

〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常盤台 79-1

分子の電子状態の解析による化学反応 選択性の予測モデルの開発

～AIを用いた化学反応の俯瞰～

本研究のポイント

- ・分子の電子状態と反応選択性間の関係を解明する新しい手法を開発
- ・本手法を用いて 323 反応の選択性の定量的な予測に成功
- ・天然物や医薬品分子の設計への応用に期待

【研究概要】

横浜国立大学の坂口大門大学院生（博士課程後期 1 年）、五東弘昭准教授の研究グループは、環状ケトン分子の電子状態と求核反応の面選択性間の関係を解明する機械学習モデルを開発しました。本手法を用いて 8 種類の反応条件における 163 個の環状ケトン分子の計 323 反応の選択性について解析を行ったところ、当該分野の基準となる値を大きく超える予測精度が確認されました。また、反応条件による選択性の違いが、試薬の大きさ及び分子間の立体的な反発（立体因子）と最低空軌道（LUMO）の相互作用による反応加速効果の差に起因することが分かりました。環状ケトンのアルコールへの面選択的反応は有機合成化学で汎用される重要な反応であり、天然物や医薬品分子の合成のための指針としての応用が期待できます。本研究成果は国際科学誌「*Journal of Chemical Information and Modeling*」に掲載されました。

【研究成果】

ケトン基は酸素-炭素二重結合からなる官能基の一種であり、ある種の化学試薬（求核剤）を作用させるとアルコールに変換することができます。非対称な環内にケトン基を有した化合物（環状ケトン）に求核剤を作用させると立体構造の異なる 2 種類のアルコール（立体異性体）が生成することが知られています。立体異性体は異なる物性や生理活性を示すことから様々な環状ケトンに対する求核反応の反応面選択性の網羅的な予測や解明が求められてきました。しかしながら、ケトンの求核反応は溶媒分子や、求核剤と対になるイオン（対カチオン）が複雑に関与して行われることが示唆されており、従来行われてきたような遷移状態計算を用いた網羅的な予測は困難でした。そこで、本研究では電子情報と反応速度の関係を定式化した Klopman-Salem 式に着目し、電子情報から反応面選択性間の関係を”経験的に”求める機械学習モデルを開発しました（図 1）。本手法を用いて 8 種類の反応条件における 163 個の環状ケトン分子の計 323 反応の選択性について解析を行ったところ、本分野の基準となる値を大きく超える予測精度が確認されました。また、MeLi, MeMgI に比べて大きな置換基を有す PhLi, PhMgI は大きな求核剤として挙動することが分かり、求核剤の大きさが選択性に影響していることが分かりました。さらに、LiAlH₄, NaBH₄による

反応選択性と $\text{LiAl(OMe)}_3\text{H}$, MeLi による反応選択性の違いは立体因子と LUMO の相互作用が選択性に寄与する割合によって説明できることが分かりました。このような求核剤ごとの性質の違いは **hardness** という経験的な指標として知られていましたが、本研究によって定量的に違いを示すことができました。本研究によって実験しなくても選択性が予測できるようになっただけでなく、経験的な理解にとどまっていた求核剤の大きさや **hardness** と反応選択性を間の関係を体系的に捉えることが可能となり、化学の本質に迫ることができたと考えています。

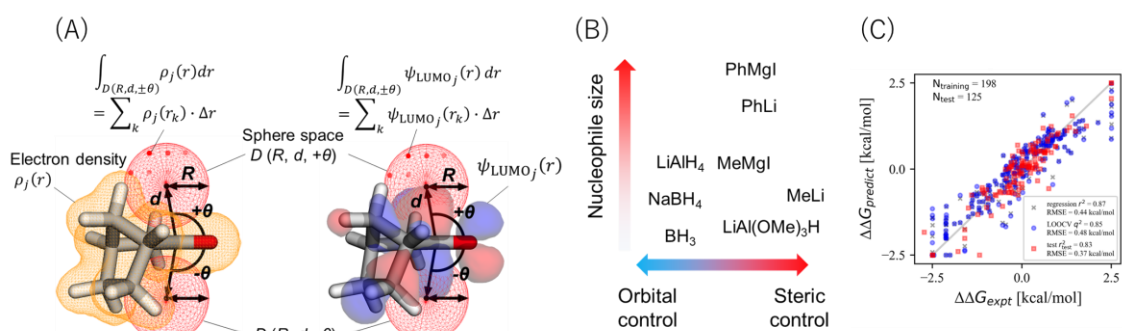


図 1. 本研究の概要図。(グラフィカルアブストラクトより作成) (A) 分子の電子状態を数値積分によって評価。(B) 電子状態と反応選択性の定量関係を機械学習によって解析。(C) 未知の反応選択性の予測に成功。

【社会的な背景】

色々な分野で AI や機械学習が使われるようになっていますが、化学分野への利用においても注目が集まってきており、一つの転換期を迎えていると考えています。しかしながら、有機化合物に対しては既存の AI をそのまま用いることができないため、化学的な情報を読み取り AI にどのように学ばせるかが鍵になっています。この化学的な本質情報として AI へ与える情報として何が使えるかを判断するには化学的な知識と AI や機械学習への知識を組み合わせる必要があります。本研究で予測した環状ケトンのアルコールへの面選択的反応は有機合成化学で汎用される重要な反応であり、天然物や医薬品分子の合成のための指針としての応用が期待できます。本研究では日本人ノーベル賞受賞者である福井謙一博士らの理論を発展させた Klopman-Salem 式に着想を得て、理論化学と実験化学を AI によってつなぐことに成功したと考えています。

【今後の展開】

我々は化学においても AI や機械学習の利用に注目が集まってきており、一つの転換期を迎えていると考えています。実際の反応系は複雑であり、実験結果を理論で直接説明することが容易ではないことが多くあります。我々の研究チームでは機械学習や AI を用いることで、実験化学と理論化学をつないで化学の発展に貢献したいと考えています。本機械学

習モデルを実装したアプリケーションの開発を行っており、ノーコードで選択性予測ができるようなプラットフォームづくりを進めています（ベータ版：<https://spheremodel.streamlit.app/>）。実験化学者の方と共同で反応設計を行いたいと考えています。

掲載論文

Daimon Sakaguchi, Hiroaki Gotoh, “Using Three-Dimensional Information to Predict and Interpret the Facial Selectivities of Nucleophilic Additions to Cyclic Ketones”, *Journal of Chemical Information and Modeling*, published: April 9, 2024.

<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.4c00101>

本件に関するお問い合わせ先

横浜国立大学 大学院工学研究院 五東弘昭准教授

Tel: 045-339-3964

e-mail: gotoh-hiroaki-yw@ynu.ac.jp