

多成分反応の遷移構造の自動的な系統探索

○前田 理¹, 駒川 晋輔², 内山 真伸^{2,3}, 諸熊 奎治^{1,4}
 京都大学¹, 理化学研究所², 東京大学³, エモリー大学⁴

【序論】固有反応経路が定義されて以来[1]、様々な化学反応の反応経路が量子化学計算によって明らかにされてきた。固有反応経路は、ポテンシャル表面上の遷移構造を出発点とし、質量加重された座標空間において積分された最急降下経路である。これを計算するには遷移構造を先に求めておく必要があり、様々な遷移構造探索法が開発されてきた[2, 3]。

ここで、化学反応を $A \rightarrow X$ 型と $A+B \rightarrow X$ 型の二種類に分類する。前者は安定構造から安定構造への異性化反応や安定構造が分解する解離反応を含む。一方後者には二つ以上の反応物が関わる合成反応が含まれ、また、触媒反応($A + \text{Cat.} \rightarrow X$)もこちらに含まれる。

これまでに、 $A \rightarrow X$ 型の反応経路を自動探索する方法が様々な研究者によって開発されてきた[2, 3]。最近、Global Reaction Route Mapping (GRRM)法によって[4]、 $A \rightarrow X$ 型の反応経路を系統的に自動探索することが可能となった。一方、 $A+B \rightarrow X$ 型の反応経路を系統的かつ自動的に予測できる方法はこれまで存在しなかった。それに準じたことができる唯一の方法としてフロンティア軌道論があり[5]、分子軌道の重なりから反応しやすい分子配向を予想できる。しかしながら、量子化学計算のポテンシャル表面上の遷移構造を予測する機能はなく、また、起こり得る多数の反応を副生成物に至るものも含めて系統的に予測することもできない。本研究では、 $A+B \rightarrow X$ 型の反応経路を系統的に自動予測できる方法を提案する。

【方法】本手法では、反応物同士を人工的な *force* によって押し付け合う[6]。このとき、反応しない方向から *force* が加わった場合には、反応性の高い配向へと分子が自動的に回転できるようにし、反応が起こる分子配向（以下、反応性配向と呼ぶ）を自動的に検出する。そのような操作を行うために、次の原理を提案する。「一定の人工的な *force* によって分子同士を押し付け合ったとき、最も安定な分子配向において反応性が極大となる。」この原理に基づいて以下のモデル関数を提案し、その極小点として反応性配向を得た。

$$F = E + \alpha \frac{\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \left[\frac{(R_i + R_j)}{r_{ij}} \right]^p r_{ij}}{\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \left[\frac{(R_i + R_j)}{r_{ij}} \right]^p} \quad (1)$$

ここで、 E はポテンシャル表面、 α は人工的な *force* の大きさ、 A と B は反応物分子、原子 i と j はそれぞれ A と B の構成原子、 r は原子間距離、 R は共有結合半径、 p ($= 6$) は任意の整数である。式(1)では、右辺第二項の r_{ij} 項によって i と j の間に人工的な *force* を加えている。また、 r_{ij} 項には、 ij 間の距離が近いほど大きくなる重み関数がかかっており、近接した原子同士のみが力加わるようになっている。最初にどの原子同士に力が加わるか（初期 *force* の向き）は分子の初期配向によって決まるが、 F の極小化によって、分子間反発 (E の増加) を軽減するように自動的に分子配向は変化し、最終的に、初期配向に最も近い反応性配向に収束する。反応物 C が存在する三分子反応の場合、 $A-C$ 間および $B-C$ 間の力に対

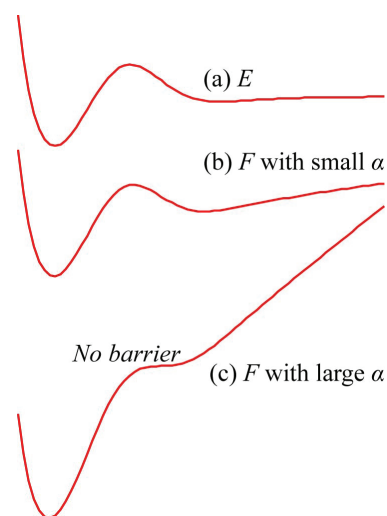


図 1、(a)ポテンシャル曲線 E 、(b) α が小さい場合の F 、および、(c) α が大きい場合の F

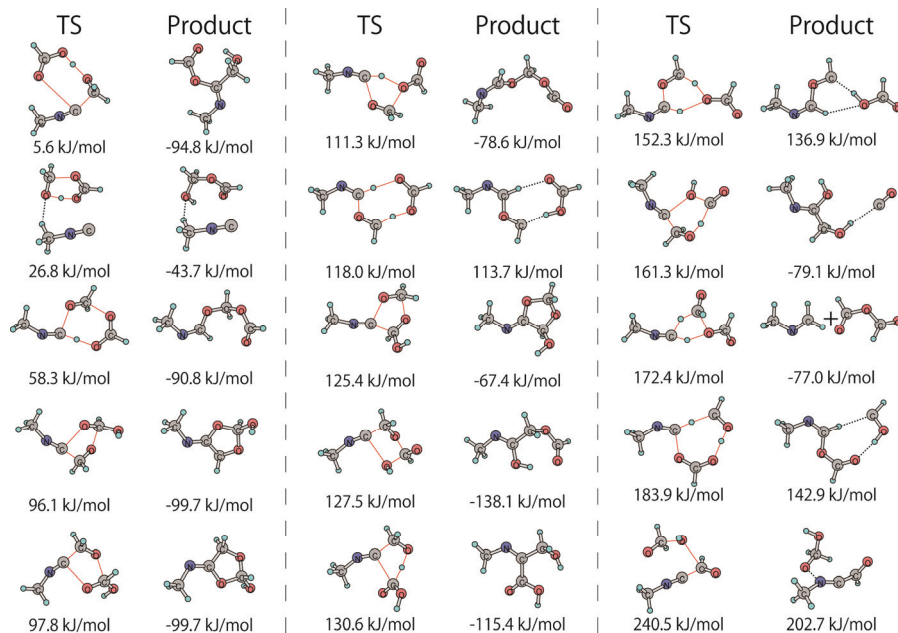


図 2、本手法によって得た、HCOOH、HCHO、および、CH₃NC:の三成分反応経路

応する二項を式(1)に追加し、 a は 1/3 倍にする。四分子以上でも同様である。

A と B が共に原子の場合、式(1)は単純に $F = E + ar_{AB}$ となる。この場合に F がどのようになるかを図 1 に示す。図 1(a)は A と B の間のポテンシャル曲線、(b)と(c)はそれぞれ弱い *force* および強い *force* を加えた場合の F である。 E 上には明確なポテンシャル井戸は存在しないが、(b)では井戸が現れている。さらに(c)では障壁が消失し、 F の極小化によって生成物を直接得ることができる。従って、一度反応性配向が見つければ、*force* を徐々に増加して行って人工的に反応を起こさせ、生成物を得ることができる。さらに、その時に辿った構造変化に沿ったポテンシャル曲線の極大点が近似的な遷移構造となっており、それを初期構造とする構造最適化計算によって、遷移構造も得ることができる。この操作を、ランダムに発生させた様々な初期構造から繰り返し行えば、A+B→X 型反応経路を系統的に自動探索できる。

【応用】最も基本的な多成分反応である Passerini 反応を解析した。Passerini 反応は、R₁COOH、R₂CHO、および、R₃NC:の三成分を、室温以下の不活性溶媒中（無極性溶媒が好まれる）において高濃度で混合することにより、R₃-NH-C(O)-CHR₂-O-CR₁O が生成する反応である[7]。今回、HCOOH と HCHO、HCOOH と CH₃NC:、HCHO と CH₃NC:を混合する計算に加えて、これら三成分を同時に混合する計算も行った。図 2 に、三成分を同時に混合したときに得られた反応経路を示す(左上から障壁の低いものを順に示した)。最も障壁の低い経路の生成物は、この反応の中間体として提案されているものである。また、二番目および三番目の生成物は、この反応の副生成物に対応する。さらに、障壁の高いものまで含めて、系統的に様々な反応経路を自動探索することができた。B3LYP/6-31G レベルでの計算時間は、インテル Xeon プロセッサ x5670 (6-core)を 2CPU 用いて約二日間であった。

【結論】コンピュータの中で分子を混合し、反応経路を自動探索することが可能となった。

- [1] K. Fukui, J. Phys. Chem. **74**, 4161 (1970).
- [2] H. B. Schlegel, J. Comput. Chem. **24**, 1514 (2003).
- [3] F. Jensen, Introduction to Computational Chemistry 2nd ed., Wiley, Chichester, 2007.
- [4] K. Ohno and S. Maeda, Chem. Phys. Lett. **384**, 277 (2004).
- [5] K. Fukui, T. Yonezawa, and H. Shingu, J. Chem. Phys. **20**, 722 (1952).
- [6] S. Maeda and K. Morokuma, J. Chem. Phys. **132**, 241102 (2010).
- [7] L. Kürti and B. Czako, 富岡清監訳, 人名反応に学ぶ有機合成戦略, 第 5 刷, 東京, 化学同人, 2009.