

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）
2011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 立教大学・理学部 教授 立教大学・理学部 准教授 産業技術総合研究所 主任 研究員 みずほ情報総研（株） チーフコンサルタント お茶の水女子大学 特任助教 （2012年度より理学部 准教授）	山高 博 松下 信之 山中 正浩 古明地 勇人 福澤 薫 森 寛敏					
研究期間	2010 年度 ～ 2012 年度						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、「複雑系の反応・物性の化学」を標榜して分子軌道（MO）法と分子動力学（MD）法を用いる計算化学的な研究を片方のエンジンに、また巧妙な化合物合成と精確なデータ測定をベースとする実験的な研究をもう片方のエンジンとして、多面的な展開を図ってきています。

今年度は、計算化学の開発では開殻系と励起状態の計算機能の強化、4体展開フラグメント分子軌道（FMO）法による高分解能解析の実現と先導的な応用、統合 FMO-MD システムの実装などが成果となりました。また、実験による成果としては、キラルリン酸触媒の最適化、反応経路分岐の多様性のさらなる探求、並びに白金錯体の合成とスペクトル測定などが挙げられます。強調すべきは、実験研究においても計算との接点確保されている点で、錯体触媒の遷移状態構造の決定、反応生成物の分布シミュレーション、相対論効果を含めた高精度計算による白金錯体の励起状態の同定などが実績となっています[白金錯体の事例は、松下（実験）と森・望月（計算）の共同研究です]。

2年目の研究としましては、目論見通りの活動が出来たと自己評価しています。最終の3年目では、さらに実り多い成果を上げたいと考えています。

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] [化学反応]

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、山中、松下、森、古明地、そして福澤の 7 名の研究者が参加しています。2010 年度と同様、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】開殻系の基本手法である UHF 系の扱いでは、解析的エネルギー微分を 3 体 FMO (FMO3) までカバーして並列実装しました。この新機能を水和 Cu(II) イオンの液滴モデルの MD シミュレーションに用い、実験的に知られた Jahn-Teller 歪に対応した 2 つの Cu-O 距離の動径分布関数の極大値を得ました[古明地、森との共同研究；論文準備中]。電子相関については、スピン 2 乗期待値の算定も可能な並列化 UMP2 計算が FMO3 レベルで可能になりました。

励起状態計算では、“摂動-対角化”型の有効 1 電子ハミルトニアン法に基づく ADC(2) の改良版として、相関振幅を部分再規格化 (PR) することで基底状態での近接縮退に対して抵抗性を持つ PR-ADC(2) を創案してプロトタイピングしました。この方法では、“対角化-摂動”型の CIS(D) では定量的な算定が難しい、色素増感太陽電池や光合成系の中心にあるポルフィリン類の励起エネルギーを低コストと精度を両立させて求めることが出来ます[*Chem. Phys. Lett.* 誌に報告]。2012 年度は、PR-ADC(2) の並列化エンジンを開発して FMO 計算に供する予定です。

4 体のフラグメントまで展開した FMO4-MP2 計算により、薬品分子等のリガンドを官能基単位に分割し、応じてタンパク質側のアミノ酸残基の主鎖・側鎖も分離した高分解能の相互作用エネルギー解析が可能になったことは、創薬指向の応用計算を進める上できわめて有用と言えます[福澤との共同研究；*Chem. Phys. Lett.* 誌に報告]。4 体項によるコストの増加は、超並列計算機を用いれば高速処理が可能であり、FMO4 計算は京に代表される新世代の計算機との高相性が期待出来ます。この成果は、東大生産研のプロジェクト「文部科学省次世代 IT 基盤構築のための研究開発」と連携しており、2012 年 3 月 26 日に生産研にてプレス発表を行いました[日刊工業などに掲載；立教 HP でも公開]。

【山高】化学反応の経路が単一の遷移状態を経て後に分岐して 2 種の生成系に至る現象は、ダイナミクス支配の代表的な例であり、遷移状態理論に基づいた静的な反応解釈の正当性に疑義を与える問題ですが、その重要性が有機化学者には一般に認識されているとは言えません。本研究では、このような化学反応の基本概念に関わる問題の一般性を検討するため、 α -ハロケトンと求核剤の置換反応とカルボニル付加反応の経路に関して、有機化学実験と理論計算の協同作業によって検討しました。

代表的な α -ハロケトンであるフェナシルハロゲン化物とメトキシドアニオンの無水メタノール中での反応速度の測定と生成物の分析の結果、反応は置換と付加の 2 種類の生成物を与え、その速度はフェナシル基の置換基が電子求引性になるにつれて増大することが分かりました。また、生成物の割合は置換基の電子的性質によって変化し、電子求引性置換基で付加生成物が増大する関係が明らかになりました。MO-MD シミュレーションからは、単一の遷移状態を経て後に経路分岐によって付加生成物と置換生成物が生成するという傾向が認められました。この際の反応速度や生成物比の変化は、実験で得られた傾向を再現しました。これらの結果は、置換反応や付加反応といった有機化学反応の基本型の反応においてもダイナミクス支配による経路分岐現象が起こり得ることを示しています。この成果は、国際学会で発表し、*J. Org. Chem.* 誌に報告しました。

【山中】近年、安定かつ環境低負荷な不斉分子触媒として有機分子触媒が活発に研究されており、中でもキラルリン酸触媒はブレンステッド酸部位とルイス塩基部位を併せ持つ酸・塩基複合触媒として注目されています。2011 年度は、不斉臭素化反応 (試薬は NBS) を行うキラルリン酸触媒について理論的な検討を行いました。これは、ヒドロキシ基やアルコキシ基を有するビフェニル化合物を臭素化対象とする研究で、軸不斉を有するビフェニル骨格はバンコマイシンなどの生理活性化合物に含まれており、立体選択的合成法の開発は有機合成化学の重要な課題となっています。

本研究では、DFT 計算によって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、置換基効果について理論的検討を行いました (M05-2X/6-31G*レベル)。まず反応機構を解明するため、モデル系としてフェノールに対する臭素化反応を検討したところ、ホスホリル酸素部位との水素結合によってフェノールが補足・活性化されると同時に、NBS がブレンステッド酸部位によって求電子的活性化をうけて環状遷移状態を経由することを見出しました。ヒドロキシ基のオルト位、パラ位への臭素化について比較したところ、オルト位への臭素化反応の方がエネルギー的に有利であることが分かりました。これらの知見に基づき、実在系モデルを用いて立体制御機構、置換基効果の検討に進みましたが、一方の光学異性体を与える遷移状態について、ビフェニル骨格の水素結合様式で 2 種類、NBS に対する攻撃面で 2 種類の計 4 種類の異性体が存在するため、合計では 8 種類の遷移状態の決定と比較という大掛かりな作業となりました。その結果、本反応の立体選択性と置換基効果は、(1) キラルリン酸触媒のアンスリル置換基とビフェニル化合物のアルコキシ基との立体反発による不安定化効果、(2) ビフェニル化合物における分子内水素結合による安定化効果、によって制御されることが見出されました[学習院大 秋山研との共同研究；論文準備中]。

研究【経過・成果】の概要 つづき

【松下】2011 年度は、以下 2 つの有機受容体/テトラシアノ白金(II)錯体を合成してスペクトルを測定しました。

(1) テトラシアノ白金(II)酸ジエチルピオロゲン EV[Pt(CN)₄] : 臭化ジエチルピオロゲン(EV)Br₂と K₂[Pt(CN)₄]の混合溶液から白色固体を得た。この EV 塩は、紫外光 (365 nm) 照射下、青緑色に発光した。365 nm 励起光で測定した発光スペクトルは 520 nm の発光極大を示した。これは、ジメチルピオロゲン塩の発光極大 (563 nm) より 40 nm 短波長側であった。発光スペクトルから CIE 色度図の座標を求めると (0.29, 0.45) であった。

(2) テトラシアノ白金(II)酸二 (エチルピリジニウム) (Etpy)₂[Pt(CN)₄] : 臭化エチルピリジニウム(Etpy)Brと K₂[Pt(CN)₄]の混合溶液から白色固体を得た。この Etpy 塩は、紫外光 (365 nm) 照射下、青白色に弱く発光した。335 nm 励起光で測定した発光スペクトルは 470 nm の発光極大を示した。これは、EV 塩よりさらに 50 nm 短波長側であった。発光スペクトルから CIE 色度図の座標を求めると (0.27, 0.33) で、かなり白色点に近い発光であることが分かった。

以上より、電荷移動相互作用に基づく発光性の白金錯塩においては有機アクセプターを選ぶことで、発光極大波長を 90 nm ほど大きく変化させ得ることが明らかとなりました[論文準備中]。

【森】当研究室では、重元素系の電子相関・相対論効果を効率的かつ精度良く扱える分子軌道理論として、モデル内殻ポテンシャル (MCP) 法の開発とその応用に取り組んでいます。前年度は抗がん活性を持つ白金錯体：シスプラチン (*cis*-PtCl₂(NH₃)₂) とトランスプラチンの FMO-MD シミュレーションに取り組みました[古明地、望月と共同; *Comp. Theor. Chem.* 誌に報告]。2011 年度は、更なる化学特性解析の一環として松下研で実測されたシス/トランスプラチンの光吸収スペクトルの解析に取り組みました[望月研ともコラボ]。この錯体では、スピン軌道相互作用 (SO) によってスピン 1 重項と 3 重項が混合し得るため、状態平均 CASSCF で軌道を最適化した後に SO-CASPT2 計算を行って、励起エネルギーと振動子強度を求めました。その結果、スペクトルの低エネルギー側の弱いバンドに対応する 3 重項主成分の 2 つの励起状態、それに高エネルギー側の主ピーク位置に対応する 1 重項主成分の 2 つの励起状態が精度良く得られました。また、トランスプラチンについても良好な結果が得られています[論文投稿中]。さらに、松下研で合成されているテトラシアノ白金(II)錯体のスペクトルについても、SO-CASPT2 による解析を行い、面内/面外遷移の区別まで含めた励起状態の同定を正確に行うことが出来ました[論文準備中]。

【古明地】従来、FMO-MD 法は FMO プログラム ABINIT-MPX と MD プログラム PEACH をシステムコールで組み合わせ実装していました。この実装では動作が時に不安定で、特にセンター利用となる超並列計算機への移植は困難でした。また、ユーザーにとっては 2 つのプログラムに習熟する必要性がありました。一方、FMO-MD 法では、構造変化に応じてフラグメントを再定義しなくてははいけません。この再定義の DF アルゴリズムは、今までは、ポリペプチドのように分子を BDA で内的に切断する系には対応していませんでした。今回、これらの問題点を克服するため、ABINIT-MPX プログラムに直接 FMO-MD 機能を導入しました。さらに、DF 機能も改良して MD 中の構造変化に伴う BDA を跨ぐフラグメントの再定義をサポートしました (水和ポリペプチドで試験済)。今回の実装により、将来的に京などに ABINIT-MPX を移植し、水中のタンパク質・DNA などの第一原理 MD を行う準備が出来たと考えています。

【福澤】2011 年度は、FMO 法を用いた特異的分子間相互作用の研究として、(I) タンパク質-リガンド系の IFIE 解析と創薬への適用、(II) 結晶系の FMO4 計算とナノ系への展開、(III) 化学反応系への展開、を行いました[以上 3 件は望月と共同; 論文準備中]。内容を次段落に記述します。

タンパク質-リガンド系では、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼとの相互作用について、基質であるシアル酸と阻害剤 (タミフル、リレンザ) との結合能の違いを、フラグメント間相互作用エネルギー (IFIE) 指標により考察しました。4 体展開の FMO4 法に基づいた高分解能解析により、両性イオンなどの分極構造を反映したファーマコフォアにおける官能基同士の相互作用を明らかにし、阻害剤の効果についての定量評価を行うことができました。FMO4 計算については、理論創薬分野での高い注目を集めています[望月とプレス発表済]。次に FMO4 法のナノ結晶系への展開可能性を探るために、SiO₂ クラスタとペプチドとの特異的吸着に関する FMO4-IFIE 解析を行いました。結晶のユニットセル規模のフラグメントサイズを用いれば、通常の MO 計算と同程度の結合エネルギーが得られることがわかりました。同様の分割手法による結晶系への一般化が望めます。さらに化学反応系においては、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) によるリジンの脱アセチル化反応に関する QM/MM 計算を行いました。反応中心にあるヒスチジンや水分子を媒介としたプロトンリレーによる脱アセチル化機構のエネルギープロファイルが明らかとなりました。今後、FMO 法を用いてタンパク場を QM 的に扱うことによる影響を評価していきます。

※ この (様式 2) に記入の、経過・成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調書 (A 4 縦型横書き 1 枚・自由様式) を添付すること。

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] "Higher-order correlated calculations based on fragment molecular orbital scheme", Mochizuki Y.*; Yamashita K.; Nakano T.; Okiyama Y.; Fukuzawa K.; Taguchi N.; Tanaka S. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *130*, 515-530.

[2] "Development of the four-body corrected fragment molecular orbital (FM04) method", Nakano T.; Mochizuki Y.*; Yamashita K.; Watanabe C.; Fukuzawa K.; Segawa K.; Okiyama Y.; Tsukamoto T.; Tanaka S. *Chem. Phys. Lett.* **2012**, *523*, 128-133.

[3] "Differences in hydration between cis- and trans-platin: Quantum insights by ab initio fragment molecular orbital-based molecular dynamics (FM0-MD)", Mori H.*; Hirayama N.; Komeiji Y.; Mochizuki Y. *Comp. Theor. Chem.* **2012**, *986*, 30-34.

[4] "Dynamic Path Bifurcation in the Beckmann Reaction: Support from Kinetic Analyses" Yamamoto Y.; Hasegawa H.; Yamataka H.* *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4652- 4660.

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

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

② 総数 1

[1] "Recent Advances in Fragment Molecular Orbital-Based Molecular Dynamics (FM0-MD) Simulations" Komeiji Y.*; Mochizuki Y.; Nakano T.; Mori H. *Intech Open Access Review*, **2012**, <http://bit.ly/HkefpI>

③ 無し

④ 国内-総数 42、国際-総数 13、新聞掲載数 4 (プレス発表は 1)

[1] "Fragment molecular orbital calculations with ABINIT-MP(X)" Mochizuki Y., 7th International Society for Theoretical Chemical Physics, Tokyo, Japan, (September 2011).

[2] "Ab initio fragment molecular orbital-molecular dynamics (FM0-MD) study of solvation differences between cis- and trans-platins in water" Mori H.; Hirayama N.; Komeiji Y.; Mochizuki Y., 7th International Society for Theoretical Chemical Physics, Tokyo, Japan, (September 2011).

[3] "Combined Experimental-Computational Study on the Reaction Pathway of Haloacetophenones with Nucleophiles: Possible Path Bifurcation in Addition/Substitution Mechanism" Itoh S.; Katayama M.; Sasagawa K.; Yoshimura N.; Sato M.; Yamataka H., 13th European Symposium on Organic Reactivity, Tartu, Estonia (September 2011).

[4] "Theoretical Study on Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Aza-Darzens Reaction of Diazoacetate and Imine" Shibata Y.; Yamanaka M.; Akiyama T., The 2nd International Symposium on Process Chemistry, Kyoto, Japan (August 2011).

[5] "Single Crystal Neutron Diffraction Study of a Photochromic Platinum (II) Complex by iBIX" Ohhara T.; Matsushita N.; Araki K.; Nakamura S.; Ozeki T.; Tanaka I.; Kusaka K.; Hosoya T.; Yamada T.; Kurihara K.; Niimura N., 1st Asia-Oceania Conference on Neutron Scattering, Tsukuba, Japan (November 2011).