

## GRRM 法によるサリドマイド分子の安定性の検討

(和歌山大学大学院システム工学研究科<sup>1</sup>、和歌山大学システム工学部<sup>2</sup>、量子化学探索研究所<sup>3</sup>、東北大学大学院理学研究科<sup>4</sup>) ○箕土路 祐希<sup>1</sup>、山門 英雄<sup>2</sup>、大野 公一<sup>3,4</sup>

## Examination of the stability of thalidomide molecules using global reaction route mapping method

(Graduate School of System Engineering, Wakayama Univ.<sup>1</sup>, Faculty of Systems Engineering, Wakayama Univ.<sup>2</sup>, Institute for Quantum Chemical Exploration<sup>3</sup>, Graduate School of Science, Tohoku Univ.<sup>4</sup>)

○Yuuki Midoro<sup>1</sup>, Hideo Yamakado<sup>2</sup>, Koichi Ohno<sup>3,4</sup>

【序】サリドマイド分子(C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)の光学異性は、その薬効において重要である。今回は GRRM 法<sup>1)</sup>を用いた異性化探索により、サリドマイドの分子安定性を検討する。GRRM 法による光学異性化経路の研究は例えば、アラニン分子についてすでに報告されている<sup>2)</sup>、本研究ではサリドマイドの R 体-S 体の異性化経路について注目している。サリドマイドの R 体-S 体変異経路についてはすでに Chuanjin らによって計算されている<sup>3)</sup>。

GRRM 法は分子振動の振動固有値でスケールした基準座標を導入することによって、原点周りに調和ポテンシャルの等エネルギー面(超球面)を展開する。超球面上の実ポテンシャルの極小方向に PES を探索することで化学反応経路を自動的に網羅することができる。

【方法】GRRM<sup>4)</sup>を用いた探索について、サリドマイドの電子状態を 0 価 1 重項状態、計算レベルは B3LYP/6-311G とした。探索の効率化のため large-ADD-following(IADDF)法<sup>5)</sup>により大きい非調和下方歪み(ADD)をたどるよう設定した。また分子骨格の変形を避ける NoBondRearrange オプションも導入して一層の探索の効率化を図った。

B3LYP/6-311G で最適化したサリドマイド(S)と、座標を x 方向反転させたサリドマイド(R)の構造を用い、SCW オプション<sup>6)</sup>と 2PSHS<sup>7)</sup>オプションによって、R-S 間の EQ・TS の探索を行った。SCW は与えられた 2 点間の EQ (平衡構造)を、2PSHS は 2 点間の TS (遷移構造)を探索するオプションである。

【結果と考察】探索の結果 EQ0-EQ9 の計 10 個の平衡構造が得られた。図 1 に得られた EQ 点の構造と相対エネルギー(ゼロ点補正なし)を示す。EQ0 は探索における初期構造であり、また最安定な EQ であった。サリドマイド分子の骨格を保っている EQ は EQ0, EQ1 のみであり、他の EQ は非共役 6 員環の原子配列が変化、もしくは非共役 6 員環が開裂した構造を持つ。一方ベンゼン骨格と隣の 5 員環はすべての EQ において保持されているので、非常に安定な骨格であるといえる。EQ1 は EQ0 の配座異性体でありエネルギー差はそれほど大きくなく間の TS0 も 23.7 kJ/mol と低いため相互変換は容易に起こると考えられる。また、EQ0, EQ1 からほかの EQ に至る TS2, TS3, TS4 はエネルギー障壁が高く転換は起こりにくいと考えられるので EQ0, EQ1 のサリドマイド構造は安定であると考えられる。EQ0, EQ1, EQ4, EQ5, EQ6, EQ7 は非共役 6 員環骨格を保っており、EQ4, EQ7 は 6 員環中の NH パートが酸素原子で置き換わっている構造を持ち EQ0, EQ1 に比べ高いエネルギー準位を持つ。EQ5, EQ6 は NH パートの窒素原子が脱水素化された構造を持ち、EQ0, EQ1 に比べ高いエネルギー準位を持つ。EQ0・EQ1, EQ2・EQ3, EQ4・EQ7, EQ5・EQ6 はそれぞれ配座異性体の関係にあり、近いエネルギー準位をもつが EQ5・EQ6 のエネルギー差はおよそ 40 kJ/mol 程度あり、他の異性体の組に比べエネルギー準位の差が大きい。TS0, TS1, TS5 は比較的低いエネルギー準位をもつが、これは配座異性体間の TS であり結合の組み替えを伴わないためであると考えられる。

SCW と 2PSHS の結果得られた構造を図 2 に示す、エネルギー的には、TS'は TS1 に、EQ'は EQ1 にそれぞれ類

似している。

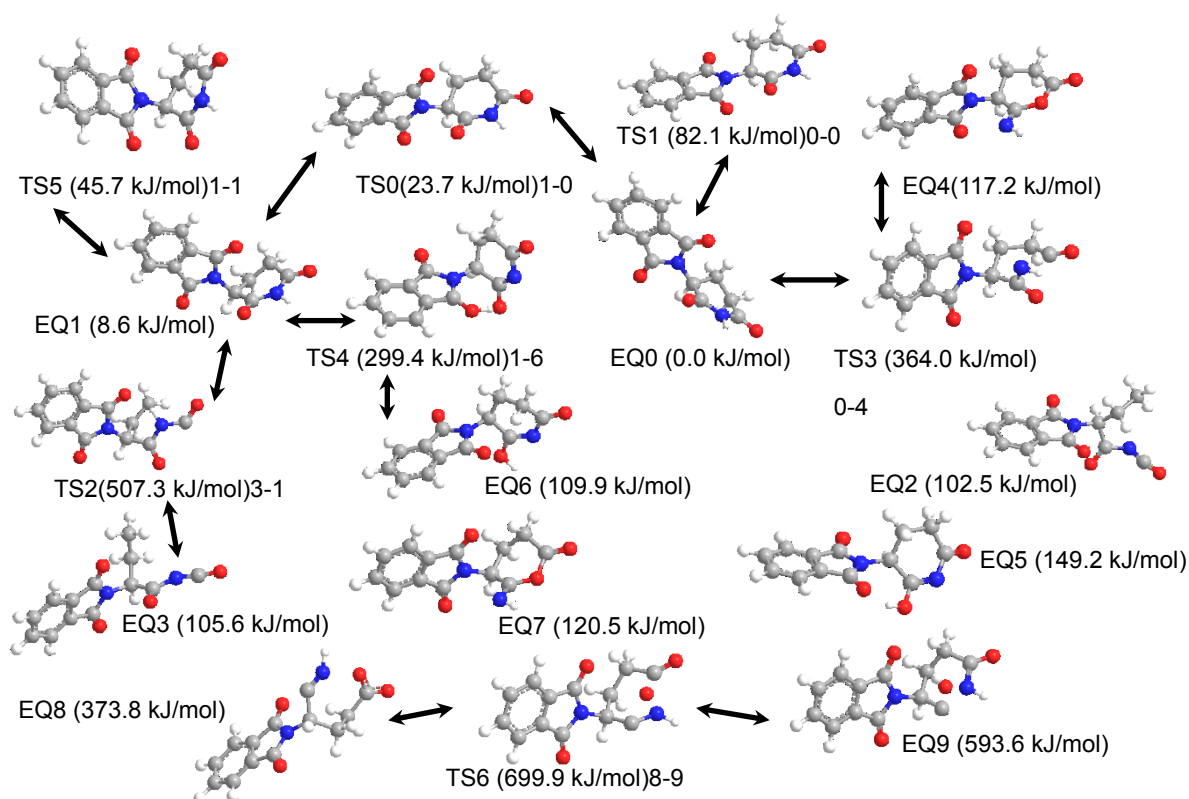


図 1 : サリドマイド分子の反応経路マップ。カッコ内に EQ0 に対する相対エネルギーを示す、また TS ラベルの末尾の数字は EQ へのつながりを示す。LADD = 4, NoBondRearrange オプションを使用。

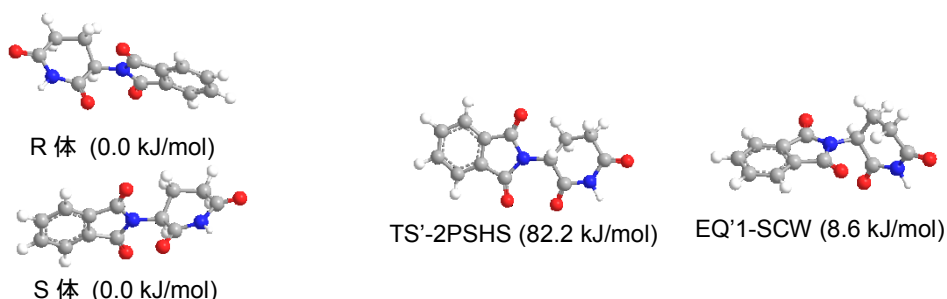


図 2 : SCW 及び 2PSHS オプションによるサリドマイド(R-S)間の EQ, TS 構造探索の結果、相対エネルギーは図 1 の EQ0 からの値 (ゼロ点補正なし)。

- 1) K. Ohno and S. Maeda, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *384*, 277-282. ; S. Maeda and K. Ohno, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 5742-5753. ; K. Ohno and S. Maeda, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8933-8941.
- 2) K. Ohno and S. Maeda, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 492-493.
- 3) Chuanjin Tian, Peng Xiu, Yan Meng, Wenyan Zhao, Zhigang Wang and Ruhoung Zhou, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14305-14313.
- 4) S. Maeda, Y. Harabuchi, Y. Osada, T. Taketsugu, K. Morokuma, K. Ohno, see <http://grrm.chem.tohoku.ac.jp/GRRM/> (accessed data 24 Jul. 2015). ; S. Maeda, K. Ohno, K. Morokuma, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 3683-3701.
- 5) S. Maeda and K. Ohno, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4527-4534.
- 6) S. Maeda and K. Ohno, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 174306(7 pages).
- 7) S. Maeda and K. Ohno, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *404*, 95-99.