天然物化学における分子力学計算の応用

白 浜 晴 久*・松 本 毅*

Application of Molecular Mechanics Calculations to Natural Products Chemistry.

Haruhisa SHIRAHAMA* and Takeshi MATSUMOTO*

The usefulness of "quantitative conformational analysis" of some terpenes and steroids was demonstrated. Detection of stable conformers which were often not found in crystalline state enabled to determine the configuration of compound **9**, to assign the absolute configuration of diolophol (**2**), to analyse dynamic NMR of caryophyllene (**4**), and to suggest biosynthetic routes for cyclohumulanoids from humulene (**5**). Estimation of barrier of internal rotation around C (17)–C (20) bond of steroid gave a solution to a long lasting dispute. Ring inversion barrier of germacrene B (**7**) was estimated to give valuable data for argument about isolation of optically active germacrenes without a chiral atom. The course of some transannular reactions was explained by strain energy of possible products.

1. はじめに

分子力学計算 (MMC)*¹ とはいわば分子模型を計算機の中で組み立てて見るようなもので誰でも手軽に利用できる手法である。一般には公開されているプログラム²⁾を使い、マニュアルに従って構成原子の座標を打ち込めばそれでよい。計算機は自動的に分子を組み立て、その分子について原子間距離とか原子価角、二面角などを計算し、すべての幾何学的情報を与えるし、その分子のもつ歪エネルギー (Allinger の定義では立体エネルギー) を伸縮、変角、ねじれ、非結合相互作用等の和として算出する。またさらに歪が最少となるような分子の形を整えてくれる。エネルギー計算は分子軌道法によらず Newton 力学によっているので簡単ではあるがコンホメーションについてかなり信頼度の高いデータを与えることから MMC の有機化学における利用が最近特に盛んになってきている。毎号の *J. Am. Chem. Soc.* にも MMC を使った研究が必ず 3～4 篇は見受けられる。合成の分野においても近年コロンビア大の Still が大・中員環状

のオレフィンに不斉中心を立体選択的に作り出す手法として MMC を使用し、その有用性を示している³⁾。しかし、天然物化学における MMC の利用はようやく広がろうとしているところである。われわれはこの 3～4 年の間にテルペンやステロイドの化学に MMC を利用して研究を行ってきた。ここではそれらをまとめて概説する。MMC 利用の参考になれば幸である。

1. 1. 分子模型の観察との違い モデルによれば定性的に分子の形をとらえることができるが MMC を行うと定量的な情報を得ることができる。もちろんこれが一番大きな違いであるが分子模型の観察では時に定性的にすらあやしいことがある。海藻アミジグサのジテルペンジクチオフラン T (**1**)⁴⁾ の 9 員環上のメチル基は二重結合上の Me であるにも拘らず NMR で δ 0.99 に現われる。分子モデルで見る限り 1 の 9 員環の形はフラン環と 9 員環上のオレフィニック Me が同じ側にある *Syn* より *Anti* になっている方が混み合い方が少なく安定に見える (図 1)。しかし MMC にかけて見ると *Syn* コンホマーの方が安定で次に安定な *Anti* コンホマーより 3.77 kcal も歪が少なくことがわかった⁴⁾。最安定形では二重結合上の Me がフラン環の丁度真上にくるため、高磁場シフトし

* 北海道大学理学部化学科 ()

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

*1 Molecular Mechanics Calculations. 経験的力場計算 (Empirical Force Field Calculations) ともいう。この手法については成書^{1a)}もあり、また解説^{1b)}もあるのでこれらを参考にされたい。

Fig. 1

ていることがわかったのである。このように分子模型による配座解析では二面角のねじれの歪が考慮されないため実際の状況が把握できない場合が多いのに対し、MMCではわずかな時間をかければ²⁾ ほぼ正しい分子の形をかくことができる。それゆえ環内の原子が関与する反応の立体化学の予測や、内部回転障壁の評価などができ、NMRによる構造決定においても以下に述べるように重要な情報を提供することができる。この論文に述べる MMC では最も広く使われている Allinger のプログラム MM1 および MM2 を使用した²⁾。

2. 配座解析

2.1. ジロホール (2)⁵⁾ 2 はやはりアミジグサからとれたジテルペンである。2 の ¹³C NMR を常温で測定すると側鎖炭素のシグナルは通常のように鋭く現われるが 10 員環を形成する炭素のシグナルはブロードに現われる。ブロードなシグナルは +10°C 以下にすると約 6:4 の二重線に分離し、+50°C 以上では鋭い一本のピークとなる。スペクトルの変化は温度変化によって何度でも繰り返すことができるから、2 は二つのコンホマーあるいはいくつかの相互変換が容易なコンホマーの 2 グループ間の平衡にあると考えられた。そこでそれらがどのようなコンホマーであるか MMC によって調べた。2 の 10 員環は二つの二重結合面を一方ではそのまま連ぎ (C(2)-C(3))、他方では sp³-炭素 2 コを介した連ぎ (C(7)-C(8)) でできている。10 員環内の二重結合面が 10 員環の平均面に対して平行に近くなると大きな立体障害を生ずるため環に対して垂直に立つような形にならざるを得ない。そこで可能な歪極小コンホマーは 2 個の二重結合面の向きすなわちオレフィニック Me の上向きと下向きの組み合わせと、sp³ の連りの部分の二面角 (C(6)-C(7)-C(8)-C(9)) のねじれ方 (+, -) との組み合わせによって決まる。組み合わせは 16 個あり、可能な歪極小コンホマーのうち対掌体の一方のみを考えると 8 個となる (図 2)。二重結合上の Me の向きを α と β で表わし、C(5) と C(10) の間に結合を生じたときにできる二つのシク

Fig. 2 Eight strain minimum conformers of dilophol (2) and their relative strain energy* (kcal/mol) and population.

*MMC was carried out with model compound 3 since the long side chain of 2 affected apparently little on conformational stability of the ten-membered ring.

ロヘキサンの形, Chair と Twist boat を C, T で表わしてそれぞれのコンホマーを名付けた。長い側鎖は 10 員環のコンホメーションにほとんど影響を与えないと考えて計算ではイソプロピル基に置換え、8 個のコンホマーのそれぞれを MMC にかけて歪が極小となるコンホメーションを求めた。相対的歪エネルギーと存在率を図 2 に、また 6 位 H と隣接する H との二面角とこれに基づく J 値を二つの安定コンホマーについて表 1 に示した。つまり αα CT と αβ TT が 6:4 で存在し、6 位の H は 7 Hz と 3 Hz の二重の二重線として現われるはずであり、存在率、J 値ともよく NMR の測定値と一致する。αα CT はのちに p-ブロモベンゾエートの結晶について X 線解析を行って得られたコンホマーと同じであり⁵⁾、また NOE のデータ⁶⁾とも一致するが、2 の 40% がとっているコンホメーション αβ TT は MMC によって初めて見出されたものである。

今ここに MMC によって得たコンホメーションについ

²⁾ この結果を得るための作業時間は半日～1 日程度、計算時間は HITAC M 200 H で 1～2 分である。

Table 1 Calculated and observed NMR coupling constants $J_{5,6}$ and $J_{6,7}$ for two most stable conformers of dilophol (2).

	$\alpha\alpha$ CT (60%)*		$\alpha\beta$ TT (40%)*		J_{av}	J_{obs}
	ϕ	J_{calc}	ϕ	J_{calc}		
H-C (5)-C (6)-H	135°	6 Hz	142°	7 Hz	6.5 Hz	8 Hz
H-C (6)-C (7)-H	58	3	63	2	2.5	2

* populations in parenthesis

ての情報は2の絶対配置をCDによって決める上にも有用である。ベンゾエートのCDは(−)のコットン効果を示す。原田、中西らの研究でアリルベンゾエートのコンホメーションとコットン効果の符号は関係づけられている⁷⁾(図3)。

Fig. 3

と $\alpha\beta$ TTのどちらについても $\text{HO}-\text{C}=\text{C}=\text{C}$ の作る二面角の符号は同じとなり、図4のAの形となるので2式はそのまま絶対配置を示すことになる。もしここでMMCによるコンホメーションについての情報がない場合は隣接H, $\text{HO}-\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$ 間のJ値が8 Hzであることから考えられる二つのコンホマー、図4のA, Bのうちどちらが2のコンホマーを表わしているのか不明である。

Fig. 4

アリルアルコールが直鎖の場合はコンホマーA, Bのうち立体障害を考慮して存在率の高いAを選ぶことができるが、10員環中にあるこの場合は10員環全体としての歪を比較しなければどちらが安定なコンホマーかわからないからである。結晶のX線解析によって示されたコンホマーを考える場合、たとえ溶液中にあるコンホマーの60%が結晶中のコンホマーと同じであると考えたとしても、40%はより強い逆のコットン効果を示すようなコンホマーであるかもしれずCDからの絶対配置決定には不安が残る。

2.2 カリオフィレン(4) 4は不飽和9員環を骨

格とするセスキテルペンである。Warnhoffらは4から得られるエポキシドの立体異性体混合物について一連の複雑な反応を行い、4における二つの安定コンホマーの存在を論じている⁸⁾。またNickonらは4の酸による環化反応を調べ、反応系での形をあまり変えずに環化することを見出している⁹⁾。しかし安定コンホマーのジオメトリーや存在率、反転障壁などについては調べられていなかったで、MMCとNMRによってこれらを明らかにした¹⁰⁾。4のシクロノネン環はほぼ平面であるC(2)-C(3)-C(4)とC(5)-C(6)-C(7)-C(8)の二つの部分と、二面角がほとんど固定されているC(3)-C(2), C(10)-C(9)の部分の連りでできており、歪が極小のコンホマーを2と同様に考えることができる。すなわち13 Meの上向き(β), 下向き(α)と exo -メチレンの α, β の組み合わせから図5に示す4個のコンホマーが可能である。これらについてMMCを行い歪が極小となる時の環の周りの二面角や原子間距離などコンホメーションについての

Fig. 5 Four strain minimum conformers of caryophyllene (4).

Fig. 6 ORTEP stereodrawing of minimum energy structures of four basic caryophyllene conformers.

Table 2 Relative strain energy (kcal/mol) and populations (%) of four basic conformers of caryophyllene.

	$\beta\alpha$	$\alpha\alpha$	$\beta\beta$	$\alpha\beta$
a	0.00	1.84	0.75	4.00
b	75.33	3.37	21.22	0.09
c	76		24	
d	78~85		15~22	
e	75		25	

a) Relative strain energy

b) Calculated populations

c) Values observed by cmr

d, e) The values estimated from the ratio of stereoisomeric products in the epoxidations(d) and hydroboration (e).

詳しいデータを得た。歪極小の四つのコンホマーの ORTEP 図を図 6 に、相対的歪エネルギーを表 2 に示した。

4 の ^{13}C NMR を測定すると 15 本のピークの他にもう 1 組の小さいピークが見られる。温度を上げてゆくと大小一組のピークは一度ブロードとなり、120℃ になると小さいピークはすべて消失して 15 本の鋭いピークのみとなる。常温に戻すとスペクトルも元に戻り、この変化は何度でも繰り返すことができる。NOE なしの gated decoupling mode で測定し、大小のシグナルの組み合わせがはっきりとわかる 4 組について面積を比較すると 76 : 24 であった。exo-メチレンの $\alpha\rightleftharpoons\beta$ の変化は障壁が低く、常温ではもちろん、かなり低温でも自由におきると考えられる。一方、13-Me の $\alpha\rightleftharpoons\beta$ の変化では C(6)-H が環の内側を通り抜けなければならない、かなりのエネルギー障壁が見積られるから、四つのコンホマーは $\beta\alpha\rightleftharpoons\alpha\alpha$ と $\beta\beta\rightleftharpoons\alpha\beta$ の 2 グループに分れ、これらが 15~20 kcal/mol 程度の障壁で隔てられていると考えることができる。こう考えると 2 グループの存在率は $\beta\alpha\rightleftharpoons\alpha\alpha/\beta\beta\rightleftharpoons\alpha\beta=79:21$ となるから NMR の測定値と非常によく一致する(表 2)。反応系におけるコンホマーの存在率がそのまま生成物の生成比になると一般的に考えることはできないが、4 の場合は安定コンホマー間の障壁が比較的高いため両者が一致すると考えられる。実際 Δ^6 二重結合の反応では両者が一致している(表 2)。またシグナルの温度変化を simulate して活性化自由エネルギーを求めたところ 16.25 kcal/mol の値が得られた。コンホメーションの様子が 4 と似たような事情にある化合物ではこのように安定コンホマーを MMC で求め反応生成物の立体化学や生成比を予想することができる。Still の研究³⁾はこのような MMC 利用の好例であろう。

2.3. フムレン (5) 5 はファルネシルピロホスフェートが C(1) と C(11) で結合し、環を作った化合物で、多くの多環式セスキテルペン、シクロフムラノイドの生合成前駆体と考えられている¹¹⁾。5 のコンホメーション解析はこれらシクロフムラノイドの生合成や立体化学を考える上に重要である。5 は 11 員環内に三つのトランス二重結合をもつため歪を少なくするには二重結

Fig. 7 Four strain minimum conformers of humulene (5) and their relative strain energy (kcal/mol). Biogenetic pathways for illudoids and hirsutanoids are also shown.

Table 3 Dihedral angles and heats of formation of fully relaxed basic conformers of humulene.

Dihedral angles	AgNO ₃ complex ^{a)}	CT	CC	TT	TC
1--2==3--4 ^{c)}	-172.2 ^{b)}	-173.2	-174.2	-173.6	-172.3
2==3--4--5	108.6	105.3	105.0	105.7	103.0
3--4--5--6	-35.1	-44.8	-45.1	-37.2	-46.4
4--5--6==7	-77.0	-80.9	124.7	-75.3	120.5
5--6==7--8	161.8	167.6	-173.9	166.4	-168.4
6==7--8--9	-95.0	-84.2	44.7	-66.3	77.1
7--8--9==10	-94.0	88.7	58.2	-83.8	-97.2
8--9==10--11	-156.5	-167.9	-174.5	167.6	168.3
9==10--11--1	102.2	107.4	121.0	-54.9	-71.9
10--11--1--2	-55.0	-39.7	-44.0	-31.2	-35.7
11--1--2==3	126.2	127.4	110.4	140.6	130.7
Heats of formation	19.54	4.24	4.47	7.86	5.30 ^{d)}

a) Coordinates of carbons are taken from ref 14a and those of hydrogens are placed so that the conformation has least strain.

b) A positive dihedral angle in the assembly 1--2--3--4 denotes a clockwise rotation of plane 2,3,4 with respect to the reference plane 1,2,3 when viewing the assembly from 2 to 3. c) The symbol == denotes a double bond. d) In kcal/mol (25 °C, gas)

合面が11員環の平均の面と垂直になる必要がある。前出の2,4と同様に、可能な歪極小コンホマーは二重結合面の方向の組み合わせによって決まり、図7に示す4個とその対掌体で計8個となる。CT等の名称は向い合う二つの二重結合の空間配置を示す。二つが交わるように並んでいるときはCで表わし、平行のときはTで表わすことになっており¹²⁾、 Δ^3 と Δ^9 がクロス配置で Δ^2 と Δ^6 が平行配置になっているコンホマーはCTとなる。2の項で述べた方式で、C(3)-C(9)を結んだときに1-2-3-9-10-11が作るシクロヘキサんと、C(2)-C(7)を結んで生ずる2-3-4-5-6-7によるシクロヘキサンのコンホ

メーションが椅子型るときC、捩れボート型るときTとするのと同じことになる。これら四つのコンホマーをMMCにかけ歪エネルギーが極小となるときコンホマーメーションについての詳しいデータを求め、5は常温でほとんどCTとCCの2コンホマーの平衡にあることがわかった(表3, 図7)。以前に5の硝酸銀錯体やジエボキシドのX線解析¹⁹⁾が行われているが、これらはいずれもCTコンホマーであった。またNMRによる5のコンホマーメーション研究も行われていたが、安定配座については不明であり、もう一つの安定コンホマーCCの存在はMMCによって初めて見出されたものである。

5 を NBS で処理して得られるトリシクロフムラノールの X 線解析の結果、コンホメーションは 5 の CT とよく似ていることがわかり (図 8)、他の二、三の結果を合

*) CT conformation is shown. The place of eyes is different from the case of Fig. 7.

Fig. 8 A stable conformation of humulene would be kept almost unchanged through transannular reactions.

わせ考えて 5 のような不飽和中員環ではトランスアンニユラー反応に際し反応系でのコンホメーションが生成系においてもほとんど保たれるとの見解が生れている¹⁵⁾。そこで CC コンホマーがトランスアンニユラー反応を起したのも生じてよいと考えた。それまでイルドイド、ヒルスタノイドの生合成経路は図 7 の a, b, c, d のように考えられていた^{11a)}が、これではヒルスタノイドを生ずるとき生合成途上の C 段階で 13-Me が下向きから上向きにコンホメーションを変えねば B, C 環がトランスに融合してしまう。ヒルスタノイドはイルドイドとは別に、ここで見い出された CC コンホマーから環化したと考えるのが妥当であろうとの見解を記したところ¹³⁾、の後すぐにこの見解が支持されるような実験結果が発表された¹⁶⁾。また、さらに少し遅れて苔からビシクロフムレノン (6) が見出され、X 線によって構造が示された¹⁷⁾が、その形

は CC コンホマーの C(7)-C(9) に結合を生じた形であった (図 16)。シクロフムラノイドの大部分はジメチルシクロペンタン環をもち、これに隣の環がシスに融合している。このことは生合成的に 5 が CT か CC で C(2)-C(9) の結合を作っていることを示し、CT, CC が安定形であることと符号している。

3. 内部回転障壁の評価

3.1. ステロイドの C(17)-C(20) 結合の回転障壁¹⁸⁾

この結合の周囲はかなり混雑しており、回転の束縛も考えられる。初め Kohen らは C(17)-C(20) の回転異性体を単離したと報告した¹⁹⁾がこれは Osawa らにより否定された²⁰⁾。その後回転異性体の分布の片寄りの可能性についての論争が二つの研究グループ間で続けられていた。Nes はプレグノンへのグリニャール試薬の付加、あるいは $\Delta^{17,20}$ 体の水素添加における生成物の片寄りが回転異性体の存在率の片寄りを明らかに示していると論じた²¹⁾が、Trachtenberg は NMR によって C(17)-tert-ブチルプレグナンの相当する結合の回転が -110° においてさえも凍結されないことを観察し、これに異論を唱えた²²⁾。また最安定コンホマーについての見解も両者で違っていた。

われわれはこの問題に MMC で結論を出せると考えた。X 線解析によって得られたコレスタンハライドの座標を基にして MMC を行い、コレスタンとイソコレスタンの安定配座を求め、さらに C(17)-C(20) 結合を 10° づつ回転してその時点で現われる配座の生成熱をプロットしたのが図 9 である。図から明らかなように回転障壁は

Fig. 9 Dependence of calculated heat of formation (H_f°) on torsional angle C(16)-C(17)-C(20)-C(22) of cholestane and isocholestane.

Fig. 10 D ring part of cholesterol in its lowest(A) and highest(F) energy rotamer around C (17)-C (20) bond. Calculated nonbonded distance in Ångstrom and valence angle in degree.

Table 4 Steric energy of important rotamers and barrier heights of rotation about C(5)-C(sub) bond of 5-substituted 1,1,2-trimethylcyclopentanes by MM2 force field (kcal/mol).

	Most stable rotamer (A) ^{a)}		Most unstable rotamer (F) ^{a)}		Rotational barrier bond of C(5)-C(sub)	
	ΔH_f^0	S. E. ^{b)}	ΔH_f^0	S. E. ^{b)}	$\Delta H(A) - \Delta H(F)^{c)}$	Corr ^{d)}
1.	-59.43	16.47	-50.39	25.50	9.1	12.3
2.	-58.88	19.64	-54.08	24.44	4.8	8.5
3.	-61.65	22.62	-55.40	28.87	6.2	10.0
4.	-61.69	22.58	-52.74	31.54	9.0	12.8
5.	-59.94	32.71	-51.48	41.18	8.5	12.3
6.	-67.05	24.64	-50.49	41.19	16.5	19.9
7.	-76.04	21.40	-67.05	30.09	9.0	12.5
8.	-72.01	42.19	-65.19	49.00	4.8	8.9

a) See Fig.9 for the rotamer type. b) Strain energy. For definition, see ref 1a. c) Probably too low owing to the tendency of the MM2 force field to underestimate rotational barriers of congested molecules. d) Corrected barrier estimate based on comparison with test molecules. Corrections per one CCCC eclipsing follow : 1.2 kcal/mol for 1,1,2,2-tetraalkylethane type, 1.5 kcal/mol for 1,1,1,2,2-pentaalkylethane and 1,1,1,2,2,2-hexaalkylethane type, and 0.1 kcal/mol as the secondary effect for each β or γ branch at the rotating bond.

高々 10 kcal ほどで、常温では自由である。また安定コンホマーは常識通り混み合う炭素同士が離れている形Aである。Nes はエクリップス配座FがAと同様安定コンホマーでありうると述べた^{21a, b)}が計算によるとFは回転障壁の頂点に当り最も歪の大きいコンホマーである。各 rotamer のかたちを詳しく調べると、C(17)-C(20) 付近

は図 10 のようになりに混み合っていて一番障壁の高い点では C(17) は sp^3 であるのに $\angle 13-17-20$ が 125° , $12\beta H$ と $22H$ の 1 つが $2.02 \text{ \AA}$ の距離にあることなどがわかった。またD環はたえず不規則に変化した、およそは結晶で見られる C_2 コンホメーション²³⁾を維持した。C(17)-C(20) 部分のモデルとして 5 位に種々のアルキ

ル置換基をもつ 1,1,2-トリメチルシクロペンタンの 5-置換基の回転障壁を調べたところ、回転する結合両端の炭素の混み方が激しくなっても障壁は大きくならず、その隣 (β 位) の炭素の混み方が効いてくることがわかった (表 4)。結合の両端が三置換のもの 5. の回転障壁は両端とも二置換のもの 1. と同じで、一端が二置換でもう一端が三置換のもの 2. になると逆に約 4 kcal も下ってしまう。一番障壁が高いのは両端が 2 置換で側鎖側で隣 (β 位) が三置換となっているもの 6. であった。

3.2. ゲルマクレン B (7) とフムレン (5) の環反転障壁 7 は代表的な 10 員環セスキテルペンで種々のセスキテルペンの生合成中間体である。生合成を考える上で中間体のコンホメーションが重要であることはフムレンの項でふれたが、9-ケトゲルマクレン (8) の環反転障壁については相反する報告があり興味をもった。通らは NMR の観測から 8 の環反転は室温で自由であると報告している²⁴⁾のに対し、Hill らは 8 の光学活性体を得、しかも光学活性は室温で数ヶ月間失われなかったと報告している²⁵⁾。そこで MMC によって 7 の配座解析を行い環反転障壁の評価を行った²⁶⁾。

2, 4, 5 の解析と同様の手続きで四つの歪極小コンホマーを求め (図 11), 次の各配座間の変換障壁を求め

Fig. 11 Four strain minimum conformations of germacrene B (7). They are correlated each other through a single operation, rotation of a double bond plane or change of twisting sign around C (9)-C (10) bond.* *) See Fig. 12.

Fig. 12 Twisting sign (sign of dihedral angle). M and P are used as signs.

Fig. 13 Correlation diagram among eight strain minimum conformations of germacrene B. Two conformers standing on both sides of the every edge of the above cube are interconvertible by a single rotation of a double bond indicated on the edge or an internal rotation around C (9)-C (10) bond. Heavy lines show the lowest energy path for ring inversion (see Fig. 14).

た。図 11 に似たようなコンホメーション環の関係を 8 つのコンホマー (対掌体もいれて) 間について調べ、各配座を線で結ぶと図 13 のような相関図が得られる。図の立方体の各稜に相当する変化についてのエネルギー障壁を MMC で算出した (表 5)。その結果最安定コンホマー CT が環反転するときの最低障壁の経路は図 14 のよ

Fig. 14 Lowest energy path for germacrene B ring inversion (the path shown by heavy lines in Fig. 13).

Table 5 Relative strain energy (kcal/mol) of four strain minimum conformers of germacrene B and all transition-state conformers among them.*

CT	0.00	CT $\xrightarrow{9, 10}$ CC	12.48
CC	0.23	CT $\xrightarrow{\Delta^2}$ TC	22.71
TC	1.27	CT $\xrightarrow{\Delta^6}$ TT	24.00
TT	1.06	CC $\xrightarrow{\Delta^6}$ TC	23.08
		CC $\xrightarrow{\Delta^2}$ TT	25.36
		TC $\xrightarrow{9, 10}$ TT	8.48

* A profile of the energy change accompanied by the above conformational transformation in Fig. 14.

うになった。つまり7の環反転には23 kcalが必要で、7はある条件下では分割できるかもしれないがすぐにラセミ化するだろうと推定された²⁶⁾。

フムレン(5)についても同様の手続きで図13に相当する相関図が得られ^{13b)}、環反転障壁を $\Delta H^\ddagger=14.17$ kcalと算出した^{13b)}。これはNMRから得た値 $\Delta G^\ddagger=10.6$ kcal (pmr)²⁷⁾、11.2 kcal (cmr)²⁸⁾とほぼ一致した。

4. 立体配置の決定

2-Z-フムレンの環化生成物に9がある²⁹⁾。この平面

構造はNMRの徹底的デカップリングで決定できたが4員環と9員環がシス、トランスのどちらで融合しているのか決められなかった。4員環の周りの隣接HのJはシスでもトランスでも7 Hzと同じ値になるためである。これを化学変化も行なって決定しようとする試料も時間もかかるのでMMCを利用して決めることにした。まづ9がシスのときとトランスのとき両方について歪極小コンホマーを全部選び出す。9員環の形は二重結合面1-2-3-4とカルボニル基による平面9-10-11および4員環からでているため二面角が束縛されている5-6-9-10部分の三つの組み合わせと二面角2-1-11-10と3-4-5-6についての歪極小な振れの組み合わせによって決まる。分子模型での考察から二面角3-4-5-6を設定すると、2-1-11-10の方はこれにつれて決ってしまうことがわかったので、9の配座は12 Meの上下(α , β)と、二面角3-4-5-6の符号PとMの組み合わせとなり、シス、トランスのおおのについて図15の4個が可能である。シス α Mに当るものはあまりに歪が大きくモデルさえも組み立てられないので除外した。7つの配座についてMMC計算を行い詳しい座標と歪エネルギーを計算した(図15)。次に環の周りのすべての隣接H間の二面角からKarplusの関係を使いNMRのJ値を算出し、これに存在率を乗じて加え、重み付平均を求めて9のNMRに現われるべきJ値を算出した。それらを実測値と対比したのが表6である。9がトランス体であることは明らかである²⁹⁾。

*) The conformer was changed easily to the more stable conformer α P during calculations for its shallow energy minimum.

Fig. 15 Possible strain minimum conformers for *trans*-9 and *cis*-9 and their relative strain energy (kcal/mol) and populations.

Table 6 Calculated and observed NMR coupling constants for vicinal protons around the ring of compounds *trans*- and *cis*-9 in their strain minimum conformations.

	<i>trans</i>				<i>cis</i>			J_{obs}
		αP	βM	J_{av}	βP	βM	J_{av}
9	H-C(1)-C(2)-H	12	3	10.4	5	9	7.5	12
	H'-C(1)-C(2)-H	4	12	5.4	12	8	9.6	6
	H-C(4)-C(5)-H	6	1	5.1	8	7	7.3	6
	H'-C(4)-C(5)-H	1	12	2.9	0	10	6.2	2
	H-C(4)-C(5)-H'	11	5	10.0	10	1	4.4	12
	H'-C(4)-C(5)-H'	6	1	5.1	8	7	7.3	6
	H-C(5)-C(6)-H	5	3	4.6	12	12	12.0	6
	H'-C(5)-C(6)-H	12	13	12.2	1	5	3.5	12
	population	83.2	16.7 %		38.0	62.0 %

Fig. 16 "Conformationally selective" cyclization of humulene. **Fig. 17** Reaction courses available for cyclization of humulene epoxide caused by epoxide opening.

Fig. 18 Cyclization of two conformers of caryophyllene and relative strain energy (kcal/mol) of possible products.

5. 不飽和中員環のトランスアンニュラー反応の解析

フムレンの項でふれたが、われわれの配座解析のあと CC コンホマーが環化した形のビシクロフムレノン (6) が苔から見出された¹⁷⁾。フムレンは常温で CT, CC 二つのコンホマーの平衡にあるが、軟体サンゴの一種では環化酵素が CT コンホマーとしてのみつかまえ、アフリカノール (10) を生成している³⁰⁾。一方、苔の一種では CC コンホマーのみを環化酵素がつかまえてビシクロフムレノンを生ずる。このような“配座選択的”トランスアンニュラー反応の化学的 simulation にはフムレン 9,10-エポキシド (11) を使って成功した³¹⁾ (図 16)。反応の選択性には生成物の歪の大きさが役割をもっているようである³²⁾。この反応では系中に求核種があるとき CC コンホマーがトランスアンニュラー反応を起し、ないときは CT コンホマーが環化する。これら 2 条件下で生成するであろう CT 形と CC 形の生成物について歪を算出して見ると、どちらの条件下でも歪の少ない方を生じていることがわかった (図 17)。

カリオフィレン (4) は酸で環化し、カリヨラノール (17) とクロベン (20) を生成する (図 18)。(ββ⇌αβ) コンホマーからは前者を生じ、(αα⇌βα) からは後者を生ずることがわかっている⁹⁾。この場合一方では OH⁻ が環化により生じたカチオンをとらえて前者へ導き、他方では環化で生じたカチオンがつかまえられることなく転位して 20 を生じている。これら 17 と 20 を生ずる反応での予想される生成物について歪を計算して見ると、これら二系列の反応の最終段階が違っていることに歪が関係していることが示唆される³³⁾。

*3 天然物化学への MMC の利用は、慶大理工学部の山村教授のグループでも行われている。

6. おわりに

われわれの研究対象となるような天然有機化合物は大概対称性のわるい形をしているし、分子の大きさもそう小さくはないので、定量的配座解析をしようとするとき *ab initio* などの分子軌道法を適用するのは大変である。むしろ MMC の利用がうってつけの分野であろう。現在の MMC はアミドやエポキシドなどヘテロ原子の入った化合物に対して充分に対応できていないが、だんだんに改良されている。天然物化学での MMC は安定コンホマーの探索や化学合成、生合成経路の推理ばかりではなく、構造と生物活性相関や酵素と基質の相互作用の立体化学的解釈などに利用が広がってきている。ここに概説したわれわれの仕事は MMC 利用のほんの初歩的なものにすぎないが、それでも分子の形についての理解を深める上にまた仕事を進める指針を得る上にずい分役立つと思う*3。

最後に MMC について手ほどきをして頂き、また協同研究者として常にご指導下さった北大理学部の大沢映二助教授に深く感謝致します。

(昭和 59 年 9 月 3 日受理)

文 献

- 1a) U. Burkert, N. L. Allinger, "Molecular Mechanics" ACS Monograph 177 (1982), Amer. Chem. Soc.
- b) 大沢映二, 化学, 32, 936 (1977); 有合化, 36, 812 (1978); 化学, 39, 510 (1984)
- 2) 次のようなプログラムが公開されており, QCPE (Quantum Chemistry Program Exchange, Chemistry Dept., Indiana University) で入手できる。番号は QCPE Number. MMI/MMPI #318, MM2 #395 (N. L. Allinger, Y. H. Yuh); BIGSTRN #348 (J. D. Andose, E. M. Engler,

- J. B. Collins, J. P. Hummel, K. Mislow, P. R. Schleyer); CONF1 #334 (S. Sharafi-Ozeri, K. A. Kuszkat); MCA/QCFE/PI #325/247 (E. Huler, R. Sharon, A. Warshell) 初めの二つは大沢映二氏により北大大型計算機センターのライブラリーに備えられており、いつでもすぐ使用できる。
- 3) W. C. Still, "Current Trends in Org. Synth." (H. Nozaki ed), p. 233 (1983) Pergamon Press; W. C. Still, I. Galyunker, *Tetrahedron*, **37**, 3981 (1981)
- 4) N. Enoki, H. Shirahama, E. Ōsawa, S. Urano, R. Ishida, T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, **1983**, 1399
- 5) N. Enoki, H. Shirahama, A. Furusaki, K. Suehiro, E. Ōsawa, R. Ishida, T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, **1984**, 459
- 6) V. Amico, G. Oriente, M. Piattilli, C. Tringali, E. Fattorusso, S. Magno, L. Mayol, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 1024
- 7) N. C. Gonnella, K. Nakanishi, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3775 (1982)
- 8) E. W. Warnhoff, V. Srinivasan, *Can. J. Chem.*, **51**, 3955 (1973)
- 9) A. Nickon, F. Y. Edamura, T. Iwadare, K. Matsuo, F. J. McGuire, J. S. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4196 (1968)
- 10) H. Shirahama, E. Ōsawa, B. R. Chhabra, T. Shimokawa, T. Yokono, T. Kanaiwa, T. Amiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1527 (1981)
- 11a) W. Parker, J. S. Roberts, R. Ramage, *Q. Rev., Chem. Soc.*, **21**, 331 (1967)
- b) D. E. Cane, "Biosynthesis of Isoprenoid Compounds" (J. W. Porter, S. L. Spurgeon ed.), (1981) Wiley
- 12) J. K. Sutherland, *Tetrahedron*, **30**, 1651 (1974)
- 13a) H. Shirahama, E. Ōsawa, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1987
- b) *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3208 (1980)
- 14a) A. T. McPhail, G. A. Sim, *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 112
- b) M. E. Cradwick, P. D. Cradwick, G. A. Sim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1973**, 404
- 15) F. H. Allen, D. Rogers, *Chem. Commun.*, **1966**, 582; *J. Chem. Soc. (B)*, **1968**, 1047
- 16) D. E. Cane, R. B. Nachabar, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3208 (1978); errata **101**, 1908 (1979)
- 17) A. Matsuo, H. Nozaki, M. Nakayama, Y. Kushi, S. Hayashi, T. Komori, N. Kamijo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 174
- 18) E. Ōsawa, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4824 (1979)
- 19) F. Kohen, R. A. Mallory, I. Sheer, *J. Chem. Soc. D*, **1969**, 580
- 20) Y. Osawa, T. Makino, C. M. Weeks, *J. Chem. Commun.*, **1976**, 990
- 21a) W. R. Nes, T. E. Verkey, *J. Org. Chem.*, **41**, 1652 (1976)
- b) W. R. Nes, T. E. Verkey, K. Krevitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 260 (1977)
- c) W. R. Nes, *ibid.*, **100**, 999 (1978)
- 22) E. N. Trachtenberg, C. Byon, M. Gut, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6145 (1977)
- 23) H. J. Geise, C. Romers, E. W. M. Rutten, *Acta Crystallogr.*, **20**, 249 (1966)
- 24) I. Horibe, H. Shigemoto, K. Tori, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2849
- 25) R. K. Hill, M. G. Fracheboud, S. Sawada, R. M. Carlson, S. J. Yan, *ibid.*, **1978**, 945
- 26) H. Shirahama, E. Ōsawa, T. Matsumoto, *ibid.*, **1979**, 2245
- 27) S. Dev, J. E. Anderson, V. Cormier, N. P. Damodaran, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1246 (1968)
- 28) 大船泰史, 直木秀夫, B. R. Chhabra, 柳屋光俊, 白浜晴久, 松本 毅, 日本化学会第41春季年会 1S28 (1980)
- 29) H. Shirahama, G. S. Arora, E. Ōsawa, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2869 (1983)
- 30) B. Tursch, J. C. Braekman, D. Daloze, P. Fritz, A. Kelecom, R. Karlsson, D. Losman, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 747; Karlson, *Acta Cryst.*, **B32**, 2709 (1976)
- 31) H. Shirahama, K. Hayano, Y. Kanemoto, S. Misumi, T. Ohtsuka, N. Hashiba, A. Furusaki, S. Murata, R. Noyori, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4835 (1980)
- 32) H. Shirahama, K. Hayano, T. Ohtsuka, E. Ōsawa, T. Matsumoto, *Chem. Lett.*, **1981**, 351
- 33) 白浜晴久, 大沢映二, 松本 毅, 第22回香料・テルペン・精油化学討論会, A36, 1978年10月, 横浜