

計算化学と情報化学を融合した合成経路設計

(山口大工、*第一製薬) ◦堀 憲次、*岡野克彦、越水謙三、山本豪紀

1. 緒言 有機合成化学において目的化合物を合成するには、合成化学者が関連した文献を収集・整理し、それらの結果と自らの経験に基づいて可能性の高い複数の反応経路を創造し、さらにどの経路を用いるかを決定することが必要である。近年、AIPHOSなどの情報化学的手法を用いた合成経路設計システムが開発され、網羅的に合成経路の提案が可能となりつつある。しかしながら提案された合成経路の数が多い場合には、それらすべてを実験により確かめるには、膨大な時間とコストが必要となる。経路の絞込みに計算化学が利用できれば、理論に裏づけされた効率のよい合成経路開発が可能になると考えられる。本研究では、このことの検討を行うために、中枢神経系の医薬品の原料となるトロピノンに対して、人名反応のみを用いて合成経路の提案を行う TOSP が提案した合成経路を、密度汎関数 (DFT) 計算により、その可能性の検討を行うことを目的とした。

2. 計算方法 合成経路の導出には船津ら開発した TOSP を用いた。提案されたトロピノンの合成経路をスキーム1に示す。このスキームに示した反応の遷移状態の探索を含む反応経路の詳細を、GAUSSIAN98 を用いて B3LYP/6-31G(d)レベルの DFT 計算により検討した。

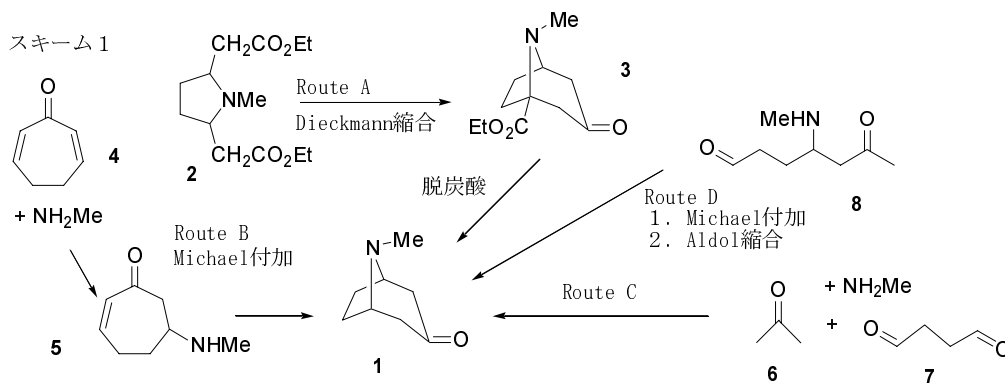
3. 結果と考察 スキーム1に示す経路 A、B は特許反応である。反応機構の詳細の計算を行う前に検討した結果、経路 C、D は Aldol 縮合をした後

表 1 各合成経路に対して計算された活性化エネルギー

経路	反応名	Ea	備考
A	Dieckmann 縮合	Step1	収率 27%
		Step2	
	脱炭酸	20.0	
B	Michael 付加 (1)	2.2	収率 64%
	Michael 付加 (2)	Step1	
		Step2	
C	Aldol 縮合	1.8	経路 B へ
D	Aldol 縮合(8→5)	2.4	

に経路 B の中間体 **5** を与えることが判明した。各経路に対して計算された活性化エネルギーを表 1 に示す。経路 A、B では高いエネルギー障壁は得られなかった。すなわち、既に合成経法が確立されている経路ではあまり不安定ではない TS が得られた。この結果は、TS の存在と合成経路の可能性の相関を強く示唆している。また、経路 D において **8** から **5** を与える TS が得られたことは、この経路で **1** が合成できることを示唆して

いる。経路 C は、まず **4** を生成した後に NH₂Me と反応し **5** を与える。この経路は、エネルギー的に不利であることが、計算結果により明らかとなった。



ほりけんじ、おかのかつひこ、こしみずけんぞう、やまもとひでとし