

2G05

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

(九大先導研) ○蒲池高志、吉澤一成

Low-mode conformational search method with semiempirical quantum mechanical calculations: application to enantioselective organocatalysis
(Kyushu Univ. IMCE) ○Takashi Kamachi, Kazunari Yoshizawa

【緒言】

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。我々は密度汎関数法(DFT)に基づく配座解析法を提案しており、複雑な有機分子触媒の反応機構の解明に有効であることを示した[1]。この方法ではモンテカルロ法と分子力学法(MM, OPLS2005)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、これを半経験的分子軌道法(semiempirical, PM6-DH+)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、計算コストが高くなるが精度の高い量子化学計算(DFT, B97-D)により構造最適化および遷移状態探索を行うことで、エナンチオ選択性の理解に重要な遷移状態の最安定構造を決定することができる。しかしこの方法では計算コストの高い DFT 計算を多用することに加えて、MM 計算の精度が低いために安定構造を見落としてしまうことが問題であった。表 1 にまとめたように、DFT 計算で決定された上位 5 配座は半経験的分子軌道法で得られた上位の低エネルギー配座に対応しているが、MM 計算では 11.5 kcal/mol のエネルギーをもつ 205 番目の配座まで考慮する必要がある。そこで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、有機分子触媒の反応機構の解明が短時間で精度良く行えることを見出した[2]。

表 1 丸岡触媒による不斉アルキル化反応の上位 5 配座と semiempirical, MM により得られた配座エネルギー関係 (kcal/mol)

DFT (B97-D)		semiempirical (PM6-DH+)		MM (OPLS2005)	
Rank	energy	rank	energy	rank	energy
1	0.0	7	1.8	205	11.3
2	1.1	4	1.4	53	7.6
3	3.2	8	1.9	50	5.5
4	3.7	3	0.5	69	7.2
5	4.1	13	3.1	159	9.2

【計算手法】

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る。本研究では、最も低い 10 の振動モードについて考慮し、+、-の両方向に沿

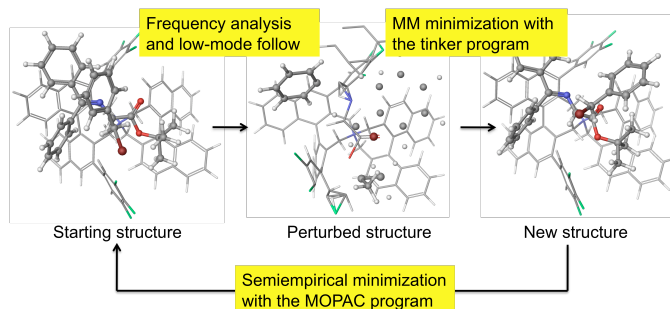


図 1 Low-mode 法の概要

って変化させた。また、できるだけ広く配座空間を探索するため、最も大きく変位する原子の移動距離がランダムに 3~6 Å となるようスケールングを行っている。図 1 に示すように、これだけ大きく変形させると、半経験的分子軌道計算の初期状態として不適当なほど歪な構造となる。この問題を解決するため 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。

【結果】

ベンチマークとして、ConFinder により代表的な有機分子触媒である丸岡触媒によるグリシン誘導体の不斉アルキル化反応の遷移状態の配座解析を行った。半経験的分子軌道法には、分散力や水素結合の補正が含まれる PM6-DH+ を使い、分子力場には MMFF を用いた。C•••C 間の距離を、実際の遷移状態に近い 2.7 Å に固定することで、計算コストの高い遷移状態探索を避けている。

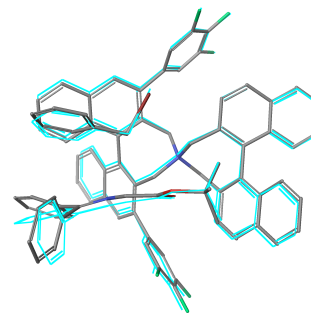


図 2 丸岡触媒による不斉アルキル化反応の遷移状態.水色は従来法

さらに、この反応は S_N2 反応であるため、結合の生成、解離が起こる C•••C•••Br の角度が 120° 以下の配座は無視した。この配座解析により 283 配座が得られた。図 2 に今回得られた 6 番目に安定な構造と以前我々が DFT 計算により報告した構造[1]を重ねあわせた。見てのとおり、よく一致しており、RMSD は 0.447 \AA であった。また、この計算に要した時間は、通常の PC linux を用いてもわずか半日程度であった。この手法は有機分子触媒の反応機構解明、および高速な触媒スクリーニングに有用と期待を抱かせる結果である。

【参考文献】

- 1) Kamachi, T.; Yoshizawa, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 472.
- 2) Kamachi, T.; Yoshizawa, K. *J. Chem. Inf. Model.* **2016**, *56*, 347.