

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32621

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05074

研究課題名(和文)汎用的な水中有機反応を可能にする温度応答性ミセルと触媒固定化ポリマーの開発

研究課題名(英文)Development of versatile system for organic reactions in water using thermoresponsive micelles and catalyst-tethered polymers

研究代表者

鈴木 教之 (Suzuki, Noriyuki)

上智大学・理工学部・教授

研究者番号：90241231

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：リビングラジカル重合の開始剤に配位子部位を結合させ、温度応答性ミセルを形成するコポリマーを合成した。このポリマー末端の配位子部分に触媒となるパラジウム錯体を形成し、水を反応媒として触媒的な炭素-炭素結合形成反応が進行することを見出した。ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)鎖と親水性ポリマー鎖のブロック共重合体は、触媒反応の進行中は加温によりミセルを形成し、ミセルコア内で触媒反応を促進した。反応終了後に溶液を冷却することによりミセルは消失し、その後の抽出工程による生成物の分離を容易にすることがわかった。触媒を含む水溶液を再利用することにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成プロセスを水溶媒中でおこなうことは、持続可能な産業構築のために重要である。しかしながら反応後に生成物を分離するために抽出溶媒を使用するという矛盾を克服しない限り真に環境調和型のプロセスとは言えない。温度応答性コポリマーは、ゲル等の応用研究が進む一方でそれが構成するミセルを有機合成の反応場として応用する研究は進んでいない。本研究の成果として、ポリマー末端に1つだけ触媒部位を有することでも有効に触媒として利用できること、またそれをを用いてより少ない抽出溶媒で高効率に生成物を分離できることが明らかになったことは今後水系反応プロセスを開発する上で有用な情報を与える。

研究成果の概要(英文)：Copolymers that form thermo-responsive micelles were synthesized by tethering a ligand moiety to an initiator of living radical polymerization. We prepared a palladium complex on the ligand at the polymer end. They served as a catalyst for carbon-carbon bond forming reactions in water as a reaction medium. The block copolymer of a poly(N-isopropylacrylamide) chain and a hydrophilic polymer chain formed micelles by heating during the reaction, to promote the reaction within the micelle core. It was found that by cooling the solution after the reaction completed, the micelles dissociated, facilitating the separation of the product by a subsequent extraction step. We also succeeded in reuse of the aqueous solution containing the catalyst.

研究分野：有機金属化学

キーワード：水中有機反応

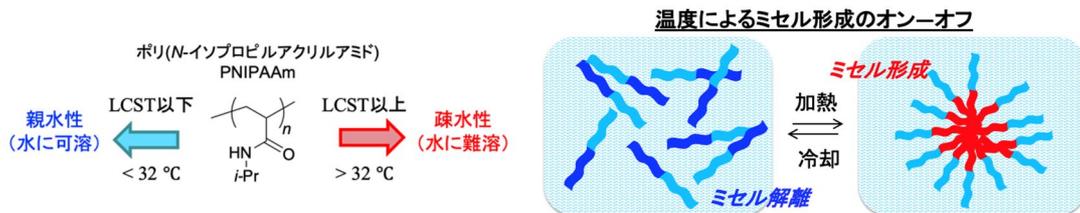
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

地球規模での温暖化の進行・異常気象の頻発から伺える温室効果ガスの上昇に伴う諸問題を根本から解決するために、化石燃料の使用削減は喫緊の課題であり、持続可能な産業構造構築のために石油製品もまた使用低減が求められている。化学工業では、有機化成品の製造プロセスにおいて最も消費量の多い物質の1つが有機溶媒である。廃棄物削減・安全性向上のため水を反応媒とするプロセスはこれまでも注目されてきた。また水中での反応が有機溶媒中より加速される“疎水場効果”も報告されている。しかし水を反応媒とする有機反応は制約が大きく実用化を阻む多くの課題があることも事実である。その一つが反応後の生成物の分離精製である。反応物の水への難溶性を解決するために界面活性剤を用いてミセル分散液として反応が実施されるが、この場合、反応後にミセル分散系から有機生成物を単離精製する抽出工程に有機溶媒を必要とするという大きな欠点がある。反応媒として水を用いながら、生成物を有機溶媒で抽出する不合理をどうすれば解消できるかは、水中有機反応の汎用化を進める上で重要な課題である。この問題の解決のために遠心分離による相分離、抽出相の固化、超臨界二酸化炭素での抽出などのプロセスが提案されてきたが、いまだ汎用性の高い、実用化への道を拓く解決法が見出されたとはいえない。そこで筆者は、ミセルの形成を刺激応答によってON-OFFできる、即ち反応中はミセルを形成し、反応終了後はミセルを消失できるような系を実現すれば、水中での反応の実施と反応後の単離の両方を効率化出来ると考えた。



研究開始当初までに筆者らは、温度応答性ポリマーとして知られるポリ(N-イソプロピルアクリルアミド) (PNIPAAm) を利用した両親媒性ブロック共重合体が温度応答性ミセルとして機能し、水中での種々の触媒反応が進行することを報告した。PNIPAAm は 32 付近に下限臨界溶液温度(LCST)をもち、その架橋ゲルが LCST において不連続に体積変化する現象を利用し薬剤徐放剤(DDS)や自励振動ゲルなど種々の応用研究がされている。有機合成化学の分野においても、主にゲルを使用して水中の有機合成反応場として利用する先駆的な研究が池上や魚住らによって多数報告された。しかしながら温度応答性ミセルを利用して水中有機反応システム開発の研究を実施しているのは筆者らの他に R. O'Reilly (Univ. Birmingham, 英)らのグループ(ACS Macrolett. 2013, 2, 327)などごくわずかである。



2. 研究の目的

これまでの検討において筆者らは、有機触媒として知られる L-プロリンをもつビニルモノマーを PNIPAAm 主鎖に共重合したものを用水中の不斉アルドール反応を報告し、さらにより適用範囲の広い金属錯体触媒を用いる方法として、ポリマー鎖に触媒と固定化する方法を考えた。その前段階の検討として固定化しない金属錯体がポリマー水溶液中で触媒機能を発現するかを調べ、パラジウム触媒による溝呂木-Heck 反応、菌頭反応などが高効率で進行することを報告してきた。本研究では、これまでの検討から明らかとなった、以下二つの課題を目的とした。

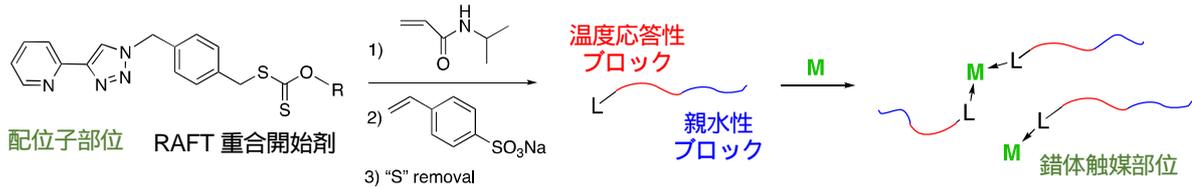
- i) 反応の適用範囲を広げるとともに触媒の再利用を可能にするために、触媒として汎用性の高い金属触媒をポリマーに固定化する。
 - ii) 反応後の抽出効率については、これまでに検討した水層からの抽出実験より既存の界面活性剤である Tween 系や SDS よりは優れていることが分かったが、より効率よく水層から分離する系を確立する。
- (i)の解決法として配位子部位をポリマー鎖へ固定化し、金属錯体を導入する。導入の方法として従来、配位子部位をもつビニルモノマー共重合させる手法が多く採られているが、複数点での配位によるポリマーの架橋とゲル化がおこりミセルの形成を妨げてしまう。そこで RAFT 重合開始剤末端に配位子を導入し、1 ポリマー鎖当たり 1 配位子を有する系とした。
- (ii)については普遍的な解決法を探す手がかりとするため種々の触媒反応について水中ミセル系での反応検討をおこない抽出効率について検討した。

【1 研究目的、研究方法など(つづき)】

3. 研究の方法

(1) 配位子部位をもつリビングラジカル重合開始剤とポリマーの合成

RAFT 重合開始剤末端に配位子を導入し、1 ポリマー鎖当たり 1 配位子を有する系を創製する。1 つのポリマー鎖が配位できる金属原子は 1 個だけなので、これにより溶液中でのゲル化(=不溶化)を防ぎ、安定なミセルを形成することが出来る。



配位子部位と開始剤部位を“接続”する方法としてはクリックケミストリーの 1 つである Huisgen 環化付加反応を用いた。

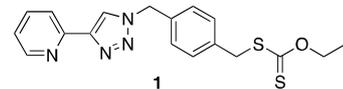
(2) 反応後の抽出効率向上

ブロック共重合体の親水性セグメントをイオン性及び電気的中性など種々の親水性鎖に変更し、また温度応答性ポリマーセグメントについても異なる LCST をもつポリマーを適用した。これらを用いて、ルテニウム触媒によるオレフィンメタセシス反応およびパラジウム触媒による八口アレーンの触媒的ホウ素化反応について検討し、反応後の高効率な抽出を目指した。

4. 研究成果

(1) ポリマー鎖末端に金属錯体を固定化した温度応答性ポリマーの合成と触媒反応への応用
リビングラジカル重合のひとつである RAFT(Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer) 重合は、ビニルモノマーのブロック共重合体を合成する強力なツールである。そこで RAFT 重合開始剤となるキサントゲン酸エステル部位をもつ配位子 1 を合成した。

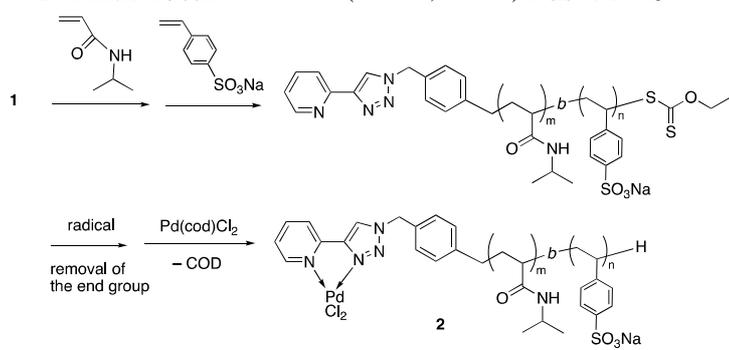
N,N-二座配位子部分は 2-エチニルピリジンとアジドの Huisgen 環化付加反応により合成し、同時に開始剤との接続をおこなった。



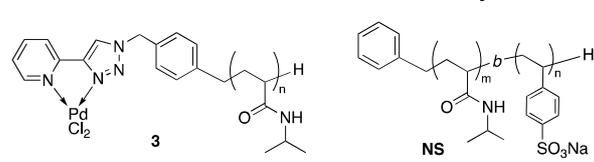
1 を用いて、N-イソプロピルアクリルアミド、4-ビニルスルホン酸ナトリウムを順次重合してブロック共重合体を合成した。開始

末端であるキサントゲン酸エステル部位は触媒毒となるのでラジカル反応条件下で除去し、N,N-二座配位子へパラジウム錯体を導入した温度応答性ポリマー-2 ($m = 31, n = 10$) を合成した。

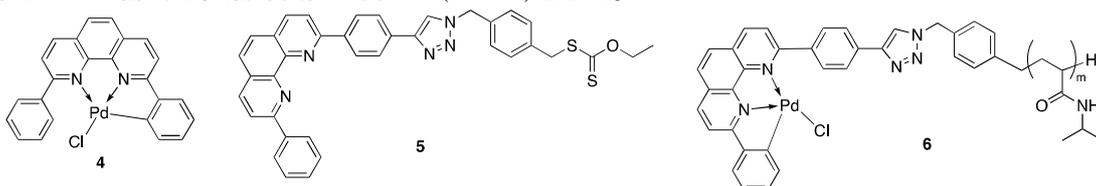
2 を用いて溝呂木-Heck 反応を試みたところ、Pd 1 mol% で定量的に反応が進行した。反応終了後の水溶液に基質と塩基を添加して触媒を再利用したところ 5 回の再利用に成功した。しかし繰り返しにつれてポリマーの凝集が見られ、それ以上の再利用を妨げる結果となった。これはパラジウムの一部がスルホン酸塩を形成したためではないかと考えた。



そこでポリマー-2 から親水性部位をなくした 3 を合成して用いたところ、温度応答性ブロックコポリマー-NS を同時に使用することで水溶液の再利用を 7 回まで伸ばすことができた。反応後の触媒水溶液を



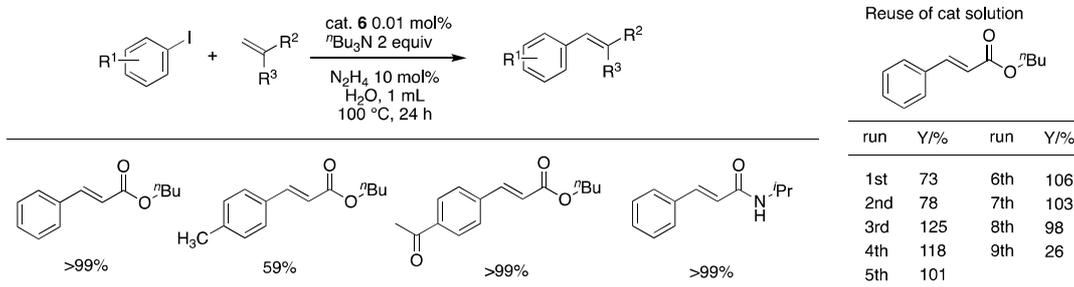
ADF-STEM および EDX で観察したところ、ポリマー粒子内に 2~6 nm 程度のパラジウム微粒子 (PdNPs) が確認された一方、マトリックス中にもパラジウム原子が存在していることがわかった。PdNPs が不均一系触媒として機能しているのか、均一系錯体触媒として反応を促進しているのかについては今後の検討が必要である。次に、より高活性な触媒ポリマーを目指し有機溶媒中の反応で高活性が報告されている錯体 4 に注目した。4 についてはポリマーに固定化しない場合でも NS の水溶液中で高い活性を示すことを当研究室で報告している。そこでポリマー-1 と同様の方法で 5 を合成し、触媒機能を持つ 6 ($m = 45$) とした。



6 を触媒として水中で溝呂木-Heck 反応をおこなったところ、0.01% の低い触媒濃度で種々の基

【1 研究目的、研究方法など(つづき)】

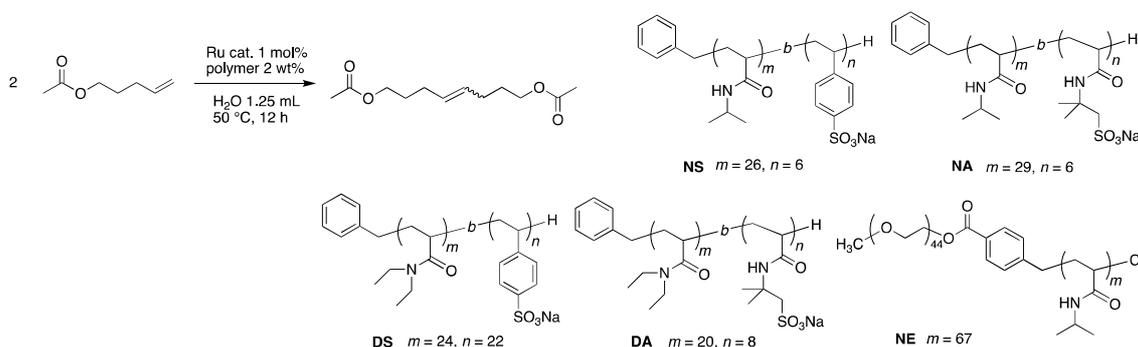
質について収率よく反応が進行した。さらに触媒の水溶液は8回までの再利用が可能であり、触



媒回転数が実質 8 万回に及んだ。

(2) 種々のコポリマーを用いる触媒反応の検討

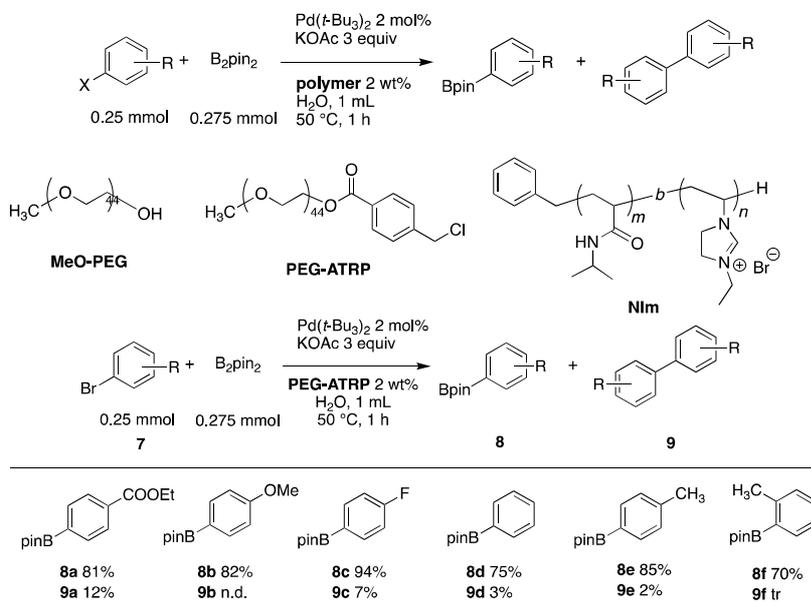
ルテニウム触媒によるオレフィンメタセシス反応は、それまでにない二重結合導入反応として合成化学上有用な反応である。これを水中で実施する検討は多くなされているが温度応答性ポリマーミセルを用いた系はない。そこで筆者らは下記に示すコポリマーを用いて水中でのオレフィンメタセシス反応を検討することとした。



初めにポリマーの比較検討を実施したところ、NSを用いた系において水のみ系よりもやや高い収率でホモメタセシス反応が進行することがわかった。触媒としては Hoveyda-Grubbs(H-G)第1世代触媒が有効であった。種々の末端オレフィンについてホモメタセシスを試み1%の触媒により最大71%の収率で生成物を得た。嵩高いオレフィンではほぼE体の生成物のみを与えたが、脂肪族アルケンではE/Z比が6/4~7/3となった。クロスメタセシスについても検討し、H-G第2世代触媒が有効であったが、一般にクロスメタセシスが進行しやすいとされる基質の組合せを用いても一定量のホモメタセシス生成物を与えるものが多かった。5員環生成物を与える閉環メタセシスはH-G第1世代触媒で進行したが、水のみ系と比較して有意な差が見られなかった。反応後の抽出効率を検討したところ、一般的な界面活性剤と比較してやや高い抽出率が観察された。NAにおいては、反応の成績は芳しくなかったが最も高い抽出効率が見られた。

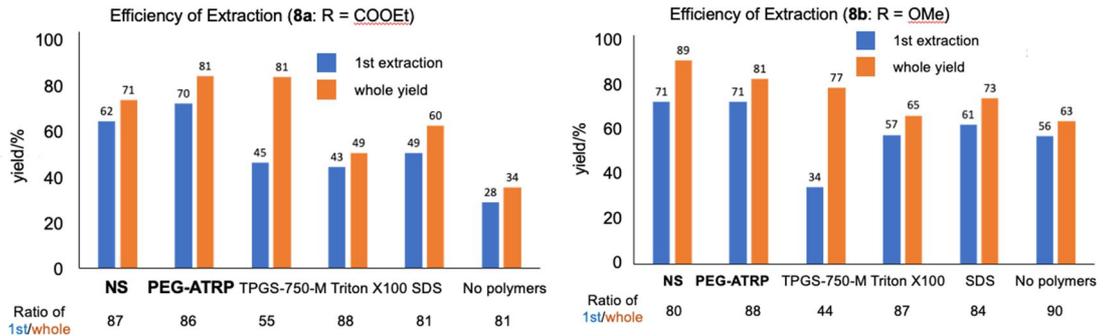
次に、ハロアレーンを基質とするパラジウム触媒によるホウ素化反応を検討した。石山-宮浦ホウ素化として知られるこの反応は、有機合成に有用な芳香族ホウ素化合物を合成する反応として広く利用されている。しかし水中でこの反応を実施した報告は Lipshutz らの一例のみである

(*Isr. J. Chem.*, 2010, 50, 691)。上記ポリマーに加えて、NEを合成するのに用いたポリエチレングリコール(PEG)鎖からなる ATRP (Atom transfer radical polymerization) 開始剤 PEG-ATRP を比較のために用いた。種々のパラジウム触媒前駆体を試みた結果、既報にある Pd(P-*t*-Bu₃)₂ を凌駕する錯体を見出すには至らなかったが、酢酸パラジウムを触媒前駆体として P-*t*-Bu₃ と還元剤を添加し系中で活性種を調製することに成功した。ポリマーについては



【1 研究目的、研究方法など(つづき)】

興味深いことに、NS、NImなどのイオン性鎖をもつポリマーミセルに比してPEG-ATRPが良好な収率で生成物を与えた。水のみで反応をおこなった場合と比較しても高収率であったことから、ポリエチレングリコール鎖が触媒活性に何らかの効果を及ぼしたと考えPEG-ATRPの原料であるMeO-PEGを用いたが中程度の収率にとどまった。また同様にPEG鎖をもつNEでは低収率であった。反応溶液からの抽出効率を検討した結果を示す(下図)。収率をオレンジのバーで示し、一回の抽出操作で得られた生成物を青いバーで示した。NS、PEG-ATRPでは一回の抽出で生成物の8割以上を回収できており、総収率と併せて考慮すると他の界面活性剤より優れていることを示した。



以上

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Noriyuki, Watanabe Ken, Takahashi Chirika, Takeoka Yuko, Rikukawa Masahiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Ruthenium-catalyzed Olefin Metathesis in Water using Thermo-responsive DiblockCopolymer Micelles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1347 ~ 1356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1385272827666230911115809	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Noriyuki, Ito Saki, Kawate Mari, Takemoto Takahiko	4. 巻 1001
2. 論文標題 Nucleophilic carbon-carbon bond formation by 1-En-3-yne via zirconocene- 2-1-en-3-yne complexes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Organometallic Chemistry	6. 最初と最後の頁 122883 ~ 122883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jorganchem.2023.122883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Noriyuki, Koyama Shun, Koike Rina, Ebara Nozomu, Arai Rikito, Takeoka Yuko, Rikukawa Masahiro, Tsai Fu-Yu	4. 巻 13
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck and Copper-Free Sonogashira Coupling Reactions in Water Using Thermo-responsive Polymer Micelles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Polymers	6. 最初と最後の頁 2717 ~ 2717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/polym13162717	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡嶋叶大・高山大二朗・SILKENATH B. J.・Zheng Yang・竹岡裕子・陸川政弘・鈴木教之
2. 発表標題 温度応答性ポリマーミセルを用いた水中での石山 - 宮浦ホウ素化反応
3. 学会等名 日本化学会秋季事業 - 第13回CSJ化学フェスタ2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 香川 滉・野中 達也・堀越 竜翔・内藤 夏海・鈴木 教之
2. 発表標題 イリジウム触媒によるベンジル位C-Hホウ素化反応；基質と多座配位子に関する検討
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 笠井 健太郎・荒木 啓次・櫻井 啓吾・鈴木 教之
2. 発表標題 イリジウム触媒によるベンジル位C-Hホウ素化反応；触媒種に関する検討
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Noriyuki Suzuki
2. 発表標題 Catalytic Organic Reactions in Water Using Thermo-Responsive Polymer
3. 学会等名 ICPAC Bali 2023 (International Congress on Pure & Applied Chemistry) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋知理香・渡邊 謙・竹岡裕子・陸川政弘・鈴木教之・Fu-Yu Tsai
2. 発表標題 温度応答性ミセルを用いる水中でのオレフィンメタセシス反応
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zheng Yang・Bjarne J. Silkenath・新井力飛・江原 望・竹岡裕子・陸川政弘・鈴木教之・Fu-Yu Tsai
2. 発表標題 錯体触媒を固定化した温度応答性コポリマーを用いる水中での触媒反応
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新井力飛・竹岡裕子・陸川政弘・鈴木教之
2. 発表標題 温度応答性ポリマーに固定化したPd錯体触媒を用いる水中触媒反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡辺謙、新井力飛、江原望、鈴木教之、竹岡裕子、陸川政弘、Fuyu Tsai
2. 発表標題 温度応答性ポリマーミセルを用いた水中オレフィンメタセシス反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 鈴木教之、Yang Zheng (小林修、北之園拓 監修)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 319
3. 書名 水中有機合成の開発動向(第10章執筆)	

〔産業財産権〕

[その他]

<http://www.mls.sophia.ac.jp/~orgsynth/publications.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	江原 望 (Ebara Nozomu)	上智大学 (32621)	
研究協力者	新井 力飛 (Arai Rikito)	上智大学 (32621)	
研究協力者	渡辺 謙 (Watanabe Ken)	上智大学 (32621)	
研究協力者	高橋 知理香 (Takahashi Chirika)	上智大学 (32621)	
研究協力者	岡嶋 叶大 (Okajima Kanata)	上智大学 (32621)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	ヨウ ソウ (Yang Zheng)	上智大学 (32621)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
その他の国・地域	国立台北科技大学			