

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15274

研究課題名(和文)不均一系金属ナノ粒子と有機触媒との協働作用によるキラル分子の連続合成

研究課題名(英文)Continuous synthesis of chiral molecules by cooperative systems using heterogeneous metal nanoparticles and organocatalysts

研究代表者

安川 知宏 (Yasukawa, Tomohiro)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・特任助教

研究者番号：40755980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：窒素ドーブカーボン担持Rhナノ粒子触媒を開発し、キラルリン酸を共触媒としたカルベノイドのN-H結合への不斉挿入へ適用した。様々な種類のキラルな $\alpha$ -アミノ酸誘導体を高いエナンチオ選択性・高収率で合成することに成功した。連続フロー反応にも適用可能であり、90時間以上にわたって目的物が効率的に得られた。本反応は、窒素ドーバントを含まない担体に固定化したRhナノ粒子ではほとんど進行しなかった。これは、窒素ドーバントが配位修飾能を持つ担体と機能し、金属種を活性化していることを示唆している。このような窒素ドーブカーボン担体の特異的な性質を活用し、種々のC-C結合生成反応に展開した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金属ナノ粒子は従来、有機合成化学においては、解離した錯体触媒が凝集してできた不活性な残骸と捉えられることもあり、精密な不斉合成に用いるのは難しいと考えられてきた。これを覆し、不均一系触媒による精密有機合成の新概念を創造する事を目標とした。本研究では、創薬で重要なキラル非天然アミノ酸誘導体を合成ターゲットとし、新規金属ナノ粒子触媒の開発を行った。ナノ粒子触媒の物理的安定性を生かし、長時間運転可能なフロー法による連続合成が実現した。これは、工業スケールでのクリーンな有機合成の新手法として期待される。

研究成果の概要(英文)：Nitrogen-doped carbon-supported Rh nanoparticle catalysts were developed and applied to the asymmetric insertion of carbenoids into N-H bonds using chiral phosphoric acids as co-catalysts. Various chiral  $\alpha$ -amino acid derivatives were successfully synthesized with high enantioselectivity and high yield. The reaction system was applicable to continuous-flow reactions, and the desired products were efficiently obtained over 90 hours. This reaction hardly proceeded with Rh nanoparticles immobilized on a support without nitrogen dopant. It suggests that the nitrogen dopant functions as a support with coordinating ability to activate the metal species. The unique properties of the nitrogen-doped carbon supports were exploited for various C-C bond formation reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不均一系触媒 金属ナノ粒子 フロー反応 窒素ドーブカーボン 不斉触媒

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ファインケミカルの持続可能な合成法が求められており、不均一系触媒を用いたフロー法によるフレキシブルな連続合成は有力な手法である。即ち、固体触媒を充填したカラムに原料を流通させ目的物を連続的に生産する方法であり、安全性・再現性・省スペース・効率などに優れる。しかし、医薬品や農薬合成で鍵となる不斉結合生成反応をフロー法で実現した例は非常に限られている。これは、不斉合成におけるキラル不均一系触媒の開発が均一系触媒の開発に比べはるかに遅れているのが一つの要因である。

担持金属ナノ粒子触媒は、容易に調製可能で、元々数百度の高温で使用することも鑑みて非常に高い物理的安定性を有している。また、有機分子が付着したとしても高温加熱処理で解離させられるなど、再活性化も容易であると考えられる。もし、このような担持金属ナノ粒子触媒で不斉結合生成反応が構築できれば、長期運転可能なフロー合成も実現できる。金属ナノ粒子を不斉配位子で修飾し、触媒的不斉合成に用いる系は存在するものの成功例は非常に限られていた。

本研究代表者は最近窒素ドーパカーボン担持金属ナノ粒子触媒を開発し、酸化還元反応や結合生成反応への応用に成功した。研究の過程において、ヘテロ元素ドーパカーボンが金属ナノ粒子の活性化と安定化に寄与していることが示唆された。この知見から、ヘテロ元素ドーパカーボン担持金属ナノ粒子触媒を用いれば、更なる有用化合物合成への展開が可能になるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、担持金属ナノ粒子触媒・回収可能な有機触媒を用いる協働触媒系不斉反応を確立し、フロー反応による非天然アミノ酸などの有用化合物のクリーンかつ効率的な連続合成へ展開することである。

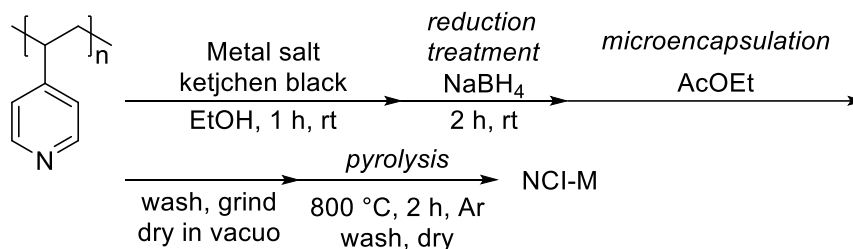
### 3. 研究の方法

モデル反応として、Rh 触媒によるジアゾ化合物を前駆体とする金属カルベン種の不斉挿入反応を検討し、非天然キラルアミノ酸など有用化合物のフロー法による長時間運転可能な連続合成を実現する。新規不均一系 Rh ナノ粒子触媒として、配位能を有する担体である窒素ドーパカーボンを用い、金属種の活性化と安定化を計る。また、有用な C-C 結合生成反応への応用も見据え、窒素ドーパカーボン担持触媒を用いた新規反応開発も行う。

### 4. 研究成果

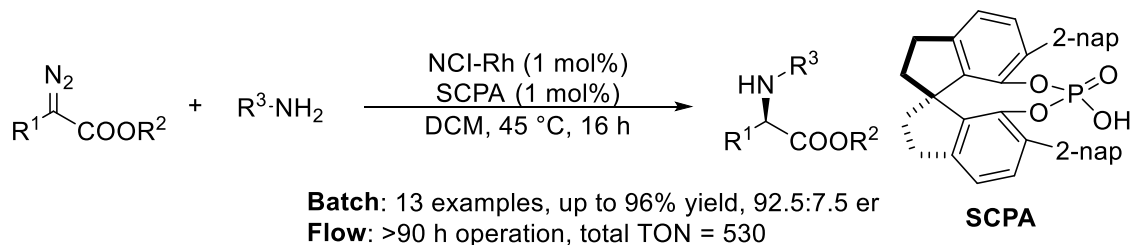
(1)窒素ドーパカーボン担持ロジウムナノ粒子触媒(NCI-Rh)による不斉カルベノイド挿入反応の開発

#### Scheme 1. NCI 触媒の調製



ポリビニルピリジンを窒素源に用いた、窒素ドーパカーボン担持 Rh ナノ粒子触媒(NCI-Rh, Scheme 1)による、キラルリン酸を共触媒としたカルベノイドの N-H 結合への不斉挿入反応の開発に成功した。窒素ドーパントを含まない担体に固定化した Rh ナノ粒子ではほとんど触媒作用が見られず、本反応系において、窒素ドーパントは触媒活性とエナンチオ選択性の両方に重要な役割を果たしていることを見出だした。XPSや電子顕微鏡を始めとする種々の機器分析により、窒素ドーパントが配位子のように作用し、金属の活性化と安定化の両方に寄与していることを見出だした。本反応において、溶液の金属漏出は検出限界以下であり、フロー反応系における当量反応剤を用いた対照実験により不均一系で反応が進行していることが示唆された。NCI-Rh は 7 回の回収・再使用をすることができた。さらに、NCI-Rh を充填したカラムを用いて、連続フロー反応を実証した。フロー反応においては、固体塩基を充填したカラムを連結することで、キラルリン酸の回収も可能であった。本フロー反応系により、90 時間以上にわたって目的物が効率的に得られ、キラル源を回収することができた。

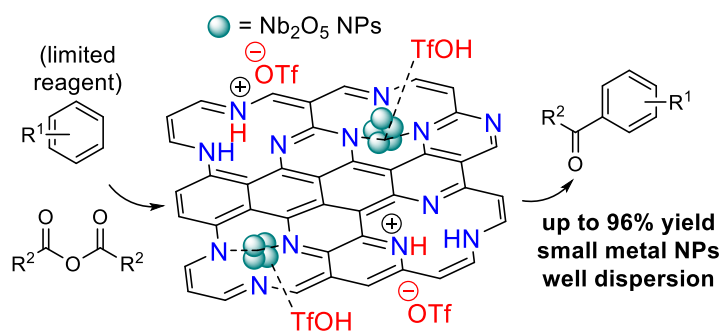
**Scheme 2.** NCI-Rh によるカルベノイドの N-H 結合への不斉挿入反応



(2) 窒素ドーパカーボン担持金属触媒の強酸処理を用いた固体酸触媒反応の開発

窒素ドーパカーボン担持金属触媒の C-C 結合生成反応への更なる展開を目指し、他の金属種や触媒調製手法などを検討した。チタンを同方法で担持した触媒(NCI-Ti)を強酸(TfOH)で処理することで、固体強酸触媒が調製できることを見出した。本触媒は Friedel-Crafts 反応を効率的に進行させることができた。更に、ニオブを担持し同様に強酸処理した触媒はより高い活性を示すことを見出した。本触媒系は更に Povarov 反応への応用にも拡張した。

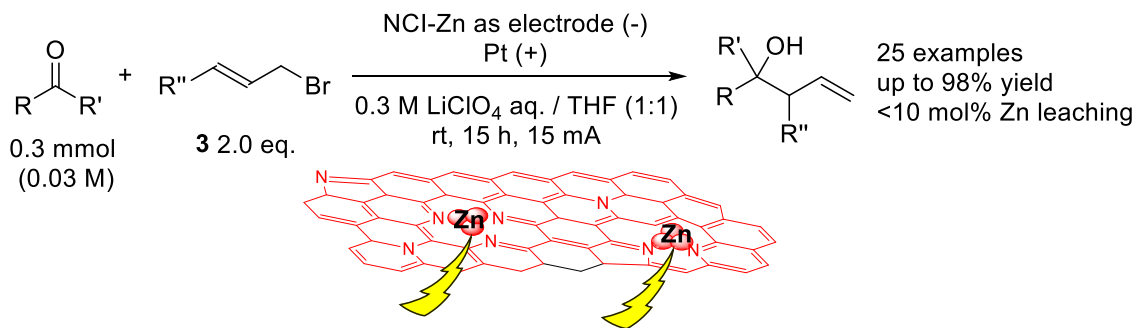
**Scheme 3.** 強酸処理した NCI 触媒による Friedel-Crafts 反応



(3) 窒素ドーパカーボン担持亜鉛触媒を電極として用いた電気化学的 Barbier 反応の開発

亜鉛を窒素ドーパカーボン上に同手法で担持した触媒(NCI-Zn)を用いて電極を作成し、これを用いた電気化学的 Barbier 反応に適用した。反応は円滑に進行し、かつ亜鉛の溶出も 10%程度に抑えられた。バルク金属亜鉛を電極に用いた場合は収率も低くかつ亜鉛の溶出量も著しく増大した。

**Scheme 4.** NCI-Zn を電極として用いた電気化学的 Barbier 反応



以上、窒素含有高分子を原料に用いた、窒素ドーパカーボン担持金属ナノ粒子触媒を開発し不斉反応を含む様々な有機反応へと適用した。いずれの反応も、窒素ドーパントが必要不可欠であった。窒素ドーパカーボン担持触媒を固体強酸触媒や電極触媒へ応用するなど、概念拡張にも成功した。本触媒系は他にもアルコールの酸化反応やアルデヒドのオレフィン化反応にも適用可能であった。また、本触媒系以外にもポリスチレンやシリカゲルを用いた新規不均一系不斉触媒を開発し、フロー反応系へ応用した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masuda R., Yasukawa T., Yamashita Y., Kobayashi S.	4. 巻 87
2. 論文標題 Nitrogen-Doped Carbon-Incarcerated Zinc Electrodes as Heterogeneous Catalysts for Electrochemical Allylation of Carbonyl Compounds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3453-3460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c03017	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 Tobita F., Yasukawa T., Yamashita Y., Kobayashi S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Aerobic oxidation of alcohols enabled by nitrogen-doped copper nanoparticle catalysts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Catalysis Science and Technology	6. 最初と最後の頁 1043-1048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cy01777b	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 Kuremoto T., Sadatsune R., Yasukawa T., Kobayashi S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Silica-Polystyrene Hybrid Core/Shell Microparticles of Rhodium-Chiral Diene Complexes as Catalysts for Asymmetric 1,4-Addition Reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 14026-14031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c04539	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 Yang X., Yasukawa T., Yamashita Y., Kobayashi S.	4. 巻 86
2. 論文標題 Development of Trifluoromethanesulfonic Acid-Immobilized Nitrogen-Doped Carbon-Incarcerated Niobia Nanoparticle Catalysts for Friedel-Crafts Acylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15800-15806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01944	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 Yasukawa T., Kume S., Yamashita Y., Kobayashi S.	4. 巻 50
2. 論文標題 Olefination of Aldehydes with Ethyl Diazoacetate Catalyzed by Nitrogen-doped Carbon-supported Metal	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1733-1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210355	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 Kuremoto T., Sadatsune R., Yasukawa T., Yamashita Y., Kobayashi S.	4. 巻 363
2. 論文標題 Machine-Assisted Preparation of a Chiral Diamine Ligand Library and In Silico Screening Using Ab Initio Structural Parameters for Heterogeneous Chiral Catalysts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis and Catalysis	6. 最初と最後の頁 4204-4208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202100798	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 Masuda, R., Yasukawa, Yamashita, Y., Kobayashi, S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Nitrogen-Doped Carbon Enables Heterogeneous Asymmetric Insertion of Carbenoids into Amines Catalyzed by Rhodium Nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202102506	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 Yasukawa, T., Zhu, Z., Yamashita, Y., Kobayashi, S.	4. 巻 32
2. 論文標題 Carbonylative Suzuki-Miyaura Coupling Reactions of Aryl Iodides with Readily Available Polymer-Immobilized Palladium Nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 502-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707243	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 Yang, X., Yasukawa, T., Maki, T., Yamashita, Y., Kobayashi, S.	4. 巻 16
2. 論文標題 Well-Dispersed Trifluoromethanesulfonic Acid-Treated Metal Oxide Nanoparticles Immobilized on Nitrogen-Doped Carbon as Catalysts for Friedel-Crafts Acylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 232-236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202001274	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 Yasukawa, T., Miyamura, H., Kobayashi, S.	4. 巻 53
2. 論文標題 Chiral Rhodium Nanoparticle-Catalyzed Asymmetric Arylation Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 2950-2963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.0c00587	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16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 安川 知宏・山下 恭弘・小林 修
2. 発表標題 窒素ドーブカーボン担持パラジウム触媒を用いたニトロメタンを炭素源とする芳香族アルコール類の増炭反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増田 隆介・安川 知宏・山下 恭弘・小林 修
2. 発表標題 窒素ドーブカーボン担持亜鉛触媒を電極として用いる電気化学的アリル化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島 華子・増田 隆介・安川 知宏・山下 恭弘・小林 修
2. 発表標題 ゼオライト触媒によるイミン合成に及ぼす活性化法の影響
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 定常 廉・呉本 達哉・安川 知宏・山下 恭弘・小林 修
2. 発表標題 機械学習を活用した不均一系触媒を用いたフロー反応の開発と理解
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呉本 達哉・安川 知宏・山下 恭弘・小林 修
2. 発表標題 コア/シェル型担持不均一系触媒を用いた連続フロー不斉水素化反応によるS-メトラクロール中間体の合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阪本 佳倫・安川 知宏・山下 恭弘・小林 修
2. 発表標題 ドーブカーボン担持パラジウム触媒電極を用いた電気カップリング反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Yasukawa, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Development of Heterogeneous Metal Nanoparticle Catalysts for Continuous Flow Synthesis of Chiral Molecules
3. 学会等名 1st International Symposium on Flow Science and Technology (ISFST-1)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 呉本 達哉・定常 廉・安川 知宏・小林 修
2. 発表標題 Development of Core/Shell Type Heterogeneous Supports and Structure Activity Relationship
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 定常 廉・呉本 達哉・安川 知宏・小林 修
2. 発表標題 メソポーラスシリカに担持したニッケル-ジアミン錯体による不斉1,4-付加反応における配位子のハイスループットスクリーニング
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 TOBITA, Fumiya; YASUKAWA, Tomohiro; KOBAYASHI, Shu
2. 発表標題 Application of N-doped Carbon Incarcerated Copper Nanoparticle Catalysts to Sequential- and Continuous-flow Systems
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 久米 三四郎・安川 知宏・小林 修
2. 発表標題 窒素ドーブカーボン担持コバルト/銅ナノ粒子によるジアゾ化合物を用いたWittig 型の合成反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 YANG, Xi; YASUKAWA, Tomohiro; KOBAYASHI, Shu
2. 発表標題 Development of Well-Dispersed Trifluoromethanesulfonic Acid-Treated Metal Oxide Nanoparticles Immobilized on Nitrogen-Doped Carbon
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田 隆介・安川 知宏・小林 修
2. 発表標題 Development of Nitrogen-Doped Carbon Incarcerated Rhodium Nanoparticles for Asymmetric Insertion of Carbenoids and Application for Efficient Continuous Synthesis of Chiral Amino Acids
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 ZHU, Zhiyuan; YASUKAWA, Tomohiro; KOBAYASHI, Shu
2. 発表標題 Polysilane immobilized Palladium Nanoparticle catalyzed Carbonylative Coupling Reactions under Ambient Pressure of Carbon Monoxide
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安川 知宏・阪本佳倫・小林 修
2. 発表標題 不均一系触媒によるニトロメタンを炭素源としたアルデヒドの増炭反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安川 知宏
2. 発表標題 Development of Heterogeneous Catalysts for Continuous-Flow Synthesis of Chiral Compounds
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tomohiro Yasukawa, Shu Kobayashi	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 314
3. 書名 Chiral Metal Nanoparticles for Asymmetric Catalysis in "Nanoparticles in Catalysis"	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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