

分子を微分!? 数学の力で新触媒創出

～新たな触媒開発指針を提案～

ポイント

- ・量子化学計算と微分計算をもとに、新たな触媒設計指針を確立。
- ・有機リン配位子のコンピュータ上での高速な最適化を実現。
- ・量子化学計算を駆使した新たな反応開発プロセスへの発展に期待。

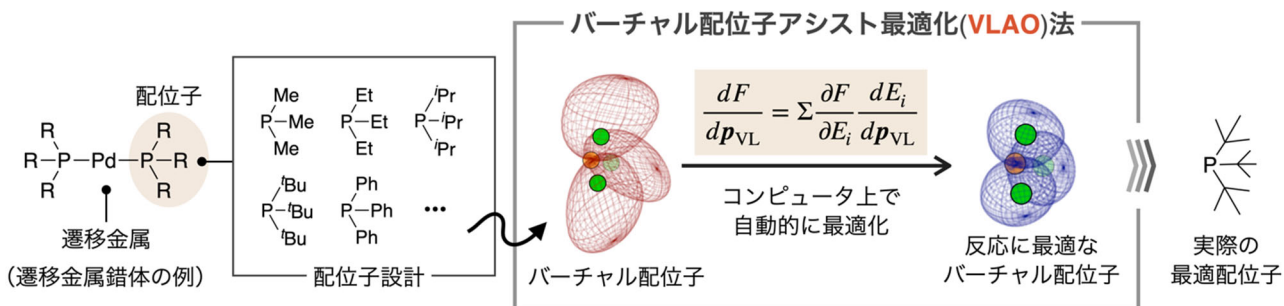
概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）、同大学大学院理学研究院の松岡和助教、前田 理教授、WPI-ICReDD の大城泰平特任准教授、WPI-ICReDD 及び東京大学大学院情報理工学系研究科の岩田 覚教授、英国ブリストル大学のフェイ・ナタリー准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設計を、量子化学計算によって加速させる「バーチャル配位子アシスト最適化法」を開発しました。

遷移金属触媒反応とは、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*1として用いる有機合成において非常に重要な反応です。配位子は、その化学構造に応じて異なる反応性を示します。そのため、遷移金属触媒反応の開発には、目的の反応に最も適した配位子を設計することが極めて重要です。従来、この過程は多数の実験データをもとに回帰的な手法を用いて行われてきましたが、十分な実験データを確保するまでに多大な時間とコストを要するという課題がありました。

本研究では、目的の反応に最も適した配位子の特徴を量子化学計算と微分計算をもとに算出する「バーチャル配位子アシスト最適化（VLAO）法」の開発に成功しました。本手法では、量子化学計算において実際の配位子をモデル化したバーチャル配位子を用います。このバーチャル配位子の性質が反応性に与える影響を微分計算により見積もることで、自動的にバーチャル配位子の性質を最適化することができます。最終的に得られた最適バーチャル配位子は、目的の反応を最も効率よく進行させる配位子の特徴を有しているため、実際の配位子を設計する重要な手がかりとなります。このバーチャル配位子アシスト最適化法は、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するため、従来の触媒設計法において問題であった、開発時間やコストに関する様々な問題を解決し、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 2024 年 10 月 21 日（月）公開の ACS Catalysis に掲載されました。



バーチャル配位子アシスト最適化（VLAO）法 の概念図

【背景】

鈴木-宮浦クロスカップリング反応（2010年ノーベル賞）やオレフィンメタセシス反応（2005年ノーベル賞）、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、有機合成において最も重要な反応の一つです。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特有の電子効果と立体効果^{*2}を有しており、これらの効果を通じて中心金属の反応性を劇的に変化させます。したがって、遷移金属触媒反応の開発には、いかに目的の反応に適した配位子を設計するかが鍵となります。

この配位子設計に関する研究は、1970年代から盛んに行われてきました。例えば、トールマンらは、最も一般的な配位子の一つである有機リン配位子の電子効果と立体効果を計測する指標（ ν_{CO} と θ ）を導入しました（図1左）。これらの指標をx軸とy軸にとり、配位子の性能をz軸にプロットすることで、配位子の性質と反応性の関係を表す図が得られます。ここで重要なのは、このプロットのそれぞれの軸方向の「傾き」が配位子設計の指針となることです。図1の例ではx軸方向の傾きは目的の反応における電子効果の重要性を、y軸方向の傾きは立体効果の重要性を表します。したがって、このプロットの傾きを解析することで、目的の反応において配位子のどのような特徴が重要であるかを見出すことができ、次にどのような配位子を設計すればよいかの指針となります。このようなトールマンらの配位子設計法は現在の反応開発の基本戦略となっており、最先端研究でも頻繁に（時には無意識のうちに）用いられます。また、近年では、トールマンらの手法をさらに発展させ機械学習を用いて配位子設計を行う例も多数報告されています。

このような配位子設計戦略は非常に単純かつ強力ではあるものの、問題点も抱えています。最大の問題は、配位子設計の肝である「傾きを求める」という作業がそれほど容易ではないという点です。配位子の電子効果・立体効果は分子構造を決めると自動的に決定されるため、どちらか一方だけを好きなように変化させることはできません（図1右）。したがって、数学の授業で習った「 x の変化量分の y の変化量」といった公式で傾きを求めることができません。そのため、従来の研究では、多数の配位子を用いて実験データを収集し図1のようなプロットを作成した後に、全体を俯瞰して（回帰的に）傾きを見積もるといった作業が必要となり、十分な量の実験データを集めるために多大な時間とコストを要するという課題がありました。

【研究手法】

研究グループは、以前に開発したバーチャル配位子を用い、配位子設計の指針となる「傾き」を解析的微分により求める手法を開発しました。さらに、得られた微分値をもとに目的の反応に最適な配位子の特徴を自動的に見出すバーチャル配位子アシスト最適化（VLAO）法を開発しました。

【研究成果】

本研究では、有機リン配位子の電子効果と立体効果をパラメータ化するバーチャル配位子を用いました（図2左）。バーチャル配位子の電子効果・立体効果は、実際の配位子と異なり、パラメータを用いて自由に設定することができます。この特徴をもとに、研究グループは目的の反応における配位子の性能（収率や選択性など）がバーチャル配位子の電子・立体パラメータで微分できることを明らかにしました。ここで得られる微分値は、前述の「傾き」にほかならず、これまで多数の実験データをもとに見積もる必要のあった配位子設計の指針を、量子化学計算と微分計算のみから求めることが可能となりました。さらに、得られた微分値をもとに、目的の性能を最大化するようにバーチャル配位子の電子・立体パラメータを最適化するバーチャル配位子アシスト最適化（VLAO）法を開発しました。この計算によ

って得られた最適パラメータは、目的の反応を最も効率よく進行させる配位子の特徴を有しているため、実際の配位子を設計する直接的な指針となります。さらに、英国ブリストル大学が提供している実在する配位子のデータベースを用い、予測された特徴に最も良く合致するものを検索する技術も提案しました。実際に、研究グループは、パラジウム触媒を用いたヒドロゲルミル化という反応において既存配位子よりも優れた配位子を、一度も実験を行うことなく見出すことに成功しました。

【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設計のプロセスを量子化学計算と微分計算をもとに効率的に行う手法の開発に成功しました。従来、多数の実験データをもとに行われてきた配位子設計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、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研究においても有用であ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）」、文部科学省・日本学術振興会科学研究費助成事業「若手研究（JP24K17649）」の支援のもとで行われました。

論文情報

論文名	Virtual Ligand-Assisted Optimization: A Rational Strategy for Ligand Engineering (バーチャル配位子アシスト最適化法：配位子設計のための合理的戦略)
著者名	松岡 和 ^{1,2,3} 、大城泰平 ^{1,2,4(研究当時)} 、山田 蓮 ⁵ 、横山智彦 ⁴ 、須田真一 ⁵ 、Carla M. Saunders ⁶ 、Bastian Bjerkem Skjelstad ^{2(研究当時),3(研究当時),7} 、原渕 祐 ^{1,2} 、Natalie Fey ⁶ 、岩田 覚 ^{1,2,4} 、前田 理 ^{1,2,3} (¹ 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、 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 北海道大学大学院理学研究院、 ⁴ 東京大学大学院情報理工学系研究科、 ⁵ 北海道大学大学院総合化学院、 ⁶ ブリストル大学、 ⁷ オックスフォード大学)
雑誌名	ACS Catalysis
DOI	10.1021/acscatal.4c06003
公表日	2024年10月21日(月)(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)・同大学大学院理学研究院

教授 前田 理 (まえださとし)

T E L 011-706-8118 メール smaeda@eis.hokudai.ac.jp

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

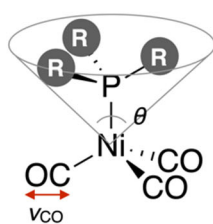
配信元

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)

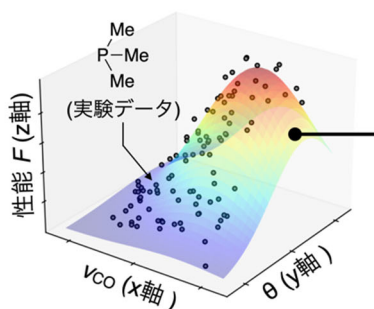
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

■ 従来の基本戦略



ν_{CO} : 電子効果
 θ : 立体効果



配位子の性質と反応性の関係図

軸方向の傾き

$$\frac{\Delta F}{\Delta \nu_{CO}}, \frac{\Delta F}{\Delta \theta}$$

配位子設計指針

■ 問題点

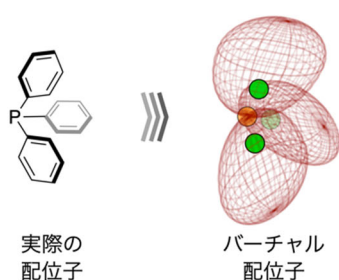
	Me	Et	t-Bu
ν_{CO} (cm ⁻¹)	2150	2140	2110
θ (deg)	130	155	185

電子・立体効果は分子構造により決定
 (自由に設定できない)

傾きを求めるには**多数の実験データが必要**

図 1. 配位子設計の基本戦略 (左) と問題点 (右)

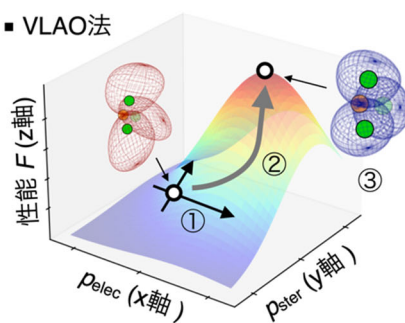
■ バーチャル配位子



実際の
配位子

バーチャル
配位子

■ VLAO法



$$\frac{dF}{dp_{VL}} = \sum \frac{\partial F}{\partial E_i} \frac{dE_i}{dp_{VL}}$$

ポイント① 傾きを微分計算により算出
 (実験データ不要)

ポイント② 自動的にパラメータ最適化
 ポイント③ 最適な配位子の設計指針に

図 2. バーチャル配位子 (左) と VLAO 法 (右)

【用語解説】

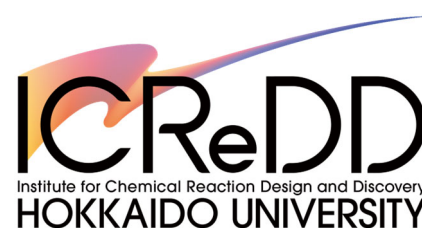
*1 触媒 … 特定の化学反応を促進させる物質。

*2 電子効果と立体効果 … 配位子が中心金属の反応性に与える影響。電子効果は配位結合を介した金属と配位子の電子の授受による影響を指し、立体効果は空間を介した分子間の相互作用を指す。

【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。



World Premier International
 Research Center Initiative