

## II 部

### 目 次

1	2021 年度研究課題および利用報告書	
1.1	2021 年度研究課題一覧と利用報告書提出状況(割当点数 30,000 点以下)……………	1
1.2	2021 年度研究課題一覧と利用報告書(割当点数 30,000 点超)……………	7
2	2021 年度計算物質科学スパコン共用事業利用枠研究課題および利用報告書……………	492
3	ユーザ発表論文	
3.1	ユーザ論文一覧……………	514
3.2	プロジェクト別論文別刷提出状況……………	540



## 1. 2021年度 研究課題および利用報告書

2021年度研究課題のうち、割当点数 30,000点以下のプロジェクトに関しては1.1項に研究課題名の一覧として記載しました。また割当点数 30,000点を超えるのプロジェクトに関しては提出された利用報告書の全文を1.2項に掲載しました。

### 1.1 2021年度 研究課題一覧と利用報告書提出状況 (割当点数 30,000点以下)

〈分子科学〉

施設利用 (A)

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
cb3	水の分子間及び分子内振動モードに対する多次元振動分光の量子シミュレーション	京大院理	谷村吉隆 (2)	9,061 / 30,000 ○
cb6	有機化合物における置換基効果の微視的機構	鳥取大工	早瀬修一 (1)	36 / 30,000 ○
ce7	水素結合型強誘電物質の第一原理研究	高エネルギー加速器研究機構	岩野 薫 (1)	0 / 30,000 ○
cg4	金属錯体に関する理論的研究	静岡理工科大理工	関山秀雄 (1)	30,232 / 30,000 ○
cg6	水素結合クラスターにおける赤外誘起異性化反応の観測と異性化経路の探索 (2)	北里大理	石川春樹 (1)	29,986 / 30,000 ○
ci7	量子化学計算による抗COVID-19薬剤候補に関する理論研究	日本原子力研究開発機構システム計算科学センター	数納広哉 (1)	9,215 / 30,000 ○
cl5	4dまたは5d金属を含む多核金属錯体の電子状態	岐阜大工	海老原昌弘 (1)	0 / 30,000 ○
cm7	分子クラスターの構造制御による化学反応の構造依存性の研究	北里大理	水瀬賢太 (1)	30,686 / 30,000 ○
co1	薬物と飲食物に含まれる生理活性物質との相互作用解析	福岡大薬	池田浩人 (2)	30,157 / 30,000 ○
cp1	低分子非晶質有機半導体材料の固体膜中における配座分布に関する計算	山形大院有機材料システム	横山大輔 (3)	21,633 / 30,000 ○
cy1	微細構造を認識する超分子複合系の構築と構造解析	新潟大院自然科学	岩本 啓 (1)	870 / 30,000 ○
cy5	シッフ塩基金属錯体の電子構造と蛋白質へのドッキング探索	東京理科大理	秋津貴城 (2)	14,683 / 30,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
da3	新しい発光性 $\pi$ 共役系化合物の合成研究と光物性	北里大理	長谷川真士 (3)	24,402 / 30,000 ○
dc0	ナノカーボン・アミノ酸・クラスターの反応動力学の量子化学的研究	電通大院 情報理工	山北佳宏 (4)	26,344 / 30,000 ○
dc3	キラル超分子集合体の理論的検討	東大院 工	伊藤喜光 (1)	6,234 / 30,000 ○
dh8	蛋白質によるDNA加水分解における溶媒の役割	九工大院 情報工	入佐正幸 (3)	1 / 30,000 ○
dj6	量子化学計算による反応機構の解明	産業技術総合研究所	栢沼 愛 (1)	30,146 / 30,000 ○
du5	分子軌道法による反応予測を基盤とする新有機反応の開発	東大院 理	中村栄一 (7)	1,220 / 30,000 ○
eb3	液相糖類分子の挙動とXASスペクトルシミュレーション	東大院 新領域創成科学	佐々木岳彦 (2)	25,072 / 30,000 ○
eh3	クラスター複合体の反応解明に向けて	豊田工業大 クラスター研究室	市橋正彦 (1)	7,566 / 30,000 ○
eh7	遷移系列イオンを含む化合物の反応制御に関する理論的研究	岐阜大 地域科学	和佐田裕昭 (3)	1,138 / 30,000 ○
ek3	遷移金属化合物の構造・反応・分子間相互作用に関する理論的研究	お茶大院 自然科学系	鷹野景子 (2)	453 / 30,000 ○
ek5	分子シミュレーションによる分子集合体の研究	名古屋文理大	本多一彦 (1)	0 / 30,000 ○
eq0	アルブミンを用いる光学活性体の合成	明星大 理工	松本一嗣 (1)	0 / 30,000 ○
eq4	糖鎖-タンパク質複合体における分子間相互作用	公益財団法人 野口研究所	山田一作 (2)	0 / 30,000 ×
eq6	縮合多環芳香族化合物に基づく有機発光材料の開発	東京農工大 工	中野幸司 (1)	2,172 / 30,000 ○
eq8	量子化学計算によるペプチド形成過程の解明	早大 国際教養	稲葉知士 (1)	13,725 / 30,000 ○
eu3	分子配列によって制御された有機ホウ素錯体の発色機構の解明	名工大 工	小野克彦 (1)	20,391 / 30,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
ex6	第一原理及び古典分子動力学計算による2次元ナノ物質の構造形成プロセスと電子物性の解明	産業技術総合研究所	森下徹也 (2)	0 / 30,000 ○
fa2	生体分子および溶媒の構造機能相関の解明	立命館大 生命科学	高橋卓也 (6)	0 / 30,000 ○
fb5	量子化学計算によるエネルギー変換触媒の分子機構の解明	山口東京理科大学 工	太田雄大 (1)	2,944 / 30,000 ○
fb6	理論計算による酸化物固定化キラルTb錯体の表面構造解明	名大院 理	邨次 智 (2)	9,247 / 30,000 ○
fd1	配位重合におけるBronsted酸性中性ホウ素化合物の助触媒作用	広大院 先進理工	田中 亮 (1)	12,589 / 30,000 ○
fe7	リチウムイオン電池への応用を志向した結晶性多孔質ヘキサアザトリフェニレン誘導体	関西学院大 大理	田中大輔 (1)	7 / 30,000 ○
fh7	新規 $\pi$ 共役系の物性化学研究	京大院 工	関 修平 (1)	5,997 / 30,000 ○
fh8	酸化還元活性なルテニウム-トロポロン錯体のキラル光学特性の評価	日大 文理	吉田 純 (1)	642 / 30,000 ○
fh9	Vibsanin Bのoxy-Cope転位の遷移状態解析	香川大 農	柳田 亮 (1)	8,558 / 30,000 ○
f11	多座配位子で構造規制された遷移金属クラスターの構造, 電子状態および反応性	奈良女大院 自然科学	浦 康之 (3)	18,677 / 30,000 ○
f16	配位子保護金属クラスターの励起状態の解明	立教大 大理	新堀佳紀 (1)	30,293 / 30,000 ○
fm1	金属ナノクラスター中のヒドリドの挙動の解明	広大院 先進理工	水田 勉 (4)	28,155 / 30,000 ○
fo3	振動円二色性分光法の超分子キラリティへの応用	愛媛大院 理工	佐藤久子 (1)	28,972 / 30,000 ○
fo5	量子化学計算を用いた有機合成反応機構および物性の解明	慶應大 薬	東林修平 (14)	21,186 / 30,000 ○
fo7	発光性金属錯体の励起状態の研究	日本工業大 基幹工	大澤正久 (1)	18,991 / 30,000 ○
fo9	シリコン基板上の有機分子吸着構造と電子状態の解析	横浜国大院 工	大野真也 (1)	495 / 30,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
fp1	質量分析における有機過酸化物の安定性の考察	東邦大 医	岡真悠子 (1)	58 / 30,000 ○
fp5	歪んだ多環芳香族化合物の構造と性質	東邦大 理	渡邊総一郎 (1)	0 / 30,000 ○
fp8	光機能性分子の電子励起状態ダイナミクスおよび構造の研究	室蘭工業大 工	飯森俊文 (1)	1,263 / 30,000 ○
fq0	新規な典型元素化合物の構造と反応の研究	学習院大 理	狩野直和 (13)	29,502 / 30,000 ○
fq1	新規な $\pi$ 共役分子の電子状態	東京高専	井手智仁 (1)	22,307 / 30,000 ○
fr6	光・磁気・電気的特性を複合的に示す新規分子性物質の開発	大阪府大院 理	酒巻大輔 (1)	25,570 / 30,000 ○
fr7	QTAIM二元関数解析法による結晶および不安定物質中における弱い相互作用の解析	和歌山大 システム工	林 聡子 (1)	0 / 30,000 ○
fs3	キラル分子結晶の樹状成長における分子的メカニズム解明	筑波大 数理物質	山岸 洋 (2)	32,006 / 30,000 ○
fs4	$\pi$ 共役拡張型有機材料の開発に関する分子計算	東京都立産業技術 研究センター	小汲佳祐 (3)	403 / 30,000 ○
fs5	高周期14族元素を含む化合物の構造物性理論計算	東京都大院 都市環境科学	瀬高 渉 (1)	3,206 / 30,000 ○
ft5	量子化学計算と統計力学的アプローチを駆使したポリオキソメタレートの理論的検討	東大院 総合文化	横川大輔 (5)	29,240 / 30,000 ○
fu5	層状化合物の電子状態の第一原理計算	阪大 産業科学研究所	田中慎一郎 (1)	5,286 / 30,000 ○
fv1	典型元素の特性を活用した $\pi$ 共役分子の開発	茨城高専	江川泰暢 (1)	857 / 30,000 ○
fv3	金属元素を含まない機能性近赤外発光素子の開発	名大院 理	村井征史 (1)	0 / 30,000 ○
fv7	還元反応を起点とする多核金属錯体反応場の構築と機能	岡山大院 自然科学	黒木 堯 (1)	18,799 / 30,000 ○
fw1	短寿命種や界面化学種の振動スペクトル解析	筑波大院 数理物質	石橋孝章 (9)	19,884 / 30,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
fw2	内包フラーレンおよびその誘導体の理論計算による研究	東北大院 理	岡田洋史 (3)	10,464 / 30,000 ○
fw4	ジチアシクロペンテン環を用いた近赤外光吸収材料の設計と固体中での隣接 $\pi$ 共役間相互作用の解明	静岡大院 工	植田一正 (1)	1 / 30,000 ○
fw5	ラジカルカチオン種の $\pi$ ダイマー形成を利用する導電性物質の開発	東京都大院 理	西長 亨 (1)	1,703 / 30,000 ○
fw6	金属錯体触媒を用いた溶液中化学反応の理論的研究	阪大院 工	小杉健斗 (4)	21,630 / 30,000 ○
fy3	第一原理シミュレーションによる固体酸化物触媒の機能解明	東大院 工	中山 哲 (7)	29,075 / 30,000 ○
ga2	新規双極性有機典型元素化合物の創成とP-O結合に対する元素効果	北里大 理	内山洋介 (1)	8,796 / 30,000 ○
ga6	パラフェニレン骨格とアミド架橋からなるベルト状パイ共役分子の合成	名工大 工	高木幸治 (1)	18,083 / 30,000 ○
gb1	新規超原子価ヨウ素触媒の開発	横浜国大院 工	信田尚毅 (5)	23,210 / 30,000 ○
gb6	C-F結合の新規活性化法における量子化学計算を用いた反応機構解明	阪大院 工	西本能弘 (2)	19,607 / 30,000 ○
gc2	高分子合成を志向した有機素反応の反応機構解析	群馬大院 理工	覚知亮平 (2)	35,453 / 30,000 ○
gc4	アルケニルフルオリド同士のメタセシス反応実現に向けた新規支持配位子の設計	相模中央 化学研究所	上地達矢 (2)	27,297 / 30,000 ○
gc5	イオン・原子及びイオン・分子衝突の理論的研究	宮崎大 工	五十嵐明則 (1)	0 / 30,000 ○
gd3	空間的軌道相互作用に基づく $\pi$ 共役に関する研究	阪大院 工	雨夜 徹 (1)	7,765 / 30,000 ○
gd4	大環状多核金属錯体の構造制御と機能化	東大院 理	田代省平 (2)	28,182 / 30,000 ○
gd7	異種金属多核錯体およびその集積体の電子構造のDFT計算	岐阜大 工	植村一広 (2)	25,755 / 30,000 ○
gd9	クラスター・遷移金属錯体の反応機構と電子状態に関する理論研究と、量子コンピューティング技術を活用した古典シミュレーション研究	阪大 量子情報・量子生命 研究センター	吉田悠一郎 (1)	1,369 / 30,000 ○

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
ge0	新規生物活性物質の設計・合成・ 機能評価	九大院 薬	平井 剛 (9)	4,657 / 30,000 ○
ge1	第一原理分子動力学法による二次 電池の濃厚電解液の研究	物質・材料 研究機構	小泉健一 (1)	0 / 30,000 ○
ge3	非ベンゼノイド系有機発光体の開 発	茨城大院 理工	近藤 健 (1)	0 / 30,000 ○
ge4	量子化学計算とインフォマティク スの融合研究	早大 理工	清野淳司 (3)	29,172 / 30,000 ○
ge5	有機典型元素を用いた合成化学, 構造化学	広大院 先進理工	吉田拓人 (4)	6,934 / 30,000 ○
ge6	塩基性陰イオンを含むイオン液体 中での遷移金属イオンの溶媒和構 造	佐賀大 理	高椋利幸 (2)	25,782 / 30,000 ○
ge7	超低酸化数アニオン性コバルト錯 体の調製を鍵とする不活性結合官 能基化法の開発	京大院 理	齊藤 颯 (2)	17,438 / 30,000 ○
ge8	ヘテロラジカルからなる新奇フォ トクロミック分子の創製と機能探 索	立命館大 生命科学	小林洋一 (3)	30,178 / 30,000 ○
gf2	高压溶液内で生起する化学反応機 構と溶媒和構造の計算化学的解明	長崎大院 工	重光保博 (1)	12,742 / 30,000 ○
gf3	ペプチド型人工抗体の開発研究	中部大 応用生物	山本 敦 (2)	6,513 / 30,000 ○
gf4	ブチルアミノ基で架橋した [3.3](3,9)ジカルバゾロファン の合成	大阪教育大 教育	種田将嗣 (4)	576 / 30,000 ○
gf5	有機電解反応の反応機構解析	岡山大院 自然科学	光藤耕一 (1)	30,402 / 30,000 ○

所内

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書提出状況 (×印未提出)
ah8	先端的コヒーレント振動分光によ る機能性複雑分子の超高速構造ダ イナミクス観測と解明	協奏分子システム 研究センター	倉持 光 (2)	1,856 / 30,000 ○



## 1.2 2021年度 研究課題一覧と利用報告書（割当点数 30,000点超）

〈分子科学〉

施設利用（A）

プロジェクトコード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数（実績／割当） 利用報告書 (掲載ページ)
ca6	分光法と分子動力学計算/量子化学計算を用いた生体関連分子の動的構造解析	佐賀大理工	海野雅司 (2)	60,704 / 60,000 (19)
cb1	分子間電子移動でおこる化学反応メカニズムの分子軌道法による研究	神奈川大理	田仲二郎 (1)	44,556 / 60,000 (20)
db5	有機ケイ素化合物の構造と性質	群馬大院理工	久新荘一郎 (8)	34,528 / 60,000 (22)
dg3	光アップコンバージョンのための配位子保護金属クラスター増感剤に関する計算科学的研究	立教大理	三井正明 (1)	49,339 / 50,000 (23)
ee2	FixL二量体の酸素センサー機構	名大院理	倭 剛久 (5)	52,540 / 60,000 (25)
ey1	光化学反応の制御と応用に関する理論的研究	量子科学技術 研究開発機構	黒崎 譲 (2)	59,652 / 60,000 (26)
fg4	振電相互作用に関する理論的研究	京大 福井謙一記念 研究センター	佐藤 徹 (11)	60,118 / 60,000 (27)
f15	複雑な星間有機分子生成反応の理論的研究	東洋大理工	田代基慶 (2)	70,236 / 130,000 (28)
fm3	新規パイ共役化合物の構造－物性 相関の解明に関する理論研究	阪大院理	山下健一 (3)	45,394 / 45,000 (30)
fm9	$\pi$ クラスター分子の電子物性の解明	阪大院理	西内智彦 (2)	57,827 / 60,000 (31)
fq2	新規機能性 $\pi$ 共役分子の合成と物性に関する研究	阪大院 基礎工	清水章弘 (14)	60,147 / 60,000 (32)
fs2	細胞内の超硫黄分子の振動解析	東北大院 薬	影山莉沙 (2)	58,283 / 90,000 (33)
fu9	分子金属錯体および多核クラスターの精密制御と機能の解明	東北大院理	長田浩一 (1)	38,537 / 60,000 (34)
fv9	気相クラスターイオンの衝突速度に関する分子動力的解析	金沢大理工	玉館知也 (1)	49,694 / 50,000 (36)
fw7	典型元素を含む非平面多環芳香族炭化水素の構造と物性	早大理工	加藤健太 (7)	89,920 / 90,000 (37)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fx3	典型元素の特性を活用した光機能性分子の開発	茨城大 工	吾郷友宏 (2)	55,527 / 60,000 (40)
fx5	DFT計算を用いた反応機構の解明による効率的有機合成反応の開発	奈良教育大 理	山崎祥子 (1)	82,965 / 90,000 (41)
fx8	電子励起イソシン酸フェニル誘導体の分子構造	日大 工	奥山克彦 (1)	77,673 / 90,000 (42)
fz5	新規機能性有機色素の開発	岐阜大 工	船曳一正 (1)	35,835 / 60,000 (43)
gb4	マイクロフロー反応場を用いて創製される準安定超分子構造の解析	京都府大院 生命環境科学	沼田宗典 (6)	58,990 / 60,000 (44)
gb5	Theoretical studies of light-matter interactions in molecular systems	京大院 工	Nguyen Thanh Phuc (1)	39,406 / 60,000 (45)
gc3	非自明なスピン状態を経由する遷移金属触媒反応の計算化学的機構解析	北大院 薬	小島正寛 (6)	55,180 / 60,000 (46)
gd2	グルタミド超分子ナノ構造体における機能性官能基の配向構造解析	熊本大院 先端科学	桑原 穰 (1)	48,689 / 51,000 (47)
gd6	触媒的骨格転位反応の反応機構解析	東北大院 理	中村 達 (3)	71,331 / 90,000 (48)
ge9	$\pi$ 電子系配位子を鍵とする開殻性典型元素錯体の開発	阪大院 工	兒玉拓也 (1)	66,352 / 90,000 (49)

施設利用 (B)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
cc1	生体分子の機能発現反応に関する理論的研究	千葉大院 薬	星野忠次 (7)	118,133 / 118,800 (50)
cc2	触媒分子系および生体分子系の量子化学と反応動力学	北大 触媒科学研究所	長谷川淳也 (14)	1,825,873 / 1,823,600 (54)
cc8	拡張アンサンブル法による分子シミュレーション	名大院 理	岡本祐幸 (5)	45,872 / 3,600,000 (58)
cd2	d電子複合系の構造、電子状態、反応過程に関する理論的研究	京大 触媒・電池元素戦略 ユニット	榊 茂好 (5)	5,862,157 / 6,210,800 (62)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
cd3	量子ダイナミクスによる動的物性量の理論的研究	阪大院 基礎工	中野雅由 (17)	194,217 / 930,000 (66)
cf0	場の量子論に基づく局所物理量によるスピンドイナミクス解析	京大院 工	瀬波大士 (6)	55,718 / 80,400 (68)
cf1	高反応性のジボラン(4)・A1-B化合物の性質の解明およびメタンのC-H結合活性化へ向けた均一系触媒設計	名大院 工	山下 誠 (3)	106,716 / 130,000 (70)
cg2	金属蛋白質の電子構造制御に関する理論的研究	広島市大院 情報科学	鷹野 優 (4)	3 / 165,312 (72)
cg9	生体分子の構造と機能に関する理論的研究	広島大院 先進理工	赤瀬 大 (5)	144,527 / 144,000 (74)
ch1	歯車状両親媒性分子(GSA)の熱力学的安定性及び発光スペクトルに対する置換基効果の理論的研究	横浜市大院 生命ナノシステム	立川仁典 (15)	1,418,070 / 1,485,792 (76)
ci8	複雑分子系におけるテラヘルツ帯から赤外領域におけるスペクトル解析	神戸大 分子フォトサイエンス 研究センター	富永圭介 (5)	1,073,241 / 1,072,000 (80)
ck4	量子力学(QM) / 分子力学(MM)法と分子動力学計算によるハロ酸脱ハロゲン化酵素の反応機構解析	長浜バイオ大 バイオサイエンス	中村 卓 (1)	64,194 / 75,000 (84)
ck5	革新的量子科学と大規模シミュレーション科学の創造	量子化学研究協会	中辻 博 (3)	16,325,294 / 19,047,500 (85)
cl3	色素増感光電極・光触媒等の計算化学的研究	産業技術 総合研究所	草間 仁 (1)	21,041 / 99,000 (95)
cm0	生体分子複雑系の全原子・粗視化分子シミュレーション研究	神戸大院 システム情報	田中成典 (8)	783,523 / 780,000 (96)
cm9	フラグメント電子状態理論を基とした大規模第一原理分子シミュレーションと電子状態インフォマティクスによる機能材料の熱力学・光物性の迅速設計	中央大 理工	森 寛敏 (7)	4,413,606 / 5,340,000 (98)
cn2	溶液界面の構造と機能の計算化学	東北大院 理	森田明弘 (11)	7,741,593 / 8,080,000 (102)
cn9	シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発と有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計	東大院 工	野崎京子 (4)	653,824 / 1,139,700 (106)
co8	芳香族二量体クラスターの $\pi$ 電子共鳴状態の赤外分光による構造研究	お茶大 基幹研究院	宮崎充彦 (2)	90,571 / 90,000 (113)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
cr5	第一原理反応ダイナミクスと先進的電子状態理論の多角的展開	北大院理	武次徹也 (27)	514,505 / 2,820,000 (114)
cs4	第一原理計算によるフロロカーボンプラズマドライエッチングによる酸化膜表面の誘電性質の解明	横浜国大院工	Raebiger Hannes (5)	15,442 / 2,496,000 (118)
ct9	分子動力学及び量子化学計算を用いた生体高分子および機能材料の構造と機能に関する研究	横浜国大院工	上田一義 (1)	8,476 / 99,400 (120)
cv7	量子化学と統計力学に基づく複雑化学系の理論的研究	京大院工	佐藤啓文 (14)	5,565,499 / 8,030,000 (122)
cv8	環化反応による炭化環式および複素環式化合物合成における溶媒効果と反応機構に関する理論研究	高知大院 総合人間自然科学	金野大助 (2)	289,668 / 720,000 (126)
cw1	リン脂質フリップを誘起する膜貫通ペプチドの計算分子設計	北陸大薬	齋藤大明 (1)	160,264 / 150,000 (128)
cw2	構造多糖材料および関連タンパク質の分子シミュレーション研究	宮崎大工	湯井敏文 (6)	3,085,725 / 3,088,800 (132)
cw9	全原子分子動力学計算の高分子研究への展開	東大院 新領域創成科学	岡崎 進 (7)	3,360,719 / 5,460,000 (136)
cx7	ナノ狭小空間における分子およびイオンの溶媒和と動態の解析	徳島大院 社会産業理工	吉田 健 (10)	1,436,571 / 1,640,700 (140)
cy9	モデル溶融塩を溶媒としたときの二原子溶質分子の溶媒和を記述するAAOZ理論の開発	愛媛大院 理工	宮田竜彦 (1)	51,387 / 60,000 (144)
cz1	光合成酸素発生中心CaMn405クラスターの構造、電子・スピン状態および反応性に関する理論的研究	阪大 ナノサイエンス 教育研究センター	山口 兆 (8)	9,278,224 / 9,960,000 (145)
db7	三次元パイ共役分子の構造と物性	大阪府大院理	津留崎陽大 (1)	301,242 / 323,360 (151)
df3	凝集誘起発光についての理論的研究	千葉大工	山本典史 (1)	32,726 / 243,000 (153)
dg4	カメレオンモデルによるタンパク質構造転移の自由エネルギーランドスケープ解析	名大院工	寺田智樹 (3)	160,659 / 1,474,000 (155)
dh4	生体分子と分子集合体の分子機能の理論計算	京大院理	林 重彦 (16)	3,104,472 / 3,081,600 (159)
di5	水、氷、クラスレートハイドレートの構造相転移の理論研究	岡山大 異分野基礎科学 研究所	松本正和 (6)	3,952,223 / 5,160,000 (163)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
dj0	量子分子科学計算ソフトウェア NTChemによるナノサイズ分子の分子機能の解明・設計	理化学研究所	中嶋隆人 (5)	1,597,271 / 1,885,792 (167)
dk5	生体分子のマルチコピーマルチスケールシミュレーション	横浜市大院 生命医科学	森次 圭 (1)	749,503 / 750,400 (172)
dq9	発光性金属錯体および集合体の電子状態に関する計算化学的アプローチ	北大院 理	加藤昌子 (7)	16,493 / 783,000 (174)
ds3	糖鎖結合による生体分子認識に関する理論的研究	北里大 一般教育	能登 香 (3)	87,260 / 100,000 (176)
du7	軟X線光科学に関する理論的研究	広島大院 理	高橋 修 (2)	619,252 / 655,500 (177)
dw5	エネルギー変換材料の計算科学	京大 触媒・電池の元素 戦略研究拠点	山下晃一 (2)	793,361 / 1,702,400 (179)
dx8	分子軌道計算による有機反応および有機分子構造の設計と解析	東大院 薬	大和田智彦 (23)	228,368 / 984,000 (183)
ef1	高精度な糖鎖力場の構築	東大 先端科学技術 センター	山下雄史 (5)	598,043 / 599,866 (189)
em1	液体・生体分子および関連分子系の構造・ダイナミクス・分子間相互作用と振動スペクトル	静岡大 工	鳥居 肇 (4)	76,435 / 93,600 (191)
em7	全原子分子動力学シミュレーションで解明するソフトマテリアルの微視的構造	北里大 理	渡辺 豪 (6)	1,151,390 / 1,292,184 (193)
ep1	ナノマテリアル及び生体分子の機能・物性・反応性に関する理論的研究	早大 先進理工	中井浩巳 (17)	14,109,056 / 14,100,000 (197)
eq7	新型コロナウイルス感染阻害の分子機構の解明	金沢大 理工	川口一朋 (4)	183,446 / 184,320 (202)
es4	触媒を用いた化学反応機構の理論的解明	茨城大院 理工	森 聖治 (15)	1,856,525 / 2,183,660 (205)
et4	機能性有機材料の電子物性解析に関する理論的研究	京大院 工	伊藤彰浩 (4)	0 / 50,000 (209)
ev6	多元素クラスターの赤外解離分光のための赤外スペクトルの予測	東大院 総合文化	工藤 聡 (3)	196,467 / 197,200 (210)
ew6	重原子を含む化合物の基底・励起電子状態と分子物性に関する量子化学計算	東京都大院 理	波田雅彦 (17)	743,674 / 3,572,000 (212)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
ex3	次世代IT社会及び次世代低炭素社会の基礎となる半導体/絶縁体界面の第一原理計算による研究	名大 未来材料・ システム研究所	白石賢二 (8)	8,725,778 / 8,721,000 (216)
ez2	生体超分子の立体構造変化と機能	東工大 生命理工	北尾彰朗 (14)	5,910,546 / 7,300,000 (220)
ez3	第一原理計算手法にもとづくナノ構造および原子層物質の形成と機能に関する研究	三重大院 工	秋山 亨 (5)	84,348 / 575,240 (224)
fa5	理論計算による触媒機能の解明	東邦大 薬	坂田 健 (2)	99,960 / 100,000 (226)
fb7	クラスターイオンの幾何構造、反応性および衝突断面積の計算	東北大院 理	大下慶次郎 (12)	679,163 / 738,000 (227)
fc2	蛋白質の機能発現と構造に関する理論的研究	京都府大院 生命環境	リントウルオト 正美 (1)	81,207 / 80,400 (229)
fc3	分子運動に起因する動的分子間相互作用を活用した液晶の機能開発	阪大院 基礎工	内田幸明 (1)	128,982 / 324,173 (231)
fc4	分子性導電・磁性材料に関する理論的研究	京大院 理	中野義明 (4)	25,976 / 100,000 (233)
fc6	ガラス系における遅いダイナミクスの理論・シミュレーション研究	阪大院 基礎工	金 鋼 (8)	2,189,743 / 2,187,080 (235)
fd0	有機分子における光化学過程の理論的研究	弘前大院 理工	山崎祥平 (3)	43,476 / 103,600 (239)
fd3	原子核の量子効果を考慮した理論計算手法による重水素同位体効果の解析	岐阜大 工	宇田川太郎 (1)	236,268 / 275,400 (241)
fd4	シグナル伝達を制御する巨大タンパク質複合体の分子動力学シミュレーションによる動的制御機構解明	近畿大 先端技術総合 研究所	米澤康滋 (1)	665,348 / 900,000 (243)
fd6	金属クラスターの構造とその反応性	東大院 理	小安喜一郎 (11)	171,670 / 172,000 (245)
fd8	第一原理計算手法に基づくナノ電子材料のプロセス/機能制御に関する研究	島根大 総合理工	影島博之 (1)	135,097 / 142,000 (247)
fe6	天然紫外線防御物質マイコスポリン様アミノ酸の光励起ダイナミクスと溶媒和構造に関する理論的研究	山口東京理科大 薬	畠山 允 (1)	66,553 / 128,150 (249)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fg1	第一原理分子動力学シミュレーションによる水表面の自由OH, 水素結合OHの振動緩和ダイナミクスの理論研究	富山大理工	石山達也 (3)	2,928,184 / 2,920,000 (250)
fg3	光起電力デバイスの電荷移動メカニズム	日本女子大理	村岡 梓 (6)	406,220 / 970,000 (254)
fg6	有機分子固体中の金属ナノドットの帯電安定性：第一原理計算による研究	千葉大院理	中山隆史 (8)	90,358 / 90,000 (256)
fg8	触媒および機能性物質の機構解明と分子デザイン	慶應大理工	畑中美穂 (9)	842,627 / 855,400 (257)
fg9	イオン性液体におけるイオン伝導率、内部移動度、およびHaven比の包括的研究2：イオンサイズ依存性	新潟大理	大鳥範和 (3)	1,049,208 / 1,072,000 (259)
fh0	ボウル型共役化合物の物性調査、および金属クラスター触媒の活性評価研究	阪大院工	櫻井英博 (7)	177,226 / 243,000 (263)
fh1	ジヨードビリアルを用いたAPEX反応の反応機構解明とナノカーボン分子の構造物性解明研究	名大院理	伊藤英人 (5)	593,722 / 616,000 (267)
fh3	Electronic trapping sites and polaron formation in TiO <sub>2</sub> nanostructures	東工大 理	Gergely Juhasz (1)	151,948 / 136,000 (269)
fi0	ラジカルカチオン性有機金属分子ワイヤーとスイッチの開発	東工大 化学生命科学研究所	田中裕也 (3)	314,943 / 351,000 (271)
fi4	多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性に関する理論研究	理化学研究所	浅子壮美 (2)	88,363 / 99,000 (273)
fi6	計算分子分光学：分子の構造および反応に関する計算化学	お茶大理	平野恒夫 (4)	1,380,941 / 1,454,000 (275)
fj0	質量分析法による生体分子の気相反応過程に関する研究	産業技術 総合研究所	浅川大樹 (2)	157,108 / 243,000 (279)
fj4	金属錯体の酸化還元電位に関するデータベース作成	筑波大院 数理物質	松井 亨 (3)	366,401 / 363,960 (281)
fk3	液体の統計力学理論による生体分子機能の解析	九州大院 理	吉田紀生 (4)	35,659 / 142,000 (283)
fk4	新規 $\pi$ 電子系イオンの設計・合成を基軸とした超分子集合体の創製	立命館大 生命科学	前田大光 (17)	788,943 / 815,000 (285)
fm4	タンパク質に結合する人工オリゴアミドのインシリコ設計	東大院 工	森本淳平 (15)	800,752 / 936,000 (287)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fm7	CDFT分子動力学計算による核変換 溶融塩ターゲットの電子移動反応 性評価	東北大院 工	宍戸博紀 (1)	382,898 / 1,320,000 (289)
fn1	合金触媒によるカーボンナノ チューブの成長メカニズム解明へ 向けた分子動力学シミュレーショ ン	東大院 工	丸山茂夫 (4)	242,478 / 249,400 (293)
fn2	量子化学計算によるランタノイド /マイナーアクチノイド錯イオン の構造探索と赤外スペクトル計算	広島大院 理	井口佳哉 (11)	331,288 / 341,960 (295)
fn5	ピンサー配位子を有する遷移金属 錯体に関する理論的研究	北里大 理	神谷昌宏 (1)	14,030 / 149,600 (297)
fn8	量子化学計算による光化学系Ⅱに おける水分解およびキノン還元反 応の分子機構解析	名大院 理	野口 巧 (3)	92,465 / 204,000 (299)
fo0	薬剤分子放出を志向した有機金属 フタロシアニンの光反応開発	東大 生産技術研究所	村田 慧 (2)	118,023 / 130,000 (301)
fo1	複雑で多様な分子構造と電子状態 および化学反応に関する研究	京大 触媒・電池の元素 戦略研究拠点	福田良一 (2)	861,770 / 878,500 (303)
fo6	理論計算ならびに機械学習を利用 した新規材料・触媒開発	相模中央 化学研究所	花村仁嗣 (9)	912,027 / 912,000 (305)
fp6	有機化学反応の反応メカニズム解 明を目指した計算化学的解析	乙卯研究所	黒内寛明 (4)	846,175 / 846,000 (307)
fq7	計算化学を用いた触媒の理論設計 および有機発光材料の物性解析	北大院 工	伊藤 肇 (6)	235,351 / 243,000 (309)
fq9	炭素・高分子複合材料における低 波数ラマンを与える分子間振動 モードの解析	北大院 工	島田敏宏 (5)	7,221 / 35,000 (311)
fr0	分子動力学シミュレーションを用 いた膜タンパク質-膜系の相互作 用、機能、ダイナミクス解析	東大 生物生産工学 研究センター	篠田恵子 (4)	576,526 / 576,000 (312)
fr1	曲げ変形に関する液晶安定性の分 子動力学による研究	東京農工大院 工	坂本道昭 (1)	554,353 / 553,600 (314)
fr2	シミュレーションに基づく分子モ ダリティの理解・制御・設計	東大院 工	黒田大祐 (1)	3,955,462 / 4,731,980 (316)
fr3	反応自動探索法の開発と応用	北大院 理	前田 理 (18)	7,079,747 / 7,098,000 (320)
fr4	DFT計算によるガス分離膜及び燃料 電池に応用する触媒の設計	九大 I <sup>2</sup> CNER	伊勢川美穂 (1)	1,161,390 / 1,442,380 (324)



プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fr5	第一原理計算を活用した構造中の歪を利用した高機能熱電変換材料の開発	名工大 工	宮崎秀俊 (3)	137,873 / 165,330 (328)
fs0	実験と計算による有機反応機構解析	東大院 薬	滝田 良 (7)	882,183 / 895,000 (333)
fs1	ヒトにおいて高効率な紫外線損傷DNA修復を可能とする新たな分子系の創成	産業技術 総合研究所	佐藤竜馬 (4)	149,442 / 151,828 (335)
fs7	Multi-scale modeling of interstellar radical species on water ice	北大 低温科学研究所	W. M. C. Sameera (1)	1,122,584 / 1,118,700 (338)
fs9	新規高機能性の不斉触媒研究	名工大 工	中村修一 (3)	583,648 / 620,000 (340)
ft0	分極効果を考慮した分子動力学計算による酸化物融体の表面緩和イオン配位構造のシミュレーションおよび構造形成エネルギーの評価	阪大院 工	鈴木賢紀 (1)	352,641 / 589,600 (342)
ft7	分子動力学計算による高接着蛋白質の水中接着メカニズムの解明	名大院 工	鈴木淳巨 (3)	1,020,224 / 1,825,000 (344)
fu2	分子動力学法を用いた生体巨大分子の拡散係数の熱力学状態依存性	九大院 理	秋山 良 (3)	248,743 / 338,400 (348)
fu3	機械学習アプローチによる非対称コマ分子のレーザー誘起3次元整列の制御機構の予測	東北大院 理	大槻幸義 (3)	24,727 / 204,000 (350)
fv2	新規合成反応、新機能の創出を志向した理論化学的研究	東農大 生命科学	斉藤竜男 (1)	4,724 / 100,000 (352)
fw0	ナノカーボンと有機物を用いた機能材料の計算化学シミュレーション	高度情報科学技術 研究機構	手島正吾 (11)	2,205,653 / 2,190,000 (353)
fw8	加水分解酵素を用いる速度論的光学分割の機構解明と合成化学的応用	阪大院 薬	赤井周司 (3)	5,076 / 264,000 (357)
fx0	気相分子クラスターの構造と分子間相互作用の理論的解析とレーザー分光研究	東北大院 理	松田欣之 (7)	69,010 / 414,000 (359)
fx6	工業原料を利用した精密化学変換反応の開発	阪大院 工	星本陽一 (6)	410,489 / 410,000 (361)
fy4	生体・高分子自己集合系の分子シミュレーション	岡山大 異分野基礎科学 研究所	篠田 涉 (9)	9,070,122 / 9,047,000 (363)
fy5	機能性分子集合体の分子動力学研究：1-3次元ナノチャネルがもつ水の輸送機構解析	兵庫県大院 シミュレーション	石井良樹 (3)	3,127,037 / 3,650,000 (369)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
fy6	人工光合成のための界面の研究と強相関ソルバーの検証2	神戸大 科学技術 イノベーション	天能精一郎 (16)	5,032,098 / 8,418,816 (373)
fy7	生体分子の微視的な水和構造に関する理論的研究	東工大 科学技術創成研究院	平田圭祐 (1)	377,978 / 393,600 (377)
fy8	イオン性色素を含む新規 $\pi$ 電子系の合成と配列制御	山形大 有機材料システム	山門陵平 (14)	31,674 / 95,000 (379)
fy9	分子動力学シミュレーションによる高分子液晶および異方的集合配向材料の熱伝導特性解析	東工大 物質理工	古屋秀峰 (4)	1,045,783 / 1,340,000 (380)
fz0	気液相境界近傍における音波伝播の分子動力学シミュレーション	東大 物性研究所	浅野優太 (1)	2,130,673 / 3,000,000 (384)
fz1	積分方程式理論によるタンパク質の溶解度; ホフマイスター系列の再構築	九産大 理工	末松安由美 (2)	48,871 / 50,000 (388)
fz2	種々の分子の原子間力顕微鏡像の理論計算	金沢大 ナノ生命科学	炭竈享司 (1)	1,889,003 / 2,010,000 (389)
fz3	キラルな大環状化合物の励起状態構造の解明	岡山大院 自然科学	高石和人 (1)	198,184 / 198,030 (393)
fz7	Importance of T cell receptor flexibility on T cell activation	阪大 免疫学フロンティア 研究センター	Floris Jan van Eerden (5)	3,771,182 / 3,755,500 (395)
fz8	ReaxFFを用いたトリチウムベータ崩壊のDNAテロメア構造への影響	核融合科学研究所 ヘリカル研究部	中村浩章 (11)	2,532,408 / 9,000,000 (400)
fz9	金属有機構造体による水同位体分子認識	信州大 先鋭材料研究所	田中秀樹 (1)	516,007 / 3,822,000 (405)
ga1	金属酸化物ナノクラスターの精密設計と機能開拓	東大院 工	鈴木康介 (3)	419,709 / 482,160 (409)
ga8	拡張アンサンブル法を用いた糖鎖クラスターの構造ダイナミクス解析	医薬基盤・健康・ 栄養研究所	李 秀栄 (1)	933,442 / 1,410,662 (411)
ga9	有機金属触媒を用いた反応機構に関する理論的研究	東京電機大 工	山本哲也 (4)	880 / 96,000 (415)
gc6	酸化型ヒドロゲナーゼ活性中心の局所構造と電子状態の理論的決定	筑波大 計算科学研究 センター	堀 優太 (2)	33,729 / 95,000 (416)
gc7	新しい治療法の確立を目指した新規触媒の開発	東大院 薬	三ツ沼治信 (27)	25,042 / 148,000 (417)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
gc8	生体分子で起こる化学反応と機能 相関構造ダイナミクスの理論的解 明	九大 先導物質化学研究所	森 俊文 (2)	1,416,393 / 1,484,000 (420)
gc9	界面活性剤凝集挙動の理論モデリ ング	岡山大 異分野基礎科学 研究所	甲賀研一郎 (4)	210,220 / 216,000 (424)
gd0	高分子インフォマティクスのため の分子動力学計算による高分子物 性データベースの構築	統計数理研究所	林 慶浩 (11)	7,474,594 / 10,050,000 (426)
gd1	光活性化アデニル酸シクラーゼの 分子シミュレーションによる機能 解析	量子科学技術研究 開発機構	田口真彦 (1)	136,561 / 136,000 (430)
gd5	SH2ドメインに対する特異的結合リ ン酸化ペプチドの開発	医薬基盤・健康・ 栄養研究所	河原正浩 (1)	0 / 1,430,968 (432)
gd8	安定ラジカルを発生する平衡系に 関する研究	東工大 物質理工	青木大輔 (5)	196,064 / 540,000 (433)
ge2	分子動力学を用いた人工核酸を含 む核酸オリゴマーの安定性研究	医薬基盤・健康・ 栄養研究所	黒田正孝 (1)	550,829 / 623,510 (435)
gf0	溶媒極性と温度に応答するタンパ ク質疎水ポケットの動的構造変化 の解明	東京理科大 先進工	梅澤雅和 (2)	374,969 / 683,100 (437)
gf1	反応自動探索法によるヘテロ元素 を活用した新反応の創出と新材料 の開発	北大 化学反応創成拠点	長田裕也 (5)	2,718,925 / 2,848,000 (439)

所内

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数(実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
aa9	凝縮系における緩和および反応ダ イナミクスの理論研究	理論・計算分子科学	斉藤真司 (6)	5,637,629 / 5,750,000 (443)
ad1	複雑系の量子状態理論の開発と不 均一系触媒および光機能システム 系への応用	計算科学 研究センター	江原正博 (4)	318,200 / 3,000,000 (447)
ad2	タンパク質凝集と凝集阻害剤の分 子動力学シミュレーション	生命創成 探究センター	奥村久士 (5)	15,068,393 / 15,000,000 (450)
af3	分子動力学計算と量子化学計算に よる液体の分子間相互作用の研究	光分子科学	長坂将成 (1)	29,811 / 100,000 (454)
af6	計算機および生化学実験によるタ ンパク質分子デザイン	生命創成 探究センター	古賀信康 (7)	809,728 / 8,118,900 (455)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
af9	抗体の分子内相互作用ネットワークと機能の連関の解明	生命・錯体分子科学	谷中冴子 (1)	338,620 / 500,000 (461)
ag0	生体分子マシンにおけるマルチスケールな機能発現ダイナミクスのシミュレーション	計算科学 研究センター	岡崎圭一 (2)	1,141,014 / 2,000,000 (463)
ag7	分子シミュレーションによるイオン液体の研究	理論・計算分子科学	石田干城 (1)	3,364,186 / 3,500,000 (467)
ag8	分子系における磁性およびフォノン物性の第一原理計算	理論・計算分子科学	南谷英美 (6)	1,350,831 / 1,750,000 (471)
ah1	機能性開殻分子材料の構造-物性-電子状態相関の解明	生命・錯体分子科学	草本哲郎 (5)	85,102 / 130,000 (476)
ah6	3次元共役構造をもつ分子集合体の創製	生命・錯体分子科学	瀬川泰知 (4)	1,673,604 / 2,000,000 (478)
ah7	遷移金属錯体触媒を用いる有機反応の反応機構研究	光分子科学	高谷 光 (2)	7,382 / 50,000 (482)

〈基礎生物学〉

施設利用 (B)

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
qc0	ヒト微小管とタウの結合状態における微小管の構造安定性およびC末端天然変性領域の分子挙動解析	信州大 農	梅澤公二 (2)	1,077,664 / 1,154,560 (484)

〈生理学〉

所内

プロジェクト コード	研究課題名	所属	代表利用者名 (メンバー数)	点数 (実績/割当) 利用報告書 (掲載ページ)
ia0	4次元MRIによる脳の機能及び構造解析	心理生理学	福永雅喜 (1)	0 / 300,000 (488)
ia3	機械学習を用いた脳機能画像解析	生体機能情報解析室	近添淳一 (2)	208,566 / 350,000 (490)

# 分光法と分子動力学計算/量子化学計算を用いた生体関連分子の動的構造解析

## Dynamic Structures of Biological Molecules Revealed by Spectroscopy, Quantum Chemical Calculations, and Molecular Dynamics Simulations

○海野 雅司、藤澤 知績 (佐賀大学理工学部)

### 1 研究目的

タンパク質の機能を分子構造レベルで理解するためには X 線結晶構造解析や Cryogenic 電子顕微鏡による解析は極めて重要で、基本となる構造情報を提供する。しかしこれらの構造解析でもその空間分解能には限界があり、活性部位の反応性や電子状態に関する知見を得ることは容易ではない。また水素原子の位置を特定することができないのも問題である。そこで本研究では光受容タンパク質を主な研究対象として用い、各種分光法と計算化学的手法を積極的に取り入れた研究から活性部位の構造決定などに取り組んだ。

### 2 研究方法、計算方法

タンパク質などの巨大分子は溶液中で揺らいだ動的構造を示すことが知られている。溶液中における構造を予測するため、結晶構造などを初期構造として用いて分子動力学 (MD) 計算を実行した。MD 計算には Amber16 を用いた。分光学的な性質を解明するためには、活性部位を量子力学 (QM)、その他のタンパク質部分を分子力学 (MM) で取り扱う QM/MM 法を活用した。量子化学計算には Gaussian16 を用いた。

### 3 研究成果

開環テトラピロールを発色団とするシアノバクテリオクロム (CBCR) の結晶構造を明らかにし、分子動力学計算からその溶液構造を決定した。また QM/MM 計算からラマンスペクトルの解析を行い、ユニークな C15-E<sub>syn</sub> 型の発色団をもつことを明らかにした。

### 4 発表実績または予定

★Unno, M., Kikukawa, T., Fujisawa, T., Hoff, W.D. 11th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy

### 5 出版実績または予定

★Okuda, Y., Miyoshi, R., Kamo, T., Fujisawa, T., Nagae, T., Mishima, M., Eki, T., Hirose, Y., Unno, M. *J. Phys. Chem. B* 126, 813-821 (2022)

★Fujisawa, T., Nishikawa, K., Tamogami, J., Unno, M. *J. Phys. Chem. Lett.* 12, 9564-9568 (2021)

Unno, M., Hirose, Y., Mishima, M., Kikukawa, T., Fujisawa, T., Tamogami, J. *Biophys. Physicobiol.* 18, 127-130 (2021)

★Nagae, T., Unno, M., Koizumi, T., Miyanoiri, Y., Fujisawa, T., Masui, K., Kamo, T., Wada, K., Eki, T., Ito, Y., Hirose, Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 118, e2024583118 (2021)

# 分子内および分子間電子移動と化学反応機構の研究

## Intra and Inter-Molecular Charge Transfer Mechanism of Chemical Reaction

○田仲二郎 (神奈川県 総合化学研究所)

### 1 研究目的、内容

#### 1. 1 グリニヤー反応のメカニズム

これまで長い間、グリニヤー反応のメカニズムを研究して、ラジカル反応による場合と、電子対移動を経由する可能性があることを、明らかにできた。アセトンとベンゾフェノンに対して、40種類のグリニヤー反応の速度定数と関連づける活性化エネルギーを計算した。反応のメカニズムとして、離れた距離で一電子移動により、アニオン ラジカルの生成を経てから、次第に接近してから、結合ができるものと、**Concerted Mechanism** といわれる、電子対の移動でおこるルートとがある。間体として、どういう条件でラジカル反応になるのか、電子対移動になるのか、それらが起こる条件を、研究した。

#### 1. 2 コロナウイルスと、抗体との結合エネルギーの見積もり

一昨年来、コロナウイルスの世界的な流行と感染にともなって、ウイルスの結合力を明らかにすることが、急務になっている。X線結晶構造解析と、クライオ電子顕微鏡解析により、構造が明らかになってきたので、水素結合によるエネルギーの計算を行った。

### 2 研究方法、計算方法

すべての計算は、G09プログラムで行った。閉殻系の計算では、**B3LYP**法で行い、開殻系の計算では、**UB3LYP**法で行った。遷移状態の構造とエネルギーを計算して、出発分子とのエネルギー差を計算して、これを反応の活性化エネルギーとみなして、実験結果と比較した。基底関数は、**6-31+g(d,p)**と**6-31g**である。

### 3 研究成果

Holmの報告にある、20種類の、**RMgX**と**R<sub>2</sub>Mg**とacetoneとbenzophenoneとの反応について、すべてで40種類の反応の反応速度の実験値を、報告してある。計算した活性

化エネルギー値と実験値を比較して、acetone と、benzophenone のそれぞれについて、実験値と、計算値の間に、よい相関関係が示された。Acetone の場合と、Benzophenone のそれぞれについて、反応速度と、計算した活性化エネルギーの間には、よい直線関係が得られた。

反応がラジカル機構で進むのは、 benzophenone との反応の場合だけであるが、それにも条件があることが、明らかにされた。Holm の論文には、一つのグリニャー試薬  $\text{RMgX}$  について、二つの数値がでている場合があるが、これは ラジカル機構で進む場合と、電子対移動でおこる場合の両方があるためである。

ラジカル反応で、新しい結合ができるためには、反応の遷移状態で、結合のできる場所で、一重項状態にならなければならない。最初のラジカルは三重項状態であるから、遷移状態で系間交差が起こることになるが、このためにはある条件が必要になる。Grignard 反応がラジカル機構で進むためには、いろいろの条件が整っていなければならないので、今日までこれらの点が、深く研究されていなかった。特に  $\text{R}_2\text{Mg}$  と Benzophenone の反応はラジカル経由でおこるが、中間体が不安定なために研究に時間がかかっている。

## 2. コロナウイルスの結合力

COVID19 が中国で発生してから、ウイルスと抗体との結合が大きな問題となり、またウイルスが、変異を重ねる中で、感染力が増大して、世界中で大きな問題になっている。

この結合の主な力は、ウイルス分子中のチロシン残基などと、抗体中の、アミノ酸残基の水酸基などとのイオン結合、水素結合によるものである。その結合力の定量的な見積もりは、感染力の増大の問題、ワクチンや治療薬の開発などと関係して、大きな課題である。

現在、数種類のウイルスについて、結果が得られたので、早く発表できるように、準備中である。

発表 出版予定

田仲、 松本 今年中に論文投稿の予定。

# 有機ケイ素化合物の構造と性質

## Structures and Properties of Organosilicon Compounds

○久新 荘一郎、菅野 研一郎、岩田 和哉、川和田 優香里、田中 智大、  
江川 咲希、大塚 直紀、三田 柁斗（群馬大学大学院理工学府）

### 1 研究目的

昨年に引き続き、ペルメチルオリゴシランが両親媒性物質の構造をもたないにもかかわらず、単分子膜や二分子膜を形成する理由について、分子間相互作用エネルギーの観点から検討した。

### 2 研究方法、計算方法

ケイ素骨格が all-anti 構造のペルメチルオリゴシランを用いて 2 分子の配置や距離を変化させて、分子間相互作用エネルギーがどのように変化するか Gaussian を用いて計算した。

### 3 研究成果

化合物 **1** の 2 分子の配置が A~D の場合について、分子間相互作用エネルギーを計算した。分子間距離が 7.0~8.3 Å のときに 4.47~8.97 kcal mol<sup>-1</sup> の値になった (図 1)。これは水素結合と同程度かそれ以上の強さである。またケイ素鎖が長くなると、分子間相互作用エネルギーが直線的に増加することがわかった (図 2)。

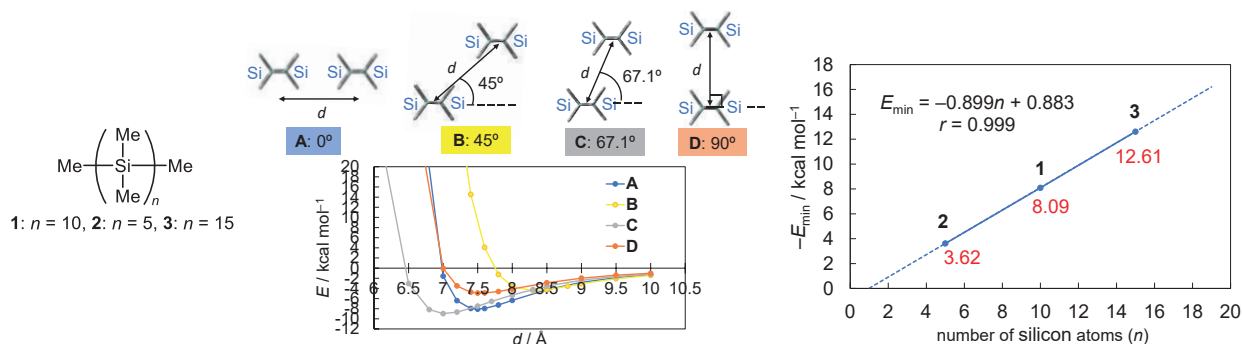


図 1. 2 分子の **1** の分子間相互作用エネルギーの変化 (MP2/cc-pVDZ レベル). 図 2. 配置 A の場合の 2 分子の **1**~**3** の分子間相互作用エネルギー (MP2/cc-pVDZ レベル).

### 4 発表実績または予定

★1) 久新荘一郎, 有機ケイ素化合物の超分子化学および動的挙動に関する最近の研究, 第 55 回有機反応若手の会, オンライン開催, 2021 年 8 月 18 日~20 日 (特別講演).

### 5 出版実績または予定

★1) A. Tsurusaki, H. Sato, S. Kyushin, *Organometallics* **2021**, *40*, 2852 (supplementary cover に採択).

★2) S. Kyushin, H. Fujii, K. Negishi, H. Matsumoto, *Mendeleev Commun.* **2022**, *32*, 87 (invited paper).

★3) S. Kyushin, Y. Suzuki, *Molecules* **2022**, *27*, 2241 (invited paper).



# 光アップコンバージョンのための配位子保護金属クラスター増感剤 に関する計算科学研究

Computational study on ligand-protected metal cluster sensitizers for photon upconversion

○三井正明 (立教大学理学部)

## 1 研究目的

三重項-三重項消滅に基づく光アップコンバージョン (TTA-UC) は、太陽光程度の弱い光でも高効率なアップコンバージョンが可能であることから革新的なエネルギー変換技術として現在大きな注目を集めている。本研究では、TTA-UC の三重項増感剤として機能するあるいは機能する可能性のある配位子保護貴金属クラスターに対して系統的な理論計算を実施し、基底状態および励起一重項・三重項状態における安定構造、基底状態から各励起状態への電子遷移の特性 (遷移エネルギー、遷移モーメント、振動子強度など) を明らかにする。実測データとの対応についても詳細に検討し、三重項増感剤として効率よく機能する配位子保護金属クラスターの構造・組成の探索を行った。

## 2 研究方法、計算方法

申請者らが既に TTA-UC の増感剤として機能することを確認している金属クラスター ( $\text{Au}_2\text{Cu}_6$ 、 $\text{Au}_4\text{Cu}_4$ 、 $\text{Ag}_x\text{Au}_{25-x}$  ( $x = 0-13$ )) に対して、Gaussian 16 を用いた密度汎関数 (DFT) 法および時間依存密度汎関数 (TD-DFT) 法による理論計算を実施した。具体的には、1) 溶媒効果を取り入れた基底状態の安定構造の探索 (構造最適化と基準振動解析)、2) 励起一重項および励起三重項状態への垂直遷移エネルギー、遷移モーメント、振動子強度、3) 励起一重項状態の安定構造の評価を実施した。

## 3 研究成果

$\text{Ag}_x\text{Au}_{25-x}$  ( $x = 0-13$ ) に対する理論計算から、2つの正二十面体構造ユニットによって共有された中心原子が金原子から銀原子に置き換わると、励起三重項 ( $T_1$ ) 状態がブルーシフトすることが示唆され、 $x = 11$  から  $x = 12, 13$  へと燐光量子収率が增大していくという実験結果を合理的に説明された。また、いずれのクラスターにおいても S-T 間で直接的なスピン軌道相互作用が可能であることが示唆され、実測でほぼ 100% の項間交差 (ISC) 収率が得られていることとよい対応がみられた。Au-Cu 合金クラスターにおいては、 $\text{Au}_2\text{Cu}_6$  から  $\text{Au}_4\text{Cu}_4$  へと ISC 収率が 2 倍程度増大するのは、 $T_1$  状態のブルーシフトと S-T エネルギーギャップの減少によるものであることが明らかとなった。

## 4 発表実績または予定

- 1) 米谷樹・松木洋憲・新堀佳紀・三井正明・茅原栄一・山子茂・小林健二, ブタジインで一部置換した環状ヘキサ-2,7-アントリレンエチニレン誘導体の合成と [10]CPP 包接, 2021 年日本化学会春季年会
- 2) 新堀佳紀・和田悠幹・三井正明, “チオラート保護銀クラスターを三重項増感剤に用いた近赤外-青色光アップコンバージョン”, ナノ学会第 19 回大会, 2021 年 5 月, オンライン開催
- 3) 有馬大地・新堀佳紀・三井正明, 配位子保護  $\text{Au}_2\text{Cu}_6$  クラスターにおける励起三重項状態生成に関する研究, ナノ学会第 19 回大会, 2021 年 5 月, オンライン開催
- 4) 有馬大地・新堀佳紀・三井正明, 配位子保護  $\text{Au}_2\text{Cu}_6$  クラスターの凝集誘起発光, 2021 年光化学討論会, 2021 年 9 月, オンライン開催
- 5) 荒居大和・新堀佳紀・三井正明, チオラート保護  $\text{Ag}_{25}$  クラスターの光アップコンバージョン特性に対する異原子ドーピング効果, 2021 年光化学討論会, 2021 年 9 月, オンライン開催
- 6) 高橋直也・新堀佳紀・三井正明, チオラート保護  $\text{Ag}_{29}$  クラスターによる三重項増感と光アップコンバージョン

ョン, 2021年光化学討論会, 2021年9月, オンライン開催

7) 三井正明・小林有希・有馬大地・新堀佳紀, 高発光性  $\text{Ag}_{13}\text{Au}_{12}$  クラスターの発光過程における三重項性の寄与, 第15回分子科学討論会, オンライン開催

8) 新堀佳紀・内田惇木・三井正明, 白金ドープ銀クラスターの光アップコンバージョン特性に対する配位子の影響, 第15回分子科学討論会, 2021年9月, オンライン開催

9) 和田悠幹・新堀佳紀・吉波拓巳・小林健二・三井正明, 配位子保護金クラスターを三重項増感剤に用いた光アップコンバージョン, 第15回分子科学討論会, 2021年9月, オンライン開催

10) 有馬大地・新堀佳紀・三井正明,  $\text{Au}_2\text{Cu}_6$  クラスターの励起状態緩和過程に対するホスフィン配位子の影響, 第15回分子科学討論会, 2021年9月, オンライン開催

11) 小林健二・永島広大・米谷樹・松木洋憲・河合信之輔・新堀佳紀・三井正明・茅原栄一・山子茂, 環状ヘキサ-2,7-(4,5-ジアリール)アントリレンエチニレン誘導体の合成と性質, 第52回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (静岡)

## 5 出版実績または予定

- 1) “Evidence for Triplet-State-Dominated Luminescence in Bicosahedral Superatomic Molecular  $\text{Au}_{25}$  Clusters”, Mitsui, M.\*; Wada, Y.; Kishii, R.; Arima, D.; Niihori, Y. *Nanoscale*, accepted as “Communication” (DOI: 10.1039/D2NR00813K) **Selected as “2022 Nanoscale Hot Article Collection” and “Outside Front Cover”**
- 2) “Unravelling the Origin of Dual Photoluminescence in  $\text{Au}_2\text{Cu}_6$  Clusters by Triplet Sensitization and Photon Upconversion”, Arima, D.; Niihori, Y.; Mitsui, M.\* *J. Mater. Chem. C*, **2022**, 10, 4597-4606. (DOI: 10.1039/D1TC04591A) **Invited Article to Themed Collection : Materials for thermally activated delayed fluorescence and/or triplet fusion upconversion, Selected as “Outside Front Cover”**
- 3) “Excited-State Symmetry Breaking in a Multiple Multipolar Chromophore Probed by Single-Molecule Fluorescence Imaging and Spectroscopy”, Mitsui, M.\*; Takakura, Y.; Hirata, K.; Niihori, Y.; Fujiwara, Y.; Kobayashi, K. *J. Phys. Chem. B*, **2021**, 125, 9950-9959. (DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c04915)
- 4) “Starburst-Shaped D- $\pi$ -A Chromophores Possessing a Hexaethynylbenzene Core for Dye-Sensitized Solar Cells”, Mitsui, M.\*; Nakagome, Y.; Niihori, Y.; Inoue, S.; Fujiwara, Y.; Kobayashi, K.\* *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, 13, 35739-35749. (DOI: 10.1021/acsami.1c08431)
- 5) “チオレート保護貴金属クラスターの光物理：その理解の現状と応用”, 新堀佳紀, 三井正明, 光化学, 15巻2号, pp.67-74.

# FixL 二量体の酸素センサー機構

## Molecular mechanism of oxygen sensor protein FixL dimer

○倭 剛久、木村 明洋、Tingting WANG、斎藤 優、森川 裕英 (名古屋大学)

### 1 研究目的

植物の窒素固定に関与する根粒菌は、酸素存在下におけるニトロゲナーゼ産生制御のため酸素センサー FixL を用いている。FixL は酸素非結合状態で活性型、酸素結合状態で不活性型となる。水溶液中で二量体として活性を持つ FixL の二量体構造は近年まで未知であったが、兵庫県立大学の城教授のグループにより徐々にその構造が詳細になりつつある。そこで、本研究では同教授より FixL の二量体構造の供与を受け、FixL の酸素検出機構の分子機構を分子動力学シミュレーション(MD)によって究明する。

### 2 研究方法、計算方法

met 型、CN 結合型、及びイミダゾール結合型の FixL 二量体の X 線結晶構造 (城教授提供) を元に、電子状態計算(Gaussian)を実施し、ヘムの力場パラメーターを決定する。Amber プログラムを用いて、3 つの FixL モデルの NPTMD を実行し、アンサンブルを生成する。

上記アンサンブル中の代表点から出発した NVE MD を実行し、FixL の MD トラジェクトリーを得る。そして、ネイティブコンタクトにおける熱・エネルギー流ベクトルをアミノ酸残基ごとに格納する。これらの計算には我々が独自に開発した CURP(<https://www.curp.jp>)を用いる。そして、熱・エネルギー流ベクトルの自己相関関数を計算し、さらに、時間積分を実行して熱・エネルギー流の輸送係数を求める。

### 3 研究成果

FixL のリガンド結合型および非結合型の熱・エネルギー輸送ネットワークを比較すると、両者の X 線結晶構造の差異は少ないにも関わらず、ネットワークの再編成はヘム近傍から二量体界面にまで波及していた。二量体界面では、リガンド結合によってアミノ酸残基間の相互作用が著しく弱まっており、このことがシグナル伝達に関与していることが示唆された。また、CURP プログラムを熱流計算に対応させ、タンパク質中の部位選択的熱流解析法[JPCB(2022)126, 3029]を開発した。

### 4 発表実績または予定

★(Invited Talk) Takahisa Yamato, “Network model of vibrational energy transfer in proteins”, Telluride Science Research Center Workshop on Protein Dynamics, (Online), Telluride, CO, USA, Jul. 15, (2021).

★(Invited Talk) Takahisa Yamato, “Network model of vibrational energy transfer in proteins”, Pacificchem 2021, Symposium #200 Biomolecules at interfaces defining the cellular environment: From conformational dynamics to informatic approaches. (Online) Hololulu, HI, USA. Dec. 16-17, (2021)

### 5 出版実績または予定

★Takahisa Yamato, Tingting Wang, Wataru Sugiura, Olivier Lapr evote, Takahiro Katagiri, “Computational study on the thermal conductivity of a protein”, *J. Phys. Chem. B* (2022) 126: 3029-36.

# 光化学反応の制御と応用に関する理論的研究

## Theoretical study on the control and application of photochemical reactions

○黒崎 譲、佐伯 盛久（量子科学技術研究開発機構）

### 1 研究目的、内容

本研究は次の二つのプロジェクトから成る：(1) 超短パルスレーザーによる量子制御；(2) 酸性溶液中でのイオン錯体の構造研究。(1) では、LiCl 分子の混合物 ( ${}^7\text{Li}^{35}\text{Cl}$  と  ${}^7\text{Li}^{37}\text{Cl}$ ) の同位体選択的分子配向を実現する最適制御パルスの算出を目的とする。(2) では、(2-1) レーザー微粒子化法による Pd 生成機構の解明、(2-2) ポリモリブデン酸の安定構造探索および分光データ計算、を目的とする。

### 2 研究方法、計算方法

(1) 一光子および二光子過程を考慮したハミルトニアンを用いて、LiCl 分子の同位体選択的な分子配向を実現する最適電場を最適制御理論により求める。波束の時間発展計算は、回転自由度のみを考慮して split-operator 法により行う。(2-1) Molpro プログラムを使用し、PdCl<sub>2</sub><sup>-</sup>分子の構造と遷移エネルギーを MRCI 法で計算する。基底関数は Pd に aug-cc-pVTZ-PP、Cl に aug-cc-pVTZ を用いる。(2-2) Gaussin16 プログラムを使用し、DFT 計算によりセシウムイオン Cs<sup>+</sup>に対して高い吸着性能を示すリンモリブデン酸 PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub><sup>3-</sup>を対象にして、その錯体構造を調べ、X 線吸収分光実験の結果と比較する。

### 3 研究成果

(1) 最適制御計算の結果、2つの同位体分子を高効率で逆向きに配向させる最適パルスが得られた。このとき得られたパルスは、一光子および二光子過程が相乗的に作用する理想的なものであった。(2-1) これまでの研究により、最初に溶液中に存在する [PdCl<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>錯体は UV 照射により PdCl<sub>2</sub><sup>-</sup>+Cl+Cl<sup>-</sup>のように解離することが示唆されている。PdCl<sub>2</sub><sup>-</sup>アニオンの構造とエネルギーを求めた結果、このアニオンのエネルギーは同じ geometry の中性 PdCl<sub>2</sub>分子のそれよりも低く見積もられ、アニオンが安定に存在し得ることが示された。(2-2) Cs<sup>+</sup>...PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub><sup>3-</sup>錯体の構造を、4種類の交換相関汎関数 (M08-HX, B3LYP, M06, M06-L) を用いた DFT 計算により調べた。B3LYP, M06, M06-L ではどの基底関数との組み合わせでも構造最適化に時間を要し、収束には至らなかった。一方、M08-HX を使った場合には、基底関数に依らず比較的速やかに最安定構造が得られた。M08-HX / SDD for Cs&Mo; 6-311G\*\* for P; 6-311G for P レベルの計算で最適化した Cs<sup>+</sup>...PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub><sup>3-</sup>錯体構造を基に、X 線吸収分光により得られた広域 X 線吸収微細構造 (EXAFS) を解析した結果、Cs<sup>+</sup>は2個の PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub><sup>3-</sup>と錯形成していることが判明した。

### 4 発表実績または予定

★ 黒崎、横山、大槻、“同位体選択的分子配向の量子制御”、第15回分子科学討論会、2021年9月、札幌

### 5 出版実績または予定

★ 黒崎、中西、佐伯、大場、“*Ab initio* study of palladium dichloride PdCl<sub>2</sub> and its anion PdCl<sub>2</sub><sup>-</sup>”, Chem. Phys. **551**, 111349 (2021).

★ 瀬古、佐伯ら、“XAFS analysis of Cs adsorbed ammonium phosphomolybdate type grafted adsorbent and visualization of its selectivity”、投稿準備中

# 振電相互作用に関する理論的研究

## Theoretical Studies on Vibronic Couplings

○佐藤 徹 (京都大学福井謙一記念研究センター)

### 1 研究目的、内容

化学反応速度は同位体置換によって変化することが知られており、こうした同位体効果は合成収率の向上や医薬分子の分解抑制に利用されている。同位体効果は分子のどの領域で同位体置換を行うかに依存し、特にヒドリド転位反応では転位する水素の重水素化が効果的である。分子のどの領域で同位体置換を行うと、どれほど反応が促進、抑制されるのか、即ち領域同位体効果を解明できれば、同位体効果を利用した反応制御が可能になると考えられる。同位体効果は、主にゼロ点エネルギー (ZPE) と対角補正 (DC) に由来する。しかし、これまで多くの解析は ZPE に着目して議論され、DC は考慮されてこなかった。本研究では、化学反応において、ZPE と DC の両方を考慮し、同位体置換前に領域同位体効果を理論的に明らかにした。

### 2 研究方法、計算方法

基底状態計算は密度汎関数法(DFT)により行い、計算レベルは B3LYP/6-311G(d,p)とした。DFT 計算には Gaussian16 を用いた。

### 3 研究成果

各水素を重水素化した際に生じる活性化障壁に対する同位体効果  $\Delta E_a$  の原子ごとの寄与  $\Delta E_{a(A)}$  を計算した。その結果、反応に直接関与する水素の重水素化が同位体効果に大きく寄与することが分かった (一次同位体効果)。また、反応に直接関与しない水素の重水素化による同位体効果も説明することができた (二次同位体効果)。活性化障壁の減少に寄与する水素のみ、増加に寄与する水素のみをそれぞれ全て重水素化し、置換前後での振動解析を必要とする従来法によって活性化障壁の変化を求めた。そうしたところ、本手法で予測された通り、活性化障壁は減少、増加し、最も効果的に反応を促進、抑制する置換パターンを得ることができた。

### 4 発表実績または予定

★[1] 在間 嵩朗, 大田 航, 大北 英生, 佐藤 徹、有機薄膜太陽電池材料 ITIC の自発的対称性の破れによる電荷分離状態の生成、京都大学福井謙一記念研究センターオンラインシンポジウム (2022).

★[2] 大西 駿也, 大田 航, 高倉 陸, 春田 直毅, 細川 三郎, 寺村 謙太郎, 田中 庸裕, 佐藤 徹、Sr-Ti 系複合酸化物担持 Pd 触媒の超周期構造と NO 吸着の領域選択性、京都大学福井謙一記念研究センターオンラインシンポジウム (2022).

### 5 出版実績または予定

[1] Masaki Takahashi, Nozomu Ito, Naoki Haruta, Hayato Ninagawa, Kohei Yazaki, Yoshihisa Sei, Tohru Sato, Makoto Obata, *Commun. Chem.*, 4, 168 (2021).

# 複雑な星間有機分子生成反応の理論的研究

## Theoretical study on formation of interstellar complex organic molecules

○田代 基慶、善治 柁平 (東洋大学)

### 1 研究目的

星形成の出発点である分子雲内において、気相中の  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{NH}_3$  などの揮発性分子はケイ酸塩粒子や炭素系粒子に吸着し固化する。これにより粒子の周りには星間氷と呼ばれる氷が形成する。星間氷の大部分は  $\text{H}_2\text{O}$  から成るが、分子雲が成長し気相中の分子が増え始めると、 $\text{CO}$  の氷表面への吸着が多くなる。また、吸着した  $\text{CO}$  が水素化することで  $\text{H}_2\text{CO}$  や  $\text{CH}_3\text{OH}$  などの有機分子が生成するため、星間氷は星間における複雑な有機分子 (Interstellar Complex Organic Molecules; iCOMs) 形成の反応場となることが知られている。しかし、分子雲内は極めて低温になるため、iCOMs 形成のいくつかはラジカルカップリングによるバリアレスな反応であると考えられることが多い。そのため近年では、ラジカル反応による分子形成が活発に研究されている。特にホルムアミド( $\text{NH}_2\text{CHO}$ ) は、様々な星形成領域で存在が明らかになっており、生物学的に重要な 4 つの元素(H, C, N, O)を含むものの中で最も単純な iCOMs であるため非常に注目されている。本研究では、 $\text{CO}$  が豊富な氷表面を想定し、その上で起こる  $\text{HCO} + \text{NH}_2$  反応を *ab initio* molecular dynamics (AIMD) で計算した。また、生成した分子が表面から脱離するか否かは、気相に存在する多様な分子の起源を説明する上で重要であるため、生成物の脱離確率も求めた。

### 2 研究方法、計算方法

計算は Gaussian16 を用いて行った。32 分子の  $\text{CO}$  クラスタを B3LYP/6-31+G(d,p)+D3 レベルで構造最適化した後、クラスタの周りに、正二十面体の頂点の位置になるように、 $\text{HCO}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  をそれぞれ配置した(図 1.a)。それぞれの位置でさらに構造最適化して  $\text{CO}$  クラスタへのラジカル分子の吸着エネルギーを計算した。次に 192 分子の  $\text{CO}$  クラスタ(図 1.b)に対してもラジカル分子の吸着エネルギーを計算した後、遷移状態構造(TS)から AIMD 計算を開始した。この計算は NVE 系、ステップサイズ 1.0 fs で行った。また、ONIOM 法を用いて、吸着分子とその近くの  $\text{CO}$  は B3LYP/6-31+G(d,p)+D3 で、それ以外の  $\text{CO}$  は B3LYP/STO-3G+D3 で行った。また、生成物が氷から脱離し気相中に放出される確率を Rice-Ramsperger-Kessel 理論に基づいて計算した。

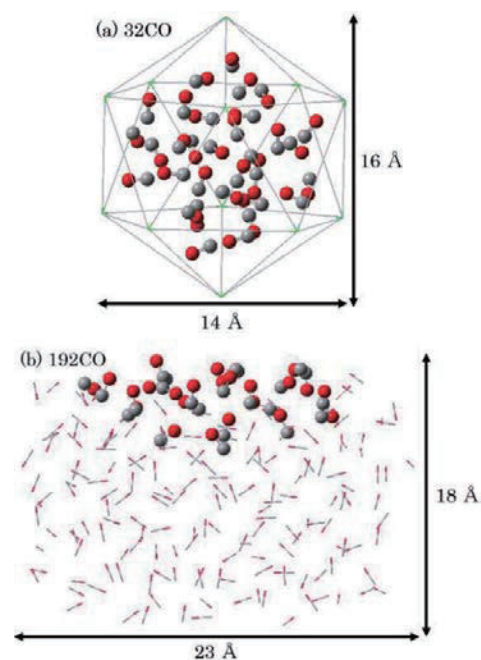


図 1 CO クラスタ

### 3 研究成果

表 1 に CO クラスタに対する各ラジカル分子の吸着エネルギーを水クラスタに対するものと比較して示した. CO に対するラジカル分子の吸着エネルギーは水と比べると低い傾向にある. CO クラスタに対して NH<sub>2</sub> が最も強く吸着し,吸着エネルギーは平均で 0.23 eV で, 最も強く吸着した場所で 0.30 eV であった.

AIMD 開始直後 HCO と NH<sub>2</sub> はお互いに移動し, 約 400 fs 経過後 2 つのラジカルは結合し NH<sub>2</sub>CHO を形成した(図 2). その後図 3 に示すように NH<sub>2</sub>CHO のエネルギーは徐々に氷に吸収されていくことがわかる. 図 4 には反応物の HCO と NH<sub>2</sub> の距離および HCO と表面との距離の変化を示した. 図 4 から NH<sub>2</sub>CHO が結合を保つまま CO クラスタから徐々に脱離していくことがわかる. 表面分子によるエネルギーの吸収が NH<sub>2</sub>CHO を安定化させていると考えられる. また RRK 理論に基づく式で NH<sub>2</sub>CHO の脱離確率を計算すると 2.4 % となった. これは Morisset らがメタノールなどで計算したものと比較すると大きな値である. これらの結果から, CO クラスタ上で HCO と NH<sub>2</sub> は安定的に NH<sub>2</sub>CHO を生成し, 生成した NH<sub>2</sub>CHO は表面から脱離する可能性が高いと考えられる.

表 1	$E_b$ [eV]		
	32CO	192CO	32H <sub>2</sub> O
HCO	0.162	0.161	0.309
NH <sub>2</sub>	0.233	0.670	0.460
CH <sub>3</sub>	0.112	0.237	0.170

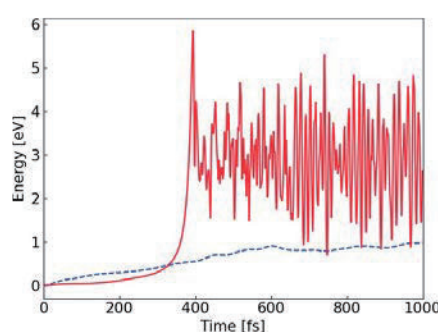
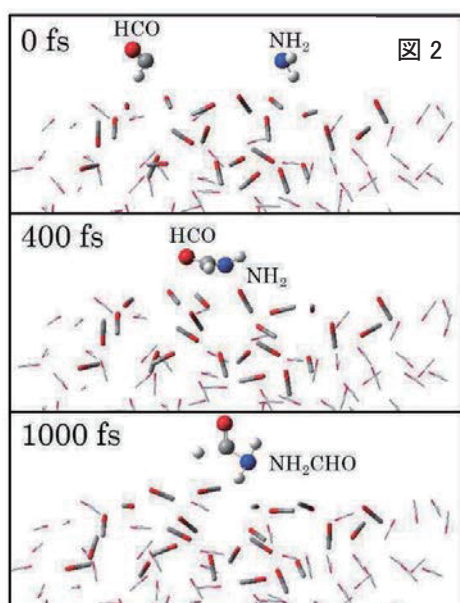


図 3 NH<sub>2</sub>CHO(実線)と CO クラスタ  
—(破線)の運動エネルギー

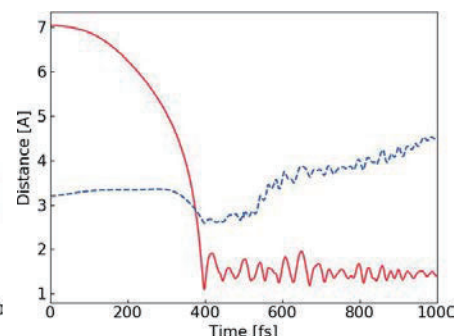


図 4 反応物同士(実線)および反  
応物と表面の距離の変化(破線)

### 4 発表実績または予定

- 平田将大, 田代基慶, 「モンテカルロ木探索と深層学習を用いた光学活性分子の生成」, 第 15 回分子科学討論会, 2021 年 9 月
- 善治柁平, 田代基慶, 「星間氷表面での分子形成」, 第 15 回分子科学討論会, 2021 年 9 月
- 笹尾登, 田代基慶, 田中実, 「軌道角運動量をもつガンマ線の新たな生成法」, 日本物理学会第 77 回年次大会, 2022 年 3 月
- Motomichi Tashiro, Noboru Sasao, Minoru Tanaka, “Generation of Twisted Gamma-Rays via Two-Photon Transition”, arXiv preprint, <https://doi.org/10.48550/arXiv.2203.06988> 2022 年 3 月

# 新規パイ共役化合物の構造—物性相関の解明に関する理論研究

## Theoretical study on the elucidation of the structure-property relationships for the novel $\pi$ -conjugated compounds

○山下健一、谷洋介、小村真央（阪大院理）

### 1 研究目的、内容

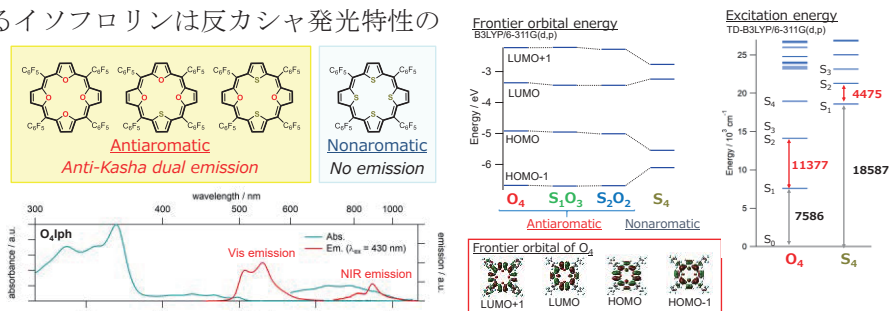
我々のグループでは、ポルフィリン、チオフェンなどのパイ共役化合物を主骨格とする様々な機能性分子の合成と評価を行っている。これらの機能性分子の DFT 計算から構造—物性相関を明らかにし、高性能化のための分子設計の糸口を見つけることを目的とする。

### 2 研究方法、計算方法

X 線結晶構造解析により得られた構造または推定構造をもとに、Gaussian16 を用いた DFT 計算を行い、その最安定構造、電子状態、吸収・発光特性、芳香族性の解明を行った。

### 3 研究成果

ここでは、反芳香族化合物の系統的発光特性評価に関する研究について紹介する。これまでに、 $20\pi$ 反芳香族化合物であるイソフロリンが、多重発光、および近赤外発光を示すことを明らかにしている。反芳香族性と反カシャ発光特性の相関の解明を目的として、種々のイソフロリンの発光特性を評価したところ、反芳香族性を示すものはすべて反カシャ発光特性を示したのに対し、反芳香族性を示さない分子は、発光特性を示さない、すなわち反カシャ発光特性が発光特性に重要であることが実験的に示唆された。DFT, TDDFT 計算により、反芳香族性を有するイソフロリンは反カシャ発光特性の指標となる励起状態間のギャップが  $11377\text{cm}^{-1}$  と大きく、一方、非芳香族では  $4475\text{cm}^{-1}$  と通常の有機分子程度まで小さくなることが明らかになった。



### 4 発表実績または予定

省略

### 5 出版実績または予定

- ★Room-temperature phosphorescence of a supercooled liquid: kinetic stabilisation by desymmetrisation. Komura, M.; Tani, Y.; Ogawa, T. *Chem. Sci.* **2021**, 14363–14368.
- ★Modulating Room-Temperature Phosphorescence-To-Phosphorescence Mechanochromism by Halogen Exchange. Takewaki, Y.; Ogawa, T.; Tani, Y.; *Front. Chem.* **2022**, 9, 812593.
- ★ $20\pi$  antiaromatic isophlorins without metallation or core modification. Sugimura, H.; Nakajima, K.; Yamashita, K.; Ogawa, T. *Submitted*.



# π クラスタ分子の電子物性の解明

## Investigation of the electronic properties of pi-cluster molecules

○西内 智彦、久保 孝史 (大阪大学)

### 1 研究目的

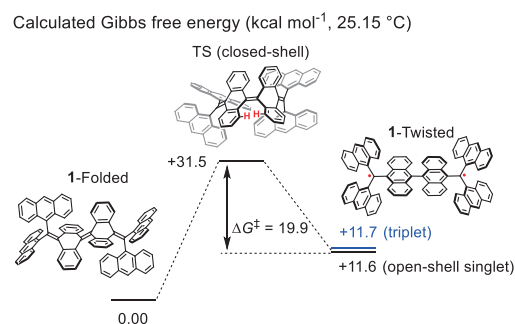
本研究では、π電子が豊富な芳香環を分子内に密に集積させた化合物「πクラスタ分子」の合成とその物性の解明を目的としている。当該年度においては、π拡張型チチバビン炭化水素 **1** が示す閉殻 Folded 構造と開殻 Twisted 構造の異性化挙動について量子化学計算を行った。

### 2 研究方法、計算方法

計算プログラムは Gaussian16 を使用。基底状態における構造最適化は(U)ωB97X-D 汎関数を用いて評価を行った。基底関数は 6-31G(d,p)を用いた。

### 3 研究成果

右に計算によって得られた異性化前後のエネルギー相関図を示す。1-Twisted は 1-Folded よりも +11 kcal mol<sup>-1</sup> エネルギーが高く、開殻一重項と三重項でほとんど差がみられない。遷移状態の構造を見積もることに成功し、その時のΔG<sup>‡</sup>は+20 kcal mol<sup>-1</sup> と見積もられた。これは実験値と非常に近い (+18.5 kcal mol<sup>-1</sup>)、異性化の構造変化の過程を計算によって解明できたと考えられる。



### 4 発表実績

- ★[1] 西内智彦・五月女光・福内理沙・鎌田賢司・宮坂博・久保孝史  
「無置換トリフェニルメチルカチオンの結晶状態における特異な光学物性」(口頭発表, 3C08)  
第31回基礎有機化学会 (2021年)  
※同学会にて他2件ポスター発表有(★1P016, ★2P005)
- ★[2] 上野佳子・西内智彦・久保孝史  
「1,8位で連結したフルオレニル大環状化合物の合成と物性評価」(口頭発表, K3-1vn-07)  
日本化学会 第101回春季年会 (2022年)  
※同学会にて他2件口頭発表(★K3-1vn-06, ★K3-1vn-08)、1件ポスター発表有(★P1-3vn-24)

### 5 出版実績

- ★[1] T. Nishiuchi,\* T. Kubo\*, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 7479-7488 (2022).
- ★[2] T. Nishiuchi,\* T. Kubo\*, et al., *Chem. Eur. J.*, **28**, e202200286 (2022).
- ★[3] T. Nishiuchi,\* T. Kubo\*, et al., *Chem. Commun.*, **58**, 3306-3309 (2022).
- ★[4] T. Nishiuchi,\* T. Kubo\*, et al., *Chem. Eur. J.*, **28**, e202104245 (2022).
- ★[5] T. Nishiuchi,\* T. Kubo\*, et al., *Aggregate*, **2**, e126 (2021).

# 新規機能性 $\pi$ 共役分子の合成と物性に関する研究

## Synthesis and Properties of Novel Functional $\pi$ -Conjugated Molecules

○清水 章弘、池田 翔、有川 忍、林田 雅章、茂庭 弘和、森腰 哲也、横田 衛、李 東炫、高木 樹、外川 蒼野、濱田 尚也、藤田 淳生、新谷 亮 (大阪大学大学院基礎工学研究科)

### 1 研究目的

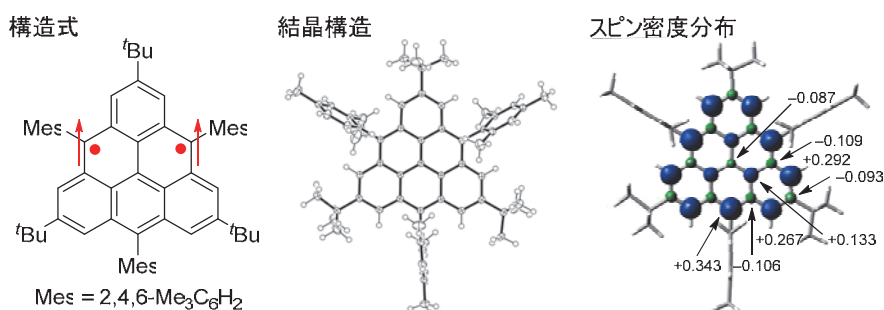
基底三重項の非ケクレ炭化水素である、トリアンギュレン誘導体を合成・単離し、電子状態や物性を詳細に明らかにすることを目的に研究を行った。

### 2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 を用いて、密度汎関数法 B3LYP-D3/6-311G(d,p) で計算を行った。閉殻と開殻の一重項および三重項の構造最適化を行い、最適化した構造を用いて、化学シフト値、NICS 値、励起エネルギー、分子軌道、スピン密度、表面電荷、開殻性の計算を行った。

### 3 研究成果

かさ高い置換基を導入して速度論的に安定化したトリアンギュレン誘導体を設計・合成した。量子化学計算より、基底三重項と熱励起一重項のエネルギー差は  $53.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  と非常に大きく、不対電子は分子全体に非局在化していると予想された。結合長とスピン密度の実測値は計算値とよく一致しており、また、結合次数および NICS(1)zz 値、ACID 計算の結果より、いずれの6員環も芳香族性を示すことを明らかにした。



### 4 発表実績または予定

★Synthesis and Characterization of Polycyclic Hydrocarbons with a Triplet Ground State

Shimizu, A.; Arikawa, S.; Morikoshi, T.; Shiomi, D.; Sato, K.; Takui, T.; Shintani, R.

25<sup>th</sup> IUPAC International Conference on Physical Organic chemistry (ICPOC-25), Hiroshima, July 10-15, 2022. 予定

### 5 出版実績または予定

★Synthesis and Isolation of a Kinetically Stabilized Crystalline Triangulene, Arikawa, S.; Shimizu, A.; Shiomi, D.; Sato, K.; Shintani, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19599–19605.

★Anthracene-Based Zwitterion with a Small HOMO–LUMO Energy Gap, Kayama, A.; Shimizu, A.; Shintani, R. *Synthesis* **2021**, *53*, 4042–4047.

# 細胞内の超硫黄分子の振動解析

## Vibrational analysis of persulfide compounds in cells

○影山 莉沙、高橋 大智、中林 孝和（東北大学大学院薬学研究科）

### 1 研究目的

超硫黄分子とは、分子内に過剰に連結した硫黄原子をもつ生体分子である。本研究では、超硫黄分子の構造解析および振動解析について Gaussian を用いて計算し、生細胞内における超硫黄分子の構造を予測することを試みる。

### 2 研究方法、計算方法

Cysteine persulfide および Glutathione persulfide について、Gaussian 16 を用いて構造解析と振動解析を行った。計算手法には、B3LYP/6-311+G(2d,p)を用いた。溶媒効果を取り入れた計算には、IEFPCM を用いた。

### 3 研究成果

昨年度に引き続き、Cysteine persulfide の安定構造を計算した。これまでの計算で、酢酸二量体で見られる

ようなカルボニル基同士が分子内水素結合を形成し、環状構造として安定化されることがわかっている(図1)。本年度は、S-S<sub>n</sub>-S 結合付近の二面角の安定性と分子内水素結合の種類に着目し、安定構造を網羅的に計算したところ、上記のような環状構造が最安定構造であることに矛盾しない結果が得られた。以上の結果から、Cysteine persulfide は気相中で酢酸二量体様の分子内水素結合を形成し、環状構造として存在する可能性があることがわかった。現在、原著論文として発表する準備をしている。

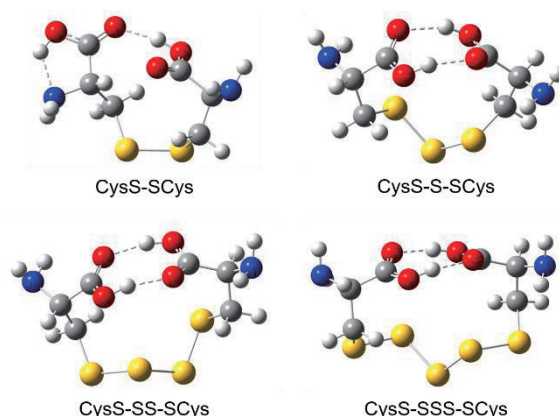


図1: Cystine と Cysteine persulfide の最安定構造

### 4 発表実績または予定

- ★影山莉沙、中林孝和 実験医学、39、2103 (2021)
- ★影山莉沙、中林孝和 生化学、93、621 (2021)
- ★影山莉沙、中林孝和 第15回分子科学討論会、2021 オンライン
- ★高橋大智、梶本真司、中林孝和 第15回分子科学討論会、2021 オンライン
- ★影山莉沙、中林孝和 日本化学系協会東北支部大会、2021 オンライン
- ★高橋大智、梶本真司、中林孝和 第59回日本生物物理学会年会、2021 オンライン
- ★中林孝和、梶本真司、田原進也、影山莉沙、高橋大智、齋藤彩夏 第2回レドックス R&D 戦略委員会春のシンポジウム、2022 仙台

### 5 出版実績または予定

- ★Lisa Kageyama, Shinya Tahara, Shinji Kajimoto, Takakazu Nakabayashi, Phys. Chem. Chem. Phys., 投稿準備中

# 分子金属錯体および多核クラスターの精密制御と機能の解明

## Fine Control of Molecular Metal Complexes and Multinuclear Clusters, and Elucidation of their Functions

○長田 浩一（東北大学大学院理学研究科化学専攻）

### 1. 研究目的、内容

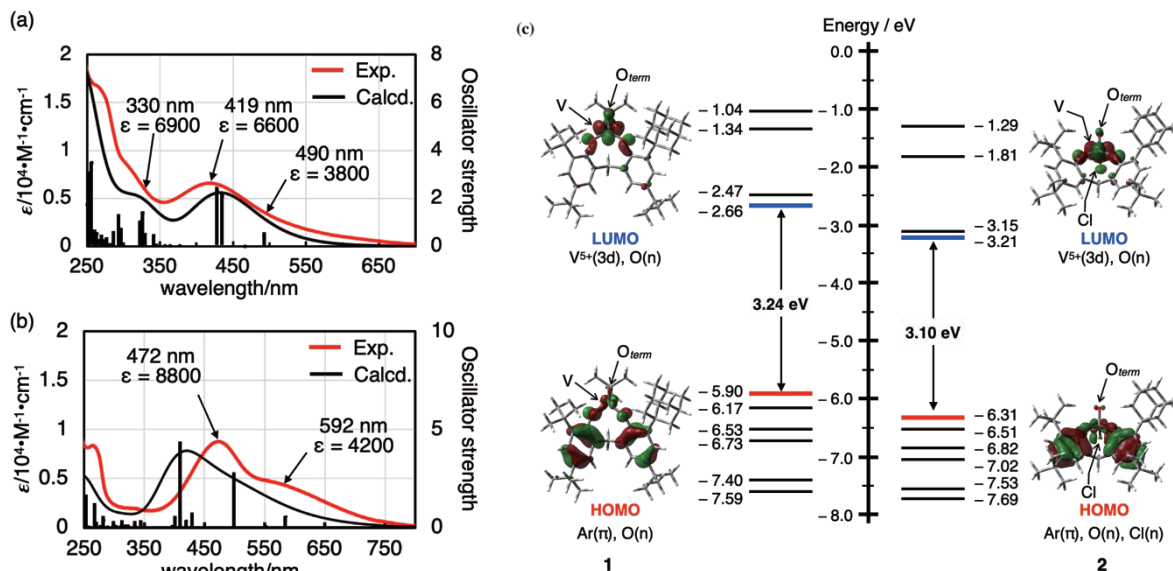
DNA やタンパク質などの生体物質や機能性材料は、物質の特性や機能は組成だけでなく配列・組合せ構造に大きく依存しており、原子や分子の並びを制御することは機能性材料設計においても重要な要素である。以上の観点から本研究課題では以下の2点に着目して研究を行った。A) 四面体型錯体の金属中心不斉の設計・合成法を理論計算と実験化学の両面により確立し、溶液・結晶における非対称金属錯体の構造・反応性・動的挙動を分子レベルでの解明、B) 金属元素を規則正しく配列した金属クラスターおよびヘテロ金属クラスター (C@Au<sub>6</sub>, POM) の光吸収特性・発光特性の解明に関する研究を行った。

### 2. 研究方法、計算方法

初期構造の構築は、単結晶 X 線構造解析により決定した座標を用いて行い、構造最適化した。密度汎関数法(DFT)を用いて基底状態を計算した。次に、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)を用いて、励起状態を計算した。また、電荷計算や二次的な相互作用を見積もるのに NBO7 プログラムを使用し、DFT および TD-DFT 計算は全て Gaussian16 プログラムを使用した。それぞれの計算に用いた汎関数等は以下の通りです。構造最適化:B3LYP/Lan12DZ, Def2SVP (金属)、B3LYP/6-31G(d) (その他の元素)、エネルギー計算: B3LYP/Lan12DZ(金属)、B3LYP/6-311+G(d) (その他の元素)、TD-DFT 計算: 連続誘電体モデル (PCM) を用いた。

### 3. 研究成果

- A) オキソバナジウム金属イオンに対しアキラルな非対称配位子を作用させることにより、金属中心不斉を有する置換活性な四面体型錯体の合成を行った。合成したオキソバナジウム錯体 **1**, **2** の構造や電子的な性質を明らかにするために理論計算で見積もることで、構造最適化、振動計算、励起状態 (紫外可視吸収スペクトル) の計算を行い、配位子から金属への遷移 (LMCT) と分子内電子移動 ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) であることを見出した。さらに、環歪みによる多数の構造異性体の存在を理論計算と実験結果により明らかにした (論文投稿中)。
- B) 金属配列を様々な長さ・大きさで精密に制御することは、金属イオンの数、種類、配列に特有の新しい電子構造を創発するために必要不可欠である。本研究では、炭素フレームを中心に金原子を配列する手法を実験から明らかにし、理論計算によるその性質解明を行った。炭素原子の周りに6つの金原子を配列した八面体型金クラスター分子の性質解明を目指し、構造最適化、振動計算、励起状態 (紫外可視吸収スペクトル) の計算を行い、金属から配位子への遷移 (MLCT) であることを見出した。配位子を設計することでクラスターの発光特性を調節することができた (論文成果 1)。さらに、異なる金属を組み込んだヘテロ金属クラスターにすることでその性質変化を理論計算から予測し、配位子の効果による金クラスターの性質変化をフロンティア軌道から議論することが可能である。今後は発光メカニズムの解明を行った (論文成果 1, 2)。



**Figure 1.** UV-vis spectra (red lines) of (a) **1** ( $1.1 \times 10^{-3}$  M) and (b) **2** ( $4.0 \times 10^{-5}$  M) in  $\text{CHCl}_3$  (293 K), together with the computed spectrum of VOXL (black lines) at the B3LYP/Def2SVP (PCM:  $\text{CHCl}_3$ ) level of theory. (c) Energy diagram showing the frontier Kohn–Sham orbitals and energy values for **1** (left) and **2** (right), calculated at the B3LYP/Def2SVP level of theory (isosurface level:  $0.04 \text{ e}\cdot\text{au}^{-3}$ ).

#### 4. 発表 (18 件)、出版実績 (5 件) (以下一部省略)

- 1) ★L. Zhen, M. Endo, H. Ube, T. Shiraogawa, P. Zhao, **K. Nagata**, X.-Li Pei, T. Eguchi, T. Kamachi, M. Ehara, T. Ozawa, M. Shionoya\* *accepted*.
- 2) X.-Li Pei, P. Zhao, H. Ube, Z. Lei, **K. Nagata**, M. Ehara, M. Shionoya\* 『Ultrastable chiral C-centered octahedral gold(I) clusters asymmetrically twisted and stabilized by chiral *N*-heterocyclic carbene ligation』 *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, 2156-2163.
- 3) H. Hashimoto\* and **K. Nagata** 『Transition-metal Complexes with Triple Bonds to Si, Ge, Sn, and Pb and Relevant Complexes』 *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 778-787.
- 4) 遠藤健一、Liu Yuanfei、宇部仁士、**長田浩一**、塩谷光彦 『Chiral-at-Metal 錯体の精密設計：四面体型キラル亜鉛錯体の合成と触媒機能』 有機合成化学協会、2022 年 5 月号。
- 5) 遠藤健一、Liu Yuanfei、宇部仁士、**長田浩一**、塩谷光彦 『解説：驚異的な安定性をもつ四面体型「不斉亜鉛」錯体—キラル金属錯体の化学に新たな道を拓く』 化学同人、月刊化学、2021 年 7 月号。
- 6) ★○**長田 浩一**、『四面体型金属中心キラリティーの精密制御』、京都大学理学部、第 6 回有機若手ワークショップ (web)、2021 年 11 月。
- 7) ★○**長田 浩一**、『高周期 14 族元素-遷移金属間に多重結合を有する錯体の合成・構造及び反応性の解明』 第 25 回ケイ素化学協会シンポジウム、ランチセミナー (web)、2021 年 10 月。
- 8) ★○A. Hino, K. Nagata, H. Ube, M. Shionoya, 『Synthesis of chiral tetrahedral metal complexes and control of their metal-centered chirality』, Pacificchem 2021 (Hawaii, US), December 16th-21st, 2021.
- 9) ★○K. Nagata, T. Ebihara, H. Ube, M. Shionoya, 『Synthesis and asymmetric induction of a tetrahedral iron complex with metal-centered chirality』, Pacificchem 2021 (Hawaii, US), December 16th-21st, 2021.
- 10) ★○M. Matsuoka, K. Nagata, H. Hashimoto, 『Synthesis and properties of a chromium–silicon triple bond complex with an Eind group stability』, Pacificchem 2021 (Hawaii, US), December 16th-21st, 2021.
- 11) ★○S. Nishihara, K. Nagata, H. Hashimoto, 『Synthesis and Properties of Silylene Dinuclear Tungsten Complexes Linked by an Anthracene Spacer』 日本化学会東北大会、(web) 2021 年 10 月。

# 気相ナノクラスターの衝突速度に関する分子動学的解析

## Molecular dynamics analysis of the nanocluster collision rate in gas

○玉舘 知也 (金沢大学)

### 1 研究目的、内容

気相中における微粒子の帯電数分布計算はエアロゾルプロセスの設計において重要な役割をもち、例えば、微分型静電分級器を用いた粒子径分布の測定は帯電数分布の精度によって大きく変化する。この帯電数分布の予測には(1)無帯電粒子とイオン間の衝突速度定数におよび、(2)帯電粒子とイオン間の衝突速度定数が必要であり、Fuchsの理論(Fuchs, *J. Aero. Sci.*, 1963)やGopalakrishnanらのグループの式(Li *et al.*, *J. Aero. Sci.*, 2020)から得られる。しかし、(1)の粒子-イオン間に働くポテンシャルが近距離かつ小さいケースや、(2)の中でポテンシャルが斥力として働くケース(逆極性をもつ粒子とイオンの衝突)は理論、実験およびモデリングが良好に一致することが知られているが、逆極性の衝突理論および推定式は未だ確立されていない。本研究では、引力が働くケースの粒子-イオン間衝突のモデリングを行っている。筆者は2020年度までの利用期間で連続体-分子動力学ハイブリット法を開発し、 $\text{NO}_2^-$ と $\text{NH}_4^+$ のヘリウム中での衝突(Tamadate *et al.*, *JCP*, 2020)および、多価に帯電したポリマー(ポリエチレングリコール、PEG)と $\text{NO}_2^-$ の窒素分子下における衝突過程の計算(Tamadate *et al.*, *PCCP*, 2020)を実施し、実験結果との整合性を確認している。本年度はこの手法の適用範囲拡大に向けて、プラズマ中におけるシリコンクラスター(負に帯電)とアルゴンイオン(正に帯電)の衝突過程を再現し、Siクラスターの帯電数分布の予測を実施した。

### 2 研究方法、計算方法

本研究で用いた連続体-分子動力学ハイブリット法は、粒子の周りに半径 $\delta$ の仮想球殻を考え、拡散方程式を用いてイオンの仮想球殻への流入フラックスを計算する(連続体近似)。一方で、仮想球殻内におけるイオンの軌跡をMDシミュレーションにより解き、粒子との衝突数と流入数の比から衝突確率を計算し、流入フラックスとのバランスから衝突速度定数を得る。本研究では、およそ $n=50\sim 500$ の負の1価および2価に帯電したシリコンクラスターとアルゴンイオンの衝突を計算した。また、衝突によるエネルギー交換の予測を行い、アルゴンイオンとの衝突による粒子の加熱およびフラグメンテーションの可能性についても検討した。また、MDシミュレーションにおいて、シリコンのポテンシャルとしてStillinger-Weberポテンシャルを用いているが、計算を高速化するため長距離においては粒子とイオン間に働くポテンシャルを粗視化して計算を実施した。

### 3 研究成果

衝突速度定数はPEGにおける計算結果と同様に、Fuchsの理論とGopalakrishnanらの式の間で速度定数を予測した。また、粒子-イオン間に働く引力のため、衝突速度は大きな値を示し、連続的な衝突により粒子が加熱される可能性を示唆したが、フラグメンテーションを引き起こすほどの衝突は観測されなかった。

### 4 発表実績または予定

なし

# 典型元素を含む非平面多環芳香族炭化水素の構造と物性

## Structures and Properties of Non-planar Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Containing Heteroatom

○加藤 健太 (早稲田大学理工学術院)

### 1 研究目的

多環芳香族炭化水素(PAH)は、その $\pi$ 共役骨格に基づいた得意な電子的、光学のおよび磁気的特性をもつ。これらの特性を巧みに利用する有機エレクトロニクスの開発が盛んに行われている。PAHの $\pi$ 共役骨格の改変方法として、非6員環の組み込みやヘテロ原子との置換が知られる。非6員環を組み込むとPAHは非平面構造をとり、その構造に起因して得意な動的挙動やパッキング構造を示すようになる。また、構成炭素原子をヘテロ原子へと置換することで電子構造の劇的な改変とルイス酸・塩基性の獲得が可能である。これら二つの改変方法を組み合わせた非平面かつヘテロ原子を有する新奇PAHはどのような基礎物性を有するのかに興味もたれる。しかし、非6員環の組み込みには歪みエネルギーの克服のため厳しい反応条件が必要となる一方でヘテロ原子はその厳しい条件で壊れてしまうことが予想される。そこで、本研究課題では、生成物の熱力学的安定性や遷移状態を量子化学計算によって見積もり、妥当な合成経路を算出する。また、合成に成功した分子に関しては構造最適化と続く基礎物性の理論予測を行う。

### 2 研究方法、計算方法

原子数が最大300個となる系に関して、構造最適化および熱力学定パラメーターの計算による動的挙動の解明と時間依存密度汎関数(TD-DFT)をもちいた計算により、光学特性の解明を目指す。ソフトウェアはGaussian16を使用する。分子構造の最適化はB3LYP/6-31G(d)から順次計算レベルを上げて行う。特にラジカル種やアニオン種の計算ではdiffuse関数を用いる。

### 3 研究成果

典型元素としてカルボカチオンと等電子構造であるホウ素を、非6員環構造としてサドル型構造を誘起する7員環構造をそれぞれ選定した。理論計算により、目的化合物の構造および光・電子物性を予測した。結果として、目的化合物が三次元的に広がり、かつ、電子受容の高い $\pi$ 共役系を有することを明らかにした。続いて、計画した合成経路に従い合成を試みたが、鍵前駆体は合成できず、代わりに5員環構造を有する含ホウ素芳香族化合物が得られた。このホウ素化合物を新たな鍵前駆体として用いることで、当初の合成目標ではないが、ボウル型含ホウ素PAHが得られると考え、合成を進めた。その結果として、質量分析によりボウル型含ホウ素PAHの生成が確認できた。

### 4 発表実績または予定

「パラジウム触媒による芳香族化合物の脱酸素型官能基化反応」黒澤美樹、渡邊瑞歩、加藤健太、武藤慶、山口潤一郎 日本化学会 第102回春季年会(2022)、2022年3月23日、オンライン開催、D202-1pm-08

- ★加藤、小松田、武者、武藤、山口 21st Tetrahedron symposium, 2021 オンライン
- ★加藤、小松田、武者、武藤、山口 第7回野依フォーラム若手育成塾、2021 オンライン
- ★飯泉、加藤、武藤、山口 第12回サブウェイセミナー、2021 オンライン ★飯泉、加藤、武藤、山口  
反応と合成の進歩シンポジウム、2021 オンライン
- ★Hiroki Kato, Itsuki Musha, Masaaki Komatsuda, Kei Muto, Junichiro Yamaguchi AIMECS13, 2021 オンライン
- ★Kei Muto, Hiroki Kato, Aika Yanagimoto, Yota Uwabe, Qikun Wu, Itsuki Musha, Masaaki Komatsuda,  
Junichiro Yamaguchi AIMECS13, 2021 オンライン
- ★武藤 慶 第48回オルガノメタリックセミナー、2021 東京
- "Deoxygenative Reaction for Tetraarylethanes, Tryarylmethanes, Diarylmethanes" Miki B. Kurosawa, Mizuho  
Watanabe, Kei Muto, Kenta Kato, Junichiro Yamaguchi, 13th AFMC International Medicinal Chemistry  
Symposium (AIMECS2021) (PO-106)、Online、11月29日-12月2日
- "Synthesis of a Novel Triazolopyridinylidene Ligand toward Inert Bond Activation" Keiichiro Iizumi, Kenta Kato,  
Kei Muto, Junichiro Yamaguchi, 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (PO-  
100) Online、11月29日-12月2日
- ★「新奇トリアゾロピリジニリデン配位子の合成と不活性結合の活性化」飯泉慶一郎・加藤健太・武藤  
慶・山口潤一郎、第12回サブウェイセミナー (P08)、オンライン、10月16日
- ★「新奇トリアゾロピリジニリデン配位子の合成と不活性結合の活性化」飯泉慶一郎・加藤健太・武藤  
慶・山口潤一郎 第47回反応と合成の進歩シンポジウム (1P-45)、オンライン、10月2日
- ★「新奇トリアゾロピリジニリデン配位子の合成と不活性結合の活性化」飯泉慶一郎・加藤健太・武藤  
慶・山口潤一郎 錯体化学若手の会夏の学校 2021 (P-09)、オンライン、8月3日
- ★「ジルコノセン-可視光レドックス協働触媒系を利用したアルキルフルオリドのC-F結合開裂反応」  
瀧本春樹・会田和広・太田英介・山口潤一郎 日本化学会 第102春季年会 (K6-3vn-13)、オンライン、  
3月25日
- ★「環状アルコールの環開裂を鍵としたセコトリテルペノイド類の合成」彦坂拓・星貴之・太田英介・山  
口潤一郎 日本化学会 第102春季年会 (B203-3pm-16)、オンライン、3月25日
- ★「ルイス酸/可視光レドックス触媒によるN-アロイルピロリジンの開環反応」平尾まりな・会田和広・  
太田英介・山口潤一郎 日本化学会 第102春季年会 (K6-3am-15)、オンライン、3月25日
- ★「Hydrogenation and Borylation of Alkyl Chlorides using Zirconocene and Photoredox Catalysis」Toshimasa  
Okita, Keisuke Tanaka, Kazuhiro Aida, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi 日本化学会 第102春季年会 (K6-  
1pm-02)、オンライン、3月23日
- ★"Synthetic Study toward Nosiheptide" Takashi Asako, Kazuma Amaike, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi, 13th  
AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (PO-127)、Online、11月29日-12月2  
日
- ★"Pd-Catalyzed Tandem Ester Dance/ Decarbonylative Coupling Reactions" Masayuki Kubo, Naomi Inayama,  
Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi, 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (PO-  
109)、Online、11月29日-12月2日
- ★"Dechlorinative Functionalization of Alkyl Chlorides using Zirconocene and Photoredox Catalysis" Toshimasa  
Okita, Keisuke Tanaka, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi, 13th AFMC International Medicinal Chemistry



Symposium (AIMECS2021) (PO-105)、Online、11月29日-12月2日

★"Development of an Asymmetric Intramolecular Buchner Reaction of alpha-Diazoesters and Synthetic Study toward Pseudolaric Acid B" Takayuki Hoshi, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi, 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (PO-103)、Online、11月29日-12月2日

★"Regioselective C-O Bond Homolysis of Epoxides with Zirconocene-Photoredox Catalysis" Kazuhiro Aida, Marina Hirao, Aiko Funabashi, Natsuhiko Sugimura, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi, 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (PO-98)、Online、11月29日-12月2日

★ "Chrono Chemical Biology of PHA and BML" Ami N. Saito, Tomoaki T. Takahara, Eisuke Ota, Norihito Nakamichi, Junichiro Yamaguchi, 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS2021) (PO-62)、Online、11月29日-12月2日

★「ジルコノセン-可視光レドックス協働触媒系によるエポキシドの位置選択的開環反応」平尾まりな・会田和広・船橋藍子・杉村夏彦・太田英介・山口潤一郎、第11回CSJ化学フェスタ (P6-048)、オンライン、10月20日

★「Pd触媒による逐次的エステルダンス/脱カルボニル型カップリング反応」久保真之・稲山奈保実・太田英介・山口潤一郎、第11回CSJ化学フェスタ (P4-031)、オンライン、10月20日

★「ジルコノセン-可視光レドックス協働触媒系によるエポキシドのC-O結合開裂反応」会田和広・平尾まりな・船橋藍子・杉村夏彦・太田英介・山口潤一郎 第50回複素環化学討論会 (2O-11)、オンライン、10月8日

★「ジルコノセン-可視光レドックス触媒系によるエポキシドの位置選択的開環反応」会田和広・平尾まりな・船橋藍子・杉村夏彦・太田英介・山口潤一郎、第67回有機金属化学討論会 (PB-23)、オンライン、9月7日

## 5 出版実績または予定

Ring-Opening Fluorination of Bicyclic Azaarenes. Komatsuda Masaaki, Suto Ayane, Kondo Hiroki Jr. Takada Hiroyuki, Kato Kenta, Saito Bunnai, Yamaguchi Junichiro\* *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 665–670.

★ Catalytic reductive ring opening of epoxides enabled by zirconocene and photoredox catalysis. Aida Kazuhiro, Hirao Marina, Funabashi Aiko, Sugimura Natsuhiko, Ota Eisuke, Yamaguchi Junichiro *Chem* **2022**, in press.

★ Palladium-Catalyzed Tandem Ester Dance/Decarbonylative Coupling Reactions, Masayuki Kubo, Naomi Inayama, Eisuke Ota, Junichiro Yamaguchi *Org. Lett.* **2022**, accepted.

# 典型元素の特性を活用した光機能性分子の開発

## Development of Optofunctional Molecules by Taking Advantage of Main Group Elements

○吾郷 友宏 (茨城大学)

### 1 研究目的

本研究では、理論化学計算によって高効率発光特性や円二色性などの光機能性を持つ分子材料および有機フッ素機能性材料の設計と評価を実施する。本年度は撥水・撥油性の有機フッ素材料の設計を量子化学計算によって実施した。また、有機ホウ素発光分子の系については、有機 EL 用発光体の設計と評価、および光触媒への応用についての分子設計と評価を量子化学計算によって進めた。

### 2 研究方法、計算方法

DFT 計算による構造最適化と TD-DFT 計算 (による励起状態計算を行った。計算には Gaussian 16 (Rev. C.01) を用いた。また熱活性化遅延蛍光 (TADF) 特性の評価のために ORCA (4.2.1) を用いた spin-orbit coupling 計算を行った。計算モデルの作成及び結果の可視化には GaussView (ver. 6.1.1) を利用した。

### 3 研究成果

含ホウ素縮環構造のスカイブルー-TADF 発光体が有機 EL のロールオフ現象の改善に有効であることを見出し、TD-DFT 計算と spin-orbit coupling 計算から三重項-一重項項間交差の加速が性能向上の起源であることを明らかにした。また含ホウ素蛍光分子を酸素酸化反応の光触媒に適用し、その機構を量子化学計算で明らかにした。その他、含フッ素表面処理剤の設計と評価も行い、以上の成果は以下の学術論文等で報告した。

### 4 発表実績

★葉山 翔太・吾郷 友宏・福元 博基、ドナー・アクセプター・ドナー型ジチエノチアボリンの合成と性質、日本化学会 第 102 春季年会、2022 年 3 月 23~26 日、オンライン開催

### 5 出版実績

★T. Agou *et al.*, Catalytic aerobic photooxidation of triarylphosphines using dibenzo-fused 1,4-azaborines, *Chemical Communications* **2022**, 58, 5001-5004. DOI: 10.1039/D2CC00782G.

T. Agou *et al.*, Synthesis, Characterization, and Formation of Self-Assembled Monolayers of a Phosphonic Acid Bearing a Vinylene-Bridged Fluoroalkyl Chain, *Applied Surface Science* **2022**, 577, 151959. DOI: 10.1016/j.apsusc.2021.151959.

★T. Agou *et al.*, Fused-Nonacyclic Multi-Resonance Delayed Fluorescence Emitter Based on Ladder-Thiaborin Exhibiting Narrowband Sky-Blue Emission with Accelerated Reverse Intersystem Crossing *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, 60, 20280-20285. DOI: 10.1002/anie.202108283.

# DFT計算を用いた反応機構の解明による選択的有機合成反応の開発

## Development of selective synthetic reactions by elucidation of reaction mechanisms using DFT calculations

○山崎 祥子 (奈良教育大学)

### 1 研究目的

#### 1.1 $\alpha$ -ブロモスチレン修飾フマル酸アミドの分子内 Diels-Alder 反応を利用したナフタレン誘導体の合成

ナフタレンは生理活性物質や機能性物質に多く見られる有用な骨格である。 $\alpha$ -ブロモスチレン部分をジェン成分として利用した分子内 Diels-Alder 反応でのナフタレン誘導体合成を検討した (図 1)。種々の置換基誘導体について塩基などの反応条件を検討し汎用性を調べ、反応機構を計算科学を用いて説明した。

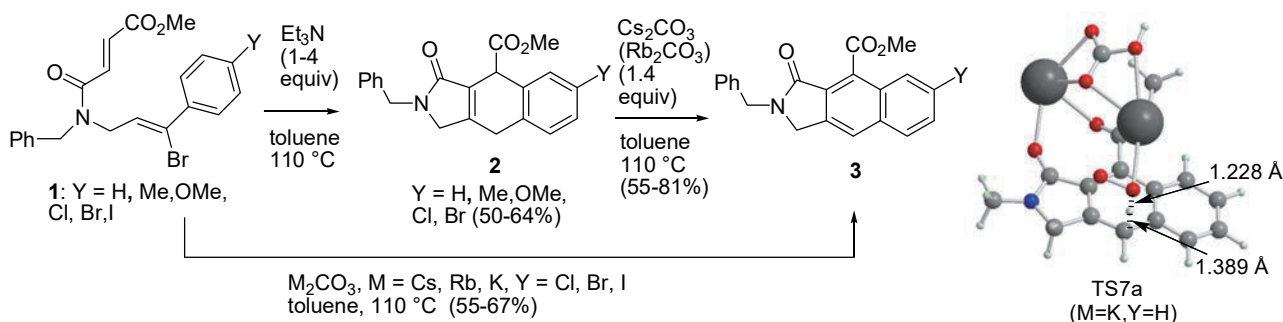


図 1. 分子内 Diels-Alder/脱 HBr/プロトン移動-脱水素

#### 1.2 有機発光性物質合成研究

アントラセン誘導体発光性物質について、二量体モデルの励起状態のモデル計算を行った。

### 2 研究方法、計算方法

GAUSSIAN 09, 16 を用いて DFT 計算を行った。反応機構を  $\omega$ B97X-D/6-31G\*および PCM 溶媒効果の計算で調べた。 $\omega$ B97X-D/6-311+G(d,p), SCRF = (PCM, solvent) でエネルギー $\Delta G$ の1点計算を行った。

### 3 研究成果

$\alpha$ -ブロモスチレン修飾フマル酸アミドをトルエン中 110 °C で加熱したところ、Et<sub>3</sub>N 存在下で 1,4-ジヒドロナフタレンが得られるが、K,Rb,Cs 炭酸塩存在下では、芳香環上の置換基がハロゲンのとき、さらに脱水素を伴いナフタレン誘導体を得られた。1,4-ジヒドロナフタレンの Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(又は Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)との 110 °C での加熱でもナフタレン誘導体を得られた。脱水素の反応機構について、DFT 計算により、生成するエノラートと酸素によるラジカル反応と考察した。

その他の反応及び有機発光性物質の発光についても DFT 計算により実験結果を説明した。

### 4 発表実績

★ Yamazaki, S.; Katayama, K.; Wang, Z.; Mikata, Y.; Morimoto, T.; Ogawa, A. *ACS Omega* **2021**, 6, 28441-28454.

# 電子励起イソシアン酸フェニル誘導体の分子構造

## Molecular Structures of Phenyl Isocyanate Derivatives

奥山克彦 (日本大学工学部)

1 研究目的 結合軸に対し左右非対称な置換基がメタ位に1つ、またはパラ位に2つあるベンゼン誘導体には *cis* と *trans* の回転異性体が発生する。イソシアン酸基も非対称な置換基である。このような回転異性体は、生成エネルギーの差が小さいことから単離は難しく、また、分子内力場も極めて似ていることから基底状態における基準振動の振動数も酷似している。従って、通常の赤外・ラマン分光では混合体でしか観測されず、分子分光の難題のひとつであった。

これに光明を向けたのは、超音速分子流レーザー分光法による電子スペクトルの測定である。基底状態内の遷移では数  $\text{cm}^{-1}$  の差しかない振動数が、電子遷移では百数十  $\text{cm}^{-1}$  になり、峻別観測が可能になった。対象分子が蛍光性ならば、単一振電準位蛍光分光法を適応可能で、基底状態の振動数は別々に観測できる。

イソシアン酸フェニル誘導体である *m*-トリルイソシアン酸や *p*-ジイソシアン酸フェニルは回転異性体をもつ。我々はこれらの電子スペクトルを超音速分子流により観測し、回転異性体の存在を確認している。しかし、対象分子は非蛍光性であり、さらに観測された振電準位は幅広く

レーザー分子分光法だけでは、電子状態の帰属すら容易でない。そこで、当センターの大型計算機による大容量の量子化学計算を行い、最終的には回転異性体の分光学的帰属を完結させたいと考えている。研究を進めるに当たり、長嶋雲兵氏より、「まずは親分子イソシアン酸フェニルの基底状態を確定させろ」との助言を頂いた。電子遷移における回転異性体を帰属するためには、分子構造のみならず分子軌道を的確に表現できる計算方法と基底関数を特定せねばならない。本年度はこれを研究目的とした。

2 計算方法 計算方法は Gaussian09 パッケージの B3LYP、CAM-B3LYP、MP2、基底関数は Split valence から Diffuse 関数および Polarize 関数を加えた 18 種類である。組み合わせは 53 通りになる。

3 研究成果 光電子分光法 [1] 観測された6つの被占有軌道エネルギー値とマイクロ波分光法 [2] で得られた3つの回転定数を参照実験値とし、差の自乗和を数値数で割り平方根を評価値とした。すなわち、これは平均化されたずれ値 (averaged deviation) であり、単位をもつ。その結果、表の中に太字で表した、B3LYP 法を用いて、基底関数は cc-pVTZ と aug-cc-pVDZ が最も良い結果を与えた。

4 発表実績 ★(1) 長沼、石橋、奥山、分子科学討論会 2021 (札幌) 2A012 一般口演。  
★(2) 奥山、令和3年度化学系東北大会 (日本化学会主催) (郡山) 依頼公演 3A3。  
★(3) 長沼、石橋、奥山、日本コンピュータ化学会 2021 秋季年会、一般口演 2002。

5 出版実績 ★Y. Naganuma, D. Ishibashi, K. Okuyama, *J. Comput. Chem. Jpn.*, **20(4)**, 129-131 (2021).

参考文献 [1] T. Kobayashi, S. Nagakura, *J. Electron Spectrosc.*, **7** (1975) 488-491.

[2] S. Wenhao, *et al.*, *J. Phys. Chem. A*, **123**, (2019) 2351-2360.

Table 1 Comparison of averaged deviation <sup>a)</sup>

Basis Set	Type	Function	B3LYP			CAM-B3LYP			MP2		
			Relative MO Energy (eV)	Rotational Constant <sup>b)</sup> (MHz)	CPU time	Relative MO Energy (eV)	Rotational Constant <sup>b)</sup> (MHz)	CPU time	Relative MO Energy (eV)	Rotational Constant <sup>b)</sup> (MHz)	CPU time
Split Valence	Polarize	6-311G	0.294	259.23	0:08:07	0.299	305.89	0:06:21	1.247	68.12	1:10:59
		6-311+G	0.500	242.61	0:11:10	0.271	288.78	0:09:26	1.255	60.75	2:04:22
Split Valence + Diffuse	Polarize	6-311++G	0.279	241.23	0:03:21	0.270	286.69	0:10:24	1.255	60.91	2:11:25
		6-311G(d)	0.133	69.90	0:09:41	0.196	93.63	0:12:43	1.450	8.37	2:09:36
Split Valence + Diffuse	Polarize	6-311G(2d)	0.139	67.21	0:14:09	0.199	85.19	0:21:51	1.450	18.44	4:39:10
		6-311G(d,p)	0.154	69.26	0:10:24	0.185	93.01	0:12:41	1.440	8.37	2:53:57
Split Valence + Diffuse + Polarize	Polarize	cc-pVDZ	0.185	93.01	0:12:41	0.189	36.29	0:11:18	1.436	51.99	1:28:45
		aug-cc-pVDZ	<b>0.152</b>	<b>23.31</b>	<b>0:07:53</b>	0.179	104.24	1:25:54	1.424	28.93	21:40:18
Split Valence + Diffuse + Polarize	Polarize	cc-pVTZ	0.173	84.06	0:53:20	0.177	105.10	1:13:34	1.420	37.46	15:21:47:34
		aug-cc-pVTZ	0.178	84.36	3:21:31:00	0.175	105.15	5:05:39:06			

<sup>a)</sup> Average of deviation was calculated the follow equation.

$$\text{Averaged deviation} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\text{calc.}(i) - \text{obs.}(i))^2}{n}}$$

<sup>b)</sup> Rotational constant consists of A, B, and C.

# 新規機能性有機色素の開発

## Development of new functional organic dyes

○船曳 一正 (岐阜大学工学部)

### 1 研究目的、内容

我々の研究室では、様々な新規機能性有機色素の合成を行い、各種物性を評価している。その色素は、光学フィルター、太陽電池、有機EL、化学プローブへの応用が期待されるものなど多岐にわたる。本研究の目的は、その色素分子の用途に合わせ、設計段階での物性の予測、あるいは合成した色素が示した物性に対して考察を行うために、分子軌道計算により算出した軌道のエネルギー準位や電子分布等を活用し、これまでの特性を革新させる有機色素を開発することである。

### 2 研究方法、計算方法

計算はすべて Gaussian 16 を使用して行った。B3LYP/6-31G(d,p)を用いてDFT計算を行い、フロンティア軌道のエネルギー準位、電子分布を算出し、色素分子が示す光学特性の予測、得られた結果に対する考察を行った。

### 3 研究成果

機能性色素の一種であるアニオン性ヘプタメチンシアニン色素の分子骨格中にフッ素置換基を導入することによって光安定性を大きく向上させた。シアニン色素の光分解機構は、一般的に光励起した色素分子とのエネルギー交換によって生成する一重項酸素の求電子付加によって分解すると報告されている。我々は、色素の光分解物を高分解能マススペクトルで測定することにより、開発したアニオン性ヘプタメチンシアニン色素も同様の機構で分解することも明らかにした。DFT計算の結果は、計画、実施したシアニン色素へのフッ素置換基の導入が、色素の軌道のエネルギー準位を安定化し、一重項酸素の生成および付加を大きく抑制することにより、カチオン性ヘプタメチンシアニン色素と同様にアニオン性ヘプタメチンシアニン色素の耐光性を大きく向上させたことを明らかにした。

### 4 発表実績または予定

★ 山本, 窪田, 犬塚, 船曳, 「近赤外領域に吸収を持つプッシュ-プル型色素の開発」 2021年度色材研究発表会 (オンライン開催), (P12), (2021,9/17) (ポスター発表)

### 5. 出版実績または予定

- ★ 「 Synthesis of 1-Trifluoromethylated Propargyl Alcohols by Two Successive Reactions of Cyclopentylmagnesium Bromide in a One-Pot Manner」 R. Kani, T. Inuzuka, Y. Kubota, K. Funabiki\*, *Asian J. Org. Chem. No. 2*, e202100700 (2022)
- 「Photostability and Halochromic Properties of Near-Infrared Absorbing Anionic Heptamethine Cyanine Dyes」 Y. Arisawa, Y. Kubota, T. Inuzuka, K. Funabiki\*, *ChemistrySelect, No. 5*, e20210421 (2022)

# マイクロフロー反応場を用いて創製される準安定超分子構造の解析

## Calculation of metastable supramolecular structures created in a microflow field

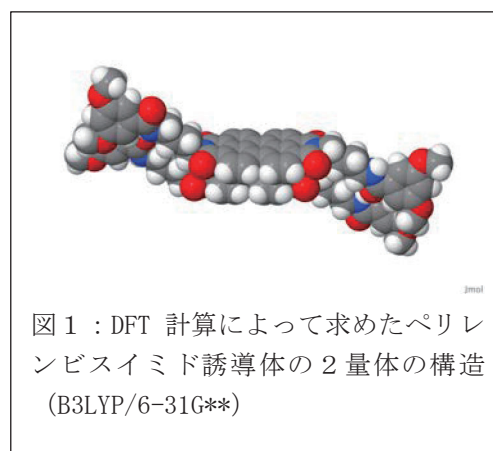
○沼田 宗典（京都府立大学）

### 1 研究目的：

当研究室ではマイクロフロー空間内の動的な溶液を反応場とした独自の分子集積システムの開発を行なっている。本申請では、Gaussian16 による DFT 計算を実施し、創製した超分子構造の安定化エネルギーやスペクトルの推定、分子会合の際の遷移状態の予測などを実施したい。マイクロ空間内で創製する超分子構造は、一時的（準安定）な構造が多く含まれる。実験的な構造決定や分光学的な測定が困難となる場合が多い。計算により求められた超分子構造のエネルギー値やスペクトルとこれまで蓄積された実験データとの相関関係を明らかとしたい。非平衡系において分子間力がどのように誘発され特殊な集積構造に結びつくのかを解明することが最終目標である。

### 2 研究方法、計算方法：

本課題においては、Gaussian16 を用いて様々な分子集積構造をターゲットとして B3LYP/6-31G\*\*レベルの DFT 計算を実施した。2021 年度は種々の  $\pi$  共役系分子の中でも特に、1 次元集積構造（超分子ポリマー）を作り出すペリレンビスイミド誘導体について、2 量体構造の安定化エネルギーを分散力補正と BSSE を考慮して評価した（図 1）。これらの 2 量体構造は超分子ポリマー構造の基本的な繰り返し単位であり、このエネルギーが分子集合体全体のエネルギーと相関すると考えられる。実際に、いくつかの分子について、計算により求めた安定化エネルギーは、これまで実験的に評価してきた超分子構造の安定性の序列とよく相関することが明らかとなった。本成果は、マイクロフロー空間における分子の振る舞いを理解する上で重要な知見となった。



### 3 出版実績または予定

Matoba, S.; Kanzaki, C.; Yamashita, K.; Kusakawa, T.; Fukuhara, G.; Okada, T.; Narushima, T.; Okamoto, H.; Numata, M. Directional Supramolecular Polymerization in a Dynamic Microsolution: A Linearly Moving Polymer's End Striking Monomers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 8731-8746.

# 分子系における光・物質相互作用の理論研究

## Theoretical Studies of Light-Matter Interactions in Molecular Systems

○Nguyen Thanh Phuc (京都大学)

### 1 研究目的

This research project aims to study the physical and chemical properties of molecular systems in the presence of strong/ultrastrong coupling between molecules and light.

### 2 研究方法、計算方法

The quantum dynamics and two-dimensional spectroscopy were calculated based on the model Hamiltonian.

### 3 研究成果

I have shown that a superreaction with the collective enhancement of the reaction rate can be realized in molecular polaritonic systems, and that quantum many-body interactions can be directly probed by the coherent 2D spectroscopy.

### 4 発表実績または予定

★N. T. Phuc, Molecular polariton: from chemical reactivity control to superreaction, 第 23 回理論化学討論会。

★N. T. Phuc, 分子ポラリトン：化学反応の制御からスーパー反応まで, 第 15 回分子科学討論会、2021 年。

★N. T. Phuc, Superreaction: the collective enhancement of a reaction rate by molecular polaritons in the presence of energy fluctuations, 日本物理学会 2021 年秋季大会。

★N. T. Phuc, Controlling exciton and charge quantum dynamics in condensed-phase molecular systems: from Floquet engineering to molecular polariton, Pacificchem 2021 (招待講演)。

★N. T. Phuc, 分子ポラリトン：化学反応の制御からスーパー反応まで、理論化学会誌フロンティアに関連したシンポジウム (招待講演)、2021 年。

★N. T. Phuc, Bose enhancement of excitation energy transfer with molecular-exciton polariton condensates, 日本物理学会第 77 回年次大会、2022 年。

★N. T. Phuc, Superreaction: the collective enhancement of a reaction rate by molecular polaritons in the presence of energy fluctuations, 日本化学会第 102 春季年会、2022 年。

### 5 出版実績または予定

★N. T. Phuc and P. Q. Trung, Direct and ultrafast probing of quantum many-body interaction through coherent two-dimensional spectroscopy: From weak- to strong-interaction regimes, *Phys. Rev. B* 104, 115105 (2021).

★N. T. Phuc, Super-reaction: The collective enhancement of a reaction rate by molecular polaritons in the presence of energy fluctuations, *J. Chem. Phys.* 155 014308 (2021).

(selected for JCP 2021 JCP Emerging Investigators Special Collection)

# 非自明なスピン状態を経由する遷移金属触媒反応の計算化学的機構解析

## Theoretical investigation of organometallic reactions involving nonobvious spin states

○小島 正寛、吉野 達彦、冨田 永希、神山 颯詩、加藤 佳美（北海道大学大学院薬学研究院）

### 1 研究目的

第一列遷移金属は持続可能な資源として注目されている一方、これらの金属を触媒とする変換は中間体の不安定性、およびスピン状態の不確実性ゆえに反応機構に関する知見を得ることが難しい。我々は実験化学と理論化学の両面から、第一列遷移金属を用いた新規反応の開発と反応機構解明に取り組んだ。

### 2 研究方法、計算方法

我々のグループで発見したコバルトを触媒とする変換について、想定反応機構の妥当性を量子化学計算にて検証した。GRRM17の stable=opt オプションを活用することにより、波動関数の安定性を担保した状態にて計算を行うことで、化学種のスピン状態の精確な見積もりを試みた。

### 3 研究成果

コバルト触媒を用いた水素原子移動型反応について、反応機構の全容を DFT で解明することに成功し、ラジカル的に進行する反応デザインの妥当性を支持する結果が得られた。この成果については2件の学会発表と1件の論文発表を行った。またコバルト触媒と炭素ラジカルを用いたアリル位置換反応についても DFT による反応機構解析を行い、反応進行時のコバルトのスピン状態が triplet であるとの興味深い知見が得られた。この成果については1件の論文発表を行った。

### 4 発表実績または予定

★「光酸化還元触媒/コバルト触媒の協働による環境調和型分子内 HAT ヒドロアリール化反応(1P-40)」

○山口優冬 1、亀井宥治 1、清野佑介 2、鈴木晶彦 2、吉野達彦 1、小島正寛 1、松永茂樹 1,3（1 北大院薬、2 北大薬、3GI-CoRE）第47回反応と合成の進歩シンポジウム 2021年10月 オンライン開催 ポスター発表

★“Hydrogen atom transfer hydrofunctionalization of alkenes using ascorbic acid and cobalt-photoredox dual catalysis”

○Masahiro Kojima 1 (Hokkaido University, Faculty of Pharmaceutical Sciences)

2<sup>nd</sup> GSD/GI-CoRE international symposium 27<sup>th</sup> Pharmascience Forum 2022年3月 オンライン開催 口頭発表

### 5 出版実績または予定

★“Regioselective Deaminative Allylation of Aliphatic Amines via Dual Cobalt and Organophotoredox Catalysis”

T. Sekino, S. Sato, T. Yoshino, M. Kojima, S. Matsunaga *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2120-2124.

★“Intramolecular Hydrogen Atom Transfer Hydroarylation of Alkenes toward  $\delta$ -Lactams Using Cobalt-Photoredox Dual Catalysis”

Y. Yamaguchi, Y. Seino, A. Suzuki, Y. Kamei, T. Yoshino, M. Kojima, S. Matsunaga *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2441-2445.



# グルタミド超分子ナノ構造体における機能性官能基の配向構造解析

## Study for molecular orientation of functional groups in supramolecular nano-structures of glutamide derivatives

○桑原 穰 (熊本大学)

### 1 研究目的

グルタミド誘導体は、グルタミン酸骨格を含む分子誘導体であり、機能性官能基を一次元的かつキラルに配向・集積させることができる、有用な自己組織化分子ツールである。これまで、主に、光機能基の配向・集積が可能であることと、組織化により円二色性および円偏光発光性が発現することなどを報告してきた。本研究では、グルタミド超分子ナノ構造体を対象として、分子シミュレーションを行い、グルタミド部位の分子構造と組織化構造、機能基の配向構造と発現した光学機能との相関を明らかにする。

### 2 研究方法、計算方法

シンプルな分子構造を有するグルタミド誘導体について、単一分子における安定化構造を算出した後、水素結合相互作用を念頭に複数のグルタミド分子を三次元的に配置し、配向集積可能な組織化構造を探索した。計算プログラムは主に Gaussian 16 を利用した。分子軌道法や密度汎関数法により、分子構造最適化だけではなく、励起状態計算も行い、機能基の紫外可視吸収スペクトルおよび双極子モーメント、その他の特性計算結果を実験結果と比較して、機能基の配向構造と発現した光学機能との相関を比較検討した。

### 3 研究成果

エチル基および芳香環を有する機能基を修飾したグルタミド誘導体の単一分子について、密度汎関数法により最適化構造を算出し、励起状態計算から光学特性のシミュレーションを行った結果、実験結果と対応した計算結果が得られた。特に、4,4'-ビピリジニウム基修飾誘導体については、報告論文において提案した電荷移動錯体による発色性を裏付ける結果を得ることができたことから、今後の議論を肯定的に進めることができると考える。複数分子が形成する組織化構造についての最適化は、継続して計算を行なっている。

### 4 発表実績または予定

1. M. Ito, Y. Kuwahara, N. Ryu, T. Mani, H. Ihara, M. Takafuji, Chiroptical properties and their stability for supramolecular assemblies of viologen-modified glutamide derivatives and their reduced derivatives, The 2020 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2020), Online, Dec. 2021.

★2. 伊東美音, 桑原穰, 伊原博隆, 高藤誠, 龍直哉, 萬井知康, ビオローゲン誘導体の超分子組織化による円偏光機能の発現とその酸化還元応答性, 第 59 回化学関連支部合同九州大会, 福岡, 2022 年 7 月 (予定)

### 5 出版実績または予定

Y. Kuwahara, M. Ito, T. Iwamoto, M. Takafuji, H. Ihara, N. Ryu, T. Mani, *RSC Advances*, 12, 4, 2019-2025, 2022.

他、投稿予定 1 件

# 触媒的骨格転位反応の反応機構解析

## Mechanistic studies on catalytic rearrangement reactions

○中村 達（東北大院理）

### 1 研究目的

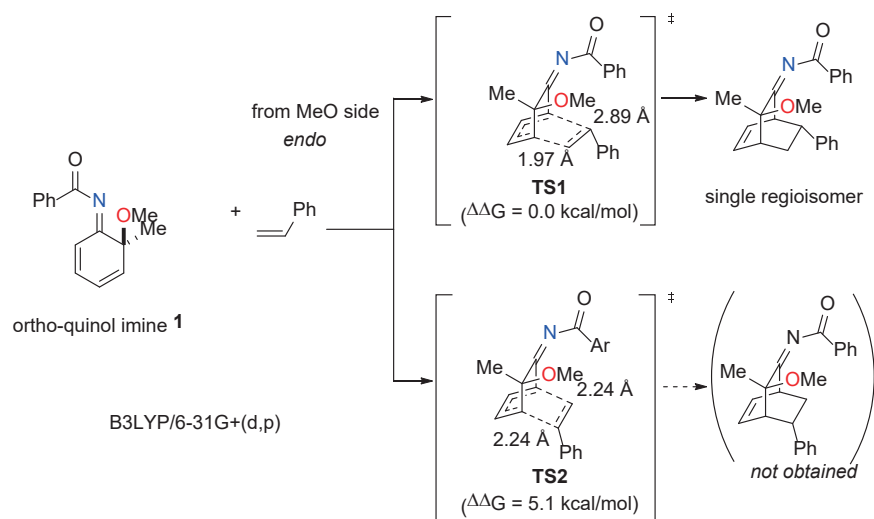
我々はオルト位に電子供与性置換基を有する *N*-アルコキシアニリンに対する銅触媒を作用させることにより [1,3]-アルコキシ転位を経てオルト-キノールイミン中間体 **1** が効率的に発生することを見出した。さらに、スチレンとのカスケード型触媒的 [1,3]-転位—Diels-Alder 反応が位置選択的かつ立体選択的に進行することを実験的に明らかにした。そこで本研究において、この鍵中間体における選択性の発現機構を計算科学的手法により解析した。

### 2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 を使用し、B3LYP/6-31G+(d,p)での DFT 計算により構造最適化を行った。

### 3 研究成果

ortho-Quinol imine **1** への付加生成物を与える遷移状態 TS<sub>A</sub> がその位置異性体を与える遷移状態 TS<sub>B</sub> より 5.1 kcal/mol 安定であることが示された。この遷移状態 TS<sub>A</sub> は非同期的であり、銅触媒により加速される実験結果と一致する。他方、遷移状態 TS<sub>B</sub> ではスチレンのフェニル基とアルケン部位との共平面性が、反応店の近接による立体的影響のため低下する。今後 [1,3]-アルコキシ転位過程の詳細な検討を行う予定である。



### 4 発表実績または予定

中村 達、Recent Progress on Catalytic Skeletal Rearrangement Reactions for Heterocyclic Synthesis、令和 3 年度化学系学協会東北大会有機化学コロキウム、2021 年 10 月 2~3 日オンライン開催

### 5 出版実績または予定

I. Nakamura, K. Masukawa, Y. Ishida, M. Terada, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4127

# π電子系配位子を鍵とする開殻性典型元素錯体の開発

## Development of Novel Open-Shell Main Group Complexes Based on π-Electronic Ligands

○兒玉 拓也 (大阪大学)

### 1 研究目的

我々は、熱力学的に安定な開殻 π電子系配位子であるフェナレニル(PLY)型配位子に着目した開殻典型元素錯体 $[^A(N,N)\text{-PLY}]E$ の開発に取り組んでいる。本研究では最近合成を達成した開殻2価ゲルマニウム種 $[^{\text{Dipp}}(N,N)\text{-PLY}]Ge$ に関して計算科学手法を用いての電子構造を解明し、実験結果と併せてその描像を明らかにする。

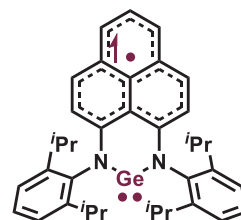


図 1.  $[^{\text{Dipp}}(N,N)\text{-PLY}]Ge$ :

### 2 研究方法、計算方法

$[^{\text{Dipp}}(N,N)\text{-PLY}]Ge$ の基底状態の分子構造と電子状態に関して、Gaussian 09 を使用し DFT 計算による評価を行った。計算は UM06-2X/6-31G(d,p)レベルで実施した。

### 3 研究成果

$[^{\text{Dipp}}(N,N)\text{-PLY}]Ge$ に関して Gaussian 09 を用いて基底状態の DFT 計算を実施したところ、 $\alpha$ -SOMO はフェナレニルの NBMO 軌道、 $\alpha$ -LUMO はゲルマニウムの空の p 軌道に由来することが明らかとなった。スピン密度解析により、スピンは配位子上に分布していることが見積もられた。実際に、ESR スペクトルの超微細結合定数は、計算により予測された値とよい一致を示している。また $[^{\text{Dipp}}(N,N)\text{-PLY}]Ge$ はスピン密度の大きい炭素間で二量化が進行することも明らかとなった。

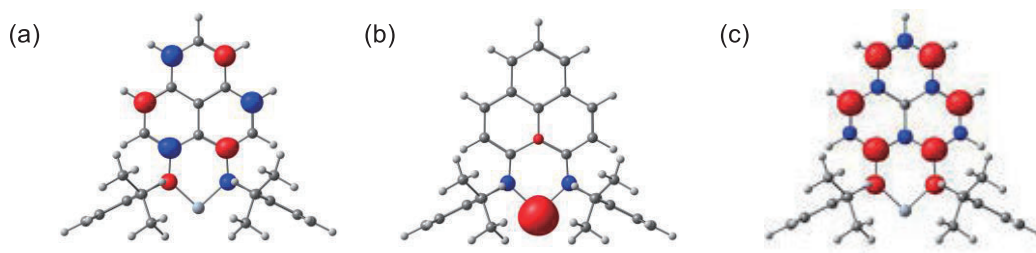


図 2.  $[^{\text{Dipp}}(N,N)\text{-PLY}]Ge$ の(a)  $\alpha$ -SOMO, (b) $\alpha$ -LUMO および(c)スピン密度マップ

発表実績または予定

- ★ 1. 内田、兒玉、中筋、岸、北河、中野、蔦巢、日本化学会第 102 春季年会、2022 オンライン
- 2. 中筋、岸、北河、兒玉、中野、蔦巢、日本化学会第 102 春季年会、2022 オンライン

### 4 出版実績または予定

国際誌に投稿予定

# 生体分子の機能発現反応に関する理論的研究

## Theoretical research on reaction mechanisms in biomolecules

○星野 忠次、加茂 大地、郭 艶、島田 一秀、渡邊 一樹、喬 欣悦、陸 慧燕  
(千葉大学大学院薬学研究院)

### 1 研究目的

HIV-1 逆転写酵素に内包される RNA 分解酵素活性 (RNase H) を標的とする薬物は、現在使用されている抗 HIV-1 薬と複合投与できると期待される。従って、RNase H 活性は新規クラスの抗ウイルス薬として魅力的な標的の 1 つである。HIV-1 逆転写酵素の RNase H 活性部位には、2 つの二価金属が存在し、触媒として機能する。活性部位の 4 個のカルボキシル基が 2 個の金属イオンを保持している。このため多くの RNase H 阻害剤は触媒中心に結合して、二価金属イオンと相互作用する。我々は、これまでに RNase H 活性を阻害する化合物を、*in vitro* スクリーニングによって同定した。5-ニトロ-フラン-2-カルボン酸エステル部位を有する化合物は HIV-1 の複製を抑制する。5-ニトロ-フラン-2-カルボン酸エステルの構造的特徴は、ニトロ基の酸素原子、フラン基の酸素原子、カルボニル基の酸素原子が、並んで位置することである。ヒット化合物のニトロ-フラン-カルボキシル基はエステル結合を介してメチレン基に結合している。メチレンはさらにアミド結合形成により疎水性基に結合している。フラン基の酸素原子が硫黄原子に置き換えられた 5-ニトロ-チオフェン-2-カルボン酸エステルも、RNase H 活性を阻害する。

構造情報は、薬物開発を効率よく実施するために必要である。合成化合物の活性部位への結合様式に関する知見は、薬物の最適化を論理的に行う重要な知見となる。阻害活性を有する化合物の合理的設計には計算機解析も不可欠である。本研究では、6 つの合成化合物と RNase H 活性部位の複合体について X 線結晶解析を行った。得られた結晶構造に基づき、分子動力学 (MD) 法による計算機シミュレーションを行い、阻害化合物の結合構造の安定性を解析した。各化合物について、RNase H 組換えタンパク質を用いた複合モデルで 200 ns MD シミュレーションを行った。RNase H 活性部位に結合した化合物の安定性を調べるために、シミュレーション中の薬物結合部位の変動を観測した。計算機解析からの知見に基づき、ニトロ-フラン-カルボキシル基とニトロ-チオフェン-カルボキシル基の化学構造に起因する相互作用の違いについて、詳細に解析した。

### 2 研究方法、計算方法

RNase H 活性部位に大腸菌の RNase H 酵素を結合させて組換え部分タンパク質を構成した。HIV-1 の RNase H 活性部位は、その分子量から p15 と命名される。組換え p15 は単独では酵素活性を示さない。大腸菌 RNase H の一つのヘリックスを組み込むとヌクレアーゼ活性を発揮する。この組換えタンパク質 p15Ec を用いた。組換え p15 Ec を、融合タンパク質 Nus-tag をコードするベクターで形質転換した大腸菌 Rosetta 2 株で発現させた。融合タンパク質を、初めに Co アフィニティーカラムで精製した。N 末端側の Nus-tag を HRV-3C プロテアーゼで切断し、続いて Nus-tag、HRV-3C、切断されていない融合タンパク質を Ni カラムで除去した。さらに標的タンパク質をイオン交換クロマトグラフィーとゲルろ過により精製した。100mM の MES, 10mM の ZnSO<sub>4</sub>, 1mM の MnCl<sub>2</sub> 及び 26% (v/v) の PEG600 を含む水溶液 (pH 6.6) を用い、蒸気拡散法によって p15Ec の単結晶を成長させた。阻害化合物をソーキング法によりタンパク質結晶に導入した。

分子動力学 (MD) シミュレーションにより、各阻害化合物の結合安定性を調べた。MD 計算は、6つのモデルについて 200ns 実施させた。すべての初期モデルはそれぞれの結晶構造から構築した。p15Ec と 1つの阻害化合物の複合体を TIP3P 水で満たされた長方形の周期的境界ボックスに置き、イオンを加えてモデル系を中性にした。力場パラメータは、タンパク質について ff14 SB を、化合物について gaff2 を用いた。計算は、AMBER20 を用いて、GPU での実行可能な pmemd モジュールを使用した。

### 3 研究成果

有機合成した化合物 6 種類について、p15Ec の単結晶を得て、X 線構造解析を行い、結合構造を 1.73 - 2.16 Å の分解能で得た。PDB 登録番号は、7XIS, 7XJ5, 7XIT, 7XIV, 7XJ4, 7XJ7.

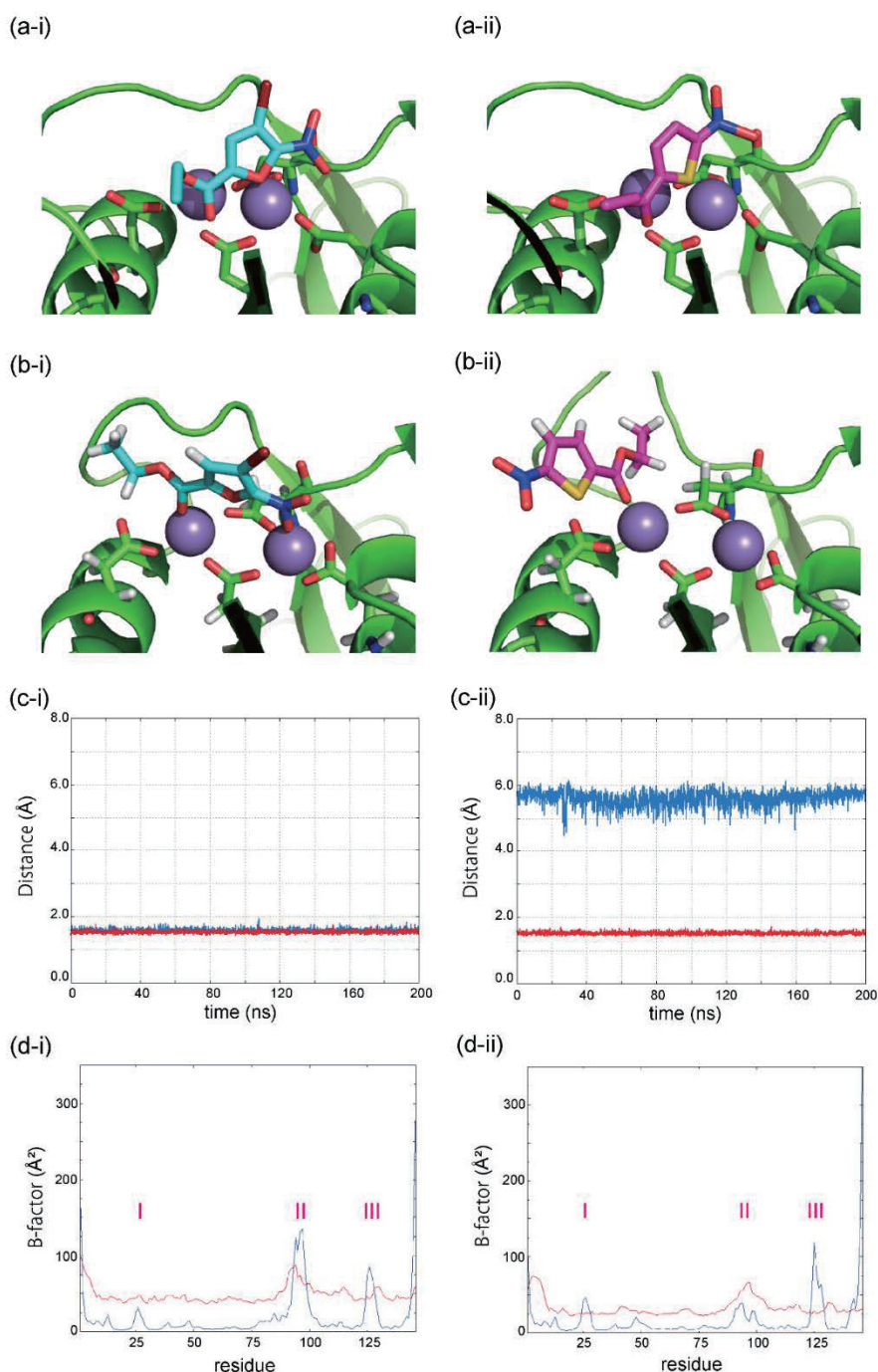


図 1 : ニトロフラノ骨格をもつ阻害剤 (i) とニトロチオフェン骨格をもつ阻害剤 (ii) の比較。(i) の化合物はニトロフラノ誘導体の単純な化学構造であり、(ii) の化合物はニトロチオフェン誘導体の単純な構造である。(a) 結晶構造。(b) MD シミュレーションによって得られる代表的な構造。(c) 阻害化合物から各  $Mn^{2+}$  イオンまでの最短距離の時間経過プロット。 $Mn1$  との距離は青色であり、 $Mn2$  との距離は赤色である。(d) 個々の残基の B 因子。シミュレーションと結晶構造の B 因子をそれぞれ青と赤の線で表した。ループ領域の残基をシアンで示す。

結晶構造の得られた化合物のうち、化合物(i)はニトロ-フラン-カルボキシル基を骨格構造に持つ。化合物(ii)はニトロ-チオフェン-カルボキシル基を骨格構造に持つ。化合物(i)は、フラン O 原子が一つの金属イオンの近傍に位置していた。Br 原子は溶媒中に位置し、標的への結合への寄与は小さい。化合物(ii)では、二つの金属イオンはチオフェン環の面外にあり、ニトロおよびカルボニル O 原子は金属イオンから離れていた。

化合物(i)と(ii)の結晶学的解析と計算解析を対比して、フラン系とチオフェン系足場の結合位置の違いを明らかにした[図 1]。結晶構造において、2つの金属イオンを結ぶ線は、フラン骨格のフラン環の平面に平行である可能性が高い[図 1(a-i)]。対照的に、チオフェン S 原子は2つの金属の間に介在している可能性が高く、接続線はチオフェン環に垂直に近い[図 1(a-ii)]。シミュレーション構造では、2つの金属イオンとフラン環がよく整列している。一方のニトロ O 原子は一方の金属イオンに強く配位しており、カルボニル O 原子は他方の金属イオンに安定に配位している[図 1(b-i)]。対照的に、チオフェン S 原子は金属から離れており、カルボニル O 原子は活性部位でチオフェン部分を強く結合している[図 3 (b-ii)]。化合物から各金属イオンまでの最近接距離は配位の違いを示した。フラン骨格をもつ阻害剤では、両方の金属イオンへの距離は常に小さい[図 3(c-i)]。対照的に、チオフェン骨格の1つの金属イオンでは配位は観察されない[図 3 (c-ii)]。他方の金属との最も近い距離は一定に保たれる。チオフェン足場を有する阻害剤は結晶構造から有意に逸脱したが、B 因子分析はフラン足場と比較して低い柔軟性を示す[図 3(d-i)および 3(d-ii)]。したがって、S を O で置換すると、阻害性誘導体化合物の結合構造に著しい差が生じる。

6種類の化合物について、MD シミュレーションを行った結果では、シミュレーション中、全ての化合物は酵素活性部位に留まっていた。しかしながら、結合安定性は、ニトロ-フランを骨格構造に有する阻害剤とニトロ-チオフェンを骨格構造に有する阻害剤の間で異なる。ニトロ-フラン-カルボニル部位は2つの金属イオンと強固に結合しており、安定な複合体を形成している。ニトロ-フラン部分の計算後の結合位置は3種の化合物間でほとんど同一であった。ニトロ-フラン部分のすべての原子と2つの金属はフラン環の平面上に整列している。二価金属イオンはフラン環の同一平面上に位置する。対照的に、ニトロ-チオフェン-カルボニル部位は酵素の4つの酸性残基による金属イオンのキレートを攪乱する。結晶構造において、チオフェン S 原子は二つの金属イオンの中間位置に位置していた。二つの金属イオンの位置はチオフェン環の面外にある。計算後の結合ポーズでは、チオフェン S 原子は金属イオンから離れていた。しかし、3種の化合物はすべて活性部位の周囲に安定に存在した。MD シミュレーションは、フランとチオフェン化学骨格の間の結合ポーズの違いを示した。

#### 4 発表実績または予定

- ★[1] Kamo, T.; Obayashi, H.; Guo, Y.; Yamamoto, N.; Nishida, N.; Hoshino, T.:インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ阻害活性を有する化合物の探索研究、日本薬学会第 142 年会 名古屋 ポスター発表 (2022)
- ★[2] 郭艶, 瞿良, 西田紀貴, 星野忠次:Influence of Electrostatic Potentials on the Proteins Crystallization by Ammonium Sulfate、日本薬学会第 142 年会 名古屋 ポスター発表 (2022)
- ★[3] Kamo, T.; Guo, Y.; Yoneda, T.; Nukaga, M.; Nishida, N.; Hoshino, T.: 抗生物質併用剤としてのメタロ-β-ラクタマーゼ阻害剤の探索研究、2021 年度量子ビームサイエンスフェスタ オンライン ポスター発表
- ★[4] 郭艶, 星野忠次: Influence of Electrostatic Potentials on the Proteins Crystallization by Ammonium Sulfate、2021 年度量子ビームサイエンスフェスタ オンライン ポスター発表

- ★[5] Obayashi, H.; Guo, Y.; Kamo, T.; Nukaga, M.; Yamamoto, N.; Nishida, N.; Hoshino, T.: インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ阻害剤の探索と X 線結晶構造解析、2021 年度量子ビームサイエンスフェスタ オンライン ポスター発表
- ★[6] 加茂大知, 米田友貴, 額賀路嘉, 西田紀貴, 星野忠次: メタロ-β-ラクタマーゼ阻害活性を有する化合物の設計と合成ならびに活性評価、2021 年 第 65 回日本薬学会関東支部大会 千葉 オンライン ポスター発表
- ★[7] 大林ひかり, 加茂大知, 山本典生, 西田紀貴, 星野忠次: インフルエンザ RNA ポリメラーゼを阻害する新規化合物の探索、2021 年 第 65 回日本薬学会関東支部大会 千葉 オンライン 優秀ポスター発表賞
- ★[8] 郭艶, 瞿良, 西田紀貴, 星野忠次: Analysis of the Electrostatic Potentials to Identify Suitable Protein Crystallization Conditions、2021年 第65回日本薬学会関東支部大会 千葉 オンライン ポスター発表
- ★[9] 島田一秀, 星野忠次: 画像と機械学習を用いたタンパク質の結合予測、2021 年 第 65 回日本薬学会関東支部大会 千葉 オンライン ポスター発表

## 5 出版実績または予定

- ★[1] Qiao, X.; Qu, L.; Guo, Y.; Hoshino, T.: Secondary Structure and Conformational Stability of the Antigen Residues Making Contact with Antibodies. *J. Phys. Chem. B* 2021, *125* (41), 11374-11385.
- ★[2] Guo, Y.; Nishida, N.; Hoshino, T.: Quantifying the Separation of Positive and Negative Areas in Electrostatic Potential for Predicting Feasibility of Ammonium Sulfate for Protein Crystallization. *J. Chem. Inf. Model.* 2021, *61* (9), 4571-4581.
- ★[3] Qu, L.; Nishida, N.; Hoshino, T.: Analysis of Binding Modes of Antigen-Antibody Complexes by Molecular Mechanics Calculation. *J. Chem. Inf. Model.* 2021, *61* (5), 2396-2406.
- [4] Nukaga, M.; Yoon, M. J.; Taracilia, M. A.; Hoshino, T.; Becka, S. A.; Zeiser, E. T.; Johnson, J. R.; Papp-Wallace, K. M.: Assessing the Potency of β-Lactamase Inhibitors with Diverse Inactivation Mechanisms against the PenA1 Carbapenemase from *Burkholderia Multivorans*. *ACS Infect Dis.* 2021, *7* (4), 826-837.
- [5] Kobayashi, S.; Hiwasa, T.; Ishige, T.; Kano, M.; Hoshino, T.; Rahmutulla, B.; Seimiya, M.; Shimada, H.; Nomura, F.; Matsubara, H.; Matsushita, K.: Anti-FIRΔexon2 Autoantibody as a Novel Indicator for Better Overall Survival in Gastric Cancer. *Cancer Sci.*, 2021 *112* (2), 847-858.
- ★[6] Guo, Y.; Qu, L.; Nishida, N.; Hoshino, T.: Electrostatic Potentials around the Proteins Preferably Crystallized by Ammonium Sulfate. *Cryst. Growth Des.* 2021, *21* (1), 297-305.
- ★[7] Kamo, T.; Kuroda, K.; Kondo, S.; Hayashi, U.; Fudo, S.; Yoneda, T.; Takaya, A.; Nukaga, M.; Hoshino, T.: Identification of the Inhibitory Compounds for Metallo-β-Lactamases and Structural Analysis of the Binding Modes. *Chem. Pharm. Bull.* 2021, *69* (12), 1179-1183.
- [8] Fukumoto, Y.; Ikeuchi, M.; Qu, L.; Hoshino, T.; Yamaguchi, N.; Nakayama, Y.; Ogra, Y.: Nuclear Translocation Promotes Proteasomal Degradation of Human Rad17 Protein through the N-Terminal Destruction Boxes. *J. Biol. Chem.* 2021, *297* (2), 100831.
- ★[9] Chantadee, T.; Sirirak, J.; Hoshino, T.; Phaechamud, T.: Augmentative Molecular Aspect for Phase Inversion of Vancomycin Hydrochloride-Loaded Fatty Acid in Situ Forming Matrices. *Mater. Des.* 2021, *199*, 109429.

# 触媒分子系および生体分子系の量子化学と反応動力学

## Quantum Chemistry and Reaction Dynamic of Catalytic and Biological Systems

○長谷川淳也, 飯田 健二, 高 敏, Manussada Ratanasak,  
Rattanawalee Rattanawan, 白男川貴史, 宮崎 玲, Danjo Purio De Chavez, 宮川 翔,  
大城 海, 原 凌汰, 千葉 卓紘, 谷田部 孝文, 竹井 大輔  
(北海道大学触媒科学研究所)

### 1 研究目的、内容

本研究プロジェクトにより実施した研究の中から次のテーマについて、その結果を報告する。

- (1.1) h-BN の触媒機能化による分子状酸素による酸化反応およびエポキシ化反応への応用
- (1.2) Au/OMS-2 触媒によるピペリドン分子の C-H 結合活性化機構に関する理論的研究
- (1.3) 外力の導入によるキチングリコシド結合解離の選択性向上に関する理論的研究
- (1.4) ホウ素種の脱離によって開始する Frustrated Lewis-pair (FLP)の再生過程に関する理論的研究
- (1.5) 溶液と貴金属ナノ粒子の界面での光誘起電子移動の理論的研究
- (1.6) ジルコニセン触媒によるオレフィン多量化触媒の設計と活性予測

### 2 研究方法、計算方法

- (2.1) (1.1)の研究には Quantum Espresso を使用した。
- (2.2) (1.2)の研究には Gaussian, FHI-AIMS を使用した。
- (2.3) (1.3)の研究には Gaussian, 研究室で開発したプログラム(OpenMechanochem)を使用した。
- (2.3) (1.4)の研究には Gaussian を使用した。
- (2.5) (1.5)の研究には SALMON を使用した。
- (2.6) (1.6)の研究には Gaussian を使用した。

### 3 研究成果

- (3.1) h-BN の触媒機能化による分子状酸素による酸化反応およびエポキシ化反応への応用 (図 1)

h-BN 表面に C 原子ドープ(C@h-BN)を導入することで、触媒活性が高く、活性領域が広がることを明らかにした。本研究では CO 酸化反応、C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> の酸化反応に対する、C@h-BN の触媒活性を調べた。その結果、考えられる酸化反応やエポキシ化反応は、C ドーパントに近接した B 原子サイトだけでなく、C ドーパントから比較的大きな距離でも起こりうることを示された。これらの反応経路に沿った反応中間体は、ドープされた C 原子からの距離が長くなるにつれてわずかに不安定化するが、反応障壁は主にそのままであることが示された。したがって、h-BN への C ドーピングは、不活性な h-BN 系材料の酸化およびエポキシ化のための触媒的機能化のための有望な方法である。本研究成果は J. Phys. Chem. C 誌にて発表した。

- (3.2) Au/OMS-2 触媒によるピペリドン分子の C-H 結合活性化機構に関する理論的研究

OMS-2 担体に金ナノ粒子を担持した Au/OMS-2 触媒は、窒素等のヘテロ原子を含むケトン種の脱水素反応に対し高い活性を示す。しかしながら、その詳細な反応機構は未解明であるため、本研究では本触媒上での



脱水素反応機構の解析を DFT 計算により行った。その結果、OMS-2 に Au クラスターを担持すると、OMS-2 から Au クラスターに向けて電子移動が起きることが示された。この負電荷によって Au クラスターへの酸素分子吸着が促進されること (図 2)、クラスターに流入した電子が酸素分子の  $\pi^*$  軌道に流入し、酸素分子を活性化すること、活性化された酸素分子が、ピペリドンから水素原子を引き抜くこと、その後に生成する原子酸素などの活性酸素種によって、二つ目の水素原子が容易に引き抜かれることなどが明らかになり、一連の C-H 開裂反応機構を見出すことができた。本研究成果は *Cat. Sci. Technol.* 誌にて発表した。

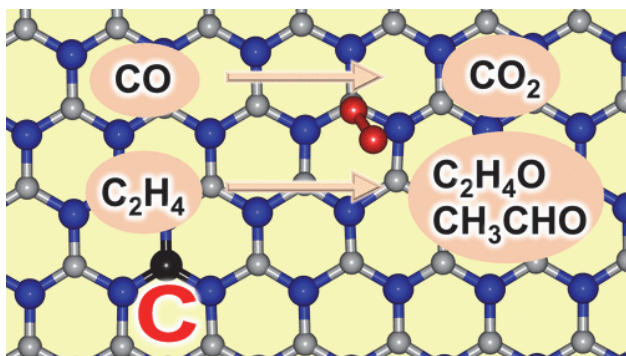


図 1. Catalytic activity of C@h-BN for CO and C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> oxidations.

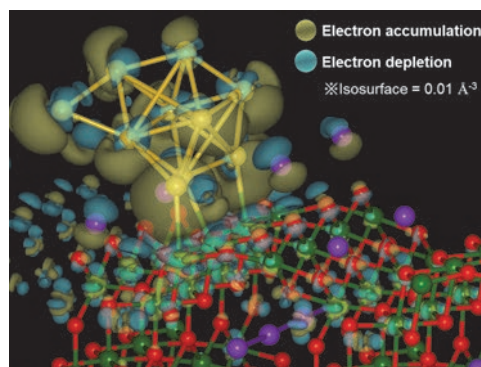


図 2. Electron transfer from OMS-2 to Au cluster illustrated by electron density difference. Yellow and light blue hypersurfaces indicate electron accumulation and depletion, respectively.

### (3.3) 外力の導入によるキチングリコシド結合解離の選択性向上に関する理論的研究

キチンは甲殻類由来の不可食バイオマスであり、N-アセチルグルコサミン (GluNAc) がグリコシド結合を介して多量化した多糖類である。通常の加水分解では、側鎖が脱アセチル化するため、選択的に解重合を進めることで付加価値の高い GluNAc を得ることが困難であった。北大・福岡研究室において、ボールミルを用いることで GluNAc の選択性が向上することが報告された。そこでキチンへの外部刺激が解重合と脱アセチル化の活性化障壁に及ぼす影響について研究を行った。

二量体としてモデル化したキチンの両端から張力をかけてポテンシャルエネルギープロファイルを計算した結果、張力によって律速段階の活性化エネルギーが低下した。分子構造と電子構造の解析の結果、グリコシド結合の二面角が張力によって変化し、酸素原子の非共有電子対がグリコシド結合の  $\sigma^*$  結合に電子供与し易い配向になり (図 3)、活性化エネルギーを低下させていることが明らかになった。本研究成果は *J. Phys. Chem. A* 誌にて公表した。

また、同計算を行うために開発した計算プログラム *OpenMechanochem* を公開し、同プログラムの使用方法と応用計算例を紹介した論文を *SoftwareX* 誌にて発表した。

### (3.4) ホウ素種の脱離によって開始する Frustrated Lewis-pair (FLP)の再生過程に関する理論的研究

大阪大・生越研究室において、安定なルイス酸-塩基対を活性化して FLP を生成し、この FLP 種が不活性結合を切断できるという実験結果が得られた。そこで、DFT 計算によりエネルギープロファイルを求め、反応機構を解析した。

嵩高いホウ素配位子は安定な C-B 結合を生成できず、PO 基へと転移が可能である(図 4 左)。立体反発を回

避するために PO 基が回転し、その後 B-O 結合が解離すると FLP の前駆体が生成する。解離した  $B(C_6F_5)_3$  と PO 基あるいはカルベン炭素との間で FLP が生成し、ルイス酸-塩基対との間に水素が収まりうる活性サイトが生じる。このサイトでは低い活性化障壁で水素解離が起きることが明らかになった。この研究成果は Comm. Chem.誌にて発表した。

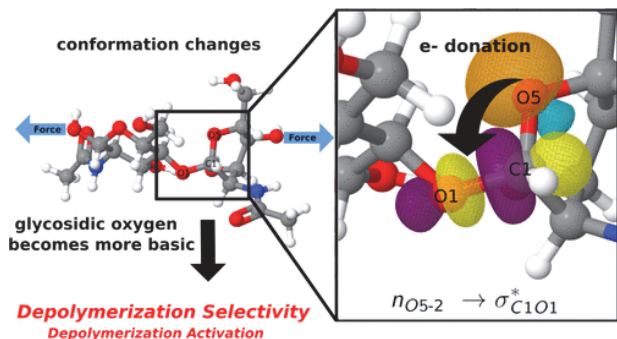


図 3. External force induced electron donation from a lone-pair ( $n_{O5-2}$ ) to  $\sigma^*_{C1O1}$  in hydrolysis of chitin dimer as a model for cellulose hydrolysis.

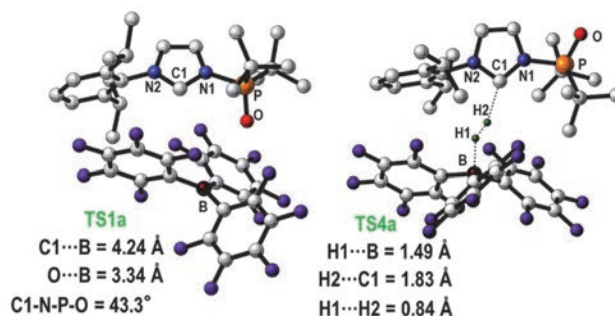


図 4. (left) A transition state for thermal C1-B dissociation to regenerate FLP. (right) A transition state for H-H dissociation by the FLP.

### (3.5) 溶液と貴金属ナノ粒子の界面での光誘起電子移動の理論的研究

貴金属ナノ粒子を金属酸化物に担持することで可視光に対する触媒活性が向上することが報告されており、水分解反応などの研究が進められている。我々は、光触媒作用についての理解を深めるべく、金属ナノ粒子と分子や金属酸化物の界面が光誘起電子移動で担う役割について解析を行ってきた。

貴金属ナノ粒子を用いる光触媒では水などの溶媒が広く使われるが、溶媒和の役割についての理解は深まっていない。そこで、金ナノクラスターと水分子からなる系を対象として、水和を考慮した光励起電子ダイナミクスの計算を行った。その結果、水分子から金ナノクラスターへの電子移動量が水和によって増加することが明らかになった。この成果は J. Phys. Chem. C 誌にて発表した。

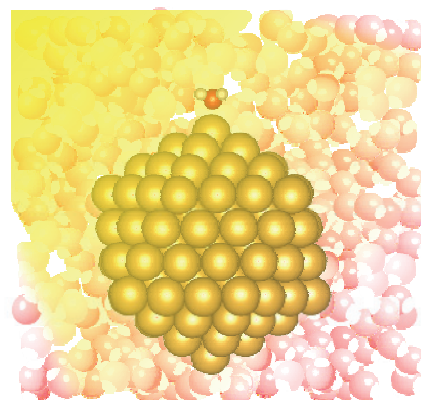


図 5. Photoexcitation of a  $Au_{147}/H_2O$  complex in aqua.

### (3.6) ジルコニセン触媒によるオレフィン多量化触媒の設計と活性予測

Zirconocene 触媒によるエテン (ET)、プロペン、1-ブテン、スチレンの重合機構と触媒の特性の関連性について DFT 計算を用いた検討を行った。位置選択性、立体選択性は、流入するモノマーと成長鎖のイソブチル基との立体的相互作用によって説明できた。ET 重合について、触媒構造がプロセスの生産性に及ぼす影響を検討し、実験活性と理論計算に基づいて QSPR モデルを構築した。Zirconocene 触媒の双極子モーメントと正電荷が触媒活性と関連することを QSPR によって提案した。本成果は New J. Chem.誌にて発表した。

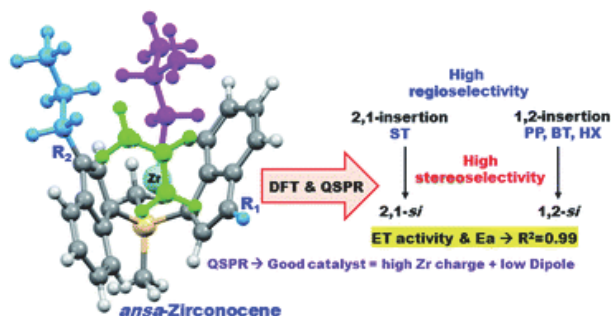


図 6. Ansa-Zirconocene catalyst and a catalyst design scheme for enantioselective olefine polymerization.

#### 4 出版実績または予定

- (1) Exploring the Reaction Mechanism of Heterobimetallic Nickel-Alkali Catalysts for Ethylene Polymerization: Secondary-Metal-Ligand Cooperative Catalysis  
P. Apilardmongkol, M. Ratanasak, J. Hasegawa, V. Parasuk.  
*ChemCatChem*, in press (2022)
- (2) ★Role of Hydration in Photoexcited Electron Transfer between a Gold Nanocluster and a Water Molecule  
K. Iida  
*J. Phys. Chem. C*, in press (2022)
- (3) Deoxygenative CO<sub>2</sub> conversions with triphenylborane and phenylsilane in the presence of secondary amines or nitrogen-containing aromatics  
T. Murata, M. Hiyoshi, S. Maekawa, Y. Saiki, M. Ratanasak, J. Hasegawa, T. Ema  
*Green Chemistry*, **24**, 2385-2390 (2022), DOI: 10.1039/D1GC04599G
- (4) Doubly linked chiral phenanthrene oligomers for homogeneously  $\pi$ -extended helicenes with large effective conjugation length  
Y. Nakakuki, T. Hirose, H. Sotome, M. Gao, D. Shimizu, R. Li, J. Hasegawa, H. Miyasaka, K. Matsuda  
*Nat. Commun.* **13**, 14675 (10 pages) (2022), DOI: 10.1038/s41467-022-29108-8
- (5) ★CH Bond Activation Mechanism by a Pd(II)(-O)Au(0) Structure Unique to Heterogeneous Catalysts  
D. Takei, T. Yatabe, T. Yabe, R. Miyazaki, J. Hasegawa, K. Yamaguchi  
*JACS Au* (Accepted) (2022), DOI: 10.1021/jacsau.1c00433
- (6) ★Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric Acylation of Allylic Phosphates with Acylsilanes  
Y. Ueda, Y. Masuda, T. Iwai, K. Imaeda, H. Takeuchi, K. I. Ueno, M. Gao, J. Hasegawa, M. Sawamura  
*J. Am. Chem. Soc.* **114**, 2218-2224 (2022), DOI: 10.1021/jacs.1c11526
- (7) ★OpenMechanochem: A Python module for mechanochemical simulations  
D. P. De Chavez, J. Hasegawa,  
*Software X*, **16**, 100879 (8 pages). (2021), DOI: 10.1016/j.softx.2021.100879
- (8) ★A boron-transfer mechanism mediating the thermally induced revival of frustrated carbene-borane pairs from their shelf-stable adducts  
Y. Hoshimoto, M. Sakuraba, T. Kinoshita, M. Ohbo, M. Ratanasak, J. Hasegawa, S. Ogoshi  
*Comm. Chem.*, **4**, 137 (6 pages). (2021), DOI: 10.1038/s42004-021-00576-1
- (9) ★Catalytic functionalization of hexagonal boron nitride for oxidation and epoxidation reactions by molecular oxygen  
M. Gao, B. Wang, T. Tsuneda, A. Lyalin, T. Taketsugu  
*J. Phys. Chem. C*, **125**, 19219-19228. (2021), DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c04661
- (10) ★Co Single Atoms in ZrO<sub>2</sub> with inherent oxygen vacancies for selective hydrogenation of CO<sub>2</sub> to CO  
N. Dostagir, R. Rattanawan, M. Gao, J. Hasegawa, K. Asakura, A. Fukuoka, S. Abhijit  
*ACS Catal.* **11**, 9450-9461. (2021), DOI: 10.1021/acscatal.1c02041
- (11) Impact of tensile and compressive forces on hydrolysis of cellulose and chitin  
H. Kobayashi, Y. Suzuki, T. Sagawa, K. Kuroki, J. Hasegawa, T. Tanaka, A. Fukuoka  
*Phys. Chem. Chem.* **23**, 15908-15916. (2021), DOI: 10.1039/D1CP01650D
- (12) ★Ionic Liquid-stabilized Single-atom Rh Catalyst against Leaching  
S. Ding, M. Hulseley, H. An, Q. He, H. Asakura, M. Gao, J. Hasegawa, T. Tanaka, N. Yan  
*CCS Chem.* **3**, 1814-1822. (2021), DOI: 10.31635/ccschem.021.202101063
- (13) ★A Triad Fluorenone Derivative Bearing Two Imidazole Groups That Switches between Three States by Base and Acid Stimuli  
Y. Wang, N. Maity, L. Zhao, M. Kramer, J. Hasegawa, Y. Shichibu, K. Konishi, X. Wang, Z. Song, M. Bando, T. Nakano  
*Chem. Lett.*, **50**, 13630-1367. (2021), DOI: 10.1246/cl.210112
- (14) ★Design and Prediction of High Potent ansa-Zirconocene Catalyst for Olefin Polymerizations: Combined DFT Calculations and QSPR Approach  
M. Ratanasak, J. Hasegawa, V. Parasuk  
*New. J. Chem.*, **45**, 8248-8257 (2021), DOI: 10.1039/D1NJ00655J
- (15) ★Mechanistic Study of C-H Bond Activation by O<sub>2</sub> on Negatively Charged Au Clusters:  $\alpha,\delta$ -Dehydrogenation of 1-Methyl-4-piperidone by Supported Au Catalysts [selected as inside front cover]  
R. Miyazaki, X. Jin, D. Yoshii, T. Yatabe, T. Yabe, N. Mizuno, K. Yamaguchi, J. Hasegawa,  
*Catal. Sci. Technol.*, **11**, 3333-3346, (2021), DOI: 10.1039/D1CY00178G
- (16) Mechanism of the Asymmetric Dehydrative Allylative Cyclization of Alcohols to Cyclic Ethers Catalyzed by a CpRu Complex of the Chiral Picolinic Acid-Type Ligand, Cl-Naph-PyCOOH: Is a  $\pi$ -Allyl Intermediate Present?  
Y. Suzuki, S. Iwase, M. Ratanasak, J. Hasegawa, S. Tanaka, M. Kitamura,  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **94**, 440-450, (2021), DOI: 10.1246/bcsj.20200228
- (17) Catalytic Activity of Gold Clusters Supported on h-BN/Au(111) Surface for Hydrogen Evolution Reaction  
M. Gao, M. Nakahara, A. Lyalin, T. Taketsugu,  
*J. Phys. Chem. C*, **125**, 1334-1344, (2021), DOI: 10.1021/acs.jpcc.0c08826
- (18) Tuning Transition Electric and Magnetic Dipole Moments: [7]Helicenes Showing Intense Circularly Polarized Luminescence  
H. Kubo, T. Hirose, T. Nakashima, T. Kawai, J. Hasegawa, K. Matsuda,  
*J. Phys. Chem. Lett.*, **12**, 686-695, (2021), DOI: 10.1021/acs.jpcclett.0c03174
- (19) ★On the Electronic Structure Origin of Mechanochemically Induced Selectivity in Acid Catalyzed Chitin Hydrolysis  
D. P. De Chavez, H. Kobayashi, A. Fukuoka, J. Hasegawa,  
*J. Phys. Chem. A*, **125**, 187-197, (2021), DOI: 10.1021/acs.jpca.0c09030
- (20) ★Chemoselective Transesterification of Methyl (Meth)acrylates Catalyzed by Sodium(I) or Magnesium(II) Aryloxides  
J. Ng, H. Arima, T. Mochizuki, K. Toh, K. Matsui, M. Ratanasak, J. Hasegawa, M. Hatano, K. Ishihara,  
*ACS Catal.*, **11**, 199-207, (2021), DOI: 10.1021/acscatal.0c04217

# 拡張アンサンブル法による分子科学シミュレーション

## Molecular simulations by generalized-ensemble algorithms

○ 岡本祐幸、三嶋浩和、林卓弥、野田孝平、和田大宗、江袋光彦（名大）

### 1. 研究目的・内容

本研究の第一の目標は、従来の手法の困難を克服する強力なシミュレーション法を使うことによって、第一原理からのタンパク質の立体構造予測を可能にすることである。そして、最小エネルギー構造を捜すばかりでなく、タンパク質の折り畳みに関する熱力学的考察を行うことも目的としている。分子および分子集団を扱う分子科学の研究には、大きな困難が存在する。それは、このような多自由度複雑系には、エネルギー極小状態が無数に存在するために、従来のシミュレーション手法を用いては、シミュレーションがそれらのエネルギー極小状態に留まってしまい、誤った結果を導いてしまうことに起因する。我々はシミュレーションがエネルギー極小状態に留まるのを効率良く避けることができる、拡張アンサンブル法(*generalized-ensemble algorithm*)と総称される手法をこの問題に適用することを提唱し、様々な分子科学シミュレーションに適用してきた（最近の解説としては、例えば、以下を参照されたい。岡本、*Biophysics and Physicobiology* **16**, 344-366 (2019)）。本研究の目的は、分子シミュレーションにより有効な拡張アンサンブル法を更に開発していくことである。

### 2. 研究方法・計算方法

我々は、拡張アンサンブル法と総称される強力なシミュレーション手法を分子科学シミュレーションへ適用することを提案し、それらの例として、マルチカノニカル法 (*multicanonical algorithm*) やレプリカ交換法 (*replica-exchange method*) などの有効性を示すとともに、それらの分子動力学法版を開発したり、更に新しい拡張アンサンブル法を開発したりしてきた。特に、1999年に開発したレプリカ交換分子動力学法(杉田、岡本、*Chem. Phys. Lett.* **314**, 141 (1999))は、その適用の容易さのために、国際的に広く受け入れられ、爆発的な研究活動を誘起してきた。我々は2000年に開発した拡張アンサンブル法(多次元レプリカ交換法、レプリカ交換マルチカノニカル法、マルチカノニカルレプリカ交換法、レプリカ交換焼き戻し法など)を駆使するとともに、新しく強力な拡張アンサンブル法を開発してきた。特に、先年、多次元レプリカ交換法、多次元マルチカノニカル法、多次元焼き戻し法の一般論の定式化に成功し、これらの一連の手法開発に一つの区切りをつけた(光武、岡本、*J. Chem. Phys.* **130**, 214105 (2009))。本申請は蛋白質の折り畳みを主問題として、長い間継続申請を繰り返してきたが、最近では、より幅広い分子科学シミュレーションの問題にテーマを拡大してきた。例えば、蛋白質への薬剤候補分子のドッキングシミュレーションに我々が開発したレプリカ交換アンサンブル法を適用し、小分子の結合構造の予測に成功したが、2次元レプリカ交換法によるドッキングシミュレーションより、小分子の結合自由エネルギーの計算法も提案した。更に、これまでは主に古典力学に基づく分子シミュレーションを行ってきたが、先年、密度汎関数法(DFT)や強結合近似密度汎関数法(DFTB)で量子効果を取り入れた拡張アンサンブル法の開発にも成功した。

我々の方法の特徴は、初期構造として特定のものをを用いたり、既知の実験結果に向かうような重みは一切付けず、ランダムな初期構造からシミュレーションを始めることにある。

### 3. 研究成果

本年度の成果を以下に述べる。

アルツハイマー病やパーキンソン病の発病の原因の一つとして考えられているのがタンパク質が $\beta$ シート構造が針状につながったアミロイド線維の形成である。このアミロイド線維の形成はタンパク質の濃度(数密度)に大きく依存する。本研究では、この濃度依存性を調べる分子動力学シミュレーションを行った。ここでは、アミロイド線維形成が実験的に知られている最小のペプチドである、Lys-Phe-Phe-Glu (KFFE)ペプチドフラグメント 30 個の系を対象とした。濃度依存性は、シミュレーション Box の体積の違いで表すことにした。すなわち、 $50^3, 60^3, 80^3, 100^3 \text{ \AA}^3$  の 4 つの体積を考慮した。溶媒効果は Generalized-Born/Surface Area (GB/SA) による陰溶媒項で近似した。そして、構造サンプリング効率を高めるために、レプリカ交換分子動力学法 (Replica-Exchange Molecular Dynamics: REMD) に基づくシミュレーションを実行した。図 1 にこれらのシミュレーションの初期構造を示す。

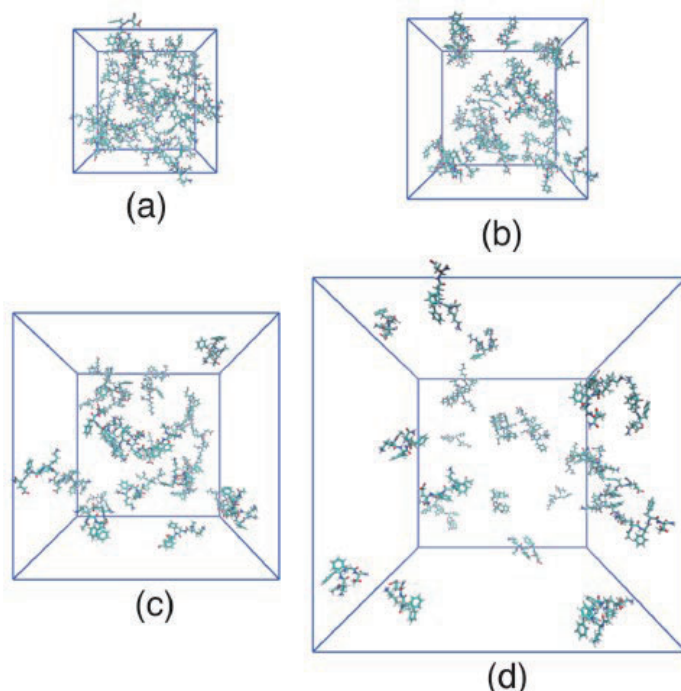


図 1. 30 個の KFFE ペプチドフラグメントの REMD シミュレーションの初期構造。シミュレーション Box の体積は、(a)  $50 \times 50 \times 50 \text{ \AA}^3$ 、(b)  $60 \times 60 \times 60 \text{ \AA}^3$ 、(c)  $80 \times 80 \times 80 \text{ \AA}^3$ 、(a)  $100 \times 100 \times 100 \text{ \AA}^3$  であった。これらは、数密度が、それぞれ、240、139、59、30 ( $10^{-6}/\text{\AA}^3$ ) に対応する。

まず、アミロイド線維形成の核となる $\beta$ 構造形成の濃度依存性を調べた。図 2 に結果を示す。濃度が高い程、 $\beta$ 構造が多く作られることが分かる。図 3 には、 $\beta$ 構造が  $n(=2-7)$  個のオリゴマーからなるのかの例として、シミュレーションのスナップショットを示す。末端のアミノ酸残基 Lys と Glu の側鎖の静電相互作用のために、反平行 $\beta$ シート構造が多く見られるが、数密度が高い系においては、平行 $\beta$ シートの形成も少し見られた。我々は更に、動径分布関数や構造因子を計算した。図 4 にその温度依存性を示す。その統計力学的性質を調べた。これらの結果は、数密度が高くなるにつれて、濃度の揺らぎが大きくなることを示唆している。

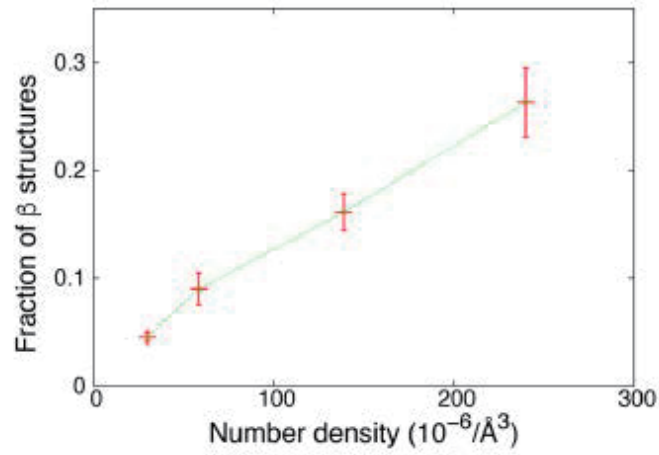


図 2. REMD シミュレーションで得られた  $\beta$  構造形成率の数密度依存性。

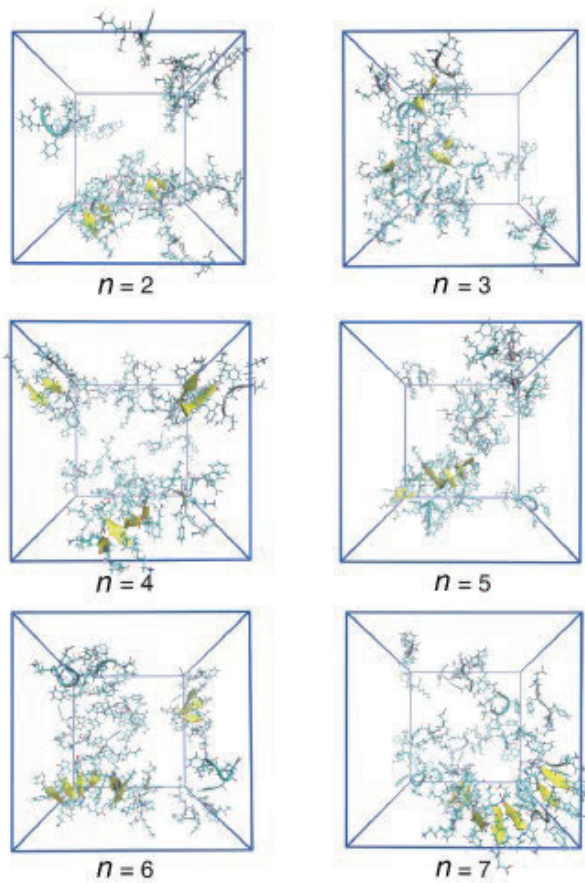


図 3.  $n$  ( $=2-7$ ) 個のオリゴマーを含む KFFE フラグメントのスナップショット。数密度は  $240 \times 10^{-6}/\text{\AA}^3$ 、温度は 300 K であった。

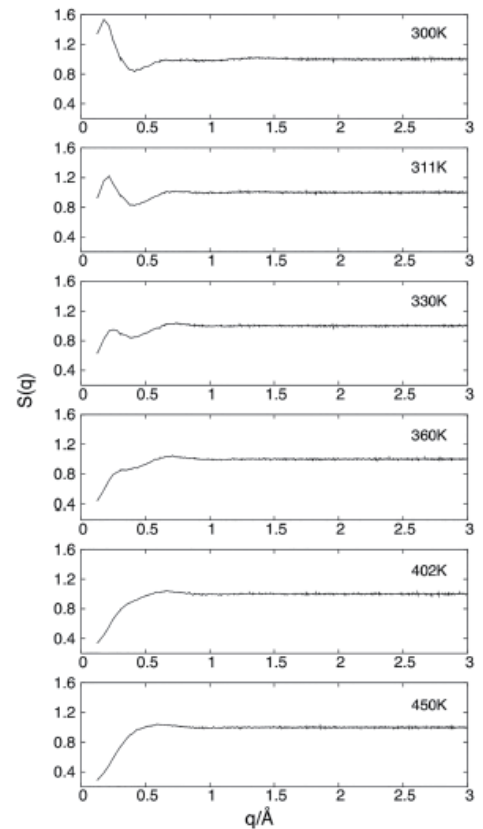


図 4. KFFE フラグメントの構造因子の温度依存性。数密度は  $240 \times 10^{-6}/\text{\AA}^3$  であった。

## 4. 発表実績

### 国際会議

1. ★岡本 TSRC Workshop on the Chemistry and Dynamics in Complex Environments (CHEM-DiCE)  
(招待講演) Telluride, Colorado, U.S.A., June 22-26, 2021. [Online]
2. ★岡本 Symposium on Computer Simulations and Cryo-ET/EM of Complex Biomolecular Systems  
(招待講演) November 18-19, 2021. [Online]
3. ★岡本 The First International Conference on Computational Science & Data Analytics (COMDATA 2021)  
(Plenary) Kuala Lumpur, Malaysia, November 21-24, 2021. [Online]
4. ★岡本 The 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Symposium: Advances in Enhanced  
Sampling Methods for Molecular Simulations of Protein Systems.  
(招待講演) November 26, 2021. [Online]
5. ★岡本 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM2021)  
Symposium under the Physical, Theoretical & Computational Session “Fusion of Classical and  
Quantum Molecular Simulations” (招待講演) Honolulu, Hawaii, U.S.A., December 16 – 21, 2021.  
[Online]
6. ★岡本 Sihyun Ham Protein Symposium 2022. (招待講演) Seoul, Korea, January 14-15, 2022. [Online]
7. ★岡本 The 35th Annual CSP Workshop, Athens, Georgia, USA, February 21-24, 2022. [Online]

## 5. 出版実績

### 論文

8. 榮、川崎、岡本 *ACS Omega* **7**, 10012-10021 (2022).

## d 電子複合系の構造、電子状態、反応過程に関する理論的研究

### A Theoretical Study of Geometries, Electronic Structures, and Reaction Processes of d-Electron Complex Chemical System

○榊 茂好、亀尾 肇、Bo Zhu, Zhao Peng, JunQing Yin

(京都大学 触媒・電池元素戦略研究ユニット)

#### 1 研究目的、内容

遷移金属元素は s, p 軌道に加え、d 軌道が原子価軌道となる。d 殻は 5 成分を持ち、その結果、結合性、反結合性軌道とともに、結合に関与しない非結合性 d 軌道が存在するため、d-d 軌道エネルギー差が小さいという特徴があり、多様な原子価状態、酸化数、スピン状態をとることが可能になる。そのように多様な電子状態を持ち得る遷移金属元素と有機官能基、高周期典型元素や典型金属元素化学種などを同時に含む d 電子複合系は、電子状態の多様性が一層豊かになり、柔軟な電子状態を取りえるようになる。d 電子複合系が多様な構造、結合、分子物性、反応性を示すのはその結果である。従って、d 電子複合系は分子性触媒、固体触媒、金属酵素、太陽電池の増感剤、有機 EL の発光素子、分子磁石などとして、現代の化学の中心的な研究対象となっている。それらの構造、分子物性、機能、反応性は基礎化学、応用化学いずれにおいても重要である。それらの機能と d 電子複合系の電子状態とは密接に相関していることから、d 電子複合系の化学を電子論に基づいて解明し、予測することは、理論化学・計算化学分野の中心課題の一つとも言える。

d 電子複合系の電子状態は擬縮退系であることも多く、また、溶媒効果や結晶効果が大きいことから、周囲の効果を取り込んだ上で、大規模な高精度電子状態計算を行う必要がある。従って、新しい理論計算法も必要とされ、同時に計算結果の正しい解析法も必要不可欠である。化学結合や反応過程に対する新しい視点、新しい概念も必要とされる場合も多い。実際、最近注目されている金属微粒子や金属クラスター、金属錯体の集合体である MOF (metal-organic-framework)、結晶でありながら構造変化や機能の外部刺激変化を示すソフトクリスタルには、これまでの分子科学的理解を超えるものが多く、基礎および応用分野で d 電子複合系は分子科学研究、理論化学・計算化学研究の重要なターゲットである。

我々は、これまで遷移金属元素や高周期典型元素をかぎ成分とする複合電子系の電子状態理論研究を行い、多様な構造やこれまでの考え方では説明できない新しい構造、化学結合、多様な化学反応性、有用な触媒作用を電子状態に基づいて解明し、理論的予測にも成功してきた。2021 年度は、(i) 錯体触媒、有機金属化学反応関係ではニッケル(II)ヒドリド錯体による CF<sub>3</sub> グループの脱フッ素水素化反応の反応機構と触媒活性を支配する因子の解明、(ii) 金属錯体の構造と結合に関する研究では、d<sup>8</sup> 電子配置の Rh と d<sup>10</sup> 電子配置の Pd の間の直接結合をもつ 2 核錯体の金属間結合の理論解析、(iii) 金属微粒子関係では、第 8 族から第 1 1 族の第一遷移周期金属微粒子、Fe<sub>55</sub>, Co<sub>55</sub>, Ni<sub>55</sub>, Cu<sub>55</sub> による NO の解離吸着反応性の比較、Co<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> および Ni<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> コアシェル微粒子による酸素分子還元反応の反応機構と反応活性の理論的解明、(iv) 固体触媒反応関係では、クロムを主成分とするスピネル型酸化物 MCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub> による CO 酸化反応の反応機構と触媒活性を支配する重要な因子の解明を行った。紙面の都合上、一部を除いて、以下に概要を述べる。

#### 2 研究方法、計算方法

遷移金属錯体やその触媒反応の理論的研究では、DFT 法により構造最適化を行い、エネルギー変化を DFT, MP2 to MP4(SDQ), CCSD(T)法で検討した。DFT 計算には B3PW91-D3 あるいは ωB97XD 交換相関汎関数を用



いた。遷移金属元素の内殻電子は Hay-Wadt もしくは Stuttgart-Dresden-Bonn の有効内殻ポテンシャル(ECP)で置き換え、原子価電子は split-valence 型もしくは triple-zeta 型基底関数で表した。また、配位子には構造最適化計算に 6-31G(d)、エネルギー変化や電子状態の評価には 6-311G(d), cc-pVDZ, cc-pVTZ 基底などを使用した。反応に直接関係する原子には d 分極関数を加えた。構造最適化と DFT 計算には、主に、Gaussian09 プログラムを使用した。金属クラスター/微粒子および固体触媒の理論研究では周期境界条件 DFT 法と平面波基底を用い、VASP プログラムを使用した。

### 3 研究成果

#### 3.1 ニッケル(II)ヒドリド錯体による CF<sub>3</sub> 基の脱フルオロ水素化反応の理論的研究：フッ素化合物は医薬品など

で重要な化合物である。化合物の中の F の数を制御する必要があるが、その重要な反応として CF<sub>3</sub> 基の F を H に置換する defluorohydrogenation がある。しかし、C(sp<sup>3</sup>)-F 結合は極めて強固であり、その切断、活性化は容易でない。

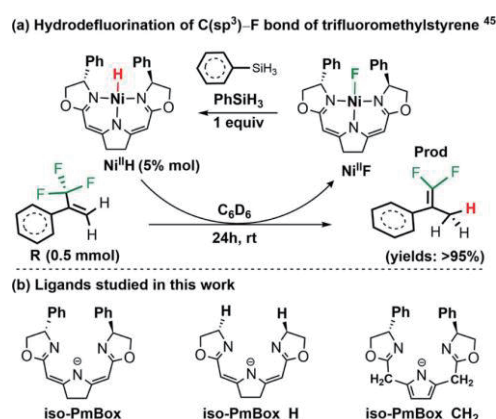
最近、ニッケル(II)ヒドリド錯体を用いて CF<sub>3</sub> 基を変換する反応(Scheme 1)が報告されたが、反応機構は、スチレン誘導体を基質としているにも関わらず、実験的には Ni-H への C=C 二重結合の挿入反応でなく、通常は考えられない H 移動反応が提案されている。強固な C-F 結合の活性化過程とスチレン挿入反応でなく水素移動が提案された理由に興味を持ち、この反応の理論的研究を行った。その結果、反応は Scheme 2 に示すように、H 移動でなく、ヒドリド移動が起こり、イオン対中間体を生成し、つぎに炭素アニオンから Ni(II)への電子移動、Ni-C 結合形成、C-F 結合の切断による生成物と Ni(II)-F 錯体の生成、PhSiH<sub>3</sub> との反応による超原子価 Si アニオンとのイオン対形成を経て出発の Ni(II)-H 錯体が再生されることが示された。途中、Ni 錯体は closed-shell singlet から triplet に変化し、その後、Ni-F 結合が切断され Ni-H 結合が生成する際に、closed-shell singlet に戻る。

この C-F 結合変換反応が成功するのは、Ni がイオン対を形成すること、singlet から triplet にスピン状態が容易に変化することが鍵であることが示された。実際、類似の反応を Pd(II)-H 錯体で検討したところ、Pd では常に closed-shell singlet が安定なため、中間体が極めて不安定になり、この触媒反応が進行しないことが示された。

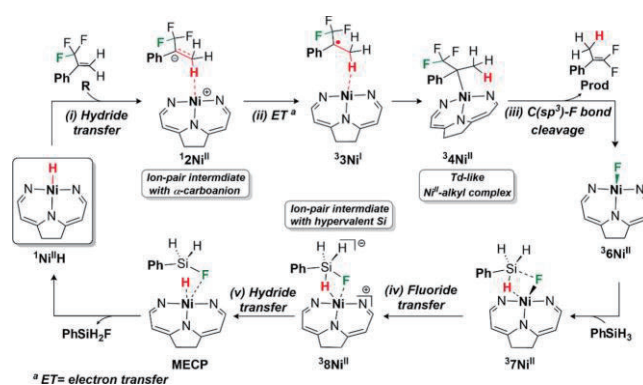
また、スチレン挿入反応が起こらないのは、配位子の平面性が強いためであることが、Scheme 1(b)に示すモデル配位子を採用した計算結果から示された。以上から、C-F 結合と言う困難な過程を含む触媒反応を成功させるには spin 状態がフレキシブルな Ni と平面性の強い配位子の使用が鍵であることが示された。(B. Zhu, S.Sakaki, *ACS. Cat.* 2021, 11, 10681-10693)

また、スチレン挿入反応が起こらないのは、配位子の平面性が強いためであることが、Scheme 1(b)に示すモデル配位子を採用した計算結果から示された。以上から、C-F 結合と言う困難な過程を含む触媒反応を成功させるには spin 状態がフレキシブルな Ni と平面性の強い配位子の使用が鍵であることが示された。(B. Zhu, S.Sakaki, *ACS. Cat.* 2021, 11, 10681-10693)

また、スチレン挿入反応が起こらないのは、配位子の平面性が強いためであることが、Scheme 1(b)に示すモデル配位子を採用した計算結果から示された。以上から、C-F 結合と言う困難な過程を含む触媒反応を成功させるには spin 状態がフレキシブルな Ni と平面性の強い配位子の使用が鍵であることが示された。(B. Zhu, S.Sakaki, *ACS. Cat.* 2021, 11, 10681-10693)



Scheme 1. Ni(II)-H 錯体による CF<sub>3</sub> 基の変換反応



Scheme 2. Ni(II)-H 錯体による CF<sub>3</sub> 基の変換反応の反応機構

### 3.2 Fe<sub>55</sub>, Co<sub>55</sub>, Ni<sub>55</sub>, 及び Cu<sub>55</sub> 微粒子上的での NO の解離吸着反応性の理論的研究: NO の解離吸着は NO<sub>x</sub> 還元反応の重要な素反応過程である。

興味深いことに、NO の解離吸着反応性は金属元素の周期表上での位置に依存している。3d 金属では Fe, Co, Ni は解離吸着を、Cu では二量化を進行させる。4d 金属では Ru, Rh では解離吸着を、Pd では分子状吸着を、Ag では二量化を進行させる。実際に M<sub>55</sub> をモデルとして NO の反応性を検討したところ、Fig. 1 に示しているように、Cu での解離吸着は困難であるが、それ以外の金属では容易に進行することが示された。4d 金属については昨年度検討を済ませている。Cu 上での NO 二量化はすでに検討して報告済みである。NO 解離吸着の遷移状態のエネルギーから反応性は Fe < Co < Ni << Cu の順に大きくなっていく (Table 1)。d-valence band top のエネルギー、d-valence band center のエネルギーが低くなるに従い、M-N および M-O 結合は弱くなり、TS はエネルギー的に低く、M-N, M-O 結合は強くなる。これらの結果は、d 軌道が NO の結合切断と M-N, M-O 結合形成に重要な役割を果たしており、その軌道エネルギーが高いほど、NO への電荷移動が強く、また、原子価軌道のエネルギーの低い N および O 原子と金属微粒子との結合が強くなるためである。(N. Takaki, M. Ehara, S. Sakaki, *ACS Omega.*, 6, 4888-4898 (2021)).

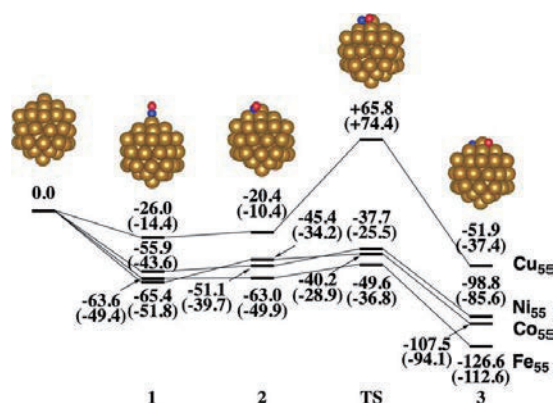
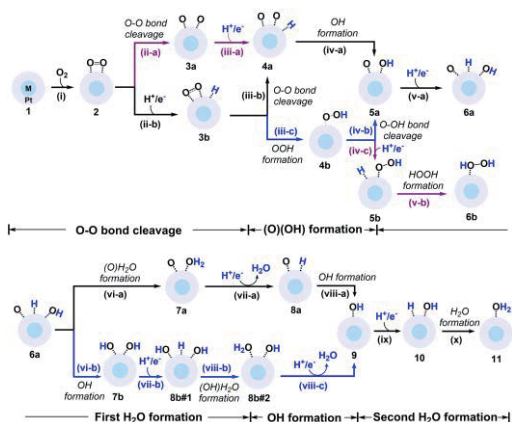


Fig. 1. Energy change in NO dissociative adsorption on Fe<sub>55</sub>, Co<sub>55</sub>, Ni<sub>55</sub>, and Cu<sub>55</sub> particles

Table 1. Activation barrier (E<sub>a</sub>), d-valence band top ε(d-top), d-valence band center, and M-N, M-O bond energies.

	Fe <sub>55</sub>	Co <sub>55</sub>	Ni <sub>55</sub>	Cu <sub>55</sub>
E(TS) (E <sub>a</sub> )	-49.6 (14.0)	-40.2 (25.2)	-37.3 (18.2)	65.8 (90.4)
ΔE	-126.6	-107.5	-98.8	-51.9
ε(d-top)	-3.30	-3.20	-3.60	-5.40
ε(d-c)	-5.00	-5.67	-6.27	-7.21
BE(M-N)	143	129	130	101
BE(M-O)	150	138	134	117

### 3.3 Co<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> および Ni<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> 上での酸素還元反応の理論的研究: 燃料電池電極には白金が使用されているが、周知のように白金は高価・希少である。白金をシェルとし、コアに安価な 3d 金属を使用したコアシェル金属微粒子は、白金と同様の活性を持ち、白金使用量は減少させることが出来る。そこで、Co および Ni をコアとするコアシェル微粒子、Co<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> および



Scheme 3. All possible elementary steps in Pt-catalyzed O<sub>2</sub> reduction reaction

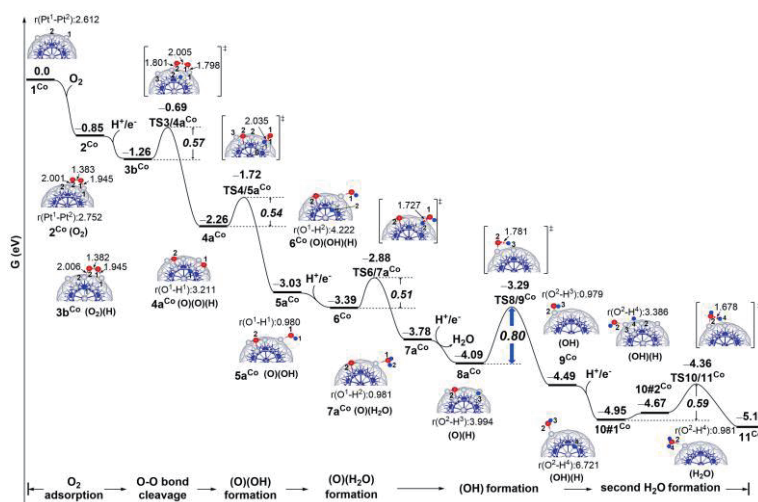
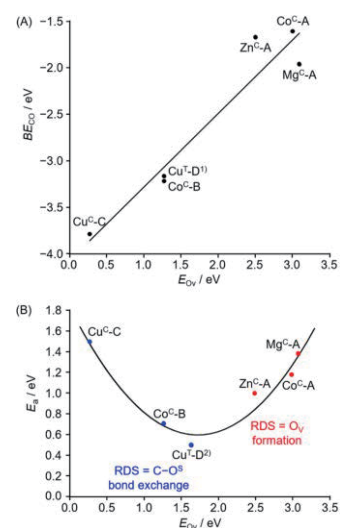


Fig. 2 Energy changes in O<sub>2</sub> reduction on Co<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> core-shell particle

Ni<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> 上での酸素還元反応の理論的研究を DFT 計算を用いて行い、Pt<sub>55</sub> 上でのそれと比較した。Scheme 3 に示すような全ての素反応過程を検討し、反応は O<sub>2</sub> 吸着→H<sup>+</sup>, e<sup>-</sup>付加→O-O 結合開裂→OH 生成→H<sup>+</sup>, e<sup>-</sup>付加→H<sub>2</sub>O 生成→H<sup>+</sup>, e<sup>-</sup>付加→OH 生成→H<sup>+</sup>, e<sup>-</sup>付加→H<sub>2</sub>O 生成で進行することを明らかにした。Co<sub>13</sub>Pt<sub>42</sub> の場合のエネルギー変化を Fig. 2 に示したが、律速は 2 つめの OH 生成である。Ni<sub>13</sub>Pt<sub>42</sub> にも同様であった。しかし、Pt<sub>55</sub> では 2 分子目の H<sub>2</sub>O 生成が律速であり、これらの活性障壁は Ni (0.66 eV) < Co (0.80 eV) < Pt (1.10 eV) の順に大きくなる。燃料電池電極触媒は、活性障壁だけでなく、onset potential にも依存する。Onset potential は Co (0.69 eV) > Ni (0.59 eV) > Pt (0.54 eV) となり、Ni<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> および Co<sub>13</sub>@Pt<sub>42</sub> コアシェル微粒子はいずれも Pt<sub>55</sub> よりも高活性であり、電位も大きくなることが示された。これらの結果は、コアシェル微粒子の d 原子価準位のエネルギーが低いことから説明出来た。従って、コアシェル微粒子は安価になると共に、電極触媒の性能も向上することが示された。(B. Zhu, S. Sakaki, *J. Cat.*, 397, 13-26 (2021)).

**3.4 Chromate spinel** MCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Mg, Co, Cu, and Zn) 上での CO 酸化反応の理論的研究：自動車排気ガス浄化触媒ではガソリン残差や CO を完全に燃焼させるため Pd, Pt 微粒子が使用されて来た。最近、Pd, Pt 微粒子に代わり Cr のスピネル型酸化物が使用可能なことが薩摩らにより報告されたが、Cr のスピネル型酸化物の触媒作用や反応機構は不明である。そこで、MCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = Mg, Co, Cu, and Zn) 上での CO 酸化反応の理論研究を periodic-DFT 計算により行った。CO は表面の金属でなく表面酸素に吸着し、CO<sub>2</sub> に変換され、生成した酸素欠陥(Ov-site)に気相中から分子状酸素が吸着し、末端の活性酸素原子が次に吸着した CO と反応して進行することが示された。活性は CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(111) < cubic MgCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(111) < cubic CoCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(111)-A < cubic ZnCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(111) < cubic-CoCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(111)-B < tetragonal CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(100) の順に大きくなる。tetragonal CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(100)、cubic CoCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(111)-A、tetragonal CuCr<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(100) は 2 つめの CO<sub>2</sub> 生成、それ以外は、1 つめの CO<sub>2</sub> 生成である。活性と Ov 生成エネルギー間に火山型相関があることが見いだされた (Fig. 3)。金属 M 原子の効果は M がどのような酸化数を取るか、電気陰性度の大小で理解出来ることが示されている。(P. Zhao, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, *J. Cat.*, 393, 30–41 (2021)).



**Fig. 3** CO adsorption energy and activation barrier vs. Ov formation energy

#### 4 発表実績または予定

原著論文★P. Zhao, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, *J. Cat.*, 393, 30–41 (2021). ★N. Takagi, M. Ehara, S. Sakaki, *ACS Omega*, 2021, 6, 7, 4888–4898. N. Hara, K. Yamamoto, Y. Tanaka, T. Saito, S. Sakaki,\* Y. Nakao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 94, 1859-1868 (2021). ★B. Zhu, J. Lu, S. Sakaki, *J. Cat.*, 397, 13-26 (2021). Y. Gu, J.-J. Zheng, K. Otake, M. Shivanna, S. Sakaki, H. Yoshino, M. Ohba, S. Kawaguchi, Y. Wang, F. Li, S. Kitagawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* 60, 11688–11694 (2021). I. Inoue, K. Yamamoto, S. Sakaki, T. Murahashi, *Chem. Eur. J.* 27, 10558–10562 (2021). ★B. Zhu, S. Sakaki, *ACS Catal.*, 11, 10681–10693 (2021), N. Hara, K. Aso, Q.-Z. Li, S. Sakaki, Y. Nakao, *Tetrahedron*, 95, 132339 (2021), D. Yang, P. Bao, Z. Yang, Z. Chen, S. Sakaki, S. Maeda, G. Zeng, *ChemCatChem*, 13, 1–6 (2021), ★P. Zhao, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, *J. Phys. Chem. C.*, 125, 25983-26002 (2021). J.-J. Zheng and S. Sakaki, *J. Photochem. Photobio. C*, 51, 100482 (2022). ★J. Yin, M. Ehara, S. Sakaki, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2022, 24, 10420-10438. Q. Z. Li, N. Hara, K. Semba, Y. Nakao, S. Sakaki, *Topics in Cat.*, 65, 392–417 (2022). ★R.-L. Zhong, K. Suzuki, M. Yamashita, S. Sakaki, *ACS Catal.*, 12, 4880–4897 (2022).

学会発表：触媒討論会；口頭発表 1 件、錯体化学討論会；口頭発表 1 件、Pacifichem2020 招待講演 1 件

# 量子ダイナミクスによる動的物性量の理論的研究

## Theoretical study on dynamical properties of materials by quantum dynamics

中野雅由<sup>#</sup>、○北河康隆、岸亮平、當波孝凱、横山麻紗子、岡田健治、吉田航、甘水君佳、佐藤宏賢、清水陽介、杉森亮太、宮本孟、池内雅登、坂井亮太、正田迅己、長圭吾、徳山和明

(大阪大学大学院基礎工学研究科)

### 1 研究目的、内容

巨大な分子系および分子集合体系などの電子状態計算、量子ダイナミクス手法の開発を行い、対角および非対角密度行列の量子ダイナミクスや非線形光学応答の数値シミュレーションを行う。従来から研究している開殻一重項非線形光学分子系の対象を非平面系に範囲を広げ、そのメカニズムや新規物質設計指針を提案する。さらに近年注目を集めている一重項分裂 (Singlet Fission, SF) による有機太陽電池材料について、開殻性や分子間相互作用、振電相互作用に基づく設計指針を提案する。また、閉殻および開殻分子/分子集団系におけるコヒーレント、インコヒーレントな励起・電子移動のメカニズムの解析を、量子マスター方程式などの緩和過程理論に基づくアプローチにより実行する。これら、量子物性のシミュレーションの計算手法、解析手法の開発とその適用による興味深い系の解析が本プロジェクトの目的である。

### 2 研究方法、計算方法

開殻一重項分子系の構造最適化はスピン制限密度汎関数 (DFT) 法により、ジラジカル因子  $y$  についてはスピン射影(P)UHF 法やスピン非制限長距離補正 DFT 法 (LC-UBLYP) により、Gaussian 09/16 や GAMESS パッケージを利用して行った。また、芳香族性の評価では、磁場誘導電流 (MIC) 密度を gauge-including MIC (GIMIC) 法により算出した。また、分子レベルの三次非線形光学物性を特徴づける第二超分極率  $\gamma$  は対応する post-HF 法により、一重項-三重項エネルギー差は多参照摂動論などにより、Gaussian や GAMESS、ORCA パッケージなどを利用して計算した。

また、SF の研究においては、量子マスター方程式法による励起子ダイナミクス計算と摂動論による解析の両方を駆使し、これらの計算・解析に必要な電子状態や電子カップリング計算については、各種の量子化学計算により Gaussian 09 や GAMESS などを用いて行った。以降では、研究成果のいくつかを報告する。

### 3 研究成果

反芳香族分子の一種であるテトラシクロペンタテトラフェニレン (TCPTP) の多電子酸化還元状態における電子構造 (開殻性、芳香族性) の変化を、阪大産研・台湾国立陽明交通大学の戸部義人教授らのグループとの共同研究により検討した。TCPTP は中性状態で  $28\pi$  ( $4n\pi$ ) 電子系であり反芳香族的性質を示すが、 $4n \pm 2\pi$  電子系であるそのジカチオンおよびジアニオン状態において、電子の共役経路がどのように変化するか、実験および理論計算により検討し、議論した。理論計算では、領域分割パラメータを最適化した LC-UBLYP ( $\mu = 0.214 \text{ bohr}^{-1}$ )/ma-def2-TZVP//RB3LYP/ma-def2-TZVP レベルで MIC 密度を計算し、可視化する解析を行った。その結果、ジアニオン、ジカチオンの両状態では、主に外周部において中性状態からの電荷密度の変化が大

大きく、外周部  $22\pi$ 、内周部  $8\pi$  の電子構造を有すること、それに伴い外周部では反磁性環電流の寄与が、内周部では常磁性環電流の寄与がそれぞれ大きく現れ、内外の共役経路がよく分離した annulene-within-annulene 型の共役構造を有することが明らかになった (図 1)。この結果は実験による NMR 化学シフトなどの結果ともよく対応する。また、中性状態では非常に弱い開殻性 ( $y = 0.01$  at the LC-UBLYP( $\mu = 0.214$  bohr<sup>1</sup>)/ma-def2-TZVP//RB3LYP/ma-def2-TZVP) を示すが、ジアニオン状態では開殻性が増大し ( $y = 0.25$ )、ジカチオン状態では閉殻 ( $y = 0$ ) となることもわかった[B1]。

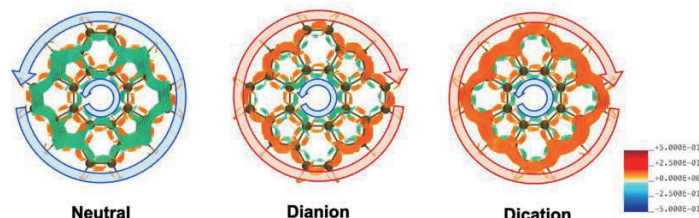


図 1. TCPTP の各荷電状態における磁場誘起環電流密度のベクトルマップ

両末端に五員環を縮環したアセンである dicyclopenta-fused acene (DPA) は、縮環共役開殻分子系の骨格構造によく見られる  $4n\pi$  電子系である。前述の TCPTP の結果が示すように、 $4n\pi$  電子系の多電子酸化還元状態では、電子の局在性・非局在性に関わる芳香族性や開殻性が変化し、構造・反応・物性の変化をもたらすと考えられる。そこで、縮環数 ( $N$ ) の異なる  $D_n$  構造の DPA のジカチオン、ジアニオン状態における開殻性を量子化学計算に基づき検討した。その結果、特にジカチオン状態 ( $DPA^{2+}$ ) ではジラジカル因子  $y_r$  が一度低下した後再び上昇するという複雑な  $N$  依存性を示す結果が得られた (図 2)。この複雑な傾向は、DPA および  $DPA^{2+}$  における軌道のエネルギー準位構造や節および空間分布に基づいて説明できることがわかった[A1]。

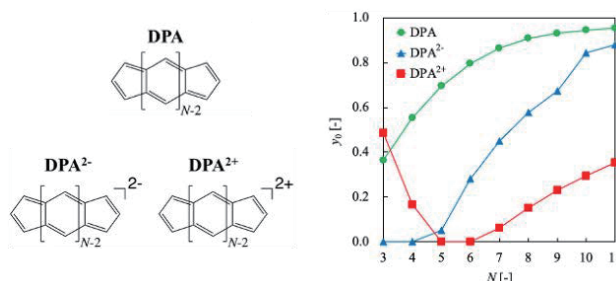


図 2. DPA の各荷電状態におけるジラジカル因子の  $N$  依存性

#### 4 発表実績または予定

★[A1] 清水陽介, ○岸亮平, 北河康隆, 中野雅由, Dicyclopenta-fused acene の 2 電子酸化還元状態の開殻電子構造についての理論研究, 日本化学会 第 102 回春季年会(2022), 2022 年 3 月. 他 88 件.

#### 5 出版実績または予定

全 14 件 (内 6 件が主にセンターを利用)

★[B1] Miyoshi, H.; Sugiura, S.; Kishi, R.; Spisak, S.N.; Wei, Z.; Muranaka, A.; Uchiyama, M.; Kobayashi, N.; Chatterjee, S.; Ie, Y.; Hisaki, I.; Petrukhina, M.A.; Nishinaga, T.; Nakano, M.; Tobe, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115316.

#代表者逝去に伴い変更

# 場の量子論に基づく局所物理量によるスピンドイナミクス解析

## Spin dynamics analysis by local quantities based on quantum field theory

○瀬波 大土, 黒田 直也, 島田 隆史, 吉田 如寛, 黒田 拓杜, 田中 海斗 (京都大学大学院  
工学研究科)

### 1 研究目的

らせん形状をもつ有機分子中を電子が通過する際にスピンの分極する現象として、カイラル誘起スピン選択性が最近発見された。スピン分極はスピン軌道相互作用によると考えられるが、このような大きなスピン軌道相互作用がどこから生じているのかわからず、どのようなメカニズムでカイラル誘起スピン選択性のスピン分極が起こるかは不明である。場の量子論におけるスピンドイナミクスの記述には、電子カイラリティ誘起スピントルクであるツェータ力が存在することが近年議論されている。エネルギーの視点であるスピン軌道相互作用から離れてスピントルクの視点からカイラル誘起スピン選択性とツェータ力の相関性を明らかにする。

### 2 研究方法、計算方法

カイラル誘起スピン選択性は電子の流れを伴う現象であるので、非平衡グリーン関数法を用いて電気伝導量子状態計算を行う。この計算は、スピン軌道相互作用を取り入れた計算が可能であることから OpenMX を用いて密度汎関数法により波動関数の計算を行った。計算して得た波動関数に対して、ツェータ力やスピン分極などの物理量は QEDynamics を用いて計算した。

### 3 研究成果

らせん構造の有機分子内を電子が通過する際にスピンの分極するというカイラル誘起スピン選択性のメカニズム解明に向けてシミュレーションを通じた理論研究を行った。特にスピンの向きを変えるトルクに注目して研究を行った。我々はカイラルな構造を持つ分子として、らせん構造を持つヘリセンとらせん構造ではないアラニンを対象とした。分子を通過する電子はスピントロニクスへの応用も考え電気伝導状態を想定し、非平衡グリーン関数法を用いて量子状態を計算した。カイラル誘起スピン選択性が生み出すスピン分極の量と伝導電子が受けるツェータ力の間相関があることを示した。この相関はヘリセンとアラニンの間で大きな差はなく、先行研究で指摘されていたらせん構造ではなくてもカイラルであればカイラル誘起スピン選択性を示すことを再現した。非平衡グリーン関数法によるスピン分極量は先行研究同様に実験で観測されるスピン分極量ほどの大きさとはならなかったが、カイラル誘起スピン選択性の研究を行うに十分な量の分局が得られた。

### 4 発表実績または予定

[1] Masato Senami, (Plenary), “Electron chirality in chiral molecules and chirality induced spin selectivity”, The 7th Quantum Science (QS) symposium -The Main Symposium of International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE) 2021, 2021/9/4-7, Galaxy Hotel, Crete, Greece and online.

- [2] Naoya Kuroda, Ayaki Sunaga, and Masato Senami, (Oral), “Understanding of T, P violating interaction parameters in polyatomic polar molecules”, The 7th Quantum Science (QS) symposium -The Main Symposium of International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE) 2021, 2021/9/4-7, Galaxy Hotel, Crete, Greece and online.
- [3] Ayaki Sunaga, Naoya Kuroda, Takumi Oho, and Masato Senami, “Parity-violating energy difference in chiral molecules enhanced by electronic excitation”, (Oral, Invited), The 7th Quantum Science (QS) symposium -The Main Symposium of International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE) 2021, 2021/9/4-7, Galaxy Hotel, Crete, Greece and online.
- [4] Naoya Kuroda, Takumi Oho, Ayaki Sunaga, and Masato Senami, “Enhancement of Parity-Violating energy difference of  $H_2X_2$  molecules by electronic excitation”, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021), Honolulu, December, 2021.
- [5] Yukihiro Yoshida, and Masato Senami, “Theoretical study on the spin-dependent component of the electron tension density in electrical conduction phenomena”, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021), Honolulu, December, 2021.
- [6] 黒田 直也, 瀬波 大土, “極性多原子分子における時間・空間反転対称性破れのエネルギーシフトの解析” (口頭), 第 23 回 理論化学討論会, オンライン開催.
- [7] 吉田 如寛, 瀬波 大土 “電気伝導現象における電子テンション密度のスピンの依存成分に関する理論的研究” (ポスター), 第 23 回 理論化学討論会, オンライン開催.
- [8] 黒田 直也, 於保匠, 砂賀彩光, 瀬波大土, “パリティの破れに起因する鏡像異性体間エネルギー差の電子励起による増大” (口頭), 日本物理学会 2021 年秋季大会, 21aA1-8, オンライン開催, 2021 年 9 月 21 日.
- [9] 黒田 直也, 於保匠, 砂賀彩光, 瀬波大土, “相対論的 EOM-CC 法を用いた鏡像異性体間のエネルギー差の計算: 電子励起による特異的増大” (口頭), 第 15 回分子科学討論会, 4E03, 北海道大学(オンライン), 2021 年 9 月 18-21 日
- [10] 吉田 如寛, 瀬波 大土, “電気伝導現象におけるスピンの分極と電子テンション密度の関係” (ポスター), 第 15 回分子科学討論会, 4P088, 北海道大学(オンライン), 2021 年 9 月 18-21 日
- [11] 島田 隆史, 瀬波 大土, “非平衡グリーン関数法を用いた電気伝導計算におけるカイラル誘起スピンの選択性とツェータ力の関係” (口頭), 第 15 回分子科学討論会, 2E12, 北海道大学(オンライン), 2021 年 9 月 18-21 日
- [12] 黒田 直也, 於保匠, 砂賀彩光, 瀬波大土, “電子励起による鏡像異性体間エネルギー差の増大-相対論的 EOM-CC 法による評価” (口頭), 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会, 1O15, 筑波大学計算科学研究センター(オンライン), 2021 年 11 月.
- [13] 黒田 直也, 砂賀彩光, 瀬波大土, “電子 EDM の探索を目指した多原子極性分子における時間・空間反転対称性破れの解析” (口頭), 日本物理学会 2022 年 年次大会, 17pE26-3, オンライン開催, 2022 年 3 月.

## 5 出版実績または予定

- [1] Naoya Kuroda, Takumi Oho, Ayaki Sunaga and Masato Senami, “Enhancement of the parity-violating energy difference of  $H_2X_2$  molecules by electronic excitation”, Phys. Rev. A 105, 012820 (2022)

# 高反応性のジボラン(4)・Al-B 化合物の性質の解明および

## メタンの C-H 結合活性化へ向けた均一系触媒設計

### Elucidating properties of reactive diborane(4)s and Al-B bonded compounds, and design of homogeneous catalyst toward C-H activation of methane

○山下 誠 (名古屋大学大学院工学研究科)

#### 1 研究目的

申請者らは本検討開始までに以下の事項を見いだしてきた。

- ・テトラ(o-トリル)ジボラン(4)とアルコキシド金錯体の反応によりジアリールボリル金錯体が合成できる
- ・ジアルキル置換 Al アニオンがクロロボランと反応して Al-B 単結合を有する化学種を与える
- ・PCP ピンサーRu 錯体を触媒として用いるとメタンとエチレンが反応して増炭反応が進行する
- ・ヒドロキシイミド誘導体を導入した MOF を設計・合成、これを酸化剤と反応させることで酸化活性なオキシシルラジカルが発生する

そこで本申請では以下の 5 課題を研究目的とした。本稿ではスペースの都合上(2)のみを示す。

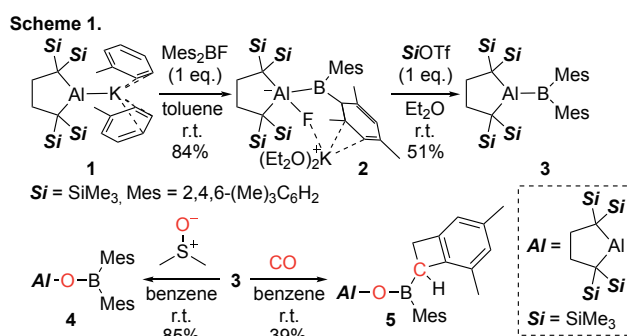
- (1) ジアリールボリル金錯体のアルキン類との反応機構(発表論文 1)
- (2) Al-B 単結合化学種の電子的性質(発表論文 3)
- (3) PCP ピンサーRu 錯体が触媒するメタンとエチレンの反応機構(未発表)
- (4) PCP ピンサーRu 錯体の配位子設計へ向けた素反応解析(未発表)
- (5) オキシシルラジカルのスピン密度分布解析(未発表)

#### 2 研究方法、計算方法

結晶構造データを元に、Gaussian 16 により 3-5 の構造最適化を行った。合わせて、これらをつなぐ中間体および遷移状態の構造最適化を行うことでそれぞれの反応経路のエネルギーを求めた(M06-2X/6-31+G(d)レベル, PCM(SMD, benzene), DFT-D3BJ 補正)。

#### 3 研究成果

最近我々は Al アニオン **1** を Mes<sub>2</sub>BF と反応させると **2** が生成、さらにフッ化物イオンを脱離させてアルマボラン **3** が生成すること、この **3** に DMSO を反応させると Al と B の間に酸素原子が挿入された **4** が、CO を反応させると三重結合が切断された **5** が生成することを実験的に見いだした(Scheme 1)。本研究ではこの反応機構を解明するために DFT 計算を行った。

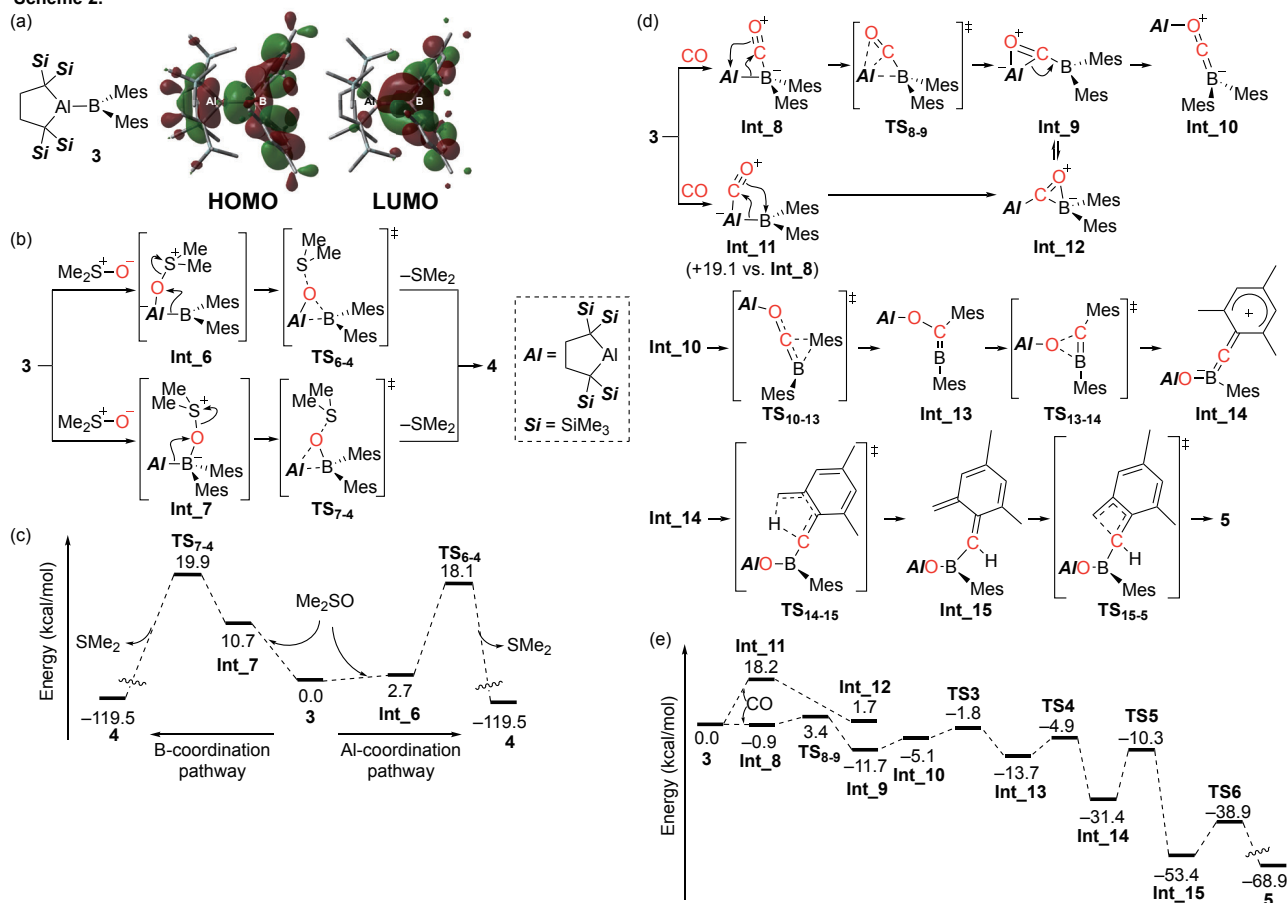


まず DFT 計算により **3** のフロンティア軌道を解析した[Scheme 2(a)]。HOMO は主に Al-B 単結合および



Mes 基の $\pi$ 軌道の寄与が大きく、LUMO は主に B 原子上の空の 2p 軌道および Mes 基の $\pi^*$ 軌道の寄与が大きかった。ここで **3** と DMSO の反応 [Scheme 2(b)(c)] では、DMSO の酸素原子が **3** の Al または B 原子に配位して反応が開始すると考えられるが、O が Al に配位した中間体 **Int\_6** の方が B に配位した中間体 **Int\_7** より安定であった。配位に続く B Mes<sub>2</sub> 部位または Al 部位の 1,2-shift の活性化エネルギーはいずれも中間体の安定性を反映して **TS<sub>6-4</sub>** の方が低くなっていた。これはすなわち、DMSO の負に強く帯電した酸素原子が、より電気的に陽性な Al 原子へ配位したと説明が可能である。一方、**3** と CO の反応では、CO の炭素原子が B に配位した中間体 **Int\_8** の方が Al に配位した中間体 **Int\_11** より安定であった [Scheme 2(d)(e)]。これは中性に近い CO の炭素原子が配位する際は、軌道相互作用を強めるために、よりエネルギー的に低い 2p 軌道 [Scheme 2(a)] を持つ B 原子へ配位する方が重なり積分も大きくエネルギー的な利得が多かったためだろうと説明される。**Int\_8** の形成後は Al 部位の 1,2-shift により Al へ配位したボラタケテン **Int\_10** の形成、Mes 基の 1,2-shift によるボラアルケン **Int\_13** の形成、AlO 部位の 1,2-shift と続く C-H 結合切断によるオルトキノジメタン中間体 **Int\_15** の形成、分子内環化により **5** が生成することを明らかとした。

Scheme 2.



#### 4 発表・出版実績または予定

学会発表は省略

- ★Suzuki, A.; Wu, L.; Lin, Z.; Yamashita, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 21007-21013.
- ★Wu, L.; Kojima, C.; Lee, K.-H.; Morisako, S.; Lin, Z.; Yamashita, M., *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9806-9815.
- ★Kurumada, S.; Yamashita, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4327-4332.
- Zhong, R.-L.; Suzuki, K.; Yamashita, M.; Sakaki, S., *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 4880-4897.

# 金属蛋白質の電子構造制御に関する理論的研究

## Theoretical study of the electronic structures of metalloprotein

○鷹野優, 齋藤徹, 近藤寛子, 兼松佑典  
(広島市立大学・北見工業大学・広島大学)

### 1 研究目的、内容

金属-生体分子相互作用の解明は生命現象の理解を深めるだけでなく、新しいプローブや薬剤の可能性を与える。その解明には活性中心の複雑な電子状態とそのまわりに配位している蛋白質を含んだ巨大な系を同時に取り扱わなければならない高性能なコンピュータを必要とする。そこで計算科学研究センターの計算資源を利用して、周りの蛋白質の効果を取り込んだ金属蛋白質の電子状態計算により金属と生体分子の相互作用の分子レベルでの解明を目指した。具体的には以下のことを行った。

#### 1.1 ヘム蛋白質における構造機能相関の解析

ヘム蛋白質はヘムを補因子にもつ蛋白質の総称であり、同一の基本骨格を持つにもかかわらず、複合体を形成する蛋白質により異なる機能を発現する。ヘムの機能制御メカニズムは未だ明らかになっておらず重要な課題となっている。先行研究では、ヘムの歪みによるヘムの物性や蛋白質機能への関与が示唆されている。そこで、ヘムの歪み(分子構造)と蛋白質ポケットの構造の相関の有無を調べることを目的として、深層学習を用いてヘムが結合している蛋白質ポケットの立体構造からヘムの歪みを予測できるかどうかを検討した。

#### 1.2 P450nor の N<sub>2</sub>O 生成反応過程の解析

P450nor は一酸化窒素(NO)を N<sub>2</sub>O に還元するヘムタンパク質である。その反応サイクル過程は、ヘム上に水を配位した休止型、基質の一酸化窒素を結合した NO 型、NADH によって NO を還元した中間体に大別される。近年我々は中間体の構造がヒドリド還元された直後の HNO<sup>-</sup>の状態であることを明らかにした。また、時間分解シリアルフェムト秒結晶学(TR-SFX)による P450nor の中間体の結晶構造も解かれており、これをもとにした理論解析により P450nor の中間体後の反応過程の詳細な機構の解明につながるかと期待されている。そこで我々は量子化学計算を用いて P450nor 反応中間体の活性を理論的に評価することで、中間体から N<sub>2</sub>O 生成にいたるまでの反応過程の分子機序を解析した。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1 ヘム蛋白質における構造機能相関の解析

Protein Data Bank (PDB) からヘム a, b, c, o のいずれかを含み、分解能が 2 Å 以下のエントリーを抜き出した。これらのエントリーから、軸配位子がアミノ酸残基のみであり、かつ蛋白質ポケットが標準アミノ酸のみからなる鎖を抜き出し、PISCES サーバを用いて配列類似性が 99.9 %以下となる鎖のセットを作成した(非冗長データセット)。蛋白質ポケットは、ヘムのポルフィリンを構成する 25 個の重原子の各原子から 4.5 Å 以内に 1 つ以上の原子が入っているアミノ酸残基のセットとした。ヘムの座標をもとに蛋白質ポケットの領域を決定し、それを各辺の長さが 1 Å の立方体(ボクセル)に分割してポケット構造を表現した。各ボクセルには原子の有無により 0 または 1 の数値を割り当てた。深層学習手法の Convolutional Neural Network (CNN) を用いて、蛋白質ポケットの立体構造からヘムの歪みの予測を行い、蛋白質環境とヘムの歪みの相関

を解析した。ヘムの歪みの評価には normal-coordinate structural decomposition (NSD) を用い、代表的な 12 個のモード (saddling, ruffling, doming, waving(x), waving(y), propellering, meso-stretching, N-pyrrole stretching, translation(x), translation(y), breathing, rotation) を解析対象とした。

## 2.2 ヘム蛋白質における構造機能相関の解析

共同研究者より提供された P450nor 中間体の結晶構造をもとに、QM 領域としてタンパク質の最小限の活性部位 (図 1) を切り出したモデルを構築した。QM 領域は B3LYP 汎関数で取り扱った。基底関数系は Fe, N, O, S 及び基質上の水素原子には 6-311++G(2d,2p)、それ以外の原子には def2svp を用いた。中間体に対して 2 つ目の NO 分子が反応し N<sub>2</sub>O を生成する反応の経路探索を行なった。

## 3 研究成果

### 3.1 ヘム蛋白質における構造機能相関の解析

CNN による相関解析では、まず、NSD で得られた 12 個の振動モードを纏めて予測した。各振動モードについて予測値と観測値の相関係数を解析したところ、上位 4 つの振動モード (saddling, ruffling, doming, and waving(x)) について比較的高い相関が見られた。これら 4 つの振動モードのうち、ヘムの酸化還元電位や酸素親和性との相関が知られる saddling, ruffling, doming について、それぞれに特化した CNN モデルを作成した。5 回交差検証を行った結果、これらの 3 つの歪みについてポケット構造とヘムの歪みの相関が示唆された。入力データの情報を部分的に削った解析よりヘムの歪みの予測にはポケット表面付近の情報が重要であることが示唆されたことから、蛋白質ポケットの立体障害がヘムの分子構造に大きく影響している可能性がある。また、非冗長データセットに対する蛋白質のポケット構造 (空洞部分の構造) の比較から、ポケット構造が似ていればヘムの分子構造も似ていることが示された。

### 3.2 P450nor の反応活性の解析

昨年の検討で図 3 の青線および破線で示した反応エネルギープロファイルを得ていたが、今年度の追加の検討によって最初の NN 結合生成過程についてエネルギー障壁の低い繊維状態を見出した。ここで実行したのは活性部位を切り出したモデルであるが、ONIOM 法でタンパク質も取り入れたモデルの構築も試みた。しかしながら、活性部位に 2 つ目の NO 分子が安定に存在する構造を見出すことができなかった。

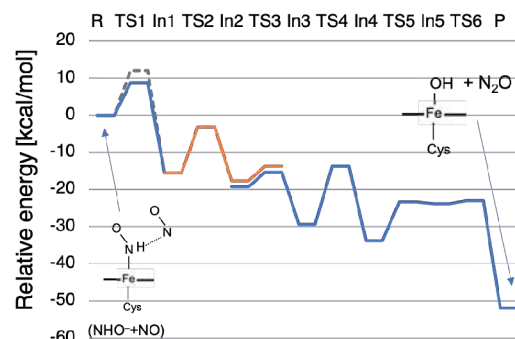


図 NHO-中間体+NO (R) から最終生成物 N<sub>2</sub>O+OH<sup>-</sup> (P) に至るまでのエネルギープロ

## 4 発表実績

### 4.1 口頭発表 (センター利用によるもの全 7 件うち招待講演 5 件)

★近藤 第 21 回日本蛋白質科学会シンポジウム、招待講演など

### 4.2 ポスター発表 (センター利用によるもの全 3 件)

★仲吉、鷹野ら 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会、ポスター発表など

## 5 出版実績 (論文全 4 件)

★近藤ら "Global analysis of heme proteins elucidates the correlation between heme distortion and the heme-binding pocket", *J. Chem. Info. Model.* **2022**, 62, 775.

# 生体分子の構造と機能に関する理論的研究

## Theoretical Studies on Structures and Functions of Biological Molecules

○赤瀬大、相田美砂子、坂宗和明、玉野智章（広島大学）、安成鎮（東京大学）

### 1 研究目的

生理活性分子や生体分子の構造の特徴や機能発現、反応のメカニズム、また、それらへの溶媒や周りの分子からの影響を明らかにすることを目的として、主に非経験的分子軌道法、密度汎関数理論、分子動力学法、モンテカルロ法を用いた研究を進めた。本年度の主な研究内容は次の二つである。

#### 1.1 溶媒分子の影響を解析可能な溶液中の溶質分子の NMR 遮蔽定数予測モデルの開発

NMR 遮蔽定数は原子核の環境に鋭敏であるため、溶液中の NMR 化学シフトは溶媒に依存し、特に溶質-溶媒間の水素結合が存在する系では気相からの差異が大きい。量子化学計算によって溶質分子の遮蔽定数を定量的に計算するためには、溶質周りの溶媒分子をあらわに取り入れ、多くの溶媒和構造のアンサンブル平均をとることが重要である。しかし、このような方法は計算コストが比較的大きい。また、それぞれの構造で計算される遮蔽定数は、溶媒分子の配置に依存してばらつき、溶媒効果を反映している。そこで、溶液中の NMR 遮蔽定数を予測し、遮蔽定数への溶媒効果を解析する手法を開発することを目的とした。

#### 1.2 生理活性分子や生体高分子の特異的相互作用の解明

RNA interference (RNAi)は、siRNA と呼ばれる短い二本鎖 RNA が遺伝子発現抑制効果を示す現象である。siRNA は Argonaute (AGO)というタンパク質上で二本鎖が解け、AGO 上にガイド鎖だけが残る。そのガイド鎖が相補的な配列をもつ標的 mRNA と対合し、標的 mRNA を切断することで遺伝子発現を抑制する。また、RNAi では、ガイド鎖と部分的に相補的な配列をもつ本来標的ではない mRNA の発現を抑制するオフターゲット効果が問題となっている。ガイド鎖の特定の位置のヌクレオチドのリボースを化学修飾することで、活性に影響があることが実験的に明らかになっており、RNAi 活性を保ったままオフターゲット効果を減弱させる可能性が示唆されている。そこで、この化学修飾の効果のメカニズムを分子レベルで解明することを目的として、理論化学的な研究を進めている。本年度は-NHCHO を導入した計算を行なった。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1 溶媒分子の影響を解析可能な溶液中の溶質分子の NMR 遮蔽定数予測モデルの開発

メタノール水溶液におけるメタノールのヒドロキシ基の  $^1\text{H}$  NMR 遮蔽定数を予測するモデルを作成した。まず、NAMD プログラムを使用して、メタノール水溶液の MD を行なった。MD のトラジェクトリーからメタノール分子とその近傍の水分子を抜き出した。得られたクラスター構造について、GIAO 法を用い B3LYP/aug-cc-pVDZ レベルで NMR 遮蔽定数を計算した。溶媒水分子がない場合の遮蔽定数も計算して、差をとることにより NMR 遮蔽定数の溶媒シフト量  $\Delta_{\text{QM}}$  を求めた。計算プログラムには Gaussian 16 を用いた。

予測モデルは、溶媒シフト量  $\Delta_{\text{model}}$  を溶質分子と溶媒 1 分子の座標が入力となる 2 体の関数の和と溶質分子と溶媒 2 分子の座標が入力となる 3 体の関数の和で表し、2 体の関数と 3 体の関数をそれぞれニューラルネットワーク (NN) で表現した。各項の総和であるモデルの溶媒シフト量  $\Delta_{\text{model}}$  が量子化学計算で求めた溶

媒シフト量  $\Delta_{\text{QM}}$  を再現するように学習させた。NN は PyTorch を利用して実装した。

## 2.2 生理活性分子や生体高分子の特異的相互作用の解明

AGO タンパク質と siRNA の一本鎖であるガイド鎖との複合体に対する置換基の影響を調べるために、タンパク質側鎖とオリゴヌクレオチドを抜き出したモデル系を構築した。そのモデル系を  $\omega$ B97X-D/6-31G(d) レベルで構造最適化を行なった。また、実験が行われているようにいずれかのヌクレオチドの 2' 位の -OH を -NHCHO に置換して同様に構造最適化を行なった。計算プログラムには Gaussian 16 を用いた。

## 3 研究成果

### 3.1 溶媒分子の影響を解析可能な溶液中の溶質分子の NMR 遮蔽定数予測モデルの開発

NMR 遮蔽定数の溶媒シフト量とクラスター構造の組のデータ 19774 組を学習データと評価データに分け、予測モデルを学習させた。得られたモデルの評価データに対する予測精度は、RMSE が 0.55 ppm, MAE が 0.43 ppm であった。予測モデルに基づいて、遮蔽定数の溶媒シフトを各項に分割して解析すると、使用したすべてのクラスター構造について 2 体の項の和は 3 体の項の和より大きく、2 体の項が支配的であった。また、2 体の項の一つだけが他の項に比べて大きな値を示す構造が多くあり、その場合、その項はエタノールの OH と水素結合した水分子とのものであった。学習した 2 体の NN の関数を用いて、溶媒シフト量を水分子の配置の関数としてマップを作成した。強い水素結合が形成できる配置で、大きな溶媒シフトを示し、学習した 2 体の NN の関数の妥当性を支持する結果となった。

### 3.2 生理活性分子や生体高分子の特異的相互作用の解明

siRNA のガイド鎖の 2 番目から 8 番目までのいずれかのヌクレオチドの 2' 位の -OH を -NHCHO に置換した実験で、2, 5, 8 番目に -NHCHO を導入した場合にオフターゲット効果が有意に減弱することが示された。2 番目のヌクレオチドに -NHCHO を導入したモデル計算の結果、-OH 体に比べて 2 番目、3 番目の塩基の向きが変化し、塩基対合の阻害が示唆された。モデル計算の妥当性を検討するとともに、他のヌクレオチドへの置換基の導入したモデル系を計算中である。

## 4 発表実績または予定

- ★(1) 安成鎮, 小林芳明, 野村浩平, 赤瀬大, 木村康明, 阿部洋, 相田美砂子, 程久美子, 日本核酸医薬学会第 6 回年会 (2021 年 6 月 27 日, オンライン)
- ★(2) Yoshiaki Kobayashi, Shen Tian, Daiki Fukuhara, Dai Akase, Misako Aida, Kumiko Ui-Tei, 第 22 回日本 RNA 学会年会 (2021 年 7 月 7 日, オンライン)
- ★(3) 小林芳明, 田申, 福原大輝, 赤瀬大, 相田美砂子, 程久美子, 第 44 回日本分子生物学会年会 (2021 年 12 月 1 日, 神奈川県横浜市)
- ★(4) Seongjin An, Yoshiaki Kobayashi, Nomura Kohei, Dai Akase, Yasuaki Kimura, Hiroshi Abe, Misako Aida, Kumiko Ui-Tei, 第 44 回日本分子生物学会年会 (2021 年 12 月 2 日, 神奈川県横浜市)

## 5 出版実績または予定

- ★[1] Yoshiaki Kobayashi, Daiki Fukuhara, Dai Akase, Misako Aida, Kumiko Ui-Tei, *ACS Omega* **7**, 2398–2410 (2022). DOI: 10.1021/acsomega.1c06455
- ★[2] Wataru Miyanishi, Makoto Ojika, Dai Akase, Misako Aida, Yasuhiro Igarashi, Yukishige Ito, Yu Nakagawa, *Bioorgan. Med. Chem.* **55**, 116590 (2022). DOI: 10.1016/j.bmc.2021.116590

# 齒車状両親媒性分子(GSA)の熱力学的安定性及び発光スペクトルに対する置

## 換基効果の理論的研究

### Theoretical and computational study on substitution effect for thermal stability and emission spectra of GSA

○立川 仁典、北 幸海、島崎 智実、小林 理、古島 弥来、吉田 大輔、坂上 弘輝、村田 萌（横浜市立大学）

#### 1 研究目的

我々のグループでは東京大学の平岡教授と共同で、齒車状両親媒性分子(GSA)が水中で形成する箱型 6 量体であるナノキューブの研究を行っている。形成されるナノキューブは  $S_6$  群に帰属され、分子に含まれる 3 つのメチル基が噛み合った「北極」及び「南極」と、ピリジニウムカチオン及びフェニル基あるいはピリジル基が形成する「triple  $\pi$ -stacking」が並ぶ「赤道」という、特徴的な構造を有す。GSA により形成されたナノキューブはその内部の空間に「ゲスト分子」と呼ばれる GSA や溶媒とは無関係な第 3 の分子を包接することが可能であることが実験から確認されており[1]、GSA が形成するナノキューブは GSA の構造を化学的に修飾することにより、熱的安定性やゲスト分子の包接速度を制御することが可能であることが実験的にわかっている[1,2]。一方、当グループでは分子動力学の手法を用い、これまでに GSA がクロロホルム中では 4 量体を形成することや、ナノキューブがゲスト分子を取り込むことの再現に成功した。

ナノキューブの安定性は赤道上の triple  $\pi$ -stacking に、当研究室での過去の研究からゲスト分子の内包速度は極の立体的な高さにより制御できると予想され、実験的にもメチル基が存在しないほうが内包速度が速くなることが示されている。そこで本年度は、北極及び南極のメチル基を水素で置換したナノキューブについて分子動力学(MD)シミュレーションを行い、理論計算の観点から置換基のナノキューブの熱安定性と内包速度に対する影響を解明することを目的とした。本年度は特にどこのメチル基が熱力学的安定性と内包速度に対して影響を与えるのかも調べることを目的とし、後述のように GSA 内のベンゼン環に結合する(a)すべてのメチル基を残したもの、(b)すべてのメチル基を水素原子に置換したもの、(c)ナノキューブにしたとき極に位置するメチル基のみを水素原子に置換したもの、の 3 種類について MD シミュレーションを行った。

また GSA、ナノキューブは蛍光スペクトルの測定も行われており、大きなストークスシフトも確認されている。分子内での時間依存密度汎関数(TDDFT)法を用いた計算では大きなストークスシフトを確認できなかったことから、分子間電荷移動の観点からも計算を行った。ただし、紙面の都合から本報告では MD シミュレーションに議論を絞り記述する。

#### 【参考文献】

[1] Hiraoka, S. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 13223–13225 (2010). [2] Zhan, Y. Y. et al., *Commun. Chem.* 1, 14 (2018).

#### 2 研究方法、計算方法

Fig. 1 の青色で示した部分がピリジンである分子で形成されるナノキューブの X 線回折により得られた構造をもとに、Fig. 1 の  $1_6^{12+}$ ,  $2_6^{12+}$ ,  $3_6^{12+}$  の分子動力学に適用する座標のデータを作成した。ただし、 $2_6^{12+}$  の重水素は軽水素原子として扱った。ナノキューブは +12 の正電荷を持つため 12 原子のヨウ化物イオンにより系を

電氣的に中性にし、さらに内包を起こりやすくするために 12 個のヨウ化ナトリウムを系に加えた(すなわちヨウ化物イオンは系に 24 原子含まれる)。またナノキューブは水中で形成されるため溶媒分子として水分子を加えた。加えられた水分子は(a) $1_6^{12+}$ , (b) $2_6^{12+}$ , (c) $3_6^{12+}$ についてそれぞれ 15550, 15461, 14592 分子であった。ここで、ナノキューブ内外の「水圧」の差でナノキューブが変形しないよう、ナノキューブ内部には 17 分子の水分子が含まれるように系の初期構造を注意深く作成した。作成した系に対する分子力場は AmberTools20 より使用できる Antechamber 及び xLEaP プログラムを用いて作成した。ナノキューブの分子力場の作成においては General Amber force field (GAFF)のパラメータセットを用い、電荷は Gaussian 16 (Rev. A.03)により Hartree-Fock/6-31G(d)法を用いて行った量子化学計算により決定された静電ポテンシャルに基づく Restrained

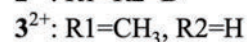
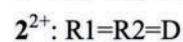
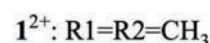
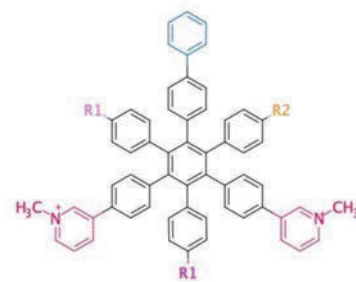


Fig. 1. The structure of the target system.

electrostatic potential (RESP) 電荷を用いた。水分子の分子力場は TIP4P モデルを用い、ヨウ化物イオンおよびナトリウムイオンの分子力場は ff14SB 分子力場のパラメータを用いた。分子動力学シミュレーションの実施においては計算科学研究センターの計算機を用い、AMBER20 プログラムパッケージより使用できる pmemd モジュールを用いた。計算は初期構造を作成するための予備計算として 300 K, 1 atm での NPT 条件における MD を行った後、Langevin 熱浴を用い 300 K での NVT 条件で行った。(a) $1_6^{12+}$ , (b) $2_6^{12+}$ , (c) $3_6^{12+}$ について、得られた系の密度はそれぞれ 1.00, 1.00, 1.00 g cm<sup>-3</sup>であることを確認した。本計算においては水素を含む化学結合については SHAKE アルゴリズムを用い結合長を固定した。 $1_6^{12+}$ ,  $2_6^{12+}$ ,  $3_6^{12+}$ についてそれぞれ 34, 33, 34 の初期運動量から、それぞれ 2.0 fs の時間刻みで 5 ns (2,500,000 step)時間発展を行った。得られた古典軌道のうちヨウ化物イオンが内包されたものについて詳細な解析を行った。

### 3 研究成果

$1_6^{12+}$ ,  $2_6^{12+}$ ,  $3_6^{12+}$ について、5 ns 以内にヨウ化物イオンの内包が確認できた古典軌道の数はいずれも 4, 26, 10 本であった。内包が起こったすべての古典軌道においてヨウ化物イオンは極部分から内包された。 $1_6^{12+}$ ,  $3_6^{12+}$ は「南極」と「北極」の部分(3 つの  $1^{2+}$ ,  $2^{2+}$ ,  $3^{2+}$ が集まる  $S_6$  軸上の位置)においてメチル基の有無が異なる一方、赤道部分(南極と北極の中点を通り  $S_6$  軸に直交する平面上の位置)において分子の構造上の差異はない。したがって、極部分の構造は内包の起こりやすさに影響を与えらる。

得られた古典軌道における、時間に対する構造変化を解析するため

$$RMSD(t) = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^N [m_i \{X_i(t) - X_i(0)\}]^2} \quad (1)$$

で定義される平均二乗偏差(RMSD)を計算した(Fig.2)。ここで、 $M, m_i, X_i(t)$ は、それぞれ対象とする原子の質量の総和、 $i$ 番目の原子の質量、時間 $t$ における並進・回転を除いた $i$ 番目の原子の座標を示す。また Fig. 2 は系全体を考慮した RMSD であり、 $N$ は系全体に含まれる原子数を表す。

内包の起こった古典軌道について RMSD のヒストグラムを作成した。Fig. 3(a), (c)に示す  $1_6^{12+}$ ,  $3_6^{12+}$ については内包の起こったすべての古典軌道を、Fig. 3(b)に示す  $2_6^{12+}$ については内包の起こった 26 本の古典軌道から無作為に 10 本を選択し解析に使用した。

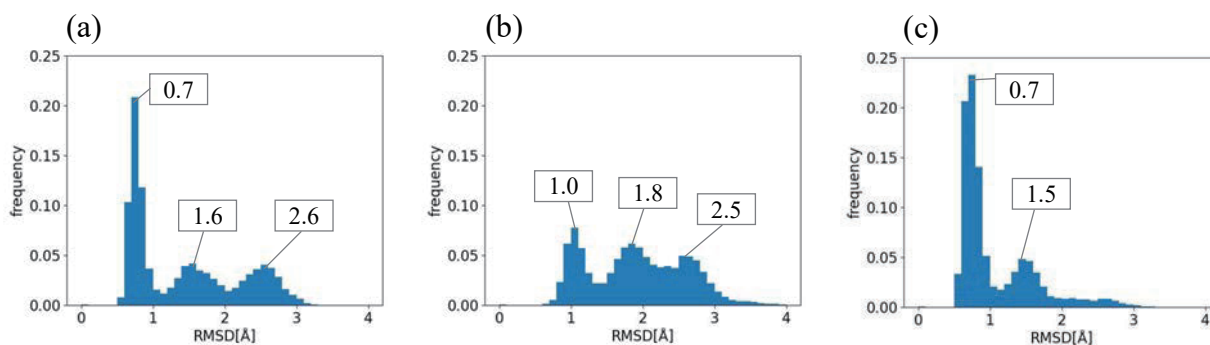


Fig. 2. RMSD の頻度分布。(a)4 本の  $1_6^{12+}$ , (b)10 本の  $2_6^{12+}$ , (c)10 本の  $3_6^{12+}$  のヨウ化物イオンが内包された古典軌道を使用した。

興味深いことに、RMSD はいくつかの離散的な値の周りに集中することが Fig. 2 から明らかになった。 $1_6^{12+}$  については 3 つの明確なピークが確認され、少なくとも 3 つの安定構造が存在することを示唆している。ここで「少なくとも」というのは構造が異なり RMSD が同じとなる場合を否定できないためである。

$2_6^{12+}$  は  $1_6^{12+}$  に比べ構造の分離が不明瞭であることが分かった。これは  $2_6^{12+}$  における構造が変形しやすいことを反映していると考えられる。最も左のピークは最も安定な構造に対応すると考えられるが  $1_6^{12+}$  に比べ  $2_6^{12+}$  ではそのピークの高さが顕著に低くなっており最安定構造の熱力学的安定性が  $1_6^{12+}$  に比べ相対的に不安定になっていると考えられ、また、1.8 Å と 2.5 Å の間の谷が小さく（値としては大きく）なっていることから 2 つの準安定構造の相互変換が起こりやすくなっていると考えられる。 $3_6^{12+}$  については最も右側のピークがほとんど消失した。当研究室では詳細な解析からナノキューブはヨウ化物イオンを内包すると構造が変形しにくくなることを確認しており、 $3_6^{12+}$  においてはヨウ化物イオンの内包が早いため大きく変形した構造に対応する最も右側のピークが消失したと考えられる。

#### 4 発表実績または予定

- ★村田萌, 陳弘燁, 小林理, 島崎智実, 平岡秀一, 立川仁典, “自己集合性ナノキューブの安定化と分子内包メカニズムの理論的研究”, 日本化学会第 102 春季年会(2022), **H201-2pm-12**, オンライン開催, 2022 年 3 月
- ★村田萌, 陳弘燁, 小林理, 島崎智実, 平岡秀一, 立川仁典, “自己集合性ナノキューブの安定化と分子内包メカニズムの理論的研究”, 第 24 回理論化学討論会, **2P06**, オンライン, 2022 年 5 月
- 吉田大輔, 北幸海, 島崎智実, 立川仁典, “気相 2 成分水素結合クラスターの陽電子親和性の理論予見”, 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季大会, **2009**, オンライン, 2021 年 11 月
- 古島弥来, 吉田大輔, 北幸海, 島崎智実, 立川仁典, "van der Waals クラスターにおける陽電子束縛の理論的研究" 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会, **2008**, オンライン, 2021 年 11 月

#### 5 出版実績または予定

- ★Taro Udagawa, Kazuaki Kuwahata, and Masanori Tachikawa, "Competitive nuclear quantum effect and H/D isotope effect on torsional motion of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: An ab initio path integral molecular dynamics study", **Comp. Theor. Chem.**, *1208*, 113542 (2022). DOI: 10.1016/j.comptc.2021.113542
- Takuma Yamashita, Emiko Hiyama, Daisuke Yoshida, and Masanori Tachikawa, "Spontaneous radiative



- dissociation of the second bound state of positronium hydride", **Phys. Rev. A**, *105*, 012814 (2022). DOI: 10.1103/PhysRevA.105.012814
3. Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa, "Atomic mass dependence of the nuclear quantum effect in  $\text{NH}_4^+(\text{H}_2\text{O})$ ", **Chem. Phys.**, *553*, 111381 (2022). DOI: 10.1016/j.chemphys.2021.111381
  4. ★Yuka Kimura, Yusuke Kanematsu, Hiroki Sakagami, David S Rivera Rocabado, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, and Takayoshi Ishimoto, "Hydrogen/Deuterium Transfer from Anisole to Methoxy Radicals: A Theoretical Study of a Deuterium-Labeled Drug Model", **J. Phys. Chem. A**, *126*, 155-163 (2022). DOI: 10.1021/acs.jpca.1c08514
  5. ★Kiriko Ishii, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, and Yukiumi Kita, "Development of anharmonic vibrational structure theory using backflow transformation", **Chem. Phys. Lett.**, *787*, 139263 (2022). DOI: 10.1016/j.cplett.2021.139263
  6. Ryusei Iida, Haruya Suzuki, Toshiyuki Takayanagi, and Masanori Tachikawa, "Contribution of vibrational overtone excitations to positron annihilation rates for benzene and naphthalene", **Phys. Rev. A**, *104*, 062807 (9 pages) (2021). DOI: 10.1103/PhysRevA.104.062807
  7. Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa, "Path Integral Molecular Dynamics Study on  $\text{NH}_4^+(\text{H}_2\text{O})$ ", **Few-Body Systems**, *62*, 96 (2021). DOI: 10.1007/s00601-021-01689-y
  8. ★Maya Ozaki, Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki, and Masanori Tachikawa, "Positron Binding and Annihilation Properties of Amino Acid Systems", **ACS Omega**, *6*, 29449-29458 (2021). DOI: 10.1021/acsomega.1c03409
  9. Masanori Tachikawa and Daisuke Yoshida, "Theoretical Study For Positron Binding and Annihilation of Alcohol Clusters", **Few-Body Systems**, *62*, 48 (2021). DOI: 10.1007/s00601-021-01636-x
  10. ★Takayoshi Ishimoto, Hiroki Sakagami, Yusuke Kanematsu, and Masanori Tachikawa, "H/D isotope effect between adsorbed water ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , and  $\text{HDO}$ ) and  $\text{H}_2\text{O}$ - and  $\text{D}_2\text{O}$ -ice Ih(0001) basal surfaces based on the combined plane wave and localized basis set method", **Applied Surface Science**, *561*, 150100 (2021). DOI: 10.1016/j.apsusc.2021.150100.
  11. Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa, "A theoretical study on solvatochromic asymmetric thiazolothiazole (TTz) dyes using dielectric-dependent density functional theory", **Phys. Chem. Chem. Phys.**, *23*, 21078-21086 (2021). DOI: 10.1039/D1CP02047A.
  12. ★Miku Furushima, Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki, and Masanori Tachikawa, "Theoretical investigation of the enhancement of positron affinity by the vibration and dimerization of non-polar carbon disulfide", **Phys. Chem. Chem. Phys.**, *23*, 21512-21520 (2021). (Cover Image and selected as "2021 PCCP HOT Articles") DOI: 10.1039/D1CP02808A.
  13. ★Taro Udagawa, Rhys B. Murphy, Tamim A. Darwish, Masanori Tachikawa, and Seiji Mori, "H/D isotope effects in keto-enol tautomerism of  $\beta$ -dicarbonyl compounds importance of nuclear quantum effects of hydrogen nuclei", **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, *94*, 1954-1962 (2021). DOI: 10.1246/bcsj.20210083
  14. Nuttapon Yodsinsin, Hiroki Sakagami, Taro Udagawa, Takayoshi Ishimoto, Siriporn Jungsuttiwong, and Masanori Tachikawa, "Metal-doped carbon nanocones as highly efficient catalysts for hydrogen storage: Nuclear quantum effect on hydrogen spillover mechanism", **Molecular Catalysis**, *504*, 111486 (2021). DOI: 10.1016/j.mcat.2021.111486

# 複雑分子系におけるテラヘルツ帯から赤外領域におけるスペクトル解析 Spectral Analysis from Terahertz to Mid-Infrared Region on Complex Systems

富永 圭介 (神戸大学分子フォトサイエンス研究センター)

## 1 研究目的

テラヘルツ帯 (1 THz = 33.3 cm<sup>-1</sup>) から赤外領域 (300 cm<sup>-1</sup>~4000 cm<sup>-1</sup>) における周波数帯は、分子系の分子内および分子間振動モードに相当し、水素結合性液体や溶液、またタンパク質、導電性高分子等の複雑分子系における動的挙動や局所構造、分子間の相互作用等を理解するうえで重要な周波数帯である。申請者のグループでは、時間領域テラヘルツ分光や時間分解テラヘルツ分光、また 2 次元振動分光、メガヘルツから遠赤外領域にわたる広帯域誘電分光等を用いて、これらの複雑分子系に関する分光学的な研究を推進している。本研究課題では、これらの実験結果から定量的な情報を得るために、大型計算機を用いた精密計算を行う。具体的には、水溶液中におけるカルボニル化合物の振動数揺らぎ、水溶液中における温度応答性高分子のダイナミクス、複雑系のテラヘルツスペクトルの解釈である。

## 2 研究方法、計算方法

2 次元振動分光: 図 1 に示す炭化水素基を有する分子の水中における CO 伸縮振動の遷移振動数の揺らぎを評価した。二次元赤外分光測定による結果と比較するため、図 1a および図 1c の分子のカルボキシル基はイオン化させ、アルデヒド基またはカルボニル基の CO 伸縮振動の遷移振動数を考える。図 1 に示した溶質分子について、B3LYP/6-311++G(3df,2pd) レベルで Gaussian 09 プログラムによる構造最適化を行い、約 1000 個の TIP4P 水分子で水和した系を作成することで AMBER 16 による分子動力学計算を行った。

ある時刻における遷移振動数を評価するため、双極子相互作用近似に基づくモデルを使用した[1]。相互作用テンソルを  $T_{ij}$ 、溶媒の双極子を  $\mu_j$  とするとき、振動数揺らぎ  $\Delta\omega(t)$  の時間相関関数は、

$$\langle \Delta\omega(t)\Delta\omega(0) \rangle \propto \left\langle \sum_j T_{ij}(t)\mu_j(t) \sum_j T_{ij}(0)\mu_j(0) \right\rangle \quad (1)$$

として表される。これを振動数-振動数時間相関関数 FFTCF と定義する。溶質における相互作用点を CO 基の中心とし、図 1 に示す分子の FFTCF の減衰の時定数を得た。

温度応答性高分子のダイナミクス: 温度応答性高分子であるポリ N-イソプロピルアクリルアミド (PNiPA、図 2) 及びポリ N,N-ジエチルアクリルアミド (PdEA、図 2) の相転移現象を検討した。低温では分子鎖が伸びたコイル状態になり、高温では分子鎖が凝縮したグロビュール状態になる。この相転移のメカニクスを分子論的に解明するため、Gromacs 2020.6 を用いて分子動力学計算を行った。力場として OPLS-AA を適用し、水溶液の

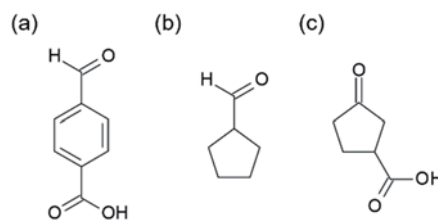


図 1. カルボニル化合物の分子構造。

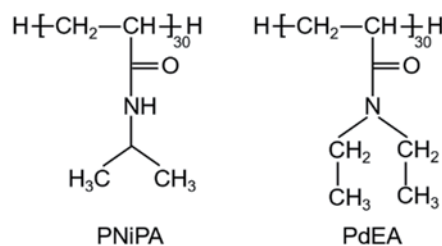


図 2. 温度応答性高分子の分子構造。

融点を正確に表現するために TIP4P/Ice を用いた。単量体が 30 個連結したものを用意し、分子の立体規則性を実験的に得られるものに近づけたものを用いた (meso dyad ~45%)。NPT 条件下で 90 ns の構造平衡化を行い、その後 10 ns のデータを 20 fs 間隔で記録した。温度は 283 K から 318 K まで 5 K ずつ変化させた。

テラヘルツ分光：テラヘルツ帯の振動スペクトルの計算では、固体密度汎関数法を用いたが、CRYSTAL17を使用した。結晶の並進対称性を考慮するために周期境界条件を採用した。汎関数として、Grimme の分散力を考慮し、B3LYP-D\*を用いた。基底関数として 6-31G(d,p) を用いた。構造最適化を行い、振動数計算を行った。

### 3 研究成果

2次元振動分光：計算によって得られた各溶質 (図 1) の規格化された FFTCF を図 3 に示す。この減衰過程を定数項と二つの指数関数の和でフィッティングし、得られた減衰の時定数を図中に示している。各溶質に共通する時定数として約 0.07 ps のものが得られ、これは水分子の非常に早い並進運動を反映したものであると考えられる。一方、減衰全体を特徴付ける時定数は、図 1a と図 1b の分子では約 1 ps、図 1c の分子ではより遅い 1.6 ps の時定数が得られた。これは水素結合の組みかえ過程を反映し、二次元赤外分光測定から得られた値はそれぞれ 0.96、0.92、1.9 ps のため、摂動論に基づく式(1)のモデルが良い近似であることを示唆する。また、図 1b と図 1c の分子構造はほとんど同じであるにも関わらず、その減衰の時定数は実験および計算結果共に約 2 倍異なる。この時定数の差は、振動プローブである CO 基と周囲の炭化水素環との相対位置に起因する。振動状態は、その振動軸方向に対する周囲の溶媒の揺らぎに応じて最も顕著に変化する。したがって、図 1c の分子では炭化水素環およびイオン部分の存在により、動きが抑制された水分子が CO 基近傍に存在し、局所的な誘電環境が他のものとは異なると考えられる。一方、図 1a や図 1b の分子では、CO 軸方向に比較的自由な水分子が接近しやすいため、その早い運動を反映して時定数が短くなったと考えられる。以上より、微視的な分子構造により、分子が受ける周囲との相互作用が大きく変化することが示された。

温度応答性高分子のダイナミクス：温度応答性高分子の相転移について議論する。相転移の進行は回転半径の時間変化と関連付けられ、図 4a、d に各温度の平均値を示す。相転移は約 30°C で起こることが知られ、図 4a、d 中の 300 K 付近の急激な  $R_g$  の減少は、分子がグロビュール状態に変化したことに対応する。この相転移では、分子内水素結合の形成や構造変化に伴う炭化水素基 (側鎖のメチル基の炭素原子) 同士の接触が重要であると考えられる。ここでは、二つの単量体単位間の炭化水素基同士の接触数の形成位置について分類し、構造変化をもたらすダイナミクスについて検討した。 $n$  ( $n=1, \dots, 30$ ) 番目の単量体位置と  $n+k$  番目の位置のものが接触するとき、 $k$  が 2 以下の時と 3 以上の時で場合分けを行った。なお、予め計算した分子内動径分布関数から、PNiPA では C-C 距離が 5.0 Å 以下のとき、PdEA では 4.7 Å 以下の時に接触しているとみなした。図 4b、c、e、f に炭化水素基の平均接触数の温度変化を示す。その結果、 $k$  の値に応じて温度依存性が異なることが示唆され、 $k$  が 2 以下の場合には温度にほとんど依存せず、逆に 3 以上の場合にはシグモイド型のような変化を示した。この差の原因として、離れた位置同士で形成されることによって初めて骨格のねじれが

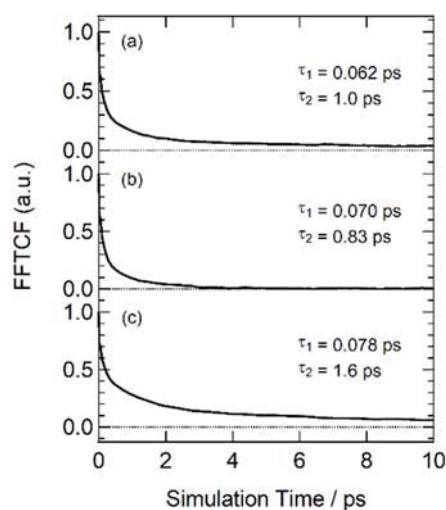


図 3. 各溶質の FFTCF の計算結果。

誘発されるが、近接するものは温度によらずほぼ一定の割合で存在し、グロブユール状態への遷移には影響しないためである。PNiPA と PdEA の結果を比較すると、PdEA の方が平均接触数が少なく、また温度に対する依存性が PNiPA に比べるとなだらかである。分子内水素結合による構造の安定化の差に由来すると考えられるが、詳細は今後の課題である。まとめとして、構造の相転移を特徴付ける上で分子内水素結合や炭化水素基の接触位置が重要であることが分かった。

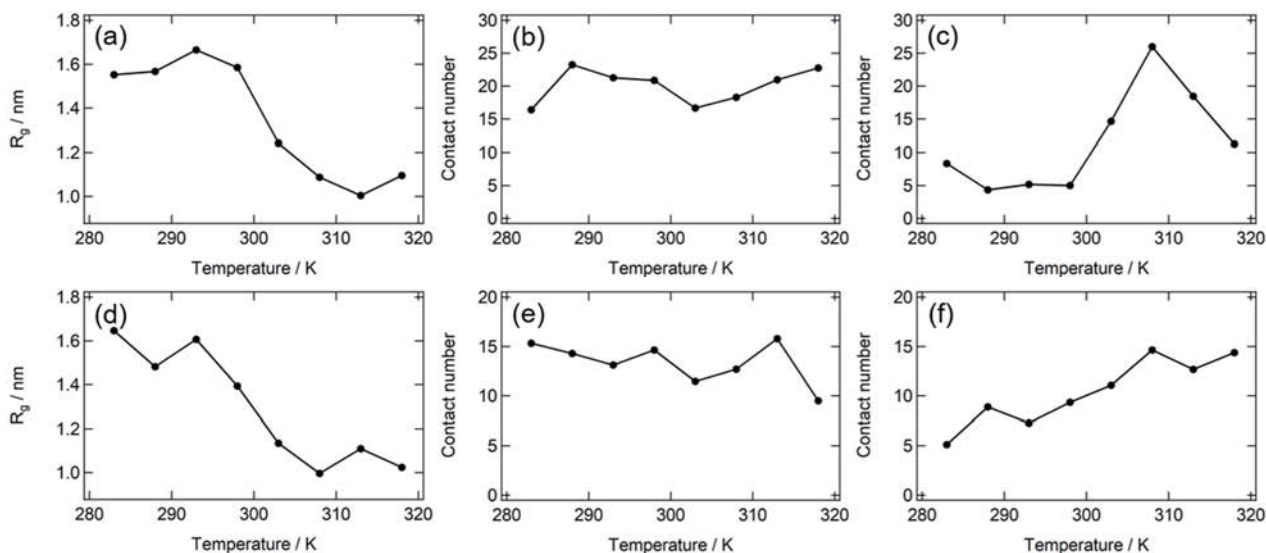


図 4. (a) PNiPA および(d) PdEA の回転半径 ( $R_g$ ) の平均値の温度変化。(b) PNiPA および(e) PdEA の  $k$  が 2 以下の時の炭化水素基の接触数。(c) PNiPA および(f) PdEA の  $k$  が 3 以上の時の炭化水素基の接触数。

テラヘルツスペクトルの解釈：モンモリロナイト (MMt) は、層状ケイ酸塩鉱物の一種であり、ケイ酸からなるシートが層状に形成される。この層の間に水や金属イオンを容易に取り込みまた放出することができる。我々はこの MMt の乾燥状態、および水和状態のテラヘルツ分光の観測を始めている。本計算では、乾燥状態と水和状態を再現するモデル系を構築することを目的とした。Na イオンを含む MMt を対象としたが、乾燥状態で Na イオンの位置 (層間か、層の中か) を一つの争点として計算を行った。図 5 には Na イオンが層の中に存在するとして計算を行った。図 5(b)に実測と計算の XRD の結果を示すが、よい一致がえられている。図 6 に水和した MMt の構造最適化の結果と実測及び計算の XRD の結果を示す。水の含量は重量%で 18% である。Na イオンは水が存在するため、層間に配置した。それによりイオンの水和が起こっている。XRD について実験と計算はよい一致を示している。

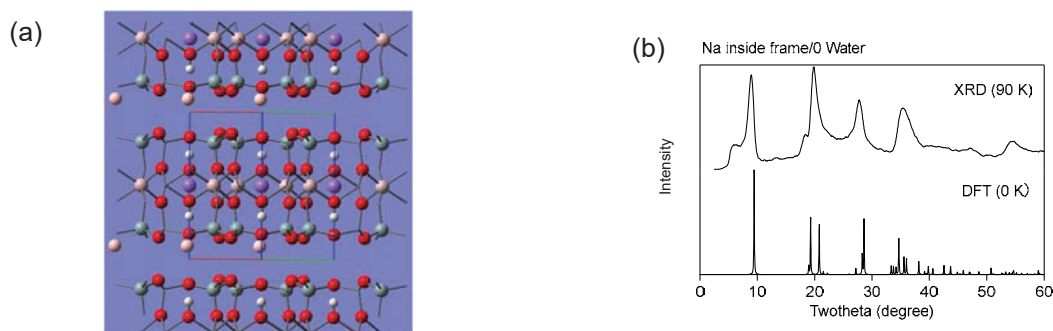


図 5. 乾燥状態の MMt に対する最適化した構造 (a) と粉末 X 線回折パターンの実験値と計算値 (b)。

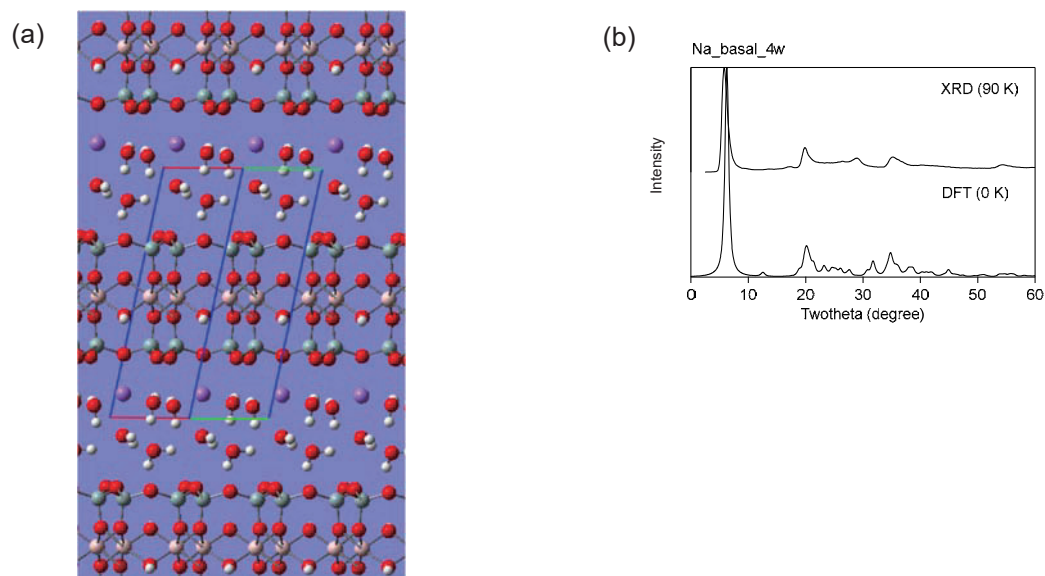


図6. 水和状態のMMtに対する最適化した構造 (a) と粉末X線回折パターンの実験値と計算値 (b)。水分量は重量%で18%としている。

## 参考文献

[1] J. Tayama, A. Ishihara, M. Banno, K. Ohta, S. Saito and K. Tominaga, *J. Chem. Phys.*, **133**, 014505 (2010).

## 4 発表実績または予定

“Ultrafast Charge Carrier Dynamics in Tetrabenzoporphyrin Derivatives Studied by Time-resolved Terahertz Spectroscopy”, Kaoru Ohta, Hiroko Yamada, and K. Tominaga, *11<sup>th</sup> Asian Photochemistry Conference*, November 1-4 (2021). Online (Korea)

“THz Molecular Science in Condensed Phases”, K. Tominaga, *Ultrafast Science (UFS)-2021*, November, 12-14 (2021). Online (UM-DAE Centre for Excellence in Basic Sciences, Mumbai, India)

★ “Hydrogen-bond dynamics of 9-fluorenone derivatives in water probed by 2D-IR spectroscopy”, Yuki Fujii, Masaki Okuda, Kaoru Ohta, and K. Tominaga, *Pacificchem 2021, Recent Advances in Coherent Multidimensional Spectroscopy*, December 18-21, (2021). Online.

## 5 出版実績または予定

★ “A Quantitative Interpretation for the Difference of Terahertz Spectra of DL- and L-Alanine: Origins of Infrared Intensities in Terahertz Spectroscopy”, Feng Zhang, Keisuke Tominaga, Michitoshi Hayashi, Masahiko Tani, *J. Phys. Chem. C* **125** (29), 16175-16182 (2021).

“Nature of Local Charge Carrier Motions in Porphyrin-Based Bulk Heterojunction Films Revealed by Time-Resolved Optical Pump-Terahertz Probe Spectroscopy”, Kaoru Ohta, Yuichi Hiramatsu, Mitsuharu Suzuki, Hiroko Yamada, Keisuke Tominaga, *Chem. Lett.* **50** (11), 1859-1862 (2021).

★ “Terahertz Spectroscopic Measurements and Solid-state Density Functional Calculations on  $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbBr}_3$  Perovskites -Short-Range Order of Methylammonium”, Feng Zhang, Izuru Karimata, Houg-Wei Wang, Takashi Tachikawa, Keisuke Tominaga, Michitoshi Hayashi, Tetsuo Sasaki, *J. Phys. Chem. C*, **126** (1), 339-348 (2022).

# 量子力学 (QM) /分子力学 (MM) 法と分子動力学計算によるハロ酸脱ハロゲン

## 化酵素の反応機構解析

### Analysis of reaction mechanism of haloacid dehalogenase by Quantum mechanics (QM) / Molecular mechanics (MM) and molecular dynamics method

○ 中村 卓 (長浜バイオ大学)

#### 1 研究目的、内容

我々の研究室では現在、有機ハロゲン化合物の分解酵素として有害物質分解への応用が期待される L-2-ハロ酸脱ハロゲン化酵素 (L-DEX) をターゲット酵素として、実験と計算により酵素反応機構を分子レベルで解明し、その知見を用いて野生型の酵素よりも高機能な改変酵素をデザインして実際に創り出すことを目指している。そのために、L-DEX 本来の基質である L-2-クロロプロピオン酸 (L-2-CPA) を用いて、L-DEX の酵素反応経路を密度半関数法 (DFT) により計算し、実験結果と対応する反応経路を推定することを考えた。

#### 2 研究方法、計算方法

L-DEX と L-2-CPA との複合体の量子力学 (QM) /分子力学 (MM) 計算について、基質である L-2-CPA や反応に関与する触媒水と、その周辺 5 Å に存在する 16 アミノ酸 (Asp10、Arg41、Lys151、Asp180 など) の側鎖部分と合計 185 原子の系を QM 領域に指定し、それ以外を MM 領域として Gaussian09 の Our own N-layered Integrated molecular Orbital and Molecular mechanics (ONIOM)法により遷移状態 (TS) 構造探索、振動数解析、反応経路追跡 (IRC) の計算を行って、TS 構造、反応前構造、反応後構造を決定し、活性化エネルギーを算出した。TS 構造探索については、Nudged Elastic Band (NEB) 法により TS 構造や反応経路を自動探索するソフトウェア Reaction Plus Pro2 (HPC システムズ) を使用した。QM 領域は、非経験的な手法の一種である DFT のうち、 $\omega$ B97X-D/6-31G (d)を使用した。MM 領域には AMBER 力場を用いた。

#### 3 研究成果

これまでの計算結果では、反応の律速段階となる 2 段階目の加水分解反応の活性化エネルギーが 30 から 40 kcal/mol で実験結果と対応しなかった。2020 年度は QM 領域を 118 原子から 185 原子に拡張し、QM 計算も B3LYP/6-31G(d)から $\omega$ B97X-D/6-31G (d)レベルにして計算したところ、活性化エネルギーが 29.43 kcal/mol となり、これまでで最も小さい値となった。さらに、加水分解反応の TS 構造から IRC 計算で得られた反応前構造が、1 段階目の脱ハロゲン化反応の反応生成物構造とほぼ一致し、一連の反応が連続的に解析できるように思われた。

#### 4 発表実績または予定

なし

#### 5 出版実績または予定

★Liu, Y., Li, Y., Chen, G., Wang, X.F., Fujii, R., Yamano, Y., Kitao, O., Nakamura, T., and Sasaki, S.  
*Adv. Mater. Interfaces* **2021**, 2101303.

# 革新的量子科学と大規模シミュレーション科学の創造

## Innovations in computational quantum science and large-scale simulation science

○中辻 博、中嶋 浩之、黒川 悠索（量子化学研究協会）

### 1 研究目的

シュレーディンガー方程式は、化学・生物学・物質物理学を支配する方程式であり、シュレーディンガー方程式を正確かつ容易に解く理論が存在し、それを誰もが使える計算プログラムが完成すれば、化学現象を実験のみでなく理論と計算によっても正確に予言する道が開ける。本研究課題代表者はこの方程式の一般解法を世界で初めて発見し(*Phys. Rev. Lett.* **93**, 030403 (2004).)、その解法を自由完員関数理論: Free Complement (FC) theory として理論体系を構築した。本課題の目的は、この理論をさらに進化させ、誰もが「容易」かつ「安定」に「正確」なシュレーディンガー解を「高速」に計算することができる理論と方法を開発することである。それが確立されれば、シュレーディンガーレベルの予言的量子化学が、真に化学の予言的ツールとして広く利用されるようになり、量子化学の予言能は格段と向上し、化学全体が経験的物質学からより理論的な物質学に移行し、大きく進歩を遂げるであろうことが予測される。この目的達成に向け、本計算機利用及び計算センターの多大なサポートと共に、継続的・革新的な研究を展開し、その基礎的な理論体系はほぼ確立され、着実に達成へと進んでいる。2021年度は、これを実用化フェーズに移行するため幾つかの重要な方法を提案し発展させた。この詳細を2章以降に述べる。

また、もう一方のテーマである SAC-CI 法の理論的展開と応用においては、内殻イオン化および内殻励起の現象に応用し、実験家との共同研究も進めた。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1. 波動関数の高精度化

FC 理論によって、計算資源内で実用的にシュレーディンガー方程式を正確に解くためには、波動関数をできるだけ効率的に *potentially exact* な形で構成することが重要である。そのために、系に適した初期関数とスケール関数(*g* 関数)の選択が特に重要である。

**化学フォーミュラ理論:** 初期関数構築については、化学者の化学概念(分子構造式や化学反応式)と対応する波動関数を構築する化学フォーミュラ理論を提案した(*J. Chem. Phys.* **149**, 114105 (2018).)。この方法は、化学的な本質を波動関数に反映するため、正確さと同時に化学的理解にも繋がる。また、化学フォーミュラに沿った局所的な波動関数として記述されるため、*iExg* 理論(*J. Chem. Phys.* **142**, 194101 (2015).)と連携し大きな系への拡張にも繋がる。

**正しいスケール関数:** 一方、2004年の論文の根幹は、scaled Schrödinger equation:  $g(H - E)\psi = 0$  の導入によって、従来は解けなかったクーロン発散問題を解決したことにある。ここで導入された *g* 関数において、特に2電子項:  $g_{ij}$  について、①衝突位置での発散を防ぐと同時に衝突位置での情報を消さない(カस्प条件を満たす)こと、②衝突のない領域では scaled シュレーディンガー方程式が元のシュレーディンガー方程式に漸近すること、という2条件を満たす関数(*correct* 関数と呼ぶ)を導入した。①、②の両者を満たす関数を”correct”, ①のみ満たす関数を”reasonable”, ①を満たさない関数を”approximate”とした。論文(*J. Chem. Phys.*

156, 014113 (2022).)や前年度報告書で述べているように、“correct”関数を用いると“reasonable”や“approximate”関数よりも明らかに収束が速かった。指数積分関数(exponential integral (Ei))関数は、かつて He 原子の 43 桁のエネルギーの計算でも有用であり(Phys. Chem. Chem. Phys. **10**, 4486 (2008).)、“correct”関数の中で最も performance が良かった。一般的な原子・分子への応用においても、このような“correct”の  $g_{ij}$  関数を用いることで、波動関数の性質を高めることができ、従来の  $r_{ij}$  項よりも exact 解への収束を速めることができた。また、性質の異なる  $g_{ij}$  関数を複数用いる方法など、実用性・汎用性を広げることができた。

## 2.2. 直接法(Direct Local Sampling 法)によるサンプリング生成

完員関数の積分が可能である場合は変分法を用いることができるが、そうでない場合はサンプリング手法である Local Schrödinger Equation (LSE) 法(Phys. Rev. Lett. **99**, 240402 (2007).)を用いることで、FC 理論の波動関数を積分の制約なく関数本来の正確さで記述し、exact 解を追求することができる。一方、量子モンテカルロ法などのサンプリングに基づく量子化学理論のほとんど(ほぼ全て)が、いわゆるメトロポリス法を用いている。この方法は、古典統計学に基づき古典的ウォーカーをシミュレートするものであり、ランダム性やシミュレーションの方法の依存性などの新たな曖昧性を取り込んでしまう。

我々は、exact レベルの計算に適したできるだけ量子力学的な決定論的なサンプリングを作ることを目指し、以前に提案していた Local Sampling 法(J. Chem. Phys. **149**, 114106 (2018).)を発展させ、多次元の“逆変換法”あるいは“直接法”(津田 孝夫, “モンテカルロ法とシミュレーション”, 培風館. L. Devroye, “Non-Uniform Random Variate Generation”, New York, Springer-Verlag (1986).)をサンプリング点生成に応用する方法を導入した。まず、その基礎である 1 次元逆変換法について概念を説明する。ある 1 次元の密度関数(分布関数):  $f(x)$  ( $x=[a,b]$ ) に沿うサンプリング点を生成する場合、 $[0,1]$ の一様分布を  $f(x)$  の分布にマッピングする。すなわち、

$$\xi \left( = \int_0^\xi dx \right) = \Lambda \int_a^\eta dx f(x) \quad (1)$$

が成り立つように  $\eta$  を決める。ここで、 $\xi$  は  $[0,1]$ の一様分布の一点、 $\Lambda$  は  $f(x)$  の規格化定数である。図 1 に示すように、(1)式の左辺は  $[0, \xi]$  の高さ 1 の長方形の面積、右辺は  $[a, \eta]$  の  $f(x)$  が成す面積であり、両者が一致する条件で  $\eta$  が決められ、この  $\eta$  の分布こそが  $f(x)$  の分布に対応している。

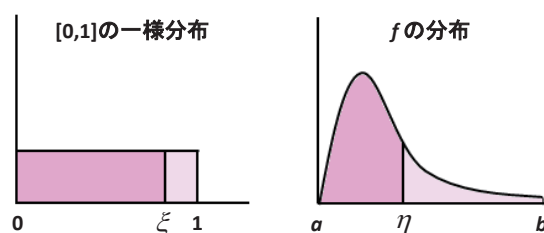


図 1. 逆変換法 の概念

このマッピングにおいて、乱数(サイコロ)は使われない。

次に、一般に  $p$  電子の密度関数  $f^{(p)}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_p)$  に対するサンプリング分布の生成を考える。この多電子(多次元)の逆変換法のステップは以下の通りである。(i)  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_{i-1}$  は既に決まった座標点  $\mathbf{x}_1^{(\mu)}, \mathbf{x}_2^{(\mu)}, \dots, \mathbf{x}_{i-1}^{(\mu)}$  が与えられているとする。(ii) この条件下で電子  $i+1$  から  $p$  まで積分した  $i$  次の縮約密度関数  $f^{(i)}(\mathbf{x}_1^{(\mu)}, \mathbf{x}_2^{(\mu)}, \dots, \mathbf{x}_{i-1}^{(\mu)}, \mathbf{x}_i)$  を計算する。(iii) は電子  $i$  だけの関数であり 1 電子の逆変換法を適用する。すなわち、

$$\xi_i = \Lambda_i \int^{\eta_i} d\mathbf{x}_i f^{(i)}(\mathbf{x}_1^{(\mu)}, \mathbf{x}_2^{(\mu)}, \dots, \mathbf{x}_{i-1}^{(\mu)}, \mathbf{x}_i) \quad (2)$$

を満たす  $\eta_i$  を求める。ここで、 $\xi_i$  は一様分布の 1 つの点である。 $\Lambda_i$  は  $f^{(i)}(\mathbf{x}_1^{(\mu)}, \mathbf{x}_2^{(\mu)}, \dots, \mathbf{x}_{i-1}^{(\mu)}, \mathbf{x}_i)$  の規格化定数である。 $\mathbf{x}_i$  は 3 次元であり実際はこれをさらに縮約して 1 次元の逆変換法((1)式)を 3 回行う。 $\eta_i$  は電子  $i$  の点  $\mathbf{x}_i^{(\mu)} = \eta_i$  となる。(iv) (i)~(iii)を電子 1 から  $p$  まで繰り返すことで、 $f^{(p)}$  の分布に従う  $p$  電子座標の 1 つのサ



ンプリング点  $\mathbf{r}_\mu^{(p)} = (\mathbf{x}_1^{(\mu)}, \mathbf{x}_2^{(\mu)}, \dots, \mathbf{x}_p^{(\mu)})$  を得る。

$p=1$  の場合、各電子のサンプリング点を  $f^{(1)}(\mathbf{x}_1) = \Gamma^{(1)}(\mathbf{x}_1 | \mathbf{x}_1)$  (1 電子密度) に対して生成する方法を  $\Gamma^{(1)}$  サンプリング法と呼ぶ。 $p=2$  の場合、電子のハミルトニアンは 2 電子演算子までしか含まないため、正確な  $N$ -representability を満たす  $\Gamma^{(2)}$  に基づくサンプリング生成は重要だが、特に露わな電子相関項を扱う場合は積分困難な問題がある。 $p=N$  の場合、 $N$  電子波動関数  $\Psi$  に対する全電子密度  $f^{(N)} = \Gamma^{(N)} = \Psi^2$  に沿うサンプリング生成を  $\Gamma^{(N)}$  サンプリング法と呼ぶ。これらの方法を用いるためには、(1), (2) 式の密度関数の積分が必要であり、これが容易に実行可能でなければならない。そのため、密度  $f = \Psi^2$  を構成する波動関数としては、 $r_{ij}$  項を露わに含まない波動関数  $\Psi$  を用いることが現実的である。しかし、目的は所詮サンプリング点生成であり、この  $\Psi$  が系の性質を反映しているものであれば有用である。 $\Psi$  として、Hartree-Fock (HF) や post-HF 波動関数、原子価結合(VB)波動関数など従来の量子化学の波動関数を使うこともでき、FC 法における初期関数、 $s_{ij}$  波動関数(Phys. Rev. A **101**, 062508 (2020).)などを用いることもできる。

### 2.3. シュレーディンガー解のコンパクトな記述: 完員関数選択法

FC 理論は、電子系のシュレーディンガー方程式に限らずあらゆるハミルトニアンで成り立つ理論であり、同形のハミルトニアンがカバーする系を正確に記述する完員関数を生成する。そのため、order をそのまま上げると自由度:  $M$ (完員関数の次元)が大きくなってしまふ。しかし、原子・分子の特定の電子状態を対象とし、特に化学フォーミュラ理論に基づく局所的な記述では、結果にほとんど影響を与えない不要な完員関数が多く存在する。我々は、係数の小さいものを排除する方法や各完員関数のエネルギー寄与を判断する方法等により、完員関数を効率的に選択する方法を開発した。例えば、 $C(^5S^o, sp^3)$  原子の変分法の計算では

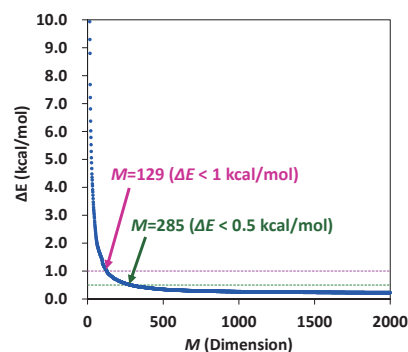


図 2.  $C(^5S^o, sp^3)$  原子の FC-変分法の計算 (完員関数選択法の適用)

(Phys. Rev. A **102**, 052835 (2020).), order( $n$ )=3 から完員関数を選択すると、僅か 129 個の完員関数で絶対解として 1 kcal/mol 以下の化学精度を満たし、285 個の完員関数で 0.5 kcal/mol 以下の結果が得られた(図 2)。それ以上の  $n=3$  の完員関数を導入しても、少なくともエネルギーの改善には繋がらず、それよりもより高次の関数を導入する方が有用である。次 order の関数生成では、選択された完員関数のみに FC 法を apply することによって、exact に近づける高次関数を効率的に生成することができ、計算資源の範囲内でも正確な解への収束を効率的に速めることができる。

## 3 研究成果

### 3.1. FC-LSE 法: 第二周期原子の計算

まず、FC-LSE 法を上述の理論・計算法を用いて第二周期原子(Li~Ne 原子)に応用した。初期関数は、Aufbau principle に沿う配置で構成し、2s, 2p 電子においては double-zeta, 閉殻シェルには in-out correlation を導入した。また、2s, 2p が擬縮退に近い B, C 原子では、別スピン関数及び 2 電子励起配置を導入した。

表 1 に、 $B(^2P)$  原子で FC-LSE 法の収束と  $g_{ij}$  関数: ①  $Ei(-\gamma_{ij}^{(1)} r_{ij} - \gamma_{ij}^{(2)}) - Ei(-\gamma_{ij}^{(2)})$ , ②  $1 - \exp(-\gamma_{ij} r_{ij})$ , ③  $r_{ij} / (r_{ij} + a_{ij})$ , ④  $\arctan(\gamma_{ij} r_{ij})$  を検証した結果を示した。order( $n$ )を進めることで、Exact の見積もりとの差である  $\Delta E$  は 0 に近づき、 $n=2$  では 1 kcal/mol 以下の化学精度を達成している。 $n=2$  において、 $g_{ij}$  を 1 項用いたとき(①の場合)は  $\Delta E=0.493$  kcal/mol だったが、 $g_{ij}$  を 3 項, 4 項用いたときは 0.1 kcal/mol 以下の結果が得られている。このように、複数の性質の異なる  $g_{ij}$  関数を用いることで、互いを補完し結果を改善することができている。積分法で

は、特に複数の  $g_{ij}$  関数を用いると積分計算が困難だが、サンプリング法では容易に計算することができる。

表 2 は、N(<sup>4</sup>S)原子に応用した結果を示した。 $g_{ij}$  関数は Ei 型を用いた。 $n=1$  までは従来通り完員関数を生成し、そこで完員関数選択を行った  $m_0=63$  個を新たな  $\psi_0$  として新しい  $n=1$  の cf を生成した。この手順を繰り返し、order を進めると exact へ近づき、new  $n=3$  では次元( $M$ )の増加は小さく抑えられているにも関わらず  $\Delta E=0.0840$  kcal/mol の高精度な結果が得られた。

表 3 には、Li~Ne 原子の結果をまとめた。全ての原子で 1 kcal/mol 以下の化学精度の解が得られている。Li~F 原子の計算は 2018 年の論文 (*J. Chem. Phys.* **149**, 114106 (2018).)でも行ったが、当時はメトロポリス法を改良した LMn サンプリング法を用いており、シミュレーション及び繰り返しで多くの計算時間がかかり、収束の判定も困難であった。それに対し、今回は 1 度のサンプリング点生成で解を計算することができ、計算時間も少なく済んでいる。

表 3. 第二周期原子の計算(まとめ)

Atom <sup>a</sup>	FC-LSE theory						$\Delta E$ of references (kcal/mol)		
	$M$	H-square error	Energy (a.u.)	Est. exact	$\Delta E$ (kcal/mol)	Timing <sup>a</sup>	Diffusion Monte Carlo (DMC) <sup>b</sup>	DMC2-MD BF <sup>c</sup>	R12 or F12-CCSD(T) <sup>d</sup>
Li ( <sup>2</sup> S)	256	0.004 697	-7.478 045	-7.478 060	<b>0.00967</b>	<b>1.4 min</b>	0.013	0.001	
Be ( <sup>1</sup> S)	3608	0.002 550	-14.667 349	-14.667 356	<b>0.00467</b>	<b>5.3 min</b>	6.373	0.023	
B ( <sup>2</sup> P)	3448	0.347 766	-24.653 740	-24.653 868	<b>0.0806</b>	<b>8.4 min</b>	8.827	0.186	
C ( <sup>3</sup> P, $s^2p^2$ )	4688	0.493 243	-37.844 487	-37.845 0	<b>0.322</b>	<b>15.2 min</b>	9.726	0.722	0.418
C ( <sup>5</sup> S <sub>o</sub> , $sp^3$ )	780	0.924 209	-37.691 757	-37.691 751	<b>-0.00393</b>	<b>4.3 min</b>			
N ( <sup>4</sup> S)	4519	0.972 810	-54.589 066	-54.589 2	<b>0.0840</b>	<b>32.5 min</b>	8.471	1.192	0.357
O ( <sup>3</sup> P)	6292	2.005 442	-75.067 317	-75.067 3	<b>-0.0107</b>	<b>1.1 hour</b>	9.287	3.514	0.390
F ( <sup>2</sup> P)	5598	3.332 498	-99.733 357	-99.733 9	<b>0.278</b>	<b>1.4 hour</b>	10.668	4.016	0.217
Ne ( <sup>1</sup> S)	4273	4.445 421	-128.937 902	-128.937 6	<b>-0.190</b>	<b>2.4 hour</b>	9.162	2.322	

<sup>a</sup>10<sup>6</sup> sampling at IMS (3000 cores). <sup>b</sup>E. Buendia, F. J. Galvez, P. Maldonado, and A. Sarsa, *J. Chem. Phys.* 131, 044115 (2009). <sup>c</sup>M. D. Brown, J. R. Trail, P. Lopez Rios, and R. J. Needs, *J. Chem. Phys.* 126, 224110 (2007). <sup>d</sup>J. Noga, S. Kedzuch, J. Simunek, and S. Ten-no, *J. Chem. Phys.* 128, 174103 (2008).

### 3.2. FC-LSE 法: 分子の基底・励起状態とポテンシャルカーブ

分子の計算では、化学フォークミュラ理論に基づき、原子の量子状態を元に各電子状態(基底・励起状態)に対

表 1. B(<sup>2</sup>P)原子: FC-LSE 法の収束と  $g_{ij}$  関数の検証

$g_{ij}^a$	$M$	H-square error	Energy (a.u.)	$\Delta E$ (kcal/mol)
<b><math>n=0</math> (Variational)</b>				
	17		-24.573 200	50.620
<b><math>n=1</math></b>				
1 項: ①	268	0.692680	-24.645 657	5.153
1 項: ②	268	0.860539	-24.645 298	5.378
2 項: ①+②	435	0.470441	-24.648 468	3.389
3 項: ①+②+③	602	0.411632	-24.649 542	2.715
4 項: ①+②+③+④	769	0.391572	-24.649899	2.491
<b><math>n=2</math></b>				
1 項: ①	1304	0.128981	-24.653 082	<b>0.493</b>
1 項: ②	1304	0.178608	-24.652 950	<b>0.576</b>
2 項: ①+②	2376	0.055791	-24.653 599	<b>0.169</b>
3 項: ①+②+③	3448	0.040425	-24.653 740	<b>0.0806</b>
4 項: ①+②+③+④	4520	0.034169	-24.653 781	<b>0.0548</b>
Est. exact			-24.653 868	

<sup>a</sup> ①  $Ei(-\gamma_{ij}^{(1)}r_{ij} - \gamma_{ij}^{(2)}) - Ei(-\gamma_{ij}^{(2)})$ , ②  $1 - \exp(-\gamma_{ij}r_{ij})$ , ③  $r_{ij} / (r_{ij} + a_{ij})$ , ④  $\arctan(\gamma_{ij}r_{ij})$

表 2. N(<sup>4</sup>S)原子: 完員関数選択法を用いた FC-LSE 法の収束

$n$	$M$	H-square error	Energy (a.u.)	$\Delta E$ (kcal/mol)
0	(variational)	8	-54.329 849	162.745
1		154	-54.491 462	61.331
new 1	$m_0=63 \Rightarrow$ cf gen.	1166	-54.577 222	7.516
new 2	$m_1=119 \Rightarrow$ cf gen.	3386	-54.587 011	1.373
new 3	$m_2=53 \Rightarrow$ cf gen.	4519	-54.589 066	<b>0.0840</b>
Est. exact			-54.589 2	

応する局所構造の配置を構成し、これを初期関数とし FC 理論を適用する。

**Li<sub>2</sub>分子:** Li<sub>2</sub>分子の計算では、Li 原子の 2s 軌道同士の結合配置と 2s 軌道に近接する 2p 軌道の絡む結合配置およびそれらのイオン配置を導入した。例えば、<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>状態の初期関数は、

Covalent項:

$$\text{Li}(2s)\text{-Li}(2s): \psi_0^{(1)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2s_A2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha)$$

$$\text{Li}(2s)\text{-Li}(2p_x): \psi_0^{(2)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2s_A2p_{x,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B)$$

$$\text{Li}(2p_x)\text{-Li}(2p_x): \psi_0^{(3)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{x,A}2p_{x,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \quad (3)$$

Ionic項:

$$\text{Li}(2s_A)^2: \psi_0^{(4)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2s_A)^2(\alpha\beta) + (A \leftrightarrow B)$$

$$\text{Li}(2s_A2p_{x,A}): \psi_0^{(5)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2s_A2p_{x,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B)$$

$$\text{Li}(2p_{x,A})^2: \psi_0^{(6)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{x,A})^2(\alpha\beta) + (A \leftrightarrow B)$$

を用いた。g<sub>ij</sub> 関数は Ei 型を用い、2s, 2p 電子の関連するすべての valence 基底・励起状態: X<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>, A<sup>1</sup>Σ<sub>u</sub><sup>+</sup>, 2<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>, B<sup>1</sup>Π<sub>u</sub>, 1<sup>1</sup>Π<sub>g</sub>, a<sup>3</sup>Σ<sub>u</sub><sup>+</sup>, 1<sup>3</sup>Π<sub>u</sub>, b<sup>3</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>, 1<sup>3</sup>Π<sub>g</sub> のポテンシャルカーブの計算を行った。X<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>状態(基底状態)の平衡位置(R<sub>eq</sub>=5.051 a.u.)では、正確なエネルギーの見積もり値との差:

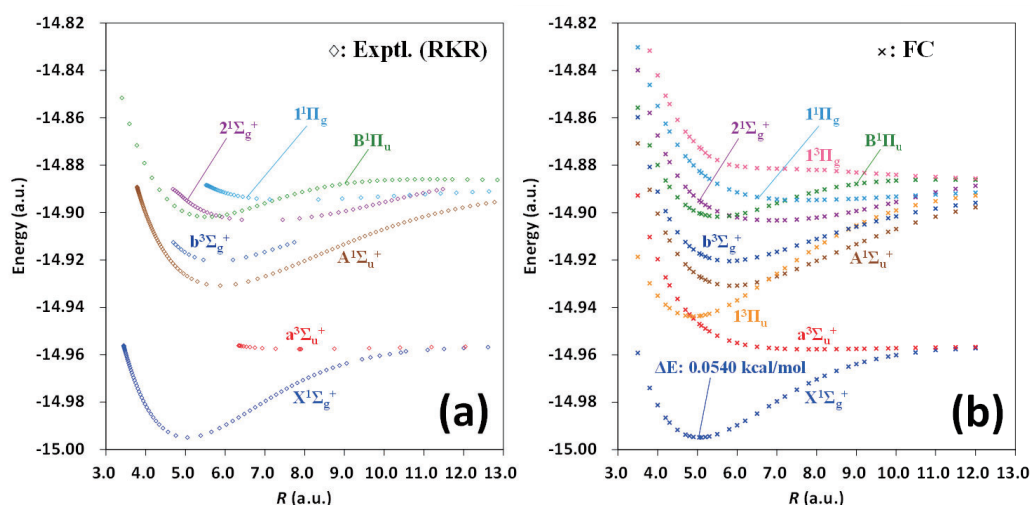


図 3. Li<sub>2</sub>分子の基底・励起状態のポテンシャルカーブ: (a) 実験 RKR, (b) FC 理論

$\Delta E=0.0540$  kcal/mol であり、絶対解として化学精度を十分に満足する結果が得られた。図 3(a)に、実験から求められたポテンシャルカーブ(RKR ポテンシャル)、図 3(b)に FC-LSE 法のポテンシャルカーブ( $n=3$ )を示した。実験 RKR ポテンシャルは、実験で観測可能な振動・回転準位から算出するため、検出可能な電子状態や核間距離  $R$  が限られている。例えば、三重項状態の 1<sup>3</sup>Π<sub>u</sub>, 1<sup>3</sup>Π<sub>g</sub> のデータはなく、<sup>3</sup>Σ<sub>u</sub><sup>+</sup>, b<sup>3</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>, 2<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>等では、 $R$  の範囲がかなり限られている。一方、FC 理論による理論計算ではあらゆる電子状態、 $R$  の結果が精密に得られている。図 4 は、実験 RKR ポテンシャルと FC 理論のポテンシャルカーブを重ね合わせた図を示した。ここで、エネルギーは一切シフトしていない。あらゆる電子状態において、またあらゆる核間距離  $R$  において、これらは完全に一致していることが分かる。RKR ポテンシャル, FC 理論という全く異なる理論, 手法でもここまで一致することは驚きである。

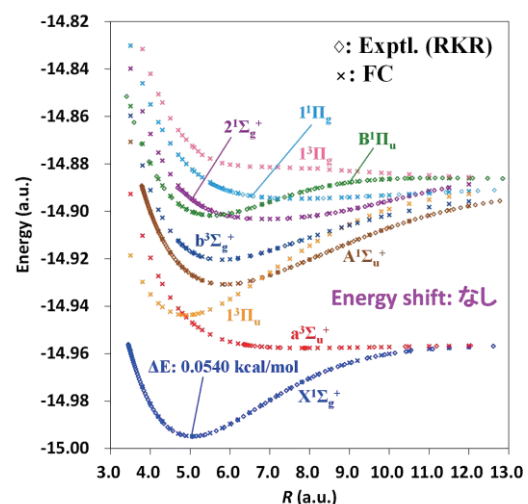


図 4. Li<sub>2</sub>分子の基底・励起状態のポテンシャルカーブ: 実験 RKR と FC 理論の図を重ね合わせ

1985年に我々は SAC-CI 法で Li<sub>2</sub>分子のこれらの基底・励起状態のポテンシャルカーブを先駆けて計算した (Can. J. Chem. **63**, 1857 (1985).)。この結果を SAC-CI(1985)と呼ぶことにする。多くの状態の実験の RKR ポテ

ンシャルが報告されるようになったのは、その翌年以降である。当時は計算機の制約から基底関数、計算法等に大きな制約があったため、大きな基底関数: jorge-6ZP (uncontracted)と摂動選択なしの方法によって、SAC-CI 計算をやり直した(SAC-CI(2022)と呼ぶことにする)。また、近年、分子軌道法ベースの FS-CCSD(2,0)法(基底関数: ANO-RCC+ (uncontracted))での報告もある(M. Musiał and S. A. Kucharski, *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 1200 (2014).)。X<sup>1</sup>Σ<sub>g</sub><sup>+</sup>状態の平衡位置で絶対エネルギーを比較すると、SAC-CI(1985), FS-CCSD(2,0), SAC-CI(2022), FC 理論でそれぞれ、ΔE=56.793, 5.803, 5.174, 0.0540 kcal/molであった。SAC-CI(2022)の値はFS-CCSD(2,0)の値より僅かに低かった。FC理論の結果は圧倒的に精密であることが分かる。RKRポテンシャルと比較可能な基底・励起状態の様々なRでの平均は、SAC-CI(1985), SAC-CI(2022), FC理論でそれぞれ、ΔE<sub>ave</sub>=56.953, 5.736, 0.0645, 0.0540 kcal/molであった。そのため、FC理論以外では、ポテンシャルカーブをΔE<sub>ave</sub>だけエネルギーシフトしないと実験RKRポテンシャルと直接比較できない。

表4に、各電子状態の平衡位置( $R_{eq}$ ), 断熱励起エネルギー( $T_e$ ), 解離エネルギー( $D_e$ )の値を示した。SAC-CI(2022)の結果も実験値とよく一致しているが、FC理論の結果はそれ以上に良い一致を示している。特に $T_e$ はよく一致している。 $R_{eq}$ や $D_e$ は新しい実験によって値が更新されることも多く、実験における誤差もあり得る。各核間距離Rにおける垂直励起エネルギーのRKRポテンシャルとの差ΔEXの平均は、SAC-CI(1985), SAC-CI(2022), FC理論でそれぞれ0.03353, 0.02862, 0.00215 eVであった。SAC-CI法の結果も十分に高精度であるが、FC法の結果はさらに10倍以上の精度で実験と一致していた。

**H<sub>4</sub>分子:** H<sub>4</sub>分子は簡単な4電子系の分子だが、多配置性が強いことが知られており、量子化学計算のベンチマークとしてよく使われている(T. V. Voorhis and M. Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* **113**, 8873 (2000). H. G. A. Burton and A. J. W. Thom, *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 167 (2016). D. Pfau, J. S. Spencer, and A. G. D.

G. Matthews, *Phys. Rev. Research* **2**, 033429 (2020).)。我々は、VB型の記述で局所的な共有結合項とイオン項を導入した初期関数を用い、FC-LSE法の計算を行った。ここで、 $g_{ij}$ 関数はEi型を用いた。

計算は、ベンチマークで使われている構造(図5)で $\theta$ の変化に対するポテンシャルカーブを計算した。 $g_{ij}$ 関数はEi型を用いた。まず、 $f = \psi_0^2$ の密度分布に対して直接法( $\Gamma^{(N)}$ サンプリング)によって生成されたサンプリング点の分布を検証した。図6に示すように、電子1の座標点をプロットすると、4つのH原子に等価

表 4. Li<sub>2</sub>分子: 平衡位置, 断熱励起エネルギー, 解離エネルギー

状態	方法	平衡位置 $R_{eq}$ (Å)	励起エネルギー $T_e$ (eV)	解離エネルギー $D_e$ (kcal/mol)
X <sup>1</sup> Σ <sub>g</sub> <sup>+</sup>	FC	2.676		24.323
	Exptl.	2.673		24.351
	SAC-CI(2022)	2.679		24.041
A <sup>1</sup> Σ <sub>u</sub> <sup>+</sup>	FC	3.106	1.743	26.729
	Exptl.	3.108	1.744	26.742
	SAC-CI(2022)	3.116	1.758	27.141
2 <sup>1</sup> Σ <sub>g</sub> <sup>+</sup>	FC	3.660	2.493	9.438
	Exptl.	3.651	2.492	9.489
	SAC-CI(2022)	3.472	2.536	9.193
B <sup>1</sup> Π <sub>u</sub>	FC	2.937	2.535	8.456
	Exptl.	2.936	2.534	8.532
	SAC-CI(2022)	2.945	2.548	8.919
1 <sup>1</sup> Π <sub>g</sub>	FC	4.067	2.727	4.043
	Exptl.	4.058	2.726	4.069
	SAC-CI(2022)	4.008	2.763	3.960
a <sup>3</sup> Σ <sub>u</sub> <sup>+</sup>	FC	4.171	1.013	0.959
	Exptl.	4.171	1.014	0.952
	SAC-CI(2022)	4.187	1.002	0.933
1 <sup>3</sup> Π <sub>u</sub>	FC	2.591	1.390	34.861
	Exptl.	2.591		34.724
	SAC-CI(2022)	2.594	1.386	35.704
b <sup>3</sup> Σ <sub>g</sub> <sup>+</sup>	FC	3.065	2.026	20.190
	Exptl.	3.068	2.024	20.276
	SAC-CI(2022)	3.073	2.025	20.966
1 <sup>3</sup> Π <sub>g</sub>	Repulsive			

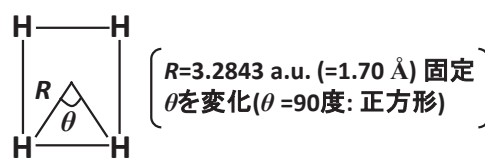


図 5. H<sub>4</sub>分子の構造

に分布しており、これは電子密度の分布に対応する。次に、電子 1 が核 A 近傍に存在する条件下で電子 2 の座標点をプロットすると、電子 2 は核 A 近傍に存在する amplitude はほぼゼロで、核 B,C,D 近傍に分布していることが分かる。さらに核 B,C よりも、核 A から遠い核 D 近傍の amplitude が最も大きいことが分かる。同様に、電子 1 が核 A、電子 2 が核 D 近傍に存在する条件下では電子 3 は核 B,C 近傍に存在し、電子 1,2,3 がそれぞれ核 A,D,B 近傍に存在する条件下では電子 4 は残りの核 C 近傍に存在している。このように、直接法によって、局所性・反対称性を反映するサンプリング点が正しく生成されていることが分かる。結果的に、1 つのサンプリング(4 電子の座標)中の 4 つの電子は、核 A, B, C, D に 1 つずつ分布する

amplitude が最も大きいことが分かる。図 7 に、このサンプリング点を用いて計算したポテンシャルカーブ( $\theta$  を変化)を示す。比較のため、Full-CI 法(double-zeta+分極の Gauss 基底関数(DZP))( T. V. Voorhis and M. Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* **113**, 8873 (2000).)、Full-CI法(Slater型 CVB2 基底関数)、CCSD(CVB2 基底関数)での結果も示している。まず、CCSD(CVB2)の結果は、 $\theta=90^\circ$  でエネルギーが大きく下がり、ポテンシャル形状も正しくない。このように、この系は多参照性が強く単参照の非変分的 post-HF 理論は上手くいかない。一方、Full CI (DZP)の結果は、 $\theta$  が大きいとき形状が浅いポテンシャルカーブになっている。Full CI 法でも基底関数が不足すると相対的にも正しくない場合があり得る。Full CI (CVB2)の結果は、FC-LSE 法の結果にかなり近いが、絶対エネルギーが僅かに高い。 $\theta=90^\circ$ において、FC-LSE 法のエネルギーより、Full CI (DZP) は 8.2 kcal/mol, Full CI (CVB2)は 0.58 kcal/mol 高く、CCSD(CVB2)は 4.4 kcal/mol 低かった(変分的に正しくない)。FC-LSE 法では、全領域で絶対解として正確で滑らかなポテンシャルカーブが得られている。

**CH<sup>+</sup>分子:** CH<sup>+</sup>分子の基底状態( $X^1\Sigma^+$ )は C<sup>+</sup>原子, H 原子に共有結合解離するが、 $^1\Sigma^+$ の励起状態( $2^1\Sigma^+$ ,  $3^1\Sigma^+$ )は C(<sup>1</sup>D), C(<sup>1</sup>S)原子と H<sup>+</sup>原子にイオン解離する。そのため、化学フォーミュラ理論に基づき、C<sup>+</sup>の 2p<sub>x</sub> と H の 1s が結合する共有結合型配置、C<sup>+</sup>の 2s と H の 1s が結合する共有結合型配置、C(<sup>1</sup>D)H<sup>+</sup>, C(<sup>1</sup>S)H<sup>+</sup>のイオン型配置を初期関数として用いた(分子軸は x 軸とする)。g<sub>ij</sub> 関数は Ei 型を用いた。表 5 に、平衡位置( $R_{eq}=2.137$  a.u.)における基底( $X^1\Sigma^+$ ), 励起状態( $2^1\Sigma^+$ ,  $3^1\Sigma^+$ )の計算結果を示した。order を上げると正確なエネルギーに近づき、基底状態は  $n_{iA}=3$ ,  $n_{ij}=2$  ( $n_{iA}$ ,  $n_{ij}$  はそれぞれ  $r_{iA}$  部位,  $g_{ij}$  部位の order)で、 $\Delta E=0.427$  kcal/mol となり化学精度(< 1 kcal/mol)を達成した。参照となる計算として、Full CI 法(J. Olsen, A. M. Sanchez de Meras, H. J. Aa. Jensen, and P. Jørgensen, *Chem. Phys. Lett.* **154**, 380 (1989).)や

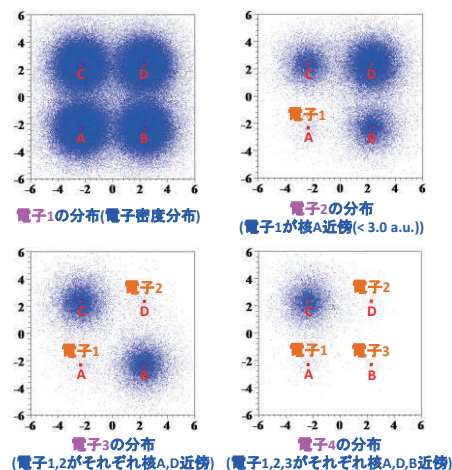


図 6. H4 分子のサンプリング点の解析

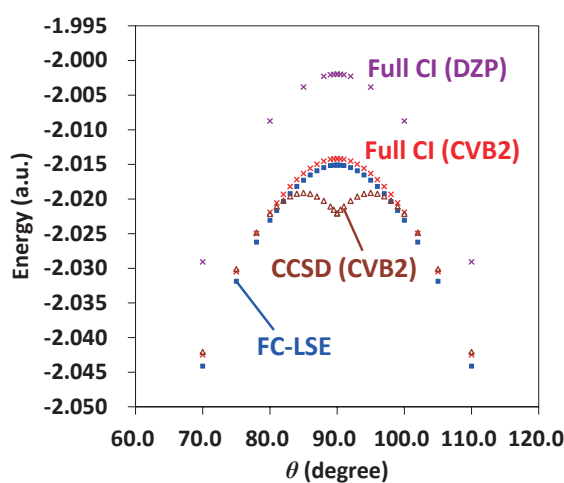


図 7. H4 分子のポテンシャルカーブ

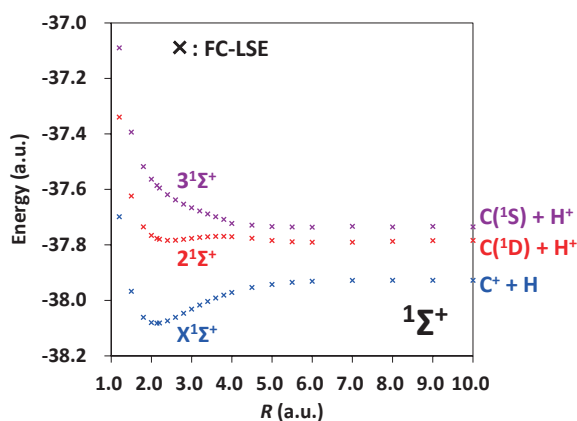


図 8. CH<sup>+</sup>分子のポテンシャルカーブ

MRCI 法(Z. Biglari, A. Shayesteh, and A. Maghari, *Comput. Theor. Chem.* **1047**, 22 (2014).)が報告されているが、それぞれ  $\Delta E=42.646, 34.685$  kcal/mol であり、我々の order 1 の結果よりも高い値だった。 $2^1\Sigma^+, 3^1\Sigma^+$ 状態への平衡位置における垂直励起エネルギーは、それぞれ 8.218, 13.382 kcal/mol ( $n_{iA}=3, n_{ij}=2$ )であった。Full CI (1989)の結果は若干高く、MRCI (2014)の値に近かった。図 8 に基底・励起状態のポテンシャルカーブを示した。FC理論のポテンシャルカーブは、様々な  $R$  において  $X^1\Sigma^+, 2^1\Sigma^+, 3^1\Sigma^+$ 状態共に絶対解として化学精度内で精密に求まっている。ポテンシャルカーブの相対的な形状は MRCI 法とよく一致しているが、MRCI 法は正確なエネルギーより約 35 kcal/mol 高くエネルギーシフトが必要である。現状、図 8 に匹敵するポテンシャルカーブは、理論、実験共になく、特に実験での RKR ポテンシャル等の精密解を待ち望んでいる。

表 5.  $\text{CH}^+$ 分子の  $^1\Sigma^+$ 対称性の基底・励起状態の FC-LSE 法の結果(平衡位置:  $R_{eq}=2.137$  a.u.)

$n_{iA}$	$n_{ij}$	$M$	$X^1\Sigma^+$ state			$2^1\Sigma^+$ state			$3^1\Sigma^+$ state		
			H-square error	Energy (a.u.)	$\Delta E$ (kcal/mol)	H-square error	Energy (a.u.)	Excitation energy (eV)	H-square error	Energy (a.u.)	Excitation energy (eV)
0	0	24	(variational)	-37.874649	133.628	(variational)	-37.558157	8.612	(variational)	-37.227992	17.596
1	1	536	2.140557	-38.050739	23.129	2.250509	-37.733933	8.621	3.104273	-37.519517	14.455
2	2	6412	0.383999	-38.083639	2.484	0.476537	-37.779927	8.264	0.723250	-37.585964	13.542
3	2	18156	0.064204	-38.086 918	<b>0.427</b>	0.182915	-37.784907	8.218	0.157072	-37.595138	13.382
Full CI (1989)				-38.019 638	42.646			8.5492			13.5246
MRCI (2014)				-38.032 324	34.685			8.198			13.375
Estimated exact energy of $X^1\Sigma$				-38.087 598							

**C<sub>2</sub>分子:** C<sub>2</sub>分子の基底状態は、C(<sup>3</sup>P, s<sup>2</sup>p<sup>2</sup>)原子に解離するが、平衡位置では C(<sup>5</sup>S°,sp<sup>3</sup>)原子の特徴が強いことが知られている(S. Shaik, D. Danovich, W. Wu, P. Su, H. S. Rzepa, P. C. Hiberty, *Nature Chem.* **4**, 195 (2012).)。そのため、平衡位置でのシュレーディンガー解の計算において、化学フォーミュラ理論に従い C(<sup>5</sup>S°,sp<sup>3</sup>)原子の配置で構成する以下の初期関数を用いた。

Covalent項:

$$\psi_0^{(1)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2s_A2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{x,A}2p_{x,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{y,A}2p_{y,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha)$$

$$\psi_0^{(2)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2s_A2p_{x,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{x,A}2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{y,A}2p_{y,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha)$$

Ionic項:

$$\psi_0^{(3)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2s_A2s_A)\alpha\beta \cdot (2p_{x,A}2p_{x,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{y,A}2p_{y,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B)$$

$$\psi_0^{(4)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2s_A2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{x,A}2p_{x,A})\alpha\beta \cdot (2p_{y,A}2p_{y,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B) \quad (4)$$

$$\psi_0^{(5)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2s_A2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{x,A}2p_{x,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{y,A}2p_{y,A})\alpha\beta \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B, y \leftrightarrow z)$$

$$\psi_0^{(6)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2s_A2s_A)\alpha\beta \cdot (2p_{x,A}2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{y,A}2p_{y,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B)$$

$$\psi_0^{(7)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2p_{x,A}2p_{x,A})\alpha\beta \cdot (2p_{x,A}2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{y,A}2p_{y,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B)$$

$$\psi_0^{(8)} = (1s_{in,A}1s_{out,A})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (1s_{in,B}1s_{out,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \\ \cdot (2s_A2p_{x,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{x,A}2s_B)(\alpha\beta - \beta\alpha) \cdot (2p_{y,A}2p_{y,A})\alpha\beta \cdot (2p_{z,A}2p_{z,B})(\alpha\beta - \beta\alpha) + (A \leftrightarrow B, y \leftrightarrow z)$$

最初の 2 つは共有結合型(sp<sup>3</sup>型 4 重結合配置)で、 $\psi_0^{(1)}$  は  $\sigma$  結合が(2s-2s)(2p<sub>x</sub>-2p<sub>x</sub>)となっている配置、 $\psi_0^{(2)}$  は(2s-2p<sub>x</sub>)(2p<sub>x</sub>-2s)となっている配置である(分子軸は  $x$  軸)。 $g_{ij}$  関数は Ei 型を用いた。 $\psi_0^{(3)} \sim \psi_0^{(8)}$  は、これらに対応するイオン項である。完員関数生成時、FC理論の理論通りに、原子間の Inter- $r_{iA,B}$  項, Inter- $g_{ij}$  項も含めて生成している。ここで、Inter- $r_{iA,B}$  項は、原子 A に属する電子  $i$  と原子 B 間の距離を表しており、電子  $i$  の原子核 B 上のカスプ条件の改良と電子  $i$  を分極させる役割がある。一般に積分が容易でないため、従来の量子化学

計算には通常使われないが、FC 理論が生成する項として重要である。これらは、サンプリング法である LSE 法では容易に取り扱うことができる。表 6 に、基底状態(平衡位置:  $R_{eq}=2.348$  a.u.)における FC-LSE 法の収束過程

表 6.  $C_2$  分子(基底状態( $R_{eq}=2.348$  a.u.))での FC-LSE 法の結果

$n_i A^a$	$n_j^a$	$M$	H-square error	Energy (a.u.)	$\Delta E$ (kcal/mol)
0	0	8	(variational)	-75.334 908	371.229
1	1	470	7.501669	-75.777 682	93.385
2	1	8686	2.413110	-75.926 648	<b>-0.0930</b>
Est. exact				-75.926 5	

を示す。order( $n$ )を上げると急速に解は改善し、 $n_i A=2$ ,  $n_j=1$  でも絶対解で化学精度を満たす解が得られた。ただし、次元は比較的大きく、分子の計算では原子では生成されない対称性を崩す関数が互いに補完し、収束を速めている可能性がある。つまり、分子の記述は、対称性の高い原子よりもかえって容易である場合もあり得る。しかし、現状の結果は、サンプリング依存性が否めないため、サンプリング生成理論の改良、サンプリング生成に用いる密度関数の改良やサンプリング点を増やすこと等によって、より確実に安定な計算を行うようにする。また、絶対解として化学精度を満足する精度での基底・励起状態の結合解離ポテンシャルカーブの計算も進めている。

### 3.3. SAC-CI 法: 内殻イオン化スペクトル

(本 SAC-CI 法による研究は、量子科学技術研究開発機構の横谷明徳先生の実験に基づく共同研究である。)

本研究では、近年横谷らによって測定された Thymine (T)及び 5-Bromouracil (BrU) の内殻イオン化スペクトルを SAC-CI 法によって解析し、ピークの同定を行った。

計算に用いた T 及び BrU の構造を図 9 に示す。SAC-CI 法により計算された T の O 1s, N 1s, C 1s イオン化スペクトルは実験スペクトルと平均 1.0eV 以内の誤差で求まった。次に、BrU の XPS スペクトル及び SAC-CI 法により assign された Br 2s, Br 2p, O 1s, N 1s, C 1s, Br

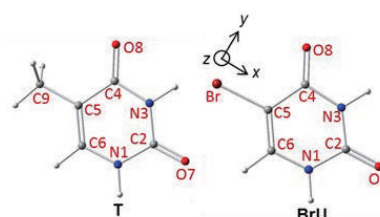


図 9. 5-Bromouracil (BrU) と Thymine(T) の最適化構造と原子ラベル

2s, Br 2p, Br 3s Br 3p のイオン化スペクトルを図 10 に示す。この実験スペクトルは film 状サンプルで測定されたものであり、SAC-CI スペクトルはこの実験と比べ、平均 7.6 eV の誤差があった。真空中で測定された BrU のスペクトルと比較すると SAC-CI スペクトルは平均誤差 1.0 eV 以下で求まった。得られた T の C5 1s 及び C9 1s イオン化状態は、1s 軌道からのイオン化配置及び HOMO から Rydberg 軌道への 2 電子励起配置が主配置となった。このように、内殻イオン化状態の計算において、多電子励起、軌道緩和、電子相関などの多電子過程が重要であることが明らかとなった。

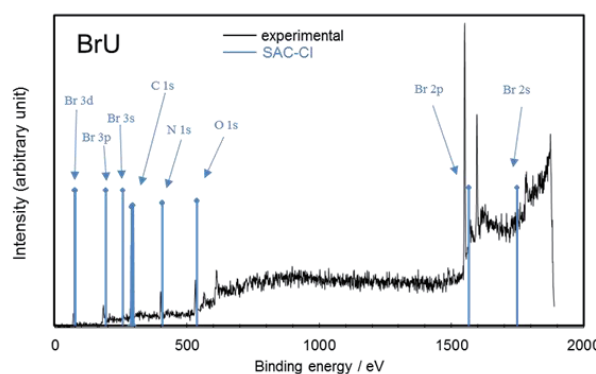


図 10. 5-Bromouracil の XPS スペクトル(黒)及び SAC-CI 法で計算されたスペクトル(青)。

## 謝辞

分子研計算機センターには、2021 年度も専有クラスターの利用を認めて頂き、その計算機パワーによって研究が大きく進展したことを深く感謝申し上げます。今後も、貴センターの計算機資源のより効率的な利用によって、引き続き方法論とプログラムの開発・改良を進め、量子化学の研究分野を先導し続けられるような、

化学的価値の高い計算を実行していきたい。

#### 4 発表実績または予定

- ★1) 中辻 博 ACS meeting, Prominent Ideas in Quantum Chemistry, 2021, オンライン, アメリカ化学会 (Invited).
- ★2) 中辻 博 Theory and Computation for Complex Molecular Systems: (In Memory of late Prof. Keiji Morokuma), Pacificchem, 2021, オンライン (Invited).
- ★3) 中辻 博 Chemical Concepts from Theory and Computation, Pacificchem, 2021, オンライン (Invited).
- ★4) 中嶋 浩之, 中辻 博 理論化学討論会, 2021, オンライン.
- ★5) 黒川 悠索, 中辻 博 理論化学討論会, 2021, オンライン.
- ★6) 中辻 博, 中嶋 浩之, 黒川 悠索 分子科学討論会, 2021, オンライン.
- ★7) 中嶋 浩之, 中辻 博 分子科学討論会, 2021, オンライン.
- ★8) 黒川 悠索, 中辻 博 分子科学討論会, 2021, オンライン.

#### 5 出版実績または予定

- ★1) H. Nakatsuji, H. Nakashima, Y. I. Kurokawa “Accurate scaling functions of the scaled Schrödinger equation”, J. Chem. Phys 156, 014113 (2022).
- ★2) H. Nakatsuji and H. Nakashima, “Potential curves of the lower nine states of Li<sub>2</sub> molecule: Accurate calculations with the free complement theory and the comparisons with the SAC/SAC-CI results”, J. Chem. Phys., submitted.
- ★3) H. Nakatsuji and H. Nakashima, “Direct local sampling method for solving the Schrödinger equations by the free complement - local Schrödinger equation theory”, Chem. Phys. Lett., submitted.
- ★4) H. Nakashima and H. Nakatsuji, “Potential energy curves of ground and low-lying excited states of CH<sup>+</sup> molecule by the free complement - local Schrodinger equation method”, in preparation.
- ★5) H. Nakashima and H. Nakatsuji, “Benchmark calculations of H<sub>4</sub> molecule by the free complement - local Schrodinger equation method with the direct local sampling method”, in preparation.
- ★6) H. Nakashima and H. Nakatsuji, “Variational calculation of the ground state of a boron atom by the free complement s<sub>ij</sub>-assisted r<sub>ij</sub> theory”, in preparation.
- ★7) Y. I. Kurokawa, H. Nakatsuji, M. Hirato, and A. Yokoya, “X-ray Photoelectron Spectroscopy of Thymine and 5-Bromouracil Studied by the Symmetry-Adapted-Cluster Configuration-Interaction (SAC-CI) Theory”, Chem. Phys. Lett., submitted.



# 色素増感光電極・光触媒等の計算化学的研究

## Computational study on dye-sensitized photoelectrolysis and photocatalysis

○草間 仁 (国立研究開発法人産業技術総合研究所)

### 1 研究目的

p 型色素増感光電極（陰極）は、太陽光中の短波長光しか吸収できない NiO 等の p 型半導体表面に増感色素を結合し、光の吸収を可視赤外領域へと大きく広げることにより太陽光エネルギー変換効率を高める。光吸収によって HOMO から LUMO へ色素が励起され、p 型半導体の価電子帯へ正孔が注入される。還元状態となった色素は基質に電子供与し元の基底状態に戻り、基質の還元反応によって目的生成物が得られる。本研究課題の目的は、これらの反応中間体構造や反応機構、反応活性及び生成物選択性に対する支配因子を計算化学的に解明し、半導体及び色素設計等実験にフィードバックすることである。

### 2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 プログラムを使用し、水中(PCM)の色素分子及びその還元体、基質の酸素分子、及びこれらの複合体等を DFT 法(B3LYP/6-31+G(d,p))にて構造最適化した。続いて振動数・熱力学量計算と電子密度解析(Mulliken, NPA)等を行った。

### 3 研究成果

色素増感光陰極を用いた水と酸素からの還元的過酸化水素生成反応を検討した。図1のクマリン343及びペリレンモノイミド(PMI)色素還元体の CH 基は  $O_2$  分子と  $H\cdot\cdot\cdot O$  分子間水素結合を形成し反応中間体を与えた。電子密度解析の結果、 $O_2$  は完全に還元され  $O_2^{\cdot-}$  に変化した。熱力学量計算による反応前、反応中間体、及び反応後のギブス自由エネルギー変化から、色素還元体による  $O_2$  還元反応は自発的に進行し、かつ  $O_2^{\cdot-}$  は速やかに色素から解離することを明らかにした。また、反応中間体は  $H^+$  や  $HO_2^{\cdot}$  とは反応せず電子移動も起こらなかった。以上の結果は、 $O_2$  還元後に色素が  $O_2^{\cdot-}$  と  $H^+$  や  $HO_2^{\cdot}$  との不均化反応に関与せず、 $HO_2^{\cdot}$  及び  $HO_2^-$  を経由する  $H_2O_2$  生成反応が効率的に起こることを示唆し、これら色素構造の有効性を裏付けた。

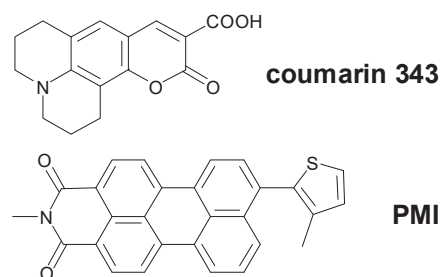


図1. 色素の構造

### 4 発表実績または予定

なし

### 5 出版実績または予定

★Hiroyuki Tateno, Yugo Miseki, Hitoshi Kusama, Shih-Yuan Chen, Takehisa Mochizuki, Kazuhiro Sayama, ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 9, 6886 (2021).

★Hitoshi Kusama, Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry, 418, 113437 (2021).

# 生体分子複雑系の全原子・粗視化分子シミュレーション研究

## All-atom/coarse-grained molecular simulation studies of complex biomolecular systems

○田中 成典, 森 義治, 栗崎 以久男,  
岩城 雄真, 具志堅 政文, 田中 大雅, 中田 柊也  
(神戸大学大学院システム情報学研究科)

### 1 研究目的

#### 1-1 全身麻酔薬ターゲットである GABA<sub>A</sub> 受容体の作動機構の解明

GABA<sub>A</sub> 受容体は中枢神経系において抑制性の働きをする Cl<sup>-</sup>イオンチャネルであり, 神経伝達物質である GABA が結合することによりイオンチャネルが開くと考えられている。GABA<sub>A</sub> 受容体は全身麻酔に関わると考えられているが, 全身麻酔薬作用の分子機構は不明な点が多い。本研究課題においては, 全身麻酔薬の作用やそれに伴う受容体の構造変化に関する分子機構を明らかにすることを目的とする。

#### 1-2 リボソーム翻訳開始複合体における高精度な分子選択性の解明

リボソームは細胞においてタンパク質合成をつかさどる巨大なタンパク質・RNA 複合体である。リボソームにおけるタンパク質合成の開始過程では, リボソームと開始段階特有のタンパク質から構成される翻訳開始複合体が形成される。このとき正確な tRNA の結合のためにはリボソームを構成するリボソームタンパク質のいくつかが積極的に関与していることが示唆されている。本研究課題においては, これらのリボソームタンパク質の役割を分子論的に解明することを目的とする。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2-1 全身麻酔薬ターゲットである GABA<sub>A</sub> 受容体の作動機構の解明

GABA<sub>A</sub> 受容体とリガンド複合体構造について脂質二重膜と水溶媒とに埋め込んだ系を用意した。GABA<sub>A</sub> 受容体の原子数は約 28,000 となり, 溶媒などを含めた全原子数は約 314,000 である。このようにして得られた系に対して分子動力学シミュレーションを GROMACS により実行した。タンパク質などの力場としては CHARMM36m を使用した。リガンド結合状態の受容体に対して 100 ns の計算を 5 回実行し, 含まれるリガンドに依存したタンパク質複合体の安定性や構造変化を解析した。さらに, リガンドを初期構造から除いた系でも 100 ns の計算を 5 回実行することにより, リガンドの有無による構造の比較を行った。

#### 2-2 リボソーム翻訳開始複合体における高精度な分子選択性の解明

計算対象の複合体としてリボソーム小サブユニット, mRNA 1 分子, 開始 tRNA 1 分子, 開始因子 IF1・IF2・IF3 から構成されるものを使用した。これらの構造を粗視化モデル MARTINI で扱った。粗視化された翻訳開始複合体は約 17,000 粒子である。また溶媒などを含めた全粒子数は約 173,000 となった。分子動力学計算は GROMACS により実行した。リボソームタンパク質の存在が開始 tRNA に関する安定性に対してどのように寄与しているかを理解するために, 開始前複合体の様々な状態に対して 10  $\mu$ s のアンブレラサンプリングシミュレーションを 10 回ずつ実行し, tRNA の解離自由エネルギーを計算した。

### 3 研究成果

#### 3-1 全身麻酔薬ターゲットである GABA<sub>A</sub> 受容体の作動機構の解明

リガンド結合部位にリガンドが存在する場合には、結合部位及び 9'ゲート近傍 (図 1 点線) のいくつかの残基で全身麻酔薬の結合に伴う側鎖の二面角の分布や相互作用の変化が見られた。違いが確認された残基の中には、変異実験において麻酔作用に必要であることが確認されていたり、9'ゲート残基周辺の環境や pore を形成する M2 ヘリックスの状態に影響を及ぼしていると考えられる残基が存在するため、残基単位の変化がより大きな構造変化につながり、最終的にイオンの透過性を制御している可能性が考えられる。

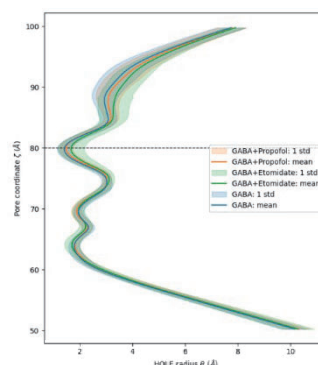


図 1. チャンネル Pore 半径

#### 3-2 リボソーム翻訳開始複合体における高精度な分子選択性の解明

リボソーム系において tRNA の結合がほぼ完結した状態では tRNA 結合状態が安定であり (図 2 青), 解離するための活性化障壁は高くなっていた。一方で tRNA 結合完結途中の状態では tRNA 結合状態と解離状態の自由エネルギー差が小さく, 解離しやすいことが分かった (図 2 赤)。リボソーム・RNA 複合体の構造を解析することにより, このような自由エネルギーの差異は特定のリボソームタンパク質と tRNA の直接的な相互作用に由来することを明らかにした。

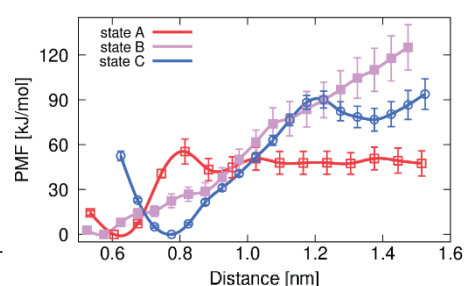


図 2. tRNA 解離自由エネルギー

#### 3-3 その他実施課題: 低分子量 G タンパク質 Ras およびアミロイドβ凝集体の分子シミュレーション研究

量子化学計算による反応構造生成と分子力場切り替えを組み合わせ、実効的な化学反応シミュレート手法を提案し、低分子量 GTP タンパク質 Ras の加水分解反応に適用した結果、反応エネルギーがリン酸結合ループに保持されることを明らかにした (図 3)。またアミロイドβ凝集体の成長末端から部分解離した単量体解離の可逆的会合の可能性を示した。

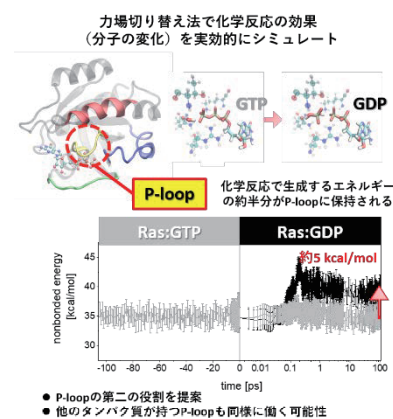


図 3. 加水分解に伴うエネルギー

### 4 発表実績または予定

★森義治, 田中成典: 第 15 回分子科学討論会, CBI 学会 2021 年大会, スーパーコンピュータワークショップ 2021, 日本物理学会第 77 回年次大会

★栗崎以久男, 田中成典: 第 47 回生体分子科学討論会, 第 15 回分子科学討論会, Pacificchem 2020, スーパーコンピュータワークショップ 2021, 第 2 回生体分子シミュレーション・モデリング研究会

★田中大雅, 森義治, 田中成典: 第 15 回分子科学討論会

★中田柗也, 森義治, 田中成典: 第 15 回分子科学討論会, CBI 学会 2021 年大会

### 5 出版実績または予定

★Ikuro Kurisaki and Shigenori Tanaka, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23, 26151-26164, 2021.

★Ikuro Kurisaki and Shigenori Tanaka, *Proteins*, 2022. DOI: 10.22541/au.163464574.43169247/v1.

# フラグメント電子状態理論を基とした大規模第一原理分子シミュレーション

## と電子状態インフォマティクスによる機能材料の熱力学・光物性の迅速設計

### Ultra-fast ab initio design of thermodynamic and optical properties of functional materials by large-scale first-principles molecular simulation based on fragment electronic state theory and electronic state informatics

○森 寛敏、黒木 菜保子、Fabian WEBER、後藤 大輔、鈴木 里麻、  
渡部 尚汰郎、奥山 拓海（中央大学理工）

#### 1 研究目的

本研究課題はこれまでに本グループで行なってきた第一原理的な力場：有効フラグメントポテンシャル（以下 EFP）法の開発を基に、新たに拡張的に立ち上げるマテリアルズ・インフォマティクス研究である。実験的研究を行う共同研究者と共に、EFP-MD/MC 法・量子化学理論・統計論、そして機械学習（データ科学）を駆使することで、特定混合比において機能を発現する混合溶液熱力学物性や、特定分子構造が示す超効率的発光特性の迅速理論設計まで含む、幅広い材料のデザインを実施した。

#### 2 研究方法、計算方法

R3 年度は具体的なターゲット系として

- ① 工業排ガスの選択的分離回収に用いられるイオン液体非水溶液・深共融溶媒の迅速設計（渡部・黒木・森；日本大学・児玉大輔准教授、金沢大学・山田秀尚准教授との共同研究）、
- ② 半導体工学の発展に必要な新奇超強酸性物質設計（鈴木・森）
- ③ イオン液体・超臨界流体などの不均一溶媒和環境条件で実現する、得意な選択特性をもつ化学反応の反応経路解明：EFP-MD による研究（黒木・奥山・森）
- ④ 超高純度色を発光する熱活性遅延蛍光材料とその一重項分裂性分子のカスケードによる内部量子収率 100%超の発光材料の実現（WEBER・後藤・森）

の四テーマを推進した。ここでは紙面の都合上テーマ②について報告する。

半導体加工分野では、任意の環境中で所望の酸性度を持つ酸の設計、すなわち、酸性度とその拡散性を精密制御するニーズがある。このうち、拡散性の制御は、嵩高い置換基の導入により行える。一方、酸性度は、電子状態によって決まる。従来の酸設計は、溶質である酸分子のみに着目し、置換基効果による電子状態制御を試みてきた。だが、酸性度を制御するには、プロトン解離前の酸分子に加え、プロトン解離後のプロトンおよび・共役塩基の溶媒和も加味した分子設計をせねばならない。

溶液中において、溶媒と溶質の電子状態は自己撞着的に決まるため、直感的な分子設計は困難であり、溶媒和を取り扱える量子化学計算が有効なツールとなる。先行研究により、量子化学計算によって各種溶媒中での酸性度は高精度に計算可能であることが実証されてきた。だが、これら量子化学計算は計算コストが高く、分子設計は熟練した化学者が行うことが前提であり、膨大な候補分子の探索は志向していない。一方、

多数の酸性度実測値を迅速に再現する新たな手法として、ケモインフォマティクスに基づく機械学習モデル開発も行われてきた。ケモインフォマティクスでは、構造式によるフィンガープリントを特徴量に用いるため、特徴量を高速に取得が可能である。だが、実測値を正解情報に用いるため、目的溶媒中における目的化合物の類縁体実測値が多数必要であり、設計できる場面が限定されていた。正解情報を高精度量子化学計算により取得し、機械学習と組み合わせれば、従来の量子化学およびケモインフォマティクスを超え、任意環境に対応可能な酸性度予測モデルが構築可能であると考えた（電子状態インフォマティクス）。溶媒和は直接的には分子構造ではなく電子状態に影響を与える。従って、特徴量として、分子構造（＝原子核配置の）情報を基本としたものだけでなく、量子化学計算結果を活用する電子状態インフォマティクスのアプローチを導入することができれば、物理化学的観点から、従来法に比べ、より高速で高精度な酸性度予測を実現することが期待される。本研究では、電子状態インフォマティクスによる酸性度予測モデルの実現に取り組みつつ、有機  $\pi$  電子系の電子的特性を十分に活用したリアリティーある酸分子の設計を行った。機械学習は scikit-learn ver 0.24.1 にて行った。正解情報・特徴量計算は Gaussian16 ・ NBO ver7 により行った。

### 3 研究成果

ニューラルネットワークモデルを用いて、シクロペンタジエニル系の酸全 2 万化合物について、気相・DMSO 中における  $\Delta pK_a$  を予測し、その相関を調べた結果を図 1 に示す。

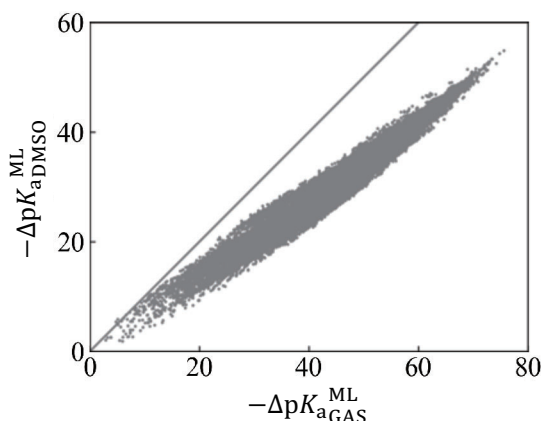


図 1 気相と DMSO 中での  $-\Delta pK_a$  予測値の相関( $nBz \leq 3$  の Cp 系酸全 2 万分子)

図 1 より、 $\Delta pK_{aGas}$  が同じ値であっても  $\Delta pK_{aDMSO}$  は異なる分子が多数存在することがわかる。これは、酸は環境に合わせて設計する必要があることを明確に示す定量データである。ここで、 $\Delta pK_{aGas}$  と  $\Delta pK_{aDMSO}$  の間には

$$\Delta pK_{aDMSO} = \Delta pK_{aGas} + \frac{\Delta G_{solv}(A^-) - \Delta G_{solv}(AH)}{RT \ln 10} + \frac{\Delta G_{solv}(Ind^-) - \Delta G_{solv}(IndH)}{RT \ln 10} \quad (4.2.1)$$

なる関係式が成り立つ。このうち、 $\Delta G_{solv}(A^-) - \Delta G_{solv}(AH)$  が各化合物における溶媒和による  $\Delta pK_a$  変化を表し、図 1 における対角線からのズレの起源となる。そこで、 $\Delta pK_{aDMSO}$  の非自明的振る舞いを司る溶媒和の起源を探索した。(図 2)

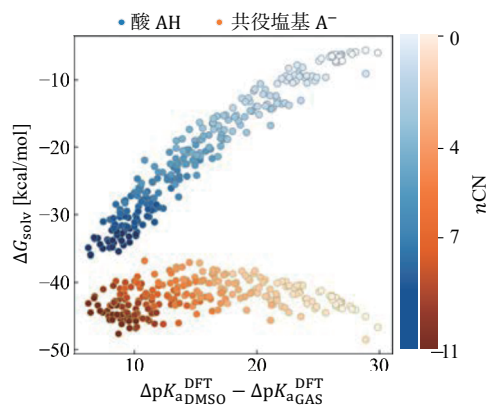


図 2  $\Delta pK_{aDMSO} - \Delta pK_{aGAS} \propto \Delta G_{solv}(A^-) - \Delta G_{solv}(AH)$  に対する酸 AH (青)・共役塩基  $A^-$  (橙) の溶媒和  $\Delta G_{solv}$  の関係と、その CN 基数  $n_{CN}$  依存性。

まず、酸 AH の溶媒和自由エネルギー  $\Delta G_{solv}(AH)$  に着目すると、 $-30 \sim -5$  kcal/mol と大きく変化しつつ、横軸の  $\Delta pK_{aDMSO} - \Delta pK_{aGAS}$  とおおよそ比例している。一方、共役塩基  $A^-$  の溶媒和自由エネルギー  $\Delta G_{solv}(A^-)$  は、 $-50 \sim -35$  kcal/mol と  $\Delta G_{solv}(AH)$  よりも大きい。これより、各酸ごとの pKa の差異は、主に  $\Delta G_{solv}(AH)$  の差異によって生じていることがわかった。

#### 4 発表実績または予定

- (★) ○Mori H., **invited**, Materials informatics for designing functional liquid materials: Perspective from fragment-based molecular theory, PACIFICHEM 2020, PHYS, (Innovative Computational Chemistry Powered by Big Data and Machine Learning (#49)), Online (Honolulu, USA) (Dec. 2021).
- (★) Nahoko Kuroki, ○Mori H., **invited**, Materials informatics for designing CO2 capturing liquids with selectivity, The 1st Symposium on Carbon Ultimate Utilization Technologies for the Global Environment (CUUTE-1), B4-5, Online (Nara, Japan) (Dec. 2021).
- (★) ○Suzuki R., Kuroki N., Mori H.), Designing ionic liquids for efficient CO2 capture: A materials informatics study, Anionic state play more important role: electronic structure informatics of gas-phase acidity toward fast and precies acids design for engineering, 9th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation (MTMS 2021), PA12, Online (Sep. 2021).
- (★) ○森 寛敏 **基調講演**、電子状態インフォマティクスで拓く高精度機能材料設計 : ガス吸収液・電子材料を例として、JST-CREST「革新的触媒 領域」触媒インフォマティクス研究会 2021 福岡 (オンライン), 2021 年 10 月.
- (★) ○森 寛敏、フラグメント分子理論に基づく生体分子系の丸ごと量子化学計算からわかる分子間相互作用ネットワークの解析とその応用, 第 33 回生物無機化学夏季セミナー 東京 (オンライン), **招待講演**, 2021 年 7 月.
- (★) ○森 寛敏、物性を直裁に記述する電子的特徴量を用いた MI によるものづくりの加速 近畿化学協会コンピューター化学部会 (第 110 回例会) 大阪 (オンライン), 2021 年 6 月.
- (★) 分子環境まで考慮した電子状態インフォマティクスによる高精度酸性度制御 日本化学会 春季年会 2022, 兵庫, 2022 年 3 月
- (★) ○Fabian WEBER, Hirotohi MORI, Electronic structure informatics of indigoids for singlet-fission

日本化学会 春季年会 2022, 兵庫, 2022 年 3 月

- (★) ○森 寛敏, 黒木 菜保子, ブレンデッドラーニングに基づく総合的な物理化学の学習: 新しい大学学生実験の試み、日本化学会 春季年会 2022、兵庫, 2022 年 3 月
- 村田 佳亮, 森 寛敏, 不破 春彦, Leptolyngbyalide A-C/oscillariolide マクロ環部の構造・合成研究  
日本化学会 春季年会 2022, 兵庫, 2022 年 3 月
- (★) ○後藤大輔, 高島健吾, 金箱祐介, 黒木 菜保子, 森 寛敏 **優秀発表賞**、電子状態インフォマティクスと化学合成および分光電気化学測定によるマゼンタ発色エレクトロクロミック材料の実現, ケモインフォマティクス討論会 2022, 1A06, つくば (オンライン), 2021 年 12 月
- (★) 鈴木 祐輝, ○児玉 大輔, 黒木 菜保子, 森 寛敏, 山田 秀尚、ホスホニウム系イオン液体の二酸化炭素/炭化水素分離選択性、分離技術会年会, S2-3, オンライン, 2021 年 11 月
- (★) 黒木 菜保子, 渡部 尚汰郎, ○森 寛敏、イオン液体非水溶液の第一原理熱力学物性モデリング  
化学工学会 第 52 回秋季大会, VF216, 岡山, 2021 年 9 月
- (★) ○鈴木 祐輝, 児玉 大輔, 森 寛敏, 黒木 菜保子, 山田 秀尚、ホスホニウム系イオン液体の二酸化炭素/炭化水素選択性、化学工学会 第 52 回秋季大会, VF103, 岡山 (オンライン), 2021 年 9 月
- (★) ○Fabian WEBER, Hirotoshi MORI、Electronic structure informatics of indigoids for singlet-fission  
分子科学討論会 2021, 4E11, 札幌 (オンライン), 2021 年 9 月
- (★) ○鈴木 祐輝, 児玉 大輔, 森 寛敏, 黒木 菜保子, 山田 秀尚、ホスホニウム系イオン液体の CO<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> 選択性、化学工学会 秋田大会, A108, オンライン, 2021 年 7 月
- (★) ○元木 康平, 森 寛敏、プロトンの量子波動性に支配された物性の理論制御に向けた Nuclear-Electronic Orbital 法の精度追求、日本化学会 春季年会 2022, 兵庫, 2022 年 3 月
- (★) ○高橋 唯華, 鈴木 里麻, 黒木 菜保子, 森 寛敏、電子論に根ざした機械学習による高精度かつ迅速なスピン軌道相互作用の予測検討、日本化学会 春季年会 2022, 兵庫, 2022 年 3 月
- (★) ○鈴木 里麻, 黒木 菜保子, 森 寛敏、分子軌道法と機械学習による酸性度予測とその物理化学的起源の探査、日本化学会 化学フェスタ 2021, P1-010, オンライン, 2021 年 10 月
- (★) ○鈴木 里麻, 黒木 菜保子, 森 寛敏、超強酸 in silico 設計に向けた量子化学計算と機械学習による液相酸性度予測  
分子科学討論会 2021, 3P067, 札幌 (オンライン), 2021 年 9 月

## 5 出版実績または予定

- (★) Goto D., Takashima K., Kanebako Y., Kuroki N., Mori H.\*, Submitted, (2022).
- (★) Suzuki R., Kuroki N., Mori H.\*, Submitted, (2022).
- (★) Kuroki N., Uchino Y., Funakura T., Mori H.\*, Electronic fluctuation in physiological solutions: Trimethylamine N-oxide and tert-butyl alcohol <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-hj914> (2022).
- (★) Kuroki N., Mori H.\*, **selected as Inside Cover**, Comprehensive Physical Chemistry Learning Based on Blended Learning: A New Laboratory Course, J. Chem. Edu. 12, 3864-3870 (2021)., (Open Access)
- (★) Ono T., Kimura K., Ihara M., Yamanaka Y., Sasaki M., Mori H., Hisaeda Y., **selected as Front Cover**, Room-temperature Phosphorescence Emitters Exhibiting Red to Near-infrared Emission Derived from Intermolecular Charge-transfer Triplet States of Naphthalenediimide-Halobenzoate Triad Molecules, Chem. Eur. J., 27, 9335-9541 (2021).

# 溶液界面の構造と機能の計算化学

## Computational Chemistry on Structures and Functions of Liquid Interfaces

○森田 明弘、高橋 英明、王 琳、平野 智倫、小泉 愛、市川 玲奈、細谷 毅、矢澤 尚也、今泉 伊織、中村 太一、丸岡 俊政（東北大学大学院理学研究科）

### 1 研究目的

本研究グループでは、主に溶液界面の解明を目指して実験研究との共同のもとに分子シミュレーションや電子状態計算による研究を進めている。溶液界面の関わる現象は、熱力学、電気化学や分光学に基づく観測がなされてきたが、実験では溶液界面の分子を選択的にとらえて観測することが難しく、ミクロで精密な解明には理論計算との協力がとりわけ必要とされる。本研究グループでは、溶液界面の分子を捉える数少ない有力な実験手法である界面和周波発生分光の理論計算手法を行い、それに基づくその応用を進めてきた。本年度には界面分光の解析においてフレネル係数の分散の効果を定式化して評価する理論およびそのプログラムを発表した。また、水表面での特異的に高速な光化学反応の機構を分子レベルで解明した。

### 2 研究方法、計算方法

界面非線形分光の計算は、我々の開発した電子分極モデルに基づく分子動力学シミュレーションであり、時々刻々での界面系の分極を計算する MD プログラム Calnos の開発を本グループで進めつつ、それを用いた研究を遂行してきた。水表面での光化学反応機構の解析においては、電子励起状態の計算とその溶媒効果の見積もりが必要で、そのためには主として本センターの Molpro を使用した。

### 3 研究成果

#### 3.1 界面和周波分光における Fresnel 係数分散の重要性 [1-4]

界面を選択的に捉える有力な手法として、和周波発生スペクトルがあり、広く実用的に用いられている。その解析において赤外振動数領域のスペクトルは、非線形感受率  $\chi^{(2)}$  の振動数依存性を表すと考えられてきた。しかし、界面分光の強度は、 $\chi^{(2)}$  に加えて、界面における電場の強さを与える Fresnel 係数にも依存し、それが振動数依存性を持つ場合には和周波スペクトル形状に支配的な影響がありうることを明らかにした。そのような場合は、界面の複素屈折率に顕著な分散をもつときに考えられ、それは強く狭い吸収をもつ振動バンドの中の領域で現れると考えられる。そこで東北大葉グループの実験と共同して、まず主な振動バンドの中での複素屈折率の分散を定量的に測定した。そして、そのデータをもとに Fresnel 係数の分散の大きさとそのスペクトル解析への影響の全体を明らかとし、実験を解析する際の指針を提示した。とくに強く狭い吸収をもつ振動バンドで、 $\chi^{(2)}$  の振動非共鳴のバックグラウンドシグナルが大きい場合、Fresnel 係数分散が支配的となる。これは固液界面の SFG スペクトルにおいてみられていたことも明らかとなった。

本研究では、複素屈折率の分散を定量的に測定する実験の解析用プログラムも開発し、それも Web 上で



研究コミュニティーに公開した [3,4]。

[1] R. Murata, K. Inoue, L. Wang, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 9794-9803 (2021).

[2] L. Wang, R. Murata, K. Inoue, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 9804-9810 (2021).

[3] R. Murata, K. Inoue, L. Wang, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **126**, 2142 (2022).

[4] L. Wang, R. Murata, K. Inoue, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **126**, 2143 (2022).

### 3.2 水溶液の光電子分光における表面電位の効果 [5]

水溶液中の水分子の電子状態は、溶質の種類や濃度によって摂動を受け、その様子は水分子の光電子分光の実験により観測される。観測される光電子スペクトルには、水分子の電子状態に加えて表面電位の影響も含まれ、本計算では京大の鈴木グループの実験と共同で、その表面電位の影響を定量的に見積もって実験の解析を深めた。水溶液中の溶質の種類によって、気液界面近傍に特徴的な電気二重層が形成されることがある。その構造および表面電位への効果を MD 計算によって求めたところ、実測される光電子スペクトルの系統的なシフトの特徴をよく表現することが示された。これは光電子スペクトルの解析をサポートするとともに、MD 計算による水表面近傍の構造の妥当性に対しても強力なサポートを与えることとなった。

[5] Y. Yamamoto, T. Ishiyama, A. Morita, and T. Suzuki, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 10514-10526 (2021).

### 3.3 水表面での超高速なフェノール光化学反応機構 [6]

水表面は水のバルク中とは異なる溶媒環境をもち、したがって水表面ではバルク中とは異なる反応性を示すことが考えられ、有機合成化学や不均質大気化学などで注目されている。しかし水表面とバルク中の両方で反応が進む場合、水表面の反応性だけを選択的に議論することは難しい。近年理研の田原グループでは、水表面では光励起したフェノールの脱水素反応が、水バルク中よりも桁違いに速いことを分子レベルで証明する実験結果を提示し、水表面の特異な反応性を明らかとした。本研究では、その機構を電子状態計算に基づいて明らかとした。本反応は  $S_1$  への光励起後に、 $S_1$ - $S_2$  の conical intersection を通して反応が進み、その非断熱遷移が反応の活性化障壁に対応する。水表面やバルク内のフェノールの水和構造を MD 計算によって取り出し、その水和クラスターに対する CASSCF 計算によって、非断熱遷移と反応障壁への水和の効果を計算した。反応障壁は水和環境に対して敏感であり、とくにフェノールの  $S_2$  状態 ( $\pi\sigma^*$ ) が OH への水素結合によって強く不安定化するためである。非断熱遷移の前後の電子状態が異なる性質をもち、その溶媒効果の違いが反応性を支配する典型的な例であることがわかった。

[6] T. Ishiyama, T. Tahara, and A. Morita, *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 6321-6325 (2022). (14 号カバーアートも参照)

## 4 発表実績または予定

★ L. Wang, Theoretical Investigation of Dielectric Constant at Monolayer Interfaces by Polarizable Molecular Dynamics Simulation (W1-1vn-02), 日本化学会第 102 春季年会、アジア国際シンポジウム、オンライン、2022. 3. 23.

2021

★ A. Morita, Development and Application of Quadrupole Susceptibility Analyzer in SFG Spectroscopy, Pacificchem 2021, Symposium "Advanced Understanding of Soft Interfaces at the Molecular-Scale," Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 16-21, 2021.

★A. Morita, New Perspectives on Chemical Reactions and Transport at Liquid-Liquid Interfaces, Pacificchem 2021, Symposium "Exploring Complex and Real Systems using Large-Scale Molecular Dynamics Calculations", Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 16-21, 2021.

○K. Inoue, C. Takada, L. Wang, A. Morita, S. Ye, Ozone oxidation of the unsaturated phospholipid monolayer in ambient air revealed by HD-SFG spectroscopy, Pacificchem 2021, Symposium "Advanced Understanding of Soft Interfaces at the Molecular-Scale," Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 16-21, 2021.

★○L. Wang, A. Morita, Theoretical investigation of sum frequency generation spectroscopy on carbon-based electrode-electrolyte interfaces, Symposium "Advanced Understanding of Soft Interfaces at the Molecular-Scale," Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 16-21, 2021.

★○T. Hirano, A. Morita, Multidimensional free energy analysis on electron transfer mechanism at the oil/water interface, Pacificchem 2021, Symposium "Advanced Understanding of Soft Interfaces at the Molecular-Scale," Honolulu, Hawaii, USA, Dec. 16-21, 2021.

★○L. Wang, A. Morita, Microscopic Dielectric Constant and Sum Frequency Generation Spectroscopy of Monolayer Interfaces Evaluated by Molecular Dynamics Simulation, MRM2021, Yokohama, Japan, Dec. 13-17, 2021.

★小泉 愛、田原 寛文、平野 智倫、○森田 明弘、液液界面のイオン通過での触媒の効果と特異性の分子機構 (104S)、第 35 回分子シミュレーション討論会、岡山、2021. 11.29-12.1.

○山本 遥一、石山 達也、森田 明弘、鈴木 俊法、極端紫外レーザー光電子分光による気液界面の電子状態の研究、原子衝突学会第 46 回年会、オンライン、2021. 10. 26-28.

★平野 智倫、Microscopic mechanism of charge transfer at the oil/water interface revealed by extensive free energy analysis、物理化学コロキウム、化学系学協会東北大会、郡山、2021. 10. 2.

★○今泉 伊織、平野 智倫、内藤 暢也、森田 明弘、溶液系界面を対象とするグランドカノニカル分子動力学法の開発 (1P083)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

★○市川 怜奈、小泉 愛、平野 智倫、森田 明弘、有機溶媒界面のイオン輸送反応における微量の水の触媒効果 (2P040)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

★○平野 智倫、森田 明弘、和周波発生分光における四重極成分の時間依存形式による計算 (2P044)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

★○王 琳、村田 凌、井上 賢一、叶 深、森田 明弘、Quantitative determination of Fresnel factor dispersion in the analysis of sum-frequency generation spectroscopy (3B14)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

○細谷 毅、王 琳、森田 明弘、電子共鳴を含む SFG 計算の開発とキラル系への応用 (3B15)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

○Ahmed Mohammed, Tatsuya Ishyama, Ken-ichi Inoue, Satoshi Nihonyanagi, Akihiro Morita, Tahei Tahara, Zundel-Eigen transformation of hydrated proton at the air-water interface revealed by HD-VSFG spectroscopy and MD simulation (4B07)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

○山本 遥一、石山 達也、森田 明弘、鈴木 俊法、極端紫外レーザー光電子分光による気液界面の電子状態の研究 (4B08)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

★○小泉 愛、岸本 直樹、高橋 英明、森田 明弘、油水界面を反応場とする相間移動触媒反応の反応機構解析 (4B09)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

★○丸岡 俊政、平野 智倫、矢澤 尚也、森田 明弘、疎水性水和殻構造における水の振動スペクトルの理論解析 (4P081)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

★○矢澤 尚也、平野 智倫、森田 明弘、振動差スペクトル計算の並列実装による効率化と水/電極表面への応用 (4P087)、第 15 回分子科学討論会、札幌、2021. 9. 18-21.

森田 明弘、分子シミュレーションと理論化学、第 15 回分子シミュレーションスクール-基礎から応用まで-、岡崎、2021. 9. 7-9

A. Morita, A. Koizumi, and T. Hirano, Microscopic Mechanisms of Facilitated Ion Transfer and Electron Transfer Reaction at Liquid-Liquid Interface, The 7th Quantum Science Symposium, ICCMSE 2021 -- Computational Chemistry and Computational Physics, online, Sep. 4-7, 2021.

★○平野 智倫、森田 明弘、多次元自由エネルギー計算による液液界面における電子移動反応機構の解明、第 23 回理論化学討論会、オンライン、2021. 5.13-15.

## 5 出版実績または予定

R. Murata, K. Inoue, L. Wang, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 9794-9803 (2021), "Dispersion of Complex Refractive Indices for Intense Vibrational Bands. I Quantitative Spectra"

L. Wang, R. Murata, K. Inoue, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 9804-9810 (2021), "Dispersion of Complex Refractive Indices for Intense Vibrational Bands. II Implication to Sum Frequency Generation Spectroscopy"

★Y. Yamamoto, T. Ishiyama, A. Morita, and T. Suzuki, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 10514-10526 (2021), "Exploration of Gas-Liquid Interfaces of Liquid Water and Methanol using Extreme Ultraviolet Laser Photoemission Spectroscopy"

A. Ge, R. Nagai, P. Xu, K. Kannari, B. Peng, K. Inoue, A. Morita, and S. Ye, *J. Phys. Chem. C*, **126**, 2980-2989 (2022), "Unraveling the Unstable Nature of Tetraglyme-Based Electrolytes Toward Superoxide and the Inhibitory Effect of Lithium Ions by Using in Situ Vibrational Spectroscopies"

R. Murata, K. Inoue, L. Wang, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **126**, 2142 (2022), "Correction to 'Dispersion of Complex Refractive Indices for Intense Vibrational Bands. I Quantitative Spectra'"

L. Wang, R. Murata, K. Inoue, S. Ye, and A. Morita, *J. Phys. Chem. B*, **126**, 2143 (2022), "Correction to 'Dispersion of Complex Refractive Indices for Intense Vibrational Bands. II Implication to Sum Frequency Generation Spectroscopy'"

★T. Ishiyama, T. Tahara, and A. Morita, *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 6321-6325 (2022), "Why the Photochemical Reaction of Phenol Becomes Ultrafast at the Air-Water Interface: the Effect of Surface Hydration"

# シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発

## と有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

Metal–ligand cooperative bond cleavages with cyclopentadienone metal complexes and design of aromatic compounds for organic electronic devices

○野崎 京子

(東京大学大学院工学系研究科：化学生命工学専攻)

### 1.研究目的、内容

本研究では”シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発”および”有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計”を行います。最終的には新規触媒、芳香族化合物の設計、および反応機構の解明への知見を得て、実際の触媒合成、デバイス応用に反映させ、新規機能を持つ遷移金属触媒および芳香族化合物の合成を目指します。

#### 1-1.シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発

過去に我々は、金属配位子協働的 H–H 結合切断を鍵とした C–C 結合の脱水素化反応(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18726.)や、C–O 結合の加水素分解反応(*Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6296.)を報告しました。また一方で、近年我々はヒドロキシシクロペンタジエニル白金メチル錯体からの金属配位子協働的 C–H 結合形成反応(Figure 1; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2247.)や、B–H 結合の極性転換反応(Figure 2; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2844.)を報告し、これまで H–H 結合切断に限られていた反応性を様々な結合切断/形成等に応用できることを示しました。

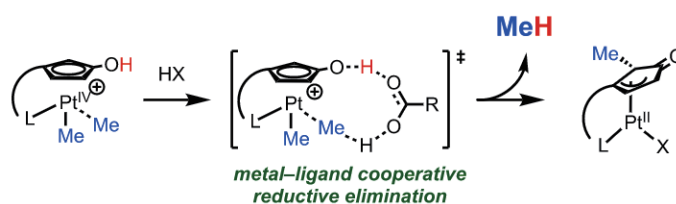


Figure 1. ヒドロキシシクロペンタジエニル白金メチル錯体からの C–H 結合形成

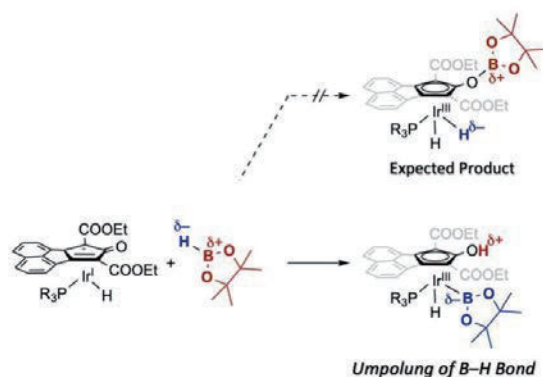


Figure 2. シクロペンタジエノンイリジウム錯体による B-H 結合の極性転換

本研究では、金属配位子協働作用を C-H 結合/Si-H 結合切断へ展開し、それらの触媒反応の開発を目指しました。シクロペンタジエノン配位子上の置換基、金属、支持配位子の組み合わせが結合切断活性に対してどのように影響を与えるか、DFT 計算に基づく予測を行うことで研究を加速させました。

## 1-2. 有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

1,4-ベンゾキノン(BQ)は生体内などで重要な役割を果たす分子群であり、BQ は 2 段階の還元過程を経て、セミキノン(SQ)、ヒドロキノン(HQ)へと変化をします(Figure 3a)。この BQ 部位を一分子に多数導入した例として、トリプチセンの 3 つのベンゼン環が BQ に置換された、トリプチセントリベンゾキノン((BQ)<sub>3</sub>)は 1981 年に合成が報告されました。(BQ)<sub>3</sub>は 6 段階の還元過程を経て、トリプチセントリヒドロキノン((HQ)<sub>3</sub>)へと変化をします(Figure 3b)。

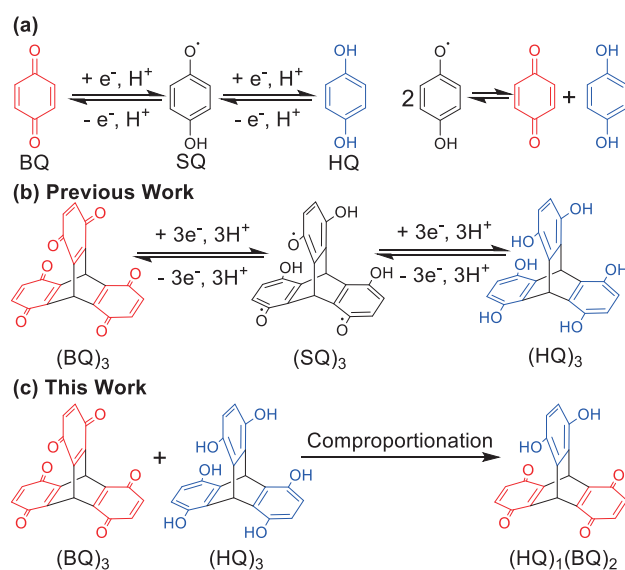


Figure 3. ベンゾキノン(a)トリプチセントリベンゾキノン(b)の酸化還元特性とトリプチセンモノヒドロキノンジベンゾキノンの合成(c)

本研究では、(BQ)<sub>3</sub>と(HQ)<sub>3</sub>の中間の酸化状態を取る分子として、トリプチセンの 1 つのベンゼン環が HQ、2 つのベンゼン環が BQ に置換したトリプチセンモノヒドロキノンジベンゾキノン((HQ)<sub>1</sub>(BQ)<sub>2</sub>)の合成を行い、その化学的特性を明らかにすることを目指しました(Figure 3c)。

## 2. 研究方法、計算方法

シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発研究では、Gaussian 16 プログラムを用いて、M06/def2-TZVP を使って基底状態、遷移状態、IRC 計算を行いました。有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計の研究では、Gaussian 09 プログラムを用いて、M06/6-31G(d)を使って基底状態の計算、TD-DFT による UV スペクトルの推測を行いました。

## 3. 研究成果

### 3.1 シクロペンタジエノン金属錯体による金属配位子協働的結合切断反応の開発

我々は、まずシクロペンタジエノンイリジウム錯体と炭化水素との反応に試みしました (Figure 4, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12999–13004.)。図に示す通り、DFT 計算により設計したエトキシカルボニル基置換シクロペンタジエノン配位子を持つイリジウムヒドリド錯体 **1** とニトロメタンを反応させたところ、ヒドロキシシクロペンタジエニルニトロメチルイリジウム錯体 **2** を得ることに成功しました。この反応は、金属中

心の酸化を伴いながら C-H 結合を不均等に切断するという、従来知られる C-H 結合活性化法とは異なる形式で進行することがわかりました。

さらに、**1** とのヒドロシランとの反応にも取り組みました (Figure 5; *Organometallics* **2022**, *41*, 659–665.)。 **1** はトリフェニルシランと反応してヒドロキシシクロペンタジエニルシリルイリジウム錯体 **3** を与え、Si-H 結合の極性転換が進行することがわかりました。その後 **3** の更なる加熱を行うと、ベンゼンを放出しながらシクロペンタジエノンシリレンイリジウム錯体 **4** を与えました。これはすなわちトリフェニルシランのケイ素中心からの C-H 結合の還元的脱離という新規反応を、金属配位子協働を鍵とすることで達成したといえます。

### Metal-Ligand Cooperative Oxidative Addition

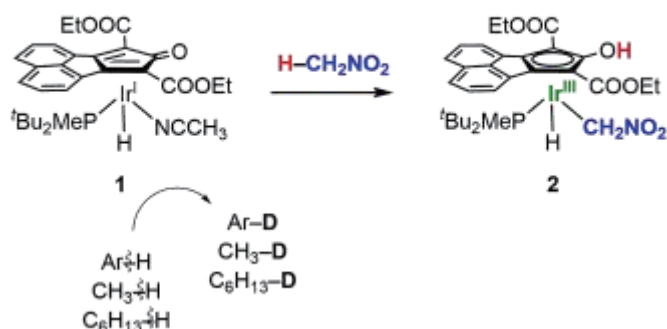


Figure 4. シクロペンタジエノンイリジウム錯体による C-H 結合の不均等酸化的付加反応

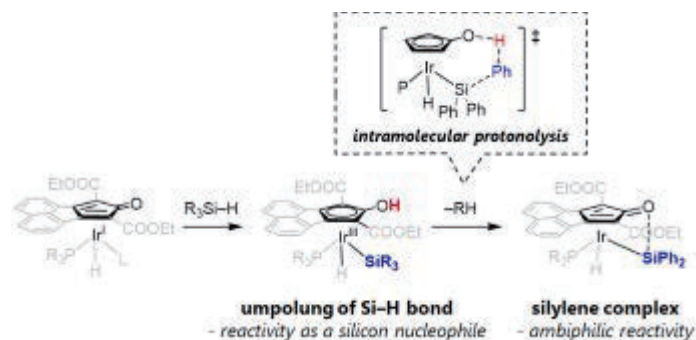


Figure 5. シクロペンタジエノンイリジウム錯体による Si-H 結合の極性転換

### 3.2 有機デバイスを指向した芳香族化合物の設計

酸化体であるトリプチセントリベンゾキノン ((BQ)<sub>3</sub>) と還元体であるトリプチセントリヒドロキノン ((HQ)<sub>3</sub>) を 2 : 1 の当量比で混合することで、トリプチセン骨格に 2 つの BQ 部位と 1 つの HQ 部位を共存させたトリプチセンモノヒドロキノンジベンゾキノン ((HQ)<sub>1</sub>(BQ)<sub>2</sub>) の合成を行いました。得られた (HQ)<sub>1</sub>(BQ)<sub>2</sub> の化学的性質を明らかにするため、固体、溶液両状態において UV-Vis 測定を行い、そのスペクトルと TD-DFT によるスペクトル予想との比較を行いました (Figure 6; *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 1502–1506.)。

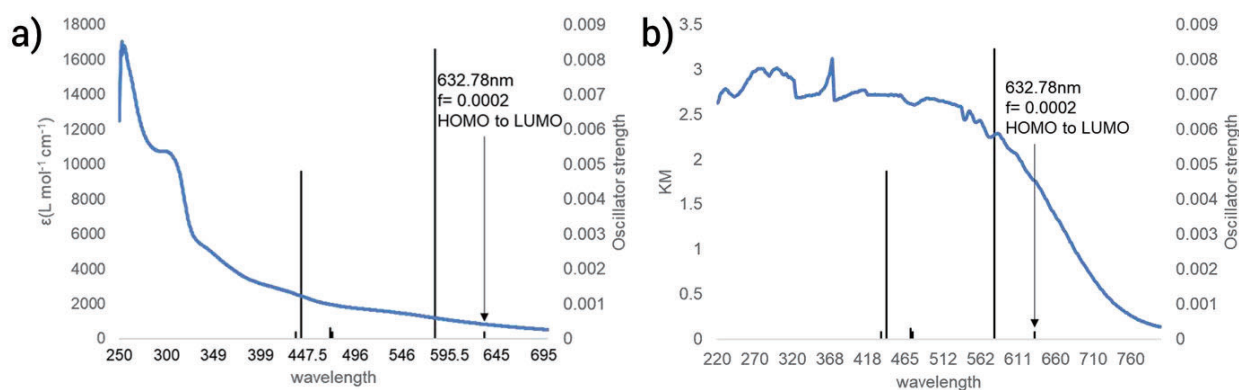


Figure 6. 溶液(a)と固体(b)での UV-Vis スペクトルとスペクトル予想の比較 (黒線)

この比較により、分子軌道から予想される UV-Vis スペクトルの吸収より長波長領域にブロードなピークが見られ、溶液中固体中双方において分子間での電荷移動相互作用の存在が示唆されました。この知見を活かし、この分子の酸化還元特性や、異方性を生かしたデバイス応用へ向けてさらなる研究を行う予定です。

#### 4. 発表実績または予定

・メタリン酸アルミニウム担持白金触媒による C-O 結合の選択的加水素分解反応 金 雄傑・月村 梨緒・袁康・相原 健司・三浦 大樹・穴戸 哲也・野崎 京子 第 129 回触媒討論会 京都大学吉田キャンパス 京都 2022 年 3 月 28-30 日 2A04 (口頭)

★ジボリルカルベノイドの合成とルイス酸性カルベン等価体としての性質 澁谷 勇希・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 K1-1am-04 (口頭)

★イリジウム触媒によるウレア類選択的なホルムアミドとアミンへの水素化反応 柘植 一輝・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 D203-1vn-02 (口頭)

・ルイス塩基性官能基を持つ Ni 錯体の合成とルイス酸性担体存在下における重合反応への応用 米崎 豪・Falk Seidel・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 J202-2am-04 (口頭)

・Pt/Al(PO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>触媒によるアルコール及びカルボニル化合物のアルカンへの加水素分解反応 押田 憲人・金 雄傑・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 B304-2pm-03 (口頭)

★ビス (カルボジホスホラン) 11 族金属錯体の合成 齋藤 翔・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 J403-3vn-01 (口頭)

★ハロゲン結合部位を有するアニオンの開発およびその遷移金属触媒反応への応用 萬代 遼・岩崎 孝紀・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 J202-3vn-13 (口頭)

★PBP 配位パーフルオロロダシクロペンタンの合成と反応性 林 慎也・村山 駿輝・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 J402-4am-01 (口頭)

★酸素酸化を引き金とするホスフィニン金属錯体からメタラベンゼン類への変換 正田 浩一朗・楠本 周平・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 J402-4am-03 (口頭)

★N-オキシラジカルを用いた空気酸化によるアルカンの脱水素反応 伊藤 佑・金 雄傑・野崎 京子 日本化学会第 102 春季年会 オンライン 2022 年 3 月 23-26 日 K5-4pm-04 (口頭)

★Cleavage of C-C and C-O Bonds in  $\beta$ -O-4 Linkage of Lignin Model Compound by Cyclopentadienone Group 8 and 9 Metals. Shuhei Kusumoto, Masamichi Kishino, Kyoko Nozaki, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021): Metal-Ligand Cooperation for bond activation, Online, 2021/12/16-22 (Poster).

・Effect of Alkyl Groups on the Solid-State Photophysical Properties: the Case Study of Pyrene. Takanori Iwasaki, Shin Murakami, Youhei Takeda, Norimitsu Tohnai, Nobuaki Kambe, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021):  $\pi$ -Electronic Systems: Synthesis, Properties, Theory and Function, Online, 2021/12/16-22 (Oral).

・Group 9 Transition Metal Ate Complexes-Catalyzed Cross-Coupling Reactions via C-O and C-F Bond Cleavage. Takanori Iwasaki, Nobuaki Kambe, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021): Activation of Strong Chemical Bonds for Organic Synthesis, Online, 2021/12/16-22 (Oral).

★Reductive Coupling of Carbon Dioxide and an Aldehyde Mediated by a Copper(I) Complex toward the

Synthesis of  $\alpha$ -hydroxy Acids. Koichiro Masada, Shuhei Kusumoto, Kyoko Nozaki, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021): Green Techniques for Organic & Medicinal Chemistry, Online, 2021/12/16–22 (Poster).

★Metal–Ligand Cooperative C–H Bond Cleavage by Cyclopentadienone Iridium Complexes. Takuya Higashi, Shuhei Kusumoto, Kyoko Nozaki, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021): Recent Advances in C–H Functionalization, Online, 2021/12/16–22 (Oral).

★Umpolung of B–H Bonds by Metal–Ligand Cooperation with Cyclopentadienone Iridium Complexes. Takuya Higashi, Shuhei Kusumoto, Kyoko Nozaki, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021): Metal–Ligand Cooperation for bond activation, Online, 2021/12/16–22 (Oral).

★Metal–ligand Cooperative C–H Bond formation by Hydroxycyclopentadienyl Platinum Complexes. Takuya Higashi, Shuhei Kusumoto, Kyoko Nozaki, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021): Metal–Ligand Cooperation for bond activation, Online, 2021/12/16–22 (Poster).

★Synthesis of Triptycenenomohydroquinone via Comproportionation Reaction. Yuta Takemasa, Kyoko Nozaki, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021): Designed  $\pi$ -Electronic Systems: Synthesis, Properties, Theory and Function, Online, 2021/12/16–22 (Poster).

★N-オキシラジカルを用いた空気酸化によるアルカンの脱水素反応 伊藤 佑・金 雄傑・野崎 京子 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 オンライン 2021 年 10 月 19–21 日 P6-055 (ポスター)

・Pt/Al(PO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 触媒によるアルコール及びカルボニル化合物のアルカンへの加水素分解反応 押田 憲人・金 雄傑・野崎 京子 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 オンライン 2021 年 10 月 19–21 日 P2-013 (ポスター)

★ジボリルカルベノイドの合成とルイス酸性カルベン等価体としての性質 澁谷 勇希・楠本 周平・野崎 京子 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 オンライン 2021 年 10 月 19–21 日 P3-050 (ポスター)

★PBP-Rh 錯体とテトラフルオロエチレンとの反応性 林 慎也・楠本 周平・野崎 京子 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021 オンライン 2021 年 10 月 19–21 日 P1-096 (ポスター)

★均化反応によるトリプチセンモノヒドロキノンの合成 武政 雄大・野崎 京子 第 31 回基礎有機化学討論会 オンライン 2021 年 9 月 21–23 日 2P013 (ポスター)

★ジボリルカルベノイドの合成とルイス酸性カルベン等価体としての性質 澁谷 勇希・楠本 周平・野崎 京子 第 31 回基礎有機化学討論会 オンライン 2021 年 9 月 21–23 日 2P012 (ポスター)

★Synthesis of Metallabenzenes by O<sub>2</sub> oxidation of Phosphinine Pincer Metal Complexes. 正田 浩一朗・楠本 周平・野崎 京子 錯体化学会第 71 回討論会 オンライン 2021 年 9 月 15–17 日 2D-14 (口頭)

★N-oxyl ラジカルと担持銅触媒を用いた空気酸化によるアルカンの脱水素反応 伊藤 佑・金 雄傑・野崎 京子 第 128 回触媒討論会 オンライン 2021 年 9 月 17–19 日 3D07 (口頭)

・メタリン酸アルミニウム担持 Pt ナノ粒子触媒によるアルコール及びカルボニル化合物のアルカンへの加水素分解反応 押田 憲人・金 雄傑・野崎 京子 第 128 回触媒討論会 オンライン 2021 年 9 月 15–17 日 3D03 (口頭)

★ヘキサアリアルロジウム酸(III)およびイリジウム酸(III)リチウム–固体中および溶液中の構造 岩崎 孝紀・廣岡 祐子・原 正宜・寺田 望・高谷 光・本間 徹生・野崎 京子 第 67 回有機金属化学討論会 オンライン 2021 年 9 月 7–10 日 O2-09 (口頭)



★PBP-Rh 錯体とテトラフルオロエチレンとの反応性 林 慎也・楠本 周平・野崎 京子 第 67 回有機金属化学討論会 オンライン 2021 年 9 月 7-10 日 PA-10 (ポスター)

★電子不足シクロペンタジエノン金属錯体による C-H 結合の不均等酸化的付加 東 拓也・楠本 周平・野崎 京子 第 67 回有機金属化学討論会 オンライン 2021 年 9 月 7-10 日 PC-09 (ポスター)

★電子不足シクロペンタジエノン金属錯体による金属-配位子協働的結合切断反応 東 拓也 第 53 回有機金属若手の会夏の学校 東京大学浅野キャンパス 東京 2021 年 7 月 3-4 日 YL-4 (若手講演)

★遷移金属アニオン種の触媒機能 岩崎 孝紀 第 8 回慶應有機化学若手シンポジウム オンライン 2021 年 5 月 8 日 (招待講演)

## 5. 出版実績または予定

★Statistical Analysis of Catalytic Performance in Ethylene/Methyl Acrylate Copolymerization Using Palladium/Phosphine-Sulfonate Catalysts

S. Akita, J.-Y. Guo, F. Seidel, M. Sigman, K. Nozaki

*Organometallics* **2022**, in press. [10.1021/acs.organomet.2c00066](https://doi.org/10.1021/acs.organomet.2c00066)

• Synthesis of Crystalline CF<sub>3</sub>-Rich Perfluoropolyethers from Hexafluoropropylene Oxide and (Trifluoromethyl)Trimethylsilane

M. Koyama, M. Akiyama, K. Kashiwagi, K. Nozaki, T. Okazoe

*Macromol. Rapid Commun.* **2022**, *43*, 2200038. [10.1002/marc.202200038](https://doi.org/10.1002/marc.202200038)

★Synthesis and Reactivity of PC(sp<sup>3</sup>)P-pincer Iridium Complexes Bearing Diborylmethyl Anion

M. Kishino, S. Takaoka, Y. Shibutani, S. Kusumoto, K. Nozaki

*Dalton Trans.* **2022**, *51*, 5009–5015. [10.1039/D2DT00513A](https://doi.org/10.1039/D2DT00513A)

★Atom Swapping on Aromatic Rings: Conversion from Phosphinine Pincer Metal Complexes to Metallabenzenes Triggered by O<sub>2</sub> Oxidation

K. Masada, S. Kusumoto, K. Nozaki

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202117096. [10.1002/anie.202117096](https://doi.org/10.1002/anie.202117096) Featured on [the cover](#).

★Cleavage of Si-H, Si-C Bonds by Metal-Ligand Cooperation: Formation of Silyl Anion and Silylene Equivalents from Tertiary Silanes

T. Higashi, S. Kusumoto, K. Nozaki

*Organometallics* **2022**, *41*, 659–665. [10.1021/acs.organomet.2c00037](https://doi.org/10.1021/acs.organomet.2c00037) Selected as ACS Editors' Choice.

★A Ni<sup>0</sup> σ-Borane Complex Bearing a Rigid Bidentate Borane/Phosphine Ligand: Boryl Complex Formation by Oxidative Dehydrochloroborylation and Catalytic Activity for Ethylene Polymerization

F. W. Seidel, K. Nozaki

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *62*, e202111691. [10.1002/anie.202111691](https://doi.org/10.1002/anie.202111691)

★Synthesis of Triptycenenomohydroquinonedibenzoquinone by Comproportionation

Y. Takemasa, K. Nozaki

*J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 1502–1506. [10.1021/acs.joc.1c01683](https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01683) Featured on [the cover](#).

★Highly Active Cross Metathesis of Tetrafluoroethylene with a Seven-membered NHC-Ruthenium Catalyst  
K. Mori, M. Akiyama, K. Inada, Y. Imamura, Y. Ishibashi, Y. Takahira, K. Nozaki, T. Okazoe  
*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20980–20987. [10.1021/jacs.1c10574](https://doi.org/10.1021/jacs.1c10574)

• One-Pot Synthesis of Polyethylene-Based Block Copolymers *via* a Dual Polymerization Pathway  
Y. Zhao, J. Jung, K. Nozaki  
*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 18832–18837. [10.1021/jacs.1c08512](https://doi.org/10.1021/jacs.1c08512)

• Accessing Divergent Main-Chain-Functionalized Polyethylenes via Copolymerization of Ethylene with a CO<sub>2</sub>/Butadiene-Derived Lactone  
S. Tang, Y. Zhao, K. Nozaki  
*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 17953–17957. [10.1021/jacs.1c08578](https://doi.org/10.1021/jacs.1c08578)

High Density Polyethylenes Bearing Isolated In-Chain Carbonyls  
S. Tang, F. W. Seidel, K. Nozaki  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26506–26510. [10.1002/anie.202110957](https://doi.org/10.1002/anie.202110957)

★Heterolytic Oxidative Addition of sp<sup>2</sup> and sp<sup>3</sup> C–H Bonds by Metal–Ligand Cooperation with an Electron-deficient Cyclopentadienone Iridium Complex  
T. Higashi, S. Kusumoto, K. Nozaki  
*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12999–13004. [10.1021/jacs.1c06714](https://doi.org/10.1021/jacs.1c06714) Featured on [the cover](#).

★Lithium Hexaphenylrhodate(III) and –Iridate(III): Structure in the Solid State and in Solution  
T. Iwasaki, Y. Hirooka, H. Takaya, T. Honma, K. Nozaki  
*Organometallics* **2021**, *40*, 2489–2495. [10.1021/acs.organomet.1c00248](https://doi.org/10.1021/acs.organomet.1c00248)

★Metal-Ligand Cooperative  $\kappa^1$ -N-pyrazolate Cp\*Rh<sup>III</sup>-Catalysts for Dehydrogenation of Dimethylamine-borane at Room Temperature  
S. Pal, T. Iwasaki, K. Nozaki  
*Dalton Trans.* **2021**, *50*, 7938–7943. [10.1039/D1DT01705E](https://doi.org/10.1039/D1DT01705E)

★Copolymerization of Ethylene and Methyl Acrylate by Palladium Catalysts Bearing IzQO Ligand Containing Methoxyethyl Ether Moiety and Salt Effect for the Polymerization  
S. Akita, K. Nozaki  
*Polym. J.* **2021**, *53*, 1057–1060. [10.1038/s41428-021-00500-3](https://doi.org/10.1038/s41428-021-00500-3)

# 芳香族二量体クラスターの $\pi$ 電子共鳴状態の赤外分光による構造研究

## Structural analysis of aromatic dimers in the resonance states by IR spectroscopy

○宮崎 充彦、松野 里早子（お茶の水女子大学）

### 1 研究目的

多環芳香族炭化水素（PAHs）と水分子との相互作用は、化学的および生物学的認識において重要な役割を果たしている。とくに、星間塵表面における PAHs の反応機構理解の基本となる情報である。しかし、不思議なことに PAHs の水和相互作用の研究は、実験的なものだけでなく、計算化学によるものすら極めて限られている。本研究では、超音速ジェット中に生成させた気相 PAHs 水和クラスターの赤外分光による水和構造の解明のため、PAHs 水和クラスターの赤外スペクトルの観測と理論計算を行った。

### 2 研究方法、計算方法

Gaussian 16 (CAM-B3LYP/aug-cc-pVTZ with GD3BJ dispersion) を用いて構造最適化、赤外スペクトルの計算を行った。結果を実験赤外スペクトルと比較することで、観測されたクラスターの構造を決定した。

### 3 研究成果

図 1 にアントラセン 5 水和クラスターの実測および理論赤外スペクトルを示す。実測スペクトルは  $3650\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$  に吸収のない window 領域を示し、5 員環状の水クラスターの特徴を示す。理論計算においても、水の 5 員環がアントラセン環に  $\pi$  水素結合を形成した構造が最安定であり、理論スペクトルも実測をよく再現した。この構造は、ベンゼン 5 水和クラスターとほぼ同じであり、このサイズの PAH では芳香環拡張の影響は見られないことが分かった。

### 4 発表実績

★○松野 里早子、宮崎 充彦、「光イオン化で誘起される 4-アミノベンズニトリル-水 1:2 クラスターの水分子マイグレーションの赤外分光による観測」、4A05、第 15 回分子科学討論会、オンライン

### 5 出版実績

★M. Miyazaki, T. Kamiya, M. Wohlgemuth, K. Chatterjee, R. Mitrić, O. Dopfer, M. Fujii, “Real-time observation of photoionization-induced water migration dynamics in 4-methylformanilide–water by picosecond time-resolved infrared spectroscopy and ab initio molecular dynamics simulations”, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**(1), 73–85 (2022).

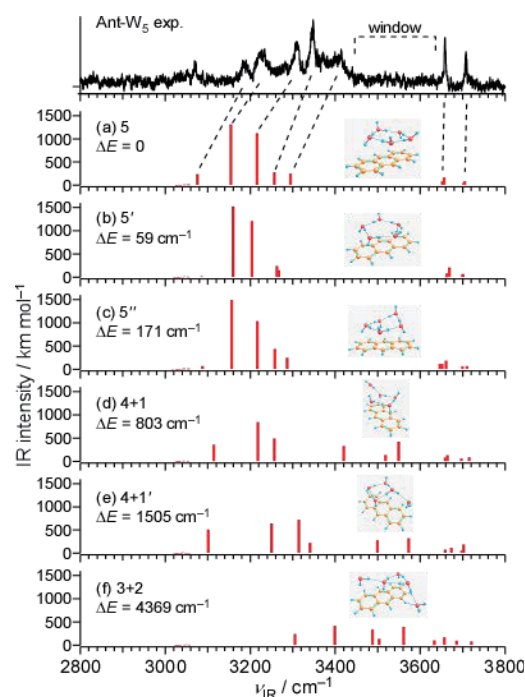


Fig. 1 Experimental and theoretical IR spectra of the anthracene-(H<sub>2</sub>O)<sub>5</sub> cluster.

# 第一原理反応ダイナミクスと先進的電子状態理論の多角的展開

## Divergent applications of ab initio reaction dynamics and advanced electronic structure theories

○武次 徹也, 小林 正人, Lyalin Andrey, 岩佐 豪, 小野 ゆり子, 斉田 謙一郎, 常田 貴夫, 赤間 知子, Kumar Sonu, 堤 拓朗, 王 奔, 織田 耕平, 海老澤 修一, 田代 啓介, 史 伟良, 和田 諒, 伊藤 小夜子, 岩田 健一郎, 戸田 敬二郎, 西田 叡倫, 宮本 真帆, 曲 立豪, 小林 一樹, 佐久川 丈, 善行 哲平, 長谷部 匡敏, 峯岸 佑典, 村山 武来 (北海道大学)

### 1 研究目的、内容

Ab initio 電子状態計算で得られるポテンシャル勾配に基づく分子動力学 (AIMD) 法は、ポテンシャル関数を用いる従来の分子動力学計算に比べコストはかかるが任意の化学反応に適用できる強みを持ち、その適用対象はますます広がっている。我々のグループでは、モデルではなく実際の分子系を対象とした第一原理反応ダイナミクスの適用範囲を拡張することを目的として、応用計算も進めながら実用的な計算手法の開発を行うことに重点をおき、研究を進めている。また、先進的電子状態理論として、大規模系の量子化学計算を可能とする分割統治 (DC) 法や、双極子近似を超えた光-分子相互作用の計算法など、様々な現象をターゲットとしたシミュレーション・ツールを開発している。本研究グループでは、これらを用いて化学反応や光化学過程の原理・ダイナミクスの解明、物性の予測を行うことを目的とした研究を展開している。

令和3年度は特に、(1) Reaction space projector (ReSPer)を用いた Au<sub>5</sub> の同種核置換反転異性化反応経路の低次元可視化、(2)反応に関与している軌道を特定する natural reaction orbital (NRO)法の開発、(3) frozen core potential (FCP)近似を用いたランタノイド錯体の基底・励起状態の簡便な計算法の開発、などを実施した。

### 2 研究方法、計算方法

(1)では Gaussian09 プログラムによる電子状態計算と GRRM11 プログラムの非調和下方歪み追跡 (ADDF) 法による反応経路探索を用いて Au<sub>5</sub> クラスターの反応経路地図を作成した。On-the-fly 分子動力学 (MD) 計算には独自開発したプログラム SPPR を利用した。電子状態計算は PBEPBE/LanL2DZ レベルで実行した。反応空間投影解析プログラム ReSPer は python による独自のプログラムを開発して実行した。(2)では、Gaussian16 プログラムを用いて遷移状態 (TS) 構造の最適化と振動数計算、coupled perturbed Hartree-Fock 計算を実行し、これらの結果を読み込んで NRO を計算するプログラムを開発した。電子状態計算は RHF/6-31G(d,p)で行ったが、本手法の基底関数依存性が小さいことは別途確認した。(3)では、GAMESS プログラムの elongation 法のルーチンを元にして FCP 計算プログラムを実行した。構造は報告されている結晶構造で固定した。基底関数系にはランタノイド元素には MCP-DZP を、そのほかの元素には cc-pVDZ を用いた。また、凍結軌道の回転自由度を最適化するプログラムは別途 python により開発した。

### 3 研究成果

#### 3.1 Reaction space projector (ReSPer)を用いた Au<sub>5</sub>の同種核置換反転異性化反応経路の低次元可視化

固有反応座標 (IRC) は素反応過程を表す静的反応経路であり、IRC に沿ったエネルギー変化や構造変化から化学反応機構に対する直観的描像が得られる。IRC を構成する分子構造群は  $3N - 6$  次元の多次元データであるため、適切な低次元空間への可視化は困難であった。我々はこれまでに、多次元データ間の距離関係をできるだけ保つような次元縮約法である古典的多次元尺度構成 (CMDS) 法を IRC に沿った分子構造群に適用することで、反応機構に関する事前知識なしに反応を記述する主座標を得ること、及び out-of-sample に拡張された CMDS 法を用いることにより、IRC ネットワークによって定義された主座標空間上に on-the-fly MD 計算によって得られるトラジェクトリを射影する方法を reaction space projector (ReSPer)として提案してきた。本研究では、金クラスター Au<sub>5</sub>の同種核置換反転異性化反応の反応経路地図とその MD トラジェクトリに対して ReSPer を適用し、分岐反応におけるダイナミクスの効果を詳細に調査した。まず、最安定構造 MIN1 (C<sub>2v</sub>)とその同種核置換異性体 MIN1''を TS1-1b (C<sub>2v</sub>)でつなぐ IRC と TS1-1d (C<sub>s</sub>)と MIN1 及び MIN1''をつなぐ IRC を参照構造として、2次元の反応空間を決定した。この反応空間上に、TS1-1d からの 80 本のトラジェクトリを射影した結果を図 1 に示す。IRC から逸れた MIN1''に至るトラジェクトリが多数得られるが、これには大きく分けて、動的な分岐により IRC を飛び移るメカニズム(c)と、動力学効果により IRC を外れて TS1-1b 付近まで到達してから MIN1''に至るメカニズム(d)の二種類があることが明らかとなった。

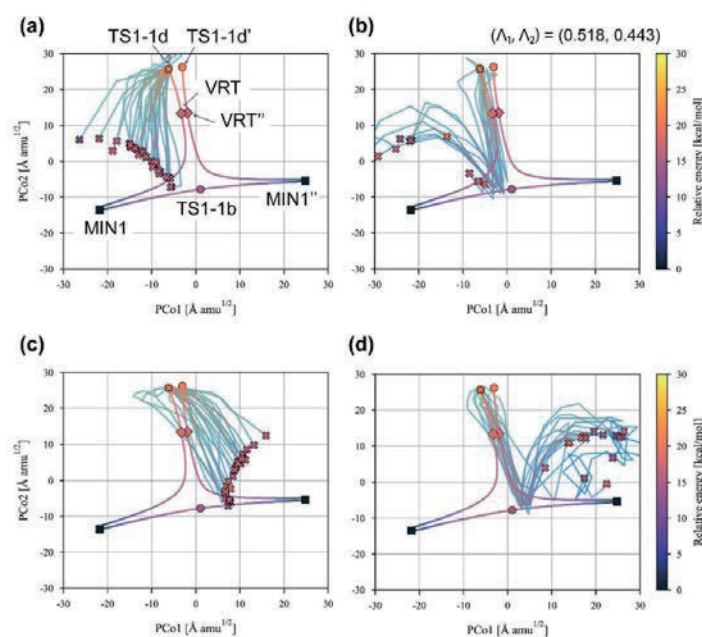


図 1. 2つの IRC を参照構造として構築された 2次元の反応空間上に射影されたトラジェクトリ。始点は Au<sub>5</sub>の TS1-1d (C<sub>s</sub>)近傍とした。トラジェクトリは(a) IRC に沿って MIN1 (C<sub>2v</sub>)に至るもの、(b) TS1-1b (C<sub>2v</sub>)を通過して MIN1 に至るもの、(c) 動的な分岐により MIN1''に至るもの、(d) TS1-1b を通過して MIN1''に至るもの、の 4 種類に分類できる。

#### 3.2 反応に関与している軌道を特定する natural reaction orbital 法の開発

近年、実験や解析の自動化が注目されているが、計算化学においても自動化の流れがトレンドとなっている。固有反応座標 (IRC) に沿った化学反応シミュレーションの標準的な解析は、(1)遷移状態構造の計算、(2)活性化障壁の計算、(3)速度論解析のような手順で行われるが、これらは概ね自動化されている。一方、反応機構を理解するためには、こうした反応経路解析に加えて分子軌道に基づく解析が必要となる。分子軌道に基づく反応理論については定式化されたものがあるが、実際に量子化学計算によって与えられた分子軌道に基づきフロンティア軌道理論を適用すると間違った結論に至る場合も見られる。正確かつ迅速な自動軌道解析

を実現することは、ポテンシャルエネルギー曲面上の反応経路の解析に加え、構造変化に伴う電子移動に基づき反応機構の化学的理解を与えるという観点からもきわめて重要と考えられる。本研究では、量子化学計算によって与えられる分子軌道を解析するうえで問題となる(1)非占有軌道の非局在性、(2)非占有軌道の基底関数依存性を解消し、反応活性な分子軌道を系統的に自動抽出する natural reaction orbital (NRO)法を開発した。

図2はエチレンと1,3-ブタジエンのDiels-Alder反応の遷移状態(TS)構造において自動抽出したNRO対のうち、電子移動の寄与が最も大きい2組と、それらの混合による電子密度の変化を示したものである。このTSは $C_s$ 対称性を有し、反応座標は $C_s$ 対称性を保持する方向を向いている。したがって、混合が許される軌道の対称性の組は同じ既約表現同士のものに限られ、図2では $A'$ 同士、 $A''$ 同士が反応活性な分子軌道ペアとして抽出されている。本手法ではこのように軌道の対称性が適切に考慮され、Woodward-Hoffmannの軌道対称性の保存の理論と整合的である。また、これら2つのNRO対は、TSにおける軌道の混合全体の95.2%を表現しており、Diels-Alder反応がこれら2組の軌道のみでおおよそ理解できることがわかる。本手法を用いることにより、このように膨大な数の軌道から反応に関し本質的意味を持つ少数の軌道を抽出することが可能となった。これは同時に、情報量の圧縮も実現できたことを意味している。

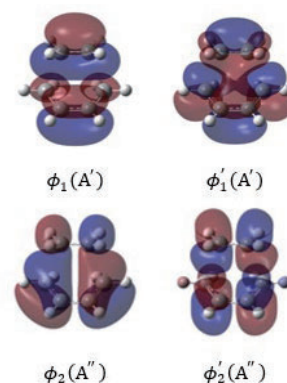


図 2. エチレンと 1,3-ブタジエンの Diels-Alder 反応の TS における最も電子移動の寄与が大きい NRO 対

### 3.3 Frozen core potential 近似を用いた希土類錯体の基底・励起状態の簡便な計算法の開発

希土類錯体は、f-f遷移に由来した色純度の高い発光を示す発光材料として様々なものに実用化されている。内殻の4f電子は結合の影響を受けにくいいため、f-f遷移の発光波長は配位子にほとんど依存しない。一方、発光の輝度や量子収率は他の電子励起状態に影響され変化するため、希土類錯体の発光特性を議論するには構造とエネルギー準位の関係性を決定することが重要である。希土類錯体の電子状態は開殻性4f電子の存在により擬縮退系を形成するため、ポテンシャル曲面を精度良く記述するには精緻な電子状態計算が必要となるが、これを希土類錯体に適用することはコスト的に困難である。また、DFT計算を用いるとしても高スピンの励起状態計算は容易ではない。本研究では、凍結内殻ポテンシャル(FCP)法を用いて希土類の4f電子を所望の電子状態で凍結することにより、希土類錯体の基底・励起状態を簡便に計算する方法を新たに提案した。FCP法は形式的にはelongation法と等価であることを利用し、これをGAMESSに実装されているelongation法のルーチンで実行した。さらに凍結した4f軌道の回転自由度の緩和を考慮する方法も開発した。

Eu(tmh)<sub>3</sub>(tppo)錯体の基底( $S_0$ - $^7F$ )状態、4f-4f励起( $S_0$ - $^5D$ )状態、配位子 $T_1$ 励起( $T_1$ - $^7F$ )状態のHF計算をFCP法と通常法で行い、全エネルギーと励起エネルギーを比較した(表1)。全エネルギーで比較すると、FCP法と通常法のエネルギー差は6 eV以上と大きい、励起エネルギーでは0.2 eV以内の差となり、高い精度で再現できることが分かった。回転自由度を緩和した場合(FCP-rot)、エネルギーは低くなったがその効果は限定的であることが確かめられた。なお、通常法ではSCFの収束性が悪い場合であっても、FCP法を用いた計算は収束しており、通常計算のinitial guessとしても使用できることがわかった。

表 1. 通常法及び FCP 法を用いて計算した  $\text{Eu}(\text{tmh})_3(\text{tppo})$  の 3 つの状態のエネルギーと励起エネルギー

Method	$S_0\text{-}^7\text{F (ground) /eV}$	$S_0\text{-}^5\text{D (4f-4f excited) /eV}$	$T_1\text{-}^7\text{F (ligand excited) /eV}$
Standard	-79 824.37	-79 820.66 (3.72)	-79 820.55 (3.82)
FCP	-79 817.56	-79 813.94 (3.62)	-79 813.92 (3.64)
FCP-rot	-79 817.59	-79 813.95 (3.64)	-79 813.97 (3.63)

#### 4 発表実績または予定

(1) 小林正人「インフォーマティクスを活用した触媒・表面吸着系の計算・解析・予測」*CSJ 化学フェスタ*, 2021.10.19-21, オンライン; (2) 小林正人「パーシステント・ホモロジーを用いたグローバル反応経路地図に対する記述子の開拓」*IQCE 量子化学探索講演会 2021*, 2021.11.4, 柏/オンライン; (3) M. Kobayashi “Automated Reaction Path Search and Informatics” *EU-Japan Workshop on HPC-Based Material Sciences*, 2021.11.9, online; (4) T. Taketsugu “On the fly molecular dynamics approach to the tunneling splitting due to intramolecular proton transfer” *2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, 2021.12.16-21, online; (5) M. Kobayashi “Surface Adsorption Model Calculation Database and Its Application to Activity Prediction of Heterogeneous Catalysts” *2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, 2021.12.16-21, online; (6) T. Iwasa “First principles studies for optical near-field spectroscopy and photochemistry beyond the dipole approximation” *2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, 2021.12.16-21, online; (7) 岩佐豪「近接場光と分子の相互作用：双極子近似を超えた分子理論手法の開発と応用」 「自然科学における階層と全体」シンポジウム, 2022.1.7, オンライン; (8) T. Taketsugu “Novel quantum chemical approach to chemical reactions: reduced-dimensionality reaction space and natural reaction orbital” *Hokkaido University/ICReDD Five Attached Institutes Joint Symposium*, 2022.3.7, online; (9) T. Taketsugu “Chemical reaction analysis in terms of reduced-dimensional reaction route map and natural reaction orbital” *4th ICRReDD International Symposium*, 2022.3.12-13, online. (以上招待講演の一部、他多数)

#### 5 出版実績または予定

(1) ★S. Ebisawa, T. Tsutsumi, and T. Taketsugu, *J. Comput. Chem.* **42**, 27-39 (2021); (2) ★M. Takenaka, T. Taketsugu, and T. Iwasa, *J. Chem. Phys.* **154**, 024104 (2021); (3) ★Y. Nitta, O. Schalk, H. Igarashi, S. Wada, T. Tsutsumi, K. Saita, T. Taketsugu, and T. Sekikawa, *J. Phys. Chem. Lett.* **12**, 674-679 (2021); (4) ★T. Fujimori, M. Kobayashi, and T. Taketsugu, *J. Comput. Chem.* **40**, 620-629 (2021); (5) ★小林正人, 藤森俊和, 武次徹也, *J. Comput. Chem. Jpn.* **20**, 48-59 (2021); (6) ★M. Gao, B. Wang, T. Tsuneda, A. Lyalin, and T. Taketsugu, *J. Phys. Chem. C* **125**, 19219-19228 (2021); (7) ★T. Tsutsumi, Y. Ono, and T. Taketsugu, *Chem. Commun.* **57**, 11734-11750 (2021); (8) ★S. Ebisawa, M. Hasebe, T. Tsutsumi, T. Tsuneda, and T. Taketsugu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 3532-3545 (2022); (9) ★H. Takakura, S. Matsuhiro, M. Kobayashi, Y. Goto, M. Harada, T. Taketsugu, M. Ogawa, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **426**, 113749 (2022); ★T. Tsutsumi, Y. Ono, and T. Taketsugu, *Top. Current Chem.* **380**, 19 (2022); (10) ★K. Oda, T. Tsutsumi, S. Keshavamurthy, K. Furuya, P. B. Armentrout, and T. Taketsugu, *ACS Phys. Chem. Au*, in press; (11) ★M. Kobayashi, Y. Oba, T. Akama, and T. Taketsugu, *J. Math. Chem.*, in press.

# フロロカーボンプラズマドライエッチングによる酸化膜表面の誘電性質の解明

A first principles study of dielectric property at silicon oxide surface under fluorocarbon plasma etching

○ベ ソンミン (横浜国立大学)

○レービガー ハンネス (横浜国立大学)

## 1. 研究目的

半導体素子の性能はムーアの法則に従い急速に速度で発展を続けている。リソグラフィやドライエッチング技術の飛躍的発展に伴い今や素子の最低線幅は 5nm にまで縮んでいおり、数 nm の半径で半導体の構造を製作するためのドライエッチングは現代の半導体工程の要であると同時に、制御の難しさから技術発展のボトルネックとなっている。DRAM や NAND などの半導体素子の製作には、酸化シリコンや窒化シリコンの積層膜に直径が数百 nm、高さは数  $\mu\text{m}$  に至る非常に細い穴を作る HARC(High aspect ratio hole contact)工程が必要にある。HARC 工程にはフロロカーボンプラズマが用いられ、その時、壁面に蒸着するポリマー層はホールの necking や bowing、そして charge-up 現象に関わり、ホールの形状に重要な役割を果たす。膜の性質はイオンのエネルギーやフラックス、フロロカーボンの量などに依存する。今までの先行研究では、ドライエッチングにおけるプラズマの性質の理解や形状変化については研究が行われてきたものの、ポリマー膜に関する研究はかなり乏しいのが現状である。本研究では、反応性力場を用いた分子動力学シミュレーションや密度汎関数法を用いてフロロカーボンプラズマにおけるポリマーの結合の性質や誘電定数の計算を行った。反応性力場によるポリマー膜の積層シミュレーションに第一原理計算による電子状態計算を組み合わせることによって、ポリマーの構造変化による電子状態の変化が明らかになった。本研究により、ドライエッチング工程のパラメーターによるポリマー膜の性質変化のメカニズムを明らかになり、ドライエッチングの精度改善のための指針が与えられると期待される。

## 2. 研究方法、計算方法

本研究においては、反応性力場による大規模の分子動力学計算に第一原理計算を組み合わせることにより、シリコンのフロロカーボンプラズマによるドライエッチングに伴うフロロカーボンポリマー膜の原子的特性や電子構造の解明を試みた。計算の流れを以下に記す。

A) プラズマドライエッチャー(plasma dry etcher)におけるフロロカーボンプラズマの発生による化学種の濃度を、零次元バルクプラズマソルバー K-0D plasma を用いて導出した。[1]バルクプラズマ計算には 100 程度のフロロカーボンイオンと中性種を考慮している。分子動力学計算に注入するイオンや中性種は計算の簡略化のために、 $\text{Ar}^+$ ,  $\text{CF}^+$ ,  $\text{CF}_2^+$ ,  $\text{CF}_3^+$  イオンや  $\text{F}$ ,  $\text{CF}_2$ ,  $\text{CF}_3$  中性種の代表的な濃度を割り出した。イオンの運動エネルギーは、基盤向きの鉛直方向のバイアスで調整することを想定し、150W, 200W, 250W に変化させた。尚、誘導結合プラズマ(Inductively Coupled Plasma)ドライエッチャーで同環境におけるフロロカーボンガスによるエッチングを行い、その表面を X 線分光(XPS)で観測した(図 1)。

B) C-F-Si 間の REBO(Reactive Empirical Bond Order)ポテンシャルを用いて[2]、 $40\text{\AA}^2$  のシリコン基盤上に



中性種やイオンをステップAでもとめた割合で注入し、1回の粒子注入ごとに2psの時間発展をVerletアルゴリズムで行う。粒子注入の際のイオンのエネルギーは150W, 200W, 250Wとケースごとに変化させ、中性種や基盤のシリコンの運動エネルギーは0.026eV(=300K)を能勢=フーバー・サーモスタットで与える。総40000回の粒子注入を行い、収束したシリコン基盤上で収束したフロロカーボンの膜を得る。各イオンエネルギー(150W, 200W, 250W)において得られたフロロカーボンの原子構造を図1に示す。

C) ステップBの分子動力学計算でえられたフロロカーボン膜を、共有結合で繋がっているクラスターに小分けし、それぞれを密度半関数法で計算する。それぞれフロロカーボンクラスターの電子構造計算をGaussian16で行い、半関数はB97ωDを用いた。密度半関数法の計算の結果から、各クラスターの炭素1sの固有値や、分極率が得られる。炭素の1sの固有値は炭素の1s準位によるX線分光スペクトルの導出に利用し、各フロロカーボンクラスター分極率の合計を求めることで、イオン照射エネルギーの変化によるフロロカーボン誘電膜の誘電定数を評価した。

### 3. 研究成果

図1: イオン照射エネルギーの変化によるフロロカーボン膜の形状変化  
ion bombardment energy

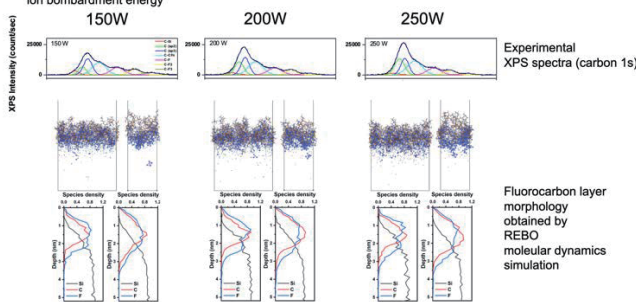


図2: 第一原理計算によるフロロカーボンの物性評価

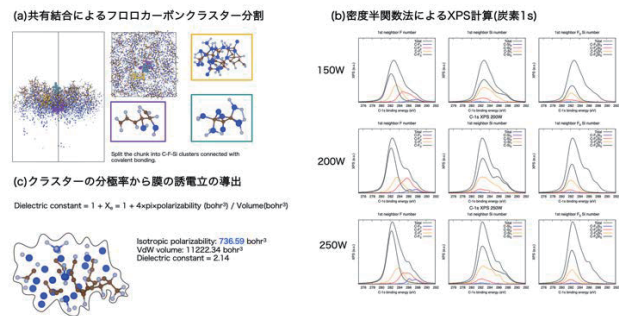


図1はイオンの照射エネルギーの変化に伴う実験のXPS(炭素1s)スペクトルと、分子動力学の計算結果である。イオンの照射エネルギーが150W, 200W, 250Wに増加することに伴い、炭素間の結合の増強や、炭素—フッ素間の平均配位数の減少が観測された。分子動力学の計算においても、高いイオンエネルギーは膜のフッ素の割合を減らし、炭素間の結合を増強している。

図2は、大規模分子動力学の計算によって得られたフロロカーボン膜の共有結合クラスターへの分解方法や、分解されたクラスターの密度半関数法(汎関数:B97ωD)の計算結果をしめす。図2(b)で示す通り、計算された炭素1sのXPSスペクトルは、実験でみられたイオン照射エネルギーの増加による炭素間の結合の強化をよく再現している。図2(c)は、クラスターの分極率の計算結果から、誘電膜の誘電定数の導出を示している。150Wのケースに対して、平均2.1程度の誘電率が得られ、イオンのエネルギー増加に伴い、誘電率は減少する傾向を示すことが計算によって示された。今後の研究では、プラズマの環境やフロロカーボン膜の誘電率の関係を直接的に紐づけることで、メモリ製造工程におけるエッチングプロファイルの改善に現実的な指針を与えることを目標とする。

### 4. 発表実績& 出版実績(予定)

毎年日本国内開催の世界的な国際学会、International Symposium of Dry Etching 2022 (DPS2022)にて成果発表を予定している。<http://www.dry-process.org/2022/index.html>

上記の成果で、近日中の査読論文の投稿を向けて原稿を作成中である。

# 分子動力学及び量子化学計算を用いた生体高分子および機能材料の構造と機能に関する研究 - ケトプロフェンとアミノ酸側鎖の光化学反応

Study of the structure and functions of biomacromolecules and functional materials using molecular dynamics and quantum chemical calculations - Photochemical reaction of ketoprofen with amid acid residues.

○上田 一義 (横浜国立大学大学院工学研究院)

## 1 研究目的、内容

非ステロイド系抗炎症薬の一種であるケトプロフェン(KP)は鎮痛作用をもち、医薬品として広く用いられている。しかし、副作用として薬剤性光線過敏症を引き起こすことが知られており、健康な人では問題のない日光の量で、皮膚が赤くなる、腫れて水膨れができるなどの症状を伴う。薬剤性光線過敏症は、タンパク質中に取り込まれた KP が光により結合シアルゲンを生成することが原因であると考えられているが、その詳細な反応機構については不明であり、有効な治療・予防法が確立されていない。青山学院大学理工学部鈴木正研究室では、紫外線照射による KP の光線過敏症の機構について解明するため、KP とアミノ酸との光化学反応を過渡吸収分光法などの実験研究を行っている。我々は鈴木研究室との共同研究により、KP の人血清アルブミン(HSA)の結合サイトにおける最安定構造をドッキング・シミュレーションおよび分子動力学シミュレーションにより検討し実験結果と総合して HSA 中の KP とアミノ酸側鎖の光化学反応について議論した。

## 2 研究方法・計算方法

KP の構造を図 1 に示す。KP が HSA に結合するサイトと結合の安定構造をドッキング・シミュレーションおよび分子動力学シミュレーションにより検討した。KP は、鏡像異性体を有すること、さらに KP は生体中では、カルボキシラートアニオン(KP<sup>-</sup>)として存在していることを考慮してそれぞれのアニオン(R)-KP<sup>-</sup>、(S)-KP<sup>-</sup>を作成し、それらと HSA の結合を調べた。HSA の周りで KP を 2 Å ごと

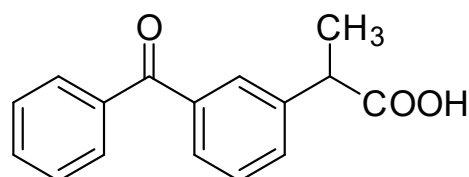


Fig. 1 Structure of ketoprofen

とに移動、また各位置で 30° 間隔で回転させそれぞれの配置で KP に対してエネルギー極小化計算を行った。その後、HSA を含めた複合体全体にエネルギー極小化計算を行い、HSA と KP の結合の安定構造を求めた。また、求めた安定構造についてはその結合の安定性を検討するため分子動力学シミュレーション(MD)による検討を行った。MD 計算ではドッキングで求めた複合体を一辺 10nm の水分子で満たした box に入れ、さらに 0.15M に相当する KCl 分子を加えたモデルを作成した。このモデルについて、圧力 1 bar、室温での NPT アンサンブル・周期境界条件下で、200 ns の計算を行った。計算ソフトには MD 計算に GROMACS-5.1.4 を、力場パラメーターには charmm36 力場を用いた。構造の可視化には VMD を用いた。

## 3 研究成果

図 2 と 3 に (R)-KP<sup>-</sup>、(S)-KP<sup>-</sup>のそれぞれについて求めた HSA と最も相互作用エネルギーの高

い構造を示す。図では  $KP^-$  の近傍に存在する HSA 中のアミノ酸残基を示した。Tyr と Arg が (R)- $KP^-$ 、(S)- $KP^-$  のどちらの場合も強く相互作用していることが分かる。これらの相互作用様式が水溶液中で安定に存在できるかを分子動力学シミュレーションで確認した。 $KP^-$  のカルボキシル基と Tyr411 の側鎖水酸基、Arg410 の側鎖窒素原子間の距離の時間変化を調べたところ、観測の全時間範囲において (R)- $KP^-$ 、(S)- $KP^-$  はどちらの場合も HSA 中の Tyr411 と Arg410 の近傍から離れることなく存在していることが分かった。これらのドッキングと分子動力学シミュレーションの結果を過渡吸収分光法により得られる  $KP^-$  と HSA を構成するアミノ酸との反応性の結果と総合して、 $KP^-$  が HSA 中で Tyr や Arg などのアミノ酸残基と光化学反応を起こしている可能性を示すことが出来た。これらの知見は薬剤性光線過敏症の反応初期過程の解明のために有用である。商用で使用可能な  $KP$  はラセミ体であり、この結果からは R と S の両ラセミ体が薬剤性光線過敏症を引き起こす可能性が示唆された。

#### 参考文献

- [1] Wataru Kashihara, et. al., *J. Phys. Chem. B*, **126**, 2098-2107 (2022).

#### 4 発表、出版実績または予定

- (1) ★" Photochemical Reaction of Ketoprofen with Proteinogenic Amino Acids" Photochemical Reaction of Ketoprofen with Proteinogenic Amino Acids" Wataru Kashihara, Mio Shinoda, Kiyoka Tsuchiya, Tasuku Isozaki, Batsaikhan Mijiddorj, Kazuyoshi Ueda, and Tadashi Suzuki, *J. Phys. Chem. B*, **126**, 2098-2107 (2022). <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c10108>

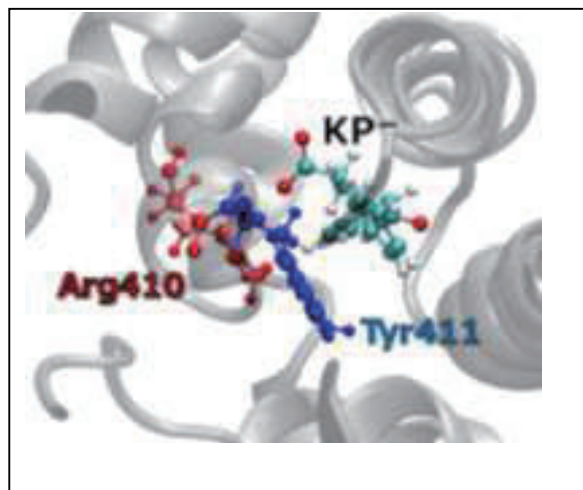


Fig. 2. Snapshot of the stable structures for the complex R-(-)- $KP^-$ . (Ref. 1)

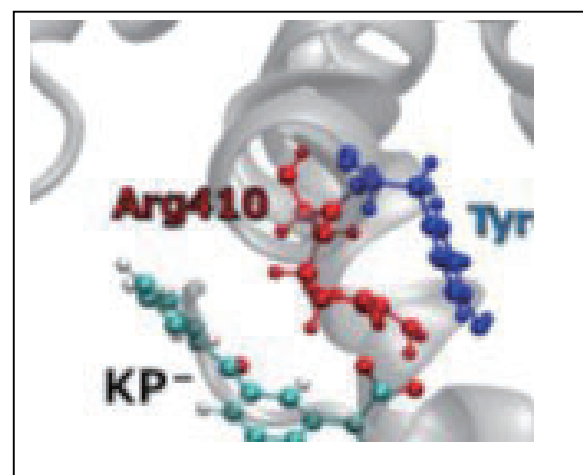


Fig. 3. Snapshot of the stable structures for the complex S-(+)- $KP^-$ . (Ref. 1)

# 量子化学と統計力学に基づく複雑化学系の理論的研究

## Theoretical studies on complex chemical system based on quantum chemistry and statistical mechanics

○佐藤 啓文、東 雅大、中農 浩史、矢木 智章、中谷 佳萌、高橋 健、今村 洗輔、木村 南、高林 侑示、辻村 聡、仲 啓志、飯田 凌生、右京 陸、藪 俊祐（京都大学）

### 1 研究目的

現代化学の対象は益々複雑化している。その根幹である素過程は量子力学に支配されているが、分子集団としての特性は統計力学的に理解される必要がある。従って、化学現象を分子科学的な立場から記述するためには、量子化学および統計力学が必須となる。この従来からの二つの視点に加えて、それらを融合した新しい手法を開発・駆使することで、従前から本研究課題では化学現象の一般観の構築を目指してきた。本年度の主な研究内容を以下に示す。

#### 1.1 基盤的な化学過程に対する方法論開発とその発展

量子化学あるいは統計力学に基づいた新規手法の開発を行うとともに、これらを駆使した計算を通じて、典型的な有機化学反応や、遷移金属元素を含む複合系、生体関連分子に至るまで、化学的に興味がある幅広い系を対象とした現実の現象の理解を深めることを目的に研究を行った。より具体的には、(ア)古典系の密度汎関数理論に基づいた新しい液体論の開発、(イ)分子動力学法(MD 法)や積分方程式理論による固液界面における化学過程・分子物性の解析、(ウ) 非経験的電子状態理論や DFT を液体の積分方程式理論と組み合わせたハイブリッド法の開発および、これを用いた溶液内化学過程への応用を行った。

#### 1.2 光合成反応中心における初期電荷分離過程の分子論的機構解明

光合成反応中心では、光捕集アンテナにより伝達された光エネルギーを用いて初期電荷分離が起きる。近年の研究により、酸素非発生型である紅色細菌の反応中心と比較して、緑色植物の反応中心は初期電荷分離過程を反応開始場所と速度の両方をより最適化していると考えられている。この最適化は、タンパク質の微細な構造や揺らぎの違いによるものと考えられているが、具体的な機構は全く明らかになっていない。我々は、この初期電荷分離過程の分子論的機構の解明を目指して、緑色植物の反応中心に含まれる 6 つのクロロフィル色素の電子状態の解析を行ってきた。これまで、我々が開発した凝縮相中の分子のポテンシャル面を効率的に記述可能な MMSIC 法を用いて、緑色植物の反応中心に含まれる 6 つのクロロフィル色素の電子状態の解析を行ってきた。その結果、D1 鎖と D2 鎖の類似の環境に置かれた色素については、ほぼ定量的に励起エネルギーの差を再現することができた。しかし一方、異なる環境の色素の励起エネルギーを比較すると実験から予測されるものと大きく異なり、全体として実験結果を再現するに至っていない。そこで本年度は、実験結果を再現するような量子化学計算手法を探索した後に、色素の電子状態の解析を行った。

#### 1.3 光捕集アンテナの電子励起状態の理論解析

光合成系における最初のステップは、光捕集アンテナと呼ばれるタンパク質による光エネルギーの吸収および反応中心への伝達である。光捕集アンテナは、内部に含まれる色素の励起エネルギーの大きさと揺らぎを適切に制御することで、高効率なエネルギー移動を達成しているが、その詳細はよく分かっていない。近

年、我々は MMSIC 法を用いることで、緑色硫黄細菌の光捕集アンテナ Fenna-Matthews-Olson タンパク内の色素の励起エネルギーの大きさや揺らぎを定量的に再現することに成功し、色素の揺らぎの違いが光捕集アンテナ内の高効率なエネルギー伝達に重要であることを明らかにした。本年度は、紅色細菌の光捕集アンテナ LH2 における励起エネルギー移動の解明を目指して、MMSIC 法を用いて電子励起状態の解析を行った。

#### 1.4 有機太陽電池モデル化合物の電子励起状態の理論的解析

有機太陽電池では、電子ドナーが光を吸収して電子励起状態となり、そこから電子が電子アクセプターへ移動した光電荷分離状態になることで反応が開始する。近年、有機太陽電池のモデル化合物であるポルフィリン連結フラレン化合物が系統的に合成され、その光物性が測定されているが、光電荷分離状態の収率は、架橋部分の長さに対して線形ではなく、特定の長さで最大となる。また、架橋の長さで緩和経路が変化することも知られているが、これらの理由についてはよく分かっていない。そこで本研究では、このポルフィリン連結フラレン化合物における光励起ダイナミクスの解明を目指して、ダイナミクスに関わる電子励起状態や電荷分離状態の解析を行った。また、薄膜状態で長寿命励起状態をもつ TACIC の解析も行った。TACIC は、自己集合挙動を示すチエノアザコロネンをドナーコアとして組み込んだアクセプター-ドナー-アクセプター(A-D-A)型の非フラレン型電子受容体(NFA)である。TACIC は代表的な A-D-A 型 NFA である ITIC と類似の構造やバンドギャップをもつにもかかわらず、TACIC 膜は ITIC 膜より 50 倍以上も長寿命の一重項励起状態を示す。この大きな寿命の違いの原因は解明されていない。そこで、量子化学計算と分子動力学(MD)シミュレーションを用いて、ITIC と TACIC の励起状態と薄膜中の構造を解析した。

## 2 研究方法、計算方法、研究成果

### 2.1 基盤的な化学過程に対する方法論開発とその発展

今年度得られた成果の一部は次の通り要約される。

(ア) 古典系の密度汎関数の枠組みの中で多原子分子液体を扱える理論を開発した。具体的にはグラウンドポテンシャルを出発点として階層型積分方程式理論を提案し、LJ 系における自己無撞着解を得ている。特に気液平衡点近傍の状態について検討して、定性的に気液平衡を記述することに成功した。

(イ) 昨年度から引き続き、固液界面の特異的な性質を調べるための新しい MD 法の開発に取り組み、絶対電位を制御できる手法を提案した。また最近、白金表面への芳香族分子の吸着に際するエネルギー変化が実験的に観測されていることを受け、水中の Pt(111)面へのベンゼンおよびフェノールの吸着エネルギーを 3D-RISM 法に基づいて計算する方法を提案した。得られた結果は観測値ともよい一致を示し、吸着に伴う溶媒構造の変化についても明らかにした。

(ウ) 溶液内化学反応の計算を行い、分子レベルのメカニズムを議論した。我々がこれまでに開発した、非直交スピン軌道の第二量子化演算子に基づいて分子の電子状態を解析する手法を用い、原子価結合法あるいは共鳴構造様の観点から解析を行った。具体的には RISM-SCF-SEDD 法を用いて濃硫酸中で起こるベンゼンのニトロ化反応について計算し、そのエネルギー変化と電子状態変化を解析して孤立分子系で知られているものとは異なる経路で進行することを見出した。またクライゼン転移反応について、ベンゼンや水など様々な溶媒中での活性障壁を計算し、その熱力学量についても検討した。さらに RISM-SCF-SEDD 法に基づいた NMR 遮蔽定数に関する最近開発した計算手法を用いて、水中におけるヒドリドの化学シフトや溶媒和構造を予測し、フッ化物イオンとの比較を行った。

## 2.2 光合成反応中心における初期電荷分離過程の分子論的機構解明

これまで参照とする量子化学計算手法として、当初は、先行研究で溶液中のクロロフィル色素の励起エネルギーを再現するようにパラメータを調整した汎関数を用いていた。しかし、反応中心に含まれる6つの色素の中で最低の励起エネルギーを持つ色素は、実験結果から予測されるものと異なった。解析の結果、反応中心内の色素の電気双極子モーメントは気相中や溶液中のものとは大きく異なっており、溶液中の結果を再現するように調整された汎関数では不十分である可能性が考えられた。そこで、2つの色素の励起エネルギー差に着目して、用いる汎関数について検討を行った。その結果、LC-BLYP 汎関数で Hartree-Fock 交換積分と DFT 交換汎関数の距離依存の混合比を決めるパラメータを変えると計算結果が大きく変化することが明らかになった。そこで、実験結果に合うように調整した LC-BLYP 汎関数を用いて、MMSIC 法により6つの色素のポテンシャル関数を作成し、MD シミュレーションにより各色素の励起エネルギーの分布を得た。ほとんどの色素の分布が重なり合うが、最低の励起エネルギーを持つ色素は実験結果と一致した。しかし、まだ実験から予測される値とはややずれが見られるため、量子化学計算手法については、今後も引き続き吸収スペクトル等の実験結果と比較を行いながら検討する予定である。

## 2.3 光捕集アンテナの電子励起状態の理論解析

LH2 は、B800 と B850 と呼ばれる色素が環状に配列した集合体を持つ。この数値が示すように同じ色素にもかわらず吸収波長が大きく異なるが、その詳細な機構は不明である。過去の分子シミュレーションを用いた理論計算でも吸収スペクトルの形状を正確に再現できていない。そこで、MMSIC 法を用いて、各色素の励起エネルギーを求めたところ、B850 については実験結果をよく再現した。しかし、励起状態間のカップリングを考慮しても、B800 については励起エネルギーを過大評価した。詳細な解析の結果、色素が重なり合った B800 では色素間の電荷移動の寄与が重要であることが分かった。今後、効率的に電荷移動の寄与を考慮可能な計算手法の開発を進める予定である。

## 2.4 有機太陽電池モデル化合物の電子励起状態の理論的解析

これまでのポルフィリン連結フラレン化合物に対する我々の研究で、局所電子励起状態や電荷分離状態を適切に記述するためには、化合物の構造緩和や溶媒分子の応答を分子レベルで露わに取り扱う必要があることが明らかになった。そこで、それらを効率的に記述可能な QM/MMRWFE-SCF 法を用いて局所電子励起状態や電荷分離状態のエネルギーを求めたところ、概ね実験結果と良い一致を示した。特に、電荷分離状態は溶媒により大きく安定化していることが明らかになった。また、TACIC と ITIC 単量体の励起状態のポテンシャル面を量子化学計算により解析したところ、両者とも同様に浅い活性化障壁を経て円錐交差に達することが分かった。これは、溶液中での寿命が両者で同程度である実験結果と一致する。一方、MD シミュレーションを用いて薄膜状態の構造を解析した結果、ITIC では主に端同士がスタックしているのに対して、TACIC では端と中央がスタックした構造も同程度存在していた。この薄膜状態での構造の違いが、励起状態の寿命の違いと関連していると考えられる。今後も引き続き、TACIC 薄膜が長寿命励起状態を持つ理由について解析を進める予定である。

## 3 発表実績または予定

★Masahiro Higashi, "Toward a molecular understanding of photosynthetic proteins," Pacificchem, Online, December 2021.

- ★佐藤啓文, 「配位自己集合過程の分子理論」, 広島大学先進理工系科学研究科, 2022年1月
- ★佐藤啓文, 「凝縮化学系の分子理論」, 神戸大学理学研究科, 2021年12月
- ★Hirofumi Sato, “Multi-scale couplings for chemical processes at molecular level: quantum chemistry and statistical mechanics,” *Pacificchem*, Online, December 2021.
- ★Masahiro Higashi, “Theoretical study on donor-acceptor-linked molecules,” The 11th International Conference on Flexible and Printed Electronics, Online, September-October 2021.
- ★東雅大, 「ドナー・アクセプター連結分子の理論解析」, 2021年光化学討論会, オンライン, 2021年9月.
- ★Masahiro Higashi, “Toward a molecular understanding of photoinduced charge separation process in organic solar cells with computational approaches,” 239th ECS Meeting, Online, May-June 2021.

#### 4 出版実績または予定

- ★Xue Peng, Yuki Hirao, Shunsuke Yabu, Hirofumi Sato, Masahiro Higashi, Takuya Akai, Shigeyuki Masaoka, Harunobu Mitsunuma, and Motomu Kanai, “A catalytic alkylation of ketones via *sp* C-H bond activation,” *J. Org. Chem.* in press.
- ★Akihiko Takamatsu, Masahiro Higashi, and Hirofumi Sato, “Free energy and solvation structure analysis for adsorption of aromatic molecules at Pt(111)/water interface by 3D-RISM theory,” *Chem. Lett.* in press.
- ★Kaho Nakatani, Sho Teshigawara, Yuta Tanahashi, Kento Kasahara, Masahiro Higashi, and Hirofumi Sato, “Solvation in nitration of benzene and the valence electronic structure of Wheland intermediate,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* in press.
- ★Kosuke Imamura, Masahiro Higashi, Yoji Kobayashi, Hiroshi Kageyama, and Hirofumi Sato, “Chemical shift of solvated hydride ion: Comparative study with solvated fluoride ion,” *J. Phys. Chem. B* **2022**, *24*, 1712-1721.
- ★Tomoaki Yagi and Hirofumi Sato, “Self-consistent construction of grand potential functional with hierarchical integral equations and its application to solvation thermodynamics,” *J. Chem. Phys.* **2022**, *156*, 054116 (X pages).
- ★Hiromu Fuse, Yu Irie, Masaaki Fuki, Yasuhiro Kobori, Kosaku Kato, Akira Yamakata, Masahiro Higashi, Harunobu Mitsunuma, and Motomu Kanai, “Identification of a self-photosensitizing hydrogen atom transfer organocatalyst system,” *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6566-6574.
- ★Kaho Nakatani, Hirofumi Sato, and Ryoichi Fukuda, “Catalyzed *E/Z* isomerization mechanism of stilbene using para-benzoquinone as a triplet sensitizer,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24*, 1712-1721.
- ★Minami Kimura, Tadashi Ito, Hirofumi Sato, and Masahiro Higashi, “Theoretical study on isomerization of  $\alpha$ -acids: A DFT calculation,” *Food Chem.* **2021**, *364*, 130418 (6 pages).
- ★Yuichiro Yoshida, Satoru Iuchi, and Hirofumi Sato, “A quantum chemical model for a series of self-assembled nanocages: the origin of stability behind the coordination-driven formation of transition metal complexes up to  $[M_{12}L_{24}]^{24+}$ ,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 866-877.
- ★Keiji Naka, Hirofumi Sato, and Masahiro Higashi, “Theoretical study of the mechanism of the solvent dependency of ESIP in HBT,” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, *23*, 20080-20085.

# 環化反応による炭化環式および複素環式化合物合成における溶媒効果と反応

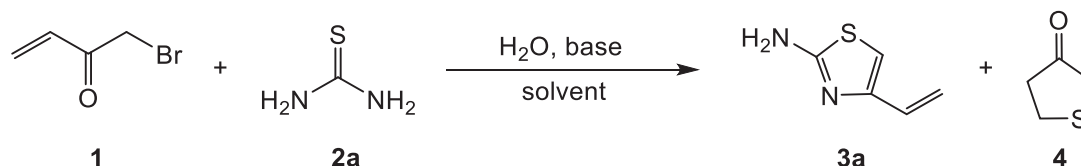
## 機構に関する理論研究

### Theoretical study on solvent effect and reaction mechanism in the synthesis of carbocyclic and heterocyclic compounds by cyclization reaction

○金野 大助、石建 舞美（高知大院総合）

#### 1 研究目的

生理活性有機化合物には環状部分を有するものが多く存在するが、これらを合成するには、環構造形成反応が重要な段階となる場合が多い。複素環式化合物の中でも環状スルフィドは、多官能性生理活性化合物の骨格に多く見られる構造であり、様々な医薬品の部分骨格として用いられるなど有機合成上重要な構造の一つである。スルフィド合成には通常、チオールとハロゲン化物による求核置換反応が用いられるが、原料となるチオールは不快臭を有しており、揮発性も高いことが多いため取り扱いに注意を要する。本研究では、近年開発された無臭の個体であるチオ尿素を硫黄源に用いたスルフィド合成法を基にして、ハロゲン化末端エノンとチオ尿素を原料とした、穏和な反応条件下での環状スルフィドの合成法 (scheme 1) の検討と、分子軌道計算による反応機構の解析を行った。



Scheme 1. Cyclization reaction of 1-bromobut-3-en-2-one **1** with thiourea **2a**.

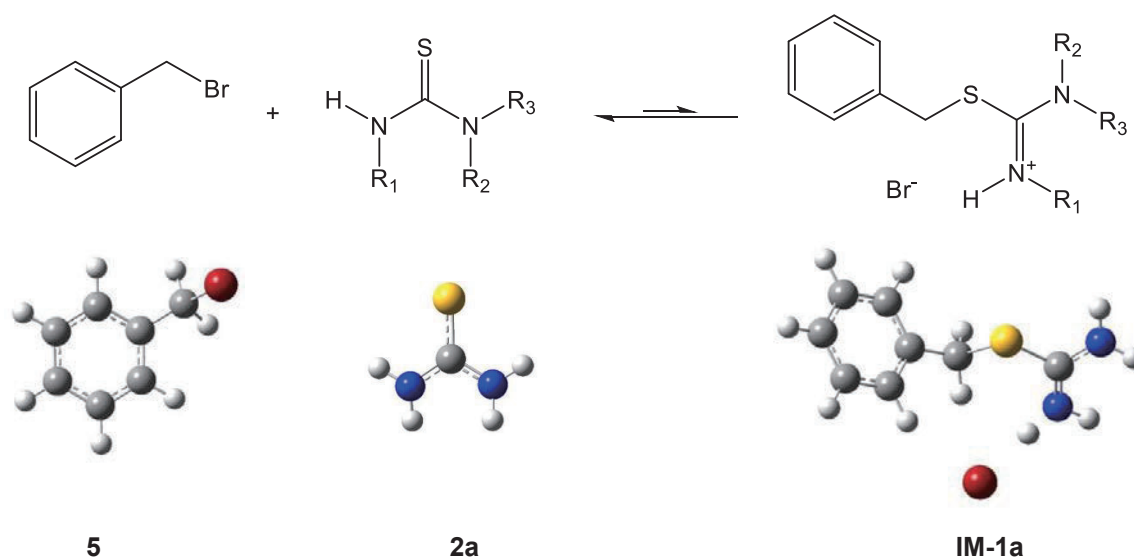
#### 2 研究方法、計算方法

最も単純な基質として 1-ブロモブテノン **1** を合成し、チオ尿素 **2a** との反応による環化反応を行った。反応の際には金属触媒は用いず、溶媒に PEG200 を用いることで環境調和型の反応条件とした。また反応条件検討を行う際には、環化反応のモデル化合物としてハロゲン化アルキルに臭化ベンジル **5**、末端エノンにメチルビニルケトン **6** を取り上げ、実験によってチオ尿素およびチオ尿素誘導体を用いたスルフィド合成反応の条件検討を行った。また、同様の反応を様々な溶媒中で行うことで、溶媒の極性による反応速度の違いも検討した。一方で、分子軌道計算 (Gaussian16 プログラム) を用いて、本反応における基底状態や遷移状態の構造最適化およびエネルギー計算を行った。いずれの対象化合物においても複数の配座異性体が存在するため、cam-B3LYP/6-31+G(d,p)レベルの計算においてすべての配座異性体について構造最適化計算を行った。得られた構造について、CPCM 法による溶媒効果計算を行うことで最も優勢と考えられる反応機構の検討を行った。



### 3 研究成果

PEG-水混合溶媒中で炭酸ナトリウムを触媒に用いて 1-ブロモベンジル **1** とチオ尿素を反応させたところ (Scheme 1), アミノチアゾール **3a** のみが定量的に得られ, thia-Michael 反応によるチオラノン **4** は得られなかった。そこでハロゲン化アルキルに臭化ベンジル, 末端エノンにメチルビニルケトン, 硫黄源にチオ尿素を用いて, thia-Michael 反応の反応条件検討を行った。その結果, 反応速度は極性溶媒の方が高く, チオ尿素を用いて THF 中で反応させると, 室温でも十分に thia-Michael 反応が進行してスルフィドが生成することが明らかとなった。また, チオ尿素の窒素上に様々なアルキル置換基を導入した場合, 1,3-ジメチル体を用いた場合に最も反応が活性化するという結果になった。次に分子軌道計算によって, 臭化ベンジル **5** と反応に用いた各種チオ尿素誘導体について, 律速段階におけるエネルギー解析を行ったところ, 生成する中間体とのエネルギー差は, 1,3-ジメチルチオ尿素を用いた場合が最も低く, 実験結果を裏付ける結果となった。



**Scheme 2.** Substitution reaction of benzyl bromide **5** with thiourea **2a**. All the structures shown above are geometry optimized at cam-B3LYP/6-31+G(d,p) level.

### 4 発表実績または予定

[1] ★M. Ishitate, H. Saigo, M. Tabei, M. Shigehara, C. Yamasaki, K. Maeda, D. Kaneno, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 18th December 2021, Online, [2] ★昌本, 吉永, 金野, 日本化学会第 102 回春季年会, 2022 年 3 月 24 日, オンライン, [3] ★石建, 西郷, 田部井, 前田, 繁原, 金野, 日本化学会第 102 回春季年会, 2022 年 3 月 26 日, オンライン, [4] ★石建, 西郷, 田部井, 前田, 繁原, 山崎, 金野, 第 31 回基礎有機化学討論会, 2021 年 9 月 22 日, オンライン

### 5 出版実績または予定

[1] ★Inoue, K.; Kawakami, R.; Murakami, M.; Nakayama, T.; Yamamoto, S.; Inoue, K.; Tsuda, T.; Sayama, K.; Imamura, T.; Kaneno, D.; Hadano, S.; Watanabe, S.; Niko, Y., *J. Mater. Chem. B*, **2022**, *10*, 1641, [2] ★Ichikawa, Y.; Kaneno, D.; Saeki, N.; Minami, T.; Matsuda, T.; Yoshida, K.; Kondo, T.; Ochi, R., *Carbohydr. Res.*, **2021**, *505*, 108280.

# リン脂質フリップを誘起する膜貫通ペプチドの計算分子設計

## In silico molecular design of transmembrane peptide induces lipid flipping

○齋藤大明（北陸大学薬学部）

### 1 研究目的、内容

生体膜での脂質ダイナミクスの重要特性の一つに脂質のフリップ運動がある。脂質フリップは脂質二重層膜の上下の層間を脂質分子が転移・移動する運動であり、これにより脂質膜の曲率や上下の層における脂質組成（分子種や分子密度）が変化する。これら膜構造の変化は脂質小胞（ベシクル）の形成や、ベシクルの細胞膜への融合（エンドサイトーシス）を決定する重要因子であり、細胞内での脂質やペプチド・タンパク質の輸送といった生体機能の恒常性に欠かすことのできない重要特性の一つである。

脂質フリップは通常、分（minute）や時間（hour）のオーダーで起こる非常に遅い分子ダイナミクスであるが、膜貫通（TM）ペプチドの導入によって、脂質フリップが促進されることが M. A. Kol 等によって発見され以来 [Biochemistry 2001, 40, 10500], 実験・理論共に大きな注目が集まっている。しかしながら、TM ペプチドによる脂質フリップの研究は実験観測の難しさから十分な研究がされていない現状にあり、脂質フリップ誘起の分子メカニズム解明の学術的意義は大きい。また、ドラッグデリバリー材料として期待される脂質ベシクルは、脂質膜を構成する分子組成や形状（脂質曲率）が機能決定のための重要因子となる。TM ペプチドはこれら要素を調整、決定するための構成分子として期待されており、脂質フリップを促進する TM ペプチドの分子設計技術の確立は薬学・医療分野においても重要課題である。

国内では富山大学の中尾等が TM ペプチドの長さやアミノ酸残基の構成を変更することによって、脂質フリップが大きく促進されることを蛍光エネルギー移動 (FRET) や中性子散乱実験を用いて示した [J. Phys. Chem. B 2018, 122, 4318-4324]。中尾等によると、ペプチドの分子構成や膜内での動的構造や相互作用が脂質フリップ促進のための重要因子であるとされている。これら要素はどのように脂質フリップ促進に寄与するのか？この「問い」に答えるためには、系統的にアミノ酸残基配列を変えた TM ペプチドを合成し、その構造や相互作用、脂質フリップ能の詳細を観測・評価する必要があるが、FRET や中性子散乱実験のみでは、これらペプチドの膜内での動的構造や相互作用の詳細を明らかにすることは難しい。

本申請研究では分子シミュレーション技術を駆使することによってこれら課題を解決し、TM ペプチドによる脂質フリップ誘起の分子メカニズムを解明する。脂質フリップを誘起するペプチドや脂質の動的構造や相互作用、脂質フリップ能を分子シミュレーションを用いて具体的に明らかにする。また TM ペプチドの長さやアミノ酸配列を系統的に変化させた系のシミュレーションと解析を実施し、得られた計算データを集積・解析することによって脂質フリップを誘起するペプチドの新たな分子設計指針を与える。

本申請研究では「リン脂質フリップを誘起する膜貫通ペプチドの計算分子設計」を行う。研究の目的は計算科学の方法（分子モデリング・分子動力学シミュレーション・自由エネルギー計算）を用いて、脂質フリップを誘起する膜貫通(TM)ペプチドの分子設計を行う。具体的には、1. 長さや配列を変更した TM ペプチドをリン脂質膜に挿入した MD 計算を行い、膜内での TM ペプチドの動的構造や相互作用特性の詳細な解析を

行う。また、2. 高速・高精度の自由エネルギー計算法を開発し、TM ペプチド周辺の脂質フリップの起こりやすさを定量的に評価する計算技術を確立する。実地期間は1年間とし、上記2つの研究課題の計算実地には分子研の大型並列計算機を使用して行う（総 CPU 点：25 万点）。計算の準備・計算実行・解析の期間は9ヶ月を予定しており、残りの3ヶ月で論文等のまとめを行う。以下、各研究課題の詳細について述べる。

#### (1) TM ペプチドの MD シミュレーションと構造・相互作用解析

中尾等の実験によると、TM ペプチドと脂質膜との長さのミスマッチや、親水性アミノ酸残基の導入により脂質フリップ能が変化することが知られている[J. Phys. Chem. B 2018, 122, 4318–4324]。本課題では系統的にアミノ酸配列を変えた TM ペプチドのモデリングや MD シミュレーションを実施し、各々の系における TM ペプチドの構造や、周辺の脂質や水分子との相互作用の詳細を明らかにする。具体的には以下の2つの課題に取り組み、これにより脂質フリップに寄与する構造や相互作用特性を具体的に明らかにする。

- ・ TM ペプチドの長さを 19 から 31 残基まで変えて、脂質膜の炭化水素鎖領域との構造のマッチングを系統的に変化させた系の MD シミュレーションを行う。TM ペプチドの伸長変化に対する TM ペプチドや膜構造の変化の詳細を明らかにする。

- ・ TM ペプチドに親水性アミノ酸残基を幾つか導入した系の MD シミュレーションを実施する。導入する親水性アミノ酸残基の数や種類、位置を系統的に変化させた場合の TM ペプチドの構造や、周辺の脂質分子や水分子との結合様式の詳細を明らかにする。

#### (2) 脂質フリップのための自由エネルギー計算手法の開発

脂質フリップに対する自由エネルギー変化を高速・高精度に評価する手法・計算プログラムを開発し、TM ペプチド周辺の脂質フリップの起こりやすさを定量的に評価する計算技術を確立する。本申請研究では森下徹也氏が開発した自由エネルギー計算法 (LogMFD 法) を用いる。森下氏が開発した計算プログラムを脂質膜系での計算に拡張・展開し、脂質フリップに対する系の自由エネルギー変化を評価する。具体的にはテスト系での検証計算、計算の精度やスループット評価、TM ペプチド導入の効果についての詳細な検証を行う。以下に実施する研究項目を記す：

- ・ 代表的な系である POPC 膜の脂質フリップの自由エネルギー計算を行う。従来の計算法 (Umbrella Sampling 法) との比較から、計算の精度・スループットを検証する。

- ・ 脂質フリップを促進する TM ペプチド (中野等の実験によって確認されたもの) を含んだ POPC 膜での自由エネルギー計算を行う。実験との比較検証も行い、TM ペプチド導入による脂質フリップ能の変化を具体的に明らかにする。

## 2 研究方法、計算方法

始めに POPC を 128 個、水分子を 8192 個用いた POPC 脂質二重層膜を作成し、これを参照系とした。混合脂質膜は POPC 分子の代わりにコレステロール(CHOL)、セラミド(CER)、ジアセルグリセロール(DAG)、スフィンゴミエリン(PSM)を添加して作成した。分子濃度は全て 20 mol%とした。MD シミュレーションは全て定温・定圧条件下(T=303K, P=1atm)で実行した。脂質の力場には CHARm36 を用い[2]、水のモデルは TIP3 を用いた。PMF 計算はアンブレサンプリング (US) 法[3]と LogMFD[4]法の2種類の方法を用いて評価した。反応座標は z 軸 (膜厚方向) とし、POPC 脂質の P 原子を膜内中心方向に移動させた場合の PMF を膜透過 (Flip-flop)の自由エネルギー曲線、膜外方向に移動させた場合の PFM を POPC の膜からの離脱(desorption)エネルギー曲線と定義して計算を行った。MD 計算には GROMACS 5.2.1 と Plumed v2.5 [5]を用いた。

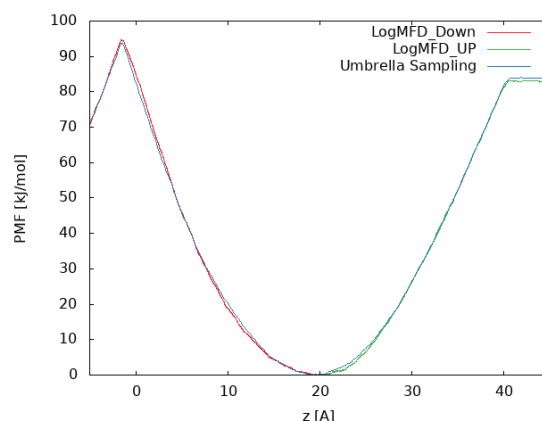
### 3 研究成果

表 1 に MD 計算から得られた各系における膜構造パラメータ（膜面積，膜厚，オーダーパラメータ，極性基の配向）の結果を示す。全ての系において分子添加により膜面積が減少し，膜厚が増加する結果を得た。またそれに伴い POPC のアシル鎖の配向性も増加する結果が示された。これらの結果から分子添加による膜の凝集効果としては  $PSM < DAG < CER < CHOL$  であることが示された。これらの凝集効果の違いは添加分子の構造や相互作用の違い（分子の剛性，極性基の大小，水素結合数の違い）によると考えられる。

図 1 に PMF 計算により得られた各系における POPC の膜厚方向に対する自由エネルギー曲線の結果を示す。自由エネルギー曲線の極小点は POPC の P 原子の膜内における平衡位置（およそ  $z = 20 \text{ \AA}$  付近）に対応する。 $z = 0$  では膜内中心の位置に対応する PMF 値（Flip-flop 自由エネルギー障壁）となり， $z = 40 \text{ \AA}$  以降は水バルク領域となり，PMF 値は POPC の膜系からの脱離（desorption）エネルギー値に対応する。図に示すように，アンブレラサンプリング（US）法で評価した PMF（青線）と LogMFD 法で評価した PMF（赤・緑線）は非常に良く一致する結果が示され，LogMFD 法でも精度良く脂質の膜透過自由エネルギー曲線が評価されることが示された。また PMF 曲線が得られるまでの総計算ステップ数を US 法と LogMFD 法で比較したところ，LogMFD 法の方がおよそ 1.8 倍程度，計算効率が良いことが示された。今後はコレステロール，セラミド，ジアセलगリセロール，スフィンゴミエリンを含んだ系での PMF の結果についても実施する。

	Area per molecule [ $\text{\AA}^2$ ]	$d_{PP}$ [ $\text{\AA}$ ]	$-S_{CD}$	PN angle [deg.]
Pure POPC	63.5 (1.3)	39.1 (0.7)	0.15	69.5
POPC/CHOL20	51.8 (1.1)	43.3 (0.7)	0.21	54.8
POPC/CER20	57.4 (1.2)	41.9 (0.7)	0.18	53.5
POPC/DAG20	60.4 (1.3)	41.2 (0.7)	0.17	53.5
POPC/PSM20	61.8 (1.1)	39.1 (0.6)	0.16	77.8

Table1. Membrane structural parameters for mixed POPC bilayers



### 4 発表実績または予定

- ★Kazutomo Kawaguchi, Seiichiro Ito, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao, “Molecular dynamics study of lipid bilayer asymmetry induced by ion concentration gradient and electronic polarizability”, Molecular Simulation (2022) 48:6, 477-483.
- ★Naoki Kanoh, Ryusei Terashima, Hiromichi Nishiyama, Yuta Terajima, Shota Nagasawa, Yusuke Sasano, Yoshiharu Iwabuchi, Hiroaki Saito, Syusuke Egoshi, Kosuke Dodo, Mikiko Sodeoka, Chengqian Pan, Yoshinobu Ikeuchi, Shinichi Nishimura, and Hideaki Kakeya, “Design, Synthesis, and Antifungal Activity of 16,17- Dihydroheronamide C and ent-Heronamide C”, The Journal of Organic Chemistry (2021) 86 (23), 16249-16258.
- 齋藤大明，叶直樹，“分子動力学シミュレーションを用いたヘロナミド類の膜内構造と凝集性”（化学コミュニケーションのフロンティア第8回公開シンポジウム（オンライン）7月，2021.）

4. 中山美涼, 齋藤里菜, 林謙吾, 野本春菜, 高岡洋輔, 齋藤大明, 山神壯平, 武藤俊哉, 上田実, “植物ホルモン-受容体相互作用に寄与する拡張デグロン配列の同定”(第 15 回バイオ関連化学シンポジウム(オンライン), 9 月, 2021)
5. 齋藤大明, 叶直樹, “分子動力学シミュレーションを用いたヘロナミド類の膜内構造と結合特性”(第 35 回分子シミュレーション討論会(オンライン) 12 月, 2021.)
6. 林 謙吾, 加藤信樹, 野本春菜, 中山美涼, Khurram Bashir, Andrea Chini, 高橋聡史, 齋藤大明, 渡部楽, 高岡洋輔, 田中真帆, 永野惇, 関原明, Roberto Solano, 上田実, “コロナチン立体異性体フォーカスライブラリーを用いたジャスモン酸受容体サブタイプ選択的リガンドの開発”(日本農芸学会 2022, 京都, 3 月, 2022)
7. Hiroaki Saito, Naoki Kanoh, “Dynamical structure and thermal stability of polyene macrolactam heronamides in lipid bilayer: A molecular dynamics study”(The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 [PACIFICHEM2021] , Chemical Communications through Natural and Synthetic Bioactive Compounds (#79), December 16-21, 2021 | Virtual).

# 構造多糖材料および関連タンパク質の分子シミュレーション研究

## Molecular dynamics study of structural polysaccharides and carbohydrate-related proteins

○湯井 敏文、宇都 卓也（宮崎大学工学部）

### 1. 研究目的、内容

構造多糖類であるセルロースとキチンは木質細胞壁や甲殻類外骨格などの主成分で、何本もの分子鎖が集合した高結晶性繊維として生産される。セルロースは解繊、溶解・再生処理、誘導體化、加水分解などを経て、繊維・バイオケミカル素材やバイオ燃料といった産業利用が推進されている。近年、天然セルロース繊維を解繊してナノファイバー化したセルロースナノファイバー（CNF）が環境調和型のナノ素材として注目され、産学官による研究開発が行われている。一方、キチンおよびキチンの脱アセチル化によって得られるキトサンは環境浄化材料や医療材料などの用途が期待されているが、キチンがセルロースよりもさらに取扱いが難しいため、そのほとんどが未利用のままで廃棄されているのが現状である。19世紀末に天然セルロース繊維を溶媒で溶かし、連続的な繊維に合成した再生セルロース繊維が開発され、近年、イオン液体を含めた環境への負担の少ない溶媒開発が試みられてきた。しかし、セルロースに代表される構造多糖材料には高結晶性繊維のみに水や一般的な有機溶媒に難溶で加工性に乏しい。構造多糖類材料の高機能化に関わる解繊、可溶化、相転移、キラル認識、酵素分解などの現象は、高次構造形成や多糖結晶界面特性が関与し、それらのメカニズムに関する分子論的理解は不明なままである。そのため、高機能性構造多糖材料の研究・開発のブレークスルーのきっかけになりうるものとして、これらの分子論的理解に対する要求が高まりつつある。

本研究グループは、分子シミュレーションを手段として、構造多糖類が関与する上記の分子論的理解を目的とし、さらに実験研究者との共同で構造多糖類材料の処理プロセスの改良や高機能性材料設計を目指している。その際、種々の拡張アンサンブル法やQM/MM法を効果的に組み合わせて、対象とする現象に関わる立体配置モデル群を効率的にサンプリングし、自由エネルギー変化量や反応解析を含めた電子構造特性を高精度に評価することで、上記目的の達成を目指した。

### 2. 研究手段

Amber 16-18 を用いた分子シミュレーションを主たる手段とする。通常の分子動力学計算（MD）に加え、研究目的に応じて拡張アンサンブル法である操舵分子動力学（SMD）法、アンブレラサンプリング（US）法、およびレプリカ交換（REMD）法を適用した。酵素反応や分子力学法の適用範囲を超えた計算対象に対して、QM/MM法を採用し、高精度のシミュレーション結果を得た。Amber ライブラリーに実装されない力場パラメータについては独自に開発した。パラメータ開発や MD 計算で得られた構造に対する電子物性の解析には、Gaussian 09 を利用した。

### 3. 研究成果

#### 3-1. 構造多糖類結晶材料の拡張アンサンブルシミュレーション研究

天然 I 型セルロース結晶を種々のアミン類で処理することにより、セルロースアミン複合体を経て、III<sub>I</sub> 型結晶へと転移する現象は、化学的・生化学的に活性な III<sub>I</sub> 型セルロース材料を合成する産業的にも重要な過程である。本研究グループは、通常の分子シミュレーション手段によるセルロース I 型-エチ

レンジアミン (EDA) 複合体結晶モデルからの EDA 分子脱離挙動の解析を試みた (T.Uto, *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **2020**)。しかし、ナノ秒オーダーのシミュレーションでは結晶表面から EDA 分子の脱離が観察されるのみであった。そこで、Steered Molecular Dynamics (SMD) 法を適用し、結晶内部の標的 EDA 分子を外力によって結晶表面まで移動させ、その拡散にともなう自由エネルギー (Potential of Mean Force, PMF) 変化量と脱離挙動について解析した (論文① T. Yui and

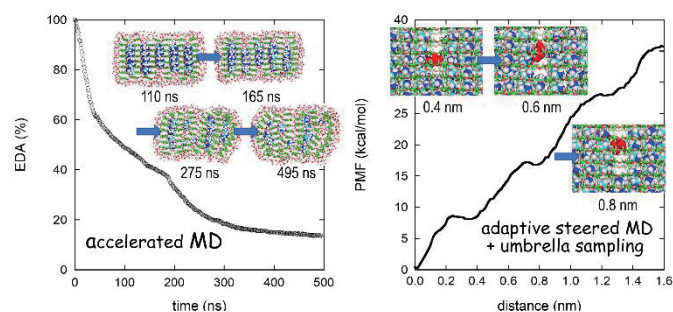


図1. セルロース I 型-EDA 複合体結晶モデルにおける左) Accelerated MD 法による EDA 分子脱離挙動、右) Steered MD と Umbrella Sampling 法の組合せによる EDA 拡散にともなう自由エネルギー変化曲線

T. Uto, *Cellulose* **2022**)。SMD 法で得られた EDA 分子移動軌跡をもとに Umbrella Sampling (US) 法を適用し、自由エネルギー量の再評価を行った (図 1 右)。さらに、複合体結晶モデルに対して、ポテンシャル曲面を平滑化させサンプリング効率を高める Accelerated Molecular Dynamics (AMD) 法を適用し、80%以上の EDA 分子脱離を観察し、セルロース分子鎖間のチャンネルを複数の EDA 分子が同時に拡散するのではなく、溶媒水分子による水和を伴いつつ EDA が一分子ごとで脱離する挙動を明らかにした (図 1 左)。

同様な SMD 計算手段をセルロース I 型-NH<sub>3</sub> 複合体結晶モデルに適用したところ、NH<sub>3</sub> 分子がセルロース分子鎖層を通過する度に約 10 kcal/mol の自由エネルギー障壁が発生し、NH<sub>3</sub> 分子脱離に要するエネルギー量を過剰に見積もったことが推定された (T. Yui, *et al.*, 投稿準備中)。そのため、標的アンモニア分子および同分子の移動経路を構成するセルロース分子鎖部分構造を QM 領域とする QM/MM-SMD マルチスケールシミュレーションを適用した結果、自由エネルギー障壁が約 4-5 kcal/mol まで減少した。

キトサンは種々の金属塩とキトサン-金属錯体結晶を形成することが知られている。先年、我々はキトサン-塩化亜鉛複合体の X 線結晶構造解析に成功した (T. Yui, *et al.*, *Nanomaterials* **2021**)。続けて、シミュレーションによって結晶構造を精密化させ、キトサンと塩化亜鉛の複合体形成についての詳細を明らかにした (T. Yui, *et al.*, *Nanomaterials* **2021**)。今回、セルロース-アミン複合体結晶構造に適用した SMD 計算をキトサン-塩化亜鉛複合体結晶構造に対して実施し、結晶構造内での塩化亜鉛分子の移動に伴う自由エネルギー変化と周囲の構造変化を観察した。その結果、結晶構造中でキトサン 6 位水酸基と錯体を形成する塩化亜鉛分子は、2 位アミノ基近傍においても相互作用が生じた。また、キトサン-塩化亜鉛複合体結晶試料で求めた結晶密度と一致する水和構造の形成を確認した。

学外グループが実験を担当し、我々がシミュレーションを担当するセルロース結晶を対象とした共同研究を実施した。金沢大グループが提案したセルロース溶解性で低毒性のカルボン酸系両性イオン液体 (OE<sub>2</sub>imC<sub>3</sub>C) について、イオン液体の側鎖構造を変化による細胞毒性に対する影響について体系的評価を行った (論文④ T. Komori *et al.*, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**)。シミュレーションで予測した様々なイオン液体中における脂質二重膜の立体構造安定性は、実験結果の傾向を定性的に再現した。その結果、アニオン側鎖スペーサーの違いも毒性に影響し、低毒性セルロース溶媒となり得る両性イオン液体の設計指針として、オリゴエーテルや短いアニオン側鎖の導入が望ましいことを提案した。大阪大学産業科学研究所グループとの共同研究として、セルロースナノファイバー (CNF) の高度利用を念頭に、ファイバー形態や分子鎖の立体構造が影響する光弾性挙動を検討した (論文⑥ K. Uetani *et al.*, *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.* **2021**)。量子化学計算によって、繰返し単位であるセロビオースの構造変形に伴う複屈折率変化を分極率によって、セルロース分子鎖における光弾性特性を評価した。バクテリアセルロースの配向性試料などを対象とした実験結果と比較し、結晶構造に起因する光弾性特性を特徴づけた。

### 3-2. 多糖誘導体が示すキラル認識現象

今日、医薬品に代表されるキラル化成品の約 90%は多糖誘導体をキラルセレクトターとするクロマトグラフィー法によって光学分割される。多糖誘導体によるキラル認識は、応用面の重要性にとどまらず学術的にも興味深い現象であるが、その機構については全く不明である。昨年より、我々は多糖誘導体によるキラル認識・キラル分離現象を対象とした分子シミュレーション研究を開始した。キラル分離現象の分子論的解明を目指すとともに、既存多糖誘導体キラルセレクトターが示すキラル分離様式の予測手段、および新規多糖誘導体キラルセレクトター設計手段への展開を目標とした。(株)ダイセルよりキラルセレクトターとして市販されている 3 種の多糖誘導体、cellulose tris(3,5-dimethylphenyl carbamate) (CTDPC)、cellulose tris(4-methylbenzoate) (CTMB)、および amylose tri(3,5-dimethylphenylcarbamate) (ADMPC) を対象としたキラル分離現象の再現と認識機構の解析を行った。トレーガー塩基等のモデルキラル分子を設定し、SMD 計算によってキラルセレクトター分子鎖表面でキラル分子を走査し、キラル分子の移動に要するエネルギー量を比較した。その結果、同手段によるシミュレーション計算は有意な差でキラル分子のキラリティの違いを検出することを確認した。ただし、キラル分子によってはキラル分離結果が得られず、またシミュレーションに要する計算負荷が極めて大きいことから、汎用キラル分離予測手段として展開するために、多くの課題が残されている。

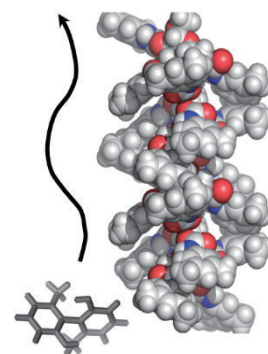


図2. キラルセレクトター分子鎖(CTDPC)

### 3-3. 糖質関連タンパク質による糖鎖基質認識

エクспанシンは細胞成長や花粉管伸長の際に発現し、成長に伴って生じる細胞壁の応力緩和やクリープに関与する。本研究では、立体構造的・生理機能的に植物由来エクспанシンと類似する微生物 (*Bacillus subtilis*) 由来エクспанシン (EXLX1) のセルロース基質認識に関する分子シミュレーション研究を行い、EXLX1 と基質セルロース分子鎖の複合体モデルを提案した。最安定モデルにおいて、Asp82 と Asp71 がセルロースグリコシド結合部位に近接したことから、Asp82 をプロトン供与体に設定した QM/MM 計算を実行し、EXLX1 の加水分解触媒活性の可能性について検討した。

## 4. 発表実績 (学会発表・講演)

- ★宇都卓也「キチン結晶繊維の膨潤・溶解機構に関する 分子シミュレーション研究」第 35 回日本キチン・キトサン学会大会, オンライン (招待講演, 2021 年 8 月)
- ★宇都卓也「構造多糖材料と糖質関連タンパク質の分子シミュレーション研究」2021 年度応用糖質科学会九州支部講演会, オンライン (招待講演, 2021 年 11 月)
- ★宇都卓也「多糖/イオン液体の計算化学研究におけるデータ駆動型解析の可能性」産総研接着・接合技術コンソーシアム 第 2 回データ駆動 WG, オンライン (招待講演, 2021 年 10 月)
- ★宇都卓也「糖鎖高分子やイオン液体における構造機能相関の解明を目指した分子シミュレーション研究」先駆的科学計算に関するフォーラム 2022, オンライン (招待講演, 2022 年 4 月)
- ★武元佑樹, 宇都卓也, 湯井敏文「多糖誘導体によるキラル分離のシミュレーション研究」2021 年繊維学会年次大会 (ポスター発表, 2021 年 6 月)
- ★野田虎太郎, 宇都卓也, 湯井敏文「セルロース I 型-アンモニア複合体結晶におけるアンモニア分子の拡散挙動に関するシミュレーション研究」2021 年繊維学会年次大会 (ポスター発表, 2021 年 6 月)
- ★野田虎太郎, 宇都卓也, 湯井敏文「天然セルロース I 型-アンモニア複合体結晶の計算化学研究」第 58 回化学関連支部合同九州大会 (ポスター発表, 2021 年 7 月)
- ★寺田敬斗, 宇都卓也, 湯井敏文「カードラン三重らせん構造形成と形態に関する研究」第 58 回化学関連支部合同九州大会 (ポスター発表, 2021 年 7 月)



9. ★武元佑樹, 宇都卓也, 湯井敏文「多糖誘導体キラルセクターにおけるキラル認識に関する研究」第 58 回化学関連支部合同九州大会 (ポスター発表, 2021 年 7 月)
10. ★松原聡, 宇都卓也, 湯井敏文「リゾチームによるキチンの加水分解反応シミュレーション」第 35 回日本キチン・キトサン学会大会 (ポスター発表, 2021 年 8 月)
11. ★野田虎太郎, 宇都卓也, 湯井敏文「キトサン-塩化亜鉛の結晶構造解析」第 35 回日本キチン・キトサン学会大会 (ポスター発表, 2021 年 8 月)
12. ★武元佑樹, 宇都卓也, 湯井敏文「多糖誘導体によるキラル分離のシミュレーション研究」セルロース学会第 28 回年次大会 (ポスター発表, 2021 年 9 月)
13. ★岩本成瑠, 宇都卓也, 湯井敏文「フェニルカルバメート多糖誘導体における キラル認識」セルロース学会第 28 回年次大会 (ポスター発表, 2021 年 9 月)
14. ★田嶋航, 宇都卓也, 湯井敏文「Cel17A 糖結合性モジュールによるセルロース結晶面認識の自由エネルギー地形」セルロース学会第 28 回年次大会 (ポスター発表, 2021 年 9 月)
15. ★寺田敬斗, 宇都卓也, 湯井敏文「カードラン三重らせん構造形成と形態に関する研究」セルロース学会第 28 回年次大会 (ポスター発表, 2021 年 9 月)
16. ★本田諒太郎, 宇都卓也, 湯井敏文「微生物由来エクспанシンによる基質認識」セルロース学会第 28 回年次大会 (ポスター発表, 2021 年 9 月)
17. ★野田虎太郎, 宇都卓也, 湯井敏文「キトサン-塩化亜鉛の結晶モデリング研究」セルロース学会第 28 回年次大会 (ポスター発表, 2021 年 9 月)

## 5. 出版実績(査読付、原著論文・総説)

1. ★T. Yui, T. Uto, Extended ensemble molecular dynamics study of cellulose I-ethylenediamine complex crystal models: atomistic picture of desorption behaviors of ethylenediamine, *Cellulose* **29**, 2855–2867 (2022) [IF: 5.044]
2. K. Tajima, T. Imai, T. Yui, M. Yao, I. Saxena, Cellulose-synthesizing machinery in bacteria, *Cellulose* **29**, 2755–2777 (2022) [IF: 5.044]
3. K. Yoshii, T. Uto, T. Onishi, D. Kosuga, N. Tachikawa, Y. Katayama, Ether-functionalized pyrrolidinium-based room temperature ionic liquids: Physicochemical properties, molecular dynamics, and the lithium ion coordination environment, *ChemPhysChem* **22**, 1584–1594 (2021) [IF: 3.430], Cover Feature (図 3)
4. T. Komori, H. Satria, K. Miyamura, A. Ito, M. Kamiya, A. Sumino, T. Onishi, K. Ninomiya, K. Takahashi, J.L. Anderson, T. Uto, K. Kuroda, Essential requirements of biocompatible cellulose solvents, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **9**, 11825–11836 (2021) [IF: 8.198]
5. Y. Kato, T. Uto, D. Tanaka, K. Ishibashi, A. Kobayashi, M. Hazawa, R. W. Wong, K. Ninomiya, K. Takahashi, E. Hirata, K. Kuroda, Synthetic zwitterions as efficient non-permeable cryoprotectants, *Communications Chemistry* **4**, Article number: 151 (2021) [IF: 6.581]
6. K. Uetani, T. Uto, Off-axis photoelasticity by anisotropic molecular deformation of uniaxially aligned cellulose nanofiber films, *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* **2**, Article number: 100166 (2021)

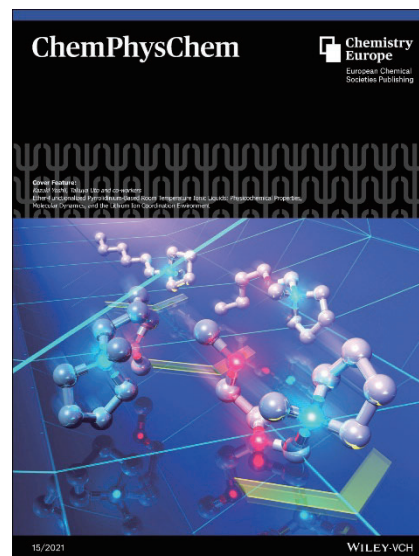


図3. Cover Feature, K. Yoshii, T. Uto, et al., *ChemPhysChem* **22** (2021)

## 6. 出版実績(査読無、著書・総説)

1. ★宇都卓也「分子シミュレーションによる難溶性バイオマスの溶媒探索」*Bioscience & Industry* **79**, 42–43 (2021)
2. ★上谷幸治郎, 宇都卓也「ナノセルロースの配向制御が拓く伝熱・光学物性と応用」シーエムシー出版『*ナノカーボン・ナノセルロースの分散・配向制御技術*』第 12 章 (2021)

# 全原子分子動力学計算の高分子研究への展開

## Application of All-Atom Molecular Dynamic Simulation to Polymer Chemistry

○岡崎 進、永井 哲郎、湯 之也、金子 敏宏、嶺澤 範行、三嶋 浩和、張 至宇  
(東京大学大学院新領域創成科学研究科)

### 1 研究目的

本研究課題では、全原子分子動力学シミュレーションを用いて燃料電池における物質輸送や高耐熱を持つ高分子材料の分子機構解明等を目指して研究を展開する。この目的のために、分子動力学的手法開発を行い、高分子の諸現象に応用する。特に、高分子内部での物質輸送と非晶樹脂の力学特性などを分子レベルから明らかにする。

#### 1.1 高分子内部での物質輸送の解明

高分子内部などの不均一な系における小分子の輸送を解明する手法を開発する。高分子電解質膜などの高分子の含水物は、高分子と液体とが入り乱れた不均一系を形成している。このような含水物内部での小分子の運動は、拡散的であることが期待される。拡散的な物質輸送は、位置に依存した拡散係数と自由エネルギー地形により記述できる。これらの二つの物理量を空間の各点で求めることで、小分子の輸送の駆動力と駆動力に対する抵抗を高分子内部の各点で評価できる。この情報を利用して、物質輸送の経路などの詳細を分子レベルで明らかにする。加えて、位置に依存した拡散係数と自由エネルギー地形を Smoluchowski 方程式や過減衰の Langevin 方程式に利用することで、小分子に対する粗視化ダイナミクスを作成することもできる。さらに、粗視化ダイナミクスをモンテカルロ法などにより解くことで、全原子分子動力学シミュレーションの時間を超えた長時間のダイナミクスを予測できる。我々は位置に依存した拡散係数の評価方法を新たに提案し、燃料電池に利用される Nafion™ 膜や生体膜の物質透過において研究を行う。

高分子電解質膜と合わせて、気体分離を目的とする無機系炭素膜の研究も行う。特に、二酸化炭素の分離を目的とし、炭素膜の構造と気体拡散の関係について明らかにする。

#### 1.2 高分子樹脂の力学特性

高耐熱性及び高弾性率を持つ強靱なバイオポリマーにおける研究の一環として、生合成由来のモノマーを用いて合成されたバイオポリマーに対して大規模全原子分子動力学シミュレーションを行い、引張弾性率、降伏応力、ガラス転移温度などの力学特性や熱的特性を支配する分子機構を解明する。従来の粗視化モデルに基づいた研究に対して、本研究は実験で得ることの難しい分子構造と諸物性との関係に対する理解を深めることを目指している。これまで既に PMMA や PC などの代表的な非結晶性高分子樹脂に対し、ガラス転移、弾性変形、降伏、歪み軟化及び歪み硬化などの現象を再現することを成し遂げた。そして、延性破壊と脆性破壊の同異及び降伏現象の起源などの分子論を明らかにしてきた。本研究では高耐熱性を誇るポリベンゾイミダゾール (PBI) 類高分子を研究対象とし、高分子の力学特性と熱的特性を化学構造や分子機構と関連つけて、解明する。

## 2 研究方法、計算方法

### 2.1 高分子内部での物質輸送の解明

含水率を変えた4種類のNafion™膜を用意した(65, 81, 88, and 95%)。位置に依存した自由エネルギーを得るために、シミュレーションセルを0.4 nm程度のメッシュ(voxel)に分解し、粒子挿入法による計算を行った。NVTアンサンブルで古典分子動力学シミュレーションを行い、5 nsのトラジェクトリーから5,000個の構造を得た。各構造のvoxel一つ一つに、水素(酸素)分子の挿入を320(400)回試行した。すなわち、voxelごとに1,600,000(2,000,000)回である。粒子挿入法の精度を確認するために、溶媒和自由エネルギーの計算にoverlapping distribution法を適用した。挿入した気体分子をflat-bottomポテンシャルで拘束した。NVTアンサンブルでシミュレーションを行い、溶質-溶媒間の相互作用を計算した。パーコレーション-クラスタ解析を行い、気体分子の拡散経路を同定した。分子動力学シミュレーションは、GROMACSおよびMODYLASプログラムパッケージを利用した。

無機系炭素膜の計算では、ポリイミド由来のポリマーであるマトリミド®の熱分解過程をLAMMPSに実装されている反応力場を採用した。二酸化炭素と生成した炭素膜の複合系について、GROMACSで古典分子動力学シミュレーションを行い、平均二乗変位から拡散係数を求めた。

### 2.2 高分子樹脂の力学特性

これまで作成したPMMA、PC及びPSの系で、分子量分布、からみあい密度と慣性半径の調整の有無及びそれぞれの冷却速度はガラス転移温度と引張弾性率に影響を検討しながら適切なバイオ高分子のモデル系を作成し、ガラス転移温度及び引張弾性率を計算した。本研究ではポリイミドゾール類高分子のPBI、PBI-pPA、PBI-PBO-mPAとPBI-PBO-pPAの4種類の高分子において分子量分布及び慣性半径を実験データに合わせてそれぞれの高分子の百万原子を持つ全原子モデル系を作成し、高温の1,200 Kから室温の300 Kまで20ナノ秒毎に20 Kを下げながら平衡化計算を行った。その冷却計算の結果を用いてそれぞれの高分子のガラス転移温度を測った。その後、それぞれにモデルに対して、一軸延伸のシミュレーションを行って、応力ひずみ曲線を測った。分子動力学シミュレーションはMODYLASとGROMACSというソフトウェアを利用して行った。

## 3 研究成果

### 3.1 高分子内部での物質輸送の解明

燃料電池の効率を向上させるためには、高分子電解質膜における酸素や水素といった小分子気体の浸透機構の理解が鍵となる。特に、ポリマー・水・境界の3つの領域のうち、どの相が拡散で重要な役割を担っているか明らかにする必要がある。本研究では、分子動力学シミュレーションによって、Nafion™膜における酸素分子及び水素分子の3次元自由エネルギー地形を作成し、これら気体の拡散経路を明らかにした。まず、自由エネルギー地形と分子の構造を重ね合わせると両者には相関が見られた。自由エネルギー的に高いのは、ポリマー相でヒドロニウムイオンに囲まれたスルホン酸基の領域であった。一方、自由エネルギー的に低かったのは、ポリマー相の領域あるいはポリマー・水の境界領域であった。自由エネルギーはポリマー相では上述の通り高低が見られたが、水相では比較的平坦であった。パーコレーション-クラスタ解析によると、ポリマー相の領域あるいはポリマー・水の境界領域で自由エネルギー的に低く、つながった経路が発見された。

したがって、拡散は主にこの領域で起こると予想される。また、経路のうち、約 70 (30) %がポリマー（境界）相に対応しており、水相からの寄与は殆どなかった。ただし、水相は  $\sim 1-2 k_B T$  程度エネルギー的に高いだけであり、拡散における副次的な寄与が考えられる。これは今後の検討課題である。含水率を増加させて計算したところ、ポリマー相の領域あるいはポリマー-水の境界領域で自由エネルギーが滑らかとなり、拡散が進行しやすくなることが示唆された。

今後の予定として、位置に依存した拡散係数の計算と 3 次元拡散係数マップの作成があげられる。その第一歩として、位置に依存した拡散係数を伴う拡散方程式を満足するような動的モンテカルロ法を導出した。粗視化と位置に依存した拡散係数により、長距離・長時間スケールにおける物質輸送のシミュレーションへの応用が見込まれる。本研究の高分子電解質膜のような不均一系における詳細な拡散経路の探索と拡散速度の計算への適用を検討している。

無機系炭素膜中における二酸化炭素の拡散シミュレーションを行った。反応力場の分子動力学計算により、焼成温度が高いほど炭化率も上昇し、炭素面が発達するのが確認された。実験で測定された元素分析や散乱構造因子・動径分布関数を定性的に再現できており、原子間距離程度の微視的なレベルの構造の信頼性が確認された。一方、ナノメートル程度の構造秩序（密度や空孔サイズ分布）や拡散係数の温度依存性は説明できなかった。特に高温領域での拡散係数の過大評価は、マイクロ孔が系に広く存在しているためと考えられる。

### 3.2 高分子樹脂の力学特性

ポリイミダゾール類高分子の機械的特性及び熱力学特性を研究するために、大規模分子動力学シミュレーションを行った。分子量分布や慣性半径を実験データに合わせて四種類の PBI 類高分子の百万原子系を作成した。続いて、1,200 K の高温から 20 ナノ秒毎に 20 K の速度でそれぞれのモデルをアニーリングした。300 K まで冷却した後で一軸延伸のシミュレーションを行い、応力ひずみ曲線を測った。冷却過程からそれぞれの高分子のガラス転移温度を測った（図 1）。図 2 に示した通りに、すべての応力ひずみ曲線は延性のようになる。本研究では、それぞれの高分子の引張弾性率、降伏応力、ポアソン比などの機械的性質は室温密度と水素結合の数による決まることが分かった。一方、ガラス転移温度は高温で現れるので、水素結合との相関は弱いと考えられる。これから、それらの高分子の熱的特性と力学特性について更に解析を行う予定である。

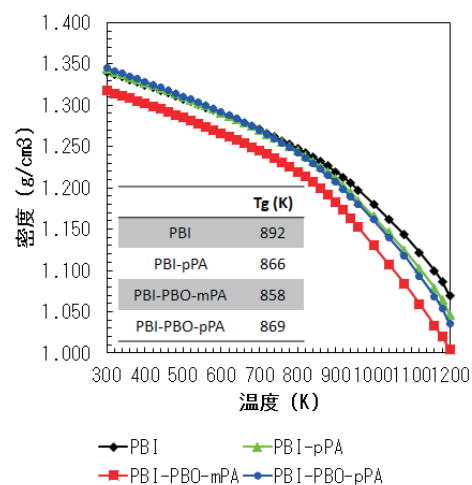


図 1. 分子動力学シミュレーションで算出したポリイミダゾール類高分子のガラス転移温度

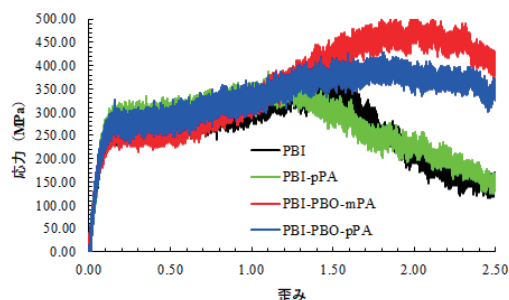


図 2. 応力ひずみ曲線

#### 4 発表実績または予定

- ★永井 哲郎、藤本 和士、岡崎 進「高分子電解質膜におけるガス分子輸送の全原子分子シミュレーション研究」第 70 回高分子討論会（オンライン）ポスター発表
- 永井 哲郎、岡崎 進「不均一系における物質輸送の分子機構解明に向けた一方法論 ―動的モンテカルロ法の適用―」第 15 回分子科学討論会（オンライン）口頭発表
- ★永井 哲郎、藤本 和士、岡崎 進「自由エネルギーと位置に依存した拡散係数による高分子電解質膜におけるガス分子の物質輸送の解明」第 15 回分子科学討論会（オンライン）口頭発表
- 永井 哲郎、岡崎 進「不均一系における物質輸送への分子シミュレーションからのアプローチ：計算手法の検討」第 35 回分子シミュレーション討論会（岡山）口頭発表
- ★永井 哲郎、藤本 和士、岡崎 進「不均一系における物質輸送への分子シミュレーションからのアプローチ：高分子電解質膜への応用」第 35 回分子シミュレーション討論会（岡山）口頭発表
- ★湯 之也、岡崎 進 "All-atomistic molecular dynamics study of the glass transition phenomenon of amorphous polymers" 第 70 回高分子討論会（オンライン）口頭発表
- ★湯 之也、岡崎 進「全原子分子動力学シミュレーションによる非晶性高分子のガラス転移の分子論」第 35 回分子シミュレーション討論会（岡山）口頭発表
- ★金子 敏宏、藤本 和士、石川 博章、下岡 稔、岡崎 進 "All-atom molecular dynamics simulation study on dielectric properties of p-hydroxybenzoic acid polymer crystal" 第 70 回高分子討論会（オンライン）口頭発表
- ★金子 敏宏、藤本 和士、石川 博章、下岡 稔、岡崎 進「全原子分子動力学計算による *p*-ヒドロキシ安息香酸重合体結晶の誘電分散とその分子論的起源」第 15 回分子科学討論会（オンライン）口頭発表
- ★金子 敏宏、北畑 雅弘、岡崎 進「溶媒-溶質の大量同時変換を可能とする熱力学的積分法に基づく混合自由エネルギー計算の提案」第 35 回分子シミュレーション討論会（岡山）ポスター発表
- ★嶺澤 範行、北畑 雅弘、岡崎 進「反応力場分子動力学シミュレーションによる炭素膜の構造生成と気体拡散」第 35 回分子シミュレーション討論会（岡山）ポスター発表

#### 5 出版実績または予定

- ★Nagai, T.; Fujimoto, K.; Okazaki, S. Three-dimensional free-energy landscape of hydrogen and oxygen molecules in polymer electrolyte membranes: Insight into diffusion paths. *J. Chem. Phys.* **2022**, *156*, 044507.
- ★Nagai, T.; Yoshimori, A.; Okazaki, S. Dynamic Monte Carlo calculation generating particle trajectories that satisfy the diffusion equation for heterogeneous systems with a position-dependent diffusion coefficient and free energy. *J. Chem. Phys.* **2022**, *156*, 154506.
- ★Tang, Z.; Fujimoto, K.; Okazaki, S. A comparison of the brittle PMMA with the ductile PC on the elasticity and yielding from a molecular dynamics perspective. *Polymer* **2021**, *226*, 123809.

# ナノ狭小空間における分子およびイオンの溶媒和と動態の解析

## Analysis of Solvation and Dynamics of Molecules and Ions in Nanoscale Space

○吉田 健, 堀河 俊英, 野口 直樹 (徳島大学)

### 1 研究目的

多孔質材料を用いた分離・精製プロセスでは、水を含む混合物の扱いが大きな課題のひとつである。多孔質材料への水の吸着が分離・精製の目的物質の吸着と競合し、結果的にプロセスの効率を著しく低下させるからである。完全なグラファイト、すなわち、官能基を全く持たないグラファイトからなる疎水性固体であれば水の吸着を抑止できるであろうが、実際には、活性炭などの多孔質炭素は、親水性の官能基を常に多少含んでおり、全く官能基を含まない材料の合成は合理的なコストでは事実上不可能といえる。したがって、炭素吸着材を効果的に活用するためには、水分子が官能基とどのように相互作用するかを基礎から理解することが重要である。マイクロポーラスおよびメソポーラスカーボンにおける水の吸着に関する以前の研究では、水のクラスターの形成と蒸気圧に依存する成長過程が非常に重要であることがわかった[1]。水が細孔の限られた空間を満たすにはこのクラスターが臨界サイズに達する必要がある、さらに臨界サイズは細孔サイズに依存するという吸着メカニズムを理論的に説明した。当グループでは、無孔質グラファイト、マイクロメソポーラスカーボンへの水吸着に関する実験的研究において、吸着密度が温度の上昇とともに高くなるという、吸着等温線の異常な温度依存性を見出していた[2, 3]。本研究では、MD シミュレーションにより、機能化グラファイト上の水クラスターの微視的挙動を調べることで、この異常な温度依存性の分子描像を明らかにすることを目的とした。

さらに、ナノオーダーのクラスター構造を形成する流体として、超臨界条件下の水-有機溶媒の二成分混合流体のダイナミクス解析を行なった。超臨界水は、従来の有機溶媒に代わる環境に優しい反応溶媒である。超臨界水反応の理解には、水と無極性分子が混在する溶媒和殻内において、溶質のダイナミクスが溶媒分子の構造と動態にどのように制御されるかを解明することが不可欠である。当研究室では近年、高温 NMR 法を用いて、無極性分子としてシクロヘキサンを対象に、超臨界状態における水との二成分系中の自己拡散係数を広い範囲の温度、密度、組成の関数として決定した[4]。本研究では、実験結果に対する分子描像を得ることを目的に、MD で得られた時間相関関数を溶媒和数に基づき分解する解析手法を用いて、局所組成の影響を調べた。本研究のアプローチは、超臨界の極端条件でのみ実現される、非常に対照的な相互作用を持つ化学種の組み合わせからなる溶媒和殻を特徴付け分類することができる点が強力である。時間スケール分離の仮定に依存せず、密度と局所的な組成の両方に対しダイナミクスを連続的に調べることができる。

### 2 研究方法, 計算方法

MD シミュレーションは GROMACS 2019.6 パッケージを使用した。水蒸気の吸着解析は、263–328 K の  $NVT$  アンサンブルで実行した。相互作用の計算には計算力場は OPLS-AA を使用した。単一の条件あたり 20 ns 以上の吸着挙動を観察した。水分子の力場には常温付近の飽和蒸気を比較的良好に再現するとの報告がある SPC モデルを採用した。吸着剤となるグラファイトは 10.0 nm × 10.1 nm のグラフェンシートを  $z$  軸方向に AB

型で3層積層することで構成した。官能基パラメータはJoegeらのカルボキシ基、ヒドロキシ基モデルの2種類を用いた。このグラファイト構造を10.1 nm × 10.2 nm × z nmのシミュレーションボックス底部に配置し、飽和蒸気圧における密度に相当する数の水分子をシミュレーションボックス内にランダムに配置した。ただし、飽和蒸気圧が極めて低くなる263 Kに限り飽和蒸気圧の2倍とした。動径分布関数(RDF)による解析を行い、クラスターサイズの評価を行った。それぞれの吸着温度におけるクラスターサイズは相対圧が1.0を記録した時点を抽出したうえで平均値を取り評価した。

超臨界二成分混合流体の解析では、水のポテンシャルにはSPC/E、シクロヘキサンにはOPLS-AAモデルを用いた。分子数は水とシクロヘキサンの合計で2000とし、水のモル分率 $x_w$ は0.1から0.9まで計算した。バルク密度 $\rho$ (二成分の合計のモル濃度)は1.0–4.0 M (M = mol · dm<sup>-3</sup>)、温度は400, 600, 800 °Cの各条件で30 nsの計算を行った。溶媒和殻の緩和を、自己および交差溶媒和数の特性関数 $\theta_{m,n}$ によって調べた。ここで、添え字の $m$ と $n$ はそれぞれ同種および異種分子の溶媒和数を示す。時刻 $t$ において、同種の溶媒和数が $m$ 、異種の溶媒和数が $n$ のとき $\theta_{m,n}(t)$ は1であり、それ以外は0と定義される。並進拡散は、分子の重心の速度自己相関時間( $\tau^D$ )により考察した。 $\tau^D$ の溶媒和数 $n$ に対する依存性は、時間相関関数を $\theta_{m,n}$ で条件付けすることで求めた：

$$\tau_D(m, n) = \int_0^\infty dt \frac{\langle v(0)v(t)\theta_{m,n}(0) \rangle}{\langle v(0) \rangle^2 \theta_{m,n}(0)},$$

$\tau_n^D$ の $n$ についての平均は $\tau^D = \sum_n P_n \tau_n^D$ となり、系の統計平均となる。回転ダイナミクスも同様に、再配向相関時間を $\theta_{m,n}$ で条件付けて解析した。

### 3 研究成果

まず、官能基を有するグラフェン表面への水の吸着解析について述べる。図1に各温度におけるクラスターサイズおよび構成水分子数を動径分布関数から求めた結果を示す。クラスターサイズはカルボキシ基、ヒドロキシ基ともに吸着温度が263 Kから298 Kへ上昇するにしたがって増加することが分かった。298 K以上におけるクラスターサイズはカルボキシ基で若干減少し、ヒドロキシ基では大きく減少した。そして、クラスターサイズと吸着分子数の増減の傾向はほぼ一致した。一般的な物理吸着現象は、吸着に伴うエンタルピー変化量が負であることから発熱し、吸着温度が低いほど吸着が優位となる。しかし、本結果はそれとは逆の挙動を示し、我々の研究グループにおける実験的先行による、炭素材料への水蒸気吸着において吸着温度を下げると飽和吸着量が減少すると結果と一致する。そして、水分子の運動性が温度に依存し、低温の方が分子の運動性が低く、水クラスターのサイズが小さくなることで、クラスターの合一が起こりにくくなり吸着量が減少すると結論付けているが、本研究結果はそれを保証する。

298 K以上におけるカルボキシ基とヒドロキシ基に形成されるクラスターサイズの減少挙動の違いは、官能基-水分子間の相互作用の違いに起因する。

ヒドロキシ基の方がカルボキシ基と比べて水分子との相互作用が弱いため、吸着温度が高くなり分子の運動性が増すとクラスターサイズが小さくなる。ただし、328 Kのときヒドロキシ基に吸着した分子数が313 Kのときよりも少ないにもかかわらず同程度のクラスターサイズであった。これは分子の運動性に起因し高温の分子ほど運

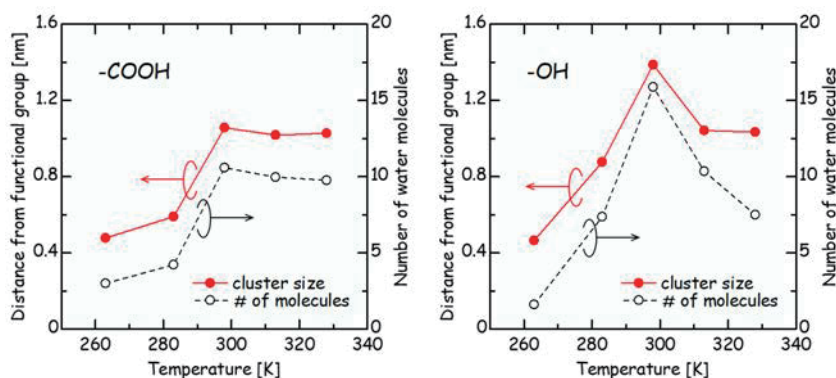


図1. 様々な温度における各官能基のクラスター・サイズと水分子数。

動性が高いため少ない分子数で 313 K のときのクラスターサイズと同じクラスターを形成したことを示唆する。以上より、水分子の熱運動による水の官能基への接近の頻度の増加も水蒸気吸着に重要であることがわかる。官能基が水分子のクラスター形成の起点となることで、水分子が吸脱着を繰り返しながら有限サイズのクラスターが形成することを確認した。また、吸着温度 263 K から 298 K にかけて形成するクラスターサイズは大きくなり、温度上昇に伴い水蒸気吸着量が増加するとの実験的な観測結果を裏付けることができた。

つぎに、超臨界二成分混合流体の拡散係数の解析結果について述べる。図 2 に、溶媒和数で条件付けした水の水速度緩和時間  $\tau_D(n_{w(w)}, n_{ch(w)})$  を示す。ここで、 $n_{w(w)}$  と  $n_{ch(w)}$  はそれぞれ水の周りの水とシクロヘキサンの溶媒和数である。 $n_{w(w)}$  が増加すると、水素結合相互作用によって、拡散する溶質水分子の水速度相関のランダム化が加速される。シクロヘキサン分子にも水の拡散を阻害する影響が顕著に見られるが、 $n_{w(w)}$  が 1 増加するごとの水の  $\tau_D$  の減少率は 20~30% であり、 $n_{ch(w)}$  が 1 増加するごとの減少率である 10~20% よりも有意に大きいことがわかった。これは、シクロヘキサン分子の方が水分子よりもはるかに嵩高く質量も大きいことを考慮すれば、水分子間の引力相互作用の効果が極めて著しいことの現れである。

水溶液から活性炭 (AC) への金属イオンの吸着機構に関しては、以前の実験的研究での黒鉛/炭素欠陥比 (G/D) に対する吸着率の解析から、鉛 (II) イオン ( $Pb^{2+}$ ) がグラフェン骨格に直接吸着することが推定された。しかし、吸着した  $Pb^{2+}$  の電荷がどのように補償され、 $Pb^{2+}$  が AC の無極性グラファイト表面に吸着するののかについては不明であった。そこで、MD シミュレーションを行い、 $Pb^{2+}$  吸着の微視的なメカニズムを明らかにした。MD 解析の結果、 $Pb^{2+}$  の吸着に対アニオンが大きく影響することがわかった。その結果、対イオンが  $NO_3^-$  の場合、 $NO_3^-$  とのイオンペア形成により  $Pb^{2+}$  の炭素表面への吸着が促進されるのに対し、 $Cl^-$  ではそのような吸着促進効果はほとんどないことがわかった。これらの結果は重要であり、これまで説明のつかなかった複雑な液相イオン吸着機構の解明に大きく貢献するものである。

## 参考文献

- [1] T. Horikawa, T. Sekida, Ji Hayashi, M. Katoh, D.D. Do, Carbon, 49, 416 (2011).
- [2] T. Horikawa, N. Sakao, D.D. Do, Carbon, 56, 183 (2013).
- [3] T. Horikawa, S. Tan, D.D. Do, K.-I. Sotowa, J.R. Alcántara-Avila, D. Nicholson, Carbon, 124, 271 (2017).
- [4] K. Yoshida and M. Nakahara, J. Chem. Phys. 150, 174505 (2019).

## 4 発表実績または予定

(1) Ken Yoshida : Stability and reactivity of film-forming amines in supercritical water:  $^{14}N$  NMR study on model alkylamines, 2021 IAPWS PCAS Symposium, Online, Aug, 2021.

★ (2) 松本 紗依, 堀河 俊英, 吉田 健 : 貴ガス吸着過程における吸着層構造転移の動的変化, 第 14 回中四国若手 CE 合宿, 43, 2021 年 8 月.

★ (3) 原田 祐蔵, 堀河 俊英, 吉田 健 : 炭素系細孔に対する銅イオン吸着機構の解明, 第 14 回中四国若

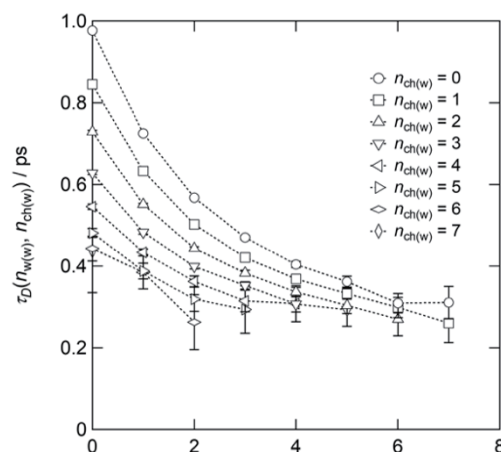


図 2. 溶媒和水分子数  $n_{w(w)}$  の関数として示した水の水速度緩和時間  $\tau_D(n_{w(w)}, n_{ch(w)})$ 。熱力学条件は 400 °C, 4.0 M,  $x_w = 0.5$  である。



手 CE 合宿, 21, 2021 年 8 月.

(4) 平沼 こうた, 門馬 綱一, 景山 真帆, 白石 柚衣, 野口 直樹, 岡村 英一 : メラノフロジャイトと千葉石のゲスト分子の分子ダイナミクス, 日本鉱物科学会 2021 年年会, 2021 年 9 月.

(5) 黒濱 沙妃, 野口 直樹, 岡村 英一 : メタンハイドレートⅢ相の生成方法の探索, 第 62 回高圧討論会, 2021 年 10 月.

(6) 野口 直樹, 白石 柚衣, 景山 真帆, 横井 優, 黒濱 沙妃, 岡村 英一 : メタン/エタンハイドレートの圧力誘起非晶質化のその場観察, 第 62 回高圧討論会, 2021 年 10 月.

★ (7) 吉田 健, 吉岡 春香 : 超臨界条件下の水-有機溶媒混合系の並進拡散と回転に対する溶媒和殻の構造と寿命の影響, 第 43 回 溶液化学シンポジウム, 2021 年 10 月.

(8) Naoki Noguchi, Takuya Yonezawa, Yu Yokoi, Tomoki Tokunaga, Taro Moriwaki, Yuka Ikemoto and Hidekazu Okamura : Dynamics and cage occupancies of methane hydrates at low temperatures and high pressures: An infrared and Raman spectroscopic study, 10th Asian Conference on High Pressure Research, Nov. 2021.

(9) Ken Yoshida : Adsorption and Film-Formation of Corrosion-Protective Aliphatic Amines on Metal Surface in Hot Water, 1st International Solvothermal and Hydrothermal Association Seminar, Online, Apr. 2022.

## 5 出版実績または予定

(1) Ken Yoshida, Haruka Yoshioka, Natsuko Ushigusa and Masaru Nakahara:  $^{14}\text{N}$  NMR Evidence for Initial Production of  $\text{NH}_3$  Accompanied by Alcohol from the Hydrolysis of Ethylamine and Butylamine in Supercritical Water, Chemistry Letters, Vol.50, No.2, 316-319, 2021.

(2) Naoki Noguchi, Takuya Yonezawa, Yu Yokoi, Tomoki Tokunaga, Taro Moriwaki, Yuka Ikemoto and Hidekazu Okamura : Infrared and Raman Spectroscopic Study of Methane Clathrate Hydrates at Low Temperatures and High Pressures: Dynamics and Cage Occupancy of Methane, The Journal of Physical Chemistry C, Vol.125, No.1, 189-200, 2021.

(3) Quang K. Loi, Toshihide Horikawa, D.D. Do and D. Nicholson: Characterization of Non-Graphitized Carbon Blacks - A model with Surface Crevices -, Physical Chemistry Chemical Physics, Vol.23, 12569-12581, 2021.

★ (4) Toshihide Horikawa, Ryuto Yuasa, Ken Yoshida and D.D. Do: Temperature Dependence of Water Cluster on Functionalized Graphite, Carbon, Vol.183, 380-389, 2021.

★ (5) Ken Yoshida and Haruka Yoshioka: Solvation shell dynamics of supercritical water-cyclohexane mixtures in relation to the translational and rotational dynamics as studied by molecular dynamics simulation, AIP Advances, Vol.11, No.7, 075219, 2021.

(6) Sota Yamasaki, Ken-Ichiro Sotowa and Toshihide Horikawa : Effect of Fluid Flow on Crystallization in a Segmented Flow Microchannel, Journal of Chemical Engineering of Japan, Vol.54, No.11, 603-611, 2021.

(7) Iuchi Hiroto and Toshihide Horikawa : Influence of resorcinol-formaldehyde resin on the formation of alkali titanate fibers, Ceramics International, Vol. 48, No. 4, 5704-5713, 2022.

(8) Haruka Yoshioka, Ken Yoshida, Naoki Noguchi, Tomoyuki Ueki, Kei-ichiro Murai, Kazuya Watanabe and Masaru Nakahara: Microscopic Structure and Binding Mechanism of the Corrosion-Protective Film of Oleylpropanediamine on Copper in Hot Water, The Journal of Physical Chemistry C, Vol.126, No.14, 6436-6447, 2022.

★ (9) Toshihide Horikawa, Miku Okamoto, Ayaka Kuroki, and Ken Yoshida: Significant role of counterion for lead(II) ion adsorption on carbon pore surface, submitted.

# モデル溶融塩を溶媒としたときの二原子溶質分子の溶媒和を記述する AAOZ

## 理論の開発

### Development of AAOZ theory for describing the solvation of diatomic solute molecule in a model solvent consisting of molten salt

○宮田 竜彦（愛媛大院理工）

#### 1 研究目的

RISM 理論は、他の原子内部に完全に埋もれている原子に関して動径分布関数の記述が非常に悪いことが知られている。この問題を改善する目的で、これまで本研究室では LJ ポテンシャルで相互作用する分子モデルに対して AAOZ 法の開発を行ってきた。本研究では、LJ ポテンシャルとクーロンポテンシャルの重ね合わせで相互作用する分子モデルへ AAOZ 理論を拡張することを試みた。

#### 2 研究方法、計算方法

溶媒として LJ ポテンシャルとクーロンポテンシャルの重ね合わせで相互作用する溶融塩モデルを考えた。陽イオン、陰イオンともに単原子分子とした。溶質については LJ+クーロンポテンシャルで表される二原子分子をモデルとして考えた。これらの系に対して AAOZ 理論を適用し、溶媒和自由エネルギー (SFE) の精度を調べた。比較のため、RISM 理論や分子動力学 (MD) 法も実行した。計算にはすべて自作プログラムを用いた。

#### 3 研究成果

RISM 理論では埋もれた溶質原子に対する記述が非常に悪く、KH 近似などでも SFE が顕著に過小評価された。LJ ポテンシャルだけのときには常に過大評価であったが、それとは対照的である。一方、AAOZ 理論を使えば埋もれた原子に対する記述は顕著に改善した。しかし、埋もれていない原子については AAOZ 理論では記述がよくないことが判明した。むしろ、埋もれていない原子については RISM 理論でもかなりよく記述できる。本研究成果として、埋もれた原子については AAOZ 理論を使い、埋もれていない原子は RISM 理論を使う、という使い分けが有効であることが示唆された。さらに詳しい解析の結果、埋もれた原子に対して AAOZ 理論は総じてよい近似を与えるが、AAOZ 理論の角度依存 1 次元分布関数は角度によって誤差が無視できない場合があることも分かった（角度平均で見ればあまり誤差の影響は出ないようである）。

#### 4 発表実績または予定

★ [1] Tatsuhiko Miyata, “Development of concepts and bridge functions, “to improve the accuracy of solvation free energy for molecular liquids”, December 16-21, 2021, Pacificchem 2021, Virtual

#### 5 出版実績または予定

★ [1] T. Miyata, S. Murata, M. Sakamoto, and Y. Sasaki, AIP adv., 12 (2022) 035248.

# 光合成酸素発生中心 CaMn4O5 クラスターの構造、電子・スピン状態および

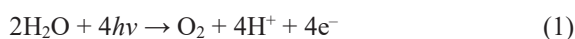
## 反応性に関する理論的研究

### Theoretical studies of electronic and spin states and reactivity of the CaMn4O5 cluster in the oxygen evolving complex of photosystem II

○山口 兆 (大阪大学ナノサイエンス教育研究センター)、沈 健仁、磯部 寛 (岡山大学異分野基礎研究所)、中谷和彦 (大阪大学産業科学研究所)、神谷信夫 (大阪市立大学複合先端研究機構)、庄司光男、宮川晃一 (筑波大学計算科学研究センター)、川上貴資 (大阪大学理学研究科)

#### 1 研究目的

本研究は天然光合成系 (PSII) の酸素発生サイト (OEC) における太陽光を利用した水分解反応機構を当該分野の先導部隊である実験グループとの共同研究により解明することを目的としている。天然系 (PSII) における水分解反応は太陽光エネルギー ( $4h\nu$ ) を駆動力とし、CaMn4O5 クラスターを触媒として5段階 ( $S_0 \sim S_4$ ) のステップを経て進行する (Kok サイクルと称される) (図1)。



最近では PSII に関する自由電子レーザー(XFEL)実験が進展し、例えば分担者沈ら (Suga et al., *Nature*, **543**, 131 (2017)) とごく最近の Berkeley(LBL)の Kern, Yano, Yachandra らによる高分解能 XFEL による  $S_3$  構造 (Kern et al., *Nature*, **563**, 421 (2018))、反応機構の解明のための構造的基盤が解明されつつある。一方、CaMn4O5 クラスターは理論的には電子相関効果が重要であることより、触媒機能の解明にはその電子・スピン状態の解明が不可欠である。これらの実験結果を解析するために従来から、Broken Symmetry (BS)-密度汎関数理論 (DFT) の手法を用いた QM や QM/MM 計算により OEC の CaMn4O5 クラスターの構造、電子・スピン状態、反応過程の解析において BS-DFT の手法の有用性を示してきた(Kanda et al., *Polyhedron*, **30**, 3256 (2011); Isobe et al., *Dalton Trans.*, **41**, 13727 (2012); Shoji et al., *Faraday Discuss.*, **198**, 83 (2017) 等)。従って、PSII の酸素発生触媒サイト (OEC) は強相関電子系 (SCES) CaMn4O5 クラスターが PSII の蛋白場に閉じ込められた分子システムであると考えることが可能である。申請者らはこのような視点で OEC における水分解反応機構の電子、原子、分子レベルでの解明を目指し系統的に計算機実験を実行してきた。現在までの研究結果を XFEL 実験結果と比較すると、対称性の破れた (Broken Symmetry, BS) 密度汎関数 (HDFT) を用いた QM (最大 380 原子) / MM 計算は構造最適化に関しては十分信頼できることが判明している。一方、Kok サイクルの各状態で生成可能である中間体の相対エネルギーの解明に関しては BS (HDFT) 法に含まれる HF 成分の割合に敏感な場合があり (Isobe et al., *Inorg. Chem.*, **55**, 502 (2016))、coupled cluster (CC) 法などの高精度計算結果との比較検討が必要不可欠であった。そこで、申請者らは DLPNO-CC 法 (Saitow et

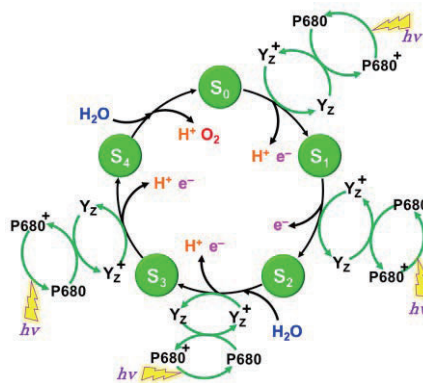


図1 Kok サイクル

al., *J. Chem. Phys.*, **146**, 164105 (2017))を計算可能な比較的小さい  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$  錯体に適用し、BS DFT 計算結果と比較検討し、電子相関効果の重要性を実証してきた(Miyagawa et al., *Chem. Phys. Lett.*, **732**, 13660 (2019); *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **22**, 27191 (2020) 等)。しかし、PSII の機能発現の解明には蛋白場の効果を考慮することが必須である。このような視点から、前年度の後半から多階層連結計算、QM1 (DLPNO-CC) / QM2 (BS DFT) / MM などの有効性の検討を始めてきたが、今年度からは  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$  錯体コアの周りの蛋白場を考慮した 300 原子系の多階層連結計算を本格的に実行し、蛋白場と強く連結した SCES ( $\text{CaMn}_4\text{O}_5$ ) システムの触媒機能の本質の解明を目的とした。

## 2 研究方法、計算方法

2019年に報告された菅らの  $S_3$  状態の SFX XFEL 構造(PDB ID 6JLL)を用い図2に示したように、 $\text{O}_{(5)}$ 、 $\text{O}_{(6)}$  原子及び  $\text{Mn}_4$  原子に配位している  $\text{W}_2$ 、 $\text{W}_1$  分子のプロトン化状態を変化させた構造を作成した。各構造に対しての構造最適化は NWChem を用い、QM 計算を実行した。構造最適化の手法には UB3LYP に Grimme の D3 タイプの分散補正を加えたものを用い、基底関数には all-electron の基底である Def2-TZVP を用いた(約 2300 基底)。また環境効果を COSMO (誘電率  $\epsilon=10.0$ ) により取り入れた。また、モデル構造の検証するために最小モデルに第2層の配位に相当するアミノ酸(Val185, Asp61, His337, Arg354, Tyr161)を加えた semi-large モデルを作成し UB3LYP-D3 の手法で最適化を行った。基底関数にはコアの構造には Def2-TZVP の基底を、semi-large モデルで新たに加えた配位には Def2-SVP 基底の2層の基底関数を用い(約 4000 基底)、環境効果を COSMO により取り入れた。最適化には各構造について、約 100 サイクル程度の反復が必要となり、406Rh-2 を並列使用することにより高速な計算が可能となった。

相対エネルギーの比較のため HDFT と DLPNO-CC の手法を用い、最高スピン状態 ( $S = 13/2$ 、Peroxo モデルのみ  $S = 15/2$ ) に対して基底関数には Def2-TZVPP を用いて計算を行い (約 2500 基底)、環境効果には COSMO または CPCM を用いた。HDFT には B3LYP とその Hartree-Fock 成分を変化させた汎関数を用い、比較のため B3LYP-D3 と double-HDFT である B2PLYP を用いた。DLPNO-CC の計算には DLPNO-CCSD 法と DLPNO-CCSD( $T_0$ )法をそれぞれ PNO の閾値の条件を変化(Normal と Tight)させ評価した。また、各状態について中間スピン状態を DFT (B3LYP) で求め、ハイゼンベルクスピンハミルトニアンを用いて、磁気的性質の解析を行った。DFT の計算には NWChem および NTChem を用い、DLPNO-CC 法には ORCA4 のプログラムを OpenMPI3 で並列処理させるようにして使用した。DLPNO-CC 計算には多数のメモリとクラッシュファイルの高速な読み書きが必要となるため、分子研の work 領域における高速なアクセスと大容量のメモリを積んだ 110Rh-1 の使用により効率の良い計算が可能であった。

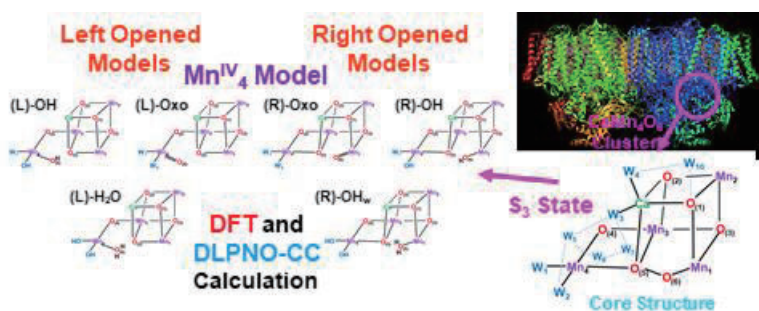


図2  $S_3$  状態の計算モデルと計算の概要

## 3 研究成果

本年度の報告書では、Kok サイクルの  $S_3$  状態の  $\text{CaMn}_4\text{O}_6$  クラスターのコア構造に着目したモデルについて、理論的に可能な中間体間の相対エネルギーとそれぞれのスピン状態を吟味した結果[2]について報告する。OEC のマンガンの酸化状態は High-valent な酸化状態を仮定し、マンガンの状態を ( $\text{Mn}_1, \text{Mn}_2, \text{Mn}_3, \text{Mn}_4$ ) = (IV,

IV, IV, IV)と仮定し(Peroxo 状態のみ(III, IV, IV, III)のバレンス状態)、それぞれ中間体のエネルギー比較を行った。中間体構造はキューバン構造が開いた(R)構造と閉じた(L)構造を仮定し、挿入された水(O<sub>(6)</sub>原子)の酸化状態に応じてそれぞれ O<sub>oxo</sub> 状態(O<sup>2-</sup>)、OH 状態(OH<sup>-</sup>)、H<sub>2</sub>O 状態と命名した。構造最適化の結果、(R)構造では、OH 状態において O<sub>(6)</sub>H の水素結合の方向が、O<sub>(5)</sub>原子と水素結合をとるもの(OH)と Ca と Mn1 に配位する Glu189 のカルボニル酸素に配位する状態(OH<sub>glu</sub>)とができ、H<sub>2</sub>O の構造は挿入された水分子の水素原子の移動により O<sub>(5)</sub>H と O<sub>(6)</sub>H とに分かれたため、OH<sub>w</sub>と命名している。(L)構造では oxo 状態において水素結合ネットワークの異なる状態が現れ、それぞれ L1 と L2 と命名した。

それぞれのエネルギーについてみると図 3 にまとめたように、S<sub>3abca</sub>(R)-OH<sub>glu</sub> 構造は、HF 項の重量 (w) を変えた HDFT の結果と DLPNO-CCSD(T<sub>0</sub>)の結果で S<sub>3</sub> 中間体の中で最も安定であった。一方、S<sub>3abca</sub>(L)-OH 構造は、HDFT(B3LYP)のレベル(w=10~20%)で S<sub>3abca</sub>(R)-OH と比較して約 6~7kcal/mol 不安定であった。しかし、ダブル HDFT (UB2PLYP)では L-OH と R-OH の間のエネルギーギャップはほぼゼロになり、DLPNO-CCSD(T<sub>0</sub>)では L-OH は R-OH よりも 2~3kcal/mol 程度安定であることがわかった。S<sub>3acca</sub>(R)-Oxo 構造は、ハイブリッド DFT (UB3LYP) (w = 10 ~ 20%) および UB2PLYP レベルでは S<sub>3abca</sub>(R)-OH と比較して約 15 ~ 16 kcal/mol 不安定であり、このエネルギーギャップは DLPNO-CCSD(T<sub>0</sub>)法でも変化しなかった。S<sub>3acca</sub>(L1)-Oxo と S<sub>3acca</sub>(L2)-Oxo 構造は HDFT レベルでは S<sub>3abca</sub>(R)-OH と比較して約 7~9 kcal/mol 不安定であった。UB2PLYP と DLPNO-CCSD ではそれぞれ約 2 kcal/mol と 4 kcal/mol まで減少し、DLPNO-CCSD(T<sub>0</sub>) では S<sub>3abca</sub>(R)-OH よりも約 1 kcal/mol 安定であった。S<sub>3abba</sub>(R)-OH<sub>w</sub> は S<sub>3abca</sub>(R)-OH と比較して HDFT および DHDFE では、1 ~ 2kcal/mol 程度安定であった一方、DLPNO-CCSD(T<sub>0</sub>)では相対安定性が逆転した。S<sub>3acca</sub>(L)-H<sub>2</sub>O 構造は、HDFT レベルでは S<sub>3abca</sub>(R)-OH と比較して約 6 ~ 7 kcal/mol 不安定であったが、DLPNO-CCSD(T<sub>0</sub>)では 1 ~ 2kcal/mol のエネルギーギャップとなることが示された。

各中間体構造についてスピン状態の評価を行うために BS-DFT により各構造について中間スピン状態を求め有効交換積分を (J 値) 計算したのち、スピンハミルトニアン行列の厳密対角化によりスピン状態間のギャップと各マンガンサイトについてのプロジェクトンファクター (p) を求めた。各構造のプロジェクトンファクターは表 1 にまとめた。S<sub>3abca</sub>(R)-OH、S<sub>3abca</sub>(R)-OH<sub>glu</sub>、S<sub>3abba</sub>(R)-OH<sub>w</sub> の基底スピン状態は、Cox や Boussac らの EPR の実験で検出された中間スピン状態(IS) (S=3) 状態と一致して、Septet (S=3) 状態であった。Septet

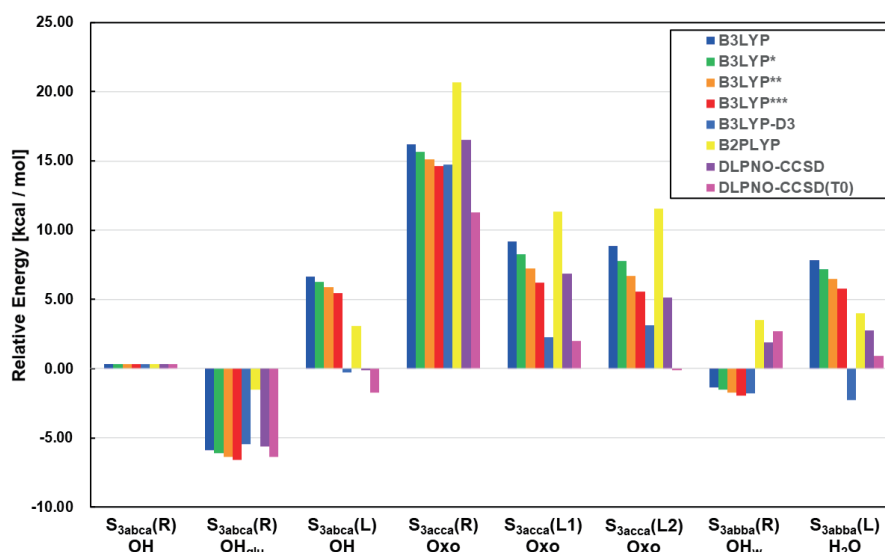


図 3 S<sub>3</sub> 状態の相対エネルギー

表 1. S<sub>3</sub> 状態のスピン状態、励起状態とプロジェクションファクター(ρ)

Structures	S	E [cm <sup>-1</sup> ]	ρ (Mn <sub>1</sub> )	ρ (Mn <sub>2</sub> )	ρ (Mn <sub>3</sub> )	ρ (Mn <sub>4</sub> )
S <sub>3abca</sub> (R)-OH	3	0.0	0.477	0.471	0.053	-0.001
	4	3.94	0.368	0.367	0.139	0.126
S <sub>3abca</sub> (R)-OH <sub>glu</sub>	3	0.0	0.500	0.478	0.247	-0.225
	4	4.31	0.375	0.369	0.184	0.072
S <sub>3acba</sub> (L)-OH	3	0.0	0.488	0.464	0.394	-0.346
	4	15.7	0.370	0.351	0.275	0.004
S <sub>3acca</sub> (R)-Oxo	4	0.0	0.343	0.374	0.014	0.269
	3	1.87	0.452	0.496	-0.329	0.381
S <sub>3acca</sub> (L1)-Oxo	6	0.0	0.250	0.250	0.250	0.250
	5	31.2	0.205	0.294	0.292	0.209
S <sub>3acca</sub> (L2)-Oxo	6	0.0	0.250	0.250	0.250	0.250
	5	43.5	0.218	0.291	0.297	0.194
S <sub>3bbba</sub> (R)-OH <sub>w</sub>	3	0.0	0.497	0.492	0.223	-0.211
	4	15.3	0.375	0.373	0.173	0.080
S <sub>3abba</sub> (L)-H <sub>2</sub> O	3	0.0	0.496	0.470	0.340	-0.306
	4	62.5	0.372	0.360	0.230	0.036

(S = 3) 状態と Nonet (S = 4) 状態のエネルギーギャップはそれぞれ 3.94、4.31、15.3 cm<sup>-1</sup>であった。したがって、表 1 にあるようにプロジェクションファクターから判断すると、IS (S = 3) の EPR シグナルを持つ S<sub>3EPR</sub>(R) (Cox et al., *Science*, **345**, 804 (2014)) の候補としては、S<sub>3abca</sub>(R)-OH、S<sub>3abca</sub>(R)-OH<sub>glu</sub>、S<sub>3bbba</sub>(R)-OH<sub>w</sub> が考えられ、図 3 の相対エネルギーとから S<sub>3abca</sub>(R)-OH<sub>glu</sub> が最も確からしいと言えることが分かった。S<sub>3abca</sub>(L)-OH と S<sub>3abba</sub>(L)-H<sub>2</sub>O の基底スピン状態も Septet であり、Nonet 状態とのエネルギーギャップはそれぞれ 15.7、62.5 cm<sup>-1</sup>であった。したがって表 1 のプロジェクションファクターとから、S<sub>3abca</sub>(L)-OH と S<sub>3abba</sub>(L)-H<sub>2</sub>O は IS (S = 3) の EPR 信号を持つ S<sub>3EPR</sub>(L) (Chrysin et al., *PNAS*, **116**, 16841 (2019)) の候補である可能性がある。しかし、S<sub>3abca</sub>(L)-OH は S<sub>3abba</sub>(L)-H<sub>2</sub>O よりエネルギー的に有利である一方、S<sub>3abba</sub>(L)-H<sub>2</sub>O は、極低温での近赤外線による電子移動で IS (S = 5/2) + Tyr-O ラジカルを持つ S<sub>2abba</sub>(L)-H<sub>2</sub>O に戻ることのできる S<sub>3</sub> 中間体の重要な構造と考えられる。S<sub>3acca</sub>(L1)-Oxo と S<sub>3acca</sub>(L2)-Oxo の基底状態は高スピン (S = 6) であることがわかった。励起状態 (S = 5) とのエネルギーギャップは、それぞれ 32.2 cm<sup>-1</sup> と 43.5 cm<sup>-1</sup> であった。S<sub>3acca</sub>(L1)-Oxo と S<sub>3acca</sub>(L2)-Oxo は EPR から提案された EPR silent な構造 (Boussac et al., *BBA*, **1859**, 342 (2018)) の候補である。これらから、PSII の OEC の S<sub>3</sub> 状態には複数の中間体が存在することが示唆された。

また水素結合ネットワーク、とくに Glu189 周りの環境の重要性から CaMn<sub>4</sub>O<sub>6</sub> クラスターの第二配位子にも着目した semi-large QM モデル (227 原子系) による最適化構造を行ったところ、OH<sub>glu</sub> 構造では水分子 W7 と O<sub>(6)</sub>H とが Glu189 に水素結合し、また W7 と W5 が水素結合している様子が明らかになった。このことから、S<sub>3abca</sub>(R)-OH<sub>glu</sub> → W7 → W5 → S<sub>3acca</sub>(R)-Oxo または S<sub>3acca</sub>(R)-Oxyl というプロトン移動経路が示唆され、Glu189 が Oxo(R) 構造や Oxyl 構造の形成に重要な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、PSII のタンパ

ク質場と強く結合した Mn-oxyl 中間体の S<sub>3</sub> 状態での安定化機構を解明するためには、水の分解反応における O-O 結合形成に Ca イオン(ルイス酸)の役割を担っていることなどとも関連した議論が必要となり、拡張クラスターモデルを用いた時間のかかる DLPNO-CCSD(T)計算が必要であるため現在解析を進めている。

#### 4 発表実績または予定

光学系 II における酸素発生中心の S<sub>3</sub> 状態での中間体構造の電子状態の DFT と CC 法による解析, 宮川晃一, 川上貴資, 庄司光男, 磯部 寛, 山口 兆, 第 47 回生体分子科学討論会 2021 年 6 月 4 日(金)~5 日(土), オンライン開催, (ポスター発表)

光学系 II における酸素発生中心の S<sub>1</sub> 状態での中間体構造の電子状態の DFT と CC 法による解析, 宮川晃一, 川上貴資, 庄司光男, 磯部 寛, 山口 兆, 重田育照, 錯体化学会 第 71 回討論会, 2021 年 9 月 16 日(木)~19 日(日), オンライン開催 (ポスター発表)

Mn 三核錯体(YMn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)での電子状態と磁氣的相互作用に関する CASCI-DMRG,-QMC 法による解析, 川上貴資, 土川真理恵, 鈴木雄太, 宮川晃一, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, 分子科学討論会, 2021 年 9 月 18 日(土)~21 日(火), オンライン開催 (ポスター発表)

鉄ポルフィリン-酸素モデル錯体の全ての電子状態の hybrid-DFT および CAS 法での解析, 土川真理恵, 川上貴資, 宮川晃一, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, 分子科学討論会, 2021 年 9 月 18 日(土)~21 日(火), オンライン開催 (ポスター発表)

Mn 三核錯体(YMn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)の競合する磁氣的相互作用経路に関する hybrid DFT 法および CASCI-DMRG 法による解析, 川上貴資, 土川真理恵, 鈴木雄太, 宮川晃一, 山中秀介, 奥村光隆, 中嶋隆人, 山口 兆, コンピュータ化学会 21 年 11 月 2 日-3 日, 筑波大学 (オンライン開催), (ポスター発表)

光学系 II における酸素発生中心の S<sub>1</sub> 状態での中間体構造の電子状態の DFT と CC 法による解析, 宮川晃一, 川上貴資, 庄司光男, 磯部 寛, 山口 兆, 重田育照, コンピュータ化学会 21 年 11 月 2 日-3 日, 筑波大学 (オンライン開催), (ポスター発表)

分子シミュレーションによるヘリオロドプシンの亜鉛結合に関する研究, 宮川晃一, 庄司光男, 重田育照, スーパーコンピュータワークショップ 2021, 2022 年 1 月 11 日(火)~12 日(水), Zoom によるオンライン開催, (ポスター発表)

高原子価 Mn 三核錯体([Mn<sub>3</sub>(IV)O<sub>4</sub>]<sup>4+</sup>)の電子状態と磁氣的相互作用に関する CASCI-DMRG 法による解析, 川上貴資・土川真理恵・鳥居真人・宮川晃一・山中秀介・奥村光隆・中嶋隆人・山口兆, 第 102 春季年会 2022 年 3 月 23 日(水)~26 日(土), オンライン開催 (口頭発表)

#### 5 出版実績または予定

★[1] Relative energies among proton-shifted S<sub>2</sub> isomers in the photosystem II revealed by DLPNO coupled cluster and hybrid DFT calculations. Proton transfer coupled spin transitions of the CaMn<sub>4</sub>O<sub>x</sub> cluster in OEC of PSII, K. Miyagawa, M. Shoji, H. Isobe, T. Kawakami, T. Nakajima, and K. Yamaguchi, Chem. Phys. Lett. 790, 139357 (11 pages) (2022). DOI: 10.1016/j.cplett.2022.139357.

★[2] Relative energies among S<sub>3</sub> intermediates in the photosystem II revealed by DLPNO coupled cluster and hybrid DFT calculations. Possible pathways of water insertion in the S<sub>2</sub> to S<sub>3</sub> transition, K. Miyagawa, M. Shoji, H. Isobe, T. Kawakami, T. Nakajima, and K. Yamaguchi, Chem. Phys. Lett. 793, 139439 (12 pages) (2022). DOI: 10.1016/j.cplett.2022.139439.

★[3] Isolobal and isospin analogy between organic and inorganic open-shell molecules—Application to oxygenation reactions by active oxygen and oxy-radicals and water oxidation in the native and artificial photosynthesis, Kizashi Yamaguchi, Koichi Miyagawa, Hiroshi Isobe, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami, and Shusuke Yamanaka, in E.J. Brändas eds., *Advances in Quantum Chemistry Volume 84*, Elsevier, 2021, pp.425-564. DOI: 10.1016/bs.aiq.2021.10.001.

[4] Mechanism of Water Oxidation in Photosynthesis Elucidated by Interplay Between Experiment and Theory, Kizashi Yamaguchi, Shusuke Yamanaka, Hiroshi Isobe, Mitsuo Shoji, Takashi Kawakami, and Koichi Miyagawa, in J.-R. Shen, K. Satoh, and S.I. Allakhverdiev eds. *Photosynthesis: Molecular Approaches to Solar Energy Conversion*, vol 47, Springer, Cham., 2021, pp. 39-80. DOI: 10.1007/978-3-030-67407-6\_2.

[5] 分子動力学計算によるグアニンバルジ DNA に結合する小分子に関する理論的研究, 宮川晃一, アンサンブル, 23, 143-147 (2021). DOI: 10.11436/mssj.23.143.



# 三次元パイ共役分子の構造と物性

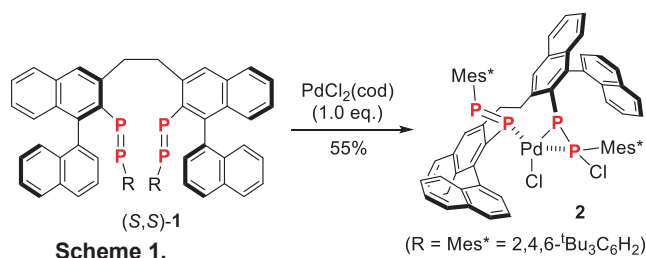
## Structure and Properties of Three-dimensional $\pi$ -Conjugated Molecules

○津留崎 陽大 (大阪府立大学大学院理学系研究科)

### 1 研究目的

2021年度では本申請課題と並行して実施している「ジホスフェン配位子を用いた遷移金属触媒反応の開発」に関する研究に対して、計算を重点的に行ったためその研究成果を以下に示す。

高活性かつ高選択的な遷移金属触媒反応を実現する配位子の開発は、効率的な化合物の変換が可能となるため重要な研究課題の一つである。我々は、リン-リン二重結合を有するジホスフェンに着目しており、最近エチレン架橋ビス(ビナフチルジホスフェン) (*S,S*)-**1** を開発した。得られたビス(ジホスフェン) (*S,S*)-**1** と PdCl<sub>2</sub>(cod) との錯形成反応を検討したところ、新たな錯体 **2** が得られた(Scheme 1)。<sup>31</sup>P NMR および MS スペクトル測定から  $\eta^1$ ,  $\eta^2$  配位した単核錯体であることは示唆されたものの、X線結晶構造解析に適した単結晶が得られなかったため、十分な構造決定には至らなかった。<sup>31</sup>P NMR の化学シフト値およびカップリング定数により、パラジウム上の塩素原子がリン原子へと転位した錯体 **2** (Scheme 1)であると考えられた。そこで、計算化学の手法を用いて、異性体間の安定性と <sup>31</sup>P NMR の化学シフト値を比較することにより、予測構造の妥当性を評価することとした。また、塩素の転位メカニズムの解明も目指した。



### 2 研究方法、計算方法

Gaussian 09 および GRRM14 を利用した。M06/SDD (Pd), 6-31G(d) (P, Cl, C, H) レベルを基底関数として、安定構造および遷移状態の構造最適化を行った (PCM = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。得られた構造については、同レベルにて振動数計算を行うことにより安定構造もしくは遷移状態であることを確認した。また、遷移状態については IRC 計算を実施し、二つの安定構造をつなぐ遷移状態であることもあわせて確認した。NMR 計算には、OLYP/SDD (Pd), 6-311G(2d,2p) (P, Cl, C, H) レベルを用いた(PCM = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

### 3 研究成果

塩素の転位位置(P<sup>3</sup>, P<sup>4</sup>)、P<sup>3</sup>と P<sup>4</sup>上の炭素置換基の位置関係(*trans*, *cis*)により、4種類の異性体 **2A-2D** が考えられるが、塩素が外側の P<sup>4</sup> に転位し、Mes\*基とビナフチル基が *trans* 配置となった **2A** が最安定であることが分かった。また、**2A** は PdCl<sub>2</sub> に対して二つのジホスフェン部位が  $\eta^1$  配位した錯体 **2E** と比較して 3.6 kcal/mol<sup>-1</sup> 安定であり、転位が進行しうることが示唆された。

構造最適化を行った4種類の錯体に対し

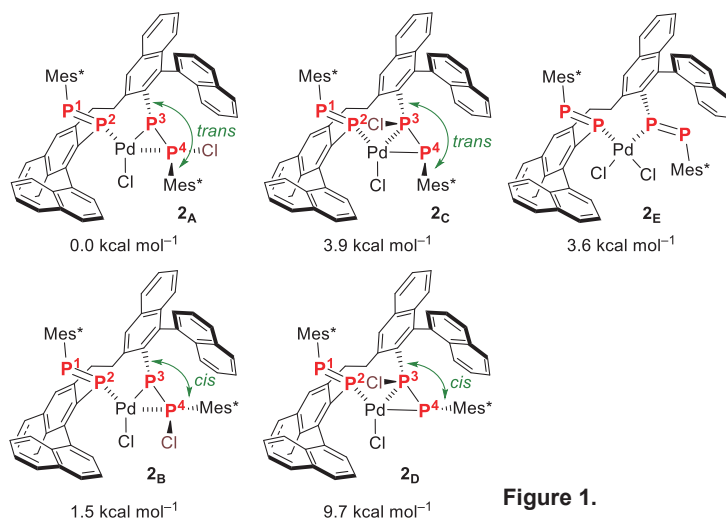


Figure 1.

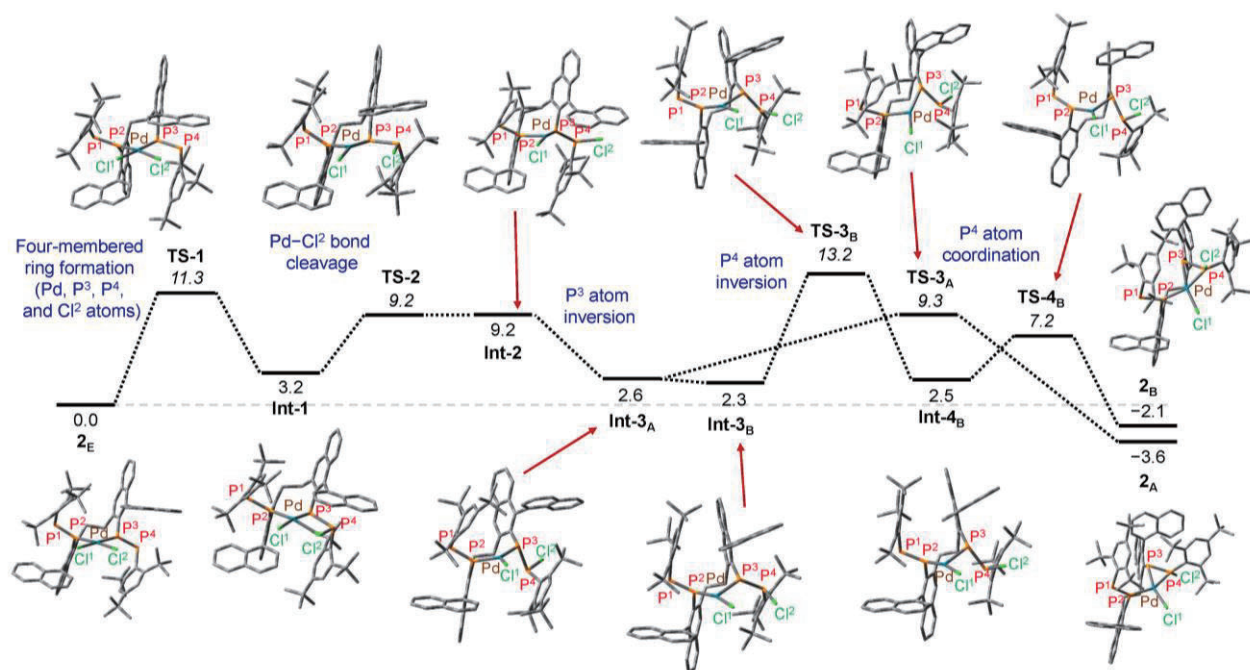
て、GIAO 計算により  $^{31}\text{P}$  の化学シフト値を算出したところ(Table 1)、 $\eta^2$  配位した  $\text{P}^3$  と  $\text{P}^4$  の値はいずれも高磁場領域に与えた。錯体 **2A** の計算値が実測値と比較的近い値を示した。

次に、塩素が転位する経路について検討した。ジホスフェン(*S,S*)-**1** と  $[(\pi\text{-allyl})(\text{cod})\text{Pd}](\text{SbF}_6)$  との反応では、 $\eta^1/\eta^1$ -ジホスフェン錯体が得られることから、(*S,S*)-**1** と  $\text{PdCl}_2(\text{cod})$  との反応でも、cod

との配位子交換により  $\eta^1/\eta^1$ -ジホスフェン錯体 **2E** が生成すると推測される。そこで、**2E** から **2A** もしくは **2B** への構造変化を検討した。得られた結果を Figure 2 に示す。まず、錯体 **2E** の一方のジホスフェン部位( $\text{P}^3$ - $\text{P}^4$ ) が接近して四員環構造( $\text{Pd}$ ,  $\text{P}^3$ ,  $\text{P}^4$ ,  $\text{Cl}^2$ )を持つ中間体 **Int-1** を生じたのち、 $\text{Pd}$ - $\text{Cl}^2$  結合開裂と  $\text{P}^4$ - $\text{Cl}^2$  結合形成が生じて中間体 **Int-2** を与える。その後、 $\text{P}^3$  の立体反転が進行して、より安定な中間体 **Int-3A** に至る。生じた中間体 **Int-3A** から直接  $\text{P}^4$ - $\text{Pd}$  配位結合が形成した場合には、錯体 **2A** が得られるのに対し、 $\text{P}^4$  の立体反転を伴った場合には(**Int-3B**  $\rightarrow$  **Int-4B**  $\rightarrow$  **2B**)錯体 **2B** が得られた。**TS-3B** の活性化障壁が最も高いことから、錯体 **2B** よりも錯体 **2A** の生成が有利であることが示唆された。また、その値は室温中でも十分に進行しうるほど低いことが分かった。錯体 **2** の安定性の比較、 $^{31}\text{P}$  の化学シフト値の比較、塩素の転位の機構解明の結果から、錯体 **2A** が形成していることが妥当であることが示された。

	<b>2</b>	<b>2A</b>	<b>2B</b>	<b>2C</b>	<b>2D</b>
$\text{P}^1$	463.2	457.5	475.1	482.8	485.5
$\text{P}^2$	338.9	395.6	396.0	381.9	384.3
$\text{P}^3$	-39.6	15.6	39.2	92.2	93.4
$\text{P}^4$	97.4	139.2	100.6	143.0	130.7
$^1J_{\text{P}^1\text{-P}^2}$	540 Hz	-624 Hz	-602 Hz	-611 Hz	-604 Hz
$^1J_{\text{P}^2\text{-P}^4}$	385 Hz	+348 Hz	+360 Hz	+36 Hz	+77 Hz
$^1J_{\text{P}^3\text{-P}^4}$	591 Hz	-648 Hz	-685 Hz	-699 Hz	-1016 Hz

**Table 1.** 錯体 **2** (実測値)および **2A**-**2D** (計算値)の  $^{31}\text{P}$  NMR 化学シフト値および  $^1J_{\text{PP}}$  カップリングコンスタント。



**Figure 2.** パラジウム錯体 **2E** から **2A** もしくは **2B** への変換に対するエネルギー図。Δ*G* 値(kcal mol<sup>-1</sup>)を記載。

#### 4 出版実績

★ R. Ura, A. Tsurusaki, K. Kamikawa, “Palladium(II) Complexes of Bis(diphosphene) with Different Coordination Behaviors” *Dalton Trans.* **2022**, 51, 2943-2952.

★ A. Yubuta, A. Tsurusaki, K. Kamikawa, “Transformation from triple helicene to double helicene embedding adjacent stereogenic carbon atoms and axial stereogenicity” *Chem. Commun.* **2021**, 57, 6600-6603.

# 凝集誘起発光についての理論的研究

## Theoretical Study on the Aggregation-Induced Emission

○山本 典史 (千葉工業大学)

### 1 研究目的

近年、単体では発光しないが、分子が多数凝集すると発光する特性を持つ蛍光色素が注目されている。この現象は凝集誘起発光 (Aggregation-Induced Emission ; AIE) と呼ばれている。クマリンを三脚巴状に縮合した化合物 (三脚巴状分子; 図 1) は、分子内の立体反発のために湾曲した構造をもち、結晶構造中では右巻きと左巻きの二種類の異性体が二量体を形成する [1]。この分子は、希薄溶液に分散した状態ではほとんど発光を発しないが、凝集すると発光強度が 100 倍程度増加する。三脚巴状分子がこのような AIE 特性を発現するメカニズムとして、凝集に伴って湾曲構造の反転運動が抑制されるためと推測されている [1] が、詳細は不明である。本研究では、三脚巴状分子が示す AIE の分子機構について、分子シミュレーション (電子状態計算・分子動力学計算) に基づく理論的解析に取り組んだ。

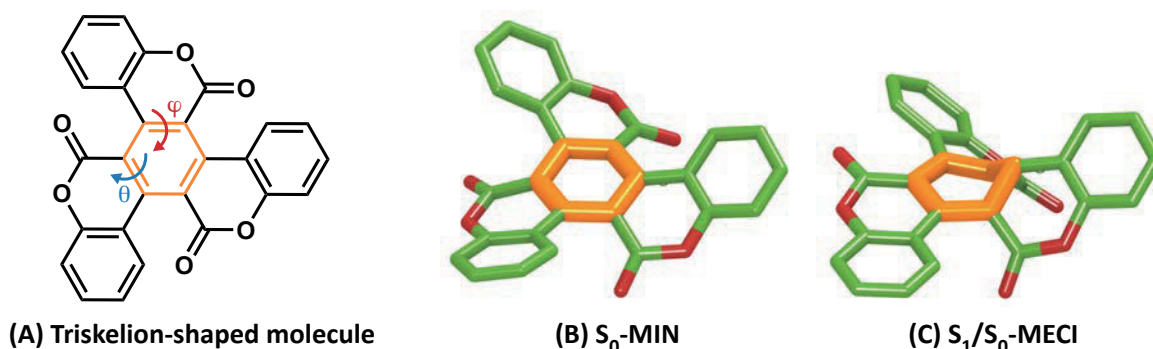


図 1. (A) Chemical structure of triskelion-shaped molecule, (B) local minimum structure optimized at the electronic ground ( $S_0$ ) state ( $S_0$ -MIN), and (C) structure at the minimum energy conical intersection between the  $S_0$  and first excited ( $S_1$ ) states ( $S_1/S_0$ -MECI).

### 1 研究方法、計算方法

三脚巴状分子の電子状態は、スピン対称性を考慮したスピン反転時間依存密度汎関数 (SA-SF-TD-DFT) 法を用いて解析した。DFT 法の汎関数には BHHLYP, 基底関数は 6-31G(d) を用いた。プログラムには GAMESS を使用した。

### 2 研究成果

図 1 に示すように、三脚巴状分子のクマリン部位を繋ぐ中央のベンゼン環骨格は、基底状態の最適化構造 ( $S_0$ -MIN; 図 1B) では平面であるが、 $S_1/S_0$ 円錐交差点 ( $S_1/S_0$ -MECI; 図 1C) に至るとベンゼン環骨格内の 1 個の炭素原子が持ち上げられるように変形して非平面 envelope 型となることが明らかになった。

図 2 に示すように、自然遷移軌道 (NTO) の解析から、 $S_0 \rightarrow S_1$  遷移に伴って分子中央のベンゼン環骨格で炭素-炭素間の二重結合性が顕著に減少することが分かる。したがって、この部位が非平面型となる  $S_1/S_0$ -MECI 点は、 $S_0$  状態では著しく不安定であるが、 $S_1$  状態では比較的安定であるために、 $S_1/S_0$  曲面が交差すると考えられる。

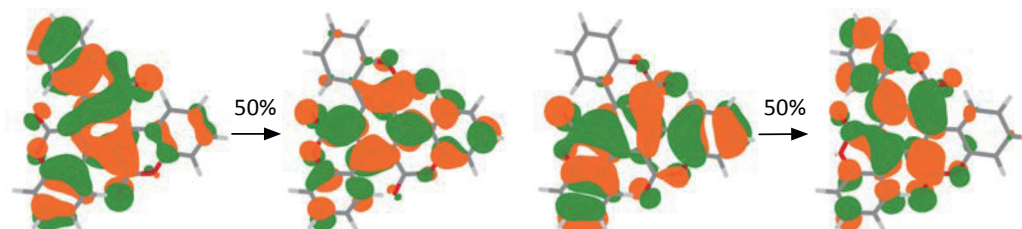


図 2. Natural transition orbitals (NTOs) for the  $S_0 \rightarrow S_1$  transition.

図 3A に示すように、 $S_0$ -MIN と  $S_1/S_0$ -MECI を繋いだ経路に沿ってポテンシャルエネルギー変化を解析した結果、三脚巴状分子は、光励起により  $S_0 \rightarrow S_3$  遷移した場合、内部転換 ( $S_3 \rightarrow S_1$ ) を経て、中央のベンゼン環骨格の変形 (図 1C & 3B) を伴い  $S_1/S_0$  円錐交差点に至ることで、無輻射失活することが明らかになった。一方で、凝集状態では、このような構造変化が抑制されることで、AIE を発現すると考えられる。

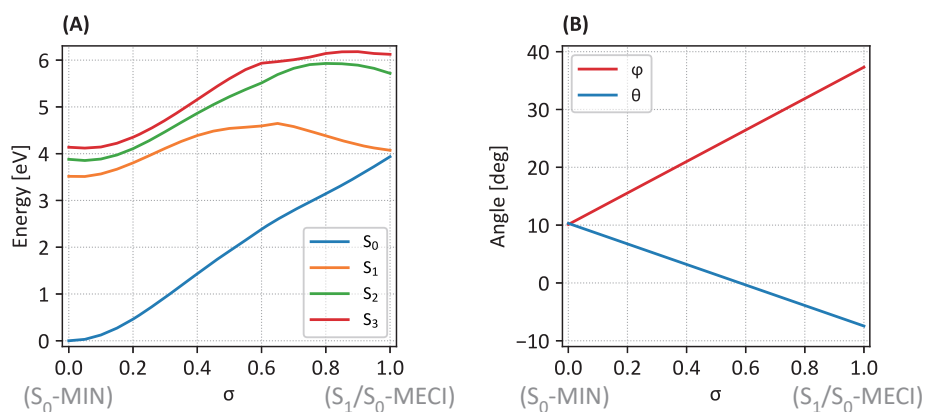


図 3. (A) Potential energy profiles and (B) changes in twist angles (defined in Fig. 1A) of the triskelion-shaped molecule along the path connecting between  $S_0$ -MIN and  $S_1/S_0$ -MECI.

### 3 発表実績または予定

- ★ 柳 南帆, 山本 典史, クマリンを有する三脚巴状分子の凝集誘起発光についての理論的研究, 第 15 回 分子科学討論会, オンライン, ポスター発表, 2P086, 2021 年 9 月 19 日
- ★ Norifumi Yamamoto, Theoretical insights into the mechanisms of aggregation-induced emission of a cyanostilbene derivative, Pacificchem 2021, オンライン, ポスター発表, 2021 年 12 月 19 日
- ★ 柳 南帆, 上田 将史, 山本 典史, 三脚巴状分子の凝集誘起発光メカニズムについての理論的研究, 日本化学会 第 103 春季年会, ポスター発表, P1-3pm-24, 2022 年 3 月 23 日

### 4 出版実績または予定

なし

### 5 参考文献

- [1] Ueda, M., Kokubun, M., Mazaki, Y., *ChemPhotoChem*, Vol. 4, pp. 5159-5167 (2020)

# カメレオンモデルによるタンパク質構造転移の

## 自由エネルギーランドスケープ解析

### Free energy landscape analysis of the conformational transition of proteins by the chameleon model

○寺田 智樹、笹井 理生 (名古屋大学)

#### 1 研究目的

酵素反応や分子モーターなど、タンパク質の機能発現メカニズムを理解し制御するためには、その途中で起こる現象を立体構造にもとづいて特徴づける必要がある。そしてその方法として最近、実験的に既知の構造転移前後の立体構造を結ぶ経路を、全原子分子動力学計算によって得るという方針がとられるようになってきた。しかし、計算量の制約から、このようにして得られる構造は、既知の構造どうしを直線的に結ぶ経路の近傍に限定されている。

本研究は、構造転移の大域的なランドスケープの計算を可能にするもう一つのアプローチとして、局所構造変化の協同性を考慮した粗視化モデルを開発する。二次構造変化、大規模ドメイン運動、複合体構造の四次構造変化といった多様な構造転移を示すタンパク質の実験事実を参照しながら、これらのタンパク質に一般的に適用できる統一的なモデルを構築し、これを用いた大域的なランドスケープの計算により、構造転移の確率的描像を確立する。

申請者は過去に、相互作用部位のあいだの協同的な局所構造変化を表現したカメレオンモデルを提唱した (Terada et al., *J. Phys. Chem. B* 117, 12864-12877 (2013))。このモデルは、タンパク質の構造転移前後の二つの立体構造に基づいて、大域的なランドスケープを生成できる粗視化モデルであり、例として DHFR の構造転移メカニズムの解析がおこなわれた。しかし、一般のタンパク質について構造転移経路を正確に記述するために、協同的な局所構造変化をどのようにモデル化すればよいのかについては、十分な検討がおこなわれていない。

そこで本研究は、より多くのタンパク質に関する実験事実にもとづくカメレオンモデルの適用範囲の拡大と四次構造変化への拡張により、多様なタンパク質の構造転移メカニズムをアミノ酸残基レベルの分解能で予言できる統一的なモデルを構築し、大域的ランドスケープを計算することにより構造転移の確率的描像を確立することを目的とする。

#### 2 研究方法、計算方法

本研究では、タンパク質をアミノ酸残基レベルの粗視化モデルで表現する。すなわち、X 線結晶解析または NMR による立体構造を用いて、アミノ酸残基 1 個を一つの質点として粗視化する。そして、粗視化粒子間の相互作用として、2 つの立体構造を安定にする 2 種類の相互作用のあいだで連続的に切り替わるカメレオンモデルを採用する。カメレオンモデルは具体的には、結合角ポテンシャル・二面角ポテンシャル・コン

タクトポテンシャルの 3 種類のポテンシャルの合計で表されるが、そのそれぞれが、その相互作用の周囲の環境が 2 つの環境のどちらにより近いかを表す環境変数に変化に応じて、2 つの立体構造のうちのいずれか一方の中での値で最安定となるような 2 種類の関数形のあいだで、連続的に変化するように定義されている。カメレオンモデルの最初の論文 (Terada et al., J. Phys. Chem. B 117, 12864-12877 (2013)) のあと、このモデルの様々な部分に対して改良を行ってきているが、まだ検討の余地が多く残されている。

本研究では、このモデルを用いて自由エネルギーランドスケープ解析を行うために、基本的にはランジュバン動力学法を用いている。また、一部の自由エネルギー障壁が高い場合については、マルチカノニカル法を用いているが、ランジュバン動力学法とうまく組み合わせることが難しく、モンテカルロ法のムーヴセットの生成方法としてごく短い分子動力学計算を行うハイブリッドモンテカルロ法を実装し使用している。

以上の本研究の計算はすべて、既存のソフトウェアを用いるのではなく、研究室独自で構築したソフトウェアを用いて行っている。使用言語は主に Fortran 77 である。

### 3 研究成果

1. ドメイン運動をともなうアロステリック転移を起こすマルチサブユニットタンパク質であるアデニル酸キナーゼを対象にした計算では、カメレオンモデルがリガンドなしで LID ドメインと CORE ドメインの 2 つが同時に開いた状態と同時に閉じた状態の 2 状態のあいだでの構造転移を起こすことが確認できた。このときの自由エネルギー変化をエネルギーの寄与とエントロピーの寄与に分解すると、開いた状態から閉じた状態に向かってエネルギーが単調に低下するとともにエントロピーが減少する様子が観察され、これら二つの量の微妙なバランスから自由エネルギー障壁が生じていることが示唆された。これはタンパク質フォールディングと同様の関係であり、興味深い結果である。

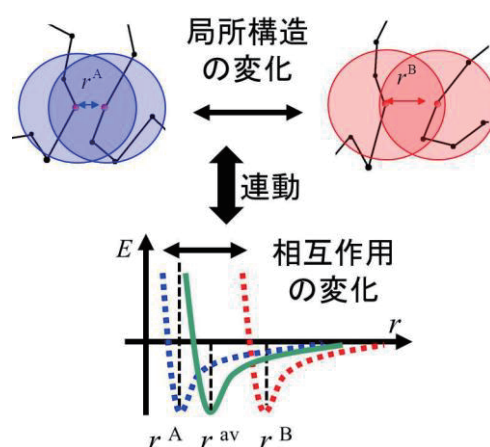


図 1: カメレオンモデルの概念図。局所構造変化に連動して相互作用の安定配置が変化する。

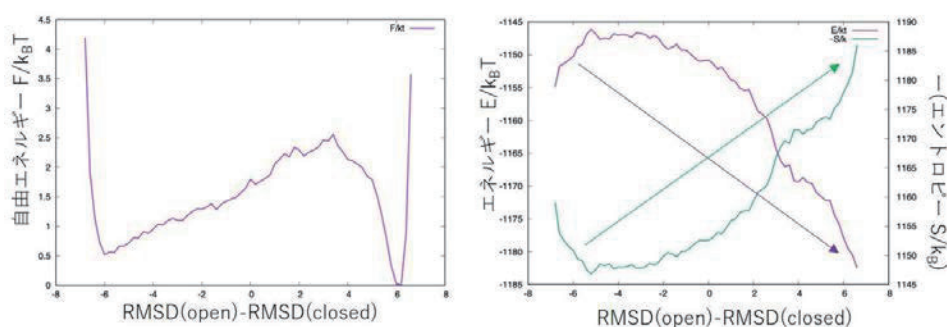


図 2: アデニル酸キナーゼの 1 次元自由エネルギーランドスケープと、それに対するエネルギーとエントロピーの寄与。横軸は 2 つの構造への類似度の差であり、左側の極小が開いた状態、右側の極小が閉じた状態に対応している。

さらに、リガンドありの条件で計算された自由エネルギーランドスケープにおける自由エネルギー障壁の高さの温度変化から、閉じた状態から開いた状態へ向かう構造転移の速度の温度変化を計算し、それが実験的に観測されている反応速度の温度変化(Wolf-Watz et al., *Nature Structural and Molecular Biology*, 11, 945-949 (2004))とよく相関することを確認した。この結果はカメレオンモデルが構造転移の自由エネルギーランドスケープとその温度変化をよく記述できていることを示唆している。

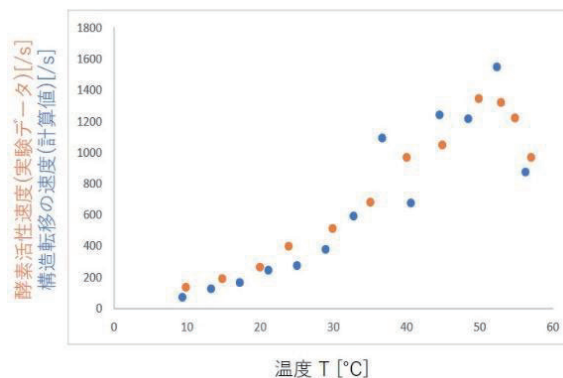


図3: カメレオンモデルから予想される構造転移速度の温度変化と実験的に観測された反応速度の温度変化の比較。

2. 二次構造の移動をともなうアロステリック転移を起こすシングルドメインタンパク質である NtrC を対象にした計算では、二次構造の変化にともなって二面角が大きく変わることが予想されるため、二面角ポテンシャルの関数形が相互作用部位周辺の環境変化に応じてどのように変化するかについて、複数の可能性を考えて比較検討を行った。その結果、周囲環境の定義のしかたやポテンシャルの関数形によらずに、構造転移の自由エネルギー障壁が高くなることがわかったため、マルチカノニカルサンプリング手法を実装することにした。当初はランジュバン分子動力学法とマルチカノニカル法を組み合わせただけの実装を試みたが、うまく安定に動かすことができなかったため、代わりにモンテカルロ法による構造サンプリングを行うこととし、1ステップごとにごく短い分子動力学法を行って構造候補を生成するハイブリッドモンテカルロ法(Mukuta and Miura, *Biophys. Physicobiol.* 17, 14-24 (2020))を実装した。その結果、自由エネルギー障壁の高さがおよそ 10kT になり、一定温度のランジュバン分子動力学法の結果と比較して高くなるとともに、不活性構造付近の状態が2つに分かれていることが明らかとなった。

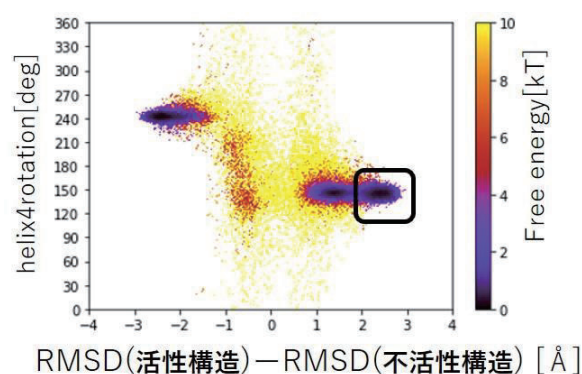


図4: ハイブリッドモンテカルロ法によって計算された NtrC の構造転移の自由エネルギーランドスケープ。黒い四角で囲まれているのが不活性構造付近に新たに見出された状態。

さらに、この二つの状態の違いを比較するために、これらの状態における各残基の周囲環境の不活性構造への近さを計算したところ、二つの状態で違いの大きい領域はリン酸化する残基である 54 番の残基に空間的に接している領域に集中していることがわかった。

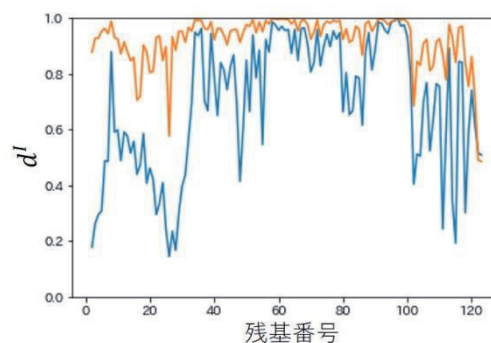


図5: 各残基の周囲環境の不活性構造への近さ。オレンジは図4で右側、水色は図4で左側の不活性状態における値。

3. 四次構造変化をともなうアロステリック転移を起こすマルチサブユニットタンパク質であるヘモグロビンを対象にした計算では、ヘモグロビンが酸素濃度の上昇に伴って四次構造転移を起こす様子をカメレオンモデルで再現できるかどうかを検討した。このための必要条件として、酸素結合部位の鉄原子周辺の局所的な環境の変化と四量体全体の四次構造の変化のあいだに相関があるかどうかを検証し、モデルの改良の結果、これらが相関を強くなるような条件を得ることができた。この結果を踏まえて、シミュレーション温度、酸素の結合・解離に関連したパラメータの検討を行っている。

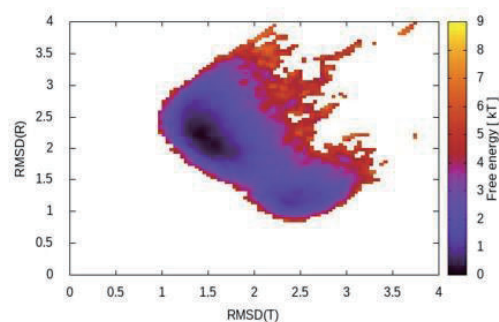


図5：ヘモグロビンの構造転移の2次元自由エネルギーランドスケープ。左上の極小がT状態、右下の極小がR状態に対応する。

4. トポロジーの大きな変化をともなうアロステリック転移を起こすメタモルフィックタンパク質であるXCL1についても計算を開始したが、自由エネルギー障壁が非常に高く、一定温度のランジュバン動力学法では構造転移が全く見られなかった。そこで、NtrCに対して使用したハイブリッドモンテカルロ法をXCL1に対しても適用したものの、安定な計算を実現するところまでは到達できなかった。この原因は現在調査中である。

#### 4 発表実績または予定

- (1) ★吉田 樹生, 笹井 理生, 寺田 智樹, "カメレオンモデルによるアデニル酸キナーゼの構造転移の研究", 第59回日本生物物理学会年会, オンライン開催 (2021年11月)
- (2) ★永田 大晴, 笹井 理生, 寺田 智樹, "Free energy landscape analysis of conformational transition of NtrC by chameleon model", 第59回日本生物物理学会年会, オンライン開催 (2021年11月)

#### 5 出版実績または予定

- (1) ★Tomoki P. Terada, Qing-Miao Nie, Masaki Sasai, "A landscape-based view on the stepping movement of myosin VI", 投稿中 (2022年5月投稿)



# 生体分子と分子集合体の分子機能の理論計算

## Theoretical calculations of molecular functions of biomolecules and molecular assemblies

○林 重彦、倉重 佑輝、成 セイ、大場 優生、山本 裕生、小山 糧、北村 直大、松山 綾夏、西尾 宗一郎、鹿倉 啓史、竹内 美樹、上田 好機、桑田 祥希、後藤 岳、上田 好機、樋野 健太郎  
(京都大学大学院理学研究科)

### 1 研究目的

顕著な分子機能を有するタンパク質及び分子集合系に関して以下の理論計算を行う。

#### 1.1 天然光合成系 II (PSII) の分子シミュレーション

PSII の酸素発生中心マンガククラスター錯体に対し、QM/MM RWFE-SCF 法を用いた自由エネルギー構造最適化を行い、反応機構を解明する。本研究では、酸素分子発生サイクルの S3 状態を解析した。この状態の酸化状態に関しては、ESR 実験と X 線結晶構造解析実験の結果に齟齬が見られる。

#### 1.2 微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

アニオンチャンネル GtARC1 の光活性化によるイオンチャンネル形成やイオン選択性などのイオン輸送の分子機構を MD 及び QM/MM RWFE-SCF シミュレーションによる自由エネルギー計算により明らかにし、より実用的な光遺伝学ツールの設計を目指す。また光駆動 Cl<sup>-</sup> ポンプである hR タンパク質の光活性化中間状態についても研究を行い、チャンネル (受動輸送) とポンプ (能動輸送) の静電環境やエナジेटイクスの差を明らかにすることにより、イオン輸送の分子機構に関するより深い理解を得る。

#### 1.3 HIV プロテアーゼの酵素反応機構の解析

QM/MM RWFE-SCF 法を用いて HIV プロテアーゼの酵素反応機構を明らかにし、薬剤耐性の分子機構に関する知見を得る。本研究では、これまでの計算で解析した水分子付加反応に続くプロトン移動およびアミド結合解離反応の解析を行う。

#### 1.4 ハンマーヘッド型リボザイムの酵素反応機構の解析

QM/MM RWFE-SCF 法、及び MD 法を用いて、ハンマーヘッドリボザイムの自己切断触媒反応の分子機構を解明する。本研究では、まず、RNA 系のシミュレーションに必要な系中の Mg<sup>2+</sup> イオンの適切な個数を決定し、QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー構造最適化計算を行う。

#### 1.5 量子化学計算に基づく TMTTF 系の量子相転移の理論的解析

(TMTTF)<sub>2</sub>AsF<sub>6</sub>などに代表される TMTTF 系は常温で伝導体、極低温では絶縁化する、一次元方向にのみ相関を持つ擬一次元有機導体である。この系は quarter-filled Hubbard モデルで記述されることが知られているが、物性や量子相は非常に複雑であり、微小な構造変化で大きな物性変化が起こる機構を中心としてその全容は未だわかっていない。そこで、近年提唱された電荷秩序相における分子内構造変化と我々が周期境界条件を加味した量子化学計算を用いて決定したパラメータを用いて格子模型を構築して厳密対角化法で解くことにより、電荷秩序相と超伝導相の関係を調べ、異常超伝導に対する一つの機構を提案することを目標とする。

#### 1.6 量子化学計算に基づく低分子電子材料の項間交差過程の理論的解析

近年、多重励起子分裂やフォトンアップコンバージョン、熱活性化遅延蛍光、動的核スピン偏極など、精緻なエネルギー準位制御により T1 状態を積極的に活用するという研究が急速な進展を見せている。しかし、始状態と終状態の間のスピン-軌道相互作用を通じた状態間カップリングやダシンスキー回転などの状態間の

基準振動の変化は、実験的には直接決定することが困難であるため分子設計に発展させるまでには理解が進んでいないが、重要な因子であることは理論的に明らかである。また基底状態に比べてはるかに複雑な励起状態の理論的解析は容易ではなく、量子化学計算の信頼性は限られていたが、近年の計算手法の発展により少しずつ信頼性の高い計算が可能になりつつある。そこで本研究では先端的な励起状態理論を用いて、それ自体の信頼性を確立すると共に、状態間カップリングやポテンシャル形状の変化がどのように項間交差過程の効率を決定しているのかを理解するため上記の DNP を例として理論的研究を実施する。

## 2 研究方法、計算方法

### 2.1 PSII の分子シミュレーション

S3 状態の異なるプロトン化状態や酸化状態の自由エネルギー最適化構造を、QM/MM RWFE-SCF 法を用いて決定した。MD 系は ~400,000 原子を含み、また QM 系は~140 原子で基底関数は ~2000 である。計算は QM/MM インターフェースを組み込んだ GAMESS、及び Amber を用いて行った。

### 2.2 微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

GtACR1 に関しては、プロトン化状態を変化した中間状態のモデルを構築し、QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー構造最適化により構造の精密化を行った。また、MD 法を用いたアンブレラサンプリング自由エネルギー計算を行うことにより、塩素イオン移動の自由エネルギープロファイルを計算した。光駆動 Cl<sup>-</sup> イオンポンプである hR に関しても、プロトン化状態を変化した中間状態モデルの構造精密化を行った。GtACR 及び hR の MD 系は各々 ~200,000 原子系であり、計算はそれぞれ Amber 及び NAMD を用いた。

### 2.3 HIV プロテアーゼの酵素反応機構の解析

プロトン移動およびアミド結合解離反応の始・終状態に対して QM/MM RWFE-SCF 法を用いた自由エネルギー構造最適化計算を行った。MD 系は ~45,000 原子系で、Amber を用いた。

### 2.4 ハンマーヘッド型リボザイムの酵素反応機構の解析

電荷が負に帯電し水中においても Mg<sup>2+</sup> が多く配位するリボザイムに対し、適切なバルク水中 Mg<sup>2+</sup> 濃度を与えるシミュレーション系の Mg<sup>2+</sup> の個数を決定するため、MD 計算中の Mg<sup>2+</sup> の個数を徐々に増やした MD 計算を行う。得られた系を用いて、始および中間状態に対して QM/MM RWFE-SCF 自由エネルギー構造最適化計算を行った。MD 系は 160,000 原子系で、Amber を用いた。

### 2.5 量子化学計算に基づく TMTTF 系の量子相転移の理論的解析

TMTTF 系の化学的圧力の効果を、量子化学的手法を用いて明らかにする。TMTTF 系は対アニオンにより化学的圧力を調節できる系であり、実験的には対アニオンが大きいほど電荷秩序転移温度が高温化し、強い電荷秩序が現れることが知られている。そこで、軌道エネルギーの変化で分子内構造変化を表し、移動積分を変えることにより分子内構造変化と移動積分による相図を描き、電荷秩序により超伝導相の領域がどう変化するか調べる。また化学的圧力とアニオンの関係を調べるため、様々な格子定数でアニオンの質量を変え、アニオンが TMTTF 分子の方向に動くモードの振動数などを解析し TMTTF 系の相図の包括的な理解を得る。

### 2.6 量子化学計算に基づく低分子電子材料の項間交差過程の理論的解析

動的核スピン偏極の分子材料について三重項を利用した電子スピン偏極の偏極率と変換効率の理論解析を行う。三重項を利用した電子スピン偏極の生成が実現されている分子は、オリゴアセンとポルフィリン系の二つにほぼ限られており、共に光照射により生成した S1 状態から T<sub>n</sub> 状態への項間交差のステップにて縮退する三重項の一つのスピン状態への選択的な遷移が起こると考えるのが現時点で最も合理的であり、昨年度までの研究でペンタセンを始めとするオリゴアセン系について理論的な説明を与えた。今年度は、後者のポルフィリン系（金属ポルフィリンを含む）について理論的解析を行う。ポルフィリン系の電子スピン偏極に関

与するのは4つのフロンティア軌道間の遷移で記述されるいわゆる  $Q_x$ ,  $Q_y$  励起状態であり、これらの励起状態間のスピン軌道相互作用のスピン射影成分ごとの大きさの違いにより分岐比の違い、すなわち選択則が生じると予想し、まずは各励起状態の最小点でのヘッシアン計算を行う。

### 3 研究成果

#### 3.1 PSII の分子シミュレーション

S3 状態に対して、5 個の可能なプロトン化・酸化状態の自由エネルギー最適化構造を得た。短時間のトラジェクトリによる線形応答自由エネルギーの概算では、ESR 実験で示唆されている hydroxo/oxo 状態が、X 線結晶構造解析で提案されている oxyl/oxo 構造より自由エネルギー的に安定であることが分かった。

#### 3.2 微生物型ロドプシン光受容タンパク質の光活性化機構の解析

GtACR1 の光活性化後のプロトン化状態を変化した中間状態に対して、自由エネルギー最適化構造を得た。また、イオンチャンネル内の  $Cl^-$  イオンの自由エネルギープロファイルの計算を行い、対イオンのカルボン酸側鎖がプロトン化している場合には、チャンネル内に  $Cl^-$  イオンを強く結合することを明らかにした。また、HR の初期中間状態の自由エネルギー構造最適化計算を行い、中間状態生成により  $Cl^-$  イオンの結合位置が大きく移動することを明らかにした。

#### 3.3 HIV プロテアーゼの酵素反応機構の解析

プロトン移動およびアミド結合解離反応の始状態と終状態に対して、自由エネルギー最適化構造を得た。また、それらをつなぐ反応経路に対してエネルギー構造最適化計算を行い遷移状態の近似的構造を得たのち、遷移状態の自由エネルギー構造最適化を開始した。

#### 3.4 ハンマーヘッド型リボザイムの酵素反応機構の解析

MD 計算により、系のバルク水の部分の  $Mg^{2+}$  濃度がおよそ実験濃度となる  $Mg^{2+}$  の個数を決定した。多くの  $Mg^{2+}$  がリボザイムに配位し、バルク水の  $Mg^{2+}$  濃度を与える個数のおよそ倍となる個数となった。その系を用いて、反応始状態および中間状態に対して QM/MM 自由エネルギー構造最適化計算を行った。

#### 3.5 量子化学計算に基づく TMTTF 系の量子相転移の理論的解析

分子性結晶の TMTTF 系における化学的圧力の効果を、量子化学計算を用いて得られる相互作用パラメータから構築したモデルハミルトニアンを直接対角化手法により明らかにした。TMTTF 系は対アニオンが重いほど電荷秩序転移温度が高温化し、強い電荷秩序が現れることが知られている。この現象のメカニズムを明らかにするために、先行研究により示唆される二量体化の解析を行なった。結晶格子サイズと対称性を保ちながら 2 分子 1 組として分子間距離を変化させながら複素分極率や Drude 重みなど、金属相・絶縁相・超伝導相を分類する際に使用される物理的な指標について計算を行った。その結果、二量体化に伴う構造変化に対して、量子化学計算から予測される現実的に可能な構造変化の範囲においては、少なくとも小さな単位格子の計算においては、効果は低いとの結果を得た。次に、分子対の対称性を崩すような構造変化に沿って同様の指標の計算を行った。その結果、対称性の崩壊は TMTTF 系の量子相に大きな影響を与えることが分かった。特に対称性が崩れることにより他の構造変化に対して超伝導転移が抑制されることが分かった。

#### 3.6 量子化学計算に基づく低分子電子材料の項間交差過程の理論的解析

オリゴアセン系とポルフィリン系について、光照射により生成した S1 状態から  $T_n$  状態への項間交差のステップにて縮退する三重項の一つのスピン状態への選択的な遷移が起こると考え、S-T 項間交差における各スピンスプレバルの遷移速度比を算出するために状態間のスピン軌道相互作用の  $x$ ,  $y$ ,  $z$  成分それぞれに分けた比較を行った。オリゴアセン系について、高精度多参照電子相関理論を用いた励起エネルギー計算から、光

許容状態である S1 から項間交差により主に遷移するのは T2 状態であることが分かった。S1-T2 項間交差の遷移速度を計算したところスピン軌道相互作用は分子の対称性から禁制であることからほぼゼロになったため、分子振動による対称性の破れの効果を考慮した計算を行った。具体的には、基準振動解析から得られた各モードに沿って構造を変位させつつ、スピン軌道相互作用の変化を一次の項まで考慮して **displaced harmonic oscillator** 近似のもとフェルミ黄金則に基づいて遷移速度を計算した。その結果、オリゴアセンの長軸を x、短軸を y、面外軸を z と定義した場合に、T<sub>x</sub>, T<sub>y</sub> スピンサブレベルへの遷移が顕著に増強されることを確認した。これからオリゴアセン分子の三重項電子スピン偏極においては分子の面外振動により偏極が引き起こされることが明らかになった。

#### 4 発表実績または予定

- ★ 第 15 回分子科学討論会, オンライン, 2021 年 9 月 18 日, 「分子集合体の励起状態計算における動的電子相関の重要性」西尾宗一郎, 倉重佑輝 (ポスター発表)
- ★ 第 15 回分子科学討論会, オンライン, 2021 年 9 月 18 日, 「非調和分子振動ポテンシャルを用いた MPS-MCTDH の計算開発」樋野健太郎, 倉重佑輝 (ポスター発表)
- ★ Pacificchem 2021, Online, Waikiki, USA, December 17, 2021 “Time-dependent matrix-product states for quantum dynamics in many degrees of freedom”, Y. Kurashige (招待講演)
- ★ Pacificchem 2021, Online, Waikiki, USA, December 17, 2021 “Ab initio modeling of electronic transition processes in molecular aggregates”, Y. Kurashige (招待講演)
- ★ Quantum Innovation 2021, Online, Tokyo, Japan, December 9, 2021 “Break down the high-order tensors of quantum chemistry, for O(N)-depth circuit”, Y. Kurashige (招待講演)
- ★ 第 21 回日本蛋白質科学会・ワークショップ「高速分子動画：タンパク質の構造機能相関研究の最先端」(オンライン)2021 年 6 月 17 日 「分子シミュレーションによるタンパク質分子機能活性化の解明」林重彦 (招待講演)
- ★ Pacificchem2021 Symposium “Crossing the Biological Membrane: Frontiers in the Computational Study of Membrane Transport” (オンライン) 2021 年 12 月 17 日 “Atomistically deciphering functional processes of transporter proteins with molecular simulations”, Shigehiko Hayashi (招待講演)
- ★ 自然科学研究機構・岡崎共通研究施設・計算科学研究センター・スーパーコンピュータワークショップ 2021 「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」(オンライン) 2022 年 1 月 12 日 「分子シミュレーションによるタンパク質分子機能活性化の理論的解明」林重彦 (招待講演)

#### 5 出版実績または予定

- ★ “Importance of dynamical electron correlation in diabatic couplings of electron-exchange processes”, S. Nishio and Y. Kurashige, *J. Chem. Phys.* **156**, 114107 1-10 (2022)
- ★ “Required nearest-neighbor Coulomb interactions for a charge-ordered phase transition in (TMTTF)<sub>2</sub>MF<sub>6</sub> with inversion symmetry breaking in crystal”, N. Kitamura and Y. Kurashige, *Chem. Phys. Lett.* **787**, 139254 1-6 (2022)
- ★ “Hybrid QM/MM free-energy evaluation of Drug-resistant mutational effect on the binding of an inhibitor Indinavir to HIV-1 protease”, M. Taguchi, R. Oyama, M. Kaneso, and S. Hayashi, *J. Chem. Inf. and Model.* **62**, 1328-1344 (2022).

# 水、氷、クラスレートハイドレートの構造相転移の理論研究

## Theoretical studies on the phase transition of liquid water, ice, and clathrate hydrates

○松本 正和、平田 雅典（岡山大学）、田中 秀樹（豊田理化学研究所）

### 1 研究目的、内容

氷は18種以上の安定、準安定の多形が知られている。特に極端条件下の氷の構造と性質は、基礎研究の見地からの重要性に加えて、惑星科学からも興味を持たれ、理論面からの研究が待望されてきた。また、クラスレートハイドレートや filled ice といった水を主成分とする多成分固体も様々な相を持つ。それどころか、水の場合、通常物質と異なり、液体状態すら複数の相を持つという説が提案されている。本研究では、氷、包摂水和物、液体など、水に関する様々な相の構造、安定性、そしてダイナミクスの包括的な理解を目指す。

### 2 研究方法、計算方法

本課題では、複数の異なる系を対象としているが、いずれの場合も分子動力学(MD)シミュレーションを主な手法としている。振動解析や MD 計算のほとんどは自作のコードを使用している。

### 3 研究成果

氷の各分子の内部エネルギーの均一性

残余エントロピーは、多数の氷の多形が存在するための最も重要な特性の一つである。残余エントロピーは Pauling により、氷の水素結合エネルギーに大きな差がないとの仮定の下、見積もられてきた。この単純なモデルは、水素無秩序氷相とその水素秩序相との間の相転移のエントロピー変化を正確に予測することができる。しかし、このことは、氷相の水素結合ペア相互作用エネルギーの差が数 kJ/mol と、熱エネルギーよりも大きくなりうるということと両立しない。ここでは、近接したペアのペア相互作用エネルギーではなく、各分子における結合エネルギーの

等価性を考慮することで、この矛盾を解消できることを示す。アイスルールと呼ばれる氷のトポロジカルな特徴を利用すると、水分子の他の分子との相互作用を、O-H ベクトルからなる有向サイクルで表される双極子の集合体との相互作用に置き換えることができる。このようにして、適切な順序の和を計算することにより、遠方の双極子は実質的には相互作用に寄与

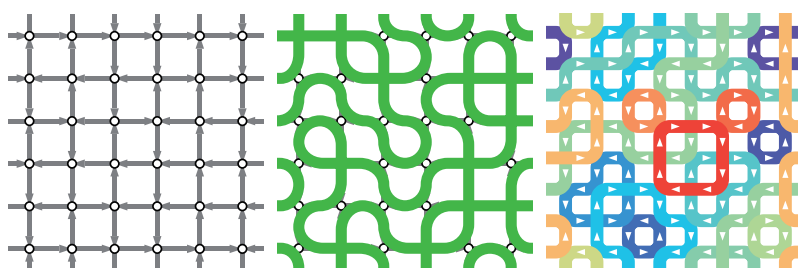


図 1. (左)水素無秩序氷の水素結合の向きを矢印で表した図と(中)その上に描いた Euler 閉路(すべての辺を通る一筆書き)と(右)小サイクルへの細分。氷のネットワークをこのように読み換えることで、これまで気付かれてこなかったさまざまな性質が浮かびあがる。

せず、氷の分子環境は極めて均質であることが明らかとなった。これにより、これまで根拠が曖昧なままで用いられていた Pauling モデルの正当性の基礎を確立することができた。なお、解析に用いたプログラム等は GitHub リポジトリ <https://github.com/vitroid/hyperhomogeneity> で公開している。

氷の熱膨張率について

低温での負の熱膨張率の起源は、モード Grüneisen パラメータとモード熱容量の温度依存性から議論されてきた。体積  $V$  の結晶に対して、振動数  $\nu_j$  のモード Grüneisen パラメータは  $\gamma_j = -(\partial \ln \nu_j / \partial \ln V)$  で定義され、通常の固体では正である。しかし、氷 Ic の中には負の Grüneisen パラメータを持つモードが多数存在する。一般にそれらのモードの振動数は低いが、なぜモード Grüneisen パラメータが負になるのかは分かっていない。本研究では、励起された通常モードの個々の分子の幾何学的配置とモードエネルギーの関係を調べることにより、いくつかのモード Grüneisen パラメータが負になる理由の説明を行った。

圧力 100 MPa での 0 K における体積  $V(0)$  からの変化  $V(T)$  をいくつかの水分子間相互作用モデルに対して計算した。図 2 に描く通り、低温領域では、TIP4P/ice, CC, SPC/E モデルでは、負の熱膨張率が低温で得られるが、TIP5P では常に正である。

負の熱膨張率をもたらす分子間振動の特性について以下に詳述する。図 3(a) に、TIP4P/ice で相互作用する氷 Ic の分子間振動の状態密度を 2 つのモル体積についてプロットした。普通の固体内の振動と同様に  $100\text{cm}^{-1}$  より高い振動数を持つほとんどのモードが圧縮によって青方偏移を起こす。一方、 $100\text{cm}^{-1}$  以下のモードは

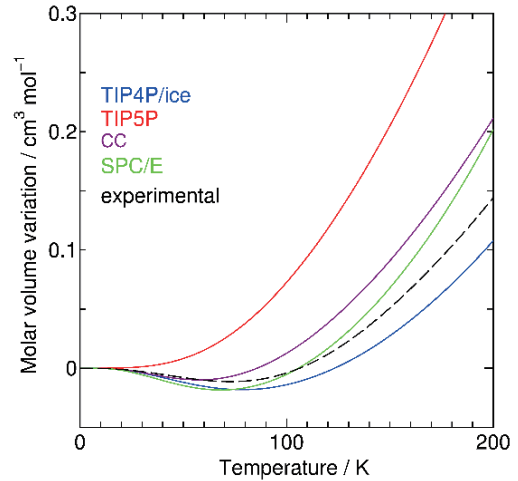


図 2. 氷 Ic の圧力 200 MPa におけるモル体積の温度依存性。体積は 0 K からの差をプロットしてある。

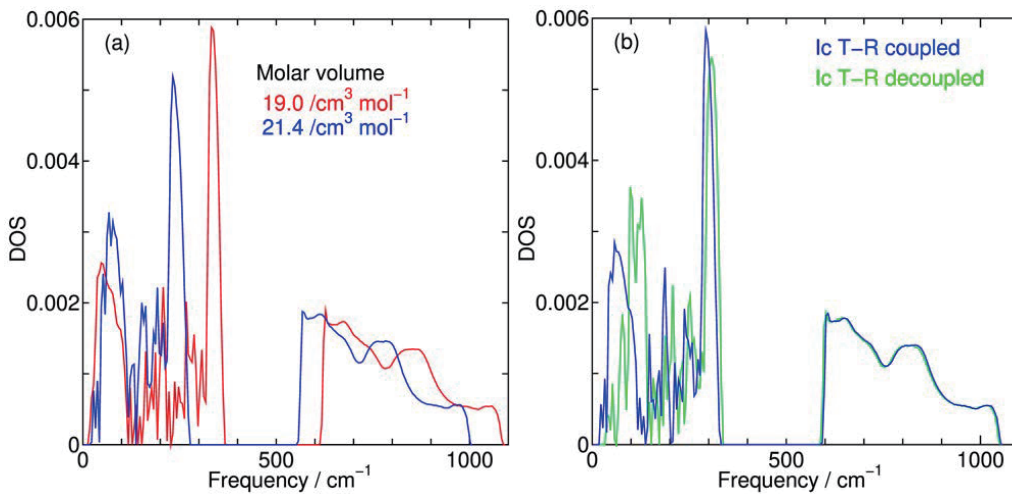


図 3. 氷 Ic の分子間振動の状態密度。(a) 2 つのモル体積における状態密度。(b) 並進と回転のクロス項あり (青) / 無し (緑) の状態密度。

低振動数側にシフトしており、これが低温での負の熱膨張率の原因である。さらに、この赤方偏移は圧力誘起不安定化にも関与する。

回転運動がどの程度低振動モードに取り込まれているかを評価するために、並進-回転交差項を除いた Hessian からの振動数を、完全行列からのものと比較した。65cm<sup>-1</sup> 付近の低振動モードのほとんどは、並進・回転の全自由度にまたがる基準座標系でのみ出現する。図 3(b)に示すように、2 種類の運動はそれぞれの基準座標において不可分であり、回転運動と並進運動のわずかな混在が重要である。

図 4 に収縮状態と膨張状態のピーク振幅 ( $|Q_j| = 1$ ) におけるモードエネルギー差の各成分を、振動数の関数としてプロットしている。各成分の符号と大きさにより、400 cm<sup>-1</sup> のモードもさらに 2 グループに分かれる。この結果から、大きな振幅の低振動モードでは、振動にともない、分子間距離により反発的な急激に変化する LJ 相互作用が相対的に有利になることが、負の膨張率の原因の分子論的な説明となることが示された。また、適度な四面体配向の傾向を有する 4 相互作用点モデルが分子間振動と熱膨張率を記述するのに適切であることが示された。

#### 氷構造の生成の高速化

通常の氷は、水素位置に関して無秩序であり、これが残余エントロピーの原因となるとともに、通常の結晶では見られないさまざまな異常な性質の源泉である。我々は水素無秩序氷の構造を効率的に生成するプログラムをオープンソースソフトウェアとして公開している。このアルゴリズムを、グラフ理論と図 1 に示したような水素結合ネットワークのトポロジー的な特徴を利用してさらに改良した、計算量オーダー  $O(N)$  の極めて効率的な生成アルゴリズムを考案した。この方法に基づいて作成された計算プログラムは、従来広く使われていた Rahman と Stillinger や Buch らの手法に比べて非常に高い計算効率を実現することが判明した。そのため、多数の水素無秩序氷が必要な大規模計算には非常に有用である。なお、解析に用いたプログラム等は GitHub リポジトリ <https://github.com/vitroid/TileCycles> で公開している。

#### 4 発表実績または予定

- ★松本正和、矢ヶ崎琢磨、田中秀樹，“水素無秩序氷に隠された秩序”，日本物理学会 第 77 回年次大会，オンライン，2022 年 3 月 17 日
- 松本 正和，“水インフラと水の七不思議”，人と水の間を関係を考えるリーディング公演 アクア・ライブ，世田谷区下北沢（シアター711），2022 年 2 月 13 日
- ★Masakazu Matsumoto, Takuma Yagasaki, Hideki Tanaka, “Homogeneity of ice and spin ice”, MRM2021, Yokohama, Japan (Pacifco Yokohama), (Poster) December 16, 2021
- ★Masakazu Matsumoto, Takuma Yagasaki, Hideki Tanaka, “Homogeneity of ice and spin ice”, MRM2021, Online (Pacifco Yokohama), (Oral), December 14, 2021

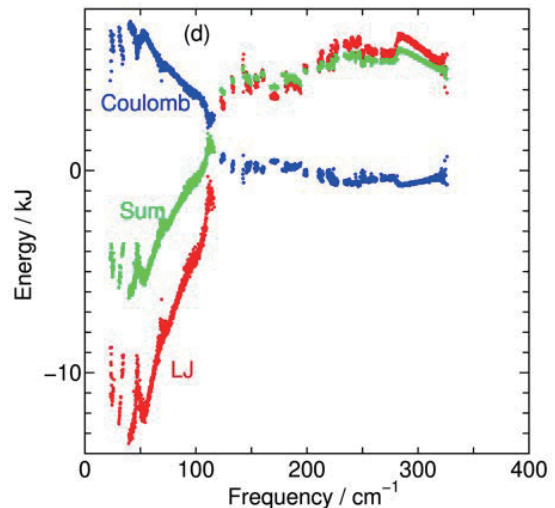


図 4. 最大振幅における氷 Ic 結晶の膨張状態から収縮状態へのエネルギー差。全相互作用(緑)をクーロン(青)と LJ(赤)に分けてある。

- ★松本 正和, “水素無秩序氷の超均質性とその起源”, 山形大学離散数理論セミナー, Online (山形大学), 2021年12月10日
- 松本 正和, “分子シミュレーションにおける構造解析” 学内研究会「理学研究におけるデータサイエンス・機械学習の応用」, 岡山市 (岡山大学), 2021年12月8日
- 田中秀樹, “氷の熱膨張率について” 氷・水・クラスレートの物理化学に関する北大低温研研究集会, オンライン, 2021年12月6日
- ★松本正和, “氷の異常な均質性とその起源”, 氷・水・クラスレートの物理化学に関する北大低温研研究集会, オンライン, 2021年12月6日
- ★松本 正和, “水素無秩序氷の均質性と残余エントロピー”, 第35回分子シミュレーション討論会, Online (岡山大学), (口頭収録), 2021年11月25日~2021年12月2日
- Masakazu Matsumoto, “The polymorphism of ice”, International Conference on Discrete Geometric Analysis for Materials Design, Online (Nagoya University), September 27, 2021
- 松本 正和, “水の七不思議”, 岡山大学公開講座, オンライン (岡山大学), 2021年9月4日
- ★松本 正和, “氷とスピンアイスの超均質性”, 新学術領域ハイパーマテリアル 第6回領域会議, オンライン, 2021年7月15日

## 5 出版実績または予定

- ★Masakazu Matsumoto, Takuma Yagasaki, and Hideki Tanaka, “On the anomalous homogeneity of hydrogen-disordered ice and its origin”, *The Journal of Chemical Physics*, **155** (16): 164502 (2021).
- ★Hideki Tanaka, Takuma Yagasaki, and Masakazu Matsumoto, On the role of intermolecular vibrational motions for ice polymorphs. III. Mode characteristics associated with negative thermal expansion, *The Journal of Chemical Physics*, **155** (21) :214502 (2021).
- ★Masakazu Matsumoto, Takuma Yagasaki, and Hideki Tanaka, “Novel Algorithm to Generate Hydrogen-Disordered Ice Structures”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, **61** (6) :2542 (2021).
- 松本正和, “氷およびスピンアイスの均質性と Pauling エントロピー”, 固体物理 **56** (11), 691-699 (2021).



# 量子分子科学計算ソフトウェア NTChem による

## ナノサイズ分子の分子機能の解明・設計

### Applications of quantum molecular science simulation software NTChem for elucidation and design of molecular functionality of nanomolecules

○中嶋 隆人, William Dawson, 松岡 貴英, 川嶋 英佑 (理化学研究所),  
阿久根 昌彦 (神戸大学)

#### 1 研究目的

##### 1.1. 生分解性・海洋分解性ポリマーの分解性予測技術

生分解性ポリマーの分解度はポリマー種だけでなく、温度、湿度、pH、微生物種などの環境要因に依存する。既知・未知のポリマーについて、実験でこれらの要因を系統的に検証することは、日数がかかることもあって困難である。そこで、本研究では生分解性予測シミュレータと分解反応シミュレータを組み合わせることによって、ポリマーの分解度とそれにかかる時間を理論的に予測することを目的とする。

##### 1.2 Keggin 型ポリオキソメタレートの合成反応経路解析

持続可能なエネルギー社会の実現に資する技術の開発を目指し、我々が最近 Keggin 型ポリオキソタンングステートで見出した多電子移動の発現メカニズムに基づいて多電子移動反応を仲介・促進する可能性をもつイオン半径が大きく電荷の小さなヘテロカチオンを骨格に閉じ込めたポリオキソメタレートや特異な振る舞いで高機能触媒となる可能性が示唆されるプロトン骨格に閉じ込めたポリオキソメタレート、およびそれらの拡張型ポリオキソメタレートを開発する理論的な設計指針を構築することを目的としている。

#### 2 研究方法、計算方法

##### 2.1. 生分解性・海洋分解性ポリマーの分解性予測技術

本研究では海洋におけるポリエステルおよびポリアミドの加水分解を対象とする。

ポリマー塊の崩壊におけるポリマー鎖の切断とオリゴマーの溶出を確率モデル化することで、分解度と対応する時間を求める Kinetic Monte Carlo シミュレータを開発した。系は立方格子で、各セルをポリマーセグメントまたは水が占有可能であり、ポリマー鎖を self-avoiding なセグメントの集合として表現した。各 Monte Carlo ステップで水に接触しているポリマーの切断と溶出の速度を評価し、それを重みとして実行する過程を確率的に選択する。切断と溶出の速度  $r$  は、ポリマーセグメントに配位する水の数  $w$  ならびにポリマー鎖の長さ  $L$  を指数とする、ランプやステップなどの関数としてモデル化した。切断と溶出の速度の絶対値で時間スケールが、相対値で反応/拡散律速が決定される。結晶を模してポリマー鎖を規則的に並べた構造と、アモルファスを模してポリマー鎖をランダムに配置した構造のシミュレーションを行った。

また、量子化学シミュレーション技術と機械学習によるインフォマティクス技術を組み合わせることで、高速に海洋分解の分解性と分解時間の予測を行う技術を開発した。この際に、量子化学シミュレーションに基

づいた加水分解反応シミュレータによって系統的に切断速度を計算し、生分解性予測シミュレータのパラメータとして導入する。加水分解反応シミュレータでは、オリゴマーの加水分解反応の活性化エネルギーを系統的に計算する必要があるため、nylon 4 ダイマーの酸性、アルカリ性、およびラジカルの加水分解反応をひな形とした。量子化学計算には NTChem を用い、 $\omega$ B97X-D/def2-SVP レベルで解析した。Nudged Elastic Band (NEB) 法により、イメージ数 12 で反応経路探索を行った。反応系と生成系の初期構造は RDKit を用いて UFF で最適化された構造をそれぞれ 10 通り用意した。また、生分解性予測シミュレータで採用している Kinetic Monte Carlo 法で用いる切断速度に対して、温度や pH などの実験条件による影響を考慮するために、切断速度に因子としてかかる環境係数を予測する深層学習モデルを PyTorch で構築した。

## 2.2. Keggin 型ポリオキソメタレートの合成反応経路解析

構造最適化計算、第一原理電子状態計算、最小エネルギー経路 (minimum energy path, MEP) 探索計算を、NTChem を用いて計算レベル  $\omega$ B97X-D/def2-SVP で行った。W および Cd 原子については有効内核ポテンシャルを使用した。MEP 探索のための Nudged Elastic Band (NEB) 法による計算ではイメージ数を 5 とし、収束条件として力の閾値を 0.0025 hartree/bohr に設定した。溶媒 (誘電率) の効果を織り込んだ計算には COSMO-RS を用いた。

# 3 研究成果

## 3.1. 生分解性・海洋分解性ポリマーの分解性予測技術

Kinetic Monte Carlo シミュレーションで用いたポリマー配置の模式図とポリマー塊の崩壊度の時間変化を図 1 に示す。系の大きさは  $100 \times 100 \times 4$  で、ポリマーのセグメント数は 100 である。いずれのシミュレーションにおいても、溶出速度として  $r_{\text{sol}} = \Theta(1-L)\Theta(w-1)$  (すなわち  $L \leq 1$  かつ  $w \geq 1$  であれば 1, そうでなければ 0) を選んだ。このように、結晶内におけるポリマーの配向ならびに速度の非線形性によって崩壊過程が異なることが示された。

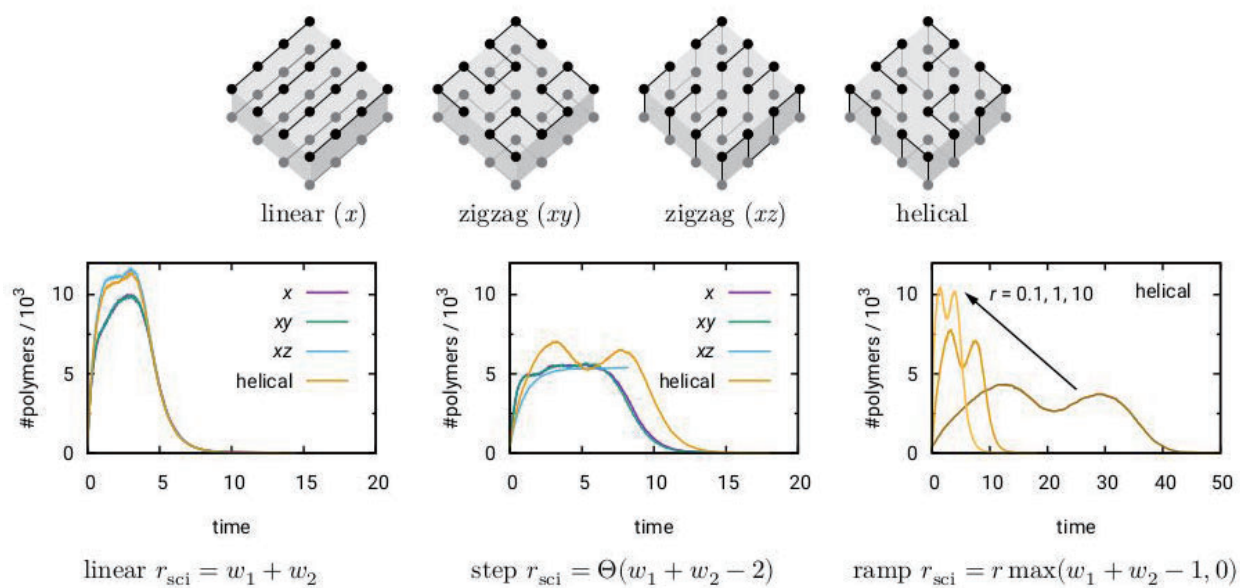


図 1. (上段) ポリマー配置の模式図. 上面 ( $z$ ) に水. (下段) ポリマー塊の崩壊度の時間変化. 切断速度  $r_{\text{sci}}$  は水の配位数  $w$  の関数で, 左から線形関数, ステップ関数, ランプ関数 (係数を変化させている).

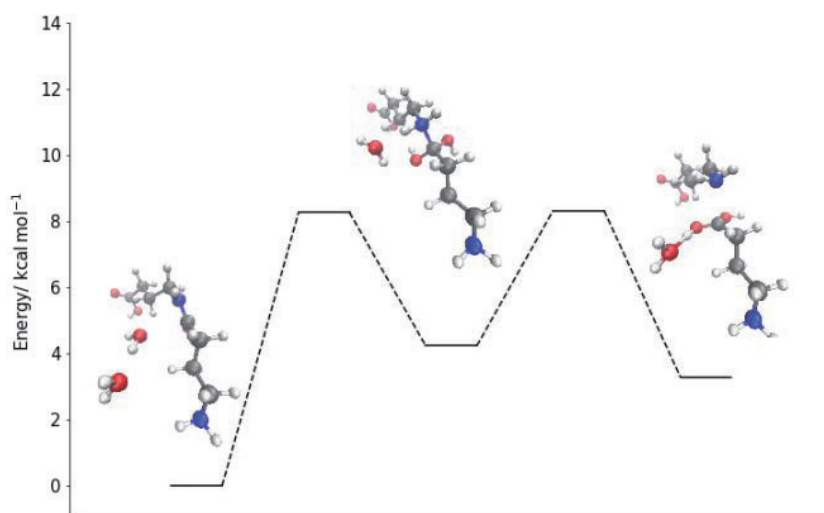


図 2. Nylon4 ダイマーの加水分解の反応経路.

次に, 量子化学計算で得た Nylon4 の加水分解の反応を図 2 に示す. アミドの酸性条件における加水分解は, 複数の水分子と反応して四面体型中間体を経由した 2 段階の反応であることが計算により確認されているが, 本計算の Nylon 4 でも再現された. 同様のアミドに対しても系統的に計算できるように, 本計算結果をひな形として初期構造を与える方法を実装した.

生分解性予測シミュレータについては、環境係数を予測する学習モデルの説明変数として、ポリマーの繰り返し単位の分子記述子とサンプルの粒径と実験条件（温度、水分量、pH、植種源）を採用し、任意のポリマーに対して環境係数を予測できるように実装を行った。また 235 点の文献データを含むデータベースに、生分解性が確認されていないポリマーの情報を追加することで拡張を行った。これらの改良によって予測精度  $R^2=0.6662$ （データベースの 80% で学習し、残り 20% に対して評価）の学習モデルの構築に成功した。

### 3.2. Keggin 型ポリオキソメタレート合成反応経路解析

Keggin 型骨格の形成反応の主要な要素反応のうち、六員環構造から全骨格の形成に関わるキャップ構造形成反応を詳細に調べ、1 段で進む反応と逐次 3 段で進む反応の最小エネルギー経路 (MEP) を明らかにし、前者反応がより低い反応障壁を持つことや、その反応がより大きな誘電率 (78) で有利に進む可能性があることを示した (図 3)。また、新規の骨格拡張型閉殻ポリオキソタングステート W18 の形成のための母構造候補である Keggin 型イソポリタングステート W12 の種分化を詳細に調べ、これまでその存在が疑問視されていた、新たな骨格拡張型閉殻ポリオキソタングステートのビルディング・ブロックとして利用できる  $[H_4W_{12}O_{40}]^{4-}$  の合成が熱力学的かつ速度論的に可能であることを明らかにした

(図 4)。そして骨格にプロトンを閉じ込めた新規の骨格拡張型閉殻ポリオキソタングステート W18 の開発法確立を目指した研究の先行調査として、様々な構造・組成をもつ拡張型閉殻ポリオキソタングステート W18 や欠損型ポリオキソタングステート W9 を調べ、どのようなキャップ構造を持ち、何個のプロトンをどのような配置で骨格に閉じ込めた拡張型閉殻ポリオキソタングステートが安定に存在でき、そしてその拡張型閉殻ポリオキソタングステートを構築するためのビルディング・ブロックとしてどのような欠損型ポリオキソタングステートが利用可能なのか等についての情報を多数集めることができた (図 5)。

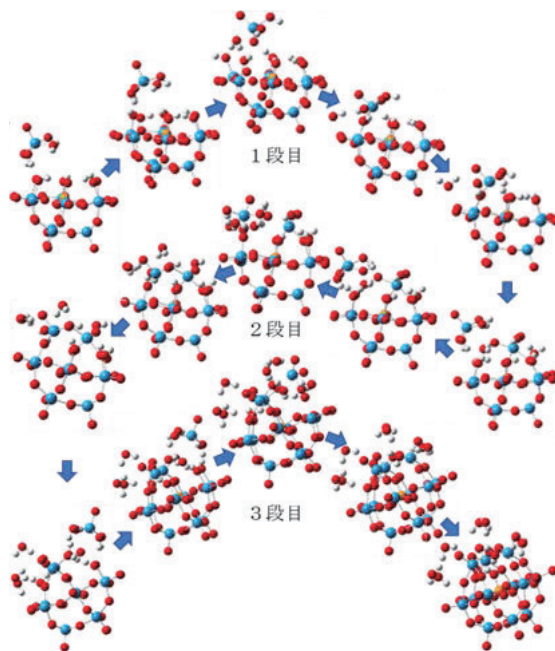


図 3. 逐次 3 段で進むキャップ構造形成反応の MEP (誘電率 78)。

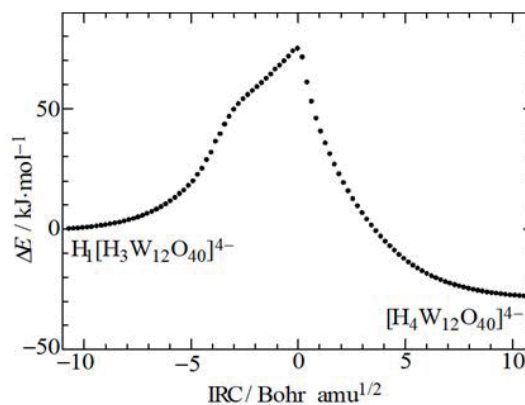


図 4.  $H_1[H_3W_{12}O_{40}]^{4-}$  から  $[H_4W_{12}O_{40}]^{4-}$  へのプロトン移動反応の IRC。

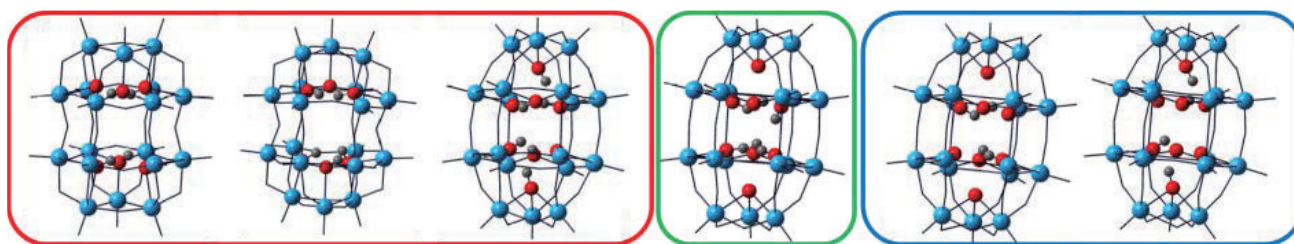


図 5. 拡張型閉殻ポリオキソタングステート  $W_{18}$  の組成・構造と安定性. 赤枠：構造保持, 緑枠：一部崩壊, 青枠：崩壊する  $W_{18}$  の例.

#### 4 発表実績または予定

1. ★「ケギン型ポリオキソタングステート( $[XW_{12}O_{40}]^{n-8}$ )の形成反応の研究」阿久根昌彦, 枝和男, 大塚利行, 中嶋隆人 日本コンピューター化学会秋季年会, オンライン, 2021-11
2. ★「Keggin 型ポリオキソメタレート合成経路に関する研究」石上快, 大塚利行, 中嶋隆人, 枝和男 第 67 回ポーラログラフイーおよび電気分析化学討論会, オンライン, 2021-11
3. “Multi-scale simulation to predict biodegradability of plastics,” E. Kawashima, T. Nakajima, *PACIFICHEM 2021*, online, 2021-12

#### 5 出版実績または予定

1. ★T. Nakajima, K. Hirao, B. Chan, *J. Chem. Phys.* **156**, 114112 (2022). 10.1063/5.0086173
2. S. Tribedi, K. Kitaura, T. Nakajima, R. B. Sunoj, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23**, 18936–18950 (2021). 10.1039/D1CP02499J
3. K. Hirao, T. Nakajima, Bun Chan, *J. Chem. Phys.*, **155**, 034101 (2021). 10.1063/5.0059934
4. Ł. Boda, M. Boczar, M. J. Wójcik, T. Nakajima, *J. Phys. Chem. A*, **125**, 6902–6912 (2021). 10.1021/acs.jpca.1c02972
5. ★A. Miyawaki, K. Eda, T. Mochida, T. Sakurai, H. Ohta, T. Nakajima, K. Takahashi, *Inorg. Chem.*, **60**, 12735–12739 (2021). 10.1021/acs.inorgchem.1c02358
6. ★K. Eda, M. Akune, C. Yasuma, H. Hotta, T. Osakai, T. Nakajima, *Inorg. Chem.*, **60**, 15336–15342 (2021). 10.1021/acs.inorgchem.1c01962
7. S. Tominaka, I. Karimata, T. Matsuoka, M. Sakamoto, T. Nakajima, K. Ohara, T. Tachikawa, *ACS Energy Lett.*, **6**, 3858–3863 (2021). 10.1021/acsenerylett.1c01798
8. H. T. Henry Chan, *et al.*, *Chem. Sci.*, **12**, 13686–13703 (2021). 10.1039/D1SC03628A
9. W. Dawson, A. Degomme, M. Stella, T. Nakajima, L. E. Ratcliff, L. Genovese, *WIREs Comput Mol Sci.*, e1574 (2021). 10.1002/wcms.1574
10. T. Zhang, T. Nakajima, H. Cao, Q. Sun, H. Ban, H. Pan, H. Yu, Z. Zhang, X. Zhang, Y. Shen, M. Wang, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, 49907–49915 (2021). 10.1021/acsami.1c14167

# 生体分子のマルチコピーマルチスケールシミュレーション

## Multicopy and multiscale simulation of biomolecules

○森次 圭 (横浜市大院)

### 1 研究目的

研究代表者はこれまでに、次世代スーパーコンピュータの計算能力を最大限に活用し生体高分子の立体構造形成・機能発現メカニズムの解明を高精度かつ効率的に行うことのできる新規アルゴリズムの開発と、これを実装するプラットフォームとなるマルチコピー・マルチスケール分子動力学シミュレーションソフトウェア「 $\mu^2$ lib」の開発を行ってきた([http://www.csrp.riken.jp/application\\_j.html](http://www.csrp.riken.jp/application_j.html))。また、そのアプリケーションとして、自由エネルギー最小経路探索法(ストリング法)と構造探索法(MSES法)の研究開発を行った。今年度の研究では、タンパク質キネティックスの情報を取り入れた解析法の確立を目指し、マルコフ状態モデル(Markov State Model: MSM)を取り入れた分子動力学(MD)シミュレーションの解析を行った。MSMの構築には、状態間遷移のマルコフ性を仮定し、多数の短時間MDから状態間遷移行列を計算する。その固有値問題を解くことにより、キネティックなマクロ状態と状態間の遷移確率が計算でき、起こりうる構造変化パスウェイとその時定数を網羅的に得ることができる。本申請では、フィラメント型アクチンからのリン酸塩(phosphate: Pi)解離過程に適用を試み、パラメタ依存性を含めた詳細な解析を行った。

### 2 研究方法、計算方法

シミュレーションの初期モデルとしては、名古屋大学前田教授らにより解かれたフラグミン結合フィラメント型(F型)アクチンを用いた。F型構造を維持するため、フラグミン結合のままにシミュレーションを実行した。リン酸塩(phosphate: Pi)としては、ATPからPiが解離する反応に関するQM/MM計算の先行研究で提案された $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ のprotonationを適用した。MSES法を用いた先行研究で得られた構造アンサンブルから、本研究で用いるMD計算の初期構造を(構造クラスタリングなどによりPiができる限りばらけた分布になるように)選択した。計算は、システムにインストールされている分子シミュレーションソフトウェアAMBERにより実行した。後述のマルコフ状態モデルの妥当性について精査しつつMD計算の本数を増やしていき、最終的には50 nsのシミュレーションを計600本実行した(本システムでは、その計算の一部を実施した)。

マルコフ状態モデル構築については、以下のように必要なパラメタの精査をしつつ設定を行った。

- ・反応座標であるfeatureとしては、アクチンのサブドメイン1と2を参照構造にフィットしたのち、PiのP原子Cartesian座標を選択した。つまり、研究の第一段階としてPiの並進拡散についてのみ考慮したが、今後の解析では他の可能性についても探る予定である。

- ・このfeatureについて、k-meansクラスタリングを計算することによりstateを定義した。クラスタ数というハイパーパラメタについても今後の十分な検討が必須であるが、30個のstateで定義するとstate間の距離が3-6 Å程度になり遷移ネットワークがうまく構築されることが示された(図1参照)。

- ・Piがアクチンから完全に解離した状態は全方向的に分布しており考慮するのが難しい。そのため、Piがアクチンと原子コンタクトしていない構造については解析から除外した。Piの位置だけでなくADPと原子コンタクトが維持されているかも状態の定義として重要になるため、PiとADPがコンタクトした構造は別の

state として定義した。

・マルコフ状態モデルの lag time についてもパラメタを変えながら固有値の時定数計算を行うことにより精査し、5 ns で第一固有値が収束することを確認した。

これらのパラメタ設定を用いてマルコフ状態モデルを構築した。計算には、pyEMMA のソフトウェアを用いた。

### 3 研究成果

アクチンは4つのサブドメインからなる構造を取っており、F型とG型アクチンではサブドメイン1-2と3-4の間にあるヌクレオチド結合 cleft が開閉する運動が起きている。網羅的なMDシミュレーションにより、Piが解離するパスとして、ヌクレオチド結合 cleft を通るパスとともに、サブドメインの間を貫通するようなパスも見出された(図1)。先行研究では Hic75 および Arg179 の重要性が示唆されたが、PDB: 5OOE のアクチンフィラメント構造を参照すると、その方向にはフィラメントの別のアクチン分子が存在しており Pi が解離できないことが示された。

3通りのパスについて mean first passage time を計算したところ、Pi解離の時定数として10マイクロ秒オーダー(Path1/2)とミリ秒オーダー(Path3)の2通りあることが分かった。この結果は、サブドメイン間、特にサブドメイン3-4間の運動がヌクレオチド結合 cleft 開閉運動よりもかなり小さいことから合理的であると言える。フィラメント上でのアクチン ATP 型から ADP 型の遷移を調べた最近の実験において、2つの時間オーダー(～10ミリ秒の速い遷移と～秒の遅い遷移)の構造変化が見出されており、その対応関係についてアクチンの構造ダイナミクスとともに今後の解析で検討する予定である。

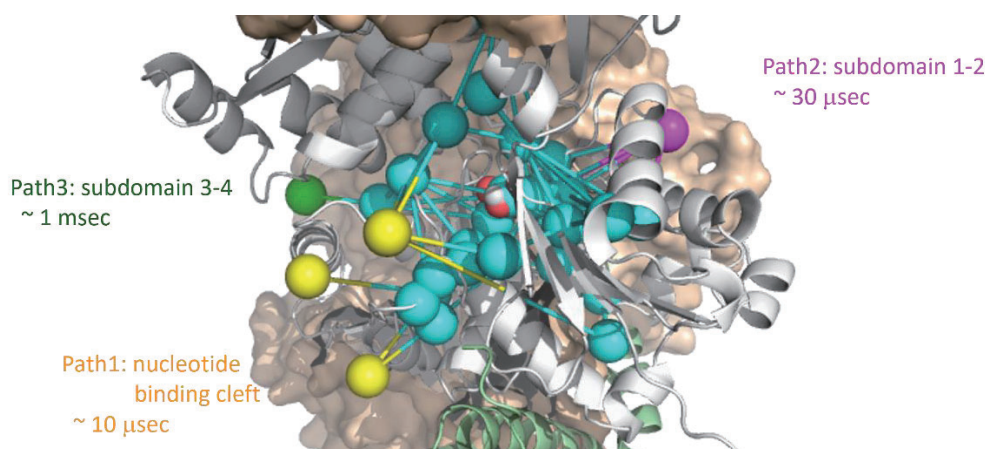


図1. マルコフ状態モデルにより得られたアクチンリン酸塩解離のパスウェイと時定数。31個のstateをsphere表示し、遷移確率が大きなstate間を線で結んだ。肌色はPDB: 5OOEのアクチンフィラメント構造を示す。

### 4 発表実績または予定

1. Enhanced sampling methods targeting at large proteins, [Kei Moritsugu](#), 日本生物物理学会第59回年会、2021/11/26, 国内, 口頭
2. VAE-driven multiscale enhanced sampling, [Kei Moritsugu](#), 日本生物物理学会第59回年会、2021/11/26, 国内, 口頭

### 5 出版実績または予定

1. [Moritsugu K.](#) Multiscale enhanced sampling using machine learning. Life 2021, 11, 1076.

# 発光性金属錯体および集合体の電子状態に関する計算化学的アプローチ

## Theoretical approach on electronic states of luminescent metal complexes and their assembled systems

○加藤 昌子, 齋藤 大将, 矢野 亮太, 齋藤 朋也, Verner Sääsk, 吉田 将己, 小林 厚志  
(関西学院大学生命環境学部・北海道大学大学院理学研究院化学部門)

### 1 研究目的、内容

発光性金属錯体およびクラスターは、有機 EL 素子やセンサーなどの材料としても興味深く、活発な研究が展開されている。高効率な発光性金属錯体開発のためには、量子収率、発光寿命、発光エネルギー、光安定性等を制御する要因を解明した分子設計が必要である。そこで本提案では、量子化学計算による基底状態および励起状態の構造や電子状態を解明することを目的として研究を実施した。

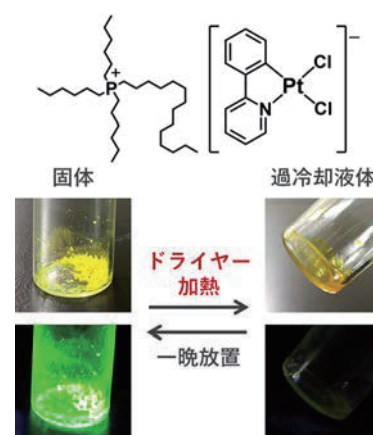
### 2 研究方法、計算方法

計算対象とする錯体は、本研究グループで開発した発光性白金(II)錯体や銅(I)錯体等である。初めに、初期構造の構築は、X 線構造解析により決定した座標を用いて行い、構造最適化した。密度汎関数法 (DFT)を用いて基底状態を計算した。次に、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)を用いて、垂直励起状態を計算した。これにより低いレベルの励起状態の情報を得、主要な励起状態については最適化を行った。基底状態と励起状態の詳細な記述を通じて吸収および発光スペクトルの解明を行い、高発光やカラーチューニングを実現するための分子構造予測を行い、実験化学のフィードバックに利用した。DFT および TD-DFT 計算には Gaussian09 または Gaussian 16 プログラムを用いた。

### 3 研究成果

#### 3.1 過冷却液体/結晶相転移により発光を ON/OFF する白金(II)錯体

当研究室で開発した力学刺激による過冷却液体/結晶相転移に伴い発光を ON/OFF する白金(II)錯体 (右図) について、その発光特性の詳細について検討を行った。特に、分光化学測定により、この白金(II)錯体アニオンの発光由来は配位子中心の  $3\pi\pi^*$  励起状態に  ${}^3(M+X)LCT$  遷移が混合した性質を持つことが判明していたため、その詳細について理論計算を行った。その結果、この錯体は三重項励起状態においてスピン密度が白金原子および配位している塩化物イオンに大きく局在化していることが判明した。これにより、三重項励起状態に白金原子が大きな寄与をしているという分光化学測定の結果の妥当性が検証された。これらの結果は、高効率有機 EL 素子や力学刺激を検出するセンサーを開発するための重要な指針を与えると期待される。

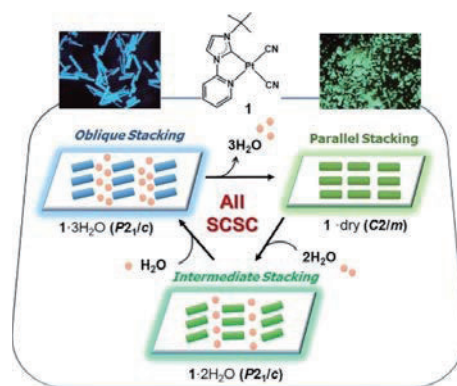


#### 3.2 強発光性 N-ヘテロ環状カルベン白金(II)錯体の蒸気誘起単結晶-単結晶相転移

当研究室で開発した強発光性の N-ヘテロ環状カルベン白金(II)錯体 (次頁図、1) について、その単結晶-単結晶相転移挙動とベイポクロミズムについて検討を行った。具体的には、この錯体は結晶化直後の 3 水和



物の状態では青色発光を示す一方、乾燥によって単結晶性を維持したまま緑色発光性の無水物となり、これに水蒸気を曝露することで段階的に元の3水和物が再生する。そこで、この発光色の変化について考察を行うために理論計算を行った。その結果、計算により求められた無水物の HOMO-LUMO ギャップは3水和物のものと比べて有意に小さく、この無水物における発光色の長波長シフトが脱水による金属間相互作用の強化によるものであることが検証された。本成果は外部刺激で柔軟に構造および機能を制御可能な結晶材料を設計するうえで重要な指針を与えると期待される。



#### 4 発表実績または予定

- ★D. Saito, M. Yoshida, A. Kobayashi, M. Kato, "Synthesis and Photophysical Properties of Luminescent M(II) Complexes with a C<sup>N</sup>C Tridentate N-Heterocyclic Carbene", 錯体化学会第 71 回討論会, PA1-04 (オンライン, 2021/9/16-19).
- ★齋藤 朋也、吉田 将己、小林 厚志、加藤 昌子, "シクロメタレート型配位子を有する Pd(II)錯体の合成と発光特性", 錯体化学会第 71 回討論会, 4Ab-05 (オンライン, 2021/9/16-19).
- ★齋藤 大将、吉田 将己、小林 厚志、加藤 昌子, "一次元積層構造を有する N-ヘテロ環状カルベン白金(II)錯体の発光特性", 複合系の光機能研究会第 2 回オンラインライジングスター研究会(オンライン, 2021/11/13).
- ★D. Saito, M. Yoshida, A. Kobayashi, M. Kato, "Vapor-induced single-crystal-to-single-crystal transformation of a highly luminescent Pt(II) complex bearing N-heterocyclic carbene: Reversible and selective vapochromic behavior", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Virtual conference, 2021/12/16-21).
- ★M. Yoshida, M. Kimura, A. Kobayashi, M. Kato, "Liquid-liquid interface-controlled crystallization and luminescence of a hydrogen-bonded porous framework built from a platinum(II) complex", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Virtual conference, 2021/12/16-21).

#### 5 出版実績または予定

- ★R. Yano, M. Yoshida, T. Tsunenari, A. Sato-Tomita, S. Nozawa, Y. Iida, N. Matsunaga, A. Kobayashi, M. Kato, "Vapochromic Behaviour of a Nickel(II)-quinonoid Complex with Dimensional Changes Between 1D and Higher", *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 8696–8703.
- ★M. Yoshida, V. Säask, D. Saito, N. Yoshimura, J. Takayama, S. Hiura, A. Murayama, K. Pöhako-Esko, A. Kobayashi, M. Kato, "Thermo- and Mechano-Triggered Luminescence ON/OFF Switching by Supercooled Liquid/Crystal Transition of Platinum(II) Complex Thin Films", *Adv. Opt. Mater.* **2022**, *10*, 2102614.
- ★D. Saito, T. Galica, E. Nishibori, M. Yoshida, A. Kobayashi, M. Kato, "Reversible and Stepwise Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation of a Platinum(II) Complex with Vapochromic Luminescence", *Chem. Eur. J.* **2022**, *in press*. DOI: 10.1002/chem.202200703
- ★T. Saito, M. Yoshida, D. Saito, J. Takayama, S. Hiura, A. Murayama, A. Kobayashi, M. Kato, "Metal-metal Interactions and Luminescence Properties of Assembled Pd(II) and Pt(II) Complexes", manuscript in preparation.

# 糖鎖結合による生体分子認識に関する理論的研究

## Theoretical study on biomolecule recognition by glycan-binding

○能登 香, 大極 光太, 江川 徹 (北里大 一般教育)

### 1 研究目的, 内容

大腸菌の線毛の細胞表面に存在するアドヘシンは, 宿主の細胞表面に存在する糖鎖をレセプターとして付着することで, 細胞接着を促進する付着因子である. FimH アドヘシンは, マンノースに結合するレクチン領域と, 線毛に固定するためのピリン領域から構成され, 細菌による感染症や疾病に不可欠な因子であり, 感染症予防や治療の創薬ターゲットとなっている. マンノース糖鎖の構造の違いによって FimH との親和性が異なり, FimH と糖鎖間には多価結合が関与することや, 細胞の解離時にせん断応力が働くこと, さらに FimH の立体配座の変化によるアロステリックな認識が存在するという実験結果が報告されている.

本研究では, 糖鎖結合による生体分子認識メカニズムを解明するため, FimH アドヘシンを対象に, アドヘシンと糖鎖間の相互作用の特徴について, 分子構造および相互作用エネルギーの観点から理論計算に基づいて調査し, 生体内での糖鎖認識に関する基礎的な知見を得た.

### 2 研究方法, 計算方法

FimH の糖鎖認識の特徴を明らかにするため, これまでに報告されたアドヘシンと糖鎖の複合体結晶構造 (pdbID:6gu0, 6gtv) の糖鎖部分をモデリングにより変更し, 四種類のリガンド ( $\alpha$  2Man<sub>2</sub>,  $\alpha$  3Man<sub>2</sub>,  $\alpha$  6Man<sub>2</sub> 及び Man 単糖) が結合する複合体 (約 4300 原子) を作成した. 各構造を出発構造にして, 分子動力学シミュレーションを行い, 動的変化を追跡した. また, スナップショット構造における FimH と糖鎖間相互作用を MP2 レベルのフラグメント分子軌道法による量子化学計算 (FM0-RHF-MP2/6-31G(d)) により解析し, 実験から得られている熱力学的データと比較し, 糖鎖-アドヘシン間の親和性の特徴を明らかにした.

さらに, 解離を防ぐための剪断応力が働く状態での FimH 糖鎖複合体結晶構造 (pdbID:6gtw, 6gtx, 6gty) を利用してその状態における糖鎖-アドヘシン間相互作用を同様の手法で解析した.

### 3 研究成果

FimH が糖鎖に結合する四種類の複合体の分子動力学シミュレーションを行い, スナップショット構造における FimH と糖鎖間相互作用を量子化学計算により計算し, 実験から得られている熱力学的データと比較した. その結果, 算出した各糖鎖と FimH 間の相互作用エネルギーが, 実験的に得られた解離定数と定性的に一致することが明らかになった. 特に, 相互作用に重要な役割をする活性部位に存在するアスパラギン酸と二つのチロシン残基の配座の違いによって, 相互作用が変化する様子が観察された.

さらに解離を防ぐための剪断応力が働く状態での FimH 糖鎖複合体結晶構造を利用して相互作用解析をしたところ, 一定時間が経過後も, 活性部位における糖鎖相互作用が強く, ループ構造が少々乱れても, 糖鎖親和性には影響しないことが明らかになった. これは, 立体配座が多少変化しても, 糖鎖親和性は保持されるという実験結果と一致するものだった. これらの結果をまとめ, 第 40 回日本糖質学会年会および日本化学会第 102 春季年会で発表した.

### 4 発表実績

1. ○能登香, “細菌感染の付着因子の糖鎖認識に関する理論研究” 日本化学会第 102 春季年会 (オンライン) 2022 年 3 月
2. ○能登香 “FimH 細菌感染の付着因子の糖鎖認識機構の解明” 第 40 回日本糖質学会年会 (鹿児島) 2021 年 10 月

# 軟 X 線光化学に関する理論的研究

## Theoretical Studies on soft X-ray Photochemical Phenomena

○高橋修, 山村涼介 (広島大院理)

### 1. 研究目的, 内容

本課題で行った研究の中から以下のテーマについてその結果を簡単に述べる。

- (1) 液体エタノールの水素結合構造の温度依存性
- (2) 遺伝的アルゴリズムによる新規 XES 計算手法の開発

### 2. 研究方法, 計算方法, 研究成果

- (1) 液体エタノールの水素結合構造の温度依存性

本研究では軟 X 線発光分光(XES)を用い、液体エタノールの水素結合による構造の 240~340 K の間の温度依存について理論的実験的解析を行った。

古典的分子動力学(MD)計算で 1000 分子単位のエタノールをシミュレーションし、240~340 K の構造を作成した。その後古典的 MD の構造から 100 個の 17 分子エタノールクラスタをピックアップし、その構造に対してコアホール状態のダイナミクスも加味して XES スペクトルの計算を行った。

実験と計算の XES スペクトルを図 1 に示す。実験・計算共に温度の上昇に伴い低エネルギー側のピークが減少し、高エネルギー側のピークが増加している様子が見られる。このことより計算の構造は実験の構造をうまく再現できていると仮定し、MD の構造解析を行った。励起分子周辺の水素結合様式を図 2 に示す。ここで  $DmAn$  の  $m$  と  $n$  はそれぞれ水素供与体、受容体の数を表す。また水素結合の有無に対する閾値は Wernet の定義を適用した。D1A1 が支配的であり、エタノールは主に水素供与体-水素受容体が直鎖状につながることを示唆する。さらに、温度の上昇に伴い D1A1 の構造の割合が大きく減少している。またここには示さないが、温度上昇に伴いクラスタのサイズが小さくなることを確認している。さらにそれぞれの水素結合局所構造からの XES スペクトルにより、D1A1 の XES スペクトルは 240, 340 K 各温度において低エネルギー側に大きなピークを持つことがわかった。よってエタノールは液体状態において D1A1 の状態を基本構造として持ち、温度の上昇に伴いそれが壊れていくと考えられる。

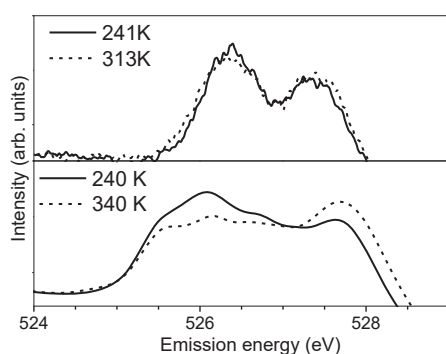


図 1: 実験 (上) と計算 (下) の XES スペクトル

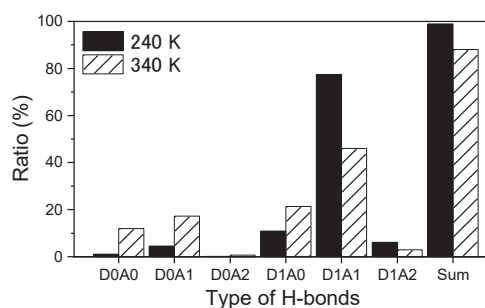


図 2: 水素構造局所解析。 $DmAn$  の  $m$  と  $n$  はそれぞれ水素供与体と受容体の数。

## (2) 遺伝的アルゴリズムによる新規 XES 計算手法の開発

軟 X 線分光法は励起分子周辺の化学的環境に敏感であり、近年液相における分子レベルの構造解析に対して強力なツールとして注目されている。特に軟 X 線領域の XES 法は基底状態の配置のみならず、内殻正孔状態のダイナミクスもスペクトルに反映され、得られるスペクトルの解釈を正しく行うためには電子状態計算に加えスペクトル計算技法も精練していく必要がある。我々が用いている半古典論近似による Kramers-Heisenberg(SCKH)の分散式による XES スペクトル計算手法は遷移強度が時間の関数として得られ、それを Fourier 変換によりエネルギーの関数に変換することによりスペクトルを得る。ここで問題となるのは、電子状態によって得られる出力は通常エネルギーの低い順に並べられており、時間に対するポテンシャル曲線は複雑に交差非交差が生じ、対応する電子状態の遷移強度はなめらかに接続されない。SCKH 式はそれぞれの電子状態に対して適用しなければならず、そのためそのまま Fourier 変換をかけることによりスペクトルのブロードニングしてしまい、スペクトル精度の劣化の原因の 1 つとなっていた。我々は遺伝的アルゴリズム(GA)を適用し、スムーズにポテンシャル曲線と遷移強度を接続するスキームを開発し、XES 計算スペクトルの精度向上を行った。

典型的な例として、水5量体の XES スペクトルを図3に示す。GA を適用する前ではポテンシャル曲線が激しく交差非交差をおこし、遷移強度曲線は複雑に入れ替わりをしてしまうところが生じてしまうが、新規に開発した GA による処理により、遷移強度曲線がスムーズにされ著しく改善されている。この手法を用い XES スペクトル計算を行ったところ、適用前のデータによるスペクトルに比べより鋭い構造が得られ、電子状態変化の詳細が議論できるようになった。本手法を今後大きなクラスタ系に適用し、液体の XES スペクトル計算に役立てていく予定である。

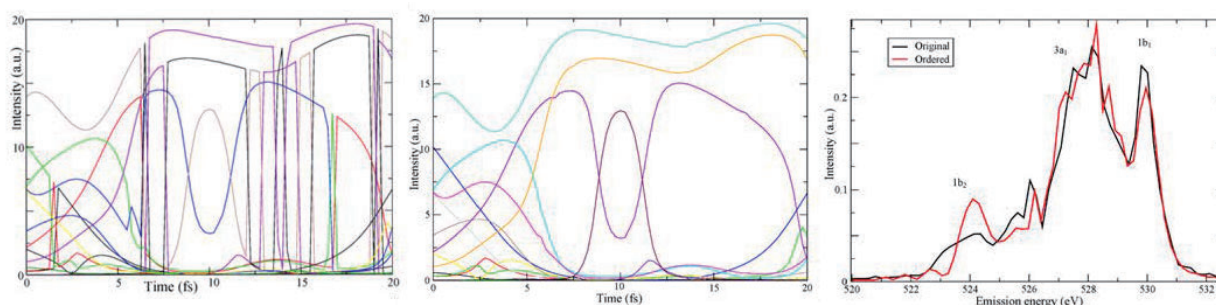


図3 水5量体の遷移強度。(左) 遺伝的アルゴリズム処理前。(中) 遺伝的アルゴリズム処理後。(右) 計算による XES スペクトル。黒：処理前。赤：処理後。

## 3. 発表実績または予定

山村ら, 放射光科学合同シンポジウム, 2022年1月, 東京 (オンライン)

## 4. 出版実績または予定

N. Futamata *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **766**, 138316(6 pages) (2021).

T. Gejo *et al.*, *J. Phys. B*, **54(14)**, 144004(9 pages) (2021).

L. Pettersson and O. Takahashi, *Theo. Chem. Acc.*, **140(12)**, 162(13 pages) (2021).

H. Yamane *et al.*, *Comm. Material*, **2(1)**, 63(7 pages) (2021).

# エネルギー変換材料の計算科学

## Computational Science for Energy Conversion Materials

○山下晃一, 金子正徳 (横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科)

### 1 研究目的、内容

地球温暖化に加え、原発事故に伴うエネルギー危機回避に向けて、太陽光エネルギーの利用拡大は急務である。そのカギを握る技術を“相界面における素過程”の観点からとらえ、各技術で求められる相界面素過程の制御と最適化について、計算科学的研究により検討する。相界面における素過程の基本概念としてエキシトン・ダイナミクス、キャリア移動、バンド・エンジニアリング、表面触媒反応に注目し、電子構造論・反応論に基づいた分子論、さらに超高速計算に基づく計算化学と機械学習を融合し、高効率エネルギー変換に向けた相界面における素過程の機構解明、さらに新規高効率エネルギー変換材料の探索、設計を目的とする。具体的には、光エネルギー変換技術として太陽電池と光触媒、エネルギー貯蔵技術としてナトリウムイオン電池を取り上げ、「エネルギー変換材料の計算科学」を推進した。令和3年度は1) 半導体光触媒材料の電子-フォノン相互作用とポーラロン形成の理論的研究と、2) ナトリウムイオン電池における<sup>23</sup>NaNMR 遮蔽定数の機械学習を用いた理論予測について研究を実施した。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1 半導体光触媒材料の電子-フォノン相互作用とポーラロン形成の理論的研究

メチルアンモニウム鉛ペロブスカイトが光エネルギー変換材料として高効率を有する要因の一つとして、光生成キャリアが縦型光学フォノンと相互作用し、フリーリッヒ・ポーラロンを形成して拡散することにあると考えられている。本研究では、キャリア-フォノン相互作用の第一原理計算に基づいて、半導体光触媒材料における、光生成キャリアと縦型光学フォノンの相互作用によるフリーリッヒ・ポーロン形成の観点から、1) 超高速時間分解 X 線吸収分光法による光励起 WO<sub>3</sub> の局所構造変化と、2) 水分解光触媒 SrTiO<sub>3</sub>:Al のキャリア拡散について議論した。密度汎関数理論 (GGA/PBE) に基づく第一原理計算のために QUANTUM ESPRESSO を使い、WO<sub>3</sub>、SrTiO<sub>3</sub>:Al の電子状態計算、フォノン分散、電子-フォノン結合の計算には立方晶の構造を用いた。電子-フォノン相互作用を第一ブリリアン領域で平均した電子-フォノン・スペクトル密度 ( $\alpha^2 A$ ) の表式におけるフェルミ・エネルギーを任意のエネルギー  $e_A$  とし、任意のエネルギー領域への適用を可能にした。

$$\alpha^2 A(\omega; \varepsilon_A) = \frac{1}{N(\varepsilon_A)} \int \frac{dkdq}{\Omega_{\text{BZ}}^2} \sum_{i,j,\nu} |g_{ij,\nu}(\mathbf{k}, \mathbf{q})|^2 \delta(\varepsilon_{nk} - \varepsilon_A) \delta(\varepsilon_{nk+\mathbf{q}} - \varepsilon_A) \delta(\hbar\omega - \hbar\omega_{q\nu})$$

ここで、 $g_{ij,\nu}(\mathbf{k}, \mathbf{q})$  は電子-フォノン結合行列要素で、 $\nu$  はフォノンのブランチインデックス、 $\mathbf{k}$  は  $\mathbf{k}$  点、 $\mathbf{q}$  はフォノンの波動ベクトル、 $i, j$  はバンドインデックス、 $e_{nk}$ ,  $e_{nk+\mathbf{q}}$  はブロッホ状態のエネルギー、 $\omega_{q\nu}$  はフォノンの周波数である。

#### 2.2 ナトリウムイオン電池における<sup>23</sup>NaNMR 遮蔽定数の機械学習を用いた理論予測

近年、ナトリウムイオン電池における充放電過程について<sup>23</sup>Na固体NMRスペクトル解析による研究が盛んにおこなわれている。そこで密度汎関数法 (DFT) に基づく第一原理計算により行いグラフェン負極で生成されるNaクラスターのNMRスペクトルデータを収集し、K.T. Schüttらにより提案されたグラフの接続情報を使わず原子間の距離を利用するニューラルネットワークSchNetを用いて、ナトリウムクラスターの構造から<sup>23</sup>Na NMRの遮蔽定数の予測を行った。データセットの作成について、結合長分布解析に基づくアルゴリズムの Second-order Bond Length Distribution Algorithm(S-BLDA)[8]を用いて、ランダムな Na<sub>n</sub> (n=14, 16, . . . , 28, 30, 40)クラスター構造を生成した。S-BLDAのパラメータはμ<sub>1</sub>=3.50 Å、μ<sub>2</sub>=3.60 Å、σ<sub>1</sub>=σ<sub>2</sub>=0.1 Åとした。生成された構造について、Gaussian16を用いてDFT計算によりスピン演算子S<sup>2</sup>の固有値およびNMRの等方性遮蔽定数σ<sub>iso</sub>を求めた。汎関数および基底関数にはそれぞれB3LYPと6-31G(d)を用いた。このとき、スピン汚染を避けるため、スピン演算子S<sup>2</sup>の固有値が0.05以下の構造のみを利用し、各nについて200構造になるまで構造の生成を繰り返した。Na<sub>n</sub> (n=14, 16, . . . , 26)をトレーニングセット、Na<sub>n</sub> (n=28, 30)をバリデーションセット、Na<sub>n</sub> (n=40)をテストセットとして、バリデーションセットに関するロス関数を最小化するようにニューラルネットワークを学習させた。ニューラルネットワークの学習は、SchNetPack 1.0.0 を用いて行った。SchNet は一般に各原子の寄与を足し合わせて分子の物性を予測するが、足し合わすことはせずに各原子の寄与の値をそのまま原子の遮蔽定数の値の予測として用いた。遮蔽定数は、クラスターの原子数によらず一般化ロジスティック分布になっていることがわかった。この分布は左に歪んでいるので、平均二乗誤差をロス関数としてニューラルネットワークを学習させると、小さな値を重視し最頻値付近の値を軽視してしまうと推測される。そこで、一般化ロジスティック分布が正規分布となるように遮蔽定数を変換した。さらに、ロス関数に分布を再現する項を追加した。

$$loss_a(\mathbf{y}, \hat{\mathbf{y}}) = \frac{1}{n} \sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2 + \frac{a}{n} \sum_i (y_i^{\text{sort}} - \hat{y}_i^{\text{sort}})^2 \dots (1)$$

$\mathbf{y}$ はDFTで計算された遮蔽定数、 $\hat{\mathbf{y}}$ はニューラルネットワークで予測された遮蔽定数である。また、 $y_i^{\text{sort}}$ および $\hat{y}_i^{\text{sort}}$ は、ミニバッチ内で遮蔽定数の値をソートしたものである。a=3を用いた。

### 3 研究成果

#### 3.1 半導体光触媒材料の電子-フォノン相互作用とポーラロン形成の理論的研究

1) 超高速時間分解 X 線吸収分光法による光励起 WO<sub>3</sub> の局所構造変化:  $e_{\Lambda}$  を VBM または CBM とし、VBM, CBM 付近の  $\alpha^2 A$  を計算した結果を図 1 に示す。どちらも  $\nu=9, 12$  の縦型光学 (LO) フォノンが大きなピークを持っている。フレリッヒ結合定数 ( $a_F$ ) は、光学誘電率 ( $\epsilon_{\infty}$ )、静止誘電率 ( $\epsilon_0$ )、バンド有効質量 ( $m$ )、LO フォノンの振動数 ( $\hbar\omega$ ) を用いて次式で与えられる。

$$\alpha_F = \frac{e^2}{\hbar} \left( \frac{1}{\epsilon_{\infty}} - \frac{1}{\epsilon_0} \right) \sqrt{\left( \frac{m}{2\hbar\omega} \right)}$$

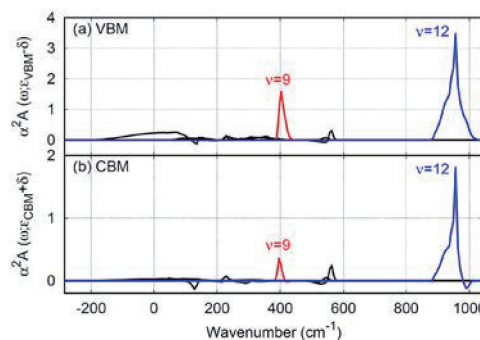


図 1. WO<sub>3</sub> の電子-フォノン・スペクトル密度, (a) VBM, (b) CBM.

VBM, CBM での正孔、電子について  $\alpha_F$  は 0.68~2.62 と得られ、電

子ポーラロン、正孔ポーラロンを形成すると考えられる。超高速時間分解 X 線吸収スペクトル[1]では、光照射によって W 周りの局所構造変化が起こり、150 ps まで局所構造歪みが起こるサイトの割合が増えていくと解釈されているが、上記の計算結果から光照射後の局所的な構造変化をフレリッヒ・ポーラロン生成による格子ゆがみの観点から議論した。

2) 水分解光触媒 SrTiO<sub>3</sub>:Al のキャリア拡散: Al をドープした SrTiO<sub>3</sub> において、ほぼ 100%の内部変換量子収率が得られることが報告された[2]。部分状態密度(PDOS)解析から、Al ドープは、酸素欠陥により生成する Ti<sup>3+</sup>状態に起因するトラップサイトをパッシベートすることが分かった。e<sub>A</sub> を VBM または CBM とし、VBM, CBM 付近の α<sup>2</sup>A を計算した結果を図 2 に示す。どちらも縦型光学、LO1, LO2, LO3、フォノンが大きなピークを持っている。欠陥のない SrTiO<sub>3</sub> についてのフレリッヒ結合定数 α<sub>F</sub> は 1.5~3.9 と得られ、電子ポーラロン、正孔ポーラロンを形成すると考えられる。電子ポーラロンと正孔ポーラロンの相互作用は、電子と正孔のクーロン相互作用が SrTiO<sub>3</sub> の大きな誘電率により遮蔽されているため、ポーラロン形成にともなう格子歪みが大きい場合、反発的になると予想される[3]。したがって電子ポーラロンと正孔ポーラロンの反発的な相互作用が、bimolecular な再結合を抑制し、キャリアの長距離拡散、すなわち、ほぼ 100%の内部変換量子収率を可能にしたと考えられる。

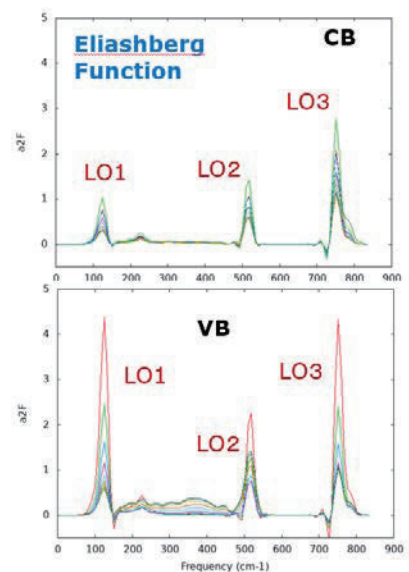


図 2. SrTiO<sub>3</sub> の電子-フォノン・スペクトル密度, (上)CB, (下)VB.

### 3.2 ナトリウムイオン電池における <sup>23</sup>NaNMR 遮蔽定数の機械学習を用いた理論予測

テストセットである Na<sub>n</sub> (n=40) のクラスター構造について、DFT で得られた遮蔽定数とニューラルネットワークによって予測された遮蔽定数の分布を比較した。DFT で得られた遮蔽定数の分布は、600 ppm 付近のピークをもつ一般化ロジスティック分布であった(図 3a)。しかし、平均二乗誤差をロス関数として学習したニューラルネットワークは、平均値は再現したが、ピーク位置や 500ppm 以下の遮蔽定数を再現できなかった (図 3b)。対して、式(1)のロス関数を導入しさらに正規分布へ変換した遮蔽定数を利用しニューラルネットワークを学習させると、DFT で得られた遮蔽定数の分布の形を再現し、ピークの位置も改善した(図 3c)。このとき、ピーク付近の値をよく予測できて

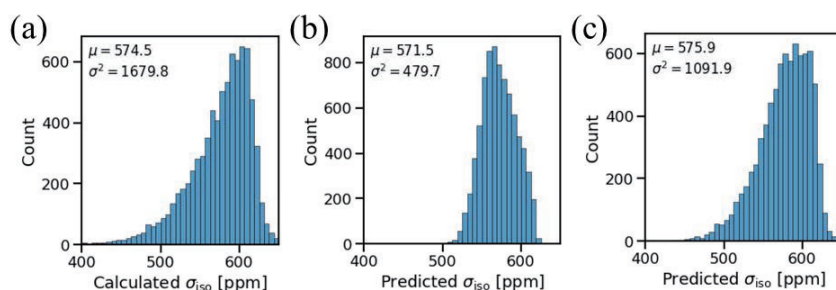


図 3. Na<sub>n</sub> (n=40) の遮蔽定数の分布 (a) DFT 計算 (b) ロス関数が平均二乗誤差のニューラルネットワークの予測 (c) 遮蔽定数を正規分布へ変換しロス関数を平均二乗誤差と式(1)としたニューラルネットワークの予測

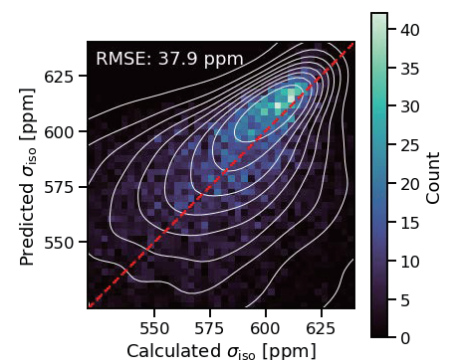


図 4. DFT 計算で得られた遮蔽定数と正規分布へ変換しロス関数を平均二乗誤差と式(1)としたニューラルネットワークの予測値の関係

おりピークから外れた値も、誤差が大きいものもあるが、偏りなく予測できていることがわかる(図4)。このモデルの予測誤差を悪化させているのは、500 ppm 以下の小さな値の遮蔽定数をもつ構造であると考えられる。このような小さな遮蔽定数をとるのは、配位数が4~9のような中間的な配位数をとる原子であることが、遮蔽定数と配位数の関係の解析からわかった。このことから、SCC-DFTBなどのDFTと比べて計算コストの低い手法を用いて配位数の高い安定な構造をサンプリングすることにより、さらなる予測性能の向上が期待できると考えられる。

## 4 発表実績または予定

### 4.1 口頭発表

[1] 山下晃一, JACI CC 分科会講演会、5月東京 (オンライン)

### 4.2 ポスター発表

[1] 山下晃一, 金子正徳, 分子科学討論会、9月札幌 (オンライン)

[2] 金子正徳, 山下晃一, 分子科学討論会、9月札幌 (オンライン)

[3] 山下晃一, 金子正徳, 理論化学討論会、5月京都 (オンライン)

[4] K. Yamashita, ISF2021, July, London (online)

[5] K. Yamashita, M. Kaneko, APS March Meeting 2022, Chicago (online)

## 5 出版実績または予定

[1] H. Onuma, K. Kubota, S. Muratsubaki, W. Ota, M. Shishkin, H. Sato, K. Yamashita, S. Yasuno and S. Komaba, *Journal of Materials Chemistry A*, **9**, 11187 - 11200 (2021)

[2] V. Nandal, R. Shoji, H. Matsuzaki, A. Furube, L. Lin, T. Hisatomi, M. Kaneko, K. Yamashita, K. Domen, K. Seki, *Nature Commun.*, **12**, 7055 (2021)

[3] ★P. R. Varadwaj, H. M. Marques, A. Varadwaj, K. Yamashita, *Inorganics*, **10**, 1 (2022)

[4] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, *Int. J. Mol. Sciences*, **23**, 1263 (2022)

[5] ★H. Kusama, M. Kodera, K. Yamashita, K. Sayama, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 5894-5902 (2022)

[6] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, *Molecules*, **27**, 1487 (2022).

[7] ★P. R. Varadwaj, A. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, *Compounds*, **2**, 80-110 (2022)

[8] ★A. Varadwaj, P. R. Varadwaj, H. M. Marques, K. Yamashita, *Int. J. Mol. Sciences*, **23**, 4674 (2022)

## 参考文献

[1] A. Koide, K. Asakura, et al. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **22**, 2615–2621 (2020)

[2] T. Takata, K. Seki, T. Hisatomi, K. Domen, et al. *Nature*, **581**, 411 (2020)

[3] D. Emin, *J. Appl. Phys.* **123**, 055105 (2018).



# 分子軌道計算による有機反応および有機分子構造の設計と解析

## Design and Analysis of Organic Reactions and Molecular Structures Based on Theoretical Calculations

○大和田智彦、尾谷優子、ザイ ルーハン、黄 珺珺、陳 露瑩、宋 舒緯、笠原彰友、Yan Ge、呉 昊、 Alaghawani Hanan、王 樺泓、黄 芷涵、程 雨荷、佐山美紗、大地 勝利、藤野 智大、一瀬 朝海、徳良 真、鹿一璞、Liang YuanYuan, Zhang Zeng, 周 澄  
(東京大学大学院薬学系研究科)

### 1 研究目的、内容

本研究は、有機化学および創薬化学において重要な有機化学反応の量子化学計算による解析とともに、有機化学反応に想定される不安定反応活性種の構造と化学反応性を調べ、新規分子の構造設計及び有用な有機変換反応の開拓を目的とした。

ベンゼン環ペリ位に各種エステル基を有するテトラロンおよびインダノンオキシム誘導体において、酸性条件下での反応性が大きく異なることが見出された。テトラロンオキシム誘導体では、一般的にオキシムを酸性条件で反応させることで進行するベックマン転位が主に進行するが、インダノンオキシム誘導体では、そのベックマン転位が進行せず、オキシム N-O 結合と同じ側の C-C 結合が転位したシン転位が進行することが明らかになった (図 1)。また、このシン転位は、図 2 に示したカチオン中間体(1a-INT、5a-INT)を経由して進行すると予想された。これらの実験的事実を、ベンゼン環ペリ位がメチルエステルのテトラロンおよびインダノンオキシム誘導体を用い、DFT 計算により評価した。

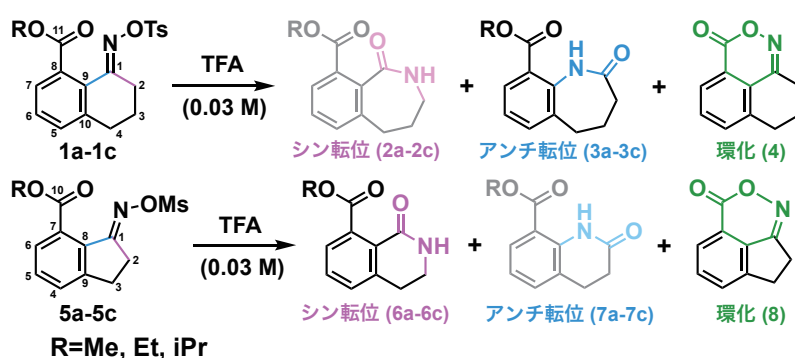


図 1 各種オキシム誘導体の酸性(TFA)条件下での反応

本計算の出発物として、テトラロンオキシム誘導体 **1a** に関しては、トシル基(-Ts)の代わりにメシル基(-Ms)が置換したメチルエステル誘導体を用いた。以下で示す計算に当たっては、Gaussian16 プログラムを用い、全ての構造について、B3LYP/6-311++G(d,p)レベルで構造最適化及びエネルギー計算を行い、またそれぞ

れ同レベルでの振動解析により各基底状態の構造としての妥当性を確認した。また、同じく計算の簡略化のために、TFA の代わりに塩化水素(HCl)を酸とし、SCRF に基づく溶媒和モデルとして IEFPCM 法を用い、ギ酸(HCO<sub>2</sub>H)溶液中で計算を行った。HCl によるプロトン化は、オキシムの酸素原子とスルホニル基の酸素原子の 2 箇所で起こり得るが、転位反応に直接影響すると考えられるスルホニル基の酸素原子をプロトン化するポイントとした。

#### テトラロンオキシム誘導体の計算

まず、ペリ位がメチルエステルのテトラロンオキシム誘導体では、出発物(SM, **1a**)を基点とし、アンチ転位(反応座標 B)とカチオン中間体の生成(反応座標 A の第一段階反応)の反応経路を計算し、各反応の活性化エネルギーを比較した(図 2)。アンチ転位の反応の活性化エネルギー(SM と遷移状態 **TS-B** のエネルギー差)は 20 kcal/mol 以上あった。これに対して、カチオン中間体 **1a-INT** を与える反応の活性化エネルギー(SM と遷移状態 **TS-S** のエネルギー差)はより大きなエネルギーであった。この一段階目の反応の活性化エネルギーとアンチ転位のそれを比較すると、アンチ転位の方が小さかった。この結果は、アンチ転位が優先されるという実験事実と矛盾しない。

また、反応座標 A において生成するカチオン中間体 **1a-INT** は出発物 **1a** と比較して、エネルギーが低いことから、本反応からは比較的安定な中間体得られることが示唆された。また、カチオン中間体 **1a-INT** を基点として、実験結果として得られた N-O 環化反応(反応座標 C)について、HCl の Cl<sup>-</sup>をカウンターアニオンとし、MsOH を取り除いた状態で計算したところ、出発物 **1a-INT** と遷移状態 **TS-C** のエネルギー差が 12 kcal/mol であった。同様にして計算したシン転位の二段階目の反応(カチオン中間体 **1a-INT** と遷移状態 **TS-A**) のエネルギー差が 19 kcal/mol であり、環化反応の方が小さかった。この結果は、カチオン中間体からアルキル転位ではなく環化反応が選択的に進行した実験事実と一致する(図 2)。

#### インダノンオキシム誘導体の計算

一方、ベンゼン環ペリ位にメチルエステルを有する 1-インダノンオキシム誘導体 **5a** では、アンチ転位(反応座標 B)とカチオン中間体の生成(反応座標 A の第一段階反応)の活性化エネルギーを比較したところ、アンチ転位の場合、出発物(SM, **5a**)と遷移状態 **TS-B** のエネルギー差が 35 kcal/mol と非常に大きかった(図 2)。これに対して、カチオン中間体の生成(反応座標 A の第一段階反応)の場合、出発物 **5a** と遷移状態 **TS-S** のエネルギー差が 19 kcal/mol であり、アンチ転位より小さかった。また、シン転位の二段階目の反応(カチオン中間体 **5a-INT** と遷移状態 **TS-A**) のエネルギー差は 17 kcal/mol であり、反応進行において妥当な値と判断された。この結果は、アンチ転位が観測されず、シン転位が選択的に進行した実験事実と一致するため、カチオン中間体の形成を経由するものが反応機構として適当であると判断した。反応座標 A において生成するカチオン中間体 **5a-INT** は出発物 **5a** と比較して、エネルギーが高いことから、本反応からは比較的安定な中間体得られることが示唆された。これは 1-テトラロン誘導体(**1a**)の結果と対照的であり、1-インダノン誘導体によるカチオン中間体 **5a-INT** の転位反応性の高さを支持するものと言える。また、このアルキル転位の活性化障壁は、N-Br の過渡的な結合によって形成される環状 5 員環カチオン中間体の活性化障壁

よりも高い(T.Ohwada et al. *PNAS*2013)。この違いが、環状6員環カチオン中間体が関与する隣接基の関与の例がほとんど報告されていない理由である可能性がある。

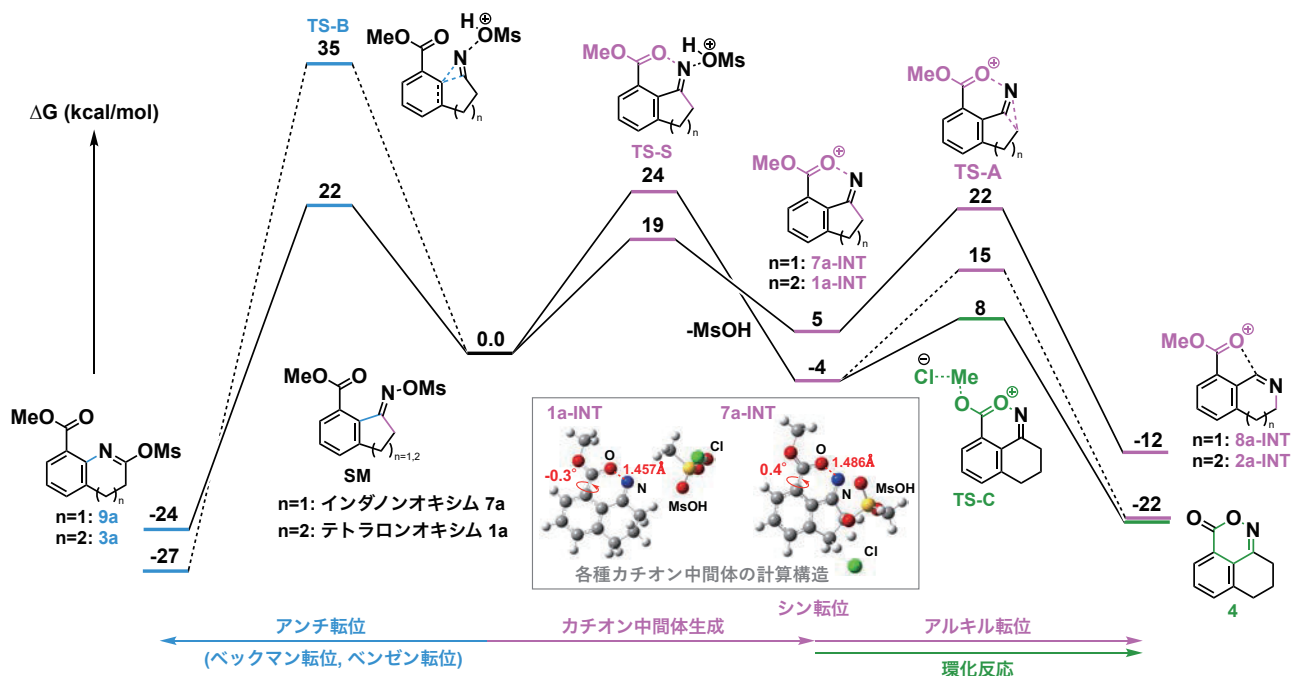


図2 テトラロンオキシムとインダノンオキシムの転位経路

### テトラロンオキシムとインダノンオキシムの比較

テトラロンオキシムとインダノンオキシムにおける、カチオン中間体の生成(反応座標 A の第一段階反応)の活性化エネルギーを比較したところ、インダノンオキシムの方がカチオン中間体を形成しやすいことがわかった。これは、オキシムに対するエステルの回転障壁を考察することで説明することができると考えている。テトラロンオキシムではエステルのカルボニル  $sp^2$  酸素原子とオキシム窒素原子が近すぎるため、回転の際に何らかの反発が生じていることが示唆された。この反発はテトラロンオキシムのシクロヘキサノン環における環歪みが原因であることが、出発構造と TS 構造のオキシムとベンゼン環の二面角の違いからわかった。一方、ベンゼン環ペリ位にエチルエステルを有するインダノンオキシム誘導体 **5a** において同様の回転障壁の計算を行なったところ、エステルの回転障壁は小さく、スムーズに回転できると考えられた。本計算結果は実験事実と矛盾がなく、本計算結果によってテトラロンオキシムとインダノンオキシムという構造が近いものの反応性が大きく異なる環構造の構造特性が論理的かつ定量的に表現可能であることがわかった。

## 2 発表実績

- (1) ★ベンズアニリド誘導体におけるアミドシーストランス制御によるペプチドコンホメーション変化  
一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦（東大院薬）口頭発表 A-05 第 65 回日本薬学会関東支部大会  
（オンライン開催） 2021年9月11日
- (2) Access to Inactive States of Lysolipid G Protein Coupled Receptor through Generation of Inverse Agonists, Switching from Antagonists  
Junjun Huang、Ge Yan、Luying Chen、Misa Sayama、Akiharu Uwamizu、Yuko Otani、Asuka Inoue、Junken Aoki、Tomohiko Ohwada 口頭発表 B-07 第 65 回日本薬学会関東支部大会（オンライン開催）  
2021年9月11日
- (3) Identification of Inverse Agonists Starting from Agonists for Lipid Mediator Lysophatidylserine Receptors  
Ge Yan、Misa Sayama、Luying Chen、Akiharu Uwamizu、Yuko Otani、Asuka Inoue、Junken Aoki、Tomohiko Ohwada 口頭発表 B-12 第 65 回日本薬学会関東支部大会（オンライン開催） 2021年9月11日
- (4) ★酸性条件における 1-インダノンオキシム誘導体の特異的反応の解析  
藤野 智大、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦、口頭発表 C-06  
第 65 回日本薬学会関東支部大会（オンライン開催） 2021年9月11日
- (5) ★二環性  $\beta$ -アミノ酸の水素結合性側鎖によるアミドのシーストランス異性化制御  
王 樺泓、尾谷 優子、兵頭 直、山口 健太郎、大和田 智彦 口頭発表 C-11 第 65 回日本薬学会関東支部大会（オンライン開催） 2021年9月11日
- (6) ★アミノ酸を基質にする Friedel-Crafts 反応の開発と反応特性の解析  
呉 昊、澄田 明成、兵頭 直、山口 健太郎、尾谷 優子、大和田 智彦、口頭発表 C-12 第 65 回日本薬学会関東支部大会（オンライン開催） 2021年9月11日
- (7) ★トリプトファン環化体によるプロリン立体配座の構築  
笠原彰友、尾谷優子、大和田智彦 第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム（オンライン開催） 2021年10月4日 口頭発表 1O-08
- (8) ★アミノカルボン酸の Friedel-Crafts アシル化反応の開発  
呉昊、澄田明成、兵頭直、山口健太郎、尾谷優子、大和田智彦  
第 50 回複素環化学討論会（オンライン開催） 2021年10月7～9日 10月9日 口頭発表 3O-20
- (9) ★Effect of cis-trans transformation of benzanilide derivatives on peptide conformation  
Asami Ichinose, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada October 20 Poster Presentations P-006 第 58 回ペプチド討論会 The 58th Japanese Peptide Symposium（オンライン開催）
- (10) Access to Inactive States of Lysolipid Receptor GPR34 through Generation of Inverse Agonists, Switching from Antagonists  
Junjun Huang, Luying Chen, Yuko Otani, Misa Sayama, Tomohiko Ohwada, AIMECS 2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium（Online Symposium） November 29 Oral Presentations OR-02
- (11) Investigation of Hydrophobic Requirement for P2Y10/LPS2 Selective Agonist Development and In-silico

### Construction of P2Y10-Agonist Binding Model

Luying Chen, Misa Sayama, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, AIMECS 2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (Online Symposium) November 29 Oral Presentations OR-04

- (12) Mix-and-Match Strategy to Generate Lyso Phospholipid Agonists toward Membrane Receptors  
Tomohiko Ohwada, Masaya Ikubo, Sejin Jung, Sho Nakamura, Misa Sayama, Luying Chen, Yuko Otani, AIMECS 2021 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (Online Symposium) November 30 Oral Presentations OR-15
- (13) ★窒素原子を含む結合活性化学種の発見  
大和田 智彦<sup>1</sup> (1. 東大院薬) 日本薬学会 第142年会 (オンライン開催) 2022年 3月26日  
日本薬学会学会賞受賞講演 AL03
- (14) ★分子内ジスルフィド結合生成によるアミドのシストランス平衡の可逆的制御  
程 雨荷、尾谷 優子、大和田 智彦 日本薬学会 第142年会 (オンライン開催) 2022年 3月26日  
口頭発表 26F-am05S
- (15) リゾホスファチジルセリン類似体の創製と抗線維化作用の検討  
陳 露瑩、尾谷 優子、木戸 丈友、宮島 篤、大和田 智彦 日本薬学会 第142年会 (オンライン開催) 2022年 3月26日  
口頭発表 26T-pm10S
- (16) ★sp<sup>2</sup> 窒素カチオンを含む隣接基関与における6員環中間体の発見  
藤野 智大<sup>1</sup>、尾谷 優子<sup>1</sup>、兵藤 直<sup>2</sup>、山口 健太郎<sup>2</sup>、大和田 智彦<sup>1</sup> (1. 東大院薬、2. 徳島文理大香川薬) 日本薬学会 第142年会 (オンライン開催) 2022年3月27日  
口頭発表 27M-pm18
- (17) ★トリプトファンの酵素的環化を利用したペプチド三次元構造制御の検討  
笠原 彰友<sup>1</sup>、尾谷 優子<sup>1</sup>、澄本 慎平<sup>2</sup>、岡田 正弘<sup>2</sup>、大和田 智彦<sup>1</sup> (1. 東大院薬、2. 神奈川大工) 日本薬学会 第142年会 (オンライン開催) 2022年3月28日  
口頭発表 28S-pm11S
- (18) ★ベンズアニリド含有非天然アミノ酸ペプチドの光誘起的なコンホメーション変化  
一瀬 朝海、尾谷 優子、大和田 智彦 日本薬学会 第142年会 (オンライン開催) 2022年3月28日  
口頭発表 28S-pm12
- (19) ★DASTによるオキシムの活性化を鍵とする新規アミド合成法の開発  
鹿 一璞、笠原 彰友、藤野 智大、尾谷 優子、大和田 智彦 日本薬学会 第142年会 (オンライン開催) 2022年3月28日  
口頭発表 28T-pm11S

### 3 出版実績

- (1) Aoze Su, Yuko Tabata, Kiyono Aoki, Akane Sada, Rieko Ohki, Satoru Nagatoishi, Kouhei Tsumoto, Siyuan Wang, Yuko Otani, and Tomohiko Ohwada  
Elaboration of non-naturally occurring helical tripeptides as p53-MDM2/MDMX interaction inhibitor  
Bulletins of the Pharmaceutical Society of Japan, 2021 Volume 69 Issue 7 Pages 681-692.  
doi.org/10.1248/cpb.c21-00238
- (2) Misa Sayama, Akiharu Uwamizu, Masaya Ikubo, Luying Chen, Ge Yan, Yuko Otani, Asuka Inoue, Junken Aoki, Tomohiko Ohwada

Switching Lysophosphatidylserine G Protein-coupled Receptor Agonists to Antagonists by Acylation of the Hydrophilic Serine Amine.

Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 64(14), 10059-10101.

doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00347

- (3) ★Luhan Zhai, Masayuki Nara, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada

Unexpectedly Rigid Short Peptide Foldamers in which NH-p and CH-p Interactions are Reserved in Solution  
Chemical Communications, 2021, 57 (67), 8344-8347.

DOI: 10.1039/D1CC02998C

- (4) ★Shin Ando, Akio Ohara, Tomohiko Ohwada, Tadao Ishizuka

Rhodium and Palladium Complexes of NHeterocyclic Olefin (NHO) Ligand Fused with the 9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracene Framework

Organometallics, 2021, Publication Date:October 20, 2021

DOI: 10.1021/acs.organomet.1c00503

- (5) Luying Chen, Ge Yan, Tomohiko Ohwada

Building on endogenous lipid mediators to design synthetic receptor ligands

European Journal of Medicinal Chemistry

Volume 231, 5 March 2022, 114154 (2022)

doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114154

- (6) ★Song S, Hyodo T, Ikeda H, Kim A, Tang Y, Chan E, Otani, Y, Inagaki S, Yamaguchi K, Ohwada T,

Contribution of solvents to geometrical preference in the Z/E equilibrium of N-phenylthioacetamide.

J Org Chem., 2022, 87,3,1641-1660.

doi/full/10.1021/acs.joc.1c00801

# 高精度な糖鎖力場の構築

## Development of accurate force field for glycans

○山下 雄史、佐々木 皓平、岡島 亮、庄司 直幸、松浦 東（東京大学先端科学技術研究センター）

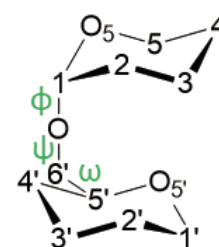
### 1 研究目的

近年、計算機の演算能力の進歩やアルゴリズムや力場の改良によって、分子動力学 (MD) シミュレーションは、タンパク質機能を解析し理解するための重要な道具になってきた。特に、高精度量子化学 (QM) 計算のエネルギー値を活用した二面角パラメータの改良によって、タンパク質 MD シミュレーションの精度が格段に向上し、リアルなタンパク質の動きを追うことが可能になってきた。

しかし、生体分子内においては、翻訳後修飾が起こりタンパク質の働きが大きく変わることが予想される。糖鎖修飾は、重要な翻訳後修飾の1つである。例えば、昨年度より世界中で猛威を奮っている SARS-Cov-2 のスパイクタンパク質には、多くの糖鎖修飾がありダイナミクスや分子認識に大きな影響を与えているとされている。また、真核生物のタンパク質の多くは糖鎖修飾されており、生体機能に関与している。こうした糖鎖修飾の役割を MD シミュレーションで調べるためには、高精度な糖鎖力場をタンパク質力場とコンシステントに構築する必要がある。本研究では、藤谷らが開発を進めた改良版 AMBER 力場 (FUJI<sup>1,2</sup>) とコンシステントな糖鎖 FUJI 力場を構築することを目指す。

### 2 研究方法、計算方法

右図に示すモデル分子を含む7化合物について、糖鎖配座を決める二面角 ( $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ) に関する QM エネルギー値に基づいて GAFF<sup>3</sup> の二面角パラメータを改良した。本報告では右図の分子に関する計算方法および QM の一点計算結果を中心に報告する。



まず、二次元ポテンシャル等高線マップ ( $\phi$ ,  $\psi$ )、( $\phi$ ,  $\omega$ )、( $\psi$ ,  $\omega$ ) を RI-MP2/VTZ レベルで求めた。この際、当該二面角以外の自由度はすべて最適化した。極小構造については各マップから得られる極小点近傍の構造を初期値として RI-MP2/AVTZ により求めた。

二面角ポテンシャル曲線については、各マップの  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$  に関する minimum energy path (MEP) を RI-MP2/AVTZ で求め、得られた構造を用いて各種 QM レベルで計算した。各々の二面角は-180~180度、15度刻みで変化させた。構造最適化には GAMESS 2020R1/2 を、エネルギー計算には MOLPRO 2020.1 (分子研プログラム) を用いた。一点計算の QM レベルは基底関数極限に近い精度が期待できる F12 法を含む種々の QM レベルを用いた。なお、F12 計算はすべて VTZ-F12 基底関数を用いた。

二面角力場パラメータは、AMBER 形式の関数形を用いて振幅と位相角を最小二乗法に基づく繰り返し計算により QM 計算を再現するように求めた。電荷は、RI-MP2/AVTZ 極小構造における HF/6-31G(d)多配座 RESP フィッティング計算により求めた。MM 計算のプログラムには GROMACS 2019.6 を用いた。

### 3 研究成果

まず、マップから見出した極小5構造について各種 QM レベルで一点計算を行い、エネルギーの相対値を比較した。その結果、CCSD(T)/AVTZ 計算を含む triple zeta 以下の基底関数を用いた計算では、リファレンス

となる CCSD(T)-F12 計算の結果 (エネルギー大小の順番) を再現しなかった。一方、quadruple zeta (DF-MP2/VQZ or higher, F12 法を含む) 以上ではほぼ再現した。特に、pair natural orbital (PNO)による局在化軌道を用いた PNO-LCCSD(T)-F12 法<sup>4</sup>は CCSD(T)-F12 の相対エネルギー値に最も近いことがわかった。また、 $\phi$ 、 $\psi$ 、 $\omega$ に関するポテンシャル曲線について、PNO-LCCSD(T)-F12、PNO-LMP-F12、RI-MP2/AVTZ 法の値を調べた結果、有意差があることがわかった ( $\phi$  の場合、PNO-LCCSD(T)-F12 に対する RI-MP2、PNO-LMP-F12 の差はそれぞれ  $\pm 0.5$ 、 $\pm 0.3$  kcal/mol 程度)。局在化 F12 法 2 種の有意差を CCSD(T) と MP2 の違いと捉え、高精度ポテンシャル曲線を得るためには CCSD(T) レベルの電子相関法の導入が必要と考えられる。

次に、基底関数の影響を調べるために、ブリッジ結合 (-O-CH<sub>2</sub>-) を除去し水素で terminate したテトラヒドロピラン dimer の BSSE を counterpoise 法により計算した。その結果、RI-MP2/AVTZ では BSSE による安定化が -0.8~-1.7 kcal/mol ( $\phi$ ) であったのに対し、局在化軌道 F12 法に基づく 2 法はいずれもほぼゼロであることがわかった。さらに、特定の二面角値におけるエネルギーと、BSSE を RI-MP2~CCSD(T)-F12 までの QM 9 種を用いて調査した結果、二面角ポテンシャルは基底関数のクオリティーに依存する二面角領域と電子相関法に依存する二面角領域があることがわかった。また、PNO-LCCSD(T)-F12 計算はいずれの計算においても CCSD(T)-F12 も同等のクオリティーを有し、かつ高速計算が可能であることを確認した。

以上の知見に基づき、本研究の QM 計算には、基底関数・電子相関・計算コストのトータルでベストである PNO-LCCSD(T)-F12 法を用いることとした。各二面角ポテンシャル曲線を QM 法で算出し各二面角力場パラメータを決定することで、改良力場のプロトタイプを作成した。QM 計算の結果との RMS 誤差は 0.2 kcal/mol 以下 (7 分子平均、GAFF は 1.2 kcal/mol) であった。今後、MD 計算への適用を目指す。

#### 4 発表実績または予定

★Takefumi Yamashita, Salt Bridge Stability in the Antigen-Antibody Interface and its Impact on the Binding Affinity: Insight from Molecular Dynamics Simulations, 17th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (QS symposium of ICCMSE 2021) (2021 年 9 月 17 日/Online / Keynote speech)

★Takefumi Yamashita, Physical Insight into Protein Surface through High Performance Computation: Prof. Fujitani's research and idea, Stockholm-Tokyo University Partnership Online Workshop2021: Theme 4.1: Large-scale Computation in Life Science with the Memorial of Prof. Fujitani (2021 年 9 月 27 日/Online/Invited lecture)

★山下雄史, 「結合自由エネルギーの定量的予測と分子設計のための構造モチーフ探索」CBI 学会第 432 回講演会「結合自由エネルギー計算は創薬研究戦略を変えるか」(2022 年 3 月 17 日・オンライン・招待講演)

#### 5 出版実績または予定

★T. Yamashita, T. Mitsui, K. Sasaki, M. Wada, A. Matsuura, and N. Kamiya, Effect of N343 Glycosylation and N501Y Mutation on the SARS-CoV-2 Spike Protein: Modeling and MD simulations, AIP Conf. Proc. (Accepted)

#### 参考文献

- 1) Fujitani, H.; Tanida, Y.; Matsuura, A. Phys. Rev. E 2009, 79, 021914.
- 2) Fujitani, H.; Matsuura, A.; Sakai, S.; Sato, H.; Tanida, Y. J. Chem. Theory Comput. 2009, 5, 1155.
- 3) Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. J. Comput. Chem. 2004, 25, 1157.
- 4) Ma, Q.; Werner H.-J. WIREs Computational Molecular Science 2018, 8, e1371.



# 液体・生体分子および関連分子系の構造・ダイナミクス・ 分子間相互作用と振動スペクトル

## Structures, Dynamics, Intermolecular Interactions, and Vibrational Spectra of Liquids, Biomolecules, and Related Molecular Systems

○鳥居 肇, 北村勇吉, 三宅雅輝, 酒井孝徳 (静岡大・工)

### 1 序

本プロジェクトでは、液体・生体分子および関連分子系を対象に、構造・ダイナミクス・分子間相互作用にまつわる理論的諸問題のうち、特に（広義の）振動スペクトルに関係したものについて、分子動力学法・モンテカルロ法と独自開発手法の組み合わせを主な手法としつつ、分子軌道法も併用しながら研究している。令和3年度には、以下に示す研究を行った。

### 2 水分子の静電分極に伴う電子密度変化の特異値分解による解析

水の静電分極の様相を表現するモデルとしては、大別して数種類が提案されてきているが、これらは静電的環境に対する電子の応答として想定されている内容に相違がある。つまり、分極が各原子内に（完全に或いは実質的に）閉じ込められていることを想定しているものがある一方、専ら原子間の電荷移動により表現するものもあり、誘起双極子の再現性は同等であるとしても、近・中距離的な分子間相互作用への影響は異なるものと考えられる。両者を取り入れたモデルも提案されているが、両者の相対的重要性を定量的に明らかにする必要がある。本研究では、静電分極に伴う電子密度変化を対象に、特異値分解 (SVD) による解析を行うことにより、この点の解決を試みた。

#### 結果と考察

計算対象系は、前研究 [1] と同じく水 90 量体であり、これは液体水の MD 計算の snapshots から 90 量体を切り出したもの 13 通りを初期配置として構造最適化したものである。ここから水素結合した水分子ペア 500 個を抜き出し、適切な座標変換ののち、片側分子ずつを点電荷集合 (CHelpG の 0.2 倍) で置換し、電子密度変化を計算した (0.02 Å 間隔)。この各々は 154.6 M 次元のベクトルであり、その 1000 個の集合に対して、SVD 解析を行った。

分子の対称性を利用した部分対称化と、片側の OH にある程度局在化した電子密度変化に関する対称操作およびそれに続く直交化を施したのちに得られた結果の一部を、図 1 に示す。このうち (a) は片側の OH 原子間の電荷移動成分 (成分 1a), (b) は O 原子の HOH 角二等分線方向の分極 (成分 3), (c) は片側の H 原子の面内且つ結合垂直方向の分極 (成分 6a), (d) は電子密度変化の高次成分 (成分 7) である。SVD における固有値の分布を検討した結果、主要な電子密度変化は 10 個程度であり、その線形結合により、静電分極に伴うおよそ全ての電子密度変化を近似的に表現できることが分かった。さらに、誘起双極子を良く再現する相互作用パラメーターを導出した。

[1] H. Torii and R. Ukawa, *J. Phys. Chem. B* **125**, 1468–1475 (2021).

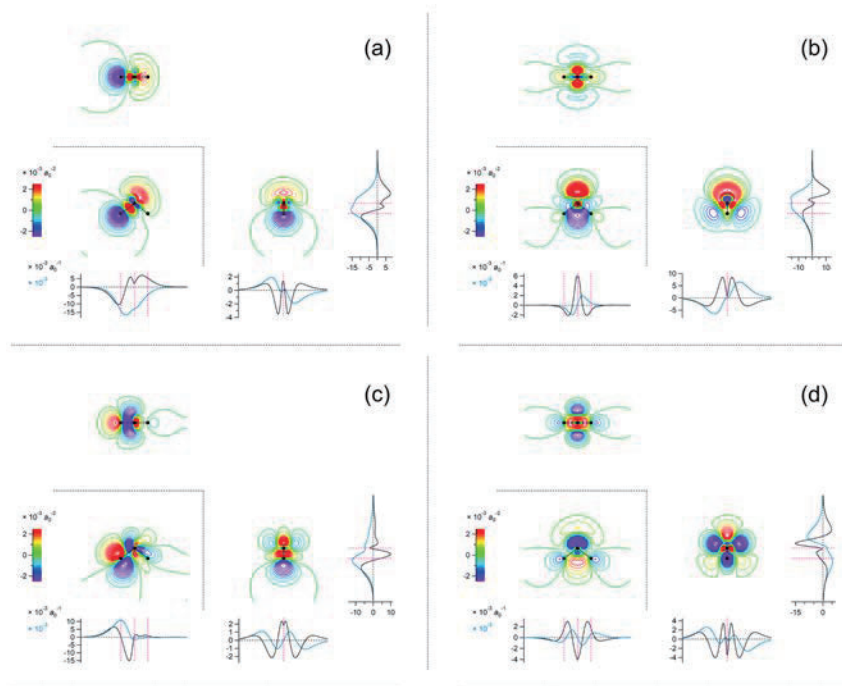


図 1 : 水の静電分極による電子密度変化を SVD 解析した結果得られた主要成分 [(a) 成分 **1a**, (b) 成分 **3**, (c) 成分 **6a**, (d) 成分 **7**] の 2 次元プロット。

### 3 出版・発表実績 (令和 3 年度)

- ★ Kento Saito and Hajime Torii, *J. Phys. Chem. B* **125**, 11742–11750 (2021).
- ★ Hajime Torii, *RSC Adv.* **12**, 2564–2573 (2022).
- ★ 鳥居, 鶴川, 第 23 回理論化学討論会, 2021 年 5 月, オンライン開催.
- ★ Hajime Torii and Ryota Ukawa, 20th International Conference on Time Resolved Vibrational Spectroscopy (TRVS 2021), June 2021, オンライン開催.
- ★ Hajime Torii, Quantum Science Symposium, in the 17th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE 2021), September 2021 (plenary lecture), オンライン開催.
- ★ 酒井, 鳥居, 第 15 回分子科学討論会, 2021 年 9 月, オンライン開催.
- ★ 三宅, 鳥居, 第 42 回溶液化学シンポジウム, 2021 年 10 月, オンライン開催.
- 北村, 鳥居, 第 42 回溶液化学シンポジウム, 2021 年 10 月, オンライン開催.

# 全原子分子動力学シミュレーションで解明する

## ソフトマテリアルの微視的構造

### Elucidating the microscopic structure of soft materials by molecular dynamics simulation

○渡辺 豪、石井 佐和、關 拓和、露木 弘美、高澤 太一（北里大学）

#### 1 研究目的・内容

分子動力学シミュレーションは分子集合体の動的構造を原子レベルで解析する有用な方法であり、コンピュータ技術の進歩に伴い最近では原子数 10 万を越す系に対しても広く応用されている。そのため、生体膜、液晶、オリゴマーやポリマー、さらにはタンパク質などの生体分子について、原子レベルでの構造やダイナミクスを明らかにする研究が可能となっている。本研究では、次のような巨大な分子集合体の物理化学的現象の解明に取り組むことを目指した。

##### 1.1 様々な液晶の構造・動的挙動解析

一般的に液晶は、棒状の分子が自己組織化・自己集合化することによって形成される集合構造である。液晶分子の形状により、固有のナノ構造を有する集合体を形成する。例えば、円盤状の分子であれば、分子が柱状構造(カラム)を形成し、それらが二次元的な秩序性を持ったカラムナー液晶を示すことがある。さらに、分子にキラリティが導入されると、カラム内にらせん構造が誘起される場合もある。また、側鎖に導入されるアルキル鎖が変わると等方的な高次構造のキュービック液晶を示すこともあり、わずかな分子構造の違いによって多彩なナノ構造を発現する。最近、中心に剛直な骨格を持つ金属錯体分子でも同様の傾向が見られているが、分子集合体の構造については詳細が分かっていない。そこで全原子分子動力学シミュレーションによるミクロスケールでの構造解明に取り組んだ。

##### 1.2 有機半導体単結晶の分子振動解析

有機 EL、有機太陽電池、有機半導体などに代表される有機エレクトロニクスデバイスに用いられている有機材料は、無機材料とは異なり、ナノスケールでのダイナミクスの解析が容易ではない。特に、有機半導体単結晶は、分子内振動や分子間振動がキャリア移動度などの機能に大きく影響を与える。そのため、分子振動を解析することができれば、高性能な有機半導体分子の設計指針につながる。最近我々が提案した手法を用いることで、分子動力学シミュレーションによってバルクの集合構造における分子振動を定量的に求められる。そこで本申請では、分子構造が異なる分子群について、バルクや単分子膜状態などを対象とした分子動力学シミュレーションを行い、各々の系において分子振動の解析を行った。

##### 1.3 生体親和性ポリマーブラシへのタンパク質吸着挙動解明

体外式膜型人工肺(ECMO)に代表される医療機器には生体親和性が求められるため、基材表面に生体親和性のポリマー材料をコーティングし、体内において異物として認識されることを防いでいる。これらの生体親和性材料では、タンパク質との吸着性と界面水の動態には密接な関係があると考えられているが、その詳

細について完全には理解されていない。本研究では、代表的な生体親和性材料である PMEA を無機基板表面に一方向生長させたポリマーブラシに対して全原子分子動力学シミュレーションを行い、タンパク質との相互作用や水分子の動態について調べた。

## 2 研究方法、計算方法

全ての研究課題において、分子の構造最適化および静電ポテンシャルの計算は GAUSSIAN09 または GAUSSIAN16 を用いて行った。そして分子動力学シミュレーションには GROMACS 2016(一部は GROMACS2020)を使用した。また、種々の物理量に関する定量的な解析には申請者が作成したプログラムを用いた。

## 3 研究成果

### 3.1 研究課題 1.1 の成果

$\Delta\Delta$ キラルティを有する金属錯体分子の一方の光学異性体のみで発現するキラルカラムナード液晶について、分子が一次元方向に積み重なったカラム内部において形成されているらせん構造の詳細を明らかにした。また、二種類の光学異性体が同数ずつ存在するラセミ系においては、分子のスタッキングが異なる三つのカラムで形成される、レクタングュラー対称性の超格子構造を取ることを示唆する結果が得られた。

### 3.2 研究課題 1.2 の成果

分子構造が類似しているがキャリア移動度が異なる二つの有機半導体について、実験で得られた単結晶構造を用いて分子動力学シミュレーションを実行し、各原子の B-factor を解析したところ、キャリア移動度が高い有機半導体では分子間振動が大きく抑制されていることが明らかとなった。また、分子動力学シミュレーションで得られた集合構造を用いて算出したトランスファー積分の分布図を作成したところ、高キャリア移動度の分子はばらつきが小さい結果となった。

### 3.3 研究課題 1.3 の成果

無機基板に一方向生長したポリマーブラシが十分な水分子で満たされた系では、ポリマーブラシ内部を複数の領域に分割し、各領域における拡散係数を算出したところ、基板界面からポリマーの生長方向に離れていくにしたがい水の拡散が大きくなることがわかった。そして、水-ポリマーブラシ界面近傍の水は、バルクの水と比較して、拡散係数が増加していることも明らかになった。

また、バルクの水中にタンパク質を配置した場合では、ポリマーブラシへの特異的な吸着は見られなかった。界面近傍の水のダイナミクスに与える影響については今後解析していく予定である。

## 4 発表実績または予定

★[1]○露木 弘美, 上田 智也, 西村 慎之介, 塩本 昌平, 村上 大樹, 田中 賢, 渡辺 豪, “生体親和性ポリマーブラシへのタンパク質吸着挙動に関する分子動力学的研究”, 第 71 回高分子討論会, 札幌 (予定), ポスター発表

- ★[2] ○石井 佐和, 露木 弘美, 芹澤 武, 渡辺 豪, “分子動力学計算による結晶性セルロース集合体に対するタンパク質の吸着ダイナミクス解明”, 第 71 回高分子討論会, 札幌 (予定). ポスター発表
- ★[3] ○G. Watanabe, M. Hara, and J. Yoshida, “A Molecular Dynamics Study of Novel Columnar Metallomesogens Forming Helical Structure”, 28<sup>th</sup> International Liquid Crystal Conference, Online (to be scheduled). Oral Presentation
- ★[4] ○石井 佐和, 西村 達也, 前田 勝浩, 渡辺 豪, “分子動力学シミュレーションによる外部刺激応答性らせん高分子の構造解明”, 日本化学会第 102 春季年会, オンライン (2022 年 3 月). ポスター発表
- ★[5] ○露木 弘美, 上田 智也, 西村 慎之介, 塩本 昌平, 村上 大樹, 田中 賢, 渡辺 豪, “分子動力学シミュレーションを用いた生体親和性ポリマーブラシのマイクロダイナミクス解明”, 日本化学会第 102 春季年会, オンライン (2022 年 3 月). ポスター発表
- ★[6] ○渡辺 豪, 關 拓和, 石井 宏幸, 竹谷 純一, 岡本 敏宏, “革新的有機半導体分子創製を目指した計算科学的手法の確立”, 第 35 回 分子シミュレーション討論会, 岡山 (2022 年 3 月). 口頭発表
- ★[7] ○關 拓和, 竹谷 純一, 岡本 敏宏, 渡辺 豪, “革新的有機半導体分子創製を目指した計算科学的手法の確立”, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ, オンライン (2021 年 10 月). ポスター発表
- ★[8] ○渡辺 豪, 柴村 弘希, アボット ニコラス, 加藤 隆史, “生体分子認識部位を持つ両親媒性メソゲンの水面上単分子膜におけるタンパク質吸着の分子動力学シミュレーション”, 2021 年 日本液晶学会討論会, オンライン (2021 年 9 月). 口頭発表
- ★[9] ○高澤 太一, 渡辺 豪, 小寺 義男, 松井 崇, “黄色ブドウ球菌 FtsZ の繊維化機構に関する分子動力的研究”, 2021 年 日本液晶学会討論会, オンライン (2021 年 9 月). 口頭発表

## 5 出版実績または予定

- ★[1] Y. Kawashima, T. Hamachi, A. Yamauchi, K. Nishimura, Y. Nakashima, S. Fujiwara, N. Kimizuka, T. Ryu, T. Tamura, M. Saigo, K. Onda, S. Sato, Y. Kobori, K. Tateishi, T. Uesaka, **G. Watanabe\***, K. Miyata\*, and N. Yanai “Singlet fission as a polarized spin generator for biological nuclear hyperpolarization” (submitted).
- ★[2] S. Kumagai, H. Ishii, **G. Watanabe**, C. P. Yu, S. Watanabe, J. Takeya, and T. Okamoto, “Nitrogen-Containing Perylene Diimides: Molecular Design, Robust Aggregated Structures and Advances in n-Type Organic Semiconductors”, *Acc. Chem. Res.* **55**, 660 (2022).
- ★[3] K. Fukushima\*, K. Matsuzaki, M. Oji, Y. Higuchi, **G. Watanabe**, Y. Suzuki, M. Kikuchi, N. Fujimura, N. Shimokawa, H. Ito, T. Kato, S. Kawaguchi\*, and M. Tanaka\*, “Anisotropic, Degradable Polymer Assemblies Driven by a Rigid Hydrogen-Bonding Motif That Induce Shape-Specific Cell Response”, *Macromolecules* **55**, 15 (2022).
- ★[4] C. Ueda, J. Parka, K. Hirose, S. Konishi, Y. Ikemoto, M. Osaki, H. Yamaguchi, A. Harada\*, M. Tanaka\*, **G. Watanabe\***, and Y. Takashima\*, “Behavior of supramolecular cross-links formed by host-guest interactions in hydrogels responding to water contents”, *Supramol. Mater.* **1**, 100001 (2022).
- ★[5] A. Yaguchi, M. Oshikawa, **G. Watanabe**, H. Hiramatsu, N. Uchida, C. Hara, N. Kaneko, K. Sawamoto, T. Muraoka\*, and I. Ajioka\*, “Efficient protein incorporation and release by a jigsaw-shaped self-assembling peptide hydrogel for injured brain regeneration”, *Nat. Commun.* **12**, 6623 (2021).

- ★[6] C. P. Yu, N. Kojima, S. Kumagai, T. Kurosawa, H. Ishii, **G. Watanabe**, J. Takeya, and Toshihiro Okamoto\*, “Approaching isotropic charge transport of n-type organic semiconductors with bulky substituents”, *Communs. Chem.* **4**, 155 (2021).
- ★[7] Y. Ishii\*, N. Matubayasi, **G. Watanabe**, T. Kato\*, and H. Washizu\*, “Molecular insights on confined water in the nanochannels of self-assembled ionic liquid crystal”, *Sci. Adv.* **7**, eabf0669 (2021).
- ★[8] S. Shikita, **G. Watanabe**, D. Kanouchi, J. Saito, and T. Yasuda\*, “Alternating Donor–Acceptor  $\pi$ -Conjugated Macrocyclic Exhibiting Efficient Thermally Activated Delayed Fluorescence and Spontaneous Horizontal Molecular Orientation”, *Adv. Photonics Res.* **2**, 2100021 (2021).
- ★[9] S. Yoneda\*, T. Saito, D. Nakajima, and **G. Watanabe**, “Potential of Mean Force and Umbrella Sampling Simulation for the Transport of 5-Oxazolidinone in Heterotetrameric Sarcosine Oxidase”, *Proteins* **89**, 811-818 (2021).
- ★[10] C. Zhang, Y. Guo, D. He, J. Komiya, **G. Watanabe**, T. Ogaki, C. Wang, A. Nihonyanagi, H. Inuzuka, H. Gong, Y. Yi\*, K. Takimiya, D. Hashizume, and D. Miyajima\*, “A Design Principle for Polar Assemblies with C3-Sym Bowl-Shaped  $\pi$ -Conjugated Molecules”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **60**, 3216-3267 (2021). (Selected as a “Very Important Paper”)

# ナノマテリアル及び生体分子の機能・物性・反応性に関する理論的研究

## Theoretical Studies on Functions, Properties, and Reactivities of Nanomaterials and Biological Molecules

○中井 浩巳、西村 好史、小野 純一、藤波 美起登、樽見 望都、浦谷 浩輝、  
高島 千波、藤澤 遼、土屋 佑太、田嶋 一輝、高梨 倫哉、清水 伊織、  
佐藤 稔也、小林 千騎、森岡 俊貴（早大先進理工）

### 1 研究目的

本研究では、ナノマテリアルや生体分子が関係する種々の現象を量子化学計算により取り扱い、その機能・物性・反応性の発現機構を理論的に解明することを目指した。また、そのために必要となる理論の開発およびプログラムの実装も行った。以下にこの目的に従って行った研究のうち、(1)非局在化した励起状態における非断熱分子動力学シミュレーション手法の開発、(2)積分値データベースに基づく相対論的量子化学計算の高速化手法の開発、(3)バクテリオロドプシンにおけるプロトン移動過程の量子分子動力学シミュレーション、(4)機械学習型電子相関モデルの適用領域判定と機能拡張 について報告する。

### 2 研究方法、計算方法

一連の研究にあたり、量子化学計算パッケージ GAMESS、VASP あるいは独自に開発したプログラム DCDFTBMD を利用して数値計算を行った。

### 3 研究成果

#### 3-1. 非局在化した励起状態における非断熱分子動力学シミュレーション手法の開発

半導体における光励起状態のダイナミクスは、光電子デバイスの動作機構の基礎をなす重要な対象である。半導体における励起状態では、励起に伴う電子状態変化がナノスケールに非局在化するため、従来の励起状態ダイナミクスシミュレーション手法では計算量的に取り扱いが困難であった。

本研究では、半経験的量子化学計算手法である密度汎関数強束縛 (DFTB) 法をもとに、ナノスケールに非局在化した励起状態における電子・構造ダイナミクスを取り扱える非断熱分子動力学計算手法を開発した。電子状態については密度行列の実時間発展により取り扱い、核に働く力については、平均場近似 (Ehrenfest 法) に基づき密度行列から計算した。密度行列の時間発展を表す運動方程式を解くにあた

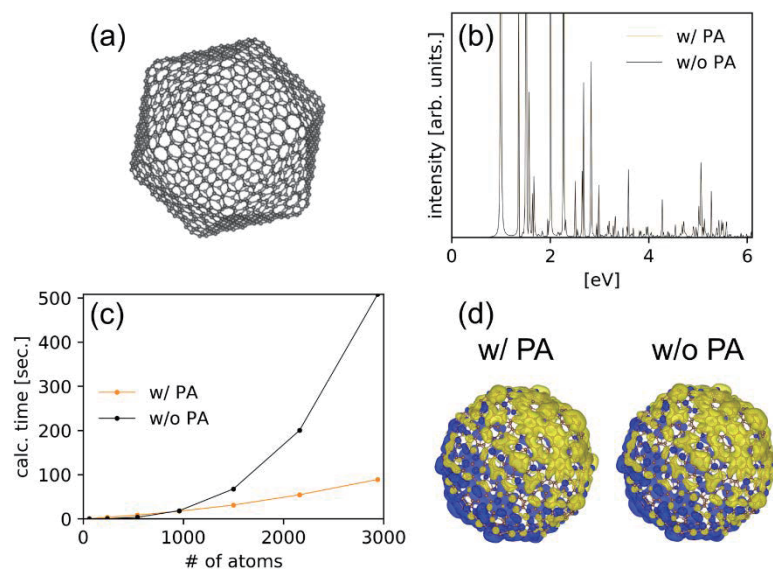


Fig. 1. (a) An example of target fullerene molecule (960 atoms). (b) Power spectra of dipole moment fluctuation upon pulse excitation. (c) Computational time vs. system size. (d) Charge density distribution after the pulse excitation.

っては、ハミルトニアン行列と密度行列との行列積の計算が必要となる。行列積計算の計算量は系のサイズに対して  $O(N^3)$  で増大するため、大規模系を扱うに際してのボトルネックとなる。本研究では、DFTB法におけるハミルトニアン空間的局所性に着目し、全系のハミルトニアンを局所系のハミルトニアンの和として記述する patchwork 近似を考案した。当該近似を用いることで、計算量の理論スケーリングを従来法の  $O(N^3)$  から  $O(N^2)$  に低減した。

サイズの異なる複数のフラレン分子 ( $C_{60}$ - $C_{6000}$ ) を対象として、開発手法のベンチマーク計算を行った。結果から、スケーリングの低減により数千原子規模の系における計算時間が大幅に削減されること、計算精度は従来法とほぼ同等であること、空間的に非局在化した励起状態を実際に記述可能であることが示された。

### 3-2. 積分値データベースに基づく相対論的量子化学計算の高速化手法の開発

量子化学計算を用いて重元素化合物の性質を予測するには相対論効果の取り込みが不可欠となる。化学に必要な精度で相対論効果を記述できる 4 成分法では電子・陽電子状態をあらわに取り扱うため計算コストが膨大となる。そのため 4 成分法における Dirac 方程式を変換し、電子状態のみを取り扱う 2 成分法が発展してきた。当研究室では最も高精度な 2 成分法である無限次 2 成分 (IOTC) 法に基づき高精度かつ高効率な相対論計算手法を開発してきた。局所ユニタリー変換 (LUT) は相対論効果の局所性に基づき相対論効果が顕著となる部分系のみを相対論的に取り扱いユニタリー変換を施すことで IOTC 法の精度を維持したまま計算コストの線型スケーリング化を達成した。本研究では、2 電子演算子に対する LUT-IOTC 法において原子中心 2 電子積分のみを相対論的に取り扱い、多中心 2 電子積分は非相対論と同様となることに着目し、LUT のさらなる高速化を行った。

原子中心 2 電子積分は元素および基底関数数が同じであればその積分値は構造や分子種によらず一定である。そこで本研究では同一の元素・基底関数ごとに予め IOTC 法に基づく原子中心 2 電子積分を計算し、データベース化した。そして、実際の分子計算の際には積分値の露わな計算は行わずにデータベースから読み込むアルゴリズム・プログラムを開発した。

Fig. 2 に従来法 (Conventional)、本手法 (Database-assisted) および LUT なし (w/o LUT) による塩化水素多量体  $(HCl)_n$  ( $n = 1, 2, \dots, 50$ ) の 2 電子積分のユニタリー変換に要する CPU 時間を示す。LUT なしの場合には CPU 時間は

分子サイズ  $n$  に対して 4.72 乗のオーダーで増加する。LUT 法を用いることにより CPU 時間は大幅に削減される。従来法では  $n$  に対して線型スケーリングであったが、本手法では分子サイズに依らず一定となった。

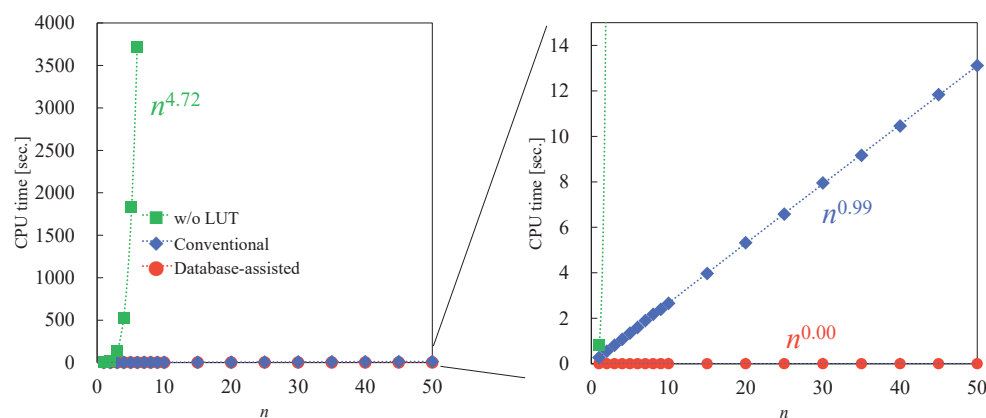


Fig. 2. System-size dependence of the CPU time for unitary-transformation of two-electron integrals in  $(HCl)_n$  calculated using the IOTC/IOTC and LUT-IOTC/IOTC method based on the conventional and proposed database-assisted algorithms.



### 3-3. バクテリオロドプシンにおけるプロトン移動過程の量子分子動力学シミュレーション

光受容膜タンパク質の一種であるバクテリオロドプシン (BR) では、発色団の光異性化を起点とした光反応サイクル上で5段階のプロトン移動が連鎖することにより、細胞質から細胞外側への一方向的なプロトン能動輸送が実現する。2016年にBRの光反応サイクル上でのK型、L型およびM型中間体に対する連続スナップショットがX線自由電子レーザーに基づく時間分解結晶構造解析によって撮像されたが、時空間分解能の制約のためプロトン移動の直接的観測には至っていない。

M型中間体で起きる2段階目のプロトン移動では、プロトン放出基 (PRG) に存在する余剰プロトンが細胞外側水溶媒へと放出される。BRの光照射前およびM型中間体5種類の結晶構造を用いてPRGのプロトン化状態に対する分割統治型 (DC) -DFTBメタダイナミクス (MetaD) 計算を実行した結果、プロトン放出に関わる余剰プロトンは光照射前ではGlu194上で安定に存在しているが、光反応サイクルの進行に伴い、Glu204へと局在化することを明らかにした。

次に、M型中間体5種類の結晶構造を用いてプロトン放出過程に対するDC-DFTB-MetaD計算を実行したところ、後半3種類の構造において放出基出口近傍の空隙に水溶媒側から水1分子 (Wat1) が進入することを見出した。その結果、Glu204からSer193とWat1を介して細胞外側水溶媒へと至る水素結合ネットワークが形成され、その経路上をリレー形式でプロトンが移動することにより2段階目のプロトン移動が進行することを明らかにした (Fig. 3)。また、プロトンが放出基出口を通過した後、水溶媒との界面に位置するGlu9/Glu74が過渡的にプロトンを受容することを解明した。本結果は時間分解赤外分光法による実験研究で提案されていた中間的プロトン受容体がGlu9/Glu74であることを示唆している。

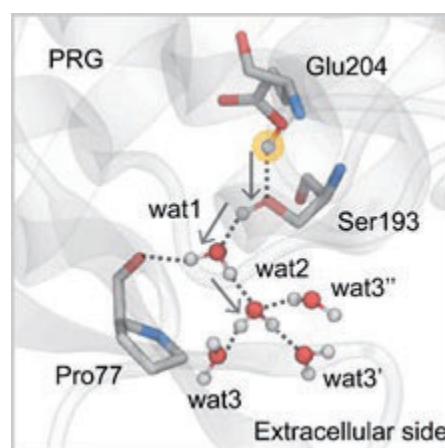


Fig. 3. Representative structure of the active site with the hydrogen-bond network for the second proton.

### 3-4. 機械学習型電子相関モデルの適用領域判定と機能拡張

当研究室では、効率的かつ高精度な相関エネルギー計算のために、機械学習型電子相関 (ML-EC) モデルを構築してきた。ML-ECモデルは、Hartree-Fock/DZで計算した電子密度などの記述子からCCSD(T)法の完全基底 (CBS) 極限における相関エネルギー密度を予測する。ML-ECモデルは閉殻系に対して構築されており、開殻系に対応していなかった。本研究ではML-ECモデルの汎用性向上のためにML-ECモデルを開殻系へ拡張した。

開殻系のML-ECモデルの構築のために、目的変数計算手法である非制限MP2 (UMP2) 法におけるグリッドエネルギー密度解析を実装した。そして、記述子として電子密度  $\rho$ , 電子密度勾配  $\nabla\rho$ , 運動エネルギー密度  $\tau$ , HF交換エネルギー密度  $\epsilon^{\text{HF}}$  を用い、目的変数としてUMP2/CBS相関エネルギー密度を用いて開殻系のML-ECモデルを構築した。モデルの構築には563356点のデータを用いた。記述子・目的変数ともに電子のスピンのように分割できる。

Table 1に示すように、それぞれの分割の有無を考

Table 1. Descriptors and objective variable for ML-EC model in open-shell system. ( $\sigma=\alpha, \beta$ )

Model	Descriptors	Objective variable
ML1	$\rho, \nabla\rho, \tau, \epsilon^{\text{HF}}$	$\Delta\epsilon$
ML2	$\rho, \nabla\rho, \tau, \epsilon^{\text{HF}}$	$\Delta\epsilon^{\text{SS}}, \Delta\epsilon^{\text{OS}}$
ML3	$\rho^\sigma, \nabla\rho^\sigma, \tau^\sigma, \epsilon^{\text{HF},\sigma}$	$\Delta\epsilon$
ML4	$\rho^\sigma, \nabla\rho^\sigma, \tau^\sigma, \epsilon^{\text{HF},\sigma}$	$\Delta\epsilon^{\text{SS}}, \Delta\epsilon^{\text{OS}}$

慮して ML1 から ML4 の 4 つのモデルを構築した。ここで、 $\Delta e^{SS}$ ,  $\Delta e^{OS}$  はそれぞれ平行スピン間・反平行スピン間の相関エネルギー密度である。構築した ML-EC モデルによる反応エネルギーの予測値を Fig. 4 に示す。対象としたデータセットは RC21 データセットである。図の横軸は各反応、縦軸は参照値との絶対誤差を示す。参照値は UMP2/CBS における反応エネルギーである。図の青線は ML1, 黄線は ML2, 灰線は ML3, 緑線は ML4 を表す。図より、ML1 と ML2, ML3 と ML4 は同様の誤差の傾向を示すことが確認された。また、予測値の平均絶対誤差は記述子の分割あり、目的変数の分割なしとした ML3 が最も小さかった。開殻系のモデル構築に記述子の分割が重要であることが示唆された。

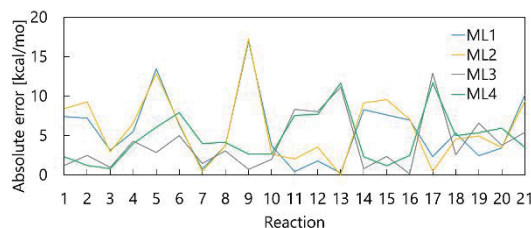


Fig. 4. Absolute error of reaction energy for each ML-EC model.

#### 4 発表実績または予定

- [1] (Invited) H. Nakai, “Grid-to-grid type machine-learned quantum chemistry,” Pacificchem2020, Honolulu, U. S. A.
  - [2] (Invited) H. Nakai, “Recent developments in DCDFTBMD program,” Pacificchem2020, Honolulu, U. S. A.
  - [3] (Invited) Y. Nishimura, T. Yoshikawa, and H. Nakai, “Recent developments in divide-and-conquer density functional tight-binding method,” Pacificchem2020, Honolulu, U. S. A.
  - [4] (Invited) J. Seino, M. Fujinami, Y. Ikabata, and H. Nakai, “AI-assisted orbital-free density functional theory calculation,” Pacificchem2020, Honolulu, U. S. A.
  - [5] Y. Ikabata, T. M. Maier, J. Seino, H. Nakai, “Picture-change-corrected relativistic density functional theory based on transformation of density operator and density matrix,” Pacificchem2020, Honolulu, U. S. A.
  - [6] J. Ono, Y. Tsuchiya, H. Nakai, “Quantum molecular dynamics simulations for diffusion processes in concentrated electrolyte solutions for sodium-ion batteries,” MRM2021, Yokohama, Japan.
  - [7] R. Fujisawa, “Assessment and improvement of machine-learned electron correlation model based on applicability domain determination,” CJK-WTCC-V, virtual conference.
  - [8] C. Takashima, “Acceleration of local unitary transformation method by utilizing database of atomic twoelectron integrals,” CJK-WTCC-V, virtual conference.
  - [9] H. Uratani, “Nanoscale Excited-State Dynamics Simulations Using Semiempirical Quantum Chemical Calculations and Reduced-Scaling Approaches,” CJK-WTCC-V, virtual conference.
- (他、国内学会発表 17 件)

#### 5 出版実績または予定

- ★[1] A. W. Sakti, C.-P. Chou, Y. Nishimura, and H. Nakai, “Is Oxygen Diffusion Faster in Bulk CeO<sub>2</sub> or on a (111)-CeO<sub>2</sub> Surface? A Theoretical Study,” *Chem. Lett.* **50**, 568—571 (2021).
- [2] T. M. Maier, Y. Ikabata, and H. Nakai, “Assessing locally range-separated hybrid functionals from a gradient expansion of the exchange energy density,” *J. Chem. Phys.* **154**, 214101 (2021). (16 pages)
- [3] H. Nakai, “Development of Linear-Scaling Relativistic Quantum Chemistry Covering the Periodic Table,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **94**, 1664—1681 (2021).

- [4] Y. Nishimura and H. Nakai, “Quantum Chemical Calculations for up to One Hundred Million Atoms Using Dcdftbmd Code on Supercomputer Fugaku,” *Chem. Lett.* **50**, 1546—1550 (2021).
- ★[5] C. Takashima, J. Seino, and H. Nakai, “Database-assisted local unitary transformation method for two-electron integrals in two-component relativistic calculations,” *Chem. Phys. Lett.* **777**, 138691 (2021). (8 pages)
- ★[6] Y. Shoji, Y. Iwabata, I. Ryzhii, R. Ayub, O. E. Bakouri, T. Sato, Q. Wang, T. Miura, B. S. B. Karunathilaka, Y. Tsuchiya, C. Adachi, H. Ottosson, H. Nakai, T. Ikoma, and T. Fukushima, “An Element-Substituted Cyclobutadiene Exhibiting High-Energy Blue Phosphorescence,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **60**, 21817—21823 (2021). (selected as “Very Important Paper”)
- ★[7] H. Nakai, T. Takemura, J. Ono, and Y. Nishimura, “Quantum-Mechanical Molecular Dynamics Simulations on Secondary Proton Transfer in Bacteriorhodopsin Using Realistic Models,” *J. Phys. Chem. B* **125**, 10947—10963 (2021).
- ★[8] J. Kashida, Y. Shoji, Y. Iwabata, H. Taka, H. Sakai, T. Hasobe, H. Nakai, and T. Fukushima, “An Air- and Water-Stable B4N4-Heteropentalene Serving as a Host Material for a Phosphorescent OLED,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **60**, 23812—23818 (2021).
- ★[9] H. Uratani and H. Nakai, “Scalable Ehrenfest Molecular Dynamics Exploiting the Locality of Density-Functional Tight-Binding Hamiltonian,” *J. Chem. Theory Comput.* **17**, 7384—7396 (2021).
- ★[10] Y. Shoji, N. Tanaka, Y. Iwabata, H. Sakai, T. Hasobe, N. Koch, H. Nakai, and T. Fukushima, “Tetraaryldiborane(4) Can Emit Dual Fluorescence Responding to the Structural Change around the B–B Bond,” *Angew. Chem.* **134**, e202113549 (2022). (5 pages)
- ★[11] Y. Katsurayama, Y. Iwabata, H. Maeda, M. Segi, H. Nakai, and T. Furuyama, “Direct Near Infrared Light-Activatable Phthalocyanine Catalysts,” *Chem. Eur. J.* **28**, e202103223. (8 pages)
- ★[12] Y. Onabuta, M. Kunimoto, S. Wang, Y. Fukunaka, H. Nakai, and T. Homma, “Multiscale Simulation of Irregular Shape Evolution during the Initial Stage of Zn Electrodeposition on a Negative Electrode Surface,” *J. Phys. Chem. C* **126**, 5224—5232 (2022).
- ★[13] J. Ono, U. Koshimizu, Y. Fukunishi, and H. Nakai, “Multiple protonation states in ligand-free SARS-CoV-2 main protease revealed by large-scale quantum molecular dynamics simulations,” *Chem. Phys. Lett.* **794**, 139489 (2022). (8 pages)

# 新型コロナウイルス感染阻害の分子機構の解明

## Molecular mechanism of inhibition of SARS-CoV-2 infection.

○川口 一朋、竹田 尋、鞍橋 彩早、柴田 大貴（金沢大学理工研究域）

### 1 研究目的

現在も流行が続いている SARS-CoV-2（新型コロナウイルス）への対策は必須である。特に医学・薬学的な観点から研究が進められ、治療薬やワクチンが開発された。また、ウイルスの感染機構や感染阻害機構などの分子科学的な観点からも研究が進められ、ウイルスタンパク質や抗体の分子構造が明らかになってきた。本研究では、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質と抗体について研究を進め、新型コロナウイルスの感染阻害の分子機構について検討する。

ウイルス表面に露出しているスパイクタンパク質は、ウイルスが細胞へ侵入する際に、最初に細胞表面の受容体に結合する部位である。スパイクタンパク質に適切な抗体が結合することで、受容体との結合を阻害し、ウイルスが細胞へ侵入するのを防ぐことができる。スパイクタンパク質と細胞側受容体や抗体との複合体構造は感染阻害の観点から重要である。そこで、スパイクタンパク質と抗体のドッキングシミュレーションを行い、複合体構造の候補を得た。得られた複合体構造を用いて分子動力学（MD）シミュレーションを行い、複合体の構造安定性を解析した。また、変異株についても同様のシミュレーションを行い、野生株と比較した。

### 2 研究方法、計算方法

スパイクタンパク質の S1 領域と新型コロナウイルス感染症から回復した患者から分離された SARS-CoV-2 に対する中和抗体 CR3022 との複合体構造（PDB ID: 6YOR）を一度分離し、ZDOCK を用いたドッキングシミュレーションによって野生株に対する複合体構造を作成した。ドッキングシミュレーションのランクが最も高いものを選んで、分子動力学（MD）シミュレーションを実行した。変異株として、E484K/N501Y（ブラジル株）を考えた。野生型の X 線構造を用いて、それぞれのアミノ酸を変異させた構造を作成した。得られ

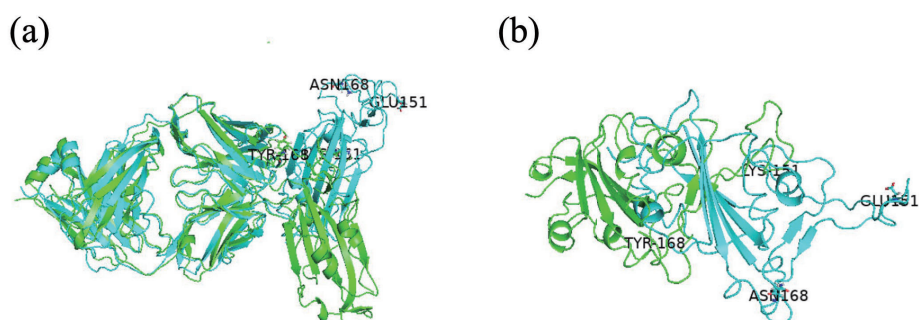


図 1. 平衡化後の構造。(a)スパイクタンパク質(右側)と抗体 (左側)。(b)スパイクタンパク質のみを抜き出したもの。シアン：野生株、緑：変異株

た変異株の構造と中和抗体 CR3022 のドッキングシミュレーションを行い、変異株に対する複合体構造を作成した。野生株の場合と同様に MD を実行した。それぞれの複合体構造の安定性について、野生株と変異株の差を調べた。

MD の実行には AMBER を用いた。タンパク質、水の力場には amberff96SB、TIP3P を用いた。それぞれの複合体の周囲に水分子およびイオンを配置した後、エネルギー最小化を行なった。その後、時間刻みを 2 fs とし、310 K、1 気圧の NPT アンサンブルで MD を実行した。

### 3 研究成果

それぞれの複合体構造に対して 50 ns の MD を行なった。50 ns 後の構造を図 1 に示す。それぞれの複合体構造に対して、抗体 (図 1a 左側) が重なるように図示した。抗体に対してスパイクタンパク質 (図 1a 右側) の配向が異なる結果となった。50 ns 間の Root Mean Square Deviation (RMSD) の時間変化を図 2 に示す。複合体構造に対する RMSD (図 2a) を見ると、野生株では抗体との複合体構造が 50 ns で安定な結果となった。一方で変異株では、25 ns 以降 RMSD の変化が大きくなっており安定な構造とはいえない。スパイクタンパク質のみの RMSD (図 2b) は、スパイクタンパク質の構造は野生株でも変異株でも安定した結果となった。ここまでの MD から、変異株のスパイクタンパク質は野生株と比べて抗体との複合体形成が安定ではないことが示唆された。

### 4 発表実績または予定

- [1] [K. Kawaguchi](#), H. Nagao, "Theoretical study of complex formation of Plastocyanin and Cytochrome f" 第 59 回日本生物物理学会年会 (オンライン) 2021 年 11 月 25~27 日
- [2] ★[K. Kawaguchi](#), R. M. Karim, A. C. Pradana, H. Nagao, "Coarse-grained model for protein-nucleotide interaction", XXXII IUPAP Conference on Computational Physics (online) 1-5 August 2021.
- [3] ★[K. Kawaguchi](#), H. Nagao, "Development of Coarse-grained model for protein complex", IUPAB/SBBf/SBBq 2021 Congress (online) 4-8 October 2021.

### 5 出版実績または予定

- [1] ★[K. Kawaguchi](#), S. Ito, H. Saito, H. Nagao "Molecular dynamics study of lipid bilayer asymmetry induced by ion concentration gradient and electronic polarizability", Molecular Simulation 1-7 2022, 10.1080/08927022.2022.2025798
- [2] D. Fitrasari, M. S. Arwansyah, [K. Kawaguchi](#), A. Purqon, Suprijadi, H. Nagao, "Theoretical Study of Dissociation Process of Plastocyanins by PaCS-MD Simulation", Journal of Physics: Conference Series 2207(1) 012021-012021 2022, 10.1088/1742-6596/2207/1/012021
- [3] H. Jayyinnisya, L. S. Solihat, K. Sugimori, [K. Kawaguchi](#), H. Nagao, "Theoretical Study of Complex Aspirin and Hydroxypropyl-β- cyclodextrin

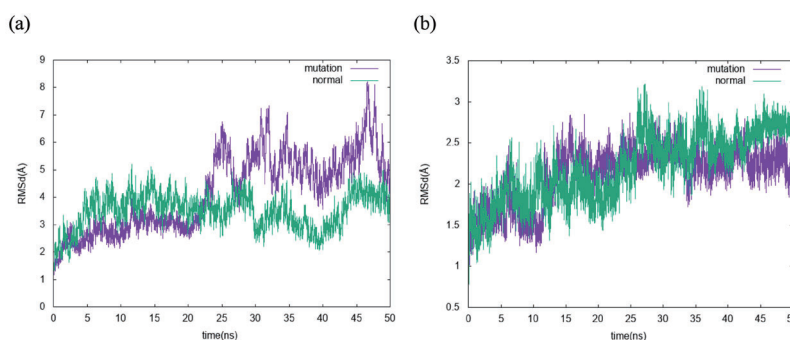


図 2. RMSD の時間変化。(a)複合体構造に対する RMSD。(b)スパイクタンパク質のみの RMSD。緑：野生株、紫：変異株。

in Solvent Phase”, Journal of Physics: Conference Series, 2207 (2022) 012022 doi:10.1088/1742-6596/2207/1/012022.

# 触媒を用いた化学反応機構の理論的解明

## Theoretical Studies on Mechanisms of Catalytic Reactions

○森 聖治、Attila Taborosi, 島崎優一、鈴木 崇、庄村康人、酒井直樹、鈴木 駿、岡本優悟、藤井稜馬、坪 優佳、大塚悠斗、山口峻英、菅井碧宙、石橋 恵、穂積玲於

(茨城大学)

### 1 研究目的

本研究では、(1)理論化学を基盤としたなるべく無駄な試薬を使用しない、かつ無駄な副生成物を出さない(すなわち環境に優しい)高効率の触媒反応の開発(2)環境科学的あるいは生化学的に興味深い触媒反応機構の解明を行っている。2021年度の報告書では研究成果のうち、代表的な3例を報告する。

### 2 研究方法、計算方法

量子化学計算や分子動力学シミュレーションでは Gaussian 16 Rev. B. 01 あるいは Rev. C 01, ORCA および AMBER 18 プログラムを用いた。計算は主に計算科学研究センターの演算サーバーおよび当研究室のコンピュータ上で行った。さらに、非共有結合性相互作用(NCI)の表示には、VMD および Multiwfn 3.8 を用いた。

### 3 研究成果

#### 3.1 キラルなバナジウム触媒によるオレフィンの酸化的 1,2-トリフルオロメチル化の理論的研究

有機フッ素化合物は、様々な分野で利用されており、特に、医薬分野において注目されている。CF<sub>3</sub>基を導入すると、強い電子吸引性、酸化的代謝に対する安定性の向上(強い C-F 結合)、脂溶性の向上などの機能を有機化合物に与えることができる。tert-ロイシンから誘導された三座 Schiff 塩基配位子 (N-サリチリデン型配位子)を含むオキソバナジウム触媒と Togni 試薬(ヨウ素を含む)の組み合わせを用いて、常温でオレフィンのトリフルオロメチル化の反応を起こすことに成功した。酸化的トリフルオロメチル化反応による不斉炭素の構築は分子間反応として初めての例である (図1) [1]。

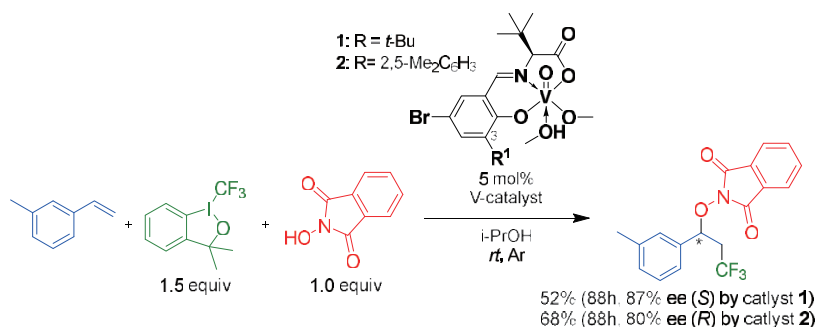


図1. キラルなバナジウムオキソ触媒を用いた高エナンチオ選択的な酸化的トリフルオロメチル化反応

スチレン、NHPI(N-ヒドロキシフタルイミド)とオレフィンの3成分 1,2-酸化的トリフルオロメチル化の

反応機構がいくつか考えられる。図 2 に反応機構を示す。

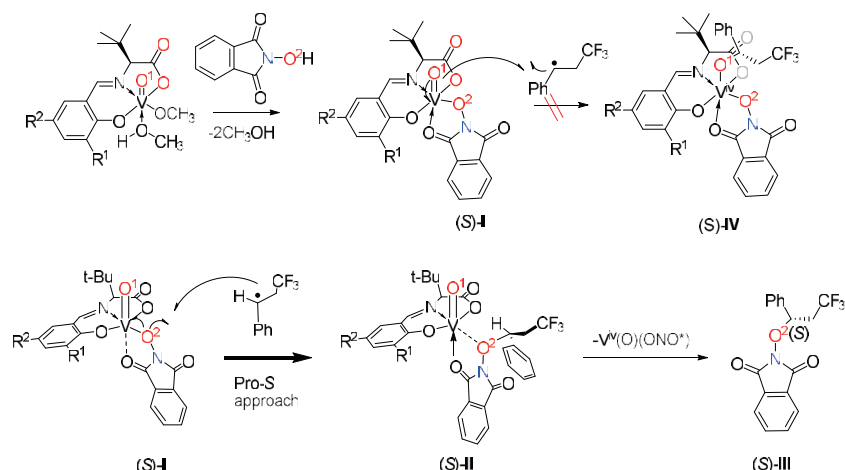


図 2. オレフィンと NHPI の 3 成分 1,2-酸化的トリフルオロメチル化反応機構

まず、アルコールが配位しているバナジウム(V)オキソ錯体に NHPI が結合して、NHPI がバナジウム(V)オキソ錯体と錯形成した錯体 **I** を生じる。Togni 試薬から放出された CF<sub>3</sub> ラジカルがオレフィン基質に付加して生成したベンジルラジカルがオキソ酸素と相互作用し、アルコキシバナジウム(IV)型の錯体 **IV** になる。この反応機構を DFT 計算 (UM06(SMD)/def2-TZVPP/W06//UBP86+D3BJ(SMD)/def2-SVP/W06 レベル：溶媒としては 2-propanol ( $\epsilon = 19.264$ ) で検討したが、反応の活性化エネルギーが高かった。一方、前述の **I** から、生成したベンジルラジカルが NOPI 配位子の O<sup>2</sup> 原子に攻撃してラジカル置換反応が起き、錯体 **II** が生成したのちに解離する経路 (S<sub>H2</sub> 反動的) がもっともらしいことが分かった。

さらに、最もエネルギーの低い S<sub>H2</sub> 反応経路に対して、UM06(SMD)/def2-TZVPP//UM06/def2-SVP レベルでの検討を行った。触媒 **1** を用いた場合主生成物エナンチオマーに至る (S)-**TS<sub>Ia-II</sub>** の方が、(R)-体を生成する遷移状態 (R)-**TS<sub>Ia-II</sub>** に比べて 12 kJ/mol も低かった。このことは、非共有結合性相互作用 (NCI) 解析からも裏付けられる。ベンジルラジカルフェニル基と NOPI の間の  $\pi$ - $\pi$  相互作用の大きさに違いがあることが分かった。ほかに、(S)-**TS<sub>Ia-II</sub>** において、C-F $\cdots$ O<sup>1</sup> などの相互作用が見られた。

一方、配位子の C3 位が (2,5-dimethyl)phenyl 基の触媒 **1** についても、カップリング反応の遷移状態とその前後の安定構造の過程を検討した。この場合、(R)-**TS<sub>Ia-II</sub>** の方が、(S)-**TS<sub>Ia-II</sub>** に比べて、2.0 kJ/mol エネルギー的に低いことが分かった。触媒 **2** を用いた場合 (R)-体を主に生成するというエナンチオ選択性 (それほど高くないが) に関する実験結果も DFT 計算で説明できた。この原因に関して、非共有結合性相互作用 (NCI) 解析および分子内原子の量子論 (QTAIM) 解析を行った結果、(2,5-dimethyl)phenyl 置換基と NOPI の間に基質由来のベンジルラジカルが挟まり  $\pi$ - $\pi$  相互作用が起きていることが説明できる。

以上、バナジウム触媒オレフィンの 1,2-酸化的トリフルオロメチル化反応の開発において、理論的検討の重要性が明らかになった。

### 3.2 有機分子触媒を用いる $\alpha$ -アミノマレイミドの $\beta$ -ニトロスチレンに対する不斉マイケル付加反応の実験的・理論的研究

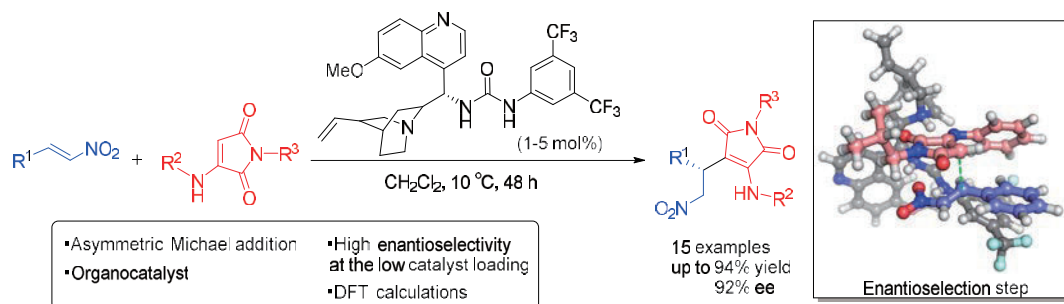
マレイミド骨格は、その誘導体が優れた物性および生物的特性を持つことから、有機合成上有用な骨格である。マレイミドは優れたマイケルアクセプターとして知られており、マレイミドに対する種々の求核剤に



よるマイケル付加反応が報告されている。しかしながら、マレイミドを求電子剤とするマイケル付加反応で得られる生成物は、その骨格がスクシンイミド骨格へと変換される。一方、マレイミドを求核剤として用いる反応では、生成物にマレイミド骨格を保持できるため、より効率的にマレイミド骨格を含む化合物を得ることができる。しかし、マレイミドを求核剤として用いる反応は少なく、とくに不斉合成に用いた反応の報告例はない。

これに対して我々は、シンコナルカロイドから誘導される尿素型の有機分子触媒をわずか 1 mol%用いるだけで、 $\alpha$ -アミノマレイミドの  $\beta$ -ニトロスチレンに対する不斉マイケル付加反応が、高収率、高エナンチオ選択的(最高 94% ee)に進行することを明らかにした (図 3)。B3LYP+D3BJ(SMD)/6-311++G\*\*//M06-2X(SMD)/6-31G\*\*レベルによる密度汎関数法 (DFT) 計算により、反応は、マレイミド  $\alpha$  位のアミノ基からプロトンを引き抜き、そのあと段階的に、 $\alpha$ -アミノマレイミドと  $\beta$ -ニトロスチレンの間で炭素-炭素結合生成が起きることを明らかにした。さらに、*N*-メチルマレイミドを用いたときの反応の選択性を検討しエナンチオ選択性は 78% ee であることが実験で分かっており、マレイミド N 上の置換基をよりかさ高い置換基に変更すると、エナンチオ選択性は向上するのではないかと予測した。*N*-イソブチルマレイミドについて実験で検討したところ、予想通り最高 92% ee と向上した。*N*-イソブチルマレイミドのマイケル付加体の立体化学は、アセトニトリル溶液中で測定した ECD スペクトルと、TD-B3LYP+D3BJ(SMD)/6-311++G\*\*//B3LYP+D3BJ/6-31G\*\*レベルによる量子化学計算による ECD スペクトルとの比較で決定した。

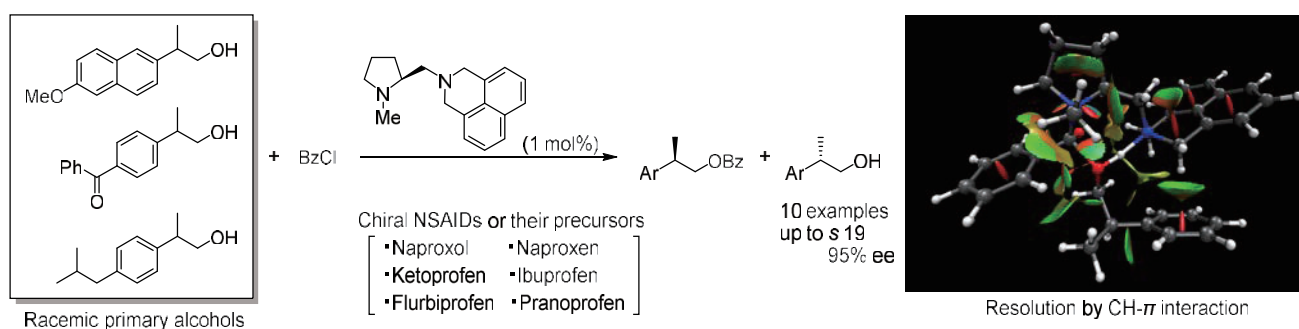
図 3  $\alpha$ -アミノマレイミドの  $\beta$ -ニトロスチレンに対する不斉マイケル付加反応と遷移状態



### 3.3 新規キラル 1,2-ジアミン触媒を用いる $\beta$ 位に官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割の実験的・理論的研究

キラルなアルコールは医薬品や農薬の合成において重要な合成中間体であり、数多くの合成法が報告されている。特に不斉アシル化による速度論的光学分割は、キラルな第二級アルコールを合成する有力な手段として確立されている。一方、ヒドロキシ基の  $\beta$  位に官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割は非常に困難であり、エナンチオ選択性がほとんど発現しなかった。そこで我々は、 $\beta$  位に官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割を達成するために、新規触媒の設計・開発と量子化学計算を用いる解析を行った。2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*de*]イソキノリン骨格を持つ 1,2-ジアミン触媒を用いた場合、最高 10 の *s* 値 (Kagan らによって提案された、速度論的光学分割の指標) で分割が進行することを明らかにした。この結果をもとに量子化学計算 (M06-2X/6-311++G\*\*//M06-2X/6-31+G\*\*) を行ったところ、アルコールのベンゾイル化の遷移状態における 1,2-ジアミン触媒におけるベンゾ[*de*]イソキノリンのメチレン基とアルコール基質の芳香族置換基間の CH- $\pi$  相互作用が重要であることが、非共有結合性相互作用(NCI)解析でわかった (図 4)。

図4 キラルな1,2-ジアミン触媒を用いたβ位に官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割



#### 4 発表実績または予定

★藤井 稜馬, Bang-You Tsai, Tsung-Cheng Chen, Chien-I Lein, Yu-Chang Chang, Pin-Xuan Tseng, Chin-Wei Chuang, Rachit Agarwal, Chan-Wei Hsu, Chien-Tien Chen, 森 聖治, キラルなバナジウム触媒を用いた酸化的1,2-トリフルオロメチル化反応の理論的研究, 日本化学会 第102春季年会 (2022), 2022年3月23-26日、西宮

★酒井 直樹、小島 嵩平、森 聖治、折山 剛、キラル1,2-ジアミン触媒を用いるβ位に官能基を有さない第一級アルコールの速度論的光学分割、日本化学会 第102春季年会 (2022), 2022年3月23-26日

★岡本 優悟、森 聖治、パラジウム触媒による Alkenyl Carboxylates のクロスカップリング反応の理論的研究、日本化学会 第102春季年会 (2022), 2022年3月23-26日、西宮

★森 聖治、Computational Perspectives of Non-covalent Interactions in Transition Metal- and Enzyme-catalyzed Reactions 錯体化学会第71回討論会、2021年9月16日、オンライン (依頼講演、S4-05)

#### 5 出版実績または予定

[1]★C.-T. Chen, Y.-C. Su, C.-H. Lu, C.-I. Lien, S.-F. Hung, C.-W. Hsu, R. Agarwal, R. Modala, H.-M. Tseng, P.-X. Tseng, R. Fujii, K. Kawashima, S. Mori, Enantioselective Radical Type, 1,2-Oxytrifluoromethylation of Olefins Catalyzed by Chiral Vanadyl Complexes: Importance of Noncovalent Interactions. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7160–7175.

[2]★N. Sakai, K. Kawashima, M. Kajitani, S. Mori, and T. Oriyama, Combined Computational and Experimental Studies on the Asymmetric Michael Addition of  $\alpha$ -Aminomaleimides to  $\beta$ -Nitrostyrenes Using an Organocatalyst Derived from Cinchona Alkaloid, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5714-5718.

[3]★N. Sakai, K. Ojima, S. Mori, T. Oriyama, Integrated Experimental and Computational Studies on the Organocatalytic Kinetic Resolution of  $\beta$ -Unfunctionalized Primary Alcohols Using a Novel Chiral 1,2-Diamine: The Importance of Noncovalent Interactions, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4468–4475

[4]★A. Taborosi, Q. He, Y. Ano, N. Chatani, S. Mori, Reaction Path Determination of Rhodium(I)-Catalyzed C–H Alkylation of *N*-8-Aminoquinolinyl Aromatic Amides with Maleimides, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 737-743.

[5]★T. Takeyama, T. Suzuki, M. Kikuchi, M. Kobayashi, H. Oshita, K. Kawashima, S. Mori, H. Abe, N. Hoshino, S. Iwatsuki, Y. Shimazaki, Solid State Characterization of One - and Two - Electron Oxidized Cu<sup>II</sup>-salen Complexes with para-Substituents: Geometric Structure - Magnetic Property Relationship, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *39*, 4133-4145.

# 機能性有機材料の電子物性解析に関する理論的研究

## Theoretical Studies on Electronic Properties of Functional Materials

○伊藤彰浩、笛野博之、吉田光志、岩間智哉（京大院工）

### 1. 研究目的、内容

n 型有機薄膜トランジスタ作製においては、そのキャリア制御のために有機半導体薄膜上の任意の位置に適切に n 型ドーピングを行う技術が必要不可欠である。この n 型ドーピングを実現するためにはアルカリ金属など取り扱いに慎重さが求められるような還元剤を使用せねばならず、またドーピング後は不活性ガス雰囲気下に保存しなければ素子の劣化が早まるなどの欠点を有していた。この点が、p 型よりも n 型有機薄膜トランジスタの開発が遅れている理由と考えられる。強い還元作用を有しながらも、ドーピング後の大気雰囲気下での素子動作の安定性を保証する有用な n 型有機分子ドーパントの開発が急務である。本研究では、数少ない n 型有機分子ドーパントと考えられる N-DMBI-H のベンゾ縮環イミダゾール環の末端にメチル基を置換することにより還元能の向上を図った DMe-N-DMBI-H を新たに合成し (図 1)、n 型ドーパントとしての性能を調べるとともに、これらの分子の中性状態および酸化状態について測定した吸収スペクトル変化に伴う電子状態変化について明らかにするために量子化学計算を実施し、理論的に検討した。

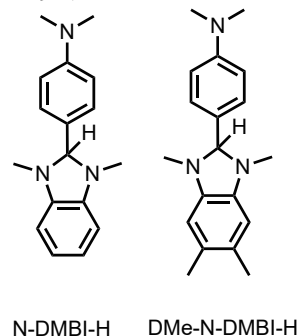


図 1. n 型有機分子ドーパントとしての N-DMBI-H と DMe-N-DMBI-H.

### 2. 研究方法、計算方法

n 型ドーパント分子 N-DMBI-H と DMe-N-DMBI-H を合成し、塩化メチレン溶液中で電気化学測定(CV)を実施した。また、各種有機溶媒中における大気下化学的安定性について、吸収スペクトルの継時変化を測定した。密度汎関数法 (UB3LYP / 6-31G\*) に基づき、n 型ドーピング過程に伴う DMe-N-DMBI-H の分子構造変化や電子状態変化の特徴について種々の知見を得た。以上の計算は Gaussian 09 プログラムを使用して行った。

### 3. 研究成果

n 型ドーパント分子 N-DMBI-H と DMe-N-DMBI-H の塩化メチレン溶液中での電気化学測定を実施した結果、DMe-N-DMBI-H は、N-DMBI-H よりも 0.13 V 酸化されやすく、還元能が向上していることがわかった。加えて、連続掃引実験を行った結果、DMe-N-DMBI-H はサイクル安定性を有し、N-DMBI-H では観測できなかった還元波が観測された。また、吸収スペクトルの時間変化による化学的安定性試験の結果、大気下溶液中での化学的安定性も確認され、DMe-N-DMBI-H の n 型ドーパント分子としての性能が向上していることが判明した。密度汎関数法 (UB3LYP / 6-31G\*) に基づき、n 型ドーピング過程に伴う DMe-N-DMBI-H の分子構造変化や電子状態変化の特徴について種々の知見を得た。以上の計算は Gaussian 09 プログラムを使用して行った。

### 4. 発表実績

該当なし

### 5. 出版実績

★ K. Noda, Y. Hiruma, Y. Yoshihashi, M. Uebe, A. Ito, *ACS Appl. Electron. Mater.* **2021**, 3, 5296-5306.

# 多元素クラスターの赤外解離分光のための赤外スペクトルの予測

## Prediction of infrared spectra of multi-element clusters for infrared photodissociation spectroscopy

○工藤 聡, 永田 利明, 山口 雅人 (東京大学院総合文化)

### 1 研究目的

金属クラスター上での触媒反応の反応機構を明らかにすることを目的として、昇温脱離実験、赤外解離分光実験などの実験と量子化学計算を併用して研究を進めている。今期は  $\text{CaMn}_4\text{O}_5^+$  クラスター、 $\text{Rh}_n\text{NO}^+$  クラスター、 $\text{Rh}_n\text{IrNO}^+$  クラスター、 $\text{Au}_4\text{NO}$  クラスターなどを対象として計算をおこなった。

### 2 研究方法、計算方法

金属クラスターと被触媒分子の複合体の構造を決定するために、赤外解離分光実験で赤外スペクトルを測定し、Gaussian09 による量子化学計算 (主に DFT 計算) によって予測されたスペクトルパターンと比較することで構造の決定をおこなった。そのほかに、気相昇温脱離実験で得られた金属クラスターと被触媒分子の複合体からの分子脱離の温度依存性を説明するために、反応に関わる中間体や遷移状態の構造最適化をおこなった。

### 3 研究成果

$\text{CaMn}_4\text{O}_5^+$  クラスターについては、昨年度に引き続き  $\text{CaMn}_4\text{O}_5^+$  クラスターに水分子が吸着した  $\text{CaMn}_4\text{O}_5\text{H}_2\text{O}^+$  の構造探索をおこなって、得られた安定構造について振動数計算し、赤外スペクトルパターンを作成して実験結果と比較した。また、 $\text{CaMn}_4\text{O}_5^+$  上での水分子の移動について調べるために、水分子移動の中間体や遷移状態を計算した。図 1 に示した Isomer 1 から Isomer 2 への異性化にともなう水分子の移動の障壁は  $+25 \text{ kJ mol}^{-1}$  程度であり、水分子は容易に動き回れることがわかった。 $\text{CaMn}_4\text{O}_5\text{H}_2\text{O}^+$  の赤外解離分光の結果では解離吸着異性体のみが観測されている。図中の Isomer 2 の構造から障壁 ( $+19.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) を乗り越えて水分子の解離を引き起こす異性体に至る経路がこれまでに見つかっている (2020 年度報告書参照)。今回の計算結果を踏まえると  $\text{CaMn}_4\text{O}_5\text{H}_2\text{O}^+$  中の水分子は各吸着サイト間を移動し解離反応の入り口の吸着サイトに到達し、その後、解離の経路に乗って解離すると考えると、分子吸着異性体が観測されないという結果を説明できることがわかった。

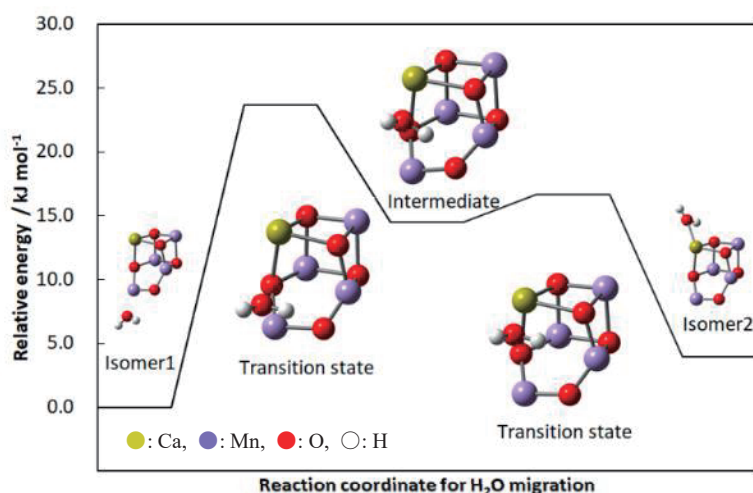


図 1.  $\text{CaMn}_4\text{O}_5^+$  上での水分子移動のエネルギー図の一例

$\text{Rh}_n\text{NO}^+$ クラスターについては、 $\text{Rh}_6\text{NO}^+$ クラスター、 $\text{Rh}_{12}^+$ クラスター、 $\text{Rh}_{13}\text{NO}^+$ クラスターなどを計算した。一例として、 $\text{Rh}_{12}^+$ クラスターの赤外パターンを示す。Harding らにより赤外解離スペクトルが報告されており[1]、いずれのDFTおよび構造がそのスペクトルと一致するのかを調べた。PBE1PBE/SDDレベルで計算したスペクトルパターンの一部を図3に示した。図中のDSCはdouble simple cubicを示し、OHCおよびlayerはHardingらの論文の表記に従っている。また、ssの後の数字はスピン多重度を示す。図中には示していないがHardingらの赤外スペクトルと比較すると、layer構造のスピン多重度が18のものが最もよく一致することがわかった。しかしながら、この構造は最低エネルギーではなく、ピークの強度比なども含めると完全に一致しているとは言えないため、他にまだ考慮していない構造がないかなどについて検討を進めている。

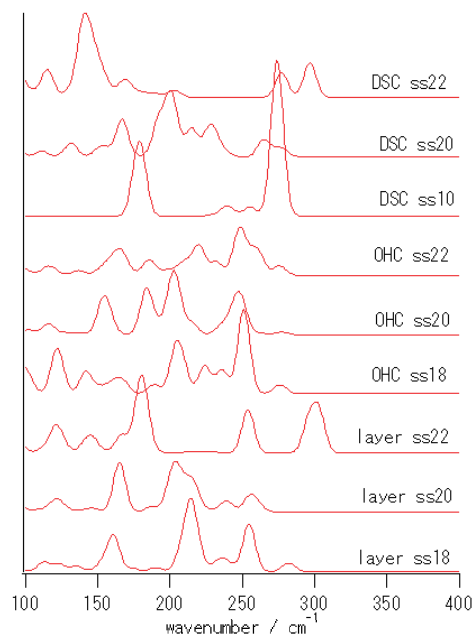


図2  $\text{Rh}_{12}^+$ の赤外スペクトルパターン

#### 4 発表実績または予定

- ★山口 雅人, 張 宇飛, Lushchikova Olga, Bakker Joost, 真船 文隆,  $\text{Ir}_n^+$ クラスターに対するNOの吸着構造とそのサイズ依存性, 第15回分子科学討論会(2021).
- ★永田 利明, 陳 雪梅, 山口 雅人, 宮島 謙, 真船 文隆, 気相昇温脱離法によるロジウムクラスター上での一酸化窒素分解反応過程の検討, 第15回分子科学討論会(2021).

#### 5 出版実績または予定

- ★Fumitaka Mafuné, Joost M. Bakker, Satoshi Kudoh, Dissociative adsorption of NO introduces flexibility in gas phase  $\text{Rh}_6^+$  clusters leading to a rich isomeric distribution, *Chemical Physics Letters*, **780**, 138937, 2021.
- ★Masato Yamaguchi, Yufei Zhang, Olga V. Lushchikova, Joost M. Bakker, Fumitaka Mafuné, Structures of Nitrogen Oxides Attached to Anionic Gold Clusters  $\text{Au}_4^-$  Revealed by Infrared Multiple Photon Dissociation Spectroscopy, *J. Phys. Chem. A*, **125**, 9040–9047, 2021.
- ★Toshiaki Nagata, Kimihiro Kawada, Xuemei Chen, Masato Yamaguchi, Ken Miyajima and Fumitaka Mafuné, Decomposition of nitric oxide by rhodium cluster cations at high temperatures, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **23**, 26721, 2021.
- ★Yufei Zhang, Masato Yamaguchi, Kimihiro Kawada, Satoshi Kudoh, Olga V. Lushchikova, Joost M. Bakker, and Fumitaka Mafuné, Adsorption Forms of NO on Iridium-Doped Rhodium Clusters in the Gas Phase Revealed by Infrared Multiple Photon Dissociation Spectroscopy, *J. Phys. Chem. A*, **126**, 36–43, 2022.
- ★Joost M. Bakker, Fumitaka Mafune, Zooming in on the initial steps of catalytic NO reduction using metal clusters, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24**, 7595, 2022.

#### 参考文献

- [1] D. J. Harding et al., *J. Chem. Phys.*, **133**, 214304, 2010.

# 重原子を含む化合物の基底・励起電子状態と分子物性に関する量子化学計算

## Quantum-Chemical Calculation for Ground and Excited Electronic States and Molecular Properties of Molecules Containing Heavy Elements

○波田 雅彦、中谷 直輝、阿部穰里、多田 宰、牛尾 二郎、  
佐藤 有汰留、吉田 玲、井上 悠貴、木下 皓史、富田 大樹、He Nan、  
野宮 海音、岩室 寿美果、木村 裕太、大谷 裕太郎（東京都立大学、広島大学）

### 1 研究目的、内容

相対論を考慮した電子状態の高精度・大規模計算プログラムの開発及び、それらに関連する下述の研究テーマを進めた。

1. マンガンオキソポルフィリンを触媒としたオレフィンのエポキシ化反応の解析
2. 金属 NMR 化学シフトの Natural Perturbation Orbital (NPO) による解析
3. 電圧印加による分子内 CT 状態における静的電子相関効果
4. 2 成分相対論法を用いたウラン錯体の同位体分別計算
5. アクチノイド化合物に対する 2 成分相対論法に基づく密度行列繰り込み群のプログラム開発
6. Ru 色素の水分解光触媒反応における疎水基と溶媒和効果の検討
7. チタン錯体、バナジウム錯体、およびニオブ錯体による重合反応の解析
8. 遷移金属ナノクラスターの構造最適化、高精度計算、バンド計算との比較、およびスペクトル解析
9. 星間氷表面における化学進化に関する第一原理シミュレーション

### 2 研究方法、計算方法

テーマ 1～3 については HONDO、GAMESS、NWChem をベースに改良した本研究室のプログラム、テーマ 4、5 については DIRAC、Gaussian、及び、自作のプログラム、その他のテーマについては Gaussian09、Gaussian16、ADF、MOLCAS を適宜に利用して研究を行った。

### 3 研究成果

上記研究に対し、主に 2020 年度に研究進捗があったテーマ 2、5、7、8 について報告する。

テーマ 2 では、種々の重金属錯体の金属核 NMR 化学シフトの解析を実施した。計算方法は RECP 法(▲)、全電子非相対論法(■)、S-ZORA 法(●)、4 成分 Dirac 法(◆)を使い、全てに B3LYP による DFT 法を適用した。図 1 には Pt 錯体と Hg 化合物の Pt-及び Hg-NMR 化学シフトの計算値と実験値の比較を示している。RECP 法及び非相対論法の

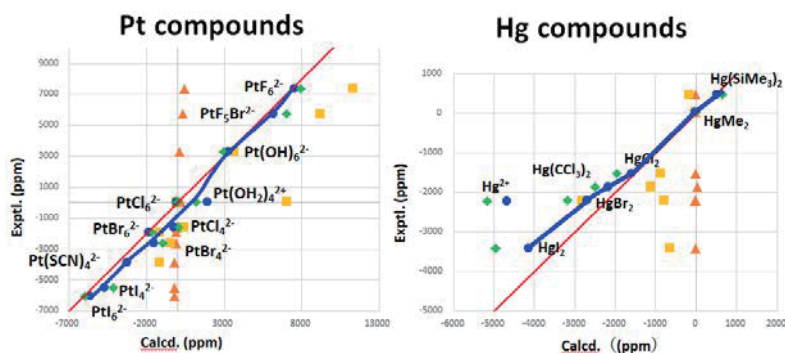
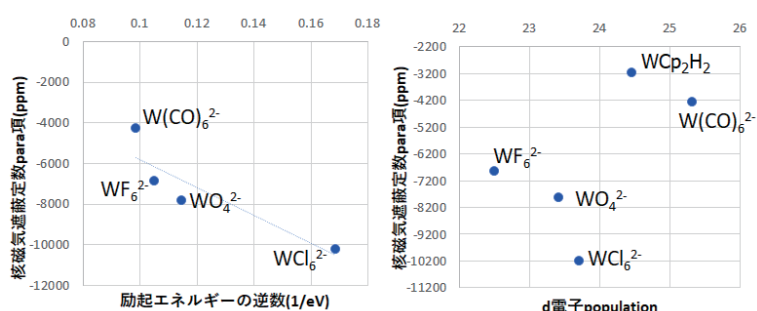


図 1. Pt-及び Hg-NMR 化学シフトの計算値と実験値の比較

計算結果は破綻している。S-ZORA と 4 成分相対論法の結果は概ね良好である。S-ZORA の結果を使って W, Pt, Hg の化学シフトと電子ポピュレーションや励起エネルギーとの相関について解析を実施した。図 2 は W-NMR 化学シフトと励起エネルギーの逆数、及び 5 d 電子ポピュレーションとの相関である。W 原子の電子配置は(5d)<sup>4</sup>(6s)<sup>2</sup> であり、磁氣的許容な d-d-遷移が低エネルギー領域に存在するため、励起エネルギーの逆数との相関が良い。一方で 5 d 電子ポピュレーションとの相関は小さい。NPO 解析も実施する予定である。



子の電子配置は(5d)<sup>4</sup>(6s)<sup>2</sup> であり、磁氣的許容な d-d-遷移が低エネルギー領域に存在するため、励起エネルギーの逆数との相関が良い。一方で 5 d 電子ポピュレーションとの相関は小さい。NPO 解析も実施する予定である。

図 2. W-NMR 化学シフトと励起エネルギー及び電子ポピュレーションとの相関

テーマ 4 では、ウラン同位体分別の化学種依存性を、第一原理計算を用いて検証した。ウランの主要な同位体は <sup>235</sup>U と <sup>238</sup>U であり、その同位体比の変動は年代測定や古気候の解明などで幅広く用いられる。また、ウランは CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>等の様々なイオンと錯体を形成する。しかし、ウランの配位環境を考慮せずに決定された 1.3%程度の値が、6 価-4 価ウラン間の同位体分別係数  $\varepsilon$  ( $\equiv \delta^{238}\text{U}_{6\text{価}} - \delta^{238}\text{U}_{4\text{価}}$ ;  $\delta^{238}\text{U} \equiv ({}^{238}\text{U}/{}^{235}\text{U})_{\text{sample}} / ({}^{238}\text{U}/{}^{235}\text{U})_{\text{standard}} - 1$ ) の理想値として議論に用いられることがある。

そこで本研究では、64 種類の 6, 5, 4 価ウラン錯体に対して  $\varepsilon$  を量子化学計算で求め、 $\varepsilon$  の化学種依存性を検証した。 $\varepsilon$  は同位体間の核体積差に起因する電子状態項 (核体積項;  $\ln K_{\text{nv}}$ ) と核質量差に起因する振動項 (核質量項;  $\ln K_{\text{nm}}$ ) の和として計算した。 $\ln K_{\text{nm}}$  は Gaussian による振動解析から算出できるが、ウラン同位体分別で支配的な  $\ln K_{\text{nv}}$  は相対論効果の影響を顕著に受けるため、DIRAC に実装された高精度相対論法である X2C 法を用い、Hartree-Fock (HF) 法および密度汎関数理論 (汎関数: B3LYP) に基づく 2 種類の方法で計算した (以降はそれぞれ X2C-HF 法および X2C-B3LYP 法と表記)。

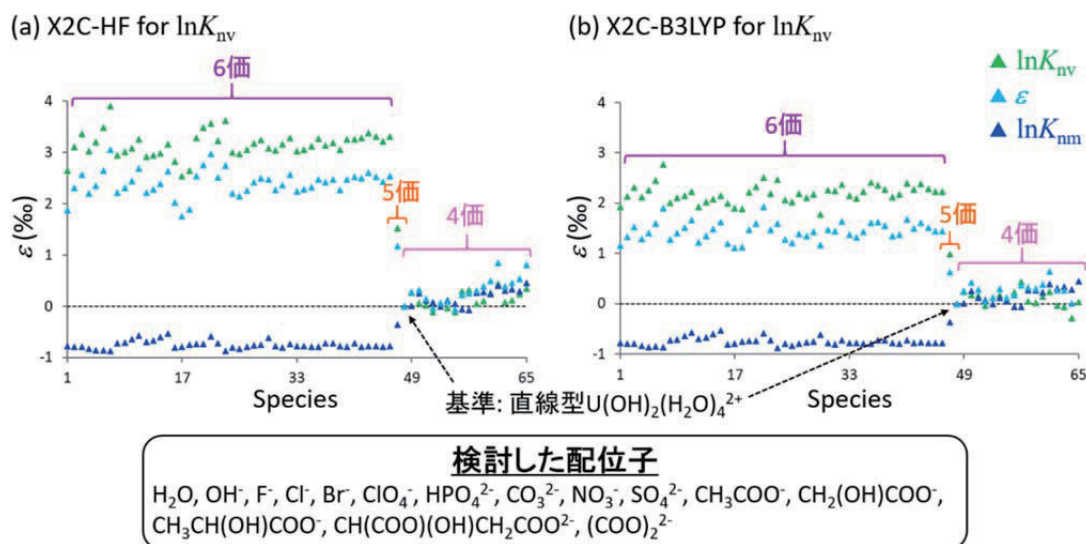


図 3. 64 種類のウラン錯体の  $\varepsilon$  (%) および検討した配位子

いずれの手法を用いた場合でも、 $\varepsilon$  の大きさは概ね 6 価 > 5 価 > 4 価となり、また  $\ln K_{\text{nv}}$  が  $\ln K_{\text{nm}}$  に比べて大きく  $\ln K_{\text{nv}}$  が支配的であることが確認された (図 3)。 $\varepsilon$  の酸化数依存性は 6, 5, 4 価の順に増加する 5f 軌道内電子による価電子 s (6s, 7s) 軌道に対する遮蔽効果の増大が原因で起こる U 原子核上の電子密度の減少により説明できる。また、X2C-HF 法および X2C-B3LYP 法で  $\ln K_{\text{nv}}$  を求めた場合で、6 価-4 価

ウラン間の $\varepsilon$ の値域がそれぞれ0.91～3.11%および0.47～1.93%であった。このように $\varepsilon$ は幅広い値を取るため、 $\varepsilon$ の化学種依存性が強いことが示された。

テーマ7では、共同研究者の都立大・野村グループで合成されたチタン、バナジウム、ニオブ錯体によって触媒される重合反応について、溶液中活性種のXANESスペクトルと反応機構の計算解析を行った。本年度は主に、チタン触媒によるスチレン重合の活性種同定と立体選択性の機構解明、およびニオブ錯体の溶液中XANESスペクトルの計算解析を行った。

チタン触媒によるスチレン重合反応では、触媒であるTi(IV)カチオン錯体が溶液中でスチレン分子によって還元され、中性のTi(III)錯体が生成している可能性が実験的に示唆されていた。そこで、Ti(III)錯体およびTi(IV)錯体について、スチレン分子の挿入、および伸長反応の計算解析を行った。

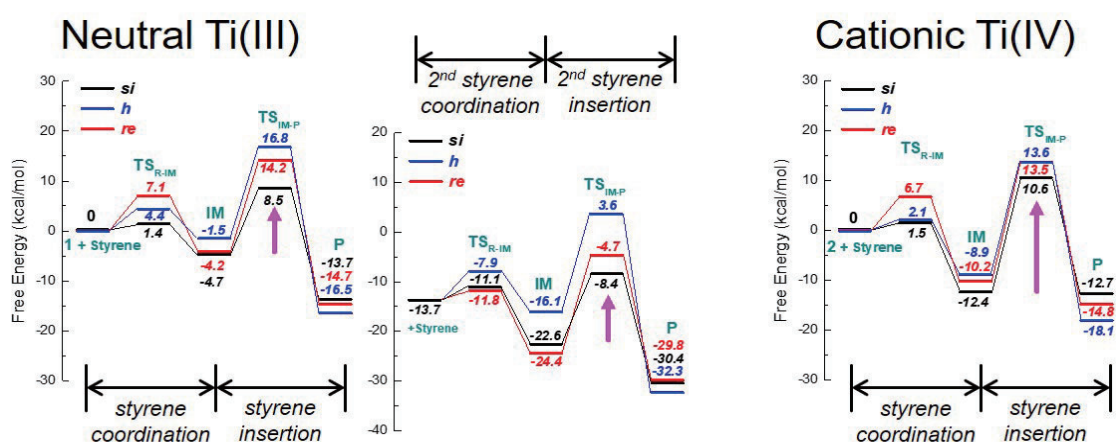


図4. チタン触媒によるスチレン重合反応の反応解析：(左) neutral-Ti(III)、(右) cationic-T(IV)

図4から、中性のTi(III)錯体では、si面へのスチレン挿入の活性障壁がre面への挿入に比べて低く、立体選択的なスチレン挿入が起こる。一方で、カチオン性のTi(IV)錯体では、si面、re面への挿入の活性障壁は同程度であり、選択性は現れない。以上より、溶液中で生成した中性のTi(III)錯体が触媒の活性種であると結論付けた。

また、Nb(V)錯体のK端XANESスペクトルの計算解析では、昨年度までに行っていたV(V)錯体の計算結果と比べて実験スペクトルとの相関が低下する結果となった(図5)。特に、実験ではアリーリミド配位子のo位の置換基の立体的なかさ高さによってpre-edgeピークの位置が数eVシフトするという現象が確認されているが、このピークシフトを計算で再現できていないことが原因の1つであると結論付けた。そこで、アリーリミド配位子のo位の置換基とこれらと相互作用するフェノキシ基の配向性を変化させた分子モデルを作成し、それぞれK端XANESスペクトルを計算し、比較を行った。し

かしながら、いずれも実験で観測されたピークシフトを再現することはできなかった。Pre-edge ピーク

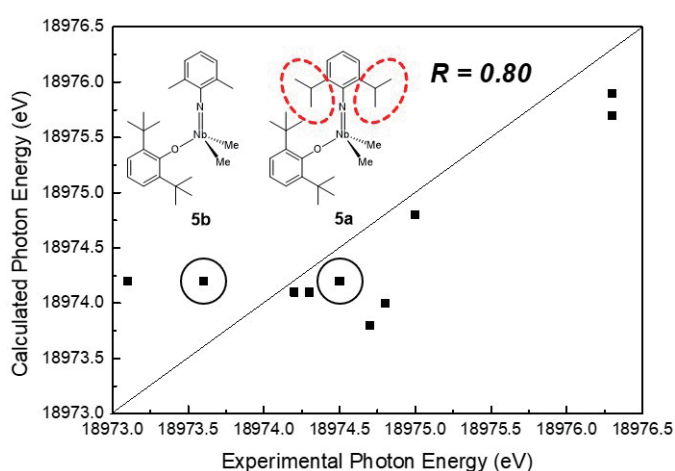


図5. Nb(V)錯体のK端XANESスペクトル(pre-edgeピーク比較)



のシフトは中心金属の電子状態変化を反映するものであるため、今後は二量化や酸化状態のスペクトルへの影響について調査を継続する予定である。

テーマ9では、星間空間における化学進化について、北大・香内グループと共同してキラルCO結晶への表面吸着について計算化学による解析を行った。キラルな結晶表面は、アミノ酸のD体/L体の起源を探る1つの手がかりになると考えられ、星間化学における重要なトピックスとなっている。

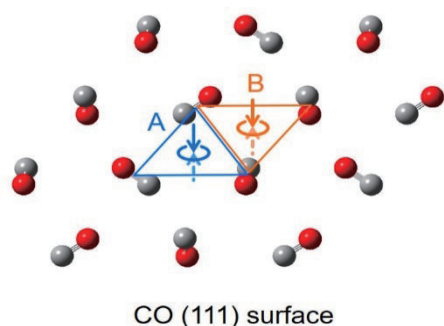


図6. キラルCO結晶(111)面の計算モデルと、窒素原子の物理吸着様式

本年度は、極低温下で発見されたCOのキラル分子結晶について、N<sub>2</sub>のキラル分子結晶の構造に基づいて図6に示す構造モデルを作成し、各吸着サイトへの原子吸着エネルギーをCCSD(T)法により求めた。

その結果、物理吸着の吸着エネルギーがN原子 (<sup>4</sup>S) では約240K、O原子 (<sup>3</sup>P) では400-500Kと計算され、低温下で吸着が起こるとともに、氷表面への吸着エネルギーよりも2倍以上小さいことが分かった。これは、キラルなCO結晶表面上では、極低温下においても原子の表面拡散が起こることを示唆しており、星間空間における有機化合物生成の新しい可能性として興味深い結果と言える。

#### 4 発表実績

大谷優太郎 et al., 第23回理論化学討論会、2021年5月13日-15日 (オンライン) / 大谷優太郎 et al., 第15回分子科学討論会、2021年9月18日-21日 (オンライン) / 野宮海音 et al., 第15回分子科学討論会、2021年9月18日-21日 (オンライン) / 井上悠貴 et al., 第15回分子科学討論会、2021年9月18日-21日 (オンライン) / 野宮海音 et al., ソフトクリスタル共同研究推進会議、2021年11月5日-7日 / 中谷直輝、第51回石油・石油化学討論会、2021年11月11日-12日 / 中谷直輝、第11回量子化学スクール(分子科学研究所)、11月30日-12月1日 / 佐藤有汰留 et al., 第19回同位体科学研究会、2022年3月11日 (オンライン) / A. Sato et al., *Pacificchem 2021*, Dec.16-21, 2021, Online. / M. Abe et al., *Pacificchem 2021*, Dec.16-21, 2021, Online. / M. Abe et al. *ACS Fall meeting 2021*, Aug 22-26, 2021, Online. / M. Abe et al. *Norway-Japan symposium on theoretical and experimental chemistry of complex systems*, Mar. 15 and 16, 2022, Online. / M. Abe et al., *Hiroshima University & National Taiwan University Joint Symposium on Chemistry*, Mar. 19, 2022, Online.

#### 5 出版実績

- ★Salmahaminati et al., *ACS Omega*, 6 (1), 55-64 (2021), doi.org/10.1021/acsomega.0c01199
- ★M. Miyamoto et al., *Bull. Chem. Soc. Japan*, 94(6) 1789-1793 (2021). doi:10.1246/bcsj.20210073
- ★A. Yoshida et al., *J. Chem. Phys. A*, 125(29), 6356-6361 (2021). doi.org/10.1021/acs.jpca.1c01491
- Y. Suzuki et al., *J. Inorg. Biochem.*, 223, 111542 (2021). doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111542(10)
- ★Z. Ma et al., *J. Comp. Chem.*, 42(26), 1920-1928 (2021). doi.org/10.1002/jcc.26715
- ★Y. Ishimizu et al., *Inorg. Chem.*, 60, 17687 (2021). doi.org/10.1021/acs.inorgchem.1c02287
- ★A Sato et al., *Geochim. Cosmochim. Acta*, **307**, 212 (2021). doi.org/10.1016/j.gca.2021.05.044

# 次世代 IT 社会及び次世代低炭素社会の基礎となる半導体/絶縁体界面の第一原理計算による研究

## First Principles Studies on Semiconductor/Insulator Interfaces for Next Generation IT Society and Low-Carbon Society

○白石 賢二、長川 健太（名古屋大学未来材料・システム研究所）、七瀧 風五、櫻井 亮介、井上 尚輝、木村 友哉、赤石 大地（名古屋大学大学院工学研究科）

### 1 研究目的

近未来に必要な半導体電界効果型トランジスタ（MOSFET）に対する設計指針を第一原理計算によって明らかにすることを通して、次世代 IT 社会や次世代低炭素社会実現のための基礎となる半導体/絶縁体界面に対する原子レベル・電子レベルの知見を第一原理計算によって獲得することが本研究課題の目的である。

現在の代表的な半導体デバイスは MOSFET である。MOSFET は半導体/絶縁体の界面が重要な構成要素で、絶縁体直下の半導体中に反転層を作ることによってトランジスタ動作をする。そのため半導体/絶縁体界面の品質が MOSFET の性能を左右する。

MOSFET の始まりは、Si(001)/SiO<sub>2</sub> 界面を用いた MOSFET が 1960 年にベル研で発明されることが端緒であるが、最近の Si 系の MOSFET では、他の面方位の界面も用いるナノワイヤ型の MOSFET を作製する必要が出てきた。このため、従来の Si(001)/SiO<sub>2</sub> 界面だけでなく他の面方位の Si/SiO<sub>2</sub> 界面についても綿密に評価する必要が出てきた。本研究では Si(110)/SiO<sub>2</sub> 界面や Si(310)/SiO<sub>2</sub> 界面等 Si(001)以外の面方位の Si/SiO<sub>2</sub> 界面に対して原子構造と電子構造を第一原理計算で明らかにし、高品質のナノワイヤ型の Si-MOSFET の作製するための指針を明らかにし、次世代 IT 社会の礎を形成する。

また最近では、Si-LSI 用だけでなくパワーデバイス用の GaN/酸化物界面を用いた MOSFET が低炭素社会の実現のために大きな注目を集めている。GaN-MOSFET 用のゲート絶縁膜として候補に挙げられているのが SiO<sub>2</sub> と Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> である。本研究では GaN/SiO<sub>2</sub> と GaN/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 界面の原子構造と電子構造を第一原理計算で明らかにする。特に最近 GaN-MOSFET の実用化の際に問題となる価電子帯付近の界面欠陥についてその界面準位の原子レベルの起源を明らかにし、この価電子帯付近の界面準位を除去するための処方箋を提案し、次世代低炭素社会の基礎を形作る。

以上のような研究を通して、近未来に必要な半導体 MOSFET に対する設計指針を第一原理計算によって明らかにすることを通して、次世代 IT 社会や次世代低炭素社会実現のための基礎となる知見を計算科学によって獲得する。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1 GaN/a-SiO<sub>2</sub> 界面

GaN/a-SiO<sub>2</sub> 界面モデルを作成する準備として、まず図 1 に示す初期モデルを用意した。この初期モデルは GaN 結晶の(0001)表面上に、 $\alpha$ -SiO<sub>2</sub> 結晶を重ねることで作成した。初期モデルの詳細を述べる。GaN 層は、

表面 8 原子の 6 層, 厚さ 14 Å のウルツ鉱型 GaN バルク (Ga:48, N:48) であり, SiO<sub>2</sub> 層は厚さ 16 Å (Si:36, O:78) の α-SiO<sub>2</sub> 結晶である。また, GaN の (0001)̄ 面を仮想水素 (価電子数:0.75) で, SiO<sub>2</sub> の右端を通常の水素 (価電子数:1) でそれぞれ終端している。この終端水素の位置は構造最適化により決定した。また, SiO<sub>2</sub> の右端には周期条件による左右のセルからの影響を排除するための真空層 (8 Å) を取り付けている。なお計算は VASP ソフトウェアを用いて行った。

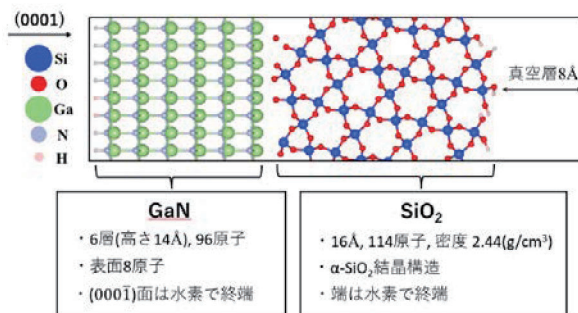


図 1 : GaN/SiO<sub>2</sub>界面計算モデル(初期構造)

GaN表面上でα-SiO<sub>2</sub>を形成させるために、前節の初期モデル(図c-1.1) に対して第一原理MD計算を行い、Melt-Quench法でSiO<sub>2</sub>層を融解・冷却する過程を再現した。融解過程として、5000K一定で5psの加熱を行い、その後に冷却過程として200K/psの速度で0Kまで冷却する計算を行った。なお、MD 計算の全ての過程においてGaN 層とSiO<sub>2</sub>層上端 (終端水素から第2近接原子まで) は固定し、SiO<sub>2</sub>層の中央部分(厚さ20 Å)のみが動くように設定した。また、MD 計算終了後にはMD 計算で動かしたSiO<sub>2</sub>層に加えて、界面のGaN層を含めて構造最適化を行った。

## 2.2 Si/SiO<sub>2</sub> 界面

Si/SiO<sub>2</sub> 界面の熱酸化過程を考えるに当たりSi(100)/SiO<sub>2</sub>、Si(310)/SiO<sub>2</sub> 界面のslab model を用いた。Si(100)/SiO<sub>2</sub>、Si(310)/SiO<sub>2</sub> 界面の初期モデルをそれぞれ図3(a)、図3(b) に示す。SiO<sub>2</sub> にはβ-quartz を採用している。真空層はSi(100)/SiO<sub>2</sub> モデルは20 Å、Si(310)/SiO<sub>2</sub> モデルは17 Å とし、Si 側の表面とSiO<sub>2</sub> 側の表面のダングリングボンドはH原子で終端した。またSi 表面側のH 原子のみ固定している。ユニットセルの原子数はSi(100)/SiO<sub>2</sub> 界面の初期モデルではSi原子が48個、O原子が24個、H原子が16個となっており、Si(310)/SiO<sub>2</sub> 界面の初期モデルではSi 原子が38 個、O原子が33個、H原子が10個となっている。また界面モデルの他、Si 基板中の酸素原子の拡散を調べるためにSi バルクモデルを用いた。Siバルクモデルを図3(c) に示す。ユニットセルの原子数はSiバルクモデルではSi原子128個、O原子1個となっている。本計算もVASPを用いて行った。

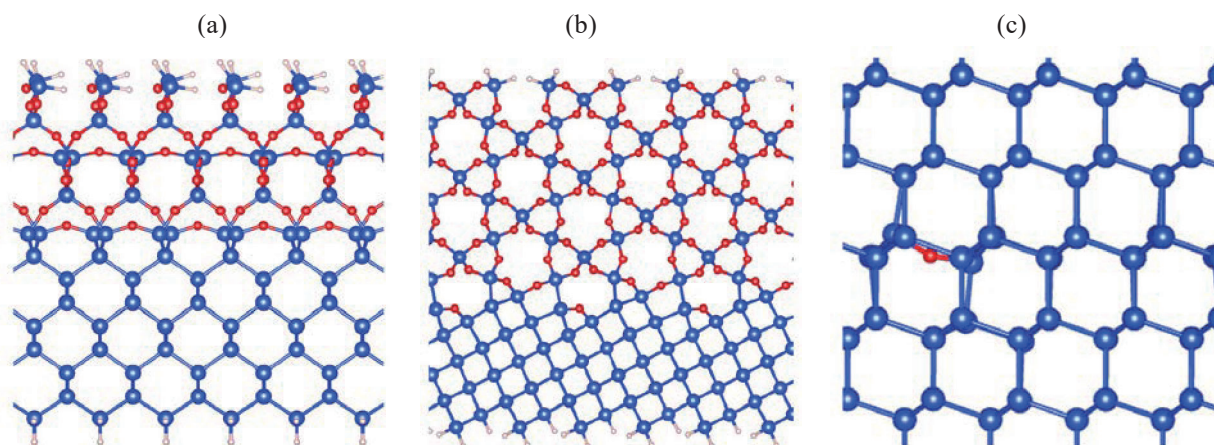


図 3 : (a) Si(100)/SiO<sub>2</sub> 界面の初期モデル。(b) Si(100)/SiO<sub>2</sub> 界面の初期モデル。(c) Si バルクモデル。

### 3 研究成果

#### 3.1 GaN/a-SiO<sub>2</sub> 界面

計算の結果得られた GaN/a-SiO<sub>2</sub> の界面構造を図 4 に示す。界面は、GaN 表面の Ga 原子が全て O 原子と結合した構造を形成しており、ダングリングボンドは発生しなかった。界面の Ga-O 結合には 3 つのタイプがあり、それぞれ結合原子の数と種類に違いがある。1 つ目は、O 原子が Si、Ga と結合した 2 配位構造(図 4(a))。2 つ目は、O 原子が Si、Si、Ga と結合した 3 配位構造(図 4(b))。3 つ目は、O 原子が Si、Ga、Ga と結合した 3 配位構造(図 4(c))である。

GaN/a-SiO<sub>2</sub> 界面モデルの電子状態をバンドギャップが再現されることで知られている HSE 法で解析した。図 5 に GaN と SiO<sub>2</sub> に分解した状態密度図を示す。この図から、GaN のバンドギャップ内には欠陥準位は存在しない。このことは急峻な GaN/a-SiO<sub>2</sub> 界面を形成できれば、ホールトラップのない理想的な界面が得られることを示している。

#### 3.2 Si/SiO<sub>2</sub> 界面

Si(100)/SiO<sub>2</sub>、Si(310)/SiO<sub>2</sub> 界面それぞれについて界面付近の Si-Si 結合間の最もエネルギー的に得をする位置に O 原子を導入していくことで、界面での酸化を再現した。界面付近の Si 原子の自発的な放出が起こるようになるまで O 原子の導入を行い、次に Si(100)/SiO<sub>2</sub> 界面、Si(310)/SiO<sub>2</sub> 界面それぞれについて Si 原子放出前の系から界面付近の Si 原子を 1 つ取り除き、Si 原子放出後の系を用意した。どちらの界面においても Si 原子放出後の系では先行研究にある通りダングリングボンドが形成された。このダングリングボンドを酸素原子により終端した。それぞれの界面について Si 原子放出前の系からダングリングボンド終端後の系へ移った際のエネルギー変化を計算した。このエネルギー変化は Si(100)/SiO<sub>2</sub> 界面では -4.20 eV、Si(310)/SiO<sub>2</sub> 界面では -2.71 eV という非常に大きなエネルギー変化の値が得られた。これらの結果は、Si 原子放出後の系では界面にダングリングボンドが形成され不安定な構造となるため Si 原子の放出は起こりにくい、Si 原子放出後のダングリングボンドが酸素原子に終端される場合には Si 放出後の構造はダングリングボンドはなくなり安定な構造となるため Si 原子の放出は起こりやすくなり利得が大きくなることを示している。

### 4 発表実績または予定

1. (★招待講演) Kenji Shiraishi, “First Principles Studies of Impurity Dislocation Complexes in GaN”, International Conference on Processing & Manufacturing of Advanced Materials (THERMEC'2021), June 1-5, 2021, Online.
2. (★プレナリー講演) Kenji Shiraishi, “First Principles Studies on the Atomistic Processes of GaN Metal Organic Vapor Phase Epitaxy (MOVPE)”, V-ASET2021 5th Edition of Applied Science, Engineering and Technology Virtual, Dec. 13-14, 2021, Online.
3. (★招待講演) T. Akiyama, T. Shimizu, T. Ito, H. Kageshima, and K. Shiraishi, “Ab initio-based approach for reaction

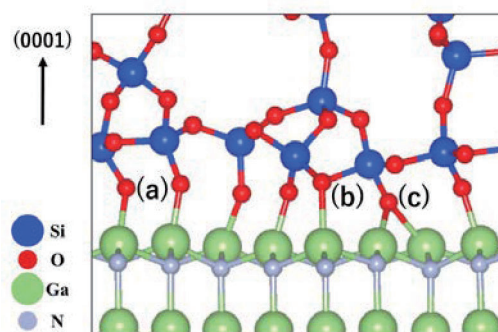


図 4: MD 計算で形成された GaN/a-SiO<sub>2</sub> の界面構造

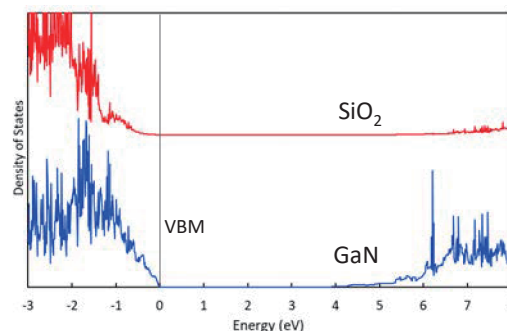


図 5: 急峻な GaN/a-SiO<sub>2</sub> 界面の状態密度。

process at 4H-SiC/SiO<sub>2</sub> interfaces”, The 3rd International Workshop on Materials Science and Advanced Electronics Created by Singularity/The 2nd International Symposium on Wide Gap Semiconductor Growth, Process and Device Simulation (IWSingularity 2022/ISWGPDs 2022), Jan. 11-13, 2022, Nagoya.

4. (★) F. Nanataki, M. Araidai, H. Kageshima, and K. Shiraishi, “First-principles studies on the effects of O atoms in the substrate on the oxidation of a vertical Si nanopillar”, International Conference on Materials and Systems for Sustainability 2021 (ICMaSS2021), Nov. 4-6, 2021, Online.
5. (★基調講演) 白石賢二、「本当のパワーデバイス材料をデータサイエンスで作るには?」、複相機能開拓拠点ワークショップ、東京、2021年11月2日。
6. (★) 服部柊人, 長川健太, 押山淳, 白石賢二、「GaN/SiO<sub>2</sub> 界面のホールトラップの原因の理論的究明とその対策」、第69回応用物理学会春季学術講演会、相模原、2022年3月23日~26日。

## 5 出版実績または予定

1. (★) S. Sakakibara, K. Chokawa, M. Araidai, A. Kusaba, Y. Kangawa, and K. Shiraishi, “Theoretical study on the effect of H<sub>2</sub> and NH<sub>3</sub> on trimethylgallium decomposition process in GaN MOVPE,” Jpn. J. Appl. Phys., **60**, 045507, (2021).
2. (★) K. Chokawa, K. Shiraishi, and A. Oshiyama, “Defect-free interface between amorphous (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>1-x</sub>(SiO<sub>2</sub>)<sub>x</sub> and GaN(0001) revealed by first-principles simulated annealing technique”, Appl. Phys. Lett., **119**, 011602, (2021).
3. (★) 中西徹, 宮島岳史, 長川健太, 洗平昌晃, 杉山達彦, 橋口原, 白石賢二, カリウムイオンエレクトレットにおける負電荷蓄積機構の第一原理計算による検討, 電気学会論文誌 E (センサ・マイクロマシン部門誌), **141**, 292-298, (2021).
4. (★) K. M. Bui, K. Shiraishi, and A. Oshiyama, “Gallium-gallium weak bond that incorporates nitrogen at atomic steps during GaN epitaxial growth”, Appl. Surf. Sci., **557**, 149542, (2021).
5. (★) T. Shimizu, T. Akiyama, T. Ito, H. Kageshima, M. Uematsu, and K. Shiraishi, “Ab initio-based approach for the oxidation mechanisms at SiO<sub>2</sub>/4H-SiC interface: Interplay of dry and wet oxidants during interfacial reaction”, Phys. Rev. Mater., **5**, 114601, (2021).

# 生体超分子の立体構造変化と機能

## Conformational change of biological supramolecules and its relation to functions

○北尾 彰朗、竹村 和浩、TRAN Phuoc Duy、SOBEH Mohamed Marzouk、宮澤 佳希、  
木内 龍之介、Tegar Nurwahyu Wijaya、尾川 拓巳、平 悠太、三栖 涼雅、  
Flamandita Darin、吉岡 美月、中矢 光、大沢 陸輝（東工大生命理工）

### 1 研究目的、内容

ナノメートルサイズの分子機械である蛋白質やそれらの集合体である生体超分子は、生体内で立体構造変化を巧みに利用して機能する。本申請課題では、蛋白質や蛋白質複合体の立体構造変化と機能との関係を分子シミュレーションにより解析し、生命現象の素過程を司る生体超分子の分子科学的な動作原理を説明することを目指している。2021年度は下記の3つのテーマを中心に計算を行った。

「アクトミオシンの結合解離過程」で対象とするアクトミオシンは、骨格筋の収縮を担う蛋白質-蛋白質複合体である。骨格筋の収縮は、ミオシン頭部とアクチンフィラメントの結合・解離の繰り返しによって起こっている。ミオシン ATP サイクルと呼ばれるこの現象に対する理解は、アクトミオシンの関わる生命現象の解明や、細胞運動や細胞内輸送を担うミオシン・ファミリーに属する蛋白質の突然変異で起こる遺伝性疾患の病因究明において重要である。アクチン2分子と弱結合状態のミオシン頭部を対象とした、PaCS-MD法による解離シミュレーションを実行し、アクトミオシンにおける原子レベルの解離メカニズムを検討した。

「ヒストン-DNAの結合解離過程」では、真核生物のゲノムDNAの構造の基本単位であるヌクレオソームを対象とした計算を行う。ヌクレオソームは、約147塩基対のDNAとコアヒストンと呼ばれるH2A, H2B, H3, H4が2つずつ計8つのヒストンタンパク質によって構成されている。ヌクレオソーム中のヒストン翻訳後修飾や、主要型ヒストンがヒストンバリエーションに置き換わることにより、ゲノムDNAの高次構造であるクロマチン中では多様なヌクレオソームが形成されている。PaCS-MD/MSM法をヌクレオソームに適用し、H2A/H2B二量体が欠けた構造であるヘキサソームとH2A/H2B二量体間の結合自由エネルギーおよび速度定数評価を試みた。

「p53-C末端ドメインのDNA結合過程」で対象とするタンパク質p53は、ガン抑制、代謝、アポトーシスなどの多くの生体機能において重要な役割を果たしている。p53は、4つのドメイン構造を持ち、それぞれ異なる役割がある。DNA結合ドメインとしては、コアドメインとC末端ドメインがある。コアドメインは特異的な塩基配列に結合するのに対し、C末端ドメインは配列に対し、非特異的に結合する。p53のC末端ドメインは天然変性領域であるため、原子レベルでのDNAへの結合機構を構造生物学的に示すことは困難である。この構造的柔軟性が、p53の多様な機能と関わっていると考えられ、C末端ドメインのDNAへの結合機構の解明は重要である。天然変性領域であるC末端ドメインの多様な構造を得るためメタダイナミクスにより多様な構造のサンプリングを行い、サンプリングより得られた多様な構造をDNA周辺に配したMDシミュレーションを実行することにより、C末端ドメインのDNA結合における自由エネルギー地形やDNA上での動きの推定を行った。

本年度は、大きな成果が得られた「p53-C末端ドメインのDNA結合過程」に関する結果を中心に報告する。

## 2 研究方法、計算方法

C 末端ドメインの構造サンプリングに用いたメタダイナミクスは、既にサンプルした構造に対しバイアスポテンシャルを加えることで、効率的にサンプリングを行う手法である。本研究では、集団変数に慣性半径、末端間距離、RMSD を用いた。バイアスポテンシャルの大きさは、3 kJ/mol とし、幅は 0.04 nm とし、500 step ごとにバイアスポテンシャルを加えた。得られた C 末端ドメインの多様な構造から 100 個の代表構造を選び、DNA 周辺にランダムに配置、並列して 100 個の MD シミュレーションを 1  $\mu$ s ずつ実行した。比較のために、C 末端ドメイン単独のシミュレーションも実行した。メタダイナミクスには PLUMED というライブラリを用いた。MD シミュレーションには、GROMACS5.1.4 を用い、力場は AMBER14SB、水モデルは OPC モデルを用いた。

得られた 100 個のトラジェクトリをマルコフ状態モデル (MSM) により解析し、より長い時間スケールでの C 末端ドメインの DNA 上での動きの推定などを行った。

## 3 研究成果

はじめに、メタダイナミクスにより C 末端ドメインの構造サンプリングを行った。慣性半径、末端間距離、初期構造を参照構造とした RMSD を集団座標とした。メタダイナミクスから推定された自由エネルギー地形、最安定構造、極小安定構造を図 1 に示す。最安定構造であっても、二次構造を形成せず、柔軟な構造であることが分かる。一方、極小安定構造では二次構造の形成が確認された。このように、C 末端ドメインの多様な構造のサンプリングに成功した。

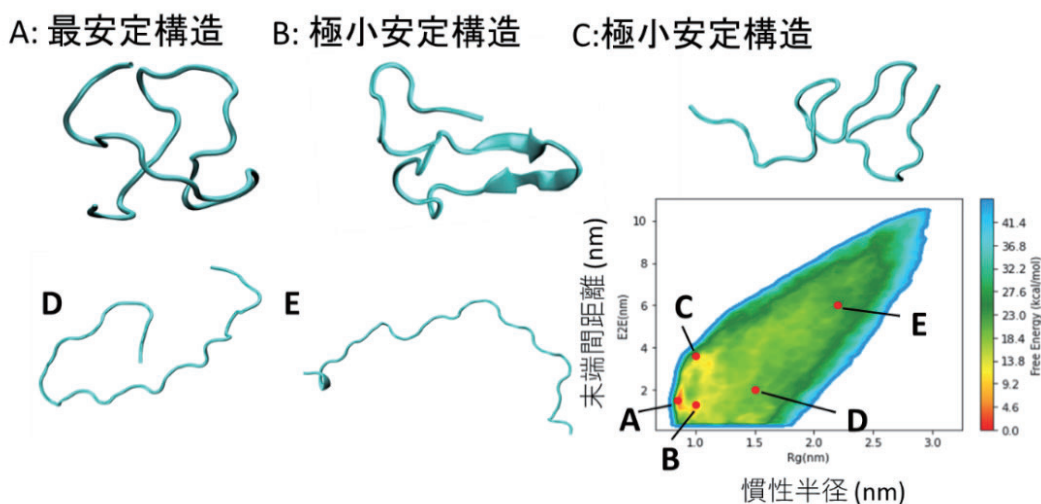


図 1 メタダイナミクスによりサンプリングされた構造、推定された自由エネルギー地形

次に、C 末端ドメインの DNA 結合メカニズムを調べた。各アミノ酸残基の結合確率を比較すると、塩基性アミノ酸の結合確率が高い (図 2)。このことから、C 末端ドメインは負に帯電している DNA のリン酸部分に電気的な相互作用を通して、結合していることが分かった。

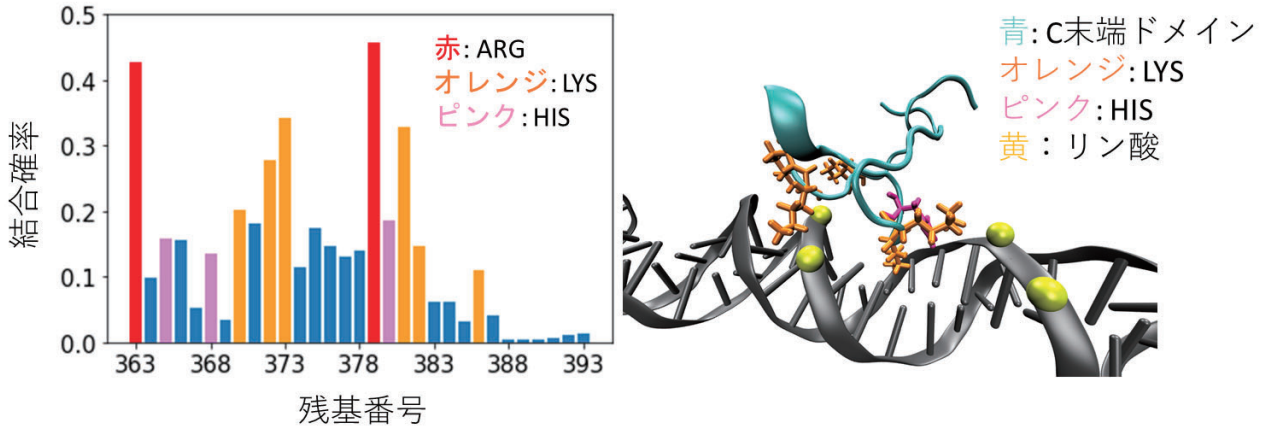


図2 アミノ酸残基の DNA 結合確率 (左) と結合構造の例 (右)

C 末端ドメインの DNA 結合に伴う構造変化について調べ、慣性半径、Radius ratio をもとに自由エネルギー地形を計算した (図 3)。Radius ratio とは、長径と短径の比であり、1 に近づくと球形、値が大きくなると、直線的な構造になる。結合時と非結合時で大きく 2 つの相違を観測した。1 つは DNA 結合時にほどけた構造が比較的安定している変化である (図 3 青い四角内の領域)。これは C 末端ドメインが DNA の広い範囲に結合することで、ほどけた構造が比較的安定化しているためだと考えられる。2 つ目は慣性半径が 1.25~1.5 nm の構造が DNA 結合に伴い不安定になっている変化である (図 3 赤い四角内の領域)。これは、DNA の副溝からはみ出るような構造が、溝に沿うように構造変化するためだと考えられる。つまり、中途半端に大きく溝からはみ出るような構造が不安定になっている。このように C 末端ドメインは柔軟に構造を変化させ、DNA に安定に結合していることが分かった。

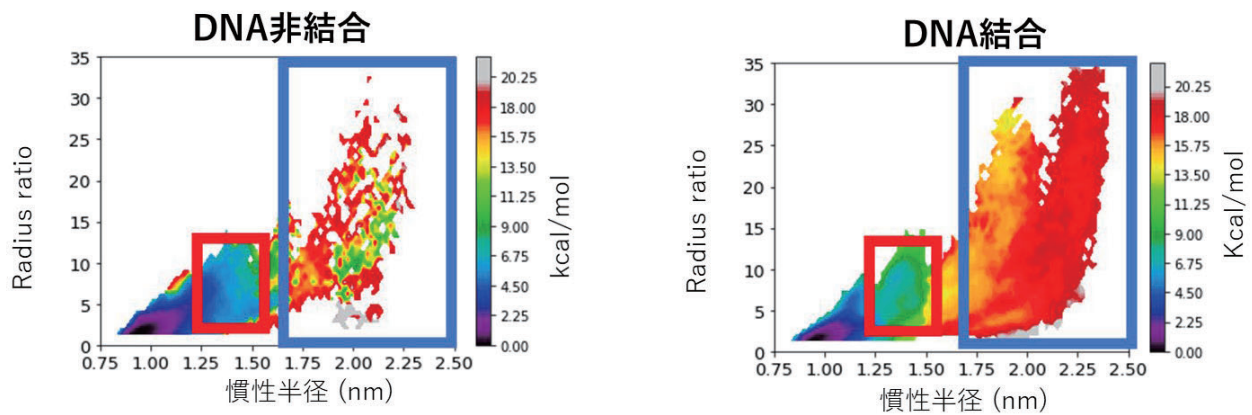


図3 DNA 非結合時 (左) と結合時 (右) の自由エネルギー地形

C 末端ドメインが、どのように DNA 上を移動しているのか調べるため、計 100  $\mu$ s のトラジェクトリを統合し、MSM を用いて解析した。図 4 に示したように大きく分けて 2 種類の経路が推定された。1 つは DNA の溝を横断し移動する経路であり、2 つ目は溝を横断する動きと、副溝に沿って回転する動きを組み合わせる経路である。2 種類の動きを組み合わせ、柔軟に DNA 上を移動していることが分かった。



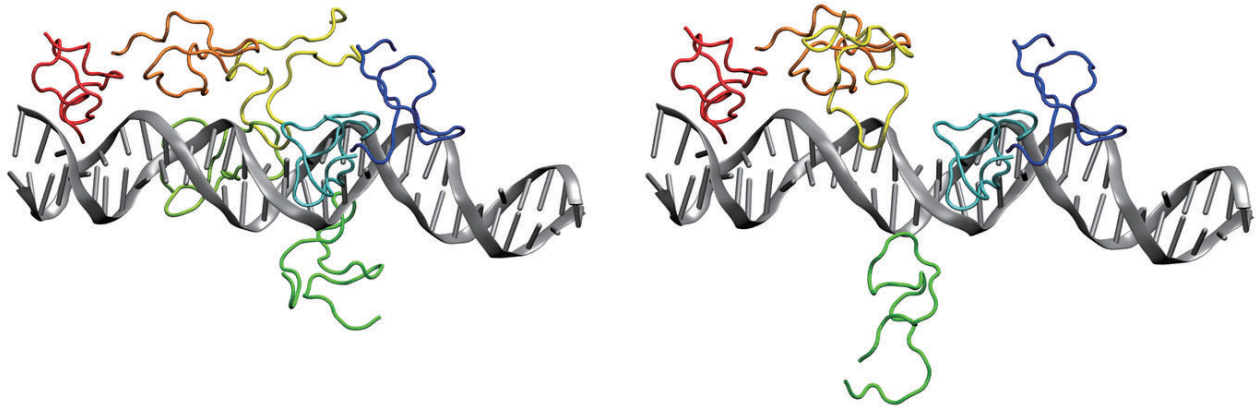


図 4 : MSM から推定された 2 種類の経路

#### 4 発表実績または予定

- ★ M.M. Sobeh and A. Kitao. Dissociation Pathways of the p53 DNA Binding Domain from DNA and Critical Roles of Key Residues Elucidated by dPaCS-MD/MSM. *J. Chem. Inf. Model* 62, 1294 (2022).
- ★ H. Hata, D. Phuoc Tran, M. Marzouk Sobeh and A. Kitao. Binding free energy of protein/ligand complexes calculated using dissociation Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics and Markov state model. *Biophysics and Physicobiology* 18, 305-316 (2021).
- ★ S. Hayward and A. Kitao. The role of the half-turn in determining structures of Alzheimer's Abeta wild-type and mutants. *J Struct Biol* 213, 107792 (2021).
- ★ T. Yamawaki, M. Mizuno, H. Ishikawa, K. Takemura, A. Kitao, Y. Shiro and Y. Mizutani. Regulatory Switching by Concerted Motions on the Microsecond Time Scale of the Oxygen Sensor Protein FixL. *J Phys Chem B* 125, 6847-6856 (2021).
- ★ J. Chan, K. Takemura, H.R. Lin, K.C. Chang, Y.Y. Chang, Y. Joti, A. Kitao and L.W. Yang. An Efficient Timer and Sizer of Biomacromolecular Motions. *Structure* 28, 259-269 e258 (2020).
- ★ A. Gusmira, K. Takemura, S.Y. Lee, T. Inaba, K. Hanawa-Suetsugu, K. Oono-Yakura, K. Yasuhara, A. Kitao and S. Suetsugu. Regulation of caveolae through cholesterol-depletion-dependent tubulation mediated by PACSIN2. *J Cell Sci* 133 (2020).
- ★ H. Hata, Y. Nishihara, M. Nishiyama, Y. Sowa, I. Kawagishi and A. Kitao. High pressure inhibits signaling protein binding to the flagellar motor and bacterial chemotaxis through enhanced hydration. *Sci Rep* 10, 2351 (2020).
- ★ H. Hata, M. Nishiyama and A. Kitao. Molecular dynamics simulation of proteins under high pressure: Structure, function and thermodynamics. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1864, 129395 (2020).
- ★ K. Takaba, D.P. Tran and A. Kitao. Edge expansion parallel cascade selection molecular dynamics simulation for investigating large-amplitude collective motions of proteins. *J Chem Phys* 152, 225101 (2020).
- ★ D.P. Tran and A. Kitao. Kinetic Selection and Relaxation of the Intrinsically Disordered Region of a Protein upon Binding. *J Chem Theory Comput* 16, 2835-2845 (2020).

# 第一原理計算手法にもとづくナノ構造および原子層物質の形成と機能に関する研究

## First-principles study for formation and novel functions of nanostructures and layered structures

○秋山 亨、永井勝也、清水紀志、仁木克英、日柴喜文昭、足道悠、藤田柊理（三重大院工）

### 1 研究目的および内容

本研究ではナノ構造形成機構の解明および新規物性探索を行うことを目的としている。2021年度は半導体ナノ構造に関する研究をおもに遂行した。具体的には、窒化物半導体(GaN および AlN)表面における気相からの原子および分子の表面への吸着および脱離過程、これら原子および分子の表面での(マイグレーション等の)挙動を明らかにした。また、窒化物半導体を用いたパワーデバイス作製時に形成する Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 酸化膜形成に関する検討を行った。さらに、半導体ナノ構造形成に関する研究として SiC/SiO<sub>2</sub> 界面における反応過程に関する検討も実行した。

### 2 研究方法および計算方法

計算はおもに密度汎関数理論に基づく全エネルギー電子状態計算によって実行した。原子核と内殻電子は擬ポテンシャルを用いて模し、価電子の相互作用に対しては一般化勾配近似(GGA-PBE96)あるいはハイブリッド密度汎関数(PBE0 および HSE)を適用した。波動関数は平面波基底によって展開し、電子状態および構造の最適化は共役勾配法によって行った。以上の計算は、山内淳准教授(慶応大学)らを中心とするメンバーで作成された Extended Tokyo *Ab-initio* Program Package (xTAPP)によって実行した。また第一原理計算プログラムパッケージとして Quantum Espresso を適宜利用した。

### 3 研究成果

#### 3.1 ナノ構造エピタキシャル結晶成長時の素過程に関する研究

ナノ構造エピタキシャル成長機構に関する研究として、GaN および AlN の表面構造の安定性に関する研究を遂行した。特に、表面においてステップおよびテラスを有する傾斜表面に対する表面エネルギー計算手法を構築し、様々な表面再構成を考慮したステップ端の安定構造を決定した。また、これら傾斜表面におけるエピタキシャル成長時の気相からの原子および分子の表面への吸着および脱離過程、原子および分子の表面での(マイグレーション等の)挙動を明らかにした。成長温度および圧力に依存性して変化する表面構造に起因してこれらの挙動が大きく変化することを見出した。これら成長条件に依存した傾斜表面での原子の挙動の違いが実験で観測される表面モフォロジーの変化の原因となり得ることを見出した。

#### 3.2 窒化物半導体表面上の Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 酸化膜形成に関する研究

窒化物半導体を用いたパワーデバイス作製時に形成する Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 酸化膜の形成に関する研究として、GaN/Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の界面構造および形成する Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 酸化膜の構造安定性に関する検討を行った。極性界面を持つ系に対する界面エネルギー計算手法により、化学ポテンシャルに依存して異なる結晶構造をとる GaN/Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 界面が形成し得ることを見出した。さらに気相での化学ポテンシャルとの比較を行うことで、温度および圧力の関数とする界面構造状態図を作成し、低温においてはα相の Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と GaN で構成される界面が安定となり、高温においてはβ相の Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と GaN で構成される界面が安定となることを見出した。これらの結果は実験結果とも一致しており、界面の安定性が形成する Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 酸化膜の構造を決定する支配因子となり得ることを明らかにした。

#### 3.3 SiC 薄膜の酸化過程に関する理論検討

2020年度に引き続き、半導体ナノ構造形成過程に関する研究として SiC 薄膜の酸化過程に関する研究を行った。酸化反応後のデバイスプロセスにおいて行われる NO 分子によるアニール過程に関する検討を行った。取り込まれる N 原子の数を変化させた場合での N 原子の界面への取込みを、NO 分子の取込みエネルギーと N 原子の N<sub>2</sub> 分子としての脱離エネルギーを計算することで明らかにした。面方位に依存してこれらのエネルギーは大きく異なり、(0001)面においては他の面方位に比べて大きくなり、さらに界面に取り込まれ得る N 原子の数が(0001)面においては他の面に比べて少なくなることを見出した。これは、界面での N 原子の数が増大するにつれて(0001)面では N 原子の取込みに比べ N<sub>2</sub> 分子としての脱離が優先されることに起因している。また、NO 分子に加えて N<sub>2</sub>O 分子および NH<sub>3</sub> 分子に対する SiC/SiO<sub>2</sub> 界面での反応過程を、NEB 法を用いた反応経路探索を用いて明らかにした。図 1 に示す反応時のエネルギー変化から、N<sub>2</sub>O 分子および NH<sub>3</sub> 分子における反応のエネルギー障壁(それぞれ 2.6 および 2.2 eV)は NO 分子のそれ(1.2 eV)に比べて大きくなり、NO 分子による反応が効率的に起こり得ることを見出した。また、反応後の構造に対する電子状態解析から、Si-N

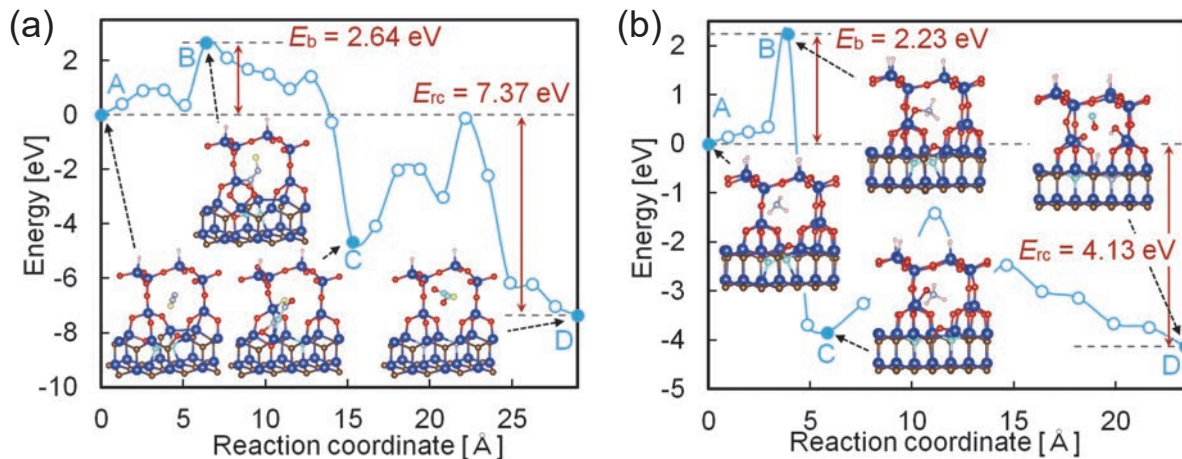


図1. SiC/SiO<sub>2</sub> 界面における(a) N<sub>2</sub>O および(b) NH<sub>3</sub> 分子の反応での構造およびエネルギー変化の様子。N<sub>2</sub>O および NH<sub>3</sub> 分子が SiO<sub>2</sub> 領域に存在する構造をエネルギーの原点としている。A, B, C および D は(準)安定構造および遷移状態を示している。

結合を形成することで欠陥準位の起因となる電子状態が消失することを明らかにした。

#### 4 発表実績または予定

- [1] ★Fumiaki Hishiki, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, and Tomonori Ito, "Structures and stability of GaN/Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> interfaces: a first-principles Study", 2021 International Conference on Solid State Devices and Materials (2021 年 9 月 6-9 日).
- [2] ★Katsuhide Niki, Toru Akiyama, and Tomonori Ito, "An *ab initio*-based approach for the formation of pyramidal inversion domain boundaries in highly Mg-doped GaN", 2021 International Conference on Solid State Devices and Materials (2021 年 9 月 6-9 日).
- [3] ★Toru Akiyama, Tsunashi Shimizu, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima, Kenta Chokawa, and Kenji Shiraishi, "Ab *initio* study for orientation dependence of nitrogen incorporation at 4H-SiC/SiO<sub>2</sub> interfaces", 2021 Int. Workshop on Dielectric Thin Films for Future Electron Devices: Science and Technology (2021 年 11 月 14-16 日).
- [4] ★Toru Akiyama, Tsunashi Shimizu, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima, and Kenji Shiraishi, "Ab *initio*-based approach for reaction process at 4H-SiC/SiO<sub>2</sub> interfaces", The 2nd International Symposium on Wide Gap Semiconductor Growth, Process and Device Simulation (2022 年 1 月 11-12 日).
- [5] ★秋山亨, 中谷淳嵩, 清水紀志, 相可拓巳, 伊藤智徳, "第一原理計算による AlN(0001)および GaN(0001)表面でのステップ形成エネルギーの評価", 2021 年第 82 回応用物理学会秋季学術講演会, 10p-N101-3 (2021 年 9 月 10-13 日).
- [6] ★秋山亨, 清水紀志, 伊藤智徳, 影嶋博之, 白石賢二, "4H-SiC/SiO<sub>2</sub> 界面での窒素取込みの面方位存性に関する理論検討", 2021 年第 82 回応用物理学会秋季学術講演会, 11p-N305-3 (2021 年 9 月 10-13 日).
- [7] ★仁木克英, 秋山亨, 伊藤智徳, "界面エネルギー計算に基づく高濃度 Mg 添加 GaN におけるピラミッド型インバージョンドメイン形成の評価", 2021 年第 82 回応用物理学会秋季学術講演会, 23p-P07-14 (2021 年 9 月 21-23 日).
- [8] ★日紫喜文昭, 秋山亨, 河村貴宏, 伊藤智徳, "第一原理計算による GaN/β-Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 界面構造の理論解析", 2021 年第 82 回応用物理学会秋季学術講演会, 23p-P07-15 (2021 年 9 月 21-23 日). 他 8 件

#### 5 出版実績または予定

- [1] ★"Effect of surface structural change on adsorption behavior on InAs wetting layer surface grown on GaAs(001) substrate", Toru Akiyama, Kazuhiro Yonemoto, Fumiaki Hishiki, Tomonori Ito, Journal of Crystal Growth **570**, 126233 (2021).
- [2] ★"Effect of step edges on the adsorption behavior on vicinal AlN(0001) surface during metal-organic vapor phase epitaxy: An *ab initio* study", Toru Akiyama, Takumi Ohka, Katsuya Nagai, Tomonori Ito, Journal of Crystal Growth **571**, 126244 (2021).
- [3] ★"Effective approach for calculating individual energy of step edges on polar AlN(0001) and GaN(0001) surfaces", Toru Akiyama, Atsutaka Nakatani, Tsunashi Shimizu, Takumi Ohka, and Tomonori Ito, Japanese Journal of Applied Physics **60**, 080701 (2021).
- [4] ★"Ab *initio* approach for oxidation mechanisms at 4H-SiC/SiO<sub>2</sub> interface: interplay of O<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O during interfacial reaction", Tsunashi Shimizu, Toru Akiyama, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima, Masashi Uematsu, and Kenji Shiraishi, Physical Review Materials **5**, 114601 (2021).
- [5] ★"Ab *initio* study for orientation dependence of nitrogen incorporation at 4H-SiC/SiO<sub>2</sub> interfaces", Toru Akiyama, Tsunashi Shimizu, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima, Kenta Chokawa, and Kenji Shiraishi, Japanese Journal of Applied Physics **61**, SH1002 (2022).
- [6] ★"An *ab initio*-based approach for the formation of pyramidal inversion domain boundaries in highly Mg-doped GaN", Katsuhide Niki, Toru Akiyama, Tomonori Ito, Japanese Journal of Applied Physics, in press (2022).
- [7] ★"Structures and stability of GaN/Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> interfaces: a first-principles study", Fumiaki Hishiki, Toru Akiyama, Takahiro Kawamura, Tomonori Ito, Japanese Journal of Applied Physics, in press (2022).

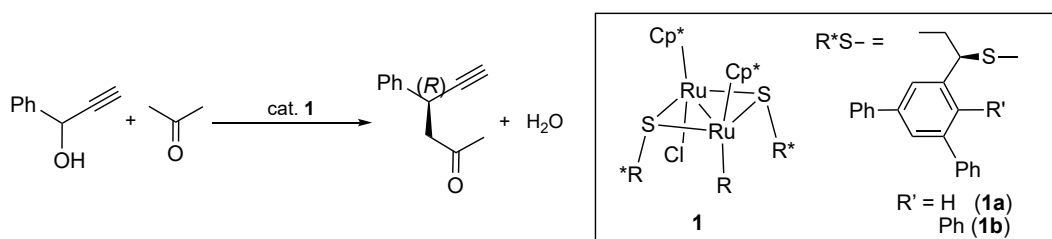
# 理論計算による触媒機能の解明

## Theoretical study of catalytic reaction systems

○坂田 健, 吉川 武司 (東邦大学薬学部)

### 1 研究目的

西林らは、架橋硫黄上に光学活性な配位子を導入した硫黄架橋二核ルテニウム錯体を触媒として用いることで、触媒的プロパルギル位置換反応の不斉化に成功している。そこで本研究では、光学活性硫黄架橋二核ルテニウム錯体 (**1**) を触媒として用いたプロパルギルアルコールとアセトンの不斉プロパルギル位アルキル化反応に注目し、不斉発現のメカニズムに関して量子化学計算による検討をおこなった。



### 2 研究方法、計算方法

Gaussian09 プログラムを用い、汎関数に ωB97X-D を用いた DFT 法により構造最適化ならびに振動解析の計算を行った。基底関数には、Ru 原子に対して内殻電子を ECP で置き換えた SDD, その他の原子に対しては 6-311++G(d,p)関数系をそれぞれ用いた。

### 3 研究成果

西林らの実験研究に基づき、プロパルギルアルコールと **1a** から中間体として生成するアレニリデン錯体に対して、エノールが求核攻撃する過程における様々な遷移状態構造を DFT 計算によって探索した。プロパルギル位炭素原子の絶対配置が R の主生成物に至る遷移状態構造を 28 種類、および絶対配置が S の生成物に至る遷移状態構造 28 種類の計 56 個の遷移状態構造を見出した。それぞれの構造に対して得られたボルツマン分布をもとに、エナンチオマー過剰率は 27% ee と見積もられた。得られた結果は、実験結果 (43% ee) をよく再現していることがわかった。

### 4 発表実績または予定

★○坂田 健<sup>1</sup>, 後藤 優衣<sup>1</sup>, 吉川 武司<sup>1</sup>, 西林 仁昭<sup>2</sup> (<sup>1</sup>東邦大薬, <sup>2</sup>東大院工), 光学活性硫黄架橋二核ルテニウム触媒を用いた不斉プロパルギル位置換反応に関する量子化学的研究, 日本化学会第 102 春季年会, D202-3pm-03, オンライン, 2022 年 3 月

### 5 出版実績または予定

K. Sakata, Y. Goto, T. Yoshikawa, Y. Nishibayashi, *Chem. Asian J.* **16**, 3760 (2021).

# クラスターイオンの幾何構造、反応性および衝突断面積の計算

## Calculations of geometrical structures, reactivities and collision cross sections of cluster ions

○大下 慶次郎、岸本 直樹、上野 裕、伊藤 悠吏、Huang Ting、小湊 瑞央、  
佐藤 良亮、三竿 洋太朗、He Xi、伊藤 亮佑、中島 優斗（東北大院理）

### 1 研究目的

質量分析とイオンモビリティ分析（イオン移動度分析）を組み合わせた温度可変低温イオンモビリティ質量分析（VT-Cryo-IM-MS）の自作装置を用いて、金属酸化物クラスターや、ホストゲスト化合物などのイオンの構造および反応を研究した。実験では質量選別されたイオンと緩衝気体である He 原子との衝突断面積（CCS）が得られる。一方、トラジェクトリ法などを用いた計算により、He 原子とイオンとの CCS の理論値が得られる。本研究では、様々な構造を仮定して CCS の理論値を計算し、実測の CCS と良い一致を示す構造を探索することでイオンの構造を明らかにする。2021 年度は、クラウンエーテルと 4 種類のゲストイオン（ $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ）の錯体について、VT-Cryo-IM-MS で観測された到達時間分布（ATD）を解析し、異性化の速度定数と活性化エネルギーを決定した。

### 2 研究方法、計算方法

MMFF94s 力場による配座探索（CONFLEX）と、密度汎関数法（M05-2X/6-311++G(d,p), Gaussian 16）を用いた構造最適化計算により、錯体イオンの安定構造を求め、イオンと He との CCS の理論値を計算した。CCS の計算には MOBCAL のトラジェクトリ法、異性化反応経路探索計算には GRRM14 を用いた。

### 3 研究成果

4 種類の錯体イオン全てにおいて、101 K では 2 つのピークを持つ ATD が観測され、それぞれを closed, open 構造（図 1）に帰属した。温度が上昇すると closed と open の間の到達時間でイオン強度が増加し、205 K では単一のピークを持つ ATD が観測された。これは、温度上昇とともに異性化の速度定数が大きくなるためである。速度定数をパラメータとして、実測の ATD を再現するシミュレーション ATD を作成し（Fig.2）、速度定数を決定した。アレニウスプロットから、異性化の活性化エネルギーを  $4.3\text{--}8.8\text{ kJ mol}^{-1}$  と決定した。その結果、錯形成エネルギー  $E_c = (E_{\text{host}} + E_{\text{guest}}) - E_{\text{complex}}$  が大きい錯体ほど、活性化エネルギーが大きい傾向を見出した。反応経路探索計算により、異性化におけるベンゼン環間の距離の大きな変化が、C-C 単結合の回転により進行することが明らかになった。

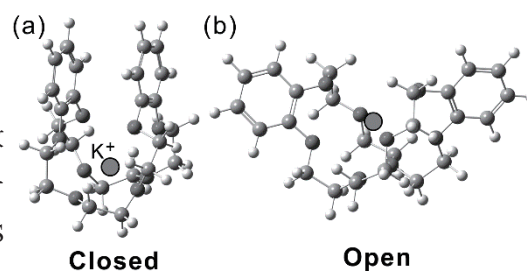


Fig.1. (a, b) Closed and open conformers of  $\text{K}^+(\text{DB24C8})$  complex calculated at M05-2X/6-311++G(d,p) level.

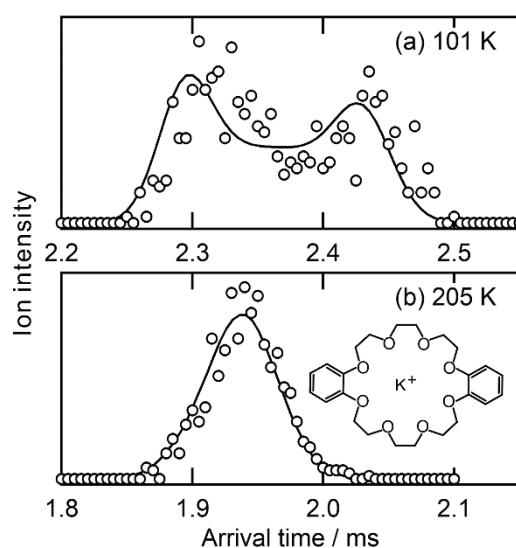


Fig.2. ATDs of  $\text{K}^+(\text{DB24C8})$  complex. The curves are simulated ATDs for fitting the experimental data points (circles).

## 4 発表実績

- ★○角田 健吾、He Xi、美齊津 文典、大下 慶次郎「イオン移動度質量分析によるクリプタンD[2.2.2]錯体の異性体分離」、日本化学会 第 102 春季年会
- ★○中島 優斗、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析を用いた白金酸化物クラスターアニオンの構造のサイズ依存性」日本化学会 第 102 春季年会
- ★○Fangwen Dai, Yuto Nakajima, Keijiro Ohshimo, Fuminori Misaizu "Structures of scandium oxide cluster cations studied by ion mobility-mass spectrometry", 日本化学会 第 102 春季年会
- ★○大下 慶次郎「プロトン付加分子のイオン移動度質量分析—イオン分子反応による分子内プロトン移動—」日本質量分析学会第 77 回イオン反応研究会、招待講演
- ★○佐藤 良亮、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析を用いたアミノ安息香酸におけるプロトン移動反応の研究」原子衝突学会第 46 回年会
- ★○三竿 洋太郎、永田 利明、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析を用いた酸化イットリウムクラスター正イオンの幾何構造および NO 分子との化学反応の研究」原子衝突学会第 46 回年会
- ★○大下 慶次郎、伊藤 亮佑、He Xi、美齊津 文典「温度可変低温イオン移動度質量分析によるホスト-ゲスト錯体の異性化反応の研究」原子衝突学会第 46 回年会、ホットトピック講演
- ★○中島 優斗、永田 利明、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析による白金酸化物クラスター正イオンの一酸化炭素との反応」第 15 回分子科学討論会
- ★○伊藤 亮佑、He Xi、美齊津 文典、大下 慶次郎「温度可変低温イオン移動度質量分析によるクラウンエーテル錯体の異性化反応の研究」第 15 回分子科学討論会
- ★○He Xi、美齊津 文典、大下 慶次郎「Conformations of transition metal ion-crown ether complexes studied by cryogenic ion mobility-mass spectrometry」第 15 回分子科学討論会
- ★○伊藤 亮佑、He Xi、大下 慶次郎、美齊津 文典「イオン移動度質量分析によるジベンゾクラウンエーテル-NH<sub>4</sub><sup>+</sup>錯体の異性化反応の研究」第 69 回質量分析総合討論会
- ★三竿 洋太郎、永田 利明、大下 慶次郎、○美齊津 文典「ドリフトチューブと飛行時間質量分析計を用いたイオンの構造および反応研究」第 69 回質量分析総合討論会
- ★○大下 慶次郎「イオン移動度質量分析を用いたホスト-ゲスト化合物の構造と異性化反応の研究」第 9 回イオン移動度研究会、招待講演
- ★○伊藤 亮佑、He Xi、大下 慶次郎、美齊津 文典「温度可変低温イオン移動度質量分析によるクラウンエーテル錯体の異性化反応の研究」第 9 回イオン移動度研究会

## 5 出版実績

- ★大下 慶次郎、宮崎 舜、佐藤 良亮、服部 圭吾、美齊津 文典「プロトン付加分子のイオン移動度質量分析—イオン分子反応による分子内プロトン移動—」*J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **70**(1), 36-42 (2022).
- ★Ryosuke Ito, Keijiro Ohshimo, and Fuminori Misaizu "Structures of dibenzo-24-crown-8 complex with an NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ion studied by cryogenic ion mobility-mass spectrometry" *Chem. Phys. Lett.*, **794**, 139510 (2022). (5 pages)
- ★Toshiaki Nagata, Jenna W. J. Wu, Motoyoshi Nakano, Keijiro Ohshimo, and Fuminori Misaizu "Geometrical Structures of Gas Phase Cerium Oxide Cluster Cations after Reaction with Nitric Oxide Studied by Ion Mobility Mass Spectrometry", *J. Phys. Chem. A*, **126**(7), 1204-1210 (2022).

# タンパク質の構造と機能発現の関連性

## Relation between functional expression and structure in protein

○リントウルオト正美 (京都府立大学大学院生命環境科学研究科)

### 1 研究目的、内容

本研究課題ではタンパク質の構造変化と機能の変化について分子レベルで明らかにすることを目的として以下のテーマについて研究を進めている。

#### 1-1. Cu,Zn を含有する SOD1 における構造と機能の関連性

3種存在するヒトの SOD (superoxide dismutase) の一つである SOD1 は細胞内に存在しており、家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS: Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis) などの神経疾患と関係している。本研究では基質であるスーパーオキシドアニオンラジカル $O_2^-$ の活性部位への接近に対する点変異や単量体化の影響についてMDシミュレーションを中心に研究を行った。

#### 1-2. CAP への cAMP 結合ダイナミクスおよびアロステリック構造変化

大腸菌やその近縁の細菌に存在する CAP(Catabolite Activator Protein)は遺伝子転写調節因子として働いている。CAP はホモ二量体で、各サブユニットは cAMP 結合サイトである CBD(cAMP Binding Domain)と DNA 結合サイトである DBD(DNA Binding Domain)から構成される。2分子の cAMP が CAP に結合すると、CBD とは離れた領域である DBD の構造がアロステリックに大きく変化する。これにより、CAP と特異的な DNA 配列との結合が誘導される。今回は粗視化モデルを用いて長期 MD シミュレーションを行い CAP が存在しない条件下での結合活性状態への遷移の可能性について調べた。

#### 1-3. セリンプロテアーゼ kallikrein ファミリーの触媒活性および基質特異性

タンパク質分解酵素 KLK ファミリーに属しているセリンプロテアーゼであるニューロプシンは、大脳辺縁系で発現され、このタンパク質の機能障害は精神疾患の原因となると考えられている。しかしながら、ニューロプシンの分子認識機構の詳細は明らかになっていない。数種の小さなペプチドモデルを基質する K L K 8 -ペプチド複合体モデルを用いて、基質特異性の決定因子の探索を行った。

### 2 研究方法、計算方法

SOD 1 と CAP の MD 計算には Gromacs2019 を用いた。初期構造には X 線結晶構造や NMR 構造を用いた。一方、KLK8 の MD 計算には myPresto を用いた。複合体モデルの初期構造は sievgene を用いドッキングを行ってモデル化を行い MD 計算には cosgene を用いた。

### 3 研究成果

#### 3-1. Cu,Zn を含有する SOD1 における構造と機能の関連性

SOD1 は Cu と Zn 原子が反応活性サイトの底に存在しており、その上部には短い $\alpha$ ヘリックスを含む静電ループと呼ばれる部位が存在し、Arg143 が反応サイトポケット入り口付近に存在することで負電荷を有す

る基質をポケットの底にある Cu へと誘導する。我々の MD シミュレーションの結果、静電ループは Cu の溶媒和環境を保つことに重要であり、野生型では基質である O<sub>2</sub> は Arg143 に捕捉され断続的に Cu 上部に存在している可能性を示した。今回は特に野生型 2 量体と単量体に対して co-solvent MD 計算を行った結果、静電ループの unfolding を含む基質結合部位周辺の構造変化は Cu への O<sub>2</sub> の接近を著しく遅らせることがわかった。また、結合部位周辺の構造変化は Arg143 の基質結合部位における位置や揺らぎに影響を与え Cu への O<sub>2</sub> の接近を制御している可能性を見出した。

### 3-2. CAP への cAMP 結合ダイナミクスおよびアロステリック構造変化

これまでの全原子 MD 計算において cAMP 結合なしで CAP は 2 量体化によって 2 量体接合部位にある c-helix が伸縮を繰り返し、遠隔にある DBD 領域の構造変化をもたらす兆候が見られた。今回は粗視化モデルを用いて 1  $\mu$ s の計算を行い、cAMP 結合していない状態で DBD 領域は不活性状態から活性状態へと遷移することを確認した。しかしながら、DBD 領域のみならず CBD 領域の一部 unfolding も見られたことから詳細かつ数種の出発状態の仮定を行うなどのさらなる検証を現在継続中である。

### 3-4. セリンプロテアーゼ kallikrein ファミリーの触媒活性および基質特異性

セリンプロテアーゼでは基質の切断部位の前方にあるアミノ酸残基の重要性について議論されることが多い。3つのアミノ酸残基からなる小さなペプチドモデルを用いて、KLK8-ペプチド複合体モデル5種についてシミュレーションを行い速度論的実験結果との比較を行った。その結果、十分な基質結合エネルギーは複合体の結合安定化をもたらす触媒 3 残基の適正な水素結合ネットワーク形成を促すために必要であるが、それ以外にも基質切断部位の適正な配向性やオキシアニオンホールの形成などの因子が整って初めて反応は進行することを明らかにした。結合親和性、触媒 3 残基の水素結合ネットワーク、オキシアニオンホールの形成、基質の配向性が基質特異性の決定因子であると結論づけた。

## 4 発表実績または予定

- ★ SOD1 における点変異導入による酵素活性変化予測、リントウルオト正美、リントウルオトユハ、福西快文 (2021: 日本コンピュータ化学会 2021 春季年会)
- ★ SOD1 への基質接近に対する静電ループと Arg143 の役割、中村美羽、福西快文、リントウルオトユハ、リントウルオト正美(2022:生物物理学会 2022 年会 函館)
- ★ MD シミュレーションを用いた 3  $\alpha$  - ヒドロキシステロイド脱水素酵素の構造変化、天川薫、鈴木大樹、リントウルオトユハ、リントウルオト正美(2022:生物物理学会 2022 年会 函館)
- ★ セリンプロテアーゼ Neuropsin の基質特異性の決定因子に関するMD研究、リントウルオト正美、堀岡洋太、阿部光将、福西快文、リントウルオトユハ、田村英紀(2022:生物物理学会 2022 年会 函館)

## 5 出版実績または予定

- ★ Investigation on substrate specificity and catalytic activity of serine protease neuropsin, M. Lintuluoto, M. Abe, Y. Horioka, Y. Fukunishi, H. Tamura, J. M. Lintuluoto, 投稿中



# 分子運動に起因する動的分子間相互作用を活用した液晶の機能開発

## Development of Functions of Liquid Crystals Utilizing Dynamic Intermolecular Interactions Based on Molecular Motion

○内田 幸明 (大阪大学)

### 1 研究目的、内容

近年、元素戦略・低毒性・柔軟性・自己組織的で多様な集合構造等の種々の観点から、p 電子スピンを持つ非金属元素をスピソースとする有機強磁性体が注目され、実際に合成されてきた。物質の磁性を支配するのはスピン間の磁気相互作用であるが、有機磁性体におけるスピン間の磁気相互作用は、無機磁性体のそれとは比べものにならないほど弱い。実際、有機磁性体の強磁性転移は、極低温 (< 17 K) のみで起こる。

一方、有機材料の中でも、異方性と流動性を併せ持つ液晶は、構成分子の集団運動によって自己組織的に配向構造を形成する。我々は、このような特徴を持つ磁性液晶であるニトロキシドラジカル (NR) 液晶について研究を行ってきた。前述のような既存の有機強磁性体とは異なり、NR 液晶は液晶相以上の温度領域 (300~450 K 程度) で強磁性的な分子間相互作用 (磁気液晶効果) を示すことを特徴とする。2013 年に金属元素をスピソースとする強磁性液晶が報告されてから、その特異な性質が盛んに研究されているのに対して、現在のところ、強磁性転移を示す非含金属液晶は報告されていない。しかし、磁気液晶効果の起源が明らかになれば、強磁性転移を示す NR 液晶の合成指針が見つかる可能性がある。

本研究では、磁気液晶効果の起源を明らかにすることを最初の目標として掲げ、それを「分子間接触様式に依存する物性」と「ソフトマター中の動的構造」との関係に一般化することで、無機固体材料にないソフトマター特有の電気・磁気・光学特性を示す低分子有機材料を創製するために必要な分子設計法へと昇華することを視野に入れている。2020 年度までに、GROMACS による分子動力学 (MD) シミュレーションによって分子配座・分子配置のアンサンブルを求め、その中の分子間相互作用の分布を Gaussian による密度汎関数理論 (DFT) 計算によって求める手法を確立した。これを元に、過去の静的なスピングラスの磁気特性を理解するために用いられた理論を動的な平均場近似へと拡張することで、磁気液晶効果が説明可能であることを見出した。2021 年度は、磁気液晶効果に関する研究に加えて、対象を液晶分子一般にも広げて、配座解析による分子形状の液晶性への寄与についての考察も行った。官能基を様々に置換した液晶分子の配座解析を行い、実験系における液晶転移温度等の物性と比較することで、各物性を発現するために必要な液晶分子の構造上の起源を探った。

### 2 研究方法、計算方法

分子配向場・分子形状分布・分子間相互作用のそれぞれについて、次の①-③の計算手法によりシミュレーションを行い、統合する。① MD シミュレーションにより液晶相の分子配向場を分子レベルで再現して、局所的な分子間接触の角度と距離の分布を求める。その際には、GROMACS を使用する。② MD シミュレーションによって求めた各原子の座標をもとに、分子形状のアンサンブルを求める。③ MD シミュレーションによって求めた各原子の座標をもとに、DFT 計算で NR 液晶分子のスピン密度分布を計算し、分子間相互作用を求める。その際、Gaussian によって DFT による一点計算を行い、交換相互作用を見積もり、実験系におけ

る磁気相互作用の起源を探る。

### 3 研究成果

2019年度から2021年度にかけて、MDシミュレーションによって、各状態における分子配座アンサンブルを求め手法を開発してきた。具体的には、最も一般的によく知られているネマチック液晶である4-Cyano-4'-pentylbiphenyl (5CB)とN-(4-Methoxybenzylidene)-4-butylaniline (MBBA)について、MDシミュレーションを行い、液相と液晶相では、分子配座アンサンブルが異なることを見出した(4-2)。液晶中では動的分子間相互作用により分子形状が相の対称性を反映するように変化すると考えられる。

磁気液晶効果の起源を探る研究(4-1,4-4,4-5,5-3)のほかに、磁気液晶効果を分子拡散と分子間相互作用の不均一性の指標として用いる研究を行った。まず、スピラベルとしてのNR部位を有するサイボタクチックネマチック(N<sub>cyb</sub>)液晶を合成した。N<sub>cyb</sub>相は、過渡的かつ局所的な層秩序を持つサイボタクチッククラスター構造を持つと言われている。相の同定と構造の考察にDFT法による構造最適化を用いた。温度可変EPR分光法により、分子がサイボタクチッククラスターを出入りしており、サイボタクチッククラスターが過渡的で局所的な存在であることを磁氣的に確かめた(5-1)。

### 4 発表実績または予定

- ★1. International Conference on Quantum Liquid Crystals 2021, Yoshiaki Uchida, “Spins in Liquid Crystal,” ポスター発表, Online (Zoom), 2021年5月11日.
- ★2. 日本液晶学会討論会, 内田幸明, 渡辺豪, “液晶における分子形状分布,” 口頭発表, Online (Zoom), 2021年9月16日.
- 3. The 19th Optics of Liquid Crystal, Yoshiaki Uchida, “Immobilization, Reorientation and Migration of Cholesteric Shells for Photonic Applications,” 口頭発表, Online (Zoom), 2021年9月30日.
- ★4. 第5回QLC若手コロキウム「古典的液晶と量子液晶の関係探索」, 内田幸明, “液晶中の分子間相互作用,” Online (Zoom), 2021年11月25日.
- ★5. 新学術領域研究「量子液晶の物性科学」令和3年度 領域研究会, 内田幸明, “Mechanism of spin diffusion in liquid crystals,” 口頭発表, Online (Zoom), 2022年2月17日.

### 5 出版実績または予定

- ★1. “Molecular Clustering Behaviour in Cybotactic Nematic Phase of Spin-labelled Liquid Crystal,” Y. Uchida, T. Akita, K. Hanada, D. Kiyohara, N. Nishiyama, *J. Mater. Chem. C*, **10**, 6621–6627 (2022).
- 2. “Magnetically Manipulable Ionic Liquid Crystal Incorporating Neutral Radical Moiety,” Y. Uchida, T. Sakaguchi, S. Oki, S. Shimono, J. Park, M. Sugiyama, S. Sato, E. Zaytseva, D. G. Mazhukin, R. Tamura, *ChemPlusChem*, **87**, e202100352 (2022).
- 3. “Thin ZIF-8 Nanosheets Synthesized in Hydrophilic TRAPs,” K. Sasaki, T. Okue, Y. Shu, K. Miyake, Y. Uchida, N. Nishiyama, *Dalton Trans.*, **50**, 10394–10399 (2021).

# 分子性導電・磁性材料に関する理論的研究

## Theoretical study on molecular conducting and magnetic materials

○中野 義明、小川 凌平、清水 さらら、中井 暁量

(京都大学大学院理学研究科化学専攻、京都大学環境安全保健機構)

### 1 研究目的

金属-金属結合を有する金属カルボニルクラスターは、高い反応性に基づく触媒活性や磁性と導電性を兼ね備えた高分子錯体として興味が持たれている。金属カルボニルクラスターの物性は、窒素、酸素、リン、ハロゲン、炭化水素系配位子やフラーレンやその誘導体を導入することにより制御されるが、大環状配位子の例は限られていた。本研究では、金属カルボニルクラスターと大環状配位子であるスズ(II)フタロシアニンとの錯体の合成法を確立するとともに、その結晶構造と磁性を明らかにすることを目的とした。

### 2 研究方法、計算方法

密度汎関数(DFT)法による理論的解析は、Gaussian 09(Rev. E.01)プログラムを用いた。基底関数として、Sn、Co、その他の原子に対して、それぞれ、cc-pVTZ-PP、cc-pVTZ、cc-pVDZ を使用し、MN12-L、MN12-SX、CAM-B3LYP-D3(BJ)法により解析した。

### 3 研究成果

金属カルボニルクラスターとスズ(II)フタロシアニン  $\text{SnPc}$  との錯体  $\{\text{Co}_4(\text{CO})_{11}\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})\}$  (**1**)は、 $\text{SnPc}$  と  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  を *o*-ジクロロベンゼン中、 $60^\circ\text{C}$  で1日反応させた後、ヘキサンをゆっくりと拡散することにより得た(合成法 A)。しかしながら、この方法では、磁化率を ESR と SQUID により測定したところ、不純物として金属 Co を含むことが分かった。そこで、 $\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})$  と  $\text{Co}_4(\text{CO})_{12}$  を室温で1日反応させた後、ヘキサンをゆっくりと拡散することにより、磁性不純物を含まない錯体 **1** を得た(合成法 B)。合成法 A と B で得られた単結晶は、X線構造解析により同じ構造であることが分かった(Fig. 1)。

$\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})$  と錯体 **1** の UV-vis-NIR スペクトルを Fig. 2 に示す。錯体 **1** の Soret バンドと Q バンドは、 $\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})$  と同じ位置に観測された。フタロシアニン部位が還元され  $\text{Pc}^{3-}$  となっている場合には、 $850 \sim 1050 \text{ nm}$  付近に吸収帯が観測されるが、近赤外領域には吸収帯が観測されなかった。したがって、出発原料の  $\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})$  と同じく、錯体 **1** のフタロシアニン部位は、 $\text{Pc}^{2-}$  となっていると考えられる。また、赤外スペクトルにおいて、フタロシアニン部位の価数に敏感な振動モードが、 $\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})$  では  $725, 768 \text{ cm}^{-1}$  に観測されたのに対し、錯体 **1** では、 $725, 775 \text{ cm}^{-1}$  に観測されたことも、錯体 **1** ではフタロシアニン部位が  $\text{Pc}^{2-}$  となっていることを支持している。

錯体 **1** の電子状態を明らかにするため、DFT 法(MN12-L、MN12-SX、CAM-

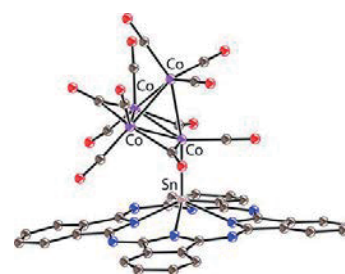


Fig. 1 Molecular structure of  $\{\text{Co}_4(\text{CO})_{11}\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})\}$  (**1**).

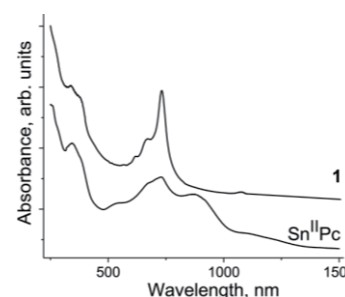
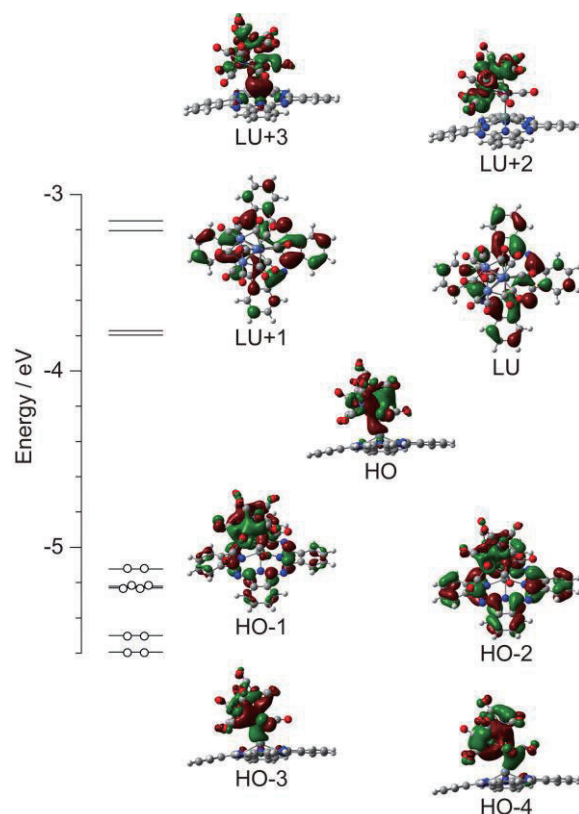


Fig. 2 UV-vis-NIR spectra of  $\text{Sn}^{\text{II}}(\text{Pc}^{2-})$  and complex **1** in KBr.

B3LYP-D3(BJ))により理論的解析を行った。MN12-SX、CAM-B3LYP-D3(BJ)汎関数は、broken-symmetry (BS)一重項状態が、閉殻一重項状態よりも安定であったが、検討した全ての汎関数は、錯体 **1** が大きな一重項–三重項ギャップを有し、基底状態が一重項であることを示した。また、その反強磁性相互作用の大きさは、MN12-L、MN12-SX、CAM-B3LYP-D3(BJ)法の結果より、 $J = -6609$ 、 $-6545$ 、 $-4573$  K と見積もられた。この結果は、ESR と SQUID 測定で錯体 **1** が非磁性であったことを支持している。

Fig. 3 にフロンティア Kohn–Sham 軌道のエネルギーダイアグラムを示す。最高被占軌道(HO)は、Sn と  $\text{Co}_4(\text{CO})_{11}$  の間の結合性相互作用により形成されている。HO-1 と HO-2 軌道は、 $\text{Co}_4(\text{CO})_{11}$  と  $\text{Pc-}\pi$  の軌道が混成しており、最低空軌道(LU)と LU+1 軌道はフタロシアニン部位に広がっていることが分かる。 $^3\text{A}$  状態のスピンドensity分布について調べたところ、HO-2、LU 軌道が磁性軌道となり、1.98 スピン分のスピンドensityがフタロシアニン部位に局在していることが分かった。また同様に  $^5\text{A}$  状態のスピンドensity分布について調べたところ、フタロシアニン部位、 $\text{Co}_4(\text{CO})_{11}$  部位にそれぞれ、1.99 スピン分のスピンドensityが分布していることが分かった。すなわち、フタロシアニン部位、 $\text{Co}_4(\text{CO})_{11}$  部位は、それぞれ、 $^3\text{A}$  状態、 $^5\text{A}$  状態で開殻になることが分かる。このことは、 $\text{Co}_4(\text{CO})_{11}$  部位のスピンはフタロシアニン部位のスピンのよりも強く結合していることを示しており、錯体 **1** が本質的に非磁性であり、合成法 A で得られた錯体 **1** の磁性は金属 Co 等の磁性不純物であるという実験結果を支持している。(出版実績[1])



**Fig. 3** Energy diagram for the frontier Kohn–Sham orbitals of the  $^1\text{A}$  state in complex **1** calculated at the RMN12-L/cc-pVTZ-PP/cc-pVTZ/cc-pVDZ level of theory.

#### 4 発表実績または予定

★[1] “モノアルキル化 DABCO と TCNQ 誘導体から成るラジカルアニオン塩の構造と物性”, ○小川凌平, 石田耕大, 岡本尚大, 石川学, 中野義明, 大塚晃弘, 矢持秀起, 第 15 回分子科学討論会 2021 札幌, 1P032

[2] “第一原理計算による有機導体(EDO-TTF-I) $_2$ ClO $_4$  の電子状態の解析”, ○川村泰喜, 橋本顕一郎, 吉見一慶, 石川学, 中野義明, 大塚晃弘, 矢持秀起, 春木理恵, 熊井玲児, 足立伸一, 小林晃人, 日本物理学会第 77 回年次大会(2022 年), 17pT25-4

[3] “改良型定常比較法による有機伝導体(EDO-TTF-I) $_2$ ClO $_4$  の  $zT$ ”, ○吉野治一, 石川学, 小川凌平, 中井暁量, 中野義明, 大塚晃弘, 矢持秀起, 日本物理学会第 77 回年次大会(2022 年), 17pT25-5

#### 5 出版実績または予定

★[1] “Complexes of transition metal carbonyl clusters with tin(II) phthalocyanine in neutral and radical anion states: methods of synthesis, structures and properties”, N. R. Romanenko, A. V. Kuzmin, S. S. Khasanov, M. A. Faraonov, E. I. Yudanov, Y. Nakano, A. Otsuka, H. Yamochi, H. Kitagawa, D. V. Konarev, *Dalton Trans.*, 51(6), 2226-2237 (2022)

# ガラス系における遅いダイナミクスの理論・シミュレーション研究

## Theoretical and Computational studies on slow dynamics of glassy systems

○ 金 鋼 (大阪大学大学院基礎工学研究科)、芝 隼人 (東北大学金属材料研究所)、  
中村 壮伸 (産業技術総合研究所)、岩下 拓哉 (大分大学理工学部)、  
川崎 猛史 (名古屋大学大学院理学研究科)、菊辻 卓真 (大阪大学大学院基礎工学研究科)、  
後藤 頌太 (大阪大学大学院基礎工学研究科)、竹本 健吾 (大阪大学大学院基礎工学研究科)、

### 1 研究目的、内容

通常液体を冷却すると結晶固体となる。しかし、急冷や不純物の混合などの条件によって結晶化が阻害されることがある。このとき液体は過冷却状態となり、さらに冷却することでガラス状態へと転移する高分子ガラス、分子性ガラス、金属ガラスなどの材料の発展の一方で、ガラス転移に関する基礎的理解には数多くの課題が未だ多数残されている。代表者らは主に分子動力学シミュレーションによる研究をおこない、様々なガラス形成物質およびより広範なソフトマター物質に関する個別各論的な研究に対してガラスをキーワードに俯瞰しうる知見統合を通じた問題解決を目指している。

本年度は、(1) 過冷却水のケージ・ジャンプモデルでモデル化される拡散係数と構造緩和時間、(2) 一般化レプリカ交換法による液晶のネマチック-等方相転移のシミュレーション、(3) 環状高分子の拡散過程における非ガウス性と分子内運動モード特性に関する研究を実施した。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1 過冷却水のケージ・ジャンプモデルでモデル化される拡散係数と構造緩和時間

ガラスは無秩序な分子配列のまま固化した状態である。過冷却液体の温度低下に伴い液体の運動性は急激に低下し、ガラス転移温度以下で運動性が凍結される。そのため過冷却液体はガラス転移を起こす原因を解明するための本質的な情報を保持している。過冷却状態においてある温度から、拡散係数と構造緩和時間の逆数が異なる温度依存性を示す性質は、Stokes-Einstein 則の破綻として多く注目が集まっている。特に分子構造や局所的な分子の運動性が重要であると考えられるが、その関係をモデル化する手法は得られていない。一方で過冷却液体において分子の運動性低減はケージ効果と呼ばれる現象論的モデルで一般に説明される。ケージ効果とは、過冷却液体の分子が周囲の分子によって形成されるケージに一時的に囚われ、長時間の拘束された後、ケージが崩壊して囲まれた分子がジャンプするという描像である。我々はこれまでの研究で、連続時間型ランダムウォークモデルを基盤に、分子の短時間のダイナミクスを運動が低減したケージ状態と拡散的運動を行うジャンプ状態に分割するケージ・ジャンプモデルを利用し、過冷却水中での拡散係数を局所的な水素結合ネットワークのダイナミクスから予測するモデル式・アルゴリズムの開発を行ってきた。本研究では分子動力学(MD)シミュレーションを TIP4P/2005 モデルに対して計算を行い、拡散係数と構造緩和時間のデカップリングについて、ケージ・ジャンプモデルを用いて局所的ダイナミクスから原因を調べた。

#### 2.2 一般化レプリカ交換法による液晶のネマチック-等方相転移のシミュレーション

液晶は分子の対称性によって様々な液晶相に分類され、液晶分子の種類によってとることのできる液晶相の数や種類は異なる。液晶相転移では相転移温度付近で系が平衡に至るまでに長時間のシミュレーション

が必要であり課題として残されている。分子動力学(MD)シミュレーションにおいては構造変化や相転移などを取り扱う際に効率良くサンプリングする方法として温度レプリカ交換法(tREM)が知られている。しかし液晶相転移などの一次相転移においてはその威力を十分に発揮することができない。それらの問題点を解消するために、Kim-Keyes-Straub によって一般化レプリカ交換法(gREM)が提案されている。本研究では、gREM による MD シミュレーションの、5CB(4-cyano-4'-pentylbiphenyl)のユナイテッド・アトムモデル(UA)を用いた液晶相転移への適用可能性を検証した。5CB の UA モデルとして Tiberio らによって提案された力場を用いた。ランダムに 5CB 分子を配置した系で  $M=11$  個のレプリカを用意し、温度を 300 K から 320 K まで温度間隔を 2 K 毎に設定して tREM を行った。gREM でも同様にして 300 K から 320 K の間でシミュレーションを行い tREM の結果との比較を行った。分子数は 250, 1000, 2000, 4000 の 4 つの系を用意して計算した。計算は全て 1 atm の *NPT* アンサンブルで行った。

### 2.3 環状高分子の拡散過程における非ガウス性と分子内運動モード特性

直鎖状高分子は絡み合いによってダイナミクスが理解されるが、環状高分子の構造緩和機構に対する理論モデルは未だ確立していない。近年になって、環状高分子溶融体においてランダムに複数の高分子鎖をピン留めすると拡散が完全に抑制されることから、ガラスの遅いダイナミクスとのアナロジーが示唆され注目を集めている。そこで本研究では、ガラスの動的不均一性を定量化するのによく用いられているノンガウシアンパラメータ (NGP) および高分子内の運動モードについて解析を行った(ラウスモード解析)。これらを直鎖と環とで比較することによって、局所的な運動から重心の並進運動にいたるまでのダイナミクスにおける形状の効果を調査した。高分子モデルとして結合角ポテンシャルを考慮した Kremer-Grest モデルを採用した。高分子の鎖長依存性を調べるため、鎖長 5, 10, 20, 40, 100, 200, 400 と系統的に変化させた。LJ 単位系で温度 1、セグメント数密度 0.85 それぞれ一定の条件で平衡化した後に、本計算を行った。

## 3 研究成果

### 3.1 過冷却水のケージ・ジャンプモデルでモデル化される拡散係数と構造緩和時間

本研究では各水分子の短時間のダイナミクスをケージ状態とジャンプ状態の 2 状態に分割する際に水素結合ネットワークの情報を参照する。ターゲットとなる水分子が他の 4 分子と水素結合をしている時ケージ状態を開始する。水素結合寿命は有限であるため、ケージ状態の水分子と水素結合していた 4 つの水素結合は、ある特定の時間で全て破断する。このとき、水分子はケージ状態からジャンプ状態へと移行する。ジャンプ状態は再びターゲットとなる水分子が 4 つの水素結合を有するまで継続する。そしてターゲットとなる水分子が 4 つの水素結合を持つと、新しいケージ状態が形成される。このように各水分子の短時間のダイナミクスをケージ状態とジャンプ状態の 2 状態に分割し、2 状態の継続時間、各状態における粒子の移動距離、そしてケージ状態とジャンプ状態の存在比を求めた。さらに、連続時間型ランダムウォークモデルで与えられる 2 つの運動性低減を表す 2 つの時間スケールは、ケージ時間の始まりから終わりまでの平均時間を意味する継続時間  $\tau_c$  と、任意の点からケージ時間が終了するまでの持続時間  $\tau_p$  に対応する。そこでこの 2 つの温度依存性を求め、分布および平均値の温度依存性を求めた。拡散係数  $D$  と緩和時間  $\tau_a$  の積およびケージ・ジャンプモデルで与えられる 2 つの緩和時間の比の温度依存性をみたところ、240 K を境に両者の関係がデカップリングすることが確認できる。さらにこのデカップリングはジャンプ状態の平均移動距離と相関を持っており、第一配位圏程度の局所的なダイナミクスにおける運動のデカップリングが、系全体の動的不均一性を引

き起こすことを明らかにした。

### 3.2 一般化レプリカ交換法による液晶のネマチック-等方相転移のシミュレーション

tREM で得られた系の配向オーダーパラメータの温度依存性を調べたところ温度低下とともに配向度が增大しているが、分子数によって相転移温度が異なっていた。このことはシステムサイズの増大とともにレプリカ交換頻度が著しく低下することが原因である。一方で、gREM で得られた系の配向オーダーパラメータの温度依存性では、システムサイズが大きい4000分子数においてよりクリアに液晶相転移挙動をシミュレートできていることがわかった。特に、gREM では等方相からネマチック相へ中間的な状態でもレプリカ交換頻度が低下していないことがわかった。本研究によってgREMが液晶相転移においてシステムサイズの影響を受けない優れた手法であることがわかった。

### 3.3 環状高分子の拡散過程における非ガウス性と分子内運動モード特性

直鎖状および環状高分子の平均二乗変異(MSD)とNGPの鎖長依存性を調べた。セグメントの変異に関する結果において直鎖、環の両方で $t \sim 1$ の時間領域で弱いピークが見られた。これはセグメント同士が衝突を経験し始める時間領域であり、高分子鎖の形状に依存しない。一方で、直鎖状高分子は絡み合いから抜け出して自由拡散へと至る時間領域においてNGPに強いピークが現れた。それに対し環状高分子においてはNGPが極めて抑制されていることがわかった。これは、セグメントおよび重心の変位それぞれのNGPで同様であった。しかしながら、環状高分子の拡散係数は鎖長を長くしていくと直鎖状高分子と同程度の鎖長依存性を示すことから、高分子間の相互作用は強くなっていくと考えられている。これは、ガラスや直鎖状高分子とは本質的に異なる構造緩和機構・高分子間相互作用を有していることを示す結果である。

## 4 発表実績または予定

- ★ 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “環状高分子の拡散過程における非ガウス性と分子内運動モード特性”, 日本物理学会第77回年次大会, 2022年3月
- ★ 後藤 頌太, 水野 英如, 金 鋼, 松林 伸幸, “ケージ・ジャンプでモデル化される拡散係数と構造緩和時間”, 化学工学会関西大会 2021, 2021年12月
- ★ 竹本 健吾, 石井 良樹, 鷺津 仁志, 金 鋼, 松林 伸幸, “一般化レプリカ交換法による5CB液晶のネマチック-等方相転移のシミュレーション”, 化学工学会関西大会 2021, 2021年12月
- ★ 後藤 頌太, 水野 英如, 金 鋼, 松林 伸幸, “高分子集合系における熱振動と構造緩和の関係性に対する分子シミュレーション解析”, 2021年度高分子基礎物性研究会・高分子計算機科学研究会 合同討論会, 2021年12月
- ★ 菊辻 卓真, 金 鋼, Francesco Rusiano, Raffaele Pastore, Francesco Greco, 松林 伸幸, “ケージ・ジャンプでモデル化される拡散係数と構造緩和時間”, 第35回分子シミュレーション討論会, 2021年11月
- ★ 後藤 頌太, 金 鋼, 松林 伸幸, “環状高分子の拡散過程における非ガウス性と分子内運動モード特性”, 第35回分子シミュレーション討論会, 2021年11月
- ★ 竹本 健吾, 石井 良樹, 鷺津 仁志, 金 鋼, 松林 伸幸, “一般化レプリカ交換法による5CB液晶のネマチック-等方相転移のシミュレーション”, 第35回分子シミュレーション討論会, 2021年11月
- ★ 後藤 頌太, 水野 英如, 金 鋼, 松林 伸幸, “高分子集合系における熱振動と構造緩和の関係性に対する分子シミュレーション解析”, 化学工学会第52回秋季大会, 2021年9月

- ★ 金 鋼, 菊辻 卓真, 八十島亘宏, 松林 伸幸, “高分子中に強く束縛された水分子のダイナミクスに関する分子動力学解析”, 化学工学会第 52 回秋季大会, 2021 年 9 月
- ★ 竹本 健吾, 石井 良樹, 金 鋼, 松林 伸幸, “5CB 液晶のネマチック相転移の分子動力学解析におけるレプリカ交換法の適用”, 第 15 回分子科学討論会, 2021 年 9 月
- ★ 菊辻 卓真, 八十島 亘宏, 金 鋼, 松林 伸幸, “含水アクリレートポリマーにおける水の挙動: 水素結合で特徴付ける微視的構造とダイナミクス”, 第 15 回分子科学討論会, 2021 年 9 月
- ★ 竹本 健吾, 石井 良樹, 金 鋼, 松林 伸幸, “5CB 液晶のネマチック相転移の分子動力学解析におけるレプリカ交換法の適用”, 2021 年日本液晶学会討論会, 2021 年 9 月
- ★ Kang Kim, Keisuke Mizuta, Yoshiki Ishii, and Nobuyuki Matubayasi, “Bridging the gap between molecular dynamics and hydrodynamics in nanoscale Brownian motions”, XXXII IUPAP Conference on Computational Physics, 2021 年 8 月
- ★ 金 鋼, “高分子ガラスのボゾンピーク: せん断弾性によるスケーリング性の検証”, 東大物性研短期研究会「ガラス転移と関連分野の最先端研究」, 2021 年 5 月

## 5 出版実績または予定

- ★ Takuma Kikutsuji, Yusuke Mori, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Explaining reaction coordinates of alanine dipeptide isomerization obtained from deep neural networks using Explainable Artificial Intelligence (XAI)”, *Journal of Chemical Physics* 156, 154108 (2022).
- ★ Kengo Takemoto, Yoshiki Ishii, Hitoshi Washizu, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Simulating the nematic-isotropic phase transition of liquid crystal model via generalized replica-exchange method”, *Journal of Chemical Physics* 156, 014901 (2022).
- ★ Shota Goto, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Effects of chain length on Rouse modes and non-Gaussianity in linear and ring polymer melts”, *Journal of Chemical Physics* 155, 124901 (2021).
- ★ Raffaele Pastore, Takuma Kikutsuji, Francesco Rusciano, Nobuyuki Matubayasi, Kang Kim, and Francesco Greco, “Breakdown of the Stokes-Einstein relation in supercooled liquids: A cage-jump perspective”, *Journal of Chemical Physics* 155, 114503 (2021).
- ★ Takuma Kikutsuji, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi, “Transition pathway of hydrogen bond switching in supercooled water analyzed by the Markov state model”, *Journal of Chemical Physics* 154, 234501 (2021).



# 有機分子における光化学過程の理論的研究

## Theoretical studies on photochemical processes in organic molecules

○山崎 祥平, 齋藤 喜, 北川 雅治 (弘前大院理工)

### 1 研究目的

有機化合物を光励起したときに起こる独自の光化学過程の機構について、反応経路の量子化学計算に基づいて分子レベルで明らかにすることを目的とした研究を遂行している。2021年度は、主に次の(1)(2)の光化学過程を対象とした研究を実施した。

#### (1) インディゴ系色素における光異性化

インディゴは、分子の中央に炭素-炭素二重結合を持つにもかかわらず、この結合のねじれによるシス-トランス光異性化を起こさない。一方、インディゴはNH基とCO基の間で分子内水素結合を形成しているが、このNH基を他の原子または原子団で置き換えた分子では光異性化が起こることが分かっている。この反応性の違いには分子内水素結合の有無が影響すると考えられるものの、違いを生じさせる具体的な機構は分かっていない。本研究では、インディゴとその置換体のシス-トランス光異性化についてポテンシャルエネルギー計算を行い、その結果に基づいて反応性の違いを明らかにすることを目的とする。特に、NH基を硫黄原子で置き換えたチオインディゴの光異性化についてポテンシャルエネルギー計算を行い、インディゴとの相違点の解明を目指す。

#### (2) グルコースにおけるOH結合の光解離

糖類は発色団を持たないために吸収・発光スペクトルの観測が困難であり、その光化学的挙動については殆ど分かっていない。本研究では、グルコース分子を計算対象に選び、光化学反応として起こると期待されるOH結合の解離について、ポテンシャルエネルギーの計算によって反応機構を解明する。特に、円錐交差を介した高速無輻射失活の有無について検討する。

### 2 研究方法、計算方法

研究目的で記した項目(1)(2)のそれぞれについて、下記の計算を実行した。

#### (1) インディゴ系色素における光異性化

インディゴおよびチオインディゴについて、基底状態および励起状態における安定構造、並びに光異性化に関するポテンシャルエネルギーの量子化学計算を実行した。両者の分子について、まず三重項励起状態( $T_1$ 状態)のポテンシャルエネルギー曲面を計算し、この状態における異性化の可能性について検討した。この計算はDFT法(CAM-B3LYP汎関数)を用いて実施した。さらに、一重項励起状態( $S_1$ 状態)における異性化の反応性を調べるため、分子の両端にある六員環を省略したモデル分子の光異性化についてポテンシャルエネルギー曲面を計算した。円錐交差とその付近における電子状態を正しく扱うため、この計算にはCASSCF法を用いた。CASSCF計算のactive空間は(2,2)とした。DFT計算はGAMESS、CASSCF計算はMolproを用いて実行した。

#### (2) グルコースにおけるOH結合の光解離

はじめに、基底状態の安定構造におけるグルコースの励起エネルギーを TDDFT 法で計算した。OH 結合の光解離では、空間的に大きく広がった  $\sigma^*$  軌道への励起が本質的な役割を果たすと予想される。そのため、基底関数に diffuse 関数を加えて計算を行った。また、 $\sigma^*$  軌道への励起では電荷が大きく移動するため、DFT の交換-相関汎関数として、電荷移動状態を適切に計算できる長距離補正を施した汎関数である CAM-B3LYP を用いた。次に、励起エネルギーの計算で得られた  $S_1$  状態について、OH 結合長に沿ったポテンシャルエネルギー曲線を TDDFT 法で計算した。5 か所ある OH 結合のそれぞれに対し、結合長を固定した構造最適化を  $S_1$  状態に関して実行した。以上の計算に GAMESS を使用した。

### 3 研究成果

インディゴ系色素について：インディゴとチオインディゴの両方について、TDDFT 計算では、 $T_1$  状態と基底状態 ( $S_0$  状態) の間でポテンシャルエネルギー曲線が交差し、C=C 結合のねじれた構造で  $T_1$  状態のエネルギーが  $S_0$  状態を下回る結果が得られた。CASSCF 計算でも、 $S_1$  状態と  $S_0$  状態の円錐交差に到達するポテンシャル曲線が得られた。いずれの計算でも、反応障壁はチオインディゴの方がインディゴに比べて小さくなり、これは前者の分子で異性化がより起こりやすいことを示唆している。ただし、インディゴでも光異性化が起こる可能性があるという結果は観測結果と反しているため、三重項状態でも CASSCF を用いる、CASSCF の active 空間を大きくする、CASPT2 法で電子相関の計算を行う等の追加計算による検討が必要である。

グルコースについて：励起エネルギー計算の結果、紫外領域の光吸収で遷移できる  $S_1$  状態が存在し、酸素原子上の n 軌道から OH 結合の  $\sigma^*$  軌道への遷移で特徴づけられる  $n\sigma^*$  状態であると分かった。また、光解離のポテンシャルエネルギー計算では、5 か所ある OH 結合のそれぞれについて、その解離に伴って  $S_1$  状態 ( $n\sigma^*$  状態) と  $S_0$  状態のエネルギーが大きく接近することが確認された。これらの結果は、紫外線による光励起後、どの OH 結合においても結合解離および円錐交差を介した無輻射失活が起こる可能性を示唆している。

以上に加えて、マレーシアサインズ大学の Guan-Yeow Yeap 教授のグループらと共同で、液晶分子の合成に関する研究を実施した。当グループでは、合成された新規有機分子について DFT 法 ( $\omega$ B97X-D 汎関数、Gaussian 16 使用) による構造最適化および HOMO・LUMO のエネルギー計算を行い、分子の物性との関係を検討した。現在、この研究に関する論文を投稿中である。

### 4 発表実績または予定

★(1) 山崎祥平 “Computational study on the photoreactions of indigo and its derivatives” 令和 3 年度化学系学協会東北大会、郡山 (オンライン開催)、2021 年 10 月 2 日。

### 5 出版実績または予定

★(1) N. F. L. Salwadi, G. Y. Yeap, S. Yamazaki, N. Kimura, and D. Takeuchi, submitted.

# 原子核の量子効果を考慮した理論計算手法による重水素同位体効果の解析

## Multicomponent quantum mechanics method to analyze H/D isotope effect including nuclear quantum effects

○宇田川 太郎 (岐阜大学工学部)

### 1 研究目的

水素原子は様々な分子中に存在し、分子構造や物性の決定に重要な役割を果たしている。また、水素原子核は最も質量の軽い原子核であるため、顕著な量子効果および同位体効果を示すことが知られている。しかしながら、一般的な理論計算では Born-Oppenheimer 近似に基づき、原子核の量子効果は無視される。本研究では、申請者が開発してきた量子多成分系理論および経路積分分子動力学 (PIMD) 法を用いて、種々の系における原子核の量子効果や重水素同位体効果について解析する。また、実験グループとの共同研究課題についてもいくつか取り組んだ。

### 2 研究方法、計算方法

MC\_QM 計算には、独自に拡張した GAUSSIAN09, GAUSSIAN16 を用いた。また、PIMD シミュレーションは自作のコードを用いて行った。実験グループとの共同研究課題には、GRRM プログラムを用いた。

### 3 研究成果

ここでは、 $\text{H}_2\text{O}_2$  の内部回転に対する量子効果について PIMD 法を用いて解析した結果について示す。 $\text{H}_2\text{O}_2$  中の HOOH 回転に対する活性化エネルギーは CCSD(T)/aug-cc-pVQZ レベルで僅か 1.1 kcal/mol であり、容易に回転が起きていると考えられる。そこで、 $\text{H}_2\text{O}_2$  の HOOH 回転に対する量子効果および温度効果を詳細に検討するため、 $T = 50 \text{ K}, 100 \text{ K}, 200 \text{ K}, 300 \text{ K}, 400 \text{ K}, 500 \text{ K}, 600 \text{ K}$  の各温度において PIMD シミュレーションを実施した。PIMD シミュレーションの電子状態は、MP2/aug-cc-pVDZ レベルで計算した。PIMD シミュレーションにおいては、それぞれの原子核は 16 個のビーズで展開し、 $\text{H}_2\text{O}_2$  (QM(H))と  $\text{D}_2\text{O}_2$  (QM(D))についてシミュレーションを行った。また、比較のためビーズ数を 1 とした古典シミュレーション(CL)も行った。

図 1 には(a) 50 K, (b) 300 K, (c) 600 K の各シミュレーションにより得られた OH 結合長の一次元分布を示した。どの温度においても CL に比べて QM の分布はブロード化しており、原子核の量子効果によって OH 結合長が広い範囲に分布することを示している。

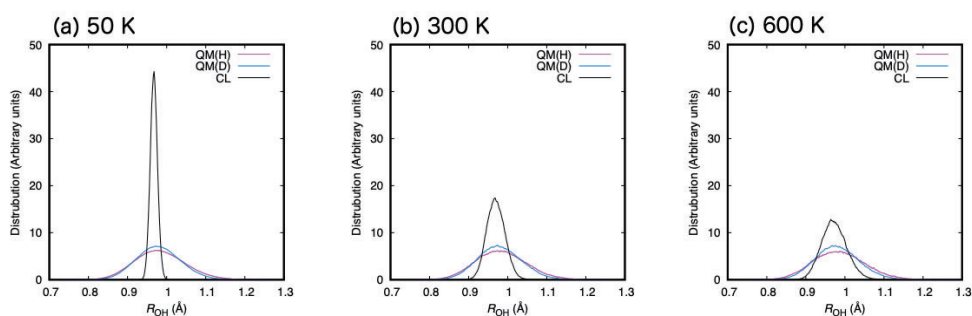


図 1. (a) 50 K, (b) 300 K, (c) 600 K のシミュレーションで得られた OH 結合長 1 次元分布。

次に、OH 結合長と HOOH 二面角の二次元分布を図 2 に示した。ここではスペースの都合上、一部の結果のみを示した。50 K の CL の結果では HOOH = 180° 付近には殆ど分布が見られない、つまり HOOH の回転が起きていないことがわかる。一方で高温(600 K)のシミュレーションではむしろ CL において HOOH = 180° 付近の分布が顕著に増加した。これは、原子核の量子効果により OH 結合長が広い範囲に分布したことで、逆に回転のための障壁が高くなってしまい、効率的に回転することができなくなったためであると考えられる。つまり、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 中の HOOH 内部回転に対しては競合する複数の量子効果が見られることを明らかにした。

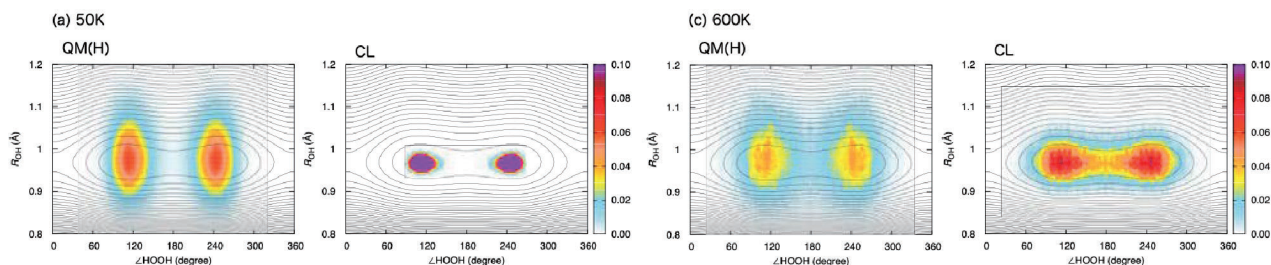


図 2. (a) 50 K, (c) 600 K のシミュレーションで得られた OH 結合長と HOOH 二面角の二次元分布。

#### 4 発表実績または予定

(1) 森聖治, [宇田川太郎](#), 立川仁典, トリチウム研究会 2021, 2021 年 8 月. (2) 田中輝, 桑畑和明, 立川仁典, [宇田川太郎](#), 第 1 回若手重水素研究会, 2021 年 9 月. (3) 服部郁美, 兼松佑典, 石元孝佳, 立川仁典, [宇田川太郎](#), 第 1 回若手重水素研究会, 2021 年 9 月. (4) 杓水祥一, 川淵茜, 山村泰久, [宇田川太郎](#), 大滝隆史, 益田昌樹, 三輪洋平, 齋藤一弥, 2021 年日本液晶学会討論会, 2021 年 9 月. (5) 服部郁美, 兼松佑典, 石元孝佳, 立川仁典, [宇田川太郎](#), 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021, 2021 年 10 月. (6) 柴田晴矢, 立川仁典, [宇田川太郎](#), 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021, 2021 年 10 月. (7) 田中輝, 桑畑和明, 立川仁典, [宇田川太郎](#), 第 52 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2021 年 10 月. (8) 田中輝, 桑畑和明, 立川仁典, [宇田川太郎](#), 日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会 in つくば, 2021 年 11 月. (9) Nuttapon Yodsins, Hiroki Sakagami, [Taro Udagawa](#), Takayoshi Ishimoto, Siriporn Jungsutiwong, Masanori Tachikawa, 6<sup>th</sup> Japan-Thai Online-Workshop on Theoretical and Computational Chemistry, December, 2021. (10) [宇田川太郎](#), 田中輝, 平野恒夫, 桑畑和明, 立川仁典, 馬場正昭, 長嶋雲兵, 第 24 回理論化学討論会, 2022 年 5 月. (11) 田中輝, 桑畑和明, 立川仁典, [宇田川太郎](#), 日本コンピュータ化学会 2022 年春季年会, 2022 年 6 月. (12) [Taro Udagawa](#), Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masaaki Baba, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masanori Tachikawa, 75<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Spectroscopy, June, 2022. (13) [Taro Udagawa](#), Rhys B. Murphy, Tamim A. Darwish, Masanori Tachikawa, Seiji Mori, 25<sup>th</sup> IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry, July, 2022.

#### 5 出版実績または予定

★(1) [Taro Udagawa](#), Rhys B. Murphy, Tamim A. Darwish, Masanori Tachikawa, Seiji Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **94**, 1954 (2021). (2) Shoichi Kutsumizu, Akane Kawafuchi, Yasuhisa Yamamura, [Taro Udagawa](#), Takashi Otaki, Masaki Masuda, Yohei Miwa, Kazuya Saito, *Chem. Eur. J.*, **27**, 10293 (2021). ★(3) [Taro Udagawa](#), Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, *Comp. Theor. Chem.*, **1208**, 113542 (2022). ★(4) Akari Kawajiri, [Taro Udagawa](#), Mao Minoura, Toshiaki Murai, *ChemistryOpen*, DOI: 10.1002/open.202100294. ★(5) Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa, [Taro Udagawa](#), *ACS Omega*, **7**, 14244 (2022).

# シグナル伝達を制御する巨大タンパク質複合体の 分子動力学シミュレーションによる動的制御機構解明

## Molecular Dynamics simulation studies on the dynamic-allosteric signal regulation mechanism of a huge protein complex

○米澤 康滋 (近畿大学)

### 1 研究目的

Liver Kinase B1 (以後 LKB1 と略記、別名 STK11) はセリン/スレオニンリン酸化酵素で、細胞の代謝・増殖・極性に関わる重要な制御因子のひとつである。LKB1 はがん抑制因子でもあり特定部位のアミノ酸変異は発がんをもたらすことが知られている。LKB1 は、細胞のエネルギー生産調整に深く関わる AMP-activated protein kinase (AMPK)活性を制御する。LKB1 構造の活性化ループは LKB1 のリン酸化活性発現に深く関与する事が指摘されている。一方、LKB1 自体は LKB1 と STRAD $\alpha$  及び MO25 $\alpha$  の 3 つのタンパク質因子で構成される 3 量体型の複合体形成によって活性化することが報告されている。複合体中の LKB1 と STRAD $\alpha$  及び MO25 $\alpha$  間に働く動的なアロステリック効果は LKB1 の活性制御に重要な役割を果たしている可能性がある。しかしこの複合体形成によって LKB1 を活性化する分子機構の動的側面はこれまで殆ど研究されていない。LKB1 の活性制御に関わるアロステリックな動的効果の研究は細胞内分子制御機構の全容理解にとって重要な知見であると思われる。本研究は分子動力学シミュレーション計算と機械学習等を活用したデータ数理解析技術を駆使して、LKB1 の活性を制御する巨大複合体の動的なアロステリック分子機構解明を目指す。

### 2 研究方法、計算方法

Protein Data Bank (PDB) に登録されている LKB1、STRAD $\alpha$ 、及び MO25 $\alpha$  の複合体構造情報 (2WTK) を用い、分子動力学シミュレーションには GROMACS プログラムを用いた。

野生型複合体に加えて、LKB1 活性に重要でその変異が機能を大きく改変すると報告されているアミノ酸変異体の数種類も計算する予定である。これに加えて複合体を構成する 3 つのタンパク質もそれぞれ単量体に分離して別個に分子動力学シミュレーションで計算する。これらの系を長時間分子動力学シミュレーション計算して解析に必要なデータを生成する。

次に計算で得られたシミュレーションデータを解析する。分子動力学シミュレーション計算中にタンパク質分子は自由に並進・回転移動するがこの効果を取り除く従来の標準的手法は大きな誤差の原因であった。この誤差の影響を低減する為に、重ね合わせ誤差を最小化するベイズ推定を活用する解析手法 (Miyashita, Yonezawa, JCP, 2017) を用いて複合体形成時と単量体時のタンパク質の動的ゆらぎを解析して比較し、複合体形成による動的変化をより正確に評価する。さらに、分子動力学シミュレーションデータ解析に、以下の a と b に示すような、機械学習や AI で用いられる数理解析手法やディープラーニング的手法を使って、タンパク質内部及びタンパク質間の動的関係を精密に数値化する等の効果的な解析・評価を実施して、動的アロステリック効果に関する新規かつ重要な知見の抽出を達成する。

各タンパク質が複合体形成する時と単量体で存在する時のそれぞれのシミュレーションデータに対して、

- a. 主成分分析法等を用いて協働的ゆらぎや構造変化の特徴を抽出する。これらを比較して複合体形成の効果を検証する。
- b. 多層オートエンコーダーを使った動的特徴を抽出するディープラーニング解析等を用いてアミノ酸残基間距離の時間変動の特徴に基づいてタンパク質の構造領域を分類する。さらに分類された構造領域間の相互情報量等も求めて複合体形成の効果を評価する。

### 3 研究成果

LKB1 と STRAD $\alpha$  及び MO25 $\alpha$  から成るタンパク質複合体構造 (2WTK) を図 1 に示す。タンパク質複合体の運動性と複合体を形成しない時の個々の単量体タンパク質の運動性を比較する為に、複合体構造から 3 つのタンパク質を単量体として分離した。さらにこの分離した単量体タンパク質構造毎に全原子モデルを適切に構築し溶媒分子等を加え 3 種類の単量体タンパク質の分子動力学シミュレーション用モデル系を作成した。複合体の全原子シミュレーション用モデル系も同様に作成した。

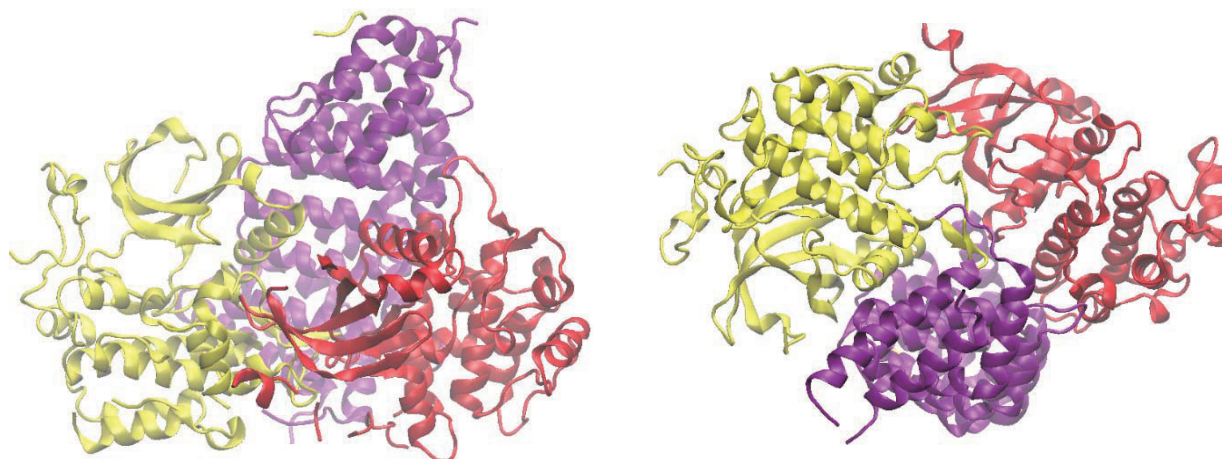


図 1 LKB1-STRAD $\alpha$ -MO25 $\alpha$  複合体構造. 周りに配置した溶媒水分子やイオン原子等は省略している。黄色分子は STRAD $\alpha$  を示し、赤色分子は LKB1 を示し、紫色分子は MO25 $\alpha$  を示している。

これまでに、複合体から分離した LKB1、STRAD $\alpha$  及び MO25 $\alpha$  各単量体タンパク質の分子動力学シミュレーション計算を実施してトラジェクトリーデータを収集した。これに加えて複合体の分子動力学シミュレーション計算を進めている。予備的解析は各単量体タンパク質の分子動力学シミュレーション計算は安定に実行されておりシミュレーション初期に殆ど平衡状態に達している事を示している。

### 4 発表実績または予定

なし

### 5 出版実績または予定

なし

# 金属クラスターの構造とその反応性

## Theoretical investigation on structures of metal clusters and their reactivity

○小安 喜一郎<sup>1,2</sup>, 高野 慎二郎<sup>1</sup>, 増田 晋也<sup>1</sup>, 江守 宗次郎<sup>1</sup>, 長谷川 慎吾<sup>1</sup>, 中村 勝之介<sup>1</sup>, 伊藤 駿<sup>1</sup>, 恵谷 建介<sup>1</sup>, 田坂 祐里子<sup>1</sup>, 福田 浩生<sup>1</sup>, 岩本 将史<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>東大院理, <sup>2</sup>京大 ESICB)

### 1 研究目的

数個から数百個の金属原子が有機配位子で被覆された配位子保護金属クラスターは、バルクの金属やナノ粒子には見られない、特異的な幾何構造や離散的な電子構造を持ち、それらに由来するユニークな物性を発現することが知られている。中でも、アルキニル配位子 ( $C\equiv CR$ ) は金コアと配位子との  $\pi$  共役や  $\sigma$  結合と  $\pi$  結合を組み合わせた多彩な界面構造を形成する点で注目を集めている。最近の研究において我々は、電子求引性の  $(CF_3)_2C_6H_3C\equiv C$  ( $Ar^F C\equiv C$ ) を用いることで、 $PdAu_{12}$  コアが 6 個の  $Au_2(C\equiv CAr^F)_3$  オリゴマーで保護された  $[PdAu_{24}(C\equiv CAr^F)_{18}]^{2-}$  の精密合成を達成した。このクラスターの配位子を電子求引性の  $C\equiv CAr^F$  から一般的な  $C\equiv CPh$  へと 1 つずつ置換していくと、スペクトルの立ち上がりから求めたクラスターの断熱電子親和力 (AEA) が配位子の置換数に比例して 89 meV ずつ減少することを質量選別気相光電子分光法により見出した (図 1)。液相における配位子の置換数の制御や精密分離は多大な労力を要するが、質量選別と気相光電子分光を組み合わせることで特別な前処理をすることなく置換数に応じた電子構造の変化の追跡を達成した。本研究では、密度汎関数理論 (DFT) 計算によって  $[PdAu_{24}(C\equiv CAr^F)_{18-x}(C\equiv CPh)_x]^{2-}$  ( $x=0, 1, 2, 6, 18$ ) の構造異性体を計算し、理論的な垂直電子脱離エネルギー (VDE) を算出した。また、電荷密度分布の解析から  $\pi$  共役が電子親和力の変化に与える効果について考察した。

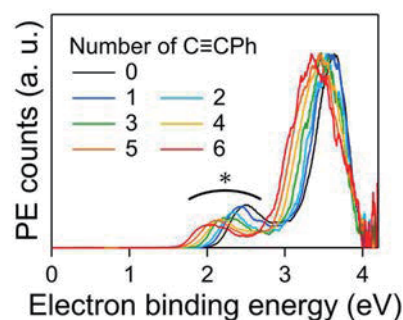


図 1.  $[PdAu_{24}(C\equiv CAr^F)_{18-x}(C\equiv CPh)_x]^{2-}$  ( $x=0-6$ ) の光電子スペクトル。\*は 2 光子過程に由来するシグナル。

### 2 研究方法、計算方法

DFT 計算は Turbomole 7.4 パッケージによって実行した。汎関数として PBE を、基底関数として def-SV(P) を用いた。まず、報告されている結晶構造を初期構造として 2 価負イオンクラスター  $[PdAu_{24}(C\equiv CAr^F)_{18}]^{2-}$  の構造最適化を行い、**0a** を得た。次に、**0a** の  $C\equiv CAr^F$  配位子の 1

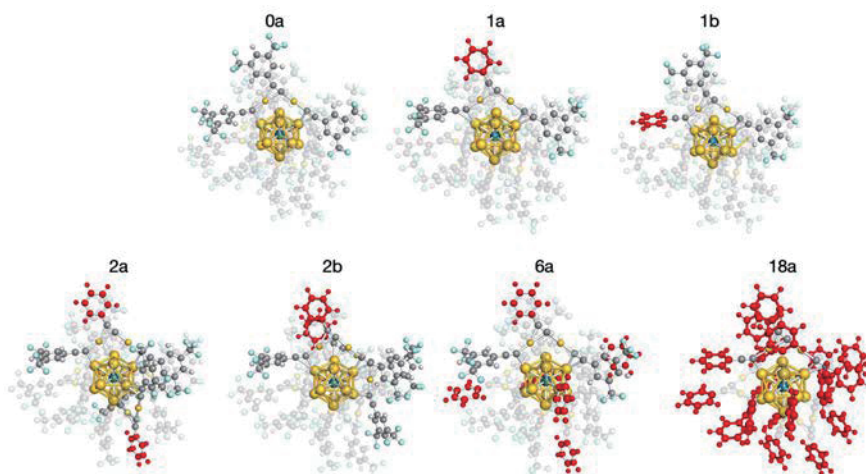


図 2.  $[PdAu_{24}(C\equiv CAr^F)_{18-x}(C\equiv CPh)_x]^{2-}$  ( $x=0, 1, 2, 6, 18$ ) の最適化構造。赤色は置換した  $C\equiv CPh$  を表す。

個を C≡CPh に置換することで 1 置換体を構築して構造最適化を行い、2 種類の異性体 **1a**、**1b** を得た。**1b** よりも 0.02 eV 安定な **1a** の構造からさらに 1 つの配位子を置換することで 2 置換体を構築して構造最適化を行い、2 種類の異性体 **2a**、**2b** を得た。**2a** は **2b** よりも 0.06 eV 安定だった。また、**1a** と同じ対称性にある 5 個の配位子を C≡CPh に置換することで 6 置換体を構築して構造最適化を行い、**6a** を得た。最後に、すべての配位子を置換して構造最適化を行い、**18a** を得た。

得られた 7 個の最適化構造が局所安定構造か確認するため振動数計算を行った。**1b** と **18a** については負の振動数が観測されたが、配位子の回転と変角運動に伴うもので絶対値が 5 cm<sup>-1</sup> 以下と小さいものだったため更なる構造最適化は行わなかった。気相光電子分光で明らかにした AEA に対する配位子効果の起源について考察するため、7 個の構造について 1 価の負イオンにしたときのエネルギーを一点計算で求め、2 価負イオンとのエネルギー差から VDE を算出した。また、自然結合軌道 (NBO) による電荷密度解析を行った。

### 3 研究成果

置換数が 1 と 2 の組成について、計算した構造異性体 (**1a** と **1b**、**2a** と **2b**) の間のエネルギー差はそれぞれ 0.02 eV、0.06 eV であるのに対し、VDE の差はいずれも 0.01 eV だった。この結果は、配位子の置換位置によらず異性体の VDE はほぼ同じであることを示唆しており、溶液の紫外可視吸収スペクトルが置換数の増加に対して不変だったことと一致している。計算で求めた VDE は配位子置換数に比例して減少しており、実験の AEA の減少を再現していた (図 3)。HOMO のエネルギー変化が VDE の変化に近い値であったことから、今回観測された VDE の減少の直接的な要因は配位子交換による HOMO の不安定化によると考えられる。クラスターの電荷密度分布解析を行ったところ、配位子置換による電荷密度の変化はフェニル環の炭素と水素および CF<sub>3</sub> 基に局在しており、PdAu<sub>12</sub> コアの電荷変化は配位子をすべて置換した場合でも 0.004e とごくわずかだった。この結果は非共役性のチオラート配位子 (SR) で保護された Au<sub>25</sub>(SR)<sub>18</sub> クラスタにおける先行研究の結果と同様であり、今回観測した配位子効果は π 共役による共鳴効果よりも空間または結合を介した誘起効果によるものと考えられる。

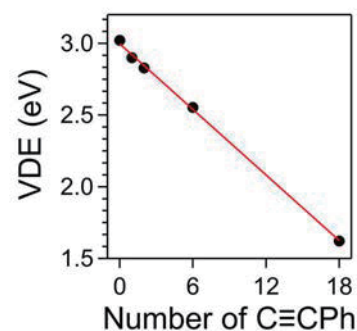


図 3. DFT 計算で求めた [PdAu<sub>24</sub>(C≡CAr<sup>F</sup>)<sub>18-x</sub>(C≡CPh)<sub>x</sub>]<sup>2-</sup> (x = 0, 1, 2, 6, 18) の VDE のプロット。

### 4 発表・出版実績または予定

- [1] ★S. Hasegawa, S. Masuda, S. Takano, K. Harano, T. Tsukuda, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 6550–6558.
- [2] ★S. Ito, K. Koyasu, S. Takano, T. Tsukuda, *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 10417–10421.
- [3] ★S. Emori, S. Takano, K. Koyasu, T. Tsukuda, *J. Chem. Phys.* **2021**, *155*, 124312.
- [4] ★S. Hasegawa, S. Takano, K. Harano, T. Tsukuda, *JACS Au* **2021**, *1*, 660–668.
- [5] ★長谷川慎吾, 増田晋也, 高野慎二郎, 原野幸治, 佃達哉, 日本化学会, 2022 年 3 月 23 日, オンライン開催, 口頭発表 (学生講演賞受賞)
- [6] ★伊藤駿, 中村勝之介, 田坂祐里子, 高野慎二郎, 小安喜一郎, 佃達哉, ナノ学会第 19 回大会, 2021 年 5 月 21 日, オンライン開催, ポスター発表 (若手優秀ポスター賞受賞)  
(他 口頭 4 件, ポスター 2 件)



# 第一原理計算手法に基づくナノ電子材料のプロセス/機能制御に関する研究 First-principles study for process/function control of nano electronic materials

○影島 博之（島根大学大学院自然科学研究科）

## 1 研究目的、内容

電子材料はナノスケール化が著しく進行し、もはや原子スケールでの理解と制御はその研究開発に欠かせないものとなっている。本研究では、ナノ電子材料を形成し加工するプロセスと、出来た材料によって発現される機能を、第一原理計算に基づいて原子スケールで理解することを目的とする。そして、それらによって得られた学術的な知識を元に、プロセスや機能を人為的に詳細制御する指針を得ることを目指す。

## 2 研究方法、計算方法

NIMS が中心となって開発している並列計算対応の第一原理計算プログラム PHASE0 (<https://azuma.nims.go.jp/cms1>) を、lapack、blas、mkl、fftw の各ライブラリと Intel Fortran と Intel MPI を用いてコンパイルして利用している。実行には mpirun コマンドを利用し、40 コア並列での使用である。3次元周期 superslab 法を用いて、単位胞当たりの原子数は 188~253 個。自己無撞着な SCF vdwdf DF1 法など様々な方法でファンデルワールス力を取り入れ、また拡散障壁高さ評価のため CI-NEB 法を用いている。

## 3 研究成果

Cu 基板上への CVD 法による原子層物質グラフェンと hBN のヘテロ構造形成の制御のため、吸着 C 原子の安定サイトと拡散経路、拡散障壁高さ等を計算し、形成機構の解明を進めている。グラフェンは単層では 0 ギャップ半導体で多層にすると金属となり、絶縁性である hBN はグラフェンの良い基板やゲート絶縁膜となる。このため、これらのヘテロ構造を自由自在に作る事ができれば、応用に様々な可能性をもたらすこともできる。最近、我々は hBN/グラフェンの縦型ヘテロ構造と横型ヘテロ構造の CVD 成長による作り分けに成功した。Cu 基板を用い、まず C 源を導入して一層グラフェンを形成、次に BN 源を導入してグラフェンと hBN が同一面内でつながった一層横型ヘテロ構造を形成した。そして、さらに再び C 源を導入して hBN の下に一層グラフェンを形成、縦型 hBN/グラフェンヘテロ構造も形成した。そして理論計算の結果により、成長方向選択性制御の起源が先に成長した島のエッジの H 終端の有無にあることを提案した。今期は、追加の理論計算によってこの提案に対する確証を得ると共に、どうしてそのような H 終端の有無が発生しているのかの理由の探索を行った。

まず、C ダイマーの吸着に関しての追加検討を行った。検討には図 1 に示す部分的に hBN ナノリボン (hBNNR) で覆われた Cu(111) 表面モデルを用いた。C モノマーはサブサーフェスが安定であるが、C ダイマ

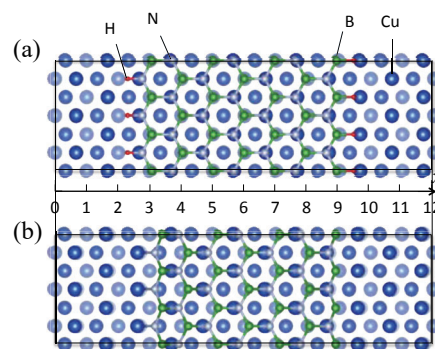


図 1. 検討に用いた表面原子モデルを上から見たもの。  
(a) エッジが H 終端された hBNNR で部分的に覆われた場合、(b) エッジが H 終端されていない hBNNR で部分的に覆われた場合。

一は最表面が安定である。hBNNRのエッジがH終端されていない場合、CダイマーはhBNNRのエッジに安定に吸着するため、hBNと一続きの一枚のシート状のグラフェンに成長していくことが想定される。一方、hBNNRのエッジがH終端されている場合、CダイマーはhBNNRで覆われていない部分が安定であるため、グラフェンはhBN島の外で核生成すると考えられる。新しくできたグラフェン核のエッジがそのままH終端されなければ、丸まってCu表面で終端されているため、グラフェンはhBNの下に潜り込み、縦方向に積層した構造に成長していくことが想定される。これらのことから、積層ヘテロ構造ができたのは、hBN島のエッジがH終端されていたためと、結論できる。

続いて、BNダイマーの吸着に関する追加検討を行った。この場合、Bモノマーはサブサーフェスが、Nモノマーは最表面が安定であるが、BNダイマーは最表面が安定である。GNRのエッジがH終端されていない場合、BNダイマーはGNRのエッジに安定に吸着するため、グラフェンと一続きの一枚のシート状のhBNに成長していくことが想定される。一方、GNRのエッジがH終端されている場合もBNダイマーは特定の方向のGNRのエッジに安定に吸着できるが、実験的にこのようなhBN成長のグラフェン島エッジの選択性は確認されていない。このため、面内ヘテロ構造ができたのは、グラフェン島のエッジがH終端されていないためと結論できる。

従って、これまでの結果と合わせると、実験的にグラフェンがhBN島の下に積層ヘテロ成長したのはhBN島のエッジが実効的にH終端されていたからであり、hBNがグラフェン島のエッジに面内ヘテロ成長したのはグラフェン島のエッジが実効的にH終端されていないから、と結論できる。

しかし、実験条件の詳細を検討すると、成長時のH分圧はグラフェン、hBNともほぼ同じである。そこで、hBNNRやGNRのエッジへのH吸着過程について、エネルギー利得と障壁高さを第一原理計算でさらに検討したが、hBN島のエッジがグラフェン島のエッジより実効的にH終端されやすいという結果は得られなかった。この矛盾の原因の解明のために、今後のさらなる検討が必要である。

#### 4 発表実績または予定

★ H. Kageshima, S. Wang, and H. Hibino, "Theoretical study on hBN/graphene heterostructure CVD growth", The International Symposium on Novel Materials and quantum Technology (ISNTT2021), online, p2-05 (Dec. 16, 2021).

★ H. Kageshima, S. Wang, and H. Hibino, "Theoretical Study on Role of Edge Termination in CVD Growth of hBN/Graphene Heterostructure on Cu Surface", The 9th International Symposium on Surface Science ~Toward Sustainable Development~ (ISSS-9), online, 30pA-1, (Nov. 30, 2021).

★ 影島博之、Shengnan Wang、日比野浩樹、「hBN/グラフェンヘテロ構造CVD成長におけるエッジ終端の役割」、第69回応用物理学会春季学術講演会、青山学院大学、相模原/オンライン、25p-E102-1 (2022年3月25日)。

★ 影島博之、Shengnan Wang、日比野浩樹、「CVDにおけるhBN/グラフェン積層ヘテロ構造成長の起源」、第82回応用物理学会秋季学術講演会、名城大学、名古屋/オンライン、10p-N306-15 (2021年9月10日)。

#### 5 出版実績または予定

★ H. Kageshima, S. Wang, and H. Hibino, "Theoretical study on role of edge termination for growth direction selectivity in chemical vapor deposition of hBN/graphene heterostructure on Cu surface", Appl. Phys. Express **14**, 085502-1-5 (2021). <https://doi.org/10.35848/1882-0786/ac0ece>

# 天然紫外線防御物質マイコスポリン様アミノ酸の光励起ダイナミクスと溶媒

## 和構造に関する理論的研究

### Theoretical Study of the natural UV-screen Mycosporine-like Amino Acids; photodynamics and solvation structure

○畠山 允 (山口東京理科大学)

#### 1 研究目的

MAAs は非芳香環のシクロヘキセンにアミノ酸などが結合した分子種の一群であり、含有アミノ酸の組成が異なる 30 種以上の MAAs が海産藻類により生合成されている。MAAs は 300nm 以上の有害な紫外線を高効率に吸収し、かつ光安定であることから、海産藻類が進化の過程で獲得した天然の紫外線防御物質であると考えられている。MAAs の紫外線防御能をヒューマンヘルスケアに応用する展開も近年注目されており、関連して、分子構造や電子状態などに関する基礎研究がまた進められている。

MAAs の紫外線防御能は水のようなプロトン性極性溶媒で強く発揮されることが分かっており、MAAs の溶媒和が紫外線防御と強く結びついていると考えられている。本研究では水和 MAAs について分子シミュレーションを実施し、MAAs 内部アミノ酸の水和による双性イオン化とそれに伴う分子内  $\pi$  電子共鳴について自由エネルギープロファイルを調査した。

#### 2 研究方法、計算方法

計算科学研究センターに導入されている量子化学計算プログラムの“CP2K”を利用して、水和 MAAs の自由エネルギーをメタダイナミクス法により調査した。自由エネルギー計算の自由度には MAAs 内部アミノ酸のプロトン配位数に注目し、プロトン配位数変化に伴ってアミノ酸が双性イオン化する過程を追跡した。原子間力は Density Functional Tight Binding (DFTB) により評価した。

#### 3 研究成果

MAAs のプロトン配位数をパラメーターとすることで双性イオン化が追跡可能であることを確認し、また、イオン化前後の状態が自由エネルギー曲面上の谷となることを見出している (図 1)。プロトン脱着部位を変えたバリエーション毎の自由エネルギーについて現在解析を進めている。

#### 4 発表実績または予定

本研究結果の成果発表を 2022 年度内に予定している。

#### 5 出版実績または予定

なし

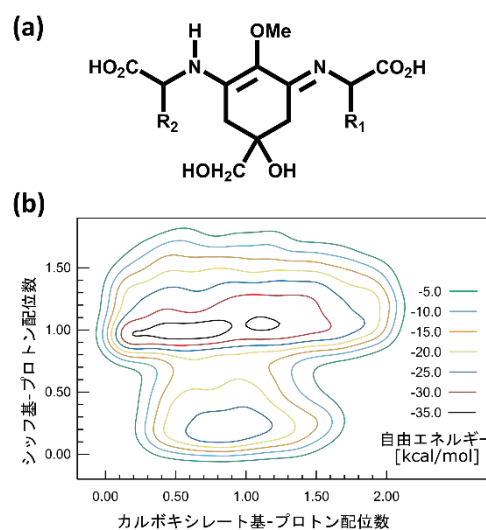


図 1. (a) MAAs 模式図、(b) プロトン配位数変化に沿った自由エネルギー等高線

# 第一原理分子動力学シミュレーションによる

## 水表面の自由 OH, 水素結合 OH の振動緩和ダイナミクスの理論研究

### Theoretical Study of Vibrational Relaxation Dynamics of Free OH and Hydrogen-Bonded OH at Air/Water Interface Via Ab initio Molecular Dynamics Simulation

○石山 達也, 京田 奈津実 (富山大学学術研究部工学系)

#### 1 研究目的、内容

水表面で水素結合していない自由(Free) OH, あるいは水素結合しているHydrogen-bonded(H-bonded) OHの振動緩和ダイナミクスの解明は, 大気化学反応, 生体反応など多くの化学反応メカニズムを解明する上で重要な知見を与える。近年, 理化学研究所のグループによる超高速時間分解ヘテロダイン検出振動和周波分光実験により, 水表面での自由OHに対する振動緩和ダイナミクスの詳細が報告された[1]。実験では, 純水および重水素置換された水が用いられ, pump-probe実験により自由OH振動のpopulation緩和時間(T1時間)がそれぞれの水で測定された。驚くべきことに, 純水表面と重水素希釈された水表面でのT1時間は, ほぼ同じ値を示すことが明らかになった。バルクの水素結合OH振動に対しては, 純水と重水素希釈された水では, 緩和時定数が数倍異なることが既に報告されており, それが分子間カップリングの有無に起因することも議論されているが, 自由OHではなぜその違いが観測されないのか分かっていなかった。さらに界面で自由OHをもっている水の共役なOHはほとんどの場合水素結合しているが, その振動緩和ダイナミクスはバルクOHの緩和ダイナミクスと同じと考えて良いのか明らかではなかった。本研究は, 分子間ポテンシャルや分子内ポテンシャルのモデルングを必要としない第一原理分子動力学(ab initio molecular dynamics, AIMD)シミュレーションに基づき, 自由OHおよび水素結合OHの振動緩和メカニズムの解明を試みた。

振動緩和メカニズムの解明を行う上で, 様々な振動モードとのカップリングによる緩和経路を特定する必要がある。例えば, 一つのH<sub>2</sub>OのOH振動を励起させた場合, それが, 分子内のOH振動カップリングにより緩和するケース, 分子内のHOH変角振動の倍音との非調和カップリングにより緩和するケース, 分子間のOH振動カップリングにより緩和するケース, あるいはさらにOH結合の再配向効果による緩和など, 複数の緩和経路が考えられる。これを純水系(H<sub>2</sub>O)と重水素希釈水系(HDO in D<sub>2</sub>O)に対して振動経路の緩和速度を計算する。方法としては, 励起するOH振動に運動エネルギーを与え非平衡AIMDシミュレーションを行う事により緩和速度の時定数(T1時間)を算出する。上記の緩和経路を個別に計算するために, 注目する振動モード以外の振動運動に拘束をかけることにより, 個々の振動緩和モードのみを可能にするシミュレーションを行う。今回の報告では, 紙面の都合上, 界面における自由OHの結果[2]のみ焦点をあてる。バルクでの水素結合OHの結果に関しては, 論文[3]を参照されたい。

#### 2 研究方法、計算方法

AIMD計算にはCP2Kプログラムパッケージを用いた。DFT計算にはGrimme D3補正を用いたBLYP汎関数を用いた。GTH擬ポテンシャル、TZV2P基底関数を用い、平面波カットオフ距離を280Ryとした。128個の水分子

子を用いてスラブ状の液膜を作成した。初期構造はPackmolパッケージにより古典シミュレーションを用いて平衡化することにより作成した。それをさらにAIMD計算で1ps程度平衡化させ、その後任意の自由OH振動を励起させ非平衡MD計算を行う事により振動緩和ダイナミクスを解析した。

### 3 研究成果

図1に、水表面における励起自由OHの振動エネルギー緩和経路の模式図を示す。ここで、これまでの研究で主に考えられてきた自由OH振動の緩和経路は3つ存在する。第一に励起自由OH振動とその片側のOH(共役OH)との分子内振動カップリング(Stretch coupling)の経路が考えられる。第二に励起自由OH振動と変角振動の2倍音との分子内カップリング(bend coupling)の経路が考えられる。第三に自由OHの再配向

(reorientation)によるエネルギー緩和経路が考えられる。これら3つの緩和経路がどれくらいの割合で自由OHエネルギー緩和に効くのかを明らかにするのがここでの目的である。

はじめに、分子に全く拘束をかけることなく励起OH振動がどの程度の時定数で緩和するかを計算し、実験結果と比較した(図2)。実験では、純水系と重水素希釈系でほとんど緩和速度が変化しなかったが、その傾向がAIMD計算結果においても再現された。この結果は、自由OHの振動エネルギー緩和には同位体効果が見かけ上ほとんど存在しない事を意味している。図1の緩和経路の中で、stretch couplingとbend

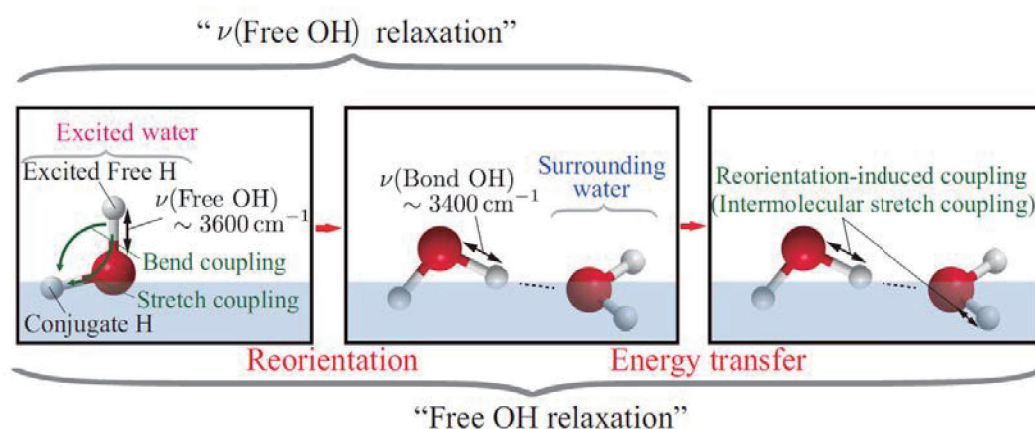


図1 励起自由 OH の振動エネルギー緩和経路の模式図。

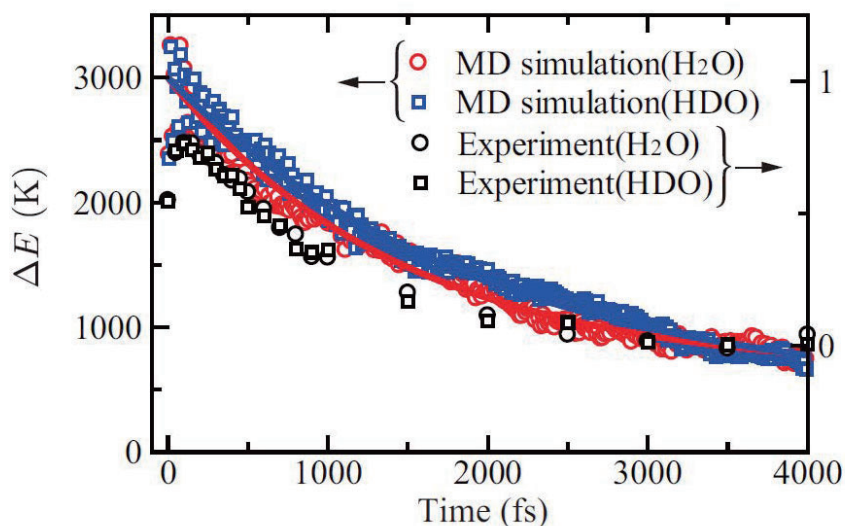


図2 実験と AIMD シミュレーションにおける励起自由 OH エネルギーの時間発展

couplingは同位体効果の影響を受けるはずであるが、一方でreorientationは同位体効果の影響を受けない。そのため、過去の研究では、自由OHの振動エネルギー緩和は主にreorientationに起因するものと考えられてきた[1]。しかし、以下で説明するように、今回のAIMD計算では、純水系では(i)stretch couplingとbend couplingの緩和が無視できないこと、さらに重水素希釈系ではそれと同等の新たな(ii)分子内振動カップリング(bend-stretch combination coupling)による緩和経路が存在することが明らかになった。これら(i)と(ii)がほぼ同じ緩和速度を与えるため、同位体効果がないように見えることが本研究で明らかになった。

本研究ではいくつかの振動の自由度に拘束条件を課すことにより、考えられる振動緩和経路のエネルギー速度をAIMDシミュレーションで見積もることを可能にした。紙面の都合上、この拘束に関する結果の詳細は論文[2]を参照されたい。ここでは結果の概要のみを議論する。図3に拘束をかけていない場合の純水系(上図)と重水素希釈系(下図)における振動状態密度を示す。図3上図より、

純水系では自由OH振動 (Free OH, 赤線)がある程度共役OH(Conj OH, 青線)とカップルしていることがわかり、さらに1600 cm<sup>-1</sup>あたりの変角振動の2倍音とのカ

ップリングが無視できないこともわかった。一方で、重水素希釈系の図3下図をみると、自由OH振動 (Free OH, 赤線)は他の振動自由度とカップルしていないように見えるが、自由OHの共役OD振動が2300cm<sup>-1</sup>に、HOD変角振動が1400cm<sup>-1</sup>に振動バンドをもつため、それらの結合音が自由OH振動3700cm<sup>-1</sup>とちょうどカップルする関係にあることがわかった。本研究で見積もられた励起自由OH振動の各経路への緩和率を表1に示す。純水系のstretch couplingとbend couplingの合計が、ちょうど重水素希釈系のstretch-bend combination couplingと同程度の緩和率になるため、全体として同位体効果がほとんど見えなくなる事が本研究より明ら

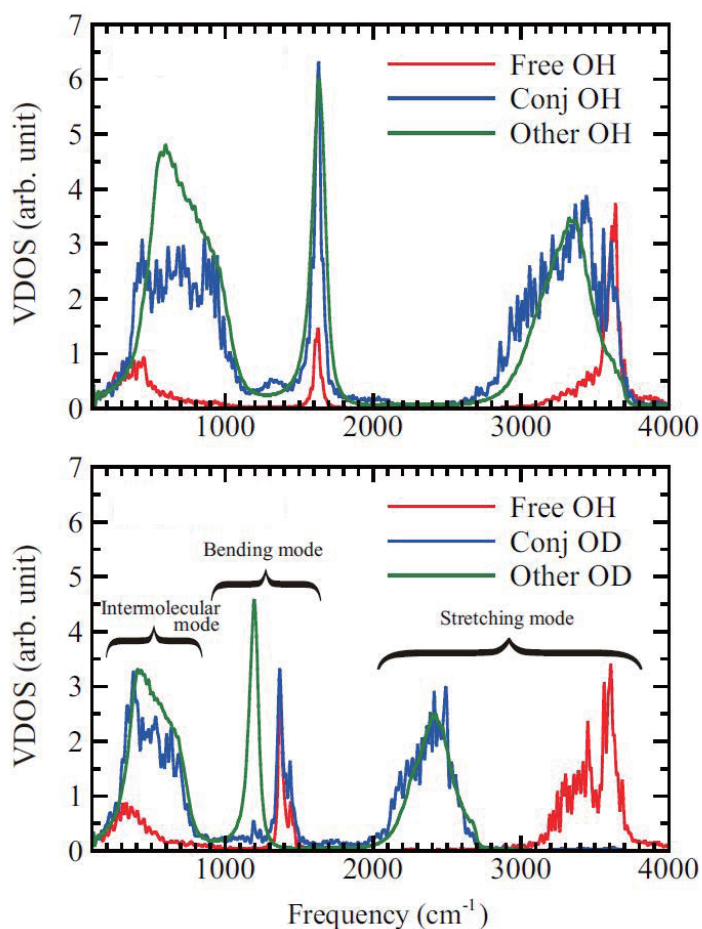


図3 純水系(上図)と重水素希釈系(下図)における振動状態密度。ここで赤線は励起自由OH,青線はそれと共役なOH, 緑線は、それら以外のすべての水分子の振動状態密度を表している。

表1 AIMDシミュレーションによる励起自由OHの振動緩和率

	Free OH of H <sub>2</sub> O in H <sub>2</sub> O	Free OH of HOD in D <sub>2</sub> O
Stretch coupling	50 %	—
Bend coupling	16 %	—
Stretch-bend combination coupling	—	70 %
Reorientation	34 %	30 %

かになった[2]。

[参考文献]

- [1] K. Inoue et al., Nat. Commun, 11, 5344 (2020)  
[2] T. Ishiyama, J. Chem. Phys., 154, 104708 (15pages) (2021)  
[3] T. Ishiyama, J. Chem. Phys., 154, 2504502 (12pages) (2021)

4 発表、出版実績または予定

★T. Ishiyama,

Ab Initio Molecular Dynamics Study on Energy Relaxation Path of Hydrogen-Bonded OH vibration in Bulk Water  
J. Chem. Phys., **154**, 204502 (12pages) (2021)

★Y. Yamamoto, T. Ishiyama, A. Morita, and T. Suzuki

Exploration of Gas-Liquid Interfaces of Liquid Water and Methanol using Extreme Ultraviolet Laser Photoemission Spectroscopy  
J. Phys. Chem. B, **125**, 10514-10526 (2021)

★Ikenaga, Y. Akiyama, T. Ishiyama, M. Gon, K. Tanaka, Y. Chujo, and K. Isoda,

Stimuli-Responsive Self-Assembly of pi-conjugated Liquids Triggers Circularly Polarized Luminescence,  
ACS Appl. Mater. Interfaces, **13**, 47127-47133 (2021)

★T. Ishiyama,

Energy Relaxation Dynamics of Hydrogen-bonded OH Vibration Conjugated with Free OH Bond at an Air/water Interface  
J. Chem. Phys., **155**, 154703 (12pages) (2021)

★N. Yasoshima, T. Ishiyama, M. Gemmei-Ide, and N. Matubayasi,

Molecular Structure and Vibrational Spectra of Water Molecules Sorbed in Poly(2-methoxyethylacrylate) Revealed by Molecular Dynamics Simulation  
J. Phys. Chem. B, **125**, 12095-12103 (2021)

★松林 伸幸, 石山 達也, 泰岡 顕治, 尾形 修司, 藤本 和士,  
"「富岳」成果創出加速プログラム「環境適合型機能性化学品」"  
分子シミュレーション学会アンサンブル, **24**, No. 1, 22-31 (2022)

一般講演：高分子学会 1 件、分子シミュレーション討論会 2 件、招待講演 2 件

# 光起電力デバイスの電荷移動メカニズム

## Theoretical Studies of Structure Analysis in photovoltaic device

○村岡 梓、安齋 愛子、池山 すみれ、寿崎 文音、大森 鈴音、峰下 恵（日本女院・理）

### 1 研究目的

#### 1-1 有機光起電力によるデバイスにおけるドナー/アクセプター界面の電荷移動

有機薄膜太陽電池の光変換効率はシリコン系無機太陽電池に比べて光変換効率は低い、軽量かつ柔軟性、安価である利点によりその汎用性が注目されている。有機光起電力によるデバイスにおいて、ドナー(D)層とアクセプター(A)層の界面で生成するキャリア電子とホールは励起子を形成する。有機薄膜太陽電池が効率的に電流生成するためには、励起子の分解と自由電子キャリアの電極への移動を促進するメカニズムの解明が課題となっている。我々は、バルクヘテロ接合型の有機系太陽電池の変換効率向上のため、D/A 界面において、自由電子キャリアのメカニズムについて、そして光エネルギー変換に有効に働く起因子の解明を目指してきた。アクセプター分子にフララーレン型を用いた有機薄膜太陽電池に加え、小分子やポリマーをアクセプターとしたノンフララーレン型有機薄膜太陽電池に関する研究の進歩が目覚ましい。中でもアクセプター分子の一部をフッ素化合物に置換することにより、フッ素基が電子を強く引き出しドナーから離れて電流を増加させるという報告がある。このようなフッ素置換はアクセプター分子のみならず、ドナー分子にも適用されており、変換効率の向上に重要な役割を示している。そこで本研究は、バルクヘテロ接合型の有機系太陽電池の変換効率向上を目的として、ドナー/アクセプター界面における吸収スペクトル、HOMO-LUMO バンドギャップ、電荷移動から電荷解離へのエネルギーバリアの観点からフッ素置換における自由電子キャリアのメカニズムを考察する。

#### 1-2 Na イオン電池負極材料 Sn における充放電過程と NMR の理論的研究

Li イオン電池は、充電の速さや耐用年数に優れ有効に活用されているが、Li が有限資源であることから二次電池の需要への安定した供給に課題を持っている。そこで Na イオン電池が注目されている。Na は資源量も豊富であるため、安定した供給、低コストが望まれる。これまで Na イオン電池の構成要素のうち正極材料について広く研究されているが、負極材料についての研究例は少ない。近年、Sn は Na と合金化することで最大 Na<sub>15</sub>Sn<sub>4</sub> までの組成比の Na を取り組むことができるため、Na イオン電池負極材料として期待されている。現在まで、実用化にむけて Na-Sn 系の sodiation/desodiation 過程における構造変化の様子が実験・計算の両方面から様々な研究がなされており、特に Na-Sn 系の充電曲線において複数のプラトーが存在していることが報告された。本研究では、Na イオン電池の負極材料 Sn について、充放電過程における構造変化や充放電曲線、また <sup>23</sup>Na NMR 化学シフト物性を理論的に明らかにすることにより、Sn 負極における充放電過程の微細なメカニズム解明を目的とする。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2-1 有機光起電力によるデバイスにおけるドナー/アクセプター界面の電荷移動

対象物質には、ITIC のようなノンフララーレン型の p 型有機高分子半導体としてドナー材料である。計算手法には、Gaussian 16 を用いて励起状態計算を行った。Gaussian 16 を用いて DFT 計算を行った。NTz-Teh-FA と FNTz-Teh-FA について、初期構造の構造最適化を行い、時間依存密度汎関数法を用いて、これらの構造の励起状態計算を行った。次に、NTz-Teh-FA/PCPD-TBT の非フララーレン型複合体と FNTz-Teh-FA/PCPD-TBT のフッ素化非フララーレン型複合体について基底状態のエネルギー計算を行い、エネルギー最安定構造を探索した。そして、非フララーレン型複合体とフッ素化非フララーレン型複合体に対して電子移動/励起エネルギー移動(EET)計算、電荷移動量・電荷移動距離の計算を行った。計算レベルは ωB97XD/6-31G(d)である。

#### 2-2 Na イオン電池負極材料 Sn における充放電過程と NMR の理論的研究

充放電過程においてその構造の存在が実験的に予測されている組成や、相図において安定相とされている構造以外の組成について、組成比の異なる様々な Na-Sn 系について、その構造を DFT 計算によって求める予定である。構造の Na-Sn 系の各構造の formation energy を算出、Na-Sn 系の構造変化における Na/Sn 組成比に



対する電位の変化を推算する。加えて、Na-Sn 系、Na 単体、NaCl について、化学シフトテンソルの計算を行う。Na-Sn 系の各組成における、独立な Na サイト数に対応する数の遮蔽効果値、NaCl 結晶をレファレンスとして、 $^{23}\text{Na}$  Chemical Shift を理論的に算出する。計算手法には、Gaussian 16 を用いる。

### 3 研究成果

#### 3-1 有機光起電力によるデバイスにおけるドナー/アクセプター界面の電荷移動

Face-on 構造を有するドナー/アクセプター複合体の構造の吸収スペクトルの長波長側の強い振動子強度について A→A 遷移が多くアクセプター由来であると考えられる。電荷移動量・電荷移動距離計算により、励起状態から電荷分離状態到達の経路について考察を行った。非フッ素化複合体とフッ素化複合体を比較したところ、長波長側の電荷移動量( $q^{CT}$ )・電荷移動距離( $d^{CT}$ )で、643nm では $q^{CT}$ が 0.449、 $d^{CT}$ が 0.215 増加し、 $\approx 750\text{nm}$ では、 $q^{CT}$ が 0.101、 $d^{CT}$ が 0.093 増加したことが確かめられた。したがって、アクセプターの影響が強い長波長側で励起解離の距離が長くなり、電荷分離しやすいホットプロセスの傾向が強い光吸収が考えられる。次に EET カップリング  $V^{EET} = V^{coul} + V^{exch} + V^{ovlp}$  より、この系では Förster 機構によりクーロン相互作用が EET カップリングを決定したことがわかった。以上のことより、励起子のクーロン力が弱められ、電子-正孔の距離が長くなり電荷分離しやすい励起子が生成されると考えられる。さらに、EET が向上したことから、非フラーレン型有機薄膜太陽電池の光電変換効率向上の起因子である  $J_{sc}$  が向上すると考えられる。

#### 3-2 Na イオン電池負極材料 Sn における充放電過程と NMR の理論的研究

(Na) $_n$  ( $n = 20, 40$ )の安定構造と NMR 解析を行った。 $n = 20, 40$  の安定構造はともに三角面から構成される対称性の高い立体構造となった。NMR 化学シフト値は、ともに 600 ppm 近傍にピークを持ち、600 – 700 ppm にかけて、複数のスペクトルが見られた。600 ppm 近傍のピークは Na クラスターの表面を構成する Na 原子からの寄与であり、高 ppm 側のスペクトルはクラスター内殻の Na 原子からの寄与によるものであった。また、最外殻 3s 軌道の電子密度と化学シフト値との相関は得られなかったが、クラスター内殻の Na 原子における 3p 軌道の電子密度が増加するという傾向が見られた。このとき、HOMO はクラスター内部に電子が局在し、クラスター表面に節を持つ sp 混成軌道分布を示したことから、クラスター内殻を構成する Na 原子の NMR 化学シフト値が高 ppm へシフトしたと考えられる。次に、相対論効果を含む NMR 解析を行った。その結果、 $n = 20$  において、スピン軌道相対論を含む場合、600 ppm 近傍のシフト値が全体的に高 ppm へシフトし、その化学シフト値はクラスター表面に位置する Na 原子による寄与であった。このことから、クラスターサイズ増大に伴い、スピン軌道相対論による影響の考慮が必要であると考えられる。

### 4 発表実績または予定

★ S. Ikeyama, N. Ohta, K. Yamashita, A. Muraoka, *Pacificchem2021*: 2021. ★ A. Suzuki, A. Muraoka, K. Yamashita, *Pacificchem2021*: 2021. ★ A. Anzai, Y. Kurosaki, R. Nakanishi, M. Saeki, H. Ohba, A. Muraoka, *Pacificchem2021*: 2021. ★ S. Ikeyama, N. Ohta, K. Yamashita, A. Muraoka, *APS Marchmeeting 2021*, *Bull. Am. Phys. Soc*: 2021. ★ A. Suzuki, A. Muraoka, K. Yamashita, *APS Marchmeeting 2021*, *Bull. Am. Phys. Soc*: 2021. ★ A. Anzai, Y. Kurosaki, R. Nakanishi, M. Saeki, H. Ohba, A. Muraoka, *APS Marchmeeting 2021*. ★ A. Muraoka, *EU-Japan workshop on HPC-based material sciences*: 1-2. 2021. ★ 村岡梓, 第 21 回大つくば物理化学セミナー: 2021. ★ 池山, 太田, 立花, 山下, 村岡, *日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会*: 2021. ★ 安齋, 黒崎, 中西, 佐伯, 大場, 村岡, *日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会*: 2021. ★ 寿崎, 村岡, 山下, 第 11 回 CSJ 化学フェスタ 2021: 2021 (CSJ 化学フェスタ優秀ポスター発表賞 受賞) ★ 池山, 太田, 立花, 山下, 村岡, 第 15 回分子科学討論会 2021: 2021. ★ 寿崎, 村岡, 山下, 第 15 回分子科学討論会 2021: 2021. ★ 安齋, 黒崎, 中西, 佐伯, 大場, 村岡, 第 15 回分子科学討論会 2021: 2021. ★ 峰下, 太田, 山下, 村岡, 第 15 回分子科学討論会 2021: 2021

### 5 出版実績または予定

★ A. T. Hidayat, H. Benten, T. Kawanishi, N. Ohta, A. Muraoka, M. Nakamura, *Electron Transport in Thin Films of Polymer and Small-Molecule Acceptors Visualized by Conductive Atomic Force Microscopy*, *J. Phys. Chem. C*, 2021, 125, 13741. ★ S. Ikeyama, A. Muraoka, *Photoabsorption of Fluorinated Acceptors in Non-Fullerene Type Organic Thin Film Solar Cells* (to be submitted). ★ A. Suzuki, A. Muraoka, K. Yamashita, *Sodium cluster and NMR Analysis on mechanism of sodium-ion rechargeable battery by DFT calculations* (to be submitted) ★ M. Kaneko, A. Suzuki, A. Muraoka, K. Gotoh, K. Yamashita, *Neural Network to Predict  $^{23}\text{Na}$  NMR Spectra of  $\text{NaN}_n$  Clusters*, 2022 (Submitted).

# 有機分子固体中の金属ナノドットの帯電安定性：第一原理計算による研究

## First-principles study of impacts of charging on stability of metal nano-dots in organic molecular solids

○中山隆史, 渡邊駿汰, 趙祥勲, 新井千慧, 加藤珠良偉, 西本瑛, 富田愛美, 牧芳和(千葉大学)

### 1 研究目的、内容

本研究の目的は、第一原理計算を用いて、有機分子固体（アルカンチオール系自己組織化膜(SAM)とペンタセン薄膜）中に発生する金ナノドットの安定な形態と帯電特性を解明することである。

### 2 研究方法、計算方法

密度汎関数理論に基づく第一原理電子状態計算を用い、有機分子固体中の代表的な Au, Al 金属原子がつくるナノドット(クラスター)の安定な形態とその帯電特性を調べ、メモリーデバイス応用の可能性を検討した。数値計算には、自前で開発した xTAPP (Tokyo Ab-initio Program Package)と pspwf、および汎用の VASP code を用いた。

### 3 研究成果

図 1 に、SAM、ペンタセン膜中の Au クラスターの安定な形態と帯電特性（各帯電数におけるクラスターのエネルギーの電子の化学ポテンシャル依存性）を示す。SAM ではクラスターは棒状となり、SAM は  $\sigma$  電子系でありギャップが大きいためクラスターは正負に帯電できる。一方ペンタセンでは、分子空孔が発生してその中にクラスターが金属玉的に形成され、ペンタセンは  $\pi$  電子系でギャップが小さいために小さい電圧で様々な価数の正にのみ帯電することが分かる。これら結果から、SAM 膜内の金属ドットの方が制御性に優れていることが解明された。

### 4 発表実績または予定

- ★ T. Nakayama, "Control of Point-defect Formation by Electric Field at Metal/semiconductor Interfaces; First-principles View (invited)", Int. Conf. Process. Manufact. Advanced Materials, Online, May.10-14 2021.
- ★ 富田愛美, 中山隆史, "0次元ペロブスカイト半導体の安定性と光学的性質：第一原理計算による検討", 応用物理学会秋季学術講演会, Online, 2021年9月.

### 5 出版実績または予定

- ★ S. Watanabe, Y. Tomita, K. Kawabata, T. Nakayama, "Clustering feature of metal atoms in pentacene molecular solids the first-principles study", Jpn. J. Appl. Phys. **61**, 021003-1-10 (2022).
- ★ S. Watanabe, T. Nakayama, "Impacts of terminal molecules on metal-atom diffusion into alkane self-assembled-monolayer films: first-principles study", Jpn. J. Appl. Phys. **60**, 125505-1-8 (2021).

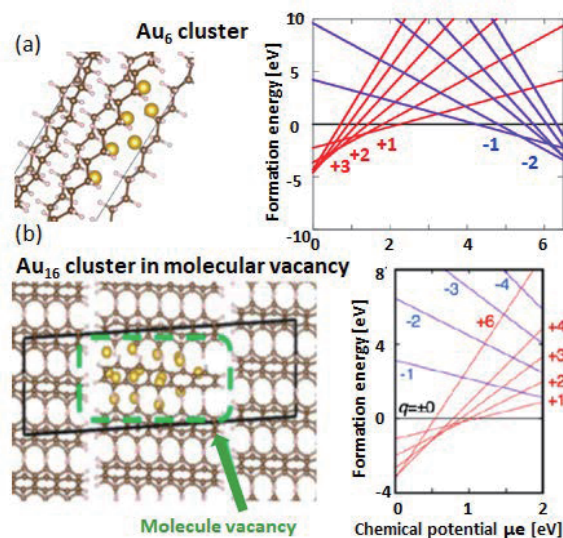


図 1. (a)SAM 及び(b)ペンタセン固体中の Au クラスターの形態(左)と帯電特性(右)。

# 触媒および機能性物質の機構解明と分子デザイン

## Mechanism elucidation and molecular design of catalysts and functional materials

○畑中 美穂, 稲垣 泰一, 吉村 誠慶, 入佐 駿一, 大久保 俊, 宮川 朋之, 梅田 遼人,  
後町 慈生, 山田 太朗 (慶應大 理工)

### 1 研究目的

我々は触媒やエネルギー関連化学の物質・反応が如何にして機能を発現しているかを理解し、それに基づいて新しい機能性分子を設計することを目指している。2021年度は主に (1) 白金クラスター触媒の網羅的構造探索 (2) 有機潜熱蓄熱材料の分子デザイン (3) ホウ素ドープダイヤモンド電極による二酸化炭素還元反応の中間状態の解析を行った。

#### 1.1 白金クラスター触媒の網羅的構造探索

高活性な金属クラスター触媒の重要な特徴は特異な電子状態と柔軟な構造揺らぎを持つことである。従って、触媒活性を本質的に理解するには電子状態の解明だけでなく、構造揺らぎにも注意を払う必要がある。しかしながら、どのように触媒の構造揺らぎと触媒反応が互いに影響を及ぼしあっているのか、その詳細はよくわかっていない。そこで、本研究では電子状態と構造揺らぎの両面から金属クラスター触媒の反応機構とダイナミクスを理解することを目指す。2021年度は白金4原子クラスター ( $\text{Pt}_4$ ) を対象に気相中での  $\text{Pt}_4$  の局所安定構造と遷移状態構造の網羅的探索を行った。

#### 1.2 有機潜熱蓄熱材料の分子デザイン

熱エネルギーの保存/放出を可能とする蓄熱技術は排熱の再利用に有効な手段である。我々はこれまでの研究で効率的な蓄熱を行う材料分子の探索として有機潜熱蓄熱材の有望材料物質の1つであるマンニトールを鋳型として新しい人工分子の構築を行った。その結果、従来の物質が持つ最大蓄熱密度を1.5倍も増大させることに成功した。しかし、同等な高い蓄熱密度を持つマンニトールの構造異性体であるガラクトールを鋳型とした場合に蓄熱密度がどうなるかは不明なままであった。そこで、本研究ではガラクトール系炭素数8の人工糖アルコール ( $\text{C8gal}$ ) を計算科学的に構築し蓄熱密度を計算した。

#### 1.3 ホウ素ドープダイヤモンド電極による二酸化炭素還元反応の中間状態の解析

二酸化炭素 ( $\text{CO}_2$ ) をギ酸などの燃料分子へと変換する技術の構築はカーボンニュートラルの実現に向けた重要な過程である。効率的な  $\text{CO}_2$  還元反応 ( $\text{CO}_2\text{RR}$ ) の達成に向けて様々な方法が研究されている中で、電気化学的な  $\text{CO}_2\text{RR}$  は有効なアプローチである。特に、ホウ素ドープダイヤモンド (BDD) 電極による  $\text{CO}_2\text{RR}$  は、高い生成物選択性と電極安定性を有することで注目されている。最近、杜らは BDD 電極表面で起こる  $\text{CO}_2\text{RR}$  の初期過程に現れる中間状態として単座炭酸塩とカルボキシル基の存在を実験的に示した。本研究では、その理論的支持を得るために、BDD 電極表面上のそれら中間状態の安定性を評価した。

### 2 研究方法、計算方法

テーマ(1)では VASP を利用した PBE 汎関数による電子状態計算を行い、GRRM プログラムによって安定

構造や遷移状態の探索を行った。テーマ(2)と(3)では Quantum Espresso を使用した BLYP 汎関数による電子状態計算を行った。特に、テーマ(2)の結晶構造予測は独自に修正した UPACK プログラムを使用し、MD 計算は Gromacs を使用して実施した。テーマ(3)の BDD 電極表面のモデル化は電極電位と溶媒効果を考慮するため ESM-RISM 法を使用した。

### 3 研究成果

#### 3.1 白金クラスター触媒の網羅的構造探索

気相中の Pt<sub>4</sub> の構造探索を行った結果、6 つの局所安定構造とそれらをつなぐ 6 つの遷移状態が得られた。安定構造は約 0.8 eV の範囲に存在し、構造間遷移のバリアの高さは約 0.2-0.7 eV の範囲であった。この結果から、1 回の構造遷移の時間スケールは遷移状態理論に基づくナノ秒からマイクロ秒であることが分かった。STEM 実験では秒スケールでの構造時系列変化を示しているため、それらの構造サンプル列は有意な時間情報を持たないことが示唆された。また、安定構造の間で d 軌道中心が 0.7 eV も差が出ることが分かった。これは触媒活性の構造依存性に関連してくると考えている。現在、グラフェン基盤上での網羅的構造探索を行い、より実験に近い条件での比較および基板の影響の解析を進めている。

#### 3.2 有機潜熱蓄熱材料の分子デザイン

まず、ガラクトール系炭素数 8 の人工糖アルコール (C8gal) の結晶構造を予測した。空間群 Pbc<sub>a</sub> の結晶 (C8gal\_Pbc<sub>a</sub>) がエネルギー的に最も安定であった。ただ、P2<sub>1</sub>/c 空間群の構造 (C8gal\_P2<sub>1</sub>/c) もほぼ同様な安定性 (エネルギー差は 0.04 kcal/mol) であったので、その 2 つの構造で蓄熱密度を計算した。その結果は、C8gal\_Pbc<sub>a</sub> は 276 kJ/kg、C8gal\_P2<sub>1</sub>/c は 269 kJ/kg であり、ガラクトールを鋳型とする人工糖アルコールは潜熱的に蓄熱材として有用でないことが分かった。その理由については現在解析中である。

#### 3.3 ホウ素ドーブダイヤモンド電極による二酸化炭素還元反応の中間状態の解析

BDD 電極表面にある単座炭酸塩とカルボキシル基の安定性を評価した結果、カルボキシル基を有する中間状態が単座炭酸塩より自由エネルギー的に 31 kcal/mol も安定であることがわかった。また、生成物としてのギ酸と BDD 電極表面にヒドロキシル基が残った終状態ではカルボキシル基が存在する状態よりさらに 85 kcal/mol も安定であることが示された。従って、単座炭酸塩とカルボキシル基が中間状態として順に出現し、最終的にギ酸を生成するという過程は発熱過程となり、実験で示唆された CO<sub>2</sub>RR の初期過程の機構が理論的に支持された。

### 4 発表実績または予定

- ★ T. Inagaki and S. Saito “Hamiltonian Monte Carlo Method with Potential Scaling for Canonical Multimodal Distributions and Relaxation Processes” 5th CJK Workshop on Theoretical and Computational Chemistry.

### 5 出版実績または予定

- ★ T. Inagaki and S. Saito “Hybrid Monte Carlo method with potential scaling for sampling from the canonical multimodal distribution and imitating the relaxation process” J. Chem. Phys. **156**, 104111 (2022).

# イオン性液体におけるイオン伝導率、内部移動度、 および Haven 比の包括的研究 2 : イオンサイズ依存性 Comprehensive study on the ionic conductivity, internal mobility, and the Haven ratio in ionic liquids: ionic size dependence

○大鳥 範和,\*川端 海都,\*阿部 俊太\*, 信太 峻,\*見川 佳澄  
(新潟大学理学部, \*同大学院自然科学研究科)

## 1 研究目的

熔融塩やイオン液体のイオン伝導性は、電池の電解質としての実用性もさることながら、液体の物理化学の基礎的理解の観点から、いまだ多くの研究課題を残している。自己拡散係数は文字どおり、拡散する粒子の変位に関する自己相関項のみで表現されるが、電気伝導率は自己相関項に加えて、異なる粒子の変位間の相関、すなわち相互相関項によって表される。このことに基づいて、電気伝導率 $\sigma^{\text{EC}}$ は一般に、(1)式のように、各イオンの自己拡散係数を  $D_{\alpha}$  とし、それらの和として簡潔に表すことができる。特に、 $\Delta$  が 0 の場合、この式は Nernst-Einstein(NE)の式とよばれる。

$$\sigma^{\text{EC}} = \frac{\beta e^2}{V} (N_+ D_+ + N_- D_-) (1 - \Delta) \quad (1)$$

希薄水溶液と異なり、熔融塩やイオン液体では一般に NE 式は成立しない。純粋な熔融アルカリハロゲン化物では、 $\Delta \approx 0.2 \sim 0.3$  であることが知られている。すなわち、イオン伝導において、変位の相互相関項は自己拡散によるイオン伝導を低減する効果を持つと言える。また、 $(1 - \Delta)^{-1}$  は Haven 比とよばれ、低減の大きさを比較する尺度としてしばしば議論される。Haven 比の起源および挙動の理解はイオン性液体の伝導率の本質に関わる基礎的問題であるが、その理解はいまだ定性的範疇に留まっている[5]。すなわち、イオン伝導率や Haven 比を正確に評価し、それらを構成する各イオンの変位の相関項の挙動を定量的に説明することがこの問題の解決につながる。

我々はこれまで、Lennard-Jones (LJ)系などの単純液体の輸送係数について、分子動力学(MD)法に基づく計算機実験によって特定の変数のみの依存性を調べることによって、因果関係に基づく各輸送係数の定式化を試み、融点から沸点付近までの温度領域に対して表現可能な式を得てきた[1-2]。一方、単純な熔融塩の代表である熔融アルカリハロゲン化物の構造や性質は、経験的な Fumi-Tosi の点電荷モデル(FTM)によって比較的良く記述できることが知られているが、LJ 系では原子サイズを一義的に定義でき、また原子サイズと相互作用エネルギーの大きさを独立に制御できるのに対して、熔融アルカリハロゲン化物系ではイオンサイズの定義に議論の余地があり、またイオンサイズと相互作用エネルギーの大きさを LJ 系のように独立に扱うことができないため、LJ 系での手法をそのまま適用することは困難である。

昨年度は、まずイオン質量とイオンサイズが、陽イオンと陰イオンで等しい、つまり全粒子で共通とした「対称系」を構築し、これを基準系として、陽イオンと陰イオンの間で質量の差異を導入した場合に輸送係数に及ぼす影響について研究を行った。今年度は、陽イオンと陰イオンの間でサイズの差異を導入した場合に輸送係数（自己拡散係数と電気伝導率）と Haven 比に及ぼす影響について研究を行った。

## 2 研究方法、計算方法

昨年度の本研究課題で構築したモデル対称系は、等モル組成の熔融 LiI-KI 系の質量とイオンサイズを平均化して得られた。すなわち、系を構成する 2 種類の陽イオンと共通の陰イオンで異なるのはイオン質量と電荷のみであるが、電荷は 1 価で常に一定で、なおかつ 2 種類の陽イオンの区別はないものとし、本研究ではイオンサイズのみを後述のように変化させた。モデル対称系のイオン半径は 158pm、質量は 74.9 g/mol である。用いたポテンシャル関数は FTM から分散力を除いた(2)式で表される。

$$\phi_{ij}(r_{ij}) = \frac{z_i z_j e^2}{r_{ij}} + A_{ij} b \exp\left(\frac{\sigma_i + \sigma_j - r_{ij}}{\rho}\right) \quad (2)$$

モデル対称系において(2)式のイオンサイズパラメータ $\sigma_i$ と $\sigma_j$ の値は等価である。 $\sigma_i + \sigma_j$ の値がモデル対称系での値となるよう一定に保持しつつ、 $\sigma_i$ と $\sigma_j$ の値に徐々に差をつけることで、陽イオンと陰イオンのサイズに非対称性を導入した。これによって、図 1(a)に示されるように異種イオン間のポテンシャル関数は一定に保たれるが、同種イオン間のポテンシャル関数は、図 1(b)と図 1(c)のように変化する。図中の数値は陰イオンのサイズパラメータに掛かる倍率を表す。

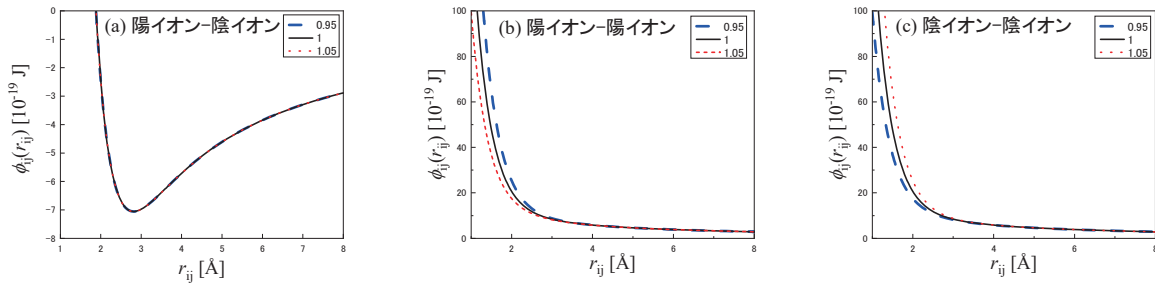


図 1.各イオン種間の FTM のポテンシャル曲線

系の全粒子数は、512 個(陽イオンと陰イオンをそれぞれ 256 個ずつ配置)、温度は 1200 K とし、NVT アンサンブル条件下で MD 計算を行い、50 ns に及ぶ系の時間発展を求めた。自己拡散係数  $D$  は、粒子  $i$  の時刻  $t$  における変位  $r_i(t) - r_i(0)$  を用いて、(3)式に示す Einstein の式によって評価した。

$$D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{6t} \langle |r_i(t) - r_i(0)|^2 \rangle \quad (3)$$

電気伝導率 $\sigma^{EC}$ は(4)式で表される電荷密度の平均二乗変位から計算した。

$$\sigma^{EC} = \frac{\beta e^2}{V} \lim_{t \rightarrow \infty} (6t)^{-1} \langle |Q_+ \Delta_+(t) + Q_- \Delta_-(t)|^2 \rangle \quad (4)$$

## 3 研究成果

$\sigma_i + \sigma_j$ の値がモデル対称系の値と等しくなるよう一定に保持しつつ、陽イオンと陰イオンのサイズに非対称性を導入すべく、 $\sigma_i$ と $\sigma_j$ の値をそれぞれ0.95倍から1.05倍まで変化させた系の各イオン種間の二体分布関数を図 2 に示す。図中の数値は陰イオンのサイズパラメータに掛かる倍率を表す。同種イオン間の第一ピークの高さを除いて、二体分布関数に大きな変化は認められないことがわかる。このことは、液体構造が本質的に変化しないことを意味している。これは、岩塩型の結晶構造において陽イオンと陰イオンのイオンサイズの和が一定に保持された場合、結晶構造が完全に保持されるため、予想された結果と言える。一方、二体分布

関数の第一ピークの高さに着目すると、異種イオン間では変化がないが、同種イオン間は、イオンサイズが大きくなるにつれて高くなる傾向が認められる。すなわち、図1に示した相互作用ポテンシャルの振る舞いから、互いに接近することはエネルギー的に不利になり、その結果、図2では第一ピークの立ち上がりの部分(左裾)が遠距離側にシフトする。ところが、異種イオン間の強い相互作用により、同種イオン間のピーク位置は保持され、結果として第一ピークの高さが増大すると考えられる。

図3に示すように、陽イオンと陰イオンの各自己拡散係数は有意に変化することが示された。これは純粋にイオンサイズ比が自己拡散係数に及ぼす効果と言える。予想されるように、サイズが小さいイオンの自己拡散係数が大きいイオンの自己拡散係数より大きいことも確認できる。しかしながら、図2に示した異種イオン間の二体分布関数が、イオンのサイズ比が変化しても不変であったことを考慮すると、意外性があると言える。一方で、図2で同種イオン間の二体分布関数における第一ピークの高さが、イオンサイズが大きくなるにつれて高くなる事実が明らかになり、その理由は上述のとおりである。まとめると、イオンサイズが大きくなるにつれて流動性が下がるのは、第一近接の異種イオン間の影響ではなく、第二近接にある同種イオン間の構造相関の増大による結果であり、その理由は直接的には同種イオン間の斥力相互作用と、間接的には異種イオン間の強力な引力相互作用によるものと結論される。

陽イオンに対する陰イオンの自己拡散係数の比の陽イオンに対する陰イオンのサイズ比の変化について調べたところ-0.5乗に比例することがわかった。さらに、熔融アルカリハロゲン化物の物質固有のパラメータであるFTMのソフトネスパラメータ $\rho$ が自己拡散係数に及ぼす効果を追加することで表式(5)を得た。

$$\frac{D_a}{D_c} \propto \left(\frac{\sigma_a}{\sigma_c}\right)^{-0.5} \left(\frac{1}{\rho}\right)^{0.15} \quad (5)$$

実在系の自己拡散係数比の計算値を表式(5)に対してプロットした結果は、概ね原点を通る直線に乗っているが、直線から外れている系もあることがわかった。特に、モデル対称系の構築の際に参照した物質であるLiIのプロットが直線から外れていることから、表式(5)の包括性の向上には、 $\sigma$ および $\rho$ 依存性について、より広範な領域での調査が必要である。

図4に示すように、電気伝導率は自己拡散係数とは異なり、イオンサイズ比に依存しないことが示された。また、イオンサイズ比に対する Haven 比の変化と、イオンサイズ比に対する陽イオンと陰イオンの自己拡散係数の和の変化を調べた結果を(1)式に照らして考えると、イオンの座標の変位の自己相関項と相互相関項の変化が互いに相殺した結果、図4のように電気伝導率が一定に保持されると結論された。

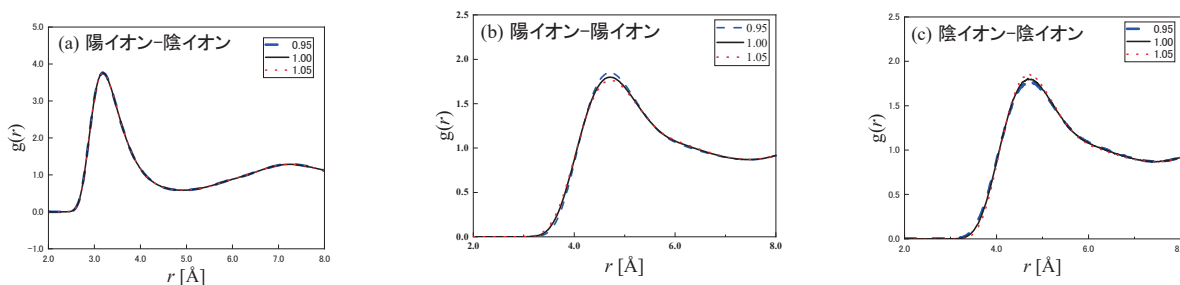


図2.イオンサイズが非対称化した際の各イオン種間の二体分布関数

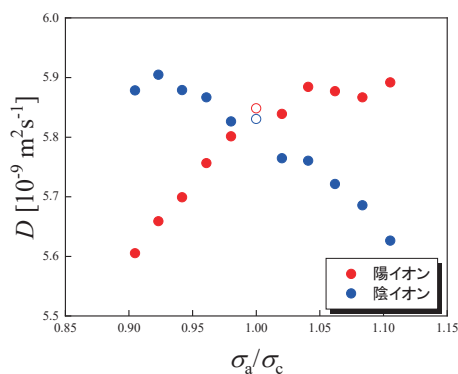


図 3.モデル対称系の自己拡散係数のイオンサイズ比依存性

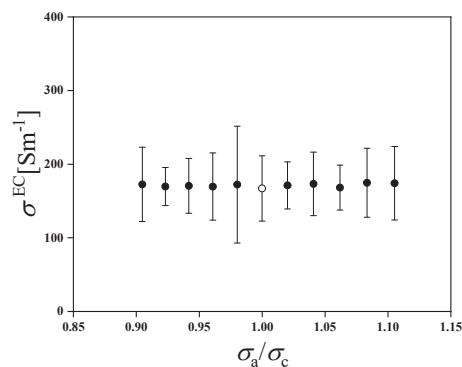


図 4. モデル対称系の電気伝導率のイオンサイズ比依存性

#### 4 発表実績

- ★[1] Y. Ishii, M. Salanne, and N. Ohtori (invited), Evaluation of Transport Properties of Molten Alkaline-earth Halides and Oxyhalides Using Polarizable Ion Model, 7th Asian Conference on Molten Salt Chemistry and Technology, Tokyo(Japan), November 20 2021.
- ★[2] 信太 峻, 眞谷健汰, 宮本祥平, 石井良樹, 大鳥範和, 水と過冷却水中の水分子のオーダーパラメータの充填率と温度依存性 (ポスター), 第 35 回分子シミュレーション討論会, オンライン, 2021 年 11 月 29 日.
- ★[3] 見川佳澄, 信田民生, 石井良樹, 大鳥範和, *o*-terphenyl の 3 サイトモデルによる Stokes-Einstein および Stokes-Einstein-Debye の関係 (ポスター), 第 35 回分子シミュレーション討論会, オンライン, 2021 年 11 月 29 日.
- ★[4] 川端海都, 石井良樹, 大鳥範和, 熔融アルカリハロゲン化物の輸送係数のイオン間相互作用エネルギー依存性 II (口頭), 第 53 回熔融塩化学討論会, オンライン, 2021 年 11 月 19 日.
- ★[5] 阿部俊太, 近藤優多, 石井良樹, 大鳥範和, 二原子分子液体の輸送係数の分子形状依存性 (ポスター), 第 43 回溶液化学シンポジウム, オンライン, 2021 年 10 月 28 日.

#### 5 出版実績または予定

- ★[1] Y. Ishii, T. Murakami, and N. Ohtori, 「Molecular size and shape effects: Tracer diffusion and the Stokes-Einstein relation,」, J. Mol. Liq., **346**, 118235(2022)..
- ★[2] N. Ohtori, Y. Kondo, and Y. Ishii, 「Molecular size and shape effects: Rotational diffusion and the Stokes-Einstein-Debye relation」, J. Mol. Liq., **314**, 113764(2020).
- ★[3] N. Ohtori, Y. Kondo, K. Shintani, T. Murakami, T. Nobuta, and Y. Ishii, 「The Stokes-Einstein relation for non-spherical molecular liquids」, Chem. Letters, **49**, 379(2020).
- ★[4] N. Ohtori, H. Uchiyama, and Y. Ishii, 「The Stokes-Einstein relation for simple fluids: From hard-sphere to Lennard-Jones via WCA potentials」, J. Chem. Phys. **149**, 214501 (2018).
- ★[5] Y. Ishii and N. Ohtori, 「Molecular insights into the boundary conditions in the Stokes-Einstein relation」, Phys. Rev. E **93**, 050104 (2016).



# ボウル型共役化合物の物性調査、

## および金属クラスター触媒の活性評価研究

### Properties of Bowl-shaped aromatic compounds and studies on the catalytic activity of metal clusters

○櫻井 英博、焼山 佑美、中澤 廣宣、西本 真生、岩佐 克彰、Yingbu Liu、  
柴垣 芙季、杉村 和磨(大阪大学)

#### 1 研究目的、内容

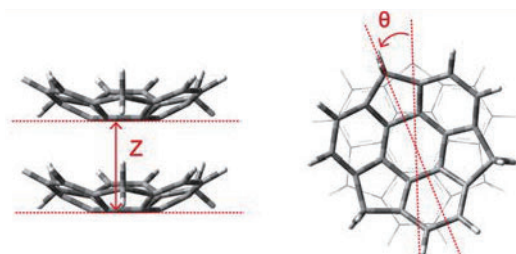
おわん型共役化合物「バッキーボウル」は、フラーレンやナノチューブのモデル化合物としてだけでなく、おわん構造に立脚した独自の挙動、物性を示す。近年、独自の合成法により種々の置換基を有する置換スマネンの合成が可能となり、おわん構造、ボウル反転運動、化学反応性等について、実験的に興味深い知見が得られてきている。しかし、これらの実験的知見に関して、実験的なアプローチのみでは十分な理論的説明を与えることが困難であり、計算化学的なアプローチによってその物性に理論的な説明を与える、あるいは予測することが必要とされている。

一方、ナノサイズの金クラスターは、バルク金では示さない独特な触媒活性を示す。特に高分子で保護された擬均一系ナノクラスターにおいては、室温付近での穏やかな条件下においても空気酸化反応などに著しい触媒活性が見られ、その理由の一つとして反応系中でクラスターの形状が柔軟に変化することが予測されている。近年のコンピューターの進歩により、金属クラスターを直接「分子」として扱い、反応系における構造変化もすべて考慮に入れた計算が可能となってきた。実際我々は既に、金2.0量体や合金クラスターの1.3量体、2.0量体を実際のクラスターサイズも考慮したモデルとして選び、様々な触媒反応の全プロセス解析に成功している。

以上に加え、今年度は新たにバッキーボウルの1つであるスマネン (Sum) のフッ素化体 **F2-Sum** に関して、そのスマネンとの共結晶中における分子間相互作用に関して計算研究を実施し、これら共結晶が示す誘電応答性との相間を解明したので報告する。

#### 2 研究方法、計算方法

全ての計算は GAUSSIAN16 プログラムを用いて行った。計算方法は DFT 法を用い、汎関数として  $\omega$ B3LYP、基底関数として 6-311+G(d,p)を用いた。積層ダイマー構造におけるエネルギーマッピング計算については、各単量体構造を汎関数として  $\omega$ B3LYP、基底関数として 6-31G(d,p)を用いて最適化し、得られた最適化構造を回転角  $\theta$ 、積層距離  $Z$  としてそれぞれ  $0^\circ \sim 120^\circ$ 、 $3.7 \text{ \AA} \sim 4.0 \text{ \AA}$  の範囲で変化させることを行



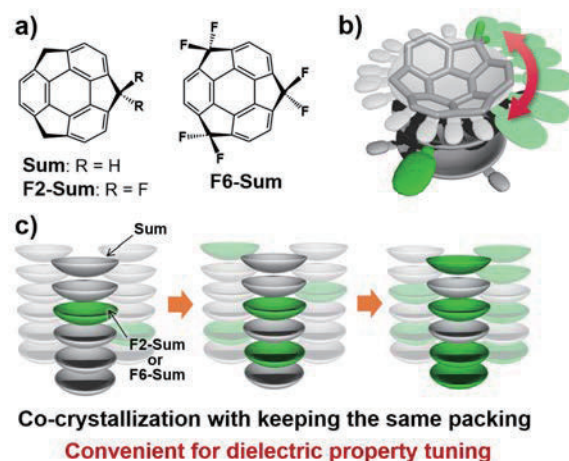
った (右図)。また、エネルギー分解分析 (EDA analysis) は、**F2-Sum:Sum** = 83:17 の  $\text{CHCl}_3$  混合溶液から得られた単結晶 (**F2-Sum** 含有率: 75%) の結晶構造から特定の二分子の座標を取り出し、Multiwfn (T. Lu and F. Chen, *J. Comput. Chem.*, **2012**, *33*, 580–592) を用いて EDA-FF 計算を行った。

### 3 研究成果

これまで我々は、**Sum** (Fig. 1a) を基本骨格とする種々の分子について、その反応および物理的機能に着目した研究を行ってきた。その中でも **Sum** のベンジル位炭素に2つフッ素を導入した **F2-Sum** が、結晶中で二次元カラム構造を形成するとともに、高温領域において振り子状の面内運動を示すとともに、外部電場に対して Debye 型の誘電応答を示すことを明らかにした (Fig. 1b, *Mater Chem. Front.* **2022**)。特筆すべきは、**F2-Sum** が **Sum** と同形結晶を与える点であり、このことは両者を共結晶へと導くことでその誘電応答挙動をコントロールすることだけができることを表している (Fig. 1c)。そこでまず、よりフッ素含有量の多い既知の **F6-Sum** (B. M. Schmidt, B. Topolinski, S. Higashibayashi, T. Kojima, M. Kawano, D. Lentz, H. Sakurai, *Chem. Eur. J.*, 2013, **9**, 3282) について **Sum** と共結晶化を行ったが、目的とする共結晶は得ることができなかった。一方、**F2-Sum** と **Sum** の共結晶については、様々な含有比での合成に成功した (Table 1)。単結晶 X 線結晶構造解析の結果、格子定数や分子間距離と行った構造パラメータは、フッ素含有量が増えるにつれ大きくなっていくことが分かった。これは水素原子がより大きなフッ素原子に置き換わったことによるものと推測される。

この共結晶化の可否について、積層カラム内における二分子の安定化エネルギーを求めることで考察した (Table 2)。その結果、考慮したすべての2分子モデルについて、回転角  $\theta = 60^\circ$  の際に最も安定となることが分かった。また、積層距離  $Z$  を様々な変化させて、最も安定化の効果が得られる配向で比較した際、**F2-Sum/Sum** 間に働く相互作用 (-18.52, -20.77 kcal/mol) は **Sum/Sum** 間における相互作用 (-21.50 kcal/mol) と同程度である一方、**F6-Sum/Sum** 間における相互作用 (-14.90, -19.55 kcal/mol) はずっと小さいことが明らかとなった。このことは **F6-Sum** と **Sum** の共結晶が得られなかった一方、**F2-Sum** と **Sum** の共結晶については問題なく得られた事実と一致する。

さらに TGA、DSC ならびに温度可変 PXRD 測定の結果から、今回得られた **F2-Sum/Sum** 共結晶がこれまでに報告した **F2-Sum** 結晶と同様に積層カラム中で運動を行い、



**Figure 1.** a) **Sum**, **F2-Sum**, **F6-Sum** の構造。b) **F2-Sum** が示す振り子状の面内運動。c) 共結晶化による物性チューニング。

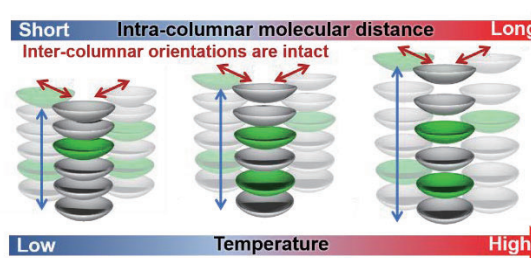
**Table 1.** **Sum** と **F2-Sum** の共結晶化の結果。

Loading Ratio (F2-Sum:Sum)	X-ray Ratio	Bowl Depth (Å)	Bowl to bowl distance (Å)
100:0	100:0	1.16	3.95
87:13	76:24	1.16	3.94
50:50	42:58	1.14	3.88
35:65	10:90	1.12	3.83
0:100	0:100	1.11	3.79

**Table 2.** 積層カラム内における2分子間相互作用。

Dimer <sup>a</sup>	Vertical distance $Z$ (Å)	Rotation angle $\theta$ (°)	$E$ (kcal/mol)
<b>Sum/Sum</b>	3.8	60	-21.50
<b>F2-Sum/F2-Sum</b>	3.9	60	-18.84
<b>F6-Sum/F6-Sum</b>	4.1	60	-18.01
<b>F2-Sum/Sum</b>	3.9	60	-18.52
<b>Sum/F2-Sum</b>	3.8	60	-20.77
<b>F6-Sum/Sum</b>	4.1	60	-14.90
<b>Sum/F6-Sum</b>	3.9	60	-19.55

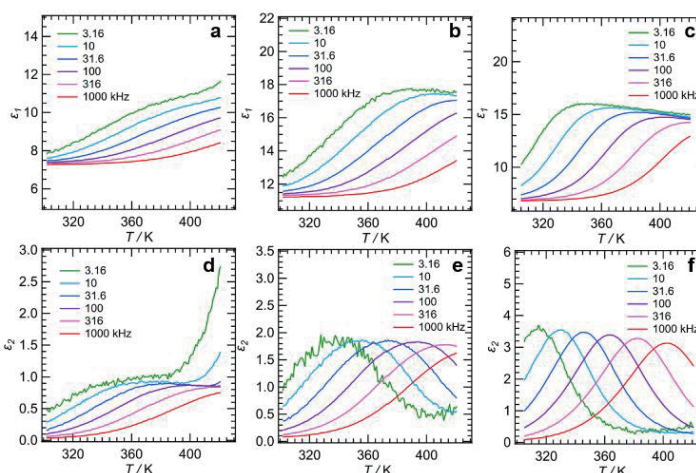
<sup>a</sup>"a/b"の場合、a が上側に来ている分子を表す。



**Figure 2.** 加熱によるカラム内分子間距離の変化。

さらに加熱することによってカラム内における分子間距離が広がって行くことが強く示唆された (Fig. 2)。この結果を基に、三種類の異なる **F2-Sum/Sum** 比 (**F2-Sum/Sum** = 83:17、50:50、35:65 (すべて仕込み比)) で調整した粉末結晶サンプルを用いて誘電特性を確認した (Fig. 3)。その結果、すべてのサンプルについて Debye 型の誘電応答が観測され、**F2-Sum** の含有量が多い程、活性化エネルギーの値が小さくなることがわかった。

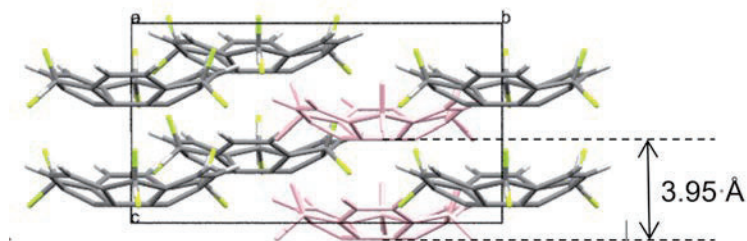
こうした共結晶の性質に対して **F2-Sum** がもたらす効果を明らかにすべく、EDA-FF 計算を一次元カラム内およびカラム間における最近接2分子について行った (Tables 3, 4)。



**Figure 3.** 異なる **F2-Sum/Sum** 比を持つ粉末共結晶サンプルの誘電応答性。a)~c)、d)~f) はそれぞれ複素誘電率の実部、虚部を表す。a)、b): **F2-Sum/Sum** = 35:65、c)、d): **F2-Sum/Sum** = 50:50、e)、f): **F2-Sum/Sum** = 83:17。

**Table 3.** 積層カラム内における最近接2分子間に働くエネルギー。

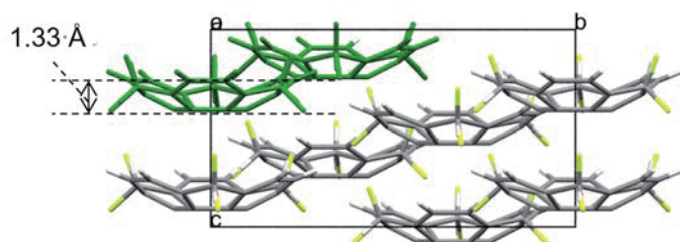
Molecular pair	Electrostatic (kJ/mol)	Repulsion (kJ/mol)	Dispersion (kJ/mol)	Total energy (kJ/mol)	D/R
<i>intra-Sum/Sum</i>	-0.04	44.38	-116.75	-72.40	-2.63069
<i>intra-F2-Sum/Sum</i>	2.4	56.99	-126.07	-66.67	-2.21214
<i>intra-Sum/F2-Sum</i>	-1.34	49.34	-121.03	-73.03	-2.45298
<i>intra-F2-Sum/F2-Sum (60°)</i>	0.45	61.97	-130.48	-68.05	-2.10553
<i>intra-F2-Sum/F2-Sum (180°)</i>	0.44	61.95	-130.36	-67.97	-2.10428



※結晶構造から特定の分子の座標 (左図ピンク色部分) を切り取って計算。

**Table 4.** 積層カラム間における最近接2分子間に働くエネルギー。

Molecular pair	Electrostatic (kJ/mol)	Repulsion (kJ/mol)	Dispersion (kJ/mol)	Total energy (kJ/mol)	D/R
<i>inter-Sum/Sum</i>	0.16	4.23	-13.62	-9.22	-3.21986
<i>inter-Sum/F2-Sum-1</i>	1.24	8.25	-17.75	-8.26	-2.15152
<i>inter-Sum/F2-Sum-2</i>	0.17	4.23	-13.63	-9.22	-3.22222
<i>inter-Sum/F2-Sum-3</i>	0.13	4.23	-13.67	-9.31	-3.23168
<i>inter-F2-Sum/Sum-1</i>	0.48	4.23	-13.68	-8.97	-3.23404
<i>inter-F2-Sum/Sum-2</i>	0.43	12.92	-18.16	-4.81	-1.40557



※結晶構造から特定の分子の座標 (左図緑色部分) を切り取って計算。

その結果、カラム内における安定化効果を担っているのは主に分散力であり、その安定化にかかるエネルギーは **Sum/Sum** スタッキング中では  $-72.40$  kcal/mol であるのに対し、**F2-Sum** が存在するとその値は  $-66.67$ 、 $-73.03$  kcal/mol と、トータルでは **Sum/Sum** スタッキング中よりも小さくなることが分かった。さらにカラム間での相互作用についても同様に考察を行った結果、**Sum/Sum** ペアでの相互作用は  $-9.22$  kcal/mol であるのに対し、**Sum/F2-Sum** ペアの場合、フッ素置換部位の配向や分子の位置関係に応じて、 $-4.81$ ~ $-9.31$  kcal/mol の値を示した。Table 4 に示すとおり、1つの配向で **Sum/Sum** ペアよりも安定な相互作用を形成することが分かったが、その他の配向ではどれもより小さな値を示すことから、結晶全体ではカラム内同様にカラム間についても、**F2-Sum** の存在が **Sum** のみからなる状態と比較してエネルギー的な不安定化をもたらすことが明らかとなった。また、カラム内における安定化エネルギーの値がカラム間に比べて少なくとも 8 倍程度の値となっていることは注目すべき点であり、このことは加熱によってカラム内における分子間距離の増大が、誘電率の増大に大きく寄与していることを明確に示している。

#### 4 発表実績または予定

- 1) (一部★) “非平面ビルディングブロックからなる分子集合体”，焼山佑美、分子研研究会「錯体化学に基づく分子の構造変換設計と機能制御」、オンライン開催、2020年7月。
- 2) (一部★) “ピリミジル基を導入したインダンジオン二量体の結晶構造と性質”，西村美生、焼山佑美、櫻井英博、日本結晶学会令和2年度年会、オンライン開催、2020年11月。
- 3) (一部★) “非平面ビルディングブロックからなる分子集合体の構築と機能”，焼山佑美、若い世代の特別講演会、日本化学会第101春季年会、オンライン開催、2021年3月。

#### 5 出版実績または予定

- 1) (一部★) "Pyridine Ring Modification of Indane-1,3-dione Dimers for Control of their Crystal Structure" Y. Yakiyama, T. Fujinaka, M. Nishimura, R. Seki, H. Sakurai, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2690–2696.
- 2) (一部★) "Synthesis of C<sub>70</sub> Fragment Buckybowl, Homosumanene and Heterahomosumanenes via Ring-Expansion Reactions from Sumanenone", M. Nishimoto, Y. Uetake, Y. Yakiyama, F. Ishiwari, A. Saeki, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2508-2519.
- 3) (一部★) "Dielectric Response of Difluorinated Sumanene Caused by the In-plane Motion", M. Li, J.-Y. Wu, K. Sambe, Y. Yakiyama, T. Akutagawa, T. Kajitani, T. Fukushima, K. Matsuda, H. Sakurai, *Mater. Chem. Front.* **2022**, in press (DOI: 10.1039/D2QM00134A).

# ジヨードビアリアルを用いた APEX 反応の反応機構解明と

## ナノカーボン分子の構造物性解明研究

### Investigation on reaction mechanisms of APEX reaction with diiodobiaryl and estimation of structural and photophysical properties of nanocarbon molecules

○伊藤英人、八木亜樹子（名古屋大学大学院理学研究科）

#### 1 研究目的、内容

近年、平面状の多環芳香族炭化水素（PAH）、ナノグラフェンや、ベンゼン環が互いに縮環した構造をもつ筒状芳香族分子群芳香族炭化水素であるカーボンナノベルト（CNB）など、様々なトポロジーをもつ縮環  $\pi$  共役化合物群が、材料化学や構造有機化学の分野で高い注目を集めている。同時に、これら化合物群の効率的な合成法の開発や、基礎的物性の解明研究が盛んに行われている。これまでに伊藤、伊丹らは、官能基化されていない入手容易な芳香族化合物をもちいて一段階で PAH やナノグラフェンなどを合成する新しい合成手法「縮環  $\pi$  拡張（Annulative  $\pi$ -Extension: APEX）反応」の開発を行ない、様々な新規ナノグラフェン、ナノカーボン分子を合成してきた。これまでの計算科学センターを利用した研究として、主に APEX 反応の反応機構解明研究と合成した新規ナノカーボンの物性解明研究を行っている。ジベンゾシロールとフェナントレンを用いた APEX 反応のモデル反応として、 $\text{Me}_3\text{SiPh}$  とパラジウム触媒を用いたフェナントレンの C-H アリール化の機構解明（Shibata *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2196–2205）、またジヨードビアリアル  $\pi$  拡張剤とパラジウム触媒を用いた第二世代の APEX 反応（Matsuoka *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 12224–12228）の機構解明を DFT 計算を主体として行ってきた。合成した新規ナノカーボンに関して計算科学による光物性や芳香属性の議論、構造変換過程の予想やラセミ化のシミュレーションなども並行して行い、ナノカーボンについて反応と構造の両側面から理解を深めると同時に、新たな反応開発とナノカーボン分子の設計に役立てることを目的とし、研究を行ってきた。本年度、機構解明研究を引き続き行ってきたが、特にヘリセン構造を有する新しいナノカーボン分子の合成と構造物性解明研究で興味深い成果が得られたので報告する。

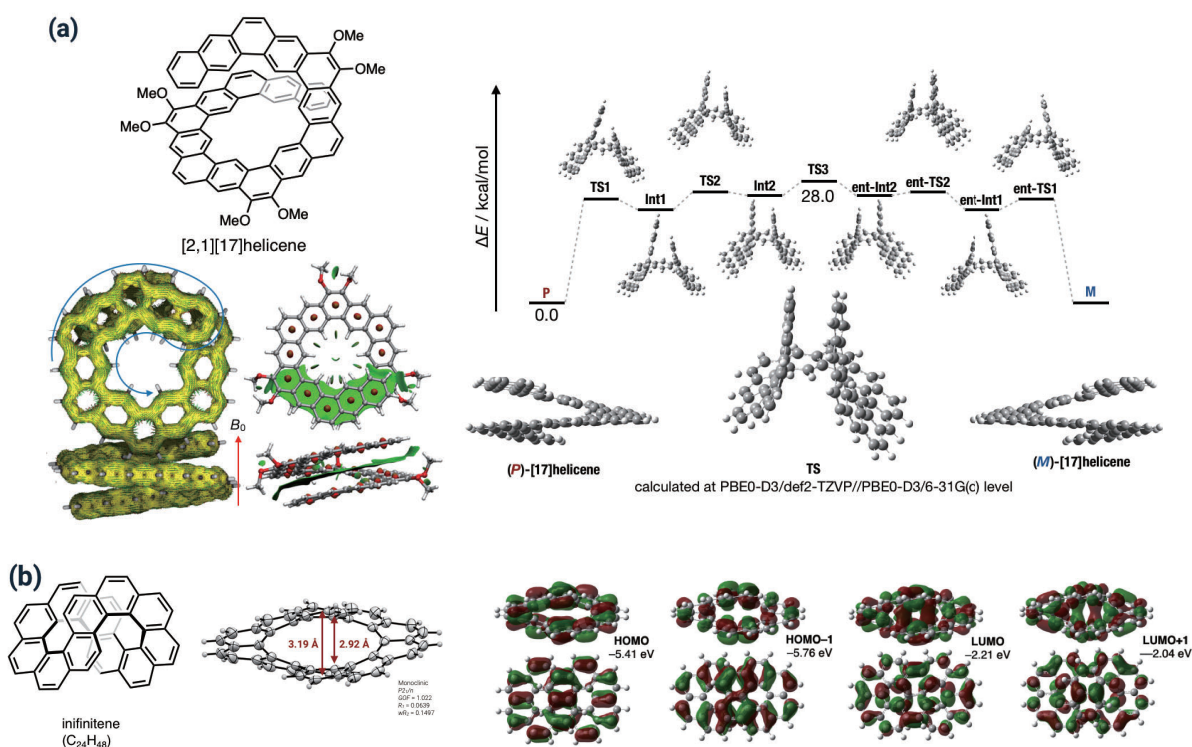
#### 2 研究方法、計算方法

本研究では、ほぼ全ての計算を DFT 法を用いて Gaussian 16 プログラムを利用して行った。報告するナノカーボン分子はヘリセン構造を有しており、分子内で広範囲にわたる  $\pi$ - $\pi$  相互作用が強く働く化合物であり、B3LYP/6-31G や PBE0/6-31G(d) などの基底関数の他に Grimme の分散力補正 (GD3, GD3BJ) なども検討し、X 線結晶構造解析で得られた構造と比較しながら構造最適化に適した計算レベルを検討した。ヘリセンを計算している関連論文を参考に、より正確なエネルギー値を求めるために PBE0/def2-TZVP レベルなどでの一点計算を行い、回転異性体や構造異性体のエネルギー、ラセミ化反転障壁などを算出した。また比較として、ORCA 5.02 プログラムを用いた DLPNO-CCSD(T)法によるエネルギー一点計算なども行った。電子物性の計算予測として、TD-DFT 法による励起エネルギーの計算やキラル化合物の電子円二色スペクトルの予測、GIAO-DFT 法による NMR スペクトル計算や nucleus-independent chemical shift (NICS) 計算による芳香族性の議論などを行った。また芳香環の環電流の可視化や  $\pi$ - $\pi$  相互作用のような弱い van der Waals 力の可視化には Anisotropy of the Induced Current Density (ACID)プロットや Non-Covalent Interaction (NCI)プロットを利用した。

#### 3 研究成果

拡大カルボヘリセンとして最長となる 17 個のベンゼン環が繋がった [2,1][17]helicene の合成に成功した (図 a) <sup>3(2)(5),4(3)</sup>。本化合物は kekulene 様の縮環構造をもち、かつ大きな直径を有する拡大ヘリセン構造を有している。分散力を考慮した PBE0-D3/6-31G(d)レベルの構造最適化計算により得られた構造は X 線結晶構造解析を満足させるものであり、 $\pi$ - $\pi$  スタッキング間距離は 3.3 Å 程度におさまった。NICS 計算、AICD 計算、HOMA 計算、X 線結晶構造解析から kekulene と同様な Clar 構造をもつことが明らかとなり、明白な結合交代が見られた。また、NCI プロットから、分子内で非常に広範囲にわたって  $\pi$ - $\pi$  相互作用が確認され、フロン

ティアー軌道にも分子内の軌道相互作用が確認された。一方、同類の拡大ヘリセンとして初めて P 体と M 体の光学分割に成功し、実験的なラセミ化反転障壁が 22.7 kcal/mol と判明した。ラセミ化反転障壁については DFT 計算によっても検討を行い、擬似 C<sub>v</sub> 対称の遷移状態を求めた結果、最も実験値に近い結果として 28.0 kcal/mol が得られた。種々基底関数や分散力補正を検討したが、本分子の様に分子内の分散力が大きく働く系をよく再現できる適切な計算レベルは見つかっておらず、今後の検討課題となった。また、吸収スペクトル、CD スペクトルなどのシミュレーションは実験結果と良い一致を示し、本化合物の物理有機化学的な知見を深め、現在論文投稿を控えている<sup>4(3)</sup>。さらに、Kekulene と同一分子量 C<sub>24</sub>H<sub>48</sub> をもちながら、立体的に交差する 8 の字構造をもつ新しい多環芳香族炭化水素、infinitenene の合成とエナンチオマーの分離に成功した (図 b)。このように立体的に束縛されたシクロファン構造をもつ芳香族分子は交差部分が立体的に強制的に近づく。そのためか、分散力補正を考慮せずとも、PBE0/6-311+G(d,p)などの計算レベルでの構造最適化によって X 線結晶構造に非常に近い構造を与えた。さらに DFT 計算によって電子構造、芳香族性、エナンチオマーの円二色性を見積もり、新しい「かたち」の芳香族化合物としての基本的な電子物性を明らかにした<sup>3(1)(4),4(2)</sup>。



### 3 発表実績または予定

★(1) 伊藤英人, Maciej Krzeszewski, 伊丹健一郎「8の字形立体ねじれ構造をもつ多環芳香族炭化水素インフェニテンの合成と物性」、日本化学会第102春季年会, K3-1am-08, 2022年03月23日(口頭)、★(2) 伊藤英人, 戸谷充寿, 伊丹健一郎「拡大カルボヘリセンの合成と構造および物性評価」、日本化学会第102春季年会, K3-1pm-05, 2022年03月23日(口頭)、★(3) 川原巧, 伊藤英人, 伊丹健一郎, 日本化学会第102春季年会, K4-3vn-03, 2022年03月25日(口頭) thia-APEX反応の開発とチオピリリウム骨格をもつ多環芳香族化合物の合成、★(4) 伊藤英人, Maciej Krzeszewski, 伊丹健一郎「8の字形立体ねじれ構造をもつ多環芳香族炭化水素インフェニテンの合成と物性」、★(5) H. Ito, M. Krzeszewski, M. Toya, K. Itami, Synthesis, structure and properties of helically twisted molecular nanocarbons: infinitenene and expanded [17]helicene (口頭), International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA19), 2022年7月4日-8日、ポーランド、ワルシャワ大学

### 4 出版実績または予定

★(1) W. Matsuoka, H. Ito, K. Itami, W. Matsuoka, H. Ito,\* D. Sarlah,\* K. Itami,\* *Nature Commun.*, **2021**, *12*, 4940. ★(2) M. Krzeszewski, H. Ito,\* K. Itami\*, Infinitenene: A Helically Twisted Figure-Eight [12]Circulene Topoisomer. *ChemRxiv* DOI: 10.33774/chemrxiv-2021-pcwcc. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 862-871. ★(3) M. Toya, H. Ito, K. Itami, *to be submitted*. ★(4) K. P. Kawahara, H. Ito, K. Itami, *to be submitted*.

# Electronic trapping sites and polaron formation in TiO<sub>2</sub> nanostructures

○Gergely Juhasz (Tokyo Institute of Technology)

## 1 Introduction

Titanium-dioxide is a common component of electrode surfaces and photocatalytic systems. Depending on the preparation, the oxide can be formed in different phases, shapes and morphology which can affect the selectivity and efficiency of the catalytic and photocatalytic reactions. Since the morphology and shape of the nanoparticles can be easily tuned with experimental conditions, this may offer a new, unexplored strategy to improve electrode properties. The goal of our computational studies is to understand better how charge carriers behave in these oxide nanoparticles.

Charge carriers (both holes and electrons) tend to form polarons in oxide materials, which poses challenges for accurate simulations. We have performed the calculations with DFT using pure and hybrid functionals, which offer a relatively cheap simulation in non-periodic systems like our nanoparticle models.

## 2 Methods

2.1 Software: The calculations were performed using Density Functional-based Tight Binding (DFTB, software: DFTB+ ver 19.1) and DFT (software: TURBOMOLE, ver 7.4.1) methods. The DFTB calculations were performed using the mio+tiorg parameter sets. The DFT calculations were performed using def-SV(P) basis set, pure (PBE) and hybrid (PBE0, B3LYP) functionals. When it was relevant, DFT-D3(BJ) dispersion model was applied. We used dense (m4) grid for better SCF convergence; otherwise default convergence criteria were applied.

2.2 Geometry optimization: The nanoparticle models were manually created and preoptimized using DFTB. Whenever it was possible, the model with highest possible symmetry were used. The models in closed-shell electronic state were optimized using pure DFT, which were followed by optimization of models with charge carriers and using hybrid functionals. This was followed by the optimization of nanoparticle models with O vacancy and H- doped surfaces. The verification of the geometry stability using frequency calculation were not possible due to the large computational cost of the task and limited computational time.

## 3 Results

Following out original plans, we have optimized 4 nanoparticle models (NPs) as described in the methods. When we attempted the optimization of NPs with extra charge carriers, the convergence of the wavefunction and the optimization of the structure required longer calculational time than we it was originally planed. In this report I focus on the results on a small model, **NP1** (Ti<sub>98</sub>O<sub>198</sub>H<sub>4</sub>, symmetry: C<sub>2h</sub>).

When an extra negative (electron) or positive (hole) charge carrier is placed on **NP1**, this extra charge is unevenly distributed on the Ti and O atoms (Fig.1. left: the electron density difference due to an extra negative charge). This is partly due to the Coulomb repulsion of the extra charge on different atoms, and the possible localization of HOMO and LUMO orbitals. For an easy comparison, we relied on the Mulliken-charge difference between the charged and neutral states and have defined two variables,  $\Delta^+$  and  $\Delta^-$ :

$$\Delta^+ = M(+)-M(0)$$

$$\Delta^- = -1(M(-)-M(0))$$

Where  $M(0)$  represent the Mulliken charge of the neutral nanoparticle, and  $M(+)/M(-)$  are that of the positive (+1) and negative(-1) charged, respectively. The sign is defined that both an extra electron or a hole

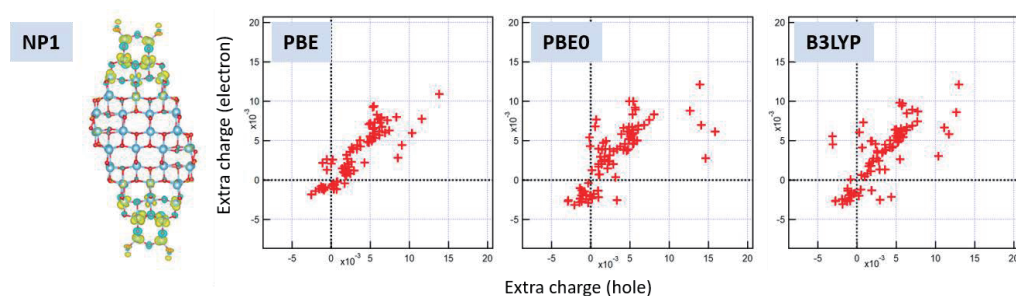


Figure 1. The geometry of NP1 with the electron density difference between negatively charged and neutral nanoparticle (*left*), and the extra charge density calculated using different functionals (*right*, see explanation in

In Fig.1 (right) the  $\Delta^+$  vs  $\Delta^-$  for **NP1** is shown when calculated with pure and hybrid (PBE0 and B3LYP) functionals. The deviation from the diagonal ( $\Delta^+ = \Delta^-$ ) clearly is due to the difference between HOMO and LUMO orbital localizations, which is more pronounced when hybrid functionals used. On atoms where LUMO largely localized, electron trapping can be observed ( $\Delta^+ < \Delta^-$ ), for atoms with HOMO localization, hole trapping can be observed ( $\Delta^+ > \Delta^-$ ). In spite of the limitations of Mulliken charge, the excess charge ( $\Delta^+$ ,  $\Delta^-$ ) is a useful metric that we have also used to monitor the charge trapping sites due to protonation and oxygen vacancy in the anatase lattice.

#### 4 Talks and Posters

[★] G. Juhasz, “Charge trapping in  $TiO_2$  nanoparticles” (oral, international), ECS, Atlanta, 2022.

[★] G. Juhasz, “Charge trapping and bandgap of  $TiO_2$  nanoparticles with different shapes” (oral, international) MSE Congress, Darmstadt, 2022.

#### 5 Publications

[★] H Eguchi, K Kato, G Juhasz, M Yamauchi, “Selectivity enhancement in the electrochemical reduction of oxalic acid over titanium dioxide nanoparticles achieved by shape and energy-state control” *Catalysis Science & Technology* 11 (23), 7592-7597.

[★, in preparation] G. Juhasz, “Investigation of polaron formation and charge trapping in anatase-type  $TiO_2$  nanoparticles with DFT method using hybrid-functionals”



# ラジカルカチオン性有機金属分子ワイヤーとスイッチの開発

## Development of Radical Cationic Organometallic Molecular Wires and Switches

○田中 裕也 (東京工業大学科学技術創成研究院)

### 1 研究目的

分子エレクトロニクスは分子を電子素子とみなし電子回路を構築する分野である。電子情報を伝える分子ワイヤー (分子導線) や分子スイッチは、最も基本的かつ重要な分子素子である。我々はこれまでに電子豊富なルテニウム錯体を導入した分子ワイヤーが高い単分子電気伝導度を示すことを明らかとしてきた。本研究ではルテニウムの酸化還元能を利用し、ラジカルカチオン性の二核有機金属分子ワイヤーならびにスイッチを構築した。これについて計算科学的に電極架橋モデルを構築し、伝導度について議論を行うことを目的とした。

### 2 研究方法、計算方法

分子は Gaussian16 により構造最適化し計算した。中性体は B3LYP/LanL2DZ,6-31G(d)、モノカチオン体は BLYP35/Def2SVP の計算レベルによりそれぞれ構造最適化を行った。クラスター計算は、中性体では多田らのプログラム (*J. Chem. Phys.*, **2004**, *121*, 8050) を、モノカチオン体では Transiesta をそれぞれ用いて DFT-NEGF 計算による透過確率を見積もった。

### 3 研究成果

末端にチオアニソールアンカー基を有する二核ルテニウム錯体は中性モノカチオン性で伝導度が大きく変化し、さらに架橋フェニレン上の置換基 (R = H, OMe, CF<sub>3</sub>) を変更することでそのスイッチ能が制御できることを実験的に確かめた。これがどのような要因で変化するかについて分子ジャンクションモデル (図左下) の透過確率を計算したところ、中性体では置換基に応じて大きく伝導ピークがシフトしており、モノカチオン体では伝導ピーク位置が大きく変化しないことが明らかとなった。以上の結果、中性体では伝導度が大きく変化したのに対し、モノカチオンではその変化量が小さい値にとどまった。これは実験値とよく一致した傾向である。

一般に HOMO 伝導では電子供与性置換基により高い伝導度を示し、電子求引性置換基で減少する。中性体ではこの通りの結果となった。一方、モノカチオンでは不対電子に起因するスピン軌道が分子内に存在し、電極と相互作用することにより、電極のフェルミ準位近傍に留まるピン止め効果と呼ばれる現象により置換基効果に関わらず伝導ピークが変化しなかったものと考えられる。以上の結果から、置換基によって中性体の伝導度が大きく変化し、モノカチオン体の伝導度が変化しないことで、分子スイッチのスイッチ能を効果的に制御できることが明らかとなった。

本系の特徴としては中性体の高い置換基依存性が挙げられる。一般的な有機物では置換基効果は小さく、伝導度制御の手法としては効率が良くないことが知られている。中性体においては、電子豊富なルテニウム錯体により伝導ピークがフェルミ準位近傍に存在し、置換基により伝導度が大きく変化することから本現象が見出されたものと考えられる。

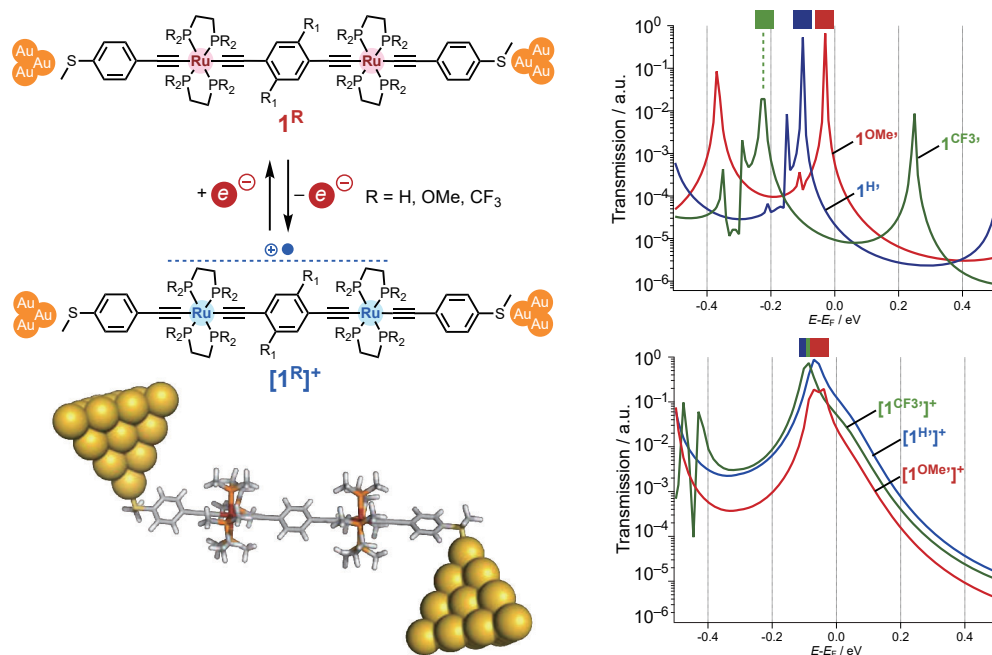


図. 二核有機金属分子スイッチと中性・モノカチオン状態での透過関数

#### 4 発表実績または予定

[1]★Y. Tanaka 「Design of Organometallic Molecular Wires for Single-Molecule Electronics」(依頼講演) 第71回錯体化学討論会(オンライン) 2021年9月16-19日

[2]★Y. Tanaka 「Metal acetylide molecular wires for single-molecule devices」(招待講演) Pacificchem 2021 Congress(オンライン) 2021年12月16-21日

その他、国内・国外学会発表9件

#### 5 出版実績または予定

[1]★Y. Tanaka,\* H. Takahashi, M. Akita\* *ACS Org. Inorg. Au*, **2022**, in press. (<https://doi.org/10.1002/chem.202104101>)

[2]★M. Yuasa, R. Sumida, Y. Tanaka, M. Yoshizawa\* *Chem. Eur. J.*, **2022**, in press. (<https://doi.org/10.1002/chem.202104101>)

[3]★S. Ogawa, S. Chattopadhyay, Y. Tanaka,\* T. Ohto, T. Tada, H. Tada, S. Fujii, T. Nishino, M. Akita\* *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10871-10877.

[4]★L. Catti, H. Narita, Y. Tanaka, H. Sakai,\* T. Hasobe, N. V. Tkachenko,\* M. Yoshizawa\* *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9361-9367.

[5]★R. Sumida, Y. Tanaka, K. Niki, Y. Sei, S. Toyota, M. Yoshizawa\* *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9946-9951.

[6]★A. Yashiro, Y. Tanaka,\* T. Tada, S. Fujii, T. Nishino, M. Akita\* *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 9666-9673.

[7]★Y. Tanaka,\* Y. Kato, K. Sugimoto., R. Kawano, T. Tada, S. Fujii, M. Kiguchi, M. Akita\* *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4338 - 4344. Selected as a back cover art.

# 多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性に関する理論研究理

## Theoretical Studies on Structures and Reactivities of Metal Complexes with Multifunctional Ligands

○ 浅子壮美, イリエシュラウレアン (理化学研究所)

### 1 研究目的, 内容

申請者らは、従来反応性制御が困難で有機合成にあまり用いられてこなかった普遍金属触媒を用いる新規物質変換反応を開発してきた。例えば、世界に先駆けて鉄、コバルト、クロム、マンガンなどの第一遷移金属触媒を用いる炭素-水素結合直接官能基化反応を開発し、金属元素ごとに特徴的な反応性を見出してきた。また、モリブデン触媒を用いる、カルボニル化合物やシクロプロパンといった安定な化合物からの触媒のカルベン発生法を開拓している。これらの反応はいずれも、配位子による金属活性種の反応性制御が鍵となっている。本研究では、量子化学計算による新規多機能配位子をもつ金属錯体の構造および反応性の解明とそれに基づく精密合成反応の開発を目的とする。主として申請者らが最近開発した新規合成反応の機構解明とそれに基づく新反応の探索を中心に研究をおこなう。本年度は、独自に設計した二官能性配位子とイリジウム触媒を用いた一置換アレーンのメタ位選択的な炭素-水素結合ホウ素化反応を開発し、DFT 計算による反応機構研究を行なった (業績 1, 5)。

### 2 研究方法, 計算方法

計算は Gaussian 16 プログラムを用い、計算方法として B3LYP(-D3)または M06 法を用いて検討をおこなった。基底関数には SVP 基底もしくは、遷移金属元素について有効内核ポテンシャルを含む SDD 基底もしくは LANL2DZ 基底、その他の元素について 6-31G(d)またはそれに準ずる基底関数を用いた。

### 3 研究成果

[1] イリジウム/SpiroBpy 触媒による一置換アレーンのメタ位選択的な炭素-水素結合ホウ素化反応 (業績 1, 5)

申請者らは最近、平面的な構造を有する 2,2'-ビピリジン<sub>2</sub>を 3 次的に拡張したスピロビピリジン(SpiroBpy)に屋根を取り付けた配位子を設計し、前例のない単純アレーンのメタ位選択的 C-H ホウ素化反応が進行することを見出した。本配位子を用いると、パラ位置換基の接近のみを選択的に防ぐことができる一方で、メタ位置換基とはほとんど相互作用しないため基質がイリジウム中心に接近できる。DFT 計算により、立体障害の少ないメタ位 C-H 切断の遷移状態における触媒と基質の相互作用エネルギーがパラ位のそれよりも大きいことを確認した。

#### 4 発表, 出版実績または予定

- [1]★ B. Ramadoss, Y. Jin, S. Asako, L. Ilies, *Science* **2022**, 375, 658.
- [2] T. Doba, L. Ilies, W. Sato, R. Shang, E. Nakamura, *Nat. Catal.* **2021**, 4, 631.
- [3] S. Asako, I. Takahashi, H. Nakajima, L. Ilies, K. Takai, *Commun. Chem.* **2021**, 4, 76.
- [4] S. Asako, I. Takahashi, T. Kurogi, Y. Murakami, L. Ilies, K. Takai, *Chem. Lett.* **2022**, 51, 38.
- [5]★ Y. Jin, B. Ramadoss, S. Asako, L. Ilies, 日本化学会第 102 春季年会, 2022 年 3 月.
- [6]★ Y. Mutoh, S. Asako, L. Ilies, 第 67 回有機金属化学討論会, 2021 年 9 月.
- [7]★ S. Asako, 日本プロセス化学会 2021 ウィンターシンポジウム, 2021 年 11 月.
- [8]★ S. Asako, K. Takai, PACIFICHEM 2021, 2021 年 12 月.

# 計算分子分光学：分子の構造および反応に関する計算化学

## Computational Molecular Spectroscopy: Computational Chemistry on the Structure and Reaction of Molecules

○平野 恒夫（お茶大理）、長嶋 雲兵（横浜市大）、  
今城 尚志（日本女子大理）、川口 建太郎（岡山大院）

### 1. 研究目的、内容

前年度の課題に引き続き、「計算分子分光学」の視点に立って、次の4点に関する研究を行った。1) 直線3原子分子(ポテンシャルエネルギー曲面が直線構造で極小になっている3原子分子)の振動・回転平均構造であるが、直線形であるとする分光学の従来のパラダイムに抗して、観測すれば「曲がって見える」という我々の主張を確立するための証拠固めの計算を行う。2) その応用として、ベンゼンなどの芳香族炭化水素に見いだされた一見異常な関係、即ちC-H結合長とC-D結合長がほぼ等しくなる事実を解明するとともに、平面分子の典型とされてきたベンゼンの振動平均構造を検討する。3) 一般にO<sub>2</sub>による酸化反応で、基質からの1電子移行が起こると3重項酸素との反応でも、1重項酸素との反応でも同じ生成物が得られる理由を明らかにする。4) 4f電子を含むランタニド系の分子の高精度な分子軌道法計算は未開拓な分野なので、Yb<sub>2</sub>分子の分光実験をやっている実験のグループとともに、研究を進める。

### 2. 研究方法、計算方法

計算分子分光学では、(実験)分子分光学と違って、最初に *ab initio* 分子軌道法計算によって Potential Energy Surface (PES)を決める。そして、その PES を用いて、振動・回転の Schrödinger 方程式を解き、求めた波動関数の期待値として“振動・回転を考慮した”平均構造(結合長、結合角)の算出を行う。PES の計算には MOLPRO を使い、振動・回転の Schrödinger 方程式は2次の摂動論、または Discret Variable Representation 法(DVR)で解いた。初めから PES が分かっているということは、計算分子分光学の最大の強みであり、以下に述べる分子分光学の弱点、欠点を是正することが出来る。分子分光学の再構築である。平野、長嶋、馬場グループの手に余る問題ではあるが、チャレンジに値する重要課題であると思っ

てやっている。  
我々は、2008年に直線分子 NiCN の振動回転平均の結合角の期待値が 171°であることを見いだして以来、直線分子の振動回転平均構造は「曲がって見えている」と主張してきた。<sup>1,2)</sup> ごく最近に至るまで、四面楚歌であったが、分子研の計算科学センターで計算した超高精度な PES に基づく議論を展開しているうちに、我々の主張に賛同する分光学者が現れてきた。まさに *E pur si muove* である。

### 3. 研究成果

#### 3.1 新パラダイム：直線分子の振動回転平均構造は「曲がって見えている」

量子力学では、「自然界(シュレーディンガー方程式の世界)」と「我々」は、独立な二つの世界と考えているので、自然界で起こっていることを知りたければ観測しなければならず、観測して得られるものと自然界で起

表1 直線3原子分子の  $\langle \bar{\rho} \rangle_0$

分子	$\langle \bar{\rho} \rangle_0$	
	期待値	$B_0$ の再解釈
<sup>1</sup> Σ CO <sub>2</sub>	6.7°	8.8°
<sup>3</sup> Σ <sup>-</sup> FeCO	7.4°	9.5°
<sup>2</sup> Π NCS	7.8°	7.8°
<sup>2</sup> Π BrCN <sup>+</sup>	8°	
<sup>3</sup> Φ CoCN	8°	
<sup>2</sup> Σ <sup>+</sup> MgNC		9.1°
<sup>2</sup> Δ NiCN	9°	
<sup>6</sup> Δ FeCN	11°	
<sup>1</sup> Σ <sup>+</sup> HCO <sup>+</sup>	11.0°	12.5°
<sup>1</sup> Σ <sup>+</sup> DCO <sup>+</sup>	9.8°	9.8°
<sup>1</sup> Σ <sup>+</sup> HCN	12.0°	14.3°
<sup>1</sup> Σ <sup>+</sup> DCN	10.7°	11.6°
<sup>6</sup> Δ FeNC	13°	
<sup>1</sup> Σ CsOH	17°	
<sup>1</sup> Σ <sup>+</sup> C <sub>3</sub>	19.7°	22.5°

っていることは必ずしも一致しない。量子科学者の常識であるが、従来の分光学ではこうした視点が欠けていた。

表 1 に今年度末までの研究結果を纏めて示した。 $\langle \bar{\rho} \rangle_0$  は直線構造からのズレの角度 (= 結合角の補角)、 $B_0$  は実験で求められた回転定数、添え字の“0”は、ゼロ点振動状態を表す。これで、実験的にも、理論的にも直線 3 原子分子は「まがって見えている」ことが分かったことになる。理論の詳細は、文献<sup>2)</sup>をご覧頂きたい。

### 3.2 大振幅変角振動を行う直線分子における異常？な関係： $r_0 < r_e$ <sup>3)</sup>

一般に、C-H や O-H 結合の振動平均結合距離  $r_0$  は、振動ポテンシャルの非調和性のために平衡結合距離  $r_e$  より長くなる ( $r_0 > r_e$ )。

この常識に反して、大振幅変角振動を行う直線分子では、実験で得られる effective な回転定数から導

表 2 大振幅変角振動する A-B-C 及び A-A-A 型直線分子の振動平均構造<sup>3)</sup>

	HCN	DCN	HOCs	C <sub>3</sub>
振動回転の波動関数からの期待値				
$r_e(\text{A-B})$ or $r_e(\text{A-A}) / \text{\AA}$	1.0653	1.0653	0.9587	1.2942
$r_0(\text{A-B})$ or $r_0(\text{A-A}) / \text{\AA}$	1.0834	1.0785	0.9754	1.2996
変位角の期待値 $\langle \bar{\rho} \rangle_0 / \text{degrees}$	12.0	10.7	17	19.7
$r_{0,\text{proj}}(\text{A-B})$ or $r_{0,\text{proj}}(\text{A-A}) / \text{\AA}$	1.0619	1.0648	0.9246	1.2755
回転定数の実験値 $B_{0,\text{eff}}$ からの値				
$r_{0,\text{eff}}(\text{A-B})$ or $r_{0,\text{eff}}(\text{A-A}) / \text{\AA}$	1.0618	1.0646	0.920	1.277209(0)

かれるゼロ点振動状態での振動平均結合長  $r_{0,\text{eff}}$  は、それぞれの平衡結合長  $r_e$  より短くなることもある。この一見奇妙な、常識に反する現象は、実は、回転定数の実験値から得られる結合長は、 $a$  主軸への投影長  $r_{0,\text{proj}}$  なので、投影角が大きくなるとその投影長は短くなって  $r_{0,\text{proj}} < r_e$  となることがある得ること、および、その場合でも、文字通りのゼロ点振動結合長  $r_0$  に関しては、従来の常識通り  $r_0 > r_e$  が成り立つことを示すことが出来た<sup>3)</sup> (表 2)。

### 3.3 実験で芳香環について C-H 結合長と C-D 結合長が同じ長さになる理由<sup>4)</sup>

通常、伸縮振動ポテンシャルの非調和性のために、C-H の結合長  $r_0(\text{C-H})$  は、C-D の結合長  $r_0(\text{C-D})$  より長くなる。これに反して、ベンゼンの回転定数から求めた実験値<sup>5)</sup> では  $r_{0,\text{eff}}(\text{C-H}) \cong r_{0,\text{eff}}(\text{C-D})$  であった。ベンゼンの 30 次元の PES を *ab initio* 分子軌道法で求めることは不可能なので、ベンゼンを仮想的な直線 3 原子分子  $[\text{C}_5\text{H}_5]-[\text{C}]-[\text{H}]$  と見立てて、C-H 結合に関する、伸縮振動 ( $L_{\text{str}}$ )、面外変角振動 ( $L_{\perp}$ ) および面内変角振動 ( $L_{\parallel}$ ) を考えることにした (図 1)。

$L_{\text{str}}$  では伸縮振動のポテンシャルの非調和性のために、常識通り C-H 結合の方が C-D 結合より長くなるが、 $L_{\perp}$  と  $L_{\parallel}$  では、C-H 結合の平均変位角度の方が C-D 結合のそれより大きいので、 $a$  軸への投影長は逆に短くなる。その結果、両者がほぼキャンセルして、C-H 結合と C-D 結合の差は  $-0.0004 \text{ \AA}$  となり、 $r_{0,\text{eff}}(\text{C-H}) \cong r_{0,\text{eff}}(\text{C-D})$  となる理由を明らかにすることが出来た<sup>4)</sup>。

ベンゼンは、骨格炭素の  $sp^2$  混成のため平面分子の典型とされている。しかし、この計算によると C-H 結合の  $\text{C}_6$  環面への平均投影角が約 6 度なので、ベンゼンの振動平均構造としては、統計的にはあるが、H が  $\text{C}_6$  環面上、または下に位置する planar but non-flat な構造 ( $B_{2g}$  構造) になっていることになる。これは、定説に反する結論ではあるが、慣性率欠損の値と電子線回折のデータから、この planar but non-flat な構造の正しさを証明することが出来た<sup>4)</sup>。

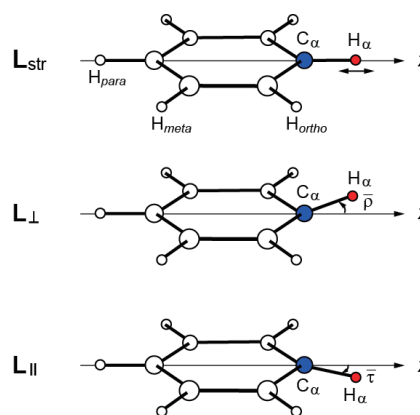


図 1 仮想 3 原子分子  $[\text{C}_5\text{H}_5]-[\text{C}_\alpha]-[\text{H}_\alpha]$  と見立てたベンゼンの  $\text{C}_\alpha-\text{H}_\alpha$  結合の伸縮 ( $L_{\text{str}}$ )、面外変角 ( $L_{\perp}$ )、面内変角 ( $L_{\parallel}$ ) 局在振動モード

### 3.4 ベンゼンの振動平均構造

3.3 節で述べたように、ベンゼンの C-H 結合部分が non-flat であることが計算と実験から証明されたが、C<sub>6</sub>環の部分は、どうであろうか？ Path-Integral MD の結果によると、環に沿った C-C-C-C 結合の 2 面体角の振動平均値は 5~6 度程度であったという。3.3 節の結論である B<sub>2g</sub> 構造は、シクロヘキサンの axial 型と equatorial 型に対応する構造であるが、C-C-C-C 結合の 2 面体角は、それぞれ 6.50 度、2.44 度であり、その力の定数は 0.02、0.04 aJ/Å<sup>2</sup> であった。C<sub>6</sub>環の C-C 結合の伸縮モード (A<sub>1g</sub>) の力の定数が 46.9 aJ/Å<sup>2</sup> と極めて硬いのと較べて、環に沿った凸凹の変位は極めて柔らかく、ベンゼン全体は planar ではあるが、局所的には「環および周辺の C-H 結合部分」は non-flat な構造になっていることが分かった。今回の計算結果を纏めると、ベンゼンの平衡構造は「平面」構造であるが、振動平均構造は planar but non-flat な構造になっている、ということになる。

ベンゼンは、sp<sup>2</sup> 炭素の共役のために flat な構造をとっているという Pauling 以来の定説は、平衡構造に関しては正しいが、振動平均構造は non-flat であるので正しくないことになる。またもや、四面楚歌を覚悟せねばなるまい。

### 3.5 FeNC、CoCN、NiCN における短すぎる C≡N 結合距離

実験から求まる C≡N 結合距離は、通常 1.15~1.19 Å なのに、これらの分子では、非常に短い値の実験値が報告されている(それぞれ、1.03(8), 1.1313(10), 1.1591(29) Å)。我々は、既に、これらの分子は大振幅変角振動していて、観測されている短すぎる C≡N 結合長は、C≡N 結合の a 主軸への投影長であるとする理解出来るかと報告した。

今回、摂動論でなく、改めて Douglas-Kroll 法で相対論効果を取り込んだ計算を始めたが、CoCN で計算上のトラブルに見舞われた。Molpro を使った計算であるが、大量のメモリーを必要とする計算になるため MPI エラーが続出して、計算が abort される羽目になった。NiCN、FeNC の計算は済んだが、3s3p 電子のダイナミックな電子相関が必要と分かった CoCN の計算は次年度に持ち越さざるを得なかった。我々の時代の、メモリーを使い回して儉約するようなプログラミングは、とうに廃れてしまっていることを思い知らされた。

### 3.6 (XeHXe)<sup>+</sup>の振動平均構造

直線分子の振動平均構造が「曲がって見えている」ことを立証するために、抗弁不能な分子として (XeHXe)<sup>+</sup> を取り上げてみた。(XeHXe)<sup>+</sup> は、ポテンシャルが直線構造で極小になっている直線分子である。両端の Xe 原子は極めて重いので、振動ではほぼ動かさず、真ん中の H が動かざるを得ない状況下では、変角振動における H 位置は、分子軸から離れた所に行かざるを得ない。つまり、「曲がった」構造になることが期待される。

分光精度の *ab initio* 分子軌道法計算から、直線からのズレの角 (図2の  $\rho$ ) の期待値  $\langle \rho \rangle_0$  は 13.4° で、予想通り「曲がって見えている」ことが分かった。

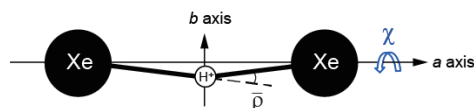


図2 (XeHXe)<sup>+</sup>の構造

### 3.7 反応における動的過程の解析： 3 重項酸素による酸化反応

O<sub>2</sub> による酸化反応は、基本中の基本の反応である。空気中の酸素分子は、3 重項 O<sub>2</sub> であるが、アスコルビン酸アニオン(ビタミン C のアニオン)との反応では、3 重項 O<sub>2</sub> でも、1 重項 O<sub>2</sub> でも同じ生成物が得られることが分かっている。また、Sc+O<sub>2</sub> の反応の解析から、3 重項 O<sub>2</sub> との反応でも、反応の途中で Sc から O<sub>2</sub> への 1 電子移行が起きるため、結果として、1 重項 O<sub>2</sub> との反応になっていることが分かってきた。

一般化すれば、電子供与性の高い分子と O<sub>2</sub> との反応では、反応の途中で電荷移動が起こるために、3 重項 O<sub>2</sub> でも、1 重項 O<sub>2</sub> でも O<sub>2</sub> 部分の反結合性軌道に存在する不対スピンの 1 個消えて 1 重項 O<sub>2</sub> として反応していくことが分かってきた。多配置の MCSCF 計算なので収束しにくいのが、ほぼ 80% の計算を終えることができた。計算は次年度に引き続いて行う。

### 3.8 4f 電子を含むランタニド系分子の高精度な分子軌道法計算

Yb<sub>2</sub> 分子に関する全電子を扱う *ab initio* 計算で、基底関数の選択や 4f 電子をどう扱うかという計算方法の選択がほぼ終わった段階である。次年度に継続して検討する。

## 4. 発表実績：論文および学会発表

### [論文]

- 1) ★ The well-established relation  $r_0 > r_e$  holds always?, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, *J. Mol. Struct.*, **1227**, 128637/1-5 (2021).
- 2) ★ Ro-vibrationally averaged molecular structure of benzene: Why almost the same bond lengths are observed for the C–H and C–D bonds?, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, *J. Mol. Struct.*, **1243**, 130537/1–10 (2020).
- 3) ★ Vibrationally averaged structure and frequencies of (XeHXe)<sup>+</sup>: A computational molecular spectroscopy study, Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, *J. Molecular Spectrosc.*, 投稿準備中.

### [学会発表] (全 8報)

- ★ Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, “Vibrationally averaged structure and frequencies of (XeHXe)<sup>+</sup>: A computational molecular spectroscopy study,” International Symposium on Molecular Spectroscopy 2021, WA07, Illinois Univ., USA.
- ★ Masaaki Baba, Umpei Nagashima, Tsuneo Hirano, “Rovibrationally Averaged Molecular Structure of Benzene I. Almost the Same Bond Lengths for the C–H and C–D Bonds,” International Symposium on Molecular Spectroscopy 2021, FK12, Illinois Univ., USA.
- ★ Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Baba, “Ro-vibrationally Averaged Structure of Benzene II. Computational Molecular Spectroscopy,” International Symposium on Molecular Spectroscopy 2021, FK13, Illinois Univ., USA.
- ★ 平野、長嶋、「計算分子分光学：直線分子の変角振動」、日本コンピュータ化学会春季年会、1001 (2021) 東工大、東京
- ★ Tsuneo Hirano, Umpei Nagashima, Masaaki Bab, “Vibrationally averaged structure and frequencies of (XeHXe)<sup>+</sup>: A computational molecular spectroscopy study,” 4th Asian Workshop on Molecular Spectroscopy 2021, A18.
- ★ Masaaki Baba, Umpei Nagashima, Tsuneo Hirano, “Ro-vibrationally averaged structure of benzene: A computational molecular spectroscopy study,” 4th Asian Workshop on Molecular Spectroscopy 2021, B30.
- ★ 平野、長嶋、Per Jensen、「FeNC, CoCN, NiCN における短すぎる C≡N 結合長：大振幅変角振動」、第 15 回分子科学討論会 2021、2A03、札幌
- ★ 馬場、長嶋、平野、「ベンゼンの振動平均構造：Planar but Non-flat Structure」、第 15 回分子科学討論会 2021、2A04、札幌

## 5. 出版実績または予定

なし。

## 参考文献

- [1] T. Hirano, R. Okuda, U. Nagashima, P. Jensen, *J. Mol. Spectrosc.*, **250**, 33 (2008).
- [2] T. Hirano, U. Nagashima, P. Jensen, *J. Mol. Spectrosc.*, **343**, 54 (2018).
- [3] T. Hirano, U. Nagashima, M. Baba, *J. Mol. Struct.*, **1229**, 128637 (2021).
- [4] T. Hirano, U. Nagashima, M. Baba, *J. Mol. Struct.*, **1243**, 130537 (2021).
- [5] S. Kunishige, T. Katori, M. Baba, M. Nakajima, Y. Endo, *J. Chem. Phys.*, **143**, 244302 (2015).



# 質量分析法による生体分子の気相分解過程に関する研究

## Gas-Phase Reaction Process of Biomolecules Investigated by Mass Spectrometry

浅川 大樹、七種 和美（産業技術総合研究所）

### 1 研究目的、内容

生体分子の気相イオンの生成というブレークスルーを達成した質量分析法は、生体分子の計測に欠かせない技術となっており、現代の生命科学研究を支えている。その一方で、特に代謝物など生体内の低分子化合物の分析において、分解生成物が生じることも報告されており、誤同定の原因となるため、解離効率を予測する手法の開発が必要とされている。本研究では、エレクトロスプレーイオン化質量分析法（ESI-MS）における生体分子の分析の際に起こる代謝物の解離の効率を量子化学計算によって予測し、より効率的に質量分析法を用いるための基盤技術を構築することを目的とした。

### 2 計算方法

理論計算は Gaussian 16 プログラムによる分子軌道法、密度汎関数法（DFT）により行った。それぞれの生体分子について、MP2(full), B3LYP,  $\omega$ B97XD, M06-2X-D3, DSD-PBEP86-D3, PBE0-DH を汎関数として用い構造最適化を行った。基底関数は/6-311++G(d,p)を用いた。MP2(full)/6-311++G(d,p)で最適化された構造については CCSD(t)/cc-PVTZ でエネルギーを評価した。全ての最適化構造について振動解析を行い、安定構造および遷移状態であることを確認した。さらに遷移状態を始点とする IRC を用い反応解析を行った。得られた遷移状態、始状態、および終状態より、RRKM 理論を用いて反応速度定数を算出した。

### 3 研究成果

質量分析測定の際に分解を受けずに検出される生体分子の割合を Survival Yield (SY) として定義する。ここで、SY の計算値 ( $SY_{calc}$ ) は、生体分子の内部エネルギー  $P(E)$ 、分解速度定数  $k(E)$ 、時定数  $\tau$  によって、式 (1) により式 (1) により求めることができる。

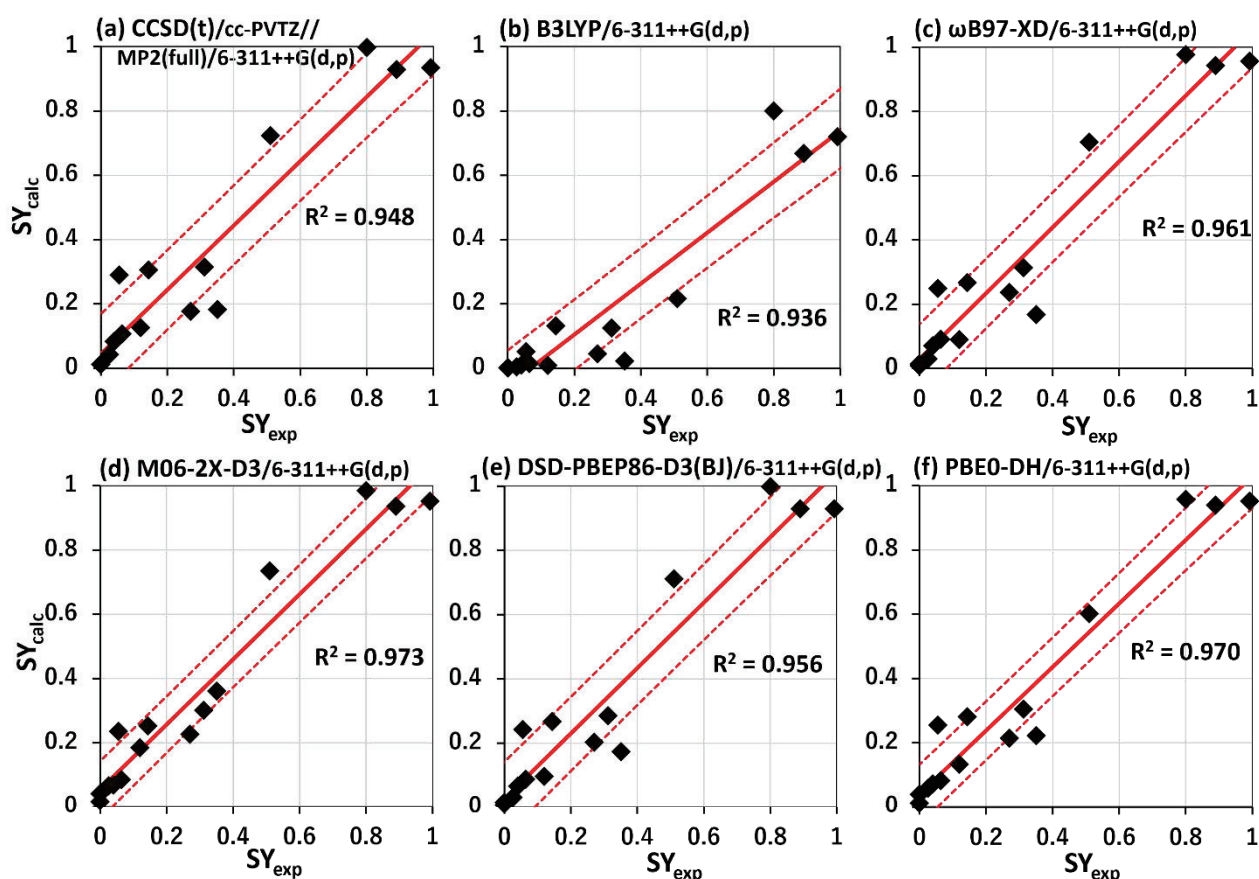
$$SY_{calc} = \int_0^{\infty} P(E) e^{-k(E)\tau} dE \quad (1)$$

ここで、生体分子の内部エネルギー  $P(E)$  は、Edwin De Pauw らが提案した温度計イオン「ベンジルピリジニウム」を用いたイオンの内部エネルギー評価法によって、中央値  $256 \text{ kJ mol}^{-1}$ 、半値幅  $110 \text{ kJ mol}^{-1}$  であることを報告している。また、時定数  $\tau$  は既報に基づき  $10^{-4} \text{ s}$  と仮定した。反応速度定数  $k(E)$  は、分子軌道法または DFT と RRKM 理論を用いて求めた。得られた  $SY_{calc}$  を、式 (2) で求めた SY の実験値 ( $SY_{exp}$ ) と比較した。ここで、生体分子を分析した際に得られたマススペクトルに現れた分解を受けなかった生体分子のシグナルを  $I_{M^+}$ 、分解を受けてフラグメントイオンとして検出されたシグナルを  $I_{F^+}$  とした。

$$SY_{exp} = \frac{I_{M^+}}{I_{M^+} + I_{F^+}} \quad (2)$$

式 (1) で得られた  $SY_{calc}$  を横軸に、式 (2) で得られた  $SY_{exp}$  を縦軸にプロットした図を Figure 1 に示す。Figure 1a-d はそれぞれ、CCSD(t)/cc-PVTZ//MP2(full)/6-311++G(d,p), B3LYP/6-311++G(d,p),  $\omega$ B97XD/6-

311++G(d,p), M06-2X-D3/6-311++G(d,p), DSD-PBEP86-D3/6-311++G(d,p), PBE0-DH/6-311++G(d,p)によって求めた反応速度定数  $k_{(E)}$  を用いて  $SY_{\text{calc}}$  を算出した結果である。CCSD(t)/cc-PVTZ//MP2(full)/6-311++G(d,p)で得られた  $SY_{\text{calc}}$  と  $SY_{\text{exp}}$  の関係を Figure 1a にプロットした。 $SY_{\text{calc}}$  と  $SY_{\text{exp}}$  は概ね一致する傾向であり、本研究で用いている単分子分解過程のモデルによって、質量分析装置内における生体分子由来のイオンの気相分解反応の評価が行えることを示している。一方、B3LYP/6-311++G(d,p)を使用した場合、 $SY_{\text{calc}}$  と  $SY_{\text{exp}}$  との一致度は低く、分解反応を正確に評価できていない (Figure 1b)。これは B3LYP/6-311++G(d,p)が分解反応の活性化エネルギーを過小評価する傾向にあるためであると考えられる。Figure 1c, 1d に示したように  $\omega$ B97XD、M06-2X-D3 の使用によって算出される  $SY_{\text{calc}}$  は、 $SY_{\text{exp}}$  とよく一致した。これらの汎関数はイオンの解離について、B3LYP よりも正確な情報を与えると考えられる。より高精度なダブルハイブリッド DFT 法である DSD-PBEP86-D3(BJ)、PBE0-DH も  $\omega$ B97XD、M06-2X-D3 と同様に、 $SY_{\text{exp}}$  とよく一致する  $SY_{\text{calc}}$  を与えることがわかる (Figure 1e, 1f)。Post-HF 法や適切なハイブリッド DFT、ダブルハイブリッド DFT 法の使用によって質量分析装置内における生体分子由来のイオンの気相分解反応について正確な情報を得ることができることが明らかとなった。



**Figure 1.**  $SY_{\text{calc}}$  と  $SY_{\text{exp}}$  の関係。 $SY_{\text{calc}}$  と  $SY_{\text{exp}}$  はそれぞれ式 (1)、式 (2) により求めた。破線は 67% 誤差範囲を示す。

#### 4 発表、出版実績

- ★1. D. Asakawa, E. Sugiyama, H. Mizuno, K. Todoroki, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **32**, 2144-2152 (2021)
- ★2. D. Asakawa, K. Saikusa, *J. Mass Spectrom.* **57**, e4530 (2022)
- ★3. D. Asakawa, H. Takahashi, S. Iwamoto, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **144**, 3020-3028 (2022)

# 金属錯体の酸化還元電位に関するデータベース作成

## Creation of database on redox potential of metal complexes

金丸 雄基, 富士原 潤, ○松井 亨 (筑波大院数物)

### 1 研究目的、内容

金属錯体の酸化還元電位は電子授受のプロセスを知る上で大事な物性の一つであるが、これらの値を即座に知る方法は現在のところ限られている。そこで、計算(簡単のため誘電体モデル, 具体的には PCM を利用)によってそれらを予測して酸化還元電位のデータベースを作ることが本研究の最終目標であるが、これを実行するには3つの障壁 (1) 計算の精度の検証 (2) 参照とする電極電位が計算内容によって異なる (3) 電荷を持つ錯体の溶媒和エネルギーに補正が必要 がある。今年度の研究では、特に(1)に関連して、これらの錯体において密度汎関数理論 (DFT)の補正により酸化還元電位の算出が可能かを検討して「金属錯体の酸化還元電位を高い精度で求め、データベースを作成するための土台を作ること」を目的とする。

### 2 研究方法、計算方法

本研究では、長距離補正密度汎関数理論として LC-BLYP を採用して、金属錯体の酸化還元電位が正確に算出できるかを検討する。HOMO-LUMO ギャップを正當に評価できるように、LC-BLYP の領域分割パラメータ  $\mu$  を変更する。パラメータの選定のために、本研究では、パラメータ  $\mu$  を以下の3つの方法で求めて検証した。(A) 還元状態の構造を最適化して(エネルギー:  $E_{\text{red,red}}$ ), その構造における酸化状態( $E_{\text{ox,red}}$ )を一点計算する。還元状態の構造における HOMO の軌道エネルギー  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  として、Janak の定理に従うように、すなわち

$$-\epsilon_{\text{HOMO}} = E_{\text{ox,red}} - E_{\text{red,red}} \quad (1)$$

が成り立つようにパラメータを調節する方法

(B) 酸化状態を最適化して(エネルギー $E_{\text{ox,ox}}$ ), その構造で還元状態を一点計算して( $E_{\text{red,ox}}$ ), 酸化状態の構造における LUMO の軌道エネルギー  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  として

$$-\epsilon_{\text{LUMO}} = E_{\text{ox,ox}} - E_{\text{red,ox}} \quad (2)$$

が成り立つようにパラメータを調節する方法。

(C) 上記2つの方法を組み合わせて、(1), (2)の各辺の差をとり、それらの和がゼロとなるパラメータを求める方法。具体的には下の(3)式の値が0とする方法。

$$|-\epsilon_{\text{HOMO}} - (E_{\text{ox,red}} - E_{\text{red,red}}) - \epsilon_{\text{LUMO}} - (E_{\text{ox,ox}} - E_{\text{red,ox}})| \quad (3)$$

一旦、デフォルトのパラメータ( $\mu=0.47$ )で構造最適化をした後に、それぞれの錯体において、 $\mu$  を 0.40 から 0.08 まで変化させた。適切な値を求めた後に、溶媒和モデル(IEF-PCM, 水溶媒を仮定)を用いて、構造最適化の後に振動解析を実行してギブスエネルギーを計算した。また、金属錯体のデータとして、これまでに当グループが研究で使ってきた39種類の3d金属錯体の実験値 (Matsui and Song, *Molecules* 2019, 24, 819.)を使用した。また、酸化還元電位の算出には、当グループで開発した擬カウンターイオン溶媒和法を用いた。これに必要なパラメータは適宜フィッティングにより求めて、実験値との誤差を比較した。

基底関数として、金属原子には SDD, 他の原子には 6-31++G(d,p)を使用した。これらは全て Gaussian16 を用いて計算を実行した。

### 3 研究成果

表 1: 各錯体における LC-DFT のパラメータと酸化還元電位の実験値との誤差(V).

	(A)		(B)		(C)	
	$\mu$	Error	$\mu$	Error	$\mu$	Error
Co[CDTA]	0.235	0.54	0.296	0.53	0.325	0.51
Co[EDTA]	0.259	0.56	0.271	0.55	0.278	0.55
Co(ox) <sub>3</sub>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cr(c1115)	0.245	-0.14	0.224	-0.15	N/A	N/A
Fe[CDTA]	0.101	0.16	N/A	N/A	0.222	0.20
Ti[EDTA]	0.208	0.07	0.199	0.07	N/A	N/A

\* N/A は、適切なパラメータ  $\mu$  が 0.08 から 0.40 の間で見つからなかったことを示す。

表 1 に各計算スキームにより得られた LC-BLYP のパラメータ  $\mu$  と、そのパラメータを使って得られた酸化還元電位の実験値との誤差を示す。また、 $[M(CN)_6]^{3-/4-}$  (M=Fe, Co, Cr) や  $Co(ox)_3$  のように、どの手法を取っても収束しない、或いは適切な  $\mu$  が 0 から 1 の間に存在しないケースが出てくる問題がある。これらの錯体は -3, -4 など非常に大きい電荷を持っていることが原因で、誘電体モデルの問題でイオン化ポテンシャルや電子親和力が正確に計算できていない可能性も考えられる。また、コバルト錯体ではどのパラメータを使っても 0.5 V 程度過大評価することがわかった。また、Fe においては、 $\mu$  が 0.1 など非常に小さい値で、(1) 式を満たすと結果が得られた。このように、金属種・錯体の大きさ・電荷などに大きく依存していることに加えて、適切なパラメータを取り出すことも十分ではないため、今回のように 40 種類程度の少ないサンプル数で適切な  $\mu$  を予測するのは難しいと判断できる。

さらに、LC-BLYP におけるパラメータを各錯体でフィットしたものを使用した場合の酸化還元電位を算出すると、平均絶対誤差 (MAE) で 0.27 V となり、デフォルトのパラメータを使用して全ての錯体の酸化還元電位を計算した場合の MAE である 0.20 V よりも大きくなった。

以上のことから、HOMO-LUMO ギャップに関する補正を入れた結果として、誤差が大きくなってしまいう問題を発見した。データベース作成の前に誤差を最小にする相関汎関数を選定するか、荷電状態における溶媒和モデルを選び直す必要があると考えられる。

### 4 発表実績または予定

1. 金丸 雄基; 松井 亨, “酸化還元電位算出における誤差の機械学習を用いた要因解析”, 第 15 回分子科学討論会

### 5 出版実績または予定

1. Y. Kanamaru, T. Matsui, “Factor Analysis of Error in Oxidation Potential Calculation: A Machine Learning Study.”, *Journal of Computational Chemistry*, *in revision*.
2. Y. Osaki, T. Fujita, K. Terayama, M. Sumita, K. Morihashi, and T. Matsui, “A simple method for parameter determination on the range separation for long-range corrected DFT”, *to be submitted*.

# 液体の統計力学理論による生体分子機能の解析

## Statistical mechanics analysis for biomolecular functions

○吉田 紀生 (名古屋大学大学院情報学研究科)

### 1 研究目的

本申請課題では、液体の統計力学理論を中心として、量子化学計算および分子動力学シミュレーションの組み合わせ手法を開発し、溶液中の化学・生物過程における溶液の構造と役割の理論的理解をめざした研究を行った。特に、溶媒分極を考慮した積分方程式理論の開発と、COVID-19 スパイクタンパク質-人 ACE2 タンパク質間相互作用に関する研究を行った。

### 2 研究方法、計算方法

まず、溶媒分極を考慮した積分方程式理論の開発について述べる。この課題では、これまでに開発してきた sp-3D-RISM 理論を拡張し、量子化学計算手法とのハイブリッド法の開発を行った。3D-RISM 理論と量子化学計算手法のハイブリッド法として、これまで 3D-RISM-SCF 法が提案されており、今回開発した手法は、その発展形と言え、sp-3D-RISM-SCF 理論と命名した。この方法では、量子化学計算で溶質の電子波動関数を、3D-RISM 計算で溶媒分布を、CP-3D-RISM 計算で溶媒電荷分布を計算し、それぞれが自己無撞着になるように決定される。

COVID-19 スパイクタンパク質-人 ACE2 タンパク質間相互作用に関する研究では、まず、スパイクタンパク質のレセプター結合ドメイン(RBD)と ACE2 の複合体形成シミュレーションを行った。分子シミュレーションに当たっては、DEShawResearch が公開している超台規模計算による最小自由エネルギー経路を雛型とした。得られた構造に対して、3D-RISM 計算を行い、種々の溶媒和熱力学量を算出した。

### 3 研究成果

まず、sp-3D-RISM-SCF 理論の開発について述べる。上述の通り、sp-3D-RISM-SCF 理論では、量子化学計算で溶質の電子波動関数を、3D-RISM 計算で溶媒分布を、CP-3D-RISM 計算で溶媒電荷分布を計算し、それぞれが自己無撞着になるように決定される。したがって、この理論計算では、量子化学計算・3D-RISM・CP-3D-RISM を繰り返し法で解くこととなる。この理論は、系の自由エネルギー汎関数が、波動関数・溶媒分布・溶媒分極分布の汎関数であると仮定して、変分的に定式化した。そのため、この繰り返し法が収束したときに系の自由エネルギーが最小となっていることが保証されている。今回はこの手法をパラニトロアニリンの光励起にともなう溶媒分極応答について適用して、方法の妥当性を示した。

次に、RBD-ACE2 タンパク質間相互作用に関する研究では、タンパク質結合過程は、タンパク質同士が接近するステップと、それに続く局所的な構造再編成のステップから構成されていることが示唆された。接近ステップでは、タンパク質同士が接近するにつれてタンパク質間相互作用エネルギーが減少し、一方、溶媒和自由エネルギーは増加することが確認された。タンパク質が接近すると、まず ACE2 の糖鎖が RBD と水素結合を形成した。その後、タンパク質間の水素結合の数は急速に増加した。溶媒和自由エネルギーが増加したのは、タンパク質がパートナーに近づくと脱溶媒されるからである。溶媒の空間分布関数から、RBD-ACE2 界面には水分子によって橋渡しされた水素結合が存在することが明らかになった。また、主成分分析を実行

し、ACE2 は顕著な構造変化を示したが、RBD には顕著な変化がないことがわかった。この結果は、論文にまとめられ、現在査読中である。

今後は、薬剤候補分子をリガンドとして、リガンド結合がタンパク質複合体形成に及ぼす影響について検討する予定である。

発表実績または予定

1. ★“Density functional theory of molecular liquids for biophysics and chemical physics,” 3rd International Conference on Materials Research and Innovation(ICMARI), 2021 年 12 月 15 日, Bangkok, Thailand, Norio Yoshida, 基調講演
2. ★“Development of a hybrid method of three-dimensional reference interaction-site model theory and quantum chemical electronic structure theory for biomolecules,” Pacificchem 2021, **Scheduled**, Honolulu, Hawaii, USA, Norio Yoshida, 招待講演

#### 4 出版実績または予定

1. ★"Implementation of solvent polarization in three-dimensional reference interaction-site model self-consistent field theory", Chem. Phys. Lett., (2022) 797, 139579, Norio Yoshida\*, Tsuyoshi Yamaguchi, Haruyuki Nakano
2. "Modeling the interaction of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor via molecular theory of solvation," New Journal of Chemistry, In press (2021) Alexander E. Kobryn\*, Yutaka Maruyama, Carlos A. Velazquez-Martinez, Norio Yoshida, Sergey Gusarov\*
3. "Temperature-Responsive Morphology Formation of PS-b-PI copolymer: A Dissipative Particle Dynamics Simulation Study", Natthiti Chiangraeng, Ukrit Keyen, Norio Yoshida and Piyarat Nimmanpipug\*, Soft Matter, Vol. 17, 6248-6258 (2021)

# 新規 $\pi$ 電子系イオンの設計・合成を基軸とした超分子集合体の創製

## Design and synthesis of novel $\pi$ -electronic ions which form functional assemblies

○前田 大光、羽毛田 洋平、山角和久、杉浦 慎哉、田中 宏樹、西村 忠紘、小松 海風、津田 栞里、宮本 耀介、安孫子 太一、石川 壮、高木 優、中島 諒也、平石 直也、藤井 良多、藤田 雅輝、石 岩 (立命館大生命科学)

### 1 研究目的、内容

低コスト・高い成形加工性といった利点から、近年、 $\pi$  電子系を用いた有機材料への注目が増している。適切にデザインされた  $\pi$  電子系は、その構造や電子状態に依存したさまざまな集合化が可能であり、個々の集合化形態に依存した物性の発現が期待される。とくに、 $\pi$  電子系が密に積層した集合体では効果的な半導体特性の発現が期待される。我々のグループでは、さまざまな新規  $\pi$  電子系の合成を実現してきた。たとえば、アニオン応答性  $\pi$  電子系 (レセプター) であるジピロリルジケトンホウ素錯体は、適切なアニオンとレセプター-アニオン会合体を形成することから、疑似的な「電荷を保持した  $\pi$  電子系」とみなし、集合体の構成ユニットとして利用することが可能である。すなわち、レセプター・アニオン・カチオンの3種の組み合わせにより多様な  $\pi$  電子系イオンペアの形成が実現し、イオン間相互作用を駆使したさまざまな集合体の構築が可能である。これをふまえ、溶液中でのイオンペア、結晶、超分子ゲル、液晶中間相などの形成に関して、その電子・光物性や集合体形態、半導体特性などの発現を見出してきた。しかし、その形成手法は端緒が拓かれたばかりであり、設計どおりの集合体を構築するのは容易ではない。本研究課題では、アニオン応答性  $\pi$  電子系をはじめとしたさまざまな新規  $\pi$  電子系の合成を行い、電子・光物性などを評価する。さらに荷電  $\pi$  電子系間にはたらく相互作用を含めた多様な分子間相互作用を利用した分子集合体の自在な構築をめざした。

### 2 研究方法、計算方法

一連の研究における計算の実施には Gaussian 09,16 および GAMESS を利用した。

### 3 研究成果

種々の  $\pi$  電子系の構造や電子・光物性に関する理論計算と、実際の合成や物性評価から得られたデータを基盤として研究を展開した。<sup>[1-10]</sup> 以下に本課題において実施した研究トピックの一例を挙げる。

荷電  $\pi$  電子系の形状や電子状態を適切に制御し、アニオンとカチオンを組み合わせることで多様なイオンペアの合成および集合体の創製が実現することをこれまで明らかにしている。このような荷電  $\pi$  電子系集合体において構成ユニット間にはたらく相互作用の詳細はこれまで明らかにされていなかった。我々はメゾヒドロキシポルフィリンの脱プロトン体 (Por<sup>-</sup>) を  $\pi$  電子系アニオンとして利用し、テトラブチルアンモニウム (TBA<sup>+</sup>) やトリアザトリアンギュレニウム (TATA<sup>+</sup>) をイオンペアメタセシスにより導入する方法を確立した (Fig. 1a)。単結晶 X 線構造解析から、Por<sup>-</sup>-TBA<sup>+</sup> および Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup> はアニオンとカチオンが交互に積層した電荷積層型集合体を形成することを明らかにした (Fig. 1b)。興味深いことに、Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup> では TATA<sup>+</sup> が

らなる積層構造の形成を確認した。単結晶から得たパッキング構造を用い、荷電 $\pi$ 電子系間にはたらく相互作用解析を目的とし、FMO-MP2法によるエネルギー分割解析(EDA)計算を実施した。GAMESSを利用し、FMO-MP2/NOSec-V-TZP(MCP for Ni), NOSec-V-DZP(other atoms)を用いた(Fig. 1c)。興味深いことに、Por<sup>-</sup>-TBA<sup>+</sup>と Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup>の  $E_{es}$  は同程度であるものの、 $E_{disp}$  は Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup>の方が負に大きいことが示唆された。さらに、Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup>における TATA<sup>+</sup>の積層構造において、大きな負の  $E_{disp}$  が示唆された。すなわち、荷電 $\pi$ 電子系の積層にともなう分散力による安定化の寄与を示しており、荷電 $\pi$ 電子系にはたらく特徴的な相互作用として新たに ' $\pi$ - $\pi$ '相互作用と命名した。一方、単結晶の吸収スペクトルは Por<sup>-</sup>および TATA<sup>+</sup>イオンペアの溶液状態(モノマー)と異なるスペクトルを示すことを明らかにした。TD-DFT 計算から求めた遷移双極子モーメントと結晶パッキング構造から励起子相互作用の寄与が示唆された。このような荷電 $\pi$ 電子系集合体において、構成ユニットの集合形態と吸収スペクトルを解明したはじめての例として重要な知見となった。さらに、 $\pi$ 電子系アニオンとカチオンが積層した構造を利用し $\pi$ 電子系アニオンからカチオンへの光誘起電子移動も明らかにした。<sup>[1]</sup>

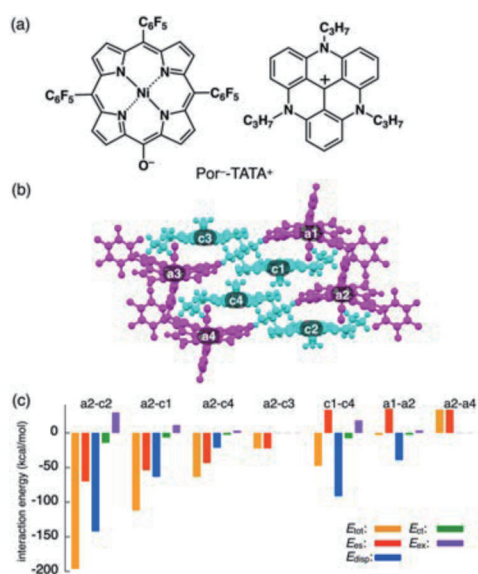


Fig. 1 (a) Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup>の構造; (b) Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup>の結晶構造; (c) Por<sup>-</sup>-TATA<sup>+</sup>パッキング構造における EDA 計算。

#### 4 発表実績

○田中宏樹, 羽田洋平, 前田大光「 $\pi$ 電子系イオンペア集合体の規則配列と物性」第31回基礎有機化学討論会, 2P059, オンライン開催, 2021年9月(本研究課題に関連する学会発表58件のうち1件を記載)

#### 5 参考文献

- ★[1] Sasano, Y.; Tanaka, H.; Haketa, Y.; Kobayashi, Y.; Ishibashi, Y.; Morimoto, T.; Sato, R.; Shigeta, Y.; Yasuda, N.; Asahi, T.; Maeda, H. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9645–9657.
- ★[2] Pyrrole-bridged quinones:  $\pi$ -electronic systems that modulate electronic structures by tautomerism and deprotonation. Sugiura, S.; Maeda, H. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 6983–6986.
- [3] Charged Porphyrins:  $\pi$ -Electronic Systems That Form Ion-Pairing Assembled Structures. Yamasumi, K.; Maeda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 2252–2262.
- ★[4] Dianion complexes of pyrrole-based anion receptors: [2+1]-Type complexes that form ion-pairing assemblies. Yamakado, R.; Maeda, H. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2021**, *25*, 1126–1132.
- ★[5] Self-assemblies of anionic-unit-introduced anion-responsive  $\pi$ -electronic molecules. Maeda, H.; Haketa, Y.; Murata, T.; Ohta, E.; Murata, T.; Yasuda, N. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7369–7373.
- [6] 山角和久・杉浦慎哉・田中宏樹・前田大光, 荷電 $\pi$ 電子系を構成ユニットとした集合体の創製, 有機合成化学協会誌, **2022**, *80*, 232–245.
- ★[7] Excited-state dynamics of dipyrrolyldiketone difluoroboron complexes. Sato, R.; Okajima, H.; Sugiura, S.; Haketa, Y.; Kinoshita, Y.; Tamiaki, H.; Sakamoto, A.; Maeda, H.; Kobayashi, Y. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24*, 1685–1691.
- ★[8] Diverse Crystal Structures of Ion Pairs Consisting of Oxaporphyrinium Cations and Pentacyanocyclopentadienide. Takiguchi, A.; Tanaka, H.; Maeda, H.; Shinokubo, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 796–801.
- ★[9] Electron-donating curved  $\pi$ -electronic systems that complex with buckyball. Maeda, H.; Abiko, T.; Haketa, Y.; Kobayashi, Y.; Ishibashi, Y.; Asahi, T.; Yasuda, N. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2022**, *24*, 13286–13292.
- ★[10] Ion-Pairing Assemblies of Anion-Responsive  $\pi$ -Electronic Systems Bearing Triazole Moieties Introduced by Click Chemistry. Maeda, H.; Nishimura, T.; Haketa, Y.; Tanaka, H.; Fujita, M.; Yasuda, N. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, in press.



# タンパク質に結合する人工オリゴアミドのインシリコ設計

## *In silico* design of synthetic oligoamides binding to proteins

○森本 淳平、細野 裕基、小野 高広、植木 亮介、齋藤 雄太郎、白川 真純、劉 翰睿、渡邊 勇磨、横峰 真琳、谷田部 浩行、三輪 勇貴、白鳥 陽太、秋葉 万理子、陳 萌（東京大学大学院工学系研究科）

### 1 研究目的

タンパク質やペプチドのような天然のポリアミド/オリゴアミドは、そのアミノ酸配列に応じて特定の3次元構造に折り畳まれ、その3次元構造に由来する特定の機能を発揮する。生体分子の機能を制御するようなタンパク質やペプチドの3次元構造を合理設計することができれば、分子生物学研究のための分子プローブや創薬のためのリード化合物として有用であると期待されるが、このような分子の合理設計は計算化学の発展をもってしてもいまだ困難である。

申請者らは、化学的な観点からの分子設計と計算化学を組み合わせることで、3次元構造の精密予測が可能な人工のオリゴアミドを開発してきた。こうした分子を用いることで迅速かつ精密なタンパク質リガンドの設計の実現に取り組んでいる。

本研究では、申請者らが研究してきた人工のオリゴアミドについて、構造多様性の拡張とタンパク質リガンドの設計手法の拡張に取り組んだ。具体的には、①βアミノ酸を主鎖にもつN置換ペプチドの3次元構造研究、および、②人オリゴNメチルアラニンのα炭素上に官能基を導入した際の主鎖3次元構造に与える影響の評価、の2つを実施した。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1. βアミノ酸を主鎖にもつN置換ペプチドの3次元構造研究

シクロペントンを主鎖骨格にもつβアミノ酸から構成されるN置換ペプチドについて、これまでに我々の量子化学計算によって得られてきた知見をもとに、溶液中での構造を実験的に検証することとした。具体的には、以前に取得した結晶構造をもとに2量体の初期構造を準備し、これを gaussian 16 を用いて、B3LYP/6-31G\*を汎関数/基底関数とした DFT 計算によって構造最適化した。この際、実験的に構造決定を行う際に溶媒として使用するクロロホルムを implicit な形式で溶媒として扱い、計算を行った。一方で、実験的な構造決定は、重クロロホルムを溶媒とした NMR 計測により行った。

#### 2.2. オリゴNメチルアラニンのα炭素上に官能基を導入した際の主鎖3次元構造に与える影響の評価

我々はこれまで、オリゴNメチルアラニンのアミド窒素上に大きな官能基を導入しても主鎖の立体配座が大きく変化しないことを見出し、これを利用してタンパク質リガンドの設計を行ってきた<sup>1)</sup>。本研究では、α炭素上に置換基を導入しても主鎖の構造が保たれるかどうかを、Gaussian 16 を用いた DFT 計算と Gromacs を用いた分子動力学 (MD) 計算によって調査した。

### 3 研究成果

#### 3.1. βアミノ酸を主鎖にもつN置換ペプチドの3次元構造研究

結晶構造由来の立体配座を DFT 計算により構造最適化し、その構造と NMR によって取得されたプロトン間の空間的な近接情報を照らし合わせたところ、矛盾のないことが確認され、この N 置換ペプチドが、溶液中でも結晶中でみられた安定配座を保持していることが確認された。

## 2.2. オリゴ N メチルアラニンの $\alpha$ 炭素上に官能基を導入した際の主鎖 3 次元構造に与える影響の評価

DFT 計算の結果、N メチルアラニンペンタマーの構造と 1, 3, 5 残基目に官能基を導入した場合の主鎖の構造は大きく変わらないことが確認された。また、MD 計算の結果から、官能基の導入は N 置換ペプチドの主鎖構造の剛直性に影響を与えないことも確認された。さらに、この結果に基づき、オリゴ N メチルアラニンを足場としてより多様なタンパク質リガンドを設計できることを示すことに成功した<sup>2)</sup>。

## 4 発表実績または予定

- ★[1] 森本 淳平, “ペプチドの立体配座制御と創薬への展開”, LiHub 第 9 回創薬塾, 2021 年 7 月 2 日
- ★[2] 森本 淳平, “人工中分子ペプチドの立体配座制御とタンパク質リガンド設計への展開”, 有機合成化学協会学生シンポジウム, 2021 年 10 月 16 日
- ★[3] 横峰真琳、黒田大祐、上田卓見、竹内恒、津本浩平、森本淳平、山東信介, “Oligo(N-methylalanine) as a molecular scaffold for designing protein ligands”, 第 58 回 ペプチド討論会, 2021 年 10 月 20 日
- ★[4] 森本淳平, “ペプチドの立体配座研究と生体分子認識への展開”, 第 58 回 ペプチド討論会, 2021 年 10 月 22 日
- ★[5] Jumpei Morimoto, Marin Yokomine, Yasuhiro Fukuda, Takumu Watanabe, Daisuke Kuroda, Kouhei Tsumoto, Shinsuke Sando, “Conformational studies of peptoids with substituents on backbone carbons and application of the peptoids for rational design of protein ligands”, Pacificchem 2021, 2021 年 12 月 21 日
- ★[6] 白鳥 陽太、上田 卓見、竹内 恒、森本 淳平、山東 信介, “N メチルペプチドに適用可能なカープラス式の導出”, 日本化学会第 103 春季年会, 2022 年 3 月 26 日

## 5 出版実績または予定

- ★[1] Y. Fukuda, M. Yokomine, D. Kuroda, K. Tsumoto, J. Morimoto, S. Sando, “Peptoid-Based Reprogrammable Template for Cell-Permeable Inhibitors of Protein-Protein Interactions”, *Chem. Sci.*, 2021, 12, 13292-13300.
- [2] T. Ono, K. Aikawa, T. Okazoe, J. Morimoto, S. Sando, “Methyl to trifluoromethyl substitution as a strategy to increase the membrane permeability of short peptides”, *Chem. Sci.*, 2021, 19, 9386-9389.
- [3] Y. Hosono, J. Morimoto, S. Sando, “A comprehensive study on the effect of backbone stereochemistry of a cyclic hexapeptide on membrane permeability and microsomal stability”, *Org. Biomol. Chem.*, 2021, 19, 10326-10331.
- ★[4] M. Yokomine, J. Morimoto, Y. Fukuda, Y. Shiratori, D. Kuroda, T. Ueda, K. Takeuchi, K. Tsumoto, S. Sando., “A comprehensive study on the effect of backbone stereochemistry of a cyclic hexapeptide on membrane permeability and microsomal stability”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, 61, e202200119.

## 参考文献

- [1] J. Morimoto, *et al.* **2019**, *J. Am. Chem. Soc.* *141*, 14612–14623.
- [2] M. Yokomine, *et al.* **2022**, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 61, e202200119.

# CDFT 分子動力学計算による核変換溶融塩ターゲットの電子移動反応性評価

## Evaluation of Electron Transfer Reactivity of Molten Salt Using Constrained Density Functional Molecular Dynamics Simulation for Nuclear Transmutation Targets

○宍戸 博紀（東北大学大学院工学研究科）

### 1 研究目的

原子力発電所より生じる高レベル廃棄物の処理処分方法を早期に確立することは原子力エネルギー利用における最重要課題の一つである。高レベル廃棄物にはマイナーアクチノイドや長寿命核分裂生成物が含まれており、これらは超長期の半減期かつ高い放射性毒性を有していることから、高レベル廃棄物を地層中に処分するにしても、あるいは別の処理方法を採用するにしても、超長期の安全確保を考えなくてはならない。これを受けて、高レベル廃棄物核種に対し中性子を照射することで、短半減期または安定核種へ核変換することが提案されている[1]。これまでの研究では高レベル廃棄物を含む中性子被照射体（ターゲット）は常に固体と想定されてきた。しかし、ターゲットを液体とすることができれば、それを核変換システムの内外に流動させることで、ターゲットの定期的交換が不要になる、運転中に成分を調整することが可能になるなど、多くの工学的利点が生じると考えられる。

このような想定の下、溶融塩にこれら高レベル廃棄物を添加した新たな核変換ターゲットを提案する。原子力システムにおける溶融塩として、フッ化リチウム (LiF) とフッ化ベリリウム (BeF<sub>2</sub>) の混合溶融塩が用いられてきた実績があり、溶媒としての第一候補と考えられる。また、水酸化物塩も同様に候補と考えている。水酸化物イオンはフッ化物イオンと同様に中性子吸収断面積が小さく、かつ中性子を減速させることから、廃棄物核種の中性子吸収反応を促進できると考えられる。さらにフッ化物塩に比して水酸化物塩の融点は比較的低いことから、低温で流動できるなどの利点が考えられる。一方で、高レベル廃棄物中の特定元素とこれら溶融塩溶媒候補による混合系を扱った研究例はほとんど報告されていない。当該コンセプト成立性を検討するために、まず高レベル廃棄物元素が溶融塩溶媒中で安定して存在するような化学形態を見出す必要がある。

以上の背景から、本研究では液体核変換ターゲットの開発に向けて、高レベル廃棄物元素と溶融塩溶媒の間で発生すると考えられる電子移動反応を分析し、安定して存在する溶融塩ターゲットを見出すための数値解析評価を実施する。

### 2 研究方法、計算方法

申請当初は、電荷を拘束した密度汎関数理論計算 (Constrained density functional theory; CDFT) を実施し、Marcus 理論に基づいた電子移動に伴う自由エネルギー変化を評価する予定であった。これにより、溶媒塩の各イオンと添加した高レベル廃棄物元素について、反応前を始状態、高レベル廃棄物元素から溶媒イオンへ電子が授受された系を終状態とし、2 つの状態における自由エネルギー変化を評価することで、当該反応の起こりやすさを推測できると考えた。しかしながら、当該手法を用いた評価を中止した。

そこで本研究においては、Widom の粒子挿入法を用いた化学ポテンシャル評価と、それに基づいた溶解度

予測を試みた[2]。

ある溶質の化学ポテンシャルは次のように、理想気体による寄与分と余剰化学ポテンシャルの和として表される。

$$\mu_g(N; N+1) = \mu_g^{id} + \mu_g^{ex} \quad (1)$$

ここで、 $\mu_g(N; N+1)$ は粒子 N 個から成る溶媒に対しテスト粒子を挿入した系での化学ポテンシャルである。余剰化学ポテンシャルは次式の通り表される。

$$\mu_g^{ex} = -\beta^{-1} \ln \frac{\langle V \int ds_{N+1} \exp(-\beta \Delta U) \rangle}{\langle V \rangle} \quad (2)$$

ここで、 $\beta$ は逆温度、 $V$ は計算セルの体積、 $\mathbf{s}$ は計算セルで規格化された座標系、アングルブラケットは NpT アンサンブルにおける平均を表す。さらに、

$$\Delta U = U(\mathbf{x}_{1..N}; \mathbf{x}_{N+1}) - U(\mathbf{x}_{1..N}) - U_{0,g} \quad (3)$$

である。 $U(\mathbf{x}_{1..N})$ は溶媒の DFT 計算による全エネルギーであり、 $U(\mathbf{x}_{1..N}; \mathbf{x}_{N+1})$ はこの溶媒に対してテスト粒子を  $\mathbf{x}_{N+1}$  に挿入した際の全エネルギーである。また、 $U_{0,g}$ は気体状態におけるテスト粒子の参照エネルギーである。余剰化学ポテンシャル  $\mu^{ex}$  は Widom の粒子挿入法により評価する[3]。まず、溶媒系に対して DFT 計算に基づいた MD 計算を実施し、粒子配置のスナップショットを数百個ほど用意する。続いて、溶媒系の計算セルを等間隔のグリッドへ分割し、すべての格子点にテスト粒子を挿入した際の全エネルギーを計算する。これをすべてのスナップショット、およびすべての格子点に対して実行し、式(2)より  $\mu^{ex}$  を評価する。なお、粒子の挿入位置によっては溶媒原子と近すぎるために SCF 計算が実施できないケースがあり、その場合の格子点は平均から除外している。

本研究においては、溶媒 LiF に対する Zr の溶解度を評価する。当該系における Zr の化学ポテンシャルの変化は次式で表される。

$$\Delta\mu_l(\text{Zr}_x(\text{LiF})_y; \text{Zr}) = \mu_g^{ex}(\text{Zr}_x(\text{LiF})_y; \text{Zr}) - \mu_g^{ex}(\text{Zr}(l); \text{Zr}) \quad (4)$$

添加する Zr を増やしていき、 $\Delta\mu_l$  が正の値に変わる添加量を溶解度と推定する。

本研究における DFT-MD 計算には、擬ポテンシャル法と平面波基底による密度汎関数理論計算プログラムである Quantum ESPRESSO を使用した[4]。DFT 計算における諸条件としては、PAW 型擬ポテンシャルを用い、平面波カットオフエネルギーを 50 Ry、電荷カットオフを 325 Ry、k 点メッシュは  $1 \times 1 \times 1$ 、SCF 計算収束条件は  $10^{-6}$  Ry とした。また、スメアリングとして Marzari-Vanderbilt による方法を適用した。MD 計算における諸条件としては、NpT アンサンブル、時間ステップは 20 a.u.、温度制御は速度スケーリング法、圧力制御は Wentzcovitch の方法とした。溶媒のシステムサイズは 64 個であり、LiF イオンペアが 32 個である。

### 3 研究成果

#### 3.1 密度評価

はじめに DFT-MD 計算による溶媒 (LiF) の密度評価を実施した。本評価では NpT アンサンブルで計算しているため、交換相関汎関数として一般的な PBE に加えて、分散力を考慮するためにファンデルワールス密度汎関数 vdW-DF [5]をそれぞれ用いて、密度値に及ぼす影響を評価した。図 1 に各汎関数における、MD シミュレーション時間に対する LiF の密度を示す。系の温度は 1200 K である。図 1 より、交換相関汎関数に PBE を用いた場合は、実験値に比して密度を過大評価しており、その差はおよそ 23%であった。一方で、vdW-DF を用いた場合は比較的良好に実験値を再現しており、その差は約 2.4%であった。よって、ファンデルワー

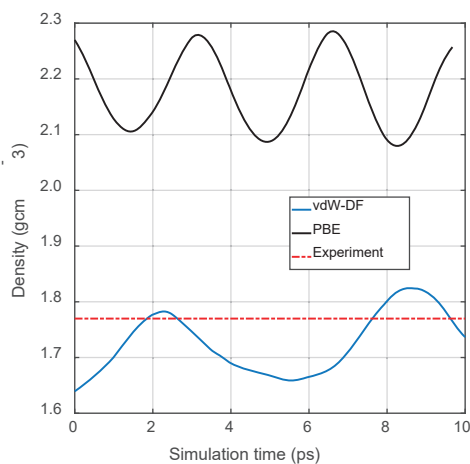


図 1. 各汎関数による MD 計算ステップごとの LiF 密度および実験値[6] (温度 1200 K)

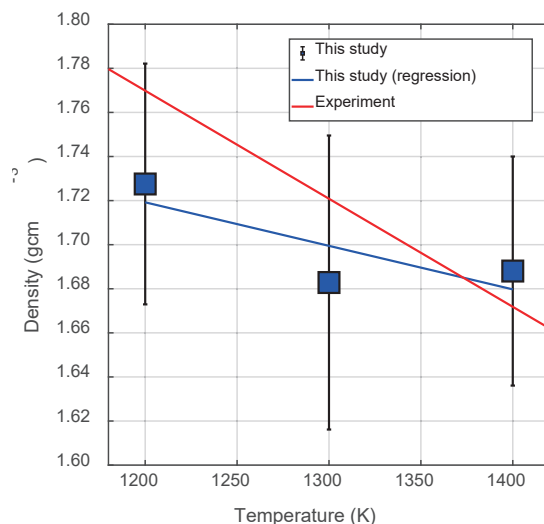


図 2. vdW-DF 汎関数使用時の LiF 密度の温度依存性 (実験値[6])

ルス密度汎関数 vdW-DF を使用することで分散力が適切に考慮され、溶融塩の密度を精度よく評価できることが確認された。

当該汎関数を用いて評価した密度の温度依存性を図 2 に示す。各温度における密度計算結果は実験値と概ね一致しており、その差は最大で 2.4%であった。しかし、温度に対する密度の傾き、すなわち膨張率は実験値よりも過小評価している様子が見られる。これについては、今回用いたファンデルワールス密度汎関数 vdW-DF には様々な改良版が開発されており、これらを適用することでより精度よく密度を予測できる可能性が考えられる。

### 3.2 化学ポテンシャルおよび溶解度評価

LiF を溶媒としたときの Zr の溶解度予測を行う。溶媒 LiF (イオンペア数 32 個) に対し、テスト粒子として 1 個の Zr を系に挿入した時の化学ポテンシャル  $\mu_{\text{ex}}$  を、Widom の粒子挿入法に基づいて式(2)より評価す

表 1. 各系における余剰化学ポテンシャル  $\mu_{\text{ex}}$  と粒子挿入による化学ポテンシャルの差  $\Delta\mu_i$

溶媒	テスト粒子	$\mu_{\text{ex}}/k_B T$	$\Delta\mu_i/k_B T$
(LiF) <sub>32</sub>	Zr	-549.2	-551.9
(LiF) <sub>32</sub> + Zr	Zr	-533.6	-536.3
(LiF) <sub>32</sub> + 2Zr	Zr	-517.3	-520.0
(Zr) <sub>64</sub>	Zr	2.732	0.0

る。計算セルを  $8 \times 8 \times 8$  に分割したグリッドにそれぞれテスト粒子を挿入した。このときのグリッド間の長さはおおよそ  $1 \text{ \AA}$  である。同様にして、(LiF)<sub>32</sub> + Zr、(LiF)<sub>32</sub> + 2Zr、(Zr)<sub>64</sub> を溶媒としてテスト粒子 Zr を 1 つ挿入した時の余剰化学ポテンシャル  $\mu_{\text{ex}}$  を評価する。そして式(4)より、各系での余剰化学ポテンシャルと (Zr)<sub>64</sub> を溶媒とする系の余剰化学ポテンシャルとの差を取ることで、 $\Delta\mu_i$  を評価する。表 1 に得られた余剰化学ポテンシャルと化学ポテンシャルの差をまとめる。表 1 より、LiF に Zr を添加する系においては、Zr 添加量の増加に伴い余剰化学ポテンシャル  $\mu_{\text{ex}}$  の上昇が確認された。Zr (原子数 64 個) にテスト粒子 Zr を挿入した時の余剰化学ポテンシャル  $\mu_{\text{ex}}$  は非常に高い値を示した。溶解度予測においては、溶質を増やしていき  $\Delta\mu_i$  が正の値になる組成を以て溶解度とするが、本研究においては明確な値を得ることができなかった。

#### 4 発表実績または予定

- 宋戸博紀, 橋爪秀利, DFT 分子動力学計算による熔融塩中の放射性廃棄物元素の溶解度評価, 第 53 回熔融塩化学討論会, 東京大学生産技術研究所, 2021 年 11 月 18 日—19 日.

#### 5 出版実績または予定

なし。

#### 参考文献

- [1] M. Steinberg, G. Wotzak, B. Manowitz, BNL-8558, Brookhaven National Laboratory (1958).
- [2] M. Liu et al., J. Electrochem. Soc. 161, E3042 (2014).
- [3] B. Widom, J. Chem. Phys. 39, 2808 (1963).
- [4] P. Giannozzi et al., J. Phys. Condens. Matter. 29, 465901 (2017).
- [5] M. Dion et al., Phys. Rev. Lett. 92, 246401 (2004).
- [6] G. J. Janz et al., NSRDS-NBS 15, (1968).

# 単層 CNT カイラリティ制御合成に向けた分子動力学シミュレーション

## Molecular Dynamics Simulation for the Chirality Control of Single-Walled Carbon Nanotubes

○丸山 茂夫, 小幡 郁真, 吉川 亮 (東京大学), 久間 馨 (信州大学)

### 1 研究目的

単層カーボンナノチューブ(単層 CNT)はグラフェンを円筒状に巻いた構造を持つ物質であり, 巻き方(カイラリティ)によって金属, 半導体両方の性質を示す. 単層 CNT はキャリア移動度を始めとした工学的応用に適した物性を有するが, カイラリティの作り分けが困難であることがデバイス応用に向けた障害となっている. 近年合金を触媒として用いた合成実験により, カイラリティ選択性の向上が報告されている[1]が, そのメカニズムは解明されていない. さらなるカイラリティ選択合成の高度化に向けては, 単層 CNT の成長メカニズムを解明し, それに基づき合成条件の検討を行う必要がある. そこで本研究では, 炭素-合金三元素系ポテンシャルの開発および分子動力学法による単層 CNT の成長シミュレーションを行い, 合金触媒からの単層 CNT 成長メカニズムを分析する.

### 2 研究方法、計算方法

多元素系微粒子の複雑なポテンシャルエネルギー曲面を精度よく近似するのは非常に困難である. そこでニューラルネットワークポテンシャルを導入することで, 高精度な原子間ポテンシャルの構築を行う. 本年度は, C-Fe 二元素系に対して原子間ポテンシャルの開発を行った. 教師データには, 欠陥グラフェン構造, 単層 CNT 成長過程の原子構造, 不規則構造の三種類の構造データに対して密度汎関数計算を行って得たエネルギーを用いた. 密度汎関数計算には VASP[2]を用いた. 今回教師データとして用いた構造は約 42000 点であった. また, 開発したポテンシャルを用いて, 単層 CNT 成長過程を模した分子動力学シミュレーションを実施した. 単層 CNT は一般には 800~1200 °C で 1 nm 程度の金属微粒子に炭素源ガスを供給することで合成される. 本シミュレーションではこの過程を模して, セル内に金属微粒子を配置し, 炭素原子を一定間隔で供給することで単層 CNT を成長させる. ポテンシャルの開発には DeepMD-kit[3], MD シミュレーションには LAMMPS[4]を用いた.

### 3 研究成果

訓練データに対する学習結果を Fig.1 に示す. 訓練データに対する学習精度は MAE 0.021eV/atom であった. 教師データとして用いた様々な構造に対して精度よく学習が行われており, 幅広い位相空間のエネルギーに対してパラメータフィッティングが行われていることが見て取れる. また, Fe60~120 量体クラスターに炭素原子を 1100~1500K で供給する分子動力学シミュレーションを行い, 7員環などの欠陥を持たず, カイラリティが完全に特定できる単層 CNT を再現した. 特に armchair 端が成長端となって単層 CNT が成長してゆく様子が観察された. 実験的に合成される単層 CNT は armchair 寄りのカイラリティを持つものが多いことが知られており, armchair 端のエネルギー的な安定性が armchair 寄りのカイラリティ分布の起因となっていると考えられる.

#### 4 発表実績または予定

**Ikuma Kohata**, Ryo Yoshikawa, Kunio Mori, Kaoru Hisama, Keigo Otsuka, Shohei Chiashi, Shigeo Maruyama, 第50回フラーレン・ナノチューブ・グラフェン総合シンポジウム, 大阪, 2021年9月

**Ikuma Kohata**, Ryo Yoshikawa, Kunio Mori, Kaoru Hisama, Keigo Otsuka, Shohei Chiashi, Shigeo Maruyama, 伝熱シンポジウム, 佐賀, 2021年11月

#### 5 出版実績または予定

なし

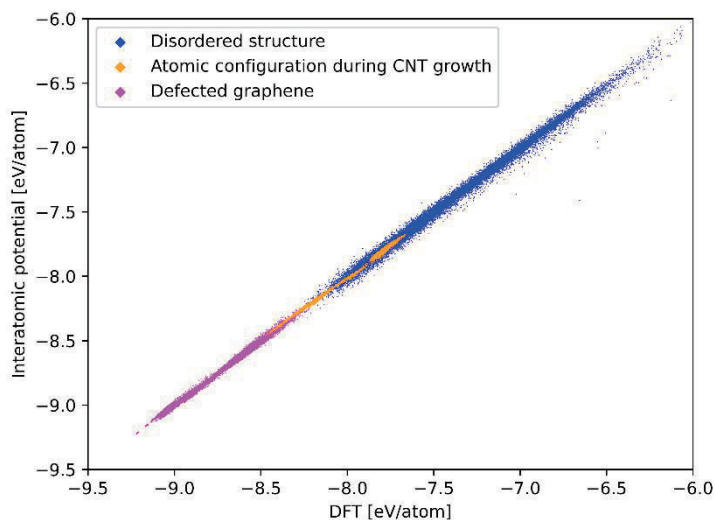


Fig.1 訓練データに対する学習結果

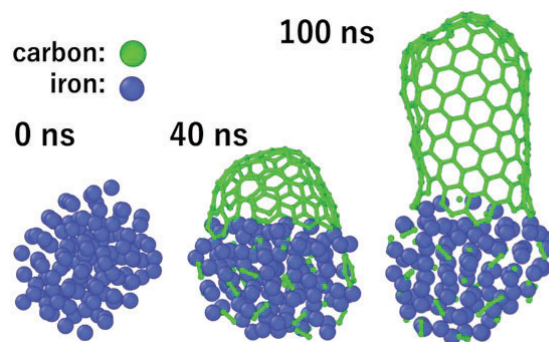


Fig.2 (9,8) 単層 CNT 成長シミュレーション

参考文献: [1] Yang, F. *et al.*, *Nature*. 2014, 510, 522–524. [2] G. Kresse and J. Hafner, *Phys. Rev. B* 47, 558 (1993). [3] Han Wang, *Computer Physics Communications* 228 (2018): 178-184. [4] Thompson, H. *et al.*, *Comp Phys Comm*, 271 (2022) 10817.



# 量子化学計算によるランタノイド／マイナーアクチノイド錯イオンの 構造探索と赤外スペクトル計算

## Investigation of Structure and Infrared Spectra of Lanthanide/Minor Actinide Complexes by Quantum Chemical Calculations

○井口佳哉，村松悟，明地省吾，廣川靖明，松山晃仁，入口時代，金沢紗矢，合田遼介，  
為国誠太，中東祐貴，町田栞（広島大学大学院先進理工系科学研究科）

### 1 研究目的

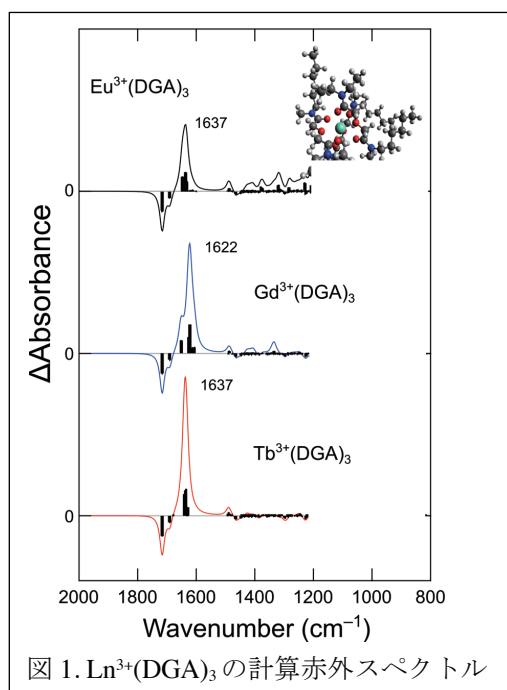
放射性廃棄物処理においてランタノイド (Ln) /マイナーアクチノイド (MA) 分離は危険性低減のための重要なプロセスである。この分離は有機配位子を用いた溶媒抽出によって行われているが、その分離能（選択性）に関する分子論的な考察はほとんど行われていなかった。それに対し我々はこれまでに表面増強赤外分光により Ln 錯イオンの赤外スペクトルの観測に成功し、2021 年には放射性 MA を用いた実験を実現させた。本研究の目的は、量子化学計算により、Ln および MA と有機配位子との間で形成される錯イオンの立体構造を探索し、理論赤外スペクトルを得る。これを実験で得られた赤外スペクトルと比較することにより、錯イオンの立体構造と電子状態を決定する。立体構造・電子状態と、有機配位子が示す Ln/MA 選択性との間の相関を明らかにし、Ln/MA 選択性の分子論的な起源を明らかにすることである。

### 2 研究方法、計算方法

最初に CONFLEX 配座探索プログラムを用いて分子力場法により錯イオンの配座空間を探索し、複数の安定構造を得る。この安定構造を初期構造として、量子化学計算により電子基底状態および電子励起状態において構造最適化と振動解析を行う。量子化学計算では Gaussian16 および ORCA を用いた。量子化学計算により得られた赤外スペクトルを、我々の実験で得た錯イオンの赤外スペクトルと比較することにより、錯イオンの構造とその電子状態を決定し、その選択性の分子論的な起源を明らかにすることを目指した。

### 3 研究成果

図 1 に  $\text{Eu}^{3+}$ 、 $\text{Gd}^{3+}$ 、 $\text{Tb}^{3+}$  イオンと DGA (diglycolamide) 誘導体配位子により形成される錯イオン ( $\text{M}^{3+}(\text{DGA})_3$ ) の計算赤外スペクトルを示す。このデータは、錯イオンの赤外スペクトルから配位子のみの赤外スペクトルを引いた差スペクトルとなっている。 $\text{Eu}^{3+}$ 、 $\text{Gd}^{3+}$ 、 $\text{Tb}^{3+}$  のいずれの錯イオンも  $1630 \text{ cm}^{-1}$  付近に正の信号が観測されており、それよりも高波数側に負の信号が見られる。この領域の信号は DGA の C=O 伸縮振動を帰属され、そのバンドは錯イオンを形成することによって低波数シフトしていることがわかる。これらの計算スペクトルの傾向は、実験で得られたスペクトル形状とよく類似している。加えて、極大位置を比べると、 $\text{Gd}^{3+}(\text{DGA})_3$



錯イオンが3つの錯イオンの中でもっとも低波数にシフトしている ( $1622\text{ cm}^{-1}$ ) ことがわかり、この傾向も実測のスペクトルと一致する。これは、DGA と最も強い錯イオンを形成するのは  $\text{Gd}^{3+}$  イオンであることを示唆している。一方で、DGA を用いた溶媒抽出の実験では、3つのイオンのうち  $\text{Gd}^{3+}$  に対する抽出能が最も低く、スペクトルのシフト量と逆の相関があることがわかった。現在この理由について考察中である。

#### 4 発表実績または予定

★ Gas-Phase Characterization of Hypervalent Carbon Compounds: Penta- versus Tetra-Coordinated Isomers (招待講演), Satoru Muramatsu, 29th International Symposium on Molecular Beams (2021.7.1-2, オンライン)

★マイナーアクチノイド錯イオンの赤外分光: SEIRA 分光測定系の開発と実験の実際 (3C05, 口頭), ○明地省吾, 平田早紀子, 日下良二, 本田匠, 為国誠太, 村松悟, 齋藤健一, 平尾岳大, 灰野岳晴, 渡邊雅之, 井口佳哉, 第15回分子科学討論会(2021.9.18-21, オンライン)

★量子化学計算及び SEIRA 分光法による、ランタノイド/マイナーアクチノイド錯イオンの構造探索 (4P048, ポスター), ○為国誠太, 平田早紀子, 明地省吾, 本田匠, 村松悟, 井口佳哉, 第15回分子科学討論会 (2021.9.18-21, オンライン)

★ Structural characterization of hypervalent carbon compounds in the gas phase: penta-versus tetra-coordinated isomers (ポスター), ○Satoru Muramatsu, Keijiro Ohshimo, Motoki Kida, Yuan Shi, Fuminori Misaizu, Yohsuke Yamamoto, Yoshiya Inokuchi, Pacificchem 2021 (2021.12.16-21, オンライン)

★ Cold gas-phase spectroscopy: a case study of hypervalent carbon compounds (招待講演), ○Satoru Muramatsu, The 18th Nano Bio Info Chemistry Symposium (2021.12.14-15, オンライン)

★ Gas-phase Spectroscopy of Chemical Intermediates Produced in Solution (招待講演), ○Yoshiya Inokuchi, 11th Asian Photochemistry Conference (APC2021) (2021.11.1-4, オンライン)

また上記以外に8件の学会発表を行なった。

#### 5 出版実績または予定

★ “New Aspect of Photophysics of 7,7,8,8-Tetracyanoquinodimethane and Its Solvated Complexes: Intra- vs. Inter-Molecular Charge Transfer”, S. Muramatsu, N. Chaki, S.-n. Kinoshita, Y. Inokuchi, M. Abe, T. Iimori, and T. Ebata, RSC Adv., 2021, 11, 22381–22389.

★ “Structural Investigation of Photochemical Intermediates in Solution by Cold UV Spectroscopy in the Gas Phase: Photosubstitution of Dicyanobenzenes by Allylsilanes”, Y. Kitamura, S. Muramatsu, M. Abe, and Y. Inokuchi, J. Phys. Chem. A, 2021, 125, 6238–6245.

★ “Gas-Phase UV Spectroscopy of Chemical Intermediates Produced in Solution: Oxidation Reactions of Phenylhydrazines by DDQ”, S. Machida, M. Kida, S. Muramatsu, T. Hirao, T. Haino, and Y. Inokuchi\*, J. Phys. Chem. A, 2021, 125, 6697–6702.

★ “Spherand Complexes with  $\text{Li}^+$  and  $\text{Na}^+$  Ions in the Gas Phase: Encapsulation Structure and Characteristic Unimolecular Dissociation”, M. Kida, K. Wada, S. Muramatsu, R. Shang, Y. Yamamoto, and Y. Inokuchi, Phys. Chem. Chem. Phys., 2021, 23, 25029–25037.

特許出願, 発明の名称: 赤外分光分析の試料台, 出願番号: 特願 2021-161781, 出願日: 2021年9月30日, 出願人: 国立大学法人広島大学, 国立研究開発法人日本原子力研究開発機構

★ “Conformation of Benzo-12-Crown-4 Complexes with Ammonium Ions Investigated by Cold Gas-Phase Spectroscopy”, R. Goda, S. Kanazawa, S. Machida, S. Muramatsu, and Y. Inokuchi\*, J. Phys. Chem. A., 2021, 125, 10410–10418.

# ピンサー配位子を有する遷移金属錯体に関する理論的研究

## Theoretical Studies on Transition Metal Complexes Bearing a Pincer Ligand

○神谷 昌宏 (北里大学 理学部化学科)

### 1 研究目的

過年度の施設利用を通じて、キノリン骨格ピンサー配位子を有する遷移金属錯体 (Fe, Ni) に関して DFT 計算による構造最適化およびこれら錯体を用いた触媒反応の反応経路探索を進めてきた。特に、昨年度は6種のキノリン骨格 PNN 型ピンサー配位子を有する各鉄錯体 **1a**~**1f** を合成し、アルケンのヒドロシリル化反応における触媒性能との相関関係調査を行った。その結果、SambVca 2.1 を利用した半球解析法により算出される立体値 (% $V_{\text{Bur, hemiRS}}$ ) が生成物選択性および反応変換率と相関関係を示すことを明らかにしている (図 1)。本年度は前述の鉄触媒の構造-性能相関に関する結果の妥当性・有効性について実験・計算の両面から改めて評価を行った。具体的には、上記の研究から構築した触媒性能予測モデルからアルケンのヒドロシリル化に有望と考えられる新たな触媒 **1g**~**1i** を選出した。これら錯体について DFT

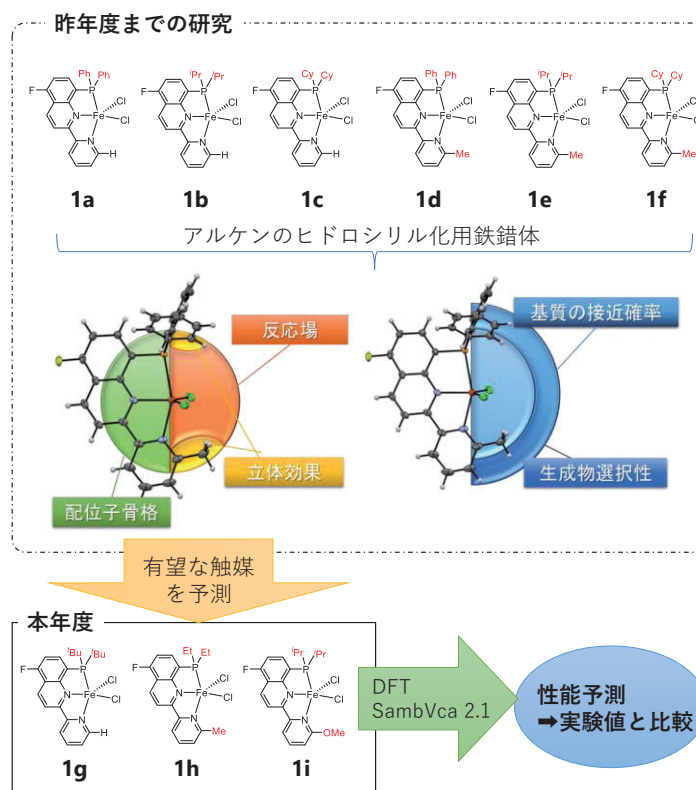


図 1. 本年度の研究概要

計算による構造最適化、および SambVca 2.1 による解析から立体値を算出し、上記の相関関係モデルから期待される触媒の性能を推定した。その後、鉄触媒 **1g**~**1i** の触媒性能を実験的に検証し、計算から導かれた予測値との比較を行った。また、上記の性能予測モデルの適用範囲について明らかにするため、PNN 配位子を有するコバルト錯体についてもあわせて調査および比較を行った。

### 2 研究方法、計算方法

単結晶 X 線結晶構造解析ならびに Evans 法を用いた磁化率測定により得られる実験値から各種遷移金属錯体の初期構造およびスピン多重度を設定し、DFT 計算による構造最適化を行った。計算の妥当性については計算結果と実験結果を比較することで評価した。計算には Gaussian 09 を使い、構造最適化には B3LYP, B3PW91, M06, M06L、一点計算には B3LYP, B3PW91, M06, M06L, mPW1PW91, PBE, TPSS, PBE0 を使い、一部には分散力補正 (D3, D3BJ) を適用した。基底関数には遷移金属 (Fe, Co) に LanL2DZ もしくは SDD、その他の原子には def2-SV(P), def2-TZVP, 6-311G(d,p) を用いて構造最適化を行った。

### 3 研究成果

#### 3.1 PNN 鉄錯体を用いたヒドロシリル化における予測モデルの検証

鉄錯体 **1a**~**1f** と同様に、鉄錯体 **1g**~**1i** について UM06/def2-tzvp レベル ( $S=2$ ) で構造最適化を行い、SambVca 2.1 により立体値 (%V<sub>Bur</sub>) を算出した (図 2)。上記の過程により得られた値から、最も触媒性能が高いと予想される錯体 **1h** を実際に合成し、アルケンのヒドロシリル化に対する触媒反応に適用したところ、期待したとおり高変換率 (98%) および高生成物選択性 (99%以上) を示した。また、錯体 **1h** の結晶構造および Evans 法による磁化率測定の結果は計算により予想した最適化構造、電子状態 ( $S=2$ ) とよい一致を示した。以上の結果から、昨年度開発したアルケンのヒドロシリル化用鉄触媒に対する予測モデルの妥当性が実験、計算の両面から裏付けられた。これらの成果については国内シンポジウムおよび学術論文を通じて発表を行った。

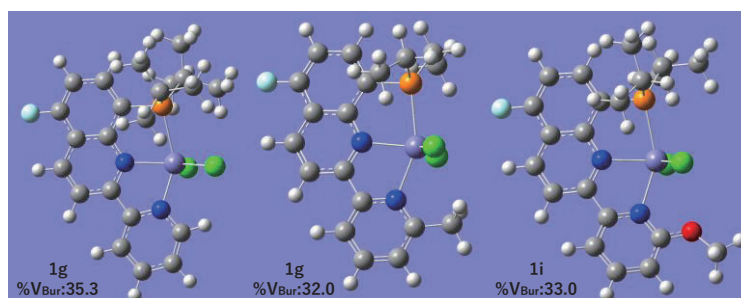


図 2. 鉄錯体 **1g**~**1i** の最適化構造および立体値

また、錯体 **1h** の結晶構造および Evans 法による磁化率測定の結果は計算により予想した最適化構造、電子状態 ( $S=2$ ) とよい一致を示した。以上の結果から、昨年度開発したアルケンのヒドロシリル化用鉄触媒に対する予測モデルの妥当性が実験、計算の両面から裏付けられた。これらの成果については国内シンポジウムおよび学術論文を通じて発表を行った。

#### 3.2 PNN ピンサー配位子を有するコバルト錯体の

鉄錯体 **1b** と同一の PNN 配位子を有するコバルト錯体 **2b** について DFT 計算による構造最適化を行った。また、Evans 法により算出した磁化率 (実験値) をもとに、 $S=3/2$  の高スピン錯体として計算を行った。各種汎関数および基底関数により得られた構造と単結晶 X 線構造解析により得られた結果を比較したところ、鉄錯体と同様に UM06/def2-tzvp レベルで結晶構造とよい一致を示した (図 3)。高スピン錯体におけるコバルトの共有結合半径 (約 1.50 Å、CCDC の統計値より) は高スピン鉄錯体 (約 1.52 Å、同統計値より) のものよりもわずかに小さく、配位子全体がより金属に接近した構造をとる。結果として、同一の配位子を持つ鉄錯体 **1b** よりも配位子が与える立体影響がより大きくなると考えられる。このことは SambVca 2.1 解析により算出したコバルト錯体 **2b** の立体値が鉄錯体 **1b** よりも増加したことからも裏付けられる。また、**2b** を用いたアルケンのヒドロシリル化における触媒反応では、予測モデルと矛盾しない結果が得られた。

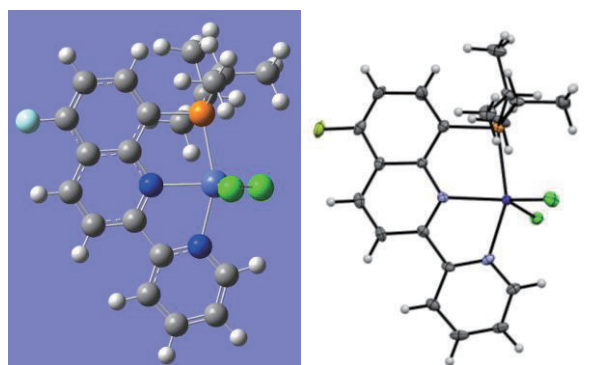


図 4. PNN コバルト錯体 **2b** の最適化構造 (左) および結晶構造 (右)

結果として、同一の配位子を持つ鉄錯体 **1b** よりも配位子が与える立体影響がより大きくなると考えられる。このことは SambVca 2.1 解析により算出したコバルト錯体 **2b** の立体値が鉄錯体 **1b** よりも増加したことからも裏付けられる。また、**2b** を用いたアルケンのヒドロシリル化における触媒反応では、予測モデルと矛盾しない結果が得られた。

### 4 発表実績または予定

- ★4.1 神谷昌宏、湯尻浩太、日下春樹、弓削秀隆、第 10 回 JACI/GSC シンポジウム
- ★4.2 神谷昌宏、湯尻浩太、弓削秀隆、第 25 回ケイ素化学協会シンポジウム

### 5 出版実績または予定

- ★5-1. Kamitani, M. *Chem Commun.* 2021, 39, 3535-3539.

# 量子化学計算による光化学系 II における水分解およびキノン還元反応の分子機構解析

## Quantum chemical calculation study on the molecular mechanisms of water oxidation and quinone reduction in photosystem II

○野口 巧、加藤 祐樹、小林 智幸 (名古屋大院・理)

### 1 研究目的、内容

光化学系 II (PSII) は 20 以上のサブユニットよりなるタンパク質複合体であり、光エネルギーによる水分解およびプラストキノンの還元を行っている。水分解反応は、PSII のルーメン側に結合する  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタにおいて行われる。この  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタはアポ PSII タンパク質への照射により  $\text{Mn}^{2+}$  より順次構築されることが知られているが、その機構はほとんど不明である。一方、ストロマ側に結合するプラストキノンの電子受容体  $\text{Q}_B$  の酸化還元電位は pH によって変化し、ストロマの pH 変化に応じて PSII 内の電子フローが制御されることが知られているが、その機構は明らかにされていない。そこで本研究では、まず、 $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタ構築の最初の  $\text{Mn}^{2+}$  結合とその酸化過程を、密度汎関数法 (DFT) 計算および quantum mechanics/molecular mechanics (QM/MM) 計算を用いて調べた。また、プラストキノンの近傍に存在するヒスチジン残基 (D1-H252) のプロトン化構造を変化させた際の  $\text{Q}_B$  の酸化還元電位変化、および、このヒスチジンをアラニンに置換した場合の酸化還元電位変化を計算し、当研究室で得られた実験データと比較することにより、 $\text{Q}_B$  の電子移動制御の分子機構を調べた。

### 2 研究方法、計算方法

$\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタの構築機構における最初の  $\text{Mn}^{2+}$  結合位置およびその配位構造については、 $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタを欠損したアポ PSII タンパク質のクライオ電子顕微鏡構造から  $\text{Mn}^{2+}$  結合部位周辺の初期構造モデルを構築し、Gaussian09 を用いた DFT 計算を行った。 $\text{Mn}^{2+}$  および  $\text{Mn}^{3+}$  が結合したモデルについて、構造最適化および基準振動計算を行い、 $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$  赤外差スペクトルを計算した。また、タンパク質コンフォメーション変化後の光酸化された  $\text{Mn}^{3+}$  の結合部位については、完成型 PSII の X 線結晶構造から  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタを除去したアポ PSII タンパク質に  $\text{Mn}^{3+}$  を結合させたモデルについて、QM/MM 計算による構造最適化を行った。

プラストキノンの電子受容体  $\text{Q}_B$  の酸化還元電位については、PSII に結合する  $\text{Q}_B$  とその周辺のアミノ酸、非ヘム鉄イオン、炭酸水素イオン、水分子よりなる初期構造を作成し (図 1a)、連続誘電体モデル (PCM) を用いた DFT 計算を行った。溶媒として水および DMF を採用した。近傍に存在するヒスチジン側鎖 (D1-H252) をプロトン化した低 pH モデルと脱プロトン化した高 pH モデルについて計算し、さらに、この His 残基を Ala に置換した D1-H252A 変異体のモデルについても計算を行った。

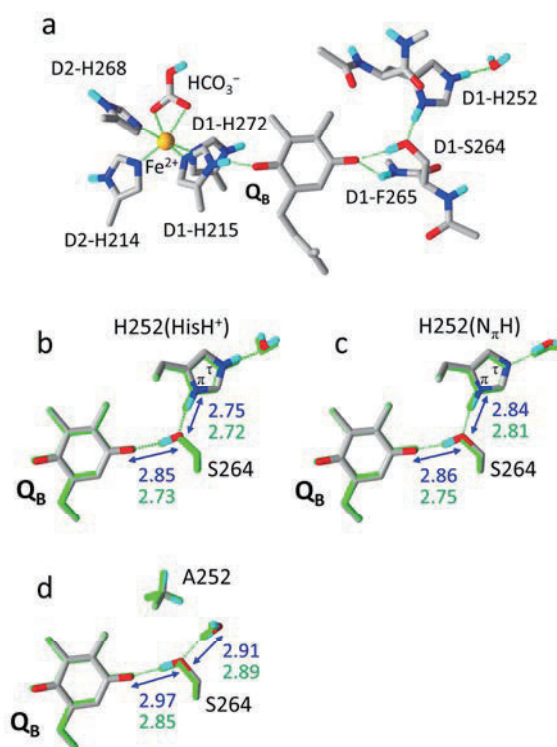
### 3 研究成果

(1)  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタの形成機構: Mn 結合部位に存在するカルボキシル基およびヒスチジン側鎖の異なるプロトン化構造について DFT 法による構造最適化を行い、エネルギーの比較から  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  クラスタ形成において最初に  $\text{Mn}^{2+}$  が結合するアミノ酸および配位構造を推定した。その最適化構造において、基準振動解析を行い、 $\text{Mn}^{3+}$  と  $\text{Mn}^{2+}$  の赤外差スペクトルを計算した結果、当研究室で得られた実測スペクトルをほぼ再現

することが確かめられた。さらに、周辺タンパク質を含んだ QM/MM 法により、コンフォメーション変化後の  $Mn^{3+}$  の結合位置を推定し、最初の結合位置 (Mn1 サイト) とは異なる位置に移動することが示された。

(2) プラストキノン電子受容体  $Q_B$  の酸化還元電位制御機構:  $Q_B$  の近傍に存在する D1-H252 がプロトン化したカチオン構造 (低 pH モデル) および  $N\pi H$  型の中性構造 (高 pH モデル) について、 $Q_B$  および  $Q_B^-$  状態のエネルギーから  $Q_B^-/Q_B$  対の酸化還元電位を求めた (図 1)。その結果、pH の上昇によって  $Q_B$  の酸化還元電位が低下することが示され、実測の電位変化がほぼ再現された。また、この His を Ala に置換した際の電位低下についても実験値をほぼ再現した。これらの計算から、ストロマ表面に存在する D1-H252 が pH センサーとして働き、PSII における電子フローを制御していることが示された。

図 1. (a) プラストキノン電子受容体  $Q_B$  の計算モデル。(b-d) 最適化構造の  $Q_B$ -H(A)252 の水素結合ネットワーク。b: カチオン型, c: 中性  $N\pi H$  型, d: H252A 変異体。原子色:  $Q_B$  状態、緑色:  $Q_B^-$  状態。



#### 4 発表実績または予定

- ★1. 嶋田友一郎、鈴木健裕、北島(井原)智美、松原巧、長尾遼、堂前直、野口巧、光化学系 II の Mn クラスター配位子に特異的なアミノ酸変換、日本光合成学会年会、オンライン、2021 年 5 月 28-29 日
- ★2. 松原巧、鈴木健裕、嶋田友一郎、北島(井原)智美、長尾遼、堂前直、野口巧、光合成水分解系における新奇なアミノ酸変換機構、第 47 回生体分子科学討論会、オンライン、2021 年 6 月 4-5 日
- ★3. Takumi Noguchi, Infrared study on the mechanisms of water oxidation at the Mn cluster and its photoassembly in photosystem II, The 19th Congress of the European Society for Photobiology, On line, Aug 30 - Sep 3, 2021
- ★4. 松原巧、鈴木健裕、嶋田友一郎、北島(井原)智美、長尾遼、堂前直、野口巧、光合成水分解系における翻訳後アミノ酸変換のメカニズム、日本生物物理学会年会、オンライン、2021 年 11 月 25-27 日

#### 5 出版実績または予定

- ★1. A. Sato, Y. Nakano, S. Nakamura, and T. Noguchi, Rapid-scan time-resolved ATR-FTIR study on the photoassembly of the water-oxidizing  $Mn_4CaO_5$  cluster in photosystem II, *J. Phys. Chem. B*, 125, 4031–4045 (2021).
- ★2. Yuichiro Shimada, Takehiro Suzuki, Takumi Matsubara, Tomomi Kitajima-Ihara, Ryo Nagao, Naoshi Dohmae, and Takumi Noguchi, Origin of photosynthetic oxygen evolution beyond the central dogma, submitted.
- ★3. Tomoyuki Kobayashi, Yuichiro Shimada, Ryo Nagao, and Takumi Noguchi, pH-dependent regulation of electron flow in photosystem II by a histidine residue at the stromal surface, submitted.

# 薬剤分子放出を志向した有機金属フタロシアニンの光反応開発

## Development of photochemical reactions of organometallic phthalocyanines for drug uncaging

○村田 慧、石井 和之（東京大学生産技術研究所）

### 1 研究目的、内容

近年、光線力学的療法 (Photodynamic therapy; PDT) が、低副作用型の光がん治療法として注目を集めている。同療法では、がん細胞に集積させた光増感剤に対し、レーザー光を照射することで、腫瘍選択的に生成した活性種による細胞攻撃が実現されている<sup>[1]</sup>。しかし、一般に系中酸素から発生する活性酸素種が細胞攻撃に用いられるため、活性種の実効性が狭い点、および低酸素環境下における細胞攻撃が困難な点に課題があった。一方、光励起をトリガーとして薬物分子を腫瘍選択的に放出するシステムは「光アンケーシング」と呼ばれる<sup>[2]</sup>。当研究室では以前、軸位にアルキル配位子を有するロジウム (III) フタロシアニン錯体が、赤色ナノ秒パルスレーザー光の照射により、アルキルラジカルをアンケーシングし、酸素共存下で対応するアルデヒドを与えることを見出している<sup>[3]</sup>。本システムは、生体透過性の高い赤色光により活性酸素種を放出することから興味深い。これらの背景に基づき本研究では、赤色光により多様な薬物分子を放出する光アンケーシングシステムの開発を目指した。具体的には、ロジウム (III) フタロシアニンの軸位に、ベンジル配位子あるいはベンジル骨格を有する薬物分子前駆ユニットを導入した錯体群を合成し、その光物性および赤色光照射下における反応性を調べた。

### 2 研究方法、計算方法

合成した錯体は、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル測定、質量分析、電子吸収スペクトル測定、磁気円偏光二色性 (MCD) スペクトル測定、元素分析などにより同定した。有機溶媒中における光反応性調査では、各錯体の重ベンゼン溶液に対し、酸素共存下で赤色光を照射することにより得られた反応液を、NMR スペクトル測定で追跡した。この際、励起光源には、赤色 LED (660 nm) を用いた。水中における反応性調査では、各錯体を 1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DPPC) から成るリポソームに取り込ませることにより水溶化した。その光反応性調査では、各リポソーム錯体の水溶液に対し、空気下で赤色光を照射することにより得られた反応液を、ガスクロマトグラフ (GC) 測定により分析した。また、これらと並行して、密度汎関数法 (DFT) および時間依存密度汎関数法 (TD-DFT) により、錯体の基底状態・励起状態における電子状態解析をそれぞれ実施した。理論計算による光反応解析には、Gaussian16 パッケージを用い、B3LYP 汎関数およびDef2TZVPP 基底関数系を適用した。溶媒効果は分極連続体 (PCM) モデルにより考慮した。

### 3 研究成果

軸位にベンジル配位子を有するロジウム (III) フタロシアニン錯体(1)を新規合成し、単離を行った。トルエン中における紫外可視吸収スペクトルでは、フタロシアニン環の  $\pi$ - $\pi^*$  遷移に基づく強く鋭い Q 帯が 656 nm に

観測された。これより錯体 **1** は、生体透過性の高い赤色光を効率よく吸収することが確かめられた。また、同錯体の MCD スペクトルでは、Q 帯に対応する領域に分散型の Faraday A 項が観測され、 $D_{4h}$  対称なフタロシアニン環骨格に由来する最低励起一重項状態の縮退が示唆された。続いて、錯体 **1** の重ベンゼン溶液に対し、酸素共存下で赤色定常光を 1 時間照射したところ、ベンズアルデヒドが良好な収率で生成することがわかった。この結果より、光励起された錯体 **1** は、軸位の金属-炭素結合の均等開裂により、ベンジルラジカルをアンケージすることが示唆された。そこで、本反応を生体模倣環境下で実施するために、錯体 **1** を DPPC のリポソームに内包した複合体を合成した。この複合体水溶液の拡散透過スペクトルでは、溶液中よりもやや幅広化した Q 帯が 656 nm に観測された。そこで、同水溶液に対して、空気下で赤色定常光を 30 分間照射したところ、ベンズアルデヒド生成することが確かめられた。

錯体 **1** の検討結果を踏まえ、ベンジル骨格を含む薬物分子前駆ユニットを有するロジウム (III) フタロシアニン錯体 (**2**) の合成および単離を行った。錯体 **2** の重ベンゼン溶液に対し、酸素共存下で赤色定常光を 1 時間照射したところ、期待通り、標的とする薬物分子が放出されることがわかった。また、錯体 **2** を DPPC のリポソームに内包した複合体を用いると、水中においても同様の反応が進行することが確かめられた。今後、錯体 **2** の光線力学的効果を細胞実験により評価する予定である。

#### 4 発表実績または予定

- ★ Kei Murata, Yuki Saibe, Ryuji Misa wa, Yoshiho Ikeuchi, Kazuyuki Ishii, 239th ECS Meeting (online), 2021
- ★ Mengfei Wang, Yusuke Koike, Daisuke Saito, Masako Kato, Kazuyuki Ishii, 239th ECS Meeting (online), 2021
- ★ 村田慧, 内田万結, 石井和之, 第 32 回配位化合物の光化学討論会 (オンライン), 2021
- ★ 大西航平, 村田慧, 石井和之, 第 32 回配位化合物の光化学討論会 (オンライン), 2021
- ★ 劉紹亭, 津端崇元, 村田慧, 石井和之, 第 32 回配位化合物の光化学討論会 (オンライン), 2021
- ★ Kohei Onishi, Kei Murata, Kazuyuki Ishii, 錯体化学会第 71 回討論会 (オンライン), 2021
- ★ Shaoting Liu, Takayuki Tsubata, Kei Murata, Kazuyuki Ishii, 錯体化学会第 71 回討論会 (オンライン), 2021
- ★ Kei Murata, Takayuki Tsubata, Kazuyuki Ishii, 第 67 回有機金属化学討論会 (オンライン), 2021
- ★ 青野瑞生, 村田慧, 石井和之, 日本化学会第 102 春季年会 (オンライン), 2022 他 7 件

#### 5 出版実績または予定

- ★ Takanori Yokoi, Kei Murata, Kazuyuki Ishii, *Pure Appl. Chem.*, **2021**, 93, 1255.
- ★ Shao-Wei Lo, Takashi Kitao, Yusuke Nada, Kei Murata, Kazuyuki Ishii, Takashi Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 17947.

#### 参考文献

- [1] T. Patrice, *Photodynamic Therapy*, The Royal Society of Chemistry, London, **2004**.
- [2] T. A. Shell, D. S. Lawrence, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2866.
- [3] K. Murata, Y. Saibe, M. Uchida, M. Aono, R. Misa wa, Y. Ikeuchi, K. Ishii, *submitted*.



# 複雑で多様な分子構造と電子状態および化学反応に関する研究

## Theoretical study for complex and heterogeneous molecular and electronic structures and their chemical reactions

○福田 良一、高松 晃彦

(京都大学 実験と理論計算科学のインタープレイによる触媒・電池の元素戦略研究拠点)

### 1 研究目的、内容

本研究課題では、量子化学計算を基盤手法とし、多成分から構成される分子系の構造、電子状態、化学反応に関する研究及び電子励起状態とイオン化や電子付加状態のような多様な電子状態が関与する、分子系の光物性や光化学反応の研究を目的としている。本年は、1) 複合金属酸化物表面及び金属酸化物/貴金属クラスター界面における触媒反応機構の解明、2) ベンゾキノン増感剤を用いたスチルベンの光触媒的異性化における反応機構の解明、3) 対近似クラスター展開法の開発を行った。ここでは2) について報告する。

### 2 研究方法、計算方法

計算には Gaussian 09/16 に実装されている DFT/TDDFT を用いた。溶媒効果を PCM により考慮した。

### 3 研究成果

#### 3.1. ベンゾキノン増感剤を用いたスチルベンの光触媒的異性化における反応機構の解明

三重項増感色素を用いたスチルベン (1,2-ジフェニルエテン) 分子の *E-Z* 異性化反応は、光異性化反応のモデルとしてよく研究されており、反応が定常状態に達した際の *E/Z* 選択比と増感色素との関係が調べられている。一般に、*E/Z* 選択比は増感色素の三重項励起エネルギーと関連づけた議論が可能である。Dexter 型のエネルギー移動反応の速度に簡便な 2 状態モデルを導入する事で、観測される *E/Z* 選択比を増感色素の三重項エネルギーにより説明することが可能となる。しかしながら、一部の色素で観測される *E/Z* 選択比は、このモデルで予想される数値から大きく外れ、別のモデルを考える必要がある。その例が *para*-benzoquinone (PBQ) を増感色素として用いた反応である。この場合、Dexter エネルギー移動モデルで予測される *E/Z* 選択比から大きく外れた、*E* 過剰である実験結果が報告されている。その要因を明らかにするために量子化学計算を行い、スチルベンと PBQ が励起状態複合体を生成して結合回転の方向を制御するメカニズムを見出した。

計算された *E-Z* 異性化反応のエネルギー図を示す (図 1 上)。基底状態 ( $S_0$ ) では異性化の反応障壁は  $33.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  と見積もられた。三重項状態 ( $T_1$ ) では、ねじれた状態 ( $T_w$ ) が最も安定である。これは、三重項  $\pi-\pi^*$  励起により生じる 2 つの平行スピン電子間に働く Pauli 反発を抑えるため、 $\pi$  軌道と  $\pi^*$  軌道の重なり積分を最小化するためである。一方でイオン化したスチルベンは  $\pi$  結合性が弱まる為に  $S_0$  状態よりも低いエネルギーで異性化反応が進行する。PBQ は光酸化剤として機能する可能性もあるが、三重項励起状態の方が電荷移動状態よりも安定であるため、スチルベンカチオン経由の反応は主要な経路ではないと考えられる。

PBQ とスチルベンは、三重項状態で安定な励起状態複合体を形成する事が分かった (図 1 下)。O-C=C 結合生成により、スチルベンの中央部が  $sp^3$  炭素となり、回転障壁は小さくなる。可能なコンフォメーションのうち *E* 体へとつながる配座が最安定であった。この安定配座から、一重項基底状態に失活すると、PBQ とスチルベンは解離し、*E*-スチルベンを生ずる。これが、PBQ 増感剤が示す *E* 過剰反応の起源である。

PBQ とスチルベンが安定な励起状態複合体 (XP) を形成できるのは, PQB の電子状態に起因する。PBQ は良好な電子受容体で, スチルベンから  $-0.5 e$  受け取り結合を生成する。PBQ と同様に 2 つのカルボニル基を持つジアセチル (2,3-ブタンジオン) は電子受容性能が劣るため, その励起状態複合体は不安定であった。

本研究で, PBQ が増感色素だけではなく光触媒的に働くメカニズムを提案した。このメカニズムなら, 観測された *E/Z* 選択比の PBQ 濃度依存性も説明できる。予測される中間体を分光測定等で検出できれば, この機構が裏付けられる。近年, 有機分子触媒が注目されているが, 有機分子光触媒の可能性を示す成果である。

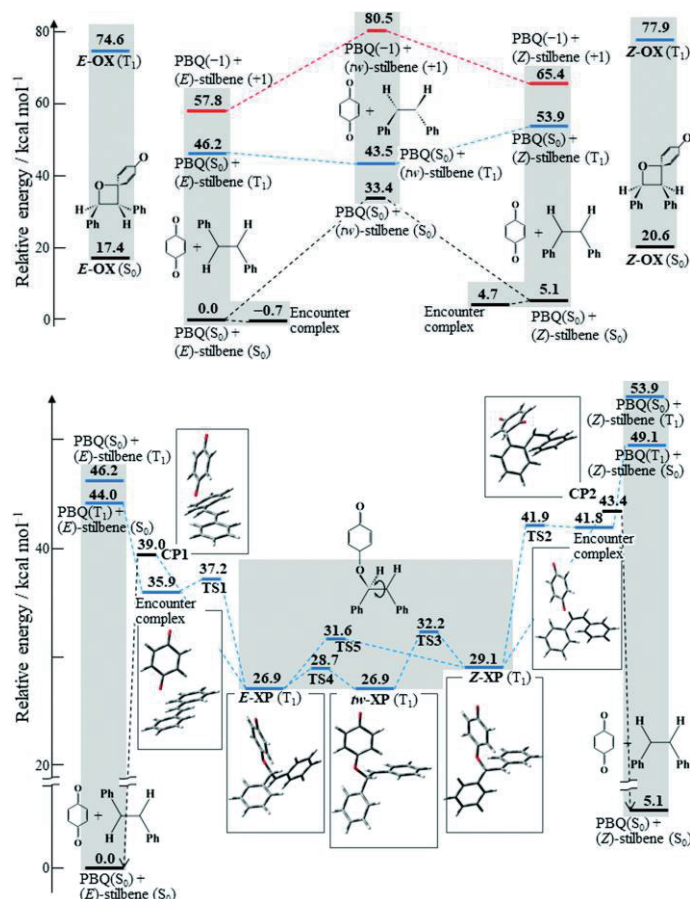


図 1. スチルベン分子の *E-Z* 異性化反応のエネルギー図 (上) S<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, カチオン状態のスチルベンと PBQ 増感剤 (下) 励起状態複合体を経由する反応経路

#### 4 発表実績

★ 福田良一「Pair coupled-cluster 法の解析的エネルギー微分法と分子構造最適化」第 23 回理論化学討論会, 2020 年 5 月, オンライン

★ 高松晃彦, 福田良一, 東雅大, 佐藤啓文「3D-RISM 理論による Pt (111) 面に吸着した芳香族化合物の溶媒和構造解析」第 23 回理論化学討論会, 2020 年 5 月, オンライン

#### 5 出版実績

★ K. Nakatani, M. Higashi, R. Fukuda, H. Sato, “An analysis of valence electronic structure from a viewpoint of resonance theory: Tautomerization of formamide and diazadiboretidine”, *J. Comput. Chem.* **42**, 1662-1669 (2021).

★ K. Nakatani, H. Sato, R. Fukuda, “A catalyzed *E/Z* isomerization mechanism of stilbene using para-benzoquinone as a triplet sensitizer” *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 1712-1721 (2022).

# 理論計算ならびに機械学習を利用した新規材料・触媒開発

## Development of new materials and catalysts using theoretical calculation and machine learning

○花村 仁嗣、関 健仁、巳上 幸一郎（相模中央化学研究所）

### 1 研究目的

本研究では、当研究室で合成した新規メタロセン重合触媒の構造最適化や分子軌道解析により、触媒の配位子設計による高活性化や高機能化を目指す。また、ラジカルを発生するメカノフォアの理論計算も行った。

### 2 研究方法、計算方法

量子化学計算は Gaussian 16 および GRRM を用いた。分子軌道の解析には NBO6.0 を用いた。

### 3 研究成果

[3-1]: 計算化学とデータ科学を駆使したメタロセン配位子の分子設計

当研究グループでは、錯体の最安定構造から算出される記述子を用いた機械学習により、高い精度で重合反応の活性化エネルギーや重合活性が予測可能であることを報告している[1]。本研究では、DFT 計算由来の記述子として、活性種の LUMO 準位や金属中心の電荷、および重合活性に大きな影響を与える立体構造を表すパラメータの相関関係を解析した。

メタロセン錯体の配位子について、系統的に置換基を変更したときの LUMO 準位および配位子の二面角の関係を、最安定構造の解析より算出した。とりわけ、配位子のシクロペンタジエニル環の為す二面角は、LUMO 準位の浅い錯体ほど狭くなるのが分かった(Figure1)。置換基の制御により、錯体の立体構造が制御可能であることを可視化した。

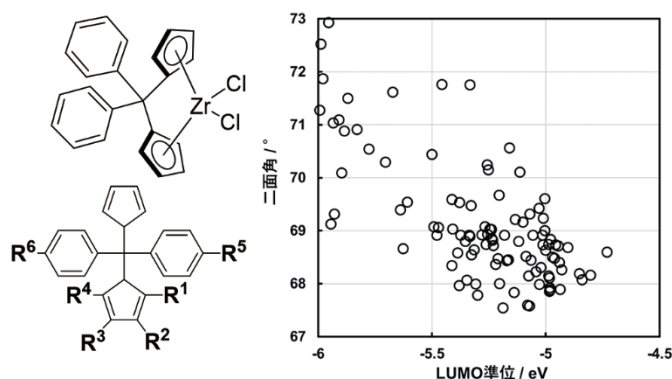


Figure 1. 計算した錯体構造と立体構造-電子構造の関係

[3-2]: ラジカルメカノフォアのシミュレーション

力学的な機能を有する高分子材料は、応力の検知や寿命の可視化といった応用が期待されている。本研究では力学応答性高分子中に生じるラジカルメカノフォアについて、分子設計による材料の耐熱性や酸素安定性を予測することを目的とし、量子化学計算によるシミュレーションを行った[2]。既知のメカノフォア中に存在するラジカル種の計算を行い、ラジカルの安定化エネルギー(RSE)や SOMO の準位を算出し、実験的に得られた熱や酸素への安定性と比較したところ、有意な相関が見られた。予測に有効であったラジカル安定性エネルギー、および a-SOMO 準位について、置換基による効果で制御可能であるかを調べた。結果、いずれのラジカル種においても a-SOMO は電子 rich になるにつれ深くなり、ラジカル安定化エネルギーは電子 rich に伴い大きくなる傾向が明らかになった(Figure 2)。

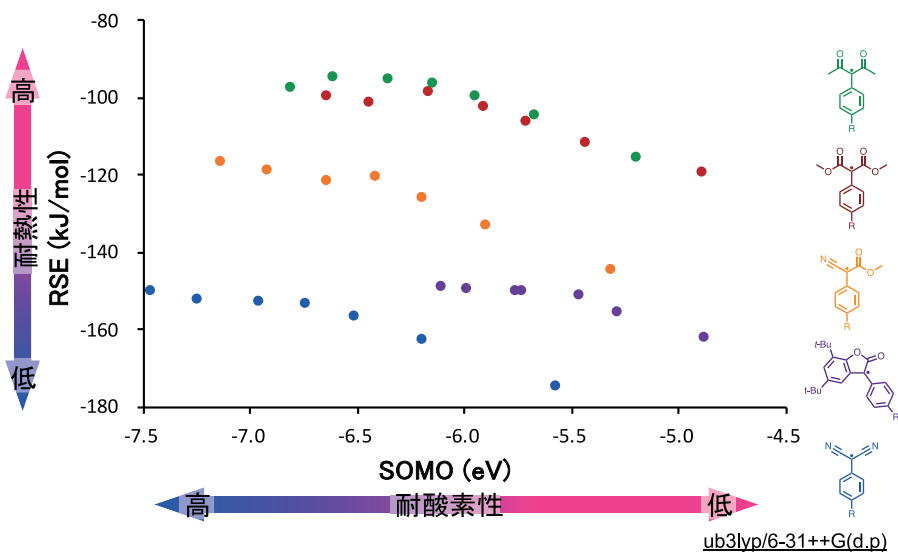


Figure 2 置換基を変えた時の SOMO 準位と RSE の関係

[1] K. Mikami, *Polymer* **2020**, 203, 122738.

[2] K. Yanada, S. Kato, D. Aoki, K. Mikami, H. Sugita and H. Otsuka, *Chem Commun* **2021**, 57, 2899.

#### 4 発表実績または予定

##### 1. Mechanochemistry of Bis(9-aryl-9-fluorenyl) Peroxide Derivatives in Cross-Linked Polymers

Yi LU, Hajime SUGITA, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, Hideyuki OTSUKA

第 70 回高分子討論会

2021 年 9 月 6 日(月)~8 日(水)

##### 2. Insight into Carbon-Carbon Dynamic Covalent Bonds from Quantum Calculation

Yi LU, Hajime SUGITA, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, Hideyuki OTSUKA

第 70 回高分子討論会

2021 年 9 月 6 日(月)~8 日(水)

##### 3. Mechanochemical reactions of Bis(9-aryl-9-fluorenyl) Peroxide Derivatives in Polymer Networks

Yi LU, Hajime SUGITA, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, Hideyuki OTSUKA

Materials research meeting 2021

2021 年 12 月 13 日(月)~17 日(金)

##### 4. Controlling the thermal-/mechano-responsiveness of mechano-materials through rational design of radical machanophores using theoretical prediction

Yi LU, Hajime SUGITA, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, Hideyuki OTSUKA

Materials research meeting 2021

2021 年 12 月 13 日(月)~17 日(金)

#### 5 出版実績または予定

本成果については、化合物の合成に関する論文を準備中である。

# 有機化学反応の反応メカニズム解明を目指した計算化学的解析 Computational analysis of organic reaction mechanism

○黒内 寛明, 森田 将夫, 黒田 悠介, 中村 佳代  
(公益財団法人 乙卯研究所)

## 1 研究目的、内容

有機化学の反応機構の詳細な検証は、既存の反応プロセスの改良や新反応の設計を可能にするとともに、種々の物理学的原理の中から化学反応を支配する主要な因子を特定することにつながる。分子軌道法・密度汎関数法の発展によって有機化学反応の理論的解析は大きく発展している。一方で、電子状態計算だけでは考慮できない因子として動力学効果や核の量子効果が挙げられる。近年、一般的に用いられる有機化学反応の選択性の支配要因としてもそれらの効果が注目されている。

研究代表者らは、①反応の選択性発現に動力学効果が関わってくる有機化学反応の詳細な解析を目的としてノルボルネンへの酸分子の付加反応の反応機構の解析を行った。また、②機能性分子・天然物合成への展開を主眼においた新規反応の開発を目的とした研究の一環として、その反応機構解析を行った。

具体的な内容：①ブレinstedd酸分子の二重結合への付加反応は古くから知られているが、その際の反応機構には酸分子の集合体（クラスター）の大きさやイン対の動力学など不明な点が多数残されている。図1に挙げたノルボルネンへ **1a** の酸の付加反応においては非統計的な重水素の付加が進行しており、単純な遷移状態概念では理解することができない。実験・計算の両面から本反応機構の解析を行った。

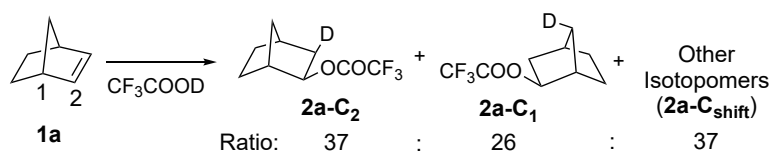


図1. TFA のノルボルネンへの付加反応

②また、アリルウラゾール **3** が Grignard 試薬と反応し、アリルアミン誘導体 **4** を与える反応を発見した (図2)。E 体の **3** を用いても生成物 **4** は幾何異性体の混合物として得られた。本異性化機構の手がかりを得るべく量子化学計算を用いて反応機構解析を行った。

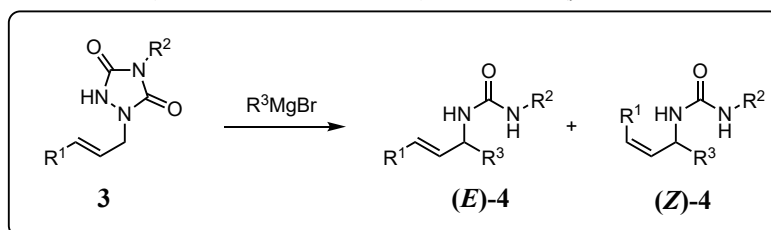


図2. アリルウラゾールのアリルアミンへの変換

## 2 研究方法、計算方法

密度汎関数法を用いた電子エネルギー、振動数、構造最適化計算には Gaussian16 及び GRRM14 プログラムを利用した。また、分子軌道法を用いた高精度電子エネルギー計算には Molpro プログラムを利用した。第一原理分子動力学法による反応軌跡の計算には研究代表者が書いた動力学計算プログラムを用い、Gaussian16 または MOPAC によって計算した力を利用して積分を行っている。変分遷移状態理論計算、およびトンネル効果補正に関してはミネソタ大学 D. Truhlar らによって開発された POLYRATE を用い、同グループによって開発された GAUSSRATE をインターフェースとして Gaussian16 を量子化学計算に利用している。安定配座解析には研究代表者が書いたマルコフ連鎖モンテカルロ法による配座空間探索プログラムを用いている。

### 3 研究成果

①計算に適したベンゼン溶媒の反応系において、詳細な速度測定実験を行ったところ、プロトン化反応の活性種は TFA の多量体であることが分かった。詳細な反応速度解析により、各濃度条件において関与している TFA 2 量体、3 量体の比率を割り出し、分子動力学法によってその選択性を計算した。本反応は、遷移状態後の経路分岐によって反応の選択性が決定されているということが明らかになっており、図 3 のような複雑な経路を経て反応が進行していることが明らかになった。

②アリルウラゾールの変換過程における異性化においては、DFT 計算の結果、想定される 5 員環中間体 **5-E** から  $\pi$ -アリルマグネシウム型の遷移状態を経て生じる 7 員環中間体 **6-endo** の環反転により **5Z** へと異性化している機構が示唆された (図 4)。異性化の律速段階である環反転の活性化自由エネルギーは 16.8 kcal/mol と見積もられ、これは異性化が室温で進行している実験結果と矛盾しない。

現在、5 員環中間体 **5** および 7 員環中間体 **6** から生成物を与える機構を明らかにすべく計算を行なっている。

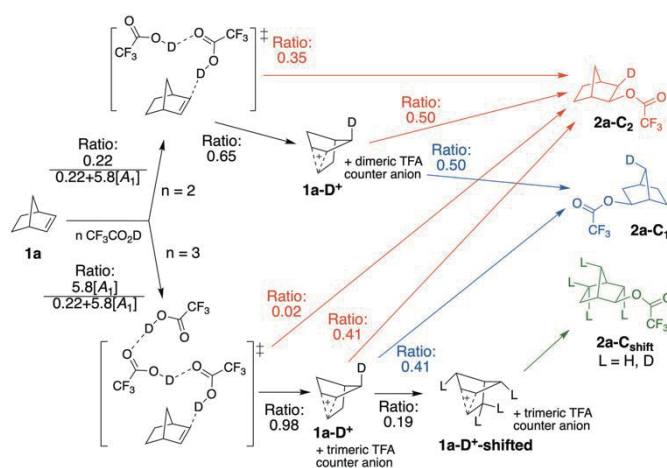


図 3. TFA のノルボルネンへの付加の反応機構

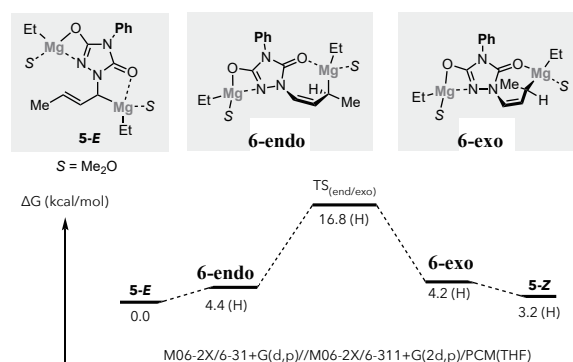


図 4. アリルウラゾールの変換過程での異性化機構

### 4. 発表実績または予定

- 1) クライゼン転位反応を用いた平面構造から三次元構造への新規変換手法の開発  
中村 佳代 日本化学会第 102 春季年会

### 5. 出版実績または予定 (抜粋)

★ 1) Potassium Base-Catalyzed Michael Additions of Allylic Alcohols to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides: Scope and Mechanistic Insights.

M. Sai and H. Kurouchi, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3585-3591.

★ 2) Highly Stereoselective Formation of a Spiro Center by a 1,4-Addition/Elimination Reaction of 3,5-Difluorocyclohexa-2,5-dienones.

M. Morita, H. Kurouchi, and N. Nemoto, *Synlett*, **2022**, 33, 589-593.

3) Remarkable Solvent Effect of Fluorinated Alcohols on Azo-Ene Reactions.

Y. Kuroda, *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, 70, 359-361.

4) Total Syntheses of Spirooliganones A and B.

M. Morita, N. Nemoto, and K. Ohmori, *Synlett*, **2022**, 33, 581-584.

5) Palladium-Catalyzed [1,3]-O-to-N Rearrangement of Allylic Imidates.

Y. Kuroda, *Synlett*, **2022**, 33, 98-102.

# 計算化学を用いた触媒の理論設計および有機発光材料の物性解析

## Computational catalyst design and analysis of organic luminescent materials

(副題) 銅(I)触媒を用いた *cis*-シリルボリルシクロプロパン合成の反応機構解析

○伊藤 肇、久保田 浩司、陳 旻究、小澤 友、馮 馳、竹内 拓未

(北海道大学大学院工学研究院)

### 1 研究目的、内容

遷移金属触媒を用いた反応において配位子は、その反応の反応性や選択性を制御する上で重要である。近年、高精度な量子化学計算による遷移状態解析を用いた配位子の合理的選択・設計に関する研究が盛んにおこなわれている。本研究では、当研究室が最近開発した銅(I)触媒によるアルケニルシラン類のエナンチオ選択的な環化ホウ素化反応における配位子の作用機構について明らかにすることを目的とする。

### 2 研究方法、計算方法

量子化学計算用のソフトウェアとして以下のプログラムを用いた。(1) センター提供のプログラムパッケージ: Gaussian 16 (rev. C.01)、(2) ユーザーインストール: GRRM (developer's version)、PSI4 (ver. 1.3.2)、Orca (ver. 4.2.1)。まず、推定反応機構から予想される立体選択性の決定する素過程の計算モデルを作成し、量子化学計算を用いて遷移状態探索を行った。続いて、計算から得られる理論的な選択性と実験の選択性を比較することで計算の妥当性を評価し、妥当であると考えられる遷移状態に対して構造と電子状態の解析を行った。

### 3 研究成果

最近、当研究室は既存の不斉配位子である (*R*)-Quinox-*t*Bu<sub>3</sub> に嵩高いシリル基を導入した新規配位子 (*R*)-5,8-Si-Quinox-*t*Bu<sub>3</sub> を開発した (下図 左)。また、この配位子をアルケニルシラン類の環化ホウ素化に適用することで歪みの大きい *cis*-1,2-シリルボリルシクロプロパンが非常に高い位置・立体・エナンチオ選択的に得られることを見出した。そこで、このような高い選択性の発現要因を調べるために DFT 計算を用いた遷移状態解析を実施した。その結果、本配位子は、嵩高いシリル基がリン原子上の置換基と相互作用することで強固な不斉反応場を構築していることが分かった。そのため、特にマイナー遷移状態 2 では、基質やホウ素基が立体障害を回避することができず、立体反発となることで構造の不安定化に寄与していることが明らかとなった。このような遠隔基による不斉場の制御はこれまでにほとんど例がなく、今後の新規配位子の設計指針として有用である。

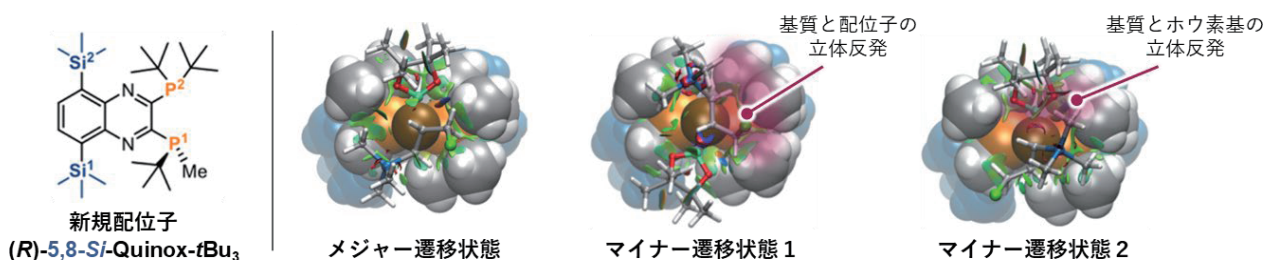


図1 新規配位子とアルケニルシラン類の環化ホウ素化反応における選択性決定の遷移状態

#### 4 発表実績または予定

(センター利用の研究に限る)

1. ★小澤 友; 遠藤 康平; 伊藤 肇 “銅(I)触媒による全炭素四置換アルケン構造を有するアリルホウ素化合物の立体選択的合成” 第 67 回有機金属化学討論会, 2021.9.10. オンライン.
2. ★Yu Ozawa, Hiroaki Iwamoto, Yuta Takenouchi, Tsuneo Imamoto, Hajime Ito “Reactivity and Enantioselectivity Improvement of Copper(I)-Catalyzed  $\gamma$ -Borylation Reaction of Racemic Allyl Electrophiles” The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2021. 12. 18. Online.
3. ★小澤 友; 伊藤 肇 “銅(I)およびパラジウム(II)触媒を用いた *gem*-二置換アレン類のカルボホウ素化反応の開発” 日本化学会第 102 春季年会, 2022.3.23. オンライン.

#### 5 出版実績または予定

1. Ando, R.; Jin, M.; Ito, H. “Charge-Transfer Crystal with Segregated Packing Structure Constructed with Hexaarylbenzene and Tetracyanoquinodimethane” *CrystEngComm* **2021**, *23*, 5564–5568.
2. Takeuchi, T.; Shishido, R.; Kubota, K.; Ito, H. “Synthesis of Hydrosilyboronates via the Monoborylation of a Dihydrosilane Si–H Bond and Their Application for the Generation of Dialkylhydrosilyl Anions” *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 11799–11804.
3. ★Ozawa, Y.; Endo, K.; Ito, H. “Regio- and Stereoselective Synthesis of Multi-Alkylated Allylic Boronates through Three-Component Coupling Reactions between Allenes, Alkyl Halides, and a Diboron Reagent” *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13865–13877.
4. Yanase, T.; Tanoguchi, H.; Sakai, N.; Jin, M.; Yamane, I.; Kato, M.; Ito, H.; Nagahama, T.; Shimada, T. “Single Crystal Growth of  $\pi$ -Conjugated Large Molecules without Solubilizing Alkyl Chains via Naphthalene Flux Method” *Cryst. Growth. Des.* **2021**, *21*, 4683–4689.
5. Takahashi, R.; Hu, A.; Gao, P.; Gao, Y.; Pang, Y.; Seo, T.; Maeda, S.; Jiang, J.; Takaya, H.; Kubota, K.; Ito, H. “Mechanochemical synthesis of magnesium-based carbon nucleophiles in air and their use in organic synthesis” *Nature Commun.* **2021**, *12*, 6691.
6. Takahashi, R.; Seo, T.; Kubota, K.; Ito, H. “Palladium-Catalyzed Solid-State Polyfluoroarylation of Aryl Halides Using Mechanochemistry” *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14803–14810.
7. Kubota, K.; Endo, T.; Uesugi, M.; Hayashi, Y.; Ito, H. “Solid-State C–N Cross-Coupling Reactions with Carbazoles as Nitrogen Nucleophiles Using Mechanochemistry” *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102132.
8. Gao, Y.; Feng, C.; Seo, T.; Kubota, K.; Ito, H. “Efficient Access to Materials-Oriented Aromatic Alkynes via the Mechanochemical Sonogashira Coupling of Solid Aryl Halides with Large Polycyclic Conjugated Systems” *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 430–438.
9. Jin, M.; Ando, R.; Ito, H. “Distinct Fold-Mode Formation of Crystalline Cu(I) Helical Coordination Polymers with Alternation of the Solid-State Emission Using Shape of the Counter Anions” *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 3–9.
10. Kubota, K.; Kondo, K.; Seo, T.; Ito, H. “Insight into the Reactivity Profile of Solid-State Aryl Bromides in Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Using Ball Milling” *Synlett* **2022**, *Just Accepted*.
11. ★Iwamoto, H.; Ozawa, Y.; Hayashi, Y.; Imamoto, T.; Ito, H. “Conformationally Fixed Chiral Bisphosphine Ligands by Steric Modulators on the Ligand Backbone: Selective Synthesis of Strained 1,2-Disubstituted Chiral *cis*-Cyclopropanes” *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *Just Accepted*.



# 共有結合性有機構造体 (COF) 自立膜の CO<sub>2</sub> 分離機構の解析

## Mechanism of CO<sub>2</sub> separation by free-standing covalent organic framework thin films

○島田敏宏 (北海道大学)

### 1 研究目的

我々は、原料分子を制御しながら交互に蒸着し、その後加熱して重合させる方法により、ストイキオメトリを精密に制御した共有結合性有機構造体 (COF) の自立膜を作製することに成功した。そのガス分離性能を測定したところ、CO<sub>2</sub> と N<sub>2</sub> の透過速度に 5 倍の差があることを見出した。そのメカニズムを探るため、第一原理計算と分子動力学計算を行った。

### 2 研究方法、計算方法

我々が合成した COF のモデル構造に対して、CO<sub>2</sub> 分子、N<sub>2</sub> 分子の吸着の最適位置と吸着エネルギーを Gaussian を用いて計算した。また、赤外・ラマンスペクトルの解析のため、COF の分子運動を LAMMPS を用いて解析した。

### 3 研究成果

図 1 に、最適化されたモデル構造を示す。吸着エネルギーは N<sub>2</sub> が 9.0kJ/mol, CO<sub>2</sub> が 17.2kJ/mol であり、明確な差があることが分かる。また、透過速度を様々な圧力差で測定した結果を進化的アルゴリズムを使ったカーブフィッティングで評価したところ、COF の細孔表面での吸着拡散と COF 内部への溶解の両方がガス分離性能に影響していることが明らかになった。赤外・ラマンスペクトルの解析については、実験で見られた CO<sub>2</sub> 吸着によるシフトとの定量的な一致には至っていない。

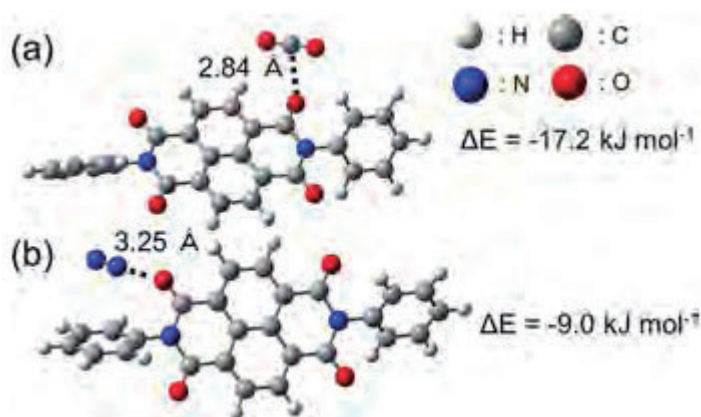


図 1

### 4 発表実績または予定

★M. Kato, T. Shimada et al. 12th International Symposium on Organic Molecular Electronics (ISOME 2022) (May26-28, 2022, Yokohama)

★Yang Xiaoran, T. Shimada et al. ISOME 2022 (Best Student Poster Award)

### 5 出版実績または予定

★ M.Kato, R. Ota, T.Endo, T. Yanase, T.Nagahama, T. Shimada, ACS Appl. Nanomaterials 2, 2367-2374 (2022).

# 分子動力学シミュレーションを用いた膜タンパク質-膜系の

## 相互作用、機能、ダイナミクス解析

### Analysis of functions, intermolecular interactions and dynamics of membrane protein-membrane systems using Molecular Dynamics simulations

○篠田 恵子、川崎 寿（東京大学 農学生命科学研究科）

#### 1 研究目的

2021年度は、酵素複合体、リポ多糖、多剤排出トランスポーターについて計算させていただいたが、この報告書では、カルジオリピンを含む大腸菌膜の構築と、カルジオリピンを含まない大腸菌モデル膜に埋め込まれた多剤排出トランスポーター複合体 AcrABZ-TolC について報告する。カルジオリピンはリン酸基2つと脂肪酸4本で構成されるリン脂質で大腸菌の外膜に存在するが、疎水性かつ2価の負電荷を帯びた特徴的な構造から、大腸菌では総リン脂質の5%程度であるにもかかわらず、膜の湾曲への関与や膜タンパク質の2量体化の制御など、さまざまな細胞内のダイナミクスに関与することが知られている。本研究では実験との比較目的から新たにカルジオリピンを含む実在する大腸菌モデル膜を実験データに基づき構築した。その膜に埋め込まれた多剤排出トランスポーター複合体 AcrABZ-TolC の計算は現在進行中である。AcrABZ-TolC はポンプ機能を担う AcrB、外部チャネルの TolC、AcrB と TolC をつなぐアダプタータンパクの AcrA、そして基質選択性に関与し排出を調整すると考えられている AcrZ のサブユニットから構成される約 800kDa の巨大な膜タンパク質複合体であり、このタンパク質-膜系は全体で約 800 万原子系の大規模サイズになる。本研究では、リアルな大腸菌膜における多剤排出トランスポーター複合体のダイナミクスを解析し、基質排出機構の全容を明らかにし、排出能を高めるための知見を得ることが目的である。

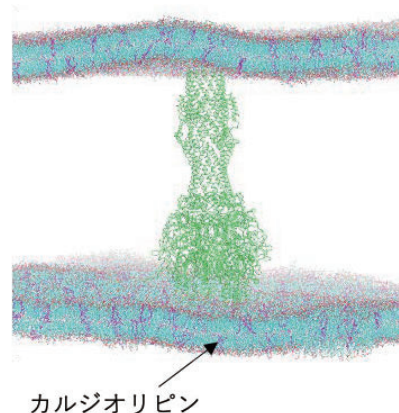


図1. カルジオリピンを含む大腸菌膜に埋め込まれた AcrABZ-TolC

表1. 大腸菌 W3110S 株モデル膜の脂質組成(%)

	(%)
PMPE	60.4
PMPG	14.6
HYPE	6.2
PVPE	4.2
PMHP	10.4
CDLP	4.2

#### 2 研究方法、計算方法

実在の大腸菌 W3110S 株膜について、実験から得られた脂肪酸の比率に基づき表1のような脂質組成で脂質二重層膜を構築した。脂質分子とタンパク質の力場は fuji 力場、水は TIP3P モデルを用い、脂質二重層膜の構築には、それぞれの脂質分子の構造を DiscoveryStudio2020 で作成し pdb 形式にした後、Mem Gen (<http://memgen.uni-goettingen.de/>) を用いた。温度は 298K、気圧は 1 気圧である。MD シミュレーション

には GROMACS2018.4 を用いた。静電相互作用の計算には Particle Mesh Ewald (PME) 法、Lennard-Jones(LJ)相互作用の計算には、膜の不均一かつ異方性の性質によって無視できなくなったファンデルワールス力を精度よく求めるため LJ-PME 法を用いた。分割した領域は MPI 並列、各領域内の粒子間を OpenMP 並列にしたハイブリット法により計算を実行した。シミュレーションはカルジオリピンを含まない大腸菌モデル膜に埋め込まれた AcrABZ-TolC の系は、初期運動量を変えて 3 本 1  $\mu$ s の計算が完了した。

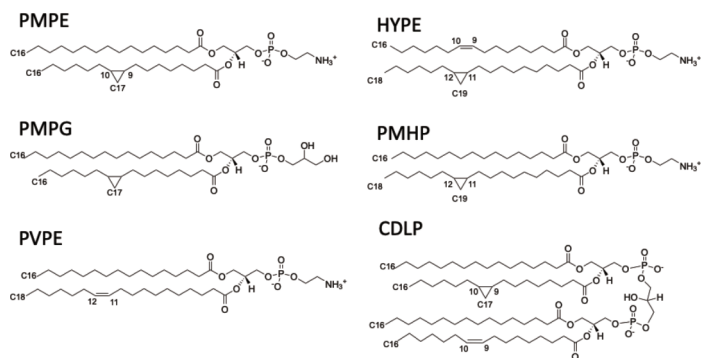


図 2. 大腸菌 W3110S 株モデル膜の構成脂質の分子構造

### 3 研究成果

多剤排出トランスポータ AcrABZ-TolC 複合体サブユニットの各モノマーにおける Root Mean Square Deviation (RMSD) を調べた結果、AcrA と AcrZ の各モノマーの RMSD のばらつきが大きいことがわかった。AcrA については、値の大きいモノマーと小さいモノマーに分かれ、値の小さなモノマーは、N 末端領域が膜に刺さり、揺らぎを抑えていることがわかった。また、AcrZ の各アミノ酸と膜との相互作用を調べたところ (図 3 (a))、以前の我々の研究で調べた AcrZ の各アミノ酸と AcrB との相互作用 (図 3 (b)) と同様に、AcrZ の大部分のアミノ酸は、膜との相互作用が小さいことがわかった。

AcrZ の中間部はほとんど non-polar なアミノ酸で構成されているが、これらのアミノ酸が、AcrB、膜どちらともほとんど相互作用しておらず、一部の polar なアミノ酸とのみ相互作用していることがわかった。

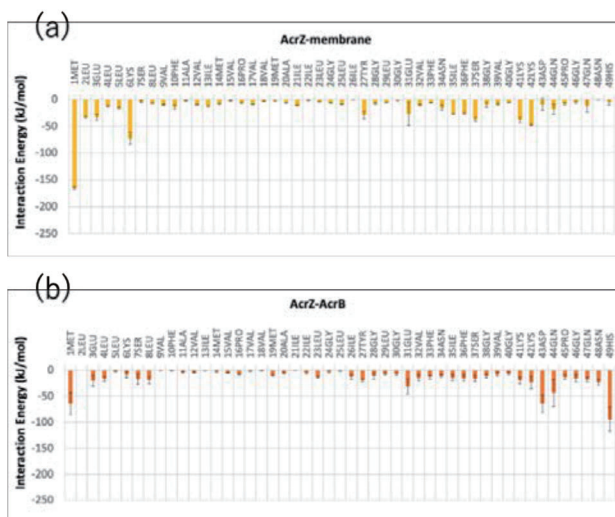


図 3. AcrZ の各アミノ酸と膜全体 (a) および AcrB 全体 (b) との相互作用エネルギー。横軸は AcrZ の各アミノ酸の番号と名前、縦軸は相互作用エネルギーである。

### 4 発表実績または予定

- ★篠田、川崎 第 47 回生体分子科学討論会、2021 オンライン
- ★篠田、川崎 第 94 回日本生化学会年会、2021 オンライン
- ★篠田、川崎、Raturi、Nai、村上、Van Veen 第 59 回日本生物物理学会年会、2021 オンライン

### 5 出版実績または予定

- ★S. Raturi, A. V. Nair, K. Shinoda, H. Singh, B. Bai, S. Murakami, H. Fujitani, H. W. van Veen, “Engineered MATE multidrug transporters reveal two functionally distinct ion-coupling pathways in NorM from *Vibrio cholerae*”, *Commun. Biol.*, 4(1), 558, (2021).

# 曲げ変形に関する液晶安定性の分子動力学による研究

## Molecular Dynamics Study for the Deformation and Instability in Liquid Crystal

○坂本 道昭 (東京農工大学)

### 1 研究目的, 内容

スメクティック液晶は層構成を取るため、機械的変形により層の曲率が臨界値に達すると、層構造はトポロジ欠陥の発生と共に崩壊する。したがって、変形に対する層秩序の安定性の確立および欠陥の抑制は、これらの分野に応用するにあたり大きな課題である。本研究では、液晶の曲げ変形に伴うこれらの秩序構造への影響について、メゾスケールでの分子動力学の視点から扱うことにより、曲げに対する液晶配向秩序の安定化を理論的に検討する。

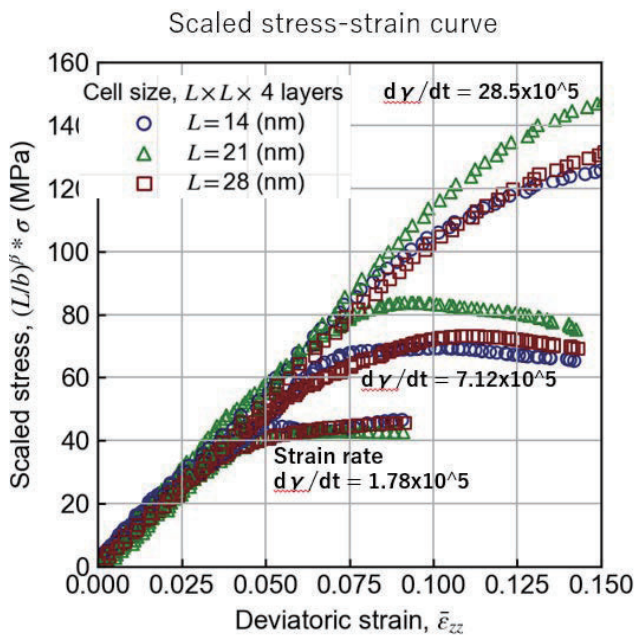
2018年度は、分子長の異なる液晶分子の粗視化モデルを用いてラメラ構造を生成し、分子動力学プログラムである `gromacs` を用いて曲げ変形の計算を行い、ラメラ層が崩壊しトポロジカル欠陥を生成するまでの過程を調べた。本成果は 31st International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2018)にて口頭発表を行った。これらの成果に関して 2019年度に論文投稿を行い、以下に示す通り、出版された [1]。

また、2020年度に実施した smectic 液晶の CGMD 力場に関する多目的最適化による抽出手法に関し 2021年度に PRE (Physical Review E)に投稿を行い、以下に示す通り、出版された [2]。

2021年度は得られた Smectic 液晶に関する粗視化モデルを大規模な系に適用し、層と平行方向に圧縮を加えたときに層が座屈する臨界応力や圧縮弾性率を計算した。その結果、臨界応力や弾性率が、フローによる歪速度や境界条件に強く影響するという粘弾性的な特徴をもつがわかった。主な結果を以下の研究成果に記す。現在、これらの結果をまとめ、投稿準備中である。

### 2 研究成果

系サイズ  $L = 14, 21, 28$  nm とし、層数  $N = 4, 8, 12$  それぞれの Smectic 液晶を構成し、層に平行な  $x$  軸方向に圧縮する。歪み速度  $ds/dt = 1.78 \times 10^5, 7.12 \times 10^5, 28.5 \times 10^5$  s<sup>-1</sup> を検討した。得られた CGMD により計算した応力-歪み関係に関する有限サイズスケールリングを用いたプロットを Fig.1 に示す。このグラフから、結合定数である 圧縮弾性率  $B$  と、臨界応力  $\sigma_c$  をスケールリング関数の形で抽出した。これにより 10nm, 1  $\mu$  s オーダーの時空間サイズの CGMD の計算結果から 1  $\mu$  m, 1  $\mu$  s-1ms の時空間サイズでの Smectic 液晶の粘弾性特性を見積もることが可能となる。また、これらの物理量は系のスケールだけでなく、歪み速度にも依存する。これは従来の座屈理論では考慮されていない現象であり、Smectic 液晶の層内の流動性のため、層内フローをモデルに取り込む必要があることを示す。座屈現象を臨界現象ととらえ、歪み速度依存性を自由エネルギー (有効作用) に取り込むことで、これらの歪み速度依存性を説明できるモデルを現在構築中である。



【Fig.1】 CGMD により計算した応力—歪み関係に関する有限サイズスケーリングを用いたプロット

### 3 出版実績または予定

2021年度は、上述の通り、得られたCGMD力場を用いてソフトマターであるSmectic液晶の座屈を引き起こす臨界応力を計算し、これらに関するメカニズムを説明する理論を構築したが、それに関し、出版準備中である。

- (1) Michiaki Sakamoto and Itsuo Hanasaki, "Buckling instability of smectic lamellar phase affected by the constituent molecular shape", Japanese Journal of Applied Physics, Volume 58, Number SD (2019)
- (2) Michiaki Sakamoto and Itsuo Hanasaki, "Deviation of coarse-grained force fields for buckling-induced topological defects of smectic liquid crystalline layers", Physical Review E, 104, 024704 (2021)

# シミュレーションに基づく分子モダリティの理解・制御・設計

## Computer-aided molecular design

○黒田 大祐

(東京大学 大学院工学系研究科)

### 1 研究目的、内容

新興感染症に対する迅速かつ効果的な治療薬・診断薬の開発が強く望まれている。創薬研究の対象には、低分子化合物からペプチド、抗体、細胞療法に至るまで、さまざまな剤形が存在し、こうした創薬分類をモダリティと呼んでいる。その中でも、特に抗体は、その高い親和性と特異性から中核的な位置付けにある。しかし、その抗原認識部位の多くはフラットな構造を持つため、同じくフラットな形状を持つ抗原エピトープが標的として適しており、窪んだ構造に対しては作用することが難しくなっている。また高額な製造コストの面においても、抗体は世界規模で汎用的に用いる薬剤としては不向きである。分子量が小さく、かつ低コストな有機合成で生産可能な低分子化合物はこの抗体の課題を克服できそうであるが、一方で親和性や特異性に課題を残している。このような問題を解決するために近年注目されているのが、抗体と低分子化合物の各メリットを有するペプチドなどの中分子薬剤である。

物質を分子レベルで自在に設計・制御する技術は、多くの研究者にとって「夢の技術」である。そこで本研究では、「抗体」「ペプチド」「核酸」を題材とし、その立体構造構築原理や分子認識機構を原子レベルで解明し、そうした知見を各種モダリティの分子設計に応用することを目的としている。2021年度は以下の3項目に取り組んだ。

#### ① 分子シミュレーションによる抗体-抗原複合体の相互作用解析と設計

- 前年度に引き続き、「抗体単独」および「抗体-抗原複合体」の解析を行った。本項目では、これまでに引き続き、「抗体設計」を志向し、シミュレーションによりデザインした抗体に対して、実験測定による検証も実施した。着目する抗体の物性・機能としては、「熱安定性」「凝集性」と「結合親和性」を評価した。

#### ② 分子シミュレーションによるペプチドのダイナミクスに関する研究

- 本項目では新たな分子モダリティとして、「ペプチド」に対するシミュレーションを実施した。特に抗体の抗原認識部位である CDR を切り出し直鎖ペプチドとし、シミュレーションを実施した。また、環状化することで、そのダイナミクスがどう変化するかを解析を目指した。直鎖ペプチドおよび環状化ペプチド共に、抗原への結合能に関しては実験での評価も計画している。また、標的タンパク質に対するペプチド分子のドッキング計算も実施した。

#### ③ 分子シミュレーションによる核酸アプタマーのダイナミクスに関する研究

- 「核酸」のシミュレーションを実施した。DNA アプタマーの環状化の有無でその機能が変化する例が知られている。そこで本項目では、DNA アプタマーの環状化の影響をシミュレーションにより評価した。また、CHARMM、AMBER といった分子力場を用いて、核酸に対する予測精度を、立体構

造の観点から評価した。分子動力学計算を用いた DNA アプタマーの立体構造予測・評価を目指した。標的タンパク質に対する相互作用様式の評価も実施している。

## 2 研究方法、計算方法

### ■ 分子シミュレーションによる解析

- Gromacs を使用して、標的分子に対して、NPT アンサンブルにおける周期境界条件下で分子動力学計算を実行した。タンパク質に対する力場は CHARMM36m、水分子は TIP3P、イオン濃度は 0.14M NaCl を用いた。非天然分子の力場は CGenFF により導出し、部分電荷は Gaussian を用いて最適化を行った。また、核酸力場のベンチマークでは、CHARMM36m に加え、CHARMM27、AMBER-OL15、AMBER-BSC1 の 4 つを用いた。
- Rosetta を使用して、抗体分子の分子デザイン計算を実施した。熱安定性の向上及び親和性向上のためのデザイン計算の両方で、タンパク質の主鎖の柔軟性を考慮した計算を行った。
- 計算結果の解析に関しては、Prody、MDTraj、MD-TASK、MDAnalysis、Pyrosetta、Matplotlib などの Python ライブラリや in-house で開発している解析ツール群を利用した。

### ■ 実験測定による解析および物性・機能評価

- 実験によるタンパク質の物性機能評価には、示差走査熱量測定 (DSC)、等温滴定型熱量測定 (ITC)、表面プラズモン共鳴 (SPR) および ELISA を用いた。DSC では、タンパク質の熱安定性の指標として、変性温度を得ることができる。ITC では、結合定数に加え、結合に伴うエンタルピーやエントロピーの変化などの熱力学的パラメータを取得できる。SPR では、 $k_{on}/k_{off}$  などの速度論パラメータを得ることができる。これらの各種パラメータと、計算により得られるパラメータを比較することで、タンパク質設計のための指針を得ることが期待できる。

## 3 研究成果

### ① 分子シミュレーションによる抗体-抗原複合体の相互作用解析と設計

- 単ドメイン抗体の特徴の 1 つとして、そのリフォールディングのしやすさが知られている。そこで 7 種の単ドメイン抗体を用いて、昇温前後で抗原に対する結合性を ELISA で測定したが、全ての抗体で予想どおりのリフォールディングが見られている。一方で、熱安定性を DSC により測定したところ、7 種の抗体で大きな違いが見られた。これらの実験結果を解釈するために、設定温度をふった分子動力学計算を実施し、熱安定、フォールディング機構および抗原への結合能の関連を精査している。
- タンパク質の表面に荷電性のアミノ酸を導入することで、その物性を向上させる「Supercharging」という技術が知られている。抗リゾチーム抗体 (実効電荷マイナス 4) に対して Supercharging 計算を実施し、その物性および機能を実験的に測定した。抗原への結合能に関しては、リゾチームの実効電荷はプラス 8 であるにも関わらず、実効電荷をプラス 10 にデザインした抗体は、野生型と同等な結合性を持つことを示した。また、熱安定性に関しては、Supercharging 抗体は pH 変化に対して影響を受けづらいことを明らかにした。また、その原因が、リン酸イオンと抗体表面との相互作用に起因する

ことを分子動力学計算から明らかにした。

## ② 分子シミュレーションによるペプチドのダイナミクスに関する研究

- 抗体の抗原認識部位である CDR を切り出した直鎖ペプチドと、それを環状化したペプチドの比較解析を行った。CDR の立体構造を維持できれば、抗原認識能もある程度保存されると考えられる。そこでまずは、3 種類の抗体に対して、SPR を用いて、直鎖ペプチドの抗原への結合能を実験的に評価した。その結果、CDR 切り出しにより、結合親和性を完全に失うか、かろうじて結合しても、 $K_D$  はかなりの減弱することが明らかとなった。次に分子動力学計算を、直鎖ペプチドおよび環状化ペプチドに対して実施した。その結果、直鎖ペプチドはほぼランダムな構造を取るが、環状化することで元の CDR に近い構造が維持されうる可能性が示唆された。今後は環状ペプチドに対しても、実験的に抗原への結合能を評価する予定である。

## ③ 分子シミュレーションによる核酸アプタマーのダイナミクスに関する研究

- 分子動力学計算により、DNA を環状化することで、二箇所ある機能部位の相対配置が変化することを明らかにした。共同研究先より提供された実験データと合わせ、DNA アプタマーの立体構造変化と機能の関係を議論している。
- 38 種類の DNA アプタマーを用いて力場のベンチマークを行った結果、一部の力場では結晶構造を再現できないことが明らかとなった。

## 4 発表実績または予定

- (1) ★黒田大祐, “抗体設計に関する分子シミュレーション研究”, スーパーコンピュータワークショップ 2021 「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」, 東京, 2022 年 1 月
- (2) ★黒田大祐, 津本浩平, “Computational analysis of antibodies and antibody-antigen interactions”, 第 19 回あわじ感染と免疫国際フォーラム 2021 年 9 月 28 日
- (3) ★黒田大祐, “コンピュータ技術による生体分子の解析と設計”, 東京大学大学院工学系研究科 次世代医療技術研究会 2021 年 10 月 5 日
- (4) ★黒田大祐, “Exploring designability of antibodies through computational design”, 大阪大学・蛋白研セミナー (Antibody engineering with AI towards next generation drug discovery) 2021 年 8 月 31 日
- (5) 笠原慶亮・黒田大祐・河出来時・田部亜季・長門石曉・津本浩平, The mechanism by which positive supercharging mutations confer pH-independent thermal stability of an antibody, 第 59 回日本生物物理学会年会, 2021
- (6) 木下清晶・中木戸誠・黒田大祐・カアベイロ ホセ・津本浩平, VHH における CDR3-Framework region 間分子内相互作用に着目した Framework region 変異体の物理化学的解析, 第 21 回日本生物物理学会年会, 2021
- (7) 木下清晶・中木戸誠・黒田大祐・カアベイロ ホセ M.M・津本浩平, VHH における CDR3-Framework region 間分子内相互作用に着目したフレームワーク改変の物理化学的解析, 第 21 回日本蛋白質科学会年会, 2021
- (8) 山本晃一・中木戸誠・黒田大祐・長門石曉・森本淳平・山東信介・津本浩平, VHH 抗体の構造特徴を利用した  $\beta$ -hairpin 型ペプチド設計手法の探索, 第 21 回日本蛋白質科学会年会, 2021



- (9) 住川太一・中木戸誠・黒田大祐・津本浩平, 膜蛋白質の膜外領域を認識する抗体の取得, 第 21 回日本蛋白質科学会年会, 2021

## 5 出版実績または予定

学術論文・著書 (発表済み計 8 件) 下線太字は利用申請者 ★分子研のスパコンを使用

- (1) Khetan R, Curtis R, Deane CM, Hadsund JT, Kar U, Krawczyk K, Kuroda D, Robinson SA, Sormanni P, Kouhei Tsumoto K, Warwicker J, Martin ACR, “*Current advances in biopharmaceutical informatics: Guidelines, impact and challenges in the computational developability assessment of antibody therapeutics*”, **MAbs** 14(1):2020082 (2022)
- (2) ★Yokomine M, Morimoto J, Fukuda Y, Shiratori Y, Kuroda D, Ueda T, Takeuchi K, Tsumoto K, Sando S. Oligo(N-methylalanine) as a Peptide-Based Molecular Scaffold with a Minimal Structure and High Density of Functionalizable Sites. *Angewandte Chemie*. 61(14):e202200119 (2022)
- (3) ★Fukuda Y, Yokomine M, Kuroda D, Tsumoto K, Morimoto J, Sando S. Peptoid-based reprogrammable template for cell-permeable inhibitors of protein–protein interactions. *Chemical Science*. 12:13292-13300. (2021)
- (4) ★Ikeuchi E, Kuroda D, Nakakido M, Murakami A, Tsumoto K. “*Delicate balance among thermal stability, binding affinity, and conformational space explored by single-domain V<sub>H</sub>H antibodies*”, **Scientific Reports**, 11:20624 (2021)
- (5) ★Kuroda D, and Tsumoto K. “*Microsecond molecular dynamics suggest that a non-synonymous mutation, frequently observed in patients with mild symptoms in Tokyo, alters dynamics of the SARS-CoV-2 main protease*”, **Biophysics and Physicobiology**, 18:215-222 (2021)
- (6) Senoo A, Ito S, Nagatoishi S, Saito Y, Ueno G, Kuroda D, Yoshida K, Tashima T, Kudo S, Sando S, and Tsumoto K. “*Anion solvation enhanced by positive supercharging mutations preserves thermal stability of an antibody in a wide pH range*”, **Communications Biology**, 4(1):1041 (2021)
- (7) Yui A, Caaveiro JMM, Kuroda D, Nakakido M, Nagatoishi S, Goda S, Maruno T, Uchiyama S, and Tsumoto K, “*Mechanism of dimerization and structural features of human LI-cadherin*”, **Journal of Biological Chemistry**, 297(3):101054 (2021)
- (8) ★Kasahara K, Kuroda D, Tanabe A, Kawade R, Nagatoishi S, Tsumoto K. “*Anion solvation enhanced by positive supercharging mutations preserves thermal stability of an antibody in a wide pH range*”, **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 563, 54-59 (2021)
- (9) ★Kawade et al. 投稿予定.
- (10)★Kawakami et al. 投稿予定.
- (11)★Hiwatashi et al. 投稿予定.
- (12)★Kaneda et al. 投稿予定.

## 反応経路自動探索法の開発と応用

### Development and Application of Automated Reaction Path Search Methods

○前田理, 原渕祐, 市野智也, 長谷川太祐, 鈴木机倫, 杉山佳奈美, 伊藤琢磨, 岡田拓明, 名畑志志, 神名航, 澤本和磨, 田畑陽太郎, 六辻晶大, 赤羽一平 (北海道大学)

#### 1. 研究方法, 計算方法

本研究では, 分子および物質の化学反応の理解と予測を目的として, 反応経路自動探索法の開発と応用を実施する. 当グループで開発してきた反応経路自動探索法の一つである人工力誘起反応(AFIR)法は, 反応サイト同士を押し付ける, 又は引き離す, という単純操作によって反応経路を求めることができる. 与えられた初期構造からこの単純作業を繰り返すことで, 未知構造および未知経路を含む, 反応経路ネットワークを自動構築することが可能である. また, アルゴリズムの単純さから, 複雑な反応への適用性が非常に高く, これまでに有機反応, 光反応, 酵素反応, 表面反応, 結晶構造相転移などの広範な化学反応へと汎用化が実現している. さらに, 得られる複雑反応経路ネットワークに適用し得る速度定数行列縮約(RCMC)法を開発し, RCMC 法と AFIR 法を組み合わせた速度論ナビゲーション付き反応経路自動探索も可能である. 現在, 生体系などへの更なる汎用化を目指して開発研究を進めている. また, 実験グループとの共同研究により, 手法の応用も精力的に展開している. 計算科学研究センターの計算資源を利用して, 有機反応, 光反応, 酵素反応, 表面反応, 結晶構造相転移への応用研究を加速したいと考えている. 有機反応や光反応など, すでに応用実績のある反応系については, 実験グループとの共同研究を推進するとともに, 実験に先立った予測を実現していくことを目指す. また, 結晶相転移や酵素反応といった複雑系については, 実験データの解析を通じてその適用性を検証する. 昨年度は, 以下の4つの課題について主に検討した.

##### 1-1. エネルギー分割外挿による透熱化手法の開発と電子移動反応解析

電子移動(ET)反応は化学反応の重要な基礎過程である. マークス理論はポテンシャルエネルギー曲面(PES)を調和近似することで, ET 前後 2 状態の安定構造のみから電子移動速度定数  $k_{ET}$  を計算できる. 一方で実際の PES の非調和性の考慮には PES 交差領域の計算が必要である. ET に関わる PES 交差領域の計算では, ET 前後 2 状態の選択的計算が課題となる. 本研究では ONIOM 法の分割外挿計算に着目した. 電子状態を変えて分割計算したエネルギーの外挿により ET 前後 2 状態を透熱化する手法を開発すること, および, 開発手法を用いた PES 交差領域計算から ET を解析することを目的とした.

##### 1-2. TiO<sub>2</sub>表面上におけるギ酸分解反応経路の探索

反応経路自動探索法である人工力誘起反応 (AFIR) 法の機能が拡張され, 周期境界系に対応した. これにより表面反応の網羅的な反応経路探索が可能となった. 本研究ではその応用として, アナターゼ型 TiO<sub>2</sub> の (101)面上における熱的なギ酸分解反応に注目し, この反応機構を系統的に解析することを目的とした.

##### 1-3. クライゼン転位に対する反応障壁データベースの構築とその化学的および数値的検証

反応開発では, 様々な反応物質や反応条件の組み合わせをスクリーニングする必要がある. ここで, DFT 計算などで得られた反応障壁や反応エネルギーなどの情報に基づいた反応スクリーニングは, 実験コストの削減に有効である. しかし, 代わりに計算コストを要するため, 少ない試行回数でスクリーニングできる手

法の開発が必要である。このとき、各手法の性能を即座に評価できるデータセットがあると非常に便利である。そこで本研究では、クライゼン転位反応に着目し、反応障壁のデータセットを計算で作成した。また、遺伝的アルゴリズム(GA)を用いたスクリーニング手法を実装し、得られたデータセットを用いてその性能を評価できるか検証した。

#### 1-4. 反応性の水クラスター内位置依存性に関する理論的研究

近年、薄層や微小液滴といった系における有機合成が盛んに行われている。そのような系ではバルク中と比較して、反応速度の析違いの上昇や、通常進行しない反応の進行等が報告されているが、その微視的な理解は未だなされていない。そこで、本研究においては計算化学的手法を用いて、溶媒表面の存在が有機反応に与える影響を理解することを目指した。

## 2. 研究方法, 計算方法

### 2-1. エネルギー分割外挿による透熱化手法の開発と電子移動反応解析

開発手法による ET 前後 2 状態の透熱状態エネルギー  $V_{11}$  と  $V_{22}$  は以下の式で計算される。各  $E$  は電子エネルギーであり、添え字 C, D および A はそれぞれドナーとアクセプターからなる錯体(Complex), Donor および Acceptor を表す。また,  $m$  および  $n$  はドナーとアクセプターの電子数を表す。PES の勾配とヘシアンも同様に計算する。

$$V_{11} = E_{m+n}^C - E_m^D + E_{m+1}^D$$
$$V_{22} = E_{m+n}^C - E_n^A + E_{n+1}^A$$

開発手法を金属錯体  $[M(L)_n]^{3+/2+}$  間の自己電子交換反応へ適用した。まず 2 価と 3 価のカチオン単量体について GRRM プログラムにより構造探索し、最安定な 2 価と 3 価の単量体の自由エネルギーの和を活性化エネルギーの基準とした。また、二量体に開発手法を用いて ET 前後 2 状態を計算し、GRRM により交差領域内極小構造を最適化した。この構造を遷移状態とみなし、活性化エネルギーや電子カップリングエネルギーをマーカス理論の速度式に代入して  $k_{ET}$  を計算した。その後、 $k_{ET}$  を 2 つの金属錯体の中心金属間距離に対して極大化した。電子状態計算には Gaussian16 の DFT 計算を用いた。汎関数と基底関数は U $\omega$ B97XD/Def2SV(P)を用いた。溶媒の考慮は C-PCM(Water)を用いた。また、求めた交差領域の錯体二量体に Activation Strain Model を適用し、ET の活性化エネルギー(交差領域に到達するために必要なエネルギー)を錯体間相互作用と錯体内部の構造変化によるエネルギー変化に分割して調べた。

### 2-2. TiO<sub>2</sub> 表面上におけるギ酸分解反応経路の探索

電子状態計算には SIESTA プログラム (version 4.1.5) を使用し、GGA-PBE 汎関数および DZP 基底を用い、分散力は Grimme の D2 分散補正で考慮した。反応経路探索には GRRM プログラムに実装された AFIR 法を用いた。アナターゼ型 TiO<sub>2</sub> の構造は Materials Project が公開している結晶構造データベースから取得した。VESTA プログラムを用いて結晶構造を適切に座標変換し、(101)面を切り出して 15 Å 程度の真空層を確保しスラブモデルとした。計算対象は清浄表面、酸素欠陥表面、水素吸着表面の 3 種類の表面にギ酸を加えた組成を用いて表面構造の対称性を保持して扱った。

### 2-3. クライゼン転位に対する反応障壁データベースの構築とその化学的および数値的検証

無置換アリルビニルエーテルの5箇所の水素を10種類の置換基で置換し、10万通りの分子を生成した(図1)。各分子のクライゼン転位における反応障壁を開発者版 GRRM プログラムに実装された人工力誘起反応法を用いて調べ、反応障壁のデータセットを作成した。なお、計算プログラムには Gaussian 16, 計算手法には PM7 を用いた。また、各分子の反応出発物・遷移状態間の相対的な安定性を考慮し、障壁を再計算(標準化)したデータセットも作成した。

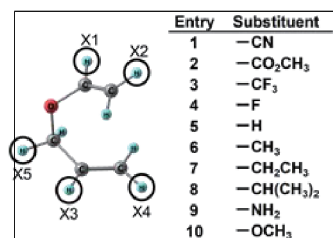


図1. アリルビニルエーテルの5か所の置換位置と10種類の置換基

### 2-4. 反応性の水クラスター内位置依存性に関する理論的研究

溶媒分子が気相と接している領域と溶媒分子に囲まれた領域の近接した系として、水100分子からなる水クラスターを構築した(図2)。扱う反応はストレッカー反応を設定し、反応物と生成物の構造を繋ぐ反応経路を開発者版 GRRM プログラムに実装された人工力誘起反応法を用いて得た。電子状態計算は、ORCA 4.2.1 および XTB 6.2.2 を用いた。

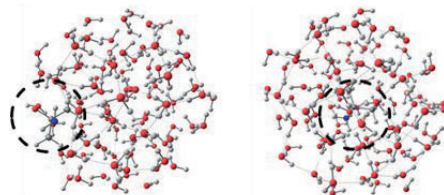


図2. 水ナノクラスターと反応物分子

## 3. 研究成果

### 3-1. エネルギー分割外挿による透熱化手法の開発と電子移動反応解析

図2に電子移動速度定数の対数プロットを示す。中心金属間距離に対して極大化された  $k_{ET}(=k_{calc})$  は実験  $k_{expt}$  の傾向を定性的に示しており、開発した手法の有効性が示されている。また、錯体間非結合性相互作用を解析したところ、[Co(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>] や [Ru(NH<sub>3</sub>)<sub>6</sub>]などは相互作用エネルギーが正值を示した。一方、多くの錯体で負値を示し錯体形成による安定化する傾向が見られた。さらに、電子移動速度を決定する要因の一つである錯体内部エネルギー変化を反応経路に沿って解析したところ、配位結合長と内部エネルギーの不安定化に相関が見られることがわかった。今後は電子移動の詳細な解析をおよび応用を進める。

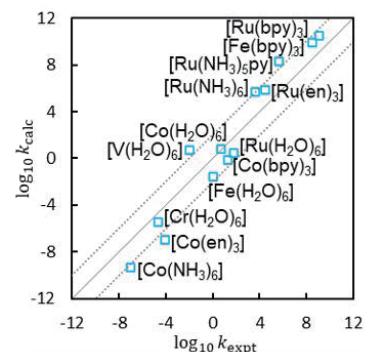


図2. 電子移動速度定数の対数プロット

### 3-2. TiO<sub>2</sub>表面上におけるギ酸分解反応経路の探索

図3に得られた反応経路ネットワークを示す。実験では、高温条件で H<sub>2</sub>O, CO およびホルムアルデヒドが主な脱離生成物としてそれぞれ観測されている。計算で得られた反応プロファイルから、300 K 程度の比較的低温でも速度論的に到達可能な活性化障壁で H<sub>2</sub>O が生じることが示唆された。また、CO およびホルムアルデヒドが生成する活性化障壁は比較的高く、500 K 程度の高温条件が必要になることが分かった。これらの結果は、実験結果と一致する。酸素同位体 <sup>18</sup>O の豊富なルチル型 TiO<sub>2</sub>(110)面を用いた同様のギ酸分解反応は、脱離した H<sub>2</sub>O の酸素原子はギ酸および TiO<sub>2</sub> 表面の両方から供給されていることが実験で示されている。一方、探索で得られた水素吸着表面の反応経路ネットワークには、ギ酸から H<sub>2</sub>O が発生する経路と、TiO<sub>2</sub> 表面の酸素が H<sub>2</sub>O として抜ける経路の両方が存在する。以上より、ギ酸の還元的分解プロセスにおいては必ずしも酸素欠陥が必要ではないことが分かった。

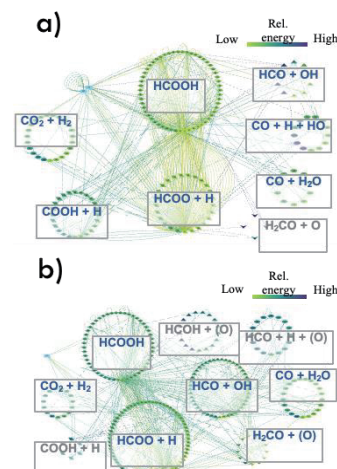


図3. 反応経路ネットワーク。  
a) 清浄表面, b) 酸素欠陥表面

### 3-3. クライゼン転位に対する反応障壁データベースの構築とその化学的および数値的検証

計算により 99072 分子でクライゼン転位の遷移状態を得た。各分子における反応障壁を計算・標準化により、望ましい置換基の具体的な種類が変化することがわかった。検討の結果、いずれのデータセットに対しても、100 回の試行で 80%前後の確率、200 回の試行においては 90%を超える確率で、GA は対象の分子を発見できた。上記の結果・解析により、得られたデータセットが化学的・数値的な観点から有用なデータセットであること、そしてスクリーニング手法の性能をベンチマークできるものであることを明らかにした。

### 3-4. 反応性の水クラスター内位置依存性に関する理論的研究

ストレッチャー反応におけるイミンフォーメーションに対し、開発した手法を適用した。反応物の位置が水ナノクラスターの中心から 0.5 Å, 3.5 Å, 5.5 Å となるように構造を探索したのち、ヒドロキシ基が脱離する反応経路を得た。ナノクラスターの中心から距離が長くなるに従って活性化エネルギーに差が現れることが分かった。

## 4. 発表実績または予定

[1] ○原渕 祐, 「分子の光応答を包括的に理解するための理論計算手法の開発と光機能性分子への応用」, 1S02, 第 23 回理論化学討論会, 2021/05/13 - 2021/05/15, 招待講演, [2] ○伊藤 琢磨, 原渕 祐, 前田 理「動的経路分岐を含む反応経路網の構築と速度論解析: 分子内 Diels-Alder 反応への応用」, 1P27, 第 23 回理論化学討論会, オンライン, 2021/05/13 - 2021/05/15, ポスター発表, [3] ★○岡田 拓明, 前田 理, 「クライゼン転位に対する反応障壁データベースの構築とその化学的および数値的検証」, 2P27, 第 23 回理論化学討論会, オンライン, 2021/05/13 - 2021/05/15, ポスター発表, [4] ★○六辻 晶大, 齊田 謙一郎, 前田 理, 「分割挿法と交差点探索を用いる電子移動反応速度の簡便計算」, 2P28, 第 23 回理論化学討論会, オンライン, 2021/05/13 - 2021/05/15, ポスター発表, [5] ○神名 航, 原渕 祐, 高野 秀明, 林 裕樹, 美多 剛, 前田 理, 「量子化学計算を取り入れたパラダサイクルカルボキシル化の手法開発」, PB-42, 第 67 回有機金属化学討論会, オンライン, 2021/09/07 - 2021/09/09, ポスター発表, [6] ○杉山 佳奈美, 前田 理「チタノシリケート上での過酸化水素による触媒のプロピレンエポキシ化の反応経路ネットワークとその速度論的解析」, P24 第 128 回触媒討論会オンライン, オンライン, 2021/09/15 - 2021/09/17, ポスター発表, [7] ○杉山 佳奈美, 前田 理「多孔質材料を反応場とする化学反応に対する反応経路ネットワークの構築と速度論的解析: チタノシリケート上での過酸化水素によるプロピレンのエポキシ化反応への適用」, 3E10 第 15 回分子科学討論会北海道大学, 札幌, 2021/09/18 - 2021/09/21, 口頭発表, [8] ○伊藤 琢磨, 原渕 祐, 前田 理「反応経路網と第一原理分子動力学計算に基づく分子内 Diels-Alder 反応の速度論的解析」, シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2021」オンライン, 札幌, 2021/09/22 - 2021/09/22, ポスター発表, [9] ○杉山 佳奈美, 前田 理「チタノシリケートと過酸化水素によるプロピレンのエポキシ化反応に対する反応経路ネットワークの構築と速度論的解析」, P01 シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2021」オンライン, 札幌, 2021/09/22 - 2021/09/22, ポスター発表, [10] ★○六辻 晶大, 齊田 謙一郎, 前田 理「分割挿法と交差点探索による金属錯体間自己電子交換反応の速度計算」, P06 シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2021」オンライン, 札幌, 2021/09/22 - 2021/09/22, ポスター発表, [11] ★○岡田 拓明, 前田 理「障壁に基づく反応スクリーニングに向けて: クライゼン転位の反応障壁データベースの構築と検証」, P13 シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2021」オンライン, 札幌, 2021/09/22 - 2021/09/22, ポスター発表, [12] ★○名畑 志志, 前田 理「TiO<sub>2</sub> 表面上における水性ガスシフト反応経路の系統的探索」, P14 シンポジウム「化学反応経路探索のニューフロンティア 2021」オンライン, 札幌, 2021/09/22 - 2021/09/22, ポスター発表.

## 5. 出版実績または予定

[1] ★A. Mutsuji, K. Saita, S. Maeda, (about the first topic, in preparation). [2] ★H. Nabata, S. Maeda, (about the second topic, in preparation). [3] ★H. Okada, S. Maeda, *Mol. Inform.*, **2022**, *41*, 2100216 (about the third topic). [4] S. Maeda, Y. Harabuchi, T. Hasegawa, K. Suzuki, T. Mita *AsiaChem*, **2021**, *2*, 56. [5] R. Takahashi, A. Hu, P. Gao, Y. Gao, Y. Pang, T. Seo, J. Jiang, S. Maeda, H. Takaya, K. Kubota, H. Ito, *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 6691. [6] T. Shibata, T. Shibata, S. Nishibe, H. Takano, S. Maeda, *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 6985. [7] H. Takano, Y. You, H. Hayashi, Y. Harabuchi, S. Maeda, T. Mita, *ACS Omega*, **2021**, *6*, 33846. [8] W. Kanna, Y. Harabuchi, H. Takano, H. Hayashi, S. Maeda, T. Mita, *Chem. Asian J.*, **2021**, *16*, 4072. [9] K. Sugiyama, K. Saita, S. Maeda, *J. Comput. Chem.*, **2021**, *42*, 2163. [10] D. Yang, P. Bao, Z. Yang, Z. Chen, S. Sakaki, S. Maeda, G. X. Zeng, *ChemCatChem*, **2021**, *13*, 3925. [11] K. Takahashi, S. Maeda, *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 23235. [12] T. Ohmura, Y. Morimasa, T. Ichino, Y. Miyake, Y. Murata, M. Suginome, K. Tajima, T. Taketsugu, S. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2021**, *94*, 1894. [13] S. Maeda, Y. Harabuchi, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2021**, *11*, e1538. [14] H. Hayashi, H. Takano, H. Katsuyama, Y. Harabuchi, S. Maeda, T. Mita, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 10040. [15] Y. Murata, K. Matsunagi, J. Kashida, Y. Shoji, C. Ozen, S. Maeda, T. Fukushima, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 14630. [16] P. J. Castro, S. Maeda, K. Morokuma, *Int. J. Quantum Chem.*, **2021**, *121*, e26663. [17] A. R. Pradipta, P. Ahmadi, K. Terashima, K. Muguruma, M. Fujii, T. Ichino, S. Maeda, K. Tanaka, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 5438. [18] Y. Kamei, Y. Seino, Y. Yamaguchi, T. Yoshino, S. Maeda, M. Kojima, S. Matsunaga, *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 966. [19] T. Gimadiev, R. Nugmanov, D. Batyrshin, T. Madzhidov, S. Maeda, P. Sidorov, A. Varnek, *J. Chem. Inf. Model.*, **2021**, *61*, 554. [20] K. Matsuoka, N. Konami, M. Kojima, T. Mita, K. Suzuki, S. Maeda, T. Yoshino, S. Matsunaga, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 103. [21] S. Kinoshita, Y. Harabuchi, Y. Inokuchi, S. Maeda, M. Ehara, K. Yamazaki, T. Ebata, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2021**, *23*, 834.

# DFT 計算によるガス分離膜及び燃料電池に応用する触媒の設計

## Design of catalysts applied to gas separation membranes and fuel cells by DFT calculations

○伊勢川 美穂 (九州大学 カーボンニュートラル・エネルギー 国際研究所)

### 1. 研究目的、内容

#### 1.1 Re 錯体による CO<sub>2</sub> の CO への光化学変換

ジアミン配位子を有する Re(I)および Ru(II)錯体は、光照射により長寿命の三重項励起状態を形成し、強い酸化力を持つことから光増感剤として利用されてきた。また、ジアミン配位子を化学修飾することで金属錯体の酸化還元特性を調整でき、CO<sub>2</sub>還元触媒としても有用であることが示されている。*fac*-[Re<sup>I</sup>(bpy)(CO)<sub>3</sub>X] (bpy = 2,2'-bipyridine, X = Cl or Br) は CO<sub>2</sub>還元のための代表的な均一系光触媒である。この Re 錯体は、ジメチルホルムアミド(DMF)/トリエタノールアミン (TEOA) 混合溶媒中で光照射により CO<sub>2</sub>を還元することが Lehn らによって初めて示された。この触媒系では Re 錯体は光増感剤および触媒として、そして TEOA が犠牲電子剤として機能する。近年、石谷らは TEOA 存在下では低濃度でも CO<sub>2</sub>を効率的に捕捉できることを示し、monoalkylcarbonate 錯体;*fac*-[Re(bpy)(CO)<sub>3</sub>(R<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-COO)] が中間体として生成することを示した。この monoalkyl carbonate 錯体は、Ru と Re がそれぞれ光増感剤と触媒として機能する超分子系でも形成されることが報告されている。RuRe 系では、CO 生成の初期速度とモノアルキルカーボネート錯体濃度の間に線形関係があることから、monoalkyl carbonate 錯体が CO 生成の活性種であることが示唆された。しかし、monoalkyl carbonate 錯体からの CO 生成経路はわかっていない。本研究では monoalkyl carbonate 錯体の生成とその触媒反応への寄与を明らかにすることを目的とした。電子還元過程を含む触媒反応過程であるため、熱力学データ、速度論データに加え主要中間体の還元ポテンシャルも計算した。

#### 1.2 ヒドロゲナーゼモデル複合体における水素発生、電子移動、ヒドリド移動反応

水素を効率よく活性化・生成する触媒開発が必要とされている。水素燃料はその燃焼により水のみ生成するため、クリーンなエネルギーである。これまでに、水素を活性化・発生させるさまざまな有機金属錯体が合成されてきた。さらに触媒の機能やプロセスが分光学や X 線分析によって研究され、水素化物錯体が触媒の中間体として生成していることを明らかにされている。水素化物錯体は水素製造の他、窒素のアンモニアへの変換、CO<sub>2</sub>の還元、水の分解などに利用されている。このため、水素化物錯体の反応性を調査することは非常に重要である。

自然界では水素生成はヒドロゲナーゼにより行われる。このため、これらの活性中心を模倣した金属錯体が合成されてきた。ヒドロゲナーゼは、ニッケル-鉄 (NiFe)、鉄-鉄 (FeFe)、鉄ヒドロゲナーゼに分類される。2核ヒドロゲナーゼ (NiFe と FeFe) についてはその活性中心は CO や CN などの共通の配位子からなるが、中間水素化物錯体中の水素化物の配位位置が触媒サイクルの中で異なっていることが知られている。近年、複数のヒドリド異性体を持つ NiFe 錯体が合成され、それぞれの水素発生、電子移動、ヒドリド移動反応において反応性が異なることが示された。反応性の異なる異性体の共存は、多機能触媒の開発につながる可能性があり、量子化学計算により反応性の違いを生み出す根本的な要因を理解することが重要である。

これまで、配位子変換による反応性変化は調査されてきたが、異性体の反応性の違いには着目されていない。

## 2. 研究方法, 計算方法

### 2.1 Re 錯体による CO<sub>2</sub> の CO への光化学変換

構造最適化は M06-L レベルでおこなった。Re と Br には Stuttgart/Dresden (SDD) 基底関数とそれに付随する有効内殻ポテンシャルを、残りの原子には 6-311G(d,p) 基底関数を使用した。DMF 溶媒の溶媒和効果を取り入れるため、SMD implicit 溶媒和モデルを使用した。すべての錯体の電子エネルギーは、DLPNO-CCSD (T) レベルで def2-TZVP 基底関数を用いて計算した。DLPNO-CCSD(T)においては2電子積分の計算を高速化するために、クーロン積分には resolution of identity (RI)近似を適用した。また、交換項には COS アルゴリズムを適用した。電子エネルギーの計算においても SMD モデルを適用した。ギブス自由エネルギー計算では、電子エネルギーはを DLPNO-CCSD(T)で、熱補正を M06-L 汎関数で推定した。飽和カロメル電極 (SCE) に対する DMF 溶液中の錯体の還元電位は、以下の式で算出した。

$$E^\circ = -E_{\text{SHE}}^\circ - E^\circ(\text{SCE/SHE}) + E_j^\circ(\text{Ox}) - \Delta G_{\text{R/O}}^\circ/nF$$

ここで、 $E_{\text{SHE}}^\circ$  (4.28 V) は標準水素電極 (SHE) の絶対電位、 $E^\circ(\text{SCE/SHE})$  (0.241 V) は SHE に対する水性 SCE の電位、 $E_j^\circ$  (0.172 V) は液体接合電位の補正值である。また、 $\Delta G_{\text{R/O}}^\circ$  は反応に伴う DMF 溶液中の還元剤と酸化剤とのギブス自由エネルギーの差であり、次式で表される。

$$\Delta G_{\text{R/O}}^\circ = G_{\text{solv}}^\circ(\text{Red}) - G_{\text{solv}}^\circ(\text{Ox}),$$

$n$  は反応に関与する電子の数、 $F$  はファラデー定数である。エネルギーを eV で表すと、 $F$  は単位電荷  $e$  に等しくなる。上付き添いの  $\circ$  は、気体については理想気体 1 原子の標準状態、溶質については 1molal の理想溶液の標準状態の定義を示す。

### 2.2 ヒドロゲナーゼモデル複合体における水素発生、電子移動、ヒドリド移動反応

構造は Grrimme の経験的分散補正を備えた BP86 汎関数を使用し最適化した。基底関数は Ni と Fe には Stuttgart/Dresden (SDD) 基底関数とそれに付随する有効内殻ポテンシャルを、残りの原子には def2-SVP、そして電子エネルギーは精度を向上させるため Ni, Fe 以外の原子について def2-TZVP を適用した。

## 3. 研究成果

### 3.1 Re 錯体による CO<sub>2</sub> の CO への光化学変換

TEOA 存在下での Re 錯体による CO<sub>2</sub>→CO+H<sub>2</sub>O および CO<sub>2</sub>→CO+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> への光化学変換機構を DFT 法および DLPNO-CCSD (T) 法により検討した。モノアルキルカーボネート錯体の生成は、(1)Re 中心への TEOA の結合、(2)Re 錯体に結合した TEOA への CO<sub>2</sub> の結合、(3)異性化反応、の素反応から構成される。CO<sub>2</sub> の還元には Re 錯体の 2 電子還元が必要であり、異性化反応はモノアルキル炭酸錯体形成の律速段階であることがわかった。TEOA 存在下、光照射により CO<sub>2</sub> を CO に変換する場合、DMF 配位錯体は TEOA に

より一次還元され、二重項経路を経てモノアルキルカーボネート錯体に変換される。CO<sub>2</sub>のCO+H<sub>2</sub>Oへの還元は、モノアルキルカーボネート錯体を前駆体とするCO+HCO<sub>3</sub>の生成よりも動力学的に有利であった。しかし、CO+HCO<sub>3</sub>の生成には1個のプロトンが必要であるのに対し、CO+H<sub>2</sub>Oの生成には2個のプロトンが必要である。このため、プロトン濃度が生成物比に関与すると考えられる。副生成物であるRe-formate錯体の生成は、CO+H<sub>2</sub>Oの生成に比べて速度論的に起こりにくい、中間のRe-hydride錯体生成の障壁はむしろ低かった。生成した水素化物錯体の消費経路の一つとして、酸化によるプロトン供与体としての水の生成に関与している可能性を提案した。

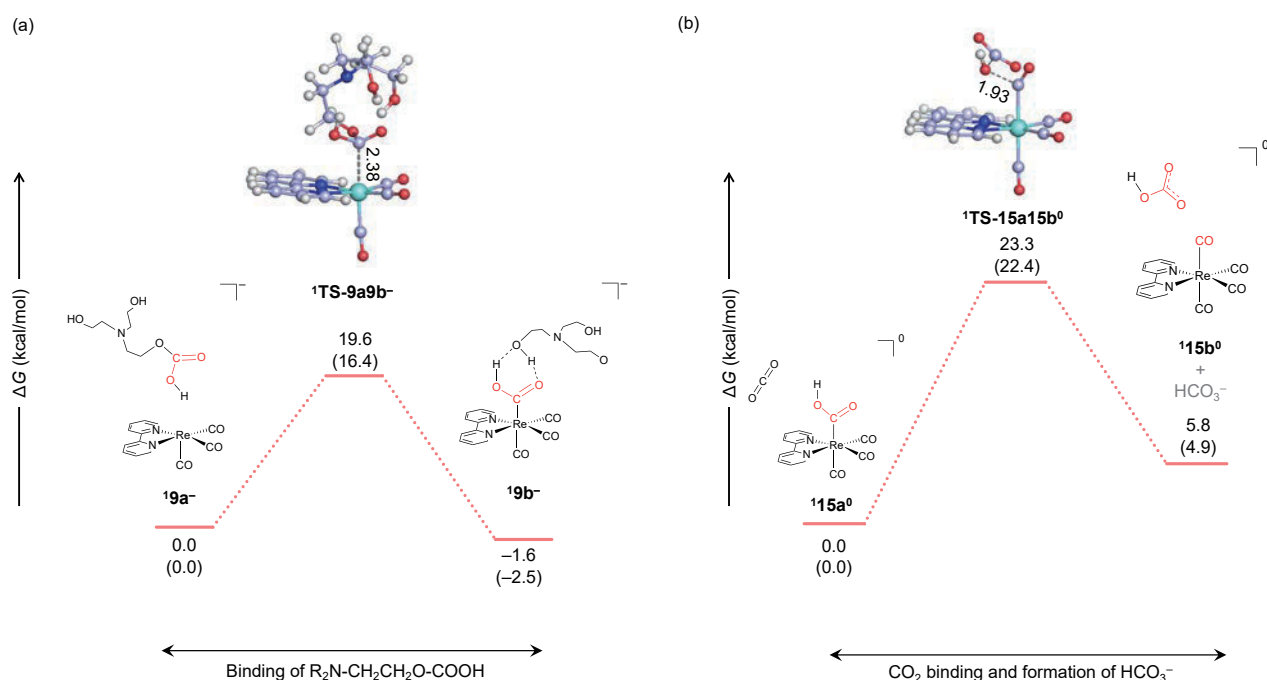


図 1. Free energy profile for the formation of the tetracarbonyl complex and  $HCO_3^-$ .  $\Delta G$  and  $\Delta H$  (in parentheses) are given in kcal/mol.

### 3.2 ヒドロゲナーゼモデル複合体における水素発生、電子移動、ヒドリド移動反応

まず NiFe 水素化物錯体の異性化機構を明らかにした。そして、3種類の異性体の電子供与性、水素供与性、および水素生成効率について定量的に議論した。本研究で得られた知見は以下の通りである。

(1) 架橋型水素化物錯体は末端型水素化物錯体よりも低いエネルギーを示し、3つの異性体は錯体内の水素化物移動によって相互変換する。

(2) NiFe 水素化物錯体の断熱的イオン化ポテンシャルの計算から、架橋水素化物は末端水素化物よりも電子酸化を受けやすいことがわかった。また、HOMO エネルギーからも同様の傾向が予測された。

(3) 末端水素化物は、架橋水素化物よりも水素化物の移動を受けやすいことがわかった。末端水素化物では、ヒドリドは直接メチレンブルーに抽出されるが、架橋水素化物ではヒドリドが CO 配位子と結合した中間体を経由してメチレンブルーに移動することが確認された。エネルギー分解解析により、ヒドリド移動の反応障壁は NiFe ヒドリド錯体の構造変形に支配されていることが明らかになった。

(4) 末端水素化物は、水素製造において、架橋水素化物よりも熱力学的および動力学的に有利であった。

以上の知見はさらに効率的な水素生成錯体の開発のみならずヒドロゲナーゼ酵素の理解においても重要である。



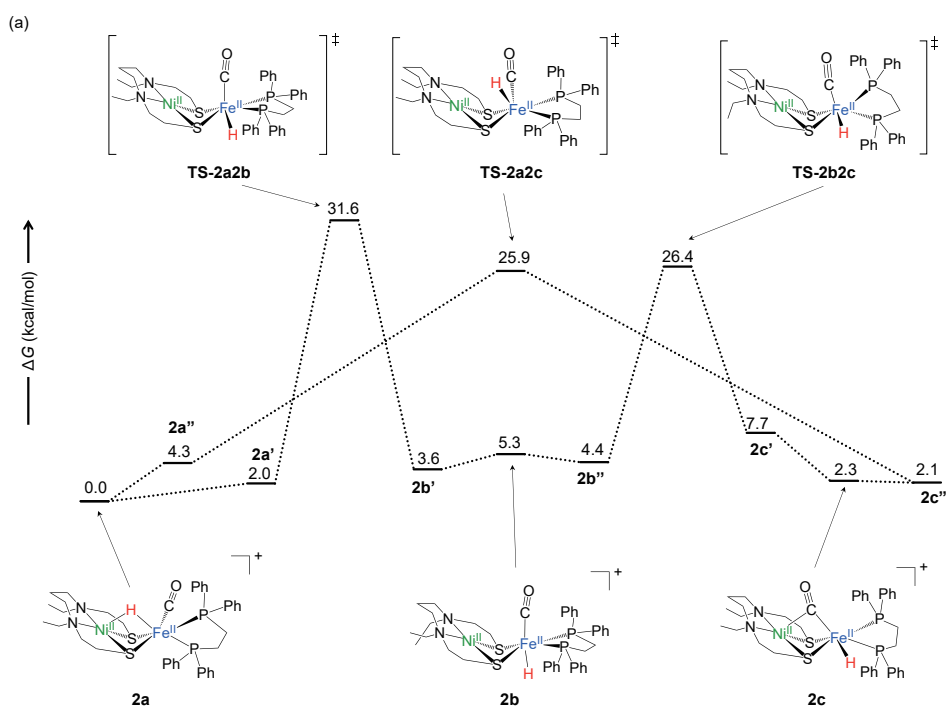


図 2 (a) Calculated free energy profile for the isomerization of the NiFe hydride complex in acetone.  $\Delta G$  and  $\Delta H$  values (in parentheses) are reported in kcal/mol. 2b, and 2c) with the selected bond distances ( $\text{\AA}$ )

#### 4. 出版実績または予定

(1) Bhattacharjee, S.; Isegawa, M.; Garcia-Rates, M.; Neese, F.; Pantazis, D. A., Ionization Energies and Redox Potentials of Hydrated Transition Metal Ions: Evaluation of Domain-Based Local Pair Natural Orbital Coupled Cluster Approaches. *J Chem Theory Comput* **2022**, 18, 1619-1632.

★ (2) Isegawa, M.; Staykov, A.; Yamauchi, M., Proton-Coupled Electron Transfer in Electrochemical Alanine Formation from Pyruvic Acid: Mechanism of Catalytic Reaction at the Interface between  $\text{TiO}_2$  (101) and Water. *J. Phys. Chem. C* **2021**, 125, 12603-12613.

★ (3) Isegawa, M.; Sharma, A. K., Photochemical conversion of  $\text{CO}_2$  to  $\text{CO}$  by a Re complex: theoretical insights into the formation of  $\text{CO}$  and  $\text{HCO}_3^-$  from an experimentally detected monoalkyl carbonate complex. *RSC Adv.* **2021**, 11, 37713-37725.

★ (4) Isegawa, M.; Matsumoto, T.; Ogo, S., Hydrogen evolution, electron-transfer, and hydride-transfer reactions in a nickel-iron hydrogenase model complex: a theoretical study of the distinctive reactivities for the conformational isomers of nickel-iron hydride. *Dalton Trans* **2021**, 51, 312-323.

★ (5) Isegawa, M.; Matsumoto, T.; Ogo, S.,  $\text{H}_2$  activation by hydrogenase-inspired NiFe catalyst using frustrated Lewis pair: effect of buffer and halide ion in the heterolytic H-H bond cleavage. *RSC Adv.* **2021**, 11, 28420-28432.

# 第一原理計算を活用した構造中の歪を利用した高機能熱電変換材料の開発

## Development of high-performance thermoelectric conversion materials using strain in the structure by utilizing first-principles calculations

○宮崎 秀俊 (名古屋工業大学)

### 1 研究目的

材料の熱伝導特性とそのメカニズムを包括的かつ正確に理解することは高出力密度の電子デバイス、熱電素子、航空宇宙、フォノンエンジニアリングに至るまで、幅広い用途に対応するために不可欠である。例えば、熱伝導率の低い材料は、遮熱コーティングや熱電発電に利用でき、熱伝導率の高い材料は、熱拡散に利用できる。そのため、材料の熱伝導率を正確に評価することは非常に重要である。材料固有の熱伝導率を測定するために、いくつかの高度な実験技術が開発されているが、複雑な構造物を改善するための実験には課題が残っている。一方、第一原理計算、ボルツマン輸送方程式 (BTE)、分子動力学 (MD) シミュレーション、格子動力学 (LD) シミュレーション、非平衡グリーン関数 (NEGF) 理論などの理論・シミュレーションツールは、信頼性の高い熱伝導率の予測を可能にするが、計算コストが高いことが課題として残っている。新しい材料合成技術の開発や、物性の迅速かつ正確な予測に対する需要が急速に高まっていることから、新たな計算手法が求められている。そんな中、機械学習 (ML) 法による有望な解決例がある。例えば、Liu ら [6] は、サポートベクター回帰 (SVR) に基づく ML モデルを用いて、純粋な流体とその混合物の熱力学的特性を研究し、基礎となる物理的メカニズムを事前に知らなくても、流体の熱力学的特性を正確に予測できることを明らかにした。Wu ら [1] は、異なる ML モデルを用いて界面熱抵抗を予測し、Bi/Si 材料系の界面熱抵抗が  $51.8 \pm 4.5 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{KW}$  と高いことを明らかにし、これは実験的な測定結果とよく一致している。一般的に、上述の ML 法は、基礎的な熱輸送メカニズムを知らなくても、データ解析に基づいて物質の巨視的な熱特性を予測することができる。さらに、これまでの研究では、ML ポテンシャルと従来の輸送計算法を組み合わせることで、材料の熱伝導率を予測し、さらには根本的な熱輸送メカニズムを探るための新たな手段となることが示されている。例えば、Gu ら [2] は、スペクトル近傍解析ポテンシャルを用いて、単層  $\text{MoS}_2(1-x)\text{Se}_2x$  合金の熱輸送を研究し、さらに、質量の乱れと力場の乱れが熱伝導率に及ぼす影響を明らかにした。最近、物質の熱的特性の研究に ML 法を適用した論文が相次いで発表されていることから、関連する技術が様々な物理的特性を予測するための強力なツールとなっていることが示唆されている。実際、ML 法は、構造予測、材料設計、半導体製造、医薬品開発など、多くの分野で広く応用されている。しかし、これらの多くが複雑な特徴量を学習データに使用しているため、材料設計の初期段階では活用することが難しいという問題点がある。そこで、本論文では多数の有望な特性を有する材料を含むフルホイスラー構造に着目し、それらの熱伝導率を第一原理計算によって算出するとともに、基本的な物理量のみを特徴量として用いることで ML による予測が可能かどうかの検証を行った。

本論文では多数の有望な特性を有する材料を含むフルホイスラー構造に着目し、それらの熱伝導率を第一原理計算によって算出するとともに、基本的な物理量のみを特徴量として用いることで ML による予測が可能かどうかの検証を行った。

## 2 研究方法、計算方法

Materials Project データベース中のフルホイスラー構造を有する物質の中から熱力学的に安定な金属間化合物である物質をスクリーニングした結果得られた 957 種類の化合物の cif ファイルを取得した。コードは python を用いて記述し、pymatgen ライブラリを利用することでデータの収集を行った。図 1 に使用した元素を赤枠で示す。図 2 にスクリーニングの概要を示す。構造最適化とは、エネルギーを変えて繰り返し計算を行い、エネルギーの依存性を見ることで、最もエネルギーの低い格子定数を見つけることである。得られた 957 種類の物質に対して VASP による構造最適化を行い、格子定数を算出した。ポテンシャルは GGA を採用した。

構造最適化によって得られた格子定数を教師データとして、回帰による予測を行った。特徴量として原子半径および原子質量を用い、①線形回帰②ランダムフォレスト③XGBoost の 3 種類の回帰により予測モデルの構築を行った。それぞれの回帰において特徴量は 4 サイトの原子半径( $r_1 \sim r_4$ )のみの場合と原子半径に加え原子質量( $m_1 \sim m_4$ )を加えた場合の 2 パターンを採用した。また、すべての学習過程においてテストデータを 20%とした 5-fold Cross Validation を行い、さらに 10 回の繰り返し計算を行うことで結果の検証を行った。また、RF 及び XGBoost ではハイパーパラメータの調整を 100 回行い、モデルの最適化を行った。

構造最適化によって得られた格子定数を用いて、phonopy 及び phono3py によって 0K から 1000K までの格子熱伝導率の温度依存性を算出した。計算対象は cif を取得したホイスラー合金 957 種類の中からランダムに抽出した 274 種類とした。算出した格子熱伝導率を目的変数として、XGBoost による回帰を行い、格子熱伝導率の予測を行った。様々な特徴量を初期パラメータとし、特徴量重要度に応じて次元削減を行うことで予測精度の向上を試みた。また、学習過程においてテストデータを 20%とした 5-fold Cross Validation を行い、さらに 10 回の繰り返し計算を行うことで結果の検証を行った。さらに、ハイパーパラメータの調整を 100 回行い、モデルの最適化を行った。

1																	18																														
H																	He																														
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne																														
Na	Mg	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Al	Si	P	S	Cl	Ar																														
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr																														
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe																														
Cs	Ba	—	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																														
Fr	Ra	—	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og																														
<table border="1"> <tr> <td>La</td><td>Ce</td><td>Pr</td><td>Nd</td><td>Pm</td><td>Sm</td><td>Eu</td><td>Gd</td><td>Tb</td><td>Dy</td><td>Ho</td><td>Er</td><td>Tm</td><td>Yb</td><td>Lu</td> </tr> <tr> <td>Ac</td><td>Th</td><td>Pa</td><td>U</td><td>Np</td><td>Pu</td><td>Am</td><td>Cm</td><td>Bk</td><td>Cf</td><td>Es</td><td>Fm</td><td>Md</td><td>No</td><td>Lr</td> </tr> </table>																		La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu																																	
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																	

図 1 機械学習に用いた元素の一覧。赤で囲んだ元素を本研究に用いた。



図2 Materials Project に登録されているホイスラー化合物のスクリーニング方法。

### 3 研究成果

#### 3.1 ホイスラー化合物における格子定数の機械学習結果

図 4.1 に構造最適化によって得られた格子定数(DFT Lattice Parameter)と cif の格子定数との比較を示す。Materials Project に登録された cif ファイルに記載された格子定数の値は DFT 計算として VASP-code を用いて DFT 計算された値とほぼ一致しており、大規模計算により求められた本計算の妥当性を示す結果となった。図 4 に各回帰による予測値と構造最適化の値との相関を示す。単純な線形回帰においても決定係数が 0.888 及び 0.923 と高く、格子定数をよく説明できるモデルとなっている。さらに、より複雑なモデルの構築が可能な xgboost では決定係数が 0.904 及び 0.984 と非常に高く、おおむね完璧なモデルの構築ができています。また、特徴量数で見た場合、いずれの回帰においても原子半径 4 つに加え原子質量 4 つも特徴量に加えた 8 個のパラメータの方が 4 個のパラメータに比べ高い決定係数を示しており、格子定数は原子半径だけでなく原子質量も関係するという複雑な関係から成り立っていることを示唆する結果となった。図 4.9 から図 4.11 より、誤差の値を見ても xgboost\_8para における誤差が最も小さく、最適なモデルであることがわかる。一般的に格子定数は原子半径に基づいて議論されるが、本研究では原子半径よりも原子質量のほうが格子定数の値に大きな影響を及ぼしているという結果となった。原因は現在定かではないが、格子定数は原子質量の観点からも議論されるべきであることを示唆する結果となった。

#### 3.2 ホイスラー化合物における格子熱伝導率の機械学習結果

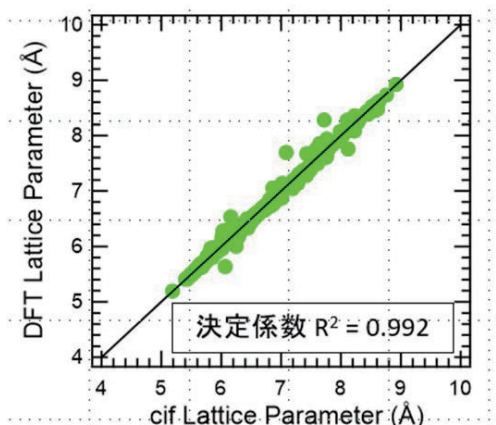


図3. Materials project に登録されている各ホイスラー化合物の格子定数と DFT 計算により求められた格子定数の比較。

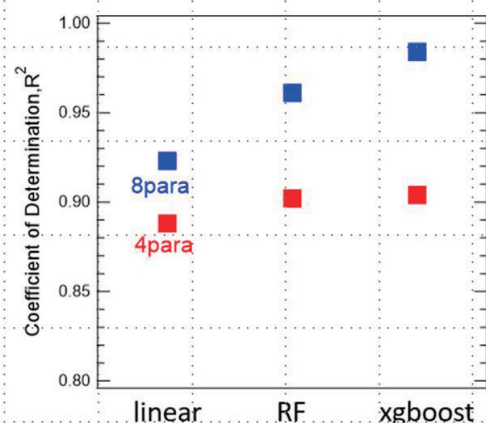


図4. 各種回帰手法および各種パラメータ数を用いて機械学習した格子定数の決定方法の比較。

図 5 に特徴量を 15 個使用して構築したモデル(15para)における格子熱伝導率の予測値と DFT 計算の結果の散布図を示す。このモデルにおける決定係数は 0.66 であった。特徴量重要度の寄与を調査した結果、原子半径に関する特徴量は原子質量に関する特徴量と比較して格子熱伝導率に与える影響が小さいことが分かった。この順位に応じて特徴量を削減したモデルにおける決定係数を図 6 に示す。8 個のパラメータ、5 個のパラメータまでは向上し、2 個のパラメータでは減少する結果となった。特徴量の数が減少するにつれて過学習の防止につながり、決定係数が向上したと考えられる。誤差の観点からも 5 個のパラメータが最も小さく、優れたモデルであると言える。5 個のパラメータにおける予測値と計算値の散布図を図 4.16 に示す。このモデルにおけるは 0.78 と高く、高精度なモデル構築に成功した。最後に 5 個のパラメータにおける格子熱伝導率の予測値と実験的に測定された熱伝導率との関係性を示す。実験値は結晶性、密度、組成比、結晶子サイズ、粒界などの影響が存在するためずれが生じていると考えられる。本研究の学習モデルは実験値における系統性もとらえており、精度の高いモデルであるといえる。格子熱伝導率の特徴量重要度を解析した結果、格子熱伝導率の機械学習には、格子定数、質量の和、最近接原子間の質量差が上位に位置した。この理由について考察を行う。格子熱伝導率は callaway 理論より、比熱、音速、平均自由行程の積に比例する。さらに、音速は密度の逆数に比例するとされている。つまり、格子定数及び質量の和は音速を介して格子熱伝導率と直接関連のある物理量であるため上位に位置していると考えられる。最近接原子間の質量差においては、質量差によるフォノン散乱の効果を反映していると考えられる。フォノンをばねモデルで考えた場合、近接原子間の質量差は振動に非調和性をもたらし、エネルギーを失うため、格子熱伝導率の減少につながる。これは Klemens の理論[3]と一致しており、リーズナブルな結果であると考えられる。さらに、 $|m_1-m_2|$ 及び $|m_1-m_3|$ はホイスラー構造において最も数の多い近接原子間の質量差であるため、格子熱伝導率に大きな影響を与えるのではないかと考えられる。

[1] Y. J. Wu, L. Fang, and Y. Xu, Predicting interfacial thermal resistance by machine learning, npj Comput. Mater. 5, 56 (2019).

[2] X. Gu and C. Y. Zhao, Thermal conductivity of singlelayer MoS<sub>2</sub>(1-x)Se<sub>2</sub>x alloys from molecular dynamics simulations with a machine-learning-based interatomic potential, Comput. Mater. Sci. 165, 74 (2019).

[3] P. G. Klemens : Proc. Phys. Soc., London, Sect. A 68, 1113 (1955).

#### 4 発表実績または予定

##### ★機械学習によるハーフホイスラー化合物の熱伝導率予測

宮崎 秀俊, 田村 友幸, 三上 祐史, 渡邊 厚介, 井手 直樹, Osman Murat Ozkendir, 西野 洋一

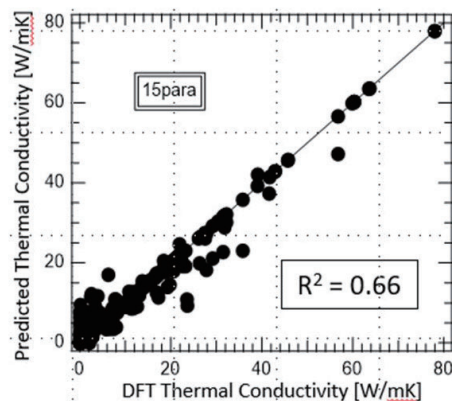


図 5. ホイスラー化合物における熱伝導率の機械学習により求められた予測値との比較。

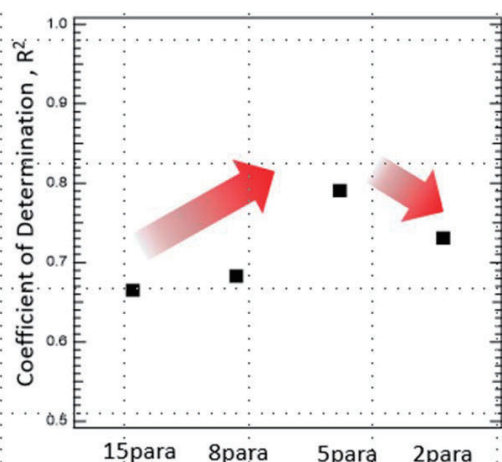


図 6. ホイスラー化合物における熱伝導率の機械学習に用いたパラメータ数の比較。

第 18 回日本熱電学会学術講演会 (オンライン)

## 5 出版実績または予定

Machine learning based prediction of lattice thermal conductivity for half-Heusler compounds using atomic information

Hidetoshi Miyazaki, Tomoyuki Tamura, Masashi Mikami, Kosuke Watanabe, Naoki Ide, Osman Murat Ozkendir, Yoichi Nishino

Scientific Reports, 11 13410 (2021).

# 実験と計算による有機反応機構解析

## Mechanistic Investigations of Organic Reactions by Experimental and Theoretical Combination

○滝田 良、渡邊 康平 (東大院薬)、野田 秀俊 (微生物化学研究所)

熊谷 直哉、堤 亮祐、小林 透威、片岸 大紀 (慶応大院薬)

### 1 研究目的

本研究では強力かつ選択的な結合形成反応を実現するための新たな分子活性化法の確立を目指す。実験化学と理論計算の協奏により、多様な元素の特性を活用した詳細な分子メカニズムを明らかにする。また、Diels-Alderaseをはじめとする酵素による有機分子の活性化・反応制御についても取り組む。

### 2 研究方法、計算方法

本研究における DFT 計算は、Gaussian 16 および GRRM 14、Reaction Plus などを使用して行なった。計算方法としては、主に  $\omega$ B97X-D, M06-2X 系、B3LYP などの汎関数を使用した。遷移状態および IRC 計算によって得られた原系と生成系などの各構造について、構造最適化および振動解析を行った。

### 3 研究成果

#### 3.1 KH を塩基として用いたベンジルアミンとスチレンとの選択的ヒドロアルキル化反応の詳細

Nanyang Technological University 千葉俊介 教授グループとの共同研究にて、KH を塩基として用いるベンジルアミンとスチレンの反応はヒドロアルキル化反応が選択的に進行することを見出した。実験的に重水素化実験などからベンジルアミンから生じるカルバニオンとアミドアニオンの間に平衡があることなどが示唆された。そこでこれまでの報告から想定されたカリウムアミドダイマーをモデル錯体として反応経路について DFT 計算 (@M06-2X/6-311++G\*\*/SMD(THF)//M06-2X/6-31+G\*) を用いて検討した。カルバニオンとアミドアニオンの間にはやはり平衡があることが示唆され、またアミドアニオンの方がより安定であった。一方、スチレンとの反応において、錯体の構造からカリウム中心へスチレンがよりアクセスしやすいカルバニオンとの反応が有利であり、

低い活性化エネルギーで進行することを見出した。これらは実験結果を合理的に説明できる結果である。

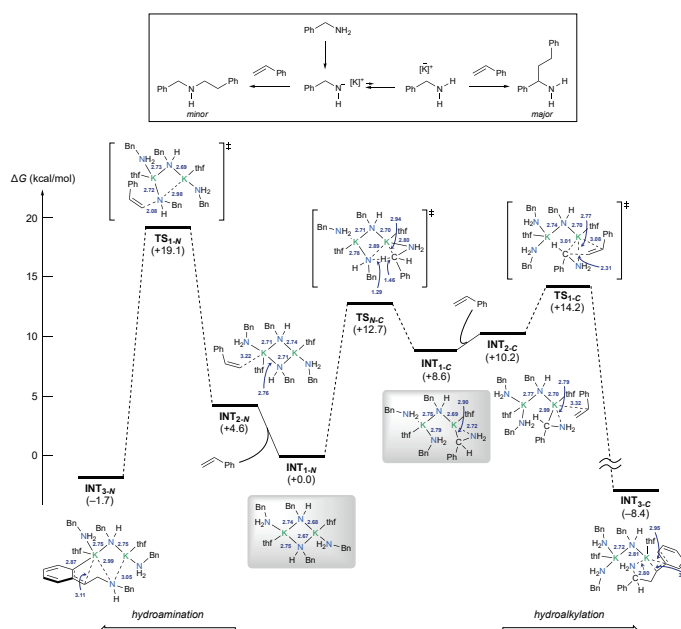


図1 KHを用いた選択的ヒドロアルキル化反応

### 3.2 新規三座配位子 **o-TQ** のコンフォメーション指向性解析

キノリンの2,8位を酸素原子によって架橋した head-to-tail 型キノリン三量体である **o-TQ** は、単結晶 X 線構造解析から屈曲構造が最も安定であることが示唆された。**o-TQ** はキノリン連結部の C-O-C 回転により、ボウル型コンフォメーションに変化し得る。そこで、DFT 計算 (B3LYP-D3/6-31G(d,p)) によって **o-TQ** のコンフォメーション変化について解析した (図 2 上)。その結果、室温で容易にボウル型コンフォメーションに変化可能であることが示唆され、実際に Cu(I)塩の添加によってボウル型にコンフォメーション固定された piano-stool 型錯体を得た。

### 3.3 **o-TQ**/Cu(I)錯体と湾曲 $\pi$ 系分子の超分子錯体形成

Cu(I)によって固定されたボウル型の **o-TQ** は、C<sub>60</sub> フラーレンの部分構造として知られる corannulene (Cor)、sumanene (Sum) とそれぞれ  $\pi$ - $\pi$  相互作用による face-to-face 型超分子錯体を形成すること、[12]CPP と CH- $\pi$  相互作用による内包型超分子錯体を形成することが実験的に明らかとなった。超分子錯体の形成によって生じるエネルギー安定化度を、DFT (B3LYP-D3/6-31G(d,p) SDD for Cu) 計算によって定量した (図 2 下)。その結果、<sup>1</sup>H NMR 滴定の結果と定性的な相関が認められ、超分子錯体の形成を裏付けた。

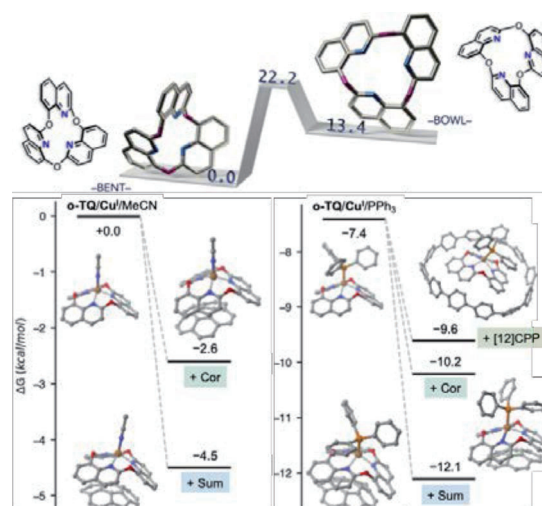


図 2 **o-TQ** のコンフォメーション変化と Cu(I)錯体による超分子錯体の形成

### 3.4 Diels-Alderase の分子メカニズムの詳細

複数の共同研究グループで、生化学的実験、高精度 MD 計算、量子化学計算などの力を結集し、デカリン骨格を与える Diels-Alderase の Phm7, Fsa2 をターゲットにその分子メカニズムを明らかにした。特に Phm7 においては、酵素ポケット内の極性残基が形成する水素結合ネットワークが触媒機能の起源であることを理論計算 (@M06-2X/6-311+G\*\*/CPCM(H<sub>2</sub>O)) により明らかにした。また、それは部位特異的の変異導入実験によりサポートされ、実験と理論の両輪で酵素機能解明を実現した。

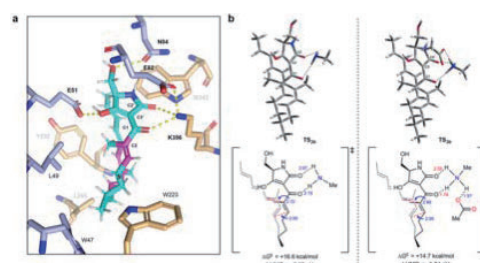


図 3 水素結合ネットワークの寄与

## 4 発表実績または予定

- [1] ★ Pang, J. H.; Wang, B.; Watanabe, K.; Takita, R.; Chiba, S. *Helv. Chim. Acta* **2021**, *104*, e2100120.
- [2] ★ Fujiyama, K.; Kato, N.; Re, S.; Kinugasa, K.; Watanabe, K.; Takita, R.; Nogawa, T.; Hino, T.; Osada, H.; Sugita, Y.; Takahashi, S.; Nagano, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22401-22410.
- [3] ★ Yamashita, K.; Hirokawa, R.; Ichikawa, M.; Hisanaga, T.; Nagao, Y.; Takita, R.; Watanabe, K.; Kawato, Y.; Hamashima, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3913-3924.
- [4] ★ Mino, T.; Yamaoka, T.; Watanabe, K.; Masuda, C.; Kasano, S.; Yoshida, Y.; Takita, R.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, in press. (DOI: 10.1021/acs.joc.2c00588)



# ヒトにおいて高効率な紫外線損傷 DNA 修復を可能とする新たな分子系の創 成

## Creation of a new molecular system for highly efficient repair of UV-damaged DNA in human

○佐藤 竜馬<sup>1</sup>、山元 淳平<sup>2</sup>、細川 雄平<sup>2</sup>、宮本 大夢<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>産業技術総合研究所、<sup>2</sup>大阪大学)

### 1 研究目的、内容

青色光受容体蛋白質として光回復酵素・クリプトクロムスーパーファミリーが知られている。光回復酵素(PLs)とクリプトクロム(CRYs)はともに補酵素としてフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)を有するフラボタンパク質であり、FADが青色光を吸収することで様々な機能を発現する。PLsは紫外線により損傷したDNAを修復する機能を発現し、一方CRYsは植物の発芽形成や鳥類の磁気感知などに関与していることが知られている。PLsとCRYsはFADの保有だけでなく、一次配列や三次構造が類似しているが、CRYsはDNA修復機能を発現しない。その理由についてはいくつか推定されているが完全な理解には至っていない。近年、他の種類のCRYが有しているC末端領域の伸張領域を有していないDASH型クリプトクロム(CRY-DASH)が同定された。加えて、CRY-DASHはPLsと活性部位のアミノ酸残基が類似している点などからDNA修復機能を発揮すると考えられた。しかし、*in vitro* および *in vivo* において紫外線損傷を含む二本鎖DNAの修復活性を示さないことが報告され、現在においてもその理由は明らかではない。また、PLsがFADから損傷部位への光誘起電子移動反応を利用していることは明らかとなっているが、PLsがどのようにDNAの紫外線損傷を認識しているのか明らかになっていない。

他方、PLsはヒトには存在しないタンパク質であり、ヒトはPLsと異なるタンパク質によって紫外線損傷DNAを修復している。しかし、先天的にこの修復機能が発現しない疾患として色素性乾皮症(XP)が知られている。XPは遺伝子疾患であることから根治には遺伝子治療が有効と考えられるが、ヒトの遺伝子治療は様々な障害があり簡単には実施することができない。したがって、遺伝子治療と異なる方法での治療法の開発が待たれる。

本研究では、XPの根治に向けて有効な薬となりうるバイオ医薬品の開発を目指し、その一歩として未だ明らかになっていないPLsの紫外線損傷DNAの認識機構を計算科学的手法を用いて解明することを試みた。

### 2 研究方法、計算方法

PLsが紫外線損傷DNAと結合する際に損傷部位が二本鎖DNAから外れるフリッピングという現象が生じていることがX線結晶構造解析により明らかとされている。したがって、PLsが紫外線損傷DNAを認識し結合するうえで、損傷部位のBase flippingが必須であるが、損傷部位のBase flippingがどの段階で生じているのかは明らかになっていない。そこでBase flippingがどの段階で生じているかを明らかにすることを試みた。PLsの紫外線損傷DNAの結合機構の解明についてはPLsと紫外線損傷のひとつであるシクロブタン型ピリミジン二量体(CPD)を含む紫外線損傷DNAの複合体に対して分子動力学(MD)計算およびメタダイナ

ミクスシミュレーション(MetaD)を実施した. はじめに MD 計算によって X 線結晶構造を緩和させ, 緩和後の構造に対して Steered MD 計算を実施し, DNA をタンパク質から解離させた. Steered MD 計算によって, 得られた解離後の系に対して MetaD を実施した. 加えて, Base flipping の生じやすさと DNA-PLs の重心間距離の相関も明らかにするため, Steered MD 計算から得られたいくつかの重心間距離 (30, 32, 35 Å) を固定した系に対して MD 計算を実施し, 自然に Base flipping が生じるかも検証した.

本研究では, MD 計算に GROMACS-5.1.4, MetaD に GROMACS-5.0.4 と PLUMED-2.4.0 を使用した.

### 3 研究成果

CPD-PLs 複合体に対して 1000 ns の MetaD を実施し, 自由エネルギー曲面を推定した. このときの CVs は損傷部位と隣接核酸および隣接する核酸と向かい合う核酸によって形成される擬二面角である. 推定された自由エネルギー曲面を図 1 に示す. この結果, 最も安定な二面角は 0.88 rad と 0.06 rad であり, 損傷部位は base flip していなかった. また, この MetaD の間, タンパク質と核酸の重心間距離は

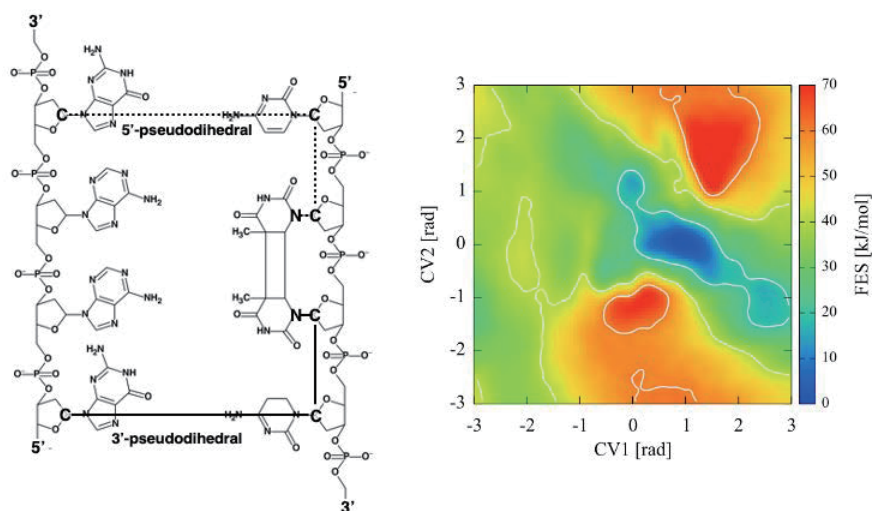


図 1. MetaD において設定した CVs (左), MetaD により見積もられた自由エネルギー曲面 (右)

35 Å に固定されており, これらの結果はタンパク質と紫外線損傷部位がある程度離れている状態では base flipping が生じにくいことおよび紫外線損傷を含む DNA 単体においても base flipping は生じにくいことを示唆している. したがって, base flipping が生じるためには PLs がある程度近い距離に存在する必要がある.

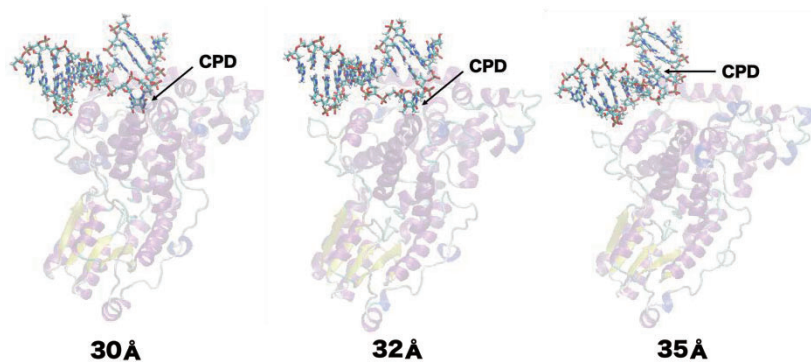


図 2. 各重心間距離における分子動力学計算の結果

そこで, 本研究では, タンパク質と核酸間の重心間距離が 30, 32, 35 Å のときに base flipping が自然に生じるかを検証した. それぞれの距離に固定した 500 ns の MD 計算を各 5 回実施した結果, 30 Å のときは 5 回中 4 回とも base flipping が生じ 500 ns の間保持され, 32 Å では 5 回中 3 回 base flipping が生じ 500 ns の間保持され, そして 35 Å では 5 回中一度も base flipping が生じなかった. このことから MetaD から推測されたように, 35 Å では base flipping は生じないことが確認できたうえ, 32 Å 程度に近づくと base flipping が生じその状態が保持されることも確認できた. したがって, PLs は紫外線損傷の base flipping を誘起する機能を有しており, base flipping した損傷部位は PLs との距離が近くにつれ活性部位に誘導されていき最終的に活性部位に結合するという認識・結合過程を踏むことが示唆できた.

#### 4 発表実績または予定

★山元淳平、核酸とタンパク質の狭間で：青色光受容 DNA 修復酵素による DNA 認識・修復反応機構, ISNAC2021・核酸化学若手フォーラム, 2021 年 11 月 10 日、オンライン

★細川雄平、盛田宏義、中村麻愛、岩井成憲、山元淳平、Quantitative measurements of the redox chemistry of a flavin cofactor in photolyases and cryptochromes, 第 59 回生物物理学会年会, 2021 年 11 月 25-27 日、オンライン

#### 5 出版実績または予定

★Ayaka Morimoto, Yuhei Hosokawa, Hiromu Miyamoto, Rajiv Kumar Verma, Shigenori Iwai, Ryuma Sato, Junpei Yamamoto. Key interactions with deazariboflavin cofactor for light-driven energy transfer in *Xenopus* (6-4) photolyase, *Photochem. Photobiol. Sci.* **20**, 875-887 (2021).

★Yuhei Hosokawa, Pavel Müller, Hirotaka Kitoh-Nishioka, Shigenori Iwai, Junpei Yamamoto. Limited solvation of an electron donating tryptophan stabilizes a photoinduced charge-separated state in plant (6-4) photolyase, *Sci. Rep.* **12**, 5084 (2022).

# Modeling interstellar radical species on ices

○ W. M. C. Sameera (Hokkaido University)

## 1 Purpose

Quantitative mechanistic details of the radical reactions on ice grains in the interstellar medium (ISM) are essential to understand the formation of the complex organic molecules (COMs). The primary radicals in the ISM (e.g., H, OH, CO, HCO, CH<sub>3</sub>O, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>3</sub>, NH, and NH<sub>2</sub>) may diffuse on ices at relatively high temperatures, and the COMs can be formed when radical species encounter. The radical processes on ices are difficult to characterize from laboratory experiments. Thus, computational chemistry is the key to rationalize quantitative detail of the radical processes on ices.

## 2 Methods

Density functional theory (DFT) or two-layer Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics (ONIOM) method were used for structure optimizations. In the two-layer ONIOM calculations, DFT was used for the high-layer, while the AMOEBA09 polarizable force field was used for the low-layer using the SICTWO interface. Vibrational frequency calculations confirmed the nature of the stationary points (i.e., no imaginary frequency for LM and one imaginary frequency for TS) and to calculate zero-point energies. Connectivity between the LM was confirmed by performing IRC calculations.

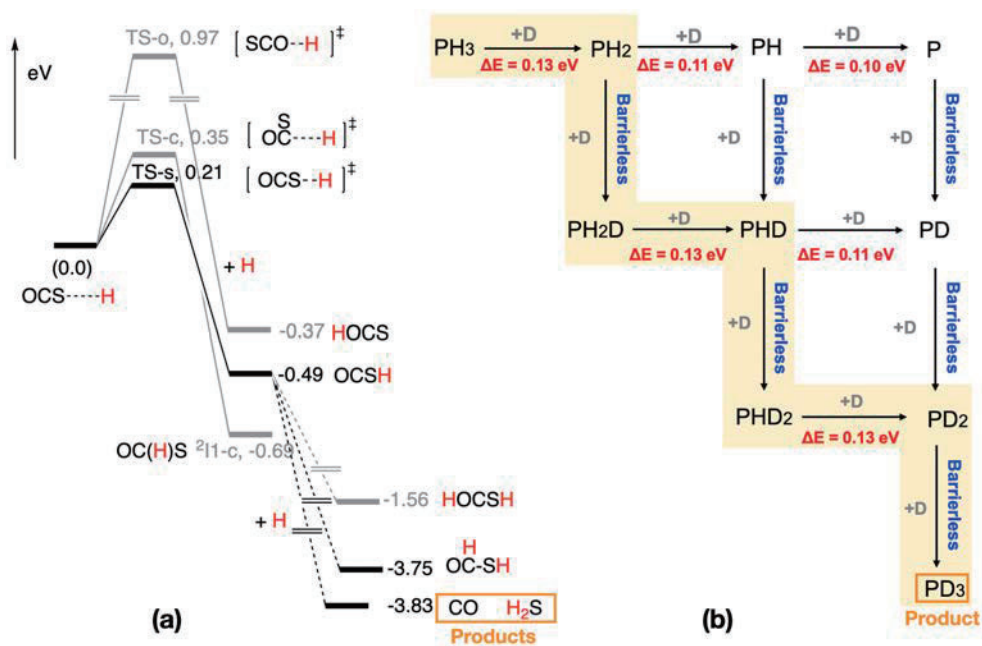
## 3 Results

Binding energies of the radical species on ices were calculated. A range of binding energies was observed for each radical; OH (0.06–0.74 eV), CH<sub>3</sub>O (0.10-0.50 eV), PH<sub>2</sub> (0.13-0.21 eV), PH (0.10-0.19 eV), P (0.07-0.16 eV) and OCSH (0.19-0.46 eV). Therefore, distribution of binding energies, instead of a single value, would be used in astrochemical modelling to predict chemical process in the ISM.

Radical reaction mechanisms were also investigated. Moreover, DFT calculations suggested that the reactions between OCS and H on ice gives rise to OCS-H with a barrier is 0.21 eV (Figure 1a). Resulting OCS-H can further react with H, where  $\text{OCS-H} + \text{H} \rightarrow \text{CO} + \text{H}_2\text{S}$  reaction is dominant. The calculated reaction mechanisms are in agreement with the experimental data.

The mechanism of the reaction between PH<sub>3</sub> and D on ice was also rationalized from DFT calculations (Figure 1b). According to the computed reaction mechanism, PD<sub>3</sub> is formed through the step-wise dehydrogenation processes. Computed reaction paths explained the mechanism for the formation of PD<sub>3</sub> that goes through the experimentally observed PH<sub>2</sub>D and PHD<sub>2</sub> intermediates.

The computed radical reaction mechanisms give important mechanistic insights into understand chemical networks in the ISM.



**Figure 1.** (a) Potential energy surfaces for OCS + H reaction on ice. (b) Reaction pathways for the PH<sub>3</sub> + D reaction on ice.

#### 4 Presentations

- (★) P. V. G. M. Rathnayake, W. M. C. Sameera, N. Watanabe, PyQM/MM for subtractive QM/MM calculations with the AMOEBA09 polarisable force field, CECAM Virtual Winter School for Computational Chemistry, 2022. (Poster)
- (★) W. M. C. Sameera, A. Miyazaki, K. Kitajima, N. Watanabe. Radical species on interstellar ices: a quantum chemical study. The annual meeting for Japan Society for Molecular Science 2021. (Talk)
- (★) W. M. C. Sameera, A. Miyazaki, K. Kitajima, N. Watanabe. Radical processes on interstellar ices: A combined experimental and quantum chemical study. ACS Fall 2021 National Meeting in Atlanta, USA. (Poster)
- (★) W. M. C. Sameera, Quantum chemical modelling of chemical reactions, The 10<sup>th</sup> annual science research sessions, The South Eastern University of Sri Lanka. (Invited Talk, Guest speaker)

#### 5 Publications

- (★) W. M. C. Sameera, B. Senevirathne, T. Nguyen, Y. Oba, A. Ishibashi, M. Tsuge, H. Hidaka, N. Watanabe, *Front. Astron. Space Sci.* 2022, 9, 890161.
- (★) T. Nguyen, Y. Oba, W. M. C. Sameera, A. Kouchi, N. Watanabe, *Astrophys. J.* 2021, 922, 146.
- (★) T. Nguyen, Y. Oba, W. M. C. Sameera, A. Kouchi, N. Watanabe, *Astrophys. J.* 2021, 198, 73.
- (★) K. Kitajima, Y. Nakai, W. M. C. Sameera, M. Tsuge, A. Miyazaki, H. Hidaka, A. Kouchi, N. Watanabe. *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 704.
- (★) W. M. C. Sameera, B. Senevirathne, S. Andersson, M. Al-Ibadi, H. Hidaka, A. Kouchi, G. Nyman, N. Watanabe. *J. Phy. Chem. A*, 2021, 125, 387.

# 新規高機能性の不斉触媒研究

## Development of Novel High Functional Asymmetric Catalysts

○中村 修一（名古屋工業大学）

### 1 研究目的

新しい不斉有機分子触媒および遷移金属錯体触媒の創製研究は、近年の有機合成化学において重要な研究課題となっている。そこで、本計算機を利用することにより、新しい不斉触媒の設計を目指すとともに、新反応の開発、設計した触媒構造の解明、およびその機能解明を目指す。また、機械学習による新たな不斉触媒設計にも取り組むことで、統計学的な触媒設計を行う。

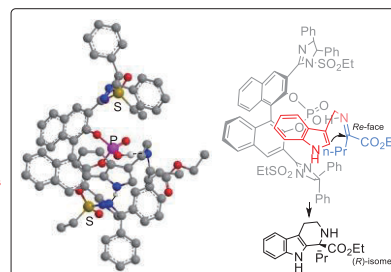
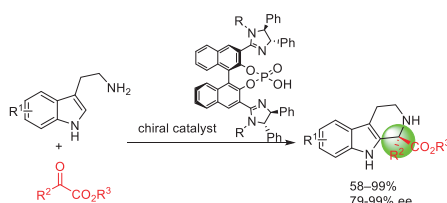
### 2 研究方法、計算方法

新しく設計・合成した不斉触媒に関して構造の最適化を行い、触媒活性との関連性を調査するとともに、得られた立体選択性の発現機構の解明に役立てた。量子化学計算では、Gaussian 09 および 16 プログラムを使用して計算を行った。具体的には、DFT 計算 (B3YLP, M06-2xなどを6-311+G\*\*, LANL2DZレベルでの計算し、溶媒和モデル (SMD等)等を用い構造解明を行った。さらに、機械学習による触媒設計にも取り組み、経験的には気が付きにくい触媒設計を検討した。

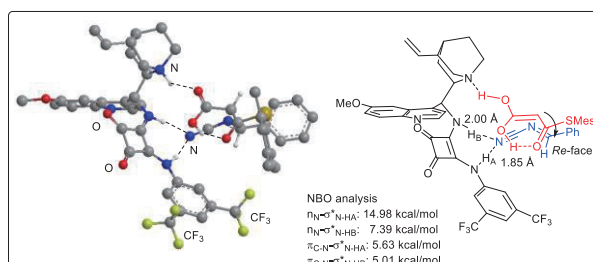
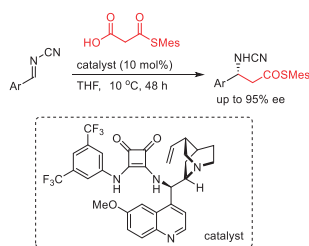
### 3 研究成果

当研究室で開発を行っているイミダゾリン-リン酸触媒を用い、これまでにほとんど検討例のないケトン類への Pictet-Spengler 反応の開発を行った。高エナンチオ選択的に反応が進行する条件を発見したためその立体選択性の発現機構の解明を量子化学計算で行った。その結果、リン酸触媒の酸性水素とイミダゾリン窒素の塩基性の共同作業によって効果的に反応が進行していることが明らかとなった。

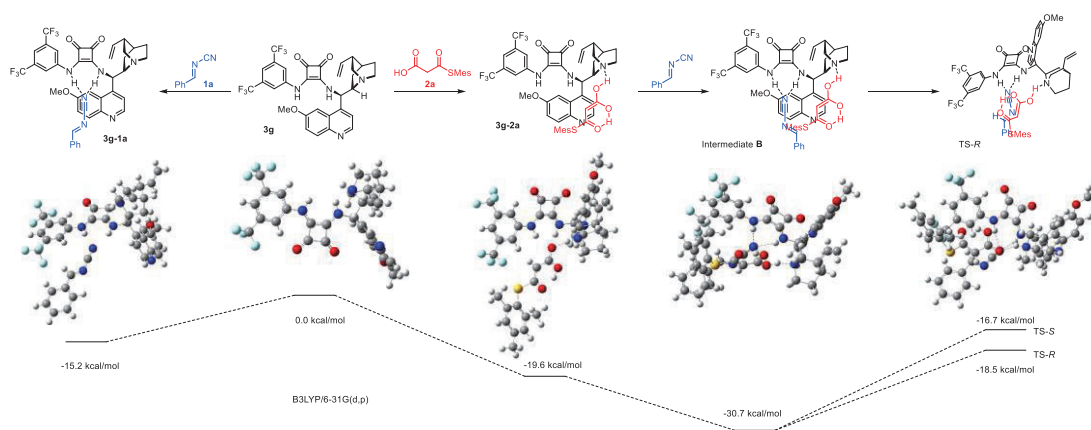
Pictet-Spengler reaction with ketones



また、これまでに全く不斉合成反応に用いられたことのない N-シアノイミンへの不斉脱炭酸型 Mannich 反応を検討したところ、高エナンチオ選択的に反応が進行することが明らかとなった。この計算過程で、シアノ基と触媒分子の相互作用が重要であることが分かり、NBO 計算を行ったところ、軌道相互作用が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。



また、触媒サイクルに関するエネルギーの推移過程を計算し、この反応機構の妥当性を示した。



#### 4 発表実績または予定

★Pacifichem 2021、Enantioselective Synthesis of Chiral Amines Having tetra-Substituted Carbon Centers Using Novel Chiral Catalysts、Shuichi Nakamura

★日本薬学会第 142 年会、無保護ケチミン類による光学活性  $\alpha$ -アミノホスフィン類の不斉合成研究

○小倉和樹・五十住一輝・中村修一

★日本薬学会第 142 年会、ビスイミダゾリン-Pd 触媒を用いた不斉アレニル化反応の開発

○小山田悠介・山崎進太郎・都築美歌・北川拓実・近藤健・中村修一

他 2 6 件の学会発表

#### 5 出版実績または予定

★[1] Enantioselective Pictet–Spengler Reaction of Acyclic  $\alpha$ -Ketoesters Using Chiral Imidazoline-Phosphoric Acid Catalysts

Shuichi Nakamura,\* Yoichiro Matsuda, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki

*Organic Letters* **2022**, 24(4), 1072-1076

★[2] Enantioselective Reaction of *N*-Cyano Imines: Decarboxylative Mannich-type Reaction with Malonic Acid Half Thioesters

Yusuke Oyamada, Kazuto Inaba, Takahiro Sasamori, Shuichi Nakamura\*

*Chemical Communications* **2022**, 58(13), 2172-2175

★[3] Asymmetric Synthesis of Cyclic Amines with Tetrasubstituted Stereocenters via Aza-Henry Reaction of Cyclic Ketimines using Cinchona Alkaloid Sulfonamide/Zinc(II) Catalysts

Naoki Yasukawa,\* Ami Yamanoue, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura\*

*Chemical Communications* **2022**, 58, 1318-1321

[4] Enantiodivergent Reaction of Ketimines with Malononitriles Using Single Cinchona Alkaloid Sulfonamide Catalysts

Shuichi Nakamura, Natsuki Matsumoto, Masato Kibe, Kazuki Abe, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki

*Advanced Synthesis & Catalysis*, **2022**, 364(4), 781-786

★[5] Enantioselective Vinylogous Mannich Reaction of Acyclic Vinylketene Silyl Acetals with Acyclic Ketimines

Kazuki Ogura, Tsunayoshi Takehara, Takeyuki Suzuki, Shuichi Nakamura\*

*Advanced Synthesis & Catalysis*, **2021**, 363(19), 4544-4548

# 分極効果を考慮した分子動力学計算による酸化物融体の表面緩和イオン配位構造のシミュレーションおよび構造形成エネルギーの評価

## Evaluation of formation energy of disordered ionic structure for surface relaxation of molten oxides through molecular dynamics simulation based on polarizable ion model

○鈴木 賢紀 (大阪大学)

### 1 研究目的

熔融酸化物の表面張力は、金属製錬やガラス製造プロセスにおける界面現象を支配する重要な物性値である。例えば金属製錬では熔融酸化物の局所的な表面張力差によってマランゴニ流が生じ、耐火材の局所溶損の主要因となる。マランゴニ流を制御するには、熔融酸化物の表面張力、特に温度や様々な成分に対する依存性を正確に予測できる体系の確立が必要であるが、熔融酸化物については表面張力の大きさを決定づける表面イオン構造緩和の実態が不明であるため、表面張力の予測は非常に難しい。

液体の表面張力は、表面を占める原子・イオンについて満たされていない結合に起因する过剩エネルギーを表面積で除した値に対応するが、熔融酸化物の表面ではイオン間の距離や配位数が自発的に変化して表面过剩エネルギーを下げようとする効果（表面緩和）が表面張力に大きな影響を及ぼす。そこで、様々な温度・組成に対して表面におけるイオン配位構造の緩和機構を明らかにするとともに、表面緩和による特異なイオン配位構造の形成が表面張力に与える影響を定量的に評価する必要がある。

著者はこれまで、熔融酸化物の表面緩和が生じた後の酸素および陽イオンの配位構造を明らかにする研究を行ってきた。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CaO 系融体について中間の組成で表面張力が極小となること<sup>(1)</sup>に注目し、中間組成のガラスに対し軟 X 線吸収分光による分析、および表面を含む融体モデルに対する分子動力学 (MD) 計算を行った結果、表面緩和後には表面領域にて架橋酸素 (Al-O-Al) の存在率が非架橋酸素 (Al-O-Ca) よりも相対的に高い傾向を見出した<sup>(2)</sup>。しかし、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と CaO の組成比が種々異なる場合の表面緩和の機構の違いは明らかでない。熔融酸化物中で Al<sup>3+</sup>イオンが酸素イオンとの間に AlO<sub>4</sub> 等の配位構造を形成し、それらが連結して架橋酸素を形成するには電荷補償イオンとして Ca<sup>2+</sup>の存在が必要である。融体中で Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と CaO の組成比が種々異なる場合には、表面で形成される AlO<sub>x</sub> 配位構造の分布に違いが生じる可能性が考えられる。

本研究では Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-CaO 系融体を対象として、イオン間の分極作用を考慮した Polarizable ion model<sup>(3)</sup>による MD 計算によって気液界面を含む系の構造シミュレーションを実施した。特に、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CaO 組成比を変化させた場合の気液界面近傍における AlO<sub>x</sub> 配位構造分布の変化を明らかにすることを目的とした。

### 2 研究方法、計算方法

Polarizable ion model (PIM) は各種イオン間に働く分極モーメント  $\mu$  を分極率パラメータ  $\alpha$  と電場  $E$  の積によって表したものである。相互作用エネルギーは以下の関数を用いて評価した。

$$\phi(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{q_i r_{ij} \mu_j}{r_{ij}^3} f_4^{ij} - \frac{\mu_i q_j r_{ij}}{r_{ij}^3} f_4^{ij} + \frac{\mu_i \mu_j}{r_{ij}^3} - \frac{3(r_{ij} \mu_i) \cdot (r_{ij} \mu_j)}{r_{ij}^5} + \phi^{disp}(r_{ij}) \quad (1)$$

$r_{ij}$  は粒子  $i, j$  間の距離、 $q_i, \mu_i$  は粒子  $i$  の電荷と双極子モーメントを表す。第 1 項から第 5 項までの相互作用パラメータは、第一原理 MD 計算から得られる各イオンの双極子モーメントと力を再現するように決定されたものである。本研究では文献(3)に記載のパラメータセットを利用して計算を行った。計算手順については、まず 1 万個程度の原子をランダム配置した立方体セルの一軸上下に真空相を配置した初期構造を作り、分極



効果を含まない力場 (Rigid Ion Model, RIM), その後 PIM による MD 計算を実行した。これを表面構造モデルと呼称する。一方、真空相を持たない立方体セルに同数の原子をランダム配置した場合についても、同様の手順で MD 計算を実行した。これをバルク構造モデルと呼称する。以上では PIM 開発者である石井良樹氏 (兵庫県立大学) が開発した計算コードを使用し, どちらも NVT アンサンブルにて計算を実行した。セル内の全エネルギー (ハミルトニアン) がほぼ一定値に収束した後, 各構造モデルの全体における O-Al-O の結合角分布を解析し, オーダーパラメータ  $q$  を用いた解析<sup>(4)</sup>によって  $\text{AlO}_x$  ( $x = 4, 5, 6$ ) 配位構造の存在率分布の評価を行うとともに,  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CaO}$  組成比による違いを系統的に調査した。

### 3 研究成果

まず,  $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CaO}$  モル組成比が種々異なる  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CaO}$  系融体について, 1873K にて平衡化させたバルクおよび表面構造モデルにおける  $\text{AlO}_x$  配位構造の存在率分布を図 1 に示す (バルク: 破線、表面: 実線)。バルク構造については  $\text{Al}_2\text{O}_3$  濃度の増加とともに  $\text{AlO}_4$  の存在率が減少し  $\text{AlO}_5, \text{AlO}_6$  の存在率が増加する傾向が認められた。一方, いずれの組成でも表面を持つ系ではバルク系よりも  $\text{AlO}_4$  の存在率が大きく,  $\text{AlO}_5, \text{AlO}_6$  の存在率は小さい傾向が示唆された。ただし,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  濃度が低い組成では上記の傾向は顕著だが,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  濃度の増加とともに表面とバルクでの  $\text{AlO}_x$  配位構造分布の違いは小さくなった。

また,  $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{CaO}=20:80$  の組成について表面およびバルク構造モデルに含まれる Al-O-Al 結合角分布を図 2 に示す。表面を含む系の方がバルク系よりも  $\theta=96^\circ$  の存在率は少なく  $\theta=128^\circ$  の存在率が高い。これは, 表面を含む系では  $\text{AlO}_4$  正四面体が頂点で酸素イオンを共有して連結し合う構造が優先的に形成されることを示している。

以上の結果から,  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CaO}$  系融体においては表面 (気液界面) を導入すると, 表面近傍では  $\text{AlO}_4$  配位構造を優先的に形成する機構による表面緩和が,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  濃度が低い組成ほど顕著に生じると推察される。特に  $\text{Al}_2\text{O}_3$  濃度が低い組成では  $\text{AlO}_4$  同士が酸素イオンを共有して互いに連結することによって架橋酸素イオンが優先的に形成されると考えられる。

今後は, 上記で見出した表面緩和に伴う特異なイオン配位構造の形成が表面張力に及ぼす影響を定量的に評価するために構造形成エネルギーの評価を進める予定である。さらに, 第 3 成分として単独で架橋酸素イオンを形成する  $\text{SiO}_2$  を添加した場合の表面緩和に及ぼす影響を調査する予定である。

### 4 発表, 出版実績または予定

なし (ただし, 年度内に論文投稿を計画)

#### 参考文献

- (1) V. P. Elyutin, B. S. Mitin, Y. S. Anisimov: *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Ser. Tsvetn. Metallurg.*, No. 4, p.42 (1974).
- (2) 鈴木賢紀, 米谷宥哉, 梅咲則正: *材料とプロセス*, Vol. 34, p.269 (2021).
- (3) Y. Ishii, M. Salanne, T. Charpentier, K. Shiraki, K. Kasahara, N. Ohtori: *Phys. Chem. C*, Vol. 120, p.24370 (2016).
- (4) J. R. Errington, P. G. Debenedetti: *Nature (London)*, Vol. 409, p.318 (2001).

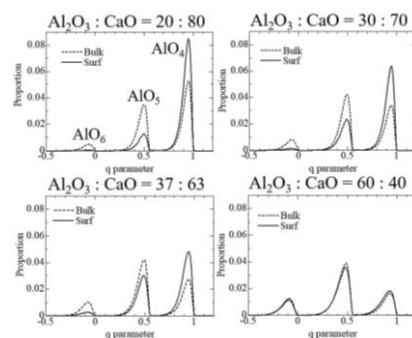


図1.  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CaO}$  系融体の表面およびバルク構造モデルにおける  $\text{AlO}_x$  配位構造の存在率分布。

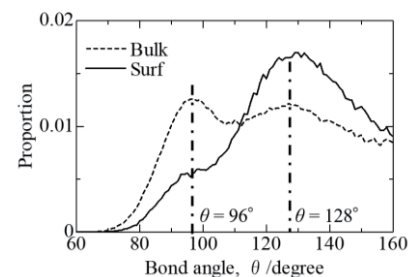


図2.  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-CaO}$  系融体の表面およびバルク構造モデルにおける Al-O-Al 結合角分布。 ( $\text{Al}_2\text{O}_3:\text{CaO}=20:80$ )

# 分子動力学計算による高接着蛋白質の水中接着メカニズムの解明

## Elucidation of adhesion mechanism of highly adhesive protein in water by molecular dynamics simulation

○鈴木 淳巨、笹原 純、堀 克敏 (名古屋大学大学院工学研究科)

### 1 研究目的、内容

細菌 *Acinetobacter Sp. Tol5* は、AtaA と呼ばれる全長約 250nm の巨大繊維状タンパク質 (3630 残基のポリペプチド鎖の 3 量体、分子量 1080kDa) を細胞表層に持っており、AtaA を介してプラスチック、金属、ガラス等の様々な物質の表面に強く接着する。AtaA の接着性は、主に、その先端にある Nhead と呼ばれるドメイン (分子量 78kDa) が担っており、Nhead 単独で疎水性から親水性に至る様々な材料面に対して水中で強い接着性を示す。(図 1) 接着機構解明のために、

これまでに結晶解析 (文献 1)、熱変性実験 (文献 2)、AFM による接着力の直接観察 (文献 3)、QCM-D による接着時の膜厚測定 (投稿準備中) を行った。これらの実験は、AtaA の接着に関する理解を深めたが、分子レベルで起こる相互作用の詳細、例えば、材料表面に接着する際のタンパク質分子の配向や接着に関与するアミノ酸等の情報を提供するに至っていない。そこで、本研究は、接着の原子

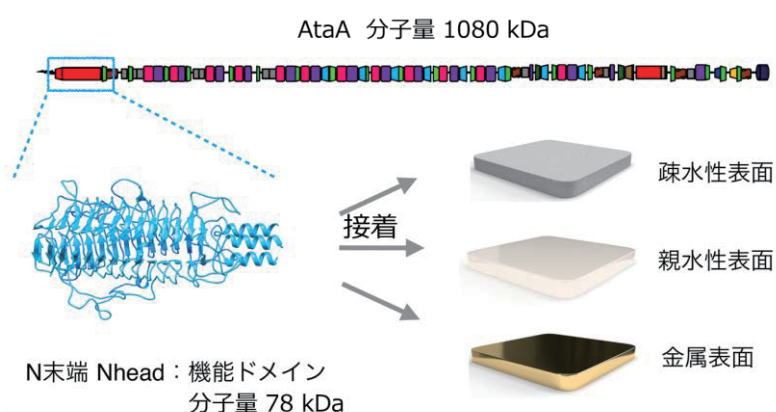


図 1 Nhead は様々な材料表面に接着性を示す

的描画を目的として、Nhead ドメイン、材料表面、水を含む系の全原子シミュレーションを行ってきた。

一昨年 (令和 2 年度) の施設利用(B)では、Nhead が疎水性のポリスチレン (PS) 表面と親水性の SiO<sub>2</sub> 表面 (シリカ表面) に接着する際の自由エネルギー変化を熱力学積分法により算出し、接着時の Nhead の配向が縦 (Nhead の繊維軸が材料表面に垂直) でも横 (繊維軸が材料表面に平行) でも接着エネルギーにあまり差がないことが示され、Nhead は、材料表面に対して決まった配向で接着しない可能性が提起された。

そこで、令和 3 年度では、材料表面に対する Nhead の初期配向を縦・横以外の様々な配向に変えて、Nhead の基盤への接着をシミュレートし、接着に際して Nhead が好む配向があるかどうかを調べた。

また、これまでの接着シミュレーションでは、Nhead の 1 分子を使ってきたが、*in vivo* で Nhead は細菌の細胞表層に密に生えている AtaA ファイバーの先端に位置するため、分子集団となったときに Nhead 本来の接着力を発揮される可能性がある。(図 2 参照) そこで、分子集団としての Nhead の接着挙動についても MD 計算を使い調べた。

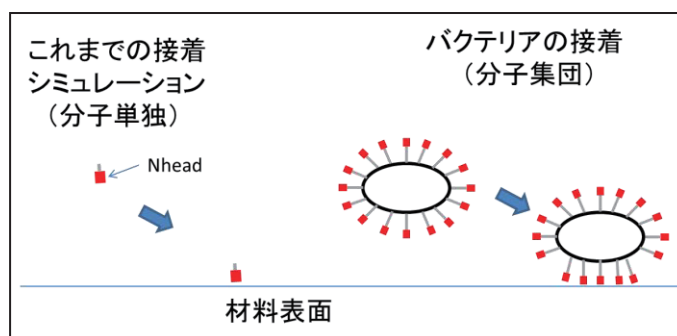


図 2 *in vivo* で Nhead は分子集団として接着に関わる

<参考文献>

1. Koiwai K, Hartmann MD, Linke D, Lupas AN, Hori K, J Biol Chem. 291(8), 3705-24(2016).

2. Yoshimoto S, Nakatani H, Iwasaki K, Hori K, Sci Rep. 6:28020 (2016).
3. Ishii S, Yoshimoto S, Hori K, J Colloid Interface Sci. 606, 628-634 (2022)

## 2 研究方法、計算方法

Nhead の材料表面への接着配向の探索では、ポリスチレン (PS) 基盤から 10 Å の距離に様々な配向とした Nhead を配置し、301K、1atm において 50ns の MD シミュレーションを行い、Nhead がどのような配向で PS 基盤に接着するかを調べるとともに、基盤との接着に関わるアミノ酸の同定を試みた。Nhead の配向は、基盤に対する繊維軸の傾き (R2) と繊維軸まわりの回転 (R1、R1=0° ではウェット実験で接着に関わること

と示唆された Nhead のループ構造が基盤に最も近くなる) の 2 つの角度パラメーターをそれぞれ 30° ずつ変えながら組み合わせることにより計 17 個の配向とした。

(図 3 参照)

用いる PS 基盤は、基盤の厚さを 30 Å とするのに必要な本数の重合度 100 のアタクチック PS 鎖 (分子量 5104) を 600K の真空中で溶解させて 1 つの液滴とした後、z 軸方向の上下から炭素原子から成る仮想平面を押し当てて 1500atm で圧延し、その後、温度をゆっくりと 301K まで下げることにより作成した。

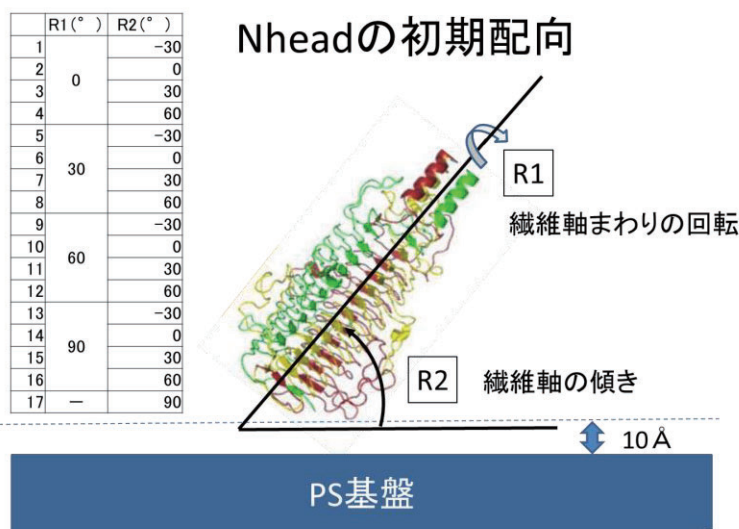


図 3 Nhead の PS 基盤に対する初期配向

分子集団としての Nhead の接着シミュレーションでは、PS 基盤から 10 Å の距離に、9 個の Nhead 分子を縦 (繊維軸が材料表面に垂直) または横 (繊維軸が材料表面に平行) の配向で六方格子状に等間隔で配置し、繊維軸まわりの回転角 (0°、30°、60°、90°) と隣の分子との間の距離 (3 Å、5 Å、10 Å) を変えながら 10ns の MD 計算を行った。(初期モデルは図 5 を参照)

MD 計算は、全てプログラム GROMACS 2020.6 を用いて単精度で行った。力場には、CHARMM36m を用いた。基盤と Nhead 間の平均力 (PMF) の算出は、両者の間の距離 (距離 0 を両者の接着自由エネルギーが最低となる点と定義) を -1 nm から 10 nm まで 0.05 nm 間隔で変えて、それぞれの距離において 10 ns の NPT アンサンブルでの MD 計算を行い、2ps 毎に Nhead にかかる力をサンプリングして、これを平均することにより行った。自由エネルギーの計算は、こうして得られた PMF を Nhead-PS 基盤間の距離に沿って積分するいわゆる熱力学積分法により行った。

## 3 研究成果

- (1) 材料表面への接着配向の探索

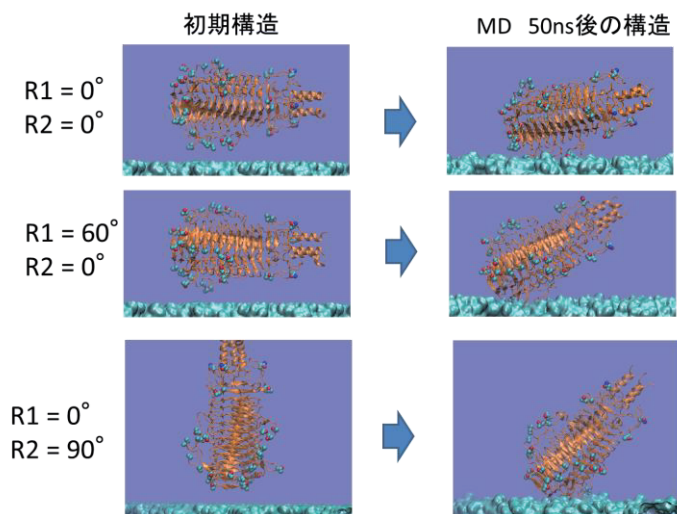


図 4 Nhead の接着配向

図4にNheadの初期配向を変えておこなった接着シミュレーションの結果の一部を示す。この図からもわかるが、Nheadの接着前の配向と接着後の配向は、一致する場合もあれば異なる場合もある。接着後の配向としては、繊維軸が材料表面に対して斜めとなっているものが多いが、繊維軸の傾きや繊維軸まわりの回転の角度は様々であり、接着後の配向として特に好まれる配向があるとまでは言えない結果であった。また、表1に、接着後にPS基盤と相互作用するアミノ酸を示す。色のついているアミノ酸は、Nhead表面のループ構造に含まれるアミノ酸である。ウェットの実験では、これらの表面のループを欠失させるとNheadの接着力が低下することが示されており、今回の計算結果を支持する実験結果と言える。

表1 接着に関わるアミノ酸  
色付きのアミノ酸はNheadの表面ループにある

R1	R2
0	-30R325(C末端)
	0A80,Y83,A95,A96,G102,T122,A223,A225,T226,T228
	30接着しない
30	60接着しない
	-30接着しない
	0P88,A95,A96,A101,G102,A223,A267,A281
60	30Y83,A95,A96,A101,G102,T122,T224,T226,T227,T228
	60A59,T60,G66,N68,T71,T77
	-30接着しない
90	0T71,T72,A95,A96,A101,G102,P104,S120,G121,T122
	30T71,T72,T74,A95,A96,G102,P104,N114,S120,G121,T122
	60N68,T71x2,T72,T74,T77,G121,T122
-	-30G94,A95,A96,A101,G102,T122,G123,A223,A225
	0G94,A95,T232,T233,G270,T292
	30接着しない
	60N62,N68,T71,T74,T77,N78,S120,G121
	90T71,T72,T74,T77,A95,A101,G102,P104,T119,G121,T122

## (2) 分子集団としてのNheadの接着シミュレーション

図5にPS基盤から10Å離し、また隣接するNhead分子間の距離を10Åとした「縦」配向のNhead分子集団の接着シミュレーションの結果を示す。10nsのMD後にPS基盤に接着したのは、独立な9分子のうち3分子であった。同じ縦配向のNhead1分子の接着シミュレーションでは、10ns以内にほぼ確実にPS基盤に接着するので、分子の集団化によるNheadの接着力の低下が示唆された。このことを確認するために分子集団を構成する1つ1つの分子の接着自由エネルギーを計算しようとしたが、独立な9分子のうち1分子を平均力の測定のために固定し、残り8分子は自由にして、固定した分子に働く力をサンプリングしたところ、まわりの分子の影響で力が安定せず、熱力学積分法に使えるほどの精度で平均力を求めることはできなかった。そこで、他の分子を初期構造に固定して、注目する分子のみPS基盤との距離を変えながら平均力を計算し、熱力学積分法で接着自由エネルギーを計算してみた。(図6)得られた自由エネルギーは32から99 kJ/molまで大きくばらついており、平均64 kJ/mol、標準偏差25 kJ/molであった。しかしながら、このようにして接着自由エネルギーを計算したどの分子も、まわりの分子は全く同じ

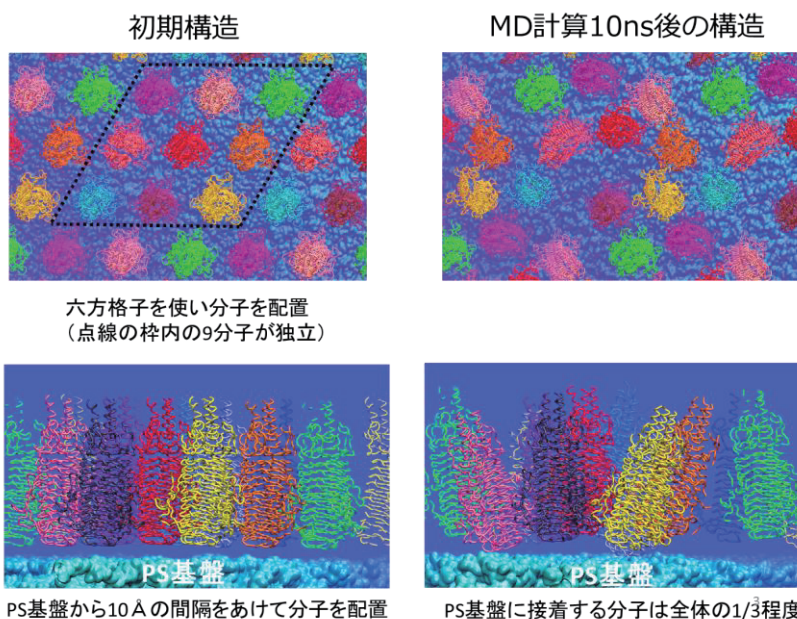


図5 Nhead分子集団による接着シミュレーション

初期構造に固定されていることから、このばらつきは、Nhead 間の相互作用によるものではなく、分子の位置の違いに由来するもの、すなわち、分子の置かれた位置における PS 基盤の構造の違いによるものと考えられる。すなわち、PS 基盤の表面には Nhead が強く接着する場所と弱く接着する場所があり、1 分子での接着シミュレーションでは、分子は強く接着する場所に移動できるため強く接着するが、分子集団になると隣接する分子が邪魔で強く接着できる場所に移動できず、接着力の低下が起こるものと考えられる。このことから、バクテリアの細胞表層で接着タンパク質が発現する場合、分子数が増えて面密度が上がると、分子 1 つあたりの平均接着自由エネルギーが低下する可能性が示唆される。そこで、この現象の検証のために、細胞表層での接着タンパク質の発現量を実験的に変えて、分子当たりの接着自由エネルギーがどう変わるかを実験的にしらべる予定である。

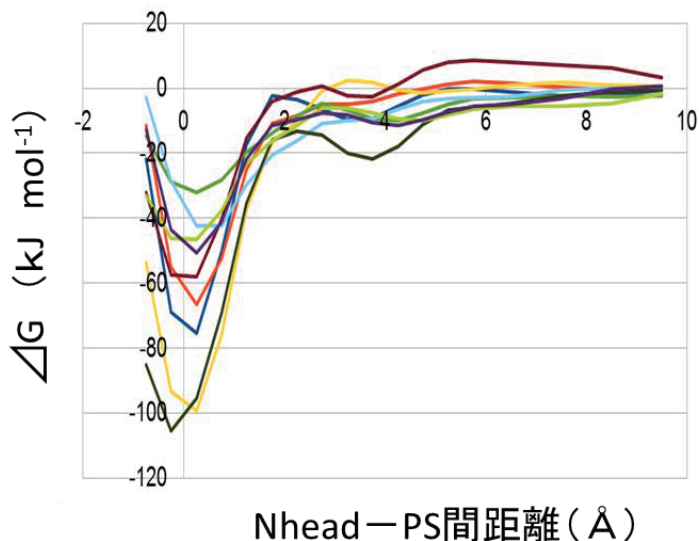


図6 9個の分子集団中で8個を初期構造に固定したときの1分子の接着自由エネルギー

#### 4 発表実績または予定

- ★1. J. Sasahara, A. Suzuki, K. Fujimoto, S. Okazaki, K. Hori, 「Molecular dynamics simulation of adhesion process of a highly adhesive protein AtaA's N-terminal domain in water」 Pacificchem 2021 (2021.12.19)
- ★2. 笹原 純、鈴木淳巨、藤本和士、堀 克敏「分子動力的解析による高接着タンパク質の水中接着配向推定」第73回日本生物工学会大会 (2021.10.29)
- ★3. 笹原 純、鈴木淳巨、藤本和士、堀 克敏「材料表面の違いに応じた高接着タンパク質の接着挙動変化のMD計算による解析」日本化学会秋季事業 第11回CSJ化学フェスタ (2021.10.19)
- ★4. J. Sasahara, A. Suzuki, K. Fujimoto, K. Hori, 「Analysis of Interaction of a Highly Adhesive Protein to Material Surfaces by Molecular Dynamics Calculation」第15回バイオ関連化学シンポジウム (2021.9.8)
- ★5. 笹原 純、鈴木淳巨、藤本和士、堀 克敏「MD計算による高接着タンパク質の材料表面との相互作用解析」第8回バイオ関連シンポジウム若手フォーラム (2021.9.3)
- ★6. 笹原 純、鈴木淳巨、藤本和士、堀 克敏「MD計算を用いた疎水・親水性表面に対する高接着タンパク質の接着挙動変化解析」日本生物工学会 2021年度中部支部例会 (2021.8.6)
- ★7. 笹原 純、鈴木淳巨、藤本和士、堀 克敏「分子動力学計算による高接着タンパク質の材料表面への接着過程解析」生物学若手研究者の集い(若手会) 夏のオンラインセミナー2021 (2021.7.17)

#### 5 出版実績または予定

共同研究者の笹原氏は、2021年度に博士課程に進学しており、ウェットの実験と併せて本研究の成果を2022年中の投稿する予定である。

# 分子動力学法を用いた生体巨大分子の拡散係数の熱力学状態依存性

## Simulation study of diffusion coefficient of bio-macromolecule under various thermodynamic state

○秋山 良、岩下智哉、松尾美香（九大院理 化学）

### 1 研究目的

寺嶋らの実験で、わずかな構造変化がタンパク質の拡散係数を大きく変化させることがあることが示された。その拡散係数の変化は単量体と2量体の区別ができないほど大きく、従来の分子サイズ決定法を問い直すものである。この問いに対する計算科学からの説明が目標である。本課題では、分子動力学法シミュレーション(MD)の有限サイズ効果を、巨大分子、特にタンパク質のケース、更にアクティブ粒子系について確認し、無限系における見積もりを行い、さらに拡散係数の大きな変化の解明へのアプローチを行う。

### 2 研究方法、計算方法

有限サイズ効果は長距離性の流体力学効果なので、単純に基本セルを大きくして拡散係数の変化を追うだけでは解決できない。そこで、様々なサイズでの計算から推定する Fushiki の方法や粘性を用いて見積もる Yeh-Hummer の方法で比較を行った。我々自身のプログラムによる試算を行い、タンパク質の計算は高速 MD コードである GROMACS を用いた。タンパク質水溶液系で無限希釈のシステムの場合、従来多くの研究者が用いてきた単純化された Yeh-Hummer の方法では不十分で、単純化をする前の Yeh-Hummer の方法を用いる事が重要であることがわかった。この原因の探索が、投稿中の論文の審査上も重要になり、今年度の大きな課題となった。

### 3 研究成果

拡散係数をタンパク質でもそれらの拡散係数推定法が有効である事を確認した。同時に、こうした効果を議論する上で巨大分子間にある溶媒の粘度変化の効果が重要であることがわかった[6]。また、いくつかの単純化した系で計算を行った結果、水溶液系以外ではこの極端な溶媒の粘度変化が現れていない。これまであまり論じられて来なかった水の特性である可能性がある。一方で、変性効果については計算に挑戦したが、まとめられる状態に至っていない。アクティブな粒子系の場合に、反応に伴う熱発生に伴う粘性変化が重要であることがわかっていたがサイズ依存性などについても議論できる様になったので論文化を検討中である。

### 4 発表実績または予定

★1: 岩下智哉・秋山良 ” 分子動力学シミュレーションを用いたタンパク質の拡散係数の推定：粘度のシステムサイズ依存性” 凝縮系の理論化学 ハイブリッド（京都大、京都） 2021/3/26

★2: Tomoya Iwashita, Masaaki Nagao, Akira Yoshimori, Masahide Terazima, and Ryo Akiyama\*, “Diffusion coefficient of one macromolecule in an aqueous solution: the system size dependence of the viscosity in the estimation method using MD simulations” ICMARI2021 hybrid (Chatrium Hotel Riverside, Bangkok, Thailand) 2021/12/16 (Invited Talk)

## 5 出版実績または予定

1: Y. Tamura, A. Yoshimori, A. Suematsu, and R. Akiyama:

Reentrant crystallization of like-charged colloidal particles in an electrolyte solution: Relationship between the shape of the phase diagram and the effective potential of colloidal particles,

EPL (Europhys. Lett.), 129 (2020) 66001-1-7; <https://doi.org/10.1209/0295-5075/129/66001>.

2: Ayumi Suematsu, and Ryo Akiyama:

Solvent effect for an effective attraction between like-charged macroions immersed in an electrolyte solution: The intensification mechanism of the effective attraction caused by the translational motion of solvent particles,

J. Chem. Phys., 154, 034902-1-8 (2021); <https://doi.org/10.1063/5.0033874>.

★3: Yuka Nakamura, Akira Yoshimori, and Ryo Akiyama:

Solvation effects on diffusion processes of a macromolecule: Accuracy required for radial distribution function to calculate diffusion coefficient

J. Chem. Phys., 154, 084501-1-10 (2021); <https://doi.org/10.1063/5.0038894>.

★4: Keiju Suda, Ayumi Suematsu, and Ryo Akiyama:

Lateral depletion effect on two-dimensional ordering of bacteriorhodopsins in a lipid bilayer: A theoretical study based on a binary hard-disk model,

J. Chem. Phys., 154, 204904-1-11 (2021); <https://doi.org/10.1063/5.0044399>.

5: Farhana Afroze, Daisuke Inoue, Tamanna Farhana, Tetsuya Hiraiwa, Ryo Akiyama, Arif Kabir, Kazuki Sada, Akira Kakugo:

Monopolar flocking of microtubules in collective motion

Biochemical and Biophysical Research Communications, 563, 73-78(2021); <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.05.037>

★6: Tomoya Iwashita, Masaaki Nagao, Akira Yoshimori, Masahide Terazima, and Ryo Akiyama:

Usefulness of Higher Order of System-Size Correction for Diffusion Coefficients of Macromolecules: A Molecular Dynamics Study

arXiv:2205.09323v2, <https://doi.org/10.48550/arXiv.2205.09323>

★7: 秋山 良, 末松 安由美

液体の積分方程式理論を用いた電解質溶液内の同符号電荷間実効引力相互作用の研究  
分子シミュレーション学会誌"アンサンブル" Vol.23, No.2, 103-112(2021).

8: 千葉 文野, 秋山 良

高分子 P4MP1 膜への低分子混合溶液からの選択的分子吸蔵

高圧力の科学と技術, 31 巻(2 号) 2021 82-89

# 機械学習アプローチによる非対称コマ分子の

## レーザー誘起 3 次元整列の制御機構の予測

### Machine-learning approach for predicting control mechanisms of laser-induced three-dimensional alignment of asymmetric-top molecules

○大槻 幸義、難波 知太郎、石井 玲音（東北大院理）

#### 1 研究目的

レーザー誘起の分子 3 次元整列制御は、分子固定系での測定・量子操作のための基盤技術である。我々は非線形（分極）相互作用に対する量子最適制御法を用いて、SO<sub>2</sub> 分子（制御達成度を比較するためにしばしば用いられる「標準」分子）の 3 次元整列制御に対する制御レーザーパルスの最適解を求めた。その結果、(i)互いに直交する直線レーザーパルスの組が最適解であり、最小パルスペアであっても、(ii)互いの強度を調整することで、応用に十分な整列度合いが達成できることを見出した。一般の非対称コマ分子に対しても、分子ごとに適当な遅延時間と強度比を決めればよいと期待できる。最も単純かつ効果的なアプローチは、この 2 つの制御パラメータに対して整列制御の達成度を表示すればよい。本研究ではこの達成度の図を「制御ランドスケープ図」とよぶことにする。ただし 120×50=6000 点を想定しても、作図には膨大な計算が必要であり、我々はその課題解決に機械学習の応用を着想した。実際、2019 年度の計算科学研究センターの支援により、SO<sub>2</sub> 分子を使った実証計算で有効性を示すことができ成果を学術誌に報告した[★ T. Namba, M. Yoshida, Y. Ohtsuki, *J. Chem. Phys.* **153**, 024120 (2020).]。2021 年度は一般の非対称コマ分子への拡張を目指した。

#### 2 研究方法、計算方法

回転と分極率の主軸が一致すると仮定する（多くの分子で妥当性を確認済み）と、非対称コマ分子は 3 つの回転定数と 3 つの分極率成分で特徴づけられる。サイズが大きく異なる分子を扱う必要があることから、まず、分子パラメータを無次元化する。回転定数  $A$  を単位にエネルギーを表すとともに時間を無次元化する。分極率相互作用は分子の形依存性が大きいので、準備評価により見出した経験式に当てはめて相互作用の大きさの標準化を行った。以上の無次元パラメータで表された回転波束のシュレーディンガー方程式を、対称コマ分子基底（ウィグナーの回転行列）で展開し時間発展を計算する。制御レーザーパルスは、互いに直交する超短の直線偏光レーザーパルスペアであり、遅延時間と強度比の 2 つのパラメータで特徴づけられる。制御レーザーパルスごとに最大の 3 次元整列度合いを探索することで、ランドスケープ図の 1 点を求めることができる。機械学習には keras を利用し、制御パラメータと分子パラメータを入力とした畳み込みニューラルネットワークモデルを訓練する。

#### 3 研究成果

制御ランドスケープ図の構造は、回転温度が十分低い場合に分子や制御パラメータに依存して大きく変化する。そこで、低温極限を考え研究方法に従い機械学習モデルを訓練した。図 1 には人工分子を使って SO<sub>2</sub> の制御ランドスケープ図の予測に対する訓練の収束の様子を示す。検証データにも良好な収束が見られる。



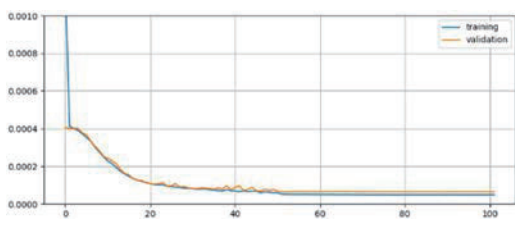


図1 訓練の収束の様子

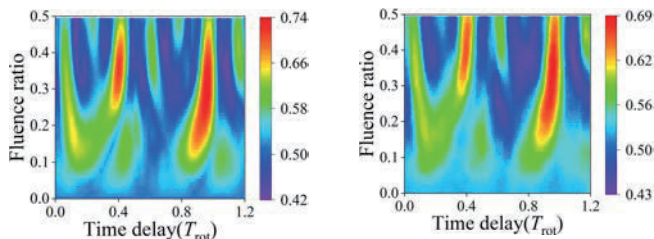


図2 (左) 数値計算結果 (右) 機械学習による予測

訓練された機械学習を使って得られた結果を図2に示す。予測と実際の計算は非常によく一致している。

次に、一般の非対称コマ分子に適用した。(偏長コマの) 22 個の非対称コマ分子から kennard-stone アルゴリズムにより 11 分子を抽出し、実際に整列度合いを計算した。次に、この中の 10 個を使い機械学習モデルを訓練し、それを使ってランドスケープ図の予測を行った。データは示さないが、訓練は難しく (誤差は  $\text{SO}_2$  の準備評価と比較して 2 桁悪い)、テストデータのランドスケープ図を再現することができなかった。また、機械学習モデルの構造を変えても改善できなかった。そこで設定した問題が難しすぎるのが原因であると考え、ランドスケープ図を 2 値問題として再現することを試みている。以下に、結果をまとめる。

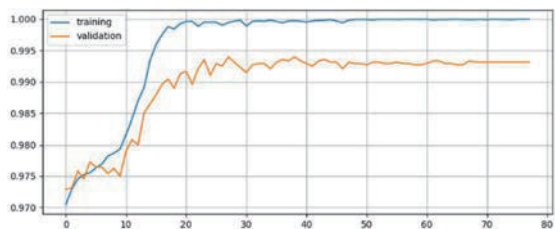


図3 2 値問題に対する訓練の収束の様子

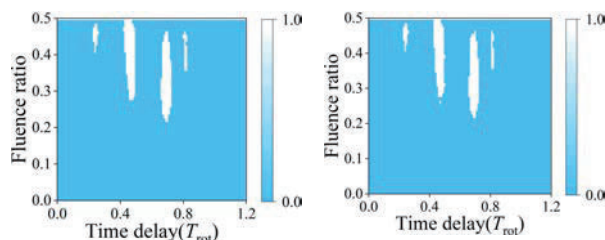


図4 (左) 数値計算結果 (右) 機械学習による予測

図3には2値問題に対する訓練の様子を示す。図1とは異なり、縦軸は正確さを示しており、理想値は1である。一見すると、訓練データと検証データいずれも良好に収束しているように見える。しかし、2値分類の仕方から、整列度合いが高い領域(値1)は全体の5%しかなく、仮にすべてゼロと答えても正答率は95%である。すなわち、図3に見える収束値の違いは、テストデータ予測時には大きな誤差として表れてしまう。なお、訓練データの値を1/10に「間引いて」訓練し、残りのデータを予測する問題に設定すると、高精度で予測ができる(図4)。以上から、一般の非対称コマ分子のランドスケープ図を十分に予測できない原因は、訓練データに使っている分子の種類が少なすぎるか、特徴に偏りがあるためと考え解決を目指している。

#### 4 発表実績または予定

★難波知太郎, 吉田将隆, 大槻幸義, 機械学習によるレーザー誘起の分子3次元整列の制御ランドスケープ図の予測, 第23回理論化学討論会(オンライン), 2021年5月13日-15日(発表は5月13日)。1L07

★難波知太郎, 大槻幸義, 機械学習に基づく制御ランドスケープ図の予測:レーザー誘起分子3次元整列の温度依存性, 第15回分子科学討論会(オンライン) 2021年9月18日-21日(発表は9月20日)。3P003

★難波知太郎, 大槻幸義, 機械学習が予測するレーザー誘起分子整列の制御ランドスケープ図, 日本化学会第102春季年会(2022)(オンライン), 2022年3月23日-26日(発表は3月26日)。

#### 5 出版実績または予定

2021年度の計算科学研究センター利用による成果は、まとまり次第学術誌に発表予定である。

# 新規合成反応、新機能の創出を志向した理論化学的研究

## Development of Synthetic Methods and Novel Functionalities based on theoretical calculations

○齊藤 竜男 (東京農業大学)

### 1 研究目的

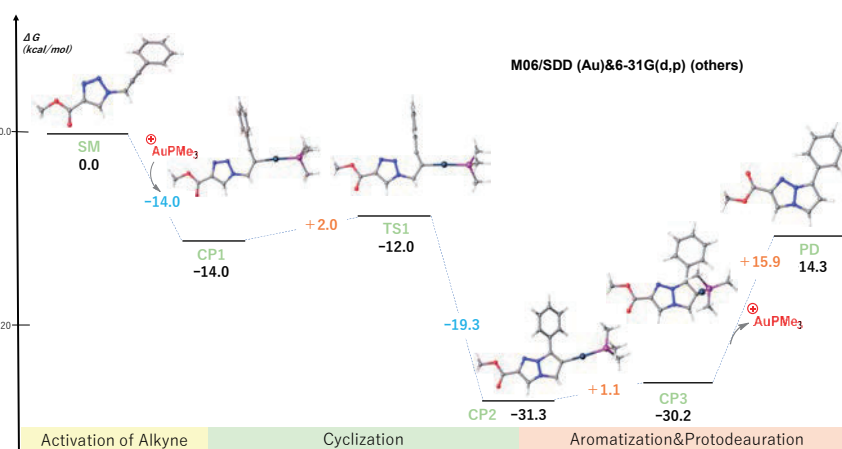
金触媒のアルキン  $\pi$  電子との高い親和性を活かしたヘテロ環合成は、近年急速に研究が進み、複雑な構造を構築する重要な手法をなっている。金触媒による環形成反応は、1. 金触媒によるアルキンの活性化、2. 環化付加、3. プロトン化による金触媒の再生 (protodeauration) の3段階からなると理解されている。しかし反応機構の詳細については不明な点も多く存在するため、理論計算を行った。

### 2 研究方法、計算方法

本研究では Gaussian 16 および GRRM 14 を使用した。計算方法は DFT 法を用い、B3LYP, M06 などの汎関数を使用し、基底関数は 6-31G(d,p), 金に関しては SDD を用いた。遷移状態、IRC 計算を行って得られた構造について構造最適化、振動計算を行った。

### 3 研究成果

基質 SM に対して金触媒存在下反応をおこなったところ、環化反応が進行することを実験化学で明らかにした。本反応について理論計算を行ったところ、金触媒によりアルキンが活性化され大きなエネルギーを獲得し、続く環化反応は比較的容易に進行することが明らかになった。その後 protodeauration は自発的に進行するものの、その後の金触媒の再生には 15.9kcal/mol と熱力学的に不利であることがわかった。



その後の金触媒の再生には 15.9kcal/mol と熱力学的に不利であることがわかった。

### 4 発表実績または予定

★ 大原 駿也、Su Thuc Anh、矢島 新、齊藤 竜男、「有機蛍光色素 1, 3a, 6a-triazapentalene の短段階合成」、日本農芸化学会 2022 年度年会、4E01-06

### 5 出版実績または予定

論文投稿準備中

# ナノカーボンと有機物を用いた機能材料の計算化学シミュレーション

## Computational chemistry simulation of functional materials using nanocarbons and organic materials

○手島正吾, 牛山浩, 河東田道夫, 榮慶丈, 青野信治, 古賀裕明, 山中綾香, 米原丈博, 城野亮太, 山田達矢, Patrick Bonnaud, 田島 暢夫 (高度情報科学技術研究機構)

### 1 研究目的, 内容

当機構は JST COI プログラム信州大学アクア・イノベーション拠点に参画し, ナノカーボン材料技術を駆使することで地球上の多様な水源から安全な水を供給するシステムの構築を目指した研究を進めている. そこでの中心的な研究課題は高機能な水処理膜に有効な炭素材料の開発であり, これまで水処理膜の機能解明を目的に主に透水・脱塩・防汚の観点から研究を行ってきた. 当機構が分担している分子シミュレーションによる結果は直ちに実験研究へとフィードバックし, 新しく計画された実験で生じた科学的疑問点に再び分子シミュレーションで取り組むといったサイクルによって高性能な素材の開発を目指している.

今年度の研究では, 開発が進められているカーボンナノチューブ(CNT)とともにセルロースナノファイバー(CNF)を複合したポリアミド(PA)高分子を用いた逆浸透(RO)水処理膜(CNT+CNF/PA)について分子シミュレーションにより透水性と防汚性の機能評価を行った. また, 近年問題となっている SARS-CoV-2, いわゆる新型コロナウイルスに関連して, 感染経路を調べるために下水などの水中から検出方法が模索されているが, その用途に本 COI プログラムで開発している酸化グラフェン(GO)/多層カーボンナノチューブ(MWCNT)ナノ構造膜が利用可能かを検討すべく, その吸着性能について全原子古典分子動力学シミュレーションによって評価した.

### 2 研究方法, 計算方法

**【水処理膜の機能評価】** 共同研究先の信州大学グループによって検討されている CNT と CNF を複合した水処理膜(CNT+CNF/PA)について, 透水過程, およびタンパク質によるファウリング過程を解明するため, 全原子古典分子動力学シミュレーションによる解析を行った. 比較のため従来型の PA のみの膜, CNT のみを複合した CNT/PA 複合膜, CNF のみを複合した CNF/PA 膜, CNT と CNF をどちらも複合した CNT/CNF/PA 複合膜を作成した. 防汚機構に関する研究では, 膜汚染物質としてベンチマーク検証に用いられるウシ血清アルブミン(Bovine serum albumin; BSA)タンパク質を用いた. 計算ソフトウェアは LAMMPS, 分子力場として水処理膜には GAFF を, BSA には CHARMM を, 水分子には TIP3P を用いた. 透水性の解析のため, 作成した 4 種の水処理膜を水とグラフェンの壁で挟み, 上下のグラフェン壁を 1 気圧で押した状態で安定化させた後, 上部のグラフェン壁に実際の水処理時と同じ 0.7 MPa の圧力を印加し透水シミュレーションを行った. 防汚性の解析では, 水処理膜を水和させた後, まず BSA を表面上に配置し吸着が起こるか調査した. その後, 一部の水分子に膜表面に平行な力を加えることで, 実際の水処理時に生じるクロスフローろ過方式による平行な水流を模擬的に導入したシミュレーションを行い, 得られたトラジェクトリの解析を行った.

**【水処理膜への SARS-CoV-2 吸着特性評価】** 共同研究先の信州大学グループによって検討されている SARS-CoV-2 を濃縮するための GO/MWCNT ナノ構造膜について, SARS-CoV-2 の吸着特性を解明するため全

原子古典分子動力学シミュレーションを行った。SARS-CoV-2 全体を取り扱うシミュレーションは原子数が多く困難なため、吸着初期過程で重要となるスパイクタンパク質ドメインをモデルとして用いた。スパイクタンパク質とその周辺に存在する糖鎖のモデルは CHARMM-GUI の COVID-19 Proteins Library に登録されている Fully-glycosylated S protein head-only models (residue 1-1146) 6VSB S only モデルを用いた。GO 表面は 2 次元周期境界モデルとし、グラフェン表面へ OH 基と COOH 基を C:O が 5:1 の比率でランダムに付加したモデルを作成した(図 1)。

計算ソフトウェアは Gromacs 2019, 分子力場は GO には CGenFF, スパイクタンパク質, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>には CHARMM36m, 水分子には TIP3P をそれぞれ用いた。作成したスパイクタンパク質を GO 表面から 1nm 上に配置し、水和・Na<sup>+</sup>・Cl<sup>-</sup>イオン付与した後、溶媒の平衡化シミュレーションを実施後、250 ns シミュレーションを続け GO 表面への吸着が起こるか調査した。表面の吸着が起こることを確認後、トラジェクトリの解析を行った。さらに、250ns シミュレーションの最後 10ns のトラジェクトリに対し MM-GBSA 計算を実施し、結合自由エネルギーとその物理的相互作用ごとの要素(吸着相互作用, 脱溶媒和相互作用)を評価した。

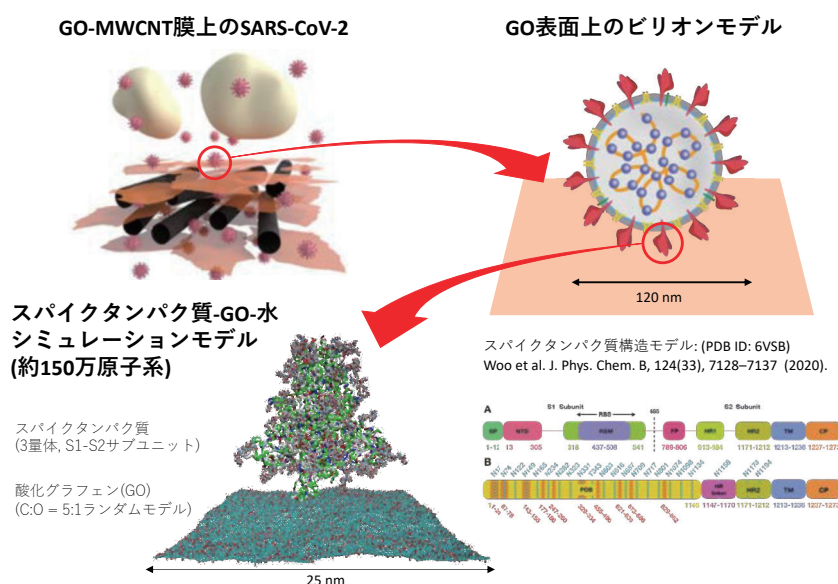


図 1. GO 水処理膜表面への SARS-CoV-2 スパイクタンパク質吸着シミュレーションモデル

### 3 研究成果

**【水処理膜の機能評価】** 透水シミュレーションの模式図を図 2(a)に示す。このように上部から 0.7 MPa の圧力をかけてシミュレーションを行った結果、膜領域の水の拡散係数は図 2(b)のようになった。これまでの CNT/PA 複合膜と同様に、CNT 近傍では PA の六印環部が CNT 表面に配向して並ぶことで水分子が高速に移動する透水パスができる様子が見られた。また、CNF/PA 複合膜についても、CNF 近傍では親水性の CNF に水が引き寄せられるため水の分布が多くなっている。それらをどちらも複合した CNT/CNF/PA 複合膜ではその両方の性質を併せ持った結果膜内の水の拡散係数が高くなったと考えられ、その透水性能が高いことが予想される。

BSA の吸着シミュレーションを行った結果、BSA は CNT/CNF/PA 複合膜からは離れ、それ以外の膜では BSA の一部が膜に接近する様子が見られた。クロスフローシミュレーションの結果を図 3 に示す。CNT/CNF/PA 複合膜では水流下でも BSA は膜との距離を保っているため、水流方向の速度も大きい。CNT/PA 複合膜、CNF/PA 複合膜では吸着シミュレーションの時点では BSA は膜に対して立っており一部のみが付着

していたため、特に CNT/PA 複合膜では初期には BSA が水流に流される様子が見られたが、その後 BSA が膜上で回転することにより付着面積が増え、PA 膜と同様 BSA が流れにくい結果となった。CNT/PA 複合膜、CNF/PA 複合膜においてその防汚性の起源となっていた界面水は今回も見られたが、表面の凸部で界面水が薄くなりやすい場所で、すり抜けるようにして BSA の一部が付着してしまったと考えられる。

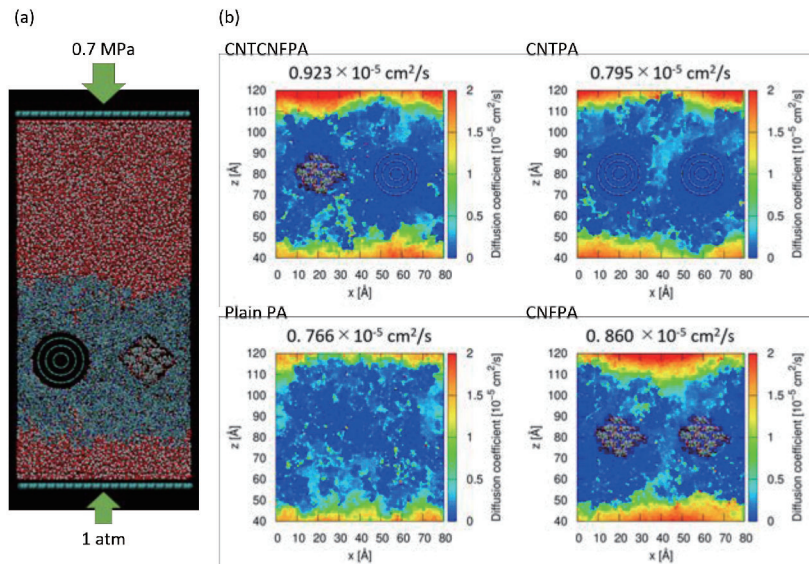


図 2. (a) 透水シミュレーション模式図, (b) 膜領域での水の拡散係数.

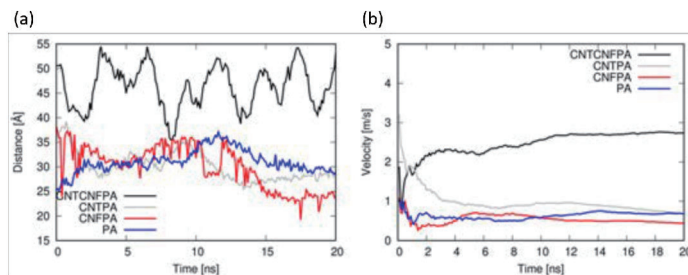


図 3. (a) 膜表面-BSA 重心間距離, (b) BSA 水流方向速度.

**【水処理膜への SARS-CoV-2 吸着特性評価】** スパイクタンパク質が GO 表面から離れた状態から 250 ナノ秒のシミュレーションを実施した結果、スパイクタンパク質は受容体結合ドメインが最初に吸着し、次にタンパク質周囲に存在する糖鎖が吸着し、その後、N 末端ドメインが表面に吸着した糖鎖に引き寄せられ安定に吸着することが明らかとなった(図 4(a), (b)). 吸着ドメインの構造を調べた結果、CH- $\pi$ 相互作用、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用、水素結合によりスパイクタンパク質の N 末端ドメイン、受容体結合ドメインが表面に直接および近傍の糖鎖(A N17, A N74, A N149, A N165, A T343)が架橋し吸着していることが明らかとなった(図 4(c), (d)).

シミュレーションで得られたトラジェクトリの最後 10 ns(240-250ns)に対し、MM-GBSA 自由エネルギー計算を行った結果、スパイクタンパク質の吸着により自由エネルギー的にも安定となり、実験で観測された分離膜の高いウイルス吸着分離性能を支持することが確認できた(図 5). 吸着安定化に寄与する物理的相互作用を詳細に調査したところ、スパイクタンパク質・糖鎖/GO 間に働くファンデルワールス力・静電相互作用のバランスで決定されることも明らかとなった。本解析結果は表面修飾でファンデルワールス相互作用・静電相互作用を制御すること、およびタンパク質だけでなく糖鎖の吸着挙動を制御することが膜材料の最適化指針として重要となることを示唆している。今後、本知見を材料最適化の指針として活用し、さらなる材料高性能化へ貢献することが期待される。

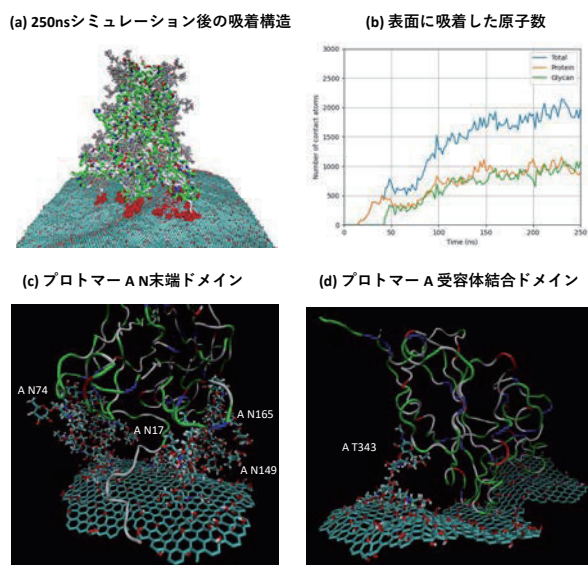


図4. GO 水処理膜表面への SARS-CoV-2 スパイクタンパク質吸着シミュレーション結果: (a) 250ns シミュレーション後の吸着構造, (b) GO 表面に吸着した原子数, (c) 吸着したプロトマーA の N 末端ドメインの構造, (d) 吸着したプロトマーA の受容体結合ドメインの構造

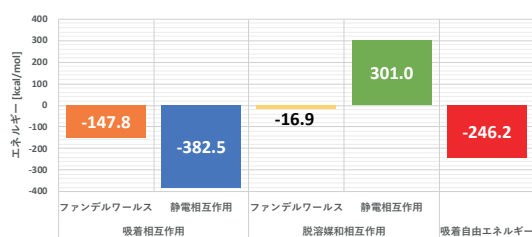


図5. 物理的相互作用によって分解された吸着自由エネルギーとその成分

#### 4 発表実績または予定

★1. 遠藤 守信, 手島 正吾, W. Wongwiriyanan “架橋芳香族ポリアミドとカーボンナノチューブあるいはセルロースナノファイバーで構成する環境配慮の海水淡水化ならびに新型超低压高透水性 POU 用のナノ複合逆浸透膜とモジュール”, COI アクア・イノベーション拠点 第9回シンポジウム, 2022年11月30日, オンライン

★2. J. L. Fajardo-Diaz, A. Morelos-Gomez, 植村 健, 齋藤 直人, 河東田 道夫, 手島 正悟, 遠藤 守信 “酸化グラフェン-多層カーボンナノチューブナノ構造膜による SARS-CoV-2 濃縮デバイス”, COI アクア・イノベーション拠点 第9回シンポジウム, 2022年11月30日, オンライン

★3. 山中 綾香, 手島 正悟, A. Morelos-Gomez, R. Cruz-Silva, 遠藤 守信 “シミュレーションを用いたナノカーボン複合膜の水処理メカニズムの解明”, COI アクア・イノベーション拠点 第9回シンポジウム, 2022年11月30日, オンライン

#### 5 出版実績または予定

★1. J. L. Fajardo-Diaz, A. Morelos-Gómez, R. Cruz-Silva, K. Ishii, T. Yasuike, T. Kawakatsu, A. Yamanaka, S. Tejima, K. Izu, S. Saito, J. Maeda, K. Takeuchi, M. Endo, “Low-Pressure Reverse Osmosis Membrane Made of Cellulose Nanofiber and Carbon Nanotube Polyamide Nano-Nanocomposite for High Purity Water Production” SSRN: available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4049452>.

# 加水分解酵素を用いる速度論的光学分割の機構解明と合成化学的応用

## Mechanism elucidation of hydrolase-catalyzed kinetic resolution and its synthetic applications

○赤井 周司、鹿又 喬平（大阪大学大学院薬学研究科）

### 1 研究目的

当研究グループではこれまで、加水分解酵素リパーゼと、独自に開発したメソポーラスシリカ担持バナジウム触媒（VMPS、図 1A）を組み合わせた動的速度論的光学分割（DKR）を開発してきた [Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2592; Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 3654; Green Chem. 2017, 19, 411; Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 10278 他多数]。本 DKR 法は入手容易なラセミ体アルコールをほぼ 100%の収率で光学活性体へと変換でき、操作も極めて簡便であるため、実用性の高い手法である（図 1B）。一方で酵素と固相触媒を併用する本手法は、触媒分子が巨大かつ不均一系な反応であるため、通常的光学的手法による反応機構や立体制御のメカニズムの解析が困難であり、いまだ詳細は明らかになっていない。本手法を一般性の高い不斉合成法として確立するためには、VMPS によるラセミ化の機構解明および、VMPS の触媒構造がラセミ化活性に及ぼす影響の解明が不可欠である。本研究では、当グループが最近報告した VMPS とリパーゼを併用するプロパルギルアルコールの DKR [S. Kawanishi, S. Oki, D. Kundu, S. Akai, Org. Lett., 2019, 21, 2978] について、計算科学研究センターの施設を利用した量子化学計算により詳細な反応機構の解析を行った。

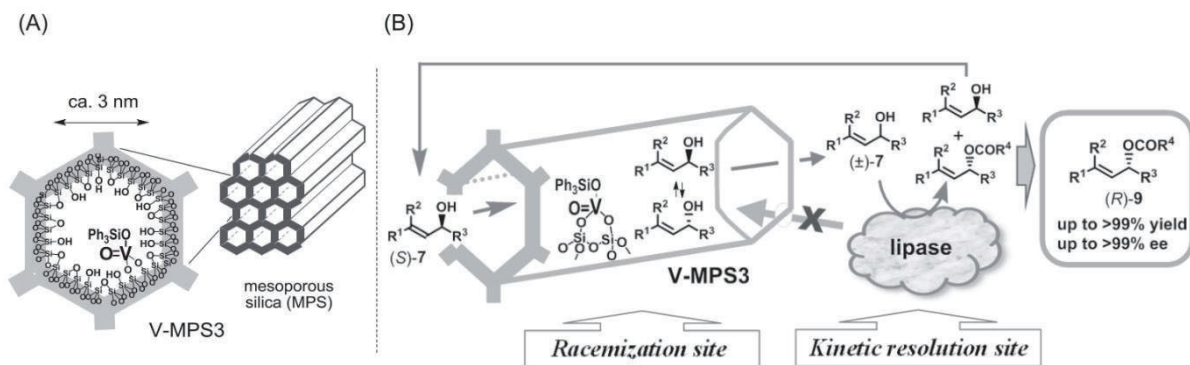
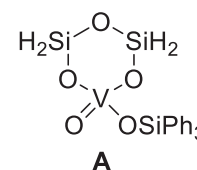


図 1. VMPS の構造 (A) と VMPS/リパーゼの共同触媒による動的速度論的光学分割 (B)

### 2 研究方法、計算方法

VMPS を量子化学計算で扱うために、活性中心の構造を抽出し簡略化したモデル化合物 A を用いて反応機構の解析を行った。ラセミ化遷移状態の探索には Gaussian プログラム 09 および 16 の密度汎関数 (DFT) 法を用いた。汎関数には B3LYP-D3、基底関数には 6-31+G(d)を用い、Si および V に対しては Lanl2DZ を使用した。得られた遷移状態に対し GRRM14 プログラムを用いて SADDLE 計算と Intrinsic Reaction Coordination (IRC) 計算を行い、ラセミ化の遷移状態であることを確認した。



### 3 研究成果

プロパルギルアルコール(±)-**1**のDKRは、VMPSとのバナジン酸エステル**I**形成によるラセミ化と、リパーゼによる光学分割を伴うアシル化の過程で構成される(図2)。また、**I**がラセミ化する際に[3,3]-転位を経て不飽和アルデヒド**3**が副生する。本研究では副反応の[3,3]-転位を抑制して生成物**2**の収率を向上させるための指針を得るため、ラセミ化過程と[3,3]-転位についてDFT計算により解析した。

当初、VMPS触媒によるアルコール**1**のラセミ化はプロパルギルカチオン**III**を経由するものと想定していた。しかしDFT計算の結果、C-O結合開裂の遷移状態は得られず、結合の開裂と形成が協奏的に進行する遷移状態**IV**を経てラセミ化が進行していることが示唆された。また、DFT計算によって溶媒効果や芳香環上の置換基効果を検討した結果、[1,3]-転位に対してラセミ化を優先させるには非配位性の高極性溶媒が適していることを示唆する結果を得た。

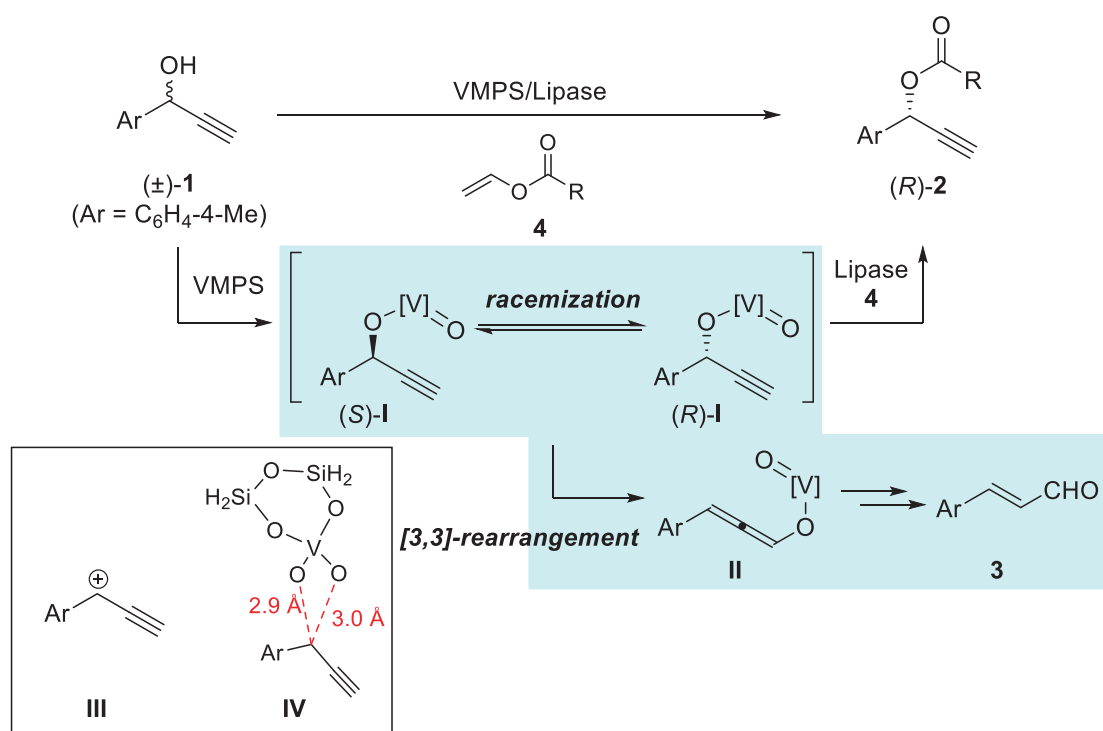


図2. VMPS/リパーゼによるプロパルギルアルコールのDKR

#### 4 発表実績または予定

- 1) ★ M. Makino, S. Komagawa, K. Kanomata, T. Ikawa, S. Akai, *manuscript in preparation*.
- 2) ★ M. Sako, K. Kanomata, M. S. H. Salem, T. Furukawa, H. Sasai, S. Takizawa, “Metal-free C(aryl)-P bond cleavage: experimental and computational studies of the Michael addition/aryl migration of triarylphosphines to alkynyl esters”, *Org. Chem. Front.*, **2022**, 9, 2187–2192.
- 3) K. Kasama, Y. Hinami, K. Mizuno, S. Horino, T. Nishio, C. Yuki, K. Kanomata, G. A.I. Moustafa, H. Gröger, S. Akai, “Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of C1-Symmetric Heterocyclic Biaryls”, *Chem. Pharm. Bull.*, **2022**, 70, 391–399.

#### 5 出版実績または予定

なし



# 気相分子クラスターの構造と分子間相互作用の理論的解析とレーザー分光研究

## Theoretical and laser spectroscopic investigations of structures and intermolecular interactions of molecular clusters: Structural analysis and reaction path search calculations of molecular clusters

○松田 欣之, 藤井 朱鳥, 前山 俊彦, 新海 孝洋, 平野 裕太郎, 岩瀬 怜, 加藤 建, 上野 宗真

(東北大学大学院理学研究科化学専攻)

### 1 研究目的、内容

気相分子クラスターの構造やそれらにおいて形成される分子間相互作用について、サイズ選別レーザー分光と量子化学計算を用いて研究を行ってきた。それらの理解を目標として、クラスターの赤外分光による構造解析や自然科学研究機構岡崎共通研究施設計算機を利用した量子化学計算に基づく構造最適化、振動計算、Natural Bond Orbital (NBO)計算、global reaction route mapping (GRRM)法[1]による反応経路探索、FMO-PIEDA法による相互作用エネルギーの解析などの量子化学計算を行ってきた。それらにより、中性ノナン( $C_9H_{20}$ )と水クラスターにおいて形成される  $OH\cdots C$  水素結合の実験的な観測と理論的解析や、アミン類のクラスターのイオン化誘起反応の研究を行っている。

### 2 研究方法、計算方法

中性および正イオンのクラスターの赤外スペクトルは、真空紫外光イオン化検出赤外解離分光法[1]を用いて観測した。構造最適化、基準振動計算、NBO 計算、Intrinsic Reaction Coordinate (IRC) 計算を、Gaussian 16プログラムを利用して行った。赤外分光と基準振動計算の結果を比較することにより、クラスターの構造を決定した。クラスターのイオン化誘起反応の反応経路を、GRRM 法[2]を用いて探索した。FMO-PIEDAによる相互作用エネルギーの解析には、GAMESS-2018Sep30R3プログラムを用いた。

### 3 研究成果

#### 1) ノナン-水クラスターにおける $OH\cdots C$ 水素結合

図1に、(a) 既報の水の $\nu_1$ 、 $\nu_3$ 振動の stick スペクトル[3]と (b) ノナン-水クラスターの赤外スペクトルを示す。ノナン-水クラスターのスペクトルにおいて、CH 伸縮振動( $\nu_{CH}$ )とともに、水分子の $\nu_1$ 、 $\nu_3$ 振動が観測された。それらの $\nu_1$ 、 $\nu_3$ は水分子単体の振動よりも  $20\text{ cm}^{-1}$ ほど低波数シフトしている。この結果は、水分子のOHがノナンのC原子を指向して  $OH\cdots C$  水

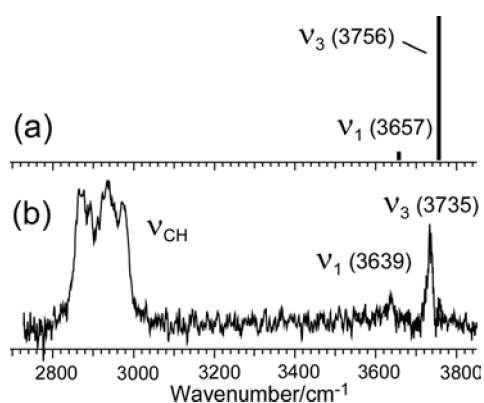


図1 (a)水の $\nu_1$ 、 $\nu_3$ 振動の既報値の stick スペクトル [3]と (b)ノナン-水クラスターの赤外スペクトル

素結合を形成した構造を形成していることを示す。このようにノナン-水クラスターにおいて、一般的に水素結合と定義されている  $\text{CH}\cdots\text{O}$  の相互作用ではなく、 $\text{OH}\cdots\text{C}$  の配向で水素結合が形成されることがわかった。この結果は、分子科学研究所の計算機センターを利用して行った量子化学計算によっても支持される。またノナン-水クラスターにおける  $\text{OH}\cdots\text{C}$  の相互作用について、FMO-PIEDA 法による相互作用の成分分割を行った結果によっても、 $\text{OH}\cdots\text{C}$  間の水素結合性が示される。

## 2) その他の研究

その他、アミン類のクラスターやプロパンジオールのイオン化誘起反応について、赤外分光と理論的の反応経路探索が進行中である。またニトロフェノールなどの大気分子のクラスターについても、現在振動、電子分光と量子化学計算による研究を進めている。

参考文献 [1] Y. Matsuda, A. Fujii, N. Mikami, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 11, 1279 (2009). [2] K. Ohno and S. Maeda, *Chem. Phys. Lett.* 384, 277, 2004. K. Ohno and S. Maeda, *J. Phys. Chem. A*, 110, 8933, 2006. S. Maeda and K. Ohno, *J. Phys. Chem. A*, 109, 5742, 2005. [3] J. M. Flaud et al. *Mol. Phys.* 32, 449 (1976).

## 発表実績または予定

- ★1) ノナン-水クラスターにおける  $\text{OH}\cdots\text{C}$  水素結合の分光学的観測、松田欣之、安本凌、伊藤拓馬、上野宗真、藤井朱鳥、第 15 回分子科学討論会、オンライン、2021 年 9 月
- ★2) Infrared spectroscopic observation of the McLafferty rearrangement in ionized 2-pentanone, Yoshiyuki Matsuda, Ryo Yasumoto, Asuka Fujii, 2021 International Symposium on Molecular Spectroscopy, 2021年6月

## 出版実績または予定

- 1) Understanding Fermi resonances behind the complex vibrational spectra of the methyl groups in simple alcohol, thiol, and their ethers, *J. Chin. Chem. Soc.* 69, 42-50 (2022).
- 2) Understanding Fermi resonances in the complex vibrational spectra of the methyl groups in methylamines, Q. R. Huang, T. Endo, S. Mishra, B. Zhang, L. W. Chen, A. Fujii, L. Jiang, G. N. Patwari, Y. Matsuda, J. L. Kuo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 23, 3739-3747 (2021).
- ★3) Migrations and Catalytic Action of Water Molecules in the Ionized Formamide-( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>2</sub> Cluster, *J. Phys. Chem. A*, 124, 14, 2802–2807 (2020).  
Yoshiyuki Matsuda, Yutaro Hirano, Shinichi Mizutani, Daichi Sakai, Asuka Fujii, Satoshi Maeda, Koichi Ohno\*
- ★4) Semi-covalent bonded pentane dimer cation, which is a reaction intermediate of coupling reactions, T. Endo, Y. Matsuda, R. Yasumoto, A. Fujii, K. Takahashi, 投稿準備中
- ★5) Migrations and catalytic action of water molecules in the ionized formamide-( $\text{H}_2\text{O}$ )<sub>3</sub> cluster (仮題), Y. Matsuda, Y. Hirano, A. Fujii 量子化学計算を実行中
- ★6) IR spectroscopic investigation of 1,3-propandiol cation on its acidic CH bond (仮題) Y. Matsuda, A. Matsuura, H. Harigaya, A. Fujii 投稿準備中
- ★7) IR spectroscopic study of alkane dimer cations (仮題) Y. Matsuda, R. Yasumoto, A. Fujii 投稿準備中

# 工業原料を利用した精密化学変換反応の開発

## Development of high-selective organic transformations using feedstock chemicals

○星本 陽一、生越 専介、橋本 大輝、鶴田 拓也、山内 泰宏、長井 駿 (大阪大学)

### 1 研究目的

遷移金属錯体は様々な有機変換反応を可能にする触媒として、現在に至るまで新たな錯体の合成から、触媒反応の開発、反応機構の解析など非常に活発に研究がなされている。量子化学計算の手法の一つである密度汎関数法 (DFT) 計算は、複雑な分子構造かつ電子構造を有する遷移金属錯体の性質の解明や反応機構解析において、頻繁に用いられている。さらに、近年では計算機の性能向上により、その計算精度は非常に高くなり、遷移金属触媒反応を用いた触媒反応開発において欠かすことのできないツールとなっている。本研究では、DFT 計算により反応メカニズムを再現するだけでなく、遷移状態における電子状態を詳細に調べることで新たな反応理論の提案を行う。その一例として、世界で初めて実現された、ゼロ価遷移金属錯体上における一酸化炭素ガスの室温可逆化学吸着過程を詳細に研究した。

### 2 研究方法、計算方法

量子化学計算用パッケージとして Gaussian 16(rev. C.01)を使用し、ニッケル(0)錯体上における一酸化炭素の化学吸着、脱着過程における分子構造と自由エネルギーを密度汎関数理論 (DFT) 計算により求めた。また、NBO を用いて遷移状態における軌道間相互作用を定量し、活性化エネルギーと配位子構造の違いの間に潜む詳細を調査した。

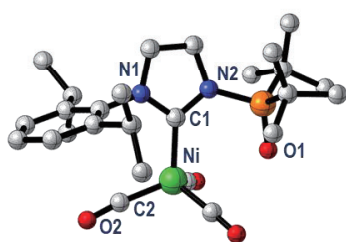
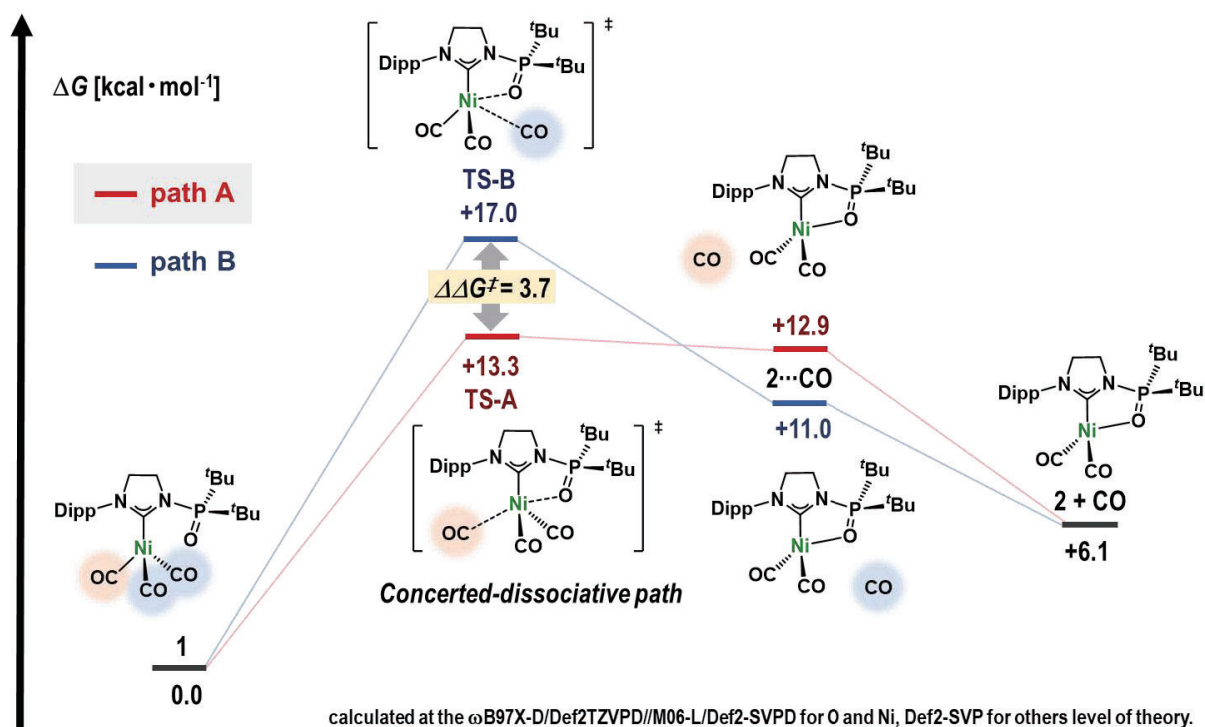
### 3 研究成果

窒素上にホスフィンオキシドを導入した *N*-ヘテロ環状カルベンを有するニッケルトリカルボニル錯体 (**1**) からのジカルボニル錯体 (**2**) 生成過程における Gibbs 自由エネルギー変化、および活性化エネルギーを、DFT 計算により算出した (次頁図)。

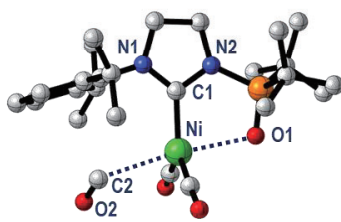
本過程が吸エルゴニック ( $\Delta G = +6.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ )、すなわちエントロピー支配であることが示された。これは、減圧条件下における **1** からの CO 脱着反応、および CO 加圧条件下における **2** 上での CO 吸着反応が、それぞれ速やかに進行する、という実験事実と矛盾しない。また、ホスフィンオキシドに対して遠隔位の CO が解離する path A (赤色) について計算を行った。遷移状態構造 (**TS-A**) の Gibbs 自由エネルギーは  $+13.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (vs. **1**) であり、CO 脱着反応が室温において速やかに進行することと一致する結果であった。錯体 **1** および **2**、**TS-A** における各結合長の比較から、CO 脱着反応は「ホスフィンオキシドの Ni への配位」と「CO の Ni からの解離」が同時に進行する「協奏的解離機構」を経ることが明らかとなった。これは、ホスフィンオキシドの配位が CO 脱着を促進していることを裏付ける結果である。また、**TS-A** を経た後に **2** と CO 間で van der Waals 錯体 **2**...CO を形成することが分かった。一方、近接位の CO が解離する path B (青色) において **TS-B** の Gibbs 自由エネルギーを計算した結果、 $+17.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  となり、**TS-A** との Gibbs 自由エネルギー差は  $+3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  であった。すなわち、path A が支配的な反応経路であることが明らかとなった。

これまで、配位子置換反応を経る遷移金属カルボニル錯体からの可逆的化学吸着反応を実現し、その反応

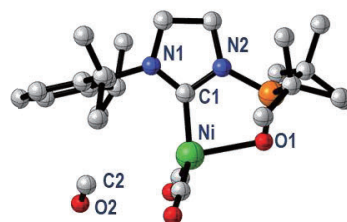
機構に関して詳細に議論した例はない。本結果は高効率・高選択的な CO の可逆化学吸着系を構築する際の重要な知見になると考えている。



1 Ni—O1: 3.14 Å  
Ni—C2: 1.82 Å



TS-A Ni...O1: 2.53 Å  
Ni...C2: 2.73 Å



[2...CO] Ni—O1: 2.31 Å  
Ni...C2: 3.32 Å

#### 4 発表実績または予定

- Hoshimoto, Y.; Ogoshi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 327.
- Iwamoto, H.; Tsuruta, T.; Ogoshi, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6741.
- Hoshimoto, Y.; Nagai, S.; Hinogami, T.; Hazra, S.; Ogoshi, S. *Asian, J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1085.
- Yamauchi, Y.; Nagai, S.; Terada, T.; Hoshimoto, Y.; Ogoshi, S. *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 1394.
- Yamauchi, Y.; Hoshimoto, Y.; Kawakita, T.; Kinoshita, T.; Uetake, Y.; Sakurai, H.; Ogoshi, S. *ChemRxiv*. **2022**, preprint (10.26434/chemrxiv-2022-nb0fw).
- Hashimoto, T.; Asada, T.; Ogoshi, S.; Hoshimoto, Y. *ChemRxiv*. **2022**, preprint (10.26434/chemrxiv-2022-pgbgd).

#### 5 出版実績または予定

無し

# 生体・高分子自己集合系の分子シミュレーション

## Molecular Simulation of Bio- and Macromolecular Self-Assembly

○篠田 渉<sup>1,2</sup>、藤本 和士<sup>2</sup>、浦野 諒<sup>1,2</sup>、宮崎 裕介<sup>1</sup>、Hari O. S. Yadav<sup>2</sup>、Akhil Singh<sup>2</sup>、

原田昌吾<sup>2</sup>、下岡 稔<sup>2</sup>、池田 周平<sup>2</sup>、柴田 果奈<sup>2</sup>、川端 一正<sup>2</sup>

(岡山大基礎研<sup>1</sup>、名大院工<sup>2</sup>)

### 1 研究目的

生体分子や高分子の自己集合系の機能および構造解析のため、階層的分子モデリングや大規模分子系に対する MD シミュレーションを行なっている。2021 年度実施した課題の中で代表的な課題 2 点について報告する。

#### (1) 定量的粗視化分子力場 SPICA のタンパク質への拡張

粗視化分子力場は、全原子モデルで到達できない空間および時間スケールの分子動力学シミュレーションを達成可能にするため、マクロ分子やその集合体を取り扱う生体分子系のシミュレーションにおいて強力なツールとなっている。SPICA 力場は、実験の密度や表面張力、溶媒和自由エネルギーなどの熱力学量や全原子シミュレーションから得られる分布関数をよく再現する定量的粗視化分子力場であり、現象論を脱却した分子自己集合系の構造予測や熱力学的考察を可能とする。しかしながら、SPICA 力場のパラメータ調整は全原子シミュレーションと実験を参照に行われるため、分子ライブラリの拡張に時間を要する。本研究では、SPICA 力場のモデリングスキームに従ってタンパク質モデルを改良・構築し、SPICA 力場を用いたより広い生体分子系の粗視化分子シミュレーションによる解析を実施可能にすることを目的とした。

#### (2) 抗菌ペプチドの細菌膜選択性の解明

抗菌ペプチド(antimicrobial peptide, AMP)は細胞の膜に取り付き、膜に細孔を開けることで細胞を死滅させる。

AMP はヒトを含む哺乳類の細胞膜には作用せず、細菌の細胞膜に選択的に作用する。これは哺乳類と細菌とではその細胞膜を構成する脂質が異なることに起因しており、この膜選択性から AMP は新たな抗生物質として期待されている。ただし、AMP の安全な利用にはヒトに害を与えない完全な選択性の制御が必要であり、その制御にはペプチドの構造が膜選択性に与える影響の詳細な解明が不可欠である。しかし、実験で

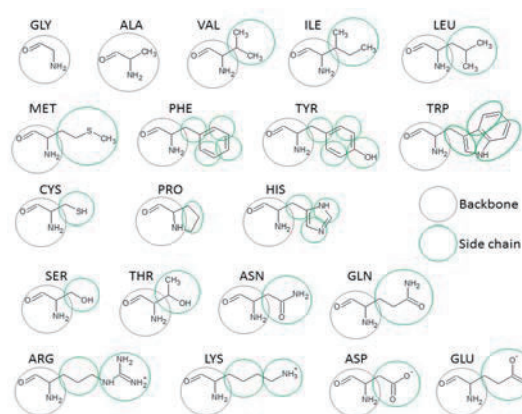


図 1: SPICA 力場におけるタンパク質の粗視化マッピング。

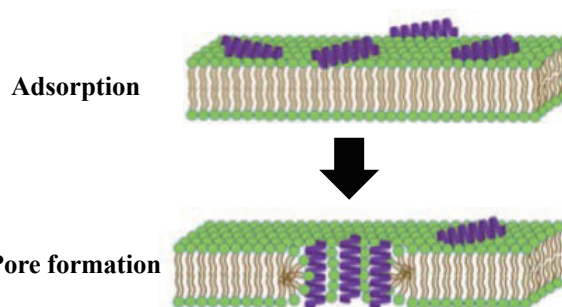


図 2: 抗菌ペプチド(紫)によるポア形成の模式図。

はペプチドによる膜の動的な構造変化を視ることができないため、選択性の議論が十分に行われていない。加えて、AMPによるポア形成は時間を要するため、全原子シミュレーションでは計算コストの面から取り扱いが困難である。そのため、計算コストの低い粗視化モデルを用いたシミュレーションによる解析がしばしば行われるが、既存の粗視化モデルはポア形成の観測を容易にするためのモデルであり、ペプチドの構造が選択性に与える影響についての議論はされてこなかった。本研究ではこれまで開発してきた粗視化分子力場 SPICA を拡張し、水分子に露わに分極を取り入れた pSPICA 力場を用いて研究を行う。これにより、哺乳類細胞膜を模倣した POPC(palmitoylcholine)膜と大腸菌膜を模倣した POPE(palmitoylcholine phosphatidylethanolamine)/POPG(palmitoylcholine phosphatidylglycerol)混合膜での計算を実施することで、AMPの細菌膜選択性の解明を目指す。

## 2 研究方法、計算方法

### (1) 定量的粗視化分子力場 SPICA のタンパク質への拡張

SPICA 力場のタンパク質モデル構築スキームを表 1 に示す。SC(side chain)間の相互作用については、実験の密度、表面張力および溶媒和自由エネルギーと全原子モデル(CHARMM36)から得られた動径分布関数を再現することでパラメータを調整した(I, III, V)。SC-脂質間の相互作用は全原子シミュレーションで算出した SC の膜挿入自由エネルギープロファイルと一致するようにパラメータを決定した(VI)。BB(backbone)を含む相互作用は、複数のペプチドの膜上や膜中での配向(図 3)や膜貫通状態での二量体化自由エネルギーの実験値が再現されるように調整した(VII, VIII, IX)。SPICA 力場を用いた計算には LAMMPS、全原子力場を用いた計算には NAMD を利用した。

表 1: 標的物性とパラメータ作成ルール

Scheme	Target properties or parametrization rules
I	surface tension and density of SC analogue liquid
II	combination rule
III	hydration free energy of SC analogue
IV	hydration free energy of peptides
V	radial distribution function of SC dimers in water
VI	Free energy profile of SC analogue across the lipid bilayer
VII	Penetration depths and tilt angles of peripheral peptides/proteins
VIII	Tilt angle of the transmembrane peptide WALP
IX	dimerization free energy of transmembrane helices

### (2) 抗菌ペプチドの細菌膜選択性の解明

AMP/脂質膜系のシミュレーションを行うため、哺乳類細胞膜として POPC 膜、細菌膜として POPE/POPG が 3:1 の割合で含まれる混合膜を用意した。AMP には膜選択性を示すペプチドとして代表的な Magainin-2 を採用し、計 1000 脂質分子で構成される各膜表面上に 6 本の Magainin-2 を配置した系を作成した。用意した系について、pSPICA 力場を用いた粗視化シミュレーションを行うことで、それぞれの系における脂質膜の構造変化および AMP のダイナミクスを解析する。シミュレーションの汎用プログラムには LAMMPS を使用し、構造最適化後 2  $\mu$ s のプロダクションランを実施した。

## 3 研究成果

### (1) 定量的粗視化分子力場 SPICA のタンパク質への拡張

力場パラメータ最適化後、分子動力学シミュレーションによって、膜表在ペプチドの膜へのアンカリングの

深さと膜表面に対する配向(図3に定義を示す)を計算した。シミュレーションにより得られた結果(図4)から、アンカリング深さ、配向の両方について OPM(Orientations of proteins in membranes)のデータをよく再現していることが分かる。アンカリング深さについて、1dep や 1fry、2k98 などのペプチドは計算値が実験値を 5-10Å 程度過剰評価する結果となったが、脂質膜に吸着した状態は計算中も維持されており、正しい膜との親和性が表現できている

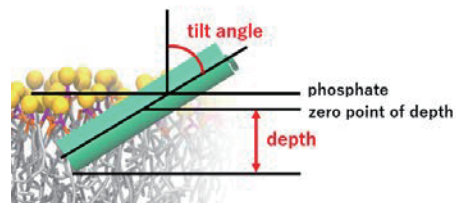


図3: 膜表在ペプチドのアンカリング深さと配向の定義.

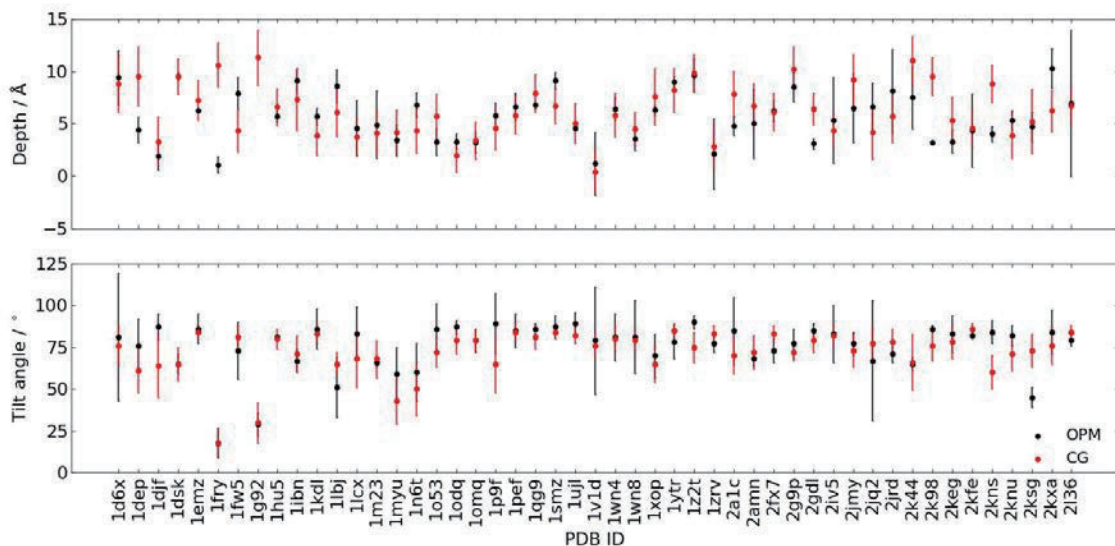


図4: 膜表在ペプチドの膜へのアンカリング深さと膜表面に対する配向の実験値(黒)と計算値(赤).  
実験値は OPM(Orientations of proteins in membranes)データベースから取得.

と考えている。配向については、アンカリング深さよりも計算値と実験値の一致がよく、すべての配向について実験の再現性が高いことが分かる。これらの結果より、構築したタンパク質モデルを含む SPICA 力場は脂質膜-タンパク質間の相互作用を正しく記述し、その構造を適切に捉えられていることが示された。この他、膜中におけるペプチド間の二量体形成自由エネルギーなどを評価し、実験の予測を非常によく再現することなどを確かめている。これらの確認の上、30 種程度の膜タンパク質の 3~5 量体コンプレックス構造についても系統的にシミュレーションを行い、それぞれの膜タンパク質構造が安定に維持されることを確認した。また、以前、全原子 MD で計算したポリオウイルスのカプシド系についても、SPICA 力場を適用し、粗視化 MD を行ったが、その適用計算においても 2 $\mu$ s の計算の間、カプシド構造は非常に安定に維持され、RMSF(root mean-square fluctuation)の結果も全原子 MD の結果をほぼ再現することが確認され、膜タンパクだけでなく、水溶性タンパク質のコンプレックス構造にも問題なく転用できる粗視化力場となっていることが確認された。

## (2) 抗菌ペプチドの細菌膜選択性の解明

図 5 に計算系の初期配置とプロダクションラン後の最終配置を示す。POPE/POPG 膜では Magainin-2 が 5 本集合して脂質を抜き取る様子が見られた。これは以下の 3 点に起因すると考える。1 点目は Magainin-2 が正味+3 の電荷、POPG の頭部が正味-1 の電荷をもち、静電相互作用により深く膜に刺さったことである。2 点目は Magainin-2 が膜上に横たわることで脂質の頭部間を押し広げ、膜が正の曲率を持つように構造を変化させたことである。3 点目は、POPG が正の曲率を好む逆コーン形の分子であるということである。これらの効果により脂質膜が曲げられ、局所的に隆起が起きて膜から徐々に脂質分子の抜き取りが発生した。この POPE/POPG 膜で観測された膜の構造変化は、抗菌作用として提唱されている carpet model モードの兆しであると推測する。一方で、POPC 膜では膜の構造変化が見られず平面膜を保ち続けていた。これより、pSPICA 力場を用いれば構成脂質種の違いによる膜の構造変化を表現可能であり、膜選択性の効果を正しく記述できると考える。

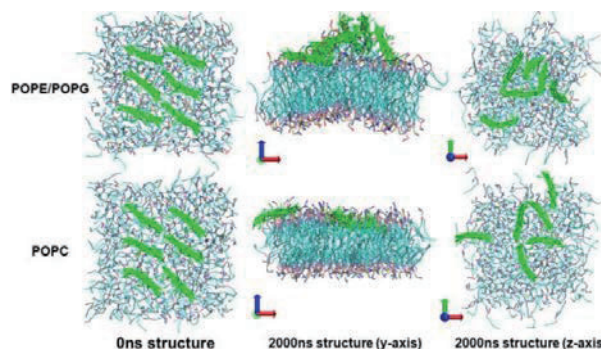


図 5: Magainin-2(緑)を吸着させた POPE/POPG 混合膜系および POPC 膜系の初期配置(0 μs)とプロダクションラン後の最終配置(2 μs)のスナップショット。

## 4 発表実績または予定

- ★[1] 「B型肝炎ウイルスのエンベロープのモデリングとシミュレーション」:浦野 諒、篠田 渉 (第 59 回日本生物物理学会年会、2021 年 11 月)
- ★[2] 「分子動力学計算による p-ヒドロキシ安息酸合体結晶の熱物性の分子的起源」:藤本 和士、石川 博章、下岡 稔、金子 敏宏、岡崎 進 (第 15 回分子科学討論会、2021 年 9 月)
- ★[3] 「全原子分子動力学計算による PMMA の溶剤破壊の分子論」:下岡 稔、篠田 渉、三宅 大輝、藤本 和士 (第 35 回分子シミュレーション討論会、2021 年 11 月)
- ★[4] 「分子動力学法を用いたスルホラン系 Li 塩濃厚電解液における Li イオンダイナミクスの解析」:池田 周平、O. N. Starovoytov、都築 誠二、上野 和英、渡邊 正義、篠田 渉 (第 35 回分子シミュレーション討論会、2021 年 11 月)
- ★[5] 「エタノール混合によるベシクル構造転移: マルチラメラ形成機構」:柴田 果奈、真栄城 正寿、渡慶次 学、篠田 渉 (第 35 回分子シミュレーション討論会、2021 年 11 月)
- ★[6] 「分子シミュレーションを用いた抗菌ペプチドの膜選択性の解明」:川端 一正、宮崎 裕介、篠田 渉 (第 35 回分子シミュレーション討論会、2021 年 11 月)
- ★[7] 「Coarse-Grained Molecular Dynamics of Biomolecular Self-Assembly: Membranes, Vesicles, Lipid Nanoparticles, Virus Capsids」:篠田 渉 (Pacifichem2021、2021 年 12 月)
- ★[8] 「B型肝炎ウイルスのカプシド含有エンベロープの分子モデリングとシミュレーション」:浦野 諒、篠田 渉 (第 35 回分子シミュレーション討論会、2021 年 11 月)
- ★[9] 「生体高分子自己集合系の分子シミュレーション」篠田 渉 (スーパーコンピュータワークショップ 2021 「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」、2022 年 1 月)



★[10] 「生体膜・脂質膜の分子シミュレーション」：篠田渉（高分子計算機科学研究会、2022年1月）

## 5 出版実績または予定

- ★[1] SPICA Force Field for Proteins and Peptides, S. Kawamoto, H. Liu, Y. Miyazaki, S. Seo, M. Dixit, R. DeVane, C. MacDermid, G. Fiorin, M. L. Klein, and W. Shinoda, *J. Chem. Theory Comput.*, 18, 3204-3217 (2022).
- ★[2] Cooperative antimicrobial action of melittin on lipid membranes: A coarse-grained molecular dynamics study, Y. Miyazaki and W. Shinoda, *BBA-Biomembranes*, 1864, 183955 (2022).
- ★[3] Analyzing the Role of Surfactants in the Colloidal Stability of Nanoparticles in Oil through Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations, M. Griffiths and W. Shinoda, *J. Phys. Chem. B*, 125, 6315-6321 (2021).
- ★[4] Hemimicelle Formation of Semi-fluorocarbon Chains at Air–Water Interface: Coarse-Grained Molecular Dynamics Study with an Extension of the SPICA Force Field, H. O. S. Yadav, S. Harada, A. -T. Kuo, S. Urata, and W. Shinoda, *Mol. Phys.*, e1910355 (2021).
- [5] Properties and Dynamics by Computer Simulation, S. Tsuzuki, and W. Shinoda, in "Next Generation Batteries: Realization of High Energy Density Rechargeable Batteries" K. Kanamura ed. Springer Nature Singapore, 2021; pp. 301-310.
- ★[6] All-atom molecular dynamics study of hepatitis B virus containing pregenome RNA in solution, K. Fujimoto, Y. Yamaguchi, R. Urano, W. Shinoda, T. Ishikawa, K. Omagari, Y. Tanaka, A. Nakagawa, and S. Okazaki, *J. Chem. Phys.*, 155, 145101 (2021).
- [7] Effects of Li ion-solvent interaction on ionic transport and electrochemical properties in highly concentrated cyclic carbonate electrolytes, K. Shigenobu, T. Sudoh, M. Tabuchi, S. Tsuzuki, W. Shinoda, K. Dokko, M. Watanabe, and K. Ueno, *J. Non-Cryst. Solids: X*, 11-12, 100071 (2021).
- [8] Thermodynamic aspect of sulfur, polysulfide anion and lithium polysulfide: Plausible reaction path during discharge of lithium-sulfur battery, S. Tsuzuki, T. Kaneko, K. Sodeyama, Y. Umegawa, W. Shinoda, S. Seki, K. Ueno, K. Dokko, M. Watanabe, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23, 6832-6840 (2021).
- ★[9] Position-Dependent Diffusion Constant of Molecules in Heterogeneous Systems as Evaluated by the Local Mean Squared Displacement, T. Nagai, S. Tsurumaki, R. Urano, K. Fujimoto, W. Shinoda, S. Okazaki, *J. Chem. Theory Comput.* 16, 7239-7254 (2020).
- ★[10] Free energy profile of permeation of Entecavir through Hepatitis B virus capsid studied by molecular dynamics calculation, K. Fujimoto, M. Fukai, R. Urano, W. Shinoda, T. Ishikawa, K. Omagari, Y. Tanaka, A. Nakagawa, S. Okazaki, *Pure Appl. Chem.* 92, 1585-1594 (2020).
- ★[11] Conformation and Orientation of Branched Acyl Chains Responsible for the Physical Stability of Diphytanoylphosphatidylcholine, H. Tsuchikawa, T. Ono, M. Yamagami, Y. Umegawa, W. Shinoda, M. Murata, *Biochemistry*, 59, 3929-3938 (2020).
- ★[12] Exact long-range Coulombic energy calculation for net charged systems neutralized by uniformly distributed background charge using fast multipole method and its application to efficient free energy calculation, R. Urano, W. Shinoda, N. Yoshii, S. Okazaki, *J. Chem. Phys.* 152, 244115 (2020).
- ★[13] Pivotal Role of Interdigitation in Interleaflet Interactions: Implications from Molecular Dynamics Simulations, S. Seo, M. Murata, W. Shinoda, *J. Phys. Chem. Lett.* 11, 5171-5176 (2020).
- ★[14] Effect of the Packing Density on the Surface Hydrophobicity of  $\omega$ -Functionalized ( $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ , and  $-\text{OH}$ )

Self-Assembled Monolayers: A Molecular Dynamics Study, H. O. S. Yadav, A. Kuo, S. Urata, W. Shinoda, J. Phys. Chem. C, 124, 14237-14244 (2020).

★[15] pSPICA: A Coarse-Grained Force Field for Lipid Membranes Based on a Polar Water Model, Y. Miyazaki, S. Okazaki, W. Shinoda, J. Chem. Theory Comput. 16, 782-793 (2020).

## 機能性分子集合体の分子動力学研究：

### 1-3 次元ナノチャネルがもつ水の輸送機構解析

#### Molecular Dynamics Study on Functional Self-Assembled Soft Materials: Analyses of Water Transport Mechanism inside the One-, Two-, and Three-Dimensional Nanochannel Networks

○石井 良樹, 清水 陽平, 鷲津 仁志 (兵庫県立大学情報科学研究科)

#### 1 研究目的

イオン液晶分子は、イオン液体に類似した親水基にさらに大きな疎水性官能基が置換された分子種であり、疎水基の分子構造によっては、ジャイロイドやカラムナーなどの自己組織化構造を形成することが知られている[1]。このような液晶材料は、親水基が集合して親水性のナノチャネルを形成でき、このナノチャネルは水やイオンを選択的に輸送することが、実験測定から明らかにされてきた[2]。そのためこのような自己組織化液晶は、水処理膜設計への応用が大きな注目を集めているが、ナノチャネルを通じた水・イオンの輸送挙動を説明する分子レベルの動態に関する知見がまだ欠落しており、その要因としてイオン性化合物における分子モデリングの複雑さと、超分子集合体における計算コストの高さが挙げられる。

そこで代表者らは近年、イオン液体系で確立してきた凝縮系の密度汎関数法 (DFT) による自己無撞着モデリング[3]を、上述の自己組織化イオン液晶系へと適用してきた[5.出版業績 1]。この方法論では、凝縮系で生じる電子密度移動・誘電分極などの多体効果を考慮しながら、高精度な分子力場を構築できる。これにより、機能性イオン液晶の全原子モデルの開発を 2020 年度より進めており[5.出版業績 1-4]、その大規模分子動力学 (MD) シミュレーションから、ジャイロイドやカラムナーに類似した自己組織化様態の再現に成功した。またその MD 計算から、自己組織化イオン液晶のナノチャネルが輸送する水分子のふるまいを考察しつつ、高温相におけるナノ構造化様態の解析を進めてきた。本報告書では、2020 年度から 2021 年度にかけてで実施してきた自己組織化イオン液晶に関する研究成果について報告する。

#### 2 研究方法、計算方法

自己無撞着モデリングは、MD 計算と DFT 計算を繰り返して電荷分布を決定することで、凝縮系の多体効果を平均的に取り込む手法である[3]。本研究では、この DFT 計算を周期境界条件下で 32 イオンペア (4608 原子) の規模で実施した。電子状態計算には DZVP 基底による Gaussian plane wave 法を適用し、カットオフエネルギーは 400 Ry とした。各原子の電荷は Blöchl 法を用いて評価した。本研究の DFT 計算は CP2K 6.1-branch を用いて実行した。自己無撞着モデリングでは OPLS や GAFF を基にして van der Waals パラメータは固定としており、自己組織化イオン液晶の原子電荷を上述の DFT 計算から最適化した。また本課題では、そのほかにも生体適合性高分子[4]の自己無撞着モデリングも進めつつ、このモデリングで得られた分子力場を用いて大規模系の MD 計算を実施した。計算規模は 450 イオンペア (6 万原子系) あるいは 1152 イオンペア (16 万原子系) とし、このうち 450 イオンペアの計算は双連続構造の観測を試みるものであり、カラムナー構造の解析には周期境界条件の都合から、より大きい 1152 イオンペア規模で MD 計算を行った。

### 3 研究成果

自己無撞着モデリングによる非分極力場を用いた大規模 MD 計算を実行し、得られたイオン液晶の自己組織化構造を図 1A,B に示す。イオン液晶分子は、イオン性官能基を 3 次元あるいは 1 次元方向に連続的に凝集させたナノチャネルを形成した。特に図 1A の構造は、500 K という高温から室温まで冷却したにもかかわらず、自発的に双連続構造を形成してナノチャネルを発現することがわかった[5.出版業績 1-4]。この傾向は、さらに高温の MD 計算やより長時間のシミュレーションでも同様の構造を示したことから、比較的速いナノ秒スケールで、ジャイロイドに類似した双連続構造が得られることがわかった。本課題では、その他のイオン液晶にも取り込むことで、上記の傾向が組成によらないこと、またスメクチック相を発現するイオン液晶分子も取り込むことで、2 次元ナノチャネルの形成も再現できることがわかった。これらの構造で水分子の特性を調べると、ナノチャネルの中で水分子は水素結合ネットワークを形成して拡散しやすくなることを解明し、現在は生体適合性高分子の MD 計算[5.出版業績 5]も対象とすることで、今後は機能性材料の中の水分子の特性をまとめて記述可能な分子論の構築を進めていく予定である。

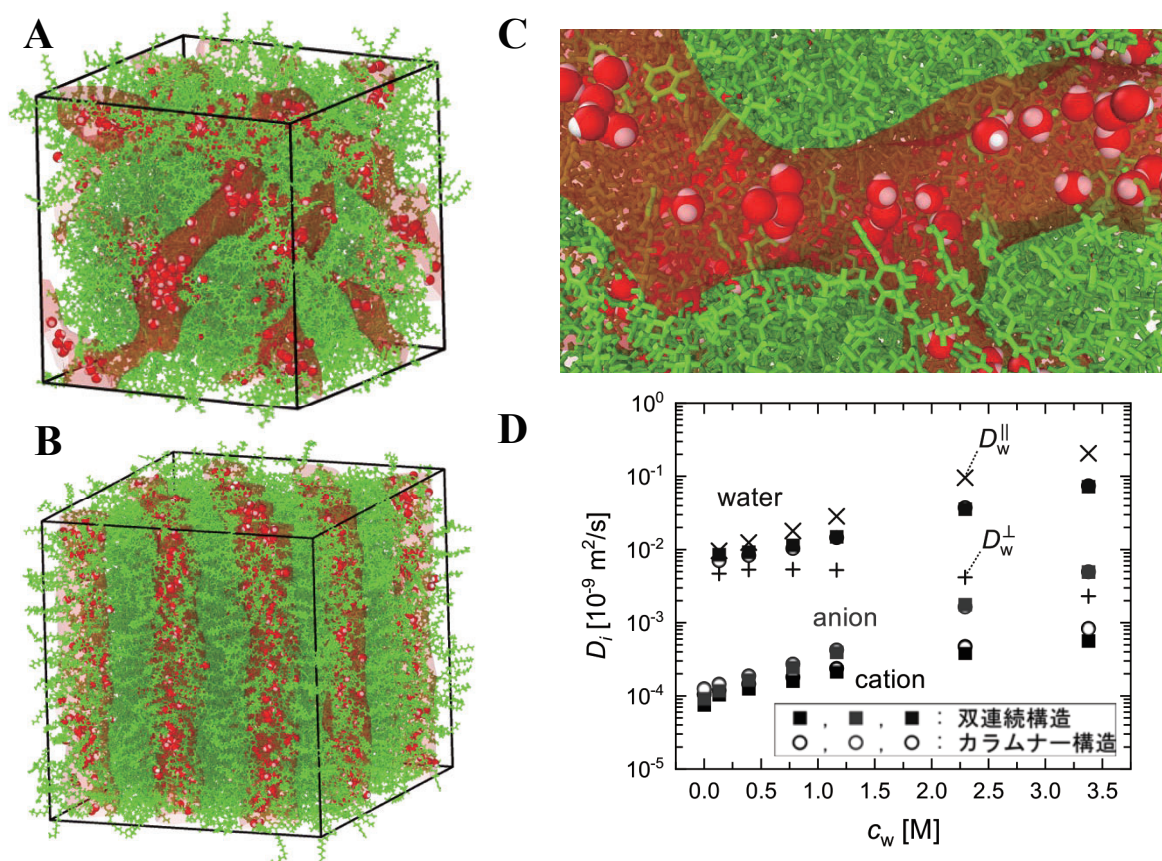


図 1 自己組織化イオン液晶の大規模 MD シミュレーションで得られた (A) 双連続構造と (B) 絡むな一構造、またそれらの (C) 局所的な拡大図。イオン性の官能基が凝集して連なって形成されるナノチャネルを連続空間として示しており、その中に水分子が留まっている。(D) 双連続構造とカラムナー構造で得られた水分子とイオンの自己拡散係数と、カラムナー構造における拡散係数の異方成分の水濃度依存性。

#### 参考文献

- [1] T. Kato, M. Yoshio, T. Ichikawa, B. Soberats, H. Ohno, M. Funahashi, *Nat. Rev. Mater.* **2**, 17001 (2017).  
 [2] M. Henmi, K. Nakatsuji, T. Ichikawa, H. Tomioka, T. Sakamoto, M. Yoshio, T. Kato, *Adv. Mater.* **24**, 2238 (2012); T. Sakamoto, T. Ogawa, H. Nada, K. Nakatsuji, M. Mitani, B. Soberats, K. Kawata, M. Yoshio, H. Tomioka, T. Sasaki, M.

Kimura, M. Henmi, T. Kato, *Adv. Sci.* **5**, 1700405 (2018).

[3] Y. Ishii, N. Matubayasi, *J. Chem. Theory Comput.* **16**, 651 (2020).

[4] M. Tanaka, T. Hayashi, and S. Morita, *Polym. J.* **45**, 701 (2013); M. Tanaka, S. Kobayashi, D. Murakami, F. Aratsu, A. Kashiwazaki, T. Hoshiba, and K. Fukushima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **92**, 2043 (2019).

#### 4 発表実績または予定

[1]★ 石井良樹, 鳥居肇, 池本夕佳, 鷺津仁志, 高分子系における水分子の静電相互作用解析と赤外バンドの考察 (口頭), 日本化学会第 102 年会, 関西学院大, 2022 年 3 月 23-26 日.

[2]★ 石井良樹, 不均一分子集合系のモデリングと分子輸送機能の解明 (口頭, 招待講演), 電気化学会第 89 回大会, オンライン, 2022 年 3 月 15-17 日.

[3]★ Yoshiki Ishii, Go Watanabe, Nobuyuki Matubayasi, Takashi Kato, Hitoshi Washizu, "Molecular Insights on Ionic Nanochannel and the Hydration Properties of Self-Organized Ionic Liquid Crystals (口頭)", Pacificchem2021, Honolulu (USA) and Online, 2021/12/16-21.

[4]★ 石井良樹, 自己組織化イオン液晶の計算科学的解析に向けたスパコンによる分子モデリングと大規模 MD シミュレーション (口頭, 招待講演), 第 31 回日本 MRS 年次大会, オンライン, 2021 年 12 月 13-15 日.

[5]★ 石井良樹, 鳥居肇, 池本夕佳, 鷺津仁志, 分子動力学計算を用いた高分子内部における水分子の相互作用と IR バンドの解析 (口頭), 2021 年度高分子基礎物性研究会・高分子計算機科学研究会 合同討論会, オンライン, 2021 年 12 月 8-9 日.

[6]★ 石井良樹, 松林伸幸, 鷺津仁志, DFT と MD の自己無撞着モデルに基づく自己組織化イオン液晶の物性解析 (口頭), 第 35 回分子シミュレーション討論会, 岡山大学/Slack, 2021 年 11 月 29 日-12 月 1 日.

[7]★ Yoshiki Ishii, Mathieu Salanne, Norikazu Ohtori, "Evaluation of Transport Properties of Molten Alkaline-Earth Halides and Oxyhalides Using Polarizable Ion Model (口頭, 招待講演)", 7th Asian Conference on Molten Salts Chemistry and Technology, Online, 2021 年 11 月 20 日.

[8]★ 石井良樹, 機能性ナノ分子の材料探索に向けたスパコンによる分子モデリングと大規模 MD シミュレーションの事例紹介 (口頭, 招待講演), 新化学技術推進協会(JACI) 先端化学・材料技術部会新素材分科会 講演会, オンライン, 2021 年 11 月 2 日.

[9]★ 石井良樹, 溶液物性のモデリングと不均一分子集合系への展開 (口頭, 受賞講演), 第 43 回溶液化学シンポジウム, オンライン, 2021 年 10 月 28-30 日.

[10] 岡部侑弥, 石井良樹, 鷺津仁志, 酸化グラフェンシートの摩擦挙動の分子動力学解析, トライボロジー会議 2021 秋松江, オンライン, 2021 年 10 月 29 日.

[11] 浜野耀介, 秋山博俊, 石井良樹, 鷺津仁志, ジルコニアと金属材料の摩擦における結晶面が及ぼす影響, トライボロジー会議 2021 秋松江, オンライン, 2021 年 10 月 29 日.

[12] 端山昌樹, 樋口祐次, 鷺津仁志, "粗視化分子シミュレーションによるポリマー表面の摩擦の解析", トライボロジー会議 2021 秋松江, オンライン, 2021 年 10 月 29 日.

[13] 片山溪太郎, 石井良樹, 鷺津仁志, シリコン基板上の水分子集団の摩擦挙動解析, トライボロジー会議 2021 秋松江, オンライン, 2021 年 10 月 28 日.

[14] 長谷川智也, 杉村奈都子, 鷺津仁志, 散逸粒子動力学による油中のミセル形成シミュレーション, トライボロジー会議 2021 秋松江, オンライン, 2021 年 10 月 27 日.

[15] 荒木陸, 甲嶋宏明, 石井良樹, 鷺津仁志, 金属表面における硫黄系添加剤の挙動解析, トライボロジー

会議 2021 秋松江, オンライン, 2021 年 10 月 27 日.

[16] 河北恭佑, 石井良樹, 甲嶋宏明, 鷺津仁志, 分子動力学法による油中リン酸エステル会合体の分子挙動の解析, トライボロジー会議 2021 秋松江, オンライン, 2021 年 10 月 27 日.

[17]★) 石井良樹, 鳥居肇, 池本夕佳, 鷺津仁志, PMEА と水の相互作用の分子動力学解析: 水の状態と局所物性 (口頭), 第 70 回高分子討論会, オンライン, 2021 年 9 月 6-8 日.

[18]★) Yoshiki Ishii, Nobuyuki Matubayasi, Hitoshi Washizu, “Molecular Modeling of Ionic Liquids and their Analogues via Self-Consistent Scheme with MD and DFT Methods (ポスター)”, CCP2021, Online, 2021/8/1-5.

[19] 河北恭佑, 石井良樹, 甲嶋宏明, 鷺津仁志, リン系極圧剤分子の会合体形成に関する分子動力学シミュレーション, 関西潤滑懇談会 7 月例会ポスター発表会, オンライン, 2021 年 7 月 9 日.

[20] 浜野耀介, 秋山博俊, 石井良樹, 鷺津仁志, ジルコニアと金属材料の摩擦における表面特性が及ぼす影響, 関西潤滑懇談会 7 月例会ポスター発表会, オンライン, 2021 年 7 月 9 日.

[21] 河北恭佑, 石井良樹, 甲嶋宏明, 鷺津仁志, 分子動力学シミュレーションによるリン酸エステル会合体形成に関する基礎検討, トライボロジー会議 2021 春東京, オンライン, 2021 年 5 月 26 日.

[22] 浜野耀介, 秋山博俊, 石井良樹, 鷺津仁志, 水酸基終端ジルコニアと金属材料における摩擦現象の解析, トライボロジー会議 2021 春東京, オンライン, 2021 年 5 月 26 日.

[23] 鷺津仁志, 松岡諒, 石井良樹, グラファイトが大気環境下で低摩擦を示すためのシナリオ, トライボロジー会議 2021 春東京, オンライン, 2021 年 5 月 25 日.

[24]★) Yoshiki Ishii, Nhu Minh Tue Le, Van Sang Le, Hitoshi Washizu, “Structural Properties of Water Molecules around the PEG and alpha-Cyclodextrin onto Gold Surface by MD Simulation (ポスター)”, 第 70 回高分子学会年次大会, Webex/Remo, 2021 年 5 月 26-28 日.

[25]★) 石井良樹, 松林伸幸, 鷺津仁志, ナノ水圏材料の分子モデリングと局所物性解析 (口頭), 第 23 回理論化学討論会, Zoom, 2021 年 5 月 13-15 日.

## 5 出版実績または予定

[1]★) Y. Ishii, N. Matubayasi, G. Watanabe, T. Kato, H. Washizu, “Molecular Insights on Confined Water in the Nanochannels of Self-Assembled Ionic Liquid Crystal”, *Sci. Adv.* **7**, eabf0669-1/14 (2021). DOI: 10.1126/sciadv.abf0669.  
※関連プレスリリース 7 件, カバーイメージ採用.

[2]★) Y. Ishii, N. Matubayasi, H. Washizu, *submitted* (2022).

[3]★) 石井良樹, 溶液物性のモデリングと不均一分子集合系への展開, 溶液化学研究会誌 (査読あり), **1**, 17-21 (2022).

[4]★) 石井良樹, 第 1 編第 5 章 3 “イオン液体の分子モデリングと大規模シミュレーションへの展開”, 分担執筆. 監修: 大内幸雄, 「イオン液体の実用展開に向けた最新動向」, シーエムシー出版, 2022 年 6 月予定.

[5]★) Y. Ishii, H. Torii, Y. Ikemoto, Y. Harada, H. Washizu, et al., *in preparation* (2022).

[6]★) K. Shinozaki, Y. Ishii, S. Sukenaga, K. Ohara, “Ultrafast Nanocrystallization of BaF<sub>2</sub> in Oxyfluoride Glasses with Crystal-like Nanostructures: Implications for Upconversion Fiber Devices”, *ACS Appl. Nano Mater.* **5**, 4281-4292 (2022). DOI: 10.1021/acsanm.2c00205.

[7]★) Y. Kawai, J. Park, Y. Ishii, O. Urakawa, S. Murayama, R. Ikura, M. Osaki, Y. Ikemoto, H. Yamaguchi, A. Harada, T. Inoue, H. Washizu, G. Matsuba, Y. Takashima, “Preparation of Dual Cross-Network Polymers by Knitting Method and Evaluation of Their Mechanical Properties”, *NPG Asia Mater.* **14**, 32-1/11 (2022). DOI: 10.1038/s41427-021-00348-2.

## 人工光合成のための界面の研究と強相関ソルバーの検証 2

### Study of interfaces for artificial photosynthesis and inspection of solvers for strong electron correlation 2

○天能 精一郎、土持 崇嗣、西口 和孝、許 恩華、  
梁 有希、井関 大五、西巻 大成、森 悠登、下元 勇真、  
杞山 佑人、泰井 雅貴、水野 良哉、芳倉 孝弘、中多 祐貴  
(神戸大学 科学技術イノベーション研究科・システム情報学研究科)

#### 1 研究目的

我が国は、2050年までに再生可能エネルギーを総発電の主力とするとしており、中でも太陽光で水を安価な水素に直接変換する人工光合成は未来を担う夢の技術である。高効率人工光合成のための Z-スキーム型光触媒は、水の酸化により電子源となる酸素発生系と、電子を受け取り水素を生成する水素発生系の可視光応答半導体、それらを繋ぐ金属やイオンから成るメディエーター、キャリア移動から反応を促進する助触媒から構成されている。半導体材料自体には適切な吸光特性と酸化還元電位の強い条件があり、4電子の水酸化を行う酸素発生側の助触媒は複雑なスピン状態を取る遷移金属酸化物やリン酸化物が主材料である。光触媒の理論設計は学術的にも社会的意義からも重要な研究課題である。本研究では、光触媒のキャリア特性と触媒設計を界面の観点から行うとともに、これまで開発してきた酸素発生系の取り扱いに必要な強相関ソルバーの検証を数値的に行い、高効率光エネルギー変換を実現するための理論研究を推進する。

#### 2 研究方法、計算方法

本報告書では、実施した研究の内、以下について重点的に報告する。

- (1) オゾン分子を用いた選択的 CC 法と選択的 CI 法との比較
- (2) 複合酸化物を助触媒としたヘマタイトにおける過酸化水素発生の解析
- (3) 層状ペロブスカイト  $Y_2Ti_2O_5S_2$  の面欠陥の電子状態解析

項目(1)は GELLAN を、項目(2)(3)については主に VASP を用いた。研究方法については、次節の研究成果で個別に記述する。

#### 3 研究成果

##### (1) オゾン分子を用いた選択的 CC 法と選択的 CI 法との比較

酸素発生系の触媒・助触媒を構成する遷移金属酸化物や遷移金属リン酸化物のなかでは、水の4電子酸化に関わる中間体が強い電子相関を示し、通常の電子状態理論では正しい構造やスピンギャップを得ることが難しい。そのため、強い電子相関を取り扱うためのソルバーとして、射影演算子を用いた Projected Hartree-Fock (PHF) 法や post-PHF 法、励起状態の完全 CI 解を求めるためのモデル空間量子モンテカルロ (MSQMC) 法、完全結合クラスターから選択的に量子振幅を決定する FCCR (Full Coupled-Cluster Reduction) 法 [Xu, Uejima, Ten-no, *Phys. Rev. Lett.*, **121** 113001 (2018)] とその摂動補正 FCCR(2) 法 [Xu, Uejima, Ten-no, *J. Phys. Chem. Lett.*, **11** 9775 (2020)] の開発を行って来た。特に、FCCR 法は、近年盛んに研究が行われている選択 CI 法のサイズ矛盾の欠点を埋める有効な手法であり、電子状態理論だけでなく、量子コンピューティング分野でも利用が注目されている。

完全 CI 波動関数は、それと等価な指数関数型の完全結合クラスター波動関数で表現することが出来る。

$$\Psi_{\text{FCI}} = (1 + C)\Phi = \exp(T)\Phi$$

後者は Size-extensive な表現であり、 $C$  が系の大きさに対して指数関数的に増加するのに対し、 $T$  は線形にしか増加しないというメリットがある。本研究では、この性質が通常の計算でどの程度影響を与えるかを調べる目的で、我々が開発した選択的 CC 法である FCCR(2)法と、Umrigar らによる選択的 CI 法である SHCI 法の比較をオゾン分子に対して行った。用いた構造は二つの異性体であるオープンミニマム (OM)、リングミニマム(RM)と、これらの間の遷移状態(TS)である。

図 1 に cc-pVQZ 基底関数を用いた TS 構造での選択的 CI 法と選択的 CC 法の摂動補正前のエネルギーと変分パラメータの数の関係を示す。選択的 CI と選択的 CC いずれの方法においても、最もエネルギーの低い最良結果は、 $-225.04E_H$  程度であるが、選択的 CI 法では 1 億次元以上の CI 展開が必要であるのに対し、選択的 CC 法では、5 百万次元程度のクラスター演算子で同等の結果が得られることが分かる。次に、図 2 に SHCI 法と FCCR(2)法の全エネルギーと摂動補正に線形関係が成り立つことを示す。この線形性から摂動補正がゼロの極限で完全 CI エネルギーの外挿値を求めることが出来る。ここで SHCI 法は、摂動計算をモンテカルロ法により高速に推測しているので $-10mE_H$  程度の小さな外挿距離になっている。更に重要なのは、FCCR 法の傾きが SHCI 法と比べて著しく小さいことである。これは、FCCR 法の外挿誤差が SHCI 法よりも小さいことを示唆している。今回のケースでは、いずれの手法も完全 CI の推定値は  $1mE_H$  以内に収まっているが、電子数が多い場合は、FCCR 法の優位性がさらに顕著になると予想される。

最後に、cc-pVTZ と cc-pVQZ 基底関数から外挿した完全基底関数(CBS)極限の結果を表 1 に示す。SHCI と FCCR 法の OM 構造のエネルギーは  $1mE_H$  以内で一致しているが、配置空間モンテカルロ法である AS-FCIQMC 法の結果はそれよりも  $2mE_H$  以上高いことが分かる。また、CCSDT(Q)法は SHCI 法や FCCR 法よりも若干低いエネルギーを与えている。異性体間のエネルギー差については全ての手法でほぼ同等の結果となっている。

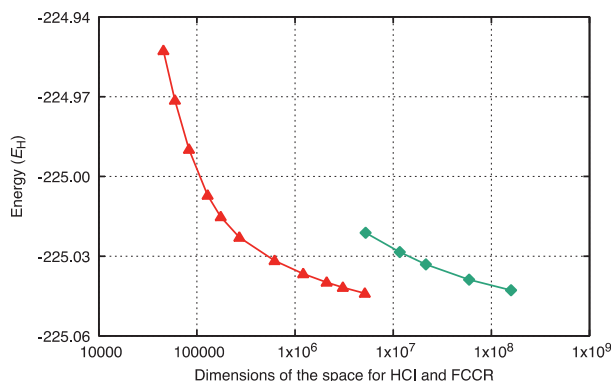


図 1 TS構造での選択的CI(緑)と選択的CC(赤)における変数の数とエネルギーの比較

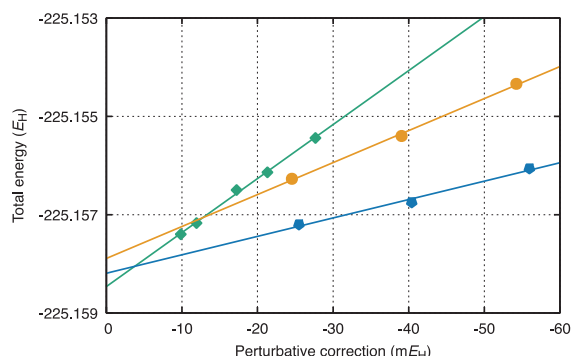


図 2 全エネルギーと摂動補正の線形関係：SHCI(緑)、FCCR(MP2)(黄)、(EN2)(青)

Method	OM	OM-TS	OM-RM
CCSDT(Q)	-225.25206	2.437	1.407
AS-FCIQMC	-225.24826	2.467	1.403
SHCI	-225.25159	2.474	1.394
FCCR(MP2)-Ex	-225.25064	2.490	1.384
FCCR(EN2)-Ex	-225.25110	2.491	1.384

表 1 異なる手法による OM 構造の CBS 極限での完全 CI( $E_H$ )と異性化エネルギー( $mE_H$ )の推測値



## (2) 複合酸化物を助触媒としたヘマタイトにおける過酸化水素発生の解析

神戸大学立川グループと連携し、ヘマタイトを宿主としてスズとチタンをドーピングした複合酸化物の過酸化水素発生に関する第一原理解析を行なった。

スズとチタンをドーピングしたヘマタイト複合酸化物過酸化水素発生は高い選択性で過酸化水素発生を行うことが実験的に示されており、焼結により偏析したスズやチタンの酸化物が助触媒として働くものと考えられる。本研究で

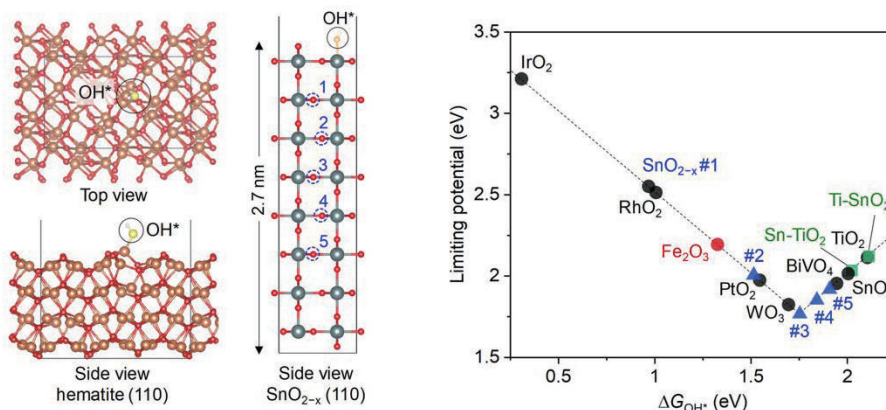


図3 酸化スズの酸素欠陥モデル（左）と、各種酸化物に対する過酸化水素発生のボルケーノプロット（右）

は、第一原理計算を用いて Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Ti-SnO<sub>2</sub>, Sn-TiO<sub>2</sub>, SnTiO<sub>3</sub>, SnO<sub>2-x</sub>, Sn<sub>0.5</sub>Ti<sub>0.5</sub>O<sub>2-x</sub> 表面における OH ラジカルの吸着エネルギーから二電子水分子酸化による過酸化発生のリミティングポテンシャルの計算を行なった。図3に示す様に、過酸化水素発生のリミティングポテンシャルはサバティエ則に従って、吸着エネルギーが 1.75eV 付近で極小を持つボルケーノ型の振る舞いを示す。宿主材料のヘマタイトはその先端から外れる吸着エネルギーを示している。これに対し、比較的表から深い位置に酸素欠陥を伴う酸化スズが高選択率の過酸化水素発生を示すことが示唆され、ヘマタイト表面に偏析した4価のスズ助触媒として作用している可能性が計算により示唆された。本研究内容は3月23日付で Nature Communications 誌に掲載され、複数のプレスリリース・新聞記事で紹介された。

## (3) 層状ペロブスカイト Y<sub>2</sub>Ti<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> の面欠陥の電子状態解析

東大・信州大の堂免・久富グループと連携して、層状ペロブスカイト光触媒 Y<sub>2</sub>Ti<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> の面欠陥の第一原理解析を行なった。フラックス法により結晶化した Y<sub>2</sub>Ti<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> では、マグネシウム原子が関係した面欠陥が存在することを透過電子顕微鏡の解析で示しており、第一原理計算によりこの構造の特定と電子的な性質を調べた。元素分析から示唆される組成をもとに計算を試したところ、図4に示すようなイットリウム原子に配位するイオウ原子をマグネシウムが架橋する面欠陥構造が安定であることが分かり、構造最適化の結果は実験のイオウ層間隔ほぼ完全に再現することが分かった（実験値 10.38 Å に対し理論値 10.44 Å）。Y<sub>2</sub>Ti<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> は可視光応答材料であり、1.95eV 程度のバンドギャップを持つが、面欠陥では欠陥内のイオウの x-y 平面 p 軌道にスピン分極した2つの正孔が形成される p 型の欠陥であることが明らかになった。吸収スペクトルの解

析から、この欠陥準位は電荷再結合を促進する反面、酸素欠陥やイオウ欠陥の影響で本来 n 型半導体である  $Y_2Ti_2O_5S_2$  の触媒活性に不利益と考えられるドナー電子を抑制する可能性もあることが示唆された。

#### 4 発表実績

該当なし

当該年度は、国際会議の招待講演が 5 件あったが、全てが新型コロナウイルスの影響で延期または中止となった。

■ **S-Mg-S planar defect model:**  
 ➤ Composite formula:  $Y_6Ti_6O_{15}S_8Mg$   
 ➤  $a = b = 3.852 \text{ \AA}; c = 41.148 \text{ \AA}$   
 ➤  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

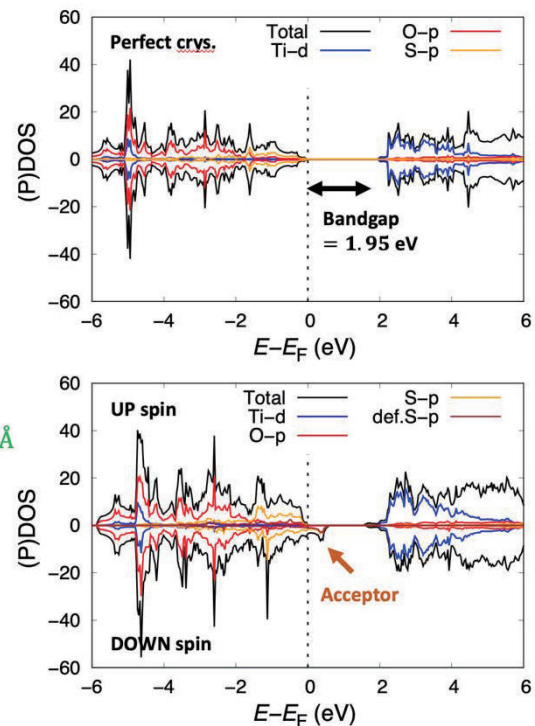
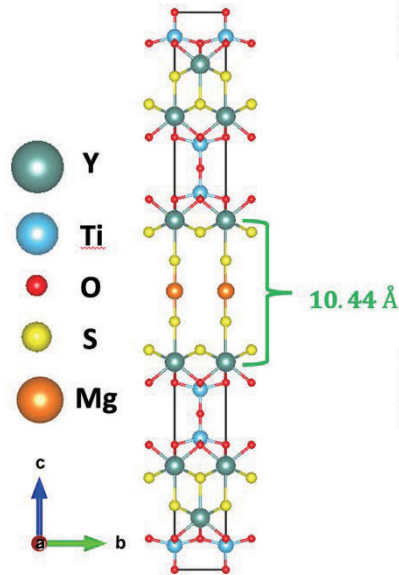


図 4 YTOSの面欠陥構造 (左) と部分状態密度の解析 (右)

#### 5 出版実績

1. \*"Binary dopant segregation enables hematite-based heterostructures for highly efficient solar  $H_2O_2$  synthesis"  
 Z. Zhang, T. Tsuchimochi, T. Ita, Y. Kumabe, S. Muto, K. Ohara, H. Yamada, S. L. Ten-no, and T. Tachikawa,  
*Nat. Commun.*, **13** 1499 (2022).
2. "Water-oxidation mechanism of cobalt phosphate co-catalyst in artificial photosynthesis: a theoretical study"  
 T. Tsuneda and S. L. Ten-no,  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, **24** 4674-4682 (2021).
3. \*"First principles investigation on the heterostructure photocatalyst comprising  $BiVO_4$  and few-Layer black phosphorus"  
 T. Tsuchimochi, K. Takaoki, K. Nishiguchi, and S. L. Ten-no,  
*J. Phys. Chem. C*, **125** (40) 21840-21850 (2021).
4. "Improved description and efficient implementation of spin-projected perturbation theory for practical applications"  
 T. Tsuchimochi, K. Yoshimura, Y. Shimonoto, and S. L. Ten-no,  
*J. Chem. Theor. Comp.*, **17** (6) 3471-3482 (2021).

# 生体分子の微視的な水和構造に関する理論的研究

## Theoretical study on microscopic hydration structures of biomolecules

○平田 圭祐 (東工大化生研)

### 1 研究目的

通常生体内で分子は水和した状態で存在するため、分子の構造と機能の相関を明らかにするうえで分子の水和構造を解明することは非常に重要である。このような視点に立って、本研究では 1) K<sup>+</sup>チャンネル選択フィルター部分ペプチド-金属錯体の水和構造の解明、2) ニコチンおよびベンゾカイン水和クラスターのプロトン付加位置の決定を行った。ここでは紙面の都合上 1) について述べる。K<sup>+</sup>チャンネルは K<sup>+</sup>のみを透過させる膜タンパク質であり、Na<sup>+</sup>はチャンネル中を透過することができない。なぜ K<sup>+</sup>よりイオン半径が小さい Na<sup>+</sup>はチャンネルを透過できないのか、孔の大きさによらないイオン選択性に興味もたれてきた。X 線結晶構造解析の結果、イオン選択性には選択フィルターと呼ばれるペプチド部位が重要であることが分かってきた。本研究グループでは K<sup>+</sup>チャンネル選択フィルターの部分ペプチド (グリシン-チロシン-グリシン、以下 GYG) と金属イオンの錯体 (GYG-M<sup>+</sup>) を気相中に生成し、その水和クラスターの分子構造を解明することで、ミクロな水和効果の観点からイオン認識機構を理解することを目指した。

### 2 研究方法、計算方法

エレクトロスプレーイオン化法により目的の金属錯体を生成し、四重極質量分析計 (QMS) で特定のイオンのみを選別し、180 K まで冷却したイオントラップに導入した。ここに水分子を導入し、水和クラスターを生成した。二台目の QMS で目的の水和クラスターを選別し、4 K まで冷却したイオントラップ内にイオンを捕捉した。ここに波長可変赤外レーザーを導入し、赤外吸収により得られた解離物のイオン量を後段の質量分析計で測定することで赤外吸収スペクトルに相当する赤外光解離 (IRPD) スペクトルを測定した。

目的の水和クラスターの取りうる局所安定構造を DFT 計算により求め、IRPD スペクトルとの比較から分子構造を帰属した。汎関数として B3LYP-D3、基底関数として cc-pVTZ (C, H, O, N)、def2-TZVP (Na, K) を用い、Turbomole 7.4 で DFT 計算を行った。

### 3 研究成果

GYG-M<sup>+</sup>錯体 (M = Na, K) に水分子が一つ付加した水和クラスター (GYG-M<sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)) の赤外スペクトルを測定した (図 1)。理論計算との比較から、Na、K 錯体ともに主要なコンフォーマーは二座配位型であることがわかった。しかし、K 錯体では水分子に由来する水素結合 OH 伸縮バンドが観測されたが、Na 錯体ではそれが見られなかった。これは水分子の配置が K 錯体と Na 錯体で異なっていることを意味しており (図 1)、Na 錯体では水分子がペプチドと反対側に位置することでイオンの通り道 (チャンネルの孔) を塞いでいるのではないかと考えられる。実際、分子動力学シミュレーションでは Na<sup>+</sup>がチャンネルを通過するときに 1) 水を伴って透過していること、2) 水がチャ

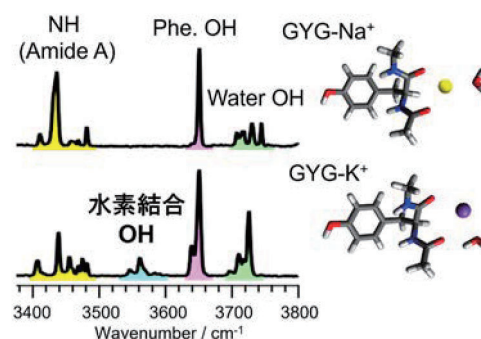


図 1. GYG-M<sup>+</sup>錯体の IRPD スペクトル。

ネルを塞いでいるのではないかと考えられる。実際、分子動力学シミュレーションでは Na<sup>+</sup>がチャンネルを通過するときに 1) 水を伴って透過していること、2) 水がチャ

ネルの穴を塞ぐように配置していることが報告されており[Mita, K. *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2021**, *118*, e2017168118]、本研究成果と符合する。このように、水和クラスターの微視的な構造の違いが生体機能に影響を与える可能性が示唆された。

#### 4 発表実績または予定

★ Keisuke Hirata, “Probing protonation site switching in hydrated clusters by cryogenic ion spectroscopy: The case of *p*-aminobenzoic acid derivatives”, 2nd International Symposium of JSPS Core-to-Core Program on “Molecular Recognition Mechanism between Flexible Molecules”, 2022年3月.

★ Keisuke Hirata, Eiko Sato, Shun-ichi Ishiuchi, Masaaki Fujii, “Vibrational spectroscopy of hydrated clusters of valinomycin-metal complexes: Watching single water hydration”, *Pacificchem* 2021, 2021年12月.

★ 平田 圭祐、Haddad Fuad、Dopfer Otto、石内 俊一、藤井 正明、“プロトン化ベンゾカイン水和クラスターの冷却イオントラップ赤外分光—水和による分子内プロトン移動—” 第15回分子科学討論会、2021年9月.

★ 高柳 光、平田 圭祐、石内 俊一、藤井 正明、“カルボン酸-マグネシウムは何個の水分子で電離するか？—水和クラスターの冷却イオントラップ赤外分光—” 第15回分子科学討論会、2021年9月.

★ 吉沢幸毅、平田圭祐、石内俊一、Anne Zehnacker-Rentien、藤井正明、“LL及びLDシクロジチロシンの冷却イオントラップ赤外分光—プロトン・アルカリ金属イオン付加と光学異性—” 第15回分子科学討論会、2021年9月.

★ 鈴木雪菜、平田圭祐、James M. Lisy、石内俊一、藤井正明、“K<sup>+</sup>チャンネル選択フィルター部分ペプチド-アルカリ金属イオン錯体水和クラスターの冷却イオントラップ分光—イオン選択性に対する水和効果—” 第15回分子科学討論会、2021年9月.

★ 武田直也、平田圭祐、石内俊一、Sotiris Xantheas、藤井正明、“プロトン付加ニコチン水和クラスターのエレクトロスプレー・冷却イオントラップ分光—プロトン移動と同位体効果—” 第15回分子科学討論会、2021年9月.

★ 田邊悟、平田圭祐、石内俊一、築山光一、藤井正明、“K<sup>+</sup>チャンネル選択フィルター部分ペプチド(GYG)-金属錯体の冷却イオントラップ赤外分光—Ag<sup>+</sup>錯体の特異性—” 第15回分子科学討論会、2021年9月.

★ 千葉大雅、角田瑠輝、平田圭祐、石内俊一、吉沢道人、築山光一、藤井正明、“分子認識する芳香環カプセルの冷却イオン赤外分光—性ホルモン識別メカニズム—” 第15回分子科学討論会、2021年9月.

★ 平田 圭祐、“冷却イオントラップ赤外分光法による分子内プロトン移動反応の分子論的理解” 第15回若手研究者による先端的レーザー分光シンポジウム、2021年7月.

#### 5 出版実績または予定

★ G. D. Santis, N. Takeda, K. Hirata, K. Tsuruta, S. Ishiuchi, S. S. Xantheas, and M. Fujii, *submitted*.

★ Y. Suzuki, K. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *submitted*.

★ K. Hirata, K. Kasai, K. Yoshizawa, G. Grégoire, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 10737-10744 (2022) (Selected as Back Cover).

★ K. Hirata, F. Haddad, O. Dopfer, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 5774-5779 (2022) (Selected as 2022 PCCP HOT Articles).

★ N. Takeda, K. Hirata, K. Tsuruta, G. D. Santis, S. S. Xantheas, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 5786-5793 (2022) (Selected as Front Cover).

• Y. Suzuki, K. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *J. Phys. Chem. A* **125**, 9609-9618 (2021) (Selected as Front Cover).

★ K. Hirata, K. Kasai, G. Grégoire, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *J. Chem. Phys.* **155**, 151101 (2021) (Selected as Editor’s Pick and 2021 JCP Editor’s Choice).

★ T. Negoro, K. Hirata, J. M. Lisy, S. Ishiuchi, and M. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **23**, 12045-12050 (2021) (Selected as Back Cover).

# イオン性色素結晶を含む新規 $\pi$ 電子系の合成と配列制御

## Preparation and arrangement of pi-electronic systems including ionic compounds

○山門 陵平、岡田 修司、羽場 修、水口 敬、宇野 耕也、木村 紗百合、鍋田 寛之、久保田 拓斗、黒柳 宗太、佐藤 直人、澄田 理子、三上 翔吾、森井 一樹、山本 美紅（山形大院有機材料）

### 1 研究目的

材料開発において分子集合体の構築と形態制御はもっとも重要な課題のひとつである。さらに、新規骨格を有する分子はもちろん、既存の分子であったとしても、新しい配列形態の実現によりまったく異なる特性・機能性をもった材料を創製することが可能である。本研究課題では、イオン性分子を含むさまざまな新規 $\pi$ 電子系の合成を行い、電子・光物性などを評価する。さらにイオン間相互作用をはじめとする分子間相互作用を利用した分子集合体の自在構築をめざす。

### 2 研究方法、計算方法

一連の計算の実施にあたり、Gaussian 16 を利用した。

### 3 研究成果

さまざまな新規 $\pi$ 電子系を合成し、構造や電子・光物性に関する理論計算を行った。その一例を以下に示す。

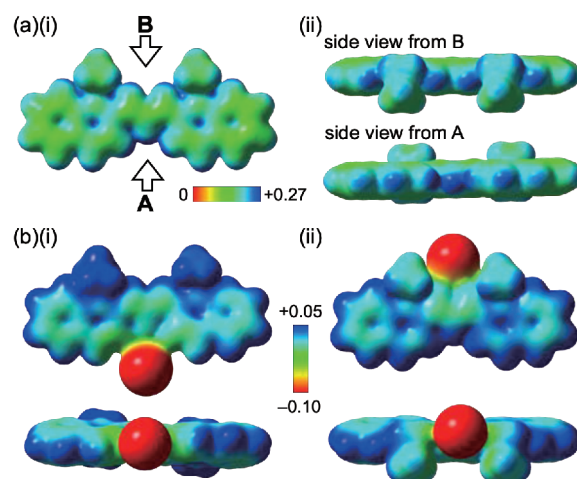
シアニンカチオン (**decc**) は静電ポテンシャル計算より、site A と B に電子不足な空間を有していることがわかった (**Figure 1a**)。さらに、様々な対アニオンとの組み合わせからなる単結晶を作製したところ、同じヨウ素アニオンを対アニオンとしてもち、アニオンの位置が異なる結晶多形が得られたことから、それらの比較を行った。その結果、アニオンの負電荷がシアニンカチオン上に水素結合を介して非局在化すること明らかとなり、特にアニオンが site A に位置する時に、より効率的であることを見出した (**Figure 1b**; *ACS Omega* **2021**, 6, 28421–28431)。

### 4 発表実績または予定

★○山門陵平「自在に変調可能なオンデマンド材料の創製に向けた挑戦」超分子創製化学セミナー（第89）、オンライン、2022年3月（本課題に関連する発表7件のうち1件を記載）

### 5 出版実績または予定

- ★ Katsuyama, H.; Sumita, R.; Yamakado, R.; Okada, S.\* *Dyes Pigm.* **2022**, 199, 110103.
- ★ Ichijo, K.; Kimura, S.; Yoshida, T.; Yamakado, R.;\* Okada, S.\* *ACS Omega* **2021**, 6, 28421–28431.
- ★ Yamakado, R.; Maeda, H.\* *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2021**, 25, 1126–1132.



**Figure 1.** (a) ESPs mapped on the electron density isosurfaces ( $\delta = 0.01$ ) calculated for the optimized structure of **decc**, (i) top view and (ii) side views from two directions and (b) ESP mapped on the electron density isosurfaces ( $\delta = 0.005$ ) (top and side views) calculated as ion pairs for (i) [decc][I]-I and (ii) [decc][I]-ii from the single-crystal X-ray structures. The calculation was performed at B3LYP/6-31G(d,p) for H, C, N, and O and B3LYP/LANL2DZ for I.

# 分子動力学シミュレーションによる高分子液晶および異方的集合配向材料の

## 熱伝導特性解析

### Analysis of thermal conductivity for liquid crystal polymers and anisotropically assembled oriented materials using molecular dynamic simulation

○古屋 秀峰、赤塚 啓紀、酒井 達矢、小野澤 優太

(東京工業大学物質理工学院)

#### 1 研究目的

本研究の目的は、全原子分子動力学 (MD) シミュレーションによる高分子液晶および異方的配向材料の熱伝導特性の検討である。近年、エレクトロニクスデバイスの開発において放熱性の向上が求められていて、成形性に優れた分子設計や複合化が容易な高分子材料の高熱伝導化の研究に注目が集まっている。

高分子材料の熱伝導率を向上させるための分子設計として、液晶形成能を有する構造単位 (メソゲン) を高分子鎖の繰り返し単位に組み込むことや、高分子集合構造の配向制御を利用することが考えられる。フォノンのパーコレーションパスの形成が熱伝導の要因であるという仮定に基づき、熱伝導率向上には異方的な配向集合構造の形成が重要であると考えられている。我々は、自己集合配向状態における熱伝導機構の解明と高熱伝導材料の分子設計の確立を目指し、二量体液晶、主鎖型高分子液晶、およびトリプチセン誘導体の二次元自己集合構造の相転移シミュレーションと熱伝導率の解析を行う。

我々は、主鎖型高分子液晶の相転移挙動とコンホメーション特性について、重水素 NMR 測定と回転異性状態近似解析を組み合わせ、アルキルスパーサーに特有のネマチック・コンホメーションの定量的解析を行い、熱力学量の偶奇効果の原因を明らかにしてきた[1]。明らかにしたネマチック相のコンホメーションを用いて、双極子モーメント、磁化率の異方性、光学異方性の実験値を検証した。さらに、液晶の異方相-等方相転移における物性変化を分子配向や分子コンホメーションなどの分子レベルの情報と関連付けて、配向異方性場における分子の果たす役割を定量的に明らかにするために実験的手法に合わせて分子シミュレーションを行う必要がある。

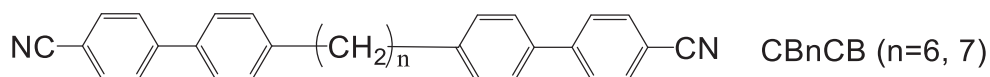


Figure 1. Model dimer liquid crystals.

代表的サーモトロピック単量体液晶である 4-cyano-4'-alkylbiphenyl については、適した力場修正が行われている。修正 Amber 型力場を用いた MD シミュレーションでは、等方相からネマチック相 (N 相) への自発的転移を再現し、密度の温度依存性や相転移温度などの実験結果をよく再現したことが知られている[2,3]。本研究の対象であるモデル二量体液晶 (図 1 参照) のメソゲンは、4-cyano-4'-alkylbiphenyl と同様な構造なので、同じ修正力場を用いて MD シミュレーションを行う。本研究では、二量体液晶 CB6CB と CB7CB に

ついて、アルキルスペーサーの炭素数  $n$  に依存する相転移挙動の偶奇効果について検討した。また、液晶相の構造について系の配向秩序度を求めて、配向構造を調べた。さらに、逆非平衡分子動力学法(RNEMD)により二量体液晶の熱伝導率を計算し、実験値と比較検討を行い、熱伝導率の成分分割解析により熱伝導機構について検討した。

## 2 研究方法、計算方法

MD 計算は LAMMPS プログラム 3Mar20 バージョンを用いて行った。また、量子化学計算は Gaussian16 を用いて行った。シミュレーションの対象とした分子は CB6CB と CB7CB である。すべてのサンプルで 100 分子で系を構成し、境界条件には周期境界条件を用いた。力場は高橋ら[2]が作成したシアノビフェニル用修正力場を用い、電荷は CHELPG 法を用いて MP2/6-31G+(d) で計算した電荷を用いた。

計算の時間刻みは 1 fs でシミュレーションを行った。実験値より低密度の  $0.8 \text{ g/cm}^3$  で立方体セルに分子配置をランダムに発生させ、等方相の温度で、NVT 条件下で緩和させて等方相を作成した。これを初期構造として、NPT アンサンブルでネマチック等方相転移点近傍の温度数点で 5 ns 間の計算を行い、さらに 30 ns 間で  $x$  軸方向にセルを 1.5 倍に延伸して分子配向を促し、その後、等方圧力下で 10ns の平衡化を行った。NPT 計算では、Nose-Hoover サーマスタットと Parrinello-Rahman バロスタットを用い、1 bar の圧力下で実行した。

系の配向については、配向秩序度  $P_2$  を計算して評価した。配向秩序度  $P_2$  はオーダーパラメータテンソル  $Q$  (式 1) の最大固有値として得た。

$$Q_{\alpha\beta} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} (3\mu_{i\alpha}\mu_{i\beta} - \delta_{\alpha\beta}) \quad (1)$$

ここで、 $\mu_{i\alpha}$  ( $\alpha=x, y, z$ ) は分子  $i$  の分子軸ベクトル成分、 $\delta_{\alpha\beta}$  はクロネッカーのデルタ、 $N$  は分子数である。分子軸ベクトルは分子の慣性テンソルの最小固有値を与える固有ベクトルから求めた。

熱伝導率は、逆非平衡分子動力学法[4]により算出した。逆非平衡分子動力学法では、セルを観測軸方向に 20 分割し、体積エネルギー一定条件下で、高温スラブと低温スラブとの間で 10 ns 間速度交換を行い、熱流束と温度勾配を発生させ Fourier の法則から熱伝導率を得た。熱伝導率の成分分解解析は、全体のエネルギー流速を対流項、分子間、および分子内の相互作用に分解し、それぞれの寄与から求めた。

## 3 研究成果

CB6CB および CB7CB について、ネマチック等方相転移点近傍の温度における配向秩序度  $P_2$  の時間変化を Figure 2 に示した。Figure 2 中の緑色エリアの時間帯は、セルの延伸過程の時間帯である。CB6CB の 465K での計算でオーダーパラメータが 0.5 程度となり、実験で得られた CB6CB 中のアントラセンのオーダーパラメータと近い値となった。しかしながら、延伸を止めたあとの時刻 35 ns から 45 ns においてオーダーパラメータの変動が大きいことから、系が少し不安定であることが予想される。一方、CB7CB においては、380 K で延伸後の 10 ns 間においてオーダーパラメータの変動が比較的小さく、実験値と近い値となった。これらの結果から、系を延伸し、配向を促すことにより CB7CB については実験で明らかになっているネマチック相に近い秩序構造を再現できることが分かった。CB6CB でネマチック相を再現できなかったことは、シミュレーションにおいて CB6CB の分子間に働く相互作用が実際の系よりも大きく見積もられたためであると考えられる。さらに、これらのシミュレーション中のダイレクターの  $x$  軸成分の二乗の時間発展を評価した

結果、延伸するにつれて、ダイレクターの x 成分が大きくなっていることがわかった。また、最終構造においては、CB6CB と CB7CB とともに x 成分の二乗の値は 0.8 以上となった。これらの結果から、系中の分子鎖は延伸した x 方向に配向していることが確認された。

逆非平衡分子動力学法により得られた熱伝導率を表 1 にまとめた。CB6CB と CB7CB のいずれにおいても、ネマチック相の熱伝導率では、配向平行方向の  $\kappa_{\parallel}$  値が配向垂直方向の  $\kappa_{\perp}$  値よりも大きくなる熱伝導率の異方性が見られた。また、ネマチック相の配向平行方向の  $\kappa_{\parallel}$  は、等方相の  $\kappa_{\text{iso}}$  よりも大きかった

CB7CB の場合、熱伝導率と比例する物理量である熱拡散率の実験値と比較を行うために、得られた熱伝導率をシミュレーションから求めた密度と比熱を用いて熱拡散率に換算した。シミュレーションから得られた配向平行方向と配向垂直方向の熱拡散率は、 $\alpha_{\parallel} = 5.05 \times 10^{-8} \text{ m s}^{-2}$  と  $\alpha_{\perp} = 3.85 \times 10^{-8} \text{ m s}^{-2}$  となった。実験値は 383K において、 $\alpha_{\parallel} = 1.03 \times 10^{-7} \text{ m s}^{-2}$  と  $\alpha_{\perp} = 5.90 \times 10^{-8} \text{ m s}^{-2}$  と報告されている。計算で得られた熱拡散率の値は、平行方向と垂直方向でそれぞれ実験値の 0.49 倍と 0.65 倍となり、実験値に比べ小さい値となった。実験値における異方性は約 1.75 であり、本研究で算出された異方性は約 1.31 である。実験におけるネマチック相の熱拡散率異方性は、約 1.13~1.84 程度までの

幅があるため、本研究の計算結果は実験を良好に再現しているものと考えられる。

熱伝導率の成分分解解析の結果を

Figure3 に示した。CB6CB と CB7CB の両

方ともに、結合項、角度項、二面角、および分子内相互作用の項は、いずれも平行方向のほうが垂直方向よりも大きかった。これは単量体シアノビフェニル液晶 7CB における先行研究と同じ結果であった。系の配向平行方向に結合が並んでいることに起因していると考えられる。また、CB6CB においては、対流項も配向平行方向が垂直方向より大きくなった。これも単量体液晶の結果と同様の結果であり、分子の配向平行方向に分子が高い運動性を持つためであると考えられる。一方、CB7CB の対流項は配向垂直方向のほうが平行方向よりも大きかった。これは、CB7CB は分子内のメソゲン基同士がハの字型に並んでおり、分子の配向平行方向の運動が妨げられていることに起因すると考えられる。また、CB7CB の分子間相互作用の項は、配向平行方向の方が垂直方向より大きくなった。これは、分子の配向平行方向への運動が妨げられたことにより分子同士が衝突し合い、熱が伝わったためであると考えられる。これらの結果から、アルキル基偶数のスペーサ

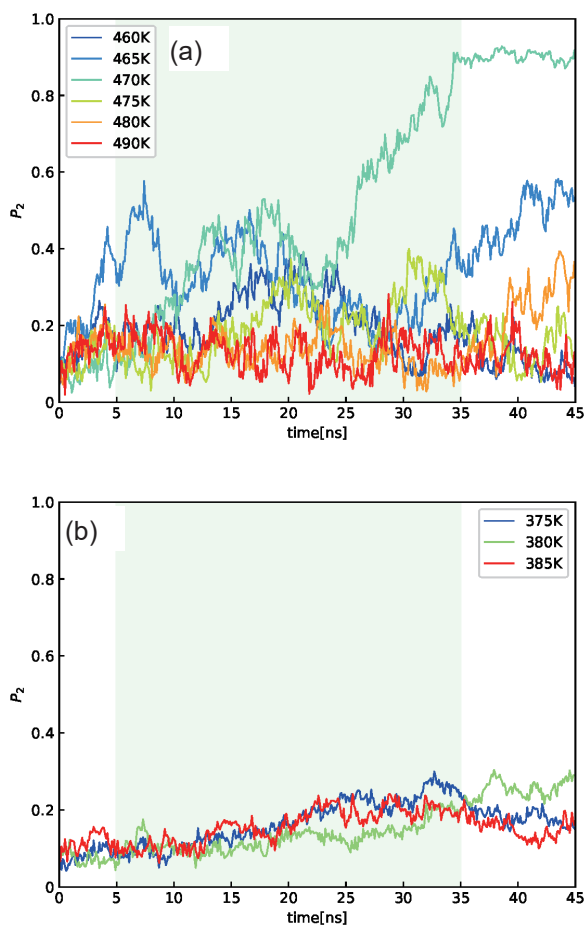


Figure 2. Time evolution of order parameter in stretching simulation of (a) CB6CB and (b) CB7CB in various temperatures. (The green area indicates the time the stretching is operated.)

Table 1 Thermal conductivities of CB6CB and CB7CB

	$\kappa_{\parallel}$	$\kappa_{\perp}$	$\kappa_{\text{iso}}$
CB6CB	0.33 (465K)	0.14 (465K)	0.18 (510K)
CB7CB	0.22 (380K)	0.17 (380K)	0.21 (400K)

Unit:  $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$



一を持つ二量体液晶では単量体とほぼ同じ傾向を示すが、奇数のスペーサーの二量体液晶では、特異的な傾向が表れることが示唆された。

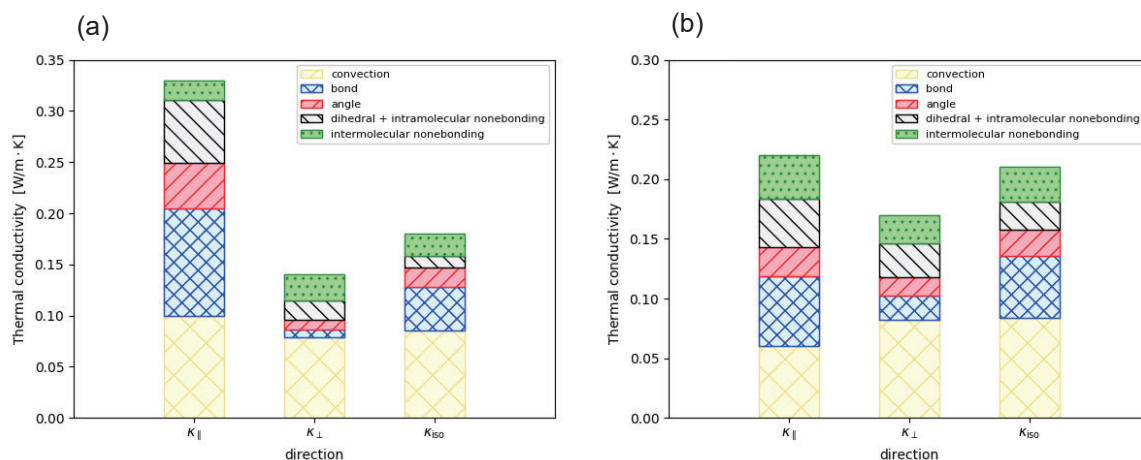


Figure 3. Contributions of convection and various interactions to thermal conductivities of (a) CB6CB and (b) CB7CB.

#### 「参考文献」

- [1] Abe, A., Furuya, H., Zhou, Z., Hiejima, T., and Kobayashi, Y., *Adv. Polym. Sci.*, 181, 121-152 (2005).
- [2] Takahashi, Y., Ishikawa, R., and Kawauchi, S., *J. Comput. Chem. Jpn.*, 14, 211-212 (2016).
- [3] Sasaki, R., Takahashi, Y., Hayashi, Y., and Kawauchi, S., *J. Phys. Chem. B* 124, 881-889 (2020).
- [4] Müller-Plathe, F., *J. Chem. Phys.*, 106, 6082-6085 (1997).

#### 4 発表実績または予定

1. 村上 諒太、梁 暁斌、中嶋 健、古屋 秀峰、表面グラフト化ポリアスパルテート薄膜の主鎖らせん反転と表面電気特性、第 70 回高分子学会年次大会 (2021 年)。
2. 渡辺 智成、梁 暁斌、中嶋 健、古屋 秀峰、原子間力顕微鏡を用いたポリアスパルテート一本鎖の力学物性とヘリックスセンスの相関に関する研究、第 70 回高分子学会年次大会 (2021 年)。
3. 小野澤 優太、梁 暁斌、中嶋 健、古屋 秀峰、原子間力顕微鏡を用いたポリ ( $\gamma$ -ベンジル L-グルタメート) の  $\alpha$  ヘリックス一本鎖の力学物性評価、第 70 回高分子学会年次大会 (2021 年)。
4. 酒井 達矢、河田 悠太、古屋 秀峰、川内 進、高田 十志和、全原子分子動力学シミュレーションによるマクロサイクル触媒のシャトリングの検討、日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会 (2021 年)。
- ★5. 浅野 克仁、古屋 秀峰、分子動力学シミュレーションによる液晶モデル分子の熱伝導機構の解明、日本コンピュータ化学会 2022 年春季年会 (2022 年)。

#### 5 出版実績または予定

1. Yuki Orito, Hiroyasu Masunaga, Hidemine Furuya, Akihiro Abe, Direct determination of helix structures involved in the screw-sense reversal of poly( $\beta$ -phenylpropyl l-aspartate) by synchrotron X-ray diffraction, *J. Pept. Sci.*, 27, e3311 (2021): <https://doi.org/10.1002/psc.3311>

# 気液相境界近傍における音波伝播の分子動力学シミュレーション

## Molecular Dynamics Simulation of Sound-Wave Propagation near the Vapor-Liquid Phase Transition

○浅野 優太（東北大学金属材料研究所）、野口 博司（東京大学物性研究所）

### 1 研究目的

キャビテーションは、液体中の局所的な減圧による気泡生成を伴う流動現象である。船舶の推進器やターボ機械など、流体機械でキャビテーションが生じると、性能の低下、騒音や振動、エロージョンなどを引き起こす。一方、気泡が崩壊する際に発生する衝撃波や、局所的な高温高压場は、洗浄、化学反応の促進、医療など、極めて幅広い分野に用いられている。したがって、キャビテーションのメカニズムを理解することは、省エネや環境悪化防止、多分野への応用をする上で、極めて重要である。これまでに、実験や数値流体力学計算が行われてきたが、マクロな流動場で生じる相転移ダイナミクスを議論することは極めて困難であり、キャビテーションのメカニズムは十分な理解がなされていない。

本研究では、分子動力学（MD）計算によって超音波キャビテーションの解析を行い、気液相転移が音波に与える影響を調べる。

### 2 研究方法、計算方法

流体は単原子分子で構成し、その分子間相互作用は Lennard-Jones (LJ) ポテンシャル関数とする。以下、物理量は全て LJ 系に特徴的な長さエネルギー、及び LJ 粒子の質量で無次元化する。系は大きさが  $L_x \times L_y \times L_z = 50\,000 \times 25 \times 25$  の直方体とし、 $y$  と  $z$  方向に周期境界条件を課す。 $x = 0, 50\,000$  の位置に、それぞれ、振動壁と固定壁を配置する。壁は LJ 粒子を  $yz$  面の正方格子点状に配置することでモデル化する。振動壁は正弦的に振動させ、その振動振幅  $A$  と周期  $f$  は、それぞれ、 $A = 10$  と  $f = 0.001$  とする。エネルギー散逸のために熱浴領域 ( $49\,000 \leq x \leq 50\,000$ ) を設ける。流体の熱力学状態は一次転移点近傍と臨界点近傍とする（図 1）。MD 計算には LAMMPS を使用した。

流体力学計算との比較を行うために、Burgers 方程式を用いる。超臨界領域においては、MD 計算の結果と Burgers 方程式の結果は非常に良く一致する。

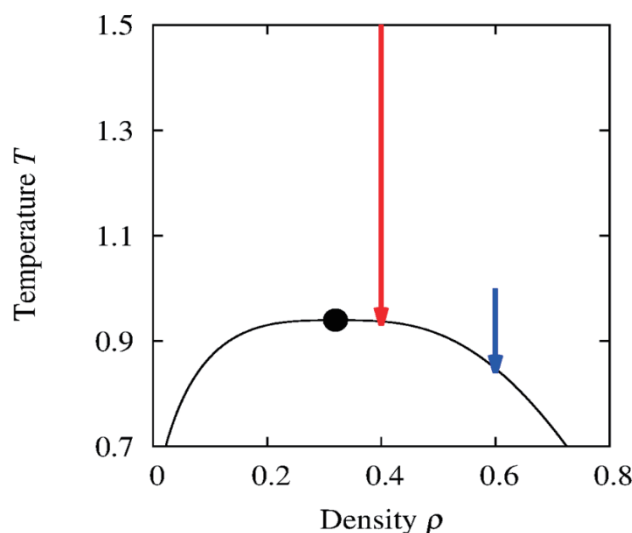


図 1 LJ 流体の気液相境界線（黒線）。青矢印と赤矢印は、それぞれ、一次転移点近傍と臨界点近傍の熱力学状態を表す。黒丸は臨界点の位置である。

### 3 研究成果

図 2 に一次転移点近傍（転移温度  $T = 0.85$ ）での

波形の温度依存性を示す。転移温度以上 (図 2 (a-d)) では、MD 計算の結果と Burgers 方程式の数値解が非常に良く一致していることが分かる。転移温度以下の相分離領域では、振動壁近傍に気相領域が発生し、音波の伝搬が著しく阻害される (図 (e))。一次転移領域では、相転移の影響により波形が不連続に変化する。

図 3 に臨界点近傍 ( $T = 0.94$ ) での波形の温度依存性を示す。一次転移点の場合と異なり、相境界内部まで波形が連続的に変化する。MD 計算の結果と Burgers 方程式の数値解は、一次転移点近傍の場合と同様に良く一致する。臨界点近傍の場合、転移点に近づくにつれて系内の密度揺らぎが増加するが、その影響は音波の吸収率と非線形性に現れることがわかった。音速には影響を及ぼさない。

系のサイズを  $L_x \times L_y \times L_z = 10\,000 \times 100 \times 100$  にして、一次転移点近傍で波形の振幅依存性を調べた。結果を図 4 左図に示す。図 2 に比べると、波形は穏やかな変化を示していることがわかる。図 4 右図は密度場のスナップショットを示す。振幅  $A = 5$  では気泡は現れない (図 4 (a))。  $A = 10$  で気泡が発生し始めるが、成長はせずに生成と消滅を繰り返す (図 4 (b))。図中の赤色部は気相領域である。  $A = 15$  になると振動壁近傍で発生した多数の小さな気泡が成長し、一つの大きな気泡を形成する (図 4 (c))。この気泡は音波の伝搬方向に、音波との相互作用によって移動し、消滅する。気泡は、この生成、成長、移動、消滅のサイクルを繰り返す。振幅をさらに大きくすると、周期境界の影響が顕著になり、最終的に気相領域を形成する (図 4 (d, e))。

気泡性液体では、音速が劇的に減少することが実験的に知られているが、図 4 に示した通り、本研究では音速の変化は観測されなかった。音速の変化には、多数の気泡による影響が必須であると考えられる。

今後は、より大規模な系の解析を行い、気泡性液体における音速低下のメカニズムを明らかにする。

#### 4 発表実績または予定

- ★ 浅野 優太, 渡辺 宙志, 野口 博司, “円柱周りのキャビテーション流れに対する高分子添加の影響”, 日本流体力学会年会 2021, 2021 年 9 月.
- ★ 浅野 優太, 渡辺 宙志, 野口 博司, “超音波キャビテーションの分子動力学シミュレーション”, スーパーコンピュータワークショップ 2021 「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」, 2022 年 1 月.
- ★ 浅野 優太, 渡辺 宙志, 野口 博司, “大規模分子動力学計算による複雑流体中のカルマン渦と音波伝

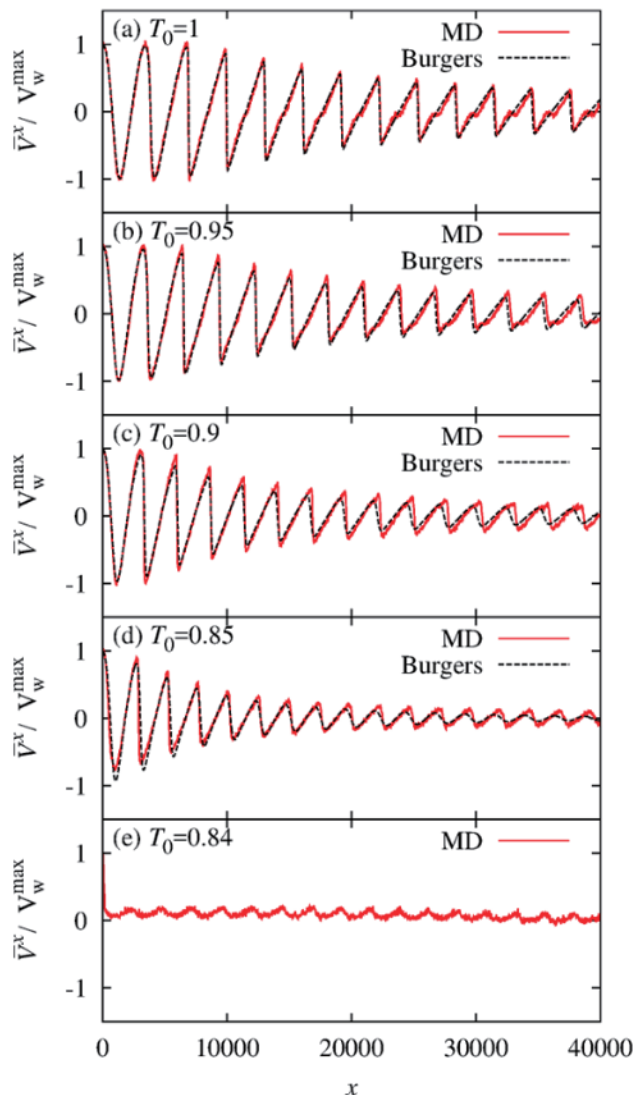


図 2 一次転移点近傍における波形の温度依存性。赤線は MD 計算の結果であり、黒破線は Burgers 方程式の数値解である。

播”, 物性研究所スパコン共同利用・CCMS 合同研究会「計算物質科学の新展開」, 2022 年月.

- ★ 浅野 優太, 渡辺 宙志, 野口 博司, 久保 百司. “大規模分子動力学計算によるマルチスケールシミュレーション”, 第 142 回金属材料研究所講演会, 2022 年 5 月.

## 5 出版実績または予定

- ★ Y. Asano, H. Watanabe, and H. Noguchi, “Effects of polymers on the cavitating flow around a cylinder: A large-scale molecular dynamics analysis”, J. Chem. Phys. 155, 014905 (2021).
- ★ Y. Asano, H. Watanabe, and H. Noguchi, “Effects of vapor-liquid phase transitions on sound-wave propagation: A molecular dynamics study”, Phys. Rev. Fluids in press.

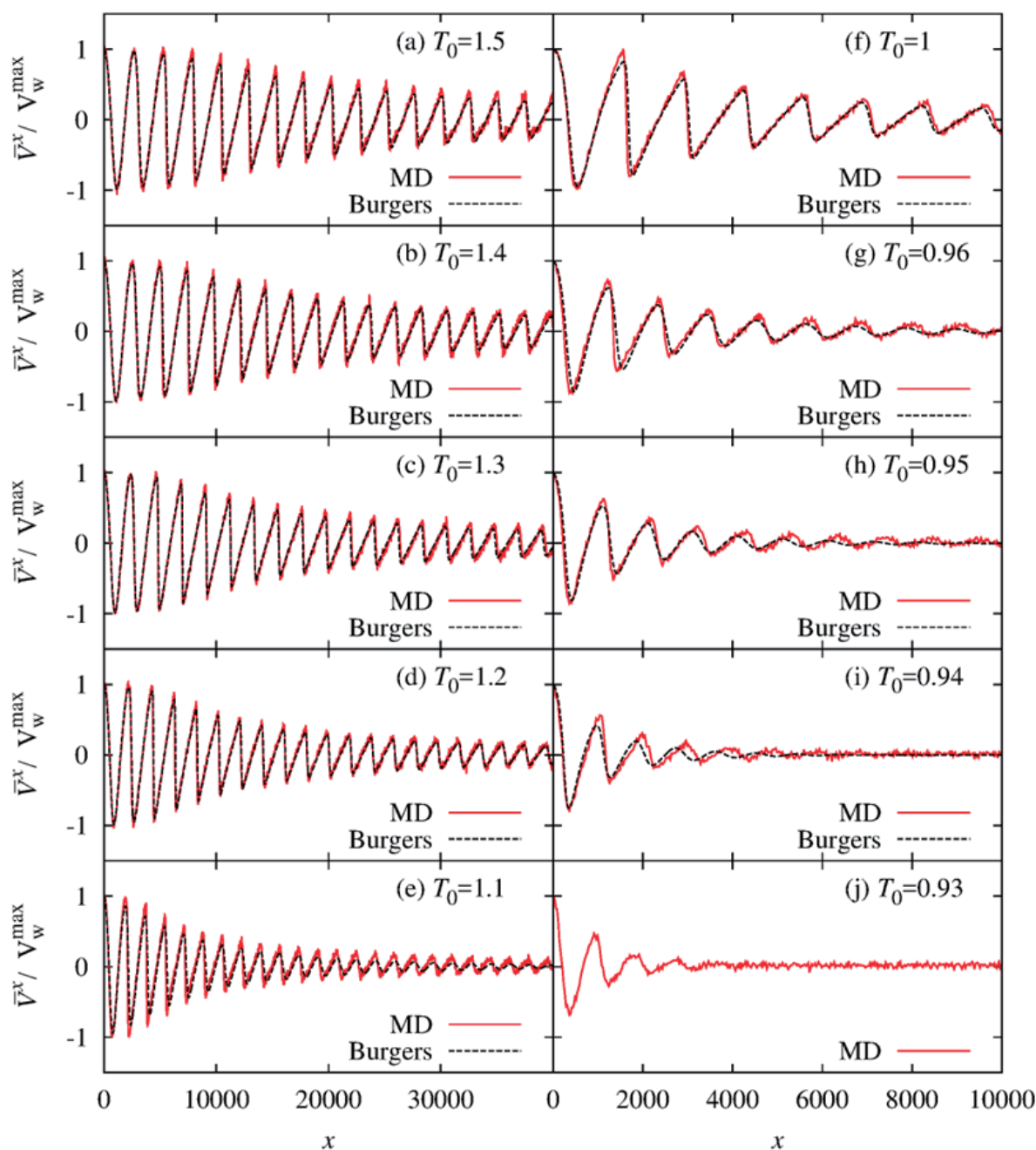


図 3 臨界点近傍における波形の温度依存性。赤線は MD 計算の結果であり、黒破線は Burgers 方程式の数値解である。

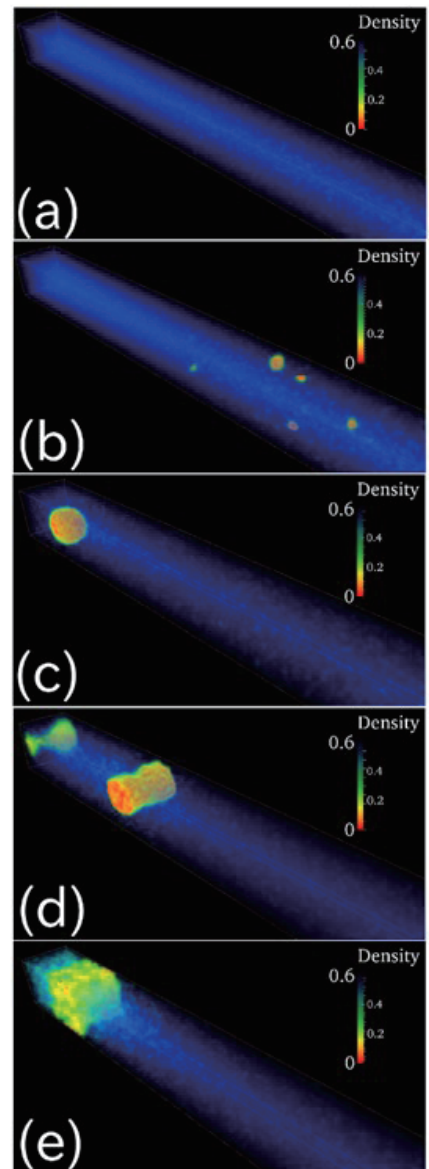
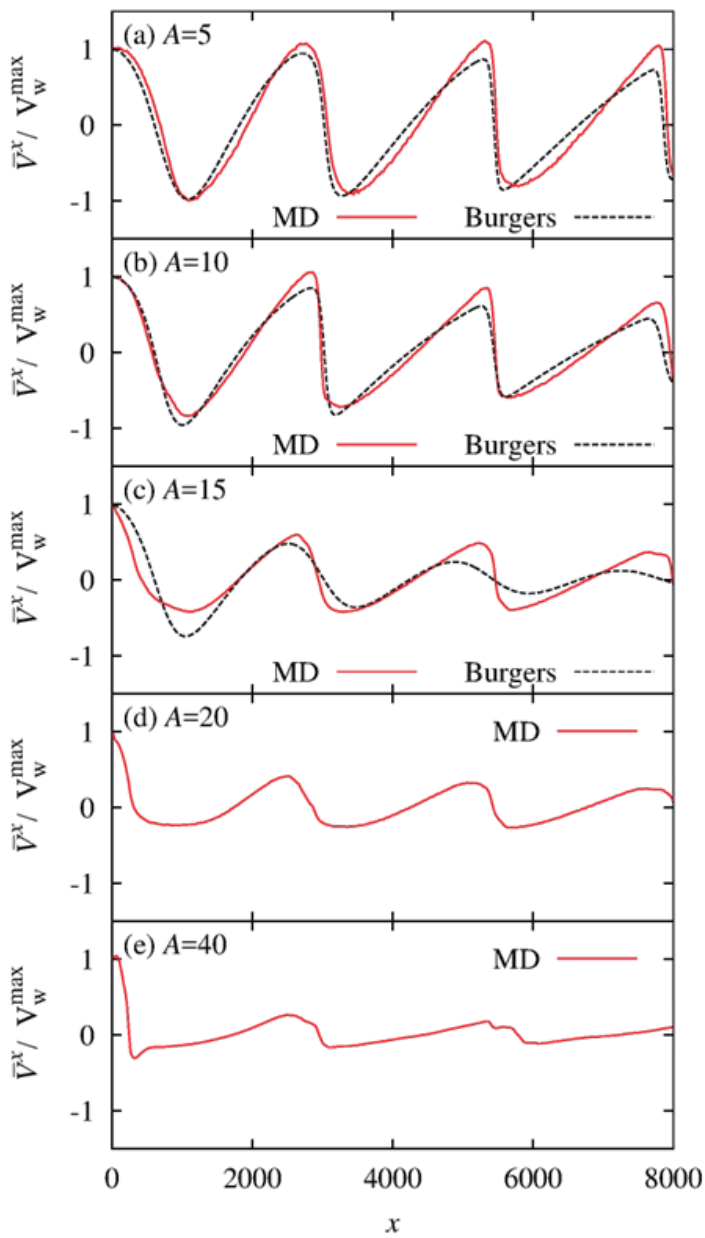


図 4 大規模系における、一次転移点近傍の波形の振幅依存性 (左図)。赤線は MD 計算の結果であり、黒破線は Burgers 方程式の数値解である。右図は密度場のスナップショットである。赤色部が気泡である。

# 積分方程式理論によるタンパク質の溶解度；ホフマイスター系列の再構築

## Solubility of proteins calculated by the integral equation theory; reconstruction of Hofmeister series

○末松 安由美(九州産業大学)、須田 慶樹 (九州大学)

### 1 研究目的

本研究ではタンパク質の凝集、溶解は何によって決まるのかを次の2つのテーマについて理論計算およびシミュレーションにより明らかにする。1. タンパク質の種類に依存する溶解度のイオンサイズ依存性を明らかにする。2. 膜貫通タンパク質の凝集に枯渇効果が大きな役割を果たしていることを明らかにする。

### 2 研究方法、計算方法

1. アニオン、カチオン、溶媒粒子からなる系において、構成要素間の実効相互作用や動径分布関数を HNC-OZ 理論(本研究グループが作成)を用いて計算する。

2. 膜貫通蛋白質の一種であるバクテリオロドプシン(bR)を二次元の剛体ディスクとモデル化する。密度汎関数理論を中心とした理論計算を行って系の相図を作成する。

### 3 研究成果

1. アニオン-カチオン間実効相互作用と動径分布関数、KB 積分などの計算を行った。充填率一定の条件下では、特定のパラメーターでイオンサイズの対称性と溶解度の関係を示唆する結果が出た。

2. 理論計算により凝集密度を計算し、相図を作成した。結果を既存の実験結果と比較することで凝集現象に枯渇効果が大きな役割を果たしていることを示した。

### 4 発表実績または予定

1. "Inverse Schulze-Hardy rule revisited using an integral equation theory" 末松安由美、秋山良 2021 10月  
溶液化学シンポジウム(オンライン開催) 口頭発表

2. "Depletion effect arising from lipid molecules on crystallization of bacteriorhodopsins" Keiju Suda, Ayumi Suematsu and Ryo Akiyama, 2021 6月 Liquid Matter Conference (オンライン開催) ポスター発表

### 5 出版実績または予定

★"Solvent effect for an effective attraction between like-charged macroions immersed in an electrolyte solution: the intensification mechanism of the effective attraction caused by the translational motion of solvent particles" A. Suematsu and R. Akiyama, The J. Chem. Phys., **154**, 034902,2021

★"Lateral depletion effect on two-dimensional ordering of bacteriorhodopsins in a lipid bilayer: A theoretical study based on a binary hard-disk model" K. Suda, A. Suematsu, and R. Akiyama, J. Chem. Phys., **154**, 204904,2021

# 種々の分子の原子間力顕微鏡像の理論計算

## Computations of Atomic Force Microscopy Images of Several Molecules

○炭竈 享司 (JST さきがけ、金沢大学)

### 1 研究目的

原子間力顕微鏡 (atomic force microscopy, AFM) は原子レベルの空間解像度を持つ顕微鏡であり、溶液中においても分子構造を観察できる利点がある。私の属する金沢大学ナノ生命科学研究所は、最先端の AFM を用いて主に生体分子の観察を行なっている。具体的には、分子の 3 次元構造を解明しうる 3 次元 AFM (three-dimensional AFM, 3D-AFM) や、ビデオレートで分子運動を撮像可能な高速 AFM (high-speed AFM, HS-AFM) による生体分子の観察が行われている[1, 2]。しかし、溶液中の AFM 像と分子構造との厳密な比較は容易ではなく、NaCl 表面上の水分子という単純な AFM 像についてすら分子動力学 (molecular dynamics, MD) 法によるシミュレーション等との比較が欠かせない[3]。

そこで、本研究は、現在実測の進んでいる様々な分子の AFM 像について、分子シミュレーションを行って実測と比較し、どのような分子構造・運動が 3D-AFM または HS-AFM 像の起源となっているかを解明することを目的とした。具体的には、1. 染色体の 3D-AFM 像の理論予測、2. アクチン繊維の 3D-AFM 像の実測と理論予測との比較、3. カーボンナノチューブ (carbon nanotube, CNT) 繊維の 3D-AFM 計測と理論予測との比較、4. 界面でのイオン液体の 3D-AFM 計測と MD シミュレーションによる分子構造の解明、5. アネキシン 5 の 3D-AFM 計測と MD シミュレーションによる水和構造の解明、6. ヘビ毒ホスホリパーゼ A2 の細胞膜との結合解離過程の HS-AFM 像による観測と MD シミュレーションによる詳細な機構の解明、7. マイカ基盤上でのピラーアレーン分子の凝集構造の AFM による観察と MD シミュレーションによる詳細な構造の解明、等を行った。紙面の都合上、本レポートでは「2. アクチン繊維の 3D-AFM 像の実測と理論予測との比較」と「3. カーボンナノチューブ (carbon nanotube, CNT) 繊維の 3D-AFM 計測と理論予測との比較」について述べる。

前述したように、3D-AFM は液中においても分子の 3 次元構造を解明する能力を持つ[4]。これを生体分子に適用すれば、原理的には生体高分子の 3 次元構造、つまりタンパク質や染色体の紐構造も解像されると期待される。しかし、AFM 計測では AFM 探針とサンプル間の力を測定しているのであり、サンプルの構造を直接測定しているのではない点に注意する必要がある。探針-サンプル間の力は当然サンプルの構造を反映するが、染色体のように柔らかく液中で動いている紐構造がどのような AFM 像として見えるのか、そもそも紐構造が本当に解像されるのかも分かっていなかった。昨年度のレポートでは、高分子モデルを用いたシミュレーションにより、動いている生体高分子の 3D-AFM 像を理論予測する計算手法を報告した。これは現在、参考文献 5 に論文として出版されている。このシミュレーション法の開発により、動いている生体高分子には最適な走査速度条件があり、その条件の時にのみ高分子の紐構造は 3D-AFM 像においても確かに紐として見えることが分かった。本レポートでは、実測されたアクチン繊維や (生体分子ではないが) CNT 繊維の 3D-AFM 像とシミュレーションによって計算された像との比較について述べ、開発したシミュレーション手法の有効性を述べる。

## 2 研究方法、計算方法

通常の AFM 計測では分子の表面構造（凹凸像）を取得するため、AFM の探針を z 軸上方から試料に接近させ、分子との相互作用を感じるとその高さを記録して z 軸上方に戻す。これを各 x, y 位置で繰り返して試料表面の形状を計測する[6]。しかし、3D-AFM 計測では試料の内部構造まで計測するため、相互作用を感じても探針を戻すことなく探針を試料内部に侵入させ、基板に到達した後に z 軸上方に戻す。この侵入の際、探針は分子に衝突したり、分子を押し下げることで仕事をする。開発したシミュレーション法では、この仕事から Jarzynski 等式を用いて自由エネルギー差を求め、その座標微分から力を求めた。これを各 x, y 位置で繰り返すことで力の 3 次元マップ、すなわち 3D-AFM 像を求め

た[5]。これは全く新規なシミュレーション法であるため、3D-AFM 像のシミュレータの開発から行った。したがって、プログラムは全て自作である。

アクチン繊維については、直径 200 nm のビーズが 36 個繋がった bead-spring モデル[6]を用いた（図 1a）。様々なパラメータを試したところ、stiffness のパラメータが 1000、ビーズの有効質量が 2  $\mu\text{g}$  の時に、最も実験と良く似た像が計算された。探針は直径 150 nm のビーズが 100 個繋がった bead-spring モデル[6]を用いた。探針の直径は実測に用いたものと同様である。また、実測に合わせて、探針の縦方向の走査速度を 30  $\mu\text{m/s}$ 、振動の振幅を 15 nm、振動数を 1 MHz で計算した。

CNT 繊維には高分子モデルによる粗視化モデルを用いた[7]。CNT の直径を実験と同じ 30 nm に設定するため、ビーズの平衡間距離と Lennard-Jones 相互作用の  $\sigma$  を 30 nm にした。50 個のビーズを繋ぎ、全長 1.44  $\mu\text{m}$  の CNT 繊維を構築した（図 2A 下）。ビーズの有効質量が 200 pg の時に、最も実験と良く似た像が計算された。詳細は省くが、シミュレーションで用いる探針には実測で用いている探針に合わせたモデルを作成した。CNT 繊維と探針の相互作用は、CNT 繊維と探針との相互作用距離を短くしつつも排除体積を考慮するた

めに、次のシフトした Lennard-Jones ポテンシャル ( $V(r)$ ) により記述した:  $V(r) = 4\epsilon\left\{\left(\frac{\sigma}{r-r_{\text{shift}}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r-r_{\text{shift}}}\right)^6\right\}$ 。

ここで、 $\sigma$  は参考文献 7 の CNT 繊維と探針との相互作用距離である 2 nm とした。 $r_{\text{shift}}$  は探針の形状に応じて変化し、実測に用いた探針の直径の最大値（120 nm）に相当する  $r_{\text{shift}}$  は 73 nm である。様々な  $\epsilon$  を試したと

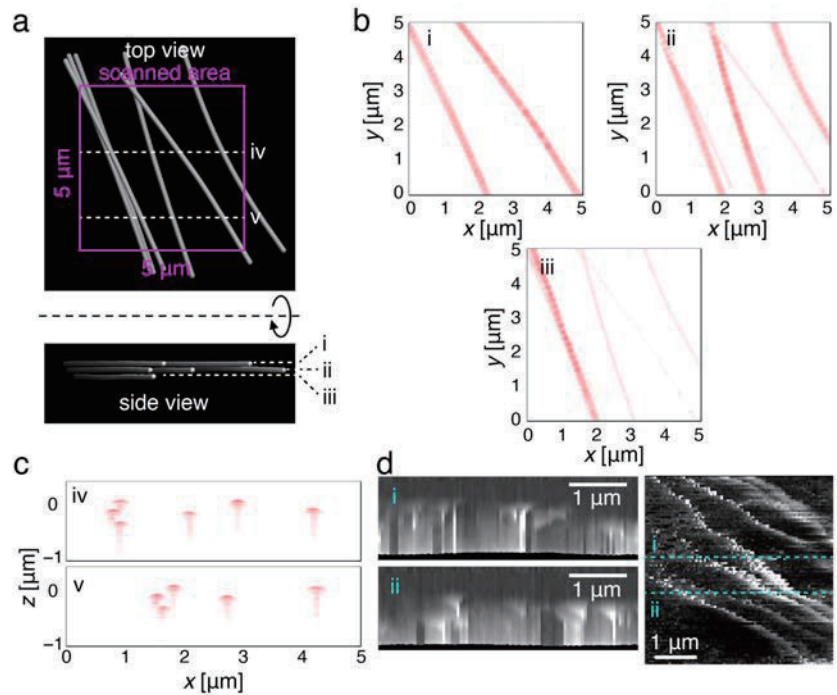


図 1 : アクチン繊維の構造と計算された 3D-AFM 像。(a) シミュレーションの系の上面図と側面図。(b) パネル a の i, ii, iii での 3D-AFM 像の xy 断面。(c) パネル a の iv, v での 3D-AFM 像の xz 断面。(d) 実測されたアクチン繊維の 3D-AFM 像。右が xy 断面で、左は i, ii での xz 断面である。



ころ、 $\varepsilon=10k_B T$ の場合に良く実験を再現する像が計算された。実測に合わせて、探針の縦方向の走査速度を  $30 \mu\text{m/s}$ 、振動の振幅を  $10 \text{ nm}$ 、振動数を  $25 \text{ kHz}$  で計算した。

### 3 研究成果

#### 3.1 アクチン繊維の 3D-AFM 像

図 1a のアクチン繊維を模した構造について計算した 3D-AFM 像の xy 断面を図 1b に示す。図 1c は xz 断面である。図 1a の構造は、実測されたアクチン繊維の 3D-AFM 像 (図 1d 右) に似せて作ったものである。アクチン繊維が 3 次元的に重なるよう、図 1a の i, ii, iii で示した 3 段階の高さにアクチン繊維を配している。

計算された 3D-AFM 像の xy 断面には、i, ii, iii の高さに応じた繊維構造が映されおり、3D-AFM 計測により

アクチンの 3 次元の繊維構造を解明し得ることを示している。これは参考文献 1 の実測結果と良く似ている。また、計算された xz 断面 (図 1c) には、引き伸ばされた三角形のような構造が見える。このような構造が見える理由は、まず、アクチン繊維に探針が衝突した際に強い力が働く。その後、侵入する探針がアクチン繊維を押し下げ、その際にも相応の力が働くため 3D-AFM 像は縦に伸びた形状になる。また、探針の位置がアクチン繊維の直上から外れていくと押し下げる距離が短くなり、結果として引き伸ばされた三角形状に見える。この引き伸ばされた三角形の構造は実測 (図 1d 左) にも観察されている。以上から、開発した 3D-AFM 像の計算手法はよく実験を再現することが分かった。この結果は参考文献 5 に記載されている。

#### 3.2 CNT 繊維の 3D-AFM 像

開発した 3D-AFM 像の計算手法の正しさを示す別の例として、柱状構造の間に張り渡した CNT 繊維の 3D-AFM 像の実測との比較も行っている。これは現在論文を準備中である。図 2A 上は実験で用いた構造の SEM 像である。図 2A 下はシミュレーションの構造である。CNT 繊維の長さや太さは実験と合わせてある。また、3D-AFM を計測する際の探針の走査速度、振動の周期や振幅も実測と同じに設定しており、探針の形状もよく似た構造になるよう設計した。

図 2B 上は実測された 3D-AFM 像の xz 断面であり、CNT 繊維の位置より下に放物線状の構造が見える。これは、アクチン繊維の時と同様、CNT 繊維に探針が衝突した際に力が働き、その後、探針が CNT 繊維を引きずる間も力が働くからである。図 2B 下は、計算された 3D-AFM 像の xz 断面であり、実験をよく再現している。この結果からも、開発した 3D-AFM 像の計算手法は妥当であると考えられる。

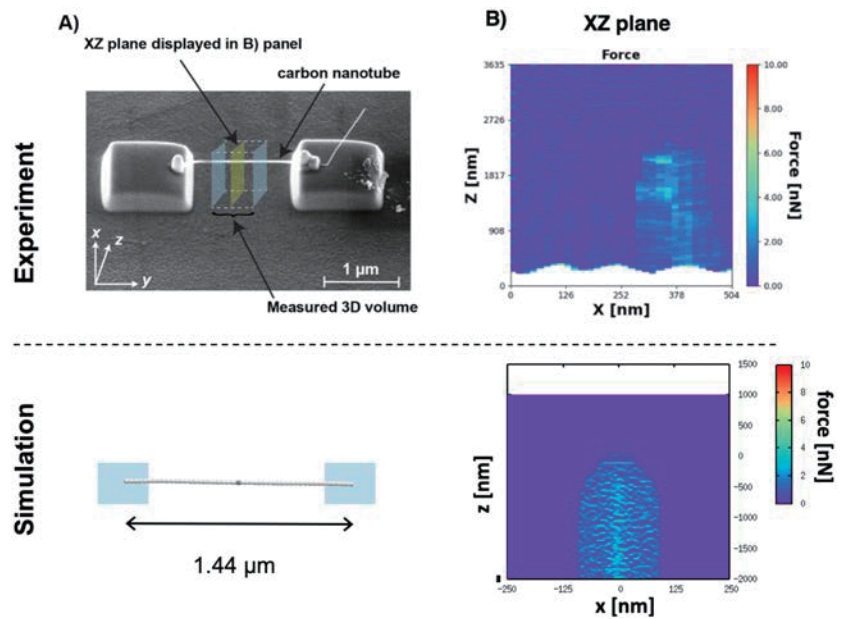


図 2 : CNT 繊維の構造 (A) と 3D-AFM 像の xz 断面 (B)。上が実測、下がシミュレーションである。

#### 4 発表実績または予定

★炭竈享司、Filippo Federici Canova、David Z. Gao、Adam S. Foster、福間剛士 (2021) 「生体高分子の 3D-AFM 像の走査速度依存性の理論予測」 日本生物物理学会

★Takashi Sumikama (2022) “Simulation: Computational Microscopy.” 2nd WPI NanoLSI-iCeMS Joint Symposium on Nanometrology and Advanced Materials. (Invited talk)

★Takashi Sumikama (2022) “Movies of binding and unbinding of biomolecules and analyses on them.” 5th NanoLSI Symposium. (Invited talk)

★炭竈享司、三田建一郎、老木成稔 (2022) 「Na<sup>+</sup>イオンは曲がりくねった経路を通して KcsA K<sup>+</sup>チャネルをゆっくり透過する」 日本生理学会

#### 5 出版実績または予定

★T. Sumikama (corresponding), A. S. Foster, and T. Fukuma, *J. Phys. Chem. C* **124**, 2213-2218 (2020).

★K. Mita, T. Sumikama (equal contributor), M. Iwamoto, Y. Matsuki, K. Shigemi, and S. Oiki, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **118**, e2017168118 (2021).

★M. Kalathingal, T. Sumikama, S. Oiki, and S. Saito, “Vectorial insertion of a  $\beta$ -helical peptide into membrane: a theoretical study using polytheonamide B.” *Biophys. J.* **120**, 4786-4797 (2021).

★T. Sumikama (corresponding), F. F. Canova, D. Z. Gao, M. Penedo, K. Miyazawa, A. S. Foster, and T. Fukuma, “Computed three-dimensional atomic force microscopy images of biopolymers using the Jarzynski equality.” *J. Phys. Chem. Lett.* (in press)

★S. Tsujioka, A. Sumino, T. Sumikama, H. Flechsig, L. Puppulin, T. Tomita, Y. Baba, T. Kakuta, T. Ogoshi, H. Murakoshi, and M. Shibata, “CaMKII integrates Ca<sup>2+</sup> signals by cooperative phosphorylation of adjacent subunits.” 投稿中

#### 参考文献

[1] M. Penedo et al., *Sci. Adv.* **7**, eabj4990 (2021).

[2] N. Kodera et al., *Nat. Nanotech.* **16**, 181-189 (2021).

[3] J. Peng et al., *Nature* **557**, 701-705 (2018).

[4] T. Fukuma and R. Garcia, *ACS Nano* **12**, 11785-11797 (2018).

[5] T. Sumikama et al., *J. Phys. Chem. Lett.* (in press) (2022).

[6] T. Sumikama, A. S. Foster, T. Fukuma, *J. Phys. Chem. C* **124**, 2213-2218 (2020).

[7] S. Cranford et al., *J. Mech. Phys. Solids* **58**, 409-427 (2010).

# キラルな大環状化合物の励起状態構造の解明

## Excited State Structures of Chiral Macrocycles

○高石 和人 (岡山大学大学院自然科学研究科)

### 1 研究目的

円偏光発光性 (CPL; Circularly Polarized Luminescence) を示す色素は、光エレクトロニクス分野において次世代の素材として有望視されており、国内外で開発研究が活発である。一方で 2,2'-ビピリジル類は様々な金属と錯体を形成することが知られているものの、軸性キラルなビピリジルを有する金属錯体の報告例はほとんどない。我々は以前に、(S)-ビナフチルとビピリジルから成るキラルな大環状化合物 (S)-1 について、ビピリジルに S の軸性キラリティーを誘起できることを明らかにしている。本研究では、CPL を示す新たな金属錯体 CPL 色素開発を目指し、大環状化合物 (S)-1 を配位子とするルテニウム錯体を合成し、その光学特性を評価するとともに立体構造を明らかにすることを目的とした。

### 2 研究方法、計算方法

密度汎関数法 (B3LYP) により、基底状態および励起状態の構造最適化計算、振動数解析計算、TD 計算を行った。基底関数は C,H,N,O 原子には 6-31+G(d,p) または 6-31G(d) を、Ru 原子には LanL2DZ を用いた。計算ソフトは Gaussian16 を使用した。

### 3 研究成果

(S)-1 を配位子とするルテニウム錯体を合成した (図 1)。塩化ルテニウム水合物と (S)-1 の混合物を加熱し、3 つの (S)-1 と 1 つのルテニウムイオンから成る錯体  $\Delta$ -(S)-2 と  $\Lambda$ -(S)-2 がおよそ等量ずつ得られた。

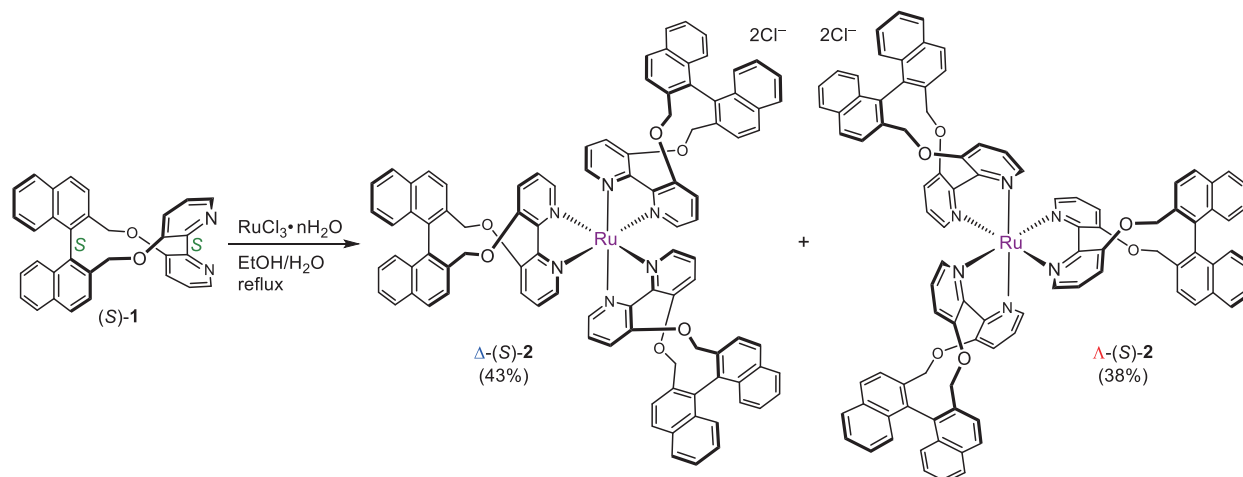


図 1. ルテニウム錯体 2 の合成

得られた錯体の立体構造を量子化学計算、X 線結晶構造解析、各種スペクトル測定により精査したところ、興味深いことに、全てのビピリジルは軸性キラリティーを保持していることが明らかとなった。また、量子化学計算により、 $\Delta$ -(S)-体の方が  $\Lambda$ -(S)-体よりも 1.8 kcal/mol 安定であることが示された。

続いて錯体 **2** のジクロロメタン溶液の発光特性を調査した。 $\Delta$ -(S)-体は非発光性であったが、 $\Lambda$ -(S)-体は赤色の発光を示した。発光量子収率は 0.10 であり、ルテニウム錯体としては高い値であった。発光寿命は 0.37  $\mu$ s (20 °C) であり、既知のデータとの比較からこの発光は燐光であると判断した。また、 $\Lambda$ -(S)-体は CPL を示した。異方性因子  $g_{lum}$  は  $+1.8 \times 10^{-3}$  であり、ルテニウム錯体としては大きな値であった。

$\Delta$ -(S)-**2** と  $\Lambda$ -(S)-**2** の発光性の差異を量子化学計算によって考察した。発光に直接関わる励起三重項状態の安定構造を求めたところ (図 2)、 $\Delta$ -(S)-体ではヤーン・テラー効果に特徴的な歪みが確認され、この歪みが非発光性の主因であると判断した。一方で、 $\Lambda$ -(S)-体ではこの歪みは現れなかった。 $\Lambda$ -(S)-体では、6-位の水素と隣のピリジン環の間の CH/ $\pi$  相互作用によって立体構造が固定され、歪みが生じなかったと考えられる。

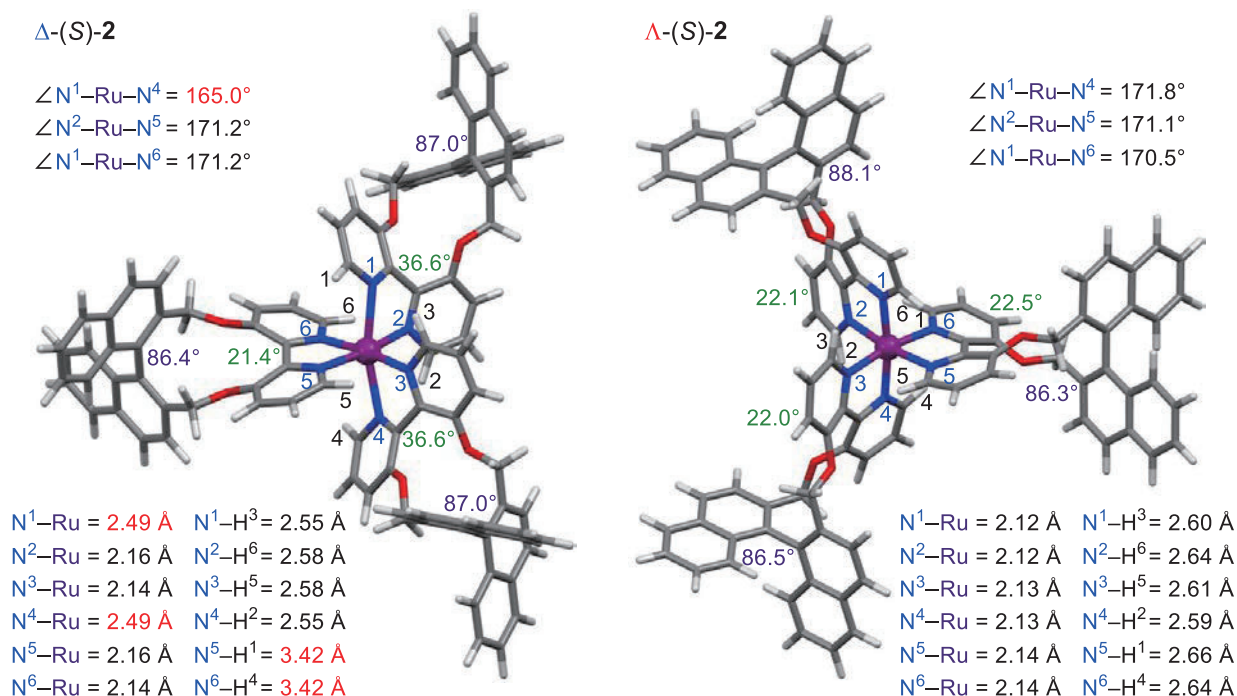


図 2. ルテニウム錯体 **2** の励起三重項状態の安定構造

#### 4 発表実績

★Kazuto Takaishi, International CREST-CPL Conference 2022 (ICCC-2022), Ruthenium Complexes Bearing Axially Chiral Bipyridyls, 2022 年 3 月 4 日.

★高石 和人, 第 31 回基礎有機化学討論会, キラルナフタレン多量体を基盤とする円偏光発光色素の開発, 2021 年 9 月 22 日.

★高石 和人, 第 179 回東海高分子研究会講演会, 円偏光発光性を示す軸性キラル有機色素の開発, 2021 年 9 月 18 日.

#### 5 出版実績

★Kazuto Takaishi, Yusuke Nakatsuka, Hitomi Asano, Yuya Yamada, Tadashi Ema. Ruthenium complexes bearing axially chiral bipyridyls: The mismatched diastereomer showed red circularly polarized phosphorescence. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202104212.

★Kazuto Takaishi, Sho Murakami, Kazuhiro Iwachido, Tadashi Ema. Chiral exciplex dyes showing circularly polarized luminescence: Extension of the excimer chirality rule. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 14570–14576.

## Importance of T cell receptor flexibility on T cell activation

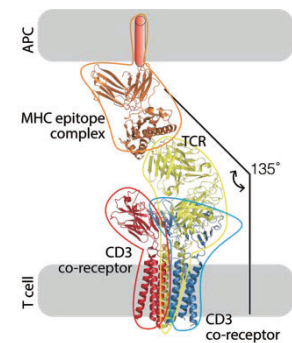
oFloris van Eerden, Xu Zichang, Kevin M. Stapleton (Osaka University, Osaka University, Osaka University)

## Importance of T cell receptor flexibility on T cell activation

oFloris van Eerden

### 1 Introduction

T cells are responsible for recognizing foreign antigens, killing infected or cancerous cells, and maintaining cellular memory of previously encountered antigens. The T cell receptor (TCR) plays a crucial role in this by binding to the antigens (epitopes) in the context of the major histocompatibility complex (MHC). In the first structure of a complete TCR, the TCR headgroup is tilted with respect to the membrane normal (1), Figure 1. This tilt led us to hypothesize that the TCR headgroup might possess a certain flexibility. Indeed, we could identify a linker region in the TCR $\beta$  subunit, which contains two conserved glycine residues, Figure 2. In this project coarse grained (CG) and fine grained (FG) simulations are used to assess the flexibility of the TCR headgroup, the role of the linker glycines in this flexibility and how TCR headgroup flexibility is important for pMCH binding.



**Figure 1: Cryo-EM structure of a TCR in complex with its CD3 co-receptor.** T cell and APC membranes are indicated by grey boxes.

### 2 Methods

Our simulations are based on the cryo-EM structures of Dong et al. (PDB ID 6JXR) and Newell et. al (PDB ID 3QIU) (1) (2). Gromacs versions 2019.4, 2020.6 and 2021.1 were used as the molecular dynamics engine (3). Simulations were performed with the novel Martini 3 forcefield (4) in conjunction with G $\ddot{o}$ -potentials (5). FG simulations were done in the Charmm36m forcefield (6).

Gelada	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Human	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Chimpanzee	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Rhesus monkey	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Aotus nancymae	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Common marmoset	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Dromedary	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Cattle	E	A	W	G	R	A	D	C	G	V	T
Sheep	E	T	W	G	R	A	D	C	G	V	T
Dog	E	A	W	G	R	A	D	C	G	F	T
Mouse	E	A	W	G	R	A	D	C	G	I	T
Brown Rat	E	A	W	G	R	A	D	C	G	I	T

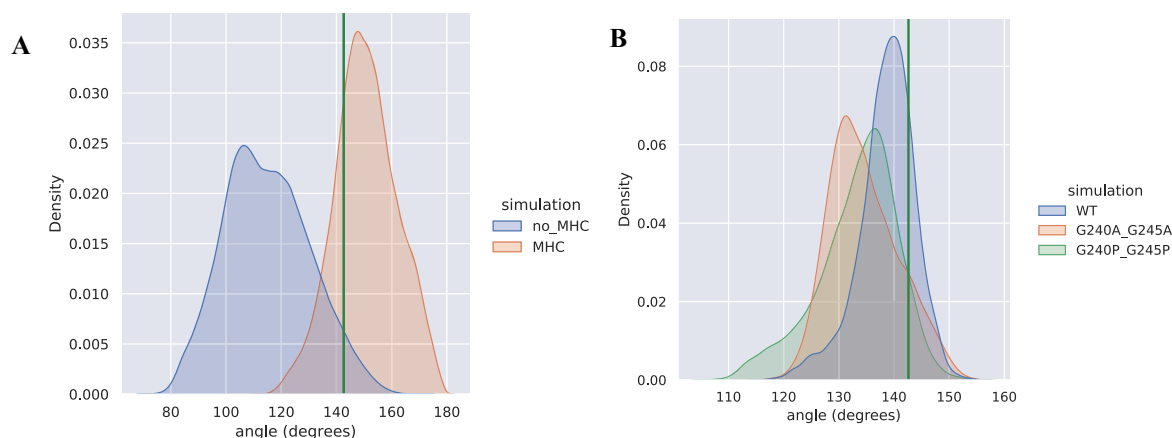
**Figure 2: MSA of the putative hinge region.** The sequence of the putative hinge is well conserved among a wide range of organisms, with the two glycines (marked in pink) being perfectly conserved.

### 3 Results

Coarse grained simulations suggests that TCR headgroup flexibility is important for TCR-pMHC binding. Simulations were carried out of membrane embedded TCRs both in free and pMHC condition. When unbound the TCR headgroup adopts a tilted conformations with an headgroup angle ranging from  $\sim 80^\circ$  to  $\sim 160^\circ$ , Figure 3A. Interaction with the pMHC however requires a more straightened conformation, with angles ranging between  $\sim 120^\circ$  and  $180^\circ$ .

To assess whether the two linker glycines are responsible for the headgroup flexibility, a set of more detailed, fine grained (FG) simulations was performed in which the two linker glycines were either mutated to alanines (G240A\_G245A) or

prolines (G240P\_G245P). Preliminary data shows that both mutations result in a less erect TCR, with the angle distributions of the mutants shifted towards smaller angles, Figure 3B. A shift towards smaller angles could mean that T cells expressing the mutant TCRs could be more difficult to activate, as pMHC binding requires a more straightened conformation according to the CG simulations (Figure 3A). Currently *in vitro* experiments are being performed to test if this hypothesis holds in the lab.



**Figure 3: Normalized distributions of the angle between the TCR headgroup and the TCR transmembrane helices.** (A) Angle distributions of CG simulations of free TCRs (blue) and pMHC (orange) bound TCRs. At the start of the simulations the angle is 142 degrees, as indicated by the green vertical line. (B) Angle distributions of FG simulations of three different TCR mutants, in which the two linker glycines (Figure 2) have been mutated to alanines (G240A\_G245A) or prolines (G240P\_G245P), at the start of the simulations the angle is 142 degrees, as indicated by the green vertical line.

## 4 Talks and Posters

Talk at the Immunology Frontier Research Center Colloquium, Osaka University (March 2022)

## 5 Publications

★Van Eerden, F.J. et al. *In preparation*

★Shirai et al. [among which Van Eerden, F.J.]. *Submitted*

## References

- [1] D. Dong *et al.*, *Nature* **1** (2019).
- [2] E. W. Newell *et al.*, *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* **186**, 5823 (2011).
- [3] B. Hess, C. Kutzner, D. van der Spoel, E. Lindahl, *Journal of Chemical Theory and Computation* **4**, 435 (2008).
- [4] P. C. T. Souza *et al.*, *Nat Methods* **1** (2021).
- [5] P. C. T. Souza, S. Thallmair, S. J. Marrink, R. Mera-Adasme, *The journal of physical chemistry letters* **10**, 7740 (2019).
- [6] J. Huang *et al.*, *Nature Publishing Group* **14**, 71 (2016).

# Adaptive modelling of antibody-antigen complexes

Xu Zichang

## 1. Introduction

Antibodies are a highly diverse class of immune receptors whose binding residues (paratopes) are selected to specifically recognize a given antigen at a given surface patch (epitope). We have developed AbAdapt (<https://sysimm.org/abadapt/>), an adaptive approach to model antibody-antigen complex structures from sequence. Recently, AlphaFold2 can predict protein models with accuracies approaching traditional experimentally-determined structures. Employing the AlphaFold2 may improve the AbAdapt docking performance and hence increase the accuracy of the epitope prediction.

## 2. Methods

We adopted a benchmark that consists of a non-redundant 620 antigen-antibody complexes for training and 100 for holdout testing. AlphaFold2 is the main method for antibody or antigen modeling. The heavy and light chain were conjugated by 32 G-linker. In this project, we performed the following set of simulations.

- 1) Systematical analysis 720 antibody queries by AlphaFold2.
- 2) Systematical analysis 720 antigen queries by AlphaFold2.

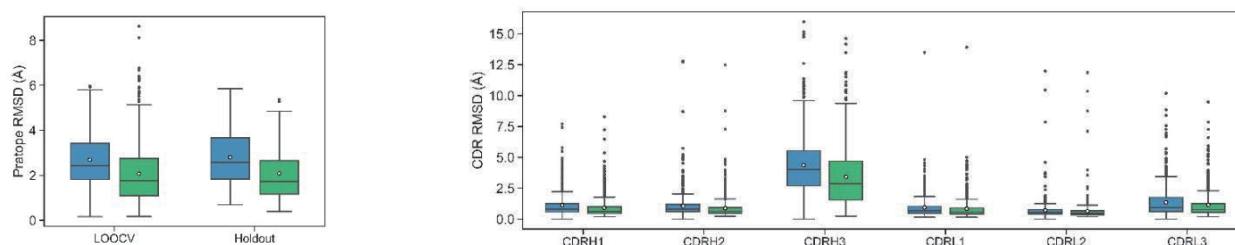
After getting the model of antibody, antigen and antibody-antigen complex by AlphaFold, the following assessment will be conducted.

- 1) Calculating the epitope/paratope information of antibody/antigen separately.
- 2) Analysis of the epitope/paratope RMSD and CDR RMSD for antibody.

## 3. Results

We got the following results:

- 1). The antibody modeling accuracy was highly improved by the AlphaFold2 which leading the significant improvement in the paratope RMSD of the corresponding antibody.
- 2). By checking the successful model rank of each query and coverage of successful queries, there was a significant improvement between AbAdapt and AbAdapt-AF in both LOOCV training and holdout testing set.



**Figure 1: Comparison of the modeling performance between AbAdapt (blue) and AlphaFold2 (green).** (A) The paratope RMSD of antibody model in LOOCV training set and Holdout set by AbAdapt or AlphaFold2. (B) The CDR RMSD of antibody model in LOOCV training set.

# GroEL substrate binding

Kevin M. Stapleton

## 1. Introduction

GroEL is a bacterial chaperonin responsible for the assisted folding of nonnative (unfolded) and misfolded polypeptides (substrates) into biologically active proteins. However, the transient nature of a GroEL-substrate complex and the dynamic nature (flexibility) of unfolded substrates have precluded their precise structural determination by traditional experimental methods. In addition, a GroEL-substrate binding motif has never been identified, and therefore inducing a GroEL-substrate structure complex for detailed investigation has remained elusive.

In our recent study (manuscript in preparation), we used the experimental method of single-particle cryo-EM to reveal a high-resolution landscape of distinct snapshots of an arrested or ‘stalled’ GroEL irreversibly bound to an **unfolded** substrate, UGT1A, at 2.7-3.5 Å resolution. From these results, we successfully visualized UGT1A binding density to a GroEL subunit (Figure 1A); however, we could not assign the atomic coordinates to the UGT1A noncontinuous density using traditional methods.

This research set the platform to answer a fundamental that until now, could not be experimentally addressed: **what is the sequence of residues in UGT1A responsible for the complete arrest of a GroEL-substrate complex?** Using a combinatorial computational approach with Alphafold2 (AF2) Multimer (AF2-m) for protein-complex prediction and our experimentally derived cryo-EM structure, we aim to determine the UGT1A binding sequence responsible for substrate capture and ultimately, arresting the GroEL-UGT1A structure complex.

## 2. Methods

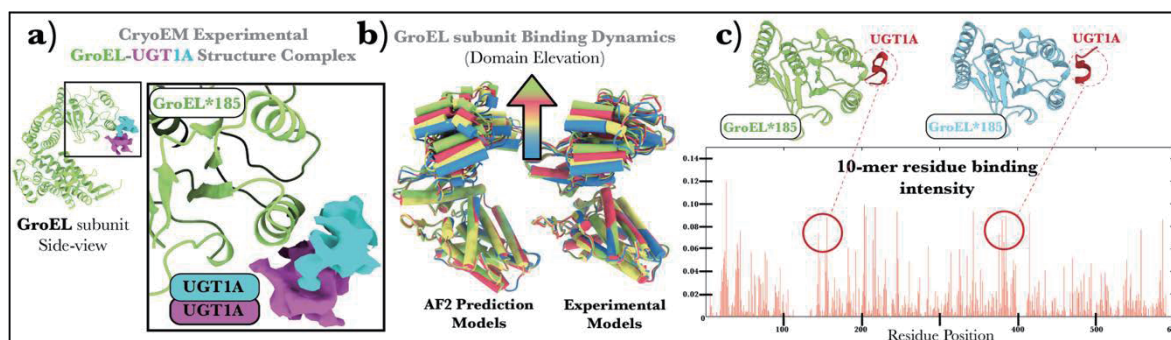
This research aims to determine the binding sequence of UGT1A to a GroEL subunit using AF2-m. We truncated the UGT1A sequence (591 residues in length) into short polypeptides containing ten residues (‘10-mer’ polypeptides). These were then simulated for protein complex formation against 185 residues in the substrate-binding domain from a GroEL subunit (GroEL\*185). We performed simulations with AF2-m to predict the GroEL\*185-peptide complex interactions for 591 10-mer UGT1A peptides. Leading candidate UGT1A peptides were selected based on calculated contact residue strength of peptide residues binding to a GroEL\*185 subunit and rendered in the 3D visualization program UCSF Chimera-X to compare the spatial orientation of the 10-mer peptide to experimentally derived position in the CryoEM data.

## 3. Results

Our initial benchmarking of AF2 to predict the structure of the truncated GroEL\*185 (substrate-binding domain) to the full-length GroEL subunit, unexpectedly resulted in the accurate prediction of GroEL subunit structure dynamics. These results contained new confirmations displaying a continuum of flexible motions for a GroEL subunit bound to UGT1A. Crucially, these subunit conformations were not in the training data of AF2 (Figure 1B). These results suggest that AF2 might have the capacity to predict protein structure dynamics in catalytic systems.



After confirming AF2 correctly predicted the GroEL\*185 structure binding domain, our AF2-m simulations resulted in 24 candidate UGT1A 10-mer polypeptides with high contact strengths and binding positions similar to those seen in the cryoEM data (Figure 1C). We observed that our initial predictions of substrate binding length (10-mer) were too conservative when fitting into the cryoEM density. Therefore, new simulations with extended UGT1A peptide sequences will be performed, i.e., extending candidate sequences from 10-mer to 15-mer.



**Figure 1: Finding the UGT1A Sequence responsible for GroEL arrest by AlphaFold2 Multimer structure complex prediction**

(A) Experimentally derived CryoEM atomic coordinates (green) and UGT1A binding density (cyan and purple). (B) AF2 predicted models of GroEL subunit dynamics matching that of experimentally derived dynamics (Elevation in the substrate-binding domains (colored arrow)). (C) Histogram displaying the binding intensity of UGT1A residues interacting with a GroEL\*185 from AF2-m protein-complex predictions. Above the histogram plot are two example output model predictions (atomic coordinates shown ribbon) from AF2-m candidate high-intensity 10-mer sequences (red ribbon) complexed with a GroEL\*185 (green ribbon).

# ReaxFF を用いたトリチウムベータ崩壊の DNA テロメア構造への影響

## Influence of tritium beta decay on telomeric DNA structure using MD simulation with ReaxFF

○中村 浩章 (核融合科学研究所、名古屋大学)、藤原 進、水口 朋子 (京都工芸繊維大学)、斎藤 誠紀 (山形大学)、李 浩論 (京都工芸繊維大学)、土生 柊、石黒 健人 (名古屋大学)、川波 竜太、藤永 裕弥、川崎 史也、寺川 和志 (京都工芸繊維大学)

### 1 研究目的

トリチウムのベータ崩壊の DNA への影響を調べるため、ReaxFF と呼ばれる動的な反応力場を用いた分子動力学法 (MD) 計算によって、置換トリチウムのヘリウム 3 への壊変により生体高分子 DNA テロメアの構造のシミュレーションを開始した。具体的には、DNA テロメア構造を扱えるある ReaxFF を用いて 310K での安定構造の再現から開始した。ところが、時間が経つにつれテロメア構造が膨張する結果になった。調査の結果、採用した ReaxFF に原因がある可能性が浮かび上がった。この ReaxFF で DNA の平衡状態探索を行ったが、当初平衡状態に達成したと思った状態を、さらに計算を進め時間発展をさせると、形が崩れ、平衡状態を達成することが困難になった。そこで、DNA より構造が簡単な高分子で ReaxFF を用いた計算を行い、ReaxFF を用いた MD の適応経験を重ね、足元を固めるというスタンスで研究を進めてきた。この高分子の ReaxFF の MD について報告する。

高分子材料は高エネルギーの放射線に長時間照射されると、架橋、鎖切断などの化学反応と共に外部から内部までの構造変化が生じる。その結果、高分子材料が劣化し、性質が変わり、性能が指標値に達しない可能性が高くなる。

放射線による様々な効果の中で、水素引き抜き反応は一つの重要な効果である。しかし、水素引き抜き反応が発生する位置はランダムであるため、実験で放射線照射による高分子の構造変化をナノスケールで追うことは困難である。そのため、損傷炭化水素の構造変化を分子レベルで予測することを目的として、ReaxFF を用いた MD を行った。具体的には、水素の取り除かれたポリエチレンを対象として、化学結合の再配置を調べた。

### 2 研究方法、計算方法

ポリエチレンの分子モデルとシミュレーション手法は以下の通りである。古典 MD シミュレーションで 100 K に冷却して得られた一本のポリエチレン鎖 C300H602 (全原子モデル) の折り畳まれた配向秩序構造を初期配置とした。損傷を再現するため、このポリエチレンモデルから水素をランダムに取り除いた。取り除かれた水

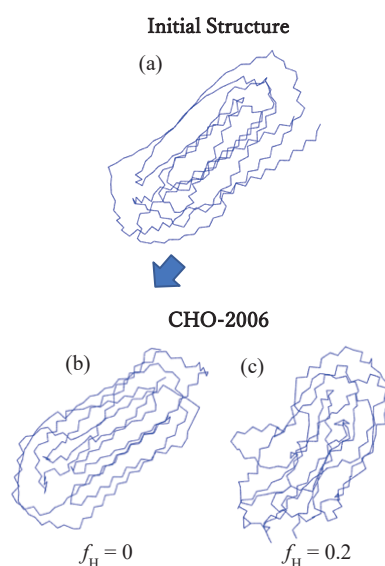


図 1. ポリエチレン鎖のスナップショット (a) 初期状態。ReaxFF として CHO-2006 を用いて MD シミュレーションを行った後の分子構造。全炭素に対する取り除かれた水素数の割合  $f_H$  が 0 の場合 (b) と、0.2 の場合 (c)。どちらも、計算の中では水素も扱っているが、形状を明示するため、水素は描いていない。

素の数はそれぞれ 0, 3, 15, 30, 60 であり、全炭素数 (300) に対する取り除かれた水素の数の比  $f_H$  はそれぞれ 0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2 である。各モデルに対して、同じ初期配置 (Fig.1(a)) から 100 K において 1.3 ns (13,000,000 タイムステップ、1 タイムステップは 0.1 fs) の MD シミュレーションを行った。さらに、高温での構造変化を調べるため、100 K/ns の昇温速度で 100 K から 400 K まで計 3 ns (30,000,000 タイムステップ) の昇温シミュレーションも行った。

さらに、分子間架橋に注目するため、上記と同じ初期配置の低温での二つのポリエチレンモデルにおける fold 部分のみから、水素を取り除き、損傷炭化水素モデルを作成した。そして、二つのポリエチレンモデルにおける水素を取り除かれた部位を接触させ、100 K において、計 1ns (100,000,000 タイムステップ) のシミュレーションを行った。なお、NVT アンサンブルを用い、シミュレーションボックスサイズを  $400 \text{ \AA} \times 400 \text{ \AA} \times 400 \text{ \AA}$  とした。また、温度を制御するため、Nosé-Hoover 法を用いた (H. Li, S. Fujiwara, H. Nakamura, T. Mizuguchi, A. Nakata, T. Miyazaki and S. Saito: Structural Change of Damaged Polyethylene by Beta-Decay of Substituted Tritium Using Reactive Force Field, Jpn. J. Appl. Phys., 60 (2021), SAAB06.を参照)。先行研究の力場パラメータの比較により、CHO-2006 を用いた (K. Chenoweth, A. van Duin, W. A. Goddard: ReaxFF Reactive Force Field for Molecular Dynamics Simulations of Hydrocarbon Oxidation, J. Phys. Chem. A, 112 (2008), 1040-1153.)。ソフトウェアは LAMMPS を用いた。

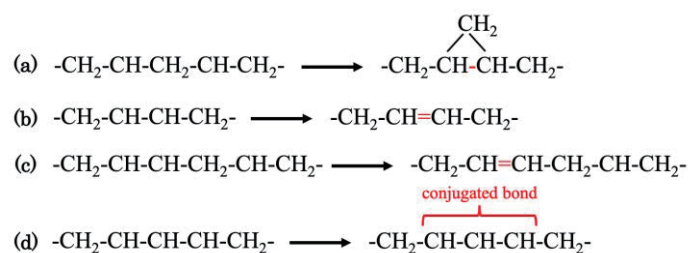


図 2. 4 つの反応に相当する化学式。反応(a)においては、新しくできる C-C ボンドの平均距離は 1.51 Å。反応(b)と(c)では、新しくできる C=C 二重結合ボンドの平均距離は 1.35 Å。反応(d)における共役系での平均 C-C 間距離は、1.40 Å になる。赤で書かれているところが、ReaxFF の MD で新たに結合した部分。

### 3 研究成果

シミュレーションで得られたスナップショット (Fig. 1) や平均二乗偏差(RMSD)を解析した結果、5%以上の水素が取り除かれた場合、低温(100 K)でも、時間の経過と共に、秩序構造の秩序度が徐々に低下することが分かった。ランダムに水素を取り除いた結果、低温(100 K)でのシミュレーションにおいて、Fig. 2 に示すような化学反応が特定構造のセグメント部位で発生することが確認できた。さらに、これらの特定セグメント部位で化学反応の発生する確率が 100%であることも分かった。具体的には、二つの-CH-の間に一つの-CH<sub>2</sub>-が存在する場合 (Fig. 2(a))、二つの-CH-の間に、新たな C-C 単結合が生成し、三員環の環状構造になる。また、二つの-CH-が隣接する場合 (Fig. 2(b)-(c))、新たな結合が生成し、隣接した二つの-CH-間の C-C 単結合が C=C 二重結合になる。さらに、三つの-CH-が隣接する場合 (Fig. 2(d))、三つの-CH-の間の結合が共役結合になり、二つの結合角は約 120°となる。

続いて行った高温でのシミュレーションにおいて、特定部位での鎖切断が観測された。鎖切断の前後における、特定のセグメント部位 (-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-) 中の各 C-C 間距離の温度変化を Fig. 3 に示す。真ん中の-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-における不安定な C-C 結合 (図中の D1、結合長約 1.70 Å) は、約 348 K で開裂し、鎖切

断が発生する。その左の-CH-CH<sub>2</sub>-における C-C 結合（図中の D2、結合長は約 1.46 Å）は、約 348 K で安定な C=C 二重結合（結合長約 1.34 Å）になる。一番左の-CH<sub>2</sub>-CH-における C-C 結合（図中の D3）は、結合の生成や開裂は生じないが、同じ温度約 348 K において、不安定状態（結合長約 1.48 Å）から安定状態（結合長約 1.54 Å）になる。最終的に、このセグメントは、-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>-になる。

このように、ReaxFF を用いた高分子の MD を行い、共有結合の組み換えなどを適切に計算できることを確かめることができた。今回使った ReaxFF ポテンシャルを基盤として高分子系で培った経験を、より複雑な構造を持つ DNA の計算の平衡状態探索に進めていきたい。

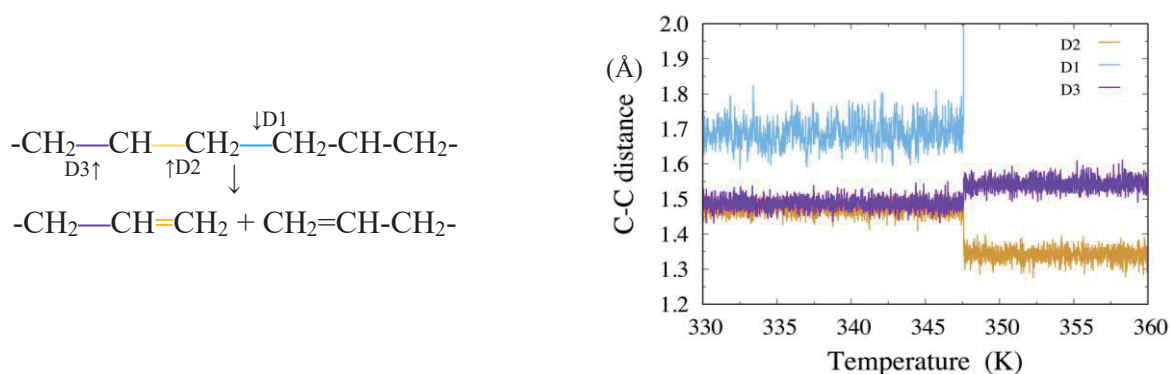


図 3. 鎖切断の反応式（左図）と、-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-セグメントから隣接する C 原子の距離の温度依存性（右図）。約 348K で、不安定な青色の結合が切れ、紫色の C-C 単結合が安定になり、茶色の結合は不安定な C-C 単結合から安定な C=C 二重結合に変化することがわかる。

#### 4 発表実績または予定

- Ryuta Kawanami, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Kazumi Omata, "Prediction of the relaxation of a polyethylene damaged by substituted tritium based on the linear response theory", 14th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma2022)/15th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (IC-PLANTS2022), Online, March 8, 2022 (1081) (Oral Presentation)
- Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Shinji Saito, Wataru Sakai, "Reactive molecular dynamics simulations on intramolecular and intermolecular structural changes of damaged polyethylene chains", 14th International Symposium on Advanced Plasma Science and its Applications for Nitrides and Nanomaterials (ISPlasma2022)/15th International Conference on Plasma-Nano Technology & Science (IC-PLANTS2022), Online, March 9, 2022 (1085) (Oral Presentation)
- Kazushi Terakawa, Susumu Fujiwara, Tomoko Mizuguchi, Yoshiteru Yonetani, Hiroaki Nakamura, "Molecular Dynamics Simulation of Cluster Damaged DNA Composed of Apurinic/Apyrimidinic Sites", AROB-ISBC-SWARM 2022 (The 27th International Symposium on Artificial Life and Robotics, the 7th International Symposium on BioComplexity, the 5th International Symposium on Swarm Behavior and Bio-Inspired Robotics), Online, January 25, 2022 (OS25-4) (Oral Presentation)
- Ryuta Kawanami, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Kazumi Omatam, "Application of Linear Response Theory to the Relaxation of a Polyethylene Damaged by Substituted Tritium", The 30th International Toki Conference on Plasma and Fusion Research (ITC-30), Online, November 19, 2021 (19Ce3) (Oral Presentation)

- Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Shinji Saito, Wataru Sakai, "Reactive molecular dynamics simulations on structural stabilization of damaged polyethylene chains", The 30th International Toki Conference on Plasma and Fusion Research (ITC-30), Online, November 18, 2021 (18Ea8) (Oral Presentation)
- Susumu Fujiwara, Haolun Li, Ryuta Kawanami, Kazushi Terakawa, Tomoko Mizuguchi, Hiroaki Nakamura, Yoshiteru Yonetani, Kazumi Omata, Seiki Saito, Takuo Yasunaga, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Takao Otsuka, Takahiro Kenmotsu, Yuji Hatano, Shinji Saito, "Tritium-induced damage on polymers and biopolymers: Molecular dynamics simulations and theoretical calculations", The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021), Online, September 3, 2021 (Oral Presentation).
- Yuji Hatano, Hiroto Shimoyachi, Tatsya Asano, Takahiro Kenmotsu, Takuro Wada, Yasuhisa Oya, Hiroaki Nakamura, Susumu Fujiwara, "Rate of double strand breaks of genome-sized DNA in tritiated water: dependence on tritium concentration, water temperature, and DNA concentration", The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021), Online, September 3, 2021 (Oral Presentation)
- Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Shinji Saito, Wataru Sakai, "Reactive molecular dynamics study on damaged polyethylene after hydrogen abstraction by radiation", The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021), Online, September 3, 2021 (Oral Presentation)
- ★Kento Ishiguro, Hiroaki Nakamura, Takuo Yasunaga, Susumu Fujiwara, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Takahiro Kenmotsu, Yuji Hatano, Shinji Saito, Yoshiteru Yonetani, "Effect of tritium beta decay in deoxy-D-ribose on duplex of telomeric DNA", The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021), Online, September 3, 2021 (Oral Presentation)
- Kazumi Omata, Ryuta Kawanami, Hiroaki Nakamura, Susumu Fujiwara, "Linear response theory applied to molecular dynamics simulations", The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021), Online, September 2, 2021 (Oral Presentation)
- Kazushi Terakawa, Ryuta Kawanami, Haolun Li, Susumu Fujiwara, Tomoko Mizuguchi, Yoshiteru Yonetani, Hiroaki Nakamura, "Molecular Dynamics Simulation of Clustered DNA Damage Composed of Apurinic/Apyrimidinic Sites", The 40th JSST Annual International Conference on Simulation Technology (JSST2021), Online, September 2, 2021 (P17) (Poster Presentation)

## 5 出版実績または予定

- ★藤原進, 波多野雄治, 中村浩章、トリチウムによる DNA 損傷のメカニズム--二本鎖切断の蛍光顕微鏡観察およびシミュレーション 日本物理学会誌 77(1) 2022 年。
- 土田陽平, 齋藤誠紀, 中村浩章, 米谷佳晃, 藤原進、分子動力学法を用いた DNA テロメア構造中バックボーン水素の溶媒接触表面積の評価、日本シミュレーション学会論文誌(Web) 13(1) 2021 年
- ★中村浩章, 藤原進, 波多野雄治、分子動力学法を用いた生体高分子のトリチウム誘起壊変シミュレーションと精度評価のための実験系の構築、プラズマ・核融合学会誌 97(10) 2021 年
- Susumu Fujiwara, Ryuta Kawanami, Haolun Li, Hiroaki Nakamura, Kazumi Omata, A theoretical approach to structural change of a polymer induced by beta decays of substituted tritium based on the linear

response theory, Journal of Advanced Simulation in Science and Engineering 8, 211-222 2021 年

- Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Shinji Saito, Structural change of damaged polyethylene by beta-decay of substituted tritium using reactive force field, Japanese Journal of Applied Physics 60 (2021)
- ★Seiki Saito, Hiroaki Nakamura, Takahiro Kenmotsu, Yasuhisa Oya, Yuji Hatano, Yuichi Tamura, Susumu Fujiwara, Hiroaki Ohtani, Image processing method for automatic measurement of number of DNA breaks, Journal of Advanced Simulation in Science and Engineering 8, 173-193 2021 年

# 金属有機構造体による水同位体分子認識

## Molecular Recognition of Water Isotopes by Meta-Organic Frameworks

○田中 秀樹 (信州大学先鋭材料研究所)

### 1 研究目的

金属有機構造体的一种である Ca 錯体  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)(\text{H}_2\text{O})_n]^{[1]}$  は、Ca 原子にスクアリン酸アニオンが配位し、かつ、水分子が化学的に吸着(c-H<sub>2</sub>O)したフレームワーク構造を有しており、そのフレームワーク中の 1 次元チャンネルは、水分子を物理吸着(p-H<sub>2</sub>O: 最大で Ca 原子当たり 1.5 個)することができる(図 1)。この状態における Ca 錯体(p-H<sub>2</sub>O+c-H<sub>2</sub>O)の a 軸方向の格子定数(303 K)を、in situ XRPD 測定によって決定したところ、c-H<sub>2</sub>O のみからなる Ca 錯体よりも、その構造が収縮していることが分かった。そこで、AIMD シミュレーション(ab initio 分子動力学法, CP2K software<sup>[2]</sup>)を実施したところ、p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O との間に水素結合が形成され、c-H<sub>2</sub>O が配位する Ca イオンに対して、1 次元チャンネルの中心軸に垂直な方向への引力を生じていることが明らかとなった。つまり、Ca 錯体は p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O 間の水素結合形成による応答特性を有していることになる。さらに、Ca 錯体の a 軸方向の格子定数の p-H<sub>2</sub>O 吸着量依存性(303 K)を in situ XRPD 測定によって調べたところ(図 2)、p-H<sub>2</sub>O 吸着量の増加に伴って、格子定数 a が小さくなることが分かった。これは、p-H<sub>2</sub>O の分子数が増えるに従って、p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O との間に形成される水素結合数が増加するためと考えられる。そこで、H<sub>2</sub>O よりも強い水素結合を形成する D<sub>2</sub>O を Ca 錯体に物理吸着(303 K)させたところ、予想に反して、格子定数 a の収縮は p-H<sub>2</sub>O 吸着の場合よりも小さくなることが分かった。ここで、液体状態(バルク)における H<sub>2</sub>O 分子間の水素結合は D<sub>2</sub>O のそれよりも弱くなることが知られているが、これは D 原子よりも質量の小さな H 原子における位置不確実性が大きくなるために、プロトンと酸素原子間における水素結合エネルギーが小さくなるためである。すなわち、上述の p-H<sub>2</sub>O と p-D<sub>2</sub>O の吸着による Ca 錯体の収縮挙動にお

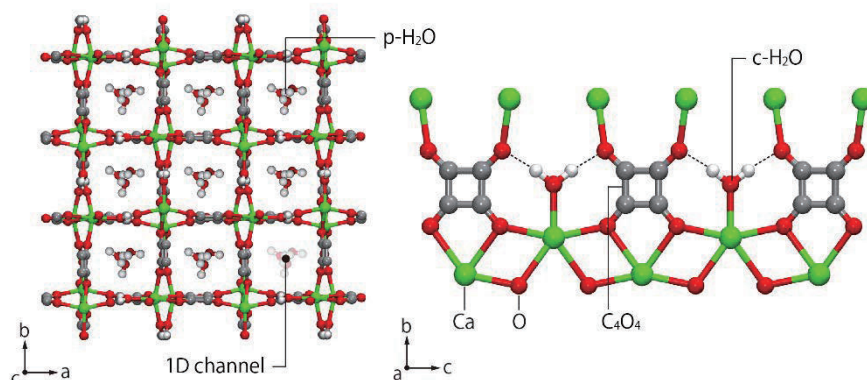


図 1 Ca 錯体  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)(\text{H}_2\text{O}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_{1.5}]_n$  の構造

が分かった。そこで、AIMD シミュレーション(ab initio 分子動力学法, CP2K software<sup>[2]</sup>)を実施したところ、p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O との間に水素結合が形成され、c-H<sub>2</sub>O が配位する Ca イオンに対して、1 次元チャンネルの中心軸に垂直な方向への引力を生じていることが明らかとなった。つまり、Ca 錯体は p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O 間の水素結合形成による応答特性を有していることになる。さらに、Ca 錯体の a 軸方向の格子定数の p-H<sub>2</sub>O 吸着量依存性(303 K)を in situ XRPD 測定によって調べたところ(図 2)、p-H<sub>2</sub>O 吸着量の増加に伴って、格子定数 a が小さくなることが分かった。これは、p-H<sub>2</sub>O の分子数が増えるに従って、p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O との間に形成される水素結合数が増加するためと考えられる。そこで、H<sub>2</sub>O よりも強い水素結合を形成する D<sub>2</sub>O を Ca 錯体に物理吸着(303 K)させたところ、予想に反して、格子定数 a の収縮は p-H<sub>2</sub>O 吸着の場合よりも小さくなることが分かった。ここで、液体状態(バルク)における H<sub>2</sub>O 分子間の水素結合は D<sub>2</sub>O のそれよりも弱くなることが知られているが、これは D 原子よりも質量の小さな H 原子における位置不確実性が大きくなるために、プロトンと酸素原子間における水素結合エネルギーが小さくなるためである。すなわち、上述の p-H<sub>2</sub>O と p-D<sub>2</sub>O の吸着による Ca 錯体の収縮挙動にお

が分かった。そこで、AIMD シミュレーション(ab initio 分子動力学法, CP2K software<sup>[2]</sup>)を実施したところ、p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O との間に水素結合が形成され、c-H<sub>2</sub>O が配位する Ca イオンに対して、1 次元チャンネルの中心軸に垂直な方向への引力を生じていることが明らかとなった。つまり、Ca 錯体は p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O 間の水素結合形成による応答特性を有していることになる。さらに、Ca 錯体の a 軸方向の格子定数の p-H<sub>2</sub>O 吸着量依存性(303 K)を in situ XRPD 測定によって調べたところ(図 2)、p-H<sub>2</sub>O 吸着量の増加に伴って、格子定数 a が小さくなることが分かった。これは、p-H<sub>2</sub>O の分子数が増えるに従って、p-H<sub>2</sub>O と c-H<sub>2</sub>O との間に形成される水素結合数が増加するためと考えられる。そこで、H<sub>2</sub>O よりも強い水素結合を形成する D<sub>2</sub>O を Ca 錯体に物理吸着(303 K)させたところ、予想に反して、格子定数 a の収縮は p-H<sub>2</sub>O 吸着の場合よりも小さくなることが分かった。ここで、液体状態(バルク)における H<sub>2</sub>O 分子間の水素結合は D<sub>2</sub>O のそれよりも弱くなることが知られているが、これは D 原子よりも質量の小さな H 原子における位置不確実性が大きくなるために、プロトンと酸素原子間における水素結合エネルギーが小さくなるためである。すなわち、上述の p-H<sub>2</sub>O と p-D<sub>2</sub>O の吸着による Ca 錯体の収縮挙動にお

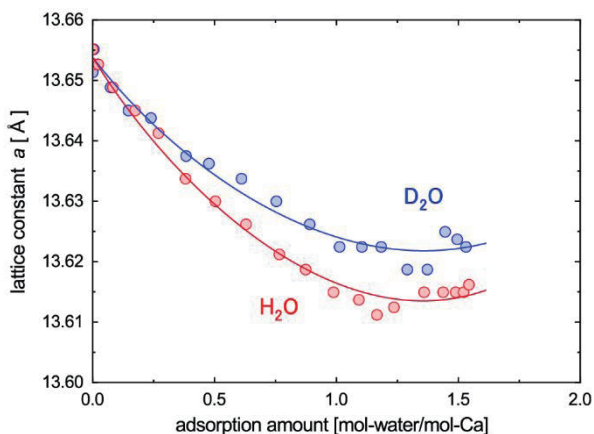


図 2 In situ XRPD 測定による Ca 錯体の格子定数 a の H<sub>2</sub>O および D<sub>2</sub>O 吸着量依存性(303 K)

る差異を計算科学的に検討するためには、Feynman の経路積分法によって、その量子力学的効果を考慮する必要がある。そこで、CP2K を外部コードとする i-pi software [ab initio 経路積分分子動力学(AIPIMD)シミュレーションのための Python コード<sup>[3]</sup>]を使用し(図 3)、p-H<sub>2</sub>O と p-D<sub>2</sub>O の吸着による Ca 錯体の収縮挙動を AIPIMD によって試験的に検討したところ(303 K)、実験結果に定性的に一致し、H<sub>2</sub>O と D<sub>2</sub>O 吸着における量子力学的効果の差異が、Ca 錯体に水同位体の分子認識能をもたらしていることを示唆する結果が得られた。しかし、この AIPIMD では、原子核を 6 個の調和振動子バネで連結された古典ビーズ群によって表す必要があり [path integral generalized

Langevin equation thermostat (PIGLET)法を使用], 各ビーズについての DFT 計算を 6 並列で計算する必要があるために、極めて計算コストが高い。このため、「2020 年度計算科学研究センター施設利用等の公募」に引き続き、「2021 年度計算科学研究センター施設利用等の公募」に応募し、大規模な AIPIMD シミュレーションを実施することで、Ca 錯体への水吸着に伴う構造変形ならびに水同位体(H<sub>2</sub>O および D<sub>2</sub>O)の分子認識能の発現メカニズムを明らかとすることを目的とした。

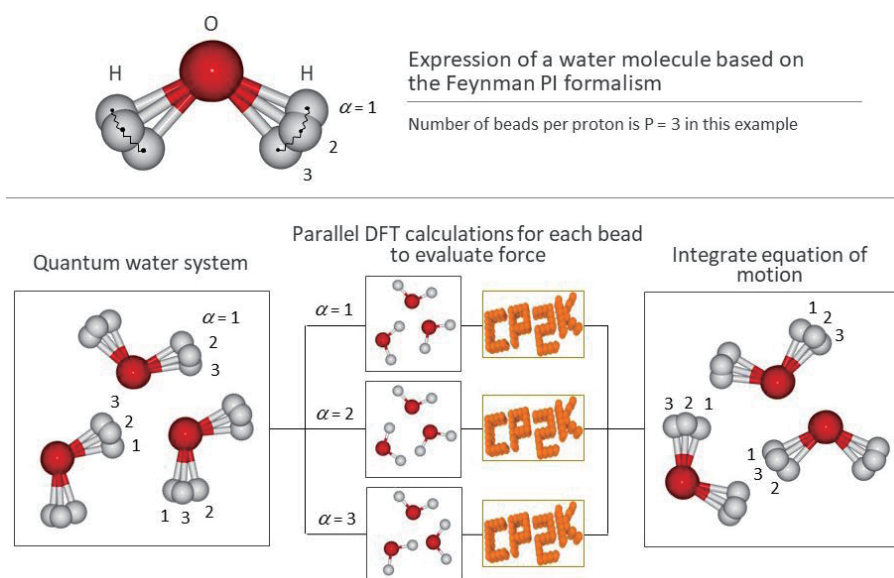


図3 Feynman の経路積分法に基づく水分子の構造表現と i-pi + CP2K による AIPIMD シミュレーション

## 2 研究方法, 計算方法

CP2K によって, [Ca(C<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)c-H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub> および [Ca(C<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)c-H<sub>2</sub>O · 1.5p-H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub> の構造最適化計算を行った (1×1×2 セル)。本計算では, BLYP 汎関数, DZVP-MOLOPT-SR-GTH 基底関数を用い, Cutoff=1000 Ry, Rel Cutoff=70 Ry および NGRIDS=5 を採用した。また, DFT-D3 によって分散力補正を行った。

2020 年度では, 上記の構造最適化によって得られた構造を初期構造とし, CP2K を外部コードとする i-pi software によって, [Ca(C<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)c-H<sub>2</sub>O · 1.5p-H<sub>2</sub>O]<sub>n</sub> および [Ca(C<sub>4</sub>O<sub>4</sub>)c-H<sub>2</sub>O · 1.5p-D<sub>2</sub>O]<sub>n</sub> の AIPIMD シミュレーションを行った。シミュレーション条件は以下の通り: constant stress (NST) ensemble, 垂直応力 10<sup>-4</sup> MPa, せん断応力ゼロ, 温度 303 K, 200 K, 100 K, 50 K, 時間ステップ 0.5 fs, ビーズ数 1 または 6, ビーズ数あたりの core 数 36, BLYP 汎関数, DZVP-MOLOPT-SR-GTH 基底関数を用い, Cutoff=1000 Ry, Rel Cutoff=70 Ry, NGRIDS=5。また, PIGLET パラメーターは <http://cosmo-epfl.github.io/gle4md> において取得した。

2021 年度は, 上述の NST ensemble では無く, NPT ensemble ( $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ) として計算を実施した。その他の計算条件は 2020 年度に同じである。



### 3 研究成果

構造最適化によって得られた  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O}]_n$  および  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n$  のスナップショットを図4に示す。それぞれの格子定数は,  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O}]_n: a=b=13.771 \text{ \AA}$ ,  $c=15.687 \text{ \AA}$ ,  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n: a=b=13.702 \text{ \AA}$ ,  $c=15.547 \text{ \AA}$  となり,

p-H<sub>2</sub>O の存在によって構造が収縮することが分かった。計算により得られた格子定数  $a$ ,  $b$  の絶対値は実験結果(図3)よりもわずかに大きい, p-H<sub>2</sub>O の吸着に伴う格子定数の変化のオーダーは実験結果に良く一致している。

X線回折測定(室温)により明らかとなっている  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n$  の構造は正方晶 ( $a=b \neq c$ ,  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ ) であるが, AIPIMD シミュレーション(ビーズ数 1 : 古典 p-H<sub>2</sub>O)を行ったところ, 温度 100 K 以下において相転移が生じ,  $\gamma=100^\circ$  となることが分かった[温度 303 K および 200 K では正方晶]。これは, Ca 錯体の変形によって, そのフレームワークと p-H<sub>2</sub>O との相互作用が増強されたためと考えられる。一方,  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n$  および  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-D}_2\text{O}]_n$  についての AIPIMD シミュレーション(ビーズ数 6 : 量子 p-H<sub>2</sub>O および量子 p-D<sub>2</sub>O)を温度 303 K にて行ったところ,  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-D}_2\text{O}]_n$  では  $\gamma=95^\circ$ ,  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n$  では  $\gamma=100^\circ$  となることが分かった。このことは, Ca 錯体が水同位体分子における量子効果の差異を認識して構造転移を起こし, かつ, その構造が異なるものになることを示唆している。但し, 上述のように, X線回折測定(室温)によって観測された  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n$  の構造は正方晶であって, 単斜晶では無い。これは, 正方晶から単斜晶への相転移におけるエネルギー障壁がシミュレーションセル当たりでは十分小さいのに対し, 数  $\mu\text{m}$  オーダーの単結晶(針状)では有意に大きなものとなっているためと考えられる。

そこで, 2021 年度では NPT ensemble ( $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ ) を用い, 303 K における AIPIMD シミュレーションを行った。その結果,  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n$ (量子 H<sub>2</sub>O)の格子定数:  $a=13.64 \pm 0.10 \text{ \AA}$ ,  $c=15.60 \pm 0.10 \text{ \AA}$ ,  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-D}_2\text{O}]_n$ (量子 D<sub>2</sub>O)の格子定数:  $a=13.63 \pm 0.10 \text{ \AA}$ ,  $c=15.62 \pm 0.10 \text{ \AA}$  と

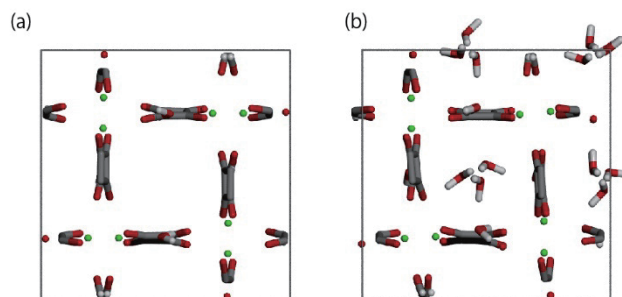


図4 CP2Kによる構造最適化: (a)  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O}]_n$ , (b)  $[\text{Ca}(\text{C}_4\text{O}_4)\text{c}\text{-H}_2\text{O} \cdot 1.5\text{p}\text{-H}_2\text{O}]_n$

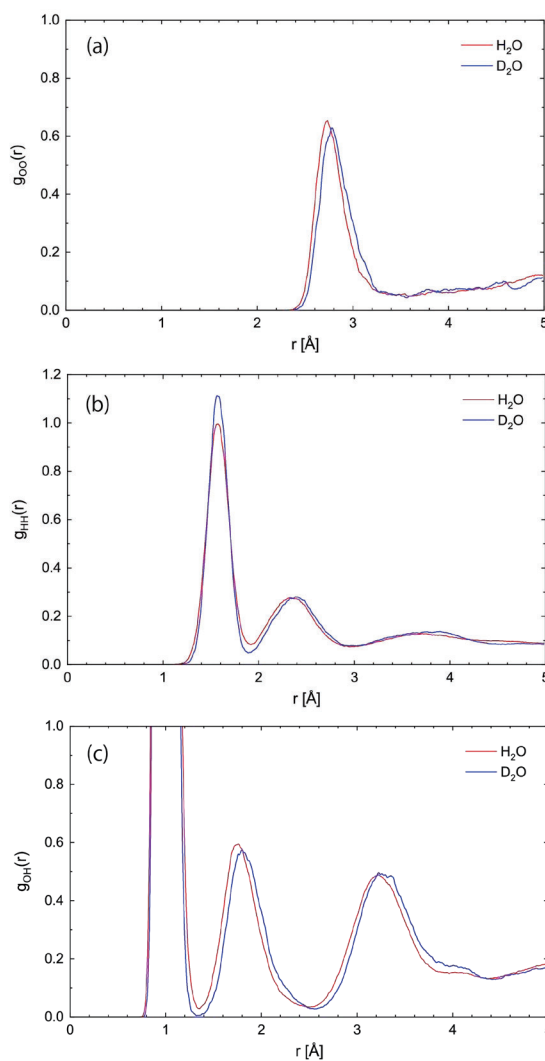


図5 p-H<sub>2</sub>O および p-D<sub>2</sub>O の部分動径分布関数 (303 K): (a) 酸素-酸素, (b) 水素-水素, (c) 酸素-水素

なり、そのゆらぎの大きさから、実験結果(X線回折測定)との比較は困難であった。一方、p-H<sub>2</sub>Oおよびp-D<sub>2</sub>Oの部分動径関数を計算したところ、図5が得られ、量子力学的効果による差異が観測された。まず、 $g_{OO}(r)$ によると(図5a)、一次元鎖を形成するp-H<sub>2</sub>Oの分子間距離が、p-D<sub>2</sub>Oよりも小さくなっている。一方、 $g_{HH}(r)$ によると(図5b)、分子内のH(D)原子間の距離に相違は見られない。そして、 $g_{OH}(r)$ によると(図5c)、p-H<sub>2</sub>O分子間における水素結合距離(1.77 Å)がp-D<sub>2</sub>Oよりも短く(1.80 Å)なっていることが分かる。ここで、Machidaらのバルク水のAIPIMDシミュレーション(300 K)によると<sup>[4]</sup>、H<sub>2</sub>Oの水素結合距離は $1.78 \pm 0.02$  Åであり、D<sub>2</sub>Oの水素結合距離は $1.77 \pm 0.01$  Åとなっている。さらに、実験によると、H<sub>2</sub>Oの水素結合距離: 1.85 Å、D<sub>2</sub>Oの水素結合距離: 1.77 Åである<sup>[4]</sup>。つまり、Ca錯体内に形成された水の一次元鎖では、H<sub>2</sub>OとD<sub>2</sub>Oについて水素結合距離の長さが逆転している。この理由については現在のところ明らかとなっていないが、水の一次元鎖特有の挙動である可能性があり、今後、検討を進めていく予定である。

#### 4 発表実績または予定

学会発表を予定。

#### 5 出版実績または予定

論文として投稿することを予定。

#### 謝辞

i-pi softwareのインストールについては、自然科学研究機構 岡崎共通施設 計算科学研究センター 神谷技術職員の全面的なご支援を頂いた。この場をお借りして厚く御礼を申し上げたい。

#### 参考文献

[1] C. Robl and A. Weiss, *Mat. Res. Bull.* **22**, 373-380 (1987).

[2] T. D. Kühne et al., *J. Phys. Chem.* **152** 194103 (2020).

[3] V. Kapil et al., *Comp. Phys. Comm.* **236**, 214 (2018).

[4] M. Machida et al., *J. Phys. Chem.* **148** 102324 (2018).

# 金属酸化物ナノクラスタの精密設計と機能開拓

## Precise design and functional development of metal oxide nanoclusters

○鈴木康介, 米里健太郎, 山口和也 (東大院工)

### 1 研究目的

数個から数十個の金属原子から構成される金属ナノクラスターは、単核の金属や金属ナノ粒子とは異なる性質を示すことに加え、原子レベルでの構造や機能の制御が可能であることから、近年注目を集めている。特に、金属ナノクラスターと金属酸化物からなるナノ複合材料は、金属ナノクラスターと金属酸化物の協奏的な機能の発現が期待されることや、金属酸化物からの電子効果により金属ナノクラスターの電子状態を制御できることなどが期待され、既存の無機材料ではなし得ない触媒作用や物性の発現をもたらすと考えられる。我々の研究グループではこれまでに、分子状金属酸化物を無機多座配位子として用いて、金属イオンを集積した金属酸化物ナノクラスタの精密設計法を開発してきた。最近では、本合成法を応用して、分子状金属酸化物を用いて核数や電子状態を制御した銀ナノクラスターを合成できることを見出した。本研究では、これらの複合材料の機能や反応性について、量子化学計算と実験の両面から明らかにすることを目的とした。

### 2 研究方法、計算方法

本研究では、全ての計算を Gaussian 16 プログラムを用いて行った。汎関数は CAM-B3LYP を用いた。基底関数は Si、O、H には 6-31G\*、Ag と W には LanL2DZ ECP を用いた。

### 3 研究成果

まず、分子状タングステン酸化物の特異な酸・塩基特性に着目し、分子状タングステン酸化物のプロトン化/脱プロトン化によって金属ナノクラスタの電子状態を制御する手法を開発した。分子状タングステン酸化物と  $\{Ag_{27}\}^{17+}$  クラスタからなる複合体 (Ag27; 図 1a) のアセトニトリル溶液に酸を添加すると、酸の添加量に応じて紫外可視吸収スペクトルが変化した。酸を添加した後の溶液に塩基を添加すると、元の溶液と同じ紫外可視吸収スペクトルに戻った。X 線吸収微細構造 (XAFS) による分析の結果、Ag27 を構成する Ag<sub>27</sub> クラスタの電子状態が酸の添加量によって変化することが示唆された。そこで、Ag27 を構成する分子状タングステン酸化物に 3 個および 6 個のプロトンを付加した構造について、量子化学計算により電子状態を調べた。一方、各 Ag 原子の自然電荷は顕著に変化することが分かった (図 1b, c)。特に、分子状タングステン酸化物にプロトンを付加することにより、Ag<sub>27</sub> クラスタの中心付近の Ag 原子の自然電荷は増加 (正に変化) し、表面付近の Ag 原子の自然電荷は減少 (負に変化) することが分かった。

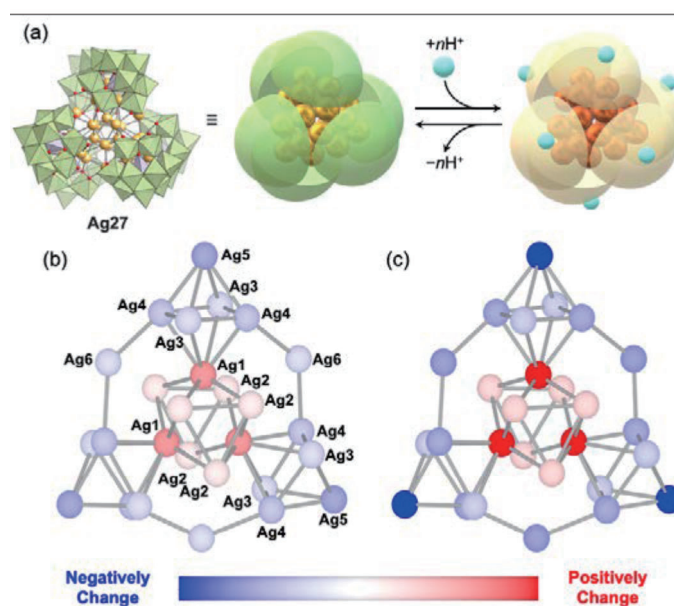


図 1. (a) Ag<sub>27</sub> のプロトン化/脱プロトン化による電子状態制御、(b) 3 プロトンを付加した時の自然電荷の変化、(c) 6 プロトンを付加した時の自然電荷の変化。

また、**Ag<sub>27</sub>** と水素ガス (H<sub>2</sub>) を反応させたところ、反応溶液の紫外可視吸収スペクトルが顕著に変化した。質量分析および NMR スペクトルより、2 分子の H<sub>2</sub> は **Ag<sub>27</sub>** との反応によりプロトンと電子に解離することが分かった。XAFS による分析の結果、H<sub>2</sub> との反応後に **Ag<sub>27</sub>** の分子構造は保たれるが、反応前と比べて **Ag<sub>27</sub>** を構成する **Ag<sub>27</sub>** クラスタは還元されたことが分かった。そこで、H<sub>2</sub> と反応前後の **Ag<sub>27</sub>** の電子状態を量子化学計算により調べた。H<sub>2</sub> と反応前の **Ag<sub>27</sub>** の LUMO と LUMO+1 は **Ag<sub>27</sub>** クラスタに非局在化しており、**Ag<sub>27</sub>** クラスタは還元されることが示唆された。TD-DFT 計算の結果、**Ag<sub>27</sub>** の紫外可視吸収スペクトルにおける、(i) 420 nm、(ii) 500 nm (shoulder)、(iii) 600 nm の吸収帯は、それぞれ、**Ag<sub>27</sub>** クラスタの HOMO から分子状タングステン酸化物の W5d 軌道への遷移、**Ag<sub>27</sub>** クラスタの HOMO-1 から分子状タングステン酸化物の W5d 軌道への遷移、**Ag<sub>27</sub>** クラスタの HOMO から LUMO への遷移に帰属された。これらの結果より、**Ag<sub>27</sub>** と H<sub>2</sub> の反応による紫外可視吸収スペクトルの変化は、**Ag<sub>27</sub>** クラスタの電子状態変化に起因すると考えられた。そこで、2 分子の H<sub>2</sub> との反応後の **Ag<sub>27</sub>** の電子状態を調べるために、**Ag<sub>27</sub>** の分子状タングステン酸化物の酸素原子近傍に 4 個の水素原子を付与した構造について、電子状態計算を行った。その結果、H<sub>2</sub> との反応後には W の自然電荷はほとんど変化しないが、**Ag<sub>27</sub>** クラスタの自然電荷が減少することが分かった。今後、本研究で得た複合体の反応性や電子状態制御の結果を生かし、触媒開発等への応用が期待される。

#### 4 発表実績または予定

- ★[1] 米里 健太郎、屋内 大輝、山添 誠司、横川 大輔、鈴木 康介、山口 和也 “銀ナノクラスター-ポリオキソメタレート複合分子の水素解離特性と触媒特性”, 日本化学会第 102 春季年会, オンライン, 2022 年 3 月 25 日.

#### 5 出版実績または予定

- ★[1] “Variable control of the electronic states of a silver nanocluster via protonation/deprotonation of polyoxometalate ligands”  
K. Yonesato, S. Yamazoe, S. Kikkawa, D. Yokogawa, K. Yamaguchi, K. Suzuki,  
*Chem. Sci.* **2022**, *13*, 5557-5561
- ★[2] “A Molecular Hybrid of an Atomically Precise Silver Nanocluster and Polyoxometalates for H<sub>2</sub> Cleavage into Protons and Electrons”  
K. Yonesato, S. Yamazoe, D. Yokogawa, K. Yamaguchi, K. Suzuki,  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 16994-16998.
- [3] “Nanostructured Manganese Oxides within a Ring-Shaped Polyoxometalate Exhibiting Unusual Oxidation Catalysis”  
K. Sato, K. Yonesato, T. Yatabe, K. Yamaguchi, K. Suzuki,  
*Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104051.
- [4] “Robotic Stepwise Synthesis of Hetero-Multinuclear Metal Oxo Clusters as Single-Molecule Magnets”  
T. Minato, D. Salley, N. Mizuno, K. Yamaguchi, L. Cronin, K. Suzuki,  
*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12809-12816.
- [5] “Synthesis of a phosphomolybdate with a tetranuclear vanadium core by installing vanadium atoms in a lacunary template using protecting group strategy”  
C. Li, K. Yamaguchi, K. Suzuki,  
*Chem. Commun.* **2021**, *57*, 6530-6533.

# 拡張アンサンブル法を用いた糖鎖クラスターの構造ダイナミクス解析

## Dynamic structural analysis of glycan cluster using enhanced sampling

○李 秀栄 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

### 1 研究目的

細胞やウイルス表面は多数の糖鎖で覆われており、それらが細胞機能、がんや感染症などの病気と関係していることがわかってきた。例えば、ウイルスは細胞表面を多数の糖鎖で覆い抗体との結合を抑え免疫システムから逃れている。実験技術の進歩により表面糖鎖の長さや種類を決めることが可能になってきており、病気に特異的な糖鎖の特定など、糖鎖機能の理解が急速に進んでいる。一方で、最近の分子動力学 (Molecular Dynamics: MD) 計算の進歩により、従来実験で見ることが難しいとされてきた糖鎖 3 次元構造 (立体構造) の情報が得られるようになってきた。最近の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に関する MD 計算は、スパイクタンパク質を覆う表面糖鎖の遮蔽効果 (“Glycan shielding”) を原子解像度で明らかにし、糖鎖が抗体や薬の作用に直接関わっていることを示した。[1]

申請者は前年度の課題 (「拡張アンサンブル法を用いた糖鎖クラスターの立体構造予測」、Receipt ID: 9042) にて、アレナウイルス科に属するラッサウイルス (Lassa virus: LASV) の糖タンパク質複合体 (Glycoprotein complex: GPC) に着目し、MD 計算により GPC 表面を覆う糖鎖の立体構造予測に取り組んだ。LASV は、西アフリカを中心に毎年 5000 人もの死者を出すレベル 4 のウイルスで、未だ有効な治療薬やワクチンは得られていないため、研究の進展が急がれている。前述の SARS-CoV-2 と比べると、サイズ的には小さなタンパク質の表面を豊富なマンノース型糖鎖が高い密度で覆っているのが特徴である。マンノース型糖鎖の重要性はヒト免疫不全ウイルス (HIV) の研究ですでに指摘されており、ウイルスの結合性との関係が調べられている。[2]

実際に、LASV GPC の 3 つのモデル (結合糖鎖なし、オリゴマンノース型 (Man9GlcNAc2) のみ、オリゴマンノース・複合型・ハイブリッド型 N 型糖鎖が結合した混合糖鎖モデル) に対して  $1\mu\text{s}$  の MD 計算をそれぞれ実施した結果、1) LASV GPC を構成する GP1 と GP2 ドメインともに糖鎖で覆われており、遮蔽度合いは GP1 の方が高い、2) 表面糖鎖はクラスターを形成し機能部位を効率的に保護している、3) MD 計算の結果と既存の配列・構造ベースの手法とを組み合わせることで、エピトープを高い精度で予測できること分かってきた。[3]

$1\mu\text{s}$  程度の MD 計算でも LASV 表面に形成されるクラスターの特徴を見出し、その立体構造パターンの情報をエピトープ解析・予測に役立てることができた。しかし、サンプリング時間を考えると予測した糖鎖クラスターの立体構造パターンは複数あるパターンの一つにすぎない可能性は十分にある。糖鎖は本質的に柔軟で多様なコンフォマーとして存在する。原理的には多様なクラスターパターンが可能だが、高いエネルギー障壁を伴うコンフォマー間遷移を通常の MD 計算で十分に探索するのは現実的に難しい。糖鎖クラスターの安定性や再配置の可能性を明らかにする上で、拡張アンサンブル法を用いた検証は必要不可欠である。クラスター形成は多次元的で、明確な反応座標を規定するのが難しい。反応座標を必要としないレプリカ交換法が好ましいが、LASV タンパク質サイズは小さめとは言え、検証には膨大なレプリカ数を必要とする。そこで、前年度の課題ではレプリカ交換 MD の一つである gREST 法 (generalized Replica Exchange Solute Tempering[4]) の有

効性を検討する予定だったが、本計算には至らなかった。本課題では前年度に実施する予定だった gREST 計算を実施し、通常の MD 計算で得られた結果との比較を通じて、糖鎖クラスターの安定性と再配置の可能性、gREST 計算の有効性を検証した。

## 2 研究方法、計算方法

計算には、通常の MD に計算に用いたのと同じシステムを用いた。糖鎖クラスターの安定性や再配置の可能性を検討するために、結合糖鎖なしのモデルは省き、ハイマンノース型糖鎖 (Man9GlcNAc2) だけからなる単一糖鎖モデルと、オリゴマンノース、複合型、ハイブリッド型 N 型糖鎖が結合した混合糖鎖モデルの 2 システムを対象とした (図 1)。後者で各結合サイトの糖鎖種類は実験情報に基づき決定した (最も分布が多いと予測された糖鎖を選定)。[2] 初期構造モデルは結晶構造 (PDBID: 5VK2) に基づき作成し、33 本の結合糖鎖はウェブツール CHARMM- GUI Glycan Modeler を用いて付加した。原子数は、各々水分子を含め 25 万原子程度である。糖タンパク質には CHARMM36m 力場パラメータを、水分子には TIP3P パラメータを用いた。

糖鎖の構造探索を加速するために、レプリカ交換法の一つである generalized Replica-Exchange Solute Tempering (gREST) 法[4]を用いた。この手法では、部分系のみでレプリカ交換を行うことで、精度を保ちつつ計算コストを大幅に軽減できる。本課題では、糖鎖の二面角エネルギー項のみを「溶質」として、4 レプリカ (溶質温度は 300.0 K、316.7 K、336.3 K、356.5 K) を用いた。通常の MD 計算に用いた平衡化 (100 ns) 後の構造を初期構造として、各レプリカを該当温度にて平衡化 (レプリカ交換なし)、その後、定温定容条件 (NVT アンサンブル) にて各レプリカあたり 350 ns (合計 350 ns $\times$ 4 = 1.4  $\mu$ s) の構造探索を行った。レプリカ効果は 5 ps 毎に行った。全ての計算は GENESIS[5、6]を用いて実施した。

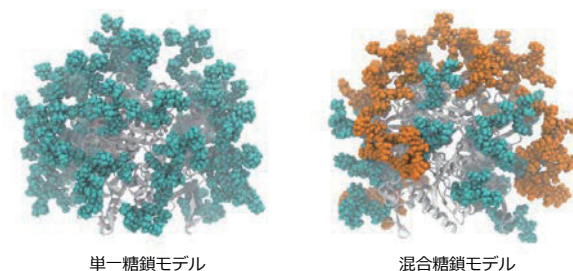


図 1. gREST 計算に用いた LASV GPC の構造。ハイマンノース糖鎖を青、その他の糖鎖をオレンジで示す。

## 3 研究成果

### gREST パラメータと交換効率

本計算を実施するにあたり苦慮したのが gREST 法で用いるレプリカ数と温度幅の決定である。水中の単糖について以前検討した結果から、糖鎖の全エネルギー項を「溶質」とした 8 レプリカ (300~531 K) の gREST 計算は温度 REMD 計算に近い結果を与えることがわかっている。[7] さらに、二面角項だけを「溶質」とした 4 レプリカ (300~915 K) の計算でも、効率は低下するものの、構造探索が加速されることを確認している。LASV GPC の分子サイズを考えると 4 レプリカの gREST 計算が望ましいが、糖鎖-糖鎖および糖鎖-タンパク質相互作用により糖鎖のエネルギー幅が広がり、単糖の計算に比べて同レプリカ数でカバーできる温度幅は減少することが見込まれた。GENESIS の自動チューニング機能を用いて 25 %の交換率が達成される

ようにレプリカ温度を求めた結果、4 レプリカで 360 K 程度まで、8 レプリカでも 470 K 程度までとなった。交換率を犠牲にして温度範囲を広げるか、温度範囲を犠牲にして交換率を保つかの選択で、本課題ではリスクの低い後者を選定し、糖鎖の二面角エネルギー項のみを「溶質」とした4レプリカ（溶質温度は 300.0 K、316.7 K、336.3 K、356.5 K）の gREST 計算を実施した。

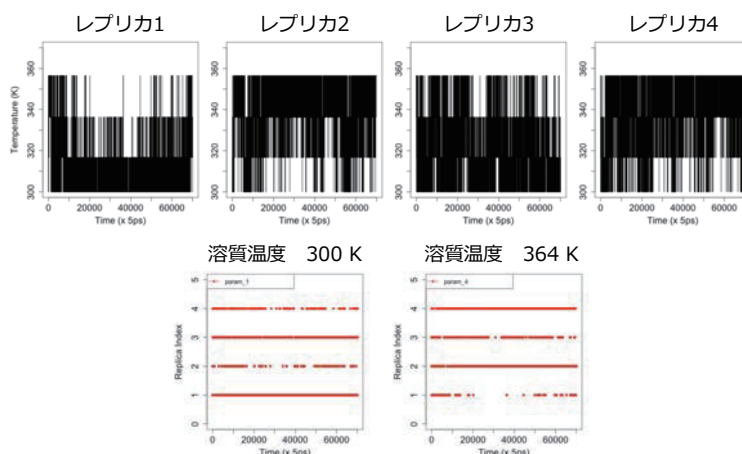


図 2. gREST 計算のレプリカ交換効率

図 2 に混合糖鎖モデルに対する gREST 計算の交換効率を示す。レプリカ空間、溶質温度空間の両方で酔歩がある程度実現されている。交換効率も平均 18.3%（単一糖鎖モデルでは 23.7%）で妥当な値である。ただし、温度空間の奇跡には低温、高温レプリカで補足される傾向が見られる。単一糖鎖モデルの計算ではこのような補足傾向が見られず理想的な酔歩が実現されており、単一糖鎖モデルと混合糖鎖モデルとで糖鎖集合系の相互作用が有意義に異なることを示唆する。

### 糖鎖集合の構造探索と糖鎖クラスターの安定性

次に、タンパク質表面を覆う糖鎖集合の立体構造を調べた。図 3 は、混合糖鎖モデルについて、gREST 計算から得られた各レプリカの奇跡を温度毎にソートした後、300 K の奇跡から抜き出したスナップショットを示す。大規模なクラスターの再配置は見られないものの、大きさや形の異なる糖鎖クラスターが探索されていることがわかる。

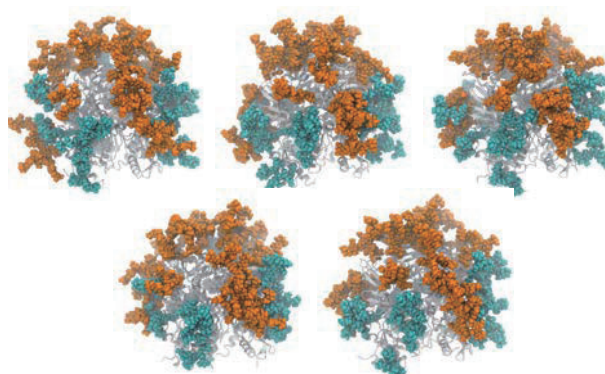


図 3. 300 K で探索された構造の一部

クラスターの構造をさらに詳細に調べるために、糖鎖間コンタクトを解析した（図 4）。その結果、通常の MD 計算では見えなかった、あるいは見えにくかったプロトマー間コンタクトが捕らえられていることがわかった。4 レプリカを用いて糖鎖の二面角エネルギー項の温度を少し高めた（二面角の回転障壁を少し弱めた）だけでも、構造探索が有意に加速されることを示した。同時に、プロトマー間クラスターが複数存在する可能性も見いだした。

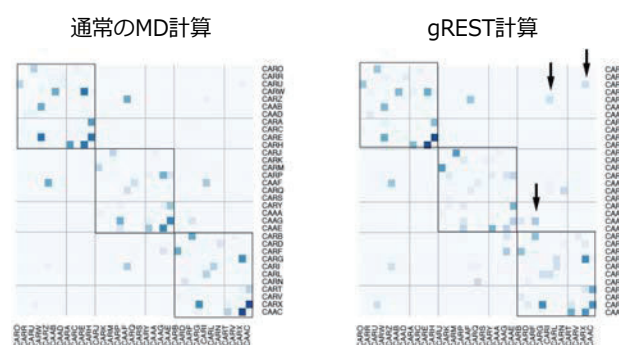


図 4. 糖鎖間のコンタクトマップ。四角の枠内がプロトマー内、枠外がプロトマー間クラスター。

### まとめと課題

本課題では LASV GPC の gREST 計算を実施し、糖鎖クラスターの安定性と再配置の可能性、gREST 計算の有効性を検証した。糖鎖の 2 面角エネルギー項だけを溶質とした 4 レプリカの計算でも、通常の MD 計算に比べて有意な探索効率の向上が認められた。今後、溶質を一部のグリコシド結合だけに絞り高温までカバーす

るなど、さらなる工夫により糖鎖集合系の立体構造を効率良く計算する手法を確立したい。

#### 4 発表実績または予定

1) 李秀栄, 水口賢司, 糖鎖を考慮したエピトープ予測, 第40回日本糖質学会年会, 2021年10月29日(鹿児島)

2) Suyong Re, Kenji Mizuguchi, Structure and dynamics of glycans on Lassa virus envelop protein, 第59回日本生物物理学会年会, 2021年11月27日(Web開催)

3) Suyong Re, Kenji Mizuguchi, Structure and Dynamics of Glycans on Viral Protein, 日本化学会第102春季年会, 2022年3月25日(Web開催)

#### 5 出版実績または予定

本課題で計算した結果については、さらに解析を進め論文として投稿予定である。

#### 「参考文献」

- [1] Casalino, L. et al. ACS Cent. Sci. 2020, 6, 1722-1734.
- [2] Watanabe, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2018, 115, 7320-7325.
- [3] Re, S.; Mizuguchi, K. J. Phys. Chem. B 2021, 125, 2089-2097.
- [4] Kamiya, M.; Sugita, Y. J. Chem. Phys. 2018, 149:072304.
- [5] Jung, J. et al. Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci. 2015, 5, 310-323.
- [6] Kobayashi, C. et al. J. Comput. Chem. 2017, 38, 2193-2206.
- [7] Sugita, Y. et al. *Methods in Molecular Biology* **2019**, 2022, 155-177



# 有機金属触媒を用いた反応機構に関する理論的研究

## Theoretical Studies on Reaction Mechanisms of Organometallic Catalysis

○山本 哲也、清水 未紀、梅田 怜、宮坂 誠（東京電機大学）

### 1 研究目的

申請者らは、ホスフィンや NHC を支持配位子とするシクロメタル化パラジウム錯体は有機ホウ素化合物のカルボニル化合物への 1,2-付加反応や 1,4-付加反応の優れた触媒能を有することを見出している。本研究ではそれらシクロメタル化パラジウム錯体触媒の反応機構の理論化学的な解明を目的とした。

### 2 研究方法、計算方法

量子化学計算はすべて Gaussian 16 を用いて行った。汎関数として B3LYP を使い、基底関数としては、H、C、B、N、O、S に関しては 6-31G(d) を、Pd に LanL2DZ を用いた。遷移状態の構造は IRC 計算で確認した。

### 3 研究成果

CYPOH のトランスメタル化反応において、トランスメタル化は Ar<sup>1</sup> を避ける位置で進行しており、Ar<sup>1</sup> の大きさが反応速度に大きく影響することが示唆された。

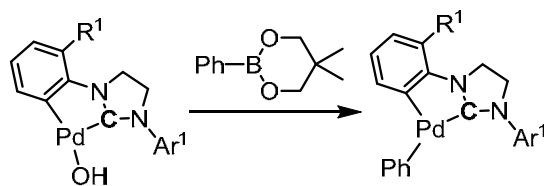


図 1.

### 4 発表実績または予定

- ★ ○Minori Shimizu, Yudai Kitahara, Tetsuya Yamamoto, “9-Diphenylphosphinoanthracene-based C<sup>P</sup>-type palladacycle complexes catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to enones” 21st Tetrahedron Symposium (2021)、2021 年 6 月 22 日、オンライン開催
- ★ ○Isami Nakajima, Yuta Okuda, Tetsuya Yamamoto, “Catalysis of Bulky yet Flexible NHC Coordinated Cyclometalated Palladium Hydroxide Complexes” 21st Tetrahedron Symposium (2021)、2021 年 6 月 22 日、オンライン開催

### 5 出版実績または予定

Minori Shimizu, Yuta Okuda, Koki Toyoda, Ryo Akiyama, Hiraku Shinozaki and Tetsuya Yamamoto, “Pd-catalyzed synthesis of 1-(hetero)aryl-2,2,2-trichloroethanols using chloral hydrate and (hetero)arylboroxines”, *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 17734-17739.

Isami Nakajima, Minori Shimizu, Yuta Okuda, Ryo Akiyama, Ryu Tadano, Masahiro Nagaoka, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Hiraku Shinozaki, Tetsuya Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.*, *in press*.

# 酸化型ヒドロゲナーゼ活性中心の局所構造と電子状態の理論的決定

## Theoretical characterization of active sites in oxidized hydrogenase

○堀 優太、渡辺 七都稀（筑波大学計算科学研究センター）

### 1 研究目的

[NiFe]ヒドロゲナーゼは、Ni と Fe 原子を含む活性部位において、水素分子の分解・合成反応を常温常圧で触媒する。酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼには、Ni-A と Ni-B などの活性中心の状態が存在すると考えられている。それぞれ Ni と Fe の二核中心構造を持ち、-O もしくは-OH が金属原子間を架橋していると考えられている。Fe は 2 価状態であると特定されているが、Ni 原子の酸化数やスピン状態の特定には至っていない。そこで本研究では、量子化学計算により各酸化状態の安定構造を探索し、実験結果と比較することにより、酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼの活性中心の構造と電子状態を特定する。

### 2 研究方法、計算方法

酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼの各架橋構造と Ni の電子状態に対して、ONIOM 法による活性中心の構造最適化計算を行った。ONIOM 法の High Layer 領域は、BP86 汎関数を用いた DFT 計算を行い、基底関数として 6-31G\*を用いた。Low Layer 領域は、Amber 力場による MM 計算によって行った。全ての計算は、Gaussian 16 パッケージを用いて行った。得られた安定構造と X 線結晶構造との RMSD を調べ、もっとも小さい RMSD を持つモデルを調べることにより、酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼの取り得る構造と電子状態を決定した。

### 3 研究成果

いくつかの計算モデルに対する安定構造と実験との RMSD 値が最も小さい計算モデルは、2つ得られた。一つは、低スピン状態の Ni<sup>3+</sup>と OH<sup>-</sup>の架橋配位子を持つ状態で、提案されている構造および電子状態と一致した。2つ目は、低スピン状態の Ni<sup>2+</sup>と S-O が Ni と Fe に架橋した状態であることがわかった。これは、これまでに特定されてない新たな酸化状態であり、理論計算により、その詳細な構造と電子状態が得られた。

### 4 発表実績または予定

★佐藤綾香、堀優太、重田育照、「高電位鉄硫黄タンパク質の活性中心の構造と電子状態についての理論的解析」、『日本化学会 第 102 春季年会(2022)』、P2-1pm-49、オンライン、2022 年 3 月

渡辺七都稀、庄司光男、堀優太、重田育照、「結晶成長によるアミノ酸キラル増幅に関する理論的研究」、『日本コンピュータ化学会 2021 年秋季年会』、2P02、オンライン、2021 年 11 月

渡辺七都稀、庄司光男、堀優太、重田育照、「隕石中でのアミノ酸キラル増幅機構についての理論的研究」、『第 15 回分子科学討論会』、4P070、オンライン、2021 年 9 月

★堀優太、石川航平、庄司光男、重田育照、「酸化型[NiFe]ヒドロゲナーゼ活性中心の電子状態計算」、『量子生命科学学会第 3 回大会』、P-33、オンライン、2021 年 9 月

### 5 出版実績または予定

本研究で得られた結果は、現在実験共同研究者とともに論文執筆中であり、PNAS に投稿予定である。

# 新しい治療法の確立を目指した新規触媒の開発

## Development of Novel Catalysts for the Establishment of New Therapeutic Methods

○三ツ沼 治信、金井 求、上村 祐伍、生長幸之助、古田 将大、山次 健三、野崎多  
実子、坂井 健太郎、巽 俊文、藤田 大樹、澤崎 鷹、山根 三奈、藤吉 浩平、山梨  
祐揮、田辺 駿、高橋 和希、中尾 裕康、彭 雪、陳 虹宇、花田 華世、大井 未  
来、真島 壮平、平尾 祐樹、梶野 英俊、片山 友里、福田 智之、岩井 篤志、宮内  
公大、東屋 勇都、幅崎 美涼（東大院薬）

### 1 研究目的

本研究の目的は、新しい治療法の開発につながる革新的な触媒の開発を行う。本研究は新規ケミカルスペースに向けた複雑構造分子合成を加速する革新的触媒創生、と人工触媒の化学介入による触媒医療の治療応用から成る。

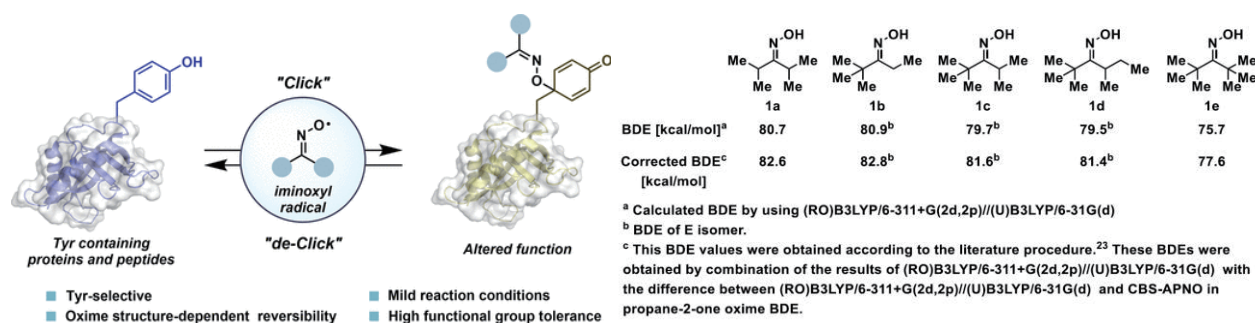
### 2 研究方法、計算方法

具体的には①触媒的  $sp^3C-H$  結合活性化による  $sp^3$  炭素リッチ構造の効率的な骨格形成反応の開発、②ヒストンのアセチル化触媒の開発による人工転写制御、③アミロイドタンパク質の酸素化触媒の開発を目指す。いずれの研究においても Gaussian 16, GRRM 14, NBO 6.0 など各ソフトウェアを活用し、構造最適化、励起状態計算および分子軌道解析により理論的に分子を設計し、実際の反応に適用し、その結果をフィードバックすることで更なる触媒構造の最適化に取り組む。

### 3 研究成果

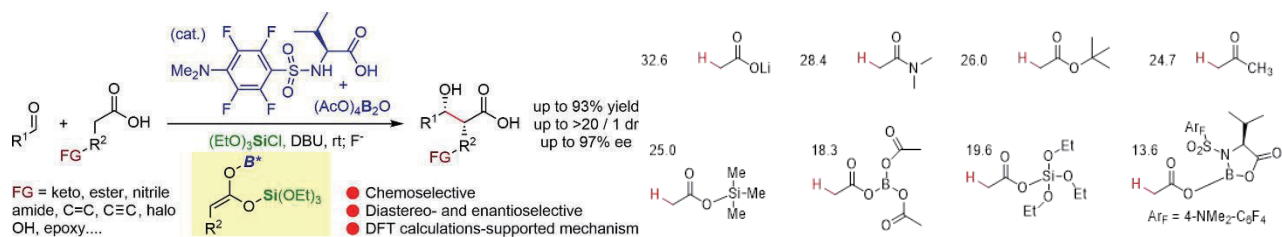
#### 3.1 イミノキシルラジカルを利用したタンパク質中のチロシン選択的修飾

タンパク質中の特定の残基を化学選択的に修飾できる手法はケミカルバイオロジーツールとしての応用や翻訳後修飾の理解などに大きく役立つ。今回、申請者らはイミノキシルラジカルが化学選択的にタンパク質中のチロシンに含まれるフェノール部位と化学選択的に反応することを見出した。ここでイミノキシルラジカルの反応性を予測するために、対応するヒドロキシルイミンの O-H 結合の結合乖離エネルギー (BDE) を指標にして分子設計に用いることにした。イミノキシルラジカルとチロシンとの反応性は置換基の立体障害に相関しておりこれは DFT 計算の結果と一致するものであった。この結果を利用し最適の分子を見出すに至った。



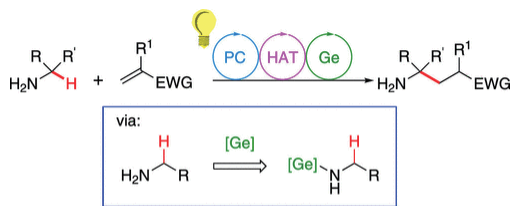
### 3.2 ボロン・シリコン二重活性化機構によるカルボン酸選択的アルドール反応の開発

カルボン酸は医薬品や生物活性分子に頻出する官能基であり、この官能基の化学選択的な官能基化反応は医薬分子合成に大きく役立つことが予想される。しかしながらカルボン酸の $\alpha$ 位プロトンのpKaは非常に高く、化学選択的に脱プロトン化することは難しい。今回申請者らのグループは以前に見出していたボロン触媒に加え、シリコン添加剤を添加することで化学選択的にカルボン酸からエノラートを形成できることを見出した。この特異な効果を解明するために、中間体として想定されるシリルエステルのpKaを計算することとした。その結果シリルエステルは以前までに申請者らが見出しているボロンエステルと同等の酸性度を持つことが明らかになった。この活性化機構に加え、ボロン触媒の活性化によりさらにpKaが下がり、化学選択性の発現につながっている。



### 3.3 ゲルマニウム触媒を用いた結合弱化戦略による一級アミン $\alpha$ 位 C-H 結合の官能基化反応の開発

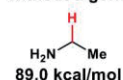
医薬品合成に当たり、安定な有機化合物の C-H 結合を直接的に官能基化する手法は工程数や廃棄物を削減できる有用な手法である。中でも近年光触媒・水素原子移動 (HAT) 触媒系が注目を集めている。ここではラジカル触媒活性種が C-H 引抜きを行うが、その位置選択性が問題となっている。一方で特定の官能基のみ選択的に活性化し、対象の C-H 結合を弱化することができれば化学選択的に官能基化することができる。一級アミンは生物活性分子によく見られる重要な官能基である。しかしながら、一級アミン $\alpha$ 位 C-H 選択的な活性化は今までに例がない。ここでアミンに配位してアミン上の電子密度を上げ、結合乖離エネルギーを小さくする活性化触媒としてゲルマニウム触媒を想定した。実際にこの触媒により活性化が起きるかを DFT 計算により確かめることとした。計算の結果によると実際にゲルマニウムの配位により、結合弱化が起きていることが分かった。実際にゲルマニウム触媒を添加したところ円滑に反応が進行することが実験的にも確かめられ、計算との整合性が確認された。



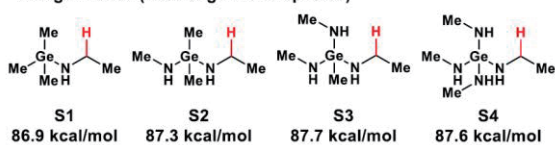
- ✓ reactivity enhancement by Ge cocatalyst
- ✓ site-selective C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization
- ✓ 26 examples (including amino-acid derivatives), up to 90% yield

#### Calculated Bond Dissociation Energy (BDE)

##### without a germane

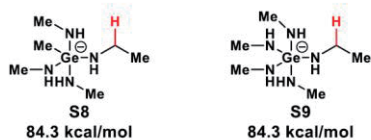
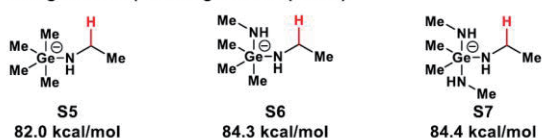


##### with germanes (neutral germane species)



C-H bond weakening by 1.3~2.1 kcal/mol

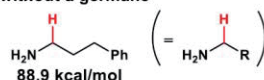
##### with germanes (anionic germane species)



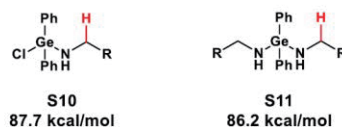
C-H bond weakening by 4.6~7.0 kcal/mol

#### Plausible Reaction Intermediates and Calculated Bond Dissociation Energy (BDE)

##### without a germane

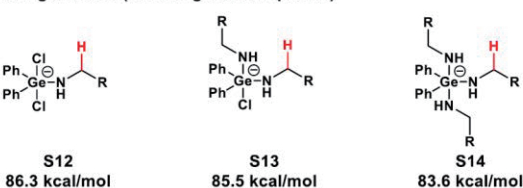


##### with germanes (neutral germane species)



C-H bond weakening by 1.2~2.7 kcal/mol

##### with germanes (anionic germane species)



C-H bond weakening by 2.6~6.3 kcal/mol

## 4 発表実績または予定

[1] ★ 第 47 回反応と合成の進歩シンポジウム「シリルエステル活性化によるカルボン酸選択的触媒の不斉アルドール反応」藤田大樹、山根三奈、Sameera W. M. C、三ツ沼治信、金井求

[2] ★ 日本化学会第 102 春季年会「Site-selective  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H Alkylation of Alcohols and Primary Amines Promoted by Photoredox, HAT, and Bond-Weakening Hybrid Catalysis」Kentarō Sakai, Kounosuke Oisaki, Motomu Kanai

[3] ★ 日本薬学会第 142 年会「ゲルマニウム型新規結合弱化触媒を用いた 1 級アミン  $\alpha$  位 C(sp<sup>3</sup>)-H アルキル化」坂井健太郎、生長幸之助、金井求

## 5 出版実績または予定

[1] ★ Maruyama, K.; Ishiyama, T.; Seki, Y.; Sakai, K.; Togo, T.; Oisaki, K.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19844-19855.

[2] ★ Fujita, T.; Yamane, M.; Sameera, W. M. C.; Mitsunuma, H.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24598-24604.

[3] ★ Sakai, K.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3325-3330.

# 生体分子で起こる化学反応と機能相関構造ダイナミクスの理論的解明

## Theoretical study of chemical reactions and functional conformational dynamics of biomolecules

○森 俊文、川島 恭平（九州大学先導物質化学研究所）

### 1 研究目的

化学反応の多くは溶液内で起こり、特に生体分子においては、分子の機能を制御するために反応が巧みに利用されている。これらの反応では反応中心に加え、生体分子・溶媒など多くの自由度が関与しており、全自由度に関するポテンシャルエネルギー面を調べるのは困難であるため、自由エネルギー面やその面上での遷移状態など、静的描像に基づく反応機構の議論が多く行われてきた。ところが、酵素反応や生体分子の機能に関わる化学反応において、分子の構造の揺らぎや過渡的状态が重要な役割を果たしていることが近年実験から明らかになりつつある。そのため、化学反応そのものに加えそれに関わるダイナミクス、特に反応中心周りの構造変化がどのように起こり、効率的な反応や機能発現が実現されているかを理解することが求められている。我々は、このような生体分子を中心とした凝縮系における化学反応に対して、量子化学計算と分子動力学シミュレーションなどの理論化学手法を活用することで、反応過程の分子機構をダイナミクスまで明らかにすることを目指している。本年度は、特に以下の項目に取り組んだ。

#### 1.1 酵素における反応と関わる遅い構造変化の分子起源の理論的解明

酵素反応ではこれまで結晶構造解析に加え、アミノ酸変異体を用いた反応速度の測定など、速度論的解析が多く行われてきた。これに対して、FRET などの一分子計測や NMR からは、個々の酵素分子の反応速度の揺らぎや、基質・生成物の脱離過程における酵素の中間状態などが観測され、酵素反応サイクル全体における酵素の構造揺らぎや状態遷移の寄与の重要性が示唆されている。本研究では、自由エネルギー面に基づく反応速度解析に加え、遷移過程ダイナミクスなど実際に反応が進行する過程のシミュレーションを行うことで、反応過程において酵素の構造変化や運動が果たす役割を理解することを目指した。特に、プロリン異性化酵素 Pin1 を例に、NMR の緩和分散法で示唆されているマイクロ秒～ミリ秒オーダーの遅いダイナミクスがどのように Pin1 内で起こり、またそれが異性化反応とカップルしているかを、分子シミュレーションを用いて明らかにすることを目的とした。

#### 1.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

シクロデキストリンは6から8分子のグルコースから形成される環状オリゴ糖であり、環の外側が親水性、内側が疎水性というユニークな特徴を有している。これを利用して、空洞の大きさに依存した疎水性分子を包接することができるため、溶解性の向上、分子認識、薬物担体にも用いられている。修飾したシクロデキストリンを触媒として用いる例は報告されてきているが、無修飾のシクロデキストリンが直接反応に関与する例は少ない。近年、シクロデキストリンを用いることで、温和な条件下で選択的に芳香族化合物の C-H トリフルオロメチル化反応が進行することが報告された(図 1)。ここでトリフルオロメチル基(CF<sub>3</sub>-)は医薬品、農薬、有機材料に含まれる、非常に有用な官能基である。そのため、これまでにトリフルオロメチル基を導入する方法が数多く開発されてきたが、その中でも芳香族化合物の位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応は例が少なく、報告されていた反応例も、基質に配向基を導入する必要があり、取り除くことが困難とい

う問題点があった。この問題もシクロデキストリンを用いることで改善されている。シクロデキストリンを用いたこの反応では Langlois 試薬 ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ ) と TBHP ( $\text{tBuOOH}$ ) によってラジカル的にトリフルオロメチル化が進行する。また、基質をシクロデキストリンに内包させることで、配向基の導入なしで位置選択性が向上することが見出された。 $^1\text{H}$  NMR 実験から、基質がシクロデキストリンに内包されているという結果は得られているが、どのようにシクロデキストリンが作用しているかは不明瞭であった。そこで、本研究では量子化学計算と分子動力学シミュレーションを組み合わせることで、トリフルオロメチル化反応の分子機構と、シクロデキストリンによって反応がどのように位置選択的に進行するかを明らかにすることを旨とした。

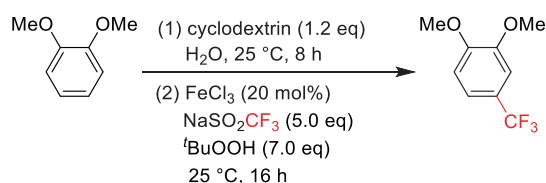


図 1. シクロデキストリンを用いた位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応

### 1.3 ウレアが導入されたビピリジン型配位子と Ir 触媒による芳香族 C-H ホウ素化反応の機構解明

有機ホウ素化合物は、変換反応を経て様々な官能基に変換できるため、非常に重要な中間体である。合成法の 1 つに Ir 触媒を用いる芳香族化合物の位置選択的 C-H ホウ素化反応が挙げられる。この反応は、二座の配位子を用いることで、芳香族ハロゲン置換体を経由せずに、直接 C-H をホウ素化できるため有用な反応である。さらに、この反応は芳香環の置換基のかさ高さに強く影響を受け、通常の置換反応では難しいメタ位を選択的に官能基化できるため、これまで多くの研究がなされてきた。2019 年には、Lu らによって、1 価イリジウム錯体、ビス(ピナコラート)ジボロン ( $\text{B}_2\text{pin}_2$ )、ウレアが導入されたビピリジン型配位子、そして芳香族アミドを用いることで温和な条件下で反応が促進されることが見出された(図 2)。この反応は、アミド酸素と配位子のウレア部分が水素結合をすることにより、促進されていると考えられている。また、芳香族エステルの場合で反応性が低下することが分かっているが、その原因は明らかになっていない。そこで、本研究では量子化学計算を用いてこの反応の分子機構を解明し、さらに配位子の違いが反応にどのように影響するかを調べることを目的とした。

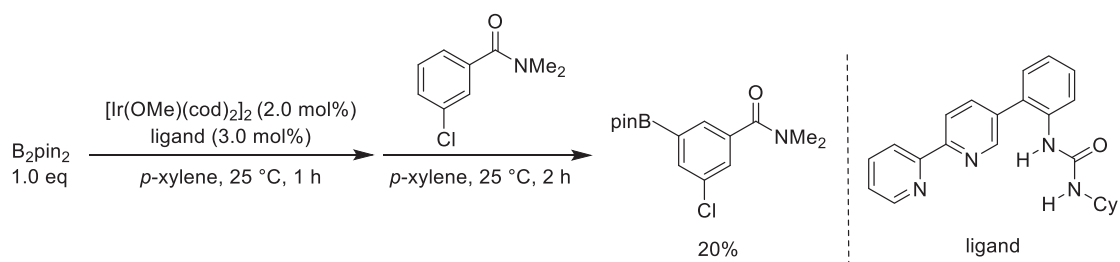


図 2. ウレア-ビピリジン型配位子を用いる Ir 触媒 C-H ホウ素化反応

## 2 研究方法、計算方法

### 2.1 酵素における反応と関わる遅い構造変化の分子起源の理論的解明

プロリン異性化酵素 Pin1 の遅い構造変化・状態遷移の過程を分子動力学シミュレーションによって調べた。特に、基質の状態が Pin1 のダイナミクスにどう影響を及ぼすかを明らかにするために、基質が結合していない apo 型に加え、cis 型、trans 型の基質が Pin1 に結合した場合も検討した。それぞれについて、10 マイクロ

秒の長時間分子動力学シミュレーションを 20 回ずつ実行した。次に、これらのトラジェクトリにおけるタンパク質の遅い運動を明らかにするために、主鎖の N-H 結合に関する角度相関関数を計算し、それらに含まれる時定数の分布を逆ラプラス変換によって求めた。これらの分子動力学シミュレーションには Amber20 を用いた。

## 2.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

具体的な C-H トリフルオロメチル化反応の基質として、1,2-ジメトキシベンゼンを用いた。この基質に Langlois 試薬 ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ ) と TBHP ( $\text{BuOOH}$ ) を加えることでどのように反応が進行するかを、Gaussian16 Rev. C.01 を用いた量子化学計算によって調べた。さらに、基質がシクロデキストリンに内包される過程および複合体の安定構造を調べるために、Amber20 を用いた MD シミュレーションを実行した。

## 2.3 ウレアが導入されたビピリジン型配位子と Ir 触媒による芳香族 C-H ホウ素化反応の機構解明

反応機構は 3 価イリジウム錯体  $\text{IrL}(\text{Bpin})_3$  から始まり、基質の C-H への酸化的付加、HBpin の脱離、 $\text{B}_2\text{pin}_2$  の付加、還元的脱離による生成物の脱離といった過程があるが、酸化的付加の後どの順番で反応が進行するかは不明である。そこで、DFT 計算を用いて、反応機構および反応性の違いを解明することを目的とした。そのために、Gaussian16 Rev. C.01 を用いた量子化学計算を行った。

# 3 研究成果

## 3.1 酵素における反応と関わる遅い構造変化の分子起源の理論的解明

基質が結合していない状態の Pin1 について、主鎖 N-H 結合に関する角度時間相関関数を調べると、活性部位の近くに存在する  $3_{10}$  ヘリックスをはじめとして、活性部位周りの多くのアミノ酸で遅い運動が見られた。これらの時定数は、逆ラプラス変換を用いることで、マイクロ秒オーダーの遅い運動であると見積もられた。これらのアミノ酸は、過去の NMR 緩和分散法の実験で示唆されていたマイクロ秒～サブミリ秒の遅い時定数を持つ遅い運動が見られる領域とよく一致しており、実験で示唆されていた遅い運動が、実際にシミュレーションで見られることを示唆している。一方で、実験では基質が結合すると、より遅い運動が局在化して現れるとされていたが、シミュレーションでは、基質の結合によって、遅い運動が抑えられていた。

これらの違いの原因を探ったところ、基質の状態の違い (cis 型/trans 型) によって、複合体の構造分布が変化し、NMR order parameter に違いが見られることが分かった。その結果、計算では異性化が起きていないために遅い運動が見られなかったのに対して、実験では異性化反応が起きたことで、反応が Pin1 の構造変化とカップルして、見かけ上 Pin1 に遅い運動が現れていたことが示唆された。また、基質の状態の違いによって order parameter が変わる原因が、 $3_{10}$  ヘリックスの形成とアンフォールドに由来していることをシミュレーション結果の解析から突き止めた (図 3)。これらの結果をまとめた論文を現在投稿中である。

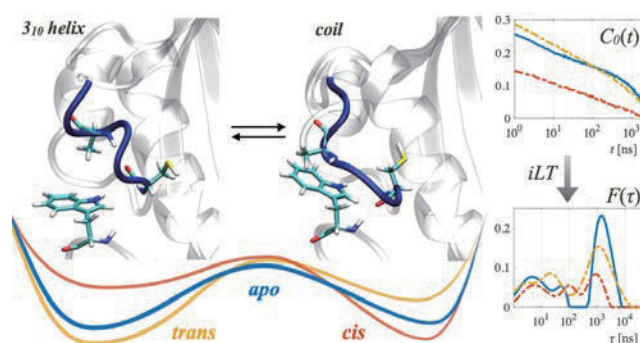


図 3. プロリン異性化酵素 Pin1 の遅い運動の分子起源



### 3.2 シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明

シクロデキストリンがない場合は、量子化学計算から選択性が発現するのは、CF<sub>3</sub> ラジカル付加の段階であることが分かった。選択性は芳香環の電子密度および反応点近傍の置換基と CF<sub>3</sub> ラジカルの立体反発によって決まると考えられる。シクロデキストリンがある場合では、まずシクロデキストリンと基質は複合体を形成する。MD シミュレーションを行った結果、複合体は主に 2 つの状態を取りうることが分かった。得られた構造をもとに、量子化学計算を行うと、2 つの状態のうち、寄与の低い複合体からしか反応が進行しないことを見出された。しかし、シクロデキストリンの有無で活性化エネルギーに大きな変化は現れなかった。次に、生成物との複合体について MD シミュレーションを行うと、主生成物のほうが副生成物より強くシクロデキストリンに包接されていることが分かった。シクロデキストリンがない場合には、2 回目以降の CF<sub>3</sub> 化が進行しうるが、シクロデキストリンがある場合では、反応点が保護されているため、選択性が上がっていると考えられる。これらの結果をまとめた論文を現在執筆中である。

### 3.3 ウレアが導入されたビピリジン型配位子と Ir 触媒による芳香族 C-H ホウ素化反応の機構解明

*N,N*-ジメチルベンズアミドを基質として検討を行った結果、反応は基質の C-H への酸化的付加、還元的脱離、HBpin の脱離、B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> の付加を経て進行することが示唆された。また、律速段階は酸化的付加であり、メタ位での反応がパラ位よりも有利であることが分かった。これらは実験結果を支持するものであり、その理由はメタ位でのみ見られる配位子のウレア部分と基質のカルボニル基との水素結合形成による安定化に起因すると考えられる。

## 4 発表実績または予定

★ 森 俊文, “生体分子の動的構造と機能発現機構の理論的解明”, 京都大学福井謙一記念研究センターオンラインシンポジウム, オンライン, 2022 年 1 月, 口頭 (招待)

★ 森 俊文, “生体分子の状態遷移と機能の動力学 (Role of dynamics in conformational transitions and functions of biomolecules)”, 日本化学会第 102 春季大会アジア国際シンポジウム-物理化学ディビジョン, オンライン, 2022 年 3 月, 口頭 (招待)

★ 川島 恭平, “シクロデキストリンを用いる位置選択的 C-H トリフルオロメチル化反応の機構解明”, 研究会「凝縮系の理論化学」, 沖縄, 2022 年 3 月, 口頭 (招待)

## 5 出版実績または予定

T. Kikutsuji, Y. Mori, K. Okazaki, T. Mori, K. Kim, N. Matubayasi, “Explaining reaction coordinates of alanine dipeptide isomerization obtained from deep neural networks using Explainable Artificial Intelligence (XAI)”, *J. Chem. Phys.* **156**, 154108 (2022)

★ T. Mori, S. Saito, “Molecular Insights into the Intrinsic Dynamics and their Roles During Catalysis in Pin1 Peptidyl-prolyl Isomerase”, (*submitted*)

★ A. Shiozuka, K. Sekine, T. Toki, K. Kawashima, T. Mori, Y. Kuninobu, “Photoinduced Divergent Deaminative Borylation and Hydrodeamination of Primary Aromatic Amines”, (*submitted*)

★ T. Mori, K. Sekine, K. Kawashima, T. Mori, Y. Kuninobu, “Near-Infrared and Dual Emissions of Diphenylamino Group-substituted Malachite Green Derivatives”, (*submitted*)

# 界面活性剤凝集挙動の理論モデリング

## Theoretical Modeling of Surfactant Aggregation

○甲賀研一郎, 甲藤寛之, 内藤秀文, 平良碧生 (岡山大学)

### 1 研究目的

アルコールならびに界面活性剤などの両親媒性分子種と水からなる水溶液は、ミセル形成からマイクロ相分離まで多彩な微視的構造をとる。比較的単純なプロパノール水溶液ですら、何らかの不均一構造をとることが分光法などにより示唆されているが、構造の詳細までは解明されていない。本研究の目的は、界面活性剤水溶液の微視的構造の分子種依存性、温度依存性、第3成分（イオン等）添加効果を明らかにすることにある。本年度は、2つの課題に焦点を絞って研究を行う。第一に、イオン添加効果の基礎的知見を得るために、疎水性溶質に対する塩析効果のイオン種依存性の起源を明らかにする。第二に、溶質分子間有効相互作用の溶質分子サイズ依存性をモデル溶質に関して明らかにする。

### 2 研究方法、計算方法

溶質の溶解度に対する塩添加効果の大きさはセチェノフ係数 $K_S$ によって表される。溶媒中の溶質も塩も希薄であるとき、溶質のオストワルド吸収係数（溶解度） $\lambda$ は塩濃度 $\rho$ に指数関数的に依存し、その依存性の強さと方向を定めるのが $K_S$ である（ $\lambda_0$ は純溶媒における $\lambda$ ）：

$$\frac{\lambda}{\lambda_0} = e^{-K_S \rho} \quad (1)$$

我々はメタン水溶液に対するNaCl型塩に関して、セチェノフ係数の陽イオンサイズ依存性、陰イオンサイズ依存性を計算し、実験結果との一致を確認し、陽イオンサイズ依存性に非単調な挙動が生じる原因を明らかにする。セチェノフ係数は2通りの方法で計算する。第一は、溶質の溶媒和自由エネルギーを純水中および塩水溶液中で計算し、式(1)を用いて決定する方法、第二は、相関関数積分を用いて評価する方法である：

$$K_S = (v_+ + v_-)(G_{AW} - G_{AS}) \quad (2)$$

ここで、 $v_+$ 、 $v_-$ は陽イオン、陰イオンの価数である。 $G_{AW}$ は溶質-溶媒分子間相関関数積分、 $G_{AS}$ 溶質-イオン間相関関数積分（ $v_+ + v_-$ 個の相関関数積分）の平均である。

溶質分子間有効相互作用の溶質分子サイズ依存性については、水溶液中および単純液体中の疎水性溶質分子（Lennard-Jones粒子）間の動径分布関数および浸透第2ビリアル係数 $B$ を溶質分子サイズの関数として計算する。 $B$ を精密に評価するために、系の有限サイズ効果および有限濃度効果の補正を行う。

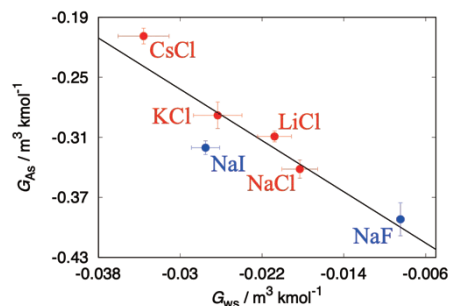
モデル水溶液およびモデル混合液体のMDシミュレーションは基本的にGROMACSを用いて実行した。

### 3 研究成果

セチェノフ係数 $K_S$ の陽イオンサイズ依存性、陰イオンサイズ依存性はいずれの方法から計算しても実験結果と一致することがわかった。陽イオンサイズを $\text{Cs}^+$ から $\text{Li}^+$ へと減少させると、 $K_S$ は増大するが、 $\text{Na}^+$ のサイズ付近で極大となり、それ以降は急激に減少し、 $\text{Li}^+$ のサイズでは $\text{Cs}^+$ における値と同程度になる。われわれはセチェノフ係数 $K_S$ のイオンサイズ依存性が一般にイオン周囲の水の稠密度に相関することを示し、 $\text{Li}^+$ 周囲

の水が特異的に密度の低い構造をとることを示した。さらに、式(2)の右辺に現れ、 $K_S$ の大きさを決定する $G_{As}$ とイオンの部分モル体積に関係する水-イオン間相関関数積分 $G_{ws}$ の間に線形相関があることを指摘した(右図)。

溶質分子間有効相互作用の溶質分子サイズ依存性については、水溶液中の疎水性溶質分子間の浸透第2ビリアル係数 $B$ が負であり(引力相互作用)、溶質直径 $\sigma$ に対して、 $B \propto \sigma^6$ という極めて強い依存性を示すことが明らかになった。また、単純液体中の疎水性溶質分子については、 $B$ が正であり(斥力相互作用)、ここでも、溶質直径の6乗に比例する結果を得た。今後、より広い溶質直径範囲で、多様な溶質分子に対して、6乗則の妥当性を検討する。



#### 4 発表実績または予定

★1. 内藤秀文, 「疎水性相互作用の温度依存性を定める微視的因子」, The 14th Mini-Symposium on Liquids : MSL2021, 岡山大学+オンライン (ハイブリッド), 2021年6月26日.

★2. 平良碧生, 「両親媒性分子の溶媒和自由エネルギーに対する平均場近似の妥当性」, The 14th Mini-Symposium on Liquids : MSL2021, 岡山大学+オンライン (ハイブリッド), 2021年6月26日.

★3. 甲藤寛之, 「水溶液の疎水性溶質の溶解度に対するイオンサイズ効果」, The 14th Mini-Symposium on Liquids : MSL2021, 岡山大学+オンライン (ハイブリッド), 2021年6月26日.

★4. Kenichiro Koga, “Ion-size dependences of the salting-out effect”, Symposium: Hydrophobic Effects and Water-Mediated Self-Assembly, IUPAC CCCE 2021 Virtual, August 13-20, 2021.

★5. 内藤秀文, 岡本隆一, 墨智成, 甲賀研一郎, 「疎水性相互作用の溶質分子サイズ依存性: シミュレーションを用いたアプローチ」, 第35回分子シミュレーション討論会, 岡山大学+オンライン (ハイブリッド), 2021年11月29日-12月1日.

★6. 平良碧生, 岡本隆一, 墨智成, 甲賀研一郎, 「van der Waals 描像による両親媒性分子の溶媒和自由エネルギーの温度・圧力依存性の再現」, 第35回分子シミュレーション討論会, 岡山大学+オンライン (ハイブリッド), 2021年11月29日-12月1日.

★7. 甲藤寛之, 岡本隆一, 墨智成, 甲賀研一郎, 「電解質水溶液における疎水性溶質の溶解度の陽イオン直径依存性」, 第35回分子シミュレーション討論会, 岡山大学+オンライン (ハイブリッド), 2021年11月29日-12月1日.

#### 5 出版実績または予定

1. Hiroyuki Katsuto, Ryuichi Okamoto, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “Ion Size Dependences of the Salting-out Effect: Reversed Order of Sodium and Lithium Ions”, *J. Phys. Chem. B*, **125**, 6296-6305 (2021).
2. Ryuichi Okamoto and Kenichiro Koga, “Theory of Gas Solubility and Hydrophobic Interaction in Aqueous Electrolyte Solutions”, *J. Phys. Chem. B* **125**, 12820-12831 (2021).
3. 平良碧生, 「van der Waals 描像による両親媒性分子の溶媒和自由エネルギーの温度・圧力依存性の再現」, アンサンブル, **24**, No.1, 60-61(2022).
- ★4. Hidefumi Naito, Ryuichi Okamoto, Tomonari Sumi, and Kenichiro Koga, “Osmotic second virial coefficients for hydrophobic interactions as a function of solute size”, *J. Chem. Phys. Comm.* (in press) (2022).

# 高分子インフォマティクスのための分子動力学シミュレーションによる高分子物性データベースの構築

## Construction of physical property database by molecular dynamics simulation for polymer informatics

○林 慶浩<sup>1</sup>、吉田 亮<sup>1</sup>、Wu Stephen<sup>1</sup>、川内 進<sup>2</sup>、劉 暢<sup>1</sup>、青木 祐太<sup>1</sup>、高橋 愛子<sup>1</sup>、草場 穂<sup>1</sup>、南 俊匠<sup>1</sup>、岩山 めぐみ<sup>1</sup>

1. 統計数理研究所 ものづくりデータ科学研究センター

2. 東京工業大学 物質・情報卓越教育院

### 1 研究目的

本研究では、高分子材料の“マテリアルズインフォマティクス (MI)”を対象とした統計的機械学習の基盤技術を構築する。一般に材料研究の設計変数の空間は極めて広大である。例えば有機材料の最も基本的な構成要素である有機分子の化学空間には、 $10^{60}$ を超える候補構造が存在すると言われている。新材料の研究開発では、このような広大な探索空間から所望の物性を有する分子を効率的に探索することが求められる。

本研究では、データ科学と分子シミュレーションの融合手法を用いて、この問題にアプローチする。データ解析の一般的なワークフローは、順問題と逆問題の形式に帰着する (図 1)。順問題では、観測データを用いて、分子構造から物性を予測する統計モデルを構築する。これに対し逆問題では、ベイズ推論を適用しモデルの逆写像を求めて、所望の物性値を有する候補分子を生成する。さらに、ベイズ最適化に基づき物性計算の対象分子を選定し、外挿領域にデータを追加しながら、モデルの予測可能範囲を段階的に拡大していく。このサイクルを繰り返すことで、外挿領域に存在する革新的な新材料を同定する。

ここでの大きな問題は、高分子材料分野ではデータがないということである。他の材料系に比べると高分子材料のデータ量は圧倒的に少ない。特に、データ駆動型研究に資するレベルの高分子物性データベースは現時点において実質的に存在しない。また、革新的な材料の周辺にはデータは存在しない。データ科学の予測は、一般的に内挿的であり、データが存在しない未踏領域においてはその有効性は失われる。したがって、

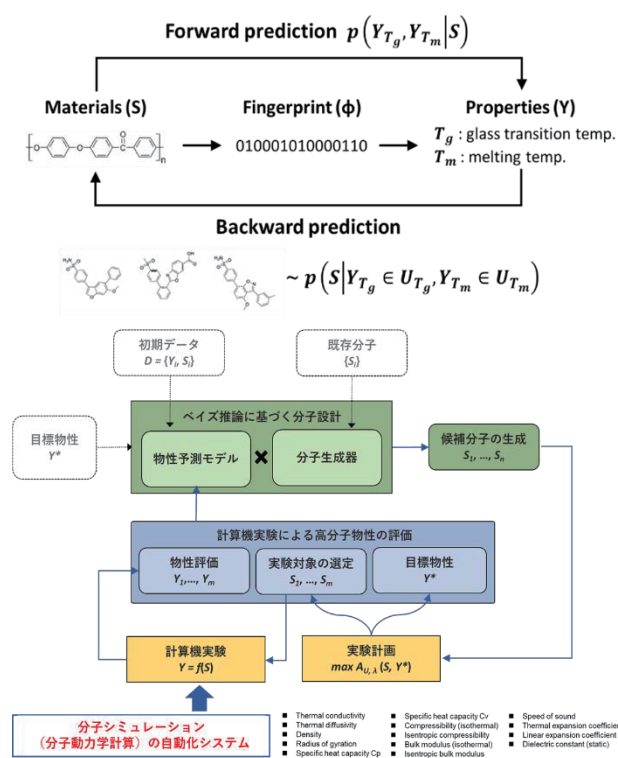


図 1. ベイズ推論と分子シミュレーションによる外挿的材料探索

単純なデータ駆動では原理的には真に革新的な材料に到達できない。すなわち、問題の本質はデータがないということである。

そこで本研究では、分子動力学 (MD) シミュレーションによる高分子物性の全自動計算システム (RadonPy) を開発し、仮想実験によりデータ駆動型研究に資する包括的な高分子物性データベースを構築することを目的とした。

## 2 研究方法、計算方法

本研究で開発した MD 計算を用いた高分子物性自動計算システム RadonPy の概要を図 2 に示した。本システムは、電子状態計算ソフトウェア Psi4 と全原子 MD シミュレーションのソフトウェア LAMMPS をスパコン上の複数ノードで並列実行することを想定して開発された Python ライブラリである。入力は、高分子の繰り返しユニットの SMILES (化合物の 1 次構造を表す文字列) や重合度、温度である。本研究では、重合度はポリマー鎖の原子数が約 1,000 になるように調整し、300 K・1 atm の条件で計算を行った。パイプラインのワークフローは、次の通りである：(1) 立体配座生成アルゴリズムの ETKDG 法を用い繰り返しユニットの立体配座を生成、(2) 繰り返しユニットの Psi4 を用いた電荷計算、(3) 繰り返しユニットを self-avoiding randomwalk 法により連結し、ランダムコイル状の高分子鎖を生成、(4) こ

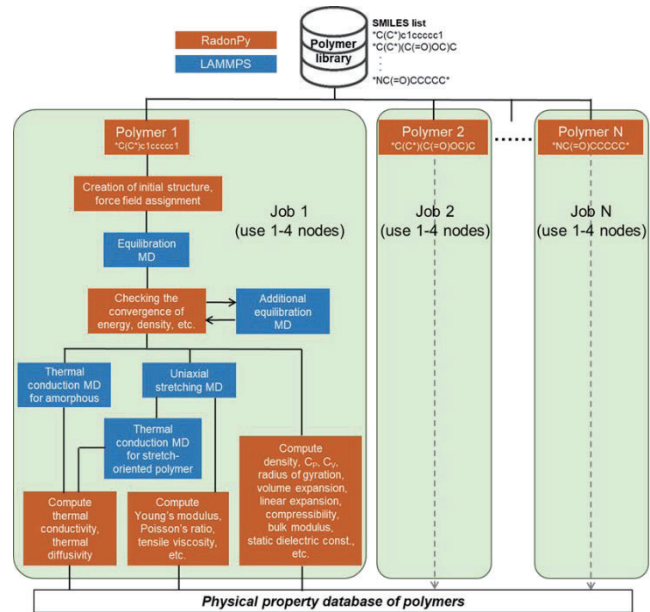


図 2. 高分子物性自動計算システム概要

この高分子鎖を 10 本複製し、互いに重ならないようランダムに配置・回転し、アモルファス高分子の初期構造を生成、(5) MD 計算に必要な力場パラメータ (GAFF2) 割り当てと計算条件のセットアップ、(6) Larsen らの手法 (G. Larsen et al., *Macromolecules* **44**, 6944-6951 (2011)) を用いた系の構造緩和のための平衡化 MD を LAMMPS により実行、(7) エネルギーや密度などの収束状況から平衡化 MD 計算の終了を自動的に判定、(8) 平衡化 MD の結果から密度、比熱、熱膨張係数、体積弾性率、屈折率、静的誘電率などを算出、(9) 平衡化後の構造に対して熱流束を駆動した非平衡 (熱伝導) MD を LAMMPS で実行し、熱伝導率を算出した。

## 3 研究成果

### 3.1 「高分子物性自動計算アルゴリズム・ソフトウェアの開発」

2021 年度はアモルファスポリマーの 15 物性の自動計算を実装し、プレプリントの公開と RadonPy のファーストリリースを行った。物性計算値の妥当性は、高分子物性データベース PoLyInfo (文献から抽出した物性値データベース) の 1,070 ポリマーの物性値との系統的な比較検証に基づいて検証した。

**プレプリント論文：** Y. Hayashi, J. Shiomi, J. Morikawa, R. Yoshida, "RadonPy: Automated Physical Property Calculation using All-atom Classical Molecular Dynamics Simulations for Polymer Informatics," arXiv:2203.14090 (2022). DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2203.14090>

コード (GitHub) : <https://github.com/RadonPy/RadonPy>

### 3.2 「高分子物性データベースの開発」

本プロジェクトでは、主な計算対象を仮想ポリマーに定める。高分子の骨格を以下の 20 種類に分類し、機械学習アルゴリズム (Ikebata et al., J. Comput. Aided Mol. Des. 31(4):379-391 (2017)) で各ポリマークラスの分子生成モデルを構築した。ここで、既存のポリマーの化学構造を用いて機械学習のモデルを訓練し、既存分子に現れる頻出パターン (フラグメントや結合ルールなど) を模倣した構造生成器を構築した。このように多様な分子骨格を有する計 1,778,039 個の候補分子からなる包括的な仮想ライブラリを作製した (図 3)。

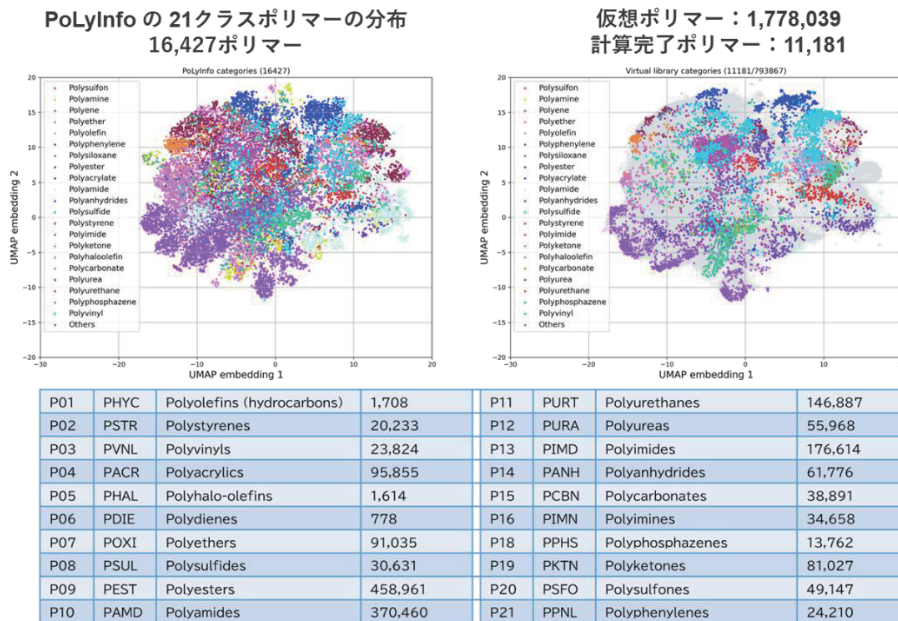


図 3. 機械学習アルゴリズムによる 20 種類の分子骨格を包含するポリマー仮想ライブラリ

この仮想ライブラリを計算対象として、アモルファスポリマーの 15 物性の自動計算を実施した。2021 年度中に 11,181 ポリマーの平衡化計算が完了し、さらに 3,824 ポリマーの熱伝導率計算が完了した。この計算により、図 4 に示すように、大量のポリマーの複数物性の同時分布を観測することに成功した。これにより、複数物性のパレート面の位置が特定されて、パレート面を構成するポリマー群の構造的特徴に関する体系的な知見を得るに至った。熱伝導率の計算では、パレート境界を超えるような特異的な分子骨格が同定された。通常のアモルファスポリマーの熱伝導率は高くても 0.2-0.3 W/mK ほどであることが知られているが、計算されたポリマーの一部に熱伝導率が 0.5 W/mK を超えるようなものが含まれていた。これらのポリマーの構造的特徴を解析した結果、剛直な分子骨格を持つポリマーでは共有結合を介した熱伝導が、水素結合可能なユニットが高密度で存在するポリマーでは、水素結合や dipole-dipole 相互作用を介した熱伝導がアモルファスポリマーの高熱伝導化を実現していることが明らかになった (論文査読中 ; プレプリント Hayashi et al. arXiv:2203.14090 (2022))。

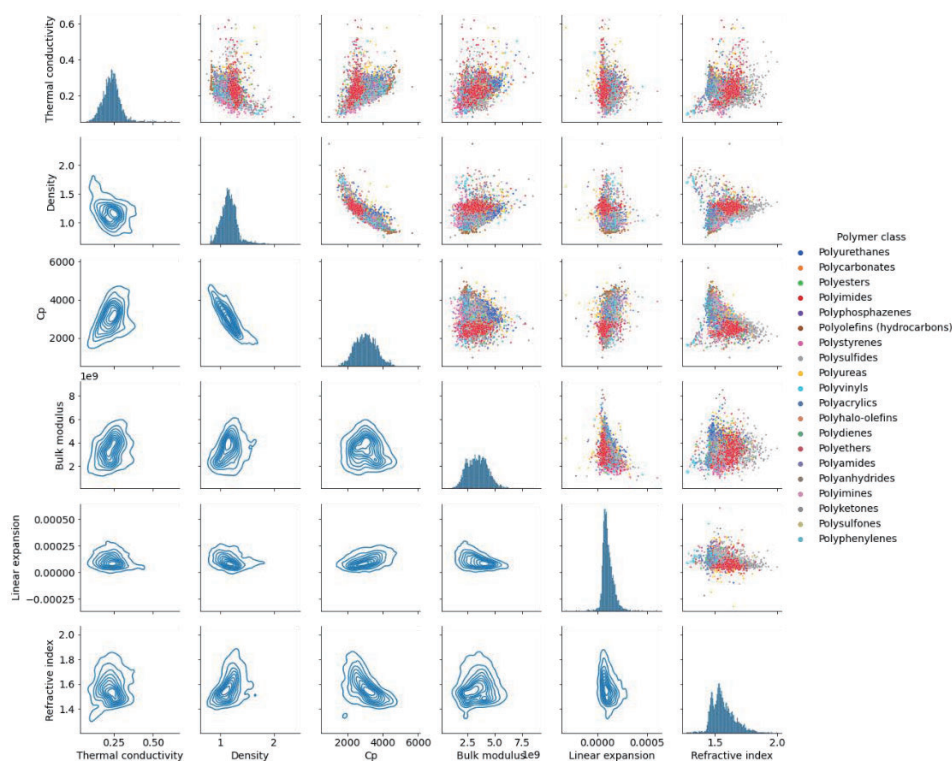


図 4. 複数物性の同時分布とパレート境界の観測

#### 4 発表実績または予定

★林慶浩, Wu Stephen, 野口瑠, 塩見淳一郎, 森川淳子, 吉田亮, 第 70 回高分子学会年次大会 (口頭発表), 2021 年 5 月

★林慶浩, 統計数理研究所 オープンハウス (ポスター発表), 2021 年 6 月

★林慶浩, Wu Stephen, 野口瑠, 塩見淳一郎, 森川淳子, 吉田亮, 第 70 回高分子討論会 (口頭発表), 2021 年 9 月

★林慶浩, Wu Stephen, 野口瑠, 塩見淳一郎, 森川淳子, 吉田亮, 第 42 回日本熱物性シンポジウム (口頭発表), 2021 年 10 月

★林慶浩, 第 13 回材料系ワークショップ~マテリアル革新力強化に向けて:「富岳」が導く産官学"共創の場"形成~ (口頭発表), 2022 年 2 月

★林慶浩, 統計数理セミナー (口頭発表), 2022 年 3 月

★林慶浩, スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム シンポジウム「富岳百景」研究交流会 (ポスター発表), 2022 年 3 月

★林慶浩, 「富岳」成果創出加速プログラム「データ駆動型高分子材料研究を変革するデータ基盤創出」公開セミナー (口頭発表), 2022 年 3 月

#### 5 出版実績または予定

★Y. Hayashi, J. Shiomi, J. Morikawa, R. Yoshida, "RadonPy: Automated Physical Property Calculation using All-atom Classical Molecular Dynamics Simulations for Polymer Informatics," arXiv:2203.14090 (2022), preprint.

★林慶浩, RadonPy version 0.2, <https://github.com/RadonPy/RadonPy> (ソフトウェア公開), 2022 年 3 月

# 光活性化アデニル酸シクラーゼの分子シミュレーションによる機能解析

## Functional analysis of photo-activated adenylate cyclase by molecular simulation

○田口 真彦（量子科学技術研究開発機構）

### 1 研究目的

シアノバクテリア由来の PAC (Photoactivated Adenylyl Cyclase) である OaPAC は、光受容と酵素反応の機能を有するマルチドメインタンパク質であり、新規な光遺伝学ツールとして高いポテンシャルを持つ。最近、X線構造解析により分子構造が明らかにされ、その光活性化機構の理解が進んでいる。一方で、解像度は光受容ドメインにおける光異性化過程を決定するには至っておらず、また実験による静的な描像では光受容ドメインが酵素ドメインをどのような構造変化の伝搬により制御しているか捉えられていない。さらに近年、赤外分光の実験から光化学反応において、Gln 残基のエノール化された状態が関わることを示唆されており、古典的分子シミュレーションによる取り扱いが困難となっている。そこで本研究では、Quantum Mechanical/Molecular Mechanical (QM/MM) ハイブリッド自由エネルギー法を用いて、まず光化学反応機構を決定する。さらに光受容ドメイン BLUF が酵素ドメイン AC をどのような構造伝搬により制御しているかを明らかにし、OaPAC の機能発現機構の解明ならびに機能改変に関する知見の取得を目指す。本年度は、BLUF ドメインの光化学反応機構の研究を行う。

### 2 研究方法、計算方法

BLUF ドメインの発色団 FMN に水素結合している光活性化に特に重要な Tyr6 と Gln48 のコンフォメーションは、実験 / 理論の両面から精力的に調べられているが、まだ決定的ではない (Losi et al., 2018)。本研究では、考えるモデルを網羅的に自由エネルギー摂動法で調べることで、どのモデルが熱化学的に安定であるかを定量的に決定し、BLUF の光化学反応に関するエネルギーダイアグラムを完成させる。特に明状態において、Tyr6 と Gln48 の間に特異的に強い水素結合が形成されるという赤外分光の実験結果 (Iwata et al., 2018) があることから、暗 / 明状態における水素結合距離の変化を調べる。MD 部分は AMBER、QM 計算は GAMESS を用いて行う。QM/MM 計算は、QM/MM 自由エネルギー最適化法 (Kosugi and Hayashi, 2012) を用いる。

### 3 研究成果

QM/MM 自由エネルギー最適化した 2 つの明状態間の自由エネルギー差を評価することにより、BLUF ドメインの光異性化を決定した。さらに、暗状態と明状態の自由エネルギー差の大部分が QM/MM, MM 相互作用に起因していることを明らかにした。この結果を Gln 残基単体のケト型とエノール型の QM 計算と比較することにより、BLUF ドメインにおける明状態における Gln48 の不安定なエノール型が、Gln48 が水素結合している Tyr6 と FMN で安定化されて維持されることを明らかにした。これらの成果を下記に示した第 59 回日本生物物理学会年会で報告を行った。現在、論文にまとめている。



#### 4 発表実績または予定

- ① ★ Masahiko Taguchi, Shun Sakuraba, Chan Wai Soon, Hidetoshi Kono, Molecular insight into photoactivation of BLUF photoreceptor from QM/MM free energy calculation, 第 59 回日本生物物理学会年会, オンライン, 2021-11-26.
- ② ★ 田口 真彦, 櫻庭 俊, チャン ワイ ソオン, 河野 秀俊, 量子/古典混合シミュレーションによる BLUF 光受容体の光活性化機構の解析, 量子生命科学会第 3 回大会, オンライン, 2021-09-16.
- ③ ★ 田口 真彦, 櫻庭 俊, チャン ワイ ソオン, 河野 秀俊, 光活性化アデニル酸シクラーゼの量子/古典ハイブリッド分子シミュレーション, 量子生命科学会第 2 回大会, オンライン, 2020-12-23.
- ④ ★ Masahiko Taguchi, Ryo Oyama, Masahiro Kaneso, Shigehiko Hayashi, Free Energy Calculations of HIV-1 Protease Binding Indinavir and Its Drug-Resistant Mutant, 第 58 回日本生物物理学会年会, オンライン, 2020-09-16.
- ⑤ ★ 田口 真彦, 成 鍼, 東村 智佳, 内田 芳裕, 林 重彦, 光受容複合体の量子/古典ハイブリッド分子シミュレーション, 量子生命科学先端フォーラム 2020 夏の勉強会, オンライン, 2020-08-20.

#### 5 出版実績または予定

- ① Effi Haque, Salam Teeli Aamir, Dawid Winiarczyk, Masahiko Taguchi, Shun Sakuraba, Hidetoshi Kono, Paweł Leszczyński, Pierzchała Mariusz, Hiroaki Taniguchi, “*HNF1A POU Domain Mutations Found in Japanese Liver Cancer Patients Cause Downregulation of HNF4A Promoter Activity with Possible Disruption in Transcription Networks*” *Genes*, **13** (3), 413, 2022-02.
- ② ★ Masahiko Taguchi, Ryo Oyama, Masahiro Kaneso, Shigehiko Hayashi, “Hybrid QM/MM Free-Energy Evaluation of Drug-Resistant Mutational Effect on the Binding of an Inhibitor Indinavir to HIV-1 Protease” *Journal of Chemical Information and Modeling*, **62** (5), 1328, 2022-02.
- ③ Kumar Amarjeet, Chan Wai Soon, Masahiko Taguchi, Hidetoshi Kono, “Interplay among transacting factors around promoter in the initial phases of transcription” *Current Opinion in Structural Biology*, **71**, 7, 2021-06.

## SH2 ドメインに対する特異的結合リン酸化ペプチドの開発

### Development of phospho-tyrosine peptide which specifically bind with target SH2 domain

○河原 正浩 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

#### 1 研究目的

目的の SH2 ドメインに対して特異的に結合するリン酸化ペプチドの開発である。

我々の研究の大きな目的は、自在な細胞運命制御を可能とする人工受容体を開発することである。特に、血球系細胞の増殖や分化などの細胞運命誘導にとって重要な機能を果たす、受容体型チロシンキナーゼ (RTK) や I 型サイトカイン受容体などが活性化するシグナル伝達経路をターゲットとする。これらの受容体はいずれも、リガンドによる受容体の活性化により、受容体の細胞内ドメインのチロシン残基がリン酸化を受け、そこに細胞内シグナル伝達タンパク質のうち、Src Homology 2 (SH2) ドメインという共通ドメインを持つ分子がリクルートされ、活性化を受けることで開始される。

SH2 ドメインは一般に、受容体のリン酸化チロシンの周辺配列まで含めて認識することが知られており、前後 10 残基程度が親和性に大きく関与している。この周辺配列のことをチロシンモチーフと呼ぶ。SH2 ドメインはこれまでに、121 種のファミリーが確認されており、1 つのチロシンモチーフに対して複数の SH2 ドメインが親和性を有することが知られている。一方、1 つの SH2 ドメインも複数の配列に対して親和性を有することが知られているため、この相互作用様式は一般に多対多の現象であることが分かっている。そこで我々の目標は、目的のシグナル伝達分子、ないしは SH2 ドメインのみと結合するようなチロシンモチーフを新たに開発し、この配列を使って人工受容体を作製することで、望みの活性化パターンを有する受容体を作製し、最終的には自在な細胞運命制御を可能にすることを目標としている。

#### 2 研究方法、計算方法

当初、フリーソフトの Rosetta を用いたドッキングシミュレーションや、GROMACS を用いた分子動力学計算を予定していたが、それらの計算を今回実施しなかった。

#### 3 研究成果

研究を実施しなかった理由として、実験的なアプローチによりチロシンモチーフ配列の特性を同定していく研究を同時に進めており、研究プロジェクトの進行の都合上、そちらに大きくリソースを割いたことが理由として挙げられる。しかし計算によりモチーフの結合様式を物理的に理解するための研究と、バーチャルスクリーニングの手法はそれぞれこれからも検討を続けていきたいと考えている。

#### 4 発表実績または予定

#### 5 出版実績または予定

# 安定ラジカルを発生する平衡系に関する研究

## Research on equilibrium systems that generate stable radicals

○青木 大輔, 杉田 一, Lu Yi (東京工業大学 物質理工学院 応用化学系)

### 1 研究目的、内容

力学刺激によって C-C 単結合のラジカル開裂を引き起こし、安定ラジカルを生成する分子はラジカルメカノフォア (RM) と呼ばれ、自己修復性や応力検知、強靱化といった特性を高分子材料に付与することができる。これまでにいくつかの RM が開発されてきたが、 $\sigma$ -ダイマーの熱解離特性やラジカル種の耐酸素性、着色、蛍光性といった様々な性質差が存在し、それらを実験化学的に系統的かつ網羅的に調べ上げるのは非常に困難である。本研究では RM の本質を計算化学により理解し、それら性質を自在に制御することができるラジカルメカノフォア的设计指針を確立することを目的としている。本年度では耐熱・酸素性が大きく異なるフルオレン骨格を開発したので DFT 計算によりそれらの理解を試みた。

### 2 研究方法、計算方法

量子化学計算は Gaussian 16 による構造最適化 (Unrestricted-B3LYP/6-31++G(d,p)) 及び振動計算を行なった。理論反応経路解析は GRRM 14 を用いた IRC 計算 (Unrestricted-B3LYP/6-31G(d)) により行なった。

### 3 研究成果

#### 3.1. ビス(9-メチルフェニル-9-フルオレニル) 過酸化物 (BMFPF) の理論反応経路解析

BMFPF の結合開裂反応により誘起される 2 種類の  $\beta$ 開裂反応の優位性を IRC 計算により明らかにした (Figure 1)。力学刺激により生じた MPF-1-OR が  $\beta$ 開裂反応を起こす際に考えられる生成物 P-A、P-B 及びそこから予測される遷移状態構造 TS-A、TS-B の自由エネルギーをそれぞれ比較した。その結果、TS-A を経由して P-A を与える反応の方が優位であることが明らかになり、フルオレノンを与える実験事実と良い一致を示した。

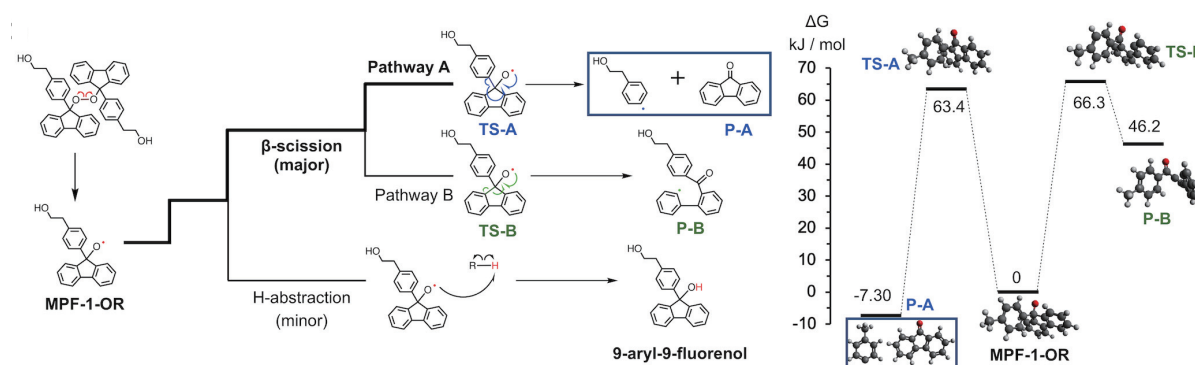


Figure 1.

### 3.2. フルオレン骨格を母骨格としたメカノフォアの理論解析

フルオレンを母骨格とする DFSN、BMPF、BMPyF、BTF の各  $\sigma$ -ダイマー、対応するラジカル種および過酸化物の熱力学的安定性を比較した (Figure 2a)。ラジカル種と  $\sigma$ -ダイマーの  $\Delta E$  の序列は DFSN >> BMPyF > BTF >> BMPF であった。BMPF が C-C 単結合を有する RM としてではなく過酸化物として単離される実験事実は、 $\sigma$ -ダイマーの結合開裂が容易に発生しラジカル種が空気酸化されるためであると考えられる。また、DFSN、BMPyF、BTF の熱解離割合はこれらエネルギー差の序列と一致した。

しかし過酸化物が最安定になる結果はこれまでのラジカルメカノフォアの動的共有結合化学と矛盾し、加えて BTF は溶液中で安定である一方、BMPyF は徐々に過酸化物を形成することを見出している。即ち、ラジカル種の酸化は熱力学的安定性に起因するものではないと考えられる。一般的に分子は HOMO が浅ければ酸化されやすく、HOMO が深ければ酸化されにくい。即ち、ラジカル種も同様に  $\alpha$ -SOMO 準位を見積もることで耐酸素性の定量化が可能であることが期待できる。各ラジカル種の  $\alpha$ -SOMO 準位を見積もった結果 (Figure 2b)、過酸化物として単離される BMPF、徐々に過酸化物を形成する BMPyF は比較的高い  $\alpha$ -SOMO 準位を有していた ( $-5.0\text{ eV}$ >) 一方、過酸化物を形成しない BTF、DFSN は比較的低い  $\alpha$ -SOMO 準位を有していた ( $-5.4\text{ eV}$ <)。即ち、 $\alpha$ -SOMO 準位によるラジカル種の耐酸素性の予測は有効的であることが示唆された。

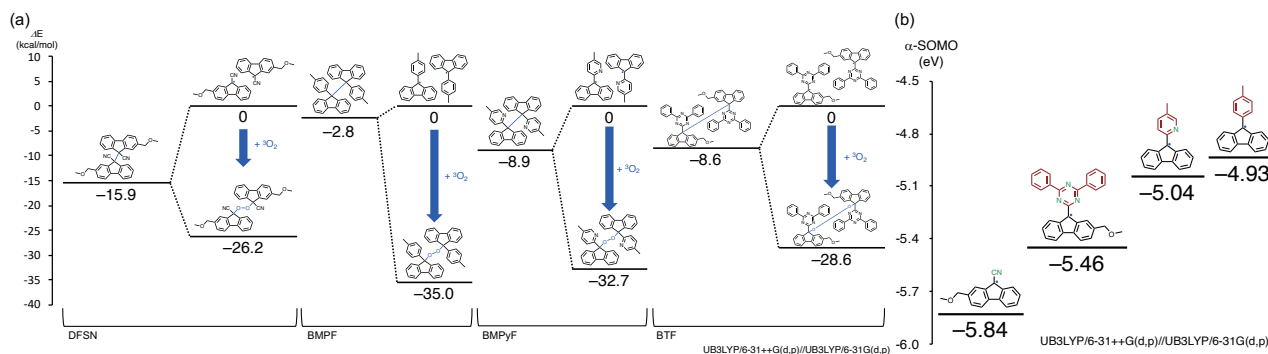


Figure 2.

## 4 発表実績または予定

★ビス(9-フェニル-9-フルオレニル)ペルオキシドを含有する架橋高分子とそのメカノケミカル反応

Yi LU, Hajime SUGITA, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, HIDEYUKI OTSUKA, 精密ネットワークポリマー研究会 第15回若手シンポジウム, 2022年3月2日(水).

★機能性過酸化物メカノフォアを利用した力学的刺激で蛍光性分子を放出する高分子材料の創製, Yi LU, Hajime SUGITA, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, HIDEYUKI OTSUKA, 日本化学会 第102春季年会, 2022年3月23日(水)~26日(土).

★ビスアリアルフルオレン骨格を有するラジカル系メカノフォアの合成、反応、および DFT 計算, Hajime SUGITA, Yi LU, Koichiro MIKAMI, Daisuke AOKI, HIDEYUKI OTSUKA, 日本化学会 第102春季年会, 2022年3月23日(水)~26日(土).

## 5 出版実績または予定

★Yi Lu, Hajime Sugita, Koichiro Mikami, Daisuke Aoki, and Hideyuki Otsuka\*, "Mechanochemical Reactions of Bis(9-methylphenyl-9-fluorenyl) Peroxides and Their Applications in Cross-Linked Polymers", *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 17744-17750.

# 分子動力学を用いた人工核酸を含む核酸オリゴマーの安定性研究

## Study on the Stability of the Nucleic Acid Oligomers Including Artificial Nucleotide Monomers by Molecular Dynamics

○黒田 正孝 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

### 1 研究目的

これまでの低分子薬物で治療不可能な疾病に対し、DNA・RNA を標的として治療する核酸医薬が新しい創薬として注目を浴びており、すでにいくつか市場に登場している。天然の核酸オリゴマーから成る薬物では分解酵素による消失、細胞内への移動の難しさなどの問題がある。そこで提唱されたのが人工核酸と言われるモノマーである。天然の核酸モノマーに化学修飾を施して上記の問題解決の他に、標的となる塩基配列に対する親和性向上も図る。

分子動力学計算(Molecular Dynamics/MD)は、さまざまな分子を対象にその動的情報などを取得するために利用されている。核酸について、天然核酸は昔から数多く実施されている。一方、人工核酸を含む核酸の MD を使った研究報告は、特に LNA(図 1)と言われる人工核酸が 10 年ほど前から MD による研究が行われ、MD プログラムの 1 つである AMBER の力場パラメータが報告されている(Optimization of an AMBER Force Field for the Artificial Nucleic Acid, LNA, and Benchmarking with NMR of L(CAAU). D. E. Condon, et. al. J. Phys. Chem. B 2014, 118, 5, 1216–1228)。また、LNA 以外の人工核酸の MD 研究報告は少ない。

本研究では、LNA と同じように核酸の糖部分の 2 位と 4 位を架橋したタイプの人工核酸を対象とする。このタイプの人工核酸は、架橋部分の修飾、塩基の種類、人工核酸の挿入位置などにより二量体により形成される二重鎖の安定性が異なることが融点(Tm)測定で判明している。この特性の原因究明のために人工核酸を含む核酸ポリマー二量体の結晶構造を行ったが、立体構造からその違いを説明できる解析結果を得ることができなかった。そこで MD を使うことにより、その特性の違いがどこに起因しているのを明らかにする。また得られた知見をもとに効率良く安定性の高い二重鎖形成可能な人工核酸を含む核酸ポリマーの設計方法を確立したい。

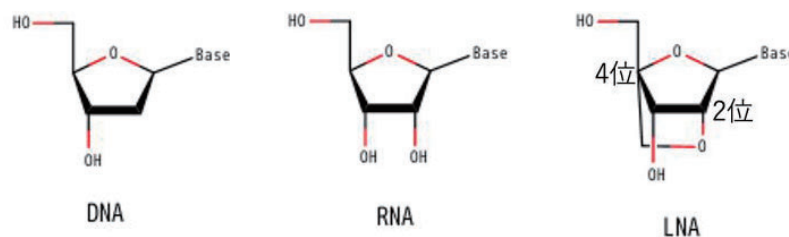


図 1. 天然核酸と人工核酸

### 2 研究方法、計算方法

計算対象としては、自己会合する 10 塩基からなる核酸ポリマーを使う。この中で 1 塩基だけ人工核酸に置換されているポリマーが 7 種類ある。人工核酸モノマーは 2 種類ある。また、比較のために天然核酸のみからなるポリマー 1 種類についても扱う。計算の精度を担保するために、各ポリマーあたり初期構造が異なる 3 システムについて計算を実施する。そのため、合計 24 種類のシステムを扱うことになる。

室温での核酸や溶媒、イオン原子の挙動や安定性の原因を明らかにすることを目的として 300K で 1 $\mu$  秒の MD 計算を行う。一方二重鎖の崩壊を短時間で観測するために、400K、500K で 100n 秒の MD を行い、核酸

ポリマー全体の挙動と人工核酸の挙動の特徴を解析する。また水の居留滞在時間などを調べ、人工核酸周辺での溶媒やイオン原子が安定性にどのように関与するかを解析する。これらの結果から  $T_m$  値との関連性を考察する。

MD プログラムは、GENESIS を使用した。

### 3 研究成果

最も注目している人工核酸を含むポリマーの 400K でのトラジェクトリ解析を行うと、非常に興味深い構造変化を観測した。そのため、当初 300K を中心に計算を行う計画であったが、変更して全ポリマーにおいて 400K での計算もすることにした。また、300K での計算に失敗があったこともあり、結果的に前課題に実施した計算と合わせて 300K では 11 種類、400K は 8 種類、500K は 6 種類のシステムについてトラジェクトリを取得できた。

400K での構造変化を観測したポリマーは、300K においても一度だけ観測することができた。この変化と 500K での二重鎖崩壊の過程をもとに、ポリマーの安定性と二重鎖崩壊のメカニズムを推論することができた。さらに、他種類の人工核酸を含むポリマーについても、異なる温度での MD を行うことにより崩壊のメカニズムを推論するに至り、人工核酸の種類によって安定性や崩壊過程の違いを議論できるだけの情報を得ることができた。つまり、天然の核酸のみからなるポリマーや、ある人工核酸を含むポリマーの二重鎖の崩壊は、二重鎖と単鎖のほぼ二状態推移モデルを示すが、上述のような構造変化を起こす人工核酸の場合は、二重鎖の崩壊までに準安定構造を経由する多状態遷移モデルを示唆した。この崩壊過程と  $T_m$  値とは矛盾するものではなかったが、 $T_m$  値そのものを予測できるほどの計算精度がなく、今回は  $T_m$  値の違いと二重鎖崩壊のメカニズムの定性的に説明することに留まった。 $T_m$  測定は、サンプルの温度を徐々に上昇させているため、MD 計算に置いて非常にゆっくりとした時間で温度上昇させるように制御すれば、定量的な解析が可能になると考えている。しかしながら、今回のように 3 つの異なる温度での定温計算を通して、人工核酸の種類により二重鎖の安定化の原因、崩壊のメカニズムが異なることが示唆されたことは大変有意義であったと言える。今回得られた結果をもとに多状態遷移が起こっているのかを確認する実験を実施し、計算結果と比較する予定である。

### 4 発表実績または予定

論文発表の目処がたてば核酸関係か生物物理系の学会発表を予定している。

### 5 出版実績または予定

実際、現在論文発表に向けて原稿執筆中である。

# 溶媒極性と温度に応答するタンパク質疎水ポケットの動的構造変化の解明

## Dynamic Structural Changes of Protein Hydrophobic Pocket in Response to Solvent Polarity and Temperature

○梅澤 雅和 (東京理科大学)、杉田 昌岳 (東京工業大学)

### 1 研究目的

生体内の主要なタンパク質の一つであるアルブミン (分子量 66000) に人工的に低分子化合物 (薬物、蛍光色素) を内包してナノ粒子化し、薬物送達 (drug delivery) や *in vivo* イメージングに応用しようとする研究が進んでいる<sup>[1,2]</sup>。アルブミンへの低分子化合物の内包やそこから徐放効率を制御する上で、低分子化合物を内包するアルブミンの立体構造、特に疎水ポケットを構成する疎水性アミノ残基リッチなドメインの微小環境を制御することが重要である。申請者らは最近の研究により、アルブミンを溶解する溶媒に疎水性分子を加えることで極性を変えたり、温度を 275~315 K という比較的温和な範囲で変えたりした場合に、アルブミン疎水ポケットへの低分子物質の内包効率が変わることを実証した。しかし、溶液の極性や温度の変化に伴うアルブミン分子の疎水ポケットの微小環境の変化を、分子の立体構造の変化として明らかにすることは実験的手法のみからでは困難であった。そこで本研究では、分子動力学シミュレーションを用いて溶液条件の変化に伴うアルブミン分子の疎水ポケットの微小環境変化を可視化することを目的とした。具体的には、アルブミンを複数の温度、異なる溶媒環境でシミュレーションし、疎水ポケットのコンフォメーションの比較を行った。

### 2 研究方法、計算方法

本研究では温度、溶媒環境の違いによるアルブミンの構造変化を確認するために水溶液、アセトニトリル 30%、アセトニトリル 60%を含む溶液においてアルブミン 1 分子のシミュレーションを行った。シミュレーションの手法には Replica exchange with solute tempering 法を用い、1  $\mu$ s の計算を行った。水溶液中のアルブミンのシミュレーションにおいては、20 個のレプリカを用い、最大温度は 410K とした。アセトニトリル 30%、アセトニトリル 60%を含む溶液での計算では 20 レプリカの REST 法を用いるとアルブミンが完全に変性してしまったため、最大温度が 315K となる 4 レプリカでの計算を行った。蛋白質の力場には ff14SB を、水分子の力場には TIP3P を用い、シミュレーションソフトウェアは amber20 を用いた。アセトニトリルには GAFF2 力場を割り当て、AM1-BCC 法を用いて部分電化を付加した。

### 3 研究成果

本研究では水溶液および、30%、60%のアセトニトリル溶液に対するシミュレーションを行い、アルブミンの構造変化を観察した。水溶液、30%ACN、60%ACN の MD トラジェクトリにおけるアルブミンの root mean square fluctuation(RMSF)を計算し、図 1(a)に示した。水溶液中におけるアルブミンの構造はアセトニトリルを含む溶液中の構造と比較して RMSF の小さい構造をとっており、アセトニトリルの存在下と比較して固く安

定した構造をとっていることが示された。一方、アセトニトリルを含む溶液のデータでは RMSF の値が平均的に高く、複数の箇所で RMSF が  $10\text{\AA}$  を超える高い値を持つことが示された。図 1(b) にアルブミンの結晶構造を ACN60% のトラジェクトリから得られた RMSF の値で色付けしたデータを示した。赤や白で色付けされた領域の RMSF の高い領域は溶液に接触するアルブミンの末端部分に集中していることが示された。さらに、蛍光測定データの存在する、疎水ポケットを構成する残基である TRP213 周囲の水分子の radial distribution function (RDF) を図 1(c) に示した。RDF のデータからはアセトニトリルを加えた場合水分子の疎水ポケットへの侵入は若干増加するものの、ポケットの構造自体はよく保存されていることが示唆された。

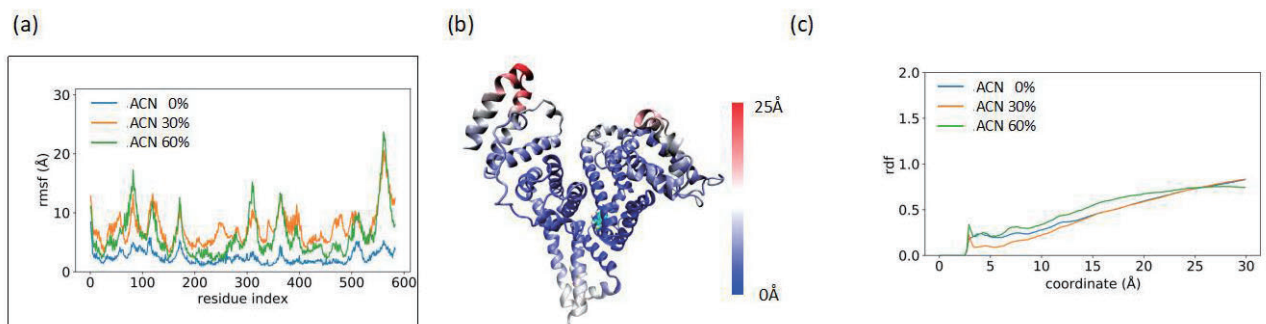


図 1 : (a) 異なる溶液中におけるアルブミン残基の RMSF。 (b) RMSF 値で色付けされたアルブミンの結晶構造。 (c) TRP213 周囲の水分子の RDF。

#### 4 発表実績または予定

なし (未定)

#### 5 出版実績または予定

なし (未定)

#### 参考文献

- [1] Karimi, M., et al., *Expert Opin. Drug Delivery*, 13, 1609-1623 (2016)
- [2] Lombardo, D., et al., *J. Nanomater.*, 2019, 1-26 (2019)



# 反応自動探索法によるヘテロ元素を活用した新反応の創出と新材料の開発

## Development of New Chemical Transformation and Novel Materials by Using Automated Reaction Path Search Methods

○長田 裕也、秋山 世治、辻 信弥、Amrutha Ammathnadu Sudhakar,  
Ravindra Krushnaji Raut (北海道大学 化学反応創成研究拠点)

### 1 研究目的

本研究課題では、主として反応経路自動探索法を利用しヘテロ元素を活用した新反応の開発と新材料の開発に向けて検討を行った。前田らによって開発された反応経路自動探索法の一つである人工力誘起反応 (AFIR)法は、反応サイト同士を押し付ける、または引き離すという単純な操作によって反応経路を求めることができる。AFIR 法は比較的単純なアルゴリズムを用いることから、複雑な反応への適用性が非常に高く、これまでに広範な化学反応に適用されてきた。本研究課題では、主にヘテロ元素としてホウ素を利用した新反応の開発に AFIR 法を適用し、有用な分子変換法と新規化合物の創出を目指した。さらに量子化学計算による網羅的なスクリーニングによる円偏光材料の開発についても検討を進め、高い非対称性因子を有する新材料の創出を目指した。

### 2 研究方法、計算方法

#### 2.1 パラベンザインを用いたヘテロ元素導入反応に関する理論的検討

高反応性化学種としてパラベンザイン類に着目し、新規ホウ素官能基導入法の開発について検討した。初期検討として、ジイン化合物の Masamune–Bergman 環化反応によるパラベンザイン類への変換について、AFIR 法を用いて活性化エネルギーの推定を行った。GRRM プログラムと Gaussian 16 を使い、MIN 計算によって人工力を加えて反応経路を明らかにしたのち、LUP 計算によって人工力を取り除くことで遷移状態のエネルギーを求め、種々のジイン化合物からパラベンザインを生成する際の活性化エネルギーを算出した。本系は開殻系の生成物を含んでおり、また網羅的なスクリーニングを高速に行うため、UB3LYP/6-31G レベルで計算を行った。初期検討として、1,2-ジエチニルベンゼンの末端アルキン部分をリンカー構造で繋いだ構造について検討し、続いて、ベンゼン環部分を他の芳香環に代えた構造について検討を進めた。本研究は京都大学特定研究員の中塚宗一郎博士と協力して遂行した。

#### 2.2 置換[7]ヘリセンの円偏光発光特性に関する理論的検討

新規円偏光発光材料の開発を目的として母骨格として[7]ヘリセンに着目し、種々の置換基を導入した類縁体の円偏光発光特性について検討を行なった。[7]ヘリセンに対して種々の置換基を BIOVIA Materials Studio Visualizer, Build Analogs Tool を用いて自動的に導入し、置換[7]ヘリセン類の初期構造を網羅的に生成した。さらに、Gaussian 16 ( $\omega$ B97X-D/6-31G(d) レベル) にて 時間依存密度汎関数法 (Time-dependent density-functional theory, TDDFT 法) を用いて  $S_1$  励起状態の構造最適化を行い、電気遷移双極子モーメントと磁気遷移双極子モーメントを求めることで、円偏光発光における非対称性因子を推定した。さらに、得られた結果を非対称性因子に従って置換[7]ヘリセン類をソートすることで、合成実験における優先順位付けを行なった。

### 3 研究成果

#### 3.1 パラベンザインを用いたヘテロ元素導入反応に関する理論的検討

まず初期検討として、1,2-ジエチニルベンゼンの末端アルキン部分をリンカーで繋いだ構造について Masamune-Bergman 環化反応における活性化エネルギーを求めることで、ヘテロ元素導入反応に適した反応基質の検討を行なった (図 1)。2つのエチニル基の末端構造どうしが3原子のリンカーで連結された **1a, 1b, 1c, 1e** では活性化エネルギーが低く、常温で容易に Masamune-Bergman 環化反応を経た分解を起こすことが予想された。特に **1c** では活性化エネルギーが極めて低く、低温で保存したとしても即座に分解してしまうことが予想され、これらの基質は反応検討に不相当であることが分かった。一方で2つのエチニル基の末端構造どうしが5原子または4原子のリンカーで連結された **1d, 1f** では常温では安定に存在することができ、さらに実践的な反応温度

(120~150 °C) でパラベンザイン活性種を生成可能であることが分かり、これらの基質は極めて有望であることが分かった。さらに2つのエチニル基の末端構造どうしを長いリンカーで連結した **1g, 1f** では反応点が遠くなってしまったため活性化エネルギーが高くなってしまい、実践的な反応温度では反応しないことが分かった。以上の結果を踏まえ合成上の観点から、1,2-ジエチニルベンゼンの末端アルキン部分をブチレン基で連結した **1f** が反応基質として有望であることが分かった。

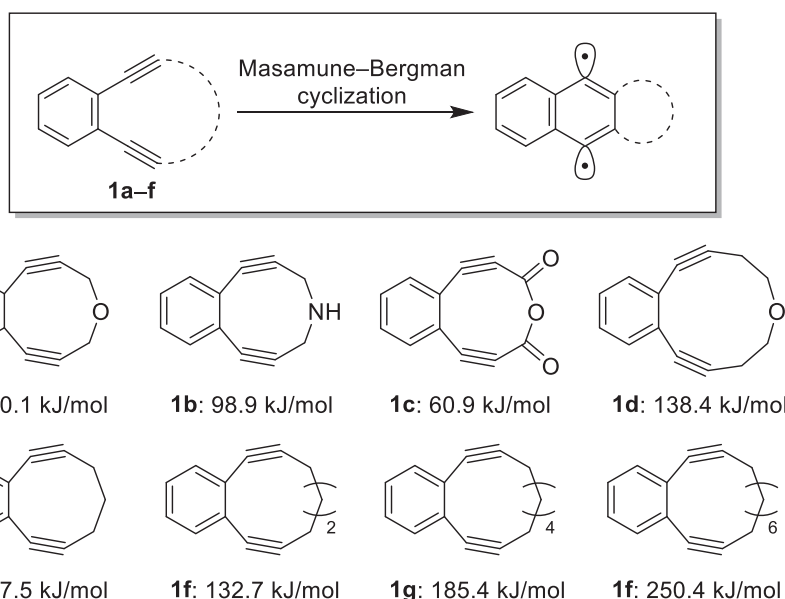


図 1. 種々のリンカーを導入したジエチニルベンゼン誘導体の Masamune-Bergman 環化反応における活性化エネルギー (UB3LYP/6-31G)

続いて、**1f**の芳香環部分を変化させたジエン化合物について同様の方法で Masamune-Bergman 環化反応における活性化エネルギーを求めた (図 2)。ベンゼン環をナフタレン環に代えた **2a** では活性化エネルギーが高くなり、反応性が落ちることがわかった。求めた活性化エネルギーから 10 時間で 99% 反応するための反応温度を求めた場合 185°C となり、実際に実験を行うことは困難であることがわかった。ベンゼン環をピリジン環に代えた **2b** においても活性化エネルギーが高くなったものの、ピラジン環に代えた **2c** ではベンゼン環と同等の活性化エネルギーとなることが分かった。5員環のヘテロ芳香環である、フラン、チオフェン、イミダゾールを導入した **2d, 2e, 2f** について、ベンゼン環と同等の活性化エネルギーを有しており、有望な基質候補であることが分かった。アセナフチレン構造を導入した **2g** ではさらに活性化エネルギーが下がり、合成・保存の際の安定性が下がるのが予想され、基質としては不相当であることが予想された。これらの結果に基づいて、実際にチオフェン環を有する **2e** を合成したが、不活性雰囲気下、常温で分解してしまうことが分かった。これは、今回検討した Masamune-Bergman 環化反応を経た分解ではなく、電子豊富な 3 重結合

部位が分子間で反応し分解したものと考えている。この結果から基質選択の際の指針として、電子豊富な芳香環の導入は避けたほうが良いことが分かった。また実際に **1f** とビス(ピナコラート)ジボロンを反応させたところ、パラベンザイン活性種とホウ素試薬が反応した生成物が得られることを確認している。現在、さらに量子化学計算による反応条件の最適化を行うことで、より効率の良いホウ素官能基導入反応の開発を進める予定である。

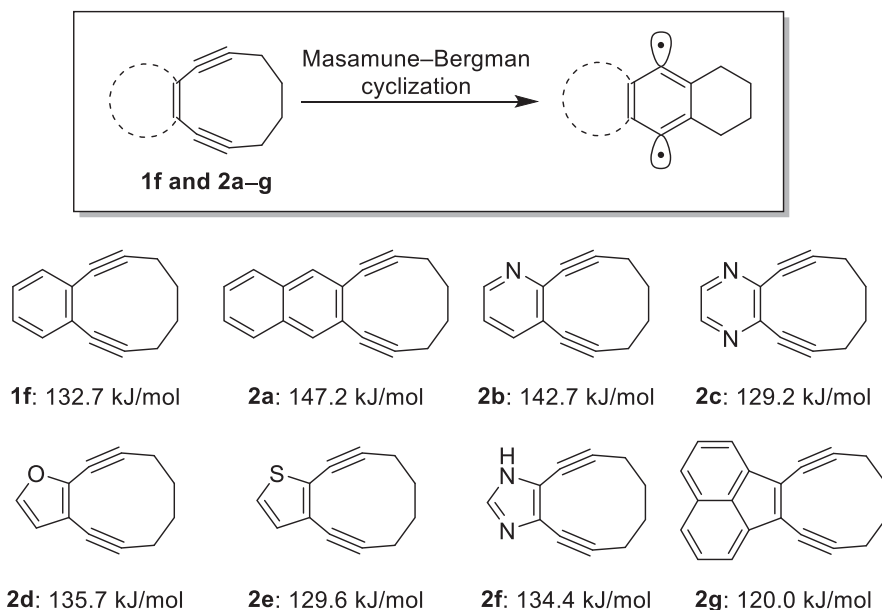


図 2. エチニル基の末端をブチレン基で連結した種々のジエン化合物の Masamune-Bergman 環化反応における活性化エネルギー (UB3LYP/6-31G)

## 2.2 置換[7]ヘリセンの円偏光発光特性に関する理論的検討

新規円偏光発光材料の合成を目的として、母骨格として[7]ヘリセンに着目し、種々の置換基(メトキシ基、シアノ基、ジメチルアミノ基、トリフロロメチル基)を3,7,12,16位に導入した類縁体の構造について円偏光発光特性について検討を行なった(図3)。**[7]ヘリセン**に対して上述の置換基を BIOVIA Materials Studio Visualizer (Build Analogs Tool) を用いて網羅的に導入し、COMPASS II 力場を用いて構造最適化を行うことで、置換[7]ヘリセン類の初期構造を網羅的に生成した(666分子)。得られた初期構造について、Gaussian 16 (ωB97X-D/6-31G(d) レベル)にて時間依存密度汎関数法 (Time-dependent density-functional theory, TDDFT 法) を用いて  $S_1$  励起状態の構造最適化を行い、電気遷移双極子モーメントと磁気遷移双極子モーメントのベクトルをそれぞれ求めた。得られた2つのベクトルの大きさとそれらのなす角から円偏光発光の非対称因子を算出した。

得られた結果を図4に示した。3位にシアノ基を有する[7]ヘリセンは最も大きな正の非対称性因子( $g_{lum}$ )を示し、その値は +0.06250 と見積もられた。2番目に大きな  $g_{lum}$  値を示した[7]ヘリセンも3位にシアノ基を有しており、16位のメチル基は電子的/立体的効果が小さいと考えられることから、最も高い  $g_{lum}$  値を持つ[7]ヘリセンの構造と極めて似た構造であると考えている。一方で、3位にシアノ基、16位にメトキシ基を有する[7]ヘリセンは、今回検討したヘリセン群の中で最も小さな  $g_{lum}$  値 (-0.03542) を示した。また、次に小さな値を示した[7]ヘリセンの構造は、最も小さな  $g_{lum}$  値を示した構造にメチル基を修飾したものであり、極めて似た構造であった。すなわち、正の大きな  $g_{lum}$  値を示す場合には[7]ヘリセンの3位に強い電子求引性置換基であるシアノ基を導入した構造が有利であり、逆に負の絶対値の大きな  $g_{lum}$  値を示す場合には、3位にシア

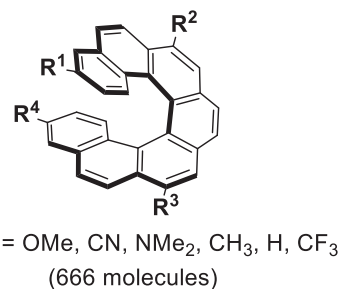


図 3. 種々の置換基を導入した[7]ヘリセン誘導体の構造

ノ基を導入し、16位に電子供与性置換基であるメトキシ基を導入することが効果的であることが分かった。これは、[7]ヘリセンの両末端間での静電的相互作用に寄与している可能性がある。また興味深いことに、母骨格として用いた[7]ヘリセンの絶対構造はすべて同じであるにも関わらず、置換基の導入によって左右両方の円偏光蛍光が得られる可能性が示唆された。

一般にヘリセン類は低い蛍光量子収率を示すことが多いことが知られており、強い蛍光を示すヘリセン類は極めて限られている。今回の検討で得られた円偏光蛍光発光材料の候補群についても、さらなる量子化学計算と実験による実証を並行して進めることで、有用な材料の開発が可能であると考えている。

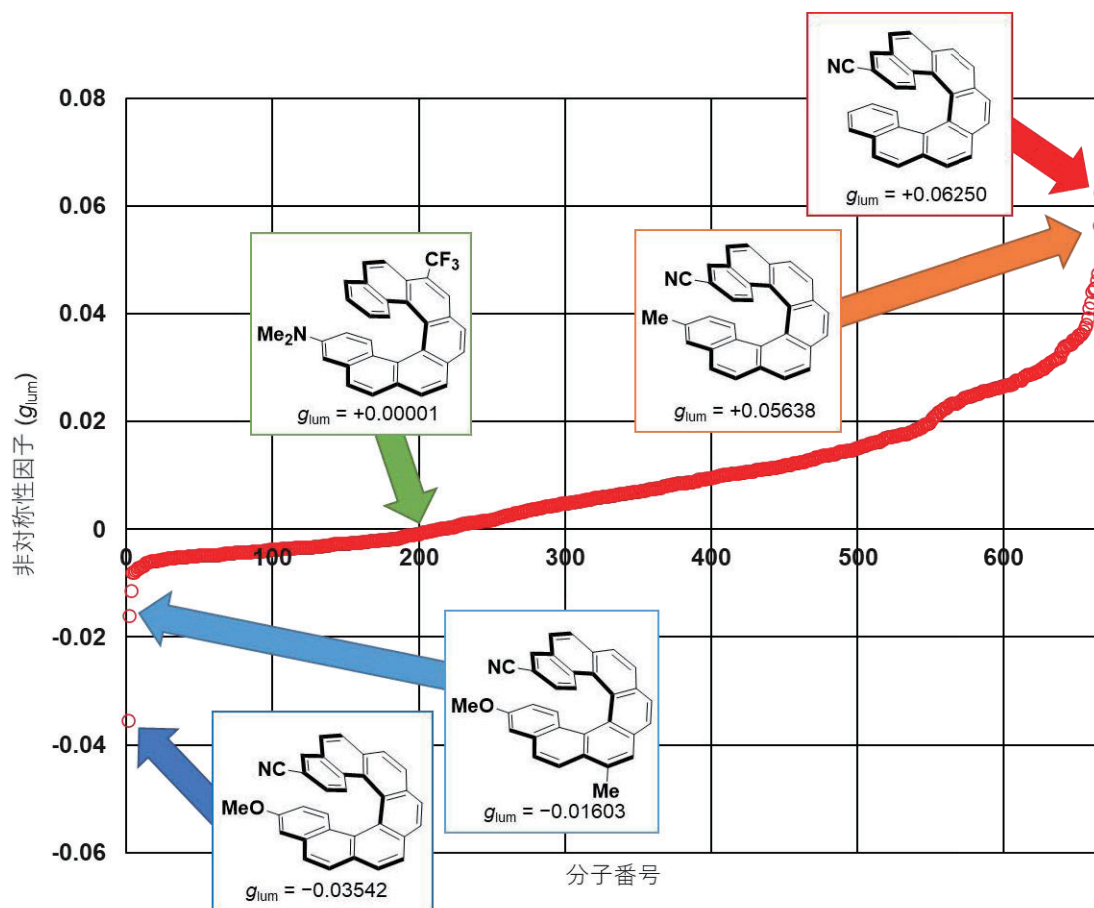


図4. 種々の置換基を導入した[7]ヘリセン誘導体の非対称性因子( $g_{lum}$ )と絶対値の大きい、または小さい $g_{lum}$ 値を有する[7]ヘリセン誘導体の構造

#### 4 発表実績または予定

なし

#### 5 出版実績または予定

なし

# 凝縮系における緩和および反応ダイナミクスの理論研究

## Theoretical studies of relaxations and reaction dynamics in condensed phase

○齊藤 真司、甲田 信一、松村 祥宏、KALATHINGAL Mahroof、ZHU Zhe  
(分子科学研究所)

### 1 研究目的、内容

本年度は、1. 時計タンパク KaiC の概日リズムの機構、2. 高等植物の光捕集アンテナ(LHCII)励起エネルギー移動機構、3. ポリセオナミド B (pTB) の膜挿入機構に関する研究を行った。

#### 1.1 時計タンパク KaiC の概日リズムの機構の解析

シアノバクテリアの概日リズムは3種のタンパク質(KaiA, KaiB, KaiC)の相互作用によって生じる。摂動する環境の中で体内時計の周期を一定に保つことは生理的に重要な機能であり、そのメカニズムを知るにはまず周期の決定機構を知る必要がある。周期は遅い過程によって主に定まる。シアノバクテリアでは KaiB-KaiC の複合体形成がひとつの遅い過程である。この複合体形成は KaiC がリン酸化されるほど加速することが知られている。この現象は環境摂動(例えば温度摂動)に対する周期の頑健性に密接な関係がある可能性がある。すなわち、KaiB-KaiC 複合体は KaiC のリン酸化振動を脱リン酸化方向に相を転換させる役目を持つが、摂動により過剰にリン酸化が生じた場合、KaiB-KaiC 複合体形成が加速することで、速やかに脱リン酸化に転じることが可能になるからである。したがって、この複合体形成加速のメカニズムを解明することは重要である。しかし、既存の反応モデルでは、KaiC がリン酸化されるほど複合体形成は減速してしまっていた。そこで本研究では、既存の反応モデルに不足していた要素を明らかにした上で、KaiB-KaiC 複合体形成の全貌を記述するモデルを新たに提案し、その分子機構を明らかにする。

#### 1.2 高等植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究

光合成系は揺らぎに晒されているにも関わらず、その初期過程である励起エネルギー移動(EET)は非常に高効率であることが知られている。EET の理解には、光捕集アンテナタンパク質中の色素の励起エネルギーとその揺らぎが不可欠であるが、実験だけからこれらの情報を抽出することは非常に困難であり、理論計算が強く求められる。一般に、このような複雑な系の中の Chl 分子の電子状態の解析には、(時間依存)密度汎関数理論((TD)DFT)計算が用いられる。しかし、標準的に用いられているパラメータによる(TD)DFT 計算では、このような大きな分子のソルバトクロミズム、すなわち、溶媒や局所環境による励起エネルギーの変化を適切に記述することができない。さらに、分子動力学計算で用いる力場では、色素分子の記述の精度が不十分であり、スペクトル密度の適切な記述ができない。しかし、電子状態計算および分子動力学計算の抱える問題により、計算においてもこれらの量を求めることは容易ではない。そこで、本研究では、電子状態に関する問題の解決を目的とした。

#### 1.3 ポリセオナミド B (pTB) の膜挿入機構に関する研究

ポリセオナミド B(pTB)は非タンパク質構成アミノ酸を含む48アミノ酸残基から構成されるペプチドで、D-, L-アミノ酸が交互に配列した1次構造を持つ。また、pTBは海綿に共生するバクテリア由来の $\beta$ -helix 構

造をとる細胞毒であることが知られており、膜に容易に侵入しカチオン選択的イオンチャネルの機能を示すことが知られている。これまでの実験から、pTB は決まった方向で膜に挿入され、膜を貫通するチャネルを形成することが明らかにされている。膜貫通型ペプチドの自発的な一方向挿入は、毒素やウイルスの作用のための基本的な生物物理学的プロセスであるが、その詳細は未だに解明されていない。そこで、本研究では、簡単な構造をもつ pTB の膜挿入が如何に進むかを解明することを目的とした。

## 2 研究方法、計算方法

### 2.1 時計タンパク KaiC の概日リズムの機構の解析

まず、既存の反応モデルに不足していた要素を明らかにした上で、KaiB-KaiC 複合体形成の全貌を記述するモデルを新たに提案した。具体的には、KaiC の多量体性をあらわに考えること、KaiC の結合可能構造は KaiB 結合時に初めて安定化されること、KaiC の結合可能構造において ATP 加水分解で生じた ADP はリリースされにくくなることをモデルに新たに取り入れた。また、KaiC の構造変化のバインドする ADP 数依存性を調べるために、構造変化の起こりやすさを変えた複数の反応モデルを検討した。本研究は一方で、モデル中の反応速度定数をベイズ推定の枠組みで推定した。この際、参照する実験データとして、KaiB-KaiC 複合体形成の出版済み実験データを用いた。また、反応速度定数はマルコフ連鎖モンテカルロ法でサンプルした。そして、得られた反応速度定数の分布を用いて、複合体形成の分子機構を定量的に議論した。

### 2.2 高等植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究

光捕集アンテナの EET ダイナミクスを分子レベルで解明するために、まず、クロロフィル(Chl) *a* と Chl *b* の基底および励起状態を適切に記述することが必要となる。本研究では、我々のグループの以前の研究に基づき、本研究では、バクテリオクロロフィル *a* の結果をもとに、CAM-B3LYP 汎関数を使用することとした。エタノール、アセトン、ジエチルエーテルの 3 種類の溶媒中の Chl *a* と Chl *b* の励起エネルギーを計算し、QM/MM 計算により励起エネルギーなどを適切に再現する(TD)DFT 計算の距離分離パラメータ  $\mu$  を決定した。さらに、Chl *a* と Chl *b* 分子の電子状態が  $\mu$  によりどのように変化するかなどについて解析を行った。

### 2.3 ポリセオナミド B (pTB) の膜挿入機構に関する研究

本研究では、全原子 MD シミュレーションに基づき、0.15M の CsCl 水溶液中の POPC 膜への pTB の挿入過程を解析した。pTB の天然アミノ酸には AMBER ff14SB 力場を、非天然アミノ酸残基には以前の我々の研究で決定したパラメータ、また、POPC 二重膜には Lipid14 力場、イオンには Joung と Cheatham のパラメータを用いた。1 分子の pTB、200 分子の POPC 二重膜と CsCl 水溶液からなる  $\sim 81\text{\AA} \times \sim 81\text{\AA} \times \sim 146\text{\AA}$  のシミュレーションセルを用い、pTB の N 末端と、pTB から遠い二重膜の POPC の P の距離を反応座標としたレプリカ交換アンブレラサンプリング法による膜挿入に関する自由エネルギー計算を行った。また、POPC 二重膜への pTB の自発的挿入を調べるため、自由エネルギー計算で求められた挿入に関する TS よりも遠い地点から、30 本の NPT 条件の MD シミュレーション（各 MD 計算は 1.5 $\mu\text{s}$  以上）を行った。

## 3 研究成果

### 3.1 時計タンパク KaiC の概日リズムの機構の解析

まず、本研究で提案した反応モデルにより複合体形成の加速現象が説明できることが確認できた。そして、定量的な解析により、その加速現象のためには、KaiC の多量体性が本質的に関与していることが明らかとな

った。また、反応速度定数のベイズ推定の結果として、KaiC の結合可能構造からの ADP リリースおよびそれに誘導される KaiB の離脱は極めて遅いことが予想された。これは参照した KaiB-KaiC 複合体形成と比較してもかなり遅いものである。すなわち、これはベイズ推定により隠れた遅い現象を見つけ出したことに相当する。なお、本研究は PLOS Comput. Biol. 誌で出版されたが、この極めて遅い KaiB 離脱速度は本研究の後に発表された実験研究において実証された(Biophysics and Physicobiology (2022))。これは本研究で提案したモデルの妥当性を強く支持するものである。

### 3.2 高等植物の光捕集アンテナ(LHCII)における励起エネルギー移動に関する研究

エタノール、アセトン、ジエチルエーテルの 3 種類の溶媒中の Chl *a* と Chl *b* の励起エネルギーの計算を実験値と比較し、Chl *a* と Chl *b* の励起エネルギーを再現する最適な距離分離パラメータ  $\mu$  を決定した。Chl *a* と Chl *b* の励起エネルギーの再現に使われた  $\mu$  は、標準的に用いられている  $\mu$  (0.33) よりも、さらに、以前の研究で決定したバクテリオクロフィル (BChl) *a* に対する距離分離パラメータよりも小さいことも明らかとなった。これは Chl *a* と Chl *b* の共役領域が BChl *a* より大きく、電子の非局在性が増していることを反映している。また、Chl *a* に対して最適な  $\mu$  は Chl *b* のものよりわずかに小さいことも、Chl *a* と Chl *b* の非局在性の違いを反映していると考えられる。さらに、励起エネルギーの分布から得られた Chl *a* と Chl *b* の再配置エネルギーは PSII 中の実験値と同様の値 ( $\sim 30\text{cm}^{-1}$ ) とともに、緑色硫黄細菌の FMO タンパク質の BChl *a* よりも小さいことも分かった。また、溶液の極性や水素結合により、Chl *a* と Chl *b* の励起エネルギーの低下や励起エネルギー分布の広がりが増えることも明らかになり、LHCII 中における個々の Chl *a* や Chl *b* の励起エネルギーがどのように揺らぐのかについて非常に興味もたれる。なお、今回得られた  $\mu$  は、 $\mu$  の最適化に用いていない DMF 溶液中の Chl *a* と Chl *b* の励起エネルギーも再現する。すなわち、本研究で決定した  $\mu$  は、最適化に用いていない他の系の Chl *a* と Chl *b* の励起エネルギーの解析にも適用可能であることを示しており、Chl *a* や Chl *b* の励起エネルギーの適切な記述が可能であることが期待される。

### 3.3 ポリセオナミド B (pTB) の膜挿入機構に関する研究

以前の我々の研究で示したが、pTB は水中でも膜中と同じ  $\beta$ -helix 構造に形成しており、まず、膜挿入以前に形成された構造がアンフォールドすることなく、膜に挿入されることを示した。多くのペプチド毒素が膜貫通ヘリックスのオリゴマー化によってチャネルを形成することから、このような膜挿入過程は pTB の特異的な特徴である。自由エネルギーの解析から、バルク水中から膜表面に pTB が接近するに従い、pTB の配向自由度が制限され、疎水性残基 (Mhc) をもつ N 末端側を向けて膜に接近し着地する。その際、約 4.3kcal/mol の自由エネルギー障壁を有し、その後、Mhc 残基を先頭に二重膜の上側の膜に侵入し、さらに下側の膜へと膜挿入が進行し、膜貫通が完了する。膜挿入過程において pTB の  $\beta$ -helix が変形することなく、膜貫通した構造では Mhc は下側の膜の僅か内部に位置し安定化されており、pTB は約 17 度傾いている。また、pTB の一方向性挿入において、膜への着地時、進入時における Mhc の役割の重要性を明らかにした。さらに、自発的膜挿入を解析するため、自由エネルギー計算のようなバイアスをかけない MD 計算を行った。膜挿入の軌跡を解析した結果、pTB 膜への挿入過程において、上側と下側の膜の間に Mhc が長時間「捕捉される挿入」と「捕捉されない円滑な挿入」の 2 つの場合があることが分かった。このように、膜挿入という一見単純な過程であるにも関わらず、pTB と膜との相互作用の違いにより、全く様相の異なる経路で挿入過程が進行することが明らかになった。また、pTB が二重膜の膜厚に近い全長をもち、平衡状態においては膜に対しほぼ垂直に挿入されているため、pTB の挿入による膜への影響は局所的で限定的であることなども明らかになった。

#### 4 発表実績または予定

★ 斉藤真司, “サイト依存ゆらぎによる FMO タンパク質の率的励起エネルギー移動”, 名古屋大学化学科セミナー, 名古屋, Oct. 27 (2021).

★ Zhu Zhe, 東雅大, 斉藤真司, “密度汎関数理論による溶液中のクロロフィル a と b の励起エネルギーに関する理論的研究”, 第 15 回分子科学討論会, 札幌, Sep. 19 (2021).

★ S. Saito, "Excitation energy transfer in the Fenna-Matthews-Olson protein optimized by site-dependent fluctuations", Symposium on Frontiers in quantum and classical molecular dynamics for complex systems, Pacificchem 2020, Honolulu, USA, Dec. 18 (2021).

★ S. Saito, "Molecular mechanism of acceleration and retardation of collective orientation relaxation of water molecules in aqueous solutions", Symposium on Structure and function of complex molecular clusters - challenges in theory and experiment, Pacificchem 2020, Honolulu, USA, Dec. 20 (2021).

★ S. Saito, "Structure, dynamics, and thermodynamics of supercooled water", SNU Leaders in Chemistry Symposium on Quantum and Statistical Fluctuations in Molecular Materials, Seoul National University, Seoul, Korea, Feb. 8 (2022).

★ S. Saito, "Structure, dynamics, and thermodynamics of supercooled water", Department of Physics, Stockholm University, Stockholm, Sweden, March 18 (2022).

#### 5 出版実績または予定

★ Y. Matsumura and S. Saito, Microscopic insights into dynamic disorder in the isomerization dynamics of the protein BPTI, *J. Chem. Phys.* **154**, 224113 (11 pages) (2021).

★ Y.-W. Kuo, P.-H. Tang, H. Wang, T.-M. Wu, and S. Saito, Tetrahedral structure of supercooled water at ambient pressure and its influence on dynamic relaxation: Comparative study of water models, *J. Mol. Liquids* 341, 117269 (2021).

I. Ohmine and S. Saito, Dynamical behavior of water; Fluctuation, reactions and phase transitions, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 94, 2575-2601 (2021).

★ M. Kalathingal, T. Sumikama, S. Oiki, and S. Saito, Vectorial insertion of a  $\beta$ -helical peptide into membrane: A theoretical study on polytheonamide B, *Biophys. J.* 120, 4786-4797 (2021).

★ T. Inagaki and S. Saito, Hybrid Monte Carlo method with potential scaling for sampling from the canonical multimodal distribution and imitating the relaxation process, *J. Chem. Phys.* 156, 104111 (12 pages) (2022).

★ S.-i. Koda and S. Saito, Multimeric structure enables the acceleration of KaiB-KaiC complex formation induced by ADP/ATP exchange inhibition, *PLoS Comput. Biol.* 18, e1009243 (24 pages) (2022).

★ Z. Zhu, M. Higashi, and S. Saito, Excited states of chlorophyll a and b in solution by time-dependent density functional theory, *J. Chem. Phys.* (Special topic on Photosynthetic Light-Harvesting and Energy Conversion) 156, 124111 (13 pages) (2022).



# 高精度電子状態理論による光電子過程と触媒反応に関する研究

## Theoretical studies on the photo-electronic processes and catalytic reactions using the accurate electronic structure theories

○江原正博、Pei Zhao、金澤悠紀、羽鳥敦也  
(計算科学研究センター、分子科学研究所)

### 1 研究目的、内容

本研究課題では、高精度電子状態理論を基盤として複雑・複合系の化学事象を研究し、新しい化学概念を構築することを目的として研究を行っている。特に、高精度な電子状態理論を開発し、光物性科学や不均一系触媒について研究を行っている。本年は、1) 白金錯体の結晶状態における凝集誘起リン光発光とその熱耐性の起源、2) 凝縮相銀ナノクラスターにおける近赤外リン光発光とその高い発光量子収率の起源、3)  $\text{CAu}_6$  クラスターの単座配位子による非対称性導入：キラル構造の安定性および円二色性の理論解析、4) 強相関電子系の電子共鳴状態に関する理論解析、5) グラフェンに担持した白金サブナノクラスターの構造および酸素還元反応活性に関する理論解析、6) 酸化チタンによる  $\text{NO}$  の  $\text{NH}_3$ -SCR 光触媒反応の表面依存性について研究を実施した。

### 2 研究方法、計算方法

Gaussian 09 に実装されている SAC-CI 法とその開発版および CAP/SAC-CI プログラムを用いた。DFT 法や TDDFT 法、CCSD(T)法による計算を実施した。主に OpenMP による SMP 並列計算を行った。

### 3 研究目的、内容

#### 3.1. 白金錯体の結晶状態における凝集誘起リン光発光とその熱耐性の起源

金属錯体結晶の凝集誘起発光(AIE)の起源を明らかにすることは、様々な光機能性材料を開発する上で重要な課題である。これまで数十年にわたり、AIE の発光機構および消光機構が研究されてきたが、未だ完全には解明されていない。本研究では、AIE 活性である白金錯体の結晶状態におけるリン光発光と消光の電子過程を、理論と実験に基づいて研究した。これらの錯体は、結晶状態で金属-リガンド間の電荷移動励起状態からのリン発光を示すが、構造によって発光の熱耐性が異なる。結晶構造による構造緩和の制限から AIE 発現の機構を解明した。また熱耐性の特性が、 $S_0$  状態と  $T_1$  状態の最小エネルギー交差点(MECP)の位置と極めて良く相関することを示した。さらに、2つの理論モデルの結果を比較することで、AIE における Pt-Pt 相互作用の役割を明らかにした。

#### 3.2. 凝縮相銀ナノクラスターにおける近赤外リン光発光とその高い発光量子収率の起源

銀ナノクラスターのピリジン溶液を光照射することにより、近赤外領域 (770nm) に強いリン光発光を示すことが実験で見出された。この近赤外領域の発光量子収率は 33%であり、金をドーブした合金ナノクラスターでは 800nm に発光がシフトし、その発光量子収率は 45%以上を示す。これは金属ナノクラスターでは極めて大きな発光量子収率と言える。理論計算によって、銀ナノクラスターとピリジンの配位構造および電子状態を解析し、この発光には励起三重項状態が関与すること、光照射によってナノクラスターの電荷局在状態が誘起され、近赤外発光サイトが形成されることを明らかにした。

### 3.3. CAu<sub>6</sub> クラスターの単座配位子による非対称性導入：キラル構造の安定性および円二色性の理論解析

配位子による金属クラスターの非対称性導入は、キラル転写の機構や構造安定性の観点で興味深い。CAu<sub>6</sub> クラスターは、炭素中心を金原子が囲む6面体の構造を有するが、本研究では、*N*-ヘテロカルベンの単座配位子によって、捻じれた構造のクラスターを生成し、キラル転写に初めて成功した。さらに、キラル分割を行い、溶液中でも安定であることを示し、X線構造解析を行った。理論解析では、キラル構造の安定性や、非対称な C-Au 結合および Au-Au 結合に関して詳細な解析を実施した。さらに、吸収スペクトルや円二色性スペクトルの解析を行い、高エネルギー領域まで定量的な帰属を行った。

### 3.4. 強相関電子系の電子共鳴状態に関する理論解析

共鳴状態は準安定状態であり、電子状態では準安定アニオン、多価イオン、内殻ホール状態などがある。我々は、電子共鳴状態の理論として独自の射影型 CAP/SAC-CI 法や ACCC SAC-CI 法を開発した。本年度は、強相関電子系である Be<sub>3</sub> および Mg<sub>3</sub> の過渡的アニオン状態を、CCSD(T), SAC-CI, NEVPT2 法に基づく解析接続結合理論、および射影型 CAP/XMS-CASPT2 法によって解析した。これら2種類のクラスターの4つの電子共鳴状態を解析し、p-σ および p-π 状態であることを示した。共鳴幅は 1.0–1.5 eV と狭く、電子共鳴状態として十分観測できることを示した。さらに水分子との相互作用で過渡的アニオン状態の寿命が2オーダー長寿命になることを示した。

### 3.5. グラフェンに担持した白金サブナノクラスターの構造および酸素還元反応活性に関する理論解析

燃料電池の負極には白金電極が用いられているが、酸素還元反応は Pt をナノ粒子化することにより活性化される。しかし、サイズ依存性や活性サイトに関する分子論的理解は十分ではない。本研究では、ガラス状炭素に担持した Pt サブナノクラスター(Pt<sub>n</sub>, n=3-9)が、汎用の Pt/C 電極よりも質量比活性が極めて高いことを見出し、理論解析を実施した。理論解析では、グラフェン上の Pt クラスター(Pt<sub>n</sub>, n=4-8)の安定構造を数種類提示し、XAFS スペクトルと比較することによって、Pt クラスターの吸着安定構造を決定した。さらに反応の活性点を部分状態密度から理論的に特定し、酸素還元反応のエネルギー・プロファイルを計算することによって、過電圧 (overpotential) を理論的に明らかにした。

### 3.6. 酸化チタンによる NO の NH<sub>3</sub>-SCR 光触媒反応の表面依存性

最近、酸化チタンにおける NO の NH<sub>3</sub>-SCR では、触媒性能に表面依存性があることが見出された。本研究では、酸化チタン(001)および(101)表面における NO の NH<sub>3</sub>-SCR 反応を、(001)表面の高い性能の要因に焦点を当て、スラブモデル密度汎関数理論を用いて系統的に調査した。その結果、(001)面では表面酸素の活性サイトが反応で重要な役割を果すことが示され、表面酸素が利用される Mars van Krevelen 機構が支持された。最も有利な経路では、(001)面ではエネルギーバリアが 61 kJ/mol と低く、NH<sub>3</sub> の解離が律速段階となるが、(101)面ではバリアは 156 kJ/mol と高く、NH<sub>2</sub>NO の分解が律速となる。本結果は、(001)面を持つ TiO<sub>2</sub> ナノシートが、(101)面を持つ TiO<sub>2</sub> ナノ粒子よりも優れた触媒性能を示す実験結果に対応しており、その要因を明らかにした。

## 4 発表実績

1) ★M. Ehara, “Theoretical Chemistry for Complex Systems: Nanocluster and Heterogeneous Catalysts,” The 2<sup>nd</sup> IMS-SKKU-UJN symposium on Molecular Science, Okazaki (Zoom), Japan, October 5, 2021.

- 2) ★M. Ehara, "Theoretical Studies on Heterogeneous and Nanocluster Catalysts: Collaborations with Experiment," The 8<sup>th</sup> International Symposium of Institute for Catalysis: Novel Approaches for Next Generation Catalysis, Sapporo (Zoom), Japan, August 5, 2021 (Keynote Talk).
- 3) ★M. Ehara, "Theoretical Chemistry for Complex Systems: Pd-Au Nanocluster and Heterogeneous Catalysts," Pacificchem 2021: Symposium (#393) Triangle of Heterogeneous Catalysis, Surface Science, and Theory, On-line (Zoom), December 19-20, 2021.

## 5 出版実績

- 1) J. Yin, M. Ehara, S. Sakaki, "Single Atom Alloys vs. Phase Separated Alloys in Cu, Ag, and Au atoms with Ni(111) and Ni, Pd, and Pt atoms with Cu(111): A Theoretical Exploration", *Phys. Chem. Chem. Phys.* in press (2022).
- 2) X.-L. Pei, P. Zhao, H. Ube, Z. Lei, K. Nagata, M. Ehara, M. Shionoya, "Asymmetric Twisting of C-centered Octahedral Gold(I) Clusters by Chiral N-heterocyclic Carbene Ligation", *J. Am. Chem. Soc.* **144**, 2156–2163 (2022).
- 3) ★A. Ohnuma, K. Takahashi, H. Tsunoyama, T. Inoue, P. Zhao, A. Velloth, M. Ehara, N. Ichikuni, M. Tabuchi, A. Nakajima, "Enhanced Oxygen Reduction Activity of Size-Selected Platinum Subnanocluster Catalysts: Ptn (n=3-9) ", *Catal. Sci. Tech.* **12**, 1400–1407 (2022).
- 4) ★P. Zhao, M. Ehara, A. Satsuma, S. Sakaki, "Theoretical Study of the Propene Combustion Catalysis of Chromite Spinel: Reaction Mechanism and Relation between the Activity and Electronic Structure of Spinel", *J. Phys. Chem. C*, **125**, 25983–26002 (2021).
- 5) R. Inoue, T. Naota, M. Ehara, "Origin of the Aggregation-Induced Phosphorescence of Vaulted trans-bis(Salicylaldehyde) Platinum(II) Complexes: The role of the Metal–Metal Interactions on Emission Decay in the Crystalline State", *Chem. Asian J.* **16**, 3129–3140 (2021).
- 6) Y.-L. Shen, P. Zhao, J. Jin, J. Han, C. Liu, Z. Liu, M. Ehara, Y.-P. Xie, X. Lu, "A Comparative Study of [Ag<sub>11</sub>(iPrS)<sub>9</sub>(dppb)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup> and [Ag<sub>15</sub>S(<sup>s</sup>BuS)<sub>12</sub>(dppb)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: Templating effect on Structure and Photoluminescence", *Dalton Trans.*, **50**, 10561–10566 (2021).
- 7) ★A. Junkaew, M. Ehara, L. Huang, S. Namuangruk, "Facet-Dependent Catalytic Activity of Anatase TiO<sub>2</sub> for the Selective Catalytic Reduction of NO with NH<sub>3</sub>: A Dispersion-Corrected Density Functional Theory Study", *Appl. Catal. A*, **623**, 118250 (2021).
- 8) ★J. Kodchasee, C. Chanloi, P. Khemthong, B. Uaipatanakul, M. Ehara, K. Bobuatong, "Catalytic Oxidation of Benzyl Alcohol to Benzaldehyde on Au<sub>8</sub> and Au<sub>6</sub>Pd<sub>2</sub> Clusters: A DFT Study on the Reaction Mechanism", *Catalysts*, **11**, 720–1–14 (2021).
- 9) W. Ishii, S. Katao, Y. Nishikawa, Y. Okajima, A. Hatori, M. Ehara, T. Kawai, T. Nakashima, "The Emergence of Intense Near-infrared Photoluminescence by Photoactivation of Silver Nanoclusters", *Chem. Commun.*, **57**, 6483–6486 (2021).
- 10) J. U. Davis, Jr., Q.M. Phung, T. Yanai, M. Ehara, T. Sommerfeld, "Lifetimes of Be<sub>3</sub><sup>2-</sup> and Mg<sub>3</sub><sup>2-</sup> Cluster Dianions", *J. Phys. Chem. A*, **125**, 3579–3588 (2021).
- 11) Y. Morisawa, E. Tanimura, M. Ehara, H. Sato, "Attenuated Total Reflection-Far-Ultraviolet Spectroscopy and Quantum Chemical Calculation Study of the Electronic Structure of Top Surface and Bulk of Polyethylenes with Different Crystallinity", *Appl. Spectrosc.*, **75**, 971–979 (2021).

# タンパク質凝集と凝集阻害剤の分子動力学シミュレーション

## Molecular dynamics simulations of protein aggregation and its aggregation inhibitors

○奥村久士, 伊藤暁, 谷本勝一, 宮澤和久, 福原大輝 (分子科学研究所)

### 1 研究目的, 内容

タンパク質は通常, 生体内でそれぞれが正しく折りたたまれ, その機能を維持している. しかし, 老化などの理由によりその濃度が高くなると凝集し, オリゴマーやアミロイド線維を形成する. オリゴマーは球状, アミロイド線維は線維状に凝集してできた物質である. これらのタンパク質の凝集体は約 40 種類のヒトの神経変性疾患と関連している. 例えば, アルツハイマー病はアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) ペプチドの凝集体が原因と考えられている. タンパク質やペプチドの凝集体がこれらの神経変性疾患を引き起こす機構を解明するため, 我々はこれまでにタンパク質やペプチドの凝集体に関するいくつかのシミュレーションを行ってきた. 今年度はタンパク質やペプチドの凝集体の構造を効率よくサンプルする新しい分子動力学シミュレーション手法「レプリカ置換ソルトテンパリング法」を開発した. さらにそれを  $A\beta$  フラグメントやその凝集阻害剤に応用した. また,  $A\beta$  ペプチド以外のペプチドとして, パーキンソン病の発症に関わるタンパク質である  $\alpha$  シヌクレインのフラグメントの凝集過程を解明した.

さらに, 新型コロナウイルスの RNA を複製するタンパク質である RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの研究にも取り組んだ. 具体的には, この RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する薬剤の作用機構を分子動力学シミュレーションにより解明した. また, 新型コロナウイルスと重症急性呼吸器症候群ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性差を引き起こす機構も明らかにした.

### 2 レプリカ置換ソルトテンパリング法の開発とアミロイド $\beta$ フラグメントへの応用

生体分子など複雑な自由エネルギー地形を持つ系の構造サンプリングを効率的に行うため, レプリカ交換法などの拡張アンサンブル分子動力学法がよく用いられている. 我々はレプリカ交換法よりも効率の良い手法であるレプリカ置換法を最近開発した. この方法では複数の系のコピー (レプリカ) を用意し, それぞれのレプリカに異なる温度を割り当て, シミュレーション途中で 3 つ以上のレプリカの間で温度を置換する. こうすることで各レプリカの温度を上下させ, 自由エネルギー極小状態から各系を脱出させる. この方法は 2 つのレプリカの間で温度を交換するレプリカ交換法よりも強力な方法である. 一方, 最近注目されている拡張アンサンブル法の一つにレプリカ交換ソルトテンパリング法がある. この方法では溶質に関わるポテンシャルエネルギーにパラメータを導入し, そのパラメータをレプリカ間で交換する. 実質的に溶質のみの温度を交換することになるため, 計算コストを大幅に減らすことができる. そこで我々はレプリカ置換法とレプリカ交換ソルトテンパリング法を基に計算コストを大幅に減らすことのできるレプリカ置換ソルトテンパリング法を開発した. さらにこの手法を用いて  $A\beta$  フラグメントの凝集に伴う構造変化を明らかにした (図 1).

また、A $\beta$  ペプチドはポリフェノールによりその凝集が阻害されることが知られている。そこで2本のA $\beta$ フラグメントとポリフェノールを含む系のレプリカ置換ソルトテンパリングシミュレーションを実行した。現在、A $\beta$ フラグメントの2次構造形成確率などの解析を進めている。

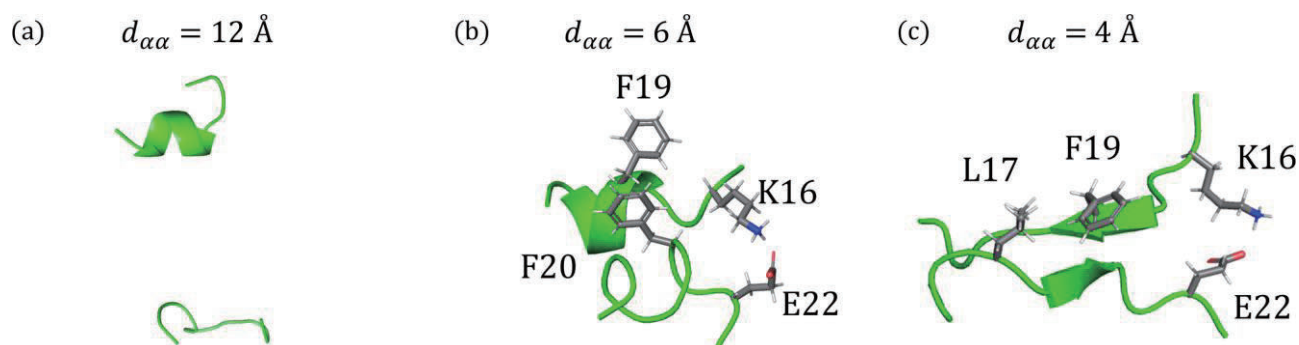


図1 A $\beta$ (16-22)フラグメントの二量体化過程。A $\beta$ (16-22)フラグメントが近づくにつれてヘリックス構造が減少し、反平行 $\beta$ シート構造が形成される。この反平行 $\beta$ シート構造はK16とE22の間の静電引力で安定化される。

### 3 $\alpha$ シヌクレインフラグメント凝集のレプリカ置換分子動力学シミュレーション

パーキンソン病の発症には $\alpha$ シヌクレインの凝集体が関与していることが知られている。 $\alpha$ シヌクレインの61番目から95番目までの非アミロイド $\beta$ 成分(NAC)のうち、NACoreと呼ばれる11残基のセグメント(68GAVVTGVTAVA78)は、線維形成と細胞毒性の両方に必須な領域である。NACoreペプチド単独でも凝集体やアミロイド線維を形成することが知られているが、凝集や線維化のメカニズムは不明である。そこで、凝集・線維化過程の初期段階であるNACoreペプチドの二量体化過程について調べた。2本のNACoreペプチドについて、効率的なサンプリング手法の一つである等温・等圧レプリカ置換分子動力学シミュレーションを水中で96 $\mu$ sにわたって実施した。シミュレーションの結果、様々な二量体構造をサンプリングすることに成功した。二次構造の解析の結果、NACore二量体の多くは分子間 $\beta$ ブリッジを形成していることがわかった。特に、平行 $\beta$ ブリッジよりも反平行 $\beta$ ブリッジが多く観察された。また、 $\alpha$ ヘリックスや反平行 $\beta$ ブリッジなどの分子内二次構造は、二量体化する前の状態で安定化されていることが分かった。さらに、分子間 $\beta$ ブリッジは、分子内 $\beta$ ブリッジを経由せずに、特定の構造を持たない残基の間で直接形成される傾向があることを明らかにした。

### 4 A $\beta$ フラグメントとポリフェノールの分子動力学シミュレーション

新型コロナウイルス感染症に対する治療薬として現在レムデシビルやファビピラビル(商品名アビガン)が注目されている。これらは新型コロナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼに対するRNA複製阻害剤として機能すると期待されている。RNAポリメラーゼは通常アデノシン三リン酸(ATP)などのヌクレオチドを取り込んでRNAを複製する。レムデシビル、ファビピラビルはATPなどと競合してRNAポリメラーゼに取り込まれてRNAの複製を阻害すると考えられている。我々は分子動力学シミュレーションを実行し、これらの薬剤やATPの持つ三リン酸の負電荷がRNAポリメラーゼの結合サイトにあるMg<sup>2+</sup>イオンに静電相互作用により引き寄せられて結合することを解明した。また、RNAポリメラーゼには結合サイトに向かって複数のリジンが一行に並んでおり、このリジンの正電荷が「バケツリレー」のように薬剤やATPを結合サイトに輸送していることも発見した(図2)。今回の発見によりRNAポリメラーゼによる効率的なリガンド認

識の仕組みを解明した。この成果は NHK や各種インターネットニュースで報道された。特にマイナビニュースでは医療・バイオ分野の週間ニュースランキングで 2 位になった (2021 年 8 月)。

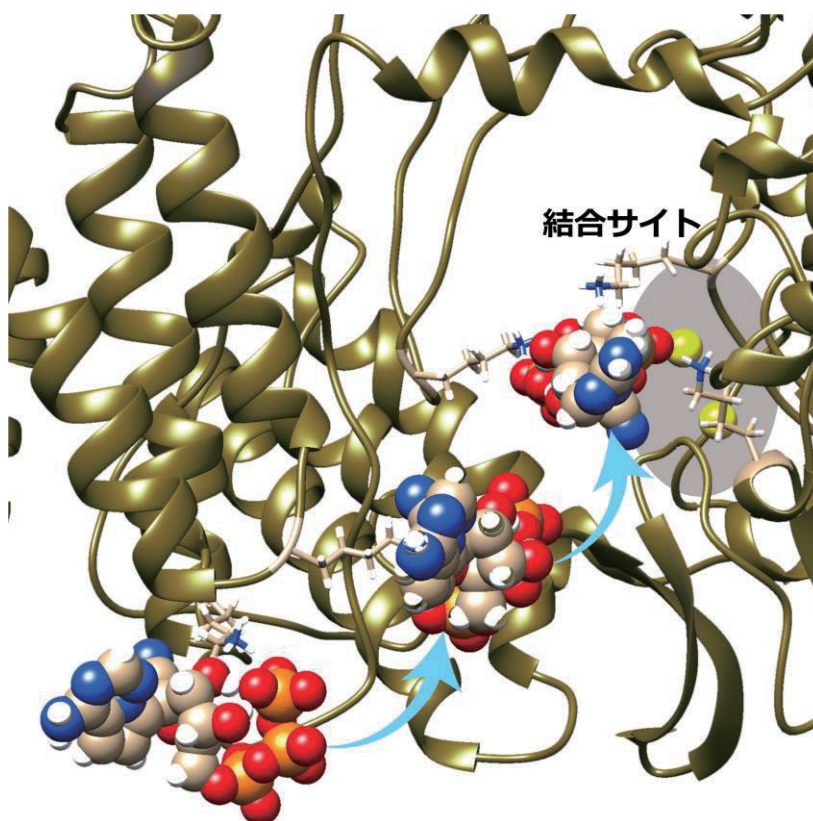


図 2 レムデシビル (球モデルで表示) が複数のリジン残基 (棒モデルで表示) に次々と受け渡されながら RNA ポリメラーゼ (リボンモデルで表示) の結合サイトにある 2 個の  $Mg^{2+}$  イオン (黄緑色の球) に運ばれている様子を示す。リジン残基があたかもバケツリレーのようにレムデシビルを運んでいることが分かる。

## 5 新型コロナウイルスと重症急性呼吸器症候群ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性差を引き起こす機構

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の RNA ポリメラーゼと重症急性呼吸器症候群ウイルス (SARS-CoV) の RNA ポリメラーゼのアミノ酸配列および立体構造はほぼ同じである。しかし、SARS-CoV の RNA ポリメラーゼは SARS-CoV-2 の RNA ポリメラーゼよりも RNA 合成活性の高いことが知られている。我々は分子動力学シミュレーションを行い、両者の動的特性に違いがあることを発見した。具体的には SARS-CoV の RNA ポリメラーゼでは活性部位を形成するモチーフ A-G が最大 63% 接近していること、また SARS-CoV の RNA ポリメラーゼではドメイン間の協調的な動きを示すことを発見した。このような動的な性質の違いが 2 つの RNA ポリメラーゼの活性差の原因と考えられる。

## 6 発表, 出版実績

★D. Fukuhara, S. G. Itoh, and H. Okumura: “Replica permutation with solute tempering for molecular dynamics simulation and its application to the dimerization of amyloid- $\beta$  fragments”, J. Chem. Phys. **156** (2022) 084109 (12 pages).

- ★M. Yamauchi, G. La Penna, S. G. Itoh, and H. Okumura: “Implementations of replica-permutation and replica sub-permutation methods into LAMMPS”, *Comput. Phys. Commun.* **276** (2022) 108362 (12 pages).
  - ★K. Miyazawa, S. G. Itoh, Y. Yoshida, K. Arakawa, and H. Okumura: “Tardigrade secretory-abundant heat-soluble protein varies entrance propensity depending on the amino-acid sequence”, *J. Phys. Chem. B* **126** (2022) 2361–2368.
  - ★S. Tanimoto, S. G. Itoh, and H. Okumura: ““Bucket brigade” using lysine residues in RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2”, *Biophys. J.* **120** (2021) 3615–3627.
  - ★S. G. Itoh, S. Tanimoto, and H. Okumura: “Dynamic properties of SARS-CoV and SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerases studied by molecular dynamics simulations”, *Chem. Phys. Lett.* **778** (2021) 1388819 (8 pages).
  - ★K. Miyazawa, S. G. Itoh, H. Watanabe, T. Uchihashi, S. Yanaka, M. Yagi-Utsumi, K. Kato, K. Arakawa, and H. Okumura: “Tardigrade secretory-abundant heat-soluble protein has a flexible  $\beta$ -barrel structure in solution and keeps this structure in dehydration”, *J. Phys. Chem. B* **125** (2021) 9145–9154.
  - ★S. G. Itoh and H. Okumura: “All-atom Molecular Dynamics Simulation Methods for Aggregation of Protein and Peptides: Replica-exchange/permutation and Nonequilibrium Simulations”, in *Computer Simulations of Aggregation of Proteins and Peptides*, Eds. M.S. Li, A. Kloczkowski, M. Cieplak, and M. Kouza (Humana press, New York, U.S.A., 2022), Chap. 10, pp. 197–220.
- 奥村久士：「アミロイド  $\beta$ (16–22)ペプチドの凝集と凝集阻害剤の分子動力学シミュレーション」*シミュレーション* **40** (2021) 16–21.
- 多知裕平，奥村久士：「糖鎖クラスターとの結合によるアミロイド  $\beta$  の構造変化」*生物物理* **61** (2021) 186–188.

# 分子動力学計算と量子化学計算による液体の分子間相互作用の研究

## Molecular interactions in liquid phase studied by molecular dynamics simulations and quantum chemical calculations

○長坂 将成 (分子科学研究所)

### 1 研究目的

我々は分子研 UVSOR-III において様々な溶液試料の軟 X 線吸収分光測定を行ってきた。スペクトルの化学シフトは分子間相互作用に由来するため、溶液の分子動力学(MD)計算と量子化学に基づく内殻励起計算を行い、実験結果と比較することで、その局所構造を明らかにすることを目的とする。本年度はジメチルスルホキシド(DMSO)水溶液の分子間相互作用の濃度依存性を調べた。

### 2 研究方法、計算方法

MD 計算は GROMACS 2019.6 を用いて行った。DMSO のポテンシャルには OPLSAA を、水のポテンシャルには TIP-5P を用いた。分子配置は 1 ps ごとに収集するのを 100 ns の間行った。得られた分子配置から自作の解析プログラムを用いて、DMSO と水の間の変位分布関数(RDF)を求めた。

### 3 研究成果

異なるモル比率の DMSO 水溶液の MD 計算から、DMSO と水の間の変位分布関数(RDF)を求めた。実験結果との比較から、DMSO 水溶液中の水素結合ネットワークは、DMSO の S=O 基と水のドナーサイトの間の水素結合だけでなく、DMSO の硫黄原子と水のアクセプターサイトの間の双極子相互作用により、水同士の水素結合が切断されることが重要であることを見出した。

### 4 発表実績または予定

- [1] ★ “Soft X-ray absorption spectroscopy of liquids for understanding chemical processes in solution”, M. Nagasaka, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem-2021) “Frontiers of Higher Energy UV Spectroscopy”, Online Conference, 2021/12/18. (招待講演)
- [2] ★ “Molecular interactions in aqueous solutions probed by soft X-ray absorption spectroscopy”, M. Nagasaka and N. Kosugi, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem-2021) “Frontiers in the Structure, Properties, and Functions of Molecular Liquids and Solutions”, Online Conference, 2021/12/21.
- [3] ★ “軟 X 線吸収分光法による溶液反応のオペランド観測”, 長坂将成, 日本学術振興会 69 委員会 第 2 分科会(新素材関連技術) 第 74 回研究会「機能材料開発を支えるその場(In-situ)・動作環境下(Operando)計測技術の最近の進展」, オンライン会議, 2021/7/19. (招待講演)

### 5 出版実績または予定

- [1] ★ “Soft X-ray Absorption Spectroscopy for Observing Element-specific Intermolecular Interaction in Solution Chemistry”, M. Nagasaka and N. Kosugi, *Chem. Lett.* **50**, 956-964 (2021).



# 計算機および生化学実験によるタンパク質分子デザイン

## Protein design with computation and biochemical experiments

○古賀 信康、小杉 貴洋、古賀 理恵、南 慎太郎、近藤 未菜子、  
三本 齊也、海田 新悟 (分子科学研究所)

### 1 研究目的

タンパク質分子はアミノ酸配列に従い、ほどけた紐のような状態から自発的に折りたたまり特異的な三次元立体構造を形成して機能を発現する。我々の研究グループでは、立体構造形成や機能発現に関する様々な仮説を立てながらタンパク質分子をシステムティックに計算機上でデザインし、それらが実際にどのように動作するのか実験により調べるというアプローチにより研究を実施している。これまでの研究において、機能整合する局所および非局所相互作用に関する主鎖構造ルールを発見し、それらのルールを用いることで、局所・非局所相互作用が整合して天然構造を安定化するようなタンパク質構造設計原理を構築している。具体的には、この主鎖構造ルールを満たすように設計したい構造の2次構造やループの長さを決め、設計図を描き主鎖構造を構築する。そして、構築した主鎖構造を安定化するように側鎖構造（アミノ酸配列）を設計する。このとき、局所的には設計図で決定した2次構造やループを安定化するような、非局所的には疎水性相互作用等で3次構造を安定化するような、アミノ酸配列を設計する。構築した設計原理を用いることで、我々は4本ストランドからなる $\beta$ シートを持つ100残基以下の様々な $\alpha\beta$ 型タンパク質の構造の創出に成功してきた。そこで我々は、より大きく複雑なタンパク質構造の人工設計にも、構築した設計原理が適用できるかどうか調べるために、5本あるいは6本ストランドからなる $\beta$ シートを持つ100残基以上のサイズの $\alpha\beta$ 型タンパク質の設計を試みた。しかしながら、核磁気共鳴分光法で決定された実験構造は、計算機で設計した構造と異なり、内部の $\beta$ ストランドの並びが入れ替わっていた（図1）。本研究の目的は、なぜ $\beta$ ストランドの並びが入れ替わったのかを明らかにし、100残基以上のサイズの $\alpha\beta$ 型タンパク質の設計するための新たなタンパク質構造設計原理を構築することである。

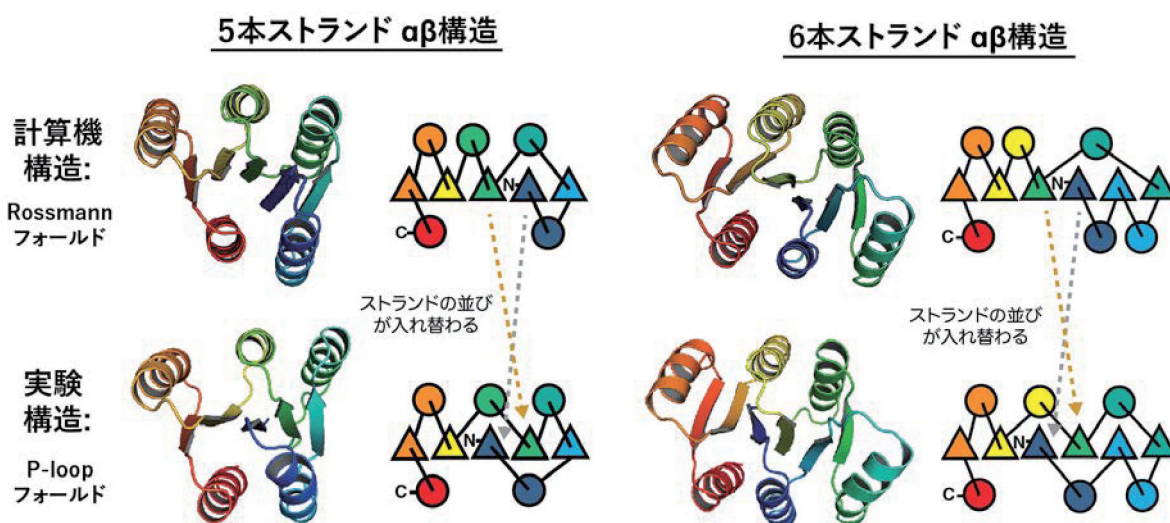


図1. これまでに構築したタンパク質構造設計原理の限界:5本および6本ストランドからなる100残基以上のサイズの $\alpha\beta$ 型タンパク質構造の人工設計(アミノ酸残基数はそれぞれ123, 151)。上段に計算機で設計した構造を示し、下段に核磁気共鳴分光法で解いた実験構造を示す。それぞれの構造の右隣の絵に、 $\beta$ ストランドおよび $\alpha$ ヘリックスの3次元的な配置および、それらがどのようにループで連結されているのかを模式的に示した。N, Cはアミノ酸配列のN, C末端を表し、三角は $\beta$ ストランド、丸は $\alpha$ ヘリックス、直線はループを表す。計算機で設計した構造と比べて、実験構造では青と緑のストランドの位置が入れ替わっていることがわかる(計算機構造はRossmannフォールド構造を形成しているのに対して、実験構造はP-loopフォールドを形成)。

## 2 研究方法、計算方法

なぜ $\beta$ ストランドの並びが入れ替わった構造に折り畳んだのか明らかにするため、タンパク質設計ソフトウェア Rosetta を用いた折り畳みのシミュレーションを行い、デザインしたタンパク質それぞれの設計図に対応する主鎖構造アンサンブルを生成した。さらに、その主鎖構造アンサンブルが「 $\beta$ シート形成度」と「両末端ヘリックス間のパッキング度」の2つの指標から見たときに、どの程度フラストレーションを持つのかどうかを調べた。

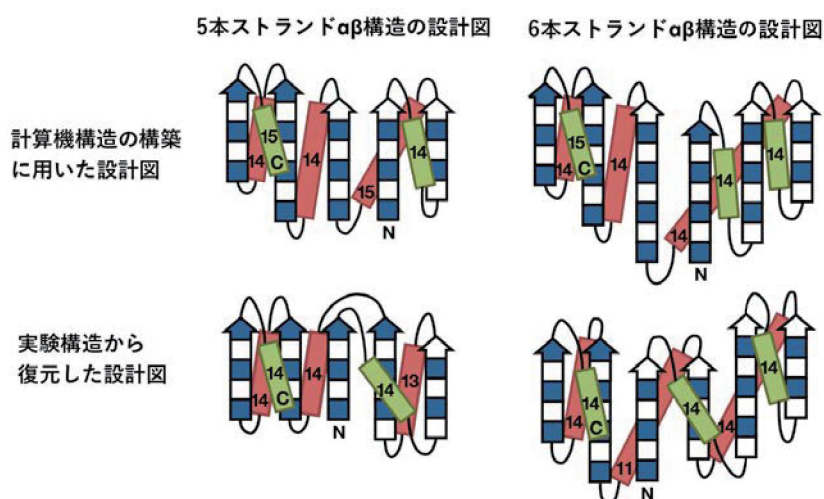


図2. 主鎖ルールに基づいて作成した計算機構造(図1上段)の設計図と、実験構造(図1下段)から復元した設計図。設計図においてN, CはN, C末端、四角はストランド残基、細長い長方形はヘリックス、その中の数字はヘリックスの残基長、曲線はループを表す。

## 3 研究成果

上記の計算を行った結果、計算機で設計した構造を構築するために用いた設計図は、実験構造から復元した設計図と比べて、タンパク質構造全体にわたる主鎖構造の歪みを生じるために、「 $\beta$ シート形成度」および「両末端ヘリックス間のパッキング度」が低いことを明らかにした(図3)。さらに、様々な設計図を描いて折りたたみシミュレーションを行いそれぞれの主鎖構造アンサンブルを生成し、これら2つの指標について調べたところ、 $\beta$ ストランドの長さを短くすることや、 $\beta$ ストランド間の相対的な位置を調整することで、主鎖構造の歪みを抑えながら、 $\beta$ シート形成および両末端ヘリックス間のパッキング度合いを高めることを明らかにした(図4)。

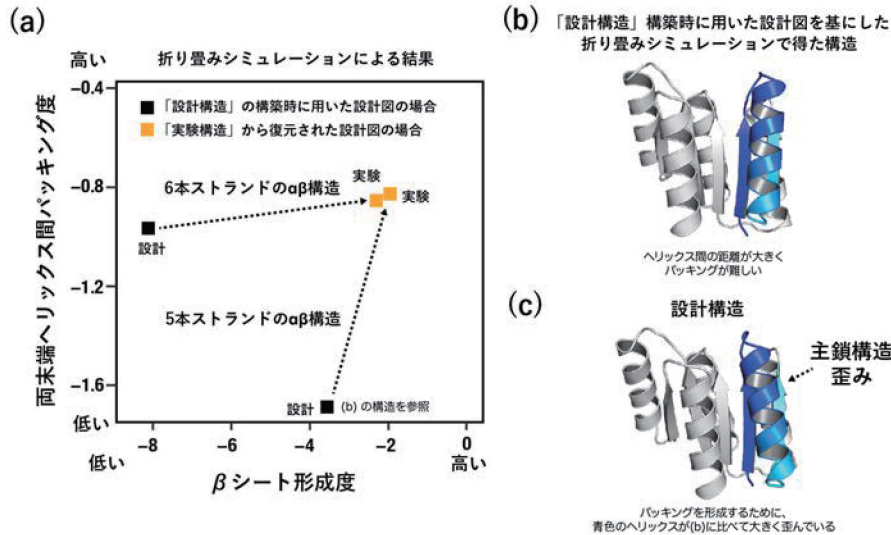


図 3. 折り畳みシミュレーションで明らかにした主鎖構造歪み。(a) 設計構造を構築するために用いた設計図 (図 3 (a) の設計図 1 と設計図 4 参照) と、実験構造から復元した設計図をもとに折り畳みシミュレーションを行ったときの、「 $\beta$  シート形成度」と「両末端ヘリックス間パッキング度」を示す。右上にいくほど、主鎖構造の歪み無く、 $\beta$  シートと両末端ヘリックス間パッキングが形成されることを表す。(b) 設計構造を構築するために用いた設計図をもとに折り畳みシミュレーションを行ったときの構造 (5 本ストランド  $\alpha\beta$  構造)。両末端のヘリックス間距離がひらき、疎水性パッキングを形成できない。(c) 設計構造 (5 本ストランド  $\alpha\beta$  構造)。パッキングを形成するために、(b) と比べて青色のヘリックスの主鎖構造が大きく歪んでいる。

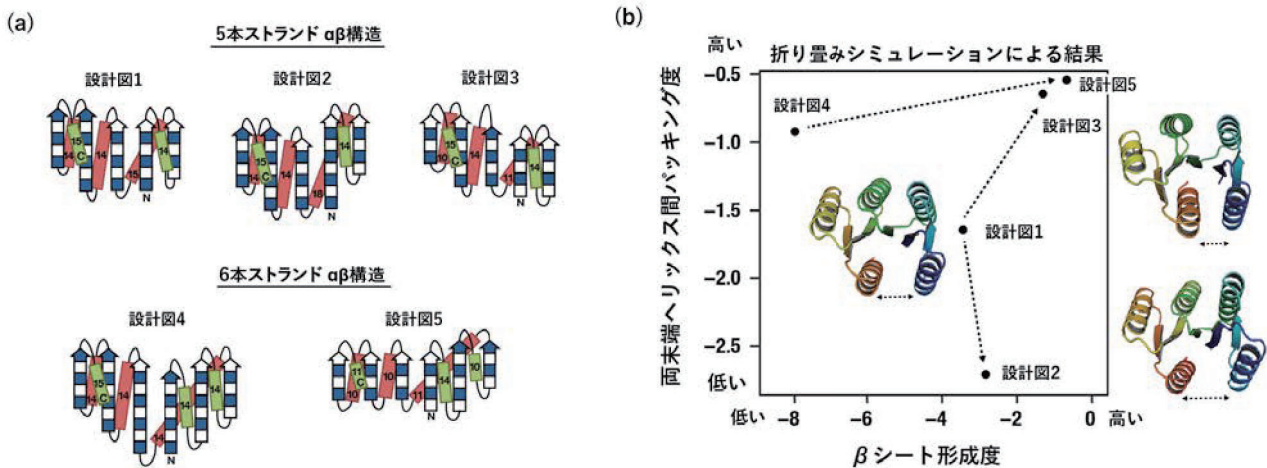


図 4. (a) 5 本および 6 本ストランドの  $\alpha\beta$  型タンパク質の様々な主鎖構造設計図と、(b)  $\beta$  シート形成度および両末端ヘリックス間パッキング度の関係。設計図において N, C は N, C 末端、四角はストランド残基、細長い長方形はヘリックス、その中の数字はヘリックスの残基長、曲線はループを表す。ストランドの長さが短いほど  $\beta$  シート形成度が高くなる (b の図中の設計図 4 から 5 の変化に対応)。また、 $\beta$  ストランド間の相対的な位置を変えることで、 $\beta$  シートの曲率が変わり、両末端ヘリックス間距離が変わり、ヘリックス間のパッキング度が変化する (b の図中の設計図 1 から 2 の変化に対応、または 1 から 3 の変化に対応)。

次に、これらの知見を基に、5本あるいは6本ストランドからなる100残基以上のサイズの $\alpha\beta$ 型タンパク質構造の人工設計を試みた。「 $\beta$ シート形成度」および「両末端ヘリックス間パッキング度」が高くなるように、主鎖構造歪みの低い主鎖構造設計図を描き（図4(a)の設計図3と5）、これら設計図を基に計算機により主鎖構造を構築した後に、これら主鎖構造を安定化するようなアミノ酸配列を持つタンパク質を設計した。設計したタンパク質の実験構造を核磁気共鳴分光法により決定したところ、設計通りのストランドの並びを持つ3次構造に折り畳んでいることが明らかになり、5本および6本ストランドからなる $\alpha\beta$ 型タンパク質の人工設計に成功した（図5）。

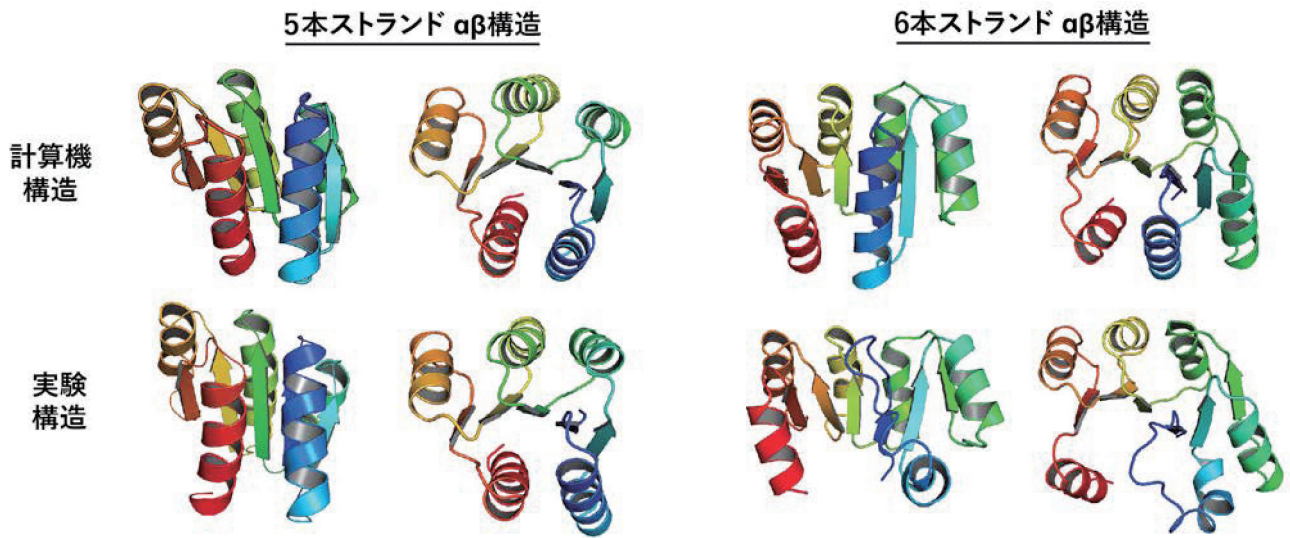


図5. 図4(a)の設計図3と設計図5を用いて、人工設計した5本および6本ストランドの $\alpha\beta$ 型タンパク質。計算機構造（上）と核磁気共鳴分光法で解いた実験構造（下）。5本および6本ストランドからなる $\alpha\beta$ 型タンパク質の創出に成功した。

本研究により、これまでに構築してきたタンパク質構造設計原理に加えて、主鎖構造の歪みを考慮することで、従来よりも大きく複雑なタンパク質構造を設計することが可能になった。大きく複雑なタンパク質構造を新規に人工設計することが可能になったことで、設計したタンパク質構造中に機能部位を構築できる可能性が高まることが期待される。

#### 4 発表実績または予定

- ★ [1] 古賀信康, 創って理解する 生命現象をつかさどる分子「タンパク質」, 第 33 回自然科学研究機構シンポジウム「宇宙と、分子と、私たち」, オンライン開催, 2022 年 3 月.
- ★ [2] 小杉貴洋, タンパク質複合体の協奏的機能を合理的に制御することを目指して, 日本化学会第 102 春季年会 中長期テーマシンポジウム「次世代分子システム化学のフロンティア-協奏的機能の創出と計測」, オンライン開催, 2022 年 3 月.
- ★ [3] 小杉貴洋, 回転型生体発動分子を合理的に改造して制御する, 新学術領域「発動分子科学」×学術変革領域「分子サイバネティクス」共催ワークショップ, オンライン開催, 2022 年 3 月.
- ★ [4] 古賀信康, 整合性原理と新規タンパク質デザイン, 自然科学研究機構・計算科学研究センター, スーパーコンピューターワークショップ 2021「生体分子の構造・機能・デザインの計算科学」, オンライン開催, 2022 年 1 月.
- ★ [5] 古賀信康, 自然界に観測されないトポロジーを持つタンパク質の人工設計, ExCELLS シンポジウム, オンライン開催, 2021 年 12 月.
- [6] 小杉貴洋, Rosetta から見た AlphaFold2, 第 59 回日本生物物理学会 第 8 回会員総会シンポジウム, オンライン開催, 2021 年 11 月.
- ★ [7] 古賀信康, Exploration of novel protein structures by de novo design, OIST Mini Symposium “New Protein by Evolution and Engineering”, オンライン開催, 2021 年 11 月.
- ★ [8] 古賀信康, 合理設計による新規タンパク質配列空間の探索, 東京工業大学 Cell Biology Center Colloquium, オンライン開催, 2021 年 10 月.
- ★ [9] 古賀信康, De novo design of novel protein structures, Molecular Engine International Mini-workshop 「Molecular Engine in Virtual or Real World?」, オンライン開催, 2021 年 3 月.

#### 5 出版実績または予定

- ★ [1] S. MINAMI, N. KOBAYASHI, T. SUGIKI, T. NAGASHIMA, T. FUJIWARA, R. KOGA, G. CHIKENJI, N. KOGA, "Exploration of novel  $\alpha\beta$ -protein folds through de novo design", *bioRxiv*, (2021).
- ★ [2] K. SAKUMA, N. KOBAYASHI, T. SUGIKI, T. NAGASHIMA, T. FUJIWARA, K. SUZUKI, N. KOBAYASHI, T. MURATA, T. KOSUGI, R. KOGA, N. KOGA, "Design of complicated all- $\alpha$  protein structures", *bioRxiv*, (2021).
- ★ [3] 古賀理恵, 古賀信康, 「タンパク質の合理設計技術開発」, *化学と工業*, **74(8)**, 576-578, 2021
- ★ [4] M. MITSUMOTO, K. SUGAYA, K. KAZAMA, R. NAKANO, T. KOSUGI, T. MURATA and N. KOGA, State-Targeting Stabilization of Adenosine A<sub>2A</sub> Receptor by Fusing a Custom-Made De Novo Designed  $\alpha$ -Helical Protein, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 12906, 2021.
- ★ [5] N. KOGA, R. KOGA, G. LIU, J. CASTELLANOS, G.T. MONTELIONE, D. BAKER, "Role of backbone strain in de novo design of complex  $\alpha\beta$  protein structures", *Nature Commun.*, **12(1)**, 3921, (2021).

- [6] H. MURATA, H. IMAKAWA, N. KOGA, G. CHIKENJI, "The register shift rules for  $\beta\alpha\beta$ -motifs for de novo protein design", *Plos one*, 16(8), e0256895, (2021).
- [7] A. NAKAMURA, N. KOBAYASHI, N. KOGA, R. IINO, "Positive charge introduction on the surface of thermostabilized PET hydrolase facilitates PET binding and degradation", *ACS Catalysis*, 11, 8550-8564, (2021).
- ★ [8] T. KOSUGI, T. IIDA, M. TANABE, R. IINO, and N. KOGA. De novo design of allosteric control into rotary motor  $V_1$ -ATPase by restoring lost function, *bioRxiv*, (2020).
- ★ [9] R. KOGA, M. YAMAMOTO, T. KOSUGI, N. KOBAYASHI, T. SUGIKI, T. FUJIWARA, N. KOGA, "Robust folding of a de novo designed ideal protein even with most of the core mutated to valine", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117(49), 31149-31156, (2020).

# 抗体の分子内相互作用ネットワークと機能の連関の解明

## Investigation of the intramolecular interaction network and function of antibodies

○谷中 冴子（分子科学研究所）

### 1 研究目的

真核細胞生物のタンパク質は多くには糖鎖修飾が施されている。糖鎖は、細胞間接着やシグナル伝達、タンパク質の構造制御など、細胞間コミュニケーションや細胞内秩序維持に不可欠な存在であることが見出されている。しかしながら、糖鎖は内部運動の自由度に富むことに加えて複雑な分機構造をもち、水溶液中で揺らいでいる糖鎖に対して分子科学的なアプローチを行うことは容易ではない。糖鎖の立体構造を正しく理解するためには、静的な安定構造を捉えるだけではなく、立体構造の揺らぎを含めた動態としての描像が求められる。こうした状況のもと、我々は糖鎖の立体構造をその動的な性質も含めて解明するために、計算科学手法と物理化学計測を組み合わせた糖鎖構造解析法の開発を行ってきた。その結果、糖タンパク質の溶液中でダイナミックに構造変化する描像が明らかとなりつつある。しかしながら、糖タンパク質の動的構造変化が機能の発動に結びつく分子メカニズムについては依然として不明である。

本研究では、糖タンパク質の動的構造にプログラムされた機能を読み解くことを目的としている。

### 2 研究方法、計算方法

これまで我々は遊離の糖鎖の動的な立体構造について分子シミュレーションと核磁気共鳴法を用いた構造解析手法を確立してきた。この手法を糖タンパク質に応用し、糖タンパク質の動的構造変化が機能の発動に結びつく分子メカニズムを解明する。糖タンパク質のモデル分子として、免疫系において主要な役割を担い、結晶構造情報が豊富にある抗体のFc領域に着目する。MD計算によって得られる複数のコンフォマーを考慮した立体構造モデルを作成し、NMRやSAXSなどの計測によって観測される構造情報の理論値を算出する。抗体の分子シミュレーションにはAMBERプログラムパッケージおよびGLYCAM06力場を利用する。抗体のFc領域を分子生物学手法によって調製し、分子科学研究所の高磁場NMR装置を利用した多次元計測によって、その立体構造情報を取得する。このようにして得られた実験値と理論値を比較することで、構造サンプリングの適切さを評価し、抗体の糖鎖部分とタンパク質部分双方の立体構造を溶液中でのダイナミクスを含めて明らかにすることを試みる。さらに抗体の分子内相互作用ネットワークを解析し、ミクロな相互作用ネットワークとマクロな四次構造変化との相関を明らかにする。

### 3 研究成果

免疫グロブリンG (IgG) のFc領域に結合している一対のN型糖鎖に着目し、その構造バリエーションと分子構造ダイナミクス、ひいては機能との連関を予測することに取り組んだ。

分子動力学 (MD) シミュレーションにより、グリコフォームを改変した一連のFcのコンフォメーション空間探索を行い、各グリコフォームについての動的構造アンサンブルを取得した。MDシミュレーショ

ンの結果の妥当性を量子ビーム溶液散乱や核磁気共鳴（NMR）法などの実験的手法により検証した。

一方で、糖鎖をモデル分子として、構造アンサンブルを包括的に取り扱うアプローチ法を確立した。この方法を応用して、NMR データと MD シミュレーションの結果を統合し、Fc の分子構造中の糖鎖-タンパク質の相互作用ネットワークを明らかにする基盤を構築した。これにより、Fc のグリコフォームの改変の影響を分子内でアミノ酸残基に伝播するハブとなる糖残基の存在を突き止めることができた。

#### 4 発表実績または予定

谷中冴子【招待講演】

抗体の 3 次元構造ダイナミクスと相互作用のダイナミクスをみる

PPF2020/2021 第 18 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム

2021 年 9 月 14 日【オンライン開催】; I-04.

#### 5 出版実績または予定

今後、本課題で得られた研究成果についての原著論文を出版する予定である。



# 生体分子マシンにおけるマルチスケールな機能発現ダイナミクスのシミュレ

## ーション

### Simulations of multiscale dynamics in function of biomolecular machines

○岡崎 圭一、Titouan Jaunet-Lahary (分子科学研究所 計算科学研究センター)

#### 1 研究目的

細胞で働く生体分子マシンは、機能発現の際に構造をダイナミックに変化させる。例えば、モータータンパク質は、化学エネルギーを用いて、レールの上を歩いたり、固定子に対して回転したりする。トランスポータータンパク質は、細胞膜に対して内側に開いた構造と外側に開いた構造間で構造変化することで基質分子を輸送する。また、細胞膜リモデリングタンパク質は、細胞膜上で集合体を作って細胞膜を変形させる。このような機能ダイナミクスは、時間スケールでピコ秒から秒のオーダー、空間スケールでサブナノメートルからマイクロメートルのオーダーに及ぶ多階層(マルチスケール)なプロセスである。このようなマルチスケールなダイナミクスをシミュレートするには、サンプリング手法やマルチスケールモデルを駆使する必要がある。まず、回転モーターにおける一方向性阻害メカニズムを解明するために、回転子にトルクを加えた全原子分子動力学 (MD) シミュレーションを行う。また、トランスポーターの作動原理を原子レベルで解明するために全原子 MD シミュレーションを行う。さらに、効率的なバイオセンサー開発のため、機械学習を用いたタンパク質構造予測プログラム AlphaFold2 と MD シミュレーションによりセンサー構造予測を行う。

#### 2 研究方法、計算方法

回転分子モーターF<sub>1</sub>-ATPase については、阻害因子 IF<sub>1</sub> が結合した結晶構造をもとに IF<sub>1</sub> の欠損部位を MODELLER によりモデリングしたものを初期構造として用いて、Amber ff14SB 力場を用いた全原子モデルを構築後、NAMD とそのスクリプトで実装した外部トルクポテンシャルをかけて回転子γサブユニットを加水分解・合成方向に一定の速度で回転させる MD シミュレーションを行った。

シュウ酸トランスポーターについては、共同研究者である岡山大学 山下敦子教授のグループで X 線結晶構造解析により得られた外向き開構造と閉塞構造をもとに CHARMM-GUI を用いてトランスポータータンパク質を POPE 脂質膜に埋め込み、Amber ff14SB と Lipid14 力場を用いた全原子モデルを構築後、NAMD により MD シミュレーションを行った。

バイオセンサーについては、センシング・ドメインとしてカルシウムイオンを結合するトロポニン C、FRET ドナーとして耐酸性緑色蛍光タンパク質、FRET アクセプターとして橙色蛍光タンパク質を用いて、ドメイン間リンカーを様々に変えながら、AlphaFold2 によりバイオセンサー全体構造の予測を行った。さらに、センシング・ドメインの基質解離による構造変化を MD シミュレーションで予測して、基質結合解離による構造変化の影響を考慮したバイオセンサー設計を行った。

### 3 研究成果

#### 3.1 回転分子モーターF<sub>1</sub>-ATPase における一方向性阻害メカニズム

回転分子モーターF<sub>1</sub>-ATPase は、ATP 加水分解エネルギーを使って一方向に回転する分子モーターであるが、生体内では膜に埋もれた F<sub>0</sub>モーターにより逆方向に回転させられ ATP を ADP とリン酸から合成するリバーシブルなモーターである。生体内での無駄な ATP 消費を抑制する IF<sub>1</sub> と呼ばれる阻害因子が存在し、ATP 合成は阻害しないが ATP 加水分解のみを阻害する一方向性を持つことが実験的に明らかになりつつある。この一方向性阻害の分子メカニズムを解明するために全原子 MD シミュレーションを行った。

MD シミュレーションにおいて、回転子γサブユニットに、我々が以前開発した外部トルクポテンシャルをかけて加水分解方向（反時計回り）と合成方向（時計回り）に回転させた（図 1）。まず、5° /ns の回転速度で回したところ、2つの回転方向で IF<sub>1</sub> に関しては顕著な違いは見られなかった。回転速度が速すぎる可能性があるため、1° /ns の回転速度に落として回したところ、合成方向に回した場合にγサブユニットが IF<sub>1</sub> に接近して IF<sub>1</sub> の C 端がγサブユニットと相互作用することが分かった。このような相互作用は、加水分解方向に回した場合には見られなかったため、一方向性阻害に寄与している可能性があると思われる。

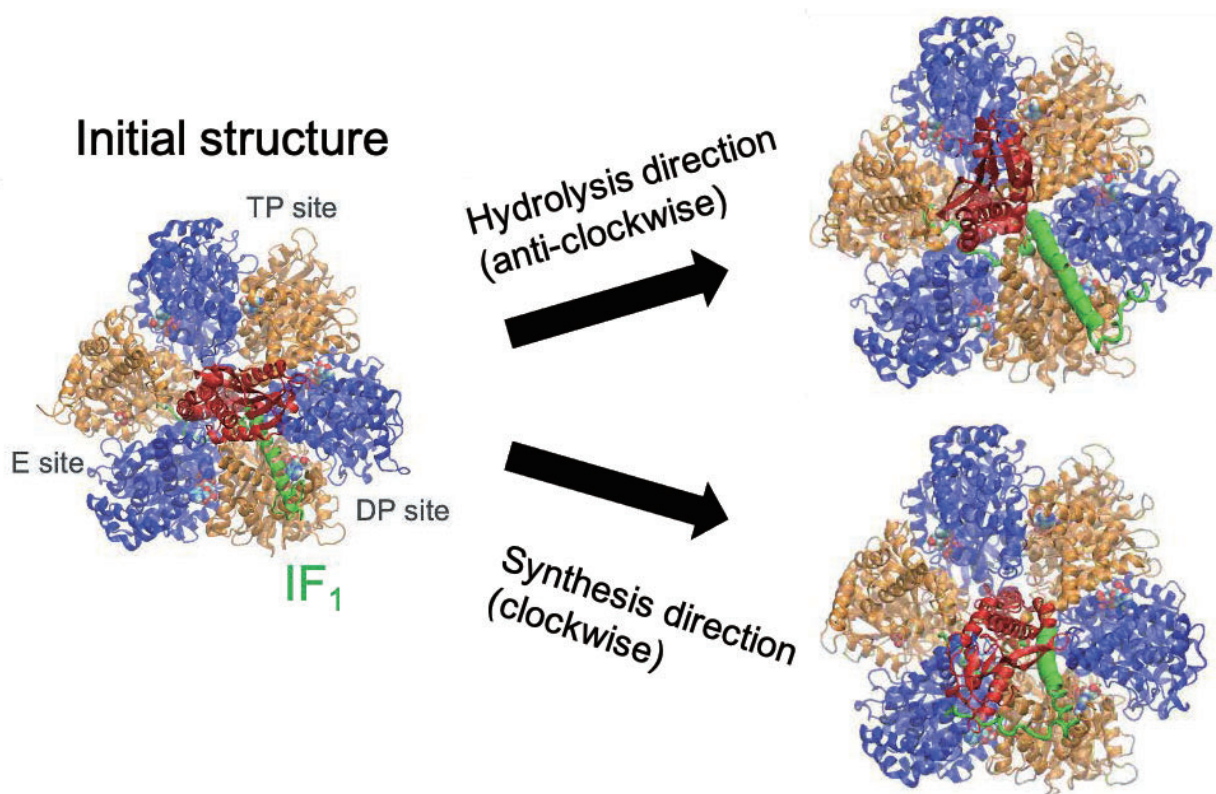


図 1. IF<sub>1</sub> 結合 F<sub>1</sub>-ATPase における回転子サブユニット（赤色）の強制回転シミュレーション

#### 3.2 シュウ酸トランスポーターにおける基質輸送メカニズム

シュウ酸は野菜等に含まれており、多量に摂取すると腎結石（尿路結石）を引き起こす。体内のシュウ酸レベルの調節は、*Oxalobacter formigenes* という腸細菌によって行われている。この腸細菌は、シュウ酸を細胞内に輸送するトランスポーターを持っており、シュウ酸を取り込んだ後分解する。このシュウ酸トランスポーターの構造が、共同研究者である岡山大学 山下敦子教授のグループで X 線結晶構造解析により得られ

た。一般的に、トランスポーターは、外向き構造、閉塞構造、内向き構造と構造を変化させて基質結合部位を膜の外側・内側に交互に露出させることで基質を輸送する交互アクセスモデルが知られているが、シュウ酸トランスポーターについては、外向き構造と閉塞構造が得られた。このトランスポーターの基質輸送メカニズムを解明するために、これらの構造を用いた全原子 MD シミュレーションを行った。

まず、シュウ酸が結合していない外向き構造から出発した MD シミュレーションにおいて、シュウ酸が基質結合サイトに結合するイベントが見られた。負に帯電したシュウ酸イオンが、基質結合サイトの正に帯電したアミノ酸との静電相互作用で素早くかつ安定に結合することが分かった。一方で、シュウ酸が結合した閉塞構造から出発した MD シミュレーションから、結合サイトの上下にゲートの役割を果たすアミノ酸が存在することが分かった（外側・内側ゲート、図 2 上）。これらのゲートアミノ酸残基が基質や水分子の通過を制御している。さらに、これらゲートの開閉すゲート距離が、交互アクセスの構造変化を記述する良いオーダーパラメータとなることも分かった（図 2 左下）。シュウ酸が結合した閉塞構造から出発した MD シミュレーションの内の 1 つが、外向き構造に遷移する様子もこのオーダーパラメータで明確に見て取れた（図 2 下）。

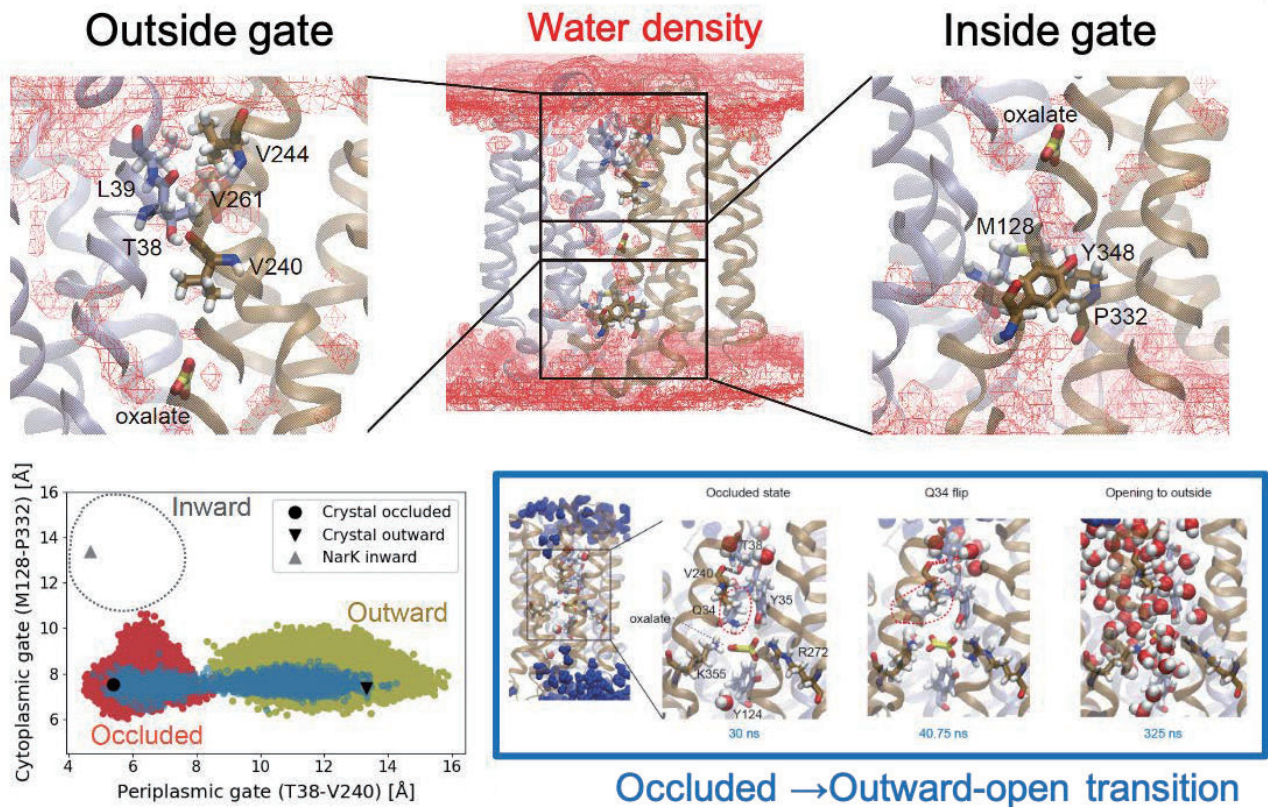


図 2. シュウ酸トランスポーターの MD シミュレーションから明らかになったゲート・メカニズム

### 3.3 新規カルシウムバイオセンサーの効率的な設計

バイオセンサーは、ターゲット分子が結合するセンシング・ドメインに検出ドメインとなる蛍光タンパク質が繋がれた構造をしている人工タンパク質である。現状では、センシング・ドメインや検出ドメインの選択に加え、これらドメイン間を繋ぐリンカーの長さ・配列を選択する必要があり、性能の良いバイオセンサーを開発するために膨大な可能性をトライアンドエラーで試す非効率的な方法が採られている。そこで、計算手法による効率的な手法開発を目指した。2021 年 7 月に公開された高精度タンパク質構造予測プログラ

ム AlphaFold2 と全原子 MD シミュレーションを用いた新規バイオセンサー開発を行った。

従来解析が困難だった細胞内の酸性環境でのカルシウムイオン動態を調べることを目指して、センシング・ドメインにはカルシウムイオンを結合するトロポニン C、検出ドメインとしては FRET ドナーとして耐酸性緑色蛍光タンパク質、FRET アクセプターとして橙色蛍光タンパク質を用いた。これらドメイン間をつなぐリンカーを様々に変えながら AlphaFold2 による構造予測を行った。その結果、蛍光タンパク質の N/C 端にフレキシブルな構造があり、そのまま繋ぐとトロポニン C におけるカルシウムイオン結合による構造変化を検出できないことが予想されたので、これらフレキシブルな構造を削った。また、AlphaFold2 による構造予測ではトロポニン C はカルシウムイオン結合構造であったため、カルシウムイオン非結合トロポニン C の構造を MD シミュレーションで得た。この非結合型構造を考慮した上で、トロポニン C のカルシウムイオン結合による構造変化を検出できるリンカーを選択してバイオセンサー設計をした (図 3)。設計されたバイオセンサーは、共同研究者である大阪大学 永井健治教授のグループでの実験によりカルシウムセンサーとして機能していることが確かめられた。

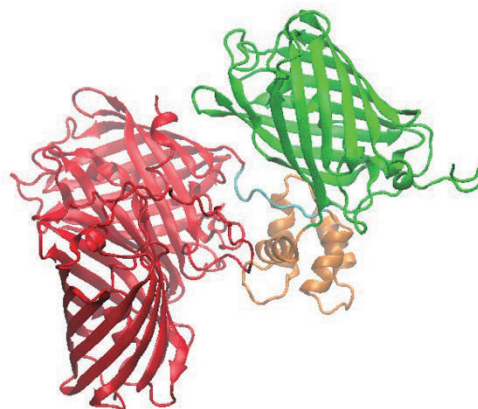


図 3. AlphaFold2 で予測されたバイオセンサー構造

#### 4 発表実績または予定

- ★ Kei-ichi Okazaki, “Multiscale simulations of conformational dynamics of transporter and membrane-remodeling proteins in function”, Symposium on Computer Simulations and Cryo-ET/EM of Complex Biomolecular Systems, Online, 2021/11/18

岡崎圭一, 「分子モーターの化学力学共役モデルのベイズ推定」, 生体分子の構造的・機能的ダイナミクス: 1 分子計測と分子シミュレーションの交流, 第 59 回日本生物物理学会年会, オンライン, 2021/11/25

- ★ Kei-ichi Okazaki, “Mechanism of the sodium/proton antiporter PaNhaP from transition-path simulations”, The Pacificchem 2021 (Crossing the Biological Membrane: Frontiers in the Computational Study of Membrane Transport), Online, 2021/12/18

#### 5 出版実績または予定

- ★ Takuma Kikutsuji, Yusuke Mori, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Kang Kim, and Nobuyuki Matubayasi “Explaining reaction coordinates of alanine dipeptide isomerization obtained from deep neural networks using Explainable Artificial Intelligence (XAI)”, *J. Chem. Phys.* 156, 154108 (2022); <https://doi.org/10.1063/5.0087310>
- ★ Titouan Jaunet-Lahary, Tatsuro Shimamura, Masahiro Hayashi, Norimichi Nomura, Kouta Hirasawa, Tetsuya Shimizu, Masao Yamashita, Keiichi Kojima, Yuki Sudo, Takashi Tamura, Hiroko Iwanari, Takao Hamakubo, So Iwata, Kei-ichi Okazaki, Teruhisa Hirai, and Atsuko Yamashita “Structure and mechanism of oxalate transporter OxIT in an oxalate-degrading bacterium in the gut microbiota”, *bioRxiv*, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.15.468502>

# 分子シミュレーションによるイオン液体の研究

## Molecular Dynamics Study of Ionic Liquids

○石田 干城 (分子科学研究所)

### 1 研究目的、内容

本研究グループでは、凝縮系における研究対象のうち、特にイオン液体についての理論研究を行っている。具体的には、主に分子シミュレーションを用いた解析と研究を続けてきている。今年度は以下の2つの研究目的に沿って研究を計画・遂行した。内容について以下に報告する。

(1) イオン液体は陽・陰イオンからなり、室温において液体の挙動を示す。陽・陰イオンの組み合わせにより性質の異なる種類のイオン液体が合成できるため、様々な用途に適したイオン液体の研究が進められている。1つの例として挙げられるのがセルロース高分子のような水や有機溶媒に難溶な物質に対し、媒質を替えることによって溶解反応条件の飛躍的な改善を試みる研究である。セルロースの分解反応を用いてグルコースなどの炭化水素化合物を準備する過程は前処理過程と呼ばれている。この過程をいかに効率よく行うかがそれに続くバイオ燃料合成・精製に置いて重要になる。これまでの実験研究により、水や従来の有機溶媒に比べてイオン液体はセルロース含有のバイオマスの溶解を飛躍的に促進することが明らかにされてきている。しかし、イオン液体によるセルロースの溶解過程がどのようなメカニズムで起こっているのかは明らかになっていない。従って、イオン液体のような“新しい液体”と呼ばれる溶媒について、従来の他の溶媒に関する知見を活かした上で理論研究をしていくことが、実験・理論研究双方への重要な橋渡しとなることが重要である。昨年度の計算科学研究センターでの計算機利用による分子動力学法を用いた研究から、高分子セルロース間に働くセルロース分子間、および分子内水素結合は水中に較べてイオン液体中では陽・陰イオンの働きによって弱められ、このことがイオン液体中でセルロースの分解が促進されやすい原因の1つであることがわかった。また、陰イオンにより促進される分子内水素結合の解離が分子間水素結合の解離よりも優先しておこることが計算結果より示され、実験研究による指摘とも一致する結果が得られた。また、陽イオンの役割についても、解離したセルロースファイバーの周辺に分子間相互作用（主に van der Waals 相互作用）を介して存在し、溶解過程に寄与していることを明らかにした。（“Theoretical Investigation of Dissolution and Decomposition Mechanisms of a Cellulose Fiber in Ionic Liquids”, Tateki Ishida, *J. Phys. Chem. B* **2020**, 124, 3090-3102.）

今年度は研究をさらに進めてセルロースの挙動とイオン液体との相互作用を解析した。加えて陰イオンの種類を変えた数種類のイオン液体について高分子セルロースの溶解・分離過程の違いを研究し、温度効果についても分子シミュレーションを計画し、実行した。これらの計算結果から、セルロースの溶解・分離に関して反応性の高いイオン液体を探索する上での最適な陽・陰イオンの組み合わせの指標を計算結果から抽出する段階にまで研究を進めることができた。

加えて、実際のバイオマスはセルロースに加えてヘミセルロースやリグニンといった高分子からなる複雑

な構造を持つことに着目した研究への展開も始めることが出来た。具体的には、実際のバイオマスに近い構造を持つモデルバイオマスとしてセルロースとヘミセルロースからなるモデルバイオマス高分子ファイバーを対象を選び、計算科学研究センターでの計算機利用による準備計算を実行した。今後は、水中におけるセルロース・ヘミセルロースの配置構造がイオン液体中ではどのように変化するかを調べ、さらに溶解・分解過程についても解析を行う予定である。

(2) イオン液体は陽イオンと陰イオンのペアを変えることで多種多様な物性や物理化学的挙動が観察されることが知られている。特に 21 世紀初頭から多くの実験研究による報告が行われてきた。このような状況のもと、理論研究の観点からは多くのイオン液体が示す物性や物理化学的挙動に共通する性質を見出し、系統的に解析することが期待されている。

イオン液体の多様な特性の 1 つに緩和過程や動的不均一性などの動的な挙動がある。この挙動については、近年、多くの実験や理論研究による結果から、ガラスなどに特有の動的不均一性がイオン液体でも現れることが示唆されているが、分子レベルにおける詳細についてはまだわかっていない。昨年度は計算科学研究センターの計算機を利用し、分子動力学法を用いた数百ナノ秒オーダーの長時間シミュレーションによる研究を進めた。研究結果より、イオン液体の静的構造がイオン液体の不均一性によって大きく影響されていることが明らかになった。原因の一つとして、陽・陰イオン自身の空間的な分布と両イオンの配向が大きく関係していることが解った。また、動的不均一性を引き起こす 1 つの原因としての陽・陰イオン自身の運動(分子内運動も含めた運動)の変化が考えられ、イオン分子の協同運動が大きく関与していることがわかった。今年度は、イオン分子自身の構造の変化が空間的不均一性の起源に関係しており、静的構造の詳細な解析が動的不均一性の研究に向けて、非常に有効であることを調べる段階にまでさらに研究を計画・遂行した。

## 2 研究方法、計算方法

イオン液体中での高分子セルロースの可溶化に関する研究においては分子シミュレーションによりイオン液体と水中における高分子セルロースの分解・溶解過程の解析を行った。具体的にはイオン液体には反応効率のよいことが報告されているイミダゾリウムアセテートイオン液体 ( $[C2mim][Acetate]$ ) に加えて、陰イオンを替えたメチル亜リン酸アニオン含有のイオン液体 ( $[C2mim][(CH_3O)_2P(O)_2^-]$ ) と、室温での粘性が小さく反応性の高い別のイオン液体 ( $[C2mim][H_2P(O)_2^-]$ ) の 2 種類を選んで高分子セルロースを溶質としてシミュレーションを実行した。イミダゾリウムアセテートイオン液体以外の 2 種類のイオン液体に関しては力場の設定(特に陰イオンの各原子サイト上の電荷の設定)が必要になる。従って、これらの力場設定はセルロースの分解・溶解が生じるかどうかを確認しながら原子サイト上の電荷の調整をしながら行った。イミダゾリウムアセテートイオン液体とメチル亜リン酸アニオン含有イオン液体の各々について 100°C の温度下でシミュレーションを遂行した。10 個のグルコースを含んだ高分子鎖を多数用いて積層構造にした高分子セルロースに関して 2 種類のイオン液体中での溶解・分解過程の比較を行った。特にセルロース内、及びセルロー

ス間水素結合の切断過程が陰イオンの種類を変える（この場合はイオンの大きさ）ことでどのように変化するかを調べた。さらにセルロース分子内・間水素結合の切断に伴って陽・陰イオンが高分子ファイバー内へと侵入していく過程が2つのイオン液体でどのように異なるのかを解析した。また、セルロースファイバーを取り囲むセミヘルロースの研究に際してはセルロースとヘミセルロースからなるモデルバイオマスを構築し、溶媒には水を選び、準備計算を実行した。

一方、イオン液体の動的挙動に関する研究ではイミダゾリウム型のイオン液体に関してアルキル鎖の長さを変えていき、数種類のアニオンと組み合わせた系に対して室温でのシミュレーションによる計算を実行した。計算結果を用いて (a)陽イオン分子内のアルキル鎖の運動の揺らぎの時間スケールとイオン液体の静的構造と空間的不均一性の相関関係の解明、(b)陽・陰両イオン分子の配向がイオン分子の空間的な分布に与える影響の解析を行った。

全てのシミュレーション計算は分子動力学シミュレーションプログラム GROMACS2016 を用いて行った。

### 3 研究成果

イオン液体中での高分子セルロースの可溶性に関する研究については、水や従来の有機溶媒に比べてイオン液体はセルロース含有のバイオマスの溶解を飛躍的に促進することがシミュレーションによる研究結果より明らかになった。また、イオン液体によるセルロースの溶解過程のメカニズムについても、高分子セルロース間の分子間水素結合は水中に比べてイオン液体中では弱くなるのが量子化学計算と分子動力学シミュレーションに明らかになった。この結果はイオン液体が生体高分子中の水素結合切断能力が高いことを示すものとして重要な成果である。さらに、分子内水素結合の解離が分子間水素結合の解離よりも優先して起こることが計算結果より示され、実験研究による指摘とも一致する結果が得られた。加えて、この分子内水素結合の解離は陰イオンによって引き起こされていることが明らかになった。また、計算結果の詳細な解析から、陽イオンの働きも明らかにされ、高分子状態から分離したセルロース鎖はファンデルワールス力を通して陽イオンによって安定化され、イオン液体中での溶解が促進されていることが分かった。これらの研究成果は学術論文として発表することができた。（“Theoretical Investigation of Dissolution and Decomposition Mechanisms of a Cellulose Fiber in Ionic Liquids”, Tateki Ishida, *J. Phys. Chem. B* **2020**, 124, 3090-3102.）

今年度はさらにイミダゾリウムアセテートイオン液体（[C2mim][Acetate]）に加えて、陰イオンを替えたメチル亜リン酸アニオン含有のイオン液体（[C2mim][(CH3O)(H)PO2]）と、室温での粘性が小さく反応性の高い別のイオン液体（[C2mim][H2PO2]）の2種類を溶媒として選んだシミュレーションを実行した。計算結果からはリン酸を含むアニオン含有のイオン液体の有用性が明らかになった。具体的には、アセテート系イオンに比べて、リン酸を含むアニオン含有のイオン液体は高分子セルロースをより短時間で効率よく分解・溶解を進めることが明らかになった。アセテート系イオンを含むイオン液体は熱的安定性に乏しく、高温での使用には問題があることが実験研究からも指摘されているが、計算結果からも熱的安定性のあるリン酸含有イオン液体の方が高温でのセルロースの分解・溶解には適していることが明らかになった。加えて、温度変

化によるリン酸含有イオン液体中での分解過程の違いの研究を現在進めているところであるが、途中の解析結果からも100℃のような高温ではなく、80℃、もしくは50℃の温度下でもアセテート系イオン液体に比べて効率よく分解を進めることが示唆されている。これらの研究成果は、イオン液体のような“新しい液体”に関して実験・理論研究双方への重要な橋渡しとなりうる。今後、温度変化によるセルロースの分解過程の違いとその過程における陽・陰イオンの挙動の違いを解析していく予定である。また、セルロースとヘミセルロースからなるモデルバイオマスの準備計算による結果からはセルロースファイバー内の水素結合への溶媒の接近を阻害するようにヘミセルロースはセルロースファイバーを取り囲むように配置することが多いことがわかった。

イオン液体の静的構造に関する研究においてはイオン分子の構造の分布と空間的なイオン分子の分布の不均一性の相関に関して重要な結果が得られた。研究結果より、イオン液体中では陽・陰イオン分子はイオン分子の構造の分布に依存して空間的に不均一に分布していることがわかった。さらに、空間的なイオンの分布は陽・陰両イオンの配向のいくつかのパターンが要因であることが示唆された。得られた研究結果からイオン液体の物理的、化学的挙動に関してさらに知見を深めていく可能性が開かれた。

#### 4 発表実績または予定

特になし。

#### 5 出版実績または予定

★“Theoretical Investigation of Dissolution and Decomposition Mechanisms of a Cellulose Fiber in Ionic Liquids”, Tateki Ishida, *J. Phys. Chem. B* **2020**, 124, 3090-3102.



# 分子系における磁性およびフォノン物性の第一原理計算

## Ab-initio calculation of magnetism and phonon properties in molecular system

○南谷 英美（分子科学研究所），下出敦夫（分子科学研究所），

三輪 邦之（分子科学研究所），大野 雅央（東京大学），

下川 統久朗（沖縄科学技術大学院大学），塚原 規志（群馬工業高等専門学校），

### 1 研究目的

表面吸着分子の電子およびフォノン物性は、電子デバイスから表面での化学反応に至るまで、科学の広い範囲に置いて重要である。特に本グループでは表面吸着分子における磁性、分子系材料における電子フォノン相互作用・熱物性に注目している。

有機分子における磁性は、分子デバイスとスピントロニクスの双方の利点を有したデバイスの応用へと展開することが期待されている物性の一つである。有機分子磁性に関する研究はこれまで、バルク結晶に対するものが主として行われてきた。しかし、何らかのデバイス応用を行うためには金属電極との接触が必要となる。金属と分子の接触は、分子の持つ磁性を大きく変えることが知られている。また、分子側だけではなく金属電極側の磁性が分子吸着によって変調する例も報告されている。このような分子-金属界面における物性変調を中心課題として研究を進めた。

また、フォノンが関係する応用に直結した物性として、電子フォノン相互作用及び熱伝導率と熱電性能に注目している。熱伝導率については計算の高速化につながる手法として、機械学習ポテンシャルの応用やトポロジカルデータ解析を応用した構造と熱伝導率の相関解明の研究を進めている。本年度はとくにアモルファス材料への応用を進めた。

### 2 研究方法、計算方法

フォノンが関係する物性として、本報告書では、アモルファスカーボンに対する構造と熱伝導率の相関を解析した結果を紹介する。アモルファスカーボンは作成時の温度や蒸着レートといった作成条件によって、高密度で  $sp^3$  結合に富んだ構造から低密度で  $sp^2$  結合に富んだ構造まで様々な性質のものを作ることができる。その結果、アモルファスカーボンの力学特性や化学特性はバラエティに富む。特にデバイス応用上、重要な物理特性の一つが熱伝導率である。アモルファスカーボンの熱伝導率は、ポリマーに近い  $0.2\text{W/m.K}$  から  $3.5\text{W/m.K}$  まで幅広い値を取りうることが知られている。構造のバリエーションが熱伝導率のバリエーションの源であると一般に考えられているが、 $sp^3/sp^2$  の比だけでこのような熱伝導率の変調が説明できるのか、それとも、それ以外の要因が存在するのかの詳細は不明である。

このような疑問を解決し、ナノ構造と熱伝導率の相関を精密に探るためには、理論的解析が必要である。アモルファスにおける熱伝導率の理論計算は、通常、古典分子動力学法を用いて行われるが、そのシミュレーション結果は、実験値で得られている値よりも熱伝導率を過大評価する傾向がある。また、古典分子動力学で用いられる炭素の原子間ポテンシャルとして代表的なものは Tersoff, REBO, AIREBO ポテンシャルが挙げられるが、これらのポテンシャルによって作成されたアモルファス構造は、 $sp^2/sp^3$  結合の割合や、力学特性がそれぞれ異なることが報告されている。そこで、本研究では、このような問題を回避するために、第一原理分子動力学法 (Ab-initio molecular dynamics: AIMD) を用いた構造モデル作成と、第一原理計算ベースでの熱伝導率計算を行った。

アモルファスカーボンの構造モデルは、VASP による AIMD を用いた melt-quench シミュレーションにより作成した。C 原子のポテンシャルには PAW [33,34] を使い、交換相関汎関数には LDA を使っている。k 空間はガンマ点だけでサンプリングしている。216 原子を含む cubic のセルサイズを変え、2.0 から 3.4  $g/cm^3$  の間で、0.2 刻みで原子密度をサンプリングするようにした。時間刻みはすべて 1fs で行い、アンサンブルは NVT を設定している。まず 300K から 9000K まで 2ps で昇温し、その後 9000K で 3ps の平衡化を行った。そして 9000K からまず 5000K に 2ps で急冷し、5000K で 2ps 平衡化した後に、5000K から 300K に 2ps で冷却した。この melt-quench ステップの後に、さらに 2ps の平衡化を行い、その最後のスナップショットを構造緩和したものをアモルファスの構造モデルとしている。構造緩和は原子にかかる力が  $0.01eV/\text{\AA}$  以下になる条件で行った。格子振動の解析は phonopy と VASP の組み合わせにより行った。熱伝導率は Allen-Feldman 理論に基づき、格子振動解析結果から得られた固有ベクトルを用いて計算した。Allen-Feldman 理論による熱伝導率計算は、自作の python コードにより行った。また、アモルファスの構造特性を捉える新しい方法として、パーシステントホモロジーの解析を行った。パーシステントホモロジーの計算は HomCloud パッケージを利用した。

### 3 研究成果

本研究で得られた構造モデルのうち、高密度、中程度の密度、低密度の代表として、2.0, 2.4, 2.8, 3.2  $g/cm^3$  の条件で得られたものを Fig. 1 a) に示す。原子の色は配位数に対応しており、密度によって配位数の割合が変化している。また 16 個の様々な密度の構造に対して、熱伝導率を計算した結果を Fig. 1b) に示す。密度が低いほど熱伝導率が高く、実験で報告されている結果と同様に、熱伝導率と密度に比例関係が存在することが確認できる。

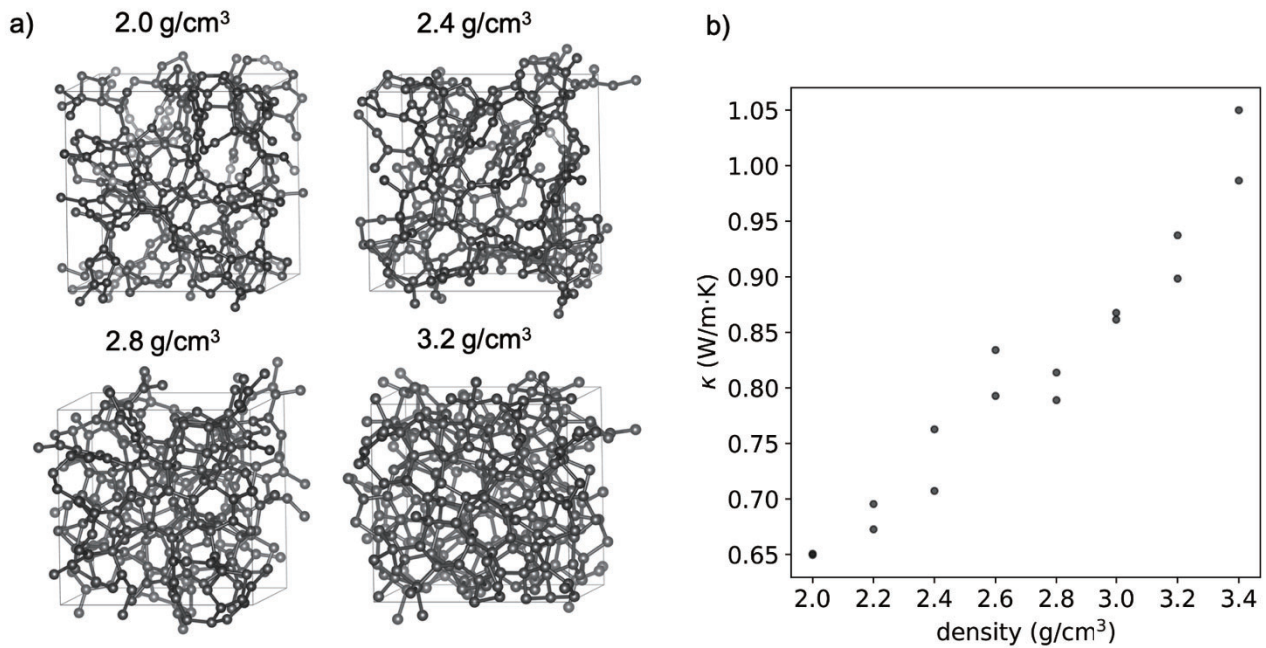


図1 a) 得られたアモルファス構造モデル b) 密度と熱伝導率の相関

アモルファスにおける振動モードは弾性波的な性質を残している低周波数・長波長の振動モード(propagon)、局在はしておらず系全体に広がってはいるが明瞭な周期性がなく群速度が定義できないモード(diffuson)、局在しているモード(locon)に分けることができる。熱伝導を担うものはpropagonとdiffusonである。一般的に、propagonモードの状態密度はデバイ近似に従い、それによって熱拡散率も $\omega^2$ のスケールリングを有する連続的な分布を取る。システムサイズが小さいと、このようなフォノン状態密度を再現できず、その結果、propagonの寄与を過小評価する。実際、 $3.0\text{g/cm}^3$ の密度のa-Cの熱伝導率は実験的には $3.0\text{W/m}\cdot\text{K}$ 程度の値が報告されているが、本研究の計算結果では $1.0\text{W/m}\cdot\text{K}$ にとどまっている。これはpropagonの寄与の過小評価によると考えられる。このpropagonの問題により、今回のシステムサイズでは実験値を完全に再現することは困難ではあるが定性的な振る舞いは再現している。

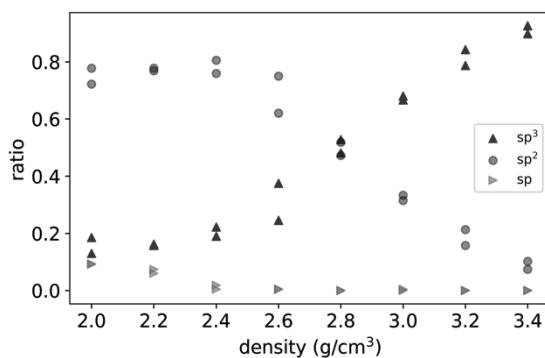


図2 密度と配位数の相関

この熱伝導率と密度の関係の起源を探るために、構造の解析を行った。典型的な構造の指標として、まず最近接原子間距離と結合角の分布を計算した。先行研究で報告されている結果と同様に、最近接原子間距離は密度に比例して大きくなり、結合角度は逆に小さくなることが判明した。

また、各C原子の配位数をしらべ、 $\text{sp}^2$ 結合と $\text{sp}^3$ 結合、さらにsp結合を持つ原子の割合を解析した結果が図2である。ここでは結合の有無を判定するしきい値として、 $1.8\text{\AA}$ を用い、配位数が2の原子はsp結合、

配位数が3の原子は  $sp^2$  結合、配位数が4の原子は  $sp^3$  結合を持つ原子であるとしている。2.4 g/cm<sup>3</sup>以上の密度では  $sp$  結合を持つ原子はほとんどなく、 $sp^2$ 、 $sp^3$  結合がほとんどを占めている。 $sp^3$  の割合は密度に線形に比例し、 $sp^2$  は反比例している。2.4 g/cm<sup>3</sup>以下では  $sp^2$  結合と  $sp^3$  結合の割合の変化は緩やかになり、 $sp$  結合が密度の減少につれて微増する。

この結合様態の変化がどのような構造と関係するかを調べるために、ring statistics の解析も行った。Ring statistics においても、結合の有無の判定のしきい値は 1.8Å を用いた。低密度になるにつれ、8以上の頂点を持つ ring が増えていく事が確認できた。5,6,7 頂点の ring は  $sp^2$  と  $sp^3$  の混合によって形成され、それ以上の頂点数の ring の増加は  $sp$  結合が加わることによって生じていると考えられる。

上記の最近接原子間距離、ボンド角度、配位数や ring statistics の情報を含む異なる解析手法として、さらに、パーシステントホモロジーの計算を行った。最も低密度と高密度のサンプルにおける1次と2次のパーシステント図を図3に示す。1次のパーシステント図における birth time  $\sim 0.6$  Å<sup>2</sup> の領域に伸びる縦線様の分布が密度に強く依存することが見て取れる。この birth time は C-C の最近接原子間距離を反映している。2次のパーシステント図は1次のものほど、分布に明瞭な特徴はないものの、birth-death time が小さい領域に密度が高いほど分布が集中する傾向が見られる。

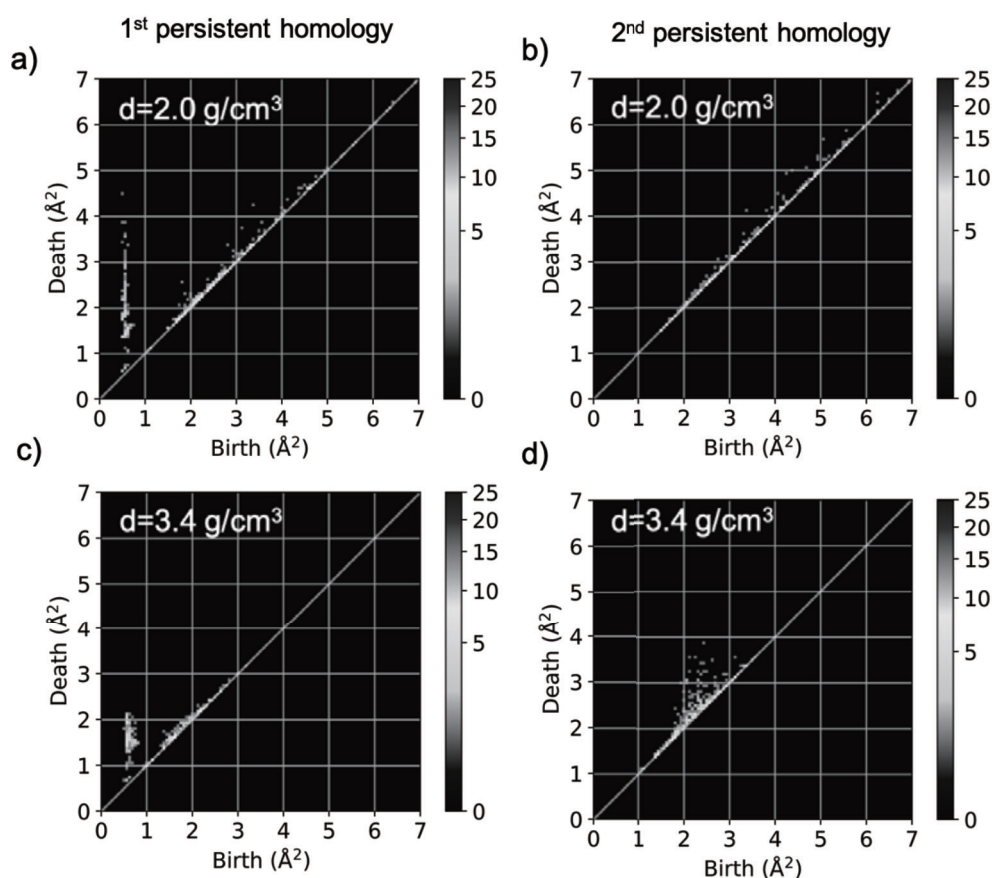


図3 パーシステント図の計算結果

さらに、このパーシステント図から、得られた persistent image vector に対して主成分分析を行うことで、低密度と高密度の構造を特徴づけている局所構造の同定を行った。その結果、ring statistics で見られた、低密度になるほど大きなサイズのリングの数が増えるという傾向と、対応する結果が得られた。また persistent image vector を用いることで熱伝導率を回帰する線形モデルが作成できることも判明した。これらの結果は、パーシステントホモロジーが最近接原子間距離、ボンド角度、配位数や ring statistics を統合した情報を持っており、構造と物性を結びつける優れた記述子であることを示している。

#### 4 発表実績または予定

★1. Emi Minamitani, “Atomic scale simulation of thermal transport and heat generation in semiconducting materials”, Pacificchem 2021, Dec. 15-20, 2021, Online (Invited)

★2. Emi Minamitani, “Ab-initio predictions of superconductivity in layered materials”, Pacificchem 2021, Dec. 15-20, 2021, Online (Invited)

3. 南谷 英美「電子フォノン相互作用と発熱の理論」 表面界面スペクトロスコープ2021、2021年12月10-11日、オンライン開催、招待講演

4. 南谷 英美「ナノスケール磁性およびフォノンの計算物質科学」 ISSP Women’s week 2021、2021年8月3-5日、オンライン開催、依頼講演

5. T. Shimokawa, M. Gohlke, H. Ueda, S. Yunoki, N. Shannon, “High-field spin nematic state in  $S=1/2$  J1-K square-lattice ferromagnet -Exact diagonalization study and related new open-source package QS<sup>3</sup> -”, International Conference on Quantum Liquid Crystals 2021 (QLC2021), 2021 May 12, Online (poster)

6. T. Shimokawa, “Quantum spin solver near saturation (QS<sup>3</sup>) and its application to highly-frustrated spin systems”, オンライン研究会：量子多体計算のフロンティア, 2022年3月28日, オンライン, 招待講演

7. T. Shimokawa, “Unbiased numerical study of the quantum spin liquid material Ca<sub>10</sub>Cr<sub>7</sub>O<sub>28</sub>”, Statistical physics seminar, University of Tokyo, 2021 Nov. 08, Online

8. T. Shimokawa, “Quantum spin solver near saturation -QS<sup>3</sup>- and its application to spin nematic study”, Fujimoto-Mizushima Lab seminar, Osaka Univ., 2021 Aug. 20, Online

#### 5 出版実績または予定

★1. E. Minamitani, T. Shiga, M. Kashiwagi, I. Obayashi, “Relationship between local coordinates and thermal conductivity in amorphous carbon”, J. Vac. Soc. Technol. A, 40, 033408 (2022)

2. E. Minamitani, “Ab initio analysis for the initial process of Joule heating in semiconductors”, Phys. Rev. B 108, 085282 (2021)

3. T. Ichikawa, E. Minamitani, Y. Shigesato, M. Kashiwagi, T. Shiga, “How mass disorder affects heat conduction in ternary amorphous alloys” AIP Adv. 11, 065026 (2021)

4. H. Ueda, S. Yunoki and T. Shimokawa, “Quantum spin solver near saturation: QS<sup>3</sup>”, Comp. Phys. Commun. 277, 108369 (2022).

# 機能性開殻分子材料の構造—物性—電子状態相関の解明

## Elucidation of relationship between structure-property-electronic states in functional open-shell molecular materials

○草本 哲郎、松岡 亮太、中貝 梢 (分子科学研究所)

### 1 研究目的

有機ラジカルや磁性金属錯体など開殻電子状態を有する分子は、不対電子に基づく興味深い電気特性、磁気特性、発光特性を示す。我々は発光ラジカルならびに発光ラジカルと金属イオンから構成される配位高分子を開発し、その光物性、磁気物性、ならびの両者の相関機能の開拓と原理解明を進めている。本研究では、DFT法に基づく電子状態計算により、(A) 有機ラジカル PyBTM と Ni および Co からなるヘテロスピ金属錯体における磁気相互作用を解明すること、ならびに(B) 三角形型ラジカル配位子 trisPyM と Ni からなる二次元配位高分子のバンド構造を明らかにすること、の2点を目的とした。

### 2 研究方法、計算方法

(A)に関する計算には Gaussian 16, Revision C.01 を使用した。各々の分子の原子座標は、単結晶 X線回折実験に基づく構造解析から得られた分子構造を元とした。ラジカルと金属イオン間に働く交換相互作用定数は Broken-symmetry 法により算出した[1]。(B)に関する計算には Quantum Espresso 6.5 を使用した。交換・相関汎関数には GGA-PBE を、擬ポテンシャルにはウルトラソフト型のをそれぞれ用いた。目的とする物質の原子座標は単結晶 X線回折実験に基づく構造解析から得られたものを参照した。バンド構造計算、状態密度計算、スピン密度計算を行った。

### 3 研究成果

(A) 有機ラジカル PyBTM と Ni および Co からなるヘテロスピ金属錯体における磁気相互作用

図 1a に示す金属錯体  $[M(\text{hfac})_2(\text{PyBTM})_2]$  ( $M = \text{Ni}^{\text{II}}, \text{Co}^{\text{II}}$ ; hfac = hexafluoroacetylacetonato, PyBTM = (3,5-dichloro-4-pyridyl)bis(2,4,6-trichlorophenyl)methyl radical; 図 1a)の電子状態計算を行った。 $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{hfac})_2(\text{PyBTM})_2]$ の基底状態は5重項であると算出された。スピン密度分布を図 1b に示す。PyBTM の中心炭素原子上のスピン密度と  $\text{Ni}^{\text{II}}$  イオン上のスピン密度は同位相であり、ラジカルと  $\text{Ni}^{\text{II}}$  のスピンの強磁性的スピン配置を有していることを示している。算出されたラジカル- $\text{Ni}^{\text{II}}$  間交換相互作用定数  $J_{\text{Ni-R}}$  は、二種類の結晶学的に非等価な  $[\text{Ni}^{\text{II}}(\text{hfac})_2(\text{PyBTM})_2]$  に対し、それぞれ  $J_{\text{Ni-R}}/k_{\text{B}} = 27.9 \text{ K}$  と  $29.8 \text{ K}$  であり、磁化率測定から見積もられた値 ( $21.8 \text{ K}$ ) を再現した。同様に、 $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{hfac})_2(\text{PyBTM})_2]$ の基底状態は6重項であると算出された。スピン密度を図 1c に示す。二種類の結晶学的に非等価な  $[\text{Co}^{\text{II}}(\text{hfac})_2(\text{PyBTM})_2]$  に対し、 $J_{\text{Co-R}}/k_{\text{B}}$  はそれぞれ  $5.4 \text{ K}$  と  $4.8 \text{ K}$  と算出され、ラジカルと  $\text{Co}^{\text{II}}$  のスピンの間に強磁性的な磁気相互作用が働いているという結果が得られた。算出された  $J_{\text{Co-R}}/k_{\text{B}}$  値は実験結果 ( $J_{\text{Co-R}}/k_{\text{B}} = 11.8 \text{ K}$ ) をよく再現した。

これらの結果は、ここで用いている計算手法が、本物質系の磁気物性を定量・定性的に再現・予測しうる有力な方法であることを示唆している。

(B) 三角形型ラジカル配位子 trisPyM と Ni からなる二次元配位高分子の電子状態

文献に記載の亜鉛錯体の類縁体として、trisPyM と Ni イオンからなる二次元配位配位高分子のバンド構造およびスピン密度分布を計算した。計算にあたり強磁性状態を仮定した。バンド計算を行ったところ、金属的なバンド構造が算出された。現実の物質は絶縁体であるため、物質のバンド構造を正しく計算できていない可能性がある。今後はより本物質系に適した計算手法・条件を探索する。

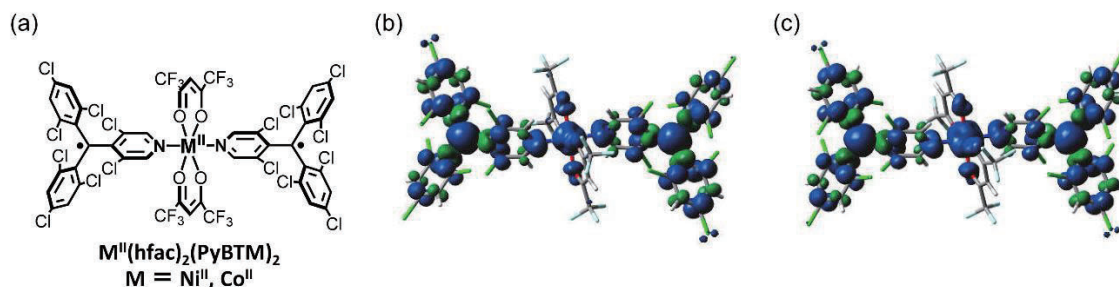


図 1. (a)  $[M(hfac)_2(PyBTM)_2]$  の化学構造。(b)  $M=Ni^{II}$  のスピン密度分布。(c)  $M=Co^{II}$  のスピン密度分布。(b), (c) では結晶学的に非等価な二分子のうちの一つを示している。

#### 参考文献

[1] Ryota Matsuoka, Tatsuhiro Yoshimoto, Yasutaka Kitagawa, and Tetsuro Kusamoto "Structural and Magnetic Studies on Nickel(II) and Cobalt(II) Complexes with Polychlorinated Diphenyl(4-pyridyl)methyl Radical Ligands" *Molecules* **2021**, 26, 5596.

#### 4 発表実績または予定

ここで得られた成果は、今後、日本化学会年会、錯体化学会討論会、ICCC, ACCC などの国内外の学会にて発表する予定である。

#### 5 出版実績または予定

- (1) Tetsuro Kusamoto, Chie Ohde, Shiori Sugiura, Satoshi Yamashita, Ryota Matsuoka, Taichi Terashima, Yasuhiro Nakazawa, Hiroshi Nishihara, and Shinya Uji "An Organic Quantum Spin Liquid with Triangular Lattice: Spinon Fermi Surface and Scaling Behavior" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, 95, 306-313.
- (2) Yohei Hattori, Ryota Kitajima, Ryota Matsuoka, Tetsuro Kusamoto, Hiroshi Nishihara, and Kingo Uchida "Amplification of luminescence of stable radicals by coordination to NHC-gold(I) complex" *Chem. Commun.* **2022**, 58, 2560-2563.
- (3) ★Ryota Matsuoka, Tatsuhiro Yoshimoto, Yasutaka Kitagawa, and Tetsuro Kusamoto "Structural and Magnetic Studies on Nickel(II) and Cobalt(II) Complexes with Polychlorinated Diphenyl(4-pyridyl)methyl Radical Ligands" *Molecules* **2021**, 26, 5596.
- (4) Tetsuro Kusamoto and Shun Kimura "Photostable Luminescent Triarylmethyl Radicals and Their Metal Complexes: Photofunctions Unique to Open-shell Electronic States" *Chem. Lett.* **2021**, 50, 1445-1459.
- (5) Ryota Matsuoka, Shojiro Kimura, and Tetsuro Kusamoto "Solid-State Room-Temperature Near-Infrared Photoluminescence of a Stable Organic Radical" *ChemPhotoChem* **2021**, 5, 669-673.

# 3次元共役構造をもつ分子集合体の創製

## Creation of the assembled structures bearing 3D conjugation

○瀬川 泰知 (分子研)

### 1 研究目的、内容

我々は、環状、筒状、そして結び目や絡み目といった位相幾何学に特異な構造をもつ $\pi$ 共役分子および分子集合体を「トポロジカル $\pi$ 共役構造体」と位置づけ、これらの合成経路探索や基礎物性の探索を行っている。またこれらは3次元に共役構造が広がった電子状態をもち、平面構造とは異なる性質や機能を発現することが期待される。今回我々は、メビウスの帯のトポロジーをもつ芳香族炭化水素「メビウスカーボンナノベルト」の合成を行った。合成に先立ってDFT計算を用いたひずみエネルギー解析を行い、合成に適した分子サイズを判定するとともに、合成した(25,25)メビウスカーボンナノベルトの光物性の予測を行った。

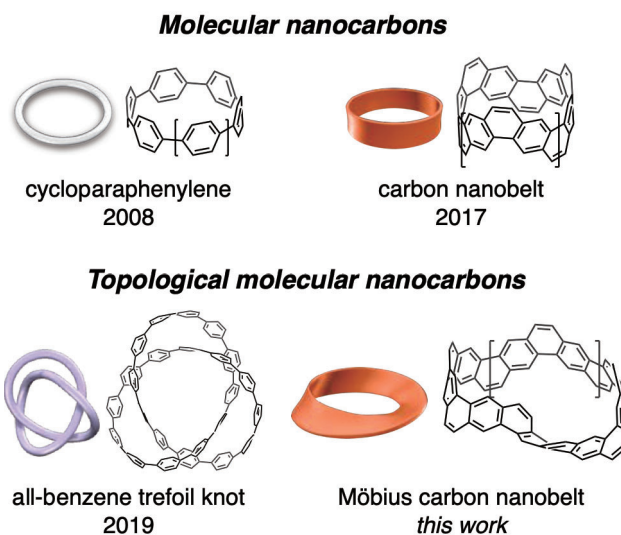
### 2 研究方法、計算方法

計算は全てGaussian 16を使用して行なった。B3LYP/6-31G(d)を用いて構造最適化を行い、得られた構造について振動数計算を行うことで最安定構造を決定した。

### 3 研究成果

メビウスの帯はトポロジーの観点で重要なモチーフである。ベルトが1回ひねって接合しているため、外側の面をたどっていくと内側の面となり、2周でもとの場所に戻る。これを $\pi$ 共役系において実現しようとする挑戦は古くから行われており、安定構造においてメビウス状のひねりをもつ分子が数例報告されている (*Nature* **2003**, 426, 819; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4342; *Nat. Commun.* 2018, 9, 3037)。また最近、リング状の $\pi$ 共役系にヘテロ原子を含む側鎖を連結させたメビウス状分子が報告された (*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 14955; *Angew. Chem. Int. Ed.*

**2021**, 60, 18443)。しかし $sp^2$ 炭素のみからなる筒状 $\pi$ 共役系であるカーボンナノベルトにメビウストポロジーを付与する報告はなく、合成化学的に大きな挑戦であった。我々はこの未踏の $\pi$ 共役構造を実現するために、カーボンナノベルトを用いたメビウス構造の構築を試みた。我々が2017年に報告したカーボンナノベルトは、パラキシレンをユニットとしてWittig反応でオレフィンリンカーを介して環状に接合し、最後にホモカップリングすることでベルト構造を得た。すでにパラキシレンの6量体、8量体、12量体から誘導される3種類のカーボンナノベルトの合成に成功しているが、こ

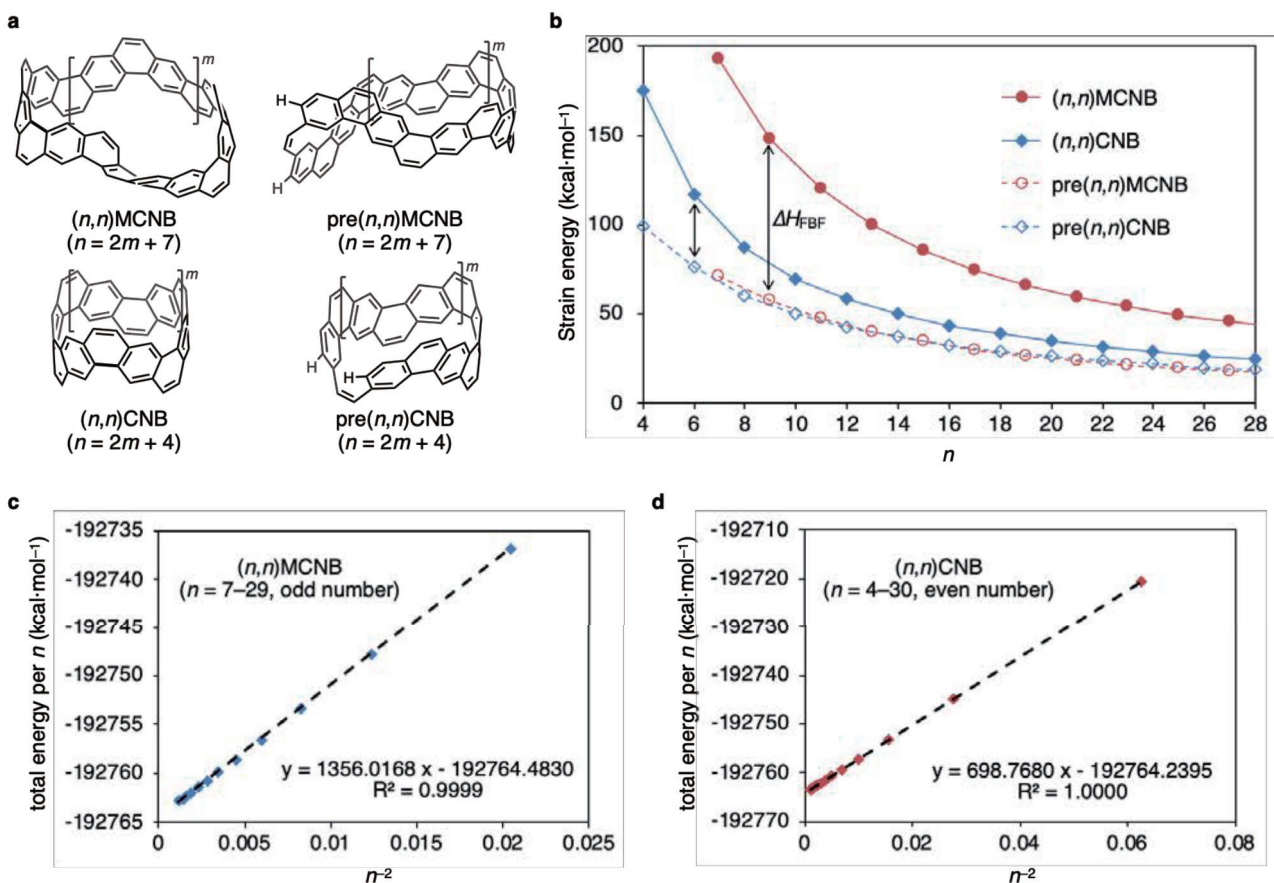
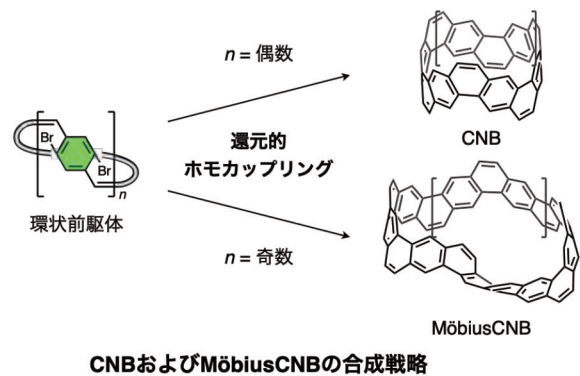




の合成法には「奇数個のパラキシレンから合成すると必ずメビウス構造が得られる」というもうひとつの特徴がある。これにより、これまで合成経路のデザインすら行われてこなかったメビウスカーボンナノベルトが実現可能となった。

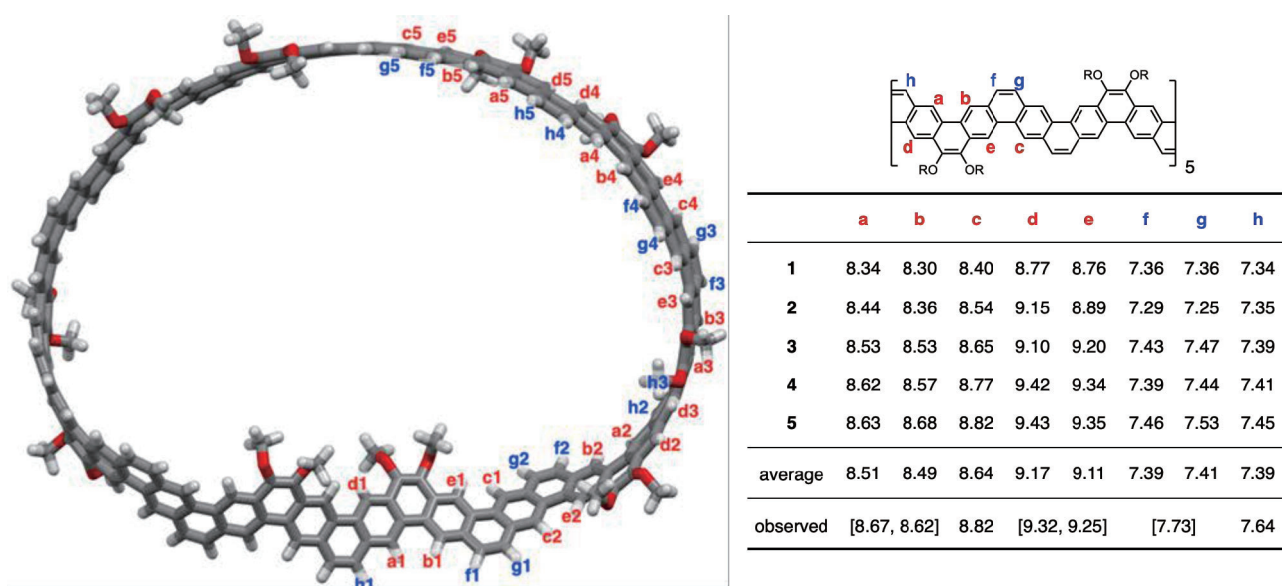
合成研究に先立ち、メビウスベルトがもつひずみエネルギーを量子化学計算によって求めた。まずカーボンナノベルトおよびメビウスカーボンナノベルトの分子全体がもつひずみエネルギーを計算した。

下図bに示す通り、メビウスカーボンナノベルトは同程度のサイズのカーボンナノベルトと比較して大きなひずみエネルギーを有することが分かった。(6,6)カーボンナノベルトと同程度のひずみエネルギーを有するメビウスカーボンナノベルトは(11,11)程度であることが分かる。次に、ベルト形成反応の直前の構造を想定し、ひずみエネルギーのプロットおよびベルト分子との比較を行った(下図a)。前駆体とベルトとのひずみエネルギーの差を $\Delta H_{\text{FBF}}$  ( $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , FBF = final bond formation) とすると、メビウスカーボンナノベルトは $\Delta H_{\text{FBF}}$ が非常に高いことが分かった。(6,6)カーボンナノベルトと同程度の $\Delta H_{\text{FBF}}$ を得るには、(19,19)メビウスカーボンナノベルト程度まで大きなサイズが必要である。



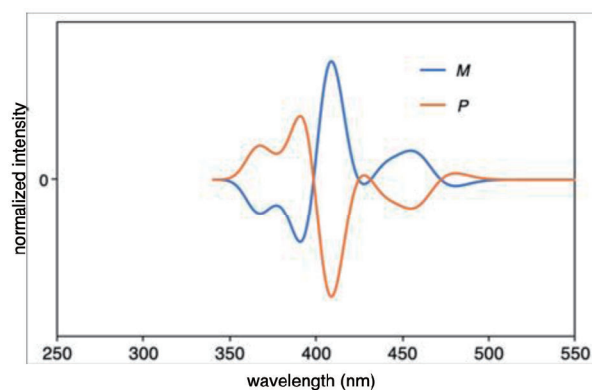
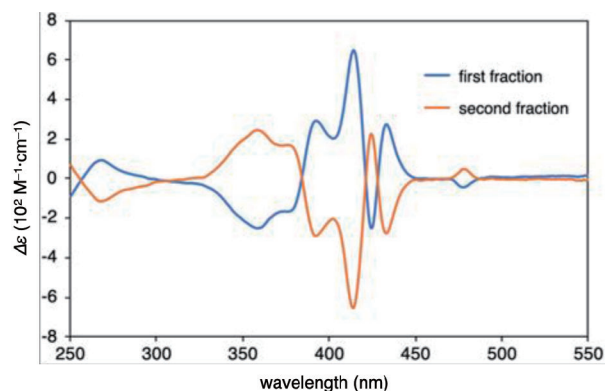
以上の計算化学的解析の結果をふまえ、合成反応を行った。フェナントレンを左右非対称に修飾する新反応開発を鍵として、パラフェニレン5個分となるユニットを設計し、これを逐次的なWittig

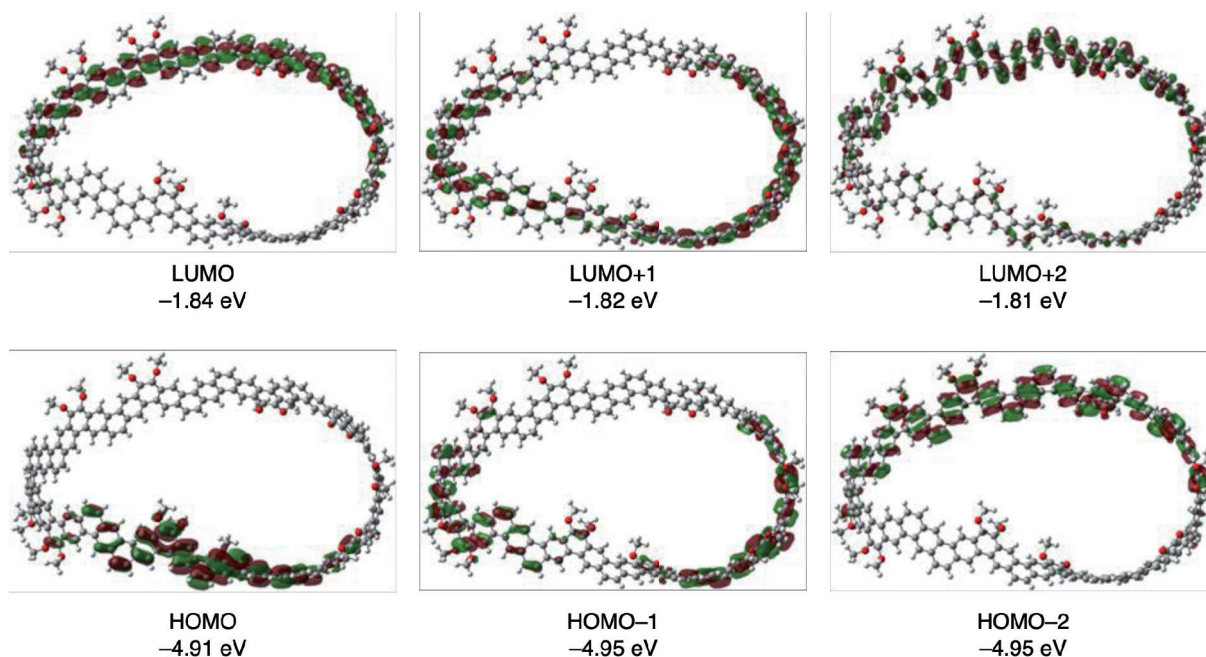
反応および官能基変換反応を繰り返して環状前駆体を得た。最後にニッケル錯体を用いたホモカップリング反応によって、(25,25)メビウスカーボンナノベルトを20%収率で得た。同様の反応が、サイズの小さい(15,15)メビウスカーボンナノベルトの前駆体となる化合物において進行せず副生成物のみが得られたことから、ひずみエネルギー解析の妥当性が示唆された。(25,25)メビウスカーボンナノベルトの同定は、 $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR、質量分析によって行った。 $^1\text{H}$  NMR化学シフトはDFT計算 (GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)/B3LYP/6-31G(d)) によってシミュレーションを行った (下図)。 $C_2$ 対称の(25,25)メビウスカーボンナノベルト構造における各 $^1\text{H}$ 核の化学シフトを計算し、実測値である「ひねり構造を無視した対称性 ( $D_{5d}$ )」に基づいた8種類の芳香族領域のシグナルとして平均値を算出した。これをもとに、実測した7本のシングレットシグナルの同定を行った。



次に、合成した(25,25)メビウスカーボンナノベルトのキラル分割およびCDスペクトル測定を行った。右図上に示す実測スペクトルの同定を行うため、(25,25)メビウスカーボンナノベルトのTD DFT (B3LYP/6-31G(d)) による予測を行った。右図下に示す通り、キラルHPLC分取における第一フラクションがM体、第二フラクションがP体の予測スペクトルと良い一致を示した。

フロンティア軌道についても計算およびGaussViewをもちいた可視化を行った。ひねり部分にHOMO、ひねりのないベルト部分にLUMOが広がっており、ベルト全体に広がる軌道はフロンティア軌道には確認されなかった。これはひねりの効果によって位相がずれるためであり、吸収スペクトルにおけるHOMO-LUMO遷移の増大および蛍光量子収率の増大とよい一致を示す。





#### 4 発表、出版実績または予定

- (1) ★ N-doped Nonalternant Aromatic Belt via a Six-fold Annulative Double N-Arylation  
Hiroki Sato, Rie Suizu, Tomoki Kato, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa,\* Kunio Awaga, Kenichiro Itami\*  
*ChemRxiv* **2022**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2022-jqv2
- (2) ★ Perfluorocycloparaphenylenes: Fully fluorinated carbon nanorings by Ni-mediated one-pot synthesis  
Hiroki Shudo, Motonobu Kuwayama, Masafumi Shimasaki, Taishi Nishihara, Youhei Takeda, Takuya Kuwabara, Akiko Yagi, Yasutomo Segawa\* and Kenichiro Itami\*  
*ChemRxiv* **2021**, DOI: 10.33774/chemrxiv-2021-7kd63
- (3) ★ Synthesis of a Möbius carbon nanobelt  
Yasutomo Segawa,\* Tsugunori Watanabe, Kotono Yamanoue, Motonobu Kuwayama, Kosuke Watanabe, Kenichiro Itami\*  
*ChemRxiv*. **2021**, DOI: 10.26434/chemrxiv-2021-w09lc
- (4) Photochromic Carbazolyl-Imidazolyl Radical Complex  
Yasuki Kawanishi, Yasutomo Segawa, Katsuya Mutoh, Jiro Abe,\* Yoichi Kobayashi\*  
*Chem. Commun.* **2022**, 58, 4997-5000. DOI: 10.1039/D2CC01196D
- (5) Emerging Disordered Layered-Herringbone Phase in Organic Semiconductors Unveiled by Electron Crystallography  
Satoru Inoue,\* Kiyoshi Nikaido, Toshiki Higashino, Shunto Arai, Mutsuo Tanaka, Reiji Kumai, Seiji Tsuzuki, Sachio Horiuchi, Haruki Sugiyama, Yasutomo Segawa, Kiyofumi Takaba, Saori Maki-Yonekura, Koji Yonekura, Tatsuo Hasegawa\*  
*Chem. Mater.* **2022**, 34, 72-83. DOI: 10.1021/acs.chemmater.1c02793
- (6) Stepwise Generation of Mono-, Di-, and Triply-Reduced Warped Nanographenes: Charge-Dependent Aromaticity, Surface Nonequivalence, Swing Distortion and Metal Binding Sites  
Sarah N. Spisak, Zheng Zhou, Shuyang Liu, Qi Xu, Zheng Wei, Kenta Kato, Yasutomo Segawa, Kenichiro Itami, Andrey Yu. Rogachev, Marina A. Petrukhina\*  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 25445-25453. DOI: 10.1002/anie.202110748

## 糖鎖認識能を有するフラーレン誘導体の開発

### Investigation of fullerene-saccharides interaction toward effective separation of glycoproteins

○高谷 光 (分子科学研究所・帝京科学大学), 久保 拓也 (京都大学大学院工学研究科), 小林 宏資 (信和化工), 金尾 英佑 (京都大学大学院薬学研究科)

#### 1. 研究目的

生体活動を支える蛋白質は糖鎖と結合した複合体として生体中に多く存在し、糖鎖-蛋白質複合体として様々な機能を発現することで知られている。バイオ医薬品として重要な位置を占める抗体についても、糖鎖が生化学的機能に対して決定的な作用を示すことが知られており、例えば IgG1 では特定残基 (Asn297) に結合した糖鎖構造によって抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity : ADCC) 活性や補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity : CDC) 活性が大きく異なることが知られている。そのため、糖鎖が結合した状態での蛋白質の分析・構造解析の重要性が高まっている。ここで、蛋白質の構造決定や構造-活性相関研究に関して考えると、近年の単結晶 X 線回折や cryo-TEM の飛躍的な進歩に加え、AlphaFold の様な構造予測プログラムの登場によって、蛋白質部分の構造決定や構造-機能相関研究が容易に行えるようになった。一方で、糖鎖部分については、糖鎖の柔軟性に由来する構造的な乱れ (disorder) や蛋白質の翻訳後修飾に起因する糖鎖多様性等のために、X 線や電子線による構造決定は極めて困難である。そのため、生化学的/化学的手法を用いて蛋白質から糖鎖を切出して、LC-MS 等のクロマト技術を利用して分析を行う手法が一般的であるが、酵素による選択的切断が可能で分析が容易な N 型糖鎖が比べて、C 型糖鎖は切出し/分析法が十分に確立されておらず、分析が困難である。以上の様な状況から、糖鎖が結合した状態の蛋白質を糖鎖の違いによって認識・精製できる手法を開発することができれば、糖蛋白質の機能に関する生化学的・医学的機序の理解・解明につながるだけでなく、抗体薬等の産業応用に必須の基盤技術を提供できることとなる。最近、小林氏 (親和化工) および久保准教授 (京大院工)、金尾助教らを中心とする我々の研究グループでは、フラーレンやボロン酸を用いた分離基材を開発し、これらが糖鎖の精密分離に有効であることを報告し、糖蛋白質に内在する糖鎖のみを精密に見分ける革新的な分離手法の開発に先鞭を付けた[1][2]。本課題では、糖鎖認識の機序を分子レベルで明らかにするために、分離動力学計算と DFT 計算によって、C60 とオリゴグルコースの会合構造と安定化エネルギーの導出を行った。

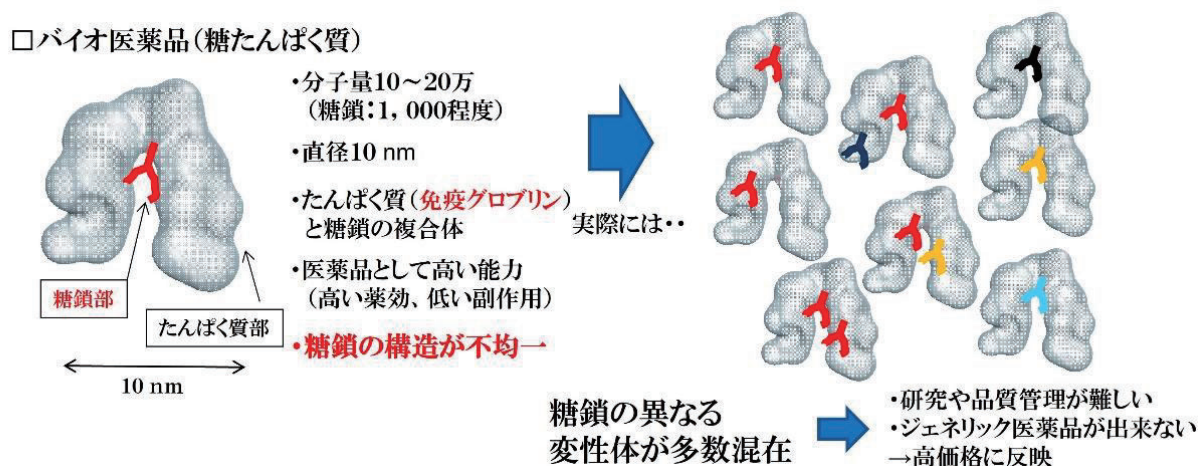


図1. バイオ医薬品 (糖蛋白質) における糖鎖異性体とその問題点

## 2. 研究方法, 計算方法

糖鎖モデル分子であるグルコースオリゴマー (Glc) とフラーレンC60の超分子会合体形成の安定化エネルギーを導出することで, クロマト分離における非共有結合性相互作用の寄与を評価した。まず焼きなまし法 (SA)によって導出したC60/Glc複合体から最安定な構造について, さらにDFT計算(M06-2x/6-31G(d,p))による構造最適化を行った。その結果, 図2に示す様なGlc1~Glc8について会合体の分子構造を得た。得られた会合体について同じ理論レベル (M06-2x/6-31G(d,p)) で基底関数系重ね合わせ誤差 (BSSE) を補正することによって安定化エネルギー  $E_{\text{binding}}$  を得た。

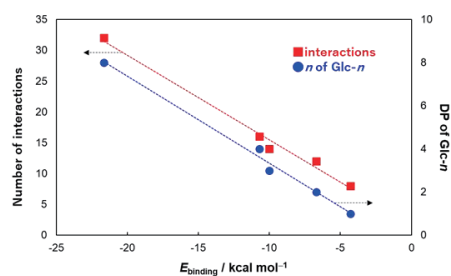
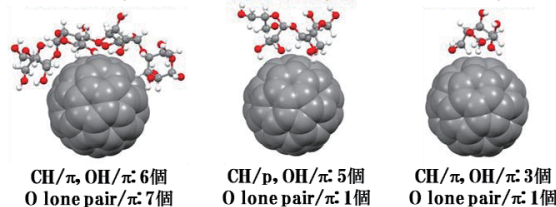
## 3. 研究成果

上記の計算によって得られた超分子会合体 Glc1~Glc8 に関する考察から, C60-糖鎖間に働く相互作用は主に CH- $\pi$ , OH- $\pi$ , および孤立電子対- $\pi$  (O:- $\pi$ ) といった非共有結合性の相互作用であることが明らかになった。糖分子骨格における立体配座の柔軟性は, C60-Glc 会合体においてフラーレンの湾曲した  $\pi$  表面上に C-H/O-H 結合が接触する面積の最大化に寄与しており, 立体的に込み合った糖蛋白質中の糖鎖に対してC60が極めて有効に相互作用し得ることを示している。実際に, Glc1~Glc8における $\pi$ 相互作用の総数は, それぞれ8, 12, 16, 32点となり糖の重合度の増加に従って直線的に増加し, Glc骨格の柔軟性によって誘起される立体配座変化がフラーレンの表面との相互作用増大の鍵となっている。さらに, 糖の重合度と相互作用点の総数は, いずれも安定化エネルギー ( $E_{\text{binding}}$ ) と良好な比例関係を示すことが明確に示された。

### ○n相互作用による安定化エネルギー

分子動力学計算(焼きなまし法)+密度汎関数計算

C60 + (Glucose)<sub>4</sub> > C60 + (Glucose)<sub>2</sub> > C60 + (Glucose)<sub>1</sub>  
20.9 kcal/mol > 12.9 kcal/mol > 8.9 kcal/mol



$\pi$ 相互作用点の数に基づく吸着識別メカニズム

➡ 分子構造・計算による分離予測が可能

図2. グルコース-C60 相互作用

## 4. 発表実績

なし

## 5. 出版実績

H. Kobayashi, Y. Masuda, H. Takaya, T. Kubo,\*; K. Otsuka, "Separation of glycoproteins based on sugar chains using novel stationary phases modified with PEG-conjugated boronic-acid derivatives", *Anal. Chem.* **94**, 6882–6892 (2022). Front cover 採用

## 参考文献

- [1] H. Kobayashi, K. Okada, S. Tokuda, E. Kanao, Y. Masuda, T. Naito, H. Takaya, M. Mingdi, T. Kubo,\* K. Otsuka, "Effective separation of saccharides using fullerene-bonded silica monolithic columns in liquid chromatography", *Sci. Rep.*, 13850 (2020).

# ヒト微小管とタウの結合状態における微小管の構造安定性および

## C 末端天然変性領域の分子挙動解析

### 3D-distribution and dynamics study for the intrinsically-disordered C-tails of human microtubule upon binding Tau protein

古田 尚之、○梅澤 公二（信州大学総合理工学研究科生命医工学専攻）

#### 1 研究背景および研究目的

微小管は細胞骨格のひとつであり、細胞および生命活動にとって欠かすことができない重要な役割を果たしている。微小管は細胞分裂時や神経軸索内において物質輸送の足場として働いており、微小管の形成および解体は細胞内物質輸送を制御している。微小管は $\alpha$ および $\beta$ チューブリンの二量体蛋白質（abTUB）から構成され、中空の管構造を構築している【図1】。

微小管の形成には abTUB が微小管の重合末端（+端）に結合することで起こり、微小管の解体には abTUB が微小管の脱重合末端（-端）から解離することで起こる。+端に重合する abTUB は GTP と結合している（GTP 結合型）。GTP 結合型 abTUB は重合後、微小管内で GDP に加水分解されて GDP 結合型となり、一端から解離する。この結合ヌクレオチド状態によって微小管の形成および解体の制御がなされている。さらに、微小管の形成や解体は複数の微小管結合蛋白質によって調節されている。微小管の形成および解体、構造安定性の制御機構を解明することで生命現象の分子論的な理解につながる。

微小管結合蛋白質のタウは微小管の重合促進および安定化に働いている。特に神経軸索内に存在しており、タウの異常は神経変性に深く関与している。タウは全長 441

アミノ酸からなり、C 末端側に連続した微小管結合リピード（R1~R4）を含んでいる【図2】。R1~R4 の微小管結合部位には正に荷電した塩基アミノ酸を多く含む。タウのアイソフォームには、R1~R4 すべてを含む 4 リピード型（Tau4R）および 3 つ（R1、R3 と R4）を含む 3 リピード型（Tau3R）が知られている。また、タウは天然変性蛋白質であり、その立体構造は遊離状態において一定の構造に折りたたまれることなく存在している。タウと微小管の結合状態において、タウの R2 が極低温電子顕微鏡によって構造決定されている（PDB ID: 6CVN）。ここで微小管の生物種にブタが用いられ、タウにはヒトのものが用いられている。

abTUB の各チューブリン C 末端領域（C-Terminal Tail : CTT）は天然変性領域であり、一定の立体構造には折りたたまれていない。 $\alpha$  チューブリン C 末端領域（ $\alpha$ CTT）および $\beta$  チューブリン C 末端領域（ $\beta$ CTT）は両者とも負に荷電した酸性アミノ酸に富んでおり、 $\beta$ CTTの方が $\alpha$ CTTよりも長い。CTTは微小管の正常な中

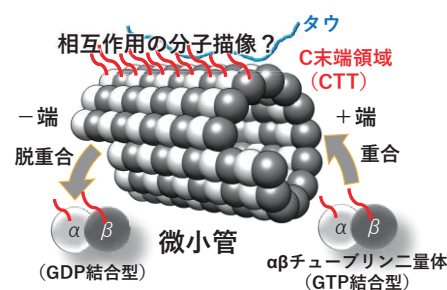


図1. 微小管構造の模式図

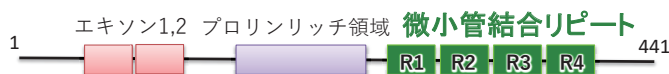


図2. タウ配列の模式図

空の管構造構築に必要な部位であり、また、微小管結合蛋白質との相互作用部位として知られている。しかしながら、CTT およびタウはともに天然変性領域であるため、それらの相互作用について立体構造的な観点から明らかになっていない。そこで、我々は全原子分子動力学シミュレーションを適用することで、タウとヒト微小管における天然変性領域間の分子間相互作用を解析し、タウ結合に伴う微小管構造の安定化機構の解明をめざした。

## 2 研究方法、計算方法

微小管結合蛋白質タウの微小管安定化機構を解明するため、タウ存在下および非存在下における計算系をモデリングした。また、 $\alpha\beta$  チューブリン二量体 (abTUB) および微小管モデルをモデリングし、それらとタウの結合による構造変化を解析した。本研究において、abTUB はヒト脳で存在割合の高い  $\alpha 1A$  チューブリンと  $\beta 3$  チューブリンの二量体を用いた。微小管モデルは abTUB が縦 3 つ横 3 つに配置された会合体 (PDB ID: 5JCO) を元に作成した。チューブリン C 末端領域 (CTT) を含む天然変性領域は蛋白質立体構造モデリングソフト Modeller を用いて構築した。

本研究では 6 つの計算系を用意した。

GTP 結合型 abTUB、GDP 結合型 abTUB、GTP 結合型 abTUB とタウ R2 複合体、GDP 結合型 abTUB とタウ R2 複合体、GTP 結合型微小管モデル、GTP 結合型微小管モデルと Tau3R 複合体である。GTP 結合型微小管モデルと Tau3R 複合体の初期構造を【図 3】に示す。タウの初期配置は極低温電子顕微鏡によって決定された構造 (PDB ID: 6CVN、6CVJ) に合わせた。水分子とイオンを配置し、初期構造とした。

6 つの計算系に対して、初期構造のエネルギー極小化計算の後、分子動力学シミュレーションを実行した。エネルギー極小化および分子動力学シミュレーションのソフトウェアは AMBER18 および AMBER20 を用いた。分子動力学シミュレーションは 5 段階に分けて実行した。1 段階目は 10 ナノ秒 (ns) 間かけて 1K から 300K へ昇温、2 段階目は 10 ns 間 300K の温度平衡化、3 段階目は 10 ns 間かけて一定圧力 1 bar 下において体積緩和、4 段階目は CTT 領域のみ 800K から 300K へシミュレーテッドアニーリング、5 段階目に 500 ns 間かけてサンプリングを実施した。この一連の分子動力学シミュレーションを、初期速度を変更して、12 回繰り返して計 6 マイクロ秒のサンプリングを行なった。ここでサンプリングされた計算構造を次の解析に用いた。

解析は AmberTools および自作プログラムにて実行した。解析内容は、計算構造から CTT 構造の空間密度分布を求めた。タウの存在によって CTT 構造分布がどのような影響を受けるかを調べた。また、微小管モデルの安定性を調べるため、隣接する 3 つの abTUB 重心がなす角度を計算した。この角度の時間変化を調べ、タウによる abTUB 空間配置への影響を調べた。

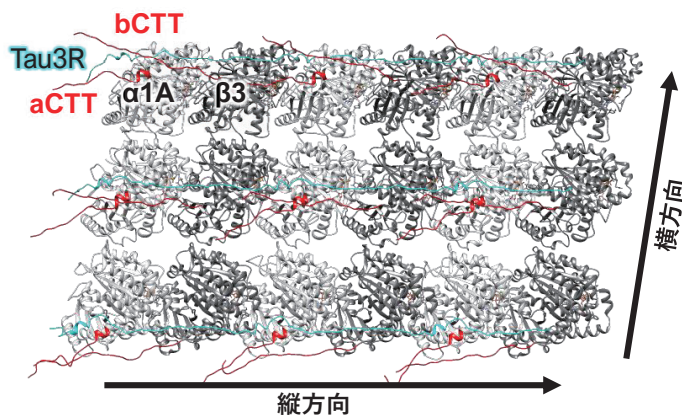


図 3. 微小管モデルと Tau3R 複合体

### 3 研究成果

#### abTUB におけるタウ R2 結合の影響

GDP 結合型 abTUB および GTP 結合型 abTUB について、タウ R2 結合による CTT の構造分布変化を解析した。GTP 結合型 abTUB の bCTT 構造分布がタウ R2 結合による影響を受けやすいことが見られた【図 4】。タウ R2 結合部位の方へ bCTT が引き寄せられる様子が確認された。GTP 結合型の方が GDP 結合型よりもタウ R2 結合の影響が大きい理由として、タウ R2 の正電荷と bCTT の負電荷の静電的引力に加えて GTP と bCTT の静電的な反発が誘導している可能性が示唆される。

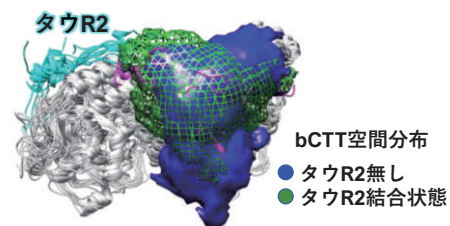


図 4. GTP 結合型 abTUB におけるタウ R2 結合と bCTT 構造分布

#### 微小管モデルにおける Tau3R 結合の影響

微小管モデルは GTP 結合型 abTUB を縦 3 つ横 3 つに配置した。Tau3R は縦方向に一つずつ配置し、3 つの Tau3R を微小管モデル上に結合させた状態を分子動力学シミュレーションにて解析した。Tau3R の結合によって、bCTT 構造分布が一端側へ引き寄せられ、+ 端側の bCTT 構造分布が減少していることがわかった【図 5】。CTT は微小管重合に不利に働くことが知られている。タウの結合によって、+ 端の CTT が引きはがされることが重合促進に寄与している示唆が得られた。

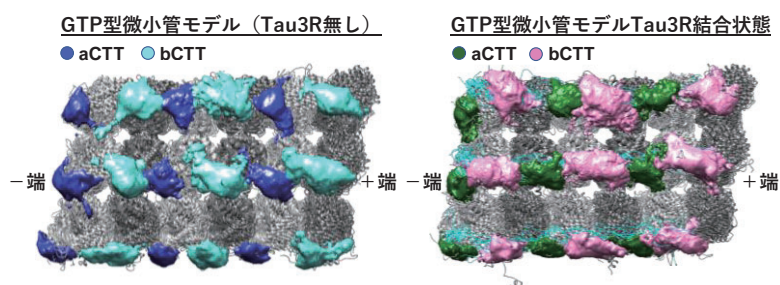


図 5. 微小管モデルにおける Tau3R 結合に伴う CTT 構造分布

縦方向および横方向に隣接する abTUB がなす角度を解析した。Tau3R 結合によって横方向の角度が維持されることがわかった【図 6】。縦方向の角度は Tau3R 有無による大きな差異はみられなかった。よって、Tau3R が結合することで微小管は横方向の角度を維持でき、微小管構造の安定化に働いていることが考えられる。

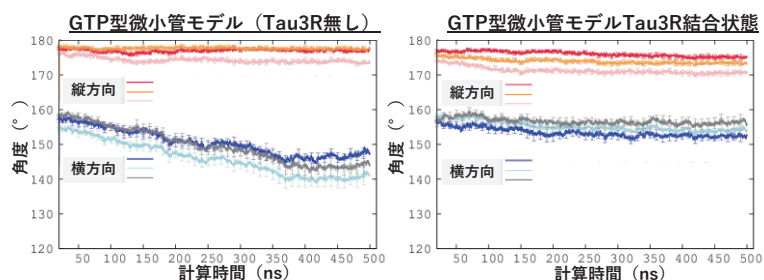


図 6. 隣接する abTUB がなす角度の変化



#### 4 発表実績または予定

本研究成果の一部は、第 59 回日本生物物理学会年会（2021 年 11 月 25-27 日、オンライン）にて 2 題の一般発表を行なった。

1. ★演題番号 3-03-1518、演題題目 Tubulin conformational ensemble in seam region of microtubule investigated by all-atom molecular dynamics simulation、発表者名 Koji Umezawa, Naoyuki Furuta, Takuma Todoroki
2. ★演題番号 2-03-1612、演題題目 Tau Segment Affecting Conformations of Tubulin Heterodimers Including C-Terminal Tails Revealed by Molecular Dynamics Simulation、発表者名 Naoyuki Furuta, Takuma Todoroki, Koji Umezawa

#### 5 出版実績または予定

これまでの研究成果と合わせて、本研究課題によって得られた成果は原著論文として専門雑誌に投稿を予定している。また、当課題の取組者は本成果の一部にて修士学位論文を仕上げることができました。貴センターの計算機資源を利用させていただき、感謝申し上げます。

## 4次元 MRI による脳の機能及び構造解析

### Functional and structural analysis of four dimensional MRI of the brain.

○福永 雅喜 (生理学研究所)

#### 1 研究目的、内容

本課題は、MRI(磁気共鳴画像法)を用いて収集された、4次元脳画像データを用いて、脳皮質厚、脳回単位での皮質・白質体積、皮質表面積等の定量的な解剖学的脳構造情報の算出と、安静時及び各種課題、負荷時の脳活動情報の抽出を行い、これらの脳構造と脳機能の相互連関について解析、機能的および構造的結合性モデリングの実施を目的とする。これまで、複数の施設において健常者及び精神神経疾患患者から収集された約 6000 名の 4 次元脳 MRI 画像データを用いて、皮質下構造の定量的画像計測を実施した。また、最近、従来データに新たに適用された quality check 基準をもとに再解析を進め、大脳皮質を脳皮質厚、脳回単位での皮質・白質体積、皮質表面積等の定量的画像計測を実施した。2021 年度は、上記、定量的脳計測および脳機能画像を用いた活動検出を実施し、モデルの最適化を実施すると共に、最新バージョンの定量的脳構造計測プログラムを導入し、深部亜核の同定および皮質区画同定を更新し、これらのデータを元に補助診断法として応用を視野に検討した。

#### 2 研究方法、計算方法

3次元 MRI 画像から、基底核など皮質下構造の体積、大脳皮質厚、大脳表面積、脳回・脳溝表面の曲率など定量的脳構造情報の抽出には最新版の FreeSurfer v7.1.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)を、4次元拡散強調 MRI 画像から白質線維束の定量的拡散パラメータの抽出には FSL v5.0.11 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>)を用いて抽出し、クラスターシステムによる並列化により効率化を図った。3次元 MRI 構造画像解析は、大阪大学ほか国内 13 施設で収集された健常者 4292 名、統合失調症 2396 名、双極性障害 321 名、自閉症スペクトラム障害 266 名、うつ病性障害 842 名、その他 206 名の計 8323 名を対象とした。従来の皮質、皮質下脳領域に加え、脳幹、扁桃体、海馬の亜領域に対する領域体積、皮質厚、皮質表面積等を算出した。いずれの解析も、国際的脳画像遺伝学プロジェクトである ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis : 世界で 70 を超えるグループが参加する、大規模データ収集型の脳画像-遺伝子関連解析研究のコンソーシアム : <http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-schizophrenia-working-group/>) の Schizophrenia グループによるプロトコールに準拠し実施した。

#### 3 研究成果

定量的脳画像解析は、計算科学研究センターにおいて実施し、全被験者の定量的データ (皮質下基底核および脳幹、扁桃体、海馬の亜領域の体積、皮質構造の体積、皮質厚および拡散パラメータ) の算出を行い、これらをもとに精神疾患特異的、疾患共通の脳構造変化を同定し、学術学会で報告した。

#### 4 発表実績または予定

- ★ 柏木宏子、松本純弥、三浦健一郎、福永雅喜、根本清貴、岡田直大、竹田康二、長谷川尚美、藤本美智子、安田由華、山森英長、池田学、渡邊嘉之、平林直次、橋本亮太 暴力の既往のある統合失調症罹患者の、脳体積、大脳皮質厚および表面積の特徴 (2021.7.14-16) 第43回生物学的精神医学会 (京都・ハイブリッド)
- ★ 松本純弥、三浦健一郎、福永雅喜、岡田直大、根本清貴、藤本美智子、肥田道彦、宮田淳、大井一高、中瀧理仁、吉村玲児、原田健一郎、橋本直樹、鬼塚俊明、山本真江里、山末英典、高橋努、笠井清登、渡邊嘉之、橋本亮太 COCORO (Cognitive Genetics Collaborative Research Organization: 認知ゲノム共同研究機構) による統合失調症の大脳皮質厚・大脳皮質面積のメガアナリシス (2021.7.14-16) 第43回生物学的精神医学会 (京都・ハイブリッド)

#### 5 出版実績または予定

- ★ Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R; COCORO. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*. 25:883-895 2020 doi:10.1038/s41380-019-0553-7.
- ★ Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Yamashita F, Yamamori H, Yasuda Y, Matsumoto J, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R. Association between the superior longitudinal fasciculus and perceptual organization and working memory: A diffusion tensor imaging study. *Neurosci Lett*. 738:135349 2020 doi: 10.1016/j.neulet.2020.135349.
- ★ Sønderby IE, van der Meer D, Moreau C, Kaufmann T, Walters GB, Ellegaard M, Abdellaoui A, Ames D, Amunts K, Andersson M, Armstrong NJ, Bernard M, Blackburn NB, Blangero J, Boomsma DI, Brodaty H, Brouwer RM, Bülow R, Bøen R, Cahn W, Calhoun VD, Caspers S, Ching CRK, Cichon S, Ciufolini S, Crespo-Facorro B, Curran JE, Dale AM, Dalvie S, Dazzan P, de Geus EJC, de Zubicaray GI, de Zwarte SMC, Desrivieres S, Doherty JL, Donohoe G, Draganski B, Ehrlich S, Eising E, Espeseth T, Fejgin K, Fisher SE, Fladby T, Frei O, Frouin V, Fukunaga M, Gareau T, Ge T, Glahn DC, Grabe HJ, Groenewold NA, Gústafsson Ó, Haavik J, Haberg AK, Hall J, Hashimoto R, Hehir-Kwa JY, Hibar DP, Hillegers MHJ, Hoffmann P, Holleran L, Holmes AJ, Homuth G, Hottenga JJ, Hulshoff Pol HE, Ikeda M, ..., Sachdev PS, Sando SB, Schofield PR, Schork AJ, Schumann G, Shin J, Shumskaya E, Silva AI, Sisodiya SM, Steen VM, Stein DJ, Strike LT, Suzuki IK, Tamnes CK, Teumer A, Thalamuthu A, Tordesillas-Gutiérrez D, Uhlmann A, Ulfarsson MO, van 't Ent D, van den Bree MBM, Vanderhaeghen P, Vassos E, Wen W, Wittfeld K, Wright MJ, Agartz I, Djurovic S, Westlye LT, Stefansson H, Stefansson K, Jacquemont S, Thompson PM, Andreassen OA; ENIGMA-CNV working group. 1q21.1 distal copy number variants are associated with cerebral and cognitive alterations in humans. *Transl Psychiatry*. 11:182 2021 doi: 10.1038/s41398-021-01213-0.

# 機械学習を用いた脳機能画像解析

## Neuroimaging data analysis with machine learning

○近添 淳一、Trung Quang Pham（生理学研究所）

### 1 研究目的

計算科学研究センターの強力な計算資源を利用して、脳機能画像データに対して、機械学習的解析を適用する。特に、深層学習における計算資源に関して、当センターは圧倒的であるため、これを利用することにより、単一の研究室レベルでは不可能な、大規模な計算が可能となる。

### 2 研究方法、計算方法

後述の Neuroscience 論文、および Frontiers 論文においては、matlab runtime を使用している。Matlab compiler を用いて、matlab code をコンパイルし、stand alone 環境で（matlab ライセンスを使用せず）、matlab code を走らせられるようにした。また、現在、全く新しいコンセプトに基づく、脳機能画像データ解析法の開発を試みている。通常の機能的 MRI 論文においては、時間 x 空間の脳機能画像データにおいて、単一画素の時系列を被説明変数、刺激提示のタイミングあるいは被験者の反応情報を説明変数とした回帰分析によって、その画素における認知機能の寄与度を推定する。本研究においては、この問題を転置し、単一時点の脳活動マップを、認知機能マップによって回帰する新規解析手法を開発した（図 1、Koyama et al., 論文投稿予定）。この手法においては、オンライン上でメタアナリシスを行う Neurosynth を利用して、認知機能マップを作成する。単一時点の脳活動マップをこれらのマップで回帰すると、認知機能の活動レベルに関する時系列情報を取得することが可能となる。この方法で取得した時系列情報は、刺激提示のタイミングや被験者の反応情報と矛盾ないパターンであった上に、個人の認知能力を反映したものとなっていることが示された。

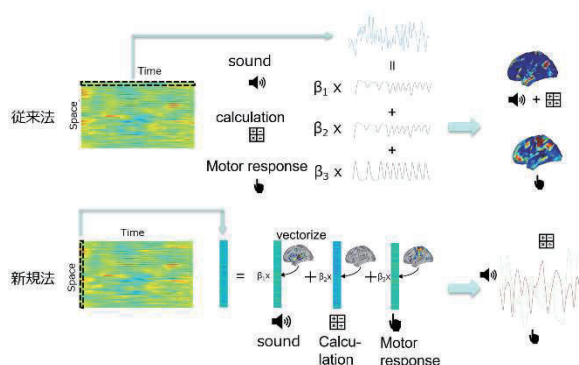


図 1：従来法は、単一画素の活動を回帰し、これを全ての画素で繰り返すことにより、脳機能マップを得る。新規法では、単一時点の活動を回帰し、これを全ての時点で繰り返すことにより、認知機能の活動レベルの時系列を得ることができる。

さらに、この手法を発展させ、自己符号化器を用いて、認知機能マップの個人最適化と、脳活動の時系列情報の推定を同時に行う解析法の開発を行っている。こちらは、ハイパーパラメータが非常に多く、かつハイパーパラメータ間の相互依存性が高いため、grid search などのハイパーパラメータ探索法が使えなかった。そこで、ハイパーパラメータ探索にベイズ最適化を導入したところ、数百エポックで、結果の収束がみられ、上述の回帰を主体にした解析法よりも高い goodness of fit を得ることができた。この結果も論文にまとめて発表することを予定している。

### 3 研究成果

本年度はこれまで進めていたプロジェクトの成果を論文発表した。

まず、大学院生の吉本氏を指導し、機能的 MRI データを解析することで、前頭眼窩野の機能に関する重要な知見を得た。前頭眼窩野は、価値情報処理に関連する重要な脳領域であることが知られているが、この領域の本質的な役割に関しては、未だ明らかにされていない。先行研究から、前頭眼窩野が行う情報処理として、対象の同一性の認知、価値の算出、質的情報の表象などが、提唱されている。しかし、先行研究のほとんどが主にマウスを対象とした動物実験によって行われており、これらを弁別できるような複雑な実験系が組まれることはなかった。本研究では、ヒトを対象に、食べ物に対する主観的価値が、栄養状態の変化（空腹時、または満腹時）によって、どのように変化するかを調べるとともに、同じ食べ物に対しても、栄養状態が変化することで神経系の反応が変化することを明らかにした。この結果を論文にまとめ、*Neuroscience Research* 誌にて、発表した(Yoshimoto et al., 2022)。

また、AMED のプロジェクトの一部として、脳活動におけるトップダウン（高次脳領域から感覚野への修飾）およびボトムアップ（感覚野から高次脳領域への情報伝達）信号を、解析的に除去する手法の開発を行った。この研究においては、Horikawa et al., 2016 で開発された、写真からカテゴリを同定する人工神経回路で表現されている情報と、ヒトの視覚処理経路で表現されている情報の対応を指標として、脳領域間の伝達される情報の内容を明らかにする技術開発を行った。具体的には、ある一つの脳領域を seed として、そこと結合している別の脳領域を target とし、seed 領域の脳活動パターンから target 領域の脳活動パターンを推定する。この、推定されたパターンを元の脳活動パターンから差し引いた上で、人工神経回路と脳領域の対応の強さの変化を計算することで、領域間で共通の情報量を推定する。この手法を用いることで、初期視覚野から高次視覚野に送られる情報は、傾きなどの低次の視覚特徴であるのに対し、高次視覚野から低次視覚野に送られる情報は、カテゴリ情報に類似した高次のより抽象的な情報であることを示した。この研究の成果を論文にまとめ、*Frontiers in human neuroscience* 誌に論文発表した。

### 4 発表実績または予定

発表予定

★近添淳一「Autoencoder による fMRI データからの認知機能の時系列情報の解釈」、生理研研究会「第2回人工知能技術と科学の協調と展開」岡崎、2022年7月14日、15日

★Junichi Chikazoe 「個人の嗜好を模倣する機械」、Neuro2022、シンポジウム「情動情報解釈による人文系学問の再構築」沖縄、2022年6月30日～7月3日

### 5 出版実績または予定

出版実績

★Takaaki Yoshimoto, Shuntaro Okazaki, Motofumi Sumiya, Haruka K Takahashi, Eri Nakagawa, Takahiko Koike, Ryo Kitada, Shiki Okamoto, Masanori Nakata, Toshihiko Yada, Hirota Kosaka, Norihiro Sadato, Junichi Chikazoe, "Coexistence of sensory qualities and value representations in human orbitofrontal cortex" *Neuroscience Research* (in press).

★Trung Quang Pham, Shota Nishiyama, Norihiro Sadato, Junichi Chikazoe, "Distillation of Regional Activity Reveals Hidden Content of Neural Information in Visual Processing" *Frontiers in human neuroscience*, 727 (2021)

(グラントナンバーの記載が漏れておりました。次回以降、留意いたします。)

## 2. 2021年度 計算物質科学スパコン共用事業利用枠研究課題および利用報告書

2015年度より、東北大学金属材料研究所、東京大学物性研究所、自然科学研究機構分子科学研究所・計算科学研究センターの3研究所では、材料科学、物性科学、分子科学の各分野コミュニティにおける並列計算の高度化へさらなる取り組みを促すことを目的として3分野に共通性の高い大規模並列計算を志向した大型プロジェクトを支援してきました。これまで支援対象となったものとして、文科省ポスト「京」重点課題、同じくポスト「京」萌芽的課題、スーパーコンピュータ「富岳」成果創出加速プログラム課題、JST科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業、元素戦略プロジェクト<研究拠点形成型>などがあります。

計算科学研究センターでは、引き続きこの目的を達成するため、計算資源の提供や計算技術・成果に関する情報交換などを通じて、計算物質科学を主なテーマとする大型プロジェクトの推進を支援していきます。

2016年度より全CPU資源の20%（2020年度より10%程度）を上限とする「計算物質科学スパコン共用事業利用枠」を設置しました。以下に、2021年度に計算物質科学スパコン共用事業研究課題として採択された研究課題名一覧と利用報告書を掲載します。

プロジェクトコード	研究課題名	課題責任者名	研究担当者名 (メンバー数)	所属	点数 (実績/割当)	利用報告書 (掲載ページ)
vd0	貴金属フリーの汎用元素ナノ触媒に向けた第一原理計算	武次徹也	武次徹也 (7)	北大院理	0 / 1,000,000	(493)
vc5	ナノ・バイオ分子におけるX線誘起解離動力学的の実時間イメージング理論	山崎 馨	山崎 馨 (1)	理化学研究所	770,579 / 2,300,000	(497)
vc2	次世代二次電池・燃料電池開発によるET革命に向けた計算・データ材料科学	館山佳尚	館山佳尚 (4)	物質・材料研究機構	0 / 2,000,000	(501)
ve0			杉野 修 (6)	東大物性研究所	165,897 / 3,252,000	
va1			岡崎 進 (7)	東大院新領域創成科学	660,522 / 4,000,000	
ve7			赤木和人 (2)	東北大材料科学高等研究所	0 / 2,688,000	
vc6			長岡正隆 (6)	名大院情報	0 / 60,000	
ve8			森川良忠 (10)	阪大院工	3,004,879 / 3,000,000	
vb7	省エネルギー次世代半導体デバイス開発のための量子論マルチシミュレーション	押山 淳	押山 淳 (12)	名大未来材料・システム研究所	1,314,321 / 5,000,000	(510)

# 貴金属フリーの汎用元素ナノ触媒に向けた第一原理計算

## Ab initio study toward abundant element nanocatalysts with less precious metals

○武次 徹也, 前田 理, 小林 正人, Lyalin Andrey, 岩佐 豪, 高 敏, 小野 ゆり子  
(北海道大学)

### 1 研究目的、内容

白金などの貴金属は多くの重要な場面で触媒として用いられているが、高価であることに加えて産出国が偏っているため、持続可能社会の実現に向けた安価で豊富に存在する元素による代替触媒の開発が強く期待されている。不活性である豊富金属も、ナノサイズ化やあるいは光を援用することで新たな機能を発現することが知られている。本研究では、豊富元素をナノサイズ化したクラスターや薄膜の構造・電子状態・安定性、および触媒機能・電池性能、あるいは光を援用した励起状態での化学反応機構を解明し、またそのための基盤技術や理論を構築することにより、安価で安定した供給源を持つ汎用元素を利用した、貴金属代替触媒開発に向けた基礎的な知見および設計指針を与えることを目指す。

令和3年度は特に、(1)炭素ドーピングした六方晶窒化ホウ素 (h-BN) を触媒とした分子状酸素による酸化・エポキシ化反応の理論解明、(2)金属4量体クラスターの異性化反応とNO解離反応に関する理論的研究などを行った。

### 2 研究方法、計算方法

(1)では電子状態計算に Quantum ESPRESSO の PWSCF プログラムを利用した。汎関数には Wu-Cohen の GGA を用い、カットオフエネルギーは 80 eV とした。反応経路探索には climbing image nudged elastic band (CI-NEB)法を用いた。(2)では、電子状態計算は Turbomole プログラムを用いて RI-BP86/def-SV(P)レベルの DFT 計算を行った。金属クラスター ( $\text{Cu}_3\text{Ni}$ 、 $\text{Cu}_2\text{Ni}_2$ 、 $\text{CuNi}_3$ ) の安定構造は、GRRM プログラムの単成分 (SC) AFIR 法を用いて求めた。得られた安定構造の上で NO 分子が解離する経路は、GRRM プログラムの多成分 (MC) AFIR 法を用いて探索した。

### 3 研究成果

#### 3.1 炭素ドーピング h-BN を触媒とした分子状酸素による酸化・エポキシ化反応の理論解明

単層の六方晶系の窒化ホウ素 (h-BN) はグラフェンに類似した幾何構造を持つ二次元物質であるが、グラフェンとは異なり絶縁体であるため、広いバンドギャップと高い熱安定性を有している。従って、通常 h-BN は高い反応性を示さないが、最近の我々の研究で、B 原子のひとつを C 原子に置換した  $\text{C}_\text{B}@\text{BN}$  は置換位置のみならず広域で酸素吸着能を持つようになり、触媒活性を示すことが明らかとなった。本研究では、ドーピングした C 原子からの距離に対して、分子状酸素を用いた CO の酸化と  $\text{C}_2\text{H}_4$  のエポキシ化という典型的な酸化反応の活性化エネルギーがどのように変化するかを調べた。

まず、置換位置に最も近い B に  $\text{O}_2$  が吸着したモデルを用いて、CO 酸化反応経路を調べた (図 1)。CO の

酸化経路には、OCOO という過酸化物的中間体を經由する「自己促進経路」と、CO と O<sub>2</sub> が直接反応して CO<sub>2</sub> を生じる「直接経路」が見つかり、どちらも発熱的に進行することがあったが両者の活性化エネルギーの差はわずかであった。次に、ドーブした C からの距離が異なる 3 つの吸着サイトに対して、自己促進経路と直接経路に対するエネルギープロファイル进行调查した (図 2)。C からの距離が離れるにつれて、中間体のエネルギーの上昇がわずかに認められるものの、活性化エネルギーにはほとんど差がないことが分かった。エポキシ化については、C からの距離が長くなると副生成物のアルデヒド生成の活性化エネルギーが低下することがわかった。

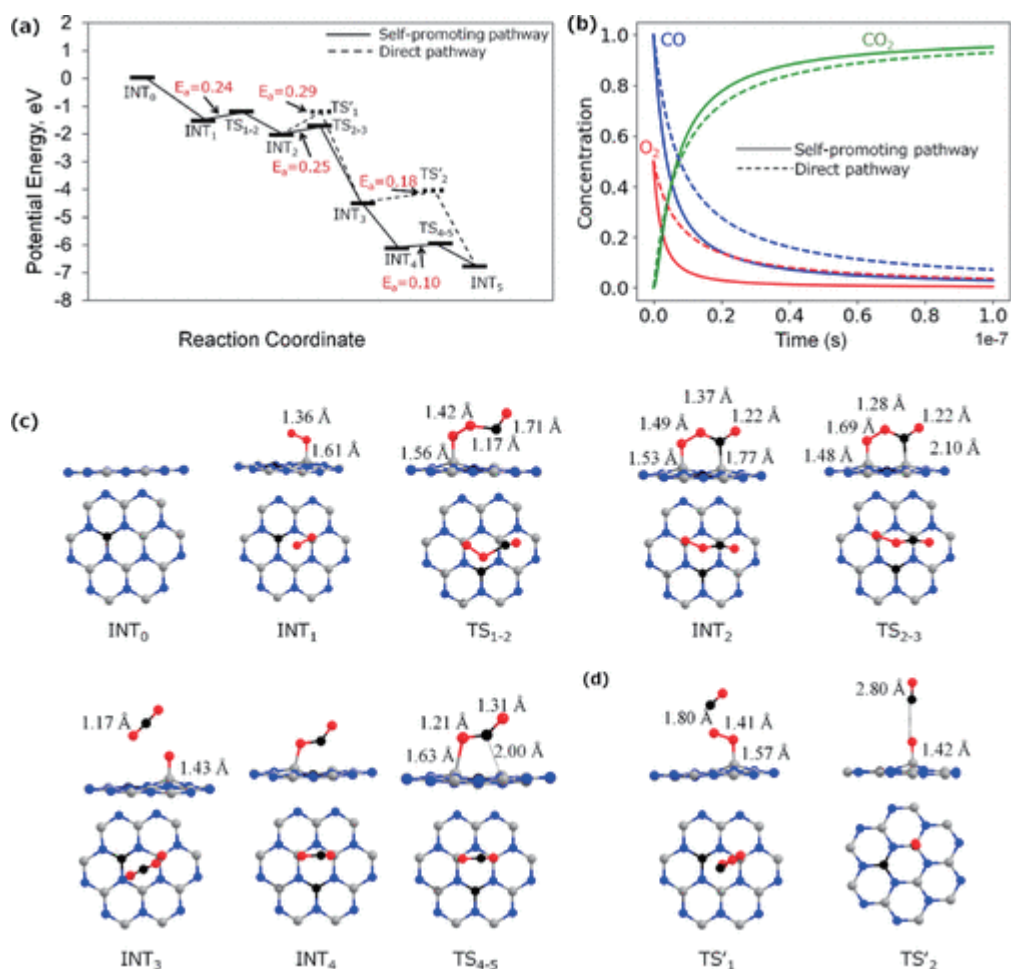


図 1. (a) 単層 C<sub>B</sub>@BN の CO 酸化のエネルギープロファイル。(b) 2 つの反応経路に対するマイクロキネティック・シミュレーション (300 K)。(c) にはエネルギープロファイルに対応する構造も示した。

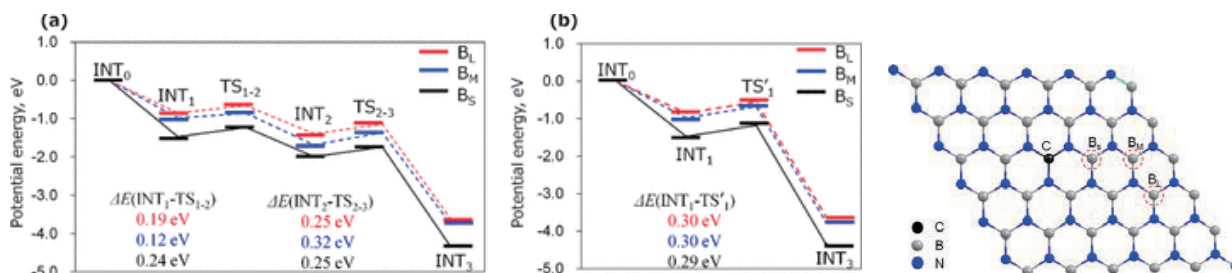


図 2. (a) 自己促進経路、(b) 直接経路のエネルギープロファイルの酸素吸着サイト依存性。C からの距離の異なる 3 つの酸素吸着サイトを右図に示す。



### 3.2 金属4量体クラスターの異性化反応とNO解離反応に関する理論的研究

金属原子クラスターは自由度が高いため、多くの構造異性体を持つ。通常の理論研究ではその最安定構造の探索と続く電子物性解析が主であったが、近年の理論化学・計算化学の発展により、安定構造間の異性化反応や異性体を含めた触媒活性の研究が可能になってきた。本研究では、CuとNi合金クラスターを対象として、安定構造、異性化反応経路、およびNO解離の触媒反応経路の探索を行い、比較を行った。

まず、CuNi合金4原子クラスターの構造探索を行い、異性化反応について調査した。最安定構造はいずれも菱形であり、Niの数による違いは見られなかった。一方で、スピン状態についてはCuNi<sub>3</sub>では高スピン状態が安定化されることが分かった。より高いスピン状態によって例えば酸素などの吸着が促進される可能性は考えられる。反応障壁についてはNiが増えるとより高くなることが分かった。Niだけのクラスターでは異性化反応の障壁が60 kJ/molと高いが、その性質が顕著になってきていると考えられる。異性化反応が起こりやすければ多くの異性体に関する触媒経路を考える必要があるが、今回のクラスターにおいては金と銀を除いて最安定構造から構造変化するために50 kJ/mol以上のエネルギーが必要であるため、それほど異性体の効果は大きくないことが期待できる。

次に、図2にCuNi合金4原子クラスターにNOが吸着し、その後解離する反応経路のエネルギープロファイルを示す。金、銀、銅の場合(Kondo et al., J. Comput. Chem. Jpn. 2018)と比較すると、NO解離に対して金と銀はあまり有望な金属ではないが、銅は200 kJ/mol程度と幾分低いエネルギーで反応が進行する。合金に着目すると、Cu<sub>2</sub>Ni<sub>2</sub>の低スピン構造(doublet状態)で250 kJ/molと障壁が高くなるが、高スピン構造(quartet状態)では150 kJ/molと障壁が下がることが分かった。合金はスピン状態でそのNO活性が変わることと、高スピン状態を実現することで反応障壁を下げる効果が見て取れた。

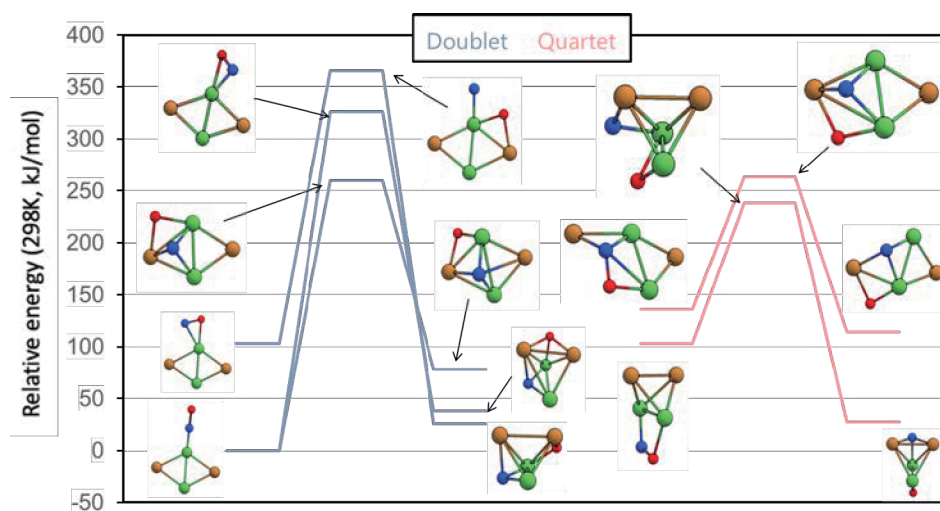


図2. Cu<sub>3</sub>Ni、Cu<sub>2</sub>Ni<sub>2</sub>、およびCuNi<sub>3</sub>に吸着したNOが解離する反応に対するGibbsエネルギープロファイル

## 4 発表実績または予定

- (1) 小林正人「インフォマティクスを活用した触媒・表面吸着系の計算・解析・予測」CSJ 化学フェスタ, 2021.10.19-21, オンライン;
- (2) 小林正人「パーシステント・ホモロジーを用いたグローバル反応経路地図に対する記述子の開拓」IQCE 量子化学探索講演会 2021, 2021.11.4, 柏/オンライン;
- (3) M. Kobayashi “Automated

Reaction Path Search and Informatics” *EU-Japan Workshop on HPC-Based Material Sciences*, 2021.11.9, online; (4) T. Taketsugu “On the fly molecular dynamics approach to the tunneling splitting due to intramolecular proton transfer” *2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, 2021.12.16-21, online; (5) M. Kobayashi “Surface Adsorption Model Calculation Database and Its Application to Activity Prediction of Heterogeneous Catalysts” *2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, 2021.12.16-21, online; (6) T. Iwasa “First principles studies for optical near-field spectroscopy and photochemistry beyond the dipole approximation” *2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021)*, 2021.12.16-21, online; (7) 岩佐豪 「近接場光と分子の相互作用：双極子近似を超えた分子理論手法の開発と応用」 「自然科学における階層と全体」 シンポジウム, 2022.1.7, オンライン; (8) T. Taketsugu “Novel quantum chemical approach to chemical reactions: reduced-dimensionality reaction space and natural reaction orbital” *Hokkaido University/ICReDD Five Attached Institutes Joint Symposium*, 2022.3.7, online; (9) T. Taketsugu “Chemical reaction analysis in terms of reduced-dimensional reaction route map and natural reaction orbital” *4th ICRReDD International Symposium*, 2022.3.12-13, online. (以上招待講演の一部、他多数)

## 5 出版実績または予定

(1) ★S. Ebisawa, T. Tsutsumi, and T. Taketsugu, *J. Comput. Chem.* **42**, 27-39 (2021); (2) ★M. Takenaka, T. Taketsugu, and T. Iwasa, *J. Chem. Phys.* **154**, 024104 (2021); (3) ★Y. Nitta, O. Schalk, H. Igarashi, S. Wada, T. Tsutsumi, K. Saita, T. Taketsugu, and T. Sekikawa, *J. Phys. Chem. Lett.* **12**, 674-679 (2021); (4) ★T. Fujimori, M. Kobayashi, and T. Taketsugu, *J. Comput. Chem.* **40**, 620-629 (2021); (5) ★小林正人, 藤森俊和, 武次徹也, *J. Comput. Chem. Jpn.* **20**, 48-59 (2021); (6) ★M. Gao, B. Wang, T. Tsuneda, A. Lyalin, and T. Taketsugu, *J. Phys. Chem. C* **125**, 19219-19228 (2021); (7) ★T. Tsutsumi, Y. Ono, and T. Taketsugu, *Chem. Commun.* **57**, 11734-11750 (2021); (8) ★S. Ebisawa, M. Hasebe, T. Tsutsumi, T. Tsuneda, and T. Taketsugu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **24**, 3532-3545 (2022); (9) ★H. Takakura, S. Matsuhira, M. Kobayashi, Y. Goto, M. Harada, T. Taketsugu, M. Ogawa, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **426**, 113749 (2022); ★T. Tsutsumi, Y. Ono, and T. Taketsugu, *Top. Current Chem.* **380**, 19 (2022); (10) ★K. Oda, T. Tsutsumi, S. Keshavamurthy, K. Furuya, P. B. Armentrout, and T. Taketsugu, *ACS Phys. Chem. Au*, *in press*; (11) ★M. Kobayashi, Y. Oba, T. Akama, and T. Taketsugu, *J. Math. Chem.*, *in press*.

# ナノ・バイオ分子におけるX線誘起解離動力学の実時間イメージング理論

## Realtime imaging theory for the x-ray induced fragmentation dynamics of nano-/bio-molecules

○山崎 馨 (理化学研究所)

### 1 研究目的

近年のフェムト秒 X 線光源の発達により、有機分子におけるフェムト秒 X 線光化学反応過程の実時間追跡が実現しつつある[1]。本手法と適切な理論計算を X 線有機シンチレータやがん治療用 X 線増感剤などの X 線機能性分子[2]の X 線光化学反応機構解明に適用すれば、X 線機能性分子の性能向上に繋がると期待される。X 線機能性分子の骨格をなす芳香族分子 (10 原子以上) の X 線光化学反応では、内殻イオン化と Auger 緩和からなるイオン化過程で  $10^2$ - $10^3$  の電子励起 dication 状態が生成し、非断熱遷移が関与する化学反応が速やかに起きる。そこで本研究では、芳香族等の有機分子の X 線誘起イオン化と dication の非断熱反応の両過程を効率よく計算できる階層的動力学理論を開発し、非ベンゼノイド系芳香族分子 Tropone ( $C_7H_6O$ , 以下 Tr) に適用した。

### 2 研究方法、計算方法

分子 M が一光子内殻イオン化 (速度定数  $k_{core}(t)$ ) と Auger 緩和( $k_{Auger}$ )によって dication へとイオン化され、その後非断熱遷移を含む化学反応( $k$ )を引き起こす過程の連立レート方程式を考える。このレート方程式を Dication の各状態と反応生成物の濃度ベクトル  $[M^{2+}](t)$  について解析的に解くと、

$$[M^{2+}](t) = k_{core}(t) * [\Theta(t) [1 - \exp(-k_{Auger}t)] \exp(kt)] \cdot \rho_0 \quad (1)$$

と、イオン化と非断熱反応の二過程が変数分離された形に書けるため、これらの過程は独立した階層として計算できることが分かる[a,b]。そこで本研究では dication におけるポテンシャルエネルギー曲面と時刻  $t = 0$  で瞬時にイオン化された極限における初期分布  $\rho_0$  (Auger スペクトル) をすべての 2 空孔電子配置を考慮した配置間相互作用法 (基底関数: ANO-RCC-VTZP)によりコアホール上の電子分布の関数として求め[3,4]、dication の非断熱反応を Linear vibronic Coupling モデルポテンシャル局面上における fewest-switching 非断熱分子動力学法[5,6]で追跡した。配置間相互作用法による電子状態計算には OpenMolcas 18.09[7]を、非断熱分子動力学計算には Sharc 2.1[5,6]を用いた。

さらに、Tropone における X 線化学反応追跡をフェムト秒 X 線 2 色ポンプ・プローブ分光法で追跡するのに適したポンプ光・プローブ光の光子エネルギーとピーク強度を、MS-RASPT2 法による C(1s) edge 及び O(1s) edge X 線光電子スペクトルの電荷  $q$  ( $q=0,1,2$ )依存性に関する理論計算と、多段階イオン化モデルに基づくイオン化レート方程式法により求めた。MS-RASPT2 計算における活性空間には Core-hole が生成する元素端の 1s 軌道すべてを RAS1 空間にとり、Tr の持つ 4 つの  $\pi$  軌道と  $\pi^*$  軌道及び 1 つの n 軌道を RAS2 空間に含め、これらの軌道が持つ電子  $10 - q$  電子すべてを考慮した。基底関数には Sapporo-2012-TZP 基底[9]を C・O 原子に、Sapporo-2012-DZP 基底[9]を H 原子に用いた。これらの計算には、OpenMolcas 21.10 を用いた。

### 3 研究成果

本階層的動力学理論を Tr に適用した結果を図 1 に示す[d-g,i]. Tr の C(1s)軌道から内殻イオン化すると,  $\pi$  軌道と  $\sigma$  軌道に 1 個ずつ空孔を持つ一重項電子励起 dication 状態 ( $1\pi^{-1}\sigma^{-1}$ )へ主に遷移することが Auger スペクトル計算で示された. 生成した励起 dication ( $\text{Tr}^{2+}$ )は 30–100 状態を約 100 fs で通過する超多段階 無輻射失活の後, C・O の 2p 軌道由来の価電子分子軌道に 2 つ空孔を持つ電子励起状態を経由して 10-100 fs の時定数で多体解離することが非断熱分子動力学計算から示された. また, X線誘起超多段階無輻射失活過程の C(1s) edge ポンプ O(1s) pre-edge プローブ X 線過渡吸収スペクトル(TR-XAS)の計算に成功した. そして, TR-XAS に段階的無輻射失活速度論モデルによる Global Fitting 解析を行うことで  $\text{Tr}^{2+}$ の超多段階無輻射失活過程の時定数を抽出できる事を示した.

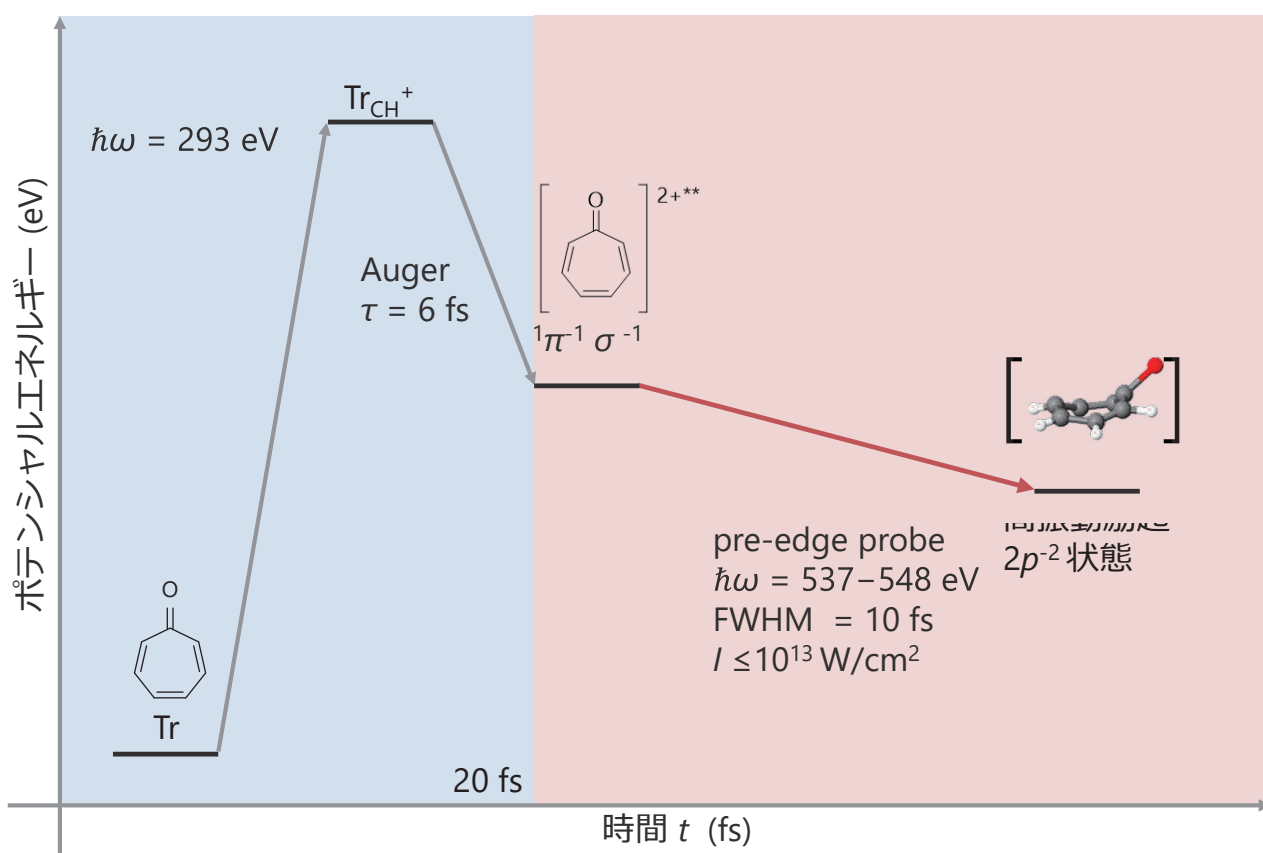


図 1 : Tropone dication における超多段階無輻射失活過程の模式図

その結果, イオン化による吸収端の高エネルギーシフト[10]を活用する次のスキーム (図 1) で,  $\text{Tr}^{2+}$ の X 線過渡級数スペクトル (TR-XAS) に相当するスペクトルの測定を行えることが分かった.

- (a) Tr が C(1s)多重内殻イオン化しない波長の C(1s) edge ポンプ光で  $\text{Tr}^{2+}$ を生成させる.
- (b)  $\text{Tr}^{2+}$ 多段階無輻射失活中に  $\text{Tr}^{2+}$ の O(1s)内殻イオン化と Normal Auger 緩和が起きない波長の O(1s) pre-edge プローブ光を照射し,  $\text{Tr}^{3+}$ を 1 光子で生成させる.
- (c)  $\text{Tr}^{3+}$ 由来の解離イオン種の 2 体・3 体相関測定シグナルを遅延時間とプローブ波長の関数として測定する.

なおこの際には、ポンプ光のピーク強度  $I_{pu}$  を  $10^{15}$ - $10^{16}$  W/cm<sup>2</sup> に設定して、主要なバックグラウンドとなるイオン化されていない Tr を減少させるとともに、プローブ光のピーク強度  $I_{pr}$  を  $10^{12}$ - $10^{13}$  W/cm<sup>2</sup> に設定して多光子イオン化を抑制することが高 S/N 比の測定を行う上の鍵であることも明らかにした。

以上のように、階層的動力学理論と MS-RASPT2 法などの高精度量子化学計算法をうまく組み合わせて活用することで、X線によって誘起されるX線機能性分子や生体分子の骨格をなす芳香族分子（10原子以上）のX線光化学反応を効率よく理論計算するとともに、実験的検証に必要な測定法や測定条件などの提案を行えるようになった。

## 参考文献

- [1] C. Liekhus-Schmaltz *et al.* *Nat. Commun.* **6**, 8199(2015)
- [2] X. Wang *et al.*, *Nat. Photo.* **15**, 187, (2021)
- [3] M. Mitani *et al.*, *J. Electron Spectrosc.* **128**, 203 (2003)
- [4] L. Inhester *et al.*, *J. Phys. Chem. Lett.* **9**, 1156 (2018)
- [5] S. May *et al.*, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **8**, e1370 (2018)
- [6] F. Plasser *et al.*, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21**, 57 (2019)
- [7] F. Aquilante *et al.*, *J. Chem. Phys.* **152**, 214117 (2020)
- [8] R. Guichard *et al.*, *J. Phys. B* **46**, 164025 (2013)
- [9] T. Noro *et al.*, *Theor. Chem. Acc.* **131**, 1124 (2012)
- [10] I. Inoue *et al.*, *Phys. Rev. Lett.* **127**, 163903 (2021)
- [11] E. Kukk *et al.*, *Phys. Rev. Res.* **3**, 013221 (2021)

## 4 発表実績または予定

- [a] ★○ **K. Yamazaki**, “Toward multiscale simulation on femtosecond x-ray absorption spectroscopy for x-ray chemistry,” 第7回 Q-Leap アト秒懇談会, 招待講演, 2021年4月20日, オンライン開催
- [b] ★○ **K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “X-ray induced femtosecond ionization kinetics of tropone (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O) at carbon K-edge” 第36回化学反応討論会, 国際学会・口頭発表 (1A01), 2021年6月2-4日, オンライン開催.
- [c] ★○**山崎 馨**, 緑川 克美 「Tropone 二価カチオン(C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sup>2+</sup>)におけるX線誘起異性化・解離経路のスピン状態依存性」第15回分子科学討論会, 口頭発表 (1A07), 2021年9月18-21日, オンライン開催
- [d] ★○**山崎 馨**「階層的動力学理論による有機分子のフェムト秒X線光化学」計算物質科学人材育成コンソーシアム(PCoMS)シンポジウム&計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業報告会 2021, 口頭発表, 2021年2月14-15日, オンライン開催.
- [e] ★○ **K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “Carbon KLL normal Auger induced femtosecond nonadiabatic reaction dynamics in tropone dication (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sup>2+</sup>)”, 第37回化学反応討論会, 国際学会・口頭発表(1A2, 発表予定), 2022年6月1-3日, 東北大学片平キャンパス.
- [f] ★○ **K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “Carbon KLL normal Auger induced femtosecond nonradiative decay cascade in tropone dication (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sup>2+</sup>)”, 8th International Conference on Attosecond Science and Technology (ATTO VIII), 国際学会・ポスター発表・査読あり (受理済み・発表予定), 2022年7月11-15日,

University of Central Florida in Orlando, Florida USA.

[g] ★○ **K. Yamazaki**, K. Midorikawa, “Carbon 1s Edge Induced Femtosecond Nonradiative Decays in Tropone Dication ( $C_7H_6O^{2+}$ )”, International Conference on Ultrafast Phenomena, 国際学会・ポスター発表・査読あり (受理済み・発表予定), 2022年7月18–22日, Hotel Bonaventure Montreal, Montreal Quebec Canada.

[h] ★○ **山崎 馨**, 緑川 克美 「フェムト秒X線誘起非断熱反応過程追跡のためのX線2色ポンプ・プローブ分光法」第16回分子科学討論会, 口頭発表 (発表予定), 2022年9月19–22日, 慶應義塾大学矢上キャンパス

## 5 出版実績または予定

[i] ★ **K. Yamazaki**, K. Midorikawa, to be submitted (2022)

# 次世代二次電池・燃料電池開発による ET 革命に向けた

## 計算・データ材料科学研究（「富岳」電池課題）

### Computational and Data Science Study for ET Revolution by Development of Next-Generation Battery and Fuel Cell (Fugaku BFC)

○館山佳尚、JALEM Randy、TIAN Hong Kang、佐々木遼馬（物材機構）、杉野修、春山潤、河津励、片岡佑太、ARGUELLES Elvis Flaviano、MUHAMMADY Shibghatullah（東大物性研）、岡崎進、永井哲郎、嶺澤範行、金子敏宏、湯之也、下山紘充（東大院新領域）、長岡正隆、鈴木雄一、田中佑一（名古屋大院情報）、竹中規雄（東大院工）、稲垣泰一（慶應大理工）、北村勇吉（静岡大工）、森川良忠、濱田幾太郎、稲垣耕司、濱本雄治、PHAM Thanh Ngoc、TAN Beatriz Andrea Choi、SOFI Nurul Ainu（阪大院工）、赤木和人、GAO Xichan（東北大 AIMR）

#### 1 研究目的

「富岳」電池課題は、アプリケーションを「富岳」および HPCI において利活用することで、二次電池および燃料電池の微視的反応機構を理解・解明し、かつ次世代電池開発に向けたシミュレーション・データ材料科学技術の社会実装を強力に推進することにより、熾烈な国際競争の中での我が国の新規電池材料開発・実用化に貢献することを目的としている。

#### 2 研究方法、計算方法

全固体電池向け高性能固体電解質の界面の研究では、固体系であることと遷移金属を含むことから主に VASP を用いた計算実行を行った。Ruddlesden-Popper tetragonal (iRPt) 構造固体電解質探索は 100-200 原子系と中規模サイズではあるが 500 以上の組成の第一原理計算が必要となった。Garnet 型固体電解質粒界の第一原理分子動力学 (MD) 計算は 500 原子系以上のスーパーセルの長時間サンプリングとなるチャレンジングな計算であるが、「富岳」および HPC を最大限活用して妥当な統計性を確保した。

電解液系次世代二次電池の大域的界面構造の研究では、独自開発した LAMMPS ベース RedMoon を用い、高濃度 Li 塩電解質溶液はリン酸トリメチル (TMP) 800 分子、リチウムビスフルオロスルホニルアミド (LiFSA) 105-830 分子、電極炭素 3,020 原子分子からなる系でシミュレーションを実施した。また、EC 電解液系における定電位シミュレーションは炭酸エチレン (EC) 1,700 分子、リチウムイオン 134 分子、PF<sub>6</sub>-134 分子、電極炭素 7,040 原子分子、合計 25,112 原子からなる系である。

電解液系次世代二次電池のイオン伝導度の電解液濃度依存性の研究では、約 4,000 原子からなる 0.5M-3.0M の濃度の LiBF<sub>4</sub>/EC 電解液を計算モデルとした。古典 MD 計算は、パラメータ最適化した AMOEBA 力場と TINKER を用いた。AMOEBA 力場のパラメータ最適化は VASP と独自拡張した遺伝的アルゴリズムを用いた。トポロジカルデータ解析は独自拡張した HomCloud を用いた。

燃料電池の温度や欠陥濃度による触媒活性の研究では、第一原理モンテカルロ計算・機械学習モデル構築・熱力学サンプリング連携フレームワークを持つ独自開発したアプリ abICS と固体・溶液界面計算用の ESM-RISM を用いた。100-200 原子からなる数百通りの表面スラブモデルの第一原理計算と数千原子からなる数万ステップのモンテカルロ計算を「富岳」および HPC を利用して実施した。

燃料電池の酸素還元・CO 酸化反応機構の研究では、50-80 個の原子からなるグラフェンリボンのエッジに Pt 単原子が結合した系について、第一原理電子状態計算と進化的アルゴリズムおよびガウス過程回帰を組み合わせた大域的安定構造探索手法により安定構造を求め、N 原子をドープした系についても求めた。さらにそこへの CO, OH, H<sub>2</sub>O などの吸着子の吸着状態について計算した。

燃料電池の電解質膜バルクにおける物質輸送マイクロ機構の研究では、現実系を格子モデルに粗視化し、格子上的粒子の拡散運動を動的 MC 法によって追跡し、その軌跡を解析するという戦略のもと、電解質膜基本セルの 32,768 メッシュ格子モデルを採用し、大規模 MD シミュレーション (MODYLAS) を「富岳」および HPC を利用して実施した。

### 3 研究成果

#### 3.1 全固体電池向け高性能固体電解質の界面における反応・イオン輸送機能の解明

全固体電池の実用化に向けて、重要な課題となっているのが、(1) さらなる高いイオン伝導度を持つ固体電解質材料の開発と、(2) 界面における高抵抗化・劣化の抑制である。これまで、我々は (2) の解析のブレークスルーを目指した界面構造群サンプリング手法「ヘテロ界面 CALYPSO 法」を開発し、様々な電極 (遷移金属酸化物正極、Li 金属負極) と固体電解質界面の第一原理統計解析を行ってきた。

令和 3 年度は (1) について焦点をあて、高イオン伝導度と安定性を兼ね備えた固体電解質探索を行った。最近注目されている iRPt 構造に着目し、機械学習技術を用いて数万種類の組成から 500 種類をまずスクリーニングし、さらにハイスループット第一原理計算により 20 種類の有望材料を抽出した。その中から第一原理 MD 計算による Li イオン伝導度の計算を行った結果、Li<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub> が安定性と高いイオン伝導を兼ね備えた材料として有望であることを提案した (図 1) [1]。この提案を受けて、実験家が合成を試み、ほぼ同じ組成の材料が実際に合成されるに至った。定量性についてまだ課題は残るものの、この合成材料も比較的高いイオン伝導度を示し、計算・データ研究から提案した候補材料が実際に合成され有望な材料であることが確認された [2]。材料合成は連携する JST プロジェクトの枠組みで実施し特許出願も行っている。

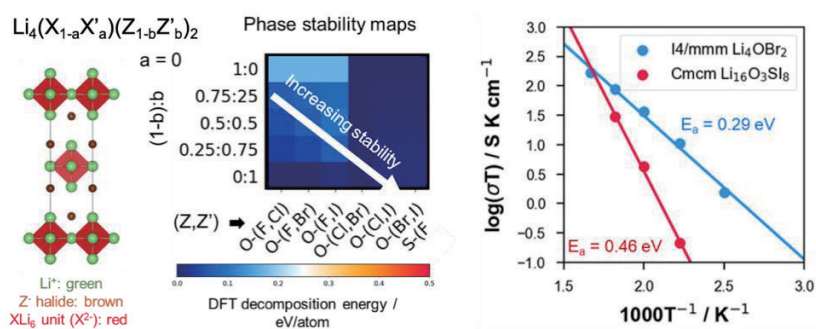


図 1. (左) iRPt 構造群に対する第一原理計算による熱力学安定性マップ。  
(右) 第一原理 MD 計算により得られた有望材料の Li イオン伝導度。



上記の材料計算は結晶を仮定しているが、実際の固体電解質材料には多くの粒界が含まれる。そしてこの粒界がイオン伝導の抵抗成分として考えられてきた。これを微視的観点から確認するために我々は Garnet 型  $\text{Li}_7\text{La}_3\text{Zr}_2\text{O}_{12}$  (LLZO) 固体電解質の代表的な粒界に着目し、「富岳」等を利用した大規模第一原理 MD 計算を実行しイオン伝導度を見積もった。その結果  $\Sigma 3(112)$ 粒界という安定な（つまり現実的に多数存在しうる）粒界では、イオン伝導度はバルク並みであることが示された。イオン伝導度が低い  $\Sigma 1(110)$ 粒界と比較することにより、この高い伝導度が、Li-Li 間の距離が適切に保たれていることが一要因となっていることが示された（図 2） [3]。このように Li 間の相関がイオン伝導度に大きく寄与するという理論の実証にも本研究は大きく貢献している。

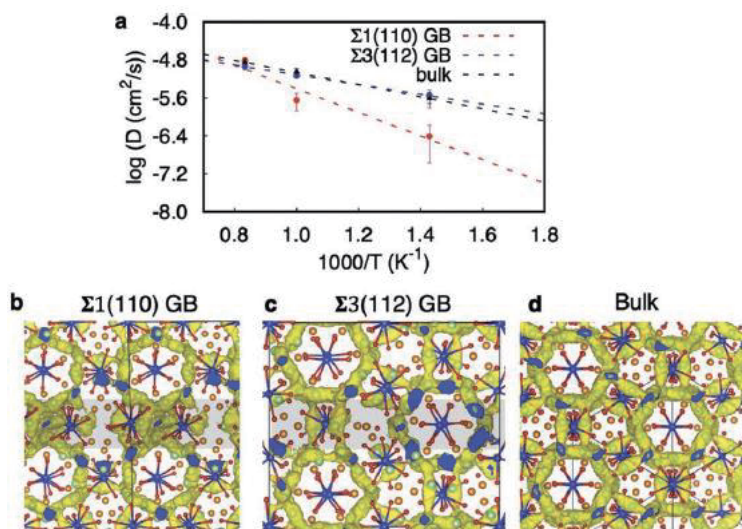


図 2. (a) 第一原理 MD により求められた Garnet 型固体電解質  $\text{Li}_7\text{La}_3\text{Zr}_2\text{O}_{12}$  のバルクおよび  $\Sigma 1$ 、 $\Sigma 3$  粒界の Li イオン自己拡散係数。

(b-d) 粒界近傍での Li イオン分布。Li : 緑、La : 橙、Zr : 紺、O : 赤

### 3.2 電解液系次世代二次電池の大規模電極-電解質界面モデルでの大域的界面構造の解明

LAMMPS をベースとした RedMoon アプリケーションを用いて、高濃度 Li 塩電解質溶液系に Red Moon (RM) 法を適用して、固体電解液層間 (SEI) 膜の延性を最適にする塩濃度があるという結果を得た。しかし、塩濃度が高くなると、機械的安定性が低下し、Li イオン電池の性能劣化につながることを予想される。これは、塩濃度が高くなると、無機物に富んだ硬い SEI 層が形成されることに起因する。これらのことから、LiFSA 系電解液の適切な調整が、Li イオン電池の高性能化および耐久性向上に不可欠であると言え、実験結果を裏付ける計算結果を得た。また、エチレンカーボネート (EC) 系電解液からなる Li イオン電池において、実際の充電方法の一つである定電位充電に対応する SEI 膜形成 RM シミュレーションを行い、SEI 膜の性質の充電電位依存性を調査した。電位差 1.0 から 4.0V の範囲で形成した SEI 膜では、空孔率が 2.0V で最小となることが分かった。この理由として、ガス分子であるエチレン ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ) の生成量が 2.0V で最少となるためだと考えられる。また、SEI 膜の厚さも 2.0V で最も薄くなることが明らかとなった（図 3）。SEI 膜が厚くなる要因としては、ガス分子効果とクーロン反発効果の二つが考えられる。エチレン ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ) は充電初期において電位差が小さいほど多く生成される。エチレン (ガス分子) は無極性で揮発性が高いため、電位差が小さいほどガス分子による SEI 膜の構造破壊を引き起こす。他方、負に帯電した還元生成物は電位差が大

きいほど、クーロン反発によって構造破壊を引き起こす。これら二つの相反する効果によって、SEI 膜は 2.0 V で最も薄くなると考えられる。定電位 RM シミュレーションによって、SEI 膜形成にはこれらの効果が重要であるという定電位充電の特徴が明らかとなった。

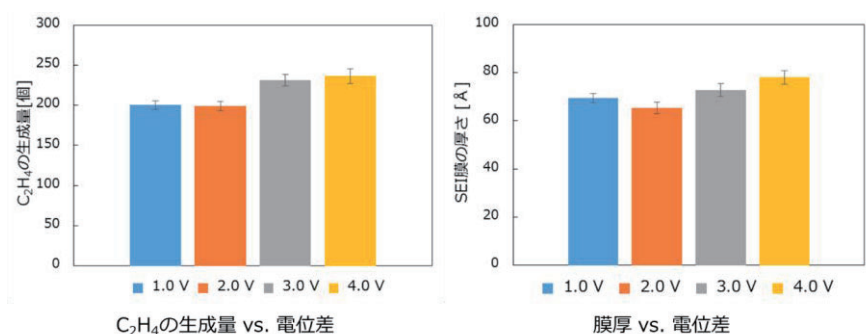


図 3. 各電位差におけるエチレン (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>) の生成量と膜厚。C<sub>2</sub>H<sub>4</sub> の生成量と膜厚共に電位差 2.0V のときに最小となる。

### 3.3 電解液系次世代二次電池のイオン伝導度の電解液濃度依存性の解明

令和 2 年度に構築した手法を用いて、第一原理 MD 計算を参照系とした AMOEBA 力場のパラメータ最適化を行い、約 4,000 原子からなる 0.5M-3.0M の濃度の LiBF<sub>4</sub>/EC 電解液を対象に、古典 MD 計算の結果から電解液のイオン伝導度を評価した。同時に、トポロジカルデータ解析 (TDA) の手法を用いて電解液の原子構造が持つ幾何学的特徴を定量化 (図 4) し、主成分分析 (PCA) によって濃度の違いが電解液の構造のどこに現れるのかを調べた。系を構成する多様な原子種の組み合わせでこの作業を繰り返し、構造要素を非経験的に収集して、TDA と PCA により主成分値として定量化した (図 5)。

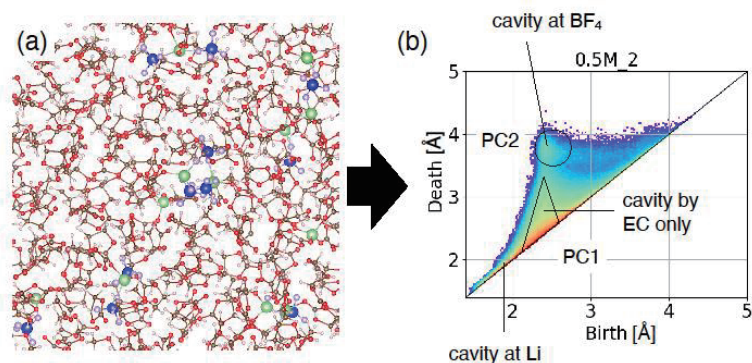


図 4. (a) LiBF<sub>4</sub>/EC 系の古典 MD のスナップショット (Li: 緑、B: 青、F: 薄紫、O: 赤、C: 茶、H: 白)。(b) C と O の原子位置の TDA で得られた 2 次のパーシステント図 (PD2)。

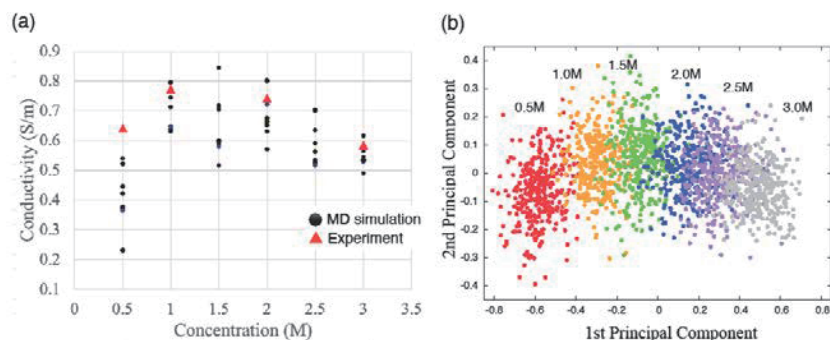


図 5. (a)  $\text{LiBF}_4/\text{EC}$  系のイオン伝導度の濃度依存性 (● : MD 計算から評価したもの、▲ : 実験値)。  
 (b) 多くのスナップショットに対する PD2 の第 1 主成分と第 2 主成分のプロット (色は濃度の違いを表す)。

イオン伝導度を目的変数、構造要素を定量化した主成分値を説明変数とする回帰分析を行って寄与の大きな説明変数をスクリーニングし、陽イオンと陰イオンの局所環境に対応する主成分値 1 つずつからなる 2 つの説明変数で、幅広い濃度域のイオン伝導度を良好に ( $R^2$  スコア 0.83) 線形回帰できた (図 6)。その起源を逆解析したところ、孤立イオンや鎖状イオンクラスタの末端に位置するイオンのように、電荷の輸送を実効的に担うイオンの局所環境を抽出できていることが分かった。Na や Mg、 $\text{PF}_6$  や PC、錯イオン等の要素についても評価と解析を進め、知見の幅が広がりつつある

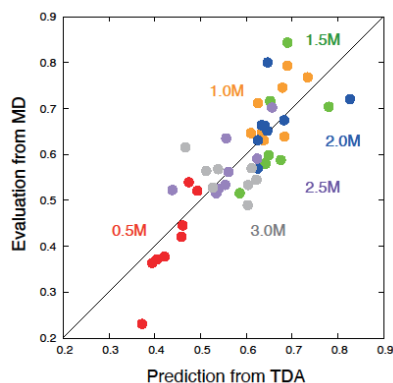


図 6. イオン伝導度の計算値 (横軸 : Li と  $\text{BF}_4$  に対応する各空洞の主成分値からの予測) と観測値 (縦軸 : MD 計算からの直接評価)。

### 3.4 燃料電池の欠陥分布を考慮した大規模計算による温度や欠陥濃度による触媒活性への影響の解明

白金代替材料を用いた電極触媒の可能性を追求するために横浜国大を代表とする大型実験グループと連携して、酸化物電極触媒 ( $t\text{-ZrO}_x\text{N}_{2-x}$ ) の燃料電池反応(特に酸素還元反応)の活性を調べた。実験からは母物質 ( $t\text{-ZrO}_2$ ) に数%の酸素空孔とそれと同数程度の窒素などの不純物を導入することにより、白金並みの開回路電圧が出ていることが示されたため、理論では上記欠陥が表面付近でどのように分布しているか、その結果どのような機構で酸素還元反応が起こるのか、その活性がどの程度であることが予想されるのか、といった

問いに答えるためのシミュレーションを行った。電子状態が複雑な酸化物表面において不純物分布を計算するためには、第一原理モンテカルロ計算を行わなければならない。単純に見積もると場合の数は億をはるかに超え、高度なモンテカルロ法を用いても数百万通りの安定配置を求める必要があり、そのままでは「富岳」を用いても計算時間が足りない。そのため数千通りの安定配置を第一原理モンテカルロ計算から求め、その結果を機械学習して有効ポテンシャルを構築し、最終的に有限温度での不純物配置を求める方法を取り、「富岳」で実行可能なレベルに計算量を減らした。これらの計算をする機能はアプリケーション abICS に含めた (図 7)。

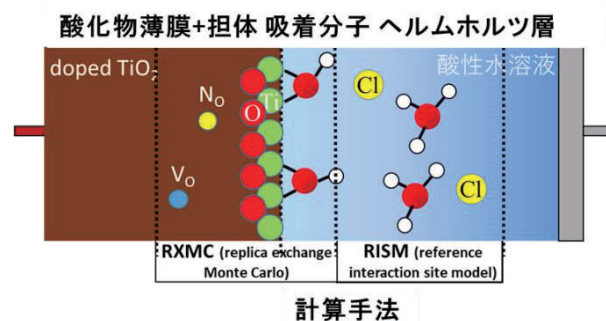


図 7. 欠陥を持つ酸化物と酸性水溶液の計算モデル。固体側の欠陥分布、液体側のイオン分布はそれぞれ abICS と ESM-RISM で求めた。

計算の結果、酸素空孔は構造を有して配置する一方、窒素不純物は表面第二層よりも深い位置にランダムに分布することなど実験と整合性を持った形で配置の特徴が明らかになった。さらに、この知見を反映させて電極表面をモデリングし、酸素還元反応の中間体の吸着エネルギーを第一原理計算し、反応の自由エネルギー曲線を得た (図 8)。ここでは、様々な反応中間体の構造をできるだけ網羅的に得るために、simulated annealing を含む様々な手法を適用した (合理的網羅計算)。この計算からは、上記不純物を導入せずとも白金並みの低い活性化エネルギーを示すことがわかった。またその活性は、不純物が存在しても計算精度の範囲内で変化がないことも分かった。このように大規模な計算を行った結果、実験と一見不整合するデータが得られた。この結果は実験サイドに提供し、実験結果の解釈の再考や電極開発の方針の再考などを促した。

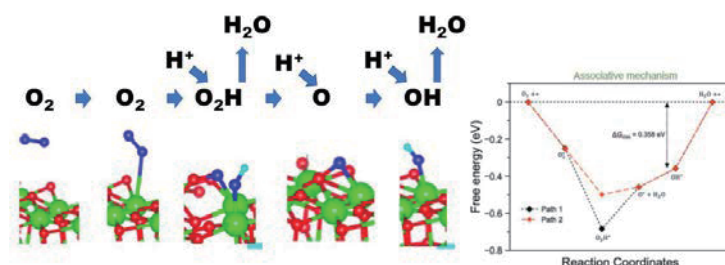


図 8. 酸素還元反応。

(左) association mechanism による反応経路の一つ。

(右) 対応する反応の自由エネルギー曲線 (黒)。酸素原子の移動が阻害されている場合は赤線のような曲線となる。酸化物電極での酸素還元反応経路の探索計算。第一原理計算を用いて酸素還元反応の中間体の安定性を求め、活性に関する知見を得る。

### 3.5 燃料電池のグラフェン担持単原子電極における酸素還元・CO 酸化反応機構解明

単原子 Pt をグラフェンエッジに結合した構造について、第一原理電子状態計算と進化的アルゴリズム、ガウス過程回帰に基づく代理モデルを組み合わせた手法により、大域的に安定な構造を探索した。求まった構造に酸素還元反応や CO 酸化反応の反応性を調べる上で重要な吸着子である CO や OH などの吸着状態を調べ、吸着エネルギーを求めた (図 9)。

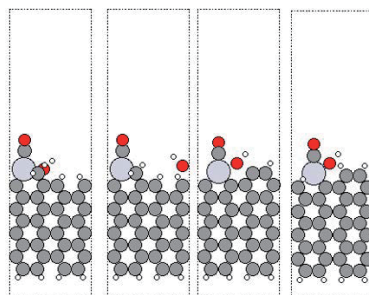
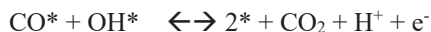
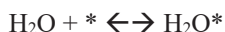
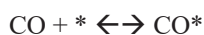


図 9. グラフェンリボンのエッジに結合した単一 Pt 原子上への CO と H<sub>2</sub>O の吸着構造 (Pt : 灰、C : 黒、O : 赤、H : 白)。

CO の酸化反応は以下の反応素過程で進むと考えられる。



これらの反応素過程の反応速度論より反応速度  $r$  は以下のようなになる。

$$r \propto \exp \left[ -\frac{1}{kT} \{ (E_{\text{CO}} - E_{\text{CO}}^{\text{Pt}}) - (E_{\text{OH}} - E_{\text{OH}}^{\text{Pt}}) \} \right]$$

ここで、 $E_{\text{CO}}$ ,  $E_{\text{CO}}^{\text{Pt}}$  は CO の Pt 単原子触媒、および、Pt 金属表面上への吸着エネルギーであり、 $E_{\text{OH}}$ ,  $E_{\text{OH}}^{\text{Pt}}$  は OH の Pt 単原子触媒、および、Pt 金属表面上への吸着エネルギーである。すなわち、CO の吸着が弱く、一方 OH の吸着が強い方が CO 酸化反応の反応速度は速くなる。

そこで、第一原理計算と進化的アルゴリズム、ガウス過程回帰法を組み合わせ求めて Pt 単原子がグラフェンエッジに担持した構造への CO の吸着エネルギー、および、OH の吸着エネルギーを計算した。さらに Pt 表面上へのそれぞれの分子の吸着エネルギーも求め、その差を求めることにより、反応性を見積もることが可能である。その値を横軸に取理、縦軸に Pt 単原子のグラフェンエッジへの吸着エネルギーをプロットすると、グラフの下に行けば行くほど安定な構造であり、また、左に行けばいくほど反応性の高い構造である。すなわち、グラフの左下が最も安定で反応性も高い Pt 触媒であると言える (図 10)。グラフの左下にはいくつか構造が分布しており、これらの構造は最も触媒として有望な構造であるといえる。そこで、これらの触媒構造に関して、さらに実際に CO 酸化反応過程の活性化障壁について今後求めていく予定である

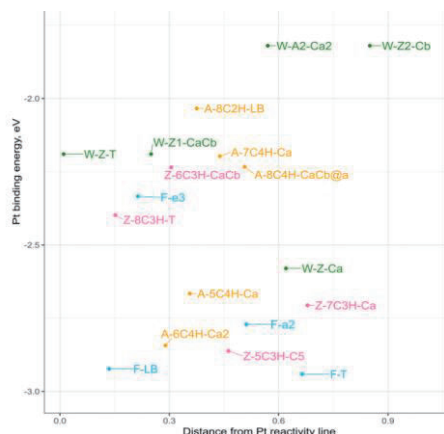


図 10. グラフェンエッジに結合した Pt 単原子触媒の反応性 - 安定性図。  
横軸は CO 酸化反応に対する Pt 単原子触媒の反応性。縦軸はグラフェンエッジへの Pt 単原子の吸着エネルギー。

### 3.6 燃料電池の電解質膜バルクにおける物質輸送マイクロ機構の解明

高分子電解質膜中でマイクロに相分離している高分子相と水相の不均一性の空間スケールは 3~5 nm であり、そこで生じるエネルギー障壁を乗り越えてセルの端から端までの運動を追跡するためには、 $10^4 \mu\text{s}$  オーダーのシミュレーションが要求される。これは、「富岳」を用いても計算が困難である。

そこで、本研究においては、現実系を格子モデルに粗視化し、格子上の粒子の拡散運動を動的 MC 法によって追跡し、その軌跡を解析するという戦略をとる。つまり、不均一系を空間的に粗視化した上で、運動についても粗視化を施す。この準備として、令和 2 年度にはすでに電解質膜の基本セルをメッシュに分割して位置に依存する水素の拡散係数と自由エネルギーを求めた。空間を滑らかに記述するためには、32,768 個のメッシュを必要としたが、32,768 点の自由エネルギー計算は「富岳」ならではのものである。

令和 3 年度は、生成される粒子の軌跡がポテンシャルと拡散係数がともに位置に依存する拡散方程式を満たすという新たな Metropolis 型の遷移確率を導出し、これを用いて動的 MC 計算を実施した。これにより、水素分子の電解質膜中における大域的な拡散挙動が解析可能となり、得られた浸透係数は実験値と良い一致をみた (図 11) [4]。

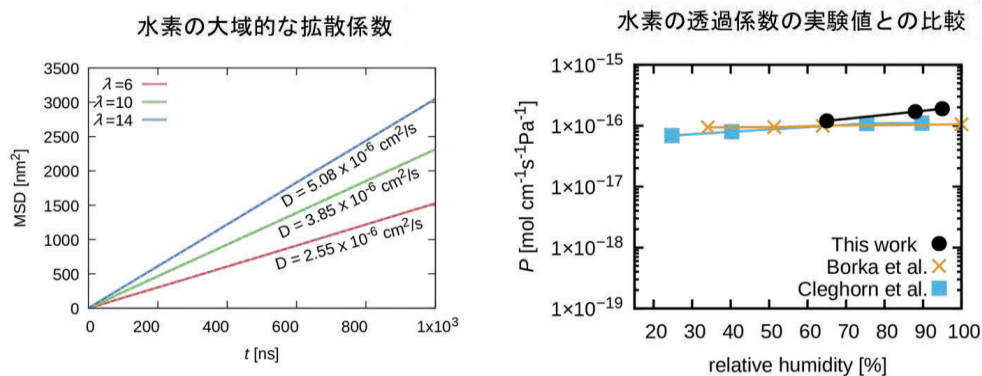


図 11. 位置に依存する拡散係数とポテンシャルから新規動的 MC 法で求めた高分子電解質膜中における水素のクロスリンクに関わる大域的な拡散係数と、透過係数。透過係数の計算値は、実験値とよく一致している。

動的 MC 計算の計算負荷は極めて軽く、すでに基本セルの左端から右端に至る 10,000 以上の水素の拡散経路を得ており、現在データサイエンス的な解析を行っているところである。

#### 4 発表実績または予定

- ★(1) 杉野 修, 「Ba-Li oxyhydride における集団運動の解析」, 計算物質科学人材育成コンソーシアム (PCoMS) シンポジウム&計算物質科学スーパーコンピュータ共用事業報告会 2021, オンライン
- (2) 館山 佳尚, 「全固体電池材料のイオン輸送機構に関する計算予測」, 「富岳」電池課題第 2 回公開シンポジウム (成果報告会), オンライン
- (3) 長岡 正隆, 「二次電池のための分子シミュレーションと特性解析」, 「富岳」電池課題第 2 回公開シンポジウム (成果報告会), オンライン
- (4) 赤木 和人, 「構造的特徴に基づく電解質中のイオン伝導メカニズムの解析」, 「富岳」電池課題第 2 回公開シンポジウム (成果報告会), オンライン
- (5) 杉野 修, 「新型燃料電池のための第一原理物質科学シミュレーション」, 「富岳」電池課題第 2 回公開シンポジウム (成果報告会), オンライン
- (6) 森川 良忠, 「グラフェン担持単原子金属触媒による燃料電池電極触媒反応に関する研究」, 「富岳」電池課題第 2 回公開シンポジウム (成果報告会), オンライン
- (7) 藤本 和士, 「MODYLAS の開発および燃料電池高分子電解質膜、電極界面の全原子分子動力学シミュレーション」, 「富岳」電池課題第 2 回公開シンポジウム (成果報告会), オンライン

#### 5 出版実績または予定

- [1] Randy Jalem, Yoshitaka Tateyama, Kazunori Takada, Masanobu Nakayama, “First-Principles DFT study on Inverse Ruddlesden-Popper Tetragonal Compounds as Solid Electrolytes for All-Solid-State Li<sup>+</sup>-Ion Batteries”, *Chem. Mater.* **33**, 5859-5871 (2021). DOI:10.1021/acs.chemmater.1c00124
- [2] Shogo Wakazaki, Qiumin Liu, Randy Jalem, Takumi Nishikubo, Yuki Sakai, Naoki Matsui, Guowei Zhao, Kota Suzuki, Kei Shigematsu, Takafumi Yamamoto, Ryoji Kanno, Hena Das, Yoshitaka Tateyama, Masaki Azuma, “High-Pressure Synthesis and Lithium-Ion Conduction of Li<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub> Derivatives with a Layered Inverse-Perovskite Structure”, *Chem. Mater.* **33**, 9194-9201 (2021). DOI:10.1021/acs.chemmater.1c02713
- [3] Bo Gao, Randy Jalem, Hong-Kang Tian, Yoshitaka Tateyama, “Revealing Atomic-Scale Ionic Stability and Transport around Grain Boundaries of Garnet Li<sub>7</sub>La<sub>3</sub>Zr<sub>2</sub>O<sub>12</sub> Solid Electrolyte”, *Adv. Energy Mater.* **12**, 2102151 (2022). DOI:10.1002/aenm.202102151
- ★[4] Tetsuro Nagai, Akira Yoshimori, and Susumu Okazaki, “Dynamic Monte Carlo calculation generating particle trajectories that satisfy the diffusion equation for heterogeneous systems with a position-dependent diffusion coefficient and free energy”, *J. Chem. Phys.* **156**, 154506 (2022). DOI:10.1063/5.0086949
- ★[5] Tetsuro Nagai, Kazushi Fujimoto, and Susumu Okazaki, “Three-dimensional free-energy landscape of hydrogen and oxygen molecules in polymer electrolyte membranes: Insight into diffusion paths”, *J. Chem. Phys.* **156**, 044507 (2022). DOI:10.1063/5.0075969

# 省エネルギー次世代半導体デバイス開発のための

## 量子論マルチシミュレーション

### Quantum-theory-based multiscale simulation for the development of the next-generation power devices

○押山淳<sup>1</sup>、ブイ シキエウ ミ<sup>1</sup>、井本文裕<sup>1</sup>、美里劫夏南<sup>2</sup>、松下雄一郎<sup>3</sup>、寒川義裕<sup>4</sup>、草場彰<sup>4</sup>、小野倫也<sup>5</sup>、植本光治<sup>5</sup>、江上喜幸<sup>6</sup>、制野かおり<sup>1</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学 未来材料・システム研究所、<sup>2</sup>大阪大学工学研究科、<sup>3</sup>東京工業大学物質情報卓越研究院、<sup>4</sup>九州大学応用力学研究所、<sup>5</sup>神戸大学工学研究科、<sup>6</sup>北海道大学工学研究院

#### 1 研究目的

量子論第一原理計算により、半導体薄膜成長の微視的機構を明らかにし、またアモルファスゲート絶縁膜／半導体に代表されるデバイス界面の特性を解明し、さらに第一原理計算アプリケーションと半導体デバイスシミュレータおよびエピタキシャル成長プロセスシミュレータとを統合した新たなシミュレーション技術を確立する。シミュレーション結果と実験結果の検証により、次世代省エネルギー半導体デバイスにおける科学と製造技術の発展に資する。

#### 2 研究方法、計算方法

量子論第一原理計算における主たる手法は、密度汎関数理論 (DFT: Density Functional Theory) に基づく Kohn-Sham 方程式を実空間のメッシュ上で解く実空間密度汎関数法 (コード名=RSDFT、Real-Space Density-Functional Theory) およびラグランジェ形式の時間依存方程式を解く実空間 Car-Parrinello 分子動力学法 (コード名=RS-CPMD、Real-Space Car-Parrinello Molecular Dynamics) である。同じく実空間手法である RSPACE コードも併用される。デバイスシミュレーションは、非平衡グリーン関数 (NEGF: Non-Equilibrium Green's Function) 法によって実行される。NEGF コードは RSDFT コードと統合されている。いずれのコードも本グループにおける独自開発のものである。また今年度、ニューラルネットワークを活用したオーダーN・orbital-free DFT コードも開発された。

#### 3 研究成果

##### SiC(0001)成長表面での吸着原子の拡散機構の解明

エピタキシャル成長、とくにステップフロー・モードでの成長の素過程は、i) 気相から成長平面への反応分子の飛来、ii) 反応分子の表面テラス上での分解反応、iii) 分解生成物のテラス上およびステップ端近傍での拡散、iv) ステップ端からの結晶薄膜への構成元素の取り込み、の4つの過程に分類できる。今年度、SiCのCVD成長におけるiii)の拡散をDFT計算で調べた。具体的には、すでに我々のDFT計算で明らかになった水素原子に被覆されていないSiC(0001)表面上での、究極の分解反応生成物であるSi、C、Hアト原子(adatom)の拡散を調べた。

計算は表面をスラブモデルでシミュレートし、RSDFTコードを用いて行った。拡散経路の決定と対応する活



性化エネルギーの導出は、各アド原子の表面(x,y)座標を固定し、他の自由度を構造緩和させ、得られた全エネルギーの等高線図 (landscape) により行われた (図 1)。表面テラスの原子構造は 3x4 のスーパーセルモデルでの安定構造計算により、2x1 の表面原子 buckled 構造が得られたので、それを構造ユニットとして用いた。ステップ構造は以前の我々の DFT 計算 (Seino, Oshiyama: APEX, 2020; PRB 2020) の結果を用いた。

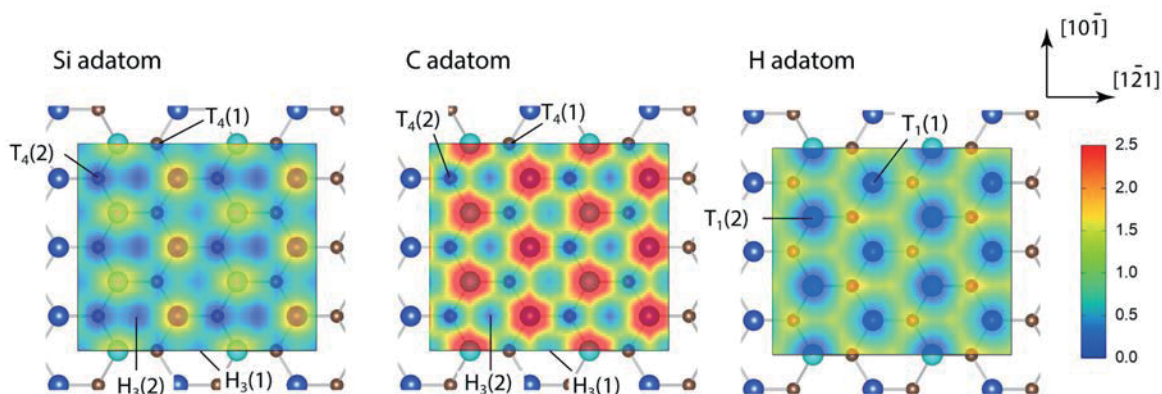


図 1 : SiC(0001)表面テラス上での Si、C、H アド原子の表面位置に対する全エネルギーの等高線図。エネルギーの単位は eV、エネルギー原点はそれぞれのアド原子の最安定位置での吸着エネルギー。安定吸着位置 T4、H3 が示されている。

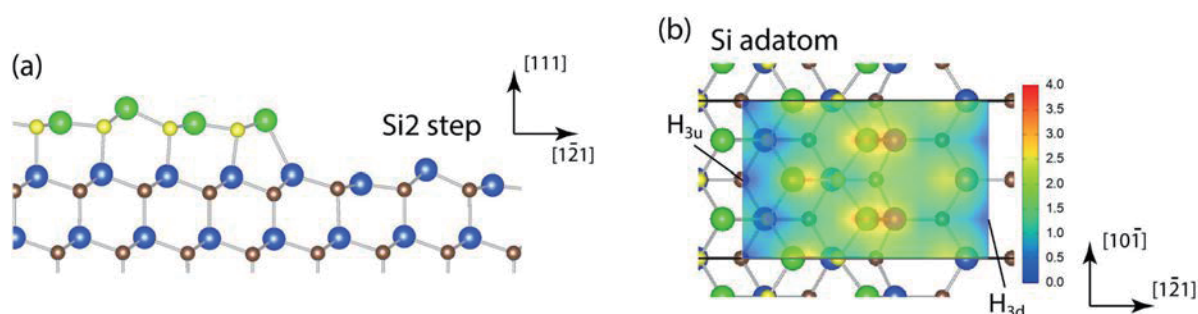


図 2 : (a)SiC(0001)表面 Si2 ステップ構造の側面図。青、緑は Si 原子、茶、黄は C 原子を示す。(b) Si2 ステップ近傍 (左が上方テラス、右が下方テラス) での Si アド原子の面内位置に対する全エネルギーの等高線図。

図 1 は、各アド原子に対する表面テラス上での全エネルギー等高線図である。安定な吸着位置としては、T4 サイト (表面下 C 原子の真上)、H3 サイト (表面原子六角形の真中) があることがわかる。Si アド原子の最安定位置は T4(2) サイトであり (カッコ内の数字は飛び出た表面 Si 原子とのボンドの数を示している)、得られた拡散経路は、[1-21] (六方晶では[1-100]) 方向には  $\cdots T_4(2) \cdot H_3(2) \cdot T_4(1) \cdot H_3(1) \cdot T_4(2) \cdots$ 、[10-1] ([11-20]) 方向には  $\cdots T_4(2) \cdot H_3(1) \cdot T_4(2) \cdot H_3(1) \cdot T_4(2) \cdots$  である。対応する拡散の活性化エネルギーは 0.65 eV ~ 0.68 eV であり、Si アド原子のテラス上での拡散は等方的であることがわかった。C アド原子の吸着位置、拡散経路は Si アド原子と同じであることが判明した。拡散が等方的であることも同様である。しかしそのエネルギーは大いに異なり、拡散の活性化エネルギー 1.45 eV と求められた。H アド原子の吸着位置は T1(1) と T1(2) であり、拡散活性化エネルギーは 1.15 eV ~ 1.35 eV と求められた。ここで得られたテラス上での拡散特性は、キネティクスに対する今後のシミュレーションの土台となるであろう。

ステップ構造については、以前の我々の計算で詳細な構造が明らかになっている。またその生成エネルギーも求められており、Si2 ステップ (図 2(a)参照) が最も出現しやすい構造であることがわかっている。そこ

でこの Si2 ステップ近傍での全エネルギー等高線図を求め、拡散経路と活性化エネルギーを調べた。等高線図の一例として、Si アド原子に対するものを図 2(b)に示す。テラス上での等高線図 (図 1) とはかなり趣を異にしている。

図 3 は決定された拡散経路とその経路に沿った全エネルギーの変化である。ステップ端近傍上方テラスでの安定位置としては  $H_{3u}$ 、 $T_{4u}$ 、 $T_{1u}$  などがあり、下方テラスでは  $H_{3d}$  が安定である。これらを出発点あるいは到達点とする拡散経路が図 3 に示されている。Si アド原子については、ステップ近傍ではテラス上に比べ、顕著な活性化エネルギーの増加が見られる。これは従来の現象論において、Ehrlich-Schwoebel (ES)効果として導入されてきたものであり、その量子論計算による裏付けとなっている。しかし、C アド原子にたいしてはそのような ES 効果はほとんど見られないことが初めてわかった。逆にわずかではあるが、活性化エネルギーの減少も見られ、逆 ES 効果とも言える。いずれにしても、今回の計算で判明した拡散経路活性化エネルギーの定量的決定は、成長素過程の解明のプロトタイプとなるものであろう。

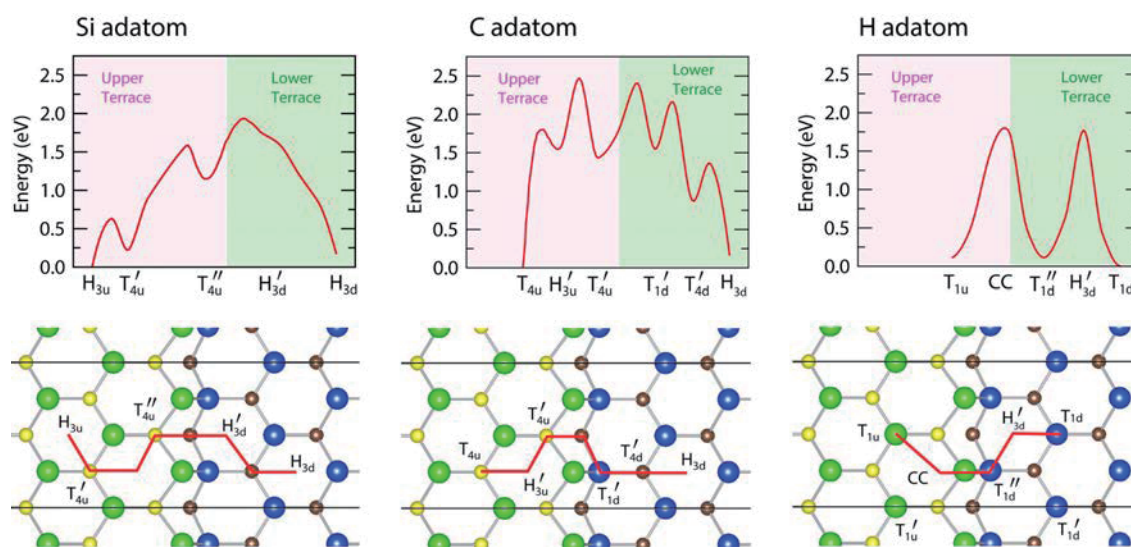


図 3 : SiC(0001)表面 Si2 ステップ近傍での各アド原子の拡散経路 (下図) とその経路に沿った全エネルギーのプロファイル (上図)。

### GaN/InN 極端ミスマッチ界面での新構造発見

格子不整合のヘテロ構造界面では、生成された膜の厚さが、ある臨界膜厚を超えると界面起因のストレスを緩和するためのミスフィット転位が生じることはよく知られている。しかし格子不整合が極めて大きい場合、界面構造がどうなるかはわかっていない。名古屋大学未来材料・システム研究所五十嵐グループでは、10%の格子不整合が存在する GaN/InN ヘテロ構造で、ミスフィット転位の存在しない平坦な界面が出現することを発見した。平面電子顕微鏡写真では、10%の周期の違いによるモアレ縞も観測されている。原子スケールでどのような構造になっているのか、極めて興味深い。RSDFT コードを用いた DFT 計算による構造探索の結果、安定構造が得られた。平面図ではモアレ状のパターンも得られた。断面透過電子顕微鏡写真 (省略) と計算で得られた断面イメージの比較も良好である。得られた成果は論文準備中である。

## 4 発表実績または予定

### 招待講演 (一部)

- (1) A. Oshiyama, "Computics Approach to Dislocation-Impurity Complexes and Interface Characteristics of GaN Devices" The 31st Int Conf Defects in Semiconducotors (Oslo, Norway, July 26-30, 2021, online).
- (2) (Plenary) A. Oshiyama, "Computics Approach in Science of Power Electronics" 1st Int Conf on Computational Science and Data Analytics" COMDATA 2021 (November 21-24, 2021, Kuala Lumpur, Malaysia).
- (3) (Keynote) Akira Kusaba, Application of Machine Learning Methods to More Quantitative GaN MOVPE Modeling, The 2nd International Symposium on Wide Gap Semiconductor Growth, Process and Device Simulation, Nagoya (hybrid format), 2022.01.11-13.
- (4) T. Ono, "DFT study on defects at SiC MOS interface: electronic structure and formation mechanism" The 3rd International Workshop on Materials Science and Advanced Electronics Created by Singularity (IWSingularity 2022)/The 2nd International Symposium on Wide Gap Semiconductor Growth, Process and Device Simulation (ISWGPDs 2022) (January 11-13, 2022, Nagoya, Japan).
- (5) K. M. Bui, K. Shiraishi, and A. Oshiyama, Density Functional Theory study of Step Flow Growth of Gallium Nitride, The 2nd International Symposium on Wide Gap Semiconductor Growth, Process and Device Simulation, Nagoya (hybrid format), 2022.01.11-13.
- (6) G. Mil'nikov and N. Mori, "Application of the R-matrix approach to large scale NEGF simulations" Int Symp on Wide Gap Semiconductor Growth, Process and Device Simulation 2022 (January 11-12, 2022, online).

## 5 出版実績または予定

- (1) ★ K. Seino and A. Oshiyama, "Microscopic mechanism of adatom diffusion on stepped SiC surfaces revealed by first-principles calculations" Appl. Surf. Sci. **561**, 149927 (2021).
- (2) ★ K. Chokawa, K. Shiraishi and A. Oshiyama, "Defect-free interface between amorphous  $(\text{Al}_2\text{O}_3)_{1-x}(\text{SiO}_2)_x$  revealed by first-principle molecular dynamics simulations" Appl. Phys. Lett. **119**, 011602 (2021)
- (3) ★ F. Imoto, M. Imada and A. Oshiyama, "Order- $N$  orbital-free density-functional calculations with machine learning of functional derivatives for semiconductors and metals" Phys. Rev. Research **3**, 033198 (2021).
- (4) A. Kusaba, Y. Kangawa, T. Kuboyama and A. Oshiyama, "Exploration of a large-scale reconstructed structure on GaN(0001) surface by Bayesian optimization" Appl. Phys. Lett. **120**, 021602 (2022).
- (5) A. Kusaba, R. M. Kurniawan, P. Kempisty, Y. Kangawa, "DFT modeling of unintentional oxygen incorporation enhanced by magnesium in GaN(0001) and AlN(0001) growth surfaces during metal-organic vapor-phase epitaxy", Phys. Status Solidi B, **2022**, 2100430. (in Press)
- (6) N. Mori, A. Komada, and G. Mil'nikov, "Comparison of linear and quadratic dispersion models for phonon transport in one-dimensional mass-disordered systems" APL Materials, **9**, 08112 (2021).
- (7) M. Uemoto, N. Komatsu, Y. Egami and T. Ono, "First-Principles Study on Structure and Anisotropy of High N-atom Density Layer in 4H-SiC" J. Phys. Soc. Jpn. **90**, 124713 (2021).
- (8) M. Tsunasaki, T. Ono, and M. Uemoto, "Theoretical investigation of vacancy related defects at 4H-SiC(000-1)/SiO<sub>2</sub> interface after wet oxidation" Jpn. J. Appl. Phys. **61**, SH1001 (2022).

### 3. ユーザ発表論文

当センターの利用に基づいて発表された論文のうち当センターに別刷が提出されたものを 3.1 項に掲載しました。発表年度は必ずしも 2021 年度に限らず、初めて提出されたものはその年度の方として載せてあります。またプロジェクト別の提出状況を 3.2 項に掲載しました。提出論文の管理はプロジェクト単位で行っているため、複数プロジェクトにまたがる論文の場合でも、明確にプロジェクト名が添付されずに提出されたものは提出者の所属するプロジェクトのみの成果と見なされません。

#### 3.1 ユーザ論文一覧

本年度提出された論文別刷数は計 234 件です。以下にその表題、著者名、発表誌名を掲載します。掲載順序は原則として当センターへ提出された順に通し番号を付けました。謝辞の記載がない論文は淡色で表示しました。

1. "Solvation shell dynamics of supercritical water–cyclohexane mixtures in relation to the translational and rotational dynamics as studied by molecular dynamics simulation"  
Ken YOSHIDA and Haruka Yoshioka  
*AIP Advances*, 11(7), 075219 (2021)
2. "Temperature dependence of water cluster on functionalized graphite"  
Toshihide Horikawa, Ryuto Yuasa, Ken YOSHIDA and D.D. Do  
*Carbon*, 183, 380-389 (2021)
3. "Fused-Nonacyclic Multi-Resonance Delayed Fluorescence Emitter Based on Ladder-Thiaborin Exhibiting Narrowband Sky-Blue Emission with Accelerated Reverse Intersystem Crossing"  
Masakazu Nagata, Hyukgi Min, Erika Watanabe, Hiroki Fukumoto, Yoshiyuki Mizuhata, Norihiro Tokitoh, Tomohiro Agou and Takuma Yasuda  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, , anie.202108283 (2021)
4. "Machine learning based prediction of lattice thermal conductivity for half-Heusler compounds using atomic information"  
Hidetoshi Miyazaki, Tomoyuki Tamura, Masashi Mikami, Kosuke Watanabe, Naoki Ide, Osman Murat Ozkendir and Yoichi Nishino  
*Sci Rep*, 11(1), 13410 (2021)
5. "Regio- and Stereoselective Synthesis of Multi-Alkylated Allylic Boronates through Three-Component Coupling Reactions between Allenes, Alkyl Halides, and a Diboron Reagent"  
Yu Ozawa, Kohei Endo and Hajime Ito  
*J. Am. Chem. Soc.*, 143(34), 13865-13877 (2021)
6. "Derivation of coarse-grained force fields for buckling-induced topological defects of liquid crystals"

- Michiaki Sakamoto and Itsuo Hanasaki  
*Phys. Rev. E*, 104(2), 024704 (2021)
7. "Synthesis and photoluminescence properties of fluorine-containing poly(phenylene vinylene) bearing hexafluorocyclopentene-fused phenanthrene unit"  
Hiroki Fukumoto, Kazuki Shiitsuka, Keisuke Yamada, Shigeyuki Yamada, Tsutomu Konno, Toshio Kubota and Tomohiro Agou  
*Polym Int* (2021), <https://doi.org/10.1002/pi.6291>
  8. "Synthesis, structural characterization, and reactivity of a dinuclear cobalt(II) ( $\mu$ -hydroxo)( $\mu$ -pyrazolato) complex based on a hydrotris(pyrazolyl)borate ligand"  
Hidehito Komatsuzaki, Kazunari Ohira, Shun Tadokoro, Yuta Yamasaki, Hitomi Oouchi, Minoru Satoh, Tomohiro Agou, Yuya Tanaka, Munetaka Akita, Jun Nakazawa and Shiro Hikichi  
*Inorganica Chimica Acta*, 527, 120533 (2021)
  9. "Construction of CF<sub>3</sub>-Containing Quaternary Chiral Centers via Michael Addition Reactions"  
Takashi Yamazaki, Masahito Taketsugi, Tomoko Kawasaki-Takasuka, Tomohiro Agou and Toshio Kubota  
*BCSJ*, 94(7), 1815-1822 (2021)
  10. "Breakdown of the Stokes–Einstein relation in supercooled liquids: A cage-jump perspective"  
Raffaele Pastore, Takuma Kikutsuji, Francesco Rusciano, Nobuyuki MATUBAYASI, Kang Kim and Francesco Greco  
*J. Chem. Phys.*, 155(11), 114503 (2021)
  11. "Effects of chain length on Rouse modes and non-Gaussianity in linear and ring polymer melts"  
Shota Goto, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI  
*J. Chem. Phys.*, 155(12), 124901 (2021)
  12. "Optical nature of non-substituted triphenylmethyl cation: Crystalline state emission, thermochromism, and phosphorescence"  
Tomohiko Nishiuchi, Hikaru Sotome, Risa Fukuuchi, Kenji Kamada, Hiroshi Miyasaka and Takashi Kubo  
*Aggregate*, , e126 (2021)
  13. "Experimental and Computational Studies on the Physicochemical Behavior of Phosphine Induced by Reactions with H and D Atoms on Interstellar Ice Grains"  
Thanh Nguyen, Yasuhiro Oba, W. M. C. Sameera, Akira Kouchi and Naoki Watanabe  
*ApJ*, 918(2), 73 (2021)
  14. "NaBr-Assisted Photoelectrochemical and Photochemical Integrated Process for Isomerization of Maleate Esters to Fumarate Esters"  
Hiroyuki Tateno, Yugo Miseki, Hitoshi Kusama, Shih-Yuan Chen, Takehisa Mochizuki and Kazuhiro Sayama  
*ACS Sustainable Chem. Eng.*, 9(19), 6886-6893 (2021)

15. "A computational study of a reduced dye and its O<sub>2</sub> reduction: Implication on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production with dye-sensitized photocathodes"  
Hitoshi Kusama  
*Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 418, 113437 (2021)
16. "Highly disordered ionic distribution in  $\alpha$ -dicalcium silicate for structure relaxation"  
Masanori Suzuki, Norimasa Umesaki and Yoshiki Ishii  
*J Am Ceram Soc*, 105(1), 700-711 (2021)
17. "Hydration-controlled excited-state relaxation in protonated dopamine studied by cryogenic ion spectroscopy"  
Keisuke Hirata, Ken-ichi Kasai, Gilles Grégoire, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii  
*J. Chem. Phys.*, 155(15), 151101 (2021)
18. "Spin-Crossover-Triggered Linkage Isomerization by the Pedal-like Motion of the Azobenzene Ligand in a Neutral Heteroleptic Iron(III) Complex"  
Atsuhiko Miyawaki, Kazuo Eda, Tomoyuki Mochida, Takahiro Sakurai, Hitoshi Ohta, Takahito Nakajima and Kazuyuki Takahashi  
*Inorg. Chem.*, 60(17), 12735-12739 (2021)
19. "DFT Study of  $\alpha$ -Keggin-type Iso-polyoxotungstate Anions  $[\text{H}_n\text{W}_{12}\text{O}_{40}]^{(8-n)-}$  ( $n=1-4$ ): Can  $[\text{H}_4\text{W}_{12}\text{O}_{40}]^{4-}$  Exist?"  
Kazuo Eda, Masahiko Akune, Chie Yasuma, Hiroki Hotta, Toshiyuki Osakai and Takahito Nakajima  
*Inorg. Chem.*, 60(20), 15336-15342 (2021)
20. "Chromium carbides and cyclopropenylenes"  
Takashi Kurogi, Keiichi Irifune and Kazuhiko Takai  
*Chem. Sci.*, 12(42), 14281-14287 (2021)
21. "Alternating Donor–Acceptor  $\pi$ -Conjugated Macrocyclic Exhibiting Efficient Thermally Activated Delayed Fluorescence and Spontaneous Horizontal Molecular Orientation"  
So Shikita, Go Watanabe, Dai Kanouchi, Junya Saito and Takuma Yasuda  
*Adv Photo Res*, 2(7), 2100021 (2021)
22. "Potential of mean force and umbrella sampling simulation for the transport of 5-oxazolidinone in heterotetrameric sarcosine oxidase"  
Shigetaka Yoneda, Takami Saito, Daisuke Nakajima and Go Watanabe  
*Proteins*, 89(7), 811-818 (2021)
23. "A Design Principle for Polar Assemblies with C<sub>3</sub>-Sym Bowl-Shaped  $\pi$ -Conjugated Molecules"  
Cheng Zhang, Yuan Guo, Dan He, Jouji Komiyama, Go Watanabe, Takuya Ogaki, Chengyuan Wang, Atsuko Nihonyanagi, Hiroyuki Inuzuka, Hao Gong, Yuanping Yi, Kazuo Takimiya, Daisuke Hashizume and Daigo Miyajima  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, 60(6), 3261-3267 (2021)

24. "Ab initio -based approach for the oxidation mechanisms at SiO<sub>2</sub> /4H-SiC interface: Interplay of dry and wet oxidants during interfacial reaction"  
Tsunashi Shimizu, Toru Akiyama, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima, Masashi Uematsu and Kenji Shiraishi  
*Phys. Rev. Materials*, 5(11), 114601 (2021)
25. "Vectorial insertion of a  $\beta$ -helical peptide into membrane: a theoretical study on polytheonamide B"  
Mahroof Kalathingal, Takashi Sumikama, Shigetoshi Oiki and Shinji Saito  
*Biophysical Journal*, 120(21), 4786-4797 (2021)
26. "Siloxo Esters as Traceless Activators of Carboxylic Acids: Boron-Catalyzed Chemoselective Asymmetric Aldol Reaction\*\*"  
Taiki Fujita, Mina Yamane, W. M. C. Sameera, Harunobu Mitsunuma and Motomu Kanai  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, 60(46), 24598-24604 (2021)
27. "Synthesis, characterization and biological evaluation of dipicolylamine sulfonamide derivatized platinum complexes as potential anticancer agents"  
Nadini Thushara, Taniya Darshani, Sameera R. Samarakoon, Inoka C. Perera, Frank R. Fronczek, W. M. C. Sameera and Theshini Perera  
*RSC Adv.*, 11(29), 17658-17668 (2021)
28. "Oscillatoxin E and Its C7 Epimer Show Distinct Growth Inhibition Profiles against Several Cancer Cell Lines"  
Yusuke Hanaki, Yusuke Araki, Toshio Nishikawa and Ryo C. Yanagita  
*Heterocycles*, 102(12), 2353 (2021)
29. "Chiral exciplex dyes showing circularly polarized luminescence: extension of the excimer chirality rule"  
Kazuto Takaishi, Sho Murakami, Kazuhiro Iwachido and Tadashi Ema  
*Chem. Sci.*, 12(43), 14570-14576 (2021)
30. "Chemically robust and readily available quinoline-based PNN iron complexes: application in C-H borylation of arenes"  
Masahiro Kamitani  
*Chem. Commun.*, 57(98), 13246-13258 (2021)
31. "The effect of water exposure on FePc thin films grown on bismuth-covered Si(111) surfaces"  
S. Ohno, K. Okanda and K. Takahashi  
*Surface Science*, 716, 121953 (2022)
32. "Tardigrade Secretory-Abundant Heat-Soluble Protein Has a Flexible  $\beta$ -Barrel Structure in Solution and Keeps This Structure in Dehydration"  
Kazuhisa Miyazawa, Satoru G. Itoh, Hiroki Watanabe, Takayuki Uchihashi, Saeko Yanaka, Maho Yagi-Utsumi, Koichi Kato, Kazuharu Arakawa and Hisashi Okumura  
*J. Phys. Chem. B*, 125(32), 9145-9154 (2021)

33. "Rapid-Scan Time-Resolved ATR-FTIR Study on the Photoassembly of the Water-Oxidizing Mn<sub>4</sub>CaO<sub>5</sub> Cluster in Photosystem II"  
Akihiko Sato, Yuki Nakano, Shin Nakamura and Takumi Noguchi  
*J. Phys. Chem. B*, 125(16), 4031-4045 (2021)
34. "Peptoid-based reprogrammable template for cell-permeable inhibitors of protein–protein interactions"  
Yasuhiro Fukuda, Marin Yokomine, Daisuke Kuroda, Kouhei Tsumoto, Jumpei Morimoto and Shinsuke Sando  
*Chem. Sci.*, 12(40), 13292-13300 (2021)
35. "Simulating the nematic-isotropic phase transition of liquid crystal model via generalized replica-exchange method"  
Kengo Takemoto, Yoshiki Ishii, Hitoshi Washizu, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI  
*J. Chem. Phys.*, 156(1), 014901 (2022)
36. "Crystal Structures and Optical Properties of Cyanine Dyes Depending on Various Counter Anions"  
Keisuke Ichijo, Sayuri Kimura, Tsukasa Yoshida, Ryohei Yamakado and Shuji Okada  
*ACS Omega*, 6(42), 28421-28431 (2021)
37. "Molecular size and shape effects: Tracer diffusion and the Stokes-Einstein relation"  
Yoshiki Ishii, Tomohiro Murakami and Norikazu Ohtori  
*Journal of Molecular Liquids*, 346, 118235 (2022)
38. "Real-time observation of photoionization-induced water migration dynamics in 4-methylformanilide–water by picosecond time-resolved infrared spectroscopy and ab initio molecular dynamics simulations"  
Mitsuhiko Miyazaki, Tairiku Kamiya, Matthias Wohlgemuth, Kuntal Chatterjee, Roland Mitrić, Otto Dopfer and Masaaki Fujii  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 24(1), 73-85 (2021)
39. "Dissociative adsorption of NO introduces flexibility in gas phase Rh<sub>6</sub><sup>+</sup> clusters leading to a rich isomeric distribution"  
Fumitaka Mafuné, Joost M. Bakker and Satoshi Kudoh  
*Chemical Physics Letters*, 780, 138937 (2021)
40. "Organometallic Molecular Wires with Thioacetylene Backbones, trans -{RS-(C≡C) n } 2 Ru(phosphine) 4 : High Conductance through Non-Aromatic Bridging Linkers"  
Atsushi Yashiro, Yuya Tanaka, Tomofumi Tada, Shintaro Fujii, Tomoaki Nishino and Munetaka Akita  
*Chem. Eur. J.*, 27(37), 9666-9673 (2021)
41. "Cyclic monoterpenes trapped in a polyaromatic capsule: unusual selectivity, isomerization, and volatility suppression"  
Ryuki Sumida, Yuya Tanaka, Keita Niki, Yoshihisa Sei, Shinji Toyota and Michito Yoshizawa  
*Chem. Sci.*, 12(29), 9946-9951 (2021)



42. "Supramolecular Singlet Fission of Pentacene Dimers within Polyaromatic Capsules"  
Lorenzo Catti, Haruna Narita, Yuya Tanaka, Hayato Sakai, Taku Hasobe, Nikolai V. Tkachenko and Michito Yoshizawa  
*J. Am. Chem. Soc.*, 143(25), 9361-9367 (2021)
43. "Control of dominant conduction orbitals by peripheral substituents in paddle-wheel diruthenium alkynyl molecular junctions"  
Shiori Ogawa, Swarup Chattopadhyay, Yuya Tanaka, Tatsuhiko Ohto, Tomofumi Tada, Hirokazu Tada, Shintaro Fujii, Tomoaki Nishino and Munetaka Akita  
*Chem. Sci.*, 12(32), 10871-10877 (2021)
44. "Enantioselective Radical Type, 1,2-Oxytrifluoromethylation of Olefins Catalyzed by Chiral Vanadyl Complexes: Importance of Noncovalent Interactions"  
Chien-Tien Chen, Yu-Cheng Su, Chia-Hao Lu, Chien-I Lien, Shiang-Fu Hung, Chan-Wei Hsu, Rachit Agarwal, Ramuasagar Modala, Hung-Min Tseng, Pin-Xuan Tseng, Ryoma Fujii, Kyohei Kawashima and Seiji Mori  
*ACS Catal.*, 11(12), 7160-7175 (2021)
45. "Combined Computational and Experimental Studies on the Asymmetric Michael Addition of  $\alpha$ -Aminomaleimides to  $\beta$ -Nitrostyrenes Using an Organocatalyst Derived from Cinchona Alkaloid"  
Naoki Sakai, Kyohei Kawashima, Masashi Kajitani, Seiji Mori and Takeshi Oriyama  
*Org. Lett.*, 23(15), 5714-5718 (2021)
46. "H/D Isotope Effects in Keto-Enol Tautomerism of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds —Importance of Nuclear Quantum Effects of Hydrogen Nuclei—"  
Taro Udagawa, Rhys B. Murphy, Tamim A. Darwish, Masanori Tachikawa and Seiji Mori  
*BCSJ*, 94(7), 1954-1962 (2021)
47. "Solid State Characterization of One- and Two-Electron Oxidized Cu II -salen Complexes with para -Substituents: Geometric Structure-Magnetic Property Relationship"  
Tomoyuki Takeyama, Takashi Suzuki, Misa Kikuchi, Misato Kobayashi, Hiromi Oshita, Kyohei Kawashima, Seiji Mori, Hitoshi Abe, Norihisa Hoshino, Satoshi Iwatsuki and Yuichi Shimazaki  
*Eur. J. Inorg. Chem.*, 2021(39), 4133-4145 (2021)
48. "Reaction Path Determination of Rhodium(I)-Catalyzed C-H Alkylation of N-8-Aminoquinoliny Aromatic Amides with Maleimides"  
Attila Taborosi, Qiyuan He, Yusuke Ano, Naoto Chatani and Seiji Mori  
*J. Org. Chem.*, 87(1), 737-743 (2022)
49. "Secondary Structure and Conformational Stability of the Antigen Residues Making Contact with Antibodies"  
Xinyue Qiao, Liang Qu, Yan Guo and Tyuji Hoshino  
*J. Phys. Chem. B*, 125(41), 11374-11385 (2021)
50. "Quantifying the Separation of Positive and Negative Areas in Electrostatic Potential for Predicting Feasibility of Ammonium Sulfate for Protein Crystallization"

- Yan Guo, Noritaka Nishida and Tyuji Hoshino  
*J. Chem. Inf. Model.*, 61(9), 4571-4581 (2021)
51. "Analysis of Binding Modes of Antigen–Antibody Complexes by Molecular Mechanics Calculation"  
Liang Qu, Xinyue Qiao, Fei Qi, Noritaka Nishida and Tyuji Hoshino  
*J. Chem. Inf. Model.*, 61(5), 2396-2406 (2021)
52. "Electrostatic Potentials around the Proteins Preferably Crystallized by Ammonium Sulfate"  
Yan Guo, Liang Qu, Noritaka Nishida and Tyuji Hoshino  
*Crystal Growth & Design*, 21(1), 297-305 (2021)
53. "Synthesis and n-Type Semiconducting Properties of Bis(dioxaborin) Compounds Containing a  $\pi$ -Extended 2,2'-Bithiophene Structure"  
Yohei Kojima, So Sugiura, Keiji Suzuki, Yilihamu Yisilamu and Katsuhiko Ono  
*Chem. Asian J.*, 17(3), e202101262 (2021)
54. "Identification of the Inhibitory Compounds for Metallo- $\beta$ -lactamases and Structural Analysis of the Binding Modes"  
Taichi Kamo, Keiichi Kuroda, Shota Kondo, Usaki Hayashi, Satoshi Fudo, Tomoki Yoneda, Akiko Takaya, Michiyoshi Nukaga and Tyuji Hoshino  
*CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 69(12), 1179-1183 (2021)
55. "Raman Spectroscopy of an Atypical C15-E,syn Bilin Chromophore in Cyanobacteriochrome RcaE"  
Yuji Okuda, Risako Miyoshi, Takanari Kamo, Tomotsumi Fujisawa, Takayuki Nagae, Masaki Mishima, Toshihiko Eki, Yuu Hirose and Masashi Unno  
*J. Phys. Chem. B*, 126(4), 813-821 (2022)
56. "Conformational Analysis of a Retinal Schiff Base Chromophore in Proteorhodopsin by Raman Optical Activity"  
Tomotsumi Fujisawa, Kouhei Nishikawa, Jun Tamogami and Masashi Unno  
*J. Phys. Chem. Lett.*, 12(39), 9564-9568 (2021)
57. "Structural basis of the photochromic green/red photocycle of the chromatic acclimation sensor RcaE"  
Takayuki Nagae, Masashi Unno, Taiki Koizumi, Yohei Miyanoiri, Tomotsumi Fujisawa, Kento Masui, Takanari Kamo, Kei Wada, Toshihiko Eki, Yutaka Ito, Yuu Hirose and Masaki Mishima  
*Proc Natl Acad Sci USA*, 118(20), e2024583118 (2021)
58. "1,2,3-Tri(9-anthryl)benzene: Photophysical Properties and Solid-State Intermolecular Interactions of Radially Arranged, Congested Aromatic  $\pi$ -Planes\*\*"  
Tomohiko Nishiuchi, Hikaru Sotome, Kazuto Shimizu, Hiroshi Miyasaka and Takashi Kubo  
*Chemistry A European J*, 28(5), e202104245 (2022)
59. "Toward the synthesis of a belt-shaped cyclic pi-conjugated system comprising *para*-phenylene framework and amide bridging unit"

- Koji Takagi, \* Daiki Miyamoto, Hinako Yamaguchi and and Isao Azumaya  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 95(1), 47–51 (2022)
60. "Dicationic oligotelluroxane or mononuclear telluronium cation? Elucidation of the true catalytic species and activation mechanism of the benzylic carbon-halogen bond"  
 Koji Takagi, Nao Sakakibara, Shoko Kikkawa and Seiji Tsuzuki  
*Chem. Commun.*, 57(100), 13736-13739 (2021)
61. "Oligo( *N*-methylalanine) as a Peptide-Based Molecular Scaffold with a Minimal Structure and High Density of Functionalizable Sites"  
 Marin Yokomine, Jumpei Morimoto, Yasuhiro Fukuda, Yota Shiratori, Daisuke Kuroda, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Kouhei Tsumoto and Shinsuke Sando  
*Angewandte Chemie* (2022), <https://doi.org/10.1002/ange.202200119>
62. "Hemimicelle formation of semi-fluorocarbon chains at air–water interface: coarse-grained molecular dynamics study with an extension of the SPICA force field"  
 Hari O. S. Yadav, Shogo Harada, An-Tsung Kuo, Shingo Urata and Wataru Shinoda  
*Molecular Physics*, 119(19-20), e1910355 (2021)
63. "Analyzing the Role of Surfactants in the Colloidal Stability of Nanoparticles in Oil through Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations"  
 Mark Z. Griffiths and Wataru Shinoda  
*J. Phys. Chem. B*, 125(23), 6315-6321 (2021)
64. "Domain Formation in Charged Polymer Vesicles"  
 Kaushik Chakraborty, Prabir Khatua, Wataru Shinoda and Sharon M. Loverde  
*Macromolecules*, 54(20), 9258-9267 (2021)
65. "All-atom molecular dynamics study of hepatitis B virus containing pregenome RNA in solution"  
 Kazushi Fujimoto, Youhei Yamaguchi, Ryo Urano, Wataru Shinoda, Tetsuya ishikawa, Katsumi Omagari, Yasuhito Tanaka, Atsushi Nakagawa and Susumu Okazaki  
*J. Chem. Phys.*, 155(14), 145101 (2021)
66. "Chain-End Modification: A Starting Point for Controlling Polymer Crystal Nucleation"  
 Kyle Wm. Hall, Simona Percec, Wataru Shinoda and Michael L. Klein  
*Macromolecules*, 54(4), 1599-1610 (2021)
67. "Effects of Li ion-solvent interaction on ionic transport and electrochemical properties in highly concentrated cyclic carbonate electrolytes"  
 Keisuke Shigenobu, Taku Sudoh, Mayu Tabuchi, Seiji Tsuzuki, Wataru Shinoda, Kaoru Dokko, Masayoshi Watanabe and Kazuhide Ueno  
*Journal of Non-Crystalline Solids: X*, 11-12, 100071 (2021)
68. "Synthesis, properties and chemical modification of a persistent triisopropylsilylethynyl substituted tri(9-anthryl)methyl radical"  
 Tomohiko Nishiuchi, Daisuke Ishii, Seito Aibara, Hiroyasu Sato and Takashi Kubo  
*Chem. Commun.*, 58(20), 3306-3309 (2022)

69. "Collision-assisted stripping for determination of microsolvation-dependent protonation sites in hydrated clusters by cryogenic ion trap infrared spectroscopy: the case of benzocaineH<sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>"  
Keisuke Hirata, Fuad Haddad, Otto Dopfer, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 24(10), 5774-5779 (2022)
70. "Gas phase protonated nicotine is a mixture of pyridine- and pyrrolidine-protonated conformers: implications for its native structure in the nicotinic acetylcholine receptor"  
Naoya Takeda, Keisuke Hirata, Kazuya Tsuruta, Garrett D. Santis, Sotiris S. Xantheas, Shun-ichi Ishiuchi and Masaaki Fujii  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 24(10), 5786-5793 (2021)
71. "Protein Modification at Tyrosine with Iminoxyl Radicals"  
Katsuya Maruyama, Takashi Ishiyama, Yohei Seki, Kentaro Sakai, Takaya Togo, Kounosuke Oisaki and Motomu Kanai  
*J. Am. Chem. Soc.*, 143(47), 19844-19855 (2021)
72. "Regioselective Deaminative Allylation of Aliphatic Amines via Dual Cobalt and Organophotoredox Catalysis"  
Tomoyuki Sekino, Shunta Sato, Tatsuhiko Yoshino, Masahiro Kojima and Shigeki Matsunaga  
*Org. Lett.*, 24(11), 2120-2124 (2022)
73. "Ab initio study for orientation dependence of nitrogen incorporation at 4H-SiC/SiO<sub>2</sub> interfaces"  
Toru Akiyama, Tsunashi Shimizu, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima, Kenta Chokawa and Kenji Shiraishi  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 61(SH), SH1002 (2022)
74. "Bandgap engineering of  $\alpha$ -Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> by hydrostatic, uniaxial, and equibiaxial strain"  
Takahiro Kawamura and Toru Akiyama  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 61(2), 021005 (2022)
75. "Decomposition of nitric oxide by rhodium cluster cations at high temperatures"  
Toshiaki Nagata, Kimihiro Kawada, Xuemei Chen, Masato Yamaguchi, Ken Miyajima and Fumitaka Mafuné  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23(47), 26721-26728 (2021)
76. "Multidimensional Vibrational Circular Dichroism Apparatus Equipped with Quantum Cascade Laser and Its Use for Investigating Some Peptide Systems Containing d-Amino Acids"  
Hisako Sato, Masaru Shimizu, Keisuke Watanabe, Jun Yoshida, Izuru Kawamura and Jun Koshoubu  
*Anal. Chem.*, 93(5), 2742-2748 (2021)
77. "Solid-state Vibrational Circular Dichroism as Applied for Heterogenous Asymmetric Catalysis: Copper(II) Complexes Immobilized in Montmorillonite"  
Hisako Sato, Kazuyoshi Takimoto, Jun Yoshida, Yutaka Watanabe and Akihiko Yamagishi  
*Chem. Lett.*, 50(5), 896-898 (2021)
78. "Vibrational circular dichroism towards asymmetric catalysis: chiral induction in substrates coordinated with copper(ii) ions"

- Hisako Sato, Kazuyoshi Takimoto, Jun Yoshida and Akihiko Yamagishi  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 22(42), 24393-24398 (2020)
79. "A new horizon for vibrational circular dichroism spectroscopy: a challenge for supramolecular chirality"  
Hisako Sato  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 22(15), 7671-7679 (2020)
80. "Free energy profile of permeation of Entecavir through Hepatitis B virus capsid studied by molecular dynamics calculation"  
Kazushi Fujimoto, Motohiro Fukai, Ryo Urano, Wataru Shinoda, Tetsuya ishikawa, Katsumi Omagari, Yasuhito Tanaka, Atsushi Nakagawa and Susumu Okazaki  
*Pure Appl. Chem.*, 92(10), 1585-1594 (2020)
81. "Gear Slippage in Molecular Bevel Gears Bridged with a Group 14 Element"  
Kazuma Okamura, Yusuke Inagaki, Hiroyuki Momma, Eunsang Kwon and Wataru Setaka  
*J. Org. Chem.*, 84(22), 14636-14643 (2019)
82. "Molecular clustering behaviour in the cybotactic nematic phase of a spin-labelled liquid crystal"  
Yoshiaki Uchida, Takuya Akita, Kazuki Hanada, Daichi Kiyohara and Norikazu Nishiyama  
*J. Mater. Chem. C*, 10(17), 6621-6627 (2022)
83. "Theoretical study on role of edge termination for growth direction selectivity in chemical vapor deposition of hBN/graphene heterostructure on Cu surface"  
Hiroyuki Kageshima, Shengnan Wang and Hiroki Hibino  
*Appl. Phys. Express*, 14(8), 085502 (2021)
84. "Variable control of the electronic states of a silver nanocluster *via* protonation/deprotonation of polyoxometalate ligands"  
Kentaro Yonesato, Seiji Yamazoe, Soichi Kikkawa, Daisuke Yokogawa, Kazuya Yamaguchi and Kosuke Suzuki  
*Chem. Sci.*, 13(19), 5557-5561 (2022)
85. "Enantioselectivity in Ruthenium-Catalyzed Propargylic Substitution Reactions of Propargylic Alcohols with Acetone: A DFT Study"  
Ken Sakata, Yui Goto, Takeshi Yoshikawa and Yoshiaki Nishibayashi  
*Chem. Asian J.*, 16(22), 3760-3766 (2021)
86. "Computational Study on the Thermal Conductivity of a Protein"  
Takahisa Yamato, Tingting Wang, Wataru Sugiura, Olivier Lapr evote and Takahiro Katagiri  
*J. Phys. Chem. B*, 126(16), 3029-3036 (2022)
87. "A theoretical approach to structural change of a polymer induced by beta decays of substituted tritium based on the linear response theory"  
Susumu Fujiwara, Ryuta Kawanami, Haolun Li, Hiroaki Nakamura and Kazumi Omata  
*J. Adv. Simulat. Sci. Eng.*, 8(2), 211-222 (2021)
88. "Image processing method for automatic measurement of number of DNA breaks"  
Seiki Saito, Hiroaki Nakamura, Takahiro Kenmotsu, Yasuhisa Oya, Yuji Hatano, Yuichi

- Tamura, Susumu Fujiwara and Hiroaki Ohtani  
*J. Adv. Simulat. Sci. Eng.*, 8(2), 173-193 (2021)
89. "分子動力学法を用いた DNA テロメア構造中バックボーン水素の溶媒接触表面積の評価"  
 土田陽平, 齋藤誠紀, 中村浩章, 米谷佳晃 and 藤原進  
*日本シミュレーション学会論文誌*, 13(1), 32-36 (2021)
90. "Structural change of damaged polyethylene by beta-decay of substituted tritium using reactive force field"  
 Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki and Shinji Saito  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 60(SA), SAAB06 (2020)
91. "Molecular dynamics study on DNA damage by tritium disintegration"  
 Hiroaki Nakamura, Hisanori Miyanishi, Takuo Yasunaga, Susumu Fujiwara, Tomoko Mizuguchi, Ayako Nakata, Tsuyoshi Miyazaki, Takao Otsuka, Takahiro Kenmotsu, Yuji Hatano and Shinji Saito  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 59(SA), SAAE01 (2020)
92. "Structural Changes in Tritium-Substituted Polymeric Materials by Beta Decays: A Molecular Dynamics Study"  
 Haolun Li, Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Tomoko Mizuguchi, Takuo Yasunaga, Takao Otsuka, Takahiro Kenmotsu, Yuji Hatano and Shinji Saito  
*Plasma and Fusion Research*, 14, 3401106-3401106 (2019)
93. "Computational strategy for studying structural change of tritium-substituted macromolecules by a beta decay to helium-3"  
 Susumu Fujiwara, Hiroaki Nakamura, Haolun Li, Hisanori Miyanishi, Tomoko Mizuguchi, Takuo Yasunaga, Takao Otsuka, Yuji Hatano and Shinji Saito  
*J. Adv. Simulat. Sci. Eng.*, 6(1), 94-99 (2019)
94. "トリチウムによる DNA 損傷のメカニズム——二本鎖切断の蛍光顕微鏡観察およびシミュレーション"  
 藤原進, 波多野雄治 and 中村浩章  
*日本物理学会誌* (2022)
95. "分子動力学法を用いた生体高分子のトリチウム誘起壊変シミュレーションと精度評価のための実験系の構築"  
 中村浩章, 藤原進 and 波多野雄治  
*J. Plasma Fusion Res.*, 97(10), 561-567 (2021)
96. "Hydroalkylation of Styrenes with Benzylamines by Potassium Hydride"  
 Jia Hao Pang, Bin Wang, Kohei Watanabe, Ryo Takita and Shunsuke Chiba  
*Helv. Chim. Acta* (2021), <https://doi.org/10.1002/hlca.202100120>
97. "Molecular Basis for Two Stereoselective Diels–Alderases that Produce Decalin Skeletons\*\*"  
 Keisuke Fujiyama, Naoki Kato, Suyong Re, Kiyomi Kinugasa, Kohei Watanabe, Ryo Takita, Toshihiko Nogawa, Tomoya Hino, Hiroyuki Osada, Yuji Sugita, Shunji Takahashi and Shingo

- Nagano  
*Angew Chem Int Ed*, 60(41), 22401-22410 (2021)
98. "Mechanistic Details of Asymmetric Bromocyclization with BINAP Monoxide: Identification of Chiral Proton-Bridged Bisphosphine Oxide Complex and Its Application to Parallel Kinetic Resolution"  
Kenji Yamashita, Ryo Hirokawa, Mamoru Ichikawa, Tatsunari Hisanaga, Yoshihiro Nagao, Ryo Takita, Kohei Watanabe, Yuji Kawato and Yoshitaka Hamashima  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(9), 3913-3924 (2022)
99. "Synthesis of 3-Allylindoles via Annulation of *N*-Allyl-2-ethynylaniline Derivatives Using a P,Olefin Type Ligand/Pd(0) Catalyst"  
Takashi Mino, Toshiki Yamaoka, Kohei Watanabe, Chihiro Masuda, Shohei Kasano, Yasushi Yoshida, Ryo Takita, Yoshio Kasashima and Masami Sakamoto  
*J. Org. Chem.*, 87(11), 7365-7377 (2022)
100. "Controlled Tetradeuteration of Straight-Chain Fatty Acids: Synthesis, Application, and Insight into the Metabolism of Oxidized Linoleic Acid"  
Ayako Watanabe, Kotaro Hama, Kohei Watanabe, Yuko Fujiwara, Kazuaki Yokoyama, Shigeo Murata and Ryo Takita  
*Angew Chem Int Ed* (2022), <https://doi.org/10.1002/anie.202202779>
101. "Adsorption Forms of NO on Iridium-Doped Rhodium Clusters in the Gas Phase Revealed by Infrared Multiple Photon Dissociation Spectroscopy"  
Yufei Zhang, Masato Yamaguchi, Kimihiro Kawada, Satoshi Kudoh, Olga V. Lushchikova, Joost M. Bakker and Fumitaka Mafuné  
*J. Phys. Chem. A*, 126(1), 36-43 (2022)
102. "Structures of Nitrogen Oxides Attached to Anionic Gold Clusters Au<sub>4</sub><sup>-</sup> Revealed by Infrared Multiple Photon Dissociation Spectroscopy"  
Masato Yamaguchi, Yufei Zhang, Olga V. Lushchikova, Joost M. Bakker and Fumitaka Mafuné  
*J. Phys. Chem. A*, 125(41), 9040-9047 (2021)
103. "Stereoselective Enhancement of VCD Signals for Intercalation Compounds of Sodium Montmorillonite and Chiral Metal Complexes"  
Hisako Sato, Kazuyoshi Takimoto, Jun Yoshida and Akihiko Yamagishi  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 94, 1731-1736 (2021)
104. "Five-coordinate iridium(iii) complex with ΔΔ chirality"  
Kazuyoshi Takimoto, Yutaka Watanabe, Jun Yoshida and Hisako Sato  
*Dalton Trans.*, 50(38), 13256-13263 (2021)
105. "Effects of geometrical isomerism on emissive behaviour of heteroleptic cyclometalated Ir(iii) complexes"  
Yoshiki Jinsenji, Kazuyoshi Takimoto, Jun Yoshida, Shigeki Mori, Yutaka Watanabe and Hisako Sato  
*Dalton Trans.*, 50, 8506-8511 (2021)

106. "Chiral Discrimination of Dansylated Alanine Methyl Ester on a Modified Clay Surface: Vibrational Circular Dichroism Approach"  
Akihiko Yamagishi, Kazuyoshi Takimoto, Kenji Tamura, Fumi Sato and Hisako Sato  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 94(11), 2711-2717 (2021)
107. "Clay Column Chromatography for Optical Resolution: A Series of Derivatized Amino Acids"  
Akihiko Yamagishi, Shohei Yamamoto, Kazuyoshi Takimoto, Kenji Tamura, Masumi Kamon, Fumi Sato and Hisako Sato  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 95(6), 961-967 (2022)
108. "Fragmentation pathways of methylbenzoate cations following core excitation: Theoretical approach using graph theory"  
Nozomu Futamata, Ryosuke Yamamura, Dang Trinh Ha and Osamu Takahashi  
*Chemical Physics Letters*, 766, 138316 (2021)
109. "X-ray emission spectroscopy: a genetic algorithm to disentangle core-hole-induced dynamics"  
Lars G. M. Pettersson and Osamu Takahashi  
*Theor Chem Acc*, 140(12), 162 (2021)
110. "Physical and chemical imaging of adhesive interfaces with soft X-rays"  
Hiroyuki Yamane, Masaki Oura, Osamu Takahashi, Tomoko Ishihara, Noriko Yamazaki, Koichi Hasegawa, Tetsuya ishikawa, Kiyoka Takagi and Takaki Hatsui  
*Commun Mater*, 2(1), 63 (2021)
111. "Dissociation and ionization dynamics of CF<sub>3</sub>I and CH<sub>3</sub>I molecules via pump-and-probe experiments using soft x-ray free-electron laser"  
T Gejo, T Nishie, T Nagayasu, K Tanaka, Y Tanaka, A Niozu, K Nagaya, R Yamamura, N Futamata, T Suenaga, O Takahashi, T Togashi, S Owada, H Fujise, A Verna, M Yabashi and M Oura  
*J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.*, 54(14), 144004 (2021)
112. "Remote steric control for undirected *meta* -selective C–H activation of arenes"  
Boobalan Ramadoss, Yushu Jin, Sobi Asako and Laurean Ilies  
*Science*, 375(6581), 658-663 (2022)
113. "Metal-doped carbon nanocones as highly efficient catalysts for hydrogen storage: Nuclear quantum effect on hydrogen spillover mechanism"  
Nuttapon Yodsinn, Hiroki Sakagami, Taro Udagawa, Takayoshi Ishimoto, Siriporn Jungstittiwong and Masanori Tachikawa  
*Molecular Catalysis*, 504(), 111486 (2021)
114. "H/D Isotope Effects in Keto-Enol Tautomerism of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds —Importance of Nuclear Quantum Effects of Hydrogen Nuclei—"  
Taro Udagawa, Rhys B. Murphy, Tamim A. Darwish, Masanori Tachikawa and Seiji Mori  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 94(7), 1954-1962 (2021)
115. "Theoretical investigation of the enhancement of positron affinity by the vibration and dimerization of non-polar carbon disulfide"



- Miku Furushima, Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23(38), 21512-21520 (2021)
116. "A theoretical study on solvatofluorochromic asymmetric thiazolothiazole (TTz) dyes using dielectric-dependent density functional theory"  
Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23(37), 21078-21086 (2021)
117. "H/D isotope effect between adsorbed water (H<sub>2</sub>O, D<sub>2</sub>O, and HDO) and H<sub>2</sub>O- and D<sub>2</sub>O-ice Ih(0 0 0 1) basal surfaces based on the combined plane wave and localized basis set method"  
Takayoshi Ishimoto, Hiroki Sakagami, Yusuke Kanematsu and Masanori Tachikawa  
*Applied Surface Science*, 561(), 150100 (2021)
118. "Theoretical Study For Positron Binding and Annihilation of Alcohol Clusters"  
Masanori Tachikawa and Daisuke Yoshida  
*Few-Body Syst*, 62(3), 48 (2021)
119. "Positron Binding and Annihilation Properties of Amino Acid Systems"  
Maya Ozaki, Daisuke Yoshida, Yukiumi Kita, Tomomi Shimazaki and Masanori Tachikawa  
*ACS Omega*, 6(44), 29449-29458 (2021)
120. "Path Integral Molecular Dynamics Study on NH<sub>4</sub><sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)"  
Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa  
*Few-Body Syst*, 62(4), 96 (2021)
121. "Contribution of vibrational overtone excitations to positron annihilation rates for benzene and naphthalene"  
Ryusei Iida, Haruya Suzuki, Toshiyuki Takayanagi and Masanori Tachikawa  
*Phys. Rev. A*, 104(6), 062807 (2021)
122. "Development of anharmonic vibrational structure theory using backflow transformation"  
Kiriko Ishii, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa and Yukiumi Kita  
*Chemical Physics Letters*, 787, 139263 (2022)
123. "Hydrogen/Deuterium Transfer from Anisole to Methoxy Radicals: A Theoretical Study of a Deuterium-Labeled Drug Model"  
Yuka Kimura, Yusuke Kanematsu, Hiroki Sakagami, David S. Rivera Rocabado, Tomomi Shimazaki, Masanori Tachikawa and Takayoshi Ishimoto  
*J. Phys. Chem. A*, 126(1), 155-163 (2022)
124. "Atomic mass dependence of the nuclear quantum effect in NH<sub>4</sub><sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)"  
Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa  
*Chemical Physics*, 553, 111381 (2022)
125. "Spontaneous radiative dissociation of the second bound state of positronium hydride"  
Takuma Yamashita, Emiko Hiyama, Daisuke Yoshida and Masanori Tachikawa  
*Phys. Rev. A*, 105(1), 012814 (2022)
126. "Competitive nuclear quantum effect and H/D isotope effect on torsional motion of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: An ab initio path integral molecular dynamics study"

- Taro Udagawa, Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa  
*Computational and Theoretical Chemistry*, 1208(), 113542 (2022)
127. "Integrated Experimental and Computational Studies on the Organocatalytic Kinetic Resolution of  $\beta$ -Unfunctionalized Primary Alcohols Using a Chiral 1,2-Diamine: The Importance of Noncovalent Interactions"  
Naoki Sakai, Kohei Ojima, Seiji Mori and Takeshi Oriyama  
*J. Org. Chem.*, 87(6), 4468-4475 (2022)
128. "Helical Oligophenylene Linked with [2.2]Paracyclophane: Stereogenic  $\pi$ -Conjugated Dye for Highly Emissive Chiroptical Properties"  
Masashi Hasegawa, Yuki Ishida, Hiroaki Sasaki, Sumire Ishioka, Kazuteru Usui, Nobuyuki Hara, Maho Kitahara, Yoshitane Imai and Yasuhiro Mazaki  
*Chem. Eur. J.*, 27(65), 16225-16231 (2021)
129. "Synthesis, Structures, and Properties of Triskelion-Shaped Fluorophores Bearing Coumarins with Nitrogen-Containing Donor Groups"  
Masafumi Ueda, Mirai Kokubun and Yasuhiro Mazaki  
*BCSJ*, 94(12), 2906-2913 (2021)
130. "Circularly Polarized Luminescence in Chiral  $\pi$ -Conjugated Macrocycles"  
Masashi Hasegawa, Yuki Nojima and Yasuhiro Mazaki  
*ChemPhotoChem*, 5(12), 1042-1058 (2021)
131. "Synthesis and crystal structure of a sulphur-bridged molecular hoop consisting of 5,7,12,14-tetrathiapentacene"  
Masafumi Ueda and Yasuhiro Mazaki  
*RSC Adv.*, 12(18), 10870-10874 (2022)
132. "Chalcogenacalix[4]dithienoselenophene: Synthesis and Properties of Cyclic Thio- and Selenoether of Dithienoselenophene"  
Masashi Hasegawa, Kazuhiro Takahashi and Yasuhiro Mazaki  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 95(4), 628-633 (2022)
133. "Digold(I) Thianthrenyl Complexes. Effect of Diphosphine Ligands on Molecular Structures in the Solid State and in Solution"  
Ryota Abe, Yoshitaka Tsuchido, Tomohito Ide, Take-aki Koizumi and Kohtaro Osakada  
*ACS Omega*, 7(11), 9594-9601 (2022)
134. "Reactions introducing 4-cyano-5-dicyanomethylene-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl group to 4-ethynyl-N,N-dialkylaniline derivatives and characterization of the resulting dyes"  
Haruka Katsuyama, Riko Sumita, Ryohei Yamakado and Shuji Okada  
*Dyes and Pigments*, 199, 110103 (2022)
135. "Dianion complexes of pyrrole-based anion receptors: [2+1]-Type complexes that form ion-pairing assemblies"  
Ryohei Yamakado and Hiromitsu Maeda  
*J. Porphyrins Phthalocyanines*, 25(10n12), 1126-1132 (2021)

136. "Complexes of transition metal carbonyl clusters with tin(ii) phthalocyanine in neutral and radical anion states: methods of synthesis, structures and properties"  
Nikita R. Romanenko, Alexey V. Kuzmin, Salavat S. Khasanov, Maxim A. Faraonov, Evgeniya I. Yudanova, Yoshiaki Nakano, Akihiro Otsuka, Hideki Yamochi, Hiroshi Kitagawa and Dmitri V. Konarev  
*Dalton Trans.*, 51(6), 2226-2237 (2021)
137. "Free-Standing Nanometer-Thick Covalent Organic Framework Films for Separating CO<sub>2</sub> and N<sub>2</sub>"  
Masaki Kato, Ryo Ota, Takashi Endo, Takashi Yanase, Taro Nagahama and Toshihiro Shimada  
*ACS Appl. Nano Mater.*, 5(2), 2367-2374 (2022)
138. "Study of Substituted Phenethylamine Fragmentation Induced by Electrospray Ionization Mass Spectrometry and Its Application for Highly Sensitive Analysis of Neurotransmitters in Biological Samples"  
Daiki Asakawa, Eiji Sugiyama, Hajime Mizuno and Kenichiro Todoroki  
*J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 32(8), 2144-2152 (2021)
139. "Fragmentation efficiency of phenethylamines in electrospray ionization source estimated by theoretical chemistry calculation"  
Daiki Asakawa and Kazumi Saikusa  
*J Mass Spectrom* (2022), <https://doi.org/10.1002/jms.4802>
140. "Hot Hydrogen Atom Irradiation of Protonated/Deprotonated Peptide in an Ion Trap Facilitates Fragmentation through Heated Radical Formation"  
Daiki Asakawa, Hidenori Takahashi, Shinichi Iwamoto and Koichi Tanaka  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(7), 3020-3028 (2022)
141. "Synthesis and Isolation of a Kinetically Stabilized Crystalline Triangulene"  
Shinobu Arikawa, Akihiro Shimizu, Daisuke Shiomi, Kazunobu Sato and Ryo Shintani  
*J. Am. Chem. Soc.*, 143(46), 19599-19605 (2021)
142. "Anthracene-Based Zwitterion with a Small HOMO–LUMO Energy Gap"  
Akihiro Shimizu, Ryo Shintani and Ayane Kayama  
*Synthesis*, 53(21), 4042-4047 (2021)
143. "C–H Bond Activation Mechanism by a Pd(II)–(μ-O)–Au(0) Structure Unique to Heterogeneous Catalysts"  
Daisuke Takei, Takafumi Yatabe, Tomohiro Yabe, Ray Miyazaki, Jun-ya Hasegawa and Kazuya Yamaguchi  
*JACS Au*, 2(2), 394-406 (2022)
144. "Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric Acylation of Allylic Phosphates with Acylsilanes"  
Yusuke Ueda, Yusuke Masuda, Tomohiro Iwai, Keisuke Imaeda, Hiroki Takeuchi, Kosei Ueno, Min Gao, Jun-ya Hasegawa and Masaya Sawamura  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(5), 2218-2224 (2022)

145. "OpenMechanochem: A Python module for mechanochemical simulations"  
Danjo De Chavez and Jun-ya Hasegawa  
*SoftwareX*, 16, 100879 (2021)
146. "A boron-transfer mechanism mediating the thermally induced revival of frustrated carbene–borane pairs from their shelf-stable adducts"  
Yoichi Hoshimoto, Mahiro Sakuraba, Takuya Kinoshita, Masaki Ohbo, Manussada Ratanasak, Jun-ya Hasegawa and Sensuke Ogoshi  
*Commun Chem*, 4(1), 137 (2021)
147. "Catalytic Functionalization of Hexagonal Boron Nitride for Oxidation and Epoxidation Reactions by Molecular Oxygen"  
Min Gao, Ben Wang, Takao Tsuneda, Andrey Lyalin and Tetsuya Taketsugu  
*J. Phys. Chem. C*, 125(35), 19219-19228 (2021)
148. "Co Single Atoms in ZrO<sub>2</sub> with Inherent Oxygen Vacancies for Selective Hydrogenation of CO<sub>2</sub> to CO"  
Nazmul Hasan MD Dostagir, Rattanawalee Rattanawan, Min Gao, Jin Ota, Jun-ya Hasegawa, Kiyotaka Asakura, Atsushi Fukouka and Abhijit Shrotri  
*ACS Catal.*, 11(15), 9450-9461 (2021)
149. "Ionic Liquid-Stabilized Single-Atom Rh Catalyst Against Leaching"  
Shipeng Ding, Max J. Hülsey, Hua An, Qian He, Hiroyuki Asakura, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Tsunehiro Tanaka and Ning Yan  
*CCS Chem*, 3(10), 1814-1822 (2021)
150. "A catalyzed *E/Z* isomerization mechanism of stilbene using *para*-benzoquinone as a triplet sensitizer"  
Kaho Nakatani, Hirofumi Sato and Ryoichi Fukuda  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 24(3), 1712-1721 (2021)
151. "An analysis of valence electronic structure from a viewpoint of resonance theory: Tautomerization of formamide and diazadiboretidine"  
Kaho Nakatani, Masahiro Higashi, Ryoichi Fukuda and Hirofumi Sato  
*J Comput Chem*, 42(23), 1662-1669 (2021)
152. "Charge-transfer crystal with segregated packing structure constructed with hexaarylbenzene and tetracyanoquinodimethane"  
Rempei Ando, Mingoo Jin and Hajime Ito  
*CrystEngComm*, 23(33), 5564-5568 (2021)
153. "Synthesis of hydrosilyboronates *via* the monoborylation of a dihydrosilane Si–H bond and their application for the generation of dialkylhydrosilyl anions"  
Takumi Takeuchi, Ryosuke Shishido, Koji Kubota and Hajime Ito  
*Chem. Sci.*, 12(35), 11799-11804 (2021)
154. "Single Crystal Growth of  $\pi$ -Conjugated Large Molecules without Solubilizing Alkyl Chains via the Naphthalene Flux Method"

- Takashi Yanase, Hirohiko Tanoguchi, Nobuhiko Sakai, Mingoo Jin, Ichiro Yamane, Masaki Kato, Hajime Ito, Taro Nagahama and Toshihiro Shimada  
*Crystal Growth & Design*, 21(8), 4683-4689 (2021)
155. "Mechanochemical synthesis of magnesium-based carbon nucleophiles in air and their use in organic synthesis"  
Rina Takahashi, Anqi Hu, Pan Gao, Yunpeng Gao, Yadong Pang, Tamae Seo, Julong Jiang, Satoshi Maeda, Hikaru Takaya, Koji Kubota and Hajime Ito  
*Nat Commun*, 12(1), 6691 (2021)
156. "Palladium-Catalyzed Solid-State Polyfluoroarylation of Aryl Halides Using Mechanochemistry"  
Rikuro Takahashi, Tamae Seo, Koji Kubota and Hajime Ito  
*ACS Catal.*, 11(24), 14803-14810 (2021)
157. "Solid-State C–N Cross-Coupling Reactions with Carbazoles as Nitrogen Nucleophiles Using Mechanochemistry"  
Koji Kubota, Tsubura Endo, Minami Uesugi, Yuta Hayashi and Hajime Ito  
*ChemSusChem* (2022), <https://doi.org/10.1002/cssc.202102132>
158. "Efficient access to materials-oriented aromatic alkynes *via* the mechanochemical Sonogashira coupling of solid aryl halides with large polycyclic conjugated systems"  
Yunpeng Gao, Chi Feng, Tamae Seo, Koji Kubota and Hajime Ito  
*Chem. Sci.*, 13(2), 430-438 (2021)
159. "Distinct Fold-Mode Formation of Crystalline Cu(I) Helical Coordination Polymers with Alternation of the Solid-State Emission Using Shape of the Counter Anions"  
Mingoo Jin, Rempei Ando and Hajime Ito  
*Inorg. Chem.*, 61(1), 3-9 (2022)
160. "Conformationally Fixed Chiral Bisphosphine Ligands by Steric Modulators on the Ligand Backbone: Selective Synthesis of Strained 1,2-Disubstituted Chiral *cis*-Cyclopropanes"  
Hiroaki Iwamoto, Yu Ozawa, Yuta Hayashi, Tsuneo Imamoto and Hajime Ito  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(23), 10483-10494 (2022)
161. "Insight into the Reactivity Profile of Solid-State Aryl Bromides in Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions Using Ball Milling"  
Koji Kubota, Hajime Ito, Keisuke Kondo and Tamae Seo  
*Synlett*, 33(09), 898-902 (2022)
162. "d-Mannose binding, aggregation property, and antifungal activity of amide derivatives of pradimicin A"  
Wataru Miyanishi, Makoto Ojika, Dai Akase, Misako Aida, Yasuhiro Igarashi, Yukishige Ito and Yu Nakagawa  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 55(), 116590 (2022)
163. "siRNA Seed Region Is Divided into Two Functionally Different Domains in RNA Interference in Response to 2'-OMe Modifications"

- Yoshiaki Kobayashi, Daiki Fukuhara, Dai Akase, Misako Aida and Kumiko Ui-Tei  
*ACS Omega*, 7(2), 2398-2410 (2022)
164. "H/D Isotope Effects in Keto-Enol Tautomerism of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds —Importance of Nuclear Quantum Effects of Hydrogen Nuclei—"  
Taro Udagawa, Rhys B. Murphy, Tamim A. Darwish, Masanori Tachikawa and Seiji Mori  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 94(7), 1954-1962 (2021)
165. "Stabilization of Bicontinuous Cubic Phase and Its Two-Sided Nature Produced by Use of Siloxane Tails and Introduction of Molecular Nonsymmetry"  
Shoichi Kutsumizu, Akane Kawafuchi, Yasuhisa Yamamura, Taro Udagawa, Takashi Otaki, Masaki Masuda, Yohei Miwa and Kazuya Saito  
*Chem. Eur. J.*, 27(40), 10293-10302 (2021)
166. "Competitive nuclear quantum effect and H/D isotope effect on torsional motion of H<sub>2</sub>O: An ab initio path integral molecular dynamics study"  
Taro Udagawa, Kazuaki Kuwahata and Masanori Tachikawa  
*Computational and Theoretical Chemistry*, 1208(), 113542 (2022)
167. "Stereoselective Transesterification of *P*-Chirogenic Hydroxybinaphthyl Phosphinates"  
Akari Kawajiri, Taro Udagawa, Mao Minoura and Toshiaki Murai  
*ChemistryOpen* (2022), <https://doi.org/10.1002/open.202100294>
168. "Low-Barrier Hydrogen Bond in Fujikurin A–D: A Computational Study"  
Hikaru Tanaka, Kazuaki Kuwahata, Masanori Tachikawa and Taro Udagawa  
*ACS Omega*, 7(16), 14244-14251 (2022)
169. "Hidden Halogen-Bonding Ability of Fluorine Manifesting in the Hydrogen-Bond Configurations of Hydrogen Fluoride"  
Kento Saito and Hajime Torii  
*J. Phys. Chem. B*, 125(42), 11742-11750 (2021)
170. "Singular value decomposition analysis of the electron density changes occurring upon electrostatic polarization of water"  
Hajime Torii  
*RSC Adv.*, 12(5), 2564-2573 (2022)
171. "Synthesis of  $\pi$ -Extended Thiele's and Chichibabin's Hydrocarbons and Effect of the  $\pi$ -Congestion on Conformations and Electronic States"  
Tomohiko Nishiuchi, Seito Aibara, Hiroyasu Sato and Takashi Kubo  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(16), 7479-7488 (2022)
172. "Sterically Frustrated Aromatic Enes with Various Colors Originating from Multiple Folded and Twisted Conformations in Crystal Polymorphs\*\*"  
Tomohiko Nishiuchi, Seito Aibara, Takuya Yamakado, Ryo Kimura, Shohei Saito, Hiroyasu Sato and Takashi Kubo  
*Chemistry A European J* (2022), <https://doi.org/10.1002/chem.202200286>

173. "Exploration of Gas–Liquid Interfaces for Liquid Water and Methanol Using Extreme Ultraviolet Laser Photoemission Spectroscopy"  
Yo-ichi Yamamoto, Tatsuya Ishiyama, Akihiro Morita and Toshinori Suzuki  
*J. Phys. Chem. B*, 125(37), 10514-10526 (2021)
174. "Why the Photochemical Reaction of Phenol Becomes Ultrafast at the Air–Water Interface: The Effect of Surface Hydration"  
Tatsuya Ishiyama, Tahei Tahara and Akihiro Morita  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(14), 6321-6325 (2022)
175. "Evaluation of net interactions for liquid methane based on coarse-grained simulation"  
Kazuhiko Honda  
*Journal of Molecular Liquids*, 359, 119205 (2022)
176. "Computed Three-Dimensional Atomic Force Microscopy Images of Biopolymers Using the Jarzynski Equality"  
Takashi Sumikama, Filippo Federici Canova, David Z. Gao, Marcos Penedo, Keisuke Miyazawa, Adam S. Foster and Takeshi Fukuma  
*J. Phys. Chem. Lett.*, , 5365-5371 (2022)
177. "Short-lived intermediate in N<sub>2</sub>O generation by P450 NO reductase captured by time-resolved IR spectroscopy and XFEL crystallography"  
Takashi Nomura, Tetsunari Kimura, Yusuke Kanematsu, Daichi Yamada, Keitaro Yamashita, Kunio Hirata, Go Ueno, Hironori Murakami, Tamao Hisano, Raika Yamagiwa, Hanae Takeda, Chai Gopalasingam, Ryota Kousaka, Sachiko Yanagisawa, Osami Shoji, Takashi Kumasaka, Masaki Yamamoto, Yu Takano, Hiroshi Sugimoto, Takehiko Tosha, Minoru Kubo and Yoshitsugu Shiro  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2021), <https://doi.org/10.1073/pnas.2101481118>
178. "Analysis of Fluctuation in the Heme-Binding Pocket and Heme Distortion in Hemoglobin and Myoglobin"  
Hiroko X. Kondo and Yu Takano  
*Life*, 12(2), 210 (2022)
179. "Global Analysis of Heme Proteins Elucidates the Correlation between Heme Distortion and the Heme-Binding Pocket"  
Hiroko X. Kondo, Masanori Fujii, Takuma Tanioka, Yusuke Kanematsu, Takashi Yoshida and Yu Takano  
*J. Chem. Inf. Model.*, 62(4), 775-784 (2022)
180. "QM/MM Molecular Dynamics Simulations Revealed Catalytic Mechanism of Urease"  
Toru Saito and Yu Takano  
*J. Phys. Chem. B*, 126(10), 2087-2097 (2022)
181. "X-ray absorption spectra of aqueous cellobiose: Experiment and theory"  
Daisuke Akazawa, Takehiko Sasaki, Masanari Nagasaka and Motoyuki Shiga  
*J. Chem. Phys.*, 156(4), 044202 (2022)

182. "Ultrafast Nanocrystallization of BaF<sub>2</sub> in Oxyfluoride Glasses with Crystal-like Nanostructures: Implications for Upconversion Fiber Devices"  
Kenji Shinozaki, Yoshiki Ishii, Sohei Sukenaga and Koji Ohara  
*ACS Appl. Nano Mater.*, 5(3), 4281-4292 (2022)
183. "溶液物性のモデリングと不均一分子集合系への展開"  
石井良樹  
*溶液化学研究会誌* (2022)
184. "Preparation of dual-cross network polymers by the knitting method and evaluation of their mechanical properties"  
Yusaku Kawai, Junsu Park, Yoshiki Ishii, Osamu Urakawa, Shunsuke Murayama, Ryohei Ikura, Motofumi Osaki, Yuka Ikemoto, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada, Tadashi Inoue, Hitoshi Washizu, Go Matsuba and Yoshinori Takashima  
*NPG Asia Mater.*, 14(1), 32 (2022)
185. "Nonpolarizable Force Fields through the Self-Consistent Modeling Scheme with MD and DFT Methods: From Ionic Liquids to Self-Assembled Ionic Liquid Crystals"  
Yoshiki Ishii, Nobuyuki MATUBAYASI and Hitoshi Washizu  
*J. Phys. Chem. B*, 126(24), 4611-4622 (2022)
186. "Relative energies among proton-shifted S<sub>2</sub> isomers in the photosystem II revealed by DLPNO coupled cluster and hybrid DFT calculations. Proton transfer coupled spin transitions of the CaMn<sub>4</sub>O<sub>x</sub> cluster in OEC of PSII"  
Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Takashi Kawakami, Takahito Nakajima and Kizashi Yamaguchi  
*Chemical Physics Letters*, 790, 139357 (2022)
187. "Relative energies among S<sub>3</sub> intermediates in the photosystem II revealed by DLPNO coupled cluster and hybrid DFT calculations. Possible pathways of water insertion in the S<sub>2</sub> to S<sub>3</sub> transition"  
Koichi Miyagawa, Mitsuo Shoji, Hiroshi Isobe, Takashi Kawakami, Takahito Nakajima and Kizashi Yamaguchi  
*Chemical Physics Letters*, 793, 139439 (2022)
188. "Catalytic Oxidation of Benzyl Alcohol to Benzaldehyde on Au<sub>8</sub> and Au<sub>6</sub>Pd<sub>2</sub> Clusters: A DFT Study on the Reaction Mechanism"  
Jitlada Kodchasee, Chanon Chanloi, Pongtanawat Khemthong, Boontida Uapipatanakul, Masahiro Ehara and Karan Bobuatong  
*Catalysts*, 11(6), 720 (2021)
189. "Facet-dependent catalytic activity of anatase TiO<sub>2</sub> for the selective catalytic reduction of NO with NH<sub>3</sub>: A dispersion-corrected density functional theory study"  
Anchalee Junkaew, Masahiro Ehara, Lei Huang and Supawadee Namuangruk  
*Applied Catalysis A: General*, 623, 118250 (2021)



190. "Theoretical Study of the Propene Combustion Catalysis of Chromite Spinel: Reaction Mechanism and Relation between the Activity and Electronic Structure of Spinel"  
Peng Zhao, Masahiro Ehara, Atsushi Satsuma and Shigeyoshi Sakaki  
*J. Phys. Chem. C*, 125(47), 25983-26002 (2021)
191. "Enhanced oxygen reduction activity of size-selected platinum subnanocluster catalysts: Pt<sub>n</sub> (n = 3–9)"  
Akira Ohnuma, Koki Takahashi, Hironori Tsunoyama, Tomoya Inoue, Pei Zhao, Archana Velloth, Masahiro Ehara, Nobuyuki Ichikuni, Masao Tabuchi and Atsushi Nakajima  
*Catal. Sci. Technol.*, 12(5), 1400-1407 (2022)
192. "Alternating Heterochiral Supramolecular Copolymerization"  
Michihisa Ueda, Tsubasa Aoki, Takayoshi Akiyama, Takayuki Nakamuro, Keitaro Yamashita, Haruaki Yanagisawa, Osamu Nureki, Masahide Kikkawa, Eiichi Nakamura, Takuzo Aida and Yoshimitsu Itoh  
*J. Am. Chem. Soc.*, 143(13), 5121-5126 (2021)
193. "Supramolecular Polymerization of a Photo-Fluttering Chiral Monomer: A Temporarily Suspendable Chain Growth by Light"  
Tsubasa Aoki, Michihisa Ueda, Takuzo Aida and Yoshimitsu Itoh  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(16), 7080-7084 (2022)
194. "Ultrafast water permeation through nanochannels with a densely fluorinated interior surface"  
Yoshimitsu Itoh, Shuo Chen, Ryota Hirahara, Takeshi Konda, Tsubasa Aoki, Takumi Ueda, Ichio Shimada, James J. Cannon, Cheng Shao, Junichiro Shiomi, Kazuhito V. Tabata, Hiroyuki Noji, Kohei Sato and Takuzo Aida  
*Science*, 376(6594), 738-743 (2022)
195. "Clustering feature of metal atoms in pentacene molecular solids: a first-principles study"  
Shunta Watanabe, Yoko Tomita, Kohei Kawabata and Takashi Nakayama  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 61(2), 021003 (2022)
196. "Impacts of terminal molecules on metal-atom diffusion into alkane self-assembled-monolayer films: first-principles study"  
Shunta Watanabe and Takashi Nakayama  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 60(12), 125505 (2021)
197. "New types of resonant tunneling currents at Si-p/n junctions: one-dimensional model calculation"  
Sanghun Cho and Takashi Nakayama  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 60(5), 054002 (2021)
198. "Successive H-atom Addition to Solid OCS on Compact Amorphous Solid Water"  
Thanh Nguyen, Yasuhiro Oba, W. M. C. Sameera, Akira Kouchi and Naoki Watanabe  
*ApJ*, 922(2), 146 (2021)
199. "Delivery of Electrons by Proton-Hole Transfer in Ice at 10 K: Role of Surface OH Radicals"  
Kensei Kitajima, Yoichi Nakai, W. M. C. Sameera, Masashi Tsuge, Ayane Miyazaki, Hiroshi

- Hidaka, Akira Kouchi and Naoki Watanabe  
*J. Phys. Chem. Lett.*, 12(1), 704-710 (2021)
200. "Hybrid QM/MM Free-Energy Evaluation of Drug-Resistant Mutational Effect on the Binding of an Inhibitor Indinavir to HIV-1 Protease"  
Masahiko Taguchi, Ryo Oyama, Masahiro Kaneko and Shigehiko Hayashi  
*J. Chem. Inf. Model.*, 62(5), 1328-1344 (2022)
201. "Brønsted acid-induced transannulation of the phytochemical zerumbone"  
Gengo Kashiwazaki, Ryo Watanabe, Terutaka Tsuzuki, Chieko Yamamoto, Atsuya Nishikawa, Satoru Ohtomo, Tomomi Yoshikawa, Yuto Kitamura, Yoshimi Utaka, Yasushi Kawai, Noriko Tsuchida and Takashi Kitayama  
*Org. Biomol. Chem.*, 19(47), 10444-10454 (2021)
202. "Structure and Dynamics of Crystalline Molecular Gyrotops with a Difluorophenylene Rotor"  
Taro Tsuchiya, Yusuke Inagaki, Kentaro Yamaguchi and Wataru Setaka  
*J. Org. Chem.*, 86(3), 2423-2430 (2021)
203. "Steric effects on the intramolecular charge transfer fluorescence of benzo[*b*]thiophene-1,1-dioxide bridged macrocages"  
Keita Nobuhara, Yusuke Inagaki and Wataru Setaka  
*Org. Biomol. Chem.*, 19(28), 6328-6333 (2021)
204. "Template Synthesis for Disilamacrocycles via Ring-closing Metathesis"  
Yuyang Tu, Yusuke Inagaki, Eunsang Kwon and Wataru Setaka  
*Chem. Lett.*, 50(7), 1397-1399 (2021)
205. "Crystalline thieno[3,2-*b*]thiophene-dioxide-diyl bridged molecular gyrotops as fluorescent dielectric materials"  
Daiki Hayashi, Yusuke Inagaki and Wataru Setaka  
*J. Mater. Chem. C*, 9(26), 8220-8225 (2021)
206. "Solid-State <sup>2</sup>H NMR Study for Deuterated Phenylene Dynamics in a Crystalline Gyroscope-Like Molecule"  
Wataru Setaka, Kentaro Yamaguchi and Mitsuo Kira  
*Chemistry*, 3(1), 39-44 (2021)
207. "Effect of the conformer distribution on the properties of amorphous organic semiconductor films for organic light-emitting diodes"  
Yoshihito Sukegawa, Kaito Sato, Wataru Fujiwara, Hiroshi Katagiri and Daisuke Yokoyama  
*Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23(26), 14242-14251 (2021)
208. "Model-free analysis of molecular orientation in amorphous organic semiconductor films for understanding its formation dynamics: Methods and systematic investigation"  
Yoshihito Sukegawa, Yoshiya Sakai and Daisuke Yokoyama  
*Organic Electronics*, 100, 106377 (2022)
209. "Electrochemical hydrogen formation catalysed by a Pd<sub>8</sub> string"  
Tomoaki Tanase, Kanako Nakamae, Haruka Miyano, Yoshimi Fujisawa, Yasuyuki Ura and

- Takayuki Nakajima  
*Chem. Commun.*, 57(85), 11264-11267 (2021)
210. "Octapalladium Strings Trap C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> Fullerenes Affording Metal-Chain-Wired Bucky Balls"  
Tomoaki Tanase, Kanako Nakamae, Yasutaka Kitagawa and Takayuki Nakajima  
*Chem. Eur. J.*, 27(51), 12953-12958 (2021)
211. "Fine Tunable, Redox Active Octapalladium Chains Supported by Linear Tetrakisphosphines, Leading to Dynamically 1D Self-Assembled Coordination Polymers"  
Tomoaki Tanase, Kanako Nakamae, Haruka Miyano, Yasuyuki Ura, Yasutaka Kitagawa, Shiho Yada, Tomokazu Yoshimura and Takayuki Nakajima  
*Chem. Eur. J.*, 27(47), 12078-12103 (2021)
212. "A dicyanomethyl radical stabilized by ferrocene: a new building block for radical-based dynamic covalent chemistry with redox activity"  
Misato Ishimoto, Daisuke Sakamaki and Hideki Fujiwara  
*Chem. Commun.*, 58(21), 3553-3556 (2022)
213. "Double Heterohelicenes Composed of Benzo[*b*]- and Dibenzo[*b,i*]phenoxazine: A Comprehensive Comparison of Their Electronic and Chiroptical Properties"  
Daisuke Sakamaki, Shunya Tanaka, Katsuki Tanaka, Mayu Takino, Masayuki Gon, Kazuo Tanaka, Takashi Hirose, Daichi Hirobe, Hiroshi M. Yamamoto and Hideki Fujiwara  
*J. Phys. Chem. Lett.*, 12(38), 9283-9292 (2021)
214. "Synthesis and Strong  $\pi$ - $\pi$  Interaction of Hexaazatriphenylene Derivatives with Alternating Electron-Withdrawing and -Donating Groups"  
Akira Hinokimoto, Toshinori Ono, Makoto Fujiwara, Hiroki Mori, Ryohei Akiyoshi, Shinya Nakamura, Osamu Tsutsumi, Akinori Saeki, Yasutaka Kitagawa, Satoshi Horike and Daisuke Tanaka  
*Chemistry An Asian Journal* (2022), <https://doi.org/10.1002/asia.202200225>
215. "Synthesis of Hexaazatriphenylene Charge-Transfer Complexes and Their Application in Cathode Active Materials for Lithium-Ion Batteries"  
Keisuke Nakao, Yoshinobu Kamakura, Makoto Fujiwara, Takeshi Shimizu, Yukihiro Yoshida, Hiroshi Kitagawa, Hirofumi Yoshikawa, Yasutaka Kitagawa and Daisuke Tanaka  
*Crystal Growth & Design*, 22(1), 26-31 (2022)
216. "Structural and Magnetic Studies on Nickel(II) and Cobalt(II) Complexes with Polychlorinated Diphenyl(4-pyridyl)methyl Radical Ligands"  
Ryota Matsuoka, Tatsuhiro Yoshimoto, Yasutaka Kitagawa and Tetsuro Kusamoto  
*Molecules*, 26(18), 5596 (2021)
217. "Chiroptical switching behavior of heteroleptic ruthenium complexes bearing acetylacetonato and tropolonato ligands"  
Jun Yoshida, Kana Yamazaki, Kazunori Tateyama, Hidetaka Yuge and Hisako Sato  
*Dalton Trans.*, 50(41), 14611-14617 (2021)

218. "A Tetraorganyl-Alumaborane with An Al–B  $\sigma$ -Bond and Two Adjacent Lewis-Acidic Centers"  
Satoshi Kurumada and Makoto Yamashita  
*J. Am. Chem. Soc.*, 144(10), 4327-4332 (2022)
219. "Isomerization of a *cis* -(2-Borylalkenyl)Gold Complex via a Retro-1,2-Metalate Shift: Cleavage of a C–C/C–Si Bond *trans* to a C–Au Bond"  
Akane Suzuki, Linlin Wu, Zhenyang Lin and Makoto Yamashita  
*Angew Chem Int Ed*, 60(38), 21007-21013 (2021)
220. "Mechanistic study on the reaction of pinB-BMes<sub>2</sub> with alkynes based on experimental investigation and DFT calculations: gradual change of mechanism depending on the substituent"  
Linlin Wu, Chiemi Kojima, Ka-Ho Lee, Shogo Morisako, Zhenyang Lin and Makoto Yamashita  
*Chem. Sci.*, 12(28), 9806-9815 (2021)
221. "Distance as coordinate: A distance geometry study on isomerizations of small Lennard-Jones and Au<sub>6</sub><sup>+</sup> clusters"  
Yuichiro Yoshida and Hirofumi Sato  
*Chemical Physics Letters*, 780, 138942 (2021)
222. "Selectivity enhancement in the electrochemical reduction of oxalic acid over titanium dioxide nanoparticles achieved by shape and energy-state control"  
Hiroto Eguchi, Kenichi Kato, Gergely Juhasz and Miho Yamauchi  
*Catal. Sci. Technol.*, 11(23), 7592-7597 (2021)
223. "A photochromic carbazolyl-imidazolyl radical complex"  
Yasuki Kawanishi, Yasutomo Segawa, Katsuya Mutoh, Jiro Abe and Yoichi Kobayashi  
*Chem. Commun.*, 58(32), 4997-5000 (2022)
224. "An ab initio-based approach for the formation of pyramidal inversion domain boundaries in highly Mg-doped GaN"  
Katsuhide Niki, Toru Akiyama and Tomonori Ito  
*Jpn. J. Appl. Phys.*, 61(5), 055503 (2022)
225. "Reaction of nitrous oxide and ammonia molecules at 4H-SiC/SiO<sub>2</sub> interface: An ab initio study"  
Toru Akiyama, Tsunashi Shimizu, Tomonori Ito, Hiroyuki Kageshima and Kenji Shiraishi  
*Surface Science*, 723, 122102 (2022)
226. "Explaining reaction coordinates of alanine dipeptide isomerization obtained from deep neural networks using Explainable Artificial Intelligence (XAI)"  
Takuma Kikutsuji, Yusuke Mori, Kei-ichi Okazaki, Toshifumi Mori, Kang Kim and Nobuyuki MATUBAYASI  
*J. Chem. Phys.*, 156(15), 154108 (2022)
227. "SPICA Force Field for Proteins and Peptides"  
Shuhei Kawamoto, Huihui Liu, Yusuke Miyazaki, Sangjae Seo, Mayank Dixit, Russell DeVane, Christopher MacDermaid, Giacomo Fiorin, Michael L. Klein and Wataru Shinoda  
*J. Chem. Theory Comput.*, 18(5), 3204-3217 (2022)

228. "Cooperative antimicrobial action of melittin on lipid membranes: A coarse-grained molecular dynamics study"  
Yusuke Miyazaki and Wataru Shinoda  
*Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1864(9), 183955 (2022)
229. "Accuracy of some useful closure relations in combination with the reference interaction site model theory for fluids of single component diatomic molecules"  
Tatsuhiko Miyata, Shohei Murata, Megumi Sakamoto and Yasushi Sasaki  
*AIP Advances*, 12(3), 035248 (2022)
230. "First-Principles DFT Study on Inverse Ruddlesden–Popper Tetragonal Compounds as Solid Electrolytes for All-Solid-State Li<sup>+</sup>-Ion Batteries"  
Randy Jalem, Yoshitaka Tateyama, Kazunori Takada and Masanobu Nakayama  
*Chem. Mater.*, 33(15), 5859-5871 (2021)
231. "High-Pressure Synthesis and Lithium-Ion Conduction of Li<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub> Derivatives with a Layered Inverse-Perovskite Structure"  
Shogo Wakazaki, Qiumin Liu, Randy Jalem, Takumi Nishikubo, Yuki Sakai, Naoki Matsui, Guowei Zhao, Kota Suzuki, Kei Shigematsu, Takafumi Yamamoto, Ryoji Kanno, Hena Das, Yoshitaka Tateyama and Masaki Azuma  
*Chem. Mater.*, 33(23), 9194-9201 (2021)
232. "Revealing Atomic-Scale Ionic Stability and Transport around Grain Boundaries of Garnet Li<sub>7</sub>La<sub>3</sub>Zr<sub>2</sub>O<sub>12</sub> Solid Electrolyte"  
Bo Gao, Randy Jalem, Hong-Kang Tian and Yoshitaka Tateyama  
*Advanced Energy Materials*, 12(3), 2102151 (2022)
233. "Dynamic Monte Carlo calculation generating particle trajectories that satisfy the diffusion equation for heterogeneous systems with a position-dependent diffusion coefficient and free energy"  
Tetsuro Nagai, Akira Yoshimori and Susumu Okazaki  
*J. Chem. Phys.*, 156(15), 154506 (2022)
234. "Three-dimensional free-energy landscape of hydrogen and oxygen molecules in polymer electrolyte membranes: Insight into diffusion paths"  
Tetsuro Nagai, Kazushi Fujimoto and Susumu Okazaki  
*J. Chem. Phys.*, 156(4), 044507 (2022)

### 3.2 プロジェクト別論文別刷提出状況(2022年7月31日現在)

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
aa9	斉藤 真司	6		
ad1	江原 正博	4	4	188-191
ad2	奥村 久士	5	1	32
af3	長坂 将成	1		
af6	古賀 信康	7		
af9	谷中 冴子	1		
ag0	岡崎 圭一	2		
ag7	石田 干城	1		
ag8	南谷 英美	6		
ah1	草本 哲郎	5	1	216
ah6	瀬川 泰知	4		
ah7	高谷 光	2		
ah8	倉持 光	2		
ca6	海野 雅司	2	3	55-57
cb1	田仲 二郎	1		
cb3	谷村 吉隆	2		
cb6	早瀬 修一	1		
cc1	星野 忠次	7	5	49-52, 54
cc2	長谷川 淳也	14	7	143-149
cc8	岡本 祐幸	6		
cd2	榊 茂好	5		
cd3	北河 康隆	17		
ce7	岩野 薫	1		
cf0	瀬波 大土	6		
cf1	山下 誠	3	3	218-220
cg2	鷹野 優	4	4	177-180
cg4	関山 秀雄	1		
cg6	石川 春樹	1		
cg9	赤瀬 大	5	2	162, 163
ch1	立川 仁典	15	14	113-126
ci7	数納 広哉	1		
ci8	富永 圭介	5		
ck4	中村 卓	1		
ck5	中辻 博	3		
c13	草間 仁	1	2	14, 15
c15	海老原 昌弘	1		
cm0	田中 成典	8		
cm7	水瀬 賢太	1		
cm9	森 寛敏	7		
cn2	森田 明弘	11	2	173, 174
cn9	野崎 京子	4		
co1	池田 浩人	2		
co8	宮崎 充彦	2	1	38
cp1	横山 大輔	3	2	207, 208
cr4	岩田 末廣	1		
cr5	武次 徹也	27		
cs4	Raebiger Hannes	5		
ct9	上田 一義	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
cv7	佐藤 啓文	14		
cv8	金野 大助	2		
cw1	齋藤 大明	1		
cw2	湯井 敏文	6		
cw9	岡崎 進	8		
cx7	吉田 健	10	2	1, 2
cy1	岩本 啓	1		
cy5	秋津 貴城	2		
cy9	宮田 竜彦	1	1	229
cz1	山口 兆	8	2	186, 187
da3	長谷川 真士	3	5	128-132
db5	久新 荘一郎	8		
db7	津留崎 陽大	1		
dc0	山北 佳宏	4		
dc3	伊藤喜光	1	3	192-194
df3	山本 典史	1		
dg3	三井 正明	1		
dg4	寺田 智樹	3		
dh4	林 重彦	16		
dh8	入佐 正幸	3		
di5	松本 正和	6		
dj0	中嶋 隆人	5	2	18, 19
dj6	栢沼 愛	1		
dk5	森次 圭	1		
dq9	加藤 昌子	7		
ds3	能登 香	3		
du5	中村 栄一	7		
du7	高橋 修	2	4	108-111
dw5	山下 晃一	2		
dx8	大和田 智彦	23		
eb3	佐々木 岳彦	2	1	181
ee2	倭 剛久	5	1	86
ef1	山下 雄史	5		
eh3	市橋 正彦	1		
eh7	和佐田 裕昭	3		
ek3	鷹野 景子	2	1	201
ek5	本多 一彦	1	1	175
em1	鳥居 肇	4	2	169, 170
em7	渡辺 豪	6	3	21-23
ep1	中井 浩巳	17		
eq0	松本 一嗣	1		
eq4	山田 一作	2		
eq6	中野 幸司	1		
eq7	川口 一朋	4		
eq8	稲葉 知士	1		
es4	森 聖治	15	6	44-48, 127
et4	伊藤 彰浩	4		
eu3	小野 克彦	1	1	53
ev6	工藤 聡	3	4	39, 75, 101, 102

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
ew6	波田 雅彦	18		
ex3	白石 賢二	8		
ex6	森下 徹也	2		
ey1	黒崎 譲	2		
ez2	北尾 彰朗	14		
ez3	秋山 亨	7	5	24, 73, 74, 224, 225
fa2	高橋 卓也	6		
fa5	坂田 健	2	1	85
fb5	太田 雄大	1		
fb6	邨次 智	2		
fb7	大下 慶次郎	12		
fc2	リントウルオト 正美	1		
fc3	内田 幸明	1	1	82
fc4	中野 義明	4	1	136
fc6	金 鋼	8	4	10, 11, 35, 226
fd0	山崎 祥平	3		
fd1	田中 亮	1		
fd3	宇田川 太郎	1	5	164-168
fd4	米澤 康滋	1		
fd6	小安 喜一郎	11		
fd8	影島 博之	1	1	83
fe6	畠山 允	1		
fe7	田中 大輔	1	2	214, 215
fg1	石山 達也	3		
fg3	村岡 梓	6		
fg4	佐藤 徹	11		
fg6	中山 隆史	8	3	195-197
fg8	畑中 美穂	9		
fg9	大鳥 範和	3	1	37
fh0	櫻井 英博	7		
fh1	伊藤 英人	5		
fh3	Gergely Juhasz	1	1	222
fh7	関 修平	1		
fh8	吉田 純	1	1	217
fh9	柳田 亮	1	1	28
fi0	田中 裕也	3	4	40-43
fi4	浅子 壮美	2	1	112
fi6	平野 恒夫	4		
fj0	浅川 大樹	2	3	138-140
fj4	松井 亨	3		
fk3	吉田 紀生	4		
fk4	前田 大光	17		
f11	浦 康之	3	3	209-211
f15	田代 基慶	2		
f16	新堀 佳紀	1		
fm1	水田 勉	4		
fm3	山下 健一	3		
fm4	森本 淳平	15	2	34, 61
fm7	宍戸 博紀	1		



コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fm9	西内 智彦	2	5	12, 58, 68, 171, 172
fn1	丸山 茂夫	4		
fn2	井口 佳哉	11		
fn5	神谷 昌宏	1	1	30
fn8	野口 巧	3	1	33
fo0	村田 慧	2		
fo1	福田 良一	2	2	150, 151
fo3	佐藤 久子	1	9	76-79, 103-107
fo5	東林 修平	14		
fo6	花村 仁嗣	11		
fo7	大澤 正久	1		
fo9	大野 真也	1	1	31
fp1	岡 真悠子	1		
fp5	渡邊 総一郎	1		
fp6	黒内 寛明	4		
fp8	飯森 俊文	1		
fq0	狩野 直和	13		
fq1	井手 智仁	1	1	133
fq2	清水 章弘	14	2	141, 142
fq7	伊藤 肇	6	11	5, 152-161
fq9	島田 敏宏	5	1	137
fr0	篠田 恵子	4		
fr1	坂本 道昭	1	1	6
fr2	黒田 大祐	1		
fr3	前田 理	18		
fr4	伊勢川 美穂	1		
fr5	宮崎 秀俊	3	1	4
fr6	酒巻 大輔	1	2	212, 213
fr7	林 聡子	1		
fs0	滝田 良	7	5	96-100
fs1	山元 淳平	4		
fs2	影山 莉沙	2		
fs3	山岸 洋	2		
fs4	小汲 佳祐	3		
fs5	瀬高 涉	1	6	81, 202-206
fs7	W. M. C. Sameera	2	5	13, 26, 27, 198, 199
fs9	中村 修一	3		
ft0	鈴木 賢紀	1	1	16
ft5	横川大輔	5		
ft7	鈴木 淳巨	3		
fu2	秋山 良	3		
fu3	大槻 幸義	3		
fu5	田中 慎一郎	1		
fu9	長田 浩一	1		
fv1	江川 泰暢	1		
fv2	斉藤 竜男	1		
fv3	村井 征史	1		
fv7	黒木 堯	1	1	20
fv9	玉舘 知也	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
fw0	手島 正吾	11		
fw1	石橋 孝章	9		
fw2	岡田 洋史	3		
fw4	植田 一正	1		
fw5	西長 亨	1		
fw6	小杉 健斗	4		
fw7	加藤 健太	7		
fw8	赤井 周司	3		
fx0	松田 欣之	7		
fx3	吾郷 友宏	3	4	3, 7-9
fx5	山崎 祥子	1		
fx6	星本 陽一	6		
fx8	奥山 克彦	1		
fy3	中山 哲	7		
fy4	篠田 涉	11	9	62-67, 80, 227, 228
fy5	石井 良樹	3	4	182-185
fy6	天能 精一郎	16		
fy7	平田 圭祐	1	3	17, 69, 70
fy8	山門 陵平	14	3	36, 134, 135
fy9	古屋 秀峰	4		
fz0	浅野 優太	1		
fz1	末松 安由美	2		
fz2	炭竈 享司	1	2	25, 176
fz3	高石 和人	1	1	29
fz5	船曳 一正	1		
fz7	Floris van Eerden	5		
fz8	中村 浩章	11	9	87-95
fz9	田中 秀樹	1		
ga1	鈴木 康介	4	1	84
ga2	内山 洋介	1		
ga6	高木 幸治	1	2	59, 60
ga8	李 秀榮	1		
ga9	山本 哲也	4		
gb1	信田 尚毅	5		
gb4	沼田 宗典	6		
gb5	Nguyen Thanh Phuc	1		
gb6	西本 能弘	2		
gc2	覚知 亮平	2		
gc3	小島正寛	6	1	72
gc4	上地 達矢	2		
gc5	五十嵐 明則	1		
gc6	堀 優太	2		
gc7	三ツ沼 治信	27	1	71
gc8	森 俊文	2		
gc9	甲賀 研一郎	4		
gd0	林 慶浩	12		
gd1	田口 真彦	1	1	200
gd2	桑原 穰	1		
gd3	雨夜 徹	1		

コード	代表者名	メンバー数	論文数	論文番号
gd4	田代 省平	2		
gd5	河原 正浩	1		
gd6	中村 達	3		
gd7	植村 一広	2		
gd8	青木 大輔	5		
gd9	吉田 悠一郎	1	1	221
ge0	平井 剛	9		
ge1	小泉 健一	1		
ge2	黒田 正孝	1		
ge3	近藤 健	1		
ge4	清野 淳司	3		
ge5	吉田 拓人	4		
ge6	高椋 利幸	2		
ge7	齊藤 颯	2		
ge8	小林 洋一	3	1	223
ge9	兒玉 拓也	1		
gf0	梅澤 雅和	2		
gf1	長田 裕也	5		
gf2	重光 保博	1		
gf3	山本 敦	2		
gf4	種田 将嗣	4		
gf5	光藤 耕一	1		
ia0	福永 雅喜	1		
ia3	近添 淳一	2		
qc0	梅澤 公二	2		
va1	岡崎 進	8	2	233, 234
vb7	押山 淳	12		
vc2	館山 佳尚	4	3	230-232
vc5	山崎 馨	1		
vc6	長岡 正隆	6		
vd0	武次 徹也	7		
ve0	杉野 修	6		

## センターレポート 22

2022年9月発行  
(2021年4月～2022年3月)

<編集・発行>

自然科学研究機構 岡崎共通研究施設  
計算科学研究センター

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 番地  
TEL 0564-55-7462 FAX 0564-55-7025

本書の一部または全部を、著作権者の許可なしに、複製、転載することを禁止します。