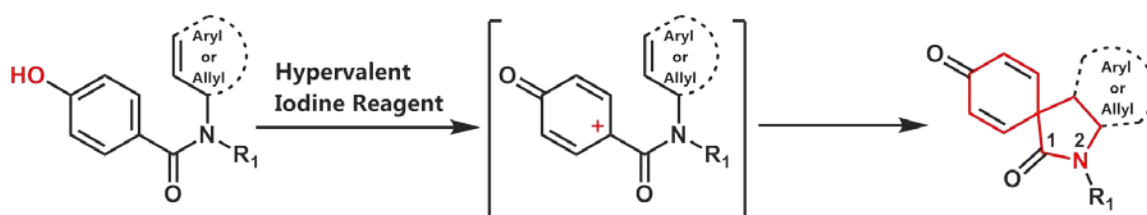


2-アザスピロ環化合物の安定構造の理論的研究

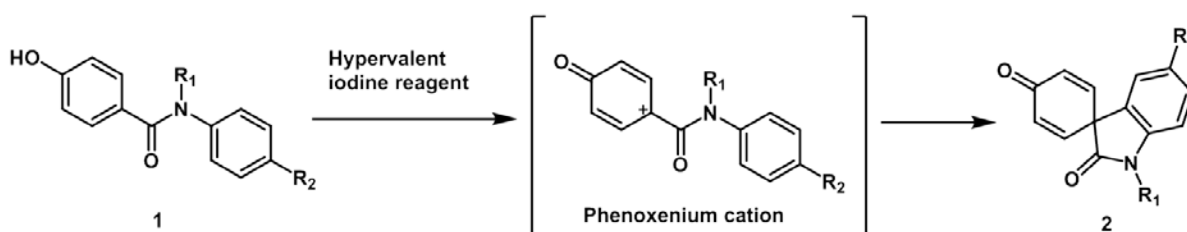
寺前 裕之¹, 須田 岬¹, 林 浩輔², 高山 淳², 坂本 武士²¹城西大学理学部(〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1)²城西大学薬学部(〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台 1-1)

【序論】

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。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。

Table 1 置換基および溶媒による収率の違い

entry	R ₁	R ₂	solvent	time (min)	temp. (°C)	yield of 2 (%)
1			(CF ₃) ₂ CHOH	1	0	81
2	-Me	-H	CF ₃ CH ₂ OH	3	r.t.	99
3			MeOH	10	r.t.	80
4			CH ₂ Cl ₂	15	r.t.	83
5			(CF ₃) ₂ CHOH	1		75
6	-CH ₂ -Ph	-H	CF ₃ CH ₂ OH	1	r.t.	90
7			MeOH	5		82
8			CH ₂ Cl ₂	20		85
9			(CF ₃) ₂ CHOH	1		91
10	-Me	-OEt	CF ₃ CH ₂ OH	5	r.t.	91
11			MeOH	5		85
12			CH ₂ Cl ₂	10		89
13			(CF ₃) ₂ CHOH	1		83
14	-CH ₂ -Ph	-OEt	CF ₃ CH ₂ OH	5	r.t.	85
15			MeOH	15		90
16			CH ₂ Cl ₂	15		75
17			(CF ₃) ₂ CHOH	30	0	21
18	-OMe	-OEt	CF ₃ CH ₂ OH	60	r.t.	27
19			MeOH	60	r.t.	31
20			CH ₂ Cl ₂	30	0	14
21			(CF ₃) ₂ CHOH	5		55
22	-Phth	-OEt	CF ₃ CH ₂ OH	5	r.t.	43
23			MeOH	5		14
24			CH ₂ Cl ₂	5		40

Table 1 に示したように、*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 2 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。

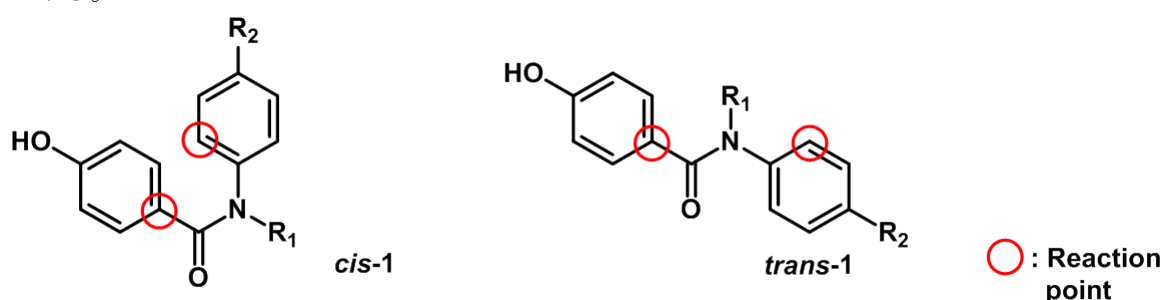


Table 2. MP2/6-31G(d,p)レベルでのベンズアニリド誘導体の cis および trans 構造のエネルギー差

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 2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