

先端研究施設共用促進事業
『みんなのスパコン』TSUBAME によるペタスケールへの飛翔
成果報告書 平成21、22年度戦略分野利用推進課題 i09se

遷移金属錯体触媒を用いたカップリング反応メカニズムの理論研究
Theoretical study of cross-coupling reaction catalyzed by a transition metal complex

後藤 文郷
Fumisato Goto

住友化学株式会社 有機合成研究所
Sumitomo Chemical Co., Ltd. Organic Synthesis Research Laboratory
<http://www.sumitomo-chem.co.jp>

遷移金属錯体を用いた鈴木カップリング反応の活性化エネルギーについて、DFT計算の手法を用いて反応機構の解析を検討した。TSUBAME の利用により、天然物化合物 Vancomycin の全合成に含まれる鈴木カップリングで誘導される中間体合成のステップについて、実系を忠実に再現した巨大分子系での計算を実施した。その結果、反応律速がトランスメタル化のステップであることが分かった。今回の検討を通じて今後、実際に工業的に利用されているカップリング反応触媒のスクリーニングが実現できることを確認した。

To understand Suzuki cross-coupling reaction in the presence of transition metal complexes, all activation energies have been estimated with the help of DFT calculations. The large-scale calculations corresponding to one step of the total synthetic route for the natural occurring compound, Vancomycin, have been faithfully performed. The results showed the transmetalation step was rate-determining in the coupling reaction. Through the studies, we confirmed that TSUBAME had a potential to realize a computational screening research for coupling reaction catalysts included in the industrial processes.

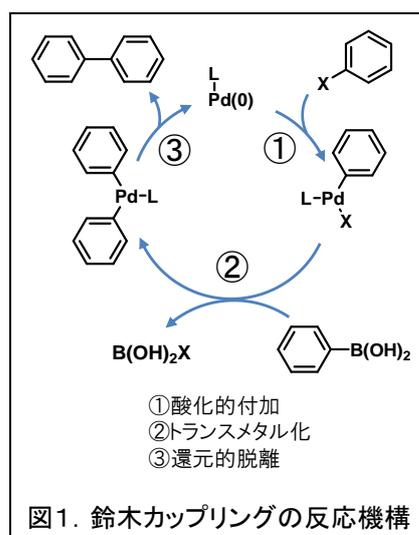
Keywords: Suzuki coupling reaction, DFT, transition metal complex, transmetalation

背景と目的

1970 年代に多くが開発された遷移金属錯体触媒を用いたカップリング反応は有機化合物の精密合成には欠かせない反応であり、今日の医薬品合成や表示材料・エネルギー材料の合成に広く利用されている。理論計算によるカップリング反応の解析は2000年以降から報告されるようになってきたが、遷移金属錯体が含まれる反応の理論計算は多くの計算資源が必要であるため、当初はモデル化合物に解析に限定されていた。ところが近年の計算機の性能向上により、カップリング反応の配位子の構造をそのまま取り扱えるようになってきた。

当社は平成20年度に TSUBAME を用いてカップリング反応の還元的脱離について、様々な配位子および溶媒効果を考慮したDFT計算の検討を行い、スパコンを用いることで合理的な時間内に、特定のステップの反応遷移状態を精度よく推算出来ることを確認した。そこで、本プロジェクトでは企業研究での実用的な活用を

視野に入れて、工業的な製造方法で最もよく利用されている鈴木カップリングの詳細な反応機構解析を DFT 計算で実施した。

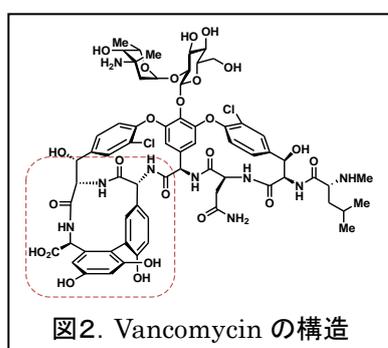


鈴木カップリング反応は①酸化的付加、②トランスメタル化と③還元的脱離で進行している反応機構(図1)が、近年の検証実験および理論計算から知られている

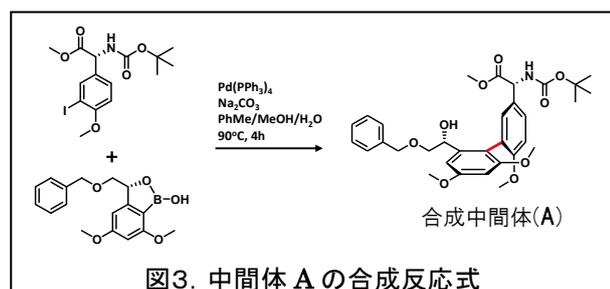
が、尚もトランスメタル化については幾つかの機構が提唱されており、理論計算による詳細な解析が求められていた。本プロジェクトでは、鈴木カップリングについて実際の合成反応で用いられているが精密な理論計算を行う上では巨大分子とみなされる反応系について DFT 計算により詳細なエネルギープロファイルの作成を実施した。

概要

Vancomycin(図2)は1956年にEli Lillyの研究者によって発見されたボルネオジャングルの土壌の微生物発酵により得られる天然物化合物であり、グラム陽性菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に殺菌作用を有している報告されている。



この化合物は1999年にNicolaouによってはじめて全合成され、そのルートには鈴木カップリングで誘導する中間体Aの合成ステップが含まれている(図3)。



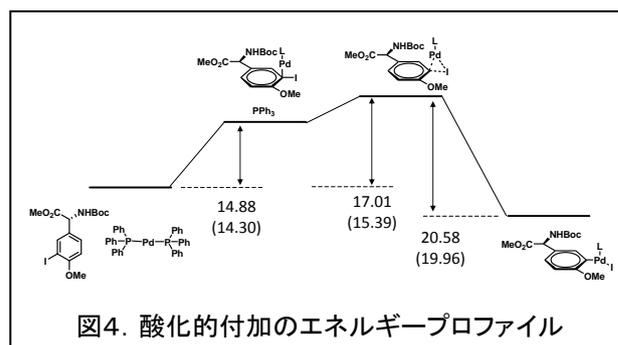
遷移金属触媒の反応性を評価する場合、モデル構造ではなく、実際に用いられている配位子や反応基質の構造を用いて計算することで、より精密な触媒の設計が可能になってくる。上記の反応をできるだけ忠実に再現した系で鈴木カップリングのエネルギープロファイル作成を行った。ただし、保護基 BnO 基を自由度の低い保護基 MeO 基にして検討を実施した。計算条件は、汎関数に B3LYP を、基底関数は Pd に LanL2DZ を、それ以外の原子(H, C, O, N)には前年度錯体触媒系

の計算に有効であることが分かった 6-31G*を用いた。

結果および考察

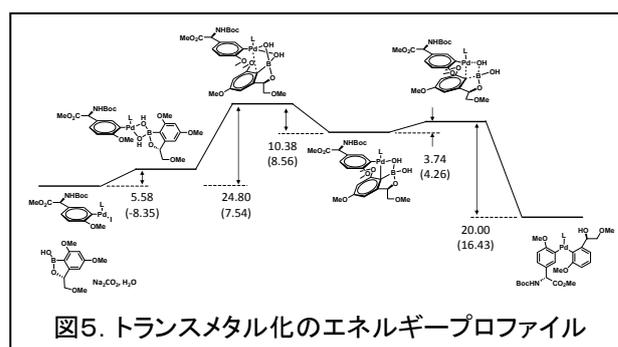
① 酸化的付加

Pd(PPh₃)₂ の1分子の PPh₃ と反応基質の ArI との配位子交換では、Gibbs 自由エネルギーで 14.88kcal/mol 不安定化し、酸化的付加の活性化 Gibbs エネルギーは 17.01kcal/mol で進行することが分かった(図4)。



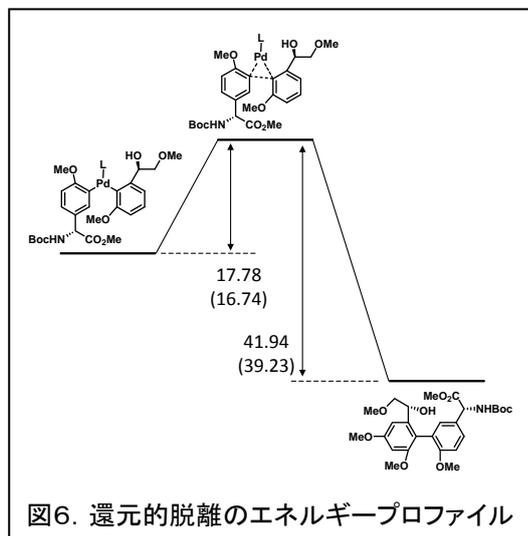
② トランスメタル化

酸化的付加体の Pd に置換しているヨウ素が塩基で OH に置き換わり、その水酸基がホウ酸に配位子した中間体から2つの遷移状態を経て酸化的付加前の錯体を形成することが分かった。1つ目と2つ目の遷移状態構造の間には中間体が存在し、Pd にホウ酸の水酸基が1つ、そして基質のベンゼン環が Pd に配位した構造を取っている。2つの遷移状態を比較すると、1つ目の遷移状態の方が反応障壁が高いことが分かった。脱離基であるホウ素のベンゼン環上の隣接位に置換基が存在するため、Pd に接近する際の立体障害が大きくなり、反応障壁が高くなっていると考えられる。活性化 Gibbs エネルギーは 24.80kcal/mol と酸化的付加や還元的脱離に比べて最も高く、トランスメタル化が反応律速であることが分かった(図5)。



③ 還元的脱離

還元的脱離の活性化 Gibbs エネルギーは 17.78kcal/mol と酸化的付加の値とほぼ同じであった。芳香環上のホウ酸(脱離基)の隣接位に置換基が存在し、立体障害が予想されるが、トランスメタル化ほどの高い反応障壁ではなかった(図6)。



まとめ、今後の課題

本反応において検討した鈴木カップリング反応の律速はトランスメタル化であった。また、基質及び配位子が異なると各ステップの活性化エネルギーの値が大きく変動し、律速反応のパス自体も変わってくる。そのような状況の中で、TSUBAME を用いると実際に合成で用いている基質と配位子での反応性の評価が実用的な時間内で解析することが出来た。その結果、TSUBAME を用いることで遷移金属錯体触媒を用いたカップリング反応の最適化に、理論計算による最適な触媒探索のバーチャルスクリーニングが可能であることが確認できた。

今後、遷移金属触媒を用いたカップリング反応の触媒探索は理論計算による絞り込みを行った後に、実験を行うことで触媒開発期間の大幅な短縮に貢献することが期待できる。