

高次元アルゴリズムによる N-メトキシ-N-プレニルベンズアミドにおける
閉環反応の理論的研究

(城西大理¹, 城西大薬²) ○寺前裕之¹, 小宮 和朗¹, 島野 洋佑², 高山 淳², 坂本 武士²

Theoretical study on ring closure reaction of N-methoxy-N-prenylbenzamide
using Hamiltonian algorithm

(Faculty of Science¹ and Faculty of Pharmaceutical Sciences², Josai University)

○Hiroyuki Teramae¹, Kazuaki Komiya¹,

Yousuke Shimano², Jun Takayama², Takeshi Sakamoto²

【はじめに】 高次元アルゴリズムは一般的な最適化手法で、分子構造の最適化に応用した場合には擬似的な分子動力学法を用いた最適化手法となる。今回は高次元アルゴリズムを使用して、表題化合物のカチオン中間体の構造を調べたので報告する。

我々は、超原子価ヨウ素化合物を用いるベンズアリニド誘導体の酸化的脱芳香化反応によって、2-アザスピロ環の合成を行ってきた。またN-メトキシベンズアミドの窒素にプレニル基を導入した化合物 ($R_1 = \text{OMe}$) を出発物質として同様の環化反応を検討してきた。今回はこの環化反応を理論的に取り扱う。

近年、生理活性を有する2-アザスピロ環化合物が数多く発見されている。ナイトレニウムイオンを用いた1-アザスピロ環化合物の合成例は多数報告されているが、フェノール類の脱芳香型酸化反応を利用した2-アザスピロ環合成の報告例は少ない。そこで、比較的合成が容

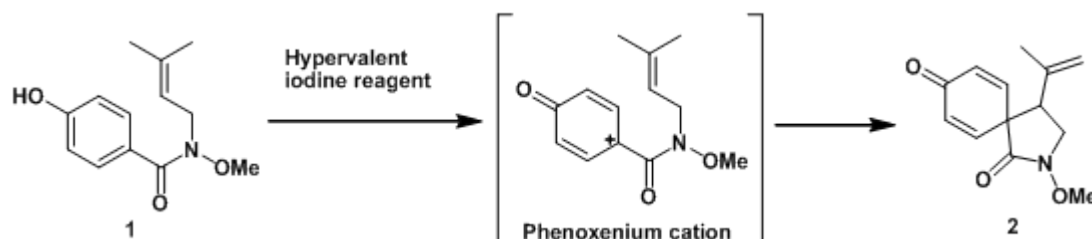


図1 N-メトキシ-N-プレニルベンズアミドの反応過程

易であるアミド化合物を出発物質として、スピロ環化反応の検討が行われている[1]。

表1に示すように、アリル基の側鎖 R_1 、 R_2 にMe基が置換したプレニル化合物1を出発物質とした場合に、環化体生成物が得られるが、他の場合には生成物が得られない[1]。しかしながら、このような置換基の違いがどのように環化反応に影響を及ぼしているのかは不明である。

表1. 置換基の違いと収率

Entry	R_1	R_2	R_3	yield(%)
1	Me	Me	H	54
2	H	H	H	28 ^a
3	H	H	Me	12 ^a
4	H	Me	H	8 ^a

^a出発物質の回収率

そこで本研究では、N-メトキシ-N-プレニルベンズアミドの側鎖であるアリル基の置換基を、表1にあるように置換し、高次元アルゴリズムを用いた分子軌道計算により図1括弧内のカチオン中間体であるPhenoxenium cationにおける置換基効果を検討した。

【計算方法】汎用分子軌道計算プログラムGAMESSおよびGaussian09を使用し、高次元アルゴリズムで得られたHF/3-21Gレベルの最適化構造を基にしてさらにHF/6-311G**、MP2/6-311G**レベルでの構造最適化を行った。高次元アルゴリズムの部分のプログラムはオリジナルコードでGAMESSプログラムと組み合わせて使用した。

高次元アルゴリズムによる最適化の手順としては、まず化学式から分子力場法などを用いて適当な初期座標を作成しておき、それを元に20000回程度の非経験的繰り返し計算を行って、100回毎に構造をスナップショットとして取り出し、その構造からさらに分子構造最適化をGaussian09などを用いて行う。繰り返し計算が20000回であれば重複を含めて200個の構造が得られることになる。

【結果と考察】高次元アルゴリズムによる構造最適化を行ったところ、図2に示したように、生成物が得られるR₁、R₂にMe基、R₃にHを持つプレニル化合物1のカチオン中間体であるPhenoxenium cation 1は、スピロ[4.5]環構造である閉環構造を安定構造として持ち、さらにそれ以外にも4員環構造を持つスピロ[3.5]環構造も局所安定構造を持つが、スピロ[3.5]環構造で最小エネルギー構造の全エネルギーはHF/3-21Gで-775.90945 a.u.、MP2/6-311G**で-783.000158 a.u. となり、スピロ[4.5]環構造で最小エネルギーの構造の全エネルギーであるHF/3-21Gで-775.92545a.u.、MP2/6-311G**で-780.021045 a.u. と比べると高く不安定なことがわかり、スピロ[4.5]環構造が最安定構造であった。

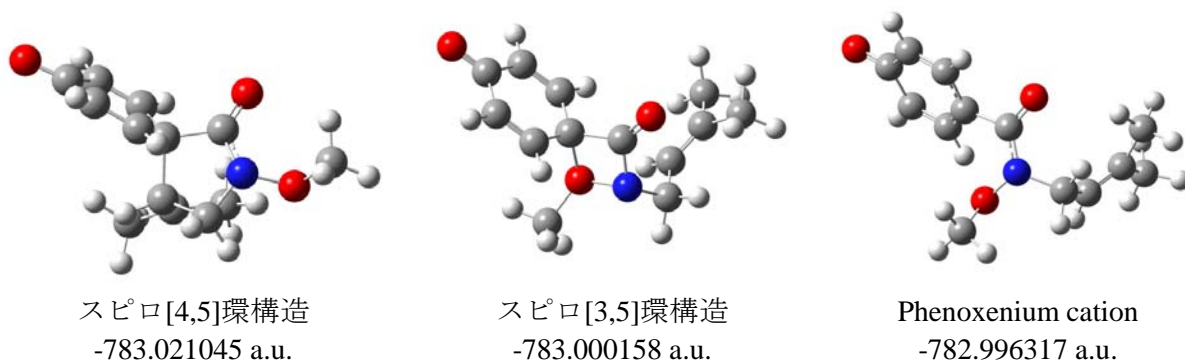


図2. R₁、R₂にMe基、R₃にHを持つPhenoxenium cationの安定構造とMP2/6-311G** エネルギー

置換されていないPhenoxenium cation 2では、スピロ[4.5]環構造を安定構造として持たず、4員環構造を持つスピロ[3.5]環構造が局所安定構造として得られたが、その他には出発物質であるPhenoxenium cationのみが得られた。それぞれのMP2エネルギーは-704.595868 a.u. および704.593102 a.u.である。

R₃にMe基が置換したPhenoxenium cation 3では、スピロ[4.5]環構造を持つ中間体は得られなかったが、4員環構造を持つスピロ[3.5]環構造と6員環構造を持つスピロ[5.5]環構造を持つ中間体が局所安定構造として得られた。それぞれのMP2エネルギーは-743.811710 a.u. および-743.833569 a.u. であった。最安定構造はより複雑なトリシクロ環構造でMP2エネルギーは-743.849178 a.u. であった。

R₂にのみMe基を置換したPhenoxenium cation 4では、5員環を持つスピロ[4.5]環構造およびスピロ環が一部壊れた構造が局所安定構造として得られたが、最安定構造は3と同じくトリシクロ環構造であった。それぞれのMP2エネルギーは-743.811145 a.u.、-743.808936 a.u.、-743.829188 a.u. であった。

以上のようにカチオン中間体の最安定構造がスピロ[4.5]環構造を持つPhenoxenium cation 1のみが環化体生成物が得られることがわかった。

【参考文献】 [1] 島野 洋祐, 小玉 健太郎, 石原 友梨, 岩井 恵子, 玄 美燕, 高山 淳, 坂本 武史、日本薬学会第134年会, 2014年 3月, 熊本