

# 学位論文

## 強結合近似密度汎関数模型に基づく レプリカ交換傘サンプルシミュレー ションによるフタロシアニン鉄複合 体の生成の研究

名古屋大学 大学院理学研究科 物質理学専攻(物理系)  
理論生物化学物理研究室 (TB)

伊東 真吾

平成 28 年 3 月 25 日

## 要旨

近年、無機分子のみならず生体高分子においても分子動力学計算に代表される計算機シミュレーションが盛んに行われるようになってきた。計算機の性能向上とともに、巨大な系に対しても計算が可能となってきてはいるが、扱う系の大きさに比例して増大する計算コストをどのように抑制するかという問題は、計算機シミュレーション分野において未だに大きな課題として残っている。そのような問題の解決法として、マルチカノニカル法やレプリカ交換法に代表される拡張アンサンブル法を用いた計算手法が開発されてきた。この手法は生物物理の分野において幅広く利用されてきたが、物理学、とりわけ量子化学計算の分野においては認知度が低い。

申請者は、1930年代に発明され、染料から半導体の作製に至るまで、現代においても幅広く利用されているフタロシアニン鉄錯体の形成過程をシミュレーションによって研究した。この分子の形成過程を解明するために、先行研究として、拡張アンサンブル法を用いない量子化学計算が行われたが、フタロシアニン鉄錯体は形成できなかったという報告がなされている。申請者は、このような従来の量子化学計算のみでは解明に至らなかった系においても、拡張アンサンブル法と組み合わせた量子化学計算を行うことで、問題の打開策につながるのではないかと考え、量子化学計算に拡張アンサンブル法を導入した。

そのような背景の下、強結合近似密度汎関数模型に基づく量子化学計算において利用されている“DFTB+”という計算パッケージに、拡張アンサンブル法の1つであるレプリカ交換傘サンプリング法を導入した。この“改良型DFTB+”パッケージの計算精度を確認するために、マロンアルデヒド分子中のプロトン移動反応について強結合近似密度汎関数法に基づいたレプリカ交換傘サンプリングシミュレーションを行った。さらに計算結果に対して、他の計算パッケージを用いて同様の系で計算した結果との比較を行い、“改良型DFTB+”が十分な計算精度を持つことを示した。また、量子化学計算における拡張アンサンブル法の有効性を証明するために、従来の量子化学計算のみでは形成できなかった、フタロシアニン鉄錯体を4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子より形成する計算を、強結合近似密度汎関数模型に基づいたレプリカ交換傘サンプリングシミュレーションを用いて行った。結果として、量子化学計算に拡張アンサンブル法を組み合わせることでフタロシアニン鉄錯体が形成されることが示された。また、計算トラジェクトリーの解析により、この分子の形成過程の律速となっていると考えられる中間体の構造を見出した。

## 目次

第1章 序論.....	5
第2章 計算手法.....	10
2.1 モンテカルロ法.....	10
2.3 レプリカ交換法.....	13
2.4 傘サンプル法.....	19
2.5 多ヒストグラム再重法.....	21
2.6 平均力ポテンシャル.....	21
2.7 レプリカ交換傘サンプル法.....	22
2.9 強結合近似密度汎関数法.....	26
2.10 DFTB+.....	27
2.11 DFTB+/REM.....	27
2.12 Assisted Model Building with Energy Refinement.....	28
第3章 マロンアルデヒド分子のプロトン移動計算.....	29
3.1 研究背景.....	29
3.2 計算条件.....	30
3.3 計算結果.....	33
3.3.1 レプリカ交換の成否.....	33
3.3.2 計算中のプロトン移動反応の確認.....	37
3.3.3 AMBER14の結果との比較.....	45
3.4 結論と考察.....	47
第4章 フタロシアニン鉄複体の形成再現計算.....	48
4.1 研究背景.....	48
4.1.1 フタロシアニン分子合成の歴史.....	48
4.1.2 フタロシアニン分子の性質およびその合成方法.....	50
4.2 フタロシアニン鉄錯体形成計算1.....	53
4.2.1 計算条件.....	53
4.2.2 レプリカ交換傘サンプル法を用いないQM/MDにおける計算結果.....	60
4.2.3 レプリカ交換傘サンプル法を用いないQM/MD計算の結果の考察.....	62
4.2.4 レプリカ交換傘サンプル法を用いたQM/MD計算の結果.....	63
4.2.5 結論と考察.....	82
4.3 フタロシアニン鉄錯体形成計算2.....	83
4.3.1 研究目的.....	83
4.3.2 計算条件.....	83
4.3.3 計算結果.....	86

4.3.4 結論と考察.....	91
第5章 総括.....	95
謝辞.....	97

## 第 1 章 序論

近年、計算機の性能が進歩したことにより、物理、化学、生物の研究分野に限らず、あらゆる分野において計算機シミュレーションが行われるようになってきた。これらの分野においては、タンパク質分子の折り畳み過程や多量体分子の形成過程、酵素反応の解明に、計算機シミュレーションの手法の 1 つである分子動力学法 (Molecular Dynamics: MD) が活用されている。また、物理や化学の分野においては、共有結合が反応に重要な要素となる化学反応の解明や結晶中の電子の状態の解明などに量子力学 (Quantum Mechanics: QM) を用いた量子化学計算が用いられるようになってきた。

生物および化学の分野において、実験と比較して計算機シミュレーションの利点として以下のようなものが挙げられる。実験においては再現が難しい環境、例えば高温高压の環境下での対象の状態の解析や、毒性の強い分子など、人体に有害であるがために実験が限られるような対象の分析である。また、分子の反応過程を詳細に追うことが可能であるという点がある。要するに、X 線結晶構造解析や核磁気共鳴 (NMR) を用いて得られた単一の構造の解析では得ることができない、分子の遷移状態における構造を得ることが可能であるということである。

このように、実験と計算機シミュレーションは分子の構造や反応経路の解析において重要な役割を担うようになってきた。生物の分野においては上で述べたとおり、タンパク質の折り畳みのメカニズムの解析から、植物の光合成において重要な役割を担う “クロロフィル分子” や、生体内の酸素の運搬および貯蔵を担う “ヘム分子” などの補欠分子族に代表される、“ポルフィン (porphine)” と呼ばれる環状構造を持つ分子の形成過程の解析などが盛んに行われている。

我々は、補欠分子族の持つポルフィン環と同様な同一平面上に環状構造を持つ分子である “フタロシアニン分子 (phthalocyanine)” がどのような形成過程を経て構築されるのかということに焦点を当て、この分子を研究対象とした。ポルフィン環およびフタロシアニンの構造式を図 1.1 に示す。

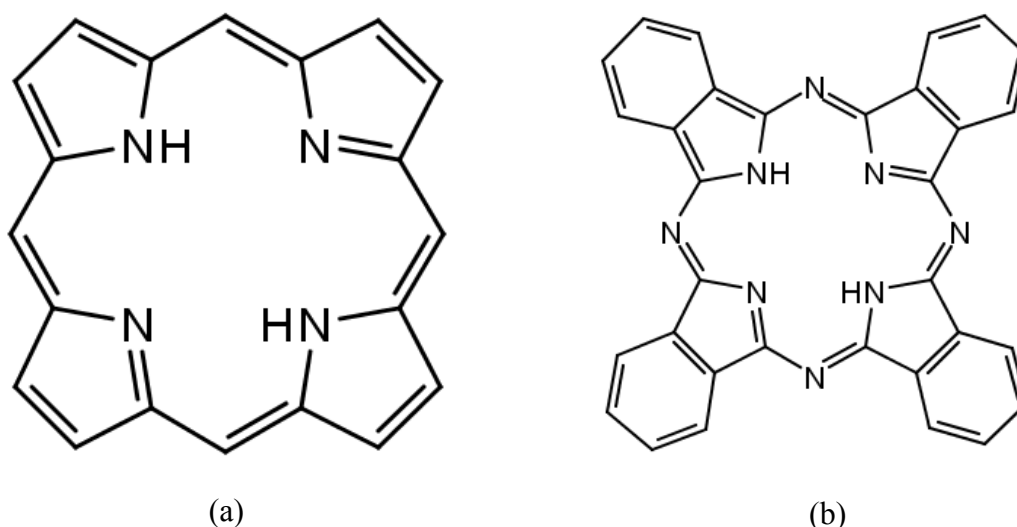


図 1.1. ポルフィン環 (a) およびフタロシアニン (b) の構造式。

フタロシアニンおよびその金属錯体は 1900 年初頭に発見され、1930 年代から染料として工業的に精製され利用されてきた分子である。類似の構造を持つクロフィル分子などの形成メカニズムについては研究が進んでおり、どのような反応経路を経てこのような環状構造が形成されるのかについてはある程度判明している。しかしながら、1900 年代に発見されたにも関わらず、フタロシアニン分子がどのような反応経路を経てこのような環状構造を示すのかは未だによくわかっていない。いくつかの仮説が立てられてきたものの、その仮説が正しいのかどうかについては立証されていない。故に我々は、この分子がどのような反応経路を経て形成されるのかということについて解き明かすために、この分子を研究対象として選んだ。

現在までに、この分子が形成される過程を再現するシミュレーションはすでに行われてきた。しかしながら、反応物から生成物であるフタロシアニン分子が形成されるには高い自由エネルギー障壁が立ち上がり、その障壁をシミュレーション時間中には越えることができないが故に、形成する過程を再現することに成功したという報告はない。

このような問題を解決する方法はいくつか考えられる。1つの方法としては、計算機の計算速度をより高度な計算機を活用するなどして、今よりも向上させるという方法である。しかしながら、計算機の性能が進歩してきたとはいえ、扱うことができる計算機のリソースや計算時間は有限である。一般に計算機の計算速度の発展とそれにかかる時間の関係性として、“ムーアの法則 (Moore's law) [1]” という法則が知られている。現在の計算速度と比較し、 $t$  年後の計算速度  $n$  は、

$$n = 2^{\frac{2t}{3}}, \quad (1.1)$$

の式で表すことができる。このムーアの法則から2年で約2.5倍の計算速度の増加が見込めることがわかる。しかしながら、このムーアの法則は計算機開発に関して革新的な技術が開発されない限り、計算機の進歩は2018年度ほどで頭打ちになると予測されている。それゆえに如何にして計算機の発展に頼らずに、この計算コストを減少させるかということが常に問題の1つとなっている。

以上のことから、計算機の性能向上を頼みとして計算速度を上げるという方法には限界があることがわかる。よって我々はもう1つの方法を用いて高い自由エネルギー障壁を越えるということを考えたい。

分子動力学法において、扱う系が大きくなるにつれて計算コストが増大する原因の1つとして、系が複雑になるほど系の自由エネルギー地形が複雑になるということがある。例として蛋白質の自由エネルギー地形を図1.2に示す。蛋白質の自由エネルギー地形はFolding Funnel [2-4] と呼ばれる複雑な地形である。また、Anfinsen's dogma [5] より、最小エネルギー構造がネイティブ構造であるとされている。図1.2を見れば分かる通り、自由エネルギー地形には最小エネルギーに至るまでに多数の極小状態が存在する。それゆえに、系が複雑になるにつれてエネルギーが局所的な極小状態に陥る確率は増大し、結果としてエネルギー最小の状態を探索するまでにかかるシミュレーション時間が飛躍的に増大してしまう。

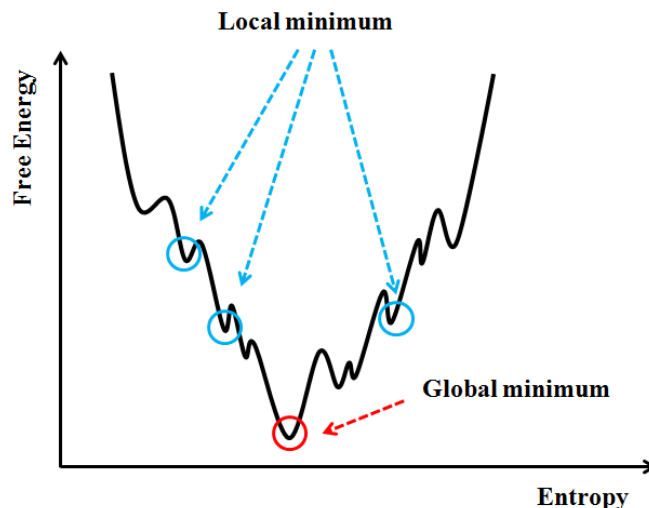


図 1.2. 系の自由エネルギー地形の概念図。エネルギー地形が漏斗状になっていることから **Folding Funnel** と呼ばれる。

また、この自由エネルギー障壁が高いと、障壁を越えるのに時間がよりかかってしまい、最小エネルギー構造に到達するさらに時間が必要となってしまう。

このような問題を解決する手法として拡張アンサンブル法 (Generalized-Ensemble Algorithm) [6-11] と総称される手法がある。具体例としては、マルチカノニカル法 (Multicanonical Algorithm) [12, 13]、焼き戻し法 (Simulated Tempering) [14, 15]、レプリカ交換法 (Replica-Exchange Method: REM) [16, 17] などが開発されてきた。拡張アンサンブル法は、系に非ボルツマン因子に基づく人工的なアンサンブルを導入することにより、ポテンシャルエネルギー空間上の自由酔歩を実現する手法である。ポテンシャルエネルギー空間上の自由酔歩が可能となることにより、系がエネルギー極小状態にとどまることを避け、結果として従来の分子動力学計算に比べ幅広い構造空間を探索することができる。すなわち従来の手法と比べ、系の構造探索において格段に計算の効率を上昇させることが可能となる。我々は今回、この拡張アンサンブル法の1つであるレプリカ交換傘サンプリング法 (Replica-Exchange Umbrella Sampling: REUS) [18] を用いて、高い自由エネルギー障壁を計算が可能な時間スケールにおいて突破し、フタロシアニン分子の形成過程の解明を行うことを目指した。

古典的なニュートン力学に基づく分子動力学法に対し、量子化学計算の分野では計算対象となる分子や原子の電子状態を、対象内の電子のシュレーディンガー方程式を近似的に解くことで求めている。当然シュレーディンガー方程式を解くには古典的な手法と比較して膨大な計算が必要となり、計算コストが増大する要因となっている。数十原子から数百原子程度の系なら第一原理 (ab initio) 計算を用いて求めることができるが、対象となる系が増大するにつれて第一原理計算では解を求めることが困難になる。そのため、計算の一部を実験から得られた経験的なパラメーターに置き換えることで計算コストを減少させた半経験的計算法 (Semi-empirical QM) や、電子密度で表された汎関数を解くことで電子の状態を求める密度汎関数法 (Density Functional Theory: DFT) [19, 20]、DFT 計算の一部をパラメーターで置き換えた強結合近似密度汎関数法 (Density Functional Tight-Binding: DFTB) [21, 22] と計算精度を保ちながら、計算時間を短縮する手法が生み出されてきた。

このように各分野においては計算手法が独自に発展してきているものの、分野間においてその手法が連携活用されているとは言い難い状況である。よって今回我々は、この状況を打破し、各分野の研究者が用いる計算手法を組み合わせ利用できるように、生物の分野において利用している計算手法であるレプリカ交換傘サンプリング法を計算プログラムパッケージの1つである DFTB+ に導入した。便宜的にこのレプリカ交換傘サンプリング法が導入された DFTB+ を以後



DFTB+/REM と呼ぶことにする。また、DFTB+/REM の計算精度を確認するために、テスト計算としてマロンアルデヒド分子のプロトン移動反応を計算した。またその結果を、既存の計算パッケージの1つである Assisted Model Building with Energy Refinement ver. 14 (AMBER14) [23] と比較し、計算結果に違いがないことを確認した。

上記のテスト計算を用いて DFTB+/REM の計算精度を確認した後、研究対象であるフタロシアニン鉄錯体の形成過程について計算を行った。我々は反応物として、4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子を用いて1つのフタロシアニン鉄錯体の形成過程を、レプリカ交換傘サンプル法を組み合わせた QM/MD 計算を DFTB+/REM を用いて計算した。また、レプリカ交換傘サンプル法を用いることで構造探索の領域が広がったことを証明するため、レプリカ交換傘サンプル法を用いない QM/MD 計算も行い結果を比較した。4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子からフタロシアニン鉄錯体を形成する反応式を図 1.3 に示した。

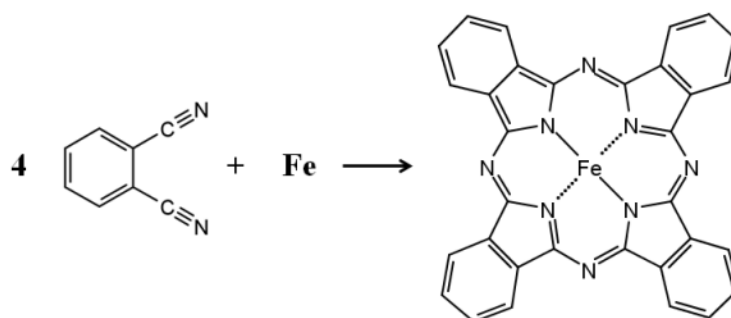


図 1.3. 4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子よりフタロシアニン鉄錯体を形成する反応式。

計算結果の解析から、レプリカ交換傘サンプル法を用いた QM/MD 計算のみフタロシアニン金属錯体を形成することに成功した。また、トラジェクトリーの解析から、フタロニトリル分子と鉄原子よりフタロシアニン鉄錯体が形成される際には3つの段階を経て形成されるのではないかという推測を得た。

## 第 2 章 計算手法

### 2.1 モンテカルロ法

モンテカルロ法とは、ある事象をシミュレーションする際に、乱数を用いて数値計算を行い、その近似解を得る方法である。コンピューターを用いたシミュレーションを行う際には疑似乱数を使用するが、疑似乱数が十分に乱数として機能しているかどうかには注意しなければならない。シミュレーションに用いられる疑似乱数の生成式として、"線形合同法 [24]" や "メルセンヌツイスター [25]" などが挙げられる。

ここでは、 $N$  個の粒子からなる系を考える。これらの粒子の座標を  $q = \{q_1, q_2, \dots, q_N\}$ 、運動量を  $p = \{p_1, p_2, \dots, p_N\}$  と表す。また状態  $X \equiv \{q, p\}$  におけるある物理量  $A(X)$  のアンサンブル平均は、状態  $X$  の従う確率分布を  $P(X)$  とすると

$$\langle A \rangle = \int A(X)P(X) dX, \quad (2.1)$$

となる。この時、確率分布  $P(X)$  に従う変数  $X$  の値を決めるのに乱数を利用する。実際の計算として、粒子数  $N$ 、体積  $V$ 、温度  $T$  が一定のカノニカルアンサンブルを再現する様にシミュレーションを行う。この時、モンテカルロ法は運動量を考慮せずに、座標  $q$  のみ ( $X \equiv \{q\}$ ) を変化させる。また分配関数を  $Z(T)$  とすると、式 (2.1) は座標  $q$  に関する積分をポテンシャルエネルギー  $E(q)$  に関する積分に置き換えて次の式で表される。

$$\langle A \rangle = \frac{1}{Z(T)} \int A(X)e^{-\beta E(X)} dX \quad (2.2)$$

$$= \int A(E)P(E)dE / \int P(E)dE, \quad (2.3)$$

$P(E)$  は、エネルギーの状態密度  $n(E)$  とボルツマン因子  $W(E)$  の積として次の式で定義される。

$$P(E) = n(E)W(E), \quad (2.4)$$

$$W(E) = \exp[-\beta E]. \quad (2.5)$$

ここで、 $\beta$  はボルツマン定数  $k_B$  と温度  $T$  の逆数であり、以下の式で与えられる。

$$\beta = 1/k_B T. \quad (2.6)$$

## 2.2 メトロポリス法

系が粒子数  $N$ 、体積  $V$ 、温度  $T$  が一定のカノニカルアンサンブルに従う時、任意の物理量  $A$  の平均値は式 (2.3) で示されることはすでに述べた。ここで、一般に変数  $X$  は高次元であるから、全構造空間を積分するには莫大な計算量が必要となる。この問題を克服するためには、構造空間をサンプルするのに統計平均的に重要な配置のみを優先的に発生させる必要がある。このようなサンプル方法を "重点サンプリング (importance sampling)" と呼ぶ。

一般にある状態  $X^i$  が次の状態  $X^j$  に遷移する時、遷移確率  $\omega$  は過去のすべての状態に依存するはずである。よってその遷移確率  $\omega$  は、

$$\omega = \omega(X^i \rightarrow X^j; X^1, X^2 \dots X^{i-1}), \quad (2.7)$$

と書くことができる。しかし、新しい状態が過去のすべての状態に依存しているのでは不確実性が大きく、遷移確率を決めることが難しい。そこで新しい状態は、過去の状態によらず現在の状態のみで決まると仮定する。式 (2.7) の遷移確率は次のような式で書くことができる。

$$\omega = \omega(X^i \rightarrow X^j; X^1, X^2 \dots X^{i-1}) = \omega(X^i \rightarrow X^j). \quad (2.8)$$

このような過程をマルコフ過程、また、この状態の流れをマルコフ連鎖と呼ぶ。この時、 $\nu$  番目の状態  $X^i$  における確率分布を  $P^\nu(X^i)$  とすると次の式が成り立つ。

$$P^{\nu+1}(X^j) = \sum_i P^\nu(X^i) \omega(X^i \rightarrow X^j). \quad (2.9)$$

そして、このマルコフ過程で  $\nu$  が無限大の極限の時、ある平衡分布  $P_{eq}(X)$  に収束しなければならない。よって、

$$P_{eq}(X) = \lim_{\nu \rightarrow \infty} P^\nu(X), \quad (2.10)$$

が成り立つと仮定する。つまり確率分布が熱平衡に達した時、式 (2.9) は以下のように書くことができる。

$$P_{eq}(X^j) = \sum_i P_{eq}(X^i) \omega(X^i \rightarrow X^j). \quad (2.11)$$

この式が満たされるための十分条件は、以下の詳細釣り合の条件を満たすことである。

$$P_{eq}(X^i) \omega(X^i \rightarrow X^j) = P_{eq}(X^j) \omega(X^j \rightarrow X^i). \quad (2.12)$$

マルコフ連鎖と詳細釣り合の条件の両方を満たす遷移確率の 1 つとして、次の式で示すメトロポリス法 [26] が挙げられる。

$$\omega(X^i \rightarrow X^j) = \begin{cases} 1, & \text{if } \frac{P_{eq}(X^j)}{P_{eq}(X^i)} \geq 1, \\ \frac{P_{eq}(X^j)}{P_{eq}(X^i)}, & \text{if } \frac{P_{eq}(X^j)}{P_{eq}(X^i)} < 1. \end{cases} \quad (2.13)$$

また系がカノニカル分布である時、平衡分布  $P_{eq}(X)$  は次の式で与えられる。

$$P_{eq}(X) = \frac{W(E(X))}{Z(T)}. \quad (2.14)$$

式 (2.13) は次のように書きなおすことができる。

$$\omega(X^i \rightarrow X^j) = \begin{cases} 1, & \text{if } \Delta E \leq 0, \\ \exp[-\beta \Delta E], & \text{if } \Delta E > 0. \end{cases} \quad (2.15)$$

ここで  $\Delta E$  は以下の式で定義した。

$$\Delta E \equiv E(X^j) - E(X^i). \quad (2.16)$$

## 2.3 レプリカ交換法

タンパク質のような巨大な分子や複数の分子からなる系の場合、自由度が多く複雑な自由エネルギー地形を持っている。そのため以下の図 2.1 で示されるように、シミュレーション途中でエネルギーが極小状態 (local minimum) に留まってしまうことがある。一度、極小状態に留まってしまうとなかなか抜け出せず、その結果エネルギーが最小状態に到達せずに、最終的に得られた構造が自然界における天然構造と大きく異なってしまう場合がある。

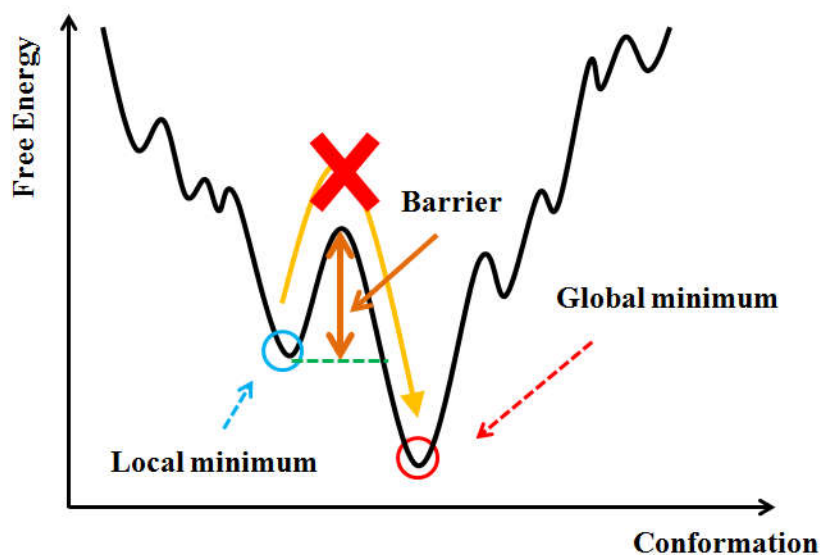


図 2.1. 自由エネルギー地形の概念図とエネルギー障壁。複雑な系ほどエネルギー地形は複雑となり、結果としてエネルギー障壁を乗り越えるのに必要なシミュレーション時間がかかり、系が局所的な極小状態に留まってしまう。

このような難点を克服する方法として、拡張アンサンブル法というものがある。拡張アンサンブル法とは、人工的に作り出したアンサンブルを利用することで、エネルギーの自由酔歩 (random walk) を実現し、エネルギーが局所的な極小状態に留まるのを避ける方法である。拡張アンサンブル法にはいくつかの方法が存在することは第 1 章で述べた。

ここではレプリカ交換法について取り上げる。レプリカ交換法の系は、 $M$  個の温度  $T_m$  ( $m = 1, 2, \dots, M$ ) を持つ相互作用をしない独立な  $M$  個のレプリカからなる。また 1 つのレプリカに対して、常に 1 つの温度が対応する。ここでレ

プリカのラベルを  $i (= 1, 2, \dots, M)$ 、温度を表すラベルを  $m (= 1, 2, \dots, M)$  とすると、 $i$  と  $m$  は置換関係にある。

$$\begin{cases} i = i(m) \equiv f(m) \\ m = m(i) \equiv f^{-1}(i) \end{cases} \quad (2.17)$$

ここで  $f(m)$  は  $m$  の置換であり、 $f^{-1}(i)$  はその逆置換である。系の状態  $X$  を

$$X = \{x_1^{[i(1)]}, \dots, x_M^{[i(M)]}\} = \{x_{m(1)}^{[1]}, \dots, x_{m(M)}^{[M]}\}, \quad (2.18)$$

で表すと、 $X$  は各レプリカの状態

$$x_m^{[i]} = (q^{[i]}, p^{[i]})_m, \quad (2.19)$$

により指定される。そして、温度  $T_m$  にあるレプリカ  $i$  の状態  $x_m^{[i]}$  は、 $N$  個の原子の座標  $q^{[i]}$  と運動量  $p^{[i]}$  によって決められる。また、レプリカ同士は相互作用をしないため、全体の重み因子はボルツマン因子の積で

$$W_{REM}(X) = \exp \left\{ - \sum_{i=1}^M \beta_{m(i)} H(q^{[i]}, p^{[i]}) \right\} = \exp \left\{ - \sum_{i=1}^M \beta_{m(i)} H(q^{[i(m)]}, p^{[i(m)]}) \right\}, \quad (2.20)$$

と書ける。次のように温度  $T_m$  と  $T_n$  に対応するレプリカ  $i$  とレプリカ  $j$  の交換を考える。

$$X = \{ \dots, x_m^{[i]}, \dots, x_n^{[j]}, \dots \} \rightarrow X' = \{ \dots, x_m^{[j]'}, \dots, x_n^{[i]'}, \dots \}. \quad (2.21)$$

$i, j, m, n$  は式 (2.17) の置換関係を持つから、次の新しい置換関数を導入する

$$\begin{cases} i = f(m) \rightarrow j = f'(m) \\ j = f(n) \rightarrow i = f'(n) \end{cases} \quad (2.22)$$

また、この場合のレプリカ交換は次の式で表すことができる。

$$\begin{cases} x_m^{[i]} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]})_m \rightarrow x_m^{[j]'} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]'})_m \\ x_n^{[j]} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]})_n \rightarrow x_n^{[i]'} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]'})_n \end{cases} \quad (2.23)$$

この時レプリカ  $i$  と  $j$  を交換するのは、 $i$  と  $j$  に対応する温度  $T_m$  ,  $T_n$  を交換することと同義である。よって式 (2.23) は次のようにも書くことができる。

$$\begin{cases} x_m^{[i]} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]})_m \rightarrow x_n^{[i]'} \equiv (q^{[i]}, p^{[i]'})_n \\ x_n^{[j]} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]})_n \rightarrow x_m^{[j]'} \equiv (q^{[j]}, p^{[j]'})_m \end{cases} \quad (2.24)$$

レプリカ交換を行っても系が平衡状態へ収束をするためには、遷移確率  $\omega$  が次で示す詳細釣合の条件を満たしていなければならない。

$$W_{REM}(X)\omega(X \rightarrow X') = W_{REM}(X')\omega(X' \rightarrow X). \quad (2.25)$$

よって式 (2.20)、(2.25) より

$$\begin{aligned} \frac{\omega(X \rightarrow X')}{\omega(X' \rightarrow X)} &= \exp[-\beta_m E(q^{[j]}) - \beta_n E(q^{[i]}) \\ &\quad + \beta_m E(q^{[i]}) + \beta_n E(q^{[j]})] \\ &= \exp(-\Delta), \end{aligned} \quad (2.26)$$

が求められる。この式中の  $\Delta$  は次式で与えられる。

$$\begin{aligned} \Delta &= -\beta_m \{E(q^{[j]}) - E(q^{[i]})\} - \beta_n \{E(q^{[j]}) - E(q^{[i]})\} \\ &= (\beta_m - \beta_n) \{E(q^{[j]}) - E(q^{[i]})\}. \end{aligned} \quad (2.27)$$

式 (2.27) より運動エネルギーは打ち消しあい、ポテンシャルのみの式となっていることがわかる。ラベル  $i, j, m, n$  は交換前の置換によって次の式のような関係になっている。

$$\begin{cases} i = f(m) \\ j = f(n) \end{cases} \quad (2.28)$$

よって、レプリカ交換の際の交換確率はメトロポリス判定で与えることができ、その式は次のようになる。

$$\omega(X \rightarrow X') = \begin{cases} 1, & \text{if } \Delta \leq 0, \\ \exp(-\beta\Delta), & \text{if } \Delta > 0. \end{cases} \quad (2.29)$$

レプリカ交換法を分子動力学計算において用いる際は、モンテカルロ計算と違い運動量も考慮する必要がある。カノニカルアンサンブル系のハミルトニアン  $H(q, p)$  は、運動エネルギーを  $K(p)$ 、ポテンシャルエネルギーを  $E(q)$  とすると

$$H(q, p) = K(p) + E(q) \quad (2.30)$$

で書き表すことができる。この時運動量は次の式のように表される。

$$\begin{cases} p^{[i]'} = \sqrt{\frac{T_n}{T_m}} p^{[i]} \\ p^{[j]'} = \sqrt{\frac{T_m}{T_n}} p^{[j]} \end{cases} \quad (2.31)$$

よって遷移確率  $\omega$  は次の式で表される。

$$\begin{aligned} \frac{\omega(X \rightarrow X')}{\omega(X' \rightarrow X)} &= \exp[-\beta_m\{K(p^{[j]'}) + E(q^{[j]})\} - \beta_n\{K(p^{[i]'}) + E(q^{[i]})\} \\ &\quad + \beta_m\{K(p^{[i]}) + E(q^{[i]})\} + \beta_n\{K(p^{[j]}) + E(q^{[j]})\}] \quad (2.32) \\ &= \exp(-\Delta). \end{aligned}$$



実際の計算におけるレプリカ交換モンテカルロシミュレーションおよびレプリカ交換分子動力学シミュレーション (Replica-Exchange Molecular Dynamics: REMD) は以下に示すステップを交互に繰り返すことによって行われる。ここで温度  $T$  は  $T_1 < T_2 < \dots < T_M$  のようになっているとする。

1. 各レプリカ  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, M$ ) において、一定温度  $T_m$  ( $m = 1, 2, \dots, M$ ) で独立なカノニカルアンサンブルに従うモンテカルロ計算または分子動力学計算を数ステップ行う。
2. 隣接した温度間に対応するレプリカ間で、式 (2.29) に従う遷移確率で温度を交換する。

隣接した温度同士で交換を行うのは、温度差によりレプリカの交換確率が指数関数的に減少するためである。レプリカ交換法の概念図を次の図 2.2 に示す。

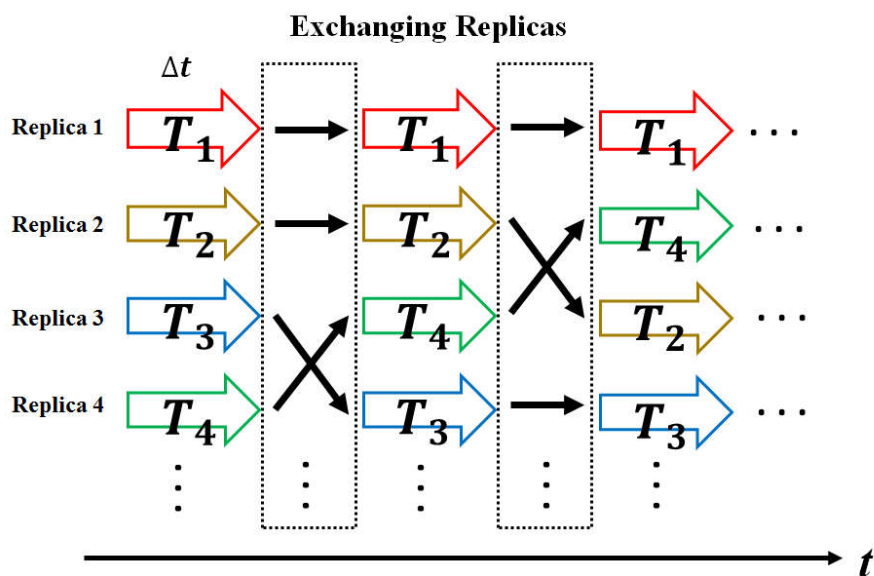


図 2.2. レプリカ交換法の概念図。横軸の  $t$  は計算のタイムステップを表す。数ステップの MC および MD 計算後、メトロポリス判定に従い隣接したレプリカと温度を交換している。

一般的に、以下の図 2.3 で示されるような始状態  $X$  から終状態  $X'$  に活性化エネルギー  $E_a$  を越えて至る反応式の反応速度  $k$  は、次の "アレニウスの式 [27, 28]" によって求められる。

$$k = A \exp \left[ -\frac{\Delta E_a}{k_B T} \right]. \quad (2.33)$$

ここで  $A$  は任意の定数とする。

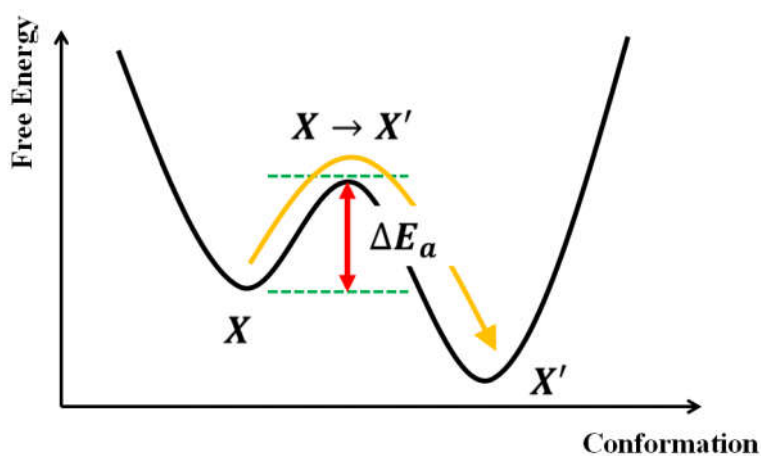


図 2.3. 始状態  $X$  から終状態  $X'$  に至る反応式概念図。

式 (2.33) より温度が高いほど、反応障壁を越えて終状態に至るまでの時間が短くなることがわかる。よって、レプリカ交換法では、一旦系の温度を高温にすることで自由エネルギー極小状態にトラップされた状態から抜け出すことができ、従来の温度一定の分子動力学法より幅広い自由エネルギー空間上をサンプルすることが可能となる。

## 2.4 傘サンプル法

ここでは、傘サンプル法 (Umbrella Sampling: US) [29] を説明する。傘サンプル法は自由エネルギー計算を行う手法である自由エネルギー摂動法 (free energy perturbation) [30] の1種である。分子が持つ本来のポテンシャルエネルギーに、傘ポテンシャルと呼ばれる一般的に調和振動子型の追加のポテンシャルエネルギー (umbrella potential) を追加することで、特定の領域、とりわけ反応座標の近傍を効率よくサンプルすることが可能となる。ここで注目する系が次のような座標からなる  $N (= 1, 2, \dots, N)$  個の原子系とする。

$$q = \{q_1, q_2, \dots, q_N\}. \quad (2.34)$$

傘サンプル法において追加するポテンシャルは、先ほど述べたとおり傘ポテンシャルと呼ばれる調和振動子型のポテンシャルエネルギー  $V(q)$  であり、反応座標  $\xi(q)$  を導入することによって傘ポテンシャルは次の式のように書ける。

$$V(q) = \frac{1}{2}k\{\xi(q) - d\}^2. \quad (2.35)$$

また系の本来のポテンシャルエネルギー  $E_0(q)$  に傘ポテンシャルを加えた一般化されたポテンシャル  $E(q)$  を次の式のように定義する

$$E(q) = E_0(q) + V(q). \quad (2.36)$$

ここで、 $k$  は傘ポテンシャルの強度 (バネ定数)、 $d$  は系の平衡点を表す。

傘ポテンシャルの概念図を次の図 2.4 に示す。

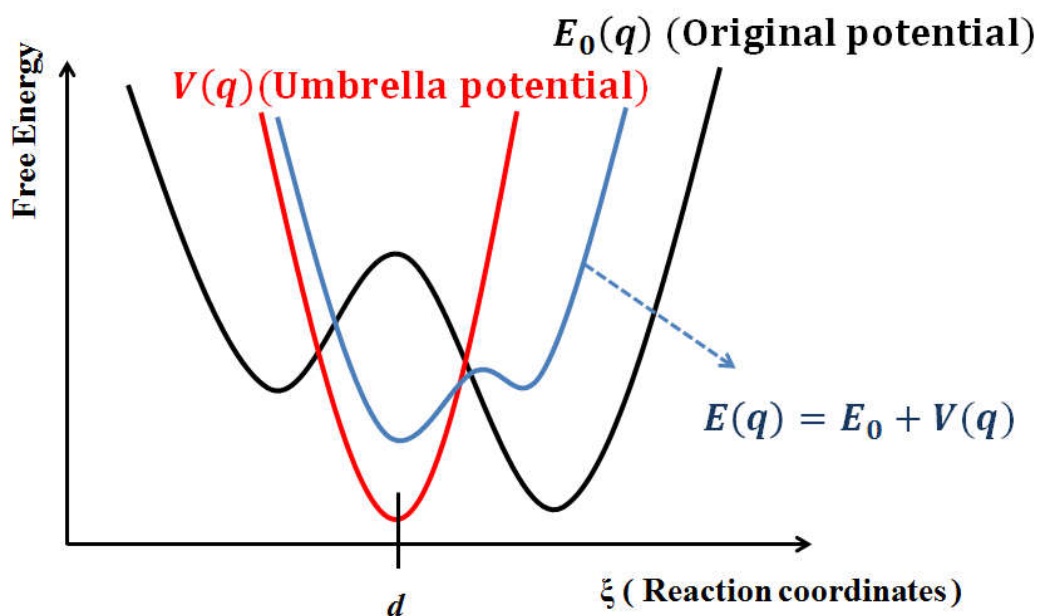


図 2.4. 傘サンプル法の概念図。ポテンシャル障壁近傍に、任意の傘ポテンシャルを本来のポテンシャルエネルギーに足し合わせることで、本来ならサンプルすることが困難な領域も探索が可能となる。

傘ポテンシャルを本来のポテンシャルエネルギーに足し合わせることにより、ポテンシャル障壁が高く本来ならサンプルすることが困難な領域や、探索を行いたい領域を重点的に探索することが可能となる。また、 $M$  個の系  $E_m(q) = E_0(q) + V_m(q)$ ,  $m (= 1, 2, \dots, M)$  に対して独立な計算を行った後、多ヒストグラム再重法を用いることで、 $M$  個の系の反応座標  $\xi(q)$  をもつエネルギーのヒストグラムより傘ポテンシャルの効果を取り除いた物理量のカノニカル分布を計算し取得することが可能となる。多ヒストグラム再重法に関しては第 2.5 節で説明を行う。

## 2.5 多ヒストグラム再重法

多ヒストグラム再重法 (Weighted Histogram Analysis Method: WHAM) [31] とは、 $M$  個の系のエネルギーのヒストグラムを用いることで、任意の温度  $T$  における任意の物理量  $A$  のカノニカルアンサンブルの平均値

$$\langle A \rangle_T = \frac{\sum_{E_0} A(E_0, \xi) P_T(E_0, \xi)}{\sum_{E_0} P_T(E_0, \xi)}, \quad (2.37)$$

を計算する手法である。カノニカル分布  $P_T(E_0, \xi(q))$  は次の式を逐次的に解くことで得られる。

$$P_T(E_0, \xi(q)) = \frac{\left[ \sum_{m=1}^M N_m(E_0, \xi(q)) \right]}{\left[ \sum_{m=1}^M n_m e^{f_m - \beta_m E_m} \right]} e^{-\beta E_m}, \quad (2.38)$$

$$e^{-f_m} = \sum_{E_0, \xi(q)} P_T(E_0, \xi(q)). \quad (2.39)$$

ここで  $N_m$  を系  $m$  におけるヒストグラム、 $n_m$  を  $m$  番目の系の全サンプル数とする。

## 2.6 平均力ポテンシャル

平均力ポテンシャル (Potential of Mean Force: PMF) [32] とは、反応座標  $\xi(q)$  に関する自由エネルギーである。平均力ポテンシャル  $F_{T,0}(\xi)$  は次の式で表される。

$$F_{T,0}(\xi) = -k_B T \ln P_{T,0}(\xi). \quad (2.40)$$

ここで  $P_{T,0}(\xi)$  は元の自由エネルギーに対する存在確率の分布であり、次の式で定義される。

$$P_{T,0}(\xi) = \sum_{E_0} P_{T,0}(E_0, \xi). \quad (2.41)$$

## 2.7 レプリカ交換傘サンプリング法

レプリカ交換傘サンプリング法 (Replica-Exchange Umbrella Sampling: REUS) とは、多次元レプリカ交換法 (Multidimensional Replica-Exchange Method: MREM) の 1 種であり、レプリカ交換法 (REM) と傘サンプリング法 (US) を組み合わせたサンプリング法である。両サンプリング法を組み合わせることにより両手法のメリットを取り入れることで、REM よりも効率良く広範囲をサンプリングすることが可能となっている。

この手法は REM が各レプリカの温度  $T_m$  を交換するのに対し、各レプリカの持つポテンシャルエネルギーを交換する。ここで  $M$  個の相互作用しないレプリカを考え、その番号を  $i (= 1, 2, \dots, M)$  とし、 $i$  番目のレプリカが持つ傘ポテンシャルのラベルを  $m (= 1, 2, \dots, M)$  とする。また、この時の状態  $X$  は REM の時と同様に

$$X = \{x_1^{[i(1)]}, x_2^{[i(2)]}, \dots, x_M^{[i(M)]}\} = \{x_{m(1)}^{[1]}, x_{m(2)}^{[2]}, \dots, x_{m(M)}^{[M]}\}, \quad (2.42)$$

と書き表すことができ、ハミルトニアン  $H_m(q^{[i]}, p^{[i]})$  は

$$H_m(q^{[i]}, p^{[i]}) = K(p^{[i]}) + E_m(q^{[i]}), \quad (2.43)$$

となる。 $q^{[i]}$  と  $p^{[i]}$  は  $i$  番目のレプリカの座標と運動量を、 $K(p^{[i]})$  と  $E_m(q^{[i]})$  は運動エネルギーとポテンシャルエネルギーを表す。この時、ポテンシャルエネルギー  $E_m(q^{[i]})$  は本来のポテンシャルを  $E_0(q^{[i]})$  とすると

$$E_m(q^{[i]}) = E_0(q^{[i]}) + V_m(q^{[i]}), \quad (2.44)$$

と書ける。また、傘ポテンシャル  $V_m(q^{[i]})$  は傘サンプリング法の時と同様に

$$V_m(q^{[i]}) = \frac{1}{2}k_m\{\zeta(q^{[i]}) - d_m\}^2, \quad (2.45)$$

で与えられる。ここで、 $d_1 < d_2 < \dots < d_M$  と仮定する。この時、レプリカ同士は相互作用しないことから、状態  $X$  の重み因子は各レプリカに対応するボルツマン因子の積となり、

$$W_{REUS}(X) = \exp\left\{-\sum_{i=1}^M \beta_{m(i)} H_{m(i)}(q^{[i]}, p^{[i]})\right\} = \exp\left\{-\sum_{i=1}^M \beta_m H_m(q^{[i(m)]}, p^{[i(m)]})\right\} \quad (2.46)$$

で表される。そのためポテンシャルエネルギー  $E_m$  と  $E_n$  の交換の遷移確率  $\omega(X \rightarrow X')$  は次のように表せる。

$$\omega(X \rightarrow X') = \begin{cases} 1, & \text{if } \Delta \leq 0, \\ \exp(-\beta\Delta E), & \text{if } \Delta > 0. \end{cases} \quad (2.47)$$

式中の  $\Delta$  は次の式で表される。

$$\Delta = \beta\{V_m(q^{[j]}) - V_m(q^{[i]}) - V_n(q^{[j]}) + V_n(q^{[i]})\}. \quad (2.48)$$

数ステップごとに各レプリカは自身の持つ傘ポテンシャルを隣り合うレプリカ ( $m \leftrightarrow n, (1, 2, \dots, m, n, \dots, M)$ ) と交換することによって、一回の計算で反応座標に対して幅広い領域をサンプルすることが可能となる。実際の計算は REMD と同様に次のようなステップを経て行う。

1. 各レプリカ  $i (= 1, 2, \dots, M)$  において、傘ポテンシャル  $V_m (m = 1, 2, \dots, M)$  で独立なカノニカルアンサンブルに従うモンテカルロ計算または分子動力学計算を数ステップ行う。
2. 隣接した傘ポテンシャル間に対応するレプリカ間で、式 (2.47) に従う遷移確率で傘ポテンシャルを交換する。

レプリカ交換傘サンプル法の概念図を次の図 2.5 に示す

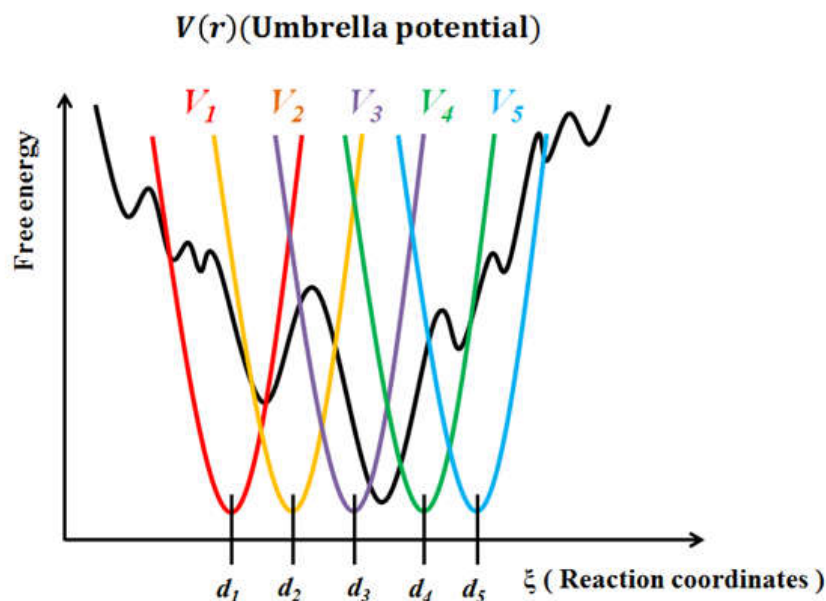


図 2.5. レプリカ交換傘サンプル法 の概念図。各レプリカは、そのレプリカに対応した傘ポテンシャルを持ち、温度の代わりに傘ポテンシャルを交換する。

十分な長さのレプリカ交換を行った後に、傘サンプル法の時と同様に、第 2.5 節で説明した多ヒストグラム再重法を使うことによって物理量のカノニカル分布を求めることが可能になる。

## 2.8 密度汎関数法

密度汎関数法 (Density Functional Theory: DFT) は量子化学計算の手法の 1 つである。従来のハートリー・フォック法 (Hartree-Fock method: HF) [33] が分子中の電子の状態を、多電子系の波動関数をスレーター行列式で近似したハートリー方程式を解くことで求めるのに対して、ハミルトニアン演算子を電子密度で表された汎関数として考えることで求める手法である。この手法の正当性はホーヘンベルグ・コーンの定理 [19] によって立証された。実際に計算する際にはハートリー方程式によく似た、コーン・シャム方程式 [20] を解くことによって求められる。



$n$  個の電子からなる系の、コーン・シャム方程式は次の式で表される。

$$\hat{F}\psi_i = \epsilon_i\psi_i. \quad (2.49)$$

ここで  $i$  番目の電子に関する分子軌道を  $\psi_i$ 、軌道エネルギーを  $\epsilon_i$  とおいた。また  $\hat{F}$  はフォック演算子と呼ばれ、次の式で表される。

$$\hat{F} = \hat{h} + 2 \sum_j^n \hat{J}_j + V_{XC}. \quad (2.50)$$

ここで、 $\hat{h}$  は一電子に関するハミルトニアン演算子、 $\hat{J}_j$  はクーロン演算子、 $V_{XC}$  は交換・相関汎関数ポテンシャルである。また、交換・相関汎関数ポテンシャル  $V_{XC}$  は次の式で定義される。

$$V_{XC} = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho}. \quad (2.51)$$

全電子密度の和  $\rho$  は次の式で表される。

$$\rho = \sum_i^n \rho_i = 2 \sum_i^n |\psi_i|. \quad (2.52)$$

全電子エネルギーは交換・相関エネルギー汎関数  $E_{XC}$  を用いて次の式で計算される。

$$E = \sum_i^n \left( h_i + 2 \sum_j^n J_{ij} \right) + E_{XC}. \quad (2.53)$$

また、式 (2.52) は外場ポテンシャルを  $V_{\text{ext}}$ 、原子核同士の相互作用エネルギーを  $E_{\text{nuclear}}$  とすると次の式のように表せる。

$$E = \sum_i^n \langle \psi_i | -\frac{\Delta}{2} + V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' | \psi_i \rangle + E_{\text{XC}} + E_{\text{nuclear}}. \quad (2.54)$$

## 2.9 強結合近似密度汎関数法

強結合近似密度汎関数法 (Density Functional Tight-Binding method: DFTB) は、密度汎関数法に強結合近似 (Tight-Binding: TB) を組み合わせた手法である。強結合近似とは分子軌道  $\psi_i$  を  $N$  個の基底関数  $\varphi$  の線形結合として次の式のように近似したものである。

$$\psi_i = \sum_{\mu}^N c_{\mu i} \varphi_{\mu}(\mathbf{r} - \mathbf{R}_A). \quad (2.55)$$

ここで、 $c_{\mu i}$  は定数、 $\mathbf{R}_A$  は  $\mu$  に対する関数の中心位置である。

また、式 (2.49) のコーン・シャム方程式を行列式として、

$$\mathbf{F}\mathbf{C}_i = \epsilon_i \mathbf{S}\mathbf{C}_i. \quad (2.56)$$

のように書きなおすことが可能となる。ここで  $\mathbf{C}_i$  は分子軌道係数と呼ばれる行列であり、また行列  $\mathbf{F}, \mathbf{S}$  の要素は次の式で与えられる。

$$F_{pq} = \int \varphi_p^* \hat{F} \varphi_q d\mathbf{r}, \quad (2.57)$$

$$S_{pq} = \int \varphi_p^* \varphi_q d\mathbf{r}. \quad (2.58)$$

強結合近似電密度汎関数法は、強結合近似を用いることにより (2.56) 式中における 2 電子間の移動積分を半経験的なパラメーターであるスレーター・コースターパラメーターに置き換えたものである。密度汎関数法と比較して計算コストが飛躍的に減少する。

## 2.10 DFTB+

我々は今回 DFTB+ [34] という名の計算パッケージに拡張アンサンブル法を導入した。ここで DFTB+計算パッケージの概要を説明する。DFTB+は強結合近似密度汎関数法を用いた量子化学計算を行うために開発された計算パッケージである。一点電荷計算から構造最適化および量子分子動力学法 (QM/MD) まで行うことが可能である。詳細な説明は DFTB+ホームページ [35] を参照。

## 2.11 DFTB+/REM

先ほど述べた DFTB+は量子化学計算用のパッケージであり、QM/MD 計算は可能であるが拡張アンサンブル法までは実装されていない。故に我々は DFTB+に拡張アンサンブル法の1つであるレプリカ交換法、レプリカ交換傘サンプル法および傘サンプル法を導入した [36]。この新しく拡張アンサンブル法を実装した DFTB+のことを便宜的に DFTB+/REM と呼ぶこととする。

この DFTB+/REM のフローチャートを次の図 2.6 に示す。

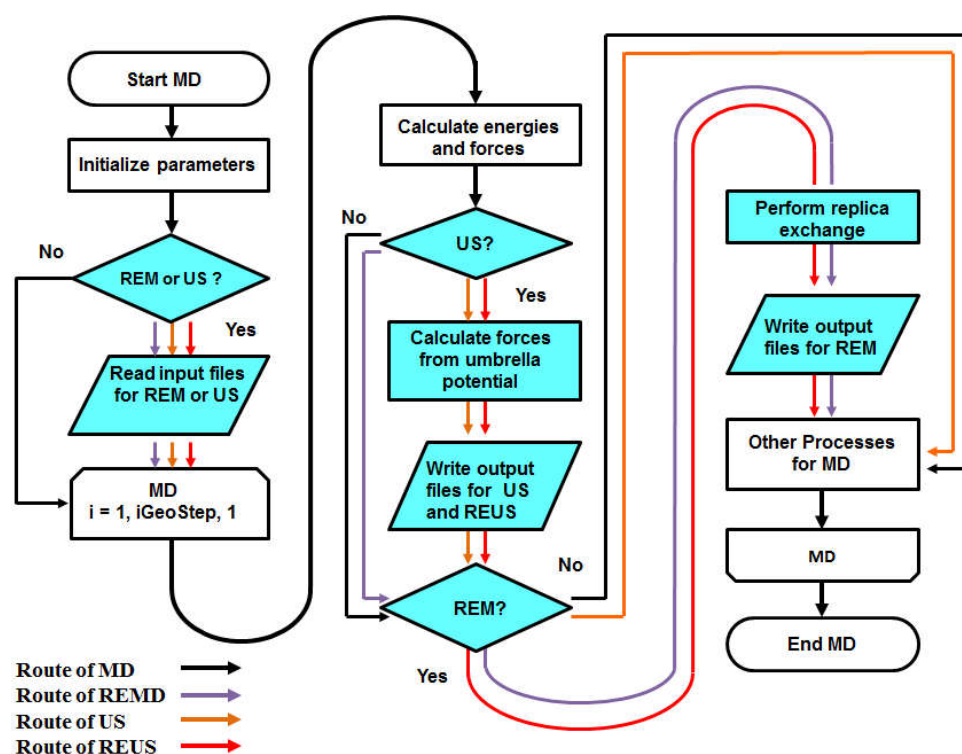


図 2.6. DFTB+/REM のフローチャート。シアン色で示されているところが、今回我々が新しく拡張アンサンブル法を使用できるようにするために組み込んだモジュールである。

将来的にこの DFTB+/REM を何らかの方法で一般の研究者にも利用できるようにしたいと考えている。

## **2.12 Assisted Model Building with Energy Refinement**

我々は第 3 章において DFTB+/REM の計算精度を確認するために、他の計算パッケージと計算結果の比較を行った。その際に比較に用いた計算パッケージが "Assisted Model Building with Energy Refinement (AMBER)" である。この計算パッケージは、DFTB+が量子化学計算に特化したパッケージに対して、ニュートン力学を用いた分子動力学計算に特化したパッケージである。しかしながら、AMBER パッケージは量子化学計算の手法もいくつか実装されている。DFTB+と比べて AMBER パッケージは分子動力学法に用いられる手法、例えば拡張アンサンブル法などが実装されている代わりに、Version 14 の段階で QM/MD において周期境界条件の使用に一部制限が存在し、強結合近似密度汎関数法については最新の計算手法が用いられていないため、計算精度が劣る手法しか使用できないなどのデメリットも存在する。そのため、我々は QM/MD 計算に対しては比較的問題の少ない DFTB+に拡張アンサンブル法を導入して使用することにした。

## 第3章 マロンアルデヒド分子のプロトン移動計算

### 3.1 研究背景

今回我々は、既存の量子化学計算パッケージである DFTB+において、傘サンプリング法およびレプリカ交換傘サンプリング法が利用できるようにプログラムを拡張した。DFTB+は、物理化学計算の分野において量子化学計算に広く利用されているが、傘サンプリング法およびレプリカ交換傘サンプリング法は実装されていなかった。それ故に、今回 DFTB+に傘サンプリング法とレプリカ交換傘サンプリング法を実装した。この DFTB+に拡張アンサンブル法を組み込んだ計算パッケージを DFTB+/REM と呼称することは第2章においてすでに述べたが、この DFTB+/REM が計算において十分な精度を持つことを確認するためにテスト計算を行った。テスト計算の対象として、量子化学計算の分野において、新しい手法が開発された際に、テスト計算を行うために良く利用されている分子であるマロンアルデヒド (malonaldehyde) 分子を選択した。マロンアルデヒド分子は小さな分子であるが、分子内でプロトン移動という特異な反応を示すことが知られている。小さいがために比較的計算コストがかからず、特異な反応を示すことからテスト計算用の系として用いられてきた [37-39]。

さらに、この計算における結果を他の計算パッケージと比較することで、DFTB+/REM を用いた計算の精度を確かめた。DFTB+/REM を用いて行われた計算結果の比較には、すでにレプリカ交換傘サンプリング法および、量子化学計算の手法として DFTB 計算が実装されている “AMBER14” 計算パッケージを用いて計算を行った結果を利用した。AMBER14 計算パッケージは生物分野において広く利用されている計算パッケージである。AMBER14 計算パッケージの内容についてはすでに第2章において述べた。

## 3.2 計算条件

テスト計算の対象に選んだマロンアルデヒド分子は9個の原子からなる小さな分子である。しかしながら、分子内の水素原子Hは、同じ分子内の2つの酸素原子O<sub>1</sub>とO<sub>2</sub>間をプロトン移動 (proton transfer) をすることがすでに知られている。マロンアルデヒドのプロトン移動反応を図3.1に示す。

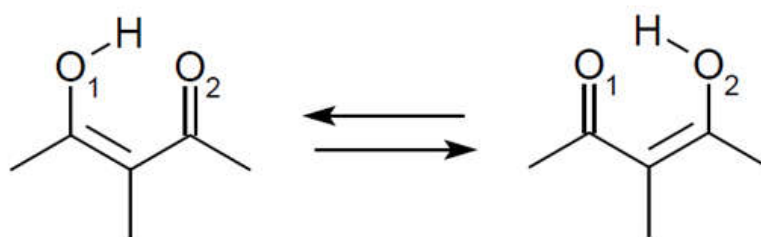


図 3.1. マロンアルデヒド分子内のプロトン移動反応。分子内のプロトンが分子内の酸素間を移動する。

この分子内のプロトン移動反応における平均力ポテンシャルを計算するためにレプリカ交換傘サンプル法を用いた。傘ポテンシャルは式 (2.45) で示されているものを用いた。

プロトンの移動が分子内の2つの酸素間で行われることから、式 (2.45) で示される傘ポテンシャル内の反応座標  $\xi(\mathbf{r})$  として、次の式で示される、分子内のO<sub>1</sub>-H原子間の原子間距離とO<sub>2</sub>-H原子間の原子間距離の線形結合を用いた。

$$\xi(\mathbf{r}) = |\mathbf{r}_{\text{O}_1} - \mathbf{r}_{\text{H}}| - |\mathbf{r}_{\text{O}_2} - \mathbf{r}_{\text{H}}| \quad (3.1)$$

これは、反応座標  $\xi(\mathbf{r})$  が  $\xi(\mathbf{r}) < 0$  の時に水素原子Hは酸素原子O<sub>1</sub>と結合していることを示し、 $\xi(\mathbf{r}) > 0$  の時には水素原子Hは酸素原子O<sub>2</sub>と結合していることを示す。また、 $\xi(\mathbf{r}) \cong 0$  の時には水素原子Hが酸素原子O<sub>1</sub>、O<sub>2</sub>との中間に存在する遷移状態であることを示す。反応座標と水素原子の共有結合先の関係について次の図3.2にまとめる。

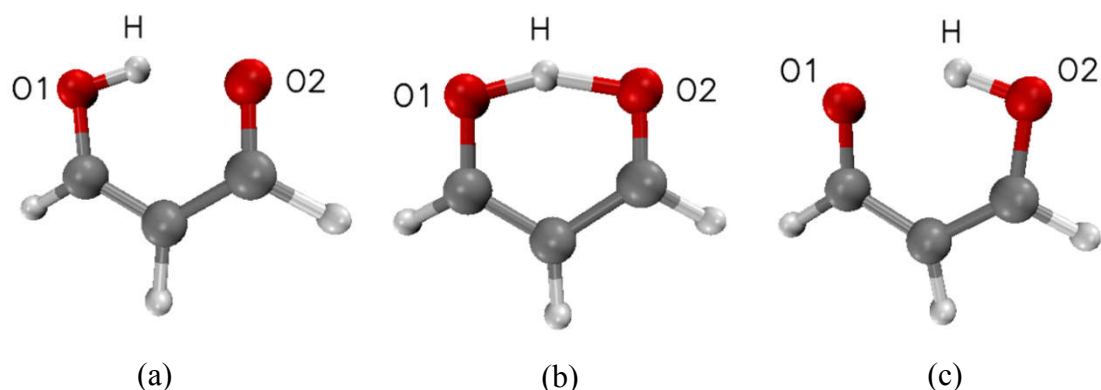


図 3.2. 反応座標の値と水素原子の共有結合先の関係図。図中の赤色の球が酸素原子を、白色の球が水素原子を表している。(a)  $\xi(r) < 0$  となる時。水素原子は  $O_1$  と共有結合している。(b)  $\xi(r) \cong 0$  となる時。水素原子は二つの酸素の間に位置する遷移状態にある。(c)  $\xi(r) > 0$  となる時。水素原子は  $O_2$  と共有結合している。

本計算のために我々は 12 個のレプリカを用い、NVT アンサンブルで周期境界条件を用いない真空中における計算を行った。反応座標以外の傘ポテンシャルのパラメーターとして、強度パラメーター  $k$  を  $k = 22.0 \text{ (kcal/mol} \cdot \text{Å}^2)$  とした。また安定点  $d$  を  $0.2 \text{ (Å)}$  の等間隔で  $d = -1.0, \dots, 1.2 \text{ (Å)}$  と設定した。系の温度制御には DFTB+ には Noé-Hoover chain method [40] を、AMBER14 に Langevin dynamics [41] を用い  $300 \text{ K}$  に保つように設定した。時間幅は  $0.5 \text{ fs}$  とし、レプリカごとに  $500000 \text{ steps}$  の計算を行った。また、レプリカ交換および反応座標の書き出しは  $20 \text{ steps}$  に 1 回の頻度で行うとした。量子化学計算の手法として DFTB 法を用い、DFTB 中の Slater-Koster パラメーターには mio-0-1 を用いた。計算条件を次の表 3.1 にまとめる

表 3.1. 計算条件

	DFTB+	AMBER14
Total steps	500000	
Time steps (fs)	0.5	
Integrator for MD	Velocity Verlet	Leap Frog
Temperature control method	Noé-Hoover chain	Langevin dynamics
Temperature (K)	300.0	
Solvent	None	
Periodic Boundary Condition	None	
Quantum mechanics	SCC-DFTB	
Slater Koster parameter set	mio-0-1	
Electronic temperature	550.0	

	Parameters for REUS
Number of replicas	12
Total exchange count	25000 (every 20 steps)
$k$ (kcal/mol · Å <sup>2</sup> )	2.5, 5.0, 10.0 20.0
$d$ (Å)	11.0, 12.0, 12.5, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 16.0



## 3.3 計算結果

### 3.3.1 レプリカ交換の成否

まず、DFTB+/REM においてレプリカ交換が正しく行われているかどうかを確認する。ここでレプリカ交換が正しく行われているというのは、計算中に各レプリカが自由酔歩を実現し、自由エネルギー空間上を幅広く構造探索できていることを指す。レプリカ交換が正しく行われていることを証明するためには以下に示す 3 つの条件を満たす必要がある。

1. 全レプリカが傘ポテンシャルのラベル 1 から  $M$  (今回の場合は 12) まで全領域を複数回往復している。
2. 全レプリカが全反応座標を複数回往復している。
3. 各レプリカの反応座標に対するカノニカル分布が、隣り合うレプリカの分布と十分な重なりがある。また経験的に最適なレプリカ交換の採択率と言われている 20 %前後に採択率がなっている。

最初に条件 1 を満たしているか確認するために、交換回数に対する傘ポテンシャルのラベルの遷移を図 3.3 に示す。本計算においては 12 個のレプリカを用いたが、ここではレプリカラベル 1、2、4、6、8、10 の 6 個のレプリカを代表として取り上げる。また同様に、交換回数に対する反応座標  $\xi(\mathbf{r})$  の遷移を図 3.4 に示す。

### 3.3.1.1 レプリカ交換と傘ポテンシャルラベルの推移の確認

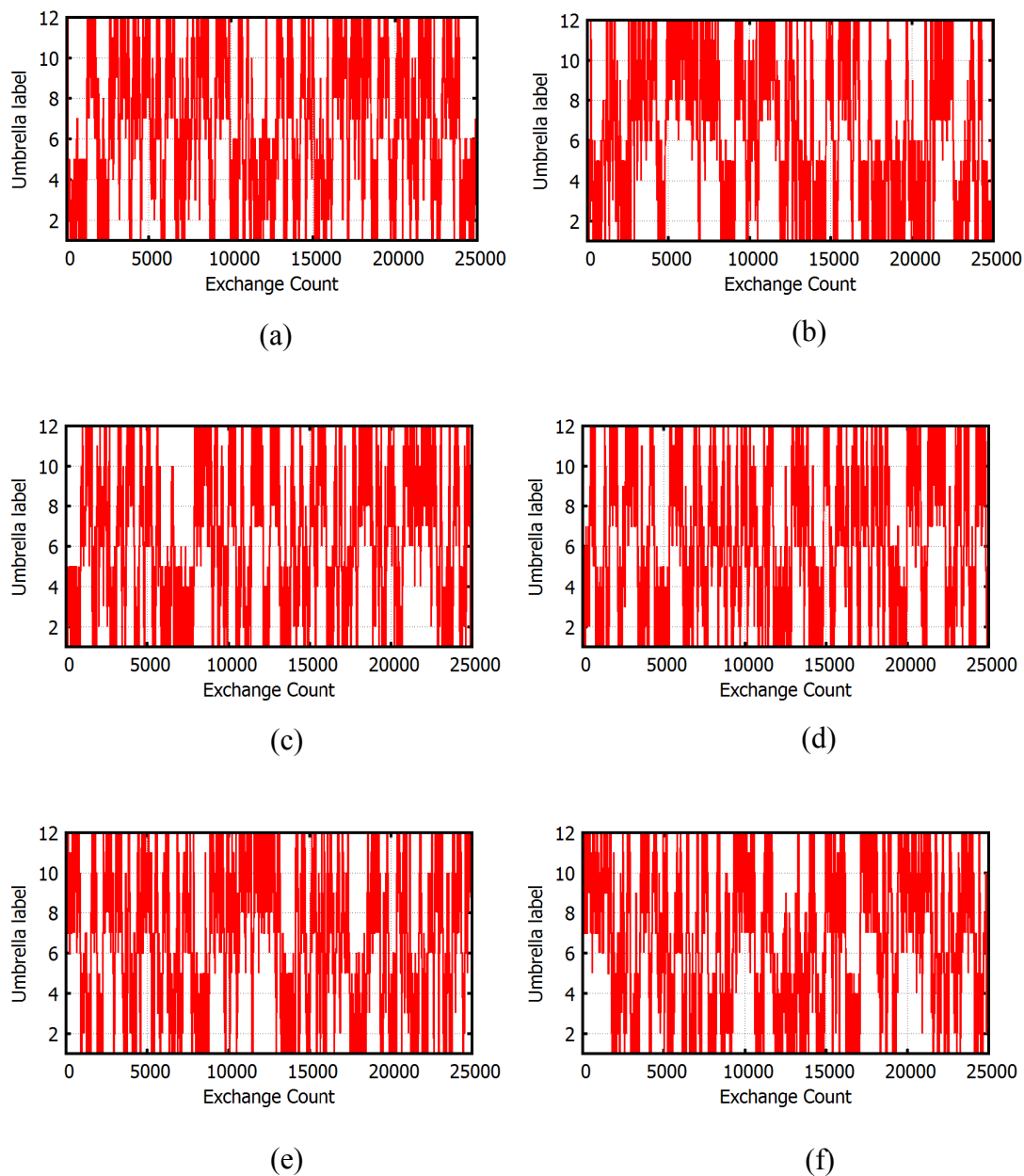


図 3.3. あるレプリカの交換回数に対する傘ポテンシャルラベルの遷移。  
(a) Replica 1。 (b) Replica 2。 (c) Replica 4。 (d) Replica 6。 (e) Replica 8。  
(f) Replica 10。

### 3.3.1.2 レプリカ交換と反応座標の推移の確認

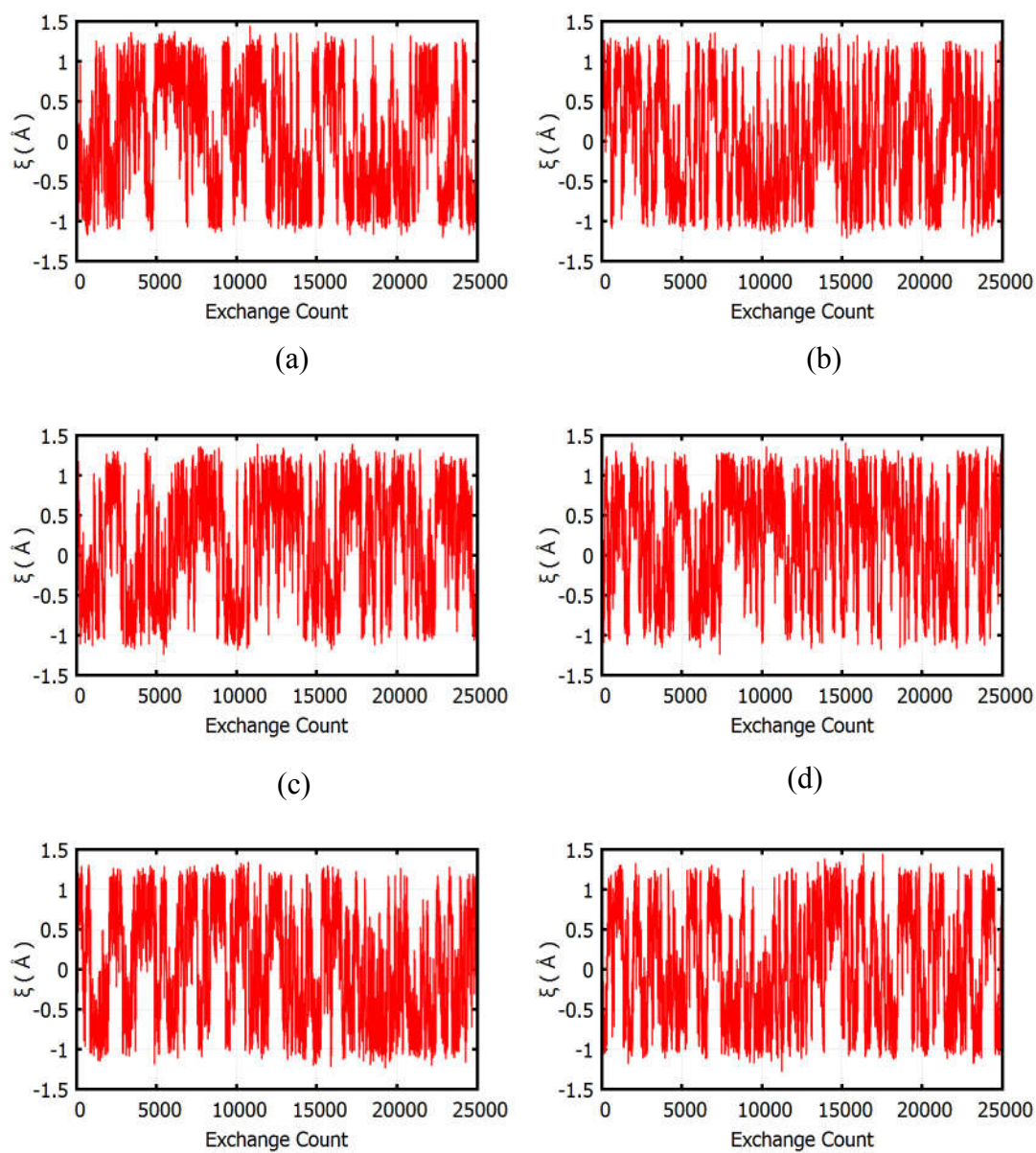


図 3.4. あるレプリカの交換回数に対する反応座標の推移。

(a) Replica 1. (b) Replica 2. (c) Replica 4. (d) Replica 6. (e) Replica 8.  
(f) Replica 10.

図 3.3 より、各レプリカは全傘ポテンシャルのラベル上を自由酔歩していることがわかる。このことから条件 1 は満たされていると考えられる。

また図 3.4 より、各レプリカは図 3.3 で示されているように傘ポテンシャルのラベルが推移するのに連動して、全反応座標を自由酔歩していることがわかる。このことから条件 1 に続き条件 2 も満たされていると考えられる。

### 3.3.1.3 ヒストグラムの確認

最後に条件 3 を確認するために、各  $d_m$  に対する反応座標  $\xi(\mathbf{r})$  の分布のヒストグラムを図 3.5 に示す。

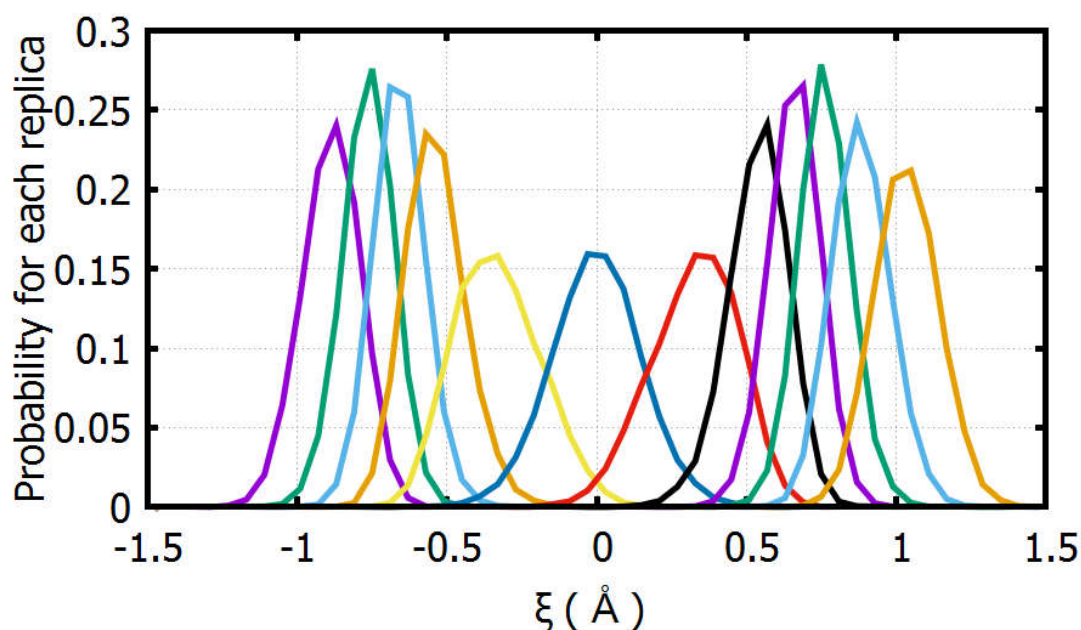


図 3.5. 反応座標に対する各レプリカのカノニカル分布。各色の分布がそれぞれのレプリカに対応している。

図 3.5 に示されたヒストグラムより、隣り合うレプリカの分布の重なり具合は十分であることが示された。以上により条件 3 も満たされていると考えられる。

またこの計算におけるレプリカ交換の採択率は約 20%であり、経験的に良いとされている 20%に近い値となった。

## **3.3.2 計算中のプロトン移動反応の確認**

### **3.3.2.1 マロンアルデヒド分子の3つの状態**

続いて、本計算においてレプリカ交換に連動してプロトン移動が行われていることを確認する。本計算において表れた、図 3.2 で示されている3つの状態、すなわち、

1. プロトンが  $O_1$  に結合している状態。( $\xi(\mathbf{r}) < 0$ )
2. 中間状態。( $\xi(\mathbf{r}) \cong 0$ )
3. プロトンが  $O_2$  に結合している状態。( $\xi(\mathbf{r}) > 0$ )

が実際の計算のトラジェクトリーとして得られていることを確認する。

また、本計算中のレプリカの内、代表としてレプリカラベル 2、4、6、8 のマロンアルデヒドのトラジェクトリーのスナップショットを図 3.12 から図 3.15 に示す。

### **3.3.2.2 各状態に対するトラジェクトリーのスナップショット**

先ほど述べたとおり、プロトンは分子内の酸素間を移動する。反応座標の定義式 (3.1) より、分子の状態は次の状態 1 から状態 3 の3つの状態に分けることができる。

### 1. $\xi(r) < 0$

状態 1 に該当する分子のトラジェクトリーをの snapshots を以下の図 3.9 に示す。全レプリカの代表としてレプリカラベル 1 を選択した。

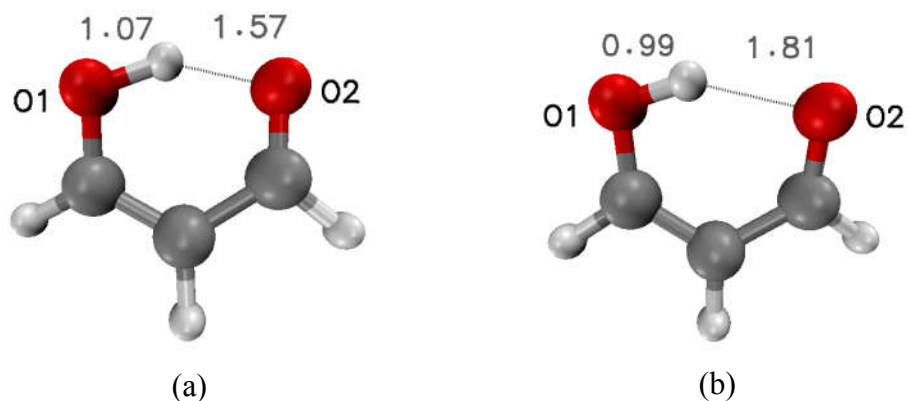


図 3.9. 条件 1 に該当するレプリカ 1 のトラジェクトリーの snapshots。図中の灰色の数字は酸素原子と水素原子の距離 (Å) を示している。(a) 40000 step 目の構造。(b) 200000 step 目の構造。

### 2. $\xi(r) \cong 0$

状態 2 に該当する分子のトラジェクトリーをの snapshots を以下の図 3.10 に示す。全レプリカの代表としてレプリカラベル 1 を選択した。

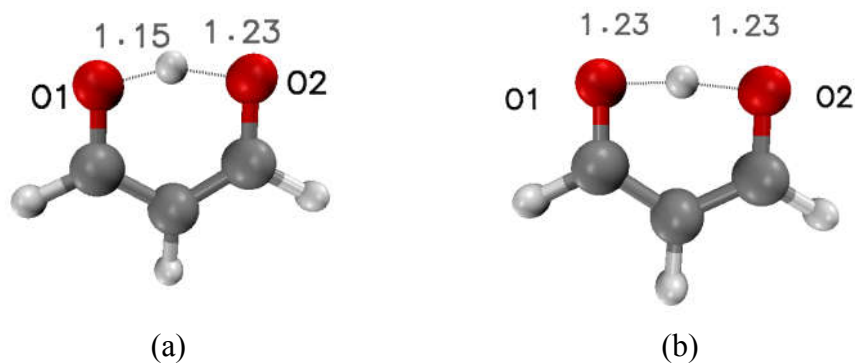


図 3.10. 条件 2 に該当するレプリカ 1 のトラジェクトリーの snapshots。図中の灰色の数字は酸素原子と水素原子の距離 (Å) を示している。(a) 161420 step 目の構造。(b) 334380 step 目の構造。

### 3. $\xi(\mathbf{r}) > 0$

状態 3 に該当する分子のトラジェクトリーのスナップショットを以下の図 3.11 に示す。全レプリカの代表としてレプリカラベル 1 を選択した。

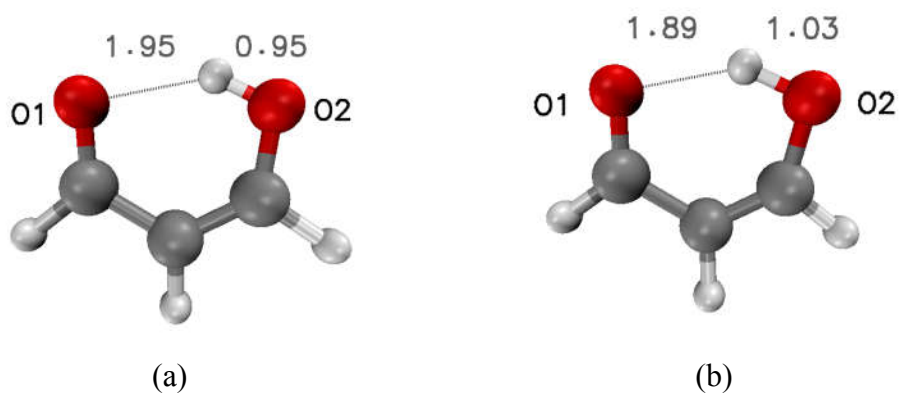


図 3.11. 条件 3 に該当するレプリカ 1 のトラジェクトリーをの スナップショット。図中の灰色の数字は酸素原子と水素原子の距離 (Å) を示している。(a) 100000 step 目の構造。(b) 300000 step 目の構造。

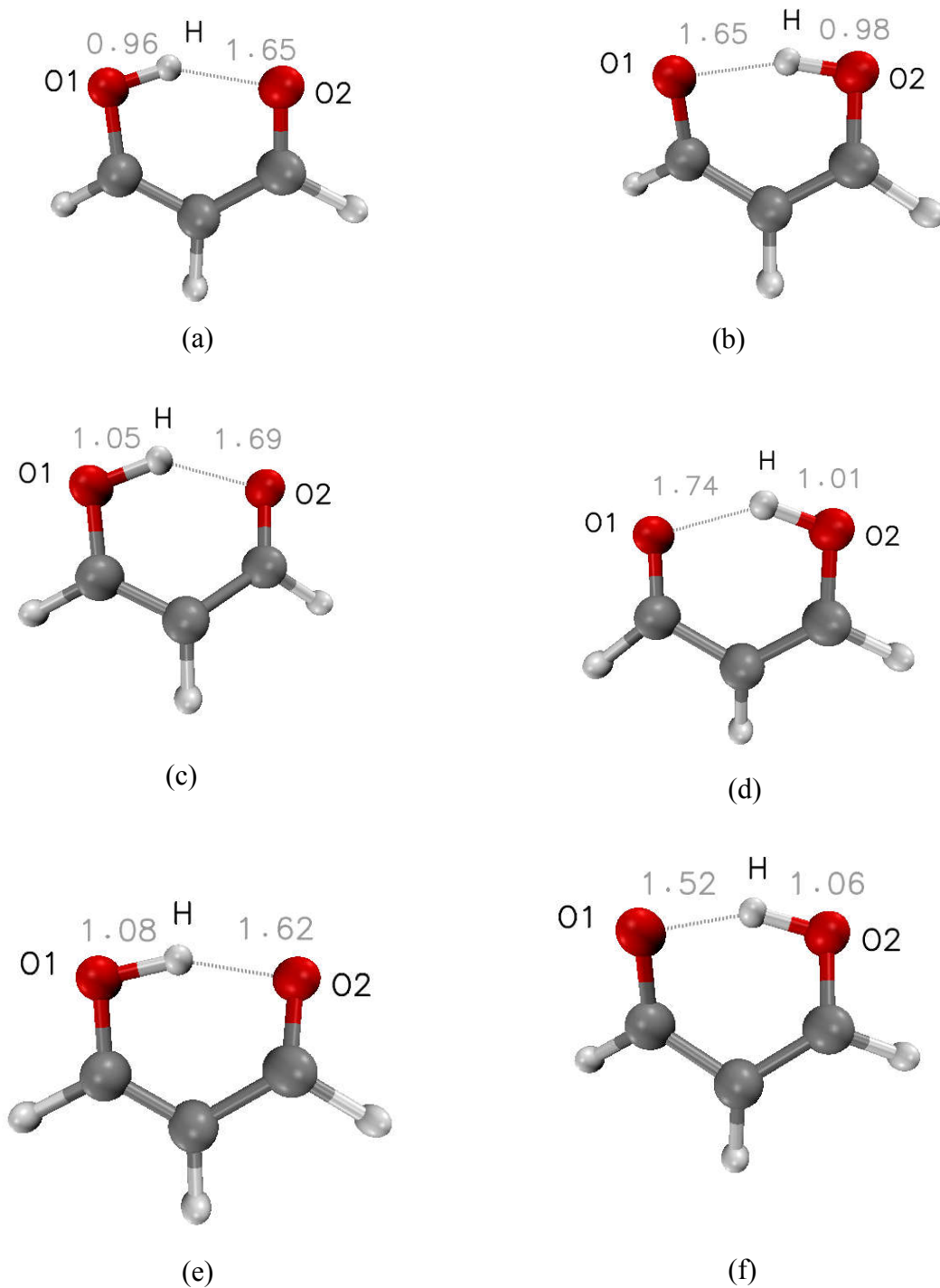


図 3.12. レプリカラベル 2 のトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 10000 steps。(c) 20000 steps。(d) 30000 steps。(e) 40000 steps。(f) 50000steps。



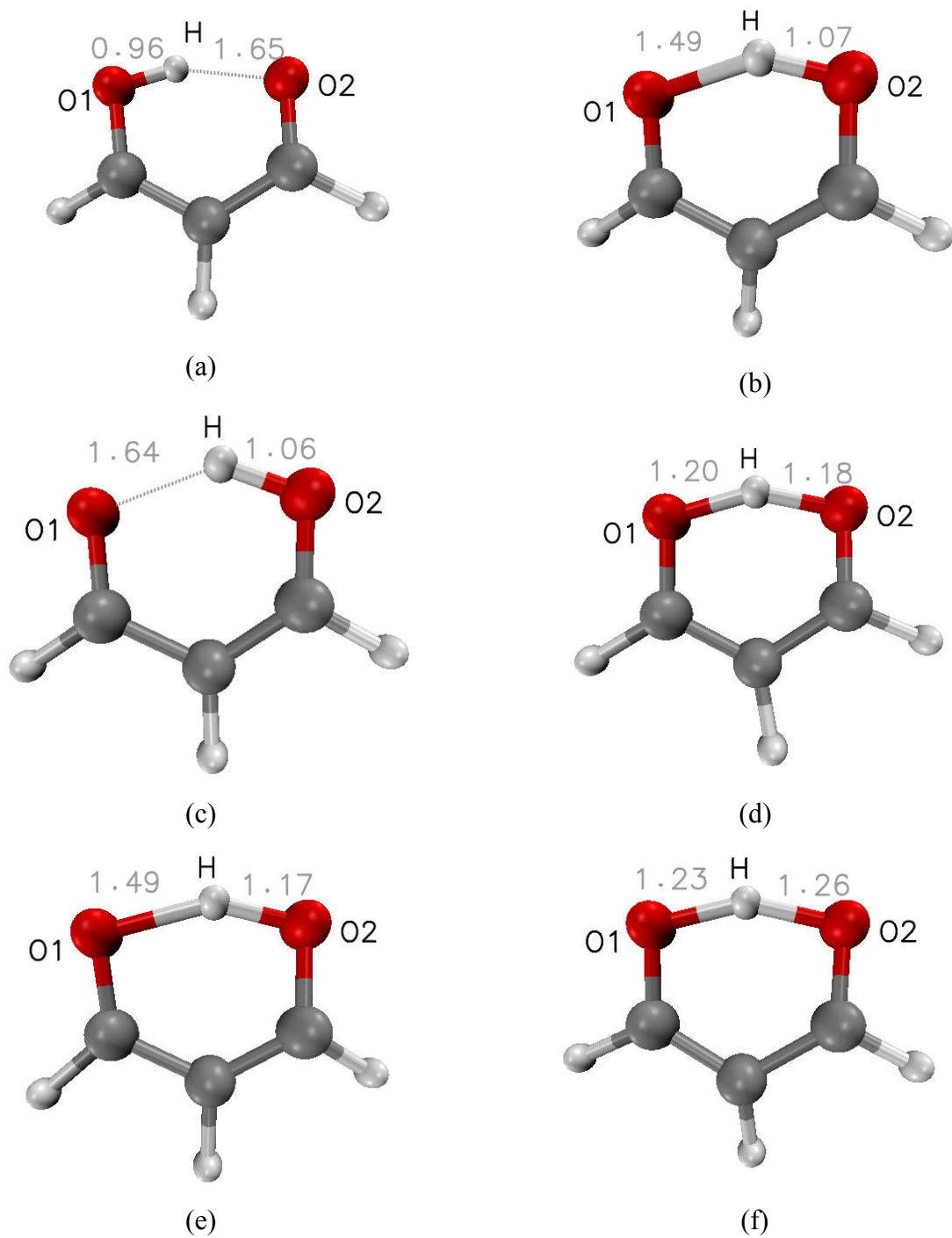


図 3.13. レプリカラベル 4 のトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 10000 steps。(c) 20000 steps。(d) 30000 steps。(e) 40000 steps。(f) 50000steps。

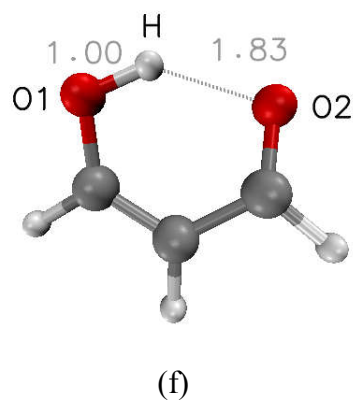
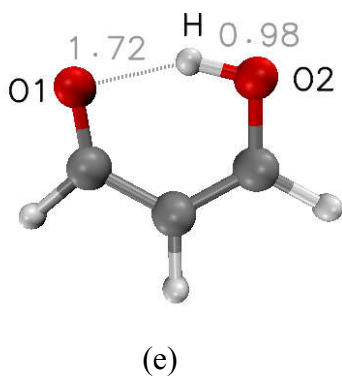
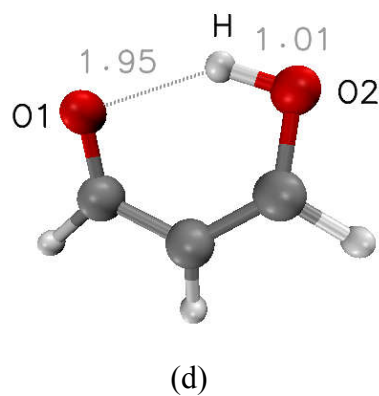
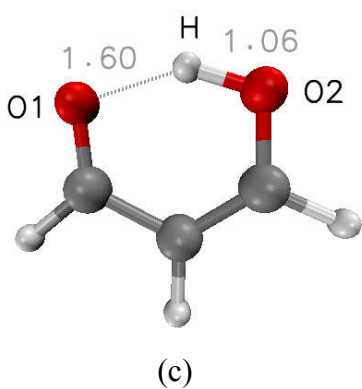
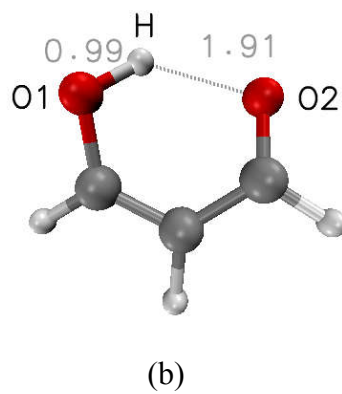
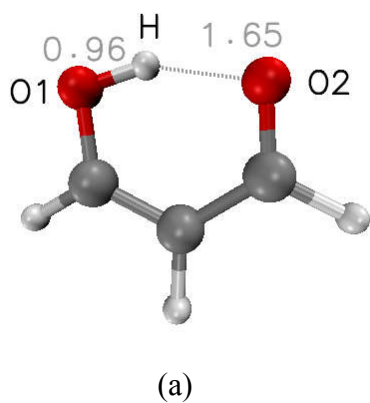


図 3.14. レプリカラベル 6 のトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 10000 steps。(c) 20000 steps。(d) 30000 steps。(e) 40000 steps。(f) 50000steps。

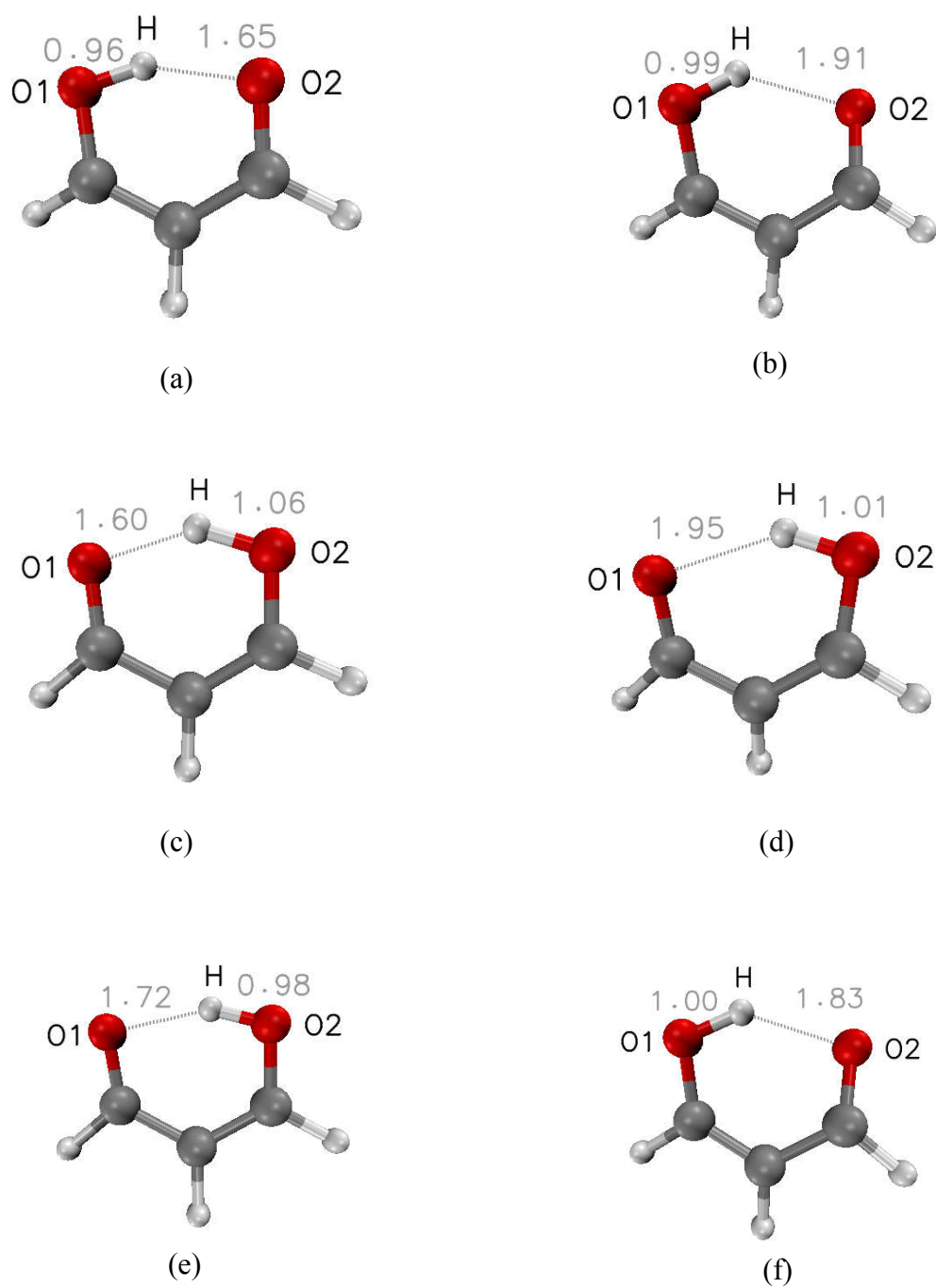


図 3.15. レプリカラベル 6 のトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 10000 steps。(c) 20000 steps。(d) 30000 steps。(e) 40000 steps。(f) 50000steps。

最後に、計算中の各レプリカの構造の推移を図 3.4 と比較しながら確認する。以下の図 3.16 にレプリカラベル 2 における反応座標の推移と実際の構造を比較した図を示す。

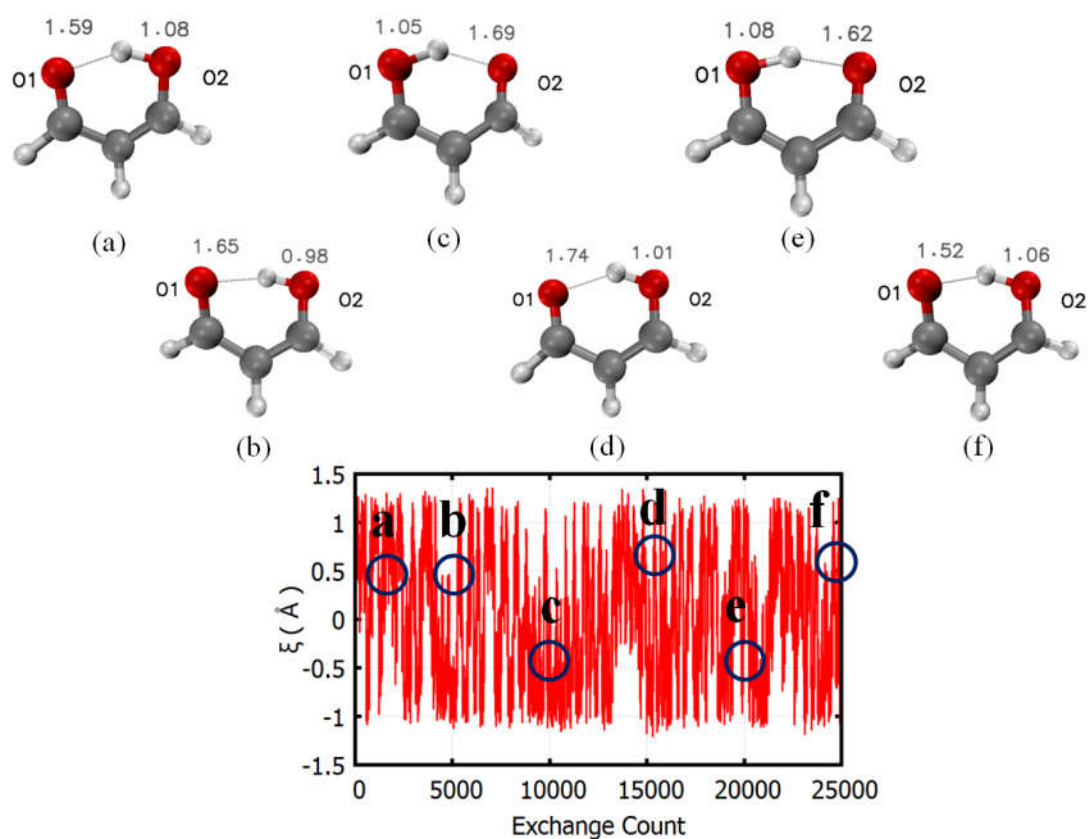


図 3.16. 反応座標の推移と構造の対比図。全レプリカの代表としてレプリカラベル 2 のトラジェクトリーのスナップショットと反応座標の推移の関係性を示す。(a) 20000 steps。(b) 100000 steps。(c) 200000 steps。(d) 300000 steps。(e) 400000 steps。(f) 500000 steps。

図 3.3 から図 3.5 より、DFTB+/REM を用いたマロンアルデヒド分子のプロトン移動計算において、条件 1~3 を満たしていることが示された。よって、本計算中のレプリカ交換は正しく行われていると考えられる。また図 3.9 から図 3.16 より、計算中にマロンアルデヒド分子中の水素原子が酸素間を移動する様子も確認された。

### 3.3.3 AMBER14 の結果との比較

第 3.3.2 節より、DFTB+/REM においてレプリカ交換が正しく行われていることが確認された。本節において、さらに他の計算パッケージを用いて同様の系で計算を行った結果と、DFTB+/REM を用いて計算を行った結果を比較する。この比較により、他の計算パッケージと比較して、DFTB+/REM の計算精度がどの程度あるのかを確認した。比較に用いた計算パッケージは AMBER14 を利用した。

計算により得られた反応座標より、平均力ポテンシャルと反応座標に対する存在確率について多ヒストグラム再重法を用いて計算した。また多ヒストグラム再重法計算においては Grossfield Laboratory のソフトウェア "WHAM [42]" を利用した。

平均力ポテンシャルを図 3.17 に、反応座標に対する存在確率を図 3.18 に示す。

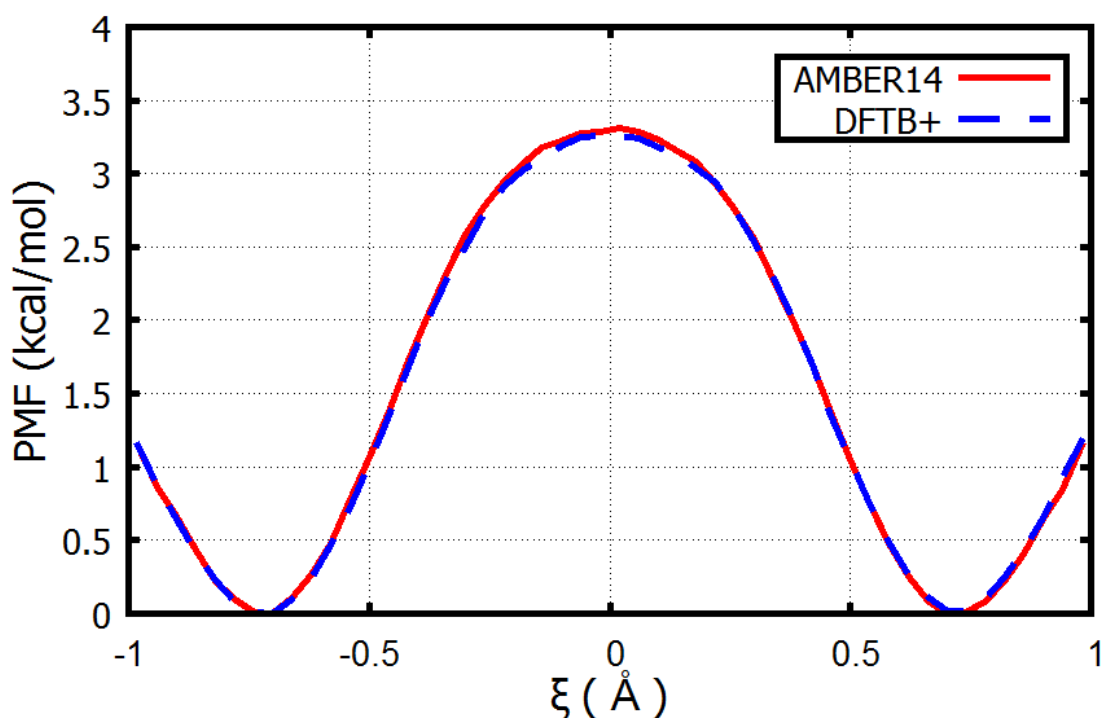


図 3.17. 反応座標に対する平均力ポテンシャルの図。DFTB+/REM の結果と AMBER14 の結果は良く一致している。

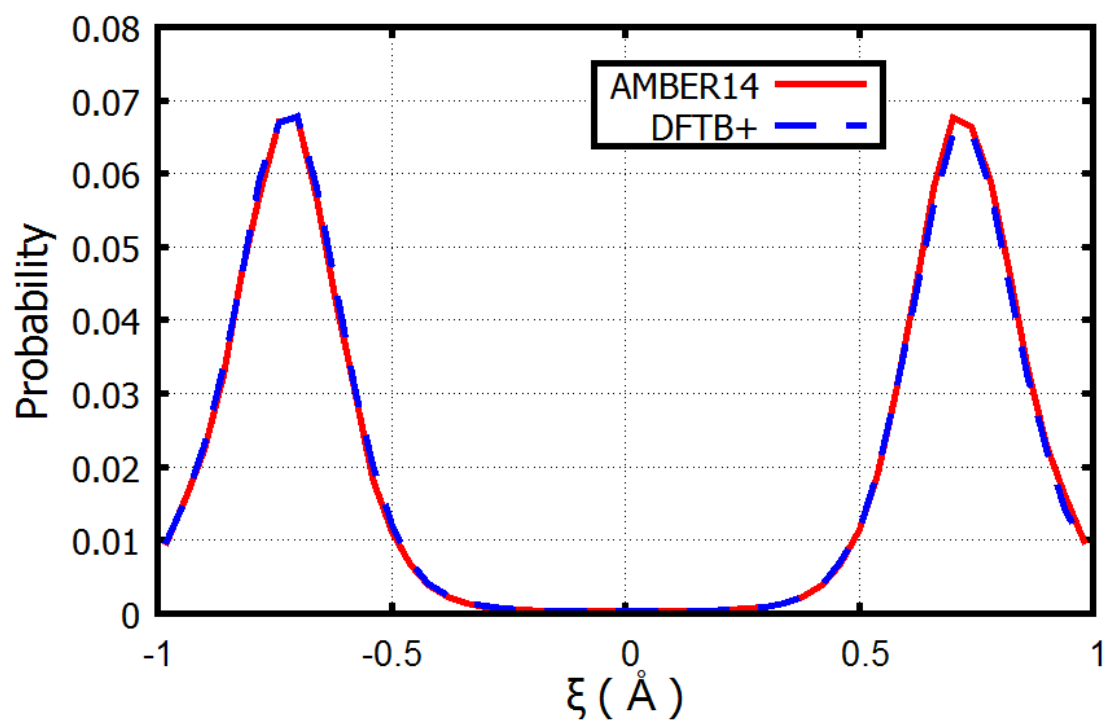


図 3.18. 反応座標に対する存在確率の図。図 3.17 と同じく、DFTB+/REM の結果と AMBER14 の結果は良く一致している。

図 3.17 および図 3.18 より、平均力ポテンシャルおよび存在確率ともに DFTB+/REM と AMBER14 の計算結果が良く一致していることが示された。

### 3.4 結論と考察

第 3.3.2 節の結果より、我々がレプリカ交換傘サンプリング法を行えるように改良を加えた DFTB+/REM において、レプリカ交換サンプリング法を用いた計算中のレプリカ交換は正しく行われているということを示すことができた。本計算は比較的小さな分子をテスト計算に用いたが、今後より大きな系で計算を行い、そのような系でもレプリカ交換が正しく行われているのかどうかを検証したいと考えている。また、本計算においては、レプリカ交換傘サンプリング法のみ確認となったが、DFTB+/REM には温度を交換するレプリカ交換も実装を行った。故に今後、温度を交換するレプリカ交換においてもレプリカ交換が正しく行われているのかどうか検証を行いたいと考えている。

さらに、他の計算パッケージである AMBER14 を用いて計算を行った結果と、我々の改良した DFTB+/REM を用いて計算を行った結果を比較したところ、非常に良い一致が見られた。よって、DFTB+/REM はマロンアルデヒド分子のような小さな系においては十分な計算精度を持っていると考えられる。上でも述べたが、今後温度に対するレプリカ交換においても他の計算プログラムパッケージと結果を比較して計算精度の検証を行いたい。すでに、温度に対するレプリカ交換と DFTB 法とを組み合わせ量子化学計算が行われていると報告されている [43]。このような先行研究とも計算結果を比較して、DFTB+/REM をより良いものにするため改良を続けていきたい。

## 第 4 章 フタロシアニン鉄複体の形成再現計算

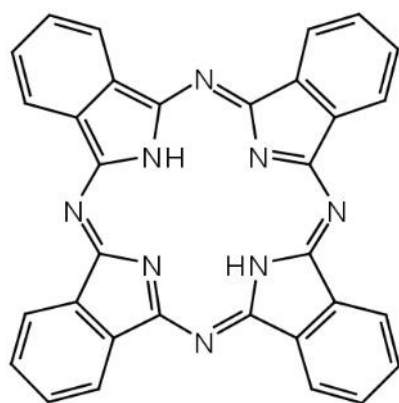
### 4.1 研究背景

#### 4.1.1 フタロシアニン分子合成の歴史

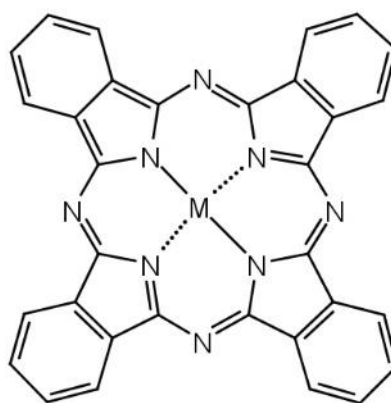
第 3 章において、マロンアルデヒド分子を用いたテスト計算の結果から、DFTB+/REM を用いた REUS 計算における計算精度は、他の計算パッケージと比較しても十分な精度を持つことが示された。よって、ここでは DFTB+/REM を用いて本研究の研究対象であるフタロシアニン鉄錯体が形成されることの再現を行う計算の結果を述べる。

研究対象として選択した図 4.1 に示される "フタロシアニン (phthalocyanine)" 分子は、100 年ほど前より現在に至るまで工業的に幅広く利用されてきた分子である [44]。この分子は 1907 年に Braun と Tcherniac が実験中に図 4.2 (a) に示される "2-シアノベンズアミド (2-cyanobenzamide)" を熱している際に偶然発見された [45]。この時には発見された分子の構造まで解析することは行われなかったが、その数年後、フタロシアニン銅錯体が De Diesbach と Von der Weid によって図 4.2 (b) に示される "1,2-ジブロモベンゼン (1,2-dibromobenzene)" とシアニ化銅を熱した図 4.2 (c) に示される "ピリミジン (pyrimidine)" と共に反応させている際に発見された [46]。翌 1928 年には Scottish Dyes Ltd. (現 Imperial Chemical Industry) が図 4.2 (d) に示される "フタル酸 (phthalic anhydride)" から図 4.2 (e) に示される "フタルイミド (phthalimide)" を工業的に生成する際の事故によりフタロシアニン鉄錯体が偶然発見された。1934 年に G. T. Byrne と R. P. Linstead、A. R. Lowe の 3 人が Scottish Dyes Ltd. よりフタロシアニン分子の構造解析を依頼され、その結果フタロシアニンの構造解析に成功しその特異な構造が明らかにされた [47]。のちに Wyler らによりフタロシアニンの合成方法が確立された後は、フタロシアニンの金属錯体が鮮やかな緑色や青色をしていることから、顔料として工業的に量産され使用されてきた。日本においては、青色のフタロシアニン顔料は新幹線ブルーとして知られ、その名の通り新幹線の塗装に用いられている。また近年は、有機半導体の材料など幅広い分野において工業的に利用され、我々の生活において非常に重要な役割を示している [48]。

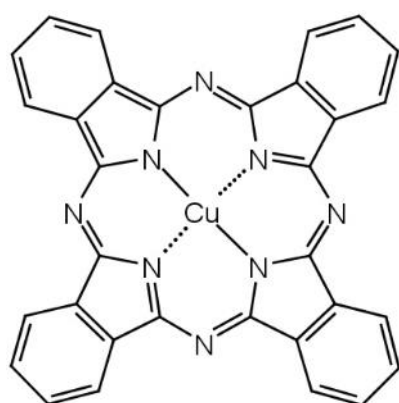




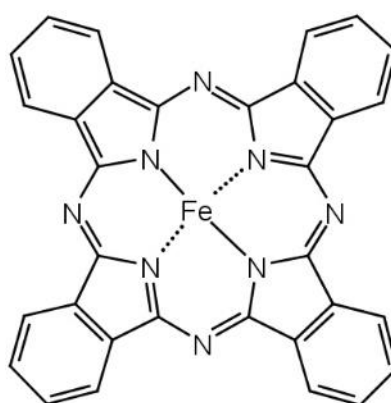
(a)



(b)



(c)



(d)

図 4.1. フタロシアニン分子とその金属錯体分子。(a) フタロシアニン。(b) フタロシアニン金属錯体 (M は任意の金属原子)。(c) フタロシアニン銅錯体。(d) フタロシアニン鉄錯体

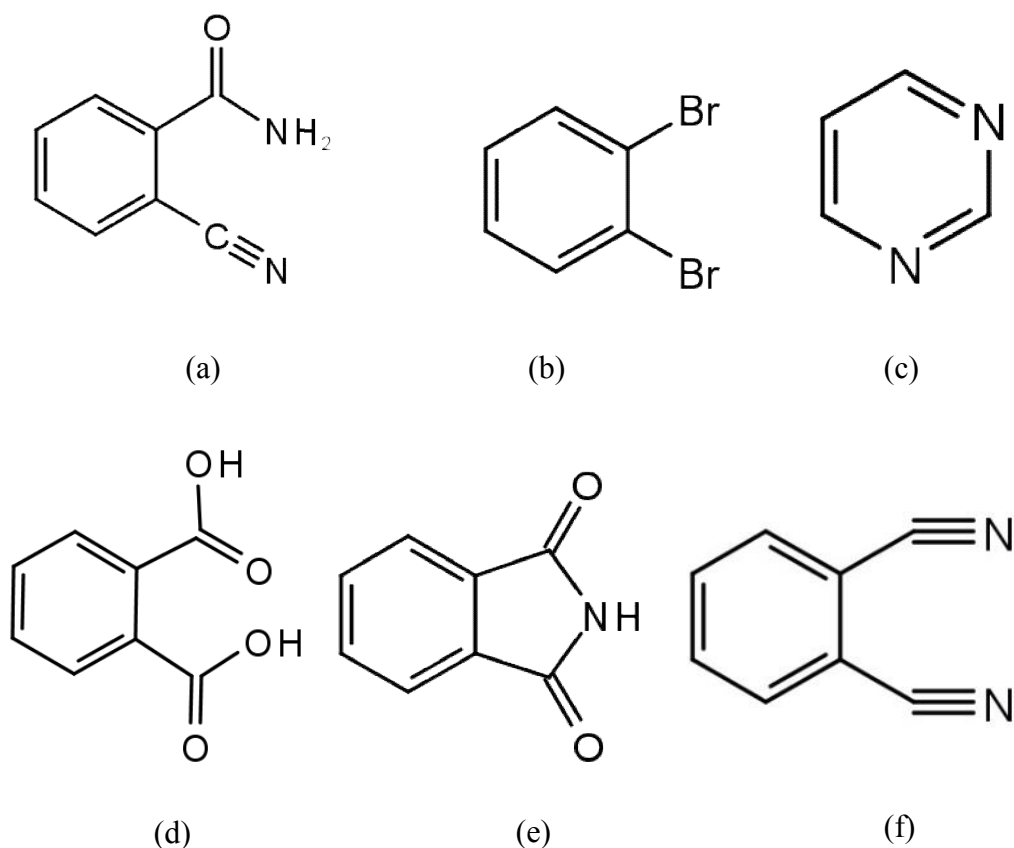


図 4.2. フタロシアニン合成の反応物。(a) 2-シアノベンズアミド。(b) 1,2-ジブromoベンゼン。(c) ピリミジン。(d) フタル酸。(e) フタルイミド。(f) フタロニトリル。

#### 4.1.2 フタロシアニン分子の性質およびその合成方法

フタロシアニンおよびその金属錯体は第 4.1.1 節で説明したとおり、分子が同一平面上に環状に並んだ特異な構造をしていることがわかっている。また、フタロシアニン銅錯体は光の吸収スペクトルが 670 ~ 690 nm であり、このことから鮮やかな青色に発色する。またフタロシアニン銅錯体の 4 つの芳香環を塩素により修飾した高塩素化フタロシアニン銅錯体は緑色に発色する。

工業的にフタロシアニンを合成する方法としてはワイラー法が存在する。ワイラー法 (Wyler method) [49] は Scottish Dyes Ltd. が偶然合成に成功した方法とよく似た方法でフタロシアニンである。

工業的な手法以外として、ワイラー法以外にもフタロシアニンおよびその金属錯体を合成する方法はいくつか存在する [50-57]。現在判明しているフタロシアニン金属錯体合成における反応物とその形成経路を図 4.3 にまとめる。

この特異な構造は、植物内において光合成を担う分子の1つである図 4.4 (a) に示される "クロロフィル (chlorophyll)" 分子や、生体内において酸素の運搬と貯蔵を担う、図 4.4 (b) に示される "ヘム (heme)" 分子などの補欠分子族と同様の構造である。このような補欠分子族においては、その特異な構造の分子がどのように形成されるのかということについてはある程度判明している。しかしながら、100 年以上も前に合成され利用されてきた分子でありながら、フタロシアニン分子がどのようなメカニズムにおいて、その特異な構造の分子が形成されるのかについてはほとんど理解されていない。この分子の形成過程を解明することは、補欠分子族に代表されるような平面環状構造を持つ分子の形成過程の解明にもつながるものと考えられる。また、工業的にこの分子を生成する際に、溶媒や反応試剤の違いがどのように収率の増減に関わるかという理解を深めるために計算の対象に選んだ。

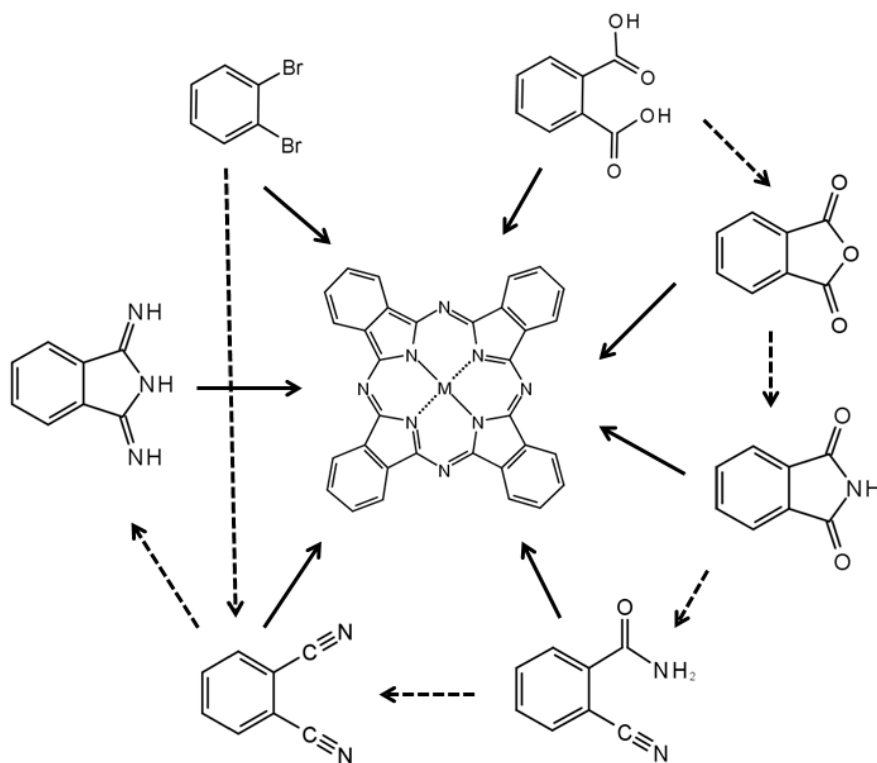


図 4.3. フタロシアニン金属錯体の合成経路。図中の実線が直接反応物からフタロシアニン金属錯体を合成する経路を示し、破線が中間体の合成経路を示す。

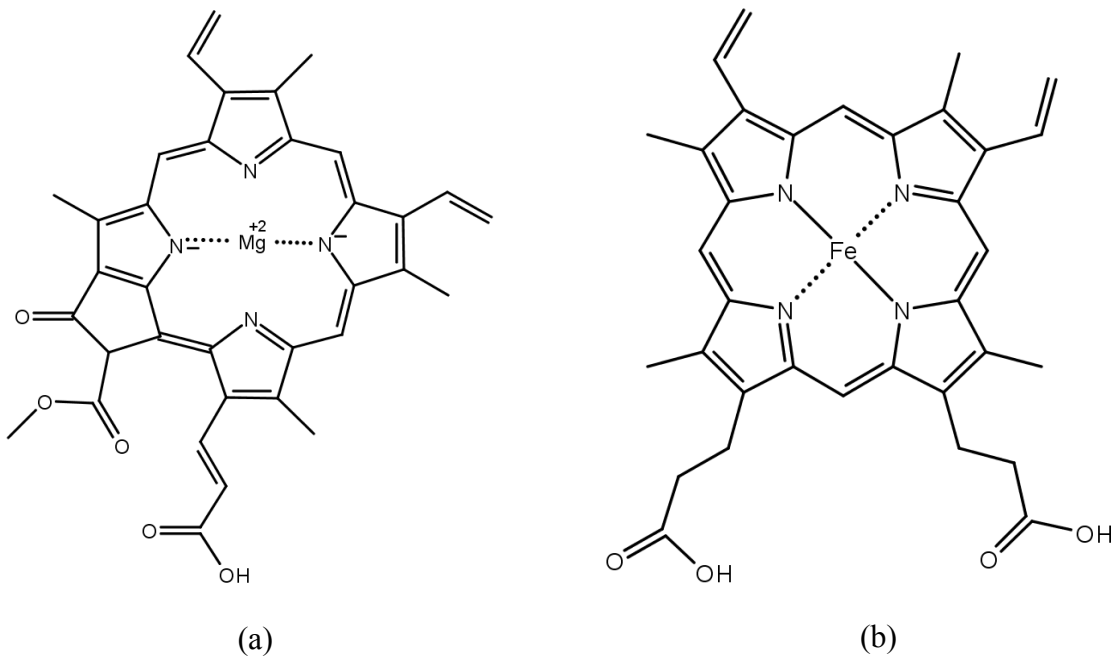


図 4.4. 生体内において重要な働きを持つ分子の中で特異な同一平面上に環状構造を持つ分子の例。(a) クロロフィル。(b) ヘム。

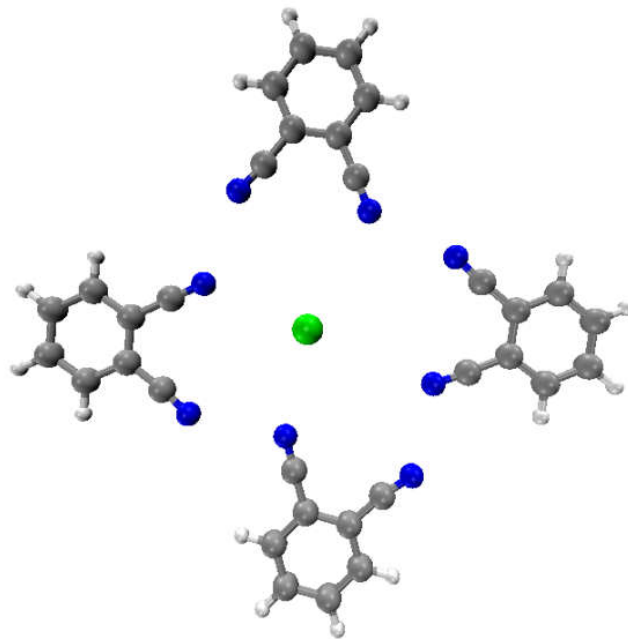
## 4.2 フタロシアニン鉄錯体形成計算 1

### 4.2.1 計算条件

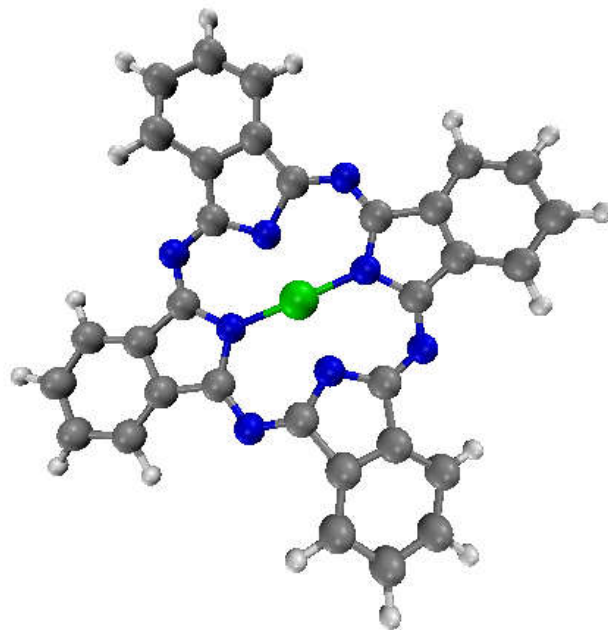
上に述べたようにフタロシアニン金属錯体の形成過程を計算機シミュレーションによって再現することを考える。本計算においては、フタロシアニン金属錯体形成において最小の系の1つである、4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子からフタロシアニン鉄錯体を形成する系を選択した。この反応式は図 1.3 において示した。実験的にはフタロニトリル分子と鉄の粉末を空气中において約 200°C で加熱することで合成する。この系における反応経路および中間体は解明されていない。またこの系におけるフタロシアニン鉄錯体の収率は 40% 程となるが、フタロシアニン鉄錯体以外の生成物が何であるのかもわかっていない。

現在までに、このフタロシアニン鉄錯体を 4 つのフタロニトリルと 1 つの鉄原子から真空中において形成する量子化学計算を行ったという報告はあるものの、形成の再現に成功しなかったと報告されている [58]。これは、フタロシアニン鉄錯体の形成再現シミュレーションが非常に困難なことを意味している。要するに、フタロニトリル分子同士と鉄原子が結合し、フタロシアニン鉄錯体が形成する際の反応障壁が非常に高いことが示唆される。そのために我々は量子化学計算に拡張アンサンブル法の 1 つであるレプリカ交換傘サンプル法を組み合わせることで本計算を行った。

まず手始めに、レプリカ交換傘サンプル法を用いることによりフタロシアニン鉄錯体が形成することの再現が可能かどうかを確認するために、次のように初期構造を設定した。4 つのフタロニトリル分子と 1 つの鉄原子の初期配置として、フタロシアニン鉄錯体に非常に構造が近い、フタロニトリル分子 4 つを 1 つの鉄原子の周りに配置した構造を使用した。その初期構造およびフタロシアニン鉄錯体を図 4.5 に示す。4 つのフタロニトリル分子と 1 つの鉄原子はすべて同一平面上に配置されている。またフタロニトリル分子中の窒素原子と鉄原子が配位結合をすることから、すべてのフタロニトリル分子中の窒素原子を鉄原子の方に向けた。



(a)



(b)

図 4.5. 4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子の配置。白色の球が "水素原子"、灰色の球が "炭素原子"、青色の球が "窒素原子"、緑色の球が "鉄原子" をそれぞれ表している。(a) 計算 1 における各原子の初期構造。(b) フタロシアニン鉄錯体形成時の各原子の配置。

また、計算 1 における初期構造およびフタロシアニン鉄錯体形成時の窒素原子と鉄原子間の距離および、炭素原子と窒素原子間の距離を図 4.6 に示す。

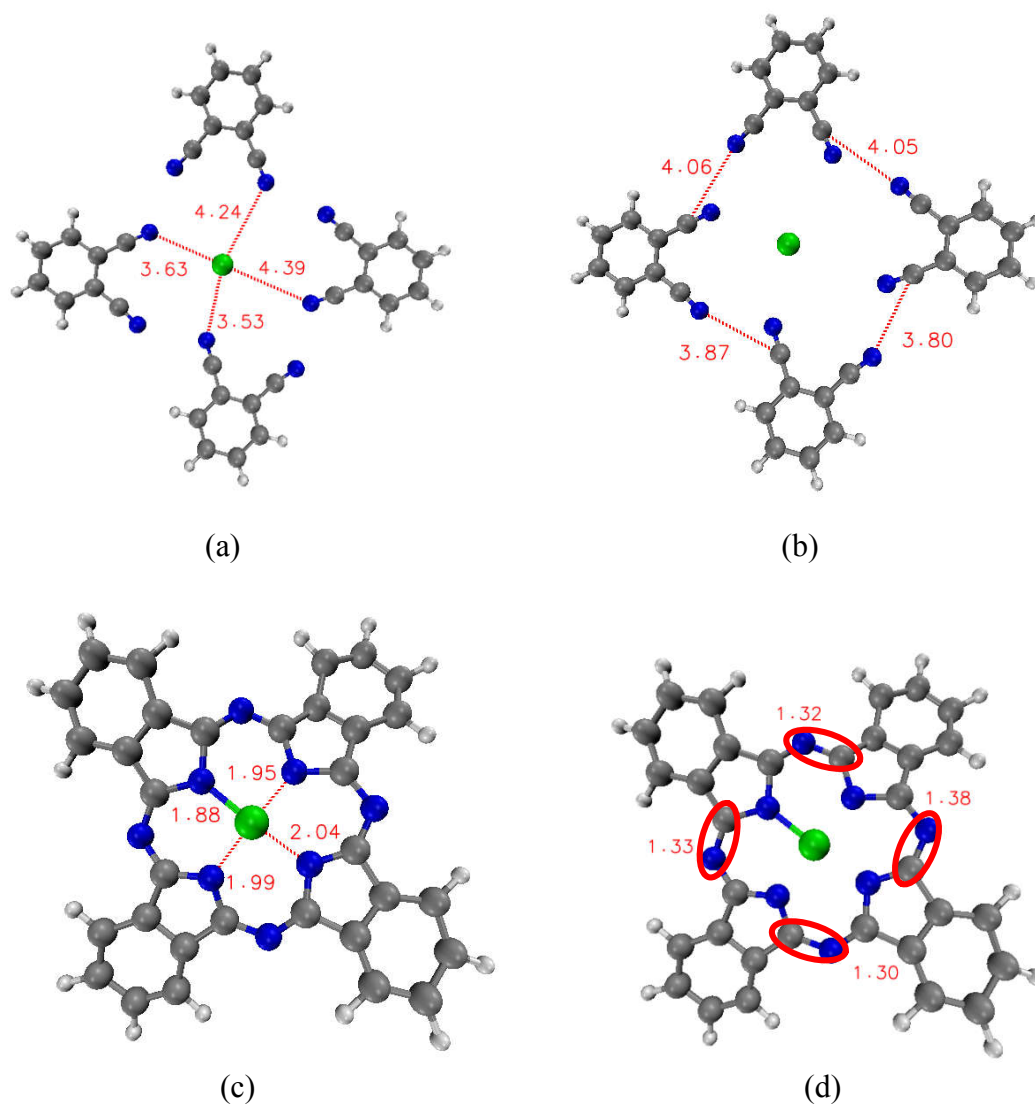


図 4.6. 計算 1 の初期構造における各原子間の距離。単位はÅ。(a) フタロニトリル分子中の窒素原子と鉄原子の距離。(b) フタロニトリル分子間の窒素原子と炭素原子の距離。(c) フタロシアニン鉄錯体中の窒素原子と鉄原子間の距離。(d) フタロシアニン鉄錯体中の窒素原子と炭素原子の距離。

4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子からフタロシアニン鉄錯体が形成されることの再現を行う計算機シミュレーションは、すでに行われているということは上に述べた。この際は量子化学計算の手法に DFTB 法を用いた、拡張アンサンブル法を用いない量子分子動力学計算 (QM/MD) が行われたが、フタロシアニン鉄錯体が形成されることの再現はできなかったという報告がなされている。この先行研究で用いられた初期構造は、我々が計算 1 で使用したものとは違い、4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子をランダムに配置したものであった。そのために我々は、ランダムな配置の初期構造ではなく、フタロシアニン鉄錯体に近い配置である、図 4.5 (a) に示される配置を初期構造とし、レプリカ交換傘サンプル法を用いない QM/MD 計算を行い、フタロシアニン鉄錯体が形成されるかどうかを確認した。次に QM/MD 計算にレプリカ交換傘サンプル法を組み合わせた計算を行い、フタロシアニン鉄錯体が形成されるかどうかを確認した。

両計算における量子化学計算の手法は Self-Consistent Charge Density Functional Tight Binding (SCC-DFTB) 法を用いた。SCC-DFTB 中の Slater-Koster パラメーターとして "mio-01" および "trans3d" パラメーターセットを用いた。工業的にフタロニトリル分子からフタロシアニン鉄錯体を合成する際の温度が 500 K 付近であることから、温度制御法として Noé-Hoover chain method を用いて系の温度を 550 K に保つように設定した。系は NVT アンサンブルとし、周期境界条件は用いなかった。タイムステップは 0.5 fs と設定し、レプリカごとに 50000 steps の計 25 ps の計算を行った。また、レプリカ交換傘サンプル法における傘ポテンシャル中の  $k$  についてフタロシアニン鉄錯体を形成するのに最適な値を見出すため、4つの異なる  $k$  の値を用いた計算をそれぞれ行い、その結果を比較した。レプリカ交換傘サンプル法を用いた計算においては 8 個のレプリカを用い、10 steps に 1 回の頻度の計 5000 回のレプリカ交換を行った。傘ポテンシャル中の反応座標については以下の式で定義した。

$$\begin{aligned} \xi(r) = & |\mathbf{r}_{C_1} - \mathbf{r}_{N_{51}}| + |\mathbf{r}_{C_2} - \mathbf{r}_{N_{49}}| + |\mathbf{r}_{C_3} - \mathbf{r}_{N_{52}}| + |\mathbf{r}_{C_4} - \mathbf{r}_{N_{53}}| \\ & + |\mathbf{r}_{C_5} - \mathbf{r}_{N_{54}}| + |\mathbf{r}_{C_6} - \mathbf{r}_{N_{56}}| + |\mathbf{r}_{C_7} - \mathbf{r}_{N_{50}}| + |\mathbf{r}_{C_8} - \mathbf{r}_{N_{55}}| \end{aligned} \quad (4.1)$$



式 (4.1) 中の原子番号の定義を図 4.7 に示す。

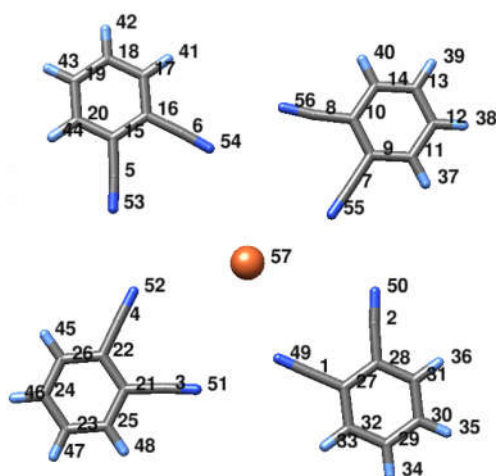


図 4.7. 反応座標中の原子番号の定義。式 (4.1) 中の原子番号は、この図の原子番号に対応している。

式 (4.1) に示される式の意味するところは以下のようになる。フタロニトリル分子からフタロシアニン鉄錯体が形成される時、フタロニトリル分子内と分子間で2種類の結合が形成される。まず1つ目のフタロニトリル分子中の結合は図 4.8 で示されるように、フタロニトリル中の窒素原子と炭素結合間で環状構造を作るように行われる。

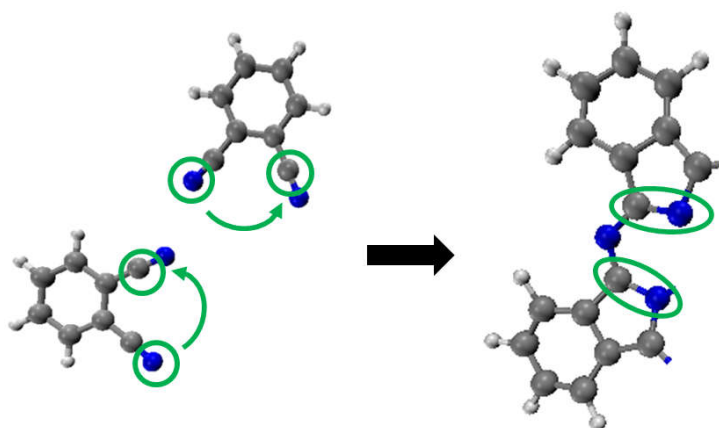


図 4.8. フタロニトリル分子中での窒素原子と炭素原子間の結合。反応座標は、分子内で環状構造を作るような力が働くように定義した。

2つ目の結合として、フタロニトリル分子間において図 4.9 で示されるような窒素原子と炭素原子間で結合が作られる。

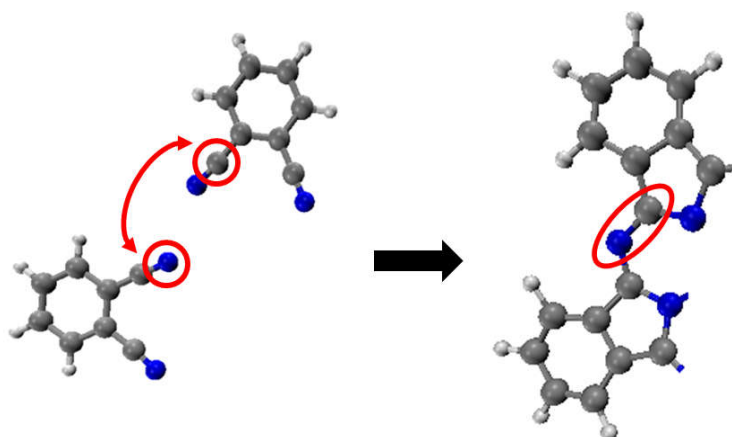


図 4.9. フタロニトリル分子間における窒素原子と炭素原子間の結合。反応座標は互いのフタロニトリル分子が引き合うような力が働くように定義した。

要するに、図 4.10 に示すように式 (4.1) の上段がフタロニトリル分子間の、下段がフタロニトリル分子中の結合に関する項である。このような反応座標に対して傘ポテンシャルを定義することによって、初期構造からフタロシアニン鉄錯体が形成されるように各分子が近づくような力が働く。

$$\xi(r) = \frac{\begin{array}{c} \text{Inter-molecule} \\ |r_{C_1} - r_{N_{51}}| + |r_{C_2} - r_{N_{49}}| + |r_{C_3} - r_{N_{52}}| + |r_{C_4} - r_{N_{53}}| \\ + |r_{C_5} - r_{N_{54}}| + |r_{C_6} - r_{N_{56}}| + |r_{C_7} - r_{N_{50}}| + |r_{C_8} - r_{N_{51}}| \end{array}}{\begin{array}{c} \text{Intra-molecule} \end{array}}$$

図 4.10. 式 (4.1) の上段が分子間に働く結合を、下段が分子内に働く結合を表すように反応座標を定義した。

レプリカ交換傘サンプル法を用いない QM/MD 計算とレプリカ交換傘サンプル法を用いた QM/MD 計算の計算条件の詳細を表 4.1 にまとめる。

表 4.1. 計算条件

	QM/MD	QM/MD with REUS
Total time (ps)	25	
Time steps (fs)	0.5	
Total steps	50000	50000
Temperature control method	Nosé-Hoover chain	
└ Chain length	3	
└ Coupling strength ( $\text{cm}^{-1}$ )	1000	
Temperature (K)	550.0	
Solvent	None	
Periodic Boundary Condition	None	
Quantum mechanics	SCC-DFTB	
Slater Koster parameter set	mio-0-1, trans3d	
Electronic temperature	550.0	

	Parameters for REUS
Number of replicas	8
Total exchange count	5000 (every 10 steps)
$k$ (kcal/mol · Å <sup>2</sup> )	2.5, 5.0, 10.0 20.0
$d$ (Å)	11.0, 12.0, 12.5, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 16.0

#### 4.2.2 レプリカ交換傘サンプル法を用いない QM/MD における計算結果

レプリカ交換傘サンプル法を用いない QM/MD 計算では、初期構造にフタロシアニン鉄錯体に極めて近い配置を使用したにもかかわらず、フタロシアニン鉄錯体が形成されることはなかった。計算開始後速やかに 2 つのフタロニトリル分子が鉄原子と結合し複合体を形成したが、複合体の形成に加わらなかった 2 つのフタロニトリル分子は、時間が経つごとに複合体より遠くへと離れていった。一度離れたフタロニトリル分子は 2 度と複合体の周辺に戻ることはなかった。本計算において形成された複合体を図 4.11 に示す。また計算中のスナップショットを図 4.12 に示す。

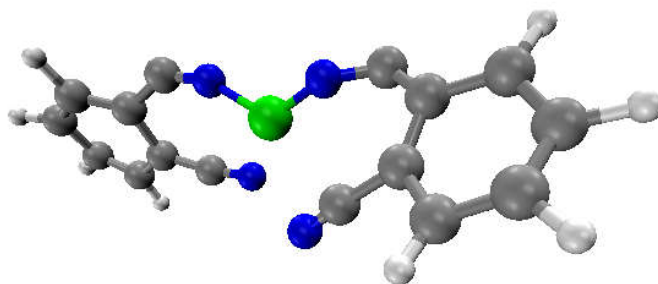


図 4.11. 2 つのフタロニトリル分子と 1 つの鉄原子で構成される複合体。複合体の形成に加わらなかった残り 2 つのフタロニトリル分子は、計算中に複合体と結合することはなかった。

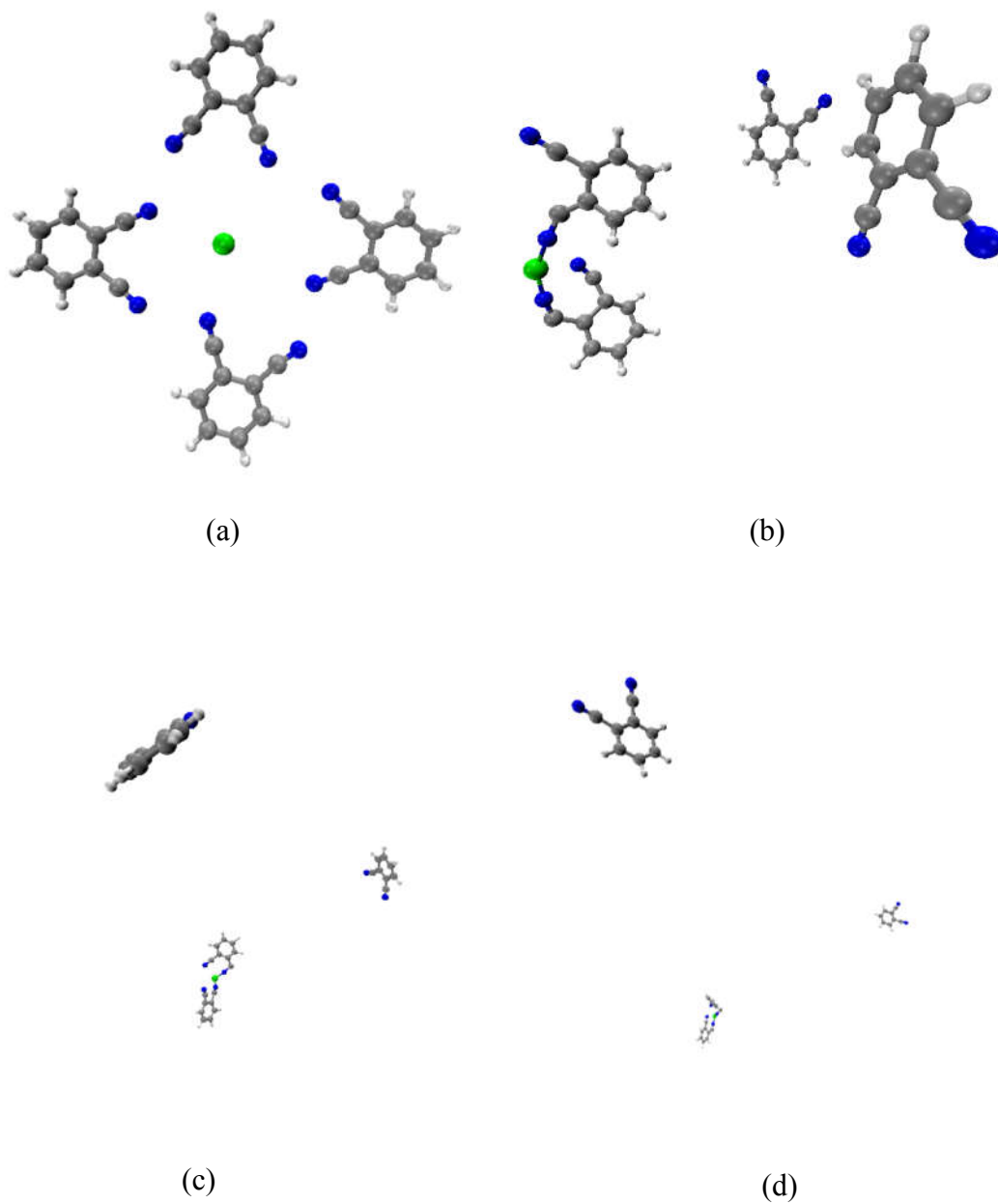


図 4.12. レプリカ交換傘サンプル法を用いない QM/MD 計算による計算中のスナップショット。(a) 初期構造。(b) 2.5 ps。(c) 12.5 ps。(d) 25.0 ps。

### 4.2.3 レプリカ交換傘サンプル法を用いないQM/MD計算の結果の考察

この計算において、フタロシアニン鉄錯体の形成に至らなかった原因として、実際にフタロシアニン鉄錯体を合成する際には数時間単位の長い時間が必要になるのに対し、今回の計算は25 psという短い時間しか行わなかったことが考えられる。また、本来はフタロニトリル分子と鉄の粉末の混合物を加熱して合成するが故に、フタロニトリル分子と鉄原子は高密度に存在しているはずであるが、この計算では周期境界条件を用いておらず、フタロニトリル分子と鉄原子もフタロシアニン鉄錯体が形成される最小限の数しか存在しない。このような計算条件も本計算においてフタロシアニン鉄錯体が形成されることがなかった要因の1つではないかと推測される。しかしながら、先行研究においては周期境界条件下で複数のフタロニトリル分子と鉄原子を含めた系で計算が行われたが、そのような条件下でもフタロシアニン鉄錯体が形成されなかったと報告されている。この先行研究では初期配置はフタロニトリル分子と鉄原子をランダムに配置していたため、フタロシアニン鉄錯体に近い構造を初期構造として用いればフタロシアニン鉄錯体の形成が行われるのではないかと指摘がされていた。本計算において、我々は4つのフタロニトリル分子と1つ鉄原子の初期配置として、フタロシアニン鉄錯体に近い構造を用いて計算を行ったにもかかわらずフタロシアニン鉄錯体が形成することはなかった。このことから、フタロシアニン鉄錯体が形成することの再現において、初期構造依存性は無いということが確かめられた。

また初期構造に、フタロシアニン鉄錯体に近い構造を用いたにも関わらずフタロシアニン鉄錯体が形成されなかったということは、フタロニトリル分子と鉄原子からフタロシアニン鉄錯体を形成する反応の自由エネルギー障壁は非常に高いものと推察される。この高い障壁を越えるためには、実験と同様に長時間における計算が必要であると推察されるが、量子化学計算において長時間の計算を行うことは計算コストの増大につながり非現実的である。この問題を解消するために、少ない計算ステップ（ひいては少ない計算時間）で非常に広いエネルギー地形を探索することが可能である拡張アンサンブル法を用いた計算が必要となる。そのため、我々は引き続き同じ本計算と同じ初期構造を用いて拡張アンサンブル法の1つであるレプリカ交換傘サンプル法を組み合わせたQM/MD計算を行った。

#### 4.2.4 レプリカ交換傘サンプル法を用いた QM/MD 計算の結果

今回我々はレプリカ交換傘サンプル法を用いた QM/MD 計算において、傘ポテンシャル中の  $k$  の値に 4 つの異なる値 ( $k = 2.5, 5.0, 10.0, 20.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>)) を用いてそれぞれの値に対して独立に計算を行った。結果として、フタロシアニン鉄錯体の形成に至らなかったレプリカ交換傘サンプル法を用いない QM/MD 計算に対して、レプリカ交換傘サンプル法を用いた計算では傘ポテンシャル中の  $k$  の値によって安定構造に変化が生じた。

$k = 10.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) 以上の条件下では、フタロニトリル分子内で共有結合の崩壊が起きた。また、 $k = 20.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) の場合を除きフタロシアニン鉄錯体が形成することの再現に成功した。

##### 4.2.4.1 $k = 2.5$ (kcal/mol · Å<sup>2</sup>)

$k = 2.5$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) の時、安定な構造として大まかに 3 種類の構造が表れた。1 つ目の構造は、図 4.13 (a) に示されるような本計算において形成することの再現を目指したフタロシアニン鉄錯体であった。このフタロシアニン鉄錯体の構造を “Structure P” と呼ぶことにする。

2 つ目の構造として図 4.13 (b) に示されるようなフタロシアニン鉄錯体に近い構造が表れた。この構造を “Structure M” と呼ぶことにする。フタロシアニン鉄錯体が形成される時、フタロニトリル分子間で窒素原子と炭素原子が共有結合を形成しフタロシアニン鉄錯体が形成される。しかしながら、この “Structure M” はフタロニトリル分子間で炭素原子同士が共有結合を形成した。この炭素原子同士の結合を図 4.14 に示す。

3 つ目の構造は、4 つのフタロニトリル分子のうち 3 つのフタロニトリル分子が窒素原子と炭素原子の間で共有結合をした複合体を形成したが、最後の 1 つのフタロニトリル分子は鉄原子と配位結合を形成しただけで、複合体と共有結合を形成しなかった。この構造を “Structure I” と呼び、図 4.13 (c) に示す。

計算中に “Structure I” から “Structure M” または “Structure P” への遷移は見られたが、“Structure M” から “Structure P” および、“Structure P” から “Structure M” への遷移は見られなかった。

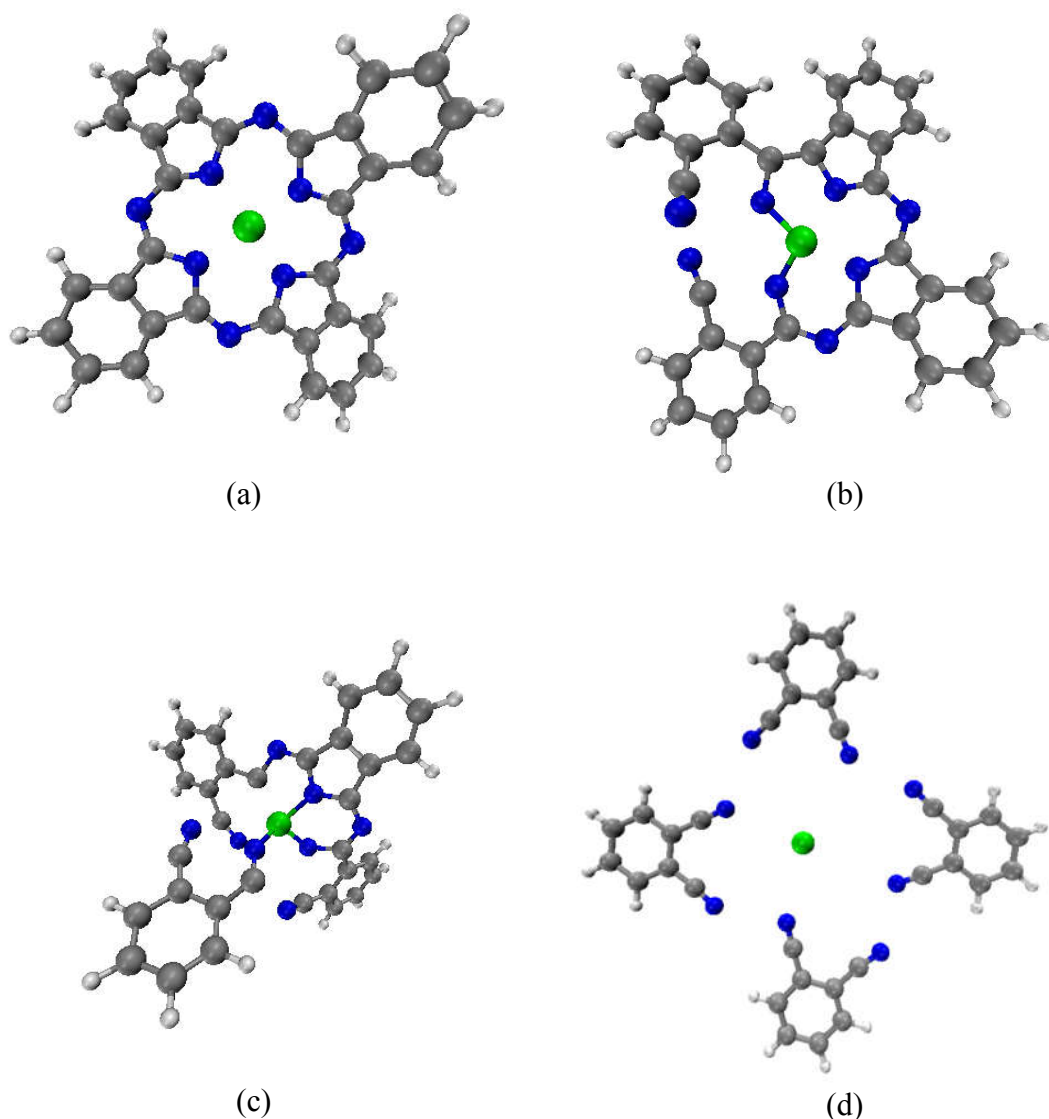


図 4.13.  $k = 2.5$  (kcal/mol $\cdot\text{\AA}^2$ ) の条件下による安定構造。大まかに 3 種類の構造に分類できる構造が表れた。(a) “Structure P”。フタロシアニン鉄錯体の構造であり、すべてのフタロニトリル分子が共有結合をし、鉄原子とは配位結合を形成している。(b) “Structure M”。フタロニトリル分子間で炭素原子同士が共有結合をしている。この炭素原子間同士の共有結合はフタロシアニン鉄錯体には見られない結合である。(c) “Structure I”。3つのフタロニトリル分子が共有結合によって複合体を形成している。残り1つのフタロニトリル分子は鉄原子とのみ配位結合をしている。(d) 本計算の初期構造。



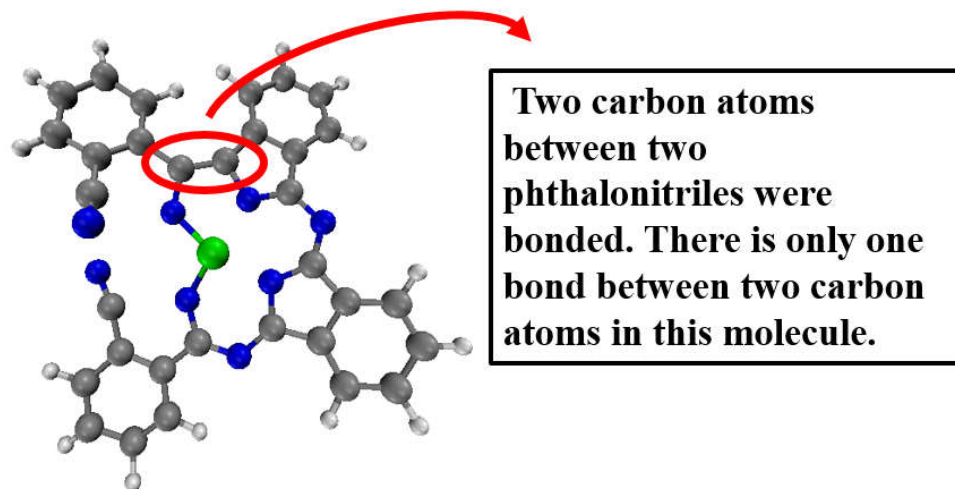


図 4.14. “Structure M” 中の炭素原子同士の共有結合。図中の赤丸で示されている箇所がその共有結合である。この結合はフタロシアニン鉄錯体には見られない。またこの結合は同時に複数個所で形成されることはなかった。

表 4.2 に 3 種類の構造に対する全エネルギー値および、最低値を示した “Structure P” とその他の構造とのエネルギーの差をまとめる。“Structure P” と “Structure M” の全エネルギーは非常に近い値となった。

表 4.2. 各構造の全エネルギーと “Structure P” とのエネルギー差。

Structure	I	M	P
Total Energy (Hartree)	-81.36336	-81.41778	-81.44782
$\Delta E$ (kcal/mol)	53	19	0

次に、各構造が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショットを図 4.15 から図 4.17 に示す。

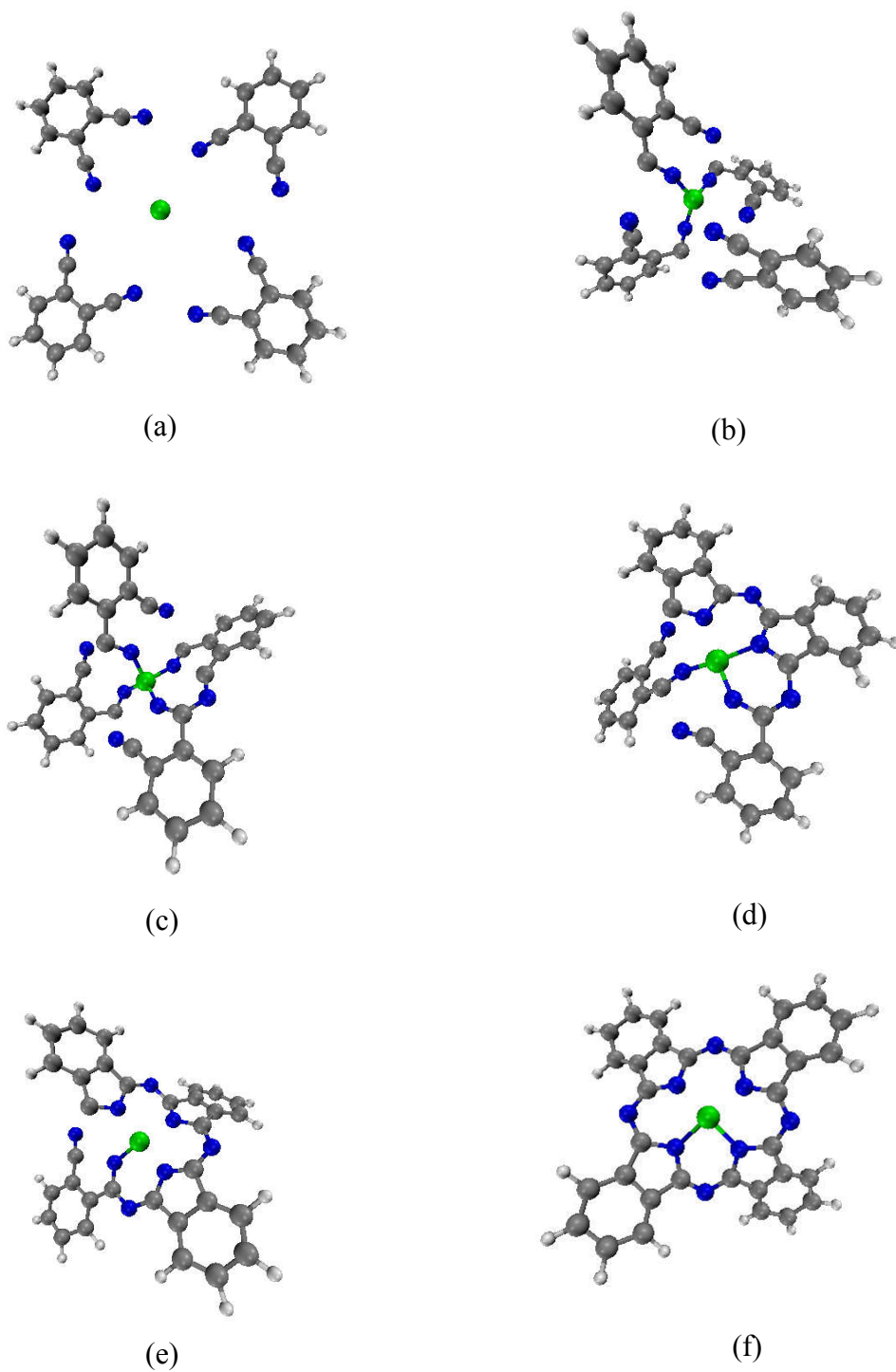


図 4.15. "Structure P" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 4000 steps。(c) 11000 steps。(d) 15000 steps。(e) 18000 steps。(f) 25000 steps。

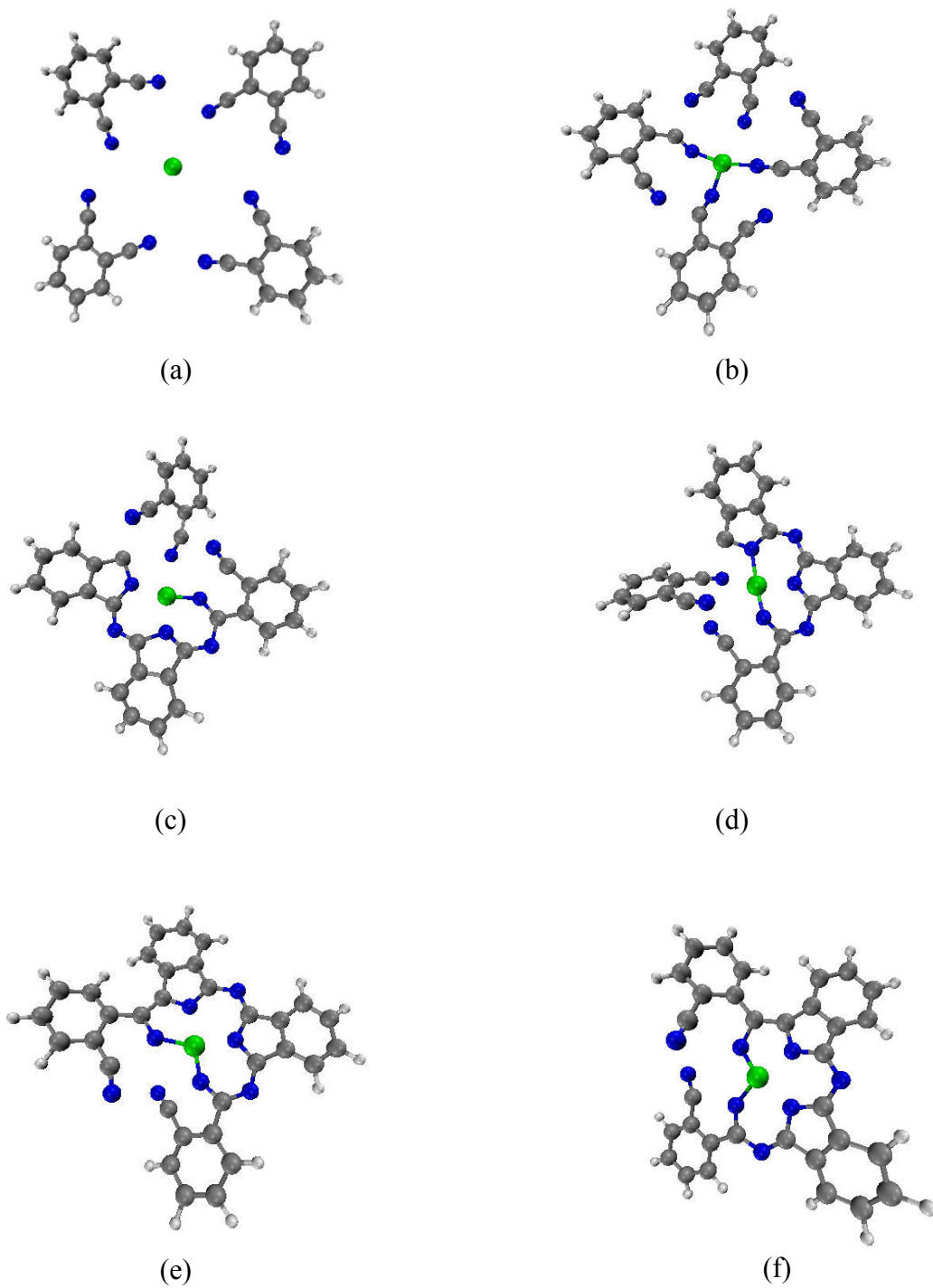


図 4.16. "Structure M" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 500 steps。(c) 1000 steps。(d) 7000 steps。(e) 9000 steps。(f) 25000 steps。

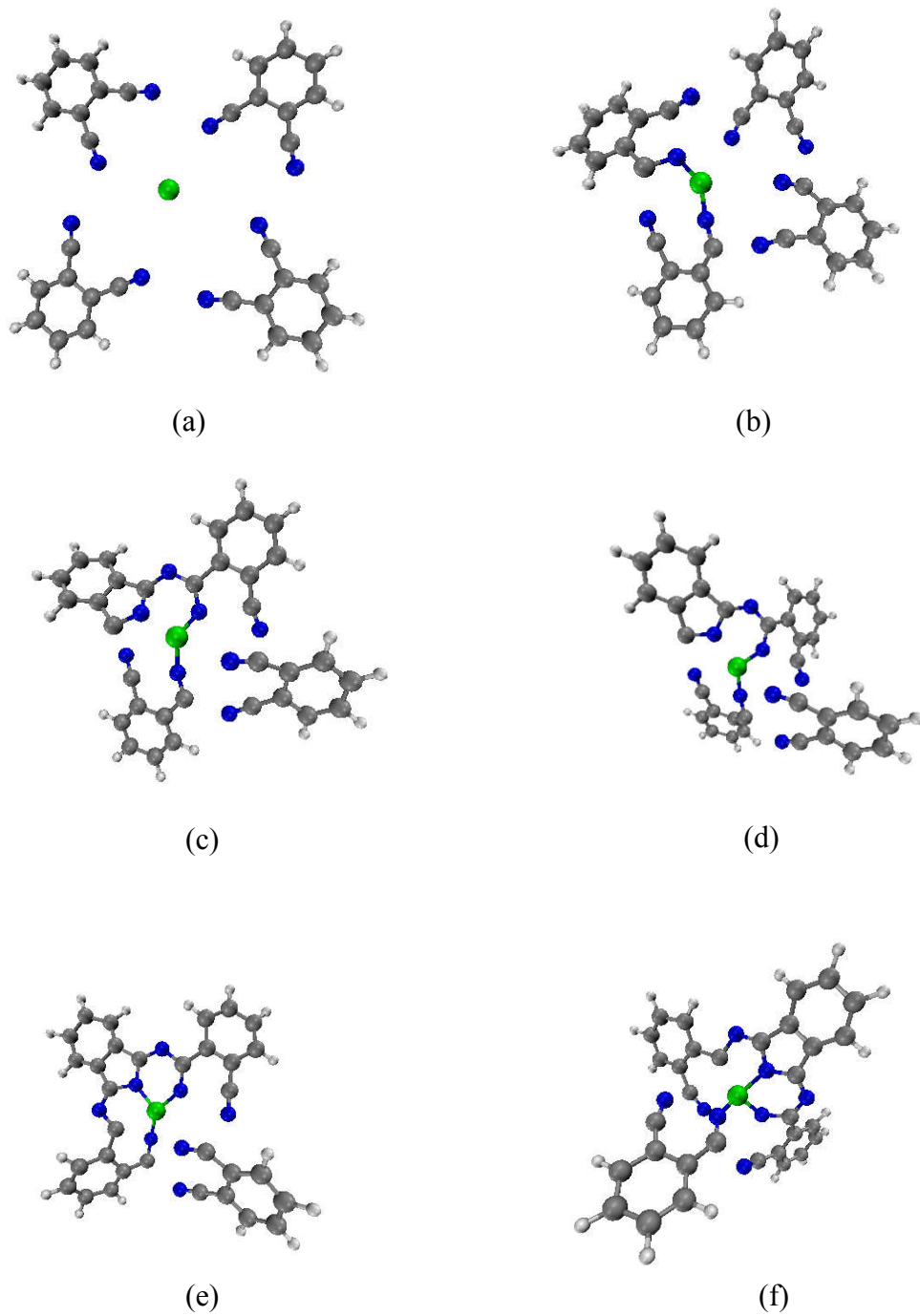


図 4.17. "Structure I" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 500 steps。(c) 1000 steps。(d) 10000 steps。(e) 13000 steps。(f) 50000 steps。

#### 4.2.4.2 $k = 5.0$ (kcal/mol·Å<sup>2</sup>)

$k = 5.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) の時、 $k = 2.5$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) と同様に 3 種類の安定な構造が表れた。図 4.18 にその構造を示す。

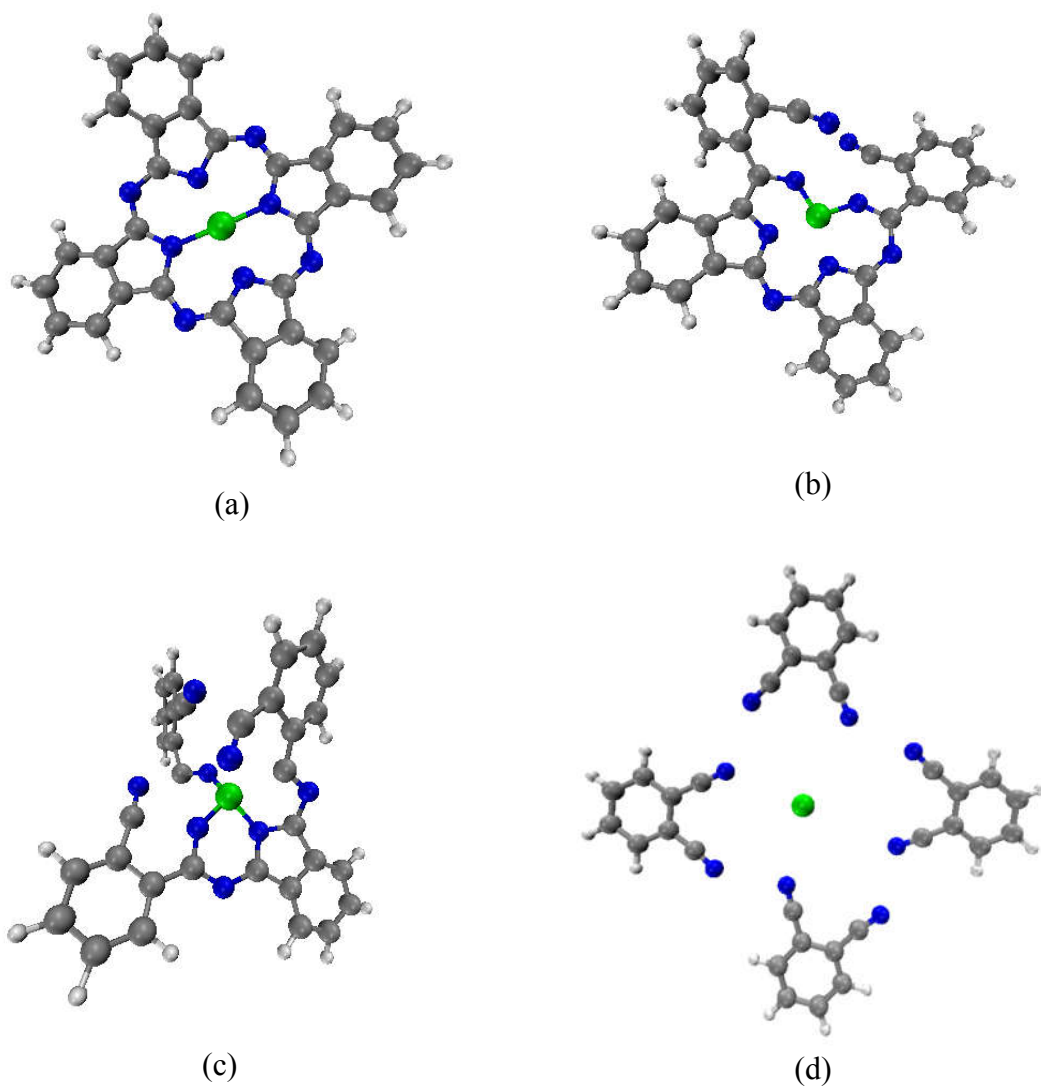


図 4.18.  $k = 5.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) の条件下における 3 種類の安定な構造。この 3 種類の構造は  $k = 2.5$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) における条件下で現れた構造と一致している。(a) “Structure P”。フタロシアニン鉄錯体の構造である。(b) “Structure M”。フタロニトリル分子間で炭素原子同士が共有結合をしている。(c) “Structure I”。3 つのフタロニトリル分子が共有結合によって複合体を形成している。残り 1 つのフタロニトリル分子は鉄原子とのみ配位結合をしている。(d) 本計算の初期構造。

$k = 2.5$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) の時と同様に、3種類の安定な構造が表れ、最安定な構造は“Structure P”となり、“Structure M”は“Structure P”とほぼ同じエネルギー値となった。各構造の全エネルギー値と最安定な構造である“Structure P”と他の構造のエネルギーの差について表 4.3 にまとめる。

表 4.3. 各構造の全エネルギーと“Structure P”とのエネルギー差。

Structure	I	M	P
Total Energy (Hartree)	-81.30854	-81.42465	-81.45788
$\Delta E$ (kcal/mol)	93.7	20.8	0

次に、各構造が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショットを図 4.19 から図 4.21 に示す。

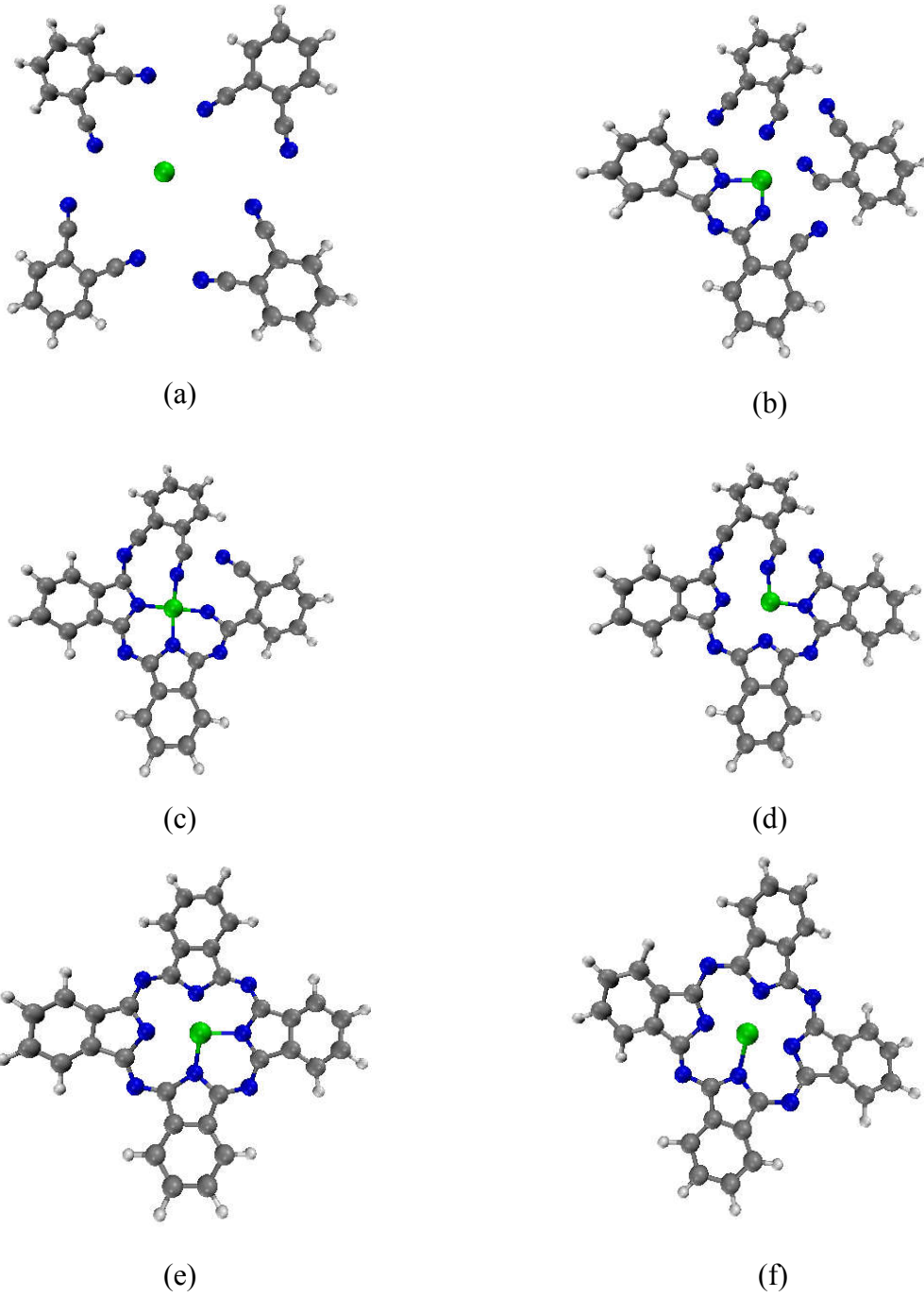


図 4.19. "Structure P" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 400 steps。(c) 500 steps。(d) 600 steps。(e) 800 steps。(f) 50000 steps。

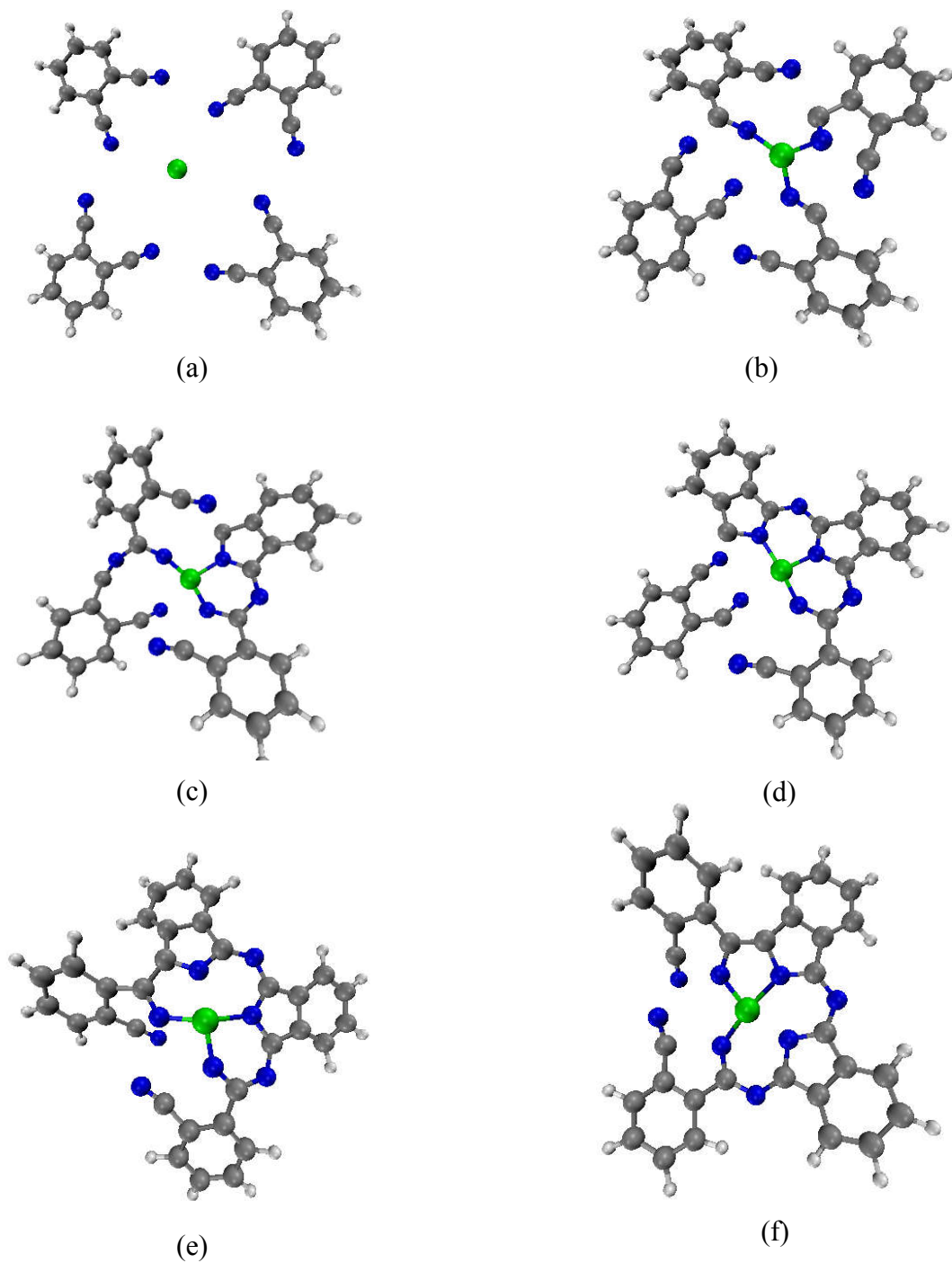


図 4.20. "Structure M" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 500 steps。(c) 1500 steps。(d) 6000 steps。(e) 20000 steps。(f) 50000 steps。



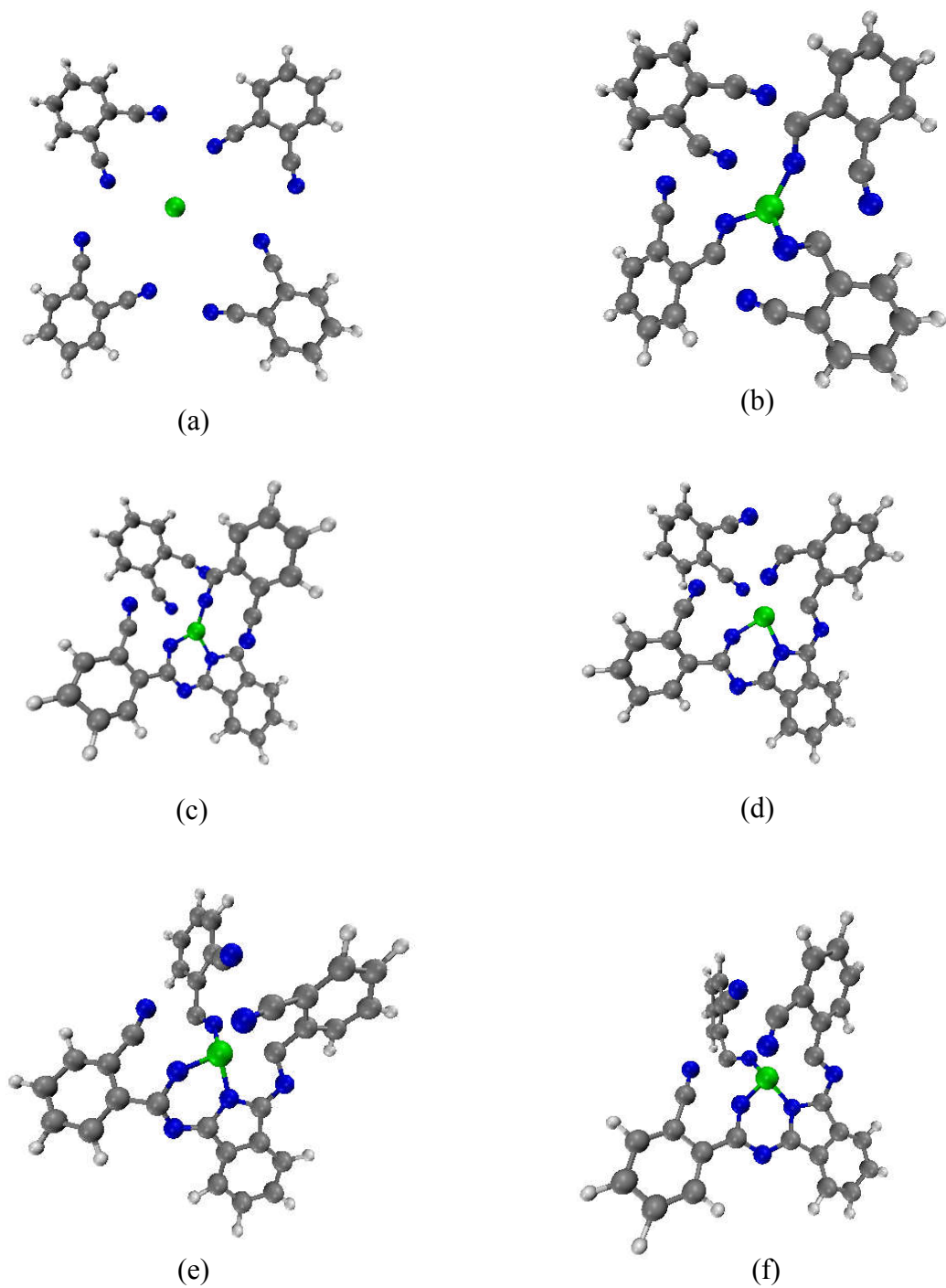


図 4.21. "Structure I" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 500 steps。(c) 5000 steps。(d) 7000 steps。(e) 20000 steps。(f) 50000 steps。

#### 4.2.4.3 $k = 1.00$ (kcal/mol·Å<sup>2</sup>)

$k = 5.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) 以下の時と同様に、安定な構造として 3 種類の構造が表れた。この構造を図 4.22 に示す

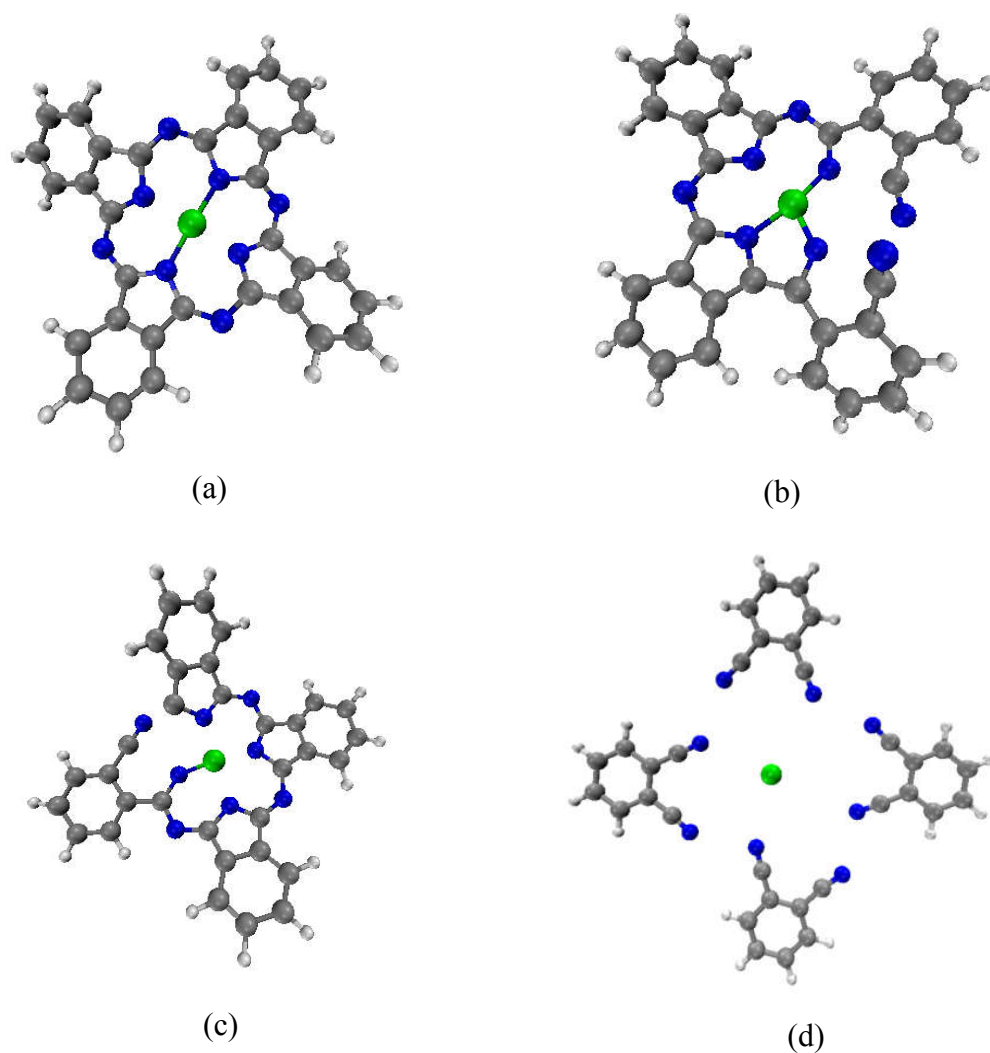


図 4.22.  $k = 1.00$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) の条件下における 3 種類の安定な構造。この 3 種類の構造は  $k = 5.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) 以下の条件下で表れた構造と一致している。(a) “Structure P”。フタロシアニン鉄錯体の構造である。(b) “Structure M”。フタロニトリル分子間で炭素原子同士が共有結合をしている。(c) “Structure I”。3 つのフタロニトリル分子が共有結合によって複合体を形成している。残り 1 つのフタロニトリル分子は複合体と 1 か所のみ共有結合でつながっている。(d) 本計算の初期構造。

しかしながら、 $k = 5.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) 以下の時には表れなかった別の構造も新たに1つ表れた。この構造は安定な構造と呼べるようなものではなく、 $k = 10.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) という値が強すぎたために、フタロニトリル分子中で共有結合の崩壊が起きてしまい、結果として今までに表れたどの構造とも似つかない歪な構造となった。この構造を“Structure B”と呼ぶことにする。”Structure B”の構造を図4.23に示す。

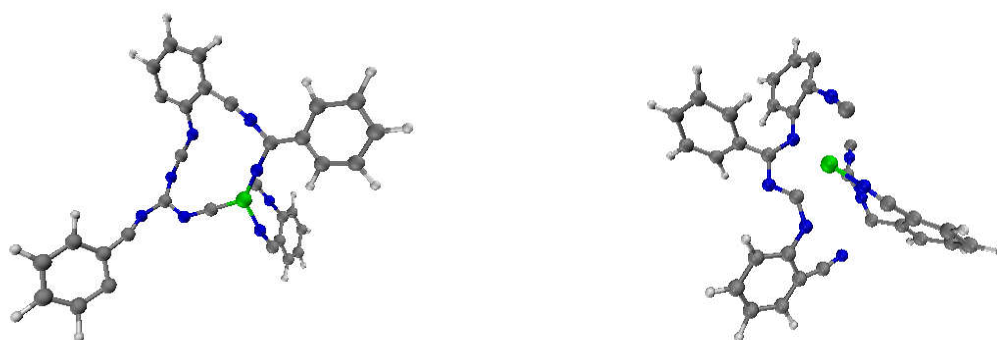


図 4.23.  $k = 100$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) 条件下で新たに表れた構造。フタロニトリル分子内で共有結合が崩壊している。

また、 $k = 5.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) 以下の時と同様に、各構造の全エネルギー値と最安定な構造である“Structure P”と他の構造のエネルギーの差について表4.4にまとめる。

表 4.4. 各構造の全エネルギーと”Structure P”とのエネルギー差。

Structure	I	M	P	B
Total Energy (Hartree)	-81.36329	-81.40317	-81.47962	-80.97750
$\Delta E$ (kcal/mol)	73	48	0	315

次に、各構造が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショットを図4.24から図4.27に示す。

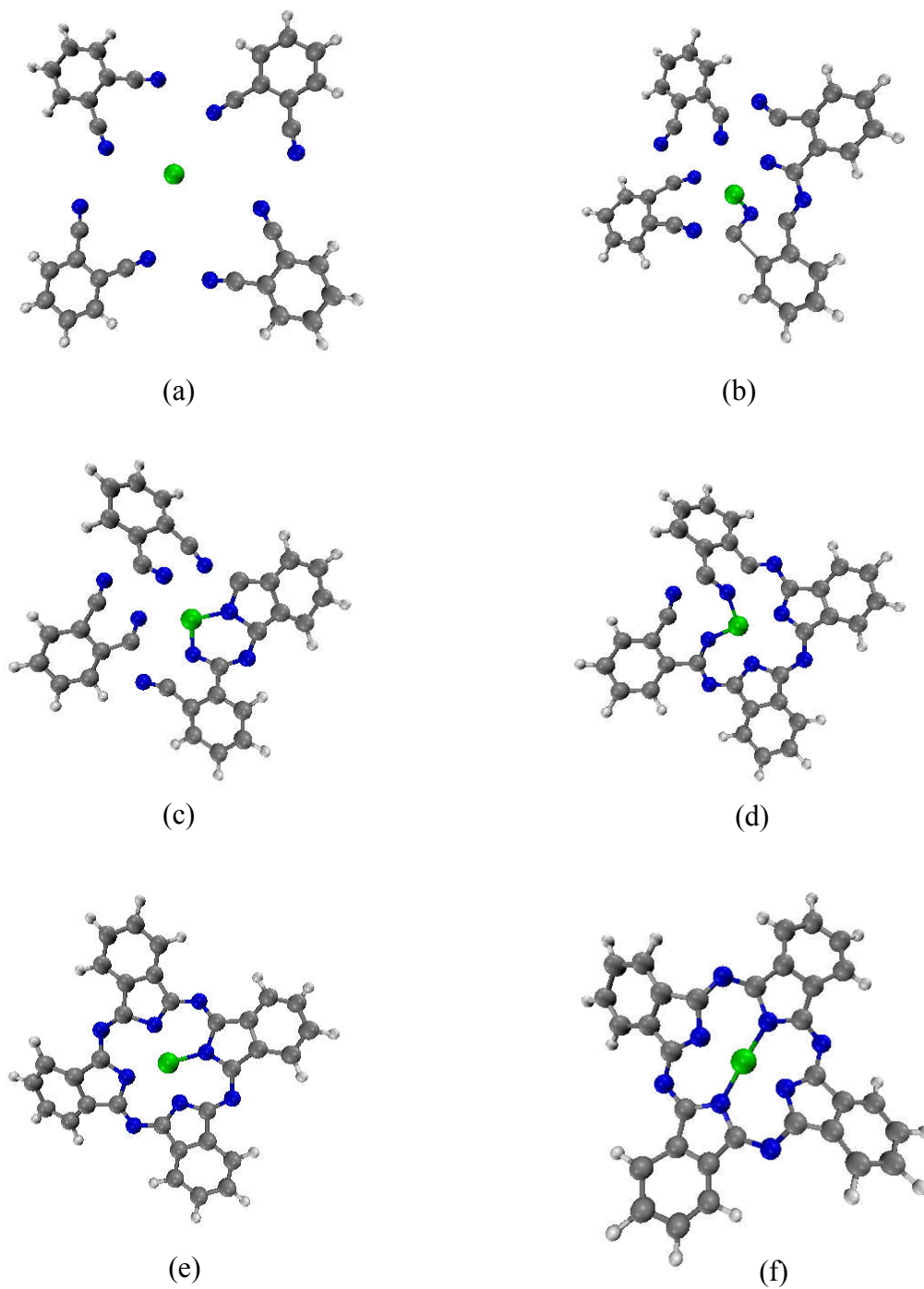


図 4.24. "Structure P" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 300 steps。(c) 400 steps。(d) 600 steps。(e) 1000 steps。(f) 50000 steps。

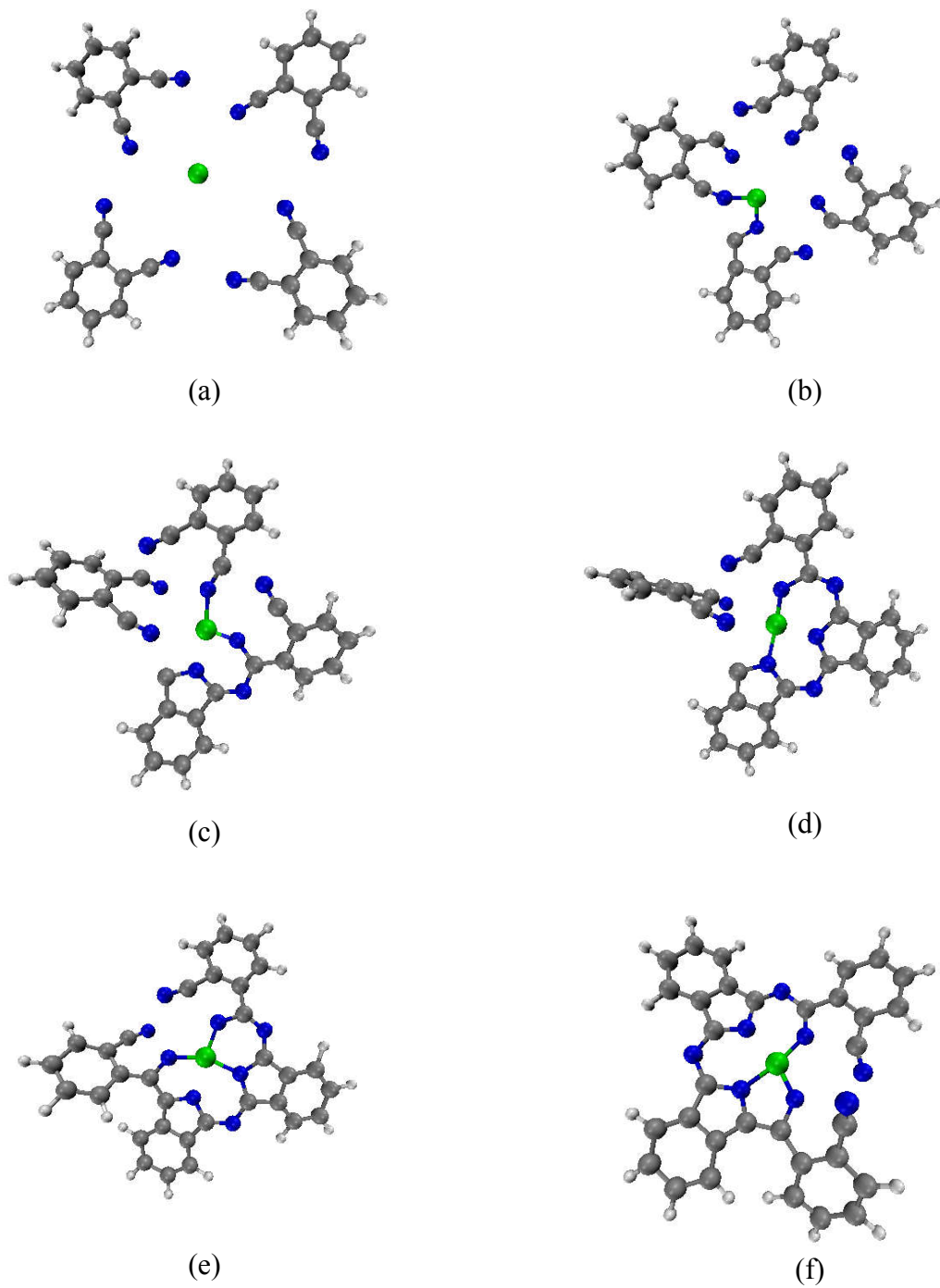


図 4.25. "Structure M" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 250 steps。(c) 800 steps。(d) 1500 steps。(e) 5000 steps。(f) 50000 steps。

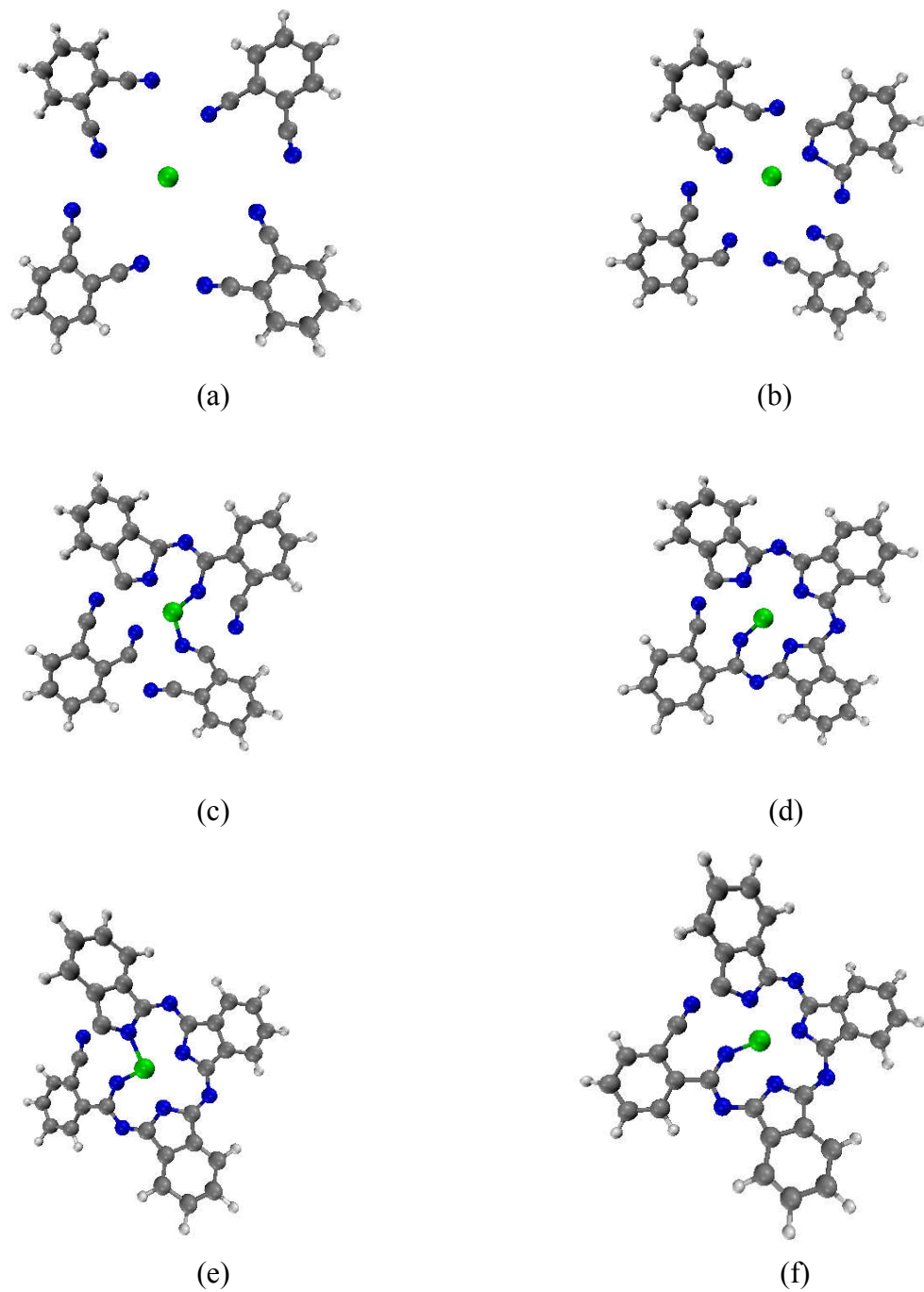


図 4.26. "Structure I" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 200 steps。(c) 400 steps。(d) 600 steps。(e) 25000 steps。(f) 50000 steps。

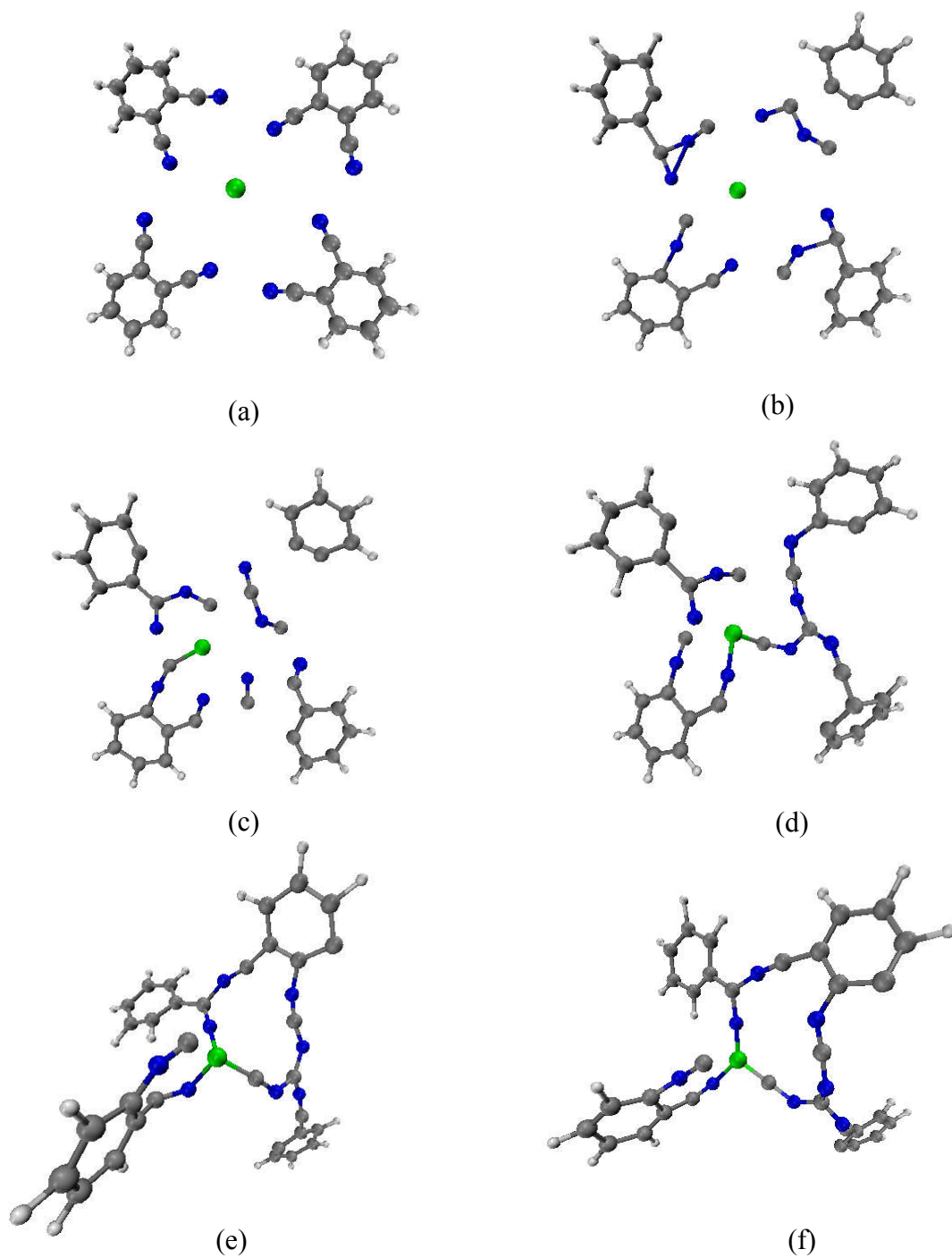


図 4.27. "Structure B" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 100 steps。(c) 200 steps。(d) 5000 steps。(e) 10000 steps。(f) 50000 steps。

#### 4.2.4.3 $k = 20.0$ (kcal/mol·Å<sup>2</sup>)

$k = 20.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) 条件下では  $k$  値があまりにも強すぎたためか、全 8 レプリカ中全レプリカでフタロニトリル分子内の共有結合が崩壊した構造である “Structure B” となった。崩壊した構造を図 4.28 に示す。また崩壊した構造の全エネルギーを表 4.5 にまとめる。

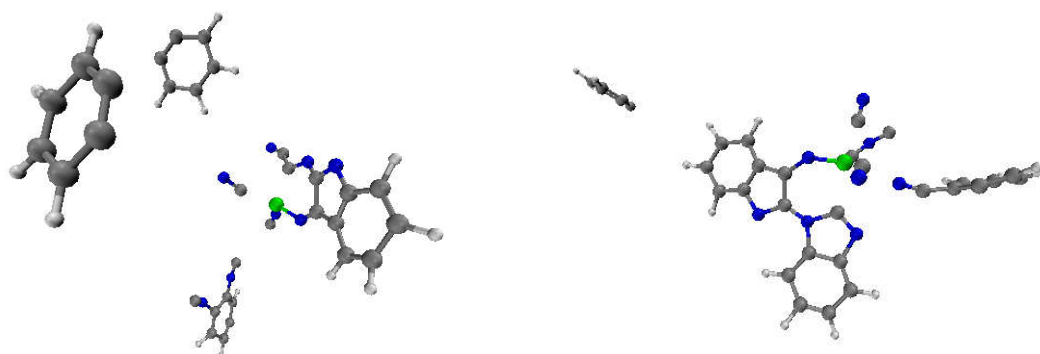


図 4.28.  $k = 20.0$  (kcal/mol·Å<sup>2</sup>) 条件下で表れた構造。フタロニトリル分子内で共有結合が崩壊している。

表 4.5. “Structure B” のエネルギー値。

Total Energy (Hartree)	-81.19981
------------------------	-----------

次に、“Structure B” が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショットを図 4.29 に示す。



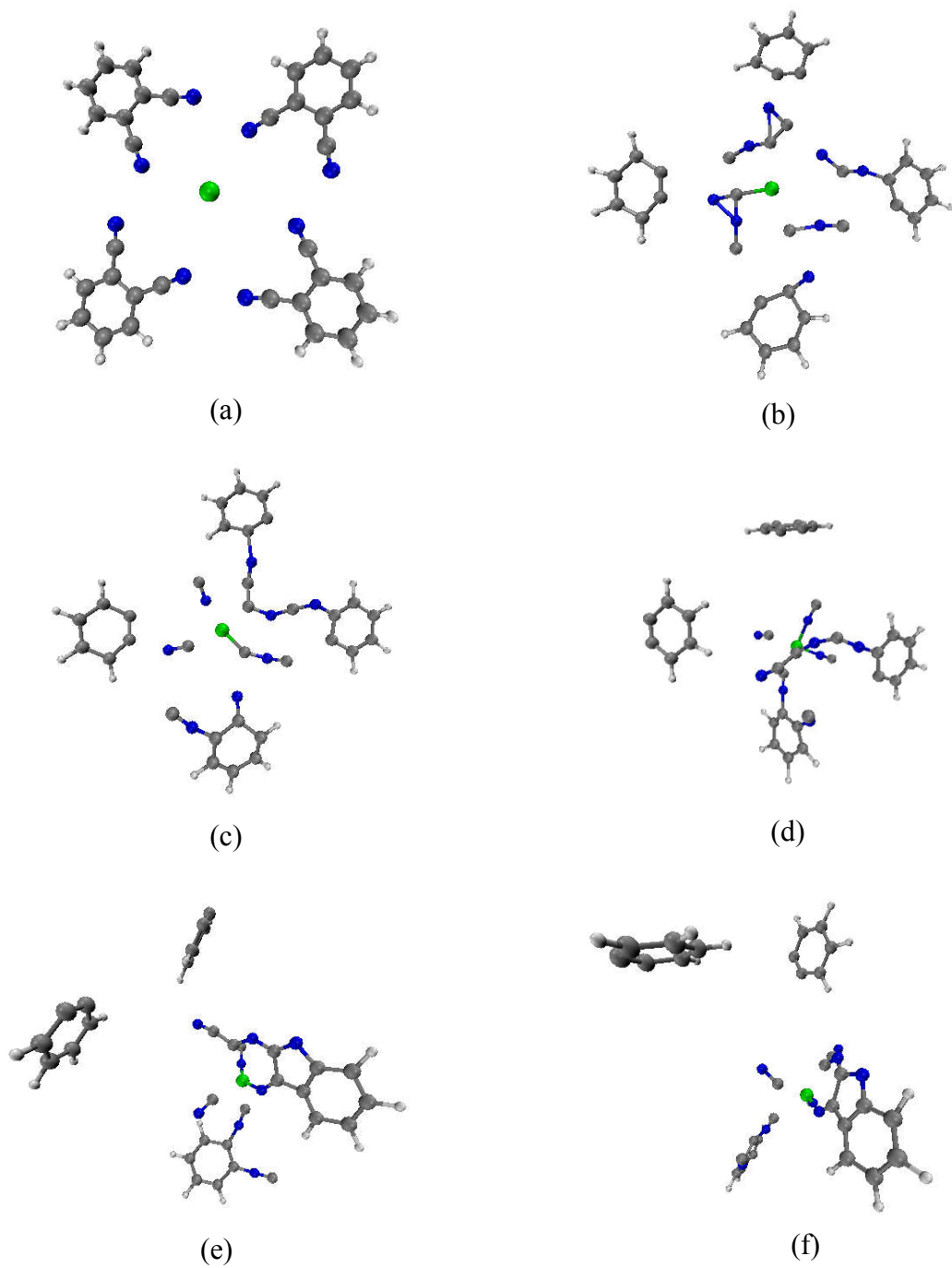


図 4.29. "Structure B" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 100 steps。(c) 500 steps。(d) 2000 steps。(e) 5000 steps。(f) 7500 steps。

#### 4.2.5 結論と考察

初期構造にフタロシアニン鉄錯体に非常に近い構造を用いながら、REUS を用いない QM/MD 計算ではフタロシアニン鉄錯体が形成することの再現はできなかった。このことから、初期構造によらずフタロニトリル分子と鉄原子からフタロシアニン鉄錯体を形成することは非常に困難であるということが判明した。

しかしながら、レプリカ交換傘サンプル法を用いた QM/MD 計算を行うことで、4つのフタロニトリル分子と1つ鉄原子からフタロシアニン鉄錯体の形成をすることに成功した。

このことから、レプリカ交換傘サンプル法を用いることによって、構造が自由エネルギー極小点に捕らわれることがなく、自由エネルギーが最小となる最安定な構造を探索することにおいて非常に有効であることが示された。

本計算において、我々が形成することの再現を目指したフタロシアニン鉄錯体である "Structure P" 以外にも、本計算に用いた系では他に2種類の安定な構造である "Structure M" と "Structure I" が存在することがわかった。"Structure M" は、フタロニトリル分子間において窒素原子と炭素原子間の共有結合ではなく、炭素原子間での共有結合を持つ分子であり、"Structure P" と "Structure M" のエネルギーは非常に近い値であった。このことから、"Structure M" は準安定状態であり、フタロニトリル分子と鉄原子からフタロシアニン鉄錯体を形成する際の不純物ではないかと推察される。

また、傘ポテンシャル中の  $k$  の値に関して、 $k = 10.0$  (kcal/mol $\cdot\text{\AA}^2$ ) 以上の条件下においてフタロニトリル分子中の共有結合が崩壊することが判明した。本計算において定義した反応座標に対しては  $k = 5.0$  (kcal/mol $\cdot\text{\AA}^2$ ) 以下の値を用いるのが分子内の崩壊を起さずにフタロシアニン鉄錯体を形成する最適な値であると考えられる。傘ポテンシャル中の  $k$  の値に対して異なる安定な構造が表れたことから、REUS を用いた計算をする際には、系に対して適切な  $k$  の値を用いる必要があることが本計算からも示唆される。

## 4.3 フタロシアニン鉄錯体形成計算 2

### 4.3.1 研究目的

第 4.2 節の計算の結果より、レプリカ交換傘サンプル法を用いることで QM/MD 計算においてフタロニトリル分子と鉄原子よりフタロシアニン鉄錯体を形成することが可能であることが判明した。第 4.2 節で用いた初期構造は、形成することを再現したいフタロシアニン鉄錯体の構造に非常に近いものであった。このような初期構造ではフタロシアニン鉄錯体の構造に近すぎて、フタロニトリル分子と鉄原子からフタロシアニン鉄錯体を形成する反応中の遷移状態を解明することができなかった。この問題を解決するため、初期構造として、4 つのフタロニトリル分子と 1 つの鉄錯体をランダムに配置した構造を使用して、再度レプリカ交換傘サンプル法を用いた QM/MD 計算を行った。

### 4.3.2 計算条件

本計算の初期構造として図 4.30 と図 4.31 に示す構造を使用した。4 つのフタロニトリル分子の中央に 1 つの鉄原子が存在する配置は第 4.2 節の初期構造と同じであるが、今回は 4 つのフタロニトリル分子が同一平面上に並ばないように移動し、かつフタロニトリル分子中の窒素原子が鉄原子の方向に向かないように回転させた。また 4 つのフタロニトリル分子は第 4.2 節の計算で使用した初期配置よりも鉄原子から少し離れた配置とした。

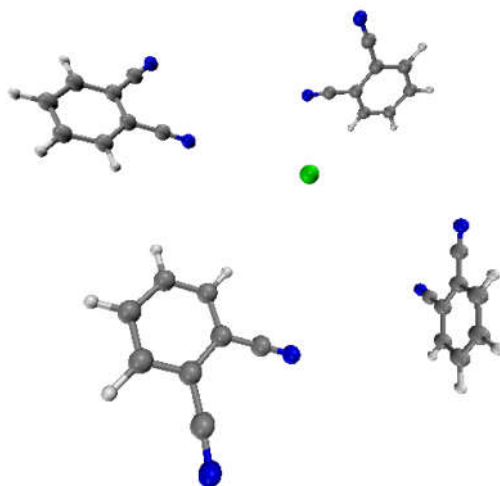


図 4.30. 本計算における各分子の初期構造。

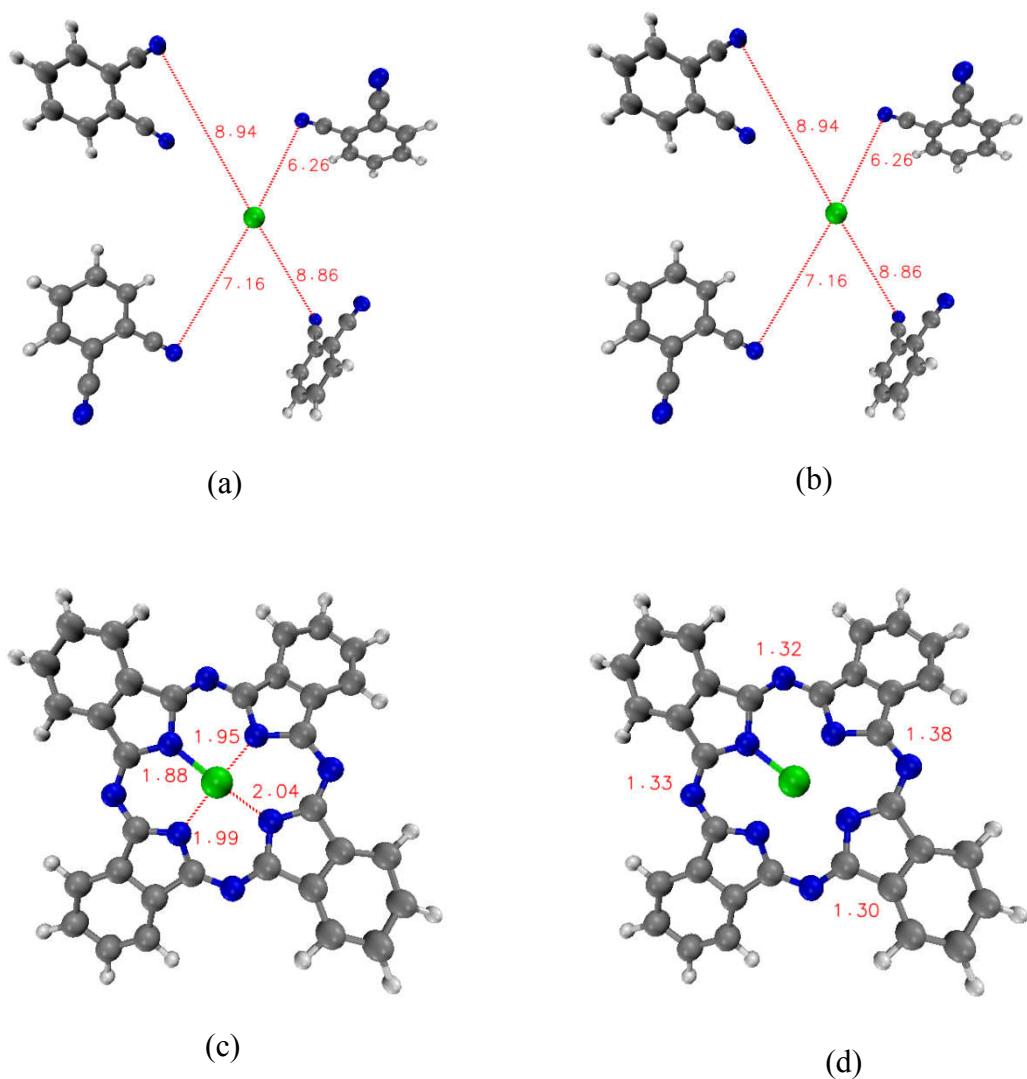


図 4.31. 計算 2 の初期構造における各原子間の距離。単位はÅ。(a) フタロニトリル分子中の窒素原子と鉄原子の距離。(b) フタロニトリル分子間の窒素原子と炭素原子の距離。(c) フタロシアニン鉄錯体中の窒素原子と鉄原子間の距離。(d) フタロシアニン鉄錯体中の窒素原子と炭素原子の距離。

反応座標は第 4.2.1 節で示したものと同様のものを使用した。要するに、図 4.7 に示されているようにフタロニトリル分子中の原子と鉄原子にそれぞれ番号を振り、図 4.8 で示してあるようにフタロニトリル分子内と分子間で共有結合を作りやすいように定義した。

傘ポテンシャル中の  $k$  の値は、第 4.2 節の計算 1 より  $k = 5.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) 以下に設定するのが最適であることが判明している。しかしながら  $k = 5.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) で計算を始めたところ、フタロシアニン鉄錯体が形成しなかったため、改めて  $k = 2.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) に設定して計算を行った。ここでは  $k = 2.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) における計算の計算条件の詳細と結果のみを示す。 $k = 2.0$  (kcal/mol · Å<sup>2</sup>) 条件下の計算条件を表 4.6 にまとめる。

表 4.6. 計算条件

	QM/MD with REUS
Total steps	100000
Time steps (fs)	0.5
Temperature control method	No�se-Hoover chain
⌊ Chain length	3
⌊ Coupling strength (cm <sup>-1</sup> )	1000
Temperature (K)	500.0
Quantum mechanics	SCC-DFTB
Solvent	None
Periodic Boundary Condition	None
Slater Koster parameter set	mio-0-1, trans3d
Electronic temperature	500.0

	Parameters for REUS
Number of replicas	8
Total exchange count	10000 (every 10 steps)
$k$ (kcal/mol · Å <sup>2</sup> )	2.0
$d$ (Å)	11.0, 12.0, 12.5, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 16.0

### 4.3.3 計算結果

初期構造を図 4.30 に示したような、4 つのフタロニトリル分子と鉄原子をランダムに配置するような構造として計算をしても、フタロシアニン鉄錯体が形成されることがトラジェクトリーの解析よりわかった。また、初期構造をランダムな配置にしても、安定な構造は第 4.2 節の計算 1 の時と同様に 3 種類であった。この安定な構造を図 4.32 に示す。また、各構造を形成したレプリカのトラジェクトリーのスナップショットを図 4.33 から図 4.35 に示す。

初期構造をランダムな配置としたことで、各レプリカのトラジェクトリーから、どのような経路を経てフタロシアニン鉄錯体が形成されるかの推論を立てることが可能となった。本計算にはレプリカ交換傘サンプル法を用いているため、厳密には反応経路を議論することができない。しかしながら、本計算によって発見された安定な構造から反応経路の予測を立てることは可能であると考えられる。

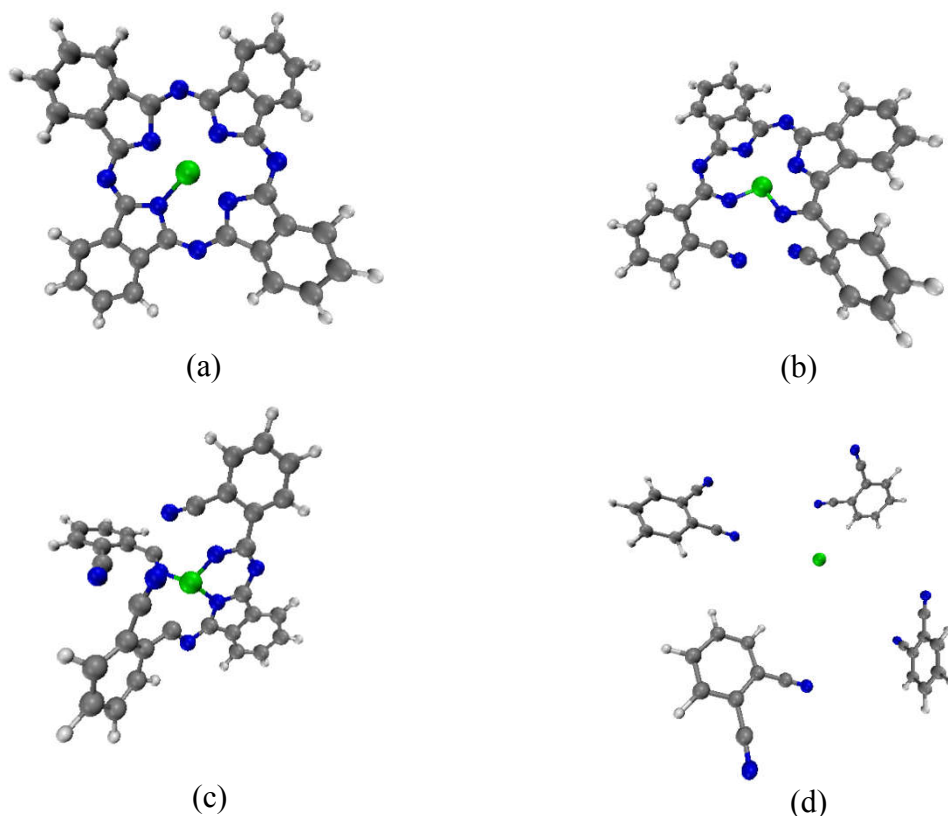


図 4.32.  $k = 2.0$  (kcal/mol $\cdot\text{\AA}^2$ ) の条件下における 3 種類の安定な構造。この 3 種類の構造は第 4.2 節の計算 1 の条件下で表れた構造と一致している。(a) “Structure P”。フタロシアニン鉄錯体の構造である。(b) “Structure M”。(c) “Structure I”。(d) 本計算の初期構造。

また本計算によって表れた3種類の構造に対しての全エネルギーの値と、最安定構造であった“Structure P”とのエネルギー差について表4.7にまとめる。第4.2節の計算1と同様に、“Structure P”と“Structure M”の全エネルギー値は非常に近いものとなった。全エネルギー値としては非常に近い“Structure P”と“Structure M”であるが、本計算においても互いの構造へ遷移する様子は見受けられなかった。このことから、“Structure M”は非常に安定な構造であると考えられる。

表 4.7. 各構造の全エネルギーと“Structure P”とのエネルギー差。

Structure	I	M	P
Total Energy (Hartree)	-81.28331	-81.44134	-81.47364
$\Delta E$ (kcal/mol)	119	20	0

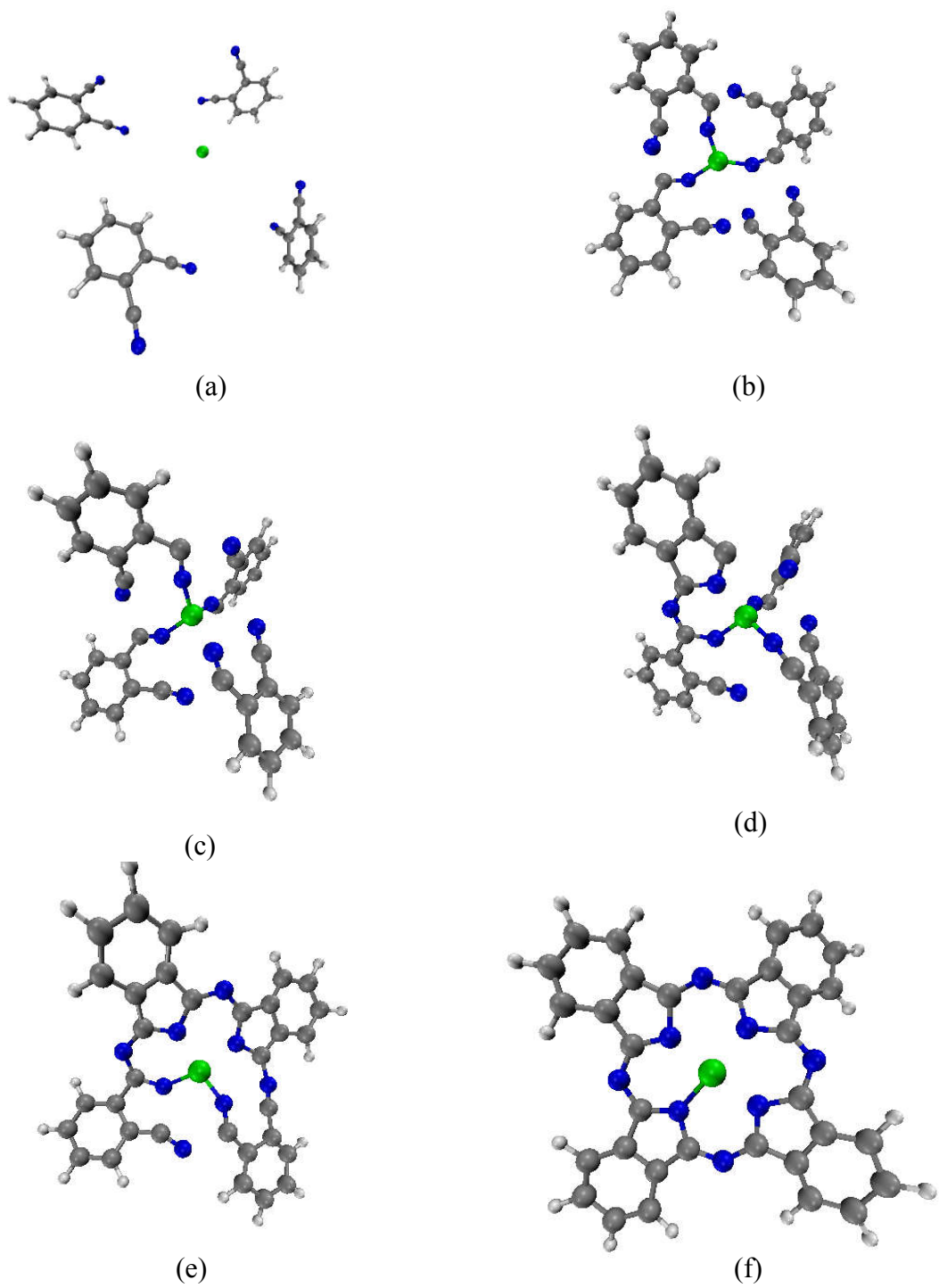


図 4.33. "Structure P" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 100 steps。(c) 10000 steps。(d) 25000 steps。(e) 75000 steps。(f) 100000 steps。



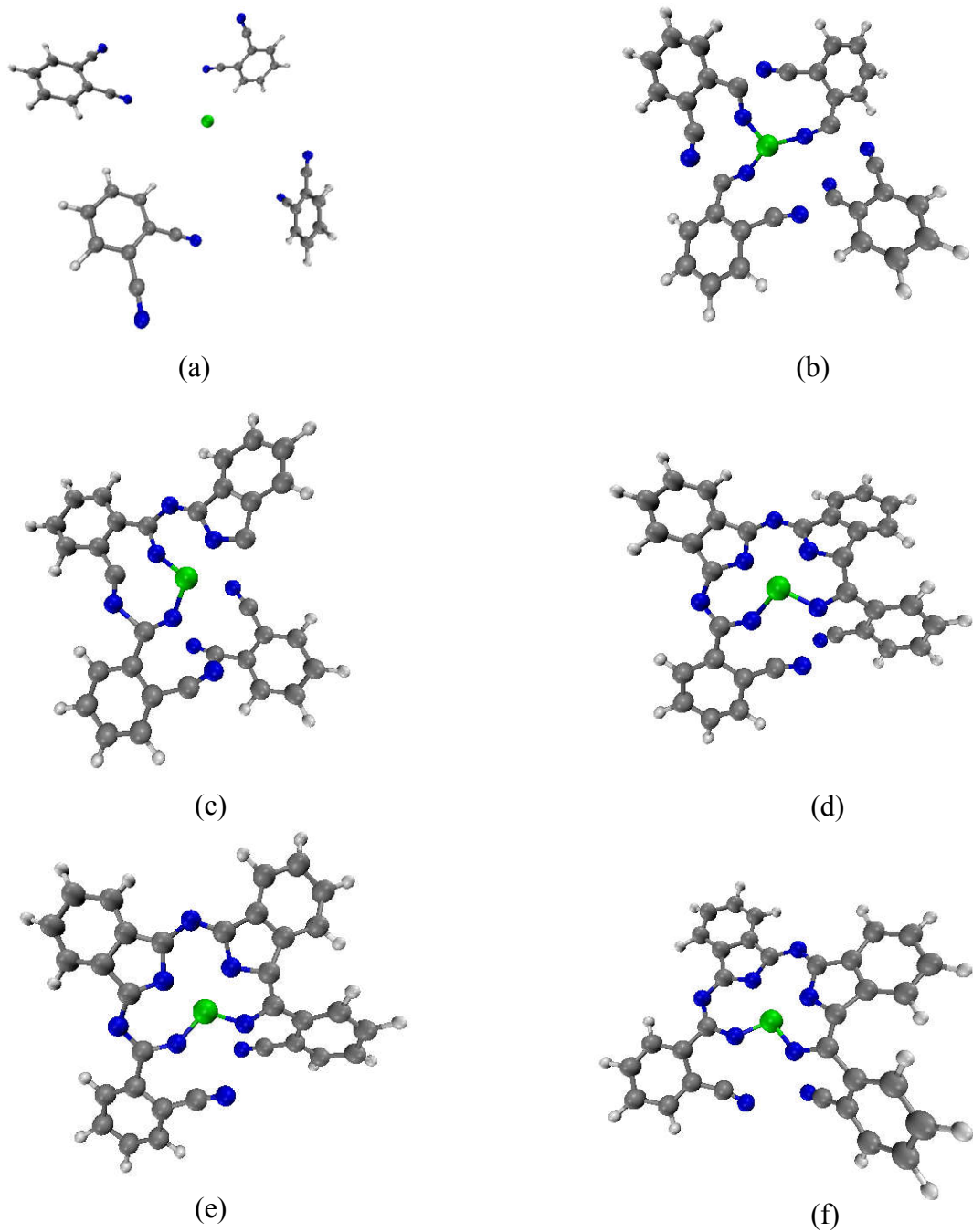


図 4.34. "Structure M" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 100 steps。(c) 5000 steps。(d) 7500 steps。(e) 50000 steps。(f) 100000 steps。

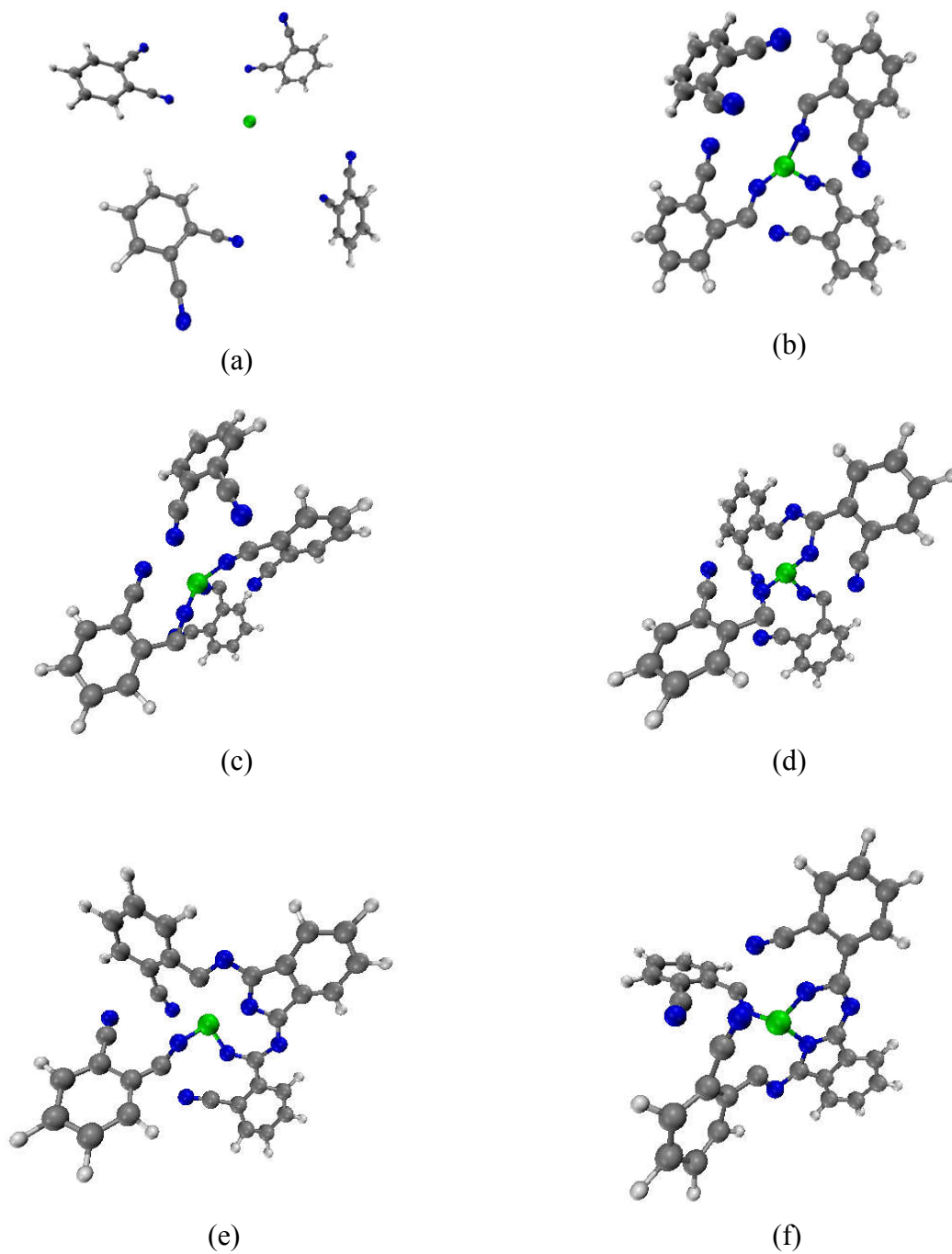


図 4.35. "Structure I" が形成されたレプリカのトラジェクトリーのスナップショット。(a) 初期構造。(b) 1000 steps。(c) 25000 steps。(d) 38000 steps。(e) 50000 steps。(f) 100000 steps。

#### 4.3.4 結論と考察

本計算より、第 4.2 節の計算 1 で用いたフタロシアニン鉄錯体に近い初期構造ではなく、初期構造に 4 つのフタロニトリル分子と 1 つの鉄原子をランダムに配置した構造を用いても、レプリカ交換傘サンプル法を用いることによりフタロシアニン鉄錯体が形成されることを再現することができた。このことから、拡張アンサンブル法は、自由エネルギー空間上の広い範囲の構造を探索することが可能となることが示された。また、とりわけ本計算で用いたような自由エネルギー障壁が高いと思われる反応のメカニズムを調べるのに非常に有効であることが示された。

また、初期構造をランダムな配置にしても、安定な構造は第 4.2 節の計算 1 と同様におおまかに 3 種類の構造に分類することが可能な構造が表れた。よって、3 種類の安定な構造は初期構造に依存することなく表れると考えられる。要するに、この 3 種類の構造の中でフタロシアニン鉄錯体である “Structure P” と、“Structure P” に非常に近い安定性を持つ “Structure M” の構造も実験環境下において同様の系、フタロニトリル分子と鉄原子の粉末からフタロシアニン鉄錯体を形成する際に形成されている可能性があるということが考えられる。実験環境下では、このような系からフタロシアニン鉄錯体が形成される収率は 40%を切っているということが知られている。よって、実験環境下において不純物として捨てられているものの中にこの “Structure M” が含まれているのではないかと推察される。

本計算のトラジェクトリーを解析することにより、次の図 4.36 か図 4.38 で示す 3 つの段階を経てフタロニトリル分子と鉄原子からフタロシアニン鉄錯体が形成されるものと予測される。本計算はレプリカ交換傘サンプル法を用いているため反応経路に対して断定的なことは言えないが、予測として 3 段階からなる反応経路の予測を立てた。

1. 4つのフタロニトリル分子が鉄原子の周りに集まってくる。

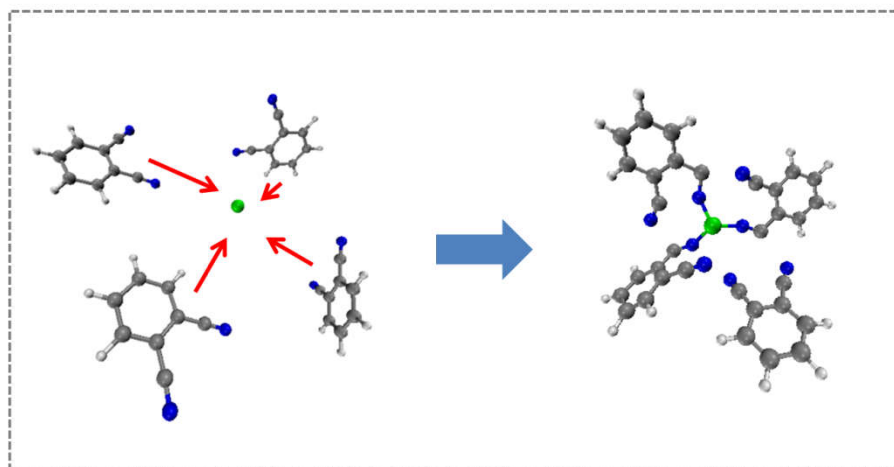


図 4.36. 1段階目の反応。4つのフタロニトリル分子が1つの鉄原子の周りに集まってくる。

2. フタロニトリル分子間で1つずつ順番に共有結合を形成する。この分子間の結合は、3つのフタロニトリル分子が共有結合をしたところで一旦止まる。この構造が“Structure I”である。

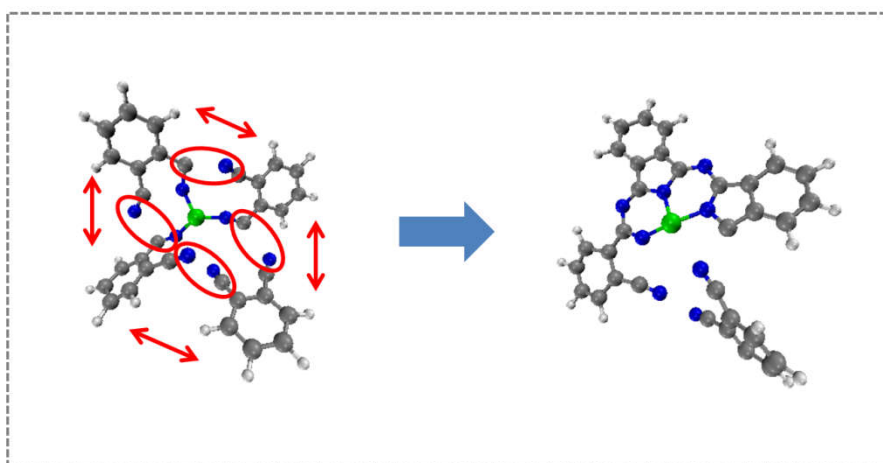


図 4.37. 2段階目の反応。フタロニトリル分子間で1つずつ順番に共有結合を形成する。

3. 最後に3つのフタロニトリル分子が共有結合をした複合体から、残り1つのフタロニトリル分子が複合体と窒素-炭素原子間の共有結合を形成するとフタロシアニン鉄錯体である“Structure P”が形成される。また別の経路として、炭素-炭素原子間の共有結合が形成されると準安定な構造である“Structure M”が形成される。

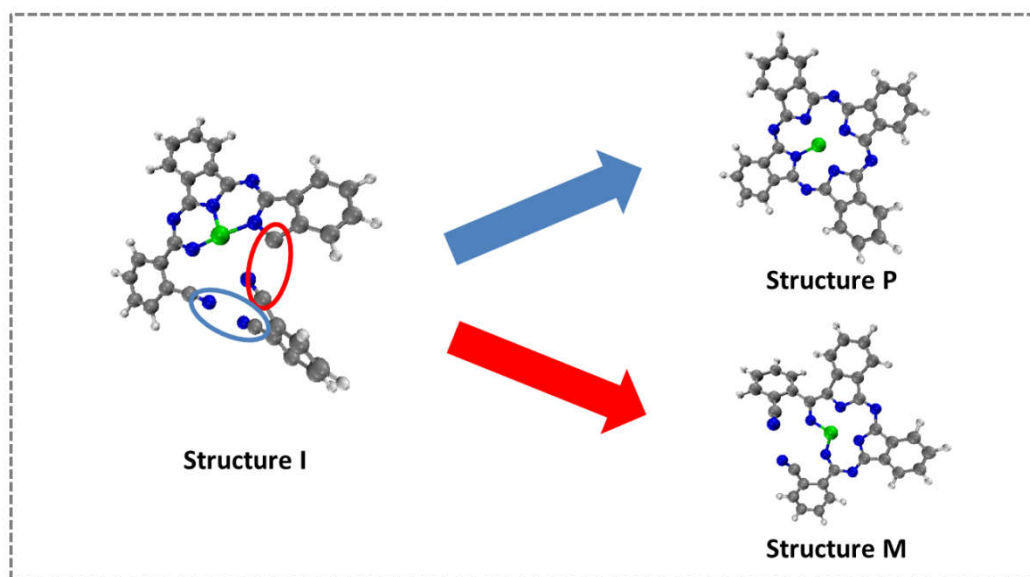


図 4.38. 3段階目の反応。複合体と残り1つのフタロニトリル分子がどのような共有結合を形成するかで最終的な生成物が決まる。

以上の反応経路を図 4.39 にまとめる。

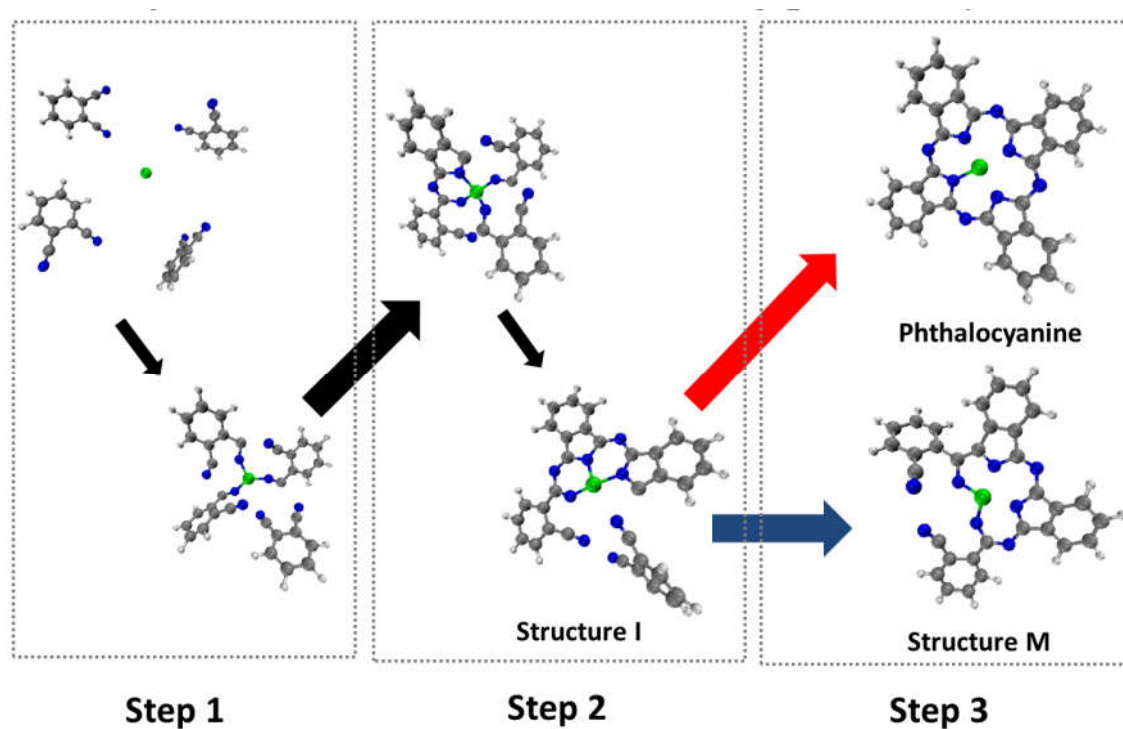


図 4.39. 計算結果から推測されたフタロシアニン鉄錯体が形成される 3 段階の反応経路。

我々は、今後実験環境下において実際に“Structure M”に類似する構造が存在することが判明することを望む。

## 第 5 章 総括

本論文で我々は、DFTB+計算パッケージにレプリカ交換法、レプリカ交換傘サンプル法、傘サンプル法を導入した。この拡張アンサンブル法を導入した DFTB+に DFTB+/REM と名付けた。

また、この DFTB+/REM を用いた計算においてレプリカ交換が正しく行われていることを示すことと、計算精度が他の計算パッケージと比較してどの程度あるのかを確認するためにテスト計算を行った。テスト計算の対象には、新しい量子化学計算手法が開発された際、テスト計算の対象としてよく用いられるマロンアルデヒド分子を用いた。このマロンアルデヒド分子は分子内のプロトンが分子内の酸素間をプロトン移動することが知られている。故に我々は、レプリカ交換傘サンプル法を用いた量子分子動力学計算を DFTB+/REM を用いて行い、マロンアルデヒド分子中でプロトン移動が行われていることを計算によって確かめた。また計算結果から、平均力ポテンシャルと反応座標に対する存在確率を求めた。同様の系で、他の計算パッケージである AMBER で計算した結果と比べたところ、非常に良い一致を示した。このことから、我々の改良した DFTB+/REM の計算精度は他の計算パッケージと比較して十分な精度を持つことが示された。

テスト計算によって、DFTB+/REM が十分な計算精度を持つことが示されたため、この DFTB+/REM を用いて研究対象であるフタロシアニン鉄錯体の形成過程を再現するための計算を行った。フタロシアニン鉄錯体を形成するための反応物として、4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子を用いた。初期構造を変えた2種類の計算を行った。また、先行研究において量子分子動力学法のみではフタロシアニン鉄錯体を形成させることができなかつた報告がすでになされているため、我々はレプリカ交換傘サンプル法を組み合わせた量子分子動力学計算を行い、フタロシアニン鉄錯体が形成される再現の成功を目指した。

1つめの計算として、4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子の初期構造に、フタロシアニン鉄錯体の構造に近いものを用いて計算を行った。この時、レプリカ交換傘サンプル法を用いた計算と、用いない計算の両方の計算を行い結果を比較した。結果として、レプリカ交換傘サンプル法を用いた計算のみフタロシアニン鉄錯体が形成することの再現に成功した。また、フタロシアニン鉄錯体以外にも、ほぼ同じエネルギーを持つ準安定な構造を見つけ出すことに成功した。この構造は、フタロシアニン鉄錯体が形成される時には、フタロニトリル分子間で窒素—炭素間の共有結合が形成されるのに対して、炭素—炭素間結合を形成した構造であった。

2つ目の計算として、初期構造に4つのフタロニトリル分子を鉄原子の周りにランダムに配置した構造を用いて計算を行った。計算の結果として、このような初期構造を用いてもフタロシアニン鉄錯体を形成することに成功した。また、1つ目の計算で表れた準安定な構造が2つ目の計算でも見られた。このことから、この準安定な構造は初期構造に依存することなく表れることが示された。

さらに計算の結果から、4つのフタロニトリル分子と1つの鉄原子からフタロシアニン鉄錯体が形成される際に、次のような3つの段階を経て形成されるのではないかという仮説を立てた。1段階目として、4つのフタロニトリル分子が鉄原子の周りに集合する。2段階目として、4つのフタロニトリル分子中の内、3つが順番に分子間結合を形成して複合体を作る。3段階目として、最後のフタロニトリル分子が複合体と窒素—炭素間共有結合を形成するとフタロシアニン鉄錯体に、炭素—炭素間共有結合を形成すると準安定な構造になるものと考えられる。

フタロシアニン鉄錯体の形成を再現することを目指した計算の結果から、分子動力学計算のみならず量子化学計算の分野においても、拡張アンサンブル法は自由エネルギー最小構造を探索することにおいて非常に有用なものであることが示された。我々は今後、一般の研究者がDFTB+/REMを用いることができるように、何らかの形でソースコードおよびマニュアルを配布していきたいと考えている。分子動力学計算の分野だけでなく、量子化学計算の分野において、多くの研究者に拡張アンサンブル法が利用されることを願う。



## 謝辞

岡本祐幸教授には本論文の執筆においてだけでなく、研究および研究生生活において多くの御指導や助言、および議論をしていただきました。学部生の頃から博士課程までの長い研究生生活の間、教授の御助力のおかげでここまで研究に打ち込み結果を残すことができました。ここに厚くお礼を申し上げさせていただきます。

倭剛久准教授には研究室コロキウムにおいて、量子化学計算における多くの助言をしていただきました。また私が2か月に渡る海外留学をした際には、海外渡航の経験を元にした多くの非常にためになる助言をいただき感謝いたします。

木村明洋助教には研究のみならず、研究室内のパソコンのネットワーク設定などの計算機器の適切な管理および、機器の管理方法についての助言をいただいたことに感謝いたします。

榮慶丈特任助教には、拡張アンサンブル法を用いた計算をする際に多大な助言を頂きました。また過去に計算プログラムの開発に携わられた経験からの助言は、プログラム開発の際の問題解決に役立ちました。ここに感謝の言葉を述べさせていただきます。

本研究の共同研究者である、本大学化学科の **Stephan Irle** 教授には DFTB の手法のご教授ならび、DFTB+パッケージの使い方から量子化学計算の助言に至るまで、多くの御助力をいただいたことを感謝いたします。

グリーン自然科学国際居幾プログラムにおきましては、他分野の研究者との交流を持つ貴重な機会を頂きました。また、学会への参加の旅費の援助、とりわけ海外留学の際の多大な援助に心よりお礼を申し上げます。

最後に、本大学における長い研究生生活の間、研究だけでなく普段の生活についてもお世話をしていただいた TB 研のメンバーの方々に厚くお礼を申し上げます。

## 参考文献

- [1] G. E. Moore, *Electronics* 38 (1965).
- [2] P. E. Leopold, M. Montal, J. N. Onuchic, *Proc. Nati. Acad. Sci.* 89 (1992) 8721.
- [3] J. D. Bryngelson, J. N. Onuchic, N. D. Socci, P. G. Wolynes, *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics.* 21 (1995) 167.
- [4] J. N. Onuchic, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 48 (1997) 545.
- [5] C. B. Anfinsen, *Science* 181 (1973) 223
- [6] U.H.E. Hansmann, Y. Okamoto, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 9 (1999) 177.
- [7] A. Mitsutake, Y. Sugita, Y. Okamoto, *Biopolymers* 60 (2001) 96.
- [8] Y. Sugita, Y. Okamoto, *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, T. Schlick, H.H. Gan (eds.), Springer, Berlin (2002) 304.
- [9] Y. Okamoto, *J. Mol. Graphics Mod.* 22 (2004) 425.
- [10] A. Mitsutake, Y. Mori, Y. Okamoto, *Biomolecular Simulations. L. Monticelli, E. Salonen (eds.), Humana Press, New York (2012) 153.*
- [11] 岡本祐幸、「拡張アンサンブル法」第9巻「超多自由度系の最適化」第2章、(古橋武、笹井理生 編、共立出版、2013) pp. 119-241
- [12] B. A. Berg and T. Neuhaus, *Phys. Lett. B.* 267 (1991) 249.
- [13] B. A. Berg and T. Neuhaus, *Phys. Rev. Lett.* 68 (1992) 9.
- [14] A. P. Lyubartsev, A. A. Martinovski, S. V. Shevkunov, P. N. Vorontsov-Velyaminov, *J. Chem. Phys.* 96 (1992) 1776.
- [15] E. Marinari, G. Parisi, *Europhys. Lett.* 19 (1992) 451.
- [16] K. Hukushima, K. Nemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* 65 (1996) 1604.
- [17] Y. Sugita, Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* 314 (1999) 141.
- [18] Y. Sugita, A. Kitao, Y. Okamoto, *J. Chem. Phys.* 113 (2000) 6042.
- [19] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.* 136 (1964) 864.
- [20] W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.* 140 (1965) A1133.
- [21] M. Elstner, D. Porezag, G. Jungnickel, J. Elsner, M. Haugk, Th. Frauenheim, S. Suhai, G. Seifert, *Phys. Rev.* 58 (1998) 7260.
- [22] M. Gaus, Q. Cui, M. Elstner, *J. Chem. Theory Comput.* 7 (2011) 931.
- [23] D.A. Case, J.T. Berryman, R.M. Betz, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, T.A. Darden, R.E. Duke, T.J. Giese, H. Gohlke, A.W. Goetz, N. Homeyer, S. Izadi, P. Janowski, J. Kaus, A. Kovalenko, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, K.M. Merz,

- G.Monard, P. Needham, H. Nguyen, H.T. Nguyen, I. Omelyan, A. Onufriev, D.R. Roe, A. Roitberg, R. Salomon-Ferrer, C.L. Simmerling, W. Smith, J. Swails, R.C. Walker, J. Wang, R.M. Wolf, X. Wu, D.M. York and P.A. Kollman (2015), AMBER 2015, University of California, San Francisco.
- [24] S. K. Park, K.W. Miller, *Communications of the ACM* 31 (1988) 1192.
- [25] M. Matsumoto, T. Nishimura, *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation* (1998) 3.
- [26] N. Metropolis, A. W. Rosenbluth, M. N. Rosenbluth, A. H. Teller, E. Teller, *J. Chem. Phys.* 21 (1953) 1087.
- [27] S. A. Arrhenius, *Z. Phys. Chem.* 4 (1889) 96.
- [28] S. A. Arrhenius, *Z. ibid.* 226.
- [29] G. M. Torrie, J. P. Valleau, *J. Comput. Phys.* 23 (1997) 187.
- [30] R. W. Zwanzig. *J. Chem. Phys.* 22 (1954) 1420.
- [31] S. Kumar, D. Bouzida, R. H. Swendsen, P. A. Kollman, and J. M. Rosenberg, *J. Comput. Chem.* 13 (1992) 1011.
- [32] J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.* 3 (1935) 300.
- [33] D. R. Hartree, *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.* 24 (1928) 89.
- [34] B. Aradi, B. Hourahine, T. Frauenheim. *The Journal of Physical Chemistry A*, 111 (2007) 56
- [35] <http://www.dftb-plus.info/>
- [36] S. Ito, S. Irle, Y. Okamoto, *Comput. Phys. Commun.* in press.
- [37] S. Kato, H. Kato, K. Fuku, *Journal of the American Chemical Society* 99 (1977) 684.
- [38] Ł. Walewski, D. Krachtus, S. Fischer, J. C. Smith, P. Bała, B. Lesyng, *International journal of quantum chemistry* 106 (2006) 636.
- [39] Y. Mori, Y. Okamoto, *Phys. Rev. E* 87 (2013) 023301.
- [40] G. J. Martyna, M. L. Klein, M. E. Tuckerman, *J. Chem. Phys.* 97 (1992) 2635.
- [41] G. Parisi, Y.-S. Wu, *Sci. Sin.* 24 (1981) 483.
- [42] Grossfield, Alan, "WHAM: the weighted histogram analysis method", version 2.0.9, <http://membrane.urmc.rochester.edu/content/wham>
- [43] R. Petraglia, A. Nicolaï, M. D. Wodrich, M Ceriotti, C. Corminboeu, *J. Comput. Chem.* 37 (2015) 83.
- [44] N. B. McKeown, *Science of Synthesis* 17 (2005) 1237.
- [45] G. M. Torrie, J. P. Valleau, *J. Comput. Phys.* 23 (1977) 187.

- [46] R. W. Zwanzig. *J. Chem. Phys.* 22 (1954) 1420.
- [47] S. Kumar, D. Bouzida, R. H. Swendsen, P. A. Kollman, and J. M. Rosenberg, *J. Comput. Chem.* 13 (1992) 1011.
- [48] 田中正夫、船倉省二、「有機エレクトロニクス材料シリーズ」第6巻「フタロシアニン 基礎物性と機能材料への応用」、(ぶんしん出版、1991)
- [49] M. Wyler, U.S. Patent No. 2, 197, 459. 16 (1940).
- [50] Braun, A. V., and J. Tcherniac. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 40 (1907) 2709.
- [51] de Diesbach, Henri, and Edmond von der Weid. *Helvetica Chimica Acta* 10 (1927) 886.
- [52] H. Tomoda, S. Saito, and S. Shiraishi. *Chemistry Letters* 3 (1983) 313.
- [53] P.A. Barrett, C. E. Dent and, R. P. Linstead. *Journal of the Chemical Society.* (1936) 1719.
- [54] H. Uchida, H. Yoshiyama, P. Y. Reddy, S. Nakamura, and T. Toru. *Chem. Soc. Jpn.* 77 (2004) 1401.
- [55] W. O. Siegl. *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1872.
- [56] R. M. Christie, and D. D. Deans. *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS. II* (1989) 193.
- [57] U. Hitoshi, H. Tanaka, H. Yoshiyama, P. Y. Reddy, and Shuichi Nakamura. *Synlett* 10 (2002) 1649.
- [58] S. Irle, unpublished.