



量子化学計算で、有機化合物の出発原料をゼロから予測

～網羅的な逆合成解析により高収率な化学反応を予測～

ポイント

- ・有機化学の知識や実験データを一切使用しない、量子化学計算のみによる逆合成解析を確立。
- ・ペリ環状反応由来の天然有機化合物に対して逆合成解析を適用し、実験で報告されている出発原料へ立体特異的に逆合成されることを証明。
- ・逆合成解析による出発原料の高精度予測は、高収率な化学反応創出技術として有機合成化学分野の発展に大きく貢献することが期待。

概要

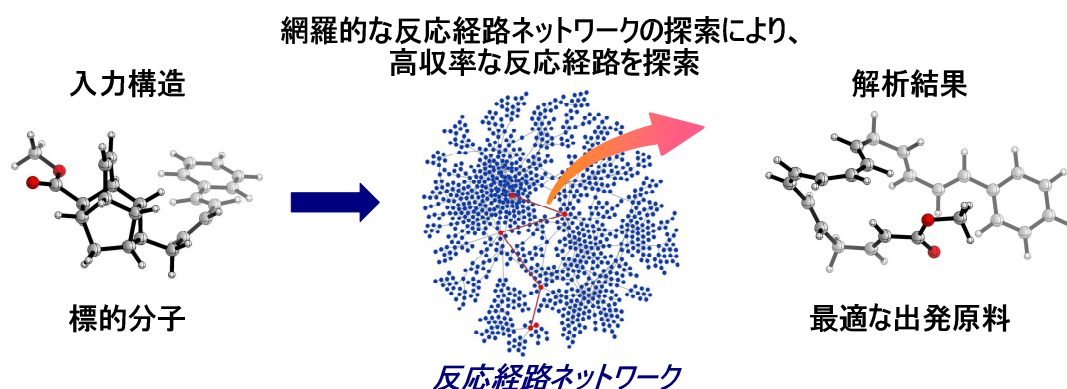
JST 事業の1つである ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクトにおいて、北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の美多 剛特任准教授、及び同拠点拠点長・同大学院理学研究院の前田 理教授らの研究グループは、ペリ環状反応^{*1}で得られる生成物 (標的分子) を入力構造とし、理化学研究所 (理研) のスーパーコンピュータ「富岳」、及び北海道大学の「グランシャリオ」を用いて量子化学的逆合成解析 (QCaRA) ^{*2} を実施し、出発原料を正確に予測することに成功しました。

量子化学計算の究極の目的の1つに、反応中間体や遷移状態^{*3}のエネルギーの計算値を基に『新しい化学反応をゼロから予測し、実験的に実現する』ことが挙げられます。この予測を可能とするためには、可能性のある反応経路^{*4}を正確にかつ漏れなく計算することによって、反応経路が網目状につながれた「反応経路ネットワーク (反応中間体、及び遷移状態が内包されている)」を構築し、得られた反応経路ネットワーク上で反応物を起点とした速度論シミュレーション^{*5}を解くことで生成物及び副生成物の反応収率を予想することが求められます。このような解析は、WPI-ICReDD の前田拠点長により開発された反応経路自動探索法である人工力誘起反応法 (AFIR 法) ^{*6}と速度定数行列縮約法 (RCMC 法) ^{*7}を組み合わせることで可能となります。また、これらの方法を応用することで、標的分子を入力とした逆探索による化学反応を予測する量子化学的逆合成解析が可能になりました。これにより、有機化学の知識と膨大な実験データに頼ることなく、新しい化学反応をコンピュータ上で予測することができるようになりました。

本研究では、このコンピュータによる反応予測の端緒を担うべく、基本的なペリ環状反応生成物を25個選択し、それに対して逆合成^{*8}化学的な AFIR 法を適用しました。その結果、標的分子の分子構造を1つだけ入力するのみで、実験的に報告されている経路、かつ立体特異性^{*9}に従い合成の出発点となる出発原料に逆合成されることを証明しました。標的分子の原子数が大きくなると計算時間も増大しますが、52原子ある天然有機化合物の逆合成解析にも成功し、反応予測の足掛かりを築くことができました。

本研究で実施した QCaRA による出発原料を正確に予測する手法は、次世代型の化学反応創出技術として有機合成化学分野の発展に大きく貢献することが期待されます。

本研究成果は、日本時間 2022 年 12 月 1 日 (木) 公開の *Journal of the American Chemical Society* 誌のオンライン版に Article として掲載される予定です。



量子化学的逆合成解析 (QCaRA) による反応経路探索

【背景】

1990年にノーベル化学賞を受賞した E. J. Corey 教授によって提唱された逆合成解析では、標的分子に対して有機化学者がシントン^{*10}を予想し、それに基づき合成等価体を設計します。最近では情報科学を用いた反応経路設計が台頭し、標的分子を入力することで実験データに基づいた逆合成が可能となりつつあります。しかし、この情報科学による手法では、用いたデータベースに含まれる反応からかけ離れた未知の化学反応を提案することは困難です。

そこで、有機化学者の知識、経験、データベースのいずれも用いることなく逆合成を実現できる方法として、量子化学計算^{*11}による逆合成解析に注目が集まっています。量子化学計算を用いる場合は、進行する経路のみならず、進行しない経路も計算して、それらを比較・検討して反応経路を設計する必要があり、そのためには網羅的な反応経路探索が必要不可欠となります。従来の量子化学計算では、網羅的な反応経路探索を現実的な時間で実施することは困難でしたが、AFIR法による反応経路自動探索法を用いることで、これらが可能になりつつあります。AFIR法を用いる利点としては、対象とする化学反応に関する知識やデータを一切用いず反応設計が可能であることが挙げられます。加えて、未知反応を提案してくれる可能性があります。今回この予測の端緒を担うべく、ペリ環状反応により構築された生成物の量子化学的逆合成解析に挑戦しました。

【研究手法】

中性分子を加熱するだけで反応が進行するペリ環状反応は、イオン反応、ラジカル反応に次ぐ「第三の反応」と言われており、「環状遷移状態」を経由して結合の切断と生成が同時に進行する協奏反応とされています。ペリ環状反応は、1965年にノーベル化学賞を受賞した有機化学者の Woodward と 1981年にノーベル化学賞を受賞した物理化学者の Hoffmann によって 1960年代に発見された Woodward-Hoffmann 則^{*12}に従い立体特異性が厳密に制御されています。Woodward-Hoffmann 則では、目的とする反応が速度論的に進行するかどうかを議論しており、「芳香族^{*13}的環状遷移状態」を経るものは熱的許容となり、「反芳香族的環状遷移状態」を経るものは熱的禁制となります。つまり、反応の可否、立体特異性は遷移状態の安定性に依存しており、熱的禁制反応は熱的許容反応に比べて、10 kcal/mol かそれ以上活性化障壁^{*14}が高いとされています。

今回の AFIR 法による反応経路自動探索法では、正しい経路を経由し、かつ立体特異的に出発原料に戻れるのがポイントとなり、それを調べるべく、理研のスーパーコンピュータ「富岳」、及び北海道大学の「グランシャリオ」を用いて大規模な AFIR 計算を実施しました。速度定数行列縮約法 (RCMC 法) を組み合わせ用いることで反応経路の効率的な探索を行い、得られた反応経路ネットワーク上で反応物

を起点とした速度論的シミュレーションを解いて、出発原料から標的分子に至る計算収率を算出しました。

【研究成果】

基本的なペリ環状反応生成物を 25 個選択して、統一された計算条件で逆合成的な AFIR/RCMC 法を実施し、得られた反応経路ネットワークを解析したところ、実験的に報告されているペリ環状反応の経路が存在することが分かりました (図 1)。AFIR 計算の結果判明した未知の逆合成経路及び提案された出発原料からの標的分子までの計算収率、及び出発原料の入手容易性を考察すると、標的分子を合成するには、提案されたペリ環状反応が最適であり、かつ提案された出発原料からのペリ環状反応が他の副反応の経路と比較して最も進行しやすいことが分かりました。最後に 52 原子から成る天然有機化合物 Endiandric acid C methyl ester を AFIR 法による逆合成解析に適用したところ、3 ステップを経て、正しい立体化学で出発原料に逆合成できることを実証しました。

【今後への期待】

今回、研究グループでは AFIR 法による逆合成解析を用いることで、ペリ環状反応の生成物が、報告されている出発原料へ正しい立体特異性で逆合成できることを実証しました。今後はこの研究を発展させて、様々な反応形式の化学反応にも応用できる技術を開発したいと考えております。現在、JST-ERATO 及び WPI-ICReDD では、ペリ環状反応だけではなくイオン反応やラジカル反応に関してもスーパーコンピュータを用いた大規模計算を行っており、計算により得られた反応経路のデータベース化を進めております。このデータベースと情報科学を活用することで、未知反応の開発や複雑天然有機化合物の高効率な新規合成ルートの開拓に繋げていきたいと考えています。

【謝辞】

本研究は、「JST ERATO (前田化学反応創成知能プロジェクト) (JPMJER1903)」、「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 挑戦的研究 (萌芽) (21K18945)」、「文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B) (22H02069)」、「文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究(A)デジタル化による高度精密有機合成の新展開 (22H05330)」、「文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (22K14673)」、「公益信託医用薬物研究奨励富岳基金」、「上原記念生命科学財団」、「内藤記念科学振興財団」、「US National Science Foundation (CHE-1764328) の支援のもとで行われました。量子化学計算は理研のスーパーコンピュータ「富岳」及び北海道大学の「グランシャリオ」を用いて実施しました。

なお、スーパーコンピュータ「富岳」における GRRM プログラムと Gaussian プログラムの利用は、HPC システムズ株式会社の支援により実現しました。

論文情報

論文名	Prediction of High-Yielding Single-Step or Cascade Pericyclic Reactions for the Synthesis of Complex Synthetic Targets (高収率で標的化合物を与える、単工程またはカスケード型のペリ環状反応の反応予測)
著者名	美多 剛 ^{1, 2} 、高野秀明 ^{1, 2} 、林 裕樹 ^{1, 2} 、神名 航 ³ 、原渕 祐 ^{1, 2, 3} 、K. N. Houk ⁴ 、前田 理 ^{1, 2, 3, 5} (1北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、 ² JST、ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクト、 ³ 北海道大学大学院理学研究院化学部門、 ⁴

米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校、⁵物質・材料研究機構、 合型材料開発・情報基盤部門 (MaDIS))

雑誌名 *Journal of the American Chemical Society* (化学全般の専門誌)

DOI 10.1021/jacs.2c09830

公表日 日本時間 2022 年 12 月 1 日 (木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

【研究に関すること】

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任准教授 美多 剛 (みたつよし)

T E L 011-706-9653 F A X 011-706-9655 メール tmita[at]icredd.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/mita-tsuyoshi>

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 拠点長・同大学院理学研究院

化学部門 教授 (拠点長) 前田 理 (まえださとし)

T E L 011-706-8118 F A X 011-706-8118 メール smaeda[at]eis.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~theochem/>

【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構研究プロジェクト推進部グリーンイノベーショングループ

加藤 豪 (かとうごう)

T E L 03-3512-3528 F A X 03-3222-2068 メール eratowww[at]jst.go.jp

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press[at]general.hokudai.ac.jp

科学技術振興機構総務部広報課 (〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3)

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkoho[at]jst.go.jp

【参考図】

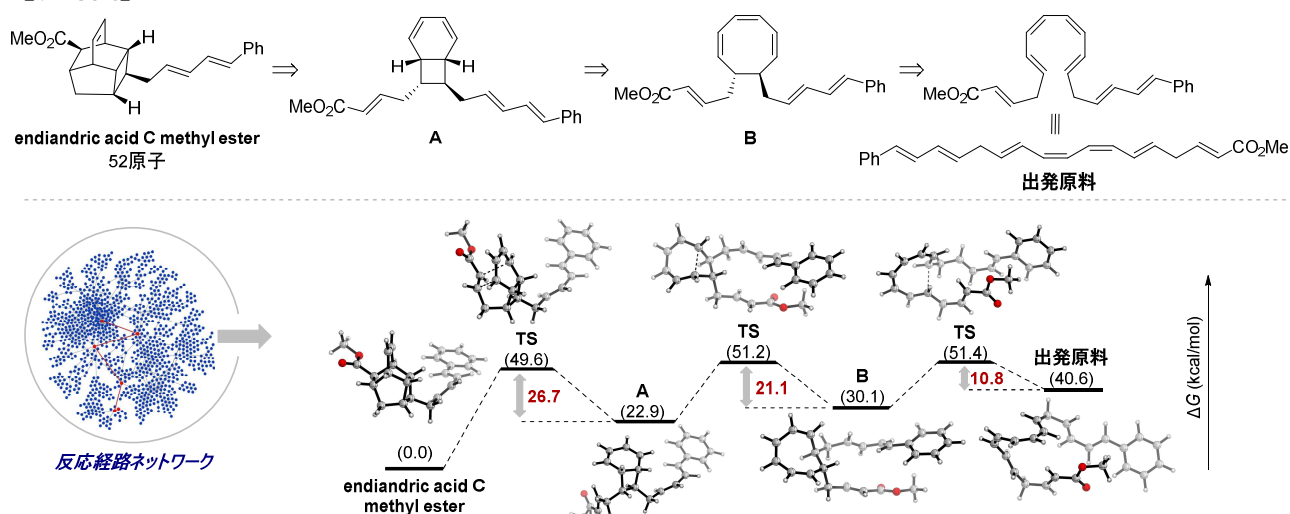


図 1. 天然有機化合物 endiandric acid C methyl ester の逆合成解析

【用語解説】

- *1 ペリ環状反応 … アニオン、カチオン、またはラジカル的な中間体を經由せず、「環状遷移状態」を經由して結合の切断と生成が同時に進行する、熱的に進行する協奏反応。
- *2 量子化学的逆合成解析 (Quantum-Chemistry-Aided Retrosynthetic Analysis (QCaRA)) … ターゲット分子の異性化・分解経路を網羅探索し、それらの逆反応としてターゲット分子に至る出発物質と反応経路を予測する手続き。本研究では、分解経路の網羅探索はAFIR法を用いた。
- *3 遷移状態 … 反応座標方向には極大で、それ以外の方向には全てエネルギー極小の点。
- *4 反応経路 … ある構造から別の構造への変化の過程 (原子の動きとエネルギー推移)。
- *5 速度論シミュレーション … 反応経路ネットワーク上に設定した初期分布の時間発展を遷移状態理論に基づいて計算し、一定時間後の分布、すなわち、何がどの程度生成するかを予測する。
- *6 人工力誘起反応法 (AFIR法) … 本研究グループが開発した量子化学計算に基づく反応経路探索法。反応する分子同士の間人工的な力 (人工力関数) を加え、反応経路を網羅的に探索する手法。
- *7 速度定数行列縮約 (RCMC) 法 … 本研究グループが開発した反応経路ネットワークに対するグラフクラスティング手法。その際、グループ化は遷移状態理論に基づいて行われる。
- *8 逆合成 … 標的分子を得るために効率的な合成経路を決定する方法。目的物をシントン^{*10}へと切り分けていき、入手容易な合成等価体へ導く。
- *9 立体特異性 …異なる立体異性の出発原料から異なる立体異性の生成物がもたらされる反応機構。反応の結果ある立体異性になるのは、時の運で決まるわけではなく、理に適った反応機構によって定められている。
- *10 シントン … 標的分子の結合切断で生じる仮想的な構造単位。
- *11 量子化学計算 … 量子力学の基礎方程式であるシュレディンガー方程式を近似的に解くことにより、原子や分子の構造や性質、反応性を解析する手法。
- *12 Woodward-Hoffmann則 …反応の前後において反応に関与する電子が占有する分子軌道の対称性は保存されることから、様々なペリ環状反応^{*1}が起こりうるかどうか、起こる場合はその立体特異性^{*9}が説明される。
- *13 芳香族 … π 電子の数が $4n+2$ で共鳴している環状有機化合物のこと。
- *14 活性化障壁 … 化学反応が進行するために乗り越えなければならないエネルギーの障壁。出発原料、または中間体と生成物との遷移状態のエネルギー差に相当する。一般に、活性化障壁が低いほど反応が速く進行する。

【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1つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の3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。

