

課題名 (タイトル) :

フィサリンの合成研究

利用者氏名 :

森田 昌樹

所属 :

袖岡有機合成化学研究室

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係
ホオズキの苦味成分であるフィサリンは、高度に酸化され縮環したユニークなかご型構造を有する。また、フィサリンには、種々の興味深い生物活性が報告されている。当研究室では、特徴的な「かご構造」の生物活性への寄与を明らかにするため、有機合成化学を駆使し、天然物を含むかご型構造のフォーカスライブラリーの構築を目指している。本合成研究では、特に反応の立体制御が鍵となる。設計した基質の構造最適化や遷移状態を探索し、反応の立体選択性に対する予備的な検討、及び結果に対する考察を加えることを目的とする。
2. 具体的な利用内容、計算方法
本年度は、Gaussian 09 を利用し、合成中間体の構造最適化並びに遷移状態を探索した。構造最適化では、PM3、B3LYP、M06-2X を用いた。密度汎関数法における基底関数は、6-31G(d)、6-311+g(d,p) 等を用いた。遷移状態の最適化は、QST3 法及び berny 法を用いた。
3. 結果
まず、単一の立体異性体のみが生成する反応について、反応基質及び生成物の構造最適化を行った。想定される他の立体異性体生成物についても構造最適化を行い、安定構造を得た。続いて得た生成物構造から遷移状態の初期構造を作成し、遷移状態の最適化を試みた。その結果、実際に反応が進行する立体化学については、遷移状態を得ることに成功した。その活性化エネルギーは 30kcal/mol 以下であり、反応が進行することを説明できる。一方他方の立体化学については遷移状態計算が収束しなかった。恐らく、想定される反応の活性化エネルギーが高すぎるためだと考えられる。次に、複数の立体異性体が生成する反応について

- も、同様にして遷移状態の探索と活性化エネルギーの算出を行った。4 種類の立体異性体について、生成物の構造最適化と遷移状態計算、振動数計算により、活性化エネルギーを得た。活性化エネルギーから想定される選択性を算出し、実際の反応選択性と比較したところ、概ね良い一致を示したが、ある立体異性体では、計算された活性化エネルギーが、相対的に真の活性化エネルギーより低い値を与えた。さらに保護基の効果や置換基の単結合の結合回転等についても種々検討し、有機合成に適用可能か予備的な知見を得た。
4. まとめ
実際に実施した有機合成反応の遷移状態を探索した。単一の立体異性体を与える反応において、遷移状態及び活性化エネルギーを求めることに成功した。複数の立体異性体を与える系では、一部の異性体について真の値より低い活性化エネルギーを得たものの、それ以外ではよい一致を示し、本計算化学的手法が、天然物化学合成において、反応予測、反応選択性の議論に有用であることを示した。
 5. 今後の計画・展望
保護基や置換基の効果についてさらなる検討を行う。また、溶媒効果についても考慮し、実際の系に近いモデルを作成したい。