

遷移金属触媒反応開発の新戦略“バーチャル配位子”を開発

～遷移金属触媒反応開発コストの大幅削減へ～

ポイント

- ・配位子をモデル化したバーチャル配位子を考案し、有用性を実証。
- ・世界で初めてバーチャル配位子を用いた有機リン配位子の高速スクリーニングを実現。
- ・コンピュータ主導の新たな反応開発プロセスへの発展に期待。

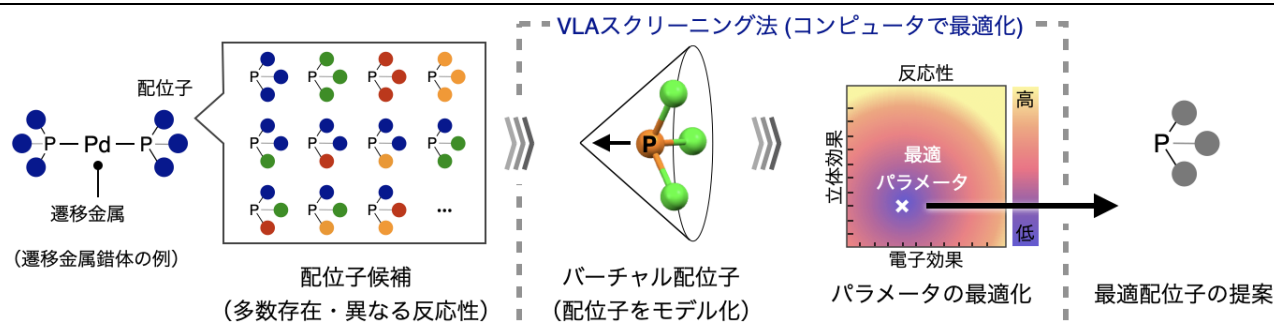
概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD), 同大学院理学研究院の前田 理教授らの研究グループは、遷移金属触媒反応の開発において最も重要な過程の一つである配位子スクリーニングを、量子化学計算*1によって加速させる「バーチャル配位子アシスト(VLA)スクリーニング法」を開発しました。

遷移金属触媒反応は、「遷移金属錯体」を触媒*2として用いる反応であり、医薬品や電子材料、機能性材料開発の根幹を担う有機合成化学において、最も重要な科学技術の一つです。これらの反応で鍵となる遷移金属錯体は、反応の中心となる「遷移金属」とその反応性を調整する「配位子」から構成されます。配位子は、その化学構造に応じて極めて多くの種類が存在するうえ、その一つ一つが異なる反応性を示します。したがって、遷移金属触媒反応の開発では、莫大な配位子候補の中から目的の反応に最適な配位子を選択する「配位子スクリーニング」の過程が極めて重要です。従来、この過程は実験的なトライアンドエラーによって行われてきましたが、多大な時間とコストを要する、多量の廃棄物を排出するなどの課題がありました。

本研究では、量子化学計算において、配位子が遷移金属に与える影響を簡便なモデルで再現する「バーチャル配位子」の開発に成功しました。さらに、このバーチャル配位子のパラメータを最適化することで反応に最適な配位子を提案する「VLA スクリーニング法」を世界で初めて実現しました。このVLA スクリーニング法は、実験を行うことなくコンピュータ上で最適配位子の予測を可能にします。したがって、従来のトライアンドエラーにおいて問題であった、開発時間やコスト、廃棄物に関する問題を解決し、新しい遷移金属触媒反応開発プロセスへと発展することが期待されます。

なお、本研究成果は、日本時間 2022 年 3 月 14 日 (月) 公開の ACS Catalysis に掲載される予定です。



VLA スクリーニングの概念図。VLA スクリーニングではコンピュータ上で反応に最適な配位子を予測できるため、開発コストや時間の大幅な削減が期待できる。

【背景】

鈴木-宮浦クロスカップリング反応（2010 年ノーベル賞）や野依不斉水素化反応（2001 年ノーベル賞）などに代表される遷移金属触媒反応は、医薬品や電子材料、機能性材料開発の根幹を担う有機合成化学において、最も重要な科学技術の一つです。遷移金属触媒反応は、反応の中心となる「遷移金属」と遷移金属の反応性を調整する「配位子」からなる遷移金属錯体を触媒として用いることで、有用な反応を実現します。配位子は、その化学構造に応じて極めて多くの種類が存在するうえ、その一つ一つが異なる反応性を示します。したがって、遷移金属触媒反応の開発では、目的の反応に対して最適な配位子を選択する「配位子スクリーニング」の過程が極めて重要です。従来、この過程は一つ一つの配位子候補を実験によって逐一評価することで行われてきました。しかしながら、このような実験的なトライアンドエラーに基づく手法には、多大な時間とコストを要する、多量の廃棄物を排出する、などといった課題がありました。

このような背景から、世界中でコンピュータによって反応に最適な配位子を予測するインシリコ配位子スクリーニング^{*3}に関する研究が行われています。そのなかでも、遷移状態理論^{*4}に基づく手法(図 1 左)は、量子化学計算のみに基づいてスクリーニングを行うため、上記の実験的なトライアンドエラーに付随する問題を完全に解決しうる可能性を秘めています。一方で、このスクリーニング法は、未だ解決すべき課題も多く、実用化には至っていません。最大の課題として、配位子の多様性に由来する問題が挙げられます(図 1 右)。配位子スクリーニングにおいて候補となりうる配位子は理論上無数に存在するため、全ての配位子の量子化学計算を行うことは不可能です。したがって、現実的には代表的な配位子に絞って検討を行う必要がありますが、この選択の仕方によって最適配位子の見落としや探索範囲の偏りが生じてしまうという課題がありました。

【研究手法】

最も一般的な配位子であり、医薬品や電子材料、機能性材料の合成にも頻繁に用いられる有機リン配位子に注目し、配位子が遷移金属に与える影響をモデル化したバーチャル配位子を開発しました。このバーチャル配位子を用いた量子化学計算により、インシリコ配位子スクリーニングを行いました。

【研究成果】

本研究では、はじめに有機リン配位子が遷移金属の反応性に与える影響を電子的な効果と立体的な効果に区別し、量子化学計算においてこれらを再現するバーチャル配位子の開発を行いました(図 2)。実際の配位子がその化学構造に応じて固有の電子効果・立体効果を有するのに対し、バーチャル配位子ではこれらの効果を独立なパラメータとして自在に設定可能です。したがって、目的の反応が最も速く進行するように(活性化障壁が最小となるように)バーチャル配位子のパラメータを最適化することで、反応に適した配位子の特徴を容易に絞り込むことが可能です。研究グループは、この VLA スクリーニングを工業的に重要な遷移金属触媒反応であるヒドロホルミル化反応に対して適用し、高い位置選択性を発現すると予想される有用な配位子の提案に成功しました。

本手法は、検討する配位子を限定した上でスクリーニングを行う一般的な手法(図 1)と異なり、特定の配位子を想定することなく電子的・立体的な性質の最適化を行います。つまり、最適なパラメータから実際の配位子の設計を行うという、従来とは逆転の発想で、最適配位子の見落としや探索範囲の偏りを最小限に抑えつつこれまでにない迅速な配位子スクリーニングを実現しました。

【今後への期待】

遷移金属触媒反応の開発において重要な「配位子スクリーニング」のプロセスを量子化学計算により効率的に行う手法の開発に成功しました。従来、実験的なトライアンドエラーによって行われてきた配位子スクリーニングのプロセスを本手法によって置き換えることで、反応開発研究に必要な時間やコストの削減・環境負荷の低減につながると考えられます。また、研究グループが開発を進めている人工力誘起反応法(AFIR 法)^{*5}などの反応経路探索手法と組み合わせることで、コンピュータが主導する次世代型の遷移金属触媒反応開発手法へ発展することが期待されます。

【謝辞】

本研究は、「JST-ERATO（前田化学反応創成知能プロジェクト）」(JPMJER1903)、「文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）」の支援のもとで行われました。

論文情報

論文名	Virtual Ligand-Assisted Screening Strategy to Discover Enabling Ligands for Transition Metal Catalysis (遷移金属触媒反応における有用配位子発見のためのバーチャル配位子アシストスクリーニング法の開発)
著者名	松岡 和 ^{1,2} , 原渕 祐 ^{1,2,3} , 前田 理 ^{1,2,3,4} (¹ 北海道大学大学院理学研究院, ² 北海道大学前田化学反応知能創成プロジェクト(JST-ERATO), ³ 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD), ⁴ 物質材料研究機構統合型材料開発・情報基盤部門(MaDIS))
雑誌名	ACS Catalysis
DOI	10.1021/acscatal.2c00267
公表日	日本時間 2022 年 3 月 14 日 (月) (米国太平洋標準時 2022 年 3 月 13 日 (日)) (オンライン公開)

お問い合わせ先

【研究に関すること】

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)・同大学院理学研究院

教授 前田 理 (まえださとし)

T E L 011-706-8118 (FAX 兼用)

メール smaeda[at]eis.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~theochem/>

【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構研究プロジェクト推進部グリーンイノベーショングループ

加藤 豪 (かとうごう)

T E L 03-3512-3528 F A X 03-3222-2068 メール eratowww[at]jst.go.jp

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)

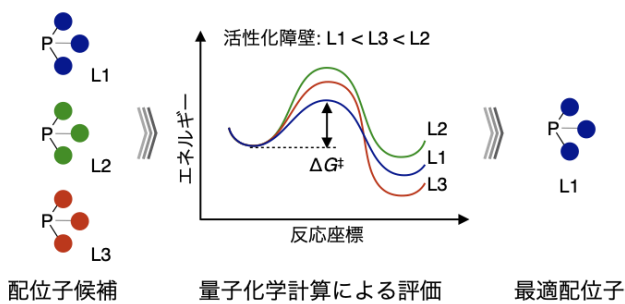
T E L 011-706-2162 F A X 011-706-2092 メール kouhou[at]jimuhokudai.ac.jp

科学技術振興機構総務部広報課 (〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3)

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkohoh[at]jst.go.jp

【参考図】

■ 遷移状態理論に基づく配位子スクリーニング法



■ 問題点

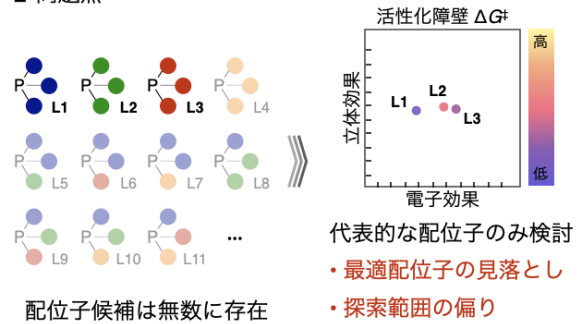


図 1. 遷移状態理論に基づく配位子スクリーニングの概念図(左)と主な問題点(右)

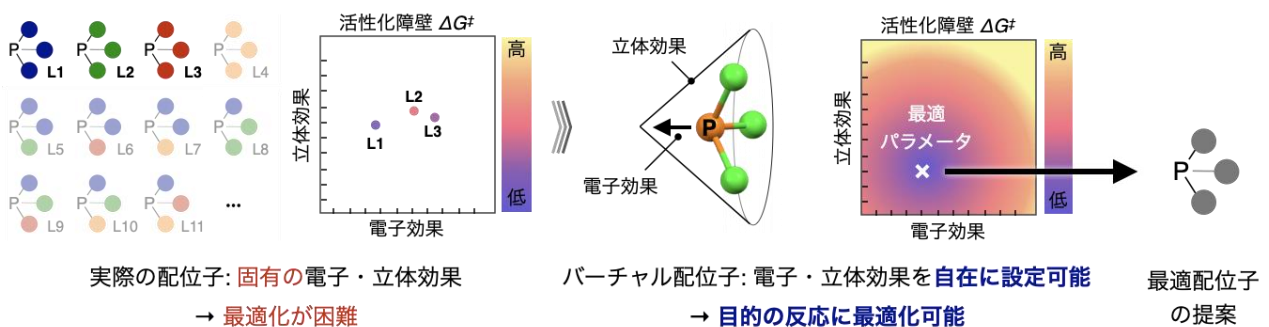


図 2. バーチャル配位子の開発と VLA スクリーニング

【用語解説】

- * 1 量子化学計算 … 分子シミュレーション技術の一つであり、原子や分子の構造や性質、反応性を電子状態から解析する手法。
- * 2 触媒 … 特定の化学反応を促進させる物質。
- * 3 インシリコ配位子スクリーニング … コンピュータを用いて目的の遷移金属触媒反応に最適な配位子を絞り込む手法。文中で述べた遷移状態理論に基づく手法に加えて、人工知能を用いる情報科学的な手法などが存在する。
- * 4 遷移状態理論 … 化学反応において素反応の反応速度を説明する理論。一般に、反応物と遷移状態のエネルギー差である活性化障壁が低いほど反応が速く進行する。
- * 5 人工力誘起反応法(AFIR 法) … 前田教授らが開発した量子化学計算に基づく反応経路探索法。反応する分子同士の間人工的な力(人工力関数)を加え、反応経路を網羅的に探索する手法。

【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14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。

