

化学反応経路自動探索プログラム

GRRM 14

化学の世界の羅針盤

化学は、100種類ほどの元素を素材にして、多種多様な物質をほとんど限り無く組み立てることのできる、希望に満ちた楽しい世界です。人類が手にした化合物の数は、1965年に約25万種であったものが、今では9000万種 (cf. CAS REGISTRY) にまで達し、毎年500万種もの割合で新化合物が誕生しています。そして、化合物どうしを結ぶ化学反応について、化学者達による発見や発明がとめどなく繰り広げられています。

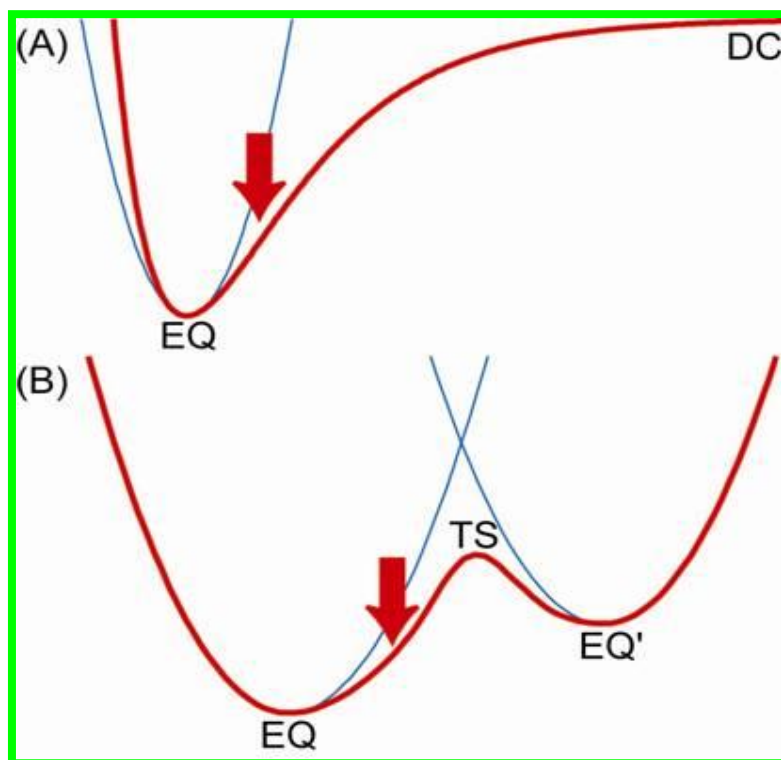
90年ほど前に量子力学が誕生したことによって、化学の問題は理論的に解決したかに見えましたが、実際には解くべき方程式が複雑過ぎて簡単に解くことができなかつたため、量子力学によって化学の問題を解くもくろみを捨てる人が続出しました。そのような状況の中で理論化学者達は、化学の問題を量子力学によって解決する夢を持ち続け、近似理論の改良を根気良く続けるとともに、急速に発展した電子計算機の技術を活用して、次第に量子力学に基づく問題解決の範囲を拡大して行きました。

現在は、量子化学計算プログラムを用いて原子の集団がその幾何構造に依存して変化させるエネルギーの極小を求めることで、実験しなくても、分子の構造やエネルギーを、かなり精密に決定することができます。専門家はこの作業を**構造最適化**と呼んでおり、今では誰でも日常的に行うことができますが、この作業には初期推定という予備作業が必要であり、これはコンピュータを使う我々が経験や化学的直感に基づいて行わなければなりません。初期推定をうまくやる一般的な方法は確立されていないため、新化合物や新反応ルートを構造最適化によって理論的に見つけ出すためには、試行錯誤に頼らざるを得ません。このため、同じ化学式で表される異性体を調べ上げ、それらの間の反応経路を解明することは、わずか4原子からなる化合物についてしか達成されておらず、5個以上の原子からなる化合物については、まったく未踏の頂だったのです。



この前人未到の頂を目指して、2004年に大野・前田の超球面探索法 (SHS法: *Chem. Phys. Lett.* **384**, 277 (2004)) が開発されました。これは任意の化合物の構造を出発点として、その周りに存在する反応経路を探り当て、それらの反応経路を1つずつ辿ることで、他の異性体への反応経路や解離反応経路を見つけ出し、新たにみつかった異性体の構造から、同様の操作を芋づる式に繰り返すことで、同じ化学式で表される異性体とそれらに繋がる反応経路を自動的に暴き出すことを初めて可能にしたのです。

大野・前田の SHS 法では、任意の構造からその周囲へと向かう反応経路が、平衡点付近の放物線型のポテンシャル (調和ポテンシャル) から、必ず下方に歪んでいること、すなわち、化学反応経路は非調和下方歪み(ADD)に沿って展開することに着目すること (ADD-Following: *J. Phys. Chem. A* **110**, 8933 (2006)) で、安定構造から始まる化学反応経路を見つけて追跡することを初めて可能にしました。化学的な構造が示すポテンシャルの非調和下方歪みが示す方向が、目印や道標の何もない海洋上で南北を指し示す羅針盤のように、どちらに行けば反応が進むかを示す「化学の世界の羅針盤」のような働きをすることが発見されたのです。



ADD-Following

平衡構造 EQ から化学結合が解離 (DC) する場合 (A) でも、遷移構造 (TS) を越えて別な平衡構造 EQ' へと結合の組換えが起こる場合 (B) でも、反応が進むにつれてポテンシャルが放物線の形 (青線) から下方 (赤い矢印) に歪み、非調和下方歪み (Anharmonic Downward Distortion: ADD) が発生します。

ADD の大きな方向が、化学反応が進む方向の道標となり、未知の化学反応を探る「羅針盤」となります。

この ADD を追跡することで化学反応経路を自動的に調べる方法を ADD-Following (ADDf) と呼びます。

化学反応を扱う伝統的反應理論として、Bell・Evans・Polanyi の原理 (1936 年)、福井のフロンティア軌道論 (1952 年)、Hammond の仮説 (1955 年)、Woodward-Hoffmann 則 (1969 年)、Marcus の式 (1968 年) などが有名ですが、いずれも簡潔なモデルを利用して、精密なポテンシャルエネルギー表面の山あり谷あり峠ありといった非常に起伏に富んだ形状に直接アタックするものではありませんでした。

この数十年の間に、量子化学計算の信頼性が向上し、ポテンシャルエネルギーが化学的精度で計算できるようになったため、伝統的反應理論を超えて、化学反応の予測や解析を量子化学計算に基づいて自動的に行う方法の確立が待望されるようになりました。

ポテンシャルの非調和下方歪みに着目する「ADD-Following」は、量子化学計算に基づいて化学反応をコンピュータで自動探索することを初めて可能し、無限の可能性を秘めた未知の化学の世界を探検するための「羅針盤」となって、化学者の夢の実現を強力にサポートします。

反応経路探索技法のブレークスルー 超球面探索(SHS)法

◎ なぜこれまで、グローバル反応経路マップ **GRRM** の自動探索が不可能だったのでしょうか？それは、安定な構造 (**EQ**: 平衡構造) から出発する反応経路を自動的に見つけ出し、それらの経路をエネルギーが上昇する方向に辿って遷移構造(**TS**)や解離構造(**DC**)を見つける実用的なアルゴリズムが存在しなかったからなのです。 **GRRM** では、大野・前田の超球面探索法(Scaled Hypersphere Search Method : **SHS** 法)によって、この問題をはじめて解決し、**GRRM** の自動探索を実現しました。

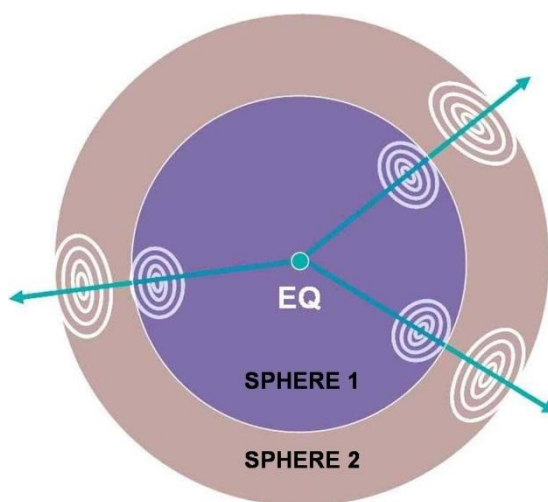
◎ **SHS** 法では、どのようにして、平衡構造からその周囲に繋がる反応経路を自動的に見つけ出すことができるのでしょうか？

それは、「**ADD-Following**」に基づいています。化学反応のポテンシャルの特徴を調べてみると、平衡構造の付近は、調和ポテンシャルとよばれる放物線の形をしていますが、反応が進むにつれてポテンシャルが必ず放物線の形から下の方に歪みはじめています。すなわち、ポテンシャルが反応の進行に伴って調和的ではなくなり**非調和的下方歪** (**Anharmonic Downward Distortion : ADD**) を発生しています。これは化学反応経路の方向を示す重要な原理であり、**ADD** の大きい方向が化学反応の進行方向を示す**羅針盤**の働きをもつのです。この原理により、**ADD** が大きい方向をみつけて辿ることで平衡構造からの反応経路の追跡が初めて可能になったのです。

◎ **SHS** 法は、化学反応の進路となる **ADD** が大きな方向を非常に効率よく見つけます。

ADD の極大を見つけるのにポテンシャルが最も下がる方向を探すのは誤りです。これは一番振動数の低い基準振動モードに引きずられてしまい、これでは **ADD** の極大は見つけれられません。ポテンシャルの非調和性は、3次以上の高次項が関係するので、高次の微係数を求めて行けば原理的には可能なはずですが、高次微分を求めるのにコストがかかり、それらを使って **ADD** の極大方向を定めるにも莫大なコストがかかります。

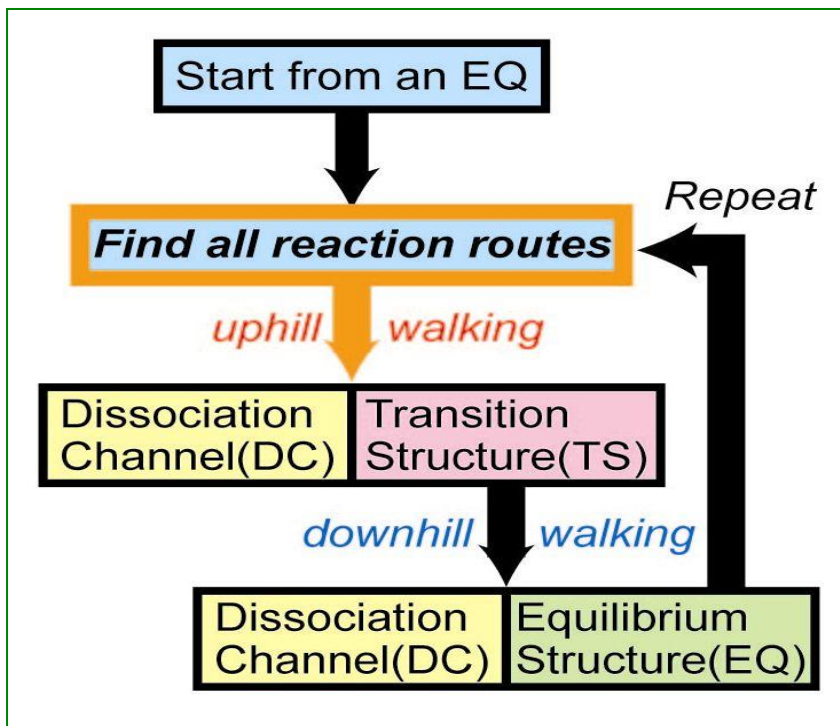
そこで、**SHS** 法では、規格化した基準座標を導入することで、基準振動の振動数の違いを消し、全ての基準座標を同等に扱います。規格化された基準座標系では、ポテンシャルが仮に完全に調和的であったとすると、平衡点から等距離の超球面上でのエネルギー値はどの方向もみな等しくなります。実際のこの超球面上でのエネルギー値は、ポテンシャルに非調和性があるため方向によって違ってきます。そこで、超球面上で実際のエネルギーの極小点を求めて行けば、各極小点の方向が **ADD** 極大の方向であり、平衡構造の周りに存在する反応経路が次々に求まります。



超球面探索(SHS)法

超球面上のエネルギー極小点をそれぞれ辿ることで平衡点 **EQ** の周囲の反応経路を次々に求めます。

◎ **SHS** 法では、閉曲面で囲んで **ADD** の極大を探すことによって、1つの化合物からその周囲につながる反応経路を自動的に見つけ出すことを初めて可能にしました。この閉曲面は1組だけ0から 2π 、他は0から π の間の値だけが許される変数で記述される有限な領域であるため、無限の試行錯誤を要せずに探索することができます。このように、**SHS** 法では、閉じた領域に限定して探すことで、その領域を出入りする反応経路を自動的に効率よく捉えることができるのです。



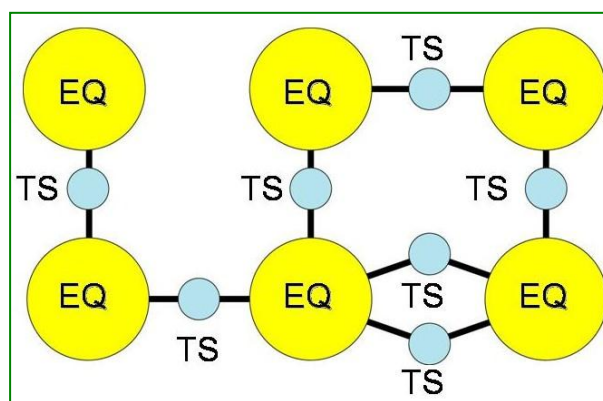
SHS 法の反応経路探索アルゴリズム

◎ **GRRM** では、超球面上のエネルギー値の極小 (**ADD** の極大) を全て求めるところに特別な技法を導入し、これまで不可能であったことを実現しています。

量子化学計算でエネルギーが極小となる構造を1つ見つけるのは、構造最適化と呼ばれる方法で容易に行えます。しかし、全部の極小を求めるとなると簡単ではありません。これは、超球面上に範囲を限ったとしても、普通のやり方では、ほとんど不可能になってしまいます。

この問題は、前田・大野の逐次最適化消去法 (**IOE** 法: *J. Phys. Chem. A* **109**, 5742 (2005)) によって解決されました。超球面上の極小近傍の形が余弦関数を用いて表されることを利用して、一度極小を見つけたら、その「穴 (極小)」を埋めてしまうことで、未発見の「穴 (極小)」を、構造最適化と同様の手続きで、次々と見つけることができるのです。

◎ **SHS** 法に付随して開発された **IOE** 法には、さらに優れた威力が備えられています。実は、反応の進行方向を示す **ADD** は、反応経路どうしが互いに接近すると重なって、独立した極大とはならず肩のような形になってしまふことがあります。でも大丈夫なのです。**IOE** 法では、複数の反応経路が重なってできた **ADD** の極大は簡単にみつかるのでそれを取り除いてしまうと、その下に隠れていた別の反応経路の **ADD** が新たに極大となって現れてくるので、近接して隠されてしまった反応経路も難なく見つけ出すことができるのです。この操作は、いくつかのピークが重なって複雑な形をしたスペクトルから個々のピークを暴き出す分光データ解析手法 (デンコンボリューション技術) と大変よく似ています。目で見てもわからないようなスペクトル成分がコンピュータを使った解析で見事に出てくるように、**GRRM** にも、近接する反応経路の互いに重なった **ADD** を自動的に分離し、それぞれ別々な反応経路として検出する特殊技術が搭載されています。



SHS 法による芋づる式反応経路探索

GRRM プログラムで何ができるのか？

同一化学組成のグローバル反応経路マップ(化学の世界地図)の作成

- 化学反応の量子原理に基づいてポテンシャルの非調和下方歪み(ADD)をトレースする世界初のアルゴリズムで、グローバルな反応経路を芋づる式に自動探索します。
- 同一化学組成をもつ異性体を自動的に探索します。
- 異性体どうしの反応経路を自動的に探索します。
- 解離反応経路・合成反応経路を自動的に探索します。

具体例: 「 CH_3NO のグローバル反応経路マップ」参照

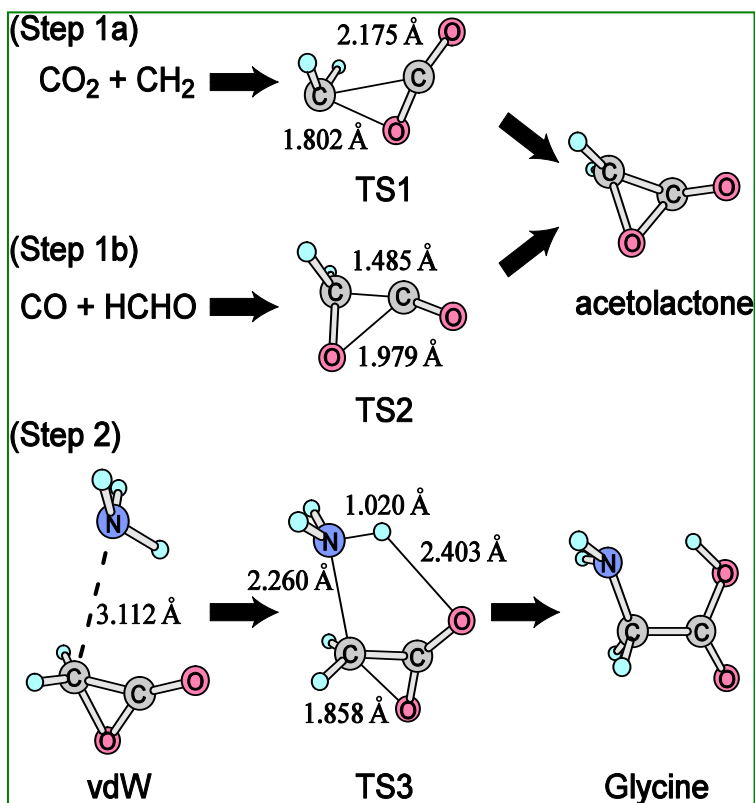
- 新しい燃焼反応経路が発見されました！
- この例に限らず、GRRM プログラムを用いて、グローバル反応経路マップを自動探索することにより、これまでの化学の常識を超えた反応経路が見つかる可能性があります。
- GRRM プログラムは、化学反応のネットワークを示す「化学の世界地図」を各化学式ごとに作成するためのデータを自動的に探索します (実際に図を描くには作図ソフトが必要)。
- GRRM プログラムでできることについては、下記のホームページも参照してください。

<http://grrm.chem.tohoku.ac.jp/GRRM/>

<http://iqce.jp/>

Atom Economy を完璧に達成する省資源・環境対応反応の設計

- 目的とする化合物を得るのに余分な副産物を生じないようにして原料を無駄にしないことを、Atom Economy といいます。
- GRRM プログラムを用いると、原料を過不足なく使って副産物を全く生じない合成経路を設計でき、完全な Atom Economy を達成することができます。
- 目的の化合物を複数の分子から過不足なく組み立てる逆合成反応経路の設計は、宇宙や地上における分子進化 (例えば、アミノ酸分子誕生の謎) の解明にも役立ちます。

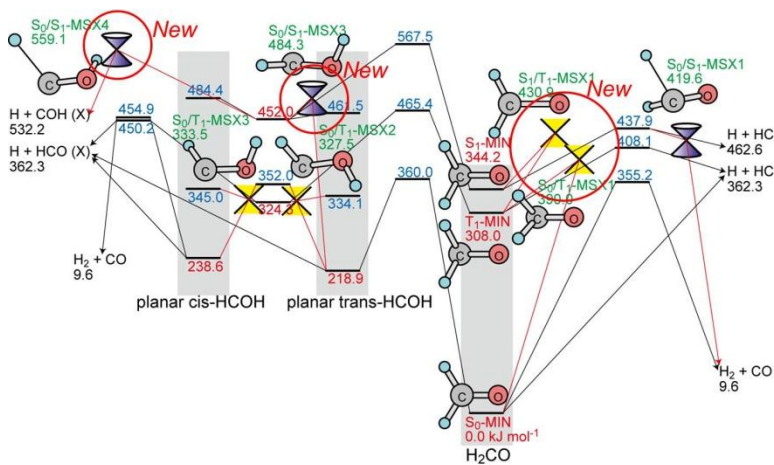
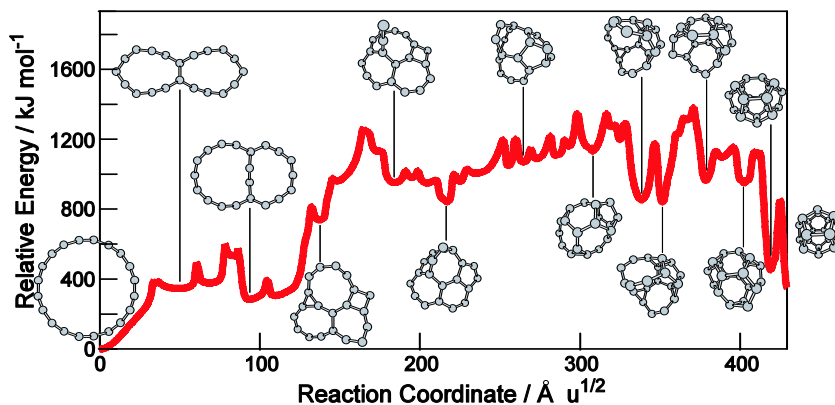


グリシン $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ の逆合成経路の探索

最も基本的なアミノ酸分子であるグリシン (Glycine) $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ に ADD-Following 法を用いることで、その分解反応経路として、まずアンモニア NH_3 が抜ける過程が見つかり、続いて $(\text{CO}_2 + \text{CH}_2)$ と $(\text{CO} + \text{HCHO})$ の2つの分解経路が見つかりました。これらの分解経路の逆向きの過程として、原料を無駄にせず余分な副産物を全く生じない2種類の合成反応経路が発見されました。

多段反応の中間体の探索

- **GRRM** プログラムを用いると、何段も経る多段反応経路の中間体を見つけ出すことができます。
- 右の例は、環状の C_{20} クラスタと籠状の C_{20} フラーレンを結ぶ反応経路です。



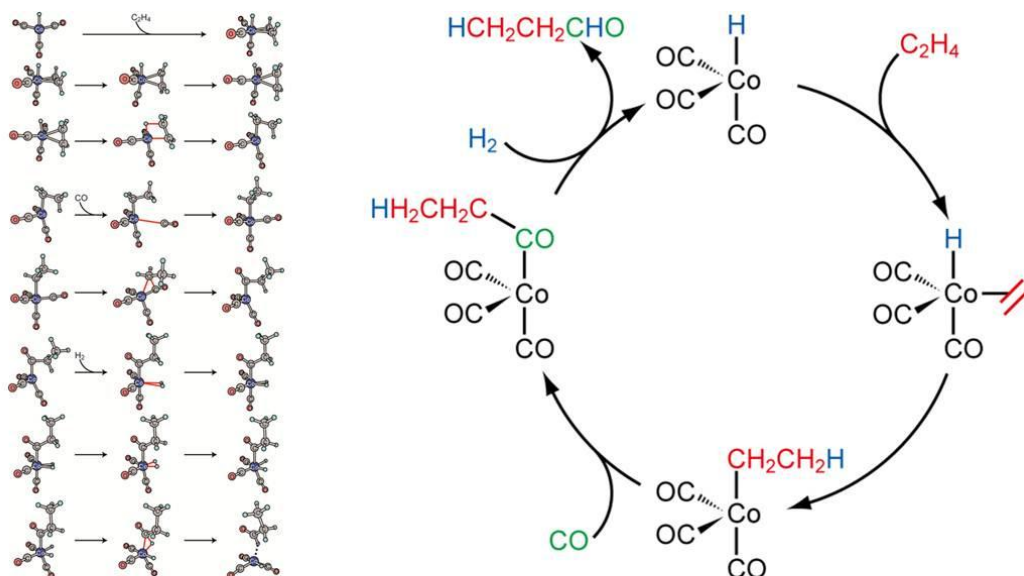
Maeda, S.; Ohno, K.; Morokuma, K. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1704.

HCHO の光反応解析

GRRM11 以降では、励起状態のポテンシャル面を扱う新アルゴリズムが多数導入され、光反応解析を系統的・自動的に行えるようになりました。左の図は、ホルムアルデヒドの光化学過程の解析を行った結果で、まったく予想外の新しい反応経路が見つかりました。

触媒反応サイクルの予測

- **GRRM14** に搭載された人工力反応誘起法 (**AFIR** 法) を用いると、分子間の反応を非常に高速に探索することができます。
- 下の例は、Co 錯体を使って、エチレンと一酸化炭素と水素から、 CH_3CH_2CHO を生じるヒドロホルミレーションとよばれる反応過程に **AFIR** を適用したものです。下図左に示したように、個々の反応過程に **AFIR** 法を適用することで、エチレンや一酸化炭素と水素との反応をつぶさに調べることができ、その結果を合わせると、下図右の触媒反応サイクルを、量子化学計算に基づいて予備知識なしに求めることができます。



Maeda, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 380.

GRRM 14 は、 $H\Psi = E\Psi$ を量子化学計算法で解いて得られるエネルギー値を用いて、化学反応経路をコンピュータで自動的に系統的に探索する世界初のアルゴリズムを搭載した **GRRM**プログラムの最新版です。

GRRM 14 は、**化学反応経路を自動探索し、化学の基本問題に挑みます。**

- ★ 異性体を調べる
- ★ 合成経路を調べる
- ★ 分解経路を調べる

GRRM 14 は、**化学反応のネットワークを解明し、未知の化学の世界を拓きます。**

- 化学反応世界地図の作成
- 新化合物・新反応の設計
- 省資源・省エネ 化学反応の設計
- 触媒作用の解明と新触媒の開発

GRRM 14 は、**以下の機能をもつ画期的なポテンシャル表面解析プログラムです。**

- **基準振動解析** 平衡点に限らず、任意の構造で基準振動計算ができます。Option で、エンタルピーやギブスエネルギーも計算できます。
- **平衡構造最適化** RFO 法と Farkas と Schlegel の方法で平衡点の構造最適化を行います。
- **遷移構造最適化** RFO 法と Bofill の方法で遷移構造の最適化を行います。
- **固有反応経路 IRC 追跡** Page と McIver の方法で IRC をトレースします。
- **反応経路網探索** 同じ化学式のポテンシャルエネルギー表面について、ADDf を利用する SHS 法で解離や異性化の経路を自動的に検出し、化学反応経路の‘世界地図’の探索を行います。Option で、1つの構造の周りに限定した反応経路探索もできます。また、低エネルギー領域の優先探索や ADDf を適用する構造に条件を付ける制限探索を利用すると、全面探索よりはるかに効率的に欲しい情報を優先して手に入れることができます。
- **部分構造凍結探索** 部分構造(置換基や表面基盤等)を固定して反応経路探索ができます。
- **1ステップ TS 探索** 特定の反応物と生成物との1ステップの反応経路の遷移構造(TS)を、初期推定操作を含まずに、自動的かつ効率的に探索できます。
- **反応中間体探索** 2つの異性体の間を繋ぐ中間体を見つけ出します。SHS 法を超球面縮小モードで用いるで、数十段もの多段階反応の反応経路探索を実現することができます。
- **反応中心探索** ONIOM/Microiteration 法を用いて、1000 原子もの巨大反応系の反応中心と反応経路を高速に探索することができ、触媒反応機構の解析に威力を発揮します。
- **逆合成解析** 解離反応過程を追跡することで、その逆の合成過程を明らかにできます。
- **励起状態解析** 基底状態だけではなく、励起状態の反応過程を解析することもできます。
- **分子間反応過程探索** 任意の分子間(3分子以上でも可)の反応過程を非常に高速に探索する AFIR 法が搭載されています。

GRRM 14 の動作環境とプログラムパッケージ

GRRM 14 は、Linux 環境で、**Gaussian03/09/16** で計算されるエネルギー値を利用します。

GRRM 14 を、研究や教育にご利用になりたい方は、電子メールで下記宛お申し込み下さい。

ohnok@tohoku.ac.jp

GRRM 14 のさらに詳しい情報については、下記のホームページをご参照ください。

<http://grrm.chem.tohoku.ac.jp/GRRM/>