

プテリジンの水和反応に関する理論的考察

NAKATA, Kazuhide / 中田, 和秀

(出版者 / Publisher)

法政大学教養部

(雑誌名 / Journal or Publication Title)

法政大学教養部紀要. 自然科学編

(巻 / Volume)

125

(開始ページ / Start Page)

71

(終了ページ / End Page)

83

(発行年 / Year)

2003-02

(URL)

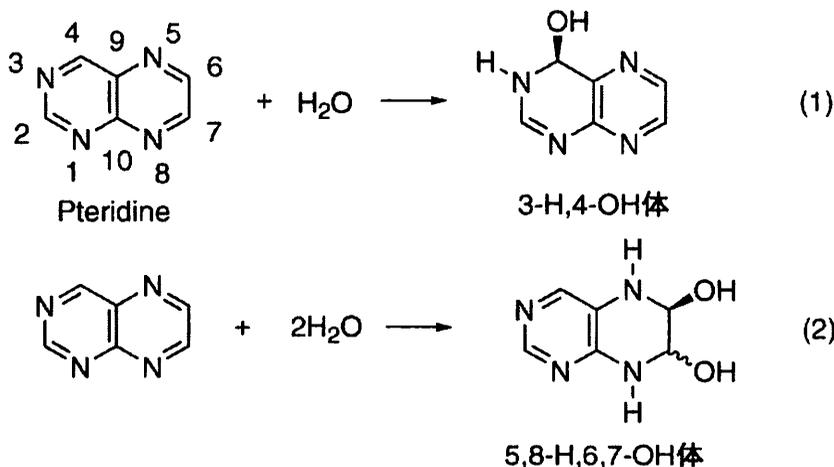
<https://doi.org/10.15002/00005485>

プテリジンの水和反応に関する理論的考察

中 田 和 秀

緒 言

含窒素複素環化合物であるプテリジンには、水和反応において水分子が付加することができるC-N二重結合は複数ある。中性条件下では N_3-C_4 に水分子が付加した1:1付加体(以下3-H, 4-OH体)が生成し、非付加体と平衡混合物を与える。酸性条件下では1:1付加体(3-H, 4-OH体)がまず生成した後、 N_5-C_6 および N_8-C_7 に水分子が付加した1:2付加体(以下5, 8-H, 6, 7-OH体)が徐々に増加し主生成物となる(図1)⁽¹⁾。



(図1. プテリジンの水和反応)

速度論的研究から本反応は酸、塩基、および水触媒による競争反応であり、広いpH領域において3-H, 4-OH体が速度論支配の生成物であり、5, 8-H, 6, 7-OH体が熱力学支配の生成物であることが知られている⁽²⁾。これらの反応性を理解するためには、まず、論理的に可能な全水和反応における反応物および生成

物の熱力学的安定性を知ることが必要不可欠である。同時に各素反応の活性化エネルギーを明らかにすることも必要である。実験では測定困難なこれらの物理量を明らかにするために非経験的分子軌道計算を行い、本反応について理論的な説明を試みた。

方 法

プテリジンの水和反応性を反応物および生成物の熱力学的安定性を用いて説明することを目的として、プテリジン 1 水和物の論理的に可能な全ての付加体についてエネルギーを計算し互いに比較した。プテリジン 2 水和物については、1 水和物の中で最も安定な 3-H, 4-OH 体から生成可能な全ての 2 水和物および実際に観測されている 5, 8-H, 6, 7-OH 体についてエネルギーを計算した。熱力学的安定性の計算では、全化学種の構造を RHF/3-21G および RHF/6-31G* レベルで最適化しエネルギーを得た。さらに RHF/6-31G* レベルでの最適化構造を用いて MP2/6-31G* レベル⁽⁴⁾ で一点計算を行い電子相関を考慮したエネルギー値を得た。また、RHF/3-21G および RHF/6-31G* レベルで振動計算を行って零点エネルギーを補正した。

5, 8-H, 6, 7-OH 体の生成過程は多段階反応であり、その反応機構の理解は反応制御に重要である。反応速度は活性化エネルギーによって直接的に決定し、反応物、生成物、および中間体の安定性に必ずしも依存しない。この観点から水和過程を決定するため、種々の水和反応について気相中の素反応過程を非経験的分子軌道法によって計算した。遷移状態構造は Schlegel らの STQN 法⁽⁴⁾ によって RHF/3-21G レベルで最適化した。同レベルで振動計算を行って虚の振動の数から遷移状態であることを確認すると共に零点エネルギーを補正した。さらに IRC 計算の後、最適化を行い反応物および生成物の構造を求めた。零点エネルギーは振動計算を行って補正した。

本研究においてプテリジン 1 水和物の熱力学的安定性が反応機構の理解に重要であることがわかった。各 1 水和物の相対安定性の要因の解明に必要な種々の化学種についてもエネルギーを計算した。1 水和物については SCF の解もしくは最適化構造が近傍にもう一つ無いこと確認するため、先の熱力学的安定性の決定で用いた計算レベルに加えて B3LYP/6-31G* レベル⁽⁵⁾ で計算し、零点エネルギーを同じレベルで補正した。他の全ての化学種も同じレベルで計算

した。

全ての非経験的分子軌道計算はGaussian98プログラム⁽⁶⁾を用いてDECAlpha互換機上で行った。

結果および考察

(1) プテリジンの水和反応における反応物および生成物の熱力学的安定性

プテリジン 1 水和物の論理的に可能な全ての付加体についてのエネルギー計算の結果を表 1 にまとめた。プテリジン 2 水和物については、1 水和物の中で

表1. プテリジン 1 水和物の相対安定性

1 水和物	相対安定性 ^a		
	RHF/3-21G +ZPE ^b	RHF/6-31G ^c +ZPE ^b	MP2/6-31G ^c / RHF/6-31G ^c +ZPE ^b
3-H,4-OH	3.7	3.7	0.0
1-H,4-OH	2.4	4.0	0.02
8-H,7-OH	0.0	0.0	1.5
1-H,2-OH	2.8	4.7	2.0
5-H,6-OH	10.7	11.5	8.0
1-H,7-OH	15.8	13.8	15.7
8-H,4-OH	21.6	21.6	19.9
1-H,10-OH	29.0	28.1	22.4
3-H,7-OH	23.5	21.0	22.5
8-H,2-OH	22.1	23.7	22.8
3-H,2-OH	25.3	25.6	23.1
3-H,10-OH	32.4	31.1	25.7
8-H,10-OH	31.4	32.2	26.3
5-H,4-OH	41.5	40.0	28.4
1-H,6-OH	46.9	45.0	29.2
8-H,6-OH	47.4	47.2	30.7
1-H,9-OH	59.6	60.1	31.7
5-H,9-OH	39.8	39.2	35.5
3-H,6-OH	52.6	49.4	35.5
5-H,10-OH	62.1	60.9	36.2
3-H,9-OH	66.6	66.8	37.6
5-H,7-OH	48.1	44.1	37.7
5-H,2-OH	55.2	54.7	39.0
8-H,9-OH	58.3	55.4	39.2

a) 最安定 1 水和物に対する相対安定性を kcal/mol 単位で表したものを。

b, c) 零点エネルギーはb)の場合経験的な因子0.9409で、c)の場合0.8929でそれぞれスケールした。

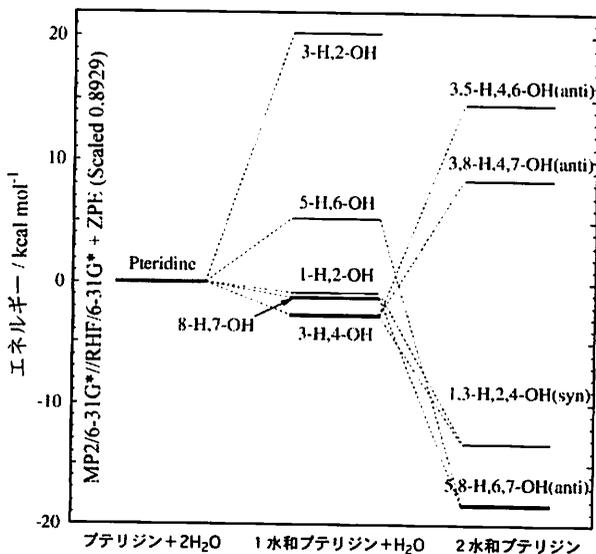
最も安定な3-H, 4-OH体から生成可能な全ての2水和物および実際に観測されている5, 8-H, 6, 7-OH体についてエネルギーを計算し, 結果を表2にまとめた。

表2. プテリジン 2水和物の相対安定性

2水和物	相対安定性 -		
	RHF/3-21G +ZPE ^a	RHF/6-31G* +ZPE ^b	MP2/6-31G**// RHF/6-31G*+ZPE ^c
5,8-H,6,7-OH (anti)	0.0	0.0	0.0
5,8-H,6,7-OH (syn)	0.2	0.1	1.2
1,3-H,2,4-OH (anti)	3.2	5.7	5.1
1,3-H,2,4-OH (syn)	8.2	6.4	7.1
3,8-H,4,7-OH (anti)	26.1	24.0	26.7
3,8-H,4,7-OH (syn)	26.2	24.0	26.8
3,5-H,4,6-OH (anti)	34.6	32.5	32.9
3,5-H,4,6-OH (syn)	35.2	32.4	33.1

a) 最安定2水和物に対する相対安定性を kcal/mol 単位で表したもの。 b, c) 零点エネルギーは b)の場合経験的な因子 0.9409 で、c)の場合 0.8929 でそれぞれスケールした。

図2では無水和物, 1水和物, および2水和物のエネルギーを直接比較した。

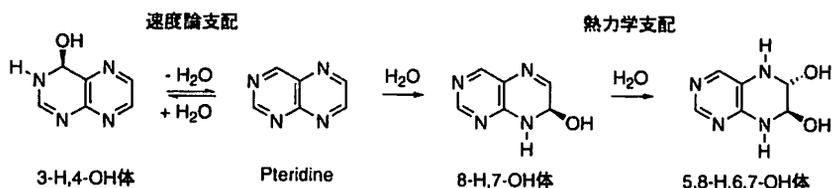


(図2. プテリジンおよび水和プテリジンの相対安定性)

RHF/3-21G+ZPEおよびRHF/6-31G*+ZPEレベルの計算結果では全1水和物の安定性が65kcal/molにわたって得られた。この結果は定量的には信頼性に乏しいけれども、単純な理論および基底関数を使用しているために安定性に寄与する要因を知るうえで重要である。最安定種に対して40kcal/mol以上の不安定性を示す5-H, 4-OH体以下の1水和物については、5-H, 9-OH体を除いて古典的な構造式を描くことが出来ない。この事実は1水和物の安定性に共鳴の寄与が重要であることを示す。また、橋頭位(9および10位)にヒドロキシル基を導入した1水和物は30kcal/mol以上の不安定性を示す。橋頭位のsp³炭素が正四面体型構造をとるため、この原子に接続する複数のπ電子系が平面をとりにくくなり共鳴安定化の度合いが減少したと考えられる。電子相関を考慮したより精度の高いMP2/6-31**//RHF/6-31G*+ZPEレベルでは、安定性の広がり40kcal/molに減少したが、順序などの傾向は同等であり、共鳴安定化の重要性を支持する。MP2/6-31G**//RHF/6-31G*+ZPEレベルでは、3-H, 4-OH体が最も安定であり無置換プテリジンに対して2.8kcal/mol安定である。次に安定な化合物は、8-H, 7-OH体および1-H, 2-OH体であるが、3-H, 4-OH体に対してそれぞれ1.5 および2.0kcal/mol不安定である。この事実は、生成物の安定性によって活性化エネルギーが支配され、速度論的生成物が3-H, 4-OH体となることを示唆する。

2水和物については、5, 8-H, 6, 7-OH体 (anti体) が最も安定である (表2)。これに対して1, 3-H, 2, 4-OH体 (syn体) は5.1kcal/mol、3, 8-H, 4, 7-OH体 (anti体) は26.7kcal/mol、3, 5-H, 4, 6-OH体 (anti体) は32.9kcal/mol不安定であるという結果を得た。3, 8-H, 4, 7-OH体および3, 5-H, 6-OH体は非環状共役系で芳香族性を持たないので大きく不安定化したと考えられる。5, 8-H, 6, 7-OH体および1, 3-H, 2, 4-OH体の環状共役系だけを取り出したピリミジンおよびピラジンのエネルギー差は3.7kcal/molであり、5, 8-H, 6, 7-OH体と1, 3-H, 2, 4-OH体のエネルギー差に一致した。また、両化合物のヒドロキシル基を水素に置き換えた化合物同士のエネルギー比較も同様の結果(10kcal/mol)を与えた。これらの結果から、両化合物の安定性の差がピリミジン環とピラジン環の芳香族安定性の差に由来することが示された。2水和物のなかで最も安定な5, 8-H, 6, 7-OH体は、3-H, 4-OH体に対して15.6kcal/mol安定である (図2)。これは熱力学的生成物が2水和物であること支持する。3-H, 4-OH体にさらに水1分子が付加した化学種の中で最も安定なのは1, 3-H, 2, 4-OH体であるが、5, 8-H, 6, 7-OH

体に対して5.1kcal/mol不安定である。生成した8-H, 7-OH体に水分子が速く付加し、最終的に5, 8-H, 6, 7-OH体が主生成物となると考えられる。



(図3. 生成物の安定性から決定された反応機構)

速度論支配の生成物および熱力学支配の生成物がそれぞれ3-H, 4-OH体および5, 8-H, 6, 7-OH体であることが、1水和物および2水和物のエンタルピー比較によって説明できた。

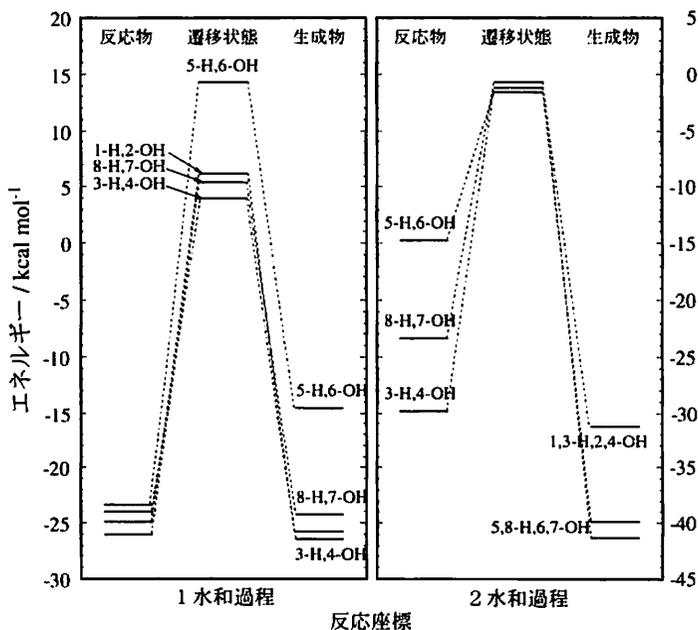
(2) プテリジンの水和反応計算

速度論支配の生成物が3-H, 4-OH体であるのは3-H, 4-OH体生成反応の活性化エネルギーが他の1水和物生成反応のそれよりも小さいからである。(1)において、1水和物生成反応の活性化エネルギーが生成物の熱力学的安定性に支配されることが明らかになった。また、8-H, 7-OH体が5-H, 6-OH体に対して6.5kcal/mol安定であることから、8-H, 7-OH体がまず生成し熱力学支配の生成物(5, 8-H, 6, 7-OH体)を与えることが示唆される。このような多段階反応を理解するためには、反応計算を行ない各素反応過程の活性化エネルギーを決定することが直接的である。この観点から重要な素反応過程をRHF/3-21Gレベルで最適化した。

図4左に1水和物生成反応の水触媒過程のエネルギープロフィールを示す。本反応は水2分子が付加するC-N二重結合と六員環状の遷移状態をとる。縦軸はプテリジンと水2分子のエネルギーの和を基準とし、kcal/mol単位で値を示した。反応物は全ての系で3kcal/mol以内に収まっており溶媒和の仕方によって安定性に大きな変化は見られない。水1分子あたり12-13kcal/molの水和エネルギーを持つ。遷移状態では3-H, 4-OH体が最も安定であり活性化エネルギーは28.0kcal/molである。この結果は速度論的生成物が3-H, 4-OH体となる事実を直接支持している。次に安定な化合物は、1-H, 2-OH体および8-H, 7-OH体であるが、3-H, 4-OH体に対してそれぞれ1.4 および2.2kcal/mol不安定である。5-

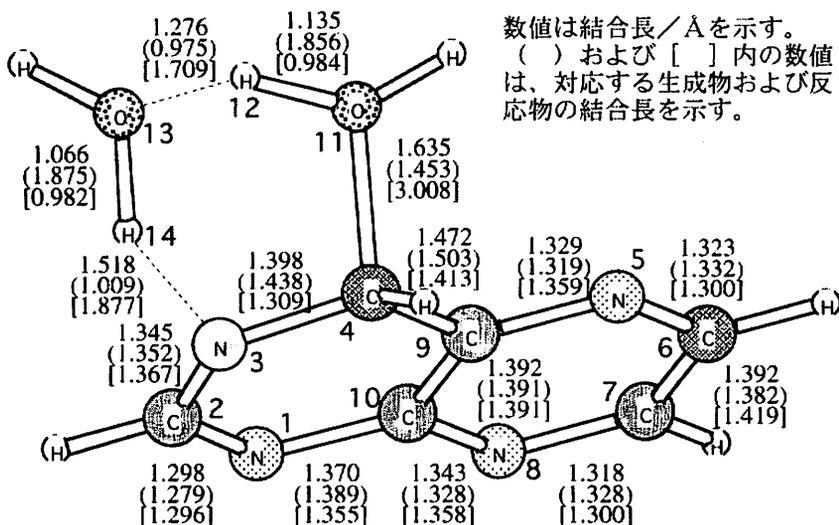
H, 6-OH体は3-H, 4-OH体に対して10.3kcal/mol不安定である。生成物については各付加体間のエネルギー差は遷移状態のそれと同等であった。生成物の安定性によって活性化エネルギーが支配され、速度論的生成物が3-H, 4-OH体となることを示す。遷移状態および生成物共に8-H, 7-OH体が5-H, 6-OH体よりも安定であり、生成した8-H, 7-OH体に水分子が速く付加し最終的に5, 8-H, 6, 7-OH体が主生成物となる機構を支持する。

図4右に2水和物生成反応の水触媒過程のエネルギープロファイルを示す。縦軸はプテリジンと水4分子のエネルギーの和を基準としている。5-H, 6-OH体および8-H, 7-OH体に水が付加する反応では遷移状態の安定性が互いに同等であるという結果を得た。2水和物生成反応においても遷移状態の安定性が生成物の安定性に支配されている。5, 8-H, 6, 7-OH体が生成する全素反応過程の中で、5-H, 6-OH体生成反応の活性化エネルギーが最も大きい(37.6kcal/mol)。この結果から8-H, 7-OH体を経て熱力学支配の生成物を与えると結論することが出来る。



(図4. プテリジンの水和の反応座標)

全水和過程の計算によって得られた重要な結果は、遷移状態の安定性が常に生成物の安定性に支配されているということである。このことは遷移状態構造が生成物の構造に近い (late) ことを示唆する。そこで3-H, 4-OH体が生成するときの遷移状態構造を図5に示した。数値は各結合長をÅ単位で表したものである。また、() 内および [] 内の数値は対応する生成物および反応物の結合長を示す。N5-C10のピラジン環の構造は反応をとおしてほとんど変化が見られないのに対して、水分子が付加しつつあるピリミジン環の構造は大きく変化している。特にN3-C4 およびC4-C9 結合は、原系でそれぞれ1.309Åおよび1.413Åであるのに対して、生成物はそれぞれ1.438Åおよび1.503Åと変化した。これらの長さは典型的なN-C およびC-C 単結合の長さに等しい。反応後にピリミジン環側の芳香族性が消失することを示している。結合長が大きく変化するこれらの結合およびC4-O11において遷移状態の結合長は生成物のそれに近い値を示す。一方でN3-H14の結合長は原系に近い値を示しているが、この変化は共鳴構造の変化に寄与しない。このことは遷移状態および生成物の安定性が二重結合の消失に伴って変化する共鳴安定化によって支配されていることを示している。



(図5. 3-H, 4-OH体生成時の遷移状態構造)

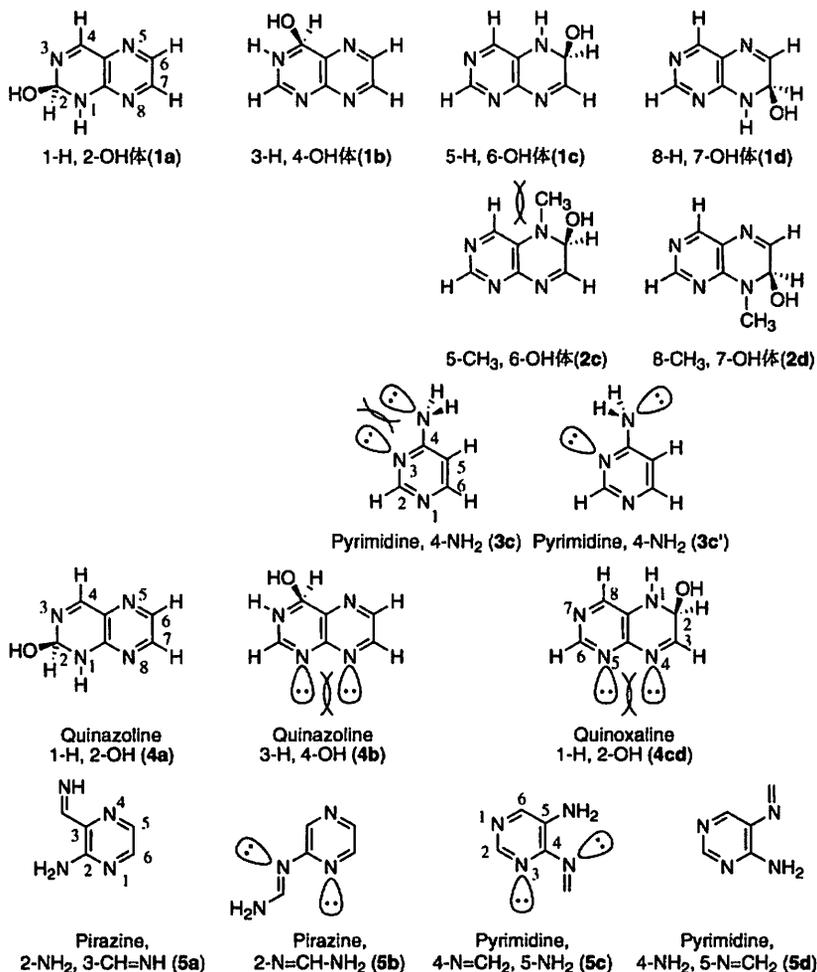
(3) 生成物の熱力学的安定性の検討

(1) において各プテリジン 1 水和物の熱力学的安定性の比較から興味ある結果が得られた。3-H, 4-OH体を基準にすると、8-H, 7-OH体および1-H, 2-OH体はほぼ同程度の熱力学的安定性（3-H, 4-OH体に対してそれぞれ1.5 および2.0kcal/mol不安定。）を示す。それに対して5-H, 6-OH体は3-H, 4-OH体に対して8.0kcal/mol不安定であった。気相中の反応計算においても同様の結果が得られた。水触媒によるプテリジンの水和反応計算をRHF/3-21G +ZPE レベルで行ったところ、遷移状態および生成物共に8-H, 7-OH体および1-H, 2-OH体は3-H, 4-OH体とほぼ同程度の熱力学的安定性を示す一方で、5-H, 6-OH体は3-H, 4-OH体に対して約10kcal/mol不安定であった。このエネルギーは水素結合1つ分に相当するほど大きい。この事実は、全ての遷移状態の安定性が生成物の安定性によって決定されるとすれば、2 水和物の生成経路が5-H, 6-OH体が生成した後、5, 8-H, 6, 7-OH体が生成するのではなく、8-H, 7-OH体が生成した後、5, 8-H, 6, 7-OH体が生成するという重要な結論を導く。したがって5-H, 6-OH体と8-H, 7-OH体の安定性の差の原因を解明することは本反応機構を理解するうえで重要である。この観点から、図6に示した各1 水和物の相対安定性の要因の解明に必要な種々の化学種についてもエネルギーを計算した。

まずプテリジン 1 水和物 (1a-1d) について、SCF の解もしくは最適化構造が近傍にもう一つ無いことを確認するため、(1) で用いた計算レベルに加えてB3LYP/6-31G**//RHF/6-31G*+ZPE およびB3LYP/6-31G*+ZPE レベルで計算した。これらのレベルでも5-H,6-OH体は8-H,7-OH体に対して約10kcal/mol不安定であった。8-H, 7-OH体、3-H, 4-OH体、および1-H, 2-OH体はほぼ同程度の安定性を示した。この結果は他の計算レベルの結果と一致する。このように理論、基底関数を変更しても1 水和物の安定性について同様の結果が得られた。この事実は5-H, 6-OH体の不安定性が基底関数や最適化など計算上の問題に起因するものではないということを示している。

つぎに5-H, 6-OH体のC4とN5上の水素原子同士の反発の大きさを見積もるため、プテリジンに水分子ではなく、メタノールが付加した2cおよび2dについて各種計算レベルで構造を最適化した。2cおよび2dは、5-H, 6-OH体 (1c) のN5上の水素原子および8-H, 7-OH体 (1d) のN8上の水素原子が、それぞれ嵩高いメチル基に置き換えられたものに対応している。B3LYP/6-31G*+ZPEレベ

ルで2cは2dに対して8.9kca/mol不安定であった。これは1cと1dのエネルギー差 (8.3kcal/mol) に等しい。他の計算レベルでも同様の結果を与えた。水付加体とメタノール付加体で安定性の差にほとんど変化がないので、5-H、6-OH体 (1c) においてC4とN5上の水素原子同士の反発は大きくなく、これが1cの不安定性の原因ではないことを示している。



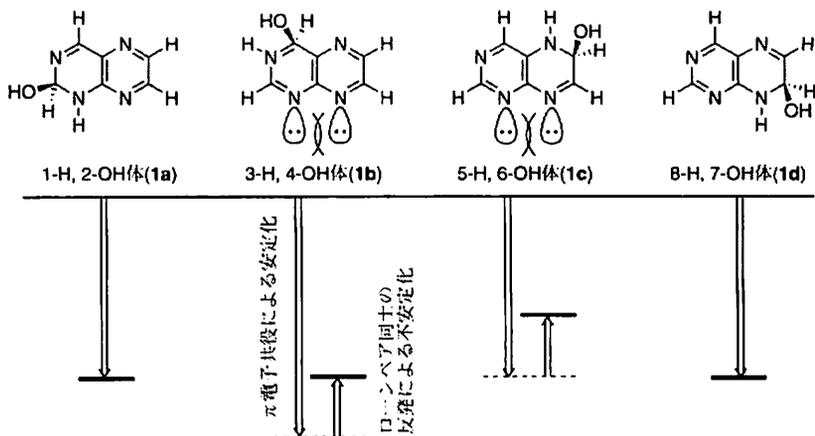
(図6. 計算されたヘテロ環化合物)

5-H, 6-OH体 (1c) の不安定性がN1とN8のローンペア同士の反発に由来すると仮定し、その大きさを見積もるために4-アミノピリミジン (3cおよび3c') の構造を計算しエネルギーを比較した。3c' はアミノ基のローンペア (非共有電子対) をピリミジン環のN3上のローンペアの反対側に固定して最適化したものであり、3cは3c' のアミノ基を180度回転させてエネルギーの1点計算を行ったものである。全ての計算レベルでは3cは3c' に対して約5kcal/mol不安定であった。この値は1cと1dのエネルギー差にほぼ等しい。5-H, 6-OH体 (1c) と8-H, 7-OH対 (1d) のエネルギー差がN1とN8のローンペア同士の反発に起因することを示唆している。

一番安定な生成物である3-H, 4-OH体 (1b) にもローンペア同士の反発が存在する。3-H, 4-OH体 (1b) が8-H, 7-OH体 (1d) と同程度の安定性を有する事実を説明するため4a-4cdにの各基質について計算を行った。ローンペア同士の反発のないモデル系として、水が付加していないほうの環のN原子をC原子に置き換えた、4a, 4b, および4cdの構造を各種計算レベルで最適化した。それぞれ、1-H, 2-OH体 (1a), 3-H, 4-OH体 (1b), および5-H, 6-OH体 (1c) と8-H, 7-OH体 (1d) に対応している。全ての計算レベルで4aと4cdの安定性に顕著な差は認められない (エネルギー差はB3LYP/6-31G* + ZPEレベルで3.5kcal/mol)。3-H, 4-OH体 (1b) のモデル系である4bは、4aおよび4cdに比べて安定であり、4bは4cdに対して8.4kcal/mol (B3LYP/6-31G* + ZPEレベル) 安定であった。この結果から、3-H, 4-OH体 (1b) には何らかの安定化要因が作用していると考えられる。そこでさらにつぎのような考察を行った。

安定化要因が π 電子共役による安定化にあると仮定し、図6に示した5a-5dを各種計算レベルで最適化した。これらはプテリジン1水和物 (1a-1d) の π 電子系を抜き出し、かつローンペア同士の反発がないようなコンホメーションをとらせたものに相当する。5aと5cは互いに同程度の安定性を示した (エネルギー差は1.0kcal/mol)。5dは5aおよび5cと比較してわずかに安定であるが、エネルギー差は5cに比べて3.6kcal/molにすぎない。1-H, 2-OH体 (1a), 5-H, 6-OH体 (1c), および8-H, 7-OH体 (1d) は互いに同程度の π 電子共役による安定化を持つと考えられる。3-H, 4-OH体 (1b) の π 電子モデル系である5bは最も安定で、5cに対して7.5kcal/mol安定であった。この結果から、図7に示すように3-H, 4-OH体 (1b) には他の系 (1a, 1c, および1d) と比較して大きな π 電子共役による安定化が存在すると考えられる。この効果が同程度のローン

ペア同士の反発によって相殺され、1-H, 2-OH体 (1a) や8-H, 7-OH体 (1d) と同程度の安定性を示している。5-H, 6-OH体 (1c) には1aや1dと同程度の π 電子共役による安定化が存在するが、N1とN8原子上のローンペア同士の反発によって不安定化している。



(図7. プテリジン1水和物の安定化要因)

結 言

プテリジンの水和反応性を理解するために、論理的な可能な全ての水和過程の反応物および生成物の熱力学的安定性を非経験的分子軌道計算によって決定した。また、反応性は活性化エネルギーによって直接決定するため、種々の水和反応について気相中の素反応過程を非経験的分子軌道法によって計算した。1水和過程においては、生成物および遷移状態ともに3-H, 4-OH体が最も安定であった。この結果は速度論支配の生成物が3-H, 4-OH体となること支持する。8-H, 7-OH体の生成過程において生成物と遷移状態の安定性は、3-H, 4-OH体と同等であり、5-H, 6-OH体に対して約10kcal/mol安定であった。8-H, 7-OH体および5-H, 6-OH体から5, 8-H, 6, 7-OH体が生成する反応の遷移状態の安定性は等しい値を示した。これらの多段階反応において5-H, 6-OH体が生成するときの活性化エネルギーが最も大きいことから、生成した8-H, 7-OH体に2分子目の

水付加が起こり熱力学支配の生成物 (5, 8-H, 6, 7-OH体) を与えると結論できた。また、計算した全ての水和過程において遷移状態の安定性が生成物の安定性に支配されていることが明らかになった。このように水和物の熱力学的安定性が反応機構の理解に重要であるという結果から、水和物の相対安定性の要因の解明に必要な種々の化学種についてもエネルギーを計算した。その結果、水和物の安定性は共鳴安定化と非共有電子対同士の反発による不安定化要因とから成立していることが明らかになった。酸、塩基両触媒過程ではそれぞれヒドロニウムイオン、水酸化物イオンのプテリジンに対する安定化の寄与が各反応過程で異なるので実験値を再現しない。これらについては溶媒和を考慮した計算が必要である。今後は、溶媒効果を考慮した全素反応過程に対して計算を行い、本反応性を理論的に検討する予定である。

参考文献

- (1) A. Albert, T. J. Batterham, and J. J. McCormack, *J. Chem. Soc. (B)*, 1966, 1105.
- (2) Y. Pocker, D/. Bjorkquist, W. Schaffer, and C. Henderson, *J. Am. Chem. Soc.*, 5540-5546, 96(1974).
- (3) C. Moller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 46, 618(1934).
- (4) C. Peng and H. B. Schlegel, *Israel J. Chem.*, 33, 449(1993).
- (5) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 98, 5648(1993).
- (6) Gaussian 98, Revision A. 5, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr. R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

(物理有機化学・第一教養部助教授)