

Theoretical study on solvation effect by means of multistage strategy:
Combination of low level sampling and high level calculation

多段階計算による溶媒和効果についての理論化学的研究：
低精度計算によるサンプリングと高精度計算の組み合わせ

広島大学大学院理学研究科化学専攻 宮本秀範

アミノ酸の一つであるグリシン分子は気相中では中性型(N: neutral form)、水溶液中では分子内で電荷の分かれた両性イオン型(Z: zwitterionic form)が安定となり、安定性が逆転する。水和効果に敏感なアミノ酸に対して、水溶液中における自由エネルギー計算を実行し、アミノ酸の異性化反応の経路を比較した。

グリシンがNからZに変化する際、カルボキシル基の水素が離れ、アミノ基に新たな水素が付加する。つまり、グリシンの異性化反応は、カルボキシル基からアミノ基への水素原子移動反応で表現できる。水素原子移動の経路を求めるために、気相中でグリシン分子のN、TS、ZWを計算し、IRC経路を求めた。経路としては、2種類の経路を想定した。分子内で水素原子が直接移動する経路と、水1分子を介して移動する経路である。

水溶液中の分子の安定性を議論するためには、一つの水和構造だけを考慮するのでは不十分である。また、反応の起こりやすさは、エネルギーではなく自由エネルギーが重要となる。そこで、モンテカルロ法で得た水合構造のアンサンブルに対し、自由エネルギー摂動法を実行することで、構造間の自由エネルギー差を計算できる。水溶液中におけるヘルムホルツの自由エネルギー計算を2つのグリシンの異性化経路に沿って計算した。その際、グリシンと、ひとつの水分子は、quantum mechanics (QM) 手法のMP2/6-31G(d)レベルで取り扱い、その周辺の100個の水分子は、molecular mechanics (MM)手法のTIP3Pで取り扱った。AIM (atoms-in-molecules) 解析により、1つの水分子を介する反応経路では、2つの水素原子移動反応は、協奏的に進行することがわかった。そして、反応座標において、neutral form region、transition region、zwitterionic regionを定義した。

水溶液中で、水1分子を介する反応経路は、直接分子内移動する反応に比べ、自由エネルギー障壁が高いことがわかった。

化学反応の多くは、溶媒中で進行する。溶媒である水分子には極性があり溶質分子に大きな影響を与えるため、水溶液中での反応は特に溶媒効果を考慮する必要がある。そこで、化学反応に直接関与する部分をQM(quantum mechanics)で、その他の部分をmm(molecular mechanics)で取り扱うQM/MM法を用いることで、多数の水分子中で進行する化学反応を取り扱った。溶質に直接水合する水分子は、溶質の安定性に大きく関与する。そのため、グリシン分子に直接水合した水分子をQMで取り扱った。また、両性イオンは、分子内で電荷が分かれるため、電子相関が重要となる。気相中におけるグリシン分子のエネルギーについて、MP2/6-31G(d)レベルの計算とHF/6-31G(d)レベルのエネルギーの差を求めることによって、水溶液中のグリシン分子のエネルギーをMP2/6-31G*レベルに置き換えた。この手法により、外周の水分子をMMで、溶質に直接水合した水分子のエネルギーおよび溶質分子との相互作用をHF/6-31G*で、溶質分子をMP2/6-31G*レベルで取り扱った計算を行った。

分子力場法に基づくモンテカルロ法を用いて求めた2020万の溶媒和構造のアンサンブルから、2020種類の溶媒和構造をランダムで選ぶことで、アンサンブルを維持したまま溶媒和構造の数を減らした。そして、上記の手法を適用して2020構造からなる溶媒和構造のすべてに対してエネルギー計算を行った。

アミノ酸が中性型から両性イオンに変化する際、カルボキシル基の水素が離れ、アミノ基に新たな水素が付加する。つまり、アミノ酸の異性化反応は、カルボキシル基からアミノ基への分子内水素原子移動反応で表現できる。水素原子移動の経路を求めるために、気相中でグリシン分子のN、TS、Zを計算し、IRC経路を求めた。気相中で求めたN、Z構造

から、水 101 分子中で QM/MM 構造最適化を実行することで水 101 分子中での極小構造を得た。ここで、気相中の安定構造と水 101 分子中での極小構造の間は線形的に補完した。グリシンの水素原子移動反応に伴う構造変化の過程でそれぞれアンサンブルを発生させ、エネルギーを求めた。求められたエネルギーを用いて自由エネルギー摂動法を実行することで、自由エネルギーを計算した。

グリシン分子において、NF と ZW の安定性の差は、7.25 kcal/mol、活性化自由エネルギーの値は 11.0 kcal/mol と、実験値 (7.27 kcal/mol、14.4 kcal/mol) と近い値を得た。chelpG 電荷の計算より、溶質分子の電荷分離が大きくなると自由エネルギーの変化も大きくなっていることがわかる。分子内で大きく電子配置に偏りが生じる分子に対して、直接水和する水分子を QM で取り扱うことは、効果的であることが確認された。小さな分子について、定量的に自由エネルギー差を見積もる手法を提案した。

IR スペクトル計算は、真空中の ab initio MO 計算や、PCM 計算で多く行われている。しかし、そのような計算方法では、少しの溶媒水分子、溶媒和構造しか考慮されておらず、水和効果を正しく見積もることができない。多量の溶媒水分子をあらわに取り扱う必要がある。101 水分子中で、QM/MM-MD シミュレーションを行い、シミュレーションで得られた双極子モーメントの変化の自己相関関数をフーリエ変換することで、水溶液中におけるグリシンの IR スペクトルを得た。真空中では、 2700cm^{-1} 付近に分子内水素結合に由来する NH 伸縮振動のピークが存在したが、水溶液中の計算では、そのようなピークは見られなかった。この結果は、水溶液中の IR を計算する際に水分子をあらわに取り扱う重要性をしめしている。