

## 課題名 (タイトル) : 機能性分子の揺らぎと量子化学に関する理論的研究

利用者氏名 : ◦畠山 允\*、緒方 浩二\*、坂本 裕紀\*、奥出 伸一郎\*、諫田 克哉\*

理研での所属研究室名 : \*産業連携本部 イノベーション推進センター 中村特別研究室

## 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

本研究課題では、原理解明が期待されている種々の機能性分子について、その量子化学と揺らぎ特性の解析に取り組んできた。具体的には、(1) “ベンザイン錯体の物性と多置換芳香族への展開に関する理論的研究” (担当 ; 畠山)、(2) “光合成の水分解中心  $Mn_4Ca$  クラスターに関する反応中間体の構造予測” (担当 ; 畠山)、(3) “光機能性分子ジアリールエテンの新規化合物に関する理論的研究” (担当 ; 坂本、奥出)、(4) “計算機を用いた水オクタノール分配係数( $\log P_{ow}$ )の算出” (担当 ; 緒方)、(5) “光合成蛋白質 PSII 複合体の活性部位近傍の水の分布” (担当 ; 緒方) を実施した。

## 1. 1. ベンザイン錯体の物性と多置換芳香族への展開に関する理論的研究

ベンザイン錯体は、ベンゼンから 2 つの水素原子がとれた活性環状分子ベンザイン ( $C_6H_4$ 、図 1a) が金属原子と錯形成したものであり、錯体の安定性とベンザインの反応性を併せ持った機能性分子として多置換芳香族合成への展開が期待されている。近年では、ベンザイン-Ni 錯体 (図 1b) が容易に合成可能となる手法も開発され、医療等のより日常的な場面への展開も計画されている (*Org. Lett.*, **18**, 5600-5603, 2016)。一方で、ベンザイン-Ni 錯体の配位構造には  $\eta^2$ -構造とメタラサイクル構造の 2 種が提案されており (図 1b)、その解明も含めた基礎的な電子状態理解が期待されている。

ベンザイン-Ni 錯体を基盤とした応用展開への一歩として、ベンザイン-Ni 錯体が示す化学反応の機構解明が期待されている。本研究では、ベンザイン-Ni 錯体に確認されている反応のうち、最

も簡便なベンザインのメチル化反応に注目し、その機構解明に取り組んだ。ヨードメタン ( $CH_3I$ ) をメチル化剤とした反応を対象とし、始状態の配位構造 ( $\eta^2$  or メタラサイクル) に応じた 3 つの反応機構を予想し検討した ; (i) ヨードメタンがベンザインに直接反応する  $S_N2$  機構 (図 1c)、(ii) 1 つの遷移状態のみで進行するメタセシス機構 (図 1d)、(iii) ヨードメタンがまず Ni に反応する酸化的付加機構 (図 1e)。遷移状態や反応熱について、量子化学計算から解析した。詳細は下記の雑誌に投稿し、掲載された (*Phys. Chem. Chem. Phys.*, **19**, 26926-26933, 2017)。

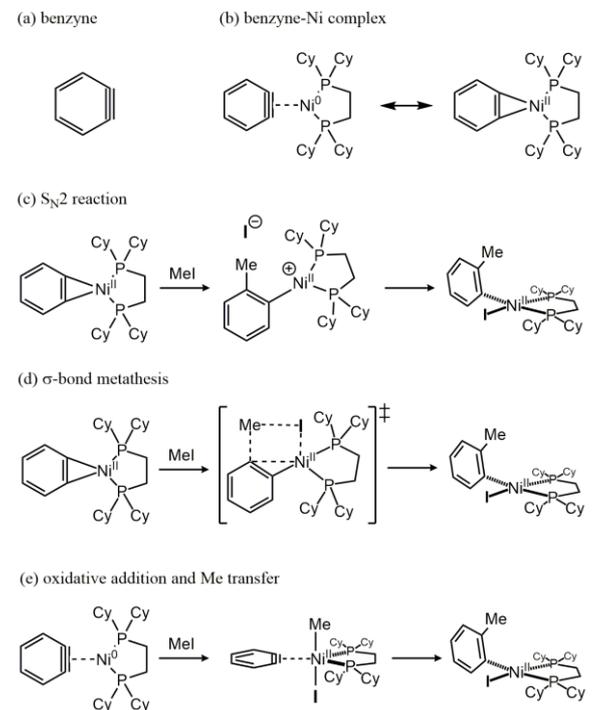


図 1. (a) ベンザイン、(b) ベンザイン-Ni 錯体の  $\eta^2$ -構造とメタラサイクル構造、(c) メチル化  $S_N2$  機構、(d) メタセシス機構、(e) 酸化的付加機構

1. 2. 光合成の水分解中心  $Mn_4Ca$  クラスターに関する反応中間体の構造予測

植物や光合成細菌の水分解中心  $Mn_4Ca$  クラス

ターは、光合成初期の光誘起電荷分離において電子欠損（正孔）移動に関わる反応中心であり、正孔の酸化力に基づいて水分解・酸素発生反応を駆動する（図 2a）。その機能理解に向けて、 $Mn_4Ca$  クラスターの構造および電子状態の解明が期待されている。 $Mn_4Ca$  クラスターの安定状態  $S_1$  については結晶構造（PDB-ID ; 4UB6）が既に解明されているが、結晶化困難な中間状態  $S_0$ 、 $S_2$ 、 $S_3$ 、 $S_4$  については、いまだ実験・理論両面からの研究が続いている（図 2b 参照）。

$Mn_4Ca$  クラスターの各中間状態のうち、 $S_3$  についての研究が近年活発となってきている。これは、 $S_3$  が実験で解析可能な最高酸化状態であるためであり、 $S_3$  の解析を通してそれ以降の実験困難な反応過程（活性状態  $S_4$  の形成とその後の酸素発生過程）を解明せんとする活動が活発化している。 $S_3$  にはこれまで 2 つの構造モデルが提案されており、それぞれ、安定状態  $S_1$  にみられる歪んだ椅子型構造（図 2c）を  $S_3$  においても保つモデルと保たないモデル（図 2d）である。後者の保たないモデルには理論計算から具体像が提案されており、 $Mn_4Ca$  クラスターに追加の水分子が結合しクラスター内に入り込む形である。これにより、 $S_3$  までの正孔蓄積によって酸化した  $Mn$  が高配位環境となって安定化される。一方で、前者の椅子型を保つモデルには理論計算からの検証が無く、唯一最近の時間分解 X 線結晶構造解析がその可能性を示唆しているのみである（*Nature*, **540**, 453-457, 2016）。

今回我々は、X 線結晶構造の解析グループと共同で、 $S_3$  の新規構造を検討した。

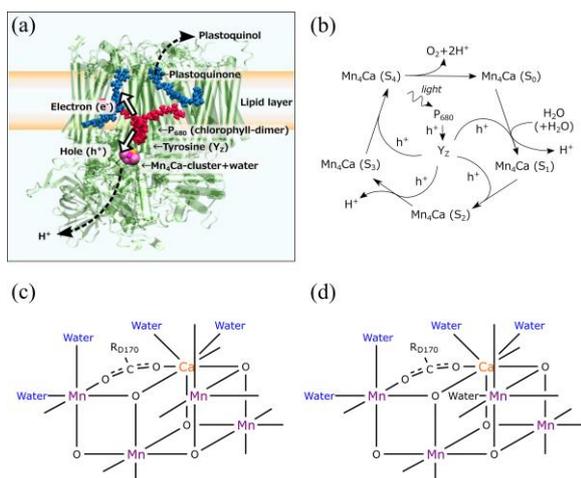


図 2. (a) 光合成初期過程の光誘起電荷分離とそれを担うタンパク複合体の模式図、(b)  $Mn_4Ca$  クラスターの酸化状態変化、(c)  $Mn_4Ca$  クラスターの歪んだ椅子型構造、(d) 先行研究による  $S_3$  モデル

### 1. 3. 光機能性分子ジアリールエテンの新規化合物に関する理論的研究

ジアリールエテンは、光の照射により開環体と兵環体とを可逆的に変化する化合物である。この誘導体として様々な化合物が報告されており、それらの結晶は光の照射による分子構造の変化が結晶全体のマクロな性質の変化を誘起するという大変興味深い性質を持っている。

多数のジアリールエテン誘導体の中で、開始物質は 6 員環を持つ構造であるのに対し（図 3、構造 2）、付加反応後に 6 員環（図 3、構造 3）から 5 員環構造に変化したもの（図 3、構造 4）が 4 割程度見出される。また、付加する官能基を変えた場合、5 員環構造をもつものの割合は変化する。このように、付加反応時に 6 員環構造が変化して 5 員環構造が形成される反応は、現時点では理論計算による反応機構の研究が報告されておらず大変興味深い。本研究では、量子化学計算により、この反応機構の解明を目指した。

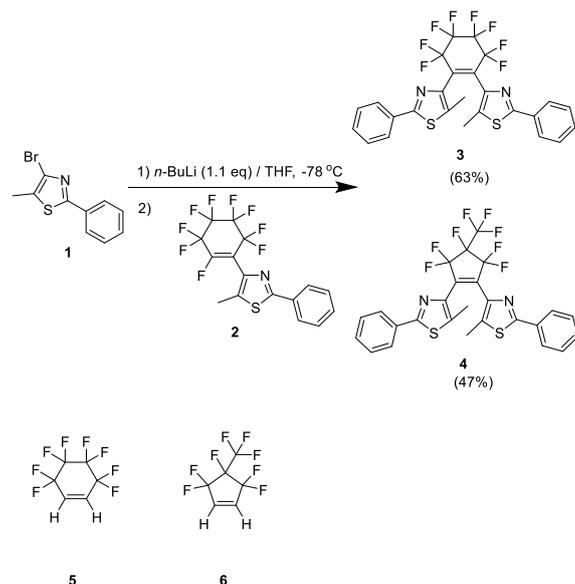


図 3. 新規ジアリールエテン化合物の合成経路と生成物の模式図

## 1. 4. 計算機を用いた水オクタノール分配係数 ( $\log P_{ow}$ ) の算出

医薬品の開発において、分子動力学シミュレーションを応用した計算、例えば、薬物の蛋白質に対する結合自由エネルギーの計算などの精度は年々向上している。計算機を用いた創薬の大きなメリットとして、実際の化合物を合成する手間などが省けるということがある。従って、計算機を創薬の工程に導入することは、その研究開発費などの削減に大いに貢献することが期待される。

昨年度、HOKUSAI を利用して、創薬の一つの指標として用いられている水オクタノール分配係数 ( $\log P_{ow}$ ) を計算機シミュレーションにより予測する試みを行った。本年度は引き続き、様々な化合物に対して  $\log P_{ow}$  の計算を計算を行い、その有用性に関して議論を行った。

## 1. 5. 光合成蛋白質 PSII 複合体の活性部位近傍の水の分布

光合成の初期過程を担っている PSII 蛋白質はチラコイド膜中に二量体で存在し、光のエネルギーを利用して水の分解反応を行っている。この反応は  $Mn_4Ca$  クラスターを中心とする OEC で行われている。PSII で行われる水の分解反応は、太陽光だけを利用して進むことから、それを模倣した新たなクリーンエネルギー開発への期待により、様々な分野の研究者によってその機構の解明の試みが行われている。しかし、その水の分解機構があまりにも複雑なために、反応機構の詳細はまだ解っていない。従って、その反応機構の一刻も早い解明が望まれている。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

### 2. 1. ベンザイン錯体の物性と多置換芳香族への展開に関する理論的研究

ベンザイン錯体の計算では、GW-ACSG および BW-MPC に導入されている Gaussian09 を利用し、DFT 量子化学計算を行った。

計算には B3LYP 汎関数を使用した。基底関数として、構造最適化には二倍基底 (6-31(d); H, C, P, LanL2DZ; Ni, I) を用い、エネルギー精緻化にはより大きな基底 (6-311++G(d,p); H, C, P,

LanL08; Ni, I) を用いた。溶媒和効果は Polarizable Continuum Model (PCM) で考慮した。分散力補正として、Grimm らの経験的手法 (GD3) を用いた。

### 2. 2. 光合成の水分解中心 $Mn_4Ca$ クラスターに関する反応中間体の構造予測

$Mn_4Ca$  クラスターの計算では、GWACSG・GWACSL および BWMPCC に導入されている Gaussian09 を利用し、DFT 量子化学計算を行った。

DFT 計算は、 $Mn_4Ca$  の第一・第二配位圏から成るクラスターモデル (原子数; 約 300) について行った。各原子の初期座標には、安定状態  $S_1$  の結晶構造 (PDB-ID; 4UB6) と、その後の中間状態  $S_2$  に関する当グループの先行研究を参照した。B3LYP 汎関数および二倍基底関数 (6-31(d); H, C, N, O, Cl, LanL2DZ; Mn, Ca) を使用した。分散力補正として、Grimm らの経験的手法 (GD3) を用いた。

### 2. 3. 光機能性分子ジアリールエテンの新規化合物に関する理論的研究

全ての計算は、密度汎関数法を使用した。計算には、B3LYP 交換相関汎関数を使用した。また、基底関数には 6-31G(d) 基底関数系を使用した。計算には、Gaussian16 を利用した。

### 2. 4. 計算機を用いた水オクタノール分配係数 ( $\log P_{ow}$ ) の算出

水オクタノール分配係数 ( $\log P_{ow}$ ) は各化合物の水とオクタノールを溶媒としたときの自由エネルギーを求め、それらの値から算出を行った。自由エネルギー計算は TI 法と Bennett Acceptance Ratio (BAR) 法 (*J. Comput. Phys.*, **22**, 245, 1976) の組合せにより計算を行った。ここで、自由エネルギー計算の値は、化合物のパラメータ、特に、各原子に割り振られた点電荷の値によって大きく左右される。したがって、本課題に於いては、化合物の点電荷を真空、オクタノール、更に、水の比誘電率を与えることにより、それぞれの溶媒に対する点電荷を用いることを行い、自由エネ

ルギー計算を行う試みを行った。更に、点電荷を求める際に用いる量子化学計算における Functional と basis の違いによる  $\log P_{ow}$  の値への影響などを示した。

## 2. 5. 光合成蛋白質 PSII 複合体の活性部位近傍の水の分布

分子動力学シミュレーションは AMBER を用いて行った。最初に、チラコイド膜に配置した PSII 複合体のモデルの作成を行った。このモデルを水のボックスに配置し、250 ns の MD シミュレーションを行った。チラコイド膜を構成している脂質のパラメータは依然、当研究室で作成したものをを用いた。水の解析には 250 ns の MD トラジェクトリから系が平衡に達した 100ns 以降のスナップショットを用いた。それと同時に、PSII 複合体の酸素発生に関わっている D61 を Ala に置換したモデルのシミュレーションを行った。これらのシミュレーションから得られる OEC 近傍の水の分布の違いから、D61 の酸素発生機構への役割を議論する。

## 3. 結果

### 3. 1. ベンザイン錯体の物性と多置換芳香族への展開に関する理論的研究

ベンザインのメチル化に関する自由エネルギー計算の結果、Ni 錯体上のベンザインに直接基質が反応する  $S_N2$  経路が他の経路に比べてやや優位であることが分かった (図 x)。これは、 $S_N2$  経路の第一遷移状態が +14.0 [kcal/mol] のエネルギーを示し (図 4、構造 B)、メタセシス経路の第一遷移状態 (図 4、構造 E・G) や酸化的付加の第一遷移状態 (図 4、構造 J) よりも低エネルギーであったためである。 $S_N2$  経路の第一遷移状態エネルギー (+14.0 [kcal/mol]) は、実験の Arrhenius プロットが示す活性化エネルギー (+15.9 [kcal/mol]) よりもやや低く、これは B3LYP 汎関数に知られる遷移状態エネルギーの過小評価傾向に由来すると思われる。

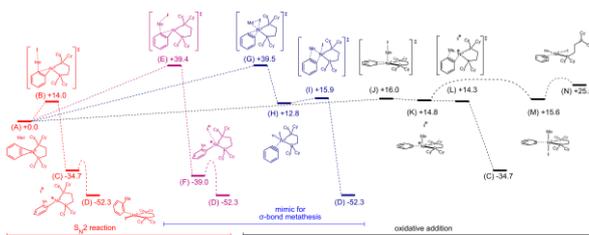


図 4. DFT 最適化構造と Gibbs 自由エネルギー変化 (kcal/mol) の模式図

$S_N2$  経路の優位性は、反応始状態でベンザイン-Ni 錯体がメタラサイクル構造 (図 1b) をとり、事前に Ni の 3d 電子がベンザイン側に供与されるためである事が Kohn-Sham 軌道解析から示唆された (図 5)。具体的には、Ni の 3d 軌道の一つとベンザインの  $\pi^*$  軌道が相互作用した軌道 (図 5b、該当エネルギー準位を緑色で強調) が、始状態で占有軌道となっていた。これは、錯形成に伴う Ni からベンザインへの 3d 電子供与に対応していた。

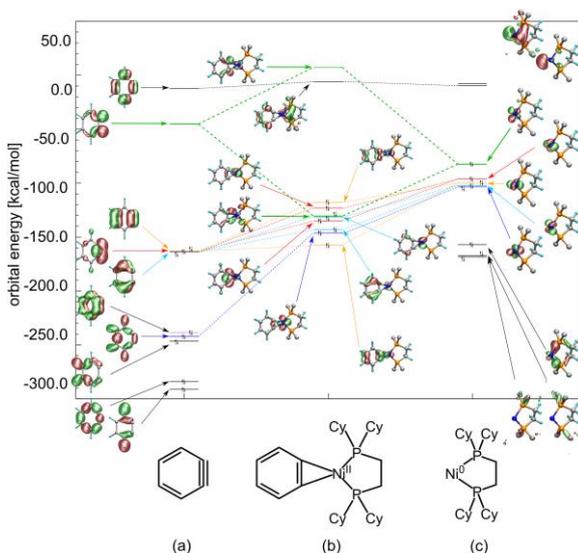


図 5. フロントリア KS 軌道 ; (a) ベンザイン、(b) ベンザイン-Ni 錯体、(c) Ni 錯体

ポテンシャルエネルギー曲面の解析からも、 $S_N2$  経路のメチル化がやや優位である事が示唆された (図 6)。曲面の解析では、反応に関わる 3 種の距離のうち (Benzynes-Me、Me-I、I-Ni)、有効質量の大きい I-Ni をパラメータとし、Benzynes-Me と Me-I による 2 次元面を解析した。I-Ni が 5Å と離れて、錯体-基質間に空間的な障害がある状況では、 $S_N2$  経路の遷移状態 (TS) が低いポテンシャルを示した。

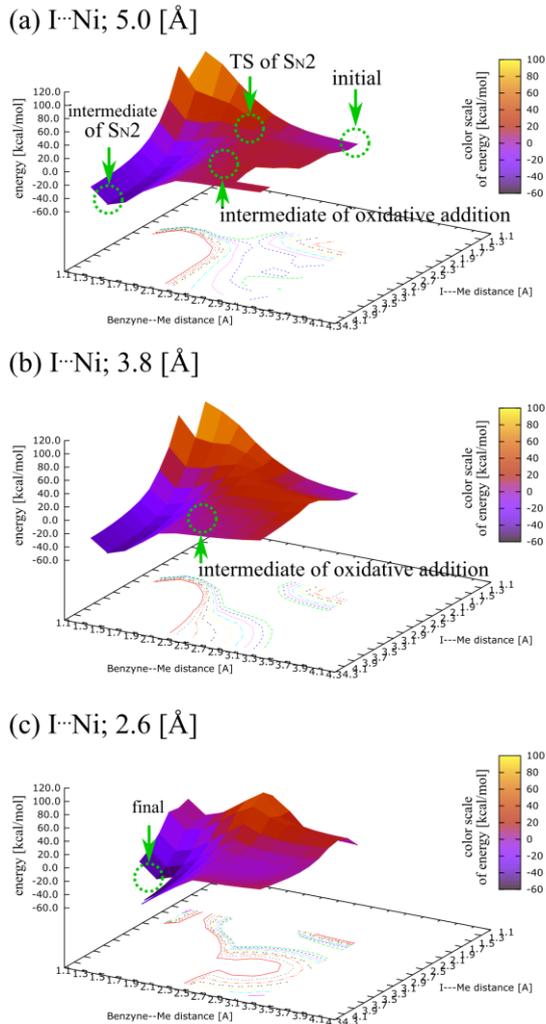


図 6. 二次元ポテンシャルエネルギー局面; (a) I-Ni; 5.0 Å、(b) I-Ni; 3.8 Å、(c) I-Ni; 2.6 Å

### 3. 2. 光合成の水分解中心 $Mn_4Ca$ クラスタに関する反応中間体の構造予測

$Mn_4Ca$  クラスタ- $S_3$  状態の新規構造モデルとして、時間分解結晶構造 (図 2c) に類似の、歪んだ椅子型構造を保ったものを DFT 構造最適化計算から見出した。その構造は、 $S_2 \rightarrow S_3$  の電荷分離に由来する正孔が  $Mn_4Ca$  クラスタ周囲のアミノ酸に蓄積して得られ、正孔によってアミノ酸が酸化される分、 $Mn_4Ca$  部分には低酸化状態の Mn(III)が残っていた。 $Mn_4Ca$  部分に Mn(III)と Mn(IV)が混在することで、歪んだ椅子型構造を保った形となっていた。

新規構造が  $S_3$  状態の範囲で最安定となる条件を本研究では見いだせなかった。特に、新規構造は  $S_2 \rightarrow S_3$  の電荷分離による生成物構造を探索して得られたが、その始状態 (正孔が光酸化色素に留まっている状態) に比べて常にエネルギーが高

く、正孔移動が発熱的であるという実験事実に矛盾していた。

最安定条件を探索する過程で、光酸化色素から  $Mn_4Ca$  クラスタへの正孔移動とそのエネルギー変化が、 $Mn_4Ca$  クラスタの電荷や配位子の脱プロトン化状態に依存する傾向を見出した。これらの傾向を他の  $S_i$  状態遷移や電荷状況についても検討することで、 $Mn_4Ca$  クラスタの新規構造探索とは別に、光合成への知見格闘が期待される。

### 3. 3. 光機能性分子ジアリアルエテンの新規化合物に関する理論的研究

始めに、6員環構造(図 3、構造 3)と5員環構造(図 3、構造 4)の安定性の比較を行った。6員環構造と5員環構造でのエネルギー差を計算すると、5員環構造の方が 7.13 kcal/mol 安定であった。

また、モデル計算として、ペロフルオロシクロペンタンの置換基を、すべて水素原子に置き換えた場合(図 3、構造 5・6)の比較を行った。この場合も、5員環構造の方が 2.76 kcal/mol だけ安定であった。これらの結果から、置換基に関わらず5員環構造をとった方が、安定であることが推察される (実際には、図 3-構造 5 が図 3-構造 6 に自発的に変化することは報告されていない)。

次に、この構造で6員環構造から5員環構造への変化する際の遷移状態を探索した。この計算の結果得られた構造を振動解析したところ、この二つの構造の間の遷移状態として妥当であるとは言えない結果であった。以上から、今後の方針が示唆された; (i) 6員環構造から5員環構造への変化には、1つ以上の中間体を探索する必要性がある、(ii) かさ高い置換基や、反応に用いる試薬を考慮に入れる必要がある。

### 3. 4. 計算機を用いた水オクタノール分配係数 ( $\log P_{ow}$ ) の算出

前回の報告書にも示したが、点電荷を計算する際に連続誘電体近似による溶媒を色々と変化させ、実験値との相関を求めた結果、一番良い組み合わせは水に対する自由エネルギーを求める時

は、水の環境で化合物の点電荷を求め、更に、オクタノールに対する自由エネルギーを求める時は、真空の環境で化合物、及び、オクタノールの点電荷を求めたものであった。

本年度の課題として、それらの組合せが点電荷を求める際の用いた **Functional** と **Basis** の違いに影響されるか否かについて実際に 17 種類の化合物に対して  $\log P_{ow}$  の計算を行い、実験値との誤差の観察を行った (図 7)

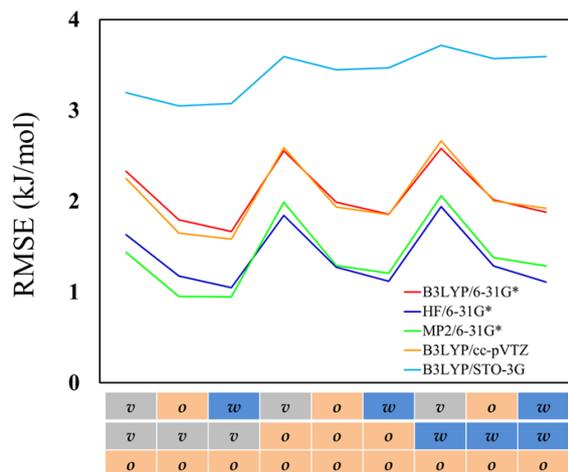


図 7. 各 **Functional** と **Basis** の違いにおける実験値との誤差

本研究で用いた **B3LYP/6-31G\*** で求めた点電荷に対する実験値との誤差は、図 7 に示すように点電荷を求める際に考慮される環境に応じて、**RMSE** の値も変化していることが解る。同様に他の **Functional** と **Basis** で計算した  $\log P_{ow}$  の誤差の傾向は **B3LYP/6-31G\*** で得られた誤差の傾向と類似していることから、**Functional** と **Basis** の違いによって、先に示した我々の結果と同じものを得ることが確認された。また、計算精度に関しては、**Functional** を **MP2** や **HF** にした方が誤差の値が小さくなっているという傾向がみられる。しかし、我々の計算と同じような  $\log P_{ow}$  の誤差の傾向を示していることから異なる **Functional** と **Basis** を用いた場合であっても、水の自由エネルギーを求める時は、水の環境で、また、オクタノールの自由エネルギーを求める時はオクタノールの環境で点電荷を求めた方が  $\log P_{ow}$  の計算誤差が小さくなることを示している。

### 3. 5. 光合成蛋白質 PSII 複合体の活性部位近傍の水の分布

**Mn<sub>4</sub>Ca** クラスターの周りは多くの水により特異的な分布が存在していることが示され、**PSII** 蛋白質の外部と **OEC** に向かう経路は主に 5 つ存在していることが判明した (図 8)。更に、それらの経路を行き来する水は一定の方向を示しているわけではなく、単に狭窄な経路を熱的揺らぎにより移動しているだけであった。これらのことから、**Mn<sub>4</sub>Ca** クラスターの周りは、キナーゼなどの酵素と同様に、活性近傍は水によって満たされおり、ブラウン運動により **OEC** 近傍に来た水が **OEC** 周囲の残基にトラップされ、それらが反応して分解されるのではないかと想像できる。

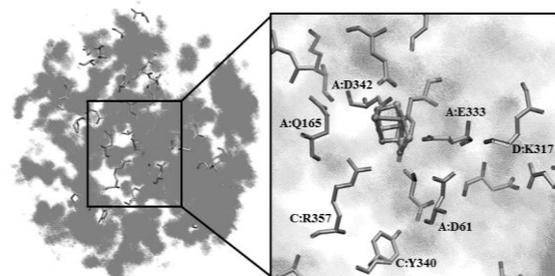


図 8. **OEC** 周辺の水の分布

プロトン移動で重要であるとされている **D1** ドメインの **Asp61** を **Ala** に置換した変異体のシミュレーションの解析の結果、**OEC** 周辺の水の分布が野生型とは異なっていることが示された (図 9)。 **Asp61Ala** 変異体は酸素発生速度が低下することが実験によって示されているが、この原因は水の分布の違いによるものであることが示唆された。この **Asp**→**Ala** の変化は、**Mn<sub>4</sub>Ca** クラスターの変化と比べると小さなものであるが、その小さな変化でも **OEC** 周辺の水の分布を変化させることが出来ることを示している。このことは、**Kok** サイクルの状態の変化による **Mn<sub>4</sub>Ca** クラスターの変化は、**OEC** の周りの水の分布の変化を促し、その結果水の経路が変化することが予想される。

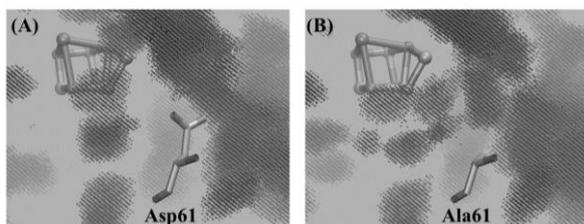


図 9. OEC 周辺の水分分布詳細 ; (A) 野生型、(B) D1 ドメイン Asp61Ala 変異体の MD シミュレーションにおける  $Mn_4Ca$  クラスタ周辺の水の分布

#### 4. まとめ

##### 4. 1. ベンザイン錯体の物性と多置換芳香族への展開に関する理論的研究

ベンザイン-Ni 錯体がメタラサイクル構造をとることを DFT 量子化学計算から明らかにし、ベンザインのメチル化は  $S_N2$  機構が自由エネルギーの観点からやや優位であることを見出した。詳細は下記の雑誌に投稿し掲載された (*Phys. Chem. Chem. Phys.*, **19**, 26926-26933, 2017)。

##### 4. 2. 光合成の水分解中心 $Mn_4Ca$ クラスタに関する反応中間体の構造予測

時間分解 X 線結晶構造解析が示唆するモデルに対応しかつ他の理論モデルよりも安定なものを、本課題では見出だせなかった。一方で、新規の反応中間体モデルを探索する過程で、 $Mn_4Ca$ -クラスタの性質が  $Mn_4Ca$ -クラスタの電荷や脱プロトン化状態に依存する傾向を見出した。 $Mn_4Ca$  クラスタの特徴量としての電荷の解析が期待される。

##### 4. 3. 光機能性分子ジアリールエテンの新規化合物に関する理論的研究

ジアリールエテン誘導体合成時の付加反応における 6 員環構造から 5 員環メチル構造への転移の機構解明を目指して計算を行った。

付加反応に用いる官能基に依らず、6 員環構造よりも 5 員環メチルを骨格にもつ構造の方が安定であることが明らかとなった。しかし、この変換反応は一分子の中だけで起こることは現在の計算結果からは考えにくく、付加する官能基の構造や、反応に用いるリチウム試薬の効果を考慮に

入れる必要があると考えられる。

##### 4. 4. 計算機を用いた水オクタノール分配係数 ( $\log P_{ow}$ ) の算出

前年度の申請課題の結果から、 $\log P_{ow}$  の値は MD シミュレーションで使用する点電荷の値により大きく違いがあることが分かった。この結果から点電荷を求める際の環境が非常に重要であることを示した。更に本年度の結果から、我々が得た結果が点電荷計算を行う際の量子化学計算で使用する Functional と Basis の違いに影響がないことを示した。これらの結果から、 $\log P_{ow}$  の値は点電荷を求める際に環境を考慮した方が実験値と強い相関を示したことから、求める溶媒を考慮して点電荷を求めることが  $\log P_{ow}$  の値の精度の向上に繋がることが示された。詳細は、下記の雑誌に投稿中である (*Molecules, in press*)。

##### 4. 5. 光合成蛋白質 PSII 複合体の活性部位近傍の水の分布

今回の申請課題の結果から、PSII 複合体の OEC 近傍の水の動きをとらえることができた。また、光合成の過程における分解される水の供給経路の同定をすることができた。更に、プロトン移動において重要であるとされている Asp61 の変異体の水の分布と天然型の分布を比較を行った結果、OEC 近傍の水の分布に大きな違いがあることが分かった。これらの違いがプロトン移動に影響を及ぼしていることを示唆することが出来た。

#### 5. 今後の計画・展望

##### 5. 1. ベンザイン錯体の物性と多置換芳香族への展開に関する理論的研究

ベンザイン-Ni 錯体について、メチル化以外の反応についても機構解析や反応性大小の起源解明に取り組み、関連する実験研究の促進を図る。ベンザインはポジトロン断層法 (PET) におけるプローブ合成の前駆体として期待されており、医薬分野への波及効果が期待される。

## 5. 2. 光合成の水分解中心 $Mn_4Ca$ クラスタに関する反応中間体の構造予測

量子化学計算に基づいた  $Mn_4Ca$ -クラスタの電荷解明を計画している。 $Mn_4Ca$ -クラスタの電荷は、光酸化色素に由来する正孔と基質水分子の脱プロトン化に伴って変化することが知られているが、水脱プロトン化には未解明な点も多く、結果として  $Mn_4Ca$ -クラスタの具体的な電荷量も未解明となっている。 $Mn_4Ca$  クラスタへの正孔移動に関する実験値を参照に、 $Mn_4Ca$  クラスタの電荷解析に取り組む。特に、 $Mn_4Ca$ -クラスタ電荷と正孔について、静電相互作用の有無に注目する。天然光合成の知見のみならず、人工光合成への波及効果も期待される。

## 5. 3. 光機能性分子ジアリールエテンの新規化合物に関する理論的研究

この反応は、複数の中間体を經由する付加反応である可能性が高く、今後これらの探索が必要である。加えて、付加反応に  $n\text{-BuLi}$  を使用することから、この影響も含めて反応機構を検討することが求められる。この反応機構を解明すると同時に、付加する官能基の構造と、付加反応後に形成される 6 員環構造と 5 員環構造の割合を関係づけることが重要である。

## 5. 4. 計算機を用いた水オクタノール分配係数 ( $\log P_{ow}$ ) の算出

更なる精度向上を検討している。

## 5. 5. 光合成蛋白質 PSII 複合体の活性部位近傍の水の分布

PSII 複合体のシミュレーションに関して、他の変異体に関してシミュレーションを行い、OEC 近傍の水の分布を調べることを計画している。

平成 29 年度 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

1. Hatakeyama, M., Sakamoto, Y., Ogata, K., Sumida, Y., Sumida, T., Hosoya, T., Nakamura, S., A study on unusual S<sub>N</sub>2 mechanism in the methylation of benzyne through nickel-complexation, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **19**, 26926-26933, 2017.
2. Ogata, K., Makoto, H., Nakamura, S., Effect of Atomic Charges on Octanol-Water Partition Coefficient Using Alchemical Free Energy Calculation, *Molecules*, (*in press*)