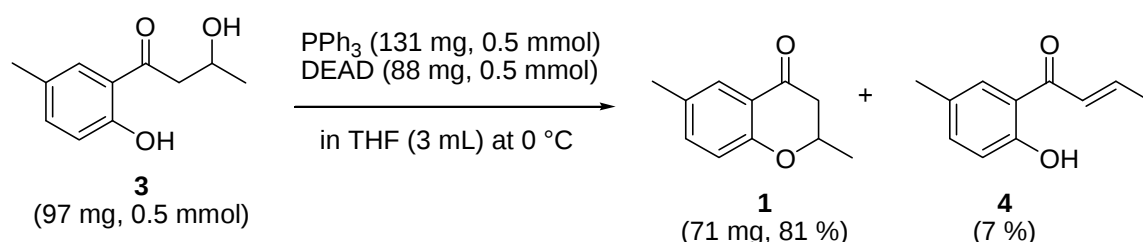


光延反応を用いたクロマン骨格化合物の合成に関する理論的解析

～ CASS 技術による *in silico* 合成経路スクリーニング～

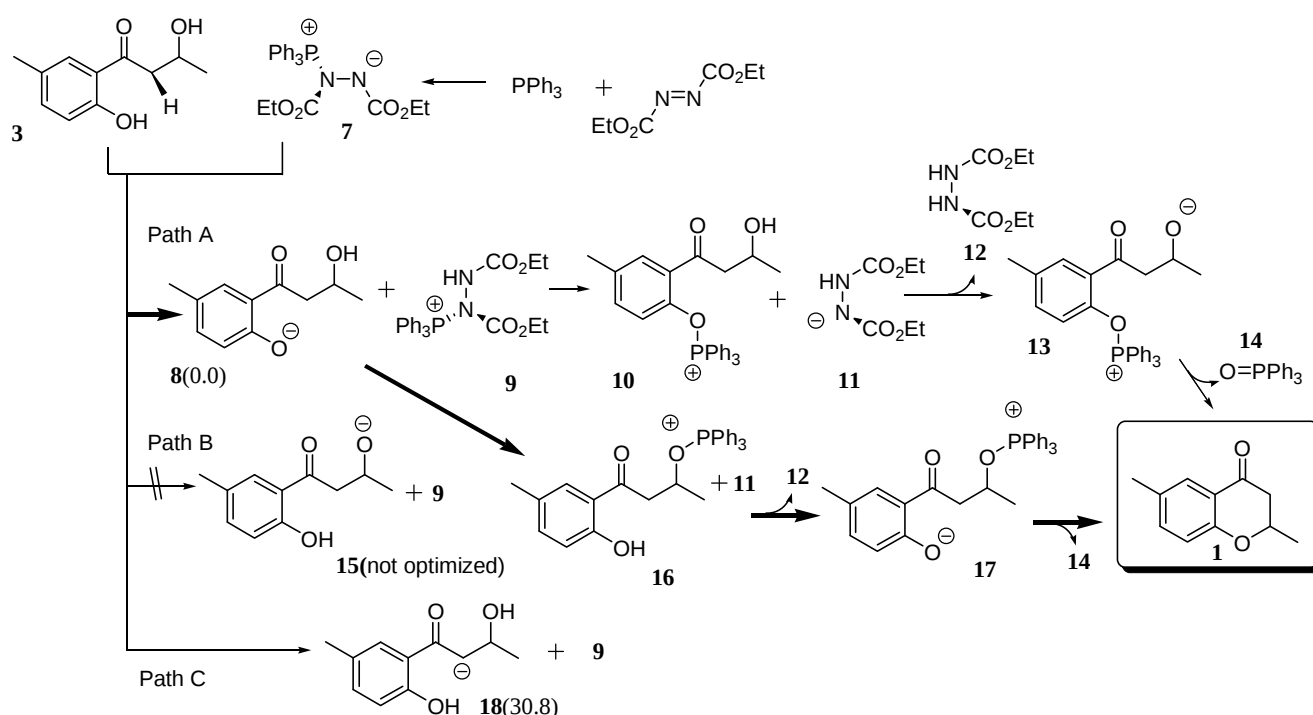
Theoretical Analysis of Mitsunobu Reaction Forming Chroman Skeleton Compounds

- *in silico* screening for synthesis routes with CASS technology-



光延反応は、アゾジカルボン酸エステル (DEAD) とトリフェニルホスフィン (PPh_3) を用いてアルコールと酸を脱水縮合させる反応として知られている。アルコールの立体反転と伴うことや、穏和な条件で反応が進行することなどから、有機合成の有用な反応として広く利用されている。

今回は、*Leontopodium alpinum* より抽出される薬理活性天然物である 2,6-dimethyl chroman-4-one (**1**) を、光延反応により合成する経路について、密度汎関数理論 (DFT) 計算を用いた反応解析を行い、合成可否及び副生成物の予測を行った。



Scheme 1. Plausible routes producing the target using Mitsunobu reaction.

分子内にアルコール及びフェノールが共存する場合、一般文献では光延反応は PathB により進行すると記載されている。しかしながら本解析では、アルコールから水素が引き抜かれた PathB の中間体 **15** は存在せず、反応はまず活性種によりフェノールの水素が引き抜かれる PathA により進行すると計算された。その後アルコールに PPh₃ が付加した **16**、**11** によるフェノール水素の再度の引き抜きを伴い、中間体 **17** を生成した後、安定な主生成物として **1** を、副産物として **4** を与えると予想された。

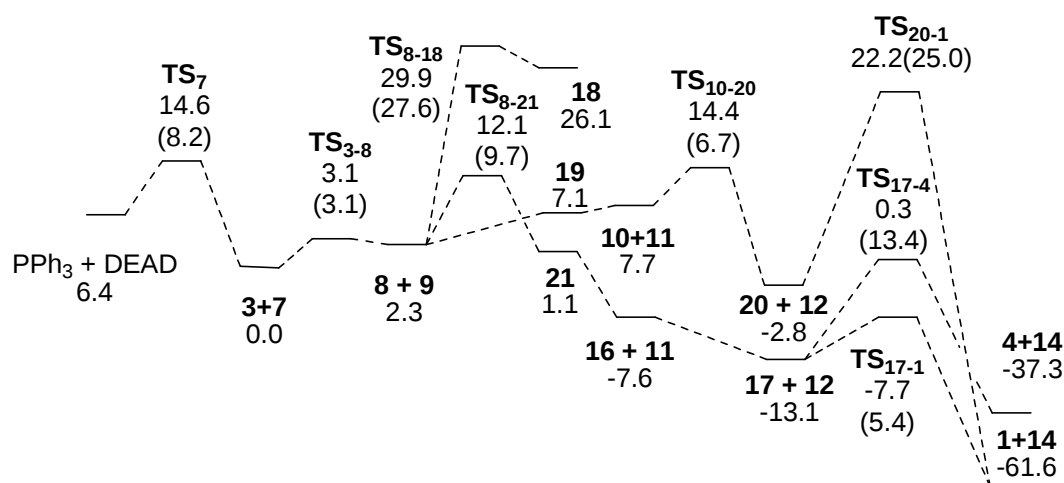


Figure 1. Energy correlation diagram (kcal mol⁻¹) of the Mitsunobu reaction

本解析の結果、本反応は若干の副産物の生成を伴うものの、目的化合物 **1** が合成可能であると予測された。実際に、THF 溶媒 0℃ 条件下で、主生成物 **1** を 81%、副生成物 **4** を 7% の収率で得ることができ、理論計算による合成予測の結果と一致しその有用性が示された。

また、反応エネルギー、遷移状態構造、及び中間体の立体構造から考察することにより、光延反応全体の反応機構を明らかにすると共に、律速段階及び副産物生成のメカニズムも解明された。

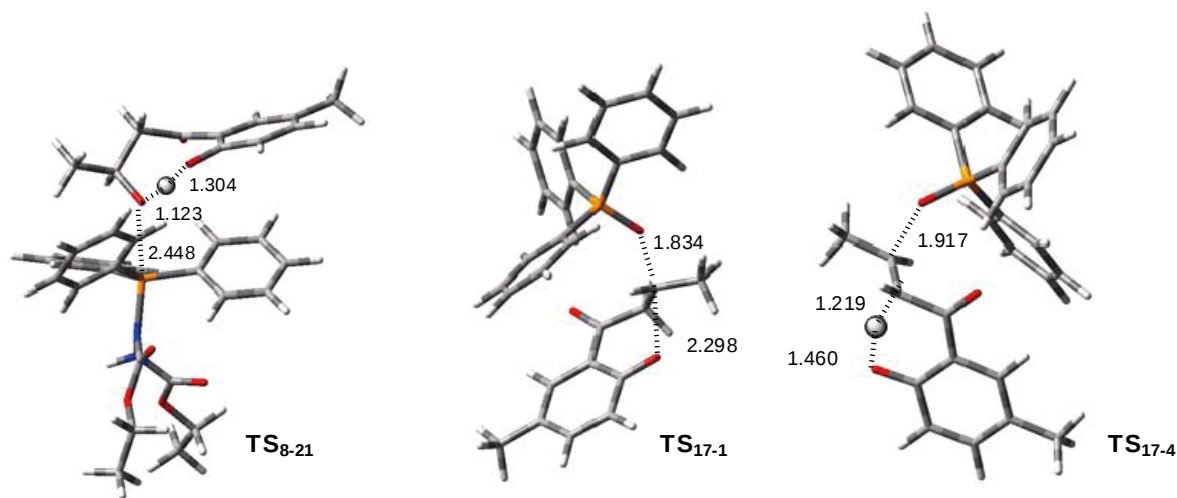


Figure 2. 3D structures related to Figure 1. Lengths in the Figure are in Å units.

計算方法等

Level: B3LYP/6-31G*、真空中、絶対零度、モデル化なし

関連製品

CASS(Computer Aided Synthesis) による受託研究 <http://www.tstcl.jp/products/cass/>

遷移状態データベース (TSDB) <http://www.tsdb.jp/>

参考文献

K. Hori, H. Sadatomi, M. Aota, T. Kuroda, M. Sumimoto, H. Yamamoto, *Molecule*, **15**, 8289-8304 (2010)