

京都大学審査博士学位論文

有機化合物の反応理論
に関連する二、三の研究

日本電信電話公社
電気通信研究所

今 村 詮

有機化合物の反応理論
に関連する二、三の研究

日本電信電話公社
電気通信研究所

今 村 詮

有機化合物の反応理論に関連する二，三の研究

目 次

緒 言	1
第 1 編 芳香族化合物の物性およびその反応性	5
第 1 章 芳香族化合物の電子状態と芳香族性	5
第 1 節 序 論	5
第 2 節 環化合物のエネルギーおよび π 電子分布の計算法	6
第 3 節 従来の芳香族性の解釈に対する批判	11
第 4 節 ASMO法 および摂動論による芳香族化合物の エネルギーの計算	13
第 5 節 芳香族化合物の π 電子分布	19
第 2 章 芳香族化合物の分子化合物の理論的取扱い	26
第 1 節 序 論	26
第 2 節 従来の分子化合物の理論的取扱いおよびその批判	27
第 3 節 非局在化法による分子化合物の取扱い	29
第 4 節 非局在化法と Mulliken の方法	33

第 3 章	芳香族化合物と銀イオンとよりなる分子化合物	37
第 1 節	序 論	37
第 2 節	芳香族炭化水素-銀イオンの分子化合物の非 局在化法による取扱い	38
第 3 節	ベンゼンおよびその誘導体の分子化合物	43
第 4 節	多縮合核芳香族化合物の分子化合物	46
第 4 章	芳香族化合物とヨウ素分子とよりなる分子化合物	49
第 1 節	序 論	49
第 2 節	芳香族炭化水素-ヨウ素分子化合物の 非局在化法による取扱い	50
第 3 節	ベンゼン-ヨウ素分子化合物の電子状態とその物性	54
第 4 節	多縮合核芳香族化合物とヨウ素の分子化合物	56
第 5 章	芳香族化合物の分子内 π 水素結合	59
第 1 節	序 論	59
第 2 節	π 水素結合の非局在化エネルギーの計算	60
第 3 節	ベンジルアルコールの分子内 π 水素結合	63
第 4 節	フェネチルアルコールの分子内 π 水素結合	66
第 6 章	Diels-Alder 型付加反応の理論的取扱い	69
第 1 節	序 論	69
第 2 節	Diels-Alder 型付加反応の理論的取扱い	69

第 2 編	飽和炭化水素および共役化合物骨格の電子状態とその物性	75
第 1 章	飽和化合物の分子軌道法による取扱い	75
第 1 節	序 論	75
第 2 節	飽和化合物および共役化合物骨格のASMO法的取扱い	76
第 3 節	ASMO法において用いられる積分	78
第 4 節	混成軌道の変化の分子軌道法的取扱い	80
第 2 章	飽和化合物のASMO法による取扱いとその電子状態	84
第 1 節	序 論	84
第 2 節	ASMO法において用いられた積分	84
第 3 節	メタンおよびエタンの電子状態	88
第 4 節	メタンおよびエタンのイオン化ポテンシャルと結合エネルギー	90
第 3 章	いわゆる不安定中間体「ベンザイン」の電子状態	94
第 1 節	序 論	94
第 2 節	ベンザインの構造とその単純LCAO法による取扱い	96
第 3 節	SP^2 混成軌道のベンザインのエネルギー	100
第 4 節	SP 混成の寄与を考慮したベンザインのエネルギー	102
第 3 編	有機化合物の電子状態とその生化学作用	107
第 1 章	有機化合物の発癌活性、制癌作用の理論的取扱い	107
第 1 節	序 論	107
第 2 節	発癌性物質と制癌性物質	108
第 3 節	発癌性物質、制癌性物質の活性と電子状態	110
第 4 節	生化学作用における反応性指数について	113

第 2 章	4-ニトロキノリン-N-オキシドの電子状態と発癌性	119
第 1 節	序 論	119
第 2 節	4-ニトロキノリン-N-オキシドおよびその関連 化合物の電子状態と発癌性	120
第 3 章	ウレタン化合物の電子状態と発癌性	126
第 1 節	序 論	126
第 2 節	ウレタン化合物の発癌性	126
第 3 節	ウレタンおよびその関連化合物の電子状態 とその発癌性	127
第 4 章	2-アセトアミドフルオレンの電子状態と発癌性	131
第 1 節	序 論	131
第 2 節	フルオレン、2-アミノフルオレンおよび 2-アセト アミドフルオレンの電子状態とその化学反応性	132
第 3 節	2-アセトアミドフルオレンの代謝産物の構造と電子状態	135
第 4 節	2-アセトアミドフルオレンおよびその関連化合物の 発癌性と電子状態	140
第 5 章	4-ジメチルアミノスチルベン ¹ の電子状態とその制癌性	146
第 1 節	序 論	146
第 2 節	4-ジメチルアミノスチルベンおよびその誘導体の 電子状態とその制癌性	147
第 6 章	発癌性物質および制癌性物質の生化学作用	158
第 1 節	序 論	158
第 2 節	発癌性化合物と体内成分との相互作用	158
第 3 節	発癌作用における立体条件とその臓器特異性	161
第 4 節	有機化合物の発癌活性と制癌活性	166
第 5 節	キノン構造と制癌性	171

第 7 章	フェニルエーテルコリンの電子状態と薬理作用	17
第 1 節	序 論	17
第 2 節	フェニルエーテルコリンおよびその誘導体の 電子状態とニコチン様活性(血圧上昇作用)	17
第 8 章	防 黴 剤 の 電 子 状 態 と そ の 性 能	18
第 1 節	序 論	18
第 2 節	キノリン-N-オキシド, ピリジン-N-オキシド誘導体 の電子状態と防黴活性	18
第 9 章	パラチオンの電子状態と殺虫作用	18
第 1 節	序 論	18
第 2 節	パラチオンおよびその関連化合物の電子状態 とその殺虫作用	18
第 10 章	A T P 等 の い わ ゆ る ‘高 エ ネ ル ギ ー’ 結 合 の 電 子 状 態 とその生化学作用	19
第 1 節	序 論	19
第 2 節	A T P の 生 体 内 に お け る 特 異 性 と 金 属 キ レ ー ト 模 型	19
	結 語	20
	梗 概	20
	文 献	21

緒 言

有機化学の諸現象を量子力学を用いて解釈するいわゆる量子化学は今日までいくつかの段階をへて発展してきた。特に近來は量子化学のなかでも分子軌道法による反応理論への応用がめざましい発展をとげ、静的方法、局在化法をへて、フロンティア電子理論が確立された。またそれまでは分子軌道法の適用範囲は不飽和結合を含むいわゆる π 電子系に限られていたが、電子計算機の発達につれて分子軌道法は発展、拡張されて飽和炭化水素や誘導体にも用いられて、素晴らしい成果をあげるにいたった。

このように分子軌道法の発展にともなうまず不飽和系の反応理論あるいはその物性の研究が発展し、ついで飽和系も取扱われるようになった。しかしこの反応理論をいろいろな実際の化学反応に適用するには全く画一的な方法によることはできず、個々の反応の特殊性を考慮しなければならない。著者らはこのような観点にたつてフロンティア電子理論をいろいろな反応に対して適用し、個々の反応に適用するにはどのようにその特殊性を考慮しなければならないかという点を指摘し、またそれまで経験的にしか整理されなかつた実験結果を理論的な見地から考察して統一的な解釈のころみをした。

まず第1編においては不飽和化合物の共役系において未解決の重要な問題を取りあげて、その理論的な取扱いを確立した。わが今日有機化学者が漠然と用いている芳香族性の意味を非局在化エネルギーという概念を導入して理論的に解釈し得た。またその結果より芳香族性をもつ化合物の π 電子分布の特色を理論的に指摘した(第1章)。つぎに分子化合物の生成機構を理論的に

明するために著者らによって発展させられた非局在化法をいろいろな分子化合物生成反応に適用した。まずこの非局在化法のもつ物理的意味を考察し、また Mulliken の分子化合物の理論との関係を論じて、非局在化法との数式的関連を指摘した（第 2 章）。また非局在化法を用いて銀イオン—芳香族化合物（第 3 章）、ヨウ素—芳香族化合物（第 4 章）の反応性、構造、物性について理論的に解釈し実験値との良好なる一致をみいだした。分子化合物と同じく弱い相互作用をなしている π 水素結合についていろいろ検討し、この場合もやはり π 電子の非局在化が π 水素結合生成の重要な因子であることをみだし、その非局在化法を一連のベンジルアルコール誘導体およびフェネチルアルコール誘導体を用いた（第 5 章）。最後に Diels-Alder 型付加反応についての理論を確立し、この反応における分子軌道の対称性のもつ重要性を指摘した（第 6 章）。

第 2 編においてはいまだ未開拓の分野である飽和炭化水素あるいは共役化合物骨格の ASMO法の半経験的取扱いの確立およびその適用を試みた。すなわち飽和炭化水素および共役化合物骨格の ASMO法の半経験的取扱いの一般的な理論を述べ（第 1 章）、ついでこの方法を用いてメタンおよびエタンのイオン化ポテンシャルや結合エネルギーを計算して実験値との対応をみた。その結果いわゆる π 電子系の ASMO法的取扱いにおいては無視されている透過積分が飽和炭化水素のような σ 電子系においては重要であり、この積分を考慮しなければ実験値との良好なる対応は期待できないことをあきらかにした（第 2 章）。またこの ASMO法を用いていわゆる不安定中間体“ベンザイン”の構造について考察をおこない、ベンザインがベンゼンに比してどの程度エネルギーが高いかを計算し、またベンザインの模型を一、二考えてそれらに

ついてエネルギーを計算し，三重項状態の寄与がかなり大き
とが期待されることを見いだした。

第3編においてはフロンティア電子理論を生化学のいろ
い問題に適用した。まず有機化合物の発癌作用，制癌作用に反
論を用いるときに考慮すべき点を述べ(第1章)，ついで4
トロキノリン-N-オキシドの発癌性(第2章)，ウレタン
物の発癌性(第3章)，アセトアミドフルオレンの発癌性(第
4章)，4-ジメチルアミノスチルベンの制癌作用(第5章)
フロンティア電子理論を適用し，各々の場合の発癌および制癌
について理論的見地から考察を加えた。これらの各化合物の
状態と発癌性，あるいは制癌性との関連を理論的，一般的に
して，発癌作用は体内の求核的な基と発癌性物質の特定の位
の相互作用と密接なる関連を有すること，発癌作用における
特異性の発現は発癌性物質の立体的な構造とそれに付随する
状態が重要な役割をはたすこと，有機化合物が往々にして制
発癌性の双方の性質を有することをその化合物の求核反応性
う観点から解釈し得ることといった発癌性物質，制癌性物質
くつかの特色を統一的に解釈し得た(第6章)。またフェニ
-テルコリンの薬理作用と電子状態との関連(第7章)，4
トロキノリン-N-オキシド等の防癌性と電子状態との関連(第
8章)，パラチオンの示す殺虫作用と電子状態との関連(第9
章)についてフロンティア電子理論を用いて考察し，各生化学作
機作について理論的見地から検討を加えた。また生体内にお
いわれる“高エネルギー結合”を有していろいろな反応によ
いられるATPがなぜ生体内で特異な働きをするかという点
察するため，ATPの金属とのいろいろなキレート模型を
てその電子状態を計算し，体内におけるATPの挙動との関

について検討してその特異性の解釈をおこなった（第10章）。

第1編 芳香族化合物の物性およびその反応

第1章 芳香族化合物の電子状態と芳香族性

第1節 序 論

「芳香族」という言葉は元来天然でとれる種々の化合物たとえば安息香酸 (gum benzoin), ベンズアルデヒド (bitter-almond oil), シメン (caraway oil), トルエン (tolu balsam) のもつ特殊な芳香に由来するものである。したがってこの言その科学的根拠が明確でなく多分にその定義にはあいまいさきまとうのも当然である。しかしながら最近トロポン, トロン, シドノン, フェロセン等で代表される多種多様の非ベン系芳香族化合物が見出されあるいは合成に成功する^{1~4)}につこの「芳香族性」という言葉があらたに多くの有機化学者のを惹起するようになってきた。^{5,6)}

量子力学による芳香族性の探究の歴史は古く, 最初は Hückel によってベンゼンについてなされ,⁷⁾ その結果いわゆる $4n+2$ が提唱された。すなわち Hückel の理論によれば共役化合物 $4n+2$ 個の π 電子をその環上に有するときにはその化合物は族性を持つということになる。Hückel の研究後今日に至るの三十有余年の間この問題を理論的に扱った研究は非常に。しかし最近の非ベンゼン系芳香族化合物の合成の目覚ましい発展によって芳香族性のもつ物理的および化学的意味を再びせざるを得なくなってきた。Craig は $d\pi$ 電子を含む化合物子状態を単純 LCAO MO 法でもとめ, その化合物中に含まれる $d\pi$ 軌道の型によって二種の芳香族性を定義した。⁸⁾ すなそのうち一方はいままで知られてきている $4n+2$ 規則に従う

であるのに対し，他方はこの $4n+2$ 規則に従わない新らしい型の芳香族化合物を定義するものである。

著者らは芳香族性のもつ意味について考察を加えて芳香族化合物のもつ安定性を量子力学によって吟味し，また種々の芳香族化合物殊に非ベンゼン系芳香族化合物の π 電子分布を求めて $4n+2$ 規則を検討しその拡張をおこなった。⁹⁾

第 2 節 環化合物のエネルギーおよび π 電子分布の計算法

種々の芳香族環化合物のエネルギーを量子力学的にもとめるにはその近似の程度によっていろいろな方法がある。Hückel の得た $4n+2$ 規則は単純 LCAO MO 法で得られたもので近似がもっとも粗い。この単純 LCAO MO 法によってその分子の安定性を論ずるのはその比較対照すべき分子とあまり構造がことならない同一の系列についてはかなり有効であろう。しかしながら今日注目を浴びている非ベンゼン系芳香族化合物のように 5 員環，あるいは 7 員環を含む化合物の安定性を通常のも 6 員環からなる芳香族化合物と比較するにはもう一段近似をあげる必要がある。

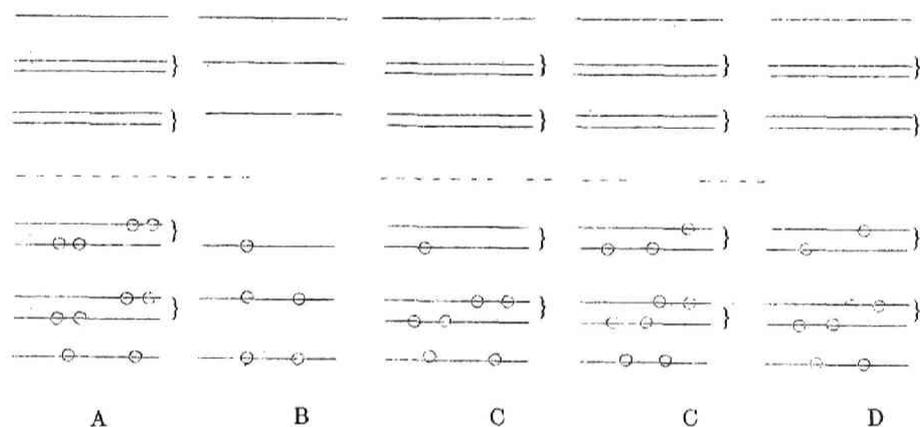
この観点にたつて著者らは芳香族化合物のエネルギーを π 電子の電子間反撥および核間反撥をあからさまに考慮して求めた。その方法の概略を以下に示す。

取扱いを簡単にするためにいま考えている系の全波動関数として Hückel の分子軌道の積でつくられた反対称化分子軌道を用いた。したがって Hückel の分子軌道は

$$\psi_i = \sum_r C_{ir} \chi_r \quad (1)$$

で与えられる。ここに ψ_i は i 番目の分子軌道関数を、 χ_r は r 番目の炭素原子の $2p\pi$ 原子軌道関数である。また C_{ir} はその分子軌道関数の係数である。ここでわれわれが考慮する電子配置 A, B, C, D の 4 通りに分類して図 1 に示す。

図 1 計算に際して考えた電子配置



括弧 } は、その準位が縮退していることをあらわす。

電子配置 A の場合については Pople が核間反発も含めた全電子エネルギーを (2) 式のように与えている。¹⁰⁾

$$E_{\pi} = \sum_r P_{rr} \left[U_r + \frac{1}{4} P_{rr} (rr | rr') \right] + 2 \sum_{r < s}^* P_{rs} \beta_{rs} + \sum_{r < s} \{ (P_{rr} - 1)(P_{ss} - 1) - \frac{1}{2} (P_{rs})^2 \} (rr | ss)$$

ここに β_{rs} は原子 r と s の間の共鳴積分、 U_r は (3) 式で与える積分である。

$$U_r = \int \chi_r^* [T(1) - V_r(1)] \chi_r d\tau \quad (3)$$

ここに $T(1)$, $V_r(1)$ は電子の運動および原子 r による位置エネルギーの演算子である。また $(rr|ss)$, P_{rs} は

$$(rr|ss) = \int \chi_r^*(1)\chi_s^*(2) \frac{e^2}{r^{12}} \chi_r(1)\chi_s(2) d\tau \quad (4)$$

$$P_{rs} = \frac{1}{2} \sum_i^{\text{occ}} C_{ir}C_{is} \quad (5)$$

で与えられる。また級数和 Σ は全ての原子について Σ^* は隣接している全ての原子について和をとることを意味する。正 n 員環の分子を考える場合には、 U_r および β_{rs} は r や s によらない一定値になるのでそれを各々 U および β であらわす。また(2)式において核間反撥のエネルギーは(6)式の形で含まれている。

$$E' = \sum_{r < s} Z_r Z_s (rr|ss) \quad (6)$$

そして Z_r, Z_s は 1 とする。

電子配置 B の場合は奇電子を有する非縮退系になる。この系の全 π 電子エネルギーは(7)式で与えられる。¹⁰⁾

$$E_\pi = \sum_r \{ P_{rr}^0 U + P_{rr}^\alpha P_{rr}^\beta (rr|rr) \} + 2\beta \sum_{r < s}^* P_{rs}^0 + \sum_{r < s} \{ (P_{rr}^0 - 1)(P_{ss}^0 - 1) - [(P_{rs}^\alpha)^2 + (P_{rs}^\beta)^2] \} (rr|ss) \quad (7)$$

ここに

$$P_{rs}^\alpha = \sum_{i=1}^n C_{ir}C_{is} \quad P_{rs}^\beta = \sum_{i=1}^{n-1} C_{ir}C_{is} \quad (8)$$

$$\text{また } P_{rs}^0 = P_{rs}^\alpha + P_{rs}^\beta$$

である。電子配置 C の場合の全 π 電子エネルギーは正 n 員環においては唯 1 個の電子配置によって求められる。したがってこの場合の全 π 電子エネルギーは電子配置 B の場合の式(7)がそのまま用

いられる。電子配置 D については(9)式に示すような全波動関数を用いた。

$$\psi = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{2n!}} \{ |\psi_1 \bar{\psi}_1 \cdots \psi_n \bar{\psi}_n| - |\psi_1 \bar{\psi}_1 \cdots \psi_n \bar{\psi}_n| \} \quad (9)$$

ここに ψ_n と $\bar{\psi}_n$ は縮退している準位の分子軌道である。 $\psi_1, \bar{\psi}_1$ はそれぞれスピン関数 α, β を有していることを示す。 $|\psi_1 \bar{\psi}_1 \cdots$
 $|$ は行列式でその対角要素が $\psi_1 \bar{\psi}_1 \cdots$ であることを示す。
 この場合全 π 電子エネルギーは Pople と同じ方法で求められ(10)式のようになる。

$$\begin{aligned} E_{\pi} = & \sum_r P_{rr} U + \frac{1}{4} \sum_r \{ (P_{rr})^2 - (C_{nr})^4 - (C_{-nr})^4 \\ & + 6 (C_{nr})^2 (C_{-nr})^2 \} (rr|rr) + 2\beta \sum_{r<s}^* Prs \\ & + \sum_{r<s} \{ (P_{rr}-1)(P_{ss}-1) - \frac{1}{2}(P_{rs})^2 - \frac{1}{2}(C_{nr}C_{ns})^2 - \frac{1}{2}(C_{-nr}C_{-ns})^2 \\ & + 3(C_{nr}C_{ns})(C_{-nr}C_{-ns}) \} (rr|ss) \end{aligned} \quad (10)$$

ここに Prs は (11) 式で与えられる。

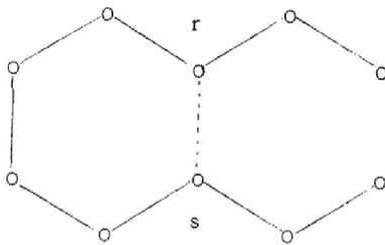
$$Prs = 2 \sum_{j=1}^{n-1} C_{jr} C_{js} + C_{nr} C_{ns} + C_{-nr} C_{-ns} \quad (11)$$

これらの公式を用いると核間反撥をも含めた全 π 電子エネルギーが求められる。

さらにわれわれは線型ポリエンの分子軌道が解析的な形で与えられていることに注目し、この線型ポリエンが分子内で結合を生じて環を形成するときの生成エネルギーの大小を摂動論を用いて比較した。^{*} すなわち図 2 に示すように線型ポリエンの原子 r と原子 s の間に分子内結合が生じたとして、その分子内結合を摂動と

* 同じ方法が同時期に Peter によって独立に考えられている。¹¹⁾

図2 摂動論に用いた線型ポリエンの図



..... 摂動と考えた新しい結合
 ○ 炭素原子

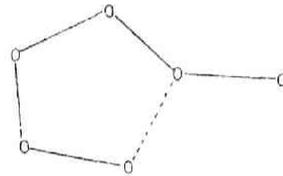
考え、線型ポリエンの波動関数を摂動の零次の波動関数として、分子内結合による安定化エネルギーを求めると(12)式になる。

$$\delta E = 2 P_{rs} \delta \beta_{rs} + \pi_{rs} \cdot r_s (\delta \beta_{rs})^2 + \dots \quad (12)$$

ここに δE は安定化エネルギー、 P_{rs} および π_{rs}, r_s はもとの線型ポリエンの波動関数の原子 r と原子 s との間の仮定した結合の結合次数および、結合 rs の自己分極率である。 $\delta \beta_{rs}$ は結合 $r-s$ 間に新たに生じたとした共鳴積分である。

また全く同じ考え方にたつて環の大きさと π 電子分布との関係も考察した。すなわち図3に示すような模型を考え、5員環あるいは7員環が生じたときの π 電子分布を先程のべたのと同じ摂動論によって求めた。^{*} 線型ポリエンの波動

図3 π 電子分布を得るための模型



..... 摂動と考えた新しい結合
 ○ 炭素原子

関数を零次の波動関数として、 r 番目の炭素原子の位置の全 π 電子密度 q_r を求めると(13)式のようになる。

$$q_r = 1 + \pi_{r, st} \delta \beta_{st} + \dots \quad (13)$$

* この方法はまた Peter¹²⁾ も用いている。

ここに $\delta\beta_{st}$ は新しい結合 $s-t$ の共鳴積分で、 $\pi_{r, st}$ は原子 r と結合 $s-t$ の原子-結合の分極率で (14) 式で与えられる。

$$\begin{aligned} \pi_{r, st} &= \frac{\partial q_r}{\partial \beta_{st}} \\ &= \sum_{j=1}^m \sum_{k=m+1}^n \frac{C_{rj} C_{rk} (C_{sj} C_{tk} + C_{tj} C_{sk})}{E_j - E_k} \quad (14) \end{aligned}$$

ここで E_j は j 番目の分子軌道のエネルギーで j が $1, 2, \dots, m$ はその軌道が被占軌道であることを示しまた j が $m+1, m+2, \dots, n$ は空軌道であることを示す。

このようにいろいろな環が生成した時の全 π 電子エネルギーや π 電子分布を与える式が得られた。これらの式を用いて芳香族性について考察を加えるわけであるがそのまえに、一体芳香族性とはなにかという問題について考えてみよう。

第 3 節 従来の芳香族性の解釈に対する批判

序論のところで述べたように芳香族性という言葉は歴史的にみればある種の芳香を有する化合物のもつ性質について漠然と与えられたものであって、必然的にその定義にかなりのあいまいさを有する。今日用いられている芳香族性という言葉をして定義するならば、いわゆる芳香族化合物が有する次に示すような諸性質を総称するものといえよう。

芳香族化合物が平面構造を有すること

芳香族化合物の安定性

芳香族化合物特有の化学反応性

芳香族化合物の示す特異な種々の物理的性質、すなわち紫外

吸収スペクトル,^{13~15)} 分子屈折¹⁶⁾、磁気異方性^{17,18)}等。

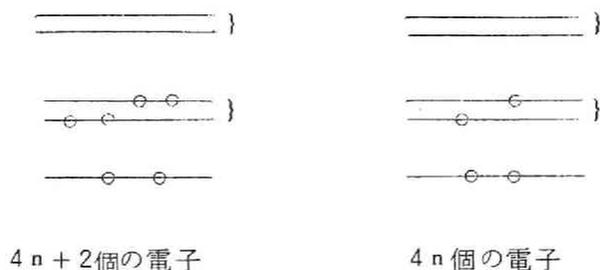
これらの性質のうちすでにその満足すべき解釈が与えられているものもあるが、いまだに未解決になっている問題もある。著者らは特にこれらの性質のうち重要なものと考えられる芳香族化合物の顕著な安定性について焦点を絞って考察する。

芳香族化合物の安定性の解釈は古典的には張力説にもとづいてなされていた。すなわち6員環は張力が小さいので安定であるという説明がなされていた。しかしこの説によればある5員環の分子たとえばフランは安定であるのに対し他のシクロペンタジエンのような5員環分子は不安定であるということを説明できない。さらに最近トロポンやトロポロンのようにある特殊な7員環の分子も比較的安定であることが知られてきている。これらの事実を考え合わせると芳香族化合物の安定性は張力だけでなくそれ以外のより大きい因子によって解釈が可能になると考えられる。すなわち全 π 電子エネルギーの大きさが考慮されねばならない。

この観点より量子力学を用いてHückelは全 π 電子エネルギーをもとめ、その結果いわゆる $4n+2$ 規則なるものが提唱されたことはすでに序論において述べた通りである。Hückelは N 員環 N π 電子系の電子状態を単純LCAO MO法でもとめた。そしてそのエネルギー準位をもとめると図4のようになる。したがって原子の軌道関数との対応を考えると $4n+2$ 個の π 電子が環上に存在するときには分子軌道における閉殻ともいべき電子配置をとる。他方 $4n$ 個の π 電子の場合はこのような意味での閉殻を形成しないことはフントの規則を考慮すれば図4よりあきらかであろう。したがって $4n+2$ 個の π 電子を有する環を含む分子は安定であり、芳香族性を有すると結論した。

しかしこのHückelの $4n+2$ 規則は電子間反撥あるいは核間反撥

図4 正 $4n$ 員環と正 $4n+2$ 員環の電子配置



括弧 } は縮退準位をあらわす

を考慮せずに導かれた。それ故にこの規則では与えられたある n 員環上に安定に存在し得る π 電子の数を示すことはできない。またその計算の近似の粗さが結果にどのような影響を与えるかをも考慮する必要がある。そこで前節にすでに述べたように著者らは電子間反撥および核間反撥をあからさまに含めた Pople と同じ方法で全 π 電子エネルギーをもとめて $4n+2$ 規則を再吟味しあわせてその規則を発展させてその物理的な意味を厳密に定義した。また前節で述べた摂動論を用いてこの $4n+2$ 規則のもつ意味を別の立場から検討した。

第4節 ASMO法および摂動論による芳香族化合物のエネルギーの計算

さきに著者らは芳香族化合物のもつ種々の特性のうちここでは安定性に焦点を絞ると述べた。しからばその安定性は量子力学において求められるどのような数値と対応するのであろうか？ 多くの場合共鳴エネルギーが芳香族性の尺度として用いられている。⁴⁾ 最近 Craig は芳香族性を分子構造とスピン関数の対称性によって

特長づけようとこころみた。しかしこの方法では十分な対称性の欠ける分子の芳香族性を論ずることはできない。著者らは種々の m 個の π 電子を有する n 員環の一連の系列についてその安定性を比較した。計算は π 電子系に限定されたが、結合の効果は無視されているので安定性の比較検討はある定まった n 員環上に存在する π 電子の数をいろいろ変えた系についてなされた。そして芳香族性を示す尺度としてなるべく物理的な意味のはっきりしたあいまいさを含まない量として (15) 式で与えられるエネルギーを用いた。

$$\Delta E = E \left[\text{C}_6^+ \text{ または } \text{C}_6^- \right] - E \left[\text{C}_6 \right] \quad (15)$$

すなわち、各原子上に孤立して他の原子に属する電子と共役しない電子からなる系と通常共役した正 n 員環とのエネルギー差をもって芳香族性の尺度としたものである。この量はとりもなおさずこの系の非局在化エネルギーにほかならない。中性あるいはイオンの非共役系のエネルギーは電子間反発や核間反発を考慮して (16) 式のようにあらわせる。

$$\begin{aligned} E_{\text{非共役系}} &= \sum_{\mu > \nu} (Z_{\mu} - 2)^2 (\mu\mu | \nu\nu) + \sum_{\mu > \nu} (Z_{\nu} - 1)^2 (rr | ss) \\ &+ \sum_{r, \mu} (Z_{\mu} - 2)(Z_r - 1)(rr | \mu\mu) + \sum_{\alpha > \beta} Z_{\alpha}^2 (\alpha\alpha | \beta\beta) \\ &+ \sum_{\alpha, r} Z_{\alpha} (Z_r - 1) (\alpha\alpha | rr) + \sum_{\alpha} (\alpha\alpha | \alpha\alpha) + nU \quad (16) \end{aligned}$$

ここに r, s はその炭素原子が唯一個の π 電子を有することを示し α, β は 2 個有し μ, ν は全く π 電子をもたない原子を示す。計算を簡便化するために Z_r, Z_{α} および Z_{μ} は 1 とされたがこの仮定は結

論には本質的な変化はもたらさないと考えてもよからう。したがって(15)式で与えられる数値は局在化した電子の非局在化による安定化の度をあらわすものである。それ故非局在化エネルギーは大きければ大きい程その分子は益々安定になる。したがって分子の安定性が芳香族化合物の本質的な特性であることを考えるとこの非局在化エネルギーは芳香族性に対するよい指数になることは充分期待できる。計算を行うにあたり用いた各原子軌道間の積分はPariser, Parrらによって用いられた半経験的な式^{14,15)}より求められた。計算を簡便化するために全てのC-C結合はベンゼンの値を参照して 1.39\AA と仮定された。このようにして求められた非局在化エネルギーの値を一括して表1に示す。

表1. 5, 6, 7員環の非局在化エネルギー

環を構成する原子数	π 電子数	孤立した系のエネルギー(eV)	共役系のエネルギー(eV)	非局在化エネルギー(eV)
5	5	5U	5U - 9.80	9.80
	6	6U + 10.53	6U - 0.48	11.01
	7	7U + 26.78	7U + 17.23	9.55
6	4	4U + 4.90	4U - 6.30	11.20
	5	5U	5U - 13.50	13.50
	6	6U	6U - 13.88	13.88
	7	7U + 10.53	7U - 2.97	13.50
	8	8U + 25.96	8U + 14.76	11.20
7	5	5U + 4.38	5U - 10.17	14.55
	6	6U	6U - 17.32	17.32
	7	7U	7U - 14.17	14.17

表 1. よりあきらかなように 5 員環, 6 員環および 7 員環分子の各系においていずれもその分子が 6 個の π 電子を環上に有するときもっとも安定になる。この結果はフランやシドノンのように 6 π 電子を有する 5 員環分子が安定に存在することを矛盾なく説明する。さらに 7 員環においてはトロポンやトロポロンが安定に存在することがこの結果と対応する。すなわち、著者らは Hückel とはことなつた物理的基礎の上にたつて $4n+2$ 規則を解釈し拡張することができた。またこの規則で 6 個の π 電子をその環上に有するあるいくつかの 5 員環および 7 員環分子が安定に存在するという事実を説明し得たわけである。

前節にもふれたようにまた著者らは線型ポリエンの波動関数を用いた摂動論によってこの $4n+2$ 規則を検討してみた。前節図 2 において原子 r と原子 s 間にあらたに結合が生じたときに得られる安定化エネルギーは前節式 (12) で与えられる。よつて式 (12) よりあきらかに結合 $r-s$ 間の結合次数 P_{rs} が大きい程そのあらたに生じる結合によつてできる正 n 員環を含む系が安定である。Peter も独立にこの式を用いていろいろな化合物の共鳴エネルギーをもとめ、その結果一般的に $4n+2$ 規則を導いた。¹¹⁾ すなわちあらたに生ずる結合によつて $4n+2$ 員環が形成される場合は共鳴エネルギーが $4n$ 員環の場合に比して大きくなることを示した。

さきにのべた核間反発のエネルギーが図 2 に示すような模型の幾何学的な構造によつては著るしい変化を示さないとすると、1 個の分子を構成する原子の数が変化しない限り分子の全エネルギーの変化は近似的に (12) 式を用いて求めることができるだろう。線型ポリエンを構成している炭素原子の数が変わる多くの場合について、いくつかの炭素原子-炭素原子間の結合次数が単純 LCAO MO 法で計算された。

n 結合生成の型 結合次数 Prs 正準構造の数

表2. 4-, 6-, 8-, 10-,
12-, 14-個の原子
からなるポリエンの
結合次数の値

4		$P_{1,4} = -0.4473$	2
5		$P_{1,5} = 0.3019$	2
		$P_{2,5} = -0.0866$	1
8		$P_{1,8} = -0.3874$	2
		$P_{1,8} = -0.2293$	2
		$P_{2,8} = -0.3333$	2
		$P_{3,8} = 0.0340$	1
10		$P_{1,10} = 0.2632$	2
		$P_{1,10} = -0.3673$	2
		$P_{1,10} = 0.1855$	
		$P_{2,10} = 0.2297$	2
		$P_{2,10} = -0.0170$	1
		$P_{4,10} = -0.1278$	1
		$P_{1,10} = -0.2028$	2
		$P_{3,10} = -0.2293$	2
		$P_{2,10} = 0.0440$	1
		$P_{1,10} = 0.2469$	2
12		$P_{2,12} = -0.1107$	1
		$P_{1,12} = -0.3576$	2
		$P_{1,12} = -0.1562$	2
		$P_{3,12} = -0.1798$	2
		$P_{3,12} = -0.2938$	2
		$P_{2,12} = 0.0100$	1
		$P_{4,12} = 0.0586$	1
		$P_{1,12} = 0.1660$	2
		$P_{3,12} = 0.2146$	2
		$P_{1,12} = -0.0234$	1
		$P_{4,12} = -0.1377$	1
		$P_{1,12} = -0.1896$	2
		$P_{2,12} = -0.3038$	2
		$P_{2,12} = 0.0485$	2
14		$P_{1,14} = 0.2382$	2
		$P_{2,14} = -0.1142$	1
		$P_{1,14} = -0.3523$	2
		$P_{1,14} = 0.1348$	2
		$P_{3,14} = 0.1491$	2
		$P_{5,14} = 0.2000$	2
		$P_{2,14} = -0.0063$	1
		$P_{4,14} = -0.0330$	1
		$P_{0,14} = -0.1491$	1

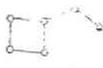
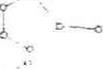
○ はポリエンを構成する炭素
原子

..... は新たに生成する結合

4, 6, 8, 10, 12, 14 個の炭素原子からなる線型ポリエンについての計算結果を一括して表 2 に示す。この結果より次の結論が導かれる。すなわち線型ポリエン分子において $4n+2$ 員環の生成が伴うような結合が生じたときはその分子は安定化するのに対し、 $4n$ 員環の生成するときはその分子が不安定化の傾向をもつ。さらに詳細にこの表 2 を調べると興味ある事柄が見出される。 $4n+2$ 員環が生成するような結合が生ずる場合はその対応する結合次数は交互に一重結合と二重結合のあるいわゆる正準構造の数が多し程大きい。が、 $4n$ 員環では反対に正準構造の少ない方が結合次数が大きい。したがって $4n+2$ 員環の分子では正準構造の数は安定性に対する一つの目安になり得るが、 $4n$ 員環の分子においてはなり得ない。

上述の安定化エネルギーを評価する方法は振動が加わった分子を単純 LCAO MO 法で取扱って 1 個の電子当りの共役エネルギーの計算と同じ結果を与えることが期待される。事実、これらの二つの方法によって得られた結果は表 3 に示すようにきれいな並行性がみとめられる。

表 3. 共役エネルギーと結合次数の間の並行性

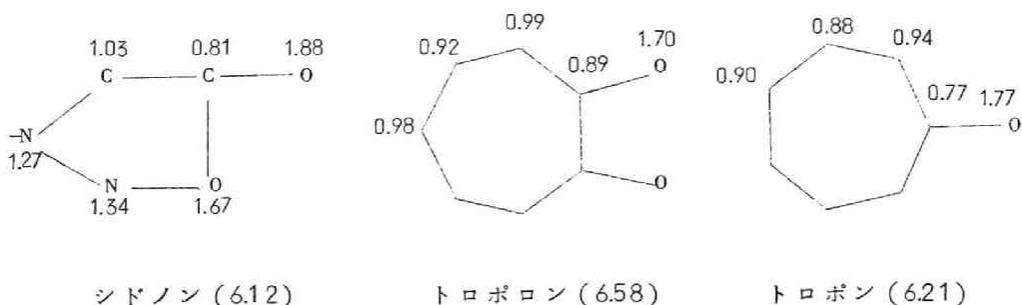
分子	一電子当りの 共役エネルギー	結合次数 P_{rs}
	1.100	-0.3374
	1.148	-0.0856
	1.165	0.0000
	1.244	0.0000
	1.333	0.3019

第 5 節 芳香族化合物の π 電子分布

$4n+2$ 規則によれば π 電子分布は芳香族化合物の安定性と密接な関係があり、また $4n+2$ 個の π 電子を有する環状化合物は $4n$ 個の π 電子の環状化合物より安定である。それ故に芳香族化合物は $4n+2$ 個の π 電子を有する環を持っていると考えられる。この規則について我々の興味を強く惹くのはシドノン、トロポンのように置換基を有する非ベンゼン系芳香族化合物である。

シドノン、トロポン、トロポロンにおける環上の全ての原子の π 電子密度およびその総和を図 5 に示した。これらの結果より非

図 5. 非ベンゼン系芳香族化合物の全 π 電子密度



括弧内の数字は環を構成している全ての原子の π 電子密度の和である。

ベンゼン系芳香族化合物の場合でも分子は $4n+2$ 個の π 電子を含む環を形成する傾向を示していることがわかる。すなわち π 電子密度の和が 6 以上になるときその環は電子を置換基の方へ押し出すのに対して 6 以下の時は環は置換基から π 電子をひきつけるのである。

さらに、あるいくつかの奇数員環を含む炭化水素の π 電子密度分布の計算をおこなった。結果を表 4 に示す。表 4 よりあきらか

表 4. 奇数員環の π 電子密度分布

化 合 物	($4n+1$)員環の 全 π 電子密度の和	($4n+1$)員環の 形式荷電	($4n+3$)員環の 全 π 電子密度の和	($4n+3$)員環の 形式荷電
	5.37	-0.37	-	-
	-	-	6.68	+0.32
	5.81	-0.81	6.19	+0.81
	9.81	-0.81	6.19	+0.81
	5.45	-0.45	6.63	+0.37

に環の大きさに無関係に $4n+3$ 員環は π 電子を押し出し $4n+1$ 員環は惹きつける。アズレンにおいては 7 員環は正に帯電し 5 員環は負に帯電して Fries の規則を矛盾なく説明する。¹⁹⁾

前節に述べた (13) 式で与えられる振動論による取扱いによっても同じ傾向を示すことができる。

前節 (14) 式の $\pi_{r, st}$ の計算結果を表 5. に示した。また図 6 に $\pi_{r, st}$ の値を原子の数 n に対してプロットした。 $4n+3$ 員環の系列では $\pi_{r, st}$ の値は n がますますつれて減じ、環の全ての π 電子密度の和は極限值 $4n+2$ に近づく傾向を示す。全く逆の傾向が $4n+1$ 員環の系列で見出される。すなわち $\pi_{r, st}$ は n の値がますますほど大になり環の π 電子密度の和は $4n+2$ に近づく。さらに注目すべきことは側鎖から環にまたは環から側鎖に移動する電荷の絶対値は $4n+1$ 員環および $4n+3$ 員環のどちらの場合でも n がますますつれ

表 5. (4n+1) 員環および (4n+3) 員環の原子-結合分極率
および最高被占準位と U とのエネルギー差

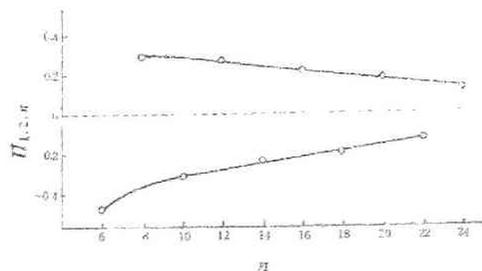
(4n+1) 員環

n	$\pi_{1,2,4n+2}(1/\beta)$	$E_f-U(\beta)$
1	$\pi_{1,2,6} = -0.4675$	0.6180
2	$\pi_{1,2,10} = -0.3148$	0.3474
3	$\pi_{1,2,14} = -0.2383$	0.2408
4	$\pi_{1,2,18} = -0.1920$	0.1848
5	$\pi_{1,2,22} = -0.1242$	0.1474

(4n+3) 員環

n	$\pi_{1,2,4n+4}(1/\beta)$	$E_f-U(\beta)$
1	$\pi_{1,2,8} = 0.2964$	-1.2468
2	$\pi_{1,2,12} = 0.2709$	-0.8310
3	$\pi_{1,2,16} = 0.2127$	-0.6180
4	$\pi_{1,2,20} = 0.1750$	-0.4914
5	$\pi_{1,2,24} = 0.1146$	-0.4068

図 6. 原子-結合分極率と線型ポリエンの原子の数

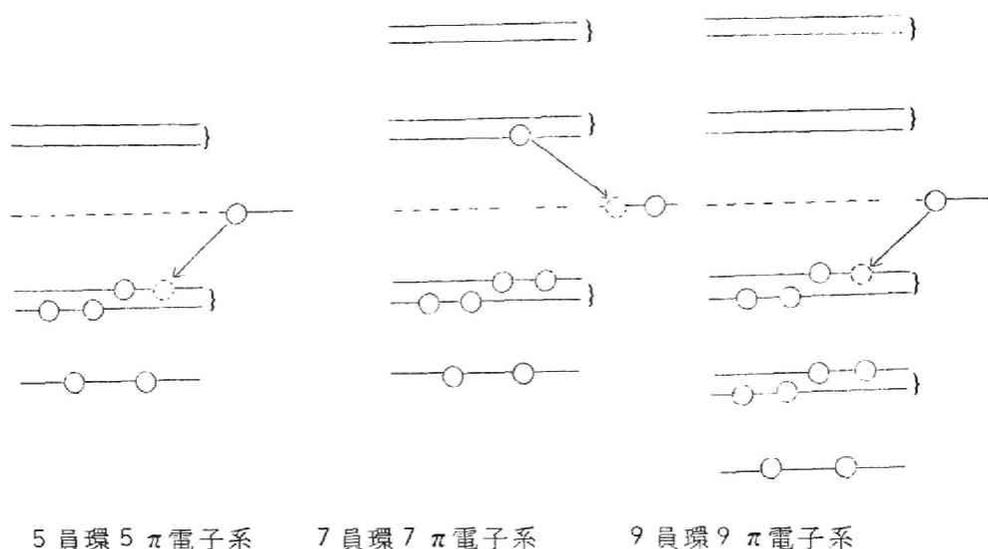


て減少することである。

これらの傾向は定性的にはエネルギー的な観点より理解できる。4n+1 員環および 4n+3 員環のエネルギー準位を図で示すと図 7 のようになる。5 及び 9 員環の場

合には電荷移動は側鎖から環の方に生じて分子は分子軌道的には閉殻を形成してそれ自身安定化しようとする。他方7員環の場合には同様な物理的意味をもって電荷移動が環から側鎖の方におこる。

図7 奇数員環のエネルギー準位



横に書かれているエネルギー準位は側鎖の炭素のそれをあらわす。
点線で書かれた円は移動したπ電子，矢印は電子の移動方向を示す。

いままで述べたことは Coulson によって導かれた原子-結合分極率の積分表示を用いると解析的に示すことができる。^{20, 21)} 原子-結合分極率の積分表示は (17) 式で与えられる。

$$\pi_{r, st} = (-1)^{s+t} \frac{2}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\Delta_{rt}(iy) \Delta_{st}(iy)}{\{\Delta(iy)\}^2} dy \quad (17)$$

ここに Δ はいま考えている線型ポリエンの永年方程式で Δ_{rt} は永年方程式 Δ の第 r 行と第 t 列を取り去った小行列を示す。いま

4n+2 個の炭素原子を有するポリエンを考えその 2 番目の炭素原子と 4n+2 番目の炭素原子の間に結合が生じるとする。したがって 4n+1 員環および 1 個の炭素原子をもつ側鎖からなる系を考えるわけである。(図 3 参照) 原子-結合分極率 $\pi_{1,2,4n+2}$ は次式で与えられる。

$$\pi_{1,2,4n+2} = (-1)^{2+4n+2} \frac{2}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\Delta_{1,2}(iy)\Delta_{1,4n+2}(iy)}{\{\Delta^{(4n+2)}(iy)\}^2} dy \quad (18)$$

次の関係式が容易にみちびかれる。

$$\begin{aligned} \Delta_{1,4n+2}(iy) &= 1 \\ \Delta_{1,2}(iy) &= \Delta^{(4n)}(iy) > 0 \\ \Delta^{(4n+2)}(iy) &< 0 \end{aligned} \quad (19)$$

ここに $\Delta^{(4n)}$ と $\Delta^{(4n+2)}$ は各々 4n および 4n+2 個の炭素原子からなるポリエンの永年方程式である。式 (13)(18)(19) より (20) 式がみちびかれる。

$$\begin{aligned} \pi_{1,2,4n+2} &> 0 \\ q_1 &= 1 + \pi_{1,2,4n+2} \delta\beta < 1 \end{aligned} \quad (20)$$

上式において $\delta\beta < 0$ であることを考慮すれば側鎖の炭素原子の位置の全 π 電子密度は 1 より小さくなる。一方 4n+4 個の炭素原子をもつ線型ポリエンからつくられる 4n+3 員環の場合は次の不等式が同様にして導かれる。

$$\begin{aligned} \pi_{1,2,4n+4} &< 0 \\ q_1 &= 1 + \pi_{1,2,4n+4} \delta\beta > 1 \end{aligned} \quad (21)$$

したがって側鎖の炭素の全 π 電子密度は 1 より大となる。

さらにポリエンの原子-結合分極率とポリエンからつくられた 4n+1 員環および 4n+3 員環の最高被占準位との間に密接なる関係

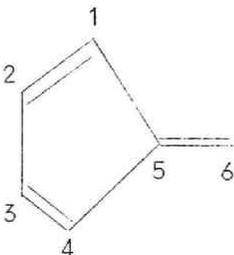
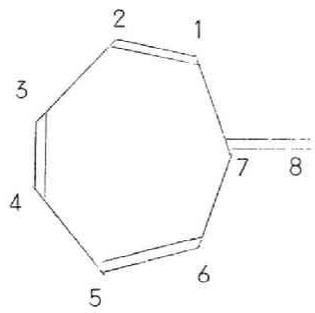
がみとめられる。表 5 に原子-結合分極率と $4n+1$ 員環および、 $4n+3$ 員環の最高被占準位を示した。あきらかに $4n+1$ 員環の最高被占準位が低い程側鎖から環に移動する電荷の量は大きい。また $4n+3$ 員環の場合はその最高被占準位が高い程環から側鎖への電荷移動は増す傾向を示す。結局電荷移動の大きさの絶対値は n が増す程減少する。

このように分子は電荷移動によって $4n+2$ 個の電子を有する環を形成して安定化しようという傾向がある。この事実に関連して興味あることは芳香族性のシンポジウムにおいて試薬の攻撃する位置が予言されている。²²⁾ すなわち試薬の攻撃する位置はそれによって反応の遷移状態において $4n+2$ 個の π 電子を有する環が生ずるような位置であるとされた。この考えにしたがってフルベンのような $4n+1$ 員環と側鎖の炭素を有する分子に求核的試薬が攻撃する位置は側鎖の炭素位置と考えている。それに反して $4n+3$ 員環の場合には求電子的試薬が側鎖の炭素を攻撃しやすいと考えられる。すなわち $4n+2$ 規則は化学反応の配向性をも予言し得る。さらにこの規則を用いると次に示すような新らしい芳香族化合物の合成の指導原理が考えられる。すなわちわれわれは適当な置換基を選択して環が $4n+2$ 個の π 電子を有するようになる必要がある。もし分子がその環上に $4n+2$ 個より過剰の π 電子を含むならば置換基は電子吸引性のものを選ぶべきである。また環上の π 電子数が $4n+2$ 個より少いときは電子反撥性の置換基を用いてその分子を安定化させるべきであろう。

尙この化学反応性に関しては静的方法や^{20,21)}フロンティア電子理論^{23,24)}のような量子力学による化学反応性理論によって定量的に示すことができる。これらの理論に用いられる反応性指数は一括して表 6 に示した。この反応性指数の値はあきらかに上述の予

言が正しいことをうらづけている。

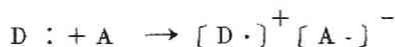
表6. フルベンおよびヘプタフルベンの反応性指数

化合物	位置	$f_r^{(N)}$	$S_r^{(N)}$	q_r
	1	0.246	0.906	1.092
	2	0.156	0.784	1.173
	5	0.073	0.598	1.047
	6	1.124	2.701	0.623
化合物	位置	$f_r^{(E)}$	$S_r^{(E)}$	q_r
	1	0.223	2.049	0.942
	2	0.100	1.071	0.962
	3	0.163	1.502	0.953
	7	0.046	0.756	0.976
	8	0.982	4.744	1.311

第2章 芳香族化合物の分子化合物の理論的取扱

第1節 序 論

分子化合物において古典的な概念ではすでに各元素の原子価を飽和しているはずの分子の間に如何なる力が働くのかは古くから多くの化学者の注目を惹き、いろいろな仮説が提出されてきた。たとえば共有結合²⁵⁾によるものとかあるいは双極子間の相互作用に帰する説²⁶⁾などが提出された。しかしこれらの説はいずれも無色あるいは淡色の分子同志が分子化合物をつくと強い着色を示すという実験事実をうまく説明することができなかった。そこで Weiss は分子化合物は電子供与体と電子受容体とから成り電子供与体から電子受容体に電子が移動することによって生ずると考えた。^{27,28)}



この考えで分子化合物の安定性は電子供与体のイオン化ポテンシャルが小さいほどまた電子受容体の電子親和力が大きいほど大になると結論した。Brackmann はこの考えをさらに発展させて分子化合物を下図に示すように非結合構造と電子受容体と供与体間の結合構造との間の共鳴としてあらわした。²⁹⁾



Mulliken はこの Brackmann の考えをもとにして量子力学を用いて分子化合物の構造や紫外吸収スペクトル、双極子能率等を計算し実験結果を定量的に説明することに成功した。³⁰⁾ 著者らは Mulliken の理論は対称性のよくない複雑な分子へそのままでは適用できないことを考えて非局在化法を用いて複雑な分子についてもその分子化合物を理論的に取扱ってその構造を論じた。また Mulliken の

理論と著者らの非局在化法との関連についても考慮した。

第2節 従来の分子化合物の理論的取扱いおよびその批判

前節でも述べたように π 電子系の分子化合物をそれまでの概念を総合して始めて量子力学的に取扱ったのは Mulliken である。この節においては Mulliken の理論の概略を述べ、あわせてその批判をおこなう。

Mulliken の理論においては分子化合物の波動関数は(1)式であらわされる。

$$\Psi = a\Psi_0 + b\Psi_1 + \dots \quad (1)$$

ここに Ψ_0 は非結合状態をあらわす波動関数で(2)式であらわされる。

$$\Psi_0 = \psi(A \cdot D) = \mathcal{A}\psi_A \cdot \psi_D + \dots \quad (2)$$

ここに \mathcal{A} は非対称化演算子である。ここに A 、 D は各々電子受容体、電子供与体であることを示す。また(1)式第2項の ψ_1 は電子供与体と電子受容体の間に電子の授受がおこなわれた結合状態の波動関数である。すなわちその状態は(3)式で与えられる。

$$\psi_1 = \psi(A^- - B^+) + \dots \quad (3)$$

これらの式を用いて摂動論を用いて分子化合物の基底状態のエネルギーを求めると

$$W_N = \int \psi_N H \psi_N d\tau = W_0 - \frac{(H_{01} - SW_0)^2}{(W_1 - W_0)} \quad (4)$$

になる。ここに ψ_N は基底状態の波動関数で

$$W_0 \equiv \int \psi_0 H \psi_0 d\tau$$

$$W_1 \equiv \int \psi_1 H \psi_1 d\tau$$

$$H_{01} \equiv \int \psi_0 H \psi_1 d\tau$$

$$S \equiv \int \psi_0 \psi_1 d\tau$$

である。 W_0 は電子受容体および電子供与体のエネルギーの和にほぼ等しい。 W_1 は電子が1個移動した状態の分子化合物のエネルギーである。

分子化合物の生成による安定化エネルギーは分子間力等の寄与が一定であるとする(4)式を用いて得られる(5)式の項の絶対値が大きいほど大になる。したがって Mulliken の理論においては

$$W_N - W_0 = - \frac{(H_{01} - S W_0)^2}{W_1 - W_0} \quad (5)$$

($H_{01} - S W_0$) の絶対値が大きいほど、また ($W_1 - W_0$) の値が小さいほど分子化合物が安定であることがわかる。

この結果を分子化合物の構造や物性と結びつけて考えるとつぎに示すような興味ある結果が得られる。すなわち ($H_{01} - S W_0$) の絶対値が大きいためには少くとも電子供与体の最高被占準位は電子受容体の最低空準位と同じ対称性を持たなければならない。また非結合状態と電荷が移動した状態ではスピン関数の多重度が同じでなければならない。さらに $W_1 - W_0$ の値が小であるためには電子供与体のイオン化ポテンシャルの絶対値が小さくまた電子受容体の電子親和力の絶対値が大きくなければならない。

Mulliken はこれらの結果を用い ($H_{01} - S W_0$) の絶対値が大きいためにはどのような構造が考えられるかということをやウ素へ

ンゼンあるいは銀-ベンゼンについて論じた。またこれらの分子化合物の電荷移動スペクトルやあるいは双極子能率についても理論的な計算をおこない実験結果と比較的良好一致をみている。

Mulliken の理論はそれまで定性的にしか議論できなかった分子化合物の諸性質を定量的に説明し、また始めて電子受容体と電子供与体の分子軌道の対称性の持つ重要性を指摘しまたこの結果を用いて種々の分子化合物の構造を推定するという幾多の新境地をきり拓いた。まさに Mulliken の理論はその意味において画期的な理論といえよう。しかしながらこの理論を用いて分子化合物の構造やあるいはその安定性を論じようとする場合はその適用範囲は非常に狭く対称性の非常によい電子受容体と電子供与体からなり、たつ分子化合物に限られる。

この Mulliken の理論の弱点を克服するために著者らは非局在化法を用いて分子化合物の構造や安定性を論じようとした。^{31,32)} この方法については次節において述べる。

第3節 非局在化法による分子化合物の取扱い

分子化合物がどのようにして生成するかをその過程を通して考えてみる。まず電子受容体と電子供与体が遠くはなれて存在するときは相互作用は全くない。電子受容体と電子供与体が近づくとその電子雲の間に重なりが生ずる。それと共に電子供与体と電子受容体の間に分散力が働き安定化する。また溶媒中においては溶媒分子との相互作用が変化してくる。さらに電子供与体と電子受容体が近づくと電子雲の重なりが大きくなり電子供与体から電子受容体への電子の移動が生ずるであろう。この状態を Mulliken は電子供与体と電子受容体の非結合状態と電荷移動した結合状態の

間の共鳴として表現した。

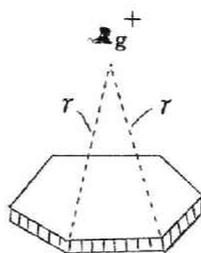
著者らはこの状態を電子供与体から電子受容体への電子の非局在化という概念で表現しようと試みた。すなわちこの概念を分子軌道法的に説明すると電子供与体と電子受容体の間に相互作用が生ずると、それまで電子供与体あるいは電子受容体に局在化していた分子軌道が非局在化して電子供与体と電子受容体に拡がった軌道になる。それに伴って電子の非局在化がおこり電子のエネルギーが低くなって安定化するわけである。

このことを摂動論を用いてあらわす。例として銀イオン-芳香族化合物の場合について考える。銀イオン-芳香族化合物の分子化合物については後述するいろいろな実験的ならびに理論的根拠よりベンゼンの炭素-炭素結合の中間でベンゼン分子平面の真上に存在することが知られている。

(図1参照)

この構造を銀イオン-芳香族化合物の分子化合物に用いるとその模型に対する永年方程式は(6)式で与えられる。

図1. 銀-ベンゼン分子化合物



r ; 銀の 5s 軌道とベンゼン 2p π 軌道との間の共鳴積分

$$D(\lambda) = \begin{vmatrix} h-\lambda & 0 & \dots & 0 & r & r & 0 & \dots & 0 \\ 0 & a_{11}-\lambda & a_{12} & \dots & a_{1r} & a_{1s} & \dots & a_{1n} \\ a & a_{21} & a_{22}-\lambda & \dots & a_{2r} & a_{2s} & \dots & a_{2n} \\ 0 & & & & & & & & \\ r & a_{r1} & a_{r2} & \dots & a^w-\lambda & a_{rs} & \dots & a_{rn} \\ r & a_{s1} & a_{s2} & \dots & a_{sr} & a_{ss}-\lambda & \dots & a_{sn} \\ 0 & & & & & & & & \\ 0 & a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nr} & a_{ns} & \dots & a_{nn}-\lambda \end{vmatrix}$$

ここに a_{ii} は芳香族化合物の i 番目の原子のクーロン積分で a_{ij} は i 番目の原子と j 番目の原子の間の共鳴積分をあらわす。また h は銀 $5s$ 軌道のクーロン積分を、 r は銀 $5s$ 軌道と芳香族化合物の r 番目あるいは s 番目の原子の間の共鳴積分をあらわす。なお (6) 式においてはエネルギーはすべてベンゼンの $C-C$ 結合の共鳴積分 ($-\beta$) を単位にしてベンゼンの炭素のクーロン積分 α を基準にしてあらわしている。(6) 式を摂動論を用いてとき分子化合物生成による安定化エネルギーを求めると (7) 式の形で与えられる。

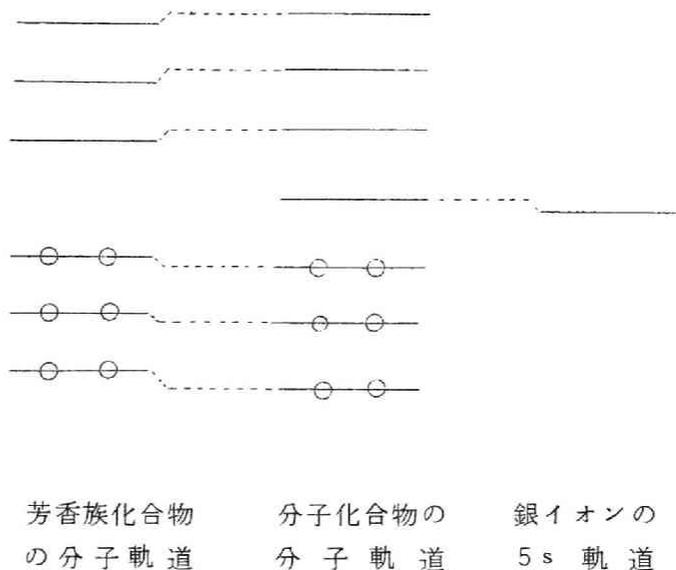
$$\Delta E = -2 \sum_j^m \frac{(C_{jr} + C_{js})^2}{h - \lambda_j} r^2 + [r^4] \quad (7)$$

ここに λ_j は分子化合物が生成する前の芳香族化合物のエネルギー準位をあらわし $[r^4]$ は r の 4 次以上の項をあらわす。また \sum_j^m はベンゼン分子の被占準位について和をとることをあらわす。

いままで述べてきたことを図式的に表現すると図 2 のようにな

る。すなわち銀イオンと芳香族化合物が遠くはなれているときは各々芳香族化合物と銀イオン内に局在化した軌道を有していたがそれが分子化合物を生成すると銀イオンの5s軌道は芳香族化合物の方へ

図2. 非局在化法における分子化合物生成の分子軌道法的解釈



拡がり，一方芳香族化合物に局在化していた分子軌道は銀イオンの方へ拡がる。したがって被占軌道はもとの芳香族化合物に属していた軌道であるから分子化合物の生成によって芳香族化合物のπ電子が銀イオンの方へ非局在化したことになる。そして芳香族化合物に局在化した被占軌道と非局在した被占軌道のエネルギー差から分子化合物生成による安定化エネルギーが求められるわけである。

つぎに(7)式をみて非常に興味深いのは(7)式の和のなかで

$$C_{jr} = -C_{js}$$

すなわち原子rとsの中央の点に関して反対称の分子軌道の場合は、^{*}

* 厳密にいえば芳香族化合物の一部分すなわち原子rと原子sだけ考えた部分での部分的に反対称な分子軌道をしめす。

その分子軌道の項は安定化エネルギーに寄与しない。また

$$C_{jr} = C_{js}$$

のときは大きく寄与する。電子受容体である銀イオンの最低空準位 $5s$ 軌道は球対称であることを考えるといま述べたことは少くとも対称性の問題については Mulliken の理論の結果と一致する。

このことを考え非局在化法と Mulliken の理論が如何なる関係にあるかということをおいて述べる。

第 4 節 非局在化法と Mulliken の方法

前節において述べたように非局在化法と Mulliken の方法は分子化合物をことなる概念で表現しているにもかかわらずその対称性に対する要請は同じである。この異なる二つの方法が如何なる関係にあるかを考察する。その際取扱いが容易である銀イオン-芳香族化合物の分子化合物を例にとって考えていく。

2 節において述べたように Mulliken の理論において分子化合物生成による安定化エネルギーの大小は (8) 式で示される項の大小に依存することを述べた。

$$\Delta E = \frac{(H_{01} - SW_0)^2}{W_1 - W_0} + \dots \quad (8)$$

この (8) 式に含まれている積分値を芳香族化合物の分子軌道を用いて具体的にまとめてみる。なお、この (8) 式に含まれる H_{01} は (9) 式で与えられる。

$$H_{01} = \int \underline{\psi}_0 H \underline{\psi}_1 d\tau \quad (9)$$

(9) 式の $\underline{\psi}_0$ および $\underline{\psi}_1$ をあからさまにかくと (10) および (11) 式で与えられる。

$$\psi_0 = \frac{1}{\sqrt{6!}} |\psi_{D1} \bar{\psi}_{D1} \psi_{D2} \bar{\psi}_{D2} \cdots \psi_{Dn} \bar{\psi}_{Dn}| \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \psi_1 = \frac{1}{\sqrt{6!}} \frac{1}{\sqrt{2}} \{ & |\psi_{D1} \bar{\psi}_{D1} \psi_{D2} \bar{\psi}_{D2} \cdots \psi_{Dn} \bar{\phi}_{Ag5s}| \\ & - |\psi_{D1} \bar{\psi}_{D1} \psi_{D2} \bar{\psi}_{D2} \cdots \bar{\psi}_{Dn} \phi_{Ag5s}| \} \quad (11)^* \end{aligned}$$

ここに $\psi_{D1}, \psi_{D2} \cdots \psi_{Dn}$ は芳香族化合物の被占軌道の分子軌道をあらわしている。また ϕ_{Ag5s} は銀イオンの最低空準位である 5s 原子軌道である。つぎに (9) 式中のハミルトニアンは単純 LCAO MO 法では - 電子ハミルトニアンの和であらわされるから、

$$H = H(1) + H(2) + \cdots + H(2n) \quad (12)$$

になる。(12) 式を (9) 式に代入し銀イオンの 5s 軌道とベンゼンの分子軌道の重なり積分を無視すると H_{01} は (13) 式で与えられる。

$$\begin{aligned} H_{01} &= \int \psi_0 H \psi_1 d\tau \\ &= \sqrt{2} \int \psi_{Dn} H \phi_{Ag5s} d\tau \quad (13) \end{aligned}$$

(13) 式において ψ_{Dn} に単純 LCAOMO 法で求めた分子軌道を用いて図 1 における芳香族化合物の r 番目と s 番目の原子の 2p π 軌道と銀の 5s 軌道の共鳴積分以外の共鳴積分を無視すると (13) 式は次のようにかける。

$$H_{01} = (C_{nr} + C_{ns}) r \quad (14)$$

ここに C_{nr} は芳香族化合物の最高被占準位の分子軌道における r

* (11) 式は芳香族化合物の最高被占準位が縮退していないとして取扱っているが縮退している場合でも以下同様に取扱える。

番目の原子軌道の係数である。また r は芳香族化合物の r 番目あるいは s 番目の原子の $2p\pi$ 軌道と銀の $5s$ 軌道との間の共鳴積分を $(-\beta)$ 単位であらわしたものである。

つきに (8) 式における重なり積分 S は (10) (11) 式を用いて求められるが、銀の $5s$ 軌道と芳香族化合物の分子軌道の重なり積分を無視する近似においてはあきらかに

$$S = 0 \quad (15)$$

となる。また (8) 式分母は $(-\beta)$ 単位で α を基準にしてあらわすと

$$W_1 - W_0 = -(h - \lambda_n) \quad (16)$$

ここに h は銀の $5s$ 軌道のクーロン積分、 λ_n は芳香族化合物の最高被占準位のエネルギーである。(14) (15) (16) 式を (8) 式に代入すると

$$\Delta E = -2 \frac{(C_{nr} + C_{ns})^2}{h - \lambda_n} r^2 + \dots \quad (17)$$

になる。

非局在化法によって得た (7) 式とこの (17) 式を比較すると容易につぎの結論がみちびかれる。すなわち Mulliken の方法を単純 LCAOMO 法の近似で取扱い銀の $5s$ 軌道と芳香族化合物の重なり積分を無視すれば Mulliken の理論における安定化エネルギーの大きさをあらわす指数は非局在化法によって得られた安定化エネルギーを与える式の項のなかでもっとも寄与の大きい項、すなわち (7) 式の第 1 項に等しいことがわかる。

なお Mulliken によって展開された分子化合物を取扱う方法はその後 Brown によって芳香族化合物の求電子的置換反応に拡張して適用された。^{33, 34)} そして Brown がこの方法で得た反応性指数はフロンティア電子理論における反応性指数と密接な数学的関係の

あることが福井らによってあきらかにされた。³⁵⁾ この Brown の取扱いとの関連において Mulliken の方法を考えると、Mulliken の方法において芳香族化合物の最高被占準位より低い準位から電子が励起した構造との共鳴をもあわせ考えるとその場合の指数は非局在化法におけるそれと全く一致する。

第3章 芳香族化合物と銀イオンとよりなる分子化合物

第1節 序 論

分子化合物のなかでこの銀イオン-芳香族化合物の系列は実験的にも理論的にもよく研究されている。第2章において述べたように Mulliken はベンゼン-銀の分子化合物についてその構造を分子軌道の対称性から論じて銀イオンがベンゼンの炭素結合の中間でベンゼン平面の上部に位置すると予言したが³⁰⁾ これは実験的に正しいことが見出された。すなわちベンゼンと過塩素酸銀 (AgClO₄) との結晶の X 線解析によって上記の構造が正しいことが示されている。³⁶⁾ また種々の芳香族化合物と銀イオンとの分子化合物の生成の相対的な容易さを電子供与体である芳香族化合物のイオン化ポテンシアルで論じようとする試みも多くなされている。たとえば中島は 1,2-ベンズアントラセンのメチル置換体のイオン化ポテンシアルの大きさとその分子の分子化合物生成反応の平衡定数との間の相関関係を指摘している。³⁷⁾ しかしこの方法によっては単に異なった分子化合物間の生成の容易さを比較するにとどまり、その分子化合物が如何なる構造をとり得るかということは全く議論できない。また Mulliken の方法はそのままの形では異なった分子化合物間の比較は困難である上に第2章でも述べたように対称性のあまりよくない複雑な分子化合物についてはその構造も知ることができない。

この章において著者らは既に述べた非局在化法を用いて銀イオン-芳香族化合物の分子化合物の安定化エネルギーを計算して分子化合物の構造を推定しまたその値と平衡定数との関係について考察した。³¹⁾

第 2 節 芳香族炭化水素 - 銀イオンの分子化合物の非局在化法による取扱

第 1 章においてすでに述べたようにベンゼン - 銀イオンの分子化合物の構造は X 線解析によってあきらかにされている。この実験結果をもとにして芳香族化合物 - 銀イオンの分子化合物の構造に対して各芳香族化合物のある炭素 - 炭素結合の中間上方に銀イオンが位置する模型を考える。そして分子化合物が生成するとき生ずる芳香族化合物の被占準位から銀イオンの最低空準位への π 電子の非局在化による安定化エネルギーを摂動論によって求めた。この方法はフロンティア電子理論において用いられたのと全く同様である。^{23, 24, 38)} いまとりあつかう芳香族化合物を交互炭化水素あるいはその誘導体に限り、また銀イオンは芳香族化合物の r 番目および s 番目の原子と弱い結合を作っているとき、銀イオンの $5s$ 軌道および芳香族化合物の π 部分を含む全系の永年方程式は重なり積分を無視すれば単純 LCAOMO 法では (1) 式で与えられる。

$$D(\lambda) = \begin{vmatrix} h - \lambda & 0 & 0 & \dots & 0 & \gamma & \gamma & 0 & \dots & 0 \\ 0 & a_{11} & -\lambda & a_{12} & \dots & a_{1r} & a_{1s} & \dots & a_{1n} \\ 0 & a_{21} & a_{22} & -\lambda & \dots & a_{2r} & a_{2s} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \dots \\ \vdots & \dots \\ 0 & \dots \\ \gamma & a_{r1} & a_{r2} & \dots & a_{rr} & -\lambda & a_{rs} & \dots & a_{rn} \\ \gamma & a_{s1} & a_{s2} & \dots & a_{sr} & a_{ss} & -\lambda & \dots & a_{sn} \\ 0 & \dots \\ \vdots & \dots \\ \vdots & \dots \\ 0 & a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nr} & a_{ns} & \dots & \dots & a_{nn} - \lambda \end{vmatrix}$$

$$= (h - \lambda) \Delta(\lambda) - \gamma^2 \{ \Delta_{rr}(\lambda) + \Delta_{ss}(\lambda) - 2\Delta_{rs}(\lambda) \} \quad (1)$$

ここに

$$\Delta(\lambda) = \begin{vmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{vmatrix} \quad (2)$$

は芳香族化合物の永年方程式である。また $\Delta_{rr}(\lambda)$, $\Delta_{ss}(\lambda)$ および $\Delta_{rs}(\lambda)$ は $\Delta(\lambda)$ の r 行 r 列, s 行 s 列, r 行 s 列を取去った小行列式である。また a_{ii} および a_{ij} ($i \neq j$) は芳香族化合物のクーロンおよび共鳴積分をあらわし, h は銀の 5 S 軌道のクーロン積分を, γ は銀の 5 S 軌道と芳香族化合物の r 番目あるいは s 番目の 2 P π 軌道との共鳴積分である。ここでは第 2 章でも述べたようにエネルギーはすべてベンゼンの炭素のクーロン積分 α を基準にしベンゼンの炭素-炭素結合の共鳴積分 ($-\beta$) を単位にしてあらわしている。

いま $\Delta(\lambda) = 0$ および $D(\lambda) = 0$ の根を次のようにあらわす。

$$\lambda_1, \lambda_2, \cdots, \lambda_n \quad ; \quad \Delta(\lambda) = 0 \text{ の根} \\ (\lambda_1 > \lambda_2 > \cdots > \lambda_n)$$

$$\lambda^{(1)}, \lambda^{(2)}, \cdots, \lambda^{(n)}, \lambda^{(h)} \quad ; \quad D(\lambda) = 0 \text{ の根}$$

すると γ が小さいから $\lambda^{(h)}$ は h に近い値をとりまた $\lambda^{(j)}$ は λ_j と殆んどかわらないだろう。そこで $\lambda^{(j)}$ および $\lambda^{(h)}$ は (3) 式のようにあらわせる。

$$\lambda^{(j)} = \lambda_j + \delta_j \\ \lambda^{(h)} = h + \delta_h \quad (3)$$

ここに δ_j, δ_h は微小量である。取扱いを簡単にするために以下

のとりあつかいでは $\Delta(\lambda) = 0$ は重根を持たないとする。しかし重根を有する場合も同様の式がみちびかれる。

[1] h が如何なる λ_j にも等しくない場合は $\delta_j \delta_h$ は (4) 式で与えられる。

$$\delta_j = \left\{ \frac{\Delta_{rr}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} + \frac{\Delta_{ss}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} - \frac{2\Delta_{rs}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} \right\} \gamma^2 + [\gamma^4]$$

$$(j=1, 2, \dots, n)$$

$$\delta_h = -\sum_{j=1}^n \left\{ \frac{\Delta_{rr}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} + \frac{\Delta_{ss}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} - \frac{2\Delta_{rs}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} \right\} \gamma^2 + [\gamma^4]$$
(4)

ここに $[\gamma^4]$ は高次の項の寄与をあらわす。また $\Delta'(\lambda)$ は $\Delta(\lambda)$ を λ について一次微分したものである。(4) 式において Coulson によって与えられた (5) 式を用いると非局在化エネルギーは

$$(-1)^{r+s+1} c_{jr} c_{js} = \frac{\Delta_{rs}(\lambda_j)}{\Delta'(\lambda_j)} \quad (5)$$

(6) 式で与えられる。

$$\Delta E = 2 \sum_{j=1}^m (\lambda^{(j)} - \lambda_j)$$

$$= 2 \sum_{j=1}^m \left\{ \frac{\Delta_{rr}(\lambda_j) + \Delta_{ss}(\lambda_j) - 2\Delta_{rs}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} \right\} \gamma^2 + [\gamma^4]$$

$$= 2 \sum_{j=1}^m \frac{(c_{jr} + c_{js})^2}{h - \lambda_j} \gamma^2 + [\gamma^4] \quad (6)$$

ここに $j = 1, 2 \dots m$ は被占軌道であることをあらわす。そして r 番目の原子と s 番目の原子は隣接していることを用いた。いま h が零に等しいとする。すなわち銀の 5 S 軌道のクーロン積分がベンゼンの炭素のそれに等しいとすると非局在化エネルギーは

$$\Delta E = \{ S_r(E) + S_s(E) + 2 S_{rs}(E) \} \gamma^2 + [\gamma^4] \quad (7)$$

で与えられる。ここに $S_r(E)$, $S_s(E)$ は Superdelocalizability と呼ばれる芳香族求電子置換反応の反応性指数として定義されたもので(8)式で与えられる。

$$S_r(E) = \sum_{j=1}^m \frac{2(C_{jr})^2}{\lambda_j} \quad (8)$$

また(7)式の $S_{rs}(E)$ は(9)式で定義される量でこの量を結合 $r-s$ の Bond-delocalizability と名付ける。

$$S_{rs}(E) = \sum_{j=1}^m \frac{2(C_{jr}C_{js})}{\lambda_j} \quad (9)$$

すでに第 2 章でも述べたように(6)式は非局在化エネルギーの大きさは銀イオンと相互作用している芳香族化合物の部分での分子軌道の対称性に密接に関連している。また通常の芳香族置換反応となる点は非局在化エネルギーにのみ話を限ると $S_{rs}(E)$ の項で示される値およびその符号による点である。すなわち(6)式において最初の 2 項は通常の芳香族置換反応に用いられるが $S_{rs}(E)$ の項は分子化合物の生成の際始めて考えられる項でこの項によって分子軌道の対称性が分子化合物生成の安定化エネルギーを大きく左右するわけである。

[2] h が孤立した芳香族化合物の最高被占軌道のエネルギー λ_m に等しいとき δ_j 等は(10)式で与えられる。

$$\begin{aligned}
\delta_j &= 2 \left\{ \frac{\Delta_{rr}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} + \frac{\Delta_{ss}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} \right. \\
&\quad \left. - \frac{2\Delta_{rs}(\lambda_j)}{(h-\lambda_j)\Delta'(\lambda_j)} \right\} \gamma^2 + [\gamma^4] \\
&\quad (j = 1, 2, \dots, m, j \neq f) \\
\left. \begin{array}{l} \delta_h \\ \delta_m \end{array} \right\} &= \pm \sqrt{-\frac{\Delta_{rr}(h) + \Delta_{ss}(h) - 2\Delta_{rs}(h)}{\Delta'(h)} \gamma + [\gamma^2]}
\end{aligned} \tag{10}$$

ここに記号 m は最高被占準位をあらわす。(8)式を用いると非局在化エネルギーは一次の項に強く依存する。したがって非局在化エネルギーは(11)式で与えられる。

$$\begin{aligned}
\Delta E &= 2 \sqrt{\frac{\Delta_{rr}(h) + \Delta_{ss}(h) - 2\Delta_{rs}(h)}{\Delta'(h)} \gamma + [\gamma^2]} \\
&= 2 |C_{mr} + C_{ms}| \gamma + [\gamma^2]
\end{aligned} \tag{11}$$

この場合も非局在化エネルギーの大きさは銀イオンによって攻撃される結合における最高被占軌道すなわちフロンティア軌道の部分的な対称性によって左右されることは注目すべきことである。

これらの結果から次の結論が導かれる。すなわち h が如何なる λ_j にも等しくないとき $-\sum_j (C_{jr} + C_{js})^2 / (h - \lambda_j)$ の値が大きければ大きい程分子化合物の生成は容易であろう。また h がフロンティア軌道のエネルギー λ_m に等しいときは $|C_{mr} + C_{ms}|$ の値の大きさによって分子化合物の生成の容易さが左右される。

第3節 ベンゼン及びその誘導体の分子化合物

分子化合物の生成の難易は非局在化エネルギー，分散エネルギー，交換斥力，静電力等の多くの因子に関係している。それ故分子化合物生成反応の反応性はこれら全ての因子を考慮して論じられねばならない。しかしながらある一連の同一系列に属する化合物の分子化合物生成の相対的な反応性を比較論議する場合は活性化エネルギーに寄与する諸因子のうち非局在化エネルギー以外の項の寄与はほぼ一定あるいは無視し得るほど小であるだろう。かような場合非局在化エネルギーは分子化合物の生成反応において支配的な役割を果たすものと考えられる。

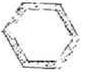
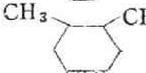
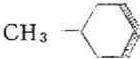
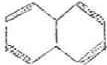
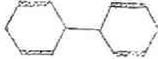
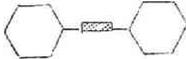
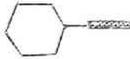
本研究においては非局在化エネルギーのみを考慮して一連の銀-芳香族炭化水素の分子化合物生成の反応性を理論的に追究した。前節において導いた公式(7)を用いて非局在化エネルギーをもとめた。その値は銀イオンと芳香族炭化水素の1:1分子化合物生成反応の平衡定数³⁹⁾とともに表1に示した。計算の際メチル置換体に用いたパラメータは次の通りである。

$$\text{メチル基のクーロン積分 } \alpha = 3$$

$$\text{炭素-メチル基間の共鳴積分 } \beta_{\text{C-CH}_3} = 1$$

表1よりあきらかに平衡定数と反応性指数の間に並行関係がみとめられる。Mulliken理論との対応を考えて表1にイオン化ポテンシアルに対応する量として単純LCAOMO法で得た最高被占準位のエネルギーを記した。このイオン化ポテンシアルも分子化合物の構造を推定するのは不可能であるが相対的な反応性を論ずるにはかなり有効であることがわかった。

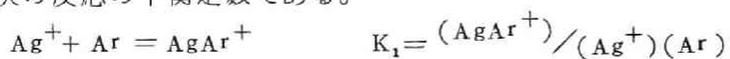
表 1 銀イオン芳香族化合物の分子化合物生成反応の平衡定数と非局在化エネルギー

芳香族化合物	K_1 (mol/l) ⁻¹	$S_r^{(E)} + S_s^{(E)} + 2S_{rs}^{(E)}$	最高被占準位のエネルギー
	2.41	1.333	-1.000
	2.63	1.402	-0.669
	2.89	1.553	-0.707
	2.95	1.418	-0.823
	3.03	1.466	-0.763
	3.08	1.600	-0.618
	3.67	1.798	-0.605
	3.94	1.370	-0.705
	6.3	2.139	-0.504
	18.2	2.089	-0.662

化合物の図のなかに書かれた太線は非局在化エネルギーのもっとも大きい位置で、この位置に銀イオンが攻撃すると考えられている。

トルエン、キシレンについては立体障害の効果を考慮してメチル基のとなりの結合は考慮しなかった。

K_1 は次の反応の平衡定数である。³⁹⁾



なお著者らの採用したメチル基のパラメータの妥当性を論ずるためにベンゼンおよびそのメチル誘導体のイオン化ポテンシアルと最高被占準位の値を比較した。この両者の間の並行関係は非常に良好である。したがって著者らがメチル基にとったパラメータの妥当性はたしかめられた。

表 2. 芳香族化合物の最高被占準位とイオン化ポテンシアル

芳香族化合物	イオン化ポテンシアル (eV)	最高被占準位
ベンゼン	9.24 a	- 1.000
トルエン	8.82 b	- 0.823
m-キシレン	8.58 a	- 0.763
o-キシレン	8.58 a	- 0.707
p-キシレン	8.48 a	- 0.669
ナフタリン	8.12 a	- 0.618

- a F.H. Field and J.L. Franklin, "Electron Impact Phenomena" Academic Press, Inc., New York (1957)
 b K.Watanabe, J. Chem. Phys., 26, 542 (1957)

クトルの結果からこの分子は平面構造ではないことがみいだされている。⁴⁰⁾ いまもし2個のベンゼン環がお互いに全然共役しなかったとする。したがって1個のビフェニル分子は分子化合物生成反応においては2個のベンゼン分子として挙動するはずである。そうすれば Andrews らも指摘しているようにこの分子の平衡定数はベンゼンの場合のほぼ2倍になるだろう。ところが反応性指数の方は2個のベンゼン環の共役の度合には殆んど影響されない。

表 1. において、
 o-キシレン の反応性指数の値は大きすぎるようである。この実験値との不一致は2個のメチル基の間の立体障害の効果を無視したことによるものと考えられる。ビフェニルに関しては計算はこの分子が平面構造を持つものとしておこなわれた。しかしながらビフェニルの紫外吸収スペ

この場合測定しているビフェニルは2個のベンゼンとしての挙動と平面構造をもっている仮想的なビフェニルの中間の状態にあるといえよう。したがってこのビフェニルの平衡定数を反応性指数と比較する場合は測定された平衡定数を1よりは大きく2よりは小さいある因子でわらねばならない。この理由によってビフェニルにおける平衡定数の値が計算された反応性指数の値に比して大きすぎると考えられる。

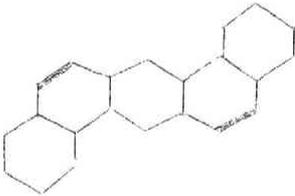
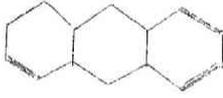
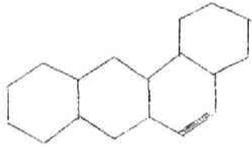
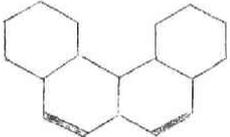
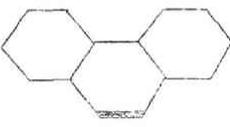
第4節 多縮合核芳香族化合物の分子化合物

多縮合核芳香族化合物の銀イオンとの分子化合物についてその生成反応の平衡定数⁴¹⁾と反応性指数の値が比較された。その結果を表3に示す。この系列における反応性指数と平衡定数の間の並行性はあまりよくない。その不一致の理由として考えられるものを述べてみる。

まず模型の妥当性についての疑問が生じる。理論的な立場からみれば群論的にベンゼンの炭素-炭素結合の上方に銀イオンが位置しなければ安定化がおこり得なかったが、多縮合核芳香族化合物については必ずしもそうとは限らない。すなわち理論的に芳香族化合物の炭素-炭素結合の上方に銀イオンが位置する模型が用いられるのはその化合物に含まれているベンゼン環の分子軌道の対称性が孤立したベンゼンのそれとあまり変らないときである。分子軌道の対称性が著るしくかわるときは理論的にはベンゼン環の中央上方に位置することも不可能ではない。

つぎに考えられるのは前節においてビフェニルについて述べたことである。この場合多縮合核芳香族化合物はそれらの分子の大きさが非常にことなりしたがって銀イオンが配位する位置も必ず

表3. 銀イオン-多縮合核芳香族化合物の分子化合物生成反応の
平衡定数と非局在化エネルギー

芳香族化合物	K_1 (mol/l) ⁻¹	$S_r^{(E)} + S_s^{(E)} + 2S_{rs}^{(E)}$	最高被占準位 のエネルギー
	1.65	1.864	-0.474
	1.35	1.747	-0.414
	1.33	1.900	-0.452
	1.30	1.737	-0.568
	1.09	1.798	-0.605

しも1箇所とは限らない。その銀イオンが配位する位置が充分離れていたとすると一方の位置に銀イオンが攻撃しても他の位置はあまり影響を受けずしたがって殆んど同じ反応性をもって他の銀

イオンと分子化合物を生成し得るであろう。この場合は1個の分子がいわば2個の反応体として挙動することになり、この場合はビフェニルと同様に測定された平衡定数に1より小さいある因数を乗じて反応性指数と比較する必要があると考えられる。

他に考えられるものとしては分子間力がある。この場合は分散力およびイオンによって誘起された双極子とイオンとの相互作用の二つが考えられる。いま取扱っているような分子の大きさや形がことなるものにあつてはこれらの分子間力の影響を考えるのは不可欠のようである。

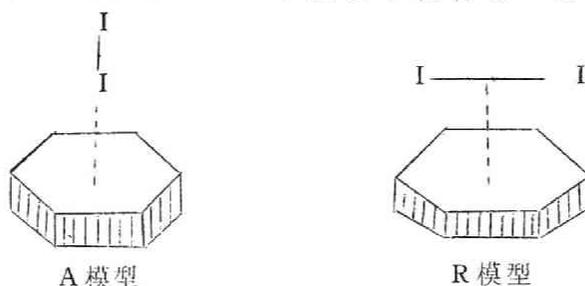
以上いろいろ考えられる原因について述べたが現在これらの影響を理論的に扱うのは種々な点において非常な困難がともなう。これらの問題点は解決されるには未だいくばくかの時日を必要とするようである。

第4章 芳香族化合物とヨウ素分子とよりの分子化合物

第1節 序 論

ベンゼンヨウ素分子化合物の理論的並びに実験的研究は数多くなされ興味ある多くの事実がみいだされてきた。ベンゼン-ヨウ素分子化合物の構造を例にとって考えると、Mulliken は電子供与体であるベンゼンと電子受容体であるヨウ素の分子軌道の対称性を考慮していわゆる R 模型なるものを提唱した。³⁰⁾ すなわちヨウ素分子はベンゼン平面の上方に位置しその分子軸はベンゼン平面と平行で分子の中心はベンゼン分子の6回軸上にある模型である。(図1参照)

図1 ベンゼン-ヨウ素分子化合物の構造



しかしこの模型は X 線回折⁴²⁾ および赤外線吸収スペクトル⁴³⁾ の実験結果と矛盾した。この二つの実験はいずれもヨウ素分子の軸がベンゼンの6回軸と一致しているいわゆる A 模型をとっていることを示した。Mulliken の理論が実験と不一致である理由は青野によって指摘された。⁴⁴⁾ すなわち青野はベンゼンとヨウ素との重なり積分を計算し Mulliken の計算における重なり積分の評価の誤りが実験との不一致の原因であることを指摘した。さらに青野はベンゼン-ヨウ素分子化合物に A 模型を考えてイオン化ポテンシャル等の実験値を用いて数値計算をおこない、この

分子化合物の双極子能率、電荷移動スペクトル等の理論値が実験値とかなりよい一致を示すことをみいだしている。⁴⁴⁾

理論と実験の不一致はまたヨウ素-ベンゼン誘導体の分子化合物の電荷移動スペクトルの吸収強度にみいだされている。理論の見地よりすれば電荷移動スペクトルの吸収強度は芳香族化合物の塩基度がまずにつれて強くなるはずである。ところが実験結果は丁度逆になる。⁴⁵⁾ この実験結果を説明するために Mulliken は接触電荷移動スペクトルという概念を導入した。すなわち電子供与体と電子受容体が分子化合物が生成しなくても単に接触してその電子雲の間に重なりが生じた時にも電荷移動スペクトルが観測され得ると考えて実験結果を説明した。⁴⁶⁾ 一方村上は芳香族化合物-ヨウ素分子化合物の構造について統計的な立場から検討して電荷移動スペクトルの強度の数値計算をおこなって実験結果とのきれいな対応をみいだしている。^{47,48)}

また前章においても少しふれたように分子化合物の生成の難易は非局在化エネルギーのみならず分散力、交換斥力あるいは静電力の寄与をも考えねばならない。

本章においては非局在化法を芳香族化合物-ヨウ素分子化合物に適用して分子化合物の双極子能率、電荷移動スペクトル等を数値計算でもとめ実験値と比較した。³²⁾

第2節 芳香族炭化水素-ヨウ素分子化合物の非局在化法による取扱い。

非局在化法による取扱いは数式的には全く芳香族化合物-銀分子化合物と同様である。分子化合物の理論的取扱いに際し用いられる模型はすでに第1節でも述べたようにベンゼン-ヨウ素分子化合物では正しいということが確められているA模型を用いる。すなわち芳香族炭化水素-ヨウ素分子化合物においてヨウ素分子

は芳香族炭化水素のなかのあるベンゼン環の上方にその分子軸をベンゼンの6回軸と一致させて位置するものとする。そしてこの模型において分子化合物の生成による安定化エネルギーを芳香族化合物-銀分子化合物の場合と同様摂動論を用いて求めた。

安定化エネルギーの式を求める前にまずヨウ素分子の電子状態について考えてみよう。ヨウ素分子の6個の外殻の分子軌道は近似的に各々2個の $5P_x$, $5P_y$ および $5P_z$ 軌道の線型結合であらわされるだろう。規格化定数を省略するとヨウ素の分子軌道は(1)式で与えられる。

$$\left. \begin{aligned} \phi_1 &= 5P_x + 5P_x' & \phi_4 &= 5P_y - 5P_y' \\ \phi_2 &= 5P_y + 5P_y' & \phi_5 &= 5P_z - 5P_z' \\ \phi_3 &= 5P_z + 5P_z' & \phi_6 &= 5P_x - 5P_x' \end{aligned} \right\} (1)$$

こゝに $5P_x$, $5P_y$ および $5P_z$ はヨウ素原子の原子軌道である。そしてX軸はヨウ素分子の分子軸と一致させた。したがって軌道 ϕ_1 は σ -結合軌道であって ϕ_6 は σ -反結合軌道にはかならない。そしてこの ϕ_6 が最低空軌道である。

第一近似として分子化合物の分子軌道のなかに ϕ_1 と ϕ_6 のみを原子軌道の線型結合に含めた。そして ϕ_2 , ϕ_3 , ϕ_4 および ϕ_5 と芳香族化合物との共役は無視した。この取扱いは $5P_x$ と芳香化合物の $2P\pi$ 軌道との重なり積分は $5P_y$ あるいは $5P_z$ と $2P\pi$ 軌道との間の重なり積分よりもかなり大きいことを考えれば妥当である。

この模型に対する永年方程式を重なり積分を無視して単純 LCAO-MO 法で求めると次のような形になる。

$$D(\lambda) = \begin{vmatrix} h - \lambda & 1 & 0 & \dots & \dots & 0 \\ 1 & h - \lambda & r & \dots & \dots & 0 \\ 0 & r & a_{11} - \lambda & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ \vdots & \vdots & a_{21} & a_{22} - \lambda & \dots & a_{2n} \end{vmatrix}$$

$$\begin{vmatrix}
 0 & r & a_{61} & a_{62} & a_{66} - \lambda & a_{6n} \\
 \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\
 0 & 0 & a_{n1} & a_{n2} & a_{n6} & a_{nn} - \lambda
 \end{vmatrix}
 = \{ (h - \lambda)^2 - l^2 \} \Delta(\lambda)$$

$$+ (h - \lambda) r^2 \sum_{r, s=1}^6 (-1)^{r+s+1} \Delta_{rs}(\lambda) = 0 \quad (2)$$

こゝに

$$\Delta(\lambda) = \begin{vmatrix}
 a_{11} - \lambda & a_{12} & \dots & a_{1n} \\
 a_{21} & a_{22} - \lambda & \dots & a_{2n} \\
 \dots & \dots & \dots & \dots \\
 a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} - \lambda
 \end{vmatrix}$$

は分子化合物を生成しないときの芳香族化合物の永年方程式である。hはヨウ素分子の5Pσの軌道間のクーロン積分でℓは5Pσ軌道間の共鳴積分をあらわす。rは芳香族化合物の2Pπ軌道とヨウ素分子の芳香族化合物に近いヨウ素原子に属する5Pσ軌道との共鳴積分をあらわす。(2)式において下つきの数字の1, 2, …, 6はヨウ素分子と相互作用をしている芳香族化合物中のベンゼン環を構成している炭素原子の番号である。その他の記号は全て第3章において用いたのと同じ意味である。

rはいま小さいと考えられるので(2)式を摂動論を用いてとくことができる。

(1) h+ℓおよびh-ℓのいずれもが芳香族化合物の永年方程式Δ(λ)=0の根λ_jのいずれにも等しくない場合は(2)式の根入,⁽¹⁾ λ⁽²⁾, …, λ⁽ⁿ⁾ および λ⁽¹⁾, λ⁽²⁾は次式で与えられる。

$$\lambda^{(j)} = \lambda_j + \frac{(\lambda_j - h)}{(\lambda_j - h)^2 - \ell^2} (C_{j_1} + C_{j_2} + \dots + C_{j_6})^2 r^2 + [r^4] \quad (j=1, 2, \dots, n) \quad (4)$$

$$\lambda^{(k)} = \lambda'_k + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^n \frac{(C_{j_1} + C_{j_2} + \dots + C_{j_6})^2}{\lambda'_k - \lambda_j} r^2 + [r^4] \quad (k=1, 2)$$

こゝに λ_1 および λ_2 は各々 $h + \ell$, $h - \ell$ に等しい。他の G_j や $[r^4]$ は第3章で用いたのと同じ意味をもつ。

(4)式を用いると分子化合物生成による非局在化エネルギーは

$$\begin{aligned} \Delta E &= 2 \sum_{j=1}^m (\lambda^{(j)} - \lambda_j) + 2 (\lambda^{(1)} - \lambda'_1) \\ &= \left\{ \sum_{j=1}^m \frac{2(\lambda_j - h)}{(\lambda_j - h)^2 - \ell^2} (C_{j_1} + C_{j_2} + \dots + C_{j_6})^2 + \sum_{j=1}^n \frac{(C_{j_1} + C_{j_2} + \dots + C_{j_6})^2}{h + \ell - \lambda_j} \right\} r^2 + [r^4] \quad (5) \end{aligned}$$

こゝに $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_m$ は芳香族化合物の被占軌道のエネルギー準位である。

[2] $h - \ell$ が孤立した芳香族化合物の最高被占準位 λ_m に等しいときは(2)式の根は次のように与えられる。

$$\left. \begin{aligned} \lambda^{(2)} &= \lambda_m \pm \frac{1}{\sqrt{2}} |C_{j_1} + C_{j_2} + \dots + C_{j_6}| r + [r^2] \\ \lambda^{(j)} &= \lambda_j + \frac{(\lambda_j - h)}{(\lambda_j - h)^2 - \ell^2} (C_{j_1} + C_{j_2} + \dots + C_{j_6})^2 r^2 + [r^4] \quad (j=1, 2, \dots, n \quad j \neq m) \\ \lambda^{(1)} &= \lambda'_1 + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^m \frac{(C_{j_1} + C_{j_2} + \dots + C_{j_6})^2}{\lambda'_1 - \lambda_j} r^2 + [r^4] \end{aligned} \right\} (6)$$

このときの非局在化エネルギーは

$$\Delta E = \sqrt{2} [C_{j1} + C_{j2} + \dots + C_{j6}] r + [r^2] \quad (7)$$

(1)(2)のいずれの場合においても非局在化エネルギーを与える式をみれば非局在化エネルギーの大きさはヨウ素分子と結合しているベンゼン環の分子軌道の対称性で左右されることがわかる。この事実は先に述べたように Mulliken¹⁾ の理論と一致する。芳香族化合物—銀の分子化合物においても同様のことがみいだされその理由は両者の方法の間に存在する数学的関係にあることを第2章で述べた。この数学的関係はそのまゝこの芳香族化合物—ヨウ素分子化合物においても存在する。

第3節 ベンゼン—ヨウ素分子化合物の電子状態とその物性

本章冒頭において述べたようにベンゼン—ヨウ素分子化合物については多くの理論的並びに実験的研究がなされている。本節においては非局在化法を用いてベンゼン—ヨウ素の電荷移動スペクトルや双極子能率を計算し実験値と比較した。電荷移動スペクトルは模型的に云えばベンゼン分子の π 電子の最低被占軌道からヨウ素分子の最低空準位への励起によるものである*。すなわちA模型においてはその分子軌道の対称性より模型的に述べたときのベンゼンの最高被占準位からヨウ素分子の最低空準位への π 電子の非局在化はおこらない。したがってベンゼン—ヨウ素分子化合物の電荷移動スペクトルの振動数は(8)式で与えられる。

* こゝでいう模型的の意味は本来非局在化法で用いられる分子軌道は分子化合物全体に広がっているが、こゝでその分子軌道はもとのベンゼンあるいはヨウ素分子の軌道に摂動が加わったものとして取扱いその軌道をもとの分子の軌道と対応させてよんでいるという意味である。

$$h\nu = \left\{ 2 + \frac{6(2-h)}{(2-h+\ell)(2-h-\ell)} r^2 \right\} - \left\{ (h-\ell) + \frac{3}{h-\ell-2} r^2 \right\} + (r^4) \quad (8)$$

こゝに h はプランクの定数で ν は電荷移動スペクトルの振動数をあらわす。また(8)式の第1項、第2項は各々さきに述べたベンゼンの最低被占軌道、ヨウ素分子の最低空軌道のエネルギーである(8)式においてもエネルギーは $(-\beta)$ 単位であらわしている。

積分値 h , ℓ あるいは r の値を求めるために半経験的分子軌道法において用いられている方法を採用する。すなわち共鳴積分 ℓ および r はその共鳴積分に対応する重なり積分に比例すると仮定して(9)式を用いて求めた。

$$R_{rs} = \frac{S_{rs}}{S} \beta \quad (9)$$

こゝに R_{rs} は考えている2個の原子 r および s の軌道間の共鳴積分、 S_{rs} はそれに対応する重なり積分で β , S は各々ベンゼンの隣接した炭素-炭素間の共鳴積分、重なり積分である。またクロン積分 h はヨウ素分子の最低空準位 $h-\ell$ がその電子親和力と等しいという関係を用いて求めた。そしてこれらの積分値を計算するために用いた実験値を列記すると次のようになる。

ベンゼンの炭素-炭素共鳴積分 β ; 2.39 eV¹⁵⁾

ヨウ素分子の電子親和力 ; 7.0 eV⁴⁹⁾

ヨウ素分子のヨウ素原子間の距離 ; 2.67 Å

A 模型におけるベンゼンの炭素原子とベンゼンに近い方のヨウ素原子間の距離 ; 3.7 Å*

これらの値を用いて h , ℓ および r の値を計算すると次のように

* 炭素-ヨウ素原子間の距離は臭素分子-ベンゼンの分子化合物のX線解析の値⁴²⁾ およびヨウ素原子と臭素原子の原子半径を参照して定めた。

なる。

$$h=1.45 \quad \ell=1.39 \quad r^2=0.021 \quad (10)$$

これらの値を用いて求めた分子化合物の電荷移動スペクトルおよび双極子能率を実験値とあわせ表1に示した。

表1 ヨウ素-ベンゼン分子化合物の電荷移動
スペクトルと双極子能率

	計算値	実験値
双極子能率 (Debye 単位)	1.31	0.72
電荷移動スペクトル (cm^{-1})	37.1×10^3	36.5×10^3

電荷移動スペクトルの実験値としてとった 36.5×10^3 という値は測定値に溶媒効果の項 $2 \times 10^3 \text{cm}^{-1}$ を加えれものである⁵⁰⁾。

この計算に用いた近似では電子間反撥を無視して単なる単純 LCAOMO 法によったことを考えると電荷移動スペクトルの実験値と計算値の一致は非常に良好である。このような結果は恐らくクーロン積分および共鳴積分の評価を半経験的に実験値を用いて定めることによって電子間反撥の効果を暗に含ませてしまったことによると思われる。

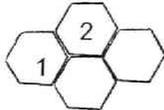
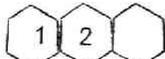
一方双極子能率については計算値と実験値との一致はそれほどよくない。この原因として主に二つの因子が考えられる。第一はヨウ素分子の被占軌道からベンゼンの空軌道への電子の非局在化の効果を無視していることである。第二には双極子能率を定めるに際して用いたパラメータは主として分光学的な実験値を用いており、このパラメータが双極子能率を定めるのに最適の値とは限らないのである。

第4節 多縮合核芳香族化合物とヨウ素の分子化合物

多縮合核芳香族化合物とヨウ素分子の分子化合物の実験は数多くなされている。またこれらの分子化合物の電気伝導度が測定さ

れて分子化合物の生成によって著るしい電気伝導度の増加がみとめられている。⁵¹⁾ この節においてはこれらの分子化合物の物性を理論的に研究するいと口をみいだすために(5)式を用いてこれらの分子化合物の非局在化エネルギーを求めた。得られた非局在化エネルギーを分子化合物生成反応の平衡定数⁵²⁾ および芳香族炭化水素の最高被占準位のエネルギーとともに表2に示した。理論的

表2 芳香族化合物-ヨウ素の分子化合物生成反応
の平衡定数と非局在化エネルギー

芳香族化合物	環の 番号	K	非局在化 エネルギー*	最高被占準位 のエネルギー
		0.34	1.615	0.504
		0.37	1.579	0.705
		0.62	1.511	0.618
	1 2	1.06	1.547 1.479	0.605
	1 2	3.649	1.517 1.547	0.445
	1 2	5.235	1.505 1.457	0.414

* 非局在化エネルギーの値は(5)式の r^2 の項の係数の値である。

に求めた非局在化エネルギーと平衡定数の間の並行関係はあまりよくない。この原因は第3章でも述べたようにいろいろなものが考えられる。

そのなかでもっとも大きな影響を与えるものとして分散力が考えられる。そこでおよそその分散力の大きさを知るために London の公式を用いてベンゼン-ヨウ素分子化合物における分散エネルギーを求めた。London の公式は(11)式で与えられる。

$$E_{\text{disp}} = -\frac{3}{2R^6} \frac{I_1 \cdot I_2}{I_1 + I_2} \alpha_1^\circ \alpha_2^\circ \quad (11)$$

こゝに I および α° は各々イオン化ポテンシアルおよび静的分極率をあらわす。そして下つきの数字 1, 2 は各々分子 1, 2 に対応し, R はその二つの分子の間の距離である。ベンゼン-ヨウ素分子化合物の分散エネルギーの計算に用いた各分子の静的分極率, イオン化ポテンシアル, 分子間距離の値は表3に記した。

表3 ベンゼン, ヨウ素のイオン化ポテンシアル
分極率および分子化合物の結合距離

	ベンゼン	ヨウ素分子
イオン化ポテンシアル (eV)	9.24	9.41
静的分極率,* (cm ³)	107×10 ⁻²⁵	105×10 ⁻²⁵
ベンゼンとヨウ素分子間の距離, (Å) ^o	4.8	

これらの値を用いると分散エネルギーは 1.48 Kcal になることがわかった。

この分散エネルギーの値を考慮して著者らは次の結論を導くことができた。すなわちヨウ素分子-芳香族化合物の分子化合物生成の難易は非局在化エネルギーだけに依存するのではなく分散エネルギーやその他の項にも大きく影響されるのである。

* ヨウ素分子の分極率はヨウ素の原子屈折の値から評価した。

第5章 芳香族化合物の分子内 π 水素結合

第1節 序 論

水素結合の生成の確認は多くの場合赤外線吸収スペクトルの変化によってたしかめられている。すなわちOH基が他のプロトン受容体の間に水素結合を作ったときOH伸縮振動スペクトルの波数が作らないときに比して小さくなる。その波数の差によって水素結合の強さを知ることができた。

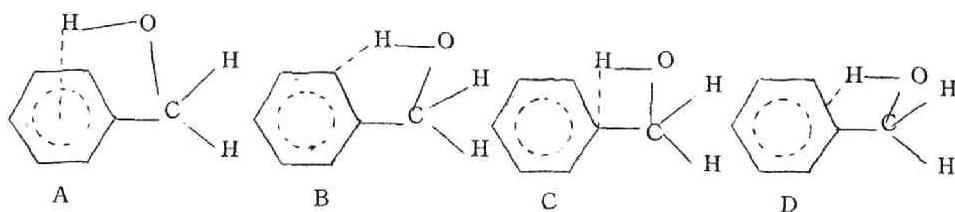
しかし水素結合のなかには紫外線吸収スペクトルに強い変化を与える場合もある。安息香酸が水素結合によって二量体を生じ紫外線吸収スペクトルに強い変化を与えることはよく知られている。この場合は各々の分子の π 電子が水素結合を通じて共役することによると考えられている。⁵³⁾ このように π 電子の共役によって水素結合が生じるときその水素結合は π 水素結合とよばれいわゆる通常の水素結合と区別される、しかしこの場合でも当然赤外線吸収スペクトルも変化する。したがって π 水素結合に対しては紫外線吸収スペクトル、赤外線吸収スペクトルの両方からの研究がなされている。

今日までに π 水素結合を理論的に研究した例は極めて少ない。大木らは種々の不飽和アルコールの分子内の水素結合を研究し π 水素結合の強弱と化学構造との関係について論じている。^{54, 55)} 他方分子軌道法的に分子内の π 水素結合を取扱った例もある。すなわち隣接した水酸基とカルボニル基を有する芳香族化合物の π 水素結合の強さを分子軌道法で求めようとしたものである。そして π 水素結合が生じたことによるOH基の伸縮振動数のずれをプロトン供与基とそれと結合している炭素との間の結合次数および

カルボニル基のついでいる炭素の自由原子価の一次関数であらわしたものである。⁵⁶⁾

大木らはベンジルアルコールおよびフェネチルアルコールに種々の置換基がついた誘導体について図1に示すようないろいろな模型を考え各々の模型に対する π 水素結合の強さを示す尺度

図1 ベンジルアルコールの分子内 π 水素結合の模型



としてハメットの置換基定数を用いて実験結果と比較しベンジルアルコールについてはC模型が、⁵⁴⁾ またフェネチルアルコールについてはD模型⁵⁵⁾が実験結果をよく説明することをみいだした。

著者らはこの一連のベンジルアルコールおよびフェネチルアルコールの誘導体の分子内 π 水素結合を分子化合物の理論に用いた非局在化法によって理論的に追及した。

第2節 π 水素結合の非局在化エネルギーの計算

水素結合の強さはいろいろな因子によって左右される。通常の水素結合の強さを理論的に研究した例は数多くある。そして当初

は静電的な力が非常に支配的であると考えられたが最近では非局在化エネルギーの項も無視できないことが示されている。57) 今日において水素結合の強度を決定する因子としては静電エネルギー、非局在化エネルギー、反撥エネルギー、分散エネルギーが主に考えられている⁵⁸⁾。同じ因子が当然 π 水素結合においても考えられよう。しかし著者らがこれから行う取扱いにおいては同じ系列に属するベンジルアルコール誘導体、あるいはフェネチルアルコール誘導体をその対象とするからこれらの間の π 水素結合の強度に対して反撥エネルギー、および分散エネルギーは大体一定と考えられる。また静電エネルギーはその大きさにおいても π 電子の非局在化エネルギーに比して小さくまた各分子間の差もあまりないと考えるのはそう無理ではなかろう。したがって π 水素結合の強度を決定する主な因子は著者らの取扱う系列に関する限り π 電子の非局在化エネルギーであろう。この考えはまた実験的に求めた π 水素結合の強度はハメットの置換基定数と密接な関連を有するという事実によっても裏付けされている。すなわち芳香族置換反応においてハメットの置換基定数が反応性の非常によい尺度になりまたその反応において π 電子の非局在化による安定化が非常に大きな因子であることから上記の推論が導き出される。

そこでこれらのアルコールの π 水素結合の模型A, B, CおよびDについてその π 電子の非局在化エネルギーを求める式を導いた(図1参照)。すなわちベンジルアルコールあるいはフェネチルアルコールのOH基とベンゼン核のCH₂基を通した π 電子の共役は小さいと一応無視し図1の各模型においてベンゼン核からOH基の反結合性 σ 軌道への π 電子の非局在化による安定化エネルギーを求めた。各A, B, C及びD模型に対する

この非局在化エネルギーを分子化合物の章で述べたのと全く同様に摂動論を用いてとくと次のようになる。

$$\text{A 模型の場合} \quad \Delta E = \frac{2 \sum_{j=1}^m (C_{j1} + C_{j2} + \dots + C_{j6})^2}{\lambda_j} r^2 + [r^4]$$

$$\text{B 模型の場合} \quad \Delta E = -\frac{2 \sum_{j=1}^m (C_{j2})^2}{\lambda_j} r^2 + [r^4]$$

$$\text{C 模型の場合} \quad \Delta E = \frac{2 \sum_{j=1}^m (C_{j1})^2}{\lambda_j} r^2 + [r^4] \quad (1)$$

$$\text{D 模型の場合} \quad \Delta E = \frac{2 \sum_{j=1}^m (C_{j1} + C_{j2})^2}{\lambda_j} r^2 + [r^4]$$

ここに $C_{j1}, C_{j2}, \dots, C_{j6}$ は各々芳香族アルコールの誘導体の j 番目の分子軌道におけるベンゼン核の炭素の原子軌道の係数である。なお、 C_{j1} は芳香族アルコールの側鎖を有する炭素の原子軌道の係数を、また C_{j2} はその炭素に隣接した炭素の原子軌道の係数である。 λ_j は j 番目のエネルギー準位を

$$E_j = \alpha + \lambda_j \beta$$

とあらわしたときの β の係数である。また r は OH 基の反結合 σ 軌道とそれと相互作用しているベンゼン核の $2P\pi$ 軌道との間の共鳴積分をあらわす。 j の 1 から m までの値について和をとるのは被占軌道についての和をとることに対応し $[r^4]$ は r^4 以上の高次の

項をあらわす。

この(1)式によれば多くのベンジルアルコール誘導体およびフェネチルアルコール誘導体の π 水素結合による非局在化エネルギーの大きさを各模型における r^2 の係数の大小で比較できる。この r^2 の係数と π 水素結合の強度との関連について考察をおこなった。

第3節 ベンジルアルコールの分子内 π 水素結合

ベンジルアルコールの分子内 π 水素結合の系統的な研究は序論において述べたように大木らによってなされている。⁵⁴⁾すなわちベンジルアルコールのOH伸縮振動スペクトルはベンゼン核と相互作用しているOH基の振動数と相互作用していない自由なOH基の振動数とからなり、その相互作用しているものと自由なOH基のスペクトルの強度比はベンゼン核に置換基がつくことによって大きく影響されることをみいだした。そしてこの強度比はOH基との相互作用の大きさに関連すると考えてハメットの置換基定数との相関関係をみた。すなわち前節で述べたようなA, B, CおよびD模型について積分強度の比すなわちOH基とベンゼン核との相互作用の強さとハメットの置換基定数との相関関係を検討してC模型がもっとも妥当であると結論した。またEvansはベンジルアルコールの赤外線吸収スペクトルの群論的取扱いによって相互作用の形式がC模型に近いものであることを示した。⁵⁹⁾

著者らはベンジルアルコールの各模型における非局在化エネルギーを前節で述べた方法で求めた。⁶⁰⁾結果を表1に示す。なお計算に用いたパラメータの値を表2に示す。表1よりあきらかにC模型においては非局在化エネルギーの大きいものは大体相互作用も大きいことがわかる。すなわちこの一連のベンジルアルコー

表 1 ベンジルアルコールの分子内 π 水素結合による非局在化エネルギーと赤外部吸収スペクトルの積分強度

置換基	$\log \frac{(A_i/A_f)^*}{(A_i/A_f)_0}$	ΔE **			
		A 模型	B 模型	C 模型	D 模型
P-メトキシ	0.1774	6.2074	0.8316	0.9624	2.8306
P-メチル	0.0885	6.2249	0.8319	0.9635	2.8368
m-メチル	0.0509	6.2249	0.9708	0.8319	2.8368
m-メトキシ	0.0101	6.2074	0.9712	0.8316	2.8306
非置換	0.0000	6.0000	0.8333	0.8333	2.6667
p-クロル	$\bar{1}.9237$	6.1138	0.8319	0.9188	2.7826
m-クロル	$\bar{1}.8974$	6.1138	0.9267	0.8319	2.7826
m-ニトロ	$\bar{1}.7074$	5.9267	0.7972	0.8280	2.6701
p-ニトロ	$\bar{1}.6719$	5.9267	0.8280	0.7717	2.5558
m-シアノ	$\bar{1}.6582$	5.8762	0.7735	0.8272	2.6624
p-シアノ	$\bar{1}.6339$	5.8762	0.8272	0.7444	2.5131

註 A_i は相互作用している置換ベンジルアルコールのOH伸縮振動スペクトルの積分強度を A_f は自由な置換ベンジル値である。

$(A_i/A_f)_0$ は非置換体の値である。

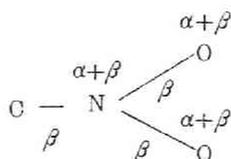
ΔE は各模型に対する非局在化エネルギーの r^2 の係数の値をあらわしている。

ル誘導体における π 水素結合の強弱は主として非局在化エネルギーの大きさによることを示す。また当然のことながら他のA, BおよびD模型においては非局在化エネルギーの大きさと相互作用

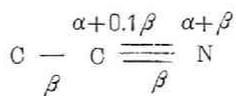
表 2 計算に用いたパラメータ

置 換 基

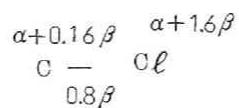
ニ ト ロ 基



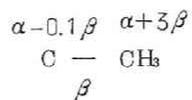
シ ア ノ 基



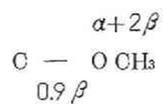
ク ロ ル 基



メ チ ル 基



メ ト オ キ シ 基



註 原子の上にかいた数字はそのクーロン積分を結合の下に書いたのはその共鳴積分をあらわす。

の強さには相関関係はあまりみとめられない。

しかし C 模型でも積分強度との並行関係はあまり完全でない。この原因についてはいろいろ考えられる。まず完全なる C 模型においても図 1 におけるような唯一ヶ所としか相互作用しないのではなく他の位置ともある程度相互作用するだろう。したがって計算においては A 模型の寄与もある程度考慮すべきであろう。また π 水素結合においてその強度の差を決定する因子として非局在化エネルギー以外の項たとえば静電力、分子間力等の寄与が考えられる。さらに第 2 節で述べた非局在化エネルギーの計算法においてはベンジルアルコールのベンゼン核と OH 基の間にある CH_2 基の効果を全く無視したがこの CH_2 基を通じてベンゼン核の電子状態の変化が OH 基の反結合性 σ 軌道のエネルギーに影響を与えるとする (1) 式の A, B, C および D 模型に対する公式の分母の値が変化するから当然非局在化エネルギーの変ることも期待できる。ほかにはパラメータの値があるがこの表 2 に記載したパラメータは非局在化エネルギーという観点よりすれば本質的には化学反応性と相違はないので^{23, 24, 25)} 一般に化学反応性を議論するとき用いられている値を用いた。このことは大木らが相互作用の強さとハメットの置換基定数の間に並行関係をみいだしていることを考慮すれば妥当なように思える。

これらの因子のうちどの因子が実験値と非局在化エネルギーとの不一致の原因になるかについてはいろいろ検討すべきであろう。

第 4 節 フェネチルアルコールの分子内 π 水素結合

フェネチルアルコールおよびその一連の誘導体についても大木らによって前節で述べたのと同様な方法でその π 水素結合のいろ

いゝな模型について検討されこの場合は D 模型が実験結果とよく一致することがみとめられている。⁵⁵⁾ また核磁気共鳴吸収によってベンゼン核の環電流の寄与を考慮してやはり D 模型が実験結果とよく一致することをみいだしている。

そこで著者らはフェネチルアルコール誘導体についても同様に非局在化エネルギーの計算結果を π 水素結合の強度と比較して表 3 に示す。この結果をみれば分子内の m, p の順序で C 模型は妥当でないことがわかる。つぎに A 模型もその大きさの大体の順序は一致しているがやはり分子内の m, p の順序を説明することはできない。B 模型はほぼ非局在化エネルギーの大きさの順序が分子内、分子間において実験結果と一致しているがなお不十分である。とくに実験値においては m-クロルと p-クロルとの差が殆んどないのかかわらず、B 模型による非局在化エネルギーの差は大きく、殊に m クロルはかなり大きすぎる。こういったことを考えるとこのフェネチルアルコールを唯一個の B 模型で説明するのは困難で、これに D 模型がかなり加わった形の模型を考えるのが妥当ではなからうか。

大木らの NMR, 赤外部吸収スペクトルの実験によれば D 模型が提唱されているが、いま述べた理論的に導かれた結論と対比して考察すると興味深い。すなわち B 模型と D 模型の中間的な模型になると考えれば理論と実験による推論が一致する。しかしこの結論は分子内 π 水素結合の生成の容易さを非局在化エネルギーの項のみで解釈しようとして得られたものであるが、他の項が影響をもたないという保証はない。これらの点についてはなお今後より深く立入った多くの実験や理論的考察が必要であらう。

表3 フェネチルアルコールの分子内π水素結合による非局在化エネルギーと赤外部吸収スペクトルの積分強度

置換基	* $\log \frac{(A_I/A_{II+III})}{(A_I/A_{II+III})_0}$	ΔE **			
		A 模型	B 模型	C 模型	D 模型
m-メトキシ	0.1411	6.2074	0.9712	0.8316	2.8306
m-メチル	0.0903	6.2249	0.9708	0.8319	2.8368
p-メトキシ	0.0766	6.2074	0.8316	0.9624	2.8306
p-メチル	0.0322	6.2249	0.8319	0.9635	2.8368
非置換	0.0000	6.0000	0.8333	0.8333	2.6667
m-クロル	$\bar{1}.8739$	6.1138	0.9267	0.8319	2.7826
p-クロル	$\bar{1}.8698$	6.1138	0.8319	0.9188	2.7826
p-ニトロ	$\bar{1}.4683$	5.9267	0.8280	0.7717	2.5558
m-ニトロ	$\bar{1}.3802$	5.9267	0.7972	0.8280	2.6701

註 * A_I は相互作用している置換ベンジルアルコールのOH伸縮振動スペクトルの積分強度を、 A_{II} 、 A_{III} は相互作用していない各回転異性体のそれをあらわす。

** ΔE は各模型に対する非局在化エネルギーの r^2 の係数の値をあらわしている。

第 6 章 Diels-Alder 型付加反応の理論的取扱い

第 1 節 序 論

Diels-Alder 型付加反応がどのような機構ですむか、すなわちラジカル的なものか、あるいはイオンのものか、あるいは同時付加か二段付加かという点についてはいろいろ実験的に議論されている。Brown はこの機構をラジカル的と考えてその反応に対する遷移状態の模型を考えていわゆる非局在化エネルギーという量を導入して実験事実を説明しようと試みている。^{62, 63)}

この Diels-Alder 型付加反応がラジカル的であるとすればそれに対応する静的方法およびフロンティア電子理論の反応性指数によって実験結果を説明し得るはずである。事実静的方法、局在化法、フロンティア電子理論いずれにおいてもジェンのどの位置がジェノフィルの攻撃をうけるかを正しく予言している。⁶⁴⁾

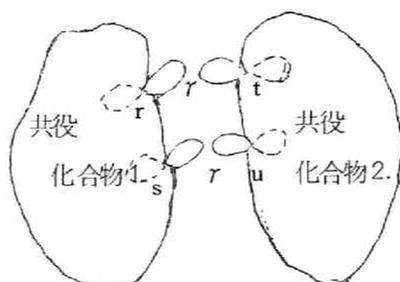
しかしながらこの付加反応においてはジェンもジェノフィルも共役系であるからジェンに独立に試薬が二ヶ所攻撃する場合はことなる。すなわち試薬も共役系であるからそれがジェノフィルを攻撃する位置同志が相互に関連をもってくると期待されよう。このような観点にたっていま一度この反応を見直す必要があると思われる。この章では二つの π 電子化合物の相互作用による非局在化エネルギーをもとめて、それを Diels-Alder 型付加反応理論に適用した。

第 2 節 Diels-Alder 型付加反応の理論的取扱い。

いま二ヶの共役化合物を考えてその間に二ヶ所で相互作用をし

て π 電子の非局在化がおこっているとしよう (図 1 参照)

図 1 二個の共役化合物の相互作用



この場合いま縮退した準位がないとすると非局在化エネルギーは分子化合物の場合と同様に考えて摂動論で求めれば (1) 式のようになる。

$$\Delta E = 2 \left(\sum_i^{\text{occ}} \sum_j^{\text{unocc}} - \sum_i^{\text{unocc}} \sum_j^{\text{occ}} \right) \frac{(C_1^i r C_2^j t + C_1^i s C_2^j u)}{\lambda_i - \lambda_j} r^2 \quad (1)$$

ここに \sum_i^{occ} , \sum_j^{unocc} は各々被占準位, 空準位について和をとることを意味する。また下つきの 1, 2 は化合物 1, 2 を示し, これら二ケの化合物は各々 r , s と t , u の位置で相互作用している (図 1 参照)。 r はそれらの相互作用している原子間の共鳴積分をあらわす。また共役化合物 1 の最高被占準位が共役化合物 2 の最低空準位と等しい場合は,

$$\Delta E \approx 2 \left| C_1^f r C_2^{f'} t + C_1^f s C_2^{f'} u \right| r \quad (2)$$

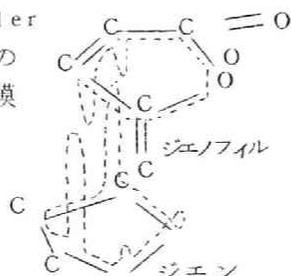
で与えられる。ここに f , f' は各々最高被占準位と最低空準位をあらわす。

これらの式から次のような重要な結論が得られる。すなわち分

子1の軌道と分子2の軌道の対称性が同じでなければその軌道間には π 電子の非局在化が小さく、したがって大きな安定化エネルギーが期待されない。つぎに安定化エネルギーに大きな寄与をする項は一方の化合物の最高被占準位と他方の化合物の最低空準位である。これらの結論は分子化合物において得られているものと同じである。

Diels-Alder型付加反応における遷移状態は図2に示すような模型に似た形ですすむと考えてもよからう。

図2 Diels-Alder型付加反応の遷移状態の模型



この模型によればDiels-Alder型付加反応にさきほどの摂動論の結果を用いることができる。そこで著者はDiels-Alder型付加反

応をおこす化合物について分子軌道法によって電子状態をもとめ、最高被占軌道および最低空軌道の対称性をしらべた。⁶⁵⁾ その結果をまとめて表1にしめす。表1に記載した化合物についてみればジエンの最高被占軌道とジエノフィルの最低空軌道、またはその逆のジエンの最低空軌道とジエノフィルの最高被占軌道の対称性は各々等しい。このように π 電子の非局在化エネルギーにもっとも大きい寄与をするこれらの二項の分子軌道の対称性が同じということはこれらの化合物がDiels-Alder型付加反応をおこなうという実験事実を半定量的に説明し得たといえよう。

さきに福井らがフロンティア電子理論の反応性指数 Superdelocalizability を用いてDiels-Alder型付加反応を解釈することができたのは、⁶⁴⁾ さきに述べた対称性の因子が取扱った範囲では殆んど影響を与えなかったからではないかと考えられる。事実 Superdelocalizability は(1)式で与えられる安定化エネルギー

の括弧内を2乗して展開するとその第1項と第4項に密接な関連を有していることも考え合わせるとこの推論もかなり妥当ではないかと思われる。

表1 Diels-Alder 型付加反応をおこなうジエンおよびジエンフィルの分子軌道の対称性

	化 合 物	最高被占軌道	最低空軌道
ジ エ ン		A	S
		A	S
		A	S
		A	S
		A	S
ジ エ ー ル イ ル		S	A
		S	A
		S	A
		S	A
		S	A
		S	A
		S	A

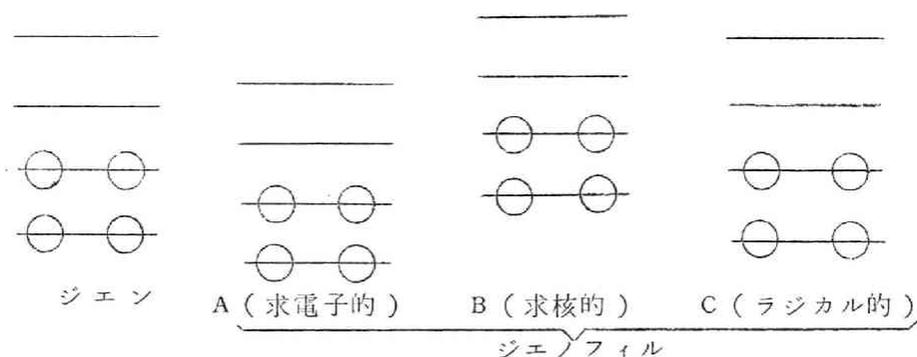
註 Aはその分子軌道が反対称であることをしめしSは対称であることをあらわす。

つぎにこの Diels-Alder 型反応の機構について考えてみる。著者らの採用した遷移状態の模型がどのような形でイオンのあるい

はラジカル的な反応という分類と結びつくかという問題は深く化学反応そのものの本質に触れているように思われる。まずどのような尺度をもってこの型の付加反応がラジカル的であるとかイオニックであると決めるかが明確でない。通常芳香族化合物の置換反応においては試薬がラジカルであるか、イオンであるかによって一応分類されている。しかし Diels-Alder 付加反応においては反応する分子はイオンでもなければラジカルでもない。したがって芳香族化合物におけるような簡単な分類は不可能であろう。

そこで著者らは反応する分子のエネルギー準位に注目し、芳香族置換反応におけるフロンティア電子論との対応によってあるある分子が求核的に働くか、求電子的に働くか、それともラジカル的に働くかをみることができると考えた。すなわち図 3 A にみられるようにたとえばジエンに対するジエノフィルのエネルギー準位が最低空準位がかなり低く遷移状態においてその軌道にジエンから電子が移動するときジエノフィルは求電子的試薬として働くことになる。

図 3 Diels-Alder 型付加反応におけるエネルギー準位



またその反対にジエノフィルの最高被占準位からジエンの最低空準位へ電子が移動するときは求核的になり(図 3 B), またその中間の図 3 C の場合はラジカル的に働くとするのである。しかしこの考えにも未だ多くの問題が含まれておりエネルギー準位のみ

でラジカル的という言葉を用いてよいか，またこのような考えをそのまま芳香族置換反応やその他の反応に用いられるか，また他のフロンティア軌道以外の項が反応をすすめるのに大きく寄与する場合はどう考えるべきかといった点については今後多くの検討を加えるべきであろう。

第2編 飽和炭化水素および共役化合物 骨格の電子状態とその反応性

第1章 飽和化合物の分子軌道法による取扱い

第1節 序 論

飽和炭化水素あるいは共役化合物の骨格の分子軌道法的取扱いは^{66~69)}長い間多くの研究者によっていろいろな方法で試みられてきた。近年になって電子計算機が普及するにつれてこの σ 系の分子軌道法的取扱いは炭素水素法によっておこなわれそれまで π 系に限られていた分子軌道法による化合物の物性、反応性の定量的な議論が σ 系においても拡張され目覚ましい発展がとげられた。^{67~69)}

歴史的にみれば不飽和化合物の分子軌道法的取扱いはまづ単純 LCAOMO 法⁷⁾でおこなわれついで近似をあげた ASMO 法、ASMO CI 法、ASMO SCF 法の取扱いがそれにつづいた。^{14,15,70,71)} 飽和化合物あるいは共役化合物骨格の電子状態の計算においてもより一層定量的な議論をするためには当然 π 系の取扱いに対応した ASMO 法 ASMO CI 法、ASMO SCF 法等の発展が必要になってくる。

飽和化合物を電子間反撥の項まであらわに含めて分子軌道法的に取扱った例は簡単な分子については散見されるが少し分子が大きくなると計算が煩雑で実際上取扱うのが不可能であった。⁷²⁾ 最近目覚ましい発展をとげた炭素水素法を用いてその単純 LCAO MO 法で得た分子軌道を零次の波動関数として電子間反撥を摂動と考えるいわゆる ASMO 法は積分値を半経験的に決めるという方法によればかなり大きい分子に対しても取扱うことができる。

著者らは飽和化合物あるいは骨格を含めた共役化合物の電子状

態を ASMO 法で計算しそれらの分子の種々の物理的あるいは化学的性質について理論的に検討を加えた。^{74,75)}

第 2 節 飽和化合物および共役化合物骨格の ASMO 法的取扱い

いまある飽和化合物あるいは共役化合物骨格を炭素水素法によって取扱ったときその得られた分子軌道は次のよう⁷⁶⁾にかける。

$$\psi_i = \sum_r C_{ir} \chi_r \quad (1)$$

ここに ψ_i は i 番目の分子軌道関数を, χ_r は r 番目の炭素の混成軌道または水素の $1s$ 軌道関数である。また C_{ir} はその軌道関数の係数である。なお当然のことながら (1) 式において飽和炭化水素を取扱うときは炭素の sp^3 混成軌道関数が線型結合のなかに含まれるが共役化合物骨格の場合は sp^2 混成軌道がそれにかわる。

上式を用いて電子間反撥を考慮したときのエネルギーを求めると

$$E = \sum_r P_{rr} \left(U_r + \frac{1}{4} P_{rr}(r|rr) \right) + \sum_{r,s}^* P_{rs} \beta_{rs} + \sum_{r>s} \left\{ (P_{rr}-1)(P_{ss}-1) - \frac{1}{2} (P_{rs})^2 \right\} (rr|ss) + P' + Z' \quad (2)$$

ここに β_{rs} は軌道関数 r と s の間の共鳴積分, U_r は (3) 式で与えられる積分である。

$$U_r = \int \chi_r^* (T(1) - U_r(1)) \chi_r dt \quad (3)$$

ここに $T(1)$, $U_r(1)$ は電子の運動エネルギーおよび r 番目の原子による位置のエネルギーの演算子である。また $(rr|ss)$, P_{rs} は

$$(rr|ss) = \int \chi_r^*(1) \chi_s^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \chi_r(1) \chi_s(2) dt \quad (4)$$

$$Prs = 2 \sum_i^{\text{occ}} C_i r C_i s \quad (5)$$

で与えられる。ここに r_{12} は電子 1 と 2 の間の距離をあらわす。また(2)式において級数和 \sum は全ての軌道関数についてまた \sum_s^* は軌道関数 r と直接結合している軌道関数 s について、また \sum_i は被占軌道について和をとることを意味する。また(2)式において核間反撥は(6)式のような形で含まれる。

$$E' = \sum_{r < s} Z_r Z_s (rr|ss) \quad (6)$$

そして Z_r, Z_s は 1 とする。すると(2)式の第 3 項に同一核による軌道関数間の積分が(6)式であらわされている核間反撥のなかに含まれているという予盾におちいる。しかしこの項を含むことは全エネルギーの絶対値にある一定の定数を加えた形になるので相対的な比較においては考慮しなくてもよい。この余分に考慮した核間反撥の項を相殺するために定数 Z' を加えたが実際の計算においてはこの Z' の項は相殺されるのでその値をわざわざ計算する必要はない。つぎに σ 系においてはそのなかの混成軌道は結合方向にかなり大きく広がって居りしたがって比較する実験値によっては透過積分による項を無視できなくなる場合もある。そのような場合は式(2)において P' という透過積分による項がつけ加わる。この項の形をあからさまに書くと

$$P' = - \sum_r \sum_s^* (C_i r)^2 (s:rr) \quad (7)$$

ここに透過積分 $(s:rr)$ は

$$(s:r_r) = - \int \chi_{r(1)}^* V_s^*(1) \chi_{r(1)} dt \quad (8)$$

である。こゝに $V_s^*(1)$ は中性原子 s の電子 1 におよぼすポテンシャルである。

したがって飽和化合物あるいは共役化合物骨格のエネルギーは(2)式によって求め得るがその計算を行うにはそのなかに含まれている多くの積分値を評価しなければならない。つぎにこの積分値の評価法について述べる。

第3節 ASMO法において用いられる積分

序論のところでもふれたように σ 系の ASMO 法による計算があまり発展しなかったのはひとつはこの積分値の評価がかなり煩雑であったことによる。 π 系においては半経験的な積分値の評価がなされて以来急速に ASMO法, ASMOCI法, ASMOSCF法が発展した。

したがって σ 系においても積分値の有用にして且簡便なる半経験的な方法の確立が不可欠のことである。本節においては著者らはその σ 系における半経験的な積分値の評価法を π 系との関連を考慮しつつ述べる。

U_r については(3)式をみれば推定できるように軌道関係 r のイオン化ポテンシャルと考えてよからう。したがっていま軌道 r に対応するイオン化ポテンシャルを I_p とすると

$$U_r = - I_p \quad (9)$$

になる。つぎに一中心電子間反撥積分 $(r_r|r_r)$ は π 系においてその軌道に対応するイオン化ポテンシャルと電子親和力の差で与えられている。^{14,15)} その考えをそのまま σ 系に拡張して用いる。よって

$$(rr|rr) = I_p - A \quad (10)$$

こゝに I_p は軌道 r のイオン化ポテンシャル， A は電子親和力である。

共鳴積分 β_{rs} が二中心積分の場合は π 系において重なり積分に比例するとして求めた方法を σ 系に拡張して用い、ある標準の結合の共鳴積分 β を単位として次のようにして得られる。

$$\beta_{rs} = \frac{S_{rs}}{S} \beta \quad (11)$$

こゝに S_{rs} はいま考えている結合 rs の重なり積分で S は標準となる結合の重なり積分である。同一炭素の混成軌道間の一中心共鳴積分は吉住によって実験値と対応して定められた値をもとにして混成が変化したときはその影響をも考慮した値を用いた。⁷⁷⁾ この積分については4節において詳細に述べる。

二中心電子間反撥積分 $(rr|ss)$ は π 系において又賀によって用いられた方法を σ 系に拡張した。⁷⁸⁾ すなわち

$$(rr|ss) = \frac{e^2}{R_{rs} + a_{rs}} \quad (12)$$

こゝに R_{rs} は軌道 r と s の間の距離で軌道が水素の $1S$ 軌道のときはその水素原子核の位置を、また炭素の混成軌道の時はその電荷分布の重心からの距離をとった。また a_{rs} は r と s が同じ種類の軌道のときは

$$\frac{e^2}{a_{rs}} = I_p - A \quad (13)$$

すなわち一中心電子間反撥積分に合致するようにとる。また r と s がことなる種類の軌道をあらわすときは(14)式で求めた。

$$\frac{1}{a_{rs}} = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{a_{rr}} + \frac{1}{a_{ss}} \right) \quad (14)$$

透過積分については π 系においても簡便にして有用なる半経験的方法は未だ確立していないので一応理論的に Slater の軌道関数を用いて積分をおこなった。

第 4 節 混成軌道の変化の分子軌道法的取扱い

σ 系の電子状態を扱う場合に sp^3 混成軌道を含む飽和炭化水素の場合あるいは sp^2 混成軌道を含む共役化合物骨格の場合には用いる軌道関数がことになってくるから当然それに伴ういろいろな積分値もことになってくる。とくに問題になるのは同一炭素の混成軌道間の共鳴積分の評価が問題になる。さらにいま考えたのは sp^2 混成軌道, sp^3 混成軌道の場合だけであったがその中間的な混成軌道の場合も当然考えられよう。そのような場合には分子軌道を構成する軌道関数がどのような形で与えられるかを知らねばならない。それが一般的にどのような形で与えられるかについて簡単に述べよう。

sp^3 混成軌道関数は一般に次のようにかける。

$$\begin{array}{l}
 \left. \begin{array}{l}
 x_1 = \frac{1}{2} x_2 s + \frac{\sqrt{3}}{2} x_2 p_x \\
 x_2 = \frac{1}{2} x_2 s - \frac{1}{2\sqrt{3}} x_2 p_x + \sqrt{\frac{2}{3}} x_2 p_y \\
 x_3 = \frac{1}{2} x_2 s - \frac{1}{2\sqrt{3}} x_2 p_x - \frac{1}{\sqrt{6}} x_2 p_y + \frac{1}{\sqrt{2}} x_2 p_z \\
 x_4 = \frac{1}{2} x_2 s - \frac{1}{2\sqrt{3}} x_2 p_x - \frac{1}{\sqrt{6}} x_2 p_y - \frac{1}{\sqrt{2}} x_2 p_z
 \end{array} \right\} \quad (15)
 \end{array}$$

また sp^2 混成軌道は (16) 式で与えられる。

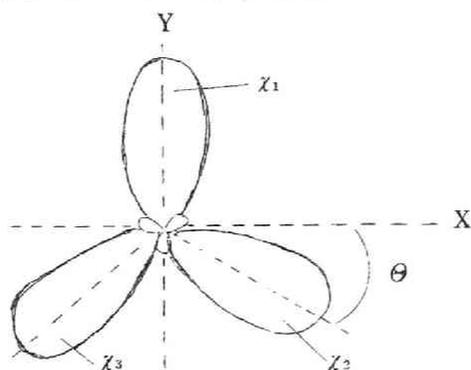
$$sp^2 \text{ 混成軌道} \begin{cases} \chi_1 = \frac{1}{\sqrt{3}} \chi_{2s} + \frac{2}{\sqrt{3}} \chi_{2px} \\ \chi_2 = \frac{1}{\sqrt{3}} \chi_{2s} - \frac{1}{\sqrt{6}} \chi_{2px} + \frac{1}{\sqrt{2}} \chi_{2py} \\ \chi_3 = \frac{1}{\sqrt{3}} \chi_{2s} - \frac{1}{\sqrt{6}} \chi_{2px} - \frac{1}{\sqrt{2}} \chi_{2py} \end{cases} \quad (16)$$

いま同一平面上にある三つの混成軌道が図1で示されるような配置をしていたとしよう。

図1における各混成軌道は(17)式のようにかける。

$$\begin{aligned} \chi_1 &= C_1 \chi_{2s} + C_2 \chi_{2py} \\ \chi_2 &= C_3 \chi_{2s} + C_4 \chi_{2px} + C_5 \chi_{2py} \\ \chi_3 &= C_3 \chi_{2s} - C_4 \chi_{2px} + C_5 \chi_{2py} \end{aligned} \quad (17)$$

図1 同一平面上にある混成軌道



(17)式の各々に規格化の条件および直交化の条件を与えると

$$C_1^2 + C_2^2 = 1 \quad (18)$$

$$C_3^2 + C_4^2 + C_5^2 = 1 \quad (18)'$$

$$C_1 C_3 + C_2 C_5 = 0 \quad (18)''$$

$$C_3^2 - C_4^2 + C_5^2 = 0 \quad (18)'''$$

になる。(18)' と (18)''' より容易に次式が導かれる。

$$C_4^2 = \frac{1}{2} \quad C_4 = \pm \frac{1}{\sqrt{2}} \quad (19)$$

(17) 式をみればわかるように C_4 の符号は正にとれば図 1 の混成軌道の図と一致する。つぎに混成軌道の方向性より

$$\frac{C_5}{C_4} = -\tan\theta \quad (20)$$

(20) を (18)' 式に代入して (19) 式を用いれば

$$C_3^2 = \frac{1}{2}(1 - \tan^2\theta) \quad (21)$$

(18)' 式より C_5 が求まり (18)'' (18) 式を用いれば C_1, C_2 も θ の関数として与えられる。したがって図 1 におけるある θ の値を与えれば容易に (17) 式の混成軌道が与えられる。その場合 θ が 30 度のときは sp^2 混成軌道になるが θ が他の値をとったときはある軌道は sp^2 混成と sp^3 混成の中間的な性質をもち、他のものは sp 混成と sp^2 混成の中間的な性質を有するようになる。

つぎに前節でも少しふれた同一炭素の混成軌道間の共鳴積分について考えてみよう。いま sp^3 混成軌道の最初の二つの軌道間の共鳴積分を求めると

$$\int \chi_{1H} \chi_{2d} d\tau = \frac{1}{4} \{ (\chi_{2s} | H | \chi_{2s}) - (\chi_{2p} | H | \chi_{2p}) \} \quad (22)$$

で与えられる。いまこの積分を次のようにあらわす。

$$\beta_{sp^3} = m\beta \quad (23)$$

つぎに sp^2 混成軌道について考えてみるとこの場合は (16) 式よりあきらかに

$$\int \chi_1 H \chi_2 d\tau = \frac{1}{3} \{ (\chi_{2s} | H | \chi_{2s}) - (\chi_{2p} | H | \chi_{2p}) \} \quad (24)$$

になる。(22)式と(24)式を比較すればあきらかなように

$$\beta_{sp^2} = \frac{4}{3} \beta_{sp^3} = \frac{4}{3} m\beta \quad (25)$$

とかくことができる。この式には (22) 式におけるハミルトニアン H と (24) 式における H とは等しいと仮定しているがこの仮定は炭素水素法による場合は充分信頼できる近似である。

全く同様にして (17) 式であらわれる混成軌道がある任意の θ の値に対して定められたときもその混成軌道間の共鳴積分を求めることができる。これらの値を用いればこのような混成軌道を含む系に対して炭素水素法を用いて計算することができる。

第 2 章 飽和化合物の ASMO 法による取扱いとその電子状態

第 1 節 序 論

飽和化合物に電子間反撥をあらわに考慮した ASMO 法を用いてその電子状態を求めた例はメチレンラジカル，メチルラジカル，メタン等の簡単な分子についてはあるが少し複雑な分子になるとその計算例は殆んどない。メタン等の計算は非経験的に積分値をスレータ関数によって求めていたものやあるいは一中心近似 MO 法でなされている。^{72,73)}

しかしこれらの方法は前章においても述べたように大きな分子に適用することが殆んど不可能である。したがって飽和化合物において ASMO 法によっていろいろな分子の電子状態を求めるにはどうしても積分値を半経験的に求める方法を確立しなければならぬ。この観点にたつて著者らは飽和化合物を半経験的 ASMO 法で取扱い、その方法の妥当性を実験値との対応において論じた。⁷⁵⁾ なおその際用いる積分値の評価法は前章において述べた方法によっている。また理論値と実験値との対応を容易にするために計算例としてはメタンおよびエタンについておこないまた実験値としてイオン化ポテンシャルおよび結合エネルギーを考えた。

第 2 節 ASMO 法において用いられた積分

前章第 3 節において述べた各積分値を求めてみよう。

まず U_r は各原子のイオン化ポテンシャルで 近似的にあらわせるから水素 1S 軌道については

$$U_{1s} = -13.60 \text{ eV}$$

また炭素の sp^3 混成軌道のと看はそのイオン化ポテンシャルを $2s$ 関数と $2p$ 関数のイオン化ポテンシャルをその重みで平均した値を用いる。すなわち

$$I_{2s} = 21.43 \text{ eV}$$

$$I_{2p} = 11.42 \text{ eV}$$

より

$$U_{sp^3} = \frac{1}{4}(-21.43 - 3 \times 11.42) = -13.92 \text{ eV}$$

となる。

つぎに一中心電子間反撥積分 $(rr|rr)$ は水素の $1s$ 軌道の場合には実験値をそのまま用いると

$$(1s, 1s | 1s, 1s) = I_p - A = 13.60 - 0.75 = 12.85 \text{ eV}$$

になる。また sp^3 混成軌道についてはそのイオン化ポテンシャルおよび電子親和力を U_{sp^3} を求めたのと全く同様にして求めると次のようになる。^{80,81)}

$$(sp^3, sp^3 | sp^3, sp^3) = I_p - A = 13.92 - 2.75 = 11.17 \text{ eV}$$

つぎに同一炭素の混成軌道間の共鳴積分の値は吉住によって実験値との対応によって得られた値⁷⁷⁾を用いた。すなわち

$$\beta_{sp^3} = 0.34 \beta$$

こゝに β は 1.59 \AA の距離を有する炭素間の結合における sp^3 混成軌道間の共鳴積分をあらわす。また炭素水素間の共鳴積分は重な

り積分の値から次のように定められた。

$$\beta_{sp^3-h} = 1.1\beta$$

二中心反換積分の計算に必要なパラメータ α r s は前章で述べた方法で求めると次のようになる。

$$\alpha_{sp^3.sp^3} = 1.280 \text{ \AA}$$

$$\alpha_{1s.1s} = 1.113 \text{ \AA}$$

$$\alpha_{1s.sp^3} = 1.191 \text{ \AA}$$

これらの値を用いると飽和化合物の ASMO 法による取扱いに必要な積分は全て求められ飽和化合物のエネルギーを求めることができる。

つぎに透過積分について述べよう。透過積分は π 系の ASMO 法的計算においては多くの場合無視されている。透過積分の項を入れた ASMO 法的取扱いにおいては透過積分はスレーター関数を用いて計算した例やあるいは水素様軌道関数を用いている。⁸²⁾

著者らは一応簡単に透過積分の寄与の程度をみるために理論的に大雑把な計算を行なった。透過積分は次のようにかける。

$$(A : bb) = -\int H_A^*(l) b(l) b(l) dv \quad (1)$$

ここに

$H_A^*(l)$: 中性の炭素原子あるいは水素原子が電子 1 におよぼすポテンシャル

$b(l)$: 電子 1 の属する軌道関数

いま $b(l)$ としてスレーター関数を用いると核 A が炭素原子で $b(l)$ は異なった炭素の各 $2s$ 、 $2p\sigma$ 、 $2p\pi$ 軌道のと看各軌道に対する透過積分は (1) 式の形でかくとつぎのようになる。

$$\begin{aligned}
 (\text{C}:2s \cdot 2s) &= \frac{ze^{-\rho}}{40320} \{ 7\rho^6 + 49\rho^5 + 546\rho^4 + 4410\rho^3 + 12285\rho^2 \\
 &\quad + 23625(\rho + 1) \} \qquad (2)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 (\text{C}:2\sigma_p 2p \sigma) &= \frac{ze^{-\rho}}{40320} \{ 9\rho^6 + 123\rho^5 + 1236\rho^4 + 9618\rho^3 + 17493\rho^2 \\
 &\quad + 23625(\rho+1) \} \qquad (3)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 (\text{A}:2p\pi \cdot 2P\pi) &= \frac{ze^{-\rho}}{40320} \{ 12\rho^5 + 201\rho^4 + 1806\rho^3 + 9681\rho^2 \\
 &\quad + 23625(\rho+1) \} \qquad (4)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 (\text{A}:2s \cdot 2p\sigma) &= \frac{1}{\sqrt{3}} \frac{ze^{-\rho}}{53760} \{ 12\rho^6 + 180\rho^5 + 1876\rho^4 + 14336\rho^3 \\
 &\quad + 28420\rho^2 + 28420\rho \} \qquad (5)
 \end{aligned}$$

こゝに Z は炭素原子の有効核電荷，また ρ は

$$\rho = ZR$$

で与えられる。こゝに R は原子核間の距離を原子単位であらわしたものである。

つぎに水素原子の炭素原子に属する電子に及ぼすポテンシャルにもとづき透過積分は計算を容易にするために水素原子核の周囲に炭素の $2s$ 軌道と同じ軌道に一個電子があるという模型でおきかえる。この場合は透過積分は炭素の原子核の場合の 4 分の 1 になることが容易にわかる。また炭素原子の水素原子に属する電子に

およぼすポテンシャルも水素原子の電子が炭素原子における 2s 軌道と同じ軌道に属している模型でおきかえるとその場合の透過積分は(2)式と全く同じになる。

これらの各透過積分にパラメータ ρ の値を代入すると各積分値が得られる。いま炭素原子の有効核荷電 Z を

$$Z = 3.25$$

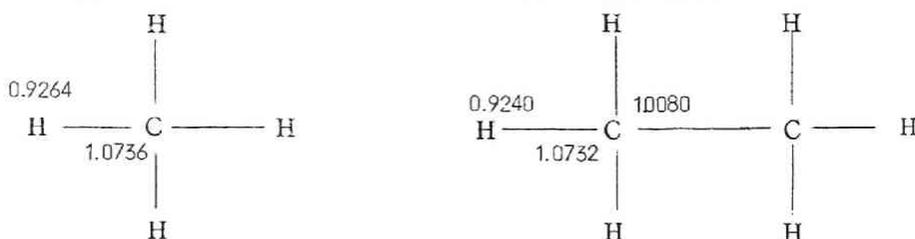
ととれば隣接している原子間の各透過積分は次のようになる。

$$\begin{aligned} (\text{C}:\text{sp}^3\text{sp}^3) &= 8.696 \text{ eV} \\ (\text{C}:1\text{s}1\text{s}) &= 12.049 \text{ eV} \\ (\text{H}:\text{sp}^3\text{sp}^3) &= 8.545 \text{ eV} \end{aligned} \quad (6)$$

第3節 メタンおよびエタンの電子状態

メタンおよびエタンの電子分布は炭素水素法⁶⁹⁾で求められている。著者らは ASM O 法によってこれら飽和化合物のエネルギーを求める際に用いる分子軌道としてこの炭素水素法によって得られたものを採用する。炭素水素法によって得られている全 σ 電子密度をメタン、エタンについて記せば図1のようになる。

図1 メタンおよびエタンの全 σ 電子密度



前節で得た各積分値を用い第1章第2節の(2)式によってメタンおよびエタンの全エネルギーを求めた。その結果を透過積分を考慮しなかった場合とした場合について述べると次のようになる。

メタンの全エネルギー

$$\begin{aligned} E &= -101.44 \text{ eV} + 9.071\beta && (\text{透過積分を考慮せず}) \\ E &= -20.10 \text{ eV} + 9.071\beta && (\text{透過積分を考慮}) \end{aligned} \quad (7)$$

エタンの全エネルギー

$$\begin{aligned} E &= -177.86 \text{ eV} + 15.772\beta && (\text{透過積分を考慮せず}) \\ E &= -38.52 \text{ eV} + 15.772\beta && (\text{透過積分を考慮}) \end{aligned} \quad (8)$$

尚こゝに透過積分は隣接している原子間のみ考慮しまた炭素水素法における重なり積分の無視、あるいはASMO法における differential overlap の無視という近似とのつりあいを考えてことなつた軌道を含む透過積分は無視した。そのときは第1章第2節の透過積分の項 p' は次の式で与えられる。

$$P' = \sum_r \sum_s^* P_{ss}(r:ss) \quad (9)$$

こゝに \sum_s^* は核 r に隣接している核に属しその核 r との結合に関与している電子についての和をとることを意味している。またエタンの全エネルギーはトランス型を仮定して計算したものであるが、シス型を考慮してもその差は殆んど無視し得る程である。

この結果をみてもわかるように透過積分の寄与は非常に大きい。この値が妥当かどうかは実験値との対応によって決められるべきであろう。唯この計算値に用いた積分値は半経験的に決められているものも多く、その上この値はそれに対応する理論値にくらべると比較的小さいことからこの理論的に定められた透過積分の値は他の半経験的に定められた積分値に比して過大に評価されている恐れが多分にある。しかしこの透過積分の寄与はかなり過大に評価されているおそれがあるとはいえ、飽和化合物のいろいろな実験値の絶対的な数値を理論的に検討する場合は透過積分を無

視することはできない。共役系においては多くの計算において無視されているこの透過積分が σ 系においては無視できなくなる主な理由のひとつに π 系における $2p\pi$ 軌道と σ 系における sp^3 混成軌道のとなりの原子核に対する幾何学的な位置関係が考えられよう。これらの点については次節においてもう少し詳細に検討を加える。

第4節 メタンおよびエタンのイオン化ポテンシャルと結合エネルギー

メタンおよびエタンのASMO法的取扱いによってこれらの分子のイオン化ポテンシャルと結合エネルギーを計算して実験値と比較しその妥当性を論じた。

分子のイオン化ポテンシャルを求める式は電子間反撥を考慮したASMO法的とりあつかいでは(10)式で与えられる。

$$\begin{aligned}
 -I_p = & \sum_r (C_{mr})^2 U_r - \sum_{r,s} (C_{mr})^2 (rr|ss) \\
 & + \frac{1}{2} \sum_r P_{rr} (C_{mr})^2 (rr|rr) + \sum_{r,s}^* (C_{mr} C_{ms}) \beta_{rs} \\
 & + \sum_{\substack{r,s \\ (r \neq s)}} \{ P_{rr} (C_{ms})^2 - \frac{1}{2} P_{rs} (C_{mr} C_{ms}) \} (rr|ss) \\
 & + \sum_{r,s}^* (C_{mr})^2 (s:rr) \quad (10)
 \end{aligned}$$

こゝに C_{mr} は最高被占準位の分子軌道における原子軌道 r の係数である。また最後の項は透過積分による項である。この式にさきに述べた積分値を代入してイオン化ポテンシャルを求めた。その際透過積分の寄与の程度を知るために(10)式最後の項を無視した場合のイオン化ポテンシャルをも求めた。計算結果は実験値とともに表1に示す。

表 1 イオン化ポテンシャル 結合エネルギーの計算値と実験値

		イオン化ポテンシャル (eV)				
		計算値	$\beta=12$	$\beta=13$	$\beta=14$	実験値
透過積分 を考慮	メタン	$0.67-0.94\beta$	11.93	12.87	13.81	13.02
	エタン	$1.76-0.77\beta$	10.95	11.72	12.48	11.76
透過積分 を無視	メタン	$11.08-0.94\beta$	/	/	/	13.02
	エタン	$11.11-0.76\beta$	/	/	/	11.76

		結合エネルギー (eV)				
		計算値	$\beta=12$	$\beta=13$	$\beta=14$	実験値
透過積分 を考慮	E(C-H)	$-21.75-2.06\beta$	2.99	5.05	7.11	4.38
	E(C-C)	$-17.98-1.75\beta$	3.00	4.75	6.49	5.60
透過積分 を無視	E(C-H)	$-1.67-2.06\beta$	2.45	4.51	6.57	4.38
	E(C-C)	$-1.18-1.75\beta$	1.75	2.93	4.11	3.60

表 1 をみれば明らかなように透過積分を考慮しない計算は実験値とは非常にかけはなれた値になることがわかる。しかし相対的な比較においてはメタンとエタンのみの場合だけではあるが正しい。さらに注目すべきことは共鳴積分 β というパラメータを含む項が相対的には実験結果と一致しており、この β を含む項は大体において単純 LCAO MO 法である炭素水素法によって得られる結果と対応することを考慮すれば、イオン化ポテンシャルをその絶対値においてでなく相対的に求める場合には炭素水素法によって得られる結果は十分信用できることになる。このことは以前に炭素水素法によって得られたイオン化ポテンシャルが一連の n (パラフィンの実験値とよく一致していることと見えあわすと興味深い

つぎに透過積分を考慮した場合を考えるとこの場合は共鳴積分 β の値をかなり大きくとらないと実験値とは一致しない。通常考えられている β の値に比して2倍近い値⁸³⁾になる。このことは前節においても少しふれたように透過積分のみが非経験的に評価されたので他の積分値に比して過大に評価されている結果そのしわよせが β の値にはねかえっているのではないかと考えられる。

つぎにメタンあるいはエタンにおける結合エネルギーの計算をその炭素-水素結合および炭素-炭素結合についておこなった。厳密にいえばこの計算は結合の切断後に起こる構造の変化をも考慮すべきであるが本章において用いた近似を考慮してその効果を無視した。この場合も透過積分を考慮した場合と考慮しない場合について計算した。

こゝで著者らがおこなった計算はエタンの炭素-炭素結合のエネルギーおよびメタンの炭素-水素結合のエネルギーである。これらの結合エネルギーは次式で与えられる。

$$E(C-C) = 2E(CH_3\cdot) - E(C_2H_6) \quad (11)$$

$$E(C-H) = E(CH_3\cdot) + E(H\cdot) - E(CH_4)$$

こゝに $E(C-C)$ 、 $E(C-H)$ は各々エタンの炭素-炭素結合、メタンの炭素-水素結合のエネルギーである。また $E(C_2H_6)$ 、 $E(CH_4)$ 、 $E(CH_3\cdot)$ は各々エタン、メタン、メチルラジカルのエネルギーをあらわす。 $E(H\cdot)$ は水素原子のエネルギーである。 $E(C_2H_6)$ および $E(CH_4)$ はすでに本章第3節で求めた。 $E(CH_3\cdot)$ は厳密にはさきほども述べたように sp^2 混成の平面構造のエネル

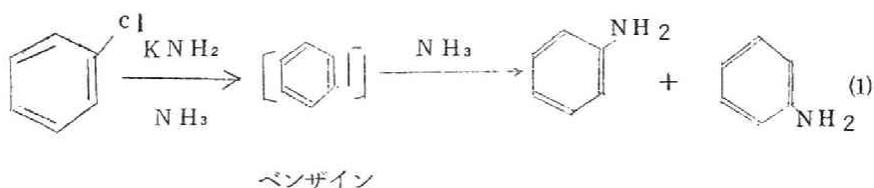
ギーについて求めるべきであろうが、近似の程度をどのようにとるか決定するのが困難であるので sp^3 混成のいわば理想的な発生期のメチルラジカルを考え、他の項と同じ近似で求めた。その結果を β の種々の値について計算して表 1 に示す。イオン化ポテンシャルの場合と同様に透過積分を考慮した場合と考慮しない場合を求めた。透過積分を考慮しない場合は実験値と一致するように β の値を定めると通常考えられている値よりもかなり小さい。通常考えられている値を用いると得られる結合エネルギーは極めて大きい値になる。しかし透過積分を考慮すると β の値が非常に大きい値にすると大体実験値に一致する。しかも興味深いのはこの傾向はイオン化ポテンシャルの場合も同様であってまた実験値と大体一致するような β の値は両方の場合ほぼ等しい。

これより結局結合エネルギーやイオン化ポテンシャルを ASMO 法で求める場合には透過積分の考慮が必要であることを示しているといえよう。しかしながらこの透過積分を理論的にもっとも大きい寄与をする項のみ考慮して得ているが、これが他の半経験的に求めた積分値に比して大きく評価しすぎているので β の値を非常に大きくとらなければならなくなると考えられる。したがって半経験的 ASMO 法によって飽和化合物の物性を研究するには簡単でしかも正確な透過積分の半経験的計算法の確立が必要である。

第3章 いわゆる不安定中間体「ベンザイン」 の電子状態

第1節 序 論

クロルベンゼンと KNH_2 を液体アンモニア中で反応させるともとのハロゲンの位置にアミノ基が入った化合物と、もとのハロゲンのとなりの位置に入った化合物がほぼ同じ収量で得られる。またクロルのとなりに置換基がある場合その置換された位置には反応がおこらない。さらにこの反応条件においてはアミノ基が分子内転位反応を起こし得ない。これらの事実より(1)式に示すような反応機構が考えられた。^{84,85)}



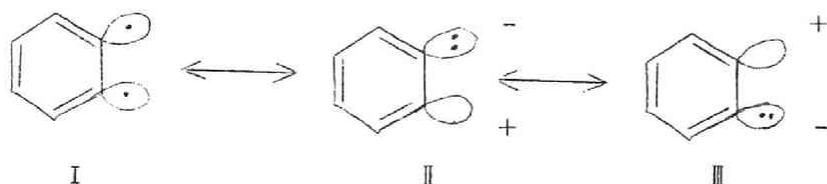
そしてこの中間体はベンザインとなづけられた。

その後この種の一連の反応は系統的に研究されていわゆるベンザイン化学という一分野をかたちづけている。そしてこの反応の動力学的研究等も進みこの反応にもかなり置換基の電子的な効果が働いていることもみいだされている。^{86,87)} またこの中間体の遊離あるいは紫外吸収スペクトル等による追跡の試みも数多くなされているがいまだ成功していない。⁸⁸⁾

このベンザインの電子構造については多くの推論がだされている。このベンザインの模型的に書かれた三重結合の部分に注目すると形式的にはアセチレンのシス型の励起構造と同じになる。す

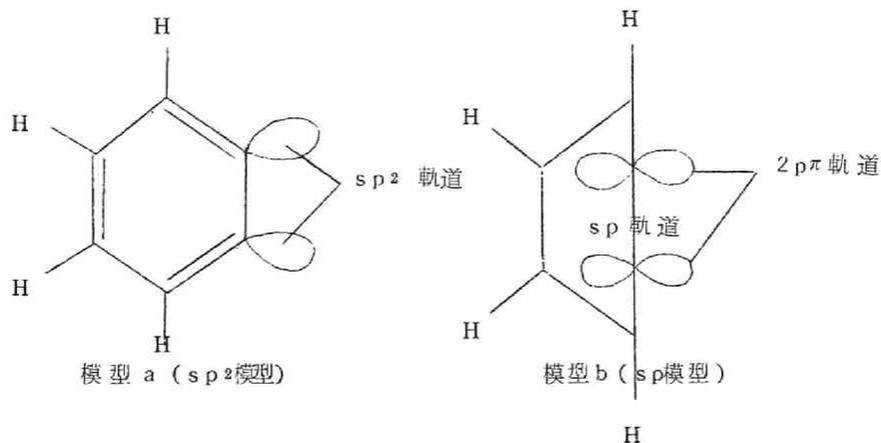
なわちアセチレンを 2200\AA の光で励起すると直線状ではなく二つの水素原子がトランス型に曲がった構造になる。^{89,90)} この励起状態がシス型にまがった場合を考えるとベンザインと形式的には同じになる。この二つの構造の類似について注目する人もある。また図1に示すようなイオン構造との共鳴が考えられたりしてい

図1 ベンザインの極限共鳴構造



91) 一方反応の過程を考えて行くと少なくとも反応の初期の段階においてベンゼン核から水素原子がひきぬかれ非結合性の二つの sp^2 軌道が存在すると考えられる。この状態はその後この系の全エネルギーの値がなるべく小さくなる方向にかわっていくだろう。このようなことからベンザインの構造は図2に示すような二つの

図2 ベンザインの sp^2 模型と sp 模型



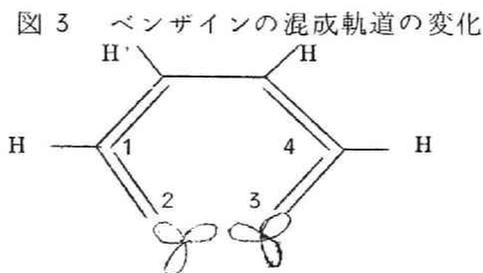
極端な模型（一応これらの模型 a, b を各々 sp^2 および sp 模型とよぶ）の中間に存するであろうと考えられている。⁹²⁾

このベンザインの電子状態については今日まで厳密な取り扱いをおこなった例は殆んどみうけられない。図 1 に示した極限共鳴構造のエネルギーを非常に粗い近似で求めた例があり、この場合は構造 I が II よりかなり安定であることをみいだしている。⁹³⁾

著者らは前章で述べた飽和化合物の ASMO 法的取扱いをこのベンザイン中間体に適用してそのエネルギーおよび電子状態を求めて、ベンゼンに比してどの程度不安定になるか、またこのベンザインにおける三重項状態の寄与する可能性について考察を加えた。⁷⁴⁾

第 2 節 ベンザインの構造とその単純 LCAOMO 法による取扱い

第 2 編第 1 章でも述べたように共役化合物骨格を単純 LCAOMO 法によって求める方法は最近福井らによって確立された。⁷⁶⁾ 本節ではこの方法を用いていろいろなベンザインの模型についての計算をおこなってその電子状態をもとめた。用いた模型は前節で述べた sp^2 模型および sp 模型にすこし sp 模型の入った中間的な模型である。すなわち後者は水素が抜けたところの炭素間の結合がすこし短くなり、それによって水素のない炭素と水素をもっている炭素の間の結合がすこし短くなったとしてこの構造に対する混成軌道をもとめたものである（図 3 参照）。一応後者の模型におけ



る結合は大雑把にみて一方が結合の両端の炭素 2, 3 の混成がともにかわるのに対して他方はその一端の炭素 2 のみが混成が変わり、炭素 1 は混成が変化しないことを考慮して前者の結合の縮少される長さは後者のそれの 2 倍とした。そしてこのような方法で sp^2 模型に sp 模型が加わるとどのように電子状態が変化するかをみるためにかりに結合の縮少量を各々 4 \AA , 2 \AA とした。

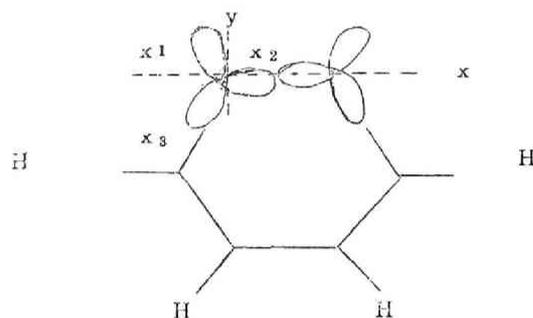
このような模型に対する共役化合物骨格の電子状態を炭素水素法によってもとめた。その際分子軌道の基底をなす混成軌道は第 1 章第 4 節で得られたものを用いた。その混成軌道は次式のようになる。

中間的な模型

$$\begin{array}{ll} x_1 = 0.5607x_2s - 0.4050x_2px + 0.7221x_2py & \dots\dots sp^{2.180} \\ x_2 = 0.5854x_2s + 0.8107x_2px & \dots\dots sp^{1.918} \\ x_3 = 0.5854x_2s - 0.4227x_2px - 0.6917x_2py & \dots\dots sp^{1.918} \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{l} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{array}} \right\} (2)$$

こゝに x_1 は他の原子と結合していない軌道で x_2 , x_3 は結合している軌道である。(図 4 参照)。

図 4 ベンザインの中間的な模型 B の混成軌道



なお他の軌道はいおゆる通常の sp^2 混成軌道を用いる。これらの混成軌道を用いて第 1 章で述べた方法によって一中心および二中心共鳴積分の値を求めた。また水素の抜けたあとの混成軌道は混成

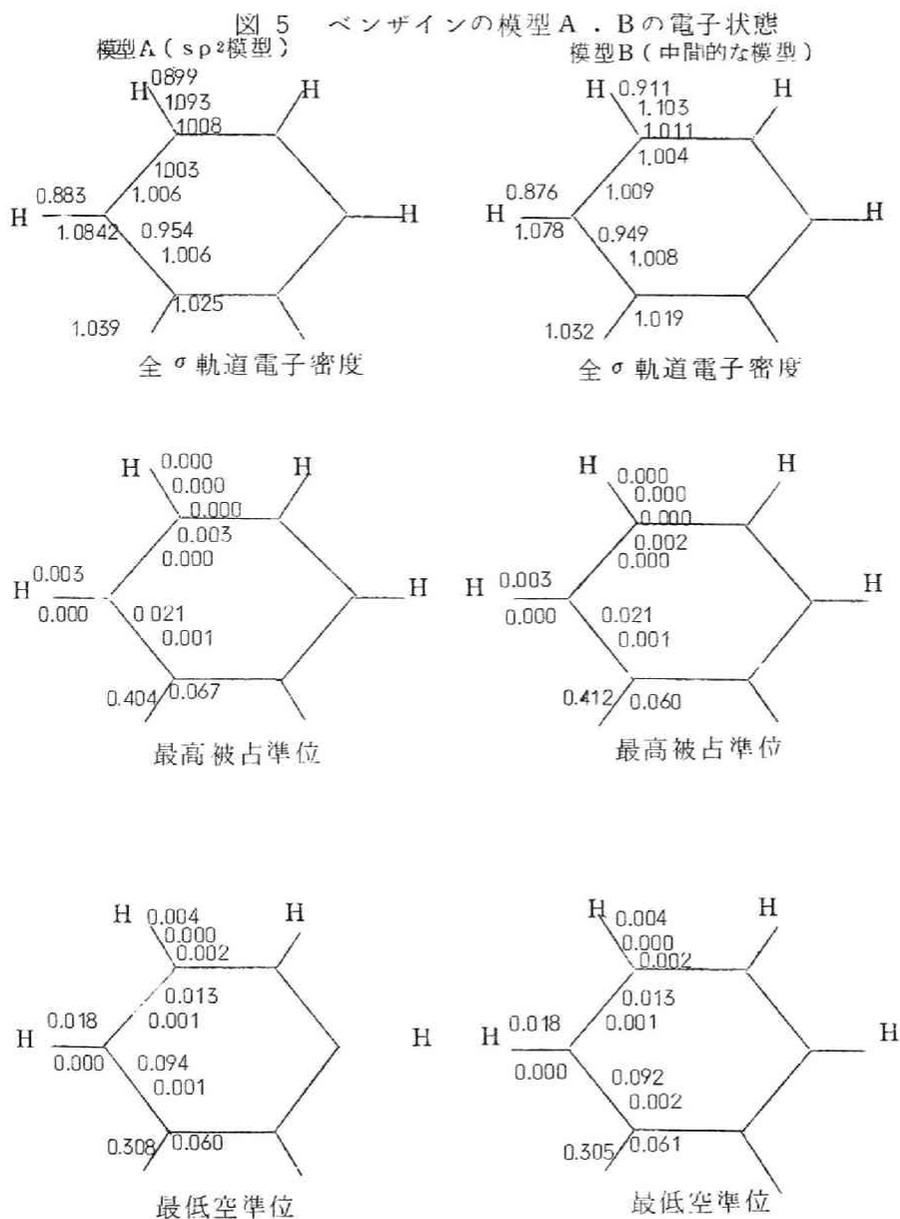
が変化することによって $2p\pi$ 軌道の性質が強くなり、また混成の変化が直接強く影響することを考えてこの二つの混成軌道間の共鳴積分は考慮した。しかし他の場合は隣接していない軌道間の共鳴積分は全て無視して計算をした。またクーロン積分は原子のイオン化ポテンシャル等の値から定めた。それらを一括して表 1 に示す。

表 1 ベンザインの計算に用いたクーロン積分、共鳴積分

$\alpha_{C, sp^2} = \alpha$	$\beta_{sp^2-sp^2}(\text{二中心}) = \beta$
$\alpha_{C, 1} = \alpha - 0.02\beta$	$\beta_{sp^2-sp^2}(\text{一中心}) = 0.38\beta$
$\alpha_{C, \chi_2} = \alpha + 0.01\beta$	$\beta_{sp^2-H} = 0.94\beta$
$\alpha_H = \alpha - 0.2\beta$	$\beta_{\chi_1 \chi_2}(\text{一中心}) = 0.37\beta$
	$\beta_{\chi_2 \chi_3}(\text{一中心}) = 0.39\beta$
	$\beta_{sp^2-\chi_2}(\text{二中心}) = 1.01\beta$
	$\beta_{\chi_2 \chi_2'}(\text{二中心}) = 1.03\beta$
	$\beta_{\chi_1 \chi_1'}(\text{一中心}) = 0.30\beta$

これらの値を用いて炭素水素法によって各模型に対する電子状態および単純 LCAOMO 法での全電子エネルギーをもとめた。図 5 に各模型の全電子密度および最高被占準位、最低空準位の電子密度をしめす。あきらかに最高被占準位、最低空準位においては電子分布は水素が抜けたあとの混成軌道に大きくかたよっている。これは後の計算に重要な意味をもってくる。模型 A と B では殆んど電子状態は変化していない。したがって混成が変化しても殆んど電子の分布状態はかわらないと考えてもよいと思われる。全 σ 軌道電子密度ではかなり分布状態に規則性がみとめられる。すなわち水素と結合している混成軌道の電子密度は環内のそれよりも大

きい。また水素が抜けた炭素と結合している混成軌道の電子密度はかなり小さい値である。これはあきらかに水素が抜けたことによる影響と考えてよいだろう。全体と



していえることはベンゼンからベンザインになったことによる電子分布はかなり顕著に変化している。殊に最高被占準位と最低空準位には顕著な特徴がみとめられる。しかし混成の変化の影響は殆んど見うけられない。

第3節 sp^2 混成軌道のベンザインのエネルギー

第3節では sp^2 模型のベンザインのエネルギーをもとめ、ベンゼンのそれに比してどのくらい不安定であるかを大雑把に評価した。ベンゼン、ベンザインの全エネルギーは σ 系、 π 系および $\sigma-\pi$ 相互作用の項からなり(3)式で与えられる。

$$\begin{aligned}
 E &= E_{\pi} + E_{\sigma} + E_{\sigma,\pi} \\
 &= \sum_r P_{rr}^{\pi} (U_r^{\pi} + \frac{1}{4} P_{rr}^{\pi} (rr|rr)) + \sum_r \sum_s^* P_{rs}^{\pi} \beta_{rs}^{\pi} \\
 &\quad + \sum_{r>s} \{ (P_{rr}^{\pi} - 1)(P_{ss}^{\pi} - 1) - \frac{1}{2} (P_{rs}^{\pi})^2 \} (rr|ss) \\
 &\quad + \sum_t P_{tt}^{\sigma} (U_t^{\sigma} + \frac{1}{4} P_{tt}^{\sigma} (tt|tt)) + \sum_t \sum_u^* P_{tu}^{\sigma} \beta_{tu}^{\sigma} \\
 &\quad + \sum_{t>u} \{ (P_{tt}^{\sigma} - 1)(P_{uu}^{\sigma} - 1) - \frac{1}{2} (P_{tu}^{\sigma})^2 \} (tt|uu) + V' + Z' \\
 &\quad + \sum_r \sum_t (P_{rr}^{\pi} - 1)(P_{tt}^{\sigma} - 1) (rr|tt) \tag{3}
 \end{aligned}$$

ここに用いた記号は以前に述べたのと全く同じ意味である。また肩つき π 、 σ はその量が各々 π 系、 σ 系についての値であることを示す。なお本節の計算ではベンゼンとベンザインの全エネルギーを比較するのが目的であるから(3)式の E_{π} は両方に共通故考慮しなくてもよい。また E_{σ} 、 $E_{\sigma,\pi}$ は単純 LCAOMO 法の取扱いでは P_{rr}^{π} はすべて1になるので零になる。したがって比較するとき必要なのは E_{σ} の項のみである。

この $E\sigma$ の値をもとめるために炭素水素法によって基底となる分子軌道をもとめなければならないが、この際近似の程度を同じにするため一切の隣接しない軌道間の共鳴積分は無視した。

また(3)式にでてくるいろいろな積分はすでに述べた方法でもとめられた。これらの積分値を(3)式に代入して炭素水素法で得られた分子軌道を用いるとベンゼンとベンザインのエネルギー差は次のようになる。

$$\begin{aligned} \Delta E &= E_{\text{ベンザイン}} - E_{\text{ベンゼン}} \\ &= -1.266 - 3.2620\beta \quad (\text{eV}) \quad (4) \end{aligned}$$

この値は β に適当な値を代入するとかなり大きい値になる。なおこの計算には透過積分の寄与を考えていないのでつぎに透過積分を考慮した場合のエネルギー差をもとめると

$$\begin{aligned} \Delta E &= E_{\text{ベンザイン}} - E_{\text{ベンゼン}} \\ &= -3.9523 - 3.2620\beta \quad (5) \end{aligned}$$

この(5)式の β に前章ではば実験値と一致するように定められた値

表2 ベンザインとベンゼンのエネルギー差 (単位 eV)

$\Delta E = -3.952 - 3.262\beta$	
$\beta = 12$	-0.38
$\beta = 13$	2.88
$\beta = 14$	6.15
$\beta = 15$	9.41

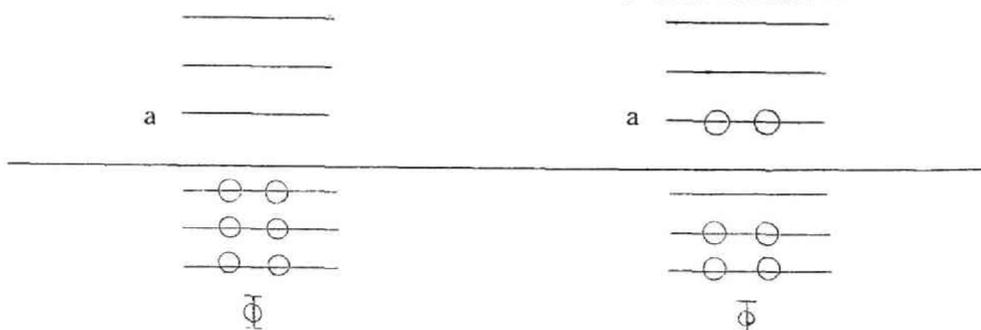
を代入すると表2のようになる。この表で得られる結果は大體妥当な値を示していると考えられる。すなわち2個の炭素-水素結

合のエネルギーと水素が抜けたあとに生ずる電子の分布の変化による安定化エネルギーの差として得られる値として妥当なものと思われよう。しかしさきにも少しふれたように透過積分の計算方法が半経験的にはいまだ確立されていないのでこの絶対値そのものほどの程度の強い信頼度がおけるかは未解決であるが、さきのイオン化ポテンシャルや結合エネルギーの例から考えてそんなに大きい誤差はないとして差し支えなからう。

第4節 sp混成の寄与を考慮したベンザインのエネルギー

第2節で述べた方法でベンザインにsp混成の寄与を考慮してそのエネルギーを求めた。この場合は中間的な模型Bにおいては全エネルギーを与える(3)式において $E\sigma$ のみならず $E\pi$, $E\sigma, \pi$ も求めなければならない。またベンザインでは最高被占準位と最低空準位のエネルギー差が小さくて、しかも最高被占準位に2個電子がある構造と最低空準位に2個電子が詰まった構造が同じ対称性を有するのでこれらの構造間の電子配置間相互作用

図6 ベンザインの電子配置間相互作用



註 iは最高被占準位 aは最低空準位

を考慮する必要がある。(図6参照)また本節ではベンザインの三重項状態はエネルギー的に存在可能か否かについても論ずる。

いま電子配置間相互作用を考慮しないときの基底状態のエネル

ギーを E_{gr} としてさきほど述べた最低空準位に 2 個電子が励起したときのエネルギーをもとめると

$$E(^1\phi_a) = E_{gr} + 2(H_a - H_i) + 2 \sum_{\substack{\text{occ} \\ k \\ k \neq i}} \{ (2J_{ak} - K_{ak}) - (2J_{ik} - K_{ik}) \} + (J_{aa} - J_{ii}) \quad (6)$$

こゝに

$$\begin{aligned} H_a &= \int \phi_a^* H \phi_a d\tau \\ J_{ak} &= \int \phi_a^*(1) \phi_a(1) \phi_k^*(2) \phi_k(2) \frac{e^2}{r_{12}} d\tau \\ K_{ak} &= \int \phi_a^*(1) \phi_a(2) \phi_k^*(2) \phi_k(1) \frac{e^2}{r_{12}} d\tau \end{aligned} \quad (7)$$

で与えられる。 ϕ_a は最低空軌道を、 ϕ_i は最高被占軌道をあらわす。また $\sum_{\text{occ} k}$ は最高被占軌道を除く他の全ての被占軌道についての和をとることを意味する。(6)式の各種分値は対応する分子軌道を代入して容易にもとめられる。

(6)式で得たエネルギー $E(^1\phi_a)$ および基底状態のエネルギー E_{gr} を用いて電子配置間相互作用をおこなって得られる基底状態のエネルギーは(8)式で与えられる。

$$E_{c.I} = \frac{1}{2} \left\{ (E_{gr} + E(^1\phi_a)) - \sqrt{(E(^1\phi_a) - E_{gr})^2 + 4K_{ia}^2} \right\} \quad (8)$$

つぎに三重項状態を与える式は次のようになる。

$$\begin{aligned} E(^3\bar{\phi}_{i \rightarrow a}) &= E_{gr} + (H_a - H_i) \\ &+ \sum_{\substack{\text{occ} \\ k \\ k \neq i}} \{ (2J_{ak} - K_{ak}) - (2J_{ik} - K_{ik}) \} + J_{ia} - J_{ii} - K_{ia} \end{aligned} \quad (9)$$

これらの式を用いて sp^2 模型 A および中間的な模型 B について

の基底状態および三重項励起状態のエネルギーを求めると次のようになる。

模型 A ・ (単位 eV)

$$E_{gr} = -357.82 + 23.97\beta$$

$$E(3\phi_{i \rightarrow a}) = E_{gr} - 4.685 - 0.1919\beta$$

$$E_{c.I} = E_{gr} - 0.1919\beta - 2852 - \frac{1}{2} \sqrt{(0.3838\beta + 5.704)^2 + 11.806} \quad \left. \vphantom{E_{c.I}} \right\} (10)$$

模型 B ・ (単位 eV)

$$E_{gr} = -358.18 + 24.15\beta$$

$$E(3\phi_{i \rightarrow a}) = E_{gr} - 0.2440\beta - 4523$$

$$E_{c.I} = E_{gr} - 0.2440\beta - 2692 - \frac{1}{2} \sqrt{(0.4880\beta + 5.384)^2 + 11.696} \quad \left. \vphantom{E_{c.I}} \right\} (11)$$

なおこの節ではベンゼンとベンザインのエネルギーを比較した場合とはことなつて sp^2 模型 A と中間的な模型 B の間に結合の切断といった顕著な構造上の相違がなく、したがって透過積分はこれらの模型の相対的なエネルギーにはそんなに大きい影響を与えないと考えられるので一応無視した。

表 3 sp^2 模型 A の基底状態，三重項状態のエネルギー
(単位 eV)

$-\beta$	E_{gr}	$E_{c.I}$	$E(3\phi_{i \rightarrow a})$	ΔE^*
5	-477.67	-482.12	-481.40	0.72
6	-501.64	505.76	505.17	0.59
7	-525.61	529.41	-528.95	0.46
- 8	-549.58	553.06	-552.73	0.33
- 9	-573.55	576.73	-576.51	0.22
10	-597.52	-600.41	-600.29	0.12
11	-621.49	-624.10	624.06	0.04
12	-645.46	-647.81	647.84	-0.03
13	-669.43	-671.54	671.62	0.08
-14	693.40	-695.29	-695.40	-0.11
-15	717.37	-718.84	-719.18	0.34

$$* \Delta E = E(3\phi_{i \rightarrow a}) - E_{c.I}$$

表4 中間的な模型Bの基底状態，三重項状態のエネルギー
単位 (eV)

β	E_{gr}	$E_{c.i}$	$E(3\phi_{i \rightarrow a})$	ΔE^*
- 5	-478.93	-482.66	-482.23	0.43
- 6	503.08	506.41	-506.14	0.27
7	527.23	530.19	530.05	0.14
8	551.38	-553.98	553.95	0.03
9	575.53	577.81	577.86	0.05
10	599.68	601.66	-601.76	0.10
11	623.83	625.55	-625.67	0.12
12	647.98	-649.48	649.58	0.10
13	672.13	673.43	-673.49	-0.06
14	696.28	-697.41	-697.39	0.02
-15	720.43	721.43	721.30	0.13

$$* \quad \Delta E = E(3\phi_{i \rightarrow a}) - E_{c.i}$$

これらの(10)，(11)式の β にいろいろな値を代入して基底状態，三重項状態のエネルギーをもとめた。sp²模型Aについて計算された値について表3に，中間的な模型Bについて得られた値は表4に示した。この表よりあきらかに中間的な模型の方がsp²模型よりいくぶん安定であることがわかる。すなわちこの計算結果からベンザインはsp²模型から少しsp混成の寄与を含む状態に変わり得ることを示し，序論のところでも述べたsp²模型とsp模型の中間をとるといふ考えを支持している。しかしベンザインはsp²模型からどの程度変化するかという問題については，なお近似をあげた計算を数多くしなければならない。また三重項状態のエネルギーは殆んど基底状態とかわらない。 β の値のとり方によっては三重項状態が基底状態にすらなることがある。スピン保存則は一応考慮しないでベンザインが熱的に平衡な状態にあってMaxwellの分布則にしたがうとするとこの結果はベンザインの隣

造には三重項状態の寄与がかなり大きいことを示している。現在までペンザインの三重項状態の存在の可能性について述べた人もいるが、多くは推論の域をでていない。⁹⁴⁾しかし反応のなかにはラジカル的に考えた方がよいものもあり、この結論はそういった意味をもつものと思われる。^{95, 96)}

第3編 有機化合物の電子状態とその生化学作用

第1章 有機化合物の発癌活性，制癌作用の理論的取扱い

第1節 序 論

最近生命現象を分子のレベルで考察しようとする分子生物学，さらに深く突っこんで電子の挙動が生体のあらゆる諸現象とどのように結びついているかを探究する分子下生物学といわれる分野が時代の脚光を浴びている。すなわち生体をかたちづくる諸物質は結局原子核や電子からつくられているので当然電子や原子核の運動を鮮やかに説明した量子力学を用いなければ生体の示す種々の挙動を本質的に理解することが困難なことは容易にわかる。いいかえれば新しい量子力学という武器をもって生物学について突っこんで行けば必ずや画期的な発展が生物学にもたらされるであろうことは今日までの学問の歴史をかえりみれば容易に推察できよう。

量子力学を適用する際，原則的には生体内の現象といえども自然現象とことなることがないという観点にたつのは当然であるが，生体内反応は非常に高度な解媒反応であること，蛋白質酵素などの複雑な構造によるきびしい立体条件が要求されるという特殊な条件はもちろん考慮されねばならない。

したがって生体の諸現象を量子力学的にとりあつかうには当然その対象となるものが量子力学の通用できるものでなければならない。その適例としては古くからなされている発癌性物質，あるいは制癌化合物の電子状態とその活性の関連を考察した研究をあげることができよう。1939年 O. Schmidt が箱形模型法によって

発癌性物質の電子状態を求めそれと金属活性との関連を論じてから今日にいたる迄多くの研究者がこの分野の研究に従事し、発癌機構に関して数多くの知見が得られている。^{97 98)}

第2節 発癌性物質と制癌性物質

癌が如何なる機構で生じるかということについては世界的な規模で研究されているにもかかわらずほとんど知られていない。これは細菌などによって惹起される通常の病気とはことなり、癌細胞が正常細胞をおしのけて無限に増殖するという特殊な病気である。いいかえれば発癌機構の解明は細胞分裂ひいては蛋白合成の問題とも密接な関連がありしたがって生命現象を解明する一つの鍵になっている。この大きな課題をとくためにあらゆる分野の研究者が互いに有機的な関連をたもちながら研究をつづけ、今日においてはその発癌機構の解明にはほど遠いとはいえかなりの成果が得られている。癌を人工的につくりだすという研究分野も大きく発展したものの一つである。ことに発癌性物質は癌発生機構解明の鍵として注目されるものである。すなわちどのような構造の化合物が発癌活性が大きいかということから帰納的に発癌はどのような機構で生ずるかということが導かれるのを期待することができる。したがって今日においても癌研究のかなりの分野でこの発癌化合物の探究および合成を試みている。現在において発癌性物質として知られている主なものを表1に示す。

表 1 主要な発癌性物質

無機物質	砒素, ニッケル, クロム, ベリリウム, 亜鉛, 鉛塩 セレン, 銅		
有機物質	脂肪族化合物	ナイロジエンマスタード, イペリット, エポキシイド ウレタン, ブドウ糖	
	芳香族化合物	炭化水素	3,4-ベンズピレン, 1,2,5,6-ジベンズアントラ セン, 20-メチルコラントレン, 1,2-ベン ズアントラセンのメチル誘導体
		異環化合物	1,2-ベンズアクリジンのメチル誘導体, ジベンズアクリジン, 4-ニトロキノリン-N -オキシド
		アゾ化合物	ジメチルアミノアゾベンゼンとその各種誘 導体, O-アミノアゾトルエン
	その他の アミン類	2-アセチルアミノフルオレンとその誘導体 β -ナフチルアミン, ジメチルアミノスチルベン	

この表に書かれている多くの発癌性化合物が発癌性のない化合物に比してもつなんらかの特徴が発癌機構と密接に関連している
と考えるのは至極当然であろう。この考えにしたがって多くの発
癌性化合物と発癌性のない化合物のいろいろな物性が比較検討さ
れていた。たとえば可視部吸収, 紫外部吸収,^{99, 100)} 螢光,¹⁰¹⁾ 磷光,¹⁰²⁾ 赤外
線吸収¹⁰³⁾などの各スペクトル, 磁氣的性質, 化学反応性,^{104, 105)} 酸化還元電
位,¹⁰⁶⁾ 分子内電子分布^{97, 98, 107~110)}などが調べられた。このなかで分子内電子分
布は前節で述べた Schmidt の箱型模型法以後多くの研究者によっ
て発展され発癌性化合物の活性と密接な関連のあることが指摘さ
れている。このことについては次節でくわしく論ずる。

他方制癌性物質の検索は全人類の悲願をこめて日夜なされてい

るが、いまだ完全に治療できる制癌剤は見出されていない。しかしながら、少しずつであるが癌に有効な薬がみいだされて居りその制癌性物質のもつ特質も同時に研究されている。今日までに見出された制癌性物質を表2に示す。

表2 主要な制癌性物質

天然物	性ホルモン, 多糖類, 各種のビールス細菌, リボニウクレアーゼ
抗生物質	ザルコマイシン, カルチノフィリン, マイトマイシンC, アクチノボリン
合成物質	アルキル化合物 ナイトロジエンマスタード, ナイトロミン, トリエチレンメラミン, (TEM)トリエチレンホスホア マイド (TEPA) トリエチレンチオホスホアマイド (ThioTEPA)
	代謝拮抗物質 2, 6-ジアミノプリン, 6-メルカプトプリン 8-アザグアニン
	その他 1, 2,5, 6-ジベンズアントラセン, 9, 10-ジメチル -1,2-ベンズアントラセン, キノン化合物 ジメチルアミ ノスチルベル誘導体, ウレタン, 4-ニトロキノリン-N- オキシド, 2-フェニルアゾ-1-メチルナフタリン, 3,3'-ジメチルアゾベンゼン, パラオキオン

ここにわれわれの興味を惹くのは発癌性物質が往々にして制癌性物質にもなり得るという事実である。この点については後に詳細に吟味, 検討を加える。

第3節 発癌性物質, 制癌性物質の活性と電子状態

前節でも少し述べたように発癌性物質, 制癌性物質の活性と電子状態の間に密接な関連のあることが指摘されてきた。O・Schmidt

は箱形模型法を用いて多縮合核芳香族炭化水素の π 電子分布を計算しメソ位置の電子密度が他の位置に比して非常に大きいことから、この位置が発癌作用の反応に関連すると考えた^{97,98)}。これは用いた近似法の欠陥や反応はメソ位置におこるとしたため、十分な成果は得られなかった。しかし始めて π 電子分布と発癌性を結びつけようとしたところは高く評価されるべきである。

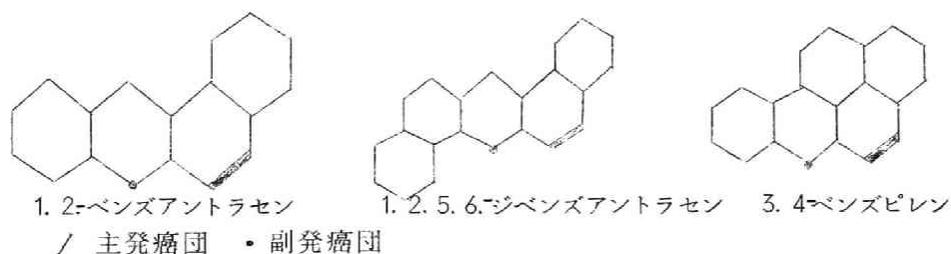
その後 Svartholm¹¹¹⁾, Pullman¹⁰⁷⁾, Daudel¹¹²⁾らは分子軌道法や原子軌道法を用いて多縮合核芳香族化合物の π 電子分布をもとめ発癌活性との関連を考察した。そして多縮合核芳香族化合物においてはメソ位置よりもむしろフェナントレン型二重結合の位置が発癌反応の中心であることを予言し、これをK領域となづけた。この予言はその後オスミウムテトロキサイドとK領域の付加反応速度と発癌活性の間に並行関係のあることがみいだされており¹¹³⁾、体内蛋白質との結合もこの位置でなされていること¹¹⁴⁾がその後の実験でたしかめられていること等によって証明されている。^{*}

この研究が一つの契機となって Berthier¹¹⁵⁾, Coulson¹¹⁶⁾, Dewar¹¹⁷⁾, Laccassage¹¹⁸⁾, 中島¹¹⁹⁾, 福井ら多数の研究者がそれぞれの方法を用いて発癌性の解釈をこころみた。殊に福井らは多縮合核芳香族化合物、アゾ化合物をフロンティア電子理論によって計算し主発癌団及び副発癌団を定義してその位置の求核的反応の反応性指数と発癌性の間に並行関係をみいだしこの位置における体内の木核的基との反応が発癌の第一段階であろうと予言している^{109,110)}。すなわち非置換芳香族炭化水素については図1に示すようにフェナントレン型二重結合とアントラセンメソの一つの活性中心が近接

* しかしながら Pullman の理論はその用いている反応性指数の物理的意味が不明確でありしたがって如何なる型の反応が発癌反応に関与するのかわからない。

して存在する構造の重要性をみとめ、さらにフェナントレン型二重結合位置の近似的Superdelocalizability(Sr')*が発癌活性と密接な関係をもつことをみだし、この位置を主発癌団と名づけた。メゾ位置の反応性は直接には発癌活性との並行関係はないがその位置が主発癌団に近接して存在することは発癌に必須のものと考えられるので、この位置は主発癌団が生体の求核的基と結合するときになんらかの補助的な作用をするものと考えてこれを副発癌団となづけた。

図1 非置換芳香族炭化水素の主発癌団，副発癌団



このように π 電子分布と立体条件をあわせ考慮することによって統一的に多くの芳香族化合物の発癌活性を解釈した。またアゾ化合物についても同様に考えて実験結果を説明した。

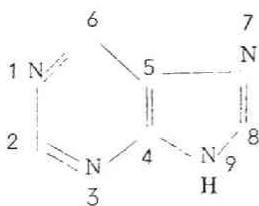
しかしながら発癌機構を解明するには単に最初の反応位置や反応の種類だけでは全く不十分で、さらに如何なる基と体内において結合するのか、また器官特異性、種族特異性をどのように考えるか等解釈しなければならない問題は多い。このような問題を解釈して行くにはなお数多くの発癌性化合物の種々の性質とその発癌作用との関連をしらべなければならない。そこでわれわれは多縮合核芳香族炭化水素やアゾ化合物のほかにも発癌性化合物としてよく知られている4-ニトロキノリン-N-オキッド及びその関連化合

* 第4節で詳細に述べる

¹²²⁾物, アセトアミドフルオレン及びその誘導体¹²³⁾について その電子状態と発癌活性との関連をしらべた。

一方制癌性化合物についての量子化学的研究の歴史は比較的浅い。Pullmanらは代謝拮抗物質の電子状態を分子軌道法によって求めその結果から次の結論を得た。すなわち抗プリン剤が制癌性を有するためにはN₉位置(図2参照)のπ電子密度が基本プリン塩基のその値と同程度でなければならない¹²⁰⁾。抗プリン剤は核酸代謝に必須なプリンに類似しているので癌細胞によってまちがってとり入れられ, 正常な核酸合成を妨げるため, 癌細胞はその正常な働きを阻害せられ, したがってこの抗プリン剤が制癌性を有すると考えられている。

図2 プリンの化学構造



しかしその際の結合は9位置であることからみてPullmanらの結論は非常に興味深い。またわれわれは制癌性物質がかなり強い求核的反応性を有することまた発癌性物質が往々にして制癌性物質になること

に注目し, これらの事実をうまく説明できる制癌機序を説明する必要があると考えてスチルベン及びその誘導体¹²⁴⁾について電子状態を求め制癌作用との関連についてしらべた。

第4節 生化学作用における反応性指数について

さきに述べたように福井らによってフロンティア電子理論が確立され発展させられてきた^{23, 24, 38)}。またこの理論は生化学作用について広範囲に応用されて種々の有益な結論がみられてきた。またわれわれ

がなしてきた種々の生化学作用の研究においてもこの理論は常に用いられてきた。したがってここでこの理論の概要を述べる必要があるように思う。

フロンティア電子理論の骨子は一口にいえば化学反応においてその活性化エネルギーの大小，すなわち反応のおこりやすさはその遷移状態において生ずる電子の非局在化による安定化エネルギーの大小で決まるという考えである。その際その非局在化による安定化エネルギーにもっとも大きく寄与するのがいわゆるフロンティア軌道，すなわち求電子的反応では被反応分子の最高被占準位，求核的反応では最低空準位，ラジカル反応ではその両者である。しかしその非局在化エネルギーの大きさをあらわす反応性指数は試薬と被反応分子の相互のエネルギー準位の関係によってことになってくる。如何なるときにもどの反応性指数をつかうべきかについて簡単に述べると次のようになる。

$$(1) \quad \text{フロンティア電子密度 } f_r = 2(C_r^f)^2$$

ここに C_r^f はフロンティア軌道における r 番目の原子軌道の係数である

これは求電子的反応においては遷移状態において求電子試薬の最低空準位が被反応分子の最高被占準位と一致した場合に用いられる。求核的反応の場合は試薬の最高被占準位が被反応分子の最低空準位と一致したときである。

(2) Superdelocalizability

$$S_r = \sum_j^a \frac{1}{j} (\nu_j - \nu) \frac{(C_r^j)^2}{\lambda_j}$$

ここに λ_j は各分子軌道のエネルギーを

$$E = \alpha + \lambda_j \beta$$

とあらわしたものである。また ν_j はその軌道にある電子の数 (0, 1 あるいは 2) で, ν は試薬が求電子的, ラジカル的, 求核的, いづれかにしたがって 0, 1 あるいは 2 の値をとる。この反応性指数は求電子的反応においては遷移状態において試薬の最低空準位が通常芳香族化合物の炭素のクーロン積分の値と等しい場合に用いられる。(求核的置換反応について試薬の最高被占準位が一致したときである。) 多くの試験管内反応においてはこの反応性指数が適していると思われる。しかし試薬が非常に大きくなってくると試薬本来のエネルギー準位が遷移状態においてもそう変化しないのでこの反応性指数を用い得る条件にはあてはまらなると考えられる。

$$\text{iv) 近似的 Superdelocalizability } S_r' = \frac{2(C_r^f)^2}{\lambda_f}$$

多くの芳香族置換反応において試薬と被反応分子のエネルギーの関係はさき述べてた二つの極端な場合の中間の状態であろう。その状態がその極端な二つの場合に比較的近ければフロンティア電子密度あるいは Superdelocalizability を用いればよい。しかしそのどちらによって近似するにも不都合の場合がある。たとえば先程のべた試薬がかなり大きい場合がこれに該当すると考えられる。このような場合に近い状態をあらわすものとして近似的 Superdelocalizability が考えられる。この反応性指数はどちらかといえばフロンティア電子密度を用い得る条件に近い状態でフロンティア電子密度では近似がよくないときに用いられる。特に生体内においては反応試薬が大きくしかもそれが生体内でエネルギー帯を作っている可能性が大きいのでこの反応性指数は生体内の反応性指数として非常に有効ではないかと考えられる。事実いままで多くの生体内反応においてこの指数が非常に良好な指数

であることが示されてきている。

以上簡単に用いられる反応性指数について概説したが、われわれがなした研究においてはその対象によってそれに適当した反応性指数を用いた。これから述べる生体内反応においてはさきほど述べた事を考慮して大抵の場合は近似的 Superdelocalizability を用いている。最後に用いられる反応性指数をその適用範囲とともに表すに示す。また一連の計算において用いたパラメータを表 4 に示す。

表 3 用いられる反応性指数とその適用範囲

反応性指数	適用範囲	
フロンティア電子密度	$\left\{ \begin{array}{l} f_r^{(E)} = 2 (C_r^m)^2 \\ f_r^{(N)} = 2 (C_r^{m+1})^2 \\ f_r^{(R)} = (C_r^m)^2 + (C_r^{m+1})^2 \end{array} \right.$	<p>試薬の準位が被反応分子の最高被占準位（求電子的反応）または最低空準位（求核的反応）に一致するとき</p>
Superdelocalizability	$\left\{ \begin{array}{l} S_r^{(E)} = 2 \sum_j^{\text{occ}} \frac{(C_r^i)^2}{\lambda_i} \\ S_r^{(N)} = 2 \sum_i^{\text{unocc}} \frac{(C_r^i)^2}{(-\lambda_i)} \\ S_r^{(R)} = \sum_i^{\text{occ}} \frac{(C_r^i)^2}{\lambda_i} + \sum_i^{\text{unocc}} \frac{(C_r^i)^2}{(-\lambda_i)} \end{array} \right.$	<p>試薬の準位がクーロン積分 α に一致したとき</p>

近似的
Superdelocalizability

$$\left\{ \begin{array}{l} S_r^{(E)} = \frac{2(Cr^m)^2}{\lambda_m} \\ S_r^{(N)} = \frac{2(Cr^{m+1})^2}{-\lambda_{m+1}} \\ S_r^{(R)} = \frac{(Cr^m)^2}{\lambda_m} + \frac{(Cr^{m+1})^2}{(-\lambda_{m+1})} \end{array} \right\}$$

上二者の中間の場合
で比較的フロンティア電子密度の場合に
近い。

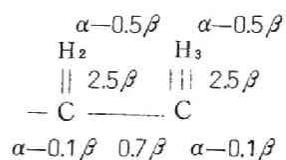
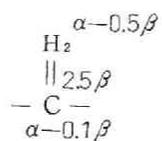
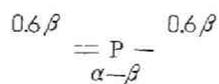
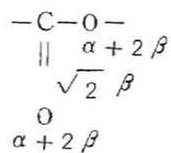
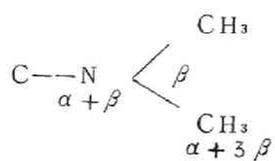
表 4 計算に用いたパラメータ

一原子置換基およびそれに準ずるもの*

置換基 ×	a_x	a_r	l
CH ₃	3	0	1
CH ₃ O	2	0	1
F	3	0.5	1
Cl	2	0.5	0.8
I	1.5	0.3	0.5
OH	1	0	0.7
NH ₂	1	0	1

* a_x は置換基のクーロン積分, a_r は置換基に隣接した炭素のクーロン積分 l は置換基と炭素の間の結合の共鳴積分である。これらはベンゼンのクーロン積分 α を基準にその共鳴積分 β を単位としてあらわしたものである。

原子団 *



* 原子または原子団の下の数字はそのクーロン積分を結合の上または横の数字は対応する共鳴積分をあらわす。

第2章 4-ニトロキノリン-N-オキシドの電子状態と発癌性

第1節 序 論

有機化合物のなかのあるもの、たとえば多縮合核芳香族化合物アゾ化合物等が強力な発癌性物質であることがみいだされて以来すでに30年を経過しているが、いまだにこれらの化合物がどのような過程で発癌するのかという問題は殆んど解決されていない。この原因としては主として生体内における癌の発生を明確に知ることが困難であることによる。しかしこれらの発癌性物質の化学的な構造や反応が非常に複雑であることもその大きな理由であろう。これらの点を考慮すれば中原ら¹²⁵⁾によって皮膚癌に対して強力な発癌性を有することがみいだされた4-ニトロキノリン-N-オキシド(4NQO)は比較的その化学的構造や反応が簡単であるので発癌機構を解明するのに有力なる化合物と思われる。

4NQOはN→O基が強力なる電子吸引性の基のために4位置のニトロ基が求核的試薬によって容易に置換される。したがってこの化合物の生化学作用はこの4位置の反応と関連していることが予期される。岡林はこの化合物のAspergillusについての防黴性を実験的に研究し、¹²⁶⁾さらにこの化合物は生体内における環境の条件下でSH基のような求核的な基と容易に反応することをみだし、この化合物の防黴作用はこの置換反応と密接な関連を有するのではないかと論じている。

中原等は化学的な構造と発癌活性の関係について研究し4NQOの発癌作用は4位置の求核的置換反応によるのではないかと報告している。^{127, 128)}この説は遠藤によってなされたin vitroの実験¹²⁹⁾を考慮すると大変興味深い。すなわち4NQO及びその誘導

体等の発癌性はシステインあるいはグルタチオンのSH基によるニトロ基との求核的置換反応の起り易さと明らかに並行関係を有している。

以前に福井らによって多縮合核芳香族化合物とアゾ化合物の発癌活性と電子状態との相関関係について研究がなされた。^{109, 110)} これらの理論的研究から次の重要な結論が得られた。すなわち全ての種類の化学物質による発癌においてもっとも重要な反応は生体内における求核的基の発癌物質の反応性にとむ位置への攻撃であろうということである。

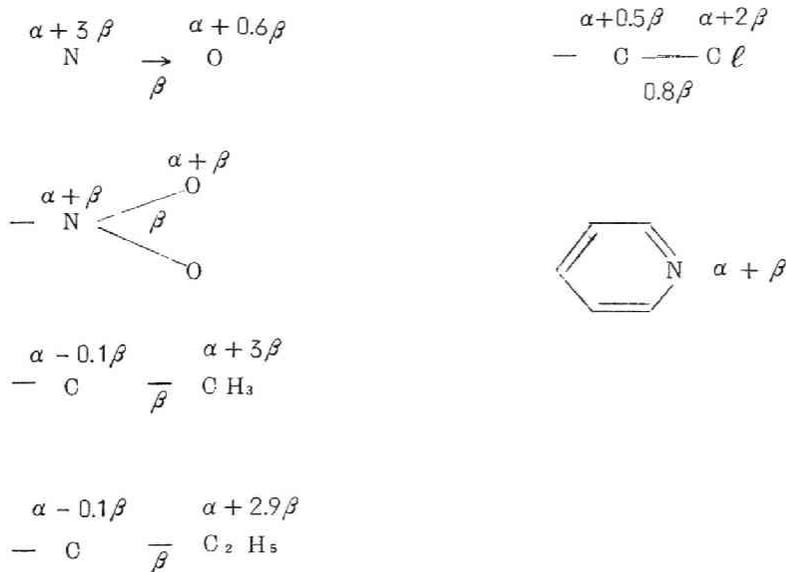
この観点からすれば4NQO及びそれと同型の化合物の電子状態を研究することが重要になってくる。さきに福井らによってフロンティア電子理論が提唱され種々の芳香族化合物の化学反応性が見事に説明された。^{23, 24, 38)} この理論はまた非置換芳香族化合物¹⁰⁹⁾ 異環芳香族化合物,¹¹⁰⁾ 1,2-ベンズアントラセンのメチル誘導体とアゾ化合物等の発癌活性,¹¹⁰⁾ 安息香酸誘導体¹³⁰⁾ ナフトエ酸誘導体の植物生長ホルモン活性¹³¹⁾ の説明にも適用された。ここでは4NQOとその関連化合物の電子状態をフロンティア電子理論でもとめその結果を実験で得られたSH基との反応性、および発癌活性と比較、検討した。

第2節 4-ニトロキノリン-N-オキシドおよびその関連化合物の電子状態と発癌性

4NQO及びその関連化合物の生体内における反応性をみるために前章で述べた近似的 Superdelocalizability を用いた。また念の為に Superdelocalizability をも計算して近似的 Superdelocalizability および実験値との対応をみた。

また計算に用いる各種置換基のパラメータはいままで化学反応および生体内反応を解釈する際に用いられてその妥当性が確認されているものを用いた。それらを表1に一括してしめす。なおN→O基については窒素原子はピリジンの窒素に比して電気陰性度がかなり大きいのに対し酸素はフランのそれよりも電気陰性度が小さいと考えられるので一応N→O基の窒素のクーロム積分を $\alpha + 3\beta$ 酸素のクーロム積分は $\alpha + 0.6\beta$ とおいて計算した。

表1 計算に用いたパラメータ



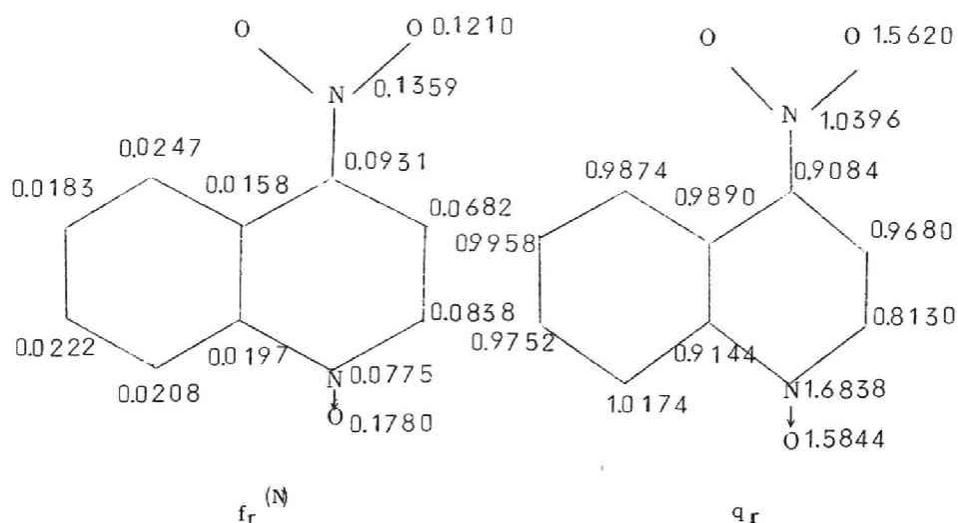
原子の上を書いてあるのはその原子のクーロン積分、結合の下に書いてあるのはその共鳴積分

しかしこのパラメータの値は多少変動しても計算結果は相対的には顕著な影響はうけない。またエチル基のクーロム積分はメチル

基のそれと対照し，また井早の計算結果¹³²⁾と対応して $\alpha + 2.9\beta$ と定めた。

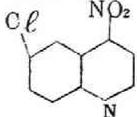
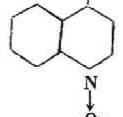
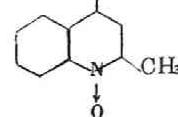
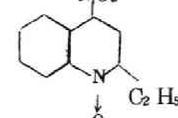
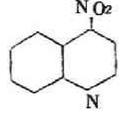
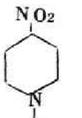
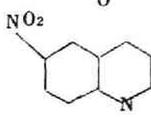
これらのパラメータを用いて求めた 4NQO の全 π 電子密度および求核的置換反応に対するフロンティア電子密度を図 1 に示す。

図 1 4NQO の求核的置換反応に対するフロンティア電子密度 $f_r^{(N)}$ と全 π 電子密度 (q_r)



また 4NQO およびその一連の化合物の 4 位置における求核的置換反応に対するフロンティア電子密度および近似的 Superdelocalizability $S_r^{(N)}$ ， Superdelocalizability $S_r^{(N)}$ の計算結果を表 2 にしめす。また表 2 の 5 欄と 6 欄は生体内の条件のもとに一時間システムまたはグルタチオンとこれらのニトロキノリン-N-オキソドやその一連の化合物と反応させたあと，未反応の SH 基

表2 4-ニトロキノリンNオキッドおよびその関連化合物の求核的反応に対する反応性指数と発癌活性

化合物	近似的 Superdelocal- izability	Super- delocal- izabil- ity	フロンティア 電子密度	SH基との反応性 (未反応SH量)		皮膚 発癌 活性
				システイン	グルタ チオン	
	3.361	3.994	0.189	0.012	0.017	+
	3.113	3.748	0.186	0.050	0.030	+
	1.913	2.566	0.178	0.150	0.132	+
	1.894	2.547	0.177	0.173	0.150	+
	1.579	2.230	0.176	0.180	0.160	-
	1.092	1.745	0.149	0.207	0.170	-
	0.173	0.777	0.046	0.223	0.175	-

に対して当量の AgNO_3 の量を電流滴定して得た結果である。¹²⁹⁾したがってこの欄の値の小さい化合物ほど反応性に富んでいる。すなわち 4 位置におけるニトロ基のシスチンあるいはグルタチオンによる求核的置換反応の容易さを示している。表 2 よりあきらかにこの求核置換反応性と近似的 Superdelocalizability, Superdelocalizability との間にきれいな並行関係がみとめられる。

さらにこの表 2 の 7 欄にこの化合物の皮膚における発癌活性を記載した。^{125, 127, 128)} 符号 + は発癌性であることを示し符号 - は非発癌性であることを示す。この発癌活性とこれらの化合物の 4 位置における求核的反応性指数 $S_r^{(N)}$ および $S_r^{(N)}$ との間にもきれいな平行関係がみとめられる。発癌活性というものがかなり定性的な概念であるから反応性指数との間に定量的な関係をみいだすことは不可能に近いが、この系列のある化合物が発癌活性であるためには反応性指数の値がある閾値より大きいことが必要なように思える。

したがって 4NQO およびその一連の化合物の発癌作用はこれら化合物の 4 位置と体内の求核的な基との相互作用と密接なる関連を有すると考えられる。この結論は多縮合核芳香族炭化水素およびアゾ化合物の発癌作用と電子状態との関連について研究された結果と一致している。^{109, 110)} すなわちこれらの発癌性物質の求核的反応性に富む位置と体内の求核的な基との相互作用が正常な細胞を悪性の癌細胞に変化させることと密接な関係があると結論される。

この体内の求核的な基としては本章においては SH 基以外のものは実験データがないので SH 基のみ取りあげられている。しかしながら発癌作用に関連している体内の求核的な基としてはかな

らずしも S H 基だけであるとはいえない。他の多くの生体内の求核的な基との相互作用が発癌作用に関連してくる可能性も大きい。また相互作用の形式としては求核的な基による反応によって新しい結合が生ずる場合もあり得るし、また分子化合物の生成という比較的弱い相互作用も充分考えられる。事実 4NQO についてはこれと核酸との分子化合物生成による発癌機作も考えられており¹³³⁾ どのような基がどのような相互作用によって正常なる細胞を癌細胞にかえるかは現在の段階では決定的に云うことはできない。

第3章 ウレタン化合物の電子状態と発癌性

第1節 序 論

さきに述べたように多縮合核芳香族化合物，アゾ化合物，4-ニトロキノリン-N-オキシド誘導体といった重要な一連の発癌性物質の発癌活性と電子分布の間に密接な関係のあることがみいだされている。^{109, 110, 121)} またその結果から発癌化合物のどの位置が体内の組織と相互作用をするのか，さらにその相互作用は如何なる性質のものかについての知見を得ている。

本章においてはウレタンおよびその関連化合物の電子分布が求められ，近似的 Superdelocalizability S'_r の値と実験的に得られている発癌活性の値とが比較された。¹²²⁾ そしてウレタンのカルボニル基の炭素の位置の $S'_r^{(M)}$ の値と発癌性の間に密接な関連があることがみいだされた。この結果はいままでの系統的な研究によって得られている知見とよく一致するものである。

第2節 ウレタン化合物の発癌性

ウレタンおよびその関連化合物の電子状態を計算するまえにこれらの化合物の発癌性について考えてみる。このウレタンの発癌性は典型的な発癌性物質として知られている多縮合核芳香族炭化水素，アゾ化合物，4-ニトロキノリン-N-オキシド等とおもむきをことにしている。Nettleship¹³⁴⁾らの二十日ねずみの肺癌の発生に関する報告がなされて以来，ウレタンおよびその関連化合物のねずみあるいは二十日ねずみでの発癌実験がなされてきた。この実験でつくられた癌は肺の腺腫，皮膚または前胃の乳嘴腫，

肝癌を含む。このようにウレタン化合物の発癌性に関する多くの実験結果が得られているが、これらの腫瘍のほとんど大部分が良性である。この点に関しては動物実験におけるウレタン及びその関連化合物の作用はいわゆる発癌性物質とよばれている多縮合核芳香族炭化水素のそれとはいささかそのおもむきをことにしているようである。しかしながら多くの研究者はウレタンの良性の腫瘍しか作らないのにもかかわらずこのウレタンを発癌性物質とみなしている。そして多くの著者は、この点に関しては詳細な議論を行ってはいないが暗々裡にウレタンによって作られる腫瘍は典型的な発癌性物質による腫瘍と同じであるとしているようである。最近中原らによって腫瘍発生の機構が論じられ良性の腫瘍と悪性の腫瘍の発生を説明できる機構が提出された。¹³⁵⁾ この理論によれば悪性の腫瘍と良性の腫瘍との相違は本質的なものではなく、単に定量的なものである。したがって、ウレタン化合物について研究するならば発癌機構の解明に有益なる知見を与えることが期待できよう。

第3節 ウレタンおよびその関連化合物の電子状態とその発癌性

序論でも少し述べたようにウレタンおよびその関連化合物の各位置における電子状態と発癌実験で得られている結果と比較検討した結果、カルボニル基の炭素の位置の近似的 Superdelocalizability $S'_r^{(N)}$ の値が発癌活性と密接な関連のあることがみとめられた。実験結果は Berenblum らによって Swiss 系の雄と雌の二十日ねずみについて得られたものであってこれらの化合物の皮膚および肺における発癌性の強さは符号+と符号-であらわしてある。符号+は多いほど発癌性は強く、化合物が微弱な活性を有

するときには符号±で示す。

第1 ウレタンおよびその関連化合物の電子分布と発癌活性

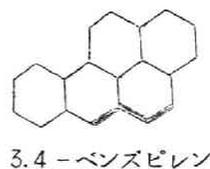
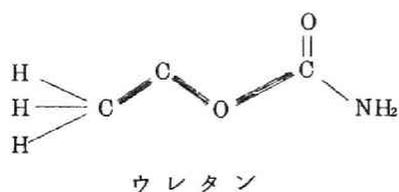
化 合 物	カルボニル炭素の位置の 近似的 Superdelocalizability	皮膚発癌 活 性	肺発癌 活 性
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	1.0 3 2 2	++++	++++
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagup \\ \text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	1.0 3 2 2	+	+
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	1.0 3 1 8	+	-
$\begin{array}{c} \text{HO} \\ \diagdown \\ \text{O}=\text{P}-\text{NH}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{HO} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	1.0 2 5 4	±	±
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	0.9 7 9 8	++	++
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{HO} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	0.9 7 9 2	+++	++
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{O} \\ \diagup \text{OH} \end{array} \\ \diagup \\ \text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	0.9 7 3 3	±	-
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{H} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	0.9 2 4 2	±	-
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	0.9 2 0 3	-	-

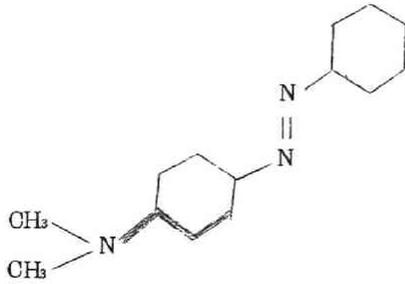
表1における第3欄と第4欄は Berenblum らの報文からとったものである。¹³⁶⁾ここに興味のあることはこれらの化合物の皮膚および肺における発癌活性は全く同じであるということで、このことはウレタン化合物の体内成分との相互作用の性質は皮膚、肺のいずれの場合にも同様であることを暗示している。

表1においてカルボニル基の炭素の位置における $S_r^{(N)}$ の値が閾値である 0.979 より大きい化合物は肺および皮膚において発癌作用をしめす。一方この閾値より小さい $S_r^{(N)}$ の値しかもたない化合物には発癌性はない。カルバミン酸エチルとカルバミン酸プロピルのカルボニル基の炭素の位置での $S_r^{(N)}$ の値は殆んど等しいのにかかわらず、両者の発癌性はかなりことなっていてエチル化合物の方がはるかに大きい。これはおそらく生体内における受容体にこのエチル化合物が立体的に適合しているのに反しプロピル化合物はその立体障害によって化合物が生体内の活性中心に近づくのを妨げられていることによるのではないかと考えられる。

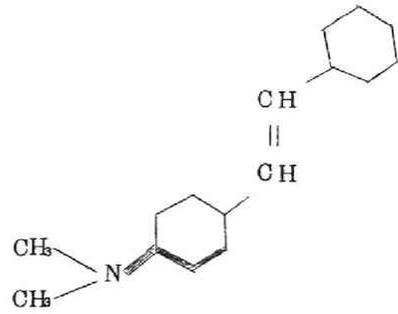
現在の段階においては発癌にもっとも適している立体的な条件を決めるのは非常に困難である。しかしながらカルバミン酸エチルが芳香族炭化水素、アゾ化合物等と類似の立体配置をもっていることはいままで述べたことと考え合わすと興味深い。そのことを図1に示す。

図1 ウレタンと他の発癌化合物の立体的配置の類似性





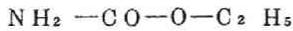
4-ジメチルアミノアゾベンゼン



4-ジメチルアミノスチルベン

ウレタン化合物の発癌作用におけるカルボエトキシ基の部分の重要性が Berenblum らによって指摘されている。¹³⁶⁾

カルバミル基の部分



カルボエトキシ基の部分

いまカルボニル基の炭素とメチル基の炭素について考えると、これらはいずれも種々な試薬に対して反応性に富んでいるからこの二つの炭素の関係は芳香族炭化水素における主発癌団と副発癌団の関係およびアゾ化合物やスチルベンの二ヶ所の反応性に富む位置の立体的な関係と類似している。これと関連して興味深いのはウレタンによって生ずる肺腫瘍は組織学的には芳香族炭化水素によるものと同じ型でありまた肝癌も4-ジメチルアミノアゾベンゼンによって作られたものに類似していることである。

第4章 2-アセトアミドフルオレンの電子状態と発癌性

第1節 序 論

Wilson らによる 2-アセトアミドフルオレン(2-AAF)の発癌性に関する報告がなされて以来, この化合物およびその関連化合物についての発癌性と代謝物に対する数多くの研究がなされてきた。¹³⁷⁾ その結果この化合物は非常に高い確率で試験動物ことにねずみにおいて腫瘍を作ることが知られるに至った。この化合物の発癌作用の特徴はいろいろな組織において腫瘍をつくる点にあり, それ故にこそ多くの研究者の注目をひいたわけである。

いままでにも述べてきたように著者らはことなつた種類の発癌性物質の発癌活性と電子状態との関連について一連の系統的なる研究をおこなつてきた。^{109, 110, 121, 122)} 本章においてはこの研究をさらにおし進めるために 2-AAF およびその関連化合物の電子状態をフロンティア電子理論を用いて計算し,¹²³⁾ その結果を実験的に得られた発癌活性と比較した。

その結果フロンティア電子理論で得られた反応性指数 $S_r^{(N)}$ の 4 位置における値とこれらの化合物の発癌活性の間に密接なる関連のあることがみいだされた。このことはいままでに述べてきた発癌性物質の発癌作用は生体内における求核的な基(電子に富む基)と発癌性物質の求核反応性に富む位置の相互作用と重要な関連があるという仮説^{121, 122)} への新たな支持を与えるものである。

さらにこれらの化合物と芳香族炭化水素, 4-ニトロキノリン-N-オキシド, 4-ジメチルアミノスチルベン, アゾ化合物のような他の発癌性物質との間の立体的な構造の類似性が指摘されている。また多くの OH 基を有する代謝物質の生成について電子密度と化学反応

性の立場から解釈が与えられた。

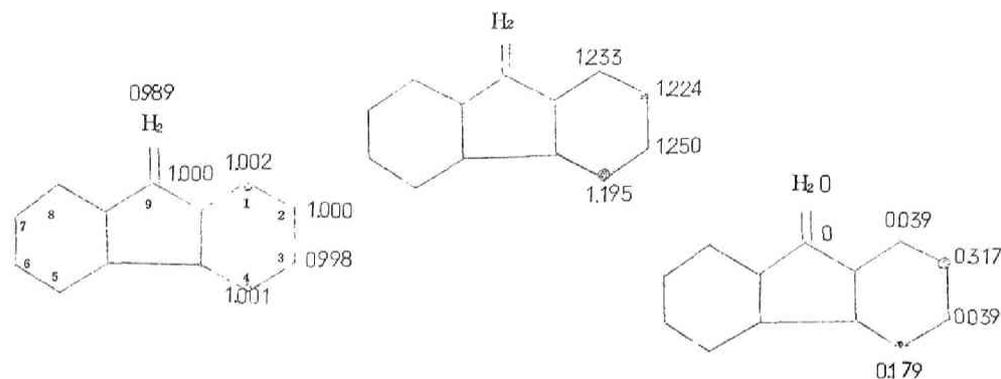
第 2 節 フルオレン，2-アミノフルオレンおよび2-アセトアミドフルオレンの電子状態とその化学反応性

フルオレンでは2位置が求電子的試薬の攻撃をもっとも受け易い。しかし全 π 電子密度によって反応性を論ずる静的方法によれば求電子的試薬は1および4位置をもっとも攻撃し易いことになり実験事実と反する。これに関して Weisburger らはより近似をたかめた計算をすれば実験結果の示す2位置がもっとも電子密度が大きくなるのではないか、さもなくばフルオレンは量子力学による化学反応性理論における例外的な化合物ではないかという疑問を提起している。¹³⁸⁾ したがってフルオレンの他の理論による反応性指数を計算し実験結果と比較することはこの疑問に答えるのに重要であろうと考えられる。

本節においては全 π 電子密度，局在化エネルギー，フロンティア電子密度等の反応性指数をフルオレン，2-アミノフルオレン，2-AAF 各分子について求め実験結果と比較検討を加える。

図1よりあきらかなように求電子的試薬に対しては全 π 電子密度によれば1位置と4位置が反応性に富むことが予言され，局在化エネルギーは4位置の活性を示す。しかるに実験結果は Weisburger らによって指摘されたように¹³⁸⁾2位置が求電子的反応に対してもっとも反応し易く，フルオレンのニトロ化を行なうと2-ニトロフルオレンが主に生じ少量の4-ニトロフルオレンが得られる。したがって全 π 電子密度法，局在化法ともに実験結果を説明することができない。しかるに図1で明らかなようにフロンティア電子密度による予言は完全にこの実験結果と一致する。

図 1. フルオレンの各反応性指数



(a) 全 π 電子密度

B. Pullman と G. Berthier
によって計算された値

(b) 局在化エネルギー

著者らによって計算
された値

(c) フロンティア電子密度

著者らによって計算
された値

● 反応性指数がもっとも反応性に富むことを示している位置

● " かなり " "

2-アミノフルオレンの反応性の問題も Weisburger らによって指摘されているようにここで議論する価値がある。¹³⁸⁾ 求電子的試薬は 2-アミノフルオレンの 3 および 7 位置を攻撃して 3 および 7 置換体を生成する。表 1. にみられるように全 π 電子密度の大きさの順は 1 位置 > 3 位置 > 5 位置であるのに対しフロンティア電子密度は 1 位置 > 3 位置 > 7 位置の順である。一方実験による結果は 1 置換体は非常に少量しか単離されていない。したがって全 π 電子密度およびフロンティア電子密度が 1 位置がもっとも反応性に富むことを示しているのとは一致しない。この原因はおそらく電子密度以外の項の寄与が大きいことによると思われる。もっとも妥当な因子としては立体的な効果が考えられる。何故ならば、2-アミノフルオレンにおいては 1 位置が他の如何なる位置よりも 9 位置のメチレン基と 2 位置のアミノ基によって立体的な障害

をうけているからである。この立体障害を考慮すればフロンティア電子密度は3および7位置への求電子的試薬の攻撃を予言し実験で3および7置換体を得られたという事実とよく一致する。しかし全 π 電子密度はこの立体障害の効果を考慮してもなお実験結果を説明することはできない。

表1. 2-アミノフルオレン, 2-アセトアミドフルオレンの反応性指数と実験結果

化合物	位置	反応性指数		実験 (生成物)
		全 π 電子密度	フロンティア電子密度	
2-アミノ フルオレン	1	1.030	0.2267	3-ニトロ 7-ニトロ 1-ニトロ (少量)
	3	1.026	0.2077	
	4	0.998	0.0552	
	5	1.004	0.1033	
	6	0.998	0.0075	
	7	1.002	0.1284	
	8	1.002	0.0043	
2-アセトアミド フルオレン	1	1.0645	0.1704	3-ニトロ 7-ニトロ 3,7-ジニトロ 7-ヨード 7-ブロモ 3,7-ジブロモ 1-ニトロ (少量)
	3	1.0611	0.1564	
	4	0.9955	0.0880	
	5	1.0082	0.1212	
	6	1.0075	0.0133	
	7	1.0095	0.1667	
	8	1.0072	0.0096	

2-AAFのニトロ化は殆んど3位置と7位置でおこり、3-ニトロ、7-ニトロ、3,7-ジニトロ-2-AAFが得られる。1置換体は2-アミノフルオレンの場合と同様極微量生成するのみである。ハロゲン化も7位置と3位置でおこり7-ヨード、7-ブロモ、3,7-ジブロモ-2-AAFが生ずる。表1を参照すればわかるように全 π 電子密度およびフロンティア電子密度は1位置を除けばこれらの実験結果をよく説明する。なお1位置における反応性指数は大きい値を示すにもかかわらず2-AAFの1位置におけるニトロ化は1%以下しかおこっていない。1位置における反応は2-アミノフルオレンの場合よりもなお大きな立体障害をうけており、したがって1位置における反応が非常におこりにくいことも当然期待されることである。

第3節 2-アセトアミドフルオレンの代謝産物の構造と電子状態

2-AAFの種々の代謝産物は*in vivo*および*in vitro*の実験で確認されている。なかんずくヒドロキシ化合物は非常に広範囲な研究がなされている。^{139,140,141)}その結果水酸基が1位置、3位置、5位置、6位置、7位置、8位置についた2-AAFの誘導体がみいだされた。主生成物は7および5置換体で3および1置換体は前者に比して生成する量が少ない。また6および8置換体は*in vivo*の実験で極少量もしくはこん跡程度得られるのみで、*in vitro*の実験では全くみいだされていない。

2-AAFの代謝産物生成の機構、殊に試験動物におけるヒドロキシ化合物の生成の機構についてすくなからざる研究がなされた。^{139,140,141)}この節においては2-AAFのヒドロキシ代謝産物の生成をこの化合物の電子状態にもとづいて解釈する。

図 2. において求電子的，求核的およびラジカルの置換反応に対するフロンティア電子密度が実験結果と対応させて示されている。

図 2. 2-AAF の求電子的，求核的，ラジカルの反応に対するフロンティア電子密度とその水酸基置換反応

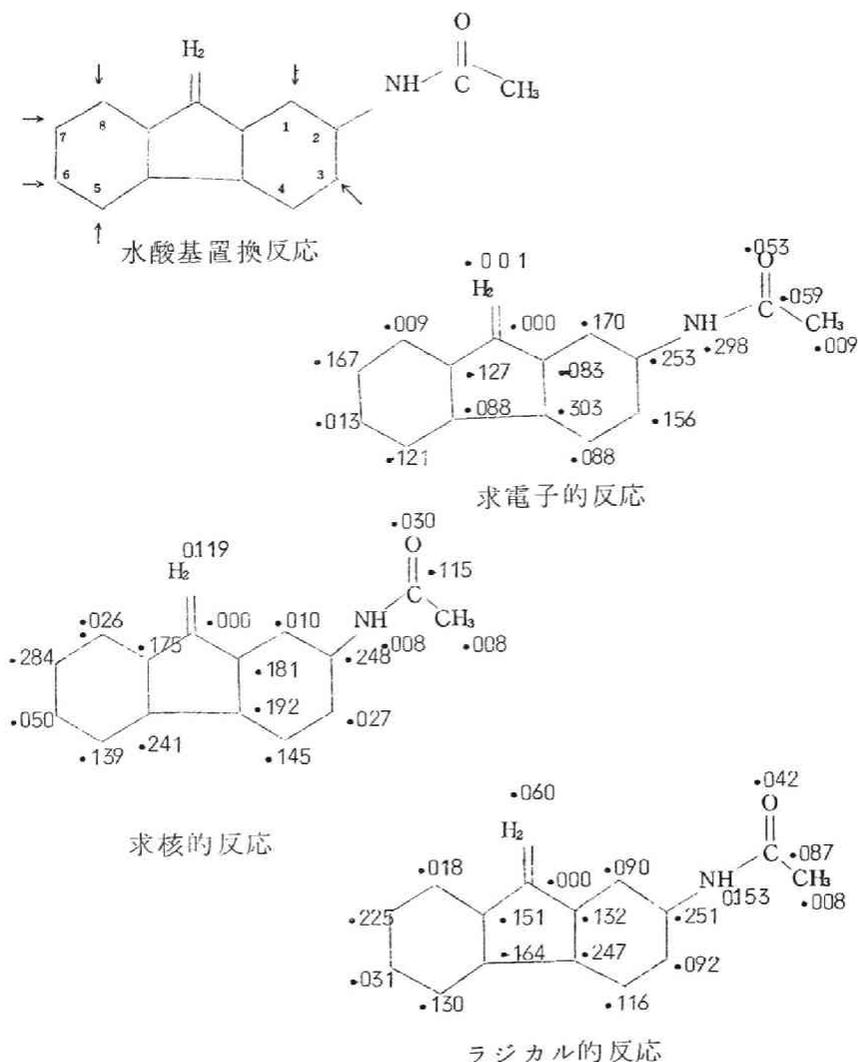


図 2. において求電子的，求核的およびラジカルの置換反応に対するフロンティア電子密度が実験結果と対応させて示されている。この図から容易にわかるように求電子的および求核的置換反応のフロンティア電子密度の大きさの順序を各位置について比較すると，それぞれ $1 > 7 > 3 > 5 > 6 > 8$ および $7 > 5 > 6 > 3 > 8 > 1$ になる。それに対してラジカルの反応の順序は $7 > 5 > 3 > 1 > 6 > 8$ である。しかるに実験的に得られている水酸基置換のおこり易さの順序は $7 > 5 > 3 > 1 > 6, 8$ であり，^{139, 140, 141)} この順序は全くラジカルの置換反応のフロンティア電子密度の順序と一致している。したがってこの結果より水酸基置換はラジカルの反応によっておこっていると考えられる。福井らはさきに芳香族炭化水素の水酸基置換の機構は OH ラジカルによるものと仮定しているが，¹⁴²⁾ ここに得られた結果も芳香族炭化水素の場合と同様の機構を暗示して興味深い。4-ジメチルアミノアゾベンゼン (DAB) のようなアゾ化合物の水酸基置換による代謝産物も同様の経路をたどるものとして解釈できる。DAB のヒドロキシ化合物は 2, 4' および 3 置換体を得られる。¹⁴³⁾ そしてこの実験結果はラジカルの反応に対するフロンティア電子密度とよく一致する (表 2. 参照)。以上のように 2-AAF, 芳香族炭化水素および DAB において水酸基置換はすべてラジカルのと考えられるのは注目値する。

2-AAF において可能なる核の水酸基置換体は 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 置換体であるがそのなかでただ 4-ヒドロキシ-2-AAF のみがみいだされていない。これは次節において述べる結論すなわち発癌過程において 2-AAF は体内の受容体と 4 位置において結合するだろうという仮説と関連して興味深い。このことは発癌反応がおこっていると考えられる位置に水酸基のついた代謝産

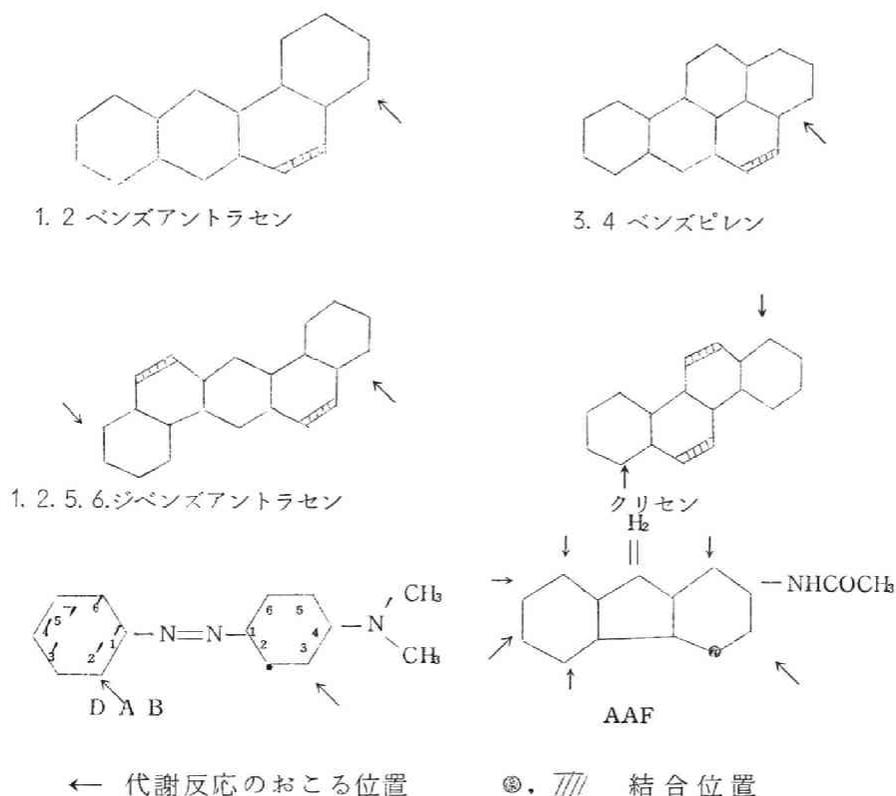
表2. 4-ジメチルアミノアゾベンゼンの求電子的, 求核的
ラジカル的反應に対するフロンティア電子密度

位置	フロンティア電子密度		
	求電子的反應	求核的反應	ラジカル的反應
2	0.0108	0.1115	0.0612
3	0.1541	0.0766	0.1154
2'	0.0968	0.0818	0.0893
3'	0.0018	0.0004	0.0011
4'	0.1040	0.0833	0.0937

物は芳香族炭化水素, アゾ化合物を含めていまだ確認されていないことを示している。これを図3.に示す。いわゆる発癌反応がおこっているとされている位置に水酸基を有する代謝産物が何故得られないかということについては現在の段階では明瞭な解釈はできないが, 少なくとも生体内における発癌反応のおこる位置と代謝産物生成の水酸基置換反応の位置はことなっているだろうということが予想できる。

つぎに2-AAFの代謝産物の一つとしてN-ヒドロキシ化合物を考えてみよう。Millerらは最近N-ヒドロキシ-2-AAFが2-AAFを注射したねずみの尿のなかに主代謝産物の一つとして排泄されているのをみいだした。¹⁴⁰⁾ また2-AAFの発癌作用の強力な抑制剤である3-メチルコランズレンはN-ヒドロキシ-2-AAFの発癌作用を抑制しないことがみいだされた。しかもこの代謝産物の発癌性は2-AAFそのものよりも大きい。¹⁴⁴⁾ これらの事実よりMillerらはN-ヒドロキシ-2-AAFはねずみの体内においては2-AAFよりも, より直接的な発癌性物質

図3. 水酸基による代謝産物生成反応の位置と発癌過程において生体内の基と結合すると考えられている位置



ではないかと考えた。¹⁴⁴⁾ 図2.においてみられるように2-アセトアミドフルオレンの窒素原子の位置へのラジカル的反応に対するフロンティア電子密度はかなり大きいのでこの位置での水酸基置換は理論的な根拠からも十分に期待できる。

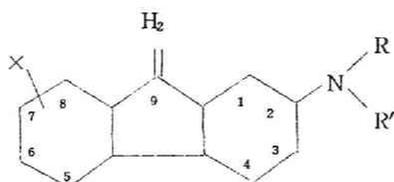
第 4 節 2-アセトアミドフルオレンおよびその関連化合物 の発癌性と電子状態

2-A A F およびその関連化合物の電子状態をフロンティア電子理論によって求め、これらの化合物の肝癌の発癌活性と比較した。一般に発癌物質の発癌性の定量的な比較は多くの因子によって左右されるので大変むずかしい。その因子としては例えば試験動物の種族や性等、あるいは用いられた溶媒、発癌剤を投与する期間やその方法等が考えられ、これらの諸因子によって物質の発癌活性が影響されるのである。しかしながら同じ実験条件下において発癌性を比較する場合はこれらの因子の影響は殆んど無視することができる。芳香族炭化水素あるいはアゾ化合物においては発癌性は多くの研究者によって同じ実験条件下で比較検討されたものが多いのでこれらの実験結果から発癌活性の順序をきめることが可能である。ところが 2-A A F およびその関連化合物については発癌実験は芳香族炭化水素やアゾ化合物の場合ほど数多くなされておらず、したがってこれらの化合物の場合ほど正確に定量的な発癌性を比較することは困難である。その上これらの化合物によって生ずる腫瘍は種々の器官に広く分布する。すなわち肝臓、乳房、子宮、腎臓、膀胱、脳下垂体、副腎、肺、小腸など二十数个所にもおよんでいる。これらの器官における 2-A A F およびその誘導体の発癌性は概して並行しているが、ある場合には器官によって全く発癌活性のことなる化合物がある。この原因としては、まず第一に各器官によって発癌性物質の解毒代謝作用がことなることが考えられる。さらにまた発癌性物質をうけ入れる受容体が各器官によってことなることもその原因の一つであろう。このように 2-A A F およびその誘導体の発癌性の複雑な多様性を

考慮すればただ単に漠然と発癌活性と理論的な反応性指数を比較することは意味がないように思われる。したがって本章においては肝臓における発癌性をとりあげこれと理論的な指数を比較した。これらの化合物の相対的な発癌性の大きさは今日までになされた実験によって定めた。^{140,145,146)} 2-ジメチルアミノフルオレンは Miller ら,¹⁴⁷⁾ あるいは Weisburger¹³⁸⁾ らによって肝臓を発生する能力がないとされている。しかし他の研究者は発癌性は微弱ではあるが肝臓を生ずると報告している。¹⁴⁵⁾ したがってこの化合物はここでは微弱な発癌性を有するとしてそれを符号±であらわした。

求核的反応に対する4位置の近似的 Superdelocalizability の値と肝臓における発癌性との間に密接なる関係がみとめられる。表3よりあきらかなように反応性指数と発癌性の対応は非常に良い。すなわち4位置の $S_r'^{(N)}$ の値が大きい化合物が大体強い発癌性をもっている。7-フルオロ-2-AAF は実験的に2-AAF より強力な発癌性を有していることが知られている。また7-ヨード-2-AAF は発癌性はない。4位置における反応性指数の値はこの発癌活性の順序によく一致する。水酸基で核を置換された化合物の全ては肝臓をつくらないことが知られているが、1, 5, 7位置にOH基の入った化合物の反応性指数の値は閾値より小さくなっており実験結果と一致する。水酸基で置換された化合物のうち表3をみればわかるように3-ヒドロキシ-2-AAF は例外のようである。すなわちこの化合物は $S_r'^{(N)}$ の値がもっとも大きいのに発癌性を有しない。この化合物は3位置に水酸基をもっているのでこの置換基は生体内の受容体がこの化合物の4位置で結合をつくるのを妨げると考えるとこの化合物に発癌性のないことが説明できる。4位置における結合だけを考えれば3位置の水

表3. 2-AAF とその関連化合物の4位置とアミノ基の窒素原子の位置の近似的 Superdelocalizability と肝発癌活性



フルオレン	R	R'	X	4位置の s'(N)	アミノ基の窒素 の s'(N)	肝発癌 活性
3-ヒドロキシ 2-アセトアミド	COCH ₃	H	3-OH	0.2860	0.0051	-
7-フルオロ 2-アセトアミド	COCH ₃	H	7-F	0.2143	0.0070	++++
2-ジアセトアミド	COCH ₃	COCH ₃	-	0.2078	0.0023	+++
2-アミノ	H	H	-	0.2078	0.0440	++
2-モノアセト アミド	COCH ₃	H	-	0.2011	0.0059	+++
7-クロロ 2-アセトアミド	COCH ₃	H	7-Cl	0.1995	0.0060	++
N-ヒドロキシ 2-アセトアミド	COCH ₃	OH	-	0.1965	0.0069	+++
7-メトキシ 2-アセトアミド	COCH ₃	H	7-OCH ₃	0.1889	0.0049	-
2-モノメチル アミノ	CH ₃	H	-	0.1882	0.0550	+
7-ヨード 2-アセトアミド	COCH ₃	H	7-I	0.1788	0.0045	-
2-ジメチルアミノ	CH ₃	CH ₃	-	0.1773	0.0697	±
1-ヒドロキシ 2-アセトアミド	COCH ₃	H	1-OH	0.1632	0.0053	-
5-ヒドロキシ 2-アセトアミド	COCH ₃	H	5-OH	0.1630	0.0044	-
7-ヒドロキシ 2-アセトアミド	COCH ₃	H	7-OH	0.1587	0.0034	-
2-ニトロ	O	O	-	0.0396	0.1001	±

註 メチレン基の超共役の影響を考慮して計算した。用いたパラメータは

$$\alpha_{H_2} = \alpha - 0.5\beta \quad \alpha_{C_9} = \alpha - 0.1\beta \quad \beta_{C_9=H_2} = 2.5\beta$$

疎基はこの化合物が体内の受容体に近づくのを強くは妨害できないと思われるが、第5章で述べるように著者らは発癌過程において4位置だけでなくアセトアミドあるいはアミノ基の窒素原子も重要な役割をはたすと考えた。DABとその誘導体の場合はジメチルアミノ基の窒素原子の $S'^{(N)}$ の値または全 π 電子密度の値が適当な範囲内にあるときに発癌性を有し、また、この場合下限の閾値とともに上限にも閾値が存在し、この中間の適当な値をもつものが発癌活性を有することがわかっている。¹¹⁰⁾

表3.の第3欄を見ればわかるように発癌性の2-アセトアミドフルオレン誘導体ではジアセトアミドフルオレンおよび2-アミノフルオレンを除けば窒素原子の位置の $S'^{(N)}$ の値は大體0.006~0.007の近くにある。それに反して発癌性をもたない化合物の $S'^{(N)}$ の値は全てこのいま述べた範囲外にある。2-ニトロフルオレンは弱い発癌性を有するが、その反応性指数の値は非常に小さい。^{*}ところが多くの生体内の組織中にはニトロ基を還元する酵素(ニトロリダクターゼ)が存在するので2-ニトロフルオレンは生体内でこのような酵素によって2-アミノフルオレンに還元される可能性が大きい。このことを考慮すればこの化合物が4位置における $S'^{(N)}$ の値が小であるのにかかわらず微弱な発癌性を有することを合理的に解釈できる。

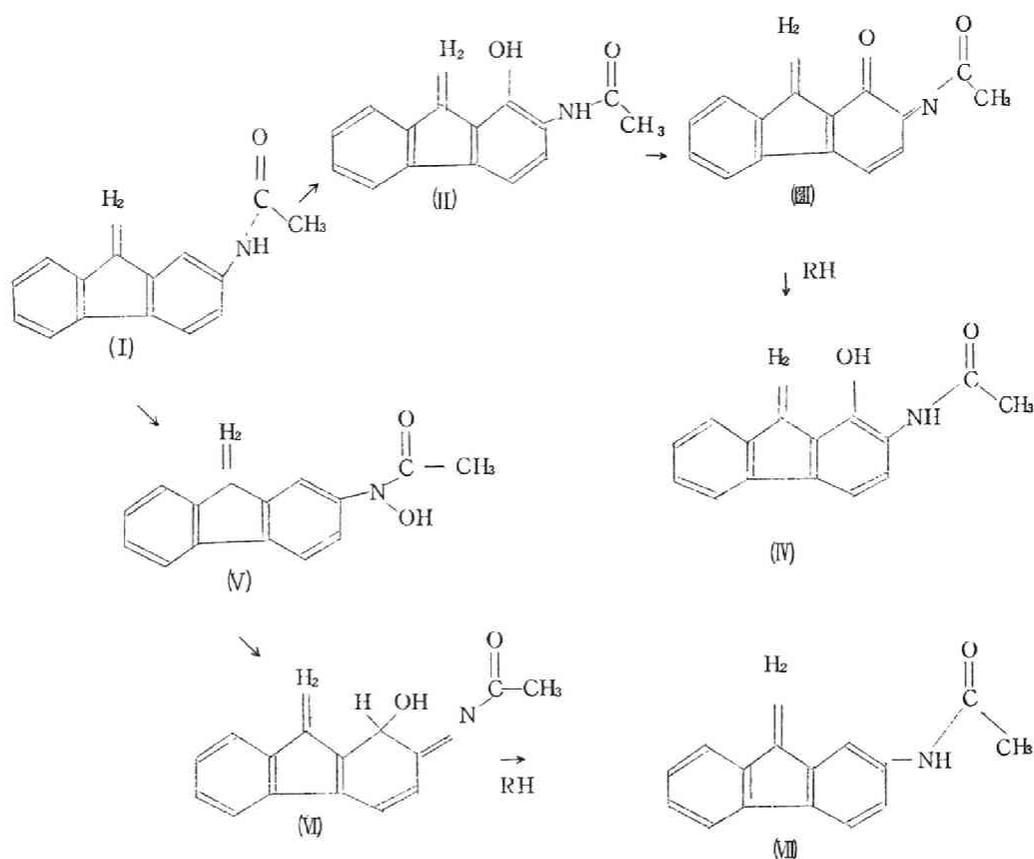
2-AAF およびその関連化合物の発癌性と4位置における $S'^{(N)}$ の値の間に非常に良好な並行関係がみとめられることより著者らはこれらの化合物の4位置が生体内の求核的な基と結合しそれがこれらの化合物による腫瘍の発生と密接な関係を有するであろうと結論した。この結論はさきに研究された芳香族化合物、

* 18匹のねずみについて1個の肝癌を発生せしめる。¹⁴⁷⁾

アゾ化合物，4-ニトロキノリン-N-オキシド，ウレタン化合物等における電子状態と発癌性の関係をしらべて発癌性物質における発癌機構は求核的であるという仮説と関連して興味深い。このことから発癌性物質による腫瘍の生成は生体内の electron-rich な受容体と発癌性物質の相互作用に起因するだろうという結論が導かれる。

発癌過程において 2-AAF の 4 位置における結合の重要性は Miller らによって指摘されている。¹⁴⁰⁾ Miller らは図 4 に示すよ

図 4. 2-AAF の発癌過程の仮説



註 RHは体内の基をあらわす。

うな細胞内のある成分 RH と 2-アセトアミドフルオレンとの反応を考えて発癌機構を解釈する仮説を提唱した。彼等は組織内の成分と発癌性物質の間の結合の形成過程を二通り考えた。その一方は 1-ヒドロキシ-2-AAF (II) およびその互変異性体である O-キノニンミン (III) が形成されついで 4 置換体が生成する。他方は N-ヒドロキシ化合物 (V) に変化したものがすぐに分子内転位によって化合物 (VI) になる過程である。Miller らはこの反応経路を示した図の最後の段階において求核的という言葉こそ用いなかったが彼等が考えている細胞物質 R による 4 位置での置換反応は明らかに求核的である。したがって中間代謝産物 (III) および (VI) の RH への反応性は求核的反応に対する反応性指数によって求められねばならない。中間代謝産物 (III) と (VI) の 4 位置における $S'^{(N)}$ の値は各々 0.1548 および 3.1900 である。もしこの最後の過程がこれらの化合物の活性を支配する反応であればこの計算結果からは窒素原子に水酸基が置換された代謝物を通る過程の方が電子状態の観点からすればより起り易いことが予言される。

上述の Miller らの立場と著者らのそれとは発癌反応の性質および発癌過程における 2-AAF およびその誘導体の体内成分との結合位置はこまかな点を除けば一致している。すなわち Miller らは 2-AAF の代謝産物と体内成分との結合を考えたのに対し、著者らはもとの分子の反応性指数と実験的に得られた発癌性との比較をおこなった。しかしこの相違はそんなに本質的なものではないと思われる。何故なら表 III にかかげた相対的な反応性指数の大きさの順序はたとえこれらの中間代謝産物について計算しても殆んど変化がないと考えられるからである。

第5章 4-ジメチルアミノスチルベンの電子状態とその制癌性

第1節 序 論

今日非常に数多くの制癌剤の検索がなされており，そしていろいろな種類の物質がもつ制癌性に対する多くの知見が得られている。その結果有効な制癌剤としてナイトロジェンマスタードおよびその誘導体，トリエチレンイミノ-S-トリアジン(TEM)，トリエチレンチオホスホアミド(Thio-TEPA)，種々のプリン代謝拮抗物質，抗生物質などがみいだされていることはすでに第1章で述べた通りである。しかしこれら物質のいずれもが完全に人の癌の成長を抑制できない。殊にこれらの制癌剤は固形腫瘍に対しては殆んど無力である。しかし現在においては有効な制癌剤の出現が切にのぞまれており，無数の合成物質の制癌性のテストが手あたり次第になされている現状である。このような状況においては効力のある制癌剤を検索する指導原理が実験的な研究からあるいは理論的な立場から与えられればまさに研究は画期的な進展を示すだろう。

著者らはさきにいろいろな発癌性物質の電子状態とその発癌活性あるいは発癌機作との関連について研究して発癌性物質のある特定の反応性ととむ位置と生体内の求核的な基との相互作用が腫瘍の生成する最初の段階に含まれているだろうという仮説を提唱した。^{109, 110, 121~123)} 本章においては4-ジメチルアミノスチルベンおよびその誘導体の電子状態をもとめてこれらの化合物の制癌性との関連について考察した。これらの化合物の制癌性はその電子状態と密接な関連を有し，これらの化合物の体内における制癌作用の機作としては発癌作用のときと同じく求核的な基との相互

作用が考えられる。すなわちこれらの制癌性物質の反応性に富む位置と体内の求核的な基との相互作用が制癌作用の発現に深く関連していると考えられた。さらに発癌性物質と制癌性物質ことに DAB と 4-ジメチルアミノスチルベン の間にその生体内における作用において立体的な類似がみいだされた。この類似性はよく知られている制癌性と発癌性をしばしば同一の化合物が有しているという事実となんらかの関連があるのではなかろうかと考えられる。多縮合核芳香族化合物， 4-ジメチルアミノスチルベン， 4-ニトロキノリン-N-オキシド， ナイトロジェンマスタードのようなアルキル化剤， エポキシド， TEPA， アクチノマイシン等はいずれも発癌， 制癌の両作用をもっており， またこれらの化合物の殆んど全てが生理的な条件のもとで求核的試薬と反応することがあきらかにされている。したがってこれらの化合物の生化学的な反応は求核的であろうと考えられる。

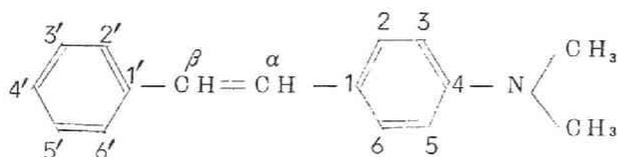
上に述べた事実および 4-ジメチルアミノスチルベンについての計算結果から著者らは有効な制癌性物質を検索する一つの指導原理を導くことができた。

第 2 節 4-ジメチルアミノスチルベンおよびその誘導体の電子状態とその制癌性

表 1. に 4-ジメチルアミノスチルベンおよびその誘導体の特定の位置における反応性指数をその化合物の実験的に得られた制癌活性と比較して記した。これらの化合物の電子状態は図 1. および図 2. に示した。なお反応性指数や電子状態はフロンティア電子理論によって求められた。^{23, 24, 38)} 表 1. においては 2 位置， ジメチルアミノ基の窒素原子の位置および α 炭素の位置における $S'^{(N)}$ の

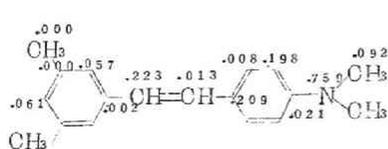
表 1. 4-ジメチルアミノスチルベン (DAS) およびその
誘導体の電子状態と制癌活性

化 合 物	2 位置 の S'(N)	ジメチルアミ ノ基の窒素の S'(N)	α -炭素 の S'(N)	投与量 (mg/Kg)	制癌活性 (C/T)
3,5'-ジメチル-DAS	0.256	0.195	0.789	180	++(20.8)
2'-クロロ-DAS	0.256	0.199	0.809	150	++(19.3)
DAS	0.253	0.194	0.785	200	+++ (50)
3'-クロロ-DAS	0.251	0.193	0.783	180	+ (8.7)
2,3'-ジメチル-DAS	0.244	0.181	0.730	200	+ (3.1)
2,5'-ジメチル-DAS	0.243	0.181	0.730	200	+ (9.5)
2'-メチル-DAS	0.239	0.177	0.711	180	++(20)
2,6'-ジメチル-DAS	0.233	0.169	0.672	180	\pm (1.7)
2'-ジメチルアミノ-DAS	0.214	0.154	0.613	180	- (0.9)
2-クロロ-DAS	0.187	0.200	0.770	200	- (0.7)

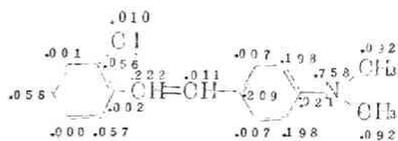


値が制癌活性と比較して記載された。この制癌活性は Haddow ら
によって Walker rat の癌腫 256 についてなされた実験結果から決
めた。¹⁴⁸⁾ この符号 +, - はすでにさきに述べたのと全く同じよ
うな意味である。この場合は Haddow による C/T の比の大きさで
決めた。ここに T, C はそれぞれ制癌剤を与えたときと与えない

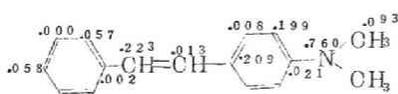
図 1. DAS 誘導体の求電子的反応に対するフロンティア電子密度



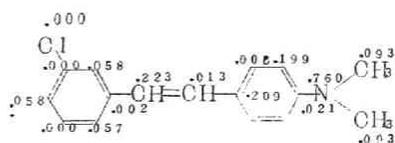
3', 5'-ジメチル DAS (+0.1341)



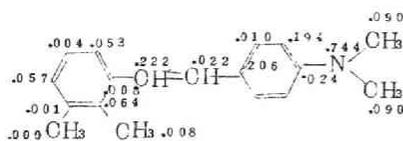
2'-クロロ DAS (+0.1358)



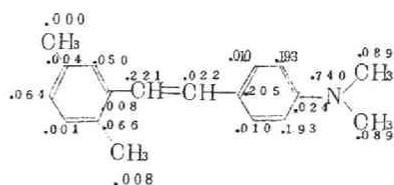
DAS (+0.1342)



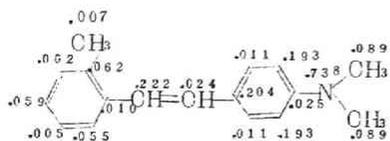
3'-クロロ DAS (+0.1342)



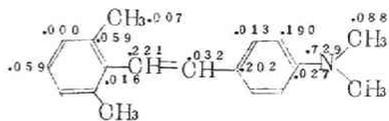
2', 3'-ジメチル DAS (+0.1238)



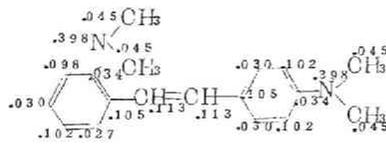
2', 5'-ジメチル DAS (+0.1233)



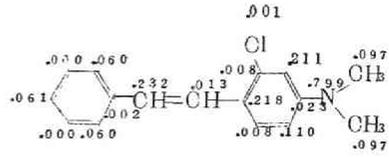
2'-メチル DAS (+0.1209)



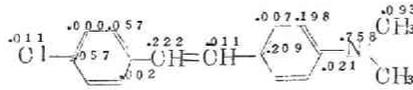
2', 6'-ジメチル DAS (+0.1140)



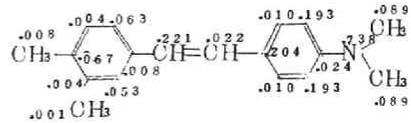
2'-ジメチルアミノDAS (+0.0339)



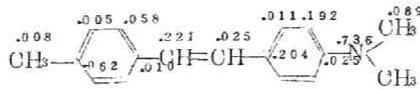
2-クロロDAS (+0.1344)



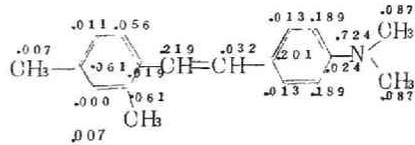
4'-クロロDAS (+0.1359)



3', 4'-ジメチルDAS (+0.1231)



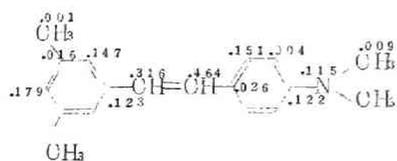
4'-メチルDAS (+0.1207)



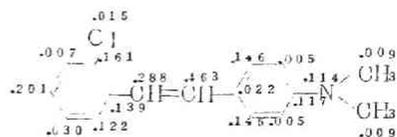
2', 4'-ジメチルDAS (+0.1134)

括弧内の数字はフロンティア軌道のエネルギー準位を α 基準, β 単位であ
らわしたものである。

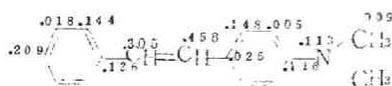
図 2. DAS 誘導体の求核的反応に対するフロンティア電子密度



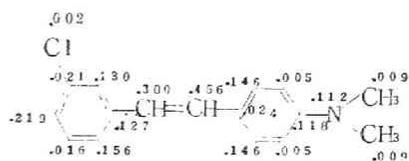
3', 5'-ジメチル DAS (-0.5882)



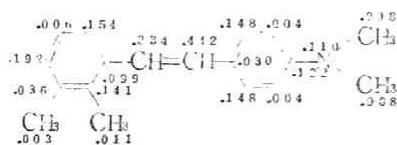
2'-クロロ DAS (-0.5720)



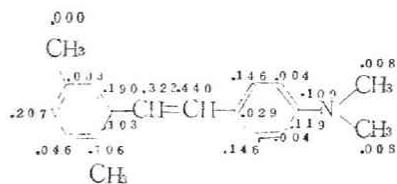
DAS (-0.5836)



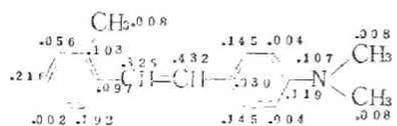
3'-クロロ DAS (-0.5821)



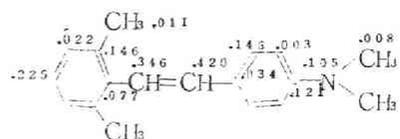
2', 3'-ジメチル DAS (-0.6070)



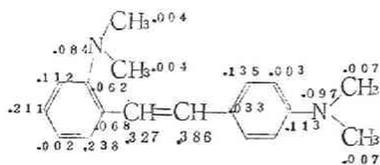
2', 5'-ジメチル DAS (-0.6020)



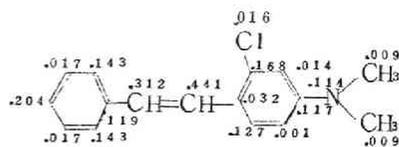
2'-メチル DAS (-0.6068)



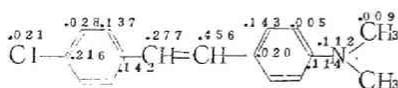
2', 6'-ジメチル DAS (-0.6239)



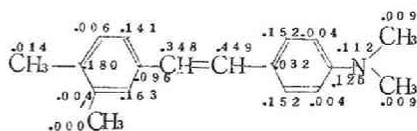
2'-ジメチルアミノ DAS (-0.6293)



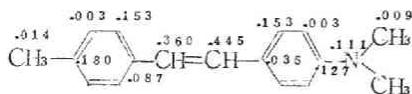
2-クロロ DAS (-0.5717)



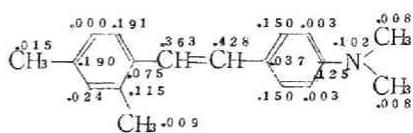
4'-クロロ DAS (-0.5675)



3', 4'-ジメチル DAS (-0.6118)



4-メチル DAS (-0.6204)



2', 4'-ジメチル DAS (-0.6295)

括弧内の数字はフロンティア軌道のエネルギー準位を α 基準, β 単位であらわしたものである。

ときの腫物の平均の重さである。物質の服用量は表 1. 第 5 欄に示した。C/T の値は与える制癌剤の量によって非常に大きくかわる。したがって理論的に得た値を実験値と比較するときは大体においてほぼ同じ条件でおこなったものから求めた。

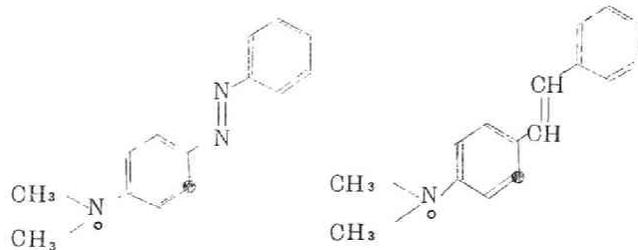
これらの化合物の反応性指数の値と制癌活性との関連を詳細に検討して著者らはさきにも述べたように 2 位置, ジメチルアミノ基の窒素および α 炭素の求核的反応に対する反応性指数 $s'^{(N)}$ の値と実験的に得られた制癌活性の間に密接な関連のあることをみいだした。表 1. において化合物は 2 位置の $s'^{(N)}$ の値の大きい順に並べてある。この表より 2 位置の $s'^{(N)}$ の値が大きい化合物は相対的に大きい制癌活性を有するのに反し, この値の小さい 2', 6'-ジメチルアミノ, 2'-ジメチルアミノ, 2-クロロ-4-ジメチルアミノスチルベンは制癌活性は弱いことがわかる。2 位置以外の場所についてもこれらの三つの化合物のジメチルアミノ基の窒素や, α 炭素における $s'^{(N)}$ の値は 2-クロロ化合物の場合を除くと他の化合物に比して小さいことがわかる。もちろん理論的に求めた反応性指数と実験結果の間に厳密な並行関係を期待することは無理である。というのは実験的に得られた制癌活性の表現の粗さがあり, さらに多くの因子たとえば化合物の細胞内への浸透のし易さ, 実験に用いた溶媒, 用いられた実験方法の多様性等の混入による複雑さが必ずしも完全に再現性, 信頼性のある実験結果を与えないからである。これらの諸因子が存在することを考えれば, 表 1. にみられる並行関係はかなり良好であるといえよう。さらにこの並行関係は著者らによって DAB およびその誘導体について提唱された仮説すなわち DAB の 2 位置およびジメチルアミノ基の窒素原子の位置への求核的な基の攻撃が腫瘍の発生になんらかの関連を有するという考えに関連して興味深い。¹¹⁰⁾ この二種の

化合物の反応位置および性質に関してみとめられる強い類似性は同一の分子が発癌性と制癌性をあわせ有するという事実と無関係ではなく、したがってこの化合物のもつ二つの性質の間になんらかの病原学的な関連が期待される。事実多くの発癌性物質はまた制癌性をも有することが知られている。たとえば 1, 2, 5, 6-ジベンズアントラセン, 3, 4-ベンズピレン, あるいはナイトロジェンマスタードのようなアルキル化剤, TEPA, エポキシド, TEM, 4-ニトロキノリン-N-オキシドとその関連化合物, ウレタン, ヨード醋酸, パラベンゾキノン, アミノスチルベンとジメチルアミノスチルベン誘導体, アクチノマイシンのような化合物は全て制癌性と発癌性を有する。HaddowとRobinsonは多縮合核芳香族化合物において発癌性と腫瘍抑制作用の間に相関関係をみとめこれらの二つの作用の間に本質的な関係が存在すると結論した。¹⁴⁹⁾ 4-ジメチルアミノスチルベンおよびその一連の誘導体についてはその発癌活性は比較的少ない化合物について調べられたにすぎない。しかしこれらの化合物についても発癌性と制癌性は密接なる関連を有する傾向があることがあきらかにされた。すなわち腫瘍抑制作用を有する 4-アミノスチルベンと 4-ジメチルアミノスチルベンはまた発癌作用もあり, 他方 4- および 4'-ジメチルアミノベンジリデンアニリンのような制癌性をもたない化合物は発癌性もないことが示された。¹⁴⁸⁾

著者らはさきに発癌作用をもつ多縮合核芳香族化合物と DAB 誘導体の間の立体的な関係の類似性を指摘した。¹¹⁰⁾ すなわち, 主発癌団と副発癌団および代謝領域の空間配置についての相互の関係はこれらの二つの系列の化合物においてはトランス型 DAB の場合は非常に類似している。事実 DAB 分子は非常にトランス型をとり易いことがみいだされている。さらに興味深いことは,

4-ジメチルアミノスチルベン誘導体についても調べられた範囲においてはトランス型をとる場合だけ腫瘍抑制作用をもち、シス型の場合はもたないということである。この点に関し二つの系列の化合物において強い立体的な類似性をみることができる。すなわちDABと4-ジメチルアミノスチルベンについては図3.に示すよ

図3. DABと4-ジメチルアミノスチルベン



うな立体的な類似性が存在する。そしてこのことは生化学作用は本

質的に立体的な適合性に依存し、それによって生体内における試薬が反応に関与できるということを暗に示している。

表1.から α 炭素の $S'(^N)$ の値が制癌性となんらかの関連を有するように見える。したがって著者らはジメチルアミノスチルベンとその誘導体の制癌作用における反応箇所として3個の位置を考えた。それに反してDABの発癌過程においては2ヶ所しか考えていない。この相違の原因として考えられるものの一つにアゾ結合とオレフィン二重結合の相違がある。後者は反応性に富む水素を有し他の基によって容易に置換される。事実オレフィン二重結合の水素ことに α 位置の水素が置換されるとその制癌性は著るしく減少することがみだされている。¹⁴⁸⁾ これは α 位置の炭素原子が制癌作用においてなにか重要な役割をになっていることを暗

示する。また 4-ジメチルアミノスチルベンとその誘導体の α 炭素原子の位置がこれらの化合物の発癌過程に關与しているかどうかは非常に興味深い。このことと關連して Nickel らによって指摘された一連の植物ホルモンの成長抑制作用に關する事実は興味深い。¹⁵⁰⁾ すなわちある化合物が成長抑制作用を有するためにはつぎのような構造上の条件が必要とされている。すなわち、(1)カルボキシル基、(2)反応性に富むオルト位置の置換基、(3)、(1)と(2)で述べた基の適当な空間配置の三つである。ところがこれらのうちの一つの条件を欠くと成長抑制物質にならないというのである。

つぎに 4-ジメチルアミノスチルベンの 4' の位置に置換基の入った化合物について考えてみよう。この 4' の位置は Haddow らも指摘しているように¹⁴⁸⁾ 制癌作用発現の過程においてある重要な役割をもっていると考えられる。というのはこの 4' 位置に置換基が入るとその化合物の制癌活性が弱まるからである。著者らの計算によれば 4' 位置が置換基で占められている化合物はさきに述べた 3ヶ所の活性な位置の $S'^{(N)}$ の値がたとえ大きくとも、非常に微弱な制癌活性しかない。しかるに 4-ジメチルアミノスチルベンとその誘導体の 4' 位置の反応性指数の値はその生化学作用とはさしたる相関關係は認められない。すなわちこの位置における生体内の基との反応が腫瘍抑制作用と密接な關連を有するとは考えられない。したがってこの位置が置換基で占められるということは立体的な障害によって制癌作用を妨害するかまたは解毒過程を促進する作用を有することになると考えるのが妥当であろう。さらにこれと關連して DAB 誘導体においては一般にこの 4' 位置に置換基が入るとその発癌活性が減ずるという事実は注目すべきことである。

4' 置換された化合物の $S'^{(N)}$ の計算値とその制癌活性を表 2. に

示した。この系列において比較をすれば制癌作用の強さと反応性指效の間に非常に良好なる並行関係が認められる。

表2. バラ置換の4-ジメチルアミノスチルベン電子状態と制癌活性

化 合 物	2 位置の S'(N)	ジメチルアミノ 基の窒素の S'(N)	α -炭素の S'(N)	投与量 (mg/Kg)	制癌活性 (C/T)
4'-クロロDAS	0.252	0.198	0.803	180	±(1.1)
3',4'-ジメチルDAS	0.249	0.183	0.734	180	±(1.6)
4'-メチルDAS	0.247	0.179	0.717	200	-(0.9)
2',4'-ジメチルDAS	0.238	0.171	0.679	200	-(0.8)

いままで述べてきた4-ジメチルアミノスチルベンやその誘導体の例から考えると、これらの化合物のある特定の位置における求核反応性が大きい化合物が強い制癌作用を示すことがわかった。また序論においても述べたように今日制癌剤として知られている物質には求核反応性に富むものが多い。これらの事をあわせ考えるとわれわれは効力のある制癌剤を検索する指導原理を導くことができる。すなわち「制癌剤をみつけ出す一つの方法は求核的試薬との反応性が非常に大きい化合物を合成しその活性を調べることである」と。この方針で考えられる化合物としてはキノン系の化合物が考えられる。このことについてはさらに次章で詳細に検討を加える。

第6章 発癌性物質および制癌性物質の生化学作用

第1節 序 論

第3編第2章から第5章までいろいろな発癌化合物あるいは制癌化合物の電子状態と生化学作用の関連について論じてきた。本章においてはこれまでに得られた知見をもとにして、これらの種々の化合物の電子状態とその生化学作用の関連について総合的に検討を加え、そこからなにか発癌作用あるいは制癌作用に本質的に関係している諸々の事実をみいだしてこれらの複雑な生化学作用を解明する手がかりを得ようと試みた。

すなわち著者らは本章において発癌性物質と体内成分との相互作用について考察し、ついで発癌性物質の発癌作用における立体的な条件と臓器特異性の関係について論じ、またある種の有機化合物が発癌作用と制癌作用という二つの相反する作用を有することについてその意義を論じ、これらの結果を用いて制癌化合物としてその有効性が期待されるものをあげることにする。

第2節 発癌性化合物と体内成分との相互作用

多縮合核芳香族化合物およびアゾ化合物は二つの主なる発癌性化合物の系列であり種々な観点から広範囲に研究されている。しかしながら今日においては、ことなつた系列に属する数多くの化合物が発癌性を有することがみいだされており、研究者は発癌性化合物の多様性をどのように解釈すべきかとまどっているのが現状である。すなわち 4-ニトロキノリン-N-オキシド, 2-アセトアミドフルオレンおよびその誘導体, ナイトロジェンマスタ

ードやエチレンイミンのようなアルキル化剤，ウレタン化合物，チオ尿素，セミカルバジド等の発癌性がみいだされており，このような多種多様な化合物がなぜ発癌性をもつかということを統一的な立場から解釈できる理論が求められていた。

K領域理論が化合物の発癌性を解釈するために提唱されたがこの理論の適用範囲はK領域の存在する化合物に限定されている。¹⁰⁷⁾

著者らは発癌性化合物に共通に存在する化学的特性に注目し，この特性によってこれらの化合物の発癌活性を統一的に解釈しようと試みた。すなわちその電子状態を考察して芳香族化合物，アゾ化合物，4-ニトロキノリン-N-オキシドおよびその関連化合物，ウレタン化合物，2-アセトアミドフルオレン誘導体，4-ジメチルアミノスチルベン誘導体等の発癌作用の発現はその分子内のある特定の位置における体内の求核的な基との反応性と密接な関係があるという結論が得られた。さらに他に発癌性物質として知られているイソニコチニルヒドラジン，プロピオラクトン，ピラジンアמיד，チオ尿素等は求核的試薬に対して反応性に富んでいるカルボニル基の炭素あるいは硫黄をもっていることは興味深い。

これと関連して森等によって指摘されたように二十日ねずみに肺癌をつくる化合物は互いにその分子構造が非常に類似していることは注目に値する。¹⁵¹⁾ すなわちイソニコチニルヒドラジン，ウレタン，セミカルバジド，ピラジンアמיד等は全て肺癌をつくりまたその分子内にカルバミル基 ($\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$) を含んでいる。さらにアルキル化剤の生化学作用は生体内における求核的な基のアルキル化に起因するものと考えられている。したがって種々の発癌性物質の発癌作用はその求核的反応性の観点から解釈できるだろう。すなわち発癌性物質による腫瘍の生成の初期過程

にはこれらの発癌性化合物の活性な領域と生体内の求核的な基との相互作用が含まれていると考えられる。体内における求核的な基として考えられるものは数多く存在する。例えば核酸、蛋白質の側鎖、種々の補酵素などがある。これらのうちどれが発癌過程と直接に結びついているか知るにはなお多くの実験がなされねばならない。これに関連して Heidelberg らのおこなった研究は注目すべきである。¹⁵²⁾ 彼等は二十日ねずみの皮膚には、1, 2, 3, 4-ジベンゾアントラセンのような非発癌性化合物よりも1, 2, 5, 6-ジベンゾアントラセンのような発癌性芳香族炭化水素により多く結合する二種の蛋白のあることをみとめた。そしてその一方はアミノアゾ化合物と優先的に結合することが知られているねずみの肝臓の h 蛋白に電気泳動法的に非常に類似している。h 蛋白および発癌性の芳香族炭化水素と結合している蛋白はその電気泳動における挙動から負に帯電している蛋白と考えられている。さらに最近 Sorof らは 2-アセトアミドフルオレンがねずみの肝臓の可溶性蛋白と結合しているが、その量はそのなかの 'h' 蛋白のなかにもっとも多くみいだされ、この点で発癌性アゾ化合物の場合と一致していることをみいだした。¹⁵³⁾ Heidelberg らによって指摘されているように、芳香族炭化水素、アゾ色素、2-AAF という三種の化学的にことなつた発癌性化合物がことなつた生体の組織すなわち肝臓や皮膚において電気泳動法的に同じ種類の蛋白質と結合するということから考えると、これら化合物の間には非常に類似した発癌の機構が考えられる。¹⁵²⁾ しかしこの体内の組織成分である蛋白と発癌性物質との結合が発癌を惹き起こす根本的な原因であるかどうかはいまだ未解決である。肝臓や皮膚における問題の蛋白質が負に帯電しているという事実は、理論的に導かれた結論すなわち全ての種類の発癌性物質

は腫瘍形成の第1段階において生体内の求核的な基と相互作用をするという仮説と対比して注目すべきである。いかえればこの求核的な基とは負に帯電している基になる。この負に帯電している受容体の本性をあきらかにするのは非常に困難であるが、これについて一つの示唆を与えるのは Weiler らによってみいだされた事実すなわち器官特異性抗原体は DAB によってねずみにつくられた肝癌の発癌過程において消失するという事実である。このことと、負に帯電した蛋白質と発癌剤の結合という事実となんらかの関連があることも十分予想できる。^{154, 155)} 同様なことが 2-アセトアミドフルオレンによるねずみの肝癌発生の場合も肝臓特異性の抗原体の消失というかたちであらわれるのも興味がある。¹⁵⁶⁾

他に考えられる生体内における求核的な基としてコリンエステラーゼがある。コリンエステラーゼは実験的に求核的な基を有する部分とアニオン部をもつと考えられている。そして TEM, TEPA, ナイトロジェンマスタードのような制癌剤がコリンエステラーゼの酵素触媒的な働きを阻害していることがしめされている。^{157~159)} したがって発癌剤あるいは制癌剤の作用はこのコリンエステラーゼの阻害となんらかの関連を有する可能性がある。これと関連して後述するようにコリンエステラーゼ阻害作用をもつパラオキソンは広く殺虫剤として用いられており、また腫瘍の成長を阻止する能力を有する。¹⁶⁰⁾ 制癌作用と発癌作用の反応の型式の類似性から考えるとパラオキシソンの発癌性も充分期待できる。¹²⁴⁾

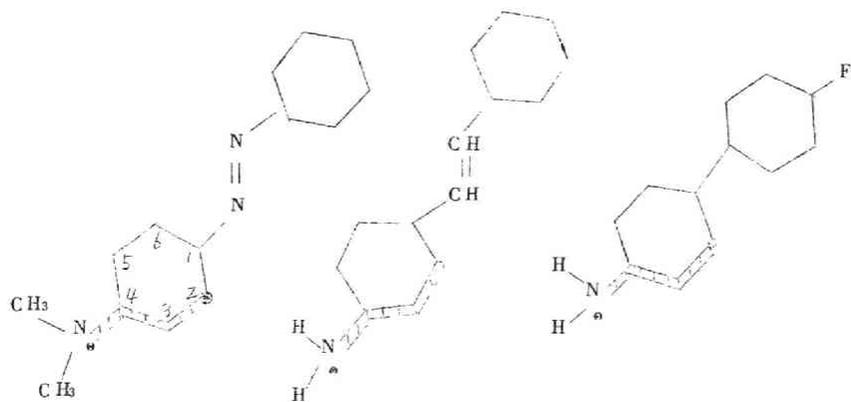
第3節 発癌作用における立体条件とその臓器特異性

著者らは一連の発癌性化合物の研究の過程において立体的な条

件の重要性をしばしば強調した芳香族炭化水素，アゾ化合物，アミノスチルベン誘導体，2-アセトアミドフルオレン等の発癌性化合物にみとめられる著しい立体的な類似性を指摘してきた。^{110, 122)} その関係を図 1. に示す。この立体的な類似性について少し詳細に検討してみると肝癌を作る化合物と皮膚癌を作る化合物の間に明瞭なる相違があることがわかる。すなわち図 1. においてみられるように芳香族炭化水素の副発癌団に対応する位置に窒素原子を有する発癌性化合物は肝癌をつくる。この位置の窒素原子が塩素あるいは水素原子でおきかわると理論的な反応性指数はかなり大きいのに肝癌をつくる能力がなくなる。たとえば 2-クロロフルオレンやフルオレンがその例である。すなわちこれらの化合物の 4 位置における $S'(N)$ の値は 2-クロロフルオレンについては 0.2203, フルオレンは 0.2230 で、いずれも第 4 章表 3. をみればわかるように肝癌を発生する閾値より大きい。したがってこれらの化合物において副発癌団に対応する位置にある窒素原子は発癌過程においてなんらかの重要な役割をはたしていると考えのはごく自然であろう。いまの段階ではこの窒素原子の役割は十分明確にはされていないが、なんらかの意味でこの窒素原子は肝癌の形成に密接な関連を有していると考えられる。^{*} この点に関して Pinck によってなされた研究は興味がある。すなわち、彼はモンモリロナイトとアミノフルオンおよびその誘導体との分子化合物生成による色の変化とアミノフルオレン誘導体の発癌活性の間に密接なる関連のあることをみいだした。¹⁶²⁾ Pinck によればこの分子化合物はアミノフルオレンのアミノ基の正に帯電した窒

* なお、この窒素原子は肝癌の形成に不可欠というのではない。たとえば四塩化炭素のような窒素原子のない化合物でも肝癌をつくる。¹⁶¹⁾

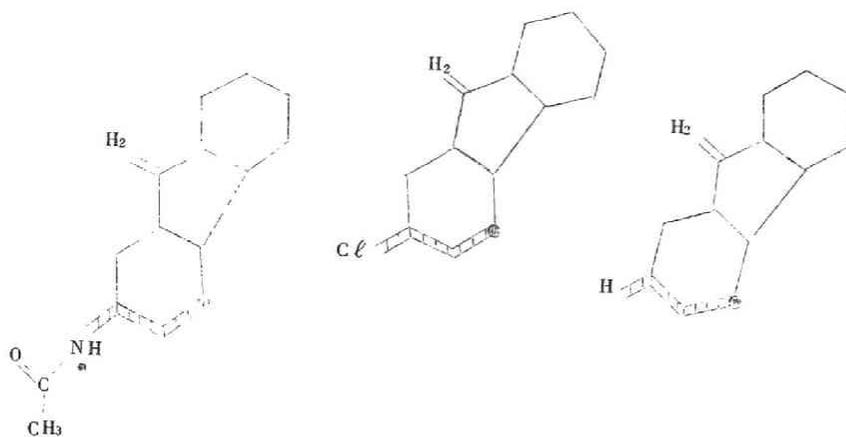
図 1. 種々の発癌性化合物の立体的な類似性



4-ジメチルアミノアゾベンゼン
(D A B)

4-アミノ スチルベン

4-フルオロアミノ ビフェニル

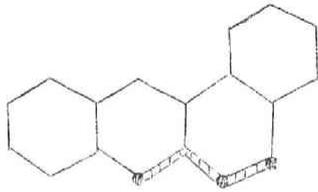


2-アセトアミドフルオレン

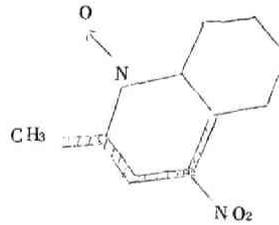
2-クロロフルオレン

フルオレン

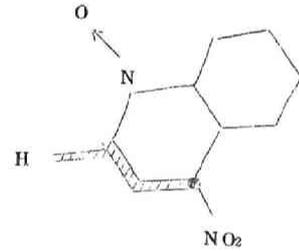
(a) 肝発癌性化合物 (2-クロロフルオレンおよびフルオレンは肝発癌性はない)



1,2-ベンズアントラセン



4-ニトロキノリン-N-オキシド



4-ニトロキノリン-N-オキシド
(4NQO)

(b) 皮膚発癌性化合物

- ⊙ 主発癌団またはそれに対応する位置
- ⊛ 副発癌団またはそれに対応する位置

素原子とこのモンモリロナイトの粘土の負に帯電した部分との相互作用によると考えられている。このモンモリロナイトと蛋白質の類似性から Pinck はアミノフルオレンと肝臓の蛋白との結合はモンモリロナイトとアミノフルオレンの分子化合物と同様な相互作用であろうと考え、さらにこの結合はアミノフルオレンの窒素

原子と蛋白質の負に帯電している基すなわちカルボキシル基の間に生じているという仮説を提唱した。これは理論的に導かれたわれわれの仮説すなわち D A S のアミノ基の窒素原子あるいはアミノフルオレン誘導体の窒素原子と結合するのは負に帯電した部分あるいは求核的な基であるという考えと一致する。この事に注目すると芳香族炭化水素についてその副発癌団の炭素原子を窒素原子と置換すれば、その化合物が肝癌をつくる能力をもつようになる可能性がある。この観点にたてば強力な皮膚癌発生能力を有する 4-ニトロキノリン-N-オキシドの 2-アミノおよび 2-ジメチルアミノ誘導体、アクリジンのような窒素原子を含む異環芳香族炭化水素などに肝癌発生能力があるかもしれない。^{*}

図 1. でみとめられるように発癌性の芳香族化合物と 4-ニトロキノリン-N-オキシド (4NQO) とその誘導体は皮膚癌をつくること が し ら れ て い る が、これらは立体的な類似性を有する。4NQO の 4 位置は発癌反応のおこる位置と考えられているが、この位置は 1, 2-ベンズアントラセンの 3 位置に対応する。発癌性芳香族炭化水素の K 領域にある二個の炭素原子はいままでの理論においては発癌作用において同等な役割をするとされている。しかし 4NQO と発癌性芳香族炭化水素の立体的な類似性を考えると K 領域の各炭素原子のはたす役割を再検討する必要があるのではなからうか。これに関連して次の事実は興味がある。Miller らの研究によると^{163, 164)} K 領域に弗素原子を有する 3-フルオロ-10-メチル-1,2-ベンズアントラセンは二十日ねずみの皮膚には発癌性をもたないことがわかった。一方 4-フルオロ-10-メチル-1,

* 副発癌団に窒素原子をもつ 3, 4, 5, 6-ジベンゾカルバゾールは肝癌をつくることが報告されている。

2-ベンゾアントラセンも同様にK領域に弗素を有しているがこの化合物は多少発癌活性をもっている。この事実は10-メチル-1,2-ベンゾアントラセン誘導体による発癌作用の発現にはK領域の3位置が空いていることが不可欠であることを示している。

Miller らはこの結果からこれらの化合物においてはK領域の3位置が発癌過程に決定的な役割をはたすと考えた。この3位置に置換基が存在しないことが発癌作用にとって重要であるということは Dunning らの実験によっても支持されている。¹⁶⁵⁾ すなわち彼によると3位置が空いている4-メチル-1,2-ベンゾアントラセンの発癌活性は3-メチル-1,2-ベンゾアントラセンよりはるかに大きい。これらの事実を考慮すれば芳香族炭化水素と4NQOの立体的な類似性は注目すべきことであろう。

第4節 有機化合物の発癌活性と制癌活性

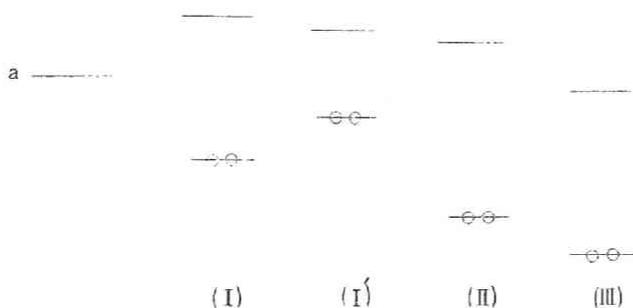
著者らはいままで発癌性物質の作用は生体内において細胞の成長を制御するのに重要な役割をもつような求核的な基とこれらの化合物の活性な領域の相互作用を介して発現すると考えてきた。さらに第5章で述べたように制癌作用も発癌作用と同様な反応形式を有する可能性を指摘した。この一見全く正反対である発癌作用と制癌作用が同様な反応形式でおこるということは非常に強くわれわれの興味を惹く。したがって求核的試薬に対して強い反応性をもつ化合物は発癌活性および制癌活性を有する可能性がある。この観点よりすれば殺虫剤として知られている有機燐化合物たとえばパラオキソンやパラチオンおよびその関連化合物は発癌性あるいは制癌性を有する可能性があるであろう。事実さきにも少しふれたように Mendel らはパラオキソンは *in vitro* の実験で二十日ね

ずみの淋巴肉腫の癌細胞の成長を阻止したことをみいだしている。¹⁶⁰⁾

上述のように物質の発癌および制癌作用は体内の求核的な基とこの化合物の活性な領域との相互作用と関連があるように思える。しかしながらこの相反する両作用における体内の活性位置が一致している必然性はない。現段階においては体内での両作用の活性中心が同じであるか否かを議論するのは大変困難である。しかしとにかくこの両作用においてその反応の型が同じであることは注目し得る。この場合当然次の疑問が生じてくる。すなわち反応の型が同じであるのにどうして同一の分子が反対の生理的作用である発癌作用と制癌作用をもつのであろうかと、この逆説的な質問に対する正しい解答は発癌過程の機構が解明されない限り与えられないだろう。しかしこのことになった二つの作用における相違は Haddow¹⁴⁹⁾や Warburg¹⁶⁶⁾らによって指摘されているように質的なものよりも量的なものであろうと考えられる。事実ある化合物を長期間にわたって少量ずつ実験動物に投与すると発癌作用を示すのに対して、これを大量一時に与えると制癌作用を示す傾向がある。このことは放射線あるいは大部分のアルキル化剤および他のいくつかの化合物においてもみとめられることである。これらの事実からわれわれはこの発癌および制癌作用の領域をその化合物の求核的試薬に対する反応性の大小によって分類しようと試みた。それを図示すると図 2. のようになる。この図において横軸は求核的反応性の尺度を示し左から右へいくにつれて大きくなる。この図で A から C までの範囲は発癌領域であり、この A と C が発癌性の求核的反応性の下限と上限の閾値をあらわしている。発癌性物質の大部分がこの領域に入るものと思われる。つぎに B を制癌作用における求核的反応性の下限とすると、制癌領域は一部発癌領域と重なる。この重なった領域 B-C は同一の分子が発癌作用と制癌作用という一見相反した

容性と深い関係がある。したがってこれらのエネルギー準位はそれぞれ求電子的（電子不足），求核的（電子過剰）な基に対する反応性の尺度となる。すなわち最低空準位の軌道が低いほどその化合物の電子親和力は大きくなって電子を受けとり易くなり，また最高被占準位は高いほどその分子のイオン化ポテンシャルは小さくなって電子をだし易くなる。これらの関係を図3.に示す。

図3. 最高被占準位および最低空準位の図



(I) (I') (II) (III) は電子状態によって分類された化合物の群
線 a - b はベンゼンの炭素のクーロン積分

分子をそのエネルギー準位にしたがって図3.に示すように I, I', II, III 類に分類する。II 類の最低空準位は I 類のそれよりも低くしたがって II 類の化合物は I 類より求核的試薬に対する反応性が大きい。また III 類の化合物はその最低空準位がベンゼンにおける炭素原子のエネルギー準位より低いので極めて大きい求核的反応性を有することが期待される。厳密に化学反応性を論ずる場合はその考えている化合物の反応位置における電子分布を考慮しなければならないことはいうまでもなからう。しかし反応性を大雑把

に評価する場合は、一般に分子軌道のエネルギー準位によって議論することができる。Ⅰ類に属する化合物としては例えばベンゼンやナフタリンおよび極性のそんなに大きくない置換基をもつこれらの誘導体がある。3, 4-ベンズビレンや1, 2, 5, 6-ジベンズアントラセンのような多縮合核芳香族化合物の最低空準位はベンゼンやナフタリンのそれと比してはるかに下にある。よってこれらの化合物はⅠ類として分類され得る。つぎにⅡ類の最低空準位のエネルギーはⅠ類のよりも低く、このⅡ類に属する化合物としてはⅠ類あるいはⅠ'にニトロ基のようなかなり強い電子吸引性の基がついた誘導体がある。またⅡ類はアクリジン、フェナジン、カルバゾールのような異環芳香族化合物も含む。すなわちこれらの化合物は炭素原子のかわりにより電気陰性度の大きい原子たとえば窒素原子によっておきかえられているのでこの化合物の最低空準位は低くなりしたがって求核反応性は増加するのである。いろいろなプリンやプテリジン誘導体、ニトロキノリン誘導体もまたこのⅡ類に属している。このことからこれらの化合物の制癌作用はその化合物の示す求核的試薬に対する大きい反応性に由来すると考えることもできよう。これに関連して Pullman によって提唱された考えは興味深い。¹⁶⁷⁾ 彼は葉酸の制癌性がそのプテリジン環の電子受容性と関連があると述べている。彼の考えは著者らのとは一致しないが、代謝拮抗物質と生体内の活性中心の間で生ずる電荷移動の方向がわれわれのそれと一致していることは注目すべきことであろう。

最低空準位のエネルギーがベンゼンの炭素原子のエネルギー準位に近いかまたはそれより低い化合物はⅢ類として分類される。キノン類およびその誘導体は殆んどこのⅢ類に属する。分子軌道法の立場から考察するとたしかにキノン類とその誘導体は求核的

試薬に対して非常に反応し易いという結論が導かれ、実験事実とよく一致する。フルベンおよびその誘導体もこの類に属するので、求核的試薬に対する非常に大きい反応性をもっており、したがって制癌性を有する可能性が充分にある。

上述したことからさきにも少しふれたように著者らは「制癌剤を得る一つの方法は求核的試薬に対して非常に大きい反応性を有する化合物を合成し検査することである」という結論を得た。

第5節 キノン構造と制癌性

第4節において述べたように制癌性物質としてもっとも有望なものはキノンの誘導体であろう。この化合物はさきほども述べたように求核的反応性が大きい。このキノンの誘導体のあるものは事実制癌性を有することが知られている。すなわち Powell は、二十日ねずみの Twort 癌腫に対してナフトキノンおよびアントラキノンが制癌性をもっていることを報告している。¹⁶⁸⁾ Badger らは芳香族炭化水素のいくつかのキノン誘導体、たとえば 3, 4, 8, 9-ジベンゾピレン-5, 10-キノン(I), 3, 4, 9, 10-ジベンゾ-5, 8-キノン(II)等は Walker 癌腫 256 の成長を抑制することをみいだした。¹⁶⁹⁾ 多縮合核芳香族化合物のキノン誘導体のうち 4-メチルベンズアンスロン(III)とベンズアンスロン-4-アルデヒド(IV)は制癌性を有することが知られている。他方アロメゾナフトジアンスロン(V)とイソジベンズアンスロン(VI)は 8乃至9個のベンゼン核を有するが制癌性はない。これらの化合物が腫瘍の成長を抑制する能力のないのはおそらくその立体障害と生体における活性な部分への滲透が困難なことによると思われる。

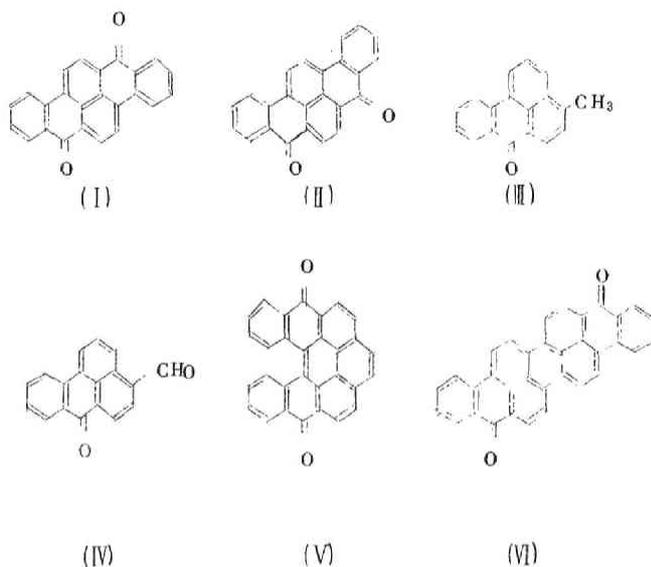
この観点よりすれば制癌剤を検索する範囲は多くとも6乃至7

個のベンゼン環をもつ化合物に限定してもよいだろう。

Berenblum と Schoental¹⁷⁰⁾

は、3, 4-ベンズピレンの二十日ねずみおよびねずみにおける代謝機構を研究して2個の代謝産物すなわち 8-ヒドロキシ-3,

図 4. いろいろなキノン化合物



4-ベンズピレンと3, 4-ベンズピレン-5, 8-キノンを遊離した。そしてこの後者が腫瘍を形成しないという事実から彼等は次の推論をくだした。すなわちキノン誘導体は多分3, 4-ベンズピレンによる腫瘍の生成の機構には含まれないだろうが、腫瘍の成長の抑制およびホルモン作用に関連していると考えた。Domagk は TEM, ナイトロジェンマスタード, 2, 5-ビスエチレンジミノベンズキノンの Ehrlich 癌腫および吉田肉腫への抑制作用を比較研究してキノン誘導体が他のものよりも強力な抑制作用を示すことをあきらかにした。¹⁷¹⁾ またこのキノン誘導体は二十日ねずみおよびねずみに接種された広範囲な種々の腫瘍、たとえば Crocker 肉腫 180, Ehrlich 癌腫, 腺癌腫 EO771, Walker 癌肉腫 256, Flexner-Jobling 癌腫について強力な抑制作用を有することが Loustalot らによってあきらかにされた。¹⁷²⁾ Nosek と

Bartek はベンゾキノンがねずみ体内の Walker の伝染性腫瘍の成長におよぼす抑制作用について報告している。¹⁷³⁾ 酒井らは広範囲にキノン誘導体を網羅してその制癌活性をしらべて Ehrlich 腹水癌腫に対して 2-メチルチオナフトキノンおよび 2, 3-ジメチルチオナフトキノン誘導体が活性を有することを報告している。¹⁷⁴⁾ また最近高野らも二十日ねずみにおける腹水および固形腫瘍にこれらの化合物が制癌性を有することをあきらかにした。¹⁷⁵⁾

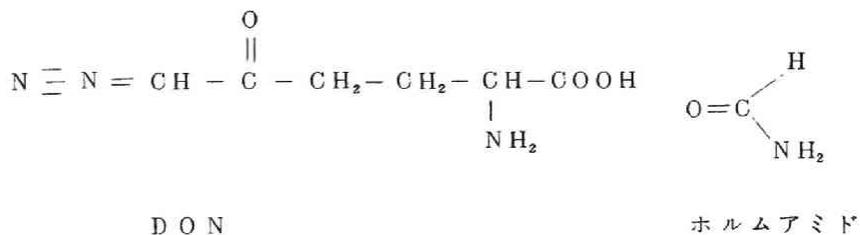
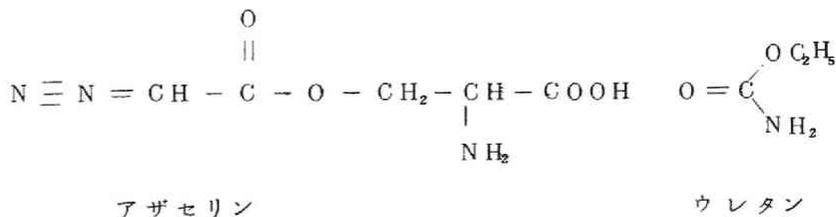
9, 10-フェナントラキノンの以下に述べる二十日ねずみ中の腫瘍に対する制癌作用は Powell によって示されている。¹⁷⁶⁾ すなわち A 系の二十日ねずみの癌腫 63, A 系の二十日ねずみの繊維腺肉腫, CBA 二十日ねずみの紡錘細胞の腫瘍および鱗状細胞の癌腫, R II, 二十日ねずみの乳腺癌腫と A および R III, 二十日ねずみの自然発生の乳腫瘍などである。

この著者らの提唱に関連して最近非常に強力な制癌剤であるマイトマイシンが加水分解によってキノン構造を与えるという事実がみいだされているのは興味深い。¹⁷⁷⁾ また発癌および制癌両作用を有するアクチノマイシンはその染料構造の部分にキノン構造を有していることは注目すべきことである。

他に求核的試薬に対して反応性に富む化合物としてはフェニルフォスフェートおよびカルバメイト化合物がある。これらの化合物は各々求核的な基によって容易に攻撃される隣原子・炭素原子をもっている。パラオキソンおよびその関連化合物, またウレタン誘導体の制癌活性は上述した反応性にとむ原子あるいは基によるものであろう。アザセリンと DON は 16000 個の検索された化合物中で肉腫 180 に対してもっとも強力な制癌性を有することが報告されている。¹⁷⁸⁾ 著者らの仮説によればこれらの化合物の活性は求核的試薬に対して反応性にとむ炭素原子に起因するも

のと考えられる。同様な見解によってウレタンおよびホルムアミドの制癌作用も解釈することができる。

図 5. 種々の制癌化合物



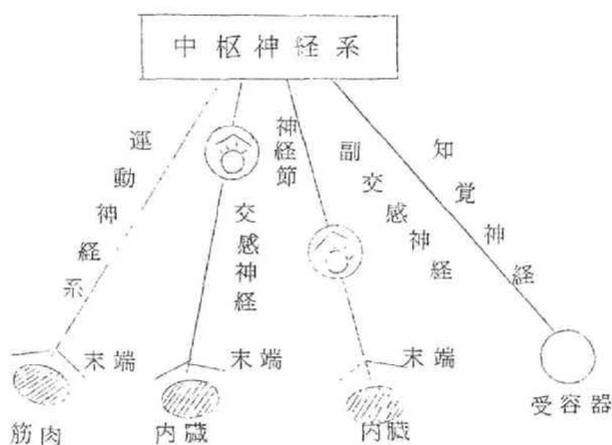
さらにニク中のアリシンが制癌性であることも面白い。^{179, 180)}
 この化合物は *in vivo* で SH 基のような求核的試薬と反応することがあきらかにされている。したがってこの化合物の生化学作用はこの反応性となんらかの関連を有するものと思われる。この事実は生体内における求核的な基が細胞の成長の調節になんらかの関連があるという著者らの見解と合致するものである。

第7章 フェニルエーテルコリンの電子状態と薬理作用

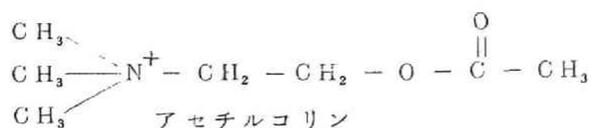
第1節 序 論

神経が興奮を伝える場合、神経節のところあるいは神経末端と内臓をつなぐところでは神経細胞がつながっていないので通常用いられる意味での興奮伝達，すなわち細胞膜を通じての興奮伝達はできず，transmitter とよばれる分子が興奮伝達の役割をはたす（図1.参照）。

図1. 神経系の系統図

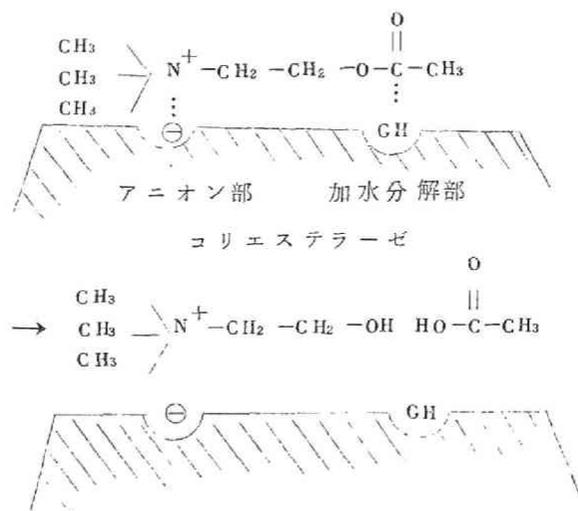


この transmitter として確認されているものの一つにアセチルコリンがある。アセチルコリンがどのような機構で興奮の伝達に



関与するかという問題はいろいろ研究され、また有力な仮説も提出されているが、まだ万人を納得させるものはない。しかし神経末端から分泌されたアセチルコリンを図2のように加水分解するコリンエステラーゼという酵素がこの興奮伝達に重要な役割を果たしていることは確実とされている。コリンエステラーゼについ

図2. コリンエステラーゼによるアセチルコリンの加水分解

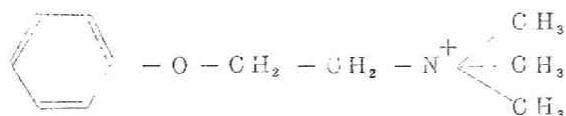


ては Wilson らの広汎な研究がなされ、図2のようにアニオン部と加水分解部 (Esteratic site) の二つの活性中心をもつことが明らかにされている。アニオン部としてはカルボキシル基が考えられ、これがアセチルコリンの N⁺ の位置と相互作用をし、また加水分解部としては求核的活性中心をもつヒスチジンを取りあげ、これがエステル結合の炭素原子と反応するものと考えられている。一方自律神経系を通じて作用する薬物はアセチルコリンに類似した構造をもつものが多く、またアセチルコリン自体、血圧降下の

薬理作用をもっている。

上述した事実よりある化合物の薬理作用の発現にはアセチルコリンがコリエステラーゼによって加水分解される場合と類似の機構をもっているという考えがある。すなわちある化合物はコリンエステラーゼに類似した Chemo-receptor というものと、アセチルコリンがコリンエステラーゼと結合する場合と同様な形式で結合することによってその作用をあらわすとするのである。この Chemo-receptor はコリンエステラーゼのように実際とり出されてはいないが、構造としてはコリンエステラーゼに非常によく類似し、やはり求核的活性中心としての加水分解部とアニオン部をもつと考えられている。

フェニルエーテルコリンおよびその誘導体は血圧上昇作用を有



フェニルエーテルコリン

するが、この化合物についてもその薬理作用の発現には上に述べたのと同様の機構が考えられている。またこのフェニルエーテルコリンのベンゼン環に種々の置換基がついた場合その薬理作用は大きく変化する。そこで著者らはこの置換基による電子状態の変化を検討して薬理作用との関連すなわち Chemo-receptor との相互作用との関係について考察した。¹⁸¹⁾ その結果フェニルエーテルコリンのある特定の位置と Chemo-receptor の加水分解部およびアニオン部との相互作用がその薬理作用の発現に重要な役割を果たしているという結論を得た。

第 2 節 フェニルエーテルコリンおよびその誘導体の電子状態とニコチン様活性（血圧上昇作用）

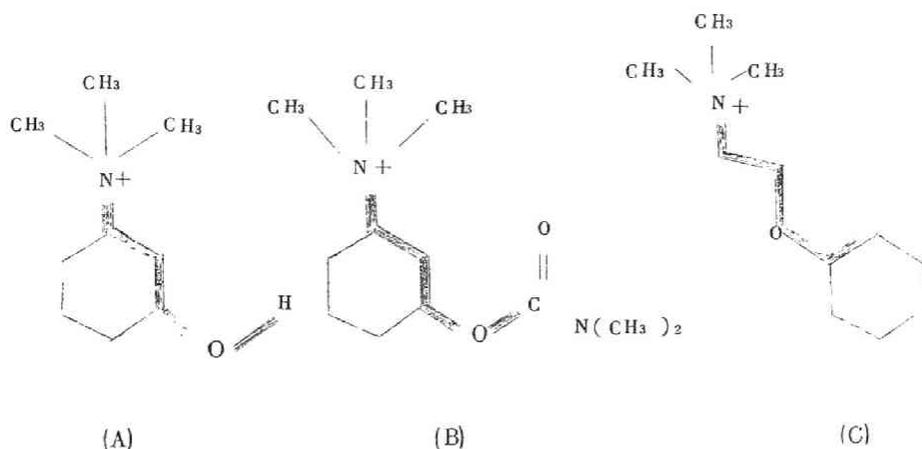
前節にも少しふれたようにフェニルエーテルコリンおよびその核置換された誘導体の血圧上昇作用はその置換基の種類と位置に大きく影響される。このことに注目して著者らは種々の置換基のついた化合物の電子状態を計算してその薬理作用との関連について考察を加えた。すなわちフェニルエーテルの部分の全位置の反応性指数を求めて、ニコチン様活性と比較した結果エーテルの酸素原子の位置の求電子的反応に対するフロンティア電子密度 $f_{oxy}^{(E)}$ およびフェニル基のオルトの位置の求核的反応に対する Superdelocalizability ($S_o^{(N)}$) がニコチン様活性と密接なる関連を有することをみいだした（表 1. 参照）。この事実はこれらの

表 1. フェニルエーテルコリン誘導体の反応性指数とニコチン様活性

R-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₃ ·Br R	オルト位置の $S_o^{(N)}$	エーテルの酸素 位置の正電荷	アトロピン投与 猫の血圧上昇比	
			副腎結紮前	副腎結紮後
3.5-ジブロモフェニル	0.952	0.179	3.37	2.68
メタブロモフェニル	0.938	0.179	3.70	2.58
メタクロロフェニル	0.931	0.180	2.20	1.92
フェニル	0.911	0.180	1.00	1.00
メタトリイル	0.847	0.179	13.1	13.5
パラクロロフェニル	0.911	0.186	10.4	10.1
3.5-キシリイル	0.811	0.179	5.2	5.2
パラトリイル	0.915	0.165	0.4	0.47

化合物がその活性な位置すなわちエーテルの酸素およびオルトの位置において Chemoreceptor の求電子のおよび求核的な基とそれぞれ相互作用し、これがこの薬理作用の発現に重要な意味を有するのではないかと考えられる。Wilson と Quan はコリンエステラーゼによるアセチルコリンの加水分解に関するフェニルトリメチルアンモニウムの誘導体の阻害作用に関する研究をおこなって、その阻害作用の発現には立体的な条件が非常に重要な因子であるという結論を得た。¹⁸²⁾ 3-ヒドロキシ誘導体(図3.A)および3-ジメチルカルバモイルオキシ誘導体(図3.B)は強い

図3. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(AとB)とフェニルエーテルコリン(C)の立体的な類似性



阻害作用を有することが報告されている。よってこれらの化合物は酵素と高度な分子的相補性を有すると考えられている。図3.において示したようにこれら二つの化合物は立体的にフェニルエーテルコリンと非常に類似していることがわかる(図3.の各分子の太線の部分)。Wilson と Quan は図3.Aの分子に対しては水素

結合による酵素との相互作用を仮定した B の分子では共有結合を示唆している。もしもこの結合に関する仮定が正しいとすれば図 3 の A におけるプロトンおよび B におけるカルバミン酸の部分の炭素原子は求電子的性質をもつと考えられるから当然酵素中の反応位置は求核的に働くと考えられる。図 3 の C におけるオルトの位置は立体的には図 3 の A のプロトン，B においてはカルバミン酸の部分の炭素に対応する。しかもこのオルトの位置における求核的な基との反応性指数 $S_0^{(N)}$ の値がこの薬理作用と良好なる並行関係を示すことは非常に興味深いことである。現段階においてはどのような求核的および求電子的な基が各々オルトの位置およびエーテルの酸素と相互作用しているかを決めるには実験的事実が少なくて困難である。これに関連して Wilson と Bergmann は求核的な基として考えられるものに加水分解部ではイミダゾール基やチロシル基があると述べている¹⁸³⁾ のはフェニルエーテルコリンの求核的な基との相互作用について一つの示唆を与えるものといえよう。したがって多分カルバミン酸の炭素はイミダゾール基あるいはそれと類似の基と相互作用しエーテルの酸素はチロシル基のプロトンの受容体になるものと考えられる。これが $S_0^{(N)}$ および $f_{oxy}^{(M)}$ の値がフェニルエーテルコリンおよびその誘導体の薬理作用と並行関係を有する原因に関連するものではなからうか。

表 1. において p-クロロおよび p-トリル化合物の $S_0^{(N)}$ の値はその生化学的活性に比して少し大きすぎる。この場合植物生長素性物質のホルモン活性の場合との類推が許されるとすれば¹³⁰⁾ パラの位置に置換基を導入することは薬理作用の発現には好ましからざる影響を与えることが期待される。また表 1. の第 4 欄にエーテルの酸素の位置の正電荷が記載されている。3, 5-ジブromo, m-ブromo, 非置換, m-メチル, 3, 5-ジメチルフェニルエー

テルコリンの生物学的な活性は著るしく相違するにもかかわらず、O 原子位置の正電荷の値は殆んど変化しない。したがってエーテルの酸素の位置における電荷は生体内の薬理作用の発現には密接なる関連を有しないものと考えられる。

図 3. のフェニルエーテルコリンの太線の部分の存在することが薬理作用の発現に重要な役割を果すことは注目すべきことである。同様なことがアセチルコリンエステラーゼ阻害剤についても云い得る。すなわちアセチルコリンエステラーゼ阻害剤およびニコチン様活性をもつ殆んどの化合物が窒素原子に接続している 5 個の原子からなる鎖を有する。この立体的な条件は Ing によって提唱された「5 個の原子の鎖」の規則とよく似ている。¹⁸⁴⁾ 事実 4 個の原子あるいは 6 個の原子からなる鎖を有している分子の多くはニコチン様活性を示すけれどもこれらの化合物の活性は「5 個の原子の鎖」の規則が満たされている化合物の活性に比すれば小さい。さらに 3 個あるいは 7 個の原子からなる鎖をもっている化合物についてはそのニコチン様活性を報告した例は殆んどみあたらない。これらの事実から考えると空間的な配置という因子はそれが絶対的に活性を決定する因子とは云えないまでも非常に重要な因子であると考えられる。

第 8 章 防 黴 剤 の 電 子 状 態 と そ の 性 能

第 1 節 序 論

今日いわゆる防黴剤といわれているものは、大ざっぱに言って黴に対して三通りの作用を及ぼすものを総称している。すなわち黴を殺してしまうもの、また仮死状態におとし入れるもの、さらにはその繁殖力を奪うものである。今日防黴剤として知られているものには無機化合物としてボルドー液などの銅塩、硫黄華、硫化物等があり、有機化合物としてはアニリンやフェノール誘導体、異環芳香族炭化水素、キノン類、チオカルバメイト、およびこれらの化合物と金属とのキレート化合物等がある。

これらの化合物の防黴作用の機構に関しては現在のところ殆んど知られていない。Albert らは 8-ヒドロキシキノリンの防黴作用に関する研究をおこなってこの化合物の防黴作用の過程にはキレートの生成が含まれていると結論している。¹⁸⁵⁾ また池田は、1,4-ナフトキノン誘導体の還元電位と防黴活性の間に並行関係のあることをみいだした。¹⁸⁶⁾ 4-ニトロキノリン-N-オキシドおよびその関連化合物の防黴作用については岡林によって系統的な研究がなされ、その化合物の有する化学反応性と防黴作用の関連について考察が加えられている。¹⁸⁷⁾

この 4-ニトロキノリン-N-オキシドあるいはピリジン-N-オキシド誘導体の防黴作用発現の初期段階における反応機構を研究するために著者らはこれらの化合物の電子分布をもとめ、これにもとづいて反応性指数 Sr' と防黴作用との関連をしらべ、その結果 4-ニトロキノリン-N-オキシドにおいては 4 位置のニトロ基が体内の求核的試薬による攻撃をうけるのがこの化合物の防黴作用と

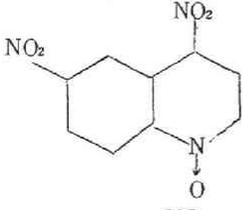
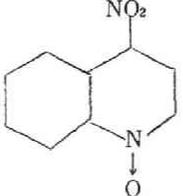
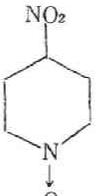
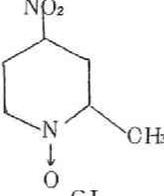
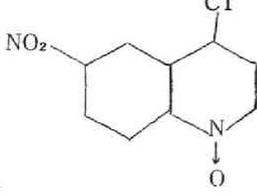
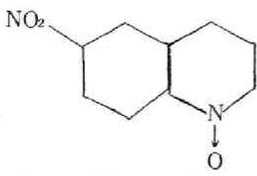
密接なる関連のあることをみいだした。

第 2 節 キノリン-N-オキシド，ピリジン-N-オキシド誘導体の電子状態と防黴活性

本章において著者らはニトロ基を含むキノリンあるいはピリジン-N-オキシド化合物について計算をおこなった。すなわち，4-ニトロキノリン-N-オキシド，6-ニトロキノリン-N-オキシド，4,6-ジニトロキノリン-N-オキシド，4-クロロ-6-ニトロキノリン-N-オキシド，4-ニトロピリジン-N-オキシド，4-ニトロピコリン-N-オキシドについて岡林によってなされた実験結果を理論的に解釈した。

これらのニトロ基を含む化合物においては化学反応の立場からみてもニトロ基が求核的試薬によって置換される反応がもっとも起り易いと考えられる。もしこの種の置換反応が生体内におけるこれらの化合物の防黴作用の発現に重要な役割を果すとすれば防黴活性は求核的試薬によって攻撃される位置の反応性指数の値と並行関係がなければならぬ。著者らの計算はこの仮定を支持する。すなわち分子内においてもっとも反応し易い位置での求核的反応に対する S_r' の値の大きさは表 1. にみられるように防黴活性と並行関係がみとめられる。この表における符号 +, - は発黴活性の場合と同じ意味である。この表において唯一つの例外は，4,6-ジニトロキノリン-N-オキシドであって，この化合物は大きい $S_r'(N)$ の値を有するにもかかわらず防黴活性はない。この実験と計算の不一致は次のように考えれば避けることができる。すなわち防黴作用が発現するためにはその化合物の反応性指数はある下限の閾値より大きくなければならないのは当然であるが，

表1. キノリンN-オキッド, ピリジンN-オキッド誘導体の
反応性指数と防黴活性

化 合 物	s' (N)	防 黴 活 性
	4.938(4)**	-
	3.113(4)	+++
	1.092(4)	++
	0.875(4)	+
	0.197(4)	+
	0.164(6)	-

他方ある上限の閾値よりも低くなければならないとするのである。このような解釈は生化学反応の理論的な研究においてはしばしばなされるものであって、たとえば多縮合核芳香族化合物やアゾ化合物の発癌作用についてもなされている。この考えをいかえれば4,6-ジニトロキノリン-N-オキシドの不活性は次のように考えるのがもっとも妥当であろう。すなわちこの化合物は非常に反応性に富んでいるのでこの化合物が防黴作用の発現に関連する反応をおこなう位置に到達するより前に黴の体内においていろいろな他の基と反応してしまいうので防黴作用を示し得ないと考えるのである。

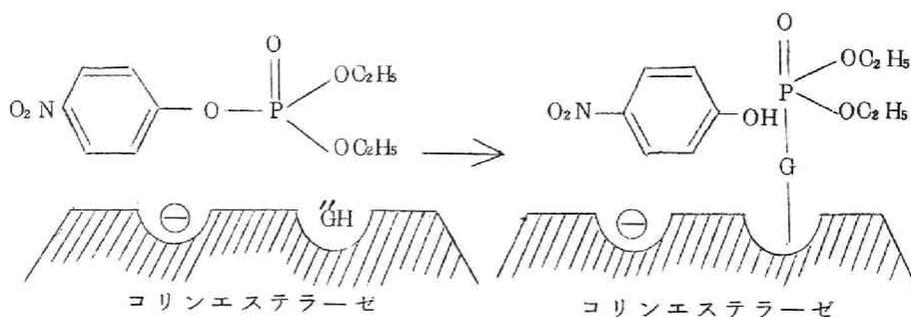
一方岡林らは *in vitro* の実験において4-ニトロキノリン-N-オキシドのニトロ基がシステインのSH基によって容易に置換され、またこの置換化合物は防黴作用を示さないことをみいだしている。¹²⁶⁾ この事実注目するとさきほど述べた計算結果と相まってニトロ基のついている炭素原子の位置における求核的置換反応のおこり易さはニトロ基を含んでいるキノリンおよびピリジン-N-オキシド化合物の防黴作用と関連を有する可能性が大きいといえよう。

第9章 パラチオンの電子状態と殺虫作用

第1節 序 論

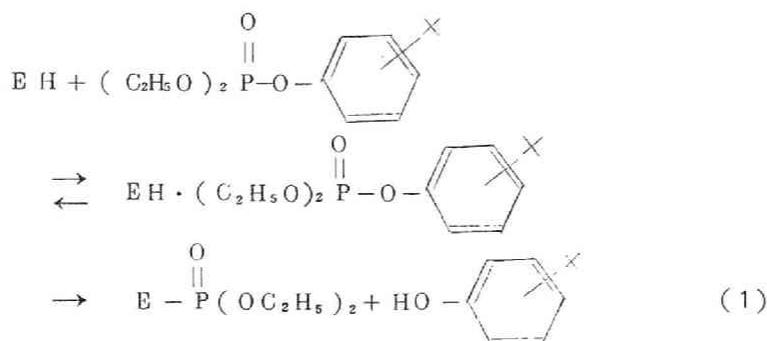
現在パラチオン，パラオキソン，TEPP 等の一連の有機りん製剤は強力な殺虫作用を有することがみいだされまた，使用されている。これらの化合物の昆虫あるいは人間に及ぼす毒性の発現の機構に関する研究は比較的詳細になされ生体内におけるコリンエステラーゼとの反応が関連していることがあきらかにされた。すなわち第7章でも述べたように動物体内においてはアセチルコリンがコリンエステラーゼによって加水分解されることが神経の興奮伝達になんらかの重要な役割を果している。ところがパラオキソンが体内に入るとコリンエステラーゼを攻撃してその加水分解部を塞いでしまう。したがってエステラーゼはアセチルコリンを加水分解できないので，興奮伝達が阻害され強い神経毒作用が現われる。¹⁸⁸⁾ (図1.参照)

図1. パラオキソンによるコリンエステラーゼ阻害



置換フェニルジエチル燐酸は昆虫に対する毒性，そのコリンエステラーゼ阻害力，さらにはその加水分解速度について詳細に研究され，これら各実験の結果は互いに並行関係を有することが知られている。^{188, 189)} すなわちこれらの化合物はコリンエステラーゼ阻害力が大きいほど，またその加水分解速度の大きいものほど昆虫に対する毒性は大きい。

さきほど少し述べたフェニルジエチル燐酸のコリンエステラーゼ阻害の機構については Aldridge らによって詳細に検討され次のような機構が提唱された。^{189~192)}



ここに EH は酵素をあらわしている。この (1) 式においては第二段階が律速段階と考えられている。この律速段階においてはまず求核的な基や原子が，燐酸塩の P-O 結合を攻撃するといわれている。この反応機構は燐酸塩の加水分解の機構とよく似ている。したがって燐酸塩による酵素阻害作用の強さは P-O 結合の不安定性と深い関連を有するといえよう。^{188, 189)} そして Aldridge は結合の強さを加水分解生成物のイオン化定数によって評価して強い酸性のフェノールを成分とするエステルは毒性が大きいという結論を得た。¹⁸⁹⁾ 彼の説によればパラオキシソンの毒性が大きいのは p-ニトロフェノールが強酸だからである。

燐酸塩とは対照的に非常に純度の高いパラチオンあるいはその

関連化合物すなわち置換フェニルジエチルチオ磷酸は酵素系の阻害力が非常に小さいことは興味深い。しかしこれらの化合物は生体内の組織で酸化されて対応する磷酸塩になり、それがコリンエステラーゼを攻撃するので *in vivo* では毒性を示すことがあきらかにされている。^{193, 194)}

本章においては著者らは一連の置換フェニルジエチル磷酸の電子状態を計算して理論的な立場からいままで述べた種々の実験結果の解釈に成功した。¹⁹⁵⁾ なお計算に用いたパラメーターは一括して表 1. に示してある。

表 1. 計算に用いたパラメーター

磷酸部分	$A_p = -1$			
	$A_{=O} = 2$	$I_{p=O} = 1$		
	$A_{=S} = 0.8$	$I_{p=S} = 0.85$		
	$A_{OC_2H_5} = 2$	$I_{p-OC_2H_5} = 0.6$		
	$A_{-O-} = 2$	$I_{p-O} = 0.6$		
置換基				
	ニトロ基	$A_N = 1$	$I_{C'-N} = 1$	$A_{C'} = 0.2$
		$A_O = 1.5$	$I_{N-O} = 1$	
	ホルミル基	$A_{=O} = 2$	$I_{C=O} = \sqrt{2}$	$A_C = 0.2$
	シアノ基	$A_{=N} = 1$	$I_{C=N} = 1$	$A_C = 0.1$
	クロル基	$A_{Cl} = 2$	$I_{C-Cl} = 0.8$	$A_{C'} = 0.5$
	メチル基	$A_{CH_3} = 3$	$I_{C-CH_3} = 0.7$	
	メトキシ基	$A_{OCH_3} = 2$	$I_{C-OCH_3} = 0.9$	
	ジメチルアミノ基	$A_{CH_3} = 3$	$I_{CH_3-N} = 0.7$	$A_{C'} = 0.1$
		$A_N = 1$	$I_{N-C'} = 1$	

ここにある原子 X のクーロン積分は $\alpha + A_X \beta$, X-Y の結合の共鳴積分は $I_{X-Y} \beta$ としてあらわす。C' は置換基に隣接している炭素をあらわす。

第 2 節 パラチオンおよびその関連化合物の電子状態とその殺虫作用

著者らは 15 個の置換フェニルジェチル燐酸の全ての位置の Superdelocalizability および電子密度を計算し、酵素阻害における中間体の生成は電子状態に大きな影響を与えないという前提のもとにこれらの計算値を実験結果と比較した。その結果燐原子の位置における求核的反応に対する Superdelocalizability の値がアルカリ加水分解の反応速度定数、したがってまたコリンエステラーゼ阻害力および殺虫作用の間に密接なる関連のあることがみいだされた(表 2. 参照)。燐原子の全 π 電子密度も同様な傾向を示すが、この値の差はもっとも大きいものでも 0.004 であって、この程度の相違で加水分解速度の値の大きな差を説明することは困難である。他の位置あるいは他の型の反応、すなわち、ラジカル的反応や求電子の反応に対する反応性指数の値についても生物活性との比較を行なったが、このようなきれいな相関関係は見いだされなかった。この結果から次のような結論が導き出せよう。すなわち燐酸塩のアルカリ加水分解においては水酸イオンの燐原子への攻撃が律速段階であって、P-O 結合の加水分解のされ易さは燐原子の反応性に直接関係する。そして酵素阻害作用と殺虫作用においては求核的な基、おそらくはコリンエステラーゼの加水分解部による加水分解反応が重要な寄与をするものと考えられる。

アセチルコリンの加水分解において重要な役割をはたすコリンエステラーゼのアニオン部と基質との相互作用もある種の燐酸塩についてはおこり得る可能性がある。そしてこのことがアルカリ加水分解における反応速度定数の大きさとコリンエステラーゼ阻

表 2.

置換フェニルジエチルリン酸の加水分解定数, コリンエステラーゼ
阻害力, 殺虫力とその反応性指数

置 換 基	(N) Sp	q_p 全 π 電子 密 度	加水分解定数 (min^{-1})	I ₅₀ (ハエのコリン) エステラーゼ)*	殺 虫 力
2,4-ジニトロ	1.132	0.278	5.7×10^{-3}	3.0×10^{-9}	+
o-ニトロ	1.120	0.279	(3×10^{-4})	5.0×10^{-8}	++
p-ニトロ	1.119	0.279	2.7×10^{-4}	2.6×10^{-8}	+++
p-ホルミル	1.106	0.279		1.5×10^{-7}	-
p-シアノ	1.106	0.280		1.3×10^{-7}	+++
2,4,6-トリクロロ	1.100	0.280	7.9×10^{-5}	6.0×10^{-9}	++
2,4-ジクロロ	1.100	0.280	4.8×10^{-5}	5.0×10^{-7}	+
o-クロロ	1.099	0.280	5.1×10^{-5}	2.0×10^{-5}	±
p-クロロ	1.099	0.280	3.2×10^{-5}	3.0×10^{-5}	±
非 置 換	1.097	0.281	9.2×10^{-5}	1.0×10^{-8}	-
m-ニトロ	1.097	0.281	9.8×10^{-5}	5.0×10^{-8}	++
p-メチル	1.097	0.281		1.0×10^{-3}	-
m-メトオキシ	1.096	0.281	8.9×10^{-6}	1.3×10^{-4}	-
p-メトオキシ	1.096	0.281		1.0×10^{-3}	-
p-ジメチルアミノ	1.094	0.282	1.9×10^{-6}	4.0×10^{-5}	+

* コリンエステラーゼの能力を 50% 減少させるに要する殺虫剤のモル濃度

害作用の強さの間の不一致の原因になる。というのは加水分解においては試薬は水酸基だけであり、補助的なアニオン部をもたないのに対し酵素阻害作用では両者の寄与が考えられるからである。しかしこの系列の化合物においてはアニオン部による相互作用はあまり重要でないと思われる。何故なら立体的に相互作用を生じ易い置換フェニル基のどの原子においてもさきに述べた不一致を合理的に説明し得る反応性指数の値をみだし得ないからである。

表 2. において、2, 4-ジニトロフェニル燐酸塩はその阻害力から考えられるよりも弱い毒性しか昆虫に与えない。これはこの化合物の反応性が大きすぎるために殺虫作用を発現するのに重要な部分にこの化合物が到達する前に化学的な変化をうけて加水分解されなくなっていると説明されている。¹⁸⁸⁾ この解釈は表 2. の Superdelocalizability の欄をみれば殺虫作用に有効な化合物の下限および上限の閾値が 1.20 および 1.25 であることから妥当である。P-ホルミルフェニル燐酸塩になぜ昆虫に対する毒性がないかは実験的に説明することができなかつたが、¹⁸⁸⁾ この理論的な取り扱いにおいても解釈するのは困難である。この化合物についてはなにか他の因子を考慮しなければならないだろう。

さらに燐酸塩とチオ燐酸塩の活性の顕著な相違を論ずるために著者らは一例として P-ニトロフェニルジエチルチオ燐酸の Superdelocalizability を計算した。その結果この化合物の燐原子の位置では 1.056 になることがわかった。この値を P-ニトロフェニルジエチル燐酸 (1.119) や、表 2. の他の燐酸塩 (1.132 ~ 1.094) の値と比較すればチオ燐酸塩が *in vitro* で酵素阻害作用をもたないことが容易にわかる。ニトロ基以外の置換基を有するチオ燐酸塩の殆んど大部分は P-ニトロフェニルチオ燐酸塩に比して反応性が小さいからこれらの化合物は不活性であることがよ

く理解できる。したがって体内においてチオ磷酸塩を磷酸塩に酸化することは求核的な攻撃に対する反応性を増すという重要な意味を持っている。

このフェニル磷酸塩のコリンエステラーゼ阻害作用およびその殺虫作用において求核的反應が重要な意味をもつこと、いふかえれば electron rich な基によって磷酸塩が攻撃されるということはさきに述べた発癌並に制癌作用^{109, 110, 121~124)} さらには防黴作用¹⁹⁶⁾ ニコチン様活性¹⁸¹⁾ における著者らの理論的な考察と関連して興味深く感じられる。すでに述べたようにこの強力な殺虫作用を示すパラオキソンはその反応型式の類似から期待されるように制癌作用を有している。このことは逆に云えば著者らのいままで展開してきた各種の生化学諸現象の根元となる反応型式が求核的であるという仮説に一つの支持を与えるものといえよう。

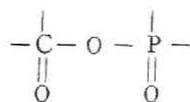
第10章 ATP等のいわゆる“高エネルギー”結合状態とその生化学作用

第1節 序 論

アデノシントリリン酸 (ATP) は *in vivo* の種々な生化学反応の過程において触媒として働くことが知られている。Kalckar¹⁹⁷⁾ と Lipman¹⁹⁸⁾ は ATP のリン酸の P~O 結合の加水分解によるエネルギー変化は通常の結合に比して著るしく大きいことをはじめて指摘した。したがって ATP のリン酸結合は“高エネルギー”結合とよばれて記号 P~O であらわされる。さらにほかにもアデノシンジリン酸 (ADP), ホスホエノールピルベート (PEP), アセチルリン酸 (ACP) などは高エネルギー結合を有する化合物と考えられている。¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾ しかしこれらの化合物は生体においては高エネルギー源としては殆んど用いられずこの点で ATP とは異なっている。¹⁹⁹⁾

最近 Podolsky と Morales は熱量の収支を求めて ATP の加水分解におけるエンタルピー変化はそれまで報告されていたものよりもかなり低く、通常のリン酸の場合と殆んど同程度であることをみいだした。²⁰⁰⁾ このことは Benzinger と Kitzinger²⁰¹⁾, Burton²⁰²⁾ によって支持されている。これらの結果よりいままゝでみとめられてきた ATP の役割に関する考えを修正する必要があるように思える。

Kalckar¹⁹⁷⁾ と Lipman¹⁹⁸⁾ は共鳴理論にもとづいてリン酸の高エネルギー結合について研究した。最近大鹿は量子化学的見地より ATP のリン酸結合は高エネルギー結合であると論じているが、この計算にはパラメータの取り方にかかなりあいまいな点を含む。²⁰³⁾ Grabe は



という系の電子分布を求め、真中の酸素原子のどちら側で結合が切れるかということ論じている。^{204, 205)} Pullmanらは自由エネルギーを加水分解前後の共鳴エネルギーの差、静電相互作用、加水分解生成物のイオン化エネルギー、ケト-エノール異性化エネルギー等の項に分けていろいろな高エネルギー結合の加水分解の自由エネルギーを求めている。²⁰⁶⁾

また福井らはパラメータによる計算の不確実性を除くために、リン原子のクーロン積分の値をいろいろ変えて加水分解前後の共鳴エネルギーの変化を単純LCAOMO法で求めて、いわゆる高エネルギー結合と通常の燐酸結合と比較した。その結果高エネルギー結合と通常のP-O結合のエネルギーとの差は殆んどないことを見いだした。また荷電分布やSuperdelocalizabilityも求めているがこれらについても通常の場合と大きな相違はなかった。²⁰⁷⁾

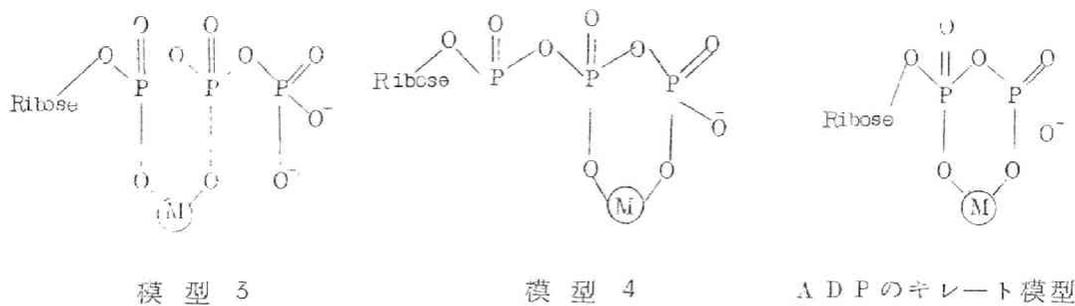
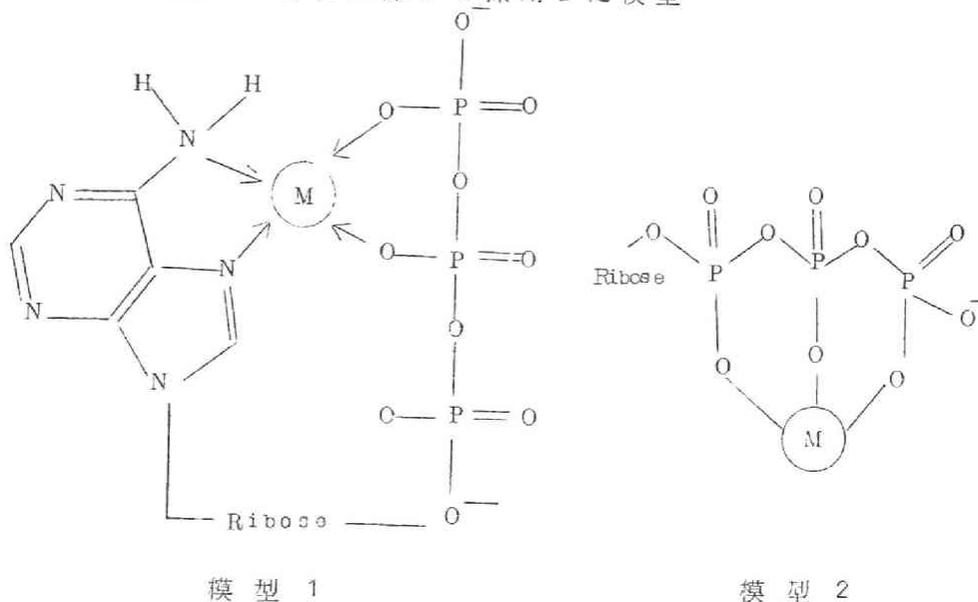
このことからATPの特異性についてはなにか他にその原因を求めねばならないと考えられる。この原因については燐酸部分のみでなくアデニン環との共役あるいは金属とのキレート形成など考慮する必要があると考えられる。このことについてはSzent-Györgyiをはじめ多くの研究者によって指摘され種々の模型も提出されている。したがって本章ではこれらの模型について共役安定化エネルギー、反応性指数の計算を行ない、各模型についてこれが相互作用のない場合に比してどのようにかわるか、又それがATPの生物学的活性とどのような関連をもつかについて考察を行なった。²⁰⁸⁾

第2節 ATPの生体内における特異性と金属キレート模型

序論で述べたようにATPの生体内の特異性は金属キレート模型を考慮する必要があると思われる。著者は図1に示した4個の

模型を採用した。

図 1 計算に際して採用した模型



Ⓜはキレートをつくる金属をあらわす

このうち模型 1 は磷酸部分とアデニン部分がなにかある金属を
 間にはさんで共役したものである。この模型は 1957 年に
 Szent-Györgyi によって提出されたものであるが、²⁰⁹⁾ それ以前
 にもすでに 1956 年 Lonedahl と James²¹⁰⁾ が旋光分散の実験から

予想していたものであり、また μ_{pp} は赤外吸収スペクトルの実験結果からこのようなアデニン部分と燐酸部分との共役を考えている。²¹⁾

模型 2, 3, 4 は燐酸部分のみと金属とのキレート形成を考えたものであり、このうち模型 2 は 1962 年 Khan らにより提出されたものである。²¹²⁾ 模型 3, 4 は模型 1 以外の可能なキレート化合物として著者らにより採用されたものである。

以上 4 つの模型のうちどの模型が実際に体内で起っている反応に対応するかはもちろん現在の段階で決定的にいうことはできない。したがって著者らはこれら 4 つの模型についての反応性指数と、ATP に関する諸種の実験とくに ATP の酵素的加水分解の結果とを比較することによって各模型の妥当性を論ずるとともに ATP の体内での反応様式についての知見を得ることを試みた。

なお計算に際してはさきに福井らによって得られた結果との対応をみるために同じパラメータを用いた。それを表 1 に示す。

表 1 計算に用いたパラメータ

燐酸部分

$$\begin{aligned} a_{=O} &= 2.0 & i_{p-O} &= 0.6 \\ a_{-O} &= 0.5 \\ a_{-O} &= 2.0 \\ a_{-P} &= -1.0 \end{aligned}$$

他の部分

$$\begin{aligned} a_{=O} &= 2.0 & a_{C'} &= 0.2 & i_{C=O} &= \sqrt{2} \\ a_{-OH} &= 0.5 & & & i_{C-OH} &= 0.6 \\ a_{-CH_3} &= 3.0 & a_{C'} &= -0.1 & i_{C-CH_3} &= 1 \\ a_M &= 1.0 \text{ (他に } -3.0, -1.0, 3.0 \text{)} & i_{C-O} &= 0.4 & i_{M-N} &= 0.4 \end{aligned}$$

ここにある原子 X のクーロン積分を $\alpha_X = a + a_X \beta$ また原子 X と Y の間の共鳴積分を $\beta_{X-Y} = i_{X-Y} \beta$ とあらわしたものである。また C' は置換基に隣接している炭素をあらわす。

また燐原子の軌道は d^3s 混成軌道を考えまた金属イオンの軌道は一般に金属の種類によって異なり明確には決められないので、漠然と π 電子系と共役し得る軌道考えた。そしてそのクーロン積分は通常の金属イオン*の第一および第二イオン化ポテンシャルの値から $\alpha + \beta$ と定めた。このパラメータのとり方で絶対値は多少変化するかもしれないが、さきになされた福井らの研究²⁰⁷⁾によって明らかのようにその差は小さく、特に相対的な比較の場合には殆んど問題にならないと考えられる。しかし一応簡単な模型についてパラメータの値を変えたときの反応性指数の値を求めて比較した。

各模型についての計算結果を表 2, 3, 4 に示す。ATP は求核的な基によって攻撃されることが知られているので表 2 に ATP の各燐原子位置の Superdelocalizability $S_p^{(N)}$ の値を示し、表 3 には燐原子位置の π 電子密度、表 4 には各模型についての共役安定化エネルギーを示す。P₁, P₂, P₃ はそれぞれ ATP についてはリホーズに近い方から 1, 2, 3 と仮りに名づけ、また ADP についてはリボーズに近い方から P₁, P₂ とした。

燐酸部分のみ考慮した計算では P₂ 位置の $S_p^{(N)}$ が P₁, P₃ のそれより大きく、求核的基の攻撃に対してこの位置がもっとも反応性に富んでいるということがみいだされていたが、燐酸部分とアデニンとの共役あるいは金属キレートを考える本章の模型によると表 2 のように模型 1, 2, 4 についてはすべて P₁ あるいは P₃ 位置の $S_p^{(N)}$ が大きく求核的な攻撃に対してこれらの位置が P₂ よりも攻撃され易いことを示している。ただし模型 3 については P₂ 位置がより反応性に富む。ところで実験的には ATP の酵素的切

* Szent-Gyorgyi は金属として M_g^{++} を考えている。

表2 求核的試薬に対する燐原子位置の
Superdelocalizability ($S_P^{(N)}$)

化 合 物	$S_{P_1}^{(N)}$	$S_{P_2}^{(N)}$	$S_{P_3}^{(N)}$
A D P (燐酸部分のみ)	1.182	1.099	/
A D P $\alpha_M = \alpha + \beta$ キレート模型 $\alpha_M = \alpha - \beta$	1.094 1.100	1.180 1.188	/
A T P (燐酸部分のみ)	1.183	1.191	1.099
A T P $\alpha_M = \alpha + \beta$ (模型1)	1.182	1.101	1.180
A T P $\alpha_M = \alpha + 3\beta$ (模型2) $\alpha_M = \alpha + \beta$ $\alpha_M = \alpha - \beta$ $\alpha_M = \alpha - 3\beta$	1.094 1.093 1.100 1.097	1.102 1.101 1.106 1.104	1.181 1.180 1.188 1.184
A T P $\alpha_M = \alpha + \beta$ (模型3) $\alpha_M = \alpha - \beta$	1.093 1.100	1.100 1.107	1.098 1.099
A T P $\alpha_M = \alpha + \beta$ (模型4) $\alpha_M = \alpha - \beta$	1.182 1.182	1.101 1.108	1.180 1.188

* $\alpha_M = \alpha + \beta$, $\alpha + 3\beta$ のときは金属は2個電子を共役に参加させ
 $\alpha_M = \alpha - \beta$, $\alpha - 3\beta$ のときは電子を供給しないとした。

表 3 燐原子位置の全 π 電子密度

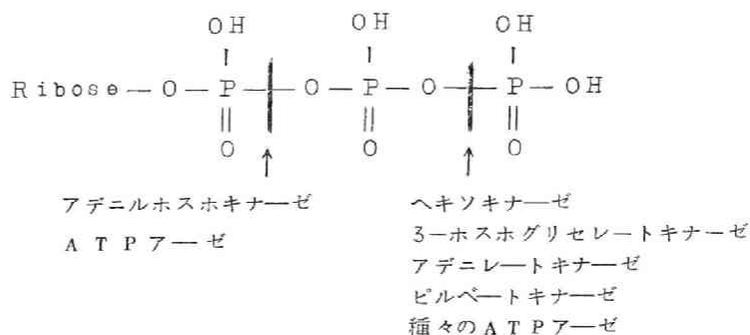
化 合 物	$S_{P_1}^{(N)}$	$S_{P_2}^{(N)}$	$S_{P_3}^{(N)}$
A D P (燐酸部分のみ)			
A D P $\alpha_M = \alpha + \beta$	0.279	0.272	
キレート模型 $\alpha_M = \alpha - \beta$	0.276	0.268	
A T P (燐酸部分のみ)	0.269	0.268	0.329
A T P (模型1) $\alpha_M = \alpha + \beta$	0.270	0.277	0.272
A T P (模型2) $\alpha_M = \alpha + 3\beta$	0.278	0.276	0.270
$\alpha_M = \alpha + \beta$	0.279	0.277	0.272
$\alpha_M = \alpha - \beta$	0.276	0.275	0.268
$\alpha_M = \alpha - 3\beta$	0.277	0.275	0.269
A T P (模型3) $\alpha_M = \alpha + \beta$	0.279	0.278	0.329
$\alpha_M = \alpha - \beta$	0.276	0.275	0.329
A T P (模型4) $\alpha_M = \alpha + \beta$	0.269	0.277	0.272
$\alpha_M = \alpha - \beta$	0.269	0.274	0.268

表 4 各模型のキレート生成による安定化エネルギー

化 合 物	安定化エネルギー
A D P $\alpha_M = \alpha + \beta$	3.6091β
$\alpha_M = \alpha - \beta$	3.8004β
A T P (模型1) $\alpha_M = \alpha + \beta$	7.8904β
A T P (模型2) $\alpha_M = \alpha + 3\beta$	9.3265β
$\alpha_M = \alpha + \beta$	9.3304β
$\alpha_M = \alpha - \beta$	9.6136β
$\alpha_M = \alpha - 3\beta$	9.5034β
A T P (模型3) $\alpha_M = \alpha + \beta$	2.4423β
$\alpha_M = \alpha - \beta$	2.6341β
A T P (模型4) $\alpha_M = \alpha + \beta$	1.1095β
$\alpha_M = \alpha - \beta$	1.3007β

断はアデニルホスホキナーゼ，ATPアーゼについては P_1 の位置で，ヘキソキナーゼ，3-ホスホグリセレートキナーゼ，アデニレートキナーゼ，ピルベートキナーゼ，種々のATPアーゼについては P_2 位置で起ることが明らかにされており（図2参照）， P_3 では殆んど切断は起らないといわれている。²¹³⁾

図2 ATPの酵素的加水分解における切断位置



全く同様の結論は表3をみても明らかのように全 π 電子密度を反応性指数として採用する場合にも得られる上に，キレート金属原子位置のクーロン積分の値を種々変えた場合にも同じ結論が得られるので，上述の結論はかなり普遍性をもつものと考えてよからう。したがってATPの切断位置の特異性，すなわち1，3位置のみが切れるということは磷酸部分のみを考慮した計算からは説明することはできないが，アデニンとの共役や金属とのキレートを考えることによってよく説明できることがわかる。

このようにして反応位置が P_3 ないし P_2 に起って P_1 には殆んど起らないというATPの切断位置の特異性は以上のようなキレートないしアデニンとの共役を考えるとよく説明できることがわかるが，酵素の特異性すなわちアデニルホスホキナーゼはもっぱら P_1 を攻撃し，ヘキソキナーゼなどは P_2 位置で切断を起すという点についてはATPの反応性のみでなく，酵素との立体的

相互関係も大きくきいていると考えられるので容易に速断することはできない。しかし一応 ATP の反応性のみに注目すれば R_2 で切れる酵素反応は模型 2 に対応していることが表 1, 2 の値から察することができる。

なお模型 3 は金属キレート考えたにも拘らず R_2 位置が反応性最大であり、実験結果と一致しない。したがって模型 3 は生体内で存在する可能性の大きい形として考えるには不適當なものとなしてよいだろう。なぜ模型 3 が実際実現されないかについてははっきりした理由をあげることにはできないが、ただ模型 1, 2, 4 がすべて ATP に特有の模型であるのに対して模型 3 は ADP についても考えることのできる形であり必ずしも ATP 特有のものでない点は一応注目すべきことと思われる。これは ATP と同じく ADP も *in vitro* で高エネルギー結合をもつにもかかわらず、なぜ生体内では ATP のみが特異的に使われるかということとも関連して興味のあることといえる。なぜなら模型 1, 2, 4 型の形成が酵素反応において必要な段階であると仮定すれば、このような模型をつくることのできない ADP は当然酵素反応で特異的な役割を果すことにはできないということになる。したがってこれらの模型の考察はなぜ ATP のみが体内で特異的に使用されるかということについて一つの手がかりを与えるものといえる。

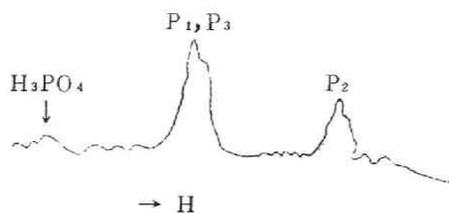
つぎにこれらの模型において金属とのキレート生成による安定化エネルギーを求めて表 4 に示してあるが、この結果をみると ATP の模型 4 は模型 3 に比して安定化エネルギーは小さい。また模型 3 はそれに対応する ADP の模型と比較すると ADP の方がキレートをつくりやすいという結果を示している。この結果からみても模型 3 による金属キレートの生成によって ATP の特異性を説明することは困難であることがわかる。この結果は金属の共

役に参加する軌道のクーロン積分をかえても殆んど影響をうけない。したがってこの結果もかなり普遍的なものといえよう。また模型1と模型2の安定化エネルギーは模型3, 4に比してかなり大きい。金属とATPの酸素等との間の共鳴積分がすべての模型において全く等しいとにおいて得られたこの計算結果にそのまま絶対的な信頼性をおくことはもちろんできないが、一応この結果をみとめれば安定化エネルギーの立場からは模型1, 2がもっとも考え易いといえることができる。

なおこゝではATPのNMRについて若干の考察を加えてみる。ATPのNMRについての研究はまだ緒についたばかりであり、定量的な議論をなすには実験的データが不充分であるが定性的にはかなりくわしく知られている。

CohnらはATPの3個の燐原子の化学シフトを測定しATPのNa塩について図3の如きスペクトルを得ている。²¹³⁾

図3 ATP Na塩のNMRスペクトル



そして無機のポリ燐酸の高分解能NMRスペクトルから燐原子の同定をおこない、一番高磁場側の吸収がP₂であり、低磁場側の吸収はP₁とP₃が重なっているものであるとしている。このように両端の2個の燐原子の吸収が全く同じ位置にできる事実を説明するのにCohnらは酵素的切断がP₁, P₃の位置でおこる事実と対応させ、

両者の周囲の電子分布の状態が同一であるからとしている。また E_2 がより高磁場で吸収のスペクトルを与えることはこれがより大きく遮蔽されていることを意味し周囲の π 電子のみに注目すれば E_2 の電子密度がもっとも大となることが期待されることになる。しかし表 2 でも明かなように金属とキレートをつくっていない ATP にあっては E_2 の電子密度は E_1, E_3 のそれよりも小さくなっており、また E_1 と E_3 の π 電子密度も大きく異なっている。したがってこのことから ATP の磷の NMR の解釈にあたっては単に P 位置の π 電子密度のみで論ずることは妥当でないということがわかる。常磁性頃、反磁性頃の化学シフトへの寄与をより定量的に算出することによって磷のシフトの正しい解釈はなされるものと思われるが、現段階においては磷原子の混成軌道の取扱い等が確立されていないのでこれ以上立入った議論をするのは困難である。

なおここで興味のあるのは Oohn らによると ATP の NMR のスペクトルは予想に反して Mg とのキレート生成によって大きく変わらないということであるが、このことは電子密度や Sr 値についてもいえるということである。このことは逆にいえばキレートの生成は分子の電子状態を大きく変えるようなものでなく、ゆるやかな変化を通じて徐々に酵素反応を行わせるものと考えられる。

結 語

以上著者らは分子軌道法を用いて有機化学における諸問題と組み、有機化合物の物性の解明あるいはフロンティア電子理論による化学反応機構の解明をおこなった。本研究の結果、分子化合物の生成や π 水素結合、Diels-Alder型付加反応等における π 電子の非局在化のもつ重要な物理的意味があきらかにされ、また未開拓の分野である σ 電子系のASMO法の半経験的取扱いの道をひらいた。さらに種々の生化学作用に反応理論を適用して、複雑な生体内反応の解明へのひとつの道しるべを得た。

今後重要な問題となる分子間の弱い相互作用すなわち分子化合物、溶媒効果、分子結晶の電気伝導性についての研究が発展するにつれて第1編で著者らの展開した方法が、更に改善拡張されてこれらの問題を解く道を見つける足がかりを与えたものと信ずる。また第2編で述べた σ 系の電子状態を半経験的に電子間反撥も考慮しておこなう計算は今後飽和化合物の物性殊にその紫外スペクトル等についての実験結果がでるにつれて重要になってくるものと考えられる。特に大きな分子にも比較的容易に適用し得るのはその著しい特徴であろう。さらに第3編で展開した生体内の諸問

題への適用は、今後の飛躍的發展が期待されている生体物理学に対して少なからざる寄与があるものとする。

本研究を終るにあたり、終始御懇切な御指導と御鞭撻を賜わった恩師福井謙一教授、一貫して教示と助言をして戴いた米沢貞次郎助教授、国立ガンセンターの永田親義博士、また種々の示唆にともむ議論をして戴いた加藤博史博士、諸熊牽治氏に厚く感謝する。さらに種々便宜をはかり、激励をして戴いた電気通信研究所の、西岡篤夫室長、奈良場恒三室長補佐に厚く感謝する。

梗概

第 1 編は芳香族化合物の示す物性や反応性を理論的に研究した。すなわち芳香族性，分子化合物， π 水素結合，Diels-Alder 型付加反応の問題を考えた。

第 1 章では芳香族性とよばれている性質が分子のどのような性質と関連しているかを考察した。すなわち芳香族化合物は一般に $4n+2$ 規則を満足するが，この事実の理論的裏付けは単に Hückel の粗い近似の計算によるのみであったが，著者らはより近似をたかめた計算によって $4n+2$ 規則の有する意義を明らかにし得た。またこの規則によって芳香族化合物，特に非ベンゼン系芳香族化合物の π 電子分布がどのように変化するかについて考察し，通常 5 員環，9 員環，13 員環等は負に帯電し，7 員環，11 員環等は正に帯電する傾向をしめすことを理論的にあきらかにした。そしてこの $4n+2$ 規則によって新しい芳香族化合物を合成するための指導原理を得た。

第 2 章では芳香族化合物の分子化合物が生成する場合，その生成の難易を決定する主な因子は分子化合物の生成の際に生ずる電子の非局在化による安定化エネルギーであるという観点にたつて，いろいろな分子の分子化合物の生成の難易を定め得る式を導く一般論を展開した。このようにして導かれた式が Mulliken の分子化合物の理論によって得られた式と同じ性質をもつことがわかった。すなわち分子化合物の生成の際には通常のいわゆる芳香族置換反応の場合とことなつて，分子軌道の対称性が非常に重要になってくることがあきらかにされた。著者らはこの章で述べた方法を非局在化法と名付けた。この非局在化法は Mulliken の理論と密

接な数学的關係を有することが示された。

第3章では非局在化法を用いて芳香族化合物と銀イオンとの分子化合物についての計算がなされた。そして多くの芳香族炭化水素と銀イオンの分子化合物生成反応の平衡定数と非局在化エネルギーとの關係がしらべられた。比較的小さい芳香族化合物については平衡定数は非局在化エネルギーとかなり良好なる並行關係を示すが、大きい多縮合核芳香族化合物においてはよい並行關係がみとめられなかった。この原因として、ひとつには大きい化合物は分子間力によるエネルギーが非局在化エネルギーより大きくなる可能性があること、またはイオンの配位する場所の多いことによると推論された。

第4章ではヨウ素分子と芳香族化合物の分子化合物について非局在化法で電子状態をもとめていろいろな物性と比較した。すなわちヨウ素—ベンゼンの分子化合物の計算をおこない電荷移動スペクトルおよび双極子能率をもとめた。電荷移動スペクトルの波数は実験値と非常に良好な一致を示した。双極子能率は電荷移動スペクトルの値ほどよく一致しなかったが、近似の粗さを考えれば満足すべきものであった。電荷移動スペクトルが実験と一致した原因の一つとしては計算に際して用いた積分値が全て分光学的値によったことが考えられる。つぎに多縮合核芳香族化合物とヨウ素の分子化合物生成反応の平衡定数と非局在化エネルギーが比較されたが、この場合もあまり良好な並行關係はみとめられなかった。これはやはり銀イオンと芳香族化合物の分子化合物の場合と同様な原因によると考えられる。ベンゼン—ヨウ素分子化合物の場合の分子間力を求めてみるとかなり大きく、無視することができないことがわかった。

第5章では分子内 π 水素結合が生じたときの安定化エネルギー

の大小は主に π 電子の非局在化によるものと考えていろいろな構造について考察をおこない実験値との比較をおこなった。まず、ベンジルアルコールについて非局在化エネルギーの計算をおこない、この場合 OH 伸縮振動スペクトルから得られた π 水素結合の強さは、この OH 基が側鎖を有する炭素と相互作用しているとしたときの非局在化エネルギーの大小関係と一致することを見いだした。また π 水素結合がこの構造をとっていることは実験的にも知られている。したがってこの場合 π 水素結合の強度を決める因子は π 電子の非局在化エネルギーであろうと推論される。つぎにフェネチルアルコールにこの方法を適用して側鎖のとなりの炭素と OH 基が相互作用する構造に近い可能性が大きいことを見いだした。事実この構造は他の実験結果からも推定されている。

第 6 章では Diels-Alder 型付加反応における遷移状態を考えてその際生ずる非局在化エネルギーを計算した。その結果この反応においては分子化合物の場合のように反応する分子の分子軌道特にフロンティア軌道の対称性が重要であることがわかった。そこで現実 Diels-Alder 付加反応をおこなう分子について分子軌道を計算してフロンティア軌道の対称性を求めたところ、そのすべてにつき得られた対称性は、その対称性に関して要求される条件を満足していることが判った。このことは考えられた遷移状態のモデルが現実のものに近いことを示唆する。

第 2 編は飽和炭化水素および共役化合物骨格の電子状態およびエネルギーを求める方法を研究し、その方法を用いてメタン、エタン等の物性やベンザインの電子状態についての研究をおこなった。

第 1 章では近年著るしい発展がなされた炭素水素法による量子化学的取扱に則り電子間反撥等を考慮した ASMO法を用いて飽和化合

物および共役化合物骨格のいわゆる σ 系の電子状態を論ずる方法を研究した。すなわち、それまで不飽和化合物のいわゆる π 系において用いられてきた半経験的 ASM O 法を σ 系に拡張しているような積分値を半経験的に求める方法を確立した。また混成が変化した場合の炭素水素法による取扱いについても考察した。

第 2 章では第 1 章において確立された炭素水素法を用いた ASM O 法によってメタン、エタンのイオン化ポテンシャルおよび結合エネルギーをもとめて実験値と比較した。その場合、計算に際して透過積分を考慮した値と考慮しない値とを求めて比較検討した。この透過積分は半経験的に求める方法がいまだ確立していないので理論的にスレータ関数を用いて計算した。その結果透過積分を考慮しなかった場合は計算値は実験値とかなりことになってくるが、透過積分を考慮した場合は計算値のなかに含まれてくる sp^3 混成軌道間の共鳴積分にある値を代入するとメタン、エタンのイオン化ポテンシャル、結合エネルギーともに妥当な値が得られる。しかしこのときに共鳴積分の値が通常考えられている値よりかなり大きくなっているが、これはおそらく透過積分を理論的に求めたのでかなり大きく評価していることによると考えられる。この計算によって σ 系の ASM O 法の計算には π 系の場合とことになって、透過積分の寄与を無視することができず、また透過積分の妥当な半経験的評価方法が確立されればこの ASM O 法はかなり大きな分子にも適用できることがあきらかにされた。

第 3 章ではこの ASM O 法をいわゆる不安定中間体ベンザインについて適用した。すなわちベンザインの構造については現在いろいろ考えられているが、著者らはベンゼンから水素が 2 個抜けた生成期のベンザインとその水素の抜けたあとの混成軌道が、少し $2p\pi$ 軌道の性質をもって形が六角形から少し歪んできた状態のエ

エネルギーを求めた。まずベンゼンとベンザインのエネルギー差はかなり大きいですが、大ざっぱに計算すると2個の炭素-水素結合のエネルギーの和よりも小さいことがあきらかにされた。つぎに、さきほど述べた初期状態と変形した状態のエネルギーは後者の方がわずかに低く安定であることがわかった。またいずれの状態においても三重項状態のエネルギーがかなり低く、したがってベンザインには充分三重項状態の寄与が考えられる。この結論がどのような実験結果と対応するかは現在の段階ではあまり明瞭でない。

第3編は有機化合物のしめすいろいろな生化学作用をその電子状態の観点から考察した。すなわち発癌作用，制癌作用，薬理作用，殺虫作用，防黴作用，ATP等の分子のいわゆる高エネルギー結合のもつ特性などの諸問題を取りあげ、これらの性質とそれらの分子のなかの電子の挙動とのあいだの関係をしらべるという立場で考察した。

第1章では発癌性物質，制癌性物質にはどのようなものがあるかを簡単に述べ、ついで今日までのこの分野の研究の内容について述べた。また生体内反応において立体的な配置が重要なこと、および反応試薬が巨大な蛋白質のような分子であるという可能性が大きいのでこのような場合には近似的 Superdelocalizability という反応性指数が重要な意味をもってくることを示した。

第2章では4-ニトロキノリン-N-オキシド およびその関連化合物の電子状態をフロンティア電子理論で求め、その結果をこれらの化合物の示す発癌性と比較した。そしてニトロ基がついている位置の求核的反応に対する近似的 Superdelocalizability と発癌性の間に密接な関連のあることを見いだした。またこの反応性指数は4-ニトロキノリン-N-オキシド等の一連の化合物とシス

テインあるいはグルタチオンとの反応性ともきれいな並行関係をもつことがあきらかにされた。したがってこの系列の化合物はニトロ基のついている位置での体内の求核的な基との反応が発癌機作と重要な関連があるのではないかとの示唆が与えられた。

第3章では一連のウレタン化合物の電子状態が求められてこれらの化合物の発癌性との関連がしらべられた。そしてウレタンのカルボニル基の炭素の位置の近似的 Superdelocalizability の値と発癌性の間に密接な関連のあることがみいだされた。また理論的に予想される発癌性よりも弱い活性しか示さないカルバミン酸プロピルについては立体的な条件の考察によってその活性が説明された。さらにウレタンの他の発癌性化合物たとえば 3,4-ベンズピレンやジメチルアミノアゾベンゼンとの立体的な類似性が指摘された。

第4章では 2-アセトアミドフルオレンとその関連化合物の電子状態を計算して発癌性との対応をみた。そしてこの化合物の代謝産物殊にヒドロキシ化合物について考察し、どの位置に水酸基のついた化合物が多く生成するかを検討し、ラジカル的反応に対するフロンティア電子密度の大きい位置ほどその位置に水酸基のついた代謝産物の量が多いことをみいだした。したがってこの代謝産物の生成反応はラジカル的である可能性が指摘されうると結論された。またこれらの化合物の 4 位置における求核的反応に対する近似的 Superdelocalizability の値と、発癌性との間に相関関係のあることから発癌機作としてこの 4 位置における体内の求核的な基との相互作用が考えられた。またこの化合物の発癌機作に 2 とおりのコースが考えられているが、この機作についても理論的に検討された。

第5章では 4-ジメチルアミノスチルベンおよびその誘導体の

電子状態が求められてこれらの化合物の制癌性と比較された。そして2位置, ジメチルアミノ基の窒素, α 炭素の求核的反応に対する近似的 Superdelocalizability とこれらの化合物の制癌性との間に相関関係のあることから, これらの多くの位置と体内の求核的な基との相互作用が制癌作用の発現に際して重要な役割を演ずるものと考えられた。またこの化合物の4'位置に置換基がつくと電子状態はあまり変わらないにもかかわらず制癌性が弱くなることから, なんらかの意味において4'位置が制癌機作に重要な役割を演じているのではないかという示唆がなされうると結論した。

第6章ではこれまで研究されてきた多くの発癌性化合物や制癌性化合物を理論的見地から検討して得られる一般的な特性について考察した。すなわち, まずこれまでの発癌性化合物, 制癌性化合物の生化学作用は全て体内の求核的な基との相互作用という立場で統一的に解釈されてきた。この立場は多くの実験により支持されてきている。この体内の求核的な基について多くの実験を対照しながら考察された。つぎにいろいろな発癌性化合物は立体的な配置が非常に類似している。しかしこの立体的な配置も肝発癌性化合物たとえば4-ジメチルアミノアゾベンゼンや2-アセトアミドフルオレンと1,2-ベンズアントラセンや4-ニトロキノリン-N-オキシドのような皮膚発癌性化合物では副発癌団あるいはそれに相当する位置の原子の種類がことなっている。このことはこの位置での体内の基との相互作用が臓器によってことなってくることによると結論された。さらに多くの発癌性化合物および制癌性化合物を比較検討するとある化合物は発癌性も制癌性も有しているが, 他のある化合物は発癌性しかないことがみいだされる。著者らはいろいろな化合物をその求核反応性の大きさに応じて分類し, その求核反応性のもっとも強い領域が制癌性化合物を

含み中間の求核反応性の領域が発癌性化合物を，また前二者の境界の重なり合った領域が発癌性，制癌性をともにもつ化合物を含む領域であることをみいだした。そして求核反応性の弱い化合物は発癌性，制癌性ともにもたない。これらの事実から今後制癌性化合物を検索する1つの指導原理として求核反応性の大きい化合物を合成し，その制癌性をみることに結論し，その1例としてキノン化合物をとりあげて，いままで知られている実験事実との比較検討をおこなった。

第7章ではフェニルエーテルコリンやその誘導体の電子状態を計算してその血圧上昇作用との関連をみた。その結果これらの化合物のフェニル基のオルト位置の求核的反応に対する Superdelocalizability およびエーテルの酸素の求電子的反応に対するフロンティア電子密度と化合物の活性との間に密接な関連の存在することをみいだした。したがって Chemoreceptor の求核的な基とオルト位置との相互作用および求電子的な基とエーテルの酸素との相互作用がこれらの化合物の活性と深い関連を有すると結論された。そしてこの結論は他のアセチルコリン阻害剤との立体的な関係と一致することが指摘された。

第8章では4-ニトロキノリン-N-オキシドおよびその一連の化合物についてその電子状態と防癌活性との関連がしらべられた。そしてニトロ基のついている位置の求核反応性と防癌活性との並行性，およびこの位置でのSH基による置換反応がおこったという実験事実より，このニトロ基のついている位置での体内の求核的な基との相互作用が防癌作用の発現に密接な関連があらうと考えられた。

第9章ではパラオキソンおよびその関連化合物について電子状態とその殺虫作用との関連がしらべられた。そしてこの化合物の

リン原子の位置での求核的反応に対する Superdelocalizability とこれらの化合物の殺虫作用，加水分解速度およびコリンエステラーゼ阻害能との間に密接な並行関係をみとめた。このことから，おそらく殺虫作用はコリンエステラーゼの加水分解部に対するパラオキシソンのリン原子の攻撃が重要な役割を果たしていると考えられた。またパラチオンは体内で酸化されてその殺虫作用を発現するといわれていたが，計算によって反応性をもとめた結果，これを支持する結論が得られた。

第 10 章では ATP の体内における特異な触媒作用をいろいろな金属とのキレート構造にもとづいて考察した。すなわち，ATP のいくつかの金属とのキレート構造を考えて，リン原子位置の反応性，キレートの生成による安定化エネルギーの大きさ，ADP の金属キレートとの関係について考察し，どの構造がもっとも合理的であるかを考えた。さらに ATP の NMR スペクトルとこの化合物の電子密度との関係を論じ，電子密度と NMR の化学シフトとの直接の相関関係をみいだし得なかった。そしてこの場合の常磁性項の重要性が指摘された。

文 献

- 1) W. Baker and W. D. Ollis, *Quart-Rev.*, (London) 11, 15 (1957)
- 2) A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 1954, 1331
- 3) 野副 現代化学 10卷 岩波書店 (1957年)
- 4) D. Ginsburg "Non-benzenoid Aromatic Compounds," Interscience Publisher Inc., New York (1959)
- 5) R. Robinson, *Tetrahedron*, 3, 323 (1958)
- 6) H. C. Longuet-Higgins, *Proc. Chem. Soc.*, 1957, 157
- 7) E. Hückel, *Z. Physik*, 70, 204 (1931)
- 8) D. P. Craig, *J. Chem. Soc.*, 1959, 997
- 9) K. Fukui, A. Imamura, T. Yonezawa and C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 33, 1591 (1960)
- 10) J. A. Pople, *Trans. Faraday Soc.*, 49, 1375 (1953)
- 11) D. Peter, *J. Chem. Soc.*, 1958, 1023
- 12) D. Peter, *J. Chem. Soc.*, 1958, 1039
- 13) R. A. Friedel and M. Orchin, "Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds" John Wiley & Sons, Inc., New York (1951)
- 14) R. Pariser and P. G. Parr, *J. Chem. Phys.*, 21, 466 (1953)
- 15) R. Pariser and P. G. Parr, *J. Chem. Phys.*, 21, 767 (1953)
- 16) 小竹 大有機化学 1卷 朝倉書店 (1958年) 203頁
- 17) L. Pauling, *J. Chem. Phys.*, 4, 673 (1936)
- 18) F. London *J. de. Physique* 8, 397 (1937)
- 19) K. Fries, *Ann. Chem.*, 516, 248 (1935)
- 20) C. A. Coulson and H. C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc.*, A191, 39 (1947)
- 21) C. A. Coulson and H. C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc.*, A192, 16 (1947)
- 22) D. H. Reid, *Tetrahedron*, 3, 339 (1958)

- 23) K. Fukui, T. Yonezawa and C. Nagata, *J. Chem. Phys.*, 26, 831 (1957)
- 24) K. Fukui, T. Yonezawa and C. Nagata, *J. Chem. Phys.*, 27, 1247 (1957)
- 25) G. M. Bennett and G. H. Willis, *J. Chem. Soc.*, 1929, 256
- 26) G. Briegleb, *Z. physik Chem*, B16, 249 (1932)
- 27) J. Weiss, *J. Chem. Soc.*, 1942, 245
- 28) J. Weiss, *J. Chem. Soc.*, 1943, 462
- 29) W. Brackmann, *Rec. trav. chim.*, 68, 147 (1949)
- 30) R. S. Mulliken, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 811 (1952)
- 31) K. Fukui, A. Imamura, T. Yonezawa and C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Japan*,
34, 1076 (1961)
- 32) K. Fukui, A. Imamura, T. Yonezawa and C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Japan*,
35, 33 (1962)
- 33) R. D. Brown, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2224
- 34) R. D. Brown, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2232
- 35) K. Fukui, K. Morokuma, T. Yonezawa and C. Nagata, *J. Chem. Phys.*,
32, 1743 (1960)
- 36) R. E. Rundle and J. H. Goring, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5337 (1950)
- 37) T. Nakajima, *The Science Reports of Tôhoku Univ. Ser I*,
41, 171 (1957)
- 38) K. Fukui, T. Yonezawa and C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Japan* 27, 423
(1954)
- 39) L. J. Andrews and R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3644 (1949)
; 72, 5034 (1950)
- 40) H. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 1340 (1959)
- 41) R. E. Kofahl and H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 3931 (1954)
- 42) O. Hassel, *Mol. Phys.*, 1, 241 (1958)
- 43) E. E. Ferguson, *J. Chem. Phys.*, 25, 577 (1956)
- 44) S. Aono, *Progr. Theoret. Phys. Japan*, 22, 313 (1959)
- 45) L. J. Andrews and R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4500 (1952)
- 46) R. S. Mulliken, *Rec. trav. chim. Pays - Bas*, 75, 845 (1956)

- 47) H. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 28, 577 (1955) ; 28, 581 (1955)
- 48) H. Murakami, *J. Chem. Phys.*, 23, 1957 (1955)
- 49) S. Nagakura and J. Tanaka, *J. Chem. Phys.*, 22, 563 (1954)
- 50) N. S. Bayliss, *J. Chem. Phys.*, 18, 292 (1950)
- 51) H. Akamatsu, H. Itochi and Y. Matsunaga, *Bull. Chem. Soc. Japan*,
29, 213 (1956)
- 52) R. Bhattacharya and S. Basu, *Trans. Faraday Soc.*, 54, 1286 (1958)
- 53) 西本, 藤代, 分子の電子状態討論会講演要旨, 昭和35年
- 54) M. Ôki and H. Iwamura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 955 (1959)
- 55) M. Ôki and H. Iwamura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 32, 1135 (1959)
- 56) S. Marcinkiewicz et al., *J. Chem. Soc.*, 1959, 849
- 57) S. Tsubomura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 21, 415 (1954)
- 58) C. A. Coulson, *Research*, 10, 149 (1957)
- 59) J. C. Evans, *Spectrochim. Acta*, 17, 129 (1961)
- 60) 今村, 永田, 福井, 分子の電子状態討論会講演要旨, 昭和36年
- 61) M. Oki and H. Iwamura, *Tetrahedron*, 16, 139 (1961)
- 62) R. D. Brown, *Quart. Rev.*, 6, 63 (1952)
- 63) R. D. Brown, *J. Chem. Soc.*, 1950, 691 ; 1950, 2730
- 64) K. Fukui, C. Nagata, T. Yonezawa and K. Morokuma, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 34, 231 (1961)
- 65) 福井 日本化学会第16年会講演 (昭和37年)
- 66) R. D. Brown, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2615
- 67) J. L. Franklin, *J. Chem. Phys.*, 22, 1304 (1954)
- 68) C. Sandorfy, *Canadian J. Chem.*, 33, 1337 (1955)
- 69) K. Fukui, H. Kato and T. Yonezawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*,
33, 1197 (1960) ; 34, 442 (1961)
- 70) M. Goepfert-Mayer, A. L. Sklar, *J. Chem. Phys.*, 6, 645 (1938)
- 71) C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 69 (1951)
- 72) J. Higuchi, *J. Chem. Phys.*, 28, 527 (1958)
- 73) J. Higuchi and S. Aono, *J. Chem. Phys.*, 32, 52 (1960)

- 74) 今村, 諸熊, 米沢, 福井, 分子の電子状態討論会講演要旨, 昭和36年
- 75) 今村, 諸熊, 加藤, 米沢, 福井, 日本化学会第16年会講演要旨, 昭和37年
- 76) K. Fukui, H. Kato, T. Yonezawa, K. Morokuma, A. Imamura and
C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 35, 38 (1962)
- 77) H. Yosizumi, *Trans. Faraday Soc.*, 53, 125 (1957)
- 78) N. Mataga, *Z. physik. Chem. N. F.*, 18, 19 (1958)
- 79) M. J. M. Bernal, *Proc. Roy Soc.*, A 235, 321 (1956)
- 80) H. A. Skinner and H. O. Pritchard, *Trans. Faraday Soc.*, 49, 1254 (1953)
- 81) H. A. Skinner and H. O. Pritchard, *Chem. Revs.*, 55, 745 (1955)
- 82) R. G. Parr and B. L. Crawford, *J. Chem. Phys.*, 16, 1049 (1948)
- 83) 諸熊, 加藤, 米沢, 福井, 分子の電子状態討論会講演要旨, 昭和36年
- 84) J. F. Bennett, *Quart. Rev.*, 12, 1 (1958)
- 85) H. Heaney, *Chem. Revs.*, 62, 81 (1962)
- 86) J. D. Roberts, C. W. Vaghan, L. A. Carlsmith and D. A. Semenov.,
J. Am. Chem. Soc., 78, 611 (1956)
- 87) R. Huisgen and J. Sauer., *Chem. Ber.*, 93, 1453 (1958)
- 88) R. S. Berry and G. N. Spokes, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 5240 (1960)
- 89) C. K. Ingold and G. W. King, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2708
- 90) K. K. Innes, *J. Chem. Phys.*, 22, 863 (1954)
- 91) A. A. Morton, J. B. Davidson and B. L. Hakan, *J. Am. Chem. Soc.*,
64, 2242 (1942)
- 92) E. E. Jenny and J. D. Robert, *Helv. Chim. Acta*, 38, 1248 (1955)
- 93) H. E. Simmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1657 (1961)
- 94) G. Wittig and H. Härle, *Ann.*, 623, 17 (1959)
- 95) G. Wittig and L. Pohmer, *Chem. Ber.*, 89, 1334 (1956)
- 96) A. Lüttringhaus and K. Schubert, *Naturwissenschaften*, 42, 17 (1955)
- 97) O. Schmidt, *Z. Physik. Chem.*, 39, 59 (1938) ; 42, 88 (1939) ; 43,
185 (1935) ; 44, 193 (1939)
- 98) O. Schmidt, *Naturwissenschaften*, 29, 146 (1941)
- 99) O. Chalvet et al., *J. chim. Phys.*, 51, 548 (1954)

- 100) G. M. Badger et al., J. Chem. Soc., 1954, 1888
- 101) I. Berenblum and R. Schabad, J. Chem. Soc., 1946, 1017
- 102) H. M. Moodie and C. Reid, J. Chem. Phys., 22, 252 (1954)
- 103) E. Boyland and H. Burrows, J. Path & Bact., 41, 231 (1935)
- 104) L. M. Schbad, Cancer Research, 5, 405 (1945)
- 105) L. F. Fieser and J. L. Hartwell, J. Am. Chem. Soc., 60, 2555 (1938)
- 106) 一色, 電気化学, 23, 512 (1955)
- 107) A. Pullman and B. Pullman, Rev. Sci., 84, 145 (1946)
- 108) A. Pullman and B. Pullman, Advances in Cancer Research, 3, 117 (1955)
- 109) C. Nagata, T. Yonezawa, K. Fukui and Y. Tagashira, Cancer Research, 15, 233 (1955)
- 110) K. Fukui, C. Nagata, T. Yonezawa, Y. Inamoto and A. Imamura, Gann, 51, 67 (1960)
- 111) N. V. Svartholm, Arkiv kemi Mineral. Geol., A15, No 13
- 112) R. Daudel and A. Pullman, Compt. rend., 221, 201 (1945); 221, 247 (1945); 222, 663 (1946)
- 113) G. M. Badger, J. Chem. Soc., 1949, 456
- 114) P. M. Bhargava, et al., J. Am. Chem. Soc., 77, 2877 (1955)
- 115) G. Berthier, et al., Compt. rend., 226, 1906 (1948)
- 116) H. H. Greenwood, Brit. J. Cancer, 5, 441 (1951)
- 117) M. J. S. Dewar, J. Am. Chem. Soc., 74, 3357 (1952)
- 118) A. Lacassagne et al., Advances in Cancer Research, 5, 316 (1956)
- 119) T. Nakajima, Bull. Chem. Soc. Japan, 27, 423 (1954)
- 120) B. Pullman and A. Pullman, Bull. soc. chim. France, 1958, 973
- 121) K. Fukui, A. Imamura and C. Nagata, Gann, 51, 119 (1960)
- 122) K. Fukui, C. Nagata, A. Imamura and Y. Tagashira, Gann, 52, 127 (1961)
- 123) K. Fukui, C. Nagata, A. Imamura, T. Yonezawa and Y. Tagashira, Gann, 53, 25 (1962)
- 124) K. Fukui, C. Nagata, T. Yonezawa, K. Morokuma and A. Imamura,

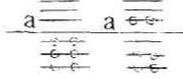
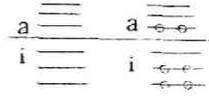
- Gann, 52, 1 (1961)
- 125) W. Nakahara, F. Fukuoka and T. Sugimura, Gann, 48, 129 (1957)
- 126) 岡林, 薬学雑誌 73, 946 (1953)
- 127) W. Nakahara, F. Fukuoka and S. Sakai, Gann, 49, 33 (1958)
- 128) W. Nakahara and F. Fukuoka, Gann, 50, 1 (1959)
- 129) H. Endo, Gann, 49, 151 (1958)
- 130) K. Fukui, C. Nagata and T. Yonezawa, J. Am. Chem. Soc., 80,
2267 (1958)
- 131) K. Koshizumi, K. Fujita and T. Mitsui, J. Am. Chem. Soc., 82,
4041 (1960)
- 132) Y. I'haya, Bull. Chem. Soc. Japan, 28, 369 (1955); 28, 376 (1955)
- 133) 永田, 癌学会講演要旨, 昭和37年度
- 134) A. Nettelship and P. S. Henshaw, J. Nat. Cancer Inst., 4, 309 (1943)
- 135) W. Nakahara and F. Fukuoka, Gann, 51, 125 (1960)
- 136) I. Berenblum et al., Biochem. Pharmacol., 2, 168 (1959)
- 137) R. H. Wilson, F. DeEde, A. J. Cox, Jr., Cancer Research, 1, 595
(1941)
- 138) E. K. Weisburger and J. H. Weisburger, Advances in Cancer Research,
5, 331 (1958)
- 139) J. W. Cramer, et al., J. Biol. Chem., 235, 250 (1960)
- 140) J. A. Miller, J. W. Cramer and E. C. Miller, Cancer Research, 20, 950
(1960)
- 141) J. H. Weisburger, et al., J. Natl. Cancer Inst., 17: 345 (1956)
; 17, 363 (1956)
- 142) C. Nagata, K. Fukui, T. Yonezawa and Y. Tagashira, Gann, 47: 207
(1956)
- 143) J. A. Miller and E. C. Miller, Cancer Research, 20, 950 (1960)
- 144) E. C. Miller, J. A. Miller and H. A. Hartman, Cancer Research, 21,
815 (1961)
- 145) F. Bielschowsky and M. Bielschowsky, Brit. J. Cancer, 6, 89 (1952)

- 146) H. M. Dyer, J. Natl. Cancer Inst., 25, 387 (1960)
- 147) J. A. Miller, et al., Cancer Research, 15, 188 (1955)
- 148) A. Haddow, et al., Trans. Roy. Soc. London, A 241, 147 (1948)
- 149) A. Haddow and A. M. Robinson, Proc. Roy. Soc., B 122, 442 (1937)
- 150) C. P. Rhoads, "Antimetabolites and Cancer," Amer. Assoc. Adv. Sci.,
Washington, 1955, p 129
- 151) K. Mori, A. Yasuno and K. Matsumoto, Gann, 51, 83 (1960)
- 152) G. R. Davenport, C. W. Abell and C. Heidelberger, Cancer Research,
21, 599 (1961)
- 153) S. Sorof, E. M. Young and P. L. Fetterman, Cell Research, 20,
253 (1960)
- 154) E. Weiler, Z. Naturforsch., 7b, 327 (1952); 11b, 31 (1956)
- 155) E. Weiler, Brit. J. Cancer, 10, 553 (1956)
- 156) R. Hiramoto, et al., Cancer Research, 21, 1372 (1961)
- 157) M. Maruyama and M. Uchida, Gann, 51, 187 (1960)
- 158) K. Bullock, Biochem. J., 63, 484 (1956)
- 159) T. Shimizu, Nagoya J. M. S. C. (Japan) 15, 159 (1952)
- 160) B. Mendel, et al., Brit. J. Pharmacol., 8, 217 (1953)
- 161) H. B. Andervont, J. Natl. Cancer Inst., 20, 431 (1958)
- 162) L. A. Pinck, Cancer Research, 16, 921 (1956)
- 163) J. A. Miller, et al., Proc. Am. Assoc. Cancer Research, 3, 134
(1960)
- 164) J. A. Miller, et al., Cancer Research, 20, 133 (1960)
- 165) W. F. Dunning and M. R. Curtis, J. Natl. Cancer Inst., 25, 387
(1960)
- 166) O. Warburg, Science, 123, 309 (1956)
- 167) B. Pullman and A. Pullman, Rev. Mod. Phys., 32, 428 (1960)
- 168) A. K. Powell, Nature, 153, 345 (1944)
- 169) G. M. Badger, et al., Proc. Roy. Soc., B 130, 255 (1942)
- 170) I. Berenblum and R. C. R. Schoental, Canc. Res., 3, 145 (1943)

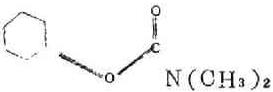
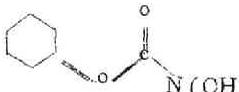
- 171) G. Domagk, et al., Zschr. Krebsforsch., 59, 617 (1954)
- 172) P. Loustalot, B. Schär and R. Meier, Experimentia, Basel, 11,
186 (1955)
- 173) J. Nosek and J. Bartek, Cas. Ceck. lék. Ved. prilonha, 63, 264 (1950)
- 174) S. Sakai, K. Minoda, G. Saito and F. Fukuoka, Gann, 46, 59 (1955)
- 175) K. Takano, et al., Gann, 50, Suppl. 6 (1959)
- 176) A. K. Powell, Brit. J. Cancer, 5, 264 (1951)
- 177) S. Wakaki, Union Internat. Contra. Can. Sym. on Cancer Chemo. Oct.
7 (1960)
- 178) C. C. Stock, et al., Canc. Res. 18, Canc. Chem. Scree. Data 1 49 (1958)
- 179) A. S. Weisberger and J. Pensky, Canc. Res., 18, 1301 (1958)
- 180) A. S. Weisberger and J. Pensky, Science, 126, 1112 (1957)
- 181) K. Fukui, C. Nagata and A. Imamura, Science, 132, 87 (1960)
- 182) I. B. Wilson and C. Ouan Arch. Biochem. Biophys., 73, 131 (1958)
- 183) I. B. Wilson and F. Bergmann, J. Biol. Chem., 185, 479 (1950)
; 186, 683 (1950)
- 184) H. R. Ing, Science, 109, 264 (1949)
- 185) A. Albert, et al., Brit. J. Exptl. Path., 28, 69 (1947)
- 186) 池田, 薬学雑誌, 75, 1073 (1955)
- 187) 岡林, 蚕糸工学, 31, 373 (1953)
- 188) T. R. Fukuto and R. L. Metcalf, J. Agr. Food Chem., 4, 930 (1956)
- 189) W. N. Aldridge and A. N. Davidson, Biochem. J., 51, 62 (1952)
- 190) D. Nachmansohn and I. B. Wilson, "Advances in Enzymol." 12, 259 (1951)
- 191) B. S. Hartley and B. A. Kilby, Biochem. J., 56, 288 (1954)
- 192) W. N. Aldridge, Biochem. J., 54, 442 (1953)
- 193) R. L. Metcalf and R. B. March, Ann. Entomol. Soc. Amer., 46, 63 (1953)
- 194) R. L. Metcalf and R. B. March, Science, 117, 527 (1953)
- 195) K. Fukui, K. Morokuma, C. Nagata and A. Imamura, Bull. Chem. Soc.
Japan, 34, 1224 (1961)
- 196) K. Fukui, A. Imamura and C. Nagata, Bull. Chem. Soc. Japan,

- 33, 122 (1959)
- 197) H. M. Kalekar, *Chem. Revs.*, 28, 71 (1941)
- 198) F. Lipman, *Advances in Enzymol.*, 1, 99 (1941)
- 199) E. Baldwin, "Dynamic Aspects of Biochemistry." Cambridge Univ. Press, New York, 1951.
- 200) R. L. Podolsky and M. F. Morales, *J. Biol. Chem.*, 218, 945 (1956)
- 201) T. B. Benzinger and C. Kitzinger, *Z. Naturforsch.*, 10b, 375 (1955)
- 202) K. Burton, *Nature*, 181, 1594 (1958)
- 203) 大鹿, *生体の科学*, 7, 322 (1955)
- 204) B. Grabe, *Biochim. Biophys. Acta*, 30, 560 (1958)
- 205) B. Grabe, *Archiv. Physik*, 15, 207 (1959)
- 206) B. Pullman and A. Pullman, *Compt. rend.*, 249, 1827 (1959)
- 207) K. Fukui, K. Morokuma and C. Nagata, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 33, 1214 (1960)
- 208) 今村, 諸能, 永田, 福井, 日本化学会第16年会講演要旨, 昭和37年
- 209) A. Szent-Györgyi, "Biogenetics," Academic Press, New York, 1957
- 210) B. H. Levendahl and T. W. James, *Biochim. Biophys. Acta*, 21, 298 (1956)
- 211) A. Epp, T. Ramasarma and L. R. Wetter, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 724 (1958)
- 212) M. M. T. Khan and A. E. Martell, *J. Phys. Chem.*, 66, 10 (1962)
- 213) M. Cohn, *Symposium on Enzyme Reaction Mechanisms*, p17 (1959)

正 誤 表

頁	行	誤	正
2	12	Aldler	Alder
5	1	物性および反応	物性および反応性
9	(9) 式	$ \psi_1 \bar{\psi}_1 \dots \psi_n \bar{\psi}_n - \psi_1 \bar{\psi}_n \dots \psi_n \bar{\psi}_1 $	$ \psi_1 \bar{\psi}_1 \dots \psi_n \bar{\psi}_n - \psi_1 \bar{\psi}_n \dots \bar{\psi}_n \psi_n $
10	8	分布との	分布と
18	表 3		
27	10	4,	4,
30	12~13	真上に存在する	真上に銀イオンが存在する
31	式 (6)	a^w	a_{rr}
38		$D(\lambda) = \begin{vmatrix} \dots & \dots \\ \dots & \dots \end{vmatrix}$	$D(\lambda) = \begin{vmatrix} \dots & \dots \\ \dots & \dots \end{vmatrix}$
40	6	一次微分	一次微分
42	(10) 式	$j = 1, 2, \dots, n, \quad j \neq f$	$j = 1, 2, \dots, m, \quad j \neq m$
51	$D(\lambda)$ のなか	$a_{11} - \lambda, a_2$	$a_{11} - \lambda, a_{12}$
52	式 (2)	l^2	l^2
58	表 3	(A) ^o	(A)
64	表 1 の註	置換ベンジル値である	置換ベンジルの値である
70	式 (1)	$(C_{1r}^i C_{2t}^j + C_{1s}^i C_{2u}^j)$	$(C_{1r}^i G_{1t}^j + C_{1s}^i G_{2u}^j)^2$
73	10	あるある分子	ある分子
75	13	電子間発換	電子間反換
77	1	ここに	ここに
78	16	軌道関係	軌道関数
81	図 1		
83	7	あらわれる	あらわされる
97	9	次 式	次 式
102	図 6		
103	11	さきほど	さきほど
104	式 (10)	$E(3 \phi i \rightarrow a)$	$E(3 \phi i \rightarrow a)$
	式 (11)	$E(3 \phi i \rightarrow a)$	$E(3 \phi i \rightarrow a)$
105	表 4 註	$E(3 \phi i \rightarrow a)$	$E(3 \phi i \rightarrow a)$

正 誤 表

頁	行	誤	正
106	3	城	域
107	下から4	通 用	適 用
108	1	金属活性	発癌活性
#	8	病気である	病気だからである
109	表 1	3, 4-ベンズピレン	3, 4-ベンズピレン
#	下から7	い た	き た
#	表 1	アゾ化合物	アゾ化合物
110	表 2	ジメチルアミノスチルベン	ジメチルアミノスチルベン
#	#	パラオキオン	パラオキソン
111	20	発 癌 国	発 癌 団
# #	#	木 核 的	求 核 的
#	下から1	一 つ の	二 つ の
112	2	Superdelocalizability	Superdelocalizability
113	7	ならないと	ならないこと
113	25	みられてきた	えられてきた
116	Sr (E)の式	$\sum_j^{g^c}$	$\sum_i^{g^c}$
168	図 2	求核的反応	求核的反応性
177	3	コレステラーゼ	コリンエステラーゼ
179	図 3	 (B)	 (B)

