

計算科学主導による医薬資源の創出

北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

美多 剛

1. 緒言

従来の有機合成化学を用いる新反応開発は試行錯誤の繰り返しであり、非常に手間と時間のかかるものである。しかし ICReDD の基幹技術である人工力誘起反応法 (AFIR 法) は、可能性のある全ての反応経路を自動的に探索し経路予測ができるため、合理的な反応設計が可能となる。そこで、この強力な計算手法を活用し、 α 位がフッ素化された α -アミノ酸の化学合成を目指すこととした。フッ素原子を導入した α -アミノ酸から合成された生物活性ペプチドには、代謝安定性や体内動態の向上、および生物活性の増強が期待されることから重要な医薬資源となると考えられる。まず、 α -フルオロアミノ酸の中で、単純な骨格ではあるが効率的な合成法の存在しない α,α -ジフルオログリシン ($\text{NH}_2\text{-CF}_2\text{-CO}_2\text{H}$) をターゲット分子とし、計算科学主導で合成研究を開始した。

2. 実験方法など

AFIR 法では、出発物質からの順方向全経路探索だけではなく、逆方向の全経路探索も可能であることから、報告者は、初めに逆合成 AFIR 法によって α,α -ジフルオログリシンの逆合成解析を実施した。この場合、実際の合成経路を見据えてインプットした構造よりも高エネルギーの化合物を見つける必要がある。計算レベルは $\omega\text{B97XD/6-31+G}^*\text{ Int (Grid=FineGrid)}$ を用い、電荷を 0、多重度を 1 として、1000 kJ/mol の人工力を付与して探索を行った。中間体の反応時間を 3600 秒 (1 時間) としてその範囲内で逆合成経路を探索した。その結果、288 個の EQ (中間体) と 309 個の TS (遷移状態) が得られた。その EQ の中で α,α -ジフルオログリシンを与える組み合わせの中から、基底状態のエネルギーが最も安定なもの 30 組を抜き出し、ひとつひとつ確認した。原料の入手容易性、目的の反応の活性化エネルギー (3.1 kcal/mol)、および反応熱 (36.4 kcal/mol) を考慮して、「アンモニア (NH_3)」「ジフルオロカルベン ($:\text{CF}_2$)」、および「二酸化炭素 (CO_2)」の組を選択した (Figure 1)。成分のひとつである CO_2 は地球温暖化物質として排出規制がなされている化合物であり、 CO_2 を有機化合物に導入するいわゆる二酸化炭素固定化反応の開発は、有機合成化学分野では重要な研究テーマのひとつである。また、ジフルオロカルベンは反応性が高く不安定な化学種のため、反応系内でその前駆体から発生させる必要がある。しかし、ジフルオロカルベンの生成に関しては計算科学で予測することは困難なため、実験的な知見を用いることとした。

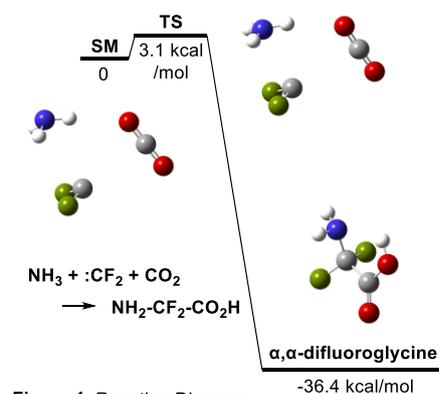


Figure 1. Reaction Diagram.

3. 結果及び考察など

ジフルオロカルベン前駆体として $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ を用い、脱ケイ素化によるジフルオロカルベンの発生を考え、脱シリル化された $^-\text{CF}_2\text{Br}$ 、 NH_3 、および CO_2 を用いて順方向 AFIR 解析を行った (Figure 2)。計算レベルは $\omega\text{B97XD/6-31+G}^*\text{ Int (Grid=FineGrid)}$ とし、電荷を -1、多重度を 1 として、200 kJ/mol の人工力を付与し、中間体の反応時間を 3600 秒 (1 時間) とし、その範囲内で反応経路を自動探索した。続いて、各遷移状態の活性化エネルギーから反応速度定数 k を見積もり、300 K (およそ室温) での反応速度論を解いて化学収率を予測した。その結果、目的の α,α -ジフルオログリシンが 69.6% の計算収率で得られることがわかった。合成化学実験を実施するならば、高い収率の組み合わせで実施したいと考え、 NH_3 より求核性が高く、かつ移動するプロトンをも有さない第三級アミンである NMe_3 を用いて計算を行った。その結果、アンモニウムイリド中間体 ($\text{Me}_3\text{N}^+\text{-CF}_2^-$) を経由する合成経路が見出され、目的とする α,α -ジフルオログリシン誘導體 ($\text{Me}_3\text{N}^+\text{-CF}_2\text{-CO}_2^-$) が 300 K で 99.98% で得られ、さらに温度を 250 K に低下させたところ、99.99% で得られることがわかった。これを受けて実際に合成化学実験を行った。ジフルオロカルベンを $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ と $\text{Ph}_3\text{SiF}_2\text{-NBu}_4$ から発生させ、 NMe_3 、および CO_2 と反応させたところ、 $\text{NMe}_3^+\text{-CF}_2\text{-CO}_2^-$ が 96% の収率で得られることがわかった。カルボン酸の状態では安定に取り出すことができなかったため、カルボン酸をメチルエステル化して結晶化させることで、80% の収率で単離することができた。このように計算科学による強力なサポートにより、合成化学実験を始めてわずか 2 か月でこの新規三成分反応を開発することができた^{1,2}。

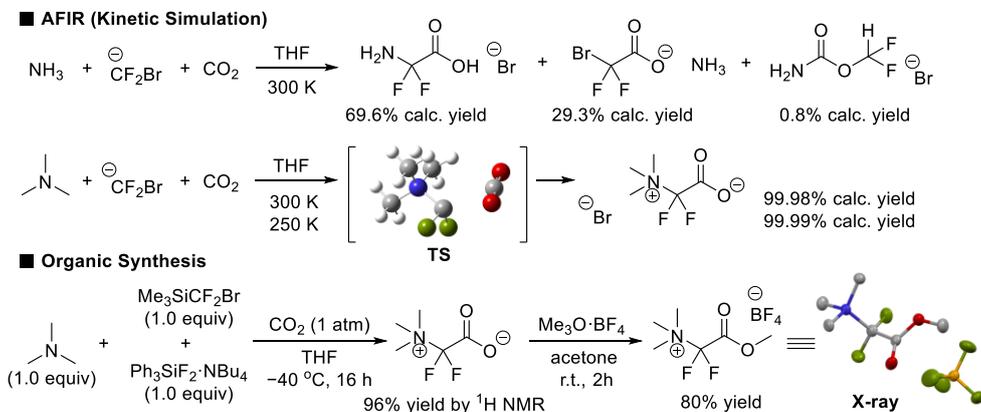


Figure 2. Synthesis of an α,α -Difluoroglycine Derivative.

次に、本三成分反応の基質展開の検討を行った (Figure 3)。第三級アルキルアミンを用いた場合には、カルボキシラートが安定ではなく容易に脱炭酸が進行してしまうため、化合物を単離するためにはメチルエステル化が必須であった。一方で、アニリン誘導体や *N*-ヘテロ芳香環に関してはカルボキシラートが十分に安定なため、その状態で単離した。その結果、様々な第三級アミンが適用可能であり、*N*-ヘテロ芳香環に関しては、ピリジン、キノリン、イソキノリン、イミダゾール、チアゾール、およびピラゾールを用いた場合でも効率良く反応が進行し、高収率でカルボキシラートを与えた。5 mmol スケールの反応も実行可能であり、**3b** および **2u** が収率を損なうことなくグラムスケールで合成可能であった。なお、*N*-メチルモルホルン、4-ピロリジノピリジン、および 1-フェニルイミダゾールから合成した化合物に関しては、その正確な立体構造を X 線結晶構造解析により決定している³。

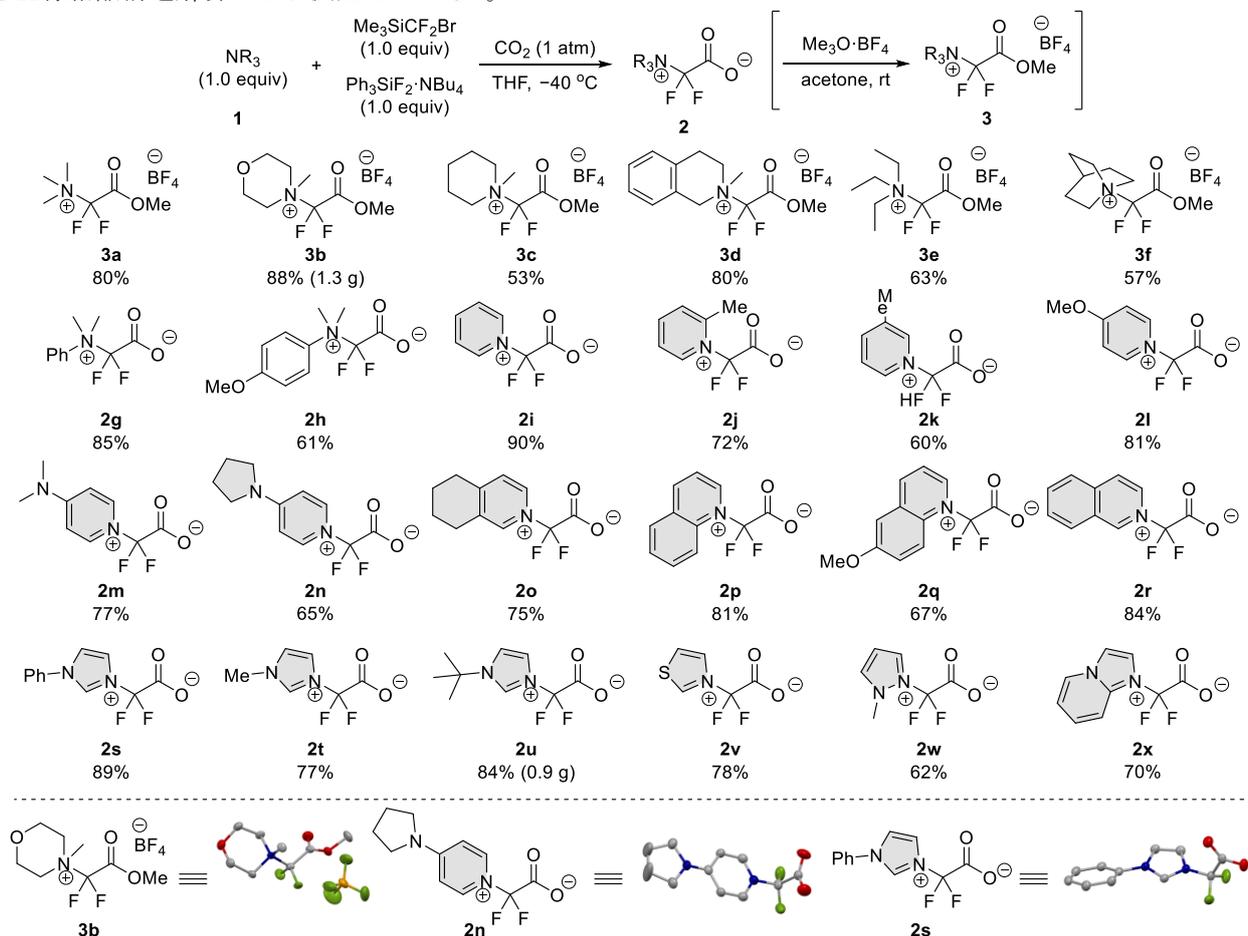


Figure 3. Substrate Scope

続いて目的物 **3b** を C-N 結合を還元的に解離させ、様々な官能基を導入することを考えた。まず、**3b** の CV 測定を行ったところ、 $E_p = -1.78 \text{ V vs SCE}$ in CH_3CN で、この値は最も還元力の強いイリジウム錯体 (*fac*-[Ir(ppy)₃]) とほぼ同じであることから ($E_{1/2} = -1.73 \text{ V vs SCE}$ in CH_3CN)、可視光照射下、光電子移動触媒を用いることで、*N*-メチルモルホルンの脱離を伴いつつ、ジフルオロアルキルラジカルが発生できると考えた (Figure 4)。その結果、発生したラジカルに対して、電子豊富な芳香環、ヘテロ芳香環、アルケンの導入に成功し、最高 94% の収率で目的物 **4** が得られることがわかった³。

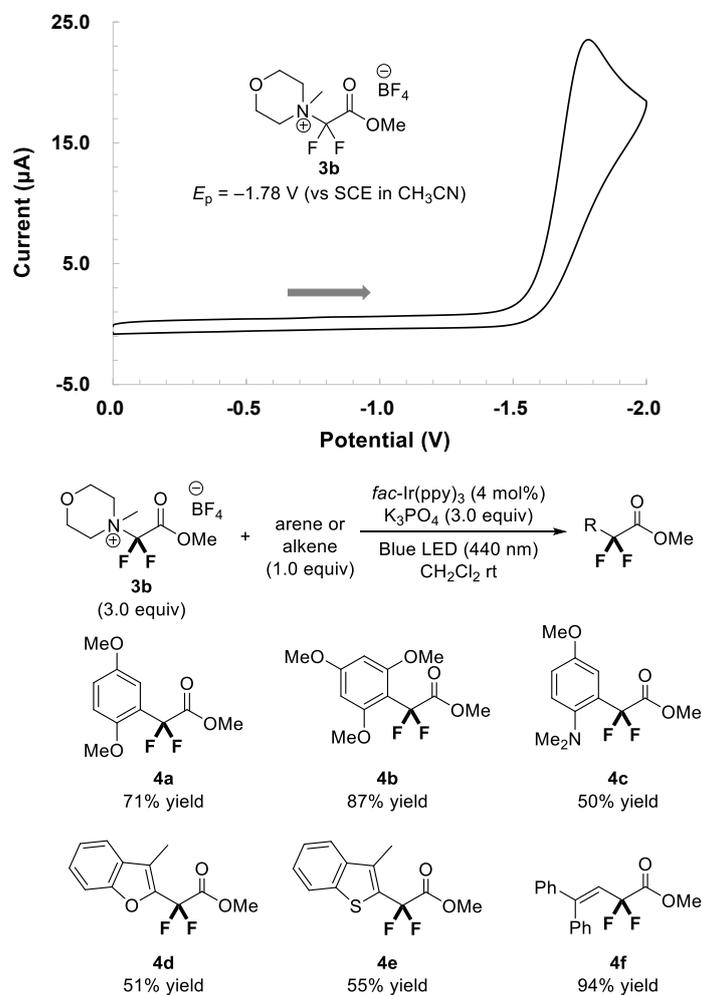


Figure 4. C-C Bond Forming Reactions under Photoredox Conditions

最後に 1-*tert*-ブチルイミダゾールから合成した化合物 **2u** の NHC 配位子の利用を目指し、金属塩との錯形成を試みた (Figure 5)。まず、 Ag_2O を加えて攪拌を行ったところ、二核銀錯体 **5** の合成に成功した。この銀錯体に対して、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ を作用させたところ、二核ロジウム錯体 **6** が 51% の収率で得られることがわかった。これらの錯体の立体構造を X 線結晶構造解析で明らかにした。現在、本ロジウム錯体を触媒として用いた新規反応の開発を行っている³。

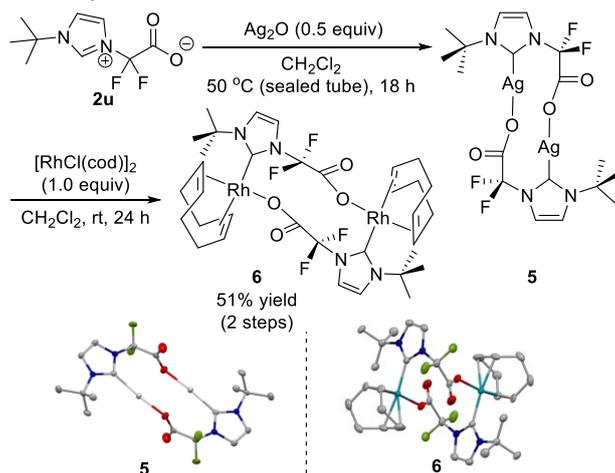


Figure 5. Application to NHC catalyst

4. まとめ

申請者は計算科学主導によるジフルオログリシン骨格の構築に成功した^{1,2}。合成した骨格の応用研究として、光電子移動触媒による官能基化反応の開発、NHC 配位子としての利用法の開発に成功した³。

5. 参考文献

- Mita, T.; Harabuchi, Y.; Maeda, S. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7569-7577.
- 美多 剛 “計算科学による α -アミノ酸の合成経路予測と実験科学による具現化” *月刊 機能材料* **2020**, *40* (11 月号), 23-32.
- Hayashi, H.; Takano, H.; Katsuyama, H.; Harabuchi, Y.; Maeda, S.; Mita, T. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10040-10047.