

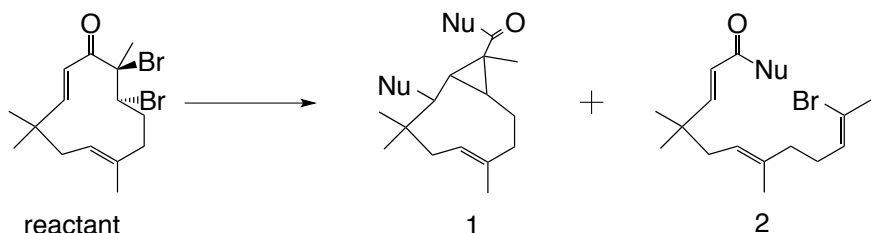
3P101

Favorskii 転位を経由するゼルンボンの反応に関する量子化学的研究
(埼玉医大¹, 近畿大院²) ○土田敦子¹, 福島美幸², 宇高芳美², 北山隆²

DFT study on the reaction of zerumbon via Favorskii rearrangement
(Saitama-Med Univ.¹, Kinki Univ.²) ○Noriko Tsuchida¹, Miyuki Fukushima²,
Yoshimi Utaka², Takashi Kitayama²

【背景】天然から得られる化合物は古くから医薬品として用いられてきたが、化学の発展とともに合成による化合物に取って代われ、医薬品そのものとして利用されることは少なくなった。しかしながら、完全に医薬品との関わりを失ったわけではなく、豊富な資源量と多様な炭素骨格から医薬品の出発原料として現在でも重用されている。ハナショウガから抽出されるセスキテルペン・ゼルンボンも医薬品への応用が期待される天然低分子の一つである。ゼルンボンは、二重共役ケトンを含む 11 員環のトリエン骨格という他の天然物には見られない特徴的な構造をもつ。近年、塩基性条件下で、二重結合の一つが臭素化されたゼルンボン誘導体はアミン系求核剤の付加反応により容易に縮環することが明らかになった[1]。反応機構は生成物の構造から Favorskii 転位反応が関与していると予想されるが、その詳細はわかっていない。また、求核剤として酸素系の化合物を用いると、縮環反応に加え開環反応が進行する。生成物の生成比は求核剤の種類によって異なり、HO⁻では化合物 2 が選択的に生成するのに対し、CH₃O⁻では化合物 1 と 2 の生成比が約 3:5 となる (Table 1)。本研究では、量子化学計算を用いてゼルンボン誘導体の縮環・開環反応の経路を追跡するとともに、求核剤の種類により生成物が異なる要因を明らかにすることを目的とする。

Table 1. 塩基性条件下、臭素化ゼルンボンと各種求核剤の反応により得られた化合物の構造と生成比



Nu	Solvent	Temp. ¹⁾	Time (h)	Ratio(%) ²⁾	
				1	2
CH ₃ NH	DMSO	rt	0.5	92	0
CH ₃ O	CH ₃ OH	rt	1	29	48
HO	H ₂ O	rt	3	0	99

1) Rt was approximately 25°C 2) Calculation by ¹H NMR

【方法】臭化物ゼルンボン誘導体、求核剤 (CH₃O, CH₃NH, OH) および 11 個の溶媒分子からなる構造を計算対象とし、密度汎関数法 (B3LYP/6-31G*) を用いて縮環および開環の 2 つの経路を追跡した。また、求核剤 CH₃NH および CH₃O の反応追跡に対しては、計算負荷軽減のため DFT 法と半経験的分子軌道法を組み合わせた 2-layer ONIOM 法 (ONIOM(B3LYP/6-31G*:PM3)) を用いた。溶媒効果は連続誘電体モデル (PCM 法) を用いて考慮した。

【結果と考察】はじめに、縮環および開環反応の反応機構を追跡するため臭化ゼルンボンと CH_3O^- の反応を対象として計算を行った。得られたエネルギープロファイルと TS 構造の模式図を Fig. 1 に示す。縮環反応は、 CH_3O^- の二重結合への付加 (1_ts1)、シクロプロパンの形成による α 位の炭素からの臭化物脱離 (1_ts2)、ケトンへの 2 つ目の MeO^- の付加によるヘミアセタールの生成 (1_ts3)、水酸基からの水素脱離 (1_ts4)、 β および α' 位の炭素間の結合形成によるエステル基の生成と環の縮小 (1_ts5) の 5 段階で進行する。反応の律速段階は、シクロプロパンの形成と α 炭素からの臭化物脱離で、その活性化エネルギーは 25.18 (35.83-110.65) kcal/mol である。一方、開環反応はケトンへの求核剤の付加 (2_ts1)、C-C 結合開裂 (2_ts2)、臭化物の脱離 (2_ts3) の 3 段階で進行し、反応の律速段階は C-C 結合開裂である。律速段階の活性化エネルギーは 22.81 kcal/mol であり、縮環反応に比べ低く、開環反応が進行しやすい実験事実と矛盾しない。次に、得られた経路をもとに、臭化ゼルンボンと CH_3NH^- の反応経路の追跡を行った。縮環反応では、シクロプロパン形成 (1_int2) までは CH_3O^- と同様であるが、その後ケトンへの CH_3NH^- の付加による N-メチルアセトアミドの形成、縮環と全 4 段階で進行する。ケトンへの求核剤の律速段階は 1_ts2 で、活性化エネルギーは 7.46 kcal/mol であった。一方、開環反応の経路は CH_3O^- と同様であり、C-C 結合解離が律速 (活性化エネルギー:11.19 kcal/mol) で、縮環反応よりもエネルギー的に不利な経路であった。

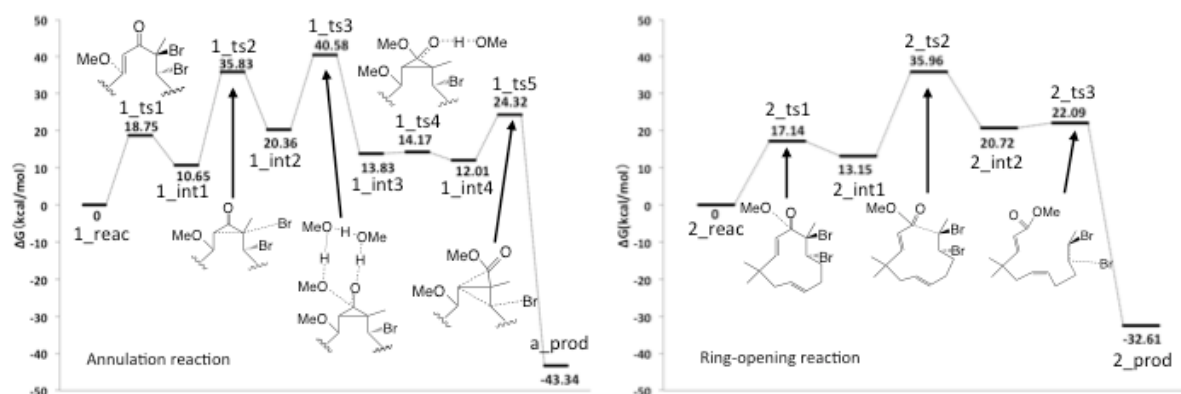


Fig. 1 ONIOM(B3LYP:PM3)により求められた CH_3O^- の求核付加による臭化ゼルンボンの縮環反応 (左) および開環反応 (右) のエネルギープロファイル

酸素系よりも窒素系求核剤で縮環反応が進行しやすい要因を明らかにするため、律速段階直前の中間体 (1_int1) の電荷に着目した (Table 2)。この中間体は β 位の炭素に求核剤が付加した構造をもつ。 CH_3O^- 、 CH_3NH^- の α' 炭素の Mulliken 電荷はいずれも -0.569 である。一方、 α 位炭素のそれはいずれも正であるが、 CH_3NH^- が 0.116 と CH_3O^- の約 2 倍大きい。窒素系求核剤で、縮環反応が進行しやすいのは、 α 位炭素の電荷がより正に傾くことで α' 位炭素と結合形成がし易くなったためではないかと考えられる。発表では、HO-の反応についても報告する。

Table 2. 縮環反応における中間体(1_int)の Mulliken 電荷および α C-Br 結合距離

Nu	Mulliken charge		Bond distance(Å)
	α C	α' C	α C-Br
CH_3O^-	0.059	-0.569	2.082
CH_3NH^-	0.116	-0.569	2.149