

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：13904

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750103

研究課題名(和文)キラル有機分子触媒組込型高分子の開発と不斉触媒への応用

研究課題名(英文)Development of Main-chain Polymer of Chiral Organocatalyst and Its Application to Asymmetric Organocatalysis

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) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：アミン塩を有するキラルイミダゾリジノン型有機分子触媒二量体とジスルホン酸誘導体による分子間アミンスルホネート生成重合により、高分子主鎖にイオン結合を有するキラル有機分子触媒組込型高分子を高収率で合成することに成功した。得られたキラル有機分子触媒組込型高分子は不斉Diels-Alder反応において、モデル触媒と同等以上の触媒性能を示すとともに、再利用できることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Main-chain polymers of chiral organocatalyst with ionic bond have successfully synthesized by the successive aminesulfonate reactions of chiral imidazolidinone dimers with disulfonic acids. These main-chain polymers of chiral organocatalyst polymers showed higher catalytic activity than the corresponding model organocatalyst in the asymmetric Diels-Alder reaction of cyclopentadiene and cinnamaldehyde. These polymeric chiral organocatalyst could be reused several times without loss of the enantioselectivity.

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 アミンスルホネート キラル高分子 Diels-Alder反応 イミダゾリジノン イオン結合  
MacMillan触媒 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、環境低負荷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 レジン等の架橋高分子担体に有機分子触媒を結合した高分子固定化型有機分子触媒は、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型有機分子触媒 (CPC) の合成では有機分子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) や定量的な高分子固定化反応条件の確立が必要であった。また、高分子上への固定化による触媒性能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組み込むことが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

申請者は以前、スルホネートとアミン塩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だし、アミン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開発した。近年、この結果を応用し、安定なイオン結合を分子間で生成させる新規高分子合成法を報告してお

り、これはイオン結合により、有機分子触媒を高分子主鎖中に規則的に組み込んだ初めての例である。この合成法で高分子主鎖に組み込まれた有機分子触媒はシンコナルカロイドから誘導された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 (例えばデザイン型有機分子触媒) への適用や再使用性に関する知見は明らかになっていない。

以上の背景を踏まえ、本研究ではアミン塩を有する有機分子触媒二量体とジスルホン酸誘導体によるアンモニウムスルホネート生成反応を分子間で連続的に行うことにより、高分子主鎖にイオン結合を有する「キラル有機分子触媒組込型高分子」(IPC) 合成の一般性を確立する。また、異なる二量化反応により得られたアミン塩を有する有機分子触媒二量体や種々のジスルホン酸誘導体により得られたキラル有機分子触媒組込型高分子の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) キラルイミダゾリジノン触媒二量体の合成：代表的なデザイン型有機分子触媒であるキラルイミダゾリジノン触媒を選択し、フェノール性水酸基を有するキラルイミダゾリジノン触媒とジハライドの Williamson 反応により、キラルイミダゾリジノン触媒二量体を合成する。構造の異なるキラルイミダゾリジノン触媒および種々のジハライドを用い、数種類のキラルイミダゾリジノン触媒二量体を合成する。

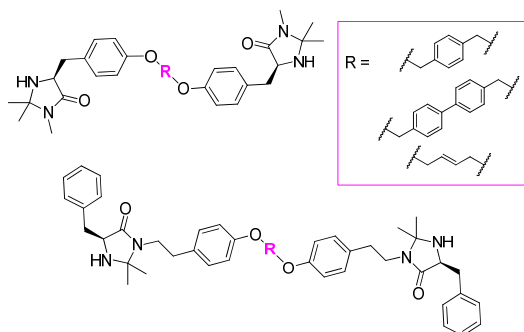
(2) IPC の分子設計：イミダゾリジノン触媒二量体とジスルホン酸誘導体の分子間反応により、IPC の合成を行う。重合反応 (アミンスルホネート生成反応) にはイオン交換反応または中和反応を用いるため、それぞれの

溶液を室温で混合するだけで **IPC** が得られる。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 **IPC** を合成する。

(3) **IPC** を用いた触媒的不斉反応：キラルイミダゾリジノン触媒二量体ならびに **IPC** を用いた不斉 Diels-Alder 反応を行い、**IPC** 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、**CPC** との比較・検討を行い、**IPC** の特徴が明らかにする。得られた知見を基に **IPC** 分子構造最適化を行い、触媒性能の向上を目指す。さらに、**IPC** の親水性 - 疎水性バランスを調節することで、水系での触媒的不斉反応に適用し、環境調和型の有機反応プロセスを確立させる。

#### 4. 研究成果

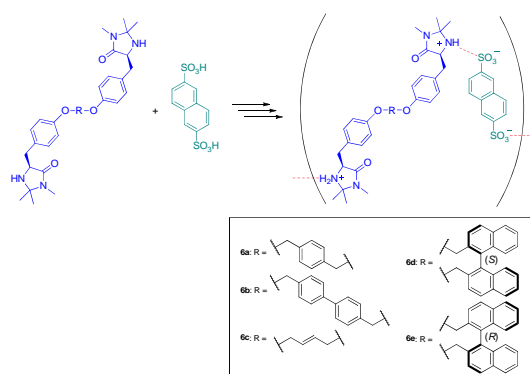
(1) キラルイミダゾリジノン触媒二量体の合成：



フェニルアラニンおよびチロシンを出発原料として、フェノール性水酸基を有するキラルイミダゾリジノン触媒を調製した。これらとジハライドの Williamson 反応により、70%以上の収率でキラルイミダゾリジノン触媒二量体の合成に成功した。ジハライドには種々のジハライドが適用できるため、キシレン構造をはじめ、ビフェニル構造、プテン構

造やキラルピナフチル構造を有するキラルイミダゾリジノン触媒二量体を得ることができた。フェニルアラニンを出発原料としたキラルイミダゾリジノン触媒二量体の合成は、多くのアミノ酸に適用可能な一般性の高い合成法である。

(2) **IPC** の分子設計：



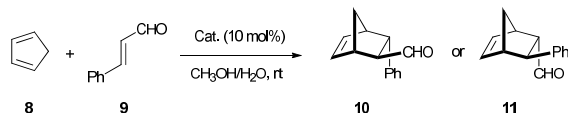
キラルイミダゾリジノン触媒二量体の塩化メチレン溶液とジスルホン酸誘導体の水溶液を室温で攪拌すると、反応系中に即座に沈殿が生じ、高分子の生成が示唆された。初手時間後に洗浄、乾燥し、80% ~ 100%の高収率で **IPC** が得られた。**IPC** はキラルイミダゾリジノン触媒二量体やジスルホン酸誘導体と異なる溶解性を示し、塩化メチレンやメタノールに不溶である一方、DMF や DMSO に溶解する。ほとんどのジスルホン酸誘導体で **IPC** が得られたが、オルト位に嵩高い置換基を有するビスベンゼンスルホン酸誘導体では重合があまり進行しなかった。

**IPC** の  $^1\text{H}$  NMR による解析から、キラルイミダゾリジノン触媒二量体とジスルホン酸誘導体は 1:1 で反応し、アミンスルホネートが形成されていることが示唆された。GPC による分析では、標準ポリスチレン換算で  $M_n$  19,000 以上のポリマーが得られており、そこから算出した重合度は 20 以上であった。

Polymer	Yield (%)	$M_n$ (kg/mol)	$M_w$ (kg/mol)	$M_w / M_n$	DP
<b>6a</b>	96	58.9	193	3.28	62
<b>6b</b>	99	18.6	42.5	2.28	20
<b>6c</b>	88	26.2	89.1	3.40	30
<b>6d</b>	>99	92.5	240	2.59	87
<b>6e</b>	79	24.7	56.6	2.29	23

以上の結果から、イミダゾリジノン触媒二量体とジスルホン酸誘導体の分子間アミンスルホネート生成反応は、両者の溶液を混合するだけで、室温で速やかに進行し、目的とする **IPC** が得られることが明らかとなった。

### (3) **IPC** を用いた触媒的不斉反応：



キラルイミダゾリジノン触媒二量体ならびに **IPC** を用いたシクロペンタジエンとシンナムアルデヒドの不斉 Diels-Alder 反応を行い、**IPC** の触媒性能の評価を行った。対応するモデル触媒およびキラルイミダゾリジノン触媒二量体を用いたシクロペンタジエンとシンナムアルデヒドの不斉 Diels-Alder 反応の結果を下記に示す。

Catalyst	Time (h)	Conv. (%)	<b>10/11</b> ( <i>exo/endo</i> )	ee ( <b>10</b> ) (%)	ee ( <b>11</b> ) (%)
<b>1a</b>	7	>99	55/45	93	93
<b>1b</b>	7	>99	55/45	92	88
<b>7a</b>	4	>99	55/45	92	94
<b>7b</b>	4	98	56/44	92	92
<b>7c</b>	4	95	56/44	91	92
<b>7d</b>	10	>99	57/43	80	73
<b>7e</b>	10	>99	59/41	91	93
<b>7c'</b>	24	90	57/43	89	94

いずれの触媒を用いた場合も反応は速やかに進行し、目的とする Diels-Alder 付加体をほぼ定量的に得ることに成功した。キラルイミダゾリジノン触媒二量体において、キラルイミダゾリジノンどうしを結合するスペーサーの構造により、不斉選択性が異なることを見いだした。特にスペーサーにキシレン、

ビフェニル、ブテン由来の構造を導入した場合、モデル触媒と同等の高い不斉選択性を示した。

次に **IPC** を用いたシクロペンタジエンとシンナムアルデヒドの不斉 Diels-Alder 反応の結果を下記に示す。**IPC** を用いた場合、反応時間の若干の延長はあるものの、24 時間以内で終了し、ほぼ定量的に目的とする Diels-Alder 付加体を得ることに成功した。ジスルホン構造として、ナフタレン構造を導入した場合、特に *endo* 体で高い不斉選択性を示す傾向があることが分かり、キラルイミダゾリジノン触媒二量体のスペーサーとジスルホン酸の組み合わせの最適化を行った結果、キラルイミダゾリジノン触媒二量体のスペーサーにブテン構造、ジスルホン酸に 2,6-置換ナフタレン構造を用いた場合、対応するモデル触媒や二量体触媒を上回る不斉選択性を示すことを見いだした (entry 3)。この **IPC** は反応時間の延長が必要であるものの、その不斉選択性を損なうことなく、数回の再使用性が可能であった。

Entry	Catalyst	Time (h)	Conv. (%)	<b>10/11</b> <sup>a</sup> ( <i>exo/endo</i> )	ee ( <b>10</b> ) <sup>b</sup> (%)	ee ( <b>11</b> ) <sup>b</sup> (%)
1	<b>6a</b>	24	>99	57/43	90	81
2	<b>6b</b>	9	97	58/42	91	97
3	<b>6c</b>	8	95	55/45	93	97
4	<b>6d</b>	24	>99	58/42	92	81
5	<b>6e</b>	24	>99	55/45	90	89
6 <sup>c</sup>	<b>6c</b>	24	73	56/44	94	99
7 <sup>d</sup>	<b>6c</b>	24	92	55/45	91	95
8 <sup>e</sup>	<b>6c</b>	48	95	57/43	92	94
9 <sup>f</sup>	<b>6c</b>	72	83	59/41	91	95

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Determined by GC (Astec CHIRALDEX B-PH column). <sup>c</sup> At 0 °C. <sup>d</sup> **6c** used in entry 3 was reused. <sup>e</sup> **6c** used in entry 7 was reused. <sup>f</sup> **6c** used in entry 8 was reused.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

Md. Masud Parvez, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of Cinchona Alkaloid-derived Chiral Polymers by Mizoroki-Heck Polymerization and Their Application to Asymmetric Catalysis" *Macromolecules* **2014**, *47*, 1922-1928 (DOI: 10.1021/ma5001018) 査読有.

Parbhej Ahamed, Md. Aminul Haque, Mikiya Ishimoto, Md. Masud Parvez, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of chiral quaternary ammonium polymers for asymmetric organocatalysis application" *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3978-3983 (DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.018) 査読有.

Haruki Sugie, Yosuke Hashimoto, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of polymer-immobilized TsDPEN ligand and its application in asymmetric transfer hydrogenation of cyclic sulfonimine" *J. Organomet. Chem.* **2013**, *751*, 711-716. (DOI: 10.1016/j.jorganchem.2013.09.008) 査読有.

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*, 4011-4013 (DOI: 10.1039/C2CC18115K) 査読有.

Naoki Haraguchi, Parbhej Ahamed, Md. Masud Parvez, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of Main-chain Chiral Quaternary Ammonium Polymers for Asymmetric Catalysis Using Quaternization Polymerization" *Molecules* **2012**, *17*, 7569-7583 (DOI: 10.3390/molecules17067569) 査読有.

Md. Masud Parvez, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Molecular Design of Chiral Quaternary Ammonium Polymers for Asymmetric Catalysis Application" *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2870-2877 (DOI: 10.1039/C2OB06909A) 査読有.

Md. Masud Parvez, Md. Abdus Salam, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of Chiral Ionic Polymers Containing Quaternary Ammonium Sulfonate Structure and their Catalytic Activity in Asymmetric Alkylation" *J. Chinese Chem. Soc.* **2012**, *59*, 815-821 (DOI: 10.1002/jccs.20110724) 査読有.

[学会発表](計 43 件)

原口 直樹. "有機分子触媒組込型キラル高分子の開発と不斉反応への応用" 第 145 回東海高分子研究会講演会 長良川観光ホテル 石金 2013 年 9 月 27 日-28

日

原口 直樹. "キラル有機分子触媒組込型高分子の分子設計と不斉反応への応用" 第 62 回高分子討論会 金沢大学 2013 年 9 月 11 日-13 日

Naoki Haraguchi. "Design and Synthesis of Novel Polymeric Chiral Organocatalysts" 1st International Conference on Advanced Molecular Transformation by Organocatalysts, Ohtsu Prince Hotel, Shiga, Japan 2013/5/27-28

Naoki Haraguchi. "Molecular Design of Polymer-supported Chiral Organocatalyst for Asymmetric Reaction" *First Japan-USA Organocatalytic Symposium* Hawaii Prince Hotel Waikiki, Hawaii, USA 2012/12/15-18

原口 直樹. "高分子固定化キラル有機分子触媒の開発" 第 1 回有機分子触媒若手セミナー ラフォーレ那須 2012 年 9 月 8 日-9 日

Md. Masud Parvez, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Main-chain chiral polymers as catalyst in asymmetric benzylation of glycine derivative" The 9th SPSJ International Polymer Conference (IPC2012), Kobe, Japan 2012/12/11-14

原口 直樹、Parbhej Ahamed、Md. Masud Parvez、伊津野 真一. "主鎖シンコナルカロイド四級塩型高分子による不斉アルキル化反応" 第 5 回有機触媒シンポジウム 学習院大学 2012 年 10 月 26 日-27 日

Naoki Haraguchi, Hitomi Kiyono, Md. Masud Parvez, Parbhej Ahamed, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of main-chain polymers for asymmetric organocatalysis application" *Chirality* 2012, Hilton Fort Worth, Texas, USA 2012/6/10-13

Naoki Haraguchi, Hitomi Kiyono, Aisyah Najwa, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of Main-chain Polymer of Chiral Imidazolidinone for Asymmetric Diels-Alder Reaction" *Symposium on Molecular Chirality ASIA* 2012,

Central Hall Kyushu University School  
of Medicine, Hakata, Japan  
2012/5/17-18

Md. Masud Parvez, Naoki Haraguchi,  
and Shinichi Itsuno. "Cinchona based  
main-chain polymeric organocatalyst  
using Mizoroki-Heck coupling reaction  
and their application to asymmetric  
reactions" Symposium on Molecular  
Chirality ASIA 2012, Central Hall  
Kyushu University School of Medicine,  
Hakata, Japan 2012/5/17-18

〔図書〕(計1件)

原口 直樹、伊津野 真一. “有機分子触媒  
の新たな高分子固定化法” 月刊ファイ  
ンケミカル 2014年6月号

〔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・准  
教授

研究者番号：30378260

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし