

## 3E12

トンネル効果と反応物錯体形成が引き起こす抗酸化反応の活性化：

### ユビキノール-ビタミン E 間の水素移動反応

(京大院・理) ○稲垣 泰一、山本 武志

**Tunneling and donor-acceptor binding accelerate antioxidant reaction:**

### **hydrogen transfer reaction of ubiquinol and vitamin E.**

(Kyoto University) ○Taichi Inagaki and Takeshi Yamamoto

【序論】 ビタミン E による生体膜中の抗酸化反応は単純な水素移動反応である。その反応によって生体は過酸化ラジカルから保護されている。水素移動によって抗酸化作用を失ったビタミン E ラジカルは他から水素を受け取ることでビタミン E に再生される。水素ドナー分子の一つとしてユビキノールが挙げられるが、この水素ドナー分子によるビタミン E 再生反応は速やかに行われなければならない。なぜなら、ビタミン E ラジカルを放置すればいずれ抗酸化反応の逆反応が起こり、再び過酸化ラジカルが生成されてしまうためである。従って、ビタミン E 再生反応の反応速度は非常に重要な物理量である。

ユビキノールによるビタミン E 再生反応の反応速度は長岡らによって実験的に調べられた。彼らはユビキノール-10 (UQH<sub>2</sub>) とビタミン E 誘導体 (5,7-diisopropyl tocopheroxyl radical; Toc) (図 1) をそれぞれのモデルとして用いて溶液内実験を行った<sup>1</sup>。その結果、非常に大きな速度論的同位体効果が得られたため、彼らは水素のトンネリングによって反応速度の加速がなされていると主張した。

本研究は長岡らの実験に理論的考察を加えるとともに、ビタミン E 再生反応の加速に重要な因子を明らかにすることを目的とする。長岡らの実験に則してエタノール中 UQH<sub>2</sub>-Toc 水素移動反応を対象とし、反応メカニズム、トンネリング、反応速度を理論的に調べる。

【計算方法】 電子状態計算 (DFT 法) と溶媒記述のための 3D-RISM 理論を組み合わせた 3D-RISM-SCF 法によって反応の自由エネルギー面を作成した。そして、その自由エネルギー面の情報をインプットとし、variational transition state theory with multi-dimensional tunneling (VTST/MT) 法を用いて反応速度を計算した。ここでは、平衡溶媒和と断熱的電子移動反応を仮定している。得られる速度定数は  $k = \kappa k_{VTST}$  の形で表現され、トンネリングは透過係数  $\kappa$  の形で速度定数に寄与する。

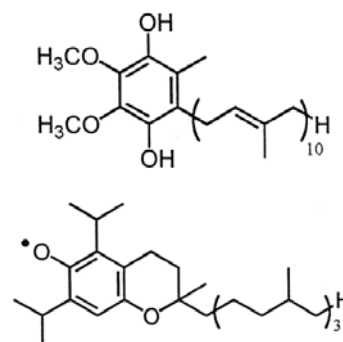


図 1. UQH<sub>2</sub> (上)、Toc (下)

【結果・考察】自由エネルギー面作成のため、まず溶質構造の主な停留点を決定した。その結果、反応中心近くに大きな置換基があるにもかかわらず、遷移状態 (TS) は非常に短いドナー酸素-アクセプター酸素間距離 ( $R(O_a-O_a) = 2.34 \text{ \AA}$ ) を持つことがわかった。これらの構造をもとに得られた透過係数  $\kappa$  の大きさは  $4.1 \times 10^3$  となった。これはかなり大きな値であり、トンネリングによってこのモデル抗酸化反応は 4000 倍以上も加速されるということを示している。この大きなトンネリングの原因は、非常に短い  $R(O_a-O_a)$  の構造を TS 付近で取り得ること、そしてそれが反応障壁の薄さ、トンネリング経路の短縮につながるためと考えられる。反応速度の評価の際には、様々な DFT 汎関数や波動関数理論を用いて反応に伴うエネルギー変化を検証した。そこでは反応物錯体が安定化されることで直接的に反応障壁が下がることが確認された。そして、得られた速度定数  $k$  は  $3.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  となり実験値 ( $4.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) と良く一致した。以上の結果から、トンネリングと反応物錯体の安定化という 2 つの効果は、モデル抗酸化反応はもとより、生体膜中の抗酸化反応でも反応速度上昇に大きく寄与し、重要な要素となっていることが示唆された。実験結果とその他の比較としては活性化エネルギーの評価を行った。本研究では VTST/MT 法による速度定数の表式に従って解析的に活性化エネルギーを求めた。得られた活性化エネルギーは  $1.0 \text{ kcal/mol}$  以下となり、実験値と定性的に良く合う結果となった。この値は非常に小さく、トンネリングと反応物錯体の安定化によってもたらされる。また、活性化エネルギーは平均トンネリングエネルギーとほぼ一致することも示された。

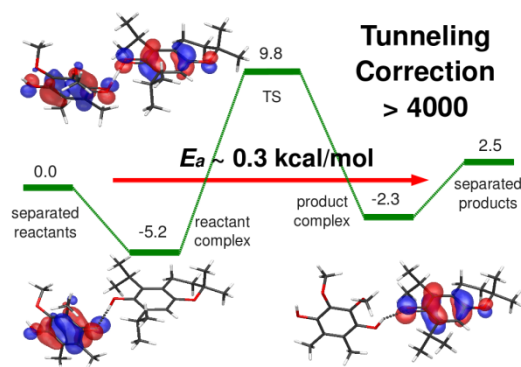


図 2. 反応プロファイルと活性化エネルギー。MO は各構造の HOMO を表す。

また、本研究では反応の電子状態と絡めた反応メカニズムの解析も行った。水素移動反応はしばしば、水素原子移動 (HAT) 反応とプロトン共役電子移動 (PCET) 反応に分けられるが、フェノール-フェノキシラジカル系の水素移動反応はそのメカニズム分類で多くの注目を集めている<sup>2</sup>。今回の解析では高精度波動関数理論を用いて基底状態、励起状態の計算を行っている。その結果、 $UQH_2\text{-Toc}$  の系では、それらが混合した反応メカニズムを持つことがわかった。HAT 反応よりも電子的非断熱性の強い PCET 反応が多く混合されることでトンネリングの増大につながる可能性があることが示唆される。

[1] S. Nagaoka, et al., *Chem. Phys. Lett.* **287**, 70-74 (1998), S. Nagaoka, et al., *J. Phys. Chem. B* **104**, 856-862 (2000), A. Ouchi, et al., *J. Phys. Chem. B* **114**, 6601-6607 (2010).

[2] J. M. Mayer, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 11142-11147 (2002), J. H. Skone, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 16655-16663 (2006), A. Cembran, et al., *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 4347-4358 (2012).

[3] T. Inagaki and T. Yamamoto (submitted).