

QM/MC 法を用いた溶媒和自由エネルギーに関する理論的研究 — エステルの酸加水分解反応 —

(山口大院理工) ○山口 徹, 隅本 倫徳, 堀 憲次

1. はじめに

分子軌道 (MO) 計算や密度汎関数理論 (DFT) 計算により、様々な化学反応におけるエネルギー諸量を計算することができるが、それらはいずれも気相中における計算である。しかしながら、実際の化学反応は水、アセトニトリル、アルコールといった溶媒中で行われる場合が多い。従って、溶媒中での化学反応を正しく解析するためには、溶媒効果を含んだ形で計算を行うことが求められる。本研究では、酢酸メチルの酸加水分解反応に QM/MC 法及び自由エネルギー摂動法を適用して、水溶液中での反応における溶媒和自由エネルギー変化の算出を試みた。

2. QM/MC 法

一般的なモンテカルロ (MC) シミュレーションでは、静電力及びレナード・ジョーンズ型ポテンシャルを用いてエネルギーの計算を行い、溶媒和に関する差溶媒和自由エネルギー ($\Delta\Delta G_{\text{sol}}$) の計算を行う。計算される $\Delta\Delta G_{\text{sol}}$ と、量子計算より得られた真空中のエネルギーを用いることにより、反応における溶媒効果の評価を行うことができる。QM/MC 法は、エネルギーの計算に量子化学計算 (QM) を用いた MC シミュレーションである。このため、1) パラメータを必要とせず *full quantum* にエネルギー計算を行うことができる、2) 溶質分子と溶媒分子との構造的な関係を明らかにすることができる、といった利点がある。また、自由エネルギー摂動法と組み合わせることにより、溶媒和自由エネルギーの算出も可能である。しかしながら、1回のシミュレーションに数十～数百万回の量子化学計算を必要とするため、その計算時間が多大になってしまうという欠

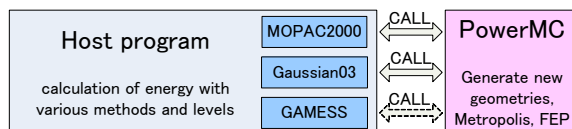


図1 PowerMC プログラム

点もある。今回は、比較的計算負荷の小さい半経験的 MO 法 (PM3 法) を用いてシミュレーションを行なった。

3. 自由エネルギー摂動法の実装

QM/MC 法の計算は、我々の研究室で開発した『PowerMC』プログラムを用いて行っている。本プログラムは Fortran90 及び C++ 言語により書かれ、量子化学計算を行うために広く用いられている Gaussian03 及び Mopac2000 プログラムより呼出され実行されるモジュールとして開発 (図1) されている。そのため、ホストプログラムの計算ルーチンを使用することができ、QM/MC 法に様々な種類の量子化学計算が適用可能である。今回、自由エネルギー摂動法を用いた計算を行なうため、本プログラムに新たに図2に示す計算ルーチンを実装した。

QM/MC 法では、反応のある段階の溶質構造 A とその摂動構造 B に対して、それぞれ式(3.1)、(3.2)で示されるエネルギー

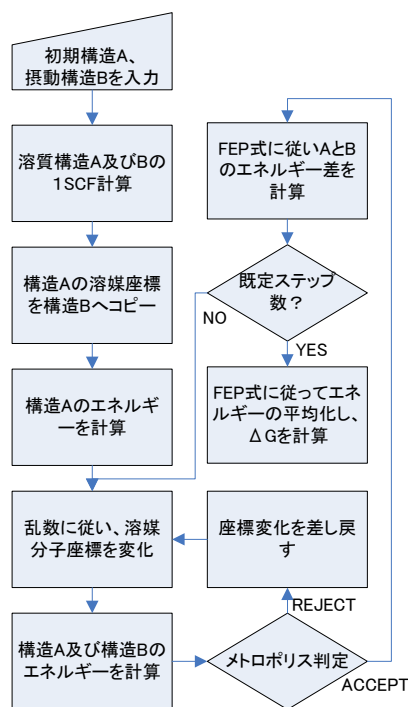


図2 FEP 法の実装ルーチン

を計算することが出来る。

$$E^A = E_{gas}^A + E_{sol}^A + E_{solvents}^A \quad (3.1)$$

$$E^B = E_{gas}^B + E_{sol}^B + E_{solvents}^A \quad (3.2)$$

ここで、 E は全エネルギー、 E_{gas} は溶質の真空中でのエネルギー、 E_{sol} は溶媒和エネルギー、 $E_{solvents}$ は溶媒クラスタの真空中でのエネルギーである。ここで自由エネルギー摂動法を用いると差溶媒和自由エネルギーを(3.3)式で求めることができる。

$$\Delta G_{sol}^{B-A} = G_{sol}^B - G_{sol}^A = -k_B T \ln \left\langle \exp \left(- \frac{E_{sol}^B - E_{sol}^A}{k_B T} \right) \right\rangle_A \quad (3.3)$$

ここで、 G は自由エネルギー、 k_B はボルツマン定数、 T はシミュレーション時の温度である。(3.1)~(3.3)式より差溶媒和自由エネルギー ΔG_{sol} を算出し、それを積算することにより溶媒中における反応の自由エネルギー変化を量子化学計算による求めることが可能となる。

4. 酢酸メチルの酸加水分解反応への適用

酢酸メチルの酸加水分解に対する QM/MC 計算は、中心に溶質分子を、周辺に溶媒分子を 32 個配置した半径 6.2(Å)の液滴モデルを用いて行われた。摂動法による計算を行なうため、溶質は、B3LYP/6-31G*レベルで最適化された酢酸メチルの酸加水分解反応の反応物、TS、生成物の構造より、式(4.1)、(4.2)に従い、 $n=20$ で変化させた計 40 点の構造とした。

$$n \begin{pmatrix} x_r \\ y_r \\ z_r \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -rx_{ts} + (n+r)x_{reac} \\ -ry_{ts} + (n+r)y_{reac} \\ -rz_{ts} + (n+r)z_{reac} \end{pmatrix} \quad (r < 0) \quad (4.1)$$

$$n \begin{pmatrix} x_r \\ y_r \\ z_r \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} rx_{ts} + (n-r)x_{prod} \\ ry_{ts} + (n-r)y_{prod} \\ rz_{ts} + (n-r)z_{prod} \end{pmatrix} \quad (r \geq 0) \quad (4.2)$$

ここで、 x, y, z は z-matrix 座標であり、 n は分割数、 r は反応段階である。溶媒には、B3LYP/6-31G*レベルで最適化された水の構造を用いた。この液滴モデルに対し、温度 298.15K、変化距離 0.02 Å/step、変化角度 0.03rad/step で、1 点 2.0×10^5 ステップのシミュレーションを行なった。

最初の 1.0×10^5 ステップを平衡化のための計算として破棄し、残りの 1.0×10^5 ステップでエネルギーを平均化し、式(3.1)~(3.3)により差溶媒和自由エネルギーを求め、これを積算して水溶液中における反応の溶媒和自由エネルギー変化(ΔG_{sol})を得た。得られた ΔG_{sol} を図 3 に示す。縦軸は溶媒和自由エネルギーで横軸は反応段階 r を示している。この結果では、TS($r=0.0$)において $\Delta G_{sol}=9.2(\text{kcal mol}^{-1})$ 、生成物($r=20.0$)において $\Delta G_{sol}=17.6(\text{kcal mol}^{-1})$ となり、本反応は水溶液中では不安定化されるという結果が得られた。この結果については今後実験値との比較を含めて詳細な検討が必要である。

5. まとめ

今回、QM/MC 法と自由エネルギー摂動法を用いて溶媒中における反応の溶媒和自由エネルギー変化を計算することができた。しかしながら本方法には、1) 1 点のシミュレーション回数が少ない、2) 液滴モデルを用いているため直鎖状分子の場合計算負荷が高くなる、3) 真空中の TS を基準に摂動法で用いる構造を発生させている、等の問題点がある。今後はこれらの問題について検討を行ないながら、本計算をその他のエステルに適用し、 ΔG より求めた反応定数 K を用いて分解性予測を行なう予定である。

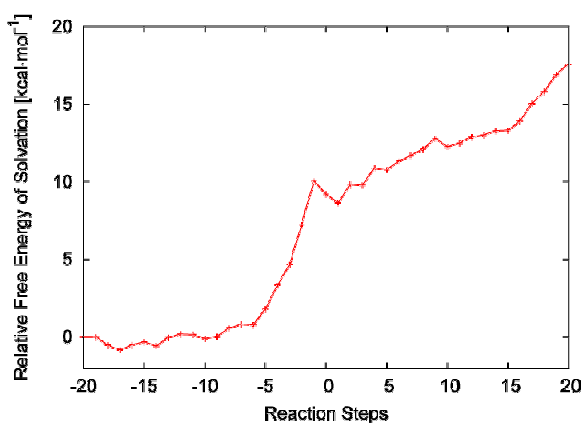


図3 酢酸メチルの酸加水分解反応における溶媒和自由エネルギー変化