

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：13904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410133

研究課題名(和文)有機分子触媒組込型キラル高分子の合成と不斉反応への応用

研究課題名(英文) Synthesis of main-chain chiral polymers of organocatalyst and their application to asymmetric 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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：アミン型キラル有機分子触媒と各種スペーサーの重合により、高分子主鎖中にアミン型キラル有機分子触媒部位を定量的かつ規則的に導入した新規キラル高分子の合成に成功した。得られたキラル高分子を高分子固定化キラル有機分子触媒として、種々の不斉反応に用いた。反応条件や高分子構造を最適化し、低分子触媒と同等以上の高性能高分子触媒の開発に成功した。また、高分子触媒は数回の再使用が可能であった。

研究成果の概要(英文)：We have successfully synthesized main-chain chiral polymers containing chiral organocatalyst by the polymerization of chiral organocatalyst with selected linkers. Chiral organocatalyst moiety is quantitatively and regularly introduced into the polymer main chain. The resulting main-chain chiral polymers were used as polymer-immobilized chiral organocatalysts for various asymmetric reactions. By optimizing the reaction conditions and polymer structure, the catalytic activity of the polymeric chiral organocatalyst was comparable or even higher than that of model catalyst. In addition, the polymeric catalyst could be reused several times without loss of catalytic activity.

研究分野：高分子合成、高分子触媒

キーワード：キラル高分子 有機分子触媒 不斉反応 高分子触媒 キラルイミダゾリジノン シンコナルカロイド 溝呂木-Heck重合 イオン結合

## 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重要である。

ジビニルベンゼン架橋ポリスチレン樹脂 (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、回収・再使用可能な不均一系触媒として、触媒反応において、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の合成では、有機分子触媒の架橋高分子上への定量的な固定化条件の確立に多くの労力を費やす場合も多い。また、高分子に固定化された有機分子触媒は架橋高分子鎖のランダム構造の影響を受け、対応する低分子触媒よりも多様な立体配座を取り、触媒性能の低下が観察されることもあることから、有機分子触媒本来の触媒性能を保持したまま、有機分子触媒を高分子内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。

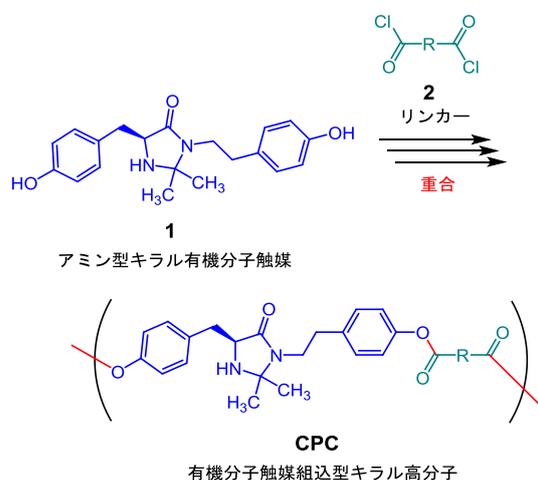


図 1. 有機触媒組込型キラル高分子の合成

## 2. 研究の目的

種々のアミン型キラル有機分子触媒モノマー (1) とジスルホネート、ジハライド、スルホニルクロリド二量体、酸クロリド二量体などのリンカー (2) の反応を分子間で連続的に行うことにより、高分子主鎖中にアミン型キラル有機分子触媒部位を規則的に導入した「有機分子触媒組込型キラル高分子」(CPC) の合成を目的とした (図 1)。特に 1、2 の構造、重合反応の種類や条件等が CPC 合成に

及ぼす影響に関する知見を得ることに注力し、高収率で CPC が得られる合成法を確立する。次に、CPC による触媒的不斉反応を行い、その触媒性能 (反応性、立体選択性、再使用性) を評価し、低分子触媒を上回る高度な立体選択性を発現する高性能高分子キラル触媒の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) アミン型キラル有機分子触媒を有するモノマーの合成

キラルイミダゾリジノン、キラルピロリジン、シンコナルカロイド、シンコナルカロイドアミンなどのアミン型キラル有機分子触媒を有する各種モノマーを合成した。

(2) 自己重縮合型有機分子触媒組込型キラル高分子の合成

アミン型キラル有機分子触媒を有する AB タイプモノマーの自己重縮合反応により、自己重縮合型有機分子触媒組込型キラル高分子の合成を行った。

(3) 有機分子触媒組込型キラル高分子の合成

アミン型キラル有機分子触媒二量体とジスルホネート、ジハライド、酸クロリド二量体などのリンカーの反応により、有機分子触媒組込型キラル高分子の合成を行った。

(4) CPC を用いた触媒的不斉反応

高分子主鎖に組み込んだキラル有機分子触媒に対応した不斉反応 (例えばシンコナルカロイドの場合には、 $\beta$ -ニトロスチレンとマロン酸ジメチルの Michael 付加反応、スルホンアミド型シンコナルカロイドの場合には、酸無水物の非対称化反応、キラルイミダゾリジノンの場合には、シナムアルデヒドとシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応) を行い、CPC の触媒性能の評価を行った。不斉反応における生成物の単離収率、ジアステレオ選択性、エナンチオ過剰率に関して、モデル低分子触媒ならびに従来の高分子固定化型有機分子触媒との比較・検討を行い、CPC を用いた不斉反応の知見を得た。得られた知見を基に、CPC の分子構造を最適化し、触媒性能の更なる向上を目指した。また、優れた触媒性能を示す CPC の回収・再使用性を検討した。

## 4. 研究成果

(1) アミン型キラル有機分子触媒を有するモノマーの合成

アミン型キラル有機分子触媒の官能基化またはアミン型キラル有機分子触媒の二量体反応により、図 2 に示す種々のアミン型キラル有機分子触媒モノマーの合成に成功した。

(2) 自己重縮合型有機分子触媒組込型キラル高分子の合成

ビニル基とアリルヨード基を有する AB 型有機分子触媒モノマーの溝呂木-Heck 重合により、自己重縮合型有機分子触媒組込型キラル高分子の合成に成功した (図 3)。得られ

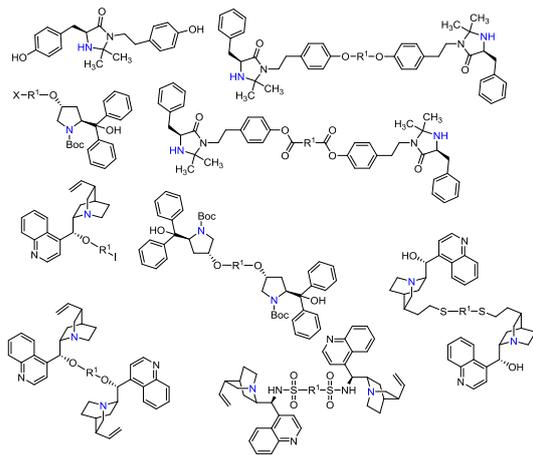


図 2. アミン型キラル有機分子触媒モノマーの合成

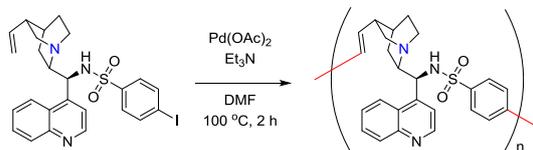


図 3. 自己重縮合型有機分子触媒組込型キラル高分子の合成

た高分子の  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, FT-IR などによる構造解析により、目的の分子構造を有することが明らかとなった。また、SEC による数平均分子量は 3,000~20,000 程度であった。

(3) 有機分子触媒組込型キラル高分子の合成  
重合反応には Williamson 反応、アルコールのエステル化反応、チオール-エン反応、菌頭反応、溝呂木-Heck 反応、イオン交換反応、中和反応などを用いた。アミン型キラル有機分子触媒二量体とジスルホネート、ジハライド、酸クロリド二量体などのリンカーの反応はいずれも速やかに進行し、多種多様な主鎖繰り返し構造を有する有機分子触媒組込型キラル高分子の合成に成功した (図 4)。得られた高分子は  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, FT-IR、旋光度、CD などによる構造解析を行い、目的の繰り返し構造を高分子主鎖に有するキラル高分子が得られたことを確認した。

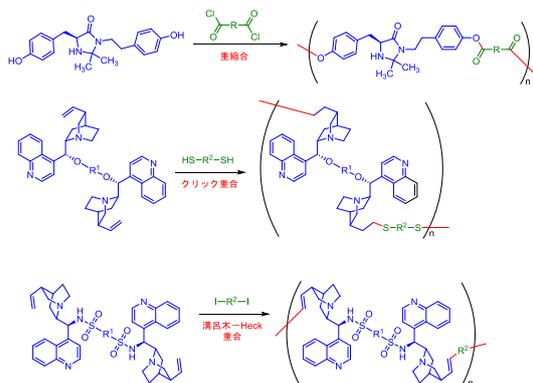
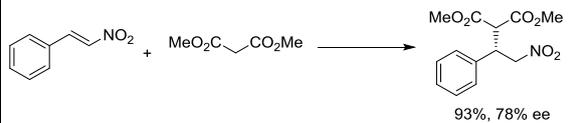


図 4. 有機分子触媒組込型キラル高分子の合成

#### (4) CPC を用いた触媒的不斉反応

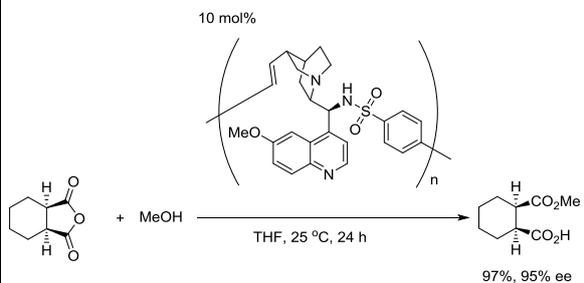
##### ① 脱メチル化キニン型キラル高分子による $\beta$ -ニトロスチレンとマロン酸ジメチルの Michael 付加反応

脱メチル化キニン型キラル高分子の合成には、脱メチル化反応、キノンの二量化反応、重合の 3 ステップを要するが、その順序によって異なる触媒性能を示すことが明らかとなった。特に二量化反応、高分子反応、脱メチル化反応の順で合成しキラル高分子を用いた Michael 付加反応は 24~48 時間で定量的に進行し、モデル二量体触媒よりも高いエナンチオ選択性で目的物を与えることが明らかとなった。キラル高分子触媒はデカンテーションにより回収でき、エナンチオ選択性を低下させることなく、3 回再使用が可能であった。



##### ② スルホンアミドキニン型キラル高分子による酸無水物の非対称化反応

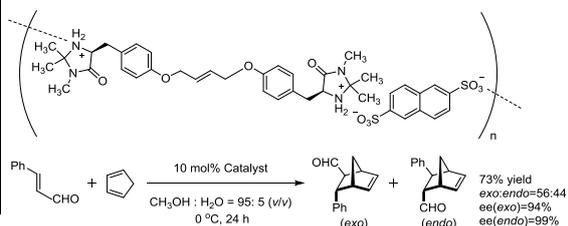
この反応系は反応溶媒の影響が大きく、エーテル系特に THF 中で高い触媒性能を示した。キニン型キラル高分子とシンコニジン型キラル高分子では、エナンチオ選択性はほぼ同程度であったが、キニン型キラル高分子が高い収率を示した。また、二量体モノマーから合成したキラル高分子よりも自己重縮合型キラル高分子が高い触媒性能を示すことが明らかとなった。



##### ③ キラルイミダゾリジノン型キラル高分子を用いたシナムアルデヒドとシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応

キラルイミダゾリジノン型キラル高分子はスペーサー構造の違いに加え、イミダゾリジノン側鎖 (主鎖) 置換基、結合 (エーテル結合またはエステル結合)、主鎖構造 (共有結合またはイオン結合) などの違いが不斉反応に与える影響について詳細に調査した。

特にイミダゾリジノン主鎖置換基にフェノキシ基、エーテル結合、イミダゾリジノン二量体スペーサーにブテニル、イオン結合、



ジスルホネートスペーサーにナフタレン型の組み合わせを有するキラル高分子が対応する低分子触媒を上回る触媒性能を有することを見いだした。この高分子触媒はデカンテーションにより回収でき、そのエナンチオ選択性を低下させることなく、少なくとも5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6件)

① Md. Mehadi Hassan, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Highly active polymeric organocatalyst: Chiral ionic polymers prepared from 10, 11 - didehydrogenated cinchonidinium salt" *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2016**, *54*, 621-627 (DOI: 10.1002/pola.27905).

② Shinichi Itsuno, Tatsuaki Oonami, Nagisa Takenaka, and Naoki Haraguchi. "Synthesis of Chiral Polyethers Containing Imidazolidinone Repeating Units and Application as Catalyst in Asymmetric Diels-Alder Reaction" *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3995-4002 (DOI: 10.1002/adsc.201500539).

③ Md. Robiul Islam, Parbhej Ahamed, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of chiral polymers containing thioetherified cinchonidium repeating units and their application to asymmetric catalysis" *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1309-1315 (DOI: 10.1016/j.tetasy.2014.08.013).

④ Shinichi Itsuno, Yosuke Hashimoto, Haruki Sugie, and Naoki Haraguchi. "Synthesis of Chiral Iridium Complexes Immobilized on Amphiphilic Polymers and their Application to Asymmetric Catalysis" *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*, 3037-3044 (DOI: 10.1002/pola.27351).

⑤ 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).

⑥ 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.* **2014**, *751*, 711-716 (DOI: 10.1016/j.jorganchem.2013.09.008).

[学会発表] (計72件)

① Mohammad Shahid Ullah, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of Cinchona Alkaloid Squaramide Polymers as Bifunctional Chiral Organocatalysts for the Enantioselective Michael Addition of  $\beta$ -Ketoester to Nitroolefin." The 11th SPSJ International Polymer Conference (IPC2016), Fukuoka, Japan 2016/12/13-16

② Nguyen Thanh Liem, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of main-chain polyesters having MacMillan catalyst for asymmetric Diels-Alder reaction" Chirality 2016, Heidelberg, Germany 2016/7/24-27

③ Naoki Haraguchi. "IONIC MAIN-CHAIN POLYMER OF CHIRAL IMIDAZOLIDINONE AND ITS APPLICATION TO ASYMMETRIC ORGANOCATALYSIS" Polymer and Organic Chemistry (POC16), Creta, Greece 2016/6/13-16

④ Naoki Haraguchi, Nagisa Takenaka, Tatsuaki Onami, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of Main-Chain Polymers of Chiral Imidazolidinone Salt and Their Application for Asymmetric Organocatalysis" Molecular Chirality Asia 2016, Osaka, Japan 2016/4/20-22

⑤ Nor Zawanie, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of Cinchona Alkaloid Polymers Containing Squaramide Structure and Their Application to Asymmetric Reaction" Molecular Chirality Asia 2016, Osaka, Japan 2016/4/20-22

⑥ Naoki Haraguchi, Yuya Ono, Kaito Aburaya, Takuma Kobayashi, Wako Ohyama, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of functional polymer microsphere and its application to asymmetric organocatalysis" The 3rd International Conference of Global Network for Innovative Technology 2016 (IGNITE-2016), Penang, Malaysia 2016/1/27-29

⑦ Nguyen Thanh Liem, Naoki Haraguchi, and Shinichi Itsuno. "Synthesis of main-chain polyester of containing MacMillan catalyst and its application to asymmetric Diels-Alder reaction" The 3rd

International Conference of Global Network for Innovative Technology 2016 (IGNITE-2016), Penang, Malaysia 2016/1/27-29

⑧ Naoki Haraguchi and Shinichi Itsuno. "Development of main-chain polymer of chiral organocatalyst for asymmetric reaction" Pacificchem2015, Hawaii Convention Center, Hawaii, USA 2015/12/15-20

⑨ Naoki Haraguchi, Nagisa Takenaka, Tatsuaki Onami, and Shinichi Itsuno. "Design of Novel Main-chain Polymers of Chiral Imidazolidinone and Their Application to Organocatalysis " Chirality 2014, InterContinental Hotel Prague, Prague, Czech Republic 2014/7/27-30

⑩ 原口 直樹. "高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒によるワンポット反応の開発" 「有機分子触媒による未来型分子変換」第6回公開シンポジウム 大阪科学技術センター 2016年1月22日-23日

⑪ 原口 直樹. "官能基を有する高分子ミクロスフェアの合成と不斉触媒機能" 第46回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 三重大学 2015年11月7日-8日

⑫ Naoki Haraguchi. "Development of polymeric chiral organocatalyst and its application to asymmetric organocatalysis" The 95th CSJ Annual Meeting, Nihon University, Japan 2015/3/26-29

⑬ 原口 直樹. "高分子固定化型有機分子触媒の開発と不斉反応への応用" 第8回日本化学会東海支部若手研究者フォーラム 名古屋大学 2014年7月24日

⑭ 原口 直樹、小野 裕也、伊津野 真一. "キラルピロリジン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" 第66回高分子学会年次大会 幕張メッセ 2017年5月29日-31日

⑮ 原口 直樹、小林 拓真、大山 和子、伊津野 真一. "高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒の開発と不斉反応への応用" 第64回高分子討論会 東北大学 2015年9月15日-17日

⑯ 原口 直樹、小林 拓真、大山 和子、伊津野 真一. "高分子微粒子固定化有機分子触媒の開発と不斉反応への応用" 第8回有機触媒シンポジウム 沖縄県市町村自治会館 2015年5月10日-11日

⑰ 原口 直樹. "有機分子触媒を基盤とした高分子化学" 第63回高分子討論会 長崎大学 2014年9月24日-26日

他 55 件

〔図書〕(計3件)

① 原口 直樹、伊津野 真一. "有機分子触媒の高分子固定化" *有機分子触媒の化学*

2016, カレントレビュー, 化学同人, 208-209.

② 原口 直樹. "高分子固定化有機分子触媒の開発" *化学工業* 2015, 66, 589-596.

③ 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" *ファインケミカル* 2014, 43, 49-57.

〔その他〕

ホームページ等

<http://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)連携研究者

伊津野 真一 (Itsuno, Shinichi)

豊橋技術科学大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：50158755