

pKa における同位体効果の理論研究

(筑波大院・数理物質¹, 筑波大・計算セ²)○喜屋武茜¹, 庄司光男^{1,2}, 重田育照^{1,2}

Theoretical Studies of Isotope Effect on pKa

(Grad. Sch. of Pure & Appli. Sci., Univ. of Tsukuba¹, Center for Computational Sciences, Univ. of Tsukuba²)○Akane Kyan¹, Mitsuo Shoji^{1,2}, Yasuteru Shigeta^{1,2}

【序】水素は安定同位体として軽水素(¹H)と重水素(²H=D)を持っている。重水素化合物は軽水素化合物とは異なった興味深い現象を引き起す。軽水素化合物と重水素化合物とでは電子状態はほぼ同じであり、化学的性質は非常に似ているが、水素原子に関連する振動が変化する事や、水素原子が関わる化学反応では大きく反応速度が変化するなど、重水素化により水素に対する有益な実験的証拠を与えてくれる。また、重水(D₂O)中では通常の水(軽水, H₂O)と異なる酸性度を持つため、これら全ての重水素置換による影響は極めて複雑である。本研究ではこれら重水素化の影響について正確に明らかにしていく事が重要であると考えた。

これまで我々は、pK_aを高精度に計算する手法を開発してきた¹。これまで、アミノ酸や核酸などの生体分子や、数多くの小分子に適応することで、本手法の有効性を示してきた。本研究では、水素イオン放出部位が重水に置換されている場合(一次同位体効果: primary isotope effect)、および、その他の官能基が重水に置換されている場合(二次同位体効果: secondary isotope effect)のpK_aに対する2つの異なる重水素置換効果(図1参照)について量子化学計算により理論的検討を行ったのでその結果を報告する。

【理論】化学平衡の概念より、pK_aと溶液中での酸解離自由エネルギー変化ΔG(solv)には以下の関係式が成立する。

$$pK_a = \frac{\Delta G(\text{solv})}{(\ln 10)RT} = \frac{(G(A^-) + G(H^+) - G(HA))}{(\ln 10)RT}$$

ここで、*R* は気体定数、*T* は温度(実際の計算では300K)、*G*(*X*)は分子 *X* の自由エネルギーを表す。本手法では、溶媒や分子の活量と前因子からの影響を考慮するため、スケーリングファクター"*s*"を右辺にかけ次のような形に置き換える

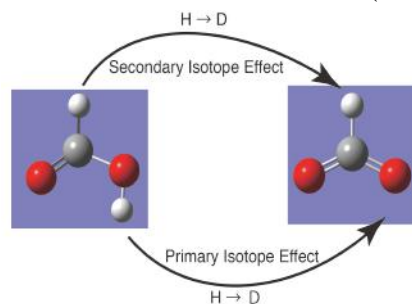


図1. 羧酸における重水置換効

$$pK_a = \frac{s\Delta G(\text{solv})}{(\ln 10)RT} = \frac{s(G(A^-) + G(H^+) - G(HA))}{(\ln 10)RT}$$

$$= k\{G(A^-) - G(HA)\} + C_0 = k\Delta G + C_0$$

ここで、 k と C_0 は実験値を有する参照分子の自由エネルギー計算によって得られるパラメータであり、計算手法や基底関数に依存する。今回、重水置換体についても近似的に同じパラメータを適用した。本研究では、図1に示すギ酸に対して Gaussian09 を用いて、真空中($\epsilon = 1$)、軽水中($\epsilon = 78.4$)、および重水中($\epsilon = 80.5$)について、HF, B3LYP, MP2を用いて自由エネルギー G を算出した。ここで、基底関数は6-311++G(d,p)を、溶媒効果に関しては分極連続体モデル(CPCM)法を用いた。得られた G から、それぞれ重水素の有無における pK_a を見積もり、溶媒効果および重水素置換効果を調べた。

【結果・考察】 本研究において得られた軽水中、重水中における pK_a の値を図2に示す。軽水に関してHFおよびB3LYPは実験値 $pK_a = 3.7$ に比べ、過大評価しており(5.95)、MP2は過小評価している(3.12)。B3LYPのみ実験値に近い値を示した(3.61)。それぞれを比較すると一次同位体効果により pK_a 値がそれぞれ0.64, 0.57, 0.58 pK_a 単位上昇したことが確認された。一方で二次同位体効果の影響は小さく、HF, B3LYP, MP2では、それぞれ0.06, 0.08, 0.04 pK_a 単位上昇することがわかった。

次に、一次同位体効果、二次同位体効果それぞれの自由エネルギー差 $\Delta\Delta G$ の結果を図3に示す。この結果から溶媒中の ΔG が真空中に比べ低くなることが分かった。このことから溶媒効果によって pK_a が低くなることが示唆された。本研究から様々な同位体効果について具体的に影響を見積もり、その特性を明らかにした。その他の計算例に関しては当日報告する。

【参考文献】

1. T. Matsui, T. Baba, K. Kamiya and Y. Shigeta., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14, 4181-4187.

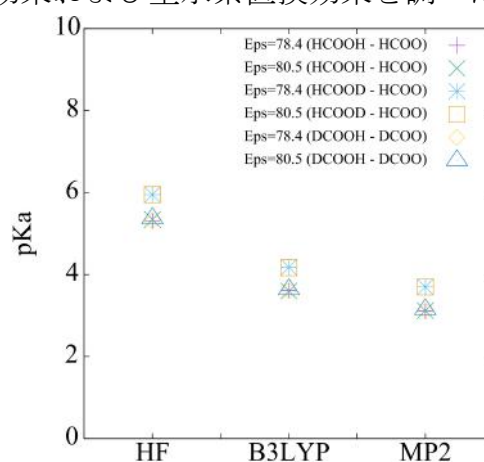


図2. pK_a の値の手法依存性

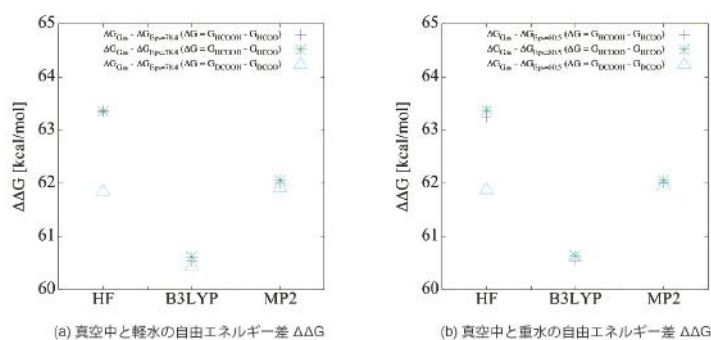


図3. 同位体効果の有無における $\Delta\Delta G$ の比較