

令和 3 年 8 月 23 日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2018～2020

課題番号：17KK0101

研究課題名（和文）二機能性キラル配位子の遷移状態理論と金属ナノ粒子精密設計による不均一系触媒の開発

研究課題名（英文）Development of heterogeneous catalyst systems based on bifunctional chiral ligands and finely designed metal nanoparticles

研究代表者

宮村 浩之（Miyamura, Hiroyuki）

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・助教

研究者番号：00548943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,200,000円

渡航期間： 17ヶ月

研究成果の概要（和文）：カチオン性の高分子を担体として用いることで、不均一系Raymond正四面体型キラル超分子金属クラスター触媒を開発した。新たに開発された不均一系超分子金属クラスター触媒は、バッチ系、連続フロー系どちらにおいても、Aza-Prins反応およびAza-Cope反応で高活性および高耐久性を示した。本触媒は、世界で初めての不均一系超分子触媒である。また、光学分割されたキラル超分子金属クラスター触媒も容易に担持でき、不斉Aza-Cope反応に適用できた。連続フロー系や回収、再使用において、触媒活性とエナンチオ選択の両方が維持されることから、その立体構造も高分子担体中で安定化されているといえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者はUC Berkeleyの共同研究グループとともに、世界で初めての不均一系超分子触媒を開発し、本触媒が不斉合成や連続フロー合成で有効に機能することを見出した。本研究により、高分子に固定化された超分子触媒の人工酵素としての新たな活性発現のメカニズムを発見した。また、本研究で新たに開発した不均一系触媒は連続フロー系における不斉合成が可能であり、次世代の有機合成反応として期待される、医薬品等の連続フロー合成の実現に直結する。さらに、人工膜酵素や人工生命創出への展開も期待される。

研究成果の概要（英文）：To develop the first heterogeneous supramolecular catalysts in the world, a chiral supramolecular cluster Ga416 was introduced into cross-linked polymers with cationic functionalities. These heterogeneous supramolecular catalysts were used in aza-Prins and aza-Cope reactions. They showed high durability and maintained high turnovers for long periods of time. In addition, the newly developed catalysts showed enhanced activity and robustness compared to those exhibited by the corresponding soluble cluster catalyst. An enantioenriched cluster was also immobilized to enable asymmetric catalysis, and activity and enantioselectivity were maintained during recovery and reuse and in a continuous-flow process. The ammonium cations in the polymers affected stability, reactivity and enantioselectivity, which is consistent with the hypothesis that the cationic moieties in the polymer interact with cluster as an exohedral protecting shell, thereby influencing their catalytic performance.

研究分野：有機化学

キーワード：不均一系触媒 超分子触媒 遷移状態制御 不斉合成 フロー反応 ナノクラスター ナノ粒子 キラル触媒

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

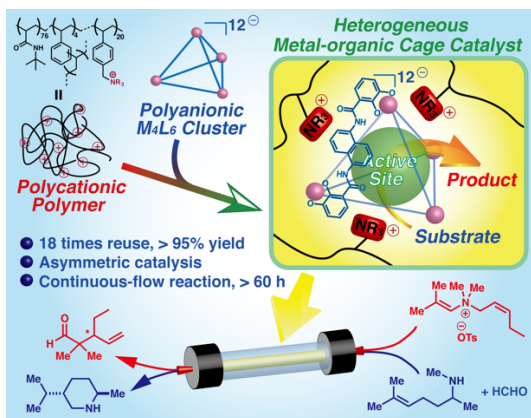
(1) 筆者は基課題において二機能性キラル金属ナノ粒子触媒の反応機構研究を行い、1) 金属ナノ粒子から生じる真の活性種、2) 二機能性配位子の触媒の遷移状態における基質活性化の様式を明らかにした。一方で、共同研究相手である UC Berkeley の Prof. F. D. Toste らの共同研究グループは、独自に開発したキラル超分子金属ナノクラスター触媒を均一系触媒として用いる際、基質の遷移状態の精密制御に基づく特異な触媒活性や反応選択性を見出している。そこで、筆者の不均一系ナノ触媒化技術と、渡航先のナノ触媒による遷移状態の精密制御理論の融合により、新たな研究領域の開拓が可能になると考えた。

(2) 渡航先の UC Berkeley の Prof. F. D. Toste らの共同研究グループは、金属とビスカテコール配位子から、キラルリティを有する正四面体型の Raymond キラル超分子金属ナノクラスター触媒 (図 2) を開発している<sup>1</sup>。本超分子金属ナノクラスターが形成するキラルな内部空間が反応場として機能し、基質が特異な遷移状態を経て不斉反応が進行する。

2. 研究の目的

(1) 筆者のキラル金属ナノ粒子触媒や不均一系触媒開発に関する知見やノウハウと、D. Toste らのキラル超分子金属ナノクラスター触媒による遷移状態の精密制御理論の融合により、これらの長所を併せ持ち、不斉反応を高選択的に実現する不均一系 Raymond キラル超分子金属ナノクラスター触媒の開発を共同研究の目的とする。具体的には、多重アニオン性の正四面体型キラル超分子金属クラスターを、多重カチオン性の高分子に、静電相互作用でもって固定化し、固定化したキラル超分子金属クラスターの空孔をキラル反応場とする、触媒的不斉合成反応を実現する (図 1)。さらに、開発した不均一系キラル超分子金属クラスター触媒をカラムに充填し、基質を流通させることで反応を行う、連続フロー系での反応へと展開する (図 1)。

図 1. 不均一系 Raymond キラル超分子金属クラスター触媒の開発



3. 研究の方法

(1) Prof. K. N. Raymond らによって開発されたビスカテコレート配位子 **1** と Ga(III) からなる、正四面体型超分子金属クラスター (**2** :  $K_{12}Ga_4L_6$ ) は、明確にその構造が定義された空孔に基質をゲスト分子として内包することで、基質特異的な反応加速や化学、立体選択性の発現といった酵素のような触媒活性を示す (図 2)<sup>1</sup>。パラ位に異なる四級アンモニウムカチオン構造を有するスチレン誘導体モノマー (**3a-3c**) を調製した (図 2)。これらのモノマー (**3a-3c**) および、これらのモノマーとスチレンとの共重合体 (**4a-4c**) が、超分子金属クラスター **2** と

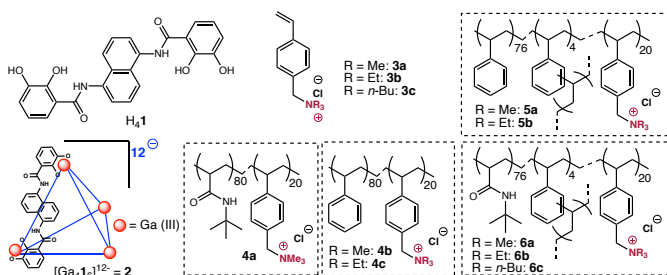


図 2. 配位子 **1**、超分子金属クラスター **2**、モノマー分子および、高分子担体の構造

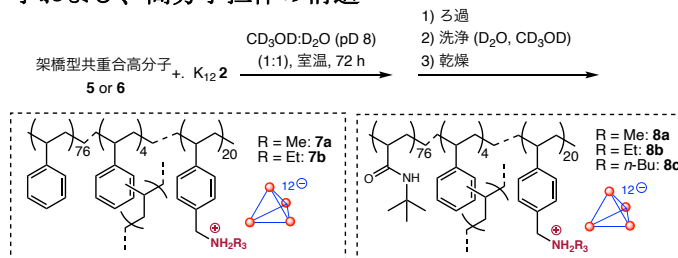


図 3. Raymond 正四面体型超分子金属クラスターの カチオン性架橋型高分子への担持

の相互作用について <sup>1</sup>H NMR 観測を行った。モノマーにおいては、トリメチルおよびトリエチルアンモニウムカチオン (**3a, 3b**) が、超分子金属クラスター **2** の空孔に内包化されるのに対し、トリノルマルブチルアンモニウムカチオン (**3c**) は、そのかさ高さゆえ、内包化されないことが明らかとなった。一方で、これらのモノマーを用いて調製した共重合体 (**4a-4c**) のアンモニウムカチオン側鎖は超分子金属クラスター **2** に内包化されないことがわかった。

(2) アンモニウムカチオン構造を有するモノマー (**3a-3c**)、スチレンもしくはアクリルアミド、架橋構造としてジビニルベンゼンをランダム共重合させることで、架橋型カチオン性高分子 (**5a-5b, 6a-6c**) を調製した (図 2)。これらの架橋型高分子をメタノールと pD = 8 リン酸緩衝液の 1 対 1 混合溶液によって膨潤させ、そこに超分子金属クラスター **2** の水溶液を添加し、室温

で三日間攪拌した(図3)。混合物を濾過することで、超分子金属クラスターが固定化された不均一系触媒(7a-7b, 8a-8c)を得た。超分子金属クラスター2のそれぞれの高分子への飽和担持率はおよそ0.1 mmol/gであり、触媒調製に用いる超分子金属クラスター2の量を調節することで、0.06-0.09 mmol/gの範囲で担持率を自在に制御可能であった。

#### 4. 研究成果

(1) バッチ系での種々検討において最も高い活性を示した不均一系超分子金属クラスター触媒8aを最適触媒として、連続フロー系でのAza-Prins反応を行った(図4)。500 mgの不均一系超分子金属クラスター触媒8aをカラムに充填し、0.011 Mの基質9と、0.11 Mのホルムアルデヒドのメタノール-水(1:3)の混合溶液を、流速0.03 mL/minで50 °Cに加熱したカラムに流通させた。その結果、定常状態において80-85%収率で目的物10が得られた。反応温度を60 °Cに上昇させることで、定常状態における収率は、およそ90%に上昇した(図4)。

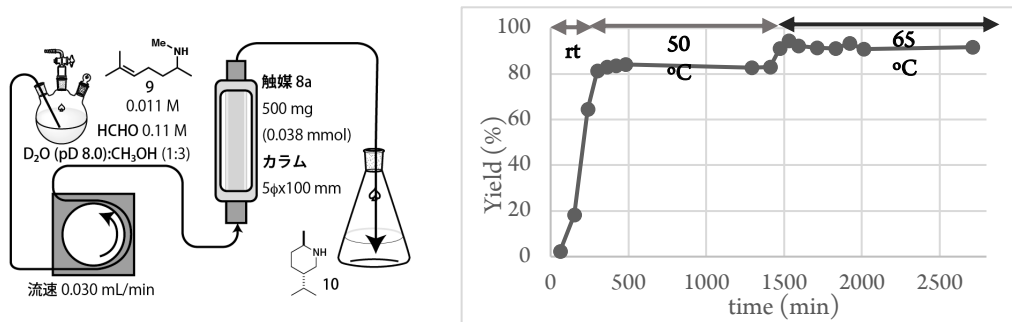


図4. 不均一系超分子金属クラスターによる連続フロー反応系におけるAza-Prins反応

(2) 不均一系超分子金属クラスター触媒8aをカラムに充填し、基質13の水溶液とアセトニトリルをそれぞれ別々のポンプで送液、カラム直前で混合し、流通させることで、連続フロー系におけるAza-Cope反応を行った(図5)。80 mgの触媒と300 mgのセライトを混合してカラムに充填することで、安定した送液が可能であった。図5のような反応条件下、基質13は>99%の転化率で目的物14に変換され、60時間以上の連続運転においても収率の低下は起こらず、触媒の安定性が確認された。

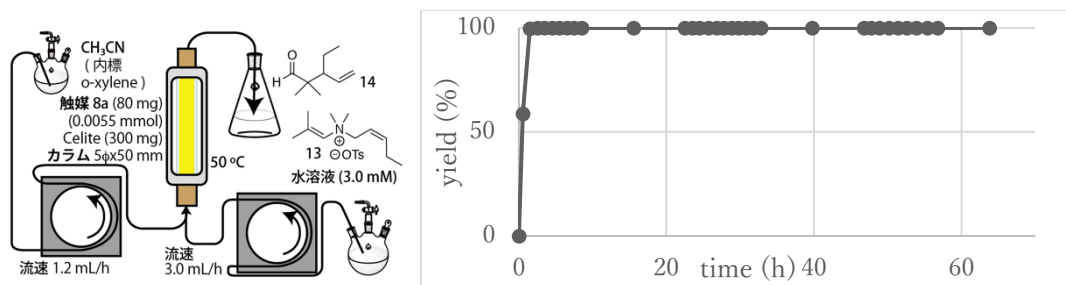


図5. 不均一系超分子金属クラスター触媒を用いる連続フロー系におけるAza-Cope反応

(3) テトラエチルアンモニウムカチオン( $\text{Et}_4\text{N}^+$ )は超分子金属クラスター2の空孔内に強く相互作用し( $\log K_a \approx 4.5$ )、酵素における阻害剤やアンタゴニストのように、均一系において、強力に触媒反応を阻害することがわかっている。そこで、不均一系超分子金属クラスター触媒8aを用いる連続フロー系における触媒反応において、アンタゴニストである $\text{Et}_4\text{N}^+$ や異なるサイズのアンモニウムカチオンが、触媒活性にどのように影響するか検討を行った。テトラブチルアンモニウムカチオンは超分子金属クラスター2の空孔より大きいため、空孔には取り込まれず、主に超分子金属クラスターの外側でカチオン- $\pi$ 相互作用をすることがわかっている。基質13(3 mM)に対して10倍の濃度のテトラノルマルブチルアンモニウムカチオン(30 mM)を混合して、反応を行ったところ、定常状態における転化率はテトラノルマルブチルアンモニウムカチオンを添加しない時とほとんど変わらず、およそ50%であった(図6, 0-3.5 h)。送液開始から3.5時間以降、テトラブチルアンモニウムカチオンを添加した基質溶液に変えて、テトラエチルアンモニウムカチオンを添加した溶液に切り替えて連続フロー系の反応を観測した。その結果、Aza-Cope反応は速やかに阻害され、定常状態において、転化率は12%まで低下した。テトラエチルアンモニウム存在下でもわずかながら触媒活性を示すものの、ほとんどの超分子金属クラスターの空孔はテトラエチルアンモニウムカチオンで専有されていると考え

られる(図7B)。連続フロー反応開始から7時間後、基質溶液に添加するアンモニウムカチオンを再びテトラブチルアンモニウムカチオンに切り替えて、Aza-Cope 反応の進行を観測した。その結果、およそ3時間にわたり、ゆっくりと触媒活性が賦活化し、送液開始から10時間後にはほぼ初期の触媒活性に戻った(図6)。基質溶液におけるアンモニウムカチオンを切り替えてすぐに、超分子金属クラスター2の外側で相互作用しているテトラエチルアンモニウムカチオンはテトラブチルアンモニウムカチオンに置き換わったと考えられる。しかし、超分子金属クラスターの空孔における結合定数の大きなテトラエチルアンモニウムカチオンは、超分子金属クラスターの内側と外側の平衡状態にあり、外側に出てきたときのみ、過剰に存在するテトラブチルアンモニウムカチオンと置き換わり、連続フロー環境で徐々に、カラム外へ排出されることで、触媒活性が賦活化したものと考えられる(図7C-A)。このように、超分子金属クラスター2の空孔を、結合定数の高い阻害剤のようなアンモニウムカチオンが専有していたとしても、その阻害剤と超分子金属クラスター2との結合は可逆であり、超分子金属クラスターの外側で主に相互作用するアンモニウムカチオンを連続フロー系で流通させることでその除去が可能である、すなわち“解毒”することが可能であると言える。

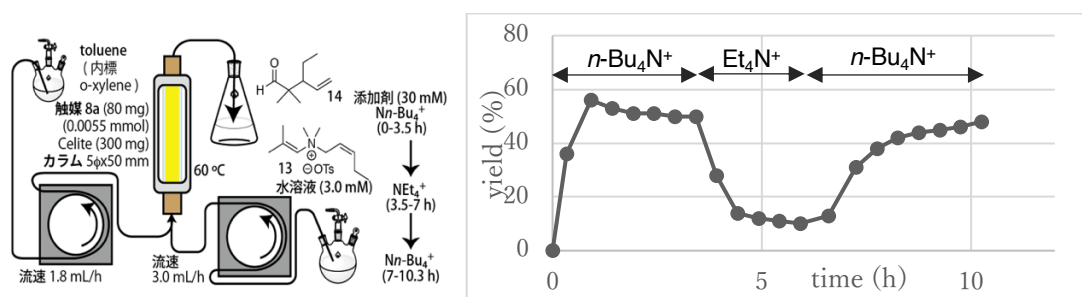


図6. 連続フロー系における Aza-Cope 反応に対するアンモニウムカチオンの影響

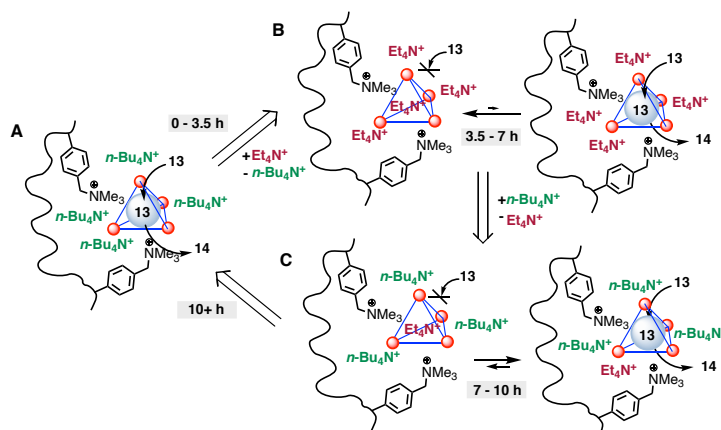


図7. 連続フロー系における、高分子中に固定化された超分子金属クラスターと外部添加されたアンモニウムカチオンの相互作用と、触媒活性への影響についての状態変化

(4) 超分子金属クラスター2は Ga への3つのカテコレート配位子の配向により、キラリティーを有する。(–)-Nメチルニコチンヨウ素 ( $S\text{-nicI}$ ) を超分子金属クラスター2に添加することで、二種類の鏡像異性体  $\Delta\Delta\Delta\Delta\text{-KH}_3(S\text{-nic})_7[(S\text{-nic})\text{c} \mathbf{2}]$  (17) と  $\Delta\Delta\Delta\Delta\text{-K}_6(S\text{-nic})_5[(S\text{-nic})\text{c} \mathbf{2}]$  に光学分割可能である。これらの光学分割された超分子金属クラスターは、その空孔に比較的強い相互作用で  $S\text{-nic}^+$  を取り込んでおり、高い触媒活性を得るためには、イオン交換クロマトグラフィーを用いて、空孔内の  $S\text{-nic}^+$  を結合定数の小さなテトラメチルアンモニウムカチオン ( $\text{NMe}_4^+$ ) に置き換え  $\Delta\Delta\Delta\Delta\text{-(NMe}_4)_7[(\text{NMe}_4)\text{c} \mathbf{2}]$  (16) とする必要がある。これは  $S\text{-nic}^+$  が基質13と触媒活性点を競合することが原因と考えられる。そこで、 $\Delta\Delta\Delta\Delta\text{-KH}_3(S\text{-nic})_7[(S\text{-nic})\text{c} \mathbf{2}]$  (17) を直接、カチオン性の高分子に固定化する過程で、触媒毒となる  $S\text{-nic}^+$  を除去することができ、光学活性な不均一系超分子クラスター触媒を容易に構築できると考えた。さらに、超分子金属クラスター触媒2はアンモニウムカチオン含有高分子により、酸素酸化に対する安定性が向上していることから、本手法が実現すれば、不斉合成のための不均一系キララル超分子金属クラスター触媒構築のためのプラットフォームとしても活用できると考えられる。 $\Delta\Delta\Delta\Delta\text{-KH}_3(S\text{-nic})_7[(S\text{-nic})\text{c} \mathbf{2}]$  (17) を架橋型カチオン性高分子5もしくは6に固定化したところ、6-7当量の  $S\text{-nic}^+$  が回収された(図8)。このことから、“触媒毒”である  $S\text{-nic}^+$  が、想定通り触媒の固定化の過程で除去できたと考えられる。

(5) 光学分割したキラル超分子金属クラスター**17**を高分子**6a**に担持した(図8,**12a**)。本触媒**12a**を15 mol%用い、Aza-Cope反応を行ったところ、>99%収率、60%eeで目的物が得られた。回収、再使用の検討を行った。触媒はろ過にて回収、再使用可能で、7回の使用において、収率、エナンチオ選択性のどちらも維持できた(表1)。一連の回収、再使用における操作はすべて空気中で行っており、均一系では酸素に不安定なキラル超分子金属クラスターも、高分子担体中では、その立体構造も含めて安定化されていると言える。

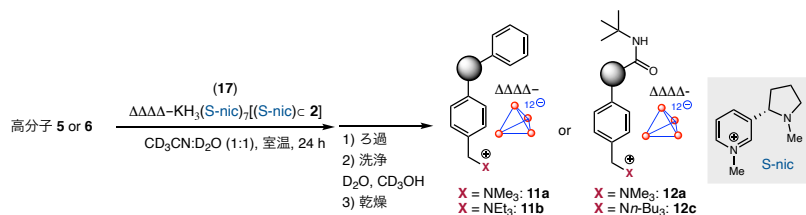
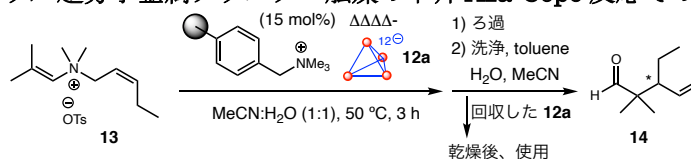


図8. 不均一系キラル超分子金属クラスター触媒の調製

表1. 不均一系キラル超分子金属クラスター触媒の不斉 Aza-Cope 反応での回収、再使用



使用	1	2	3	4	5	6	7
収率 (%) <sup>a</sup>	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99
ee (%) <sup>a</sup>	60	61	59	58	59	64	61

(6) さらに、不均一系キラル超分子金属クラスター触媒**12a**をカラムに充填し、基質**13**を流通させることで反応を行う連続フロー系においても、長時間に渡り、収率、エナンチオ選択性どちらも維持できた(図9)。

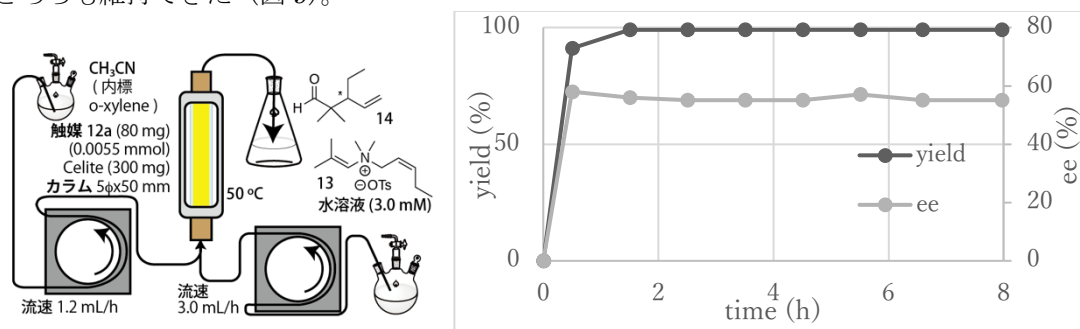


図9. 不均一系キラル超分子金属クラスター触媒の連続フロー系での不斉 Aza-Cope 反応

(7) 以上のように、筆者らは国際共同研究により、カチオン性の高分子を担体として用いることで、不均一系 Raymond 正四面体型キラル超分子金属クラスター触媒を開発した。不均一系触媒化の戦略は非常に単刀直入であり、多重カチオン性の高分子と、多重アニオン性の超分子金属クラスター**2**の静電相互作用を用いるもので、その調製法は溶液中で混合するのみで行われる。新たに開発された不均一系超分子金属クラスター触媒は、バッチ系、連続フロー系どちらにおいても、Aza-Prins 反応および Aza-Cope 反応で高活性および高耐久性を示した。本触媒は、開発時点において、担持された超分子金属クラスターの空孔を反応場として用いる、**世界で初めての不均一系超分子金属クラスター触媒**である。また、光学分割されたキラル超分子金属クラスター触媒も容易に担持でき、不斉 Aza-Cope 反応に適用できた。連続フロー系や回収、再使用において、触媒活性とエナンチオ選択の両方が維持されることから、その立体構造も高分子担体中で安定化されているといえる。さらに、この不均一系超分子金属クラスター触媒は、担持前の均一系の超分子金属クラスター触媒よりも高い反応速度および、空気中の酸素に対するより高い安定性を示した。これは、高分子担体中の四級アンモニウムカチオンが、静電相互作用でもって超分子金属クラスターを固定化するのみならず、触媒サイクルにおける助触媒の役割および、酸素からの防護壁の役割を發揮することで、実現されたと考えられる。

<参考文献>

C. M. Hong, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.*, **51**, 2447, (2018).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyamura Hiroyuki, Yasukawa Tomohiro, Zhu Zhiyuan, Kobayashi Shu	4. 巻 362
2. 論文標題 Asymmetric 1,4 Addition of Arylboronic Acids to , Unsaturated Ketoesters using Heterogeneous Chiral Metal Nanoparticle Systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 353 ~ 359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201901294	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyamura Hiroyuki, Bergman Robert G., Raymond Kenneth N., Toste F. Dean	4. 巻 142
2. 論文標題 Heterogeneous Supramolecular Catalysis through Immobilization of Anionic M4L6 Assemblies on Cationic Polymers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19327 ~ 19338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c09556	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Min Hyemin, Miyamura Hiroyuki, Yasukawa Tomohiro, Kobayashi Shu	4. 巻 10
2. 論文標題 Heterogeneous Rh and Rh/Ag bimetallic nanoparticle catalysts immobilized on chiral polymers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 7619 ~ 7626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9sc02670c	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 MIN, Hyemin; MIYAMURA, Hiroyuki; YASUKAWA, Tomohiro; KOBAYASHI, Shu
2. 発表標題 Development of Heterogeneous Rh and Rh/Ag Nanoparticle Catalysts Immobilized on Chiral Polymers: Reactivity, Mechanistic Insight, and Application to Flow System
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ZHU, Zhiyuan; MIYAMURA, Hiroyuki; YASUKAWA, Tomohiro; KOBAYASHI, Shu
2. 発表標題 Chiral Rhodium Nanoparticle-catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions of Arylboronic Acids with , -Unsaturated - Ketocarbonyl Compounds
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮村浩之
2. 発表標題 連続フロー有機合成を実現する不均一系触媒の開発
3. 学会等名 有機合成化学協会東海支部主催 令和2年度有機合成セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院理学系研究科 / 有機合成化学研究室  <a href="http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index.html">http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index.html</a>  The Toste Group  <a href="http://www.cchem.berkeley.edu/toste/">http://www.cchem.berkeley.edu/toste/</a>  東京大学大学院理学系研究科 / 有機合成化学研究室  <a href="http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index.html">http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index.html</a>  The Toste Group  <a href="http://www.cchem.berkeley.edu/toste/">http://www.cchem.berkeley.edu/toste/</a></p>
---

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	トースト  (Toste F. Dean)	カリフォルニア大学バークレー校・Department of Chemistry・Professor	所属研究機関2: Chemical Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
その他の研究協力者	レイモンド  (Raymond Kenneth N.)	カリフォルニア大学バークレー校・Department of Chemistry・Professor	所属研究機関2: Chemical Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory
その他の研究協力者	バーグマン  (Bergman Robert G.)	カリフォルニア大学バークレー校・Department of Chemistry・Professor	所属研究機関2: Chemical Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
アメリカ合衆国	University of California, Berkeley (UCB)	Lawrence Berkeley National Laboratory	