

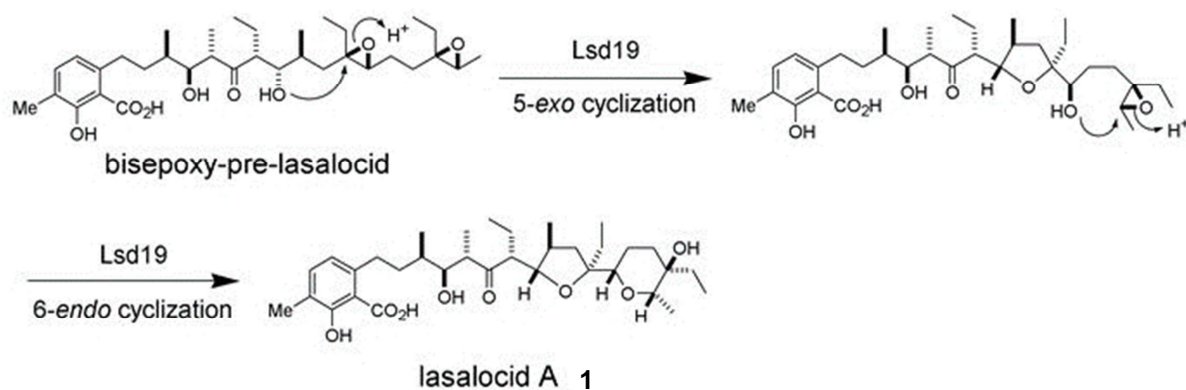
3P130

ポリエーテル化合物の酵素触媒環化反応の遷移状態解析

(豊橋技科大院工*, 北大院理**) ○清水俊佑*, 松原正陽*, 後藤仁志*, 及川英秋**

【はじめに】

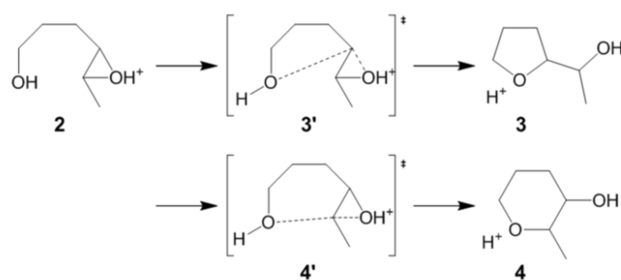
天然に数多く存在する有機化合物には微生物が産生する二次代謝産物のように医薬品として利用されているものが多数あり、中でも複雑な環構造を有するポリエーテル系化合物は、有機合成的には大きな困難が伴うため、生体内と同様に酵素反応を活用した効率的な合成法の開発が期待されている。しかし極めて少数の酵素が効率的に関与していると思われるポリエーテル環構築生合成機構は未だ解明されていない。最近、北大の及川等は大量発現したポリエーテル環化酵素 Lsd19 を用いて、有機合成した仮想中間体をポリエーテル化合物 lasalocid A **1** に変換する酵素活性を世界で初めて検出することに成功した (Scheme 1) [1]。本研究では、有機合成的に作るのが困難なエーテル環構造を連続的に環化するこの興味深い酵素反応機構の詳細を計算化学的に調べる。



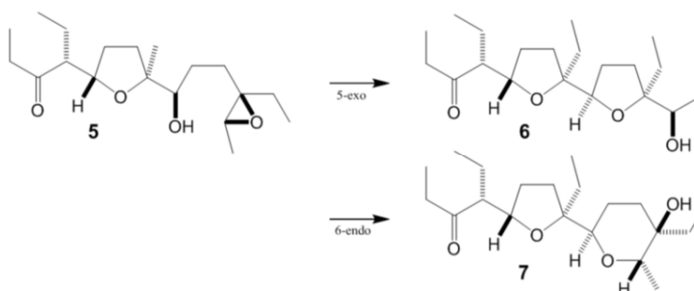
Scheme 1

【方法】

及川等の実験によれば、Scheme 1 に示した後半の 6-endo 環化反応において、Lsd19 非存在下では 5-exo 環化反応が優位であることが実験的に明らかにされている[2]。ここでは、Lsd19 の酵素内反応を解析する前段階として、末端エポキシドを含む二つのモデルを使った SN2 型反応スキーム (Scheme 2 と Scheme 3) について、それぞれの 5-exo/6-endo 環化反応の遷移状態を解析する。ここで Scheme 2 については、既に Houk 等が *ab initio* 計算を用いて解析している[3] が、本研究では、多配座を考慮した詳細な解析を行う。



Scheme 2



Scheme 3

計算手順の概略は次のとおりである：**Scheme 2** について，Houk 等が報告した **3** と **4** を得るそれぞれの遷移状態 (TS) 構造 (**3'** と **4'**) を入力構造とし，CONFLEX を用いてその部分構造 (O...C...O) を固定して配座探索を行った後，得られた配座異性体に対して Gaussian09 を用いて Energy Gradient の最適化を行い TS 構造を得る．さらに，SN2 反応に適したすべての TS 構造に対して基準振動解析を行い一つの虚数振動を持つことを確認し，その振動モードの両方向に IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) 計算を行い，**2** と，それぞれ **3** および **4** に至ることを確かめる．さらに **2**，**3**，**4** の配座探索を行い，エネルギー極小構造となるすべての配座異性体を得る．**Scheme 3** についても，同様な計算を行い，TS 構造と安定な配座異性体を得る．尚，最終的な配座エネルギーと活性化エネルギーは HF/6-31+G(d,p) を用いて評価した．

【結果と考察】

ここでは **Scheme 2** に関する結果についてのみ述べる．上述した配座探索と ab initio 計算，およびいくつか補助的な計算を行なった結果，TS 構造 **3'** と **4'** についてそれぞれ 24 個と 35 個のユニークな配座異性体を得られた．このうち，SN2 反応に適した TS 構造はそれぞれ 4 個と 6 個で，OH 基の回転異性を考慮しなければ，それぞれ 2 種類と 3 種類の配座骨格だけであることが分かった．

IRC 計算で得られた反応系極小点—遷移状態—生成系極小点 (MTM) の解析を行ったところ，**3'** と **4'** の最安定遷移状態は，いずれも反応系構造 **2** の 2 番目の配座異性体を始点とすることが分かった (Fig. 1)．つまり，**3** と **4** が生成する SN2 反応は，**2** の最安定配座と第二安定配座から進行する二つの反応経路があり，**3** を生成する 5-exo 環化反応の方が **4** を生成する 6-endo 反応よりもそれぞれ 0.58 と 0.67 kcal/mol だけ優位であることが示唆された．一方，興味深いことに生成系 **3** と **4** のエネルギーを比較すると，6-endo 環化した **4** の方が 3.51 kcal/mol も安定であり，熱力学的に考えれば，6-endo 環化反応が優勢であることが示唆された．すなわち，例えば，酵素内で起こる生化学反応が可逆的に進行可能な状態にあると考えれば，今回の計算結果は Lsd19 酵素の存在下と非存在下で起こる反応選択性の違いを説明することができる．

現在，**Scheme 3** においても同様な解析を進めると同時に，Lsd19 内反応の解析も進めている．ポスター発表において報告したい．

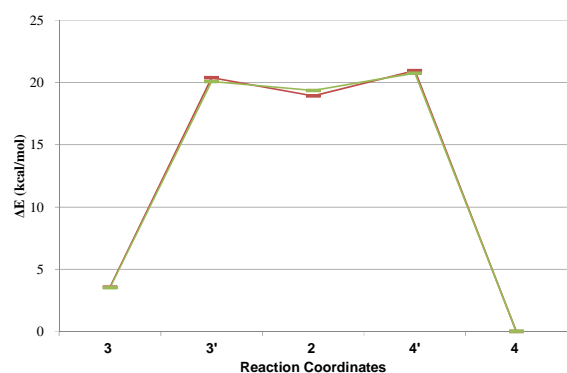


Fig. 1 ポテンシャルエネルギーマップ：5-exo 環化反応 (**2**→**3**) と 6-endo 環化反応 (**2**→**4**)．

【参考文献】

- [1] Y. Shichijo, A. Migita, H. Oguri, M. Watanabe, T. Tokiwano, K. Watanabe, H. Oikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12230-12231.
- [2] Y. Matsuura, Y. Shichijo, A. Minami, A. Migita, H. Oguri, M. Watanabe, T. Tokiwano, K. Watanabe, H. Oikawa, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2226-2229.
- [3] Jim Na, K. N. Houk, Charles G. Shevlin, Kim D. Janda, Richard A. Lerner, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8453-8454.