

# 機械学習による不斉有機触媒の予測手法の開発

～柔軟な記述子による不斉触媒最適化の加速～

## ポイント

- ・新たに開発した記述子を用いた機械学習により、高性能な有機不斉触媒の構造予測に成功。
- ・従来の化学者の直観に頼った予測手法と比較して、触媒開発の大幅な高速化・効率化に期待。
- ・2,2-二置換テトラヒドロピラン環の不斉合成に成功し、本戦略の有効性を実証。

## 概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点の辻 信弥特任助教、シドロフ・パベル准教授、長田裕也特任准教授、ヴァーネック・アレクサンドル主任研究者、リスト・ベンジャミン特任教授らの研究グループは、新たに開発した分子記述子<sup>\*1</sup>を使った機械学習により、量子化学計算などを用いることなく選択性の高い不斉有機触媒<sup>\*2</sup>の構造を予測し、実証することに成功しました。

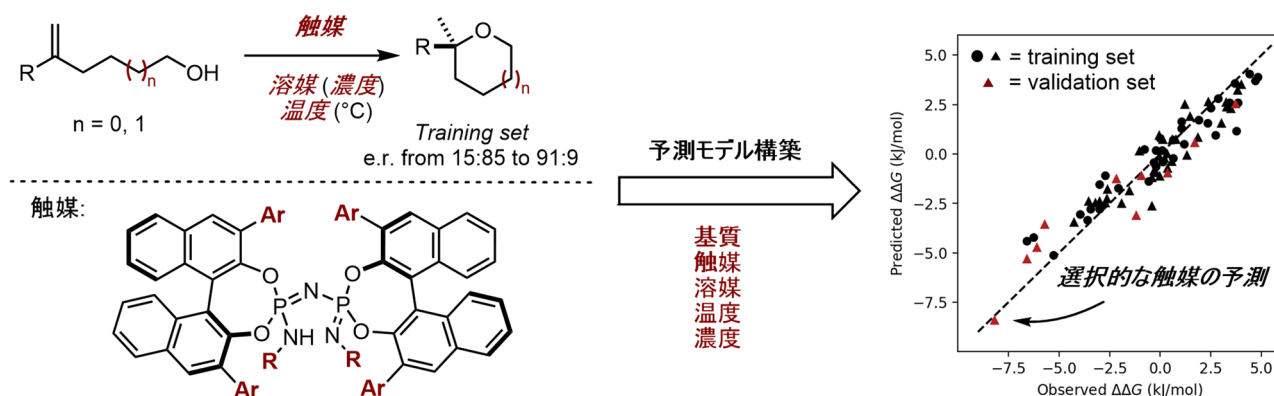
これまでの不斉触媒の最適化は、化学者が検討結果から、より良さそうな構造を立体的、電子的な効果も含めて直観的に予測し、実際に合成して検討を行うという工程が一般的でした。それゆえ、異なる実験者が同じ実験結果を得た場合においても、その実験者の経験や直観に依存して触媒の設計と性能が大きく異なるという課題がありました。

近年、機械学習を用いて予測モデルを構築し、実験結果を定量的に評価する手法が開発されてきましたが、精度良く予測するためには計算資源と時間を非常に多く必要とする量子化学計算に基づいた分子構造や電子状態の情報が必要でした。

本研究では、予測精度を向上させるために触媒構造の記述に特化した柔軟な分子記述子を開発し、触媒の選択性に関する予測モデルを構築しました。また、その予測に基づいてアルケンの分子内ヒドロ官能基化反応<sup>\*3</sup>における高選択的な不斉有機触媒の開発に成功しました。

本研究で実施した戦略は、有機触媒の枠にとらわれず、様々な不斉触媒開発においても、その開発速度を大きく加速させることが期待されます。

なお、本研究成果は、2023年1月23日（月）公開の *Angewandte Chemie International Edition* 誌にオンライン掲載されました。



機械学習による不斉有機触媒の予測手法の開発

## 【背景】

2021年にノーベル化学賞を受賞した不斉有機触媒は、その発見以降、医薬品合成や機能性材料の合成における重要な技術として非常に大きく発展してきました。しかしながら、従来の不斉触媒の設計は化学者の直観に頼った試行錯誤の積み重ねであったため、実験者の定性的な主観を排除することは非常に難しく、また多くの労力と時間が必要でした。

近年、機械学習を用いて予測モデルを構築し、実験結果を定量的に評価する手法が開発されてきたものの、不斉有機触媒の性能を精度良く予測するためには量子化学計算を行う必要があり、膨大な計算資源と時間が必要でした。一方で、量子化学計算を必要としないフィンガープリント分子記述子を用いた予測は簡便かつ高速ですが、その予測精度の低さから不斉有機触媒の設計への利用は限定的でした。

## 【研究手法】

本研究ではヴァーネック主任研究者らによって開発された In Silico Design and Data Analysis (ISIDA) 記述子<sup>4</sup>の枠組みに沿って、新たな分子記述子 (Circular Substructure: CircuS) を開発しました。そしてリスト特任教授らの開発した不斉有機触媒である IDPi 触媒<sup>5</sup>による分子内不斉環化反応に本手法を適用し、分子記述子 CircuS の評価を行いました。また、自動合成装置を用いた自動実験によって得られた実験結果を合わせることで、機械学習による予測モデルを構築しました。その後、得られた予測モデルを用いて、未知の IDPi 触媒についてもバーチャルスクリーニングによる評価を行い、高い性能を持つと予想された触媒について、実際に合成して検討を行いました。

## 【研究成果】

本研究で開発された CircuS 記述子は、得られるそれぞれの分子フラグメントに分岐及び環の情報を与えることで、より正確に分子を表現することを期待して開発されました (図 1)。比較検討の結果、通常用いられるフィンガープリント記述子や ISIDA 記述子と比べ、CircuS 記述子が最も良い相関を与えることが分かりました。また、自動合成装置によって実験から解析までを自動化することで、実験から機械学習による予測までをシームレスに繋ぐ枠組みの構築に成功しました (図 2)。こうして得られた予測モデルを用いて、未知の分子が与える選択性を評価することで、迅速に選択性の高い不斉有機触媒の構造を同定することに成功しました。

また、本手法で用いた予測モデルには溶媒や濃度といったパラメーターも含まれているため、触媒の構造のみならず、実験条件についても同様に評価することができ、その結果、テトラヒドロピラン環を高い選択性 (95.5:4.5) で与える触媒及び反応条件を見出すことに成功しました (図 3)。併せて、本手法における選択性への触媒構造の寄与を可視化するようなプログラムも開発し、化学者が経験的主観に頼ること無く、実験結果から更なる分子設計を行えるような枠組みを作りました。

さらに、本手法の一般性を評価するため、他の反応の検討結果についても同手法を適用しました。別の骨格を持つ触媒を用いた全く異なる様式の反応であるにも関わらず、他の二次元記述子と比較して CircuS 記述子が最も良い相関を与えることが分かり、本手法は特定の触媒や反応に限らず広く適用可能であることが分かりました。

## 【今後への期待】

本研究で開発した実験から予測までの枠組みは不斉有機触媒のみにとらわれず、より広い範囲の触媒最適化において一般的に用いることが期待されます。従来の化学者の直観に頼った最適化と比較して、

より定量的に、より再現よくスクリーニングの工程を加速させることで、有機化学の更なる発展に貢献することが考えられます。

### 【2021年ノーベル化学賞受賞研究との関連性】

2021年のノーベル化学賞は不斉有機触媒の開発に、とりわけその中でも重要な役割を果たしたキラル二級アミン触媒の開発に関与した二人に与えられました。リスト・ベンジャミン特任教授は2000年のプロリン触媒の発見後、その概念を更に発展させてより反応性・選択性の高い様々な不斉有機触媒を開発しました。今回開発した反応は、そのような新しい不斉有機触媒の一つである、IDPi触媒を用いたものです。

### 【謝辞】

本研究は、「ドイツ研究振興協会」(ゴットフリート・ヴィルヘルム・ライプニッツ賞及び EXC 2033)、「マックス・プランク協会」、「欧州研究評議会」(694228)、「文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」、「文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B)」(21H01925)、「文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B)」(21H01924)、「文部科学省科学研究費補助金 若手研究(B)」(22K14672)、「JST-ERATO(前田化学反応創成知能プロジェクト)」(JPMJER1903)の支援のもとで行われました。

### 論文情報

論文名	Predicting Highly Enantioselective Catalysts Using Tunable Fragment Descriptors (機械学習による高選択的不斉触媒の予測)
著者名	辻 信弥 <sup>1</sup> 、シドロフ・パベル <sup>1</sup> 、ツー・チェンダン <sup>2</sup> 、長田裕也 <sup>1</sup> 、ギマディエフ・ティムール <sup>1</sup> 、ヴァーネック・アレクサンドル <sup>1,3</sup> 、リスト・ベンジャミン <sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点、 <sup>2</sup> マックスプランク石炭研究所、 <sup>3</sup> ストラスブール大学)
雑誌名	Angewandte Chemie International Edition (ドイツ化学会専門誌)
DOI	10.1002/anie.202218659
公表日	2023年1月23日(月)(オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 特任助教 辻 信弥 (つじのぶや)  
TEL 011-706-9676 FAX 011-706-9678 メール tsuji@icredd.hokudai.ac.jp  
URL <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/tsuji-nobuya>

### 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)  
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

### 【参考図】

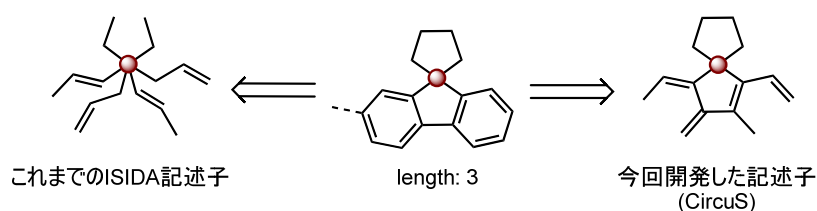
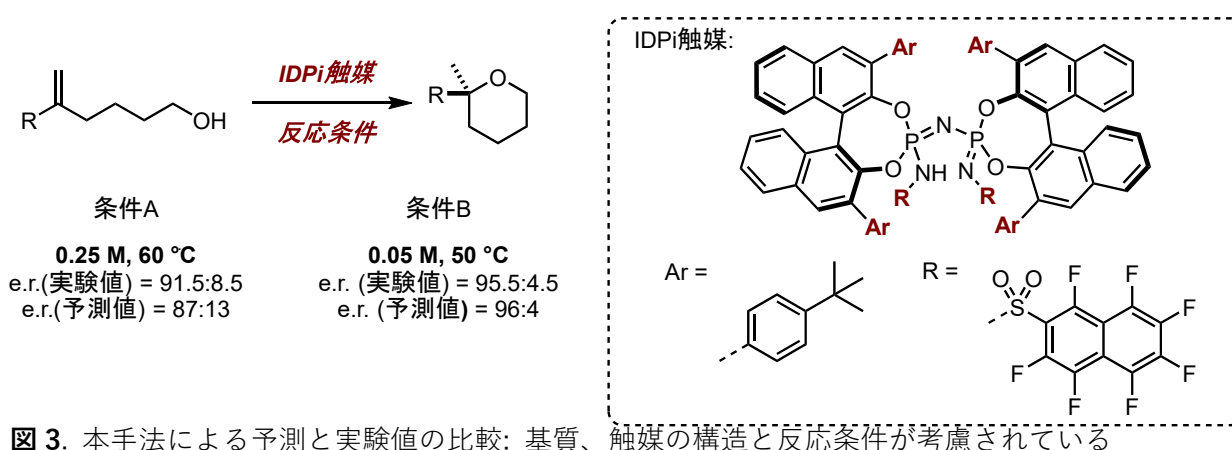


図 1. これまでの記述子と今回開発した記述子の比較



### 【用語解説】

- \* 1 分子記述子 … 化学分子を機械学習で扱うため、分子の特性などを数字に変換したもの。
- \* 2 不斉有機触媒 … 不斉触媒のうち、金属原子を含まない小分子触媒によるもの。2021 年のノーベル化学賞は、不斉有機触媒の開発への貢献についてリスト・ベンジャミン特任教授らに授与された。
- \* 3 アルケンの分子内ヒドロ官能基化反応 … 今回の場合、二重結合に対するプロトン化を伴う環化反応のこと。完璧な原子効率で反応が進行するため、理想的な化学反応である。
- \* 4 In Silico Design and Data Analysis (ISIDA) 記述子 … 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点のヴァーネック主任研究者らによって開発された記述子であり、部分構造の指定の自由度が高い。また、反応自体についても Condensed Graph of Reaction という形で表現が可能である。
- \* 5 IDPi 触媒 … リスト・ベンジャミン特任教授らによって開発された不斉有機触媒であり、高い酸性度と立体選択性を併せ持つ。

## 【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17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。

