

「カテゴリカル・データを用いる有機反応の考察と結果予測」

佐古 真（薬学研究科），鬼塚 真（情報科学研究科，滝澤 忍（産業科学研究所）

1. 研究の背景

多成分反応は、複数の出発物質が一工程で反応し、構造多様性に富んだ生成物を効率的に得る有機合成手法として注目されている。一方で、触媒や反応基質の組合せによって反応性や生成物の収率・選択性が大きく変化するため、最適な反応条件の決定には依然として経験則や試行錯誤に依存しているのが現状である^[1]。こうした背景のもと、近年では触媒や基質の構造と反応性の関係を定量的に解析し、最適条件を効率的に導き出す手法として機械学習の活用が注目されている。特に、多変数が複雑に関与する多成分反応においては、膨大な化学空間を効率よく探索する手段として有望である。

2. 研究の目的

申請者は独自に開発したビナフチル型キラルボリン酸触媒^[2]が三成分型 Passerini 反応に有効であることを見出している。本研究では、触媒および基質の構造情報を体系的にデータベース化し、それらの特徴量に基づいて反応結果を予測する機械学習モデルの構築を目指す。三成分反応である Passerini 型反応においてデータベースとモデルを構築し、得られた知見を四成分反応である Ugi 反応に転移学習として応用可能かを検証することで、多成分反応における効率的な条件探索と新規展開の加速を図る。

3. 研究の方法と研究成果

本研究の Passerini 型反応では、キラルボリン酸 **1** を触媒として、イソシアニド **2**、アルデヒド **3**、および水が反応することで、

光学活性な α -ヒドロキシアミド **4** が得られる。本反応においては、イソシアニドがアルデヒドに付加する段階が鍵となると考えられ、この過程におけるアルデヒドの構造的特徴が収率やエナンチオ選択性 (ee) に与える影響の解析は、反応機構の理解において重要である。

そこで、予測モデル構築に資するデータを得るため、約 30 種のアルデヒドを用い、トルエン中 -25°C で反応を実施した。その結果、生成物 **4** は 8~99% の収率、19~82% の ee で得られた (図 1)。特に、芳香族アルデヒドではエナンチオ選択性が比較的低く、脂肪族アルデヒドでは高いエナンチオ選択性が得られる傾向が観察された。

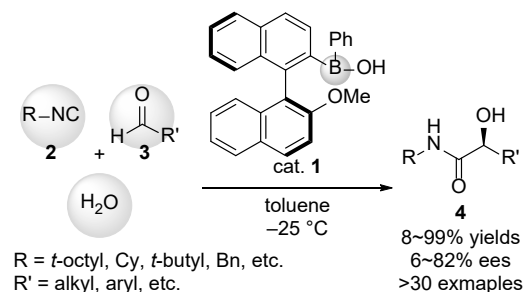


図 1 エナンチオ選択的 Passerini 型反応における基質一般性のデータ収集

次に、反応性や選択性に影響を与えると考えられるアルデヒドの構造的特徴を定量的に評価するため、各種特徴量の収集を行った。具体的には、分子軌道エネルギー (HOMO、LUMO)、 $\%V_{\text{bur}}$ 双極子モーメント、C=O 伸縮振動数、酸素原子の NBO チャージなど、計 10 種類のパラメータを量子化学計算により算出した。

そして、得られた実験結果とアルデヒドの特徴量に基づき、生成物のエナンチオ選

択性が予測できるか検証するため、さまざまな機械学習モデルによる解析を行った(図2)。その結果、決定木モデルを用いた場合に、予測値と実測値の間には良好な相関が得られ、決定係数(R^2)は0.94、平均絶対誤差(MAE)は12.6であった(図2A)。SHAP(SHapley Additive exPlanations)解析を行い、各特徴量が予測に与える寄与を可視化したところ、C=O伸縮振動数(C=O freq)およびカルボニル炭素のNMRシールド値(C shielding c)が予測に対して特に大きな影響を与えていることが明らかとなった(図2B)。

また、アルデヒドは反応中間体としてオキシニウムイオンを形成する可能性があることから、この中間体の性質がエナンチオ選択性に影響を及ぼしている可能性を考慮し、オキシニウムイオンを想定した構造に基づいて特徴量を再計算・収集した。先と同様に決定木モデルを用いて予測モデルを構築したところ、予測性能がさらに向上し、決定係数(R^2)は0.96、平均絶対誤差(MAE)は9.5を示した(3図A)。SHAP解析の結果、 $\%V_{\text{bur}}$ やLUMOエネルギーなどが予測に大きく寄与する特徴量として特定された(図3B)。これらの結果は、オキシニウムイオンを考慮した電子的・立体的パラメータがエナンチオ選択性予測において有用であることを示唆している。

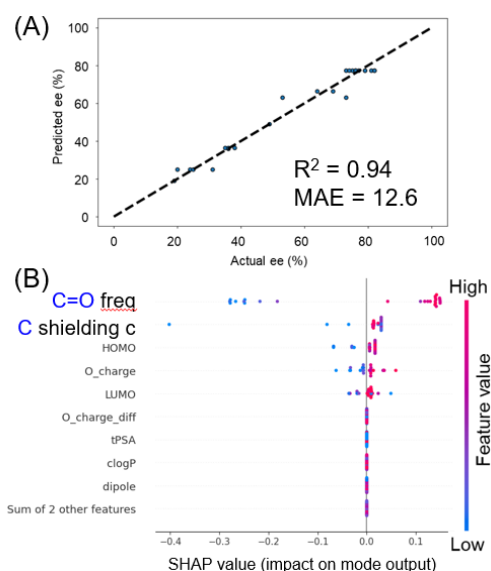


図2 アルデヒド構造に基づくモデル (A)ee予測 (B)特徴量の重要度

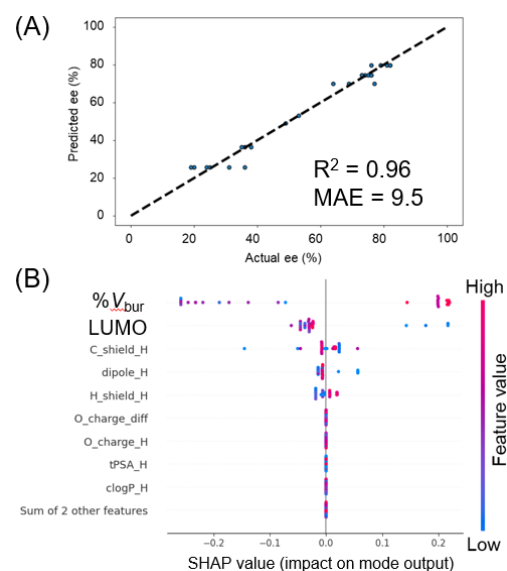


図3 オキシニウムイオン構造に基づくモデル (A)ee予測 (B)特徴量の重要度

現在、生成物の収率に関しても、同様にアルデヒドの特徴量を用いた予測モデルの構築を進めており、エナンチオ選択性だけでなく収率の予測精度向上にも取り組んでいる。加えて、反応機構に関する実験的検討として、NMR解析による触媒-基質間相互作用や中間体の挙動の可視化を進めており、水の役割や反応進行に寄与する因子の同定を目指している。これらの実験データは、DFT計算と連携して解釈を行うことで、

構造と反応性の対応関係を明確化し、得られた記述子の意味づけや予測モデルの妥当性の検証にも資する。

今後、収集した実験データおよび構造情報は、独自に構築中のデータベースに順次反映し、十分な基質多様性を備えた高品質なデータセットを基盤として、より高次の多成分反応（例：Ugi 反応）への展開を見据えている。

引用文献

- [1] Wang, M.-X.; Zhu, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290–1300.
- [2] Chikashige, Y.; Takehara, T.; Matsuzaki, T.; Suzuki, T.; Murai, K.; Arisawa, M.; Sako, M. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 14178–14183.

発表論文等

〔雑誌論文〕

- ① Takatsuki, M.; Aoyama, H.; Arisawa, M.; Sako, M., “ Brønsted Acid-Catalyzed Synthesis of Spirocyclobutanes via Heteroannulation of Vinyloxyphenylbicyclobutanes with Water” , *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 4727–4731.

〔学会発表〕

- ① 佐古真、「ビナフチル型キラルポリン酸触媒を用いるエナンチオ選択的 Passerini 型反応の開発と機械学習の活用」学術変革領域 A：デジタル化による高度精密有機合成の新展開 第7回成果報告会、2025 年 1 月、仙台

〔外部資金〕

- ① 2024–2025 年度、科学研究費助成金 学術変革領域研究（A）公募、「カテゴ

リカルな反応条件から実験結果を予測するプログラムの開発」、（代表）佐古真

- ② 2024 年度、公益財団法人 八洲環境技術振興財団 研究開発・調査助成、「不斉有機ホウ素触媒を用いる環境調和型三成分反応の開発」、（代表）佐古真

〔その他〕

- ① 令和 6 年度大阪大学賞（若手教員部門）、「環境調和型創薬を指向したヘテロ環形成反応と不斉有機分子触媒の研究」、佐古真