

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05880

研究課題名(和文) 高分子固定化型キラル有機分子触媒の合成とワンポット合成反応への応用

研究課題名(英文) Development of polymer-supported chiral organocatalyst for one-pot reaction

研究代表者

原口 直樹 (Haraguchi, Naoki)

豊橋技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30378260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：キラル有機分子触媒をゲル状架橋高分子や高分子微粒子に固定化した、高分子固定化型キラル有機分子触媒の合成に成功した。開発した高分子触媒を用いたバッチ式不斉反応を行い、その触媒性能を評価した。

次に、低分子触媒ではお互いに反応しうる、酸触媒およびキラル塩基触媒を導入した高分子固定化型キラル有機分子触媒を用い、光学活性化合物のワンポット反応を試みた。特に、高分子構造、キラル有機分子触媒の導入位置、モノマー構造が反応性、収率、立体選択性に大きな影響を与えることを見いだした。また、高分子触媒は容易に回収することができ、高い再使用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レアメタルや貴金属を使用する触媒よりも安価に合成でき、また水や空気に対して安定であるキラル有機分子触媒を直接担体高分子に固定化する手法の開発に成功した。この高分子触媒は担体高分子の種類や化学構造に加え、親水性-疎水性バランスや架橋度、触媒含有量を調整することができ、特に高分子微粒子の場合、シェル部による立体障害や微粒子全体の電気的反発等により、高い反応効率を示した。従来の星形高分子に比べ、簡単にワンポット反応が可能となる高分子触媒の開発に成功したことから、高分子触媒の新たな活用法を見いだしたと共に、プロセス工学において、大きな貢献となった。

研究成果の概要(英文)：Polymer-supported chiral organocatalysts in which gel-type crosslinked polymer and polymer microsphere were employed as a support polymer were successfully synthesized. The catalytic performance of the resulting polymeric chiral organocatalysts were evaluated in the batch-type reaction such as Michael addition reaction.

The one-pot reaction catalyzed by polymer-supported acid and chiral base catalysts was performed. We found that the structure of support polymer, the position of chiral organocatalyst, and the kind of comonomer affected the reactivity and stereoselectivity in the reaction. The polymeric catalysts were efficiently recovered and reused several times without loss of the enantioselectivity.

研究分野：高分子化学

キーワード：高分子触媒 有機分子触媒 不斉反応 ワンポット反応 サイトアイソレーション Michael反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

金属を含まない触媒、すなわち有機分子触媒はレアメタルや貴金属を使用する触媒よりも安価に合成でき、また水や空気に対して安定であるため、従来の含金属触媒の代替となる次世代触媒として注目を集めている。有機分子触媒を用いた不斉反応では生成物に有害な金属が混入することなく、有用な医薬品を供給することが可能である上に、実験操作面や工業的な製造方法において大きな利点を有する。

ワンポット合成反応は物質変換反応を一つの反応容器中で多段階連続して実施する反応であり、従来の多段階合成反応と比較して、生成物の単離、精製工程、エネルギーの省力化や時間の短縮化に繋がるため、無駄のない、高効率な有用物質合成が実現できる。近年、有機分子触媒を用いたワンポット合成反応に関する報告が徐々に増加しており、プロセス化学を含めた有機合成化学の分野で広く注目されているが、有機金属触媒系と同様、例えば酸と塩基など相反する性質の触媒を同時に使用できない点が変換反応の種類を制限している大きな要因となっている。相反する性質の触媒を用いた実用的なワンポット合成プロセスの開発は、有用物質合成におけるトータル効率に優れた方法を提供するだけでなく、グリーンケミストリーの観点から社会的必要性および緊急性を要する課題である。

複数の触媒を独立に作用させるためには、触媒活性部位を他の触媒から隔離(独立)させる“サイトアイソレーション”の概念が非常に有効であり、サイトアイソレーションに基づくワンポット合成反応がいくつかの研究グループから報告されている。特に、Fréchetらは星形ポリマーの腕ポリマーの立体的反発を詳細に制御し、酸ならびに塩基触媒を同一系内で安定に存在させることでワンポット反応に成功している。触媒をコアに有する星形ポリマーによるワンポット反応は有効であるが、この手法では、鎖長や鎖本数が精密に制御された星形高分子が必要となるため、その合成は煩雑となる。また、鎖長や鎖密度を必要以上に増加させると反応性が低下する可能性があり、それぞれの反応系に最適な高分子構造の精密チューニングが必須となるため、簡便かつ効率的にサイトアイソレーションを実現でき、触媒的ワンポット合成反応を円滑に行える一般的な方法の開発が強く望まれていた。

2. 研究の目的

低分子触媒系ではお互いに反応しうる性質(酸と塩基、酸化と還元)を有する有機分子触媒をそれぞれ高分子に固定化し、高分子の立体的、電子的反発によってサイトアイソレーションを実現できる高分子固定化型キラル有機分子触媒(PC)の開発を行う。次に、高分子に導入したキラル有機分子触媒による、光学活性化合物の触媒的ワンポット合成システムを確立することを目指す(図1)。

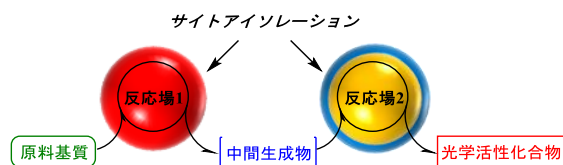


図1. PCによるワンポット合成

3. 研究の方法

3.1 高分子固定化型キラル有機分子触媒(PC)の合成

高分子微粒子固定化型キラル有機分子触媒(PC1)、架橋高分子固定化型キラル有機分子触媒(PC2)、キラル有機分子触媒組込型高分子(PC3)をそれぞれ合成した。

まず、スルホネートモノマー、コモノマー、架橋モノマーの沈殿重合または溶液重合により、スルホネートを有する高分子微粒子または架橋高分子(SP)を合成した。沈殿重合には従来のフ

リーラジカル重合に加え、ATRP、RAFTによるリビング重合を行い、官能基導入率の明確な **SP** の合成を行った。有機分子触媒の高分子固定化反応および不斉反応に与える影響を調べるために、モノマーの種類、高分子構造（微粒子型（コア-シェル型、均一型）および架橋型）、親水性-疎水性バランス（疎水性、親水性、両親媒性）、架橋度やコア部のスルホネート含有量、粒径および粒径分布を変えた **SP** を合成した。

次に、イオン交換反応または中和反応によるキラル有機分子触媒の **SP** への固定化を行い、**PC1** および **PC2** を合成する(図 2)。有機

分子触媒には、市販品または数段階で容易に合成が可能であるキラル有機分子触媒を用いた。イオン交換反応または中和反応は **SP** とキラル有機分子触媒を混合するのみで、分子間でアンモニウムスルホネートが生成し、**PC** が得られる。

キラル有機分子触媒二量体とジスルホン酸誘導体の分子間イオン交換反応（または中和反応）による重合により、**PC3** の

合成を行う(図 3)。キラル有機分子触媒二量体、ジスルホン酸誘導体に代えて、いずれかの三量体を用いると、多分岐型高分子触媒 **PC4** が合成できる。モノマー分子間をイオン結合でつなぐ高分子合成はほとんど例がないことより、重合反応および不斉反応に与える影響を調べるために、スルホン酸構造（芳香族、脂肪族）、親水性-疎水性バランス（疎水性、親水性、両親媒性）や有機分子触媒含有量を調節した **PC3**、**PC4** を合成した。

3.2 PC を用いたバッチ式不斉反応

高分子に導入したキラル有機分子触媒に対応した不斉反応を行い、**PC** の触媒性能の評価を行った。不斉反応における転化率、生成物の収率、立体選択性、触媒の再使用性に関して、**PC** の特徴を明らかにし、高性能 **PC** の開発を目指した。

3.3 PC を用いたワンポット合成反応

上記のバッチ式不斉反応の結果を踏まえ、複数の **PC** を使い、サイトアイソレーションのワンポット合成を行う。酸触媒、塩基（エナミン）触媒によるワンポット合成例を図 4 に示

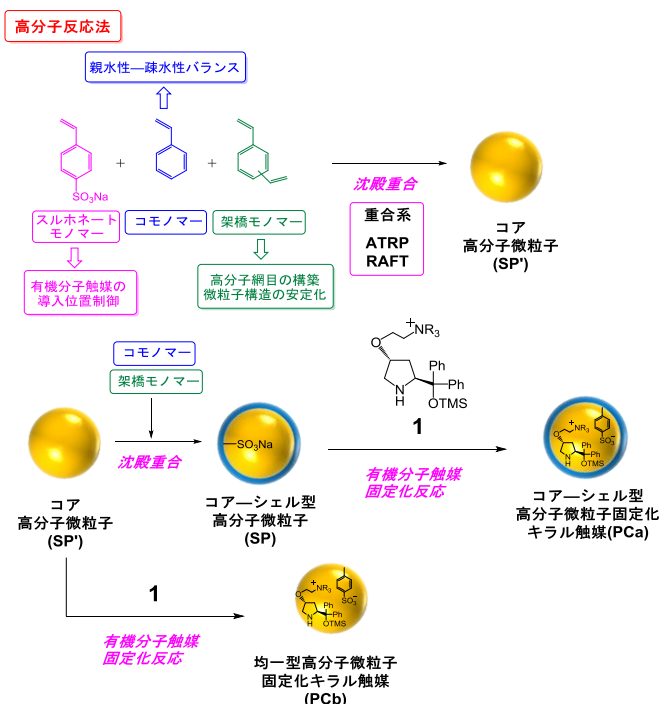


図 2. PC1 の合成

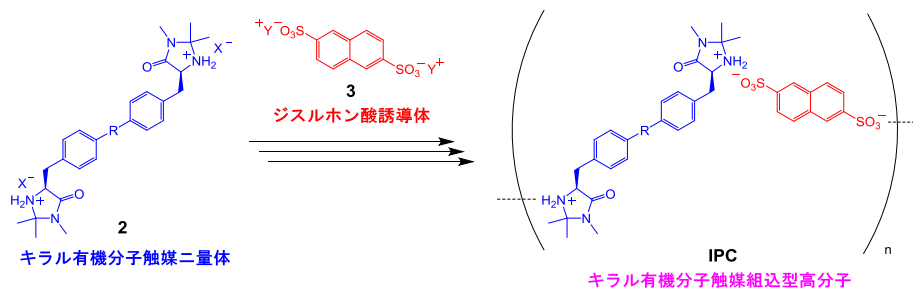


図 3. PC3 の合成

す。各反応における転化率、生成物の収率、立体選択性、サイトアイソレーション効率から各 **PC** の触媒性能評価を行い、高収率かつ高立体選択性で光学活性化合物が得られ、高い再使用性を有する（またはフローシステムへの応用が可能な）環境調和型 **PC** の開発を目指した。

4. 研究成果

4.1 PC の合成

図 4 に示すスルホネートモノマー、コモノマー、架橋モノマーの沈殿重合または溶液重合は円滑に進行し、スルホネートを有する高分子微粒子または架橋高分子 (**SP**) がそれぞれ 30~70%、80~90% 収率で得られた。

高分子微粒子は均一型、コアシェル型およびコアコロナ型を合成した。コアシェル型の合成では、コアにスルホネートを有する **AB** 型およびシェルにスルホネートを有する **BA** 型の合成に成功した。コアコロナ型 **PC** はベンジルハライドを有するモノマー、コモノマー、架橋モノマーの沈殿重合を行った後、ベンジルハライド部位を開始剤とした **SI-ATRP** またはジチオカーボネート部位を開始剤としたスルホネートモノマーおよびコモノマーの **RAFT** 重合により、合成した。

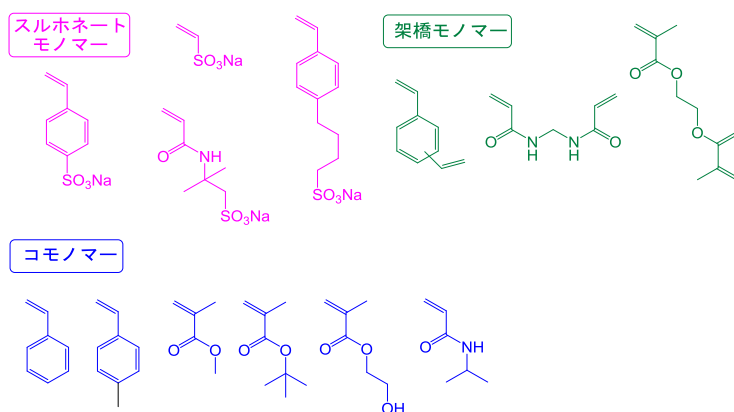


図 4. 各種モノマー

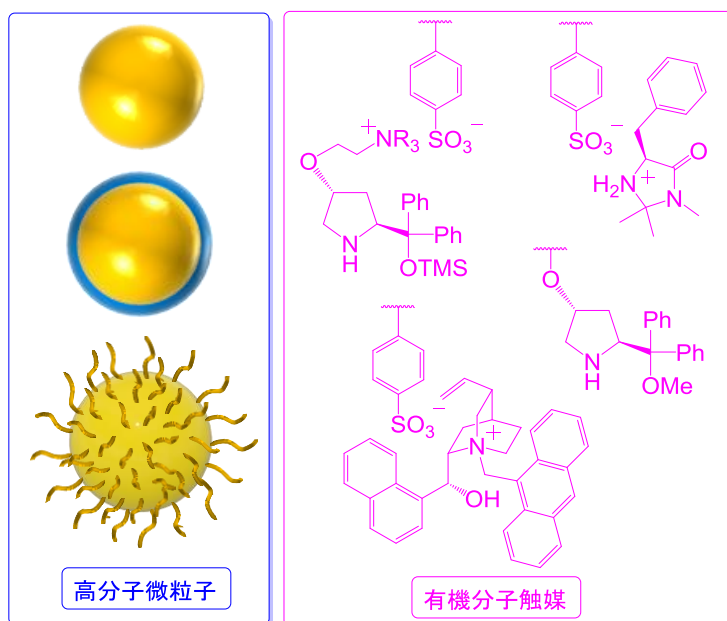


図 5. PC1、PC2 の合成

4.2 PC を用いたバッチ式不斉反応

キラルイミダゾリジノン触媒を有する高分子微粒子 **PC-1** を用い、*N*-メチルインドールと 2-ヘキセナールの不斉求核付加反応を行った。特に、コア部がスチレンスルホネート、スチレン、ジビニルベンゼンからなる高分子微粒子触媒の場合、定量的な転化率と対応する低分子触媒と同等の立体選択性 (88% ee) を示すことが明らかとなった。また、キラルジフェニルプロリノールメチルエーテル触媒を有する高分子微粒子 **PC-2** を用い、プロピオンアルデヒドとメチルビニルケトンの不斉 **Michael** 付加反応では、キラル有機分子触媒のモノマーとしてメタクリル酸エステルを用い、コモノマーにスチレンを用いた場合に高い触媒性能を示すことが明らかとなった。

た。高分子触媒の構造の影響を調べた結果、一般的に高分子微粒子触媒よりもゲル状架橋高分子触媒で高い反応性を示した。一方、高分子微粒子触媒では高い立体選択性と再使用性を示したことから、目的に応じた高分子触媒を使い分ける必要があることを見いだした。

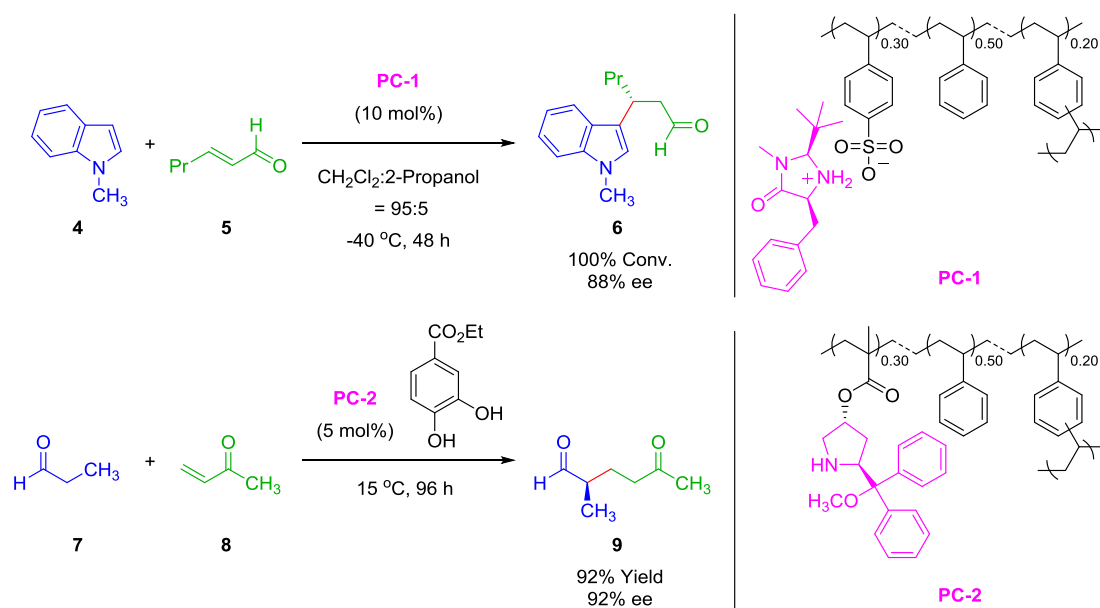


図 6. PC を用いた不斉反応

4.3 PC を用いたワンポット合成反応

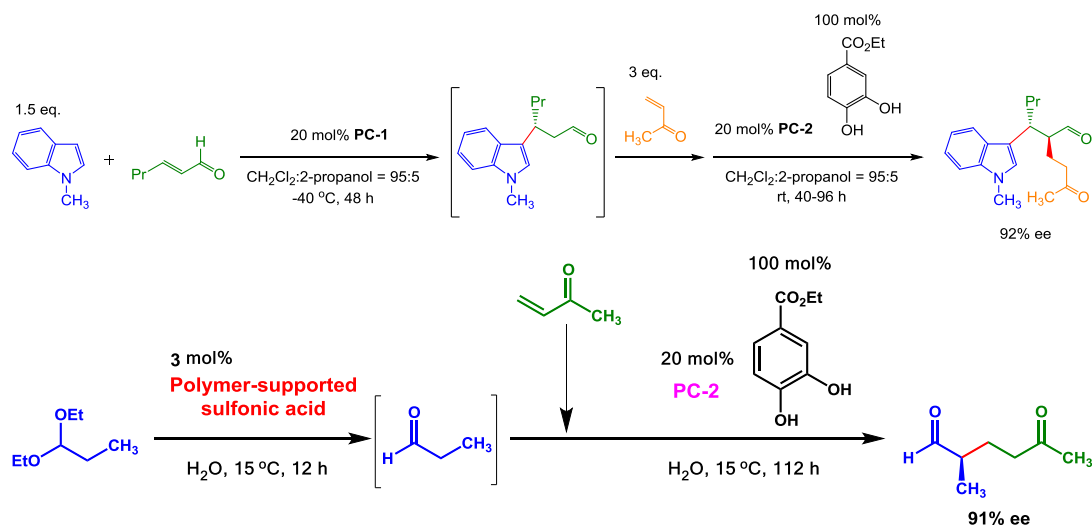


図 7. PC を用いたワンポット不斉反応

4.2 のバッチ式反応で得られた知見を元に、高分子触媒によるワンポット反応を行った(図 7)。興味深いことに、酸-塩基のワンポット反応においては、コア-シェル型高分子微粒子触媒どうしの組み合わせまたはコア-シェル型高分子微粒子触媒と均一型高分子微粒子触媒の組み合わせにおいて、高い触媒性能を示すことが明らかとなった。一方、低分子どうしの組み合わせや直鎖状高分子触媒どうしでは反応が進行しないことから、相反する性質の触媒によるワンポット反応において、高分子触媒の利用が必須であるだけでなく、その組み合わせの重要であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Haraguchi Naoki, Takenaka Nagisa, Najwa Aisyah, Takahara Yuta, Mun Mah Kar, Itsuno Shinichi	4. 巻 360
2. 論文標題 Synthesis of Main-Chain Ionic Polymers of Chiral Imidazolidinone Organocatalysts and Their Application to Asymmetric Diels-Alder Reactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 112 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201701016	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 Ullah Md. Wali, Haraguchi Naoki	4. 巻 57
2. 論文標題 Synthesis of well defined hairy polymer microspheres by precipitation polymerization and surface initiated atom transfer radical polymerization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry	6. 最初と最後の頁 1296 ~ 1304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pola.29389	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 該当する
1. 著者名 Ullah Md. Wali, Thao Nguyen Thi Phuong, Sugimoto Takuya, Haraguchi Naoki	4. 巻 473
2. 論文標題 Synthesis of core-corona polymer microsphere-supported cinchonidinium salt and its application to asymmetric synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Catalysis	6. 最初と最後の頁 110392 ~ 110392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcat.2019.110392	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 該当する
1. 著者名 Arakawa Yuki, Sasaki Yukito, Haraguchi Naoki, Itsuno Shinichi, Tsuji Hideto	4. 巻 45
2. 論文標題 Synthesis, phase transitions and birefringence of novel liquid crystalline 1,4-phenylene bis(4-alkylthio benzoates) and insights into the cybotactic nematic behaviour	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liquid Crystals	6. 最初と最後の頁 821 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/02678292.2017.1385103	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 INAMI Chidzuru, SHIMIZU Hirohisa, SUZUKI Shiro, HARAGUCHI Naoki, ITSUNO Shinichi	4. 巻 38
2. 論文標題 Study on the performance of methyl methacrylate polymerization: Comparison of partially oxidized tri-n-butylborane and benzoyl peroxide with aromatic tertiary amines	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dental Materials Journal	6. 最初と最後の頁 430 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4012/dmj.2018-166	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 Yukihiro Arakawa, Ken Yamanomoto, Hazuki Kita, Keiji Minagawa, Masami Tanaka, Naoki Haraguchi, Shinichi Itsuno, and Yasushi Imada.	4. 巻 8
2. 論文標題 Design of Peptide-Containing N5-Unmodified Neutral Flavins That Catalyze Aerobic Oxygenations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 5468-5475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 101039/c7sc01933e	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 Naoki Haraguchi, Liem Nguyen Tanh and Shinichi Itsuno.	4. 巻 9
2. 論文標題 Polyesters Containing Chiral Imidazolidinone Salts in Polymer Main Chain: Heterogeneous Organocatalysts for Asymmetric Diels-Alder Reaction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 3786-3794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.201700723	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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 権田裕樹, 藤澤郁英, 原口直樹, 伊津野真一
2. 発表標題 主鎖にペプチドを組み込んだシンコナルカロイドスクアラミド高分子の合成と不斉触媒への応用
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本卓哉, 原口直樹, 伊津野真一
2. 発表標題 シリロキシ基を有するスチレン二量体を用いた沈殿重合および官能基変換反応によるベンジルプロミドを有する単分散高分子マイクロスフェアの合成
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大井実, 原口直樹, 伊津野真一
2. 発表標題 イオン結合型ポリ(フェニルアセチレン)固定化キラルイミダゾリジノン塩の新規合成と高分子固定化キラル有機分子触媒への応用
3. 学会等名 第67回高分子学会年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原口直樹
2. 発表標題 不斉触媒能を有するキラル高分子の精密設計
3. 学会等名 高分子若手研究会[関西]
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原口直樹、Md. Wali Ullah、小野裕也、伊津野真一
2. 発表標題 高分子微粒子固定化キラルピロリジン触媒の創製と不斉触媒機能
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 イスラム ラフィクル、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 シンコナルカロイド誘導体を用いるキラルハイパーブランチド高分子の合成と不斉反応への応用
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 権田 裕樹、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 シンコナスクアラミド-プロリンペプチドを主鎖に有する高分子を用いた不斉反応
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡辺 りな、原口 直樹、落合 秀紀、西山 章、伊津野 真一
2. 発表標題 高分子固定化型キラルピロリジン誘導体の合成と不斉Michael反応への応用
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高塚 健太、杉本 卓哉、原口 直樹
2. 発表標題 沈殿重合法を用いた多層高分子マイクロスフェアの合成
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Haraguchi, Md. Wali Ullah, Nguyen Thi Phuong Thao, Kaito Aburaya, Takuya Sugimoto
2. 発表標題 Synthesis of Monodisperse Functional Polymer Microspheres by Precipitation Polymerization
3. 学会等名 19MICC & ICPAC Langkawi 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Md. Wali Ullah and Naoki Haraguchi
2. 発表標題 Asymmetric Alkylation of Glycine Derivatives Catalyzed by Core-Corona Polymer Microsphere-supported Cinchonidium Salt
3. 学会等名 257th National Meeting & Exposition of the American Chemical Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Haraguchi, Nagisa Takenaka, Nguyen Thanh Liem, and Shinichi Itsuno.
2. 発表標題 Synthesis of Main-chain Polymers of Chiral Imidazolidinone Salt and Their Application to Diels-Alder Reaction
3. 学会等名 Chirality 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kumpuga Bahati Thom, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno.
2. 発表標題 Synthesis of Chiral Polyesters Derived from Cinchona Alkaloids for Their Sustainable Application in Asymmetric Reactions
3. 学会等名 Chirality 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大井 実、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 スルホン酸を有するフェニアセチレンの重合と高分子固定化キラル有機分子触媒への応用
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉本 卓哉、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 官能基変換反応を用いたベンジルハライド有する単分散高分子マイクロスフェアの合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 権田 裕樹、Nor Zawanie、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 主鎖にペプチドを組み込んだシンコナルカロイドスクアラミド高分子の合成と不斉反応への応用
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 久保 侑輝、藤澤 郁英、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 スルホンアミド構造を有する新規シンコナルカロイド有機分子触媒の合成と評価
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原口 直樹、Nguyen Thanh Liem、竹中 渚、伊津野 真一
2. 発表標題 キラルイミダゾリジノン塩を有するイオン結合型高分子の開発と不斉Diels-Alder 反応への応用
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 油谷 海斗、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 スルホン酸基を有する単分散高分子マイクロスフェアの開
3. 学会等名 第66回高分子討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠藤 裕太、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 スルホンアミド構造を有するシンコナルカロイド高分子の合成と不斉マイケル付加反応への応用
3. 学会等名 第161回東海高分子研究会講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nguyen Thi Phuong Thao、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 沈殿重合を用いたスルホン酸を有する高分子微粒子の合成と応用
3. 学会等名 第161回東海高分子研究会講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mah Kar Mun、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 イオン結合型高分子固定化MacMillan触媒の合成と不斉Diels-Alder反応への応用
3. 学会等名 第161回東海高分子研究会講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原口 直樹、小野 裕也、伊津野 真一
2. 発表標題 キラルピロリジン触媒を有する高分子微粒子の合成とワンポット反応への応用
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nguyen Thi Phuong Thao、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 沈殿重合によるスルホン酸を有する単分散高分子マイクロスフェアの合成
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mohammad Shahid Ullah、原口 直樹、伊津野 真一
2. 発表標題 Synthesis of Main-Chain Chiral Polymers Containing Cinchona Alkaloid Squaramides and Their Application to Asymmetric Catalysis
3. 学会等名 第66回高分子学会年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 崎山 智伊、原口 直樹、藤澤 郁英、伊津野 真一
2. 発表標題 ジヨードフェニル基を含むキラルイミダゾリジノンを用いた高分子型MacMillan触媒の合成と不斉反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第97回春季大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Shinichi Itsuno and Naoki Haraguchi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 496
3. 書名 Catalyst Immobilization: Methods and Applications	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ポリマー担持不斉触媒	発明者 伊津野真一、原口直樹、西山章、落合秀紀	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-225701	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究室ホームページ http://ens.tut.ac.jp/chiral/index.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
---------------------------	-----------------------	----