

2-Pyridone の互変異性の分子軌道法による研究の変遷

葛谷昌之¹⁾, 野口章公¹⁾, 大野弘深¹⁾, 奥田高千代¹⁾

岐阜薬紀要 (1984) 33 : 16-25

要約 : 2-Pyridone 互変異性平衡の分子軌道法による研究の変遷を紹介する。溶液中で pyridone form が圧倒的濃度を占めるという実験結果を基に、確実視されていた pyridone form のより大きな安定性は、当時主流的な計算法であった π -電子分子軌道論によって再現され、理論的にも支持が得られていた。しかし、1973年の P. Beak による "2-pyridone form と 2-pyridinol form との間には、本質的なエネルギー差がない" という実測値の論文報告を契機に、両互変異性体間のエネルギー差の縮小に向けて、再び分子軌道法による研究が再燃し、全原子価電子を扱う半経験的分子軌道法による計算結果が多数報告された。そして1980年代に入りようやく、高度な非経験的分子軌道法 (*ab initio* 法) によってその実測値が再現されるようになった。さらに、pyridone 互変異性平衡に与える置換基効果の分子軌道法による研究の一端にも言及する。

索引用語 : 互変異性平衡, 2-pyridone, 2-pyridinol, 分子軌道計算, 置換基効果 (文35)

Advances in Molecular Orbital Studies on Tautomeric 2-Pyridones

MASAYUKI KUZUYA, AKIHIRO NOGUCHI, HIROMI OHNO and
TAKACHIYO OKUDA

Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ. (1984) 33 : 16-25

Abstract : The molecular orbital (MO) studies on tautomeric 2-pyridone have been reviewed : The greater stability of the pyridone form which was widely believed based on the experimental fact that the tautomeric equilibrium lies far to the pyridone form in solution had theoretically been reproduced by π -SCF MO calculations. However, in 1973, P. Beak has reported the experimental observation that there is no significant difference in fundamental stabilities of the tautomers in the gas phase. Since then, the efforts have been made for minimizing the difference in such stabilities by semiempirical MO calculations. And, it is not until the early 1980's that the precise energy difference has been reproduced by sophisticated *ab initio* calculations. Further, the MO studies of the substituent effect on the tautomeric equilibrium have also been introduced.

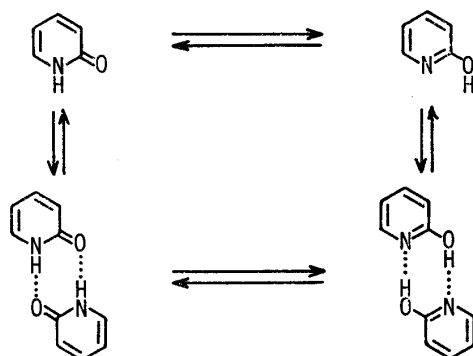
Keyphrase : tautomeric equilibrium, 2-pyridone, 2-pyridinol, molecular orbital calculation, substituent effect (Ref 35)

- 1) 岐阜薬科大学薬品物理化学教室
岐阜市三田洞東5丁目6-1
- 1) Department of Pharmaceutical Physical
Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
6-1, Mitahora-higashi 5 chome, Gifu 502

Received March 1, 1984
The Annual Proceedings of Gifu Pharmaceutical
University,
ISSN 0434-0094, CODEN : GYDKA 9

1. はじめに

ラクタム—ラクチム互変異性は，生体内の化学反応に重要な関連をもつものと考えられ，古くから数多くの研究がなされてきた。中でも，含窒素複素環系化合物の互変異性において最も基本的な化合物である 2-pyridone—2-pyridinol 互変異性については，古くから興味をもたれ実験および理論の両面にわたり今なお活発に研究が行なわれている。



一般に，多くの 2-pyridone 類は結晶中および溶液中において主として pyridone form として存在しており，¹⁾ 1970年代前半まで，本質的に pyridone form が安定な構造であると理論的にも信じられていた。²⁻⁴⁾ しかし，1973年，P. Beak らにより気相中での平衡が IR および UV スペクトルによって調べられ，両互変異性体間のエネルギー差として $\Delta H = 0.3 \pm 2.5$ kcal/mol が得られ，両互変異性体の安定性にほとんど差のないことが報告された。⁵⁾ この結果は，彼が後の総説表題⁶⁾ に用いたようにまさしく “Old Problems-New Answers” であり，互変異性に関する研究，特に分子軌道法による計算結果の再評価が訴えられ，2-pyridone-2-pyridinol 互変異性の理論的研究が再燃した。

分子軌道法は構造・物性・反応化学等，化学の多くの分野で理論的研究法として大いに役立ってきているが，互変異性に関しては実験的測定が困難な不安定型互変異性体の物理化学的性質についての知見が得られ，特に有益な研究方法の一つと考えられ，多くの研究報告例がある。

2-pyridone の互変異性に対する分子軌道法による研究は，P. Beak の論文が発表される以前においてはほとんど π -電子理論によるものであり，それらの計算結果はカルボニル酸素が共役系へ参加した形となることを示し，実験事実とよく対応しているものと受けとめられていた。その後，P. Beak の論文の発表の時期と相前後して使われ始めた半経験的分子軌道法により，計算結果の信頼性に対する考慮が払われつつ種々計算が行なわれたが，実測値のエネルギー差を高い精度で再現することはできなかった。そして分子軌道計算法の高度化と電子計算機の進歩に伴って，ようやく最近，高度な非経験的分子軌道法 (*ab initio* 法) によって実測値とよく一致した結果が得られるようになり，2-pyridone の互変異性のエネルギー差の理論的再現という意味で完成の域に達したといえる。

現在まで，2-pyridone を含めた互変異性に関するすぐれた総説はいくつか知られている。¹⁾ しかし，分子軌道法による研究推移をまとめたものは見当たらない。そこで，分子軌道法による 2-pyridone の互変異性平衡の研究に着目して，その変遷を紹介する。また著者らは数年前より，2-pyridone およびその関連化合物に関する物理化学的基礎研究を続けてきているが，⁷⁻¹⁰⁾ その一環として互変異性支配に対する置換基効果の解明は互変異性のより広範な化学的理解に役立つとの考えに基づき，分子軌道法による研究を行なっている。¹¹⁻¹⁴⁾ 置換 2-pyridone 類の互変異性に対する置換基効果の分子軌道法による組織的基礎研究は著者らが最初であり，その研究結果の興味ある知見

の一端も合わせて紹介する。

2. 分子軌道法による 2-pyridone—2-pyridinol 互変異性に関する研究論文

1983年までに文献に現われた、分子軌道計算による 2-pyridone—2-pyridinol 互変異性平衡を扱った論文を年代順に整理し、Table 1 に、用いられた計算法と得られた両互変異性体間のエネルギー差 (ΔH°) を掲げた。

Table 1. Calculated enthalpy differences (ΔH°) in tautomeric 2-pyridone

| Method | Remarks | ΔH° (kcal/mol) | Ref. |
|---|--|-----------------------------|----------|
| Hückel MO | Pullman's parameters | 37.6 | (2) |
| π -SCF, PPP | | 117.4 | (3) |
| π -SCF | variable β approximation and σ polarization | 11.9 | (4) |
| Hückel MO | Streitwieser's parameters | -38.2 | (19) |
| π -SCF | optimized geometry | -97.5 | (20) |
| MINDO/2 | π -SCF optimized geometry | 17.0 | (20) |
| MINDO/2 | Dewar's π -SCF geometry | 13.6 | (20) |
| CNDO/2 | with r(C-O) and r(O-H) adjusted | -11.3 | (21) |
| MINDO/2 | equilibrium geometry | -17.2 | (22) |
| CNDO/2 | MINDO/2 equilibrium geometry | - 1.1 | (22) |
| MINDO/1 | above equilibrium geometry | -41.3 | (22) |
| Extended Hückel MO | above equilibrium geometry | 44.0 | (22) |
| CNDO/2 | equilibrium geometry | -33.9 | (23) |
| <i>ab initio</i> (STO-3G) | CNDO/2 equilibrium geometry | -22.4 | (23) |
| <i>ab initio</i> (IBMOL) | above equilibrium geometry | -12.2 | (23) |
| MINDO/3 | | 3.1 | (24) |
| CNDO/2 | | -31.0 | (24) |
| MINDO/3 | equilibrium geometry | 3.8 | (24) |
| NDDO | | -10.4 | (25) |
| MINDO/2 | | - 4.6 | (25) |
| MNDO | equilibrium geometry | - 9.8 | (25, 26) |
| <i>ab initio</i> (STO-3G) | MNDO equilibrium geometry | -12.9 | (25) |
| CNDO/2 | | -38.8 | (12) |
| MINDO/3 | | - 0.7 | (12) |
| <i>ab initio</i> (Clementi's (7s, 3p/3s)) | CNDO/2 equilibrium geometry with optimization of NH and OH bonds | -12.4 | (30) |
| <i>ab initio</i> (Clementi's (7s, 3p/3s)) | | - 8.3 | (31) |
| <i>ab initio</i> (Clementi's (7s, 3p/3s)) | | -31.7 | (31) |
| <i>ab initio</i> (3-21G) | equilibrium geometry | 1.7 | (32) |
| <i>ab initio</i> (STO-3G) | equilibrium geometry | -15.4 | (33) |
| <i>ab initio</i> (3-21G) | <i>ab initio</i> (STO-3G) equilibrium geometry | 2.0 | (33) |
| <i>ab initio</i> (3-21G) | equilibrium geometry | 1.7 | (33) |
| <i>ab initio</i> (6-31G) | <i>ab initio</i> (3-21G) equilibrium geometry | 2.1 | (33) |
| <i>ab initio</i> (6-31G*) | above equilibrium geometry | 0.6 | (33) |
| <i>ab initio</i> (6-31G) | with MP2 perturbation theory, above equilibrium geometry | 2.9 | (33) |
| <i>ab initio</i> (6-31G**) | <i>ab initio</i> (3-21G) equilibrium geometry | - 1.0 | (34) |

この種の研究に用いられてきた分子軌道計算法も，当然ながら，MO 計算の近似法高度化の歴史に沿っている。MO 法の詳しい計算法の手続きについて述べることは本稿の目的ではないので省略するが，MO 法は近似の程度によって Table 2 に示したように大別される。

Table 2.

| 計 算 法 | 通 称 名 | 取り扱う電子 | 電子間反発項の考慮 | 提唱年 |
|-----------|---------------------------------|-----------|-----------|-------------------|
| 経験的分子軌道法 | 単純 Hückel 法 | π -電子 | — | 1931 |
| | 拡張 Hückel 法 | 全原子価電子 | — | 1963 |
| 半経験的分子軌道法 | PPP 法 ^a | π -電子 | + | 1953 |
| | CNDO/2 法 ^b | 全原子価電子 | + | 1965 |
| | MINDO/3 法 ^c | 全原子価電子 | + | 1976 |
| | MNDO 法 ^d | 全原子価電子 | + | 1979 |
| 非経験的分子軌道法 | <i>ab initio</i> 法 ^e | 全電子 | + | 1969 ^f |

a) Pariser-Parr-Pople の π -SCF 法 b) Complete Neglect of Differential Overlap

c) Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap d) Modified Neglect of Diatomic Overlap
e) (from the beginning) f) STO-3G minimal basis set

Table 1 の両互変異性体間の安定性差をみってみると過去 1～2 年間に実施された高度に洗練された *ab initio* 法による計算結果を除くとその定性的な安定性も含め，非常に大きなバラツキがあることがわかる。この事実は比較的大きな分子の構造・物性・反応等を論ずる量子化学の主流的計算法が半経験的分子軌道法(*ab initio* 法が増えつつあるが)であり，それら多くの問題を成功裡に解決し貢献してきていることを考えるときこの種の問題に対する理論的研究の困難さを示しているといえよう。

以下の章では pyridone-pyridinol 互変異性平衡の研究がどのように進んできたかを分子軌道法の発展の流れに沿って追うことにする。

3. π -電子分子軌道法による研究

2-pyridone を含め含窒素複素環化合物の互変異性に対し，最初に分子軌道法を用いて理論的研究を行なったのは，S. F. Mason であった。¹⁵⁾ 彼は互変異性平衡定数がイオン化定数と関係するという考えに基づいて，Hückel 法を用いて pyridone form の窒素原子上の π -電子密度がイオン化定数より求めた平衡定数と相関することを示した。しかし，各互変異性体の相対的な安定性についての分子軌道法による結果については言及されなかった。彼が示したイオン化定数と平衡定数との相関式はその後の多くの互変異性に関する実験的および理論的研究の一つの指針となり，Hückel 法を用いた類似の論文はその後にもいくつか報告された。¹⁶⁻¹⁸⁾

分子軌道法により 2-pyridone の各互変異性体のエネルギーが計算され，そのエネルギー差が示されたのは S. F. Mason の論文の10年も後のことであった。1968年，H. J. Gold は分子軌道法による二官能性触媒能に関する研究論文の中で，Hückel 法により 2-pyridone および 2-pyridinol の π 電子エネルギーを計算し，pyridone form が安定型であることを示した。²⁾ さらにその翌年に L. Paoloni らによって電子反発エネルギーもあらわに考慮する半経験的 π -SCF 計算 (PPP 法) においても類似の結果が示され，³⁾ 実験事実とよく一致していると受けとめられていた。しかしながら互変異性体間の分子構造はかなり異なり，互変異性に伴う σ -結合のエネルギー変化は無視できないと考えられるにもかかわらず，L. Paoloni らの PPP 計算は各互変異性体の構造としてピリジン等を参考にして適当に決めたものを用いた π -電子分子軌道法であり，計算から得られるエネルギーの構造依存性については関心が払

われていなかった。最初に σ -結合エネルギー変化を考慮して計算を実施したのは M. J. S. Dewar であった。⁴⁾ 彼は π -SCF 理論に σ 分極の効果を取り入れるとともに、構造変化に伴う共鳴積分 β 値の変化を計算に取り込むことにより geometry optimization を行ない、多くの含窒素複素環化合物における各互変異性体のエネルギー差を計算した。その結果、 σ -結合エネルギー変化を考慮しても pyridone form が安定であることが示されるとともに、得られた構造は X線結晶解析により得られている構造と良く一致したものであった。このアメリカ化学会誌 (JACS) における彼の論文は多くの異項環化合物の互変異性体間の安定性差異について実験事実 (溶液中) と合致した結果を与えており、互変異性の理論的研究における洗練された一方法として受け入れられ、当時の成書、総説にみられるように、本質的に pyridone form が安定型であるという概念をより定着させた。一方、このような π -電子のみを扱う Hückel 法や π -SCF 法による互変異性の問題の計算結果の信頼性に疑問を投げかける論文がなかったわけではない。すなわち、J. Kuthan らは、Hückel 法はそのエネルギーが用いるパラメーターに大きく依存するため信頼性に乏しいということを示した。¹⁹⁾ また H. G. Benson らは、 π -SCF 計算における一中心積分に関するパラメーターは共役系炭化水素の実験値から決められており複素共役系においては大きく異なる可能性があるため、互変異性体間のエネルギー差の比較等への安易な適用に対する危惧を表明した。²⁰⁾ また、彼は論文の中で分子軌道法の問題や信頼性を問題にとりあげ、用いる構造や方法の違いにより結果が大きく変わることを示した。事実、彼は 2-pyridone—2-pyridinol 互変異性における π -SCF 分子軌道計算において、用いた構造の違いから初めて pyridinol form が安定となる結果を得た。しかしながら、pyridone form が安定型であるという実験事実は溶液中での測定結果であり、極性分子構造部位をもつ互変異性化合物の分子間相互作用 (自己二量化・溶媒和等) は大きいにもかかわらず、真空ガス状態中の単独物質に相当する分子軌道計算結果との“場”に対する相違について指摘した論文が皆無であったのは特筆すべきことである。

このように、1970年代初頭までは pyridone form の安定性が実験事実として確実視されており、その安定性は二・三の不備な点の指摘はあったものの π -電子理論によって裏づけられていたといえる。電子計算機の能力の制限等から主流であった π -電子理論による分子軌道計算法も、その後の計算機の発達に伴って電子反発項もあらわに考慮した全原子価電子を扱う半経験的分子軌道計算法が盛んに用いられ始め、当然、互変異性に関する理論的研究の計算法もそれら半経験的分子軌道法を用いるものに移行していった。

4. 全原子価電子を扱う半経験的分子軌道法による研究

2-pyridone の互変異性に関する電子反発項をあらわに考慮した全原子価電子を扱う半経験的分子軌道法による研究としては、まず、前章に述べた H. G. Benson らによる PPP 法との比較のために行なわれた MINDO/2 法による計算²⁰⁾ と、M. Berndt らによる CNDO/2 法による計算²¹⁾ があげられる。H. G. Benson らによる MINDO/2 法の計算結果は π -SCF 法⁴⁾ と同様に pyridone form が安定型 (13.6 kcal/mol) であることを示した。一方、M. Berndt らは各互変異性体のエネルギーに対するアミドあるいはイミド部位の構造依存性に着目して CNDO/2 法の計算を行ない、pyridinol form が安定型 (-11.3 kcal/mol) であるという結果を得た。²¹⁾ 分子軌道法の近似法の高度化が皮肉にもその混乱をもたらす結果となった。しかしながら、当時、pyridinol form の環部位の構造が正確に知られていなかったことより、これら相反する計算結果に対する評価について判断を下すことはできなかった。

そして1973年、P. Beak らにより両互変異性体間のエネルギー差の実測値が報告され、両者の安定性に本質的な差がほとんどなく、無極性溶媒中で pyridone form が観察されるのは自己二量化によることなどが報告されるとともに量子化学計算結果の再評価の必要性が強調された。⁶⁾

一方、同年にはアメリカ、インディアナ大学に科学技術計算に用いられる大型コンピューター用プログラムの相互

利用組織 (QCPE) が設立され，アメリカはもとより共産圏諸国も含め世界各国の研究者にとって量子化学計算が容易に実施可能となった。その結果 分子軌道計算の研究論文も飛躍的に増加し始めた。事実 2-pyridone-2-pyridinol 互変異性を一つとってみても Table 1 に示されたように，半経験的分子軌道法による多くの計算が先を競って報告された。また，この時期より計算に用いる構造依存性についての問題を解決するために **geometry optimization** が半経験的分子軌道法に組み入れられるようになり，その計算結果は用いた分子軌道法の信頼性の尺度として解釈されるようになった。

1975年，M. L. Tosato らは MINDO/2 法により **geometry optimization** を行ない，pyridinol form が約17 kcal/mol より安定であることを示した。²²⁾ そしてその安定性はこの同じ **optimized geometry** を用いた CNDO/2 法や MINDO/1 法によっても示され，P. Beak らの実験結果において示された pyridinol form の大きい存在比と定性的に一致した傾向であると解釈された。また，これらの結果と比較する意味で，拡張 Hückel 法の計算も行なわれた。²²⁾ 主にカルボニウムイオン等の電子欠乏化学種の構造・反応性等によく用いられた本計算法も互変異性問題においては，単純 Hückel 法の計算結果と類似のものであった。その後 CNDO/2 法，²³⁾ MINDO/3 法，²⁴⁾ さらに MNDO 法^{25,26)} による **geometry optimization** の計算が1970年代後半に次々と報告され，それらの結果は大部分 pyridinol form が安定型をとるという傾向がみられ，その結果の信頼性・評価に対して議論が続いた。しかし一般的には CNDO/2 法は pyridinol form の安定性を過大評価し，MINDO/3 法はこれら半経験的な方法の中では最も実測値に近いエネルギー差を与えること，そして MNDO 法は種々の含窒素複素環ヒドロキシ化合物の互変異性に対しおおむね正しい結果を与えることが示された。また，これらの方法により得られた pyridone form の構造は X線結晶解析により得られている構造とよく一致するものであった。

一方，P. Beak らの報告^{5,6)} により，その互変異性平衡における自己二量化や溶媒効果等のいわゆる "molecular environment" の影響の重要性についての認識も一段と高まり，その相互作用系を一つの分子として扱う "super-molecular" の半経験的分子軌道計算による研究もいくつか行なわれた。例えば，水素結合系に対する CNDO/2 法による計算はいくつか成功をおさめており，この各互変異性体と水分子との相互作用の計算においても pyridone form がその水素結合により，より大きい安定化エネルギーを得ることや，その大きな双極子能率により極性溶媒中でより安定となることが示され，実験事実とよく一致した結果を示した。^{23,27)} さらに，互変異性機構と考えられている環状水素結合形成(自己二量化)による double proton transfer 機構も，2-pyridone-H₂O 系に対する CNDO/2 計算においてその活性化エネルギーが非常に低いことが示されることにより裏づけられた。²⁸⁾

5. 非経験的分子軌道法 (*ab initio*) による研究

前章で述べた半経験的分子軌道法は，十分な精度で互変異性体間のエネルギー差の実測値を再現することはできなかった。また，その結果の信頼度も十分なものではなかった。近年における計算機の急速な発達では全電子を扱ういわゆる *ab initio* 法による計算を可能にした。本計算法においては電子1ヶ増加するごとに計算量が $10^3 \sim 10^4$ 倍増加するため，膨大な計算を必要とする。このため，初期の *ab initio* 計算はもっぱら半経験的分子軌道法の **geometry optimization** によって得られていた分子構造，いわゆる "equilibrium geometry"²⁹⁾ を採用して行なわれた。1978年，M. Cignitti らは 2-pyridone-2-pyridinol の互変異性問題に対し，最初に *ab initio* 計算を実施した。彼らは CNDO/2 法の equilibrium geometry を用い，minimal basis set である STO-3G 基底をもつ *ab initio* SCF 計算および Clementi's gaussian function を基底にもつ *ab initio* IBMOL 計算を実施し，その比較を行なった。²³⁾ その結果，両方法とも CNDO/2 法の結果をある程度改善したが，やはり pyridinol form が安定型 (-22.4 kcal/mol, -12.2 kcal/mol) となることが示された。また類似の計算は，G. La Manna によって報告された。³⁰⁾ -

方, C. Krebs らは MNDO 法による equilibrium geometry を用い類似の結果を得た。²⁵⁾ このように *ab initio* 法による計算においても用いる分子構造が固定構造であるとき半経験的分子軌道法の結果と大差がないことが示され, *ab initio* 法においてもその geometry optimization の必要性が示唆された。またその必要性は J. S. Kwiatkowski による C-O および O-H 結合の長さを変化させて行なった計算において明確に示された。³¹⁾

ab initio 法の geometry optimization は莫大な計算量を伴うがこの種の計算結果が最近 2 年間に次々発表された。1982年に M. J. Scanlan らは, 3-21G split-valence basis set を用い full geometry optimization を行ない $\Delta H = -7.4$ kJ/mol と約 10 kJ/mol の精度で実測値を再現し, またその basis set が STO-3G basis set よりもすぐれていることも示された。³²⁾ また, H. G. Schlegel らは STO-3G basis set および MNDO 法による equilibrium geometry を用い, 種々の基底関数をもつ *ab initio* 法の計算結果の比較を行なった。その結果, 大きな double zeta plus polarization basis set や電子相関を取り入れた計算において $\Delta H = 1.2 \pm 0.6$ kcal/mol の値を得, さらにこの値に零点振動エネルギーの補正を加え, $\Delta H = 0.4$ kcal/mol と実験値と一致した値を得た。彼らの結果から, 信頼し得る分子構造は MNDO 法の equilibrium geometry あるいは STO-3G 基底をもつ *ab initio* 計算により十分得られるが, 互変異性体間のエネルギー差は上述のように polarization を含むような大きな基底関数をもち, かつ電子相関を考慮した *ab initio* 計算が必要であることが示された。³³⁾ そして, 1983年には再び M. J. Scanlan らにより 3-21G basis set を用い geometry optimization を行なった結果が報告され, 10 kJ/mol の精度で両互変異性体間のエネルギー差が示され, さらに, その構造を用いた 6-31G** basis set (polarization を含むもの) での計算においては, 1 kJ/mol の精度でエネルギー差 $\Delta H = -4.2$ kJ/mol が計算された。³⁴⁾

このようにして, 2-pyridone の互変異性に関する分子軌道法による研究は, 大きな基底をもつ高度に洗練された非経験的分子軌道法によって互変異性体間のエネルギー差の実測値が得られるようになった。

しかし本章での研究の紹介からもわかるように, *ab initio* 法においても用いる基底関数によってその精度には非常に大きな差があり “*ab initio* 法” というレッテルが信頼性への代名詞とならないことを付記しておく。

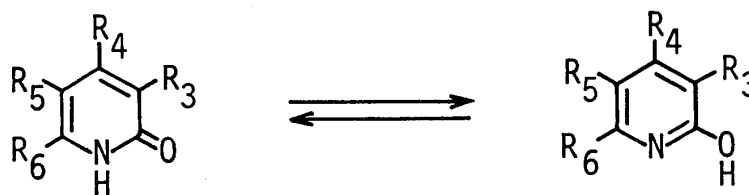
6. 2-Pyridone—2-pyridinol 互変異性平衡における置換基効果の分子軌道法による研究

前章までに紹介した 2-pyridone の分子軌道法による研究は, その非置換体における互変異性体間のエネルギー差の再現に主眼がおかれていた。本章では, 種々の置換 2-pyridone 類における置換基の互変異性平衡支配に与える影響と作用因子について, 著者らの研究から得られている二・三の知見を紹介する。

2-pyridone 類の互変異性平衡に対する置換基効果としては, 6-位にハロゲン原子やメトキシル基を有する化合物において pyridinol form の存在比が大きいことが実験的に知られているが,³⁵⁾ その作用因子については今だ不明な点が多く残されている。

互変異性体間の正確なエネルギー差に対する半経験的分子軌道法の適用は, その信頼性が欠けるという問題点があるが, その置換基効果の研究においては比較的大きい分子量をもつ化合物の数多い計算が必要であり, 高度な *ab initio* 法を用いての研究は容易なことではない。著者らは, 半経験的分子軌道法によって互変異性体間の正確なエネルギー差は得られなくとも, 互変異性平衡に与える置換基効果を非置換体に対する相対値によって見積ることは可能で十分価値ある知見が得られるものと判断し, 種々の置換位置にメチル基, シアノ基, およびメトキシル基を導入した 2-pyridone 類と 2-pyridinol 類について半経験的分子軌道法による計算 (CNDO/2, MINDO/3) を実施した。

まず, 実験的に互変異性平衡が 2-pyridinol に傾くことがよく知られている 6-極性置換体について, 両互変異性体のそれぞれの X 線結晶解析により得られている固定構造を用いて, CNDO/2, MINDO/3 法の計算を行なった。その結果, CNDO/2 法は互変異性平衡に与える置換基の相対的効果を再現しなかったが MINDO/3 法は定性的で



はあるが再現し，互変異性体における置換基効果においても MINDO/3 法がよりすぐれていることが示された。したがって以後，MINDO/3 法を用いて種々の置換体の geometry optimization を実施した。

Figure 1 は，計算によって得られた生成熱 (H) の非置換体に対する相対値 (ΔH) を窒素の全電子密度の同様の相対値 (ΔQ_N) に対してプロットしたものである。

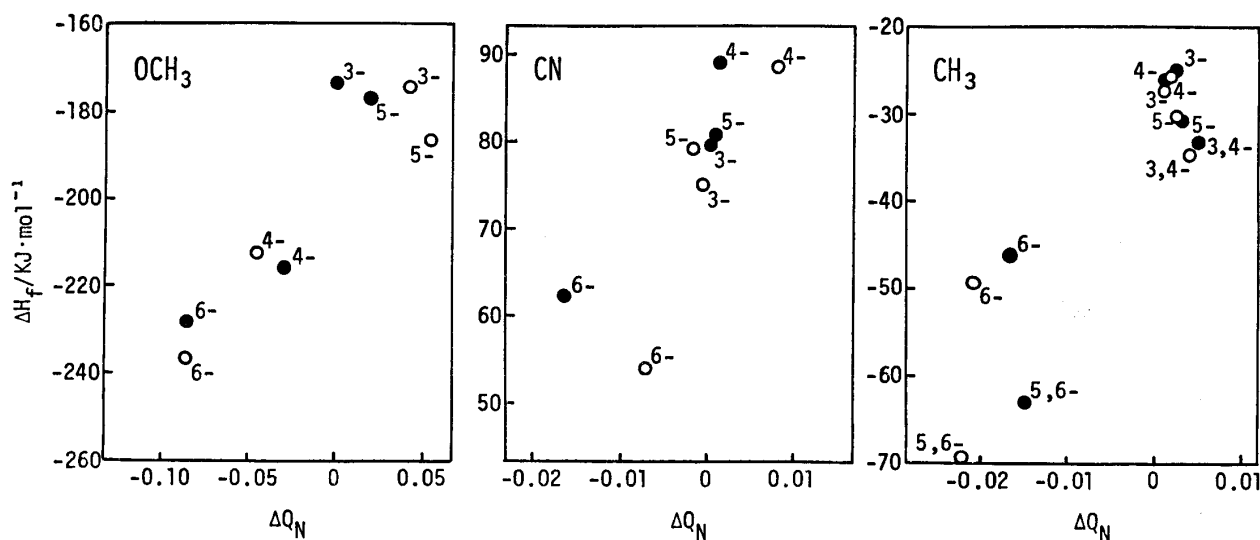


Fig. 1. Plots of the differential heat of formation (ΔH_f) vs. the differential N-atomic charge (ΔQ_N) exerted by substituents. Filled and open symbols represent 2-pyridone and 2-pyridinol forms, respectively.

まず ΔH をみても，明らかに電子供与性基の導入はその置換位置にかかわらず両互変異性体とも安定化に作用し，電子吸引性基は逆に不安定化に作用していることがわかる。その中でさらに注目すべき点は，いずれの置換基においても 6-置換体が最も安定になることである。すなわち，電子供与性基の安定化効果は 6-位において最も大きく，電子吸引性基の不安定化効果は 6-位において最も小さいことを意味している。また，両互変異性体間で比較するとき，その効果の大きさは，2-pyridinol form においてより大きいことが示されている。これらの置換基効果を窒素原子の全電子密度との関係に着目すると，その安定性は比較的よく相関していることがわかる。したがってかかる置換基効果発現の因子は，明らかに炭素より電気陰性度が大きい窒素原子（大きいクーロン積分値と大きい共鳴積分値パラメーターをもつ）に係わるエネルギーが両互変異性体の安定性に大きく寄与することに帰因している。

一方，メチル置換体を見ても両互変異性体とも同様に 6-位置置換体が最も安定であり，かつ，その pyridinol form がより安定であることがわかる。さらに 5,6-ジメチル置換体はそのような効果をさらに大きくする傾向がみられる。これを置換基の導入による分子構造的変化の見地からみても，メチル基相互の "buttering effect"

により C₅—C₆ 結合が伸長し (二重結合性の低下) 電子のこの結合への局在化が弱まる結果, π -共役系の共鳴安定化がより増大したためとみることができる。しかし, このようなメチル置換体の UV スペクトルはその pyridinol form が本質的に安定型であるにもかかわらずなおかつ pyridone form のみが観察される。これは pyridone form の, より大きい会合力のために pyridone form の自己二量体が観測されることに由来している。互変異性平衡の機構が自己二量体における "double proton transfer" に基づくことから, これら誘導体の互変異性平衡が "molecular environment" に非常に鋭敏となる特性を生じ, 二・三の化学反応においてもその二官能性触媒能や Diels-Alder 反応性増大として実験的にも明確に示された。このような置換基効果とその作用因子の解明は多くの分子軌道計算結果の解析によって初めて明らかになったものであり, かかる知見はラクタム—ラクチム互変異性を含む, 生化学領域での化学修飾設計や含窒素複素環系での化学反応性制御の誘導体化設計にも有益な一つの指針となるものである。

7. 結 語

以上紹介してきたように, 我々に親しみある加溶媒反応場から逸脱した遊離単一分子を用いた, 互変異性体間のエネルギー差の理論的再現に多大の労力が払われてきた。しかし, このような基本的問題に対する理論的研究の価値は分子軌道計算法における信頼性の確認のためではなく, 生化学反応を含め, 溶液中における互変異性平衡をもつ系の分子間相互作用, 溶媒効果, さらに置換基効果のより正確な意義と役割の理解にも大いに貢献するものである。したがって, 今後, この種の研究対象はより大きな系の研究へと進展していくものと期待される。

引用文献

- 1) A. R. Katritzky, and J. M. Lagowski, "Adv. Heterocyclo. Chem.", Academic Press, New York (1963), Vol. 1, pp. 312-318; J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, and P. Linda, "Adv. Heterocycl. Chem., Suppl. 1". Academic Press, New York (1976), pp. 1-655.
- 2) H. J. Gold, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3402 (1968).
- 3) L. Paoloni, M. L. Tosato, and M. Cignitti, *Theor. Chim. Acta*, **14**, 221 (1969).
- 4) N. Border, M. J. S. Dewar, and A. J. Harget, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2929 (1970).
- 5) P. Beak, and F. S. Fry, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1700 (1973).
- 6) P. Beak, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 186 (1977).
- 7) M. Kuzuya, M. Ishikawa, T. Okuda and H. Hart, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 523 (1979).
- 8) M. Kuzuya, E. Mano, M. Ishikawa, T. Okuda, and H. Hart, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1613 (1981).
- 9) M. Kuzuya, E. Mano, M. Adachi, A. Noguchi, and T. Okuda, *Chem. Lett.*, **1982**, 475.
- 10) M. Kuzuya, M. Adachi, A. Noguchi, and T. Okuda, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2271 (1983).
- 11) M. Kuzuya, A. Noguchi, and T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
- 12) M. Kuzuya, A. Noguchi, and T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
- 13) M. Kuzuya, A. Noguchi and T. Okuda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 435.
- 14) M. Kuzuya, A. Noguchi, E. Mano, and T. Okuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
- 15) S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 674.
- 16) J. Kuthan, V. Skala, and J. Palecek, *Z. Chem.*, **8**, 305 (1968).
- 17) S. Ueda, and T. Amano, *Kyushu Sangyo Daigaku Kogakubu Kenkyu Hokoku*, **1978**, 127.

- 18) J. P. Gastmans, D. F. Gastmans, and M. H. M. Ferraz, *Electica Quim.*, **4**, 71 (1979).
- 19) J. Kuthan, and M. Ichova, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **36**, 1413 (1971).
- 20) H. G. Benson, and J. N. Murrell, *J. Chem. Soc. Faraday II*, **68**, 129 (1972).
- 21) M. Berndt, J. S. Kwiatkowski, J. Budzinski, and B. Szczodrowska, *Chem. Phys. Lett.*, **19**, 246 (1973).
- 22) M. L. Tosato, M. Cignitti, and L. Paoloni, *Gazz. Chim. Italiana*, **105**, 385 (1975).
- 23) M. Cignitti, and L. Paoloni, *Gazz. Chim. Italiana*, **108**, 491 (1978).
- 24) R. Czerminski, B. Lesyng, and A. Pohorille, *Int. J. Quant. Chem.*, **16**, 1141 (1979).
- 25) C. Krebs, H. J. Hofmann, H. J. Kohler, and C. Weiss, *Chem. Phys. Lett.*, **69**, 537 (1980).
- 26) J. Mireck, and A. Sygura, *THEOCHEM*, **3**, 85 (1981).
- 27) J. S. Kwiatkowski, and B. Szczodrowska, *Chem. Phys.*, **27**, 389 (1978).
- 28) A. Lledos, and J. Bertran, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 775 (1981).
- 29) J. A. Pople, and D. L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory", McGraw-Hill, New York (1970).
- 30) G. La Manna, *THEOCHEM*, **2**, 389 (1981).
- 31) J. S. Kwiatkowski, *Acta Physica Polonica*, **A55**, 923 (1979).
- 32) M. J. Scanlan, I. H. Hillier, and R. H. Davies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 685.
- 33) H. B. Schlegel, P. Gund, and E. M. Fluder, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5347 (1982).
- 34) M. J. Scanlan, I. H. Hillier, and A. A. MacDowell, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3568 (1983).
- 35) E. Spinner, and G. B. Yeoh, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 289, 296.