

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05570

研究課題名(和文) コアシェル型磁性体を用いた環境調和型酸・塩基共存不均一系ワンポット合成法の開発

研究課題名(英文) The development of novel one-pot synthetic methods for heterocyclic compounds using the magnetic core/shell particles

研究代表者

伊藤 賢一 (ITO, Ken-ichi)

日本大学・理工学部・准教授

研究者番号：10373002

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果としては以下に示す2点が挙げられる。始めに、Naeimiらの報告を基に酸化鉄( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )とオルトケイ酸テトラエチル(TEOS)を用いて酸化鉄をコアにシリカゲル( $\text{SiO}_2$ )をシェルとするコアシェル型磁性体( $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ )の合成を、続けてクロロ硫酸( $\text{HSO}_3\text{Cl}$ )を用いたシリカゲルのシラノール基のスルホ化によるコアシェル型酸性磁性体( $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ )の合成を達成し、それを用いた有用複素環化合物合成の検討から触媒能を確認することができた。次に、目的反応であるチオフェン類のワンポット合成における塩基性高分子を利用したチオエステルの合成を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先に示した研究成果のうち、酸性磁性体触媒の触媒能の確認において医薬品の原料となり得る、また有機合成化学上有用な反応中間体として利用可能なイソオキサゾール誘導体の合成にそれが適用できたことは、触媒分離の簡便さや酸性能の簡易法による再生等の特徴を有する有用複素環化合物の新規合成法の開発につながるという学術的意義を有する。また前述の反応とともに、簡便な手法で再生・再利用が可能な塩基性高分子のワンポット合成への適用が確認できたことから、それらを組み合わせることによって新規な環境配慮型有機合成反応の提案につながるため、本成果が有する社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Based on the report by Naeimi, we synthesized a core-shell type magnetic material ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ ) with iron oxide as the core and silica gel as the shell using iron oxide and tetraethyl orthosilicate, followed by a core-shell acidic magnetic material ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ ) by sulfation of silanol groups in silica gel with chlorosulfuric acid ( $\text{HSO}_3\text{Cl}$ ). In addition, we have confirmed the synthesis of thioesters using basic polymers in a one-pot synthesis of thiophenes.

研究分野：環境化学

キーワード：コアシェル型酸性磁性体 酸・塩基共存不均一系 ワンポット合成 酸化鉄 塩基性高分子 複素環化合物 チオフェン類 イソオキサゾール誘導体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

グリーンサステナブルケミストリーとは、化学製品の全てのライフサイクルにおいて人体及び環境への負荷を低減し、また生態系に与える影響を最小限にして経済的効率性を向上させるとともにリサイクルによる省資源化を通じて持続成長可能な産業を目指すものである。このようなプロセスの構築のための有効な方法の一つが、不均一系反応の利用である。通常、化学反応は均一系及び不均一系反応に大別され、不均一系反応では主に触媒等が固体で存在してその他の物質が液体や気体に溶解しているというように別々の様態をとる。両反応系ともにそれぞれ有利な点及び不利な点があるが、不均一系反応は反応混合物からの触媒等の分離が容易(ろ過等で簡単に分離できる)で、分離した触媒等の再利用の可能性が高いため環境負荷低減型反応工程の構築に有用である。

### 2. 研究の目的

我々の研究グループの一人である青山らは、均一系では相互に反応する試薬をそれぞれ別の担体へ担持することによって同一系内へ共存させることができるようになり、また各担持試薬がそれぞれ順番に反応基質に作用することによって有用な化合物を作り出す環境調和型ワンポット合成を多数報告した。それらのうち特に、固体酸及び固体塩基をそれぞれ別の担体(シリカゲルやアルミナ)に担持させてそれを利用する酸・塩基共存不均一系反応による複素環化合物合成はその有用性が非常に高いと考えられた。しかしながらこの有用な不均一系反応においても弱点があり、それは担持試薬の再利用の困難さであった。そこで我々はこの問題を解決するために、イオン交換樹脂及びコアシェル型磁性体を利用することを思いついた。イオン交換樹脂とは、三次元的な網目構造をもった高分子母体に官能基(イオン交換基)を導入した合成樹脂であり、その官能基がスルホ基である陽イオン交換樹脂は固体酸、アミノ基である陰イオン交換樹脂は固体塩基として不均一系有機反応に利用されている。またこれらの樹脂はその利用後、簡便な方法で元の官能基に戻すことが可能であることから、回収後再生再利用される。一方、磁性体とは磁場の中で磁化される物質であり、すべての物質は磁化されるが、鉄のように強い磁性を示すものを強磁性体という。近年磁性体はそのサイズをナノ化することや磁性体をコア(核)としてその表面を修飾する(シェル)ことによる多機能化の研究が進んでおり、後者においてはスルホ基を導入して固体酸として利用している合成例も報告されている。加えて本磁性体は回収後官能基を再生し、再利用されている。以上の知見を基に我々は、酸・塩基共存不均一系反応による複素環化合物合成において塩基性高分子とコアシェル型酸性磁性体を適用する。これらの物質は反応後磁性を利用して分離・回収し、それぞれ別々に再生させて再利用することができる可能性があり、これまで以上に環境に負荷を与えない新規で有用な化合物合成につながると考えられた。

### 3. 研究の方法

始めにコアシェル型酸性磁性体の合成に関しては、研究分担者らと共同でこれに関する最新の文献調査を行ってその実施に関する情報を取得し、酸化鉄及びオルトケイ酸テトラエチル、クロロ硫酸を利用してその合成を検討した。また合成した磁性体の酸性能の確認には、研究代表者が過去に報告した固体酸を用いた有用複素環化合物であるイソオキサゾール誘導体の合成を用いた。次に塩基性高分子に関しては、市販されている種々のものを購入し、以下に示す分担者が過去に報告した酸・塩基共存不均一系反応の塩基が関与する反応へ適用し、その利用の可能性を検討した(図1)。またこれに合わせて最初に合成を検討した磁性体触媒を酸が関与する反応へ適用し、本研究の目的を達成する。

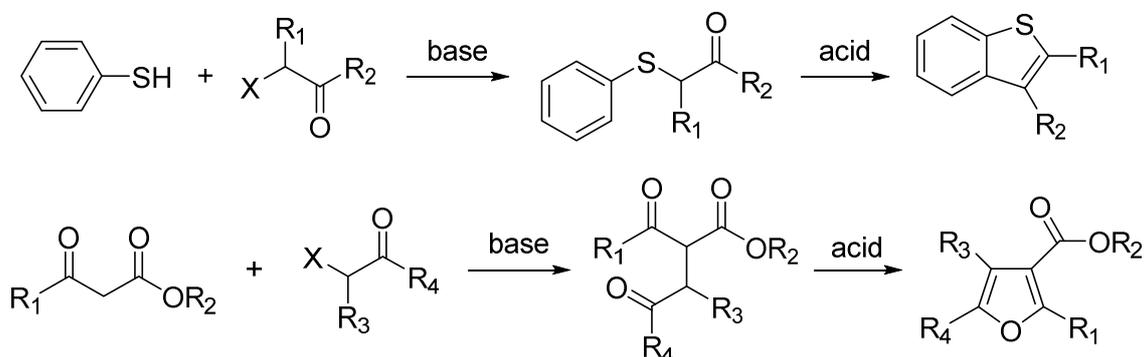


図1. 本研究で検討する酸・塩基不均一系反応

#### 4. 研究成果

始めに、Naeimi らの合成法を基に反応条件を種々検討しながらコアシェル型酸性磁性体の合成を行った。検討の結果、以下に示す手順を確定した。酸化鉄 (Strem Chemicals 社製・酸化鉄 ( , ), Magneti 磁鉄鉱, 95 %,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) をエタノール水溶液 (体積比, 水 : エタノール = 1 : 3) に加え, それにアンモニア水 (25 wt %) を加えた。その溶液に, 超音波照射 (ハンディ超音波ホモジナイザーを使用) 下でエタノールと混合させたオルトケイ酸テトラエチル (TEOS) を滴下して加え, その後室温で一晩かく拌した。その後, ろ過によって溶液を除去し, 残渣はエタノールで洗浄した。得られた残渣は回収し, 70 °C 設定の乾燥機で 5 時間乾燥させた。これによって酸化鉄をコアに, シリカゲルをシェルとするコアシェル型磁性体 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ ) を合成した。次に, 合成したコアシェル型磁性体にジクロロメタンを加え, 超音波を 1 時間照射した。照射後, クロロ硫酸 ( $\text{HSO}_3\text{Cl}$ ) を室温でゆっくりと滴下し, 滴下後室温で 4 時間かく拌した。その後, ろ過によって溶液を除去し, 残渣をエタノール及び純水で洗浄した。得られた残渣は回収し, 70 °C 設定の乾燥機で 2 時間乾燥させた。以上より, 茶色の粉体であるコアシェル型磁性体に官能基としてスルホ基が導入されたコアシェル型酸性磁性体 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ ) を合成した。以下にコアシェル型酸性磁性体合成における構造変換のイメージ図を示す (図 2)。

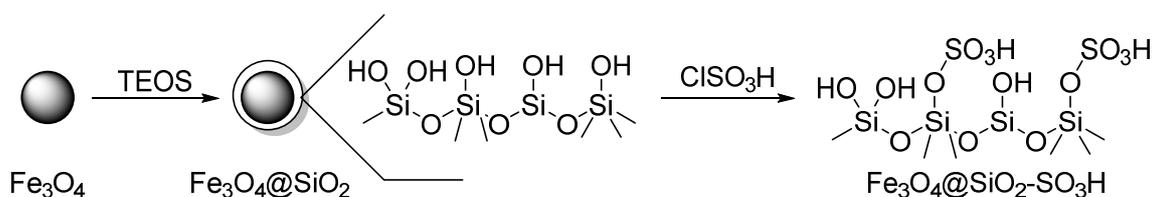


図 2 . 構造変換のイメージ図

次に, 合成したコアシェル型酸性磁性体の酸性能を確認するため, 以下に示す検討を行った (図 3)。

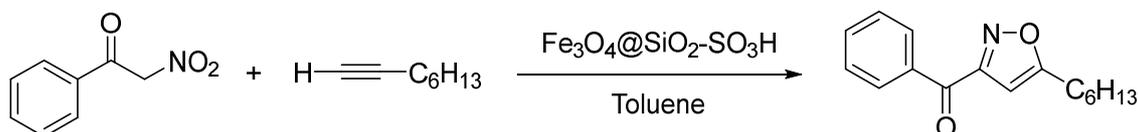


図 3 . 固体酸を用いた 3-アセチルイソキサゾール誘導体の合成

本反応は研究代表者が以前報告した固体酸を用いた反応で, 生成物であるイソキサゾール誘導体が簡便に合成される。イソキサゾール誘導体はそれが有する NO 結合をもつ複素環が還元的開環反応によって容易に多種の誘導体へ変換可能なことから有機合成化学の分野において有用な反応中間体として用いられ, また本環構造を有する化合物の一部には抗癌活性等の生物活性を示すものが存在するので薬理学の分野でその研究が進められている。これより, その合成法の新規開発は各分野で注目される。今回実施した活性試験は, 既知の反応である基質としてベンゾイルニトロメタンと 1-オクチンを, 溶媒としてトルエンを用いたものに先に合成したコアシェル型酸性磁性体を固体酸として適用して目的物が合成されるかを検討したものである。結果としてはガスクロマトグラフィー (GC) 上で目的物のピークを確認することができたので, 合成した磁性体に酸性能があることが確認できた。本研究に関連し, 以前の報告と比べてより安価で取扱いが容易, また再生・再利用が可能な固体酸であるシリカゲル担持硫酸水素ナトリウム ( $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$ ) や陽イオン交換樹脂で酸性高分子であるアンバーリスト 15 (Amberlyst 15) を用いたイソキサゾール誘導体の新規合成法を論文としてまとめて投稿し, 採択された。本論文は本研究助成金を利用し, オープンアクセスとして広く公開されていることを追記しておく。

他方, 本研究におけるワンポット合成のモデル反応を 2-ナフタレンチオールとフェナシルクロリドからのチオフェン合成とした (図 4)。

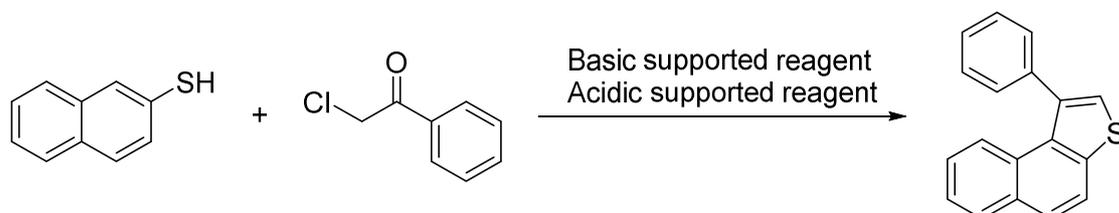


図 4 . 検討したワンポット合成

このうち塩基による反応は 2-ナフタレンチオールとフェナシルクロリドからのチオエステルの合成に該当する ( 図 5 )。

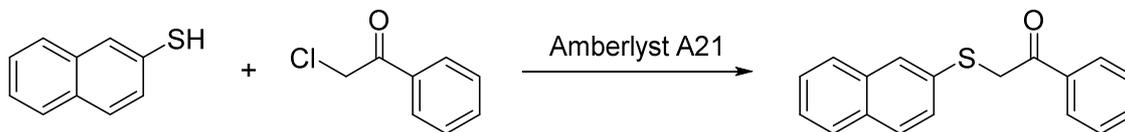


図 5 . 塩基によるチオエステルの合成

本研究においては固体塩基として種々の塩基性高分子の利用を検討した。検討した高分子の母体構造は基本的にスチレン骨格を有するマクロポーラスで、側鎖に塩基性の官能基を含んでいる。現在まで側鎖にジメチルアミノ基 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) を有する塩基性高分子であるアンバーリスト A21 を用いた反応において目的物であるチオエステルの合成が確認されている。本塩基性高分子は陰イオン交換樹脂であり、低濃度のアンモニア水で官能基が再生することが知られていることから反応後の再生・再利用が期待される。

以上が現在までに得られた研究成果である。これに関連し、以下のような今後の検討課題が生じたのでそれを示す。

・磁性体の構造修飾にあたり、反応中のかく拌はフッ素樹脂製のかく拌子を利用したが、対象物の粒径の小ささから生成物のかく拌子から分離するのが困難であった。かく拌子の利用に関してはガラス製のものも使用したが、結果はあまり変わらず、かく拌に関しては容器の外部から磁性等を利用して行うことを検討すべきである、と考えられた。また今後不均一系反応の実施を検討する場合、固体酸と固体塩基の分離は反応容器に磁石を接触させて酸性磁性体を容器底部に固定し、塩基性高分子を容器上部(容器の口)から回収する方法を検討すべきである、と考えられた。これに加え、磁性体の修飾反応とその後の回収においては現在よりももう少し粒径の大きなものが適すると考えられるので、酸化鉄の粒径を調製する方法を別途検討する必要がある。

・本研究で合成したコアシェル型酸性磁性体は磁性を有することや官能基の再生が可能等の有用な点が多数存在するが、現在までに有機合成における固体酸としての利用は報告されていない。本研究では酸性能の確認として有用複素環化合物であるイソオキサゾール誘導体の合成に適用し、その能力が確認されているので、上記反応を含めた有機反応への応用を進めていきたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ken-ichi Itoh, Mamiko Hayakawa, Rina Abe, Shinji Takahashi, Kenta Hasegawa, Tadashi Aoyama	4. 巻 53
2. 論文標題 A Facile Approach to the Synthesis of 3-Acylisoxazole Derivatives with Reusable Solid Acid Catalysts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4636-4643
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1581-0235	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阿部里奈・松浦帆夏・渡部佳太・秋本悠太・安藤晶・伊藤志帆・伊藤賢一
2. 発表標題 大学生主体による化学教材ゲームの学びへの応用 - '日大生のやってみたいを実現するプロジェクト'を通して -
3. 学会等名 日本理科教育学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部里奈・伊藤賢一・大内秋比古・青山忠
2. 発表標題 特定波長下における微細藻類の小スケール培養での照射光の影響に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 賢一・阿部 里奈・青山 忠・山中 理央・村上 雅彦・中村 薫
2. 発表標題 小型LEDフォトバイオリクターを用いたシアノバクテリアの増殖に関する研究
3. 学会等名 第21回生体触媒化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 賢一・阿部 里奈
2. 発表標題 ゲーム性を有する化学系学習教材の開発
3. 学会等名 日本理科教育学会第69回全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 里奈・伊藤 賢一・栗村 健吾・松浦 帆夏・渡部佳太
2. 発表標題 有機合成化学を楽しく学ぶためのカードゲームの作製
3. 学会等名 日本理科教育学会第69回全国大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 里奈・栗村 健吾・松浦 帆夏・渡部 佳太・秋本 悠太・安藤 晶・伊藤 賢一
2. 発表標題 有機合成化学カードゲーム作製とその学習効果の検討
3. 学会等名 日本理科教育学会第59回関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤 賢一・阿部 里奈・伊藤 瑞希・竹内 里奈・上条 治夫・高田 昌子
2. 発表標題 有機化学や無機化学が学べる化学系教材ゲームの開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部 里奈・伊藤 賢一・松浦 帆夏・渡部 佳太・安藤 晶
2. 発表標題 有機合成化学カードゲームの開発とその利用
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 分担者	米田 哲也  (YONEDA Tetsuya)  (00307802)	日本大学・理工学部・教授   (32665)	
研究 分担者	青山 忠  (AOYAMA Tadashi)  (90349960)	日本大学・理工学部・教授   (32665)	

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
---------	---------