

June 29, 2021

同位体置換により化学反応を制御

京都大学
福井謙一記念研究センター
理論研究部門

教授 佐藤徹

技術の概要

- ・同位体置換による反応の促進や抑制の簡便な予測
- ・同位体置換による有機物の劣化や分解の抑制
- ・同位体置換による合成収率の向上

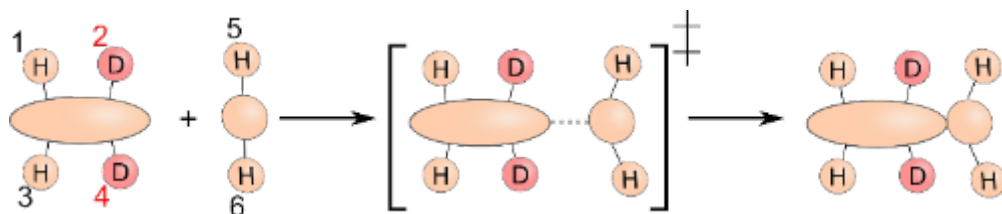
考えられる応用分野

有機材料の劣化の抑制
重水素化医薬品
有機材料の製造

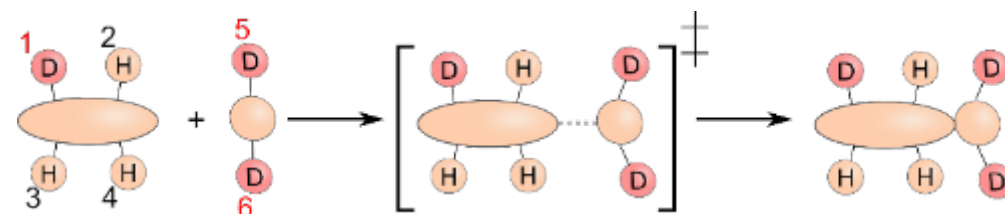
...

従来技術との比較

従来技術では、同位体置換のパターンごとに振動解析をする必要があり、多くの計算資源を必要としたが、本技術は置換前の計算結果のみから同位体効果を算出することが可能。



同位体置換パターン1



同位体置換パターン2

背景：化学反応における同位体効果

化学反応において、分子内の原子を異なる同位体に置換することで、反応速度が変化することが知られており、これを同位体効果と呼ぶ^[1]。例えば、1-ブロモ-2-フェニルエタンとエトキシドのE2反応では、重水素化により反応速度が低下する ($\frac{k_H}{k_D} = 7.1$)^[2]。一方で、ベンズアルデヒドとシアン化水素の求核付加反応では、反応速度が向上する ($\frac{k_H}{k_D} = 0.83$)^[3]。ここで、 k_H , k_D はそれぞれ重水素化前後における速度定数を表す。

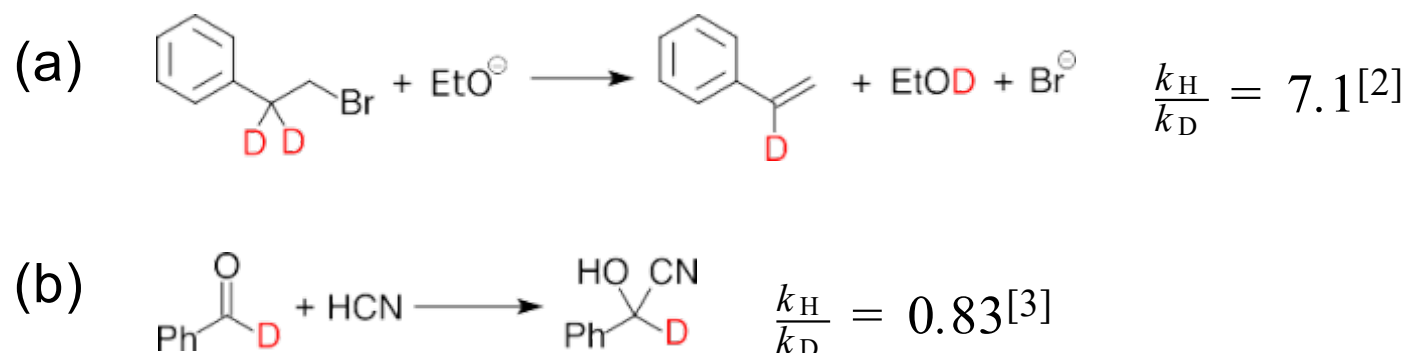


Figure1: Examples of reactions with isotope effect: (a) E2 reaction of 1-bromo-2-phenylethane with ethoxide and (b) nucleophilic addition reaction of benzaldehyde with hydrogen cyanide.

*¹ K. B. Wiberg, Chem. Rev. **55**, 713 (1955).

*² W. H. Saunders *et al.*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 138 (1960).

*³ V. Okano *et al.*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 4201 (1976).

また、一部の有機合成において、こうした同位体効果が収率の向上に利用されていることが知られている。例えば、骨粗鬆症治療薬として期待されるノルゾアンタミンの合成において、重水素の導入によって副反応が抑えられ、アルキニル化の収率が66 % から81 % に増加したことが報告されている^[4]。

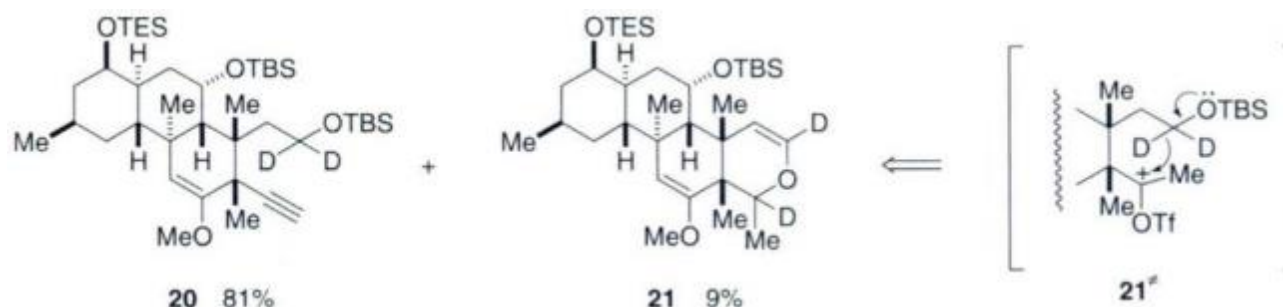


Figure2: The suppression of undesirable hydride transfer by deuterium substitution in the alkynylation step in the synthesis of norzoanthamine^[4].

しかし、これまで多くの反応で収率の向上に有効な同位体置換の仕方は明らかにされておらず、こうした同位体効果の利用は一部の反応に限られていた。分子のどの領域でどのように同位体置換を行うと、どれほど反応が促進、抑制されるのかが理論的に分かれば、同位体効果を利用した反応設計が可能になると考えられる。

*4 M. Miyashita *et al.*, Science **305**, 495 (2004).

背景：同位体効果に対する従来の理論的アプローチと問題点

化学反応における同位体効果は、主にゼロ点エネルギー (ZPE) と対角補正 (DC)^[1] に由来する。

- ZPEは停留点まわりにおける振動基底状態のエネルギーであり、核の質量に依存する。ZPEは同位体置換によって反応物、遷移状態それぞれにおいて変化するため、置換前後で活性化障壁を変化させる。従来、化学反応における同位体効果は主にZPEによる活性化障壁の変化により議論されてきた^[2]。しかし、分子のどの領域の同位体置換がどれほどZPEの変化に寄与するかが分からなかったため、同位体効果の置換位置依存性もまた明らかにされてこなかった。
- 一方、DCは核の運動エネルギー演算子に由来したポテンシャルエネルギーの補正であり、これもまた核の質量に依存する。このため、置換前後において活性化障壁を変化させると考えられる。しかし、DCはBorn–Oppenheimer近似では無視されるため、多くの解析でその影響は考慮されてこなかった。

*1 M. Born, Nachr. Akad. Wiss. Göttingen Math.-physik. Klasse IIa Abt. **6**, 1 (1951).

*2 W. Chao *et al.*, Phys. Chem. Chem. Phys. **21**, 13633 (2019).

目的

本研究の目的は、化学反応において、ZPEとDCの両方を考慮し、分子のどの領域で同位体置換を行うと、どれだけの同位体効果が生じるかを明らかにすることである。

理論：核の運動に関するSchrödinger方程式[1]

同位体置換 = 核の質量変化 ⇒ 核の運動に関するSchrödinger方程式に影響

r, R は電子、核の座標

分子Schrödinger方程式

$$\underbrace{[\hat{T}_e(\mathbf{r}) + \hat{T}_n(\mathbf{R})]}_{\text{運動エネルギー演算子}} + \underbrace{U_{ee}(\mathbf{r}) + U_{ne}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) + U_{nn}(\mathbf{R})}_{\text{ポテンシャルエネルギー}} \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \overset{\text{分子エネルギー}}{\underset{\text{分子波動関数}}{\hat{E}}} \Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R})$$

電子Schrödinger方程式

$$[\hat{T}_e(\mathbf{r}) + U_{ee}(\mathbf{r}) + U_{ne}(\mathbf{r}, \mathbf{R})] \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \overset{\text{全電子エネルギー}}{\underset{\text{電子波動関数}}{\hat{E}_m(\mathbf{R})}} \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R})$$

分子波動関数の展開

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \sum_l \chi_l(\mathbf{R}) \varphi_l(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\{\varphi_l(\mathbf{r}, \mathbf{R})\} : \text{Born-Oppenheimer 基底})$$

核の運動に関するSchrödinger方程式

$$\begin{aligned} & [\hat{T}_n(\mathbf{R}) + U_{nn}(\mathbf{R}) + E_m(\mathbf{R}) + \langle \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) | \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle - E] \chi_m(\mathbf{R}) \\ & + \sum_{l \neq m} \left[\langle \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) | \varphi_l(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle - \sum_{A, r} \overset{\text{核 A の質量}}{\underset{\uparrow}{\frac{\hbar^2}{M_A}}} \langle \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \overset{\text{核 A の変位 (r=x,y,z)}{\underset{\uparrow}{\frac{\partial}{\partial X_{Ar}}}} | \varphi_l(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle \frac{\partial}{\partial X_{Ar}} \right] \chi_l(\mathbf{R}) = 0 \end{aligned}$$

*1 G. Fischer, Vibronic Coupling: The Interaction between the Electronic and Nuclear Motions, Academic Press, 1984.

理論: 断熱近似[1]

核の運動に関する Schrödinger 方程式

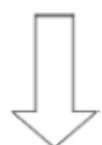
$$\begin{aligned} & [\hat{T}_n(\mathbf{R}) + U_{nn}(\mathbf{R}) + E_m(\mathbf{R}) + \langle \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) | \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle - E] \chi_m(\mathbf{R}) \\ & + \sum_{l \neq m} \left[\langle \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) | \varphi_l(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle - \sum_{A, r} \frac{\hbar^2}{M_A} \langle \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \frac{\partial}{\partial X_{Ar}} | \varphi_l(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle \frac{\partial}{\partial X_{Ar}} \right] \chi_l(\mathbf{R}) = 0 \end{aligned}$$



非対角項 (非断熱相互作用) を無視

Born-Huang 近似

$$[\hat{T}_n(\mathbf{R}) + U_{nn}(\mathbf{R}) + E_m(\mathbf{R}) + \langle \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) | \varphi_m(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle] \chi_m(\mathbf{R}) = E \chi_m(\mathbf{R})$$



Born の対角補正を無視

Born-Oppenheimer 近似

$$[\hat{T}_n(\mathbf{R}) + U_{nn}(\mathbf{R}) + E_m(\mathbf{R})] \chi_m(\mathbf{R}) = E \chi_m(\mathbf{R})$$

*1 G. Fischer, Vibronic Coupling: The Interaction between the Electronic and Nuclear Motions, Academic Press, 1984.

理論: Born–Huang近似における同位体効果

核の運動に関する Hamiltonian[1]

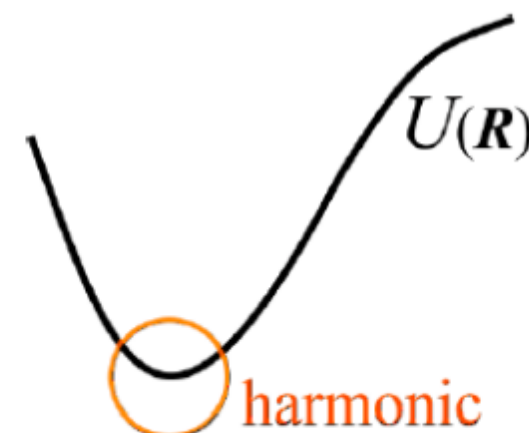
$$\hat{H}(\mathbf{R}) = \hat{T}_n(\mathbf{R}) + U(\mathbf{R}) + \underbrace{\langle \varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) | \varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle}_{\text{Born の対角補正 (DC)}}, \quad U(\mathbf{R}) = U_{nn}(\mathbf{R}) + E(\mathbf{R})$$

停留点まわりにおいて調和近似を用いると

$$\langle \chi(\mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) + U(\mathbf{R}) | \chi(\mathbf{R}) \rangle \simeq \underbrace{\sum_{\alpha} \frac{1}{2} \hbar \omega_{\alpha}}_{\text{ゼロ点エネルギー}} + \sum_{\alpha} m_{\alpha} \hbar \omega_{\alpha}$$

m_{α} : モード α の振動量子数

ここで、平衡核配置におけるポテンシャルエネルギー $U(\mathbf{R}_0)$ を 0 とした。
 α についての和は、虚数振動数を持つモードに対しては取らないことに注意。



同位体置換前後における活性化障壁の変化 ΔE_a は、主にゼロ点エネルギーと
Born の対角補正に由来すると考えられる。

$$\Delta E_a = \Delta E_a^{\text{ZPE}} + \Delta E_a^{\text{DC}}$$

*1 G. Fischer, Vibronic Coupling: The Interaction between the Electronic and Nuclear Motions, Academic Press, 1984.

理論：ゼロ点エネルギー

停留点 $R = R_0$ まわりにおいて、調和近似の下で、振動基底状態を $|\chi_0(\mathbf{R})\rangle$ とすれば

$$\langle \chi_0(\mathbf{R}) | \hat{T}_n(\mathbf{R}) + V(\mathbf{R}) | \chi_0(\mathbf{R}) \rangle = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} \hbar \omega_{\alpha}$$

同位体置換後においても同様に

$$\langle \chi'_0(\mathbf{R}) | \hat{T}'_n(\mathbf{R}) + V(\mathbf{R}) | \chi'_0(\mathbf{R}) \rangle = \sum_{\alpha} \frac{1}{2} \hbar \omega'_{\alpha}$$

ここで、'付きの文字は同位体置換後の量を表す。

同位体置換前後におけるゼロ点エネルギー E^{ZP} の変化を ΔE^{ZP} とすると、

$$\Delta E^{\text{ZP}} = \sum_{\alpha} \left[\frac{1}{2} \hbar \omega'_{\alpha} - \frac{1}{2} \hbar \omega_{\alpha} \right] = \langle \chi'_0 | \hat{T}'_n + V | \chi'_0 \rangle - \langle \chi_0 | \hat{T}_n + V | \chi_0 \rangle$$

ここで、 $\Delta \hat{T}_n$ を下式で定義する。

$$\begin{aligned} \Delta \hat{T}_n &:= \hat{T}'_n - \hat{T}_n \\ &= \sum_A \left[\frac{\hat{P}_A^2}{2M'_A} - \frac{\hat{P}_A^2}{2M_A} \right] \quad (\hat{P}_A: \text{核 } A \text{ の運動量演算子}) \\ &= \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) \frac{\hat{P}_A^2}{2M_A} \end{aligned}$$

$\Delta\hat{T}_n$ に関して摂動論を用いると

$$|\chi'_0\rangle = |\chi_0\rangle - \sum_{m \neq 0} \frac{\langle \chi_m | \Delta\hat{T}_n | \chi_0 \rangle}{E_m - E_0} |\chi_m\rangle + \dots$$

したがって、ゼロ点エネルギーの変化は

$$\Delta E^{\text{ZP}} = \langle \chi_0 | \Delta\hat{T}_n | \chi_0 \rangle - \sum_{m \neq 0} \frac{|\langle \chi_0 | \Delta\hat{T}_n | \chi_m \rangle|^2}{E_m - E_0} + \dots$$

右辺の行列要素 $\langle \chi_l | \Delta\hat{T}_n | \chi_m \rangle$ は

$$\langle \chi_l | \Delta\hat{T}_n | \chi_m \rangle = \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) \zeta_A^{lm}$$

と書ける。ここで、 ζ_A^{lm} は次式で定義される。

$$\zeta_A^{lm} := \left\langle \chi_l \left| \frac{\hat{P}_A^2}{2M_A} \right| \chi_m \right\rangle$$

また、停留点 $R = R_0$ まわりにおける ζ_A^{lm} を $\zeta_A^{lm}(R_0)$ と書くこととする。

特に、 $\Delta\hat{T}_n$ に関する一次までで、 ΔE^{ZP} は原子ごとの寄与の和で書ける。

$$\Delta E^{\text{ZP}}(\mathbf{R}_0) = \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) \zeta_A^{00}(\mathbf{R}_0)$$

$$\zeta_A^{00}(\mathbf{R}_0) = \left\langle \chi_0 \left| \frac{\hat{\mathbf{P}}_A^2}{2M_A} \right| \chi_0 \right\rangle$$

以下では ζ_A^{00} を核ゼロ点運動エネルギーと呼び、これは次式によって計算することができる（導出はAppendix参照）。

$$\zeta_A^{00} = \frac{1}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{2} \hbar \omega_{\alpha} \sum_{r=x,y,z} (u_{Ar}^{\alpha})^2$$

u_{Ar}^{α} : 基準ベクトル $\mathbf{u}^{\alpha}$ における核 A の $r(=x, y, z)$ 成分

したがって、ゼロ点エネルギーによる活性化障壁の変化 ΔE_a^{ZPE} は下式で計算できる。

$$\begin{aligned}\Delta E_a^{\text{ZPE}} &:= E_a^{\text{ZPE}'} - E_a^{\text{ZPE}} \\ &= (E_a^{\text{ZPE}} + \Delta E^{\text{ZP}}(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \Delta E^{\text{ZP}}(\mathbf{R}^{\text{re}})) - E_a^{\text{ZPE}} \\ &= \Delta E^{\text{ZP}}(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \Delta E^{\text{ZP}}(\mathbf{R}^{\text{re}}) \\ &= \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) (\zeta_A^{00}(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \zeta_A^{00}(\mathbf{R}^{\text{re}}))\end{aligned}$$

E_a^{ZPE} : ZPEを考慮した活性化障壁 ('付きは同位体置換後)

$\mathbf{R}^{\text{TS}}$: TSにおける核配置 $\mathbf{R}^{\text{re}}$: 反応物における核配置

ゼロ点エネルギーによる活性化障壁の変化 ΔE_a^{ZPE} は、

1. 置換前後の核の質量比 $\frac{M_A}{M'_A}$ と、置換前の核ゼロ点運動エネルギー ζ_A^{00} で評価できる。
2. 原子ごとの和で書ける。

理論: Bornの対角補正

Bornの対角補正 E^{DC} もまた、原子ごとの寄与の和で書ける。

$$E^{\text{DC}}(\mathbf{R}) = \langle \varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) | \hat{T}(\mathbf{R}) | \varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \rangle = \sum_A \overset{\text{原子対角補正}}{\tau_A^{\downarrow}}(\mathbf{R})$$

$$\tau_A(\mathbf{R}) = \left\langle \varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \left| \frac{\hat{P}_A^2(\mathbf{R})}{2M_A} \right| \varphi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \right\rangle$$

従って、同位体置換による対角補正の変化 ΔE^{DC} は

$$\Delta E^{\text{DC}}(\mathbf{R}) = \langle \varphi | \hat{T}_n'(\mathbf{R}) | \varphi \rangle - \langle \varphi | \hat{T}_n(\mathbf{R}) | \varphi \rangle = \sum_A \left(\frac{M_A}{M_A'} - 1 \right) \tau_A(\mathbf{R}) \quad (': \text{同位体置換後})$$

$$\tau_A \overset{\text{軌道近似}}{\simeq} \sum_{r=x,y,z} \sum_{i \in \text{occ}} \sum_{j \in \text{vir}} \frac{\hbar^2}{2} \left| \frac{\langle \psi_i | v_{Ar} | \psi_j \rangle}{\varepsilon_j - \varepsilon_i} \right|^2 \quad (\text{導出はAppendix参照})$$

ψ : 軌道, ε : 軌道エネルギー, v : ポテンシャル導関数 (次式)

$$v_{Ar} = \frac{1}{\sqrt{M_A}} \frac{\partial u}{\partial X_{Ar}} \quad (u: 1 \text{ 電子に働く全ての核からのポテンシャル})$$

したがって、対角補正による活性化障壁の変化 ΔE_a^{DC} は下式で計算できる。

$$\begin{aligned}\Delta E_a^{\text{DC}} &= E_a^{\text{DC}'} - E_a^{\text{DC}} \\ &= (E_a^{\text{DC}} + \Delta E^{\text{DC}}(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \Delta E^{\text{DC}}(\mathbf{R}^{\text{re}})) - E_a^{\text{DC}} \\ &= \Delta E^{\text{DC}}(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \Delta E^{\text{DC}}(\mathbf{R}^{\text{re}}) \\ &= \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) (\tau_A(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \tau_A(\mathbf{R}^{\text{re}}))\end{aligned}$$

E_a^{DC} : DC を考慮した活性化障壁 (' 付きは同位体置換後)

対角補正による活性化障壁の変化 ΔE_a^{DC} は、

1. 置換前後の核の質量比 $\frac{M_A}{M'_A}$ と、置換前の原子対角補正 τ_A で評価できる。
2. 原子ごとの和で書ける。

理論: ZPE と DC による同位体効果

同位体置換による活性化障壁の変化 ΔE_a は、ゼロ点エネルギーによる活性化障壁の変化 ΔE_a^{ZPE} と対角補正による活性化障壁の変化 ΔE_a^{DC} の和であり、以下のようにまとめられる。

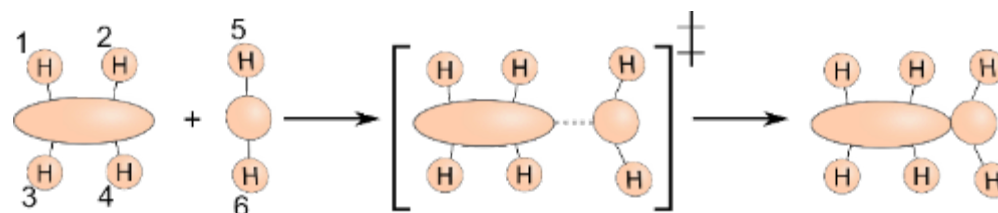
$$\begin{aligned}\Delta E_a &= \Delta E_a^{\text{ZPE}} + \Delta E_a^{\text{DC}} \\ &= \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) (\kappa_A(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \kappa_A(\mathbf{R}^{\text{re}})) \\ \kappa_A(\mathbf{R}) &:= \zeta_A^{00}(\mathbf{R}) + \tau_A(\mathbf{R})\end{aligned}$$

ここで定義した κ_A は原子 A を同位体置換した時に現れる同位体効果を表す指標であり、原子同位体効果係数と呼ぶ。

本手法により、核の質量比 $\frac{M_A}{M'_A}$ 、原子同位体効果係数 κ_A を用いて、ZPE と DC による同位体効果 ΔE_a が予測できる。

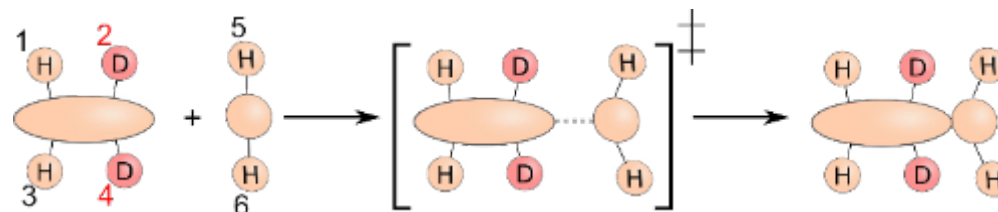
理論：同位体効果における置換位置依存性

重水素置換の例



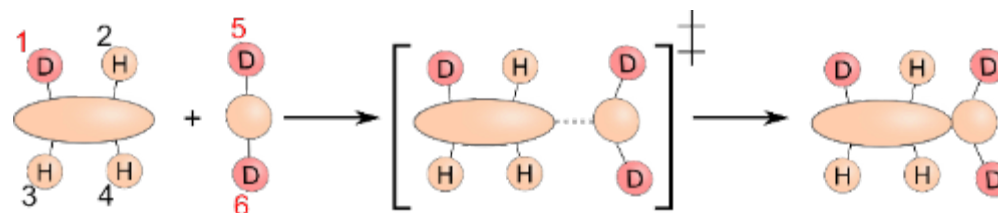
同位体置換前の解析から、各水素を重水素化したときの ΔE_a への寄与を計算可能。

置換パターン1



$$\Delta E_a = (\text{原子2の寄与}) + (\text{原子4の寄与})$$

置換パターン2



$$\Delta E_a = (\text{原子1の寄与}) + (\text{原子5の寄与}) + (\text{原子6の寄与})$$

本手法では、置換前の解析のみによって、全ての置換パターンにおける同位体効果 ΔE_a を予測できると期待される。

方法

計算手順 計算レベル: B3LYP/6-311G(d,p)

- 反応プロファイル
 1. 反応物、生成物、遷移状態の構造最適化、振動解析
 2. 遷移状態においてIRC計算

- 同位体置換前後の振動解析に基づく ΔE_a^{ZPE} の計算
 1. 反応物、遷移状態の同位体置換物に対して振動解析
 2. 反応物、遷移状態の同位体置換前後における振動解析の結果からゼロ点振動エネルギー変化 ΔE^{ZP} を計算
 3. ΔE_a^{ZPE} を計算

- 置換前の波動関数を用いた1次摂動論に基づく ΔE_a^{ZPE} の計算
 1. 反応物、遷移状態に対する振動解析の結果から、置換前の核ゼロ点運動エネルギー ζ_A を計算
 2. 各水素を重水素置換した時の ΔE_a^{ZPE} への寄与を計算
 3. ΔE_a^{ZPE} の計算

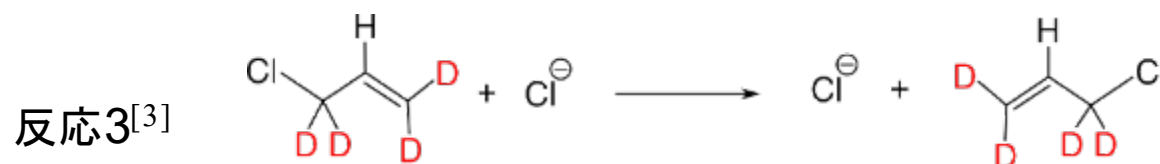
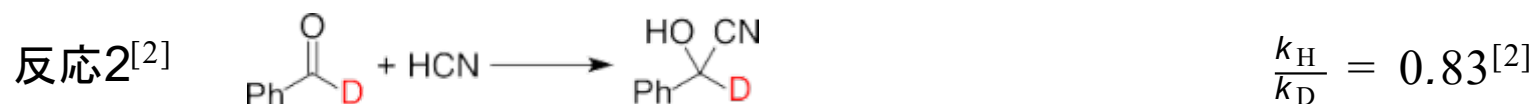
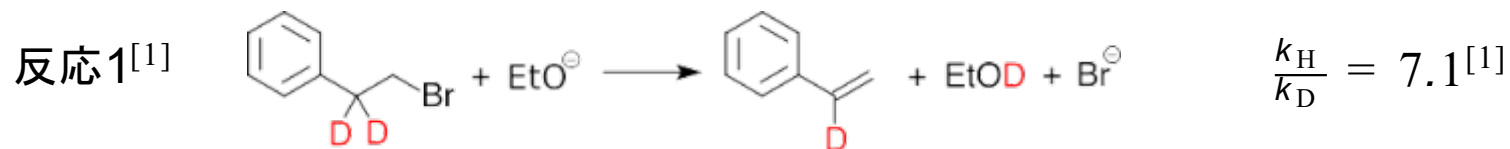
$$\Delta E_a^{\text{ZPE}} = \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) (\zeta_A^{00}(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \zeta_A^{00}(\mathbf{R}^{\text{re}}))$$

● ΔE_a^{DC} の計算

1. 反応物、遷移状態に対して、構造最適化の結果から置換前の原子対角補正 τ_A を計算 (軌道近似)
2. 各水素を重水素置換した時の ΔE_a^{DC} への寄与を計算
3. ΔE_a^{DC} の計算

$$\Delta E_a^{\text{DC}} = \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) (\tau_A(\mathbf{R}^{\text{TS}}) - \tau_A(\mathbf{R}^{\text{re}}))$$

ターゲット



反応1, 2はそれぞれ反応速度が低下する系、向上する系の中から選んだ。反応3については、本研究により、同位体効果に対するDCの寄与がZPEの寄与より大きいことが明らかとなったため報告する。

溶媒効果 PCM

- 反応1: エタノール
- 反応2: 水

*¹ W. H. Saunders *et al.*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 138 (1960).

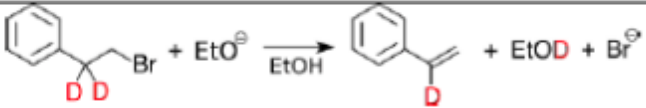
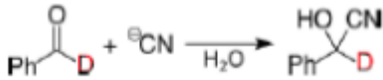
*² V. Okano *et al.*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 4201 (1976).

*³ R. D. Bach and G. J. Wolber, J. Am. Chem. Soc. **107**, 1352 (1985).

使用プログラム

- 電子状態計算、振動解析: Gaussian 16, Revision A.03
- ΔE_a^{ZPE} , ΔE_a^{DC} の計算: 当研究室で作成したプログラム

結果：活性化障壁に対する同位体効果 ΔE_a

reaction	E_a / meV	ΔE_a / meV	ΔE_a^{ZPE} / meV	ΔE_a^{DC} / meV
1 	189.1	23.8	23.5	0.3
2 	543.7	-5.0	-4.8	-0.2
3 	483.1	-0.33	0.67	-1.0

$$\Delta E_a = \Delta E_a^{\text{ZPE}} + \Delta E_a^{\text{DC}}$$

速度定数がArrhenius式に従うとし、同位体置換で頻度因子が変わらないと仮定すると

$$\frac{k_H}{k_D} = \exp\left(\frac{\Delta E_a}{k_B T}\right)$$

- 反応1では、 $T = 303 \text{ K}$ における計算値は $\frac{k_H}{k_D} = 2.5$ （実験値は7.1 [1]）
- 反応2では、 $T = 298 \text{ K}$ における計算値は $\frac{k_H}{k_D} = 0.82$ （実験値は0.83 [2]）

速度定数の増減について、実験と同じ傾向を示す。

*1 W. H. Saunders *et al.*, J. Am. Chem. Soc. **82**, 138 (1960).

*2 V. Okano *et al.*, J. Am. Chem. Soc. **98**, 4201 (1976).

結果：置換前の波動関数を用いた1次摂動論における $\Delta E_a(\text{ZPE})$

reaction	$\Delta E_a^{\text{ZPE}} / \text{meV}$		$\Delta E_a^{\text{DC}} / \text{meV}$
	1st order approximation	vibrational analysis	
1	20.1	23.5	0.3
2	-3.9	-4.8	-0.2
3	0.75	0.67	-1.0

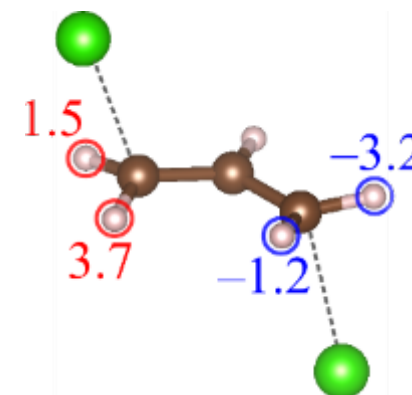
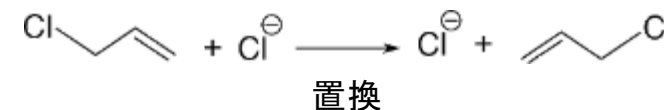
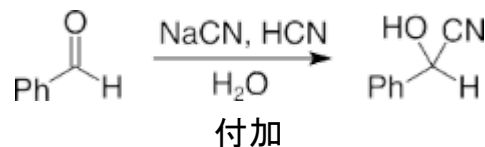
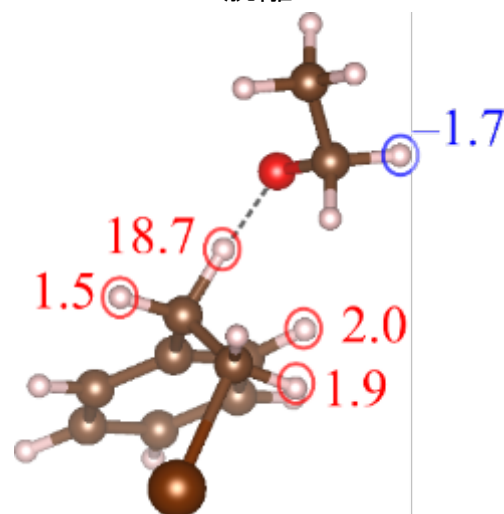
1次摂動論で求めた値と置換前後における振動解析の結果から計算した値の増減は一致した。

ΔE_a の内訳を見ると、

- 反応1,2では ΔE_a^{ZPE} が支配的。
- 反応3では ΔE_a^{ZPE} と ΔE_a^{DC} が打ち消し合う。

置換前の波動関数のみを用いて、ゼロ点振動エネルギーによる同位体効果を予測可能。

結果：ゼロ点振動エネルギーによる同位体効果への原子ごとの寄与

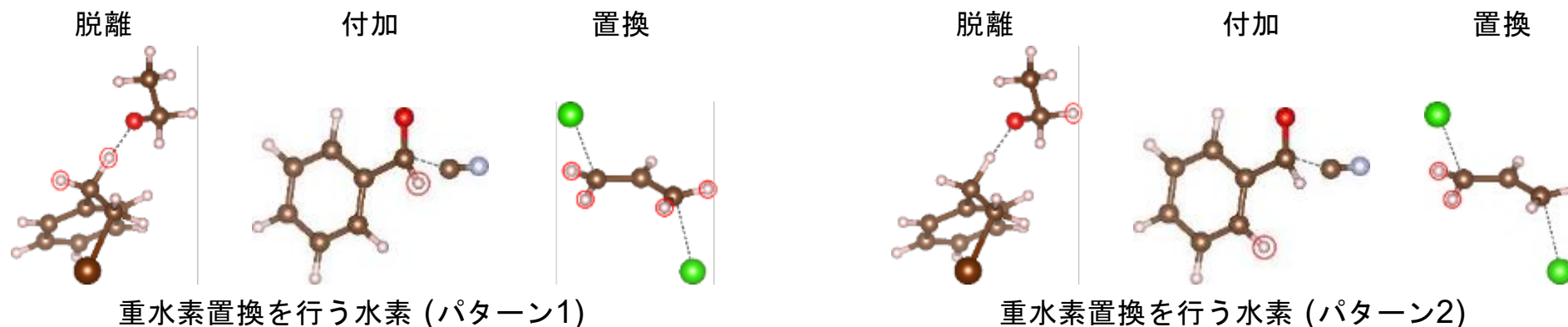


ΔE_a (ZPE) に対する各水素原子の寄与 (単位は meV)。1.0 meV 未満は省略。

- **赤丸内の水素**は、正の寄与を持つ。
⇒ 同位体置換によって反応性が低下する。
- **青丸内の水素**は、負の寄与を持つ。
⇒ 同位体置換によって反応性が向上する。

置換前の解析のみに基づいて、各水素を同位体置換したときに、ゼロ点振動エネルギーによる同位体効果にどのように寄与するか明らかになった。

結果: 異なる置換パターンにおける $\Delta E_a(\text{ZPE})$



reaction	pattern 1			pattern 2		
	$\Delta E_a(\text{ZPE}) / \text{ meV}$		approx. error[2]	$\Delta E_a(\text{ZPE}) / \text{ meV}$		approx. error[2]
	1st order approx.	exact[1]		1st order approx.	exact[1]	
elimination	20.1	23.5	14 %	-1.7	-2.1	19 %
addition	-3.9	-4.8	19 %	2.5	2.9	14 %
substitution	0.75	0.67	12 %	5.2	6.1	15 %

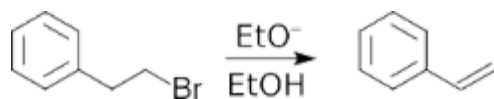
置換パターンの違いによる活性化障壁の増減も、1次摂動論によって正しく予測できた。

*1 同位体置換前後における振動解析の結果から求めた値。

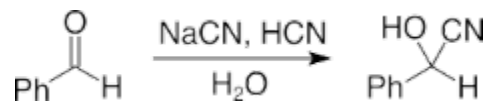
*2 Approximation error ε は、振動解析による値 θ_0 、1次摂動論による値 θ に対し、次式で定義した。

$$\varepsilon := \frac{\theta - \theta_0}{\theta_0} \times 100 \%$$

結果: Bornの対角補正による同位体効果への原子ごとの寄与



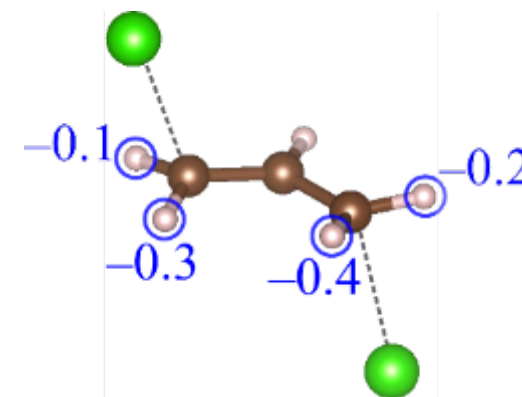
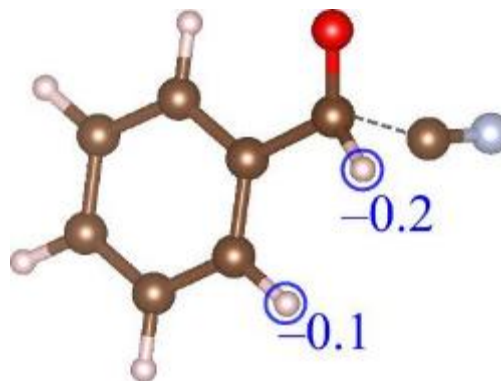
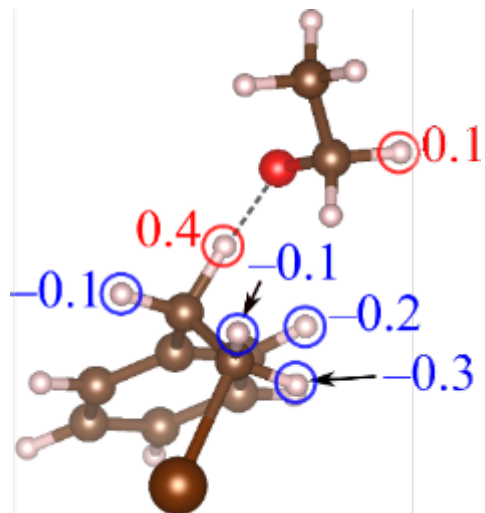
脱離



付加



置換

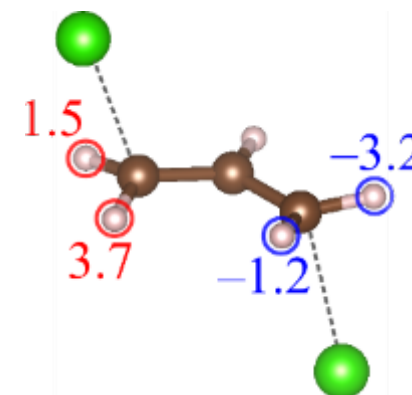
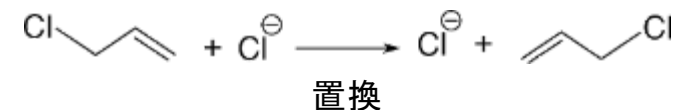
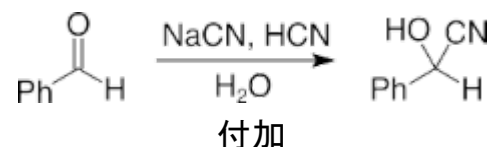
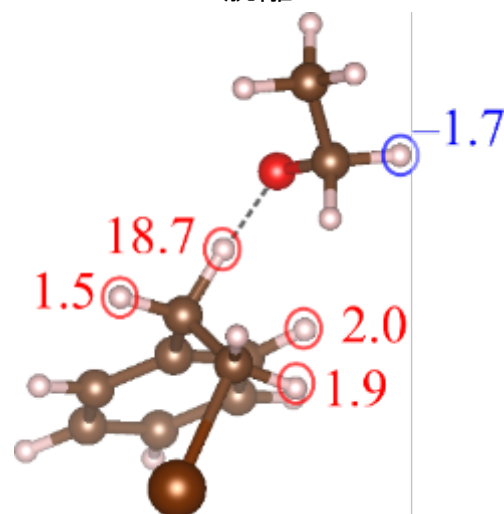


ΔE_a (DC) に対する各水素原子の寄与 (単位は meV)。0.1 meV 未満は省略。

- **赤丸内の水素**は、正の寄与を持つ。
⇒ 同位体置換によって反応性が低下する。
- **青丸内の水素**は、負の寄与を持つ。
⇒ 同位体置換によって反応性が向上する。

置換前の解析のみに基づいて、各水素を同位体置換したときに、対角補正による同位体効果にどのように寄与するか明らかになった。

結果：同位体効果全体への原子ごとの寄与



ΔE_a に対する各水素原子の寄与 (単位は meV)。1.0 meV 未満は省略。

- **赤丸内の水素**は、正の寄与を持つ。
⇒ 同位体置換によって反応性が低下する。
- **青丸内の水素**は、負の寄与を持つ。
⇒ 同位体置換によって反応性が向上する。

置換前の解析のみに基づいて、各水素を同位体置換したときに、同位体効果全体にどのように寄与するか明らかになった。

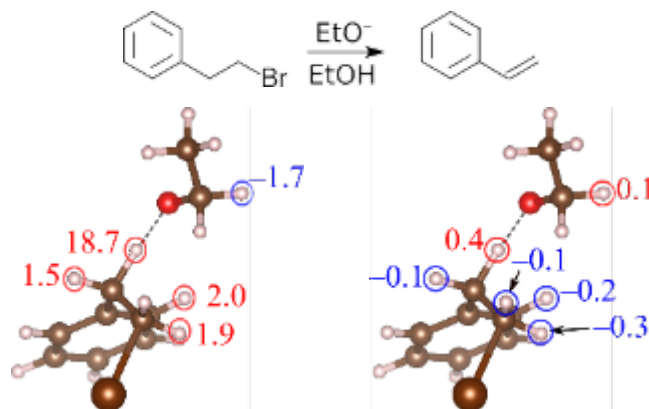
まとめ

- 活性化障壁に対する同位体効果を原子ごとの寄与に分割し、同位体置換前の波動関数を用いて表すことにより、化学反応における同位体効果を予測する手法を確立した。

$$\Delta\text{ZPE} = \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) \zeta_A^{00}, \quad \zeta_A^{00} = \left\langle \chi_0 \left| \frac{\hat{P}_A^2}{2M_A} \right| \chi_0 \right\rangle$$

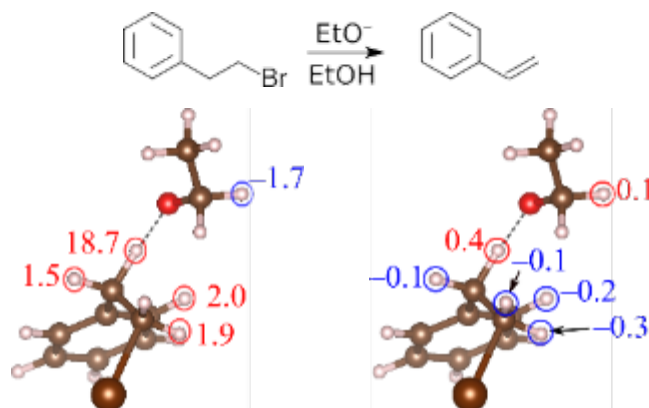
$$\Delta\text{DC} = \sum_A \left(\frac{M_A}{M'_A} - 1 \right) \tau_A, \quad \tau_A = \left\langle \varphi \left| \frac{\hat{P}_A^2}{2M_A} \right| \varphi \right\rangle$$

- 本手法により、反応性の向上に有効な同位体置換の仕方を提案することが可能となった。



$\Delta E_a(\text{ZPE})$ (左)、 $\Delta E_a(\text{DC})$ (右)に対する各水素原子の寄与 (単位はmeV)。

- 重水素化などの同位体置換による効果を簡便に予測できる
- 特に重水素化によって化学反応を促進あるいは抑制するために効果的な重水素化位置の簡便な予測
- 重水素化による劣化や分解の抑制
- 重水素化による合成収率の向上



$\Delta E_a(\text{ZPE})$ (左)、 $\Delta E_a(\text{DC})$ (右)に対する各水素原子の寄与 (単位はmeV)。

- 有機材料の劣化の抑制
- 重水素化医薬品
- 有機材料の製造

化学反応の制御の他に、材料の機能を重水素化により向上させることにも、本技術は利用できる可能性があります。ご相談ください。

発明の名称	同位体効果の評価方法、プログラム、分子設計方法、分子設計プログラム、化学反応設計方法および化学反応設計プログラム
発明者	佐藤徹、春田直毅、矢田達寛
出願人	国立大学法人京都大学
出願番号	特願2021-033073 (2021/03/03)
公開番号	なし
登録番号	なし

**株式会社TLO京都
京大事業部門技術移転チーム**

**T E L 075-753-9150
e-mail event@tlo-kyoto.co.jp**