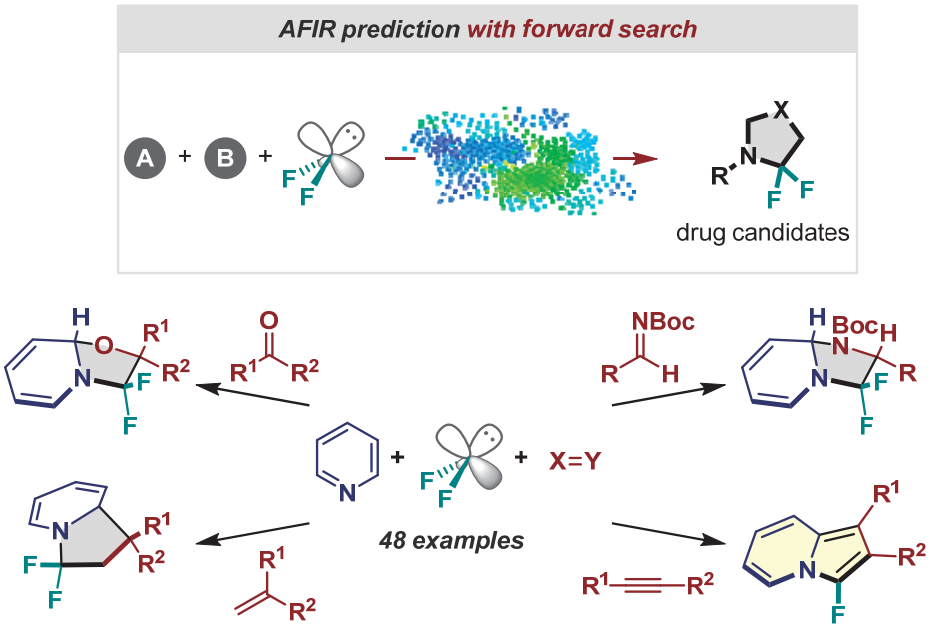
199　量子化学計算が先導する創薬資源の化学合成	美多　剛

【目的】医薬品や農薬などに必要不可欠な含窒素ヘテロ環構造は生物活性物質を有するものが多く、フッ素原子を導入することで代謝安定性が向上し、体内動態が改善されることが期待される。これまで、様々なフッ素化含窒素ヘテロ環化合物の合成手法が報告されてきたが、窒素原子に隣接するα位の炭素に2つのフッ素原子を有する *N*-α,α-ジフルオロ含窒素複素環の構築手法は限られていた。このため、本研究では量子化学計算手法のひとつである反応経路自動探索法（AFIR 法）を用いて、この骨格を構築するための方法を自動探索し、実際に合成化学実験で具現化する。

【方法】4 種類の不飽和結合を有する化合物（ホルムアルデヒド、メタンイミン、エチレン、アセチレン）から2つの分子とジフルオロメチレン源としてジフルオロカルベンを全ての基質の組み合わせ（合計 10 通り）に対して、AFIR 法を適用した。その結果、遷移状態の構造やその活性化障壁、中間体の構造、および速度定数行列縮約法（RCMC 法）による計算収率などを内包した反応経路ネットワークが得られた。そのネットワークを解析したところ、ターゲット分子が構築可能な基質の組み合わせが見出されたため、合成化学実験で具現化した。

【結果】計算によるシミュレーションの結果、メタンイミンとジフルオロカルベンから調製されるアゾメチンイリドと、ホルムアルデヒド、メタンイミン、エチレン、およびアセチレンの不飽和化合物との 1,3-双極子付加環化反応が円滑に進行し、ターゲット化合物の骨格を有する *N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物が高い計算収率で得られることを見出した。次に、これらの計算結果をもとにして、実際の実験での具現化を試みた。具現化するにあたり、ピリジンをイミン源として用いて検討を行ったところ、ピリジニウムイリドの脱芳香族化を伴う 1,3-双極子付加環化反応の開発に成功した。

ジフルオロカルベンを用いる新規三成分反応の開発



199. 量子化学計算が先導する創薬資源の化学合成

美多　剛

北海道大学 創成研究機構 化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）

Key words：量子化学計算，反応経路自動探索，含窒素ヘテロ環，ピリジン，ジフルオロカルベン

緒　言

含窒素ヘテロ環構造は、医農薬に含まれる重要な分子骨格の一つである。この環状構造にフッ素原子を導入することで、生物活性の向上が報告されており、代謝安定性やタンパク質との結合親和性、膜透過性などが大幅に向上することがわかっている。例えば、Gosogliptin や Gemigliptin は、DPP-4 阻害活性を有する糖尿病薬としてメルク社により開発された。このようにフッ素化された含窒素ヘテロ環化合物の合成法は数多く報告されているものの、*N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物の合成に関しては、効率的な手法が限られていたため、その確立が望まれていた。

報告者の研究グループは、北海道大学化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）で計算科学主導による化学反応の開発に取り組んでいる。具体的には、前田理拠点長が開発した人工力誘起反応（AFIR:Artificial Force Induced Reaction）法と量子化学計算を用いた計算方法を駆使し、コンピュータに入力した分子から起こりうる化学反応経路を予測する。AFIR 法を用いることで、初期構造に依存することなく全ての反応経路を自動探索することができる。本研究では、AFIR 法を用いて *N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物が構築可能な三成分環化反応を予測し、得られた結果を指針として実験的に具現化を行う。本研究が実現することで、効率的な *N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物の供給手法として、創薬研究に大きく貢献するとともに、次世代型の反応開発手法として、関連分野の発展に大きな影響があると考えられる。以前、報告者の研究グループでは、計算科学主導によるα,α-ジフルオログリシン誘導体の合成に成功した［1，2］。今回は反応性の高いジフルオロカルベンを巧みに用いることで、計算科学主導による *N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物の合成に解り組んだ。

方　法

本研究は、生成物の構造多様性を指向して、以下の順序で研究を行った（図 1）。1）シミュレーションする基質は、C＝O、C＝N、C＝C、C≡C の 4 種類の不飽和結合を持つ化合物（ホルムアルデヒド、メタンイミン、エチレン、アセチレン）の中から 2 分子と、ジフルオロメチレン源としてジフルオロカルベンを用いて、全ての基質の組み合わせに対して量子化学計算を実施した。2）入力分子から進行し得る反応経路は AFIR 法を用いて網羅的に算出した。3）計算結果は遷移状態や生成物の構造、活性化障壁、速度定数行列縮約法（RCMC 法）による計算収率などを内包した反応経路ネットワークとして得られ、ターゲット分子が構築可能な基質の組み合わせを入念に精査した。4）有望な基質の組み合わせが予測されたため、入手可能な試薬を用いて、合成化学実験での具現化を試みた。

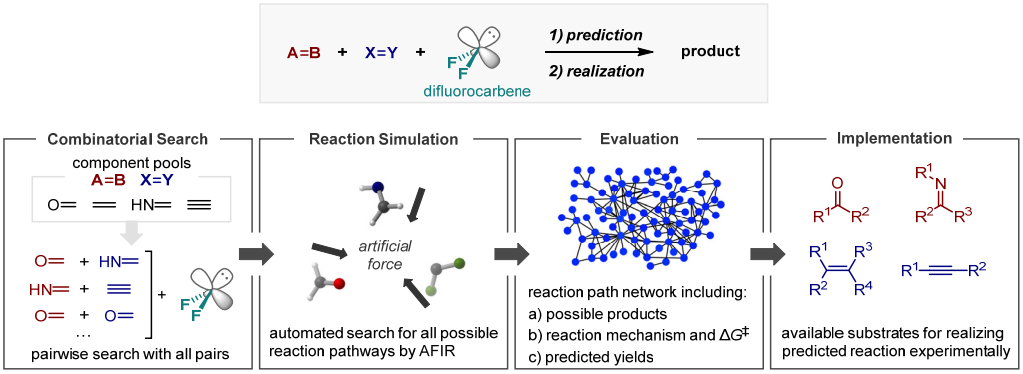


図 1. 反応開発のスキーム

研究グループ独自の新反応を発見するための手順を示す。

結　果

合計 10 通りの基質の組み合わせに対して、AFIR 法による反応シミュレーションを実施した結果、メタンイミンとジフルオロカルベンから調製されるアゾメチンイリドと、4 種類の不飽和化合物との 1,3-双極子付加環化反応が円滑に進行し、目的とする *N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物（A1～4）が高い計算収率で得られることがわかった（図 2）。次に、これらの有望な計算結果をもとにして、実際に合成化学実験での具現化を目指した。

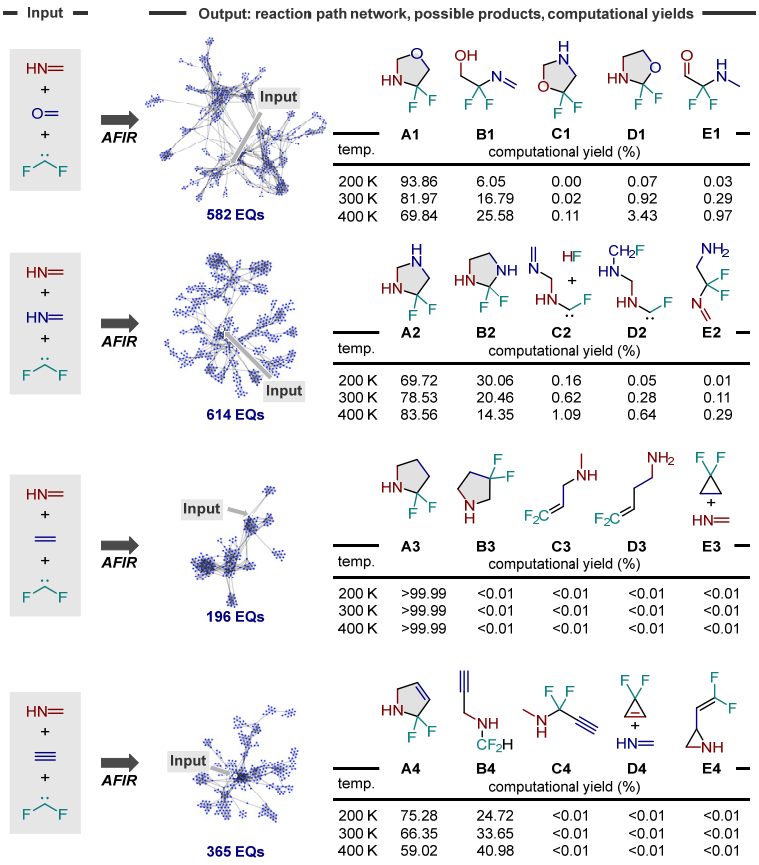


図2. 量子化学計算を用い計算シミュレーション

イミン、ジフルオロカルベン、およびさらにもうひとつの不飽和結合との化学反応により生成物を予測する。

まず、メタンイミン、ホルムアルデヒド、ジフルオロカルベンから A1 を与える三成分反応をモデル反応として、実験条件を以下のように選定した（図 3）。ジフルオロカルベンの調製には、穏和な条件下で調製可能な Me_3SiCF_2Br と $Ph_3SiF_2{}^-NBu_4$ を用いることとした。また、メタンイミンとホルムアルデヒドの代わりに有機合成で汎用される *N*-Ph、および *N*-Boc-フェニルイミンとベンズアルデヒドをそれぞれ用いた。しかし、これらの試薬を用いて反応を実施した場合には、目的の反応は全く進行しなかった。この原因を調べるために、再び AFIR 法を用いて反応の活性化障壁を調べたところ、アゾメチンイリドの生成段階の活性化障壁が 6.5 kcal/mol、および 4.2 kcal/mol とわかり、これは懸念される副反応であるジフルオロカルベンの二量化のそれ（1.0 kcal/mol）よりも高いことがわかった。そこで、アゾメチンイリド生成の活性化障壁がより低い窒素求核剤を計算で調べたところ、高い求核性を示すピリジンを用いると、二量化と同程度の 1.0 kcal/mol であることがわかった。この計算結果を参考にして、実験でピリジンを窒素源として用いたところ、予想した通り三成分反応が進行し、ピリジンの脱芳香族を伴う環化生成物が NMR 収率 70%で得られた。しかし、生成物が不安定で単離精製が困難であることがわかり、この原因が窒素原子の非共有電子対によって促進されるフッ素原子の脱離にあると考え、これを抑制するために電子求引性基であるエステル基を有するピリジンを基質として用いると、目的生成物を単離収率 75%で得ることに成功した。アセトフェノンを用いた場合も 51%で目的物が得られた。

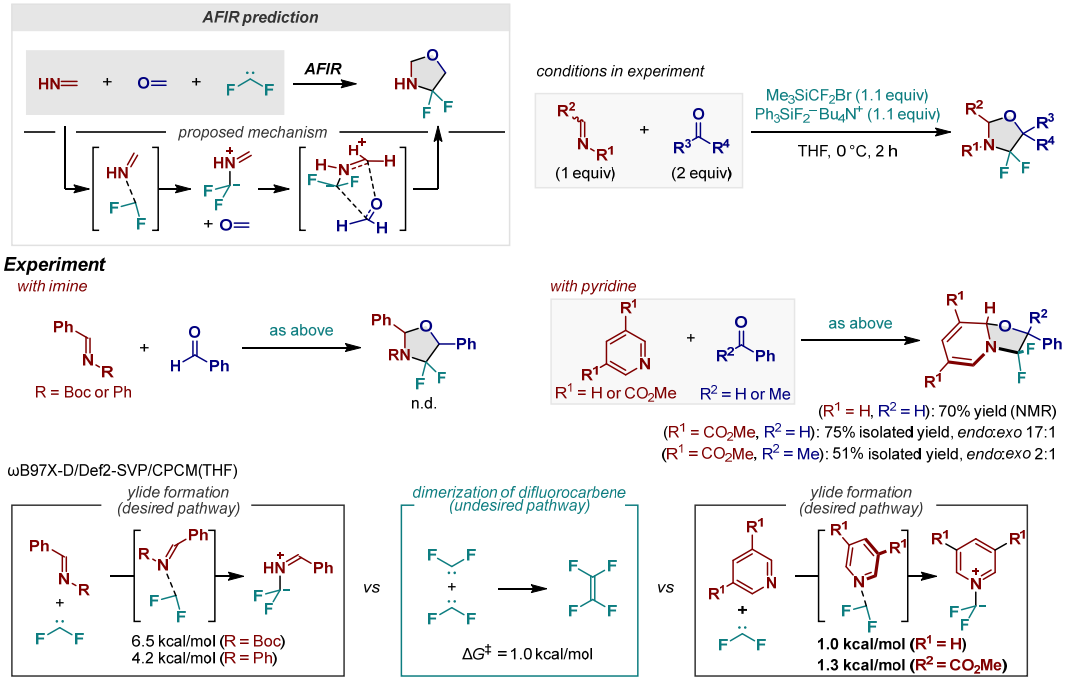


図 3. 実験での具現化に向けて
計算で予想された反応経路を合成化学実験で実現するための手順を示す。

続いて、三成分反応の基質適用範囲について調査した（図 4）。まず、アルデヒドについて検討した結果、様々な芳香族および脂肪族アルデヒドで反応が円滑に進行することがわかった。アルデヒドより求電子性が低いケトンを用いても同様に反応が進行し、第四級炭素を有する環化生成物が得られた。加えて、芳香族イミンでも問題なく反応が進行した。続いてピリジンについても検討し、様々な官能基（アセチル基、アミド基、シアノ基、ホウ酸エステルなど）を有する基質を用いても円滑に反応が進行することがわかった。生物活性物質のトコフェロールニコチン酸エステルも本反応の基質として適用可能であり、グラムスケールでの反応も問題無く進行した。さらに、その他の *N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物（A3～4）の構築反応に関しても、入手可能なアルケン、アルキンを用いて具現化することができ、本反応によって多様な骨格を生み出すことがわかった［3］。

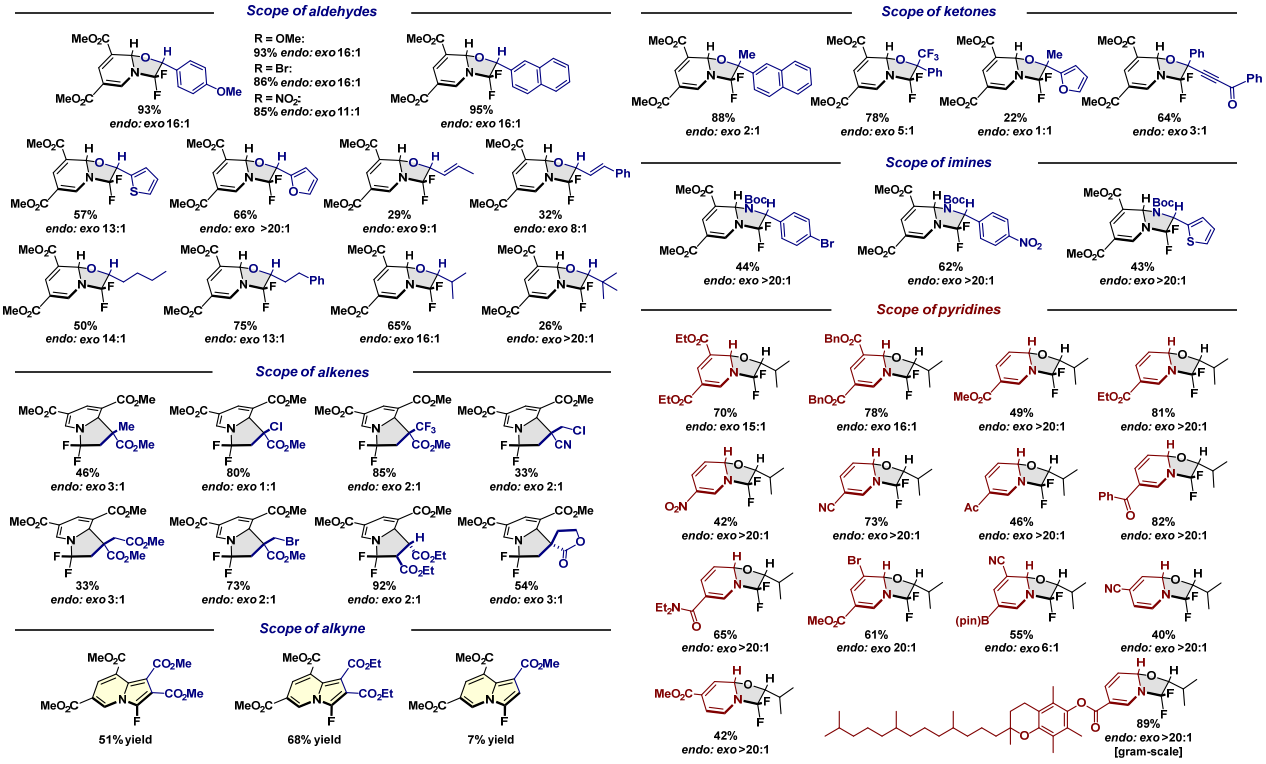


図 4. 基質展開のまとめ

多種多用なアルデヒド、ケトン、アルケン、イミン、アルキン、置換ピリジンを用いた場合の結果を示す。

考　察

本研究では、計算科学を駆使した反応スクリーニングによって、これまで合成が極めて困難であった *N*-α,α-ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物の新たな合成手法を見出すことに成功した。本手法によって新たな医薬品の創出が期待される。一方、従来の反応開発では、トライアンドエラー型の開発に立脚した莫大な実験数を要するが、本研究は AFIR 法を用いた反応シミュレーションを指針として決めうち的に開発を進めることができ、次世代型の反応開発手法として非常に有用である。今後も、計算科学主導の新反応開発を進め、新たな創薬資源の開発に繋げたい。

共同研究者・謝辞

本研究は北海道大学化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）で実施されたもので、共同研究者の林裕樹特任助教、勝山瞳技術補助員、髙野秀明特任助教（現名古屋大学）に感謝致します。また AFIR 法を開発し、実際にスーパーコンピュータを用いて計算をして頂いた前田理教授、原渕祐特任准教授に感謝致します。

文　献

1） Mita, T.; Harabuchi, Y.; Maeda, S. Discovery of a Synthesis Method for a Difluoroglycine Derivative Based on a Path Generated by Quantum Chemical Calculations. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7569-7577. DOI: 10.1039/D0SC02089C.

2) Hayashi, H.; Takano, H.; Katsuyama, H.; Harabuchi, Y.; Maeda, S.; Mita, T. Synthesis of Difluoroglycine Derivatives from Amines, Difluorocarbene, and CO_2: Computational Design, Scope, and Application. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10040-10047. DOI: 10.1002/chem.202100812.

3) Hayashi, H.; Katsuyama, H.; Takano, H.; Harabuchi, Y.; Maeda, S.; Mita, T. In Silico Reaction Screening with Difluorocarbene for *N*-Difluoroalkylative Dearomatization of Pyridines. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 804-814. DOI: 10.1038/s44160-022-00128-y.