

1P143

QM/MC/FEP 法を用いた化学反応に及ぼす溶媒効果に関する理論的研究

(山口大院・理工) 上江洲 啓太、山口 徹、森本 薫、三木 史人、隅本 倫徳、堀 憲次

【序論】近年、分子軌道 (MO) 計算や密度汎関数理論 (DFT) 計算により、様々な化学反応におけるエネルギー諸量を計算することが可能となっている。しかしながらこれらの計算では真空中における結果しか得ることが出来ない。一方、実際の化学反応は水、アセトニトリル、アルコールなどといった溶媒中で行なわれる場合がほとんどである。従って、実際の実験に即した形で化学反応を解析するためには、溶媒効果を含んだ計算を行なうことが求められる。この効果を含んだ計算を行う時には、これまで SCRF 計算やモンテカルロ (MC) シミュレーション、分子動力学 (MD) 計算などが多く用いられてきた。SCRF 計算は溶媒のバルクの効果のみを取り入れる方法であり、溶媒分子個々の性質は理解できない。MC シミュレーション、MD 計算はその計算にファンデルワールス力、電荷等の古典的パラメータが必要であり、この場合精度の高い計算結果は期待できず有機合成に用いる溶媒への対応が困難である。そこで本研究では、化学反応における溶媒の影響を量子論的に評価するため、量子化学 (QM) 計算を用いた MC シミュレーション (QM/MC 法) に自由エネルギー摂動 (FEP) 法を組み合わせた QM/MC/FEP 法を Diels-Alder 反応、Cope 脱離反応、Kemp 脱炭酸反応に適用し、様々な溶媒下での溶媒和自由エネルギー (ΔG^{sol}) 算出を行い、得られた値と実験結果との比較検討を行なった。

【QM/MC/FEP 法】QM/MC 法は MC シミュレーションを行う時に、系のエネルギーを QM 計算により算出する方法である。このため、1) 電荷やファンデルワールスパラメータを必要とせず、量子論的にエネルギー計算を行なうことが出来る、2) 溶質分子と溶媒分子の構造的関係を明らかに出来る、といった利点がある。

QM/MC 法を用いて、反応のある段階の溶質構造 (A_0) とその摂動構造 (A_1) についてそれぞれ (1) (2) 式に示されるようなエネルギーを計算することが可能である。

$$E_0 = E_0^{solute} + E_0^{solvents} + E_0^{sol} \quad (1)$$

$$E_1 = E_1^{solute} + E_1^{solvents} + E_1^{sol} \quad (2)$$

ここで、 E は QM/MC 法により求めた系全体のエネルギー、 E^{solute} は真空中での溶質のエネルギー、 $E^{solvents}$ は真空中での溶媒クラスタのエネルギー、 E^{sol} は溶媒和エネルギーである。(1) (2) 式より溶媒和エネルギー差 ($E_1^{sol} - E_0^{sol}$) を算出し、FEP 法を適用すると (3) 式を用いて差溶媒

$$\Delta\Delta G_{1-0}^{sol} = \Delta G_1^{sol} - \Delta G_0^{sol} = -k_B T \ln \left\langle \exp \left(-\frac{E_1^{sol} - E_0^{sol}}{k_B T} \right) \right\rangle_0 \quad (3)$$

和自由エネルギー ($\Delta\Delta G^{sol}$) を求めることが出来る^[1]。

ここで、 G^{sol} は溶媒和自由エネルギー、 k_B はボルツマン定数、 T はシミュレーション時の絶対温度を示している。(3) 式より得られた $\Delta\Delta G^{sol}$ を積算することにより溶媒中における反応の自由エネルギー変化 (ΔG^{sol}) を求めることが出来る。今回はここで求めた ΔG^{sol} を真空中の自由エネルギー

ギーに加えることで溶媒中における自由エネルギー変化を評価した。

【結果と考察】QM/MC/FEP 法によるシミュレーションは、Figure 1 に示すような、中央に溶質分子、周辺に溶媒分子を配置した液滴モデルを用いて行なった。溶質分子は真空中での DFT 計算により最適化された反応物、遷移状態 (TS)、生成物構造を用いた。FEP 計算に必要な反応物 - 遷移状態 - 生成物間の構造は極限的反応座標 (IRC) 計算により算出された構造を用いた。また、IRC 計算により得られた最終構造と最安定構造間は Z-matrix を用いて内部パラメータを一様に変化させ得られた構造を使用した。溶質構造に対し、液滴クラスタの体積、溶質分子のファンデルワールス体積、及び 298.15 K での溶媒分子の体積を考慮し、溶媒分子を重なり合わないようランダムに配置した。この液滴モデルに対し、NPT アンサンブル (298.15 K、1 atm) 下、クラスタ構造 1 点に対し 40000 ステップのシミュレーションを行なった。各ステップでのエネルギーは PM3 レベルの半経験的 MO 計算により算出した。算出したエネルギーの

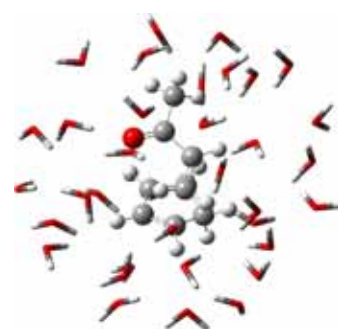


Figure 1 液滴クラスタモデル

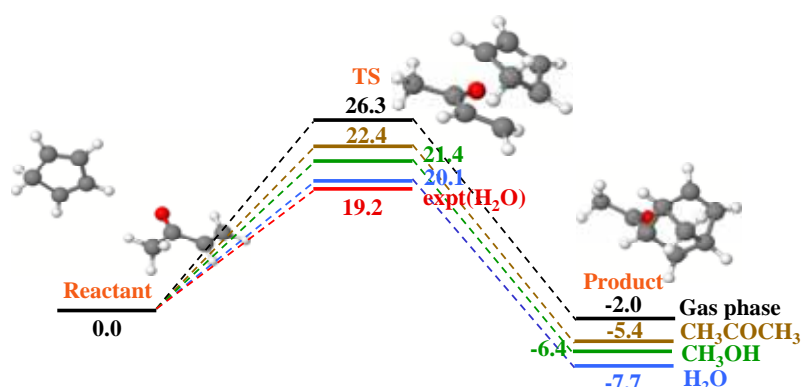


Figure 2 Diels-Alder 反応の自由エネルギーダイアグラム

Table 1 各溶媒下における ΔG^\ddagger

	SCRFF	QM/MC/FEP	expt[2]
H ₂ O	21.5(-2.3)	20.1(-0.9)	19.2
CH ₃ OH	20.4(-1.2)	21.4(-0.2)	21.6
CH ₃ COCH ₃	25.9(-2.7)	22.4(-0.8)	23.2[3]

Unit : [kcal mol⁻¹]

最初の 20000 ステップはエネルギーの平衡化のための計算として破棄し、残りの 20000 ステップでエネルギーを平均化し、式 (1) ~ (3) により $\Delta\Delta G^{sol}$ を求め、これを積算して ΔG^{sol} を得た。

ここに例として、メチルビニルケトン (MVK) - シクロペンタジエン (CP) 間の Diels-Alder 反応で得られた結果を Figure 2 に示した。この反応における真空中の活性化自由エネルギー (ΔG^\ddagger) は B3LYP/6-311+G(p) レベルで 26.2 kcal mol⁻¹ と計算された。真空中の自由エネルギーに QM/MC/FEP 法より得られた ΔG^{sol} を加え、溶媒効果を考慮した ΔG^\ddagger は水、メタノール、アセトン溶媒においてそれぞれ 20.1、21.4、22.4 kcal mol⁻¹ となった。この結果は、Diels-Alder 反応が溶媒中で加速することを示しており、なおかつ溶媒の極性が大きくなるほど反応は加速されるという実験事実と対応している。更に Table 1 より、SCRFF 計算に比べ QM/MC/FEP 法を用いた場合、 ΔG^\ddagger は実験値により近い値が得られていることがわかった。また、Cope 脱離反応、Kemp 脱炭酸反応についても同様に良好な結果が得られた。

[1] R. W. Zwanzig, *J. Chem. Phys.*, **22**, 1420 (1954)

[2] O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *J. Chem. Theory Comput.*, **3**, 1415 (2007)

[3] R. Breslow, T. Guo, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5615 (1988)