

## 1P116

### 分子内 Diels-Alder 反応におけるコンフォメーションエントロピー

(北大院総合化学<sup>1</sup>, 北大院理<sup>2</sup>) ○住谷 陽輔<sup>1</sup>, 前田 理<sup>2</sup>, 武次 徹也<sup>2</sup>

### Conformational entropy in intramolecular Diels-Alder reactions

(Hokkaido Univ.) ○Yosuke Sumiya, Satoshi Maeda, and Tetsuya Taketsugu

**【研究背景】** 近年、水中向山アルドール反応における結合組み替えの遷移状態 (TS) まわりの構造揺らぎが、反応選択性に重要な役割を果たすことが指摘された<sup>1</sup>。また、アリルビニルエーテルの Claisen 転位のような単純な有機反応においても、反応物領域に含まれる多数のコンフォマー間の構造揺らぎが反応性に大きく影響し得ることが示唆されている<sup>2</sup>。構造揺らぎの効果は、元々酵素反応などの分野においてコンフォメーションエントロピーとして認識されていたものに対応する<sup>3,4</sup>。つまり、精度よく反応速度や選択性を予測するには、タンパク質などの大規模分子と比べて遥かに小さく単純な有機分子であっても、これらの効果を考慮してオーバーオール速度定数を求める必要があることが示された<sup>1,2</sup>。

現在までに我々は、コンフォメーション変化の素反応過程を含む反応経路ネットワークを繰り返し縮約することにより、反応物から結合組み替えを経て生成物へ至るオーバーオールの速度定数を求める手法 (“速度定数行列縮約法”と名付けた) を報告している<sup>2</sup>。そこで本研究では、縮約法を応用し、鎖状分子の環化反応におけるコンフォメーションエントロピーの効果の寄与を明らかにする。また、複数の従来法も適用し、それらの精度と適用範囲についても議論する。反応系としては、反応機構がよく知られている Diels-Alder 反応を選び、鎖状トリエンの分子内反応におけるオーバーオールの速度定数を求めた。

**【理論】** Diels-Alder 反応はペリ環状反応の一つであり、ジエンと求ジエン体が協奏的に付加することで環状生成物が得られる。鎖状分子は、炭素鎖が長くなると取り得るコンフォメーションの数が増大する。従って、分子内 Diels-Alder 反応のコンフォメーションエントロピーの効果の程度を調べるには、鎖状トリエンの炭素鎖を 1 つずつ伸長し、それぞれの分子のオーバーオールの速度定数を求めればよい。本研究では、(a) (2E, 7E), (b) (2E, 8E), (c) (2E, 9E)-トリエンを用いた。本反応は、endo 付加体と exo 付加体の二種類の生成物が得られる。これらの生成比は、各生成物へ至るオーバーオールの速度定数の比を取ることで求められる。すなわち、各生成物は反応物に比べてエネルギー的に非常に安定であり、生成物から反応物へ戻る挙動はほとんどないことから、速度論的に選択性が定まる。

まず、(a)-(c)のコンフォメーション変化の反応経路及び結合組み替えの反応経路を求めた。これには GRRM/SC-AFIR 法<sup>5</sup>を B3LYP/6-31G レベルで用いた。

次に、得られた反応経路ネットワークに対して次の 5 つの速度解析法を適用し、473.15 K におけるオーバーオールの速度定数の値と生成比を比較した。すなわち、(1) 律速段階(結合組み替えの素反応過程)のみを用いて計算する方法、(2) 最安定コンフォマーと律速段階の遷移状態が直接繋がっていると近似する方法、(3) 反応物領域の全てのコンフォマーが熱平衡に達していると仮定し、結合組み替えの素過程の速度定数にその始点となる反応物のコンフォマーのボルツマン分布を掛けて計算する方法<sup>6</sup>、(4) 律速段階の遷移状態のボルツマン分布の

比から生成比を計算する方法<sup>1</sup>、(5) 全反応経路ネットワークを用いて計算する縮約法<sup>2</sup>から得られる値をそれぞれ比較した。

**【結果】** まず、SC-AFIR 法から、(a)のトリエン分子のコンフォーマーが 266 個、コンフォーマー間の TS が 540 個、endo 付加体へ繋がる TS が 2 個、exo 付加体へ繋がる TS が 2 個得られた。この反応ネットワークに対し、(1)-(5)の方法を適用した結果が表 1 のようになる。

(1), (2), (3), (5)の順でコンフォメーションエントロピーがより良く考慮される。(1)では各生成物へ至る速度定数が  $10^{-2} \text{ s}^{-1}$  のオーダーとなっており、その対数をとって得られるオーバーオール活性化自由エネルギーは、他の手法より 20-30 kJ/mol も低めに見積もられている。また、速度定数の比から生成比を算出すると、endo 付加体と exo 付加体が 50:50 となった。(2)では、速度定数のオーダーが(1)に対し3桁小さくなり、活性化自由エネルギーでは 20 kJ/mol 以上大きな値が得られた。また、生成比も改善し、実験値<sup>7</sup>により近い値が得られた。(3)では反応物領域の全コンフォーマーを考慮し、それらの熱平衡を仮定することで、(2)に対してさらに1桁小さい速度定数が得られた。(4)では平衡構造を使わないため速度定数は得られないが、生成比を精度よく見積もることができる。このとき、(4)から得られる生成比が(3)と同じ精度となることは理論的に証明できる。(5)では(3)とほぼ一致する結果が得られているが、準安定な中間体が存在するときなどは、(3)より精度よく値を算出できる(当日報告する)。

多くの有機化学者が通常使用する(1)と、(3)または(5)から見積もられる活性化自由エネルギーの差は 33.8 kJ/mol となり、この値はコンフォメーションエントロピーの効果に対応する。

当日は、より高精度の電子状態計算から反応経路ネットワークを構築し、各手法の適用結果と炭素鎖が増えたときのコンフォメーションエントロピーの寄与の変化、および各手法の適用範囲について議論する。

表 1. (1)-(5)の方法で得られる(2E, 7E)-トリエンの Diels-Alder 反応におけるオーバーオールの速度定数  $k$  /s、活性化自由エネルギー  $\Delta G$  kJ/mol、および生成比。

Method	$k(\text{endo})$	$\Delta G(\text{endo})$	$k(\text{exo})$	$\Delta G(\text{exo})$	Ratio (endo:exo)
(1) Rate determining	$1.6 \times 10^{-2}$	119.5	$1.5 \times 10^{-2}$	119.6	50:50
(2) Two-level	$1.4 \times 10^{-5}$	144.2	$8.5 \times 10^{-5}$	146.0	62:38
(3) Shaffer <sup>6</sup>	$1.0 \times 10^{-6}$	153.3	$6.4 \times 10^{-7}$	155.0	62:38
(4) TS only <sup>1</sup>					62:38
(5) Contraction <sup>2</sup>	$1.0 \times 10^{-6}$	153.3	$6.4 \times 10^{-7}$	155.0	62:38
(6) Experimental <sup>7</sup>					60:40

[1] M. Hatanaka, S. Maeda, K. Morokuma, *J. Chem. Theory Comput.* 2013, **9**, 2882.

[2] Y. Sumiya, Y. Nagahata, T. Komatsuzaki, T. Taketsugu, S. Maeda, *J. Phys. Chem. A* 2015, **119**, 11641.

[3] B. P. English, W. Min, A. M. Van Oijen, K. T. Lee, G. Luo, et al., *Nat. Chem. Biol.* 2006, **2**, 87.

[4] M. B. J. Roeffaers, G. D. Cremer, H. Uji-I, B. Muls, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, **104**, 12603.

[5] S. Maeda, Y. Harabuchi, M. Takagi, T. Taketsugu, K. Morokuma, *Chem. Rec.* 2016, in press.

[6] J. S. Shaffer, A. K. Chakraborty, *Macromolecules* 1993, **26**, 1120.

[7] W. D. Wulff, T. S. Powers, *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 2381.