

分子科学に関連したユーザ会の報告

南部, 伸孝
九州大学情報基盤センター

安島, 英孝
九州大学大学院総合理工学研究院

三好, 永作
九州大学大学院総合理工学研究院

古屋, 謙治
九州大学大学院総合理工学研究院物質科学部門

他

<https://doi.org/10.15017/1467694>

出版情報 : 九州大学情報基盤センター広報 : 全国共同利用版. 6 (3), pp.211-228, 2007-03. Computing and Communications Center Kyushu University

バージョン :

権利関係 :

分子科学に関連したユーザ会の報告

南部伸孝¹

概要 平成 17 年度後期、皆様のご助力のもと、利用者の支援活動の一環として、「分子科学計算推進室」の設置を行ない、約三ヶ月程度の間、サポート対象となった方々を中心に、以下の示す日時においてユーザ会を開催いたしました。本稿では、そのユーザ会の報告をいたします。

九州大学情報基盤センターユーザ会（分子科学計算）

日時：2006 年 3 月 22 日（水）10 時 30 分～17 時 45 分

場所：九州大学情報基盤センター多目的講習室（3 階）

このユーザ会では、外部からの講演者を1名お呼びし、講演件数を全部で10件とした下記のプログラムで開催されました。初めての開催ではありましたが、24名の参加者があり、活発な質疑応答がなされ、盛況の内にユーザ会を終えることができました。ご参加頂いた関係者の方々（敬称略）に心より感謝申し上げます。

プログラム

--- 10:30～10:40 開会の挨拶 ---

- 10:40～11:10 安島 英孝（九州大学総合理工学府量子プロセス理工学専攻）
* 「EDTA キレート化合物の理論的研究」
- 11:10～11:40 古屋 謙治（九州大学総合理工学研究院物質科学部門）
* 「種々のパーフルオロカーボン陽イオンの構造と反応性」

--- 11:40～13:00 昼食 ---

- 13:00～13:30 杉本 学（熊本大学大学院自然科学研究科）
* 「エネルギー変換と分子認識に関する計算超分子化学の展開」
- 13:30～14:00 石神 直樹（九州大学先導物質科学研究所）
「ナノチューブの配向成長と化学への応用」
- 14:00～14:30 Feng Long Gu（九州大学総合理工学研究院物質科学部門）
* 「Elongation method for large systems」
- 14:30～15:00 Lorene Abella（九州大学工学府エネルギー量子工学専攻）
「A theoretical study on levoglucosan pyrolysis reactions yielding aldehydes in biomass」

--- 15:00～15:20 休憩 ---

¹ 九州大学 情報基盤センター nanbu@cc.kyushu-u.ac.jp

- 15:20～15:50 中園 学（九州大学薬学研究院生体分析化学分野）
* 「ポリフェノール dendrimer の化学発光特性及び計算化学による分子構造解析」
- 15:50～16:20 浦崎 渚（九州大学生物資源環境科学府生物機能科学専攻）
* 「非経験的分子軌道法に基づく N-ドメイン特異的 ACE 阻害ペプチドの理論的予測とその評価」
- 16:20～16:50 池田 浩人（福岡大学薬学部生命薬学科）
* 「非経験的分子軌道法による活性アルキル基の反応性の検討 IX 溶媒効果を考慮した Alkyl Nitrite による Isovalerophenone のニトロソ化反応機構」
- 16:50～17:20 林 雅人（九州大学理学府分子科学専攻）
「ビニルラジカルの ab initio 計算による構造解析」
--- 17:20～17:40 自由討論 ---
--- 17:40～17:45 閉会の挨拶 ---

一方、講演者の方々の多大なご協力を得て、上記の講演のうち*が付いた 7 件については、皆様の研究成果の記録および関連する研究への資料として、その講演内容の概略を広報誌に掲載することができました。ご協力を戴いた関係者に深く感謝いたします。

最後になりますが、第 2 回を平成 18 年度末にはなりますが、開催したいと考えております。今後とも皆様の暖かいご支援とご協力を賜りますよう心よりお願い申し上げます。

EDTA キレート化合物の理論的研究

安島 英孝¹・三好 永作¹

【目的】

キレート剤は、その特定金属の選択性の為、工業・医療・農業などの分野で広く研究開発が進められている。代表的なキレート試薬である EDTA については、そのキレート化合物の構造についての実測値は結晶の X 線解析によるものがほとんどで、水溶液中での描像はあまりはっきりしていない。溶媒抽出などでの系では、当然、溶媒和の影響は無視できないと考えられ、その効果を考慮に入れた研究は、溶液中でのキレート生成におけるメカニズムの解明に不可欠と考えられる。本研究では *ab initio* 計算により、EDTA キレート化合物における水和の影響について理論的側面から調査を行った。

【方法】

はじめに水和による EDTA キレート化合物の最適化構造への影響を調べるために B3LYP/6-311G* レベルで気相および水溶液中での構造最適化計算を分極連続体モデル (Onsager) を用いて行った。次に、キレート化合物 EDTA⁴⁻-M (M = Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺) の安定構造を調べるために、B3LYP/6-311G* レベルで計算を行い、水溶液中でのエネルギー計算には分極連続体モデル (IPCM) を使用した。さらに、最適化構造や結合エネルギーに対する、中心金属イオンの半径や電荷の効果を調べるために、キレート化合物 EDTA⁴⁻-M (M = K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Y³⁺, La³⁺, Th⁴⁺) について、B3LYP/CRENBL ECP & 6-31G* レベル (金属イオンに CRENBL ECP、他元素に 6-31G* を使用) で計算し、水溶液中のエネルギー計算には分極連続体モデル (IEFPCM) を用いた。最後に、より現実に近い水和モデルを考えるべく、第一次水和殻相当領域には水分子をあらわに配置し、第二次水和殻およびそれより外側の水和殻相当領域による影響は IEFPCM モデルによって置き換えたモデルを B3LYP/CRENBL ECP & 6-31G* レベル (金属イオンに CRENBL ECP、他元素に 6-31G* を使用) にて計算した。プログラムは Gaussian03 を使用した。

【結果】

水和による EDTA キレート化合物の最適化構造への効果を調べた結果を図 1、表 1 に示す。図 1、表 1 より、水和による最適化構造への影響は、ほとんどないことが確認された。

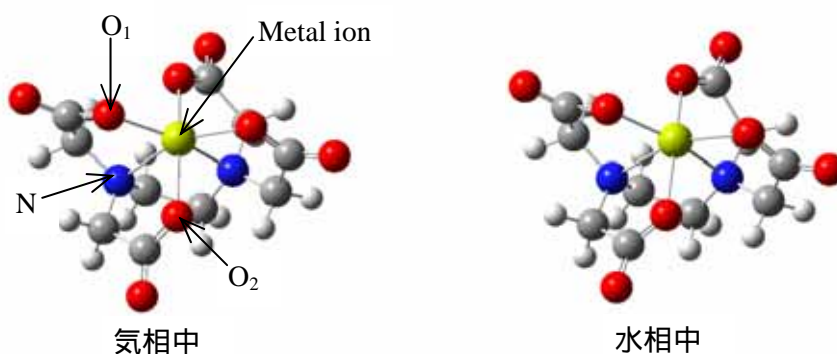


図 1 Mg 錯体の気相・水相中での最適化構造

¹九州大学大学院 総合理工学研究院

表1 Mg・Ca錯体の気相・水相中での最適化構造の構造パラメーター(長さ[Å], 角度[°])

Compounds	O ₁ -M	O ₂ -M	N-M	O ₁ -M-O ₁
(EDTA-Mg) ²⁻				
気相中	2.046	2.111	2.331	128.584
水相中	2.057	2.092	2.312	126.879
(EDTA-Ca) ²⁻				
気相中	2.318	2.339	2.545	148.021
水相中	2.321	2.324	2.530	146.101

次に、キレート化合物EDTA⁴⁻-M (M = Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺)について、想定される可能な構造群を初期構造とし、構造最適化計算を行った。Na錯体には4、5配位構造が得られたものの、6配位構造は得られなかった。一方、K錯体には4、5、6配位構造が得られた。Na錯体の諸構造はエネルギー的に近接しており、最も有利な構造を特定するにはより厳密な取り扱いが必要となると考えられる。K錯体の場合、6配位構造が存在し、エネルギー的にも他の構造より有利であるため、これが水溶液中での最安定構造と考えられる。Mg、Ca錯体については共に、6配位構造が5配位構造よりエネルギー的に安定であり、これらについても6配位構造が水溶液中での最安定構造と考えられる。以上をまとめると、中心金属イオンの電荷が+2以上ならば6配位構造が安定構造となり、また+1であってもK⁺程度の半径の大きさがあれば、やはり6配位構造が有利となることがわかった。

6配位構造をとるキレート化合物EDTA⁴⁻-M (M = K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Y³⁺, La³⁺, Th⁴⁺)について、最適化構造や結合エネルギーに対する、中心金属イオンの半径や電荷の効果を調べた。アルカリ土類金属錯体間で比べると、中心金属イオンの半径が大きくなるにつれて金属イオンが外側にせり出してくることが確認された(図2、表2)。結合エネルギーについては、気相中での計算結果は中心金属イオンの価数ごとにほぼ一定の値を取り、価数に比例して結合エネルギーが大きくなっている。しかし、通常の化学反応における値としては大き過ぎる。これは主に、分離系のイオンの記述が不十分なためである。一方、分極連続体モデルを用いた水溶液中での計算結果は、いずれの値も数電子ボルト以内に収まっており、妥当と思われる値を与えている(表3)。この水和効果による結合エネルギーの改善のメカニズムをCa錯体の場合を例に見ていくと、まず、気相中で34.50eVの結合エネルギーが生じるが、水和効果を取り入れることで、分離系では40.54eV(Ca²⁺:16.75eV, EDTA⁴⁻:23.79eV)、キレート系では7.61eVそれぞれ安定化され、最終的には1.57eVの結合エネルギーとなる(図3)。このように分極連続体モデルにより結合エネルギーは大きく改善される。しかし、アルカリ土類金属元素内での結合力の強さ関係がMg²⁺<Ca²⁺>Sr²⁺>Ba²⁺であるという実験結果を再現することには失敗している。計算ではMg²⁺の値が他の値に比べて突出している。また、結合力が強いと実験的に報告のある3・4価の金属イオンの値が異常に小さい。従って、分極連続体モデル等のレベルより厳密な水和効果の取り扱いが必要であることが明らかとなった。

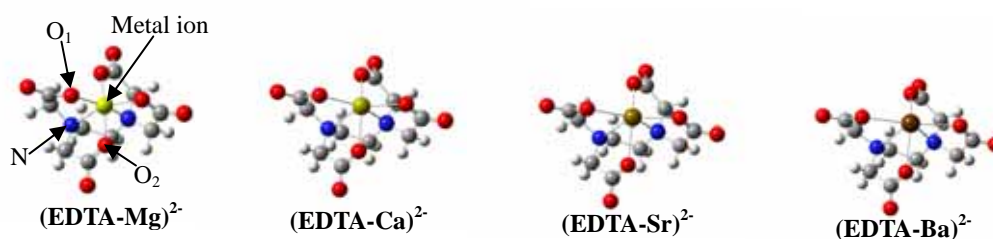


図2 アルカリ土類金属錯体の最適化構造

表2 アルカリ土類金属錯体の最適化構造(長さ[Å]、角度[°])

Compounds	O ₁ -M	O ₂ -M	N-M	O ₁ -M-O ₁
(EDTA-Mg) ²⁻	2.024	2.072	2.301	126.538
(EDTA-Ca) ²⁻	2.356	2.383	2.545	146.783
(EDTA-Sr) ²⁻	2.508	2.524	2.677	157.063
(EDTA-Ba) ²⁻	2.656	2.611	2.856	171.129

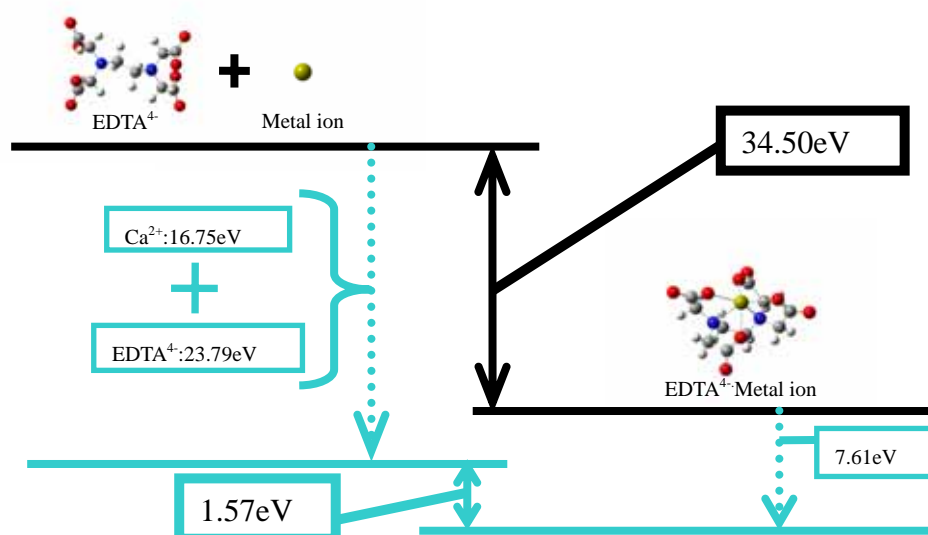


図3 水和効果 Caの場合

表3 各錯体の結合エネルギー(eV)

Compounds	気相中	水相中
(EDTA-K) ³⁻	13.43	0.45
(EDTA-Mg) ²⁻	39.39	4.16
(EDTA-Ca) ²⁻	34.50	1.57
(EDTA-Sr) ²⁻	33.20	1.49
(EDTA-Ba) ²⁻	33.24	1.60
(EDTA-Y) ⁻	62.45	3.71
(EDTA-La) ⁻	58.27	1.92
(EDTA-Th)	88.12	0.57

これまで、水和モデルとして分極連続体モデルのみを使用してきたが、結合エネルギーを詳細に再現することには失敗していた。そこで、より厳密な水和モデルを考えるべく、第一次水和殻相当領域には水分子をあらわに配置し、第二次およびそれより外側の水和殻相当領域による影響は分極連続体モデル(IEFPCM)で置き換えた水和モデル(図4)を計算した。Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Y³⁺, La³⁺, Th⁴⁺の系について調査した。結合エネルギーの結果を表4に示す。表3の場合と同様、気相中での値は中心金属イオンの価数ごとにその大きさに比例した値を与えるが、依然として、その絶対値は大きく妥当な数値とは考えにくい。一方、水溶液中での

値は、表 3 の場合のように、いずれの値も数電子ボルト以内に収まっており、なおかつ、中心金属イオンの価数の大きさを反映した傾向もほぼ再現できていることがわかった。

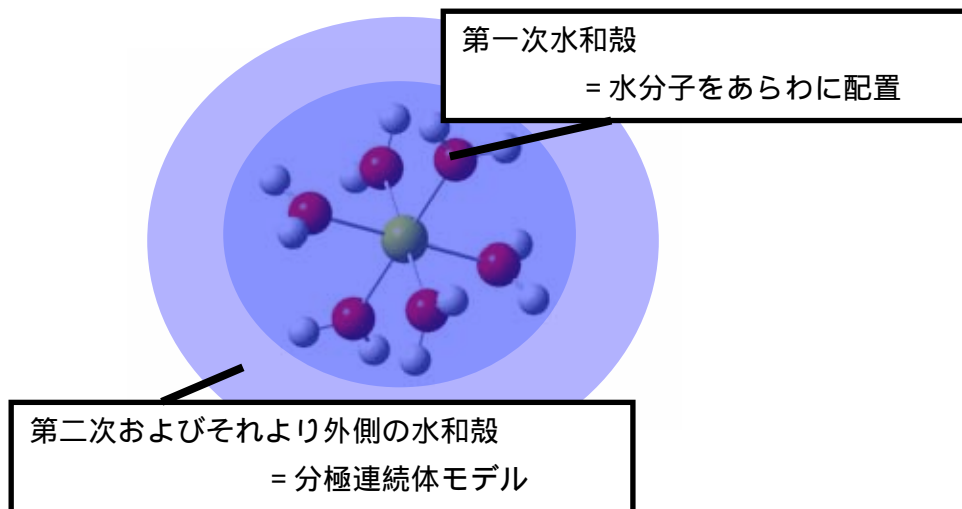


図 4 より現実に近い水和モデル

表 4 各錯体の系の結合エネルギー(eV)

(EDTA-M) \cdot 10H ₂ O	気相中	水相中
Mg ²⁺	26.35	2.84
Ca ²⁺	25.89	2.86
Sr ²⁺	25.66	2.95
Ba ²⁺	25.75	3.21
Y ³⁺	41.12	4.80
La ³⁺	40.87	5.10
Th ⁴⁺	58.94	8.18

【まとめ】

EDTA 錯体の構造は 6 配位構造とは限らず、中心金属イオンの半径・電荷に依存することがわかった。結合エネルギーを計算する際には、水和効果を考慮に入れることが不可欠であり、また分極連続体モデルだけでは水和効果を描写するのに不十分で、水分子をあらわに配置する必要があることもわかった。いくつかの水分子をあらわに配置したモデルは良好な結果を与え、その“水分子をあらわに取り扱う”ことの重要性が示された。今後、水溶液中でのキレート生成のメカニズムのより深い理解のため、より外側の水和殻の水分子をもあらわに取り扱える *ab initio* 大規模計算が望まれる。

【参考文献】 Hidenori Anjima, Master Thesis, Kyushu University (2006).

種々のパーフルオロカーボン陽イオンの構造と反応性

古屋謙治¹

【序】 フラーレンの発見に代表されるように、気相中における分子成長は、物理化学的な観点からだけでなく材料科学的にも重要性が高い。プラズマを発生させると、メタンのように通常では重合しないような分子からも容易に高分子化合物を生成できることは良く知られている。しかし、プラズマを利用した高分子生成の多くは、活性種が基板表面で反応を繰り返すことで高分子化しているのであって、気相中で分子が成長している例はあまりない。我々は最近、CF₄プラズマの下流では質量数が400にせまるイオンや、さらに大きな中性分子が生成していることを発見した¹⁾。また、観測された種々の陽イオンの強度分布を、反応エンタルピー計算結果と反応速度論に基づいて説明した²⁾。本稿では、量子化学計算によって得られた結果に基づき、パーフルオロカーボン陽イオンの構造と反応性について議論する。実験結果や反応機構全般については、参考文献1、2を参照されたい。

【計算方法】 パーフルオロ-1, 3-ブタジエンの構造最適化計算においては、diffuse関数を考慮しなければ正しい結果が得られないことが報告されている³⁾。したがって、熱化学計算によく利用されるCBS法やG3法のような、構造最適化にdiffuse関数を用いない計算方法は利用できない。そこで本研究では、C_nF_{2n+1}⁺、C_nF_{2n-1}⁺、C_nF_{2n-3}⁺の反応エンタルピーを精度良く求めるために、炭素数6以下の陽イオン、および、これら陽イオンの成長反応に関係すると予想されるCF、CF₂、CF₃、CF₄等について、Gaussian03を用いB3LYP/6-311+G(3df)による構造最適化と振動数計算を行った。炭素数4以下の陽イオンについては1重項状態に加えて3重項状態についても計算した。可能な限りの構造異性体を考慮するために、陽イオンについては259種の初期構造をもとに計算を実施した。また、各化学種の反応性(HOMO-LUMO相互作用)を議論する目的で、上記の方法で得られた構造を元に、HF/6-311+G(3df)による分子軌道計算を行った。

計算には自作のPentium4 PC2台(インテル製フォートランコンパイラとマスカネルライブラリでGaussian03をビルド)と、九州大学情報基盤センターに設置されている高性能演算サーバ(IBM, eServer p5 model 595)の4cpuを占有利用した。全ての計算を終えるためには半年以上の計算時間が必要であった。

【結果と考察】 C₂F⁺とC₂F₃⁺では3重項状態が最も安定だったが、炭素数3以上の陽イオンでは、全て1重項状態が最も安定だった。図1(a)はCF₂の最安定構造とHOMOを、(b)-(o)は各陽イオンの最安定構造とLUMOを示している。なお、CF⁺については、図1(b)に示したLUMOと、分子軸回りに90°回転したLUMOが2重に縮重している。

〔C₂F₃⁺の生成〕 C₂F₃⁺はC₂F₄の質量スペクトルにおいて非常に強く観測されるが、Ar/CF₄プラズマ下流では全く観測されなかった。プラズマ下流では室温に近いので、発熱反応しか進行しないだろう。すると、CF₂とCF⁺の付加反応もしくはCF₂⁺とCFの付加反応によりC₂F₃⁺が生成する以外にないことが反応エンタルピー計算より明らかとなった。前者の反応が熱的に進行するためには、CF₂のHOMOからCF⁺のLUMOへ電子を供与することにより化学結合を生じなければならない。しかし、図1(a)と(b)から明らかのように、CF₂

¹九州大学大学院 総合理工学研究院 物質科学部門

のHOMOとCF⁺のLUMOでは炭素原子同士が接近してもHOMOとLUMOの重なりが打ち消しあってしまい反応が進行しない。また、CF₂⁺やCFのSOMOは、それぞれCF₂のHOMOやCF⁺のLUMOと同じ形をしているため、SOMO同士の相互作用を考慮してもやはり反応は熱的に進行しないことがわかる。

[C_nF_{2n+1}⁺とC_nF_{2n-1}⁺の成長] C_nF_{2n+1}⁺ (n ≥ 2) やC_nF_{2n-1}⁺ (n ≥ 3) に対するCF₂の逐次的な付加反応により、これら陽イオンの系列が成長するモデルを考える。イオン - 分子反応で良く知られたランジュバンモデルを上述の成長反応に適用した場合、反応速度定数は反応物の換算質量のみをパラメータとして有する。この速度定数を用いた速度論的考察により、観測された陽イオンの強度分布を非常に良く再現できた。この事実は、同じ系列の陽イオン間ではCF₂との反応性は変わらないことを意味している。また、実験結果は、C_nF_{2n+1}⁺系列に比べてC_nF_{2n-1}⁺系列では炭素数の増加に伴う強度の減少が緩やかであった。このような反応性の相違点はLUMOの形状から定性的に理解することができる。図 1(d) - (g)はC_nF_{2n+1}⁺系列のLUMOであり、いずれも - CF₂⁺末端がLUMOを構成している。したがって、C_nF_{2n+1}⁺系列内での反応性にはほとんど違いがないと考えられる。同様な議論はC_nF_{2n-1}⁺系列にも当てはまる。この系列では、図 1(h) - (k)に示されているように、いずれも - C₃F₄⁺末端がLUMOを構成している。C_nF_{2n+1}⁺系列とC_nF_{2n-1}⁺系列の反応性の違いは、このようなLUMOの違いに由来する。

C_nF_{2n-3}⁺系列では炭素数 5 以上で - C₃F₄⁺末端が出現している [図 1(l) - (o)参照]。実験結果によると、C_nF_{2n-3}⁺系列では炭素数 6 以上においてC_nF_{2n-1}⁺系列と同様の強度分布の炭素数依存性を示しており、LUMOの類似性が反映されている。

[陽イオンの異性化] HOMO - LUMO相互作用に基づく反応性の議論は、反応の初期過程に有効であるが、必ずしも生成物の構造まで規定してしまうわけではない。反応後の異性化にも注意を払う必要がある。例えば、図 1(h) - (k)から明らかなように、- C₃F₄⁺末端にCF₂が結合しただけでは - C₃F₄⁺末端は消失してしまう。しかし、付加反応では異性化に十分な余剰エネルギーが付加物内に蓄積されている。このような生成物の異性化に関して具体的に議論するために、遷移状態の計算を進めている。

[謝辞] 本研究の一部は科学研究費 (No. 17540471) の援助により実施された。

[参考文献]

1. K. Furuya, S. Yukita, H. Okumura, and A. Harata, Chem. Lett. **34** (2) (2005) 224.
2. K. Furuya, S. Yukita, and A. Harata, Jpn. J. Appl. Phys., in press (2006).
3. A. Karpfen, J. Phys. Chem. A **103** (1999) 2821.

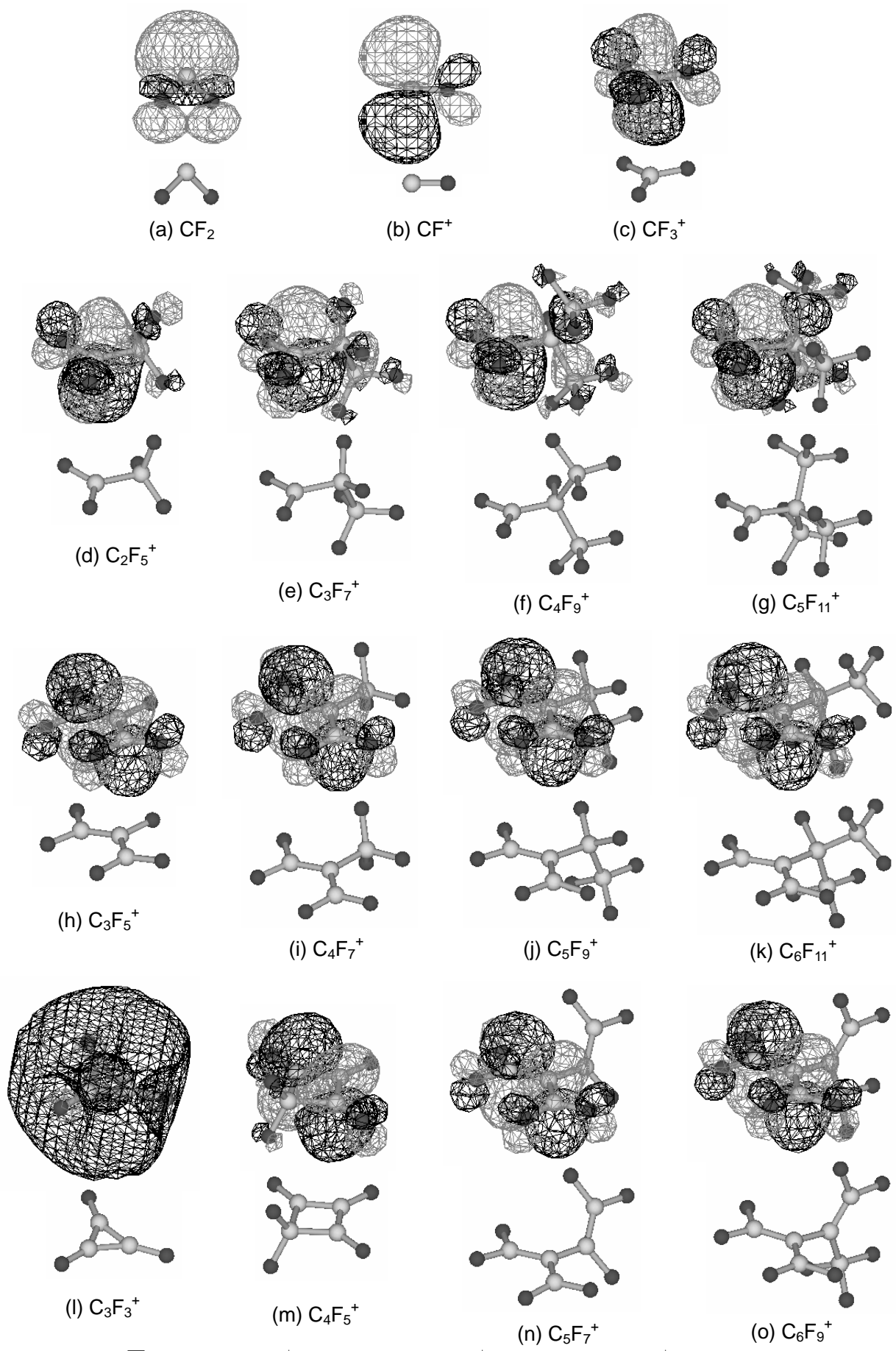


図 1. CF_2 、 $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}^+$ ($1 \leq n \leq 5$)、 $\text{C}_n\text{F}_{2n-1}^+$ ($3 \leq n \leq 6$)、 $\text{C}_n\text{F}_{2n-3}^+$ ($3 \leq n \leq 6$) の最安定化構造と、 CF_2 の HOMO、各陽イオンの LUMO の概略図

杉本 学¹

計算化学的手法の一つである電子状態シミュレーションは、近年化学における有力な研究手法として認知され、様々な研究分野で広く活用されるに至っている。計算機の高性能化と低価格化、ソフトウェアの開発・改善によって、いまやこの電子状態計算は非専門家でも容易に実施できるようになっており、その利用頻度は今後ますます高くなるであろう。特に、building block の組み合わせで構築される超分子の性質と機能に関する研究では、分子設計支援と解析のツールとして電子状態シミュレーションが重要な役割を演じるものと思われる。ここでは、エネルギー変換を行う超分子デバイスである色素増感太陽電池と、超分子の重要な機能である分子認識に関する計算例を紹介する。

色素増感太陽電池のための色素材料の分子設計

Grätzel らにより開発された色素増感太陽電池は、色素分子を半導体微粒子表面に修飾した超分子デバイスの一つである。このデバイスの特性を改善するためには、長波長領域で強い光吸収を可能にする色素分子の開発が望まれる。我々はクマリン骨格を有する配位子からなる Ru 錯体 (MS3) をデザインし、その光吸収特性を TDDFT 法により予測した。その結果、この色素は代表的な Ru 錯体色素である N3 色素と比較して長波長側により大きな吸収バンドを与えることを示す計算結果を得た。この錯体の光学特性とそれを利用したデバイス特性の実験的評価に興味を持たれる。

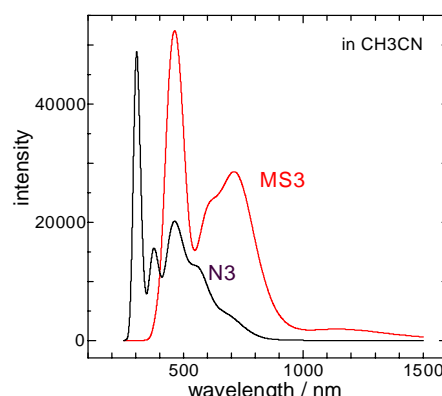


図 1. 新規に設計された Ru 錯体色素 (MS3) と N3 色素の励起スペクトル (TDDFT 法による計算結果)

分子認識特性を調べるための分子形状の解析

超分子系の重要な機能のひとつは分子認識である。酵素 - 基質複合体形成モデルの“鍵と鍵穴”説のように、分子認識過程を検討するには“分子形状”に基づく考察が有用であろう。従来、分子形状を定義するためには、van der Waals半径に基づく原子球が用いられるが、これは化学的相互作用を反映しないという問題点がある。我々は、化学的相互作用の考慮が重要であると考え、相互作用サイト (= 外場) に対する応答として分子形状を決定するアルゴリズムを考案した。この方法は、水素結合による相互作用に関する興味から、 H^+ 、 F^- のようなイオンをプローブとし、相互作用エネルギーをマッピングして形状を決定するものである。具体例として、 H_2O 分子の形状を計算した結果を図 2 に示す。この図は解離極限を基準としてエネルギー等高線をプロットしたものである。白抜きの部分は相互作用が反発的な領域に相当する。図 2 の結果から、 H^+ をプローブとした場合、孤立電子対の存在による引力的な領域が存在し、それが H_2O 分子の形状を特徴づけることがわかる。 F^- をプローブとした場合は、 H_2O の詳細な構造は認識されないが、H の近傍に引力的な相互作用点が存在することが明らかとなる。このようにイオンをプローブとして分子形状を定義すれば、よりリアルな化学的相互作用を考慮したドッキング・シミュレーションが可能になると思われる。

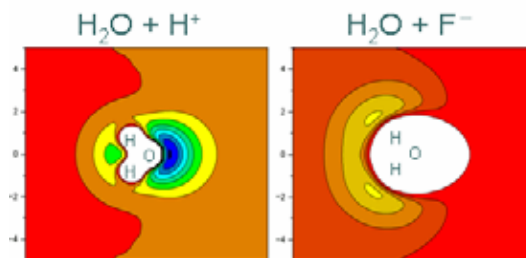


図 2. H^+ および F^- をプローブとして H_2O 分子の形状を決定するためのエネルギー等高線図 (MP2 法による計算結果)

¹熊本大学大学院 自然科学科

Elongation method for large systems

Feng Long Gu¹ · Marcin Makowski¹ · Jacek Korchowiec¹ · 青木百合子¹

1. ABSTRACT

In this work, some new improvements of the elongation method will be addressed. The elongation calculations are demonstrated to be much more efficient compared to the conventional one with high accuracy. The elongation CPU time is shown as linear or sub-linear scaling for quasi-one-dimensional systems.

2. ELONGATION METHOD

The elongation method^{1,2)} is schematically illustrated in Figure 1. After we obtain the electronic structure of the starting cluster, we localize the canonical molecular orbitals into regional localized molecular orbitals so that any polymer chain can be built up by adding a monomer unit to this starting cluster step by step. By this fashion, any random polymer can be theoretically synthesized by the elongation method.

3. APPLICATIONS OF THE ELONGATION METHOD

From the right table and figure, one can see that the elongation method can reproduce very high accuracy in total energy with much of CPU time savings compared to the conventional one. The model systems cover non-bonded water chain, weakly bonded system (polyethylene), and very delocalized polymer (polyacetylene). It can be seen that all these models, the elongation method can provide chemical accuracy for the energy compared to the conventional one.

The advantages of the elongation method are highlighted for the collagen triple helix. As this system is very large for any conventional treatment and the elongation treatment guarantees the accuracy ($\sim 10^{-7}$ a.u.) and also gains much CPU time saving.

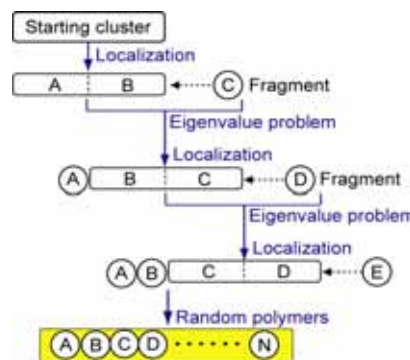
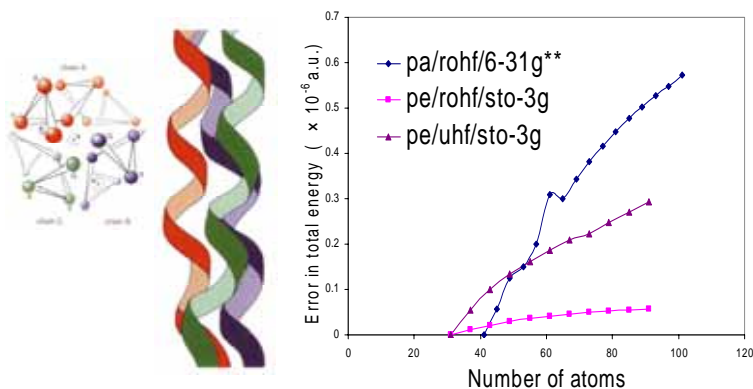
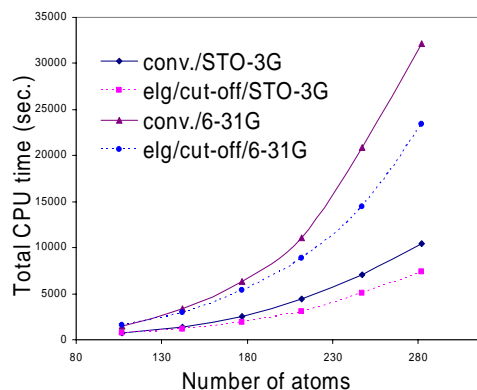
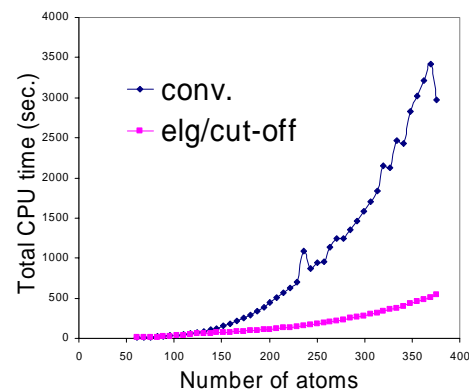


Figure 1. Schematic illustration for the elongation method.

Number of added units	Water chain	Polyethylene	Polyacetylene
1	0.05×10^{-7}	0.24×10^{-6}	0.86×10^{-6}
2	0.27×10^{-7}	0.71×10^{-6}	2.21×10^{-6}
3	0.75×10^{-7}	1.26×10^{-6}	3.79×10^{-6}
4	1.69×10^{-7}	1.87×10^{-6}	5.46×10^{-6}
5	2.80×10^{-7}	2.44×10^{-6}	7.20×10^{-6}
6	4.03×10^{-7}	3.02×10^{-6}	8.94×10^{-6}



1) A. Imamura, Y. Aoki, and K. Maekawa, J. Chem. Phys., 95, 5419-5431 (1991).

2) F. L. Gu, Y. Aoki, J. Korchowiec, A. Imamura, and B. Kirtman, J. Chem. Phys., 121, 10385-10391(2004).

ポリフェノール dendrimer の化学発光特性及び計算化学 による分子構造解析

中園 学¹、阿川寛樹¹、南部伸孝²、財津 潔¹

【研究背景・目的】 高感度かつ持続性のある発光試薬の開発が望まれている。発光試薬には主に光源を必要とする蛍光試薬、光源を必要としない化学発光試薬及び生物発光試薬がある。発光試薬の開発において数百倍の高感度化を達成するのは容易ではない。新たな誘導体化に基づく新たな高感度発光試薬の開発が不可欠である。

近年、新たな機能性を有する高分子として樹木状構造を有する dendrimer が注目されている。dendrimer はコア、分岐及び末端部からなり自由に分子設計することが可能で遺伝子治療におけるベクター (DNA のキャリア) 及び有機 EL ディスプレイへの適用など産業実用化に向けて研究が進んでいる。

化学発光試薬はアルカリ存在下、過酸化水素などの酸化剤によって発光する。化学発光試薬の一つであるポリフェノール (多価フェノール) の発光種は一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) である。我々は構造内の発光体数を増加させることで顕著な発光強度の増加が見られるのではないかと考えた。そこで、コア分子として、1,2-ピロカテコール及び 1,3,5-トリハイドロキシベンゼンを用い、分岐及び末端部に没食子酸 (Gallic acid) を有する第 2 世代ポリフェノール dendrimer (PD, I - II, Fig. 1) を合成しその発光強度を測定した。PD の分子構造と発光機構との関連を明らかとすることを目的として分子科学計算よりの分子構造を解析した。

【実験】 I - II の合成: 室温でコア化合物にクロロホルム、ピリジン及び 4-ジメチルアミノピリジンを加える。その反応溶液に 3,4,5 - トリベンジルオキシベンゾイルクロライドを加え室温で 20 時間攪拌しアシル化する。その生成物をクロロホルム - メタノール溶液中、室温で Pd - Black を加え、水素ガスによる接触還元で脱ベンジル化を行う。この反応を繰り返し第 2 世代 PD である I - II を合成した。

PD の化学発光測定: 0.1 mM I - II のメタノール溶液 200 \cdot l に 75 mM NaOH 水溶液 100 \cdot l を加え攪拌し 25 秒間静置後、500 mM H_2O_2 水溶液 100 \cdot l を自動注入して生じるフォトン測定した。その 5 分間の積算フォトン量を化学発光強度とした。Blank にはメタノールを用いた。

PD の分子科学計算: 計算プログラム Gaussian 03W、波動関数 B3LYP/cc-PVDZ 及び基底関数 6-31G を用いて構造最適化を行った。

¹九州大学大学院 薬学研究院 臨床薬学部門

²九州大学 情報基盤センター

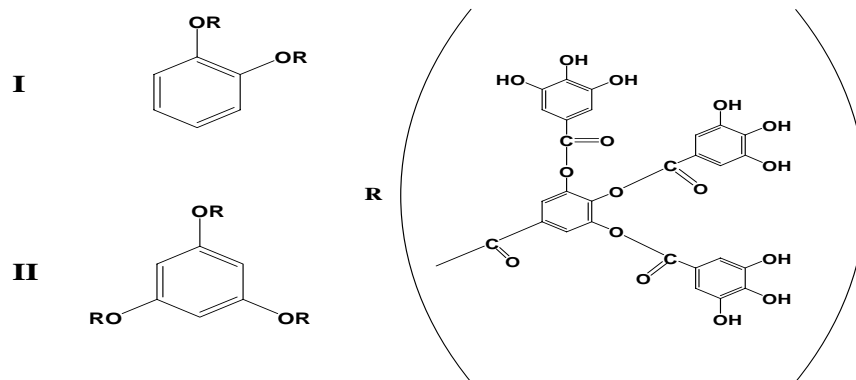


Fig. 1 Structure of I-II

【結果・考察】I 及び II は過酸化水素注入後、5 分間以上発光し持続性が見られ発光強度はともに没食子酸の化学発光強度の数倍以上であった (Fig. 2, Table 1)。PD は高感度かつ持続性化学発光試薬として期待される。分子科学計算結果から、気相中において I の分岐部位のカルボニル基の酸素が近傍の水素と水素結合を形成し、末端部位の没食子酸二分子がスタッキング (積層) している構造が見られた (Fig. 3)。このことから、I は同一平面構造ではないと考えられる。PD がどのような低分子化合物を認識できるのか興味あるところである。今後、メタノール溶液中での PD の分子科学計算を行いより詳細な構造最適化を行う予定である。

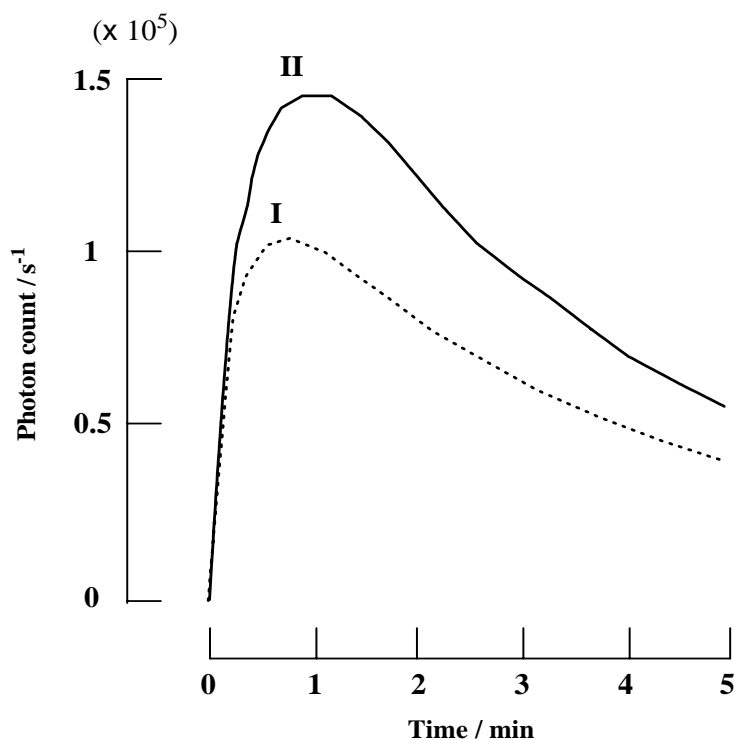


Fig. 2 Time course of the CL development of I and II

Table 1 Relative CL intensities of Gallic acid and **I-II**

Compound ^a	NaOH (mM)	H ₂ O ₂ (mM)	Integral photon count (10 ⁴)	Relative CL intensity ^b
Gallic acid	50	500	4.8	1
I	75	500	2025	421
II	75	500	2986	622

a. Concentration of each compound was 0.1 mM.

b. CL intensity of gallic acid in CH₃OH was taken as 1.

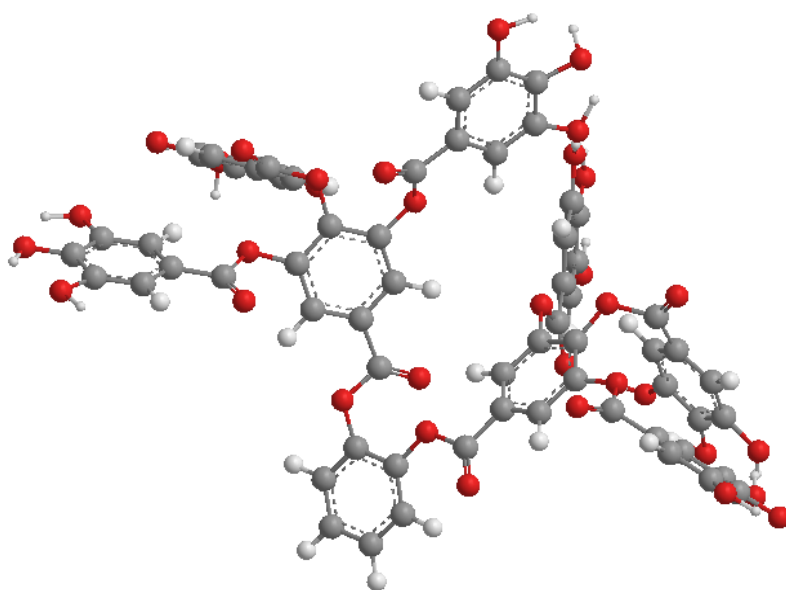


Fig. 3 The conformation of **I** optimized at B3LYP/cc-PVDZ, 6-31G level

非経験的分子軌道法に基づく N-ドメイン特異的 ACE 阻害ペプチドの 理論的予測とその評価

浦崎 渚¹・益田 美子¹

高血圧発症に関わるレニン - アンジオテンシン系において、アンジオテンシン (Ang) I は Ang I 変換酵素 (ACE) の作用により昇圧ホルモンである Ang II へと変換される。ACE 阻害薬は Ang II の産生を抑制すると同時に血管拡張作用のあるブラジキニン (BK) の不活化も阻害するため、临床上極めて有効な降圧薬の一つである。しかし、BK 不活化阻害により血管組織では BK が蓄積し、それに伴う神経線維刺激の結果、副作用として空咳を発症するとの報告がなされている。

これまでに当研究室では、エタノールから水中へ転移するときの自由エネルギー変化量 (Q 値) をもとにペプチドの疎水度を算出し、10.9~12.0 kJ/mol の Q 値を有するペプチドのみが N-ドメイン阻害を発現することを明らかとしてきた。このことより、ACE 阻害ペプチドの疎水度によって BK 分解を担う ACE N-ドメインに対する作用が決定されると考え、ACE 阻害ペプチドの N-ドメイン特異的阻害挙動の予測を試みた。量子化学計算を用い、阻害挙動の予測は Q 値との相関性により評価することとした。

そこで、2 溶媒系量子化学計算に基づく理論予測を試みた。すなわち、分極連続体 (PCM) モデルを対象として、ジ・トリペプチドを溶質とした場合の非経験的分子軌道法 (Gaussian) に基づく SCF 計算および分子構造の構造最適化を行い、2 溶媒間での自由エネルギー差 (ΔG) をペプチドの有する疎水エネルギーとして見積もった。なお、原子軌道の記述基底関数には、6-31g (d)関数を用いた。その結果、 ΔG と Q 値との間に良好な相関関係が成立し、本理論の妥当性が支持された (ΔG (kJ/mol) :VY; 24.4017、IY; 25.9965、IPP; 28.4332、FW; 28.5985)。

以上の知見より、非経験的分子軌道法に基づくペプチド性化合物の副作用併発性の有無が理論的に予測可能であることが示唆された。さらに、本知見は忌避傾向の強い臨床 ACE 阻害薬について新たな開発視点と設計アプローチを与えるものと考えられる。

¹九州大学大学院 生物資源環境科学府 生物機能科学専攻 食品分析学研究室

非経験的分子軌道法による活性アルキル基の反応性の検討 IX
 溶媒効果を考慮したAlkyl NitriteによるIsovalerophenoneのニトロソ化反応機構

池田浩人¹

Ab initio Molecular Orbital Study of Reactivity of Active Alkyl Groups. IX. Mechanism of Nitrosation of Isovalerophenone with Alkyl Nitrite in consideration of Solvent Effect

(Fukuoka Univ.) IKEDA Hirohito

【目的】

塩基触媒存在下、alkyl nitriteによる活性アルキル化合物のニトロソ化反応の成績体であるoximeの異性体生成機構を明らかにするため、alkyl ketone類として *E*-、*Z*-oximeの両方を得ることのできるisovalerophenone (1)を採用した (Chart 1)。

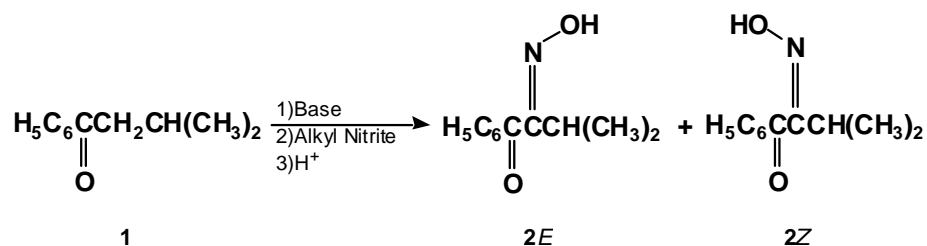


Chart 1

反応溶媒の違いが生成するoximeの異性体2*E*と2*Z*の収率比に大きく影響することを実験で確認している (Table)。

Table Nitrosation of 1 using Solvent having Different Dielectric Constants

Solvent	Dielectric Constant	Yield (%)		<i>E</i> / <i>Z</i>
		2 <i>E</i>	2 <i>Z</i>	
Hexane	1.89	1.8	0.9	2.0
THF	7.58	8.0	8.0	1.0
HMPA	29.60	20.5	1.7	12.1
DMF	36.71	23.3	3.3	7.1
DMAC	37.78	48.0	3.9	12.3

DMAC: *N,N*-dimethyl acetamide

反応温度: 303K、塩基触媒: *n*-BuLi、Alkyl Nitrite: *tert*-BuONO

¹ 福岡大学 薬学部

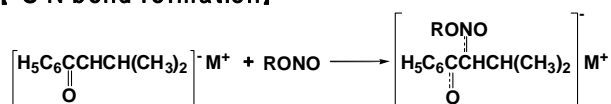
本反応機構を非経験的分子軌道法で検討するため、下記の3つの過程がstepwiseに進行する反応モデルを提唱している (Chart 2)。

- ・1の活性水素がbaseによって引き抜かれる [deprotonation]
- ・1のenolateとalkyl nitriteによるC-N結合の生成 [C-N bond formation]
- ・ C-N bond formationで生成するcomplexの活性水素がbaseによって引き抜かれると共に complexからalkoxide基が脱離する [elimination]

【 deprotonation】



【 C-N bond formation】



【 elimination】

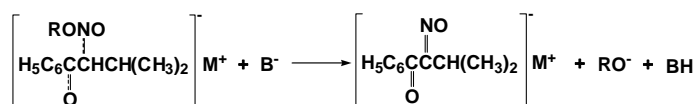


Chart 2

今回は1のLi-enolateのニトロソ化における [C-N bond formation] と [elimination] について、溶媒効果を考慮した計算結果を中心に報告する。

【方法】

計算プログラムにはGaussian 98および03を用いた。溶媒効果を考慮した計算はSCRF法で行った。構造最適化はOnsagerモデルを用い、Hartree-Fock法で行った。電子相関エネルギー計算は等密度PCM (IPCM) モデルを用い、MP3摂動法で行った。基底関数には6-31Gを用いた。今回はhexane (誘電率 =1.89) およびDMAC (ε=37.78) 中での計算を行い、気相中での計算結果と比較検討した。

【結果と考察】

- ・ C-N bond formationについて: 気相中および溶媒効果を考慮した計算結果の比較より、対応する各complexの構造に大きな違いは見られなかった。また活性化エネルギー (E_a) を比較すると、気相中、液相中に関わらず1の*E*-enolate (1*E*) の反応の E_a よりも1の*Z*-enolate (1*Z*) の反応の E_a が小さく、1*Z*の反応が進行しやすいことが示唆された。1のenolateの分子面に対する *tert*-butyl nitriteの接近法にはaとbの2種類がある。接近法aで進行する反応経路をpath A、接近法bの場合

合をpath Bとする。気相中、液相中に関わらず1Zの反応におけるpath Aからは最終的に2Zが得られ、path Bからは2Eが得られた。path Aおよびpath Bの E_a を比較すると、気相中での計算: path A > path B、液相中での計算: path A < path Bであった。これはTableで示す実験結果(が大きい溶媒中ほど2Eが生成しやすい)と矛盾する計算結果であった。また、DMAC中での1Eの反応では、反応系のcomplexの最適化構造に対するエネルギー計算がpath A、path B共に収束せず、 E_a を求めることはできなかった。

- ・ eliminationについて: E_a を比較すると、気相中、液相中に関わらず1Eの反応の E_a よりも1Zの反応の E_a が小さく、C-N bond formationと同様、1Zの反応が進行しやすいことが示唆された。気相中および液相中における計算で得られた各complexの構造を比較すると、1Eの反応では対応する各complexの構造が計算条件で異なるため、同一経路の反応でも最終的に得られるoxime anionの配座が異なる結果が得られた。一方、1Zの反応では対応する各complexの構造は気相中、液相中に関わらずほぼ同一であった。そのため、同じ経路の反応で得られるoxime anionの配座は同一であった。また、DMAC中での1Eおよび1Zのpath Bでは、反応系のcomplexの最適化構造に対するエネルギー計算が収束せず、 E_a を求めることはできなかった。

【今後の展開】

結果と考察に示したように、今回検討した計算方法では実験事実を合理的に説明できず、 の大きな溶媒中での構造最適化が収束しにくいことが判明した。今後は、別の溶媒和モデル (IEF-PCM法など) に切り替え、できるだけ大きな基底関数系 (6-31+G(d)や6-31+G(d,p)など) を用い、溶媒中での構造最適化ならびに電子相関エネルギーの計算を再評価したい。