

WAKO

実験生物学者・  
実験化学者のための  
IT活用誌

# Infomatic

# World

November 2011

No. 25

## Contents

システム生物学の勧め  
第10回 パーソナルゲノム時代の私たちに必要なもの ..... 2

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター 教授 宮野 悟、准教授 長崎正朗、技術職員 斉藤あゆむ

システム生物学ソフトウェア  
“Cell Illustrator Online【セルイラストレータオンライン】”5.0 ..... 3

有機化学者の計算化学への取り組み  
CONFLEXとGaussianの利用 ..... 4

九州大学大学院薬学研究院 教授 大嶋 孝志

コンフレックス株式会社  
計算化学ソリューション ..... 8

ポリエチレングリコールと金属イオン相互作用  
分子現象を密度汎関数(DFT)法で解析する (3) ..... 9

東京大学先端科学技術センター 阪大名誉教授 柳田 祥三  
Wavefunction, Inc.日本支店 内田 典孝

第6回 “和光&富士通” 計算化学セミナー開催記 ..... 12

ワークショップ“Spartan”を用いた計算化学実験  
『アドバンスコース』開催記 ..... 14

“Spartan'10 for Windows” 試用版のご案内 ..... 15

分子モデリングソフトウェア“Spartan【スパルタン】”  
ITスキルアップ応援キャンペーン ..... 16

## 第10回 パーソナルゲノム時代の私たちに必要なもの

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

教授 宮野 悟、准教授 長崎正朗、技術職員 斉藤あゆむ

### 1. パーソナルゲノム時代の到来

私たちはヒトという1つの生物として生きているわけではない。私たちは、腸内細菌や地球環境を維持している体内外の多様な生物とのインタラクションの中で、様々な環境因子の影響を受けながら生を全うしている。こうした生物多様性の中で、個人ごとに異なった環境因子にさらされている私たちは、一人一人少しずつ異なるゲノムを持っており、疾患の易罹患性が異なっている。この環境因子などは私たちのDNA自身だけでなくエピゲノムというDNAやヒストン修飾の状態に変化を与え、遺伝子の発現と疾患の発症に影響している。がんという病気は、ゲノムに生じた複数の遺伝子異常が複雑に組み合わさって、システムとしての統合的制御から逸脱した異常な細胞集団であることがわかってきた。がんの場合、そのゲノムには数十～数百か所の変異が蓄積している。これら異なる遺伝的要因と環境要因、さらに腫瘍細胞に蓄積した遺伝子変異の違いが、がんの悪性度や治療応答性、治療による副作用の出やすさなどを規定している。

現在、次世代シーケンサーをはじめとする大量並列シーケンシング技術により、がんなどの細胞のゲノムやエピゲノム、トランスクリプトームなどを日常的に網羅的に解析することができるようになった。シーケンシングコストが激減し、ストレージや計算リソースも急速に安価になっていくなか、パーソナルゲノム時代が到来し、ゲノム情報に基づいた個別化医療の時代が始まろうとしている(図1)。

### 2. シミュレーションよりも大規模データ解析

物理をはじめとする基本原理が明らかにされている通常の科学では、基礎となるモデルのパラメータを決めるためや、モデルが正しいことを実証するためにデータを計測する。しかし、ヒトという生物の背後にある生命システムの設計原理はまだシミュレーションできるほどわかっていない。

一方、前述のように、私たちのゲノムも、環境因子の影響を受けるエピゲノムも多様で、私たちの個々人の病気のメカニズムや薬の効き方も多様である。その上に、がんはもっと複雑であり、数十～数百のゲノム異常が蓄積し、時間と共に

進化していく異常な細胞集団であり、「生命プログラムとその多様性の理解」はこれらを相手にしなければならない。最も明らかになっている原理はゲノムにおける遺伝継承の原理であるが、転写制御ネットワークやシグナル伝達ネットワークなどについては多くの生物学的知見が数十年にわたって蓄積されてはいる。しかし、発見したことを記述し積み重ねていくこのDescriptive Scienceだけでこの課題に挑戦することには限界があることはだれの目にも明らかだろう。

また、物理モデルを作り高度に並列化してシミュレーションによって未知を拓くというアプローチは限定的で問題の本体に迫れない。そのため、がんなどの病気の分子メカニズムや分子ネットワークについての知見をガイドにしながら、ゲノムからネットワークまで前述の大規模生命データを様々な視点で統合的に解析する大規模データ解析という方法論が有効である。これにより、たとえば、個人のがんの分子病態のシステム抽出、薬の作用点や副作用の原因パスウェイを探ることが可能になることなどは、これまでの連載中で触れたところである。

### 3. 大量並列シーケンサーの衝撃

次世代シーケンサーとよばれるようになった大量並列シーケンサーは、1ドル当たりのDNA配列読み取り文字数は5年ごとに4000倍超になっている。2013年にはヒトゲノムのシーケンシングコストは1000ドルを切る。今後、nanoporeなどの新たなシーケンシング技術の実用化も想定されており、2020年までには1時間以内、100ドル以内と考えられている[1]。2011年11月の時点で、理化学研究所や国立がん研究センターが国際がんゲノムコンソーシアム[2-4]で用いている最先端のシーケンサーの一つであるHiSeq2000は1回の運転(10日ほど)で600ギガベースのDNAの文字列を出力する。このシーケンサーを用いて個人のヒトゲノムを決めるためには、30カバレッジ、即ち90ギガ(=ヒトゲノム3ギガ×30)シーケンシングすればよい。このシーケンサーは、ヒトゲノムを30コピーして印刷した紙の山をシュレッダーにかけた結果吐き出される紙断片のような100文字程度のDNAの断片文字列を60億個出力する。データはストレージに入れられ、この60億個の断片文字列をスパコンでレファレンスヒトゲノムにマッピングして解析し、どのようなゲノムになっているかをおおよそ明らかにすることが最初のステップである。このステップだけでも、1024コアを用いて数日かかっている。がんゲノムではゲノム異常が多いためレファレンスにマッピングできなかった断片が最終的に3%ほどでてくる。このような場合、3%の断片配列をその重なりをたよりにつなぎ合わせるデ・ノボ・アセンブリという作業が必要となるが、数十テラフロップス程度のスパコンでこの作業を行うことは不可能であり、手がついていない。ペタフロップスの計算が常時利用可能であれば、新たなチャレンジが生まれる。レファレンスゲノムがないゲノムサイズの大きい新規生物種ではさらに大きな困

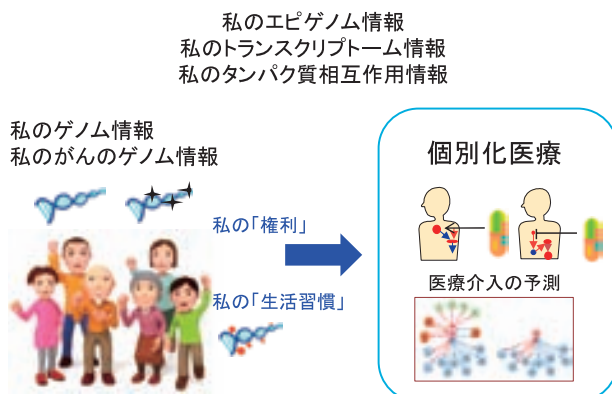


図1 パーソナルゲノムと医療情報に基づいた個別化医療の始まり

難がある。シークエンサーの技術によって、この100文字という長さが長くなったり短くなったり、データの精度の良さ悪さがある。技術はどんどん進歩していき、その時点時点で、それぞれの技術の特徴にあった解析ソフトウェアをいかに早く導入して、いかに早くデータ解析の結果を得るかが、現場の関心事であり、高並列化のためにかかる時間とのトレードオフである。

大量並列シークエンサーはゲノムのATCGの配列を決めることができるだけでなく、様々に応用技術が開発されている。DNAにはメチル化されているところがあり、シークエンサーによりDNA配列のどこがメチル化されているかを解析することができる。また、DNAが巻き付いているヒストンの修飾についても解析することができる。これらの修飾の状態をまとめてエピゲノムとよんでいるが、これらは遺伝的ではなく、環境因子の影響を受けて変化している。そしてこのエピゲノムは、転写制御に影響を与えているため、生命プログラムを理解するために重要な解析である。DNAからRNAに転写されたものをトランスクリプトームとよんでいる。タンパク質に翻訳されるmRNAのほか、翻訳や転写制御に関わっているタンパク質に翻訳されないnoncoding RNAについても、シークエンサーを用いてRNAの配列を決めるだけでなく、シークエンシングしてコピー数を解析することでRNAの定量もできる。これまでDNAチップを使ってやっていたことがシークエンサーでできるわけである。さらに、がんなどに頻繁に観察される2つの遺伝子が融合した遺伝子などもこの解析で探索することができる。さらに、タンパク質に、そのタンパク質に翻訳されるmRNAをくっつけ、相互作用したタンパク質どうしのmRNAをつないで読むことで、タンパク質相互作用を調べるIVVという技術もできている [5]。このように、シークエンサーデータの大量高速処理と大規模データ解析は、パーソナルゲノム時代における重要なチェックポイントになっている。

#### 4. ストレージと計算リソースの壁

がんのゲノムはDNAの配列だけでなく、構造にも変異が

起こっている。そして、原発から浸潤、転移と、その場所、時期で、ヘテロな細胞集団のゲノムが進化している。また、薬剤耐性を獲得したがんには新たなDNAの変異が見つっている。がんゲノムのシークエンシングでは40カバレッジ、つまり40×3ギガ=120ギガのシークエンシングをするが、浸潤、転移など複数個所の検体のゲノムをシークエンシングすればテラ単位のデータになる。血液のがんでは時系列の検体が可能である。さらに、シングルセルのゲノムシークエンシングの技術も登場している。がんの進展を四次元的に精緻にとらえようとすれば、ストレージはいくらあっても足りない。エピゲノムやトランスクリプトームは1サンプル当たりのデータ量こそ少ないが、計測サンプル数に比例して増加する。トランスクリプトームの場合、DNAチップを用いて解析すると、1チップあたり数万円かかっているが、たくさんのサンプルを一度にシークエンシング・定量できるようになれば、コストと比例して2桁以上のデータ増が想定される。これからの5年間を展望すると、1エクサバイトのストレージが、そのデータを解析するための計算ノードと合わせて必要になるだろう。

#### 参考文献

- [1] Rothberg J. M., et al. An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. *Nature*. 475 (7356) : 348-352, 2011.
- [2] International Cancer Genome Consortium, Hudson T.J., et al. International network of cancer genome projects. *Nature*. 464 (7291) : 993-998, 2010.
- [3] Fujimoto A., et al. Whole-genome sequencing and comprehensive variant analysis of a Japanese individual using massively parallel sequencing. *Nature Genetics*. 42 : 931-936, 2010.
- [4] Totoki Y., et al. High-resolution characterization of a hepatocellular carcinoma genome. *Nature Genetics*. 43 (5) : 464-469, 2011.
- [5] Miyamoto-Sato E., et al. A comprehensive resource of interacting protein regions for refining human transcription factor networks. *PLoS One*. 5(2) : e9289, 2010.

## システム生物学ソフトウェア

### “Cell Illustrator Online[セルイラストレータオンライン]”5.0

 シー・イノベーション株式会社

生命システムを構成する複雑なパスウェイ（代謝経路、遺伝子制御ネットワーク、シグナル伝達経路、細胞間の制御反応など）をPC上でまるで絵を描くように作成できるシステム生物学のためのソフトウェアです。

作成したパスウェイはPC上でそのまま簡単にシミュレーションすることができ、生体内の動的な振る舞いを観察・検証できます。

※本製品は東京大学医科学研究所で開発されたものです。

コードNo	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)*	備考
-	CI050-PC01	Cell Illustrator Online 5.0 Professional Corporate Edition セルイラストレータオンライン 5.0 プロフェッショナル コーポレート版	1セット	1,600,000	プロフェッショナル・ユーザー向け
-	CI050-SC01	Cell Illustrator Online 5.0 Standard Corporate Edition セルイラストレータオンライン 5.0 スタンダード コーポレート版	1セット	550,000	一般ユーザー向け
-	CI050-PAC1	Cell Illustrator Online 5.0 Professional Academic Edition セルイラストレータオンライン 5.0 プロフェッショナル アカデミック版	1セット	160,000	教育機関のプロフェッショナル・ユーザー向け
-	CI050-SAC1	Cell Illustrator Online 5.0 Standard Academic Edition セルイラストレータオンライン 5.0 スタンダード アカデミック版	1セット	55,000	教育機関の一般ユーザー向け
-	CI050-SS01	Cell Illustrator Online 5.0 Standard Student Edition セルイラストレータオンライン 5.0 スタンダード 学生版	1セット	12,000	学生向け (ご注文時学生証の提示が必要)
-	CI050-CA01	Cell Illustrator Online 5.0 Classroom Single Pack セルイラストレータ オンライン 5.0 クラスルーム 1ライセンス	1セット	21,000	教育機関向けバック製品へのライセンス追加価格
-	CI050-CA10	Cell Illustrator Online 5.0 Classroom 10 License Pack セルイラストレータ オンライン 5.0 クラスルーム 10ライセンス	1セット	105,000	教育機関向けバック製品
-	CI050-CA50	Cell Illustrator Online 5.0 Classroom 50 License Pack セルイラストレータ オンライン 5.0 クラスルーム 50ライセンス	1セット	490,000	教育機関向けバック製品

\*年間のライセンス料となります。

## CONFLEXとGaussianの利用

九州大学大学院薬学研究院 教授 大嶋 孝志

## 1. はじめに

ここ最近、計算化学（本稿では主に量子化学計算の意味で用いている）が実験化学者にとっても身近なものになったと感じることが多いのではないだろうか<sup>1)</sup>。手元にあるパソコンが一昔前のスパコン並の性能を持つという飛躍的な計算能力の向上と、GUIを含めた計算化学ソフトウェアの性能及び使いやすさの向上のおかげで、手元にある有機化学関連の学会要旨集を見ても、反応開発から天然物合成まで計算化学が幅広く利用されていることが分かる。以前は、計算化学の専門家に依頼して計算を行うことが多かったが、最近では、私のような普通の実験有機化学者がNMRを測定するのと同じような感覚で計算化学を利用できるようになっている。計算化学の中身を十分理解せずブラックボックスのまま利用することは大きな過ちを起こす危険があり、専門家の意見を聞きながら計算を行うことが非常に大切であるが、計算化学の経験のない実験化学者も、最初はあまり細かいことを考えず「取り敢えず使ってみる」ということも大切ではないだろうか。一度使ってみると計算化学に対する敷居がグッと低くなり、思っていた以上に実際の研究に役に立つと感じるのではないだろうか。また、ある程度の初期検討を自分で行ってからの方が、より有益なアドバイスを専門家から貰いやすくなるのではないだろうか。本稿では、2009年にGaussianセミナーにて著者が行った講演<sup>2)</sup>の内容をベースに、有機化学者が自ら計算化学を行う意義、そして（比較的低いレベルの計算であっても）計算化学が実際の研究に色々と役立ってきたということ、いくつか事例とともに紹介し、最後に、CONFLEX<sup>3)</sup>（配座探索）とGaussian<sup>4)</sup>（精密計算）を組み合わせる計算環境を提案したい。

## 2. 有機化学者が計算化学を行うことの意義

実験有機化学者が自ら計算化学を行う意義は何であろうか？ 計算化学は同じプログラム上で同じinput fileを用いれば、誰が計算を行っても全く同じ結果が得られてくる。裏を返せば、計算化学の良し悪しはinput fileの出来次第といえることができる。例えば、構造最適化を行い最安定配座（global minimum）を求めるという通常良く行われる計算にしても、後に述べる配座探索法を用いない限り、input fileに設定した初期配座は局所安定配座（local minimum）

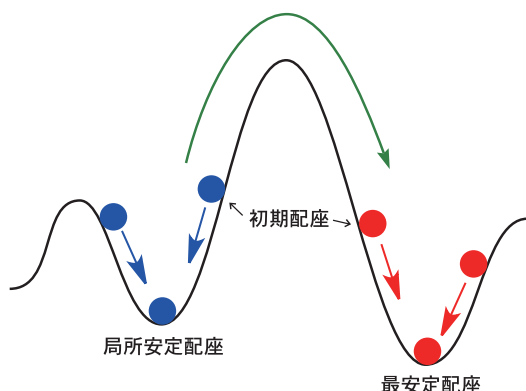


図1 初期配座の構造最適化と局所安定配座・最安定配座の関係  
通常の構造最適化ではエネルギー障壁を乗り越えて配座を発生させること（緑色の矢印）はできない。

に収束してしまうことが多く、何も情報がない状態で最安定配座を得ることは難しい（図1）。そのため、X線結晶構造解析（固体状態の配座を反映）やNMR（溶液中での配座を反映）などの測定結果や様々な実験結果を活用しながら、より実像に近い初期構造を推定していくことが必要となる。また、反応の遷移状態探索などでは、より高度な化学的知識と経験を必要とし、それらを総動員してこそ良い計算が可能となる。実際に計算を行なっていくと、計算がうまく走らなかつたり、予期せぬ方向に計算が進んだりする場合も多く、案外細かく手を加えていく必要があるので、有機化学者が直接計算結果を解析し直ぐに次の計算のinput fileに反映できると、より効率的に計算を進めることができる。

## 3. 計算化学が実際の研究の推進に役だった実例

計算化学によってどのような情報を得ることができるかは、本情報誌の「計算化学のススメ」シリーズ<sup>5)</sup>に詳しく書かれており、詳細はそちらを参照していただきたいが、分子の安定構造と生成熱、分子軌道とそのエネルギー準位、遷移状態の構造と活性化エネルギー、電子密度、静電ポテンシャル、IR、UV、NMRなどのスペクトルなど、有機化学に役立つ様々な情報を得ることができる。計算の種類としては、大きく分子力場計算と量子化学計算（半経験的および非経験的分子軌道法（*ab initio*法）、密度汎関数法（DFT法））に分類することができる。

著者が助手として研究生活を始めた1990年代末頃は、実験系の研究室で高度な計算化学を利用できる環境は少なく、有機化学の研究で実際に対象となるような大きさの分子には主に分子力場計算が利用されており、比較的小さい化合物やモデル化した化合物に対して半経験的分子軌道法計算MOPAC（一部HFレベルの*ab initio*計算）が利用されていた。著者が所属した東京大学大学院薬学系研究科 柴崎先生の研究室にはSGI社のO<sub>2</sub>というマシンがあり、Cerius2という分子力学法、分子動力学法、モンテカルロ法、分子軌道法を含んだ統合型ソフトウェアが利用可能であった。まずは、この頃に行った計算化学の利用例を紹介したい。

## 【例1】1,4-付加反応の反応性とLUMOエネルギーとの相関

著者らは先にLa-BINOL-Ph<sub>3</sub>AsO触媒を用いた不飽和ケトンの触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功しており<sup>6a)</sup>、続いて不飽和カルボン酸誘導体のエポキシ化反応の検討を行う中で、不飽和イミダゾライドが非常に反応性の高い良い基質であることを見出した<sup>6b)</sup>。種々の誘導体を合成しその構造と反応性との間に何か傾向がないだろうか、MOPAC計算（後にDFT法で再計算）によって得られる様々なパラメーターとの相関を調べたところ、LUMOのエネルギー準位とのみ良い相関がみられ、LUMOの広がりや電子密度などとは相関が見られないことが分かった<sup>6c)</sup>。次にさらなる基質の拡張を目指し検討を行ったところ、LUMOエネルギー準位の高さから反応性が低いと予想された不飽和アミドが、非常に反応性の高い基質であり、エネルギー準位が上がるほど反応性が向上することが分かった<sup>6d)</sup>。図2に全体の結果をまとめる。これは、Lnイオンがカルボニルに配位し、そのLUMOエネルギー準位を低下させることで求電子性を高めるとともに、不飽和アミドのような場合は、窒素上の孤立電

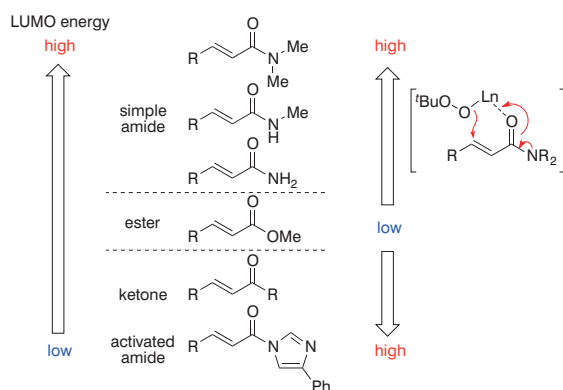
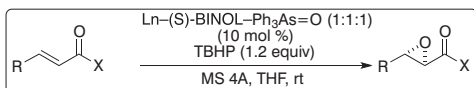


図2 触媒的不斉エポキシ化反応

子対の非局在化によってLn-OO<sup>t</sup>Bu錯体の電子密度が上がり、求核性が向上しているためだと考えられる。有機化学での計算化学は、このように実験結果の解析に用いられることが多く、反応機構を考える上で多くの知見を与えてくれる。

次に、実験結果の解析ではなく“予測”に用いることができた例を紹介する。

### 【例2】エポキシドの位置選択的開環反応

上記の反応によって得られた光学活性エポキシアミドの有用性を高めることを目的とし、エポキシドの位置選択的な環状開環反応の検討を行った<sup>7</sup>。β位にアリール基を有する場合のα選択的還元は、Red-Alを用いた分子内ヒドリド移動反応を利用した場合でもα:β=2:1と満足に行く結果を得ることができなかった(図3)。反応機構を考えるとRed-Alに含まれるNa<sup>+</sup>がカルボニルとエポキシドの両方に配位し、エポキシドの求電子性を高めていると予想されるが、その際、軌道の重なりからNa<sup>+</sup>の配位はα位に比べてβ位の反応性をより高めているのではないかと着想した。そこで、エポキシアミドにNa<sup>+</sup>を配位させた場合の構造変化をDFT計算によって求めたところ、確かにC<sub>β</sub>-O結合長の変化の方がC<sub>α</sub>-O結合長の変化に比べて大きいことが分かり、より活性化されたβ位への分子間反応により選択性が低下していると考えられた。実際にNa<sup>+</sup>の配位を抑制するために[15]crown-5を添加して反応を行ったところ、選択性は>20:1と大幅に向上し、我々の予想を支持する結果となった。このように、比較的簡単な計算であっても、分子模型からは得ることのできない様々な情報を得ることができるため、うまく計算化学を予測に使うことができれば、より論理的に反応開発や条件の最適化に利用することが可能である。

### 【例3】不斉相間移動触媒TaDiASの開発

現在様々な有機分子触媒が活発に研究されているが、著者らも二中心型不斉相間移動触媒TaDiASの開発に成功し、様々な不斉触媒反応および天然物の不斉全合成研究に利用してきた<sup>8</sup>。このTaDiASの開発においては計算化学が非常に重要な役割を担った<sup>8a,c</sup>。我々の触媒開発のコンセプトは“二つのアンモニウムカチオンで基質を挟む”ということであり、二つのアンモニウムカチオンの相対的な位置関係をどう設定するかが触媒開発の鍵であった。当初は、入手容易な1,2-ジアミン誘導体を用いる触媒デザインを行い、分子模型的には(立体的に混み合っているもの) どうにかなりそうだという印象で検討を行ったが、1,2-ジアミン誘導体では二つのアンモニウムカチオンが近すぎるということが分かった。そこで次に1,4-ジアミン誘導体を検討することとしたが、最初の触媒デザインが失敗してただけに、新しいデザインを納

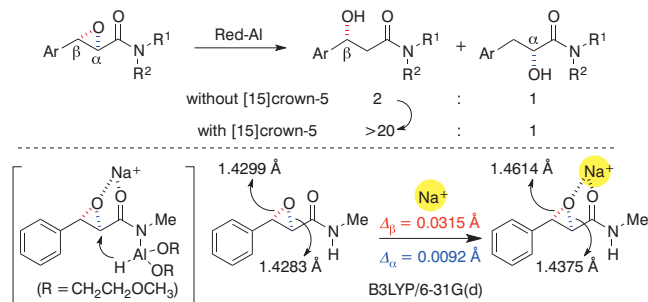


図3 位置選択的エポキシド開環反応

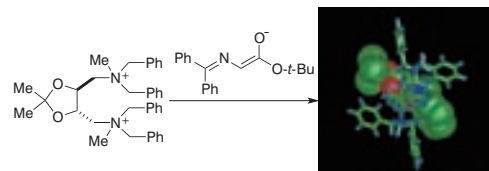


図4 不斉相間移動触媒TaDiASと基質との複合体

得してもらえただけの理由が要ると考え、学生が夏休みの間に計算によってデザインの妥当性を検証することとした。まず適当に初期配座を設定し、Cerius2で分子動力学法やモンテカルロ法による配座探索を試みたものの、十分な配座変化を伴う新たな配座を発生させることができなかった。そこで、触媒と基質のエノラートを離れた位置に配置し最適化するという地道な作業を繰り返し、ようやく最安定配座であろうと思われる構造を得ることができた(図4)。触媒部分の立体配座は、後にX線結晶構造解析によって得られたものと近いものであった<sup>8d</sup>。このようにして得られた分子モデルを画面上でぐるぐる回しながら見せてあげると、学生も「面白そうですね、これだったらうまくいくかもしれないですね」と納得して実験に取り組んでくれた。学生をやる気にさせるという意味でも“計算化学は役に立つ”と実感した瞬間であった。最終的には様々な置換基やカウンターアニオンを三次元的に変化させることによって、触媒的不斉アルキル化反応、Michael反応、Mannich型反応など、反応ごとに最適な触媒を開発することができた。

2005年に大阪大学大学院基礎工学研究科の真島先生の研究室に助教として異動した際、Gaussianを用いた量子化学計算の専用機としてItanium2をCPUに有する計算機を購入した(学会誌によく広告が掲載されていたもので当時100万円程度)。翌年もう一台追加購入し、ようやく少し大きい分子の量子化学計算が可能となった。また、数年後にデスクワーク用に購入したMacPro(Xeon quad core、35万円程度)は、先に購入したItanium2機を凌ぐ計算速度を有しており、静音性の面でも優れていた。MacOSであればUNIXのコマンドをそのまま利用することができ、計算化学の専用機とすることも、他の業務と併用することも可能であり、まず最初に導入するにはリスクが少なくお勧めである。

### 【例4】Pt触媒による直接アミノ化反応の配位子効果

筆者らはアリルアルコールの直接アミノ化反応の開発を目指し検討を行い、PtとDPEphosあるいはXantphos配位子を組み合わせることで、望みとする環境調和型の触媒反応が進行することを見出した<sup>9</sup>。種々の配位子を用いて配位子効果の検討を行い、配位子のbite angleが大切だろうという大体の傾向はつかんでいたが<sup>9a</sup>、Pt錯体の構造情報は非常に限られていたため、計算化学によって様々な配位子を有する[Pt(η<sup>3</sup>-allyl)(L-L)]<sup>+</sup>錯体の構造最適化を行い、そのbite angleと反応性との相関を調べようと考えた<sup>9b</sup>。実際の計算は、できるだけ構造の近い遷移金属錯体のX線結晶構造解析のデータを参考に初期配座を作り、DFT計算によって構造最適化を行った(図5)。その結果、単純にbite angleに依

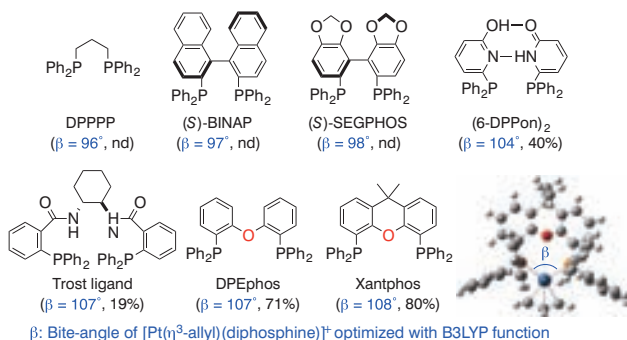
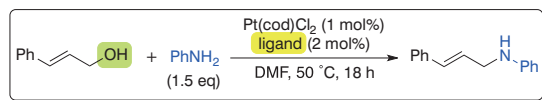


図5 Pt触媒による直接アミノ化反応

存して反応性が決まる場合 (bite angleは100°以上であることが必要) の他に、別の要因 (オルト位酸素の有無、リン上の電子密度など) によって反応性が決まる場合など、幾つかのパターンに分類できることが分かった。DFT計算によって得られた最適化構造と、後になって成功したX線結晶構造解析の結果<sup>9a</sup>を比べた場合、リン上のPh基の向きが少し異なっていただけで、その構造はbite angleを含めて非常に良く一致していた。

#### 【例5】Fe(dpen) 錯体の予測

御存知の通り、1985年にフラーレンが発見される遙か前、豊橋技術科学大学の澤先生は計算化学によってフラーレンの存在を計算化学で予測していた<sup>10</sup>。これと同じように、全く未知の化合物の存在を計算化学で予測した例を一つ示したい (著者自身は計算のお手伝いをしただけで、中村先生、真島先生の着想)<sup>11</sup>。フェロセンはCp基が二つ結合して18電子となって安定な錯体を形成しているが、10員環の共役オレフィンDPENを用いればフェロセンのtopological isomerになるのではないかと、というアイデアの元、計算化学でそれを検証することとした (3d遷移金属の計算は基底状態だけではなく励起状態も常に考慮しなくてはならず計算が非常に難しくなってしまうため、今回は一部を除き基底状態の計算のみを行った)。その結果、Fe(O)とDPEN配位子の $\pi$ 電子が非常に強い結合性相互作用を示し、中心にFe(O)を有する美しい対称構造のFe(dpen)錯体が得られることが示された。HOMOやLUMOを含め、すべての分子軌道は対称性の高いものであった (図6)。同様にして等電子構造であるTi(CO)<sub>2</sub>(dpen)、[V(CO)<sub>2</sub>(dpen)]<sup>+</sup>、CrCl<sub>2</sub>(dpen)錯体なども同様の対称性の高い安定な構造を有していることが分かった。これらの錯体はDPEN配位子の合成が困難なため現時点では残念ながら合成に成功していないが、いずれ実際に合成され計算化学での予測が実証されることを期待している。

反応の遷移状態の構造やその反応経路に関する情報は、分光学的測定で得ることが困難であるため、特に計算化学の有用性が高い。著者らもグリオキサールからグリコール酸への変換反応が1,2-水素移動反応で進行することをDFT計算によって証明し、金属の種類による反応性の違いなどもうまく説明することができた<sup>12</sup>。2009年に九州大学に教授として異動した際、より計算化学環境を充実するために九州大学のスーパーコンピューターを利用することとし、これによって計算時間のかかる反応経路の解明も実用レベルで検討できるようになった。最後にその例を一つ紹介する。

**【例6】** ケトンに対する触媒的不斉アルキニル化反応は、ケトンの反応性の低さと逆反応が容易に進行してしまうことから、非常に困難な反応の一つとされていた。著者らはRh-Phebox錯体が $\alpha$ -ケトエステルに対する不斉アルキニル化

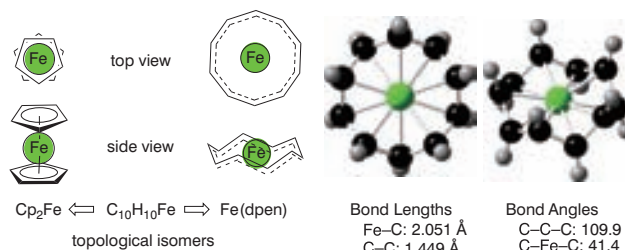


図6 Cp<sub>2</sub>FeとFe(dpen)

反応の非常に優れた触媒である事を見出し、様々なアルキンに対して高収率・高エナンチオ選択性で反応を進行させることに成功した<sup>13</sup>。この反応はRhがまず $\pi$ 酸として機能しアルキンを活性化し、今度はRh-OAc部位が分子内プレンステッド塩基として機能することでアルキンの脱プロトン化が容易に進行するため、室温条件でもRhアルキニリド錯体が効率的に生成することが分かっている。続くケトンの活性化と律速段階と考えられるC-C結合形成反応に関しては、錯体化学的・分光学的な情報を十分に得ることができなかったため、計算化学を用いた検討を行うこととした (図7)。本原稿の執筆段階では、まだすべての計算を終えることはできていないが、当初予測していたRh(III)のルイス酸的なケトンの活性化ではなく、ここでもRhは $\pi$ 酸として機能していること、そしてこの活性化が不十分であるため反応性の高い $\alpha$ -ケトエステルに基質が限定されてしまうことなどが分かってきている (未発表)。この不十分なケトンの活性化を補うことができるように官能基を追加した配位子を用いると活性化エネルギーが大幅に低下することも見出しており、現在、実際に配位子合成を行なっているところである。

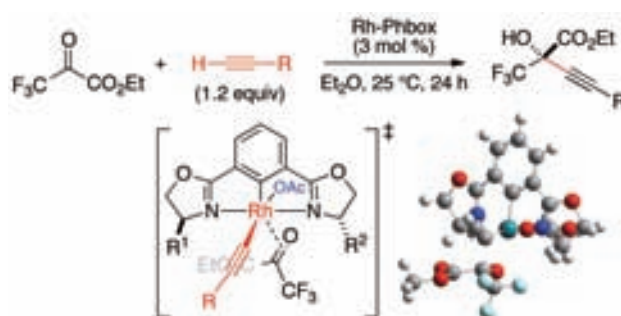


図7 Rh-Phebox触媒によるケトンの不斉アルキニル化反応

#### 4. CONFLEX(配座探索)とGaussian(精密計算)の組み合わせ

いくら高精度の計算を行なっても、input fileの初期構造が適したものでないと、せっかくの計算が無意味なものになってしまう。先に述べたように、様々な測定結果や実験結果、そしてこれまでの知識と経験を総動員して初期構造を推定していくことになるのだが、局所安定配座間のエネルギー障壁を飛び越えて (図1 緑色の矢印) 配座を発生・探索するプログラムを用いれば、input fileの良し悪しにかかわらず最安定構造を得ることが可能となる。このような配座探索法としては、グリッド探索法、ランダム (モンテカルロ) 探索法、分子動力学法、CONFLEX法などが知られており、これらは基本的に分子力場を利用している<sup>10</sup>。この中で著者は、ほぼ全自動で最安定配座だけでなくすべての局所安定配座を網羅的に探索できるCONFLEXを主に利用している。御存知の通り、分子力場計算は用いる力場 (MM2やMM3, AMBER, CHARMM, UFF, MMFFなど) のパラメーターが目的とする分子に対応していなければ、計算を走らせることができない (UFFのように全元素を取り扱えるように設計されたものもある、ただし精度は落ちる)。しかしながら、

力場のパラメーターはどんどん拡充され、また、生化学の分野など、特定の分野での利用に焦点を絞ってパラメーターの精度の向上が図られているため、一般的な有機化合物を対象にする限り、大きな問題にはならないだろう。配座探索によってある程度以上の存在比率で存在すると予測された配座をいくつか選択し、それをGaussianを使ってab initio法やDFT法によって構造最適化していけば良い。一方、ヘテロ元素や金属元素を有する化合物の場合、力場のパラメーターは揃っていないと考えておいた方がよい。そのため、上述の [Pt( $\eta^3$ -allyl)(L-L)]<sup>+</sup> 錯体の構造最適化<sup>11b</sup>などには利用することができない。しかしながら、CONFLEXのinput fileに少し手を加えれば、金属錯体の配座探索にも応用できることが最近分かってきたので、最後にその例を紹介する。

#### 【例7】 [Pt( $\eta^3$ -allyl){(2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)PPh<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 錯体の構造最適化

先に、Pt触媒による直接アミノ化反応にはbite angleの大きな配位子を利用することが必須であると書いたが、唯一の例外は単座配位子である (2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)PPh<sub>2</sub>を用いたときであり、この場合は中程度の収率で目的物を与える<sup>11b</sup>。単座配位子でもPPH<sub>3</sub>からなる錯体の場合は容易に構造最適化することができるが、(2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)PPh<sub>2</sub>の場合は二つのMeO基の置換パターンで初期配座に21通りの可能性があったため、21通りすべての初期配座のDFT計算を行い、存在比率をボルツマン分布に従って計算することで104°というbite angleを導いた。しかしながら、この方法はいかにも効率が悪い。もっと組み合わせが多くなると、すべてを網羅していくことは不可能に近い。そこでCONFLEX社の方に相談したところ、「Pt(II)をとりあえずパラメーターが存在する他の金属M(II)に変更し、さらに、金属と炭素結合などの距離に制限をかければ、 $\pi$ -アリル錯体の構造を保ったまま、配位子の部分の配座探索ができるのではないか」という助言を頂いた。そこで実際にCONFLEXのinput file(.molファイル)に結合距離の制限をかけるよう手を加え配座探索を行ったところ、先の21通りの計算結果を含むような多様な配座を発生し、最安定配座として導かれた配座はDFT計算による最安定配座と非常に良い一致を示した(図8、未発表)。一部、アリル基が不自然に回転してしまうなどの問題はあったものの、これはinput fileの制限のかけ方を工夫すれば、十分に解決可能であると考えている。このように、有機化合物だけではなく力場パラメーターが不足している金属錯体を含めた様々な化合物の配座探索がCONFLEXを用いることで可能となっており、CONFLEX(配座探索)とGaussian(精密計算)を組み合わせることで、有機化学者が興味を持つ広範な化合物や反応に対して有益な情報を与えてくれるのではないかと期待している。

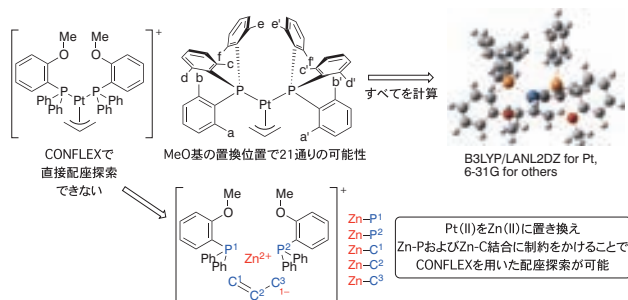


図8 [Pt( $\eta^3$ -allyl){(2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)PPh<sub>2</sub>}<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 錯体の構造最適化

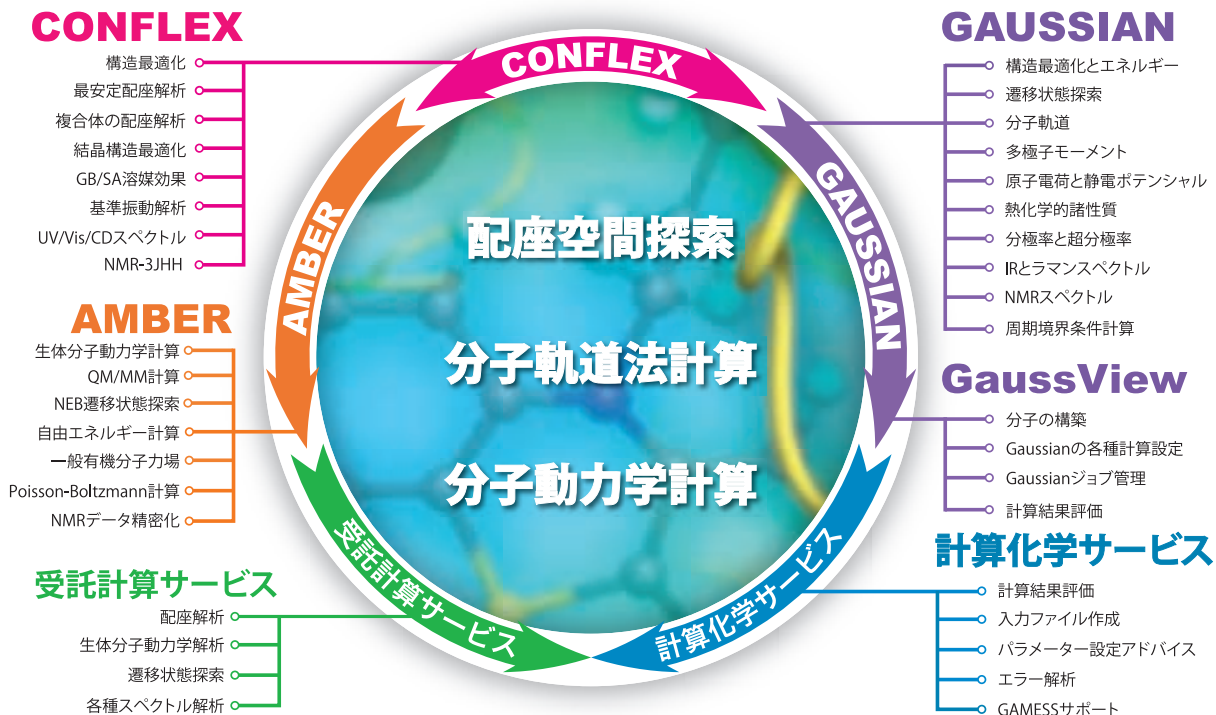
## 5. おわりに

著者が大学院生だった頃は、一般の有機化学の研究室では計算化学の環境が整っておらず、著者などはHückel計算の教科書の巻末についていたBasicのプログラムを自分で入力

して利用するのが精一杯であった。一方現在は、50万円もかければ計算機とソフトを含めてそこそこの計算化学環境を手に入れることが可能である。今回見てきたように、実験化学者が計算化学を上手に利用することで、実験では手に入れない様々な有益な情報を得る事ができる。また、近い将来、実験化学者も計算ができて当たり前時代になっていくと考えられ、今から少しずつでも取り組んでいくことが大切だと考えている。一方で、実験化学者として計算結果を過信しないことも大切である。個人的には計算化学はあくまで実験の優先順位を決めるため(成功の確率を上げるため)に利用しており、いくら計算で良くない結果が出たとしても、実験する前にダメだと決め付けてしまうようなことは、計算化学の間違った使い方だと考えている。「化学実験」「機器分析」「計算化学」すべてを活用して、実験化学者にしかできない研究が発展していくことを期待したい。

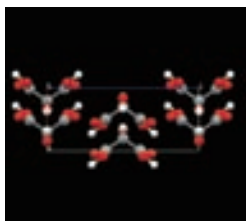
## 参考文献

1. 計算科学実験の教科書：(a)「電子構造論による化学の探究 第二版」Foresman and Frisch, 田崎健三訳 ガウシアン社 1998年 (b)「第5版 実験化学講座12計算化学」日本化学会編 丸善 2004年 (c)「Gaussian プログラムで学ぶ 情報化学・計算化学実験」堀憲次、山本豪紀 著 丸善2006年 (d)「すぐできる量子化学 計算ビギナーズマニュアル」平尾公彦監修 武次徹也編 講談社サイエンスフィク 2006年など
2. 「有機化学者の計算化学への取り組み」、Gaussian09セミナー、大阪国際会議場、2009年10月21日
3. <http://www.conflex.co.jp/>
4. <http://www.gaussian.com/>
5. 「計算化学のすすめ 第1~8回」リントウルト正美 著 Wako Infomatic World No. 3~10.
6. (a) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725-2732. (b) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9474-9475. (c) Ohshima, T.; Nemoto, T.; Tosaki, S.-y.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10485-10497. (d) Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.-y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544-14545.
7. Kakei, H.; Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 317-420.
8. (a) Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539-9543. (b) Ohshima, T.; Gnanadesikan, V.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Nemoto, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11206-11207. (c) Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743-7754. (d) Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564-4567. など
9. (a) Utsunomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3371-3374. (b) Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317-14328.
10. Osawa, E. *Kagaku* **1970**, *25*, 854
11. Nakamura, A.; Ohshima, T.; Mashima, K. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4373-4375.
12. Ohshima, T.; Yamamoto, Y.; Takaki, U.; Inoue, Y.; Saeki, T.; Itou, K.; Maegawa, Y.; Iwasaki, T.; Mashima, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2688-2690.
13. Ohshima, T.; Kawabata, T.; Takeuchi, Y.; Kakinuma, T.; Iwasaki, T.; Yonezawa, T.; Murakami, H.; Nishiyama, H.; Mashima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6296-6300.



**CONFLEX6.8** New!

- ・ 最安定構造探索・配座空間探索
- ・ 溶媒効果・GB/SAモデル
- ・ 振動解析
- ・ 結晶構造最適化・結晶多形の評価
- ・ 複合体の配座解析 New!
- ・ NMR-3JHH
- ・ 64 bit CPUに対応 New!
- ・ マルチコア CPUに対応 New!



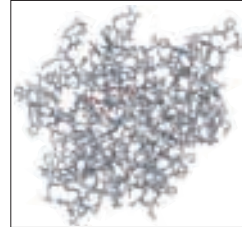
**AMBER11**

- ・ 分子動力学計算
- ・ QM/MM シミュレーション
- ・ 一般化ボルンモデルの新規パラメーター
- ・ 3D-RISM溶媒効果
- ・ 部分NEB法
- ・ Isotropic Periodic Sumモデル
- ・ UCSF DOCKとの連携
- ・ GPUカードによる高速化



**Gaussian09 Rev.C**  
**GaussView5** New!

- ・ 量子化学計算
- ・ ONIOM法の拡張(遷移状態の構造最適化等)
- ・ 溶媒効果を取り入れたONIOM法
- ・ TD法による励起状態の構造最適化
- ・ EOM-CCSD法による励起状態計算
- ・ DFT汎関数の拡張
- ・ Windows版が64 bitに対応 New!



**計算化学サービス・受託計算サービス**

- ・ 計算化学用クラスターマシン構築
- ・ ソフトウェア導入アドバイス
- ・ インストールサービス
- ・ 各種トレーニング
- ・ 配座空間探索
- ・ 生体分子動力学計算
- ・ 遷移状態探索
- ・ 各種スペクトル解析
- ・ 各種ソフトウェアサポート
- ・ CONFLEX
- ・ AMBER
- ・ Gaussian
- ・ GAMESS



# 分子現象を密度汎関数(DFT)法で解析する (3)

東京大学先端科学技術センター 阪大名誉教授 柳田 祥三  
Wavefunction, Inc.日本支店 内田 典孝

純粋な密度汎関数理論 (DFT) では、原理的には厳密さを失うことなく波動関数のかわりに電子密度の汎関数を用いている。その計算は精度が比較的高く、一連の分子に関する分子軌道の比較は意義が深い。DFT理論を解説した「原子・分子の密度汎関数法」の緒言に、「DFTが利用できる分子系は、エネルギー最小化の原理が本質的に重要な役割を担っている基底平衡状態分子系である」と記されている。従って、DFTによって導入される多くの変数は、直感的に理解しやすく、平衡状態の分子構造、配座、結合距離、結合角、結合面、さらに、MullikenやPaulingの電気陰性度、Fukuiの反応指数、熱力学的データ、双極子モーメントを挙げるができる。とりわけDFT法では、電子を与える分子の最高占有分子軌道 (HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital)、電子を受け取る分子の最低空分子軌道 (LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital) が容易に比較できる。分子化学現象を、分子のHOMO/LUMOの分布 (密度) とエネルギー相関によって理解を深め、研究発展の予想が可能となっている。

量子化学的な計算は、真空中の原子・分子であると理解されている。その結果、多くの有機化学者が計算化学を疎んできた傾向がある。筆者は溶液中の分子でも、溶媒の影響を最小限にして分子は会合し、結晶構造に近い熱力学的平衡状態にあると理解している。筆者らは以前、非環状のポリエチレングリコール誘導体 (PEG) が、アルカリ金属イオンやアルカリ土類金属イオンと溶液中でも、顕著な相互作用を示すことを見出し、多くのPEGオリゴマーがアルカリ金属イオンやアルカリ土類金属塩と結晶構造を形成することを報告した。詳細は日本化学会欧文誌を参照されたい。[*Bull. Chem. Soc., Jp.*, Vol. 51, No.11, 3111-3120 (1978).] Spartan'08を用いたPEG誘導体のDFT分子軌道計算の結果、PEGの配座構造の特性として、環状PEG誘導体であるクラウンエーテルに匹敵するアルカリ金属イオンとアルカリ土類金属イオンとの強い相互作用が説明できる。

## 1. ポリエチレングリコールの構造

ポリエチレングリコール (polyethylene glycol、略称PEG) は、エチレングリコールが重合した構造をもつ高分子化合物である。PEGの結晶構造では、7個のオキシエチレン鎖が、単位ユニットとしてアンチ (trans) 配座よりゴーシュ (Gauche) 配座構造を取ることで、螺旋PEG構造をとっている。トリエチレングリコール (EO3) を例に、分子モデリングソフトSpartan'08を用いて、all-trans配座構造のEO3と、all-gauche配座構造で構成される2種類のEO3に対してMMFFで構造緩和し、B3LYP、6-31G\*レベルのDFT計算を行った (図1)。右側に図示した半環状EO3のall-gauche配座体が、より安定なエネルギー配座構造体として求められた。そこで、all-gaucheのEO3、テトラエチレングリコール (EO4)、ペンタエチレングリコール (EO5)、ヘキサエチレングリコール (EO6) を、18-crown-6を開環させて得られるall-gauche配座の構造体として採用・計算した (表1)。なお、EO7に関しては、EO7のgauche配座が作る螺旋構造を維持させるために、

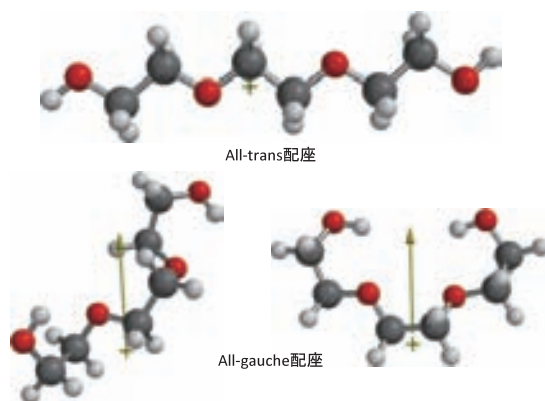


図1 トリエチレングリコール (EO3) all-trans配座構造と2種のall-gauche配座構造

表1 エチレングリコール誘導体all-gauche配座とall-trans配座の比較

Name	E (kcal/mol)	$\Delta E$ /all gauche-all trans (kcal/mol)	E LUMO (eV)	E HOMO (eV)	Dipole (debye)
EO3 all gauche	-337542.00	-6.18	1.74	-7.13	4.47
EO3 all trans	-337535.82		1.66	-6.87	0
EO4 all gauche (3HB)	-434080.85	-15.34	2.06	-6.43	4.07
EO4 all trans	-434066.09		1.67	-6.87	2.02
EO5 all gauche (HB)	-530609.21	-13.80	2.09	-6.32	4.12
EO5 all trans	-530596.41		1.67	-6.87	0
EO6 all gauche (3HB)	-627141.09	-13.86	1.82	-6.11	4.08
EO6 all trans	-627127.23		1.67	-6.90	2.10
EO7 all gauche (1HB)	-723666.00	-8.10	2.24	-6.50	3.69
EO7 all trans	-723657.90		1.68	-6.93	2.71

HB: 分子内水素結合の数。

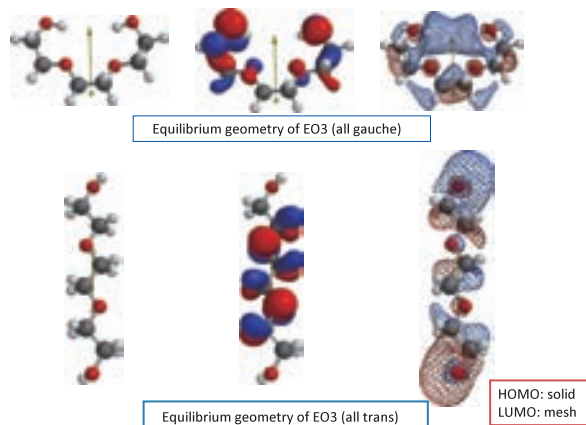


図2 EO3の配座構造と平衡エネルギー構造

延ばした構造を初期構造としMMFFで構造緩和しDFT計算を行った。なお、すべてのDFT計算は対称性をはずした。

図2と図3に収束したEO3とEO7のHOMO/LUMO構造を例示した。表示構造は双極子モーメントを垂直になるようにした。表1より、gauche配座がtrans配座よりも安定であり、分子内水素結合を形成することで、さらにエネルギー的に安定になる。また、EO3とEO7の両all-trans配座体のHOMOは分子中央に分布する。興味深いことにEO4、EO5、EO6、EO7のall-gauche配座構造は、分子内水素結合を与

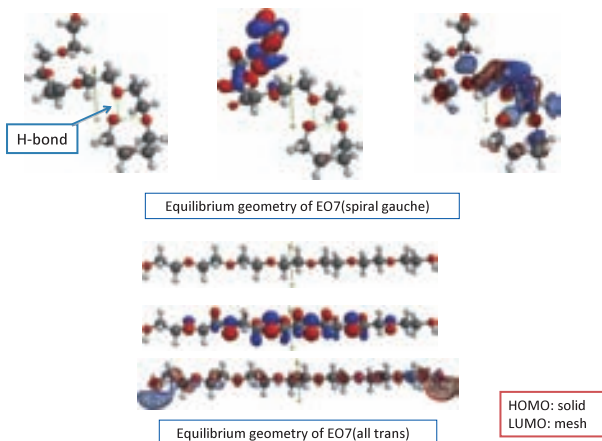


図3 EO7の配座と平衡エネルギー構造

えて収束した。なお、両配座体のLUMO準位とHOMO準位がそれぞれ正負に大きい値が得られた。PEGが比較的酸化還元に対して安定であることと一致する。なおまた、all-gauche配座が高い双極子モーメントを与えた。PEG分子のall-gauche配座構造間には生成エネルギー差は少なく、PEGを構成するオキシエチレンがgauche/trans配座を容易に取れることを理解させる。すなわちPEG分子が極めて柔軟な分子鎖と言うことである。

## 2. PEGのイオン双極子相互作用

EO4, EO5, EO6それぞれのall-gauche配座体に入アルカリイオンとしてNa<sup>+</sup>を挿入した分子イオン構造をMMFFで構造緩和し、B3LYP、6-31G\*レベルによって構造最適化し、計算化学的にそれぞれのNa<sup>+</sup>との反応生成熱を求めた。図4、図5、図6に収束したNa<sup>+</sup>内包分子イオン構造と生成熱の計算結果を示した。

柔軟なオキシエチレン鎖がall-gauche配座をとることで、Na<sup>+</sup>と強く相互作用することが示され、鎖状が長くなるにつれて大きく発熱的に生成する。この種の相互作用は、金属イオンと中性PEG分子中の酸素HOMOとの相互作用、即ち、イオン・双極子相互作用と理解されている。特に、Na<sup>+</sup>に対して強い相互作用が明らかになったEO6では、クラウンエーテル類の15-crown-5や18-crown-6との錯体に見られるよ

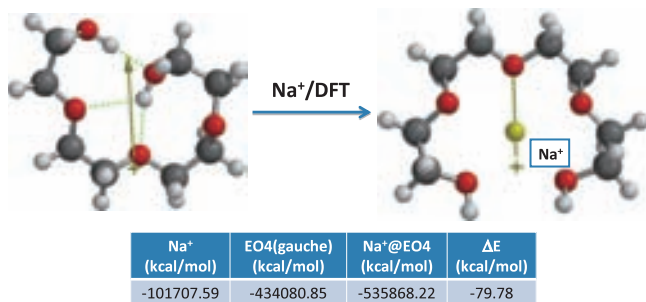


図4 EO4のNa<sup>+</sup>との反応とその平衡構造

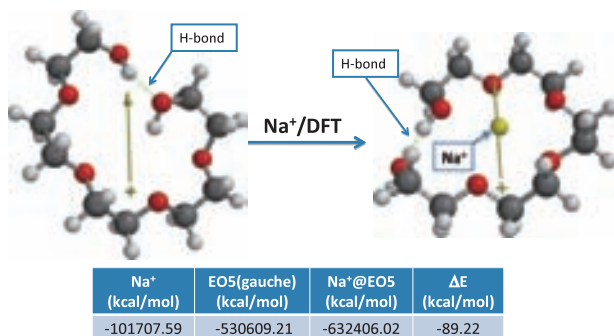


図5 EO5のNa<sup>+</sup>との反応とその平衡構造

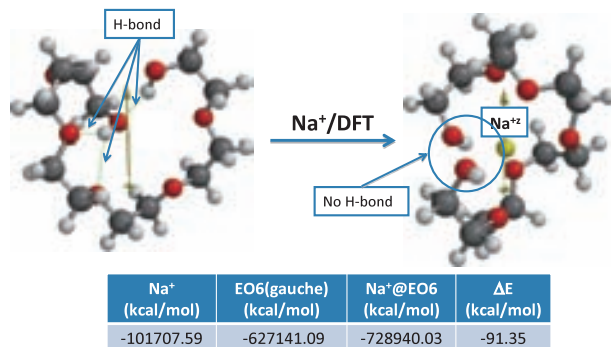


図6 EO6のNa<sup>+</sup>との反応とその平衡構造

うに、環状構造を与えた。注目すべきは、all-gauche配座のEO6が水素結合を有するものの、Na<sup>+</sup>の内包によって水素結合は切断され、水素結合を形成することなく環状構造を維持して収束した(図6)一方、K<sup>+</sup>とヘプタエチレングリコール(EO7)とのDFT計算では、環状構造の形成に末端水素結合が寄与することを示したことである(後述図10参照)。PEGのHOMOの強い相乗的なイオン・双極子相互作用の関与が理解できる。

## 3. クラウンエーテル構造と金属イオンとの相互作用

クラウンエーテルとして18-crown-6の基本構造を計算した(図7)。Cambridge structural databaseからのNH<sub>4</sub><sup>+</sup>イオン内包18-crown-6のX線結晶構造(EFOROH)の18-crown-6構造部分を用いた(A)。さらに、その結晶構造に基づき、すべての酸素原子がgauche配座を維持する18-crown-6構造をSpartan'08で作製し、MMFFで構造緩和した後、対称性は外してDFT計算した(B)。さらに、all-gauche配座のEO6を用いて環状構造とし、その構造に対してDFT計算した。この場合、MMFF構造緩和後、二つのオキシエチレンがtrans配座を有する18-crown-6構造が得られ、計算は収束した(C)。それぞれの生成熱、HOMO/LUMOエネルギー、HOMOの分布、双極子モーメント、さらに、18-crown-6環の最大酸素-酸素結合に関して、MMFF構造緩和後とDFT計算後の数値を図7中の表に示した。

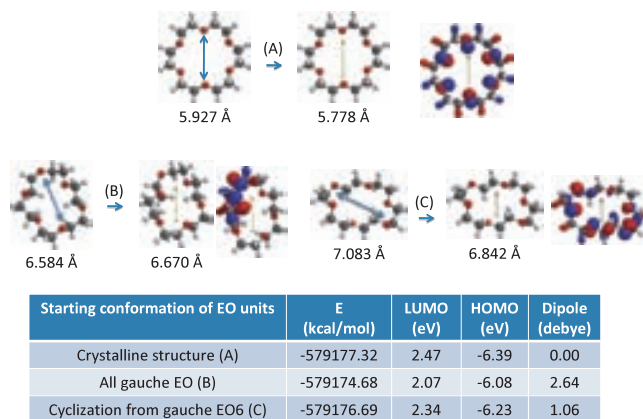


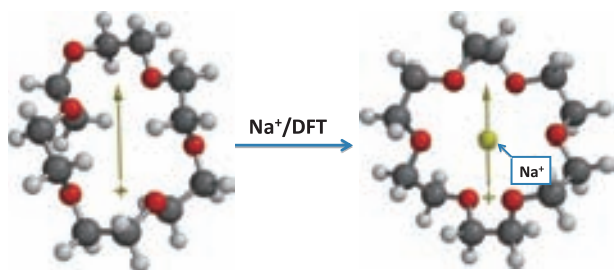
図7 18-crown-6の平衡構造の初期構造の依存性

Aの構造設定から求めた18-crown-6構造は、計算後の環半径は収縮し、エネルギー的には最も安定である。また、HOMOエネルギーは最も低いが、分布は均一であり金属イオンの受け入れに適しているように思われる。一方、BとCの構造設定から求めた18-crown-6構造では、環半径は大きく変化した。特に、B構造から、環構造は長短が大きく変化した。エネルギー的には安定ではなく、HOMO分布も不均一である。

図8にBの構造設定で求めた18-crown-6構造とNa<sup>+</sup>の挿入構造 (Na<sup>+</sup>@18-crown-6) の計算結果を示す。大きな発熱量101.92kcal/molを与えて収束した。しかも、環構造は対称的に広がりAの構造設定で求めたNa<sup>+</sup>@18-crown-6構造とほぼ同じであった。

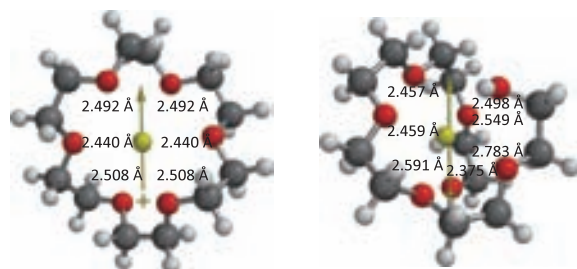
図9には、Na<sup>+</sup>@18-crown-6の計算構造とNa<sup>+</sup>を内包したEO6構造 (Na<sup>+</sup>@EO6) を比較した。EO6の酸素とNa<sup>+</sup>との双極子相互作用距離が、Na<sup>+</sup>@18-crown-6のそれとほぼ等距離にあることが判明した。EO6はNa<sup>+</sup>に対して、18-crown-6に勝るとも劣らないイオン・双極子相互作用を有することがDFT計算で支持された。

図10にはK<sup>+</sup>に対するEO7と18-crown-6のイオン・双極子相互作用を比較した。すなわち、K<sup>+</sup>@18-crown-6とK<sup>+</sup>内包EO7構造 (K<sup>+</sup>@EO7) の比較である。K<sup>+</sup>の場合はEO7に対して、18-crown-6に匹敵する強いイオン・双極子相互作用を有することが確認できた。筆者らは以前、EO7分子とK<sup>+</sup>との強い相互作用を、NMR測定とカリウム塩との錯体単離で確認している。分子内水素結合が大きく寄与していることが、今回のDFT計算は示している。



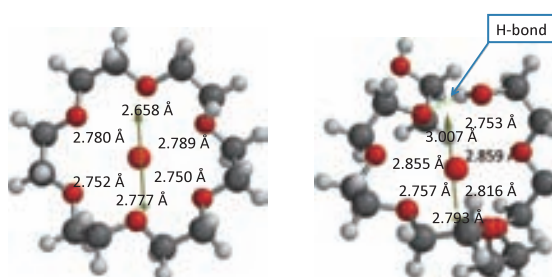
Na <sup>+</sup> (kcal/mol)	18-crown-6 (kcal/mol)	Na <sup>+</sup> @18-crown-6 (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
-101707.59	-579174.68	-680984.19	-101.92

図8 18-crown-6のNa<sup>+</sup>との反応とその平衡構造



Name	ΔE (kcal/mol)	E LUMO (eV)	E HOMO (eV)	Dipole (debye)
Na <sup>+</sup> @18-crown-6	-101.92	-2.46	-10.22	0.06
Na <sup>+</sup> @EO6	-91.35	-2.78	-10.23	1.53

図9 Na<sup>+</sup>を捕捉した18-crown-6とEO6の構造とエネルギー

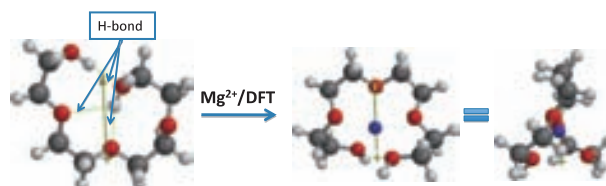


Name	ΔE (kcal/mol)	E LUMO (eV)	E HOMO (eV)	Dipole (debye)
K <sup>+</sup> @18-crown-6	-80.25	-2.85	-10.11	0.26
K <sup>+</sup> @EO7	-88.22	-2.70	-10.04	1.76

図10 K<sup>+</sup>を捕捉した18-crown-6とEO7の構造とエネルギー

#### 4. アルカリ土類金属イオンとのイオン・双極子相互作用

PEGがアルカリ土類金属イオンに対しても強く相互作用することも、前記の筆者らの論文で詳細に論じている。EO4がMg(SCN)<sub>2</sub>と錯形成し、結晶として単離できることに注目する。All-gauche配座のEO4にMg<sup>2+</sup>を挿入させてDFT計算を行った。図11が示すように、Mg<sup>2+</sup>を均等に内包することが確認できた。注目は、水素結合が全く関与しないにもかかわらず、大きな発熱量294.83kcal/molを与えて収束したことである。そこで、all-gauche配座のEO4にMg(SCN)<sub>2</sub>を挿入させてMMFFで構造を緩和してDFT計算を行った。図12に示すMg(SCN)<sub>2</sub>@EO4構造が収束した。以前報告したSr(SCN)<sub>2</sub>@EO7の結晶構造と比較できる構造を与えた。



Mg <sup>2+</sup> (kcal/mol)	EO4 (kcal/mol)	Mg <sup>2+</sup> @EO4 (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)
-125017.17	-434080.85	-559392.85	-294.83

図11 EO4とMg<sup>2+</sup>の錯形成とEO4のMg(SCN)<sub>2</sub>錯体の収束構造

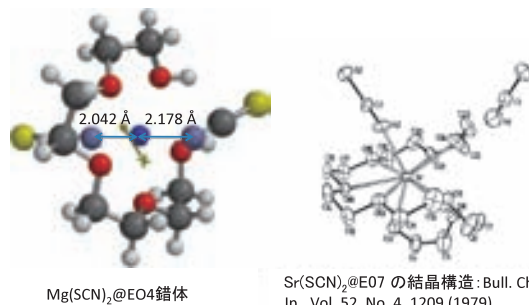


図12 Mg(SCN)<sub>2</sub>@EO4錯体とSr(SCN)<sub>2</sub>@EO7の結晶構造

#### 5. 研究展開

All-gauche配座のPEGオリゴマー構造が、DFT計算で僅かの差のエネルギーミニマムを有する配座異性体に収束することから、そのPEG構造が極めて柔軟であることを理解させる。PEG誘導体は金属イオンのみならず、様々の極性物質、例えば、水分子と相互作用（水素結合）できる。事実、水溶性に優れたPEG鎖の特性は、非イオン界面活性剤の親水基として広く用いられている。PEG鎖の水溶性は、PEG分子配座がメアンダー構造 (all-trans配座の一種) をとることで、水分子がPEG酸素と強く水素結合すると理解されている。非イオン界面活性剤の加熱で濁る「曇点現象」は、PEG鎖がエネルギー的に安定なgauche配座構造をとる結果と理解できる。メアンダー配座構造 (all-trans配座) がエネルギー的にall-gauche配座構造より不安定であることは、DFT計算でも求められよう。

PEGの単なる希釈水溶液は、砂塵場所に噴霧することで砂塵の飛散を容易に防止することが知られている。PEG鎖が粉塵表面のMg<sup>2+</sup>やCa<sup>2+</sup>とイオン・双極子相互作用する効果と説明できる。なおまた、PEG誘導体は、アルカリ金属イオンであるCs<sup>+</sup>、アルカリ土類金属イオンであるSr<sup>2+</sup>に対しても顕著な相互作用が期待できる。福島原子力発電所の事故で発生した放射性セシウムや放射性ストロンチウムの濃縮・除去対策に、PEG鎖のイオン・双極子相互作用が貢献することを願う。

### 「新機能性材料 開発への挑戦」

#### ～“電子材料” を計算化学で知り尽くす～

新材料の開発手法は、急速に進歩しているナノテクノロジーやバイオテクノロジーなどの新技術も積極的に取り入れながら、発展し続けています。そしてその開発プロセスにおいては、各種機能を発現させるための原理となる物理・化学的なメカニズムを解明し、より高機能な材料設計につなげていくことがますます重要な要素となってきました。

近来、「計算化学」は効率の良い新材料開発に不可欠な手法として幅広く認知され、分子の物性計算法である“半経験的分子軌道法”や“密度汎関数法”は、Gaussian、ADFなどのプログラムパッケージの進展に伴って、世界中の研究機関で幅広く活用されるようになってきています。

去る10月4日(火)に、富士通(株)武蔵小杉オフィスにて、代表的な分子モデリングソフトウェアである「Spartan '10」と材料開発支援統合プラットフォーム「SCIGRESS」をご紹介します。

1. 「Spartan '10」(分子モデリングソフトウェア) [Wavefunction, Inc. 日本支店]
2. 「SCIGRESS」(材料開発支援統合プラットフォーム) [富士通株式会社]

- ・ 開会挨拶 富士通(株)TCソリューション事業本部 計算科学ソリューション統括部
- ・ 有機分子の電子特性と計算化学 東京大学 先端科学技術センター 特別研究員(大阪大学 名誉教授) 柳田 祥三 氏
- ・ それぞれの手法の使い分けについて ～ Spartanの機能紹介 ～ Wavefunction, Inc. 日本支店長 内田 典孝 氏
- ・ 体験コーナー「Spartan '10」をさわってみよう!! (コーヒーブレイク)
- ・ 材料開発支援統合プラットフォームSCIGRESSのご紹介 富士通(株)TCソリューション事業本部 計算科学ソリューション総括部 シニアマネージャー 高橋 篤也 氏、松本 大輔 氏
- ・ お楽しみ抽選会
- ・ 閉会挨拶 和光純薬工業(株) 試薬学術部

### 「有機分子の電子特性と計算化学」

あらゆる元素を含む有機分子の量子計算を可能にする密度汎関数(DFT)法は、実験・観察結果を見事に説明することから、実験者にとって「革命的な分子軌道計算法」である。

化学反応をDFT法で比較・解析すると、フロンティア軌道のエネルギー相関と軌道パターン概念が、分子内あるいは分子間軌道の再構築に重要な役割を果たすことが理解できる。

本講演では、最高占有軌道(HOMO)と最低非占有軌道(LUMO)の電子密度の広がりや節構造に着目し、有機分子の選択的な反応と電子的な特性の由来を比較検討した。

さらに、エネルギー変換に関係する色素分子や、また、電子輸送分子材料であるフラレン誘導体、TPD関連分子、チオフェン誘導体のDFT構造を精査し、計算化学からの電子機能分子の設計も考えた。



#### 東京大学 先端科学技術センター 特別研究員(大阪大学名誉教授) 柳田 祥三 氏

1966年大阪大学工学研究科応用化学専攻修士課程修了。工学博士。同大学工学部助手、助教、教授を経て2003年3月退官、名誉教授となる。

有機反応、錯体化学の研究を経て、太陽エネルギーの化学的変換・貯蔵の研究、強発光希土類錯体化学、マイクロ波エネルギー化学の発展に努めた。退官後、NEDO、島根県、諸企業からの支援を得て、大学法人化後に設置された先端科学イノベーションセンターの非常勤特任教授、2008年4月より同センターのカネカ・エネルギーソリューション共同研究部門の常勤特任教授として研究を継続。

2011年4月より東京大学先端科学技術センター特別研究員を務める。

## 「それぞれの手法の使い分けについて ～Spartanの機能紹介～」

分子モデリング、特に分子軌道法にはいくつもの計算手法が並列的に現存するが、それはオールマイティな手法が存在しないことを意味している。計算手法のそれぞれの背景を知ること重要であるが、むしろ手法ごとの振る舞い、それぞれの手法がどの程度実験を説明するかについて知ることは必要不可欠であるといえる。

本講演では、Spartanの機能を紹介しながら搭載した各手法のふるまい：実験値との比較について紹介した。



### Wavefunction, Inc. 日本支店長 内田 典孝 氏

1984年東京理科大学理学部第1部卒業。センチュリリサーチセンタ(株)(現伊藤忠テクノソリューションズ)入社。国内初導入のスーパーコンピュータによるリモートコンピューティングサービスの営業・客先サポートを担当。その後各種科学技術系アプリケーションのソフト・システム販売・客先サポート業務を経て1989年からGaussian85(現Spartan)の販売代理業務を担当。1991年 Wavefunction, Inc(米国カリフォルニア州)設立と同時に日本国内での代理店契約を締結し、Spartanの販売を継続。

2002年 Wavefunction, Inc.日本支店設立と同時に支店長に着任し、現在に至る。

## 「材料開発支援統合プラットフォームSCIGRESSのご紹介」



分子軌道法、密度汎関数法、分子動力学法など計算化学のあらゆる手法を用いて材料開発を支援する計算化学統合ソフトウェア「SCIGRESS」(サイグレス)の機能概要と、半導体、電池、有機EL等の材料開発における適用事例をご紹介します。

また機能をより具体的に理解していただくために簡単なデモンストレーションも実施した。



### 富士通株式会社 TCソリューション事業本部 計算科学ソリューション統括部

#### シニアマネージャー 高橋 篤也 氏

1990年富士通株式会社入社。以来コンピュータケミストリー関連パッケージソフトウェアの開発・拡販に従事。

### 富士通株式会社 TCソリューション事業本部 計算科学ソリューション統括部

#### 松本 大輔 氏

2008年富士通株式会社入社。以来SCIGRESSの開発・拡販に従事。理学博士(金沢大学)。



講演スライド集<sup>注)</sup>はこちら

[http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/product/software/ksk6\\_2/index.htm](http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/product/software/ksk6_2/index.htm)

注) 一般公開用に一部編集しているものがございます



## 『アドバンスコース』開催記

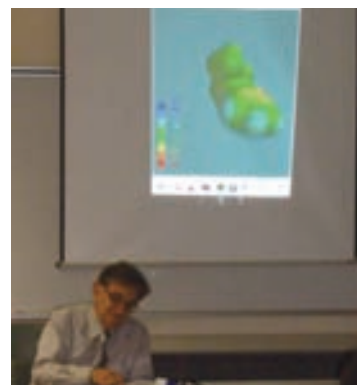
Wavefunction, Inc.社長 Dr. Warren J. Hehreの来日に伴い、去る10月25日(火)に、Spartan各シリーズのユーザー、もしくはショートコースを受講してSpartanの基本操作を習得されている皆様を対象とした“アドバンス”コースを開催いたしました(日本語のテキストを配布し、英語でレクチャーを行いました)。

分子モデリングによってどのようなアプローチ及び考察をするのかを、具体的かつ実際的な例題を用いて解説しております。

- Schrödinger方程式から実用的な現在の世代の量子化学モデルへ至る道筋を示す。
- 分子構造と反応エネルギーについて、“限界を持った” Hartree-Fock、MP2、B3LYPモデルによる結果を評価する。
- 実用的量子化学モデルを選んで評価し、異なるモデルを最適に組み合わせる戦略を与える。
- 低エネルギー配座を特定する戦略を与え、量子化学モデルを評価すること。配座解析におけるMMFF分子力学モデルを評価する。
- 分子の類似性を評価する戦略を与える。

### 【主な講義内容】

- 第1章 ポテンシャルエネルギー面
- 第2章 Schrödinger方程式からHartree-Fock分子軌道理論へ
- 第3章 Hartree-Fock理論を越えて
- 第4章 “限界を持った” Hartree-FockとMP2モデルの性能
- 第5章 “限界を持った” B3LYP 密度汎関数法とMP2モデルの比較
- 第6章 Hartree-Fockモデルの簡略化
- 第7章 実用的理論的モデルの性能
- 第8章 化学反応性と選択性
- 第9章 柔軟な分子の性質と反応性
- 第10章 計算実行の戦略
- 第11章 類似分子の探索



### 講師紹介



#### Dr. Warren J. Hehre (Wavefunction, Inc. President & CEO)

1945年アメリカ NewYork生まれ。Cornell大学卒、Carnegie-Melon大学にて学位取得(Dr.Pople)。

1972年からCalifornia大学Irvine校所属、1977年同校教授、1995年 同校名誉教授。

コンピュータケミストリーの方法論の確立と開発及び有機化学、有機金属への適用についての研究、著作多数。

1991年分子モデリングの実用的アルゴリズム及び方法論を実現するソフトウェア開発会社、Wavefunction, Inc.設立。

◎詳細な講義内容のお問い合わせや講演スライド集のご要望などは、下記へご連絡ください。

Wavefunction, Inc. 日本支店 〒102-0083 東京都千代田区麹町3-5-2 BUREX麹町

TEL: 03-3239-8339; FAX: 03-3239-8340

E-mail: japan@wavefun.com

# “Spartan’10 for Windows” 試用版のご案内



“Spartan’10 (Win版)”を、30日間ご試用いただけます。下記手順に従ってご利用下さい。



- ① “http://www.wako-chem.co.jp/siyaku/product/software/Spartan10/index.htm” にアクセスする。
- ② “試用ライセンス申込”ボタンをクリックして申込フォームを送付し、“試用ライセンスキー”を入手する。
- ③ “Spartan’10 For Win DL” ボタンをクリックして、体験版プログラムをダウンロードする。
- ④ “体験版セットアップ手順書” に従って、セットアップ作業を開始する。

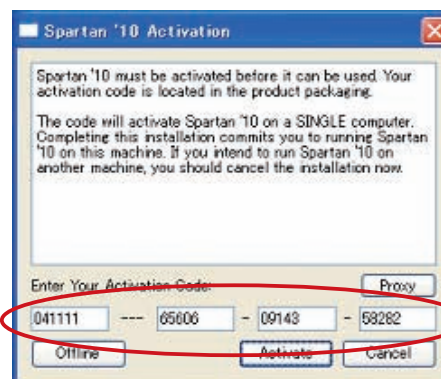
“Spartan’10 Activation” 画面 [右図] が表示されるので、②で入手した “Activation Code” を入力し、インターネットに接続した状態で “Activate” ボタンを押す。

これで、オンラインによるライセンス認証は完了です。

スタートメニューからすべてのプログラムへ進み、“Spartan’10” を選択してプログラムを起動してください。

操作方法は、プログラム内のオンラインヘルプをご参照下さい。

⇒Activitiesメニュー>Tutorials または Helpメニュー>Help>Tutorials & User’s Guide



## ☆ダウンロード版 (正規製品：ライセンス期間1年) のご購入方法

試用期間終了後も継続してご利用いただく場合は、⑤の注文書に必要事項をご記入のうえ、当社代理店様にお渡し下さい。

コードNo	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)*
005-00550	SXWS-R1YAC-C	Spartan’10 Serial, Download Edition for Corporate (Windows) スパルタン’10 シリアル、ダウンロード版、企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	204,000
005-00550	SXWS-R1YAC-G	Spartan’10 Serial, Download Edition for Government (Windows) スパルタン’10 シリアル、ダウンロード版、政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	156,000
005-00550	SXWS-R1YAC-E	Spartan’10 Serial, Download Edition for Education (Windows) スパルタン’10 シリアル、ダウンロード版、教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	72,000

\*年間ライセンスとなります。

登録日から1年間ご利用いただけるライセンスキー (Serial Ed.) を、ウェブファンクション・インクよりE-mailでお送りいたします。

注) [“Parallel Ed.”ダウンロード版] を希望される場合は、お問合わせ下さい。

# 分子モデリングソフトウェア “Spartan【スパルタン】” ITスキルアップ応援キャンペーン



2012年  
3月末まで

- コンピュータを利用して、業務を効率化したい…
- コンピュータをもっと活用して、ワンランク上の研究成果につなげたい…

「計算化学」は、「実験化学」を”相補的に”  
サポートできるレベルに達してきています!!

◎対象商品をご購入いただいた皆様に、  
モレなく、書籍3冊を  
まとめてプレゼント!!

## ★キャンペーン対象商品

コードNo.	メーカーコード	品名	容量	希望納入価格(円)	プレゼント書籍
005-00550	SXWP-PAC3-C	Spartan'10 Parallel Edition 3 Years Maintenance for Corporate (Windows) スパルタン'10 パラレル、3年メンテナンス 企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	792,000	①、②、③
005-00550	SXWS-PAC3-C	Spartan'10 Serial Edition 3 Years Maintenance for Corporate (Windows) スパルタン'10 シリアル、3年メンテナンス 企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	684,000	
005-00550	SXWP-PAC1-C	Spartan'10 Parallel Edition 1 Year Maintenance for Corporate (Windows) スパルタン'10 パラレル、1年メンテナンス 企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	666,000	
005-00550	SXWS-PAC1-C	Spartan'10 Serial Edition 1 Year Maintenance for Corporate (Windows) スパルタン'10 シリアル、1年メンテナンス 企業向け (ウィンドウズ版)	1セット	558,000	
005-00550	SXWP-PAC3-G	Spartan'10 Parallel Edition 3 Years Maintenance for Government (Windows) スパルタン'10 パラレル、3年メンテナンス 政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	528,000	①、②、③
005-00550	SXWS-PAC3-G	Spartan'10 Serial Edition 3 Years Maintenance for Government (Windows) スパルタン'10 シリアル、3年メンテナンス 政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	456,000	
005-00550	SXWP-PAC1-G	Spartan'10 Parallel Edition 1 Year Maintenance for Government (Windows) スパルタン'10 パラレル、1年メンテナンス 政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	444,000	
005-00550	SXWS-PAC1-G	Spartan'10 Serial Edition 1 Year Maintenance for Government (Windows) スパルタン'10 シリアル、1年メンテナンス 政府系機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	372,000	
005-00550	SXWP-PAC3-E	Spartan'10 Parallel Edition 3 Years Maintenance for Education (Windows) スパルタン'10 パラレル、3年メンテナンス 教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	252,000	①、②、③
005-00550	SXWS-PAC3-E	Spartan'10 Serial Edition 3 Years Maintenance for Education (Windows) スパルタン'10 シリアル、3年メンテナンス 教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	216,000	
005-00550	SXWP-PAC1-E	Spartan'10 Parallel Edition 1 Year Maintenance for Education (Windows) スパルタン'10 パラレル、1年メンテナンス 教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	210,000	
005-00550	SXWS-PAC1-E	Spartan'10 Serial Edition 1 Year Maintenance for Education (Windows) スパルタン'10 シリアル、1年メンテナンス 教育機関向け (ウィンドウズ版)	1セット	174,000	

## ★プレゼント書籍



### ①ヒーリー 「有機化学のための分子モデリングワークブック」(フルカラー)

W.J. Hehre, A.J. Shusterman, J.E. Nelson著 幅田揚一訳 4,725円(税込)

有機化学の授業を分子モデリング主導で実施するのに必要なすべてを網羅。副読本として使用できるように、21章200以上の問題から構成され、それぞれの問題は1つ以上の分子モデルを使用。

- a. エネルギーの熱力学的および速度論的なデータへの換算方法
- b. 分子軌道：絵で見る量子力学
- c. 電子密度と分子の大きさとの形
- d. 静電ポテンシャルマップと分子の電荷分布



### ②「計算有機化学入門」

W.J. Hehre著 幅田揚一訳  
2,625円(税込)

Spartan Student Editionの日本語マニュアル。  
Student Ed. 以外のSpartanシリーズを使用した演習書としても利用可能。



### ③「分子モデリング演習 初歩の初歩」

米国法人 WAVEFUNCTION, INC  
日本法人編 2,100円(税込)

Spartanワークショップの内容を画面イメージを多用して説明。  
演習内容の画面動画をFlash化したCD-ROM添付。ビギナー向け。

- 本文に記載しております試薬は、試験・研究の目的にのみ使用されるもので、「医薬品」、「食品」、「家庭用品」などとして使用できません。
- 希望納入価格には消費税が含まれておりません。

## 和光純薬工業株式会社

本社 ☎540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 ☎(06)6203-1788(試薬学術部)  
東京支店 ☎103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号 ☎(03)3270-8243(試薬学術部)  
●九州営業所 ☎(092)622-1005(代) ●中国営業所 ☎(082)285-6381(代)  
●東海営業所 ☎(052)772-0788(代) ●筑波営業所 ☎(029)858-2278(代)  
●東北営業所 ☎(022)222-3072(代) ●北海道営業所 ☎(011)271-0285(代)

フリーダイヤル：0120-052-099 フリーファックス：0120-052-806

●Wako Chemicals USA, Inc.  
http://www.wakousa.com  
Head Office (Richmond, VA)  
Tel: +1-804-714-1920  
Los Angeles Sales Office  
Tel: +1-949-679-1700  
Boston Sales Office  
Tel: +1-617-354-6772

●Wako Chemicals GmbH (Neuss)  
http://www.wako-chemicals.de  
Tel: +49-2131-311-0

■ご意見・お問合せ、本誌のDM新規登録・変更等については、

E-mail: [org@wako-chem.co.jp](mailto:org@wako-chem.co.jp)まで

URL: <http://www.wako-chem.co.jp>