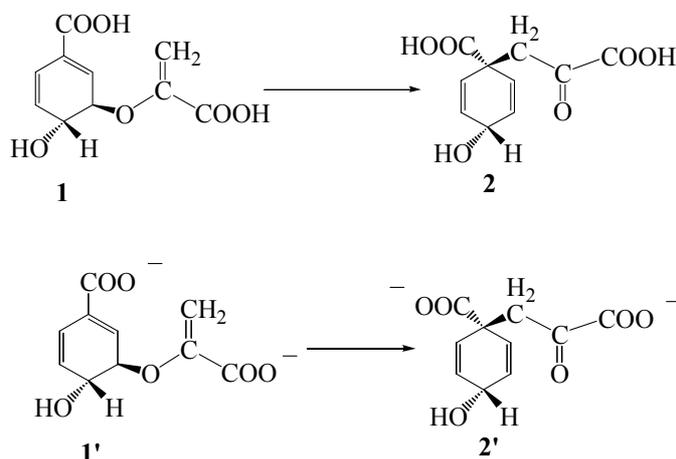


【序論】 コリスミ酸(1)からプレフェン酸(2)へのクライゼン転位反応は、コリスミ酸ムターゼによって反応が促進される。この反応は、生体内でフェニルアラニンやチロシンなどを合成するシ

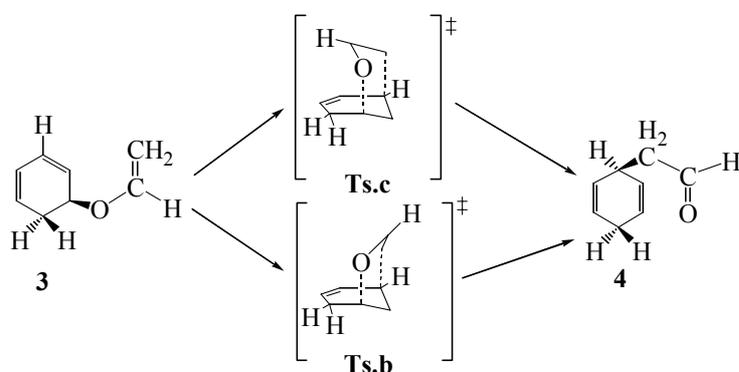


キミ酸経路で重要な反応である。コリスミ酸からプレフェン酸への非酵素反応の活性化障壁を求める実験は、Andrews らによって行われており、水溶液中で 20.7 kcal/mol と報告されている[1]。また、密度汎関数法(DFT)によるコリスミ酸の diaxial と diequatorial の構造やプレフェン酸の構造、それぞれの2つのカルボキシル基からプロトンが解離した状態(1', 2')の構造は求められており、1'→2'反応の遷移状態計算が Houk らによって行われ

ている[2,3]。また、1'→2'反応の溶液中の活性化障壁を求める QM/MM 計算が Jorgensen らによって行われている[4]。しかし、連続誘電体モデルを用いた 1→2 および 1'→2'反応の水溶液中の遷移状態を求める DFT 計算は行われていない。本研究の目的は、溶媒効果を拡張 Born 式で取り入れた密度汎関数計算(DFT-GB)法を用いて、1→2 および 1'→2'反応の水溶液中の非酵素反応における活性化障壁を求めることである。

【方法】 全ての計算において基底関数は 6-31G*を使用した。DFT-GB 法では、交換相関汎関数に B3LYP を使用し (これ以後、B3LYP-GB と表す)、連続体の誘電率を気相中で $\epsilon = 1$ 、水溶液中で $\epsilon = 80$ として計算を行った。

まず、1→2 反応のモデル反応系として、1、2 それぞれから、1つの水酸基と2つのカルボキシル基をそれぞれ水素に置換した 3→



4 反応について、B3LYP-GB/6-31G* 計算を用いて気相中と水溶液中で活性化障壁と最適化構造を求めた。この反応では、遷移状態として椅子型(Ts.c)とボート型(Ts.b)が考えられるので、その両方の計算を行った。

次に 1→2 反応の気相中と水溶液中の構造最適化を B3LYP-GB 計算で

行った。この反応は水溶液中では、2つのカルボキシル基からプロトンが解離したジアニオン状態で反応が進むと考えられる。従って、1'→2'反応についても同様に、B3LYP-GB/6-31G*による気相中、水溶液中の構造最適化を行い、活性化障壁を求めた。

【結果】 3→4 反応について、B3LYP-GB 計算によって得られた相対エネルギー ΔE 、気相中と水溶液中のエネルギー差 $\Delta\Delta E$ は表 1 のようになった。表 1 より、遷移状態では気相および水溶液中の両方で **Ts.b** よりも **Ts.c** の方がエネルギーが低く、椅子型の遷移状態が有利であることが確認できた。また、溶媒和による安定化は反応物より遷移状態で大きくなることが分かった。これは反応物より遷移状態で電子構造はより分極し、溶媒和による安定化を受けやすいためである。

3→4 反応の結果より、**Ts.b** よりも **Ts.c** の方がエネルギーが低かったので 1→2 および 1'→2' 反応の遷移状態は **Ts.c** のみ計算した。1→2 および 1'→2' 反応の相対エネルギー ΔE 、気相中と水溶液中のエネルギー差 $\Delta\Delta E$ は表 2 のようになった。表 2 より、1→2 および 1'→2' 反応でも 3→4 反応の結果と同様に、溶媒和による活性化障壁の低下が反応物よりも遷移状態で大きいことが分かる。特に、1'→2' 反応では溶媒和による活性化障壁の低下が 28kcal/mol と大きい。これは遷移状態では負電荷の大きい酸素原子をもつ 2 つの COO⁻ 基が中央付近に集まるため、分子内の静電的な反発が大きくなり気相中で不安定となる。しかし、水溶液中ではそれが溶媒分子（誘電体）によって緩和されるためである。**Ts.c** の気相と水溶液中の B3LYP-GB 最適化構造を比較すると、結合が切れる C-O 結合は、気相中の 2.162 Å から水溶液中では 2.228 Å に結合が伸び、新しく生成する C-C 結合は、気相中の 2.498 Å から水溶液中では 2.470 Å に結合長が短くなっている。計算された水溶液中の活性化障壁は 1'→2' 反応で 19.2kcal/mol と実験値 20.7kcal/mol と良い一致を示した。

表 1 3→4 反応における相対エネルギー ΔE (kcal/mol) と $\Delta\Delta E$ (kcal/mol)

	HF/6-31G*		B3LYP-GB/6-31G*	
	ΔE		ΔE	$\Delta\Delta E$
	$\epsilon = 1$	$\epsilon = 80$	$\epsilon = 1$	$\epsilon = 80$
3	0	0	0	-
Ts.c	46.5	25.9	15.7	10.2
Ts.b	49.3	27.8	17.0	10.8
4	-20.3	-15.7	-19.2	3.5

$$\Delta\Delta E = \Delta E(\epsilon=1) - \Delta E(\epsilon=80) \text{ (kcal/mol)}$$

表 2 1→2 および 1'→2' 反応の相対エネルギー ΔE (kcal/mol) と $\Delta\Delta E$ (kcal/mol)

	HF/6-31G*		B3LYP-GB/6-31G*	
	ΔE		ΔE	$\Delta\Delta E$
	$\epsilon = 1$	$\epsilon = 80$	$\epsilon = 1$	$\epsilon = 80$
1	0	0	0	-
Ts.c	52.9	29.6	18.6	11.0
1'	0	0	0	-
Ts.c'	69.7	47.3	(19.2)	(28.1)

実験値（水溶液中の活性化障壁）：20.7 kcal/mol

参考文献

- [1] P.R.Andrews, G.D.Smith, and I.G.Young, *Biochemistry*, **12**, 3492(1973).
- [2] O.Wiest and K.N.Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11628(1995).
- [3] P.Kast, Y.B.Tewari, O.Wiest, D.Hilvert, K.N.Houk, and R.N.Goldberg, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 10976(1997).
- [4] M.P.Repasky, C.R.W.Guimarães, J.Chandrasekhar, J.Tidro-Rives, and W.L.Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6663(2003)