

## 1. 序論

近年のコンピュータ技術の著しい進歩に伴った合成経路設計システムの登場により、コンピュータを利用したより効率的な合成経路開発が実用されつつある。合成経路設計システムとは、逆合成の概念に基づいて、目的化合物に至るまでの合成経路を提案するシステムの総称である。目的化合物について考えられる限りの前駆体と合成法を提案し、さらにそれらの前駆体の逆合成を繰り返し行うことで、一つの化合物に対して多くの合成ルートを自動的に提供する。

合成経路設計システムは多くの合成ルートの可能性を提案するが、重複や実現性の低いものも含まれる。そのため、有効な合成経路を絞り込み、その中からさらに優先順位付けを行って、実用化の望める合成経路を選抜する必要がある。我々の研究室では、有機化合物の合成経路開発を行うにあたり、理論計算により経路の可否を検証し、実際に行う実験の数を減少させることで開発費の削減や開発時間の短縮を目指した研究を行っている。

本研究では、この理論計算を用いた合成経路開発の有効性を示すことを目的として、5-HT拮抗作用等の薬理的活性を有するアミド誘導体 1 について検証を行った。合成経路設計システム KOSP により創出された合成経路(図 1) RouteA~D について理論計算により検証を行っ

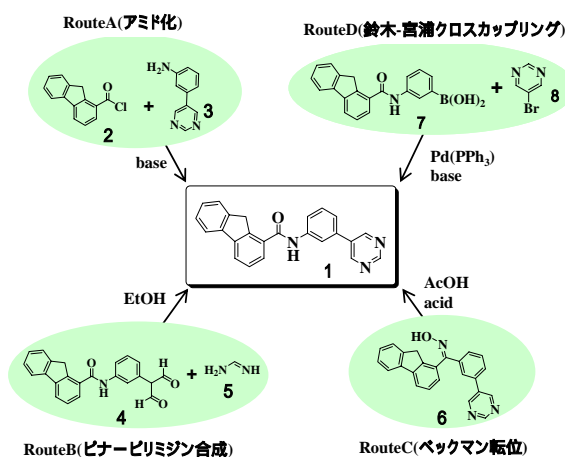


図 1 KOSP により得られた経路

た。

## 2. 計算方法

全ての分子構造最適化及び遷移状態(TS)計算、IRC 計算に密度汎関数理論(DFT/B3LYP法)を用いた。Pdの内殻電子は有効内殻ポテンシャル(ECP)で置き換え、基底関数はPd原子にはlanl2dzを、その他の原子には6-31G\*をそれぞれ用いた。全ての計算には、Gaussian03プログラムを使用した。

## 3. 結果と考察

アミド誘導体 1 にKOSPを適用した結果、11通りの合成経路が示された。それらをさらに有機化学的考察によって絞り込み、目的化合物を得られる可能性が高いとされる4つの経路について理論計算を用いた検証を行った。図1の各反応経路について反応解析を行い、律速段階の活性化エネルギー( $E_a$ )及び反応熱( $\Delta E$ )を算出した。

RouteAではアミン 3 がカルボン酸クロライド 2 のカルボニル炭素に求核攻撃し四員環遷移状態を経てアミド 1 とHClを与える。この経路の  $E_a$  は  $18.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  と計算された。生成物 1 は反応物 (2+3) に比べて  $8.9 \text{ kcal mol}^{-1}$  安定であると計算された。これらの結果は反応が常温で進行し、生成物が容易に得られることを示唆している。実際、RouteAについては61.2%の収率で1を得ることが実験的に報告されており[1]、その結果とよく対応している。

RouteBはジアルデヒド 4 とアミジン 5 の脱水縮合によりピリミジン環を構築する経路である。この経路は1に至るまでに5つのTSを経由し、律速段階の  $E_a$  は  $30.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ 、最終的な  $\Delta E$  は  $-27.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  と計算された。

RouteCはオキシム 6 を基質としたベックマン転位反応である。この経路もRouteBと同じく5段階で進行し、律速段階の  $E_a$  は  $27.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ 、最終的な  $\Delta E$  は  $-35.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  と計算された。

これらの結果は、RouteAに加え、両反応経路でも合成可能であることを示唆している。現在、

RouteBおよびRouteCの実験的検証を行っている。ただし、RouteAと比較してRouteB,Cの律速段階の $E_a$ はやや大きいため反応を進行させるには加熱等の特別な処理を加える必要があると予想される。

RouteDは鈴木-宮浦クロスカップリング反応を用いる。この反応は0価のパラジウムを触媒としてハロゲン化アリールと有機ホウ素化合物がカップリング反応するものであり、その触媒サイクルは酸化的付加、トランスメタル化、還元的脱離の3段階を経て進行することがこれまでに提唱されている[3]。計算した反応経路について図2に示した。配位子Lに $PPh_3$ を用いた場合をRouteDa、 $PH_3$ を用いた場合をRouteDbとして表記した。また、それぞれの構造番号の後にaまたはbを付けて2つの経路を区別した。生成物23は目的化合物1の一部を水素に置き換えたモデル反応の解析を行った。

反応解析から得られたRouteDのエネルギーダイアグラムを図3に示す。反応はハロゲン化アリールと0価のパラジウム触媒が酸化的付加して19を生成することから始まる。L= $PPh_3$ の機構では酸化的付加(18a-19a)が律速であり、その活性化エネルギーは $17.7\text{kcal mol}^{-1}$ と計算された。その後BrがOHと置換され、さらに水酸

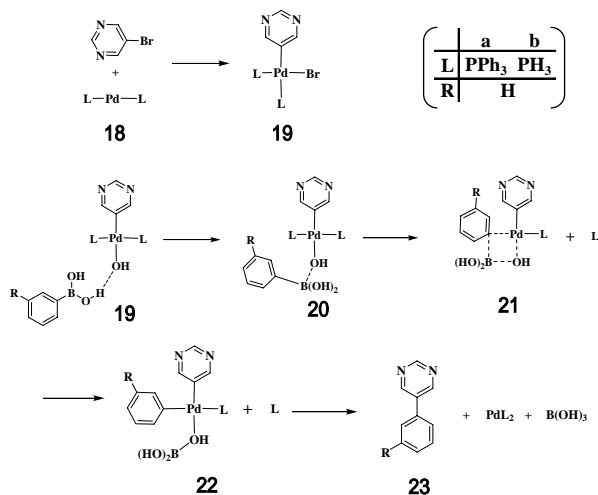


図2 RouteDの反応機構

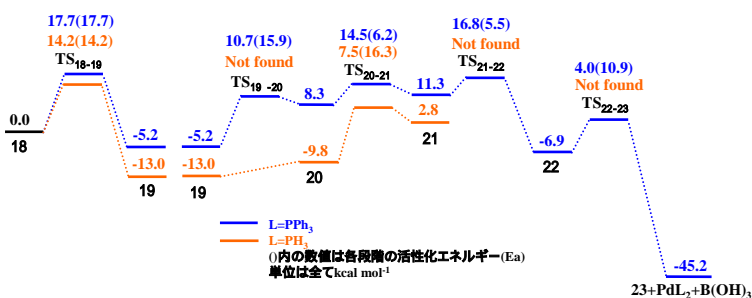


図3 RouteDのエネルギーダイアグラム

基がトランス位へ移動する異性化反応が起こり19'が生じる。19'から22への変化によりトランスメタル化がされる。アリールホウ酸のホウ素とPdに結合した水酸基が相互作用して中間体20を与え、続けて配位子が脱離し中間体21を経て22に至る。最後に2つのアリール基が還元的脱離し、カップリング化合物23が生成する。18から23に至るまでの反応熱は $45.2\text{kcal mol}^{-1}$ と計算された。

L= $PH_3$ についても同様の反応解析を行ったところ、類似したエネルギーダイアグラムが得られた。酸化的付加(18b-19b)の活性化エネルギーは $14.2\text{kcal mol}^{-1}$ であったが、これはL= $PPh_3$ の場合に比べ $3.5\text{kcal mol}^{-1}$ 小さい。更に、20a-21aの活性化エネルギーが $6.2\text{kcal mol}^{-1}$ であるのに対し、20b-21bのそれは $16.3\text{kcal mol}^{-1}$ と計算値に大きな違いが見られた。これらの違いは、図4に示す様に嵩高い配位子 $PPh_3$ の立体反発によるTS<sub>18-19</sub>及び中間体20aの不安定化により生じ

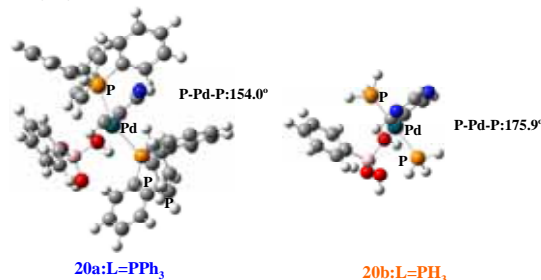


図4 中間体20の配位子による立体阻害

るものと考えられる。

以上の結果から、鈴木-宮浦クロスカップリング反応のメカニズムを理論計算を用いて解析する際に、 $PPh_3$ を $PH_3$ にモデル化して計算するとあまり良い近似とならないことが分かる。

現在、RouteDについて置換基Rを1と同じものにして引き続き計算及び実験的検証を行っており、その詳細は当日の発表で報告する。

- [1] アステラス製薬株式会社(旧・藤沢薬品工業株式会社). 伊藤 清隆、スピアーズ、グレン、ダブル、高橋 史江、山田 明、富島 昌紀、三宅 宏. アミド化合物. 特表 2003-511380
- [2] Yamabe, S.; Tsuchida, N.; Yamazaki, S., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10638-10644.
- [3] Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama; T., Sakaki; S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10457