

## 触媒で分子をチューンアップ ～炭化水素の結合を組み換えて付加価値を高める不斉触媒～

### 1. 発表者：

金井 求（東京大学 大学院薬学系研究科 教授）  
畑中 美穂（奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 研究推進部門 特任准教授）  
清水 洋平（北海道大学 大学院理学研究院 化学部門 講師）

### 2. 発表のポイント：

- ◆安価で入手容易な炭化水素（注1）のもつ結合（注2）を組み換えて、付加価値の高いキラル有機分子（注3）へと一工程で変換する不斉触媒（注4）を開発した。
- ◆触媒が化学反応を進行させる様子を、計算科学（注5）によって明らかにした。
- ◆豊富に存在する炭化水素を、医薬品や農薬などの健康で文明的な社会を支える有機分子へと効率的に変換する化学技術への展開が期待できる。

### 3. 発表概要：

日本学術振興会科学研究費助成事業の新学術領域研究「ハイブリッド触媒」において、東京大学大学院薬学系研究科の金井 求 教授と奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構研究推進部門の畑中 美穂 特任准教授らのグループは、安価で入手容易な炭化水素の結合を組み換えて、医薬品や農薬といった付加価値の高い分子の合成に有用な分子へと一工程で変換する不斉触媒を開発しました。

炭素原子と水素原子のみから構成される炭化水素は、燃料としても使われる安価で入手容易な有機分子です。炭化水素には触媒への目印や反応の起点となる酸素原子や窒素原子がないため、化学反応性に乏しく、反応したとしても制御が困難です。実際、炭化水素を原料として医薬品や農薬などの複雑な構造をもつ有機分子を選択的につくる触媒は、これまで非常に限られていました。

本研究グループは、炭化水素の炭素－水素結合を切断して、同じ分子のなかの元とは別の位置に炭素－水素結合を選択的に移動する触媒を開発しました。炭化水素の結合を組み換える本触媒を用いることで、医薬や農薬といった付加価値の高い分子を合成するために有用なアレン（注6）とよばれる分子を高い選択性で合成することができました。さらに、この触媒がどのように化学反応を進めているのかを計算科学を用いて解明しました。

本研究成果は、安価で豊富な炭素資源を価値の高い分子へと効率的にアップグレードする化学プロセスへの応用が期待されます。

本研究成果は、2019年1月10日午前11時（米国東部時間）に「*Chem*」のオンライン速報版で公開されました。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

日本学術振興会科学研究費助成事業・新学術領域研究

研究プロジェクト：「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（略称：ハイブリッド触媒）」

領域代表者：金井 求（東京大学 大学院薬学系研究科 教授）

研究期間：2017年7月～2023年3月

上記研究課題では、独立した機能を持つ複数の触媒の働きを重奏的に活かしたハイブリッド触媒系を創製し、実現すれば大きなインパクトを持つものの従来は不可能であった、極めて効率の高い有機合成反応を開発することを目指します。

#### 4. 発表内容：

##### <研究の背景と経緯>

炭素原子と水素原子のみから構成される炭化水素は、地球上に豊富に存在し、比較的単純な構造をもつ入手容易な有機分子です。一方で、医薬品や農薬のように、私たちの日々の健康で文明的な生活を支える有機分子の多くは、炭素や水素以外にも酸素や窒素をはじめとするさまざまな原子が立体的に組み上がってできています。安価で入手容易な炭化水素から付加価値の高い医薬品や農薬のような有機分子を効率的に合成する方法の開発は、今日の有機化学の一つの大きな目標です。炭化水素には触媒への目印や反応の起点となる酸素原子や窒素原子がないため、反応性に乏しく、反応したとしてもその位置や結合の向きを制御するのが困難です。実際、炭化水素を原料として目的の有機分子を選択的につくる触媒は、これまで非常に限られていました。

本研究グループは、触媒が炭化水素の炭素－水素結合を切断して、同じ分子のなかで元とは別の位置に炭素－水素結合を選択的に移動することができれば、原子を足したり引いたりせずとも、結合を組み換えるだけで付加価値の高い分子へとアップグレードできるものと考え、研究に着手しました（図1）。

##### <研究の内容>

本研究グループは、反応性の乏しい炭化水素を反応させるために、炭素－炭素多重結合（注7）を目印として認識する銅触媒に着目しました。そして、狙い通りの位置と向きに炭素－水素結合を選択的に移動させるために、適切な配位子（注8）の設計を行いました（図2）。その結果、原料の炭素－水素結合（図1、原料である炭化水素の剣で切られているC－H結合）を切断して、狙った位置と向きに炭素－水素結合を移動させ（図1、正解！と書いた矢印の経路）、アレンとよばれる有用なキラル有機分子を高い選択性で合成することができました。配位子の設計を間違えると、原料の炭化水素の炭素－水素結合は間違った位置に移動し、目的としない分子へと変換されてしまいました（図1、間違いと書いた矢印の経路）。狙った通りの位置に水素原子を運ぶためには、銅の周りの空いた空間を広すぎず、狭すぎず、適切な大きさに保つことがポイントであることが、計算科学を用いた解析から明らかとなりました（図2）。本研究成果は、実験科学と計算科学がうまく融合することにより達成されました。

##### <今後の展開>

今回開発した触媒により、入手容易な炭化水素の結合を組み換えて、医薬品や農薬などの付加価値の高い有機分子の原料を効率的に合成できるようになりました。本研究は、炭化水素の結合の組み換えによる分子のアップグレードという概念と狙った反応をおこなうための触媒の設計指針を提示している点で、意義深いと考えています。このような触媒は、従来は燃料としてしか使われなかった炭素資源の用途を拡大します。人類の健康で文明的な社会を支える有用な有機分子の入手を容易とするだけでなく、その合成プロセスの環境負荷を低減するのにも役立ちます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Chem*」 (オンライン版：1月10日付)

論文タイトル：Catalytic, Regio- and Enantio-Selective Proton Migration from Skipped Enynes to Allenes

著者：Xiao-Feng Wei, Takayuki Wakaki, Taisuke Itoh, Hong-Liang Li, Takayoshi Yoshimura, Aya Miyazaki, Kounosuke Oisaki, Miho Hatanaka,\* Yohei Shimizu,\* and Motomu Kanai\*

DOI 番号：10.1016/j.chempr.2018.11.022

アブストラクト URL：<https://www.cell.com/chem/home>

## 6. 問い合わせ先：

<研究に関すること>

東京大学 大学院薬学系研究科

教授 金井 求 (カナイ モトム)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel：03-5841-4830 Fax：03-5684-5206

E-mail：kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 研究推進部門

特任准教授 畑中 美穂 (ハタナカ ミホ)

〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5

Tel：0743-72-6026

E-mail：hatanaka@ms.naist.jp

北海道大学 大学院理学研究院 化学部門

講師 清水 洋平 (シミズ ヨウヘイ)

〒060-0810 北海道札幌市北区北 10 条西 8 丁目

Tel：011-706-2719

E-mail：shimizu-y@sci.hokudai.ac.jp

<報道担当>

東京大学 薬学部・薬学系研究科 庶務チーム

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel：03-5841-4719 Fax：03-5841-4711

E-mail：shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

奈良先端科学技術大学院大学 企画・教育部 企画総務課 広報渉外係

〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5

Tel：0743-72-5026 Fax：0743-72-5011

E-mail：s-kikaku@ad.naist.jp

北海道大学 総務企画部広報課

〒060-0808 北海道札幌市北区北 8 条西 5 丁目

Tel：011-706-2610 Fax：011-706-2092

E-mail：kouhou@jimuhokudai.ac.jp

## 7. 用語解説：

### (注1) 炭化水素

炭素原子と水素原子だけからなる有機分子のこと。石油や天然ガスの主成分で、豊富に存在し、安価で安定であるなどの特徴がある。

### (注2) 結合

2つの原子の間の相互作用の一種で、原子が結合することで分子となる。化学結合と同義。

### (注3) キラル有機分子

それ自身の鏡像に重ね合わせることができない有機分子のこと。アミノ酸や糖など我々の体を構成する分子や、多くの医薬品や農薬はキラル有機分子である。

### (注4) 不斉触媒

特定の化学反応を進行させやすくする分子のことを触媒とよぶが、中でもキラル有機分子を合成する化学反応を促進する触媒のこと。

### (注5) 計算科学

原子の性質や結合の様式をもとに、コンピュータを用いて理論的に分子の形や性質、化学反応が進行する機構などを研究する科学のこと。一方で、実際の実験をもとにおこなう研究を実験科学という。

### (注6) アレン

少なくとも3個の炭素原子が連続して結合しており、中央の炭素原子は隣接する両側の2個の炭素原子と二重結合でつながっている分子のこと。その結合の様式によって、アレンはキラル有機分子となりうる。さまざまな反応を起こしうるので、医薬品や農薬といった分子を合成するための原料として有用である。

### (注7) 炭素-炭素多重結合

1個の炭素原子は4本の結合をつくることができるが、2個の炭素原子の間に2本あるいは3本の結合をつくる場合がある。2個の炭素原子の間に2本の結合をつくる場合に炭素-炭素二重結合 ( $C=C$ )、3本の結合をつくる場合に炭素-炭素三重結合 ( $C\equiv C$ ) とよぶ。炭素-炭素二重結合と炭素-炭素三重結合を総称して、炭素-炭素多重結合とよぶ。

### (注8) 配位子

金属原子と結合をつくり、その性質を変化させる分子のこと。

## 8. 添付資料：

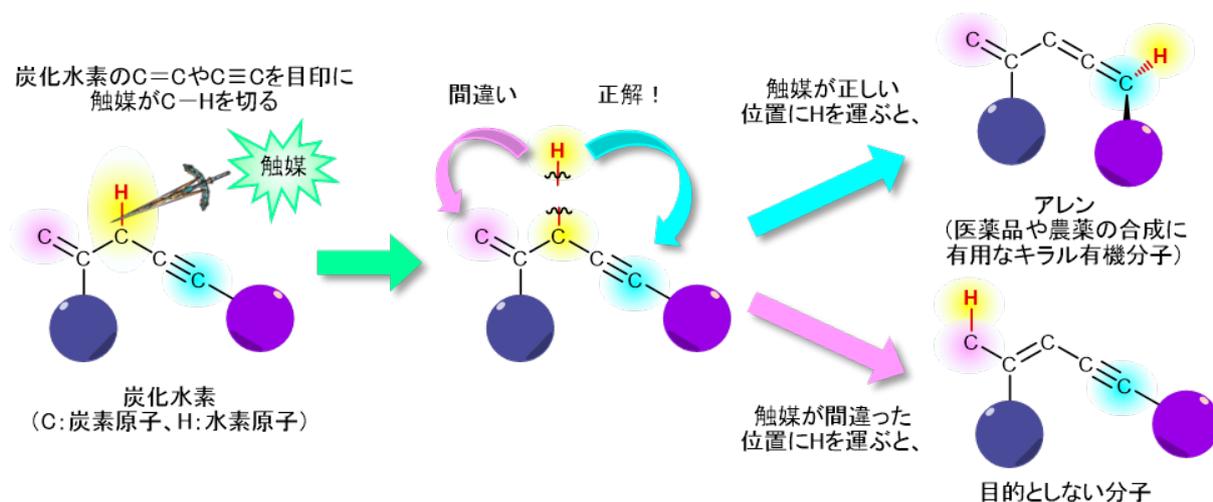


図1 開発した反応の概念図

入手容易な炭化水素のC=CやC≡Cといった多重結合を目印に、触媒が特定の炭素-水素結合(C-H)を切断し、切り取った水素原子(H)を分子の正しい位置の炭素原子に運ぶことで、医薬品や農薬の合成に有用なキラル有機分子であるアレンが高い効率で合成できた。一方で触媒の設計がうまくいかずに、触媒が切り取った水素原子を間違っただけの位置の炭素原子に運んでしまうと、目的としない分子ができてしまった。

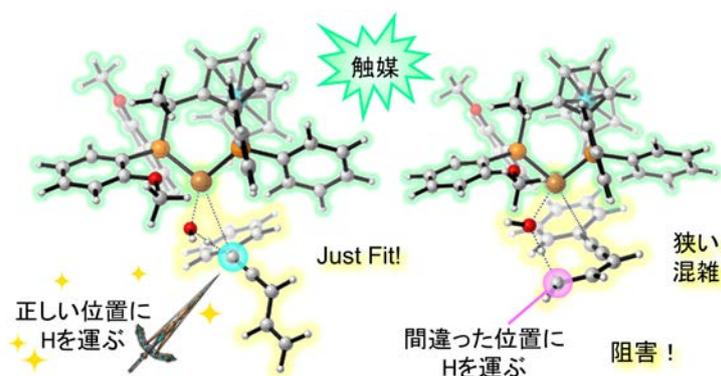


図2 触媒が水素原子を運んでいる様子を計算科学によってシミュレーションした図

今回設計した触媒は、配位子が作る空間の狭さを利用し、間違っただけの場所にHが運ばれるのを防ぐ役割を果たしている。