

4E12

分極可能力場と組み合わせた平均場 QM/MM 法による化学反応の自由エネルギー計算

(京大院理・化学) ○中農 浩史、山本 武志

[平均場 QM/MM 法による化学反応の自由エネルギー計算]

QM/MM 統計サンプリングによって化学反応の自由エネルギーを求めるには、分子力場で表された溶媒の様々な配置について、QM 領域の量子化学計算を繰り返し行うことが必要となる。従って高精度な量子化学的手法の適用と十分な統計サンプルの両立は計算コストが非常に高く実現が困難になる。この問題を回避するための手法として例えば次の2つが挙げられる。1つは反応中心を適切に記述できるようにパラメタを調整した empirical valence bond 法や semiempirical な量子化学的手法を用いるもの^{*1,*2}である。2つ目は平均場近似を用いた手法であり、そこでは溶媒の様々な配置ごとに量子化学計算を行うのではなく、それらが作り出した平均場のもとで反応中心に対して高精度な ab initio 量子化学計算を行う(以下、平均場 QM/MM 法と呼ぶ)。この手法は例えば Aguilar らにより ASEP/MD^{*3} という名で用いられてきた。この方法では近似的な自由エネルギー勾配が得られ、それを用いて最小自由エネルギー経路が求められる。またそのために必要な量子化学計算の回数は PCM や RISM-SCF 法と同程度であるため、高精度の ab initio 電子状態理論を用いることができる。平均場 QM/MM 法のもう一つの利点は、溶液反応だけでなく、酵素反応や界面・表面といったヘテロな環境の反応にも適用できると期待出来ることである。以上をまとめると、平均場 QM/MM 法は、厳密な QM/MM サンプリングによる計算(direct QM/MM 法と表現する)と PCM や RISM-SCF 法による計算の中間的な性格のものであるといえる(図. 1)。

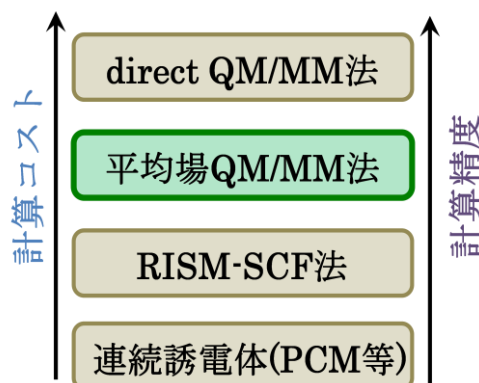


図. 1

[溶媒の電子分極効果の重要性]

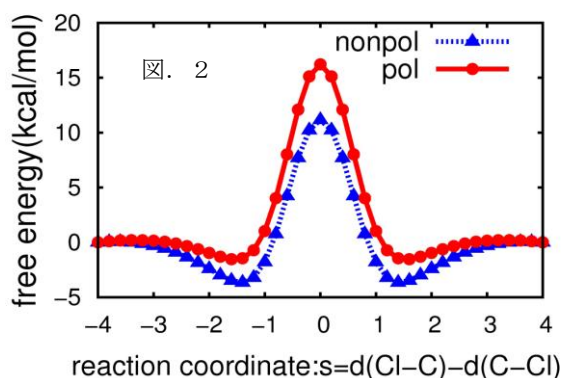
QM/MM 法において MM 領域の記述によく用いられる経験的分子力場は、純溶媒の物性を再現するように調整されている。そのため、そのような経験的分子力場ではイオンとの相互作用を正確に記述できない場合があることが知られている(つまり、力場が“transferable”ではない)。このことから、反応の過程で溶質の電荷分布が大きく変化したり反応中心にイオンが含まれていると、QM-MM 間相互作用を精度良く記述できなくなると考えられる。従って反応の自由エネルギーをより定量的に計算するためには、溶媒の電子分極効果を顕に表現できる分極可能力場を用いることが望まれ、実際にそのようにして自由エネルギー計算が行われている^{*4}。Jorgensen らは特に比誘電率の小さな溶媒では、溶媒の電子分極効果を考慮することが重要であることを示している^{*5}。

[本研究の内容]

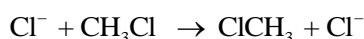
そこで我々は、以前の研究で行った平均場 QM/MM 自由エネルギー法の定式化^{*6}を拡張し、MM 領域の記述に分極可能力場を用いることができるようにした。この拡張において、従来の定式化の場合と

同様に QM/MM 自由エネルギーの解析的微分が容易に得られることが示された。この方法では、外場下での溶質の電子状態(⇒溶質の電荷分布)とそれに応じた溶媒の電子分極がセルフコンシステントに決定される。実際に計算を行う際の利点として、電子状態計算と分極可能力場を用いる MD 計算は互いに独立に行えば良いので、実装が簡単であることが挙げられる。またこの方法では、分極可能力場の使用が電子状態計算の回数にほとんど影響しないため、計算コストの増加は数倍程度で済み、非分極可能力場の場合と同様に高精度の *ab initio* 電子状態理論を用いることが可能である。

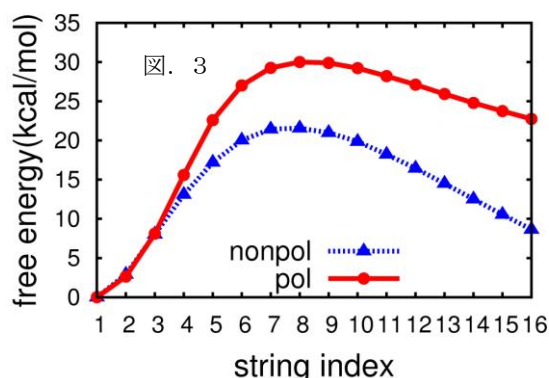
我々はこの方法を用い、数種の溶媒中での S_N2 反応 (Finkelstein 反応、Menshutkin 反応) や、methylphosphate dianion の解離などについて自由エネルギープロファイルの計算を行った。その結果、Finkelstein 反応について、アセトン、DMF 溶媒における活性化自由エネルギーをより実験値に近い値で求めることができた。またその他の反応でも、特に有機溶媒において、分極可能力場を用いた場合と非分極可能力場 (OPLS) を用いた場合で自由エネルギープロファイルが大きく変わることが示された (図 2、3)。これは、分極可能力場を用いることによって QM-MM 間相互作用をより正確に記述できるようになったこと、また溶質の電荷分布に応じて溶媒が電子分極することによって、溶質の電荷が局在している状態がより強く溶媒和されるようになったためと考えられる。下の図の赤線、青線はそれぞれ、分極可能力場を用いた場合、非分極可能力場を用いた場合の計算結果である。



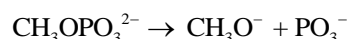
DMF 溶媒中での Finkelstein reaction:



の自由エネルギープロファイル。



シクロヘキサン中での MMP²⁻ の解離:



の自由エネルギープロファイル。横軸
右側が解離した状態に対応する。

(参考文献)

- ※ 1. Truhlar, *J. Comput. Chem.* **28**, 73 (2007).
- ※ 2. Takenaka, Koyano, Nagaoka, *Chem. Phys. Lett.* **485**, 119 (2010).
- ※ 3. Galvan, Sanchez, Martin, Olivares del Valle, Aguilar, *Comput. Phys. Commun.* **155**, 244 (2003).
- ※ 4. Geerke, Thiel, Thiel, van Gunsteren, *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 1499 (2007). Lu, Zhang, *ibid.* **4**, 1237 (2008).
- ※ 5. Acevedo, Jorgensen, *J. Phys. Chem. B* **114**, 8425 (2010).
- ※ 6. Yamamoto, *J. Chem. Phys.* **129**, 244104 (2008).