

モノおよびジカルボン酸とマグネシウムの錯体の構造と 安定性に関する非経験的分子軌道法研究

中 村 泰 彦

(1994年10月17日 受理)

An ab Initio Molecular Orbital Study on the Conformation and Stability of the Complexes
Made up of Mono- or Di-carboxylic Acids and Magnesium

Yasuhiko NAKAMURA

Abstract

Ab initio molecular orbital calculations using an STO-3G basis set were carried out to find the most stable conformations for the possible complexes of magnesium ion with acetate, maleate, and fumarate ions. The interaction energies of the complex formation decreased in the following order : acetate ion > fumarate ion > maleate ion.

1. 緒 言

Mg^{2+} は生体にとって不可欠の金属イオンであり、エネルギー生成系を中心とする酵素の活性化に必要であることが知られているが、その必要量や欠乏による健康障害についての研究は Ca^{2+} に比べて遅れており、不明な点が多い。近年になり、 Mg^{2+} の欠乏が虚血性心臓疾患の危険因子であること¹⁾、 Mg^{2+} に血圧降下作用や不整脈予防効果があること²⁾ などが報告され、 Mg^{2+} の吸収や体内での濃度維持、分子レベルでの作用機構が注目されるようになってきた。 Mg^{2+} は人体内では骨組織や筋肉組織に、りん酸やたんぱく質と結合して存在していると考えられるが、遊離型との交換は Ca^{2+} より容易であるといわれている。食物や生体中に代謝の中間産物あるいは最終産物として存在する種々の低分子カルボン酸や、生体構成成分としてのウロン酸型多糖類やたんぱく質は、多かれ少なかれ遊離のカルボキシル基を持つ。これらの分子は、そのカルボキシル基と Mg^{2+} との相互作用をとおして、 Mg^{2+} の吸収や Mg^{2+} の体内での働きに影響している可能性がある。 Ca^{2+} との類似性から、難溶性の塩の生成や錯体の形成による遊離 Mg^{2+} の調節が推定されるが、証明はされていない。カルボキシル基による金属イオンの捕捉は、生化学的観点からだけでなく、食品学的観点からも非常に興味ある問題であり、これまでに多くの研究がなされてきた。ペクチンへの金属イオンの結合について、 Ca^{2+} や重金属イオンの結合性が、平衡透析法³⁾⁴⁾ や円偏光二色性測定⁵⁾⁶⁾ などで測定され、また、マレイン酸の Mg 塩の結晶構造が X 線⁷⁾ や中性子回折⁸⁾ による分析から明らかにされている。これらの研究結果は、結合にかかわる配位子の数や金属との結合の強さはカルボキ

シル基を含む分子の構造に依存して多様であることを示している。一方、マロン酸⁹⁾¹⁰⁾やマレイン酸⁸⁾などのカルボン酸イオンへの Mg^{2+} の結合について、非経験的分子軌道法を使った計算が行われているが、計算上の種々の制約のため、理論的研究は十分には進んでいない。本研究では、炭素数2のモノカルボン酸として酢酸を、炭素数4のジカルボン酸としてシス型のマレイン酸とトランス型のフマル酸を選び、カルボキシル基の数、炭素鎖構造、カルボキシル基のコンホメーションの違いによる Mg^{2+} との相互作用の強さの差異を、超分子法に基づいて非経験的分子軌道法で計算し、これら3種のカルボン酸イオンの Mg^{2+} 錯体の構造とその安定性を推定することを試みた。

2. 方 法

計算は、プログラムシステムとして GAUSSIAN 86¹¹⁾ の IMS 版¹²⁾ および GAUSSIAN 88¹³⁾ を使用し、分子科学研究所の HITAC M-680H および九州大学の FACOM M1800/20で行った。基底は原則として STO-3G を使い、必要に応じて3-21G も用いた。構造の最適化は Berny の方法によった。最適化に際して、カルボン酸イオンおよびカルボン酸イオンと Mg^{2+} の1対1の錯体については、すべての原子間距離、結合角、二面角を自由にして計算したが、マレイン酸イオンおよびフマル酸イオンと Mg^{2+} の2対1錯体、酢酸イオンと Mg^{2+} の4対1錯体など原子数の多い系については、計算時間の短縮のため、それより簡単な系で行った計算結果から推定される分子の対称性を導入し、あるいは構造の一部を固定して計算した。

錯体形成の相互作用エネルギーは超分子法によって求めた。すなわち、構造最適化された錯体のエネルギーから、無限距離に離れた構成イオンの最低エネルギー構造のエネルギーを差し引いて求めた。基底関数重ね合わせ効果に起因する誤差の補正は行わなかった。

静電ポテンシャルエネルギー面の計算は分子設計支援プログラム HyperChem Release 3¹⁴⁾ を使って、CNDO 法で行った。

3. 結 果 と 考 察

1) カルボン酸イオンの構造

Table 1 に酢酸イオン (A^-)、マレイン酸イオン (M^{2-})、フマル酸イオン (F^{2-}) の最低エネルギー構造の主な特徴をまとめて示した。 A^- の最低エネルギー構造は、カルボキシル基の C-O がメチル基の C-H と重なる構造 (A-1) に収斂した。 M^{2-} では、2つのカルボキシル基の O-C-O 面がともに炭素骨格面と同じ平面、1つが直交、2つとも直交の3つを初期構造としたが、それらにほぼ近い構造の局所最低エネルギー構造が得られた。もっともエネルギーが低いのは1つの O-C-O 面が炭素骨格面と直交するもの (M-2) であった。O-C-O 面が2つとも炭素骨格面に直交する場合 (M-3)、二面角 O1C3C2C1 あるいは O3C4C1C2 は 90° よりずれている。これは、 90° では異なったカルボ

キシル基にある，大きい負電荷を持つ酸素原子間の距離が近すぎるためであろう。全原子が同じ平面にある場合(M-1)，結合角 C3C2C1 および O2C3C2 がいずれも最高値となっていることから， M^{2-} においては酸素原子どうしの静電反発が構造に大きい影響を及ぼしていることがうかがえる。1つのカルボキシル基の O-C-O 面だけが炭素骨格面に直交する場合(M-2)にも二面角 O3C4C1C2 の直角からのずれが認められるが，このとき，ずれた分だけ内側に入り込む酸素原子 O4 上の電荷は逆に向かう O3 上の電荷よりかなり減少している。 F^{2-} でも，カルボキシル基の O-C-O 面がいずれも炭素骨格面と同じ平面(F-1)，1つが直交(F-2)，2つとも直交(F-3)の3つの局所最低エネルギー構造が得られ，そのなかの最低エネルギー構造は平面構造のもの(F-1)であった。トランス型構造をとる F^{2-} では2つのカルボキシル基間の距離が十分に遠いので， M^{2-} と違い，カルボキシル基の回転による酸素原子どうしの極端な接近は起こりえず，したがって，酸素原子どうしの反発の影響は大きくないと考えられる。O-H 間の平均距離が短いものほどエネルギーが低くなっている。

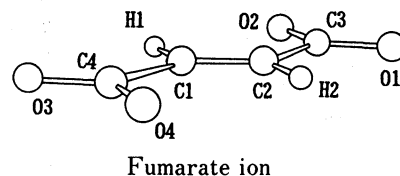
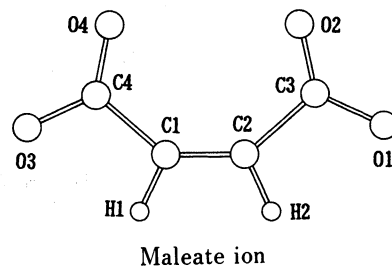
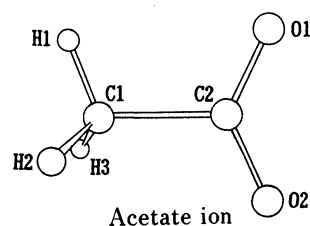


Fig. 1. Atomic numbering in carboxylate ions

Table 1. Bond and dihedral angles, atomic charges, and energies for optimized conformations of carboxylate ions

| Conformation | Bond angle (degrees) | | Dihedral angle (degrees) | | Atomic charge (e) | | | | Difference of energy (kcal/mol) |
|--------------|-------------------------|--------|-----------------------------|----------|----------------------|--------|--------|--------|---------------------------------------|
| | O1C2C1 | O2C2C1 | O1C2C1H1 | O2C2C1O1 | O1 | O2 | O3 | O4 | |
| A-1 | 115.0 | 114.5 | 0 | 180.0 | -0.502 | -0.505 | | | 0 |
| | C3C2C1 | O2C3C2 | O1C3C2C1 | O3C4C1C2 | O1 | O2 | O3 | O4 | |
| M-1 | 138.2 | 120.5 | 180.0 | 180.0 | -0.542 | -0.487 | -0.542 | -0.487 | 3.1 |
| M-2 | 134.0 | 119.2 | 180.0 | 93.2 | -0.543 | -0.496 | -0.578 | -0.518 | 0 |
| M-3 | 133.1 | 115.8 | 92.7 | 92.7 | -0.519 | -0.519 | -0.519 | -0.519 | 0.7 |
| | C3C2C1 | O2C3C2 | O1C3C2C1 | O3C4C1C2 | O1 | O2 | O3 | O4 | |
| F-1 | 127.2 | 116.9 | 180.47 | 180.00 | -0.530 | -0.518 | -0.530 | -0.518 | 0 |
| F-2 | 126.6 | 116.9 | 180.00 | -90.77 | -0.533 | -0.520 | -0.521 | -0.521 | 2.6 |
| F-3 | 127.8 | 116.1 | 90.81 | -90.81 | -0.522 | -0.522 | -0.522 | -0.522 | 6.0 |

Note : A=acetate ion ; M=maleate ion ; F=fumarate ion.

2) マグネシウム錯体の構造

A^- と Mg^{2+} の，構造最適化計算によって得られた錯体の構造とエネルギーを Fig. 2 と Table 2 にまとめた。 A^- の静電ポテンシャルの等高線図から考えられる Mg^{2+} の接近方向のひとつは，角

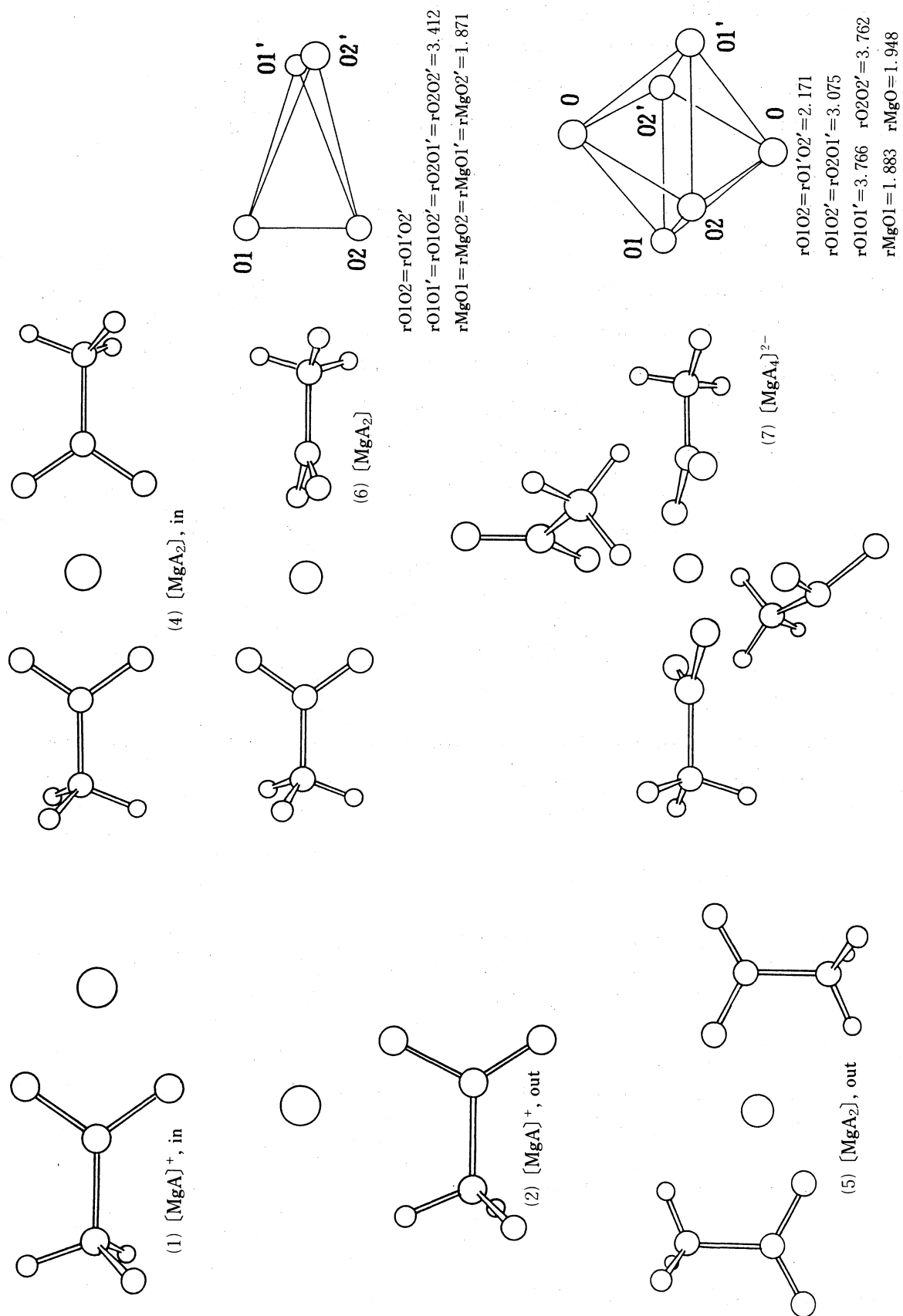
Fig. 2. Ball and stick rendering of optimized Mg^{2+} -acetate ion complexes

Table 2. Geometry and energies for optimized conformations of Mg^{2+} - acetate ion complexes

| Complex | Direction of coordination | Symmetry | Total energy (a. u.) | Interaction energy (kcal/mol) |
|----------------------------|---------------------------|----------|----------------------|-------------------------------|
| (1) $[\text{MgA}]^+$, in | Triangle | C_1 | -421.327346 | -481.4 |
| (2) $[\text{MgA}]^+$, out | Line | C_1 | -421.221627 | -415.0 |
| (3) $[\text{MgA}_2]$, in | Rectangle | C_1 | -645.836064 | -764.0 |
| (4) $[\text{MgA}_2]$, in | Rectangle | C_i | -645.826066 | -764.0 |
| (5) $[\text{MgA}_2]$, out | Line | C_i | -645.697844 | -683.5 |
| (6) $[\text{MgA}_2]$ | Tetrahedron | C_i | -645.837224 | -771.0 |
| (7) $[\text{MgA}_4]^{2-}$ | Octahedron | C_i | -1094.004653 | -815.4 |

Note : A=acetate ion.

O1C2O2 の内部の C1-C2 軸の延長線上である。もうひとつ考えられるのが、O1-C2-O2 面で角 O1C2O2 の外部にあたる場所である。この 2 つ位置に Mg^{2+} を配置して最適化した結果、 A^- と Mg^{2+} の 1 対 1 錯体(1)と(2)が得られた。エネルギーは、C1-C2 軸方向に結合した構造が角 O1C2O2 の外部に結合したものより 66 kcal/mol 低いことが示された。(1)および(2)をもとに組み立てた A^- と Mg^{2+} の 2 対 1 錯体 $[\text{MgA}_2]$ の最適化された構造を(3)~(6)にあげた。もっともエネルギーが低いのは、カルボキシル基の 4 つの酸素原子が扁平な四面体の頂点にあって、そこから四面体の中心に位置する Mg^{2+} に配位する構造(6)で、これは 1 対 1 錯体のもっともエネルギーの低い構造(1)を Mg^{2+} を中心に対称構造を保たせたもの(4)よりわずかながらエネルギーが低かった。完全最適化を行っても結果は同じであった。 Mg^{2+} は錯体を作るとき、六配位八面体構造をとることが多いことが知られているので、構造(4)の 4 つの酸素原子と Mg^{2+} を含む面の上下に、さらに 2 個の A^- の酸素原子を配した A^- と Mg^{2+} の 4 対 1 錯体 $[\text{MgA}_4]^{2-}$ の構造を最適化した。最適化に際して、面の上下に配置した A^- は O-Mg 間の距離、角 MgOC 、二面角 MgOCC のみに自由度を持たせ、他は最適化させた A^- の値に固定した。得られた構造は、(7)に示すように、4 個の酸素原子が作る長方形の中心に Mg^{2+} があり、 Mg^{2+} を通る垂直線上、面の上下に 2 個の酸素原子が配位するものであった。上下 2 つの A^- のメチル基は、いずれも、左右の A^- のメチル基から等距離に位置している。構造(6)からは六配位八面体構造の錯体は導かれないので、計算対象から除外した。

A^- と Mg^{2+} の錯体に関する計算結果から、O-C-O 面と炭素骨格面が作る二面角、および角 OCO に対する Mg^{2+} の位置関係を考慮して、 M^{2-} と Mg^{2+} の 1 対 1 錯体 $[\text{MgM}]$ を組み立て、最適化を行った。結果を Fig. 3 と Table 3 に示した。5 つの局所最低エネルギー構造のうち、エネルギーのもっとも低いのは、2 つの O-C-O 面が炭素骨格面に対してほぼ 0° と 90° をなし、 Mg^{2+} が 3 つの酸素原子から等距離に位置するもの(2)であった。この構造では二面角 C3C2C1C4 は 0.23° で、4 つの炭素原子 C1, C2, C3, C4 はほぼ同一平面にあった。5 つの構造のうち、2 つのカルボキシル基の酸素原子が共に Mg^{2+} に配位していると判断される構造(1)~(3)はそうでないものより 100 kcal/mol 近くエネルギーが低かった。キレート効果として知られている二座配位子配位の安定化効果が分子軌道の計算からも支持された。次に、エネルギーの低い 2 つの構造(1), (2)を選んで、

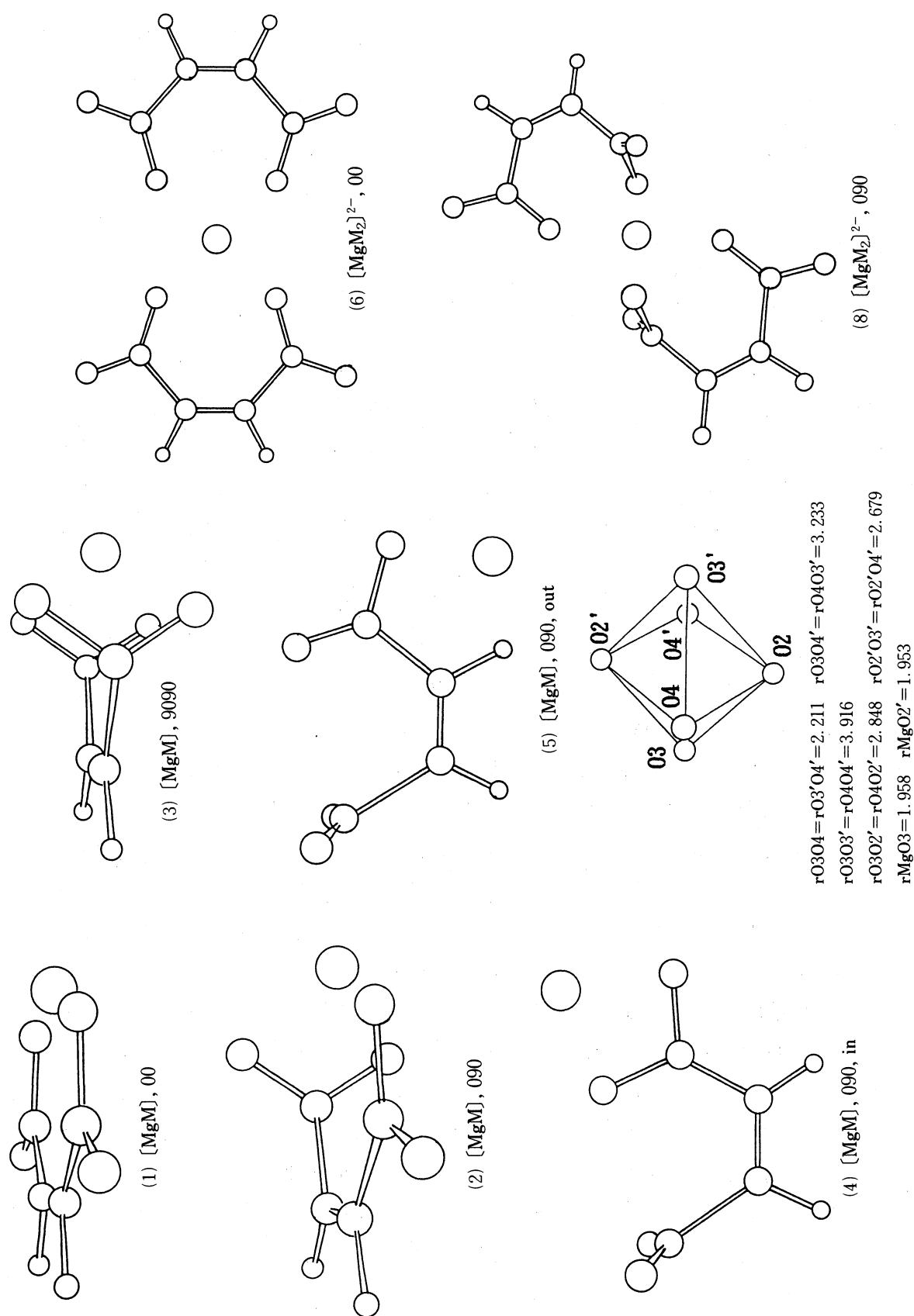
Fig. 3. Ball and stick rendering of optimized Mg²⁺ - maleate ion complexes

Table 3. Geometry and energies for optimized conformations of Mg^{2+} — maleate ion complexes

| Complex | Direction of coordination | Symmetry | Total energy (a. u.) | Interaction energy (kcal/mol) |
|---------------------------------|---------------------------|----------|----------------------|-------------------------------|
| (1) $[\text{MgM}]$, 00 | Triangle | C_1 | -643.310893 | -747.2 |
| (2) $[\text{MgM}]$, 090 | Trigonal pyramid | C_1 | -643.322830 | -754.7 |
| (3) $[\text{MgM}]$, 9090 | Quadrangular pyramid | C_1 | -643.286718 | -732.1 |
| (4) $[\text{MgM}]$, 090, in | Triangle | C_1 | -643.149235 | -645.8 |
| (5) $[\text{MgM}]$, 090, out | Line | C_1 | -643.047902 | -582.2 |
| (6) $[\text{MgM}_2]^{2-}$, 00 | Rectangle | C_i | -1089.219197 | -935.5 |
| (7) $[\text{MgM}_2]^{2-}$, 090 | Octahedron | C_1 | -1089.231456 | -943.2 |
| (8) $[\text{MgM}_2]^{2-}$, 090 | Octahedron | C_i | -1089.231459 | -943.2 |

Note : M=Maleate ion.

Mg^{2+} を中心に点対称になるように構成した M^{2-} と Mg^{2+} の 2 対 1 錯体 $[\text{MgM}_2]^{2-}$ の構造を最適化した。ここでも、O-C-O 面が炭素骨格面と 0° , 90° のもの、(7)または(8), が 0° , 0° のもの(6)より 8 kcal/mol エネルギーが低かった。この構造(8)は六配位となるが、4つの酸素原子の作る長方形の面の上下に配位する酸素原子を結ぶ線は、面に対する垂直から 3° ずれ、配位酸素原子は少し傾斜した八面体を作っている。対称条件を与えずに最適化を始めても同じ構造に収斂した。2 対 1 錯体についても、キレート環の多いものがエネルギーが低い計算結果となった。

F^{2-} の錯体の構造とエネルギーを Fig. 4 と Table 4 に示した。 F^{2-} の平衡構造は炭素骨格が完全に伸びた形となるので、そのままでは両端にあるカルボキシル基が同時に Mg^{2+} に配位する構造はとりえない。しかし、トランス構造を保ちながら、中央の C-C 結合軸の回りでの多少のねじれが可能ならば、2つの O-C-O 面が炭素骨格面に対して直角に近い角度をとるとき、2つのカルボキシル基の酸素原子は Mg^{2+} をキレートする距離に来ることができるであろう。そこで、 F^{2-} と Mg^{2+} の 1 対 1 錯体 $[\text{MgF}]$ の構造最適化の出発構造として、 Mg^{2+} が角 OCO の内部に位置するものと、平面構造をとる炭素骨格面に対して2つの O-C-O 面がそれぞれ 90° となり、かつ異なったカルボキシル基の酸素原子から等距離の位置に Mg^{2+} が来るものを選んだ。最適化された構造は(1), (2)となった。2つのカルボキシル基が配位する(2)は1つのカルボキシル基しか配位しない(1)より 97 kcal/mol 低エネルギーであった。(2)は C3-C2-C1 と Mg-C2-C1 のなす角が 90° より 25° 小さく、したがって炭素骨格はカルボキシル基の C3, C4 が平面よりやや浮き上がり、二面角 O2C3C2C1 と O3C4C1C2 はいずれも 90° から 23° 傾いて、浮き上がった C3, C4 の上方の酸素原子がさらに接近する構造となっている。これで、O- Mg^{2+} 間距離は 1.785\AA である。次に(1), (2)をもとに、 F^{2-} と Mg^{2+} の 2 対 1 錯体 $[\text{MgF}_2]^{2-}$ 3 種を組み立て最適化した結果を(3)~(5)に示した。もっともエネルギーが低いのは、2つのカルボキシル基の酸素原子が配位した(2)を、 Mg^{2+} を中心に平面四配位構造をとるように対称配置した構造から出発した(5)であった。この構造は、同じ F^{2-} に属する配位酸素原子2つを結ぶ直線が互いに直交する空間配置から最適化させた(4)より 56 kcal/mol 低エネルギーであった。 Mg^{2+} とカルボン酸イオンの錯体の他の計算でも、 $[\text{MgA}_2]$ の場合を除き、四面体型

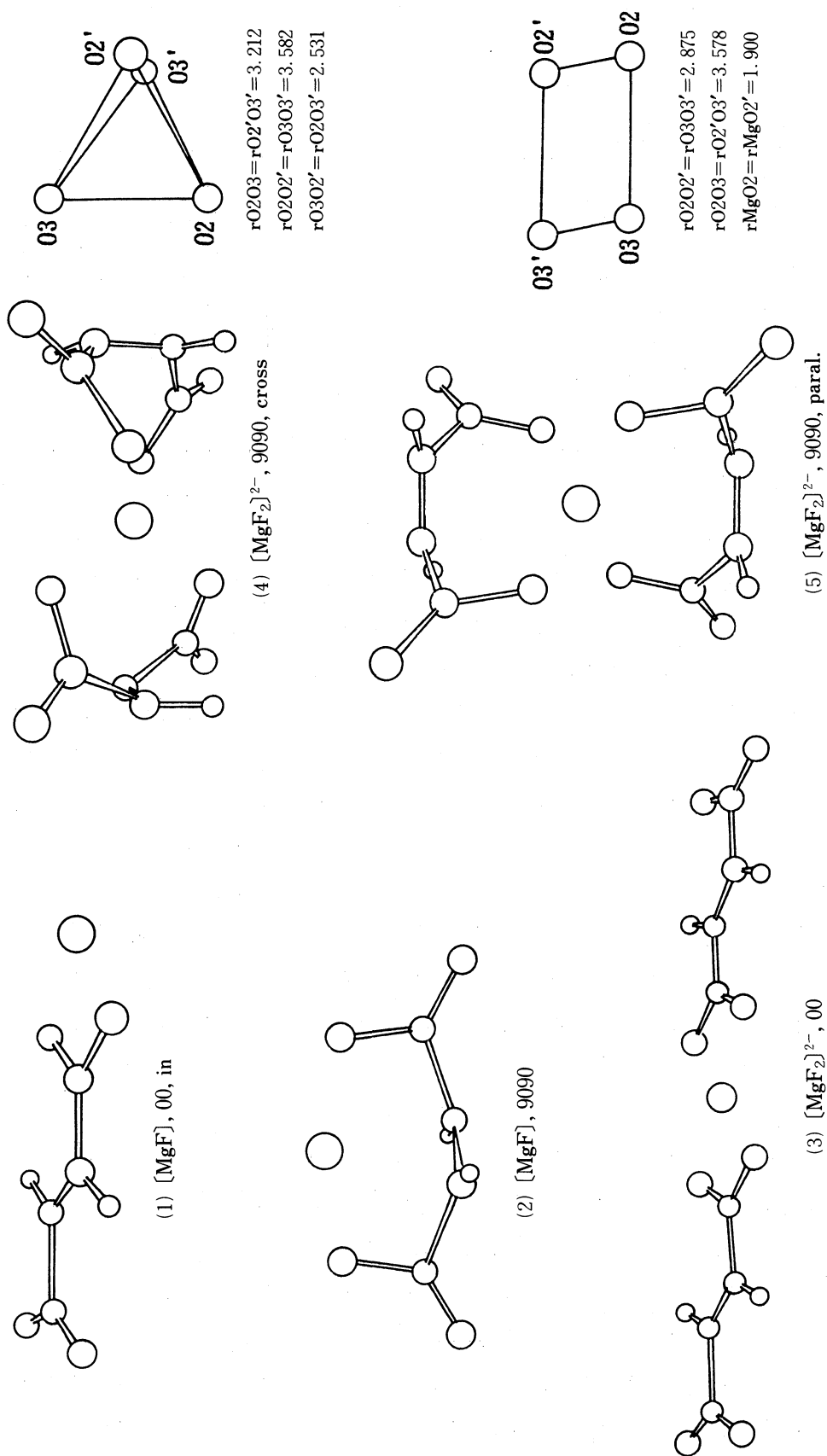
Fig. 4. Ball and stick rendering of optimized Mg^{2+} - fumarate ion complexes

Table 4. Geometry and energies for optimized conformations of Mg^{2+} - fumarate ion complexes

| Complex | Direction of coordination | Symmetry | Total energy (a. u.) | Interaction energy (kcal/mol) |
|--|---------------------------|----------|----------------------|-------------------------------|
| (1) $[\text{MgF}]$, 00, in | Triangle | C_1 | -643.142116 | -626.4 |
| (2) $[\text{MgF}]$, 9090 | Triangle | C_2 | -643.297341 | -723.8 |
| (3) $[\text{MgF}_2]^{2-}$, 00 | Rectangle | C_{2h} | -1089.195432 | -890.7 |
| (4) $[\text{MgF}_2]^{2-}$, 9090, cross | Tetrahedron | D_2 | -1089.126050 | -847.2 |
| (5) $[\text{MgF}_2]^{2-}$, 9090, paral. | Rectangle | D_2 | -1089.215953 | -903.6 |

Note : F=fumarate ion ; paral.=parallel.

配位構造はエネルギーが高い。 Mg^{2+} の錯体の配位構造として、実験分野でも四面体型の報告がほとんどないことと考えあわせて、これは Mg^{2+} の性質によるものであろう。 A^- の場合、計算結果は四面体型が平面型より 7 kcal/mol 低くなっているが、用いた基底関数の精度からして、これは誤差の範囲といえる。

M^{2-} , F^{2-} それぞれの Mg^{2+} 錯体のなかで、もっともエネルギーの低い構造の相互作用エネルギーを比較すると、1対1の $[\text{MgMe}]$ 型錯体で $\text{M}^{2-} < \text{F}^{2-}$ 、2対1の $[\text{MgMe}_2]^{2-}$ 型錯体でも $\text{M}^{2-} < \text{F}^{2-}$ となる。 A^- を含めて同列で比較するのは問題があるが、あくまでもひとつの推定の根拠として示せば、六配位八面体構造の2価陰イオン型錯体で、 $\text{M}^{2-} < \text{F}^{2-} < \text{A}^-$ となる。 Mg^{2+} 錯体の安定性が M^{2-} , F^{2-} , A^- の順に弱くなるとの結論を出すには、さらに精度の高い基底関数系や計算方法を使ったエネルギーの計算と、相互作用エネルギーの算出方法の改善が必要である。また、今回の計算では、イオンの置かれている環境は真空であることが前提となっているが、生体では当然、水の存在を何らかの形で計算に含めなければならない。非経験的方法とともに半経験的方法や分子動力学法を使った計算を併用して総合的に判断すべきであろう。

4. 要 約

酢酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオンとマグネシウムイオンとの間で形成される可能性のある安定な錯体を、STO-3G基底関数系を用いた非経験的分子軌道法による計算から求めた。選んだ構造と用いた計算方法の精度の範囲内で、錯体形成の相互作用エネルギーは酢酸イオン、フマル酸イオン、マレイン酸イオンの順に低くなった。

文 献

- 1) J. R. Marier : 最新医学 38, 646(1984)
- 2) J. R. Marier : Magnesium 5, 1(1986)

- 3) A. Malovikova, R. Kohn : Collection Czechoslov. Chem. Commun. **44**, 2915 (1979)
- 4) U. Schlemmer : Food Chemistry **32**, 223 (1989)
- 5) E. R. Morris, D. A. Powell, M. J. Gidley, D. A. Rees : J. Mol. Biol. **155**, 507 (1982)
- 6) D. A. Rees : Carbohydrate Polymers **2**, 254 (1982)
- 7) P. George, C. W. Bock, M. Trachtmann : J. Phys. Chem. **87**, 1839 (1983)
- 8) F. Vanhouteghem, A. T. H. Lenstra : Acta Cryst. **B43**, 523 (1987)
- 9) K. E. Gottschalk, R. G. Hiskey, L. G. Pedersen, K. A. Koehler : J. Mol. Structure **85**, 337 (1981)
- 10) G. A. Long, R. G. Hiskey, L. G. Pedersen : J. Mol. Structure **108**, 173 (1984)
- 11) "GAUSSIAN 86", M. J. Frisch et al., Carnegie-Mellon University, Pittsburgh PA 15213
- 12) "IMS Version of GAUSSIAN 86", N. Koga et al., Institute for Molecular Science, Myodaiji, Okazaki 441
- 13) "GAUSSIAN 88", M. J. Frisch et al., Gaussian Inc., Pittsburgh PA 15213
- 14) "HyperChem Release 3", Autodesk Inc., Sausalito, CA 94965