

# インシリコスクリーニングを駆使した 化学反応の新しい開発戦略

～新規3成分反応によるフッ素化含窒素複素環骨格の合成に成功～

## ポイント

- ・ AFIR 法を用いた量子化学計算により、コンピュータ上で化学反応をスクリーニング。
- ・ 計算から示唆された反応形式を実際の化学実験で具現化に成功、脱芳香族化を伴う新しい3成分反応を実現。
- ・ フッ素化含窒素複素環を含む多様な分子骨格の供給が可能になり、創薬研究への貢献に期待。

## 概要

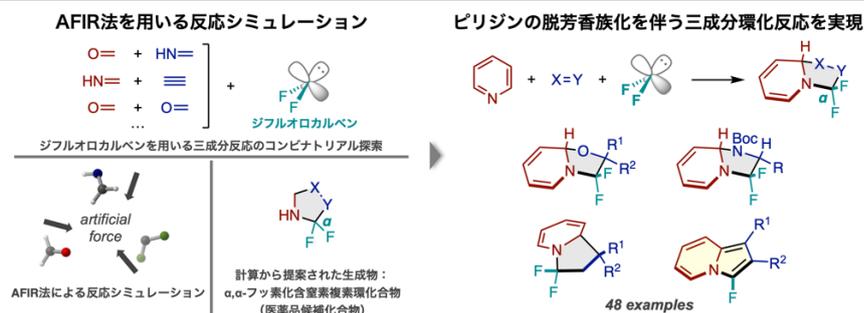
JST 事業の一つである ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクトにおいて、北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の林 裕樹特任助教、美多 剛特任准教授及び同拠点拠点長・同大学院理学研究院の前田 理教授らの研究グループは、スーパーコンピュータを駆使した量子化学計算によるインシリコスクリーニング\*1 を用いて、新しい3成分反応\*2 の開発に成功しました。

量子化学計算は、これまでに既知の化学反応のメカニズム解析に主に用いられてきました。これを未知の化学反応に対して、あらかじめ反応が進行するかどうかの予測に用いることができれば、新規反応開発を大きく促進することが期待できます。しかし、これには競合する副反応を含む全ての反応経路を網羅的に算出する必要があり、通常の計算手法では困難でした。

本研究では、ICReDD の基幹技術である人工力誘起反応法 (AFIR 法) \*3 とスーパーコンピュータを用いた量子化学計算によって3成分反応をスクリーニングしました。その結果、計算によってジフルオロカルベン\*4 を用いる3成分反応の存在が示唆され、それを実験で具現化することに成功しました。さらに、開発した反応は、用いる原料によって反応が進行するかどうかを、AFIR 法による計算で予測することが可能です。本反応によって、創薬研究で重宝されるフッ素化含窒素複素環\*5 を含む多様な分子骨格を供給することができます。

本研究で実施した計算科学主導型の反応開発スキームは、次世代型の化学反応創出技術として有機合成化学分野の発展に大きく貢献することが期待されます。

本研究成果は、2022年8月9日(火)公開の Nature Synthesis 誌 (オープンアクセス) にオンライン掲載されました。



## 【背景】

従来の新反応開発は、有機合成化学者の勘やセンスを頼りにした、膨大な実験量が必要でした。この問題を解決するために、近年、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、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い、世界中で研究が行われています。中でも、未知の化学反応の挙動をゼロベースから予測することができれば、化学反応の開発が大幅に効率化されると期待できます。しかし、競合する反応経路を全て見積もることは通常の計算手法では困難であるため、そのような開発戦略はこれまでありませんでした。

最近、ICReDDの前田拠点長は、量子化学計算を用いた反応経路自動探索を可能とする人工力誘起反応法（AFIR法）を開発しました。このAFIR法を用いることで、副反応も含め可能性のある反応経路を全て明らかにすることが可能であり、反応速度論解析<sup>\*6</sup>と組み合わせることで計算上の収率<sup>\*7</sup>を算出することができます。本研究グループは、JST事業の一つであるERATO前田化学反応創成知能プロジェクトにおいて、現在世界で最も効率的かつ実用的なAFIR法を巧みに用いて、化学反応をインシリコでスクリーニングし、計算によって予測された反応の実験での具現化を試みました。特に、様々な医薬品に含まれているフッ素化骨格の効率的合成手法の開発を目指して、フルオロアルキル源<sup>\*8</sup>として有機合成で汎用されるジフルオロカルベンを用いた新しい3成分反応の開発を目指しました。

## 【研究手法】

その開発手段として、まず「ジフルオロカルベン」、及び「2つの不飽和結合<sup>\*9</sup>成分（C=O, C=C, C=N, C≡C結合を持つ成分からの2つ）」の3成分を、AFIR法を用いてコンピュータ上で総当たりに反応させ（10反応）、どのような化合物が得られるかを予測することにしました（図1）。その際、計算コストを鑑み、ホルムアルデヒドはC=O成分として、メタンイミンはC=N成分として、エチレンはC=C成分として、アセチレンはC≡C成分として用いました。各反応の計算結果は、可能性のある中間体や生成物、及びこれらをつなぐ遷移状態の構造やエネルギーを内包した反応経路ネットワークとして得られます（図2）。その後、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、中間体の反応時間を1秒として反応速度論を解いて計算上の収率を算出しました（これら一連の操作は自動化されています）。このようにして予想された反応と生成物の中で、有機合成的に付加価値の高いものを実際の化学実験で実現することを目指しました。

## 【研究成果】

AFIR法による計算の結果、ジフルオロカルベンとメタンイミンから調整される反応中間体「アゾメチンイリド」と、3成分目の不飽和結合との環化付加反応が速やかに進行することが示唆されました。この反応で得られる生成物は、窒素原子に隣接した $\alpha$ 位の炭素に2つのフッ素原子が結合した環状化合物です。類似の $\beta$ 位や $\gamma$ 位にジフルオロメチレン基を導入した化合物はジペプチジルペプチダーゼ4（DPP-4）阻害活性を有する新規糖尿病薬として知られています（図3）。しかし、 $\alpha$ 位に導入された化合物はほとんど報告されておらず、その合成手法は限られた例しかありませんでした。したがって、本反応が実現すれば、新たな生物活性が見出される可能性が十分にあります。そこで、本計算によって示唆された $\alpha$ 位がジフルオロメチレン化された含窒素複素環の骨格構築反応の実現を目指し、実験を開始しました。

計算で使用する原料は、計算コストを考慮し単純なもので代用していますが、実際に合成化学実験を行うとなると、安定でかつ調製可能な原料が必要です。そこで、実際の実験では、有機合成で汎用される試薬を用いて、計算で示唆された反応の実現を検討しました。この際もAFIR法を用いて、目的の反

応の活性化障壁\*<sup>10</sup> が低い最適な基質分子を精査しました。その結果、1つ目の不飽和結合成分としてピリジン、2つ目の不飽和結合成分としてベンズアルデヒドを用いて、フラスコ内でジフルオロカルベンを発生させると、ピリジンの脱芳香族化\*<sup>11</sup> を伴う3成分反応が効率良く進行することがわかりました。すなわち、AFIR法での予想通り、高収率で目的のフッ素化含窒素複素環が得られることを見出しました。また、さらなる実験的な検討を行うことで、2つ目の不飽和結合としてベンズアルデヒドに代えてケトン、イミン、アルケン、アルキンでも3成分反応が進行することがわかりました。このように本研究グループでは計算科学主導により、ジフルオロカルベン、ピリジン、及び様々な不飽和結合を原料として、多様なフッ素化含窒素複素環を生み出す3成分反応の開発に成功しました(図4)。ピリジン骨格はニコチン等の様々な天然物に含まれており、実際に天然物を原料としてフッ素化含窒素複素環を構築することにも成功しました。

さらに、AFIR法による反応経路ネットワークには、競合する副反応も想定されています。これにより、用いる試薬によって反応が進行するものとしめないものを予測することに成功しました。例えば、求電子剤\*<sup>12</sup> としてベンズアルデヒドやアクリロニトリルを用いる場合は、副反応よりも目的の環化反応の活性化障壁が低いため、進行すると予想され、実際の実験で進行しました。一方、エチレンやスチレンを用いた場合、またはピリジン/求電子剤の代わりにベンズアルデヒド2分子を用いた場合は、副反応の活性化障壁の方が低いことが示唆されており、実際に目的の反応は進行しません。このように、AFIR法によって反応が進行するかどうか予測できることを実証しました。

### 【今後への期待】

今回、ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクトにおいて、ICReDDの核となる技術であるAFIR法で反応経路を予測して実験を行う、一連のプロシーチャーが新反応開発に非常に有効であることがわかりました。この一連のプロシーチャーにより開発過程の大幅な効率化に繋がったことから、次世代型の反応開発プロセスとして、今後いろいろな反応開発の場面で使われるようになるかと確信しています。また、本反応の生成物は、様々な医薬品に含まれるフッ素化含窒素複素環骨格を含むため、創薬研究への貢献が期待されます。

### 【謝辞】

本研究は、「JST ERATO (前田化学反応創成知能プロジェクト)」(JPMJER1903)、「文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」、「文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究 (萌芽)」(21K18945)、「文部科学省科学研究費補助金 若手研究 (B)」(22H02069)、「文部科学省科学研究費補助金 若手研究」(20K15284)、「セントラル硝子研究企画奨励成金」,「ノーステック財団」,「秋山記念生命科学振興財団」,「宇部興産学術振興財団」,「公益信託医用薬物研究奨励富岳基金」,「上原記念生命科学財団」,「内藤記念科学振興財団」の支援のもとで行われました。

## 論文情報

論文名 In silico reaction screening with difluorocarbene for *N*-difluoroalkylative dearomatization of pyridines (インシリコスクリーニングを基盤としたピリジンの脱芳香族化を伴うジフルオロアルキル化反応の開発)

著者名 林 裕樹<sup>1,2</sup>, 高野秀明<sup>1,2</sup>, 勝山 瞳<sup>1,2</sup>, 原 潤 祐<sup>1,2,3</sup>, 前田 理<sup>1,2,3,4</sup>, 美多 剛<sup>1,2</sup> (1 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD), <sup>2</sup> JST, ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクト, <sup>3</sup> 北海道大学大学院理学研究院化学部門, <sup>4</sup> 物質・材料研究機構, 合型材料開発・情報基盤部門 (MaDIS))

雑誌名 Nature Synthesis

D O I 10.1038/s44160-022-00128-y.

公表日 2022 年 8 月 9 日 (火) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

### 【研究に関すること】

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任助教 林 裕樹 (はやしひろき)

T E L 011-706-9654 F A X 011-706-9655 メール hhayashi@icredd.hokudai.ac.jp

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

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任准教授 美多 剛 (みたつよし)

T E L 011-706-9653 F A X 011-706-9655 メール tmita@icredd.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/mita-tsuyoshi>

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 拠点長・同大学院理学研究院

化学部門 教授 前田 理 (まえださとし)

T E L 011-706-8118 F A X 011-706-8118 メール smaeda@eis.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~theochem/>

### 【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構研究プロジェクト推進部グリーンイノベーショングループ

加藤 豪 (かとうごう)

T E L 03-3512-3528 F A X 03-3222-2068 メール eratowww@jst.go.jp

### 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

科学技術振興機構総務部広報課 (〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3)

T E L 03-5214-8404 F A X 03-5214-8432 メール jstkoho@jst.go.jp

【参考図】

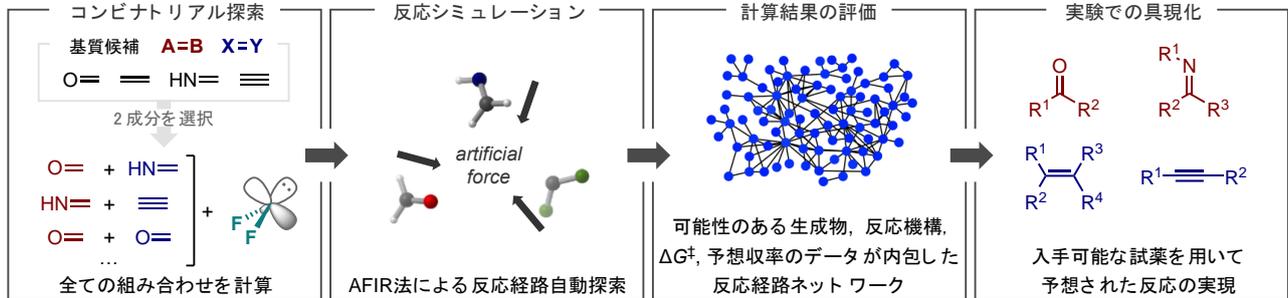


図 1. 計算科学主導によるジフルオロカルベンを用いた新しい3成分反応の開発プロセス

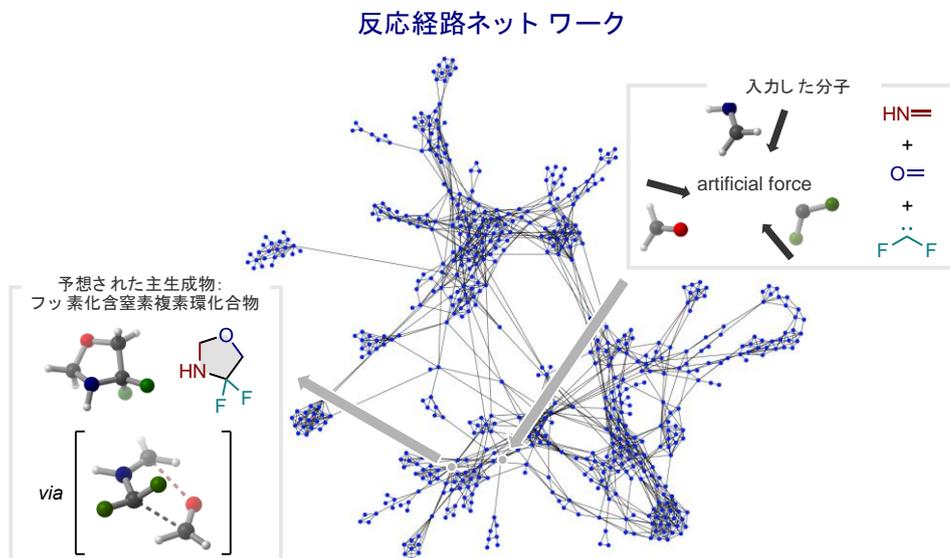


図 2. 本研究で算出される反応経路ネットワークの例.

青い点は、計算によって示唆された可能性のある生成物に相当し、点が線で結ばれているとその間に反応経路が存在することを示唆している。

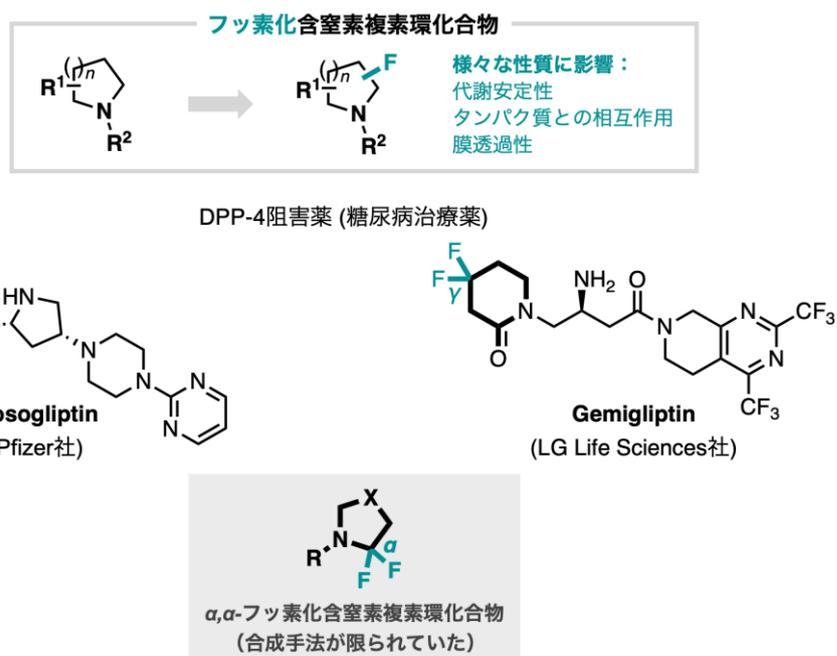


図 3. フッ素化含窒素複素環化合物

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 位は、窒素原子近傍の炭素の位置を近い方から順番に指す。2 段目の医薬品は従前より報告があった化合物。3 段目の化合物が本研究の計算で示唆された化合物。

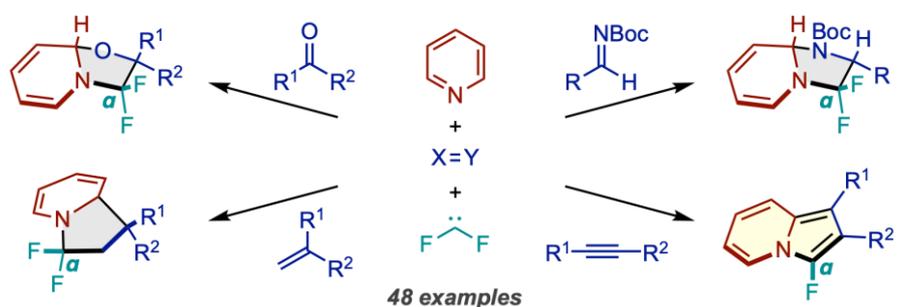


図 4. 本研究で実現したピリジンの脱芳香族化を伴う 3 成分反応

### 【用語解説】

- \*1 インシリコスクリーニング … コンピュータを用いたシミュレーションによって現象を予測し、望みの性質を示す化合物を探索する手法。
- \*2 3 成分反応 … 3 つの化合物が関与して生成物を与える化学反応。
- \*3 人工力誘起反応法 (AFIR 法) … 前田教授らが開発した量子化学計算に基づく化学反応経路の探索法。計算で入力した分子に人工的な力 (人工力関数) を加え、自動的に反応経路を算出することができる。未知の化学反応に対しても適用可能である。(AFIR 法に関するリンク：  
<https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja/research/1591>)
- \*4 ジフルオロカルベン … 価電子が 6 個でフッ素原子が 2 つ結合した中性な炭素。
- \*5 フッ素化含窒素複素環 … 含窒素複素環にフッ素原子が結合した環構造。

- \*6 反応速度論解析 … 出発物質を始点に、反応速度が速いか遅いか、反応が進行するかしないか、反応が進行した場合どのような物質が生成・分解されるかを網羅探索することで、どのような化合物がどれくらいの割合で生成するかを調べる手続き。
- \*7 収率 … 理論上得られる目的物質の最大量に対する実際に得られた物質の量の比率。
- \*8 フルオロアルキル基 … アルキル鎖の水素原子をフッ素原子に置き換えたもの。
- \*9 不飽和結合 … 分子に含まれる2重結合や3重結合などの化学結合。
- \*10 活性化障壁 … 化学反応が進行するために乗り越えなければならないエネルギーの障壁。反応物と遷移状態のエネルギー差に相当する。
- \*11 脱芳香族化 … 化学的に安定な芳香環を崩して化学反応を起こすこと。一般的に非常に難しい化学プロセス。
- \*12 求電子剤 … 電子を受け取る物質。

### 【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)」に採択され、2018年10月に本学に設置されました。WPIの目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDDは国内にある14の研究拠点の1つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の3つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

