

Ebtellur 誘導体の Thiol Peroxidase 反応の機構解明

(東大院工^A・Emory 大^B) 〇崎元 友紀子^A、Djamaladdin G. Musaev^B、平尾 公彦^A

【序論】 Peroxynitrite (PN) は生体内における強力な酸化剤であり、DNA 損傷や脂質の過酸化の誘発、酵素の不活性化など、人体に重大な影響を与える。これに対し、様々な有機 Te 化合物が有機 Se 化合物と同様に抗酸化剤として働き、Thiol peroxidase 活性を示すことが知られている。触媒反応のスキームを図 1 に示す。触媒サイクルは PN による Te の酸化反応（第一段階）とチオールによる Te の還元反応（第二段階）との大きく 2 つに分かれる。



しかしながら、その反応メカニズムの詳細については未だわかっておらず、これらの解明が高活性な触媒設計に不可欠である。Ebtellur 誘導体(図 2)はチオールを用いて PN を還元する触媒のひとつであり、その擬物質 Ebselen は抗炎症剤として注目を集めている。また Te 化合物はその Se 化合物よりも高活性を示すものが多いという報告があり、大変興味深い。そこで、本研究は Ebtellur 誘導体と PN の触媒反応についての反応機構を明らかにすることを目的としている。

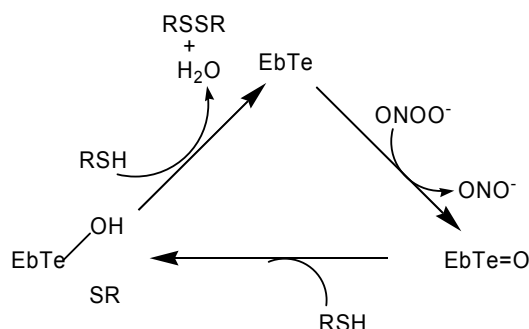


図 1 反応スキーム

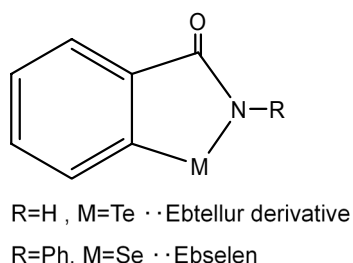


図 2 Ebtellur 誘導体

【計算方法】 分子軌道計算には密度汎関数法 (B3LYP) を使い、基底関数系は Te に対しては Stuttgart-Dresden relativistic ECP を、その他の原子に対しては 6-311+G(d,p)を用いて、構造最適化及び振動解析を行った。チオールには CH_3SH を用いて計算を行った。

【結果】 (第一段階) 図 3 に第一段階の反応のポテンシャルエネルギーを示す。反応は $\text{EbTe} + \text{PN} \rightarrow \text{EbTe-PN} \rightarrow \text{EbTe-TS1 (O-O activation)} \rightarrow \text{EbTe-O}(\text{NO}_2^-)$ のように進行することがわかった。Ebtellur 誘導体と PN が反応し、 EbTe-PN の錯体が形成された後、O-O 結合が活性化され、遷移状態 EbTe-TS1 を経て、中間体 $\text{EbTe-O}(\text{NO}_2^-)$ が形成される。活性障壁は 9.8kcal/mol であった。中間体 $\text{EbTe-O}(\text{NO}_2^-)$ から反応経路は NO_2^- の解離と NO_3^- への異性化との二つに別れた。 NO_3^- への異性化は遷移状態 $\text{EbTe-TS 2 (NO}_3^- \text{ formation)}$ を経て進行し、中間体 EbTe-NO_3^- が生じた後、 NO_3^- の解離が起こる。 NO_3^- の異性化の活性障壁は 26.9kcal/mol であった。 NO_2^- の解離エネルギーは 25.9kcal/mol であり、両方の経路とも $\text{EbTe-O}(\text{NO}_2^-)$ からの段階、それぞ

れ NO_2^- の解離と NO_3^- 形成が律速段階であった。 NO_2^- の解離エネルギーと NO_3^- の異性化の活性障壁との差は 1.0kcal/mol とわずかなので、2 つの反応が同時に起こると考えられる。また、反応において Te-N 結合は非常に柔軟性に富んでいた。弱い Te-N 結合は PN の錯形成、 O-O 結合決裂、 NO_3^- 異性化に有利であり、強い Te-N 結合は NO_2^- への解離に有利であると考えられる[1]。

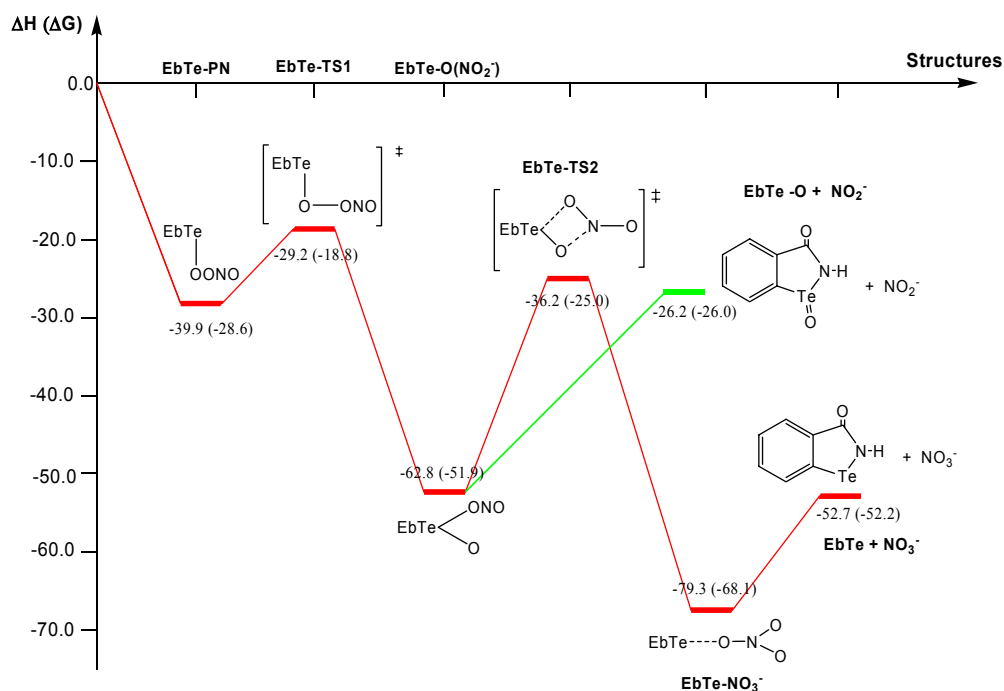


図3 第一段階の反応のポテンシャルエネルギー

(第二段階) 図4に第二段階の反応のダイアグラムを示す。第一段階の NO_2^- の解離後生じた、Telluroxide($\text{EbTe}=\text{O}$)にチオールが挿入され、遷移状態を経て中間体1 $\text{Te}(\text{OH})(\text{SCH}_3)$ が生成する。次にこの中間体1と第二のチオールとが反応し、Disulfideの還元的除去により、 $\text{EbTe}=\text{O}$ は Ebtellur 誘導体へと還元される。第二のチオールとの反応についてはチオールの S が直接中間体1の S を求核攻撃する経路と Te を求核攻撃する経路との2つの反応経路に分岐する。計算結果の詳細については当日報告する。

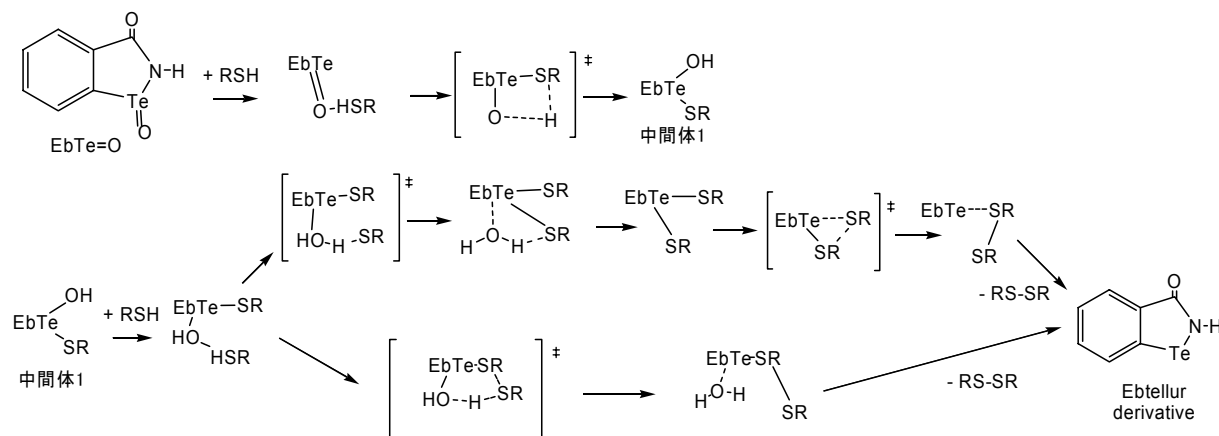


図4 第二段階の反応のダイアグラム R=CH₃

[1] Y. Sakimoto, K.Hirao, and D.G.Musaev, *J. Phys. Chem. A* **107**, 5631 (2003)