

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：63903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26810099

研究課題名(和文) ポリマー担持ユビキタスメタル触媒による高環境調和型水中フロー酸素酸化工程の開発

研究課題名(英文) Development of Polymer-Supported Ubiquitous Metal Catalysts for Aqueous Flow-Aerobic Oxidation

研究代表者

大迫 隆男 (OSAKO, Takao)

分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究領域・助教

研究者番号：90500984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、高い環境調和性を兼ね備えた、酸化剤として酸素を用いる水中フロー酸化反応を実現できる不均一系ポリマー担持ユビキタスメタル触媒の開発について検討を行った。その結果、ポリスチレンおよびポリスチレン-ポリエチレングリコール担持アルキルアミン系およびピリジルアミン系配位子の銅錯体の新規開発に成功した。開発したポリマー担持銅触媒を用いて、バッチ系およびフロー系での一連の酸化反応(末端アルキンの酸化的カップリング反応、アルコールの酸素酸化反応)やアジドアルキン環化付加反応について検討を行った。

研究成果の概要(英文)：Development of heterogeneous polymer-supported ubiquitous metal catalysts was investigated to realize the aqueous flow aerobic oxidation reactions using oxygen under highly green-sustainable conditions. As the results, new polystyrene and polystyrene poly(ethylene glycol)-supported alkylamine and pyridylamine copper catalysts were successfully developed and applied to a series of oxidation reactions with oxygen such as the oxidative homocoupling of terminal alkynes and aerobic oxidation and azide-alkyne cycloaddition under batch and flow conditions.

研究分野：触媒化学

キーワード：ポリマー担持触媒 フロー反応 酸素酸化反応 ユビキタス金属

## 1. 研究開始当初の背景

近年、フロー反応システムを用いた有機分子変換工程が、コンビナトリアルケミストリーのみならず、有機合成化学の分野において、従来のフラスコを用いた反応工程を凌ぐ、次世代の効率的な物質合成工程として注目を集めている。フロー反応システムの主な特徴として、1. 短寿命活性種の反応制御が容易、2. 拡散効率および熱効率が優れていること、3. 反応条件を精密に設定できることによる高い反応再現性、4. 溶液混合部や触媒等が既に流路に装備されているため、その取り扱いが安全かつ容易、5. 反応基質の溶液量を増やすことによる簡便なスケールアップ合成が可能、などの点が挙げられる。これらの優位性から、より短時間で簡便に高効率・高収率で標的とする化合物を得ることが可能になるため、種々の有機分子変換工程が従来のフラスコを用いるバッチ反応系から、フロー流路内で反応を実施するフロー反応系へと移行しつつある（最近の総説：吉田ら *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331, Kirschningら *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583）。

一方、社会的に要請が高まる環境・資源問題の観点から、「地球資源の有効活用」や「環境調和」の要件を満たした次世代型有機分子変換工程、すなわち地球資源として貴重で高価なレアメタル種の使用軽減を可能とし、且つ反応により得られる副産物を最小限にできる環境調和性の高い遷移金属触媒による分子変換工程の開発が必要不可欠とされている。特に一般的によく用いられている過マンガン酸やクロム酸、活性DMSO、およびDess-Martin試薬などの化学量論の酸化剤を使用するアルコールなどの酸化反応は、多くの副生成物を産出することが課題であることから、より環境調和性の高い実用的な遷移金属触媒酸化工程の開発が活発に展開されてきている（総説：小林ら、*Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 196）。

魚住らは、これまでに回収・再利用が簡便な両親媒性ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合レジン(PS-PEG)担持プラチナナノ触媒(ARP-Pt)を開発し、水中における酸素を酸化剤として用いた触媒的アルコール酸化反応工程を開発し、環境調和性の高い酸化工程を達成している(魚住ら、*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 704; *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1092)。もし、この酸化工程がフローシステムで達成できるのであれば、高い環境調和性の実現に加え、簡便性や反応効率および収率が大幅に向上することが期待できることから、従来のフラスコを用いた工程を凌駕する酸化反応の達成に繋がるものと期待される。これまでに報告されているガスを取り扱うフロー反応（ガス/溶液/固相担持触媒3相系フロー反応）の多くは水素ガスを用いた触媒的水素化反応が主であり、酸素ガスを用いたフロー酸化

反応に関しては、適応できる担持遷移金属触媒自体限られており、特に環境調和性の高い水中での実施例はこれまでにほとんどないのが現状であった。

このような背景・現状を踏まえ、申請者らは、環境調和性の高い実用的なフロー酸化反応工程の開発を目指し、その研究を展開しつつある。上述のPS-PEG担持プラチナナノ触媒(ARP-Pt)をカラムカートリッジ( $\phi$  4 mm x 70 mm: 2本)に充填した後、X-Cubeフローリアクタ(ThalesNano社)に装着させ、1-フェニルエタノールの水溶液をフローリアクタに送液し、100 °C, 50 barで酸素酸化反応を実施したところ、フラスコ反応では24時間必要とした反応が、滞留時間わずか55秒で反応が完結し、目的とするアセトフェノンが95%単離収率で得られることを見出した。さらに、本フローシステムを用いた数十グラムスケールによる水中アルコール酸素酸化反応についても達成している(大迫、魚住ら、*RSC Adv.* **2015**, *5*, 2647)。このような結果は、従来の酸化工程に比べ、より安全、簡便、高速・高効率であるのみならず、高い環境調和性を兼ね備えた酸化反応工程の実現に大きく寄与するものである。しかしながら、本フロー反応工程は、レアメタル種であるプラチナを使用しているため、社会的要請が高まる環境・資源問題を踏まえた「地球資源の有効活用」や「環境調和」の要件を十分に満たすためには、触媒金属としてレアメタル種ではなく、より地球資源が豊富な鉄や銅などのユビキタスメタル種への変換が、究極的な次世代型環境調和酸化反応工程の達成のための重要な課題と言える。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、次世代型環境調和酸化反応工程の達成を目指し、1)水中フロー酸素酸化反応工程に適応可能な新規ポリマー担持ユビキタスメタル触媒の創製およびそれらのカートリッジ化、2)得られた触媒カートリッジをフローリアクタ(X-Cubeフローリアクタ)に装着し、種々の水中フロー酸素酸化反応工程を実施することでこれまでに先例のない究極的な環境調和性を兼ね備えた新規ユビキタスメタル触媒によるフロー酸化反応工程の開発を行う。

## 3. 研究の方法

本研究課題では、一連のポリマー(ポリスチレンや両親媒性ポリスチレン-ポリエチレングリコールレジン)担持アルキルおよびピリジン系アミン配位子を合成し、ユビキタスメタル塩(銅や鉄など)と作用させることにより、フロー酸素酸化反応を実施可能なポリマー担持ユビキタスメタル触媒の開発を行った。得られた触媒をカートリッジ化し、装着したフローリアクタ(X-Cubeフローリアクタ, ThalesNano社)を

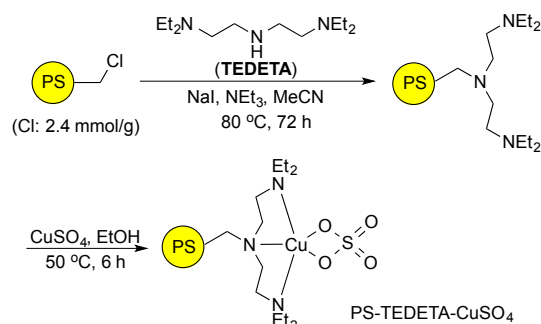
用いて、種々のフロー酸素酸化反応を実施し、反応条件の最適化および適応できる基質の拡張について検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) ポリスチレン(PS)担持 $N,N,N',N'$ -テトラエチルジエチレントリアミン銅(II)錯体による末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応の開発

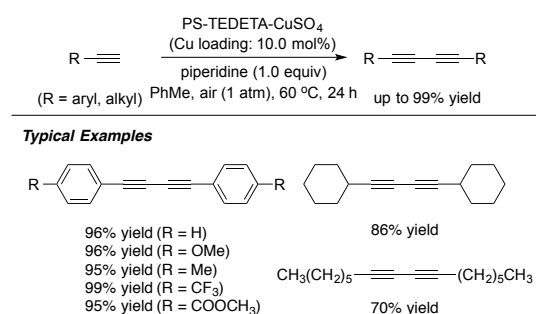
クロロメチルポリスチレンと  $N,N,N',N'$ -テトラエチルジエチレントリアミンをトリエチルアミン存在下、アセトニトリル中  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、3日間加熱することにより、ポリスチレン(PS)担持  $N,N,N',N'$ -テトラエチルジエチレントリアミン配位子を得た。得られたポリスチレン担持配位子と硫酸銅(II)をエタノール中において作用することにより目的のポリスチレン(PS)担持  $N,N,N',N'$ -テトラエチルジエチレントリアミン銅(II)錯体を得た (Scheme 1)。

**Scheme 1.**



得られたポリスチレン(PS)担持  $N,N,N',N'$ -テトラエチルジエチレントリアミン銅(II)錯体を触媒として、フェニルアセチレンの酸化的ホモカップリング反応に適用したところ、空気下、トルエン中、 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、24時間で反応が効率良く進行し、目的とする1,4-ジフェニルブタ-1,3-ジインが96%収率で得られた。本触媒を用いて、種々の末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応を検討したところ、いずれの場合も、目的とする1,3-ジインが最高99%収率で得られた (Scheme 2)。

**Scheme 2.**



反応終了後、本ポリスチレン(PS)担持  $N,N,N',N'$ -テトラエチルジエチレントリアミン銅(II)錯体は、濾過により反応溶液か

ら容易に回収することができ、触媒活性を失うことなく連続8回の再利用が可能であった (Synlett, 2016, 27, 1232-1236)。

本反応の水中反応を目指し、ポリマー担体として両親媒性ポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)を用いて同様に検討したところ、バッチ系条件下、酸化的ホモカップリング反応が効率良く進行した。しかしながら、触媒の回収再利用性が著しく低下することがわかった。

また、得られたポリスチレン担持銅触媒をカートリッジ化、フローリアクタ

(X-Cube フローリアクタ)に装着し、末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応をフロー条件下で実施した。しかしながら、様々な条件におけるフロー反応を行ったが、いずれの場合においても反応の進行は確認できなかった。この結果は、フロー条件下において、ポリマー担持触媒から銅種が漏洩し、触媒が失活したため、反応が進行しないことが考えられる。したがって、フロー条件下において、銅種を高分子配位子に強く固定化できる高分子配位子の設計が必要不可欠であることが判明した。

##### (2) ポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミン dendrimer 銅(II)錯体の開発およびヒュスゲン1,3-双極子環化付加反応やアルコールの酸素酸化反応への応用

上述の研究成果(1)を踏まえ、フロー条件下において、銅種を高分子配位子に強く固定化できるように、多座配位子であるポリアミン dendrimer の高分子ポリマーを合成し、より安定な銅触媒の調製を検討した。

ポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミン dendrimer 配位子 PS-PEG-TD2 は、ポリスチレン-ポリエチレングリコールアミノレジジンより Scheme 3 に示す4段階を経て合成した。

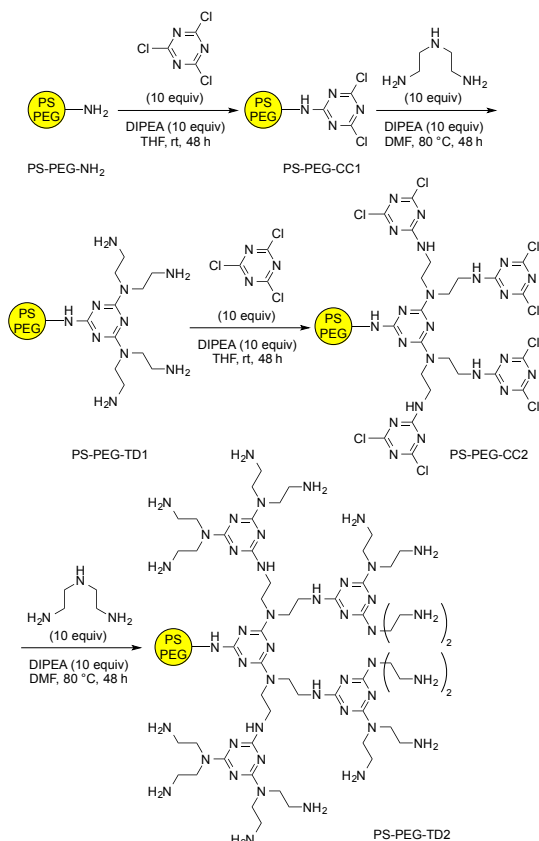
次にポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミン dendrimer 配位子 PS-PEG-TD2 をメタノール中、硫酸銅(II)5水和物と室温、6時間作用させることにより目的とする、ポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミン dendrimer 硫酸銅錯体を得た (Scheme 4)。

まず初めに、得られたポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミン dendrimer 硫酸銅錯体を水中、バッチ系における有機アジドと末端アルキンとのヒュスゲン1,3-双極子環化付加反応に適用したところ、アスコルビン酸ナトリウム存在下、反応が効率良く進行し目的とする1,2,3-トリアゾールが最高99%の収率で得られた (Scheme 5)。また、アルキルブロミド、アジ化ナトリウム、末端アルキンからの水

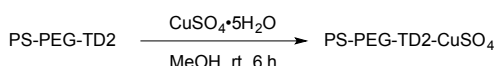
中反応にも本触媒が適応できることが判明した。

水中におけるヒュスゲン 1,3-双極子環化付加反応終了後、本ポリスチレンーポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミンデンドリマー硫酸銅錯体は、濾過により反応溶液から容易に回収することができ、触媒活性を失うことなく連続 8 回の再利用が可能であった。

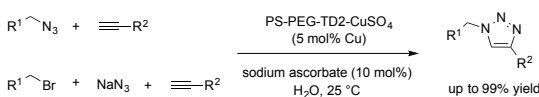
### Scheme 3.



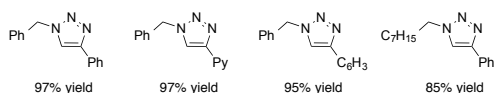
### Scheme 4.



### Scheme 5.



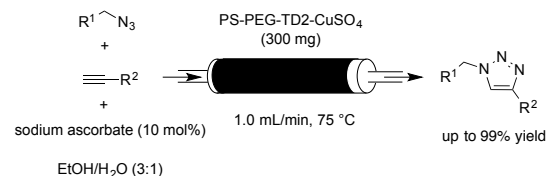
#### Typical Examples



本触媒のバジジでの結果を踏まえ、得られた触媒をカートリッジ化し、フローリアクタ (X-Cube フローリアクタ) に装着し、ヒュスゲン 1,3-双極子環化付加反応をフロー条件下で実施した。その結果、水溶液中でのヒュスゲン 1,3-双極子環化付加反応が速やかに進行し、目的とする 1,2,3-トリアゾールが最高 99% の収率で得られた

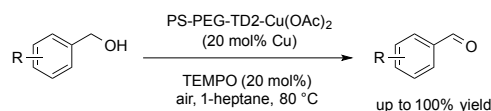
(Scheme 6)。この結果は、水溶液中においても、触媒からの金属種漏洩が抑制されているため、フロー反応が効率良く進行していることが考えられる (*Manuscript in preparation*)。

### Scheme 6.

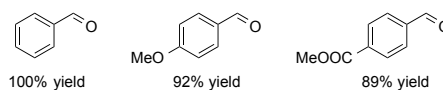


次に、効率的な酸素酸化反応の実現を目指し、ポリスチレンーポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミンデンドリマー銅(II)錯体をバジジ系におけるアルコールの酸素酸化反応に適用した。その結果、一連のベンジルアルコールは、触媒量の TEMPO 存在下、空気中において酸化され、目的するベンズアルデヒドが良好な収率で得られた (Scheme 7)。

### Scheme 7.



#### Typical Examples



反応終了後、本担持銅(II)錯体は、濾過により反応溶液から容易に回収することができ、触媒活性を失うことなく連続 8 回の再利用が可能であった (*Manuscript in preparation*)。

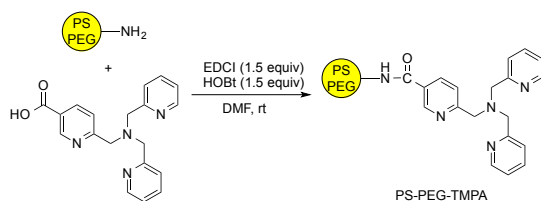
以上、本ポリスチレンーポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミンデンドリマー銅(II)錯体は、研究成果(1)において、課題であった金属種漏洩による触媒失活を解決し、ヒュスゲン 1,3-双極子環化付加反応の水中フロー反応に成功している。また、アルコールの酸素酸化反応に関しても有効な活性を示している。現在、水中フロー酸素反応を目指し、本アルコール酸素酸化反応のフローシステムへの展開を行っており、今後の結果が期待される。

### (3) ポリスチレンーポリエチレングリコール(PS-PEG)担持トリスピリジルメチルアミン銅(I)錯体の開発およびベンジルハライドの酸素酸化反応

ポリスチレンーポリエチレングリコール(PS-PEG)担持トリスピリジルメチルアミン配位子をポリスチレンーポリエチレングリ

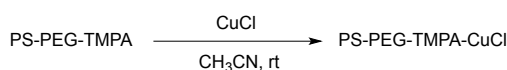
コールのアミノレジンとトリスピリジルメチルアミンのカルボン酸誘導体との反応により得た(Scheme 8)。

**Scheme 8.**



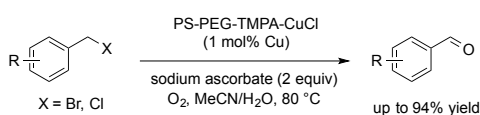
得られたポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持トリスピリジルメチルアミン配位子をアセトニトリル中、塩化銅(I)と作用させることにより、ポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持トリスピリジルメチルアミン塩化銅(I)錯体を得た(Scheme 9)。

**Scheme 9.**

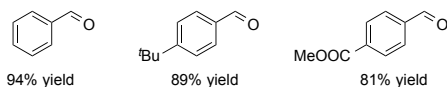


本ポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持トリスピリジルメチルアミン塩化銅(I)錯体をバジ系におけるベンジルハライドの酸素酸化反応に適用したところ、アスコルビン酸ナトリウム存在下、反応が効率良く進行し、ベンズアルデヒドが良好な収率で得られた(Scheme 10)。

**Scheme 10.**



**Typical Examples**



今後は、本反応の更なる基質適応性について検討したのち、フロー反応への展開を行う予定である。

#### (4) 不斉銅触媒によるエナンチオ位置選択的アジド-アルキン環化付加反応の開発

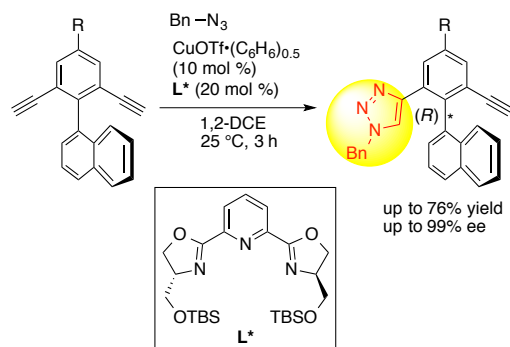
研究成果(2)のヒュスゲン 1,3-双極子環化付加反応に関連し、不斉ヒュスゲン 1,3-双極子環化付加反応を実現する新規不斉銅触媒反応の開発も行っている。

CuOTfおよびセリンから誘導されるピリジンビスオキサゾリン不斉配位子(L\*)存在下、プロキラルビリアルを有するジアルキンとベンジルアジドを 1,2-ジクロロエタ

ン中、室温、3 時間反応させることにより、軸不斉を有する光学活性ビリアル誘導体が最高 76%収率, 99% ee で得られることを見出した (Scheme 11) (*Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5866-5869)。また、本不斉反応において、不斉増幅が観測されたことから、反応中間体として二核キラル銅錯体が関与していることが示唆された(*Synlett*, **2015**, *26*, 1475-1479)。

今後は、ピリジンビスオキサゾリン不斉配位子のポリマーへの固定化、触媒調製を行い、その担持触媒を用いたバジ系での触媒反応やフロー反応を実施していきたいと考えている。

**Scheme 11.**



#### 今後の展望

本研究課題を実施した 2 年間で、分子状酸素を酸化剤とする有機分子変換反応を促進する 3 つの新規ポリマー担持銅触媒の開発に成功した。特に、研究成果(2)で示したポリスチレン-ポリエチレングリコール(PS-PEG)担持ポリアミン dendrimer 銅錯体は、触媒からの金属種漏洩による触媒失活なしに水中フロー反応を執り行うことができるため、本系におけるフロー酸素酸化反応の実現が多いに期待できるステージに到達し、当初の目的を満たす成果が得られたものと考えられる。今後は、本課題研究 2 年間で得られた知見および方法論を駆使して、これらまでに開発した触媒系の更なる酸化反応への適用や高機能化に注力し、研究を加速することで、数多くの環境調和性を兼ね備えた新規ユビキタスマタル触媒によるフロー酸化反応工程の創出を目指していきたいと考えている。

#### 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 5 件)

1) Shuo Yan, Shiguang Pan, Takao Osako, Yasuhiro Uozumi

Recyclable Polystyrene-Supported Copper Catalysts for the Aerobic Oxidative Homocoupling of Terminal Alkynes  
*Synlett*, **2016**, *27*, 1232-1236, 査読有



2) Takao Osako and Yasuhiro Uozumi  
Mechanistic Insights into Copper-Catalyzed  
Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC):  
Observation of Asymmetric Amplification  
*Synlett*, **2015**, 26, 1475-1479, 査読有

3) Takao Osako, Kaoru Torii, Aya Tazawa, and  
Yasuhiro Uozumi

Continuous-flow hydrogenation of olefins and  
nitrobenzenes catalyzed by platinum  
nanoparticles dispersed in an amphiphilic  
polymer

*RSC Adv.*, **2015**, 5, 45760-45766, 査読有

4) Takao Osako, Kaoru Torii, and Yasuhiro  
Uozumi

Aerobic flow oxidation of alcohols in water  
catalyzed by platinum nanoparticles dispersed in  
an amphiphilic polymer

*RSC Adv.*, **2015**, 5, 2647-2654, 査読有

5) Takao Osako and Yasuhiro Uozumi

Enantioselective Copper-Catalyzed  
Azide-Alkyne Cycloaddition for Construction of  
Chiral Biaryl Derivatives

*Org. Lett.*, **2014**, 16, 5866-5869, 査読有

[学会発表] (計 11 件)

1) 大迫隆男

グリーン・サステイナブル遷移金属触媒反応  
系の開発

第 30 回若い世代の特別講演会, 日本化学会  
第 96 春季年会, 同志社大学 (京都府京田辺  
市), 2016 年 3 月 24 日

2) Takao Osako, Kaoru Torii, Aya Tazawa,  
Yasuhiro Uozumi

A Dual Role Flow Reaction System Containing  
An Amphiphilic Polymer-Dispersion of Platinum  
Nanoparticles for Oxidation and Reduction  
PACIFICHEM2015, Honolulu (America), 2015.  
12.16.

3) Takao Osako, Kaoru Torii, Aya Tazawa,  
Yasuhiro Uozumi

Flow Oxidation and Hydrogenation Catalyzed by  
Amphiphilic Polymer-Dispersion of Platinum  
Nanoparticles

13th International Kyoto Conference on New  
Aspects of Organic Chemistry,  
リーガロイヤルホテル京都 (京都府京都市),  
2015, 11.11.

4) Shuo Yan, Shiguang Pan, Takao Osako,  
Yasuhiro Uozumi

Oxidative Homocoupling of Terminal Alkynes  
with a Polymer-Supported Copper Catalyst

13th International Kyoto Conference on New  
Aspects of Organic Chemistry,  
リーガロイヤルホテル京都 (京都府京都市),  
2015, 11.11.

5) Makoto Nagaosa, Takao Osako, Yasuhiro  
Uozumi

Cu-Catalyzed Asymmetric Carbenoid Insertion  
into Alkyne C-H bonds

13th International Kyoto Conference on New

Aspects of Organic Chemistry,  
リーガロイヤルホテル京都 (京都府京都市),  
2015, 11.10.

6) 大迫隆男・魚住泰広

不斉銅触媒によるエナンチオ位置選択的ア  
ジド-アルキン環化付加反応

第 62 回有機金属化学討論会, 関西大学 (大阪  
府吹田市), 2015 年 9 月 7 日

7) 大迫隆男・魚住泰広

不斉銅触媒を用いたエナンチオ位置選択的  
アジド-アルキン環化付加反応

日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 (千葉県  
船橋市), 2015 年 3 月 27 日

8) 巖 碩・潘 世光・大迫隆男・魚住泰広

ポリマー担持銅触媒による末端アルキンの  
酸化的カップリング反応

日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 (千葉県  
船橋市), 2015 年 3 月 27 日

9) 永長 誠・大迫隆男・魚住泰広

銅-ホスホルアミダイト触媒を用いたカル  
ベノイドのアルキンC-H結合への不斉挿入反  
応

日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 (千葉県  
船橋市), 2015 年 3 月 26 日

10) 永長 誠・大迫隆男・魚住泰広

銅触媒によるカルベノイドのCsp-H結合への  
不斉挿入反応

第 61 回有機金属化学討論会, 九州大学 (福岡  
県福岡市), 2014 年 9 月 25 日

11) Takao Osako and Yasuhiro Uozumi

Enantioselective Copper-Catalyzed  
Azide-Alkyne Cycloaddition

XXVI International Conference on  
Organometallic Chemistry,

ロイトン札幌 (北海道札幌市), 2014. 7.14.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

[http://groups.ims.ac.jp/organization/uozumi\\_g/](http://groups.ims.ac.jp/organization/uozumi_g/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大迫 隆男 (OSAKO, Takao)

分子科学研究所・生命・錯体分子科学研究  
領域・助教

研究者番号: 90500984