分子力場の方法による有機立体配座解析の研究

—— 最近の進歩 ——

大 沢 映 二*

Recent Developments in Application of Force Field Calculations to Organic Conformational Analysis

Eiji Ōsawa*

Recent applications of molecular mechanics calculations to organic conformational analysis are reviewed. Static conformational aspects of the following compounds are discussed: saturated hydrocarbons including *n*-hexadecane, di-*t*-butylethane and 1,1,2,2-tetra-*t*-butylethane, cycloalkanes including 1,2-di-*t*-butylcyclohexanes, nonconjugated olefins including cyclodeca-1,6-diene and tetra-*t*-butylethylene, aromatics and conjugated olefins including bianthrone, polyarylated ethanes, hexaphenylethane, cyclophanes, 1,3,6,8-tetra-*t*-butylnaphthalene, systems containing hetero atoms such as oxygen, halo and silicone, and biologically interesting molecules including steroids and cyclotetraglycyl. Dynamic conformational aspects including internal rotation, pseudorotation and racemization of metacyclopentane, [6] helicene and 1,1'-binaphthyl, and flexibility of bicyclo [3.3.1] nonane and bicyclo [3.3.2] decane are also discussed.

1. ま え が き

分子軌道理論に拠らずに、分子に機械的モデルを当てはめて古典力学ポテンシャル関数を用いて立体エネルギーと構造を求める分子力場計算法（ポテンシャルエネルギー計算、分子力学、経験的力場法などとも呼ばれる）の有用性はすでによく知られている¹⁾。近年に至って優れた力場と便利なエネルギー極小化プログラムが次々と公開される²⁾とともに、電子計算機が非常な速さで大型化高速化されつつあることとあいまって、この計算法を有機化学研究における実験補助手段の一つとして用いようという気運が急速に盛り上っている¹⁾。ここでは最近の力場計算法の有機立体配座解析への応用例を集めて紹介する。

2. 静的コンホメーション解析

2.1 飽和炭化水素 炭化水素用の力場は一般有機

* 北海道大学理学部化学第二学科（XXXXXXXXXX）

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University（XXXXXXXXXX）

分子用汎用力場の出発点となるため絶えず改良が企てられているが、1976～1977年にかけて3つの新しい炭化水素力場が発表された。Allinger³⁾のMM2、Bartell⁴⁾のMUB-2およびWhite⁵⁾の改良Schleyer力場がそれである。従来最も広く用いられているAllingerのMM1力場^{2a)}に採用されている水素原子のvan der Waals半径(1.6Å)が大き過ぎ、且つ“硬”すぎるという批判があった⁶⁾。新しいMM2とMUB-2においてはより小さく軟らかな水素原子パラメーターを採用し、それによって生じたアンバランスをねじれポテンシャルを改良することによって吸収している^{3,4)}。この際ねじれポテンシャルにフーリエ級数的表現をとり入れ、旧来の3週期性項のはかに1週期および2週期性エネルギー項をつけ加えたのは画期的進歩であるといえよう^{7,8)}。今後炭化水素の計算にはこれらの新しい力場が頻用されるであろう⁹⁾。

n-ヘキサデカンの電子線回折が行われ、その平均C-C結合距離1.542±0.004Åが小さなアルカンにおける平均値よりも約0.01Å長いことが認められた¹⁰⁾。これは長鎖アルカンの内側のCH₂-CH₂結合が端に近いCH₂-CH₂およびCH₂-CH₃結合よりも長いことを示唆しているが、MUB-2による長鎖アルカンの計算を行うとこの

(1)

(2)

傾向が明らかに確認され、結果の解析からオールトランス配座における内部 *gem.* メチレン間の反撓 (1) が鎖の端におけるよりも著しいことが見出された¹⁰⁾。

ジ-*t*-ブチルメタン (2) においては内部混雑のため CH_2 -Cq 結合は回転できず、そのため太線で示した 4 種の C-C 結合はすべて異なる環境にあるが、電子線回折の分解能力が十分でないためにこれらを区別することができない。Bartell¹¹⁾ はこの実験技術上の限界を力場計算をとり入れることによって補い、さらに 2 つの *t*-ブチル基は GG' 型相互作用を避けるためにお互に tilt しているであろうと予言した。

一般に RRCH-CHR'R' 型 4 置換エタンでは *geminal* 置換基 R, R 間 (R', R' 間) の反撓が *vicinal* 置換基 R, R' 間の反撓を強めるために *trans* 配座 (3) と *gauche* 配座 (4) のエネルギー差が減少⁶⁾ あるいはかえって *trans* 型が不安定化したりする。極端な例は R=R'=t-ブチル 基の場合で、室温から 140°C の温度範囲で *gauche* 型しか存在せず¹²⁾。力場計算によると *trans* 型は *gauche* 型よりも 40 kcal/mol 近く不安定である¹³⁾。

(3)

(4)

(5a)

(5b)

2.2. シクロアルカン シクロプロパン環における変角ひずみは、一般の sp^3 混成炭素用の変角ポテンシャル函数から外挿できないので特別な扱いが必要である¹⁴⁾。4~8 員環の立体配座やエネルギーの計算例は多い¹⁵⁾。中~大員環に関しては Dale¹⁶⁾ が *n*-ブタンのねぢれエネルギー曲線の上に基いて大胆なエネルギー解析を行っているが、彼の予備的な結果を新しい力場による精密な計算でチェックするのは興味深い¹⁷⁾。

1,2-ジ-*t*-ブチルシクロヘキサン (5) は著しい内部ひずみを有する。最安定構造に関する実験結果は一致し

ておらず *cis* 体 (5a) にたいしてはイス¹⁸⁾ または舟型¹⁹⁾ が、また *trans* 体 (5b) にたいしてはジアクシアルイス型とツイスト型²⁰⁾ または舟型²¹⁾ との平衡がそれぞれ提案されている。一方力場計算によると *cis* 体 (5a) にたいして Bartell 力場²²⁾ は舟型を、Lifson 力場²³⁾ はイス型を安定形に帰属した²¹⁾。Schäfer²¹⁾ は力場計算において得られた最終構造に基いて *ab initio* 計算を行ったところイス型よりも舟型の方が安定であることを見出した。*trans* 体 (5b) にたいしても分子力場計算の結果は一致しないが同様な *ab initio* 計算によるとジアクシアルイスと舟型の 1:1 平衡が予言された²¹⁾。一般に *ab initio* 計算をこのような大きな分子にたいして行う場合エネルギー極小化を行うことは経済的にははなはだ不利であるから Schäfer の行った分子力場計算との併用ははなはだ実用的なやり方であるといえよう。

2.3. 非共役オレフィン モノオレフィンと非共役ポリオレフィンとは π 電子エネルギーの計算を別に行わなくても単純な力場計算の対象とすることができる。White ら²⁴⁾ は改良 Schleyer 力場⁵⁾ を用いてシクロデカ-1,6-ジエンの多数のコンフォーマーのエネルギー計算を行ない、*trans, trans*-型 (6) が気相中でとびぬけて安定であろうと予言した。

(6)

(7)

エチレンにかき高い置換基を入れて行くと混雑度が増してひずみが蓄積されるが、ひずみを解消するためには原子価角の変化と二重結合の非平面化とどちらが先に起るだろうか? *cis*-2-ブテンにおいては二重結合は平面を保ち $\text{C}=\text{C}-\text{C}$ 角が広がっている^{25, 26)}。しかし *t*-ブチル基などを導入すると二重結合がねぢれることが力場計算によって予言された²⁷⁾。テトラ-*t*-ブチルエチレン (7, 未知) においては二重結合のねぢれは 75° に達すると考えられる²⁷⁾。

2.4. 芳香族と共役オレフィン 共役オレフィンにおいては π 電子の非局在化が結合次数ひいては結合距離の変化をひき起すから、力場計算と π 電子近似分子軌道計算とを併用する必要がある^{1b)}。しかし平面状芳香環などには不飽和 CC 結合にたいして特定の力場パラメーターのセットを準備すれば力場計算だけでも正確な構造とエネルギーを求めることができる²⁸⁾。まずこの“機械的芳香環”の扱いによる結果を 2, 3 紹介しよう。ピアントロン

(8)の着色異性体(いわゆるB型)の中央結合が約 57° ねぢれていることに関してはnmr, 分子軌道計算および分子力場計算結果が一致している²⁹⁾。最も安定な構造(A型)はこれと異なり, 分子力場計算によると中央結合はねぢれておらず9-10軸および9'-10'軸を中心として2つのアントロン環が反対向に折れ曲った形である。B型はA型に次いで安定で, B $\rightarrow$ Aなる異性化の活性化エネルギーの実測値13~15kcal/molにたいして計算値は完全に一致した答を与えた^{29, 30)}。

同様な力場計算によってシクロヘキサン³¹⁾, グルタル酸無水物(9)³²⁾, 1,3-ジオキサン(10)³³⁾上に置換基としてついているフェニル環の立体配座解析が行われた。ポリフェニル置換エタンに関して力場計算はやや矛盾した結果を与えている。1,1,2,2-テトラフェニルエタンに

対しては*trans*型(11)が安定であろうと予言され³⁴⁾, 結晶解析およびnmrデータによって確認されたが³⁵⁾, 1,2-ジフェニルエタン(12)³⁶⁾および1,2-ジフェニルプロパン(13)³⁷⁾にたいしては力場計算によると*gauche*型(a)の方が*trans*型(b)よりも安定と予測されたが実験の結果はこの逆であった³⁷⁾。後者の計算はAllingerの1973年力場³⁸⁾を用いて行われ*gauche*型が安定化する理由はCsp²の関与するvan der Waals吸引力が働くためとされた³⁶⁾。このような矛盾を生じた以上はCarterら³⁹⁾の1,3,5-トリネオペンチルベンゼンに関する計算^{1a)}も再考されねばなるまい。芳香族環を含む系において混雑した'folded'配座の方が安定なる例は他にもいくつか知られているし^{40, 41)}, 生化学的プロセスにおいてvan der Waals吸引力が重要な役割を演ずることが多いこ

と⁴²⁾から考えてもこの問題はかなりの興味がある。

Mislow^{1a)}は近年力場計算法を多用してポリフェニル

置換メタンおよびエタンの立体化学の研究を精力的に展開している。ヘキサフェニルエタン(14, 未知)は, 計算によると基底状態ではD₃対称の重なり配座(14a)またはS₆対称のねぢれ配座(14b)をとる。(14a)においては2つのプロペラ部分(Ar₃CH)は同じ方向にねぢれているためchiral(ラセミ)であり, (14b)においてはプロペラのねぢれの向きは打ち消し合ってachiral(メソ)である。どちらの配座でも中央C-C結合は少なくとも1.64Åあると予言された。この異常な長さから考えると(14)はもし合成されたとしても非常に不安定で解離

し易いと予言される⁴³⁾。

π 電子エネルギーの変化を無視した分子力場計算法は手軽に行えるから, 遂にシクロフェンのひずみエネルギーの推定に用いられるに至った⁴⁴⁾。しかし芳香環は従来信じられていたよりずっと可撓性に富むことが次第に認識され^{45, 46)}, 従ってこれまでの単純な力場計算にそのまま持ち込むのは多分に危険であると考えられる。共役二重結合系を力場計算において無理なく扱うためにはポテンシャルエネルギー^{1a)}に寄与する項として π 電子エネルギー E_π をつけ加え, 核配置を調整する度毎に E_π をも加えた全エネルギーを計算せねばならない。この目的のためにすでに種々の程度の近似を含む π 分子軌道計算法がテストされている⁴⁷⁻⁵⁰⁾。最近Allinger⁵¹⁾は分子力場法とVESCF分子軌道法とを併用して小さなジおよびトリエン分子の構造とエネルギーを計算した。

このように π MO分子力場計算がすでに技術的に可能である以上はZuccarello⁵²⁾が最近報告したオルト置換ベンゾフェノンのコンホーメーション研究のように粗い近似を用いる必要は最早無くなったといえよう。1,3,6,8-テトラ-*t*-ブチルナフタレン(15)の計算⁵³⁾はMMPI²⁵⁾プログラムを用いて行われ, その威力を示している。普通2つの-*t*-ブチル基をベンゼン環に並べて入れると混雑を避けるためにC_q-C_{ar}-C_{ar}角が大きく開くがベンゼン環の平面性は失われない(16)。ところが(15)においては混雑の程度が1,8位の間で極めて大きいために-*t*-

チル基が面内変角を起すばかりでなく面外にもねじれ、かつ芳香族環も平均平面の上下にねぢれを示す。計算によって得られたこれらの構造はX線解析の結果とほぼ完全に一致した。さらにH/H間非結合距離を計算構造について調べてみると2Å以下に接近している組はわずか3対しかない。これらの結果から考えて混雑した分子においてひずみを解消するには原子価角とねじれ角が大巾に動き、ついで非結合距離と結合距離が調整されることとがわかる。

2.5. ヘテロ原子を含む系 現在のところヘテロ原子を含む系に関する分子力場計算の精度は炭化水素に比べるとやや低い。ヘテロ原子が入るとその周囲の結合が極性を帯びるが、ヘテロ原子が一つだけの場合にはその周りの双極子相互作用を変角ポテンシャルの定数に繰り入れることができる^{1b, 54)}。ヘテロ原子が2つ以上であるとポテンシャルエネルギー計算式に静電相互作用 E をつけ加える必要を生じる。Allingerの1973年力場^{2f, 38)}にはこの項が入っており、ポリハロアルカンに対して計算が行われた⁵⁴⁾。しかし結果は必ずしも満足すべきものではなく、ポリハロゲン化物における静電的相互作用は分子構造に依存することが示唆された。電荷分布をさらに精密に求めるためにAllinger⁵⁵⁾は結合の分極能と感応効果を考慮に入れた計算を行ったが最終的には溶媒和の影響をも計算しないと溶液中のコンホメーションエネルギー等の再現は困難のようである。

酸素および窒素原子がヘテロ原子として入ってくると孤独電子があるためにvan der Waalsポテンシャルが球対称を持たなくなる。Allinger⁵⁶⁾は孤独電子対を擬原子として扱い、特有の伸縮、変角およびvan der Waals相互作用パラメータを与えた。またO-C-O-lone pairという系に2週期性ねじれポテンシャルを与えるとaromeric効果⁵⁷⁾が再現されることを示した⁵⁶⁾。ただこの扱いでは5-アルキル-1,3-ジオキサンのコンホマー間のエネルギー差がよく再現できなかったため、Burkert⁵⁸⁾は孤独電子対のvan der Waalsポテンシャルを「軟かく」し、静電相互作用エネルギー項をつけかえると著しい改良が見られることを見出した。しかしこの場合点電荷をCNDO/2などの分子軌道法を用いて求める必要がある。

これら最近の計算結果からヘテロ系においては誘起されるわずかな電荷が分子の構造とエネルギーにたいして非常に重要な意味をもつことがよく解る。ところがこれまでヘテロ原子を含む分子内力場がいくつも提案されている：ハロ^{59~61)}、O^{62~65)}、N⁶²⁾、P^{66, 67)}。これらのうちわずか2つ^{59, 61)}のみが非結合原子間の静電相互作用を考慮しているに過ぎず、それも非常に不充分である。孤独電子対の立体効果をあからさまに考慮している例に至っては1つしかない⁶⁶⁾。従ってこれらの古い力場の有用性は構造の再現⁶⁸⁾や電子線回折データの整理などの特殊な範囲に限られる。

しかしながらヘテロ原子の種類が唯一つで、しかも孤独電子対や静電相互作用などの影響が小さい場合には分子力場法による扱いはずっと楽になる。環状モノケトン⁶⁹⁾シラシクロアルカン^{70, 71)}やポリアリールシラン⁷²⁾などがその例である。またヘテロ原子のみが連鎖を作っている系、たとえばイオウ⁷³⁾やポリシラン⁷⁴⁾、も同様に容易に分子力場を考えることができる。ただし後者の場合には最早有機化合物とはいえない。最近Mislowは改良Allinger力場にSi-Si結合に関する力場パラメータをつけ加えた⁷⁴⁾。テトラシラン($\text{H}_3\text{Si}-\text{SiH}_2-\text{SiH}_2-\text{SiH}_3$)においてはn-ブタンと対照的にtrans型がgauche型よりも0.09 kcal/mol不安定であることが予言された。これは中心のSi-Si結合(2.3Å)が長いために非結合Si/Si相互作用が小さくなるからであろう。X線解析によってヘキサデカメチルピシクロ[3.3.1]ノナシラン(17)が椅子

(17)

-半椅子配座にあることが見出されて、半イス部分が結晶場力の影響によって不安定型をとっている可能性があると考えられたことがあったが、種々の配座の(17)を計算したところ、観測された構造がglobal minimumであることが確認された⁷⁴⁾。

2.6. 生物学的に興味ある分子 生化学の分野では分子の生理活性や生物機能と立体化学との関連が密接であると予想される例が多く、この方面に対する分子力場計算の適用が要望されている⁷⁵⁾。このような適用に当たって遭遇する問題点の最たるものは計算の対象となる分子が非常に大きいことである。ステロイドなどは「小さな」分子の範囲に入る。酵素などはいずれも現在の有機化学分野で用いられている力場計算プログラムで処理する

には大き過ぎるし、アミド結合と水素結合という未開拓のパラメーター群を設定する必要もある。

ステロイドの分野には早くから力場計算の試みがなされた^{13b, 76-78)}。ここでは最近の計算例を2つだけ紹介する。A環に sp^2 炭素が存在すると環は動き易くなり、必ずしもイス型に固定されない。4,4-ジメチル-3-ケトステロイドにおいてはA環が変型イスとねじれ舟型の場合とで全立体エネルギーにわずか0.2kcal/molしか差がない⁷⁹⁾。結晶解析の結果によると(18)のA環は変型イス配座である。この場合用いた結晶のPacking forceが配座を決定する要因として働いたものと思われる⁷⁹⁾。

(18)

(19)

R = H, Et, Pr

R' = H, OH

一般に15-ケトステロイドにおいてはC₁₇上の置換基がC/D環の縮合部の立体化学に強い影響を及ぼす。しかし4⁸-11-ケトステロイド(19)にあってはC₁₇置換基の種類に関係なく常にC/D縮合部はcisの方がtransよりも安定である。力場計算によって種々の分子内立体相互作用を検討した結果(19)のC/D縮合部の安定性を支配しているのは置換基間の非結合反換ではなくヒドリンドンにおけるcis/trans相対的安定性を決めているのと同じ要因であることが見出された⁸⁰⁾。

アミノ酸やポリペプチド用の良い一般分子内力場はまだ作られていない。N-アセチルプロリンメチルエステル(20)に関する最近のDe Tar⁸¹⁾の計算はSchleyer力場^{2d)}にアミド結合および静電相互作用パラメーターを追加して行ったものであるが、これらの追加パラメーターは十分に検討されていない。しかし彼の作った環のまわりの擬回転に関するエネルギー図は他の方法による結果によく一致し、最低エネルギー構造から1.5kcal/mol以内の安定構造群中に実測(X線)の40種の環構造中27種が再現されている。このことから、De Tarは分子のエネルギー表面の一般的特徴は力場の種類にあまり依存しないと考えている⁸¹⁾。

ポリペプチドのような巨大分子の計算には可能なコンホマーの数が無限に近いほど大きいことも顕著な障害の

(20)

(21)

一つである。このため予備的なアミド力場を用いて行った試みはこれまであまり成功しなかった⁸²⁾。しかし会話型コンピュータグラフィックの発達に伴って道が開けつつある⁸³⁾。人間が最も優れた二次元パターン認識能力を持ったことを利用して陰極管に投影される種々の構造の安定性を定性的に判断する試みが行われている。小さなシクロポリペプチドに関しては実験データもかなりあるのでこのような試みにたいする格好の素材となる。White⁸⁴⁾はシクロテトラグリシルの可能な7776のコンホメーションの中からこの方法によって最安定構造(21, S₄対称)を選び出した。

3. 動的立体化学⁸⁵⁾

3.1. 分子内回転 エタンのような簡単な分子における内部回転の機構さえ未だ十分に理解されていない⁸⁶⁾。ためにその力場を記述するにはやや困難がある。ねじれポテンシャルにフーリエ級数的表現を採用した前述の新しい力場MM2を用いて種々の鎖式炭化水素のC-C束縛回転の活性化エネルギーを計算してみると常に実測値より低い値が得られる^{13b)}。しかし実測値との差は重り合うC-C-C-Cの組1つ当たり1.6kcal/molと一定していて、その起源は明らかでないが、この補正を行えば実験値に一致する活性化エネルギーを求めることはできる^{13b)}。

3.2. 環の反転 cis, cis-1,5-シクロオクタジエン(22)のring processに関する詳細な計算がCFF力場^{2a)}を用いてErmerによって行われた⁸⁷⁾。その結果によるとねじれ舟型(22a)が最安定でこれより約4kcal/mol高い位置にイス(22b)と舟(22c)とがある。Ermerの計算法の特長は環の反転の遷移状態を求めるのに反応座標上一点ずつ計算して進むことなく数回の計算によって正しい推定を行うsoftware⁸⁸⁾を用いることである。この

(22a)

(22b)

(22c)

(22d)

技法によって Hnmr において 96° と 105°K に観測される coalescence がそれぞれ (22a) から (22d) およびこれよりエネルギーの高い2つの遷移状態を通過する過程であることが明らかにされた⁸⁷⁾。Anet⁸⁹⁾ も *cis, cis*-1,4-シクロオクタジエンおよび *cis, cis*-1,5-シクロノナジエンについて詳細な動的 nmr 実験データの力場計算による解析を行っている。

Strauss⁹⁰⁾ は5〜7員環の擬回転において環炭素原子の通路をドーナツ型立体の表面に制限することによって特徴あるポテンシャル関数のセットを作った^{91, 92)}。シクロヘプタンにこの方法を適用したところ、イヌーねじれイヌおよび舟ーねじれ舟なる2組のコンホマー対がそれぞれに擬回転を行い、この2組の間をへだてるエネルギー障壁の高さはわずか8kcal/molに過ぎないことが推定された⁹³⁾。この計算結果はこれまでシクロヘプタンの低温動的 nmr 測定において特定コンホマーを凍結しようとする試みがすべて失敗に終わっているという事実と矛盾しない。

3.3. 多環系 メタシクロファン (23)⁹⁴⁾ および [6]ヘリセン (24)⁹⁵⁾ のラセミ化の機構を決めるための分子力場計算が行われ、いずれも polytopal 機構に従うことが明らかにされた。室温で容易に起る (23) のフェニレン基の反転に対して2つの機構を考えることができる。一つはひずんだ中間体 (23b) を経由し、他の一つはビラジカル (23d) を経由する。力場計算と SCF-MO との組合せにより (23b), (23d) のエネルギーを求め、これからラセミ化の活性化エネルギーがそれぞれ17および32kcal/molと推測された。実験値は17.7 kcal/molであるから (23b) を経由する機構がもっともらしい⁹⁴⁾。[6]ヘリセン(24)の場合には結合・開裂・再結合はまず普通の条件下では起らないと考えてよいから2つのコンホメーション変化による経路を考える。両経路におけるエネ

ギーの山はラセンの両端が向き合った (24b) と折れ曲った分子構造をもつ (25d) である。(24a), (24b), (24d) のエネルギー計算によるとこれらの山の高さはそれぞれ41.0および70.1kcal/molとなる。実測のラセミ化活性エネルギーは36.0kcalだから (24b) を通過する機構が正しいと考えられる⁹⁵⁾。

光学活性 1,1'-ビナフチル (25) の反転の機構が分子力場計算によって詳細に調べられた⁹⁶⁾。種々の機構を検討した結果、トランス配座 (25) の一つが最も低い活性化エネルギー (20.2kcal/mol) をもつ遷移状態に相当すると推定された。この機構においては予想に反してH原子同志が2Å近くまで接近する組が1対しかない。計算したエネルギー障壁の高さは実測値 (21.5 kcal/mol, DMF 中) とよく一致している。この計算において環の

(25)

反転中にナフタレン部分は相当大きな可撓性を示し、強いH/H反撓が起りそうになると芳香環平面を曲げることによってこれを避ける様子が認められた。

3.4. ビシクロ系 すぐ上で説明したビナフチル反転の動力学的計算は中央のC-C結合を少しずつ回転させつつその度にエネルギー極小化を行うものである⁹⁶⁾。簡単な software の改良によって分子中の任意個数の結合を同時に回転しつつ立体エネルギー変化を追跡して行くことができる⁹⁷⁾。このテクニックをいろいろな動的立体配座解析の計算に広く応用することができるが、ここでは簡単なビシクロ系の MM 2 計算に適用した例を述べる⁹⁷⁾。

Fig. 1 Dependence of steric energy on molecular twisting across ethano and methano bridge of bicyclo [2.2.2] octane (26) and bicyclo [3.3.1] nonane (27). Cross angle denotes dihedral angle between planes C2-C1...C5 and C1...C5-C4 for (27) and that across ethano bridge for (26).

ビスクロ [2.2.2] オクタン (26, 図1) はいわゆる flexible molecule であって室温では2つの橋頭炭素を結ぶ軸のまわりにねじれ振動を起している⁹⁸⁾。一方ビスクロ [3.3.1] ノナン (27, 図1) においてはねじれのな

い 'eclipse 型' が安定であることもよく知られている⁹⁹⁾。ところがよく考えてみると (27) の2つのシクロヘキサン環がイス型をとると C₃ と C₇ が接近してこの間に強い H/H 非結合反拗が働かし、これを緩和しようとする環下部の原子価角を拡げざるを得ず、むしろ (26) のように橋頭炭素を結ぶ軸にそって左右を反対側にねじって行

Fig. 2 Dependence of steric energy on molecular twisting across ethano bridge of bicyclo [3.3.2] decane in boat-chair (28a) and double chair (28b) conformations.

くにより安定な型に到達するのではないだろうかという疑問を生じる。この間に答えるために(27)の2つの二面角 $C_3-C_2-C_1-C_9$ と $C_7-C_6-C_5-C_9$ を同時に少しずつ変化させ立体エネルギーの変動を追跡した結果が図1に示してある。横軸の cross angle とは2つの平面 $C_2-C_1\cdots C_5$ と $C_1\cdots C_5-C_4$ とがなす二面角である。ねじれが進むにつれて遠距離非結合反撓エネルギー (vdW) はわずかに低下するが、ねじれと変角によるひずみが急激に増大するために分子全体としてのひずみは急激に増え、このような分子のゆらぎに関して(27)の eclipse 型構造は深い谷の底にあることがうかがわれる⁹⁷⁾。

(27)におけるメタノ橋を炭素の一つ多いエタノ橋に変わるとビシクロ[3.3.2]デカン(28, 図2)となる。(28)は再び flexible molecule である⁹⁸⁾。この場合エタノ橋の炭素を sp^2 混成に変えた誘導体(29)が舟-イス構

(29)

造をとること(X線解析による)から母体炭化水素にもこの構造(28a)があってもよいと思われる。一方(28)の溶液スペクトルには二重イス型(28b)の強い立体反撓をうけているHに基く吸収が現われる¹⁰⁰⁾。これらの一見相矛盾する実験事実を動的分子力場計算に基いてうまく説明することができる(図2)。すなわち、'eclipse 配座'では舟-イス型(28a)が最安定であるが、ねじれた二重イス型(29b)もほぼ同程度に安定であるため、溶液中ではこの二つの型の間に速やかな平衡が存在すると解釈される⁹⁷⁾。

4. む す び

紙面の都合もあって今回は対象を立体配座解析に限ったが、もちろん実験有機化学者にとっては反応における立体エネルギーの評価にも多大の関心がある¹⁰¹⁾。反応の立体的諸問題にたいしても分子力場計算の適用は既に盛んに行われている¹⁾。

分子力場計算法は有機化学のいろいろな問題ばかりでなく化学一般に極めて有用な実験補助手段を提供する。よく等閑に付されて見過されることであるが分子軌道計算を含めて量子論に基づく計算はBorn-Oppenheimer 近似の成立を最初の大前提としており、普通分子中の原子核配置を固定した静止状態を扱う。分子力場計算は原

子核の運動にまず注目するからBorn-Oppenheimer 近似の枠内で dynamic な系の取扱いを可能とする。分子軌道法と分子力場計算を巧みに組み合わせることによって最も一般的な理論化学計算が行えることになる。

現在筆者の知る限りで最も要請度の高い計算テーマは、少くとも有機化学関連分野では含チッ素化合物である。チッ素およびアミド結合のパラメーター導入が行われれば、薬理作用¹⁰²⁾を含めて生体内化学反応の立体化学の研究にたいして強力な研究手段となるであろう。

(昭和53年5月25日受理)

文 献

- 1 a) 大沢映二, 化学の領域, **31**, 764 (1977); 化学 **32**, 936 (1977)
- b) N. L. Allinger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **13**, 1 (1976)
- c) O. Ermer, *Structure and Bonding.*, **27**, 161 (1976)
- 2) 現在 QCPE からつぎの6種類の力場計算プログラムを入手することができる:
 - a) A. Warshel, M. Levitt, #247, QCFF/PI (有名な Lifson²³⁾ の Consistent Force Field のオリジナル。参照: S. R. Niketic, K. Rasmussen, "The Consistent Force Field", Springer Verlag, Berlin, 1977)
 - b) S. Sharafi-Ozeri, K. A. Kuszkat, #334, CONFI (簡単な力場計算)
 - c) E. Huler, R. Sharon, A. Warshell, #325, MCA (#247の改良版。結晶中のパッキング力, 格子振動などの計算もできる)
 - d) J. D. Andose, E. M. Engler, J. B. Collins, J. P. Hummel, K. Mislow, P. v. R. Schleyer, #348, BIGSTRAN (いわゆる Schleyer 力場)
 - e) M. J. Brown, H. A. Scheraga, #286, ECEPP (ポリペプチド用)
 - f) N. L. Allinger, Y. H. Yuh, #318, MMI/MMPI (最も広く用いられている Allinger の 1973 年力場 MMPI は共役二重結合系用)。
- 3) N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127 (1977)
- 4) S. Fitzwater, L. S. Bartell, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5107 (1976)
- 5) D. N. J. White, M. J. Bovill, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1977**, 1610
- 6) E. Otsawa, J. B. Collins, P. v. R. Schleyer, *Tetrahedron*, **33**, 2667 (1977)
- 7) N. L. Allinger, D. Hindman, H. Hönig, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3282 (1977)
- 8) L. S. Bartell, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3279 (1977)
- 9) 公開プログラム MMI^{2f)} に多少のパラメーター変更を行うと MM 2 力場計算を手軽に行うことができる。

- 10) S. Fitzwater, L. S. Bartall, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8339 (1976)
- 11) L. S. Bartell, W. F. Bradford, *J. Mol. Struct.*, **37**, 113 (1977)
- 12) S. Brownstein, J. Dunogues, D. Lindsay, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2073 (1977)
- 13a) H. -D. Beckhaus, G. Hellmann, C. Rüchardt, *Chem. Ber.*, **111**, 72 (1978);
- b) E. Osawa, H. Shirahama, T. Matsumoto, 投稿準備中。
- 14) 未発表。
- 15) G. M. Kellie, F. G. Riddell, *Top. Stereochem.*, **8**, 225 (1974)
- 16a) J. Dale, *Tetrahedron*, **30**, 1683 (1974)
- b) G. Borgen, J. Dale, *Acta Chem. Scand.*, B 30, 711, 733 (1976)
- 17) 未発表。
- 18) B. van de Graaf, H. van Bekkum, H. van Koningsveld, A. Sinnema, A. van Veen, B. M. Wepster, A. M. van Wijk, *Rec. Trav. Chim.*, **93**, 135 (1974)
- 19) W. K. Schubert, J. F. Southern, L. Schäffer, *J. Mol. Struct.*, **16**, 403 (1973)
- 20) B. van de Graaf, B. M. Wepster, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2943
- 21) M. Askari, D. L. Merrifield, L. Schäffer, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3497
- 22) E. J. Jacob, H. B. Thompson, L. S. Bartall, *J. Chem. Phys.*, **47**, 3736 (1967)
- 23a) S. Lifson, A. Warshell, *J. Chem. Phys.*, **49**, 5116 (1968);
- b) A. Warshell, S. Lifson, *ibid.*, **53**, 582 (1970)
- c) A. Warshell, M. Levitt, S. Lifson, *J. Mol. Spectry.*, **33**, 84 (1970)
- d) A. Warshell, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5612 (1972)
- e) A. Warshell, *Computers & Chem.*, **1**, 195 (1977)
- 24) D. N. J. White, M. J. Bovill, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2239
- 25) O. Ermer, S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4121 (1973)
- 26) Experiments a) ED: S. Kondo, Y. Sakurai, E. Hirota, Y. Morino, *J. Mol. Struct.*, **34**, 231 (1970)
- b) IP: C. Batich, O. Ermer, E. Heilbronner, J. R. Wiseman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **12**, 312 (1973)
- 27) O. Ermer, S. Lifson, *Tetrahedron*, **30**, 2425 (1974)
- 28) J. D. Andose, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2168 (1974)
- 29) R. Korenstein, K. A. Muszkat, S. Sharafi-Ozeri, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6177 (1973)
- 30) K. A. Muszkat, S. Sharafi-Ozeri, G. Seger, T. A. Pakkanen, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1975**, 1515
- 31) N. L. Allinger, M. T. Tribble, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3259
- 32) F. J. Koer, C. Altona, *Rec. Trav. Chim.*, **93**, 147 (1974); F. J. Koer, D. H. Faber, C. Altona, *ibid.*, **93**, 307 (1974)
- 33) H. Keller, E. Langer, H. Lehner, *Monatsh. Chem.*, **107**, 949 (1976)
- 34a) P. Finocchiaro, D. Gust, W. D. Hounshell, J. P. Hummel, P. Maravigna, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4945 (1977)
- b) P. Finocchiaro, W. D. Hounshell, K. Mislow, *ibid.*, **99**, 4952 (1977)
- 35) D. A. Dougherty, K. Mislow, J. F. Blount, J. B. Wooten, J. Jacobus, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6150 (1977)
- 36) P. Ivanov, I. Pojarlieff, N. Tyutyulkov, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 775; *Commun. Dept. Chem. Bulgarian Acad. Sci.*, **9**, 516 (1976); P. Ivanov, I. Pojarlieff, *J. Mol. Struct.*, **38**, 269 (1977)
- 37) J. Jacobus, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2927
- 38) D. H. Wertz, N. L. Allinger, *Tetrahedron*, **30**, 1597 (1974)
- 39) R. E. Carter, P. Stilbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7515 (1976)
- 40) Y. Kodama, K. Nishihata, M. Nishio, N. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2105
- 41) I. P. Bleeker, J. B. F. N. Engberts, *Rec. Trav. Chim.*, **96**, 58 (1977)
- 42) D. Oakenfull, D. E. Fenwick, *Austral. J. Chem.*, **30**, 741 (1977)
- 43) W. D. Hounshell, D. A. Dougherty, J. P. Hummel, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1916 (1977)
- 44a) R. H. Boyd, *Tetrahedron*, **22**, 119 (1966)
- b) C. Shieh, D. McNally, R. H. Boyd, *ibid.*, **25**, 3653 (1969)
- 45) H. Wynberg, W. C. Nieuwpoort, H. T. Jonkman, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4623
- 46a) H. Iwamura, H. Kihara, S. Misumi, Y. Sakata, T. Umemoto, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 615
- b) H. B. Bürgi, E. Shefter, *Tetrahedron*, **31**, 2976 (1975)
- c) H. Lehner, *Monatsh. Chem.*, **107**, 565 (1976)
- 47) M. Karplus, A. Warshell, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5612 (1972)
- 48) N. L. Allinger, J. T. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3893 (1973)
- 49) U. Voll, Ph. D. Dissertation, Univ. Erlangen-Nürnberg, 1975.
- 50a) H. J. Lindner, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2479
- b) *Tetrahedron*, **30**, 1127 (1974)
- 51) J. C. Tai, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*,

- 98, 7928 (1976)
- 52) F. Zuccarello, S. Millefiori, S. Trovato, *Canad. J. Chem.*, **54**, 226 (1976)
- 53) J. Handal, J. G. White, R. W. Franck, Y. H. Yuh, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3345 (1977)
- 54) A. Y. Meyer, N. L. Allinger, *Tetrahedron*, **31**, 1971 (1975)
- 55) N. L. Allinger, M. T. Wuesthoff, *Tetrahedron*, **33**, 3 (1977)
- 56) N. L. Allinger, D. Y. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6798 (1976)
- 57a) C. Romers, C. Altona, H. R. Buys, E. Havinga, *Top. Stereochem.*, **4**, 39 (1969)
- b) S. Wolfe, *Acct. Chem. Res.*, **5**, 102 (1972)
- c) H. Paulsen, *Die Stärke-starch*, **27**, 397 (1975)
- 58) U. Burkert, *Tetrahedron*, **33**, 2237 (1977)
- 59a) R. J. Abraham, K. Parry, *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 539
- b) R. J. Abraham, P. Loftus, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 180
- 60a) R. Stølevik, *Acta Chem. Scand.*, **A 28**, 299 (1974)
- b) L. Fernholt, R. Stølevik, *ibid.* **A 29**, 651 (1975)
- c) S. Rustad, R. Stølevik, *ibid.*, **A 30**, 209 (1976)
- 61) P. Ivanov, I. Pojarlieff, *J. Mol. Struct.*, **38**, 259 (1977)
- 62) I. D. Blackburne, R. P. Duke, R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, K. A. F. Record, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1973**, 332
- 63) H. M. Seip, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 2741 (1969)
- 64a) A. Abe, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6477 (1976)
- b) A. Abe, J. E. Mark, *ibid.*, **98**, 6468 (1976)
- 65) G. E. Wilson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2426 (1974)
- 66) J. A. Deiters, J. C. Gallucci, T. E. Clark, R. R. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5461 (1977)
- 67) R. R. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5379 (1975)
- 68) D. Gagnaire, V. Tran, M. Vignon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 6
- 69) F. A. L. Anet, M. St. Jacques, P. M. Henrichs, A. K. Cheng, J. Krane, L. Wong, *Tetrahedron*, **30**, 1629 (1974)
- 70) M. T. Tribble, N. L. Allinger, *Tetrahedron*, **28**, 2147 (1972)
- 71) R. J. Queller, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2421 (1974)
- 72a) M. G. Hutchings, J. D. Andose, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4553 (1972)
- b) J. P. Hummel, E. P. Zurbach, E. N. Di Carlo, K. Mislow, *ibid.*, **98**, 7480 (1976)
- 73) J. Kao, N. L. Allinger, *J. Inorg. Chem.*, **16**, 35 (1977)
- 74) J. P. Hummel, J. Stackhouse, K. Mislow, *Tetrahedron*, **33**, 1925 (1977)
- 75a) H. A. Scheraga, *Pure & Appl. Chem.*, **36**, 1 (1973); *Chem. Revs.*, **71**, 195 (1971)
- b) C. M. Debr, V. Madison, E. R. Blout, *Acct. Chem. Res.*, **9**, 106 (1976)
- c) M. Goodman, A. S. Verdini, N. S. Choi, Y. Masuda, *Top. Stereochem.*, **5**, 69 (1970)
- d) G. E. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 23 (1977)
- e) N. Feummann, *Naturwiss.*, **64**, 410 (1977)
- f) W. R. Scheidt, *Accts. Chem. Res.*, **10**, 339 (1973)
- g) I. L. Karle, *Pure & Appl. Chem.*, **49**, 1291 (1977)
- h) W. N. Lipscomb, *Quat. Rev.*, **1**, 319 (1972)
- 76a) N. C. Cohen, *Tetrahedron*, **27**, 789 (1971)
- b) C. Altona, H. H. Hirschmann, *ibid.*, **26**, 2173 (1970)
- 77a) C. D. Liang, J. S. Baran, N. L. Allinger, Y. Yuh, *Tetrahedron*, **32**, 2067 (1976)
- b) N. L. Allinger, G. A. Lane, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2937 (1974)
- c) G. A. Lane, N. L. Allinger, *ibid.*, **96**, 5825 (1974)
- d) N. L. Allinger, F. Wu, *Tetrahedron*, **27**, 5093 (1971)
- e) N. L. Allinger, M. T. Tribble, Y. Yuh, *Steroids*, **26**, 398 (1975)
- 78) H. Sugimoto, S. Sugiura, N. Yonekura, T. Masamune, E. Osawa, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1978**, 612
- 79) N. L. Allinger, U. Burkert, W. H. De Camp, *Tetrahedron*, **33**, 1891 (1977)
- 80) D. G. Patterson, C. Djerassi, Y. Yuh, N. L. Allinger, *J. Org. Chem.*, **42**, 2365 (1977)
- 81) D. F. DeTar, N. P. Luthra, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1232 (1977)
- 82a) D. N. J. White, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2101
- d) D. N. J. White, M. H. P. Guy, *J. Chem. Soc. Perkin II*, **1975**, 43
- 83) K. R. Wilson in "Computer Networking and Chemistry", P. Lykos 編, ACS Symposium Series 19, American Chemical Society, Washington, D. C., 1975, pp. 17
- 84) D. N. J. White, C. Morrow, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3385
- 85) 文献 1a) をも参照されたい。
- 86a) J. P. Lowe, *Science*, **179**, 527 (1973)
- b) T. K. Brunck, F. Weinberg, 私信
- 87) O. Ermer, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3964 (1976)
- 88) O. Ermer, *Tetrahedron*, **31**, 1849 (1975)
- 89) F. A. L. Anet, I. Yavari, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6496, 6986 (1977)
- 90) H. L. Strauss, *J. Chem. Educ.*, **48**, 221 (1971)

- 91) D. F. Bocian, H. L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2866 (1977)
- 92) D. F. Bocian, H. L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2876 (1977)
- 93) D. F. Bocian, H. M. Pickett, T. C. Rounds, H. L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 687 (1975)
- 94) H. J. Lindner, *Tetrahedron*, **32**, 753 (1976)
- 95) H. J. Lindner, *Tetrahedron*, **31**, 281 (1975)
- 96) R. E. Carter, T. Liljefors, *Tetrahedron*, **32**, 2915 (1977)
- 97) E. Ōsawa, K. Aigami, Y. Inamoto, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 印刷中
- 98) E. M. Engler, L. Chang, P. v. R. Schleyer, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2525
- 99) E. L. Osina, V. S. Mastryukov, L. V. Vilkov, N. A. Belikov, *Chem. Commun.*, **1976**, 12
- 100) M. Doyle, R. Hafter, W. Parker, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1977**, 364
- 101) 参照: 西尾元広, 化学の領域, **31**, 834, 998 (1977)
- 102) 参照: R. J. P. Williams, *Angew. Chem. Int. Engl.*, **16**, 766 (1977)

次 号 予 定

「有機合成のための反応の場」特集号

「有機合成のための反応の場」総論	田 伏 岩 夫 西 谷 孝 子
化学工業からみた反応の場	平 川 芳 彦
遷移金属錯体の化学と不均一系触媒反応	村 井 真 二 園 田 昇
固定化金属錯体の有機合成への応用	戸 嶋 直 樹
固定化酵素および固定化微生物について	千 畑 一 郎 土 佐 哲 也
ミセル・エマルジョン系の触媒効果	太 垣 和 一 郎
液晶相における化学反応	木 瀬 秀 夫 妹 尾 学
化学反応の場としての合成膜	原 川 重 義 川 口 武 行
水溶液中でのホスト-ゲスト相互作用	村 上 幸 人 青 山 安 宏
クラウン化合物	古 賀 憲 司
Bio-conversion について	田 中 郁 三
遺伝子の組換え	高 木 康 敬

REVINDEX

新しい合成
協会記事, 他