

Name: 山口 滋
Title: 不斉触媒反応における置換基の動的挙動および溶媒効果の分子動力学計算による検討
Institute: 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター
Partner institute of your choice : Department of Chemistry, Boston University
Duration of your choice: 2012年12月1日~2012年2月14日
Plan : 滞在目的 応募者の元々のバックグラウンドは実験有機化学である。近年の情報科学の発展・PCの高速化に伴い計算化学の実験における重要性は格段に高まっている。有機化学において計算化学と言えば密度汎関数法に代表される量子化学計算が大きなウエイトを占める。一方、応募者は京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター馬見塚研究室にて統計的機械学習手法を活用した均一系触媒反応の解析・予測という研究に取り組んでいる。統計的に触媒反応を解析しようという試みは少ない。触媒反応はバイオではなくケミストリーに分類されるが、バイオインフォマティクスの分野でも酵素反応など小分子を統計解析において取り扱う場面は多く、したがって応募者の研究の進展はバイオインフォマティクス分野の発展に貢献し得る。しかしながら、上述のように触媒反応の統計解析はその試み自体が少ない。したがって統計解析すなわち数理的なアプローチにより反応を解析し、結果を解釈する際に、統計学における数理的な評価法に加えて、結果の化学的な妥当性を評価する手段が必要になると考えている。それには、すでにその地位を確立している量子化学計算や分子動力学計算などの物理化学的なアプローチによる反応の解析結果との比較が有効であると考えている。留学先の John E. Straub 教授は分子動力学計算によるタンパク質の解析を専門としている。触媒反応の物理化学的なアプローチによる解析法を身につけるために、Straub 教授のもとで分子動力学計算について学ぶことが本応募における主な目的である。 分子動力学計算を学ぶ必要性についてより具体的に述べる。応募者は現在、不斉触媒反応の立体選択性の統計解析・予測に主眼をおいて研究を行っている。研究対象としている不斉触媒反応において、配位子上の置換基の回転に依存した立体効果が反応の立体選択性に大きな影響を及ぼしているという知見が得られている。さらには溶媒もその立体選択性を決定する重要なファクターとなっていることもわかっている。しかしながら、これら2つのファクターがどのように触媒中心に影響を及ぼしているかに関する詳細は明らかになっていない。応募者の研究の主題は先述の通り、触媒反応の統計解析であるが、本反応の統計解析を行い、反応を表現する数理モデルが得られた際には、その数理モデル上にこれら2つのファクターの影響が現れると予想している。

Plan (Continued)

したがって、配位子上の置換基の動的挙動および触媒活性中心における溶媒効果の詳細を明らかにすることができれば、今後得られる触媒反応の統計解析の結果を化学的に解釈し、またその妥当性をサポートする際に極めて有用である。そこで **Straub** 教授のもとで分子動力学計算により配位子上の置換基の動的挙動および触媒活性中心における溶媒効果の検討を行う。**Straub** 教授らはアルツハイマー病の主因であると考えられているアミロイドβペプチドとその凝集に対して分子動力学計算を行い、ペプチドの凝集過程における動的挙動およびその挙動に関する溶媒効果の一端を明らかにしている^[1]。**Straub** 教授の研究室の知識・技術と応募者の有機化学のバックグラウンドを活かせば、上述の研究目標を達成することは可能であると考えている。

また単に分子動力学計算を学ぶだけでなく、応募者のバックグラウンドである実験有機化学の知識をもとに、計算化学、生物学を背景とする研究者たちと議論を交わしながら本研究を進めることは、バイオインフォマティクスのみならず今後さまざまな研究領域で求められる分野横断型研究を行うための交渉能力・コミュニケーション能力を身につける鍛錬という意味でも重要である。

研究計画

触媒上の置換基の挙動および触媒活性中心と溶媒の相互作用を見積もるためにまずは計算コストの比較的少ない古典的な分子力場を採用する。さまざまに置換基を変えて分子動力学計算を行い、そのトラジェクトリーから配位子上の置換基の、基質や触媒中心への影響を探り、置換基の動的挙動に関する知見を得る。また溶媒と触媒活性中心との間の可能な相互作用（相互作用している溶媒の個数、触媒および基質のどこに相互作用しているか、またその自由エネルギー変化等）を見積もる。場合によっては計算精度を上げるため力場として量子化学的な要素も考慮し計算を行う。触媒中心と溶媒との相互作用は何通りか得られると予想する。得られた数種の触媒中心と溶媒との相互作用をもとにそれぞれに対して量子化学計算を行い、反応の遷移状態を求める。各立体へとつながる反応の活性化エネルギーと実際の実験により得られた反応の立体選択性とを比較して、実際に反応系中で起こっていると予想される反応の経路を見積もる。また可能であればプロリン触媒による水中不斉アルドール反応の分子動力学計算^[2]を参考に第一原理分子動力学計算を行い、直接的に遷移状態における溶媒効果を明らかにする。

参考文献

[1] たとえば、J. E. Straub *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16159.

[2] J. Ribas-Arino *et al.* *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15868.