

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：13904

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22750105

研究課題名（和文）

イオン結合による不斉有機分子触媒の高分子固定化法の開発

研究課題名（英文）

Immobilization of Chiral Organocatalyst onto Polymer through Ionic Bonding

研究代表者

原口 直樹（HARAGUCHI NAOKI）

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：30378260

研究成果の概要（和文）：スルホン酸塩を有する高分子担体と塩構造を有する有機分子触媒のイオン交換反応により、有機分子触媒の簡便かつ効率的な高分子固定化法の開発に成功した。塩構造を有する種々の有機分子触媒が迅速かつ定量的に高分子上に固定化できたことから、不斉有機分子触媒の高分子固定化法の一つとして確立できた。イオン結合型高分子固定化不斉有機分子触媒による触媒の不斉反応では分子構造を最適化することで対応する低分子触媒よりも高い触媒性能を示すことが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Ionically polymer-supported chiral organocatalyst was successfully prepared by the ion exchange reaction of a sulfonated polymer and a chiral organocatalyst. The methodology is one of the efficient immobilization methods because chiral organocatalyst with ammonium, amine, or iminium salt can be immobilized onto polymer rapidly and quantitatively. The catalytic activity of ionically polymer-supported chiral organocatalyst in asymmetric reactions was found to be equal or superior to that of model chiral catalyst.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：有機分子触媒・有機触媒・高分子触媒・不斉触媒・高分子固定化・不斉反応・イオン結合・イオン交換反応

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、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、実験技術面や工業的な製造方法に関して大きな利点を有する。有機分子触媒は

従来の含金属触媒の代替となる次世代触媒として、活発な設計・開発が現在行われており、その実用的な有機反応プロセスの開発はレアメタルや貴金属の不足や高騰、反応コストの軽減に加え、環境調和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。

Merrifield レジン等による不斉触媒の高分子固定化は、上記の問題点を解決する上で重要な役割を担ってきた。従来の高分子固定化不斉触媒の合成では不斉触媒は共有結合を介して高分子上に固定化されてきたが、固定化反応のために触媒構造の更なる修飾（官能基化）や定量的な固定化反応条件の確立が必要であった。また、触媒構造の修飾による触媒本来の活性や選択性の低下が観察されることもあり、有機分子触媒の触媒性能を保持したまま、簡便かつ効率的に有機分子触媒を高分子に固定化できる一般的な方法の開発が望まれていた。

2. 研究の目的

申請者は近年、スルホネートアニオンと第四級アンモニウムカチオンとのイオン結合が強く、通常の有機反応条件では安定に存在することを見いだした。この結果を応用し、光学活性第四級アンモニウム塩を有する有機分子触媒を高分子上に固定化する際に、イオン結合による固定化を取り入れることで、触媒構造の修飾を必要としない簡便な高分子固定化法を新たに開発した。この新規固定化法は国内外を通じて有機分子触媒をイオン結合により高分子上に固定化した初めての報告である。現在、この方法が適用された有機分子触媒はシンコナアルカロイドから誘導される第四級アンモニウム塩のみであり、その他の有用な有機分子触媒を用いたイオン結合型高分子固定化不斉有機分子触媒の合成は行われていない。

そこで本研究では、塩構造の異なる不斉有

機分子触媒として、第二級アミンから誘導されるアンモニウム塩やイミニウム塩、デザイン型有機分子触媒を選択し、種々の有機分子触媒をイオン結合による高分子固定化法に適用することで、イオン結合型高分子固定化不斉有機分子触媒合成の一般性を確立することを目指す。また、種々のアニオン性官能基を有する高分子担体を合成し、イオン結合安定性ならびにその特徴に関する知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 固定化用高分子の分子設計：アニオン性官能基を有するモノマー、コモノマーと架橋モノマーに親水性、疎水性官能基を導入したスチレン誘導體、(メタ)アクリル酸エステル類、アクリルアミド類を用い、ラジカル溶液重合により、固定化用高分子を合成する。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、ポリマー構造（直鎖型、架橋型、分岐型）、親水性-疎水性バランス（疎水性、親水性、両親媒性）や架橋度、アニオン性官能基含有量を変えた固定化用高分子を合成する。

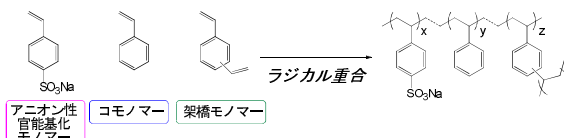
(2) 第四級アンモニウム塩型有機分子触媒の高分子固定化反応：塩構造の異なる不斉有機分子触媒を用い、イオン交換反応による高分子固定化反応を行う。カチオン構造の違いが触媒固定化率および生成した塩構造の安定性に及ぼす影響について詳細に検討を行う。

(3) イオン結合型高分子固定化不斉有機分子触媒を用いた触媒的不斉反応：高分子上に固定化した有機分子触媒に対応した不斉反応を行い、イオン結合型高分子固定化不斉有機分子触媒の触媒性能の評価を行う。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、共有結合型高分子固定化不斉有機分子触媒との比較・検討を行い、イオン結合型高分子固定化不斉有機分子

触媒の特徴が明らかにすると共に、イオン結合型高分子固定化不斉有機分子触媒の合成、反応条件を再検討し、対応する低分子触媒を上回る触媒性能を目指す。

4. 研究成果

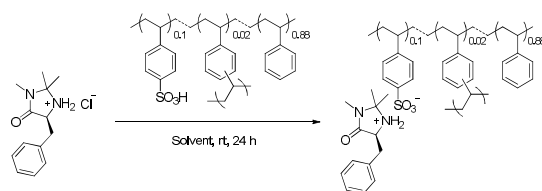
(1) 固定化用高分子の分子設計：



アニオン性官能基を有するモノマーにスチレンスルホン酸ナトリウム、4-(4-ビニルフェニル)ブタン-1-スルホン酸ナトリウム、ビニルスルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパン-1-スルホン酸や4-ビニル安息香酸ナトリウム、架橋モノマーにジビニルベンゼンとエチレングリコールジメタクリレート、コモノマーにスチレン、4-メチルスチレン、4-*tert*-ブチルスチレン、スチレンスルホン酸四級アンモニウム塩、メタクリル酸メチル、メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、*N*-イソプロピルアクリルアミドを用い、AIBNを開始剤とし、DMSOまたはDMF中、ラジカル溶液重合により、アニオン性官能基を有する固定化用高分子を合成した。モノマーの種類や組成を調節することにより、親水性-疎水性バランスや架橋度、アニオン性官能基含有量を変えた種々の固定化用高分子の合成に成功した。精製後の収率は60~100%であり、構造解析は¹H NMR、¹³C NMR、FT-IR、元素分析、硫黄滴定等で行い、目的の構造を有することを確認した。

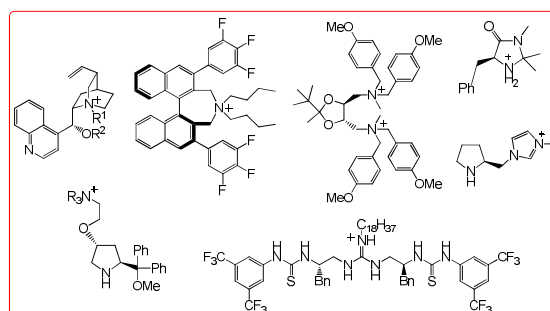
(2) 第四級アンモニウム塩型有機分子触媒の高分子固定化反応：

各種溶媒におけるイミダゾリジノン塩を有する有機分子触媒のイオン交換反応による高分子固定化反応の結果を下に示す。反応溶媒にTHFやH₂Oを用いると固定化率は低く、

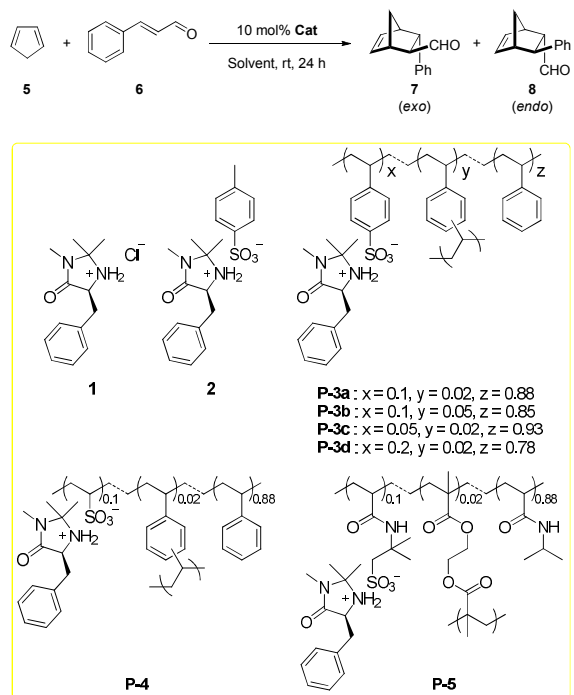


Solvent	Catalyst (Equiv.)	Functionality (%)
CH ₂ Cl ₂	1.0	57
THF	1.0	7
Acetone	1.0	35
MeOH	1.0	42
H ₂ O	1.0	7
Acetone/H ₂ O	1.0	44
MeOH/H ₂ O	1.0	48
CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	1.0	82
CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	1.2	92

媒を用いた場合に高い固定化率を示した。また有機分子触媒のカチオン構造の違い（四級アンモニウム塩、アミン塩、イミニウム塩）は触媒固定化率にはあまり影響がなかったが、生成した塩構造の中性、酸性、塩基性条件における安定性はそれぞれ異なることが明らかとなった。上記の知見を基に、シンコナルカロイド四級アンモニウム塩、丸岡触媒、TaDiAS、MacMillan触媒、キラルピロリジン触媒、プロリン誘導体、グアニジン-ビスチオウレア触媒等の有機分子触媒をイオン結合を介して高分子担体に固定化する新規高分子固定化法の開発に成功した。



(3) イオン結合型高分子固定化不斉有機分子触媒を用いた触媒的不斉反応：



catalyst	cycle	conv. (%) ^b	7 : 8 ^b	ee(exo) (%) ^c	ee(endo) (%) ^c
P-3a	1	>99	55 : 45	84	83
P-3a	2	99	55 : 45	85	87
P-3b	1	30	53 : 47	80	82
P-3c	1	80	55 : 45	85	84
P-3d	1	95	55 : 45	92	95
P-4	1	68	56 : 44	91	88
P-5^d	1	67	58 : 42	84	90
P-5	1	>99	56 : 44	88	91
P-5	2	97	57 : 43	88	86
1	1	>99	55 : 45	93	93
2	1	>99	55 : 45	92	88

^a 3 equiv. of **5** was used. ^b Determined by ¹H NMR. ^c Determined by ¹H NMR with (R,R)-TsDPEN. ^d For 7 h.

高分子固定化イミダゾリジノン塩型有機分子触媒と対応するモデル触媒によるDiels-Alder反応の結果を上を示す。高分子固定化イ

ミダゾリジノン塩型有機分子触媒**P-3**, **P-4**, **P-5**を用いた場合、反応は速やかに進行し、定量的な転化率で目的のDiels-Alder付加体を得た。exo/endo比およびそれぞれのエナンチオ過剰率はモデル触媒**1,2**の値と同等であり、これらのイオン結合型高分子固定化有機分子触媒はモデル触媒と同様の触媒性能を有することが明らかとなった。また、固定化用高分子のモノマーの種類や組成を調節し、親水性-疎水性バランスや架橋度、アニオン性官能基含有量をチューニングすることによって、触媒性能を最適化できることを明らかにした。

イオン結合型高分子固定化有機分子触媒は反応溶媒に不溶であるため、反応後に反応溶液を濾過するだけで、容易かつ定量的に回収することができた。回収したイオン結合型高分子固定化有機分子触媒はその立体選択性を損ねることなく、数回の再使用が可能であった。

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 9 件)

- ① Naoki Haraguchi, Hitomi Kiyono, Yu Takemura, and Shinichi Itsuno. "Design of Main-chain Polymer of Chiral Imidazolidinone for Asymmetric Organocatalysis Application" *Chem. Commun.* **2012**, 48, in press (DOI: 10.1039/C2CC18115K) 査読有.
- ② Md. Masud Parvez, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Molecular Design of Chiral Quaternary Ammonium Polymers for Asymmetric Catalysis Application" *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 9, in press (DOI: 10.1039/C2OB06909A) 査読有.
- ③ Naoki Haraguchi, Md. Masud Parvez, and Shinichi Itsuno. "Polymeric Chiral Organocatalysts" *Polym. Chem.* **2011**, 2, 1942-1949 (DOI: 10.1039/C1PY00083G) 査読有.

④ Shinichi Itsuno, Devproshad K. Paul, M. A. Salam, and Naoki Haraguchi. "Main-Chain Ionic Chiral Polymers: Synthesis of Optically Active Quaternary Ammonium Sulfonate Polymers and Their Application in Asymmetric Catalysis" *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2864-2865 (DOI: 10.1021/ja909972d) 査読有.

⑤ Naoki Haraguchi, Yu Takemura, and Shinichi Itsuno. "Novel Polymer-supported Organocatalyst via Ion Exchange Reaction: Facile immobilization of Chiral Imidazolidin-4-one and Its Application to Diels-Alder Reaction" *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1205-1208 (DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.12.088) 査読有.

[学会発表] (計 58 件)

① 原口 直樹、清野 仁美、竹村 由、伊津野 真一. "MacMillan 触媒 を主鎖骨格に有するイオン結合型高分子キラル有機分子触媒を用いた不斉 Diels-Alder 反応" 日本化学会第 92 回春季大会 慶應義塾大学 2012 年 3 月 25 日-28 日

② Naoki Haraguchi, Hitomi Kiyono, Yu Takemura, Masahiro Kaneko, and Shinichi Itsuno. "Development of Novel Polymer-supported MacMillan Catalysts with Ionic Bond for Asymmetric Reaction" 14th IUPAC Conference on Polymers and Organic Chemistry (POC2012), The Renaissance Doha City Center Hotel, Doha, Qatar 2012/1/6-9

③ 原口 直樹、清野 仁美、竹村 由、伊津野 真一. "キラル有機触媒を主鎖に含むイオン結合型高分子の開発と不斉反応への応用" 第 4 回有機触媒シンポジウム 東京理科大学 2011 年 9 月 17 日

④ 金子 昌広、原口 直樹、伊津野 真一. "イオン結合により MacMillan 触媒を組み込んだ高分子不斉触媒の合成 II" 第 60 回高分子学会年次大会 大阪国際会議場 2011 年 5 月 25 日-27 日

⑤ 原口 直樹、伊津野 真一. "イオン結合による高分子固定化型キラル有機触媒の開発" *Symposium on Molecular Chirality 2011* 東京工業大学 2011 年 5 月 20 日-21 日

⑥ Naoki Haraguchi, Yu Takemura, Masahiro Kaneko, and Shinichi Itsuno. "Facile immobilization of MacMillan catalyst for asymmetric Diels-Alder reaction" ACS 241st National Meeting, Anaheim, CA, USA 2011/3/27-31

⑦ 竹村 由、原口 直樹、伊津野 真一. "イオン結合を利用した高分子 MacMillan 触媒の合成と不斉 Diels-Alder 反応への応用" 日本化学会第 91 春季大会 神奈川大学 2011 年 3 月 26 日-29 日

⑧ Naoki Haraguchi, Yu Takemura, Masahiro Kaneko, and Shinichi Itsuno. "Polymer-supported chiral imidazolidinone organocatalysts for asymmetric Diels-Alder reaction" the 6th IUPAC International Symposium on Novel Materials and their Synthesis (NMS-VD), Wuhan, China 2010/10/10-14

⑨ 原口 直樹、伊津野 真一. "イオン結合を用いた高分子固定化キラル有機触媒の合成と応用" 第 3 回有機触媒シンポジウム 東北大学 2010 年 9 月 22 日

⑩ 金子 昌広、原口 直樹、伊津野 真一. "Synthesis of Novel Polymer-supported Catalyst Using MacMillan Catalyst by Ionic Bond" 第 59 回高分子学会年次大会 パシフィコ横浜 2010 年 5 月 26 日-28 日

[図書] (計 2 件)

① Naoki Haraguchi and Shinichi Itsuno. "Polymer-Immobilized Chiral Organocatalyst" in *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis*, Itsuno, S. Ed.: Wiley **2011**, Chapter 2, 17-61.

② Shinichi Itsuno and Naoki Haraguchi. "Immobilized Organocatalyst" in *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalyst 2*, Maruoka, K. Ed.: Thieme **2011**, 673-695.

[その他]

ホームページ等

<http://www.ens.tut.ac.jp/chiral/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

原口 直樹 (HARAGUCHI NAOKI)
豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：30378260

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし