

【目的】 医薬品や農薬などに必要不可欠な含窒素ヘテロ環構造は生物活性物質を有するものが多く、フッ素原子を導入することで代謝安定性が向上し、体内動態が改善されることが期待される。これまで、様々なフッ素化含窒素ヘテロ環化合物の合成手法が報告されてきたが、窒素原子に隣接する α 位の炭素に2つのフッ素原子を有する N - α,α -ジフルオロ含窒素複素環の構築手法は限られていた。このため、本研究では量子化学計算手法のひとつである反応経路自動探索法 (AFIR 法) を用いて、この骨格を構築するための方法を自動探索し、実際に合成化学実験で具現化する。

【方法】 4種類の不飽和結合を有する化合物 (ホルムアルデヒド、メタンイミン、エチレン、アセチレン) から2つの分子とジフルオロメチレン源としてジフルオロカルベンを全ての基質の組み合わせ (合計 10通り) に対して、AFIR 法を適用した。その結果、遷移状態の構造やその活性化障壁、中間体の構造、および速度定数行列縮約法 (RCMC 法) による計算収率などを内包した反応経路ネットワークが得られた。そのネットワークを解析したところ、ターゲット分子が構築可能な基質の組み合わせが見出されたため、合成化学実験で具現化した。

【結果】 計算によるシミュレーションの結果、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、ホルムアルデヒド、メタンイミン、エチレン、およびアセチレンの不飽和化合物との 1,3-双極子付加環化反応が円滑に進行し、ターゲット化合物の骨格を有する N - α,α -ジフルオロ含窒素ヘテロ環化合物が高い計算収率で得られることを見出した。次に、これらの計算結果をもとにして、実際の実験での具現化を試みた。具現化するにあたり、ピリジンをイミン源として用いて検討を行ったところ、ピリジニウムイリドの脱芳香族化を伴う 1,3-双極子付加環化反応の開発に成功した。

ジフルオロカルベンを用いる新規三成分反応の開発

