) 反面、劣化 (触媒分子が漏出・失活) すると再生困難であり、相当する均一系触媒より活性が低下する原因となることもあった。筆者は、触媒種をイオン結合により担持したイオン部位を持つアクリルアミド系高分子を固相触媒とし、高分子媒体が与えるイオン性環境を反応場として活用する酸化反応系の開発に着手した。

2. 研究の目的

本研究課題では、(1) イオン部位を持つアクリルアミド系高分子が与えるイオン性環境の制御法を見出し、(2) 酸化触媒反応系開発においてイオン性高分子反応場の活用により触媒活性化・触媒再利用・触媒再生を可能にするための方法を導くことを主目的とする。

3. 研究の方法

本研究課題では、上記の研究目的を達成するために次の (1) ~ (3) の実施を計画した。

(1) 各種高分子合成

アクリルアミド系高分子は、酸化条件に対する耐久性に優れ、種々の組成を持つ高分子体が簡便に合成可能である。直鎖状 (非架橋) のアクリルアミド系高分子は、溶媒に応じて鋭敏に溶解性を変化させることができる。架橋状のアクリルアミド系高分子は、水中を合

めた多様な安定なゲルを形成することができ、使用溶媒に応じてその膨潤度を変化させることができる。本課題では、原料合成が比較的容易な四級アンモニウム塩部位を有するアクリルアミド *alkyldimethylammonium-3-acrylamidopropyl bromide*) を主鎖に選択し、直鎖状および架橋状のイオン性高分子合成をおこない、溶媒に応じて溶解性・膨潤度の制御可能な最適構造を導出する。高分子特性の制御においては、温度応答性ユニット (*isopropylacrylamide*) の導入により調整する。高分子合成法としては、申請者がすでに十分な知見を持つ AIBN (2, 2'-azobisisobutyronitrile) を重合開始剤としたラジカル共重合を用いる。

(2) 高分子担持型酸化触媒調製

有機分子触媒は、金属触媒や酵素触媒と比べると触媒分子の多様な構造チューニングによる物性制御が可能であり、ポリマー機能を活かした反応系構築に適している。本課題では、有機分子触媒である有機ニトロキシラジカル型試薬もしくは超原子価ヨウ素試薬を選択し、(1) で合成した各高分子に対する最適担持法を見出す。

(3) ポリマー機能制御を鍵とした酸化反応システムの開発

直鎖状イオン性高分子の溶媒選択的溶解特性を活かし、均一系 (反応中) と不均一系 (反応後) を切り替え可能な反応システムの開発をおこなうとともにその反応場特性を明らかにする。

次亜塩素酸ナトリウム等の水溶性酸化剤は、経済性・汎用性に優れている。本課題では、架橋状イオン性高分子が水中で形成する膨潤性ポリマーゲルを反応場とする水溶性酸化剤を用いる反応システムの開発をおこなうとともにその反応場特性を明らかにする。

酸素は環境に優しいクリーンな酸化剤である。本課題では、上記の反応システムの酸素酸化反応への適用についても検討を加える。

4. 研究成果

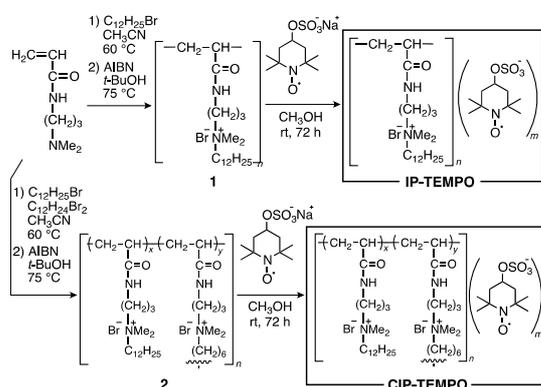
(1) 各種高分子合成

ジメチルアミノプロピルアクリルアミド (DMAAPAA : *N*-(3-dimethylaminopropyl) acrylamide) もしくはジメチルアミノプロピルメタクリルアミド (*N*-(3-Dimethylaminopropyl) methacrylamide) とハロゲン化アルキルよりイオン性モノマーを調製し、AIBN をもちいる重合反応よりイオン性高分子(1)を合成した。ハロゲン化アルキルとして臭化ラウリルを用いて調製した直鎖状イオン性高分子は、ハロゲン系溶媒 (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$) に溶解し、エーテル (Et_2O) に移すと速やかに析出することを見出した。また、臭化ラウリルを用いて調製した架橋状イオン性高分子(2)は、水中で有機基質を加えると膨潤して内部に有機基質を取り込ん

でポリマーゲル形成し、続いて水相を除いてエーテルを加えるとポリマーは収縮して取り込んだ有機基質を取り出せることを見出した。

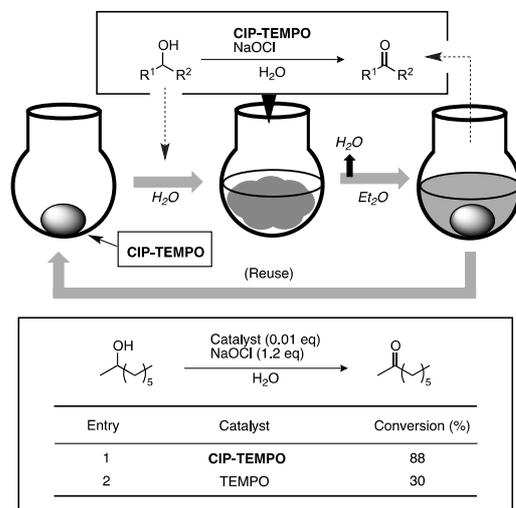
(2) 高分子担持型酸化触媒調製

イオン性高分子に対する有機分子触媒型酸化触媒の担持検討をおこなったところ、スルホン酸塩部位を有する TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl) が直鎖状・架橋状イオン性高分子に効果的に担持できることを見出し、IP-TEMPO (直鎖) と CIP-TEMPO (架橋) の調製に成功した。TEMPO の担持前と後では、各高分子機能に変化はなかった。有機分子触媒の代わりに酢酸パラジウム担持型触媒の調製を試みたところ、イオン性ポリマーと isopropylacrylamide の共重合体を担体とした場合にポリマーゲル形成可能な触媒を得ることに成功した。



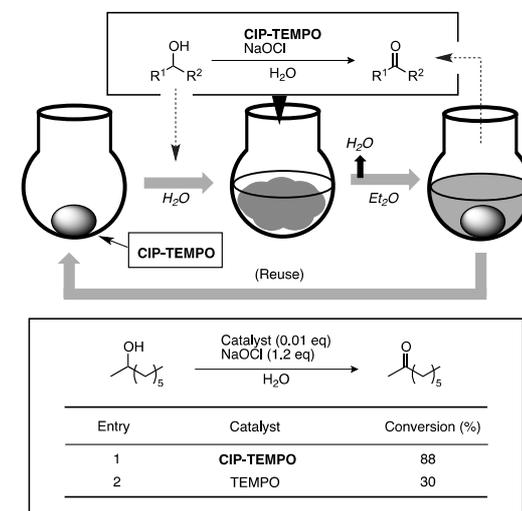
(3) ポリマー機能制御を鍵とした酸化反応システムの開発

直鎖状イオン性高分子がハロゲン系溶媒中で形成するポリマー系媒体を反応場とする酸化反応システムの構築を試みた。基質として 2-オクタノールを用いて、PhI(OAc)₂ を共酸化剤とする酸化反応に適用したところ、IP-TEMPO は市販の TEMPO よりも高い触媒活性を示した。反応終了後、反応液をジエチルエーテル中に移すと IP-TEMPO は速やかに析出



し、容易に生成物と分離することができ再利用可能であった。IP-TEMPO は、活性低下(劣化)しても、TEMPO-OSO₃⁻ を加えることにより容易に再生できた。また、イオン部位を持つヨウ素試薬を反応系に触媒量添加する(超原子価ヨウ素試薬の触媒利用条件)と、オキソン等を用いる酸化反応への適用が可能になった。

架橋状イオン性高分子が水中で形成するポリマーゲルを反応場とする酸化反応システムの構築を試みた。次亜塩素酸ナトリウムを共酸化剤とし、CIP-TEMPO をアルコール類の酸化反応に適用したところ、市販の TEMPO よりも高い触媒活性を示した。反応終了後、水相を除いた後にジエチルエーテルを加えると生成物を容易に分離でき、回収した CIP-TEMPO は再利用できた。



分子状酸素を共酸化剤とする酸化反応系の開発を試み、酸性条件下助触媒として亜硝酸塩 (NO₂⁻, 0.1 eq) を用いる条件において、IP-TEMPO (0.1 eq) によるアルコールの酸素酸化反応が効果的に進行することを見出した。さらに、TEMPO の代わりに NHPI (N-hydroxyphthalimide) を用いると Xanthene 等のベンジル位の酸素酸化反応への適用が可能であった。

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2件)

濱本博三、梅本英彰、梅本味佐子、太田千晶、藤田絵美、中村光、前川智弘、三木康義、Decarboxylative Halogenation of Indolecarboxylic Acids Using Hypervalent Iodine(III) Reagent and Its Application to the Synthesis of Polybromoindoles, Heterocycles, 査読有、Vol.91、2015、pp.561-572、DOI: 10.3987/COM-14-13162

濱本博三、工藤聖大、高橋秀依、夏苺英

昭、池上四郎、Novel Use of Thermomorphic Poly(*N*-isopropylacrylamide) Gel for Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura Reactions in Water、*Curr. Top. Catal.*、査読有、Vol.11、2014、pp. 99-109、<http://www.researchtrends.net/tia/title.asp?id=23>

〔学会発表〕(計 12 件)

濱本博三、磯部哉冴、松田大和、塩入孝之、松儀真人、水中で利用可能な固相有機ニトロキシラジカル触媒の開発、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川・横浜)

濱本博三、磯部哉冴、生川将之、兼岩里穂、塩入孝之、松儀真人、イオン性高分子担持型有機ニトロキシラジカル触媒を用いる酸素酸化反応、第 41 回 反応と合成の進歩シンポジウム、2015 年 10 月 27 日、近畿大学(大阪・東大阪)

濱本博三、伊藤芽衣子、菅原果穂、塩入孝之、松儀真人、低温重合開始剤 V-70 を活用する高分子担持型リパーゼ触媒の開発、2015 年 3 月 27 日、デザイン・クリエイティブセンター神戸(兵庫・神戸)

濱本博三、磯部哉冴、兼岩里穂、塩入孝之、松儀真人、回収・再利用可能な高分子担持型有機ニトロキシラジカル触媒の開発、日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム、2014 年 7 月 31 日、タワーホール船堀(東京・江戸川区)

濱本博三、伊藤芽衣子、吉田有梨花、塩入孝之、松儀真人、イオン性高分子を用いるリサイクル可能な新規固相型リパーゼ触媒の開発、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 29 日、熊本大学黒髪キャンパス(熊本)

濱本博三、磯部哉冴、塩入孝之、松儀真人、イオン性高分子を用いる固相 TEMPO 触媒の開発とアルコール類の酸化反応への応用、2014 年 3 月 29 日、熊本大学黒髪キャンパス(熊本)

前川智弘、平田有佳理、藤田絵美、牧野範子、濱本博三、三木康義、超原子価ヨウ素試薬によるインドールジカルボン酸ジメチルエステルの選択的プロモ化反応について、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 29 日、熊本大学黒髪キャンパス(熊本)

三木康義、藤村一真、太田千晶、前川智弘、濱本博三、原子価ヨウ素試薬を用いるアミノカルコンからのインドールの合成について、日本薬学会第 134 年会、2014 年 3 月 29 日、熊本大学黒髪キャンパス(熊本)

濱本博三、伊藤芽衣子、塩入孝之、松儀真人、イオン性高分子溶液を反応溶媒とするリパーゼ触媒反応システムの開発、第 17 回生体触媒化学シンポジウム、2013 年 12 月 20 日、岡山理科大学(岡山)

濱本博三、磯部哉冴、塩入孝之、松儀真人、イオン性高分子-TEMPO 複合触媒を用いる酸化反応システムの開発、第 39 回反

応と合成の進歩シンポジウム、2013 年 11 月 6 日、九州大学医学部百年講堂(福岡)
濱本博三、伊藤芽衣子、松儀真人、藤村一真、服部翔、前川智弘、三木康義、フッ素系アルコール溶媒を用いる超原子価ヨウ素試薬による芳香族脱炭酸的ハロゲン化反応、2013 年 11 月 1 日、岡山国際交流センター(岡山)

濱本博三、杉山祐也、田崎嵩英、塩入孝之、松儀真人、陽イオン性ポリアクリルアミドを活用するラジカル反応システムの設計、日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム、2013 年 7 月 19 日、つくば国際会議場(茨城・つくば)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www-agr.meijo-u.ac.jp/cgi-bin/la-bo13/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱本 博三(HAMAMOTO HIROMI)

名城大学・農学部・准教授

研究者番号：40365896

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

松儀 真人(MATSUGI MASATO)

名城大学・農学部・教授

研究者番号：90324805