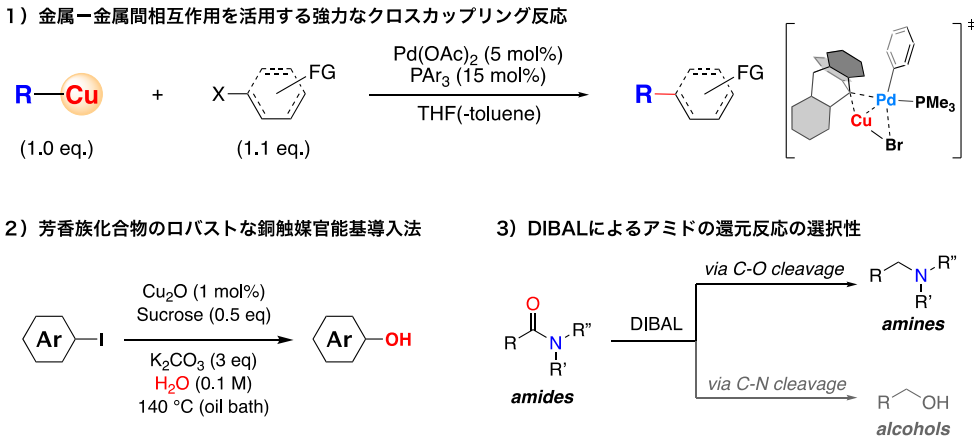
8　創薬化学を志向したロバストな金属触媒反応の開発	滝田　良

【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



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

東京大学 大学院薬学系研究科 ワンストップ創薬共用ファシリティセンター

Key words：元素特性，クロスカップリング反応，還元反応，反応機構，理論計算

緒　言

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。例えば、クロスカップリング反応の出現により芳香環連結の化学は大きく進展し、創薬のみならず、多様な有機材料等の機能性分子の科学が大きく進展した。一方で科学の進展により、当然常に新たな構造が求められ、そうした分子設計・結合形成を実現する強力な手法の開発が求められている。また、高価あるいは毒性の高い金属・配位子の使用、厳密無水・無酸素条件が必要など、「使い易さ」「実用性」の面も大きな課題である。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。反応の開発とともにそうした反応性・選択性の起源を明らかにすることで、本研究を始原としてさらなる化学の展開を目論むものである。

方法および結果

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

三次元的に嵩高い炭素骨格は様々な分子機能に貢献しており、近年その活用がより大きな注目を集めている。特に医薬品においては溶解性、代謝安定性の向上に寄与し、また有機色素などにおいては分子同士のスタッキングを抑制する。その他にも配位子も含めた触媒や分子機械の重要なモチーフとして多様な役割を果たす（図 1）。クロスカップリング反応は機能性分子の炭素骨格の合成法として広く活用されている。近年では、特に配位子の開発により基質の適用範囲・反応活性の向上が報告されている。しかしながら、立体障害が大きく反応が阻害されやすい嵩高い炭素骨格への適用は極めて制限されており、立体障害にも強い強力なクロスカップリング反応の開発は重要な課題であった。一方、本報告者らは monocarba-*closo*-dodecaborate の炭素頂点上におけるクロスカップリング反応の開発において、有機銅試薬の活用を鍵として、特異的に高い反応性を示すことを見出していた。本研究では、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迫った。

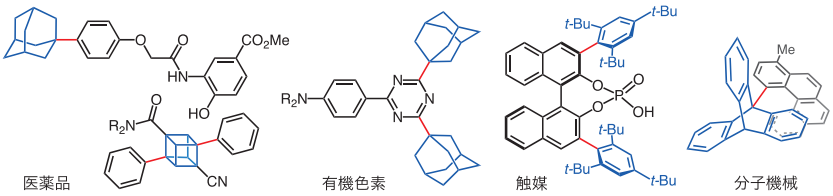


図 1.　嵩高い炭素骨格を有する機能性分子

反応条件を精査した結果、有機銅試薬を用いることで多様な炭素骨格において炭素－炭素結合形成を実現するクロスカップリング反応を開発した（図 2）。分子機械・センサーなどのコアとして重要なトリプチセン骨格の 9 位におけるクロスカップリング反応を実現し、様々な芳香環、ヘテロ芳香環、アルキニル化合物、アルキル化合物の導入が容易に可能であることを示した。一方で同様の反応をクロスカップリング反応において汎用される有機亜鉛試薬や有機ホウ素試薬を用いた場合には全く反応が進行しなかった。本反応条件は、他の嵩高い sp^3-炭素骨格である、アダマンチル基、*tert*-ブチル基なども適用可能であった。さらにメシチル基をはじめとする立体障害の大きな芳香環においても結合形成可能であった。これを活用することでキュバン骨格への芳香環導入も実現できた。このようにほぼ同様の条件で 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［1］。

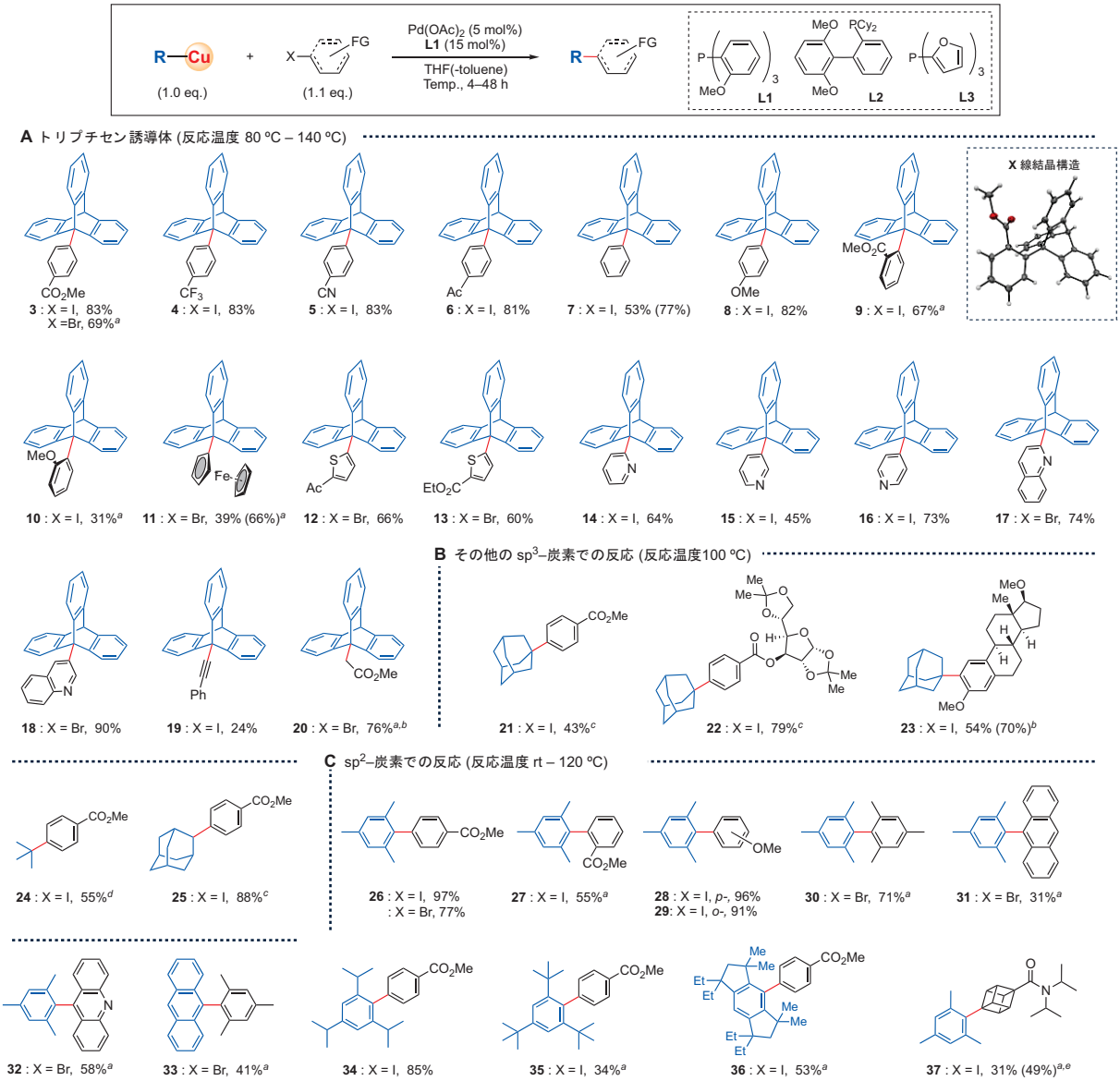


図 2.　有機銅試薬を用いるクロスカップリング反応

[a] **L2** was used instead of **L1**. [b] $Ni(acac)_2$ was used instead of $Pd(OAc)_2$. [c] **L2** was used instead of **L1** and 3 eq. of TMEDA were added. [d] **L3** was used instead of **L1** at –20 °C and 3 eq. of TMEDA were added. [e] 10 mol% of Pd catalyst and 30 mol% **L2** were used.

本反応の高い反応性の起源を明らかにすべく、反応機構の解明に取り組んだ。本反応は上述のように有機金属試薬の特性が大きく影響することに加えて、触媒の $Pd(OAc)_2$ 無しでは全く反応が進行しないこと、対応する有機銅試薬とアリールパラジウム錯体から生成物を与えるなどの対照実験から、トランスメタル化段階が高い反応性において重要であることが明らかとなった。そこで、モデル反応について DFT 計算（ωB97X-D/SDD&6-31+G*）による解析を行った（図 3）。はじめにトリプチセン銅試薬とアリールパラジウム錯体（*trans*-Pd(Ph)Br(PMe_3)）との配位により、原系と比較して大きく安定化（−31.4 kcal/mol）した中間体（**INT1**）を与えた。銅とパラジウム間の距離は 2.69 Å とそれぞれの van der Waals 半径の和（3.03 Å）よりも短く、銅–パラジウム間の強い相互作用が示唆された。続く遷移状態（**TS1**）においても、銅–パラジウム間の原子間距離は 2.52 Å と短く、強い金属–金属間相互作用が確認された。その結果、遷移状態の構造はトランスメタル化において広く見られる四中心遷移状態とは異なり、相互作用に起因して銅とパラジウム元素が近接するコンパクトな三中心遷移構造となる。これにより嵩高いトリプチセン配位子の銅からパラジウムへの転移が＋21.4 kcal/mol と低い活性化エネルギーで進行し、還元的脱離へと続く中間体（**INT2**）を与えることが明らかとなった。一方、トリプチセン亜鉛およびホウ素試薬を用いた場合は、歪んだ四中心遷移構造となり、トランスメタル化には銅試薬と比較して高い活性化エネルギーを必要とすることが示唆された。

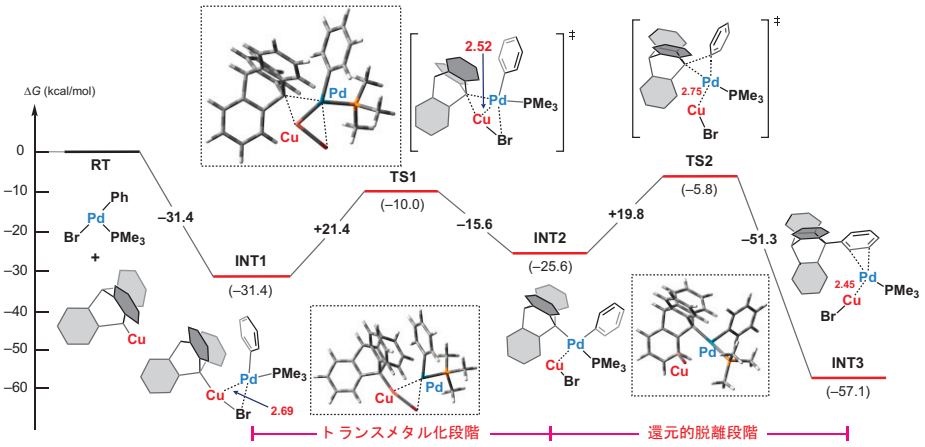


図 3.　トリプチセン銅試薬とアリールパラジウム錯体との反応ついての DFT 計算結果
Energy changes and bond lengths at the ωB97X-D/SDD (for Pd, Cu, and Br) & 6-31+G* (for other atoms) level of theory are shown in kcal/mol and Å, respectively.

2. 芳香族化合物のロバストな銅触媒官能基導入法

アニリン誘導体、フェノール誘導体は医薬品などの機能性分子に広く見られる構造であり、その合成法の開拓は重要である。この炭素－窒素結合、炭素－酸素結合の形成にもクロスカップリング反応は大きな貢献を果たしており、様々な方法論が開発されてきた。特に前者は Buchwald-Hartwig アミノ化反応と呼ばれ、主にパラジウムやニッケル触媒を用いて、2 級アミンを中心とする基質に適用可能な反応系が多く確立されている。一方で、窒素源として最も汎用性が高くシンプルなアンモニアの直接の活用は、金属触媒中心へ強く配位してしまい望みの反応を阻害すること、N–H 結合が強固であり切断が困難なこと、生成するモノアリールアミンがより反応性が高く副反応を引き起こしてしまうこと、などの理由から極めて限られていた。本報告者らはこうした現状を受け、これまでにアンモニア水を唯一の溶媒として用いることで銅触媒による芳香族化合物のアミノ化反応を開発した。本反応では、アンモニア水が反応試薬・配位子・溶媒の三役を担うことで効率的に反応が進行することを実験データと理論計算より明らかにした［2］。これらの結果を基に水を酸素源とする水酸基導入反応の開発に取り組んでいる。当初の検討により、アミノ化反応の際と異なり水を唯一の溶媒とするため、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ることが判明した。そこで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（図 4）。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、本銅触媒反応におけるスクロースの役割が明らかとなった。

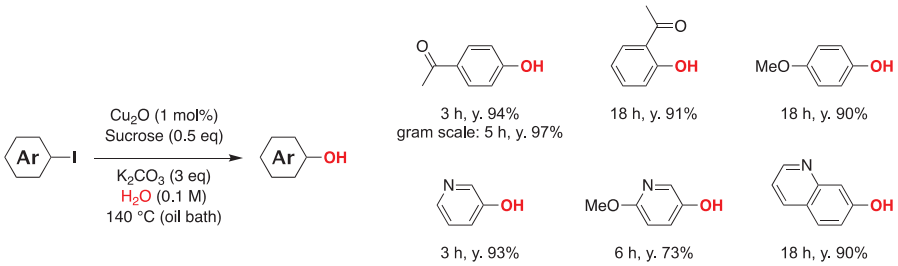


図 4. 水を酸素源とする銅触媒水酸基導入反応と反応例

3. *N,N*-ジアルキルアミドの還元反応の選択性：DIBAL による反応の場合

アミド構造も医薬品などに広く用いられる重要な構造であるとともに、例えばヒドリド還元反応により対応するアミン、アルコール、アルデヒド類を与えるため、合成戦略上、効率的な選択的還元反応の開発は重要な課題である。シンガポール南洋理工大学の千葉俊介教授グループとの共同研究を展開しており、ごく最近、亜鉛ヒドリド種による選択的アミド還元反応を開発した［3］。

その一連の研究の中で、メタルヒドリド試薬の中でも最も広く用いられる代表的な試薬である Diisobutylaluminum hydride（DIBAL）試薬に着目した。一般的には、*N,N*-ジアルキルアミドの還元反応にて対応するアミンを与えるとされる。しかしながら、古くから使われる試薬にも関わらず、その反応機構についてほとんど検討がなされていない。そこでこの重要な反応の選択性の起源を明らかにすべく、モデルとしてアミドの還元における 1 段階目のヒドリド転移によって生じるアニオン性のカルビノール中間体 **I** からの反応について DFT 計算（ωB97X-D/6-311+G**/SMD(THF)//ωB97X-D/6-31+G*/SMD(THF)）を行った（図 5）。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（$\Delta G^{\ddagger}$ ＝ ＋13.7 kcal/mol）ことが明らかとなった（図 5C）。一方、対応するアルデヒド（あるいはアルコール）を与える炭素－窒素結合の切断にはより大きなエネルギーが必要であり（図 5D）、DIBAL 試薬による還元ではアミンを与えることを示す。ま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。さらに、アルデヒドを与える NaH-NaI 試薬の反応（図 5B）についても同様の理論計算を行うと、ナトリウム中心では効率的に活性化されず、やはり炭素－酸素結合切断には大きなエネルギーが必要であることが判明した。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［4］。

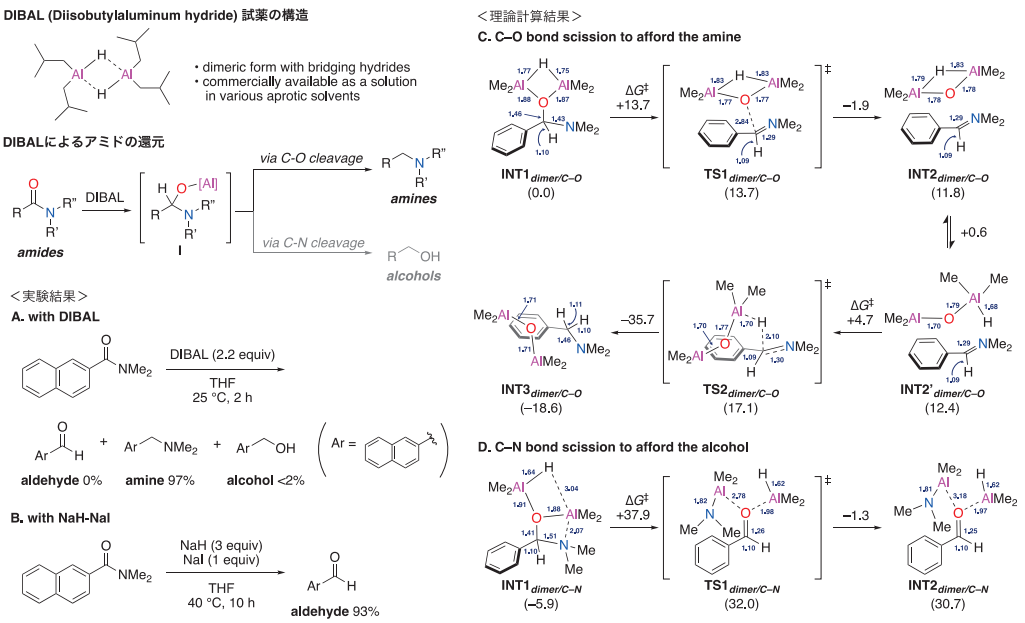


図 5. DIBAL 試薬の構造とアミドの還元反応

C, D) Energy changes and bond lengths at the ωB97X-D/6-311+G**/SMD(THF)//ωB97X-D/6-31+G*/SMD(THF) level of theory are shown in kcal/mol and Å, respectively.

考　察

本研究では、有機金属試薬を用い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。いずれにおいても、反応機構の精査により、特に元素の特性が重要な役割を果たし、特異な反応性・選択性の獲得に寄与していることが明らかになった。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京大学大学院薬学系研究科ワンストップ創薬共用ファシリティセンターの渡邉康平特任助教である。

文　献

1) Oi M, Takita R, Kanazawa J, Muranaka A, Wang C, Uchiyama M. Organocopper Cross-coupling Reaction for C–C Bond Formation on Highly Sterically Hindered Structures. Chem Sci. 2019 May 10;10(24):6107-6112. PMID: 31360416 DOI: 10.1039/c9sc00891h

2) Takagi M, Watanabe M, Murata S, Takita R. Copper-catalyzed Arene Amination in Pure Aqueous Ammonia. Org Biomol Chem. 2019 Feb 13;17(7):1791-1795. PMID: 30489597 DOI: 10.1039/C8OB02708K

3) Ong DY, Yen Z, Yoshii A, Revillo Imbernon J, Takita R, Chiba S. Controlled Reduction of Carboxamides to Alcohols or Amines by Zinc Hydrides. Angew Chem Int Ed Engl. 2019 Apr 1;58(15):4992-4997. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30761712 DOI: 10.1002/anie.201900233.

4) Ong DY, Watanabe K, Takita R, Chiba S. Mechanistic Insights on Reduction of Carboxamides by Diisobutylaluminum Hydride and Sodium Hydride-Iodide Composite. Helv Chim Acta. 2019 Jul 30;102(9). pii: e1900166. DOI: 10.1002/hlca.201900166