

8 創薬化学を志向したロバストな金属触媒反応の開発

滝田 良

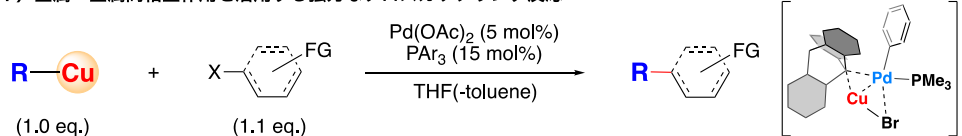
【目的】有機金属化学の発展は、有機化学分野において大きな貢献を果たし、高度な分子変換・精密有機合成を可能にしてきた。しかしながら、創薬化学において満足はなく、特に有用官能基の迅速・効率的・選択的導入法の開拓は一層不可欠である。本研究では、特に元素の特性を活用することで、有機金属試薬が活躍する有機反応における新たな反応性・選択性の実現を目指した。具体的には、1. 金属-金属間相互作用を活用する強力なクロスカップリング反応の開発、2. 芳香族化合物のロバストな銅触媒官能基導入法、3. アミド還元反応の選択性、などについて取り組んだ。

【方法】1. 有機銅試薬の特性を活用することで様々な嵩高い炭素骨格に適用可能な強力なクロスカップリング反応を開発し、その高い反応性の起源に実験と理論計算の両面から検討を行った。2. 水を酸素源とする芳香族化合物水酸基導入反応を検討した。銅触媒の反応性向上のため配位子や界面活性剤などの添加効果を多角的に検討した。見出したスクロースの効果について特に理論計算を用いて、その役割を検証した。3. DIBAL 試薬を用いる *N,N*-ジアルキルアミドの還元反応は対応するアミンを選択的に与えるが、その選択性の起源について DFT 計算を用いて検討した。

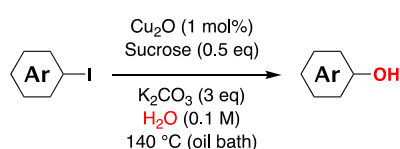
【結果】1. 反応最適化の結果、パラジウム触媒存在下、有機銅試薬を用いることで様々な嵩高い炭素骨格において炭素-炭素結合形成反応が進行することを見出した。特にクロスカップリング反応の前例のないトリプチセン骨格などが適用可能である。また、ほぼ同様の条件で sp^2 -および sp^3 -炭素を有する様々な嵩高い基質に適用可能なクロスカップリング反応であることを実証した。実験および理論計算による検証から、銅の特性を活用し、トランスメタル化段階における Pd-Cu の金属-金属間相互作用を活用するコンパクトな遷移状態にて進行することを明らかにした。2. 銅触媒の反応性の低さと基質の溶解性の低さが課題であったため、配位子や界面活性剤などの添加効果を多角的に検討した。その結果、スクロースを添加した際に大きな加速効果が見られ、目的のフェノール誘導体が高収率にて得られることを見出した。本反応系は種々の (ヘテロ) 芳香族化合物に適用可能であり、空気中でも反応が行える。またグラムスケールでの反応も問題なく進行するなど、堅牢な反応である。特にスクロースの役割を明らかにすべく、反応機構の解析に取り組んだ。理論計算より、スクロースの部分構造が配位した銅錯体は酸化的付加段階を促進することが示唆されており、配位子として働き、銅触媒の反応性を向上させていることが明らかとなった。また基質の溶解性の向上にも寄与していることが示され、銅触媒反応で用いられることがなかったスクロースの役割が明らかとなった。3. DIBAL 試薬による *N,N*-ジアルキルアミドの還元反応について DFT 計算を行った。その結果、二量体構造を有する試薬の 2 核アルミニウム中心が効率的に炭素-酸素結合を活性化することにより、その切断が速やかに進行することが明らかとなった。試薬の二量体構造は重要であり、単核のモデルでは上述の炭素-酸素結合の切断は全く進行しない。すなわち、DIBAL 試薬による還元反応において、二量体構造と高い Lewis 酸性を有するアルミニウム元素の特性がその反応性・選択性を制御していることを明らかにした。

創薬を志向したロバストな反応

1) 金属-金属間相互作用を活用する強力なクロスカップリング反応



2) 芳香族化合物のロバストな銅触媒官能基導入法



3) DIBALによるアミドの還元反応の選択性

