

量子化学計算・分子動力学計算による 溶媒和自由エネルギーの評価

2025年10月3日

概要

ある物質が他の物質に溶けやすい・溶けにくい、といった溶解性の評価は、材料やプロセスの開発・合成・現象のメカニズム解明などの場面で重要です。溶解性の予測手法には様々なものが提案されています。例えば、簡易的な指標で評価したい場合は溶解度パラメータ、エネルギーに基づいて評価したい場合は溶媒和自由エネルギーを使います。

原子スケールのシミュレーションからの溶媒和自由エネルギーの計算方法にも様々なアプローチがあります。本資料では、Winmostarを用いて①量子化学計算と連続体溶媒モデル[1]を用いる方法と、②古典分子動力学計算とエネルギー表示法[2]を用いる方法で溶媒和自由エネルギーを評価した例を示します。

計算条件

アミノ酸アナログ分子を中心とした低分子化合物13種(メタン、プロパン、イソブタン、*n*-ブタン、トルエン、メタノール、エタノール、*p*-クレゾール、メタンチオール、エチルメチルスルフィド、アセトアミド、プロピオンアミド、3-メチルインドール)について溶媒和自由エネルギーの計算を行いました。溶媒は水(H₂O)としました。

①量子化学計算(QM)の実行にはGAMESS 2020を使用しました。計算レベルはB3LYP/6-31G*とし、溶媒モデルにはSMDを使用しました。SMDの原著論文[1]の手順に従い、量子化学計算から溶媒和自由エネルギーを算出しました。まず、真空中で溶質分子の構造最適化を行いました。次に、真空中での最適化構造を用いてSMDを適用し1点計算でエネルギーを計算しました。そして、真空中での最適化構造でのエネルギーとSMDの1点計算のエネルギーの差を溶媒和自由エネルギーとしました。

②古典分子動力学計算(MD)の実行にはGromacs 2024.4を使用しました。点電荷はRESP(HF/6-31G*)、力場はGAFF2(有機分子)とSPC/E(水)、温度は298 K、圧力は1 bar、溶媒分子数は900としました。平衡化は500 ps、本計算は100 ps(溶液系)、10 ps(溶媒系)、10 ns(溶質系)とし、座標出力間隔は10 fs(溶液系)、100 fs(溶媒系)、100 fs(溶質系)としました。自由エネルギーの計算にはERmod0.3.4を使用しました。

計算結果

実験から得られた溶媒和自由エネルギー $\Delta G(\text{Exp})$ [3]と本書で取得した値 $\Delta G(\text{Sim})$ を図に示します。実験値と計算値の間の決定係数 R^2 は0.991(QM)、0.946(MD)となりました。本書の計算においてMDよりQMの R^2 が高かった要因の一つは、SMDが溶媒和自由エネルギーを再現するようにパラメータ設計されている点にあると考えられます。

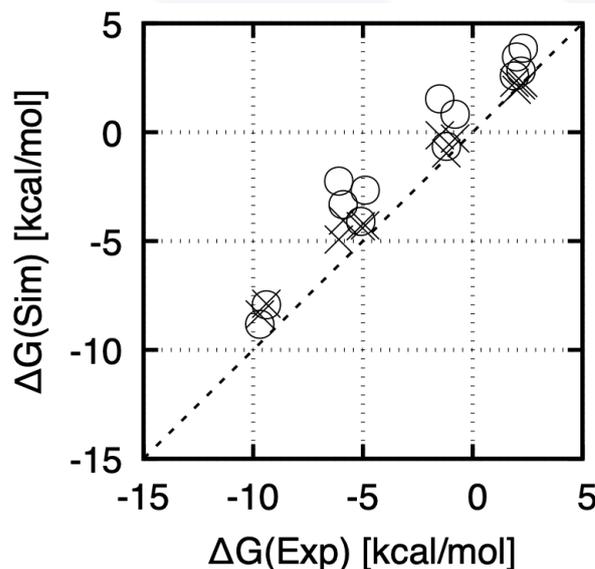


図: 水中における各種化合物の溶媒和自由エネルギーの実験値 $\Delta G(\text{Exp})$ [2]と本書の計算値 $\Delta G(\text{Sim})$ の比較(xはQM、oはMDの値)

SMDは約180種類の溶媒に対応しているため、QM+SMDを用いることで本書で取り上げた化合物に限らず様々な溶質・溶媒間の溶媒和自由エネルギーを予測できると期待されます。

MDは熱運動を直接考慮できるため、分子内配座の変化が大きい系や溶質-溶媒間で特異な分子間結合が生じる系においてQMよりも優位性を持つと考えられます。

Winmostarを用いた自由エネルギーの算出手順については無料のチュートリアル資料(SMD、ER)において細かく紹介されており、初心者の方でも実施できるようになっています。また、Winmostarには、溶解性を評価する指標として、本書で紹介した方法以外に、MDでBAR法を用いて溶媒和自由エネルギーを計算する方法や、Hildebrand溶解度パラメータを用いる方法が用意されており、目的とする精度、対象とする物質に応じてユーザが手法を選択できるようになっています。

通常、様々な物質に対するモデルの作成や物性値の算出作業は煩雑で大きな作業コストを伴いますが、Winmostarを用いるとマウス操作のみで手軽に実行でき、作業を大幅に効率化できます。Winmostar V11以降では、各種処理の高速化、オプション設定の拡充、さらなる自動化を予定しています。

Winmostarバージョン: 11.7.4 (QM), 11.13.2 (MD)

対応ソルバ: GAMESS, Gaussian, NWChem, Gromacs

引用: [1] J. Phys. Chem. B, 113 (18), 2009, 6378.

[2] J. Chem. Phys., 113, 2000, 6070.

[3] Biochemistry, 20, 1981, 849.