

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	稲垣 泰一
論文題目	Theoretical Study on Mechanism and Dynamics of Hydrogen Transfer Reaction (水素移動反応のメカニズムとダイナミクスに関する理論的研究)		

(論文内容の要旨)

水素移動反応は、気相中や溶液中のみならず、生体系でも重要な役割を果たしている。この反応のメカニズムは、見かけの単純さとは異なり、非常に複雑である。それは、水素の移動に伴い電子も移動するため、両者の間に複雑な相関が生じるからである。その相関の違いは、大きく分けて 2 種類の反応メカニズムに帰着される。一つ目は、水素原子移動 (hydrogen atom transfer, HAT) であり、電子的に断熱な σ 結合の解離と生成により、プロトンと電子が水素原子として一体となって移動することに対応する。もう一方は、プロトン共役電子移動 (proton coupled electron transfer; PCET) であり、この場合は、プロトンと電子の移動が別々に引き起こされ、後者は非局在化した π 軌道間の非断熱的遷移により特徴付けられている。また、これらの反応メカニズムは、反応に伴う電子状態遷移の様相が大きく異なるため、反応環境との相互作用に顕著な差が生じ、媒質の影響も複雑となる。更に、この反応の理論的理解を困難にしているのが、プロトンの量子性であり、反応の定量的な解析のためには、量子力学的なトンネル効果を適切に考慮する必要がある。

本論文を構成する研究では、高精度な量子化学計算や量子反応速度理論に基づき、(1) フェノール/フェノキシラジカル間の水素移動反応、及び (2) 生体内の抗酸化反応の一つであるユビキノール/ビタミン E ラジカル間の水素移動反応に対して理論的解析を行い、その電子状態遷移の特徴や量子論的反応メカニズムを明らかにすることに成功した。以下に、それぞれの研究の詳細を述べる。

1. フェノール/フェノキシラジカル間の水素移動反応

フェノール/フェノキシラジカル系は、水素移動反応の典型的な系であり、これまでの研究でその電子状態遷移の解析がなされているが、用いられている手法 (DFT 法) の精度的な限界により、反応構造に対する理解が不十分であった。そこで、本研究では、より高精度な量子化学的手法 (CASSCF 及び MRMP 波動関数理論) を用いて、複数の反応経路を探索し、それらの電子状態遷移の特徴を解析した。その結果、従来の研究で示されていた共平面型の遷移状態とは異なる、より活性化エネルギーの低い重なり型の遷移状態を有する反応経路を見出した。更に、水素移動に伴う電子状態遷移に対して、分子軌道、電子基底状態と励起状態のエネルギーギャップ、及び移動電子の分布変化の解析から、共平面遷移状態では PCET 型である一方、重なり型では HAT 型が優勢であることを見出し、反応メカニズムが反応進行の際の分子間の配置に大きく影響されることを明らかにした。また、量子化学的解析により、重なり型の遷移状態構造の安定化には、 π 軌道間の分散相互作用以上に、Hartree-Fock 交換相互作用が重要な役割を果たしていることが示された。

2. ユビキノール/ビタミン E ラジカル間の水素移動反応

ユビキノールとビタミン E は、生体内で働く抗酸化物質の一種であり、ビタミン E ラジカルからユビキノールへの水素移動反応により、ビタミン E の抗酸化作用が再生される。この反応は、溶液内実験で非常に大きな速度論的同位体効果 (~ 20) が観

(続紙 2)

測されており、プロトンの量子効果が顕著であることが示唆されている。本研究では、電子状態計算と量子的反応速度理論に基づき、反応メカニズムと反応速度の解析を行った。まず、溶媒構造を記述する 3D-RISM 法を組み合わせた電子状態計算により、溶液内での安定構造と遷移状態を求め、水素移動の自由エネルギー面を構築した。反応物複合体では、大きな置換基による立体障害を避けるようにお互いの分子面を直交させることにより、ドナー-アクセプターの酸素原子間距離が非常に短い構造を取ることがわかった。また、得られた自由エネルギー面に基づき、多次元量子的トンネル効果を考慮した変分的遷移状態理論を用いて反応速度を解析した。その結果、実験で観測されている反応速度及び速度論的同位体効果をよく再現することに成功した。解析の結果、トンネル効果の寄与は非常に大きく、それによって反応が 4,000 倍も加速されることがわかった。これは、遷移状態付近の非常にコンパクトな構造によって、水素移動の反応障壁が薄くなり、トンネル距離が短くなったことに起因する。活性化エネルギーは、トンネル効果と反応物水素結合複合体の安定化という二つの要素により、非常に小さくなる (~1 kcal/mol) ことが分かった。更に、様々な抗酸化反応を比較することにより、トンネル効果は反応エネルギーが小さいほど大きくなることがわかった。従って、生体内の水素移動反応は反応エネルギーが小さい場合が多いため、生体内の多くの抗酸化反応活性は、量子的トンネル効果によって支えられていることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

水素移動反応は、生体の抗酸化機構で中心的な役割を果たすなど、非常に重要な反応である。しかしながら、これまでの理論的解析では、これらの反応に本質的である水素の量子性と電子状態遷移の複雑な相関の取り扱いが困難であるため、単純なモデル系への適用に限られていた。本研究では、広範に渡る電子状態計算法の検討により、実際に生体内で観測されている複雑な分子の反応に対して、精度の良い化学反応自由エネルギー面の構築に成功した。更に、それに基づいた詳細な量子的反応速度論の解析により、実験的反応速度の再現に成功し、その反応の分子メカニズムを明らかにした。この研究により、このような複雑な分子の水素移動反応においては、弱い相互作用を考慮した精度の良い反応自由エネルギープロファイルの計算、及び高精度な多次元トンネリング効果の考慮が必要であることが明らかになった。このような、複雑な分子系の水素移動反応に対して、経験的パラメータを極力排したアプローチによる精度の良い理論解析に成功したことは、ほとんど前例がなく、非常に高く評価される。また、水素移動反応の薄い反応障壁の特徴を見出し、生体内抗酸化活性における量子的トンネル効果の重要な役割を明らかにした。これは、複雑な生体内反応における量子効果の重要性を直接的に示すものであり、非常に意義が高い。本研究で得られたこれらの進展は、生体内抗酸化反応のみならず、生体における代謝プロセスなどに関与する、酵素などの生体分子における複雑な媒質環境での量子性を考慮した高精度な計算への基礎を築いており、今後の大きな発展が期待される。

以上により、本論文は博士(理学)の学位論文として価値のあるものと認める。平成 26 年 3 月 11 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降