

第一原理分子動力学計算による水溶液中のCO₂と ジエタノールアミンの反応

¹関西電力技研, ²コメニウス大理, ³スロバキア科学アカデミー.

○窪田善之¹, Tomáš Bučko^{2,3}

Ab initio molecular dynamics study of the reaction of CO₂ with aqueous diethanolamine

○Yoshiyuki Kubota¹, Tomáš Bučko^{2,3}

¹Research and Development Center, The Kansai Electric Power Company, Japan

²Department of Physical and Theoretical Chemistry, Comenius University in Bratislava,
Slovakia

³Institute of Inorganic Chemistry, Slovak Academy of Sciences, Slovakia

【Abstract】 The reaction of carbon dioxide with aqueous diethanolamine (DEA) has been investigated using *ab initio* molecular dynamics (AIMD) simulations. The standard AIMD simulations predicted two different final products: the ionic product of DEA carbamate ion and the protonated DEA, and the molecular product of DEA carbamic acid and DEA molecule. The free-energy barriers for the elementary reactions were computed to elucidate the final product using both blue moon ensemble and metadynamics approaches. The stable DEA zwitterion intermediate was observed in the standard AIMD simulations, and was supported by the free-energy profile of blue moon ensemble technique. For deprotonation of the protonated DEA, the predicted free-energy barrier reproduced the value estimated by the acid dissociation constant for the protonated DEA. The free-energy calculations indicated that formation of ionic product should be dominant over formation of DEA carbamic acid. The highest free-energy barrier was found to be the CO₂ binding for the CO₂ absorption and the deprotonation of the protonated DEA for the CO₂ desorption.

【序】 ジエタノールアミン (DEA) は、水溶液中で CO₂ との反応により DEA カーバメートイオン (DEAC) と水素化 DEA (DEAH) が生成することが知られている[1]。Rinker らは、DEA 水溶液中での CO₂ の反応について CO₂ 吸収速度と CO₂ 吸収容量の両方の実験結果を満たす反応機構として、(1)と(2)式のように DEA ツヴィッターイオン (DEAZW) を経由するツヴィッターイオン (ZW) 機構を提案した[2]。



ここで、R は HOCH₂CH₂-である。B は R₂-NH あるいは H₂O である。Sumon らは第一原理分子動力学 (AIMD) 計算を使って、いくつかのアミン ZW の水溶液中での挙動を調べ、多くのアミン ZW では脱水素反応が起きるが、DEAZW は何の反応も起きないことを報告した[3]。AIMD の予測は、Rinker らの ZW 機構を定性的に支持する。本研究では、自由エネルギーの観点から水溶液中の DEA と CO₂ の反応を調べる。

【方法 (理論)】 全ての計算は Vienna *ab initio* simulation package (VASP5.4.1)[4,5]を使って、Born–Oppenheimer 分子動力学計算によりカノニカル NVT アンサンブルで実行された。温度は Nosé–Hoover 熱浴により 300 K に制御された。MD の時間ステップは

1 fs とした。電子状態計算は密度汎関数理論計算により実行された。イオンのポテンシャルは PAW 法を、交換相関項は一般化勾配近似を、van der Waals 相互作用は Grimme の DFT-D2 を用いた。DEA 水溶液は、希薄溶液として溶質分子を各 1 分子と水約 100 分子を繰り返し立方体セル内に入れて構築された。反応の自由エネルギーはメタダイナミクスとブルームーン・アンサンブル法により計算された[6]。

【結果・考察】 最初に水溶液中での DEAZW の安定性について調べた。Sumon らの結果と同様に、我々の AIMD 計算でも DEAZW は何も変化しなかった。一方、DEAC のすぐ隣にヒドロニウムイオン (H_3O^+) を置いた水溶液では、DEAC はすぐさま水素イオンを受け取り、DEAZW に変化した。次に $\text{DEAC} + \text{H}_3\text{O}^+$ の水溶液に DEA を 1 分子付加した水溶液を構築し、AIMD 計算を実行した。その結果、Grothuss 機構を経由して、DEAH が生成する場合と DEA カルバミン酸が生成する場合の 2 種類の反応ルートが予測された。最終生成物を明らかにするために、素反応過程の自由エネルギーが計算された。DEAZW の安定性は、 CO_2 脱離に対してはその自由エネルギー障壁の大きさによって、脱水素に対しては、DEAC との自由エネルギー差によって説明される。DEAH の脱水素の自由エネルギー障壁は、DEAH の酸解離平衡定数から見積もられるそれを再現した[7]。自由エネルギー計算は、最終生成物が実験結果と一致して、 $\text{DEAC} + \text{DEAH}$ であると予測した[1]。最も高い自由エネルギー障壁は、 CO_2 吸収過程では DEA への CO_2 結合であり、 CO_2 脱離過程では DEAH の脱水素であった。

DEA と CO_2 の反応機構は、モノエタノールアミン (MEA) と CO_2 のそれと比較できる[8]。両者の違いは、ZW の安定性の違いだけである。この違いが DEA と MEA の間の反応全体の自由エネルギー差の違いをもたらすことがわかった。

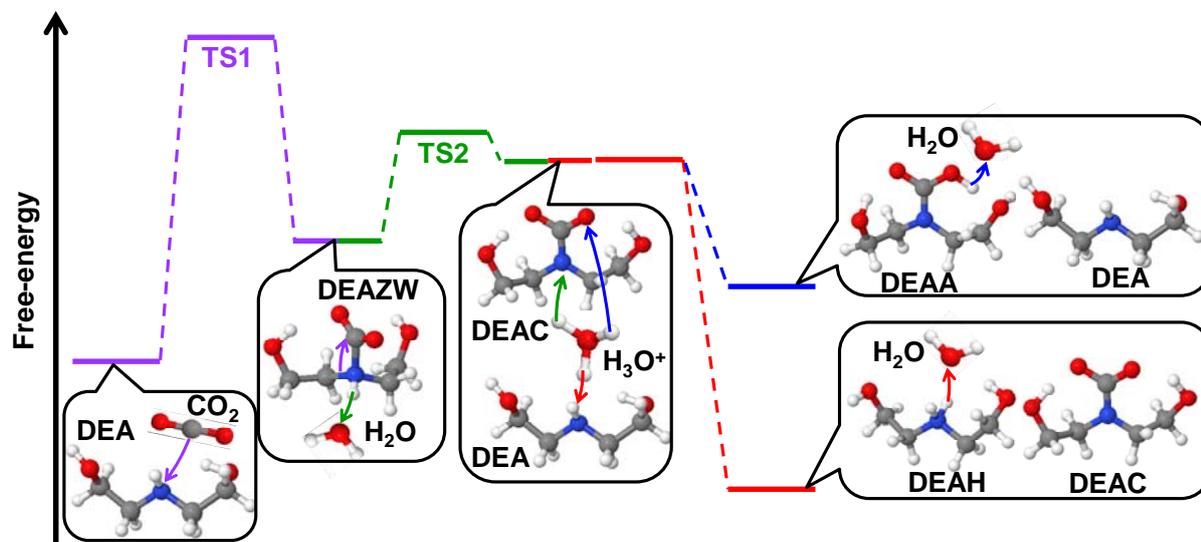


Fig. 1 Schematic free-energy profile of overall reaction of CO_2 with aqueous DEA
Schematic structures of molecules relevant to reactions are shown in the balloons.

【参考文献】

- [1] G. F. Versteeg *et al.*, *Chem. Eng. Comm.* **144**, 113–158 (1996).
- [2] E. B. Rinker *et al.*, *Ind. Eng. Chem. Res.* **35**, 1107–1114 (1996).
- [3] K. Z. Sumon *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.* **5**, 1151–1156 (2014).
- [4] G. Kresse, J. Hafner, *Phys. Rev. B* **47**, R558 (1993).
- [5] G. Kresse, J. Hafner, *Phys. Rev. B* **49**, 14251 (1994).
- [6] T. Bučko, *J. Phys.: Condens. Matter.* **20**, 064211 (2008).
- [7] V. E. Bower *et al.*, *J. Res. Natl. Bur. Stands.-A, Phys. Chem.* **66A(1)**, 71–75 (1962).
- [8] Y. Kubota *et al.*, *J. Chem. Phys.* **146**, 094303 (2017).

Investigation of the equilibrium thermodynamic properties of the poly(vinylidene fluoride)/N-methyl-2-pyrrolidone/water ternary system: all-atom molecular dynamics simulation

*Tseden Taddese*¹, Masahiro Kitabata², Susumu Okazaki³
^{1,2,3} *Graduate School of Engineering, Nagoya University, Japan*

Abstract

One of the most common procedures for constructing polymer hollow fiber membrane is the non-solvent induced phase separation process. In this technique, solvents play a very important role in determining the membrane morphology. Since the filter performance of the material depends mainly on the morphology, understanding the thermodynamic phase equilibrium of the polymer/solvent/non-solvent mixture is important. To reveal the underlying physical nature of the solvent-polymer interactions and predicting the phase equilibrium of the ternary system, in this study, we investigate the miscibility of the PVDF/NMP/water ternary system, using a combination of molecular dynamics techniques and multicomponent Flory-Huggins theory. We quantify the affinity and association of PVDF as a function of NMP/water concentration by calculating, for example, the free energy of mixing and the scaling properties of PVDF.

Introduction

Poly(vinylidene fluoride), PVDF, hollow fiber membranes have been used to effectively remove suspended solids and micro-organisms during water treatment. Such polymer membranes are commonly constructed following the non-solvent induced phase separation process [1]. In this technique, solvents and non-solvents play a very important role in determining the membrane morphology. Since the performance of the material depends mainly on the morphology, a complete understanding of the thermodynamic phase equilibrium of the PVDF/solvent/non-solvent mixture is required.

Although PVDF/solvent/non-solvent systems have been used widely in industrial membrane applications, few experimental studies that construct the phase diagram of PVDF/solvent/non-solvent systems are present in literature [2,3]. Furthermore, to the best of our knowledge, there is only one molecular (or atomistic) level study that focus on such systems [2]. For this reason, in this present work, we investigate the miscibility of the PVDF/NMP/water ternary system using a combination of molecular dynamics (MD) techniques and multicomponent Flory-Huggins theory. Additionally, the effect of solvent/non-solvent concentration on the structural properties of PVDF is evaluated.

Methodology

All-atom MD simulations were carried out using the OPLS-AA force field for PVDF and NMP,[4]⁴ and the TIP4P/2005 water model [5]. Initial configurations were generated by arranging these molecules randomly in a cubic box. After equilibration simulations, a production MD run was carried out in the isothermal–isobaric (NPT) ensemble, maintaining the temperature at 298 K with a velocity rescaling thermostat and a coupling time of 0.1 ps. Isotropic pressure coupling was used for all the systems under investigation using a Parrinello–Rahman barostat with a reference pressure of 1 bar, coupling time of 1.0 ps, and compressibility of $4.5 \times 10^{-5} \text{ bar}^{-1}$. A time-step of 2 fs was employed, and bonds were

constrained using the LINCS algorithm. Long range electrostatics were calculated using the particle mesh Ewald summation (PME) with a Fourier spacing of 0.12 nm and a fourth-order interpolation. The van der Waals and Coulomb cutoff was set to 1.2 nm. All simulations were performed using GROMACS 5.1.4 MD package.[6]

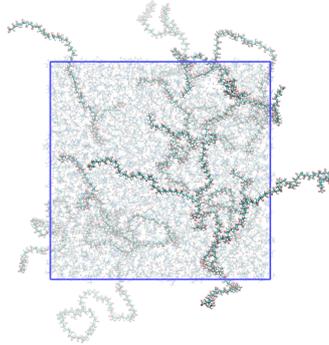


Figure 1: PVDF in water and NMP

Result and discussion

MD simulations has been carried out to quantify the miscibility of PVDF with NMP and water by calculating the composition dependent Flory-Huggins interaction parameter (χ), which is given by

$$\chi = \frac{V_{ref} \Delta H_m}{kT V_m \phi_A \phi_B}$$

where V_{ref} is the reference volume, which is taken as the volume of PVDF monomer and V_m is the total volume of the mixture. $\Delta H_m/V_m$ is the change in enthalpy upon mixing per unit volume.

χ can be either negative (favorable interaction) or positive value (phase separation) for polymer in good solvent and in a poor solvent, respectively. The results in figure 2 shows that PVDF and NMP are mutually soluble while PVDF and water are insoluble. In Literature, the solvent/polymer and non-solvent/polymer interaction parameters are normally taken as a constant. However, our result shows that there is a clear dependency on the composition of PVDF and it rapidly increase or decreases when $\phi > 0.6$. This information can then be used to calculate the Gibbs free energy of mixing of the 3 binary systems and predict the phase equilibrium of PVDF/NMP/water ternary system.

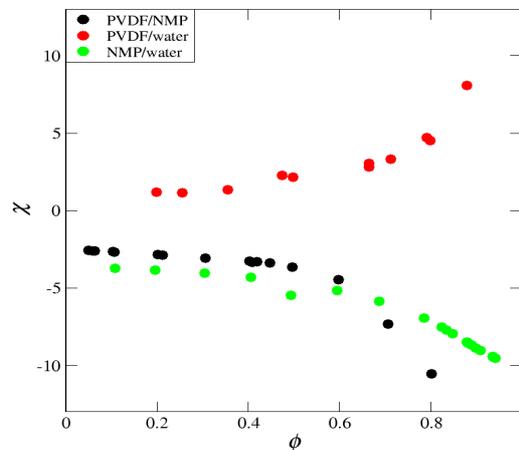


Figure 2: Flory-Huggins interaction parameter (χ) of NMP/PVDF and water/PVDF with increasing volume fraction (ϕ) of PVDF, and χ of NMP-water with increasing ϕ of NMP.

The structure of the PVDF is also quantitatively analyzed through the calculation of its radius of gyration (R_g). From MD simulations of PVDF with increasing number of monomers (N) in pure NMP and water, the scaling laws $R_g \sim N^{\nu}$ was obtained. The resulting Flory parameter ν of PVDF in NMP is comparable with existing polymer scaling theory for polymers in good solvent $\nu = 0.61$. However, ν achieved for PVDF in water is much lower than the theoretical value for polymer in poor solvent, $\nu = 0.13$. This is because PVDF is highly hydrophobic polymer and takes very ordered structure in water.

References

- [1] F. Liu, N. A. Hashim, Y. Liu, M. R. M. Abed and K. Li, *Journal of Membrane Science*, 2011, **375**, 1-27.
- [2] P. Sukitpaneenit and T.-S. Chung, *Journal of Membrane Science*, 2009, **340**, 192-205.
- [3] Y. K. Ong, N. Widjojo and T.-S. Chung, *Journal of Membrane Science*, 2011, **378**, 149-162.
- [4] L. J. William, S. M. David and T.-R. Julian, *Journal of the American Chemical Society*, 1996, **118**.
- [5] J. L. F. Abascal and C. Vega, *The Journal of Chemical Physics*, 2005, **123**, 234505.
- [6] H. Berk, K. Carsten, S. David van der and L. Erik, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2008, **4**

分子動力学シミュレーションによる固体高分子-水相互作用によって形成される水構造の解明

¹富山大院・理工

○八十島亘宏¹, 源明誠¹, 石山達也¹

Molecular dynamics study of water structure formed by interaction between solid polymer and water

○Nobuhiro Yasoshima¹, Makoto Gemmei-Ide¹, Tatsuya Ishiyama¹

¹ Graduate School of Science & Engineering, University of Toyama, Japan

【Abstract】 Recrystallization behaviors of water sorbed into four poly(meth)acrylates; poly(2-methoxyethyl acrylate) (PMEA), poly(tetrahydrofurfuryl acrylate) (PTHFA), poly(methyl acrylate) (PMA), and poly(methyl methacrylate) (PMMA), are investigated by molecular dynamics (MD) simulation. The aim of this study is to correct the glass transition temperature about the influence of cooling rate and to analyze interaction between the solid polymer and water molecules. The crystallization of water during a heating process in the polymer-water binary systems, the so-called "recrystallization of water", was observed by previous differential scanning calorimetry (DSC) measurement. As a result of the calculating water diffusion, we indicated that the recrystallization controlled "diffusion mechanism". The result of the present study shows that corrected glass transition temperature in MD simulation and number of water cluster can be calculated, supporting the recrystallization process is raised by the "diffusion mechanism". Detailed molecular processes of recrystallization and hydrogen-bonding states of water in the polymers are also discussed.

【序】 我々はこれまで示差走査熱量計 (Differential Scanning Calorimetry, DSC) で観測される特異な現象、低温結晶化現象について研究を行ってきた。低温結晶化現象とは固体高分子である poly(2-methoxyethyl acrylate)(PMEA)中に存在する水が昇温過程で結晶形成が起こる現象である。さらにこの低温結晶化現象には高分子と弱く相互作用する特異な水形態 (中間水) が関与しており、それが生体適合性に影響を与えているという報告もある[1]。しかしながら、これまで具体的な結晶化過程は明示されておらず生体適合性と低温結晶化との関係は曖昧になっていた。我々は今年の討論会で、分子動力学(MD)シミュレーションにより水分子の拡散係数を求め、さらに低温結晶化温度の近傍で拡散挙動が転移することを示すことによって、低温結晶化が「拡散機構」によって進行する可能性を議論した。すなわち、孤立した水分子群が温度上昇によって拡散し、それらがクラスターを形成した際に低温結晶化すると考えられる。しかし、計算したガラス転移温度はシミュレーションの一ステップで急速に冷却したものであり、冷却速度依存性があるガラス転移温度を実験結果と比較するには、MDシミュレーションにおける冷却速度を明確に示す必要があった。そこで、今回の報告では、冷却速度を考慮したガラス転移温度を計算し実験結果との比較を行う。さらに、固体高分子-水間の相互作用についてクラスター状態等の解析を行い、固体高分子中の水構造についても議論を行う。

【計算方法】本研究の計算において、高分子は PMEА、poly(tetrahydrofurfuryl acrylate)(PTHFA)、poly(methyl acrylate)(PMA)、poly(methyl methacrylate)(PMMA)の4種類を選択した。力場として水分子は TIP4P2005、各高分子は Generalized Amber Force Field(GAFF)を用い、MD 計算は GROMACS を使用して行った。高分子 77units 8 分子を温度 300K で 30ns 平衡化させ、そこに水分子をランダムに配置したものを初期構造とした。配置した水分子数は、温度可変 IR 法で用いた含水率[2]と対応するように設定した。初期構造の平衡化後、ガラス転移温度の計算を行った。計算の際、冷却速度が 1.2×10^{12} K/min になるよう段階的な降温を 100 K まで行った。その後、高分子ごとに 20 K 毎の温度制御を行い、固体高分子-水間の相互作用などの解析を行った。これらの得られた結果から固体高分子中の水分子構造を推定した。

【結果・考察】 Figure 1 に各温度における比体積変化を示す。ガラス転移温度近傍では主鎖の運動性が変化するため、比体積が転移した温度をガラス転移温度 T_g^{MD*} とした。計算した T_g^{MD*} はすべての系で実験値 T_g よりも高い傾向を示した。その原因は実験に比べてシミュレーション条件の冷却速度 $q_{(sim.)}$ が著しく速いためであると推測された。そのため、実験と MD シミュレーションにおける冷却速度の違いを補正する Williams-Landel-Ferry 式[3]

$$\Delta T_g = \frac{-C_2 \log_{10} \frac{q_{(sim.)}}{q_{(exptl.)}}}{C_1 + \log_{10} \frac{q_{(sim.)}}{q_{(exptl.)}}}$$

C_1, C_2 : Fitting parameters

を用いてガラス転移温度の補正值 ΔT_g を求め、補正後のガラス転移温度 T_g^{MD} を計算した。その結果、Table 1 に示すように各 T_g^{MD} 値は T_g^{MD*} と比べて、実験値 T_g と非常に一致を示した[4]。

次に構造の解析において、昨年の結果では高分子との水素結合を拡散転移温度で水分子が切断して水分子のクラスターを形成することを示唆した。本研究ではさらに形成されるクラスター構造について解析を行った。水分子同士で donor-acceptor 間の距離が 2.5 Å であるものを水素結合しているとして、水素結合によって形成されるクラスターの数およびクラスターを構成する水分子数を計算した。結果として、拡散転移温度以上で平均クラスター構成数が上昇し、水クラスターが成長することを示した。発表当日はさらに高分子-水間相互作用によって形成される水素結合構造の詳細に関して詳しく議論する予定である。

【参考文献】

- [1] M. Tanaka *et al.* *Polym. Int.* **49**, 1709 (2000)
- [2] M. Gemmei-Ide *et al.* *J. Phys. Chem. B* **116**, 1850 (2012)
- [3] A. Soldera and N. Metatla, *Phys Rev E* **74**, No. 061803 (2006)
- [4] N. Yasoshima *et al.* *J. Phys. Chem. B* **121**, 5133 (2017)

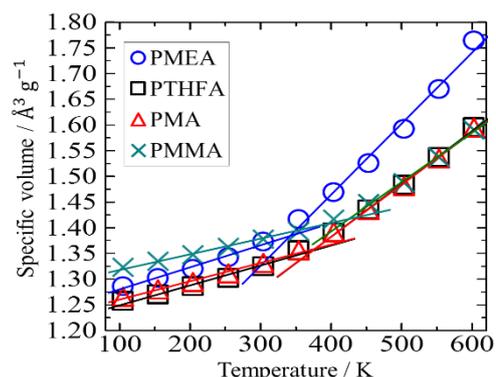


Fig. 1. The calculated specific volume as a function of the temperature

Tab. 1. The calculated values about the each glass transition temperature

	PMEА	PTHFA	PMA	PMMA
T_g^{MD*} / K	337	370	375	423
ΔT_g / K	112	109	81	95
T_g^{MD} / K	225	261	294	328
T_g / K	223	260	291	381

水和自由エネルギーと配位数を再現する イオン-水相互作用の古典力場モデル

岡大基礎研

○矢ヶ崎琢磨, 松本正和, 田中秀樹

Classical ion-water force field parameters determined to reproduce the hydration free energy and the coordination number

○Takuma Yagasaki, Masakazu Matsumoto, Hideki Tanaka

Research Institute for Interdisciplinary Science, Okayama University, Japan

【Abstract】 We determine Lennard-Jones parameters for Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , F^- , Cl^- , Br^- , and I^- in aqueous solutions of SPC/E water. Although the coordination number of ion is an important characteristic property of ion hydration, it has been rarely used in optimization of ion-water interaction parameters for monovalent ions because of the low accuracy of experimental data. Instead, we choose the coordination numbers of quantum mechanical molecular dynamics simulations, which are presumably more reliable than experimental data, as the parameterization targets together with the experimental hydration free energies, ion-water distances in aqueous solutions, and potential energies of salts. The obtained parameter set is compared with 11 previous ion-water parameter sets. We also discuss limitations of the 12-6-1 type potential.

【序】 イオンの水和は、化学反応、生体機能、大気現象など、様々な過程で重要な役割を果たす。これらの現象の微視的機構を解析する有力な手法の一つが分子動力学 (MD) シミュレーションである。シミュレーション結果は、使用した相互作用モデルに強く依存する。近年は量子化学的な力場を用いたシミュレーションも行われているが、その計算コストは非常に高く、大規模系や遅い現象に適用することはできない。このような系には、Lennard-Jones 相互作用と点電荷からなる 12-6-1 型の古典的な相互作用が用いられる。

$$V(r_{ij}) = 4\varepsilon_{ij} \left\{ \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right\} + \frac{q_i q_j}{4\pi\varepsilon_0 r_{ij}}$$

単原子イオンの電荷の値は決まっているため、残されたパラメータは ε_{ij} と σ_{ij} の二つになる。力場パラメータは、通常、何らかの実験値を再現するように決定される。イオンの場合、水和自由エネルギーが使われることが多い。他にも、イオン-酸素距離や拡散係数などが使われている。イオンの周りの水の配位数は、イオン-酸素距離と並び水和を特徴づける重要な量である。しかしながら、一価のイオンについては、比較的弱い相互作用のために実験値の精度が良くなく [1]、それゆえ力場作りにはほとんど用いられていなかった。一方、近年の QM/MM や CPMD 計算により、多くの一価イオンについてある程度一致した配位数が示されている [2, 3]。本研究では、QM 計算による配位数の値と、実験の水和自由エネルギー、イオン-酸素距離、塩のエンタルピーを再現するイオンの LJ パラメータを探索する。

【方法】

水のモデルには SPC/E を用いる。はじめに、Acceptance ratio (AR) 法を用いて、 $\epsilon = 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ 、 $\sigma = 0.8 \text{ nm}$ の一価イオンの水和自由エネルギーを求める[4]。次に溶質イオンの ϵ と σ を少しずつ変化させて、それに伴う自由エネルギー変化を見積もる。これにより、あるイオンの水和自由エネルギーの実験値を再現する ϵ と σ の関係式を構築することができる。この (ϵ, σ) 空間上の等水和自由エネルギー線に沿った何点かについてイオンの動径分布関数を計算する。得られた結果から、配位数と ϵ の関係式を作る。同時にイオン-酸素距離についても関係式が作られる。ひとたびこれらの関係式が得られれば、その後は MD 計算なしに、任意の ϵ について実験の水和自由エネルギーを再現する σ の値と、その LJ パラメータによるイオン-水距離と配位数を得ることができる。

5つのアルカリイオン(Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+)と4つのハロゲン化物イオン(F^- , Cl^- , Br^- , and I^-)から、20の塩の組み合わせができる。塩のエネルギーは非常に短い MD シミュレーションで計算することができる。実験の水和自由エネルギーを再現する様々な LJ パラメータの組み合わせについて塩の MD を行い、配位数、イオン-酸素距離、塩のエネルギーを可能な限りよく再現する組み合わせを探し出す。

【結果・考察】

アルカリイオンとハロゲン化物イオンについては、多くの既存のパラメータセットが存在する。水和自由エネルギー、配位数、イオン-酸素距離、塩のエネルギーについては、狙い通り、我々のモデルは他のモデルより目的値を良く再現する。パラメータ作りの比較対象として用いていない拡散係数、水和エントロピー、塩の格子定数についても、我々のモデルは他のモデルと遜色ない結果を示す。

パラメータを調整する上で、12-6-1 タイプの力場にはいくつかの限界があることが明らかになった。一つは、ハロゲン化物イオンの配位数である。多くの実験と QM 計算により、 F^- の配位数は5かそれより小さいと報告されている。ところが、12-6-1 タイプの力場では、水和自由エネルギーを再現しようとするかぎり、どのように LJ パラメータを変えたとしても F^- の配位数は6.2より小さくはならない。他のハロゲン化物イオンについても、その程度は小さくなるが、QM 計算より配位数が小さくなる傾向がある。他にも、イオン-酸素距離と配位数を同時に再現することが一般には不可能なことや、拡散係数を実験と一致させることができないことなどが明らかになった。これらは多体相互作用をあらわに考慮しなければ再現できない物性なのだと思う。

【参考文献】

- [1] H. Ohtaki and T. Radnai, *Chem. Rev.* **93**, 1157 (1993).
- [2] C. N. Rowley and B. Roux, *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 3526 (2012).
- [3] A. Bankura, V. Carnevale, and M. L. Klein, *J. Chem. Phys.* **138**, 014501 (2013).
- [4] C. H. Bennett, *J. Comput. Phys.* **22**, 245 (1976).

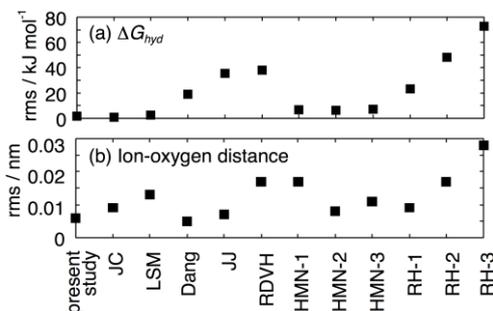


Fig. 1. Deviations from experimental data for (a) hydration free energy and (b) ion-oxygen distance.

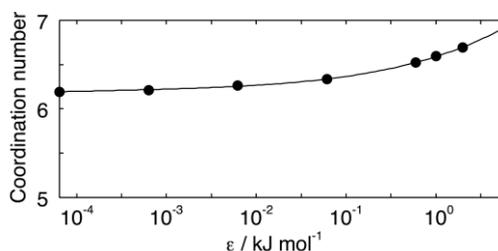


Fig. 2. Coordination number of F^- against the LJ epsilon value.

ファンデルワールス式による三相平衡

法大生命

○片岡洋右

Thermodynamics of three-phase equilibrium by van der Waals equation of state

○Yosuke KATAOKA

Department of Chemical Science and Technology, Hosei University, Japan

【Abstract】 The phase diagram for a three-phase equilibrium was derived using van der Waals (vdW) equation of state (EOS) with respect to pressure. Aside from the typical liquid-gas vdW EOS, a new solid-gas vdW EOS was introduced. The new vdW EOS had the same functional form as the original equation of state and only the van der Waals coefficients were different. The thermodynamic EOSs were integrated to obtain the internal energy and the integral constants were given explicitly. The calculated phase diagram was consistent with that for argon and the Lennard-Jones system.

【序】

簡単な式による3相平衡を得るために、気相と液相の式以外に、気相と液相の van der Waals 式と同じ形でパラメータを固相用に選んだ固体と仮想的気相の式で、3相平衡図を得た。固相は液相より密度が高い領域においてエネルギー的に安定で、エントロピーが低い。この特徴を持つように固相の van der Waals パラメータを選択する。温度、圧力、ギブスエネルギーの等しい状態点として、相平衡の境界を数値的に決めた。得られた3相平衡図は現実の3相平衡図と topological に等しい。

【van der Waals 式】

気液平衡は下記の van der Waals (vdW) 式でよく説明される。 N は粒子数である。

$$p = \frac{kT}{\frac{V}{N} - b} - a \left(\frac{N}{V} \right)^2 \quad (1)$$

この式は希薄な相と凝縮相の相転移を説明できるので、新たに固相と気相を表わす vdW を導入する。相転移を議論するには内部エネルギー U の式が必要である。これは次の熱力学的状態方程式を積分して得られる。

$$\left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T = T \left(\frac{\partial p}{\partial T} \right)_V - p \quad (2)$$

$$\frac{U}{N} = -a \frac{N}{V} + \frac{U_0(T)}{N} \quad (3)$$

vdW 式を無次元量に関する式に書き換える。

$$\frac{p}{\frac{\varepsilon}{b}} = \frac{kT}{\varepsilon} \frac{1}{\frac{V}{Nb} - 1} - \left(\frac{Nb}{V}\right)^2, \quad \frac{V}{Nb} > 1 \quad (4)$$

ここで $a = \varepsilon b$ によりエネルギーの次元を持つ定数 ε を導入した。固相—気相の新たな式は以下に与える。

$$\frac{p}{\frac{\varepsilon}{b}} = \frac{b}{\varepsilon} \frac{kT}{\frac{V}{Nb} - 0.9} - 1.5 \left(\frac{Nb}{V}\right)^2, \quad \frac{V}{Nb} > 0.9 \quad (5)$$

U の式を以下に与える。

$$U_0(\text{Liquid}) = \frac{3}{2}kT + 1.6kT - 1.5\varepsilon \quad (6)$$

$$U_0(\text{Solid}) = \frac{3}{2}kT + 1.5kT - 1.5\varepsilon + u_0(\text{adjustable}) \quad (7)$$

【エントロピー】

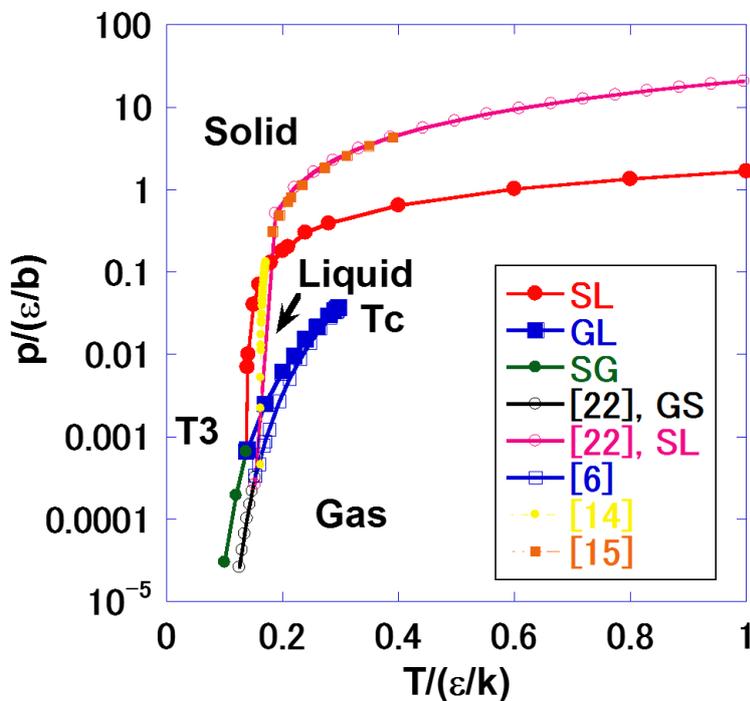
エントロピー S の変化量 ΔS の式は熱力学第一法則を使って得る。

【相図】

以上から Gibbs エネルギー G の式が得られる。 (p, T) 空間で相図を得るために下記の式を数値的に解いた。

$$\begin{aligned} p_1(V_1, T) &= p_2(V_2, T), \\ \frac{G_1(V_1, T)}{N_1} &= \frac{G_2(V_2, T)}{N_2} \end{aligned} \quad (8)$$

得られた相図を図に示す。なお新たに導入された気相は他の相と比べ不安定である。



Phase diagram in the (p, T) space. The calculated result is compared with the experimental data on argon, the EOS and the free energy calculation. T_c and T_3 are the critical point and the triple point.

分割統治法に基づく有限温度結合クラスター理論の開発

¹早大先進理工, ²早大理工研, ³JST-CREST, ⁴京大ESICB

○吉川武司¹, 中井浩巳^{1,2,3,4}

Development of divide-and-conquer based coupled-cluster theory at finite temperature

○Takeshi Yoshikawa¹, Hiromi Nakai^{1,2,3,4}

¹ Department of Chemistry and Biochemistry, Waseda University, Japan

² Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, Japan

³ JST-CREST

⁴ Elements Strategy Initiative for Catalysts and Batteries, Kyoto University

【Abstract】 The characteristic feature of the DC method is the use of the overlapped fragmentation that is managed by introducing the buffer region with the assistance of the finite-temperature (FT) HF formalism. The authors' group has extended the DC method to the post-HF correlation theories, in which the correlation energy corresponding to each subsystem is evaluated using the subsystem molecular orbitals (MOs). However, the subsystem MOs are completely separated into occupied and virtual ones. Recently, Kobayashi and Taketsugu have proposed DC-MP2 methods based on the FT Green's function theory and improved the errors of the DC-MP2 methods. In this study, we have adopted their technique to treat the DC coupled-cluster theories based at finite temperature toward higher accuracy.

【緒言】 大規模電子状態計算を可能とするために、分割統治(DC)法に基づく線形スケールリング手法を開発してきた[1,2]。DC法では、共通の Fermi 準位 ϵ_F と Fermi 関数を用いることで自動的に電子数を割り振ることができる。また、部分系内の電子数を非整数化することで、電荷やスピンの非局在化した系に対しても容易に適用できる。高精度な予測を可能とするために電子相関理論を DC 法へと拡張した。しかしながら、通常の電子相関理論では取り扱う電子数は整数に限られるため、分割統治型電子相関理論では電子数を整数化する(図 1)。最近、小林・武次は分割統治型二次 Møller-Plesset 摂動論(MP2)に対して有限温度(FT)の概念を導入し、整数化近似による誤差の改善を行った[3]。本研究では、彼らの方法を用いて分割統治法型有限温度結合クラスター理論を開発し、更なる高精度化を目指した。

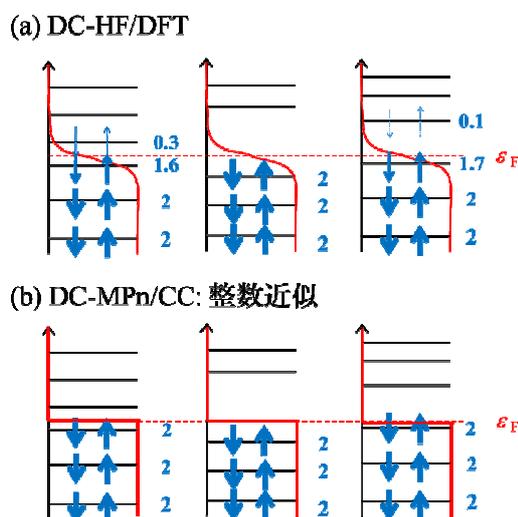


Fig. 1. Different treatment between DC-SCF and DC-based correlation methods

【理論】 DC 法は全系をいくつかの部分系に分けて計算を行うことでコストを削減する方法である。部分系 α の周りのバッファ領域を含めた局在化領域の軌道を構築することで、環境の効果を取り込むことができる。DC 電子相関計算では、この部分系の軌道を用いて電子相関計算を行う。DC 電子相関計算では、この部分系の軌道を用いて電子相関計算を行う。しかし、部分系に含まれるバッファ領域は複数の部分系にまたがるため、電子相関のダブルカウントが生じる。この問題を解決するために、当研究室で開発されたエネルギー密度解析(EDA)[4]を用いて重なりのない中央部分 $\mathbf{S}(\alpha)$ だけの相関エネルギーを求める。DC-CCSD 法の場合の相関エネルギーを以下に表す。

$$\Delta E_{\text{corr}}^{\text{DC-CCSD}} = \sum_{\alpha}^{\text{subsystem}} \sum_{\mu \in \mathbf{S}(\alpha)} C_{\mu i}^{\alpha*} \langle \mu j^{\alpha} | a^{\alpha} b^{\alpha} \rangle (2\tilde{t}_{ij,ab}^{\alpha} - \tilde{t}_{ij,ba}^{\alpha}) \quad (\tilde{t}_{ij,ab}^{\alpha} = t_{i,a}^{\alpha} t_{j,b}^{\alpha} + t_{ij,ab}^{\alpha}) \quad (1)$$

ここで、 $\{\mu, \nu, \dots\}$, $\{ij, \dots\}$, $\{a, b, \dots\}$, $\{p, q, \dots\}$ は、それぞれ原子軌道、占有軌道、非占有軌道、一般分子軌道を示す。

一方で、Fermi 関数 f_p を導入した DC-FT-CCSD 法は、

$$\Delta E_{\text{corr}}^{\text{DC-FT-CCSD}} = \frac{1}{4} \sum_{\alpha}^{\text{subsystem}} \sum_{pqrs}^{\text{MO}(\alpha)} \sum_{\mu \in \mathbf{S}(\alpha)} C_{\mu p}^{\alpha} \langle \mu q^{\alpha} | r^{\alpha} s^{\alpha} \rangle (t_{pq,rs}^{\alpha} + 2t_{pr}^{\alpha} t_{qs}^{\alpha}) f_p^{\alpha} f_q^{\alpha} \bar{f}_r^{\alpha} \bar{f}_s^{\alpha} \quad (2)$$

$$f_p = \left[1 + \exp(-\beta(\epsilon_F - \epsilon_p)) \right]^{-1} \quad (\bar{f}_p = 1 - f_p) \quad (3)$$

となる。

【結果・考察】 新たに開発した DC-FT-CCSD 法を用いて、カーボンナノチューブ(CNT)に対する数値検証を行った。CNT はカイラル指数 $C_h = (m, n)$ によって性質が大きく異なり、 $(m - n)$ が3の倍数のときは金属性を有し、それ以外は半導体としての性質を持つ。図 2 に、 $C_h = (3, 2)$ と $(3, 3)$ のときのバッファサイズ依存性を示す。基底関数は 6-31G**を用いた。 $C_h = (3, 2)$ のときは、半導体性を示すため HOMO-LUMO ギャップが大きく、整数化による誤差は小さい。

DC-CCSD, DC-FT-CCSD との差は小さく、バッファサイズが 8 [Å]以上であれば、1 mhartree 以下となった。金属性を示す $C_h = (3, 3)$ のときは、HOMO-LUMO ギャップが 0 に近づくため、バッファサイズが 10 [Å]の場合でも DC-CCSD 法の誤差は 3 mhartree 以上である。一方、DC-FT-CCSD 法では、誤差の顕著な改善が見られ、バッファサイズを 10 [Å]とすると 1 mhartree 以下の誤差となる。

【参考文献】

- [1] W. Yang, *Phys. Rev. Lett.* **66**, 1438 (1991).
- [2] M. Kobayashi and H. Nakai, in *Linear-Scaling Techniques in Computational Chemistry and Physics: Methods and Applications* (2011, Springer), pp. 97-127.
- [3] M. Kobayashi and T. Taketsugu, *Theor. Chem. Acc.* **134**, 107 (2015).
- [4] H. Nakai, *Chem. Phys. Lett.* **363**, 73 (2002).

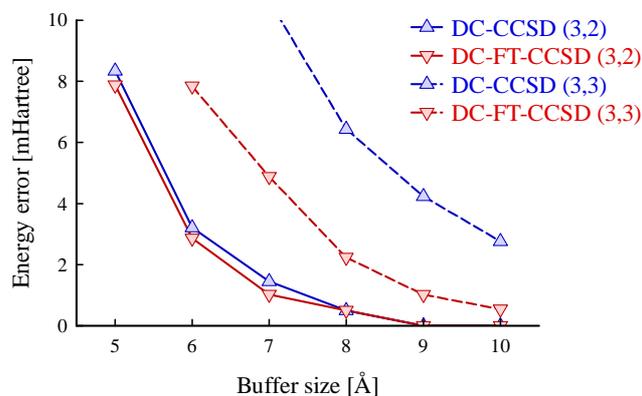


Fig. 2. Buffer-size dependence of DC-CCSD and DC-FT-CCSD correlation energy errors from standard results for CNTs.

量子化学計算による反応経路の大規模自動探索： 探索結果の可視化とIRC解析

量子化学探索研究所 ○大野公一，渡邊啓正，時子山宏明

Large-Scale Automated Exploration of Reaction Pathways by Quantum Chemical Calculations: Visualization and IRC Analyses

○Koichi Ohno, Hiromasa Watanabe, Hiroaki Tokoyama
Institute for Quantum Chemical Exploration, Japan

【Abstract】 Automated entire explorations of reaction pathways were performed for C_6H_6 , H_3CNO_3 , and $H_6C_3O_2$. Efficient and reliable levels of calculations for exploration on potential energy surfaces were studied. A new visualization tool of explored structures and reaction pathways was developed. Interesting spatial reaction pathways were discovered, e.g. acetylene trimer directly produces a benzene molecule via only one transition structure without catalyst.

【序】 化学反応は、個々の原子が時々刻々位置を変えながら空間反応経路に沿って進行するが、実験による観測は容易でない。断熱ポテンシャル上の固有反応座標 IRC は、量子化学計算に基づいて自動探索することができる[1]。今回は、 C_6H_6 等について反応経路自動探索を行い、その結果を可視化するとともに IRC 解析を行うことで、興味深い反応過程を見出したので報告する。

【方法】 原子の移動過程は、初期（実験）条件に依存する。原子移動のトラジェクトリ解析を何本か行ったとしても、起こりうる現象の特殊な例の記述にとどまる。遷移構造（TS）が既知ならば、そこからの擬似ダイナミクス解析が行えるが、依然、初期条件に依存する。IRC は、TS から反応座標方向に無限小の速度で移動する経路であり、膨大な多様性を孕む化学反応の空間反応経路を代表する。ただし、起こりうる反応の TS は1つとは限らない。反応経路情報が著しく欠如している現状では、反応経路網の網羅的探索と空間反応経路を代表する IRC の詳細な解析が肝要である。ポテンシャル情報は、できるだけ精密に得ることが望まれるが、高いレベルでは計算負荷が過大になる。本研究では、反応経路網の全面探索をどの程度の計算レベルで行うのが妥当であるか判断するため、 H_6C_6 および H_3CNO_3 を例にとって検討した。

反応経路網の全面探索には、GRRM プログラム（GRRM11）[2]を用い、電子状態計算には Gaussian プログラム g09 を使用した。16 コア計算機 16 台を用い、多数のコアによる大規模並列探索を行うために NeoGRRM [1]を利用した。

反応経路網の全面探索で得られる平衡構造(EQ)の数が数百を超えると、遷移構造(TS)の数、すなわち、素反応過程の数は、数千から数万にも達し、膨大な探索結果の解析を手作業で行うと、数年以上かかると予想される。このため、GRRM プログラムによる反応経路網の探索結果を自動解析して Web ブラウザ上に表示させるプログラム GRRM-GDSP [3, 4]を使用した。GRRM-GDSP では、開発当初の 2009 年から、立体構造の可視化に Jmol [5]を使用してきたが、セキュリティチェックの強化で画像処理に使う Java やブラウザに最新 Version の利用が要求されるようになり、Jmol を用いる GRRM-GDSP の利用が著しく不便になった。そこで、より簡便に可視化するため、本研究では、GLmol [6]を利用する方式に切り替え、GRRM-GDSP の新版を作成した。

【結果・考察】 C_6H_6 256 コアの計算環境で反応経路網の全面探索を行った。RHF/6-31G で、11.9 日で EQ2728 個、TS23566 個を得た。DFT/6-31G*では、66.4 日で EQ1644 個、TS13489 個を得た。得られた EQ 及び TS の数は、以前 SCC-DFTB で 872 日を要

して得た結果[6]の EQ7062 個、TS26663 個よりかなり少ない。SCC-DFTB では、計算精度の粗さに由来する構造が非常に多数得られており、レベルを上げて再最適化を行うと、EQ や TS の数が大幅に減少する。全面探索の結果は、高いレベルで再最適化して検証する必要がある。詳細な検証は進行中であるが、興味深い結果がいくつか得られている。その一例は、アセチレン 3 分子からベンゼンが生じる反応過程が、RHF や DFT レベルの探索では得られなかったが、DFTB での探索で見出された。B3LYP/6-311G, B3LYP/6-311++G**, MP2/6-31G**, MP2/cc-pVTZ で TS の

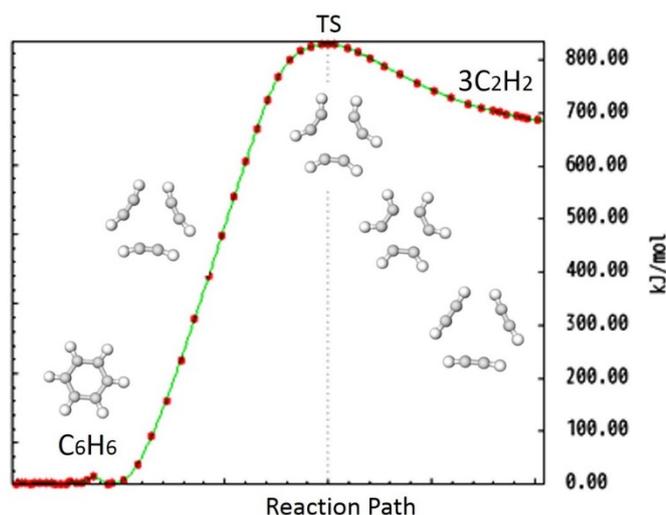


Fig. 1. Explored Reaction Channel of 3C₂H₂ into Benzene.

構造最適化を行ったのち IRC 解析を行い、D_{3h} のアセチレン 3 量体構造から D_{6h} のベンゼンが生じる反応経路の存在を確認した。アセチレン 3 量体構造は、DFTB ではクラスターとして求められたが、より高レベルでは、解離チャンネルとなっており、このため、RHF や DFT での探索では、この経路が得られなかったものと考えられる。

H₃CNO₃ 全体が化学結合した異性体とそれらの相互反応経路の解明を課題として、反応経路網の探索を行った。安定な異性体の 1 つである H₂N-O-COOH について、立体配座探索を各種の計算レベルで行い、高いレベルと同様の結果を与える効率的な計算レベルとして、B3LYP/6-31G*が妥当であることを見出し、そのレベルで H₃CNO₃ の全面探索を実施した。16 コアの計算機 1 台で 361 日を要して、EQ676 個、TS5181 個が得られた。同じ計算レベルで、16 コアの計算機 16 台による並列探索では、同等な結果が 12.4 日で得られた。得られた構造を初期構造として、計算レベルを B3LYP/6-311++G**に上げて再構造最適化を行ったところ、EQ 数、TS 数ともに減少した。クラスター構造を除外した EQ 数は、465 個から 452 個に減少した。13 個の構造は再最適化で同一構造に重複して最適化された。TS 数は、全体で 5181 個から 4556 個へと減少し、約 12% の TS が融合もしくは消失した。1 つの分子とみなせる EQ の数は、計算レベルを上げて約 3% しか減少しなかったことから、安定構造の探索には、B3LYP/6-31G*のレベルで大半が探索できていることが確認された。また、TS の方も、B3LYP/6-31G*で約 88% が把握できていることがわかった。なお、講演では、計算レベルによって、得られる反応経路マップにどのような違いがあるか議論する。

H₆C₃O₂ 16 コア機 16 台で、B3LYP/6-31G*レベルでの全面探索を行い、39.7 日で、EQ1369 個、TS10104 個を得た。プロピオン酸 C₂H₅COOH 分子が、エチレン C₂H₄、水 H₂O、一酸化炭素 CO の 3 分子の衝突による 1 段階の過程で合成される空間反応経路や、メタンとアセトラクトンからプロピオン酸や酢酸メチルが 1 段階でできる空間反応経路など、興味深い反応素過程が多数見出された。

【結論】 実験では確認されていない興味深い衝突反応素過程が、GRRM プログラムによる反応経路自動探索と可視化ツールによる IRC 解析で多数見出された。

【参考文献】

- [1] K. Ohno, *Chem. Rec.* **16**, 2198-2218 (2016), and references cited therein.
- [2] GRRM11, S. Maeda, Y. Osada, K. Morokuma, K. Ohno (2011).
- [3] 大野公一、前田理、豊田研究報告 第 63 号, 79 (2010). http://www.toyotariken.jp/Toyota_report/63/09.pdf
- [4] K. Ohno, N. Kishimoto, T. Iwamoto, H. Satoh, *J. Comput. Chem.* **38**, 669-687 (2017).
- [5] Jmol, <http://jmol.sourceforge.net/>
- [6] GLmol, <https://osdn.net/projects/webglmol/>
- [7] H. Tokoyama, H. Yamakado, S. Maeda, K. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **88**, 1284-1290 (2015).

Red Moon 法における化学反応系の実時間発展理論：

二次の可逆反応系への適用

¹名大院情報, ²京大 ESICB, ³CREST-JST○鈴木 雄一¹, 長岡 正隆^{1,2,3}**A theory of physical time evolution for chemical reaction system in Red Moon methodology: application to reversible second-order reaction**○Suzuki Yuichi¹, Nagaoka Masataka^{1,2,3}¹Graduate School of Informatics, Nagoya University, Japan²Elements Strategy Initiative for Catalysts and Batteries, Japan³Core Research for Evolutional Science and Technology, Japan

【Abstract】 Instantaneous and microscopic structures of a whole chemical reaction system offers important insight into understanding unknown chemical phenomena. In accordance with the progress of a number of simultaneous elementary reactions, the Red Moon (RM) method is capable to simulate atomistically complex chemical reaction systems. In the present study, we propose a theory of physical time evolution for the systems in the RM methodology. For a demonstration of the theory, we chose the gaseous reaction system in which $\text{H}_2 + \text{I}_2 \rightleftharpoons 2\text{HI}$ occurs. First, the process of chemical reaction was simulated from the initial system containing a number of H_2 and I_2 molecules. Then, we applied the theory to the system, and showed that the calculated half-lives τ 's of $[\text{H}_2]$ reproduce well the analytical one. Therefore, the application of the present theory with the RM method makes it possible to atomistically analyze the time evolution of complex chemical reaction systems to chemical equilibrium.

【序】我々は、大規模な複合化学反応系のアトミスティックシミュレーションを実現するために、Red Moon (RM) 法 (混合 MC/MD 反応法) [1]を開発した。これまでに、本手法を、逆浸透膜として用いられる芳香族ポリアミド膜[2]や二次電池の負極表面に生成される不動態被膜[3,4]などの形成過程に適用し、それら集合体構造の微視的機構を解明してきた。本研究では、そのような複合化学反応系の経時変化を原子レベルで解析するために、本手法における化学反応過程を実時間発展として解釈する理論を提案する[5]。本理論の適用例として、気体状態の二次の可逆反応系 ($\text{H}_2 + \text{I}_2 \rightleftharpoons 2\text{HI}$) を対象に選び、三つの温度条件 (300K, 500K, 700K) における各 RM シミュレーションの結果をもとに各成分濃度の実際の時間変化の解析を試みた[5]。

【方法】RM シミュレーションを実時間発展として解釈するために、まず、ある化学反応系においてある特定の成分 A_i の濃度変化に着目する。このとき、一般に、微小濃度変化 $d[A_i]$ に対応する微小時間 dt は、 $d[A_i]$ と、時間 t と A_i が関わる全反応の反応速度定数群 $\{k^{R_i}\}$ 及び濃度群 $\{[A_i]\}$ の関数 f_{A_i} を用いて次式のように書ける。

$$dt = d[A_i] / f_{A_i}(t, \{k^{R_i}\}, \{[A_i]\}) \quad (1)$$

次に、成分 A_i に関するある MC/MD サイクル k での有効時間を差分 $\Delta t_{A_i, k}$ として表す

と、サンプル間で平均したそのサイクル前後での濃度変化 $\Delta\langle[A_i]_k\rangle$ とそのサイクル k での濃度群 $\{\langle[A_i]_k\rangle\}$ を代入することにより、 $\Delta t_{A_i,k}$ は次式のように求められる。

$$\Delta t_{A_i,k} = \Delta\langle[A_i]_k\rangle / f_{A_i}(t, \{k^{R_i}\}, \{\langle[A_i]_k\rangle\}) \quad (2)$$

最後に、この $\Delta t_{A_i,k}$ を MC/MD サイクル数 $N_{\text{MC/MD cycle}}$ で積算することにより、次式のように t が算出できる。

$$t = \sum_{k=1}^{N_{\text{MC/MD cycle}}} \Delta t_{A_i,k} \quad (3)$$

【結果・考察】 図(a)に、500K における RM シミュレーションで得られた成分 H_2 と HI の MC/MD サイクルに対する濃度変化を示した。それらの濃度変化から、~3000 サイクル以降では系

が平衡状態に達したと見なせる。そこで、平衡状態における水素分子濃度 $[\text{H}_2]_{\text{eq}}$ と平衡定数 K_{eq} を 4001 から 6000 サイクル間で平均して計算し、対応する実験値とともに表に示した。その結果、全ての温度条件において実験値と非常によく一致することが分かった。

そこで次に、成分 H_2 に着目し、その正味の反応速度式を構築した後に、(1)式から(3)式と同様の手順により、以下のような時間 t を算出する式が得られた。

$$t = \sum_{k=1}^{N_{\text{MC/MD cycle}}} \Delta t_{\text{H}_2,k} \quad (4a)$$

$$= \sum_{k=1}^{N_{\text{MC/MD cycle}}} \frac{\Delta\langle[\text{H}_2]_k\rangle}{k_b \langle[\text{HI}]_k\rangle^2 - k_f \langle[\text{H}_2]_k\rangle \langle[\text{I}_2]_k\rangle} \quad (4b)$$

ここで、 k_f と k_b はそれぞれ正反応と逆反応の速度定数を表す。この(4b)式を用いることにより、図(b)に示す成分 H_2 と HI の時間に対する濃度変化が得られた。それらの曲線は、反応速度式を解析的に解いた濃度変化をよく再現した。したがって、RM 法に対する本理論は、化学反応系の実時間発展を解析する上で非常に有効な方法であると言える。発表当日は、RM 方法論と実時間発展理論についてより詳細に議論する予定である。

【参考文献】

- [1] M. Nagaoka, Y. Suzuki, T. Okamoto, N. Takenaka, Chem. Phys. Lett., 583, 80 (2013).
- [2] Y. Suzuki, Y. Koyano, M. Nagaoka, J. Phys. Chem. B, 119(22), 6776 (2015).
- [3] N. Takenaka, Y. Suzuki, H. Sakai, M. Nagaoka, J. Phys. Chem. C, 118(20), 10874 (2014).
- [4] N. Takenaka, H. Sakai, Y. Suzuki, P. Uppala, M. Nagaoka, J. Phys. Chem. C, 119(32), 18046 (2015).
- [5] Y. Suzuki, M. Nagaoka, J. Chem. Phys., 146, 204102 (2017).

表. 平衡状態における水素分子濃度 $[\text{H}_2]_{\text{eq}}$ 及び平衡定数 K_{eq}

Temperature	$[\text{H}_2]_{\text{eq}} (= [\text{I}_2]_{\text{eq}})$		$K_{\text{eq}} (= [\text{HI}]_{\text{eq}}^2 / [\text{H}_2]_{\text{eq}} [\text{I}_2]_{\text{eq}})$	
	calc.	exp.	calc.	exp.
300K	0.86	0.83	834.0	912.0
500K	1.93	1.99	119.6	129.0
700K	2.80	2.82	56.0	54.9

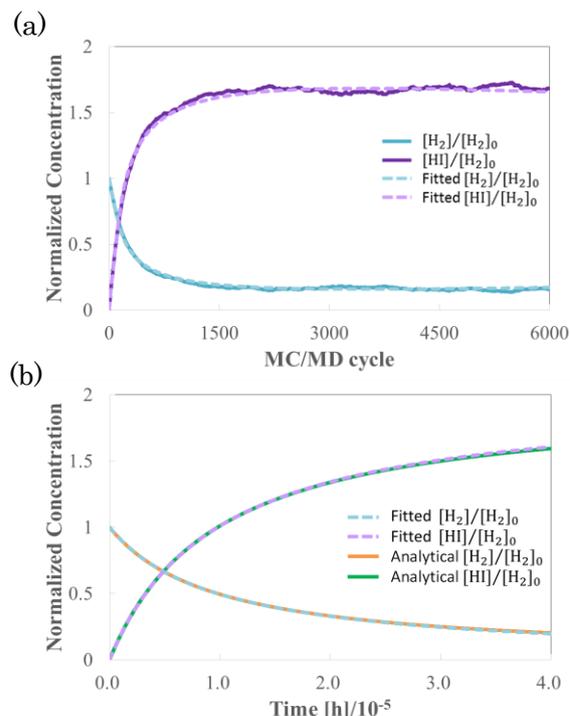


図. 500 K における成分 H_2 と HI の(a)MC/MD サイクルに対する濃度変化、及び(b)時間に対する濃度変化とその解析解

アンブレラ積分を利用した自由エネルギー反応経路探索法

大阪大院・理

○満田 祐樹, 山中 秀介, 川上 貴資, 奥村 光隆

An Exploration Method of Free Energy Reaction Paths by Umbrella Integration

○Yuki Mitsuta, Shusuke Yamanaka, Takashi Kawakami, Mitsutaka Okumura
Department of Chemistry, Osaka University, Japan

【Abstract】 Describing potential of mean forces (PMF) along chemical reaction paths is essential to analyze mechanisms of the chemical reactions theoretically. Umbrella sampling [1], [2] is one of the standard methods to calculate free energy differences along reaction coordinates. In our study, we proposed a new method based on the umbrella integration [3][4] to explore PMFs along the reaction paths. In this method, we use the scaled hypersphere search method [5],[6],[7] to obtain saddle points. After we found saddle points, free energy reaction paths and new equilibrium points are calculated by umbrella integration [4]. To show applicability of our method to chemical reactions in high-dimensional reaction coordinates, we calculated the 4 dimensional PMF on the Ramachandran map of alanine tripeptide in water.

【序】 自由エネルギー反応経路は、反応物や生成物の構造、自由エネルギー差、自由エネルギー障壁といった化学反応の性質を明らかにするための重要な指標である。反応座標に沿った自由エネルギー変化である平均力ポテンシャル(PMF)を計算する手法中でアンブレラサンプリング(US)法 [1],[2]は代表的な手法の1つである。Botherらはアンブレラ積分(UI)法 [3]を利用することで、多次元 PMF 上の安定点および鞍点の構造最適化および自由エネルギー反応経路の計算をする手法を開発した[4]。これによって、US を利用した自由エネルギー反応経路計算が可能となった。しかし、この手法では、鞍点付近の初期構造が必要であり、反応経路の自動探索は実現していなかった。その一方で、ポテンシャル面状における反応経路の自動探索は超球面探索法[5],[6],[7]によって実現されている。そこで本研究では、UI法を利用した多次元 PMF 超球面探索法によって、自由エネルギー反応経路探索手法を開発した。この手法を使うことで、分子動力学計算による自由エネルギー反応経路の自動探索が可能となった。

【理論】 UI法は、US法で統計処理をする方法の1つであり、各ウィンドウの分布を正規分布と近似する方法である。安定点を中心としたウィンドウ1つにUI法を適用することで、PMF調和振動子ポテンシャルを得ることが出来る。この値と本来のPMFと差をとることで、PMF上の非調和下方歪みを計算し、下方への歪みが大きい方向に探索し、鞍点を発見するという方法が、今回の多次元 PMF 超球面探索法である。発見した鞍点から勾配の下がる方向へサンプリングしていくことで、自由エネルギー反応経路に沿ったサンプリングと新しい安定点の発見が出来る。これを繰り返すことで、多次元 PMF 上の反応経路自動探索が可能となった。

【結果・考察】本研究ではテスト計算として、水中のアラニントリペプチド(Fig. 1)の4次元反応座標におけるPMF上の探索を行った。反応座標にはFig. 1で示した4つのRamachandranプロットに対応する二面角を利用した。アラニントリペプチドにはCHARMM27、水にはTIP3Pを利用した、分子動力学計算を行った。我々の手法で発見した安定点について、Fig. 3で示した水素結合距離 $r(\text{O-H})$ と相対自由エネルギーに対してプロットした図がFig. 2である。この図から様々な安定点が発見されている。詳細は当日発表で説明するが、特に重要な安定構造は $r(\text{O-H})$ 最小の構造(EQ_{turn})と最大の構造(EQ_{seet})である。それぞれの構造をFig. 3, Fig. 4に示した。この図からEQ_{turn}は β ターン構造、EQ_{seet}は β シート構造であることが分かる。また、その2つの構造を最短でつなぐ経路について、最小自由エネルギー経路に沿った反応座標の自由エネルギー変化を示したものがFig. 4である。この計算結果から、主要な構造が探索され、反応経路の自由エネルギー変化が得られており、我々の手法の有効性が示された。

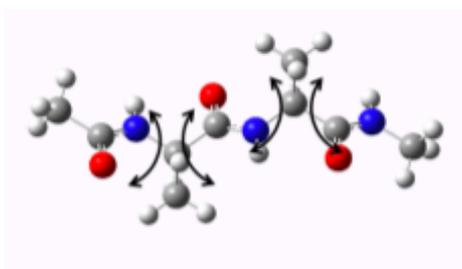


Fig. 1. The structure of alanine tripeptide.

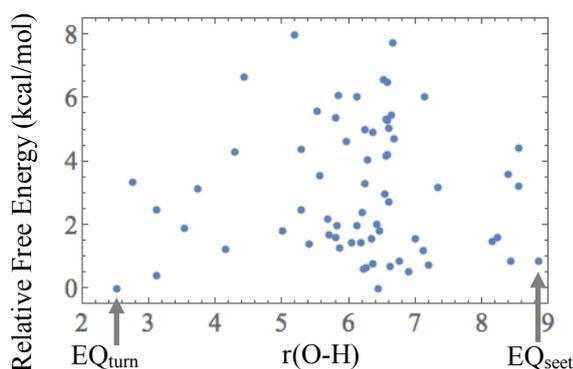


Fig. 2. The free energies (in kcal/mol) of equilibrium points (EQs) along $r(\text{O-H})$. The values are relative to that of EQ_{turn}.



Fig. 3. The RMSD average structure of EQ_{turn}. The dashed line indicates hydrogen bond of $r(\text{O-H})$.



Fig. 4. The RMSD average structure of EQ_{seet}.

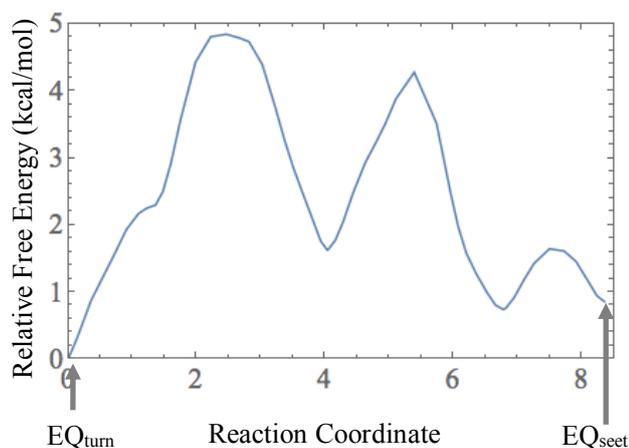


Fig. 5. The relative free energy profile along the conformational change path from EQ_{turn} to EQ_{seet}.

【参考文献】

- [1] G. M. Torrie and P. V. John *Chem. Phys. Lett.* **28.4**, 578-581 (1974).
- [2] G. M. Torrie and P. V. John *J. Com. Phys.* **23.2**, 187-199 (1977).
- [3] J. Kästner and T. Walter *The Journal of chemical physics* **123.14** 144104 (2005).
- [4] M. U. Bohner and J. Kästner, *J. Chem. Phys.* **137.3**, 0-6 (2012)
- [5] K. Ohno and S. Maeda, *Chem. Phys. Lett.* **384.4-6**, 277-282 (2004).
- [6] S. Maeda and K. Ohno, *J. Phys. Chem. A*, **109.25**, 5742-5753 (2005).
- [7] S. Maeda, K. Ohno, and K. Morokuma, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15.11**, 3683-3701 (2013).

Quantum-Classical Hybrid Simulations of Transamination Enzymatic Reactions in Aqueous Media

Amalendu Chandra^{1,2}

¹ *Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Kanpur, India 208016*

² *Department of Theoretical and Computational Chemistry, Institute of Molecular Science, Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan*

[Abstract] We will present some of our recent studies on hybrid molecular dynamics simulations of complex chemical reactions in aqueous solutions. The focus will be on chemical processes which do not take place so easily in normal ab initio molecular dynamics simulations. One such reaction is the process of transamination. Transaminase is a PLP (Pyridoxal 5'-Phosphate) dependent enzyme which reversibly catalyzes the transamination reaction. Aspartate Transaminase (AspTase) is a key enzyme of amino acid metabolism process. In the present talk, we will discuss our recent studies on the mechanism of the transamination reaction in the active site of AspTase using hybrid quantum-classical (QM/MM) molecular dynamics simulation with the aid of the metadynamics techniques. Preliminary results will also be presented for the transamination reaction for the Aspartate substrate which precedes the transamination reaction and also for another transamination reaction involving Serine Hydroxyl Methyl Transaminase (SHMT).

[Introduction] Transamination is an important enzymatic reaction where an α -amino acid gets converted to an α -keto acid and another α -keto acid gets converted to a different α -amino acid reversibly [1]. The Aspartate Transaminase, also known as Aspartate Aminotransferase or AspAT, is a dimeric protein which converts aspartic acid to a keto-acid with the help of its co-factor Pyridoxal 5'-Phosphate (PLP) whose structure is shown in Fig.1. Apart from acting as a key reaction for amino acid metabolism and synthesis, this reaction is also involved in many medicinal applications. Hence, it is important to understand the mechanism and energetics of this reaction in aqueous media. The present work makes a contribution toward this end.

AspAT is a dimeric protein comprised of two identical subunits. Each subunit is divided into two domains: one small and one large. AspAT has two active site pockets located at the subunit interface and domain interface. Crystallographic studies have shown that the PLP forms a covalent bond with a lysine residue which is usually referred to as the internal aldimine state. Subsequently, the PLP enzyme complex reacts with the substrate amino acid where the bond between the active site lysine and PLP is broken and a new Schiff base is formed between the PLP and the substrate amino acid which is referred to as the external aldimine state [2]. This step is commonly known as the transamination step which is a prerequisite for the transamination reaction. The majority of the PLP catalyzed reactions are initiated by abstraction of the α -proton of the substrate from the Schiff base by a Lys residue leading to the formation of a carbanionic intermediate which subsequently adopts a quinonoid structure. Subsequently, the reprotonation at the C4A atom of PLP results in the formation of ketamine. The first issue that had to be resolved is the protonation state of PLP as it can stay in two tautomeric keto and enol forms (Fig,1). Subsequently, once this issue is resolved, the transamination reaction is studied and the free energy pathway of the reaction is found out.

[Methods] The X-ray crystal structure of AspAT [3] complexed with pyridoxyl-aspartic acid 5' monophosphate was used as the initial structure for the current calculations. The enzyme is a homodimer containing 396 amino acid residues in each subunit. To perform the molecular dynamics simulations, the enzyme system was solvated in a rectangular box containing 29,833 TIP3P water molecules. The resulting system had a net negative charge of -22 and 22 positively charged sodium ions were added to achieve electroneutrality. After proper equilibration, the NVT simulation was carried out for 2.5 ns using generalized AMBER force fields. For studying the chemical reactions, we treated the active site part of the system (PLP-substrate complex together with Lys of the enzyme at its active site) quantum mechanically and the rest through force fields (the so-called QM/MM method [4] with QM part treated through Car-Parrinello method [5,6]). In order to accelerate the chemical reactions so as to see them happening within the finite simulation run length, we employed the metadynamics technique [7] in QM/MM simulation.

[Results and Discussion] We first discuss our results of the protonation state of PLP-Asp complex (Fig.1). It was found from the metadynamics simulations that the keto-form of PLP is more stable than the enol form [8]. The activation barrier for conversion from keto to enol form was found to be about 7.5 kcal/mol. Hence, we took the keto form as the starting configuration for our metadynamics studies of the transamination reaction which involves the formation of quinonoid through proton abstraction as an intermediate.

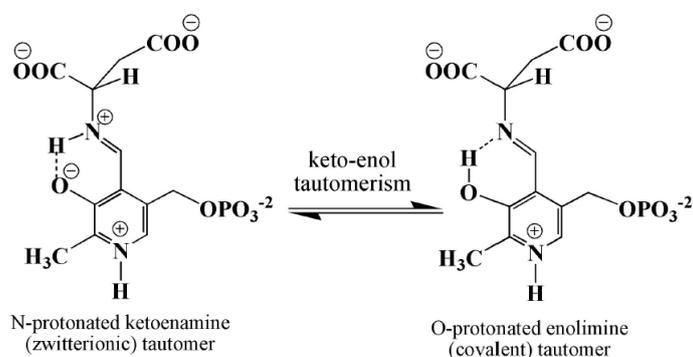


Fig.1 Two tautomeric forms of PLP-Asp complex

Our results show that the transamination reaction takes place through multiple steps. The rate limiting step is the one where Lys258 of the enzyme abstracts the α -proton of the substrate and it is followed by reprotonation at C4A atom of PLP Schiff base from Lys 258. The free energy barrier for this proton abstraction is found to be 17.85 kcal/mol [9]. The present study also revealed interesting conformational changes of the Lys258 residue during the course of the reaction.

[References]

- [1] P. Christen and D.E. Metzler, "Transaminases", 1st Ed (Wiley, New York, 1985), pp. 37-101.
- [2] A. Okamoto *et al.* *J. Mol. Bio.* **280**, 443 (1998).
- [3] R. Graber *et al.* *Eur. J. Biochem.* **232**, 686 (1995).
- [4] A. Laio *et al.* *J. Chem. Phys.* **116**, 6941 (2002); *J. Phys. Chem. B* **106**, 7300 (2002).
- [5] R. Car and M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **55**, 2471 (1985).
- [6] J. Hutter *et al.* CPMD Program Package. IBM Corp 1990-2011, MPI fuer Festkoerperforschung Stuttgart 1997-2001. See also [http:// www.cpmid.org](http://www.cpmid.org).
- [7] A. Laio and M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**, 12562 (2002).
- [8] S. Dutta Banik and A. Chandra, *J. Phys. Chem. B* **118**, 11077 (2014).
- [9] S. Dutta Banik, A. Bankura, and A. Chandra, to be published