

平成 30 年 4 月 29 日現在

機関番号：37112

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05431

研究課題名(和文) 密度汎関数法に基づいた配座解析による有機分子触媒の合理的設計

研究課題名(英文) Rational design of organocatalysts with a DFT-based conformational search

研究代表者

蒲池 高志 (Kamachi, Takashi)

福岡工業大学・工学部・准教授

研究者番号：40403951

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：有機分子触媒は金属元素を含まない炭素、酸素、窒素などの典型元素から構成された触媒である。有毒な重金属の残留の心配がなく、レアメタルの高騰、枯渇などの社会的問題に対応する元素戦略の観点からも理想的な触媒である。しかしながら、この触媒反応では水素結合やファンデルワールス力といった弱い相互作用で選択性が制御されており、その合理的な設計は困難である。本研究では、この問題を克服した高精度な配座解析法を可能とするConFinderプログラムにを使い、短期間でその反応機構を解明した。また、実験化学者と共同で新触媒の設計にも利用している。

研究成果の概要(英文)：Asymmetric organocatalysis is one of the most useful methods for a wide variety of enantioselective transformation because of operational simplicity, mild reaction conditions, and the environmentally benign nature of the reaction.¹⁻³ Unlike traditional metal-based catalysts with well-defined metal-ligand coordination, non-covalent interactions, such as hydrogen-bonding interactions, van der Waals interactions, and electrostatic interactions, play a central role in controlling the stereochemical outcome of the organocatalysts. A conformational search program for finding low-energy conformations of large noncovalent complexes has been developed. Quantitatively reliable semiempirical quantum mechanical PM6-DH+ method, which is able to accurately describe noncovalent interactions at a low computational cost, was employed in contrast to conventional conformational search programs in which molecular mechanical methods are usually adopted.

研究分野：理論化学

キーワード：有機分子触媒 配座解析 密度汎関数法

1. 研究開始当初の背景

有機分子触媒は金属元素を含まない炭素、酸素、窒素などの典型元素から構成された触媒である。有毒な重金属の残留の心配がなく、レアメタルの高騰、枯渇などの社会的問題に対応する元素戦略の観点からも理想的な触媒である。しかしながら、この触媒反応では水素結合やファンデルワールス力といった弱い相互作用で選択性が制御されており、その合理的な設計は困難である。このため、理論計算による反応機構の解析が盛んに行われている。反応機構が解明されれば選択性の向上のためのヒントが得られ、場合によっては大きなブレイクスルーにつながる可能性もある。

2. 研究の目的

本研究では計算化学の手法を利用して、第三の触媒として注目を集めている有機分子触媒の反応機構を解明し、その合理的な開発を目指す。申請者が展開している密度汎関数法に基づく配座解析はこの実現に最も有効な理論的アプローチであり、有機分子触媒の高いエナンチオ選択性の発現に重要な構造、ならびに選択性を低下させる構造を決定できる。この手法は実験的手法に比べ以下の点で有利であり、実験グループと協力して有機分子触媒の fine-tuning を実現する(1)その選択性を制御している水素結合やファンデルワールス力といった弱い相互作用と立体効果を同定できる(2)配座解析により決定された構造をみれば、容易に選択性向上のための指針が得られる(3)触媒候補のスクリーニングを短期間に行える。

3. 研究の方法

初めにモンテカルロ法と分子力学法による構造最適化から数千から数万の初期構造を生成し、半経験的分子軌道法により数百にまで絞り込む。これらの構造すべてについて、計算コストが大きくなるが精度の高い量子化学計算により構造最適化および遷移状態探索を行う。およそ上位20の構造を解析すれば、反応機構やエナンチオ選択性の制御因子といった有用な情報が得られる。

4. 研究成果

(1) 半経験的分子軌道法に基づく配座解析プログラム ConFinder の開発と有機分子触媒反応への応用

本研究では信頼性の高い半経験的分子軌道法を用いた配座解析プログラム ConFinder を開発した。本プログラムでは出発点となるエネルギー極小点の構造最適化と基準振動解析を MOPAC プログラムで行う。Low-mode 法により得られた低周波振動モードに沿って構造を変化させ、TINKER プログラムを用いた構造最適化により新たな配座を生成している。図1のように、従来法とほぼ同一の構造をわずか数時間で得ることが可能となった。本研究成果は、既に学術論文として掲載済みである。

(2) イオン対触媒を用いたアミノ酸エステル類の不斉塩基加水分解反応開発とその反応機構解析

エステル類の不斉加水分解は、医薬中間体として有用な光学活性カルボン酸を与える重要な反応である。しかし、これまでの不斉触媒分野における多大な研究の蓄積にもかかわらず、人工触媒による効率的なエステル不斉加水分解は、いまだ達成されていない。このような背景のもと、当研究室では、これまでに Cinchona Alkaloid 由来の四級アンモニウム塩を触媒として用いた N-保護アミノ酸の不斉塩基加水分解反応において高収率、高立体選択的に反応が進行することを見出している (最大 99% 収率, 90% ee)。

本研究では、この反応の立体選択性の起源を明らかにすべく、ConFinder プログラムによる高速配座探索手法と DFT 計算を用いた反応機構解析を実施した。その結果、立体選択性の決定に関わる遷移状態 (TS) 構造を特定し、そのエネルギー差が実験結果と一致することを見出した。また TS 構造から、 π -相互作用と非古典的水素結合が立体選択性発現に重要な役割を果たすことが明らかとなった。本研究成果は学術誌に現在投稿中である。

(3) 1,2,3,4,5-ペンタカルボメトキシシクロペンタジエンによる不斉マンニッヒ反応の理論的研究

1,2,3,4,5-ペンタカルボメトキシシクロペンタジエン (PCCP) はプレンステッド酸有機分子触媒のひとつであり、PCCP 1 mol% の添加により 97% ee の高いエナンチオ選択性でマンニッヒ反応を触媒する。本研究では PCCP を用いた不斉マンニッヒ反応における高いエナンチオ選択性の起源について理論的な検討を行った。

計算の結果、major と minor の最安定な配座のエネルギー差 3.79 kcal/mol となり、高いエナンチオ選択性と説明できた。このエネルギー差の原因を明らかにするために、各配座の遷移状態について、触媒および基質のみを抜き出しそれぞれ一点計算を行った。また基質と触媒の相互作用エネルギーを評価した。配座の安定性は、触媒、基質及びそれらの相互作用により複合的に定まっている。特に触媒部分のエネルギーの影響が系全体のエネルギーに寄与することが判明した。本研究成果は現在投稿準備中である

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計16件)

以下全て査読あり

(1) “Selective carbon dioxide adsorption of ϵ -Keggin-type zirconomolybdate-based purely inorganic 3D frameworks” Z. Zhang, M. Sadakane, S.-i. Noro, T. Murayama, T. Kamachi, K. Yoshizawa, W. Ueda, *Journal of Materials*

Chemistry A, **3**, 746-755, (2015).

(2) “Computational Exploration of the Mechanism of the Hydrogenation Step of the Anthraquinone Process for Hydrogen Peroxide Production” T. Kamachi, T. Ogata, E. Mori, K. Iura, N. Okuda, M. Nagata, K. Yoshizawa, *The Journal of Physical Chemistry C*, **119**, 8748-8754, (2015).

(3) “Formation and nitrile hydrogenation performance of Ru nanoparticles on a K-doped Al₂O₃ surface” S. Muratsugu, S. Kityakarn, F. Wang, N. Ishiguro, T. Kamachi, K. Yoshizawa, O. Sekizawa, T. Uruga, M. Tada, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **17**, 24791-24802, (2015).

(4) “Assembling an alkyl rotor to access abrupt and reversible crystalline deformation of a cobalt(II) complex” S.-Q. Su, T. Kamachi, Z.-S. Yao, Y.-G. Huang, Y. Shiota, K. Yoshizawa, N. Azuma, Y. Miyazaki, M. Nakano, G. Maruta, S. Takeda, S. Kang, S. Kanegawa, O. Sato, *Nature Communications*, **6**, 8810, (2015).

(5) “Synthesis and Structure of a Water-soluble μ - η^1 : η^1 -N₂ Dinuclear Ru^{II} Complex with a Polyamine Ligand” K. Yoshimoto, T. Yatabe, T. Matsumoto, A. Robertson, H. Nakai, H. Tanaka, T. Kamachi, Y. Shiota, K. Yoshizawa, K. Asazawa, H. Tanaka, Seiji Ogo, *Chemistry Letters*, **45**, 149-151, (2016).

(6) “Intraprotein transmethylation via a CH₃-Co(III) species in myoglobin reconstituted with a cobalt corrinoid complex” Y. Morita, K. Oohora, A. Sawada, K. Doitomi, J. Ohbayashi, T. Kamachi, K. Yoshizawa, Y. Hisaeda, T. Hayashi, *Dalton Transactions*, **45**, 3277-3284, (2016).

(7) “Crystal Structures and Coordination Behavior of Aqua- and Cyano-Co(III) Tetradehydrocorrins in the Heme Pocket of Myoglobin” Y. Morita, K. Oohora, E. Mizohata, A. Sawada, T. Kamachi, K. Yoshizawa, T. Inoue, T. Hayashi, *Inorganic Chemistry*, **55**, 1287-1295, (2016).

(8) “Low-Mode Conformational Search Method with Semiempirical Quantum Mechanical Calculations: Application to Enantioselective Organocatalysis”, T. Kamachi, K. Yoshizawa, *Journal of Chemical Information and Modeling*, **56**, 347-353, (2016).

(9) “Possible Peroxo State of the Dicopper Site of Particulate Methane Monooxygenase from Combined Quantum Mechanics and Molecular Mechanics Calculations”, S. Itoyama, K. Doitomi, T. Kamachi, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Inorganic Chemistry*, **55**, 2771-2775, (2016).

(10) “Superior thermoelasticity and shape-memory nanopores in a porous supramolecular organic framework” Y.-G. Huang, Y. Shiota, M.-Y. Wu, S.-Q. Su, Z.-S. Yao, S. Kang, S. Kanegawa, G.-L. Li, S.-Q. Wu, T. Kamachi, K. Yoshizawa, K. Ariga, M.-C. Hong, O. Sato, *Nature Communications*, **7**,

11564-11571, (2016).

(11) “Computational Mutation Study of the Roles of Catalytic Residues in Coenzyme B₁₂-Dependent Diol Dehydratase” K. Doitomi, T. Kamachi, T. Toraya, K. Yoshizawa, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **89**, 955-964, (2016). (Selected papers)

(12) “DFT Study on the pH Dependence of the Reactivity of Ferrate(VI)” T. Kamachi, M. Miyanishi, K. Yoshizawa, *ACS Symposium Series*, **1238**, 473-487, (2016).

(13) “Thermally Induced Intra-Carboxyl Proton Shuttle in a Molecular Rack-and-Pinion Cascade Achieving Macroscopic Crystal Deformation” Y.-G. Huang, Y. Shiota, S.-Q. Su, S.-Q. Wu, Z.-S. Yao, G.-L. Li, S. Kanegawa, S. Kang, T. Kamachi, K. Yoshizawa, K. Ariga, O. Sato, *Angewandete Chemie International Edition*, **55**, 14628-14632, (2016).

(14) “TiO₂-Supported Re as a General and Chemoselective Heterogeneous Catalyst for Hydrogenation of Carboxylic Acids to Alcohols” T. Toyao, S. M. A. H. Siddiki, A. S. Touchy, W. Onodera, K. Kon, Y. Morita, T. Kamachi, K. Yoshizawa, K. Shimizu, *Chemistry – A European Journal*, **23**, 1001-1006, (2017). Selected as “Cover Article”

(15) “メタン活性化を目指したインフォマテイクス” 蒲池高志、斎藤雅史、辻雄太、吉澤一成, *Journal of Computer Chemistry Japan*, **16**, 147-148, (2017)

(16) “Combined theoretical and experimental study on alcoholysis of amides on CeO₂ surface: A catalytic interplay between Lewis acid and base sites” T. Kamachi, S. M. A. H. Siddiki, Y. Morita, Md. N. Rashes, K. Kon, T. Toyao, K. Shimizu, K. Yoshizawa, *Catalysis Today*, **303**, 256-262, (2018).

〔学会発表〕(計11件)

(1) T. Kamachi, K. Yoshizawa
“Enantioselective Alkylation by Binaphthyl Chiral Phase-Transfer Catalysis: A DFT-Based Conformational Analysis”
International Congress of Quantum Chemistry 15 th, Beijing June 2015.

(2) 蒲池高志
“密度汎関数法による固体表面の触媒機能解析”(招待講演)
触媒学会西日本支部 触媒技術セミナー(2)、福岡、2015年、10月

(3) Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa
“Theoretical study on enantioselective alkylation by binaphthyl chiral phase-transfer catalysts: A DFT-based conformational analysis”
Takashi Kamachi, Ken-ichi Shimizu, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Kazunari Yoshizawa
“Oxidation of silanes to silanols on Pd nanoparticles: H₂ desorption accelerated by surface oxygen atom”

Pacificchem 2015, Honolulu December 2015.

(4) Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa

“Low-Mode Conformational Search Method with Semiempirical Quantum Mechanical Calculations: Application to Enantioselective Organocatalysis”

6th French-Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry, Kyoto March 2016.

(5) 蒲池高志、吉澤一成

“半経験的分子軌道法に基づく配座解析プログラムの開発と有機分子触媒反応への応用”
日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年、3 月

(6) 蒲池高志

“半経験的分子軌道法に基づく配座解析プログラムの開発と有機分子触媒反応への応用”(招待講演)

九重分子科学セミナー2016、大分、2016 年、9 月

(7) 蒲池高志、吉澤一成

“半経験的分子軌道法に基づく配座解析プログラム ConFinder の開発と有機分子触媒反応への応用”

分子科学討論会 2016、神戸、2016 年、9 月

(8) Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa

“Low-Mode Conformational Search Method with Semi-empirical Quantum Mechanical Calculations: Application to Enantioselective Organocatalysis” (invited)
Japan-France-Spain Joint-Symposium on Theoretical and Computational Science of Complex Systems, Kyoto, Japan, October 2016.

(8) 蒲池高志、森田能次、今健一、鳥屋尾隆、清水研一、吉澤一成

“CeO₂ 触媒によるアミドのエステル化に関する理論的研究”

日本化学会第 97 春季年会、東京、2017 年、3 月

(9) Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa

“Low-Mode Conformational Search Method with Semi-empirical Quantum Mechanical Calculations: Application to Enantioselective Organocatalysis”

International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017 (ISPAC2017), Ho Chi Minh City, Vietnam June 2017.

(10) 蒲池高志、辻雄太、吉澤一成

“メタン活性化を目指したインフォマティクス”

日本コンピュータ化学会 2017 秋季年会、熊本、2017 年、10 月

(11) Takashi Kamachi, Masashi Saito, Kazunari Yoshizawa

“Conformational Analysis of Enantioselective Mukaiyama-Mannich Reaction by

Cyclopentadiene-Based Brønsted Acid”

International Congress on Pure & Applied Chemistry 2018 (ICPAC2018), Siem Reap, Cambodia March 2018.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

蒲池 高志 (KAMACHI, Takashi)

福岡工業大学・工学部・生命環境科学科・
准教授

研究者番号： 40403951

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()