

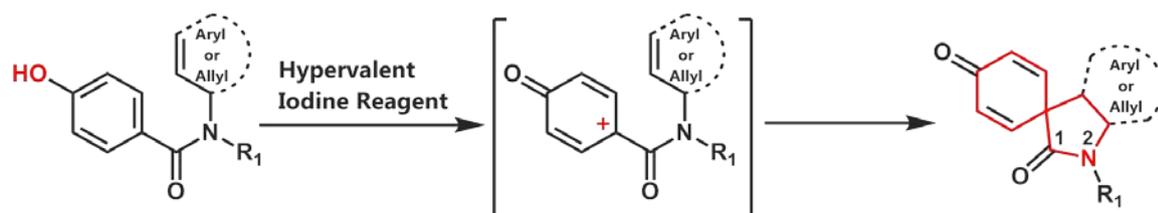
2-アザスピロ環化合物の安定構造の理論的研究

(城西大理¹, 城西大薬²) ○寺前裕之¹, 林 浩輔², 高山 淳², 坂本 武士²

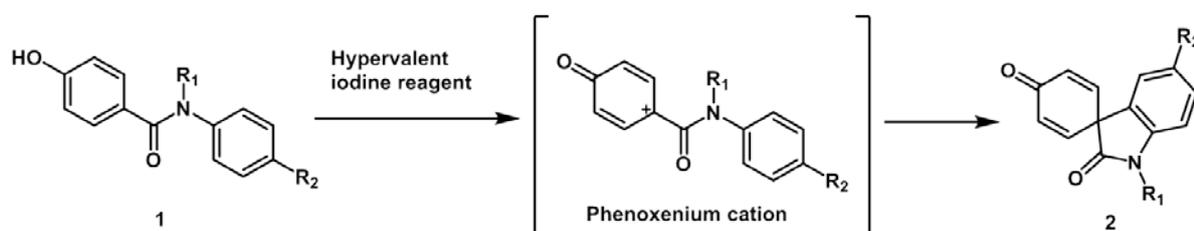
Theoretical study on optimized structures of 2-aza-spiro ring compounds

(Faculty of Science¹ and Faculty of Pharmaceutical Sciences², Josai University)○Hiroyuki Teramae¹, Kousuke Hayashi², Jun Takayama², Takeshi Sakamoto²

【はじめに】 我々は、超原子価ヨウ素化合物を用いるベンズアニリ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。本反応はアミド窒素上の置換基 (R^1) によって収率が異なることがわかり、アミド窒素上の置換基効果についてより詳細に検討することにした。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。今回はこれら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]。



我々は、ベンズアニリド誘導体 **1** を出発物質とした酸化的脱芳香化反応においてアミド窒素上の置換基により環化体 **2** の収率が異なることを見出した。

N-アルキル体の反応は収率良く得られたが、N-メトキシ体では極端に収率が下がるということがわかった。N-フタロイル体では中程度の収率であった。

このようにN-メトキシ体で極端に収率が下がる原因であるが、N-アルキル体では置換基が窒素-ベンゼン環と同一平面上にあるため trans 体・cis 体共に立体障害が起こらないが、N-メトキシ体では cis 体において立体障害があり、trans 体の方が安定になるためではないかと考えられる。

そこで本研究では、分子軌道法および高次元アルゴリズムを用いて、ベンズアニリド誘導体における、cis-trans 構造間のエネルギー差を計算することで、収率の差の原因を解明するこ

とを試みた。

【計算方法】

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。

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 MP2/6-31G** 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。

【結果と考察】

Table 1 にベンズアニリド誘導体の cis および trans 構造のエネルギー差を示した。エネルギー値は MP2/6-31G(d,p) である。エネルギー最適化は行っているが、適当な構造からの最適化である。

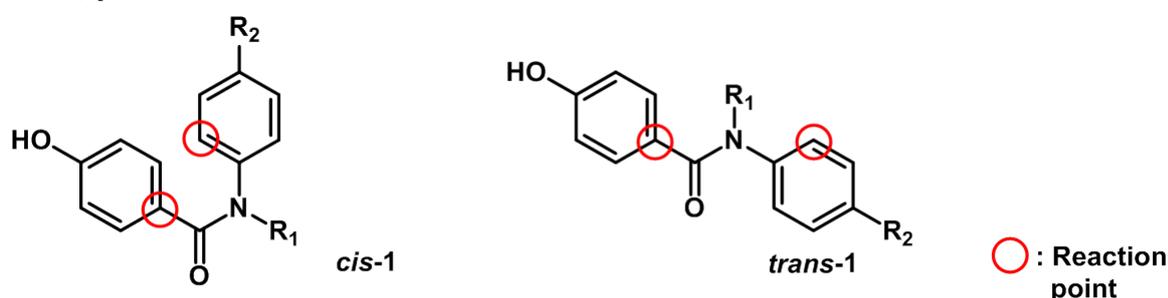


Table 1. MP2/6-31G(d,p) レベルでのベンズアニリド誘導体の cis および trans 構造のエネルギー差

entry	R ₁	R ₂	energy (a.u.)		ΔE (kcal/mol) (trans—cis)	ratio at 300K (cis : trans)	yield of 2 (%)
			cis-1a	trans-1a			
1	-Me	-H	-744.305375	-744.298414	4.36	1 : 0.000665	81
2	-CH ₂ -Ph	-H	-974.645940	-974.637055	5.57	1 : 0.0000873	75
3	-Me	-OEt	-897.695408	-897.688375	4.41	1 : 0.000612	91
4	-CH ₂ -Ph	-OEt	-1128.036452	-1128.027030	5.91	1 : 0.0000494	83
5	-OMe	-OEt	-972.661310	-972.661707	-0.24	0.669 : 1	21
6	-Phth	-OEt	-1368.695258	-1368.694586	0.42	1 : 0.494	55

Table 1 からわかるように、*N*-メトキシ体以外では cis 体のエネルギーが trans 体より低く安定であると計算された。Table 2 には計算されたエネルギーとボルツマン分布による比も示した。室温では *N*-メトキシ体以外ではほぼ cis-体のみが存在していることが示唆される。

高次元アルゴリズムを用いた最適化の結果や、その他の結果については当日発表予定である。

【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