

[共同研究成果]

有機超塩基触媒を用いる炭素-酸素結合変換

— フォスファゼン塩基触媒によるヒドロキシベンジルアルコールの変換反応 —

笹本 大空¹、是永 敏伸²、重野 真徳^{1,3}¹東北大学大学院薬学研究科、²岩手大学理工学部化学・生命理工学科、³JST さきがけ

本研究ではフォスファゼン塩基 *t*-Bu-P2 を用いたヒドロキシベンジルアルコール類のベンジル位水酸基の触媒的変換反応を対象として、反応機構の理論的考察を実施した。

1. はじめに

ヒドロキシベンジルアルコールおよびその類縁化合物は、アドレナリンやバンコマイシンをはじめとする生物活性分子に広く分布している(図1)。そのため、これらの化合物群を標的とする変換反応の開発は創薬化学分野において重要な研究課題に位置付けられる。現在までに報告されている反応では、ヒドロキシベンジルアルコールを出発物質として高反応性のキノンメチド中間体を経由する方法が主である。これらの反応は、水酸基の低い脱離能を補うためにルイス酸やブレンステッド酸を用いる酸性条件が必要であった。一方で、中性/塩基性条件下での反応はほとんど報告されておらず、基質適用範囲や官能基許容性の観点から従来法に代わる新しい反応の開発が望まれている。^{1,2}

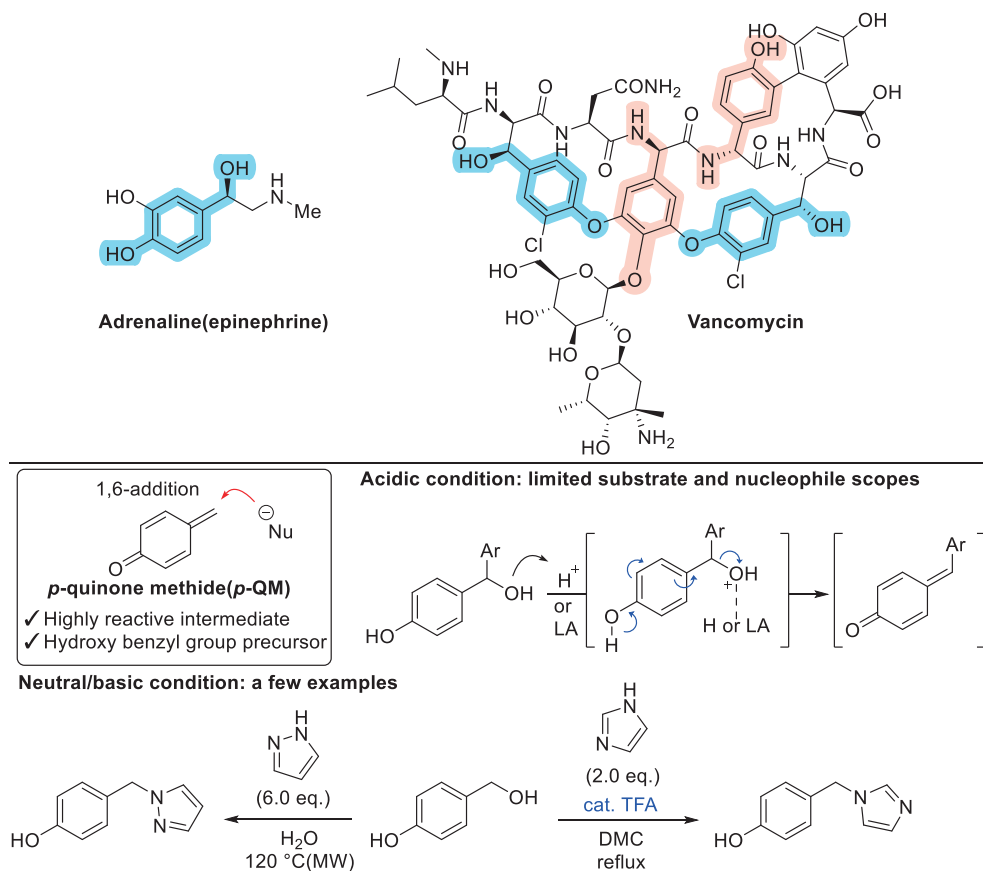


図1 ヒドロキシベンジルアルコール部位を有する生物活性分子とキノンメチドの発生法

フォスファゼン($R_3P=NR'$)塩基は、共役系が広がった化学構造を有し、それに起因する強力なブレンステッド塩基性(超塩基性とも呼ばれる)および対アニオン活性化効果を示す。これらの特徴を活用することで、様々な分子変換反応を実現してきた。³⁻⁷最近、種々の求核剤存在下、ヒドロキシベンジルアルコールに対してフォスファゼン塩基 *t*-Bu-P2 を作用させると、ベンジル位水酸基の置換反応が円滑に進行することを見出した(図 2)。⁸そこで、今回、本置換反応の反応機構を明らかにするべく、密度汎関数理論(DFT)を用いた計算を実施した。

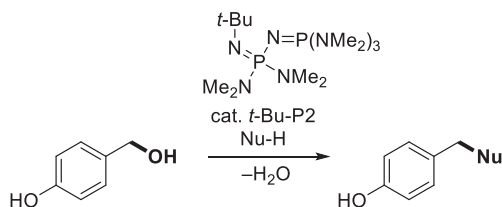


図 2 ヒドロキシベンジルアルコール類の触媒的置換反応

2. 方法・結果 : DFT 計算に基づく反応機構の考察

本研究では、東北大学サイバーサイエンスセンターの Gaussian 16 (revision C.01 および revision C.02)パッケージソフトを利用して DFT 計算を実施した。

対象とする反応の推定反応機構を図 3 に示す。まず、*p*-ヒドロキシベンジルアルコール(1)の脱プロトン化が進行し、続いてベンジル位水酸基の脱離によってキノンメチドが生成すると考えられる。ここで、水酸基は脱離能が低いいため、ヒドロキシドとして脱離するとは考えにくい。そのため、本反応では、反応系内の酸性プロトンによる活性化を伴って脱離すると予想される。その後、反応系中に存在する求核剤 2 によって目的物 3 が生成する。

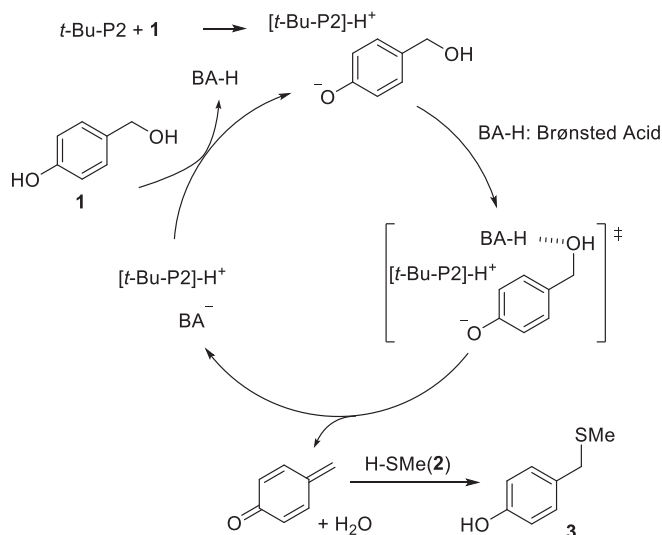


図 3 本触媒反応における推定される反応機構

本仮説に基づき、対カチオンによる活性化を伴う経路の遷移状態探索と反応のエネルギープロファイルを実施した(図 4)。なお、遷移状態の探索および構造最適化には ω B97X-D/6-311+G(2d,p)の組み合わせを用い、溶媒効果として CPCM 法(1,4-dioxane)を採用した。本反応の律速段階はキノンメチドの生成過程(Int-2 \rightarrow TS-1 \rightarrow Int-3)であり、その活性化障壁は 29.8 kcal/mol と比較的高い結果となった。なお、この過程は可逆反応であるが、続くチオール 2 の

付加反応によって安定な目的物へと変換される。

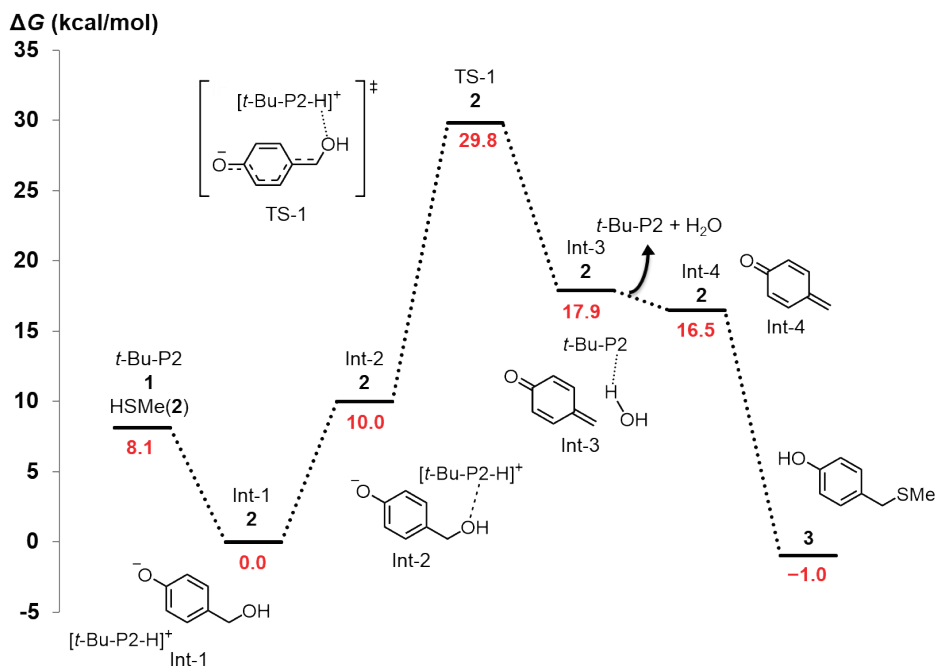


図4 対カチオンが水酸基を活性化する反応経路

次に、反応系中に存在するブレンステッド酸、具体的にはフェノール部位や求核剤のチオール部位が遷移状態に関与する経路を探索した(図 5,6)。出発物質である **1** が関与する反応の活性化障壁は、最も低い 26.9 kcal/mol であった一方で、メタンチオール(2)が関与する反応では 32.9 kcal/mol の最も高い活性化障壁を与えた。この差は、脱離する水酸基部位との水素結合の強さに起因すると考えられる。すなわち、電気陰性度に基づく O-H (酸素-水素)結合の方が S-H (硫黄-水素)結合よりも分極しているため、チオールよりもフェノールの水素結合ドナー性が高いと考えられる。したがって、本反応の円滑な進行にはフェノール性水酸基の水素結合が重要な役割を果たすことが示唆された。実際、分子間水素結合を一部阻害する極性非プロトン性溶媒中で反応を実施すると、反応の効率が低下する傾向にあった(図 7)。

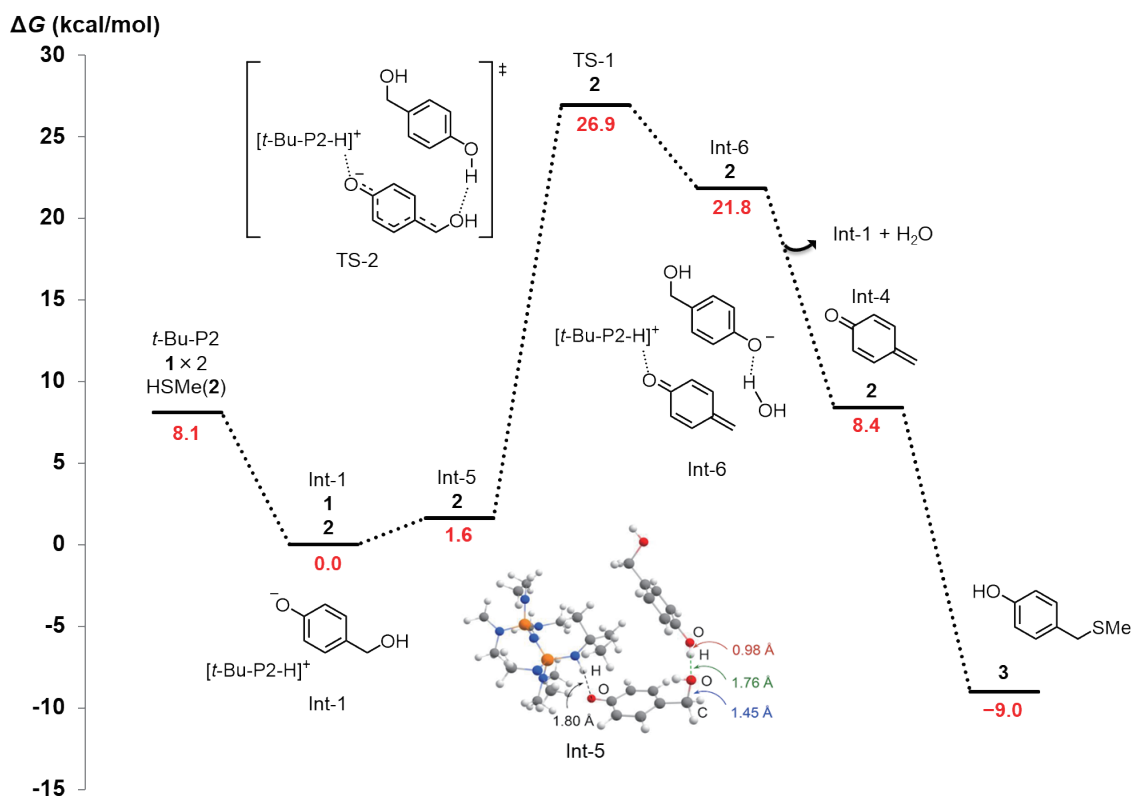


図5 出発原料1が水酸基を活性化する反応経路

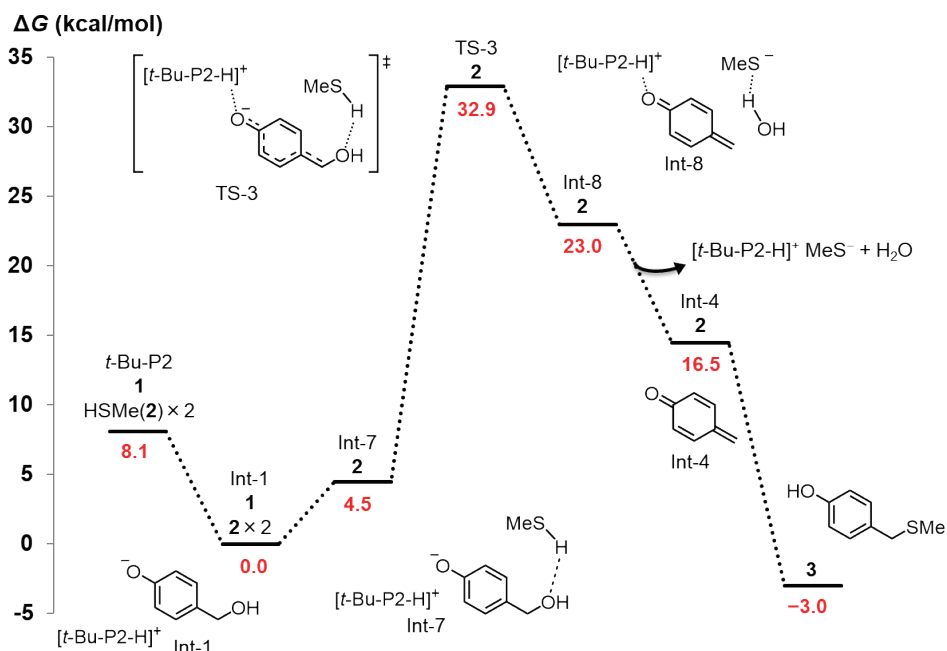


図6 求核剤2が水酸基を活性化する反応経路

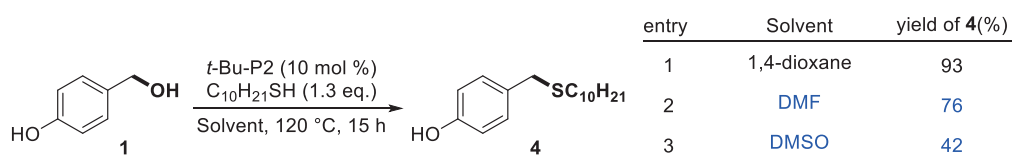


図7 反応溶媒による目的化合物4の収率変化

3. おわりに

本稿では DFT 計算に基づいてフォスファゼン塩基 *t*-Bu-P2 を用いたヒドロキシベンジルアルコール類の変換反応について、遷移状態探索とエネルギープロファイルを実施した。反応の円滑な進行には出発原料のフェノール性水酸基の水素結合が重要であることが示唆された。

謝辞

本研究は、東北大学サイバーサイエンスセンターのスーパーコンピュータを利用することで実現することができた。また、研究にあたっては同センター関係各位に有益なご指導とご協力をいただくと共に、令和6年度若手・女性研究者支援課題として利用負担金の一部をご支援いただいた。この場をお借りして御礼申し上げます。

参考文献

- [1] S. González-Pelayo, L. A. López. Microwave-Assisted Generation and Capture by Azoles of *ortho*-Quinone Methide Intermediates under Aqueous Conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, 6003–6007, 2017.
- [2] A. S. Myshko, *et al.* Trapping of thermally generated *ortho*- and *para*-quinone methides by imidazoles and pyrazoles: a simple route to green synthesis of benzopyrone-azole hybrids and their evaluation as α -glucosidase inhibitors, *RSC Adv.*, 14, 27809–27815, 2024.
- [3] M. Shigeno, *et al.*, Phosphazene Base *t*Bu-P4 Catalyzed Methoxy–Alkoxy Exchange Reaction on (Hetero)Arenes, *Chem. Eur. J.*, 25, 6077–6081, 2019.
- [4] M. Shigeno, *et al.*, Organic Superbase *t*-Bu-P4 Catalyzes Amination of Methoxy(hetero)arenes, *Org. Lett.*, 21, 5505–5508, 2019.
- [5] M. Shigeno, *et al.*, Catalytic Amination of β -(Hetero)arylethyl Ethers by Phosphazene Base *t*-Bu-P4, *Org. Lett.*, 21, 6695–6699, 2019.
- [6] M. Shigeno, *et al.*, Organic superbase *t*-Bu-P4-catalyzed demethylations of methoxyarenes, *Org. Chem. Front.*, 9, 3656–3663, 2022.
- [7] M. Shigeno, *et al.*, Catalytic Concerted S_NAr Reactions of Fluoroarenes by an Organic Superbase, *J. Am. Chem. Soc.*, 146, 32452–32462, 2024.
- [8] O. Sasamoto, *et al.*, Phosphazene Base *t*-Bu-P2-Catalyzed Substitution Reactions of *para*-Hydroxybenzyl Alcohols, *Asian J. Org. Chem.*, 14, e00407, 2025.