

分子力学計算の反応解析への応用

深沢, 義正
広島大学理学部

<https://doi.org/10.15017/6573>

出版情報 : 九州大学機能物質科学研究所報告. 3 (2), pp.229-234, 1990-12-10. 九州大学機能物質科学
研究所
バージョン :
権利関係 :

分子力学計算の反応解析への応用

深 沢 義 正*

Application of Molecular Mechanics Calculations to some Organic Reactions

Yoshimasa FUKAZAWA

This article describes the application of molecular mechanics calculation to the analysis of stereochemical outcome of some organic reactions using a semi-empirical transition state modeling. The combination of ab initio quantum mechanical calculations and molecular mechanics calculations was employed for the modeling the transition state. The modeling of the transition states of intramolecular [4+2] cycloaddition reaction of 14 membered carbocyclic triene has succeeded to predict the preferential formation of a single product with correct stereochemistries. Theoretical calculations can disclose the precise transition structure of a simple model system of [2,3] Wittig rearrangement. The obtained structure was then employed for further analysis and succeeded to predict the correct stereochemistry of the ring contraction product of the intramolecular [2,3] Wittig rearrangement of 13-membered diallyl ether. The stereochemistry of addition products of MeLi to ketone which is incorporated within a macrocyclic system is also mentioned.

1. 遷移状態モデリング法

現代有機合成の中心課題の一つに高選択性の追及がある。特に立体選択性は、高い不斉誘導の問題とも密接に関連しているが、いずれの場合も正確な反応機構の理解が不可欠である。有機反応機構の解析は動力学的手法の利用、中間体の捕拮などによって現在までに精力的に行われてきており、詳しい反応機構が提出されているものもあるが、有機合成に利用する多くの反応では、その機構が必ずしも十分に詳しく研究されている訳でもない。そこで我々は反応の詳しい理解の一助として、分子力場計算を利用することを考えた。分子力場法はもともと化合物の基底状態における安定な構造および生成熱やひずみエネルギーを求めるために開発されたものであるため、有機合成で問題となるよ

うな結合の生成、切断を伴う物質変換の反応に対する遷移状態の取り扱いが原理的に不可能ではあるが、この方法は基本的には化合物の立体エネルギーを求める訳でもあるので、反応に及ぼす立体因子（立体障害、歪エネルギーの大小など）の定量的な評価が可能であることから、動力学支配の反応においても反応性、生成物分布などの説明に積極的に利用され、一応の成功を収めてきている。これらの場合は一般に、遷移状態の構造を適当に仮定するか、或いは遷移状態に近い中間体を仮定し、その構造から立体エネルギーを見積ることによって反応性を説明する方法がよく用いられている。しかし、このようないわば作業仮説的な遷移状態の構造を用いる方法が立体選択性などの反応性の説明に成功するか否かは、計算に用いる遷移状態の構造がいかに正確であるかという点にかかっており、必ずしも満足する結果を与えない場合も往々にして起こり得る。この欠点を補うためには、立体エネルギーを比較する根拠となる構造を真の遷移状態のそれにできるだけ近いものに求め、その構造に基づいた計算を行な

受理日 平成2年8月29日

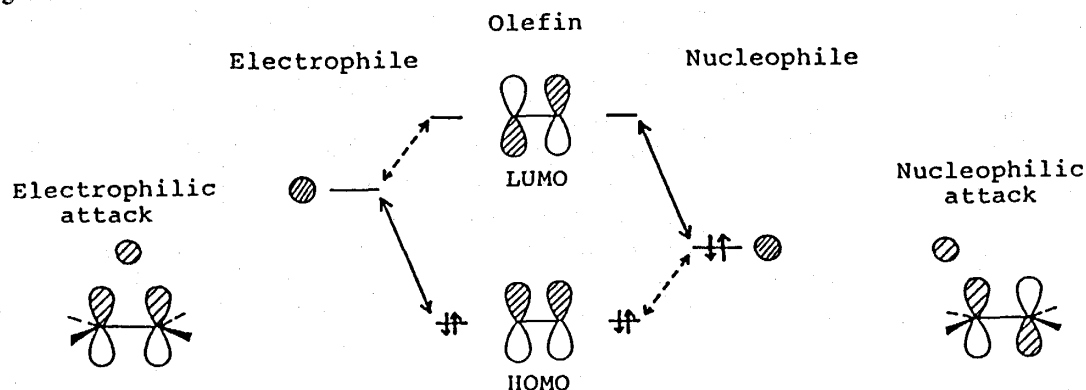
*広島大学理学部

本論文は、1989年機能物質科学研究所講演会(1989年12月8日)に於ける講演内容をまとめたものである。

えば、生成物の分布、反応性等のより正確な説明、更に進んで反応性予測まで可能であろうと考えるのは極く当然であり、この考えに沿って研究が行なわれている。反応の遷移状態の構造を求めめるためには、分子軌道法を用いる訳であるが、これらの内でも非経験的分子軌道法である *ab initio* 法が最も信頼性の高い結果を与える。しかし、今日有機合成で取り扱われるような複雑な分子をこの方法で直接計算することは天文学的数字の計算時間を必要とするため実際的ではない。そこで我々は、対象とする分子を反応に直接関与する反応部位と残りの部位の二つに分割して取り扱う方法を採用した。

即ち、反応が本質的に同じならば、遷移状態の構造は単純な反応でも複雑な反応でも殆ど同じであると仮定し、簡単な化合物で求めた遷移状態の構造を反応部位の構造に割り当て、残りの部分の構造を分子力場法で最適化し、それを全体の分子の最もエネルギーの低い遷移状態の構造とする方法である。この方法は K. N. Houk らによって提唱され、比較的簡単な分子に於ける反応の立体選択性が正しく評価できることが示された。¹⁾ 我々はこの方法を *ab initio*-MM2 遷移状態モデリング法とよび、それをより複雑な系である中・大員環状化合物に於ける二、三の反応に応用した。

MO diagram



2. 遷移状態の構造の定性的な特徴

実際の反応への応用の前に、分子軌道法で得られる反応の遷移状態の構造の特徴をすこし考えてみよう。*ab initio* 法で得られる反応の遷移状態の構造の特徴は、簡単な摂動論的な考えから予想されたものと本質的には大きく異なっていない。例えば、求電子的な試薬は二重結合の HOMO を攻撃するが、HOMO は 2 つの *p* 軌道が同じ符号を持つことから、求電子試薬の LUMO の軌道は両者に均等に重なるように中央から接近する。これに対して、求核試薬の場合は攻撃する方向が明らかにこれとは異なる。即ち、求核試薬は二重結合の LUMO を攻撃するが、LUMO は 2 つの *p* 軌道が互いに異なる符号を持つため、上の例とは異なり求核試薬はこの内の一方とだけ重なるように外側から二重結合を攻撃する事になる。このように、試薬の攻撃の軌跡がある定まった方向性を持つことについては、Baldwin 則を始めとして様々に議論されているが、²⁾

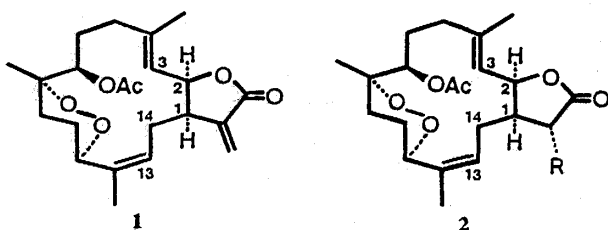
実験的には試薬、或いは基質に対応する種々の官能基の間の立体的な関係をケンブリッジ結晶解析データベースを利用して、様々な化合物の X 線解析結果から抽出することによって、見事に証明されている。³⁾ このように試薬の攻撃がある定まった方向性を持っていることは非常に重要な問題であり、このことにより反応部位の周りの環境のいかんにより反応の起こりやすさが決定される訳である。即ち、試薬がある定まった方向から反応部位に近づく時、その方向に立体障害として働く置換基が分子内に存在したとすると、この方向からの試薬の攻撃は、それが無い場合に比較して著しく不利であることから、反応性が落ちることになり様々な選択性 (レギオ、ステレオ選択性など) の発現となる訳である。

定性的には今述べたことで充分であるが、実際の場合には立体反発や電子的な効果を及ぼす置換基の有無などによって様々に変化することになるので反応に直接関与する部分をすべて考慮に入れた計算が必要にな

る。以下に、実際の例として、中・大員環状化合物の応用について述べる。

3. 中・大員環状化合物の立体配座

ab initio-MM2 法を中・大員環の反応に応用する為には、基質である中・大員環状化合物の立体配座を知る必要がある。しかし、これらの化合物は一般に flexible であり、考慮すべき立体配座を実験的に特定するのが比較的困難である。そこで我々は、遷移状態モデリングに用いる MM2 法の信頼性の検証をも兼ねて、軟体サンゴ (*Lobophytum denticulatum*) より単離された (1) とその誘導体 (2) のそれぞれの最安定な立体配座を MM2 を用いて求めた。この程度の大きさの環状分子になるとステロイド等の堅固な骨格を持つ分子と異なり、とり得る立体配座の数は著しく多くなり、分子モデルを組んで可能な配座を考えることは事実上不可能である。そこで我々は、分子がとり得るすべての配座を自動的に発生させるプログラム MMRS を新たに開発した。このプログラムを用いて得られた初期座標のすべてを MM2 で構造最適化し、その内の最も安定な配座を検討したところ、両者とも実験的に得られた配座とよく一致した。⁴⁾ 更にこの方法が利用価値の高いものであることを、ベンゼン環を含むいくつかの大環状化合物で例証した。⁵⁻⁷⁾



4. 分子内渡環反応

次に我々は ab initio-MM2 遷移状態モデリング法を大員環化合物の分子内渡環反応に応用した。一般に分子内反応は対応する分子間反応に比較して、エントロピー的に有利であり反応性が高いことが特徴である。更に、分子内の反応に関与する部位を相互にある特別な位置関係に設定し得ることから、分子間反応とはまったく異なる立体選択性が期待できる系でもある。ここでは、14員環内に組み込まれた Diels-Alder 反応系を用いるステロイド骨格合成の際の立体選択性、13員環内のビスアリルエーテル系における [2,3]-Wittig

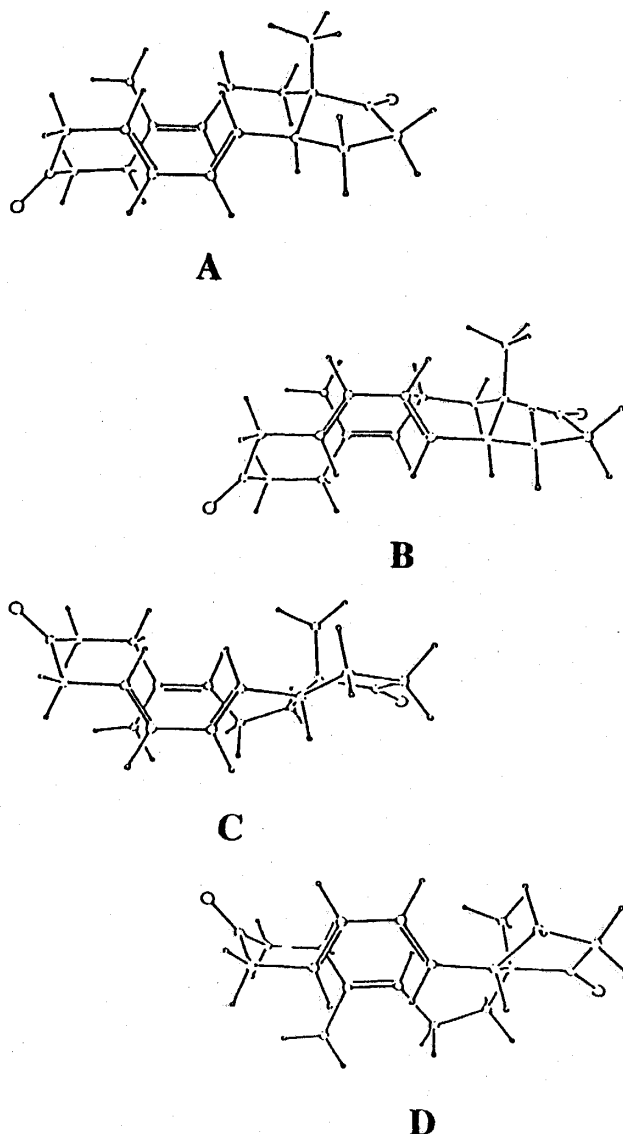
転位反応によるゲルマクレンラクトンを合成する際の立体選択性を検討した例を紹介する。



Table 1. Steric Energy(kcal/mol) of the Four Possible MM2(STO-3G) Transition Structures.

	ΔSE^a	stretching	bending	torsion	van der Waals
A	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
B	3.3	0.1	1.9	0.4	0.9
C	6.4	0.2	2.3	1.0	2.9
D	7.3	0.2	3.1	0.9	3.1

^aSE = steric energy(kcal/mol).

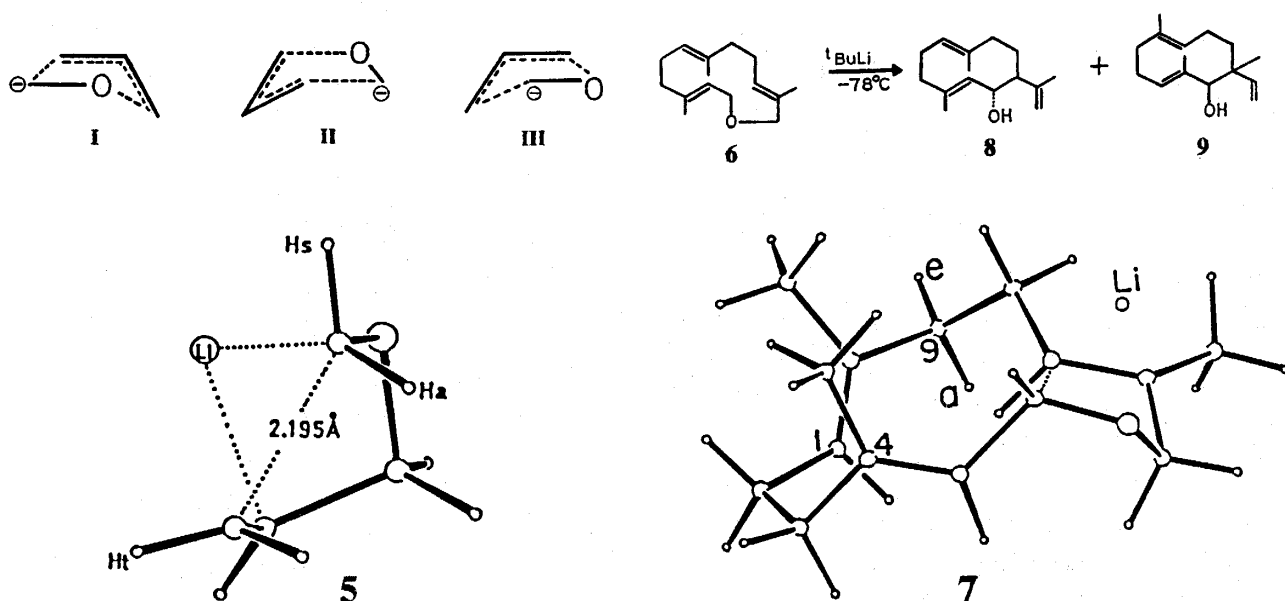


大員環内 Diels-Alder 反応の特徴としては上述の点に加えて、 π 電子系が渡環的な立体反発を避けるため大環状の平均平面内を向くような配座をとる場合が多い為、反応に都合がよく、鎖状の Diels-Alder 反応に比べても更にエントロピー的に有利である点が挙げられる。実際には、大環状化合物 (3) から 6 (5 β)-Ardrostene-3,17-dione(4) を合成することを計画した。まず始めに14員環化合物の基底状態のコンホメーションから分子内 Diels-Alder 反応が起こり易いかどうかを検討した。得られたコンホマーは当初の予想通りジエンとジエノフィルとの距離も近く、 π 電子の重なりも良いことから反応が容易に進行するであろうことが予想された。そこで、得られると期待される生成物の立体化学を遷移状態モデリングを用いて考察した。まず、反応中心であるジエンとジエノフィルの構造を Houk が *ab initio* 法(STO-3G)で求めたブタジエンとエチレンの遷移状態の構造⁹⁾に固定し、相当するプロトン炭素鎖に置き換える。更に、置き換えた炭素鎖の最安定な構造を求めるため、反応中心以外の原子の座標のを MMRS で求め MM2 でエネルギー極小化を行い、4つの可能な遷移状態構造を得た(表1)。遷移状態Aは他よりも3.3 Kcal/molも有利であるので、ボルツマン分布を考慮し180 °Cで反応が起こるとすると、反応はAの遷移状態を通して優先的に進行し、求める4が98%の立体選択性で得られると予想できる。なお、この高い立体選択性の原因として、18-Meと反応部位周辺との立体反発が予想されるが、

その立体歪は主に、結合角、van der Waals の項に現われている。実際の Diels-Alder 反応は、3を180 °Cに1時間加熱することにより容易に進行し84%の収率で得られた粗生成物を HPLC で分析した結果、90%以上の選択性で予想した生成物が得られたことがわかった。この実験結果は我々の用いた遷移状態モデリングによる計算結果とよく一致した。⁹⁾

13員環ビスアリルエーテルの[2,3]-Wittig 転位反応の立体化学については Diels-Alder 反応とは異なり *ab initio* 法による遷移状態の構造が報告されていなかったため、今回 GAUSSIAN 82 プログラムを用いて新たに遷移状態の構造を求めた。¹⁰⁾ [2,3]-Wittig 転位の遷移状態に対しては現在までに上に示した三つのモデルが提案されていた。我々は STO-3Gと3-21G 基底を用いてこれら三者の構造について検討したところ、II、IIIに対応する構造は得られず、図に示すようなモデル I に対応する遷移状態構造(5)が得られた。この構造は振動解析の結果、協奏反応に対応するものであることが示唆された。

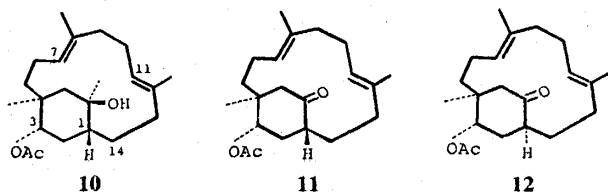
ここで得られた結果を用いて13員環ビスアリルエーテル(7)の渡環的な[2,3]-Wittig 転位による環縮小反応の生成物の立体化学を検討した。反応中心の構造として上で求めた遷移状態の構造を仮定し、反応中心以外の部分の構造は6の Ht, Ha または Ht, Hs を炭素鎖に置換し、MMRS を用いてとり得る初期構造を発生させる方法を採用した。閉環後2つの置換基がシス



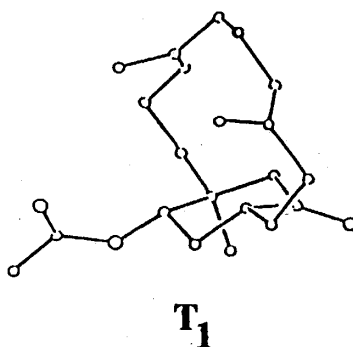
を与える構造(Ht, Hs置換)の場合、Ht, Hsの相互の距離が大きく離れているため、MMRSによる閉環条件を満足する構造は一つも得られなかった。これに対して、トランス体を与える構造(Ht, Ha置換)場合は、4個の初期入力座標が得られ、これらをMM2で構造最適化したところ最もエネルギーの低い構造として7を得た。このことから転位反応はトランス体のみを与えると予測された。実際の転位反応は、6を用いて*t*-BuLiを塩基としてエーテル中、 -78°C で行ったところ目的物(8)とその位置異性体である9が、それぞれ75%、25%の収量で得られた。尚、8のトランス選択性はほぼ100%であった。¹¹⁾

5. 分子間反応

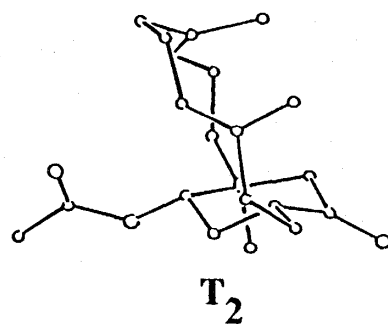
次に我々はこの遷移状態モデリング法を分子間反応に応用した。実際の系は白ありの防御物質である3 α -アセトキシ-15 β -ヒドロキシ-7,16-セコトルネルビタ-7,11-ジエン(10)の合成前駆体である11と12に対するMeLiの求核付加反応の立体選択性である。この試薬に対して両者は全く異なる選択性を示した。すなわち、11ではC5-C14までの炭素鎖がシクロヘキサノンの β 側をブロックしているように見えるにも拘らず、生成物はMeLiが β 側から付加した α -アルコール体しか得られず、 β -アルコールの生成は認められなかった。これに対して、13は二種類のアルコールが生成した。我々はこれらの実験結果がab initio-MM2法で再現できるかどうかを検討した。



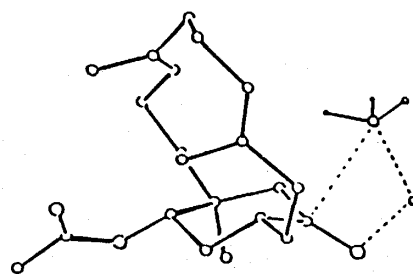
まず始めに基本となるアルキル置換シクロヘキサノン類に対する立体選択性を計算した。反応部位の構造としてホルムアルデヒドに対する単分子のMeLiが付加する遷移状態の構造を、ab initio法(3-21G基底)で求め、前述の方法を用いてエクアトリアル攻撃、アキシヤル攻撃に対応する遷移状態の構造を求めた所、ほぼ実測値を再現した。そこで、次に大環状の誘導体11と12に同じ方法を適用した。この場合は、反応の対象となる11及び12の安定な配座が数多く存在し得る



T₁



T₂



13

ため、それらの内のすべての重要な配座に対して、 α 側、 β 側からのMeLiの攻撃の遷移状態の構造を近似して、そのエネルギーを求めなければならないことになる。そこで、MMRSを用いて11の基底状態の安定な配座T₁、T₂を求めた。T₁における β 側からのMeLiの攻撃に対する遷移状態の構造(13)を図示したが、この図から明らかなように、架橋鎖(C5-C14)はMeLiが接近するに従い、立体反発を避けるためにC3のアセトキシ基に近づくように大きく移動していることがわかる。T₂の場合は、架橋鎖がカルボニル基の上部をブロックしていないので、MeLiの攻撃はT₁より容易で、その構造変化もT₁の場合より小さいためエネルギーもT₁の遷移状態に比べて3.9 Kcal/molも低い。従って、 β 側からの攻撃は基底状態での優先配

座 T_1 からではなく T_2 の配座から起こることになる。

一方、 α 側からの攻撃はアキシナル攻撃に対応するが、 T_1 , T_2 共に 4-位の α 側のメチル基と攻撃しつつある試薬との間に大きな立体反発があるため遷移状態ではどちらもシクロヘキサノンが半椅子型に変形する。この場合 C5 - C14 までの架橋鎖の影響はあまり問題とならないため T_1 と T_2 の遷移状態のエネルギー差は基底状態のそれとほぼ同じである。しかしシクロヘキサノン自体の構造変化が大きいことに対応して、エネルギーは著しく大きくなる。 T_1 の α 側の値は T_2 の β 側の値に比べて 5.9 Kcal/mol も高い。この値から 11 の MeLi の β/α 攻撃は 250 K で 100/0.001 と計算され実験結果を再現した。12 の場合も同様にして計算を行った。この場合は C14 がシクロヘキサノンに対してアキシナルの置換基となっているので、舟型のシクロヘキサノンに対する考慮も必要である。実際に α 側からの MeLi の攻撃は舟型のシクロヘキサノンで起こっているとすると α 側と β 側の攻撃に大きな差がない事がわかった。

6. 結論

今まで述べてきたように ab initio-MM2 遷移状態モデリング法は原理的には真空中における反応の取り扱いであるにもかかわらず、溶液中の反応の立体選択性を比較的良好に再現することができた。しかし、この方法は真の遷移状態を厳密に取り扱うものではないので、満足し得る信頼性を持って立体選択性を予測する所までには至っていないし、方法論的にも文字通り木に竹を接ぐような所が残るのは否めないが、反応部位に直接或いは間接的にも影響を与える立体電子効果、隣接基関与などを十分考慮して反応部位の構造を正しく求められれば、多少の精度を犠牲にしても、実際に我々が直面する複雑な有機化合物に対する反応性を正しく

評価できる可能性が大きいことから、実用面から考えて有効な方法に成り得るものと思われる。

参考文献

- 1) K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rodan, Y. -D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science*, **231**, 1108 (1986); 中村栄一、深沢義正 有機合成化学協会誌, **45**, 1044 (1987).
- 2) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734, 738; *ibid.*, **1977**, 77; M. N. Paddon-Row, W. G. Rondon, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 7162 (1982); F. M. Menger, *Tetrahedron*, **39**, 1013 (1983); C. L. Liotta, E. M. Burgess, W. H. Eberhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4849 (1984).
- 3) H. B. Burgi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, 460 (1975); H. B. Burgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 153 (1983)
- 4) Y. Fukazawa, S. Usui, Y. Uchino, Y. Shiobara, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.* **27** 1825 (1986).
- 5) Y. Fukazawa, E. Ohta, T. Nakabai, S. Usui, *Chemistry Lett.* 2343 (1987).
- 6) Y. Fukazawa, Y. Takeda, S. Usui, M. Kodama, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7842 (1988).
- 7) Y. Fukazawa, K. Ogata, S. Usui, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8692 (1988).
- 8) F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4609 (1984).
- 9) T. Takahashi, K. Simizu, T. Doi, J. Tsuji, Y. Fukazawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2674 (1988).
- 10) Y. Fukazawa, T. Okajima, K. Kanda, T. Takahashi, to be published.
- 11) T. Takahashi, H. Nemoto, Y. Kanda, J. Tsuji, Y. Fukazawa, T. Okajima, Y. Fujise, *Tetrahedron* **43**, 5499 (1987).