

有機合成における分子力学計算の応用

中村 栄一*・深沢 義正**

Application of Molecular Mechanics Calculation in Organic Synthesis.

Eiichi NAKAMURA* and Yoshimasa FUKAZAWA**

Examples of the application of molecular mechanics calculation in organic synthesis have been reviewed. Allinger's MM2 program has been used successfully in the the analysis and designing of synthetic reactions as well as total synthesis of complex molecules. A recent approach to the theoretical analysis of the reactions involves the modeling of the transition state by combining the accuracy of the *ab initio* calculation and the facility of MM2 calculation. This new approach has proven to be a very powerful method of analyzing the reactivities of molecules as complex as the one we encounter in modern organic syntheses.

合成反応の予測性を高めることは研究の目的、環境を問わず、有機合成の大きな目標である。これまでも有機合成化学者は試行錯誤から得た経験に反応論や構造論を加味して反応の予測性を高める努力を行ってきた。最近顕著になってきた新しい流れは、理論計算を合成化学者自身が行うことでこの問題にアプローチしようとする考え方である。過去数年間における計算機や情報ネットワークの普及は目ざましく、10年前には大型計算機センターでしか出来なかった理論計算¹⁾、特に分子力学(MM)計算²⁾が今や実験室の片隅で行える時代となったことがその背景である。

分子や反応に関する情報を計算機によって求める方法としては非経験的分子軌道(MO)計算がもっとも優れているが、今日合成ターゲットとなっているような大きな化合物に関する情報をこの方法で得ることは事実上困難である。パラメータ上の制約のためにまだ比較の限られた化合物への適用しか許されないとはいえ、計算の速さと簡単さの点でMM計算が1つの現実的な選択である。MM計算から求められる情報は基底状態の分子のある配座でのエネルギーと、そこでの分子の形態である。この2種類の情報を用いて反応生成物の分布の予想と結

果の合理的解釈を行うことが計算の目的である。種々のMM計算プログラムが開発されてきたが、最近の有機合成での応用例は殆んどAllingerらのMM2プログラムが使われている。本総説では身近になったMM2プログラムの有機合成での適用例についてまとめてみたい。

1. 古典的配座解析と分子力学計算

MM計算の有機合成における基本的な用途は化合物の配座解析である^{3,4)}。従来の配座解析とは異なり分子力学では計算プログラムに予め組み込まれた関数とパラメータを用いて分子のポテンシャルエネルギーの極小化を行わせることによってある配座でのエネルギーを求め、その値に基づくボルツマン分布をもとに配座間の安定性を評価して安定配座の構造を求める。

古典的解析におけるパラメータは標準的なケースについてはかなり整備されており成果を納めてきた。しかし、少し複雑なものとなるとパラメータ自体の信頼度と同時にパラメータの加成性についても問題が生じてくる。古典的配座解析と分子力学法の比較を複雑な分子について行うことは極めて重要な作業であるが残念ながら組織的に検討した例は少なかった。Daubenらによるfusidic acid(1)の合成研究の過程で蓄積された多くの実験結果に対して、最近、Morelandは古典的配座解析とMM2を用いた解析の詳細な比較を行っている⁵⁾。ABC環が*trans-syn-trans*になっているfusidic acidでは、B環がboat型をしているなど通常のスteroidでの経験則は殆んど役に立たない。

まず分子構造の明らかになっている化合物2について、MM計算を行うとB環がtwist boatとなった配座異

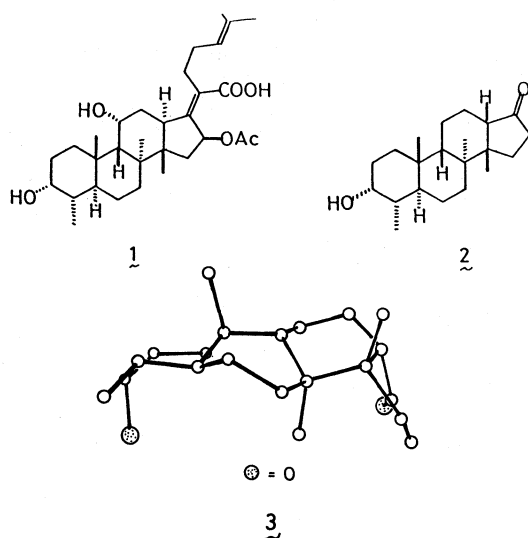
*東京工業大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology ()

** 広島大学理学部化学科 ()

** Department of Chemistry, Hiroshima University ()

性体 **3** が安定であることが判り、その構造はごく一部の分子のフレキシブルな部分を除き単結晶 X 線結晶解析の結果と一致した (平均誤差 結合長 $\pm 0.01\text{\AA}$, 結合角 $\pm 0.9^\circ$)。一方この化合物の Dreiding モデルは B 環が boat 型をとることを予測する。



次に fusidic acid の AB 環の *trans* 配置を確保するための合成スキーム (式 1) の開拓を目的に化合物 **4** の配座解析を行った例を示す。A/B-*trans* 体 **4** の可能な配座異性体 **5-7** について ring strain, skew butane, long range 等の相互作用を考慮した詳細な古典的配座解析を行うと歪のエネルギーは図 1 に示したようになる。一方これらについての MM2 計算の結果はカッコ内に示した。二つの解析法間での、**6**, **7** に関する予想のずれは約 4.5kcal/mol にも及ぶ。また **5** は MM 法では極小値とならなかった。配座解析では 1kcal/mol 以下の差が重要なことを考えるとこのような違いは明らかに無視できないものである。古典的解析での、boat と twist boat のエネルギー差の見積、結合角歪の評価、歪んだ構造での各種のパラメータの値、また遠隔相互作用の見積などに関する 1-2kcal/mol 程度の誤差の蓄積が全体としての大きな誤差に結びついたと考えられる。なお、より歪の少ない化合物では 2つの方法は定性的には同一の結果を与えた。

古典的な方法と分子力学法の大きな違いは、後者においてはある場所に生じた歪が分子全体の歪に再配分される点にある。例えば後者ではシクロヘキサン環での 1, 3-diaxial の相互作用は環全体のねじれとして表現され、歪エネルギーは反発する置換基同志のファンデル

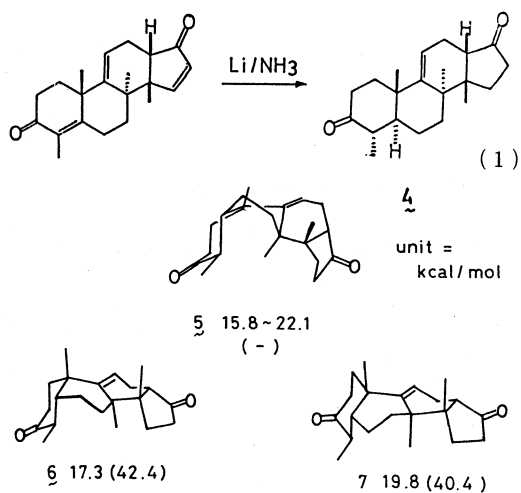
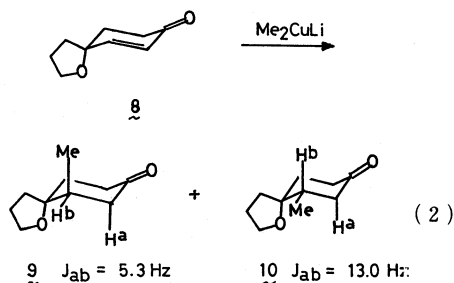


Fig. 1

ワールス相互作用以外の多くの因子に分散される。MM 計算の結果を評価する際に注意すべき点である。ここに取り上げた複雑な配座異性体の解析では入力座標の設定が極めて重要であり、分子グラフィックを用いた初期座標入力法よりも模型から得た原子のカルテシアン座標を直接入力する方が良いと報告されている⁵⁾。

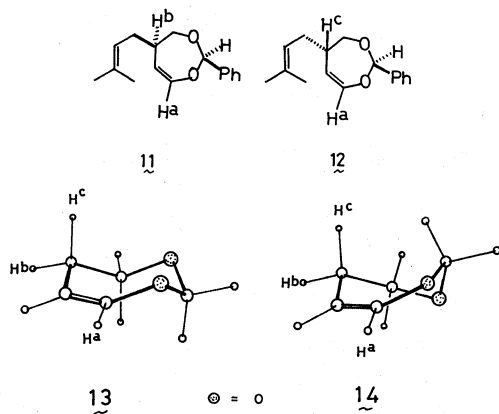
MM 計算が実験室での日常的な構造決定に応用された例も多い。**8**への Me_2CuLi の付加反応 (式 2) で得られた 2種類の生成物のカルボニル基の α 位の *axial* プロトン H^a と H^b との結合定数 (J_{ab}) はそれぞれ 5.3, 13.0Hz である。テトラヒドロフラン環を含むスピロ環を持ったこのような化合物の古典的解析にはあい昧さが残り NMR に寄与する配座を確定することが出来ないが、MM 計算による安定配座が **9**, **10** であることから構造が決定できる⁶⁾。

MM2 と組み合わせたプロトン NMR の解析は中、大員環化合物の構造解析では特に威力を発揮する。Takacs らは 7 員環アセタールでの [4+4] エン反応によ



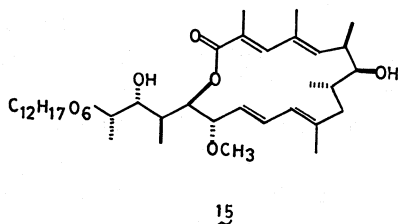
って高選択的に生成物 **11** を得たが、これらの生成物では H^a と H^b の結合定数が **11** と **12** との構造の区別に決定

的役割を果たした⁷⁾。即ちこのような化合物の2つの安定配座, chair型の13とtwist boatの14ではいずれでもH^c-C(5)-C(6)-C(7)のなす角度が90度に近くなり, このことよりH^cのみがH^aと大きな結合定数を持つものと推定して構造決定を行った。このようなヘテロ中員環ではねじれエネルギーが配座に大きな影響を与える



ため, 分子模型を使った考察は不適當である。以上に示したような日常的な構造決定での応用こそ地味ながら分子力学計算の重要性が認識される場であろう。

複雑な化合物の構造解析へのMM2の最近の応用例として, hygrolidin (15)の立体化学の決定があげられる⁸⁾。ランダムに発生させたラクトン体の立体配座異性体からエネルギーの最適化を行う方法を用い, 最終的にプロトンNMRの結合定数との関連づけを行い構造を推定



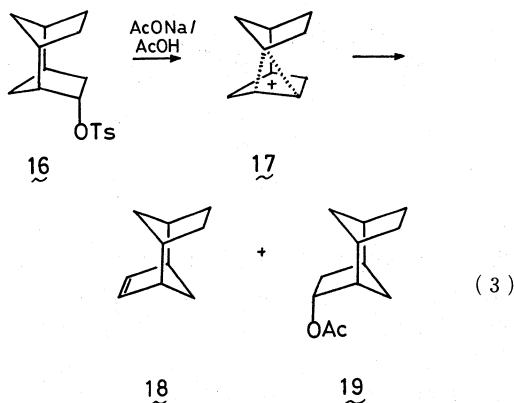
している。大沢らによる直鎖のポリオール誘導体での配座解析もかなりの成功を納めている⁹⁾。このような方法は今のところ合成化学者にとって余り一般的なものではないが今後計算機の利用が定着するにつれて大きな意味を持つようになろう。

2. 合成反応での応用

立体化学の制御は合成研究でしばしば問題になるが2kcal/molのエネルギーの差が結果を全く逆転させてしまうという厄介で微妙な問題である。熱力学支配の反応

の解析には問題が少ないが, 動力学支配の反応では慎重な取り扱いが必要となる¹⁰⁾。

2.1. 熱力学支配の反応 反応が主として生成物の熱力学的安定性で決定される場合には生成物の立体エネルギーを計算することで簡単に生成物の予想が出来る。トリシクロ環のトシラート16を酢酸中で加溶媒分解すると選択的に骨格の異性体18, 19を与える(式3)。ここで中間のカチオン種17を考慮すると, 転位が起きずに元の骨格に戻っても良いはずであるが出發物質と生成物のエネルギー差が11kcal/molもあることから中間体がより安定な方へ分解していくのは当然と考えられる¹¹⁾。環状カルボニル化合物での α 位置換基の異性化反応は典型的な熱力学支配の反応であり合成的にも重要な反応であるが, ここでのMM計算の例も報告されている¹²⁾。

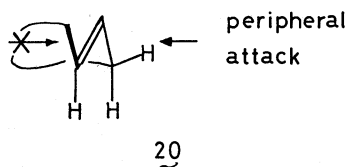


2.2. 動力学支配の反応 動力学支配の反応にMM計算を応用する場合, 細心の注意が必要である。MM計算では結合の生成, 切断を伴う物質変換反応の遷移状態を求めることはできないため, 問題を立体的相互作用の問題に還元してからMM計算の課題として処理することが必要になる。即ち実験または反応論から予想される遷移状態の様子に基づき出發系または生成系でのエネルギーを生成物の分布の評価に利用するわけである。例えば反応が拡散律速に近い程速い場合には出發物質の配座が生成物の構造に大きな影響を及ぼすことは容易に予想できる。

天然物などの合成での予測, 解析にMM計算を行った例は1970年代から報告されてきたが^{10,13,14)}, MM計算の有機合成での真価を初めて示したのはStillらによる中, 大員環での一連の研究成果である。Stillらを中心とした最近の研究の結果, 中, 大員環化合物の反応は比較的容易に予測しうる立体化学的挙動を示すことが明らか

かとなってきた^{15,16)}。

こうして確立された中、大員環の立体配座の「古典的な」解析法は MM 計算の結果の解釈の助けともなるのでその概要を以下に要約する。(1) もっとも重要な立体的因子は渡環相互作用であり分子はこれを避けるように挙動する。(2) 従って立体的なかさの小さい sp^2 炭素等が大きな渡環作用の生じる位置を、またかさ高い置換基はそれの小さい位置を占める。(3) 渡環作用を最小にするために環内の二重結合は環の平面に対しほぼ垂直に立つ。ここでは sp^2 - sp^3 間の回転に関する local conformational control が重要である。(4) こうして決定された配座では試薬の攻撃は必ず外からくる



(peripheral attack, 20)。(5) その結果環内にあるオレフィン等の置換基による立体規制効果は5, 6員環にはみられないほどの大きさを示す。

Still らは8員環から12員環までのケトン、ラクトンについて、エノラートのアルキル化、有機銅試薬の共役付加、および水素添加での環内の遠隔メチル基による立体規制効果について系統的な実験を行いこれを計算によって解析した¹⁷⁾。3-メチルシクロオクタン-8-位のエノラートのメチル化反応はシス 98% という高い選択性を示す。しかし出発系の4種の(シス)エノラート 21 のエネルギーは比較的似通った値となり、高い選択性を説明するのは困難である(図2)。しかし、エノラート 21C, D への peripheral attack で8位の環の内側の水素に大きな渡環相互作用が生じ不安定な生成物 22C, D へと導かれることを考えると、エノラート 21A, B のみが反応に関与し、これらの間のエネルギー差が立体選択性を決定したと考える方が良い。これはエノラートのアルキル化が早い遷移状態をとるというこれまでの仮説¹⁸⁾に見合った説明といえる。

8員環などに比べ奇数員数環は対称性が低いために分子模型に基づいた経験的考察が特に困難である。9員環のエノン 23, 24 への有機銅試薬の付加について上と同様な手順で、(1) エノンの低エネルギー配座を MM 計算で求め、(2) これに対する peripheral attack を仮定して生じた生成物のエノラートの安定配座を計算し、(3) これらをボルツマン分布で評価する、という手順で考察を行う

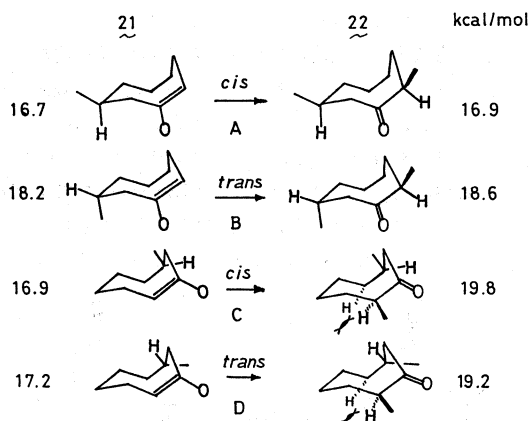


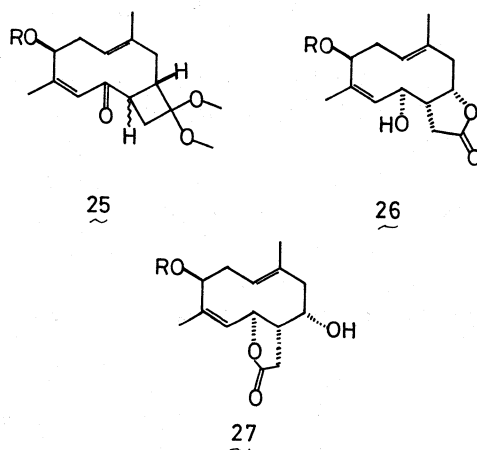
Fig. 2

とトランス-2, 8-ジメチル体が96%以上の選択性で得られるという実験事実が良く理解される。



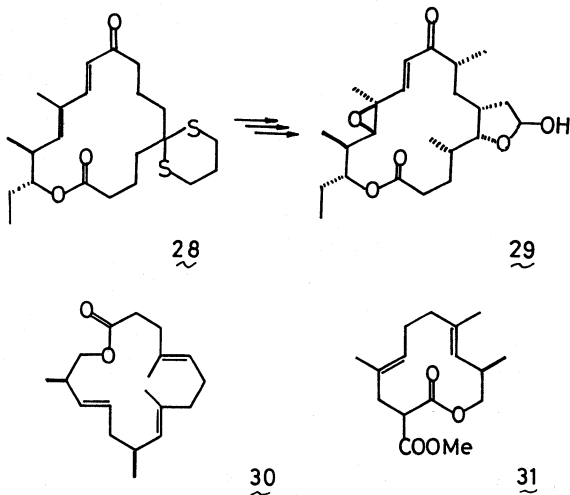
以上2例に示したような手法と仮定を用いて8から13員環までのケトンやエステルについて実験と計算の良い一致を見ている。このような基礎的な知見に基づいてこれまでにいくつかの天然有機化合物の合成例が報告されている。

Still らによるゲルマクラン系テルペン eucannabinolide の合成¹⁹⁾は MM2 による配座解析が複雑な化合物の全合成に初めて組織的に用いられた例であるがここでは



中間体 25, 26, 27 等に関して MM2 計算を行うことにより構造決定や反応経路の予測に計算結果が役だてられた。そのほか高橋らによる periplanone B²⁰⁾, costunolide²¹⁾ の合成にも MM2 計算が用いられている。

一方, 3-deoxyrosaromicin (29) の合成²²⁾ では 2 つの不斉中心しか持たないラクトン 28 から新たに 4 つの不斉中心が作り出されたが, ここでは同一エネルギーの配座異性体の数が多く詳細な分析は不可能であった。ま

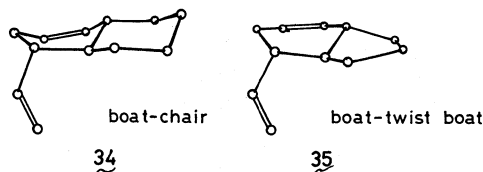
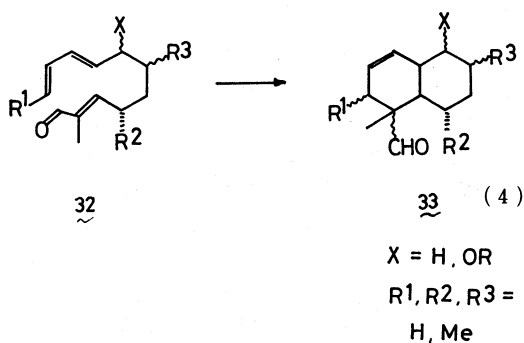


た, モネンシン型ポリエーテルの合成中間体 30 の場合にも結果を解釈することは出来なかった²³⁾。しかし一回り小さな化合物 31 では MM 計算と実験結果の良い一致を見た²⁴⁾。

6員環化合物でも MM 計算の応用例が報告されている。Marshall らは tetronolide 等一連の化合物の合成研究に関連して 32→33 の分子内 Diels-Alder 反応 (式 4) の選択性を MM 計算で調べている²⁵⁾。ここでは Diels-Alder 反応が遅い遷移状態を経ているという MO 計算の結果²⁶⁾に基づき, 反応直後に生成するはずの配座異性体のエネルギーが遷移状態の歪を反映することを仮定して計算を行っている。Diels-Alder 反応によって形成される A 環を boat 型 (34, 35) として入力し最適化すると, 実際の遷移状態とは明らかに異なる構造を取り扱ったにもかかわらず計算と実験は良く一致した。系統的な誤差は配座間で打ち消しあったものと考えられる。

MM 計算の応用範囲はパラメータの有無に大きく制約される。パラメータ不足のために非経験的 MO 計算を局所的な立体配座の解析に活用する動きもみられる²⁷⁾。

このほかにも反応の選択性と化合物の立体的要素との



関係を解析することによりエノラート生成反応の遷移状態を求める試み²⁸⁾など合成に関連して MM 計算を研究に用いた例がいくつか報告されている²⁹⁾。

3. 分子力学計算を利用した遷移状態のモデリング

前節に述べた動力学支配の反応の解析例では遷移状態の構造を適当に仮定するか, ある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用いられていた。しかし, この方法の成否は遷移状態或いはそれに近いと考えられる中間体にかかなる構造を仮定す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応々にして起こり得る。そこで遷移状態の詳細な構造を示してくれる分子軌道法と MM 法を組み合わせる方法が最近提唱されている。

分子軌道法のうち *ab initio* 法³⁰⁾はその名称 (“始めから”の意味)通り, すべての値を非経験的に計算で求める方法であり, 最も信頼性の高い計算結果をあたえる。しかし, 大きな分子を計算する場合には非常に時間がかかるため, 反応の遷移状態の構造についてもごく簡単なものしか計算されていない。そこで, 今日有機合成で取り扱われるような複雑な分子の反応性をこの方法をもとにして解釈するために, 分子を反応に直接関与する反応部位と残りの部位との二つに分解することが考えられた。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んど同じであると仮定して, 単純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, 次いで分子の残りの部分を MM 法

により構造最適化し、全体の遷移状態の構造を求めるという手法である³¹⁾。

ab initio 法で得られた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余り違わない。即ち、求電子的な試薬は多重結合の中央から接近するのに対して、求核試薬は末端から攻撃することになる。このような試薬の攻撃の軌跡の方向性については Baldwin 則³²⁾を始めてとして様々に議論されており³³⁾、また実験的には様々な化合物での官能基の空間的な配置を X 線解析結果に基づいて統計的に解析することによって見事な証明がされている³⁴⁾。分子軌道法と分子力学法を組み合わせた手法はこれらの「一般論」とは違い、実際我々が手にする複雑な分子そのものの立体化学的挙動を計算によって定量化する試みである。

まず始めに遷移状態の構造が比較的求めやすい付加環化反応が研究された。ノルボルネン 36 の二重結合の水素は僅かながらエンド側に曲っており³⁵⁾、計算によっても、二重結合の炭素が少しピラミッド形に変形していることが示されているが³⁶⁾、この結合に対する試薬の攻撃はエキソ側から選択的に起こる。この原因として、i) 立体障害³⁷⁾、ii) エンド側からの攻撃には、反応の進行に伴ってビニル水素が橋頭位水素とエクリプスに近づくためのねじれエネルギーの増大による不安定化があるのに対して、エキソ側からはそれが無いこと(ねじれ効果)³⁸⁾、iii) Huisgen が“X 因子”と呼んだ³⁹⁾ σ 軌道との相互作用による p 軌道のエキソ側への拡り⁴⁰⁾ iv) エキソ付加の方がエンド付加に比較して、原子の運動が小さい⁴¹⁾ (Least Nuclear Motion Principle⁴²⁾) などが提唱されているが、K. N. Houk らはプロペンに対するニトリルオキシドの付加を例にとりその遷移状態を *ab initio* 法で

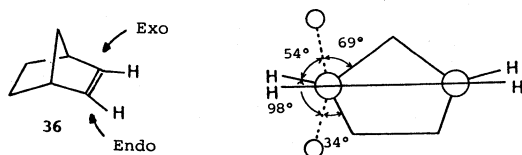


Fig. 3 Direction of bond formation for *exo* and *endo* attack on 36.

求め、その構造を用いて、36へのエキソ、エンド攻撃の評価を MM 計算で行った。エキソ攻撃の遷移状態では試薬とビニル炭素との間に生成しつつある結合が、36の骨格の結合に対してスタaggerドになるが、エンド攻撃ではエクリプスに近いことから前者が有利になることが明らかとなった(図3)⁴³⁾。

更に彼らは同様な手法を用いて二つのノルボルネン骨格が二重結合を共有する形の化合物である、シン-セス

キノルボルネン 37 の反応性についても検討し、熱的な付加反応では 36 と同じ効果によりエキソ付加が優勢であるのに対し、励起三重項の反応ではエンド付加が優勢である(式5)ことを合理的に説明した。即ち、*ab initio* 法によりモデル化合物として適当なオレフィンの励

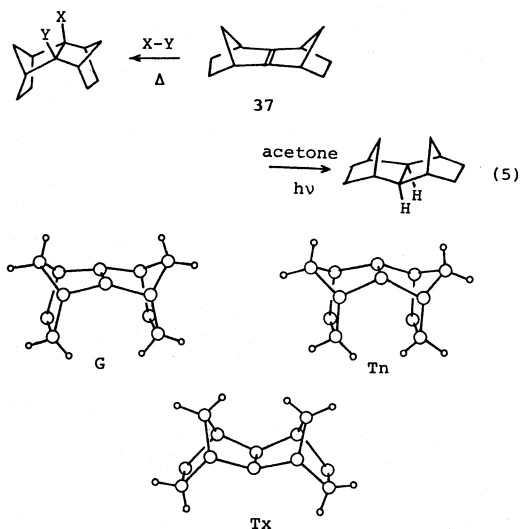
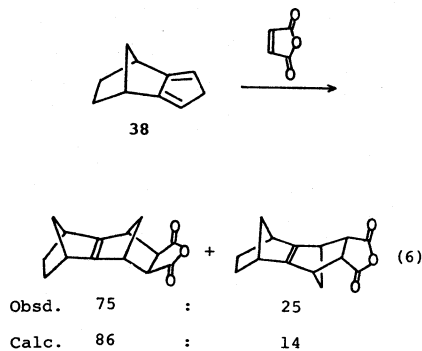
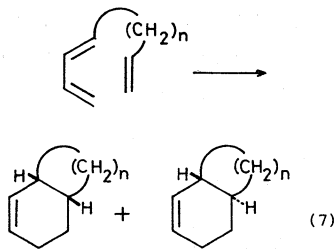


Fig. 4 Ground state (G), *endo*-bent (Tn), and *exo*-bent (Tx) triplet state of 37.

起三重項の構造を求め、その構造を用いて 37 の励起三重項の構造を MM 法により最適化することにより、(1) 励起三重項ではオレフィン炭素のピラミッド化が著しく

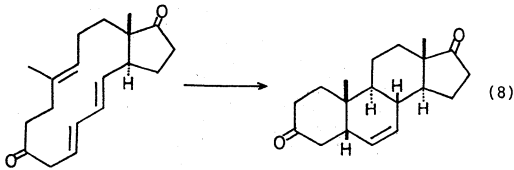


大きく、その結果、図4に示したようにエンド側(Tn)とエキソ側(Tx)に曲った構造を探るが、(2)後者の方がエネルギー的に安定であること、エンド側が大きく開いていることからエンドから試薬の攻撃を受けやすいことが示された⁴⁴⁾。その他に同じ手法を用いてイソジシクロペンタジエン 38 に対する親ジエン類のエンド側



からの攻撃の優先性 (式6)⁴⁵⁾, プタジエンとエチレンをポリメチレン鎖で結んだ化合物の分子内 Diels-Alder 反応のシス, トランス選択性 (式7) の定量的な説明がなされている⁴⁶⁾。

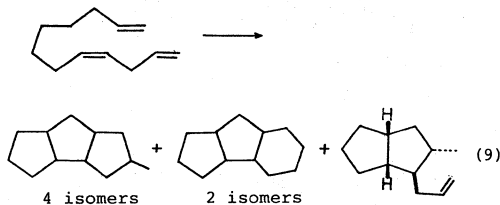
高橋らは最近, 大環状分子内 Diels-Alder 反応を利用したステロイド合成での立体選択性のデザインについて



報告している⁴⁷⁾ (式8)。MO 計算によって求めた Diels-Alder 反応の遷移状態の座標にジェン, ジエノフィル成分を配置し, そこへ全体の環構造部分を接続するという手法を初めて全合成に応用した例である。

ヒドロキシカルボン酸の構造とそのラクトン化反応の速度の関係は, 酵素反応での加速効果の本質はなにかという疑問と関連して長らく興味を持たれてきた問題である。ごく最近, 上述の *ab initio* 法と MM2 計算を組み合わせた遷移状態モデリングを用いた説明がなされている⁴⁸⁾。

最近合成的にも注目されている多重結合に対するラジカル環化の反応⁴⁹⁾についても, MNDO 法による遷移状



態の構造と MM2 の結合による立体化学の解析が行われている。Baldwin 則³²⁾からも予測されるように一般にエキソ環化がエンドに優先し, レギオ選択性の予想値は実験値と良い一致を示す。更に, この方法を拡張してトリ

キナン合成における生成物 (式9) の構造予測が行われている⁵⁰⁾。

今までに述べてきた手法の応用は, 不斉合成の観点から最近特に注目を集めているジアステレオ面選択性や, エナンチオ面選択性の問題にも向けられている。

種々のニトリルオキシドとキラルなアリルエーテル類との付加環化反応においては, エーテル酸素がどのような置換基を持つかに関係なく, エリトロ体のイソオキサゾリン誘導体がトレオ体に優先して生成する⁵¹⁾。この原因を解明するため, 1-ブテンまたはアリルアルコールとの環状付加反応の遷移状態の相対的なエネルギー差が *ab initio* 法で求められた。その結果は図5に示したように立体障害の大きなメチル基はアンチの位置, OR 基は内側の位置が最も安定であった。この結果を用いて3-メトキシ-1-ブテンとの反応を MM 法で計算したところ, 面選択性に関する実験値をよく再現した⁵²⁾。更に,

	Me	OMe
anti	0.0	0.7
inside	1.1	0.0
outside	0.6	2.9

Fig. 5 Relative energy of transition structure for HCNO addition to substituted propene.

Ar	R	Y	obs. (calc.)	obs. (calc.)
p-NO ₂ Ph	Me	OMe	64 (67)	: 36 (33)
	Et	Me	50 (50)	: 50 (50)
	i-Pr	Me	65 (72)	: 35 (28)

Fig. 6 Ratio of isoxazoline diastereomers.

二重結合に隣接するキラル中心の置換基の立体的な大きさだけが異なる場合のジアステレオ面選択性についても, 同じ手法で検討し, 実験値をほぼ再現した (図6)⁵³⁾。

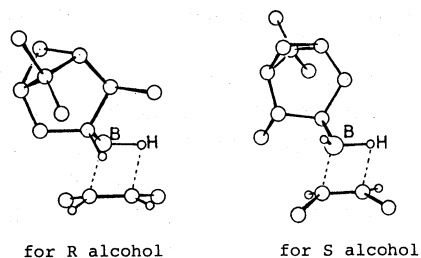
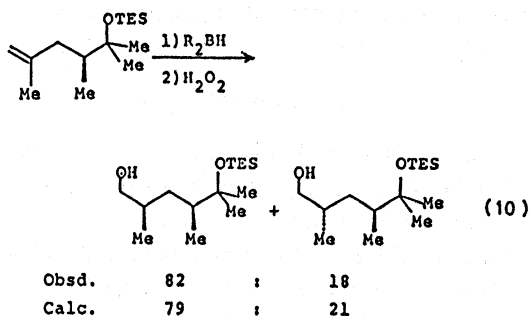


Fig. 7 MM2 transition structure of the reaction of 39 and *cis*-2-butene.

キラルなホウ素化合物を用いるオレフィンのヒドロホウ素化の遷移状態に関する研究も行われている。エチレンとエチルボランとの反応の遷移状態を *ab initio* 法より求め、この構造を用いてイソピノカンフェニルボラン **39** とシス-2-ブテンとの反応が MM2 を用いて評価された。主生成物の *S*-アルコール体と副生成物の *R*-アルコール体を与える遷移状態の最もエネルギーの低い構造を図 7 に示したがこの二つのエネルギー差は 1.1 kcal/mol である。*S*-および、*R*-アルコールを与える構造はこれ以外にホウ素-イソピノカンフェニル基間の結合を 120° ずつ回転させても可能であり、これらのエネルギーも考慮すると、*S* 体が 74%、*R* 体が 26% となり、結局 48% e. e. となる。この値は実験値 (20-24% e. e.) と比較すると少し高い。従って遷移状態におけるホウ素原子まわりの MM2 パラメータが少し固すぎるのかもしれない。このほか、ジイソピノカンフェニルボランの反応や、キラルなアルケンへの面選択的な反応 (式 10) の計算も行われており、計算値と実測値の一致は概ね良好である⁵⁴⁾。



1950 年代の始めに Cram らによってキラルなカルボニル化合物への求核付加反応のジアステレオ面選択則⁵⁵⁾が見出されて以来、多くの研究 (Cornforth, Karabatsos, Felkin, Anh モデルなど)⁵⁶⁾ がなされてきたが、生成物を定量的に予測できるような研究は⁵⁷⁾ 殆んどなされていなかった。しかし、いま述べてきた方法は、この問題にも適用され目をみはるような成果を生み出した。 α 位に不斉中心を持つカルボニル化合物の H^- による還元反応の遷移状態の構造が *ab initio* 法によりまず求められたが、これは Felkin-Anh モデル⁵⁶⁾ を支持するものであった。この構造を用いてキラルな非環状ケトンの $LiAlH_4$ 還元 of ジアステレオ面選択性が MM 法により定量的に評価された⁵⁸⁾。次にシクロヘキサノン誘導体に対する反応性を検討するために、アセトンへの LiH の付加の遷移状態が計算された。図 8 から明らかのように二つのメチル基の外側の水素同志をトリメチレン鎖で置換した場

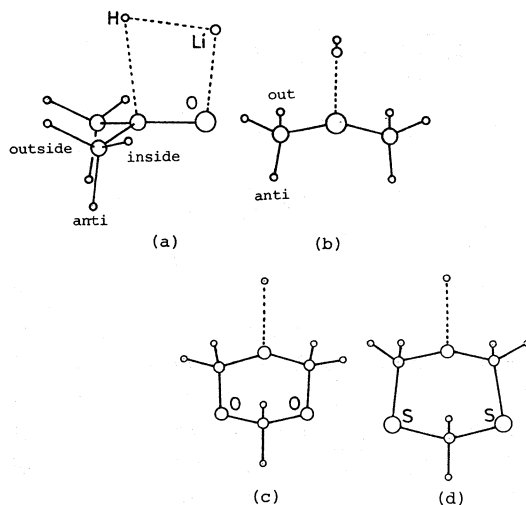
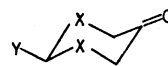


Fig. 8 Transition structure : (a) LiH -acetone (*ab-initio*) (b) LiH -acetone (side view) (c) equatorial attack to dioxanone (MM2) (d) equatorial attack to dithianone (MM2)

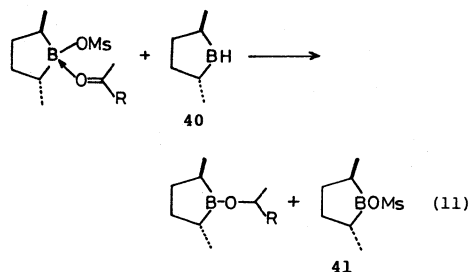
合がアキシャル攻撃に対応するが、それらの水素は互いに平行に位置しているため環の歪があまり大きくならないと予想される。これに対して、アンチの水素を置換し

Table 1 Comparisons of observed and calculated isomer ratio.

Y	X	Reagents	Stereochemistry (a:e)	
			obsd.	calc.
t-Bu	CH ₂	LAH	97: 3	93: 7
		MeMgBr	45:55	36:64
Ph	CH ₂	LAH	91: 9	89:11
		O	94: 6	96: 4
		S	15:85	9:91
		CH ₂	45:55	68:32
		O	98: 2	94: 6
	S	MeMgI	7:93	3:97



たエカトリアル攻撃の場合はそれらが互いに外側へ開いているので、シクロヘキサノンの構造に当てはめた場合に環の歪が大きくなると予想され、このことが $LiAlH_4$ の反応ではアキシャル攻撃が優先する理由と考えられる。この効果は、3,5-ジヘテロ誘導体で一層はっきりする (表 1)。ジオキサノンにおいては C-O 結合は C-C 結合より短いのでエカトリアル攻撃の際に環の歪が更に大きくなり、より不利となるのに対して、ジチアン誘導体では C-S 結合が C-C より長いので、エカトリアル攻撃の際の歪が小さくなり、逆にアキシャル攻撃は不利となる。グニリヤール反応の場合は、これに環の他の部分との立体反発が加わることになり、選択性は低下するが、計算より求めた面選択性の比は実測値とよい一致を示す⁵⁸⁾。



最近正宗らによってC2軸を持ったキラルな2, 5-ジメチルボロラン **40** が非常に優れたカルボニル基の不斉還元剤であることが報告された⁵⁹⁾。反応速度の研究からこの反応では, 2, 5-ジメチルボロラニルメシラート **41** の存在が必須で, これがケトンの活性化(式11)と面選択性の向上に役だっていることが判った。

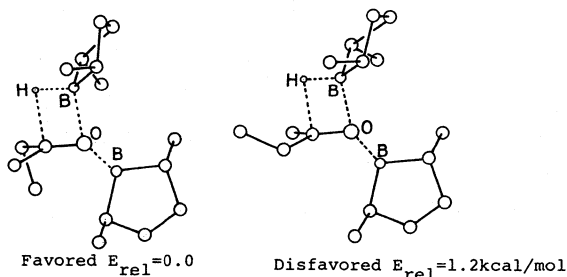


Fig. 9 Transition state structures for reduction of 2-butanone.

この事実に基づいて, 二分子のボランによるホルムアルデヒドとの反応の遷移状態の構造を求めたところ, 一分子のボランはルイス酸として働きケトンの孤立電子対に配位した構造が得られた。この構造をもとにして, **40** とメチルエチルケトンとの反応の遷移状態を計算したところ, R-アルコール, S-アルコールを与える遷移状態のエネルギー差が1.2kcal/molと求まった(図9)。この値から -9°C では82% e. e.であると計算され実測の80.3%を非常によく再現した⁶⁰⁾。

今まで見てきた事実は, 以下に述べる4つの設問とその解答に対するヒントを与えるものと思われる。

- 1) 反応の立体選択性を支配する因子は何か。
- 2) 簡単な系の反応で見出された選択性をより複雑な系へ応用できるか。
- 3) 置換基をどのように変えれば選択性の向上が得られるか。
- 4) 反応の立体選択性を予測できるか。

基質に対する試薬の接近の仕方によって立体化学がおお

よそ決定されると考えると第一の問題については *ab initio* 法による遷移状態の構造を決めることで解答が得られる。しかし第2問以降に関しては, 基質, 試薬のすべてを含んだ構造を求めねばならないことから, MM法を組み合わせるアプローチが威力を発揮することになる。MM法には, 電子的な効果があからさまには含まれていないが, 上に述べたように同法による遷移状態の構造とそのエネルギー差が実験値を再現していることは, 分子の他の部分は, 電子的には反応部位に大きな影響を与えていないことになる。あるいは成功した例はそのような系の反応を注意深く選んでいるとも言える。いずれにせよ, 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ところまでには至っていないし, 方法的にも文字通り木に竹を接ぐようなところが残るのは否めない。しかし反応部位に直接あるいは間接的に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さえすれば, 実際に我々が直面する複雑な有機化合物の反応性をも正しく評価できるとみられ, 計算の速さを考えても現時点では最も信頼性の高い方法になり得るものと思われる。

4. おわりに

MM計算はMO計算と異なり分子に内在する相互作用の本質に立ち入ることなく, 適当なパラメータを決めることで分子の状態を再現するものである。そのため基準になる状態に組み込まれていなかった因子, 例えば特定の官能基の共存下ではじめて生じるような相互作用のある系では信頼度が低い。また計算値の精度は基準となる実験値(またはMO計算値)の精度をこえることはない。従って複雑な化合物では数kcal/molの誤差が生じることも有り得る訳である。また基準データが基底状態に関するものであることから, 合成化学者が興味を持つような不安定な高エネルギー状態での計算値の精度も確かではない。このような制約にもかかわらず以上述べてきた例において実験との良い一致がえられたのは相互に比較した異性体間での誤差が打ち消しあった結果と解釈するのが妥当である。ある反応の解釈をMM計算を頼りに行う場合, その反応の反応機構全体に関する詳細な予備知識が不可欠であり, 計算値と実験値の一致自体が計算の妥当性の検定の性格を常に持っていると考えておく必要がある。MM計算から意味ある結果を得るためには細心の注意が必要であるが, 分子模型での分析で陥り易い欠陥(ファンデルワールス力や, ねじれの評価)を補う方法として, 最前線の研究のみならず今後は教育に

も大きな役割を果たすことになるのではなかろうか。

(昭和62年7月16日受理)

文 献

- 1) T. Clark, "A Handbook of Computational Chemistry" (1985), Wiley Interscience, New York
- 2) N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127 (1977); U. Burkert, N. L. Allinger, "Molecular Mechanics" ACS Monograph 177, 1982; 大沢映二, 竹内敬人訳 分子力学 (1985) 啓学社
- 3) 大沢映二, 有合化, **36**, 812 (1978)
- 4) 白浜晴久, 松本毅, 有合化, **43**, 205 (1985)
- 5) D. W. Moreland, "The Investigation of Organic Reaction Mechanisms with Molecular Mechanics" Ph. D. thesis, University of California, Berkely (1984); *Chem. Abst.*, **102**, 203385b (1985)
- 6) E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6015 (1985)
- 7) J. M. Takacs, K. G. Anderson, P. W. Newsome, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2542 (1987)
- 8) E. J. Corey, J. W. Ponder, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4325 (1984)
- 9) S. Masamune, P. Ma, R. E. Moore, T. Fujiyoshi, C. Jaime, E. Osawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 261
- 10) E. Osawa, H. Musso, "Topics in Stereochemistry" **13**, 117 (1982); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **22**, 1 (1983)
- 11) L. A. Paquette, G. Klein, C. W. Doecke, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1595 (1978)
- 12) K. Suzuki, T. Masuda, Y. Fukazawa, G.-i Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3361 (1986)
- 13) G. Aranda, J.-M. Bernassau, M. Fetizon, *J. Org. Chem.*, **42**, 4256 (1977)
- 14) H. Shirahama, E. Osawa, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3208 (1980)
- 15) W. C. Still, *ibid.*, **101**, 2493 (1979)
- 16) E. J. Corey, P. B. Hopkins, S. Kim, S.-e. Yoo, K. P. Nambiar, J. R. Falck, *ibid.*, **101**, 7131 (1979); E. Vedejs, D. M. Gapinski, *ibid.*, **105**, 5058 (1983)
- 17) W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron*, **37**, 3981 (1981); W. C. Still, L. J. MacPherson, T. Harada, J. F. Callahan, A. L. Reingold, *ibid.*, **40**, 2275 (1984)
- 18) T. M. Bare, N. D. Hershey, H. O. House, C. G. Swain, *J. Org. Chem.*, **37**, 997 (1972)
- 19) W. C. Still, S. Murata, G. Revial, K. Yoshihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 625 (1983)
- 20) T. Takahashi, Y. Kanda, H. Nemoto, K. Kitamura, J. Tsuji, Y. Fukazawa, *J. Org. Chem.*, **51**, 3394 (1986)
- 21) T. Takahashi, H. Nemoto, Y. Kanda, J. Tsuji, Y. Fujise, *ibid.*, **51**, 4316 (1986)
- 22) W. C. Still, V. J. Novack, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1148 (1984)
- 23) W. C. Still, A. G. Romero, *ibid.*, **108**, 2105 (1986)
- 24) S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *ibid.*, **108**, 2106 (1986)
- 25) J. A. Marshall, J. Grote, J. E. Audia, *ibid.*, **109**, 1186 (1987)
- 26) F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4609 (1984)
- 27) S. L. Schreiber, H. V. Meyers, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 8274 (1986)
- 28) D. W. Moreland, W. G. Dauben, *ibid.*, **107**, 2264 (1985)
- 29) H. E. Zimmerman, L. W. Linder, *J. Org. Chem.*, **50**, 1637 (1985); K. Mikami, T. Nakai, "Proceedings, 8th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry" (Kobayashi, M., ed) Elsevier Science Publisher, Amsterdam, in press.
- 30) J. S. Binkly, M. J. Frish D. J. DeFrees, K. Raghvachari, R. A. Witeside, H. B. Schlegel, E. M. Fluder, J. A. Pople, GAUSSIAN 82, Carnegie-Mellon University, Pittsburg, PA, 1982
- 31) K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science*, **231**, 1108 (1986)
- 32) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 734, 738; *ibid.*, **1977**, 77
- 33) M. N. Paddon-Raw, N. G. Rondan, 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)
- 34) H. B. Burgi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, 460 (1975); H. B. Burgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.*, **16**, 153 (1983)
- 35) K. C. Cole, D. F. R. Gilson, *J. Mol. Struct.*, **82**, 71 (1982)
- 36) U. Burkert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 572 (1981); N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2436 (1981)
- 37) H. C. Brown, W. J. Hammar, J. H. Kawakami, I. Rothberg, D. L. Vander Jagt, *ibid.*, **89**, 6381 (1967)
- 38) P. v. R. Schleyer, *ibid.*, **89**, 701 (1967)
- 39) R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, N. L. Allinger, *ibid.*, **102**, 3951 (1980)
- 40) S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *ibid.*, **98**, 4054 (1976)
- 41) O. S. Tee, J. A. Altmann, K. Yates, *ibid.*, **96**, 3141 (1974)

- 42) J. Hine, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **15**, 1 (1977)
- 43) N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, P. Caramella, J. Mareda, P. H. Mueller, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4974 (1982)
- 44) K. N. Houk, N. G. Rondan, F. K. Brown, W. L. Jorgensen, J. D. Madura, D. C. Spellmeyer, *ibid.*, **105**, 5980 (1983)
- 45) F. K. Brown, K. N. Houk, *ibid.*, **107**, 1971 (1985)
- 46) F. K. Brown, K. N. Houk, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4609 (1984); *ibid.*, **26**, 2297 (1985)
- 47) T. Takahashi, K. Shimizu, T. Doi, J. Tsuji, Y. Fukazawa, 第51回有機合成シンポジウム講演予稿集, 東京 (1987) p. 17
- 48) A. E. Dorigo, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 3698 (1987)
- 49) A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron*, **37**, 3073 (1981); G. Stork, "Current Trends in Organic Synthesis" (H. Nozaki ed), p. 359 (1982) Pergamon Press.; D. J. Hart, *Science*, **223**, 883 (1984)
- 50) A. L. J. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 373 (1985); *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3925 (1985)
- 51) A. P. Kozikowski, A. K. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5788 (1982); V. Jager, R. Schohe, E. F. Paulus, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5501 (1983)
- 52) K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jager, R. Schohe, F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3880 (1984)
- 53) K. N. Houk, H.-Y. Duh, Y.-D. Wu, S. R. Moses, *ibid.*, **108**, 2754 (1986)
- 54) K. N. Houk, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, J. T. Metz, M. N. Paddon-Row, *Tetrahedron*, **40**, 2257 (1984)
- 55) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952)
- 56a) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 112
- b) G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1367 (1967)
- c) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199; M. Cherest, H. Felkin, *ibid.*, **1968**, 2205
- d) N. T. Anh, "Topics in Current Chemistry", **88**, 145 (1980)
- 57) W. T. Wipke, P. Gund, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8107 (1976); D. F. DeTar, C. J. Tenpes, *ibid.*, **98**, 4567 (1976); P. Muller, J. Blanc, J. P. Perlberger, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1418 (1982)
- 58) Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 908 (1987)
- 59) T. Imai, T. Tamura, A. Yamamura, T. Sato, T. A. Wollmann, R. M. Kennedy, S. Masamune, *ibid.*, **108**, 7402 (1986)
- 60) S. Masamune, R. M. Kennedy, J. S. Petersen, K. N. Houk, Y.-D. Wu, *ibid.*, **108**, 7404 (1986)

勤務先・住所などの変更についてお願い

住所、勤務先などに移動のあった場合は下記ひな型に従い「はがき」でご連絡下さるようお願い致します。変更通知のない場合は当協会からの諸通知や、会誌などが届きません。会員諸氏のご協力をお願い申し上げます。

会 員 No.	氏 名	
新・勤務先(所在地) 〃 郵便番号ならびに電話番号	旧	
新・住 所(自宅) 〃 郵便番号ならびに電話番号	旧	
◎連絡先は○を付けご指定下さい。		

あて先 有機合成化学協会 会員係 106 東京都港区麻布台 2-2-12 三貴ビル
特にお願!!

会社の寮、公営・(集合)住宅等の入居者は名称、棟号、室番号まで住所を明記して下さい。