

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成29～令和3年度

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

「求核種活性化型有機・遷移金属ハイブリッド触媒を用いる脱芳香族的アルキル化反応」

A02 早稲田大学高等研究所
講師・武藤 慶

「ハイブリッド触媒開発を加速するデータ駆動型インシリコ分子設計法の構築」

A02 理化学研究所 環境資源科学研究センター
上級研究員・山口 滋

・トピックス

- ・業績・報道・活動などの紹介
- ・他領域への転出

 研究紹介求核種活性化型有機・遷移金属ハイブリッド触媒を用い
る脱芳香族的アルキル化反応

早稲田大学高等研究所・講師

A02 武藤 慶

keimuto@aoni.waseda.jp

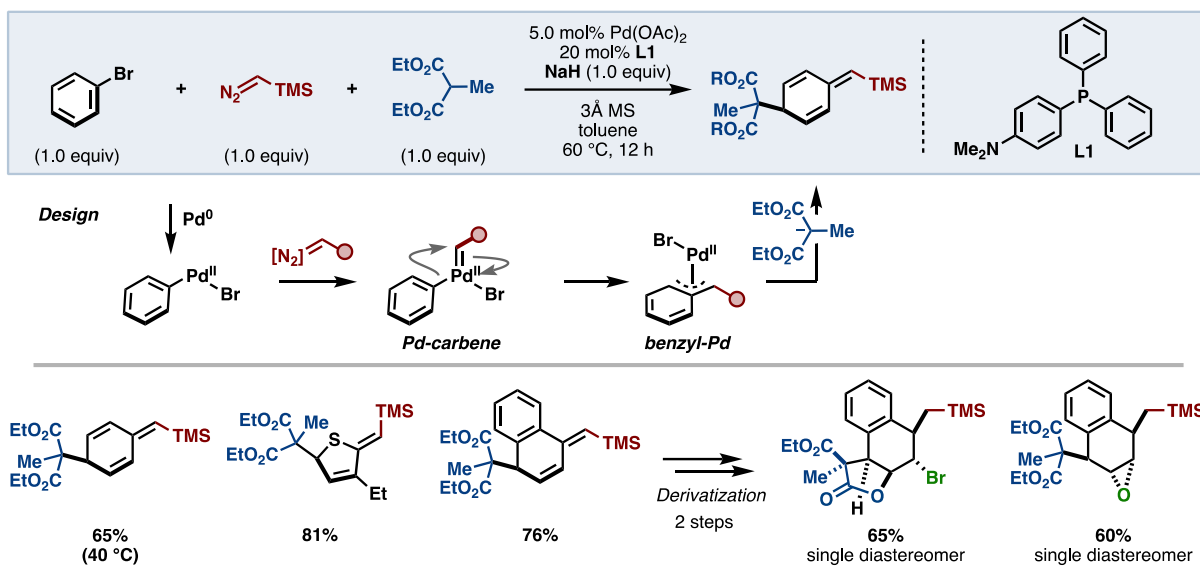
1. はじめに

三次元構造をもつ脂環式骨格分子群は創薬研究で積極的に検討される。特異な三次元骨格から標的選択性や溶解性の向上など多くの利点が見込める。2009年に発表された *Escape from Flatland* という論文により統計学的にも三次元性の高い分子群が医薬品認可率が高いことが示され、これら化合物群の需要はますます高まっている。我々は、これら脂環式化合物を、芳香環の脱芳香族的官能基化を用いて合成すべく研究している。芳香環の化学修飾はカップリング法の成熟により容易であるため、それらを脱芳香族的に脂環式化合物へ導ければ効率的に多様な化合物を創出できる。しかし、脱芳香族的官能基化反応は、変換する芳香環の基質制限が大きく、単純なベンゼノイドの変換は挑戦的な課題である。現状、反応には過剰量のアレーンを要するため、この課題を打破せずに脂環式分子の脱芳香族的な合成は実現しえない。以上の背景のもと、本研究では、触媒的にかつ一当量のベンゼン類を脱芳香族的官能基化できる触媒系の開発を目的とした。

2. これまでの研究成果

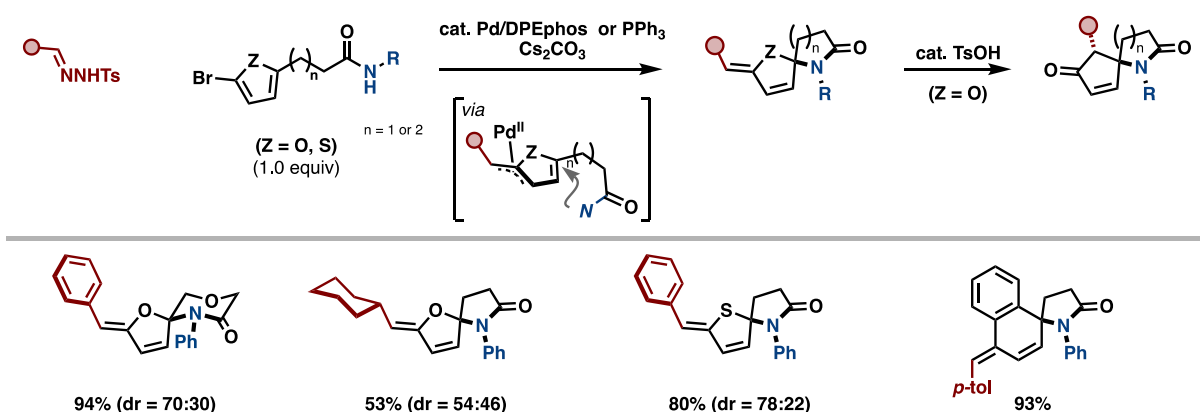
2-1. ハロアレーンの脱芳香族的二炭素官能基化^[1]

これまでの脱芳香族的官能基化法において、単純ベンゼノイドの効率的な変換が困難である最たる理由は、電子的に中性な芳香環なため低反応性であるためである。そこで、触媒的な結合切断を反応の起点とする触媒系を考案した。具体的には遷移金属触媒にハロアレーンが容易に酸化的付加することを活かし、酸化的付加後にジアゾ化合物を反応させてベンジルパラジウムとする反応系である。このベンジルパラジウム中間体に適切な求核剤を反応させれば脱芳香族的な官能基化が実現すると考えた。種々検討した結果、今回、パラジウム触媒とハロアレーン、ジアゾ化合物、マロン酸エステルを反応させると、脱芳香族的二炭素官能基化が進行することがわかった。目論見通り、結合切断を起点とする本反応の性質から、一当量のアレーンを効率的に変換でき収率よく脱芳香族化体が得られた。低反応性ベンゼノイドのみならず、ヘテロアレーンを含む広範な芳香環を脱芳香族的官能基化できた。得られた脱芳香族化生成物を誘導體化し、ジアステレオ選択的に多置換脂環式化合物へ導くことができた。



2-2. 脱芳香族のアザスピロ環化^[2]

アザスピロ環化合物は、医薬品や天然物に見られるだけでなく、不斉有機触媒や配位子など、多岐にわたる用途をもつ有用化合物群である。我々は、上記と同様の触媒系にアミノアルキル基をもつハロアレーンを適用すれば、生じるベンジルパラジウム上で分子内 C-N 結合形成が進行しアザスピロ環が得られると期待した。実際にそのようなブロモアレーンと知るヒドラゾンを経たパラジウム触媒存在下反応させたところ、円滑に目的の脱芳香族的反応が進行した。本反応ではフランやチオフェン、ナフタレンが変換できた。また、フランから得られるアザスピロ環は酸触媒により速やかに転位し、高ジアステレオ選択的に有用なスピロシクロペンテンオンへ変換することにも成功した。



2. 参考文献

- [1] Kato, H.; Musha, I.; Komatsuda, M.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 8779–8784.
 [2] Yanagimoto, A.; Uwabe, Yota.; Wu, Q.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10429–10435.

 研究紹介



ハイブリッド触媒開発を加速するデータ駆動型インシリコ分子設計法の構築

理化学研究所 環境資源科学研究センター・上級研究員
A02 山口滋

shigeru.yamaguchi.hw@riken.jp

1. はじめに

データ科学・人工知能は「分析」と「予測」の2面性をもつ。化学分野では分子記述子を用いた教師あり学習のことを QSAR や QSPR と呼ぶ。QSPR は触媒活性など分子の性質の予測であり、とくに予測対象が生物活性の場合は QSAR と呼ぶ。藤田、Winkler は「Understanding the Roles of the “two QSARs”」と題する perspective のなかで QSAR/QSPR は以下の2タイプに大別できることを述べている[1]。

タイプ 1: 類似した分子からなる少数のデータセットを用いた現象の「分析」のために行う QSAR/QSPR モデリング

タイプ 2: 多様な構造を持つ分子からなる大量のデータと深層学習を代表とする機械学習を活用した「予測」に特化した QSAR/QSPR モデリング

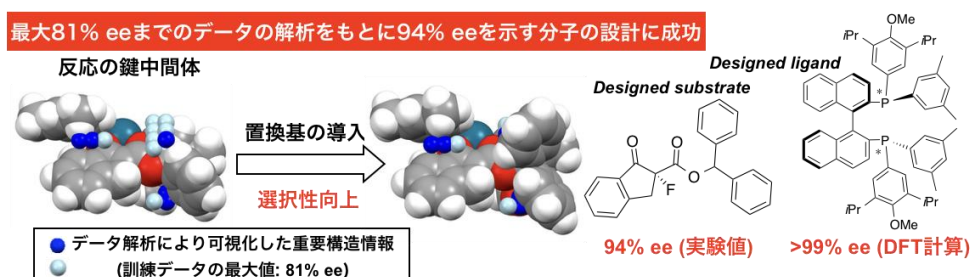
タイプ 1 の QSPR の代表例として Hammett 則などの自由エネルギー関係と呼ばれる線形回帰分析があげられる。回帰係数の正負や絶対値の大小から反応機構に関する情報が得られる。筆者は分析技術としてのデータ科学、すなわちタイプ 1 QSPR の一種である分子場解析を基盤に、不斉触媒反応におけるデータ駆動型分子設計のための枠組み構築を行なっている。

2. これまでの研究成果

分子場解析に基づくデータ駆動型触媒設計法の構築[2]

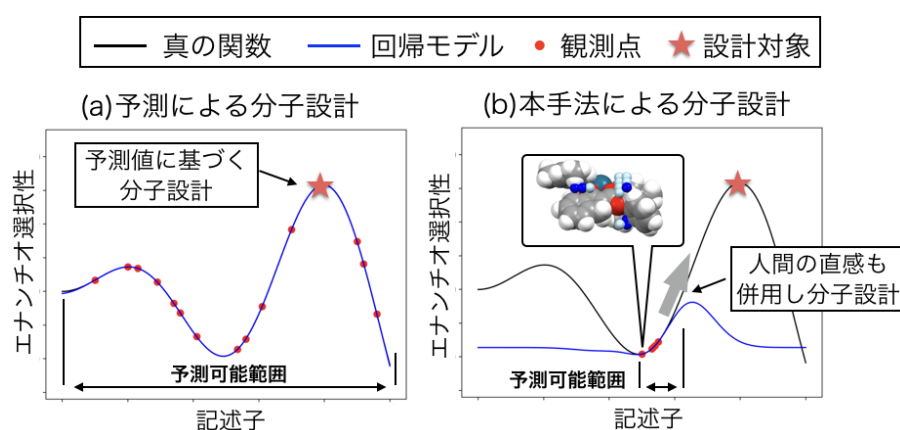
不斉触媒反応において、分子場解析とはエナンチオ選択性と、分子の3次元構造から計算した分子場（分子の3次元構造情報）との間の回帰分析である。分子場解析を用いると、作成した回帰モデルの回帰係数から分子のどこに置換基を導入すれば不斉収率が上がる、あるいは下がるのかを可視化できる。しかし、その高い解釈性にも関わらず可視化した重要構造情報をもとに不斉収率が向上する分子設計に成功した例はなかった。その原因を探るために

これまでの分子場解析の研究例を調べたところ、そのほとんどが分子場の計算に触媒単独の



構造を使っていることに気がついた。不斉触媒反応は触媒と基質からなる中間体を経て立体選択的に反応が進行する。そこで立体選択性決定段階の触媒と基質からなる中間体を用いて分子場解析を行ったところ、エナンチオ選択性が向上する分子設計が可能ほどに解釈性の高い重要構造情報が可視化できることを見出した（前ページ図） [2]。

ここで本手法の特徴をあらわすラフな概念図を右に示す。不斉触媒反応の回帰分析で行なっていることは、観測点（エナンチオ選択性の値と分子構造）のデータをもとに回帰モデルを作成、関数近似を行い、現象



を司る真の関数を推定することである。「予測」に基づくタイプ2 QSPRによる分子設計では、図(a)に示すように訓練データを綿密に選び、設計対象とする分子を回帰モデルの予測可能範囲内に含める必要がある。一方で今回の分子場解析法では図(b)に示したように可視化した重要構造情報と人間の直感とを組み合わせることで、ケミカルスペースにおいて選択性が向上する分子が存在する領域を推定し分子設計を行う。予測値をもとに分子設計を行うわけではないので、予測範囲が狭くても（すなわち訓練データ数が少なく、上図のように真の関数[黒線]を表現できている回帰モデル[青線]の領域が狭くても）問題とならない。作成した回帰モデルを決定係数など統計的指標により評価した際に一定以上の質が担保されていれば、入手容易性などの観点からラフに訓練データを選べばよく実験化学者フレンドリーな手法である。筆者が見出した分子場解析の枠組みは、タイプ1 QSPRに属するものであり、分析技術の一種とみなせる。その高い解釈性のためエナンチオ選択性が向上する分子設計を可能とする。NMR や単結晶 X 線構造解析などのように分子の構造・性質をより深く知るための分析手法は分子科学研究を深化し得る。分子場解析を用いて、人間の直感のみでは追いきれない複雑な触媒反応の制御実現のための枠組みを構築できれば、有機合成・触媒化学深化の道筋のひとつを示せる。このような背景のもと A01 班の金井教授、三ツ沼特任助教、A03 班の清水准教授らとともに取り組んだ共同研究において、有機合成の難題である複雑な反応（立体分岐型不斉合成）のデータ駆動型触媒設計による制御に成功した[3]。

3. 参考文献

- [1] T. Fujita, D. A. Winkler, *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 269.
- [2] S. Yamaguchi, M. Sodeoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1702.
- [3] H. Chen, S. Yamaguchi, Y. Morita, H. Nakao, X. Zhai, Y. Shimizu, H. Mitsunuma, M. Kanai, *ChemRxiv* DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.14579169.v1>

 **トピックス****・業績・報道・活動などの紹介****【受賞】**

・岩井智弘 講師（東大院総合文化・A01）がChemist Award BCA 2021を受賞

受賞業績：金属錯体反応場の空間設計に基づく効率的分子変換

https://www.msd-life-science-foundation.or.jp/symp/bca/bca_list.html

本賞は日本の有機合成化学分野における若手研究者の独創性を喚起し、優秀な人材を育成することを旨として設立された賞です。有機合成化学分野において優れた業績をあげ今後の発展が期待される40歳未満の若手研究者を表彰しています。

・他領域への転出

・本倉健 教授（横国大院工・A02）が学術変革領域（B）「表面水素工学」への採択に伴い、転出致しました。

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)