

QM/MM-ER 法による水溶液中の

ラジカル消去剤の電子脱離に伴う自由エネルギー変化の計算

(阪大院基礎工) ○岩田祐一, 高橋英明, 田辺幸輔, 大野創, 古川信一, 中野雅由

【緒言】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン(MCI-186: Fig.1-1)は生体内の有害なラジカル種を還元し無害化するラジカル消去剤であり[1]、医薬品として実用化されている。MCI-186 のラジカル消去機構についてはプロトン脱離したアニオンが電子供与体となる機構が提案されている[2]。この機構によれば、MCI-186 のラジカル消去能はそのアニオン状態における電子供与性に起因すると考えられる。従って溶液中におけるアニオンの HOMO の準位を定量的に見積もることはラジカル消去能の起源を明らかにする上で重要である。アニオンの HOMO の準位の符号を反転したものはアニオンから電子が脱離しラジカルとなる反応(Fig.2)の自由エネルギー変化 ΔG と見なせる。

水溶液や生体内など凝縮系における化学反応では反応する物質の電子状態を第一原理的に取り扱う必要があり、同時に溶媒分子の空間的配置の揺らぎという統計的な効果を考慮する必要がある。本研究では、ハイブリッド型の第一原理分子動力学法(QM/MM 法)とエネルギー表示の理論(ER)を組み合わせた新しい手法(QM/MM-ER 法)[3]を用いることにより、電子脱離に伴う自由エネルギー変化を計算した。また、ラジカル消去剤であるアスコルビン酸(AsA)、および比較として水酸化物イオン(OH⁻)についても同様の計算を行い、ラジカル消去能の起源を研究した。

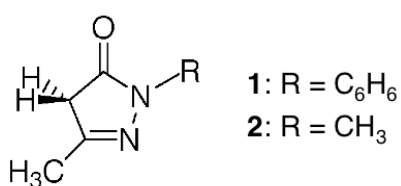


Fig.1 MCI-186 および DMP の構造

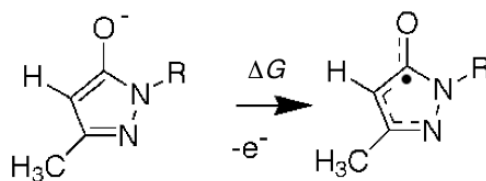


Fig.2 アニオンからラジカルへの一電子脱離反応

【理論】 エネルギー表示の理論では、溶質-溶媒間の二体間相互作用エネルギーの分布関数により溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu$ を記述する。QM 系の相互作用は多体的であるので、QM/MM 法とエネルギー表示の理論をカップルさせるには自由エネルギーを二体的な相互作用による寄与と多体的な寄与に分解する必要がある。本研究では、QM 分子に対する溶媒和自由エネルギーを

$$\Delta\mu = \Delta\bar{\mu} + \bar{E} + \delta\mu \quad (1)$$

と分解する。 $\Delta\bar{\mu}$ は平均の電子密度を持つ溶質分子が溶媒和されるときの自由エネルギー変化であり、 \bar{E} は気相中の電子状態が溶液中のそれに歪むときのエネルギー変化、 $\delta\mu$ は溶液中での電子密度がその平均分布に対して時間とともに揺らぐことに伴う自由エネルギー変化である。エネルギーの表示の理論では、平均の電子密度を持つ溶質の溶媒和自由エネルギー $\Delta\bar{\mu}$ は近似なしに

$$-\beta\Delta\bar{\mu} = \int d\varepsilon \left[\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon) + \beta\omega(\varepsilon)\rho(\varepsilon) - \beta \left(\int_0^1 d\lambda \omega(\varepsilon; \lambda) \right) (\rho(\varepsilon) - \rho_0(\varepsilon)) \right] \quad (2)$$

と記述される。ここで β はボルツマン定数と温度の積の逆数であり、 $\rho(\varepsilon)$ 、 $\rho_0(\varepsilon)$ は溶液系、純溶媒系におけるエネルギー分布関数、 ω はエネルギー分布関数の間接部分である。 λ は溶質-溶媒間相互作用エネルギーの結合パラメータであり、溶質の挿入に伴い純溶媒系から溶液系へと変化する過程を表現する。間接部分 ω の積分にはHNC近似、およびPY近似を用いた。

また式(1)の $\delta\mu$ は、溶質-溶媒間相互作用の多体的な効果を含み、新たにエネルギー座標 ξ を

$v(n, \mathbf{x}_i) - v(\bar{n}, \mathbf{x}_i)$ として導入することで式(2)と類似の式から計算できる。ここで v は溶質-溶媒間相互作用エネルギー、 n は時間とともに揺らぐ電子密度、 \bar{n} は平均の電子密度、 \mathbf{x}_i は i 番目の溶媒分子の完全座標である。QM/MM-ER 法により計算された $\Delta\mu$ を用いて水溶液中の電子脱離に伴う自由エネルギー変化 ΔG は、

$$\Delta G = \Delta G_0 + (\Delta\mu_{\text{radical}} - \Delta\mu_{\text{anion}}) \quad (3)$$

と計算出来る。但し、 ΔG_0 は気相中における一電子脱離に伴う自由エネルギー変化である。

【計算条件】 本研究では、計算コストを削減するために、MCI-186 のモデル分子として DMP(Fig.1-2) を用い、アスコルビン酸(AsA)についてはその側鎖を水素原子で置換した AsA-H (Fig.3) を用いた。

QM/MM 計算において、溶質であるラジカル消去剤分子を QM 系とし、溶媒である水分子を MM 系とした。QM 系の電子状態は実空間基底を用いる密度汎関数理論により記述し、BLYP をその交換相関汎関数とした。MM 系は 495 個の TIP4P 水分子で構成した。密度を 1.0 g/cm^3 、温度を 300 K とした。また Lennard-Jones ポテンシャルには CHARMM22 を用い、シミュレーションのタイムステップは 1 fs とした。エネルギー分布関数は 5 ps の平衡化後、純溶媒系、溶液系についてそれぞれ 200 ps、100 ps の統計平均により構成した。

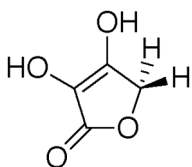


Fig.3 側鎖-CH(OH)CH₂OH を水素原子で置換したアスコルビン酸(AsA-H)

【結果と考察】 アニオンからラジカルへの一電子脱離反応に伴う自由エネルギー変化 ΔG 、およびその分解項を Table1 に示す。ラジカル消去剤のモデル分子である DMP と AsA-H の自由エネルギー変化 ΔG はそれぞれ 97.4 kcal/mol、107.6 kcal/mol と計算され、OH⁻の ΔG よりも小さな値を示した。これによりラジカル消去剤モデル分子が OH⁻よりも高い HOMO の準位を持つことが分かった。 ΔG の分解項をそれぞれ比較すると、ラジカルの溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{radical}}$ では 3 種の間で大きな差は見られなかった。それとは対照的に、アニオンの溶媒和自由エネルギー $\Delta\mu_{\text{anion}}$ はそれぞれ -52.4 kcal/mol、-49.0 kcal/mol、-94.4 kcal/mol であり、OH⁻に比べてラジカル消去剤分子の溶媒和による安定化は小さかった。これはラジカル消去剤分子の余剰電子が五員環上で非局在化するためである。以上の結果より、ラジカル消去剤分子は高い HOMO の準位を持ち、ラジカル種に対する電子供与性を発現することが分かった。

Table1 一電子脱離反応に伴う自由エネルギー変化 ΔG および分解項 ($\Delta\mu$ の値は $\delta\mu$ を含んでいない)

Species	ΔG			ΔG
	$\Delta\mu_{\text{anion}}$	$\Delta\mu_{\text{radical}}$	ΔG_0	
DMP	-52.4	-0.4	45.4	97.4
AsA-H	-49.0	-3.4	62.0	107.6
OH ⁻	-94.4	-0.9	42.1	135.6

- [1] Abe, K. Yuki, S. Kogure, K. *Stroke*, **19**, 480 (1988)
 [2] T. Watanabe *et al*, *YAKUGAKU ZASSHI*, **124**, 99 (2004)
 [3] H. Takahashi, N. Matubayasi, *J.Chem.Phys.*, **121**, 3989 (2004)
 [4] B. R. Brooks *et al*, *J. Comp. Chem.*, **4**, 187 (1983)