

## 1. 緒言

我々の研究室では、Diels-Alder反応やキノロン誘導体合成において、理論計算によって算出された活性化エネルギーと実験条件に統計論的手法を適用して、化学反応の収率を予測する方法を報告している<sup>1)</sup>。収率の予測が可能になれば、予想される値に基づいて合成経路の有用性にランキングをすることができる。即ちランキングを実施する上で反応収率の高さは重要な判断基準であり、理論計算を用いた合成経路開発の有用性を向上させるためには、これまでの統計論的手法の有用性の拡張が必要と言える。その目的で、計算化学及び情報化学の手法を用いて既に実験が行われているプリレシャエフ反応の収率予測を行った。解析に利用するデータはMwangiらの論文<sup>2)</sup>から引用した。しかしながら実験条件が厳密に統一されていなかったため信頼に足り得る予測はできなかった。そのため統一された実験結果を用いることが、予測精度の向上には不可欠と考えられる。

プリレシャエフ反応はオレフィンに酸素原子を導入し、エポキシドを得る手法である。エポキシドは開裂時に高い立体選択性を示し、ジオール合成の分野などで有用な中間体として利用されている。反応操作も容易であることから一連のステレン誘導体についてマイクロリアクターを用いた実験を行い、その結果を用いて収率予測式の精度向上を試みた。

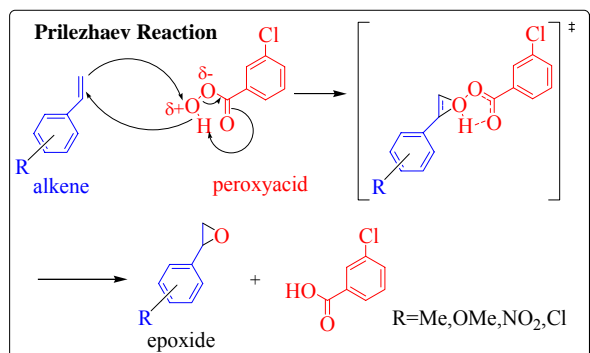


図1 プリレシャエフ反応の反応機構

## 2. 計算方法・実験方法

### 【計算方法】

理論計算は全てB3LYP/6-31G(d)レベルの密度汎関数理論 (DFT) を用いた。多変量(PLS)解析にはChemish Ver. 4.0 を使用し、反応時間( $t_F$ )、溶媒の誘電率( $\epsilon$ )、活性化エネルギー( $E_a$ )を説明変数、転化率の項を目的変数に設定した。モデル式 (3)は以下の様にして導入した。

$$2 \text{ 次反応速度式 } \frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x) \text{ より}$$

$$\frac{1}{a-b} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)} = kt \quad (1)$$

$$\text{また、アレニウス式 } k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \quad (2)$$

$k$ : 反応速度定数,  $A$ : 頻度因子,  $R$ : 気体定数,  
 $T$ : 反応時間,  $E_a$ : 活性化エネルギー  
 $a, b$ : 活性種の初濃度,  $x$ : 時間  $t$  における転化量  
モデル式を  $E_a(\text{obs}) \cong mE_a(\text{calc})$  と仮定すると、  
式(1),(2)より

$$Z_{\text{obs}} = \ln\left(\frac{1}{a-b} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)}\right) \cong \ln t + \ln A - \left(m \frac{E_a(\text{calc})}{RT}\right)$$

$$Z_{\text{calc}} = \alpha(\ln \epsilon) + \beta(\ln t) + \gamma\left(\frac{-E_a(\text{calc})}{RT}\right) + \delta \cong$$

$$\cong \ln t + \ln A - \left(m \frac{E_a(\text{calc})}{RT}\right)$$

したがって、

$$Z_{\text{obs}} = \ln\left(\frac{1}{a-b} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)}\right) \cong$$

$$\cong \alpha(\ln \epsilon) + \beta(\ln t_F) - \gamma\left(\frac{E_a(\text{calc})}{RT}\right) + \delta = Z_{\text{calc}} \quad (3)$$

$\epsilon$ : 溶媒の誘電率,  $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ : 多変量解析から得られる数値

### 【実験方法】

以下の方法により試料を作成しマイクロリアクターを用いて反応を行い、HPLC 及び GC-MS にて生成物を分析した。

<試料>

過酸: 濃度 100 mM × 5 mL の

MCPBA(m-chloroperbenzoic acid) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

オレフィン: 濃度 50 mM × 5 mL の図 3(後述)に示した 8 つ基質 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

<マイクロリアクター>

流速: 6000  $\mu\text{L}/\text{min}$

金属反応管: 内径 0.5 mm × 10 m

反応管温度: 30

混合リアクタ: Y-type

## 【計測方法】

<HPLC>

移動相：アセトニトリル/水混合溶媒 (9:1,v/v)

検出方法：UV ( $\lambda=254$  nm)

流速：1 mL/min、

<GC-MS>

線速度：45 cm/min 一定

Colum: SLB-5ms (0.25mmI.D,X30M,膜厚 1.0 $\mu$ m)

スチレン

カラム温度：50 → 230 (15 /min)

イオン源：200

インターフェイス：230

シクロヘキセン

カラム温度：45 → 200 (10 /min)

イオン源：200

インターフェイス：200

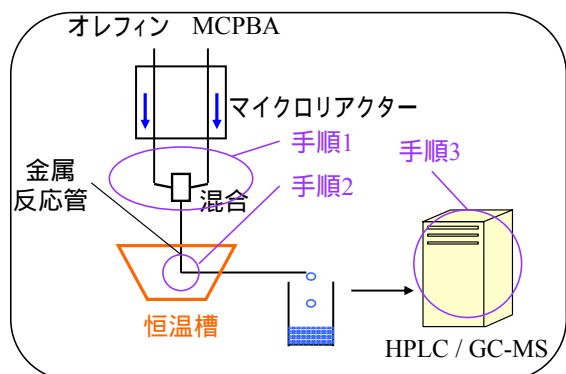


図2 実験手順









<手順> (図2)

1. 調製した試料をマイクロリアクターを用いて混合させた。
2. 一定温度に保った金属管に混合溶液を通し反応させた。
3. 得られた生成物を HPLC または GC-MS を用いて分析した。

## 3. 結果と考察

理論計算によって得られた各基質の活性化エネルギー ( $E_a$ )とTS構造におけるC-O間距離を表1に示した。電子吸引性基を持つ4は1よりも高い  $E_a$ を示した(それぞれ 16.9 及び 14.9 kcal mol<sup>-1</sup>)。逆に電子供与性基を持つ3は低い値を示した。この結果はプリレシャエフ反応の反応速度がオレフィン部分の電子密度の大きさに依存するという傾向を良く示している。また末端オレフィンである7は環状構造を持つ6よりも高い値が計算された (15.5 及び 14.0 kcal mol<sup>-1</sup>)。これはオレフィン部分に置換基が多い程反応性が高いという実験結果に対応している。8の  $E_a$ が大きいのは、2つのフェニル基により、中心二重結合における電子密

表1 検討するオレフィンに対する活性化エネルギーとTSにおける結合パターン

	$E_a$ [kcal/mol]	TS構造における C-O原子間距離 [Å]		$E_a$ [kcal/mol]	TS構造における C-O原子間距離 [Å]
	14.9	2.356 1.939		15.5	2.348 1.928
	14.5	2.379 1.947		14.0	2.078 2.136
	13.7	2.423 1.960		15.5	2.154 2.020
	16.9	2.306 1.896		16.2	2.137 2.049

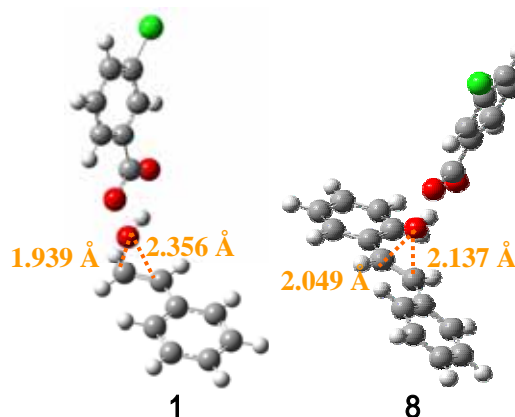


図3 1と8の遷移状態の立体構造

度が減少したためと考えられる。この1と8の遷移状態の構造を図4に示した。1は反応部位の2つのC-O原子間距離に0.4 Åの差があり、一方で8では極僅かな差であった。

上述で示した条件でスチレンとシクロヘキセンに関してマイクロリアクターを用いて転化率の測定を行った。その結果、スチレンでは9.4%、シクロヘキセンでは32.9%の転化率が得られた。この値の差は理論計算によって求められた  $E_a$ の大きさの傾向と一致している。収率予測については、当日口頭で述べる予定にしている。

- [1] K. Hori, M. Sakamoto, M. Sumimoto, T. Yamaguchi, K. Okano, H. Yamamoto. *Tetrahedron*, **64**, 1759-1764 (2008)
- [2] T. Mwangi, M. Brett Runge, Kevin M. Hoak, Michael D. Schulz *Chem. Eur. J.* 2008, **14**, 6780-6788