

ベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体 における安定構造の理論的研究

○須田岬¹、島野洋祐²、高山淳²、坂本武史²、寺前裕之^{1*}

¹城西大学大学院理学研究科(〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

²城西大学大学院薬学研究科(〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

【序論】

2-アザスピロデカンは、 $C_9H_{17}N$ からなる化合物である。(図 1) 近年島野らは、ベンズアニリド誘導体(図 2)及びフェニルアセトアミド誘導体(図 3)を出発物とした 2-アザスピロ[4.5]デカン(図 4)及び 3-アザスピロ[5.5]ウンデカン(図 5)の合成を試みた。[1]

フェノール類の脱芳香化型酸化反応を利用した 2-アザスピロ[4.5]デカン及び 3-アザスピロ[5.5]ウンデカン合成反応では途中のベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体の置換基と溶媒の違いで生成物の収率が異なることを見出したが、溶媒、置換基の違いで収率が異なる理由は不明であった。

ベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体にはシス型・トランス型の異性体が考えられることから、構造の違いが収率の異なる要因の一つとして考えられる。そこで、図 2 のベンズアニリド誘導体の置換基 R_1 を Me, CH_2Ph , OMe, Phth, R_2 を H, OEt, OMe に置換し、図 3 のフェニルアセトアミド誘導体の置換基 R_1 を Me, CH_2Ph , OMe, R_2 を H, OEt, OMe に置換した各置換体ごとの安定構造を *ab initio* 分子軌道法による構造最適化を行って調べた。

合成で得られたベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体の収率の結果と比較して、2-アザスピロ[4.5]デカン及び 3-アザスピロ[5.5]ウンデカンのより高い収率が期待できるベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体のシス型・トランス型の構造安定性を検討した。また、高次元アルゴリズムを用いて安定構造を網羅的に検討した。

【計算方法】

分子軌道計算には Gaussian09 プログラムを使用した。MP2/6-31G(d,p) レベルで計算を行った。ベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体の置換基 R_1 , R_2 に各置換基を置換した各構造ごとに構造最適化を行った。

高次元アルゴリズムを用いた計算では、GAMESS プログラムを使用した。

【結果と考察】

ベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体のシス型構造を図 2, 図 3 にそれぞれ示し、2-アザスピロ [4.5] デカン及び 3-アザスピロ[5.5]ウンデカンを図 4, 図 5 にそれぞれ示した。



図 1 2-アザスピロ
デカン構造

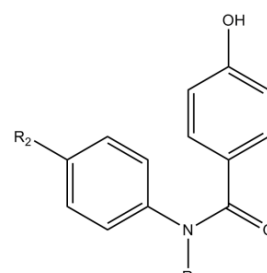


図 2
ベンズアニリド誘導体の構造

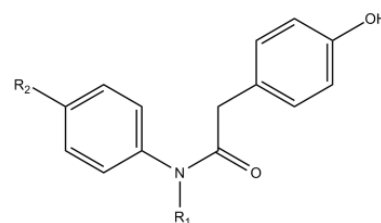


図 3 フェニルアセトアミド
誘導体の構造

各置換体ごとの計算では、ベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体において、どちらの構造もシス型の方がトランス型の構造よりも多くの場合安定な構造であると計算された。また、ベンズアニリド誘導体及びフェニルアセトアミド誘導体の置換基 $R_1=OMe$ である構造の場合は、トランス型が安定な構造と計算された。

島野らにより実験で確認された 2-アザスピロ[4.5]デカンの収率と表 1 の結果を比較すると、収率が高い場合はシス型を、収率の低い場合はトランス型が安定となる傾向があることがわかった。このことから、ベンズアニリド誘導体の最安定構造の違いが 2-アザスピロ[4.5]デカンの収率の異なる要因ではないかと考えられる。

3-アザスピロ[5.5]ウンデカンの場合では、表 2 で示した結果の各置換基を置換させたフェニルアセトアミド誘導体の収率と比較して、 $R_1, R_2 = CH_2Ph, H$ であるフェニルアセトアミド誘導体の収率が 46% と一番小さく、トランス型が安定となった $R_1, R_2 = OMe, OMe$ であるフェニルアセトアミド誘導体の収率は 58% と最小ではなかったことから、フェニルアセトアミド誘導体の場合は最安定構造の違いが 3-アザスピロ[5.5]ウンデカンの収率の異なる要因では無いと考えられる。高次元アルゴリズム計算の結果については、当日発表する予定である。

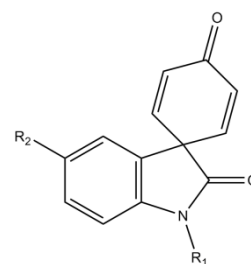


図 4 2-アザスピロ[4.5]デカンの構造

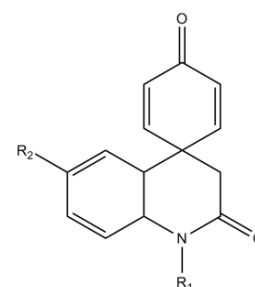


図 5 3-アザスピロ[5.5]ウンデカンの構造

表 1 ベンズアニリド誘導体のエネルギー値及びエネルギー差

entry	R1	R2	energy[a.u.]		ΔE [kcal/mol]	yield(%)
			cis	trans		
1	Me	H	-746.544453	-746.539481	3.12	81
2	CH ₂ Ph	H	-977.602999	-977.595583	4.65	75
3	Me	OEt	-900.389066	-900.384022	3.17	91
4	CH ₂ Ph	OEt	-1131.447946	-1131.438950	5.65	83
5	OMe	OEt	-975.544321	-975.547944	-2.27	21
6	Phth	OEt	-1372.939529	-1372.937754	1.11	55

表 2 フェニルアセトアミド誘導体のエネルギー値及びエネルギー差

entry	R1	R2	energy[a.u.]		ΔE [kcal/mol]	yield(%)
			cis	trans		
1	Me	H	-785.860833	-785.854114	4.22	54
2	CH ₂ Ph	H	-1016.919324	-1016.911351	5.00	46
3	Me	OMe	-900.386052	-900.378344	4.84	76
4	Me	OEt	-939.707930	-939.700624	4.58	82
5	CH ₂ Ph	OMe	-1131.444912	-1131.435783	5.73	75
6	OMe	OMe	-975.541149	-975.543376	-1.40	58

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