

計算化学主導による精密化学合成：選択性の制御と分子設計

(千葉大学大学院薬学研究院) 原田 真至

s.harada@faculty.chiba-u.jp

有機合成化学において合理的反応開発は極めて重要である。従来は実験的な試行錯誤を必要としたが、計算化学による理論予測に基づき実験を計画する「計算化学主導型アプローチ」が導入されつつある。この手法は研究開発の効率を高めるだけでなく、これまで困難だった複雑骨格の精密合成や、新奇の機能性分子の創出を可能にする。

インドール骨格を有する多環式化合物は、多くの生物活性天然物に見られる重要な分子骨格である。その合成法として分子内ニトロ-アルケン[3+2]環化付加反応が知られているが、「縮環型(fused) **2**」と「架橋型(bridged) **3**」の混合物を与えるという位置選択性の課題があった。特に、合成化学的に価値が高い一方で合成法が限られる架橋型 **3** を選択的に得る手法が求められていた。演者のグループでは、DFT 計算を用いた反応機構解析により、従来法¹では速度論的に有利な遷移状態を経て縮環型生成物 **2** が優先することを確認した(Figure 1a)。さらなる計算化学的探索を進めたところ、ニトロ-アルケン部位を酸で活性化することで選択性が逆転し、架橋型生成物 **3** が有利になるとの予測を得た(Figure 1b)。この予測を実験的に検証し、ルイス酸であるインジウムトリフラート($\text{In}(\text{OTf})_3$)を用いることで架橋型生成物のみを高収率で得ることに成功した。本手法は、7,8員環を含む多様な骨格に適用可能であり、計算化学主導型アプローチの有用性を実証した²。

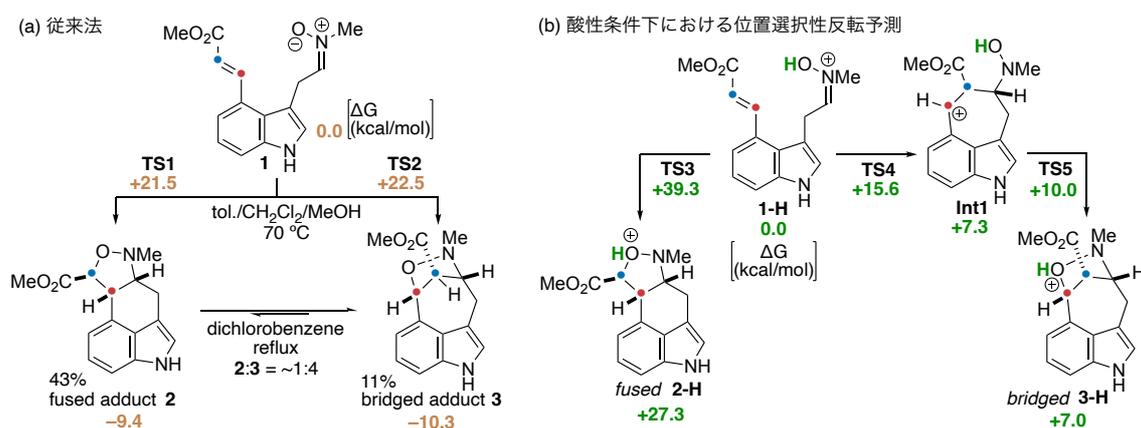


Figure 1. ニトロ-アルケン環化付加反応における計算化学的予測

本講演では本研究を詳述するとともに、最近取り組んでいる外部エネルギー応答分子の設計事例についても紹介する予定である。

References

- Oppolzer, W.; Grayson, J. I.; Wegmann, H.; Urrea, M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3695-3705.
- Phumjan, T.; Yazawa, T.; Harada, S.; Nemoto, T. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 1549-1554.