

## プロパルギルアルコール誘導体の求核置換反応における 溶媒効果の理論的研究

上智大院・理工

○飯田カレン幸子, 森脇健太, 秋山綾香, 南部伸孝

### Theoretical study of solvent effect in nucleophilic substitution reaction of propargylic alcohols derivatives

○Karen Satiko Iida, Kenta Moriwaki, Ayaka Akiyama, Shinkoh Nanbu  
*Faculty of Science and Technology, Sophia University, Japan*

**【Abstract】** Nucleophilic substitution reaction of a propargyl alcohol derivative is one of organic synthetic methods for introducing a compound into a carbon skeleton having an alkyne chain. However, the potential energy correlation diagram assuming in-vacuo reactions exhibited that the reaction would not proceed due to extremely-high barriers. In this study, we aimed to evaluate the solvent effect on potential energies, and to reproduce the observed yields depending on solvent types. First, the potential energies were calculated with PCM and electrostatic embedding (EE) models for solvents at MP2/ECP28MDF(Sn)/cc-pVDZ. The molecular configurations for EE model were determined by molecular dynamics (MD) simulations. However, the results were not reasonable for describing the solvation-dependent product-yield observed in organic synthesis. On the other hand, we are going to execute MD simulations by PME-ONIOM model together with free energy evaluation.

**【序】** 求核置換反応における溶媒効果の選択は反応性に与える影響が大きく、実験では重要な問題となっている。プロパルギルアルコール誘導体の求核置換反応はアルキン鎖を有する炭素骨格に化合物を導入する有機合成手法の一つである。第二級プロパルギルアルコール誘導体の求核置換反応は触媒にハロゲン化スズを用いることで、アルキン化合物が得られる。特に塩化スズはハロゲン化スズの中で最も高い活性を示し、1-phenyl-2-propyn-1-ol に対する炭素求核剤としてアニソールを選択した各種溶媒中での反応が報告されている<sup>[1]</sup>。プロパルギルアルコール誘導体の一種である 1-thenyl-2-butyn-1-ol のアニソールによる求核置換反応も同様の反応機構を経て対応する結果となることが想定される。しかし、気相中における理論計算により示されたエネルギー相関図ではポテンシャルエネルギーの高さから反応が進行しないと考えられた<sup>[3]</sup>。そこで本研究では気相中の結果と比較により溶媒効果を探索し、溶媒種別の収率を再現することを目的とした。

**【計算方法】** 2通りの手法で溶媒効果を取り入れた。1つ目は、Polarizable-continuum model (PCM)より、溶媒効果を取り入れた。仮定した 1-thenyl-2-butyn-1-ol 求核置換反応機構を初期構造とし、量子化学計算プログラムパッケージ Gaussian09 を使い、分子構造の構造最適化を行った。その後、振動構造解析より自由エネルギーを算出し、エネルギー相関図を作成した。計算手法は MP2(Møller-Plesst 2)法で基底関数を Sn(II)は ECP28MDF<sup>[5]</sup>, その他は cc-pVDZ 関数で実行した。また、アセトニトリル, ニトロメ

タン, thf, トルエンを溶媒とした。2つ目は, 溶媒分子を反応分子の周りに顕に配置することにより溶媒効果を取り入れた。PCM より構造最適化された分子と溶媒分子 240 個を packmol により Å の立方体内に配置した。その後, 分子動力学プログラムパッケージ Amber9 を用いて分子動力学シミュレーションより, NVT で 50 psec と NPT で 1 nsec の平衡化した。最終的に得られた座標で反応分子のポテンシャルエネルギーを一点計算し, エネルギー相関図を作成した。今後, 溶媒効果をより明示的に取り込むために PME-ONIOM モデルに基づく分子動力学計算より自由エネルギーを求める予定である。

**【結果・考察】** 気相と PCM による液相のエネルギー相関図を Fig.1. に示す。反応は 6 段階でまとめられた。気相と液相の共通な傾向としてヒドロキシ基脱離の第 2 段階目と水素脱離の第 5 段階目でポテンシャルエネルギーが減少することから安定化し, カチオン生成の第 3 段階目からポテンシャルエネルギーが上昇したことから不安定になることがわかった。第 3 段階目と第 4 段階目では気相と液相のポテンシャルエネルギーを比べたところ, 液相のポテンシャルエネルギーが 2.24 ~ 3.51 eV 程低下した。このことから, PCM により得られた溶媒効果であることが確認された。一方, 溶媒種別のポテンシャルエネルギーに着目したところ, 最もポテンシャルエネルギーが高い溶媒はトルエンであり, 次に高い溶媒は thf であった。アセトニトリルとニトロメタンのポテンシャルエネルギーは全ての段階で同じ値が得られた。つまり, 溶媒種別の反応障壁の高さはトルエン > thf > アセトニトリル = ニトロメタンとなる。しかし, 実験で得られた収率は thf << トルエン = アセトニトリル < ニトロメタンであると報告されている<sup>[1]</sup>ため, 溶媒種別の収率の再現は PCM による誘電率のみの溶媒効果の取り入れでは不十分であることが明らかになった。溶媒分子と反応分子の分子動力学計算と PME-ONIOM モデルに基づく分子動力学計算については当日議論する。

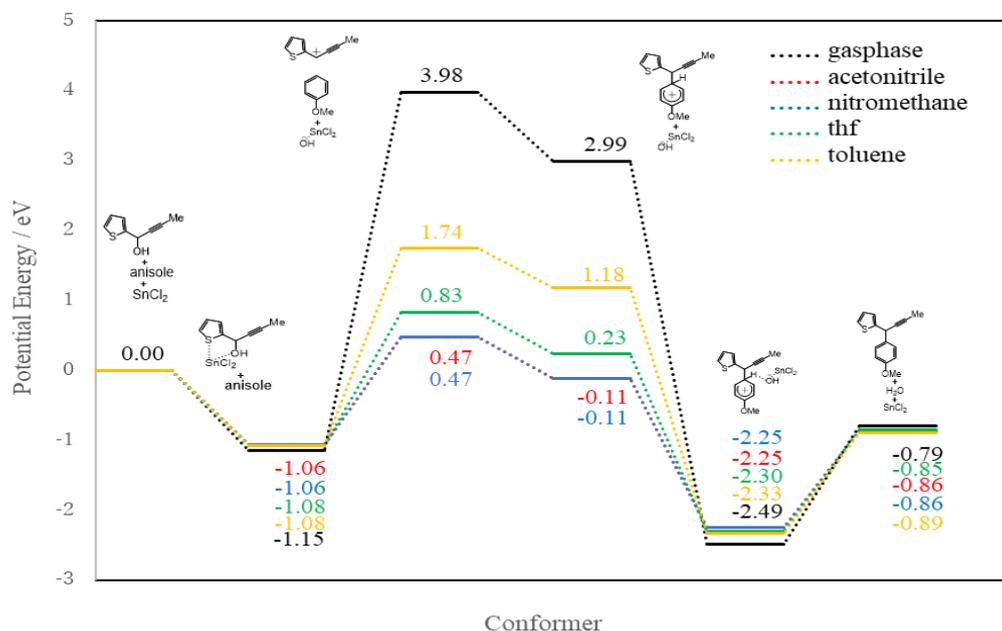


Fig. 1. Potential energy correlation diagram of reaction.

### 【参考文献】

- [1] Y. Masuyama *et al. Eur. J. Org. Chem.*, 2914-2921(2013).
- [2] 塚本一興, 上智大学卒業論文(2014).
- [3] 中村瑞穂, 上智大学卒業論文(2014).
- [4] 秋山綾香, 上智大学卒業論文(2015).
- [5] M. Cossi *et al. Chem. Phys. Lett.*, **255**,327(1996).