

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620076

研究課題名(和文)カーボンニュートラルを指向したバイオマスを担体とするキラル金属ナノ粒子触媒の開発

研究課題名(英文)Development of chiral metal nanoparticle catalysts using biomass as support aiming carbon neutral

研究代表者

宮村 浩之(Miyamura, Hiroyuki)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00548943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：有機溶媒中、塩基性条件下還元的に形成した微小ロジウムナノ粒子をセルロース上に担持することができた。本触媒は二級アミド構造を有するキラル二機能性ジエン配位子を用いることでアリアルボロン酸のエノンやエノエートへの不斉1,4付加反応において有効に機能し、高い収率、非常に高いエナンチオ選択性をもって目的物を与えた。本触媒は金属の流出なく活性、選択性を維持したまま回収、再使用が可能であった。固相NMR検討によりセルロース上に担持されたロジウムナノ粒子とキラルジエン配位子の相互作用を観測することに成功した。また、本触媒系は正の非線形効果を示すという興味深い結果を与えた。

研究成果の概要(英文)：Cellulose-supported chiral Rh nanoparticle (NP) catalysts have been developed. The Rh NPs, which were well dispersed on cellulose, catalyzed the asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to enones and enoates, one of representative asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions, in the presence of chiral diene ligands, providing the corresponding adducts in high yields with outstanding enantioselectivities without metal leaching. The solid state NMR analysis of chiral NP system directly suggested interactions between the Rh NPs and the chiral ligand on the cellulose. This is the first example of polysaccharide-supported chiral metal nanoparticles for asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions.

研究分野：有機化学

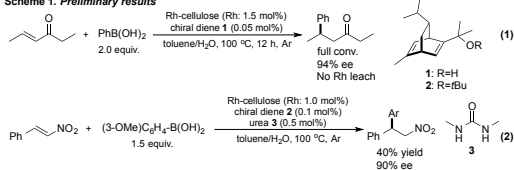
キーワード：セルロース ロジウム 金属ナノ粒子 不均一系触媒 1,4付加反応 不斉合成 環境調和型触媒 固相NMR

1. 研究開始当初の背景

(1) 固相触媒は主に二つの理由から注目を集めている。固相触媒は回収、再使用が可能であり、廃棄物を低減化できることから環境に優しい化学の鍵となる。また、コンビナトリアル合成や工業スケールの合成や反応の集積化が可能なフロー反応といった効率的な合成法への応用が可能である。しかしながら、いかなる優れた触媒も永久に同じ活性を維持することは不可能で、また、社会のニーズに合わせ触媒の需要も変化する。従って、固相触媒自体もいずれかは廃棄物となることから、その調製には再生可能で環境負荷の少ない担体、例えばバイオマス（再生可能資源）を用いることが理想的である。

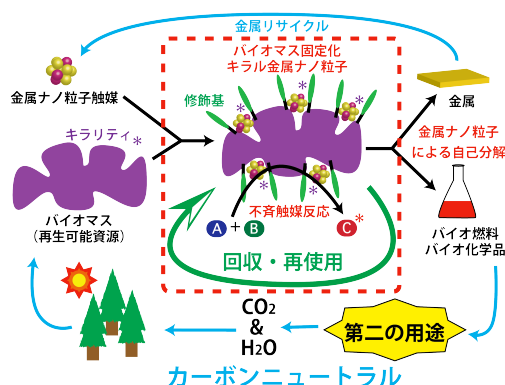
(2) 一方、金属ナノ粒子触媒はその広い表面積と量子サイズ効果による高い活性、特異な反応性から注目を集めている。近年様々な均一系金属触媒を用いる反応が、金属ナノ粒子触媒で進行することが見出されている (*ACS Catal.* **2012**, *2*, 65). 特に、キラル配位子と金属ナノ粒子から調製されるキラルナノ粒子触媒による不斉炭素-炭素結合形成反応の例は非常に限られている中 (*ACIE*, **2010**, *49*, 7786.), 研究代表者らは最近キラル Rh ナノ粒子触媒を用いるエノンへのアリールボロン酸の不斉 1,4 付加反応において、90% ee を超える高い選択性で反応が進行することを見出した。さらに、本触媒は金属の流出なく、活性を維持したまま複数回の回収、再利用が可能で、例えば活性が低下しても加熱のみで再活性化できるという高耐久性を有している (*JACS*, **2012**, *134*, 16963). また、研究代表者らは最近、セルロースに直接担持したキラル Rh ナノ粒子がより高い活性を有し、わずか 0.05 mol% のキラルソースのみで同様の反応を進行させることを初期検討結果として見出している (scheme 1).

Scheme 1. Preliminary results



2. 研究の目的

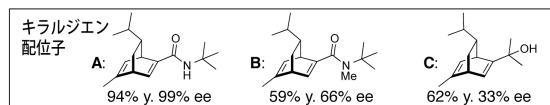
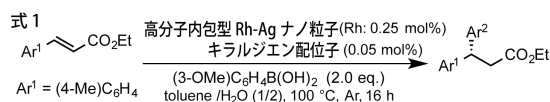
(1) そこで、研究代表者はセルロース、キチン、キトサン等のバイオマスを用いてキラル金属ナノ粒子触媒を調製し、それらをキラル配位子で修飾することで様々な不斉合成反応に応用する。さらに、バイオマスが有するキラリティーを利用したキラル金属ナノ粒子触媒の開発に挑戦する。同時に、担持した金属ナノ粒子を「触媒」として担体であるセルロース等のバイオマスバイオ燃料やバイオ化学品等の有用化合物に「自己分解」し、かつ金属も回収できる手法、いわば、「アポトーシス」可能な固相触媒を開発し、真にカーボンニュートラルを指向した次世代型の固相金属触媒の開発に挑戦する。

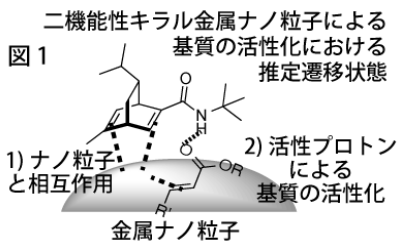


3. 研究の方法

(1) 研究開始当初、高分子カルセランド法 (PI) (*Aldrichimica Acta* **2013**, *46*, 3-19.) を用いて Rh-Ag 二元金属ナノ粒子をポリスチレン由来の高分子に固定化した不均一系触媒 (PI/CB-Rh/Ag) をすでに開発していた (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16963-16966.). 本触媒はキラルジエン配位子 **C** (式 1) を用いることで、アリールボロン酸のエノンへの不斉 1,4 付加反応において高い収率と選択性 (>90% yield, >90% ee) で目的物を与えることがわかっていった。そこで、より汎用性が高く多くの医薬品や生理活性物質の合成中間体となるキラルエステルが合成可能な、アリールボロン酸のエノエートへの不斉 1,4 付加反応の検討を行うこととした。しかしながら、キラルジエン配位子 **C** を用いた場合には収率 62%, エナンチオ選択性 33% と満足行く結果が得られなかった。

(2) そこで、大幅な触媒設計における戦略の変更が必要と考え、図 1 に示すような二機能性キラル金属ナノ粒子触媒をデザインした。本触媒設計においては、キラル配位子が二つの機能を有する。すなわち、ジエン部位が金属ナノ粒子と相互作用することで、触媒の活性向上と不斉反応場の構築に寄与する。一方、基質と直接水素結合することが可能な官能基によって、基質の活性化および不斉反応場へのより良好な固定化が可能となる。このような二つの条件を満たすキラル配位子として、新たに嵩高い二級アミド構造を有する配位子 **A** を設計、合成した。配位子 **A** を実際に反応に適用したところ、仮説通りより高い収率と非常に高い選択性をもって目的のキラルエステルが得られた (主な発表論文 ①)。





(3) 次に再生可能資源であるセルロースを担体とした金属ナノ粒子触媒の開発検討を行った。PI法と同様に、有機溶媒中で固相担体存在下、水素化ホウ素ナトリウムで金属塩を還元する手法で金属ナノ粒子触媒を調製した。金属ナノ粒子と担体との相互作用の種類を確認すべく、セルロースの他メチル化されたセルロースやグルコースも担体として用い検討を行った。より詳細な調製条件の検討として、用いるロジウム塩の種類や、水酸化ナトリウム水溶液の添加の有無におけるロジウムの担持率や反応性、反応中の金属の溶液への流出の有無について相関を調べた。

Table 1.

cellulose $\xrightarrow[\text{THF, rt}]{\text{NaBH}_4}$ $\xrightarrow[2 \text{ h, rt}]{\text{prestirring}}$ $\xrightarrow[1 \text{ h, 0}^\circ\text{C then 2 h, rt}]{\text{reagents}}$

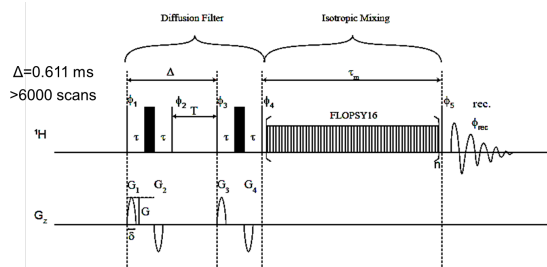
1) MeOH then filtration
2) wash, dry, (heat)

Rh-Cell or Rh/Ag-Cell
(target for each metal: 0.08 mmol/g)

Catalyst	Reagents	Rh/(Ag) loading (mmol/g) ^a
Rh-Cell I	Rh ₂ (OAc) ₄ in THF	0.0622
Rh/Ag-Cell	Rh ₂ (OAc) ₄ and AgSbF ₆ in THF	0.0693/0.0672
Rh-Cell II	RhCl ₃ in 1 M NaOH aq.	0.0651
Rh-Cell III	1 M NaOH aq. then Rh ₂ (OAc) ₄ in THF	0.0651
Rh-Cell IV	H ₂ O then Rh ₂ (OAc) ₄ in THF	0.0554

^a Determined by ICP analysis.

(4) セルロース担持金属ナノ粒子による不斉 1, 4 付加反応においてその活性種は不斉配位子によって金属ナノ粒子が修飾された「キラル金属ナノ粒子」であると考えている。このような、キラル金属ナノ粒子は主に不斉水素化反応において用いられてきたが、不斉炭素-炭素結合に用いられた例は非常に限られており、90%ee を超える選択性を与えるものはほとんどない。そのような中で、その真の触媒活性種は依然不明であり、その解明は本研究分野の今後の発展に大きな意味がある。そこで、セルロース担持ロジウムナノ粒子とキラルジエン配位子の直接的な相互作用を解明すべく固相 NMR による検討を行うこととした。当研究室では既に溶媒に膨潤させた固相触媒を NMR で観測する「Swollen-resin magic angle spinning (SR-MAS) NMR」法を開発しているが、本手法に「diffusion filter」と「isotropic mixing」という新たな技術を組み合わせ、その観測を行った。本観測に用いた NMR のパルスシーケンスは下図のとおりである。



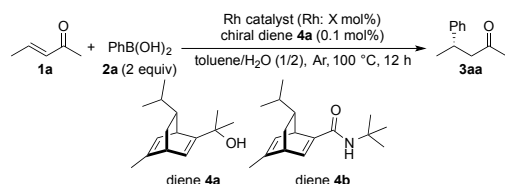
(5) 最適化されたセルロース担持ロジウムナノ粒子触媒系を用いて、基質一般性の検討を行った。本触媒系はエノンおよびエノエートへのアリールボロン酸の不斉 1, 4 付加反応における幅広い基質の組み合わせにおいて、非常に高い収率、選択性で目的物が得られた。固相触媒を用いる利点の一つとして触媒の回収、再使用が挙げられる。本触媒系も高い活性および選択性を維持したまま再使用が可能か検討を行った。

(6) 対応する均一系の触媒との比較として用いる配位子の光学純度と得られる化合物の光学純度をプロットする非線形効果 (nonlinear effect) の検討を行い、不均一系触媒特有の傾向があることを見出した。

4. 研究成果

(1) 中性条件下セルロースを担体とし、酢酸ロジウムを用いてセルロース担持型触媒 Rh-Cell I を調製した。一方、同様の調製条件下、セルロースの水酸基が一部メチル化されたメチルセルロースを用いてもほぼ同等の担持率で微小粒子が担持されたことから、ナノ粒子の担体による安定化は水酸基との共有結合性の相互作用ではなく、水酸基やエーテル基との比較的弱い多点での相互作用が重要であるということが示唆される。ところで、ポリスチレン由来の高分子を用いた際、銀を添加することで金属ナノ粒子サイズ分散度が良好になり、活性の向上が見られていた。そこで、セルロースを担体として用いる場合においても Rh と Ag の二元金属ナノ粒子触媒 (Rh/Ag-Cell) を同様に調製した。一方、水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性条件にした上でロジウムナノ粒子を形成させる手法で塩化ロジウムを用いた触媒 (Rh-Cell II) と酢酸ロジウムを用いた触媒 (Rh-Cell III) をそれぞれ調製した。さらに、ナノ粒子形成条件において水を添加した際に得られた触媒 (Rh-Cell IV) も調製し、これらの触媒をキラルジエン配位子 4a を用いた、エノンへのアリールボロン酸の不斉 1, 4 付加反応で使用しその結果を比較した。その結果、0.5 mol% の触媒量においては Rh-Cell III のみがロジウムの流出なく、高い収率、高い選択性で目的物を与えた (entry 5)。一方、Rh-Cell II や Rh/Ag-Cell では中程度の収率にとどまった (entries 3 and 4)。さらに、キラルジエン配位子 4b を用いることで、非常に高い選択性で目的物が得られた (entry 7) (主な発表論文②)。

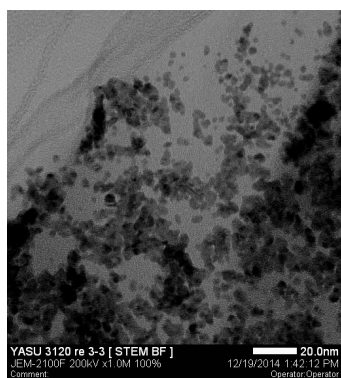
Table 2.



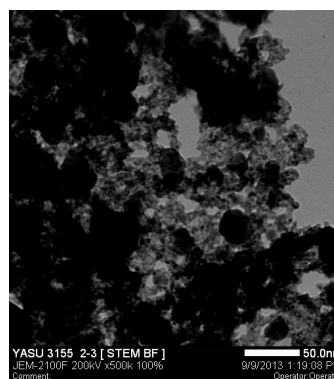
Entry	Catalyst	X (mol%)	Yield (%) ^a	ee (%) ^b	Rh 漏出 (%) ^c
1	Rh-Cell I	1.5	93	95	ND
2	Rh-Cell I	0.5	95	95	0.27
3	Rh/Ag-Cell	0.5	54	–	0.30
4	Rh-Cell II	0.5	65	–	3.0
5	Rh-Cell III	0.5	86	96	ND
6	Rh-Cell IV	0.5	84	–	0.78
7 ^[d]	Rh-Cell III	0.5	91	98	ND

^a Determined by GC analysis. ^b Determined by HPLC analysis. ^c Determined by ICP analysis (ND = not detected). Detection limit of Rh leaching is 0.1% (entry 1), 0.22% (entry 5) and 0.17% (entry 7). ^[d] Diene **4b** (0.05 mol%) was used instead of **4a**.

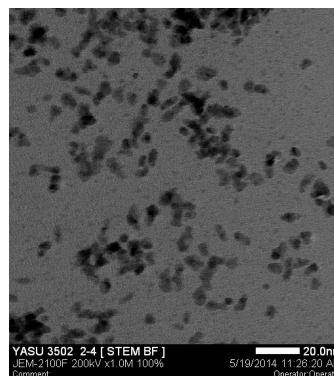
(2) 上述の通り Rh-Cell III が最も良い結果を与えたことから、電子顕微鏡観測の結果も併せて考察した。中性条件下、調製した Rh-Cell I はナノ粒子のサイズは小さいものの、それらがコロニー状に存在することがわかった。一方、Rh/Ag 二元金属ナノ粒子触媒においては、ナノ粒子の凝集が観測され、非常に大きな粒子が存在することがわかった。このようにナノ粒子が凝集したことが比較的低い活性につながったと考えられる。一方、塩基性条件下で調製した Rh-Cell II と Rh-Cell III においては、微小粒子が高分散していることがわかった。Rh-Cell II で反応中に金属の流出が見られたのは還元が不十分であったためと考えられる。このように、セルロースを担体として用いる際には塩基性条件下で Rh 塩のみを用いてナノ粒子触媒を調製する手法が最適であるという結論に至った。この結果は、以前のポリスチレン由来の高分子を用いる際にナノ粒子形成の際に銀塩を添加することで、高分散のナノ粒子が形成され、単元素ナノ粒子触媒に比べ高い活性が得られたことと対照的な結果である。



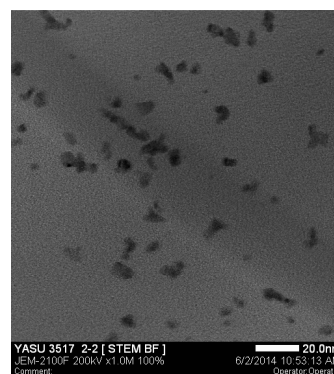
Rh-Cell I



Rh/Ag-Cell



Rh/Ag-Cell II

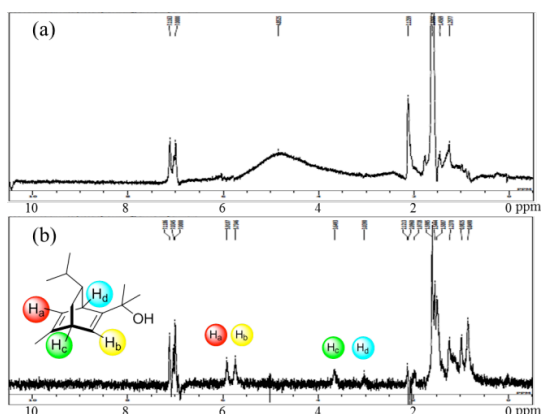


Rh-Cell III

(3) SR-MAS NMR の手法と「diffusion filter」と「isotropic mixing」という新たな技術を組み合わせ、キラルジエン配位子とセルロース上に担持された Rh ナノ粒子との相互作用を観測した。下図の(a)はキラルジエン配位子 **4a** を溶解させた toluene-d⁸ で膨潤させた Rh-Cell I を固相 NMR のサンプル管に封入し、「diffusion filter」をかけて観測したスペクトルである。その結果、固相担体と相互作用していない自由度の高いキラルジエン配位子由来のピークはほとんど消失した。一方、「isotropic mixing」により自由度の低い物質間での磁性的移動が可能となる。Rh-Cell 上の Rh ナノ粒子上に相互作用しているキラルジエン配位子が相互作用していれば、セルロース上の磁性を触媒上のキラルジエン配位子に移動させることでそのスペクトルを観測することができると考えられる。「diffusion filter」と「isotropic mixing」をかけて観測した結果が(b)であり、仮説の通りキラルジエン

配位子由来のピークが観測することができた. この結果は, セルロース上に担持された Rh ナノ粒子とキラルジエン配位子との間に直接的な相互作用があることを強く示唆するものである.

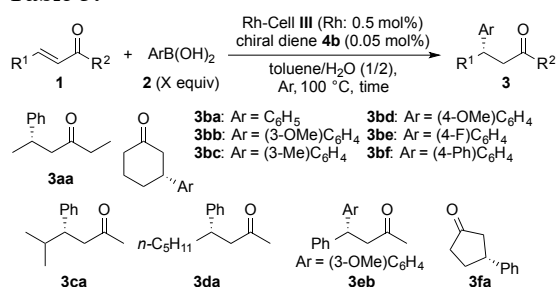
このように, SR-MAS NMR の手法と「diffusion filter」と「isotropic mixing」という新たな技術を組み合わせて固相触媒と有機小分子の直接的な相互作用を観測したのは世界で初めての例であり, 今後様々な金属ナノ粒子触媒の反応機構解明に利用されることが期待される. また, さらなる検討により, そのメカニズムがほとんど明らかにされていないキラル金属ナノ粒子触媒による不斉炭素-炭素結合形成反応の機構解明においても非常に有用なツールとなりうる.



SR-MAS analysis of the mixture of Rh-Cell and chiral diene **4a** (a) with diffusion filter and (b) with diffusion filter and isotropic mixing.

(4) 最適化された触媒系 (Rh-Cell **III** とキラルジエン配位子 **4b**) を用い基質一般性の検討を行った. その結果, アリールボロン酸のエノンへの不斉 1, 4 付加反応 (Table 3) および, エノエートへの不斉 1, 4 付加反応 (Table 4) いずれの場合においても, 非常に広い基質の組み合わせにおいて高い収率, 非常に高いエナンチオ選択性をもって目的物を得ることができた. さらに, Table 3, entry 1 の反応条件において, 触媒の回収, 再使用の検討を行った. 種々回収法の最適化を行った結果, トリフルオロスルホン酸の THF による希釈溶液で洗浄することで, 活性及び選択性を維持したまま 3 回の回収, 再使用が可能であった.

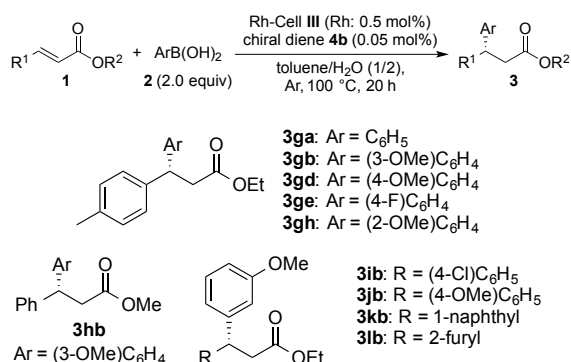
Table 3.



Entry	Product	Time (h)	X (equiv)	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	3aa	12	2.0	95 ^c	98
2	3ba	12	1.5	95	99
3	3ca	12	1.5	86	98
4	3da	20	2.0	94	98
5	3eb	20	2.0	87	96
6	3fa	20	1.5	90	99
7	3bb	20	1.5	83	99
8	3bc	20	1.5	84	97
9	3bd	20	1.5	89	98
10	3be	20	1.5	86	98
11	3bf	20	1.5	87	99

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis. ^c Determined by GC analysis.

Table 4.

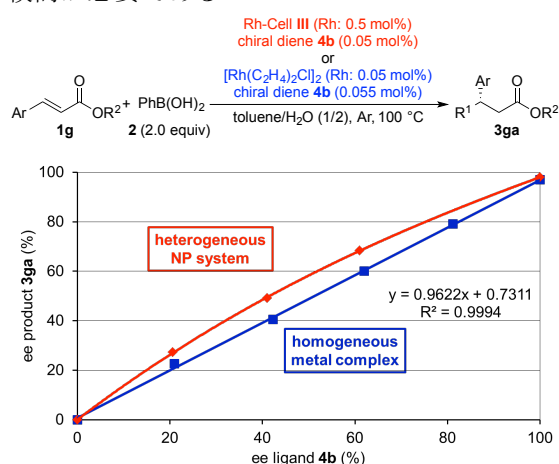


Entry	Product	Additive	Yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	3ga	–	96	98
2	3gb	–	93	99
3	3gd	–	92	98
4	3ge	–	81	99
5	3gh	1.0 equiv K ₂ CO ₃	81	>99
6	3hb	0.1 equiv K ₂ CO ₃	91	98
7 ^c	3ib	–	81	99
8	3jb	–	91	98
9	3kb	–	95	99
10 ^c	3lb	0.1 equiv K ₂ CO ₃	81	98

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis. ^c **4b** (0.1 mol%) and **III** (Rh: 1.0 mol%) were used.

(5) 対応する均一系の触媒との比較として, 用いる配位子の光学純度と得られる化合物の光学純度をプロットする非線形効果 (nonlinear effect) の検討を行った. その結果, 興味深いことに, Rh-Cell **III** を用いる不均一系においては, 正の非線形効果が観測されたのに対し, 均一系の Rh 触媒を用いる反応系においては線形性が観測された. これは, 二つの触媒系が全く異なる反応機構を有していることを示唆する. 特に, 不均一系では正の非線形効果が得られたことから, 複数の配

位子が関与する触媒活性種の存在が示唆されるが、その詳細の解明においてはさらなる検討が必要である。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Yasukawa, T.; Suzuki, A.; Miyamura, H.; Nishino, K.; Kobayashi, S.: Chiral Metal Nanoparticle Systems as Heterogeneous Catalysts beyond Homogeneous Metal Complex Catalysts for Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to alpha,beta-Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6616-6623. (10.1021/jacs.5b02213) 査読あり
- ② Yasukawa, T.; Miyamura, H.; Kobayashi, S.: Cellulose-supported chiral rhodium nanoparticles as sustainable heterogeneous catalysts for asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6224-6229. (10.1039/c5sc02510a) 査読あり
- ③ Miyamura, H.; Suzuki, A.; Yasukawa, T.; Kobayashi, S.: Integrated Process of Aerobic Oxidation-Olefination-Asymmetric C-C Bond Formation Catalyzed by Robust Heterogeneous Gold/Palladium and Chirally Modified Rhodium Nanoparticles. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3815-3819. (10.1002/adsc.201500529) 査読あり

[学会発表] (計 8 件)

- ① "New direction and potential of metal nanoparticle catalysts in synthetic organic chemistry" Miyamura, Hiroyuki, 2nd International Symposium on Catalysis Toward Green Sustainable Chemistry, 東京大学本郷キャンパス (東京都文京区) 2015年03月30日 (招待講演)
- ② 「新しい金属ナノ粒子触媒の可能性 -反応集積化と協調触媒作用-」宮村浩之, 小林修, 日本化学会第94春季年会, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市) 2015年03月26-29日
- ③ 「高分子固定化金属ナノ粒子触媒を用いたアルコールの酸素酸化反応および不飽和結合形成反応の集積化」鈴木綾, 宮村浩

之, 安川知宏, 小林修, 日本化学会第94春季年会, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市) 2015年03月26-29日

- ④ 「キラルRhナノ粒子触媒による芳香族ボロン酸類のニトロオレフィン類に対する不斉1,4-付加反応の開発」西野浩平, 安川知宏, 宮村浩之, 小林修, 日本化学会第94春季年会, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市) 2015年03月26-29日
- ⑤ 「二機能性不均一系キラルロジウムナノ粒子触媒系の開発」安川知宏, 宮村浩之, 小林修, 日本化学会第94春季年会, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市) 2015年03月26-29日
- ⑥ 「キラルRhナノ粒子触媒によるアリールボロン酸の α , β 不飽和アミドへの不斉1,4-付加反応の開発」安川知宏, 斎藤友基, 宮村浩之, 小林修, 日本化学会第94春季年会, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県船橋市) 2015年03月26-29日
- ⑦ "New direction of heterogeneous metal nanoparticle catalysts for organic synthesis -Cooperative catalysis and Asymmetric reaction-" Miyamura, Hiroyuki, Organisch-Chemisches Kolloquium, University of Basel, Basel, Switzerland, 2014年09月25日 (招待講演)
- ⑧ 「10億分の1メートルサイズの金属粒子が有機化合物を作る」宮村浩之, 新学術領域「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開」研究成果とりまとめシンポジウム, 京都大学桂キャンパス (京都府京都市) 2014年8月1日 (招待講演)

[その他]

ホームページ等

(1) 宮村浩之—東京大学 大学院理学系研究科 教員情報wiki

http://www.s.u-tokyo.ac.jp/en/people/index.php/MIYAMURA%2C_Hiroyuki

(2) 有機合成化学研究室

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮村 浩之 (MIYAMURA, Hiroyuki)

東京大学・大学院理学系研究科・助教

研究者番号: 00548943