

「有機合成の難題である複雑な反応の機械学習・データ駆動型触媒設計による制御
—有機合成 DX 化による物質科学の変革に道—」

1. 発表者：

金井 求（東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 教授）
山口 滋（理化学研究所 環境資源科学研究センター 上級研究員）
清水 洋平（北海道大学大学院理学研究院 准教授）
三ツ沼 治信（東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 特任助教）

2. 発表のポイント

- ◆機械学習・データ駆動型触媒設計により、有機合成の課題の一つである複雑な反応（触媒的立体分岐型不斉合成）の制御に成功した。
- ◆複数の選択性を制御する不斉触媒をデータ駆動により最適化する枠組みの創出に世界で初めて成功した。
- ◆データ科学により有機合成の難題とされている複雑な触媒反応の制御が可能であることを示した本研究は、DX 化による有機合成・物質科学変革への道筋の一例を示したものである。

3. 発表概要：

日本学術振興会科学研究費助成事業の新学術領域研究「ハイブリッド触媒」において、東京大学大学院薬学系研究科の金井求教授、三ツ沼治信特任助教と理化学研究所環境資源科学研究センターの山口滋上級研究員と北海道大学の清水洋平准教授らのグループは、有機合成の課題の一つである触媒的立体分岐型不斉合成（注 1）の機械学習・データ駆動型触媒設計（注 2）による制御に成功しました。

人工知能・データ科学は分析手法としての側面を持ちます。これまでも分子の構造・性質をより深く知るための新たな分析手法の出現は、分子科学研究のあり方を一変させてきました。データ科学により有機合成の難題である複雑な触媒反応の制御を実現できれば、有機合成・触媒化学研究に変革をもたらす可能性があります。

本研究チームは、立体分岐型カルボン酸 α 位不斉アリル化反応において、全ての立体異性体（注 3）を選択的に作り分ける触媒のデータ駆動による構造最適化を目指しました。基質と触媒の組み合わせによるスクリーニングで集めた数十の反応を用いてデータ解析を行い、反応選択性の支配因子に関する情報を抽出・可視化しました。可視化した情報を基に設計した二種類の触媒は、人間の直感に基づく試行錯誤のみでは困難であった複数の選択性の完全制御を実現し、連続不斉中心を持つカルボン酸のすべての異性体を入手可能とすることに成功しました。

データ駆動科学により有機合成の難題である複雑な触媒反応が制御可能であることを示した本研究は、有機合成 DX 化（注 4）による物質科学変革への道筋の一例を示したと言えます。

4. 発表内容：

<研究の背景と経緯>

有機合成化学は、自在に有機分子を設計・供給・改良するための強力な手段です。医薬品やプラスチックといった化学製品およびその原料など、私たちの身の回りにあるさまざまなものの供給に不可欠です。有機合成化学は永続的に発展を遂げており、有機触媒（注 5）といった目的分子を合成するための強力なツールも使用可能になってきているものの、未解決の重要問

題も存在します。実現すれば大きなインパクトを持つものの従来は不可能であった、極めて効率の高い有機合成反応の開発を加速する枠組みを作り出すことができれば、合成可能な分子が大幅に増えることで創薬・材料といった応用研究の加速、環境負荷の少ない反応プロセスの開発加速など、社会への波及効果は計り知れません。反応開発を効率化する手段として近年、人工知能・機械学習といったデータ科学が大いに注目を集めており、触媒反応のデータ駆動型研究が精力的に行われています。とくに有機化合物の物理化学的性質や生物活性に大きく影響する立体化学を制御する不斉触媒反応（注 6）は、医薬品などファインケミカルの合成に不可欠であることから、開発促進のためのデータ科学研究が盛んに行われています。しかし現状では、生成する分子の不斉点（注 7）が一つしかない一対のエナンチオマー（注 8）をつくりわけると比較的単純な反応のデータ解析研究がほとんどです。一方で、二つの不斉点を構築する反応では少なくとも四つの立体異性体ができる可能性があり、その中から目的の立体を持つ生成物一つを選択的に作らなければいけません（図 1）。触媒の構造を変えることで、これら四つの立体異性体すべてを選択的に合成する立体分岐型不斉合成法の開発は、実現すれば入手可能な分子が倍増するためきわめて重要であるものの、一つを選択性のみを制御すればよい不斉触媒反応に比べ開発の難度が跳ね上がります。有機合成の難題とされているこの立体分岐型不斉合成の、機械学習・データ駆動型触媒設計による開発加速のための枠組みを生み出すことができれば、有機合成研究のあり方そのものの変革につながります。有機合成 DX 化による物質科学変革に先鞭をつけることを目指し、立体分岐型不斉合成法の機械学習・データ駆動型設計による開発促進の枠組み構築に取り組みました。

<研究の内容>

本研究チームは、医薬品などの生物活性分子に頻出するカルボン酸を選択的に反応させる立体分岐型 α 位不斉アリル化反応に着目しました。立体分岐型不斉合成を促進する方法論のひとつに、二種類の触媒を混合して用いるハイブリッド触媒系（注 9）があります。イリジウム触媒とホウ素触媒（注 10：東京大学のグループで開発）のハイブリッド不斉触媒系を用い、それぞれが求電子剤であるアリル部位と求核剤であるカルボン酸を活性化し、連続する不斉炭素中心を構築する反応を設計しました（図 2）。この反応では原理的に六種類の立体異性体が生じるため、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性（注 11）と位置選択性の三つの選択性を同時に制御する緻密な触媒分子設計が必要になります。複数の触媒機能を重奏的に用いるハイブリッド触媒により、この制御が多少容易になります。たとえばイリジウム触媒の機能により、高エナンチオ選択性が発現します。またホウ素触媒の絶対立体配置（注 12）を反転させることで、ジアステレオ選択性を反転させることもできます（図 3）。しかし依然として、触媒的立体分岐型不斉合成は有機合成の難題といわれています。実際に本反応系において、研究者の経験・直感に基づく従来の試行錯誤型の触媒構造最適化では、二種類のジアステレオマーに対するジアステレオ選択性と位置選択性の計四種類の選択性が低い値に留まりました（図 2）。この触媒設計を効率的に進めるデータ解析手法として、分子場解析という手法に着目しました。分子場解析とは、触媒活性（本反応系では生成物の選択性）と分子の三次元構造から計算される分子場との間の回帰分析（注 13）です。作成した回帰モデルの回帰係数から、選択性にとって重要な分子構造情報を可視化できます。理化学研究所のグループでは、不斉触媒反応において、基質と触媒からなる選択性決定段階の中間体（注 14）の構造を用いて分子場解析を行うと、選択性が向上する分子設計が可能になるほどに解釈性の高い重要構造情報を可視化できることを見出しています（注 15）。

そこで本研究チームは、イリジウム/ホウ素ハイブリッド触媒系において、イリジウム中間体が四つの選択性すべてに共通する鍵中間体であり、かつ構造が明確であることに注目しました。すなわちイリジウム中間体から計算した分子場を用いて分子場解析を行うことで、四つの選択性の支配因子を同一中間体上に一挙に可視化でき、それをもとに複数の選択性の完全制御を実現する触媒設計が可能になると期待しました。本反応では、ホウ素触媒の立体を反転させると主として得られてくるジアステレオマーの相対立体配置（注 12）も変わります（図 3）。そこで各ホウ素触媒 **R, S** に対して、入手・合成が容易な二種類の基質と 16 種類のイリジウム触媒の組み合わせでスクリーニングを行い、それぞれ 32 反応のジアステレオ選択性、位置選択性のデータを集めました。集めたデータを基にイリジウム中間体の構造を用いて分子場解析を行いました（図 3）。反応における鍵中間体上に反応選択性に対する重要構造情報を可視化し、位置選択性とジアステレオ選択性の低さを改善すると期待されるイリジウム触媒の設計を行いました。設計した触媒で反応を行ったところ、複数の選択性がすべて大幅に向上し、連続不斉中心を持つカルボン酸の全立体異性体が入手可能となる立体分岐型不斉合成法の開発に成功しました（図 4）。最適化されたハイブリッド触媒系を用いると、医薬品のような複雑な構造を有する分子を原料として用いても、触媒の制御によって高収率、高立体選択的に目的物が得られました。

<今後の展開>

今回、データ駆動により反応支配因子の抽出・可視化をおこない、有機合成の難題である触媒的立体分岐型不斉合成法の開発加速枠組みの構築に成功しました。人工知能・機械学習という現代科学を代表する強力なツールの活用により、複雑な現象の解析・制御が可能であることを示した本研究は、有機合成・触媒化学 DX 化による物質科学の変革への道筋の一つを示したものであると言えます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Cell Reports Physical Science」

論文タイトル：Data-Driven Catalyst Optimization for Stereodivergent Asymmetric Synthesis by Iridium/Boron Hybrid Catalysis

著者：Hongyu Chen, Shigeru Yamaguchi*, Yuya Morita, Hiroyasu Nakao, Xiangning Zhai, Yohei Shimizu, Harunobu Mitsunuma*, Motomu Kanai*

DOI 番号：10.1016/j.xcrp.2021.100679

アブストラクト URL：https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2021.100679

6. 注意事項：

日本時間 12 月 6 日（月）午後 23 時（米国東部時間：6 日（月）午前 9 時）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

<研究に関すること>

東京大学 大学院薬学系研究科

教授 金井 求（カナイ モトム）

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel：03-5841-4830 Fax：03-5841-1967

E-mail : kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 環境資源科学研究センター 先進機能触媒研究グループ

上級研究員 山口 滋 (ヤマグチ シゲル)

〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

Tel : 048-467-1349 Fax : 048-467-9391

E-mail : shigeru.yamaguchi.hw@riken.jp

北海道大学 大学院理学研究院

准教授 清水 洋平 (シミズ ヨウヘイ)

〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目

Tel : 011-706-2719 Fax : 011-706-3749

E-mail : shimizu-y@sci.hokudai.ac.jp

東京大学 大学院薬学系研究科

特任助教 三ツ沼 治信 (ミツヌマ ハルノブ)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-4833 Fax : 03-5841-1967

E-mail : h-mitsunuma@mol.f.u-tokyo.ac.jp

<報道担当>

東京大学 薬学部・薬学系研究科 庶務チーム

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-4719

北海道大学 総務企画部広報課広報・渉外担当

〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目

Tel : 011-706-2610 Fax : 011-706-2092

E-mail : jp-press@general.hokudai.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

E-mail : ex-press@riken.jp

8. 用語解説 :

[1] 触媒的立体分岐型不斉合成

二つ以上の不斉点を構築する反応では、少なくとも四つ以上のジアステレオマーやエナンチオマーを含む立体異性体が生成する。この中でそれぞれ異なったジアステレオマーやエナンチオマーを優先して得るための触媒反応のことを触媒的立体分岐型不斉合成と呼ぶ。

[2] 人工知能・機械学習・データ駆動型触媒設計

ここでは、データをもとにコンピュータにその特徴、パターンを学習させることを機械学習とし、機械学習によりデータの分析や予測が可能になったコンピュータを人工知能としている。

機械学習による予測や、抽出したパターン・知見をもとに触媒を設計することをデータ駆動型触媒設計と呼ぶ。

[3] 立体異性体

分子の異性体の一種であり、同じ数、同じ種類の原子からできているが、立体異性体同士では三次元空間内でどのように移動させても重ね合わせることはできない分子のことをさす。立体異性体には立体配置と立体配座が異なるものが存在し、エナンチオマー、ジアステレオマーなどがこれに該当する。

[4] DX

デジタルトランスフォーメーション。ここでは機械学習・人工知能などのデジタル技術による研究のあり方の変革をさす。

[5] 有機触媒

金属元素を含まない触媒作用を持つ低分子有機化合物のことをさす。2021年に Benjamin List と David W. C. MacMillan らがこの分野に対する貢献でノーベル化学賞を受賞した。

[6] 不斉触媒反応

不斉反応とは、光学活性な（キラルな）分子を作り出す反応のことで、不斉触媒反応は、触媒としてわずかな量の不斉源（不斉触媒）を用いた不斉反応のことを指す。

[7] 不斉点

その鏡像と重ね合わせることができない性質をもつ元素中心をさす。特によく見られる不斉点は、異なる四つの原子または置換基に共有結合している炭素である。

[8] エナンチオマー

それ自身の鏡像に重ね合わせることができない立体異性体のことをさす。

[9] ハイブリッド触媒系

独立した機能を持つ二つの触媒の働きを重奏的に活かした触媒系で、単独の触媒では不可能な反応を推進できる場合が多い。このように複数の触媒系を組み合わせるハイブリッド触媒系の開発は最近の触媒反応開発の大きなトピックになっている。

[10] 詳細は以下を参照: 東京大学プレスリリース「カルボン酸を目印とする炭素骨格構築反応」
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/a_00387.html

[11] ジアステレオ選択性、ジアステレオマー

分子の立体異性体のうち鏡像異性体でないものがジアステレオマーである。ある反応で所望の生成物とジアステレオマーの生成比のことをジアステレオ選択性とよぶ。

[12] 絶対立体配置、相対立体配置

化合物における不斉点周りの原子または置換基の空間配置のことを絶対立体配置という。一方、相対立体配置は、分子内の他の絶対立体配置と比較した場合の不斉点周りの原子または置換基の空間配置のことをさす。

[13] 回帰分析、回帰モデル、回帰係数

回帰分析とは、ある一つの量（目的変数）を別の量（説明変数）を用いて予測するための関係式を導く統計的手法をさす。推定された関係式を回帰モデルとよび、説明変数にかかるパラメータ・数値のことを回帰係数とよぶ。目的変数をうまく予測できるように回帰係数を決定することで、回帰モデルを作成する。

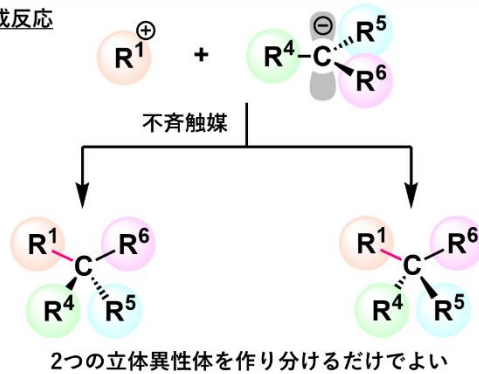
[14] 中間体

ある化学反応の過程で、原料から反応条件において生成し、さらに反応して最終生成物を与える分子実体のことをさす。

[15] 詳細は以下を参照：理化学研究所プレスリリース「触媒反応におけるデータ駆動型分子設計に成功」https://www.riken.jp/press/2019/20190913_4/index.html

9. 添付資料：

通常の不斉合成反応



立体分岐型不斉合成反応

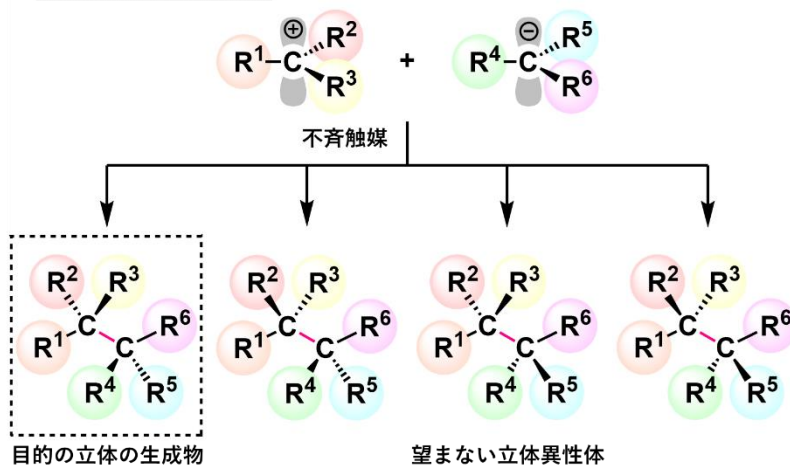
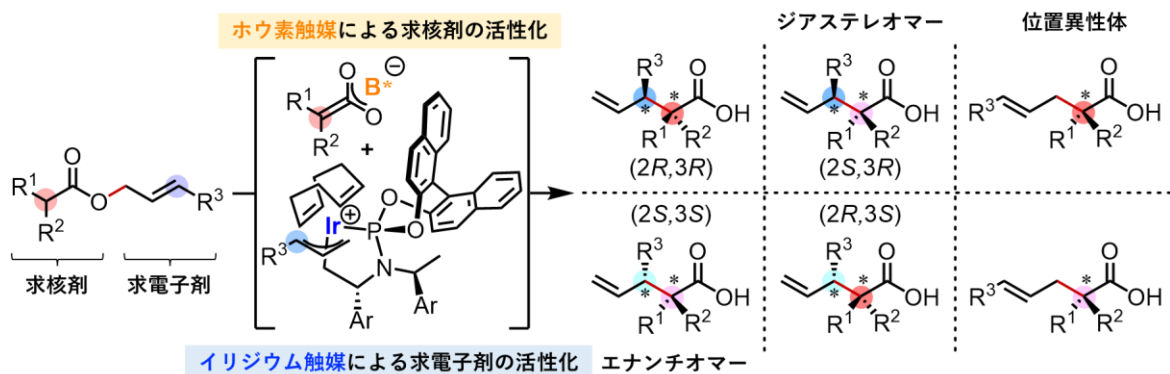


図1 不斉触媒による立体分岐型合成反応

通常の不斉合成反応は、生成する二つの立体異性体の一方を作り分けるといった比較的シンプルな反応です。一方で、二つの不斉点を構築する立体分岐型の反応では四つの立体異性体が生成します。この中から目的の立体を有する生成物を全て選択的に作り分ける不斉触媒系が開発できれば大きなインパクトがあります。



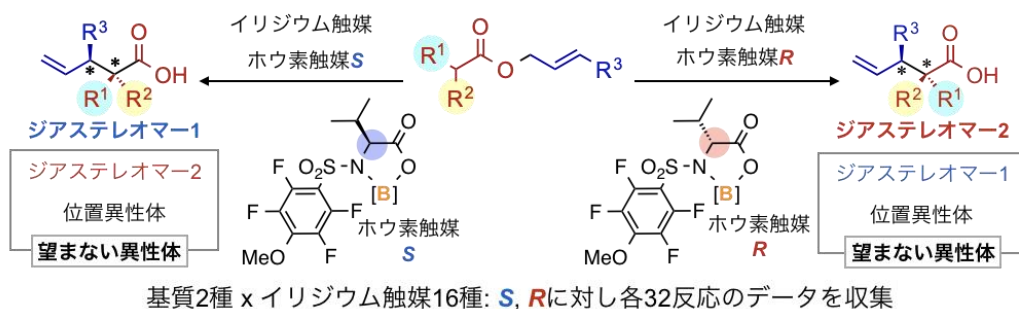
初期検討結果

(2*R*,3*R*)生成物：エナンチオ選択性 98%
ジアステレオ選択性 1.9/1
位置選択性 1.7/1

(2*S*,3*R*)生成物：エナンチオ選択性 97%
ジアステレオ選択性 5.2/1
位置選択性 2.0/1

図 2 イリジウム・ホウ素ハイブリッド触媒系による立体分岐型カルボン酸 α 位不斉アリル化反応

イリジウム触媒とホウ素触媒のハイブリッド不斉触媒系では、それぞれが求電子剤であるアリル部位と求核剤であるカルボン酸を活性化し、連続する不斉炭素中心を構築します。この変換では原理的に六種類の立体異性体が生じるため、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性と位置選択性を同時に制御する必要があります。初期検討では二種類のジアステレオマーに対するジアステレオ選択性と位置選択性の計四種類の選択性が低い値に留まりました。



基質2種 x イリジウム触媒16種: **S**, **R** に対し各32反応のデータを収集

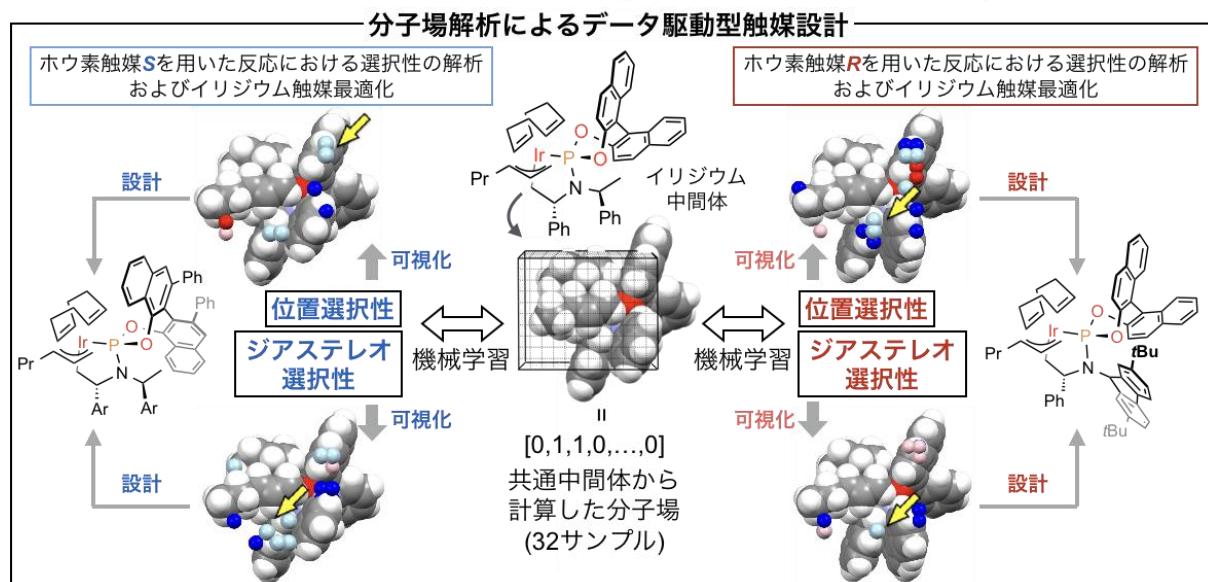


図 3 分子場解析の流れ

各ホウ素触媒 **S**, **R** に対して二種類の基質と 16 種類のイリジウム触媒の組み合わせでスクリーニングを行い、各 32 反応のデータを集め分子場解析を行いました。分子場解析の流れは以下のようになります。まず四つの選択性の決定段階すべてに共通する中間体であるイリジウム中間体から、分子場とよばれる分子構造情報 (0,1 ベクトル) を計算します。分子場と四つの選択性とを機械学習手法を用いて相関づけし、反応の支配因子を抽出します。抽出した反応選択性支配因子 (重要構造情報) を鍵中間体上に可視化します。黄色矢印で示した水色の重要構造情報に重なるように置換基を導入することで、選択性が向上します。四つの選択性がすべて向上するように、ホウ素触媒 **S**, **R** に対してそれぞれ最適なイリジウム触媒の構造を設計しました。

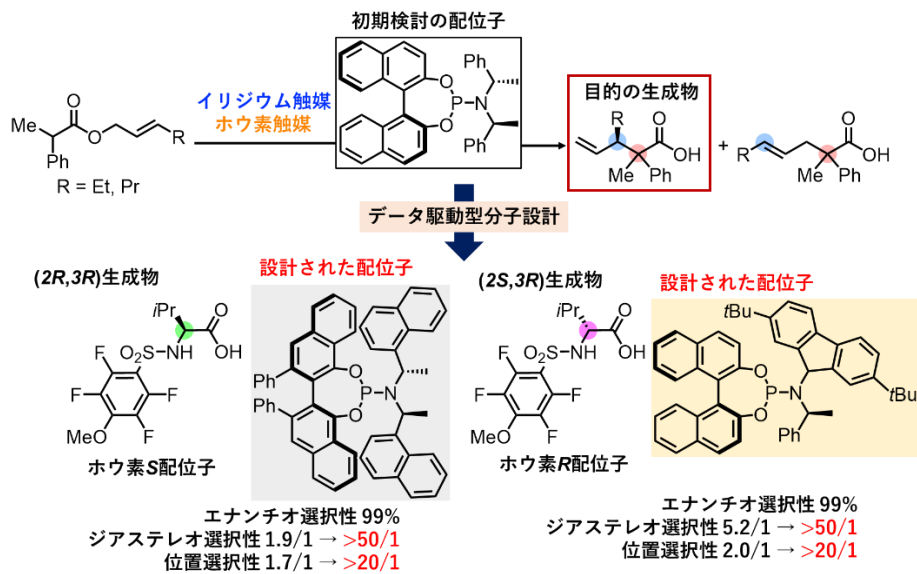


図 4 データ駆動解析によって設計された配位子での結果

データ駆動解析を行い、二種類のイリジウム触媒の配位子を設計しました。設計した触媒で反応を行ったところ、四つの選択性がすべて大幅に向上し、所望の立体の生成物を選択的に与えました。