

養成技術者の研究・研修成果等

1. 養成技術者氏名：橋本 茂 印 / 署名

2. 養成カリキュラム名：ポリスチレンを基盤とした新規固相不斉認識場の開発とその実用的応用に関する研究

3. 養成カリキュラムの達成状況

(1) ポリマー上における不安定光学活性化学種の調製とこの不斉合成ライブラリーとコンビナトリアルケミストリーへの展開

水中で不安定な有機セレン試薬をポリマーに固定することにより水中での安定性が増すことを見出し、開発したポリマー担持有機セレン試剤を用い水中でのオレフィンのオキシセレン化反応、脱セレン化反応に世界で初めて成功し、有機セレン試剤を用いた新たな環境調和型有機合成法を確立した。また、この成果は誌上発表、特許や学会発表のみならず新聞にも発表されるなど内外での反響が大きかった。従来、有機セレン試薬は多くの有機合成反応に使用されているが、毒性及び臭気のためこれまで実際の工業プロセスには使用されていないが、研究成果によりこれらの問題が解決され、工業プロセスでの使用も可能となった。また、開発した両親媒性ポリマー担持型セレン試剤を用い不飽和ラクトンなどの合成ライブラリーを構築することができ、当初の不斉合成への展開は出来なかったが、予想以上の結果を得ることができた。

(2) 不斉修飾ポリスチレンを支持体とした光学異性体分離用カラムの開発

カリキュラムどおりスチレンモノマーから乳化重合により均一な粒径のシードを合成し、これを用いジビニルベンゼンとアセトキシスチレンを添加した2段階重合(シード重合)により支持体となるポリスチレンビーズを合成し、加水分解後その側鎖に Boc-プロリンを導入しそれを充填した高速液体クロマトグラフ用カラムは、ラセミ体を光学分割することができ、計画通りにカリキュラムを達成した。

4. 成果 (A4版3枚程度)

(1) ポリマー上における不安定光学活性化学種の調製とこの不斉合成ライブラリーとコンビナトリアルケミストリーへの展開

有機セレン試薬は、反応条件により求核試剤としても求電子試剤としても作用しオレフィンへの付加反応などの多くの有機合成反応に用いられているが、セレン試剤の毒性及びその臭気のため実際の工業プロセスとしての成功例は少ない。有機セレン試薬のポリマー担持化により、濾別により有機セレン試薬の回収が可能となり、またポリマー担持ゆえ無臭となることから前述した問題を解決できるが、従来の均一系反応に比べ反応性は大きく低下する。そこで、本研究ではリンカーに親水性のポリエチレングリコール鎖を有する両親媒性ポリマーへのセレン試剤の導入について検討した。使用したポリマー担体には、有機溶媒以外にも水に対しても良好な膨潤性を示し末端にアミノ基を有したポリスチレン-ポリエチレングリコールグラフト共重合体ビーズ、有機セレン試剤に 4-(4'-セレンシアノフェニル)-ブタン酸を用いこれらを縮合させることにより、アミド結合を有する新規両親媒性ポリマー担持型セレンシアナートを収率よく得ることができた。また、反応の終点にはカイザー試験により判断し、有機セレン試剤のポリマー担持化の確認は、セレンの元素分析により確認した。その結果、有機セレン試剤をポリスチレン-ポリエチレングリコールのグラフト共重合体に担持化したことにより、有機セレン試剤の無臭化に成功し前述した問題を解決した。

次に開発した両親媒性ポリマー担持型有機セレン試剤を用い新規水中有機合成法の開発を検討した。まず、はじめにアルドリッチ社から市販されているポリスチレン担持型セレンニルプロミドを用い、(E)-4-フェニル-3-ブテン酸の分子内オキシセレン化反応及び過酸化水素による脱セレン化反応の検討を行ったところ、有機溶媒下では固相上で円滑に反応が進行し、対応する脱セレン体を中程度の収率で得

ることができたのに対し水中においては、収率の低下が認められた。しかし、中間体の臭素の元素分析結果から水による分解が認められなかったことから、セレネニルブロミドをポリマーに固定化することにより分子間でのジセレニド結合の生成が抑制されることがわかった。次に、両親媒性ポリマー担持セレノシアナートに臭素を作用し両親媒性ポリマー担持セレネニルブロミドを合成しこれらを用い上述した反応を行ったところ、有機溶媒下および水溶媒下においても固相上で円滑に反応が進行し、対応する脱セレン体である不飽和ラクトンを受率よく得ることができ、有機溶媒の代替として水の使用が可能となった。

次に、両親媒性ポリマー担持セレネニルブロミドとポリマー非担持体のフェニルセレネニルブロミドの水中での安定性を検討した。その結果ポリマー非担持体フェニルセレネニルブロミドは、水中での攪拌時間が経過するにつれフェニルセレネニルブロミドが分解し対応するセレノラクトン体の収率が著しく低下するのに対し、開発した両親媒性ポリマー担持セレネニルブロミドを水中で1時間攪拌してもオレフィンの分子内オキシセレン化反応は固相上で円滑に反応が進行し、対応する脱セレン体を収率よく得ることができた。従って、水に不安定なフェニルセレネニルブロミドをポリマーに固定化することにより、分子間でのジセレニド結合の生成が抑制され、水中での安定性が増し、従来水中では達成され得なかった反応を水中で行うことが可能となった。

そこで、開発した両親媒性ポリマー担持セレネニルブロミドを用い、種々のオレフィンの分子内オキシセレン化反応、脱セレン化反応の検討を行った。その結果、固相上で円滑にセレノラクトン化、セレノエーテル化反応が進行し、対応する脱セレン体を収率よく得ることができ、特に、*o*-アリルフェノールを用いた場合、最高の83%の収率で脱セレン体を得ることができた。一方、オレフィンとして不飽和アルコールを用いた場合、水中ではセレノエーテル化反応は全く進行しなかったことから、水により分子内求核攻撃が阻害されることが分かった。

従って、水中で分解する有機セレン試薬をポリマーに固定化した両親媒性ポリマー担持型有機セレン試剤を開発し、従来水中では達成され得なかったオレフィン類の分子内オキシセレン化反応、脱セレン化反応の水中プロセス化に成功した。

(2) 不斉修飾ポリスチレンを支持体とした光学異性体分離用カラムの開発

現在、高速液体クロマトグラフ用光学異性体分離カラムには、充填剤にシクロデキストリンなどの糖類や安価で容易に入手可能なシリカゲルベースのキラル固定相の利用が主流となっている。しかしながら、分析対象物質の制限、溶離液組成の制限、カラム自身の劣化や高価格等の多くの問題がある。そこで、ポリスチレンを支持体とした新規光学活性カラムの開発を行った。支持体として選択したポリスチレンは、架橋度や架橋剤の構造を変化させることによりカラム充填に耐えうる硬度を有し、かつ均一な粒径の樹脂の合成が可能である、等のメリットを有する。

はじめに、スチレンモノマーから乳化重合により均一な粒径のシードを合成し、これを用いジビニルベンゼンとアセトキシスチレンを添加した2段階重合(シード重合)により支持体となるポリスチレンビーズを合成した。加水分解後ポリマー上への不斉修飾について検討したところ、ポリスチレンの側鎖に Boc-プロリンなどの光学活性体を担持率よく導入できた。そこで不斉修飾されたポリスチレンビーズをスラリー法により高速液体クロマトグラフ用カラムに充填し、種々のラセミ体を用い光学分割について検討を行った。溶離液にアセトニトリル/水の混合溶媒を用いたところ、幾つかの試料において光学分割が確認され、特に *p*-メチルベンジルブロミドが非常に良い分離能を示した。

5. 成果の対外的発表等

(1) 論文発表(論文掲載済、または査読済を対象。コピーを添付。)

Intramolecular oxyselenenylation and deselenenylation reactions in water, conducted by employing polymer-supported arylselenenyl bromide

K. Fujita, S. Hashimoto, A. Oishi and Y. Taguchi

Tetrahedron Lett., 2003, **44**, 3793-3795

Solid-phase intramolecular oxyselenenylation and deselenenylation reactions using polymer-supported selenoreagents and their application to aqueous media organic synthesis

K. Fujita, S. Hashimoto, A. Oishi and Y. Taguchi

Green Chem., 2003, **5**, 549-553.

(2) 口頭発表(発表済を対象。予稿集のコピーを添付。)

- ・日本プロセス化学会創設記念シンポジウム 「ポリマー担持有機セレン試剤の合成とそれを用いた固相合成」(発表者：藤田賢一、橋本茂、大石晃広、田口洋一) 2002年6月、東京
- ・日本化学会第83春季年会 「ポリマー担持有機セレン試剤を用いた水中でのオキシセレン化、脱セレン化反応」(発表者：橋本茂、藤田賢一、大石晃広、田口洋一) 2003年3月、東京
- ・第一回グリーンサステイナブルケミストリー国際会議 「Oxyselenenylation and Deselenenylation Reactions on Solid-Phase」(発表者：藤田賢一、橋本茂、大石晃広、田口洋一) 2003年3月、東京
- ・The Ninth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry "Intramolecular oxyselenenylation and deselenenylation reactions in water, conducted by employing polymer-supported arylselenenyl bromide ", K. Fujita, S. Hashimoto, A. Oishi and Y. Taguchi, Nov., 2003, Kyoto
- ・日本化学会第84春季年会 「ポリマー固定化チタンアルコキシドの合成とその触媒活性」(発表者：藤田賢一、橋本茂、大石晃広、田口洋一) 2004年3月、西宮
- ・日本化学会第84春季年会 「セレン試薬のポリマー固定化による水中でのオキシセレン化、脱セレン化反応」(発表者：藤田賢一、橋本茂、大石晃広、田口洋一) 2004年3月、西宮

(3) 特許等：2件