

〈一般研究課題〉 連続フロー不斉合成に有効な高分子固定化  
キラル有機分子触媒の開発  
助成研究者 豊橋技術科学大学 原口 直樹



連続フロー不斉合成に有効な高分子固定化  
キラル有機分子触媒の開発  
原口 直樹  
(豊橋技術科学大学)

Development of polymer-immobilized chiral organocatalysts  
for asymmetric reaction in continuous flow system

Naoki Haraguchi  
(Toyohashi University of Technology)

**Abstract :**

In this study, we have synthesized an ionically core-corona polymer microsphere-immobilized chiral organocatalyst with high reactivity, stability, and durability in continuous flow asymmetric reactions.

Precipitation polymerization of 4-vinylbenzyl chloride, styrene, and divinylbenzene was successfully carried out to obtain core polymer microspheres functionalized with benzyl chloride moiety (C). The scanning electron microscopy images revealed that monodisperse core polymer microspheres were obtained. The surface-initiated atom transfer radical polymerization (SI-ATRP) of styrene and phenyl styrenesulfonate using C smoothly proceeded to afford the core-corona type polymer microspheres (CC). We also succeeded in synthesizing CCs with different monomer compositions, graft densities, and molecular weights in the corona part. The ionically core-corona polymer microsphere-immobilized organocatalyst (ICCC) was synthesized by a neutralization reaction or an ion exchange reaction between ICCC and the organocatalysts such as MacMillan catalyst.

A continuous flow asymmetric Diels-Alder reaction between cinnamaldehyde and cyclopentadiene was carried out using ICCC. We found that ICCC exhibited higher catalytic performance than the uniform polymer microsphere. In addition, ICCC with high catalytic performance in batch-type

reactions also showed high catalytic performance in continuous flow reactions. ICCC possessed high durability and reusability. Further application of ICCC to highly practical flow-type continuous reaction systems is expected.

## 1. はじめに

次世代の合成化学プロセスでは、高反応性、高立体選択性に加え、高アトムエコノミー、有機溶媒の使用量低減や副生成物低減などの環境に配慮した持続可能な合成プロセス、いわゆるグリーンサステナブルケミストリーが要求されている。これらの要求を満たす反応系を実現するためには、金属を含まない触媒である有機分子触媒や従来のバッチ法よりも省エネルギー・低環境負荷などの持続可能な製造プロセスの実現につながる連続フロー反応を組み合わせた新たな反応系の開発が必要である。

有機分子触媒<sup>1-3</sup>は金属を含まないため、水や酸素などに比較的安定であり、温和な反応条件、簡便な実験操作で反応を行うことができる環境調和型触媒といえる。有機分子触媒による反応系は生成物への金属混入がないため、特に医薬品、精密電子部品、幼児用玩具などの製造において、大きな利点を有する。一方、有機分子触媒は、遷移金属触媒と比較すると多くの触媒量を必要とする場合が多く、合成プロセスの低コスト化、触媒の除去プロセスや生成物の精製プロセスの簡略化、触媒の回収・再使用などが必要とされている。

これらの問題の解決に向けたアプローチの一つとして、有機分子触媒を高分子または無機物質に固定化した固定化型有機分子触媒<sup>4,5</sup>の利用が従来行われてきた。実際に、シンコナルカロイド四級塩やキラルイミダゾリジノン塩をはじめとした様々なキラル有機分子触媒の高分子固定化が報告されており、いくつかの高分子固定化有機分子触媒はバッチ式不斉反応において、高い触媒性能や回収・再使用性を有している。

連続フロー反応においても固定化型有機分子触媒が使用されているが、バッチ反応用に開発された固定化触媒をフロー合成に転用されている場合が多く、連続フロー反応において、その触媒性能は十分に発揮しているとはいえない。

そこで著者らは、固定化用高分子としてマイクロメートルサイズの高分子微粒子<sup>6</sup>に着目した。高分子微粒子は、高い分散性、分散液からの回収の容易さ、分散液中での高い流動性などの特性を有しており、医薬品、カラムクロマトグラフィー、塗料などの分野に加え、分散度の小さい微粒子は液晶のスペーサーなどの工業的用途に幅広く用いられている。特に、コア-コロナ型高分子微粒子は、高い分散性を担保するコア部と高い柔軟性からなるコロナ部を有しており、コロナ部に触媒部位を導入したコア-コロナ型高分子微粒子固定化触媒は、連続フロー反応に最適な構造の一つであると考えられる。

以上を踏まえ、本研究では、連続フロー反応の固定化触媒として、イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒(ICCC)を合成し、その精密分子設計により、連続フロー反応に必要な高反応性と連続使用に耐えうる高い安定性と耐久性を兼ね備えたICCCを開発することを目指した。

## 2. 実験方法

### 2.1 イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒(ICCC)の合成

一連の合成スキームを図1に示す。まず、表面開始原子移動ラジカル重合(SI-ATRP)開始剤用モノマー、コモノマーと架橋モノマーの沈殿重合を行い、SI-ATRP開始剤部位を有するコア微粒子(C)を得た。次に、Cを多官能性開始剤としたコモノマーと含スルホン酸モノマーのSI-ATRPを行い、スルホン酸を有するコア-コロナ型高分子微粒子(CC)を合成した。さらに、CCとキラル有機分子触媒の中和反応またはイオン交換反応により、イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒(ICCC)を合成した。

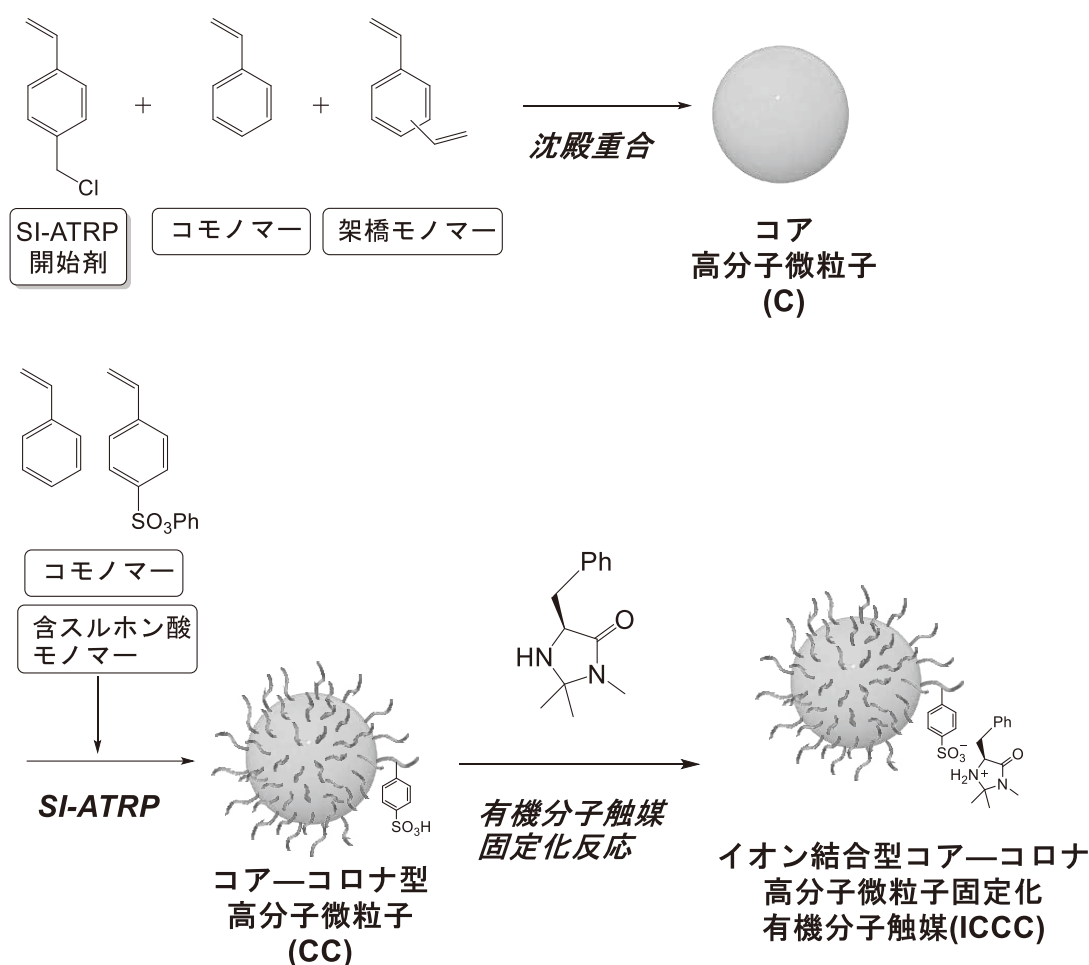


図1. ICCCの合成

### 2.2 ICCCを用いた連続フロー式Diels-Alder反応

ICCCを充填したフロー合成用耐圧カラムに、1.14 Mのシナムアルデヒドのメタノール-水混合溶液に3当量のシクロペンタジエンを加えた溶液をシリンジポンプにて、25 °C、0.100 mL/hで18時間通液した。所定時間後、反応溶液にトリフルオロ酢酸を加えた後、この溶液に飽和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸マグネシウムを除去し、溶媒を減圧留去することで、生成物を得た。収率は<sup>1</sup>H NMR、*exo/endo*およびエナンチオ過剰率(*ee*)はASTEC 製

Chiraldex™ B-PH を用いたGCより、それぞれ求めた。

### 3. 実験結果

#### 3.1 イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒(ICCC)の合成

SI-ATRP開始剤用モノマーである4-ビニルベンジルクロリド、コモノマーにスチレン、架橋モノマーにジビニルベンゼンを用いた沈殿重合<sup>7-9</sup>を行った。AIBNを開始剤として、アセトニトリル中、80 °Cで24時間行った結果、沈殿重合は円滑に進行し、白色粉末が得られた。この走査型電子顕微鏡像より、真球状かつ0.5-5 μm程度の粒子径を有する単分散コア高分子微粒子(C)が得られたことが分かった(図2(a))。FT-IRからは、ベンジルハライド部位の構造に起因する吸収ピークが観察された(図3(a))。塩素滴定により求めたC中のベンジルクロリド含有率は仕込み比と良く一致した。また、ベンジルクロリド含有率を5、10、20 mol%に調整したところ、ベンジルクロリド含有率はCにおける粒径や分散度にほとんど影響を与えないことが明らかとなった(図2(a)、(c)、(e))。

これらに加え、コモノマーの種類や粒径の異なるCを合成した。コモノマーとして、スチレンに加え、メタクリル酸メチル、メタクリル酸2-ヒドロキシエチルや*N*-イソプロピルアクリルアミドを用いた場合でも真球状で単分散のコア高分子微粒子が得られることが分かった。重合溶媒は得られるCの粒子径に大きく影響を及ぼす。Cと親和性の高い重合溶媒をアセトニトリルに加えた場合、粒子径が増加する傾向が観察された。また、沈殿重合の重合時間および重合温度により、粒子径の微調整が可能である。

次に、Cに導入したベンジルハライド部位を開始剤としたスチレンとスチレンスルホン酸フェニルの表面開始原子移動ラジカル重合(SI-ATRP)をCuBr/bipy存在下、DMF中、110 °Cで24時間行った結果、反応時間の経過に伴い、スチレンおよびスチレンスルホン酸フェニルの減少と微粒子の質量増加が観察された。この重合において、コア部に形成されたコロナ鎖の分子量を決定するため、共開始剤としてベンジルハライドを加えており、ベンジルハライドを開始剤として得られたポリマーは再沈殿により、単離できる。この分子量測定をSECにより行ったところ、設計通りのモノマー組成および分子量を示したことから、設計通りのモノマー組成および分子量のコロナ鎖がCCに導入されていることが強く示唆される。得られた微粒子の走査型電子顕微鏡像より、いずれのベンジルクロリド含有率のCCを用いた場合でも、真球状かつ単分散の微粒子が得られ、その粒径はCCより増加していた(図2(b)、(d)、(f))。FT-IRからは、含スルホン酸モノマー由来のフェニルスルホネート部位の構造に起因する吸収ピークが観察された(図3(b))。Cのベンジルクロリド含有率の増加に伴い、FT-IRにおけるCCのフェニルスルホネート部位の吸収ピークの増加が観察されていることから、グラフト密度の異なるCCが得られた。



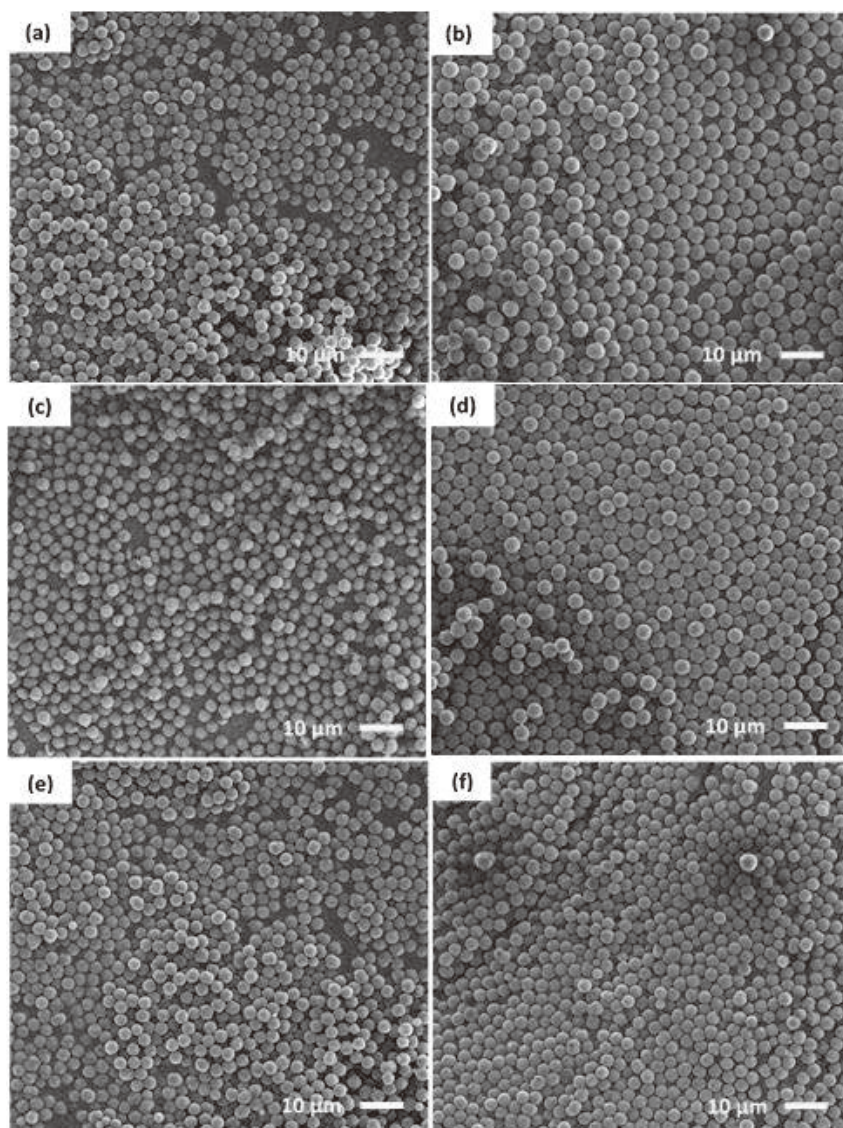


図2. 高分子微粒子の走査型電子顕微鏡像. (a), (c), (e) : SI-ATRP開始剤を含むコア高分子微粒子、(b), (d), (f): イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化有機分子触媒

コロナ鎖の分子量は、Cに導入したベンジルハライド部位とモノマーおよび含スルホン酸モノマーのモル比によって調整でき、分子量2,000から30,000までの設計が可能であった。また、コロナ鎖のモノマーとして、スチレンに加え、メタクリル酸メチル、メタクリル酸2-ヒドロキシエチルや*N*-イソプロピルアクリルアミドの利用が可能であった。一方、CからCCへの質量増加とコロナ鎖の分子量より求めた開始効率とは定量的ではなく、コア中心部付近に導入されたベンジルハライドの一部は重合に関与していない可能性が高いことが推察される。以上より、Cを多官能性開始剤としたSI-ATRPにより、グラフト密度、コロナ部のモノマー組成および分子量の異なるCCを合成することに成功した。

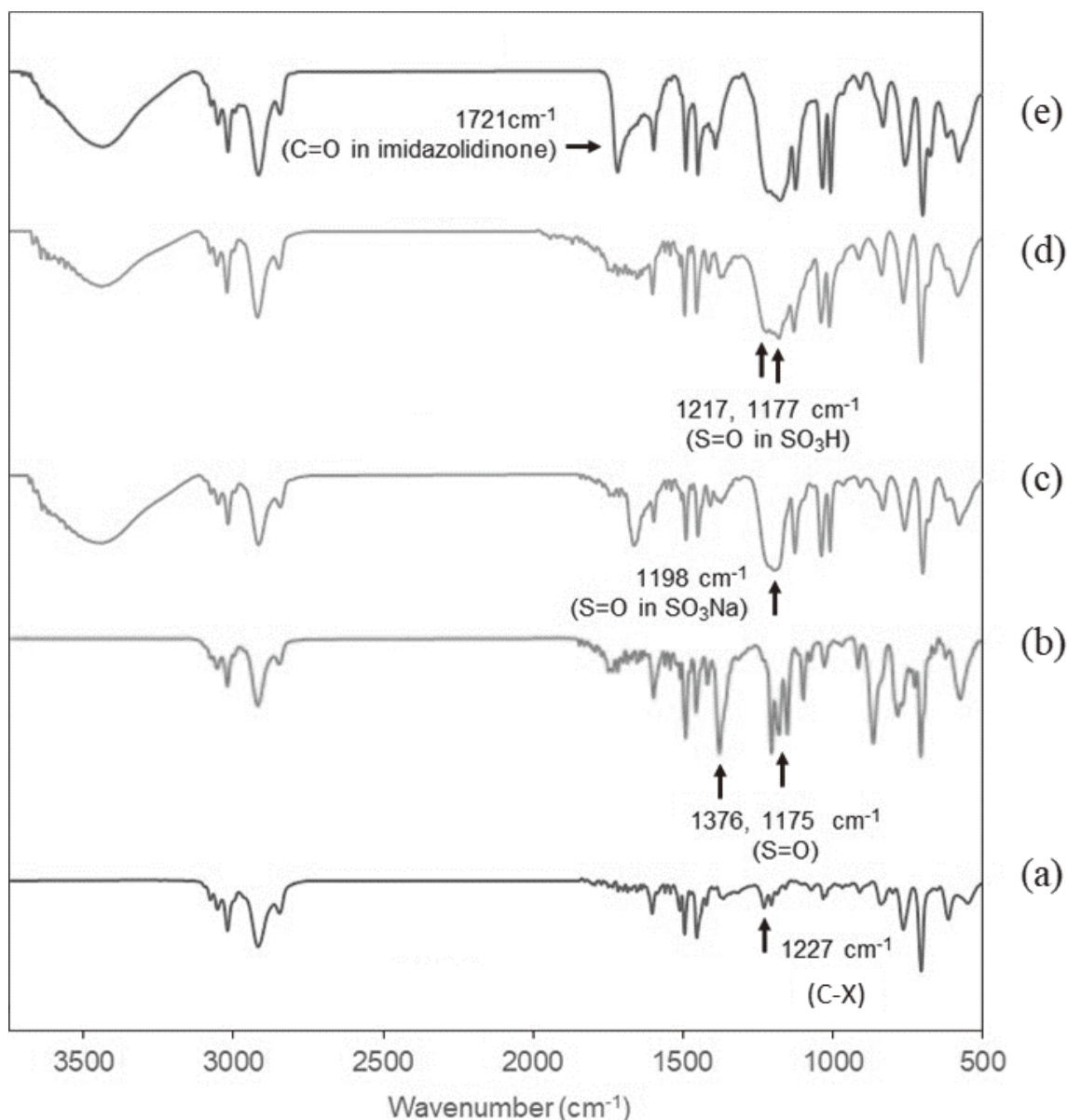


図3. 各高分子微粒子のFT-IRスペクトル. (a): SI-ATRP開始剤を含むコア高分子微粒子、(b): スルホン酸フェニル部位を有するコア-コロナ高分子微粒子、(c): スルホン酸ナトリウム部位を有するコア-コロナ高分子微粒子、(d): スルホン酸部位を有するコア-コロナ高分子微粒子、(e): イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化MacMillan触媒

得られたCCのスルホン酸部位と有機分子触媒の中和反応またはイオン交換反応によるイオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化有機分子触媒(ICCC)の合成を行った。イオン結合によるキラル有機分子触媒の高分子固定化法は著者らが開発した方法であり、固定化反応における触媒構造の修飾が不要、市販の触媒を直接利用可能、多くの反応段数を必要とする触媒や構造修飾の困難なデザイン型有機分子触媒の固定化に最適などの利点を有している。<sup>10</sup>また、有機分子触媒はメタルフリー触媒であるため、生成物への有害な金属の混入の心配がない。

有機分子触媒にはキラルイミダゾリジノン触媒であるMacMillan触媒を選択し、スルホン酸部位に対するMacMillan触媒の当量比や反応溶媒の違いが導入率に与える影響を調査した。スルホン酸部位に対するMacMillan触媒の当量比について、1.0当量の場合の導入率は中程度に留まり、1.5当量以上で高い導入率を示した。反応溶媒の影響は触媒の当量比よりも大きく、特に塩化メチレンなどの反応溶媒において、高い触媒導入率を示した。ICCCのFT-IRからは、有機分子触媒部位の構

造に起因する吸収ピークが観察された(図3(e))。

以上の結果より、本合成法により、コア部、コロナ部および有機分子触媒部位が精密に設計されたイオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化有機分子触媒(ICCC)が得られることが明らかとなった。ICCCはコア部で固定化担体に必要な分散流動性や安定性を確保し、コロナ部で反応性や立体選択性の向上が期待できる。

### 3.2 ICCCを用いた連続フロー式Diels-Alder反応

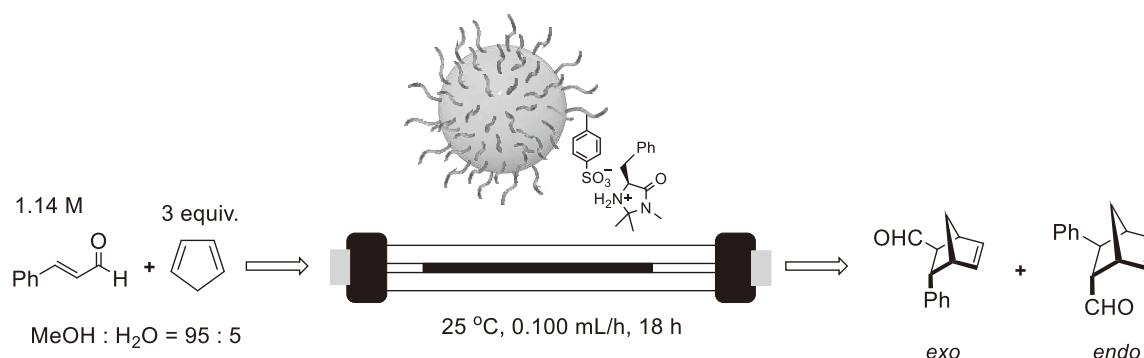


図4. ICCCを用いた連続フロー式Diels-Alder反応

イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化MacMillan触媒(ICCC)を用い、シンナムアルデヒドとシクロペンタジエンの不斉Diels-Alder反応<sup>2</sup>を行った(図4)。本反応系において、ICCCは基質や溶媒にほとんど膨潤せず、高い分散性と流動性を有していた。また、類似の構造を有するゲル状高分子触媒や通常の高分子微粒子触媒よりも圧力損失が低かった。

まず、コア部のモノマー組成比、コモノマー構造の違い、粒子径が不斉反応における反応性やエナンチオ選択性に与える影響を検討した。コア部のモノマー組成比やコモノマー構造の違いは、生成物の収率およびエナンチオ過剰率には大きな影響を与えなかったが、粒子径の影響はやや大きく、粒子径の小さいICCCが高い触媒性能を示した。次に、グラフト密度の高いICCCを用いた場合の収率は低いことから、コロナ鎖に導入されたキラル触媒が効果的に機能するには適度なグラフト密度の範囲があることが分かった。コロナ鎖における触媒部位の組成比は30 mol%で最も高い触媒性能を示した。コロナ鎖の分子量の影響が最も大きく、分子量5,000以下では高い収率およびエナンチオ過剰率で目的のキラル化合物が得られるのに対し、それ以上では触媒性能の大幅な低下が観察された。以上の結果から、連続フロー合成に適したICCCの設計には、コア粒子径、グラフト密度およびコロナ鎖の分子量が重要であることを見出した。

イオン結合型高分子固定化MacMillan触媒の連続使用性を調べるために、バッチ法における10回の再使用に相当する連続フロー反応を行った結果、バッチ法における10回目相当の生成物においても、高反応性と高エナンチオ選択性を示した。さらに、連続フロー合成において、今回最適化したICCCは従来の高分子触媒よりも高い触媒性能を示すことが分かった。

## 4. まとめ

本研究では、連続フロー反応の固定化触媒として、イオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定



化キラル有機分子触媒(ICCC)を合成し、その精密分子設計により、連続フロー反応に必要な高反応性と連続使用に耐えうる高い安定性と耐久性を兼ね備えたICCCの開発を目的とした。

沈殿重合によるコア微粒子、SI-ATRPによるコア-コロナ微粒子および中和反応によるイオン結合型コア-コロナ高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒の合成に成功し、構造の明確な一連のICCCの合成に成功した。

連続フロー不斉Diels-Alder反応において、イオン結合型高分子微粒子固定化MacMillan触媒が高い触媒性能を示すことを見出した。また、イオン結合型高分子固定化MacMillan触媒はバッチ法における10回の再使用に相当する連続フロー反応において、高反応性と高エナンチオ選択性を示したことから、金属を含まない触媒である有機分子触媒や従来のバッチ法よりも省エネルギー・低環境負荷などの持続可能な製造プロセスの実現につながる連続フロー反応を組み合わせた新たな反応系が開発できたと考えている。今後、実用性の高いフロー式連続反応システムへの更なる適用が期待される。

## 参考文献

- 1) B. List *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000)
- 2) D. W. C. MacMillan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000)
- 3) 総説: a) P. I. Dalko, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5138 (2004) : b) A. Berkessel *et al.*, “Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis”, Wiley-VCH (2005) : c) 柴崎正勝, 有機分子触媒の新展開, シーエムシー出版 (2006): d) P. I. Dalko *et al.*, “Enantioselective Organocatalysis”, Wiley-VCH (2007) : e) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **63**, 9267 (2007) : f) 丸岡啓二, 進化を続ける有機触媒, 化学同人 (2009) g) 日本化学会編, 有機分子触媒の化学, 化学同人 (2016)
- 4) 総説 : a) N. Haraguchi *et al.*, “Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis”, p 17, Wiley (2011) : b) 原口 直樹, 高分子固定化有機分子触媒の開発, 化学工業, **66**, 589 (2015) : c) M. Benaglia *et al.*, *Chem. Rev.*, **103**, 3401 (2003) : d) F. Cozzi *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 1367 (2006) : e) T. Hansen *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3179 (2010) : f) S. Itsuno *et al.*, *Polym. Chem.*, **2**, 1942 (2011) : g) S. Luo *et al.*, *Catal. Sci. Technol.*, **1**, 507 (2011)
- 5) a) M. A. Pericas *et al.*, *Org. Lett.*, **14**, 3668 (2012) : b) Y. Mastai *et al.*, *React. Funct. Polym.*, **96**, 1 (2015)
- 6) H. Kawaguchi, *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 1171 (2000)
- 7) a) H. D. H. Stöver *et al.*, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **31**, 3257 (1993) : b) H. D. H. Stöver *et al.*, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **36**, 1543 (1998) : c) H. D. H. Stöver *et al.*, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **37**, 2899 (1999)
- 8) C. Wang *et al.*, *J. Mat. Chem. B*, **2**, 2575 (2014)
- 9) Z. Chen *et al.*, *Chem. Eng. J.*, **289**, 135 (2016)
- 10) a) S. Itsuno *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 8232 (2008) : b) N. Haraguchi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 1205 (2010)