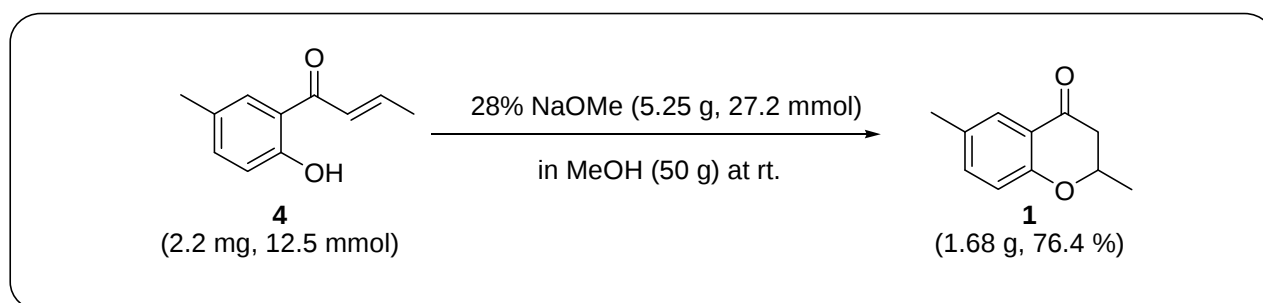


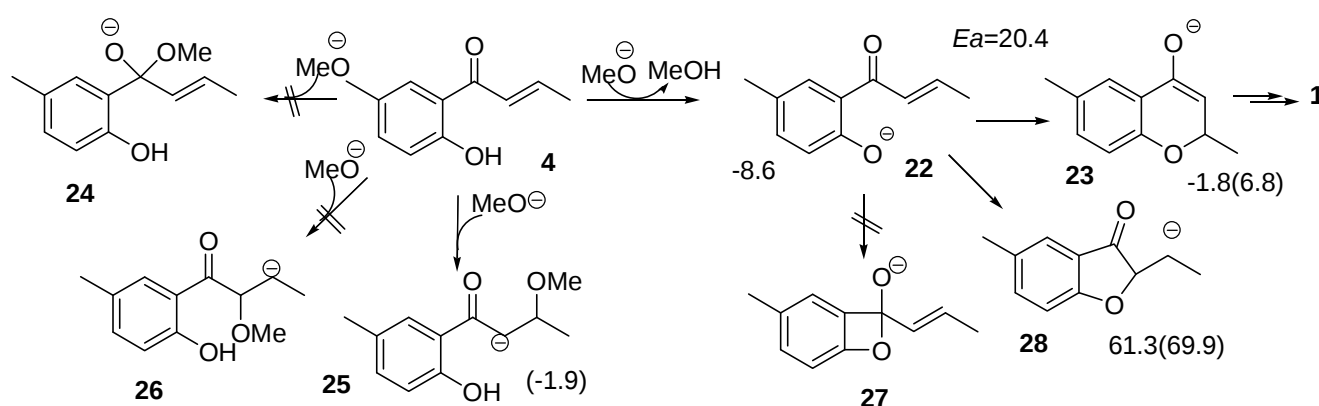
マイケル付加反応を用いたクロマン骨格化合物の合成に関する理論的解析 ～ CASS 技術による *in silico* 合成経路スクリーニング～

Theoretical Analysis of Michael Reaction Forming Chroman Skeleton Compounds
- *in silico* screening for synthesis routes with CASS technology-



マイケル付加反応は、 α, β -不飽和カルボニル化合物に対してカルボアニオンまたはその他の求核剤を 1,4-付加させるものであり、共役付加反応に属する。炭素骨格構築反応として、最もよく用いられているものの一つである。

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、マイケル付加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 Michael reaction.

22 からの環の生成には、3つの経路が考えられる。一つ目は、**22** の酸素アニオンがカルボニル炭素を攻撃し四員環構造を形成し **27** を得る経路である。しかしながら本解析では、**27** の安定構造は得られなかった。二つ目は、二重結合をアニオンフラグメントが攻撃し 5 員環構造である **28** を形成する反応である。解析の結果、**28** は **22** と比較して 69.9 kcal mol⁻¹ 不安定であると計算された。一方、三つ目の反応は **1** の前駆体であるとともに 6 員環構造を有する **23** を生成するものであり、活性障壁は 20.4 kcal mol⁻¹、6.8 kcal mol⁻¹ の吸熱反応であると計算された。

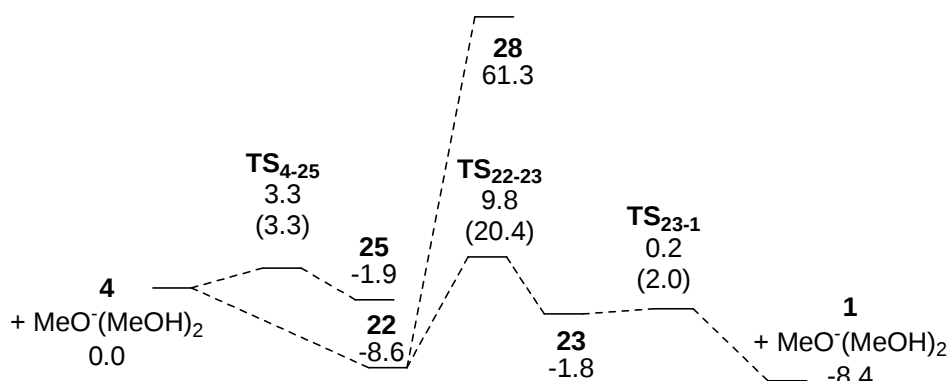


Figure 1. Energy correlation diagram (kcal mol⁻¹) of the Michael reaction

DFT 計算を用いた本解析の結果、**4** を用いた Michael 反応は有望な経路であり、目的化合物 **1** は合成可能であると予測された。

実際に、メタノール溶媒室温条件下で、主生成物 **1** を 76.4% 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、Michael 付加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。

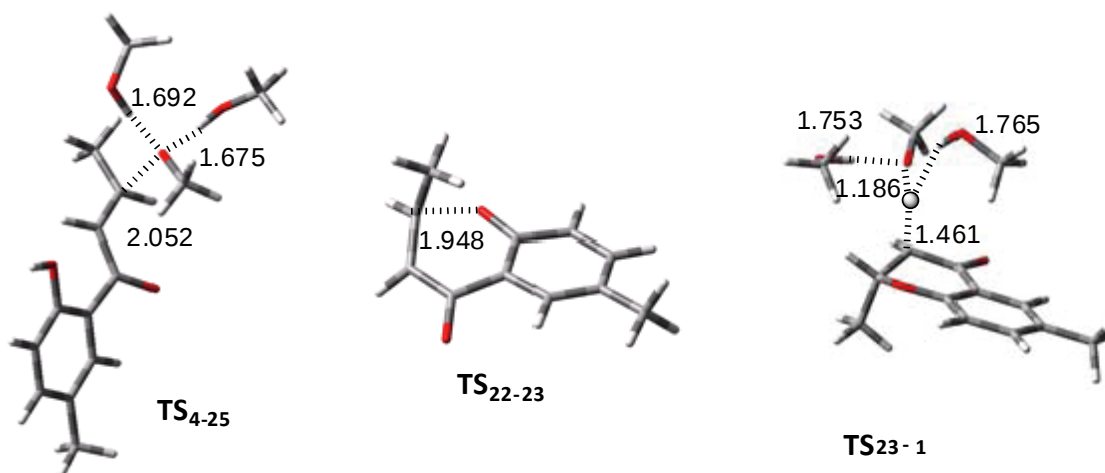


Figure 2. 3D structures related to Figure 1. Lengths in the Figure are in Å units.

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)