

若手研究者インターナショナル・トレーニング・プログラム(ITP)

バイオインフォマティクスとシステムズバイオロジーの国際連携教育研究プログラム 報告書

Name : 山口 滋
Title : 不斉触媒反応における置換基の動的挙動および溶媒効果の分子動力学計算による検討
Institute: 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター
Partner institute: Department of Chemistry, Boston University
Duration: 2013年12月1日~2014年2月14日
Report: 研究生活 <p>ITPのご支援により2013年12月より2ヶ月半の間、ボストン大学化学科 John E. Straub 教授のグループに滞在する機会をいただくことができた。ボストンは交通の便が良く、特に T という愛称で親しまれている地下鉄を使えば市内のいたるところに容易にアクセスできる。ボストン大学は、この T のうちグリーン B ラインと呼ばれる路線の沿線に位置し、数駅にまたがって東西に細長く広がった立地となっている。このボストン大学の西のはずれにある Packard's Corner 駅から徒歩5分ほどの場所にアパートを借り、生活の拠点とした。滞在期間は12月~2月であり、ボストンの厳冬を体験することができた。特に今冬は寒さが非常に厳しかったそうである。例えば年明けの研究室再開日である1月2日に、最低気温が-20℃を下回る極寒となりスノーstormもともなって大学が休校となった。スノーstormにより休校となる場合には BU Emergency Alert と題された E メールがボストン大学のメールアカウントに送信されるが、滞在中の2ヶ月半で3回 Emergency Alert メールを受け取った。また帰国予定の2月14日の航空便がスノーstormによりキャンセルとなり帰国が遅れるなど、ボストンの冬の厳しさを体験した。</p> <p>滞在中に、2013年夏に京都大学バイオインフォマティクスセンター馬見塚研究室を訪れたボストン大学の数学・統計科に所属する博士課程学生と再会した。私がボストン滞在中に所属していた研究室は化学科であったが、その博士課程学生との縁で数学・統計科のいくつかのイベントにも参加させていただくことができた。ボストン大学の数学科ではセメスターの終了時には学生、教員が集まってパーティーを催し親睦を深めるが、その場に参加させていただくことができた。また数学・統計科の博士課程学生のためのキャリアパスセミナーにも参加した。セミナーの内容は博士課程で数学・統計を専攻した教員や企業人がいかに職を得たか体験談を語るというものであるが、学生が主体となって講演者を招いて開催されたものであった。ボストン大学数学・統計科の学生の積極性・主体性の高さ、またそれを奨励する自由闊達な雰囲気垣間みることができた。</p> <p>留学中の研究は化学科で行った。留学中に所属していた John E. Straub 教授の研究室における中心的なテーマは分子動力学シミュレーションによるタンパク質の解析である。小さいグループながら活発に議論がなされていた。私自身は不斉触媒反応の分子動力学シミュレーションをすべく Straub 教授の研究室をたずねた。</p>

Report (Continued). :

ボストンに 2013 年の 12 月 1 日夜に到着し、その翌日 12 月 2 日に Straub 教授の研究室を訪ね、研究に関するプレゼンテーションおよび議論を行った。Straub 教授が専門としているのは古典的な分子力場を使った分子動力学計算であったが、化学反応を考える際には、電子の振る舞いを計算に含める必要がある。すなわち第一原理分子動力学計算を行う必要がある。そこで、同化学科の量子化学の研究室の教授である Coker 教授とも研究に関するプレゼンテーション、議論をする機会を設けていただき、有用な助言をいただくことができた。また第一原理分子動力学計算を行う際には CPMD(Car-Parrinello Molecular Dynamics) code と呼ばれるプログラムを使用する必要がある。Straub 研では CPMD code の使い方のノウハウはなかったものの、上記 Coker 研にて博士課程を修了した Yann Tambouret 氏が Research Computing Staff として働いており、Tambouret 氏の指導・議論のもと CPMD code の使い方をスムーズに学び始めるができた。博士課程を修了したような高度に教育を受けた人材が研究のサポートのために常在している環境を体験し刺激を受けた。自己の専門外の研究をはじめるときは、環境のセットアップに大変な労力を要するが、上記のように研究のバックアップ体制がしっかりと整っていることを非常にうらやましく感じた。

研究経過

今回の滞在では第一原理分子動力学シミュレーションを用いた不斉触媒反応の解析を目的とした。不斉とはなにかについて説明する。我々の手は左右で同じ形をしているが重ね合わせることができない、同じ手袋を使うことができない。同様に分子には同じ構造でも右手型と左手型の分子が存在する場合がある。右手型と左手型の分子を作り分けることが医薬品などの合成の際に極めて重要になるが、これを簡便に達成する方法の一つが不斉触媒反応による不斉合成である。通常触媒では右手型分子と左手型分子を作り分けることはできない。一方で不斉触媒を用いると右手型分子と左手型分子へとつながるそれぞれの遷移状態にエネルギー差が生じ、どちらか一方の生成物へのパスが優勢になる。したがって不斉触媒反応での遷移状態において取り得る構造に関する具体的な情報を得ることができれば、触媒設計におおいに役に立つ。このような背景から分子動力学計算を用いた不斉触媒反応の遷移状態計算の手法を学ぶことが本滞在の主目的であった。

分子動力学計算以外にも遷移状態計算を行う方法はある。通常実験化学者が使う手法と、分子動力学計算との違いについて説明する。実験化学者が遷移状態計算を行う場合には、Gaussian プログラムなどを用いて静的な密度汎関数法(DFT)により計算を行う場合が多い。この場合は時間に依存しないシュレディンガー方程式を近似したものを解くことになる。そこでは電子の振る舞いのみを考慮し、原子核自体はフリーズした状態になっている。この手法により遷移状態を求める際には、分子の初期座標が重要となり、それに対応した遷移状態が求められることになる(近年では化学経路自動探索プログラム GRRM と呼ばれる網羅的に遷移状態を求める方法も開発されている)。単純な反応であれば、化学者の直感により取り得る遷移状態をある程度は予測でき、それに基づいて計算の初期座標を考えれば良い。しかし今回は解析対象の不斉触媒反応の遷移状態において溶媒が重要な役割を果たしているのではないかという知見が得られていた。触媒のまわりに無数に存在する溶媒分子を露に遷移状態計算に含めるのは、静的な DFT 計算では難しい。これを解決するひとつの方法が、電子の振る舞いに加えて、原子核の運動も同時に考慮することである。

Report (Continued)

原子核の運動を考慮するようにすれば、触媒のまわりに溶媒分子を配置してシミュレーションを行うことで、溶媒が触媒中心とどのように相互作用しながら反応が進行するかの一端を明らかにすることができる。これを可能にするのが第一原理分子動力学計算である。

第一原理分子動力学計算とその背景について簡単に述べる。分子動力学計算では、分子シミュレーションを行う際に、ポテンシャル（分子力場）を求め、そこから分子にかかる力を導く。この際、電子の運動をあらわには考慮しないのが、古典的な方法である。しかし反応を考える際には電子の振る舞いを考慮する必要がある。第一原理分子動力学計算では電子の振る舞いをあらわに考慮する。第一原理分子動力学計算は当初は原子核が動くたびに電子状態を、密度汎関数法を用いてセルフコンシステントに計算していた。これを繰り返すことで電子状態の変化を考慮しながら原子核の運動を考慮することができる。しかしながら、この方法は非常に計算機コストが高い。この問題を解決するために原子核と電子の計算をいわば並列処理することで、計算を大幅に高速化する方法が 1985 年に Car と Parinello により考案された[1]。これにより現実的な計算時間で第一原理分子動力学計算が可能となっている。

滞在中は、この第一原理分子動力学計算をいかに不斉触媒反応に応用するか、前例を調べプロポーザルを考えた後に、実際に第一原理分子動力学計算をすべく、その標準的なプログラムである Car-Parinello Molecular Dynamics (CPMD) code (<http://cpmd.org>)の使い方を学んだ。チュートリアルにしたがって計算を行い、簡略化された酵素反応のシミュレーションを行った。その後、解析したい反応に近い既知の計算結果[2]を再現しようと計算を試みた。しかしながら、計算に適したルテニウム原子の擬ポテンシャルを web 上のデータベース等に見つけることができなかつたため、自分で作成することになった。ここで擬ポテンシャルについて簡単に説明する。

第一原理分子動力学計算において波動関数は平面波基底で展開した形で記述される。反応を考える際には、内核電子は重要ではなく、価電子が重要な役割を果たしている。内核電子の軌道まで平面波基底を用いて展開しようとするると計算コストが大きくなる。そこでより計算コストの低い関数で内核電子の軌道を表現しようと考えだされたのが擬ポテンシャルである。内核電子を擬ポテンシャルで置き換えた上で価電子軌道の波動関数を記述する。擬ポテンシャルにもさまざまな種類が提案されており、今回はノルム保存型擬ポテンシャルの一種である Troullier-Martin 型擬ポテンシャル[3]を採用した。擬ポテンシャル作成のプログラムとして QUANTAMESPRESSO (<http://www.quantum-espresso.org>)を用い、ルテニウム原子の擬ポテンシャルを作成した。今後、作成した擬ポテンシャルを用い、第一原理分子動力学計算を行っていく。Straub 教授や Yann Tambouret 氏と議論を交えながら、不斉触媒反応の遷移状態計算に関する研究を継続していく予定である。

参考文献

[1] R. Car, M. Parrinello *Phys. Rev. Lett.* **1985**, 55, 2471.

[2] J. W. Handgraaf, E. Meijer *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3099.

[3] N. Troullier, J. L. Martin *Phys. Rev. B.* **1991**, 43, 1993.

謝辞

本 ITP の事業実施専攻長であり、滞在の機会を与えてくださった馬見塚拓教授、また滞在中、研究に関して多大なご支援をいただいた John E. Straub 教授、Yann Tambouret 氏、有用な助言をくださった David Coker 教授、親切に接していただいた Straub 研究室メンバーに感謝申し上げます。また計算にはボストン大学の Shared Computing Cluster を使わせていただきました。ボストン大学の The Center for Computational Science に感謝申し上げます。



(左上) 研究室より眺めたボストン大学

(右上) ボストンのランドマークであるプルデンシャルタワー

(左下) ボストンダウンタウン観光名所のクインシーマーケット

(右下) 雪のボストンコモン