

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590025

研究課題名（和文） 水中で簡便利用できるトリアジン型縮合剤の改良とそれを利用した触媒サイクルの開発

研究課題名（英文） Improvement of triazine-type dehydrocondensing reagent for utilizing in the water, and development of catalytic application methods.

研究代表者

日置 和人（HIOKI KAZUHITO）

神戸学院大学・薬学部・助教

研究者番号：70268522

研究成果の概要：

トリアジン型脱水縮合剤 DMT-MM の発展型となる親水性向上を目指した新規なポリマー縮合剤を開発し、有機溶媒から水までの広い範囲の溶媒中で有効に利用できることを示した。また、互いに混じり合わない有機溶媒とフルオラス溶媒を交互に重ねた 3 相から成る溶媒系を利用することで、共存できない反応剤同士を隔て、反応容器内で使用済みとなった縮合剤を取り出すことなく再生利用できる新しいシステムの可能性を示した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

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，高分子合成，縮合剤，アミド

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、トリアジン型脱水縮合剤 DMT-MM を見出し、その科学的性質を明らかにすると共に縮合剤としての用途開発並びに本試薬の固定化を含めた応用展開を行ってきた。DMT-MM の特筆すべき特徴は水やメタノール中でカルボン酸のアミド化ができることであり、本試薬によるカルボン酸の適度な活性化が中間体活性エステルの加溶媒分解を起こしにくくしていることに起因する。反応の進行に伴い副生する HO-DMT は水溶性が高く、抽出操作により水層へと移行するので、目的とするアミドが脂溶性の場合には容

易に分離できる一方、アミドが水溶性の場合には逆にそれらの分離が困難になるといった問題が残っている。医薬品の多くが水溶性であることを考えると水中で簡便に利用でき、且つ目的物と容易に分離できる固定化縮合剤の開発は医薬品合成にも多分に貢献できると考えられる。

また、試薬の再生・再利用は環境調和の面からも強く望まれるところであり、DMT-MM においては既に回収・再生法を開発しているが、反応系中での再生利用については各種基質の混在が障害となり達成できていない。一方、フルオラスケミストリーではフェイスバ

ニシング法による試薬の遅延添加などが開発されており、フルオラス溶媒を利用すれば、系中で好ましくない反応をする互いの基質を隔離することができるかと期待した。

2. 研究の目的

(1) トリアジン型縮合剤の改良

第一に、アミド単離の簡便化のため、試薬のポリマー化が効果的であり、本研究においてもトリアジン型脱水縮合剤 DMT-MM を基盤とした固定化反応剤の改良を検討する。研究代表者は既に DMT-MM の固定化の検討において、固相担体を用いないポリマー型縮合剤 (poly-Trz-Cl 及び ROMP-Trz-Cl) を開発している。これらは従来の固相担持型試薬の問題点 (担体由来の活性単位分子量増加、試薬合成時の不均一条件による効率低下) を改善した固相試薬であり、ジクロロメタン中で良い縮合活性を示したが、水中ではまったく膨潤せずアミド化収率も低下した。これはそれらポリマーの構造に由来する親水性の低さが、ポリマー内層部での反応を阻害しているためではないかと考えられる。これでは水中で使える DMT-MM の有用性が半減してしまうことから、水中での活性改善が望まれた。そこで、これまでの知見を基に水中で効果的に膨潤し、実用的なアミド化活性を示す、新たな固定化縮合剤への改良を目的として検討を行った。

(2) 反応系中での縮合剤の再生

これまでの研究成果より、アミド化反応後に DMT-MM から副生する HO-DMT を再生利用するためには、オキシ塩化リンや無水トリフルオロメタンスルホン酸 (Tf_2O) により、対応する水酸基を塩素またはトリフラートへと活性化させる必要がある。これらの方法では、当然、求核剤となり得る溶媒や基質の共存は好ましくない。そこで本研究では混じり合わない溶媒、即ち有機溶媒とフルオラス溶媒および水を層積し、アミド化反応と試薬再生の反応場を隔てることで反応容器中に共存する反応剤および基質相互の接触を抑えるという考えのもと、系中でのトリアジン型縮合剤の触媒的利用を目指した。

3. 研究の方法

(1) トリアジン型縮合剤の改良

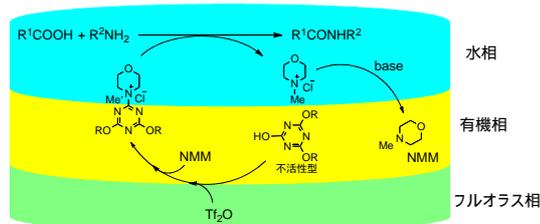
これまでのトリアジン型縮合剤に関する研究において、縮合活性の向上にはトリアジン環に導入する置換基 (linker) は共に酸素官能基、すなわちアルコキシル基として導入するのが最善であることがわかっている。しかしながら、エチレングリコールまたはそのオリゴ体を linker として重合を行っても目的とするクロロトリアジンポリマーは得られず、先に開発した poly-Trz-Cl は tris(2-aminoethyl)amine を用いて重合および架橋させている。一方、ROMP-Trz-Cl はト

リアジン環に2つのアルコキシ基を導入した構造を有しており、上記の条件には都合が良い。またポリマー主鎖は炭素鎖から成っており、試薬の再生を考慮した場合にもたいいてい条件に耐えうる構造を持っている。したがって、ROMP-Trz-Cl を基に極性付加を考慮するのが最短の方法であると考えられる。そこで、トリアジン環に 7-oxa-5-norbornene-2-methanol およびアルコールを導入した基質をモノマーとし、Grubbs 触媒により重合を行えば、水との親和性向上が期待できる THF 環を介して連結するポリマーが得られると考えられる。また、tetra-ethyleneglycol をアルコールとして導入すれば、更なる親水性向上が見込める。以上の考えから対応するポリマー試薬の合成を行った。試薬の親水性は水を溶媒とした膨潤度を基に、また、アミド化活性はアミド化反応の収率を基に評価した。

(2) 反応系中での縮合剤の再生

はじめに HO-DMT の CDMT への変換方法について、既存の方法を含め利用できる反応剤および反応条件の検索から行うこととした。フルオラス溶媒には多様なものが入手できるが、基質の溶解性、有機溶媒との混和性、比重を考慮して検討した。水 有機溶媒 フルオラス溶媒の三相系を考慮すると水相は、再生剤の添加を予定しているフルオラス相に隣接しない方が好ましいので、有機溶媒で隔てる必要がある。この条件を満たす汎用有機溶媒が比重の点から限られており、ジクロロメタンまたはクロロホルムを用いて検討することとした。最終目標となる反応系概念図 (図1) を示す。

図1 トリアジン型縮合剤の触媒的利用を目指した概念図



図に示したように、フルオラス溶媒 有機溶媒 水を層積し、触媒量のクロロトリアジン誘導体を有機相に溶かす。これが *N*-メチルモルホリン (NMM) と有機溶媒中で混ぜ合わせると DMT-MM に相当する活性型のモルホリウム塩となる。この活性型試薬は水 有機相界面に集積すると考えられ、ここで水相のカルボキシラートを活性化し、続くアミンとのアミド化を触媒する。反応後の試薬は不活性型となり有機相に溶け込む。不活化したトリアジンはフルオラス 有機相界面付近で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (Tf_2O) などの再生剤により前駆型へと再生され、再び NMM と反応して活性型となりアミド化反応を

触媒する．以上のような反応系の開発を目指して種々の条件検討を行った．

4. 研究成果

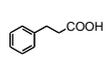
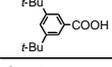
(1) トリアジン型縮合剤の改良

tetraethylene glycol の両端に塩化シアヌルを反応させて得られる bisTrz のそれぞれのトリアジン環に 7-oxa-5-norbornen-2-methanol を1つずつ導入した化合物をモノマーとして，Ring Opening Metathesis Polymerization (ROMP) を利用した固定化による方法を検討した．得られたモノマーをジクロロメタン中，Grubbs' 触媒と室温下で処理したところ，速やかに重合反応が進行し，目的とする新たなポリマー縮合剤 (ROMP-bisTrz-thf) を収率 81% で得ることができた．アミド化反応による活性測定の結果，活性点あたりの平均分子量 751 (1.33 meq/g) と良好な導入率を示した．水との親和性の指標ともなる体積膨潤度は，前駆型 (Cl 体) では 20% とわずかであったが，*N*-メチルモルホリンで活性化されたものでは 270% もの増加が認められた (表 1)．改良以前の既存ポリマー試薬 (ROMP-Trz および ROMP-Trz-OH) は水中ではまったく膨潤しなかったのに対し，明らかな親水性の向上が示された．興味深いことに，ジクロロメタンやメタノール中においても既存ポリマーよりも良好な膨潤率を示し，本ポリマー試薬が水中だけでなく有機溶媒中でも有効に働きうるということがわかった．メタノール中でのアミド化反応の結果を表 2 に示すが，膨潤率から予

表 1 ROMP型ポリマー縮合剤の体積膨潤率

体積膨潤率 (%) in	CH ₂ Cl ₂	MeOH	H ₂ O	H ₂ O+NMM
ROMP-Trz	230%	20%	0%	0%
ROMP-Trz-OH	130%	60%	0%	0%
ROMP-bisTrz-thf	380%	100%	20%	270%

表 2 メタノール中でのアミド化試験

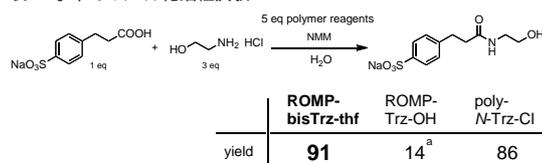
Acid (1eq) + Amine (1.2 eq) + NMM (2 eq)		ROMP-Trzs (2 eq)		
		MeOH, rt, 20 h		
		Yield (%) ^a		
Acid	Amine	ROMP-Trz	ROMP-Trz-OH	bisTrz-thf
		82	90	75
		79	92	98
CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH		86	93	85
		53	87	90

^a Isolated yield.

想されたほどの劇的な改善は認められなかったものの概ね良好な収率でアミド化できることが明らかになった．

次に本ポリマー試薬の目的とする水中での活性について 4-sulfophenylpropionic acid と ethanalamine との反応をモデルとして評価した．表 3 に示した通り，ROMP-bisTrz-

表 3 水中でのアミド化活性試験



^a The reaction was performed with 2 eq of the polymer reagent.

thf を用いた場合に最も良い結果が得られ，目的物の収率は 90% 以上と期待した活性を有することが明らかになった．

一方，グルクロン酸とエタノールアミンとの反応では，目的物の収率は 54% にとどまった理由は明らかになっていないが副反応の競合が疑われる．また酢酸ナトリウムとグルコサミンとの反応でも水中では 60% に満たない収率であったが，溶媒として水：メタノール = 1 : 4 を用いた場合には定量的に目的物を得ることができた．

以上のように本試薬は有機溶媒から水までの広い範囲で利用できることがわかり，従来型ポリマー縮合剤 ROMP-Trz-Cl に代わる縮合剤として利用拡大を目指したい．

一方，試薬の改良に関する研究の一端として，トリアジン型縮合剤の活性化部位である 3 級アミンを固定化して利用する検討を行ったところ，ジメチルアミノ基を担持したシリカゲルまたはイオン交換樹脂により，クロロトリアジンを活性化できることを明らかにした．この結果は HO-DMT の簡便合成法として Synthesis 誌にて報告したが，この方法を応用すれば，縮合剤の活性化を担体が滞留する溶媒相内に制限する事ができ，次項に示すような液-液複相系において反応場の分別ができるのではないかと期待できる．

(2) 反応系中での縮合剤の再生

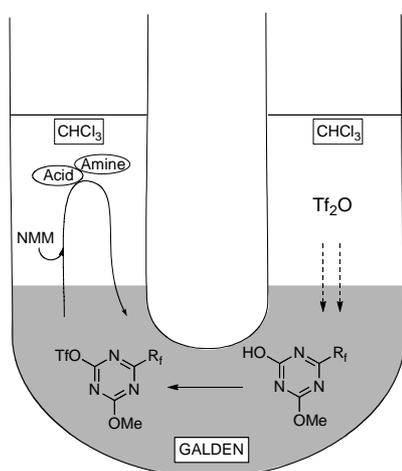
既に報告している縮合剤 DMT-MM の再生法に従い，ポリマー縮合剤 ROMP-Trz-Cl の再生の可否から検討した．無水トリフルオロメタンスルホン酸 (Tf₂O) では，処理後のポリマーは茶色から暗褐色に変色してしまい，アミド化活性も示さなかった．これは副生する強酸が影響していると考えられ，適切に中和する必要がある．次にオキシ塩化リンによる方法を試みたところ 70-80% 程度の再生率が得られることがわかったが 120 以上の加熱を要するため，目的とする複相系の反応では有機層が沸騰してしまい利用し難いと思われる．上述の DMT-MM の再生法をアミド化反応系中で試みるにあたり，簡素化のため，モノマー試薬を用いて反応条件の検討を行った．フルオラス溶媒として GALDEN HT70 及び HT135 (ポリエーテル系)，FC-40 (アミン系)，FC-72 (パーフルオロヘキサン) を用いて検討したところ，これらの中では GALDEN HT70 (以下 GALDEN) が相対的に好ましいことが示された．しかしこの溶媒にも HO-DMT が溶けにくいいため，トリアジン環にフルオラスタグ

($C_8F_{17}(CH_2)_2O-$) を導入することで溶解性の改善を図った。(以下、この活性型トリアジン縮合剤(CDMTに相当)をCFMTと称す。)アミド化反応のモデル基質としてフェニルプロピオン酸とフェネチルアミンを用い、触媒量(10%)のCFMTの存在下、 Tf_2O または heptadecafluoro-n-octanesulfonyl fluoride ($C_8F_{17}SO_2F$)を加えた系中での試薬再生を試みた。

クロロホルム-GALDENの2相系での反応では、 $C_8F_{17}SO_2F$ を再生剤として用いた場合には、室温下5日間で、アミドが収率27%で得られた。この結果は収率的には非常に低い値であるが、最初に添加したCFMTの170%分が再生されたことを意味している。また Tf_2O を用いた場合にも試薬の再生は進行するものの、室温下24時間での再生率は70%であった。この時、クロロホルム相は褐色から黒色に変色しており、反応時間を延長してもアミド収率の増加は認められなかった。この色の変化は Tf_2O の分解を意味しており、フルオラス相からクロロホルム相への Tf_2O の拡散が進行したためと考えられる。両再生剤の単一有機溶媒中での反応を比べると Tf_2O の方が収率、反応速度の面で利があり、 $C_8F_{17}SO_2F$ は加熱を要することがわかっている。そこで、 Tf_2O を用いる反応をさらに条件検討した。

図2に示したように、U字型の反応管を用いてクロロホルム相をフルオラス相で隔て、一

図2 液-液三相系での触媒的アミド化反応



方のクロロホルム相にアミド化反応の基質と10%当量の縮合剤およびNMMを、もう一方に Tf_2O を添加することにより、 Tf_2O のアミド化反応相への拡散を抑える方法を試みた。その結果、室温下48時間、反応させることにより、アミド収率49%、再生率390%まで改善することができた。この反応をフルオラスタグを導入していない縮合剤(CDMT)を用いて行くと再生率は60%にまで低下したことから、縮合剤の再生はフルオラス相内で優

位に進行していると考えられる。しかしながら、反応開始から数時間後には Tf_2O の拡散による基質側クロロホルム層の着色が認められるため、クロロホルム相内でも再生反応が進行していると考えられ、反応場を制限するには至らなかった。残念ながら、水-クロロホルム-フルオラスの3相系では、安定した結果が得られていない。

以上のように、研究代表者はトリアジン型縮合剤の利用範囲の拡大を行い、また新たな反応系の可能性を示すことができた。ここまでの結果は実用レベルにまでは到達しておらず、今後更なる詳細な検討を追加した上で然るべき学術雑誌にて報告する予定である。

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 1 件)

日置和人, 大島圭一, 曾田ゆう子, 田中美紀, 国嶋崇隆, A Simple Practical Method for the Synthesis of 4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2(1H)-one Using Dimethylamine-Functionalized Solid-Phase Reagents., *Synthesis*, 542-544, 2009., 査読有

〔学会発表〕(計 1 件)

日置和人, 越智達郎, 国嶋崇隆: トリアジン型ポリマー縮合剤 RMP-Trz-CI の親水性向上を目指した検討. 日本薬学会第128年会, 横浜, 2008年3月26-28日.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日置 和人 (HIOKI KAZUHIITO)
神戸学院大学・薬学部・助教
研究者番号: 70268522