

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19550044  
 研究課題名 (和文) 遷移状態データベースを用いた合成経路開発システムの構築  
 研究課題名 (英文) Formulation of synthetic route design system using the Transition State Data Base (TSDB)  
 研究代表者  
 堀 憲次 (HORI KENJI)  
 山口大学・大学院理工学研究科・教授  
 研究者番号：30165568

研究成果の概要：本研究では、コンピュータを用い、できるだけ実験を少なくして、「安価に」「早く」「安全に」「より機能を付加し」「環境負荷の少ない」形で新規化合物を開発・合成する手法の開発を行った。遷移状態データベースの増加、反応収率予測、溶媒効果の評価及びコンセプトの検証の4点に絞ったプロジェクトを進め、総合的な現実適用度の高い合成経路設計システムとして機能する TSDB の構築が大きく進展した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成経路設計システム, 情報化学, 多変量解析, 有機合成化学, 溶媒効果, 分子軌道計算

## 1. 研究開始当初の背景

化学産業や製薬産業は、多くの有機化学者を雇い、無数の合成実験を繰り返し、多大な研究開発投資を行いながら、市場に新規化合物を供給してきた。しかし近年、化学・製薬産業を取り巻く環境は大きく変化してきている。化学産業は、生産コストの安い近隣諸国の台頭により、従来のようにただ化合物を供給するだけではなく、より高い機能を付加した化合物を開発し供給する必要に迫られている。製薬産業は、様々な市場のニーズに応えるため常に新薬を提供し続けねばならず、その研究開発費も膨らむ一方である。そのよう

な状況において、従来の手法で化合物を開発し供給し続けるのは、もはや限界に達している。そこで今、新規化合物を「安価に」「早く」「安全に」「より機能を付加し」「環境負荷の少ない」形で市場に供給するための方法の開発が求められている。

一方、コンピュータの記憶容量は飛躍的に向上し、有機合成を支援するための反応データベースが各所に整備され、それらに基づいた合成経路設計システムが実用化されている。合成経路設計システムの開発は、CoreyらによるLHASAに始まり、日本では東京大学の船津、ドイツのGasteigerやアメリカの

Jorgensenらにより開発が行われている。しかしながら、これらすべての合成経路により目的化合物が得られるわけではない。合成経路の可能性は、経験のある合成化学者であれば、ある程度の判断が可能であるが、最終的には実験を行って始めてその可能性を可否が判断される。

21世紀に入り数年を経た今日では、CPU速度の向上や並列化技術の進歩は目覚しく、現実的な時間で精度の高い化学反応解析を行なうことが可能となってきた。従って、合成経路設計システムが情報化学的に創出した合成経路の可能性を、高い精度の量子化学計算により評価することができるため、実験を行う前に合成経路の検討をすることが可能となっている。このことは、合成経路開発の多くの部分で情報化学や計算化学がサポートできることを示している。これまで我々はこのコンセプトに基づいて、創出された合成経路の検証を効率よく行う「遷移状態データベース (TSDB)」の開発と、その効果的な利用法に関する研究を行ってきた。

## 2. 研究の目的

我々は、コンピュータを用い、できるだけ実験を少なくして、「安価に」「早く」「安全に」「より機能を付加し」「環境負荷の少ない」形で新規化合物を開発・合成する手法の開発についてこれまで研究を行ってきた。本研究ではこれらの研究を更に発展させるため、以下の4点に絞った2年間のプロジェクトを進め、総合的な現実適用度の高い合成経路設計システムとして機能するTSDBを作り上げる。

(1) 遷移状態データ数の向上 TSDBは、合成反応において理論的計算により得られた「反応物」「遷移状態」「生成物」の構造及びエネルギーを有機的に結合したデータベースである。現在TSDBは、32種類の人名反応に対して、200件の遷移状態の情報を持っている。本研究では、TSDBが実用的に使えると考えている情報数(約2000件)に近づけるため、合成に良く使われている人名反応に関して、2年間で200個以上の遷移状態に関するデータ数を増加させる。

(2) 合成経路設計システム (KOSP) とTSDBの連動 TSDBは、遷移状態データを活用しそれ単独で合成経路を開発することができる。しかしながら、未知化合物にTSDBを適用する場合には、遷移状態データが含まれる反応しか利用できないため、合成経路開発には不十分であることがありうる。これに対応するためには、未知の合成経路の創出を可能とする合成経路設計システムの併用が考えられる。すなわち、KOSPの出力とTSDBの機能を組み合わせることにより、合成経路開発の可能性を広げられると考えている。我々は、KOSP

を開発した東京大学船津らと共同研究を行っており、彼らと共同して2つのプログラムを接続するプログラム開発を行うことを計画している。

(3) 収率予測 設計された合成経路のうち最適な合成経路と判断する要因として、反応収率が考えられる。すなわち、高収率が予測される順に、合成経路の可能性の実験的検証を行うことで、効率的な経路開発が可能になると考えられる。我々は、収率を予測したい反応の実験値と計算値を説明変数に、収率を予測変数とする多変量解析を行うことにより、収率予測式を構築し、理論計算による反応収率を予測する可能性を探ってきた。既に、 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応とDiels-Alder反応についてこの考え方を適用し、収率予測が可能であるという結果を得ていると共に、TSDBへの実装を行ってきた。本研究では、特許や多くの文献でその収率が示されている示すクルチウス転位反応について、収率予測式を得て、TSDBにおけるこの機能の拡張を行う。

(4) 溶媒効果の理論的評価 現在TSDB中に蓄積されている遷移状態データは、真空中・絶対零度の計算結果であるのに対し、実際の合成実験は通常溶媒中で実施される。従って、計算結果を現実の有機合成に適用できる形にするためには、溶媒効果を含んだ計算を行わねばならない。これまで我々は、MOMC法

(MO計算を用いたモンテカルロシミュレーション)により、量子化学的に溶媒効果を見積もる方法についての研究とプログラム開発を行い、極性溶媒、非極性溶媒中での反応の自由エネルギー変化を計算することを可能にした。このプログラムはMO計算をベースにしているため、溶媒効果を評価する際に分子動力学計算やMCシミュレーションのように溶媒に関する特別なパラメータを作成することなく、例えば水、メタノール、アセトニトリル、ジメチルエーテル、ベンゼン中などで行う反応の溶媒効果を計算することができる。これにより溶媒中での合成経路の可能性を正確に判断できるようになるばかりでなく、反応に適した溶媒の設計なども行うことが可能になる。本研究では、これに関するプログラム開発を進めると共に、TSDBに組み込む。

(5) コンセプトの検証 本プロジェクトにおいてプログラム開発と共に重要なことは、我々のコンセプトが合成経路開発に適用可能かどうかの検証を行うことであると考える。これまでいくつかの研究を行ってきた。本研究では、ペニシリン中間体の合成経路を、山本らにより実験化学的に、堀・隅本により計算化学的に検証を行う。

## 3. 研究の方法

本プロジェクトでは、遷移状態データ数の増加、合成経路設計プログラムKOSPとの連

動、反応収率予測、溶媒効果予測、コンセプトの検証、の研究を行った。

平成19年度

(1)遷移状態データ数の増加とネットワーク上での利用

過去5年のケミカルアブストラクトから、合成実験で多く使用されている人名反応のランキングを行った。以下に、そのTOP10を示す。

①Diels-Alder 反応 6093 件、②Grignard 試薬求核付加 5699 件、③Grignard 反応 4081 件、④アルドール縮合 2389 件、⑤Claisen 転位 1893 件、⑥Mannich 反応 1866 件、⑦シクロプロパン化 1266 件、⑧Beckmann 転位 1234 件、⑨Cope 転位 1097 件、⑩Horner-Emmons 反応 942 件

これらのうち現在のTSDBには、③と⑩の反応に関するデータが含まれていない。本年度は、この2つの反応について反応解析を行い、それらの典型的な基質を用いた遷移状態の情報を追加する。

(2)合成経路設計システムとの連動 KOSPは東京大学船津研究室で開発されたシステムで、入力された生成物に対して、情報化学的な逆合成経路解析により網羅的な合成経路の創出を行う。本研究では、既に開発されている構造検索システムFind\_TSINFOに、KOSPとの連携機能を開発し実装する。具体的には、KOSPが生成したデータファイルを読み込み、その生成物、反応名を抜き出し、その反応に関するデータが存在するかどうかを検索する機能を開発する。

(3)反応収率予測 本年度は、文献データに反応収率や実験条件が明確に記載されている化合物を用いるクルチウス転位の反応解析を、新たに20種類以上について行う (TSDBには、既に13個の遷移状態データが含まれている)。得られる活性化エネルギーと速度論を組み合わせ、この反応を用いた合成反応の収率予測を試みる。

(4)溶媒効果の評価 エステルおよびアミドの酸およびアルカリ加水分解反応に対して、「反応物としての溶媒効果」を考慮した反応機構の詳細な検討は既に終了している。得られた酸加水分解反応における四面体型中間体の生成およびその分解機構の遷移状態を図5に示した。この反応機構に対してQM/MC法を適用して、反応機構に及ぼす溶媒効果 (主に溶媒和自由エネルギーの効果) を明らかにする。

(5)コンセプトの検証 ペニシリン中間体の合成経路を、山本らにより実験化学的に、堀・隅本により計算化学的に検証を行う。

#### 4. 研究成果

KOSP を用いることによりペニシリン中間体の新規合成経路の開発の可能性を検討

した。KOSP を用いて合成経路を設計したところ、20 種類以上の合成経路が提案された (Figure 1)。そのうち可能性の高いもの4 経路について、実際の合成を行う前に反応機構

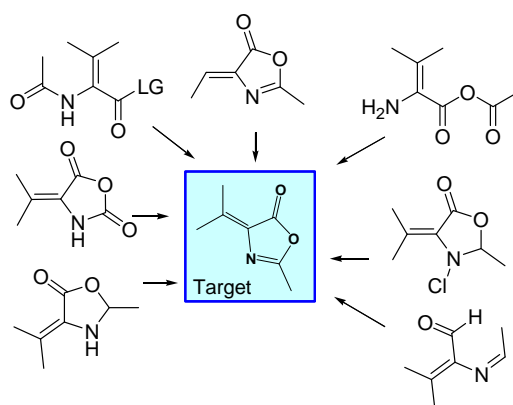


Figure 1. KOSP が設計した 2-methyl-4-(propan-2-ylidene)oxazol-5(4H)-one の合成経路

の解析を行った。その後、いくつかの経路については実験を行い、理論計算と実験結果の対応を検討したところ、① 合成経路 A と B を用いて標的化合物を合成することは可能と結論されたが、実験は必ずしもうまくいっていない。② 合成経路 C を用いて標的化合物の合成は可能であることを示された。実験は既に Hodgetts により行われている。③ 合成経路 D を用いて標的化合物合成が可能であることは、収率 76.4% (ラセミ体 98.6% LC) で合成できることが実験により確認された。このように、我々のコンセプトが合成経路開発に適用可能であるかどうかの検証は行われ、情報化学的に創出した合成経路を、高い精度の量子化学計算により評価することで、実験を行う前に合成経路の検討をすることが可能であることが示された。

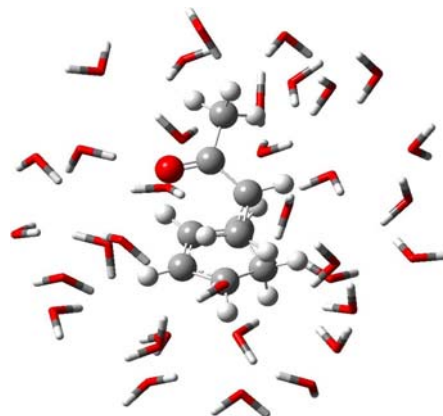


Figure 2. 液滴クラスタ

また、化学反応における溶媒の影響を量子論的に評価するために、量子力学(QM)計算を用いたモンテカルロシミュレーション(MC)

に自由エネルギー摂動(FEP)法を組み合わせた QM/MC/FEP 法を開発し、それを Diels-Alder 反応、Cope 脱離反応、Kemp 脱炭酸反応に適応した。この手法では、反応基質に実際に溶媒分子を塗すことで、溶媒極性の影響のみならず、溶媒分子の持つ立体効果、相互作用を直接評価することが可能となる (Figure 2)。メチルビニルケトン-シクロペンタジエン間の Diels-Alder 反応の活性化自由エネルギー( $\Delta G^\ddagger$ )は 26.2kcal/mol と計算された。この値に QM/MC/FEP 法により得られた溶媒和自由エネルギー( $\Delta G^{\text{sol}}$ )を加えた  $\Delta G^\ddagger(\text{sol})$ は、水、メタノール、アセトン中でそれぞれ 20.1, 21.4, 22.4kcal/mol であり、実験値の 19.2, 21.6, 23.2kcal/mol とよい一致を示した。この結果は、Diels-Alder 反応が溶媒中で加速され、溶媒の極性が大きくなるほど反応速度が大きいという実験事実と一致している。また、溶媒により大きく

**Table 1.** 各計算法により得られた  $\Delta G^\ddagger(\text{sol})$ と実測値との比較

	SCRF [kcal mol <sup>-1</sup> ]	QM/MC/FEP [kcal mol <sup>-1</sup> ]	expt [kcal mol <sup>-1</sup> ]	$\epsilon$ [-]
<b>Diels-Alder反応</b>				
H <sub>2</sub> O	21.5 (-2.3)	20.1 (-0.9)	19.2	78.4
CH <sub>3</sub> OH	20.4 (-1.2)	21.4 (-0.2)	21.6	32.6
CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>	25.9 (-2.7)	22.4 (-0.8)	23.2	20.7
<b>Cope脱離反応</b>				
H <sub>2</sub> O	23.5 (-7.6)	29.9 (-1.2)	31.1	78.4
DMSO	21.5 (-2.0)	23.8 (+0.3)	23.5	46.7
THF	18.5 (-3.7)	22.9 (+0.7)	22.2	20.7
<b>Kemp脱炭酸反応</b>				
H <sub>2</sub> O	14.1 (-11.7)	25.2 (-0.6)	25.8	78.4
DMSO	12.5 (-3.4)	15.4 (-0.5)	15.9	46.7
CH <sub>3</sub> CN	13.8 (-5.6)	17.6 (-1.8)	19.4	37.5
<b>Mannich反応</b>				
DMSO	28.4 (-8.5)	30.9 (-11.0)	19.5	46.7
CH <sub>3</sub> OH	28.3 (-8.5)	29.5 (-9.7)	19.9	32.6
THF	29.0 (-9.5)	31.6 (-12.1)	19.8	22.2

※括弧内の数値は実測値との差を示した

速度が変化する Cope 脱離、Kemp 脱炭酸反応でも良好な結果が得られた。これらの結果は、QM/MC/FEP 法を適用することで溶媒による  $\Delta G^\ddagger(\text{sol})$  変化をよく再現可能であることが示された。

2 年間の本プロジェクトにおいて、TSDB のデータは様々な反応について 800 件ほど追加することができた。また、ペニシリンの合成経路については、KOSP を用いて得られた網羅的な合成ルートに計算化学を適用させることによって、高い精度の合成経路評価をすることができた。これについては、実験的にも合成評価が証明されており、実験を行う前に合成経路の検討をすることが可能であることが示された。溶媒効果の評価では、本研究室で開発した QM/MC/FEP 法により定量的に実測値を再現することができた。これらのデータも TSDB に組み込むことで、より実験条件に合ったデータを入手することが可能となった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① 堀憲次、坂本誠、山口徹、隅本倫徳、岡野克彦、山本豪紀、Predicting experimental yields as an index to rank synthesis routes: application for Diels-Alder reactions, Tetrahedron, 64 巻、1759-1764、2008 年、査読有
- ② 山口徹、隅本倫徳、堀憲次、Parallelized QM/MC simulations applied to the Diels-Alder reaction in aqueous, methanol and propane solutions, Chem. Phys. Lett, 460 巻、331-335、2008 年、査読有
- ③ 山口徹、隅本倫徳、堀憲次、Monte Carlo Simulation Using Quantum Mechanical Calculations (QM/MC Simulation). An Application to Alkaline Hydrolysis of Methylacetate.、J. Comput. Aided Chem.、9 巻、62-69、2008 年、査読有

[学会発表] (計 24 件)

- ① 寺島沙織、河本紘志、杉本常美、福田泰久、隅本倫徳、堀憲次、硫酸を用いた Beckmann 転位反応におけるリングサイズ依存性に関する理論的研究、2008 日本化学会西日本大会、2008 年 11 月 16 日、長崎大学
- ② 上江洲啓太、山口徹、森本薫、三木史人、隅本倫徳、堀憲次、QM/MC/FEP 法を用いた化学反応に及ぼす溶媒効果に関する理論的研究、第 2 回分子科学討論会、2008 年 9 月 24 日、福岡国際会議場
- ③ 示野真規、隅本倫徳、堀憲次、ホウ酸・硫酸触媒によるフェノールのエステル化反応に関する理論的研究、第 2 回分子科学討論会、2008 年 9 月 24 日、福岡国際会議場
- ④ 山口徹、貞富博喬、隅本倫徳、堀憲次、Toward in silico screening using transition state data base for developing new synthesis route、8<sup>th</sup> International Conference on Chemical Structures、2008 年 6 月 1 日、Noordwijkerhout, Netherlands
- ⑤ 上江洲啓太、山口徹、森本薫、三木史人、隅本倫徳、堀憲次、Calculation of difference in free energy of solvations using the QM/MC/FEP method in chemical reactions、8<sup>th</sup> International Conference on Chemical Structures、2008 年 6 月 1 日、Noordwijkerhout, Netherlands
- ⑥ 示野真規、隅本倫徳、堀憲次、

Combinatorial chemistry using theoretical calculations. An application to boric acid catalyzed esterification of phenol、8<sup>th</sup> International Conference on Chemical Structures、2008年6月1日、Noordwijkerhout, Netherlands

- ⑦ 堀憲次、山口徹、貞富博喬、隅本倫徳、A novel chemical database for sustainable development of synthesis routes: An instance of developing synthesis routes of quinolone derivatives、8<sup>th</sup> International Conference on Chemical Structures、2008年6月1日、Noordwijkerhout, Netherlands
- ⑧ 寺島沙織、河本紘志、隅本倫徳、杉本常実、福田泰久、堀憲次、シクロオキシムの環状構造と Beckmann 転位の反応性に関する理論的研究、日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 28 日、立教大学
- ⑨ 堀憲次、山口徹、隅本倫徳、オープンソースソフトウェアのみを用いた化学構造検索システムの構築、第 30 回情報化学討論会、2007 年 11 月 15 日、京都大学
- ⑩ 上江洲啓太、山口徹、隅本倫徳、堀憲次、MO/MC 法を用いたエステルの酸加水分解性予測、第 30 回情報化学討論会、2007 年 11 月 15 日、京都大学
- ⑪ 山口徹、隅本倫徳、堀憲次、遷移状態データベース VIII—Web インターフェイス及び構造検索システムの開発—、第 30 回情報化学討論会、2007 年 11 月 15 日、京都大学
- ⑫ 山口徹、隅本倫徳、堀憲次、QM/MC 法を用いた溶媒和自由エネルギーに関する理論的研究—エステルの酸加水分解反応—、第 1 回分子科学討論会 2007、2007 年 9 月 19 日、東北大学

他、12 件。

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)  
○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

堀 憲次 (HORI KENJI)  
山口大学・大学院理工学研究科・教授  
研究者番号：30165568

### (2) 研究分担者

山本 豪紀 (YAMAMOTO HIDETOSHI)  
山口大学・大学院理工学研究科・准教授  
研究者番号：70264116

隅本 倫徳 (SUMIMOTO MICHINORI)  
山口大学・大学院理工学研究科・助教  
研究者番号：40414007

### (3) 連携研究者 なし