

3P030

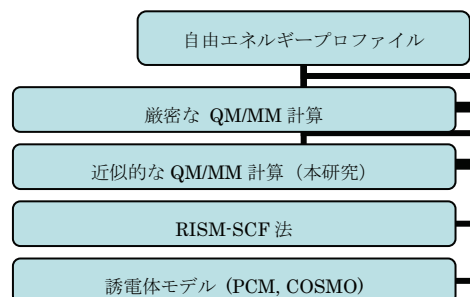
QM/MM 法による反応自由エネルギープロファイルの計算と反応経路探索

山本武志 (京大院理)

[QM/MM による統計サンプリングの問題]

ハイブリッド QM/MM 法は溶液や生体分子における化学反応を調べるための強力なツールとして利用されている。

QM/MM 法の信頼性は用いる電子状態理論の精度に当然依存するが、自由エネルギーを定量的に求めるには統計平均を十分行うことも必要になる。このような統計サンプリングを QM/MM 法で直接行うのは一般にコストが非常に大きいため、これまで様々なアプローチが取られてきた



(例: 半経験的または DFTB Hamiltonian の再パラメタ化、dual-level sampling、mean-field approach、interpolated correction など)。本研究では、反応中心の電子状態を環境が作る平均静電場の下で決める近似 (平均場埋め込みの近似) を用い、最も簡単な水・有機溶媒中 S N 2 反応の自由エネルギープロファイル (potential of mean force, PMF) を調べた。また、この近似で得られる PMF を厳密な QM/MM Ewald 計算の結果と比較し、ずれが起こるケースとその原因について考察した。

[自由エネルギープロファイルの近似的な計算]

本研究で用いる方法は、厳密な QM/MM sampling 法と、従来の連続体モデルや RISM-SCF 法の中間的なものになっている (右上図)。計算している量は、下の自由エネルギー汎関数を溶質電子状態の試行波動関数 $\tilde{\Psi}(\mathbf{R})$ について最小化したものである (R は溶質の座標; 詳細は JCP 129, 244104 (2008) を参照)。

$$\tilde{A}[\mathbf{R}, \tilde{\Psi}] = -\frac{1}{\beta} \ln \int d\mathbf{R}^+ \exp\{-\beta[\langle \tilde{\Psi} | \hat{H}_{\text{QM}} + \hat{\mathbf{Q}} \cdot \mathbf{v}_{\text{MM}} | \tilde{\Psi} \rangle + \mathcal{E}_{\text{MM}}]\}.$$

この汎関数は任意の $\tilde{\Psi}(\mathbf{R})$ に対して、厳密な QM/MM 自由エネルギーの上限になっている。よって、 $\tilde{\Psi}(\mathbf{R})$ について最小化することで、各 R に対し「ベストな」近似的自由エネルギーが得られる。

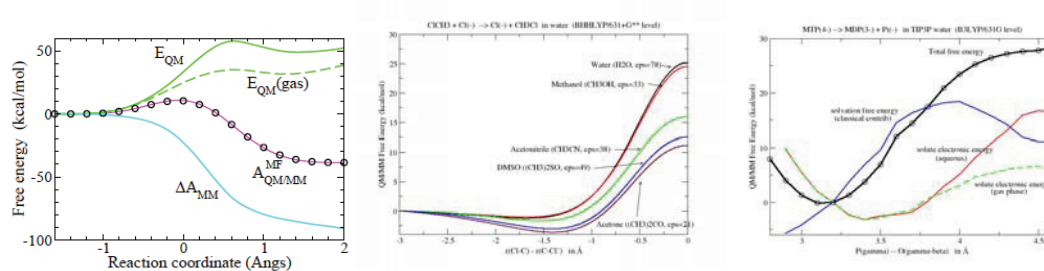
$$\begin{aligned} \min_{\tilde{\Psi}} \tilde{A}[\mathbf{R}, \tilde{\Psi}] &= -\frac{1}{\beta} \ln \int d\mathbf{R}^+ \exp\{-\beta[\langle \Psi^{\text{sc}} | \hat{H}_{\text{QM}} + \hat{\mathbf{Q}} \cdot \mathbf{v}_{\text{MM}} | \Psi^{\text{sc}} \rangle + \mathcal{E}_{\text{MM}}]\} \\ &= \langle \Psi^{\text{sc}} | \hat{H}_{\text{QM}} | \Psi^{\text{sc}} \rangle + \Delta A_{\text{MM}}(\mathbf{R}, \mathbf{Q}^{\text{sc}}) \\ &\equiv A^{\text{MF}}(\mathbf{R}), \end{aligned}$$

このとき、最小値を与える $\tilde{\Psi}(\mathbf{R})$ は、溶媒が作る平均的な静電場のもとで計算される波動関数となる。

この方法は以下のようなメリットを持っている: (i) 量子化学計算は気相反応と同程度の計算コストですむこと。直接的な QM/MM sampling とは異なり、何十万回もの QM 計算を必要としない。(ii) QM-MM や MM-MM 相互作用を分子論的に扱っており、水素結合を含む特異的相互作用を記述出来る。また、環境のエントロピー変化が考慮出来る。(iii) QM/MM 自由エネルギー面の解析的な微分 $\partial A(\mathbf{R}) / \partial \mathbf{R}$ が得られる。

自由エネルギー面上での構造最適化や chain-of-states 法による反応経路探索が行える。(iv) MM サンプリングを QM 計算と独立に行うので、並列計算による加速が行いやすい。

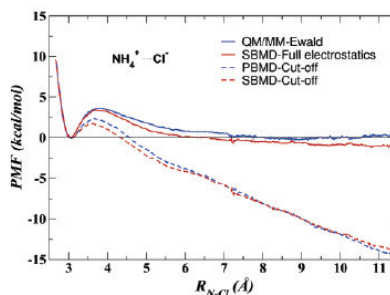
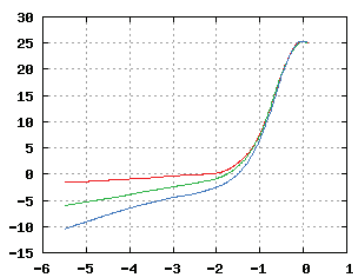
この方法を水中のいくつかの反応に適用した結果を下に示す。



左図は水中 Menshutkin 反応 (type-II SN2 反応) に対する PMF で、左側が反応物、右側が生成物であり、溶質電子エネルギーと溶媒和自由エネルギーの大きな打ち消し合いによって正味の PMF (○印つき) が生じている。中央の図は水・有機溶媒中での Finkelstein 反応 (type-I SN2 反応) で、水やメタノールなどのプロトン性溶媒では高い反応バリア (25 kcal) を与えるが、非プロトン性有機極性溶媒 (アセトニトリル、DMSO、DMF、アセトンなど) ではバリアはずっと低くなる。メタノールとアセトニトリルはほぼ同じ誘電率を持つため、上のようなバリアの違いは従来の連続体モデルでは記述出来ない。右図は、水中メチル化 3 リン酸 (MTP) 4 価アニオンにおいて、末端リン酸を単純に引き離れた時の PMF である (粗めの計算)。溶質電子エネルギー、溶媒和自由エネルギーの両方の変化が PMF に寄与している。(ただし、実際の加水分解では水が反応に関与するため、PMF は違ったものになる。)

【厳密な QM/MM Ewald 計算との比較】

水中 Finkelstein 反応 ($\text{Cl}^- + \text{MeCl}$) について直接的な QM/MM PMF 計算を行い、平均場近似による計算結果との比較を行った。溶質が正味の電荷を持つ場合には、シミュレーションの境界条件が PMF に大きな影響を持つ場合が多い。そこで、まず 2 つのタイプの QM/MM Ewald 法を実装し、カットオフベースの結果と比較した。一つ目の方法では、溶質から一定半径にある MM 電荷を直接 QM 電子ハミルトニアンに埋め込み、残った静電相互作用を ESP 電荷と Ewald 法で扱った。2 つめの方法では、QM 領域に対して ESP 電荷演算子を用い、系の全静電相互作用エネルギーを周期的な点電荷のそれとして扱った。その結果、カットオフ法では水 3600 分子でもまだ PMF が反応物側で plateau に達しないことが分かった (下図)。ESP 電荷演算子を用いる Ewald 計算では plateau を持つ PMF が得られたが、反応物側が若干安定化されすぎていた。これは、ESP 電荷演算子によって近距離での QM/MM 静電相互作用が過大評価されており、塩素との相互作用が反応物 (あるいは生成物) 側で強調されるためと考えられる。最後に、このようにして得られた direct QM/MM sampling による PMF と平均場近似による PMF は 2 kcal ほどの差でよく一致していた。ずれの主な原因は後者で溶質を固定していること (溶質エントロピー項の欠如) と考



えられる。(左図：今回の QM/MM Ewald 計算。右図：York らの QM/MM Ewald 計算。)