

計算化学による合理的設計で高性能なキラル触媒を開発

～60年におよぶ未解決課題を計算と実験で解決～

ポイント

- ・コンピューターによる量子化学計算^{*1}と実証実験を繰り返すことで高性能なキラル触媒^{*2}を開発。
- ・本触媒は60年間不可能だった脂肪族末端アルケンの高選択的不斉マルコフニコフホウ素化を実現。
- ・工業的に得られる安価な混合物から医薬品の原料を効率よく合成でき、医薬品のコストダウンに。

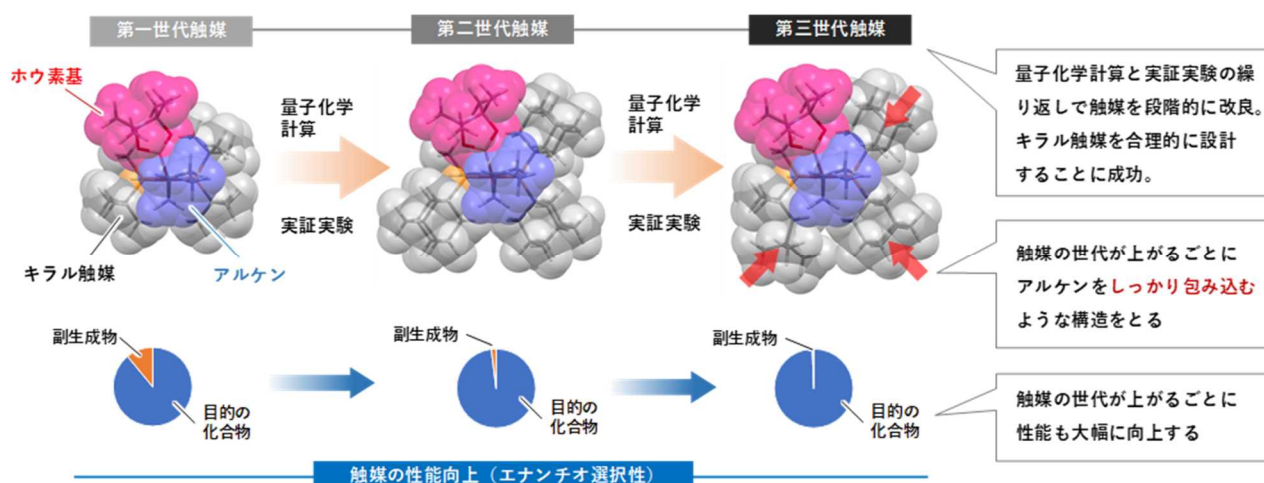
概要

北海道大学大学院工学研究院の伊藤 肇教授、同大学院総合化学院博士後期課程の岩本紘明氏及び日本化学工業株式会社の今本恒雄技術顧問（千葉大学名誉教授）らの研究グループは、工業的に重要な脂肪族末端アルケンの新しい反応の開発に関して、コンピューターによる量子化学計算と実証実験を多段階で繰り返し行うことで、キラル触媒の心臓部となるキラルリン配位子の合理的設計に成功し、高性能なキラル触媒の開発を達成しました。

新しい化学反応や触媒の設計は、現代科学をもってしても依然として容易ではありません。高性能な触媒の開発には、実験的なトライアンドエラーを繰り返す必要があります。膨大な時間とコストが必要です。一方、コンピューターを用いた量子化学計算の発達はめざましく、既存の化学反応や触媒が働くメカニズムをかなりの程度解明できるようになりましたが、新しい反応の合理的設計に用いることは困難でした。

脂肪族末端アルケンのヒドロホウ素化^{*3}反応ではアルケンの二重結合にホウ素原子が導入されますが、二重結合の2つの炭素のうち、常に末端の炭素原子上に導入されます。脂肪族末端アルケンの2つの炭素原子のうち、内部側にホウ素原子が導入される反応は、難易度が非常に高く開発例がほとんどありませんでした。本研究では、量子化学計算と実験実証の組み合わせによって、60年間達成できなかった高性能なキラルホウ素化触媒の開発に成功しました。

なお、本研究成果は、英国時間2018年6月12日（火）公開のNature Communications誌に掲載されました。



【背景】

新しい化学反応や触媒の設計は、現代科学をもってしても容易ではありません。高性能な触媒の開発には、実験的なトライアンドエラーを繰り返す必要があります、膨大な時間とコストがかかります。

一方、コンピューターを用いた量子化学計算の発達はめざましく、既存の化学反応や触媒が働くメカニズムをかなりの程度理解できるようになりました。しかし、量子化学計算は化学反応の「理解」は得意ですが、新しい反応の「設計」に用いることは困難でした。伊藤教授らの研究グループは、量子化学計算を活用した新しいキラル触媒の開発と、その心臓部である高性能なキラルリン配位子の設計を目指して研究を行いました【1p目の図】。

触媒反応としては、工業的に重要な原料である脂肪族末端アルケンに対する、マルコフニコフ型不斉ホウ素化反応と呼ばれる反応の開発をターゲットとしました【図1】。脂肪族末端アルケンのヒドロホウ素化反応は、1950年台にH. C. Brown博士によって開発されました。この反応はアルケンの二重結合にホウ素原子を導入する反応ですが、二重結合の2つの炭素のうち、常に末端の炭素原子上に導入されます（アンチマルコフニコフ選択性*4）。脂肪族末端アルケンの2つの炭素原子のうち、内部側にホウ素原子が導入される反応は（マルコフニコフ選択性）難易度が非常に高く、開発例がほとんどありませんでした。

2016年に、伊藤教授と大学院生の岩本紘明氏は、脂肪族末端アルケンの内部にホウ素を導入するマルコフニコフ型ホウ素化反応を世界で初めて報告しましたが、ホウ素導入と同時に生じる「エナンチオ選択性」の制御には成功していませんでした。エナンチオ選択性とは、光学活性化合物の2つの型（右手型と左手側）のうちどちらか一方だけを選択的に得ることですが、この問題を解決するためには、新しいキラル触媒の開発が必須です。キラル触媒の開発には、その心臓部とも言える光学活性リン配位子の適切な設計と合成が重要です。配位子の設計は伊藤教授と大学院生の岩本氏が行い、光学活性リン配位子の合成に関しては、この化合物の合成に高い技術を持つ日本化学工業株式会社の援助のもとに共同研究を行いました。

【研究手法】

目的の触媒のための最適な配位子を探し当てる効率の良い方法として、次のような新しい段階的設計方法を考えました【図2】。

- ① 触媒反応に対する量子化学計算で解析を行い、重要構造（遷移状態）を見つける。
- ② 見つけた重要構造（遷移状態）から選択性に重要な特徴（ガイドライン）を抽出する。
- ③ この特徴を強化した新たな配位子を合成して触媒反応の実験を行う（①に戻る）。

この①から③を段階的に繰り返すことによって、配位子とキラル触媒の最適化を行いました。この研究では、今本名誉教授らが開発したQuinoxP*型配位子*5をベースとし、量子化学計算を用いた設計と改良を行いました。

【研究成果】

検討を始めた最初の触媒の性能は高くなく、目的化合物と不要な副生成物の比（エナンチオ選択性）は89:11でしたが、量子化学計算で判明した重要構造をもとに改良した触媒を用いると、この比が98.5:1.5に向上しました。この改良した触媒を量子化学計算でさらに解析し触媒の再設計を行うと、この比が99.5:0.5に向上し副生成物がほとんど生じなくなりました【1p目の図1】。この新しい触媒を用いると、安価で混じり物のある工業原料（オクテン混合物）から、昆虫フェロモンなどの生理活性物質の原料が効率よく合成できました。

この研究の重要なポイントは以下の3つです。

1. キラル触媒開発に計算科学をうまく活用すると、効率よく触媒の性能を向上できることを明確に示した。このような成功例はこれまでにほとんどありませんでした
2. 脂肪族末端アルケンの高選択的な不斉ホウ素化に成功したこと。この反応は、元になった反応であるヒドロホウ素化反応が開発されてからほぼ60年間達成できなかった難しい反応です。
3. 複雑な構造（三象限遮蔽・大きな立体障害）をもつ光学活性リン配位子を、計算科学の方法を用いて合理的に設計することに成功した。

【今後への期待】

本成果により、工業的に得られる安価な混合物から効率よく医薬品原料を製造することができるようになり、医薬品のコストダウンに繋がることが期待されます。

なお、本研究は文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）（15H038041）及び基盤研究（A）（18H03907）の支援によって行われたものです。

論文情報

論文名	Computational Design of High-Performance Ligand for Enantioselective Markovnikov Hydroboration of Aliphatic Terminal Alkenes（脂肪族末端アルケンのエナンチオ選択的マルコフニコフヒドロホウ素化に対する高性能配位子の計算機設計）
著者名	岩本 紘明 ¹ ，今本 恒雄 ² ，伊藤 肇 ³ （ ¹ 北海道大学大学院総合化学院， ² 日本化学工業株式会社， ³ 北海道大学大学院工学研究院）
雑誌名	Nature Communications
DOI	10.1038/s41467-018-04693-9
公表日	英国時間 2018年6月12日（火）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院工学研究院 教授 伊藤 肇（いとうはじめ）

T E L 011-706-6561 F A X 011-706-6561 メール hajito@eng.hokudai.ac.jp

U R L <http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/organoelement/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

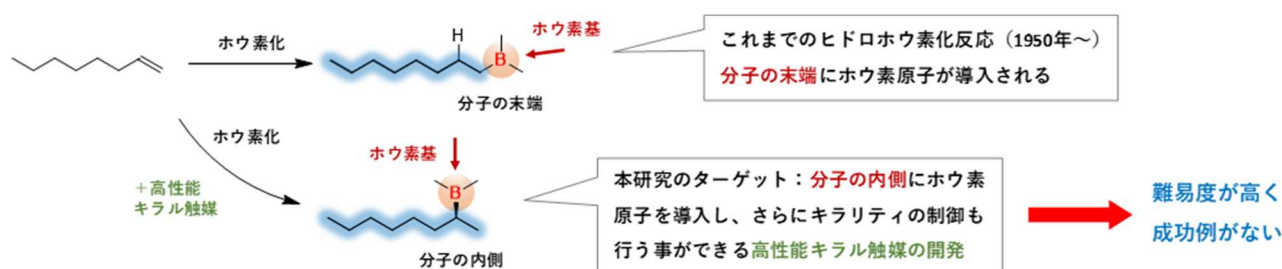


図 1. 高性能キラル触媒開発

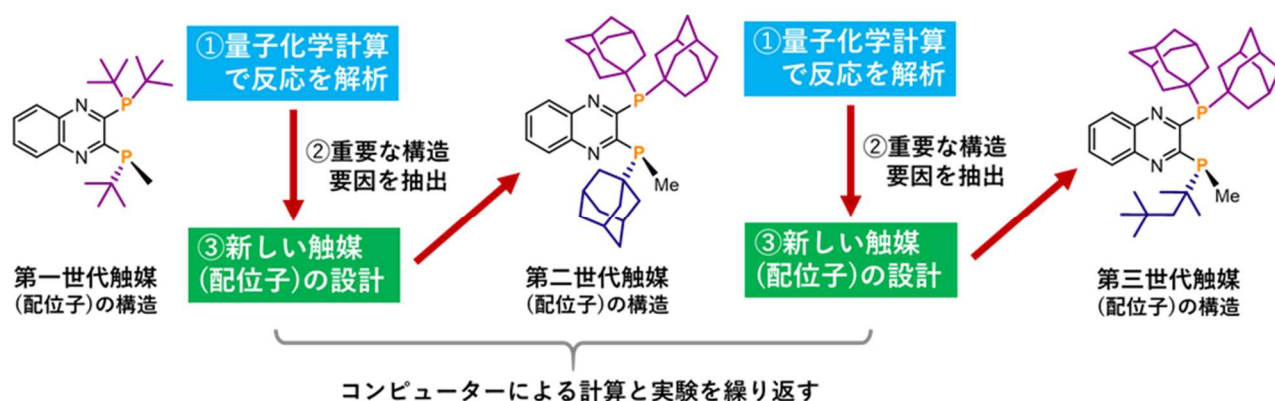


図 2. QuinoxP*型配位子の構造と改良スキーム

【用語解説】

- *1 量子化学計算 … 量子力学の原理に従って、分子の性質をコンピューターで計算して予測する方法。
- *2 キラル触媒 … 光学活性化合物を合成できる触媒。光学活性化合物とは、鏡に映した際に元の化合物と重なり合わない構造の化合物のことで、右手型と左手型の二種類がある（このような性質をキラリティという）。右手型と左手型では、一方が薬、もう一方が有害であるなど、生理活性（生体への作用の仕方）が通常異なる。
- *3 ヒドロホウ素化 … 二重結合に対してホウ素を導入する基本的な化学反応。ホウ素原子をもとにして、様々な有機化合物を合成することができる。1950年台に H. C. Brown 博士が開発し、その功績により 1979 年にノーベル化学賞を受賞した。
- *4 アンチマルコフニコフ選択性 … 二重結合の末端に新たな結合ができる反応のタイプ。マルコフニコフ選択性は、二重結合の内側に新たな結合ができる反応のタイプ。
- *5 QuinoxP*型配位子 … 日本化学工業株式会社の今本恒雄技術顧問（千葉大学名誉教授）が開発したキラル配位子。リン原子上に安定なキラル構造をもつ独特な分子形状を有する。