岐阜大学機関リポジトリ
Gifu University Institutional Repository

分子軌道法によるメトキシベンゼン類の酸化反応予測

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-06-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 重松, 幹二, 河合, 真吾, 平井, 浩文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/5867

分子軌道法によるメトキシベンゼン類の酸化反応予測

重松幹二・河合真吾・平井浩文[1)]

生物資源利用学科

（2002年7月17日受理）

Prediction of oxidative reaction of methoxybenzenes by molecular orbital calculation

Mikiji SHIGEMATSU, Shingo KAWAI and Hirofumi HIRAI

Division of Utilization of Biological Resources, Faculty of Agriculture, Gifu University

(Received July 17, 2002)

SUMMARY

To predict the oxidation ability of lignin degrading enzymes without any experiments, the highest occupied molecular orbital energy (HOMO) of methoxybenzens (MBs) were calculated with semi-empirical molecular orbital calculation (RHF/PM3), with assumption in water circumstance (RHF/PM3+COSMO) and *ab initio* molecular orbital calculation (RHF/6-31G*). Calculated HOMOs were compared with the experimental data of half-wave oxidation potential ($E_{1/2}$). For RHF/PM3 method, good correlation between $E_{1/2}$ and HOMO was obtained within methoxybenzene and dimethoxybenzenes, but not for the larger MBs, which include trimethoxybenzenes, tetramethoxybenzenes, pentamethoxybenzene and hexamethoxybenzene. For RHF/PM3+COSMO and RHF/6-31G* methods which are higher accuracy of calculation, the correlations were comparatively better than RHF/PM3 method, but insufficient for prediction of oxidation. It suggests that the effect of solvation energy caused by methoxyl groups cannot be disregarded. To solve this problem, the solvation energy term, which could be calculated from the neutral and the cation radical forms with RHF/PM3+COSMO method, was introduced as compensation term to HOMO energy. By this compensation, good correlation ($R > 0.9$) was obtained for all MBs except hexamethoxybenzene in RHF/6-31G* calculation. Consequently, it was found that this calculation was applicable to prediction of oxidation of MBs without any experiments.

Res. Bull. Fac. Agr. Gifu Univ.(67):1－6, 2002

要　　約

リグニン分解酵素によるメトキシベンゼン類の酸化反応を予測するため，分子軌道法によってHOMOエネルギーを計算し，酸化電位の実測値と比較した。その結果，半経験的分子軌道法であるRHF/PM3法では，ジメトキシベンゼンまではHOMOエネルギーと酸化電位に良い相関が得られたものの，それ以上の多数のメトキシル基を有するものでは相関が得られなかった。また，溶媒を考慮して計算するRHF/PM3+COSMO法や，より計算精度が高い非経験的分子軌道法であるRHF/6-31G*によっても，予測に充分な計算結果は得られなかった。これは，親水基として作用するメトキシル基の影響が大きく，酸化反応前後での溶媒和エネルギーの影響が無視できないためと推察した。そこで，理論式に基づいて反応前後の溶媒和エネルギーの差を補正項として導入したところ相関係数が上昇し，特にヘキサメトキシベンゼン以外の全てのメトキシベンゼン類に対して良い相関が得られた。最終的に，分子軌道計算のみで酸化反応の序列の予測が可能であることがわかった。

1）静岡大学農学部森林資源科学科

緒 言

リグニンを分解する細胞外酵素として，強力な一電子酸化反応を触媒するリグニンペルオキシダーゼ（LiP），マンガンペルオキシダーゼ（MnP），ラッカーゼ（Lac）が知られている[1]。これら酵素の酸化力は酸化還元電位既知のメトキシベンゼン類を用いて検討され，LiPが強力な酸化力を示すことが報告されている[2,3]。近年，MnP—不飽和脂肪酸系，Lac－メディエーター系が，酵素単独では不可能な酸化還元電位が高い化合物の酸化を触媒することが報告され注目されている[1]。しかしながら，天然のリグニン微生物分解過程において作用するLacメディエーターについては報告例がない。そこで，膨大な天然化合物の酸化電位を分子軌道法によって計算されたHOMOエネルギーから予測することが，Lacメディエーターを簡便にスクリーニングする方法となりうるかどうかを，半波酸化電位の実測値が既知のメトキシベンゼン類を用いて検討した。

酸化電位は理論的に次式によって表される[4]。

$$E_{1/2}=\mathrm{IP}+\Delta E_{\mathrm{solv}}+\frac{T\Delta S^{\circ}}{F}-\frac{RT}{F}\ln\frac{f^{+}D}{fD^{+}}+\mathrm{const.} \qquad (1)$$

ここで，$E_{1/2}$は半波酸化電位，IPはイオン化ポテンシャル，ΔE_{solv}は酸化前後での物質の溶媒和エネルギー差，Tは絶対温度，ΔS°は酸化前後での標準エントロピー変化，Fはファラデー定数，Rは気体定数，fおよびDは活量係数と拡散定数，添字+はカチオン種，const.は測定電極の種類に起因する定数を示している。エントロピー項および活量係数と拡散定数の項は同族体のシリーズでは通常一定とみなされてconst.の項に含むことができる。式（1）の溶媒和エネルギーの項を無視した場合，酸化電位とイオン化ポテンシャルは比例関係に近似できる。例としてPyshらは，芳香族シリーズの光電イオン化ポテンシャルと半波酸化電位の間にIP＝1.473(±0.027)$E_{1/2}$＋5.821(±0.009)の実験式を得ている[5]。

イオン化ポテンシャルの実測は困難なため，本報では分子軌道計算のみを用いてメトキシベンゼン（MB）類の酸化電位の予測を試みた。Koopmansの理論[6]によりIPと最高被占軌道エネルギー（HOMO）の関係はIP＝－HOMOと近似できるため，式（1）は次式のように単純化される。

$$E_{1/2}=-\mathrm{HOMO}+\Delta E_{\mathrm{solv}}+\mathrm{const.} \qquad (2)$$

したがって，酸化電位は分子軌道法によって得られるHOMOとΔE_{solv}で説明できる。前者はMOPAC2000を用いたRHF/PM3法あるいはGaussian98を用いたRHF/6-31G*法から得られるHOMOエネルギーを，後者はMOPAC2000を用いたCOSMO法による溶媒和エネルギーの値を代用し，その適正さを判定した。

計算方法

最適構造とHOMOエネルギーの決定

まず，半経験的分子軌道法であるWinMOPAC ver.3.0.2（富士通）を用い，MOPAC2000 ver.1.12を計算エンジンとして制限Hartree-Fock（RHF）近似およびParametric Method 3（PM3）のハミルトニアン近似により，気相中でのメトキシベンゼン（MonoMB）の最適構造を得た。すなわち，メトキシル基をベンゼン環平面から10°刻みで回転させ，極小生成エネルギー（H_f）を与える構造をさらに最適化して，その最終最適構造を得た。続いて，３種のジメトキシベンゼン（DiMBs）に対しては２つのメトキシル基の回転に対する二次元エネルギーマップを作成し，極小H_fを与える構造をさらに最適化した。３種のトリメトキシベンゼン（TriMBs）に対しては，DiMBsで得られた最適構造を元にしてメトキシル基を追加し，追加したメトキシル基を10°刻みで回転させて極小H_fを与える構造を得た。この手順により，順次３種のTetraMBs，PentaMBおよびHexaMBの最適構造を得た。極小H_fを与える構造が複数得られた化合物に対しては，その中で最小H_fを与える構造を最終最適構造と決定し，その構造におけるHOMOエネルギーを算出した。

次に，非経験的分子軌道法であるGaussian98 Rev.A.11.1（Gaussian, Inc.）を用い，MOPAC2000によって

得られた最終最適構造を出発構造としてRHF近似および6-31G*の基底関数を用いて構造最適化を行なった。

溶媒和エネルギーの算出

MOPAC2000によって得られた全ての最適構造を出発構造として，COSMO法を用いて比誘電率78.4の水中での最適構造を求めた。また，カチオンラジカルの設定を行なって構造最適化し，同様に最終構造を得た。中性状態とカチオンラジカル状態の溶媒和エネルギーは，それぞれの水中でのH_fと気相中でのH_fの差として求められる。酸化反応における溶媒和エネルギーは，中性状態とカチオンラジカル状態での溶媒和エネルギーの差として求められる。

結果および考察

最適構造とHOMOエネルギー

半経験的分子軌道法による構造最適化の結果，MonoMBの場合はメトキシル基がベンゼン環と同一平面上に位置する構造（$\phi \approx 0°$）が最も安定であった。メトキシル基がメタ位あるいはパラ位に存在する1,3-DiMB，1,4-DiMB，1,3,5-TriMBなどの場合，メトキシル基はベンゼン環と同一平面上にあるが，立体障害による両者の相互作用のため$\phi \approx 180°$の構造も安定に存在した。オルト位にメトキシル基が存在する1,2-DiMB，1,2,3-TriMB，1,2,4-TriMBなどでは，メトキシル基間の相互作用が強いため$\phi \approx \pm 90°$の構造が多く現れた。これらの傾向は，水溶媒の存在を考慮したRHF/PM3+COSMO法の場合でも，ほぼ同様であった。Table 1は各メトキシベンゼンの半波酸化電位の実測値[7]と，最小H_fを示すコンフォメーションにおけるHOMOエネルギーを示す。なお，この中で1,3-DiMBのみは，分子軌道計算は可能であったが酸化電位は沈殿が生じるため実測できなかったものである。また，RHF/6-31G*で求めたHOMOエネルギーも同時に示し，この時のコンフォメーションをFig. 1に示す。Table 1より，メトキシル基の数が少ないほど酸化電位が高い傾向がやや見られるものの統一的傾向は得られず，酸化電位やHOMOに対するメトキシル基の配置の影響が複雑であることを示している。半経験的分子軌道法で求められる水相中と気相中での生成エネルギー差は，その化合物の水相に対する溶媒和エネルギーを表わし，この値は後述する溶媒和エネルギーの補正項の計算に用いられる。

Table 1. Calculated values of the highest occupied molecular orbital energy (HOMO) and the heat of formation (H_f) for optimum conformation of methoxybenzenes (MBs).

Compound	$E_{1/2}$ (V)	HOMO energy (eV)			Heat of formation (kcal/mol)					
		Neutral form			Neutral form			cation radical form		
		RHF/PM3	RHF/PM3 + COSMO	RHF/6-31G*	H_f (gas)	H_f (water)	ΔH_{solv}	H_f^+ (gas)	H_f^+ (water)	ΔH_{solv}^+
MonoMB	1.76	-9.11	-9.57	-8.29	-14.65	-19.95	-5.30	184.98	127.85	-57.13
1,2-DiMB	1.45	-8.83	-9.35	-7.86	-49.35	-58.40	-9.05	138.53	83.99	-54.54
1,3-DiMB		-8.98	-9.41	-8.11	-52.93	-60.71	-7.79	142.79	85.69	-57.11
1,4-DiMB	1.34	-8.71	-9.21	-7.74	-52.02	-60.20	-8.18	134.94	80.45	-54.50
1,2,3-TriMB	1.42	-9.23	-9.98	-8.23	-84.85	-97.08	-12.23	102.52	54.71	-47.81
1,2,4-TriMB	1.12	-9.11	-9.48	-7.71	-87.20	-98.55	-11.35	98.02	43.35	-54.68
1,3,5-TriMB	1.49	-9.03	-9.54	-8.22	-91.60	-101.55	-9.95	104.32	48.61	-55.71
1,2,3,4-TetraMB	1.25	-9.56	-9.47	-7.79	-120.27	-135.23	-14.96	69.48	15.76	-53.72
1,2,3,5-TetraMB	1.09	-8.98	-9.40	-7.79	-123.04	-137.07	-14.03	58.06	5.71	-52.35
1,2,4,5-TetraMB	0.81	-8.82	-9.26	-7.37	-121.81	-136.74	-14.93	61.03	6.89	-54.14
PentaMB	1.07	-9.58	-9.85	-8.35	-189.40	-208.07	-18.66	1.67	-54.74	-56.41
HexaMB	1.24	-9.53	-9.82	-7.75	-155.74	-174.53	-18.79	31.35	-21.43	-52.78

$E_{1/2}$: half-wave oxidation potential presented in Ref. 7.

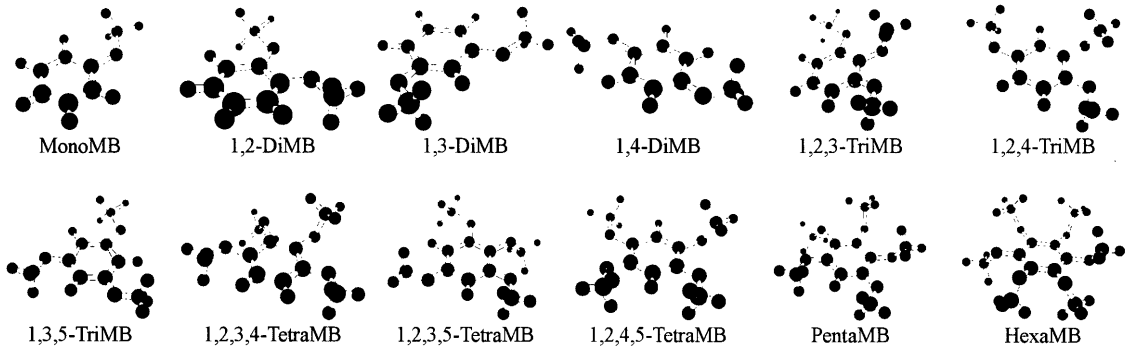

Fig. 1. Optimum conformations of methoxybenzens calculated with RHF/6-31G* by Gaussian98.

HOMOエネルギーと酸化電位との相関

式（2）に基づき，計算によって求めたHOMOと酸化電位の実測値との比例関係を調べた。Fig. 2（A）太線に示すように，半経験的分子軌道法であるRHF/PM3法では，両者に正の比例関係は得られなかった（相関係数R＝－0.044）。また，Fig. 2（B）太線に示すように，極性溶媒の存在を考慮したRHF/PM3+COSMO法では正の傾きが得られたものの，良い相関は得られなかった（R＝0.189）。そこで，より計算精度が高い非経験的分子軌道法であるRHF/6-31G*法を用いたところ，Fig. 2（C）太線に示すように，R＝0.635の比例関係が得られた。計算精度を高くするにしたがって相関係数は上昇したが，それでも酸化電位を計算化学のみで予測するには不充分であった。

これらの低い相関係数の原因は，PentaMBおよびHexaMBの値が散逸しているためと言える。そこで，メトキシル基の数の違いによる相関係数の変化を求めた。Fig. 2中の細線は，MonoMBとDiMBs，MonoMBからTriMBs，MonoMBからTetraMBs，およびMonoMBからPentaMBを計算対象とした一次回帰直線を，Table 2はそれらの係数を示している。いずれの計算手法においても，MonoMBとDiMBsのみを対象とした場合は高い相関係数が得られた。この結果は，置換度が低いメトキシベンゼンにおいては，半経験的，非経験的いずれの計算手法においても酸化電位の序列と予測が可能であることを示している。しかし，TriMBs以上を計算対象に含んだ場合は，良い相関は得られなかった。これは，メトキシル基が親水基として作用するため，溶媒和エネルギーの影響が無視できないためと考えられる。

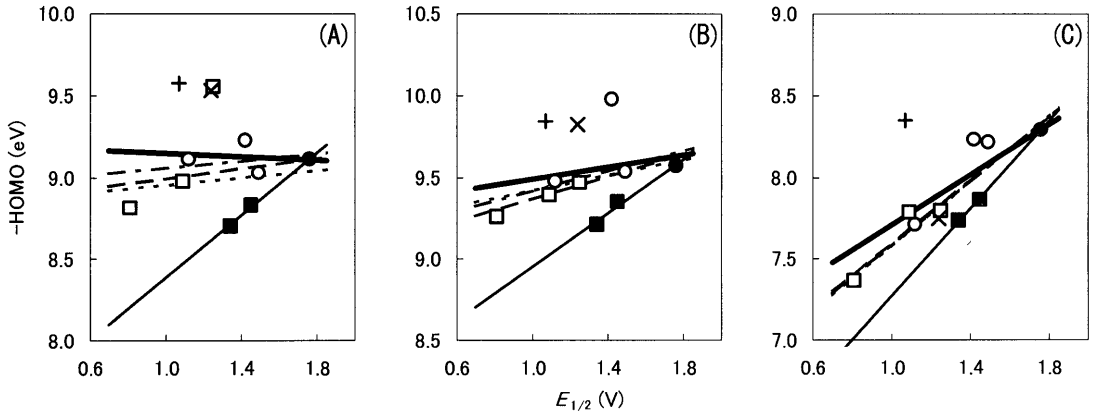

Fig. 2. Relationship between $E_{1/2}$ and −HOMO of methoxybenzenes calculated with RHF/PM3 (A), RHF/PM3+COSMO (B), and RHF/6-31G* (C).
Least square fitting lines were calculated the data from MonoMB to DiMBs (──), to TriMBs (……), to TetraMBs (－－), to PentaMB (－・－), and all MBs (——).
Legend: MonoMB (●), DiMBs (■), TriMBs (○), TetraMBs (□), PentaMB (×), and HexaMB (＋).

Table 2. The intercept, slope and correlation coefficient in diagram of $E_{1/2}$ and -HOMO corresponding to Fig. 2.

Data used for correlation		RHF/PM3			RHF/PM3+COSMO			RHF/6-31G*		
from	to	Intercept	Slope	Correlation coefficient	Intercept	Slope	Correlation coefficient	Intercept	Slope	Correlation coefficient
Mono	Di	7.43	0.96	0.999	8.13	0.83	0.991	5.93	1.34	0.999
Mono	Tri	8.84	0.11	0.121	9.18	0.24	0.190	6.58	1.00	0.781
Mono	Tetra	8.84	0.15	0.166	9.02	0.35	0.425	6.61	0.98	0.889
Mono	Penta	8.95	0.11	0.098	9.10	0.31	0.339	6.59	0.99	0.887
All		9.20	-0.05	-0.043	9.30	0.18	0.189	6.94	0.77	0.635

溶媒和エネルギーを考慮した場合の酸化電位の予測

次に，溶媒和エネルギーの項を考慮し，式（2）の関係を検討した。MOPAC2000で使用可能なCOSMO法は，各種溶媒中での溶媒和エンタルピーを求めることができるため，水中を仮定して計算した溶媒和エンタルピーを溶媒和エネルギーとして代用し，補正項に代入した。なお，非経験的分子軌道法では溶媒和エネルギーに対応する値を求めることができないため，RHF/6-31G*の場合にも半経験的分子軌道法によって得られた溶媒和エネルギーの値を代入した。

Fig. 3は，溶媒和による補正項を考慮した場合の酸化電位の実測値と計算値の一次回帰直線を，Table 3はそれらの係数を示す。溶媒和の項を考慮しない場合はFig. 2に示したように非経験的分子軌道法でのみ正の比例関係が得られたが，溶媒和の項を考慮することによりいずれの分子軌道計算法においても正の比例関係が得られた。また，溶媒和の補正項を導入しない場合よりも高い相関係数を示した。特に，RHF/6-31G*に溶媒和補正項を導入した場合は，PentaMBまで相関係数0.9以上の高い相関が得られた。なお，傾きが1からずれる理由は，半経験的分子軌道法で求めた溶媒和エネルギーの過大見積もりによるものと考えられる。

これらの結果より，RHF/6-31G*を用いてHOMOを算出し，COSMO法を用いた溶媒和エネルギーの項を導入することで，PentaMBに至るまで計算化学の結果のみで酸化反応の予測が可能であることがわかった。

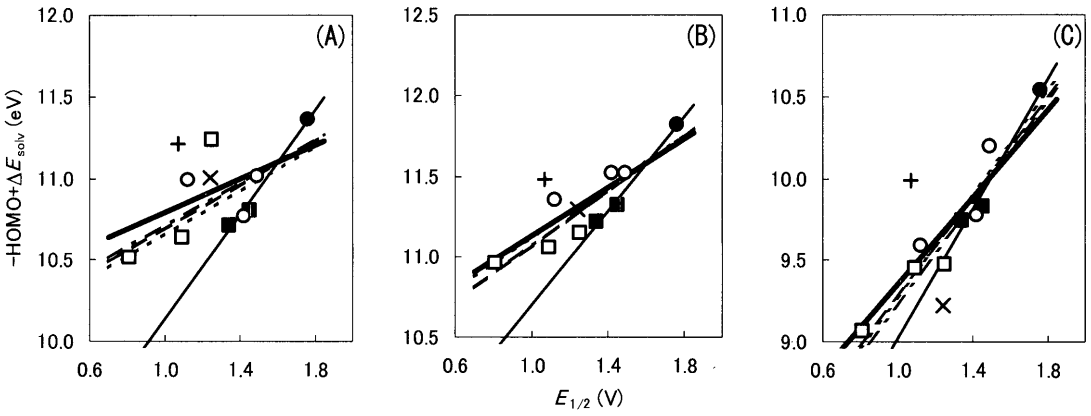

Fig. 3. Relationship between $E_{1/2}$ and $-\mathrm{HOMO}+\Delta E_{solv}$ of methoxybenzenes calculated with RHF/PM3 (A), RHF/PM3+COSMO (B), and RHF/6-31G* (C).
Least square fitting lines were calculated the data from MonoMB to DiMBs (—), to TriMBs (……), to TetraMBs (－－), to PentaMB (－・－), and all MBs (——).
Legend: MonoMB (◐), DiMBs (■), TriMBs (○), TetraMBs (□), PentaMB (×), and HexaMB (＋).

Table 3. The intercept, slope and correlation coefficient in diagram of $E_{1/2}$ and -HOMO+ΔE_{solv} corresponding to Fig. 3.

Data used for correlation		RHF/PM3			RHF/PM3+COSMO			RHF/6-31G*		
from	to	Intercept	Slope	Correlation coefficient	Intercept	Slope	Correlation coefficient	Intercept	Slope	Correlation coefficient
Mono	Di	8.54	1.60	0.992	9.24	1.46	0.996	7.04	1.98	0.988
Mono	Tri	9.98	0.67	0.590	10.32	0.80	0.785	7.72	1.56	0.920
Mono	Tetra	10.02	0.67	0.661	10.20	0.86	0.890	7.79	1.50	0.952
Mono	Penta	10.05	0.66	0.644	10.21	0.86	0.890	7.70	1.54	0.909
All		10.28	0.51	0.491	10.38	0.75	0.788	8.02	1.33	0.801

謝 辞

本研究の主要部は平成13年度岐阜大学大学院連合農学研究科教育活性化経費の支援の元に行なわれ，その一部であるGaussian98の計算は平成13年度岐阜大学活性化経費の支援によって行なわれた。電気化学に関しては工学部吉田司氏，計算化学に関しては地域科学部和佐田裕昭氏の助言を受け，ここに感謝する。

引 用 文 献

1）割石博之，本田与一：2.3.リグニン，「木材科学講座11 バイオテクノロジー」，片山義博他編，海青社，pp.105-121，2002.

2）Kersten, P. J., Kalyanaraman, B., Hammel, K. E., Reinhammar, B. & Kirk, T. K.: Comparison of lignin peroxidase, horseradish peroxidase and laccase in the oxidation of methoxybenzenes. Biochem. J. 268: 475-480, 1990.

3）Popp, J. L. & Kirk, T. K.: Oxidation of methoxybenzenes by manganese peroxidase and by Mn^{3+}. Arch. Biochem. Biophys. 288: 145-148, 1991.

4）Jonsson, M., Houmam, A., Jocys, G.. & Wayner, D. D. M.: Solvent effects on redox properties of radical ions. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2: 425-429, 1999.

5）Pysh, E. S. & Yang, N. C.: Polarographic oxidation potentials of aromatic compounds. J. Am. Chem. Soc. 85: 2124-2130, 1963.

6）Koopmans, T.: Uber die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen eines Atoms. Physica 1: 104, 1933.

7）Zweig, A., Hodgson, W. G.. & Jura, W. H.: The oxidation of methoxybenzenes. J. Am. Chem. Soc. 86: 4124-4129, 1964.