

3P097 水素移動反応における速度論的同位体効果に関する理論的研究

(科技振・立教大理・横浜市大院総合理学・産総研)
石元孝佳・常盤広明・立川仁典・長嶋雲兵

【序論】

生体内で発生する活性酸素には免疫反応や物質の代謝などの働きがあるが、過剰な活性酸素が発生するとラジカル反応により DNA、タンパク質、および脂質を攻撃し、それらが本来持っている機能を失わせ、老化の促進や発ガンなどの原因になることが知られている。このような活性酸素に対して、生物は酵素や抗酸化物質による防御機構を備えている。特に細胞膜で脂質過酸化ラジカル(LOO \cdot)などの抗酸化を行っている物質が Vitamin E(Tocopherol: TocH)である。その抗酸化反応は TocH から脂質過酸化ラジカルへの次の水素移動反応(1)によって進められている。



このような水素(またはプロトン)移動は最も単純な化学反応の一つであり、多くの分野で重要な役割を担っている。その反応機構の詳細を知るために、水素(H)を重水素(D)に置換することで出現する速度論的同位体効果(Kinetic Isotope Effect: KIE)が研究されてきた。

長岡らが、Tocopherol類の水素移動反応(1)に伴う速度論的同位体比をストップフローと吸収スペクトルを用いて測定した結果、 $k_a^{\text{H}}/k_a^{\text{D}} = 22$ という同位体効果が観測された[1]。大きな KIE が現れる理由としてはプロトンのトンネル効果と解釈されているが、その反応機構は十分解明されているとは言い難い。このような水素移動反応に関する詳細な反応機構を明らかにすることは、生体内での抗酸化の仕組みを解明する上で非常に重要である。一方、HをDに置換することで、水素結合長や角度といった幾何学的なパラメータに変化が表れることが知られている。これは幾何学的同位体効果(Geometrical Isotope Effect: GIE)と呼ばれ、結晶の構造相転移温度を支配する重要な要因である。

通常、KIE は、Born-Oppenheimer(B.O.)近似に基づいて得られたポテンシャル面上での H と D の振る舞いの違いとして解釈される。しかしながら、H と D の量子性の違いが引き起こす GIE により、水素・重水素を含んだ化合物では、異なったポテンシャル面を有することが予想される。また、水素移動反応の場合、反応に直接関与する水素の量子性が、化学反応に鋭敏に反映するため、KIE に対して従来の B.O.近似に基づいた MO 計算を越えた新たなアプローチが必要である。

本研究では、KIE における核の量子効果の影響を直接評価するため、多成分分子軌道(MC_MO)法[2]を用いて、ラジカルへのH・D移動の反応機構を解析した。MC_MO法は、一粒子波動関数の概念を電子だけでなく、質量の軽いプロトンやデュートロンにも拡張したもので、プロトンの量子効果を直接評価することのできる手法である。これまでに、MC_MO法は、水素結合系に対するGIEの解析に成功を収めている。本研究では、MC_MO法を化学反応に適用し、KIEに対する核の量子効果をGIEとともに解析した。また、KIEに対する置換基の影響を明らかにするため、種々のモデル分子における反応の速度論的同位体比 $k_a^{\text{H}}/k_a^{\text{D}}$ について検討した。

【計算方法】

反応(1)に対するモデル反応として、OHラジカルがROH(R=H, CN, CH₃)からOH基の水素(重水素)を引き抜く反応を取り上げた。



計算にはUHFレベルのMC_MO法を用い、電子の基底関数は3-21G(p)を使用した。また、反応に直接関与するH⁺、D⁺の波動関数には1s型のGTFを設定し、軌道指数を最適化した。局所的な構造緩和を考慮するため構造パラメータすべてを最適化した。

【結果】

OH ラジカルと HOH との反応中間体とその遷移状態の構造を Fig. 1 に示した。今回の計算では、水分子の水素が OH ラジカルの酸素に水素結合した構造を中間体とした。中間体における H・D 化合物の水素結合長は、それぞれ 1.968、1.972Å と、D 化合物の方が長くなり、一般的に知られている GIE と同様な傾向を示した。中間体、遷移状態で見られる幾何学的な変化は、核の量子効果を直接考慮することで可能となった。また、H、D 化合物における活性化エネルギーはそれぞれ 29.61、30.49 kcal/mol となった(TABLE I)。ここから速度論的同位体効果比を算出すると、4.4 となり、実験結果(6.0 ± 2.0)[3]とよい一致を見出した。

次に、MC_MO 計算で決定したプロトン、デュートロンの軌道指数とKIEの相関について解析した。ここで、軌道指数とは、波動関数の空間的な広がりを表すパラメーターである。R=Hの場合、中間体でのデュートロンの軌道指数(34.55)は、プロトンよりも局在化している。遷移状態では、プロトン、デュートロンの軌道指数は共に中間体より小さくなっている。つまり、プロトン・デュートロンは遷移状態を超える際に波動関数が空間的に広がっていることを意味している。また、置換基効果により、核の波動関数の変化がGIEだけでなく、KIEを支配する重要な要因であることが明らかとなった。

核の量子性を考慮した今回のアプローチは、水素移動反応におけるKIEや反応機構、さらには、Vitamin Eの抗酸化反応に見られる大きなKIEに対する詳細な解析を可能とすることが期待される。

TABLE I. Activation energies (E_a^H and E_a^D) and the corresponding ratio (k_a^H/k_a^D) of each compound (R = H, CH₃, and CN) in kcal/mol. The α_{IS} and α_{TS} are indicate the exponent values for proton and deuteron in the intermediate state and the transition state, respectively. The values of α for D are shown in parentheses.

R	E_a^H	E_a^D	k_a^H/k_a^D	α_{IS}	α_{TS}
CH ₃	27.43	28.90	12.0	23.80 (34.66)	21.27 (30.93)
H	29.61	30.49	4.4	23.71 (34.55)	20.79 (30.20)
CN	39.54	40.11	2.6	21.93 (32.27)	19.78 (28.24)

【参考文献】

- [1] S. Nagaoka, M. Inoue, C. Nishioka, Y. Nishioku, S. Tsunoda, C. Ohguchi, K. Ohara, K. Mukai, and U. Nagashima, *J. Phys. Chem. B*, **104**, 856 (2000).
 [2] M. Tachikawa, K. Mori, H. Nakai, and K. Iguchi, *Chem. Phys. Lett.*, **290**, 437 (1998).
 [3] J. F. Comes, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **33**, 1816 (1994).

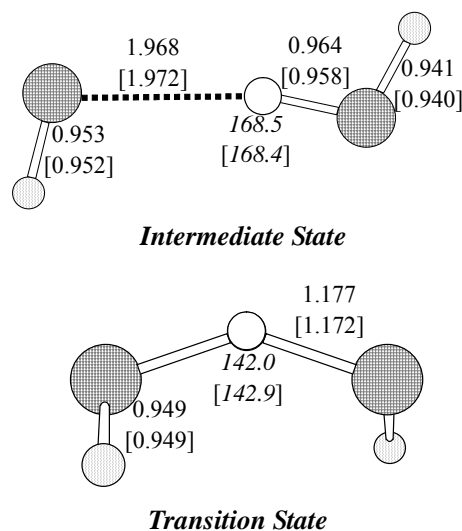


Fig. 1. Optimized structures of the intermediate and transition states of HO...H(D)OH complexes. The bond lengths and valence angles are shown in angstroms and degrees, respectively. The parameters for the D compound are given in parentheses.