

計算生命科学の基礎VIII
未来の医療と創薬へとつながる生命科学
のデータサイエンスとシミュレーション技術
第2編 構造生命科学のための分子シミュレーション

分子軌道認証：データ科学を 利用した簡便な反応電子論

常田貴夫

神戸大学科学技術イノベーション研究科
北海道大学理学部化学科

2021年11月17日

@神戸大学計算科学教育センター

生命とは何か？

[ポール・ナース著、『生命とは何か』(ダイヤモンド社)、2021年.]

生命は、高度に秩序化され、組織化された、並外れた形態の化学である。

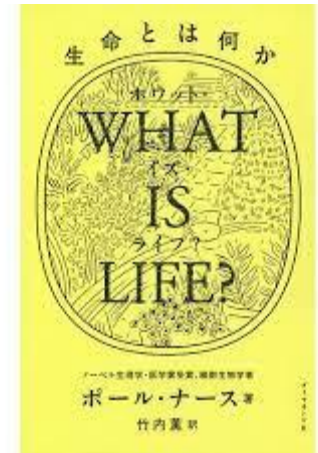
生命のほとんどの現象は、「**酵素が触媒する化学反応**」の観点から理解するのが一番わかりやすい。

生命体で発生する膨大な化学反応のことを「代謝」とよぶ。それは生きているものが行なうすべての基礎であり、プロセスを促進するのに必要なエネルギー源。

細胞周期は、非常に複雑な反応だが、**すべてが化学反応に基づくという生命の重大な側面**を明らかにする。

新しい細胞を作り出すのに必要な何百もの反応すべてが連携し、ある目的を実行するシステムを築くとき、初めて命が始まる。

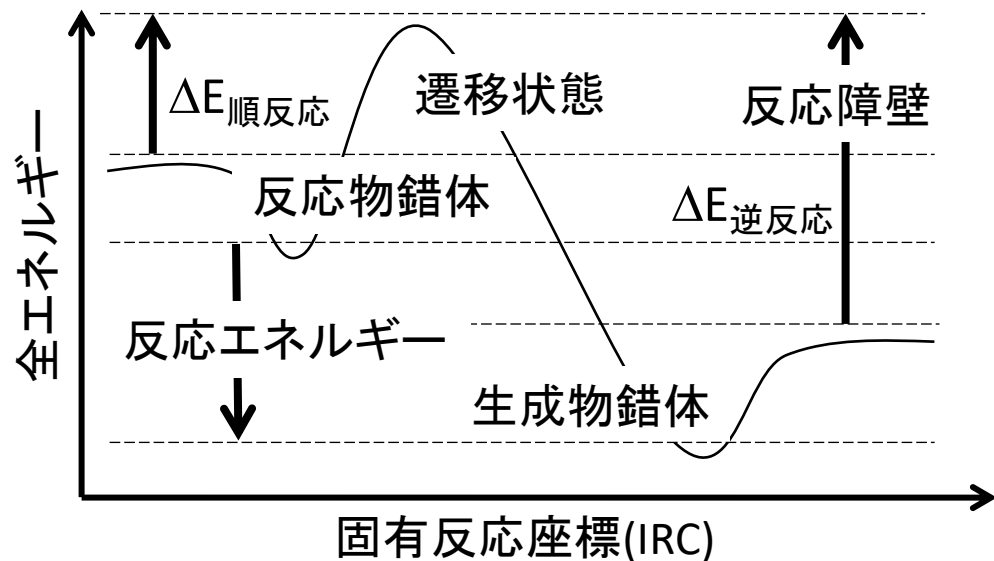
生命とは化学反応である



Paul M. Nurse
細胞周期遺伝子cdc2
発見でノーベル生理学・医学賞受賞(2001)

化学反応とは何か？

ポテンシャルエネルギーダイアグラム



反応エネルギー論

ポテンシャルエネルギーをもとに、
反応方向や反応性を議論
ポテンシャルエネルギー論
第一原理分子動力学論

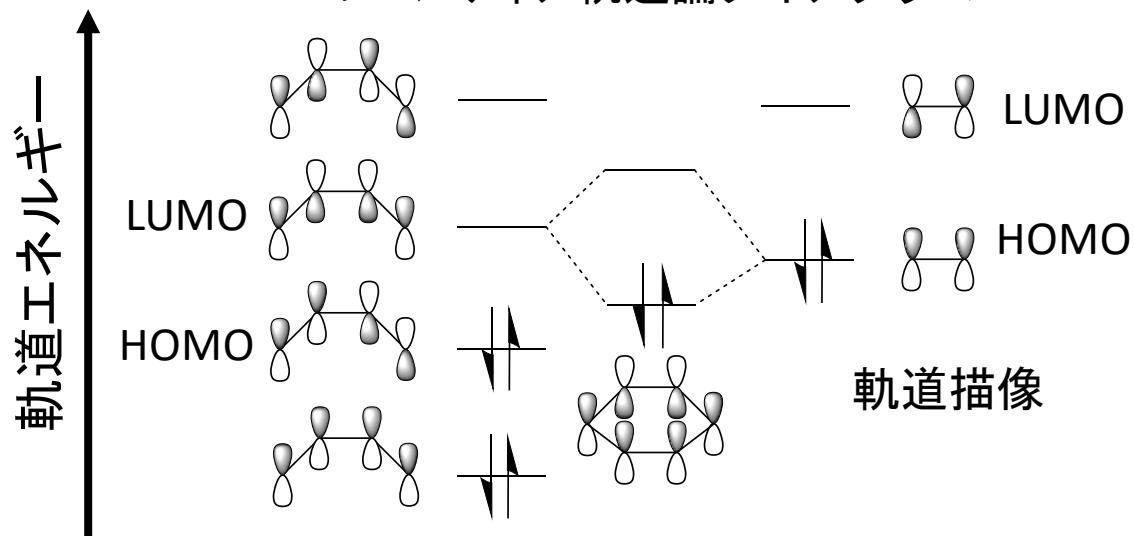
化学反応とは原子核の運動

反応電子論

電子の動きをもとに、
反応方向や反応性を議論
有機電子論
フロンティア軌道論
コンセプチュアルDFT

化学反応とは電子の運動

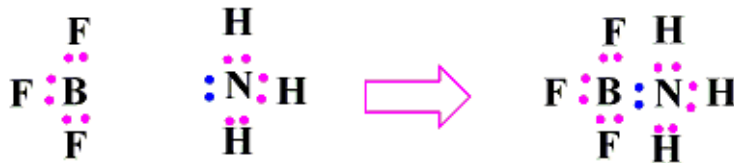
フロンティア軌道論ダイアグラム



有機電子論

Lewis価電子理論:オクテット則で化学結合を解釈

[Lewis, J. Am. Chem. Soc. 38, 762, 1916.]

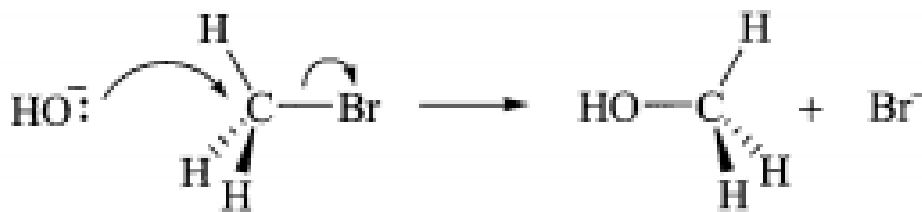


電子親和性が化学結合を介して他原子に静電的に影響

[Robinson, J. Chem. Soc. 129, , 1926.]

官能基が電子求引性、電子供与性を持ち、その間の電子移動で結合形成

[Ingold, Chem. Rev. 15, 225, 1934 .]



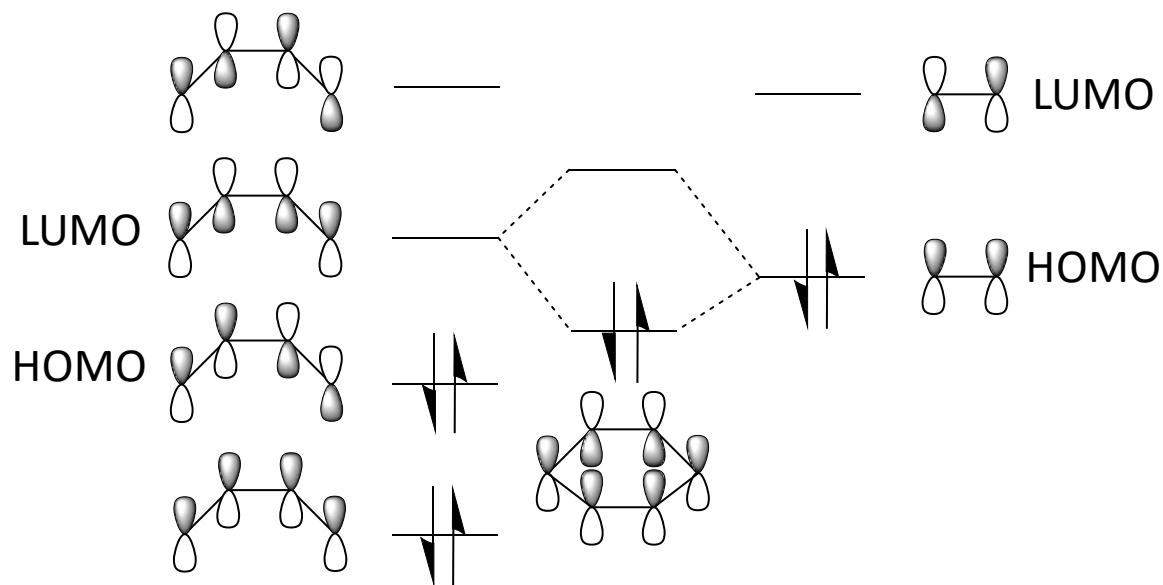
その後、有機実験による検証を経て洗練化

化学反応とは、電子を渡しやすい部位から電子を受け取りやすい部位への電子遷移と経験的に推論

フロンティア軌道論

[Fukui, Yonezawa, and Shingu, J. Chem. Phys. 20, 722, 1952.]

フロンティア軌道論ダイアグラム



化学反応とは、フロンティア軌道 (HOMOやLUMO)間の電子遷移による軌道の安定化と経験的に推論

反応性指標

求電子反応: $\rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r})$

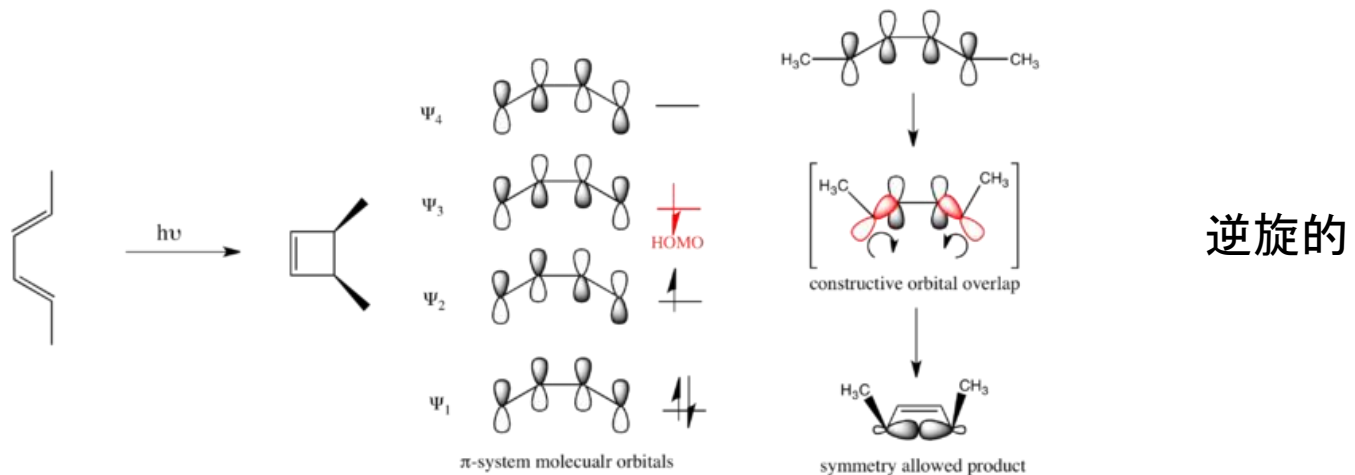
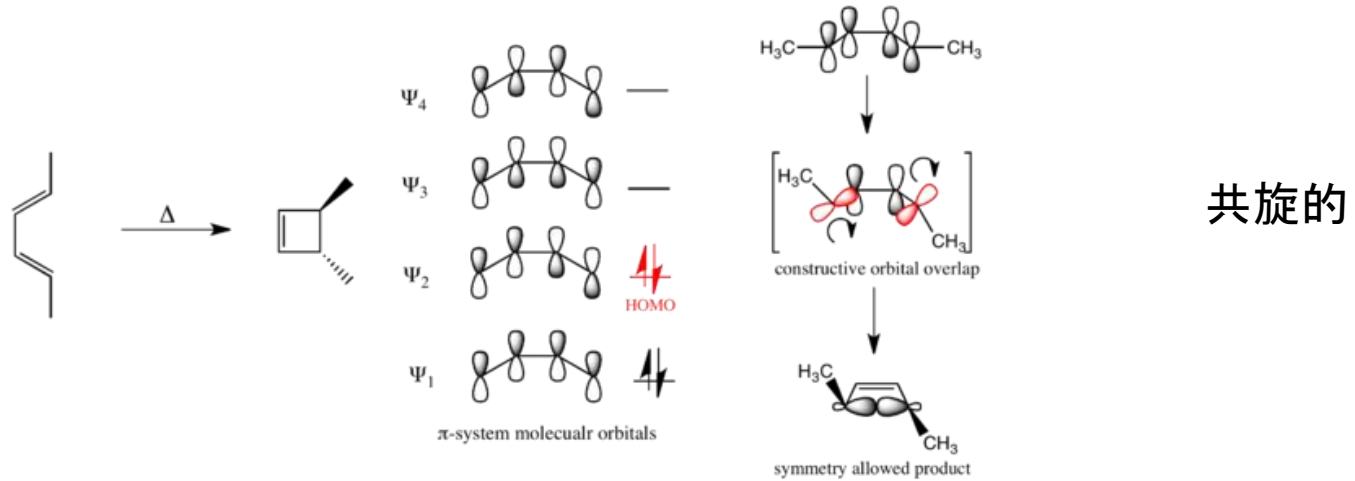
求核反応: $\rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r})$

ラジカル反応: $[\rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) + \rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r})] / 2$

反応部位はフロンティア軌道の電子密度で決まる

ウッドワード・ホフマン則

[Woodward & Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 87, 395, 1965; *ibid* 87, 4389, 1965.]




軌道の位相で反応方向が決まると発見的に推論

コンセプトチュアルDFT

フロンティア軌道論の理論的基礎づけ
[Nalewajski & Parr, J. Chem. Phys. 77, 399, 1982]
DFTの基礎定理を統計力学的に再解釈

ポテンシャルエネルギー論 フロンティア軌道論

福井関数の
統計力学的関係式


$$f = \left(\frac{\partial \mu}{\partial V} \right)_n = \left(\frac{\partial \rho}{\partial n} \right)_V$$

化学反応の進行方向 = 核座標変化で反応エネルギーが最大の方向 = 占有数一定で電子密度変化が最大の方向

福井関数: フロンティア軌道論の反応性指標

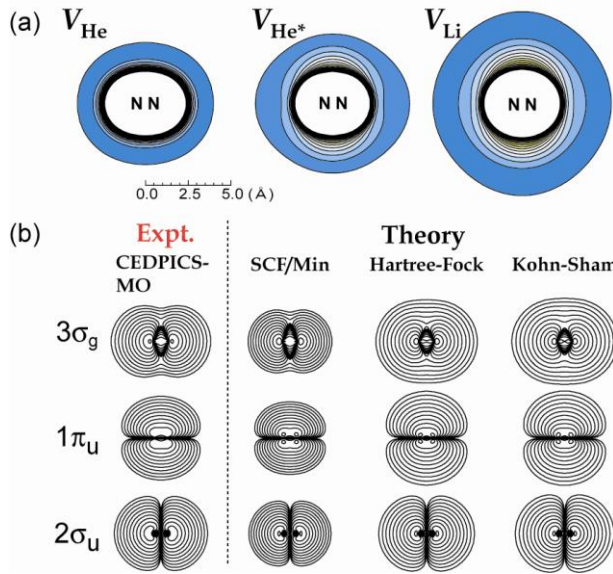
求電子反応: $f^- = (\partial \rho_{\text{HOMO}} / \partial n)_V \approx \rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r})$

求核反応: $f^+ = (\partial \rho_{\text{LUMO}} / \partial n)_V \approx \rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r})$

ラジカル反応: $f^0 = (\partial \rho_{\text{SOMO}} / \partial n)_V$
 $\approx [\rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) + \rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r})] / 2$

反応性指標を統計力学的に提案する理論体系に

分子軌道画像化技術



分子軌道の実験的画像化が可能に

図. 多次元電子スペクトルによるN₂分子の分子軌道画像の理論計算との比較
[Yamazaki et al., Phys. Rev. A, 75, 032721, 2007.]

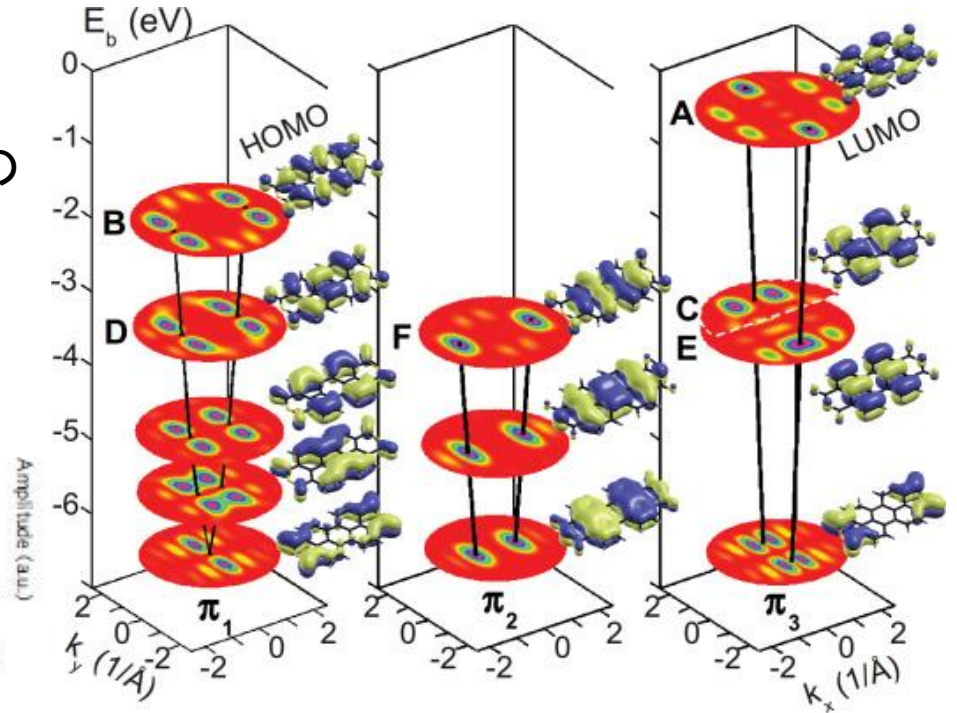
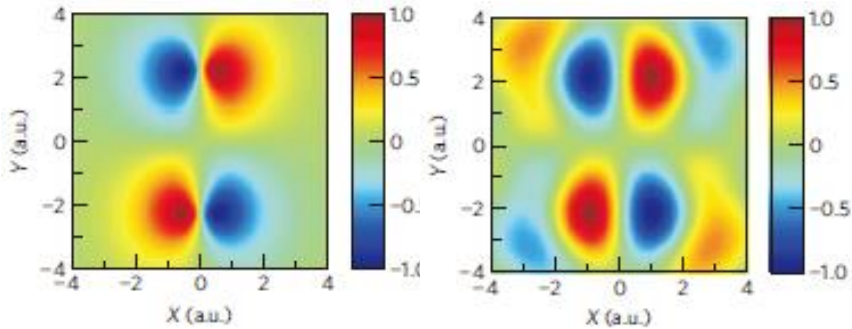
図. PTCDAの占有・非占有分子軌道イメージ
[Puschnig et al., Phys. Rev. B 7, 235427, 2011]

図. 分子軌道トモグラフィによるCO₂分子のHOMOの分子軌道画像の理論計算との比較

[Vozzi et al., Nature Phys. 7, 822, 2011]

DFT計算

実験

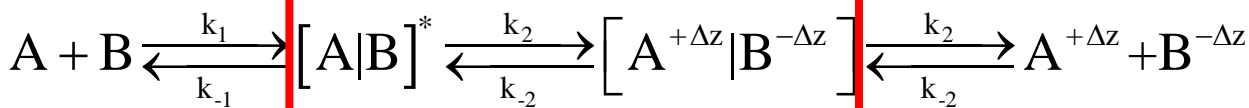


外圏型電子移動反応の軌道論解釈

[Kellet et al., Nature Commun. 9, 4916, 2018.]

外圏型電子移動反応はフロンティア軌道論的に制御可能

マーカス理論: 外圏型電子移動反応の理論



反応確率 $\propto |H_{AB}|^2$ (H_{AB} は A、B 間の状態間相互作用)

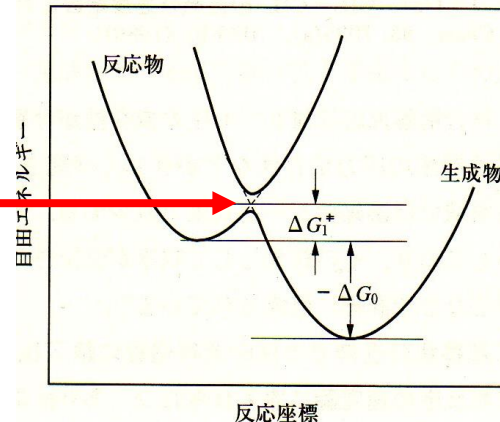
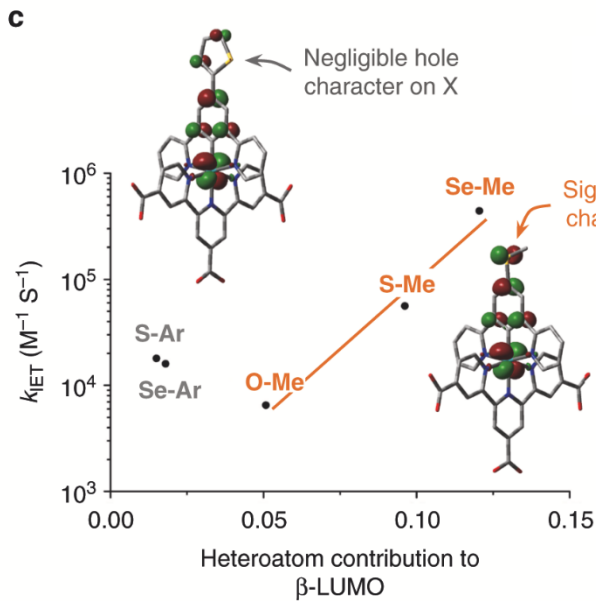
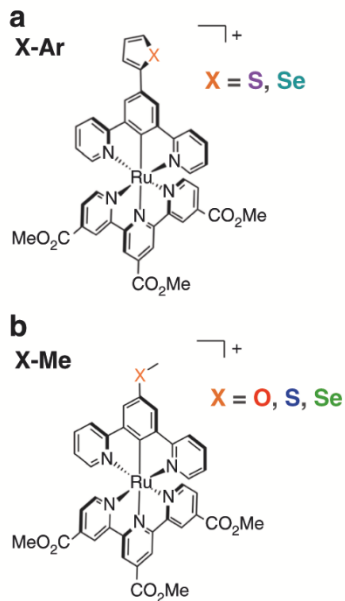
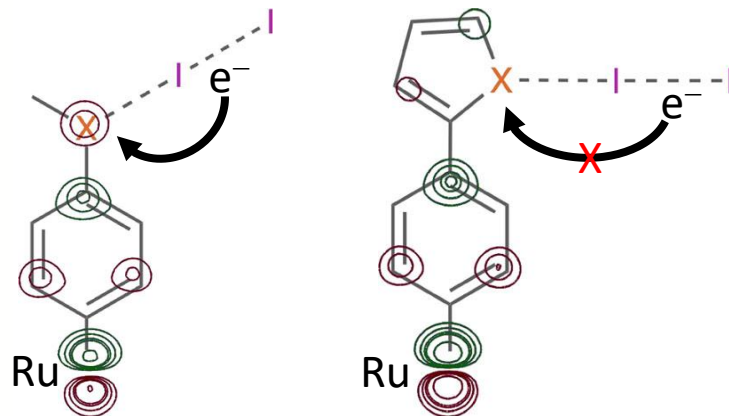


図. ルテニウム錯体によるβLUMOの非局所性の制御



マーカス理論は反応電子論と統合可能?



ダイソン軌道：多電子波動関数の分子軌道

[Krylov, J. Chem. Phys. , 153, 080901, 2020.]

多参照波動関数など多電子波動関数の軌道図を得ることが可能

ダイソン軌道：多電子波動関数の1電子関数

$$\begin{aligned} \phi^d(1) &= \sqrt{N} \int \Psi_I^N(1, \dots, n) \Psi_F^{N-1}(2, \dots, n) d2 \dots dn \\ &= \sum_p \langle \Psi_I^N | p^\dagger | \Psi_F^{N-1} \rangle \phi_p(1), \end{aligned}$$

p 番目の軌道の生成演算子

イオン化状態の多電子波動関数
中性状態の多電子波動関数

図. ホルムアルデヒドの光イオン化収率

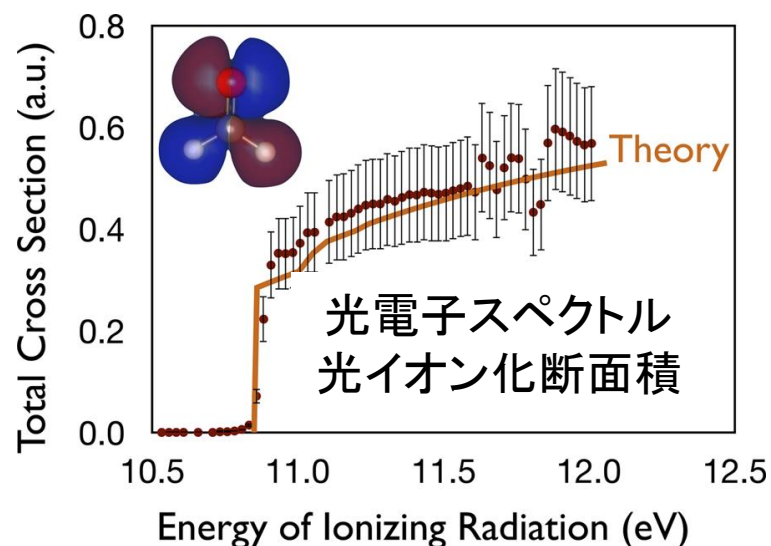
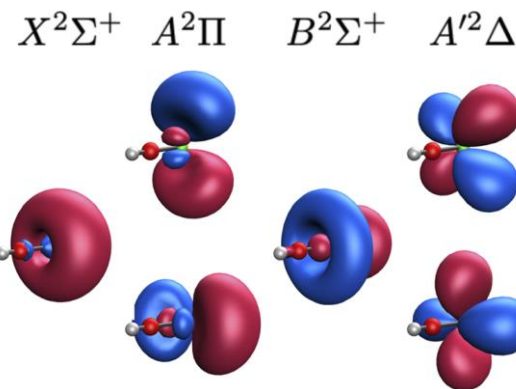


図. 開殻系SrOHのSOMOのダイソン軌道



軌道エネルギーを直接算出できないので、
観測可能量と関係づけて軌道を再定義

高精度軌道エネルギー計算の実現

[Tsuneda, Song, Suzuki, & Hirao, J. Chem. Phys. 133, 174101, 2010.]

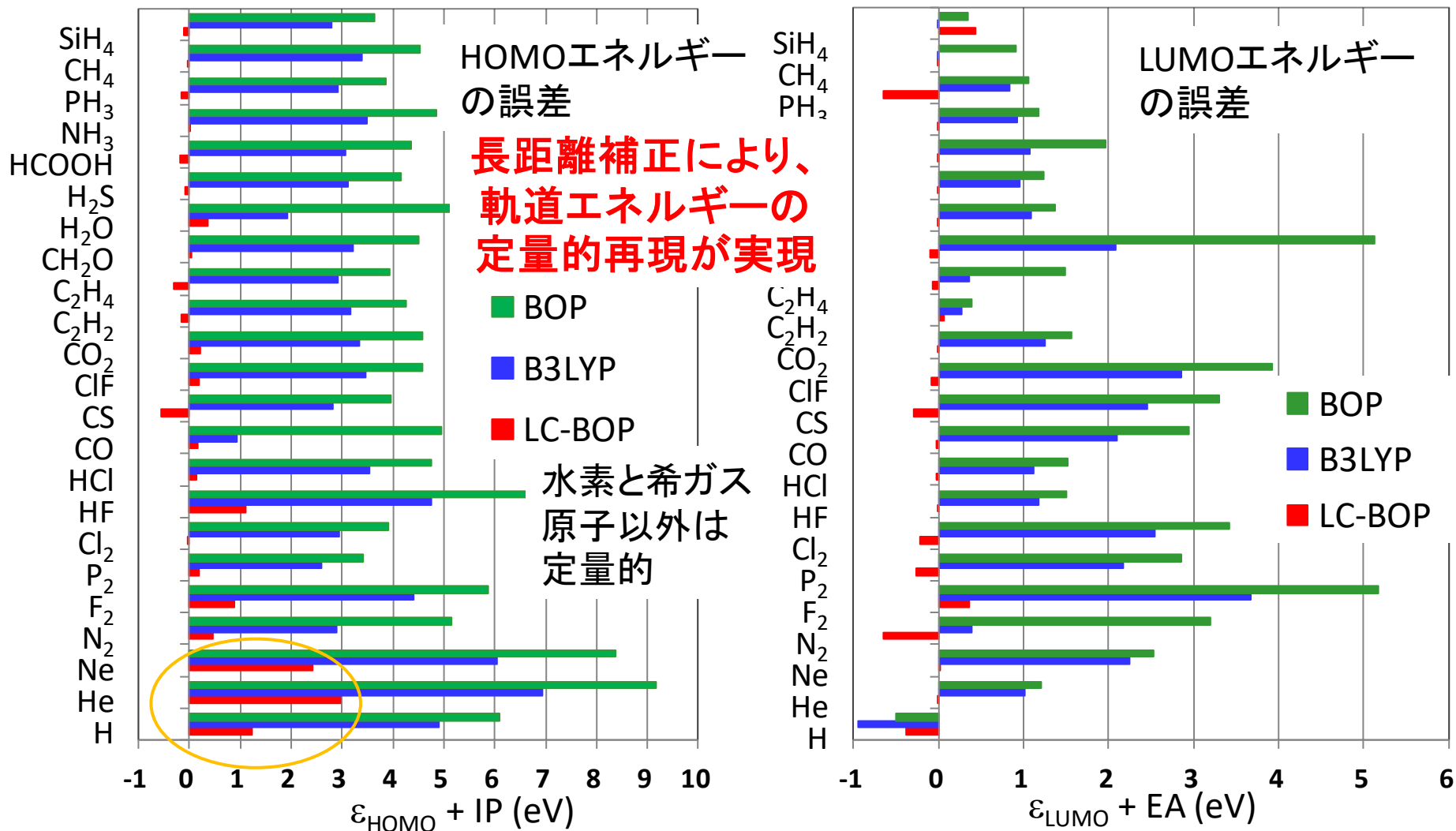
軌道エネルギー:

コーン・シャム方程式の解

$$\left(\hat{h} + \hat{J} + V_{xc} \right) \phi_i = \varepsilon_i \phi_i$$

HOMOエネルギー $\varepsilon_{\text{HOMO}} = -IP$

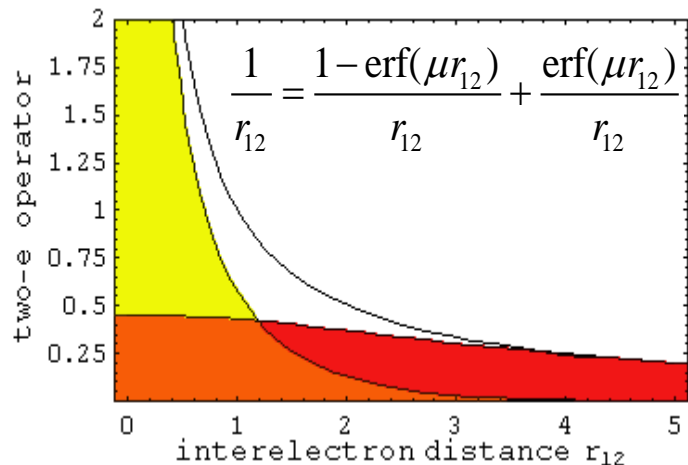
LUMOエネルギー $\varepsilon_{\text{LUMO}} = -EA$



交換汎関数の長距離補正

交換汎関数の長距離相互作用誤差の補正

[Iikura, Tsuneda, Yanai and Hirao, J. Chem. Phys. 115, 3540, 2001.]



短距離部分には一般的な交換汎関数をそのまま使用

$$(a_{\sigma} = \mu/(2k_{\sigma}), k_{\sigma} = (9\pi/K_{\sigma})^{1/2} \rho_{\sigma}^{1/3})$$

$$E_x^{sr} \equiv -\frac{1}{2} \sum_{\sigma} \int d^3 \mathbf{r} \rho_{\sigma}^{4/3} K_{\sigma} \left\{ 1 - \frac{8}{3} a_{\sigma} \times \left[\sqrt{\pi} \text{erf} \left(\frac{1}{2a_{\sigma}} \right) + (2a_{\sigma} - 4a_{\sigma}^3) \exp \left(-\frac{1}{4a_{\sigma}^2} \right) - 3a_{\sigma} + 4a_{\sigma}^3 \right] \right\}$$

長距離部分はハートリー・フォック交換積分で補正

$$E_x^{lr} = -\frac{1}{2} \sum_{\sigma} \sum_i^{\text{occ}} \sum_j^{\text{occ}} \iint d^3 \mathbf{r}_1 d^3 \mathbf{r}_2 \phi_{i\sigma}^*(\mathbf{r}_1) \phi_{j\sigma}^*(\mathbf{r}_2) \frac{\text{erf}(\mu r_{12})}{r_{12}} \phi_{j\sigma}(\mathbf{r}_1) \phi_{i\sigma}(\mathbf{r}_2)$$

長距離補正をもとに、さまざまな汎関数が開発されてきた:

CAM-B3LYP [Yanai, Tew, & Handy, Chem. Phys. Lett. 91, 551, 2004.]

LC- ω PBE [Vydrov, Heyd, Krukau, & Scuseria, J. Chem. Phys. 125, 074206, 2006.]

BNL [Livshits & Baer, Phys. Chem. Chem. Phys. 9, 2937, 2007.]

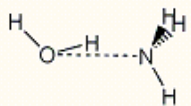
ω B97-series [Chai & Head-Gordon, J. Chem. Phys. 128, 084106, 2008.]

Tuned RSH [Baer, Livshits, & Salzner, Ann. Rev. Phys. Chem. 61, 85, 2010.]

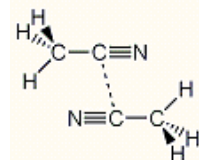
長距離補正が解決・改善した問題

分散力結合など弱い結合

水素結合錯体



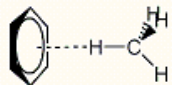
双極子-双極子
錯体



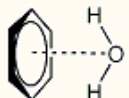
スタッキング錯体



分散力錯体



双極子-誘起
双極子錯体



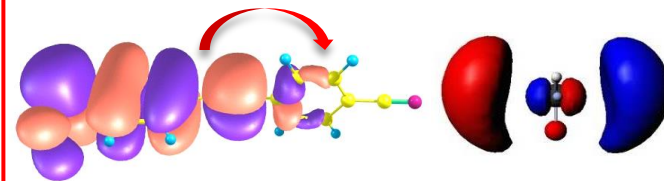
長距離補正は、
DFT 計算の問題を
解決あるいは劇的
に改善

長距離補正
(LC)

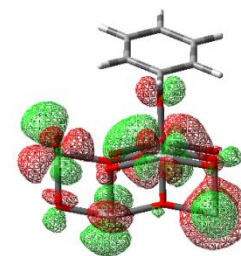
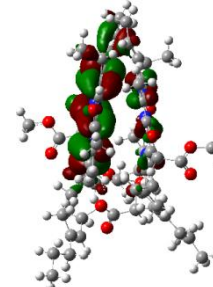
光化学反応

電荷移動

リュードベリ励起

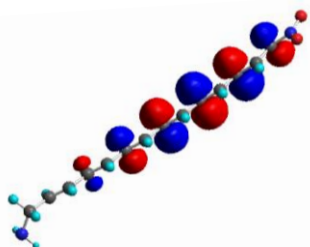


大規模分子の光化学反応
光合成
光触媒



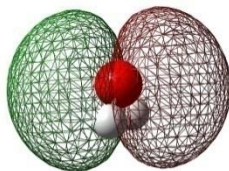
光学応答物性

長鎖ポリエチレン



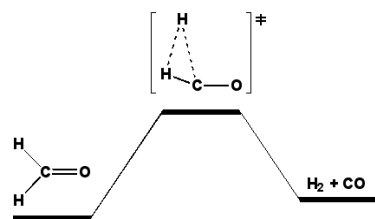
軌道エネルギー

分子軌道
エネルギー



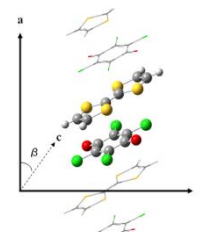
化学反応

反応障壁



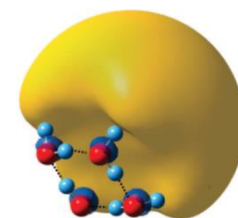
固体バンド

光誘起相転移



クラスタ

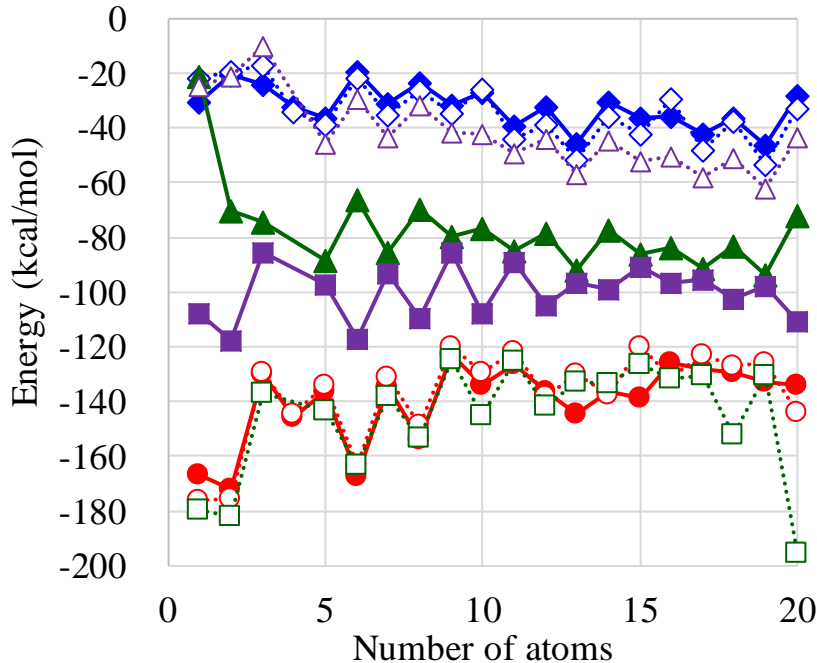
水クラスタ
アニオン



銀ナノクラスタの電子状態

図. 銀ナノクラスタのHOMO & LUMO
エネルギーと対応するIP & EAの逆符号

[T. Tsuneda, J. Comput. Chem. (Morokuma
Festschrift) 40, 206, 2019.]



- ◆ ϵ_{LUMO} : LC-BLYP
- ϵ_{HOMO} : LC-BLYP
- ◇ -VEA: LC-BLYP
- -VIP: LC-BLYP
- ▲ ϵ_{LUMO} PBE
- ϵ_{HOMO} PBE
- △ -VEA: PBE
- -VIP: PBE

LC-DFT: 定量的
PBE: HOMO-LUMO
ギャップを大きく過小評価

HOMO-LUMO励起
エネルギーは非常に近い

図. 銀ナノクラスタの最安定構造

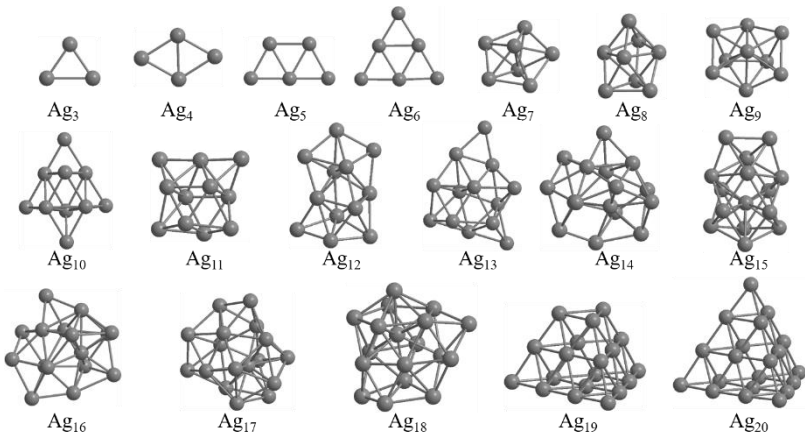
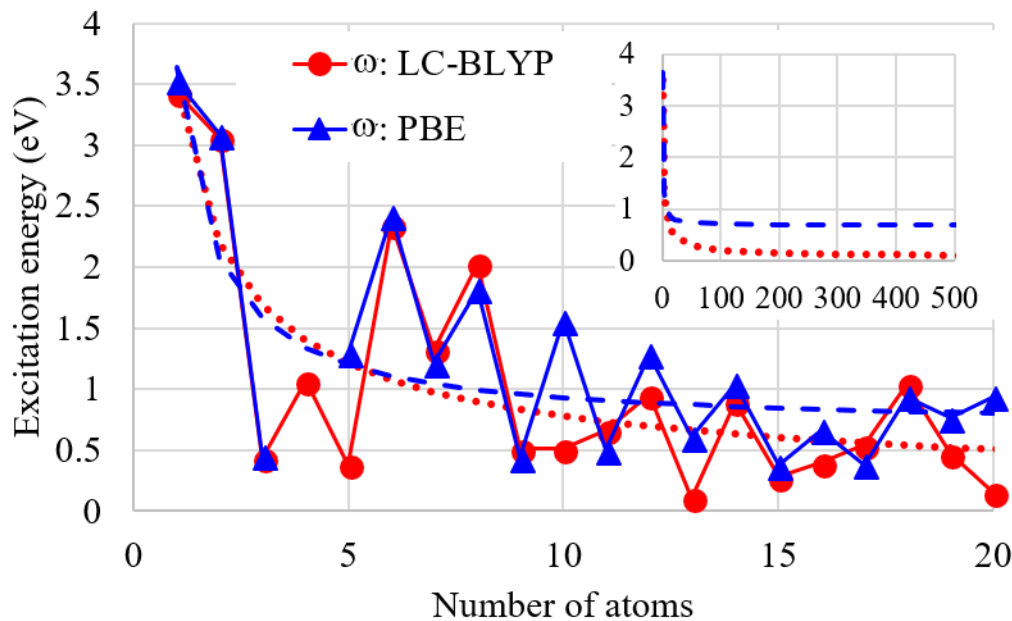


図. HOMO-LUMO励起エネルギー



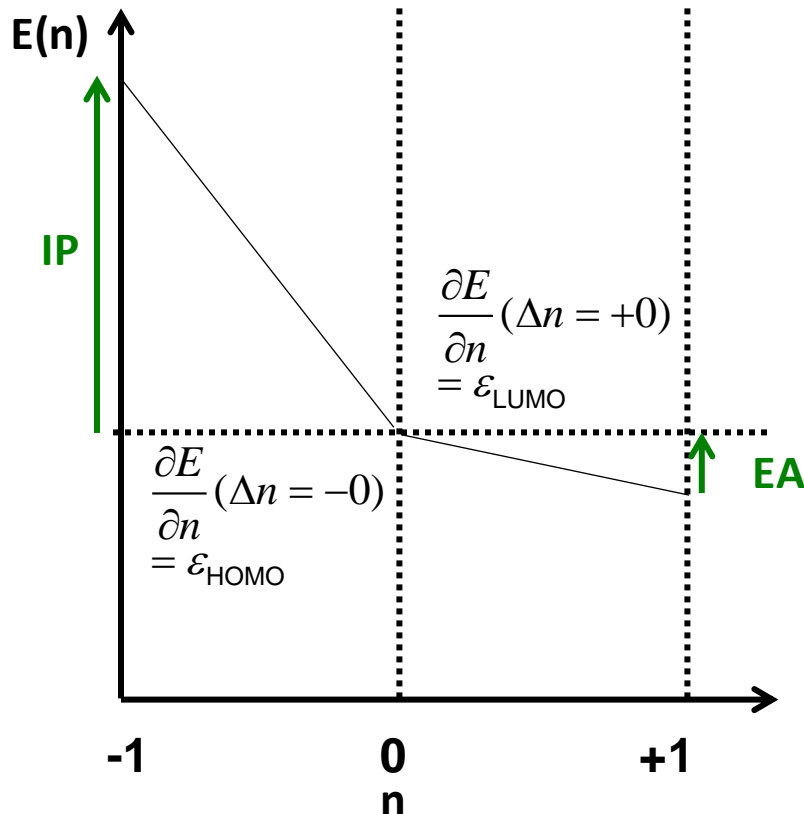
軌道エネルギーの物理的意味

分数占有数に対するエネルギー直線性定理

[Perdew et al., Phys. Rev. Lett. 49, 1691, 1982; Yang et al., Phys. Rev. Lett. 84, 5172, 2000.]

$$E\left(n + \frac{p}{q}\right) = \frac{p}{q} E(n+1) + \frac{q-p}{q} E(n)$$

全電子エネルギーは占有数の変化について直線的に変化する



ヤナクの定理 [Janak, Phys. Rev. B 103, 7165, 1978.]

$$\frac{\partial E}{\partial n_i} = \varepsilon_i$$

ある分子軌道の占有数に関する全電子エネルギーの変化は軌道エネルギーに一致する

エネルギー直線性定理 + ヤナクの定理
= 一般化クーブマン定理

$$\text{HOMOエネルギー } \varepsilon_{HOMO} = -IP$$

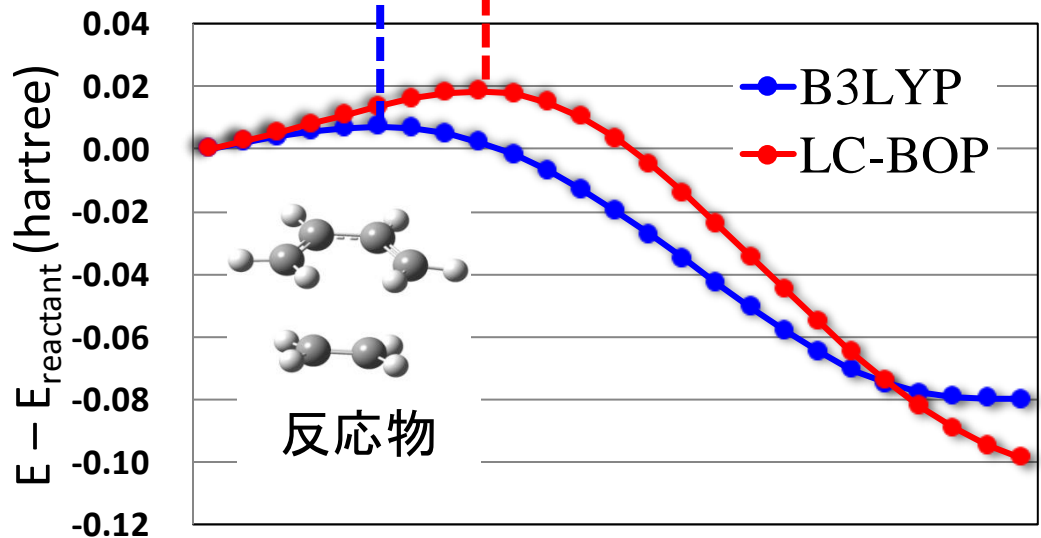
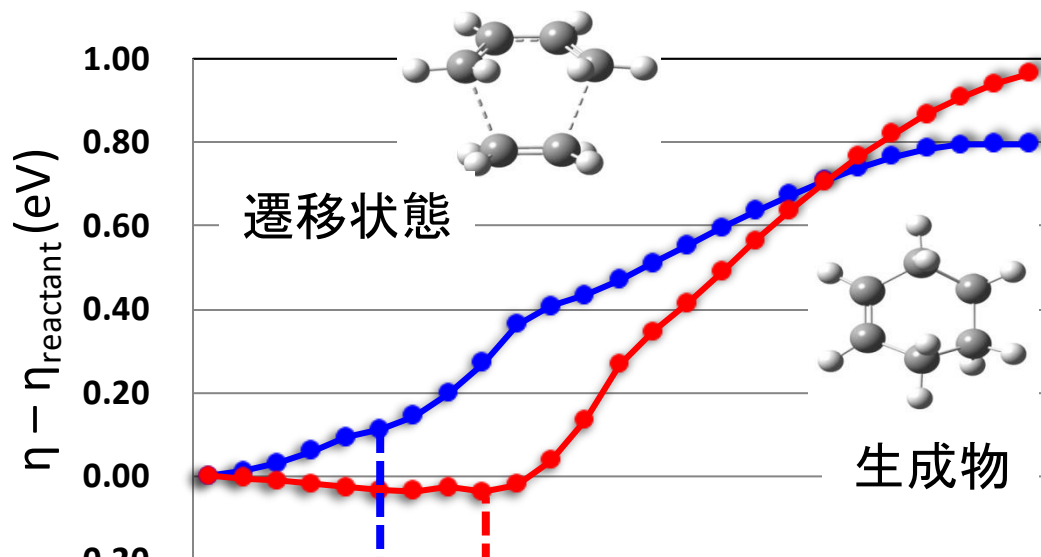
$$\text{LUMOエネルギー } \varepsilon_{LUMO} = -EA$$

シャム・シュリューター定理

[Sham and Schlüter, Phys. Rev. B 32, 3883, 1985.]

最外殻軌道エネルギーは占有数と無関係

化学反応と分子軌道との関係の再考



固有反応座標

図. 1,3-butadiene+ethylene錯体の
ディールス・アルダー反応の固有反応
座標上のグローバルハードネス
(HOMO-LUMOギャップの半分)の変化
[R. K. Singh & T. Tsuneda, J. Comput. Chem.,
34, 379, 2013.]

B3LYP: 単調増加

LC-BOP:
ほぼ一定 (先駆過程)
急速に増加 (後続過程)

η 一定 \rightarrow 電子移動

反応性軌道エネルギー論 (ROET)

[Tsuneda, Maeda, Harabuchi & Singh, Computation, 4, 23, 2016.]

コンセプチュアルDFT

ポテンシャルエネルギー論 フロンティア軌道論

福井関数の
統計力学的関係式

$$f = \left(\frac{\partial \mu}{\partial V} \right)_n = \left(\frac{\partial \rho}{\partial n} \right)_V$$

ヤナクの定理 (ε : 最外殻軌道エネルギー)

$$\mu = \frac{\partial E}{\partial n} = \varepsilon \quad \longrightarrow \quad f = \left(\frac{\partial \varepsilon}{\partial V} \right)_n$$

反応エネルギー論と反応電子論を結び付ける定理

ポテンシャルエネルギー論 フロンティア軌道論 反応性軌道エネルギー論

福井関数の
統計力学的関係式

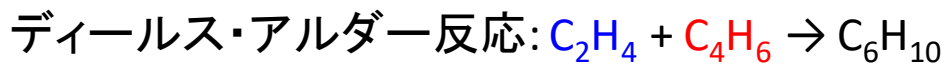
$$f = \left(\frac{\partial \mu}{\partial V} \right)_n = \left(\frac{\partial \rho}{\partial n} \right)_V = \left(\frac{\partial \varepsilon}{\partial V} \right)_n$$

化学反応とは、軌道の安定化により駆動される構造変化

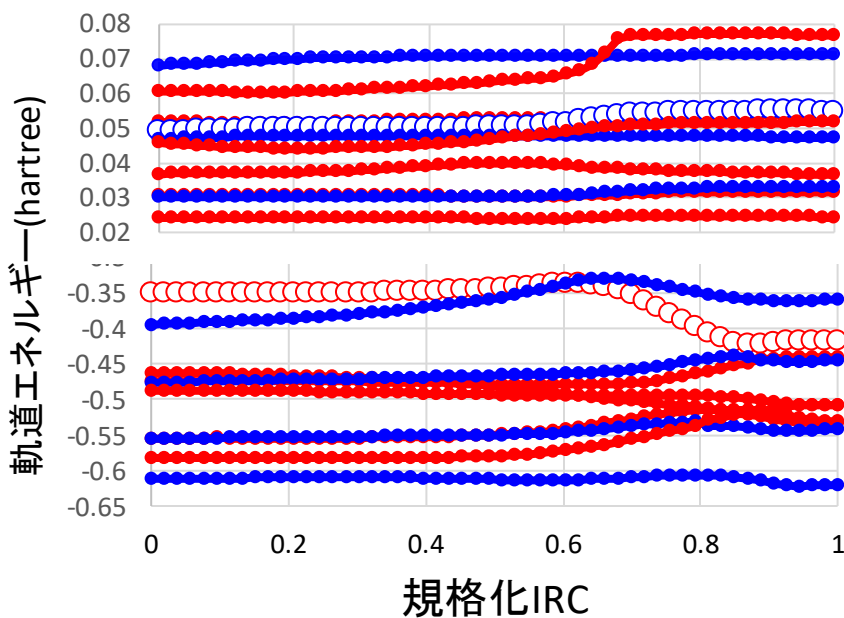
反応性軌道エネルギー論解析法

[Tsuneda & Singh, JCC, 35, 1093, 2014; Tsuneda, Singh & Chattaraj, PCCP, 20, 14211, 2018.]

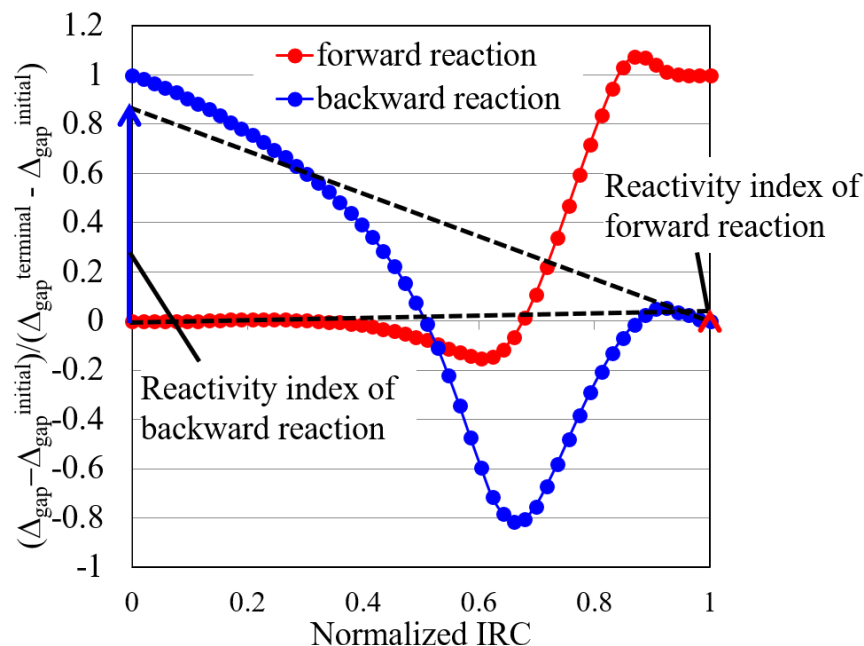
長距離補正(LC)DFTの定量的軌道エネルギーにより可能になった反応解析法



反応経路上の軌道エネルギー
の自動追跡 → 反応性軌道の特定



規格化反応ダイアグラムの構築と
軌道エネルギーギャップ勾配の計算



反応性軌道エネルギーダイアグラム:
あらゆる反応に適用可能
固有反応座標(IRC)の計算が必要

反応指標小(< 0.25)
⇒ 電子移動駆動
反応指標大(> 0.25)
⇒ ダイナミクス(構造変化)駆動

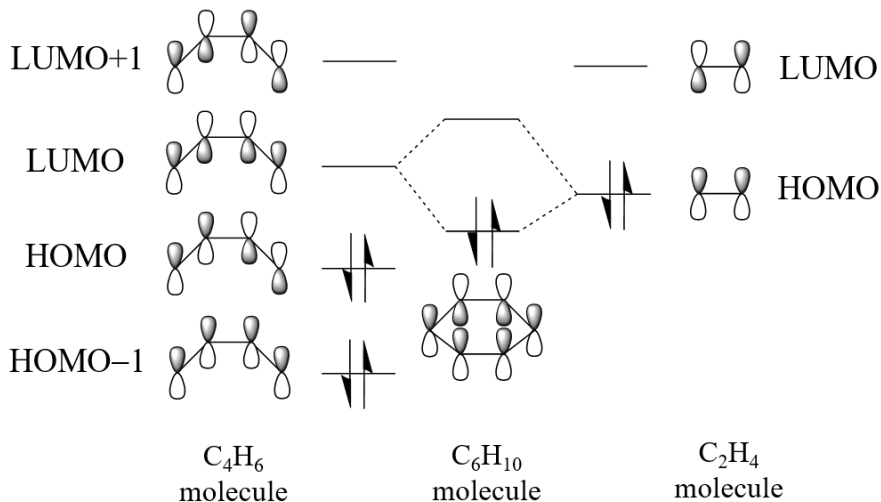
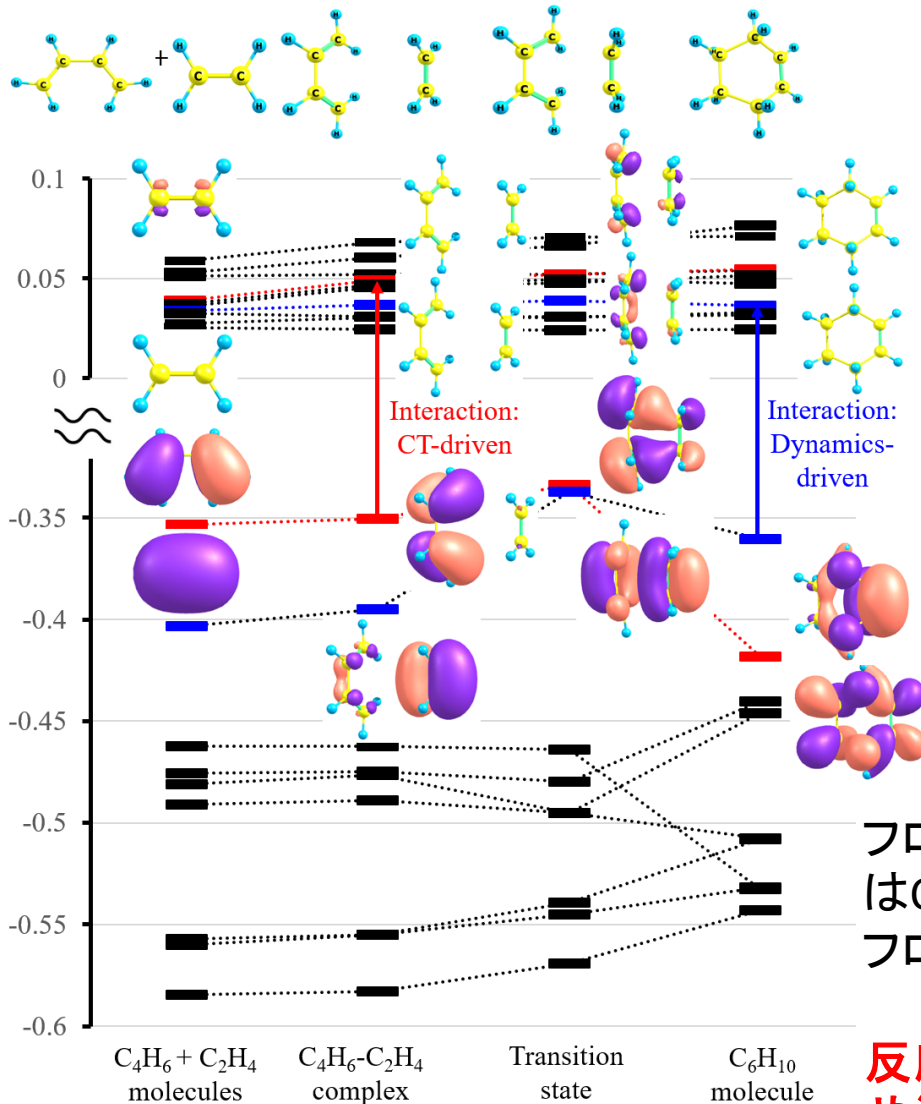
反応性軌道エネルギーダイアグラム

フロンティア軌道ダイアグラムに代わる高精度軌道エネルギーにもとづくダイアグラム

[Tsuneda et al., Phys. Chem. Chem. Phys. 20, 14211, 2018.]

図. ディールス・アルダー反応 $C_2H_4 + C_4H_6 \rightarrow C_6H_{10}$ の軌道エネルギーダイアグラム.

←フロンティア軌道ダイアグラム



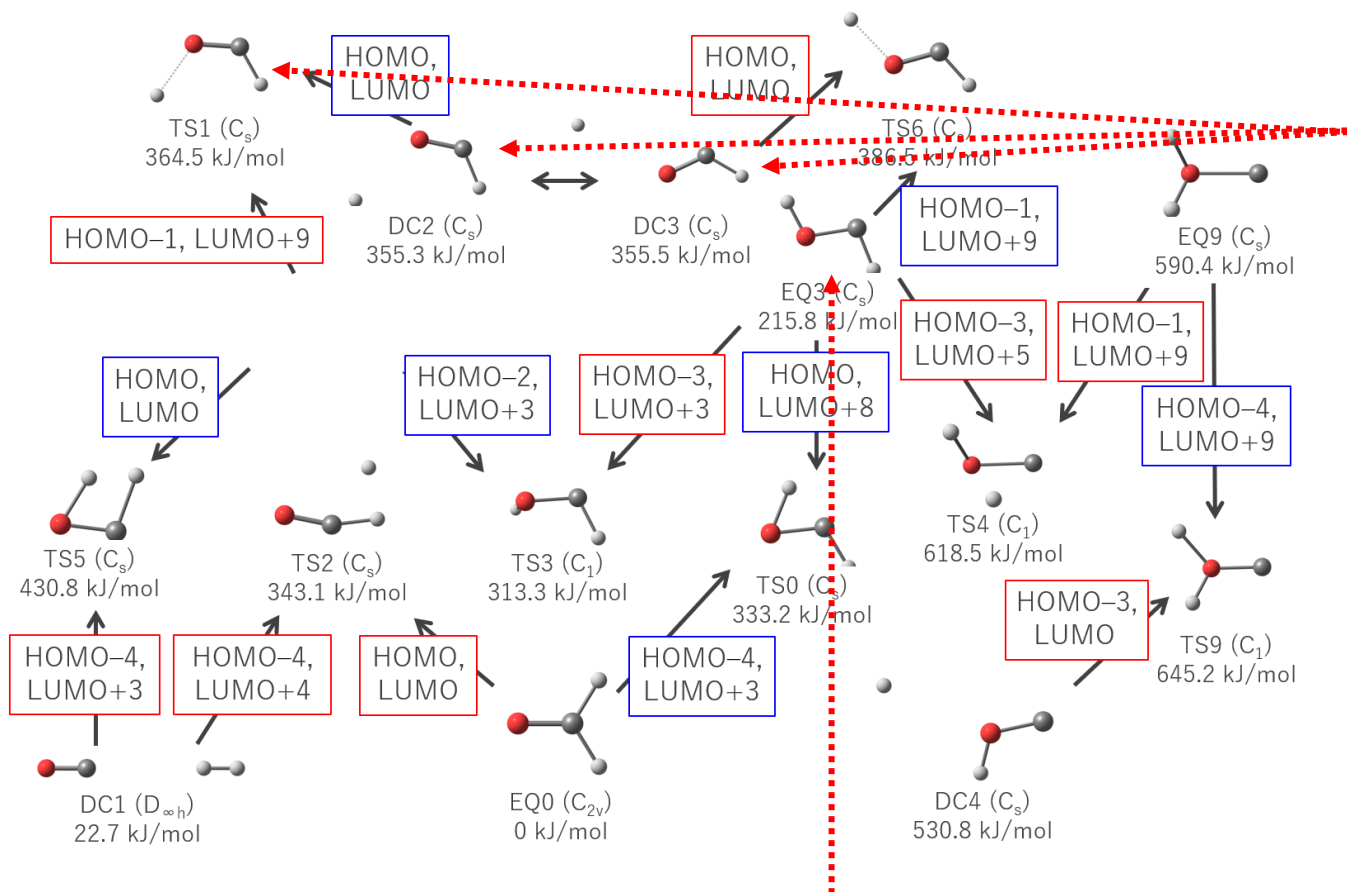
フロンティア軌道ダイアグラムとは逆に電子移動は C_4H_6 から C_2H_4 へ:
フロンティア軌道ダイアグラムの反応は逆反応

反応性軌道エネルギーダイアグラムは触媒反応や溶液反応などあらゆる反応に適用可能

グローバル反応経路地図の反応性軌道

[Hasebe, Tsutsumi, Taketsugu, & Tsuneda, J. Chem. Theory Comput., 17, 6901, 2021.]

図. ホルムアルデヒド分子の異性体間を結ぶ反応のグローバル反応経路地図



解離HCO + Hからの反応はHOMOとLUMOが駆動するものが多いが、HOCHを形成し、最安定なH₂COを生成する反応経路は存在しない

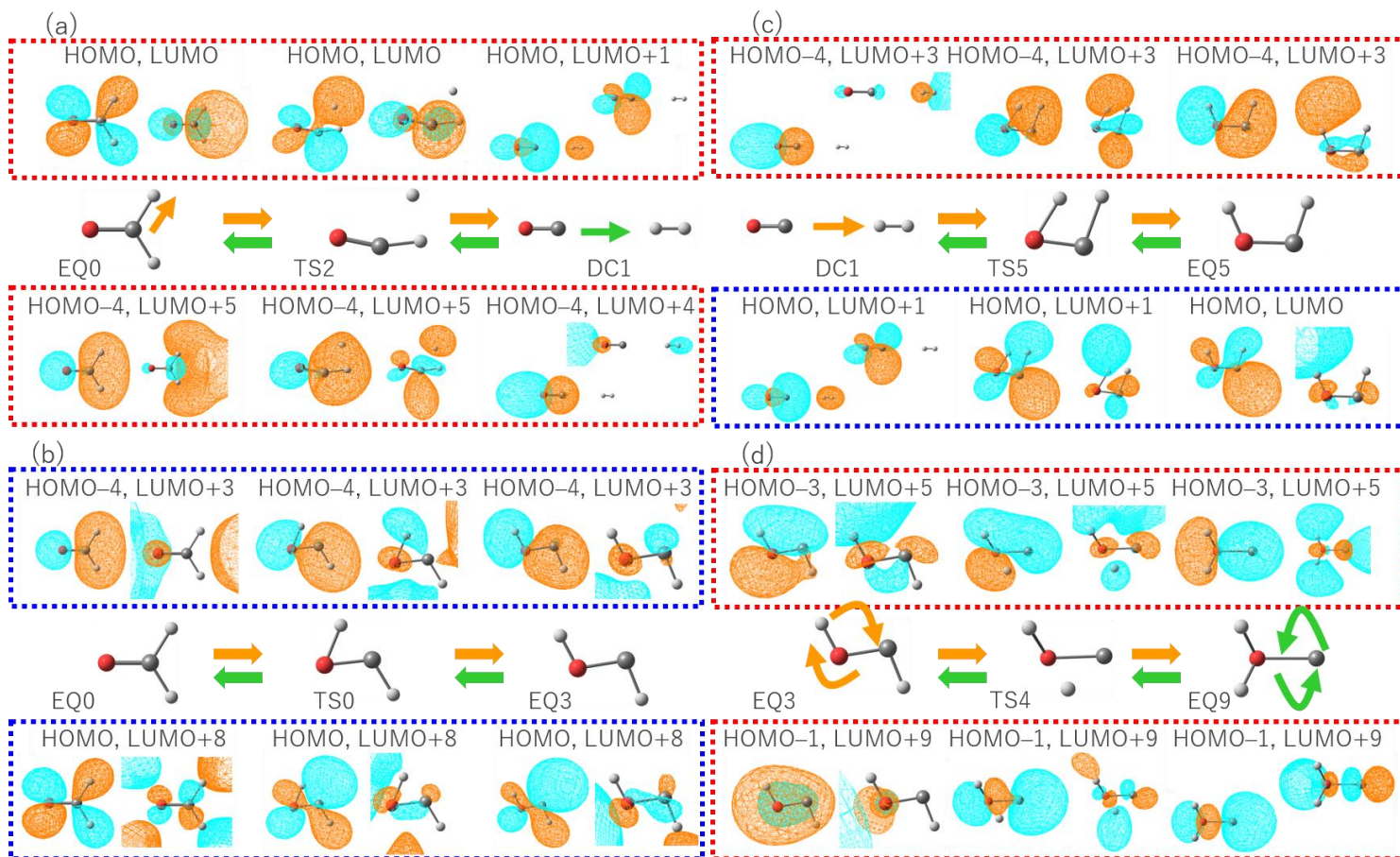
軌道論的に障害？

単一の分子からの反応では、反応性軌道対が一对一对応

反応性軌道による電子論ダイアグラム

[Hasebe, Tsutsumi, Taketsugu, & Tsuneda, J. Chem. Theory Comput., 17, 6901, 2021.]

図. ホルムアルデヒド分子の異性体間を結ぶ反応性軌道の変化とそれにより提案される電子論ダイアグラム(赤点線内が電子移動駆動、青点線内がダイナミクス駆動).



電子移動駆動
は反応性軌道
がかなり変化

ダイナミクス駆
動の反応性軌
道は軌道位相
を維持

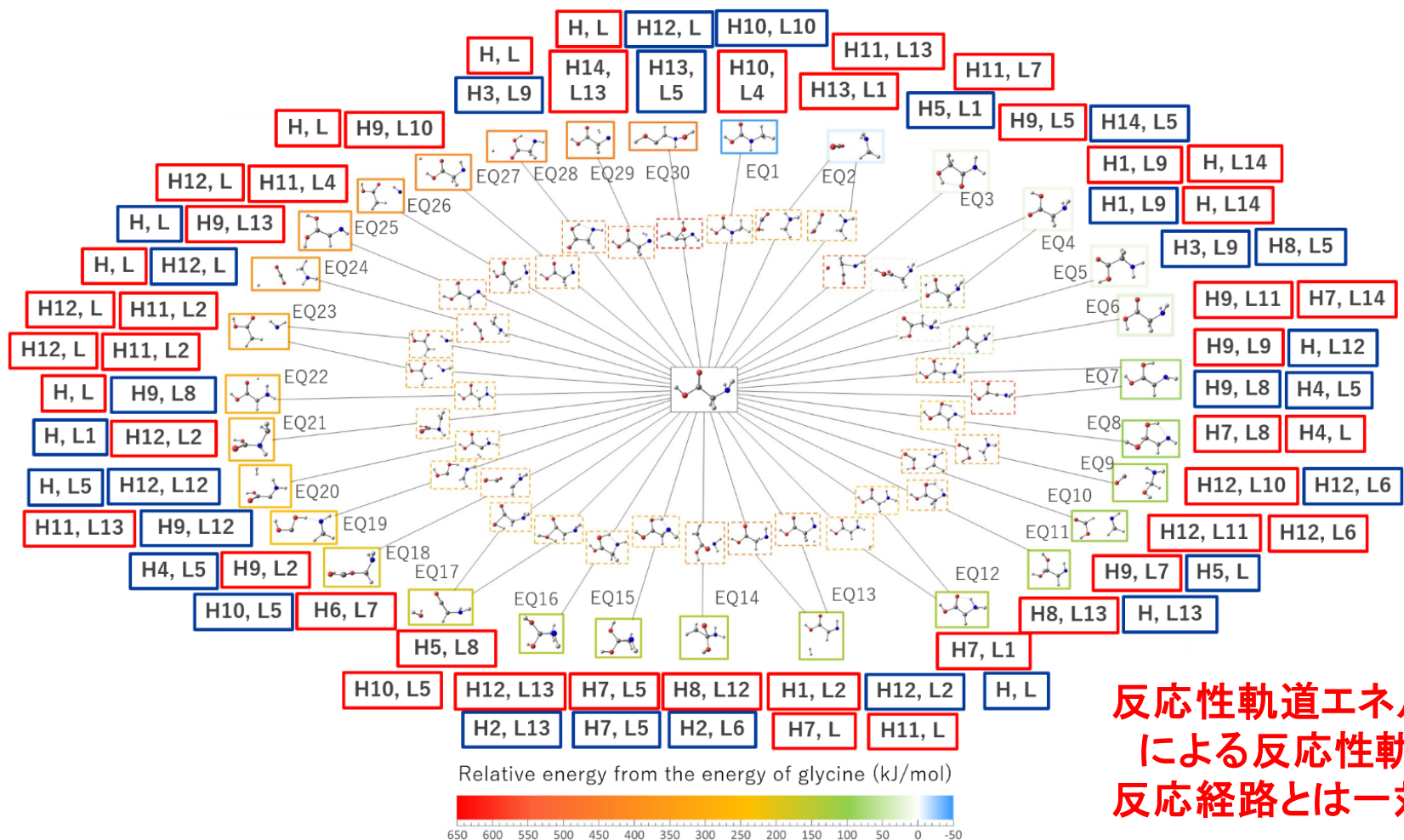
提案された電
子論ダイアグラ
ムは、有機電
子論ダイアグラ
ムと違うが妥当

反応性軌道と反応経路との一対一対応

[Hasebe, Tsutsumi, Taketsugu, & Tsuneda, J. Chem. Theory Comput., 17, 6901, 2021.]

グローバル反応経路地図(GRRM)上の占有・非占有反応性軌道ペア

図. グリシン異性化反応経路の反応性軌道(□が電子移動駆動、□がダイナミクス駆動)

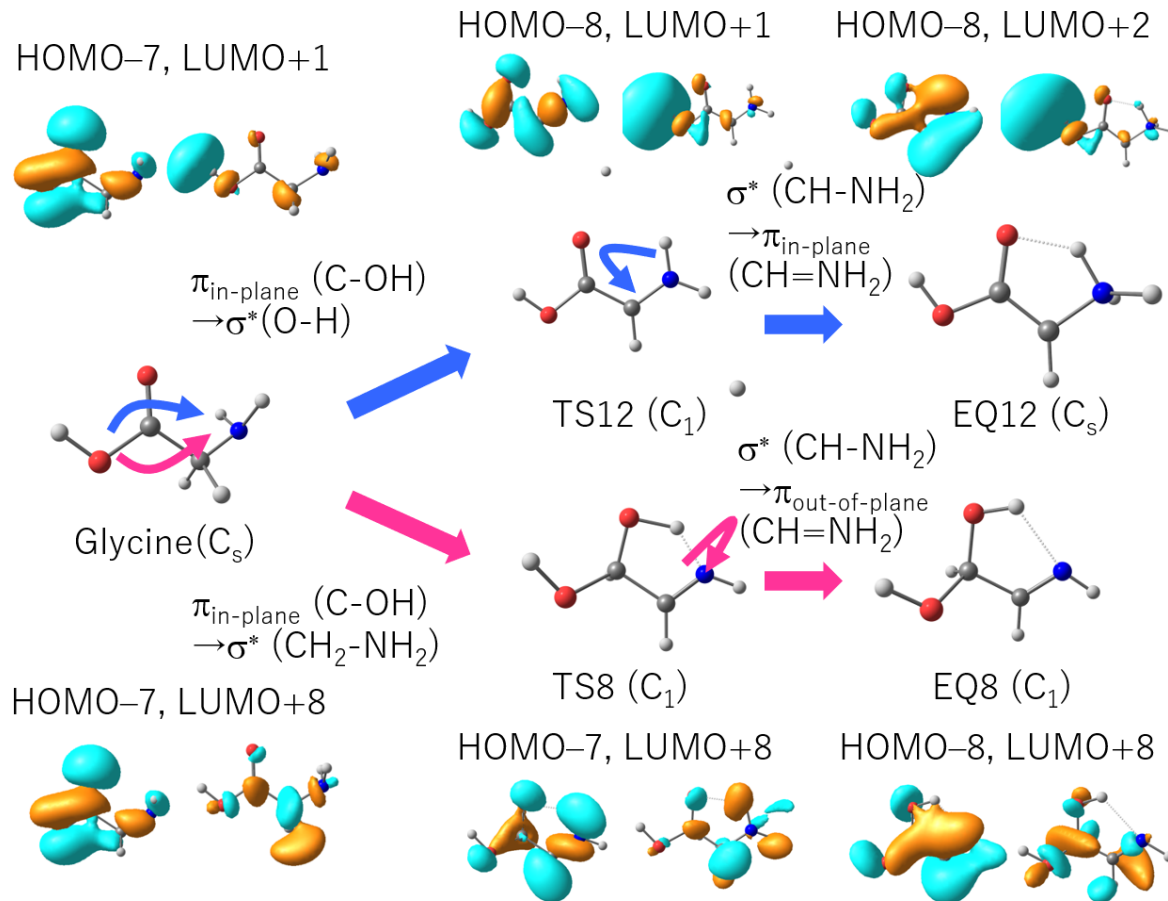


反応性軌道エネルギー論
による反応性軌道対と
反応経路とは一対一対応

ROETと有機電子論の反応解釈比較

[Hasebe, Tsutsumi, Taketsugu, & Tsuneda, J. Chem. Theory Comput., 17, 6901, 2021.]

図. グリシン分子の異性化反応の反応経路の例
(\rightarrow はEQ8、 \rightarrow はEQ12へ向かう電子遷移).



反応性軌道
エネルギー論:

両経路ともHOMO-7が
占有反応性軌道
両経路とも、**C-OH結合の
面内 π 軌道から σ^* 軌道への
電子遷移**で開始



その後、両経路とも**CH=NH₂
結合の π 軌道へ電子遷移**
EQ8では**面外 π 軌道**へ、
EQ12では**面内 π 軌道**へ

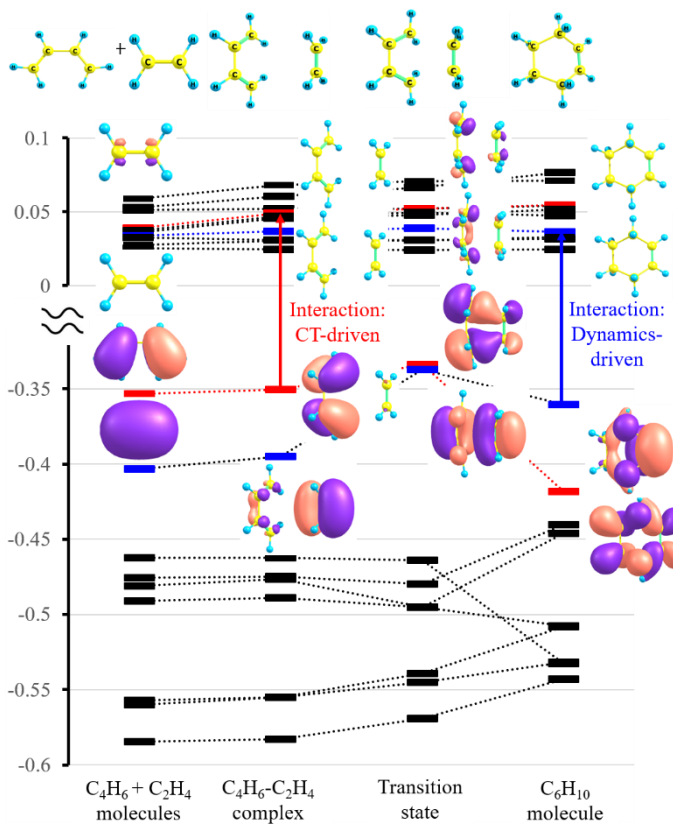


有機電子論:
**C=O基 (EQ8) あるいは
NH₂基 (EQ12) の
孤立電子対がHを攻撃**

分子軌道認証

反応性軌道エネルギー ダイアグラム

[Tsuneda, Singh & Chattaraj, Phys. Chem. Chem. Phys., 20, 14211, 2018.]

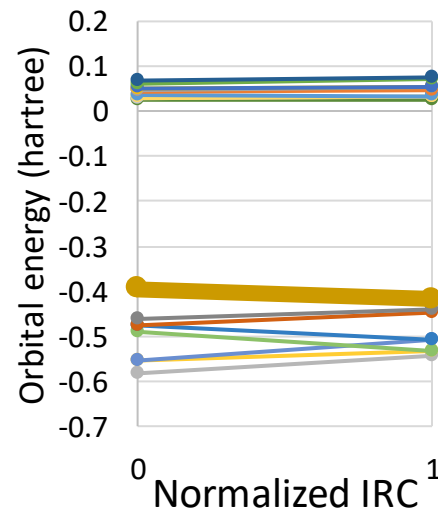
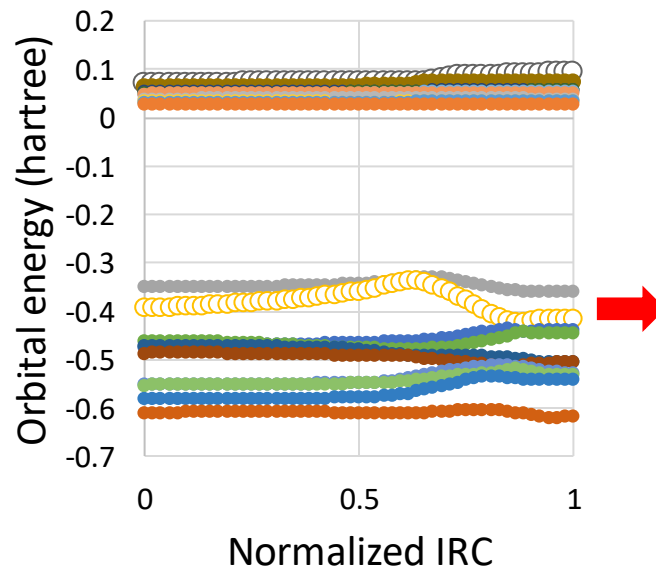


反応性軌道エネルギー論

最大の問題: 高コストのIRC計算
が必要であること

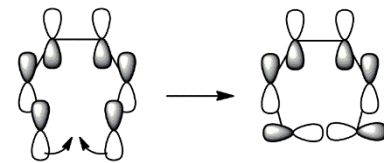
反応性軌道エネルギー論の
解析からIRC計算を省く

反応経路IRC上の
自動軌道認証
→学習データに



分子軌道認証

自動電子論解析



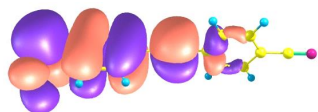
機械学習で反応物・
生成物のMOを認証

データ科学の理論科学への応用

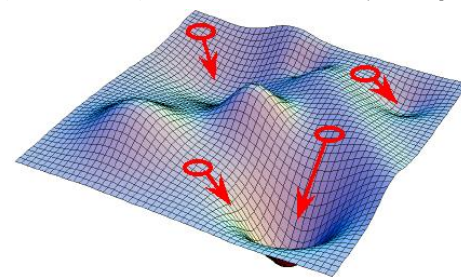
[Rupp, von Lilienfeld & Burke, J. Phys. Chem. 148, 241743, 2018.]

化学物性 ケモインフォマティクス

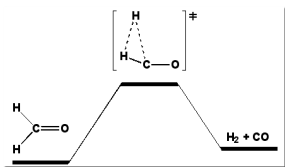
ポテンシャルエネルギー曲面



帰納的
End to End

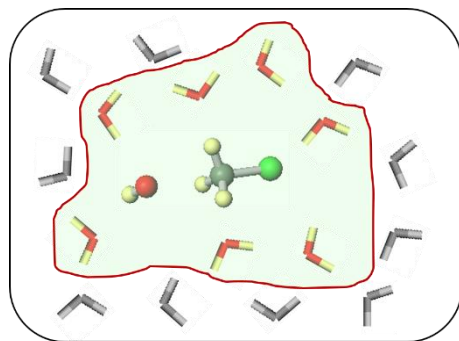


エネルギー

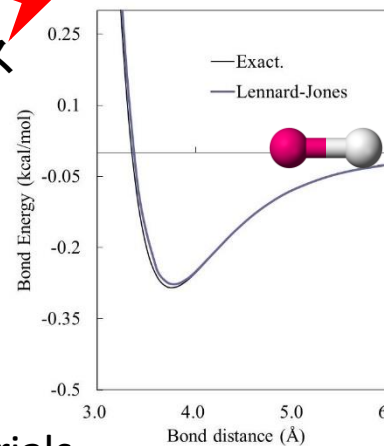
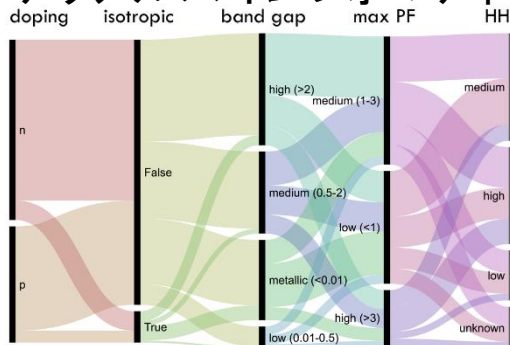


バイオインフォマティクス
分子動力学

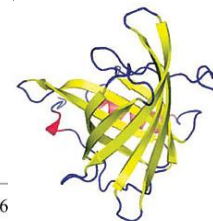
反応モデル



マテリアルズインフォマティクス



タンパク質
設計



DFTは演繹的データ科学

[Tsuneda, The Chemical Record, 19, 1, 2019.]

データ科学における予測モデルの決定プロセス

帰納的
End to End

1. 予測に寄与する**記述子を収集**
2. **パラメータ**を使ったデータ科学的モデルで**予測関数を決定**
3. 汎化性能を上げるために**特徴量の種類を増やしてモデルを洗練化**
→過学習を避けるために**特徴量を削減**



DFT汎関数の開発プロセス

演繹的
Origin to End

1. 系の電子状態に寄与する**物理的効果を収集**
2. **半経験的パラメータ**を使った物理的効果を結合したモデルで**汎関数を決定**
3. 適用可能性を改善するために**物理的効果の種類を増やして汎関数を洗練化**
→ポテンシャルの偽の極小点を避けるため、**半経験的パラメータの数を削減**

DFT汎関数開発は化学において最も成功したデータ科学

軌道認証法1: 予測関数の記述子

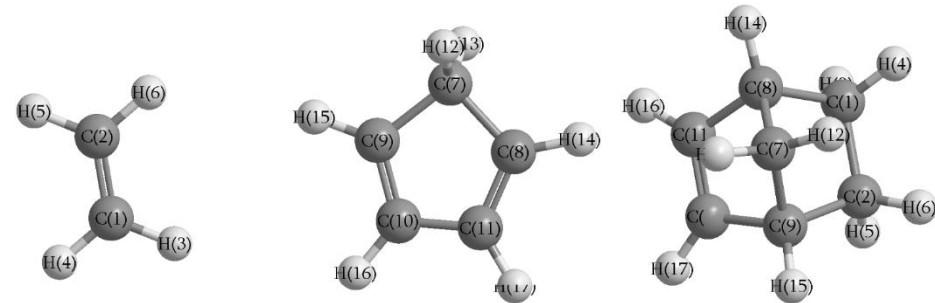
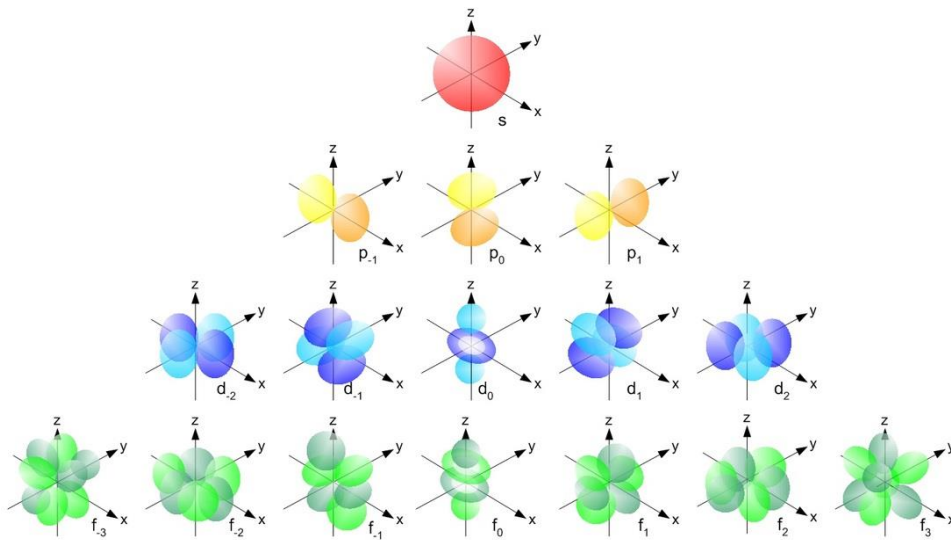
機械学習の記述子: **互いに独立でない**と予測精度も汎化性能も低くなる
完全に独立な変数のみ採用

各原子種の各AOのMO係数:

$ns, np_x, np_y, np_z, nd_{-2}, nd_{-1}, nd_0, nd_{+1}, nd_{+2},$
 $nf_{-3}, nf_{-2}, nf_{-1}, nf_0, nf_{+1}, nf_{+2}, nf_{+3}$

主MO係数の原子の番号:

各MOの1、2、3番目の大きさの
MO係数を持つAOの原子番号

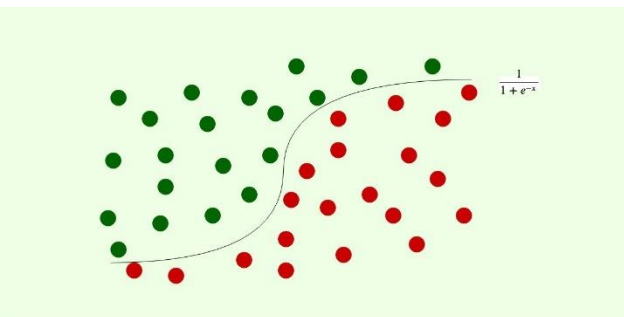


軌道エネルギー:

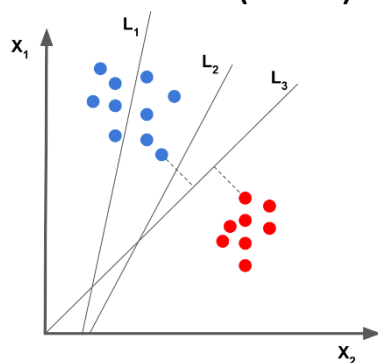
認証性能を高めるために
標準化した軌道エネルギー

軌道認証法2: 認証予測モデル

ロジスティック回帰



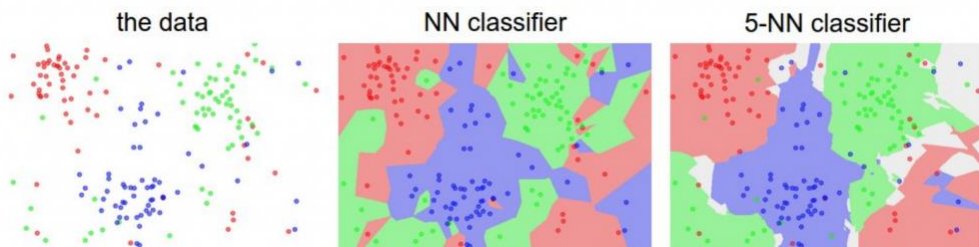
サポートベクターマシン(SVM)



学習プロセス:
プログラム言語: Python
ライブラリ: scikit learn

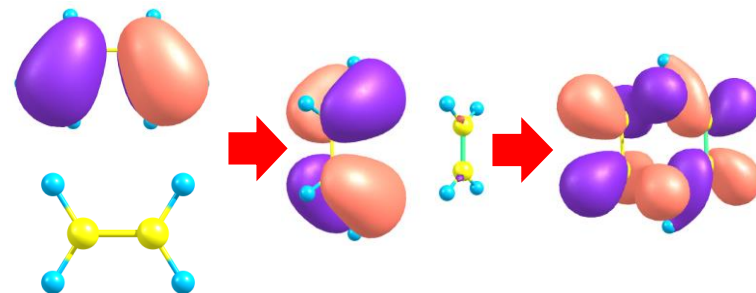
5種の予測モデル:
重み (sample-weight)
対応 (True) → 10
非対応 (False) → 1

k近傍法(kNN) → sample-weightが使えない

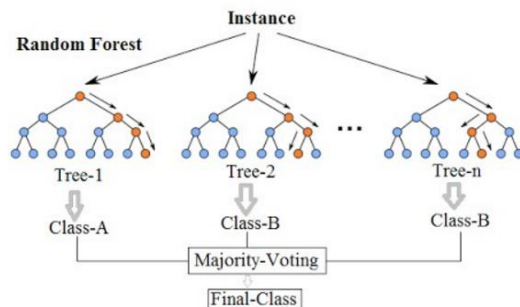
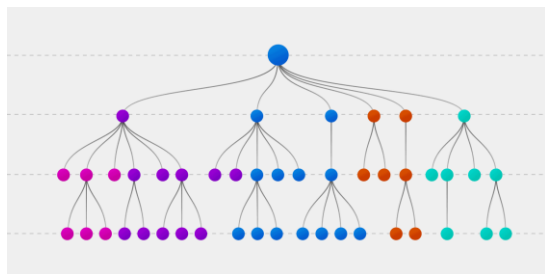


決定木

ランダムフォレスト



学習反応系:
43反応(広範な典型反応)
+ 18反応(有機反応)
IRC計算により特定したMOの組



軌道認証法3: 予測による認証

図. 軌道認証のアウトプット例

機械学習予測モデルと 使った軌道認証

1. 機械学習認証: 予測モデル
を使い、各生成物MOに対応する反応物MOを特定. 2つ以上のMOが特定される場合は, 3つまで記録.

2. 軌道エネルギー認証: 異なる
MOについて2つ以上のMOが特定される場合, 軌道エネルギーの最も近いMOを選択.

3. 最終認証: 残りのMOは, 特定されてないMOのうち軌道エネルギーの近いMOに一旦特定. 2に戻る(3回繰り返し).

Model in complete form:

```
RandomForestClassifier(bootstrap=True, class_weight=None, criterion='gini',  
max_depth=None, max_features='auto', max_leaf_nodes=None,  
min_impurity_decrease=0.0, min_impurity_split=None,  
min_samples_leaf=1, min_samples_split=2,  
min_weight_fraction_leaf=0.0, n_estimators=100, n_jobs=None,  
oob_score=False, random_state=None, verbose=0,  
warm_start=False)
```

```
<class 'numpy.ndarray'>
```

Orbital recognition evaluation:

```
[1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0  
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0  
0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0  
0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
```

Score of reaction 28: 0.9649122807017544

Orbital recognition in machine learning:

```
[[ 0 1 2 -1 4 5 6 7 8 -1 -1 -1 12 -1 14 15 16 17]  
 [ 1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1]  
 [-1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1 -1]]
```

First revision of orbital recognition:

```
[ 0 1 2 -1 4 5 6 7 8 -1 -1 -1 12 -1 14 15 16 17]
```

Second revision of orbital recognition:

```
[ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17]
```

Third revision of orbital recognition:

```
[ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17]
```

Fourth revision of orbital recognition:

```
[ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17]
```

Final orbital recognition result:

```
[ 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17]
```

Reactant molecules Reactant complex Product complex

| | MO (Mol.) | Orb. Ene. | | MO | Orb. Ene. | | MO | Orb. Ene. |
|------------------------------|--------------|-----------|----|--------|-----------|----|--------|-----------|
| React. occ. MO (forward): | HOMO-3 (# 1) | -0.7207 | -> | HOMO-4 | -0.6991 | -> | HOMO-4 | -0.8326 |
| React. unocc. MO (forward): | LUMO+8 (# 1) | 0.1662 | -> | LUMO+9 | 0.1754 | -> | LUMO+9 | 0.2210 |
| React. occ. MO (backward): | HOMO (# 2) | -0.4498 | <- | HOMO | -0.4503 | <- | HOMO | -0.3517 |
| React. unocc. MO (backward): | LUMO+1 (# 1) | 0.0461 | <- | LUMO | 0.0558 | <- | LUMO | 0.0238 |

分子軌道認証結果

軌道認証率

反応錯体 ↔ 生成錯体

100%に近い認証: 99.6% (42典型反応)、98.2% (61反応)

ランダムフォレストがベスト

反応分子 ↔ 生成錯体

反応分子 ↔ 生成分子

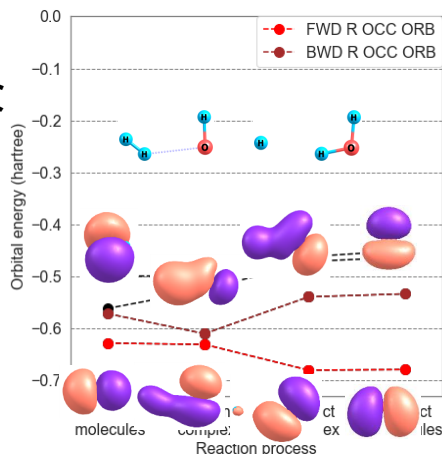
実用上問題ないレベル: **イオン反応の非占有軌道の認証率は低い**

決定木がベスト

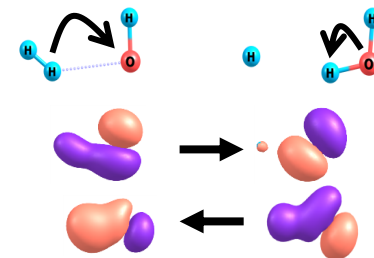
分子軌道認証が実現すること

反応性軌道エネルギー論 (ROET) ダイアグラムの自動生成

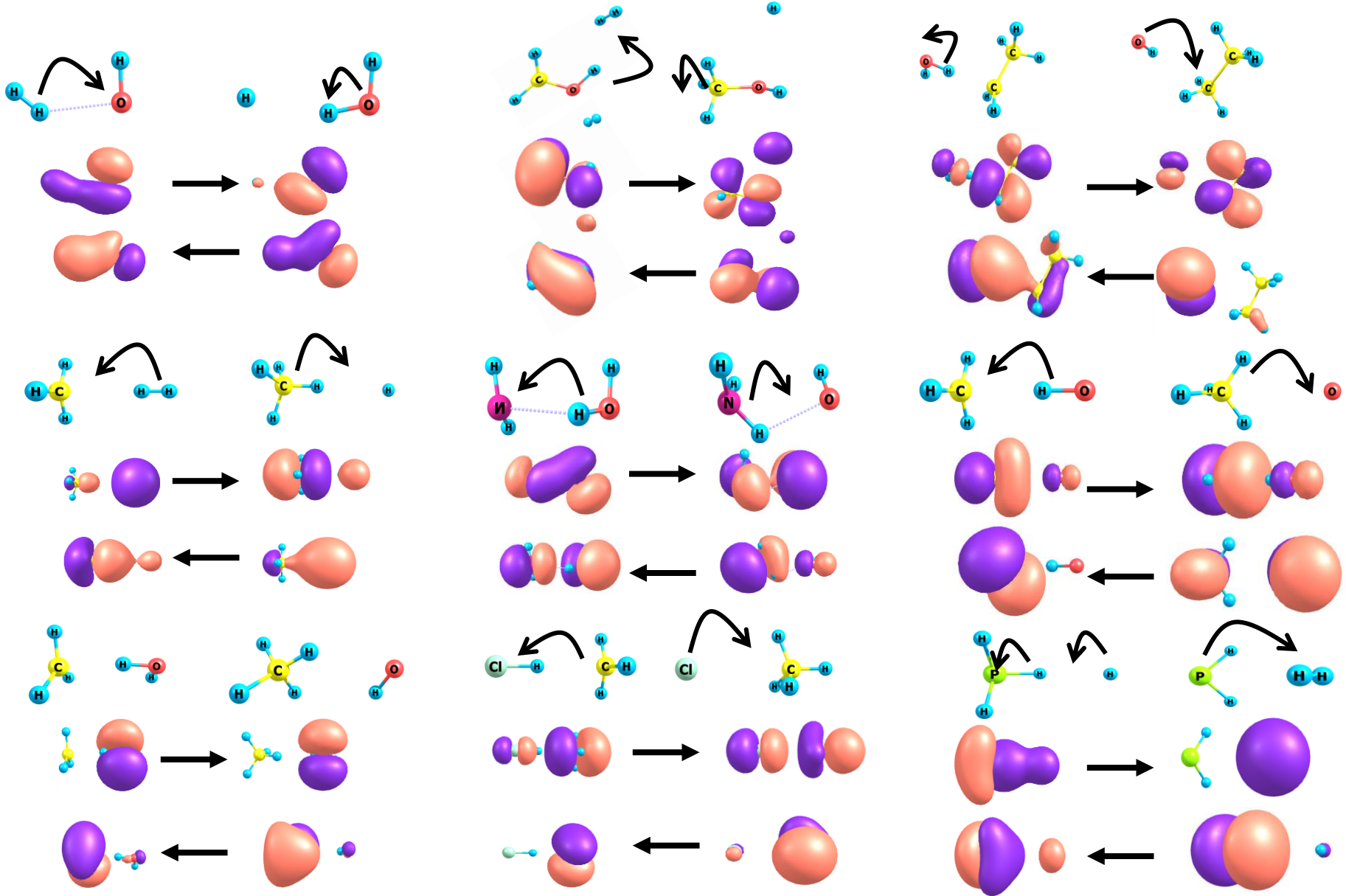
フロンティア軌道論的な
反応電子論ダイアグラ
ムの自動生成



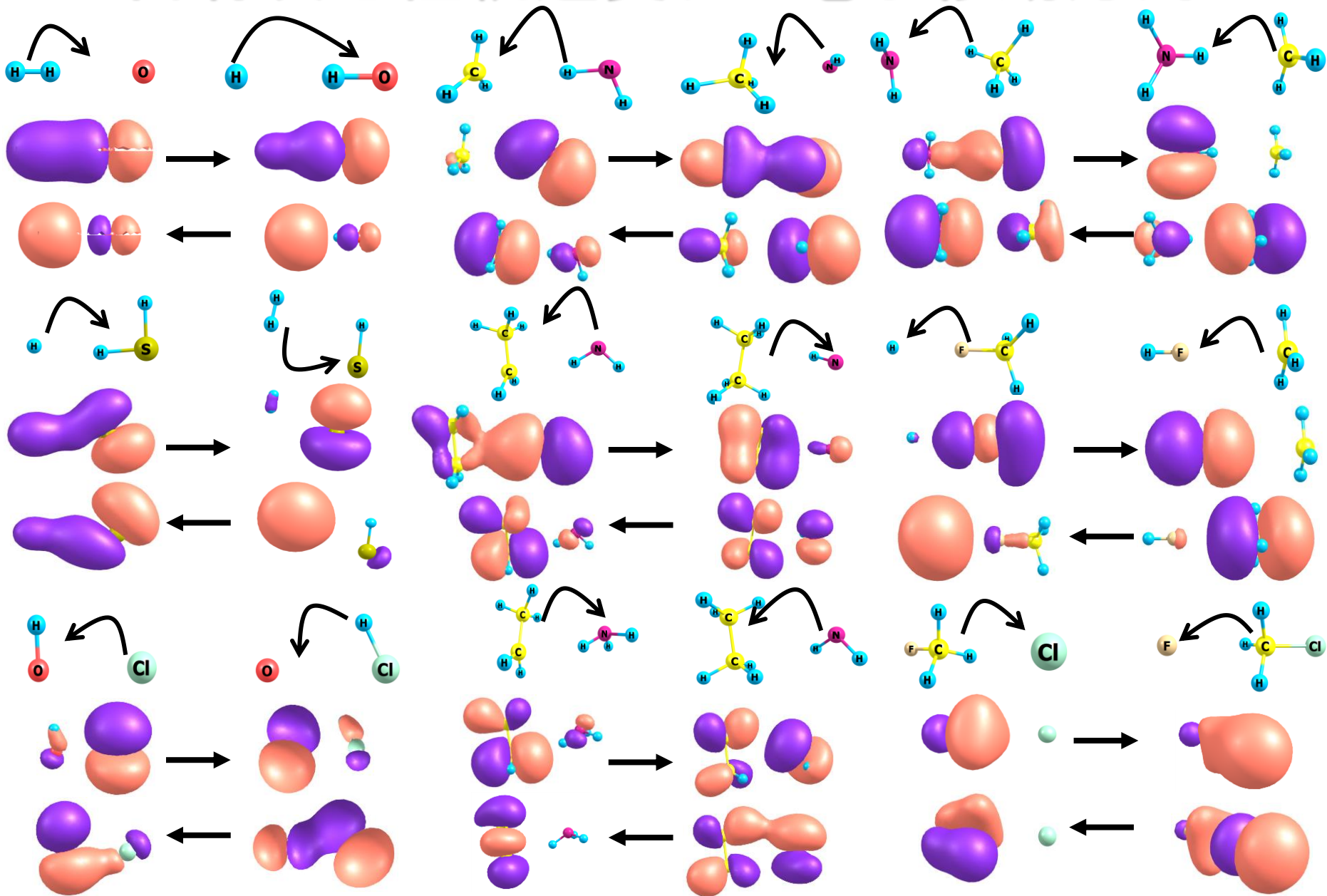
有機電子論的な電子
移動解析ダイアグラ
ムの自動生成



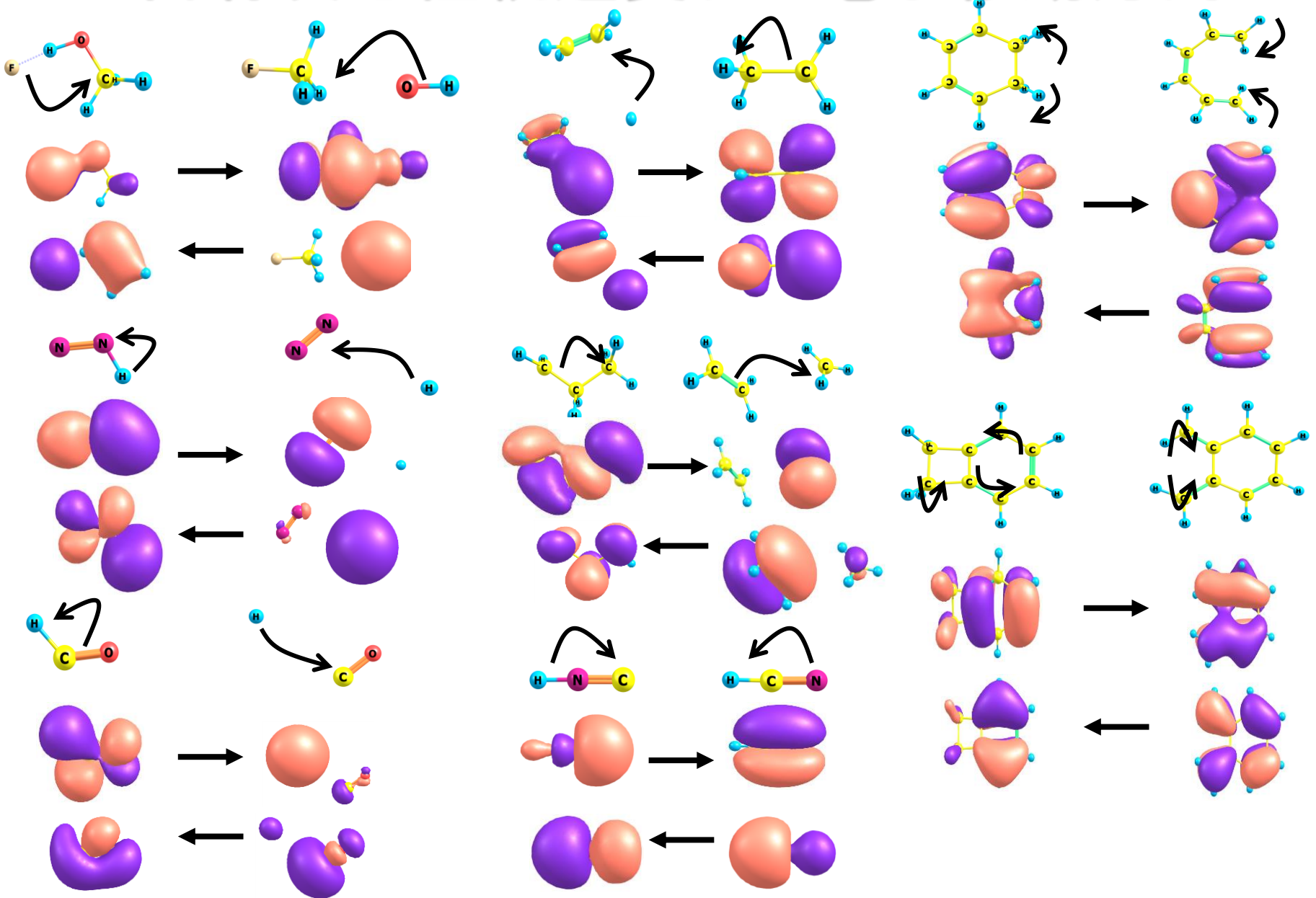
占有反応性軌道変化と電子移動方向



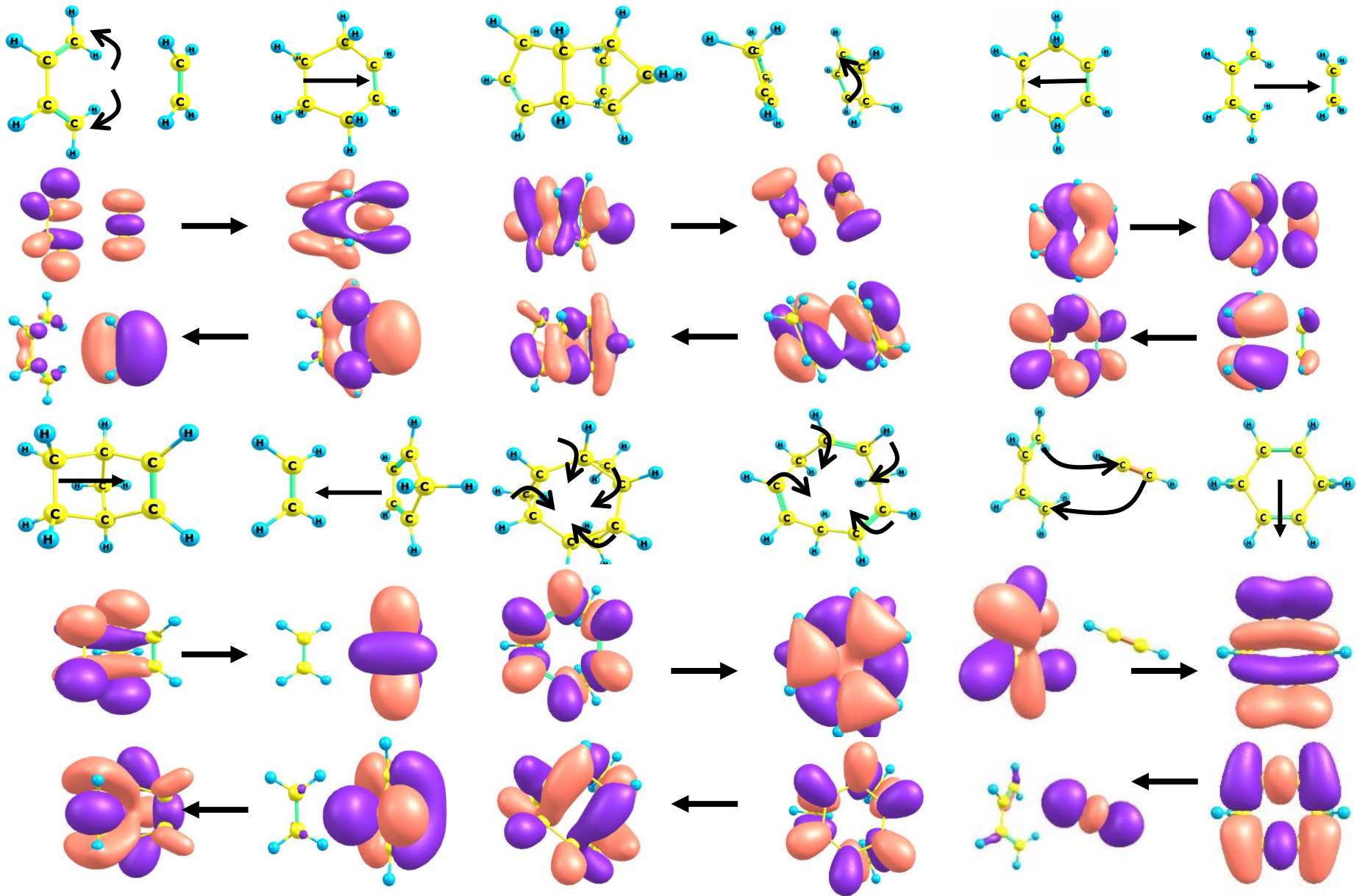
占有反応性軌道変化と電子移動方向



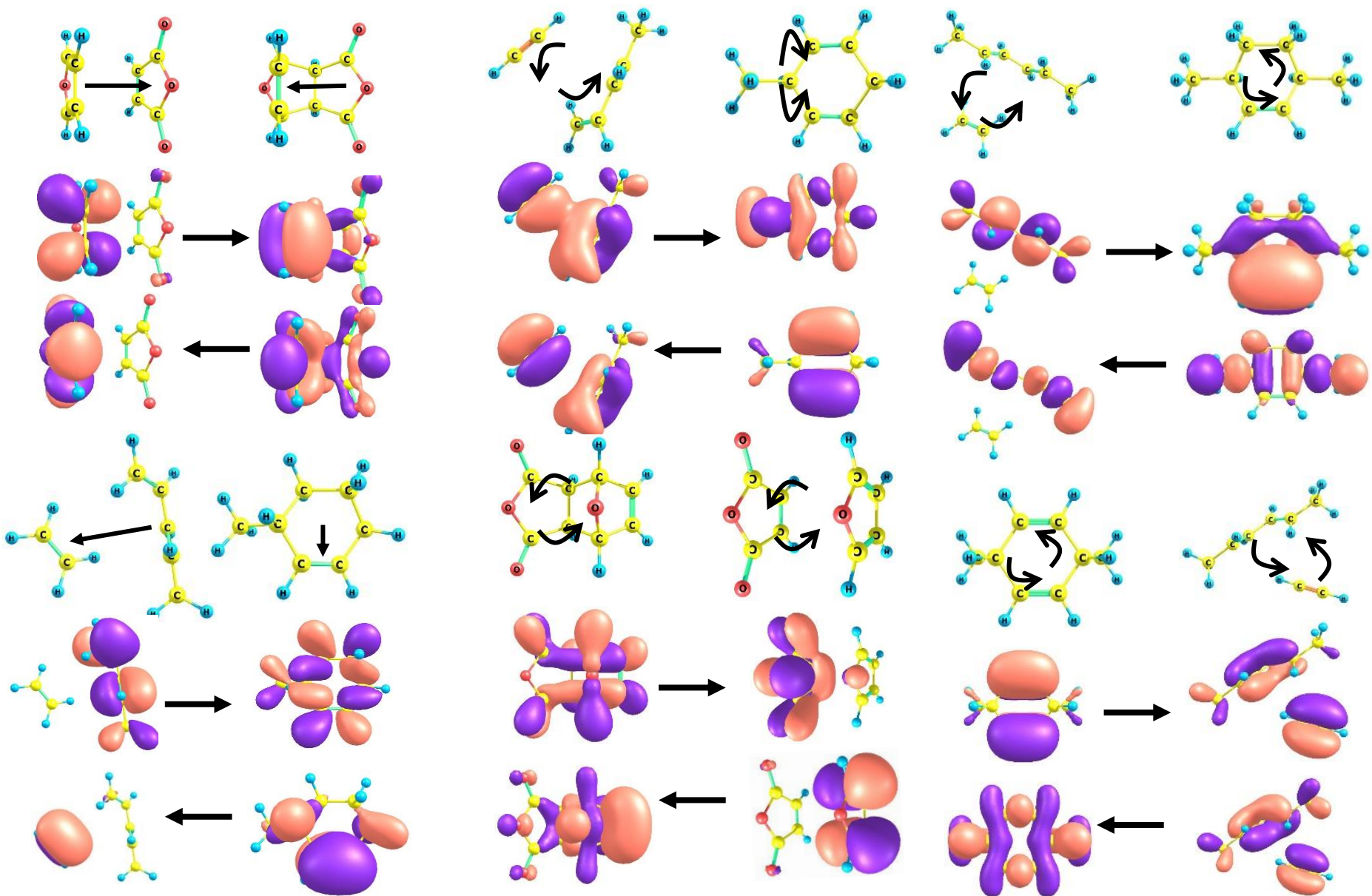
占有反応性軌道変化と電子移動方向



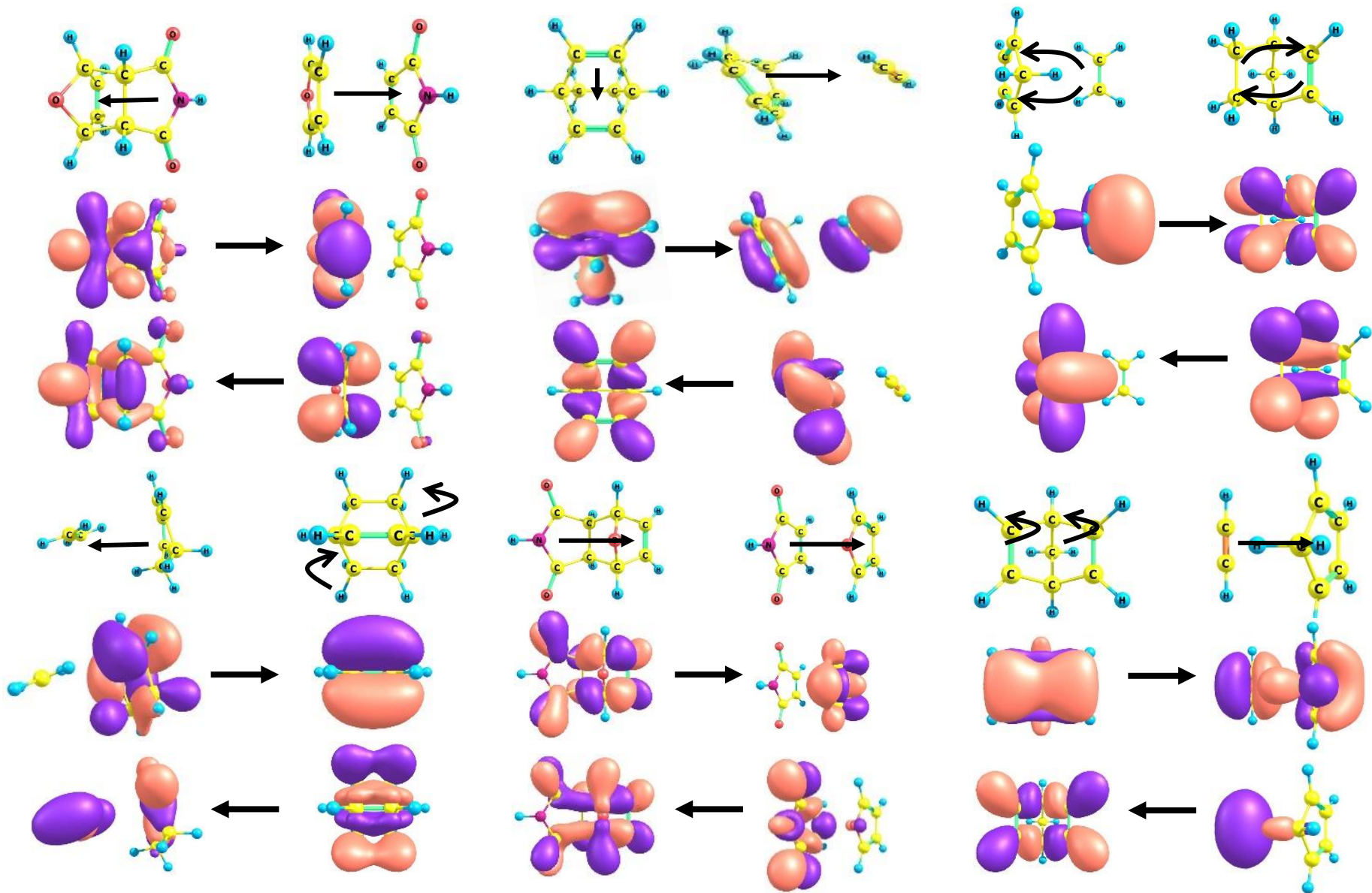
占有反応性軌道変化と電子移動方向



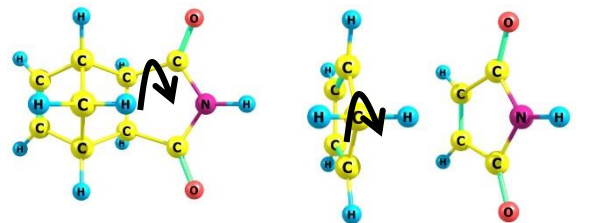
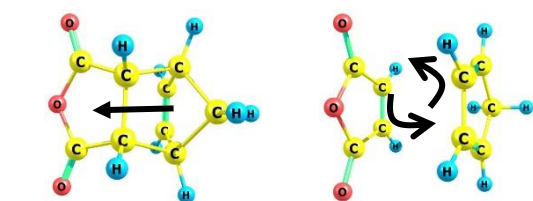
占有反応性軌道變化と電子移動方向



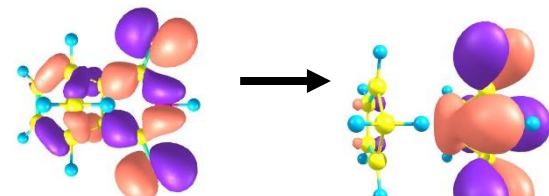
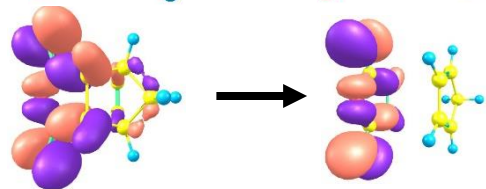
占有反応性軌道変化と電子移動方向



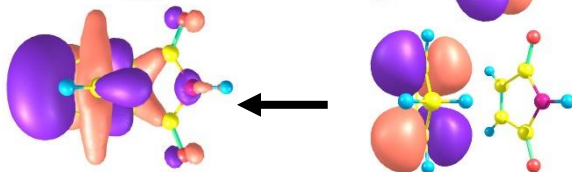
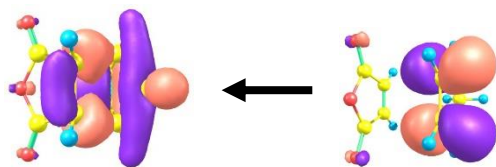
占有反応性軌道変化と電子移動方向



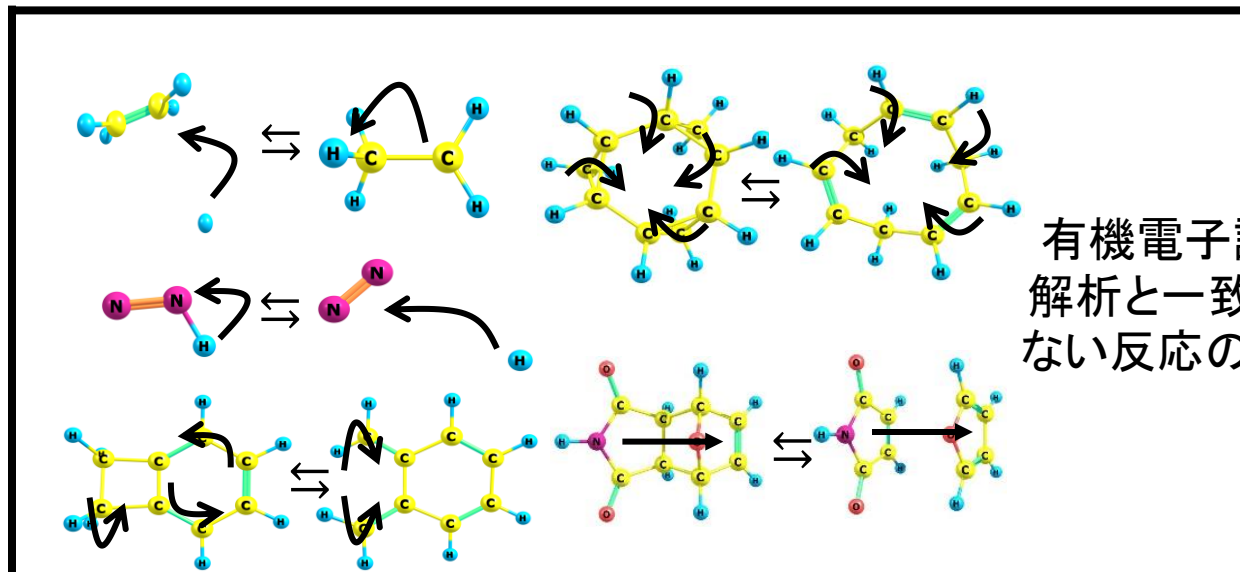
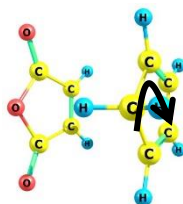
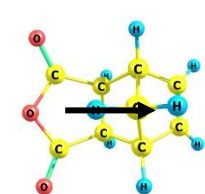
占有反応性軌道変化は
反応全体における
本来の電子遷移を明らかに



フロンティア軌道論的な
ダイアグラム



有機電子論解析の矢印方向
と似ているが
必ずしも一致しない



有機電子論
解析と一致し
ない反応の例

マリケンポピュレーション解析は正しいか？

図. 実際の電子移動方向とマリケンポピュレーション解析の結果の比較

Hydrogen Transfer Reactions

- (1) $\text{H} + \text{HCl} \rightleftharpoons \text{HCl} + \text{H}$
- (2) $\text{OH} + \text{H}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{H}$
- (3) $\text{CH}_4 + \text{H} \rightleftharpoons \text{CH}_3 + \text{H}_2$
- (4) $\text{CH}_4 + \text{OH} \rightleftharpoons \text{CH}_3 + \text{H}_2\text{O}$
- (5) $\text{CH}_3\text{OH} + \text{H} \rightleftharpoons \text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2$
- (6) $\text{H}_2 + \text{H} \rightleftharpoons \text{H} + \text{H}_2$
- (7) $\text{NH}_3 + \text{OH} \rightleftharpoons \text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$
- (8) $\text{CH}_4 + \text{Cl} \rightleftharpoons \text{CH}_3 + \text{HCl}$
- (9) $\text{C}_2\text{H}_6 + \text{OH} \rightleftharpoons \text{C}_2\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O}$
- (10) $\text{H}_2 + \text{F} \rightleftharpoons \text{HF} + \text{H}$
- (11) $\text{CH}_3 + \text{OH} \rightleftharpoons \text{CH}_4 + \text{O}$
- (12) $\text{PH}_3 + \text{H} \rightleftharpoons \text{PH}_2 + \text{H}_2$
- (13) $\text{H} + \text{OH} \rightleftharpoons \text{H}_2 + \text{O}$
- (14) $\text{H}_2\text{S} + \text{H} \rightleftharpoons \text{SH} + \text{H}_2$
- (15) $\text{Cl} + \text{OH} \rightleftharpoons \text{HCl} + \text{O}$
- (16) $\text{NH}_2 + \text{CH}_3 \rightleftharpoons \text{NH} + \text{CH}_4$
- (17) $\text{NH}_2 + \text{C}_2\text{H}_5 \rightleftharpoons \text{NH} + \text{C}_2\text{H}_6$
- (18) $\text{NH}_3 + \text{C}_2\text{H}_5 \rightleftharpoons \text{NH}_2 + \text{C}_2\text{H}_6$
- (19) $\text{NH}_2 + \text{CH}_4 \rightleftharpoons \text{NH}_3 + \text{CH}_3$
- (20) $\text{cis-C}_5\text{H}_8 \rightleftharpoons \text{cis-C}_5\text{H}_8$

Heavy-Atom Transfer Reactions

- (21) $\text{N}_2\text{O} + \text{H} \rightleftharpoons \text{N}_2 + \text{OH}$
- (22) $\text{H} + \text{FH} \rightleftharpoons \text{HF} + \text{H}$
- (23) $\text{H} + \text{FCH}_3 \rightleftharpoons \text{HF} + \text{CH}_3$

Nucleophilic Substitution Reactions

- (24) $\text{CH}_3\text{F} + \text{F}^- \rightleftharpoons \text{FCH}_3 + \text{F}^-$
- (25) $\text{F}^- + \text{CH}_3\text{Cl} \rightleftharpoons \text{Cl}^- + \text{CH}_3\text{F}$
- (26) $\text{OHCH}_3 + \text{F}^- \rightleftharpoons \text{OH}^- + \text{CH}_3\text{F}$
- (27) $\text{Cl}^- \cdots \text{CH}_3\text{Cl} \rightleftharpoons \text{ClCH}_3 \cdots \text{Cl}^-$

Unimolecular and Association Reactions

- (28) $\text{HN}_2 \rightleftharpoons \text{H} + \text{N}_2$
- (29) $\text{HCO} \rightleftharpoons \text{CO} + \text{H}$
- (30) $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_4 \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CH}_2$
- (31) $\text{CH}_3 + \text{C}_2\text{H}_4 \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$
- (32) $\text{HCN} \rightleftharpoons \text{HNC}$

Electrocyclic Reactions

- (33)
- (34)
- (35)

Sigmatropic Shifts

- (36)
- (37)
- (38)

順反応で
逆

Cycloaddition

- (39)
- (40)
- (41)

逆反応で
逆

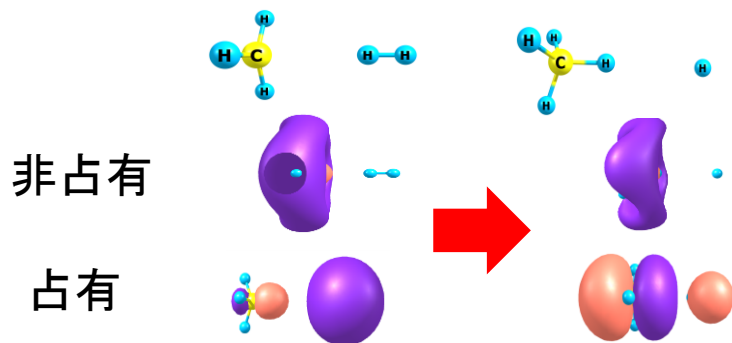
Cycloreversions

- (42)
- (43)

両方向で
逆

24%の2体反応について逆
⇒ 反応性軌道以外の軌道の寄与
⇒ マリケンポピュレーションの限界

反応性軌道



反応性軌道の特徴

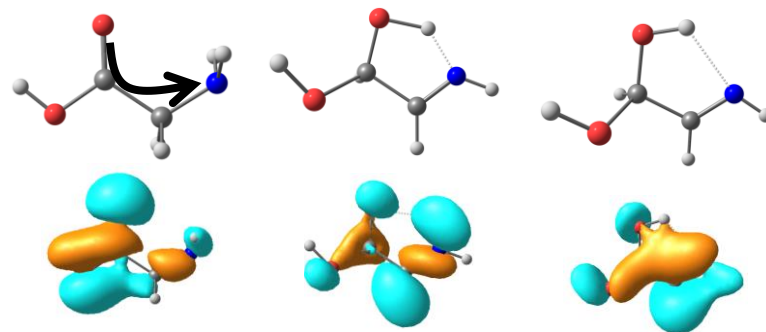
反応性軌道は結合性軌道でも
反結合性軌道でもなく、
電子遷移しやすく
結合形態の異なる軌道対

反応が進行する条件

1. 反応を駆動する電子遷移を導くように、
反応性軌道間の交換相互作用が大きい
2. 結合間の電子遷移がスムーズ
→結合のない原子間の電子遷移は進行しにくい
3. 結合を連続的に形成しながら原子が移動
→離れた原子間の原子移動は進行しにくい

反応性
非占有
軌道

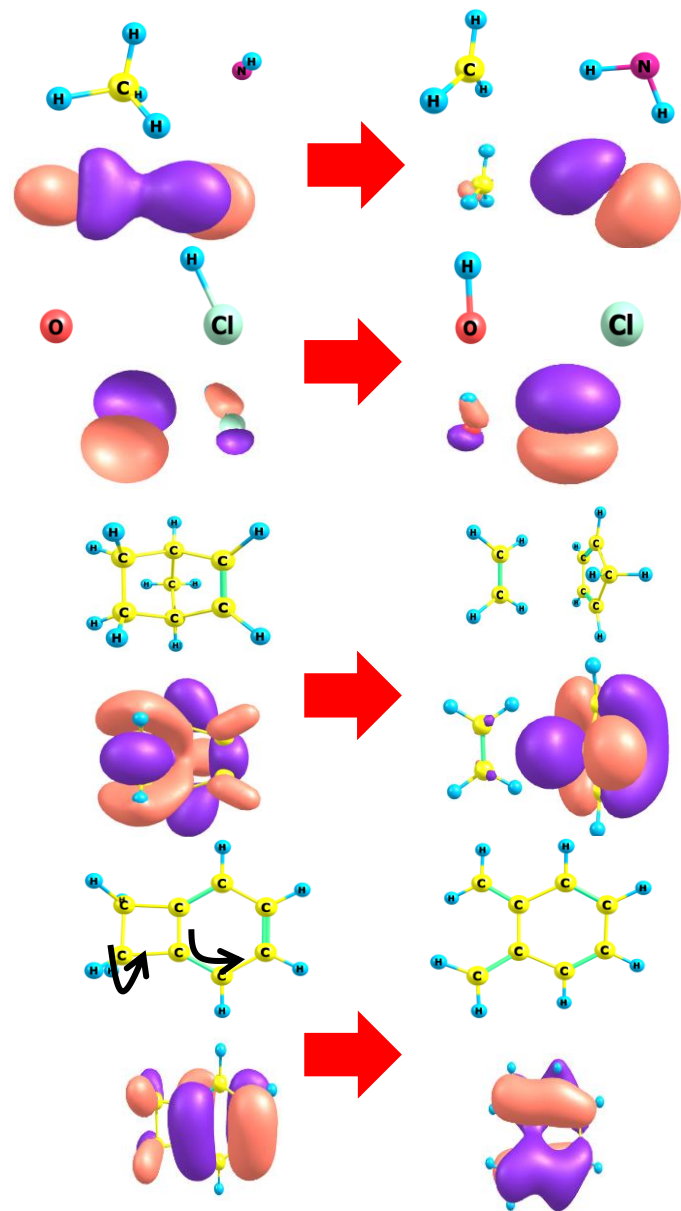
反応性
占有
軌道



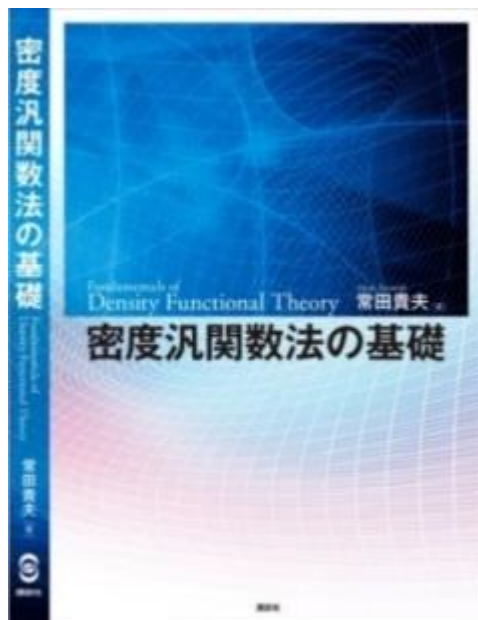
ROETによる反応に関する新知見

反応に関する新しい知見

1. **水素移動**は電子移動を伴う
2. **軌道位相**は電子移動後に維持される傾向にある
3. **分子内電子移動**と**分子内水素移動**は結合を通じて同じくらい頻繁に起こる
4. **電子分布の局所化**が**解離反応**を駆動し、非局所化が**結合反応**を進行させる
5. 環状のみならず環状様構造でも、**電子は結合交代をもたらしながら回転**する



より詳しく知りたい方へ



“常田, 『密度汎関数法の基礎』(講談社, 2012)”

英語版も

“T. Tsuneda, Density Functional Theory in Quantum Chemistry (Springer, 2014)”

