

# 新アルゴリズムで量子化学的逆合成解析の限界を克服

～未知の化学反応をコンピュータで系統的に探索する新技術～

## ポイント

- ・第一原理に基づいて合成経路を予測する量子化学的逆合成解析の限界を克服。
- ・知識やデータを用いず、多段階反応の生成物から反応物を予測することに世界で初めて成功。
- ・化学反応の設計と発見を加速する新技術としての展開に期待。

## 概要

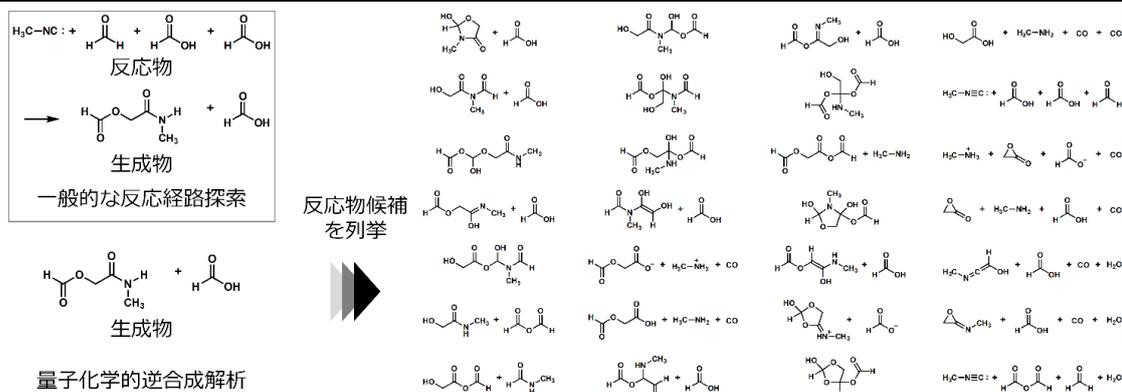
北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD), 同大学院理学研究院の前田 理教授らの研究グループは、量子化学計算<sup>\*1</sup>によって未知の合成経路を探索する「量子化学的逆合成解析」の限界を克服し、その多段階反応への応用を実現しました。

E. J. Corey 教授によって提唱された逆合成解析は、仮想的に作りたい分子を単純な前駆体へと切り分けていくことにより合成経路を決定する反応設計法です。その功績により、Corey 教授は 1990 年にノーベル化学賞を受賞しています。逆合成解析では、化学反応に関する膨大な知識が求められます。近年では、実験データベースを活用し、AI によって逆合成解析を行う研究も盛んに行われています。

一方で、前田教授らは、2013 年に発表した解説記事の中で、量子化学計算に基づく反応経路<sup>\*2</sup>自動探索によってこれを行う量子化学的逆合成解析を提唱しています。量子化学的逆合成解析では知識もデータも必要ありません。従って、もし一般化できれば、理想的な反応設計法となり得ます。しかしながら、膨大な分子構造空間を量子化学計算に基づいて網羅探索することは実質不可能でした。そのため、その適用例は、結合組換え回数の上限を 1 としたものに留まっていた。

本研究では、遷移状態理論<sup>\*3</sup>とグラフクラスタリング<sup>\*4</sup>を組み合わせた速度定数行列縮約 (RCMC) 法<sup>\*5</sup>を用いることで、探索によって得られる膨大な化合物それぞれを起点とする化学反応による生成物収率の簡便計算を実現しました。これにより、収率に基づく化合物スクリーニングが実現し、組合せ爆発の問題を大幅に軽減することに成功しました。実在する化学反応の生成物を入力とした実証計算は、対応する反応物を正しく言い当てました。さらに、反応物候補が他にも多数存在することも予測しました。したがって、量子化学的逆合成解析は新たな反応設計法として非常に有望であると期待されます。

なお、本研究成果は、2022 年 4 月 22 日 (金) 公開の JACS Au 誌に掲載されました。



量子化学的逆合成解析の概念図。一般には反応物から生成物を予測するが、量子化学的逆合成解析では生成物を入力として反応物候補が列挙されるため、未知反応を一網打尽にする探索が期待できる。

## 【背景】

近年、量子化学計算<sup>\*1</sup>に基づく反応経路自動探索<sup>\*2</sup>が可能となり、その化学反応予測への展開に期待が集まっています。その利点は、対象とする化学反応に関する知識やデータを一切用いない点にあります。つまり、コンピュータによるゼロからの予測を行うことができる点にあります。

前田教授らは、人工力誘起反応 (AFIR) 法<sup>\*6</sup>を開発し、反応経路自動探索を世界に先駆けて可能にした実績を持ちます。AFIR 法によって、量子化学計算に基づく反応機構の理解は進展しました。特に、化学反応が、素過程を一次元的に並べたエネルギープロファイルではなく、化合物をノード (点)、素過程をエッジ (線) とする反応経路ネットワークで表現されるということが明らかになってきました (図 1)。反応経路ネットワークを自動生成できたということは、化学反応を丸ごと予測することができたと言い換えることもできます。つまり、AFIR 法による化学反応予測は、単純な系では実現しています。

次なる挑戦は、作りたい生成物を入力とした逆探索による化学反応予測です。この概念は「量子化学的逆合成解析」と呼ばれ、2013 年に前田教授らによって提唱されています。逆合成解析自体は E. J. Corey 教授が提唱したもので、広く用いられており、1990 年にノーベル化学賞を受賞しています。量子化学的逆合成解析は、知識やデータに依拠する逆合成解析とは異なり、量子化学計算に基づく反応経路自動探索を基盤とします。しかしながら、反応経路ネットワーク上には化合物が膨大に存在するため、実際に適用できる系は限定的でした。具体的には、結合組換え回数の上限が 1 である反応のみが適用対象でした。この制約は非常に厳しく、適用対象となる系はほとんどありませんでした。このような背景から、化合物の種類に関する組合せ爆発を回避し、結合組換え回数に関する上限なしに量子化学的逆合成解析を実施できる計算アルゴリズムが求められてきました。

## 【研究手法】

AFIR 法を用いた反応経路自動探索により反応経路ネットワークを生成します。その際、反応経路ネットワーク上に得られた化合物それぞれを起点とする化学反応に対して、入力生成物の収率を計算します。入力生成物を高収率で与える化合物からは探索を継続し、低収率もしくはゼロ収率の化合物からは更なる探索を行いません。これにより、入力生成物を高収率で与える化合物のみを対象とした探索が実現し、組合せ爆発を大幅に緩和することが可能です。

## 【研究成果】

本研究では、反応経路ネットワーク上に得られた化合物それぞれを起点とする化学反応の収率を計算する必要があります。ある反応物から何がどのような収率で生成するかは、反応経路ネットワークの反応物に対応する化合物を起点に、速度論シミュレーション<sup>\*7</sup>を実施することで計算することができます。

一方、反応物候補を探索することが目的の量子化学的逆合成解析では、反応経路ネットワーク上にある数千・数万のすべての化合物から速度論シミュレーションを実施しなければなりません。しかしながら、これは実質不可能です。そこで、反応経路ネットワークを粗視化する速度定数行列縮約 (RCMC) 法<sup>\*5</sup>に着目しました。RCMC 法では、短時間の熱平衡を仮定して複数の超状態を生成します。その際に得られる各超状態への各化合物の帰属率がそのまま、各化合物を起点とした化学反応の対応する超状態の最安定構造の生成収率に対応することがわかりました。この性質を用いると、反応経路ネットワークに RCMC 法をたった 1 回適用するだけで、得られた化合物それぞれを起点とする化学反応による入力生成物の収率が計算できます。つまり、RCMC 法によって組合せ爆発を大幅に緩和することができ、結果として多段階反応への量子化学的逆合成解析の適用が実現しました。

実証計算として、ストレッカー合成の生成物を入力とした場合及びパッセリーニ合成の生成物を入力

とした場合について、AFIR法とRCMC法を組み合わせた量子化学的逆合成解析を実施しました。どちらの場合についても、5回以上の結合組み換えを含む多段階経路をさかのぼって、それぞれの反応物を正しく言い当てることができました。さらに、知られている反応物以外にも、対応する生成物を高収率で与え得る反応物候補が多数予測されました(図2)。

### 【今後への期待】

量子化学的逆合成解析の利点として、未知の化学変換を予測できること、反応物の入手性などの制約で実験的にはアクセス困難な化学変換をも網羅することなどが挙げられます。一方、近似計算の誤差の問題、系に含まれる原子数を決め打たなければならないこと、計算コストによる原子数の制約など、克服すべき弱点も存在します。ここで、これら利点と弱点は、知識や実験データに依拠するAIなどの利点・弱点と相補的であることに気づかれると思います。今後、知識や実験データに依拠するやり方では発見が難しい、未知の化学変換への唯一のアプローチとして、その利用が期待されます。

### 【謝辞】

本研究は、「JST-ERATO(前田化学反応創成知能プロジェクト)」(JPMJER1903)、「文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」の支援のもとで行われました。

### 論文情報

論文名	Quantum chemical calculations to trace back reaction paths for the prediction of reactants (量子化学計算によって反応経路をさかのぼり反応物を予測する)
著者名	住谷陽輔 <sup>1,#</sup> , 原渕 祐 <sup>1,2,3</sup> , 長田裕也 <sup>2,3</sup> , 前田 理 <sup>1,2,3,4</sup> (1北海道大学大学院理学研究院, 2北海道大学前田化学反応知能創成プロジェクト(JST-ERATO), 3北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD), 4物質材料研究機構統合型材料開発・情報基盤部門(MaDIS), #現所属:九州大学先導物質化学研究所)
雑誌名	JACS Au
DOI	10.1021/jacsau.2c00157
公表日	日本時間 2022年4月22日(金)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

#### 【研究に関すること】

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)・同大学院理学研究院

教授 前田 理(まえださとし)

T E L 011-706-8118 F A X 011-706-8118 メール smaeda@eis.hokudai.ac.jp

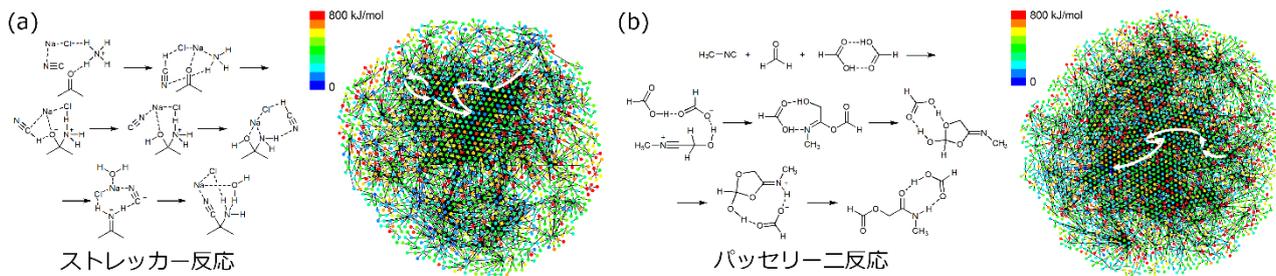
U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~theochem/>

#### 配信元

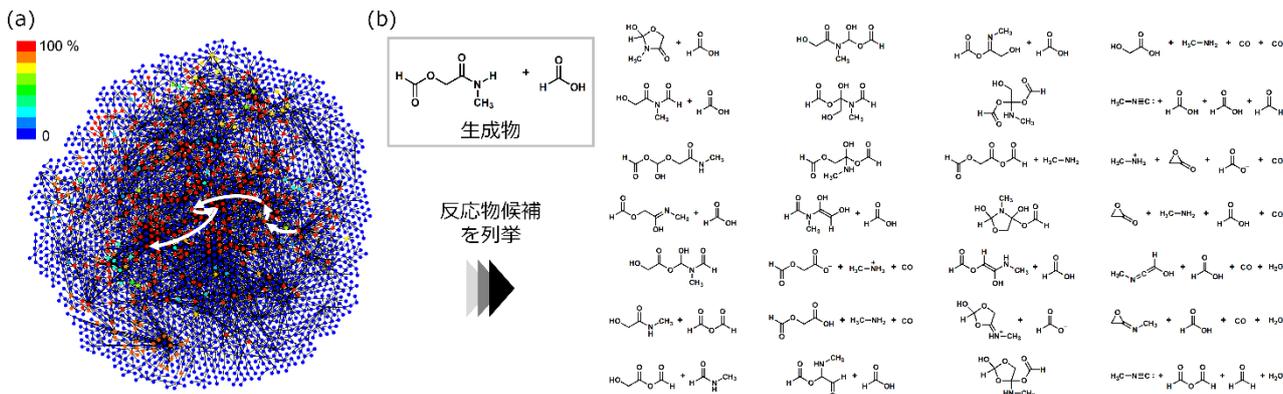
北海道大学社会共創部広報課(〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】



**図 1.** (a) ストレッカー反応の反応機構図と反応経路ネットワーク。(b) パッセリーニの反応機構図と反応経路ネットワーク。反応経路ネットワークでは、化合物はノード（点）、素過程はエッジ（線）として表現される。反応経路ネットワーク上の点の色は対応する化合物の相対エネルギーを示す。反応物から生成物へと至る経路に加え、副生成物へと至る経路を含めた様々な可能性を考慮することで初めて、ある化合物（反応経路ネットワーク上の点に対応）が生成物を高収率で与えるかどうかの予測が可能となる。



**図 2.** (a) パッセリーニ反応の反応経路ネットワーク。それぞれのノード（点）は対応する化合物が入力生成物を与える反応収率によって色付けされている。(b) 生成物を入力として量子化学的逆合成解析によって予測された反応物候補。入力生成物を高収率で与える化合物（反応経路ネットワーク上で緑色～赤色の点によって示される反応物候補に対応）の一部を示す。

## 【用語解説】

- \*1 量子化学計算 … 分子シミュレーション技術の一つであり、原子や分子の構造や性質、反応性を電子状態から解析する手法。
- \*2 反応経路 … ある構造から別の構造への変化の過程（原子の動きとエネルギー推移）。
- \*3 遷移状態理論 … 化学反応において素反応の反応速度を説明する理論。一般に、反応物と遷移状態のエネルギー差である活性化障壁が低いほど反応が速く進行する。
- \*4 グラフクラスタリング … ネットワーク上の点を、線のつながり方やつながりの強さに基づいてグループ化していく操作。
- \*5 速度定数行列縮約 (RCMC) 法 … 研究グループが開発した反応経路ネットワークに対するグラフクラスタリング手法。その際、グループ化は遷移状態理論に基づいて行われる。

- \*6 人工力誘起反応法(AFIR 法) … 研究グループが開発した量子化学計算に基づく反応経路自動探索法。反応する分子同士の間に人工的な力(人工力関数)を加え、反応経路を網羅的に探索する手法。
- \*7 速度論シミュレーション … 反応経路ネットワーク上に設定した初期分布の時間発展を遷移状態理論に基づいて計算し、一定時間後の分布、すなわち、何がどの程度生成するかを予測する。

### 【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド)は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」に採択され、2018年10月に本学に設置されました。WPIの目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDDは国内にある14の研究拠点の一つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

