

炭素-窒素不斉軸を有する光学活性テトラヒドロキノリンの構造とその回転障壁に対するプロトン化の効果：計算による解析

¹東薬大薬, ²芝浦工大工

○横島 智¹, 土橋 保夫¹, 長谷川 弘¹, 北川 理²

Computational analysis of an optically active N–C axially chiral tetrahydroquinoline and the effect of protonation on its rotational transition state

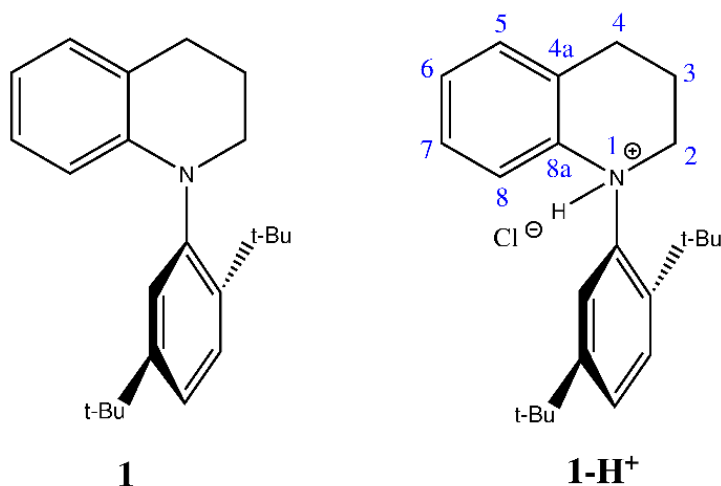
○Satoshi Yokojima,¹ Yasuo Dobashi,¹ Hiroshi Hasegawa,¹ Osamu Kitagawa²

¹ School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

² Department of Applied Chemistry, Shibaura Institute of Technology

【Abstract】 The reaction rate of racemization of optically active N–C axially chiral tetrahydroquinoline **1** was experimentally examined and found that the racemization was remarkably accelerated by protonation [1]. We computationally analyzed the free energy of **1** and protonated state by DFT with B3LYP/6-31G(d). The effect of the solvent was taken into account by PCM. From the calculation, we found that the nitrogen atom of **1-H⁺** has sp³ character. Consequently, the steric hindrance in **1-H⁺** is smaller than that in **1**, which leads to the reduction of the transition free energy of the N–C bond rotation [1]. In addition, we found that the rotational energy barrier in C8 side is smaller than that in C6 side, Thus, the N–C bond rotation of **1-H⁺** occurs via C8 side.

【序】 炭素-窒素不斉軸を有する光学活性なヒドロキノリン **1** をプロトン化することにより、そのラセミ化の反応速度が、プロトン化していない場合と比べて著しく速まる（瞬時にラセミ化する）ことが実験で示された[1]。プロトンを加えることにより炭素-窒素不斉軸ま



わりでの回転を加速した例としては、清水らによるプロトングリース機構[2]によるものが既にあるが、ヒドロキノリン **1** とそのプロトン化体 **1-H⁺** の場合、分子骨格上全く異なる機構が働いていると考えられることから、その機構を明らかにすべく、計算をおこなった。

【方法】 **1** と **1-H⁺** の最安定構造と遷移状態の構造を B3LYP/6-31G(d) の密度汎関数計算により解析した。クロロホルムの溶媒効果は連続誘電体モデル PCM により考慮した。

【結果・考察】 計算から、**1-H⁺** では窒素原子の sp³ 性が高まった結果、遷移状態での不斉軸の配向が変化し (**1**: エクアトリアル配向、**1-H⁺**: アキシアル配向)、立体反発が軽減されることにより、回転障壁が減少することが分かった[1]。また、不斉軸の配向の変化により、回転方向が逆転することも見出した。すなわち、**1** ではオルト-*tert*-ブチル基が C2 側に倒れこんで回転するが、**1-H⁺** では *tert*-ブチル基が C8 側へ倒れこむ回転が有利となる。

【参考文献】

- [1] Y. Suzuki, M. Kageyama, R. Morisawa, Y. Dobashi, H. Hasegawa, S. Yokojima, O. Kitagawa, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11229-11232.
[2] B. E. Dial, P. J. Pellechia, M. D. Smith, K. D. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 3675-3678.