

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成 29～33 年度

分子合成オンデマンドを実現する ハイブリッド触媒系の創製

領域略称名「ハイブリッド触媒」 領域番号 2907 <http://hybridcatalysis.jp/>

目次

・研究紹介

「合金クラスター無機固体ハイブリッド触媒系による高選択的分子変換」

A01 首都大学東京 大学院都市環境科学研究科
教授・宍戸 哲也

・トピックス

- 1) 学会開催報告
- 2) 業績、報道、活動などの紹介
- 3) シンポジウム開催のお知らせ

 研究紹介合金クラスター無機固体ハイブリッド触媒系による
高選択的分子変換首都大学東京 大学院都市環境科学研究科・教授
A01 央戸 哲也shishido-tetsuya@tmu.ac.jp

1. はじめに

従来、オレフィンメタセシスやクロスカップリングなどの炭素-炭素結合生成反応を駆使した医薬・農薬中間体などの複雑な炭素骨格の構築は、活性中心の立体・電子状態を厳密に制御できる均一系金属錯体触媒を中心に進められてきた。一方、機能性分子の生産量増加に対応する大規模プロセス化・低環境負荷化を実現するには、触媒の回収・再利用の容易さ、生成物への有毒金属の混入リスクが小さいこと、温度等に対する堅牢さなど特徴を有する固体触媒の高機能化・高適応化は必須かつ重要な課題である。合金クラスターは、単独の元素では困難な物性・機能や構成元素の協奏効果の発現、希少元素の使用量の低減が期待できる魅力的な物質群であり、その物性・機能を適切に制御し様々な反応系への展開することは、重要な課題である。加えて適切に無機固体を選択することで合金クラスターの固定化と同時にその表面の酸・塩基性や酸化・還元特性を反応系に導入することが可能となり、多様な機能の発現が期待出来る。我々は、特異な機能を示す担持合金クラスター触媒の構築に取り組んできた。本領域では、さらに担持合金クラスター触媒と独立的な機能を持つ複数の触媒を協働・重奏的に機能させるハイブリッド触媒系を炭素骨格の精密構築を指向した有機分子変換へ適用することを目指して研究を進めている。

2. 担持合金触媒によるアルキンの[2+2+2]付加環化反応

アルキンの[2+2+2]付加環化反応は多置換ベンゼン誘導体を高原子効率的に得るための有用な手法であり、近年精力的に研究されている。種々の均一系錯体触媒がアルキンの付加環化反応を進行させることが報告されている。しかし、不均一系触媒の報告は、Corma らによって担持 Au 触媒による一例であった[1]。この Au 触媒の系は、アルキンとして電子不足アルキンしか適用できないなど、基質適応性に課題があった。我々は、合金表面の隣接異種元素の「協奏的触媒作用」によって、担持 PdAu 合金触媒がアルキンの[2+2+2]付加環化反応を効率的に進行させることを明らかにしている[2]。また本担持合金触媒は、通常、均一系錯体触媒では、困難とされる空気中でも反応を効率的に進行させ、複数回再利用が出来る有用な触媒であることを見出している。

例えば、ジイン **1a** とモノイン **2a** の交差付加環化反応は、Au あるいは Pd 単独ではほとんど進行しないのに対して PdAu 合金触媒を用いると効率的に進行する。つまり、合金化の効果が明確に発現した。Pd/Au 比の異なる PdAu 合金ナノ粒子を TiO₂ に担持させた触媒を用い

たところ、活性は Pd/Au 比に対して山型の依存性を示し、Pd/Au 比が 1/4 の 1Pd4Au/TiO₂ が最も高い活性を示した。活性に Pd/Au 比が強く影響すること、PdAu 合金は、いずれの Pd/Au 比についてもランダム合金であったことから、合金クラスタ表面の原子配列や構成元素の電子状態の変化が活性に影響していると考えられる。



Scheme 1. Cross-cycloaddition of monoyne with diyne

1Pd4Au/TiO₂ 触媒は、電子供与性置換基や電子吸引性置換基を有するモノインを用いたいずれの場合についても対応する生成物を良好な収率で与え、既報の担持 Au 触媒の課題であった基質適応性を広げることができた。

速度論的な検討から本反応の律速段階はモノインのパラダサイクルへの挿入による C-C 結合の形成段階であることが示唆された。種々のキャラクタリゼーションから合金クラスタでは、Pd から Au への電子移行が起こること、Pd/Au 比の増加に伴い Au のルイス酸性が低下することが明らかとなった。これらのことから、Pd に隣接して存在する電子不足な Au がアルキンを活性化することにより、この素過程を効率的に進行させていることを提案している。提案した反応機構では、合金表面の隣接異種元素の「協奏的触媒作用」が鍵となっている。これまで合金の機能は、電子的な効果 (Ligand 効果) と特異な原子配列による効果 (Ensemble 効果) で説明されてきた。本系の様な合金表面の隣接異種元素による原子レベルでの「協奏的触媒作用」は、新しい合金の機能発現の概念であり、元素の組み合わせも含め系統的な研究を基盤とする詳細な理解が望まれる。

今後は、特異な機能を示す担持合金クラスタ触媒と独立的な機能を持つ複数の触媒、例えば、固体酸・塩基や有機金属錯体などを協働・重奏的に機能させるハイブリッド触媒系を構築と、その炭素骨格の精密構築を指向した有機分子変換へ展開を進めたい。

2. 参考文献

- [1] A. Leyva-Perez, J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, P. Rubio-Marques, P. Serna, S. I. Al-Resayes, A. Corma, *ACS Catal.* **2013**, 3, 1865–1873.
- [2] H. Miura, Y. Tanaka, K. Nakahara, Y. Hachiya, K. Endo, T. Shishido, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, DOI: 10.1002/anie.201800973.

 トピックス

1) 学会開催報告

・異分野融合ワークショップ「データ科学との融合による化学の新展開」開催報告

平成30年3月13日、14日に奈良先端科学技術大学院大学において異分野融合ワークショップ「データ科学との融合による化学の新展開」を開催しました。アカデミアと企業から合わせて約40名が参加し、最新の研究成果と理論・計算・情報・実験の分野融合の今後の展開について活発な議論がなされました。



《プログラム》

3月13日(火)

13:00-13:05 開会挨拶

13:05-13:45 作村 諭一 (奈良先端科学技術大学院大学)

「膜電位時系列を用いた細胞内シグナル経路推定」

13:45-14:25 本郷 研太 (北陸先端科学技術大学院大学・JST さきがけ)

「第一原理計算の進展とインフォマティクスとの融合展開」

14:25-14:45 coffee break

14:45-15:25 山西 芳裕 (九州大学・JST さきがけ)

「AI創薬：多様な疾患に対するデータ駆動型の新薬開発」

15:25-16:05 瀧川 一学 (北海道大学・JST さきがけ)

「分子のグラフ表現と機械学習」

16:05-16:25 coffee break

16:25-17:05 吉田 亮 (統計数理研究所)

「物質構造の表現・学習・生成・合成」

17:05-17:45 小林 正人 (北海道大学・JST さきがけ)

「反応経路探索とインフォマティクス：触媒・表面吸着系計算への応用」

17:45-18:25 畑中 美穂 (奈良先端科学技術大学院大学・JST さきがけ)

「反応経路自動探索：機械学習による高効率化を目指して」

18:30-20:30 懇談会

3月14日(水)

9:30-10:10 小野 直亮 (奈良先端科学技術大学院大学)

「グラフ畳み込みネットワークを用いたアルカロイド化合物の代謝パスウェイの分類」

10:10-10:50 金子 弘昌 (明治大学)

「データ駆動型モデルの適用範囲を考慮して効率的に分子設計・材料設計する方法」

10:50-11:10 coffee break

11:10-11:50 観山 正道 (東北大学)

「スパースモデリングをもちいた STM トポグラフィデータの解析」

11:50-12:30 小原 真司 (物質・材料研究機構・JST さきがけ)

「実験・理論・先端数学の融合によるガラス科学の進化と深化」

12:30-12:35 閉会挨拶

文責：畑中 美穂 (奈良先端科技大・特任准教授・A01)

2) 業績、報道、活動などの紹介

[受賞・表彰]

・丸岡啓二教授(京大院理・A03)が日本学士院賞を受賞

受賞業績：キラル相間移動触媒の創製

丸岡啓二教授が、日本の学術賞としては最も権威ある日本学士院賞を受賞しました
(<http://www.japan-acad.go.jp/japanese/news/2018/031201.html#005>)。

・大井貴史教授(名大院工・A02)が有機合成化学協会 第一三共・創薬有機化学賞を受賞

受賞業績：有機イオン対触媒の設計と機能創出

大井貴史教授が、有機合成化学の特定部門で優れた功績のあった研究者を表彰するために設立された有機合成化学協会 第一三共・創薬有機化学賞を受賞しました
(<http://hybridcatalysis.jp/wp-content/uploads/2018/03/48ee8b06e8eac28660f19a8d1ec7f0bd.pdf>)。

・近藤美欧助教(分子研・A01連携)が日本化学会 女性化学者奨励賞を受賞

受賞業績：小分子変換を志向した機能統合型錯体触媒の開発

近藤美欧助教が、我が国の女性化学者の地位向上に寄与し将来の科学者・技術者を目指す学生や若手研究者の目標となる女性研究者を表彰するために設立された日本化学会 女性化学者奨励賞を受賞しました (<http://www.chemistry.or.jp/activity/cooperation/>)。

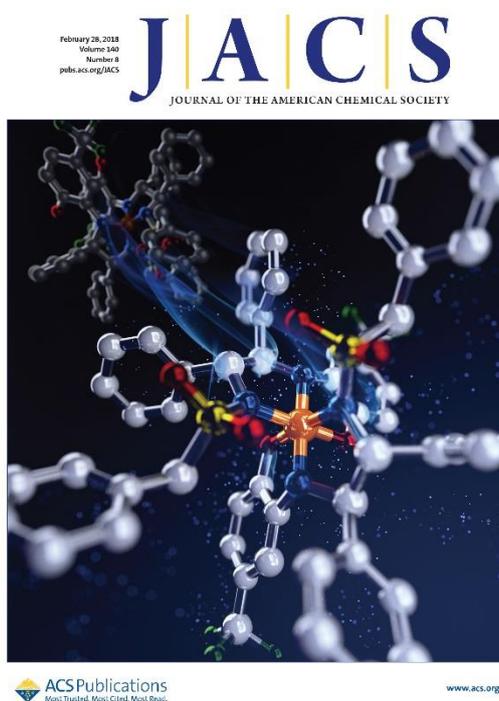
・井上将行教授（東大院薬・A03）が第24回読売テクノ・フォーラム ゴールド・メダル賞を受賞

受賞業績：天然有機化合物の新しい化学合成戦略の開発

井上将行教授が、化学技術分野で優れた業績を上げた若手研究者を表彰する第24回ゴールド・メダル賞を受賞しました (https://info.yomiuri.co.jp/group/yri/techno-forum/medalist_list.html)。

[論文表紙掲載]

・大井貴史 教授（名大院工・A02）らの研究論文（*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2765-2768）が Supplementary Cover Art に採択されました。



・金井求 教授（東大院薬・領域代表・A01）および生長幸之助 講師（東大院薬・A01 連携研究者）らの研究論文（*Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3215-3218.）が Back Cover に採択されました。



Showcasing research from Kounosuke Otsuki and Motomu Kanai's Laboratory, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

Sulfonamides as new hydrogen atom transfer (HAT) catalysts for photoredox allylic and benzylic C-H arylations

Aiming at the development of a novel HAT catalyst bearing the bond dissociation energy suitable for C-H activation chemistry, we identified structurally tuned diarylsulfonamides as a novel HAT catalyst suitable for C-H arylation with the combinational use of a photoredox catalyst.

As featured in:



rsc.li/chemcomm
Registered charity number: 207690

[学会、雑誌、ジャーナル等でのハイライト記事]

・大宮寛久 教授（金大医薬保健・A02）らによる研究成果（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 2938-2942）が、[Chem-Station \(2018/3/2\)](#) および [EurekAlert! \(2018/3/14\)](#) でハイライトされました。

スポットライトリサーチ

医薬品への新しい合成ルートの開拓 ～協働的な触媒作用を活用～

2018/3/2 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき | N-ヘテロ環状カルベン, パラジウム触媒, 有機分子触媒 | ゆきまぶししよくぼい, 有機合成, 遷移金属触媒 | コメント: 0 コメント | 投稿者: Orthogonene



NHC + Pd

Tweet Share G+1 Hatena Pocket RSS Feedly Pin it

第140回目のスポットライトリサーチは、金沢大学医薬保健研究域薬学系 大宮研究室の安田茂雄助教にお話をしました。

EurekAlert!
The Global Source for Science News

AAAAS

HOME NEWS MULTIMEDIA MEETINGS PORTALS ABOUT

PUBLIC RELEASE: 14-MAR-2018

Exploration of a new chemical synthesis process -- synergy of two catalysts in one flask

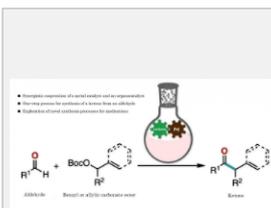
KANAZAWA UNIVERSITY

f t v s SHARE

PRINT E-MAIL

[Background]

Most medications, agricultural chemicals and functional materials, indispensable for maintaining and improving our lives, are composed of organic molecules. Organic synthesis using a catalyst is the method for the rapid and large scale supply of such organic molecules without imposing a heavy burden on the environment. In this research



[メディア報道]

・生長幸之助 講師 (東大院薬・A01 連携) ・長友優典 助教 (東大院薬・A03 連携) の日本薬学会奨励賞受賞に関する特集記事が薬事日報 (2018 年 3 月 19 日 21 面) に掲載されました。

(21) 第11995号 (第三種郵便物認可) 薬事日報 2018(平成30)年3月19日 月曜日

本研究で全合成した高酸化度天然物

高酸化度天然物の全合成戦略の開発

東京大学大学院薬学系研究科助教 長友 優典

天然には、医薬品のシンド・リッド化合物となり得る生物活性物質が数多く存在する。とりわけ、複雑な炭素骨格が性質を決定し、高酸化修飾された天然物(高酸化度天然物)は、複数の水素結合を介して標的受容体を二次元的に多点認識し、強力かつ高選択的な活性発現を誘起する点で、重要である。一方、高酸化度天然物の構造は、合成化学における

新戦略を以て新反応を開発するための理想的なプラットフォームである。有機合成化学を基盤とした全合成は、天然物や誘体の自在供給を可能にする最善の手段であり、天然物の作用機序解明や

人工型標的の分子設計は必須である。しかし、現代の精密有機合成化学を駆使しても、高酸化度天然物の全合成は、未だ困難な課題である。その最大の要因は、極度に密集した極性官能基の存在により、天然物の炭素骨格構築に利用できる反応の種類が制限されることである。

われわれはこれまで、高酸化度天然物の全合成に向け、 α -ヘテロ炭素ラジカルの反応を基盤とした、革新的な全合成戦略の開発を行った。ラジカル反応では、活性が高い反応性を示す一方で、ほぼ中性条件下で反応が進行するため、極性官能基に対して高い許容性を示す。実際、難工程として α -アルコキシ炭素ラジカルの分子間反応を

「アミノ炭素ラジカルの分子間反応を用いてラクタシステン(A)の全合成を達成した。

本研究で確立した全合成戦略を活用することで、高酸化度天然物の広範な構造活性相関研究、作用機序解明に必要な分子プラットフォーム設計/合成、人工生物活性分子の創製が可能になると期待している。

奨励賞受賞研究

近年の低分子医薬品の開発成功率低下に直面し、ドラッグライネスの高い化学反応である。生体適合条件の並立が求められる、開発難度の高い化学反応である。生体適合条件の並立が求められる、開発難度の高い化学反応である。生体適合条件の並立が求められる、開発難度の高い化学反応である。

有機ラジカルの設計に基づく高化学選択的な酸化的変換法の開発

東京大学大学院薬学系研究科講師 生長 幸之助

高い化合物骨格を簡便・迅速に供給する合成法の創出が求められている。また、リッド化合物の生体特性を担保しつつも、構造多様性を機能付与を行き(Ortho-stage Diversification (O.D.))が、創薬プロセスを革新し、創薬の手法として注目を集めている。これらの課題解決に実効性の高い反応形式として、われわれは(1)変換法およびタンパク質変換法の二つに着目した。いずれも高い化学選択性・反応性・生体適合条件の並立が求められる、開発難度の高い化学反応である。生体適合条件の並立が求められる、開発難度の高い化学反応である。生体適合条件の並立が求められる、開発難度の高い化学反応である。

21 ~ 24 面

タンパク質変換

低分子医薬候補

新しい医薬リード

質の高い医薬リード創出基盤構築から薬学への発展に貢献

・井上将行 教授 (東大院薬・A03) の第 24 回読売テクノ・フォーラム ゴールド・メダル賞受賞記事が読売新聞 (2018 年 3 月 20 日 朝刊) に掲載されました。

平成30年3月20日 読売新聞朝刊より引用

ゴールド・メダル賞 井上、林、三好氏

読売テクノ・フォーラムが科学技術分野で優れた業績を上げた若手研究者を表彰する第24回ゴールド・メダル賞の受賞者3人が決まりました。贈賞式を4月25日午後5時に東京・大手町のみより大手町小ホールで開き、純金製メダルと副賞50万円を贈ります。受賞記念講演会は5月19日に東京・内幸町の日本プレスセンターで開催します。各受賞者の業績は4月に朝刊で紹介する予定です。



井上氏 林氏 三好氏

受賞者とテーマ

▼井上将行・東京大学教授「天然有機化合物の新しい化学合成戦略の開発」▼林克彦・九州大学教授「多能性幹細胞からの卵子再生技術の開発」▼三好建正・理化学研究所チームリーダー「ビッグデータ同化によるゲリラ豪雨予測の研究」

3) シンポジウム開催のお知らせ

・ハイブリッド触媒 第1回若手道場（非公開）開催案内

第1回若手道場を、平成30年5月26、27日におごと温泉 湯ノ宿木もれびにて開催します。本セミナーは、若手教員（主に40歳以下）の人的交流と異分野融合を目的に、若手研究者による講演会と討論ならびに異分野講師を招いた勉強会を行います。

・C&FC2018(Catalysis and Fine Chemicals 2018, Bangkok, Thailand) 開催案内

当領域が協賛しているC&FC2018(Catalysis and Fine Chemicals 2018)が平成30年12月10-14日にバンコクにて開催されます。(http://www.cfc2018.org)

・日本プロセス化学会2018 サマーシンポジウム 開催案内

当領域が協賛している日本プロセス化学会2018サマーシンポジウムが平成30年7月26-27日に、タワーホール船堀にて開催されます。(http://hybridcatalysis.jp/wp-content/uploads/2018/03/1d06e3d92bca5e57b04cf4b0626d56ac.pdf)