

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：82626

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05079

研究課題名(和文)低エントロピー反応空間が実現する高秩序触媒反応化学の総括

研究課題名(英文) Making a summary of highly organized catalytic reaction chemistry realized by low entropy reaction space

研究代表者

宮村 浩之 (Miyamura, Hiroyuki)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

研究者番号：00548943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本領域研究では有機化学、化学工学、物理化学の分野横断的な連携と、実験系と流体・反応シミュレーションの連携により、有機合成触媒化学における活性および選択性制御のための新理論の構築を目的とし、領域シンポジウムや異分野融合シンポジウムの開催、国際コンソーシアムの立ち上げに加え、様々なメディアによる領域の学術理論や成果を発信した。総括班は、計画研究代表者間の共同研究に向けた、相互訪問による、相互の技術習得とより緻密な共同研究実施についての支援を行い、化学工学と触媒化学、有機合成化学の連携により、不均一系触媒を用いる多相系連続フロー反応の複雑なメカニズムを解き明かすことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

持続可能な社会実現に向け、バルク品に代わり高付加価値化成品の需要が益々高まっている中、活性化エネルギーを低下させ、省環境負荷、省物質消費を可能とする触媒は、有機合成化学において中心的な役割を果たしている。連続フロー合成は近年その発展が目覚ましく、バッチ系では達成困難な理想的な反応系を実現してきた。本領域では、有機化学、化学工学、物理化学の分野横断的な連携と、実験系と流体・反応シミュレーションの連携により、高付加価値化成品の合成も含めた様々な連続フロー触媒反応の開発を達成すると同時に、連続フロー生産プロセスに関する国際コンソーシアムの立ち上げなど、国際的な学術交流にも貢献した。

研究成果の概要(英文)：Our research target is construction of new theory which enables fine controlling of activity and selectivity of catalytic organic synthesis by interdisciplinary collaboration of organic chemistry, chemical engineering, and physical chemistry. We hold some research symposiums and interdisciplinary symposiums as well as launching international consortium for continuous process. We also provide information about our research theory and achievement by various media. We also supported collaboration research by inter-group workshops and symposiums. We clarified the reaction mechanism of multiphase continuous-flow process by interdisciplinary collaboration of organic chemistry, chemical engineering, and physical chemistry.

研究分野：有機合成化学

キーワード：低エントロピー反応空間 触媒の有機合成化学 流体・反応シミュレーション フローマイクロ合成
不均一系触媒 協調触媒 連続フロー合成 異分野融合

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) 持続可能な社会実現に向け、バルク品に代わり高付加価値化成品の需要が益々高まっている中、活性化エネルギーを低下させ、省環境負荷、省物質消費を可能とする触媒は、有機合成化学において中心的な役割を果たしてきた。一方、有機合成のための触媒反応は、量論量反応に比べ、系中に存在する中間体、活性種等の化合物種が多く、より複雑化している。それ故の副反応や触媒の失活、副生成物の抑制が高機能触媒開発の鍵となる。特に協調触媒やタンデム触媒のような二触媒系では、反応系中がより複雑化し制御困難となる。

(2) また、連続フロー合成は近年その発展が目覚ましく、活発に研究が行われバッチ系では達成困難な理想的な反応系を実現してきた。超高速混合による短寿命活性種や超高活性種を利用するマイクロフロー技術、不均一系触媒を用いる多相系連続フロー反応や、複数のフロー系を連結して反応を行う連結型連続有機合成系が開発され、医薬品等の高付加価値化成品のプロセス合成への展開も可能な連続合成が医薬品製造等の産業界でも活発に行われつつある(J. i. Yoshida *et al. Synlett* 2011, 1189; S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* 2016, 11, 425.)。しかし現状では、要素技術ごとに研究が進んだ結果、統一的な理論構築が立ち遅れている。有機合成において理想的とも言える触媒反応をフロー系で用いるという手法もすでに行われているが、現状では基本的にはバッチ系で最適化された触媒系をそのままフロー系に展開し、スケールアップ等の社会実装においては反応系ごとに試行錯誤で装置開発と条件検討を行うという手法が一般的である(P. H. Seeberger *et al. Chem. Rev.* 2017, 117, 11796.)。また、殆どの場合、触媒活性はバッチ系と同等もしくはそれ以下であり、フロー系で特異的に触媒の活性が向上する、バッチ系では見られない選択性が発現するといった系はごく限られていた。フロー系とバッチ系の比較においては、実利的な評価や定性的な説明にとどまり、その分子レベルでの反応メカニズムに対する定量的な解析と評価のために着目すべき物理量や統一的な指標、反応系構築のための基本的な設計指針はもとより、個々の例を並列的に議論するための基礎科学的学理すら世界的に見ても存在しなかった。

2. 研究の目的

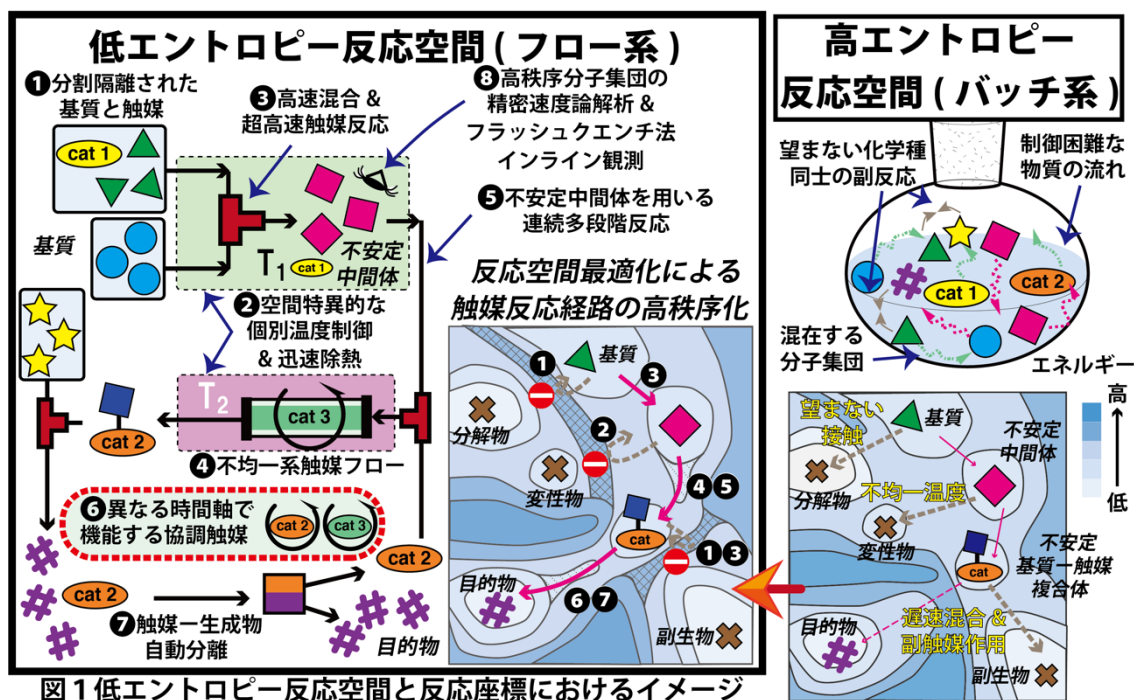


図1 低エントロピー反応空間と反応座標におけるイメージ

(1) 図1右に示す通り、一般的なバッチ系での触媒反応では多数の化学種が夾雑した高エントロピー反応空間が生成している。本領域研究では、触媒反応系における反応経路の高秩序化を可能とする「反応に関与する化学種が高度に秩序だって存在する空間」を「低エントロピー反応空間」と定義し、その空間を用いることで、反応原系や中間体の高秩序化がもたらす活性化ギブス自由エネルギーの低減化を行い、従来では不可能な超高速触媒反応や複雑触媒系を実現し、目的物を高収率、高選択的に得る。本反応空間はマイクロメートルからプロセス生産可能なサイズまで様々な連続反応系に創出できる(図1左)。その中では隔離され、高秩序な化学種分子集団を、高速混合と迅速除熱による超高速触媒反応や、不均一系触媒フローで連続的に変換し(低エントロピー保持; 図1左-①~④)、さらにフロー系ならではの空間特異的温度制御や不安定中間体を用いる連続多段階反応、異なる時間軸で機能する協調触媒系を駆使し、分子集団を再隔離して高秩序状態を保つ(負エントロピー供与; 図1左-⑤~⑦)。低エントロピー反応空間にお

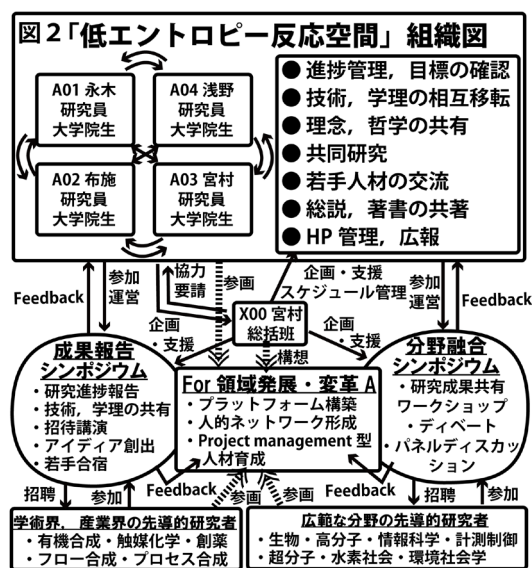
いては、反応系全体のエントロピーを低く保持することで、反応経路の高秩序化が期待され、分子レベルでの触媒反応設計の自由度が拡大し、高難度分子変換や協調触媒、相乗触媒のような複雑触媒系の実現も可能となる。

(2) 図1に高エントロピー反応空間(バッチ系)と低エントロピー反応空間(フロー系)のエネルギー障壁の差異を反応座標で示す。低エントロピー反応空間では i) 均質濃度分布、化学種の分割隔離による原系からの分解や副反応の抑制、ii) 空間特異的な個別温度制御や迅速除熱、iii) 高速混合による目的反応への障壁低減、iv) 超高速触媒回転、v) 協調触媒系により、望ましい反応への障壁を低くすると同時に、望ましくない反応への障壁を高くし、原料→目的物の反応経路を秩序立てて進行させることができる。さらに、このような低エントロピー反応空間では、化学反応の進行に伴い必然的に増加するエントロピーを外界に放出する、空間特異的な負エントロピー供与系(空間特異的な個別温度制御(図1左-⑤)、触媒と目的物の自動分離(図1左-⑥)、異なる時間軸で機能する協調触媒系(図1左-⑦))を組み込むことで、一度増大したエントロピーの除去、すなわち失われた分子集団の均質性を容易に回復することが可能である。一方、低エントロピー反応空間は分子集団の均質性を保持しつつ、分子変換が可能なことから、フロー系ならではのフラッシュエンチ法やインライン観測を導入することで、バッチ系では観測が困難な高活性不安定反応中間体の観測や、従来のバッチ系では観測が不可能なほどの高速反応においても、極短反応時間での精密な反応速度論解析や活性化パラメーターの迅速取得が容易に行える利点も有する(図1左-⑧)。

3. 研究の方法

(1) 本研究領域の構成員である、A01 永木、A02 布施、A03 宮村らは、種々の有機合成反応、特に触媒的有機合成反応において、連続フロー系とバッチ系で比較した際、連続フロー系において触媒活性(反応速度)や化学選択性が著しく向上するという例を先行研究として見出し、反応メカニズムに対する定量的な解析を行った。永木は高反応性化学種の反応において、混合性能が反応の活性化パラメーターに影響することを定量的に解析した。宮村は不均一系触媒を用いる多相系フロー反応において Eyring plot より活性化ギブスエネルギーにおけるエントロピー項(- $T\Delta S^\ddagger$)が低減化されていることを見出した。布施は有機触媒を用いる連続フロー系において、TOF = 72000/h という、非常に高触媒回転速度をもって反応が進行することを見出した(S. Fuse *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, 59, 12925.)。一方、低エントロピー反応空間(フロー系)では、高速混合と迅速除熱を通じた反応経路の高秩序化により、超高速触媒系が実現され、反応空間が触媒活性に直接影響する特筆すべき例である。また、宮村は不均一系触媒と均一系触媒が異なる時間軸で機能する協調触媒系を開発し、触媒自動分離システム(負エントロピー供与系)を組み込み、世界に先駆けてその結果を報告している(H. Miyamura *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* 2019, 58, 9220.)。さらに、反応工学及び流体シミュレーションを研究基盤とする A04 浅野は、流体・反応シミュレーションにおいて、フロー系とバッチ系での物質・熱移動速度の差により、反応の活性化エントロピーが変化しうることを見出した。これらの反応系自体はそれぞれ全く異なるものであるが、活性や選択性向上の理由を共通して説明できる物理量として、反応空間の低エントロピー化が最も重要であるという結論に至った。

(2) 本研究では有機化学、化学工学、物理化学の分野横断的な連携と、実験系と流体・反応シミュレーションの連携により、有機合成触媒化学における活性および選択性制御のための新理論を構築し、従来のバッチ反応系ではなし得なかった高難度の分子変換を実現し、触媒反応化学変革の礎とする。本プロジェクトの達成には計画研究班間での密な連携が必要で、総括班が共同研究をはじめ、得られた最新の技術や学理のリアルタイムでの相互移転、若手人材の交流、「低エントロピー反応空間」のアイデアの共有を行う。また、定期的で開催する領域シンポジウムでは、四人の計画班メンバーに加え、各グループの研究者や大学院生も参加し、研究の進捗報告のみならず、学理としての「低エントロピー反応空間」、幅広い分野融合について、自由な雰囲気でのディベート等を行う。一つは成果報告シンポジウムで、主に有機合成化学や化学工学、フロー合成での先導的な研究者の招聘も行い開催する。分野融合シンポジウムで、分野融合のための本プロジェクト外の研究者との研究成果を共有するワークショップを開催、プラットフォームの構築を図り、将来的に学術変革領域 A への展開を目指す。



4. 研究成果

(1) 異分野融合による領域内共同研究の推進

総括班は、計画研究代表者間の共同研究に向けた、相互訪問による、相互の技術習得とより緻密

な共同研究実施についての支援を行った。例えば、A04 浅野班と A03 宮村班の連携により、高速混合が反応の収率や化学選択性に大きく影響する反応系における、気-液-固多相系フローシステムを用いる実験的な検証と、流体・反応のシミュレーションの融合における、反応機構研究の共同研究を行った。具体的には、連続フロー水素化反応系での多相系混合効率や、圧損低減化にむけた反応器設計についての議論を、相互訪問を通じて深めることができた。また、複数種類の芳香族化合物の混合系での、金属ナノ粒子への基質の吸着において、基質同士が触媒表面で相互作用し、核水添反応の速度に影響を与えるという反応機構を見出し、共著論文を報告した^(a)。また、Rh-Pt ナノ粒子担持不均一系触媒を用いる核水添反応において、バッチ系に対してフロー系で特異な触媒回転速度(TOF)の向上が見られる現象について A04 浅野班と A03 宮村班の連携により、詳細な反応機構解明研究を行った。その結果、気体と液体の流量比がある一定値以上を超えると、定常状態ではカラム中の液体のホールドアップ量が一定となり、凸凹のある不均一系触媒表面を、液体がその表面張力により薄膜状に流れる秩序の高い反応場が構築されていることがわかった。その際、不均一系触媒表面の触媒活性点に液体の基質と、気体の水素が直接アクセスできることから、擬似的な気相状態の反応環境が形成されていると考えられる^(b)。これは、バッチ系では不均一系触媒は主に液相に存在し、液相に溶解した水素のみが触媒活性点にアクセス可能なことから、水素の物質移動が反応律速になっている状況と対照的である。このように、化学工学と触媒化学、有機合成化学の連携により、不均一系触媒を用いる多相系連続フロー反応の複雑なメカニズムを解き明かすことができた。

(2) 領域シンポジウムや分野融合シンポジウムの開催

- ① 2021 年度は連携推進の基軸として、二回のシンポジウムを開催し、各計画研究の進捗を共有するとともに、計画班間での様々な共同研究課題の探索および、具体的な共同研究計画を実施した。第二回目のシンポジウムにおいては、本領域の学術調査官を招聘し、領域推進における評価意見、ならびに今後の推進のための助言をもらった。
- ② 2022 年度は連携推進の基軸として、学術変革領域研究 (B)「糖化学ノックイン」との合同シンポジウムを開催し、各計画研究の進捗を共有するとともに、領域間での様々な共同研究課題の探索および、具体的な共同研究計画を実施した。また、日本化学会や日本薬学会において、学術変革領域研究 (A)「デジタル有機合成」との共同シンポジウムや、班員の招待講演を行うなど、様々な学術分野において、広く低エントロピー反応空間のコンセプトを紹介することができた。
- ③ 2023 年度公開型の領域講演会や、班員の招待講演を行うなど、様々な学術分野において、広く低エントロピー反応空間のコンセプトを紹介することができた。

(3) 国際コンソーシアムの立ち上げと、国際シンポジウムの開催

2023 年度には、連続プロセスが実現する持続可能な化学についての国際コンソーシアム Consortium of Continuous Process Enabling Sustainable CHEMistry 「CES-CHEM」を、当学術変革領域研究 (B)「低エントロピー」の班員をコアメンバーとして立ち上げ、JICA のプログラムである AUN/SEED-Net に採択された。本国際コンソーシアムは日本と東南アジアを中心とする環太平洋地域の連続フロー合成やサステナブル化学プロセス分野における新進気鋭な若手研究者や、フロー合成に関連する企業が参加し、産学連携プロジェクトを推進する。また本コンソーシアムの第一回の国際会議である CES-CHEM2023Meeting (Bangsaen, Chonburi, Thailand)を、学術変革領域研究 (B)「低エントロピー」が共催し、世界に向けて低エントロピー反応空間のコンセプトを紹介することができた。(図3)。本国際コンソーシアムおよび国際会議において、本領域が提唱する低エントロピー反応空間のコンセプトと広くアピールするとともに、連続フロープロセスを軸としたさまざまな国際共同研究にむけての基盤を形成することができた。

CES-CHEM 2023 Meeting
December 7-8, 2023
Bangsaen Heritage Hotel, Chonburi, Thailand
www.ces-chem.buu.ac.th

Meeting themes

- Flow chemistry Technologies
- Sustainable chemistry process development
- Future of chemical processes, digital-driven process development

Keynote speakers

- Prof. Paul Watts, Nelson Mandela University, South Africa
- Prof. Jiyoung Zhang, Tsinghua University, China
- Prof. Hiromi Shimazaki, Kitakawa, Tohoku University, Japan
- Dr. Koichiro Masuda, AIST, Japan

Invited speakers

- Asst. Prof. Shusaku Asano, Kyushu University, Japan
- Asst. Prof. Yosuke Muranaka, Kyoto University, Japan
- Asst. Prof. Kouzuke Hiromoto, Tohoku University, Japan
- Asst. Prof. Dr. Takashi Watanabe, Okayama University, Japan
- Dr. Hiroyuki Miyamura, AIST, Japan
- Dr. Takao Amano, HITACHI, Ltd., Japan
- Mr. Hiroaki Futagami, EYELA, Japan
- Assoc. Prof. Naphon Weerapongpanit, Burapha University, Thailand
- Dr. Charoen Chiewwattanasri, Burapha University, Thailand
- Assoc. Prof. Sapatita Sallawan, Burapha University, Thailand
- Assoc. Prof. Paitin Ngatsookamwirot, Burapha University, Thailand
- Mr. Chetsada Khositanon, Burapha University, Thailand
- Mr. Supacha Butthanon, WSTEC, Thailand
- Mr. Poohitum Murtakongkarn, WSTEC, Thailand

Logos: SEAN University Network, BUU, KYUSHU, TOHOKU, HITACHI, EYELA, AIST, WSTEC, Greenium Products Inc.



図3. 学術変革領域研究(B)「低エントロピー」が共催した CES-CHEM2023Meeting (Bangsaen, Chonburi, Thailand)

(4) 様々なメディアを通じた研究領域の成果発信

本領域のホームページである「低エントロピー 学術変革領域研究 (B) (<https://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/lowentropy/index.html>)」および、ツイッターアカウントにおいて、本研究領域のプロジェクトの全体概要及び、各計画研究代表者の研究紹介を積極的に行うとともに、最新の研究業績の紹介を行い、本研究領域の活動を広くアピールした (図4)。また、A03 宮村班の不均一系触媒である Rh-Pt/DMPSi-Al₂O₃ と均一系触媒である Se(OTf)₃ の協調触媒系を用いる核水添反応の開発研究^(a)、新たに開発した不均一系触媒によるキニザリンのロイコキニザリンへの選択的連続フロー水素化反応の開発研究^(d)においては、プレス発表を行い新聞などのメディアに取り上げられた。

図4. 学術変革領域研究 (B) 「低エントロピー」ホームページ

<参考文献>

(a) N. Cherkasov*, S. Asano*, Y. Tsuji, K. Okazawa, K. Yoshizawa, H. Miyamura, J.-i. Hayashi, A. A. Kunitsa, S. D. Jackson, *React. Chem. Eng.* **2023**, *8*, 1341–1348. (b) S. Asano*, H. Miyamura*, M. Matsushita, S. Kudo, S. Kobayashi*, J. Hayashi, *J. Flow Chem.* **2023**, 10.1007/s41981-023-00295-9. (c) H. Miyamura*, S. Kobayashi*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202201203; (d) H. Miyamura*, A. Sharma, M. Takata, R. Kajiyama, S. Kobayashi, Y. Kon, *ACS Catal.* **2024**, DOI: 10.1021/acscatal.4c02955.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Asano Shusaku, Miyamura Hiroyuki, Matsushita Mizuki, Kudo Shinji, Kobayashi Shu, Hayashi Junichiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of gas-solid direct contact on gas-liquid-solid reaction performance in a flow reactor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Flow Chemistry	6. 最初と最後の頁 329-335
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s41981-023-00295-9	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15件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮村浩之
2. 発表標題 低エントロピー・領域紹介
3. 学会等名 糖化学ノックイン・低エントロピー 領域横断研究交換会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮村浩之
2. 発表標題 不均一系触媒および複雑触媒系に即した低エントロピー反応空間の設計理論 研究紹介
3. 学会等名 糖化学ノックイン・低エントロピー 領域横断研究交換会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フロー高速反応速度論解析による低エントロピー反応空間の理論構築 研究紹介
3. 学会等名 糖化学ノックイン・低エントロピー 領域横断研究交換会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 布施 新一郎
2. 発表標題 低エントロピー反応空間での短寿命複合体制御を起点とする有機分子 触媒化学の変革 研究紹介
3. 学会等名 糖化学ノックイン・低エントロピー 領域横断研究交換会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野 周作
2. 発表標題 フロー反応シミュレーションによる低エントロピー反応空間の基礎理論と設計論の構築 研究紹介
3. 学会等名 糖化学ノックイン・低エントロピー 領域横断研究交換会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮村浩之
2. 発表標題 高活性不均一系触媒の開発を基盤とする連続フロー反応
3. 学会等名 マイクロフローコンソーシアム 2021年度 第二回オンライン講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮村浩之
2. 発表標題 不均一系触媒および複雑触媒系に即した低エントロピー反応空間の設計理論
3. 学会等名 第一回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フロー高速反応速度論解析による低エントロピー反応空間の理論構築
3. 学会等名 第一回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 布施 新一郎
2. 発表標題 低エントロピー反応空間での短寿命複合体制御を起点とする有機分子 触媒化学の変革
3. 学会等名 第一回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野 周作
2. 発表標題 フロー反応シミュレーションによる低エントロピー反応空間の基礎理論と設計論の構築
3. 学会等名 第一回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フロー高速反応速度論解析による低エントロピー反応空間の理論構築 研究進捗報告
3. 学会等名 第二回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 布施 新一郎
2. 発表標題 低エントロピー反応空間での短寿命複合体制御を起点とする有機分子触媒化学の変革 研究進捗報告
3. 学会等名 第二回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮村 浩之
2. 発表標題 不均一系触媒および複雑触媒系に即した低エントロピー反応空間の設計理論 研究進捗報告
3. 学会等名 第二回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野 周作
2. 発表標題 フロー反応シミュレーションによる低エントロピー反応空間の基礎理論と設計論の構築 研究進捗報告
3. 学会等名 第二回 低エントロピーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Miyamura
2. 発表標題 Introduction about JSPS Grant-in-Aid for Transformative Research Areas 'Low Entropy'
3. 学会等名 CES-CHEM Meeting 2023, Bangsaen, Chonburi, Thailand (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

低エントロピー 学術変革領域研究(B) https://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/lowentropy/ 低エントロピー 学術変革領域研究(B) https://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/lowentropy/

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
研究分担者	布施 新一郎 (Fuse Shinichiro) (00505844)	名古屋大学・創薬科学研究科・教授 (13901)	
研究分担者	浅野 周作 (Asano Shusaku) (30827522)	九州大学・先導物質化学研究所・助教 (17102)	
研究分担者	永木 愛一郎 (Nagaki Aiichiro) (80452275)	北海道大学・理学研究院・教授 (10101)	

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1件

国際研究集会 CES-CHEM Meeting 2023 , Bangsaen, Chonburi, Thailand	開催年 2023年 ~ 2023年
----------------------------------------------------------------	----------------------

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
---------	---------