

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）
2012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 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					
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」の名の下で計算化学的な研究と実際の実験的な研究を共存させ、さらに両者のコラボレーションによるシナジー効果を意識して2010年度から3年間活動してきました。

2012年度は、4体展開のフラグメント分子軌道(FMO4)法に基づくタンパク質-リガンド系の詳細な相互作用解析と共に、近年注目を集めているナノバイオ境界領域の問題としてシリカ表面と人造ペプチドの複合系の大規模計算を達成したこと[4月30日にプレス発表の予定]が大きな成果です。FMO関係では、プログラムの整備としてMD機能の組込・機能強化と共に全ての電子状態計算の基本であるHF法の再実装なども行いました。実験に基づく研究では、キラルリン酸触媒の開発、有機素反応過程の解明、白金錯体の合成とスペクトル測定などが挙げられますが、これらの研究では分子軌道(MO)や分子動力学(MD)の計算化学手法が援用されています。

2010年度、2011年度と併せて総括すると、計算化学と実験化学の協調的研究開発を実践し、一定の水準の質・量のアウトプットが得られたのではないかと考えています。

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、7名の研究者が参加しています。これまでの報告と同様、以下に各々の研究者が主に担った2012年度の成果を記述していきます。

【望月】 ABINIT-MP(X)における4体フラグメント分子軌道(FM04)計算を、2次摂動相関補正のエネルギー微分にまで拡張しました。これまでの2体FM0(FM02)計算では、解析的に軌道緩和の寄与を取込まない場合には、分子構造の変形が大きい場合には、通常のMO計算に比して精度が低下することが知られています。今回、FM04-MP2エネルギー微分を実装し、水分子のクラスターで系統的に検証したところ、微分値の誤差のオーダーはFM02では小数2桁であるのに対し、FM04化によって小数4桁にまで低減されることが確認出来ました。分子動力学(FM0-MD)シミュレーションに供する場合、この改善は保存量の観点から朗報と言えます。現時点では、FM04はFM02に比して10倍ほどのコストがかかりますが、コレスキー分解などの技法によって高速化出来る用途は立っています。

基本的かつ本質的な改良として、分子軌道を決める閉殻ハートリーフォック(HF)の自己無撞着場(SCF)ルーチン群を全て再実装したことは地味ながらも重要なステップであったと考えています。これまでのHF-SCFルーチンは、分子構造の歪みや荷電状態によっては極端に収束性が劣化する場合があります。FM0-MDシミュレーションにおける時間増加、あるいはイオン結晶のFM04計算での破綻などを招いていました。そこで、GAUSSIANなど他のコードで標準的に用いられている手法(C1-DIISやEDIISなど)を実装し、さらに線形従属成分の除去にも対応した上で、一般固有問題解法を止めてLAPACK汎用対角化ライブラリに換装しました。これらのトータルの結果として、HF計算の安定収束と速度の向上が得られました。開殻のHF(UHF)についても、収束性を高める独自の工夫(ODA)を加え、ラジカル分子種の扱いを容易にしました[レポートはarXivにアップロード]。一連の改良は、統一的にABINIT-MP(X)の中に反映されています。

応用計算については、FM04関係[福澤と]、FM0-MD関係[古明地と]、白金錯体[松下、森と]と共同で手がけていますが、具体的な内容については別記することになります。

【古明地】 2011年度に続けて、ABINIT-MP(X)へのMD機能(PEACHより)の移植・導入整備を進めました。また、MDの各ステップにおいてフラグメント情報を動的に再定義するDFアルゴリズムも改良しました。未だ試行レベルに留まっていますが、神戸の京コンピュータ上でのテストランも行っています。

応用計算としては、グリシン2量体の水和液滴モデルのFM0-MDシミュレーションを系統的に実行し、DFの有効性を検証しました[Comp. Theor. Chem. に投稿中]。この計算は3体展開(FM03-MP2)レベルまでですが、MP2相関を入れる場合にはFM03の扱いは不可避であることが示されました。

その他に今後のMDの応用分野として、いわゆる極限生物についても文献調査を行いました。高温や低温、あるいは高塩濃度でも生存出来る細菌の中には「特殊な機能を持つタンパク質や核酸が存在する」と考えられていますが、物理化学的な研究は未だほとんどなされていません。こうした中、タンパク質の外側が高荷電状態になっている例があることが分かってきましたので、水和構造の検討と共にシミュレーションの対象になり得ると考えています。

【福澤】 2012年度は、生体系のテーマとして(1)インフルエンザノイラミニダーゼ(NA)と阻害剤との相互作用、(2)EGFRチロシンキナーゼとホウ素系化合物の高次電子相関計算を行いました。またナノバイオ系のテーマとして(3)3次元シリカ(SiO₂)結晶のフラグメント分割法の開発[特許化済]、(4)シリカ結晶表面とペプチドとの特異的吸着、および(5)アパタイト結晶におけるFM0計算の適用可能性調査を行いました。

インフルエンザNAに関しては、2011年度に開発されたFM04法を用いた官能基ごとの詳細解析を応用させ、基質と阻害剤を含む3種類のリガンド化合物に対してNAのアミノ酸残基との相互作用解析を行い、化合物の結合性を比較しました。Structure based drug design(SBDD)により導入された官能基がNAと強く結合している様子を明らかにするなど、本成果が今後のSBDDの発展に役立つと期待されます。EGFRチロシンキナーゼ阻害剤に対する研究では、ホウ素の空軌道を用いた共有結合性のリガンドについて、周囲のアミノ酸残基との相互作用や酵素場におけるリガンド分子軌道の変化を明らかにしました。共有結合やCH/π相互作用が与える場の影響によってリガンドの反応性が変化する様子が分かりました。

ナノバイオ系のFM04計算では、シリカ結晶を精度よくフラグメント分割する方法を開発して自動化すると共にペプチドの吸着エネルギーを精度よく再現できることを実証しました。実応用としては、がん研究会の芝らがデザインした人造ペプチド(min TBP-1)と257個のケイ素原子を含む大型のシリカクラスターを組み合わせた複合系の相互作用エネルギー解析を行っています[Chem. Phys. Lett. に報告し、さらに4月30日にプレス発表の予定]。FM04法によるイオン結晶系の扱いはヒドロキシアパタイト(歯や骨の主成分)へも可能と考えられますので、幾つかのフラグメント分割パターンでの精度検証を予備的に行いました。

研究【経過・成果】の概要 つづき

【山高】 ここまで古明地と望月らによって開発が進められてきた FMO-MD 法の応用計算として、水中におけるホルムアルデヒド水和反応のシミュレーションを実施しました。この結果、水分子の付加反応は酸素原子のカルボニル炭素への求核攻撃と水素原子の酸素への求電子攻撃が同時に起こる、いわゆる協奏的機構で進行していることが分かりました。この結論は、アンモニアのホルムアルデヒドへの付加反応が段階的に進んでいると考えられていることと対照的です。この違いは水とアンモニアの求核性の差によるものと考えられ、この水和反応が起こる際にプロトンリレー現象によって溶媒水分子が反応の進行に決定的な役割を果たしていることも判明しました。このように、水和反応における溶媒の動的役割を量子化学的な精度で記述することに世界で初めて成功したことは、FMO-MD 法の溶液中の化学反応を精査解析する手法としての有用性を実証するもので、本プロジェクトの当初の目的に沿った重要な成果であり、国際学会で発表すると共にインパクトファクターの高い雑誌“Chemistry - A European Journal”に公表しました[古明地、望月と連名]。その他に、速度論的な実験と MO 計算の協同作業を通じ[山高研内]、 α -ハロケトンの置換・付加反応の位置選択性に関する研究、並びにシュミット転位の経路分岐に関する実験的研究などを行いました。

【山中】 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近年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複合触媒として注目されています。2012 年度は、合理的な不斉触媒設計を指向して、キラルリン酸触媒によるベンゾチアゾリンを用いたケトイミンの不斉還元反応について理論計算による考察を行いました[山中研内]。この反応によって得られるキラル 2 級アミンは、生理活性物質のキラルビルディングブロック、キラル配位子などとして有用であり、その立体選択的合成法の開発は有機合成化学の重要な課題です。本研究では、簡略化モデルを用いた反応機構解析に引き続き、実在系モデルを用いた立体制御機構と置換基効果について理論的に検討しました。結果として本反応は、(1) キラルリン酸触媒の酸・塩基協働作用機構によってベンゾチアゾリンとケトイミンを同時に活性化し、(2) 基質とキラルリン酸触媒の 3, 3' -位置換基との間の立体反発によって高エナンチオ選択性が達成されることを見出しました[J. Org. Chem. に印刷中]。また、プロピオフェノン由来のケトイミンに対する不斉移動水素化において、水素供与体として Hantzsch エステルとベンゾチアゾリンを用いた反応の立体制御機構についての比較を行い、ベンゾチアゾリンの非対称な構造的特徴によって高いエナンチオ選択性が発現することを明らかにしました。

【松下】 2012 年度は、白金錯体 $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$ と有機アクセプターを組み合わせた塩を作製し、電荷移動相互作用をベースとした新規発光物質の開発を進めました。有機アクセプターとして、以前に開発したジメチルビオロゲン (MV+2) に続き、ジエチルビオロゲン、ジイソプロピルビオロゲン、2, 2' -ジヒドロビオロゲン、フェナントロリン-ジクワットと組み合わせた塩を作製することにより、新規発光固体の開発に成功しました。また、これらの発光データとして、発光量子収率と発光色 CIE 色度図座標の測定を行いました。これら一連の開発により、「有機アクセプター・白金錯体 $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$ からなる塩が電荷移動相互作用をベースとして発光性を発現する」ことを確立することが出来ました。さらに、この有機アクセプター・白金錯体電荷移動相互作用型発光固体が、環境の湿度にตอบสนองして発光色が変化する発光バイポクロミズムを発現することも発見しました。

また、本系の発光原理を確立するために相対論効果を含む電子状態計算を行い、最低電子励起遷移が Pt の $5d_{z^2}$ 占有軌道からビオロゲンの π^* 空軌道への電荷移動遷移であることを明らかにしました。電荷移動相互作用に基づく発光体であることを理論的に裏付けることが出来たのは大きな成果です[望月、森との共同成果]。

【森】 望月研-松下研とのコラボレーションによって、スピン軌道相互作用 (SO) まで扱える相対論的モデル内殻ポテンシャル (MCP) を使った多配置 SCF と 2 次摂動計算 (CASPT2) によって、プラチン類 $\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ の励起スペクトルの再現には SO によって混入する 3 重項成分の寄与と共に水和の考慮が本質的であることを報告しました[J. Mol. Struct.]。さらに、実際の計算は望月研主体で進められた $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$ 、ビオロゲンとの電荷移動錯体 $[\text{Pt}(\text{CN})_4]^{2-}$ の電子遷移スペクトルの解析に関して種々のアドバイスをを行いました。その他、シリサイド系薄膜 (Mn_2FeSi など) のバンド構造を解明しました。

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 15 (査読付き) 下記論文[6]に関しては4月30日にプレス発表の予定
- [1] "FMO-MD Simulations on the Hydration of Formaldehyde in Water Solution with Constraint Dynamics" Sato M.; Yamataka H.; Komeiji Y.; Mochizuki Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *22*, 6430-6433.
- [2] "Reaction Pathway and Rate-Determining Step of the Schmidt Rearrangement / Fragmentation: A Kinetic Study" Akimoto R.; Tokugawa T.; Yamamoto Y.; Yamataka H. * *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4073-4078.
- [3] "Importance of spin-orbit coupling effect and solvent effect in electronic transition assignments of Pt^{II} complexes: In the case of cis/trans-[Pt^{II}Cl₂(NH₃)₂]" Mori H. *; Kojima R.; Mochizuki Y.; Uenohara W.; Umezawa I.; Matsushita N. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1035*, 218-223.
- [4] "Enantioselective Synthesis of Multisubstituted Biaryl Skeleton by Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Desymmetrization/Kinetic Resolution Sequence" Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964-3970.
- [5] "Three- and four-body corrected fragment molecular orbital calculations with a novel subdividing fragmentation method applicable to structure-based drug design" Watanabe C.; Fukuzawa K.; Okiyama Y.; Tsukamoto T. Kato A.; Tanaka S.; Mochizuki Y.; Nakano T. *J. Mol. Gr. Mod.* **2013**, *41*, 31-42.
- [6] "Modeling of peptide - silica interaction based on four-body corrected fragment molecular orbital (FM04) calculations" Okiyama Y.; Tsukamoto T.; Watanabe C.; Fukuzawa K.; Tanaka S.; Mochizuki Y. * *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *566*, 25-31.
- ② なし
- ③ 西尾元宏氏による公開講演会「CH/π相互作用について」(本プロジェクト成果報告会に続けて開催) 2012年12月10日.
- ④ 国内-総数 38, 国際-総数 3, 特許申請 国内1件 / 国際1件 (昨年度、国内済)
- [1] "Development of Asymmetric Hydrophosphonylation of α-Ketoesters Catalyzed by Dinuclear Zn-Bisamidinate Complex" K. Kaizu, M. Yamanka, Molecular Chirality Asia 2012, Centennial Hall Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, May 18, 2012 (ポスター賞受賞).
- [2] "Reaction Pathway, Rate-Determining Step, and Possible Path Bifurcation of the Schmidt Reaction" R. Akimoto, T. Tokugawa, Y. Yamamoto, H. Yamataka, 21th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, 2012, 9/9-14, Durham, UK.
- [3] "キララルプレンステッド酸触媒による制御システムの理論的研究" (招待講演) 山中正造, 「新学術領域 (研究領域提案型)」第1回全体会議, 京都, 2012年6月8日.
- [4] "FMO プログラム ABINIT-MP(X) の開発と応用" (招待口頭) 望月祐志, 生命医薬情報学連合大会, 東京, 2012年10月16日.
- [5] "ABINIT-MP/BioStation による FMO 応用計算事例" (一般口頭) 福澤薫, 渡邊千鶴, 沖山佳生, 塚本貴志, 中野達也, 田中成典, 望月祐志, 第6回分子科学討論会, 東京, 2012年9月19日.
- [6] "テトラシアニド白金(II)錯体-メチルビオロゲン複合系における電荷移動励起の理論的研究" (一般口頭) 小嶋亮平, 森寛敏, 望月祐志, 上野原和佳, 松尾健司, 松下信之, 日本化学会第93春季年会, 大津, 2013年3月23日.