

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K05652

研究課題名(和文) 水素結合系の外部電場応答と分子間相互作用による振動スペクトル変化の統一理解

研究課題名(英文) Unified understanding on the changes in vibrational spectra arising from responses to external electric field and intermolecular interactions of hydrogen-bonded systems

研究代表者

鳥居 肇 (TORII, Hajime)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：80242098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：「分子間相互作用の影響を受けやすい」として知られている官能基のうち、ニトリル化合物のCN基、ヘム鉄に配位したリガンドなどを対象に、振動数・赤外強度の変化が溶媒水分子との水素結合構造にどのように依存するか、振動シュタルク効果やNMR化学シフトとはどのように相関しているかを、電子構造的由来を含めて解析した。その結果、ニトリル化合物のCN基については、水素結合形成による分光学的性質の特異な変化が、従来の議論とは異なり、静電環境の均一/不均一性に由来するものであることを明らかにした。そして、その他の例を含めて3現象の統一的理解を得るとともに、静電相互作用モデルの構成法を提示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子間相互作用による分光学的性質の変化について、従来から特異だと考えられてきたものを含めて、統一的理解とモデル構成法を示すことができた。この結果は、さらに多様な官能基について静電相互作用モデルを整備することにより、凝縮相系における相互作用の様相を明らかにすることができるという道筋を開いたことになる。これは、多くの広く興味を持たれている凝縮相系での化学プロセスの詳細を分光学的手法で解明する上で、重要な寄与をするものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Theoretical analysis has been conducted on how the hydration-induced changes in the vibrational frequencies and IR intensities depend on the hydrogen-bond configurations and how they are correlated to the vibrational Stark effect and the changes in the NMR chemical shifts, focusing on some functional groups that are sensitive to intermolecular interactions such as the CN group of nitrile compounds and the ligands to the heme, including the electronic structural aspects of these groups. For the CN group of a nitrile compound, it has been clarified that, contrary to some previous discussions, the hydration-induced apparently peculiar changes in the stretching frequency and the NMR chemical shift arise from the spatially inhomogeneous nature of electrostatic environment. Together with the cases of other functional groups, a unified understanding on the changes in the spectroscopic properties has been obtained, and a way to constructing electrostatic interaction models has been proposed.

研究分野：理論化学

キーワード：水素結合 電場 分子間相互作用 振動スペクトル 核磁気共鳴

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体分子系を含む凝縮相系において、分子間相互作用は、系の構造形成とダイナミクスを司る根幹であり、したがって多くの興味を惹き、研究されている。例えば、タンパク質は分子周囲および内部に存在する水と、常に相互作用しながら構造を形成・維持し、運動し、機能するため、タンパク質と水の相互作用（その最も主要なものが水素結合）に由来する諸現象を理解することが重要である。その実験的検出のための一手法群として、振動分光は広く利用されている。ここでは、分子間相互作用・構造・ダイナミクスの影響を受けやすい振動モードを用いて、解析が行われており、ペプチド基のアミド I モードはその代表例として知られている。この場合もちろん、実験事実の積み上げによる経験則に基づいて、ある程度の解析が可能であることもあるが、それ以上の知見を得ようとする、スペクトル上の特徴と分子間相互作用・構造・ダイナミクスを関係付けるための理論的基盤が必要となる。本研究課題の申請時点までにおいても、多くの理論研究（本研究代表者によるものも含む）が行われ、液体の水の OH 伸縮振動バンドや水溶液中のタンパク質のアミド I バンドなどについて、赤外・ラマンスペクトル（2次元赤外を含む）を理論的におよそ計算できる状況となっており、実験的に得られるスペクトルの解釈・解析に利用されていたが、不十分な点があり、改良を続行する必要があった。

本研究課題の申請時点までにおいて、研究代表者は、ペプチド基のアミド I モード（主として C=O 伸縮）の振動数と赤外強度が溶媒水分子との水素結合構造にどのように依存するかを解析したが、その結果は当時において意外なものであった。従来の経験則では、「水素結合（この場合 O...H）が強いほど、それに関わる原子の共有結合の伸縮（この場合 C=O 伸縮）の振動数は低下する」という概念に基づくことが多いと考えられるが、上記解析の結果は、「むしろ溶媒水分子の角度位置（C=O...H 角と N-C=O...H 2面角）が重要で、結果として、通常概念とは逆に水素結合が強い会合体のアミド I モードは、しばしば高振動数に位置する」というものであった [H. Torii, *J. Phys. Chem. Lett.* **6**, 727-733 (2015)]。他の振動モードの場合を合わせて、どの程度の一般性があるのかを、詳細に検討する必要があると思われた。

同時に、水素結合の主要な因子は静電相互作用であることから、カルボニル化合物の C=O 伸縮などに観測される振動シュタルク効果との相関についても検討する必要があると考えられた。また、カルボニル化合物の分子間相互作用については、¹³C NMR 化学シフトも静電相互作用と相関していることが知られていた。そこで、これらを理論的に詳細に検討し、統一的な理解を得ることは、スペクトル上の特徴から構造・ダイナミクス・分子間相互作用について正しい情報を得るために不可欠であるという考えに至った。

2. 研究の目的

上記の背景をもとに、本研究では、特に以下の項目について重点的に取り組むこととした。

(A) 「分子間相互作用の影響を受けやすい」として知られている官能基をもつ幾つかの分子の水和系を対象として、振動数・赤外強度の変化が溶媒水分子との水素結合構造にどのように依存するかを解析し、アミド I モードについて得られた知見がどの程度の一般性を持つかを検討する。そこには、次項との関係から、Fe²⁺など金属イオンに配位した一酸化窒素 (NO) など、過去の振動シュタルク効果に関する研究で対象となっていた分子系の伸縮振動を含む。

(B) 上記と同じ系を対象として、振動シュタルク効果との相関を理論的に解析する。静電環境の空間的均一性・不均一性の違いに着目し、振動モードの静電環境へのレスポンスを司る要素の分子内分布を導き出す方法論を確立する。また、¹³C など NMR 化学シフトとの相関も解析する。そして、特に電子構造的由来を解明することにより、3現象の統一的な理解を得る。

3. 研究の方法

各対象系について、溶媒水分子とさまざまな水素結合配置にある会合体や、点電荷等によるさまざまな静電環境或いは一様静電場に置かれた分子を対象として、分子振動の振動数・赤外強度、NMR 化学シフトを、第一原理的に計算し、各種の相関を解析する。溶媒水分子の各原子を点電荷で置き換えたモデルとの比較から、溶媒との会合体における静電相互作用の役割を、定量的に評価する。

これらの電子構造的由来を解明するために、分子間相互作用による電子密度の変化を解析する。ここでは、分子やその会合体を取り囲む 1000 Å³ 程度かそれ以上の空間について、0.02 Å 間隔で電子密度（相互作用の有無による差電子密度）を数値計算する。1つの電子密度ファイルあたり 1 GB 以上の容量となるため、計算機環境が十分に発達するまでは不可能であった精度であるが、現在では、試行錯誤を伴う開発的研究においても、現実的に取り扱うことが可能となっている。

4. 研究成果

(1) ニトリル化合物の C≡N に対する静電環境の均一／不均一性の効果

アセトニトリルの、溶媒水分子とさまざまな水素結合配置にある会合体や、点電荷等によるさまざまな静電環境或いは一様静電場に置かれた分子について、C≡N 結合長・C≡N 伸縮振動数・¹³C NMR 化学シフト・¹⁵N NMR 化学シフトを計算し相互の相関をプロットした結果を、図 1 に示す。C≡N 伸縮振動数は主として C≡N 結合長に制御されているが、¹³C・¹⁵N NMR 化学シフトはそうではないことが分かる。NMR 化学シフトについては、孤立分子（図中の○）と誘電媒質

中の分子 (○) が1つのグループを形成し、水とのさまざまな水素結合配置にある会合体 (●) がもう1つのグループを形成している。前者は一様電場中における振舞い (+) と類似しており、後者は水分子の各原子を点電荷で置き換えたモデル (×) でも会合体自体と同じ振舞いを示すことから、2つのグループともに、静電相互作用により引き起こされていると考えられる。

静電相互作用により2種の振舞いが生ずる電子構造的由来を、電子密度変化の解析により検討した結果を、図2に示す。電荷の配置により、電子が異なるレスポンスをすること、それが図1における振舞いと対応することが分かる。

C≡N 伸縮振動数と ^{13}C NMR 化学シフトの相関 (図1e) において、水素結合形成による変化が、非水素結合性極性溶媒による変化と異なることから、前者が静電相互作用以外の何か特別な相互作用に由来するものとする議論が、以前からなされていた。しかし、本研究の結果から、2種の異なる振舞いは、静電環境の均一/不均一性に由来するものであることが、明らかとなり、水和による振動数シフト・振動シュタルク効果・NMR 化学シフトの変化について統一的な理解を得ることができた。

(2) CO, NO, CN⁻の、ヘム鉄に配位することによる静電環境へのレスポンスの変化

CO と NO の伸縮振動に関わる電子密度微分 (電子密度を振動座標で微分した量) の、ヘム鉄に配位することによる変化を、図3に示す。リガンドのみが伸縮しているにも関わらず、電子密度微分の振幅が大きい領域が、ヘム鉄の空間領域にまで広がっており、しかもその空間領域での電子密度微分の値が平均的に負値であることが (青線で示した **running integral** がヘム鉄とリガンドの midpoint 付近で負値であることより) 分かる。後者は、リガンドの伸長に伴って、電子密度がヘム鉄の空間領域からリガンドの空間領域に部分的に移動している (電荷フラックスが生成している) ことを示す。[同様の結果は、Fe^{II}... CN⁻ 会合体についても得られるが、Fe^{III}... CN⁻ 会合体ではこの効果は小さい。]

この結果、リガンドの伸縮振動に関わる双極子微分が増大し (孤立分子では CO 伸縮が $1.375 \text{ D } \text{\AA}^{-1} \text{ amu}^{-1/2}$, NO 伸縮が $1.004 \text{ D } \text{\AA}^{-1} \text{ amu}^{-1/2}$ であるのに対し、会合体ではそれぞれ $3.821, 3.649 \text{ D } \text{\AA}^{-1} \text{ amu}^{-1/2}$)、したがって静電環境へのレスポンスも大きくなる。また、NO の場合、Fe...N≡O 角は 140.6° であるが、上述した Fe...N 方向の電荷フラックスの影響により、双極子微分ベクトルは Fe...N から僅か 7.3° の角度方向を向いている。このことは、X 線回折と振動シュタルク効果解析で、NO リガンドの向きの見積もりが異なっていたことをうまく説明する。

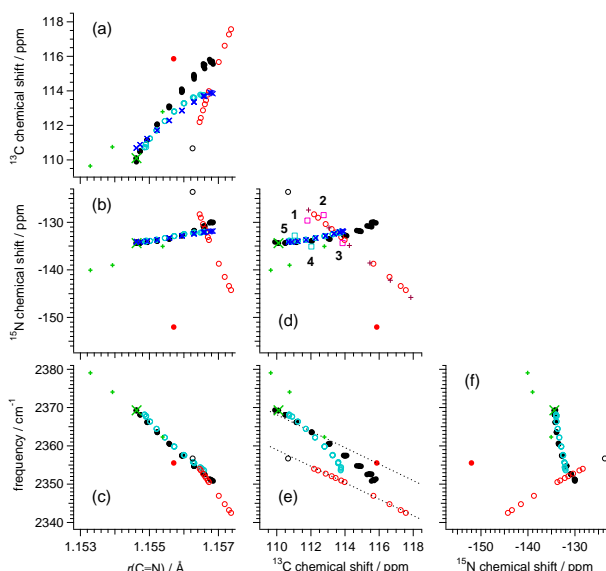


図1: アセトニトリルについて計算した C≡N 結合長・C≡N 伸縮振動数・ ^{13}C NMR 化学シフト・ ^{15}N NMR 化学シフトの相関。主な記号の使用法については本文参照。

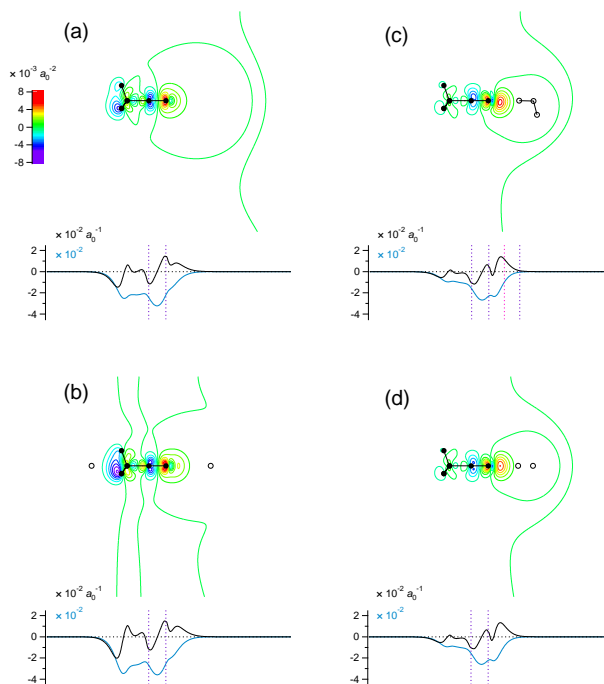


図2: 4種の静電環境に置かれたアセトニトリルの電子密度変化: (a) $-z$ 向き $0.005 E_h e^{-1} a_0^{-1}$ の一様静電場, (b) $z=3 \text{ \AA}$ に $0.15 e$, $z=-5 \text{ \AA}$ に $-0.15 e$ の電荷を配置した場合 (図1dの3), (c) 水との1:1会合体の水分子を CHelpG 電荷で置換した場合, (d) $z=2 \text{ \AA}$ に $0.25 e$, $z=3 \text{ \AA}$ に $-0.25 e$ の電荷を配置した場合 (図1dの5)。

(3) 静電相互作用モデルの構成法

このような解析をもとに、ニトリル化合物の $C\equiv N$ 、ペプチドのアミド I、ヘム鉄に配位する CO などを対象に、静電相互作用モデルを構成した。

水分子との水素結合による振動数シフトが、直線的な（一般に）強い水素結合に比べて曲がった水素結合の方が大きい低振動数シフトを引き起こすという点において、全てのケースで共通していたことから、原子上の部分電荷を3種：
(a) 原子核+それに追従する電子、(b) 伸縮する結合の2原子間に生成する電荷フラックスに関わる電子、(c) 大きさも位置も伸縮により変化せず双極子微分に寄与しない電子、に分類して、相互作用エネルギーを

$$V = \sum_n \left[q_n^{(\text{nuc+faith})} \Phi(\mathbf{r}_n) + q_n^{(\text{CF})} \Phi(\mathbf{r}_n) + q_n^{(\text{stbn})} \Phi(\mathbf{r}_n) \right]$$

と表し、a からベクトル成分（原子上の電場に依存する成分）、b からスカラー成分（原子上の静電ポテンシャルに依存する成分）を導出できる理論を展開した。その結果、静電相互作用モデルの形は、振動数シフトについて

$$\Delta \tilde{\nu} = \sum_n [d_n \cdot \mathbf{E}(\mathbf{r}_n) + l_n \Phi(\mathbf{r}_n)]$$

NMR 化学シフトについて

$$\Delta \delta = \sum_n [c_n \cdot \mathbf{E}(\mathbf{r}_n) + k_n \Phi(\mathbf{r}_n)]$$

として、そこに現れるパラメーターの値は、分光シグナル変化の具体的な第一原理的計算値に対するフィッティングにより求めた。

ペプチドのアミド I 振動数、 ^{13}C NMR 化学シフト、 ^{17}O NMR 化学シフトについて、構築した静電相互作用モデルのパラメーターを、表1に示す。（ここではCからOの向きをz軸としている。）そして、これら静電相互作用モデルによる値と、第一原理（DFT）計算による値の相関をとった結果を、図4に示す。どの場合においてもフィッティングは良好であり、C=O および N-H への水素結合と電場へのレスポンスの両方をうまく表現する静電相互作用モデルを構築することができていることが分かる。アミド I 振動数の O 原子に関わるベクトル成分 $[(d_n)_z]$ とスカラー

表1：ペプチドのアミド I 振動数、 ^{13}C NMR 化学シフト、 ^{17}O NMR 化学シフトについて構築した静電相互作用モデルのパラメーター

原子	アミド I 振動数	^{13}C NMR 化学シフト	^{17}O NMR 化学シフト
	$(d_n)_z / \text{cm}^{-1} (E_h a_0^{-1} e^{-1})^{-1}$	$(c_n)_z / \text{ppm} (E_h a_0^{-1} e^{-1})^{-1}$	$(c_n)_z / \text{ppm} (E_h a_0^{-1} e^{-1})^{-1}$
C	2941.3	-264.9	-3101.8
O	-2663.4	470.3	-1428.4
N	572.1	1106.8	5610.3
H(D)	548.0	670.4	1230.9
原子	$l_n / \text{cm}^{-1} (E_h e^{-1})^{-1}$	$k_n / \text{ppm} (E_h e^{-1})^{-1}$	$k_n / \text{ppm} (E_h e^{-1})^{-1}$
C	1414.9	-401.8	2604.5
O	-2021.6	413.4	-2709.5
N	1722.1	818.5	2861.6
H(D)	-1115.4	-830.1	-2756.6

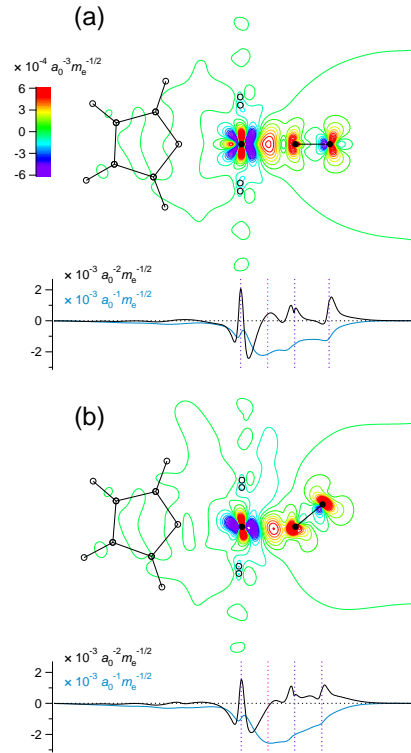


図3：(a) CO、(b) NO の伸縮振動に関わる電子密度微分の、ヘム鉄に配位することによる変化。

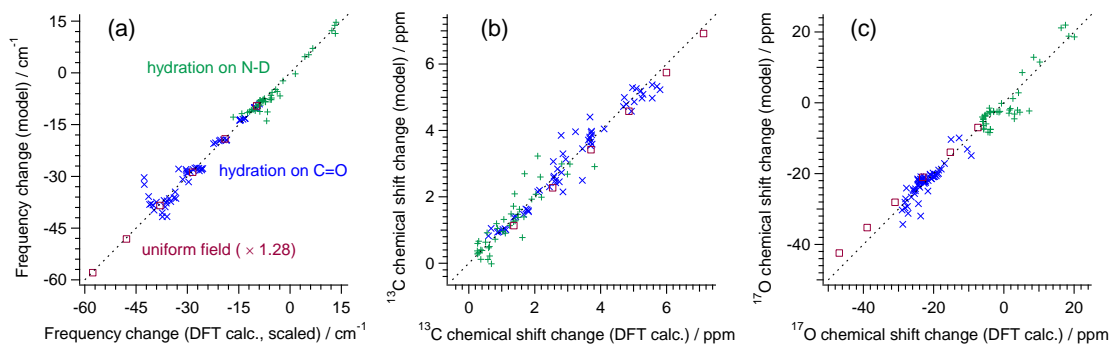


図4：ペプチドの (a) アミド I 振動数, (b) ^{13}C NMR 化学シフト, (c) ^{17}O NMR 化学シフトの, DFT 計算による値 (横軸) と静電相互作用モデルによる値 (縦軸) の相関。

一成分 $[I_n]$ の値がともに負になっていることは、特に注意すべきである。溶媒水分子の $\text{C}=\text{O}$ への水素結合により働く電場は $E_z < 0$ であり、ベクトル成分の寄与は高振動数シフトを与えるが、静電ポテンシャルは $\phi > 0$ であり、スカラー成分は低振動数シフトを与える。直線的な水素結合配置では両者が部分的に打ち消し合い、曲がった水素結合では前者が優勢となるため、曲がった水素結合ほど低振動数シフトとなる。

他の官能基についても、類似した結果が得られ、静電相互作用モデルは第一原理的計算値に対する良好なフィティングを与える。但し、直線的な水素結合配置での両成分の部分的打ち消し合いは、系によって様相が異なり、多くの場合には小さい低振動数シフトを与えるが、ニトリルの $\text{C}=\text{N}$ 伸縮振動では高振動数シフトとなる。ニトリルの $\text{C}=\text{N}$ 伸縮振動が水和により特異に見える挙動を示す原因となっている。

今後は、このような研究の取り組みを継続し、さらに多様な官能基について、静電相互作用モデルを整備し、凝縮相系における相互作用の様相を明らかにする方途を確立することが、不可欠であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hajime Torii	4. 巻 284
2. 論文標題 Theoretical analysis and modeling of the electrostatic responses of the vibrational and NMR spectroscopic properties of the cyanide anion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 773-779
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.molliq.2019.04.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hajime Torii	4. 巻 122
2. 論文標題 Strategy for Modeling the Electrostatic Responses of the Spectroscopic Properties of Proteins	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. B	6. 最初と最後の頁 154-164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jpccb.7b10791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hajime Torii	4. 巻 120
2. 論文標題 Unified electrostatic understanding on the solvation-induced changes in the CN stretching frequency and the NMR chemical shifts of a nitrile	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. A	6. 最初と最後の頁 7137-7144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jpca.6b06607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 鳥居 肇
2. 発表標題 八口ゲン結合の部分的共有結合性とTHzスペクトル強度増大の関係の理論的解析
3. 学会等名 第12回分子科学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hajime Torii
2. 発表標題 Electrostatic understanding and modeling of the solvation-induced changes in the vibrational frequencies and the NMR chemical shifts
3. 学会等名 Joint Conference of EMLG/JMLG Meeting 2018 and 41st Symposium on Solution Chemistry of Japan (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鳥居 肇
2. 発表標題 水素結合性液体のテラヘルツスペクトル強度生成における電子の振舞い
3. 学会等名 テラヘルツ分光で水を研究する会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥居 肇
2. 発表標題 Zundel型水とプロトンに対する静電環境の効果における非局在電子の役割の理論的解析
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥居 肇
2. 発表標題 幾つかの生体関連分子系における分子振動数の静電環境による変化の理論的解析
3. 学会等名 第44回生体分子科学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hajime Torii
2. 発表標題 Electrostatics and intermolecular electronic motions determining the vibrational spectroscopic features of hydrogen-bonded systems
3. 学会等名 Telluride SRC Workshop on Vibrational Dynamics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鳥居 肇
2. 発表標題 分子の伸縮振動モードの振動数とNMR化学シフトに対する水素結合の効果の解析
3. 学会等名 第19回理論化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hajime Torii
2. 発表標題 New twist in the theories on the electrostatic vibrational response of peptides and related systems
3. 学会等名 Protein Electrostatics Berlin 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鳥居 肇
2. 発表標題 溶媒との相互作用による分子の伸縮振動モードの振動数とNMR化学シフトの変化の解析
3. 学会等名 第39回溶液化学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鳥居 肇
2. 発表標題 ペプチドの水和などによる分子振動数とNMR化学シフトの変化の解析
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室webページ日本語版 http://reve2.eng.shizuoka.ac.jp/jp.html

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考