

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K17906

研究課題名(和文)一重項酸素を用いた触媒的不斉過酸化物合成法の開発

研究課題名(英文)Development of a method for catalytic asymmetric synthesis of organic peroxide using singlet oxygen

研究代表者

山口 滋(Shigeru, Yamaguchi)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：70620821

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):キラルな過酸化物は抗マラリア薬など有用な生物活性分子に見られる重要な化合物群である。本研究では、豊富に手に入る分子状酸素を用いてキラル過酸化物を触媒的かつエナンチオ選択的に合成する手法の開発を目指した。とくに不斉収率の向上のためにデータ科学に基づく方法論を取り入れた。モデル反応を用いて不斉収率予測のための回帰モデルをつくり、その回帰係数から分子構造のどこが不斉収率にとって重要なのかを可視化した。可視化した重要構造情報をもとに分子設計を行い、その不斉収率を調べた。得られた結果をもとにデータ解析手法を改善した。以上の検討を通して不斉触媒反応におけるデータ駆動型分子設計のための知見を蓄積した。

研究成果の概要(英文):Chiral peroxides are an important class of compounds found in useful biologically active molecules such as antimalarial drugs. In this study, we aimed to develop a method for catalytic asymmetric synthesis of chiral peroxides using molecular oxygen. In particular, we introduced a methodology based on data science to improve the enantioselectivity. We built a regression model for prediction of enantiomeric ratio of a model reaction and visualized important structural information for enantioselectivity from regression coefficients of the regression model. Molecular design was carried out based on the visualized important structural information, and the reactions using designed molecules were examined. Based on the obtained results, the data analysis method was modified. Through the above study, we accumulated knowledge for data driven molecular design in catalytic asymmetric reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒的不斉合成 過酸化物 回帰分析 データ駆動型触媒設計 酸素酸化

1. 研究開始当初の背景

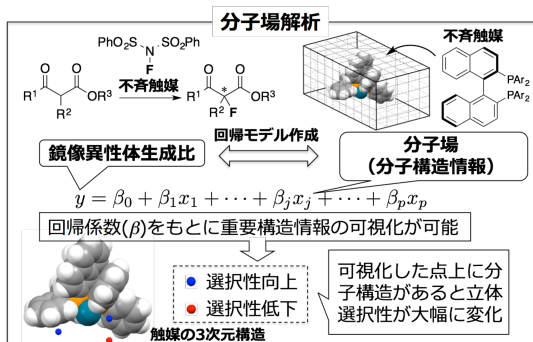
キラルな過酸化物は、抗マラリア薬や抗ガン剤として重要な化合物群である。豊富に手に入る酸素を酸化剤として用いて、触媒的にアキラルな原料に自在にエナンチオ選択的にペルオキシ基を導入できるようになれば、種々のキラル過酸化物を簡便に合成できるようになる。しかし酸素を酸化剤として用いた過酸化物の触媒的不斉合成法の報告例は限られている。

2. 研究の目的

本研究では、酸素を酸化剤として用いた過酸化物の触媒的不斉合成法の開発を目的とした。とくに研究を進めていくにあたって、データ科学的手法を用いて不斉収率の向上を目指した。

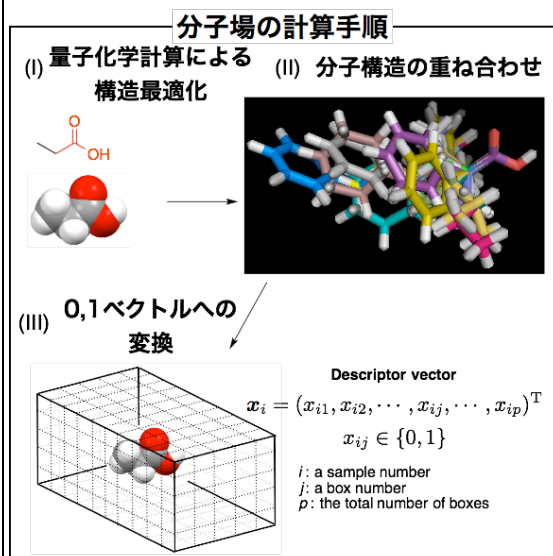
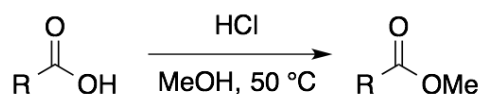
3. 研究の方法

データサイエンスを用いてまずは既知のモデル反応における不斉収率の向上を目指した。比較分子場解析という手法を用いた。比較分子場解析とはもともとはタンパク質と低分子の相互作用を見積もるために開発された3次元定量的構造活性相関手法(3D-QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship)のひとつである。2003年より比較分子場解析および類似手法が不斉触媒反応の不斉収率予測に利用されている。不斉触媒反応における比較分子場解析とは、下図のように格子空間に配置した不斉触媒構造と、各格子点に配置したプローブ原子上で計算した相互作用エネルギーとの間の回帰分析である。相互作用エネルギーとして、立体効果は Lennard-Jones ポテンシャルが、静電効果はクーロンポテンシャルが使われる。作成した回帰式の回帰係数から不斉収率にとってどこが重要かを可視化できる。



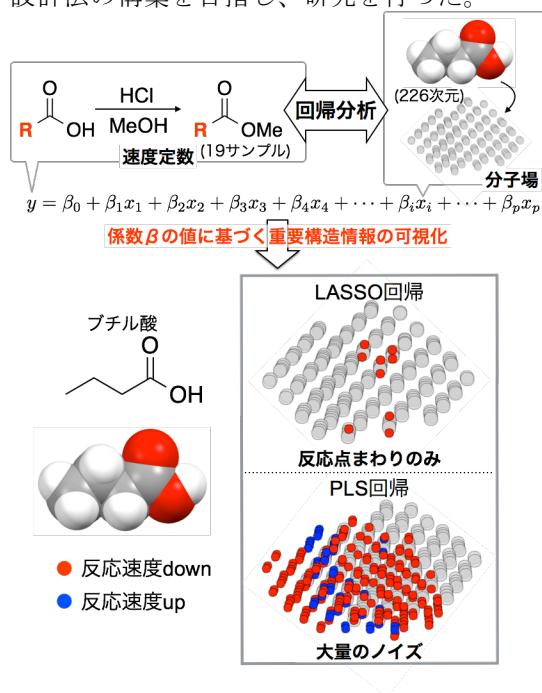
すでに上記の分子場解析を有機反応の解析により適した形に改良している (S. Yamaguchi et al. *J. Comp. Chem.* **2017**, *38*, 1825.). 具体的には従来までは不斉触媒反応の分子場解析には PLS(Partial Least Squares)回帰と呼ばれる回帰分析手法が使われていた。しかし PLS 回帰では回帰係数の値が全て決まる。分子場解析において PLS

回帰により作成した回帰モデルの回帰係数から可視化した分子構造情報には多数のノイズが含まれることになる。そこで LASSO(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)と呼ばれる回帰手法を有機反応の分子場解析へと導入することとした。LASSO は目的変数にとって重要な回帰係数のみを残し、その他の回帰係数を 0 にしてくれる手法である。LASSO を用いれば PLS を用いた場合に比べ、ノイズとなる回帰係数を取り除いた形で分子場解析における回帰モデルを作成することができる。解釈が簡単な形で重要構造情報を可視化することができる。カルボン酸のエステル化の反応速度定数を目的変数とした分子場解析を例に、その解析の手順を示す。



I)まずカルボン酸の構造を量子化学計算により最適化する。II)最適化したカルボン酸の構造をカルボキシル基を基準に重ね合わせる。III)重ね合わせた分子構造を格子空間に配置する。単位格子の一边の長さは1 Åあるいは2 Åである。IV)分子の各原子のファンデルワールス半径が単位格子に含まれる場合はその単位格子に1を、含まれない場合には単位格子に0を割り当てる。単位格子に割り振られた0,1を記述子ベクトルの要素とし、この0,1ベクトルはIndicator fieldと呼ばれる分子場解析で使われる分子場のひとつである。こうして計算した分子場と反応速度定数とをLASSOで相関付けすることで分子構造のどこが反応にとって重要かを可視化しながら回帰モデルが作成できる。作成した回帰モデルの回帰係数をもとに反応の重要構造情報を可視化したものが次ページの図である。赤い点あるいは青い点上に分子構造(灰色の点)があると反応速度が下がる、または上がる。たしかに反応点であるカルボニル炭素ま

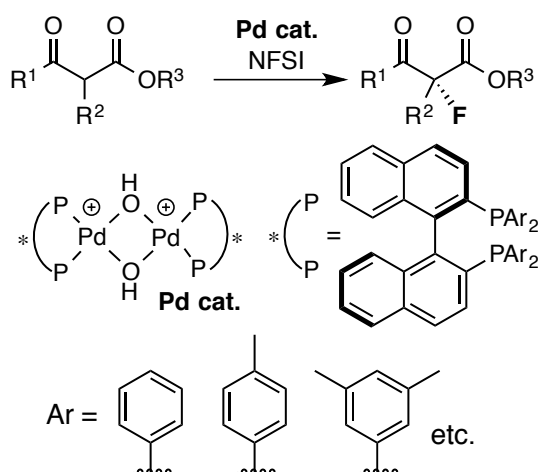
わりにのみ赤い点が観測され、反応点まわりの立体障害のみが反応速度を下げるという直感と一致する結果が得られた。PLS 回帰により作成した回帰モデルから可視化した重要構造情報を見ると反応速度が上がる青い点が観測される。立体障害を大きくすると反応速度が上がるという直感に反する結果であることから、ノイズが多く含まれることがわかる。閾値を決め、ノイズを削れば LASSO 回帰により可視化した構造情報と同様の情報が得られる。このように LASSO を用いた不斉触媒反応における分子場解析は従来使われている PLS 回帰を用いたものに比べ、解釈が若干簡単な形で重要構造情報を可視化できることを明らかにした。例ではカルボン酸のエステル化を取り上げたが、目的変数を鏡像異性体生成比にすれば、同様の手順で不斉触媒反応も解析できることを確かめている。LASSO は様々な分野で頻繁に使われている。しかし、有機化学分野で LASSO が使われた例は珍しく、上記は知る限り、分子触媒分野で初めて LASSO が使われた例である。本研究では、この手法にさらに改良を加え、不斉触媒反応におけるデータ駆動型分子設計法の構築を目指し、研究を行った。



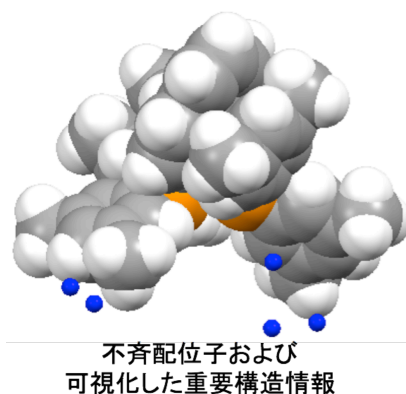
4. 研究成果

BINAP パラジウムカチオン触媒による β ケトエステルの不斉フッ素化反応を解析した (次ページ図)。

触媒反応のスクリーニングを行い、データを集め、手法を改良しながら LASSO を用いた分子場解析を行った。とくに記述子である分子場の計算手順をさまざま検討した。データ解析に用いる 3次元分子構造は DFT 計算により最適化しているが、その手法として、B3LYP, B3LYP-D3, ω B97XD, M06-2x 等、種々の汎関数を用いて解析を検討した。また機械学習手法に関しても LASSO に加え、Random



Forests 等の手法も検討した。その結果、可視化した構造情報をもとにデータ駆動型分子設計に成功した。可視化した重要構造情報の一例を下図に示す。青い点上に分子構造を導入するとエナンチオ選択性が向上する。



得られた成果は、今後、データ駆動により触媒開発を大きく効率化する可能性をもつ重要なものである。さらに手法を改良し、目的とする不斉過酸化合物合成法の開発まで展開していく予定である。

5. 主な発表論文等 (研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① 山口滋 不斉触媒反応における CoMFA の現状、日本化学会情報化学部会誌, **2017**, 35, 133(査読無).

[学会発表] (計 6 件)

(1) 山口滋、有機合成スマート化を志向したキャタリストインフォマティクス、第 227 回 JOEM、2018 年 1 月 26 日、新宿 NS ビル(東京都新宿区)、招待講演

(2) 山口滋、均一系触媒における重要構造情報可視化技術の深化を目指して、第 3 回キャタリストインフォマティクスシンポジウム—動き出した触媒開発と人工知能の融合研究—、2017 年 11 月 22 日、イイノカンファレンスセンター(東京都千代田区)、依頼講演

(3) 山口滋、袖岡幹子、分子場比較解析によ

るβ毛とエステルの不斉フッ素化反応の設計、2017年3月18日、慶応大学日吉キャンパス（神奈川県横浜市）口頭発表

(4) 山口滋、Design of catalytic asymmetric fluorination reaction through cheminformatics approach、3rd CSRS-ITBM Joint Workshop、2017年1月12日、名古屋大学東山キャンパス（愛知県名古屋市）、ポスター発表

(5) 山口滋、”本当に使える”データ駆動型不斉触媒反応設計を目指して第2回 北大ー理研ー産総研 「触媒研究」合同シンポジウム～持続可能社会実現に向けたキャタリストインフォマティクス～、2016年10月31日、北海道大学学術交流会館（北海道札幌市）、依頼講演

(6) 山口滋、袖岡幹子、有機反応におけるデジタル化分子構造の回帰分析、第39回ケモインフォマティクス討論会、2016年9月29-30日、静岡大学浜松キャンパス佐鳴会館（静岡県浜松市）、口頭発表

[その他]

ホームページ等

<http://soc.riken.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 滋 (YAMAGUCHI Shigeru)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：70620821