

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「新機能創出を目指した分子技術の構築」
研究課題「反応経路自動探索法を基盤とする
化学反応の理論設計技術」

研究終了報告書

研究期間 2014年10月～2020年3月

研究代表者：前田 理
(北海道大学理学研究院 教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

人類は、化学反応によって様々な材料や医薬品などを生み出し、豊かな社会を築いてきた。一方、発展を持続するにはもっと多くの化学反応が必要である。化学反応の開発は化学者の直感と経験によって行われてきたが、量子化学計算に基づく反応設計が実現すれば、その開発を大幅に加速できると期待されている。しかしながら、これまでの量子化学計算は、反応経路の計算において計算者の直感と経験を必要とする決め打ち的なものであった。本研究では、計算者の直感や経験をほとんど用いることなく反応経路を計算する反応経路自動探索法を開発することで、この問題の解決を目指した。具体的には、人工力誘起反応 (Artificial force induced reaction: AFIR) 法と呼ばれる提案者独自の反応経路自動探索法を高度に汎用化し、反応設計を支援するツールとして完成させた。

本 CREST 研究では、世界初の実用的な反応経路自動探索法である人工力誘起反応法を高度に汎用化し、反応設計技術として実用化することを目指して研究・開発を進めた。その達成に向けて、以下8項目について研究を実施してきた。

- (1) 有機金属触媒、有機触媒の理論設計技術
- (2) 光機能性分子の理論設計技術
- (3) 生合成反応、生合成模倣反応の理論設計技術
- (4) 表面触媒、表面担持触媒の理論設計技術
- (5) クラスタ、結晶、高分子鎖の構造の理論探索技術
- (6) 望みの配位構造を有する分子の理論設計技術
- (7) 高度計算機の利用に向けたプログラムの超並列化
- (8) CREST「分子技術」への理論的サポート

これまでの開発により、上記8つ全てに対して必要なプログラム実装を完了している。本 CREST

研究以前は、単純な有機合成反応のみが人工力誘起反応法の適用範囲であった。一方、図1に示すように、光反応、微粒子触媒、酵素反応、表面反応、結晶相転移など、現在では様々な化学反応へと適用することが可能となっている。本 CREST 研究にて開発した技術の詳細は、12編の論文として国際学術専門誌に発表した。

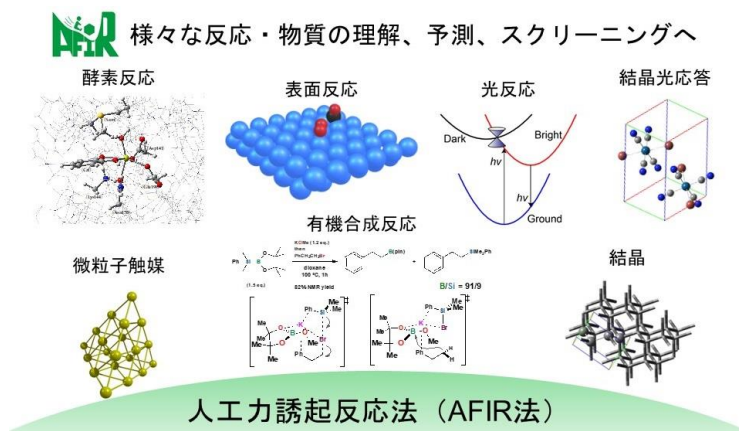


図1 人工力誘起反応法の適用範囲

本 CREST 研究の技術開発部分は、提案者の研究チーム内で実施された。一方、実証研究として、様々な化学反応へと応用研究を展開し、本 CREST 研究期間内だけでも、国内外の20以上の研究グループとの共同研究を実施した。

開発したプログラム群は、GRRM プログラムとしてアカデミックユーザー向けに公開している。また、人工力誘起反応法に関するウェブサイト (<https://afir.sci.hokudai.ac.jp/>) を立ち上げ、その普及を行っている。さらに、複数の企業と共同研究契約またはコンサルティング契約を結び、産業応用への展開も進めている。

さらに、申請の内容を超えて、「予測し発見する化学」に向けた取り組みも開始した。すなわち、実験へのシームレスなフィードバックを行える環境構築や情報技術を取り入れた反応予測システムなど、本 CREST 研究のゴールを超えた新展開への助走研究も進めた。

(2) 顕著な成果

<優れた分子技術としての特筆すべき成果>

1. 反応経路自動探索を劇的に加速する速度論ナビゲーション技術の開発

概要: 自動探索において、与えた実験条件(反応温度と反応時間)では進行しない経路を反応速度論に基づいて自動的に排除するアルゴリズム「速度論ナビゲーション」を開発した。これにより、目的に合わない無駄な経路を探索する手間を省き、計算効率を大幅に改善できた。さらに、速度解析をしながら探索を進める技術であるため、自動探索を単に様々な反応経路を見つけ出すだけのツールから、化学反応シミュレータへと発展させることができた。

2. 周期系の反応経路自動探索を可能にする周期境界条件付き人工力誘起反応法の開発

概要: 人工力誘起反応法は、元来分子系の反応経路探索に向けて考案された。その限界を超えて、周期系(固相や界面)の反応経路自動探索を実施できるよう手法の枠組みを拡張した。すなわち、周期系を記述するための格子ベクトルを自由度として取り扱えるよう計算プログラムを拡張した。これにより、結晶相転移、表面・界面で起こる化学反応など、これまでは反応経路自動探索が不可能であった様々な系への人工力誘起反応法の適用が可能となった。

3. 複雑反応経路ネットワークを粗視化する速度定数行列縮約法の開発

概要: 人工力誘起反応法を用いると、膨大な数の構造と、それらをつなぐ反応経路のネットワークが得られる。反応経路ネットワークは複雑で、人間が目で見えて解析することは難しい。速度定数行列縮約法は、反応経路ネットワークを系統的に粗視化し、反応機構を自動抽出する手法である。速度定数行列縮約法は、人工力誘起反応法による反応経路自動探索から反応機構の抽出までを一貫して自動化し、人間の手を一切介さない反応予測を実現した。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 反応経路自動探索プログラム GRRM17 の開発

概要: GRRM17 では、人工力誘起反応法の機能の中で2017年度までに開発したものを利用可能である。具体的には、与えられた化学組成に対するグローバル反応経路地図の自動作成、目的に応じた限定探索オプションを使用した半グローバル反応経路地図の自動作成、指定した反応物と生成物間の最短反応経路の自動計算、大域的安定構造および局所安定構造群の自動探索、異なる電子状態間のポテンシャル交差領域内エネルギー極小点の自動探索、ONIOM 法と組み合わせた巨大分子の反応経路の探索などが実行できる。併せて、マニュアルやチュートリアルなどを掲載したホームページを構築し、ユーザーの利便性に配慮する取り組みを行った(URL: <https://afir.sci.hokudai.ac.jp>)。また、機能の概要を解説した論文(URL: <https://doi.org/10.1002/jcc.25106>)を執筆し、ユーザーへの認知を促した。

<代表的な論文>

Y. Sumiya, S. Maeda, A Reaction Path Network for Wohler's Urea Synthesis., *Chem. Lett.*, **2019**, *48*, 47-50. (優れた分子技術としての特筆すべき成果1に対応)

S. Maeda, Y. Harabuchi, M. Takagi, K. Saita, K. Suzuki, T. Ichino, Y. Sumiya, K. Sugiyama, Y. Ono, Implementation and Performance of the Artificial Force Induced Reaction Method in the GRRM17 Program., *J. Comput. Chem.*, **2018**, *39*, 233-251. (科学技術イノベーションに大きく寄与する成果1に対応)

M. Takagi, T. Taketsugu, H. Kino, Y. Tateyama, K. Terakura, S. Maeda, Global Search for Low-lying Crystal Structures Using the Artificial Force Induced Reaction Method: A Case Study on Carbon., *Phys. Rev. B*, **2017**, *95*, 184110 (11 pages). (優れた分子技術としての特筆すべき成果2に対応)

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「前田」グループ

研究代表者: 前田 理 (北海道大学大学院理学研究院 教授)

研究項目 (箇条書きの簡単なものでかまいません)

- ・ 化学反応の理論設計技術の創出へ向けた人工力誘起反応法の汎用化
- ・ 人工力誘起反応法を用いた化学反応の機構解析

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

本 CREST 研究にて開発した技術を用いて多数の研究グループおよび企業と共同研究を実施している。本 CREST の期間内でも、20程度の国内外の研究グループとの共同研究成果を発表してきた。また、企業との共同研究も7社程度を対象に実施してきた。今後、本 CREST 研究にて開発した技術の普及を通してさらに連携のネットワークを広げていきたい。