

2022年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	重水素原子の原子特性を利用した高活性カルベン型分子触媒の開発
キーワード	① 重水素原子、 ② 有機分子触媒、 ③ 含窒素複素環式カルベン

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	キャン リュウジ 喜屋武 龍二
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	福山大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	福山大学 薬学部 助教
プロフィール	2015年3月静岡大学工学部物質工学科 卒業 2017年3月静岡大学大学院総合科学技術研究科 修了 2021年3月静岡大学創造科学技術大学院自然科学系教育部 修了 博士(工学) 2021年4月より現職 小さい頃からのアレルギー体質からよく薬を服用していたため、薬に興味(どのように作るのか、どのように作用発現しているのか)を持ち、有機化学を専攻した。学生時から有機合成化学・有機分子触媒分野の研究に従事し、現在は重水素原子に着目した研究を展開している。また、研究室主宰教員の重永章教授のもと、脂質化学、ペプチド化学、ケミカルバイオロジーなど分野にも従事し、研究領域を拡げている。

1. 研究の概要

含窒素複素環式カルベン (N-Heterocyclic Carbene、以下 NHC) はカルボニル基の極性転換を契機に、多彩かつユニークな化合物の合成を可能とする有用な有機分子触媒の一つである。一方で、基質や反応系に依存せず、高い触媒活性を発揮する NHC 触媒の開発が望まれる。

本研究課題では、申請者が予察研究により得ている NHC 触媒構造中の水素原子を重水素原子に置換することで、元の触媒より触媒活性が向上する知見をもとに、重水素原子による触媒活性向上効果の要因を解明する研究を展開することで、重水素原子の原子特性を活用した超高活性重水素化 NHC 触媒の創製を目的とした。

その結果、NHC 触媒の N-アリール基ベンジル位への重水素置換が触媒活性の向上に重要であることを見出した。また、複数の NHC 触媒反応について重水素化触媒と対応する軽水素触媒より収率を比較することで、重水素化 NHC 触媒の有用性と汎用性を明らかにした。さらに、重水素触媒と軽水素触媒の物性を比較・解析すること、重水素触媒では軽水素触媒よりも分子同士の分子間力が増大する重要な知見が得られた。今後、水素原子による触媒活性向上効果の要因をより詳細に明らかにするため、実験(ウェット)・理論計算(ドライ)の両面から詳細に研究を進める予定である。

2. 研究の動機、目的

重水素原子は、① 水素原子の 2 倍の質量を持つ；② 水素原子が天然に豊富に存在するため、比較的入手が容易である；③ 化学的性質は基本的に水素原子と同等であるが、炭素－重水素結合が切断される反応速度は炭素－水素結合と比較して最大で 10 倍程度遅くなる（速度論的同位体効果と呼ばれる）などの特徴を有する。これまでに重水素原子は、化学反応や生体内反応の詳細な機構解析や、医薬品化合物中の代謝安定性に関わる官能基に重水素原子を置換することで、性質を維持しつつ代謝安定性を向上させることを目的とする重水素化医薬品の開発など、生化学、合成化学、創薬化学分野などの分野で特徴③を利活用する応用がされている。しかしながら、重水素原子の原子特性が完全に明らかではないため、現在の重水素利用法は先述したもののみに限られている。すなわち、重水素原子の新たな利用法を開拓するには重水素原子の機能解明が必須である。

有機分子触媒は化学反応における反応性や選択性の制御を目的として開発された有害な金属元素を含まず炭素、水素、窒素、硫黄などの典型元素からなる触媒機能を有する有機小分子であり、これら触媒による分子変換は、機能性材料や医薬品などの有用物質合成における基盤技術として成りつつある。これまでに、申請者はカルボニル基の極性転換により、多彩かつユニークな化合物の合成を可能とする有機分子触媒の一つである NHC の反応性や選択性の制御などに大きな役割を果たす N-アリアル基の構造最適化や修飾により NHC 触媒の高活性化に成功している (*Org. Lett.* **2017**, *19*, 2750.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 19031.)。しかしながら、NHC 触媒の触媒活性を高める方法論は依然として皆無に等しい。一方で、申請者は、予察研究から NHC 触媒構造中の水素原子を重水素原子に置換することで、元の触媒より触媒活性が向上する知見を得ており、それが、同位体効果による触媒安定性の向上とは関係ないことを明らかにしている。そこで本研究課題では、重水素原子による触媒活性向上という予察結果をもとに、重水素原子による触媒活性向上効果の要因を解明する研究を展開することで、重水素原子の原子特性を活用した超高活性重水素化 NHC 触媒の創製を目的とした。

3. 研究の結果

初めに、N-アリアル基に 2,6-ジエチルフェニル基を有する NHC 触媒の重水素化位置と重水素化数の異なる重水素化 NHC 触媒群の合成を行った。次に、合成した重水素化 NHC 触媒と軽水素触媒を γ -ブチロラクトン形成反応における収率を比較することで重水素の導入位置および置換数と触媒活性の相関について精査した。その結果、軽水素触媒を用いた場合と比較して、重水素触媒では収率の向上が認められた。一方で、N-アリアル基のベンジル位の水素原子のみを重水素化した触媒と比較して、N-アリアル基の全ての水素原子を重水素化した重水素触媒では、収率が僅かに低下することが明らかになった。したがって、本触媒反応において、少なくとも N-アリアル基ベンジル位への重水素置換が触媒活性の向上に重要であり、それ以外の位置への重水素原子の置換は触媒活性に寄与しないまたは、寄与が小さいことが示唆された。また、その他の NHC 触媒反応についても同様に検討したところ、検討した全ての反応系において重水素化触媒を用いることで、生成物の収率が向上したことから、重水素化 NHC 触媒の有用性と汎用性が明らかになった。

続いて、重水素原子を導入したことによる触媒活性向上効果の要因を精査するため、重水素触媒と軽水素触媒の物性を比較・解析した。まず、重水素化 NHC 触媒の立体構造について精査するために融点測定を行ったところ、N-アリアル基に 2,6-ジエチルフェニル基を有するイミダゾリウムのベンジル位のみを重水素原子を導入した重水素化体の融点は、対応する軽水素触媒に比べ、30 °C 程度上昇していることが明らかになった。また、X 線結晶構造解析より、軽水素触媒と重水素触媒において、結晶構造の空間群は同じであったことから、触媒の立体構造は変化しないことが明らかになった。よって、重水素原子の導入によって分子サイズが小さくなり、分子同士がより近づきやすくなることで分子間力が大きくなることが示唆された。

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究によって、NHC 触媒の N-アリアル基ベンジル位への重水素置換が触媒活性の向上に重要であることを見出し、有用性と汎用性を明らかにした。さらに、重水素触媒と軽水素触媒の物性を比較・解析すること、重水素触媒では軽水素触媒よりも分子同士の分子間力が増大する重要な知見が得られた。しかしながら、なぜ、ベンジル位の重水素化が重要なのか、どのようにして触媒活性を向上させているかを明らかにするまでは至らなかったため、より詳細にウェット・ドライの両面から解析する必要がある。

これからも多くの研究分野に触れ、その知識を自身の研究へ有機的につなげることで有機化学の限界を押し上げ、新しい可能性を見つけ出す研究者になれるよう日々邁進していきます。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は本研究課題に対して、若手研究者奨励金としてご支援いただいたこと大変感謝申し上げます。高性能な触媒の開発は、製品の製造コストを下げることで我々の生活をより豊にしてくれるとともに、社会目標である SDGs の達成に必要な研究分野の一つでもあります。今後も、社会実装に耐えうる重水素原子に着目した真に有用な触媒の開発研究を続けていく所存です。今後とも、基礎研究に対する継続的なご支援賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。