

実用的なアプリケーションに向けたsize-consistent multipartitioning法の改良

¹東大先端研, ²東大応化 ³慶應大理工, ⁴JSTさきがけ

○渡邊宙志^{1,2,3,4}

Improvement of size-consistent multipartitioning method toward an practical application

○Hiroshi Watanabe^{1,2,3,4}

¹ *Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Japan*

² *Department of Applied Chemistry, School of Engineering, The University of Tokyo, Japan*

³ *Quantum Computing Center, Keio University, Japan*

⁴ *PRESTO, JST, Japan*

【Abstract】 For condensed systems, the incorporation of quantum chemical solvent effects into molecular dynamics simulations has been a major concern. To this end, quantum mechanical/molecular mechanical (QM/MM) techniques are popular and powerful options to treat gigantic systems. However, they cannot be directly applied because of temporal and spatial discontinuity problems. To overcome these problems, in a previous study, we proposed a corrective QM/MM method, size-consistent multipartitioning (SCMP) QM/MM, and successfully demonstrated that, using SCMP, it is possible to perform stable molecular dynamics simulations by effectively taking into account solvent quantum chemical effects. The SCMP method is characterized by two original features: size-consistency of a QM region among all QM/MM partitioning and partitioning update. However, in our previous study, the performance was not fully elicited compared to the theoretical upper bound, and the optimal partitioning update protocol and parameters were not fully verified. To elicit the potential performance, in the present study, we simplified the theoretical framework and modified the partitioning protocol.

【序】

QM/MM モデルを分子動力学(MD)計算に応用する場合、拡散の問題が生じる。この問題に対処するには、溶媒の分子モデル (QM または MM) を MD 計算の最中に時折、再定義する必要がある。このような補正的アプローチは、adaptive QM/MM 法と呼ばれる。これまでに多くの adaptive QM/MM 法が提唱されてきたが、どの手法も空間的・時間的不連続性の問題のために安定で正確な計算を実現できなかった。そこで我々は Size-consistent multi-partitioning (SCMP) 法を提唱した[1]。SCMP 法では、QM 領域の溶媒数を固定しながら様々な QM/MM 分割を用意し、それ分割に対して独立に力とエネルギーを算出した後、それらに重みをつけて足し合わせ MD 計算に利用する。SCMP 法は初めて溶媒の量子化学効果を取り込んだ安定した MD 計算を実現し、様々な物理量のより正確な算出を可能にした [2,3]。

しかし SCMP 法は、以下に示すように欠点や議論されていない点があった。(1) 有効力を算出する際に用いる重み関数がすべての QM/MM 分割に対して 0 となりシミュレーションが破綻するという問題。(2) 他の adaptive QM/MM 法は、MD のすべての瞬間において空間的連続性が保証されているのに対して、SCMP 法は時間平

均的に空間的連続性が成り立っているという点。(3) SCMP 法は理論上非常に高い並列化効率を發揮できるはずだが、現実には乖離があった点。本研究では、これらの問題点を解析し SCMP 法の枠組みに修正を加えることで問題の改善を行った。

【方法 (実験・理論)】

SCMP 法の n 番目の QM/MM 分割に対する重み関数 $\sigma^{(n)}$ は以下のように表現される

$$\sigma^{(n)} = \frac{O_{\text{QM}}^{(n)} I_{\text{QM}}^{(n)} O_{\text{MM}}^{(n)} I_{\text{MM}}^{(n)}}{\sum_k O_{\text{QM}}^{(k)} I_{\text{QM}}^{(k)} O_{\text{MM}}^{(k)} I_{\text{MM}}^{(k)}}$$

ここで O_{QM} , O_{MM} は QM と MM 溶媒それぞれの Fade-out 関数, I_{QM} , I_{MM} は QM と MM 溶媒それぞれの Fade-in 関数である。QM/MM 分割の更新の際には、新しく定義される分割において QM または MM の Fade-in 関数 のどちらかが 0 となるよう条件を課すが、0 にならない Fade-in 関数の値には任意性がある。そこで本研究では、degree of order という新しい指標を導入するなどして計算の安定化・効率化をはかった。

【結果・考察】

改善された SCMP 法は、以前と比較して高い並列化効率を示した。(Fig. 1) また degree of order の導入により、計算が安定化し上記の MD が破綻するような状況が生じなくなった。同時に最適な degree of order を用いれば、各 MD ステップにおける瞬間的空間連続性も改善することが確認された。(Fig. 2) 一方で、空間的不連続性は、動径分布関数など時間平均的な算出量には影響がないことも判明した[4]。

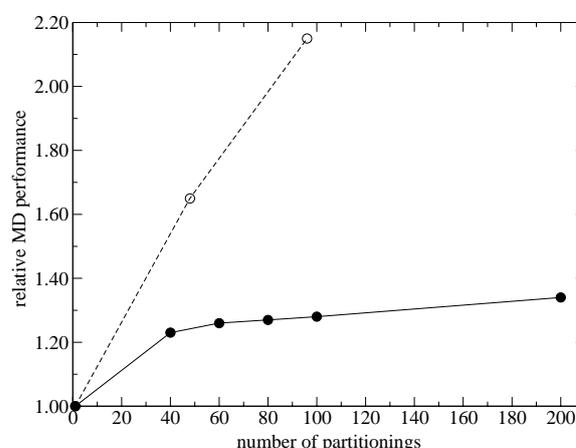


Fig. 1. MD performance (wall-time per one MD step) of the SCMP simulation relative to a conventional QM/MM.

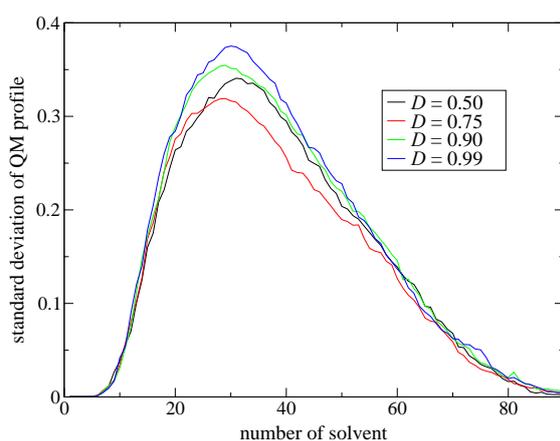


Fig. 2. Standard deviations of QM profiles with various degrees of order (D)

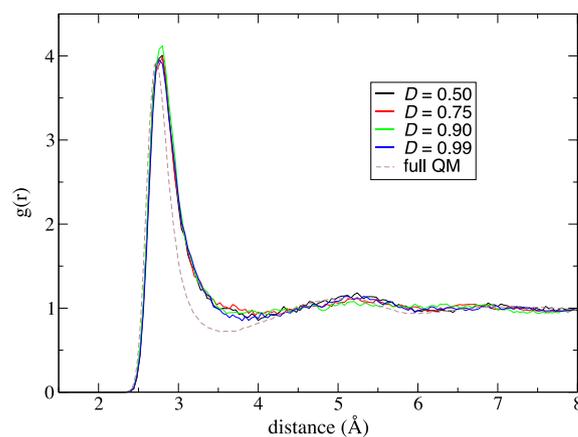


Fig. 3. Radial distribution functions from SCMP simulations with 60 partitionings using various degrees of order (D)

【参考文献】

- [1] H. C. Watanabe *et al.* *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 4242 (2014)
- [2] H. C. Watanabe *et al.* *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 7318 (2016)
- [3] H. C. Watanabe *et al.* *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 17985 (2017)
- [4] H. C. Watanabe *et al.* *Molecules* **23**, 1882 (2018)

拡張型QM/MM法の方法論開発とその性能評価

¹東北大院理, ²京都大ESICB,
○高橋 英明¹, 森田 明弘^{1,2}

Development of a Methodology for the Extended QM/MM Approach And Its Benchmark Tests

○Hideaki Takahashi¹, Akihiro Morita^{1,2}

¹ *Department of Chemistry, Tohoku University, Japan*

² *ESICB, Kyoto University, Japan*

【Abstract】 It is a promising extension of the conventional QM/MM approach to incorporate the solvent molecules surrounding a QM solute into the QM region. However, the solvent molecules initially placed within the QM region inevitably diffuse into the MM bulk during the QM/MM simulation due to the entropy effect. There have been a lot of developments to solve this problem. In this work, we developed a simple and effective method, referred to as BCC (boundary constraint with correction), to prevent the QM solvent from diffusion by applying one-body constraint potential. The principle underlying our development is that the effect of the constraint potential on statistical properties completely vanishes when the force field of the QM solvent coincides with that of the MM solvent. The BCC method was applied to binary solutions described fully by classical force field to assess the reliability and robustness of the approach.

【緒言】 QM/MM シミュレーションにおいて、溶質のみならずその近傍の溶媒分子をも QM 領域に含めることは、溶質—溶媒間の交換反発や電荷移動型の分極相互作用を再現する有効な QM/MM 法の拡張である。しかし、このような拡張型 QM/MM 法の実行においては、QM 領域にある溶媒分子がシミュレーションの過程で MM のバルク領域へと拡散してしまう問題が常に付随する。この問題を解決するための方法がこれまで数多く開発されてきた[1]。これらの方法は大きく分けて、adaptive 法と constraint 法の 2 つに分類される。前者は QM と MM 領域の間にバッファ領域を導入し、この中で QM の溶媒が MM 力場に従う分子へと連続的に変化するような力場を構築する。後者では、QM 溶媒分子に何らかのバイアスポテンシャルを印加することにより、それらの QM 領域からの拡散を阻害する。しかし、ある特定の分子が溶質の近傍に留まり続けることは、エントロピーの効果を排除するものであり、いずれの方法にせよ適用した方法の影響を解消することは不可能である。この見地に立ち、我々は QM と MM の溶媒の力場が一致する極限でバイアスポテンシャルの種々の統計量への影響が消滅することを方法論開発の第一原理とした。本研究では、従来法と比較してシンプルで実装も簡便な方法(BCC(boundary constraint with correction)法)を開発した[2]。BCC 法を 2 成分から成る純古典的な溶液に対して応用し、その信頼性や精度を検証したので報告する。

【理論と方法】 我々の拡張型 QM/MM 法では、QM 領域にある溶媒分子に対して 1 体の拘束(bias)ポテンシャルを印加し、それらのバルクへの拡散を防ぐ。我々の constraint 法の特徴は、溶質近傍に留めたい QM 溶媒分子にのみ拘束ポテンシャルを

適用し、それ以外の分子には外力を加えないことである。この拡張型 QM/MM シミュレーションでの物理量 P に対する統計平均を $\langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{QM/MM}}$ と書く。また、近傍の溶媒分子を MM 力場で記述する通常の QM/MM 法において、拘束ポテンシャルを加える場合と加えない場合の P の統計平均をそれぞれ、 $\langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}}$ 及び $\langle P \rangle^{\text{MM/MM}}$ とする。すると、 $\langle P \rangle^{\text{MM/MM}} - \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}}$ は通常の QM/MM 法における拘束ポテンシャルへの補正となる。我々が得たいのは、拡張型 QM/MM 法に対する補正付きの統計平均 $\langle P \rangle^{\text{QM/MM}}$ である。上記の補正を用いると、 $\langle P \rangle^{\text{QM/MM}}$ は

$$\langle P \rangle^{\text{QM/MM}} = \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{QM/MM}} + \langle P \rangle^{\text{MM/MM}} - \langle P \rangle_{\text{bias}}^{\text{MM/MM}} \quad (1)$$

と得られる (boundary constraint with correction (BCC))。式(1)によれば QM 溶媒と MM 溶媒の力場が一致する極限で拘束ポテンシャルの影響が完全に消滅することが明らかである。また、エネルギーや force などの連続性、運動量の保存など、拡張型 QM/MM として望ましい性質も全て保証される。拘束ポテンシャルは任意に取って良く、QM/MM のソースコードがあれば BCC 法の実装は常に容易である。

【計算の詳細】 BCC 法の性能評価を行う目的で、全系が古典力場で記述されるような水の液体のシミュレーションを実施した。力場 A に従う水分子を溶質とし、その近傍の溶媒の水も同様に力場 A に従うとした。また、それ以外の水分子を力場 B で記述した。このような異なる水分子 A と B の 2 成分からなる溶液について溶質—溶媒間の酸素—酸素の動径分布関数 (RDF) を計算し、これに BCC 法を適用した。分子 B の力場は SPC/E モデルの水そのものであり、分子 A は SPC/E の酸素の電荷 q_0 を $-0.8476e$ から $-0.90e$ にシフトすることにより構築した。水分子の総数は 500 個とし、溶質の水分子の酸素を中心とする半径 $r_c = 3.5 \text{ \AA}$ の球面 Ω に束縛ポテンシャルを導入した。溶媒水分子 A と B の数はそれぞれ、5 個及び、494 個とし、熱力学条件は、温度 300 K、密度 1.0 g/cm^3 とした。RDF は 2 ns の統計平均により構築した。

【結果と考察】 Fig. 1 に溶質水分子 A の周りの O-O 間の RDF を示した。式(1)右辺の第一項と三項に対応する分布関数には、どちらも $r_c = 3.5 \text{ \AA}$ の付近に、拘束ポテンシャルに由来する不自然なねじれが発生する。しかし、BCC 補正後の RDF (MM(A)/MM(B)) では、この歪みが殆ど解消されていることが分かる。さらに、この分布関数は全ての溶媒分子を力場 A で記述した時の関数 (MM(A)/MM(A)) に良く一致しており、第一溶媒和殻の水和構造の変化が、良好な第二溶媒和殻の構造変化を誘起していることが分かる。BCC 法では、 r_c の大きさはどういうに取っても良いが、その中に含めるべき溶媒 A の分子数 N_A はあらかじめ決定しなければならない。我々の調査では、RDF の N_A への依存性は小さいが、球面 Ω が内包する分子数の時間揺らぎを再現するように N_A を設定するのが適切であることが分かった。

【参考文献】

- [1] Jean-Louis Rivail, Manuel Ruiz-Lopez et al ed. "Quantum Modeling of Complex Molecular Systems", Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics 21, Springer, 2015.
- [2] H. Takahashi, H. Kambe, et al. *J. Chem. Phys.* **148**, 134119 (2018).

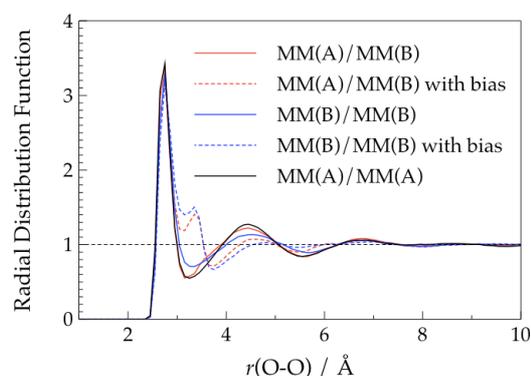


Fig. 1 Oxygen-Oxygen RDFs relevant to the BCC calculation are presented. The notation MM(A) e.g., stands for the solvent described with the force field A.

QM/MM法に基づく生体分子の非調和振動解析

¹理研CPR・杉田理論分子科学, ²理研・計算科学研究セ, ³理研・生命機能科学研究セ
○八木清¹, 杉田有治^{1,2,3}

Anharmonic vibrational analysis of biomolecules based on a QM/MM potential

○Kiyoshi Yagi¹, Yuji Sugita^{1,2,3}
¹TMS, RIKEN, Japan; ²R-CCS, RIKEN, Japan; ³BDR, RIKEN, Japan

【Abstract】 We have implemented a hybrid QM/MM method into a molecular dynamics (MD) program, GENESIS, by interfacing with external quantum chemistry programs (Gaussian and Q-Chem). The method is combined with SINDO, which generates the anharmonic potential energy surface (PES) and performs vibrational self-consistent field (VSCF) and post-VSCF calculations. The performance of anharmonic vibrational calculations based on the QM/MM potential is assessed through pilot applications to phosphate ions in solution and internal water molecules in bacteriorhodopsin.

【序】 振動分光法は、水素結合などの分子間相互作用を鋭敏に検出可能であり、差スペクトルや共鳴ラマン等により部位特異的なスペクトルをモニターすることで、複雑な生体分子系の構造変化と機能を解明できる極めて有力な解析法である。しかし、多くの場合、スペクトルの解釈は困難であり、帰属を確定するため変異体や同位体を用いた検証が行われている。従って、理論計算による振動スペクトルの予測は、スペクトルと構造を結びつけ、生体分子の機能を理解する上で極めて重要である。

近年、振動状態計算は大きく進展した。従来、調和振動解析が主流であったが、非調和性を考慮した計算法が開発されてきた。Gaussian や GAIMMESS などの量子化学 (QM) 計算プログラムでは、振動摂動 (VPT) 法と振動 SCF 法 (VSCF)・振動 MP2 法 (VMP2) が利用可能である。我々は VSCF 法を擬縮退摂動論 (QDPT) により拡張した VQDPT2 法を開発し、SINDO プログラムに実装した[1]。これらの方法により、孤立分子系に対する定量的精度の振動計算が可能である。本研究では、非調和振動計算を基盤とし、生体分子系に対する振動解析法を開発する。

我々のグループでは、分子動力学 (MD) 計算プログラム GENESIS を開発し、生体分子に対する応用計算を行っている[2]。GENESIS は高い並列性能を持ち[3]、generalized Replica Exchange with solute tempering (gREST)[4]などの効率的なサンプリング法を実装している。さらに、最近、クライオ電子顕微鏡データへの fitting[5]など、機能拡張が進んでいる。本研究では、まず GENESIS に QM/MM 法を実装した。

QM/MM 法は、興味のある部分系を高精度な QM 計算で扱い、周囲の環境を安価な分子力場 (MM) で扱うハイブリッド法である。これまで QM/MM 法に基づく振動解析が報告されているが、振動計算は調和近似が用いられていた[6]。一方、(多くの場合、*ab initio* MD で得られる) 古典トラジェクトリーから時間相関関数を求め、そのフーリエ変換によりスペクトルを計算する方法もよく用いられているが、この場合、分子振動の量子性が近似されている。QM/MM ポテンシャルに基づく量子的な非調和振動計算は、我々の知る限り、本研究が初めてである。

本研究では、GENESIS に QM/MM 法を実装し、GENESIS と SINDO を組み合わせ

ることで生体分子に対する非調和振動解析を実施した。水溶液中のリン酸イオンとバクテリオロドプシンの内部水に対する応用を通して、その精度を検証する。

【方法】 GENESIS のエネルギー計算ルーチンから外部 QM プログラム (Gaussian または Q-Chem) を呼び出すインターフェイスを作成した。MM 電荷の存在下で QM 計算を実行し、得られたエネルギーとエネルギー勾配を出力ファイルから読みこみ、構造をアップデートする。また、L-BFGS-B アルゴリズムと macro/micro-iteration 法による効率的な構造最適化と部分構造の Hessian による調和振動解析を実装した。

QM/MM 計算により得られた平衡構造と基準振動モードを用いて非調和 PES を作成する。4 次テイラー展開ポテンシャル (QFF) の展開係数をエネルギー勾配の数値微分により計算する。4 体項を無視した QFF (3MR-QFF) 係数の計算には、振動自由度を f とすると、 $1 + 2f + 2f^2$ 個の構造における QM/MM 計算が必要である。また、 n 体項までの M 点グリッド PES (n MR-Grid PES) を生成するには $f C_n M^n$ 個の構造で QM/MM エネルギー計算が必要となる。膨大な数の構造で QM/MM 計算を実行するため、MPI 並列により並行処理を実装した。

得られた非調和 PES に対する Schrödinger 方程式を VSCF や post-VSCF 法により解く。得られた振動波動関数と PES の計算と同時に得られる双極子モーメント曲面を用いて、赤外スペクトルを求める。

【結果】 開発した方法を水中のリン酸イオン (H_2PO_4^-) へ応用した。 H_2PO_4^- とその周囲の水分子を QM 領域とし、それ以外の水分子を MM 領域とした。QM 計算は B3LYP-D3/cc-pVTZ、MM 計算は TIP3P を用いた。非調和 PES は 3MR-QFF と 1MR-Grid PES を組み合わせ、VQDPT2 計算によりスペクトルを求めた。得られた結果を図 2 に示す。 H_2PO_4^- は水分子と強く相互作用するため、孤立系 (図 2c) のスペクトルは溶液中のスペクトル (図 2b) と大きく異なっている。P=O 結合は水素結合を accept するため、その伸縮振動 (ν_{PO} , ν_{PO}) 低波数シフトする。一方、P-OH の水素は水素結合を donate するため、P-O-H 変角振動 (δ_{H}) と O-P-O-H torsion (τ_{OPOH}) は高波数シフトする。溶媒効果と非調和性を考慮することで実験と非常に良い一致が得られた。

さらに、バクテリオロドプシンの内部水に対する計算結果を当日発表する。

【参考文献】

[1] Yagi, K., *Mol Sci* **2016**, *10*, A0085. [2] <https://www.r-ccs.riken.jp/labs/cbrt>. [3] Jung, J. *et al.*, *WIREs Comput Mol Sci* **2015**, *5*, 310; C. Kobayashi *et al.*, *J. Comput. Chem.* **38**, 2193 (2017). [4] Kamiya, M. and Sugita Y., *J. Chem. Phys.* **2018**, *149*, 072304. [5] Mori T. *et al.*, *Structure* in press. [6] Cui, Q. and Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112* 1133; Klähn M. *et al.* *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* 6186.

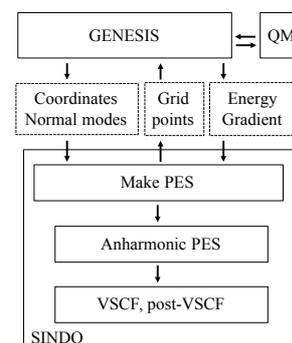


Fig. 1: The interface between GENESIS and SINDO.

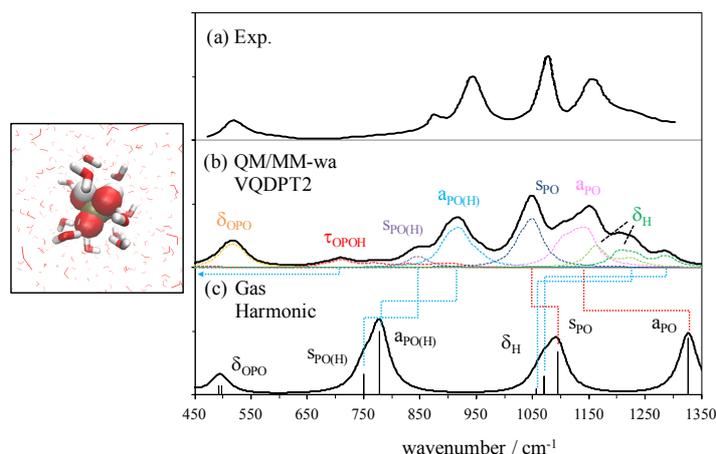


Fig. 2: The infrared spectrum of H_2PO_4^- in solution. (a) Experiment, (b) Weight average of VQDPT2 spectra obtained by the QM/MM potential, (c) Harmonic spectrum of H_2PO_4^- in the gas phase. δ_{OPO} : OPO bending modes, τ_{OPOH} : OPOH torsion, $\nu_{\text{PO(H)}}$ and $\nu_{\text{PO(H)}}$: symmetric and asymmetric PO stretching modes of hydroxyl groups, ν_{PO} and ν_{PO} : symmetric and asymmetric PO stretching modes, δ_{H} : POH bending mode.

溶媒効果を考慮した基準振動解析方法の開発 (FMO-PCM Hessian)

¹京セラ, ²産業総合研究所
○中田 浩弥¹, フェドロフ ドミトリ²

Development and application of normal mode analysis based on the FMO-PCM for biological molecules

○Hiroya Nakata¹, Dmitri Fedorov²
¹R & D Center Kagoshima, Kyocera, Japan
²National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

【緒言】

量子化学を用いた基準振動解析は、化学反応経路の探索、遷移状態の特定、赤外吸収スペクトル、およびラマン散乱スペクトルの計算に応用されている。しかし、基準振動解析の計算コストは計算モデルサイズの3~4乗となるため、生体分子やポリマー樹脂など大規模計算モデルへ直接応用することは難しい。そこで本研究では分子分割軌道 (FMO) 法を用いて計算コストを削減し、簡便に大規模計算系での基準振動解析を実現することを目指している。

これまでの研究では、密度汎関数法や局所構造最適化法と FMO 法を組み合わせ、化学反応や赤外吸収スペクトルについて、高精度計算が実用的な計算コストで可能になった。[1,2]しかし、真空中の計算なので、タンパク質など局所的に電荷を有する系の計算精度が問題になっている。そこで本研究では、連続誘電体モデル(PCM)と FMO 法を組み合わせ、タンパク質の赤外吸収スペクトルの計算精度を向上させた。その方法開発の詳細と、計算精度について報告する。

【計算方法】

FMO 法は分子を分割して、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、勾配、2次微分を得る。FMO 計算における全系のエネルギー2次微分は、

$$\frac{\partial^2 E}{\partial a \partial b} = \sum_I^N \frac{\partial^2 E'_I}{\partial a \partial b} + \sum_{I>J} \left[\frac{\partial^2 E'_{IJ}}{\partial a \partial b} - \frac{\partial^2 E'_J}{\partial a \partial b} - \frac{\partial^2 E'_I}{\partial a \partial b} + \frac{\partial^2 \text{Tr}(\Delta D^{IJ} V^{IJ})}{\partial a \partial b} \right] \dots (1)$$

で与えられる。ただし、 E'_I, E'_{IJ} は各フラグメントの内部エネルギーであり、 $\text{Tr}(\Delta DV)$ は各フラグメント間の静電相互作用に起因する項になっている。

本研究では式(1)に新しく PCM のエネルギー2次微分項(G)を追加した：

$$\frac{\partial^2 G}{\partial a \partial b} = \sum_I^N \frac{\partial^2 G_I}{\partial a \partial b} + \sum_{I>J} \left[\frac{\partial^2 G_{IJ}}{\partial a \partial b} - \frac{\partial^2 G_J}{\partial a \partial b} - \frac{\partial^2 G_I}{\partial a \partial b} \right] \dots (2)$$

ただし、 $G_X (X=IJ, I, J)$ は溶質と溶媒の相互作用をあらわす静電ポテンシャルである：

$$G_X = \sum_t^{Nt} V_t^X q_t \quad \dots (3-a)$$

$$q_t = \sum_s^{Nt} C_{ts}^{-1} \left[\sum_I^N V_s^I + \sum_{I>J} (V_s^{IJ} - V_s^I - V_s^J) \right] \quad \dots (3-b)$$

ここで V_s^X は溶質のポテンシャルで電子密度から見積もられる。したがって、PCM のエネルギー G を見積もるためには FMO の計算 (式(1)) と式(3-b) を自己無撞着に解いて、表面電荷 q_t を見積もることで全エネルギーを得る。発表では式(2)の導出と実装方法について議論する。

【計算結果】

実装した 2 次微分(FMO-PCM Hessian)の計算精度を評価するために、電荷を持つ化学反応解析や、アミノ酸の振動計算を実行した (図 1)。

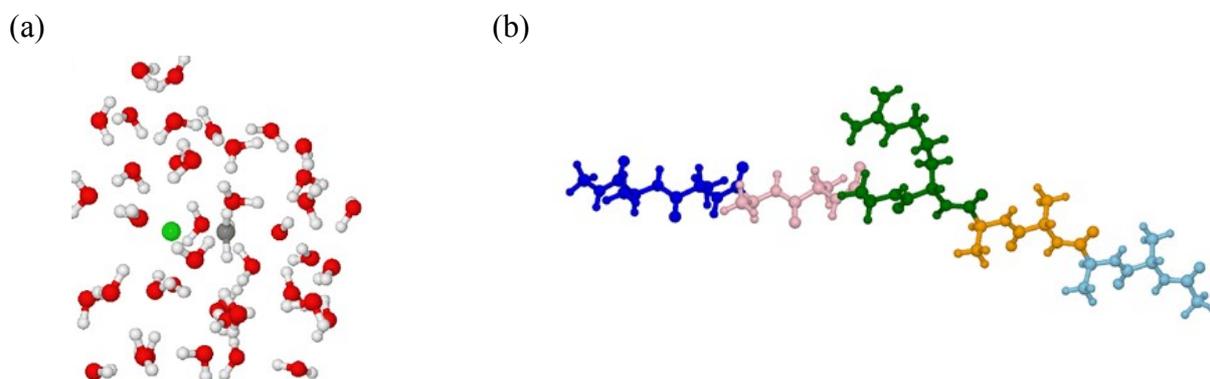
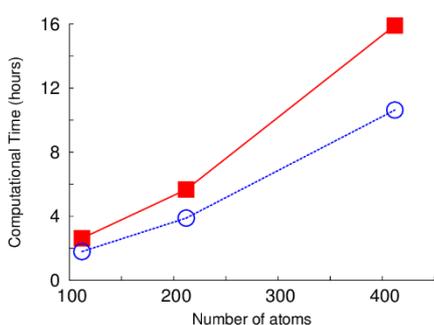


図 1 (a)テスト計算用 SN2 反応、(b) アラニン 9+リシン



新しく実装した FMO PCM Hessian の計算結果は従来の分割なしの量子化学計算結果を再現した。

また、アミノ酸について計算時間を評価したところ、従来の真空中の 2 次微分と比較して多少の計算時間の増加はみられたが、同程度の計算コストで PCM を適用可能になった。

それぞれの結果を紹介して、FMO-PCM Hessian の実用性と今後の応用方法について議論する。

【参考文献】

- [1] H. Nakata, D. G. Fedorov, *et. al. J. Chem. Phys.* **142**, 124101 (2015).
- [2] H. Nakata, D. G. Fedorov, *J. Phys. Chem. A* **120**, 9794-9804 (2016).

第一原理計算・微視的反応論・反応工学に基づく メタン酸化カップリングの活性と選択性の理論予測

¹JST さきがけ, ²物質・材料研究機構, ³京都大学

○石川 敦之¹⁻³, 館山 佳尚^{2,3}

First-Principle Combined with Microkinetics and Reaction Engineering Applied to Methane Oxidative Coupling

○Atsushi Ishikawa¹⁻³, Yoshitaka Tateyama^{2,3}

¹ *Precursory Research for Embryonic Science and Technology (PRESTO),
Japan Science and Technology Agency (JST), Japan*

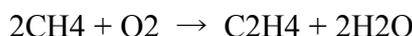
² *Center for Green Research on Energy and Environmental Materials (GREEN) and
International Center for Materials Nanoarchitectonics (MANA),
National Institute of Materials Science, Japan*

³ *Elements Strategy Initiative for Catalysts & Batteries (ESICB), Kyoto University, Japan*

【Abstract】 Oxidative coupling of methane (OCM), an important catalytic reaction in natural gas utilization, has been studied by theoretical approach. The OCM using Li-doped magnesia was examined here. The kinetic parameters such as activation energy or reaction energy was calculated by first principle density functional theory, and these are used in the further microkinetics and reactor simulations. We clarified that higher CH₄ conversion can be achieved with the help of the Li doping, since O atom next to Li is effective in abstracting H atom from CH₄. Also, the selectivity of C₂ compounds against the total combustion pathway (CO and CO₂ formation) will be discussed.

【序】 メタンの直接転換は天然ガスの利用において重要な技術である。その中でも OCM は、転化率が比較的高いために有望なアプローチの 1 つと考えられている。しかし、OCM の欠点として逐次酸化の発生があり、エタン・エチレンなど C₂ 化合物の選択率は高温で著しく低下してしまう。この C₂ 化合物から CO_x (x = 1, 2) への変換は多数の反応経路が想定されるが、どのような経路が主となっているかは未解明である。このような OCM の反応機構の解析では、理論計算が重要な情報を与える。しかし、既存の第一原理計算による研究の多くはメタンの活性化にのみ注目しており、選択率の予測には至っていない[1,2]。また、微視的反応速度論による研究では多数の経路を考慮するため選択率の予測が可能だが、この手法は反応速度定数などの実験値が必要となるため新規材料への応用や複数の触媒に対する比較などが難しい。そこで、本研究では ①反応速度論に関するパラメーターを第一原理計算から算出し、②微視的反応速度論と反応器シミュレーションを実行することにより上記の理論的手法の困難を克服し、熱力学量や反応速度に関する実験値を用いることなく活性と選択性を予測するための理論的手続きを構築する。

【方法】 触媒は Li をドーブした MgO とし、OCM



を構成する素反応として合計 26 化合物による 109 個の気相反応と 13 個の表面反応を

考察した。これらの反応に対し、反応エネルギー(ΔE)を算出し、さらにそこから活性化エネルギー(E_a)を Polanyi 則で予測することで反応速度定数を算出した。第一原理計算には、VASP 5.4 を用いた。触媒の計算モデルを Fig. 1 に示す。Li に隣接した酸素原子を触媒の活性サイトとした。また、計算された ΔE から活性化エネルギーを線形自由エネルギー関係から予測した[1]。また、122 個の連立微分方程式は Matlab により数値的に解いた。反応器シミュレーションにおいては、CSTR (continuously stirred tank reactor) をモデルとした。

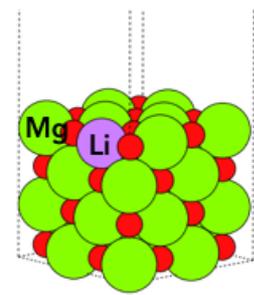


Fig. 1 Computational model for Li-doped MgO

【結果・考察】最初に、第一原理計算の精度を確認するため ΔE の実験値と計算値を比較した(Fig. 2)。実験値からの平均絶対誤差は 0.3 eV (30 kJ/mol)程度で、以後のシミュレーションに対して十分な精度である。次に、反応器シミュレーションにより計算された CH_4 転化率と炭素を含む生成物の割合を Fig. 3 に示す。温度は 800-1500 K と変化させた。図から、 CH_4 転化率は高温になると 50%程度まで上昇するが、高温では CO と CO_2 が主な生成物となり C_2 生成物の選択率が低下することがわかる。また、右図には触媒量への依存性を示しており、触媒量の増加は転化率の増大と C_2 選択性の低下を示すものの、温度の場合よりのその依存性は穏やかであることがわかる。これらの結果は実験結果と一致しており [3]、理論計算からの触媒の活性・選択性の予測において有望な結果と言える。

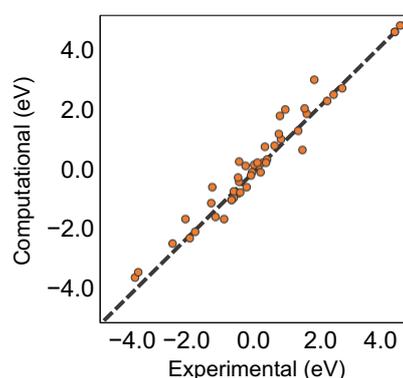


Fig. 2 Experimental and computational ΔE values

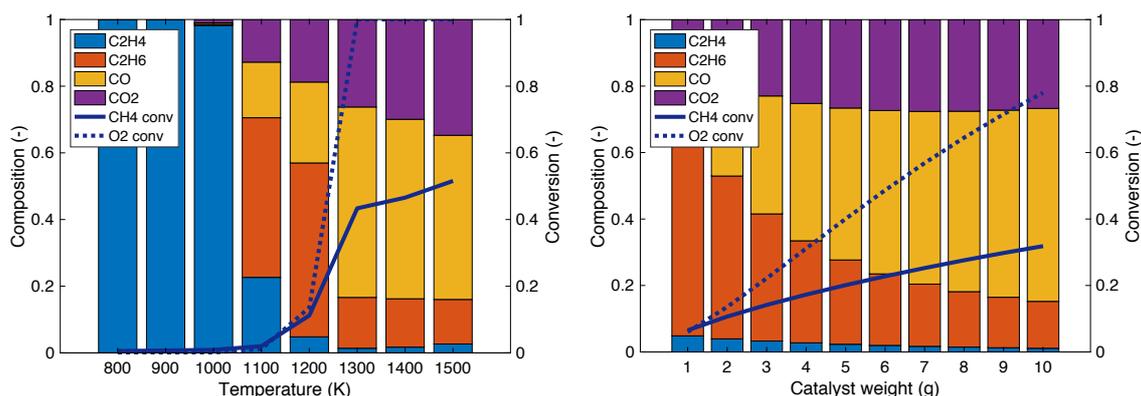


Fig. 3 Composition of C-containing compounds and CH_4 , O_2 conversion of the OCM, and their dependence on (left) temperature and (right) catalyst weight.

【参考文献】

- [1] J. Sun, G. B. Marin et al., *Catal. Today*, 137, 90 (2008)
- [2] H. Aljama, J. K. Nørskov, et al., *J. Phys. Chem. C*, 121, 16440 (2017)
- [3] T. Ito, J. H. Lunsford et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5062 (1985)

1, 2, 3, 4, 5-ペンタカルボキシシクロペンタジエン (PCCP) による 不斉Mannich反応の理論的研究

¹福工大工, ²九大先導研
○蒲池高志¹, 齋藤雅史², 吉澤一成²

Theoretical Study on Asymmetric Mannich Reaction by 1,2,3,4,5-Pentacarboxycyclopentadiene (PCCP)

○Takashi Kamachi¹, Masashi Saito², Kazunari Yoshizawa²
¹ Faculty of Engineering, Fukuoka Institute of Technology, Japan
² Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University, Japan

【Abstract】 Chiral Brønsted acid catalysts are useful for a wide variety of enantioselective transformations. Among them, a chiral phosphoric acid (CPA) derived from binaphthol (BINOL) is the most frequently used catalyst for a number of enantioselective reactions. The major drawback of CPA is the lengthy, laborious, and expensive protocol required for its synthesis. Recently, a fundamentally new strategy on the design of chiral Brønsted acid catalysts was reported by Lambert and co-workers. The new catalyst class is based on 1,2,3,4,5-pentacarboxycyclopentadiene **1** (PCCP), which is readily prepared in one step using naturally occurring (–)-menthol as a chiral pool compound. PCCP catalyzes the addition of silyl ketene acetal **4** to imine **3** in ethyl acetate at –78°C in 1 hour to give an optically active product **5** in 97% yield and 97% enantiomeric excess. In this study, we performed a systematic conformational search of the stereo-controlling transition states for the reaction to uncover the origin of the enantioselectivity.

【序】

1,2,3,4,5-ペンタカルボキシシクロペンタジエン **1** (Fig. 1, PCCP) はブレンステッド酸有機分子触媒のひとつであり、PCCP 1 mol%の添加により 97% ee の高いエナンチオ選択性でマンニッヒ反応を触媒する^[1]。本研究では PCCP を用いた不斉マンニッヒ反応における高いエナンチオ選択性の起源を明らかにするため理論的な検討を行った。PCCP は比較的大きな分子である上、本反応が 3 分子系であるために多数の配座が考えられる。そこで、系統的な配座解析を行った後に遷移状態探索を行うことにより、エナンチオ選択性の発現に関わる最安定な遷移構造を決定した。

【計算手法】

我々が独自に開発している配座解析ソフトウェア ConFinder^[2]を用いて主生成物、副生成物を与える配座(以下 major、minor とする)をそれぞれ 9357、6253 個得た後、それら全てについて DFT 法で一点計算を行った。この ConFinder プログラムは水素結合やファンデルワールス力を低い計算コストで正確に記述できる PM6-DH+法に基づいた配座解析を行うので、これら弱い相互作用を含む有機分子触媒の系に適している。それぞれの安定な 50 配座について、結合が生成する炭素間距離を 2.0 Å で固定した上で B97-D 法により構造最適化を行った。さらに安定な 30 個ずつの配座について、PBEh-3c 法により同様の方法で構造最適化を行った。基底関数には TZVP を用いた。最後に安定な 20 個ずつの配座について遷移状態探索を行った。

【結果・考察】

major と minor の最安定な配座のエネルギー差 3.79 kcal/mol により、高いエナンチオ選択性を説明できる。このエネルギー差の原因を明らかにするために、各配座の遷移状態について、触媒および基質のみを抜き出しそれぞれ一点計算を行った。また基質と触媒の相互作用エネルギーの値を配座 1 を基準にして評価した。配座の安定性は、触媒、基質及びそれらの相互作用により複合的に定まっている (Table 1)。特に触媒部分のエネルギーの影響が系全体のエネルギーに寄与することが判明した。この結果から、安定な遷移状態においては、触媒がより安定な配座を有していることが明らかとなった。

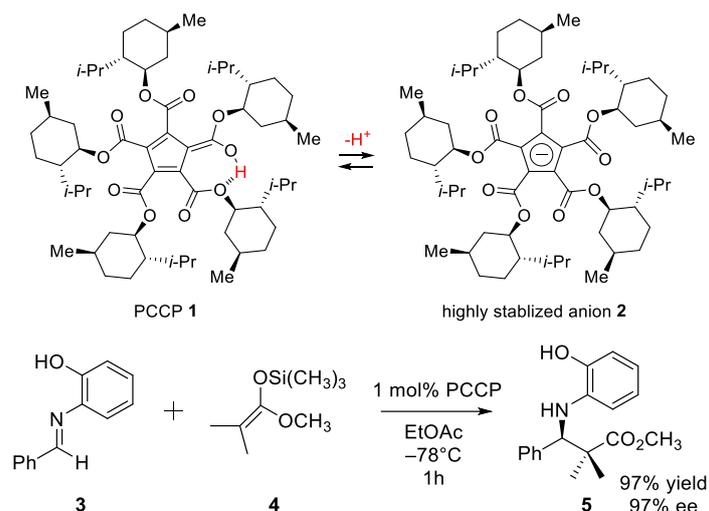


Fig. 1. Enantioselective Mukaiyama–Mannich Reaction Catalyzed by PCCP.

Table 1. Low energy conformations for enantioselective Mukaiyama–Mannich reaction catalyzed by PCCP

Conf.	major/minor	energy of catalyst		energy of substrate		interaction
		total energy	part	part	energy	
1	major	0.00	0.00	0.00	0.00	
2	major	1.61	-1.02	-0.53	3.16	
3	major	1.85	-0.88	-0.73	3.45	
4	major	2.43	2.69	-0.45	0.19	
5	minor	3.79	3.71	-1.00	1.08	
6	minor	3.86	1.73	-0.62	2.76	
7	major	4.01	2.76	-0.66	1.91	
8	minor	4.01	4.70	-0.31	-0.38	

【参考文献】

- [1] Chirag D. Gheewala, Bridget E. Collins, and Tristan H. Lambert, *Science* **2016**, 351, 961-965
[2] T. Kamachi, K. Yoshizawa, *J.Chem. Inf. Model.* **2016**, 56, 347-353

メタダイナミクス計算による高温水中 多価アルコール脱水反応メカニズムの解明

¹東大院新領域, ²日本原子力研究開発機構
○Chang Yong Lik¹, 佐々木岳彦¹, 志賀基之²

The Elucidation of Reaction Mechanism of Polyalcohol Dehydration in High Temperature Water with Metadynamics Calculations

○Chang Yong Lik¹, Takehiko Sasaki¹, Motoyuki Shiga²
¹ Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Japan
² Japan Atomic Energy Agency, Japan

【Abstract】 The reaction mechanism of the polyalcohol dehydration of 1,2,5-Pentanetriol (PTO) in high-temperature water (HTW) to tetrahydrofurfuryl alcohol (THFA) or 3-Hydroxytetrahydropyran (3-HTHP) was studied extensively with metadynamics calculations. Experimental data have been reported on the polyalcohol dehydration using hot water and CO₂ without inorganic catalysts, achieving stereoselectivity of products due to the proposed S_N2 reaction pathway. We found that proton plays an important role for the polyalcohol dehydration to proceed through S_N2 reaction, and the production of THFA is favored over 3-HTHP. These findings are consistent with the experiment results.

【序】 本研究では、メタダイナミクス計算により、高温水中における PTO の脱水反応メカニズムの理論的解明を行った(図 1)。

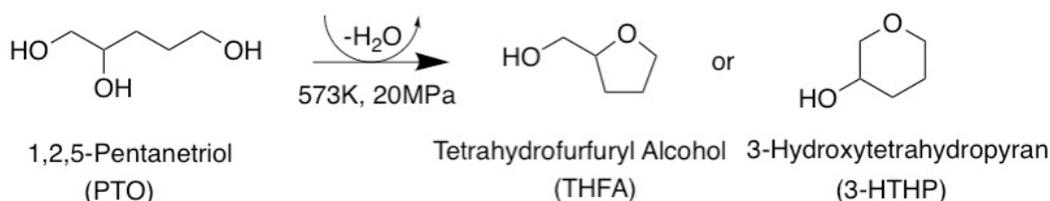


Fig. 1. The polyalcohol dehydration of PTO.

この反応において、5員環生成物及び6員環生成物についてそれぞれ2つの反応経路が考えられるが(図 2)、以下では 5PTO2 経路の結果について説明する。志賀により開発された分子シミュレーションソフトウェア PIMD⁽¹⁾ を用いて、PTO 分子及び水分子 30 個を構成する分子システムに対して、実験結果⁽²⁾と同じ熱力学的条件(573K、20MPa)のもとで、メタダイナミクス計算を行った。

【理論】 メタダイナミクス法⁽³⁾とは化学反応など希少現象における自由エネルギーを計算する分子動力学法の一つである。自由エネルギー面上における訪問回数に応じたバイアスポテンシャル (小さなガウス関数の和) を徐々に足していくことで、自由エネルギーの低い場所から高い場所まで効率的にサンプルすることが可能となる。自由エネルギー面はバイアスポテンシャル面のちょうど逆符号になるので、その最小点と鞍点から平衡状態と遷移状態をそれぞれ特定し、その差から活性化障壁を計算できる。

【方法】 本研究では、高温水中の PTO の脱水反応における自由エネルギー面を計算

した。反応を特徴づける集団座標として、1) PTO 分子の立体構造に関わる $C_4-C_3-C_2-O_7$ 二面角 Φ 、2) O_8-C_2, C_2-O_7 結合交替に関わる結合距離の差 d 、3) OH 基のプロトン化に関わる配位数 n の三つを選んだ(図 3)。

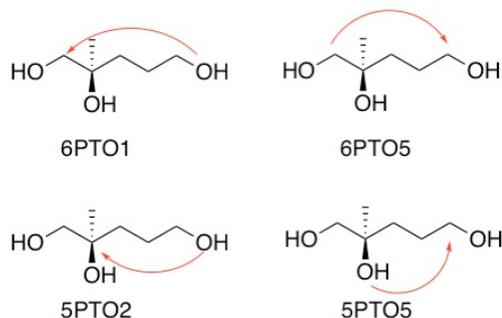


Fig. 2. The reaction pathways of PTO.

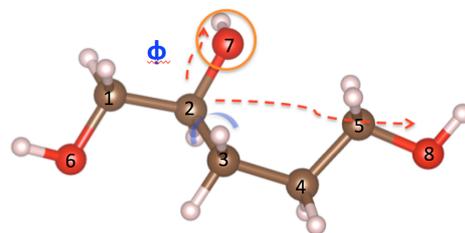


Fig. 3. The collective variables of 5PTO2.

【結果・考察】 自由エネルギー面の解析を図 4 に示す。この図より、5PTO2 経路の遷移状態は $\Phi=192^\circ$ 、 $d=0.0$ 、 $n=2.0$ 付近に現れ、その活性化障壁は 34.5 kcal/mol と見積もられた。 $n=2.0$ とは、PTO の一つの OH 基がプロトン化されて OH_2^+ になっていることを示す。この際、水溶液から水素結合網を介したプロトンリレーが見られた。 O_8H 基が環を形成するように反対側の C_2 を攻撃し、 $O_7H_2^+$ 基が水分子として放出される。 O_7C_2 結合の切断と C_2O_8 結合の生成が同時に進行し、 $O_7-C_2-O_8$ が直線状になっており、 S_N2 反応の特徴を示している。この遷移状態を越えると、環が閉じて反応が完結する様子が見られた。

図 2 のそれぞれの反応経路について計算したところ、どれも S_N2 反応であり、立体選択性を保つことがわかった。THFA の活性化障壁は 3-HTHP のそれよりも低く、THFA が主生成物、3-HTHP が副生成物である実験結果が計算でも確かめられた。

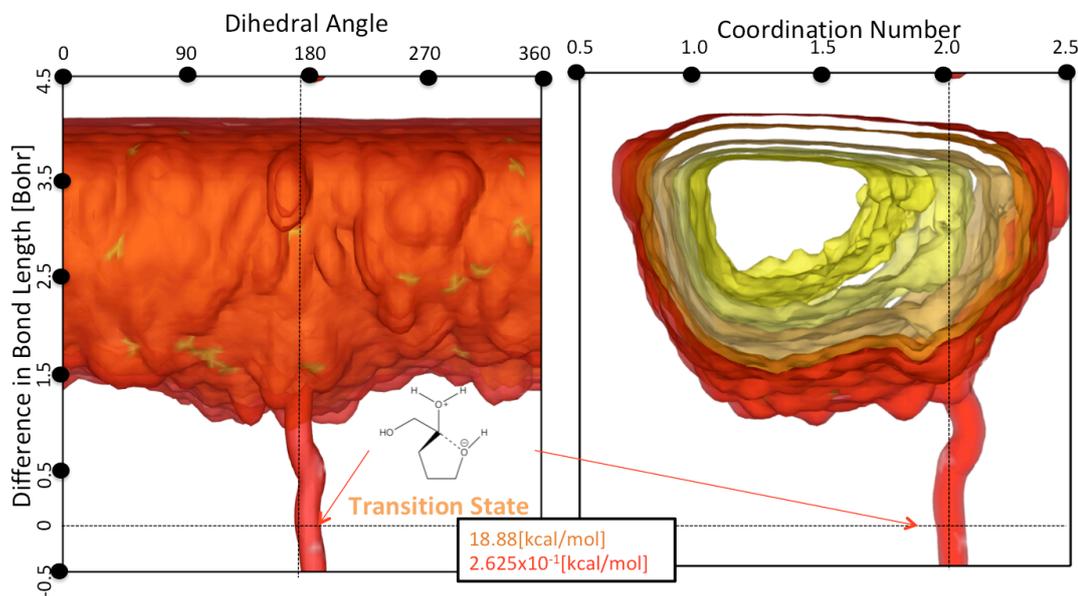


Fig. 4. Free energy surface of 5PTO2 reaction pathway.

【参考文献】

- [1] PIMD. <http://ccse.jaea.go.jp/ja/download/pimd/index.jp.html>.
- [2] A. Yamaguchi, N. Hiyoshi, O. Sato, Kyoko K. Bando and M. Shirai, Green Chem., 11, 48 (2009).
- [3] Ensing, et al., J. Phys. Chem. B, 109, 6676 (2005).

銅二核錯体による酸素活性種とC-H結合活性化過程 に関する反応機構解析

¹九大先導研, ²同志社大・理工

○堀優太¹, 塩田淑仁¹, 辻朋和², 小寺政人², 吉澤一成¹

Reaction mechanism of oxygen and C–H bond activation processes by a dicopper complex

○Yuta Hori¹, Yoshihito Shiota¹, Tomokazu Tsuji², Masahito Kodera², Kazunari Yoshizawa¹

¹ Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University, Japan

² Graduate School of Science and Engineering, Doshisha University, Japan

【 Abstract 】 A dicopper(II) complex $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})]^{3+}$, where 6-hpa is 1,2-bis[2-[bis(2-pyridylmethyl)-aminomethyl]-6-pyridyl]ethane, generates an oxyl radical of $\text{Cu}^{\text{II}}\text{O}^\bullet$ and catalyzes the selective hydroxylation of benzene to phenol. From the structural similarity to methane-activation catalysts, it is expected to catalyze methane hydroxylation. The catalytic performance for the hydroxylation of methane to methanol by this dicopper complex is investigated by using DFT calculations. The whole reaction of the methane conversion involves two steps without radical species; (1) C–H bond dissociation of methane by the $\text{Cu}^{\text{II}}\text{O}^\bullet$ moiety and (2) C–O bond formation with methyl migration. The activation barrier is 10.2 kcal/mol, which is low enough for reactions taking place under normal conditions. The activation barrier by the other $\text{Cu}^{\text{II}}\text{O}_2^\bullet$ moiety is higher than that by the $\text{Cu}^{\text{II}}\text{O}^\bullet$ moiety, which should work to turn the next catalytic cycle. DFT calculations show that the dicopper complex has a precondition to hydroxylate methane to methanol.

【序】

メタンからメタノールへの直接的な水酸化は熱力学的に発熱反応であり、これが容易にできれば、エネルギー効率の良いメタノール合成が可能となる。しかし、メタンは化学的に安定であり、C–H結合も強い(104 kcal/mol)ため、水酸化過程で重要となるC–H引き抜きによるメタン活性化は困難である。また、生成されたメタノールがさらに酸化される過剰酸化が起こることも問題となっている。したがって、メタンの選択的水酸化は触媒反応における最難関課題とされている。一方で自然界ではメタン水酸化酵素(pMMO)が存在する。これまでに理論計算によるメタン水酸化の反応機構解析から、銅二核オキソ種がメタン水酸化の反応活性種の一つとして重要な構造となることがわかっている^[1]。銅二核オキソ種は多様な電子状態をとるために、触媒設計を行う上で触媒反応の理論的理解や予測が重要となる。本研究では、銅二核金属オキソ錯体に注目し、DFTを用いてメタン活性化性能の理論的な予測を行った。銅二核金属オキソ錯体としては、ベンゼンをフェノールに水酸化することが報告されている、 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (**A**)^[2]を取り上げた。

【計算方法】

全ての計算はDFTによって行い、Gaussian 09を用いた。汎関数としてB3LYP、基底関数はCu原子には6-311+G*をその他の原子にはD95**を用いた。錯体**A**の2つの銅は2価であるため、強磁性と反強磁性状態をとるようにスピン状態を考慮した。酸素活性種の電子状態は、反応に関与するものを取り上げ、各状態を再現するように最適化した。

【結果・考察】

Fig. 1 に錯体 **A** の酸素活性種生成過程を示す。得られる酸素活性種 **1** は「Cu^{II}O[•]」と「Cu^{II}O₂[•]」のサイトがあり、銅と酸素にラジカルを持つ2つの活性化サイトを持っていることがわかった。Fig. 2 に DFT によって得られた三重項状態の活性化種 **1** の構造を示す。得られた構造は銅オキソ種を安定化させており、スピン密度は Cu^{II}O[•] と Cu^{II}O₂[•] のラジカル状態を再現しており、メタン活性化を起こす金属オキソ種の要件を満たしていることがわかった。そこで、活性化種 **1** を用いてメタン水酸化の反応経路を計算した。

Fig. 3 に DFT 計算によって得られたメタン水酸化過程のエネルギーダイアグラムを示す。Cu^{II}O[•] と Cu^{II}O₂[•] によるメタンの C-H 引き抜きの遷移状態エネルギーから、C-H 引き抜きは Cu^{II}O[•] によって引き起こされることがわかった。その活性化エネルギーは 10.2 kcal/mol であり、温和な条件下でメタンが活性化されることが示唆される。得られたメチル基はメチルラジカルを生成せず Cu に安定的にトラップされ、その後、メチル基が Cu に配位した OH 基と結合をすることによりメタノールが生成することがわかった。これらの得られたメタン→メタノール変換過程は、先行研究で得られた pMMO を用いた変換過程^[1]と同様の傾向を示した。したがって、錯体 **A** はメタンを水酸化する能力を有することが DFT 計算により示された。

さらに、得られたメタノールと錯体との解離エネルギーは 8.0 kcal/mol と小さく、容易に解離できることが出来るため、メタノールがさらに酸化する過剰酸化を防ぐことが示唆される。また反応後、残った Cu^{II}O₂[•] は Cu^I と結合し、発熱的に錯体 **B** (Fig. 1) を形成するため、Cu^{II}O₂[•] は次の反応を行うための触媒としての機能を持っていることがわかった。

本研究では、理論計算により実験に先駆けて触媒反応を予測し、メタン水酸化触媒への提案に成功した。今後は本研究をもとにした実験との触媒設計に期待が持てる。

【参考文献】

- [1] Y. Shiota, G. Juhász, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **52**, 7907, (2013).
- [2] T. Tsuji, A. A. Zaoputra, Y. Hitomi, K. Mieda, T. Ogura, Y. Shiota, K. Yoshizawa, H. Sato, M. Kodera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**, 7779 (2017).
- [3] Y. Hori, Y. Shiota, T. Tsuji, M. Kodera, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **57**, 8 (2018).

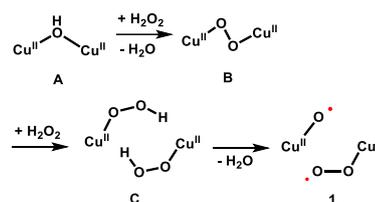


Fig. 1. A proposed mechanism of H₂O₂ activation catalyzed by dicopper species.

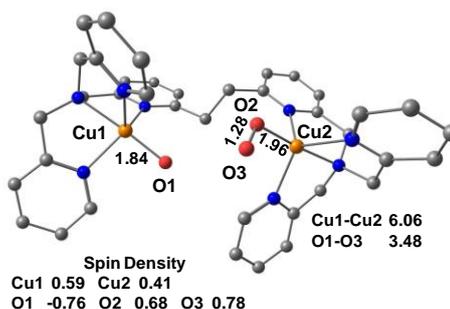


Fig. 2. Optimized structures with Mulliken spin densities of **1** in [Cu₂O₃]⁺² moiety in the triplet state. The units are in Å.

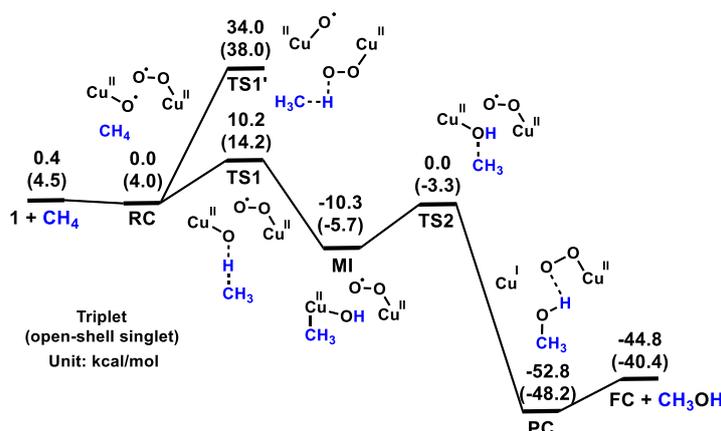


Fig. 3. Computed energy diagram for the methane hydroxylation catalyzed by **1** in triplet and open-shell singlet states.