

2E18 ハロゲン結合に関わる分子間静電相互作用と関連分子系の諸性質の理論的解析

(静岡大教育) ○ 鳥居 肇

[序]

化合物中においてハロゲン原子は、多くの場合、その電気陰性度の高さのために、平均的に負電荷を持つが、他分子の負電荷を持つ原子 (C=O 基の酸素など) と、しばしば引力的に相互作用することが知られている。これは、ハロゲン結合と呼ばれる [1]。この相互作用の原因には諸説あるが、静電相互作用が主要因であるという考えが多くなっている。この静電相互作用は、共有結合に与るハロゲン原子が持つ強い電氣的異方性に由来するものであり、その電氣的異方性はハロゲン原子上の電気四重極子によって表現できる [2]。以下、ハロゲン原子自身のプロパティとの関係について示したのち、(1) ハロゲン結合形成による分子振動への影響、(2) ハロゲンではなくカルコゲンを分子末端にもつ分子への拡張、について解析を進めた結果を記す。

[ハロゲン結合に関係するハロゲン原子のプロパティ]

ハロゲン原子は基底状態において、軌道角運動量の量子数が $L=1$ であり、3つの縮重状態 ($M_L=1, 0, -1$) をもつが、これら各々において、電気四重極子は非零となる [3]。例えば、 $M_L=0$ 状態は $p_x^2 p_y^2 p_z$ 電子配置をとるが、 z 方向の電子密度が他2方向より小さいために、電気四重極子の zz 成分 (Θ_{zz} とかく) は正となる。この電気四重極子は十分に大きく、例えばヨウ素原子では $\Theta_{zz}=2.954 ea_0^2$ であり、 z 軸上3 Å離れた点での電場は $9.009 \times 10^{-3} E_h e^{-1} a_0^{-1}$ ($=4.633 \times 10^9 \text{ V m}^{-1}$, 同距離における電場の大きさとしては $0.2896 e$ の電荷に由来するものと同等) にもなる [MP2/LanL2DZレベルでの計算] [4]。これは、他分子との静電相互作用に十分な大きさである。

孤立したハロゲン原子の場合には、3つの縮重状態を解くには磁場を掛ける必要があるが、化合物中のハロゲン原子の場合には、結合方向 (z 軸とする) の p_z 軌道が反結合性軌道に寄与するため、自然に $p_x^2 p_y^2 p_z$ 電子配置をとる。後者においては、共有結合形成による分子内の電荷の偏りのために、負電荷をもつが、それに比べて電気四重極子の効果が相対的に大きいケースが、しばしば見られる。したがって、ハロゲン結合の形成能は、ハロゲン原子に元々備わっている性質であると言える。

[ハロゲン結合形成による分子振動への影響]

幾つかのタンパク質-阻害剤相互作用系において、阻害剤分子末端のハロゲン原子とタンパク質主鎖のペプチド基 C=O の間のハロゲン結合形成が、X線解析により確認されている [5]。そこで、主鎖ペプチド基のアミド I モードのプロパティが、このハロゲン結合形成によってどのように影響されるかを検討した。

モデル系として *N*-methylacetamide- d_1 (NMA- d_1 , CH₃CONDCH₃) と 1-bromo-2,3,5,6-tetrafluorobenzene の相互作用系を対象に、B3LYP/6-31+G(2df,p) レベルでの計算を行ったところ、孤立NMA- d_1 に比べて、アミド I モードの振動数が約 -11 cm^{-1} シフトし ($1715.3 \rightarrow 1704.4 \text{ cm}^{-1}$), 赤外強度が約 200 km mol^{-1} 増加した ($314.7 \rightarrow 514.7 \text{ km mol}^{-1}$)。これを、NMA- d_1 とD₂O 3分子の相互作用系の場合 (freq shift = -59.2 cm^{-1} , IR int change = $+213.2 \text{ km mol}^{-1}$) と比べると、振動数シフトは 1/5 程度であるが、赤外強度増大は同程度であることがわかる。C=O結合上の代表的な静電相互作用点として扱われる $r = 0.7 r_O + 0.3 r_C$ における、分子間相互作用電場の大きさは、前者の場合 $3.97 \times 10^{-3} E_h e^{-1} a_0^{-1}$ であり、Br原子上の電気四重極子の寄

与が大きい [4], 後者 ($20.40 \times 10^{-3} E_h e^{-1} a_0^{-1}$) と比べると 1/5 程度であり, これにより振動数シフトの相違は説明できる。赤外強度増大が同程度となるメカニズムについては, さらに検討を要するが, ハロゲン結合系の重要な性質である可能性がある。

同様の結果は, 実在系を模した 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazole (TBB) と glycine tripeptide- d_3 [$\text{CH}_3\text{CO}-(\text{Gly}-d)_2\text{-NDCH}_3$] の相互作用系 (図 1) を対象とした計算でも得られた。Tripeptide中の各ペプチド基の振動を average partial vector法 [6] により抽出して解析したところ, C-Brと直接相互作用するペプチド基 1・3のアミド I 振動に, 上記と同様の振動数シフトと赤外強度変化 (peptide 1: -7.2 cm^{-1} , $+188.2 \text{ km mol}^{-1}$; peptide 3: -13.9 cm^{-1} , $+220.8 \text{ km mol}^{-1}$) が見られた。

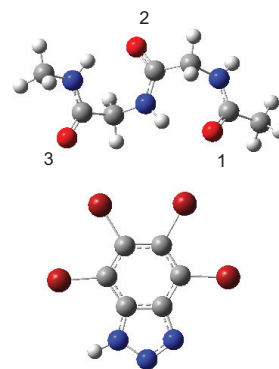


図 1 : TBB と glycine tripeptide- d_3 の相互作用系の構造

[カルコゲンを分子末端にもつ分子]

前々節に記したように, 結合延長上の外向きの電場の生成は, 分子末端原子内の電子配置の異方性に由来するため, 原理的にはハロゲンに限ったものではない。小分子の例としては, CS_2 が挙げられる [2] が, 一般的には, C=S或いはC=Se結合の大きな極性のために, 末端原子上の電気四重極子の効果は現れにくい。ここでは, 置換基効果による制御ができる可能性のある例として, チオベンゾフェノン ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{S}$) などに対象とした解析を行った。計算レベルはMP2/6-31G*とした。

無置換の $\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$, $\text{Ph}_2\text{C}=\text{S}$, $\text{Ph}_2\text{C}=\text{Se}$ は, 双極子モーメントが全て $\mu_z = -2.9 \text{ D}$ 程度であり [但しz軸はC→Z (Z = O, S, Se) 向きとする], C=Z結合延長上の電場は-z向きである。しかし, ベンゼン環をperfluoro置換した $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{C}=\text{Z}$ では, μ_z が負符号であるものの, Z = S, Seの場合には極めて小さい ($\mu_z = -0.236$, -0.002 D)。C=Z結合延長上 (z軸) およびそれに垂直な一方向 (x軸) の, それぞれ E_z と E_x (外向きを正符号とする) をプロットしたものを, 図 2 に示す。Z = S, Seの場合には, 原子近傍においてz軸上の E_z は正, x軸上の E_x は負であり, ハロゲン原子と同様の原子内電子分布の異方性に由来する正符号の Θ_{zz} で説明できる。分子周辺の静電ポテンシャルへのフィティングから求めた値は, $\Theta_{zz}(\text{S}) = 1.163 \text{ ea}_0^2$, $\Theta_{zz}(\text{Se}) = 1.576 \text{ ea}_0^2$ であり, CS_2 および CS_2 での値 $\Theta_{zz}(\text{S}) = 1.166 \text{ ea}_0^2$, $\Theta_{zz}(\text{Se}) = 1.544 \text{ ea}_0^2$ と類似している。したがって, これらはC=SおよびC=Se結合の極性の影響が顕著に現れない状況における, SおよびSe原子の比較的一般的な性質と考えられる。

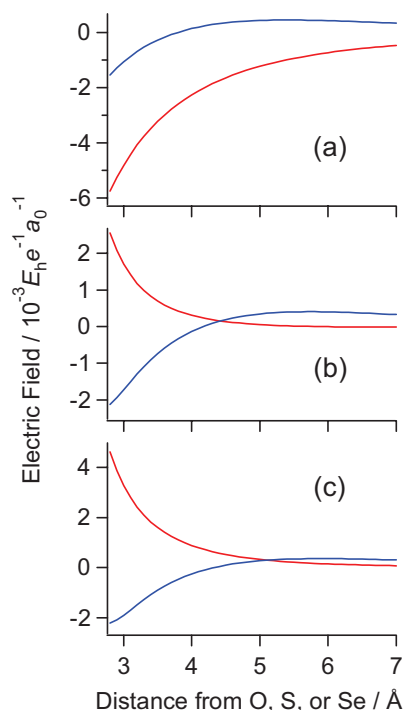


図 2 : (a) $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{C}=\text{O}$, (b) $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{C}=\text{S}$, (c) $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{C}=\text{Se}$ のC=Z結合延長上 (z軸) の E_z (赤線) と, それに垂直な一方向 (x軸) 上の E_x (青線) [MP2/6-31G*レベルでの計算値]。

[1] P. Metrangolo et al., *Acc. Chem. Res.* **38**, 386 (2005). [2] H. Torii, *J. Chem. Phys.* **119**, 2192 (2003). [3] L. D. Landau and E. M. Lifshitz, *Quantum Mechanics (Non-Relativistic Theory) Third Edition*, Pergamon Press (1977). [4] H. Torii and M. Yoshida, *J. Comput. Chem.*, in press. [5] A. R. Voth and P. S. Ho, *Curr. Topics Med. Chem.* **7**, 1336 (2007). [6] H. Torii, *J. Phys. Chem. A* **108**, 7272 (2004).