

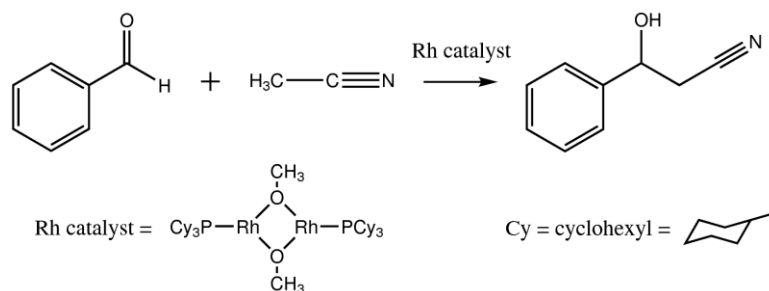
2E10

(Rh^I)₂ 錯体を用いたアルドール型反応におけるキーステップに関する理論的研究
(名古屋大学) 西本佳央, 藤森嵩央, 横川大輔, Irle Stephan

Theoretical investigation of the key step of an aldol-type reaction with a (Rh^I)₂ complex

(Nagoya University) Yoshio Nishimoto, Takahisa Fujimori, Daisuke Yokogawa, Stephan Irle

The chemical modification of a nitrile group has significant importance in the field of organic synthesis. For instance, an aldol-type reaction, which transforms a nitrile into a β -hydroxynitrile, and the hydration reaction [1] of a nitrile group attract much attention due to the industrial and pharmacological importance. Nevertheless, the difficulty of these reactions is attributed to the inertness of the nitrile group, and thus functionalization sometimes demands drastic conditions, high temperatures or high pressures, even in the presence of catalysts. Goto *et al.* reported an aldol-type reaction of organonitriles under mild conditions in 2008 [2]. In the present study we focused on the high yields of the corresponding β -hydroxynitriles and efficient catalytic activity. Because of the difficulty in functionalizing the nitrile group, it is of great importance to understand the mechanism of the efficient catalyzed reaction (Scheme 1).



Scheme 1 Target aldol-type reaction

Our investigation was carried out using density functional theory (DFT) with the M06 functional, since we found that the inclusion of dispersion is important to reproduce the ΔH calculated by CCSD(T)/cc-pVTZ level of theory. We chose a moderate basis set size (6-31G(d) for non-metal elements and LanL2DZ for Rh) for geometry optimization, and energy refinement was done using a larger basis set (6-311+G(d,p) and LanL2DZ). Since the real catalyst shown in Scheme 1 has six large cyclohexyl groups, we first explored the plausible reaction mechanism using a model compound, where all cyclohexyl groups were substituted by hydrogen atoms in order to save computational cost. Solvent effect of

t-butanol was included using the polarizable continuum model (PCM).

Our model calculations for the reaction with monomer and dimer catalysts show that both catalysts are able to perform a catalytic cycle, considering the barrier heights along the chemical reaction pathway. However, because of the predicted large dimerization free energy (37.62 kcal/mol), it is highly probable that the catalyst works as a dimer. From the reaction profile of the $(\text{Rh}^{\text{I}})_2$ dimer catalyst (Figure 1), the calculated highest barrier of each step is 15.15 kcal/mol (TS2), and this is reasonably consistent with the experimental reaction, which is carried out at room temperature for several hours.

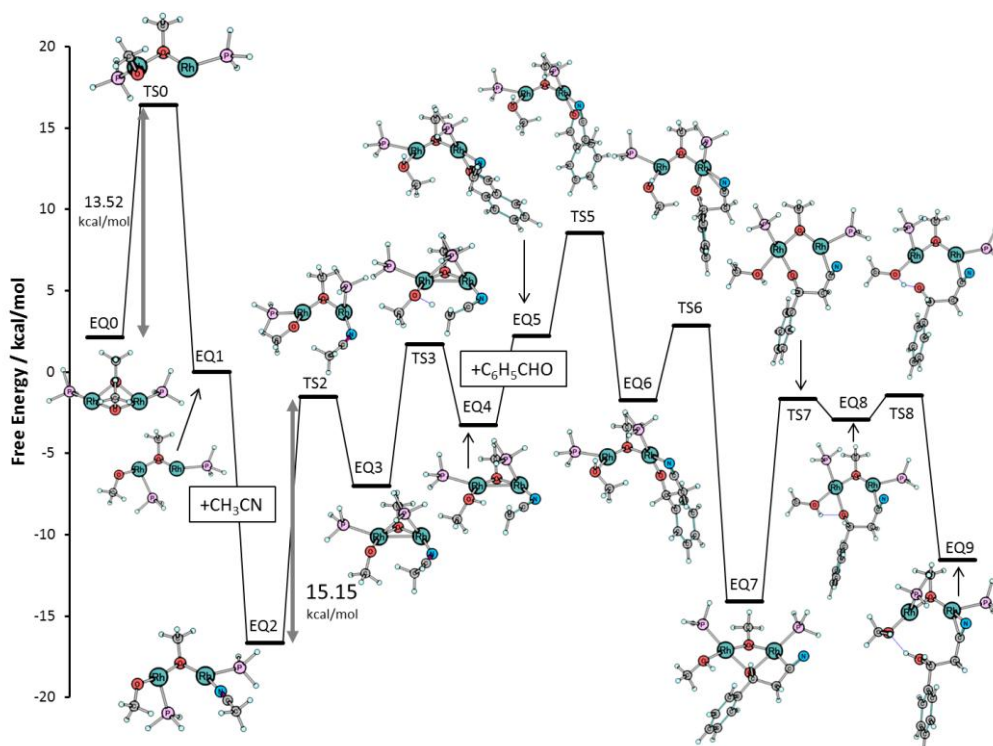


Figure 1 Reaction profile of $(\text{Rh}^{\text{I}})_2$ dimer catalyst (model) at PCM-M06/6-311+G(d,p) + LanL2DZ // M06/6-31G(d) + LanL2DZ level of theory.

In the presentation, we will also discuss results of calculations for the real system.

References

- [1] A. Goto, K. Endo, S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3607-3609.
- [2] A. Goto, K. Endo, Y. Ukai, S. Irle, S. Saito, *Chem. Commun.* **2008**, 2212-2214.

2E11

Ru 錯体における内部アルキン／ビニリデン異性化に関する理論的研究 — 反応機構及び置換基効果の解明 —

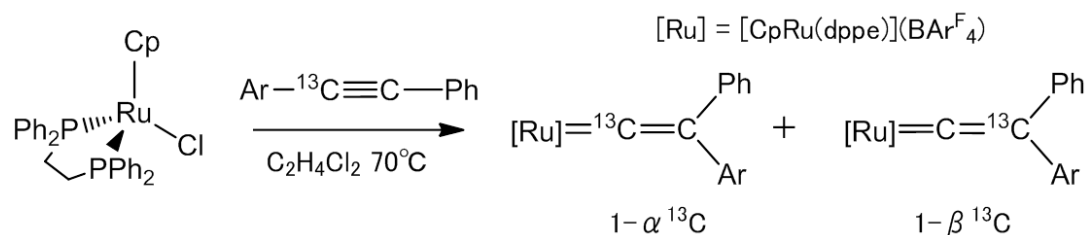
(お茶大院人間文化創成¹, 中大理工², 東理大理³) 大塚 美穂¹, 土田 敦子¹, 池田 洋輔², 木村 祐介², 武藤 雄一郎³, 石井 洋一², 鷹野 景子¹

DFT Study on Internal Alkyne/Vinylidene Isomerization at Ru Complex - Elucidation of the Reaction Mechanism and Substituent Effect -

(Ochanomizu Univ.¹, Chuo Univ.², Tokyo University of Science³)

Miho Otsuka¹, Noriko Tsuchida¹, Yousuke Ikeda², Yusuke Kimura², Yuichiro Mutoh³, Youichi Ishii², Keiko Takano¹

【序論】 ビニリデンは繊維やフィルムを始めとする化学工業製品の原料であり、その合成法の開発は重要課題である。ビニリデンの合成法として、遷移金属錯体におけるアルキン分子還元法がある。従来、アルキンからビニリデンへの異性化反応は、水素およびシリル基のようなヘテロ分子の転位に限られていたが、2009年、石井らは Ru 錯体を用いた内部アルキン錯体 $[\text{CpRu}(\text{PhC}\equiv\text{CC}_6\text{H}_4\text{R}-p)(\text{dppe})]^+$ ($\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$; $\text{dppe} = \text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$; $\text{R} = \text{OMe}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{CO}_2\text{Et}$) からのビニリデン錯体生成を報告した (スキーム 1) [1]。この新規ビニリデン合成経路は、これまで不可能であった側鎖をもつビニリデン生成を可能とするため、その応用範囲の拡大が期待される。¹³C-NMR による転位の追跡実験によって得られた転位能から示唆される反応機構は、有機化学ではほとんど例のない、アリル基(Ar)の求電子転位であると考えられる。しかしながら、実験結果から置換基の転位が求電子的か求核的かを断定することは難しく、反応の本質は未だ明らかになっていない。本研究では、アリル基上の置換基が異なる 3 種類の内部アルキンについて量子化学的手法で反応経路を追跡し、転位機構及び置換基効果を明らかにすることを目的とした。



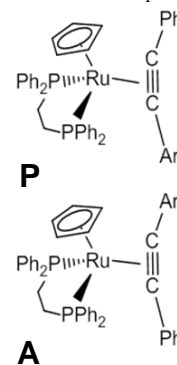
スキーム 1

【計算方法】 3 種の内部アルキニルテニウム錯体 $[\text{CpRu}(\text{PhC}\equiv\text{CC}_6\text{H}_4\text{R}-p)(\text{dppe})]^+$ ($\text{R} = \text{OMe}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{Cl}$) を対象とし、密度汎関数法 (汎関数: B3PW91) を用いて内部アルキンからビニリデンへの異性化反応を追跡し、構造最適化・振動数解析・IRC 計算を行った。基底関数には、Ru に内殻部分を有効内殻ポテンシャルとした SDD, その他の原子 (C, H, O, P, Cl) に 6-31G(d) を用いた。反応の進行に伴う電子の動きに関する知見を得るため、NBO(natural bond orbital) を用いて電子状態を解析した。NBO 計算にはハートリーフォック(HF)法を用いている。すべての計算において、計算プログラムには Gaussian09 を用いた。

【結果と考察】 IRC 計算から 2 種の反応経路 (PATH 1, 2) が得られた. 各経路における反応エネルギーを表 1 に示す. P と A の表記は, アルキンが配向する際のフェニル基の相対的な位置関係を表す. エネルギー障壁 (ΔG_R) を比較すると, いずれの置換基においても PATH 2 の方が低い値をとることから, 本反応は PATH 2 での進行が有利であると考えられる (OMe: 2P, CO₂Et: 2A, Cl: 2A).

表 1 各 PATH におけるギブスエネルギー差 ($\Delta G_R = G_{TS} - G_{\text{reactant}}$, $\Delta G_P = G_{TS} - G_{\text{product}}$) [kcal/mol].

R	Ar 転位			Ph 転位		
	PATH	ΔG_R	ΔG_P	PATH	ΔG_R	ΔG_P
OMe	1	21.3	29.3	1	N/A	
	2 P	18.0	26.7	2 P	13.7	21.1
	2 A	15.7	25.2	2 A	15.5	23.2
CO ₂ Et	1	21.6	30.4	1	23.7	30.9
	2 P	18.7	27.3	2 P	17.2	26.5
	2 A	15.0	24.5	2 A	19.1	28.7
Cl	1	22.0	29.6	1	23.4	31.5
	2 P	17.6	26.5	2 P	16.5	25.4
	2 A	16.4	24.6	2 A	18.9	26.7



NBO 解析結果から, 転位先炭素の正味電荷は, 反応錯体から TS への進行に伴い正に増加し, TS から生成物へ進むにつれて負になることが分かった. この結果は, 一般的な求核転位反応の特徴と一致する. NBO による donor-acceptor 解析を行った結果, 転位において電子を供与するのはいずれの場合も転位する側 (C2-C3) であることが明らかになった (表 2 の奇数の entry). これは, 反応が求核的に進行することを示している. 表 2 の偶数番号の entry は, 転位先炭素 (C1) に対する, 転位先炭素上の芳香環 (C4) からの電子供与に相当する. この電子供与は共役の生成と系の安定化を意味しており, 転位の進行 (C3-C1 結合の生成) を妨げる寄与をされると考えられる. つまり転位のしやすさは, 転位先炭素と転位する炭素側の相互作用及び, 転位先炭素とその炭素原子と結合している芳香環との相互作用のバランスによって決定されることが考えられる. 置換基効果について, 転位先炭素原子 (C1) 上の空軌道の成分を見ると, 電子供与性の置換基は s 性を大きくする方向に作用することが分かる (表 2). 転位先炭素の空軌道の s 性増加は, 結合方向の自由度を高めること, すなわち転位炭素との結合生成のしやすさに寄与すると考えられる. 従来, 置換基の効果は転位炭素に働くと考えられてきたが, 本計算結果から, 転位炭素よりもむしろ, 転位先炭素への効果が重要であるということが示された.

表 2 反応中心部における軌道間相互作用の大きさ及び転位先炭素原子上の空軌道の成分 (s,p,d).

R	PATH (migration group)	R ₁	R ₂	entry	donor	acceptor	E (kcal/mol)	Hybrids for C1 (%)		
								(s,p,d)		
OMe	3P (Ph)	H	OMe	1	C2-C3	C1	231.95	(7.63, 92.22, 0.15)		
				2	C4-C6	C1	60.15			
	3P (Ar)	OMe	H	3	C2-C3	C1	39.34			
				4	C4	C1	249.12			
CO ₂ Et	3A (Ph)	H	CO ₂ Et	5	C2-C3	C1	63.92	(0.67, 99.28, 0.05)		
				6	C4-C6	C1	83.31			
	3A (Ar)	CO ₂ Et	H	7	C2-C3	C1	144.32			
				8	C4-C6	C1	71.94			
	Cl	3A (Ph)	H	Cl	9	C2-C3	C1		94.85	(1.65, 98.27, 0.08)
					10	C4-C6	C1		79.45	
		3A (Ar)	Cl	H	11	C2-C3	C1		103.26	
					12	C4-C6	C1		81.65	

2E12

超分子ケージ中における aza-Cope 転移に関する理論研究

(理研 AICS) 大谷優介、秋永宜伸、中嶋隆人

Theoretical investigation of the aza-Cope rearrangement in
a supramolecular assembly

(RIKEN AICS) Yusuke Ootani, Yoshinobu Akinaga, Takahito Nakajima

【緒言】

超分子は複数の分子が共有結合以外の相互作用で集まってできる分子で、個々の分子では発現しない機能を持つことから近年注目されている。特に内部空間を持つケージ状の超分子錯体はその空間内で不安定な分子を安定化させたり、反応を促進させたりすることか知られており、様々な機能を持つ超分子の探索が行われている。

2009 年に Raymond らはケージ状超分子である M_4L_6 ($M=Ga^{3+}$, $L=1,5\text{-bis}(2',3'\text{-dihydroxybenzamido})\text{naphthalene}$) (図 1) を用いて aza-Cope 転移をエナンチオ選択的に起こすことに成功した [1]。

反応機構についても調べており、(1) ケージ中に分子が取り込まれる。(2) ケージ内で aza-Cope 転移が起こる。(3) ケージから分子が放出される。という 3つの段階で反応が進むということがわかっている [2]。

Raymond らは aza-Cope 転移前のプロキラル分子がケージに分子が取り込まれた段階(1)での安定性の違いがエナンチオ選択性の起源であると結論づけているが、aza-Cope 転移の段階(2)での反応性の違いについては調べられていない。そこで本研究ではケージ状分子 M_4L_6 が持つエナンチオ選択性の起源を明らかにするためにケージ中での aza-Cope 転移の反応経路の分子軌道法計算を行った。

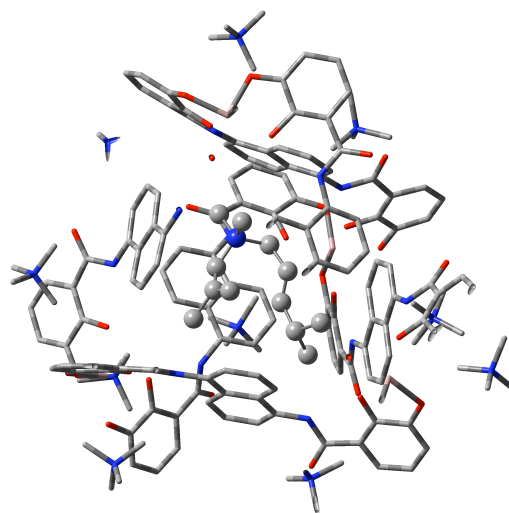


図 1 . M_4L_6
($M=Ga^{3+}$, $L=1,5\text{-bis}(2',3'\text{-dihydroxybenz-}$
 $\text{amido})\text{naphthalene}$)

計算を行った。

【手法】

ケージ中での aza-Cope 転移の反応経路探索を行い、R 体と S 体の安定性、反応障壁を比較し、エナンチオ選択制の起源について検証を行った。エネルギー計算には ONIOM を使い、反応分子を高レベル領域とした。高レベル領域は B3LYP/Def2-SV(P)で計算し、ケージ分子と反応分子を QM 領域、カウンターカチオン(NMe⁴⁺)を MM 領域とした QM/MM で低レベル領域を表現した。低レベル領域の QM 計算は B97D/Def2-SV(P)で行い、MM 計算には OPLS-AA 力場を用いた。反応経路の探索には Nudged Elastic Band 法を用いた。すべての電子状態計算と反応経路解析は我々の研究チームで開発しているプログラム「NTChem」を用いて行った。

【結果と考察】

aza-Cope 転移前のプロキラル分子がケージ内に取り込まれた状態を反応物、ケージ内で aza-Cope 転移が起こった状態を生成物とし、構造最適化を行い、それらを繋ぐ反応経路を決定した。反応経路に沿ったエネルギーの変化を図 2 に示す。生成物、反応物ともに R 体の方が安定であることがわかる。特に反応物は R 体の方が S 体に比べて 11kcal/mol 安定であることから、R

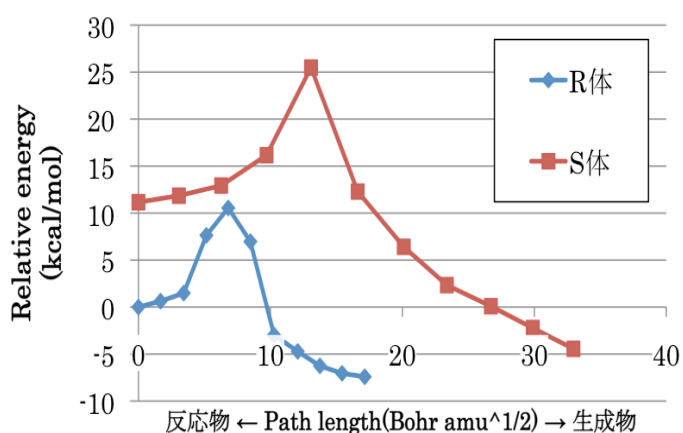


図 2. 反応経路にそったエネルギー変化。左端が反応物構造、右端が生成物。

体のプロキラル分子の方がケージ内に取り込まれやすいと考えられる。反応障壁は R 体で 11kcal/mol、S 体で 14kcal/mol であり、活性化エネルギーの点でも R 体で進行する方が有利である。図には反応の経路長も示してあるが R 体で進行する方が短い経路で進行しており、least motion reaction の点でも R 体で進行する方が有利であることがわかる。これらのことからケージ内では R 体の方が aza-Cope 転移が進行しやすいと言える。

反応物と生成物の安定性、反応障壁の高さからケージ状超分子 M₄L₆ の存在下では R 体の生成が優位に進行することが示唆された。当日はケージと反応分子の相互作用、エナンチオ選択制の起源について議論する。

【References】

- [1] C. J. Brown et al. J. Am. Chem. Soc. **131**, 17530 (2009).
- [2] D. Fiedler et al. J. Am. Chem. Soc. **128**, 10240 (2006).

タンパク質の量子化学計算

(神戸大学) 北浦和夫

Quantum Chemical Calculation of Protein

(Koube Univ.) Kazuo Kitaura

1. はじめに

数千・数万原子からなる巨大分子・分子系の計算は、これまで古典的分子力場でしか行うことができなかった。たとえば、タンパク質のような巨大分子をまるごと量子化学計算することは、計算法開発者の課題のひとつであった。私たちはフラグメント分子軌道 (FMO) 法を開発し、この課題に挑戦してきた。本講演では、FMO法の概要とその応用計算の例をいくつか紹介する。

2. フラグメント分子軌道 (FMO) 法

FMO法[1]は、分子を小さなフラグメントに分割し (Fig.1)、フラグメント (モノマー) とフラグメントペア (ダイマー) を、他のフラグメントが及ぼす静電ポテンシャルを考慮して、ab initio MO法で計算し、それぞれの全エネルギー E_I と E_{IJ} を用いて全系の全エネルギー E を、次式で計算する近似的方法である。

$$E = \sum_I^N E_I + \sum_{I>J}^N (E_{IJ} - E_I - E_J)$$

本方法は、高い精度で通常の ab initio MO計算の結果を再現するとともに、モノマーやダイマーはほぼ独立に計算できることから、超並列計算に適している。

私たちはFMO法のプログラムを開発し、アイオワ大学のGordon教授のグループで開発された ab initio MO計算プログラムパッケージであるGAMESS[2]に組み込んで公開している。最新版では、様々な電子状態理論と溶媒モデルの計算が可能である。

3. FMOの応用例

FMO法によると、タンパク質とリガンドの相互作用で、個々のアミノ酸残基とリガンドの相互作用エネルギーを求めることができることから、ドラッグデザインにおいて有用な知見が得られるものと期待されて、多数の応用研究がなされている [1]。また、FMO-TDDFT (time-dependent density functional theory)により、タンパク質や分子結晶などの巨大系の励起状態の計算が可能である。千葉らは、Fig.2に示すphoto active yellow proteinの励起状態の計算を行い、クロモフォアの励起状態に及ぼすタンパク質の静電ポテンシャル環境と溶媒効果を考慮することにより、実

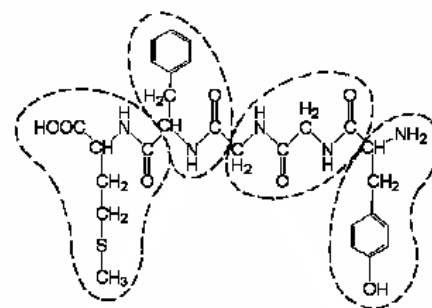


Fig.1 分子のフラグメントへの分割。

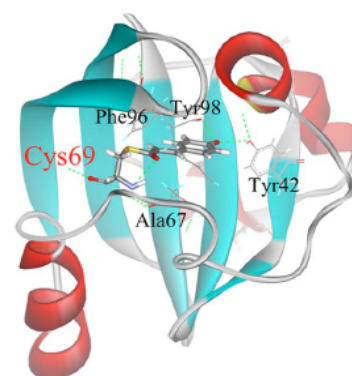


Fig.2 Photo active yellow proteinの構造 (PDB:2PHY)。

験値に近い励起エネルギーが得られることを示した。

最近、FMO法と古典力場の融合法が開発され、巨大分子の構造最適化計算が可能になった。浅田らは、protein kinase 2(CK2) とリガンドの複合体 (約5千原子系、うちFMO法を適用した領域は800~1000原子) (Fig.3)の構造最適化計算を行った[4]。最適化構造を用いて全系をFMO-MP2/6-31G*レベルで計算し、タンパク質のリガンド認識機構を解析するとともに、溶媒の連続誘電体モデル (polarizable continuum model; PCM)により溶媒効果を含めた計算により、一連のリガンドの結合自由エネルギーを求め、実験値とよく相関する結果を得た (Fig.4)。

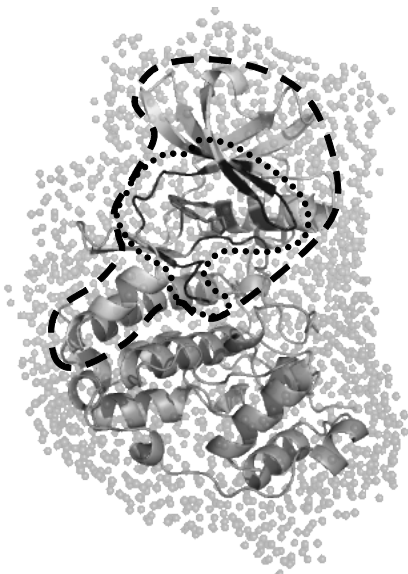


Fig.3 CK2(α サブユニット) とリガンド複合体の構造。

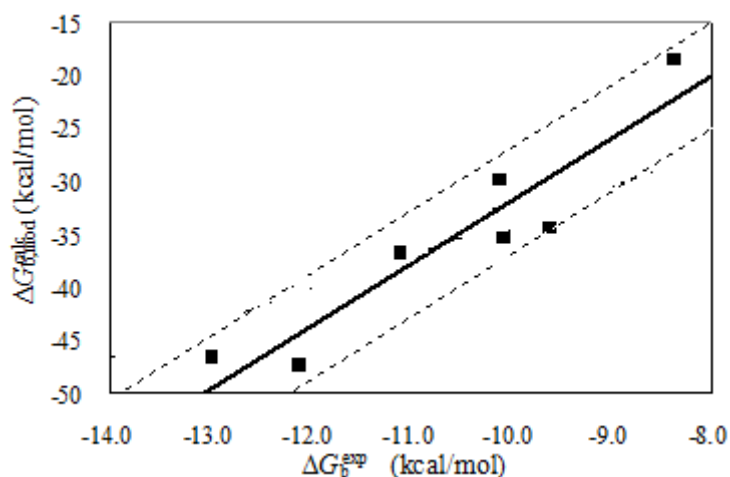


Fig.4 CK2 α と性質の異なった7個のリガンドについての結合エネルギーの計算値と実験値の相関。

4. まとめ

本年9月28日には、10 peta flops級の性能を持つスーパーコンピュータ「京」の一般利用が開始され、計算科学における革新がおこることが期待されている。私たちは10万原子からなるタンパク質系の量子化学計算を行うことを計画している。巨大分子・分子系の量子化学計算が日常的になれば、計算化学がより一層広い分野で用いられると期待される。

【参考文献】

- [1] D.G.Fedorov and K.Kitaura,Eds, "The Fragment Molecular Orbital Method: Practical Applications to Large Molecular Systems", CRC Press, 2009.
- [2] GAMESS ホームページ : <http://www.msg.chem.iastate.edu/gamess/capabilities.html>
- [3] M.Chiba, D.G.Fedorov, K.Kitaura, J. Chem. Phys., 127, 104108 (2007).
- [4] 浅田直也、北浦和夫、第39回構造活性相関シンポジウム、2011年11月(千葉)

FMO-UHF 法の解析勾配の導出と その応用

(東工大・生命理工¹, 理研², 産総研³, 東京薬科大⁴, 神戸大学⁵)

中田 浩弥^{1,2}, Fedorov Dmitri³, 横島 智^{2,4}, 北浦 和夫⁵, 中村 振一郎²
Tokyo Institute of Technology¹, RIKEN², AIST³, Tokyo University of Pharmacy
and Life Sciences^{2,4}, Kobe University⁵

Hiroya Nakata^{1,2}, Dmitri G. Fedorov³, Satoshi Yokojima^{2,4}, Kazuo Kitaura⁵,
Shinichiro Nakamura²

近年、巨大分子の開殻系の量子化学計算は非常に重要な課題となっている。例えば、生体における金属酵素の反応中心の解析において、生体中に近い環境での分子の構造や反応機構を追跡するために極めて有用である。

Fragment molecular orbital (FMO)法[1]は分子を分割して、各フラグメントに対して *ab initio* 計算を行い、全系のエネルギー E と勾配を得る。我々は FMO 法に基づいた Unrestricted Hartree-Fock (FMO-UHF) 計算[2, 3]のエネルギーと解析的勾配の式を導出して、応用計算をおこなった。FMO-UHF 計算の全系のエネルギーは、

$$E = \sum_{I=1}^N E_I + \sum_{I < J}^N \Delta E_{IJ} \quad \Delta E_{IJ} = E_{IJ} - E_I - E_J$$

で与えられる。ただし、 E_I, E_{IJ} は 1 量体 I と 2 量体 IJ のエネルギーである。

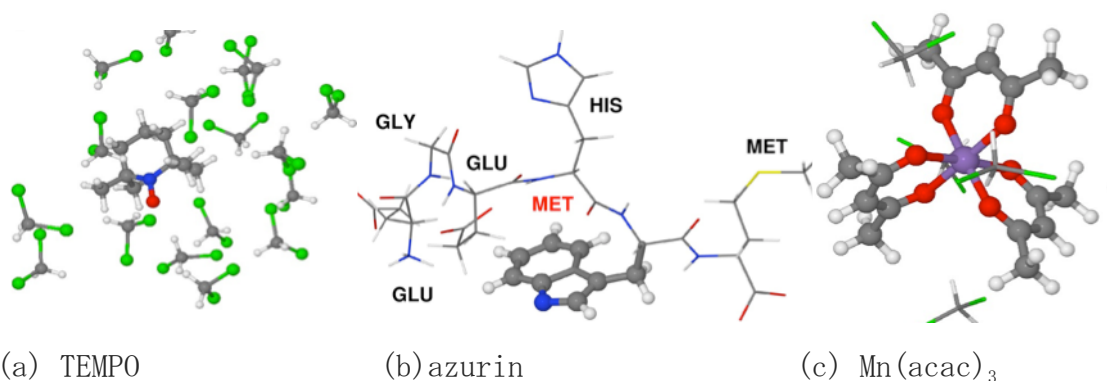
$$E_X^{RHF} = \sum_{\mu\nu \in X} D_{\mu\nu}^X h_{\mu\nu}^X + \frac{1}{2} \sum_{\mu\nu\sigma\lambda \in X} \left[D_{\mu\nu}^X D_{\lambda\sigma}^X - \frac{1}{2} D_{\mu\lambda}^X D_{\nu\sigma}^X \right] (\mu\nu | \lambda\sigma) + E_X^{NR} + V + P$$

$$E_X^{UHF} = \sum_{\mu\nu \in X} D_{\mu\nu}^{\alpha,\beta,X} h_{\mu\nu}^X + \sum_{\mu\nu\sigma\lambda \in X} \left[\frac{1}{2} (D_{\mu\nu}^{\alpha,X} D_{\lambda\sigma}^{\alpha,X} + D_{\mu\nu}^{\beta,X} D_{\lambda\sigma}^{\beta,X}) + D_{\mu\nu}^{\alpha,X} D_{\lambda\sigma}^{\beta,X} \right] (\mu\nu | \lambda\sigma)$$

$$- \frac{1}{2} \sum_{\mu\sigma\lambda \in X} (D_{\mu\lambda}^{\alpha,X} D_{\beta\nu\sigma}^{\alpha,X} + D_{\mu\lambda}^{\beta,X} D_{\nu\sigma}^{\beta,X}) (\mu\nu | \lambda\sigma) + E_X^{NR} + V + P$$

ここで、 V は周囲の静電場を、 E_x^{NR} は核間の反発のエネルギーを、そして P は結合切断面の射影演算子を示す。各フラグメントに対して、それぞれ RHF または UHF 計算をして全エネルギー E を計算する。その全エネルギーの核座標に関する微分をとり、FMO-UHF における解析勾配を導出した。

導出した FMO-UHF のエネルギーおよび勾配の精度確認をするために、安定な有機分子 (a)、ラジカルを有するタンパク質 (b)、および金属錯体 (c) を対照として FMO-UHF 計算を実行した。



発表では FMO-UHF のエネルギーおよび勾配の式の導出をして、(a)、(b)そして(c)を用いたエネルギー計算、解析勾配と数値微分の比較、そして構造最適化計算等の応用例を紹介する。

FMO-UHF 計算を使うと巨大な分子の UHF 計算が短い時間で実行可能であり、例えば 3068 個の原子からなる $OH\cdot$ 、水クラスターの勾配計算をわずか 3 時間でなしとげる (8 台、2.93 GHz Xeons (6 cores per CPU) and 64 GB RAM per node)。なお FMO-UHF は GAMESS に実装されており、無償で公開予定である。

【参考文献】

- [1] K. Kitaura, E. Ikeo, T. Asada, T. Nakano, and M. Uebayasi, Chem. Phys. Lett. **313**, 701 (1999).
- [2] O. Hino, S. Tanimori, T. Ogawa, M. Kobayashi, and K. Hasegawa, poster presentation, 2007年、分子科学討論会
- [3] H. Nakata, D. G. Fedorov, T. Nagata, S. Yokojima, K. Ogata, K. Kitaura, and S. Nakamura, J. Chem. Phys. **137**, 044110 (2012).

2E16

ABINIT-MP(X)による FMO 計算の最近の展開

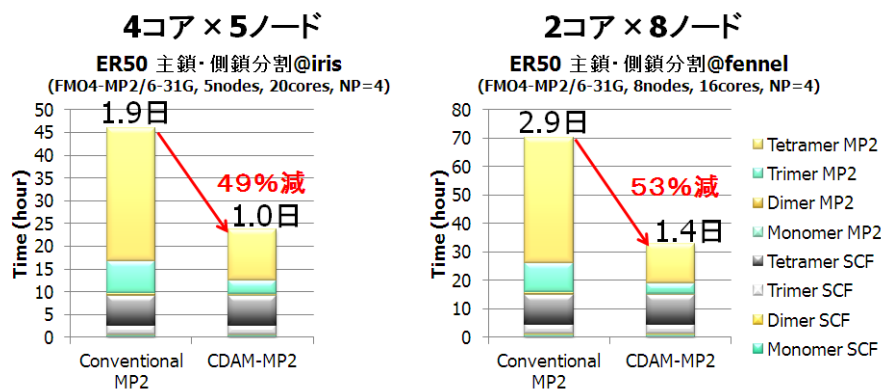
(立教大¹, 東大-生産研², みずほ情報総研³, 産総研⁴, 国立衛研⁵, お茶大⁶, 神戸大⁷) ○望月祐志^{1,2}, 福澤薫^{2,3}, 沖山佳生², 古明地勇人⁴, 渡邊千鶴², 塚本貴志³, 中野達也^{2,5}, 森寛敏⁶, 松田彩⁶, 田中成典⁷

Recent FMO works with ABINIT-MP(X)

(Rikkyo Univ.¹, Univ. Tokyo IIS², Mizuho-IR³, AIST⁴, NIHS⁵, Ochanomizu Univ.⁶, Kobe Univ.⁷) Y.Mochizuki^{1,2*}, K.Fukuzawa^{2,3}, Y.Okiyama², Y.Komeiji⁴, C.Watanabe², T.Tsukamoto³, T.Nakano^{2,5}, H.Mori⁶, A.Matsuda⁶, S.Tanaka⁷

【序】 ABINIT-MP(X)は私たちが自主開発してきた FMO 計算のためのプログラムであり、高次相関法までカバーする並列計算を数百残基のタンパク質に対しても実用的に適用することが出来る[1-3]。また、PEACH との連携で FMO-MD シミュレーションも可能である[4,5]。こうした成果はこれまでも本討論会で発表してきているが、今回の講演ではこのところ強化・拡張された機能についてショーケース的に紹介させていただく。

【FMO4】 4体補正まで考慮した FMO4 法[6]では、タンパク質のフラグメント化でアミノ酸の主鎖と側鎖の分離、ならびにリガンドの官能基部位毎の断片化が精度を担保しつつ可能となり、創薬分野で重用される相互作用エネルギー解析の空間解像度が高められている；実応用の事例紹介については **2E17** と **4P106** をご参考。FMO4 ジョブでは4体計算のコストが支配的となるため、コレスキー分解 (CDAM)[7]を導入して高速化を試みている。下図は、2種の小規模 PC クラスターで女性ホルモン受容体(ER)の 50 残基モデルを計算したタイミング例である。CDAM によって、特に4体 MP2 の計算コストが低減され、実行時間はほぼ半分になることが分かる。一方で、HF のコストが顕在化しており、差分 Fock 行列法の導入や収束性の改良による加速が必要と考えている。



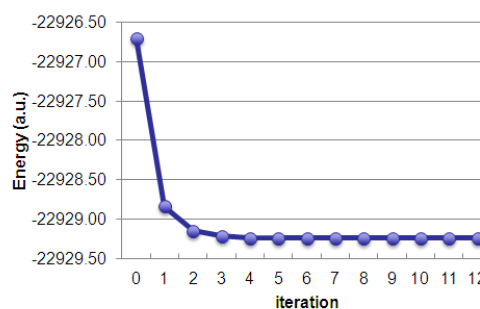
ナノ・バイオの境界領域も FMO 計算の今後の展開が期待される一分野であり[8]、有バンドギャップの固体に限られるが、表面への吸着のモデリングは試金石として重要であろう。下表は、6-31G 基

		Complex	SiO2 cluster	Amino acid	B.E.	ΔB.E.	
Alanine	Conv. HF	-11189.67963	-10867.98174	-321.69167	-3.91	-	底を用いたシリカ表面のモデル
	FMO4-HF	-11189.68929	-10867.99096	-321.69167	-4.18	-0.27	
	Conv. MP2	-11198.46267	-10876.12667	-322.32409	-7.48	-	(Si ₂₂ O ₆₀ H ₃₂)と2
	FMO4-MP2	-11198.47215	-10876.13644	-322.32409	-7.29	0.19	
Phenylalanine	Conv. HF	-11419.16561	-10867.99294	-551.15664	-10.06	-	種のアミノ酸の相互作用評価の例である；全エ
	FMO4-HF	-11419.17458	-10868.00216	-551.15664	-9.90	0.16	
	Conv. MP2	-11428.46764	-10876.13656	-552.30783	-14.58	-	
	FMO4-MP2	-11428.47684	-10876.14630	-552.30783	-14.25	0.33	

ネルギーは au、結合エネルギーは kcal/mol。数値的には、通常の MO 計算の場合と比べても問題ないことが確認出来る。ペプチドの結合モデルについては、計算の準備を進めているところである。

【FMO-PB】 ポワソン・ボルツマン法は水を誘電体として近似する簡易水和手法の一種であり、FMO

計算の電荷を用いて自己無撞着場(SCF)的に解く必要がある。文献[9]の段階では外部プログラム DelPhi を利用して SCF の繰返し過程を回していたが、PB ソルバーの内製化がほぼ完了した。右図は、前出 ER50 モデルに対して行った FMO-HF-PB/6-31G* の計算のエネルギー収束状況である。収束後に MP2 レベルでフラグメント間の相互作用エネルギーを評価したところ、水和無し(非 PB)に比して 5-10kcal/mol 程度の差が出る場合があることが確認された。



【CAFI】 Cafi[10]は電荷移動に注目してフラグメント間の相互作用(とりわけ水素結合)を解析するツールである。最初の実装では BDA で結合を共有する場合には計算出来なかったが、今回は軌道の直交化を改良することによって、この問題を解消した。下表はグリシン 5 量体の 6-31G**基底での解析例である；値は au。

	TO		1	2	3	4	5
期待通りに隣接の非	FROM	1	-0.005854	-0.094354	-0.000217	-0.000012	0.000001
対角の寄与は大きく、	FROM	2	-0.057290	-0.020373	-0.082572	-0.004702	-0.000033
それより離れた場合	FROM	3	-0.000259	-0.064973	-0.026207	-0.081818	-0.004573
	FROM	4	-0.000021	-0.000555	-0.066589	-0.024393	-0.083840
	FROM	5	-0.000006	-0.000051	-0.000575	-0.065323	-0.019819

は小さい。なお、主たる水素結合としては 3→5 が相当する。

【FMO-MD】 これまでも様々な応用例を報告[5]しているが、ここでは FMO3-HF/MCP による Ra(II) と Ba(II)の水和シミュレーションの新しい結果を挙げておく；詳細は 1P135 をご参照。前者の第一水和圏に対する Ra-O 動径分布関数のピークは 2.85Å で Ba(II)の対応値 2.86Å に近く、相対論効果による収縮と考えられる。Ra のような放射性物質を扱う実験は種々の困難が伴うため、こうした計算化学手法が知見を得る上で重要な役割を占めず好例と言えるだろう。

もう一つの発展は、PEACH 機能の ABINIT-MP(X)への“移植”で、従来のスクリプト・システムコール依存の実装と違って安定動作が確保し易い。併せて、Blue Moon 拘束力学[4]や動的フラグメント定義の改良・汎用化も進展している。4P105 で示すが、京(神戸)や FX10(東大)を使った計算も試みつつあり、来年には MP2 レベルで水の MD シミュレーションを行う計画である。

【その他】 UHF 微分に基づく FMO-MD シミュレーション[11]や UMP2 計算も可能となっている。また、MP2 微分を使った部分構造最適化[12]によって、FMO4 スキームで向上した解像度に応じた信頼性を持つようにファーマコフォアの構造リファインも出来る。細かな改良では ESP 計算の高速化と精度向上なども行っているが、これらはまた別の機会に述べる。

【謝辞】 本研究は、東大生産研 CISS プロジェクトならびに立教大学 SFR からの支援を受けている。また、JAMSTEC/地球シミュレータセンターと NEC から技術協力をいただいている。

【文献】 [1] Mochizuki et al., *Chem. Phys. Lett.* **457** (2008) 396. [2] Mochizuki et al., *Chem. Phys. Lett.* **493** (2010) 346. [3] Mochizuki et al., *Theor. Chem. Acc.* **130** (2011) 515. [4] Komeiji et al., *J. Comp. Chem.* **30** (2009) 40. [5] Komeiji et al., *InTech Open Access Review Journal* <<http://bit.ly/HkefpI>>. [6] Nakano et al., *Chem. Phys. Lett.* **523** (2012) 128. [7] Okiyama et al., *Chem. Phys. Lett.* **490** (2010) 84. [8] "計算科学ロードマップ白書" - エクサ計算機実現に向けて - FMO に関する記述, <<http://bit.ly/Ncbsz8>>. [9] Watanabe et al., *Chem. Phys. Lett.* **500** (2010) 116. [10] Mochizuki et al., *Chem. Phys. Lett.* **410** (2005) 247. [11] Kato et al., to be published. [12] Tsukamoto et al., *Chem. Phys. Lett.* **535** (2012) 157.

ABINIT-MP/BioStation による FMO 応用計算事例

(みずほ情報総研¹, 東大生産研², 国立衛研³, 神戸大院⁴, 立教大⁵)福澤薫^{1,2}, 渡邊千鶴², 沖山佳生², 塚本貴志¹, 中野達也^{2,3}, 田中成典⁴, 望月祐志^{2,5}

Applications of FMO method using ABINIT-MP/BioStation system

(Mizuho IR¹, Univ. Tokyo IIS², NIHS³, Kobe Univ.⁴, Rikkyo Univ.⁵)Kaori Fukuzawa^{1,2}, Chiduru Watanabe², Yoshio Okiyama², Takayuki Tsukamoto¹, Tatsuya Nakano^{2,3}, Shigenori Tanaka⁴ and Yuji Mochizuki^{2,5}

【序】フラグメント分子軌道(FMO)法は、主にタンパク質や DNA などの生体高分子の大規模電子状態を計算する手法の1つであり、これまで創薬分野における受容体ーリガンド相互作用解析などに用いられてきた。我々の研究グループで開発している ABINIT-MP/BioStation は、FMO 計算専用のパッケージであり、FMO 計算プログラム ABINIT-MP と専用可視化 GUI システム BioStation Viewer からなっている。複雑な構造をもつ生体分子系の相互作用を解析するために、計算手法ばかりでなく効果的な結果の可視化手法を両輪とした開発を行ってきた。本発表では、最近の開発機能を用いた、先導的な応用事例を紹介する。

【FMO4 法による相互作用の詳細解析】

従来の FMO 法は2体(FMO2)もしくは3体(FMO3)までのフラグメント展開に基づいており、フラグメント分割のサイズについては、タンパク質はアミノ酸残基単位、リガンドは分子単位として化学的な精度を保つのが標準的であった。そこではリガンドと相互作用するアミノ酸残基の特定を定量的に行うことができるが、論理的創薬に必要な、リガンドの官能基とアミノ酸の機能部位との相互作用を定量化することができなかった。そこで本研究グループでは、4体展開まで考慮した FMO4 法への拡張を行い[1]、計算精度を向上するとともにより細かいフラグメント分割に対しても化学的な精度を持った議論をできるようにした[2]。タンパク質ーリガンド系では、リガンドを官能基単位、アミノ酸を主鎖と側鎖に分割しても化学的議論に必要な精度を保つことができ、官能基ごとのファーマコフォア解析に適用できる。また、結晶系のフラグメント分割も可能となる。

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) とリガンド (図1) との相互作用を例に挙げる。基質はシアル酸であり、負イオンとして働く一方、阻害剤であるタミフルの活性体構造は両性イオンである。従来法ではリガンド全体をひとまとめとした解析しか行えなかったため、これら分極性のリガンドと周辺のアミノ酸残基との局所的な相互作用を評価することができず、また分子電荷の異なるリガンド同士の比較が困難であった。そこで FMO4 法を適用して機能部位 (タミフルの場合: 負イオン基、正イオン基、極性基、疎水基) に分割することによって、NA との相互作用を詳細に解析することが可能となった (表1)。リガンド全体の相互作用に対して、各機能部位からの寄与分を把握することができ、官能基単位の定量評価に繋がる。

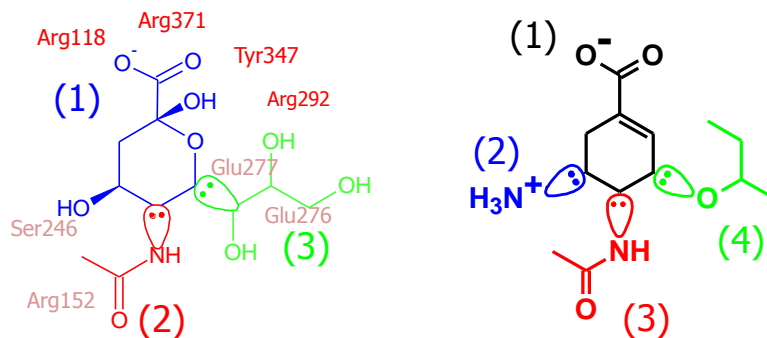


図1. リガンドのフラグメント分割 (左: シアル酸、右: タミフル)

表1. リガンドの各部分構造と周辺アミノ酸残基との相互作用エネルギー(IFIE, kcal/mol)

	シアル酸					タミフル				全体
	(1)	(2)	(3)	全体		(1)	(2)	(3)	(4)	
ARG118	-88.9	4.6	5.1	-79.2	ARG118	-91.4	56.1	3.6	2.6	-29.1
GLU119	53.1	-5.1	-4.3	43.6	GLU119	41.0	-114.4	-3.6	-2.5	-79.4
ASP151	15.1	2.3	-6.1	11.2	ASP151	44.1	-109.8	4.1	2.7	-59.0
ARG152	-24.3	-19.9	-4.9	-49.0	ARG152	-25.1	45.4	-28.1	-6.0	-13.8
GLU276	44.9	-1.2	-25.6	18.1	GLU276	41.3	-37.1	-2.5	-8.2	-6.6
GLU277	66.1	-10.2	-10.8	45.0	GLU277	70.6	-61.2	-10.7	-10.6	-11.9
ARG292	-119.0	4.9	12.0	-102.1	ARG292	-107.7	44.0	4.6	4.6	-54.5
TYR347	-28.5	0.6	0.5	-27.4	TYR347	-26.6	1.1	0.4	-0.3	-25.4
ARG371	-136.7	3.4	6.1	-127.2	ARG371	-138.0	41.1	3.0	2.3	-91.6
IFIE-SUM	-225.1	-23.2	-48.1	-296.4	IFIE-SUM	-198.3	-94.9	-39.9	-18.6	-351.7

また、FMO4 法による高精度化によって、ナノ結晶系への FMO 法の適用が可能となってきた。例えば SiO₂ 結晶をモデル化した結晶分子クラスターとペプチドとの結合エネルギー計算では、4 体項の導入によって飛躍的に精度向上することがわかった。

本手法は、論理的創薬やインプラントの設計などの分野に広く適用可能であると期待される。

【MP2 部分構造最適化】

20 残基からなるミニタンパク質である TrpCage は、Trp6 を中心とした、疎水性アミノ酸残基の疎水性コアを形成していることが知られている。疎水性コアを活性領域とした MP2 レベルの部分構造最適化を行ったところ、HF 法の場合とは異なり、CH/π相互作用を保ったまま最適化されることがわかった[3]。今後、ファーマコフォアの構造の精密化等に役立つことが期待される。

【謝辞】 本研究は、文科省「イノベーション基盤シミュレーションソフトウェアの研究開発」プロジェクト（東大生産研 RISS）および立教大学 SFR プロジェクトからの支援を受けました。

【参考文献】

1. T. Nakano, Y. Mochizuki, K. Yamashita, et. al., *Chem. Phys. Lett.*, **523**, 128 (2012).
2. C. Watanabe, K. Fukuzawa, Y. Okiyama, et. al., to be submitted.
3. T. Tsukamoto, Y. Mochizuki, N. Watanabe, et al., *Chem. Phys. Lett.* **535**, 157 (2012).

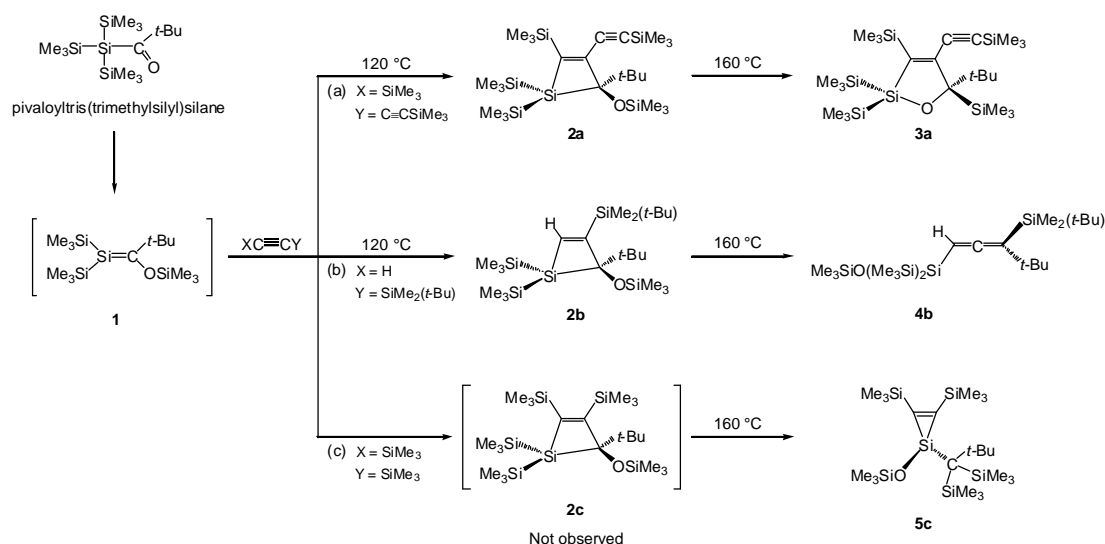
シレンとアルキンの熱反応における置換基依存性に関する理論的研究

(九大先導研¹・倉敷芸科大生命科学²)田中宏昌¹・塩田 淑仁¹・堀 一則¹・仲 章伸²・石川満夫²・吉澤一成¹

Theoretical Study on Substituent Effects in Thermal Reactions of a Silene with Alkynes

(IMCE, Kyushu Univ.¹, Kurashiki Univ. of Science and the Arts²)Hiromasa Tanaka¹, Yoshihito Shiota¹, Kazunori Hori¹, Akinobu Naka², Mitsuo Ishikawa², Kazunari Yoshizawa¹

【序論】 Si=C 結合を有するシレン化合物は C=C 結合と比べて弱い π 結合エネルギーをもつため反応性が高く、種々の有機ケイ素化合物合成において鍵中間体として利用されている。石川および仲は、ピバロイルトリス(トリメチルシリル)シランの熱異性化反応により生じたシレン **1** をケイ素置換アルキンと反応させることでシラシクロブテン **2** を得た。 **2** の反応性はアルキン上の置換基に依存し、加熱によりオキサシラシクロペンテン **3a** およびアレン **4b** を最終生成物として与えた。¹ **1** とアルキンの反応はほとんどの場合単離可能な **2** を与えるが、シラシクロプロペン **5c** 生成過程においてのみ対応する **2c** が観測されなかった。この顕著な置換基依存性を理解するには、最終生成物生成のみではなく **2** の生成機構を明らかにすることが必要である。本研究では、**1** と各アルキンとの反応機構を量子化学計算を用いて明らかにし、アルキン上の置換基が反応性におよぼす影響について検討した。



【計算手法】 計算には Gaussian 03 プログラムを用い、計算理論に密度汎関数法の B3LYP を選んだ。基底関数について、構造最適化および振動解析には 6-31G* を、エネルギー計算のための一点計算に 6-311+G** を用いた。エネルギープロファイルは反応温度 (120 もしくは 160°C) を考慮しギブス自由エネルギーで評価した。

【計算結果】 2a および 3a 生成反応におけるエネルギープロファイルと中間体および遷移状態の構造を図 1 および 2 に示す．1 とアルキンの反応はピラジカル中間体 6a の生成で始まる．生成した Si-C 結合を軸としてアルキンユニットが回転し，ラジカルカップリングすることで 2a が得られる．2a 生成は発熱的に進行し，それに至る活性化エネルギーの計算値も反応温度から妥当な大きさである．

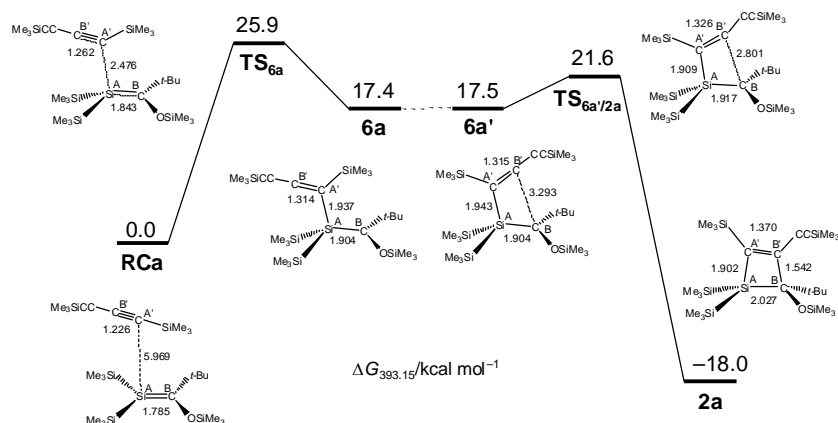


図 1. シラシクロブテン 2a 生成反応のエネルギープロファイル．

後半の反応では 2a の Si-C 結合が開裂してシラブタジエン 7a が生成する．次に 7a の O 原子が Si^A を攻撃して 5 員環を形成すると同時に O 原子上の SiMe₃ 基が C^B へ転位し，3a を与える．Intrinsic reaction coordinate (IRC) 計算から 5 員環形成と SiMe₃ 転位は中間体を経ずに一段階で進行することがわかった．置換基の違いが大きな差を生む反応ステップはピラジカル 6 の生成とシラブタジエンから最終生成物に至る過程であり，特に 6 の相対的安定性が反応機構そのものに大きく影響する．置換基依存性に関する詳細は当日議論する．

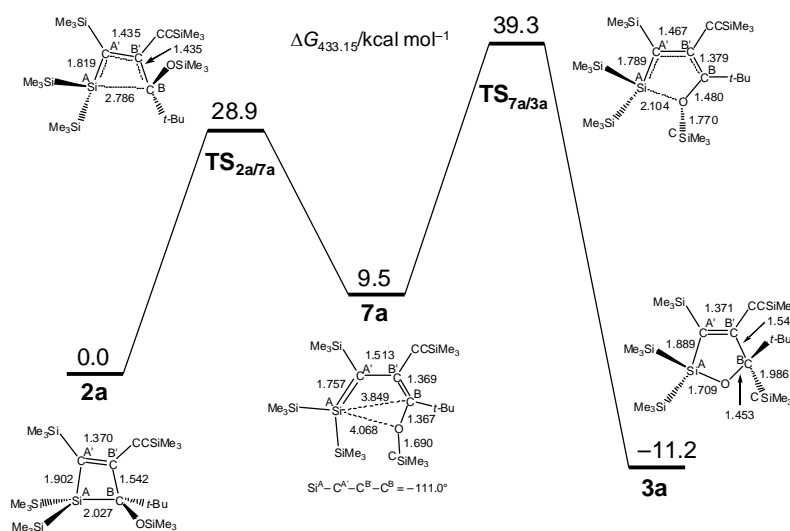


図 1. オキサシラシクロペンテン 3a 生成反応のエネルギープロファイル．

(1) (a) Naka and Ishikawa, *J. Organomet. Chem.*, **611**, 248 (2000). (b) Naka and Ishikawa, *Organometallics*, **19**, 4921 (2000). (c) Naka and Ishikawa, *Chem. Lett.*, 364 (2002).

2E19

DNA の塩基対間相互作用エネルギーの 高精度計算と塩基配列依存性

(広島大院・理, 広島大 QuLiS) 相田 美砂子

Ab initio MO study on the interaction energy of base-pairs in DNA

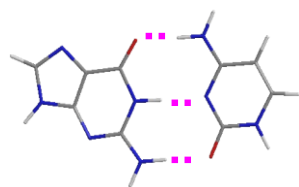
(Center for Quantum Life Sciences, Graduate School of Science, Hiroshima University)

Misako AIDA

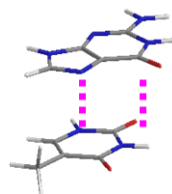
DNA is a blueprint of life. It includes all the information of life. Genetic code makes use of the base sequence. High order structure of DNA is important in transcription, expression and replication, and so on. Each person has his/her own DNA sequence: therefore, there are huge kinds of base sequence. And furthermore, DNA is too large to be a target molecule of accurate theoretical calculations. So, what can we do...?

In double helical DNA, the component bases are hydrogen-bonded and are stacked, leading to the formation of enormously long DNA molecule.

There had been many quantum chemical calculations for hydrogen bonding pairs and stacking pairs, including 2 bases.



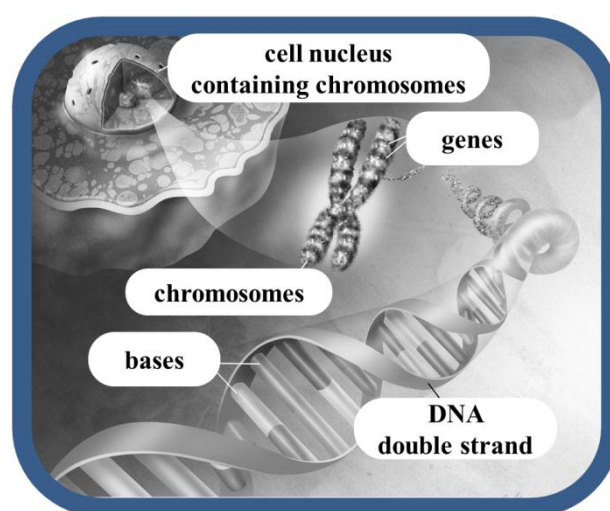
hydrogen-bonding base-pair



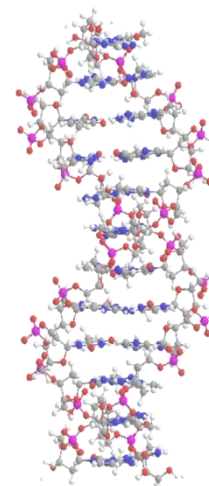
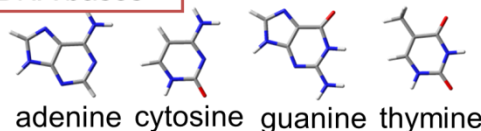
stacking interaction of bases

However, there had been no systematic calculations for 2 stacked base-pairs or more, including more than 4 bases. In this work, we deal with 2 and 3 stacked base-pairs. We will clarify the additivity of stacking interaction, and the importance of many-body effect.

Thus, we aim at giving the smallest unit as a building block of DNA.



DNA bases



Since a Watson-Crick base pair is complementary, only one base is enough to specify the base pair. In this work, we use a small letter (*a*, *c*, *g*, or *t*) to indicate a *base*, and a capital letter (**A**, **C**, **G**, or **T**) to indicate a *base-pair* (*a-t*, *c-g*, *g-c*, or *t-a*).

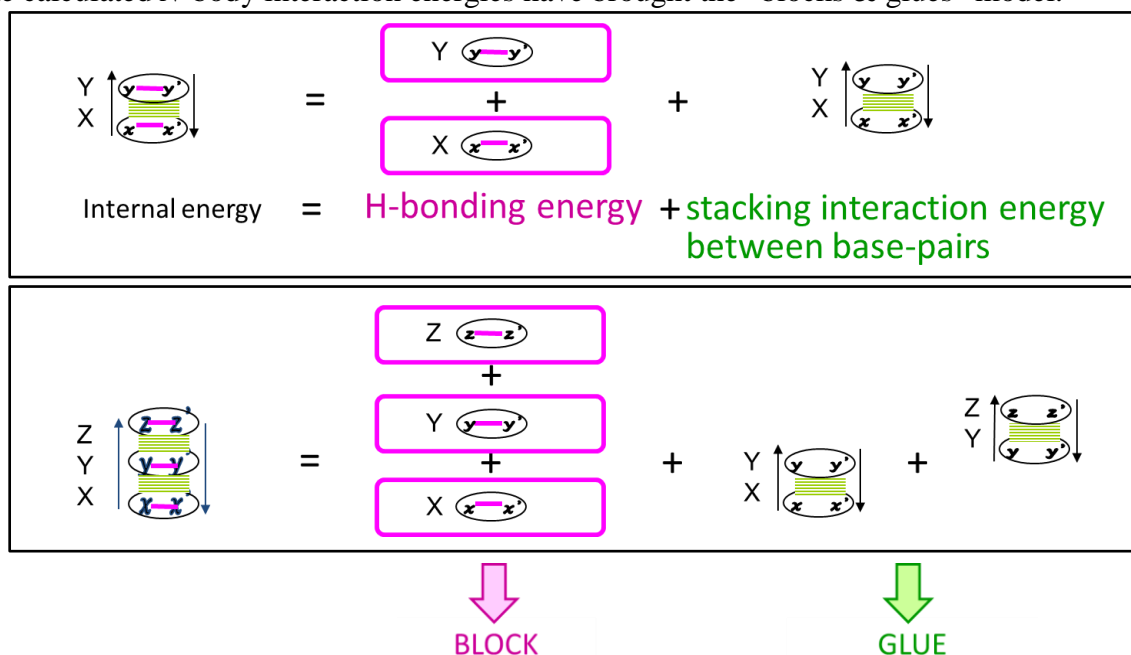
A stacked 2 base-pairs is specified as below. We calculated the energies for all possible 10 kinds of stacked 2 base-pairs at the theoretical level of MP2/6-31G*, and 2-, 3- and 4-body interaction energies were evaluated with BSSE corrected. We calculated the energies also at RI-MP2/aug-cc-pVDZ.



A stacked 3 base-pairs is specified as below. We calculated the energies for all possible 64 kinds of stacked 3 base-pairs at MP2/6-31G*, and 2-, 3-, 4-, 5-, and 6-body interaction energies were evaluated with BSSE corrected. For some selected sets, we calculated the energies also at RI-MP2/aug-cc-pVDZ.



The calculated *N*-body interaction energies have brought the “blocks & glues” model.



A “block” is a hydrogen bonding base-pair, meaning the hydrogen bonding energy of “1 base-pair” and there are 2 kinds of blocks. A “glue” is a stacked 2 base-pairs, meaning the stacking interaction energy of “1 stack of 2 base-pairs” and there are 10 kinds of glues.

The “blocks & glues” are composed of hydrogen-bonding and base-pair stacking interactions, and can be considered as the building units of DNA.