

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

「不斉酸素酸化反応におけるハイブリッド触媒のデータ駆動による効率的設計」

A02 理化学研究所 環境資源科学研究センター
基礎科学特別研究員・山口滋

「ハイブリッド触媒を用いた配列規制重合法の創成」

A03 北海道大学大学院工学研究院
教授・佐藤 敏文

・トピックス

[業績、報道、活動などの紹介]

 研究紹介



不斉酸素酸化反応におけるハイブリッド触媒のデータ駆動による効率的設計

理化学研究所 環境資源科学研究センター・基礎科学特別研究員

A02 山口滋

shigeru.yamaguchi.hw@riken.jp

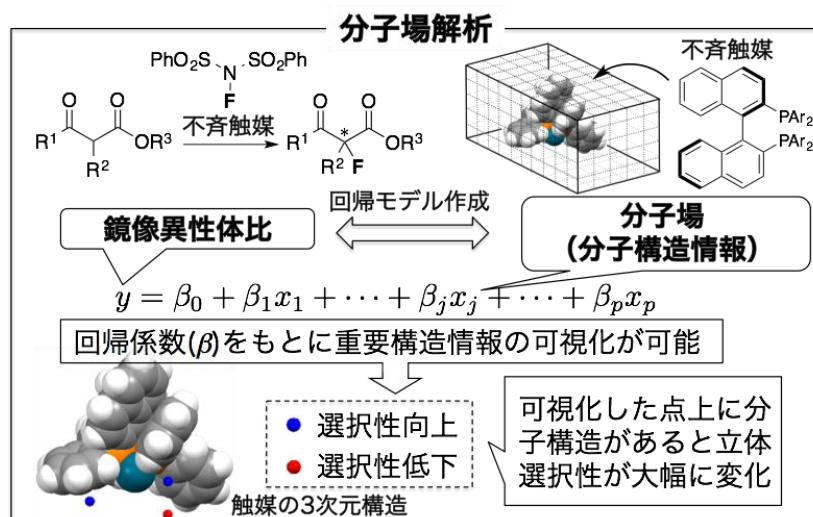
1. はじめに

データ科学・人工知能ブームである。有機合成・分子触媒分野においてもデータ科学・人工知能は注目されている。人工知能・機械学習という言葉の響きは一見すると万能感に溢れており、機械学習を使いさえすれば、非常に新しいことができるのではと筆者は期待していた。しかし有機低分子を用いたデータ科学の歴史は古く、分子の性質を数値化した記述子を用いて有機反応の活性を回帰分析により定量化しようという試みの雛形は 1930 年代にはすでに報告されており[1]、有機反応の回帰分析は物理有機化学の重要な一分野となっている。また 1960 年代にはいと、物理有機化学の文脈で開発された記述子を用いた回帰分析の生物活性予測への適用が報告され[2]、今日では機械学習・データサイエンスを用いた低分子の生物活性の予測は定量的構造活性相関 (QSAR; Quantitative Structure-Activity Relationship) というケモインフォマティクスの重要な一分野に発展している[3]。この有機低分子・有機化学におけるデータ科学のバックグラウンドの中でも、分子場解析という回帰分析手法に着目し、有機合成におけるデータ駆動型分子触媒設計法の開発に取り組んでいる。

2. これまでの研究成果

LASSO/Elastic Net の分子場解析への導入

不斉触媒反応を対象に分子場解析を行い、その改良に取り組んでいる。分子場解析はもともとは生物活性予測のために開発された 3 次元定量的構造活性相関 (3D-QSAR) 手法であり、オリジナルの論文では CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis, 比較分子場解析) と名づけられている[4]。そ



の後 CoMFA を改良した数々の 3D-QSAR 手法が報告され、様々な名称の CoMFA に関連した手法がある。不斉触媒反応の解析にも種々の CoMFA に関連する 3D-QSAR/QSSR(Quantitative Structure-Selectivity Relationship)手法が適用されている (CoMFA[5], QM-QSAR[6], GRIND[7], 3.5D/4D-QSSR[8,9]など)。筆者は、名称における混乱をさけるため、エナンチオ選択性と、分子の 3 次元構造から計算した分子場 (分子の 3 次元構造情報) との間の回帰分析を総称して不斉触媒反応における分子場解析と呼んでいる。分子場解析を用いると、作成した回帰モデルの回帰係数から分子のどこに置換基を導入すれば不斉収率が上がる、あるいは下がるのかという情報を可視化できる(前ページ図)。可視化した重要構造情報をもとに簡単に分子設計ができるものと期待される。ここで不斉発現の要因の一つである立体障害を考えると、不斉収率に直接影響を及ぼす分子構造は反応点近傍のごく一部である。すなわち不斉触媒反応の分子場解析における回帰モデルは、その回帰係数のほとんどが 0 になるスパースなモデルである。そこで不斉触媒反応の分子場解析に通常使われる PLS 回帰に代わり、よりスパースモデリングに適した機械学習手法である LASSO/Elastic Net 回帰を用いて不斉触媒反応の分子場解析を行い、解釈が容易な形で不斉収率における重要構造情報を可視化できることを見出した [10]。現在、より分子触媒設計に適した形に改良した分子場解析を用い、ハイブリッド触媒のデータ駆動型設計を行なっている。

3. 参考文献

- [1] L. P. Hammett, *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 125-136.
- [2] C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1616-1626.
- [3] A. Cherkasov *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 4977-5010.
- [4] R. D. Cramer, D. E. Patterson, J. D. Bunce, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959-5967.
- [5] K. B. Lipkowitz, M. Pradhan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4648-4656.
- [6] M. C. Kozlowski, S. L. Dixon, M. Panda, G. Lauri, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6614-6615.
- [7] S. Sciabola, A. Alex, P. D. Higginson, J. C. Mitchell, M. J. Snowden, I. Morao, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9025-9027.
- [8] J. L. Melville, K. R. J. Lovelock, C. Wilson, B. Allbutt, E. K. Burke, B. Lygo, J. D. Hirst, *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 971-981.
- [9] 参考文献 8 で不斉触媒反応解析に使われている手法は配座異性体を考慮した分子場解析であり、3.5D-QSSR や 4D-QSSR と論文中で紹介されている。以下の論文で不斉触媒反応解析に使われている手法も配座異性体を考慮した分子場解析である。A. F. Zahrt, J. J. Henle, B. T. Rose, Y. Wang, W. T. Darrow, S. E. Denmark, *Science* **2019**, *363*, eaau5631.
- [10] S. Yamaguchi, T. Nishimura, Y. Hibe, M. Nagai, H. Sato, I. Johnston, *J. Comp. Chem.* **2017**, *38*, 1825-1833.



ハイブリッド触媒を用いた配列規制重合法の創成

北海道大学大学院工学研究院・教授
A03 佐藤 敏文

satoh@eng.hokudai.ac.jp

1. はじめに

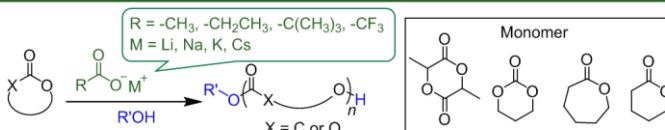
環状エステル類や環状カーボネート類の開環重合により得られる脂肪族ポリエステル類やポリカーボネート類は、優れた生分解性や生体適合性を有することから、環境・生体医用用途への応用が強く期待される高分子材料である。これらポリマーの合成は一般にオクチル酸スズをはじめとした有機金属触媒を用いた開環重合により行われている。しかし、これらの触媒は製品中に残留し、生分解性材料として利用される場合、金属残渣が自然環境や生体に曝露される可能性がある。こうした有機金属触媒の潜在的毒性への懸念から、分子構造中に遷移金属を含まない有機触媒を重合に適用する試みがここ十数年の間に検討されてきた。一方で、工業プロセス化を志向した大規模スケール合成法としての観点からは、有機触媒重合はいまだ実践的な高分子合成プロセスとは言いがたい。開環重合に用いられる有機触媒は有機金属触媒と比較すると高価であることが多く、触媒自体の安全性に加えてコストも考慮する必要がある。

以上のような背景から我々は、環状エステル類や環状カーボネート類の環境低負荷かつ実践的な精密重合法の開発に取り組んできた。本稿では近年の取り組みから、カルボン酸アルカリ金属塩やアミノ酸誘導体を触媒として用いた環状エステル類と環状カーボネート類の精密重合法の開発について紹介する。

2. カルボン酸アルカリ金属塩を用いた環状エステル類の開環重合[1]

はじめに、最も代表的なカルボン酸アルカリ金属塩として酢酸ナトリウムを触媒として用い、アルコール開始剤存在下でL-ラクチド(L-LA)のバルク重合を試みた。モノマーとして用いたL-LAの融点以上で重合を行った結果、生成したポリ乳酸(PLLA)の分子量は理論値と良く一致していたことから、本重合系における分子量の制御性を確認した。また、本重合系では分子鎖長のそろったPLLAが得られており、分子量分散度1.17以下の狭い値を示した。精製後の生成物の¹H NMR測定からは、PLLA主鎖に由来するシグナルに加えて、アルコール化合物に由来する構造のシグナルが観測

Alkali metal carboxylate-Catalyzed Ring-Opening Polymerization



✓ High Catalytic Performance
✓ Readily Available

✓ Environmentally-benign
✓ Biocompatible

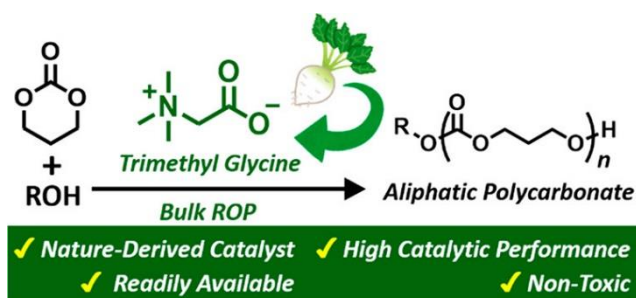
されたことから、アルコールを開始剤として重合が開始していることが示唆された。このように酢酸ナトリウムという安全、安価かつシンプルな化合物により、従来の有機触媒重合系と同等の応用を可能とする精密重合系を確立することができた。

重合触媒としての酢酸ナトリウムの有用性を見出したため、続いて類似の構造を有するカルボン酸アルカリ金属塩の触媒活性を検討した。はじめに、安息香酸ナトリウムやソルビン酸カリウムといった食品添加物に用いられるカルボン酸塩を L-LA の重合に適用したところ、酢酸ナトリウムと同レベルでの分子量や分子量分散度の制御が可能であった。続いて、カルボキシレート側と対カチオンの構造を変化させた一連のカルボン酸アルカリ金属塩を触媒に用いて重合することで、触媒構造と触媒活性の関係性を調査した。その結果、カルボキシレート側への電子供与性基導入や後周期アルカリ金属イオンの適用によって触媒活性が向上する傾向が見られ、その組み合わせであるピバル酸セシウムを触媒として用いた際には、酢酸ナトリウムの約 70 倍の触媒回転頻度を示した。これらの触媒は生長末端の活性化とモノマー活性化に寄与する二重活性化触媒として作用し、環状エステルのみならず、環状カーボネート類の開環重合にも有効であった。

以上より、脂肪族ポリエステル類やポリカーボネート類の精密合成を実現する安全かつ安価な新規触媒として、カルボン酸アルカリ金属塩の有用性を見出した。

3. トリメチルグリシンを用いた環状カーボネート類の開環重合[2]

安全かつ安価という条件を満たす開環重合触媒の探索として、アミノ酸類やタウリンなど水素結合受容部位と供与部位を併せ持つ天然化合物に着目し調査を行った結果、カルボキシレートと四級アンモニウムカチオンからなる特異な双性イオン構造を有するトリメチルグリシン (TMG) が生長末端の活性化とモノマー活性化に寄与する二重活性化触媒として優れた活性を示すことを明らかにした。TMG は食品にも含まれる天然物であり、栄養素であるコリンの代謝物として体内でも生成するなど、安全かつ、安価、入手が容易な化合物である。我々は TMG とアルコールからなる触媒系が、特に環状カーボネート類の重合に有効であることを明らかにし、工業的に有用な高分子材料である脂肪族ポリカーボネートの新規精密合成法を確立した。



3. 参考文献

[1] Saito, T.; Aizawa, Y.; Yamamoto, T.; Tajima, K.; Isono, T.; Satoh, T., *Macromolecules*, **2018**, *51*, 689.

[2] Saito, T.; Takojima, K.; Oyama, T.; Hatanaka, S.; Konno, T.; Yamamoto, T.; Tajima, K.; Isono, T.; Satoh, T., *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2019**, *7*, 8868.

 トピックス

[業績、報道、活動などの紹介]

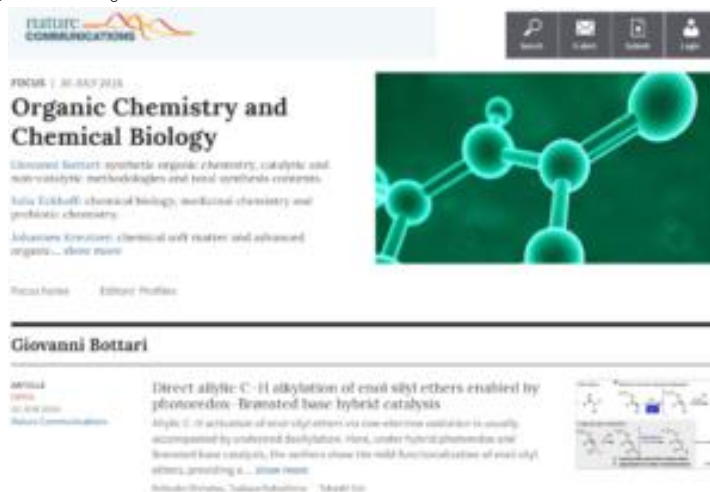
【プレスリリース】

・井上將行教授（東大院薬・A03）らの研究成果（*Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2992.）がプレスリリースされました

（http://www.nagoyau.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20190621_itbm1.pdf）。

【表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事】

・大井貴史教授（名大院工・A02）・大松亨介 准教授（名大院工・A02協力）らによる研究論文(*Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2706)が、中日新聞(2019年6月21日)、[‘Nature Communications Editors’ Highlight](#)で紹介されました。




日本最大の化学ポータルサイト
Chem-Station

ホーム ブログ ニュース しごと インタビュー

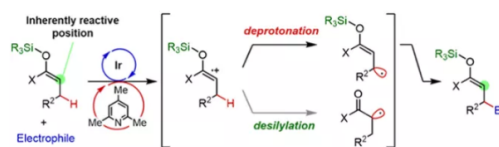


日本最大の化学ポータルサイト
Chem-Station

ホーム ブログ ニュース しごと インタビュー

ハイブリッド触媒系で複雑なシリルエノールエーテルをつくる！

2019/7/30 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぼやき | C-H活性化, *Nat. Commun.*, 光触媒 | コメント: 0 コメント | 投稿者: cosine

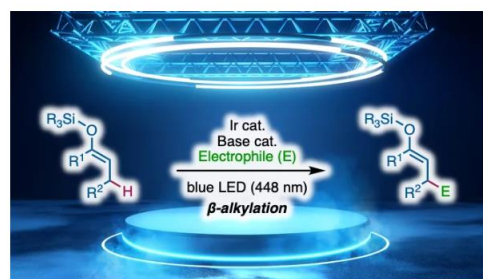


Tweet Share G+1 Hatena Pocket RSS Feedly Pin it

第209回のスポットライトリサーチは、名古屋大学大学院工学研究科（大井研究室）博士課程・中島貴さんにお話をしました。本日の1つ前の記事にすでに研究内容を紹介しています。

シリルエノールエーテルのβ位を選択的に官能基化する

2019/7/30 | 化学者のつぼやき, 論文 | C-H activation, C-H活性化, シリルエノールエーテル, 可視光酸化還元触媒, 有機合成 | コメント: 0 コメント | 投稿者: 山口 研究室



Tweet Share G+1 Hatena Pocket RSS Feedly Pin it

光レドックス触媒とブレンステッド塩基の協働触媒を用いた、シリルエノールエーテルのアリル位C-Hアルキル化反応が開発された。

・大久保敬教授 (阪大高等研究院・A01) らの研究成果 (*Chem. Sci.* **2019**, *55*, 4723.) が [日刊工業新聞](#) (2019年4月28日)、[Chem-Station](#)にて紹介されました。



日本最大の化学ポータルサイト
Chem-Station

2019年 (令和元年) 7月 28日 日曜日 (先勝)

日刊工業新聞

ホーム > スポットライトリサーチ, 化学者のつばやき > 二酸化塩素と光でプラスチック表面を機能化

二酸化塩素と光でプラスチック表面を機能化
2019/7/26 スポットライトリサーチ, 化学者のつばやき | ChemComm, 光化学, 高分子化学 | コメント: 0 コメント | 投稿者: cosine

プラスチック樹脂

表面改質、機能化

疎水性のため 着色性/接着性に乏しい

光 ClO_2^+

COOH COOH COOH

着色性付与 スポット酸化

大阪大学の久保敬教授と井上孝教授、滝原時泰特任准教授らは、発光ダイオードなどの光をプラスチック表面に5-10分当てただけで親水性や染色、接着性、抗菌性などの機能を持たせる技術を開発した。使う反応剤は二酸化塩素だけで、容易かつ低コストで安全に常温常圧環境で処理できる。人工血管や細...

・井上将行教授 (東大院薬・A03) らの研究成果 (*Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2992.) が [日経産業新聞](#) (2019年7月18日)、[Nature Communications Editors' Highlight](#)で紹介されました。

日経産業新聞 (NIKKEI BUSINESS DAILY) 2019年7月18日 (第12094号) 5面



ペプチド薬、短期間で効能改良

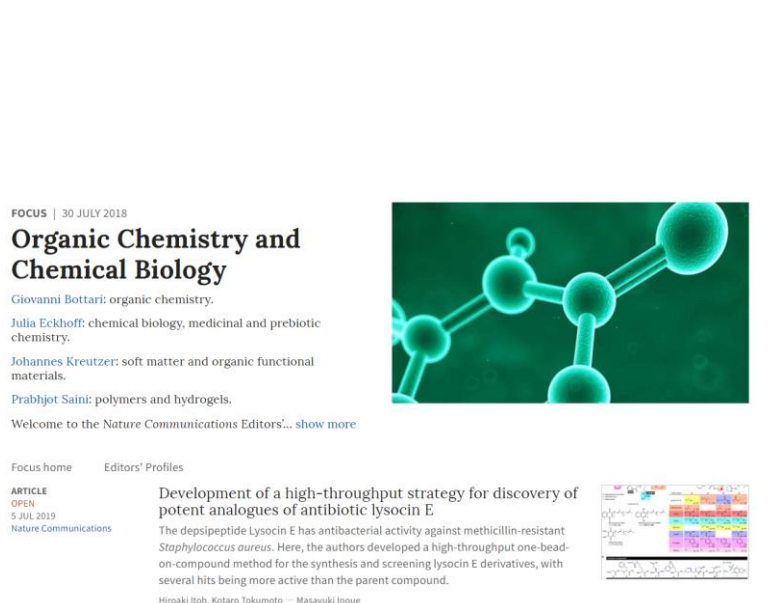
東京大学の井上将行教授と伊藤寛晃助教らは、アミノ酸が複数つながったペプチド医薬品を効率的に改良する手法を開発した。多種類の構造のペプチドの効果を同時に確かめ、狙った化合物だけを取り出す。短期間で効果の高い物質が20種類以上得ることができ、様々なペプチド医薬品の探索に応用できるという。

ペプチド医薬品の改良は、部品となるアミノ酸を1つずつ置き換えていったものを含成し、効果を確かめる。従来は1つ新たなものを作っては薬品を効率的に改良する手法を開発した。多種類の構造のペプチドの効果を同時に確かめ、狙った化合物だけを取り出す。短期間で効果の高い物質が20種類以上得ることができ、様々なペプチド医薬品の探索に応用できるという。

研究グループは、ピースを使う探索法に着目、試みた。ライオンシンEというペプチドの抗生物質を改良するため、1つのピースに1種類ずつつけたペプチドを医薬品として使えるように改良する。

成し、2千種以上作った。作成したピースを1つずつ分け、ライオンシンEの標的物質をかけた多くついたピースを選択、採取できたピースについていた物質の抗菌活性と構造を調べた。

開発を始めてから1年ほどで、ライオンシンEよりも4倍以上活性の高いペプチドが3つ見つかった。今後は今回見つかったペプチドを医薬品として使えるように改良する。



FOCUS | 30 JULY 2018

Organic Chemistry and Chemical Biology

Giovanni Bottari: organic chemistry.
Julia Eckhoff: chemical biology, medicinal and prebiotic chemistry.
Johannes Kreuzter: soft matter and organic functional materials.
Prabhjot Saini: polymers and hydrogels.

Welcome to the Nature Communications Editors'... show more

Focus home Editors' Profiles

ARTICLE OPEN 5 JUL 2019 Nature Communications

Development of a high-throughput strategy for discovery of potent analogues of antibiotic lysocin E

The depsipeptide Lysocin E has antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Here, the authors developed a high-throughput one-bead-on-compound method for the synthesis and screening lysocin E derivatives, with several hits being more active than the parent compound.

Hiroaki Itoh, Kotaro Tokumoto – Masayuki Inoue

発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」 <http://hybridcatalysis.jp/>
連絡先 領域代表 金井 求 (hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp)