

2P086

**シクロデキストリン触媒によるラクトン開環重合反応：  
開始反応の反応物複合体形成機構**

(名大院・情報科学\*, CREST-JST\*\*) ○伊藤祥子\*, 高柳昌芳\*,\*\*, 長岡正隆\*,\*\*

**Lactone ring-opening reaction catalyzed by cyclodextrin:  
mechanism of reactant complex formation in initiation reaction**

(Graduate School of Information Science, Nagoya University\*, JST-CREST\*\*)

○Shoko Ito\*, Masayoshi Takayanagi\*,\*\*, Masataka Nagaoka\*,\*\*

**【序論】**  $\beta$ -シクロデキストリン ( $\beta$ -CD) は7分子のグルコースが環状に連結した分子であり、ホスト分子として空孔内にゲスト分子を包接することで分子認識能を発揮する。また、エステル加水分解反応などの触媒として応用にも注目され、代表的な人工酵素モデルとして、盛んに研究されている。本報告では、 $\beta$ -CD 触媒による $\delta$ -バレロラクトン ( $\delta$ -VL) の開環重合反応[1-3]に着目する。この重合反応の開始反応は、 $\beta$ -CD に包接された $\delta$ -VL のカルボニル炭素が $\beta$ -CD グルコースの C2 位水酸基 (OH 基) から求核攻撃されることで生じる。 $\delta$ -VL カルボニル基の赤外吸収スペクトルは $\beta$ -CD に包接されることによりレッドシフトする[3]ことから、 $\beta$ -CD OH 基との水素結合による活性化が想定されており、開始反応には水素結合形成による活性化と求核攻撃が同時に必要と考えられている。しかし、その微視的反応機構は未だ明らかにされていない。

そこで本研究では、開環重合反応の開始反応に注目し、 $\delta$ -VL 溶媒に $\beta$ -CD 1 分子を溶解させたモデル系において、分子動力学 (MD) シミュレーションを実行し、 $\beta$ -CD 1 分子が関与する一分子  $\beta$ -CD 反応機構の解析を行った。また、複数の CD 分子が開始反応に関与している複分子  $\beta$ -CD 反応機構の可能性を考慮して、 $\delta$ -VL 溶媒中に $\beta$ -CD 12 分子を配置したモデル系においても解析を行った。これらのモデル系の解析から、 $\delta$ -VL 開環重合反応の開始反応における反応物複合体形成機構について原子レベルから考察を行った。

**【計算方法】**  $\beta$ -CD 1 分子または 12 分子の周りに約 150 分子の $\delta$ -VL を三次元周期境界条件の下で任意に配置し、 $\beta$ -CD 1 分子系および $\beta$ -CD 12 分子系の初期構造を生成した。 $\beta$ -CD には GLYCAM 力場を、 $\delta$ -VL には汎用 AMBER 力場 (GAFF) を用いた。MD シミュレーションには AMBER12 プログラムを用い、開環重合反応の実験条件 (圧力 1 atm、温度 373 K 一定) を仮定して計算実行した。まず CD 構造を拘束したまま平衡化 MD 計算 10 ナノ秒 (ns) を実行することで  $\delta$ -VL の平衡分布を生成した。そして $\beta$ -CD 1 分子系では 100 ns、 $\beta$ -CD 12 分子系では 50 ns の平衡 MD 計算を 0.5 ピコ秒 (ps) 毎にスナップショットを保存しつつ実行した。この平衡化および平衡 MD 計算を異なる初期速度、座標から $\beta$ -CD 1 分子系では 3 回、 $\beta$ -CD 12 分子系では 4 回繰り返すことで、合計 300 ns あるいは 200 ns の平衡 MD トラジェクトリ (600,000 および 400,000 スナップショット) を得た。解析における水素結合形成の定義は、 $\beta$ -CD OH 基の水素原子と $\delta$ -VL のカルボニル酸素原子間の距離が 1.8 Å 以下、かつ O-H-O 原子間角度が 150° 以上とした。

**【結果と考察】** 373 K における $\beta$ -CD 1 分子系の MD トラジェクトリから、 $\beta$ -CD が $\delta$ -VL 1 分子を安定に包接することを確認した上で、“標準的” 反応機構 ( $\beta$ -CD  $\delta$ -VL 間水素結合形成および OH 基による求核攻撃) を満たす反応物複合体構造の探索を行った。しかしながら、これら条件を

満たす反応物複合体構造は 300 ns の 600,000 スナップショット中に存在しなかった。そこで被包接 $\delta$ -VL に対して $\beta$ -CD  $\delta$ -VL 間水素結合形成頻度および密度汎関数法による基準振動解析を実行したところ、水素結合形成頻度は 2% 程度と低いものの、実験で測定されている $\delta$ -VL のレッドシフトが確認され、被包接 $\delta$ -VL が水素結合形成無しで活性化されている可能性が示された。この結果を受け、水素結合を考慮せず、被包接 $\delta$ -VL が求核攻撃を受けている構造を探索したところ、図 1 に示す反応物複合体構造が得られた。この結果は、一分子 $\beta$ -CD 反応機構では水素結合無しに活性化された被包接 $\delta$ -VL への求核攻撃により開環重合反応の開始反応が起こり得ることを示している。

図 1 の構造において求核攻撃を行うグルコースは空孔内側に向けて大きく傾いて歪んでいる。1 分子 $\beta$ -CD 反応機構において水素結合形成と求核攻撃が両立しなかった原因として、 $\beta$ -CD の空孔中心に包接されている $\delta$ -VL に $\beta$ -CD が水素結合を形成、あるいは求核攻撃を行うには、グルコースのこのような大きな歪みが必要であり、複数のグルコースが同時に歪むことが困難であるためと推定できる。この困難は複数の $\beta$ -CD を考慮する複分子 $\beta$ -CD 反応機構では解消できる可能性があると考え、12 分子の $\beta$ -CD を含んだモデル系の MD 計算を実行し、複数 $\beta$ -CD を考慮して反応物複合体探索を行った。その結果、被包接 $\delta$ -VL が包接 $\beta$ -CD と水素結合を形成し、隣接する $\beta$ -CD から求核攻撃を受ける反応物複合体構造が存在することが判明した (図 2 上)。逆に、隣接する $\beta$ -CD が水素結合を形成し、包接 $\beta$ -CD が求核攻撃を行う反応物複合体構造も存在した (図 2 下)。これらの反応物複合体構造の存在は、複分子 $\beta$ -CD 反応機構では、一分子 $\beta$ -CD 反応機構において困難であった水素結合形成と求核攻撃の両立が可能であることを示している。

以上の解析から、一分子 $\beta$ -CD 反応機構の場合は、包接により活性化された $\delta$ -VL が $\beta$ -CD から求核攻撃を受けるとする反応機構の可能性を示した。また、複分子 $\beta$ -CD 反応機構の場合は、実験から想定される通りに、 $\delta$ -VL が水素結合形成により活性化され、 $\beta$ -CD から求核攻撃を受ける機構が可能であることを示した。本講演では、各反応機構の他の反応物複合体構造も含めた、反応物複合体形成機構についてのより詳細な議論を行う。

#### 【参考文献】

[1] Harada A. et al. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1143–1152. [2] Takashima Y. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13588–13589. [3] Osaki M. et al. *Macromolecules* **2007**, *40*, 3154–3158.

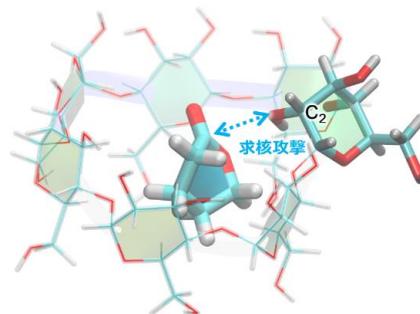


図 1  $\beta$ -CD 1 分子系の反応物複合体構造

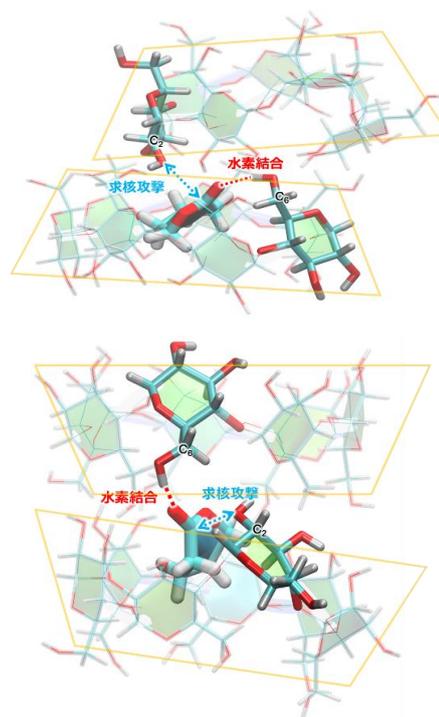


図 2  $\beta$ -CD 2 分子による反応物複合体構造