

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15284

研究課題名(和文) 金属ヒドリド種/ルイス酸触媒によるラジカル環化反応の開発

研究課題名(英文) Development of cooperative metal hydride and Lewis acid catalysis for radical cyclization

研究代表者

林 裕樹 (Hayashi, Hiroki)

北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任助教

研究者番号：90802223

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、様々な医薬品に含まれる含窒素複素環の骨格構築を指向した新規ラジカル環化反応の開発に取り組んだ。まず、所属のWPI-ICReDDの基幹技術である人工力誘起反応法(AFIR法)を用いた量子化学計算により、ターゲット骨格を構築可能な反応経路を調べた。その結果、有望なラジカル反応に加えて、ジフルオロカルベンを含む三成分環化反応も算出された。この三成分反応の生成物であるフッ素化含窒素複素環化合物は、医薬品候補化合物として期待できるが、その構築手法は非常に限られていた。そこで、この計算結果を基に実験での具現化を検討し、ピリジンの脱芳香族化を伴う環化付加反応を開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、計算科学を駆使してあらかじめ化学反応を予測し、得られる計算結果を指針として新規三成分環化反応の開発に成功した。この開発プロセスは、従来のトライアンドエラー型のアプローチと一線を画し、次世代型の開発手法として関連研究分野の発展に影響を及ぼすことが予想される。また、本研究で開発した三成分環化反応の生成物は、窒素に隣接する炭素上に2つのフッ素原子を有する含窒素複素環化合物であり、医薬品候補化合物として創薬研究に貢献することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：This project focused on the development of a new radical cyclization reaction providing N-heterocyclic motifs which are prevalent in pharmaceuticals. To identify the reactions affording the target skeleton, we used quantum chemical calculations with an artificial force induced reaction (AFIR) method, which predicted not only several radical reactions but also three-component reactions with difluorocarbene to provide valuable fluorinated N-heterocycles. Based on the calculation results, we realized the predicted reactions which involved dearomative 1,3-dipolar cycloaddition.

研究分野：有機合成化学

キーワード：計算科学 量子化学計算 反応経路予測 含窒素複素環化合物 環化付加反応 脱芳香族化反応 三成分連結反応 ジフルオロカルベン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

含窒素複素環構造は、様々な生物活性物質に含まれる重要な分子骨格である。創薬研究では、単純な 5 員環や 6 員環構造、またはこれらが縮環した複雑な環構造を有する医薬品分子が数多く開発されている。したがって、これらの含窒素複素環骨格の効率的合成手法の開発は強く望まれている。

従来の化学反応の開発は、実験科学者の勘やセンスに依存したトライアンドエラー型のアプローチを経て、膨大な実験量とコストを要してきた。近年、この問題を解決するために、情報科学や計算科学を駆使した反応開発手法が急速に発展している。情報科学を用いる手法は、実験結果に基づく反応の予測に適しているのに対して、計算科学を用いる手法は、実験結果がなくとも未知の分子の挙動や性質を量子化学計算を用いて把握することができるため、計算科学主導型の反応開発手法は強く望まれている。これに関連して、申請者が所属する化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の拠点長の前田理教授は、量子化学計算を用いた反応経路の自動探索を可能とする人工力誘起反応法 (AFIR 法) を開発した (総説: *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2021**, *11*, e1538)。この手法を用いれば、初期構造に依存せず、入力した分子から可能性のある反応経路を網羅的に探索することができる。計算結果は、遷移状態や生成物の構造、およびこれらのエネルギーを内包した反応経路ネットワークとして算出される。そこで、本研究では、当研究拠点の基幹技術である AFIR 法を用いて、含窒素複素環構造の構築に有効な環化反応の開発に取り組んだ。研究開始当初は、高い反応性を示すラジカル種を用いる触媒的環化反応の開発を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、AFIR 法によって算出される反応経路を指針として、含窒素複素環化合物の効率的環化反応の開発を目的とした。したがって、1) AFIR 法による量子化学計算を実施して、ターゲット分子を合成可能な反応経路を探索、2) 得られる計算結果をベースにして実験条件を設定し、予想された反応の具現化、の開発プロセスで研究を遂行することとした。

3. 研究の方法

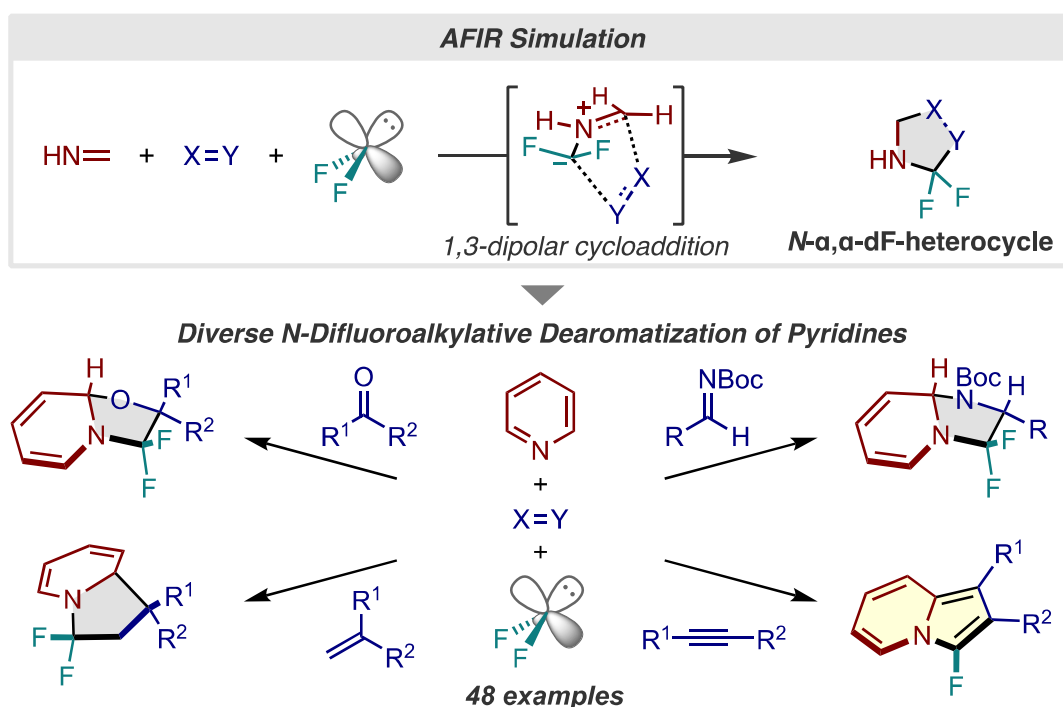
まず、量子化学計算による反応予測には、SC(single-component)-AFIR と ω B97X-D/LanL2DZ の計算条件を用いて実施した。SC-AFIR を用いる計算では、入力した分子から起こりえる反応経路と対応する生成物を見積もる計算 (順方向計算) またはターゲット分子を合成可能な反応経路と対応する基質分子を見積もる計算 (逆方向計算、*Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 3683) の 2 つを実施した。得られる計算結果の中で、含窒素複素環を構築可能な有望な反応があった場合、実験での検討を実施することとした。

4. 研究成果

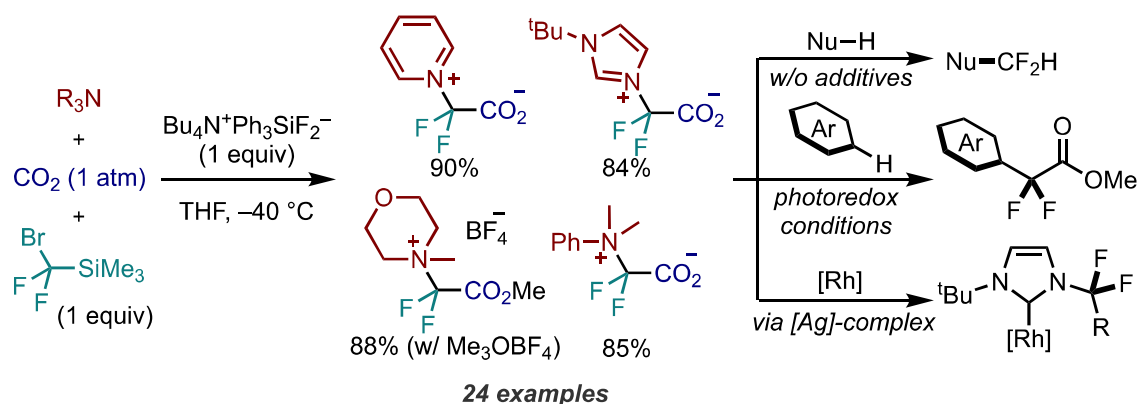
(1) AFIR 法を用いて、含窒素複素環を構築可能な反応を探索するために、様々な分子を入力して順方向計算と逆方向計算を実施した。その結果、いくつかの有望なラジカル環化反応に加

えて、ジフルオロカルベンを含む三成分環化反応も算出された。前者に関して、予測されたラジカル環化反応を実現するために実験での検討を進めたが、計算では予測困難な二量化反応などが進行し目的生成物は得られなかった。一方、後者の三成分反応の生成物は、窒素に隣接する炭素上に2つのフッ素原子を有する含窒素複素環化合物であり、医薬品候補化合物として期待できるが、その構築手法は非常に限られている。そこで、この計算結果を基に実験での具現化を検討した。

得られた順方向の計算結果の中で、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種類の不飽和結合 (C=O, C=N, C=C, C≡C) との 1,3-双極子付加環化反応が円滑に進行し、*N*- α,α -ジフルオロ含窒素複素環化合物が高い計算収率で得られることが示唆された。これらの計算結果を指針として、実験での具現化を検討したところ、ピリジン、ジフルオロカルベンおよび種々のアルデヒド、ケトン、イミン、アルケン、アルキンのような求電子剤を基質とする、ピリジンの脱芳香族化を伴う三成分環化付加反応を実現することに成功した。本反応は、トコフェロールニコチン酸エステルのような生物活性天然物を基質として用いることも可能であり、グラムスケールでの反応にも適用できた。本反応によって得られる生成物は、*N*- α,α -ジフルオロメチレン鎖を有する多様なフッ素化含窒素複素環骨格を有し、医薬品候補化合物としての利用が大いに期待される。さらに、本反応で競合する副反応の経路を推定するために、AFIR 法を用いて調査した。その結果、2分子のピリジニウムイリド中間体の望まない二量化反応が示唆された。この副反応の活性化障壁と、用いる基質に対応する環化段階の活性化障壁を比較することで、本環化反応が進行するかどうかをあらかじめ予測することができ、実際に実験で実証した。本研究成果は、現在論文投稿中である。



(2) 上記の研究に関連して、ピリジン、ジフルオロカルベン、二酸化炭素の三成分連結反応も AFIR 法によって予測された。AFIR 法による計算では、生成物は本研究のターゲット骨格である含窒素複素環を有することが示唆されたが、実際の実験では開環したジフルオログリシン誘導体として得られた。ジフルオログリシン誘導体は、フッ素化された非天然アミノ酸として有用であるものの、効率的な合成例が乏しかった。そこで、当研究グループのこれまでの知見(*Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7569)をベースとして、その基質適用範囲を調べたところ、様々な第三級アミンや含窒素複素環化合物を用いて効率的に反応が進行することを見出した。本反応生成物は、新たなジフルオロアルキル源として利用可能である。例えば、アニリン由来の生成物は、THF 中で添加剤を必要とすることなく室温下で分解してジフルオロカルベンを調製することができ、ナフトールやチオールジフルオロメチル化反応に用いることに成功した。また、*N*-メチルモルホリン由来のメチルエステル化生成物を、可視光照射下、触媒として *fac*-Ir(ppy)₃ を用いた還元的 C–N 結合開裂を経由する、芳香族化合物やアルケンのジフルオロアルキル化反応に用いることにも成功した。さらに、*N*-*tert*-ブチルイミダゾール由来の生成物が、遷移金属錯体の NHC 配位子として利用できることも見出した。本研究成果は、*Chem. Eur. J.* 誌に掲載された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hayashi Hiroki, Takano Hideaki, Katsuyama Hitomi, Harabuchi Yu, Maeda Satoshi, Mita Tsuyoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Synthesis of Difluoroglycine Derivatives from Amines, Difluorocarbene, and CO ₂ : Computational Design, Scope, and Applications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 10040 ~ 10047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.202100812	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Hiroki Hayashi, Hitomi Katsuyama, Yu Harabuchi, Satoshi Maeda, Tsuyoshi Mita
2. 発表標題 Computational Reaction Screening with Difluorocarbene for N-difluoroalkylative Dearomatization of Pyridines
3. 学会等名 The 4th ICR ₂ DD International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroki Hayashi, Hitomi Katsuyama, Tsuyoshi Mita, Yu Harabuchi, Satoshi Maeda
2. 発表標題 Diverse N-Difluoroalkylative Dearomatization of Pyridine Guided by in Silico Reaction Design
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Hayashi, Hitomi Katsuyama, Yu Harabuchi, Satoshi Maeda, Tsuyoshi Mita
2. 発表標題 In Silico Reaction Screening with Difluorocarbene for Diverse N-Difluoroalkylative Dearomatization of Pyridine
3. 学会等名 The Asian Federation for Medicinal Chemistry (AFMC) International Medicinal Chemistry Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 裕樹、高野 秀明、勝山 瞳、原淵 祐、前田 理、美多 剛
2. 発表標題 ジフルオログリシン誘導体の合成的応用
3. 学会等名 第44回フッ素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 裕樹、勝山 瞳、原淵 祐、前田 理、美多 剛
2. 発表標題 量子化学計算を指針とするジフルオロカルベンを伴う三成分環化反応の開発
3. 学会等名 第7回北大・部局横断シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 美多 剛、林 裕樹、勝山 瞳、原淵 祐、前田 理
2. 発表標題 三成分連結反応によるジフルオログリシン骨格の構築とその応用
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林 裕樹、勝山 瞳、美多 剛、原淵 祐、前田 理
2. 発表標題 N-ジフルオロアルキル化を伴うピリジンの脱芳香族化反応の計算 科学による予測と具現化
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 美多 剛、林 裕樹、勝山 瞳、原淵 祐、前田 理
2. 発表標題 計算科学主導によるジフルオログリシンの骨格構築法の開発とその応用研究
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Hayashi
2. 発表標題 Computational Design, Scope, and Application of Three-Component Reaction of amine, difluorocarbene, and CO ₂
3. 学会等名 The 3rd ICR ₂ DD International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 美多 剛、林 裕樹、原淵 祐、前田 理
2. 発表標題 ジフルオログリシンの化学合成とその応用
3. 学会等名 第43回フッ素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Hayashi
2. 発表標題 Quantum Chemical Calculation-Aided Reaction Development
3. 学会等名 Joint Symposium of School of Science & WPI-ICReDD in Hokkaido University (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/hayashi-hiroki>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------