

(阪大院基工\*, 阪大基工\*\*) ○田辺幸輔\*, 高橋英明\*, 明田正敬\*\*,  
大野創\*, 山内祥彦\*, 古川信一\*, 中野雅由\*

【緒言】 溶液内の反応の経路を特定するには、その反応にともなう自由エネルギー変化を求めることが本質的に重要である。したがって多粒子からなる系の反応の自由エネルギーを第一原理的に計算する手法の開発が期待される。本研究は、実空間グリッドを用いるハイブリッド型の第一原理分子動力学法(QM/MM 法)と、エネルギー表示の理論[1]をカップルさせた新規な方法(QM/MM-ER 法)[2]により、水溶液内での反応の自由エネルギーを計算することを目的とする。

超臨界水中ではシクロヘキサノンオキシムの Beckmann 転位反応が無触媒で進行することが知られており[3]、この反応では、溶媒水分子から解離したプロトンが酸触媒的に働くと考えられている。これに対し我々は、水分子の水素結合鎖に沿ったプロトン移動機構によって Beckmann 転位反応が触媒されると仮定した。プロトン移動が関与するモデル系の Beckmann 転位反応について、QM/MM-ER 法を用いて超臨界水中の活性化自由エネルギーを計算し反応経路の妥当性を検証した。

【理論】 エネルギー表示の理論では、全溶媒和自由エネルギー  $\Delta\mu$  を溶質周りの溶媒の空間的な分布関数ではなく、溶質-溶媒間の相互作用エネルギーの分布関数で記述する。したがって、QM/MM 系の相互作用を 2 体的な寄与と多体的な寄与に分解する必要がある。我々は、 $\Delta\mu$  を平均の電子密度  $\bar{n}(\mathbf{r})$  を持つ溶質が溶媒に溶ける時の溶媒和自由エネルギー  $\Delta\bar{\mu}$ 、溶媒によって電子状態が歪むことによるエネルギー  $\bar{E}$ 、及び電子密度が平均的な分布  $\bar{n}(\mathbf{r})$  の周りに揺らぐことによる寄与  $\delta\mu$  に分解した。ここで  $\Delta\bar{\mu}$  は相互作用が 2 体的である溶質の溶媒和自由エネルギーであり、近似なしに

$$-\beta\Delta\bar{\mu} = \int d\epsilon \left[ \rho(\epsilon) - \rho_0(\epsilon) + \beta\omega(\epsilon)\rho(\epsilon) - \beta \left( \int_0^1 d\lambda \omega(\epsilon;\lambda) \right) (\rho(\epsilon) - \rho_0(\epsilon)) \right] \quad (1)$$

と書ける。式(1)において  $\rho(\epsilon)$ 、 $\rho_0(\epsilon)$  はそれぞれ溶液系及び純溶媒系においてとったエネルギー分布関数である。また  $\beta$  は温度とボルツマン定数の積の逆数であり、 $\lambda$  は溶媒への溶質の挿入によって  $\rho_0(\epsilon)$  が  $\rho(\epsilon)$  に変化するよう導入された溶質-溶媒相互作用エネルギーの結合パラメーターである ( $\lambda=0$ : 純溶媒系、 $\lambda=1$ : 溶液系)。 $\omega(\epsilon;\lambda)$  は溶質-溶媒エネルギー分布関数の間接部分であり、 $\omega(\epsilon;\lambda)$  についての積分には HNC 近似及び PY 近似を用いた。溶媒により電子状態が揺らぐことによる寄与  $\delta\mu$  は、反応物・遷移状態において同程度の値をとると考えられ、活性化自由エネルギーへの寄与は無視することができる。

【計算方法】 Beckmann 転位反応のモデルとしてアセトンオキシムからメチルアセトアミドへの反応をとりあげる。Ikushima らの実験結果に基づいて、アセトンオキシムは水和体を形成していると仮定し、図 1 のような反応経路を考えた。この反応経路では、遷移状態で反応物と水分子との水素結合鎖に沿ったプロトン移動により水分子が脱離し、Beckmann 転位反応が進行する。



図1 アセトンオキシムからメチルアセトアミドへの Beckmann 転位反応

水分子が触媒として関与しない場合 ( $n=0$ ) と水 1 分子および 2 分子が関与する場合 ( $n=1$ ,  $n=2$ ) の反応

経路を STQN 法(Synchronous Transit-guided Quasi-Newton 法)により求め、さらに、IRC(Intrinsic Reaction Coordinate)計算によって、得られた分子構造が Beckmann 転位反応の遷移状態であることを確認した。電子状態は Kohn-Sham の密度汎関数法(RB3LYP)により決定し、基底関数には Aug-cc-pVDZ を用いた。計算プログラムには Gaussian03 を使用した。

次に、QM/MM-ER 法を用いて、反応物と遷移状態の溶媒和自由エネルギーを計算した。溶質分子と反応に関与する水分子を QM 系として取り扱い、反応に直接関与しない溶媒水分子を MM 系とした。QM 系の 1 電子波動関数は実空間グリッド用いる Kohn-Sham の密度汎関数法によって計算した。MM 系の水分子は 497 個の TIP4P モデルで記述し、密度と温度はそれぞれ 0.6g/cm<sup>3</sup>、600K とした。Lennard-Jones ポテンシャルのパラメーターには AMBER95 を用いた。

【結果】 気相における反応の活性化自由エネルギーについて述べる。 $n=0$  の反応では、活性化自由エネルギーは 55.1 kcal/mol である。 $n=2$  のときの反応物とその遷移状態を図 2 に示す。この反応経路では、2つの溶媒水分子が水素結合を保ったままオキシム分子に接近し、H4 が O3 原子に移動すると同時に、H3 が O2 に、H2 が O1 にそれぞれ移動し、遷移状態を形成する。この構造から水分子 1 個が脱離し、メチル基の一つが N 原子に転位することでアミドへ遷移する。この時の活性化自由エネルギーは 42.5 kcal/mol であった。この結果から 673K では、水分子が 2 個関与することにより、反応速度定数は 4 桁増大することが明らかになった。

次に、QM/MM 法とエネルギー表示の理論を用いて行った溶媒和自由エネルギーの結果を表 2 に示す。反応物と遷移状態でそれぞれ、 $\Delta\mu=2.1$  および $-0.8$ kcal/mol となった。したがって溶媒としての超臨界水は活性化自由エネルギーを約 3kcal/mol 減少させることが分かった。反応物の  $\Delta\mu$  が正であるが、揺らぎの寄与  $\delta\mu$  を考慮することによって負になると考えられる。 $\delta\mu$  については現在計算中である。以上のことから、水分子の水素結合鎖に沿ったプロトンの移動が関与する反応経路の存在が示唆された。

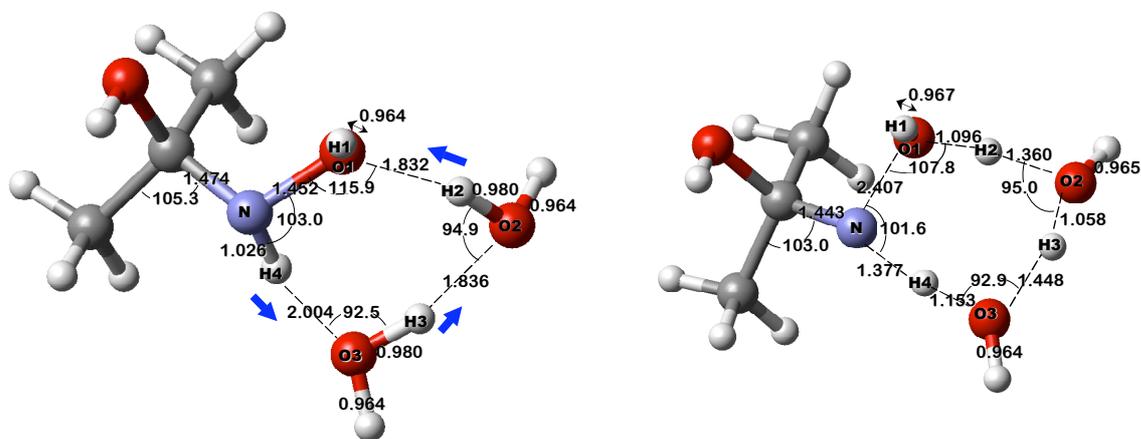


図 2  $n=2$  のときの反応物(左)と反応の遷移状態(右) 結合角を deg. 結合長を Å で表す。

表 2 溶媒による活性化自由エネルギーへの寄与

	$\bar{E}$	$\Delta\bar{\mu}$	$\delta\mu$	$\Delta\mu$
反応物	3.8	-1.7	—	2.1
遷移状態	4.1	-5.0	—	-0.8

エネルギーの単位を kcal/mol で表す。

- 【参考文献】 [1] N. Matubayasi M. Nakahara *J. Chem. Phys.*, **119**, 9686 (2003)  
 [2] H. Takahashi N. Matubayasi *J. Chem. Phys.*, **121**, 3989 (2004)  
 [3] O. Sato, Y. Ikushima, T. Yokoyama, *J. Org. Chem.*, **63**, 9100 (1998)