

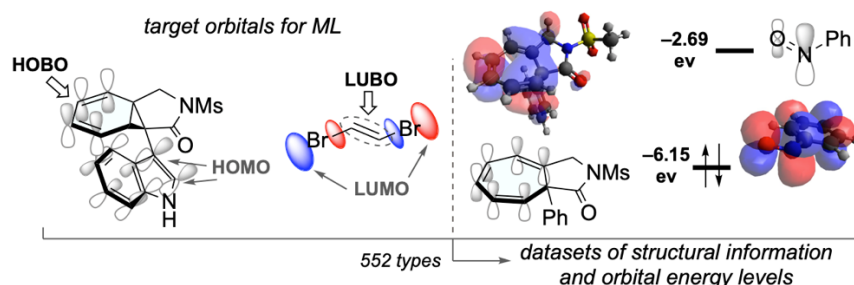
精密な軌道データ収集および解析に基づく環化付加反応の開発

(千葉大院薬¹⁾ ○原田慎吾¹、竹中浩貴¹、伊藤翼¹、神田治樹¹、根本哲宏¹
 Development of Cycloaddition Reactions Based on Precise Orbital Data Collection and Analysis (¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University) ○ Shingo Harada,¹ Hiroki Takenaka,¹ Tsubasa Ito,¹ Haruki Kanda,¹ Tetsuhiro Nemoto¹

According to frontier orbital theory, chemical reactions are predominantly governed by the interaction between the HOMO of the electron donor and the LUMO of the electron acceptor. However, utilizing this principle for reaction design in practical scenarios remains challenging. This difficulty arises because, even when sterically bulky regions possess a low LUMO level, the lack of orbital overlap can prevent the reaction from occurring. We developed a semi-automated code for visualizing molecular orbitals and successfully obtained the energy levels of orbitals involved in pericyclic reactions. Our findings revealed that the reaction feasibility is primarily determined not by the HOMO-LUMO gap but by the HOMO-LUBO gap. Based on these data, we constructed 650,000 regression models, which revealed that a neural network architecture (activation function: tanh; hidden layers: [145, 30, 45]) was optimal for predicting the desired outcome. This approach enabled us to successfully obtain cycloadducts containing complex fused ring systems¹⁾.

Keywords : Pericyclic Reactions; Machine Learning; Frontier Orbital Theory

フロンティア軌道理論によれば、化学反応は主に電子供与体の HOMO、電子受容体の LUMO の相互作用によって支配される。しかし、現実問題としてそれらを利用して反応設計を行うことは困難である。なぜなら、立体的に嵩高い部位が低い LUMO レベルを有していても、軌道が重ならず、実際には反応の進行にほぼ関与しない場合がある。これを踏まえ、我々は対象分子群の反応特性を解明するために、半自動的に軌道を可視化するコードを作成し、ペリ環状反応に関与する軌道のエネルギー準位を取得した。その結果、HOMO-LUMO gap ではなく、HOMO-LUBO gap (highest occupied bond orbital-lowest unoccupied bond orbital gap) が反応進行の可否を大きく決定づける要因であることを明らかにした。それらのデータを基に 65 万個の回帰モデルを作成することで、ニューラルネットワーク (活性化関数: tanh, 隠れ層の人工ニューロン数: [145, 30, 45]) が最適であることがわかり、複雑な縮環構造を有する環化付加体を得ることに成功した¹⁾。



1) S. Harada, H. Takenaka, T. Ito, H. Kanda, T. Nemoto, *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 2309.