

「すべすべ」な分子の立体選択的切断反応にはじめて成功

～不斉有機触媒によるカルボニウムイオンの制御～

ポイント

- ・ 独自に開発した不斉有機触媒により、シクロプロパンを持つアルカンの立体選択的な開裂に成功。
- ・ 中間体として五配位型の炭素カチオン中間体（カルボニウムイオン）が関与していることを解明。
- ・ 数工程を要する原油から高付加価値のある化合物への変換反応の加速化に期待。

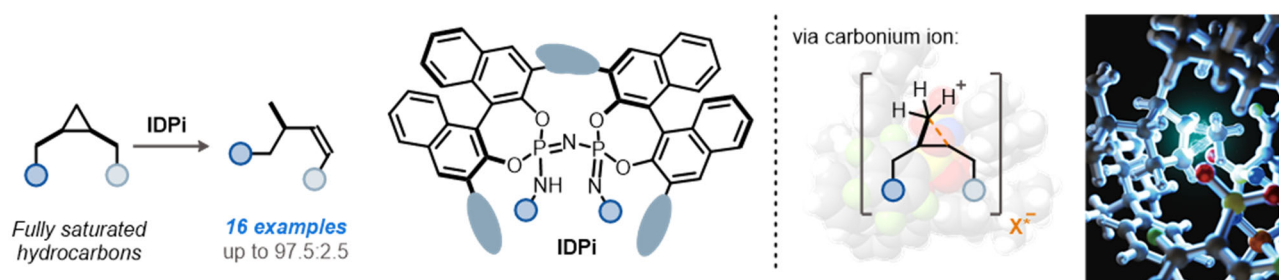
概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）の辻 信弥特任准教授、リスト・ベンジャミン特任教授、WPI-ICReDD 及び同大学大学院理学研究院の前田 理教授らの研究グループは、シクロプロパン^{*1}を持つ飽和炭化水素化合物^{*2}の立体選択的開裂反応の開発に成功しました。飽和炭化水素化合物は原油の主成分であり、ヘテロ原子や不飽和結合を持たない「すべすべ」な分子です。それらを医薬品などへの中間体に直接変換することは理想的とされてきましたが、一般的に相互作用可能な官能基不在の基質を触媒的に立体制御することは極めて難しく、これまでの成功例はほとんどありませんでした。さらに、従来の研究では、ほとんどが反応性の高い C-H 結合の活性化を対象としており、より低活性な C-C 結合の立体選択的な活性化反応に成功した例はこれまでにありませんでした。

本研究では、原油の接触分解反応^{*3}において酸による C-C 結合開裂反応が五配位型カルボニウムイオン^{*4}を経由して進行することをヒントにして、微小な反応場を持つ不斉有機触媒^{*5}を用いることで課題を解決しました。研究グループは、触媒のポケット内に酸性度の高い活性部位を仕掛け、シクロプロパンを持つ飽和炭化水素化合物が、狙った通りの反応を起こす向きに制限して回転するように設計することで、プロトン化による選択的な開裂反応に成功し、その結果、付加価値の高いアルケンへと変換することに成功しました。

計算化学による詳細な解析の結果、予想通りの高い選択性により、シクロプロパンがプロトン化されることで五配位型カルボニウムイオンが触媒ポケット内で生成され、その中間体がロンドン分散力や静電的相互作用といった繊細な分子間相互作用によって緻密に制御されながら反応が進行していることが明らかになりました。

なお、本研究成果は、2024 年 10 月 11 日（金）公開の Science 誌に掲載されました。



不斉有機酸触媒によるシクロプロパンの立体選択的開裂反応（左）と、触媒ポケット内のイメージ図（右）

【背景】

多くの生体分子や医薬分子には「鏡像異性体」、すなわち右手と左手のように、互いに鏡に映した関係であり、構造は似ているが性質が異なる分子が存在します。こうした性質のことを「キラリティ」と呼びます。また、分子のうち片方だけを選択的に生成する触媒を「不斉触媒」と呼ぶのですが、その選択性のためには反応物と触媒分子の間に比較的強い相互作用が必要であり、これまでの有機化学合成においては、反応物にヘテロ原子や不飽和結合といった分子認識部位が必要でした。アルカンとも呼ばれる飽和炭化水素化合物は原油の主成分であり、強く相互作用可能なヘテロ原子や不飽和結合を持たない「すべすべ」の化合物群です。そのため、こうした反応を立体的に制御可能な不斉触媒反応はこれまで極めて限られた例しかありませんでした。さらに、そうした従来の研究ではほとんどが反応性の高い C-H (炭素-水素) 結合の活性化を対象としており、低活性な C-C (炭素-炭素) 結合の立体選択的な活性化反応に成功した例はこれまでにありませんでした。一方で、こうした C-C 結合の開裂反応自体は、原油の接触分解反応において酸分子によって触媒されることが知られており、その場合に五配位型のカルボニウムイオンを経由して反応が進行することが示唆されていました。

【研究手法】

原油の接触分解反応が熱及びエントロピーの増大を駆動力に反応が進行するのに対し、本研究では反応物の歪みを駆動力に置き換えることで、人工的な不斉触媒分子を用いて立体選択的に C-C 結合を開裂することが可能になると考えました。アルカンの中でもシクロプロパンは、その特徴である三角形型の構造に比較的高い歪みエネルギーを内包しており、またその反応中間体についても長く議論されてきた分子です。シクロプロパンのプロトン化による C-C 結合の開裂反応は古くから知られており、五配位型のカルボニウムイオン中間体を経ていることが実験及び計算化学によって示唆されていましたが、その立体的な制御については未達成の課題でした。

一方でこうした反応に用いる触媒分子としては、高い酸性度と微小な不斉反応場を併せ持つようなブレステッド酸触媒を用いることを考え、その中でも、研究グループがこれまでに開発していたイミドジフォスフォルイルイミダート (IDPi) 分子⁶を中心として検討を行いました。IDPi は BINOL 部位の四つの置換基及び二つの窒素置換基を組み合わせることで、反応性及び触媒ポケットの構造を自在に調整することが可能な触媒分子です。微小な反応場でカルボニウムイオン中間体のキラリティを選択的に捉えることが出来れば本反応も制御可能である、との仮定のもと、反応条件の検討を行いました。

【研究成果】

種々の検討の結果、高い酸性度を持つ触媒活性部位が立体的に制限されたポケット内にあることで、シクロプロパンを持つ飽和炭化水素化合物が選択的にプロトン化されることを見出しました。その結果として、より付加価値の高いアルケンへと誘導することに成功しました (図 1)。このような高い選択性でアルケンへと誘導した例はこれまでに見られなかったことです。

また、計算化学的手法を用いて本反応を詳細に解析したところ、予想通り、シクロプロパンがプロトン化されることで五配位型カルボニウムイオンが触媒ポケット内で生成され、その中間体がロンドン分散力や静電的相互作用といった繊細な分子間相互作用によって緻密に制御されながら反応が進行することで、高い立体選択性が得られていることが明らかになりました (図 2)。

【今後への期待】

今日までの不斉触媒は反応物にヘテロ原子や不飽和結合が必須でありましたが、本研究では、反応性や構造が緻密に設計された人工分子触媒によって飽和炭化水素化合物の不斉触媒反応が可能であることを示しました。本研究は、これまで数工程を必要としていた原油から高付加価値のある化合物への変換反応を一気に加速し得るものであり、今後更なる発展が期待されています。

【謝辞】

本研究は世界トップレベル研究拠点プログラム・化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、List サステナブル DX 触媒連携研究プラットフォーム (List-PF)、JSPS 科研費 JP21H01925、JP22K14672、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2119、マックスプランク財団、ドイツ研究振興協会、欧州研究会議の助成を受けて実施されました。また量子化学計算は自然科学研究機構・計算科学研究センターを利用して行われました (21-IMS-C303, 22-IMS-C129, and 23-IMS-C119)。

論文情報

論文名 Catalytic Asymmetric Fragmentation of Cyclopropanes (シクロプロパンの触媒的不斉開裂反応)
著者名 Ravindra Krushnaji Raut¹、松谷 颯²、Fuxing Shi³、片岡秀太²、Margareta Poje³、Benjamin Mitschke³、前田 理^{1, 4, 5, 6}、辻 信弥^{1*}、Benjamin List^{1, 3*}
(¹北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点、²北海道大学大学院総合化学院、³マックスプランク石炭研究所、⁴北海道大学大学院理学研究院、⁵JST-ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクト、⁶物質・材料研究機構 合型材料開発・情報基盤部門 (MaDIS)) *責任著者
雑誌名 Science 誌
DOI 10.1126/science.adp9061
公表日 2024年10月11日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 特任准教授 辻 信弥 (つじのぶや)
TEL 011-706-9676 FAX 011-706-9678 メール tsuji@icredd.hokudai.ac.jp
URL <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/tsuji-nobuya>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

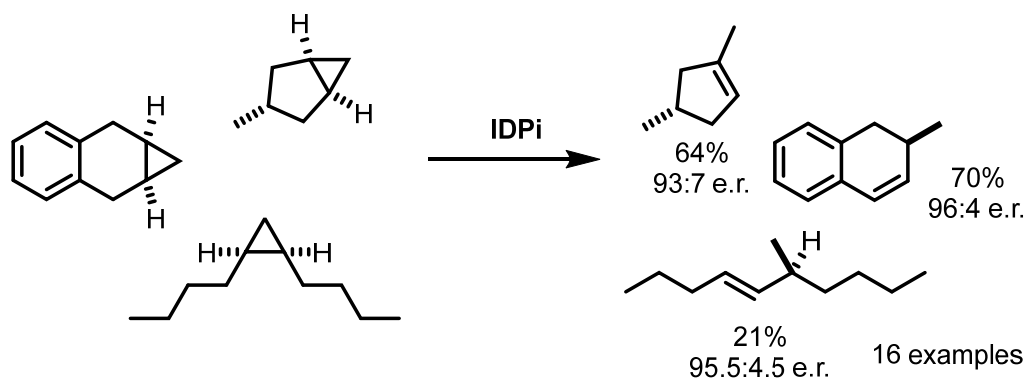


図 1. 開発したシクロプロパンの不斉開裂反応。様々なシクロプロパンに適用可能。

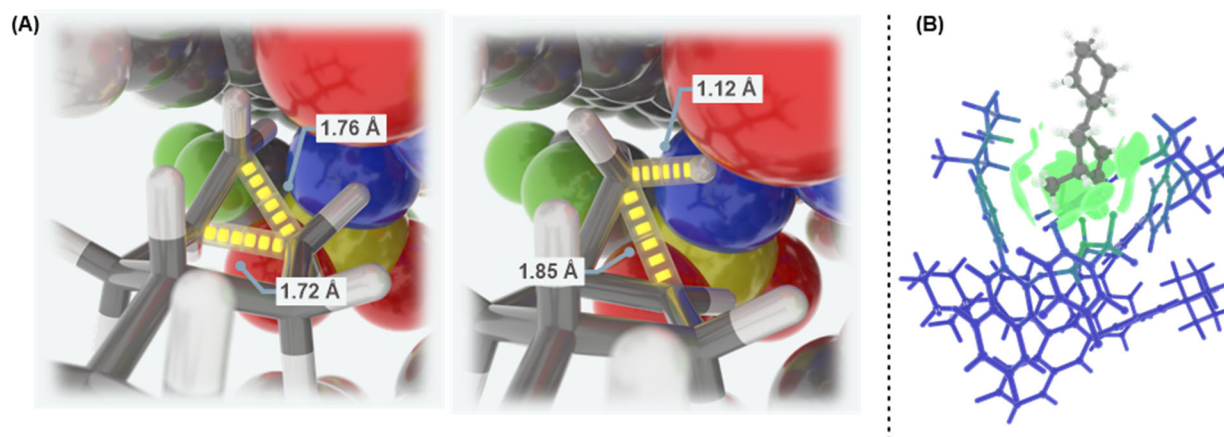


図 2. (A) 計算化学的手法で求めた五配位型のカルボニウムイオン中間体が触媒ポケット内で安定に存在する様子。(B) 計算化学的手法で求めた主生成物の遷移状態。緑で分子間相互作用が可視化されており、多点相互作用によって反応物が安定化されている様子が分かる。

【用語解説】

- *1 シクロプロパン … 環状化合物のうち、三角形を構成するアルカンのこと。
- *2 飽和炭化水素化合物 … 炭素と水素のみからなる化合物のうち、単結合のみで構成される炭化水素を指す。二重結合や三重結合を持たないので、反応性が低い。
- *3 原油の接触分解反応 … ゼオライトという不均一系酸触媒を用いることで、原油を分解してより軽いガソリンへと変換する反応のこと。
- *4 カルボニウムイオン … 一般的に知られているカルボカチオンが平面で三配位性なのと対照的に、主にアルカンがプロトン化されることによって得られる五配位性のカルボカチオンのこと。これまでその存在は知られていたが、この中間体を制御して不斉反応へと応用された例は存在しなかった。
- *5 不斉有機触媒 … 鏡写しの関係の分子のうち、片方を選択的に合成できるような触媒で、反応中心に金属分子を含まないもの。こうした分子を作り分ける必要のある医薬品などの合成で用いられる。このトピックについて、2021年にノーベル化学賞が与えられた。
- *6 イミドジフォスフォルリイミダート (IDPi) 分子 … リストグループが独自に開発した、高い酸性度と微小な反応場を併せ持つ不斉有機触媒のこと。北大リスト-辻グループでは、主にこの触媒を用いた新規反応開発や触媒設計の研究をしている。

【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery、アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」に採択され、2018年10月に本学に設置されました。WPIの目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDDは国内にある18の研究拠点の一つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。



【List プラットフォームについて】

List サステナブル DX 触媒連携研究プラットフォーム (List プラットフォーム) は、北海道大学の強みである有機化学、触媒化学の分野で、2021年にノーベル化学賞を受賞したベンジャミン・リスト特任教授を中心として、2023年4月に始動した共同研究プロジェクトです。このプラットフォームでは、計算科学やロボット・機械学習・人工知能などのDX技術との融合による環境負荷やSDGsに配慮した次世代有機触媒 (サステナブル DX 触媒) の開発を飛躍的に進展させるとともに、その関連分野における研究を連携研究として拡張、加速させることで、本学が次世代有機触媒開発の世界的研究拠点としての地位を確立させることを目指します。それにより、基礎研究から研究開発までのスピードアップを実現のうえ、本学の強みの分野で世界トップレベルの先端的融合研究成果を産出することにより世界的な頭脳循環を促進するほか、研究成果の社会実装により、イノベーションの創出や持続可能な社会の構築に貢献します。

