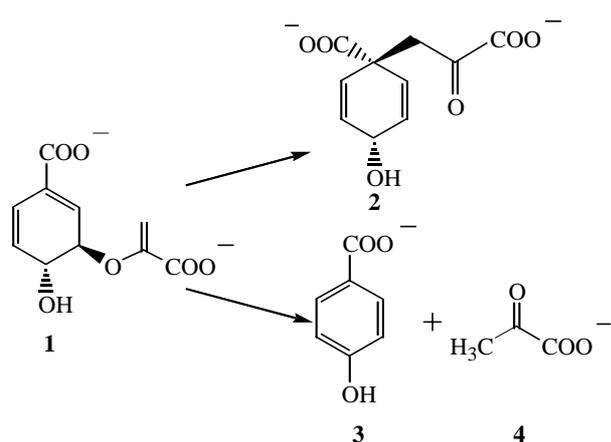


2P098 コリスミ酸のクライゼン転位及び脱離反応の溶媒効果；DFT-GB 法による解析

(筑波大化) 高田 真吾, 守橋 健二

【序論】シキミ酸経路は芳香族アミノ酸やビタミン類の生合成において重要な反応であり、コリスミ酸が共通の分岐点となる。

その中で chorismate(1)から prephenate(2)へのクライゼン転位反応は、フェニルアラニン、チロシンの生合成において重要である。また、chorismate(1)から pyruvate(4) が脱離し



4-hydroxybenzoate(3)が生成する反応はユビキソンの生成において重要である。

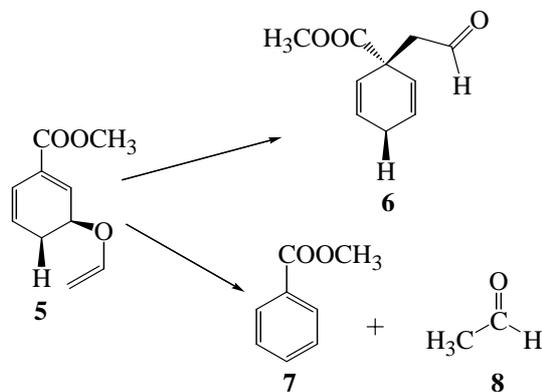
1 2 反応の非酵素反応の活性化障壁を求める実験は、Andrews ら[1]によって行われており、水溶液中で 20.7 kcal/mol と報告されている。また、溶液中の活性化障壁を求める QM/MM 計算が Jorgensen ら[2]によって行われ、密度汎関数(DFT)計算を用いた QM/MM 計算が Roitberg ら[3]によって行われている。

1 3+4 反応の非酵素反応の活性化障壁を求

める実験・理論計算は行われていない。

コリスミ酸のモデル分子と考えられる 3-(methoxycarbonyl)-5-ethenoxy-1,3-cyclohexadiene(5) は Gajewski らの実験[4]により極性溶媒中における活性化障壁がクライゼン転位で 19.9 kcal/mol、脱離反応で 20.2 kcal/mol と報告されている。また、重水素置換による実験[4]により、この脱離反応系は分子内反応であることがわかって

いる。本発表ではコリスミ酸とそのモデル分子 5 のクライゼン転位及び脱離反応経路について、拡張ボロン式により溶媒効果を取り入れた密度汎関数(DFT-GB)計算を用いて、各反応路の遷移状態構造を決定し、水溶液中での活性化障壁を求め、これらの非酵素反応系における溶媒効果について比較・検討した。



【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。

水溶液中でのコリスミ酸の非酵素反応ではカルボキシル基のプロトンが解離した状態で反応が進むと考えられるが、酵素中では解離していない状態に近いと考えられている。そこで、2つのカルボキシル基のプロトンが解離したジアニオン状態(1 2 反応)と解離していない中性状態(1n 2n 反応)について、クライゼン転位反応の遷移状態構造(Ts.R1、Ts.R1n)をそれぞ

れ求め、活性化障壁を計算した。

次に、実験により極性溶媒中における活性化障壁が報告されている化合物5に関して、クライゼン転位(5 6)及び脱離反応(5 7+8)の気相中、水溶液中の遷移状態構造(Ts.R5、Ts.E5)をそれぞれ求め、活性化障壁を計算した。

【結果】ジアニオン反応系 1 2 および中性反応系 1n 2n 反応の B3LYP-GB による相対エネルギー ΔE の結果は表 1 のようになった。水溶液中での最適化構造による ΔE の結果は遷移状態で 12.8 kcal/mol、生成物で-20.8 kcal/mol で Andrews による実験値 20.7 kcal/mol と比較すると低い値を示した。しかし、気相中での最適化構造を用いた水溶液中での 1 点計算の結果は、遷移状態で 19.2 kcal/mol、生成物で-13.8 kcal/mol と実験値と良い一致を示した。

溶媒和による活性化障壁の低下は 1 2 が 1n 2n よりも大きい。これは遷移状態の構造からジアニオン反応系では負電荷をもつ 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が、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と考えられる。

5 6 及び 5 7+8 反応の結果は表 2 に示すようになった。表 2 の構造最適化は今のところ HF/6-31G* レベルである。クライゼン転位、脱離反応ともに実験値と比較的良好一致を示している。2 つの反応経路の活性化障壁を比較すると、実験ではクライゼン転位の方が低いのに対し、計算結果では脱離反応のほうが 0.4 kcal/mol 低くなっている。しかし、クライゼン転位と脱離反応の活性化障壁の差が非常に小さい点は実験値と一致している。これらの反応系の溶媒和による活性化障壁の低下は同程度であることが分かる。

表 1 1 2 および 1n 2n 反応の相対エネルギー ΔE (kcal/mol)

	B3LYP-GB/6-31G*		Exp. (in water)
	gas ($\epsilon = 1$)	in water ($\epsilon = 80$)	
1	0	0	-
Ts.R1	47.3	12.8(19.2)	20.7 [1]
2	-5.8	-20.8(-13.8)	-13.3 [5]
1n	0	0	-
Ts.R1n	29.6	18.6(18.8)	-
2n	-2.1	-7.4(-7.2)	-

()は気相中での最適化構造での1点計算の結果

表 2 5 6 及び 5 7+8 反応の相対エネルギー ΔE (kcal/mol)

	HF/6-31G*	B3LYP/6-31G* // HF/6-31G*		Exp. [4]
	gas ($\epsilon = 1$)	gas ($\epsilon = 1$)	in water ($\epsilon = 80$)	
5	0	0	0	-
Ts.R5	49.2	27.1	18.8	19.9
Ts.E5	52.8	26.0	18.4	20.2

参考文献

- [1] P.R. Andrews *et al.*, *Biochemistry*, **12**, 3492(1973).
- [2] W.L. Jorgensen *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6663(2003)
- [3] A.E. Roitberg *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **107**, 13728(2003)
- [4] J.J. Gajewski *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1170(1987)
- [5] K.N.Houk *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **102**, 8634(1998).