

計算科学主導によるフッ素含有化合物を指向した三成分反応の開発

(北大 WPI-ICReDD・JST-ERATO) ○林 裕樹

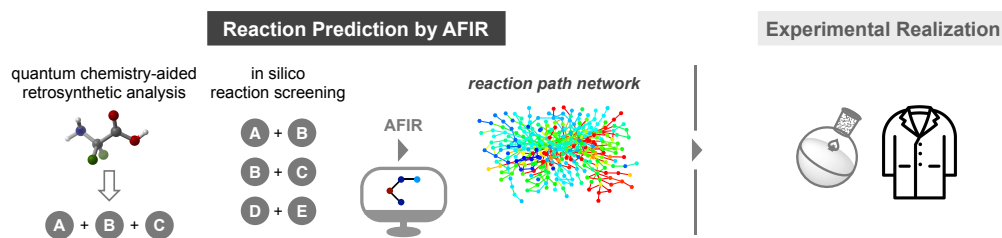
Computation-based Approach for the Development of Multicomponent Reactions to Form Fluorine-containing Molecules (*WPI-ICReDD, Hokkaido University & JST-ERATO*)

○Hiroki Hayashi

Quantum chemical calculations have been widely leveraged in organic chemistry for understanding properties of molecules and mechanism of chemical reactions. Such studies can provide insights into the factors that control yield or selectivity in reactions, whereas the use of quantum chemical calculations for foreseeing unknown reaction process can potentially guide a strategy for reaction design and thus accelerate further methodology development. Here, we demonstrate computation-based reaction development using an algorithm for automated search for chemical reaction pathways using quantum chemical calculations, termed artificial force induced reaction (AFIR) method. Based on the computational simulations of chemical reactions by the AFIR method, we identified the three-component reactions with difluorocarbene to provide difluoroglycine derivatives or α,α -difluorinated *N*-heterocycles.

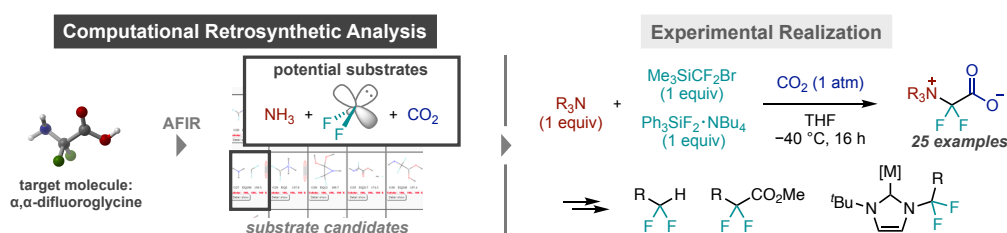
Keywords : *Synthetic Organic Chemistry; Computational Science; Quantum Chemical Calculation; Multicomponent Reaction; Fluoroalkylation*

従来の実験科学に立脚した化学反応の開発は、実験科学者の勘やセンスを頼りにしたトライアンドエラー型の実験プロセスを経て実施されてきた。これでは、膨大な時間と実験量、それに伴うエネルギーやコストを要し、現代の SDGs の志向に相反する。この従来型の開発プロセスからの脱却を図り、近年、コンピュータの処理能力の向上や AI 技術の社会への浸透に伴って、計算科学や情報科学を駆使した化学反応の開発戦略が注目されている。このような背景のもと、我々の研究グループでは、量子化学計算による反応経路自動探索手法「人工力誘起反応法 (AFIR 法)」を開発した。AFIR 法は、既存の DFT や xTB などの計算手法と併用して、入力分子から起こり得る反応経路を自動的に算出することができ、既知の化学反応の解析のツールとして利用されてきた。現在我々は、この手法から導かれる反応経路ネットワークを未知の化学反応の予測に用いて、計算科学が主導する化学反応の新しい開発プロセスの開拓に取り組んでいる¹⁾。本講演では、最近我々が確立した AIFR 法を用いる反応開発スキームによって導かれた、フッ素含有化合物の新規合成手法の開発について紹介する。



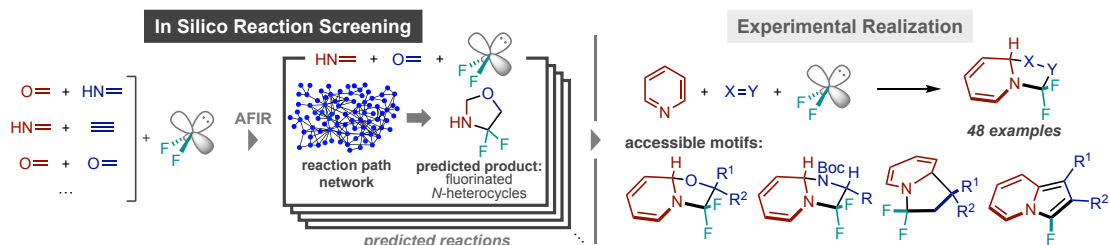
1. 量子化学的逆合成解析を基盤とする α,α -ジフルオログリシン誘導体の化学合成

α 位に 2 つのフッ素原子を有する α,α -ジフルオログリシンは、ペプチド創薬への利用が期待されるがその合成手法が限られていた。そこで、AFIR 法を用いる量子化学的逆合成解析によって、 α,α -ジフルオログリシンを与える反応物候補とその反応経路を調べた。計算の結果、種々の分解成分 (= 反応物候補) が内在した反応経路ネットワークが得られ、中でも入手容易なアミン、ジフルオロカルベン、二酸化炭素から三成分連結反応によって速やかにターゲット骨格が構築されることが示唆された。この計算結果を参考にして実験での実現を試みた結果、様々な第三級アミンを用いた三成分反応が円滑に進行し、対応する α,α -ジフルオログリシン骨格の化学合成に成功した。本反応の生成物は、ジフルオロアルキル化剤や NHC 配位子として利用可能である^{2,3)}。



2. インシリコスクリーニングを基盤とする三成分反応の開発

ジフルオロカルベンは、F-C-F の 3 原子のみで構成される高い求電子性を有する一重項カルベン種である。この高活性かつ量子化学計算における低い計算コストに着目し、ジフルオロカルベンを用いる反応を AFIR 法によりインシリコでスクリーニングすることで、創薬研究で有用なフッ素化分子骨格の構築反応の探索と実験での実現を目指した。特に本研究では、ジフルオロカルベンと 2 つの不飽和結合成分 (C=O, C=C, C=N, C≡C 結合) の三成分反応に焦点を当てた。コンピュータ上で総当たりの三成分反応をシミュレーションした結果、ジフルオロカルベンとメタンイミンから調製されるアゾメチンイリド中間体と、三成分目の不飽和結合との 1,3-双極子環化付加反応が進行し、フッ素化含窒素複素環骨格が優先的に得られることが示唆された。そこで、この反応形式の実験での実現を検討した結果、ピリジン、ジフルオロカルベンおよび様々な不飽和化合物の脱芳香族化を伴う三成分環化付加反応の開発に成功した⁴⁾。



1) S. Maeda, Y. Harabuchi, H. Hayashi, T. Mita. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2023**, DOI: 10.1146/annurevphyschem-102822-101025. 2) T. Mita, Y. Harabuchi, S. Maeda, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7569. 3) H. Hayashi, H. Takano, H. Katsuyama, Y. Harabuchi, S. Maeda, T. Mita, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10040. 4) H. Hayashi, H. Katsuyama, H. Takano, Y. Harabuchi, S. Maeda, T. Mita, *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 804.