

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：63903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410030

研究課題名(和文)多電子波動関数理論による金属酵素反応中間体の構造同定

研究課題名(英文)Theoretical investigation of the intermediate structures of catalytic cycles by the multi configurational theories

研究代表者

倉重 佑輝 (KURASHIGE, Yuki)

分子科学研究所・理論・計算分子科学研究領域・助教

研究者番号：30510242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：金属酵素反応において実験のみでは決定が難しい中間体構造について、理論計算との波動関数レベルの比較により同定するアプローチを確立した。金属酵素は穏和な条件下で化学反応を高選択/高効率に進める究極の反応場であり活性中心である金属錯体について、複数の金属中心の存在により系として電荷やスピン状態を保ちつつ個々の金属原子の状態は自由に变化可能であることが一つの要因であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：This study revealed many electronic properties, such as oxidation states and spin states of the metalloenzymes, which are directly associated with the mechanism of the catalytic reaction. We also revealed rich information contained in the wavefunctions on the catalytic ability of the cluster through an analysis for quantum entropy along the catalytic cycle. The results have brought us one step closer understanding how multi-nuclear complexes exhibit exceptional catalytic ability in metalloenzymes.

研究分野：分子電子状態理論

キーワード：電子状態理論 遷移金属錯体 金属酵素

## 1. 研究開始当初の背景

金属酵素は穏やかな条件下で化学反応を高選択・高効率に進める究極の反応場である。その特異な反応が活性中心のどのような電子的特性・機構により実現されるのかは化学における根源的問題の一つであり、工学的観点からも人工酵素・触媒設計への応用が期待される。これを解き明かすため、すなわち反応過程における電子の挙動の詳細を突き止めるため、現在、高度な分光実験や電子状態計算を用いた研究が盛んに進められており、両者の密接な連携から急速な進展がもたらされる領域となっている。電子状態計算を用いた研究からは、密度汎関数法という簡便でありながら高精度に構造を予測し得る理論の登場により、エネルギー計算に基づく反応経路の「提案」を効率的に行えるようになった。次のステップは「提案」された予測構造が現実の構造と正しく対応しているか同定する事である。特に多核金属酵素反応においては、水素付加状態、擬ヤーン・テラー軸方向などの異なる類似の中間体が多数存在するのに対し、準安定解である中間体の構造を計算したエネルギーのみに基づいて同定を行うのは原理的に困難である。そこで本研究では、金属環境の差異に敏感な物性値(例えば電子スピン共鳴やX線吸収・発光など)を実験と直接突き合わせる事で構造の同定を試みる。最近では、マックス・プランク生物無機化学研究所など一部の研究グループでEPRとの直接比較など先駆的な試みが行われているが精度的にも未だ発展段階にある。このアプローチの要は、物性値予測に必要な波動関数レベルの格段の高精度化であり、本研究の多配置性を考慮した精密な波動関数をもって初めて実現されるものである。以上の背景から、金属錯体の物性値予測は今後の理論的研究の活性化が予想される領域であり、その推進は学術的にも高い意味を持つと言える。

## 2. 研究の目的

複雑な金属酵素反応における多数の中間体「候補」から現実の構造を波動関数レベルで同定する新たな理論的アプローチを確立し、光合成系II水分解反応中心(Mn<sub>4</sub>Caクラスター)の全中間体構造の同定を目指す。多核金属触媒反応には、水素付加状態、擬ヤーン・テラー軸方向などが僅かに異なる類似中間体「候補」が多数存在するが、電子状態計算から得られるエネルギーの高低のみから準安定解(中間体)を選別する事は原理的に難しく、現実の反応との同定が遅れている。そこで本研究では多配置波動関数を用いることで「電が何処にどのように居るのか」という波動関数レベルの情報を種々の分光実験と直接比較を行う事で現実の構造との同定を実現する。これまでに金属錯体系に対する高い信頼性を持つ電子状態理論を構築せんと多配置波動関数理論に基づく高精度電子相関法の開発を行ってきた。構造予測については有用な密度汎

関数法も、波動関数レベルではHartree-Fock法と同じく最も簡素な単配置理論であり、波動関数の精度が問われる物性値を実験と直接比較を行うには様々な問題が生じる。特に問題となるのは「多配置効果」の欠如、すなわち本来は多数の電子配置の重ね合わせとして表されるべき金属錯体の波動関数を単一の電子配置だけで表す事で生じる矛盾にある。精度への影響もさることながら、解(波動関数)をスピンS<sub>2</sub>の固有状態に保てず、電子スピン共鳴分光で扱うスピンハミルトニアン量子状態と直接対応付けられない等の根本的な問題を生じる。ならば「多配置効果」を正確に扱うために多配置(波動関数)理論を使うべしというのは自明の帰結であるが、既存の多配置理論はサイズに対する計算コストの指数関数的増大に阻まれ、金属錯体への適用は非常に限られていた。この問題の解決策として、密度行列繰込み群法(DMRG法)に基づく多配置理論の開発を進め、2011年には光合成系II酸素発生中心のマンガン四核錯体の多配置波動関数の計算を世界で初めて行うなど成功をおさめた。本研究では波動関数レベルにおける精度の高さを利用し、多核金属錯体の高精度物性値予測に切り込む。

## 3. 研究の方法

光合成系II水分解反応サイクルの各中間状態において水素付加状態を含む構造の同定に向けて、X線回折実験により判明した活性中心の定性的な構造より候補として考えられる構造が絞られてきたことから、詳細な計算と多配置高精度理論による分光定数の予測と実験との比較により最終的な絞り込みを進める。始めに高精度なX線結晶構造がすでに得られているS<sub>1</sub>中間体構造の精密化を行い解析の起点とする。次に水素付加状態の決定を主眼に、水素付加状態の差異とそれに伴う構造の変化に敏感なスピン電子密度と角度依存を高精度波動関数から見積もり、電子スピン共鳴、X線吸収・発光などの実験との直接比較、構造同定を進める。S<sub>2</sub>中間状態におけるMn<sub>2</sub>Caクラスターの配位水分子・架橋酸素の水素付加状態の予測・解析を進める。精密な結合長と同じく、水素付加状態もX線回折実験から得られていないが、酸素発生反応ではMn<sub>4</sub>もしくはCaに配位した水分子が架橋酸素の内の2つが基質となると考えられ、水分子からの水素脱離状態が架橋酸素への水素付加状態のどちらかが反応過程を絞る上で重要な手掛かりとなる。そこで水素付加状態の決定のためにMn酸化数(電子占有状態)を指標とした水素付加状態の組み合わせのスクリーニングを行う。すでに予備研究において水素付加状態の変化に応じてMn酸化数が変化することを確認しており、水素付加状態の変化が無く電子数のみ変化するS<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>中間状態の両者において正しいMn酸化数を再現するか否かで水素付加状態をふるい分ける。このスクリーニングにより複数の候

補が残る可能性は十分考えられるが、その時は更に、電子の差を考慮したスピン電子密度を指標とすることで絞り込む。参照となるスピン電子密度は電子スピン共鳴に活性な  $S_2$  中間状態において実験的には射影スピンとして得られておりこれと直接比較する。スピン固有状態ではない密度汎関数法の解からスピン電子密度を決める事は恣意性を伴うため、ここでも多配置理論が重要な鍵を握る。これで詳細な水素付加状態は決定されると考えられるが、擬ヤーン・テラー軸方向など違いが僅かでも候補が2つ3つと残ってしまった場合は、超微細構造結合定数すなわちスピン電子密度の角度依存まで突き詰めることで最終決定を行う事を考えている。そもそも超微細構造結合定数のスピン双極子項・スピン軌道相互作用項を(数十  $\text{cm}^{-1}$  の精度で)正確に予測することができれば、実験値との突き合わせにより原理的には構造の最終決定が可能である。しかし、ここで見積もるのは波動関数レベルのほんの僅かな差であり、現在まで、多核錯体に適用可能な多配置電子状態理論が無かったため、電子スピン共鳴スペクトルが高精度計算により予測された例はほとんどない。これは量子化学計算の精度限界に迫る挑戦的なアプローチであるが、応募者の開発した新しい多配置理論により原理的な困難は取り除かれており、少なくとも従来の経験的モデルハミルトニアンを用いた解析より遙かに豊かな情報をスペクトルから引き出す。

#### 4. 研究成果

光合成酸素発生中心マンガングラスタについてX線結晶構造の反応機構解析に必要な化学的精度の検討を行った。詳細な計算からは基本的なプロパティである酸化状態を正しく再現に必要な精度を満たしていない可能性の高いことが明らかとなり、直接的に反応機構解析に用いることは困難と考え多参照電子相関理論や密度汎関数理論により構造の微修正が必要との結論を得た。それに加えて、計算から系として同じ電荷を持ちながら個々のマンガンの酸化数が異なる二つの状態が構造変化によりエネルギーポテンシャルが交差するのを実際に交差点の構造を発見することに成功し、金属錯体の高い触媒能を支える特徴の一つとして、状態交差点でポテンシャル曲面を巧みに乗り換えエネルギーの高い山(反応障壁)を回避しながら効率的に反応を進めることが知られており、一般には、その状態交差はスピン状態に変化が伴う交差すなわち項間交差で起こると考えられてきたが、発見した状態交差はスピン状態を変えずに交差しており、これは複数の金属中心の存在により系として電荷やスピン状態を保存しつつ個々の金属原子の状態を自由に変化させることが可能になったことによるものである。項間交差と比べ円錐交差での状態の乗り移りは格段に効率があ

よいことから、マンガングラスタの持つ高い触媒能を解き明かす上で特に重要な知見であると言える。一般の金属酵素反応において理論的に予測された複数の中間体のモデル構造の波動関数を理論的に解析することにより、分光測定との相補解析による中間体構造の解析を進めた、具体的には電子スピン共鳴分光(EPR・ESR)実験から得られる磁気パラメータを高精度計算により得られた波動関数の解析により算出する磁気物性値計算の理論開発を行った。金属錯体の磁気物性値の計算においては、金属が含まれることからスカラー相対論効果やスピン-軌道相互作用を考慮した理論が必要であり、これらの相対論効果を取り扱う方法の実装を行い、中でも超微細構造の計算に必要なフェルミ接触相互作用にたいしてダグラス・クローラ3次変換に伴う描像変化の実装を世界に先駆けて実現し、これを用いた酸化アルミニウムなど複数の分子に対する精度の検証により、目的の活性中心金属多核錯体への適用を進めた。加えて、反応物、中間体、生成物とそれらの間の遷移状態のエネルギー差は活性化エネルギーとして理解され穏やかな生体内環境における現実的な反応機構を検証する上で極めて重要であるが、金属錯体による触媒反応の活性化エネルギーを正しく計算することは現在の量子化学計算では困難を伴う。この問題に対して密度行列繰り込み群の波動関数を参照関数とした、正準変換理論や二次摂動法、配置間相互作用法などの多参照電子相関理論を開発してきたが、多核金属錯体への応用ではこれらに必要な高次縮約密度行列の計算に対して効率的な計算法を開発し、鉄複核錯体を触媒とする水分解反応(酸素生成反応)への適用を行い十分に実験を説明する結果を得る精度が担保されることを実証した。上記の開発した手法を用いて光合成マンガングラスタのEPR活性な状態における超微細構造定数を計算した。精度の検証として同じくマンガン原子に酸素原子が直接配位した $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ や $\text{MnO}$ の単核の分子にて完全活性空間のサイズや基底関数を様々変えて実験値と詳細な比較を行った。その結果、活性空間に二重殻4d軌道や内殻軌道を加えることで超微細構造定数の値はより実験値に近づくものの高角運動量の仮想軌道との電子相関の効果など更に精度の検討を要することがわかった。またスピン状態のエネルギーの同定について光合成マンガングラスタにおいて最新のX線結晶構造を元にした分子構造にて非経験的密度行列繰り込み群多配置無撞着場理論を用いた計算を行い、以前のX線構造モデルとは異なり適切なマンガン酸化状態とスピン状態を与える構造モデルになっていることが分かり、新たなX線構造モデルの妥当性が確認できた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔雑誌論文〕(計18件)

- [1] M. Okamura, M. Kondo, R. Kuga, Y. Kurashige, T. Yanai, S. Hayami, V.K.K. Praneeth, M. Yoshida, K. Yoneda, S. Kawata, and S. Masaoka, A pentanuclear iron catalyst designed for water oxidation, *Nature*, 査読有, Vol.530, 2016, pp.465-468  
DOI: 10.1038/nature16529
- [2] S. Horiuchi, Y. Tachibana, M. Yamashita, K. Yamamoto, K. Masai, K. Takase, T. Matsutani, S. Kawamata, Y. Kurashige, T. Yanai, T. Murahashi, Multinuclear metal-binding ability of a caroten, *Nature Communications*, 査読有, Vol.6, 2015, pp.6742-6749  
DOI: 10.1038/ncomms7742
- [3] P. Duan, N. Yanai, Y. Kurashige, N. Kimizuka, Aggregation-induced photon upconversion through control of the triplet energy landscapes of the solution and solid states, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, Vol.127, 2015, pp.7654-7659  
DOI: 10.1002/anie.201501449
- [4] M. Saitow, Y. Kurashige, T. Yanai, Fully Internally Contracted Multireference Configuration Interaction Theory Using Density Matrix Renormalization Group: a Reduced-Scaling Implementation Derived by Computer-Aided Tensor Factorization, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 査読有, Vol.11, 2015, pp.5120-5131  
DOI: 10.1021/acs.jctc.5b00270
- [5] P. Pandit, K. Yamamoto, T. Nakamura, K. Nishimura, Y. Kurashige, T. Yanai, G. Nakamura, S. Masaoka, K. Furukawa, Y. Yakiyama, M. Kawano, S. Higashibayashi, Acid/Base-regulated reversible electron transfer disproportionation of N-N linked bicarbazole and biacridine derivatives, *Chemical Science*, 査読有, Vol.6, 2015, pp.4160-4173  
DOI: 10.1039/c5sc00946d
- [6] Y. Ishikawa, S. Kimura, K. Takase, K. Yamamoto, Y. Kurashige, T. Yanai, T. Murahashi, Modulation of benzene or naphthalene binding to palladium cluster sites by the backside-ligand effect, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, Vol.54, 2015, pp.2482-2486  
DOI: 10.1002/ange.201409499
- [7] J. Terao, M. Ohsawa, H. Masai, Y. Kurashige, T. Fujihara, and Y. Tsuji, Synthesis of Molecular Wires Strapped by -Conjugated Side Chains: Integration of Dehydrobenzo[20]Annulene Units, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, Vol.80, 2015, pp.8874-8880  
DOI: 10.1021/acs.joc.5b01414
- [8] T.N. Lan, Y. Kurashige, T. Yanai, Scalar relativistic calculations of hyperfine coupling constants using ab initio density matrix renormalization group method in combination with third-order Douglas-Kroll-Hess transformation: case studies on 4d transition metals, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 査読有, Vol.11, 2015, pp.73-81  
DOI: 10.1021/ct5007778
- [9] T. Yanai, Y. Kurashige, W. Mizukami, J. Chalupsky, T.N. Lan, M. Saitow, Density matrix renormalization group for ab initio Calculations and associated dynamic correlation methods: A review of theory and applications, *International Journal of Quantum Chemistry*, 査読有, Vol. 115, 2015, pp. 283-299  
DOI: 10.1002/qua.24808
- [10] Y. Kurashige, J. Chalupsky, T.N. Lan, T. Yanai, Complete active space second-order perturbation theory with cumulant approximation for extended active-space wavefunction from density matrix renormalization group, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, Vol. 141, 2014, pp. 174111,1-13  
DOI: 10.1063/1.4900878
- [11] J. Chalupsky, T.A. Rokob, Y. Kurashige, T. Yanai, E.I. Solomon, L. Rulsek, M. Srnc, Reactivity of binuclear non-heme iron D9 desaturase studied by large-scale multireference ab initio calculations, *Journal of the American Chemical Society*, 査読有, Vol. 136, 2014, pp. 15977-15991  
DOI: 10.1021/ja506934k
- [12] Y. Kurashige, T. Yanai Theoretical study of the \* excited states of oligoacenes: a full - valance DMRG- CASPT2 study, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 査読有, Vol.87, 2014, pp. 1071-1073  
DOI: 10.1246/bcsj.20140180
- [13] Y. Kurashige, M. Saitow, J. Chalupsky, T. Yanai, Radical 0-0 coupling reaction in diferrate-mediated water oxidation studied with multireference wave function theory, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 査読有, Vol.16, 2014, pp. 11988-11999  
DOI: 10.1039/C3CP55225J
- [14] T.N. Lan, Y. Kurashige, T. Yanai,

Toward reliable prediction of hyperfine coupling constants using ab initio density matrix renormalization group method: diatomic  $\text{O}_2$  and vinyl radicals as test cases, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 査読有, Vol.10, 2014, pp. 1953-1967

DOI: 10.1021/ct400978j

[15] T. Harris, Y. Kurashige, T. Yanai, K. Morokuma, Ab initio density-matrix renormalization group study of magnetic coupling in dinuclear iron and chromium complexes, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, Vol.140, 2013, pp. 054303, 1-10

DOI:10.1063/1.4863345

[16] Y. Kurashige, G.K.-L. Chan, T. Yanai, Entangled quantum electronic wavefunctions of the  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  cluster in photosystem II, *Nature Chemistry*, 査読有, Vol.5, 2013, pp. 660-666

DOI: 10.1038/NCHEM.1677

[17] M. Saitow, Y. Kurashige, T. Yanai, Multireference configuration interaction theory using cumulant reconstruction with internal contraction of density matrix renormalization group wave function, *The Journal of Chemical Physics*, 査読有, Vol.139, 2013, pp. 044118, 1-15

DOI: 10.1063/1.4816627

[18] L. Fengyi, Y. Kurashige, T. Yanai, K. Morokuma, Multireference ab initio density matrix renormalization group (DMRG)-CASSCF and -CASPT2 study on the photochromic ring-opening of spiropyran, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 査読有, Vol.9, 2013, pp. 4462-4469

DOI: 10.1021/ct400707k

〔学会発表〕(計16件)

[1] Yuki Kurashige, "Applications of DMRG-based multireference correlation theories", 251st ACS National Meeting, 2016/03/03, San Diego (USA)

[2] Yuki Kurashige, "Applications of DMRG-based multireference correlation theories", The 15th International Congress of Quantum Chemistry (ICQC) Satellite, 2015/06/18, riken AICS (Kobe, Hyogo)

[3] Yuki Kurashige, "Development of Multireference Electronic - Structure Methods and Application to Multinuclear Complexes and Metalloenzymes", The 95th Annual Meeting of the Chemical Society of Japan, 2015/03/29, Nichidai-Funabashi (Funabashi, Chiba)

[4] Yuki Kurashige, "Quantumchemistry meets density matrix renormalization group (DMRG) theory: Theory and

applications to  $\pi$ -conjugated systems", WPI-MANA Seminar, 2015/03/18, MANA center (Tsukuba, Ibaraki)

[5] 倉重佑輝, "多参照電子状態理論の最近の進展", 第29回九州大学CMSセミナー, 2015/01/23, 九大伊都キャンパス (伊都、福岡)

[6] 倉重佑輝, "参照電子状態理論による共役分子の励起状態解析", 「柔らかな分子系」第7回ワークショップ, 2014/12/13, 岡崎カンファレンスセンター (岡崎、愛知)

[7] 倉重佑輝, "有機結晶におけるマルチエキシトン生成機構の理論的解明", 「柔らかな分子系」第5回ワークショップ, 2014/09/20, アステールプラザ (広島、広島)

[8] 倉重佑輝, "分子多参照電子状態", CMSI「新物質・新量子相の基礎科学」夏の学校2014, 2014/08/21-22, 白浜荘 (高島、滋賀)

[9] 倉重佑輝, 斎藤雅明, J. Chalupsky, 柳井毅, "鉄(VI)二核錯体を介した酸素生成反応の理論的研究", 日本化学会第94春季年会, 2014/03/29, 名古屋大学東山キャンパス (名古屋、愛知)

[10] 倉重佑輝, 柳井毅, "多配置電子状態理論を用いた光合成マンガンクラスターおよび人工金属錯体水分解反応の研究", 異分野融合による新材料開発のための計算科学-光合成マンガンクラスターの理論計算-, 2014/03/08, 神戸理研 AICS (神戸、兵庫)

[11] 倉重佑輝, "多参照電子相関理論における最近の進展", スーパーコンピューターワークショップ, 2014/01/21, 岡崎カンファレンスセンター (岡崎、愛知)

[12] Yuki Kurashige, "Entangled quantum electronic wavefunctions of the  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  cluster in photosystem II", The 5th JCS International Symposium on Theoretical Chemistry, 2013/12/03, 東大寺総合文化センター (奈良、奈良)

[13] 倉重佑輝, 柳井毅, "多核金属酵素・触媒の電子状態計算-光合成水分解反応を中心に-", TCCI 第3回実験化学との交流シンポジウム, 2013/11/06, 福井謙一記念研究センター (京都、京都)

[14] Yuki Kurashige, "Entangled quantum electronic wavefunctions of the  $\text{Mn}_4\text{CaO}_5$  cluster in photosystem II", The 51st Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, 2013/10/28, 国立京都国際会館 (京都、京都)

[15] 倉重佑輝, "多参照波動関数理論で解く光合成系IIマンガンクラスターの電子構造", 新学術領域研究「人工光合成」第2回公開シンポジウム特別セッション, 2013/10/27, 立命館朱雀キャンパス (京都、京都)

[16] 倉重佑輝, 柳井毅, "光合成系IIマンガンクラスターの電子構造に関する理論的研究", 第7回分子科学討論会, 2013/09/27, 京都テルサ (京都、京都)

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉重 佑輝 (KURASHIGE, Yuki)  
分子科学研究所・理論・計算分子科学研究  
領域・助教  
研究者番号：30510242