

立教大学学術推進特別重点資金（立教 S F R）
プロジェクト研究（重点領域プロジェクト研究）
2010年度研究【経過・成果】報告書

研究代表者	所属・職名	氏名		
	理学部 教授	望月 祐志 印		
研究課題	複雑系の反応・物性の化学			
研究組織	所属大学名等・職名	氏名		
	立教大学・理学部 教授	山高 博		
	立教大学・理学部 教授	松下 信之		
	立教大学・理学部 准教授	山中 正浩		
	産業技術総合研究所 主任 研究員	古明地 勇人		
	みずほ情報総研(株) チーフコンサルタント	福澤 薫		
	お茶の水女子大学 特任助教	森 寛敏		
研究期間	2010 年度 ~ 2012 年度			
研究経費	2010 年度	2011 年度	2012 年度	総計
	11000 千円	9000 千円	9000 千円	29000 千円

研究の概要 (200~300字で記入、図・グラフ等は使用しないこと。)

本プロジェクトでは、分子軌道 (MO) 法と分子動力学 (MD) 法を用いる計算化学的な研究、および凝集系の有機反応素過程の解析や遷移金属錯体の反応性や物性応答などに関する実験化学的な研究を協調的に推進する体制を取り、これまで十分アプローチがなされてこなかった「複雑系の反応・物性の化学」という、多数の要因が絡み合った多様性を持つ実在系に関する先端的な研究開発を行うことを意図しています。

計算化学では、閉殻に比せば扱い難度の高い開殻系や励起状態を扱うための各種の計算手法・プログラムの開発を進めました。また、応用としては金属錯体の水和様態や不斉触媒の解析、あるいは有機基礎反応過程における微視的機構のシミュレーションによる解明など、実験化学との連携で計算の有効性を確かめています。さらに、近年注目を集めているナノ・バイオの境界領域である固体表面とタンパク質の相互作用の検討も手掛けています。

一方、実験化学としても、金属錯体の構造や電子スペクトルの精密測定を行い、計算側に対して解析対象の提供という形での問題提起を行っています。

最初の1年で以上のような成果が上がり、狙い通りの活動が出来たと考えています。

キーワード (研究内容をよく表しているものを3項目以内で記入。)

[計算化学] [遷移金属錯体] [反応場]

研究【経過・成果】の概要 (図・グラフ等は使用しないこと。)

本プロジェクトは、望月、山高、松下、山中、古明地、福澤、森の7名の研究者が参加しています。以下に各々の研究者が主に担った成果を記述します。

【望月】 開殻系分子の電子状態計算の基本である UHF については、ABINIT-MPX で 3 体 FMO 展開(FMO3-UHF)まで計算が可能となりました。また、ROHF についても動作を確保していますが、どちらの場合も通常の 2 体 FMO に比すと誤差が一桁小さい 10^{-5} の桁となり、開殻の扱いでは FMO3 が特に有効であることが確認されました。さらに、UHF に相関を導入する UMP2 は計算エンジンの開発が完了しましたので、2011 年度の早い段階で組込みます。

励起状態については、CIS のエネルギー微分エンジンを開発して FMO3 対応で並列化組込みが完了しました。また、相関と緩和の効果を摂動論的に取り込んだ有効 1 電子励起行列を対角化する ADC(2)、CIS(D_∞) と CC2 のプロトタイプングを行いました(1, 3 重スピン共)。ADC(2)では、これまで用いてきた(対角化-摂動型の)CIS(D)が破綻してしまうポルフィリンのように複数の励起状態がエネルギー的に近接して存在するような系でも良好な結果が得られると期待され、光合成系の扱いも視野に入ってきます。これらの計算を行うエンジンの本実装は 2011 年度の予定です。

基底状態の相関計算では、メモリ要求の大きい CCSD ではなく CCD を軌道改良を行いつつ数回繰り返すことで同程度の精度が得られる BD を実装しました。

応用計算では、相対論効果を含む MCP 基底に基づく水和ランタニドイオンに関する FMO-MD シミュレーションが進んでいます(森、古明地と共同)。また、インフルエンザウイルス薬のタミフルに対する耐性の問題について FMO-MP2 レベルでの系統的な解析を行いました(福澤/塚本との共同研究)。

【山高】 FMO-MD に基づき、水和条件下での基礎有機反応について微視的描像を得る研究を継続的に行っています。2010 年度の大きな成果としては、ホルムアルデヒドに対するアンモニアの求核攻撃によるアミノ化反応 $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{CO} \rightarrow \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$ の解析が挙げられます(古明地、望月と共同)。経路としては二つが想定されます。協奏的な経路では、求核側の窒素とホルムアルデヒドの炭素間の結合の生成、それにホルムアルデヒドの酸素へのプロトン移動が随伴して起こります。一方、双性イオンの中間状態を生じる段階的な経路ではプロトン移動は後に回ります。実験的な知見としては、後者の段階経路を経るとされていましたが、注意深く拘束力学を課した FMO-HF/6-31G**レベルでの MD シミュレーションによって、それが計算化学的に裏付けられました。特記すべきポイントは、アンモニアの水素が直接ホルムアルデヒドの酸素に移動して結合するのではなく、周囲の水分子の水素結合ネットワークを介したプロトンリレー(結合組換え)によって酸素と水素の間の結合が形成される点で、これにより反応障壁の低減も得られています。

【松下】 2010 年度は、骨格は同じで 5 段階の酸化状態を持つレドックス活性白金錯体 $[\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH})_2)_2]^{2-, 1-, 0, 1+, 2+}$ について、エレクトロクロミズムを示す中性錯体と一電子酸化体間の溶媒応答に関して得られた成果、ならびに一電子酸化体の希な非架橋二核構造の新しい成果の 2 つについて報告します。これらは計算対象としても興味深いものです。

ソルバトクロミズム; DMSO、DMF、ピリジンでは中性錯体が溶存種に、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、1-ブタノール、ニトロメタン、クロロホルム、エチレングリコールでは中性錯体と一電子酸化体が共存した平衡状態になることが分かりました。また、水では電子酸化体が溶存種となります。各溶存状態で着色(電子遷移スペクトル)が異なり、ソルバトクロミズムが示されました。

一電子酸化体の非架橋二核構造; 非架橋の二量体について塩化物・六水塩の室温、ならびに新規結晶の塩化物・四水塩の 153 K と室温の結晶構造解析を行い、Pt-Pt 間の距離として 3.02 Å、2.98 Å、2.99 Å を得ました。距離が結晶の結晶水数に依存する点では、結晶パッキングの効果が現れていますが、その温度変化は単位胞体積の温度変化ほどではないので、Pt-Pt 間の結合性相互作用が示唆されたものと考えられます。

【山中】 2010 年度は合理的な不斉触媒設計を指向して、2 種類のキラルリン酸触媒(CPA)を用いた不斉触媒反応について理論的に検討しました。(R)-BINOL 由来の CPA は、ジアゾアセテートとイミンの反応において、イミン上の置換基に応じて不斉 Aza-Darzens(AD)反応、不斉 Friedel-Crafts(FC)反応、転位反応を促進することが報告されています。そこで、DFT 計算によって AD と FC の反応経路におけるキラルリン酸触媒の作用機構および立体制御機構の解析を B3LYP/6-31G*レベルで行いました。遷移状態としては、ブレンステッド酸性点のみによる 1 点配位の TS1、併せてルイス塩基点を持つ 2 点配位の TS2 の 2 種が想定されるため、各々について構造を決定して相対エネルギーを評価しました。その結果、AD と FC の両反応で TS2 の方が好ましいことが明らかになりました(特に前者では安定度が高い)。今後は、立体効果や置換基効果を含めた立体制御の機構についても考察を進めていきます。また、学習院大の秋山研究室と共同で実験・合成ベースでの研究も行っており、計算と理論の両軸展開となっていることを書き添えます。

研究【経過・成果】の概要 つづき

【古明地】長年の懸案であった MP2 エネルギー微分を FMO-MD に導入しました(望月と共同)。3 体の FMO3-MP2 まで可能ですが、計算コストを低減する折衷案として HF では 3 体、MP2 は 2 体で留める FMO(3)-MP2 も併せて実装しています。64 個の水分子の液滴モデルを 6-31G*基底でシミュレーションしたところ、FMO3-MP2 での O-O 間ピークは 2.75 Å で X 線の実験値である 2.73 Å と良い対応となりました。他方、FMO3-HF では 2.89 Å、FMO(3)-MP2 では 2.78 Å で、水の水素結合ネットワークを定量的に記述するためには関連の考慮が必要であることが示されました。

FMO-MD を安定に長時間実行するためには、各ステップでフラグメント情報を適切に更新する「動的フラグメント分割」のアルゴリズムをきちんと整える必要があります。2010 年度には、水和されたタンパク質のように溶質側も内部構造を持つ場合でも対応が出来るように拡張し、水和グリシン 5 量体で動作確認を行いました。

もう一つは ABINIT-MPX に FMO-MD を担う機能を「内蔵」する準備として詳細設計を進めていることが挙げられます。実は、FMO-MD は MD 部分の PEACH (古明地作) と FMO エネルギーと力を計算する ABINIT-MPX をスクリプト・システムコールをベースに連結して走らせているのですが、移植性やスパコンセンターでの利用性などに難があるために、PEACH の MD 機能のカーネルを「移植」することにしました。実作業は 2011 年度に行いたいと思います。

【福澤/塚本】近年、タンパク質(小型のペプチド含む)や DNA などの生体分子と金属や酸化物などの固体表面との相互作用についての関心が高まっています。表面としては金、酸化チタン (TiO_2)、あるいはシリカ (SiO_2) などが代表的で、分野的にはデバイス工学や医療工学を含む広義のナノ/バイオテクノロジーの境界領域に当たり、工学的な実験研究だけでなく、計算化学でも活発に報告がなされつつあり、本プロジェクトとしてもその発展性に注目しています。こうしたことから 2010 年度は研究の第一段階として、福澤と同じ所属の塚本がシリカ表面とアルギニン(Arg)とアスパラギン酸(Asp)との相互作用を DFT 計算によって解析することになりました。その結果、Arg では電荷移動を伴う強い結合があること、また Asp では表面の終端水素の移動が起きることが示されました。2011 年度は水を含めたモデル系の扱い、さらに酸化チタンでの計算を進めていく予定になっています。

関連して、GAMESS プログラムには実装されている適合型凍結フラグメント分割軌道(AFO)に関する論文を式ベースで精読し、ABINIT-MPX への AFO 機能の導入の準備も行いました。

もう一つ、福澤が長年手がけてきた DNA 内の塩基分子対の水素結合、および塩基対のスタッキング相互作用に関する応用計算の信頼性を、2010 年度は FMO-MP2.5 レベルで基底関数重ね合わせ誤差(BSSE)補正も含めて大きく向上させたことを記しておきます。実際に計算した系は、水和された 12 塩基対モデルとシスプラチンが結合して変形したモデルで、後者ではシスプラチンから離れた部分でも安定性が減じていることが分かりました(望月と共同)。

【森】シスプラチン $cis\text{-}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ (白金の 2 価錯体)は水中で塩素が解離し、DNA 鎖内の二つのグアニンの窒素に交差的に強く結合(クロスリンク)することで構造変性を生じさせて抗がん作用を与える代表的な薬剤として知られています。他方、トランスプラチン($trans$ 異性体)では有効な抗がん作用が認められていません。その差を塩素の解離の容易さに帰属する議論もありますが、反応性の違いに関連する両錯体の水中での動力学的な挙動については十分に解明されてはいませんでした。そこで 2010 年度は、Pt の相対論効果を MCP で考慮しつつ、シス(トランス)プラチンの水和モデルに対して FMO(3)-MP2 で FMO-MD シミュレーションを行いました(古明地、望月と共同)。その結果、シスプラチンはトランスプラチンに比べると塩素部分の水和が大きく、Pt-Cl の反結合性軌道への水からの電子供与が水分子の運動に伴って揺動的に強調され易いことが明らかになりました(フーリエ解析による)。拘束力学による解離反応過程の追跡がさらに望まれますが、現時点で得られている微視的・量子論的描像はこれまでの報告になかった画期的なものと言えます。

また、金属を含む機能性タンパク質と知られる Zn-finger について FMO-MP2 計算を行いました。計算で得られた相互作用エネルギー等の詳細な知見は、遺伝子治療などの医療工学に対してもきわめて有用です。

以上まとめましたように、2010 年度の一年間で共同研究も交えつつ「複雑系の反応・物性の化学」において多彩な成果が得られました。自己採点の達成度としては 90%以上と考えています。

研究の遂行にあたっては、望月研の学生(D2、M1、B4)に対する OJT/OJD 的なご指導を、研究分担をいただいているみずほ情報総研(株)、ならびに SIer の立場から並列化等の技術支援をいただいている NEC/NEC ソフト(株)から受けています。ここに記して感謝いたします。

研究発表 (研究によって得られた研究経過・成果を発表した①~④について、該当するものを記入してください。該当するものが多い場合は主要なものを抜粋してください。)

- ①雑誌論文 (著者名、論文標題、雑誌名、巻号、発行年、ページ)
- ②図書 (著者名、出版社、書名、発行年、総ページ数)
- ③シンポジウム・公開講演会等の開催 (会名、開催日、開催場所)
- ④その他 (学会発表、研究報告書の印刷等)

① 総数 16 (査読付き)

[1] Y. Mochizuki*, T. Nakano, Y. Komeiji, K. Yamashita, Y. Okiyama, H. Yoshikawa, H. Yamataka, "Fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FMO-MD) method with MP2 gradient", Chem. Phys. Lett., 504 (2011) 95-99.

[2] M. Sato, H. Yamataka*, Y. Komeiji, Y. Mochizuki, T. Nakano, "Does Amination of Formaldehyde Proceeds through Zwitterionic Intermediate in Water? FMO-MD Simulations by Using Constraint Dynamics", Chem. Eur. J., 16 (2010) 6430-6433.

[3] "Excitation Photon Energy Dependence of the Relaxation Processes of the Photoexcited States in a Quasi-One-Dimensional Halogen Bridged Pt Complex", Y. Wada, N. Matsushita*, N. Ohashi, Physics Procedia, 13 (2011) 66-69.

[4] "DFT Study of Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indole with Nitroalkene: Bifunctionality and Substituent Effect of Phosphoric Acid", T. Hirata, M. Yamanaka*, Chem. Asian. J., 6 (2011) 510-516.

[5] H. Mori*, K. Ueno-Noto, "A Theoretical Study of the Physicochemical Mechanisms Associated with DNA recognition modulation in artificial zinc-finger proteins" J. Phys. Chem. B, in press (dx.doi.org/10.1021/jp1097348).

[6] K. Fukuzawa*, K. Omagari, K. Nakajima, E. Nobusawa, S. Tanaka, "Sialic Acid Recognition of the Pandemic Influenza 2009 H1N1 Virus: Binding Mechanism between Human Receptor and Influenza Hemagglutinin", Protein & Peptide Lett., 18 (2011) 530-539.

② 総数 4

[1] 古明地 勇人*, 共立出版, 分子システムの計算科学 -電子と原子の織り成す多体系のシミュレーション- (計算科学講座 6) (金田行雄、笹井理生 編) (2010), "第2章 分子運動の計算科学", 123-259 (137頁).

③

無し

④ 国内-総数 58、国際-総数 18

[1] "フラグメント分子軌道法の現状と今後" (口頭: 依頼), 望月 祐志*, シンポジウム「電子状態理論の新機軸」, 分子科学研究所, (2010年8月).

[2] "Theoretical Analysis of Amination of Formaldehyde: FMO-MD Simulations by Using Constraint Dynamics" (Poster), M. Sato, H. Yamataka, Y. Komeji, Y. Mochizuki T. Nakano, Busan, Korea, (August 2010).

[3] "Single-crystalline photochromism of a platinum complex" (Oral), N. Matsushita*, K. Araki, H. Nishimura, N. Miura, M. Senda, T. Fujiwara, Pacificchem 2010, Hawaii, USA, (December 2010).

[4] "Theoretical study on kinetic resolution in chiral phosphoric acid catalyzed Robinson-type annulation" (Poster), M. Hoshino, M. Yamanaka, K. Mori, T. Akiyama, Pacificchem 2010, Hawaii, USA, (December 2010).

[5] "Fagment molecular orbital study concerning influenza viral surface proteins" (Oral), K. Fukuzawa, Y. Mochizuki, K. Yamashita, N. Taguchi, Y. Okiyama, T. Nakano, S. Tanaka*, Pacificchem 2010, Hawaii, USA, (December 2010).

[6] "Heavy elements' chemistry with relativistic model core potential and recent large-scale molecular theory" (Oral: Invited), H. Mori*, 17th Canadian Symposium on Theoretical Chemistry, Edmonton, Canada, (July 2010).