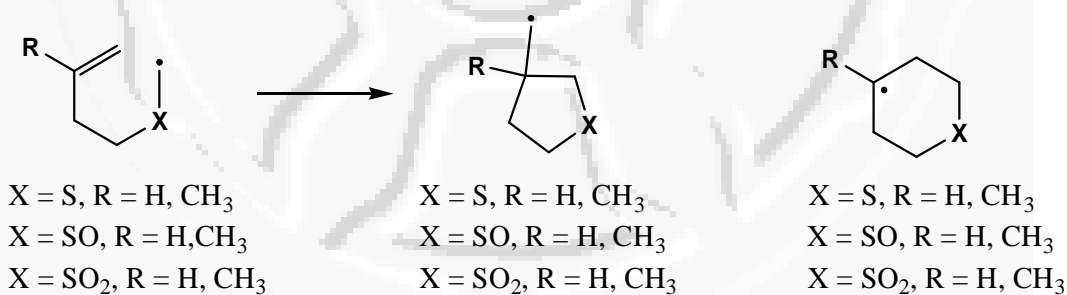


第三章 取代基對分子內環化反應 α -Sulfenyl-, α -Sulfinyl-, and α -Sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl Radicals 其位向選擇性的影響之理論計算研究

3-1 前言

我們由 Della 教授於文獻²⁶上所發表的實驗結果來看，當己烯基自由基以及甲基己烯基自由基其 α 位置上的碳原子改變成 sulfenyl (S)、sulfinyl (SO) 以及 sulfonyl (SO₂) 等異原子時，他們認為最主要影響自由基環化反應的因素是由於 C-S 的鍵長較 C-C 的長，相對的也會影響反應的位向選擇性，其反應式如 Scheme 1。

Scheme 1.

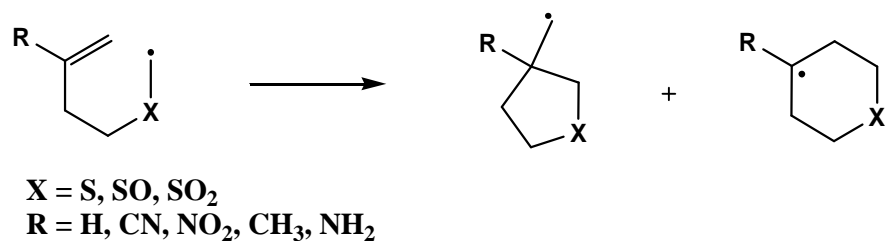


當反應物分別為 α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-methyl-5-hexenyl radical 時，其形成五員環以及六員環的比例分別為 11/89、23/77 以及 2.5/97.5。與己烯基自由基的例子相同，主產物變成六員環最主要的原因就是立障效應，而且在 α -sulfonyl-5-methyl-

5-hexenyl radical 時，其六員環的產率高達 97.5%，其原因²⁷ 主要包括 (1) 立障效應，其不喜歡形成五員環的原因是由於當甲基接在 C5 的位置上時，有與己烯基自由基系統一樣立障因素，然而在形成六員環的同時則不受立障效應的影響，(2) FMO (frontier molecular orbital) interaction，當強拉電子基 SO₂ 接在自由基中心時可以把自由基當作親電子的特性，在 FMO²⁸ 理論中強拉電子基 SO₂ 會使 SOMO 軌域能量下降，增加與 alkene 上 HOMO 之間的作用力，且與 C6 (HOMO) 的 orbital overlap coefficient 比 C5 還大，因而造成形成六員環的比例會特別高。

我們對於將 α 位置上的碳原子改變成 sulfenyl、sulfinyl 以及 sulfonyl 之後可以改變自由基中心(radical center)的特性(親核或親電子)以外，也試著將 C5 上的取代基由甲基改變成 CN、NO₂ 以及 NH₂，如 Scheme 2 所示，除了由 FMO 理論來解釋其自由基的 SOMO 與 alkene 的 HOMO 或 LUMO 之間作用力的改變以外，並且由 Marcus theory 來將活化能(activation energy)分成 intrinsic activation energy 以及 thermodynamic contribution，討論活化能的下降是由何者所影響。最後我們也試著利用 transition state theory (TST)來計算反應速率，進而求得五員環與六員環之間的 branching ratio，可與實驗值做比較。

Scheme 2.



3-2 結果與討論

3-2-1

α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radicals 的環化反應

我們知道當 α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 在 C5 沒有接取代基的時候，則反應的結果主產物會產生五員環，其五員環與六員環的過渡狀態結構如圖 3-1，我們由圖 3-1 中來看，當不論是反應物或者是所形成的五員環和六員環過渡狀態結構，其在 α -sulfenyl-5-hexenyl radical 中的 C1-S2 的鍵長皆比 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 短，推測是因為由於三種自由基都會受到 mesomeric effect 的影響，而由於 α -sulfenyl-5-hexenyl radical 為親核的特性，電子密度較大所以鍵長較短，反之 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 為親電子的特性，電子密度較小所以鍵長較長。另外，由於在二號位置上的原子為 S，而 S 的原子半徑較大所以不論是反應物、過渡狀態以及產物的結構在 C1-S2 或是 S2-C3 之間的距離為 1.728 到 1.871 Å 之間，比 C1-C2 之間的鍵長(約 1.507 Å)要長很多，這也是影響環化反應的位向選擇性(regioselectivity)很重要的因素之一。

當反應物分別為 α -sulfenyl, α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl

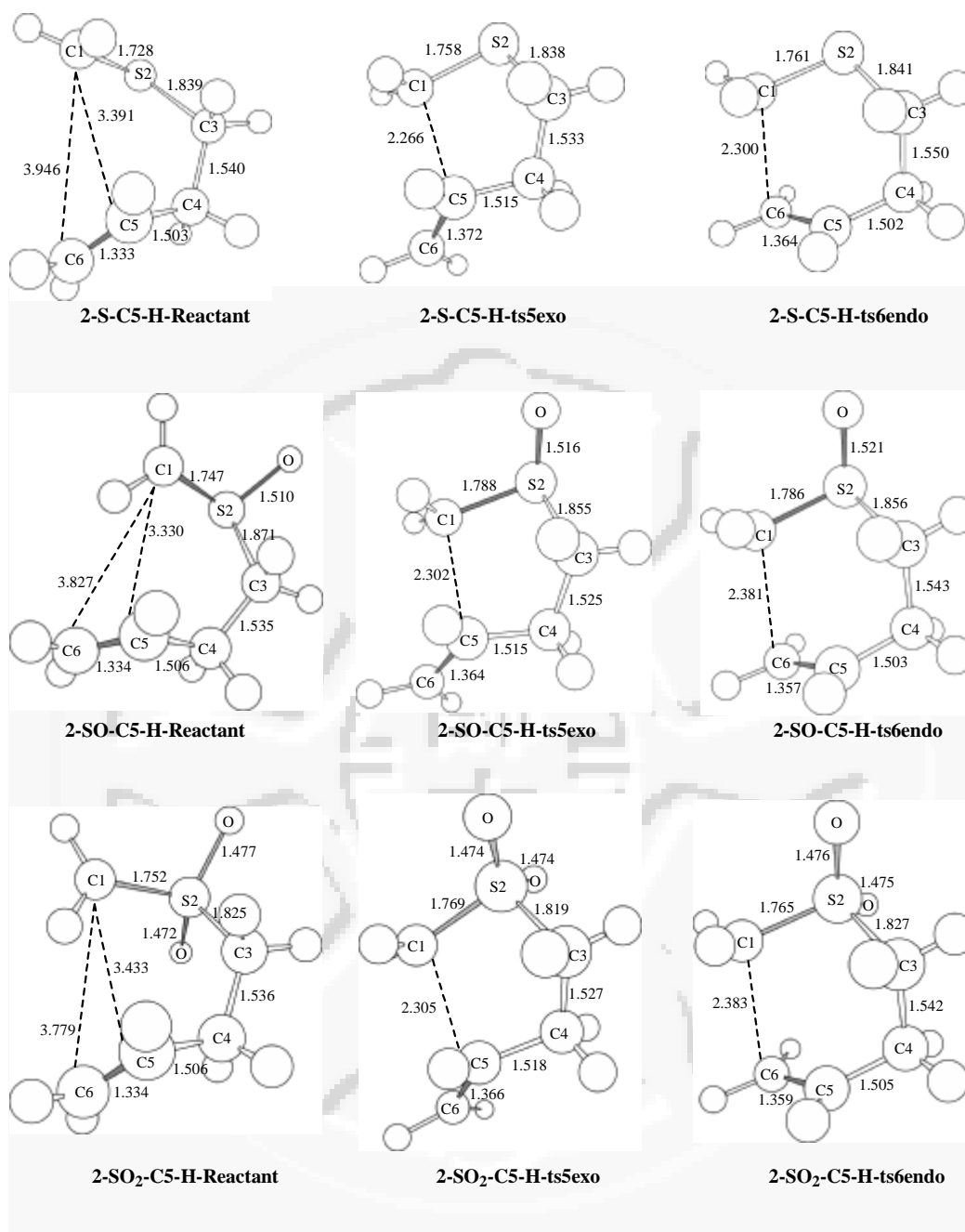


圖 3-1 α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radicals 在 UB3LYP/6-31G(d)層級下幾何優選計算的結構圖。

radical 時，其分別用 UB3LYP/6-31G(d)、UB3LYP/6-311++G(d,p)// UB3LYP/6-31G(d)以及 G3MP2B3 等層級所計算的相對能量列於表 3-1 中，我們由第二章的計算方法中所提到的結果為由 G3MP2B3 方法所得到的計算結果與實驗值為最接近，所以以下我們將以 G3MP2B3 方法所得到的結果來討論。在反應物形成五員環過渡狀態的過程中，其活化能分別為 11.8、7.3 以及 6.4 kcal/mol; 在反應物形成六員環過渡狀態的過程中，其活化能分別為 12.6、8.8 以及 6.2 kcal/mol。

表 3-1. α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 形成五員環與六員環在不同層級計算下的相對能量。

	ΔE^\ddagger					
	ts5exo			ts6endo		
	A	B	C	A	B	C
2-S-C5-H	8.9	10.4	11.8	10.1	11.4	12.6
2-SO-C5-H	5.6	6.4	7.3	8.1	8.7	8.8
2-SO ₂ -C5-H	5.3	5.6	6.4	5.3	5.9	6.2

A 表 UB3LYP/6-31G(d);B 表 UB3LYP/6-311++G(d,p)//

UB3LYP/6-31G(d);C 表 G3MP2B3。

我們由表 3-2 來看，對於以上三種反應物所分別形成五員環以及六員環產物的環化反應，因為所有的過渡狀態結構皆涉及了 σ -bond 的形成與 π -bond 的破壞，所以所有的反應皆具有高放熱與低活化能的特性，而由於受到強的 stereoelectronic effect 的影響使得五員環的放熱變得較少，活化能也變得較低，此結果與過渡狀態的結構有關，因為由起始物到五員環過渡狀態結構所走的距離(即 C1---C5 之間的距離)比到六員環過渡狀態結構所走的距離短的關係。

由 Della 教授所做的實驗結果中當反應物分別為 α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 時，其形成五員環以及六員環的比例分別為 84/16、95.5/4.5 以及 76/24，其中 sulfinyl 以及 sulfonyl 為強拉電子基，接在 α 位置時會使自由基變得較缺電子，而顯現出親電子的特性。反之，sulfenyl 為強推電子基，會使自由基變得較多電子，而顯現親核的特性。我們由 frontier molecular-orbital (FMO) theory²⁸ 來討論，當為親核的自由基如 sulfenyl radical 時，其 σ_1 值為 0.23²⁹，親核的自由基會使 SOMO 的軌域能量上升，進而易與 alkene 上的 LUMO 產生作用力，而自由基的 SOMO 與 C5 的 LUMO 軌域有最大的 orbital overlap coefficient，所以會使反應產生五員環，如圖 3-2(a)所示。而親電子的自由基如 sulfonyl radical，其 σ_1 值分別為 0.53²⁹，而親電子的自由基會使 SOMO 的軌域能量下降，進而容易

表 3-2 在 G3MP2B3 方法計算所得到的活化能，反應能與 intrinsic barrier (all in kcal/mol)，以及起始物與五員環、六員環過渡狀態結構的 C---C 之間的距離(Å)。

	5-exo					6-endo				
	r(R)	r(TS)	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger	r(R)	r(TS)	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger
2-S-C ₅ -H	3.391	2.266	11.8	-11.5	17.1	3.946	2.300	12.6	-13.7	18.8
2-SO-C ₅ -H	3.330	2.302	7.3	-19.3	15.5	3.827	2.381	8.8	-21.4	17.8
2-SO ₂ -C ₅ -H	3.433	2.305	6.4	-18.7	14.1	3.779	2.383	6.2	-23.7	15.8

與 alkene 上的 HOMO 產生作用力，所以在末端位置 C6 與 SOMO 的 orbital overlap coefficient 比 C5 還大，可提高六員環形成的機率，其 SOMO 與 HOMO 軌域之間的作用情形如圖 3-2(b)所示。

而親電子自由基 sulfinyl radical，以及其 σ_I 值分別為 0.52，會造成五員環產物的比例比六員環多 (high regioselectivity) 最主要的原因是當 sulfinyl group 相鄰於自由基中心時會產生 electronic effect，而且 sulfinyl group 的氧原子傾向於在 axial 的位向上，此位向利於形成五員環的產物³⁰ (即受到 stereoselectivity 的影響)，所以其產生五員環的比例會比 sulfenyl-及 sulfonyl radical 還高。

我們由 TST 所計算出來的反應速率以及 branching ratio 列於表 3-3，其 branching ratio 的計算結果與 Della 的實驗值做比較。表 3-3 中， k_1 表示由反應物到形成五員環產物的反應速率， k_{-1} 為其逆反應速率， k_2 表示由反應物到形成六員環產物的反應速率， k_{-2} 為其逆反應速率，我們由 k_1 以及 k_2 的反應速率來看可以知道此反應不易進行逆反應，其逆反應的速率介於 3.12×10^{-5} 至 9.47×10^{-10} 之間，而在 α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 形成五員環的反應速率分別為 1.01×10^3 、 2.64×10^6 以及 1.37×10^7 ，而形成六員環的反應速率分別為 2.04×10^2 、 1.68×10^5 以及 1.05×10^7 ，我們由此結果可以得知形成五員環的反應速率皆比六員環還快，所以產物傾向於

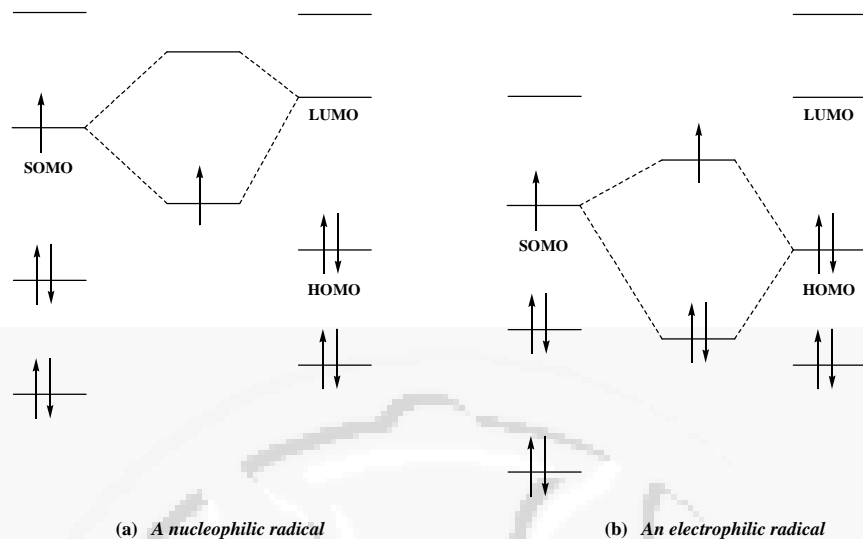


圖 3-2. 自由基的 frontier orbital²⁸ 作用力 (a) 親核自由基使 SOMO 軌域能量提高而易與 LUMO 產生作用力; (b) 親電子的自由基使 SOMO 軌域能量下降而易與 HOMO 產生作用力。

生成五員環。而我們也對由計算與實驗所得到的 branching ratio 做比較，由計算得到 α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 形成五員環與六員環的 branching ratio 分別為 83.1/16.9, 94.0/6.0 以及 56.6/43.4，而實驗得到的分別為 84/16, 95.5/4.5 以及 76/24，由以上的結果得知除了 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 的誤差比較大以外其餘的結果與實驗值很接近。

表 3-3. 在 298 K 下利用 G3MP2B3 層級計算的相對能量所計算出 α -sulfenyl、 α -sulfinyl 以及 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 所形成五員環以及六員環的反應速率(sec^{-1})以及 branching ratio。

	Calculated rate coefficient				calculated branching ratio		Experiment branching ratio	
	5-exo		6endo		5-exo	6-endo	5-exo	6-endo
	k_1^a	k_{-1}^b	k_2^c	k_{-2}^d				
2-S-C5-H	1.01×10^3	3.12×10^{-5}	2.04×10^2	4.17×10^{-7}	83.1	16.9	84	16
2-SO-C5-H	2.64×10^6	1.56×10^{-7}	1.68×10^5	9.47×10^{-10}	94.0	6.0	95.5	4.5
2-SO ₂ -C5-H	1.37×10^7	9.56×10^{-7}	1.05×10^7	1.08×10^{-9}	56.6	43.4	76	24

a. k_1 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 5-exo product

b. k_{-1} : rate coefficient for the reverse reaction from the 5-exo product to form the reactant

c. k_2 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 6-endo product

d. k_{-2} : rate coefficient for the reverse reaction from the 6-endo product to form the reactant

3-2-2

α -sulfenyl-5-(R)-5-hexenyl radical 在 C5 上改變不同取代基對環化反應的影響

我們知道當己烯基自由基在行分子內環化反應時，必須注意以下三個因素：(1) stereoelectronic effect¹⁵，(2) polar effect，以及(3) steric effect，然而當我們在反應物的 C5 位置接上取代基以後，其影響產物的形成最主要的因素則是 steric effect，因為受到立體障礙的影響而使得六員環變成主要的產物，五員環的產率變得較少，而 stereoelectronic 以及 polar effect 則變成次要考慮的因素。

而 stereoelectronic effect 是指對於特殊幾何結構之間其所需要最大穩定作用力的關係來說明，例如，在分子軌域裡，bonding 指的是軌域之間最大的 overlap，可以降低分子的能量，反之，antibonding 則使分子的能量增加。而 stereoelectronic effect 被用在包含結構，構形，能量以及反應性分別與軌域作用力之間的關係，而對於環化反應來說，對於過渡狀態結構的 stereoelectronic requirement 必須包含以下三種 factor：(1)環的大小，(2)考慮反應位置上碳的混成軌域，(3)對於所形成環的反應鍵結其形成 exo 或 endo 之間的關係。

我們除了在 α -sulfenyl-5-hexenyl radical 的 C5 接上 CH₃ 以外，也接上 CN、NO₂ 以及 NH₂，其反應式如 Scheme 3。

Scheme 3.

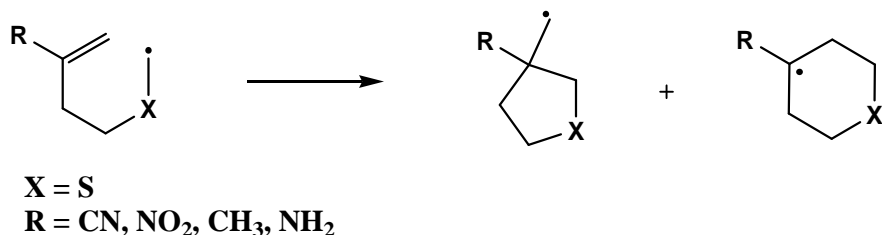


圖 3-3 為反應物用 UB3LYP/6-31G(d)層級下幾何優選計算形成五員環與六員環的過渡狀態結構，由所形成的六員環過渡狀態結構來看，當取代基為拉電子基時，其 C1-S2 的鍵長較取代基為推電子基時短，而即將形成 σ 鍵的 C1-C6 之間的距離則較取代基為推電子基時長，因為當取代基為拉電子基時，使得 alkene 上的雙鍵以及 C1-C6 的電子密度較小，所以導致鍵長變長，反之，當取代基為推電子基時，會使得雙鍵與 C1-C6 的電子密度增加，所以鍵長變短。

而表 3-4 中的相對能量分別用 UB3LYP/6-31G(d)、UB3LYP/6-311++G(d,p)// UB3LYP/6-31G(d)以及 G3MP2B3 等層級計算得到。由 G3MP2B3 方法所計算得到的結果來看，可以看到當取代基為拉電子基 CN 及 NO_2 時活化能分別為 8.8 與 6.3 kcal/mol，而當取代基為推電子基 CH_3 及 NH_2 時則分別為 11.8 與 11.7 kcal/mol。結果顯示拉電子基對於反應進行的幫助較大，以下我們將利用 Marcus theory 來討論。

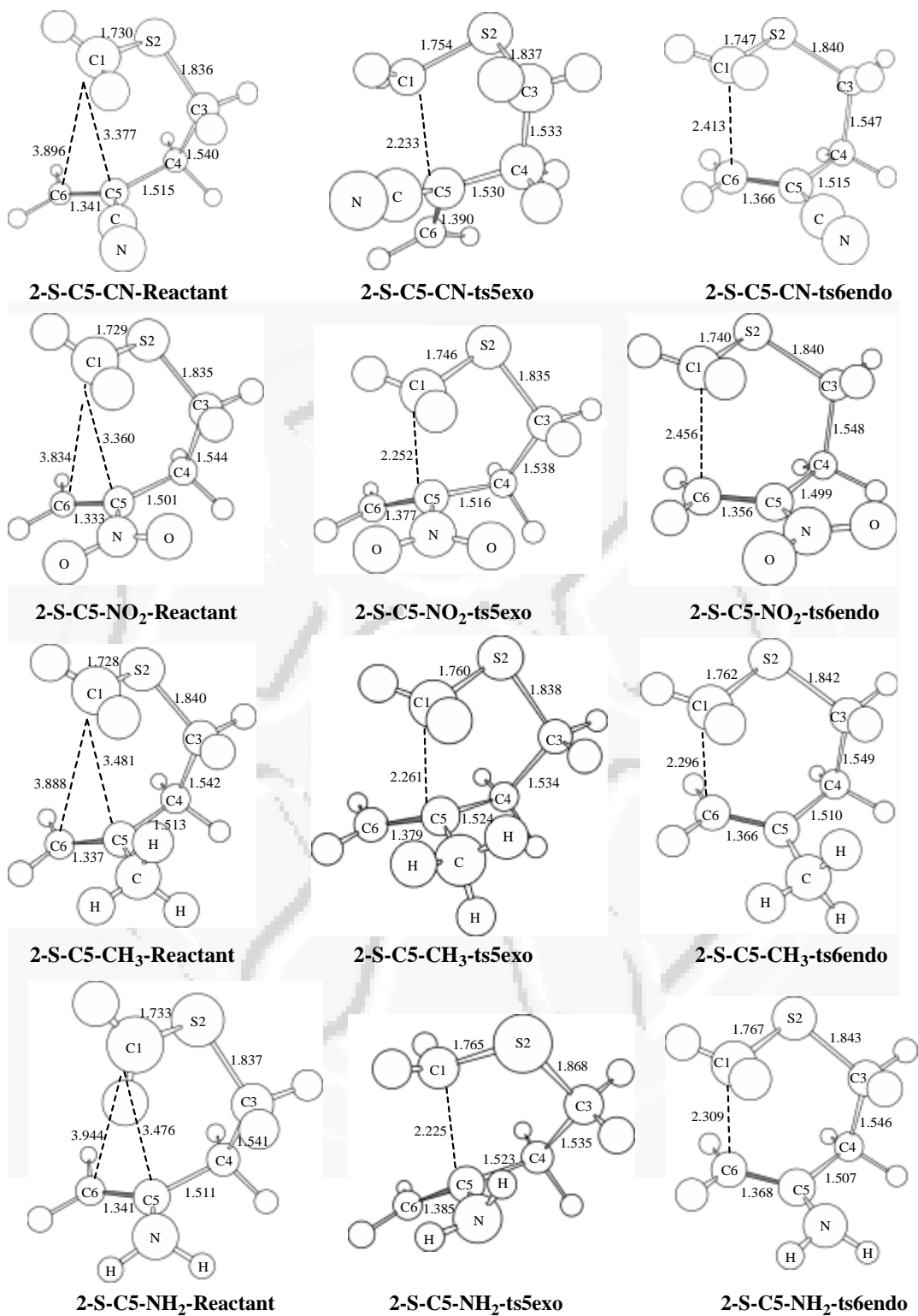


圖 3-3 取代基 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 在 α -sulfenyl-5-(R)-5-hexenyl radicals 上時，UB3LYP/6-31G(d)層級下幾何優選計算的結構圖。

表 3-4. α -sulfenyl-5-(R)-5-hexenyl radical (R = CN, NO₂, CH₃, and NH₂)

形成五員環與六員環在不同層級計算下的相對能量。

	ΔE^\ddagger					
	ts5exo			ts6endo		
	A	B	C	A	B	C
2-S-C ₅ -CN	11.3	12.4	12.5	6.2	7.0	8.8
2-S-C ₅ -NO ₂	9.3	10.1	9.9	4.5	4.9	6.3
2-S-C ₅ -CH ₃	11.6	12.9	13.1	9.2	10.5	11.8
2-S-C ₅ -NH ₂	13.6	15.2	14.7	9.8	10.8	11.7

A 表 UB3LYP/6-31G(d); B 表 UB3LYP/6-311++G(d,p)//

UB3LYP/6-31G(d); C 表 G3MP2B3。

在表 3-5 中，我們利用 Marcus theory 將活化能分成 intrinsic barrier 以及 thermodynamic contribution，當取代基接上後，由反應熱所導致 activation energies 的改變(增加或減少)我們稱之為 thermodynamic contribution，與反應所形成產物的穩定度有關，而如果接上取代基後使得過渡狀態結構變得更穩定則可以使 intrinsic barrier 減少。

在沒有接取代基的產物中，五員環的活化能為 11.8 kcal/mol，而 intrinsic barrier 為 17.1 kcal/mol，其 reaction energy 為放熱反應 -11.5 kcal/mol; 六員環的活化能為 12.6 kcal/mol，而 intrinsic barrier 為 18.8 kcal/mol，其 reaction energy 為放熱反應 -13.7 kcal/mol，由於

表 3-5. α -sulfenyl-5-(R)-5-hexenyl radicals (R = CN, NO₂, CH₃, and NH₂) 利用 G3M3P2B3 層級所計算出來環化反應的活化能，其利用 Marcus Theory 來將活化能(activation energies/kcal mol⁻¹)分為反應能(reaction energies/kcal mol⁻¹)、intrinsic barriers/kcal mol⁻¹ 以及 thermodynamic contribution/kcal mol⁻¹，來分析何者對於反應進行的貢獻比較大。

	5-exo				6-endo			
	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger	$\Delta E_{\text{thermo}}^\ddagger$	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger	$\Delta E_{\text{thermo}}^\ddagger$
2-S-C ₅ -H	11.8	-11.5	17.1		12.6	-13.7	18.8	
2-S-C ₅ -CN	12.5 (0.7)	-9.0 (2.5)	16.7 (-0.4)	(1.1)	8.8 (-3.7)	-21.1 (-7.4)	17.8 (-1.0)	(-2.7)
2-S-C ₅ -NO ₂	9.9 (2.0)	-13.0 (-1.5)	15.7 (-1.4)	(-0.6)	6.3 (-6.2)	-19.0 (-5.3)	14.2 (-4.5)	(-1.7)
2-S-C ₅ -CH ₃	13.1 (1.3)	-11.3 (0.2)	18.3 (1.2)	(0.1)	11.8 (-0.8)	-14.5 (-0.8)	18.3 (-0.5)	(-0.3)
2-S-C ₅ -NH ₂	14.7 (2.8)	-7.9 (3.7)	18.4 (1.3)	(1.5)	11.7 (-0.8)	-16.2 (-2.5)	19.0 (0.2)	(-1.0)

stereoelectronic effect 的影響使得反應利於形成五員環。我們以沒接取代基的各項能量為基準，看接上取代基以後各項能量的變化為有利於形成哪一個產物。

我們知道反應物所形成六員環產物為 3° 碳自由基的主產物，所以當取代基為拉電子基時可以使產物更穩定，在表 3-4 中我們可以看到取代基為拉電子基時的 reaction energies 比沒接取代基減少了 5.3-7.4 kcal/mol，而推電子基的 reaction energies 則減少了 0.8-2.5 kcal/mol，所以可以看到當取代基為拉電子基時對於此類分子內環化反應在 thermodynamic contribution 上的貢獻比推電子基還大。

我們由 FMO 來討論取代基對於過渡狀態結構的影響，當在 α 位置的碳原子由硫原子取代後可以將自由基視為親核的特性，會使自由基的 SOMO 軌域能量上升，當取代基為拉電子基時，會使 alkene 的 LUMO 軌域下降，所以可以減少 SOMO 與 LUMO 之間的能障並增加其作用力，而當取代基為推電子基時，會使 alkene 的 LUMO 軌域上升，進而增加 SOMO 與 LUMO 之間的能障並使作用力減少，而在表 3-4 中拉電子基的 intrinsic barrier 比沒接取代基減少了 1.0-4.5 kcal/mol，推電子基則分別減少了 0.5 (CH₃) 與增加了 0.2 (NH₂) kcal/mol，由此結果可以知道拉電子基對於在形成過渡狀態結構時有穩定的作用力的影響(即 SOMO-LUMO interaction)，所以比推電子基

更利於反應的形成。綜合以上兩項能量的貢獻，可以知道對於此類分子內環化反應接上拉電子基後，分別在 intrinsic barrier 與 thermodynamic contribution 兩項皆可以幫助 activation energies 下降，進而使反應進行的速率加快。

我們也利用 TST 來計算反應速率與 branching ratio，其結果列於表 3-6，我們由 k_1 以及 k_2 的反應速率來看可以知道此反應不易進行逆反應，其逆反應的速率介於 2.46×10^{-4} 至 7.93×10^{-10} 之間，而當取代基(R)依序為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 時， α -sulfenyl-5-(R)-5-hexenyl radical 形成五員環的反應速率分別為 3.37×10^2 、 2.09×10^4 、 6.87×10^1 以及 7.59×10^0 ，而形成六員環的反應速率分別為 2.02×10^5 、 1.15×10^7 、 9.02×10^2 以及 1.27×10^3 ，我們由此結果可以得知形成六員環的反應速率皆比五員環還快，所以產物傾向於生成六員環。而我們也比較了由計算與實驗所得到的 branching ratio，由計算得到當取代基(R)依序為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 時， α -sulfenyl-5-(R)-5-hexenyl radical 形成五員環與六員環的 branching ratio 分別為 0.2/99.8、0.2/99.8、7.1/92.9 以及 0.5/99.5，而實驗得到的 α -sulfenyl-5-(CH₃)-5-hexenyl radical 為 11/89，以上的結果可以知道取代基為甲基時其計算的結果與實驗值接近，而當我們改變不同的取代基則可以提高形成六員環的產率。

表 3-6. 在 298 K 下利用 G3MP2B3 層級計算的相對能量所計算出 α -sulfenyl-5-(R)-5-hexenyl radicals 所形成五員環以及六員環的反應速率(sec^{-1})以及 branching ratio，其中 R 分別為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂。

	Calculated rate coefficient				calculated branching ratio		Experiment branching ratio	
	5-exo		6endo		5-exo	6-endo	5-exo	6-endo
	k_1^a	k_{-1}^b	k_2^c	k_{-2}^d				
2-S-C5-CN	3.37×10^2	6.21×10^{-4}	2.02×10^5	7.93×10^{-10}	0.2	99.8		
2-S-C5-NO ₂	2.09×10^4	4.24×10^{-5}	1.15×10^7	1.04×10^{-6}	0.2	99.8		
2-S-C5-CH ₃	6.87×10^1	8.03×10^{-6}	9.02×10^2	5.36×10^{-7}	7.1	92.9	11	89
2-S-C5-NH ₂	7.59×10^0	2.46×10^{-4}	1.27×10^3	3.44×10^{-8}	0.5	99.5		

a. k_1 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 5-exo product

b. k_{-1} : rate coefficient for the reverse reaction from the 5-exo product to form the reactant

c. k_2 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 6-endo product

d. k_{-2} : rate coefficient for the reverse reaction from the 6-endo product to form the reactant

3-2-3

α -sulfinyl-5-(R)-5-hexenyl radical 在 C5 上改變不同取代基對環化反應的影響

當反應物 α -sulfinyl-5-hexenyl radical 在 C5 接上甲基後，其最主要受到影響的因素為 steric effect，所以反應在生成五員環產物的過程中因為其過渡狀態結構受到 C5 上取代基相互推擠，所以不易形成新的 σ bond，進而使得反應形成六員環，而我們接在 C5 的取代基除了甲基以外也接上 CN、NO₂ 以及 NH₂，其包含了推電子基與拉電子基，所以 polar effect 也是其次要考慮到的因素，其反應式如 Scheme 4 所示。

Scheme 4.

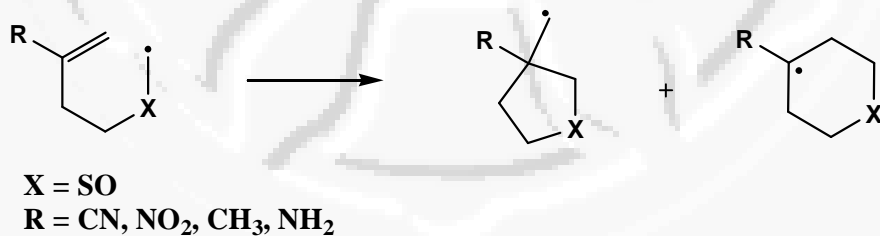


圖 3-4 為反應物用 UB3LYP/6-31G(d)層級下幾何優選計算形成五員環與六員環的過渡狀態結構，在形成產物為六員環的過渡狀態結構時，當 C5 上的取代基為拉電子基時，與推電子基相比，C1-S2 的鍵

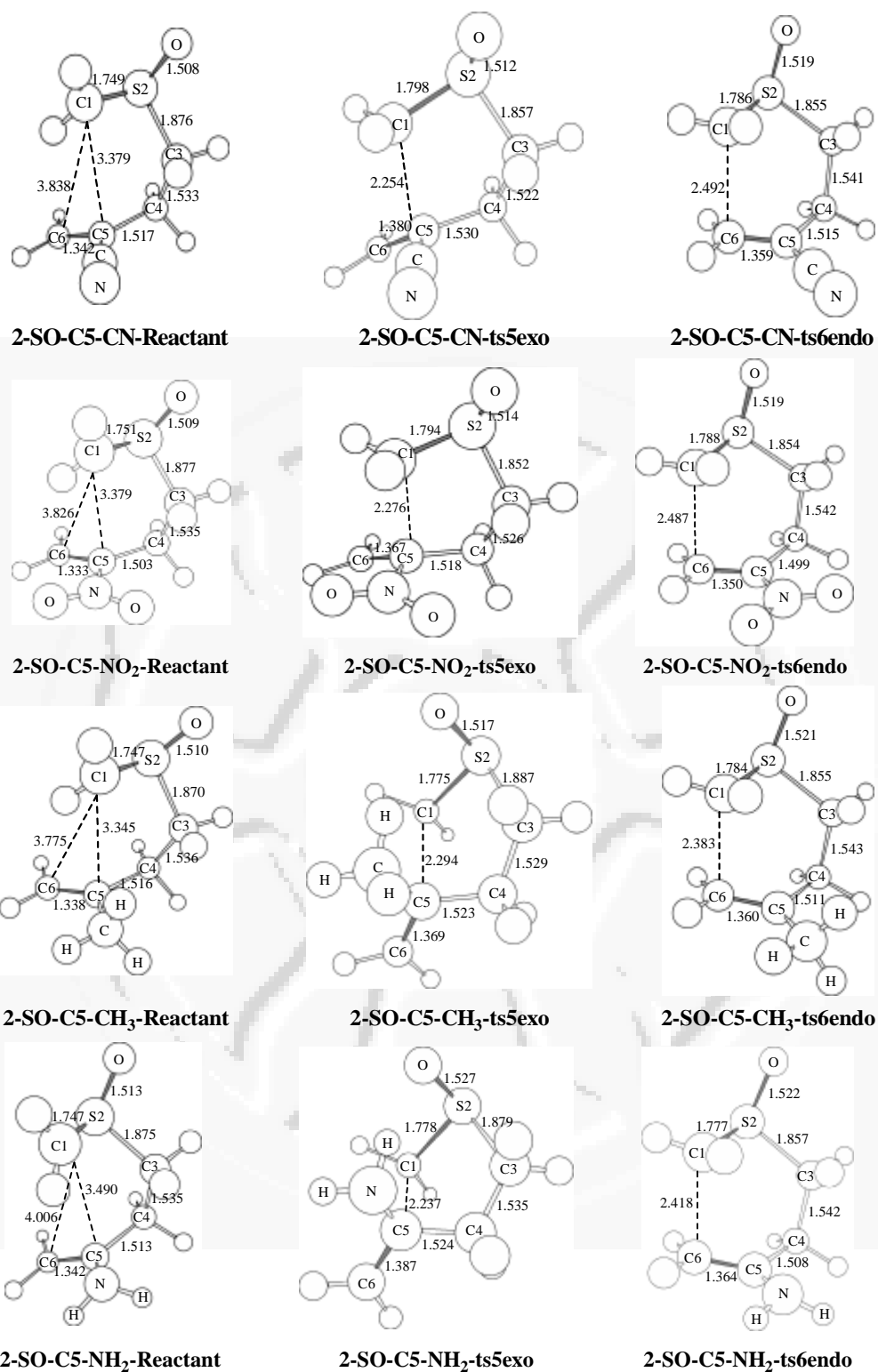


圖 3-4 取代基 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 在 α -sulfinyl-5-(R)-5-hexenyl radicals 上時，UB3LYP/6-31G(d)層級下幾何優選計算的結構圖。

長較長，而 C1-C6 之間的距離也較長，推測是因為電子密度較小的因素導致鍵長變得較長。

而表 3-7 的相對能量分別用 UB3LYP/6-31G(d)、UB3LYP/6-311++G(d,p)// UB3LYP/6-31G(d)以及 G3MP2B3 等層級計算得到。我們由 G3MP2B3 方法所得到的結果來看當取代基為拉電子基 CN 及 NO₂ 時，形成六員環產物的活化能皆為 7.2 kcal/mol，當取代基為推電子基 CH₃ 及 NH₂ 時，活化能分別為 7.7 及 6.6 kcal/mol，其幫助活化能下降較多的取代基依序為 NH₂ > CN、NO₂ > CH₃，以下我們利用 Marcus theory 來進一步討論。

表 3-7. α -sulfinyl-5-(R)-5-hexenyl radical (R = CN, NO₂, CH₃, and NH₂) 形成五員環與六員環在不同層級計算下的相對能量。

	ΔE^\ddagger					
	ts5exo			ts6endo		
	A	B	C	A	B	C
2-SO-C ₅ -CN	8.3	9.2	9.5	5.6	6.2	7.2
2-SO-C ₅ -NO ₂	7.3	8.1	8.5	5.4	5.9	7.2
2-SO-C ₅ -CH ₃	7.9	8.9	8.2	6.9	7.3	7.7
2-SO-C ₅ -NH ₂	5.4	7.2	6.9	5.3	5.2	6.6

A 表 UB3LYP/6-31G(d); B 表 UB3LYP/6-311++G(d,p)//

UB3LYP/6-31G(d); C 表 G3MP2B3。

在表 3-8 中，其沒有接取代基的反應物形成五員環的活化能為 7.3 kcal/mol，而 intrinsic barrier 為 15.5 kcal/mol，其 reaction energy 為放熱反應 -19.3 kcal/mol；形成六員環的活化能為 8.8 kcal/mol，而 intrinsic barrier 為 17.8 kcal/mol，其 reaction energy 為放熱反應 -21.4 kcal/mol，由於在過渡狀態結構中其自由基的 p 軌域與 C5 位置的 π bond 有較大的 overlap coefficient，所以反應利於形成五員環，為動力學產物。我們利用沒接取代基的各項能量為基準，來判斷接上取代基以後各項能量變化的大小，以利於反應的形成。

在表 3-8 中，推電子基對於 intrinsic barrier 降低了 0.9-1.9 kcal/mol，拉電子基則分別升高了 0.8 (CN) kcal/mol 與降低了 0.3 (NO₂) kcal/mol，我們由 FMO 來解釋，當我們將 α 位置上的碳改為 sulfinyl (SO) 後則自由基的特性傾向於親電子的特性 (σ_I 值為 0.52)，會使自由基的 SOMO 軌域能量下降，進而與 alkene 的 HOMO 軌域作用，所以當取代基為推電子基時，可以使 HOMO 軌域的能階上升，進而減少 SOMO-HOMO 之間的能差，而且由於自由基為親電子的特性，所以推電子基可以使過渡狀態的結構變得更穩定，所以推電子基可以幫助此類反應的 intrinsic barrier 降低，進而使反應速率加快。

而由於此類反應所形成的六員環產物為 3° 的自由基，其接在此位置上的取代基為拉電子基時會比推電子基穩定，所以在表 3-8 中我

表 3-8. α -sulfinyl-5-(R)-5-hexenyl radicals (R = CN, NO₂, CH₃, and NH₂) 利用 G3M3P2B3 層級所計算出來環化反應的活化能，其利用 Marcus Theory 來將活化能(activation energies/kcal mol⁻¹) 分為反應能(reaction energies/kcal mol⁻¹)、intrinsic barriers/kcal mol⁻¹ 以及 thermodynamic contribution/kcal mol⁻¹，來分析何者對於反應進行的貢獻比較大。

	5-exo				6-endo			
	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger	$\Delta E_{\text{thermo}}^\ddagger$	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger	$\Delta E_{\text{thermo}}^\ddagger$
2-SO-C ₅ -H	7.3	-19.3	15.5		8.8	-21.4	17.8	
2-SO-C ₅ -CN	9.5 (2.2)	-14.8 (4.6)	16.0 (0.5)	(1.7)	7.2 (-1.6)	-28.3 (-6.9)	18.6 (0.8)	(-2.4)
2-SO-C ₅ -NO ₂	8.5 (1.1)	-18.7 (0.6)	16.5 (1.0)	(0.1)	7.2 (-1.6)	-25.4 (-4.1)	17.6 (-0.3)	(-1.3)
2-SO-C ₅ -CH ₃	8.2 (0.9)	-18.0 (1.3)	16.0 (0.5)	(0.4)	7.7 (-1.0)	-21.9 (-0.6)	16.9 (-0.9)	(-0.1)
2-SO-C ₅ -NH ₂	6.9 (-0.4)	-15.4 (3.9)	13.5 (-2.0)	(1.6)	6.6 (-2.2)	-22.8 (-1.4)	15.9 (-1.9)	(-0.3)

們可以看到，其所形成六員環產物的 reaction energies 為拉電子基時降低了 4.1-6.9 kcal/mol，而推電子基則只下降了 0.6-1.4 kcal/mol，所以拉電子基可以幫助此類反應降低其 reaction energies。

當我們接上取代基後由 activation energies 下降大小所得到的結果依序為 $\text{NH}_2 > \text{CN}$ 、 $\text{NO}_2 > \text{CH}_3$ ，我們原本由 FMO 來推測自由基比較喜歡與接上推電子基的 alkene 作用，但是拉電子基 CN 及 NO_2 能障下降的卻比 CH_3 還多，經由 Marcus theory 的分析後我們可以知道，其原因是由於拉電子基會與產物的自由基產生穩定的作用力，所以由 thermodynamic contribution 所得到的貢獻比推電子基大，經由 Marcus equation 來綜合以上的結果，則得到取代基使能障下降的大小依序為 $\text{NH}_2 > \text{CN}$ 、 $\text{NO}_2 > \text{CH}_3$ 。

最後我們也利用 TST 來計算反應的速率以及 branching ratio，其結果列於表 3-9，其中由 k_1 以及 k_2 的反應速率來看可以知道此反應不易進行逆反應，其逆反應的速率介於 2.47×10^{-4} 至 1.18×10^{-13} 之間，而當取代基(R)依序為 CN、 NO_2 、 CH_3 以及 NH_2 時， α -sulfinyl-5-(R)-5-hexenyl radical 形成五員環的反應速率分別為 3.61×10^4 、 1.72×10^5 、 3.89×10^5 以及 1.83×10^6 ，而形成六員環的反應速率分別為 1.92×10^6 、 1.92×10^6 、 1.58×10^6 以及 9.42×10^6 ，我們由此結果可以得知形成六員環的反應速率皆比五員環還快，所以產物傾向於生成六員

環。而我們也比較了由計算與實驗所得到的 branching ratio，由計算得到當取代基(R)依序為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 時， α -sulfinyl-5-(R)-5-hexenyl radical 形成五員環與六員環的 branching ratio 分別為 1.9/98.1、8.2/91.8、19.8/80.2 以及 16.3/83.7，而實驗得到的 α -sulfinyl-5-(CH₃)-5-hexenyl radical 為 23/77，以上的結果可以知道取代基為甲基時其計算的結果與實驗值接近，由於拉電子基的產物比較穩定，而且逆反應速率也比較慢的關係，使得當取代基為拉電子基時產生六環的選擇性比推電子基的效果好。

表 3-9. 在 298 K 下利用 G3MP2B3 層級計算的相對能量所計算出 α -sulfinyl-5-(R)-5-hexenyl radicals 所形成五員環以及六員環的反應速率(sec^{-1})以及 branching ratio，其中 R 分別為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂。

	Calculated rate coefficient				calculated branching ratio		Experiment branching ratio	
	5-exo		6endo		5-exo	6-endo	5-exo	6-endo
	k_1^a	k_{-1}^b	k_2^c	k_{-2}^d				
2-SO-C5-CN	3.61×10^4	1.02×10^{-5}	1.92×10^6	1.18×10^{-13}	1.9	98.1		
2-SO-C5-NO ₂	1.72×10^5	5.76×10^{-8}	1.92×10^6	6.66×10^{-12}	8.2	91.8		
2-SO-C5-CH ₃	3.89×10^5	4.87×10^{-7}	1.58×10^6	1.27×10^{-9}	19.8	80.2	23	77
2-SO-C5-NH ₂	1.83×10^6	2.47×10^{-4}	9.42×10^6	4.64×10^{-9}	16.3	83.7		

a. k_1 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 5-exo product

b. k_{-1} : rate coefficient for the reverse reaction from the 5-exo product to form the reactant

c. k_2 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 6-endo product

d. k_{-2} : rate coefficient for the reverse reaction from the 6-endo product to form the reactant

3-2-4

α -sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl radical 在 C5 上改變不同取代基對環化反應的影響

當反應物 α -sulfonyl-5-hexenyl radical 在 C5 接上甲基後，依然會在產生五員環產物的過程中會受到立體障礙的影響，使得主產物會形成六員環，而接在 C5 的取代基除了甲基以外也接上 CN、NO₂ 以及 NH₂，其反應式如 Scheme 5。

Scheme 5.

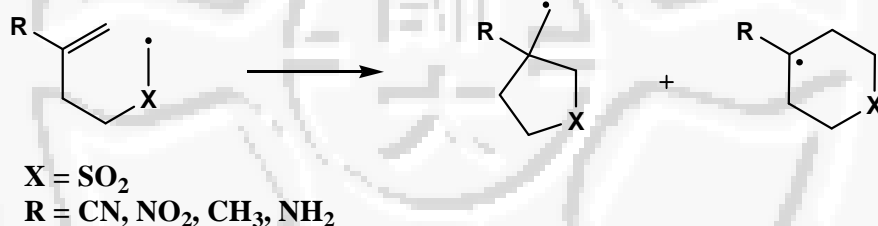


圖 3-5 為反應物用 UB3LYP/6-31G(d)層級下幾何優選計算形成五員環與六員環的過渡狀態結構，在形成產物為六員環的過渡狀態結構時，當 C5 上的取代基為拉電子基時，C1-S2 的鍵長較長，而 C1-C6 之間的距離也較長，反之當取代基為推電子基時，C1-S2 的鍵長較短，而 C1-C6 之間的距離也較短，應該是因為推電子基的關係使得電子密度較大因而導致鍵長變得較短。

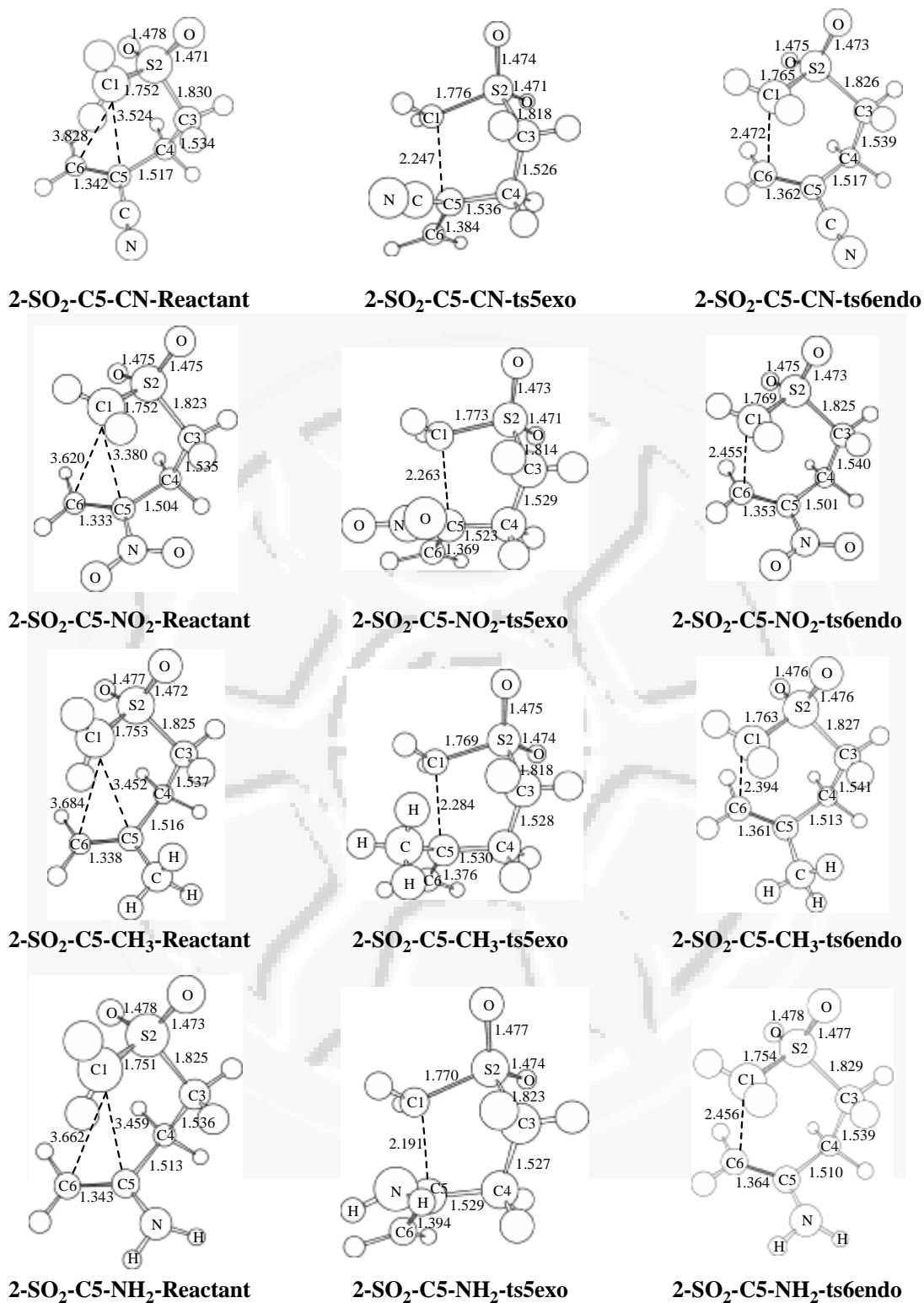


圖 3-5 取代基 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 在 α -sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl radicals 上時，UB3LYP/6-31G(d)層級下幾何優選計算的結構圖。

表 3-10 中的相對能量分別用 UB3LYP/6-31G(d)、UB3LYP/6-311++G(d,p)// UB3LYP/6-31G(d)以及 G3MP2B3 等層級計算得到。由 G3MP2B3 方法所到的結果來看，當取代基為拉電子基 CN 與 NO₂ 時，其活化能分別為 5.4 與 3.7 kcal/mol，當取代基為推電子基 CH₃ 與 NH₂ 時，其活化能分別為 5.0 與 3.7 kcal/mol，由此結果我們可以得到一個接上取代基後其能障下降的大小依序為 NH₂=NO₂ > CH₃ > CN，以下我們將利用 Marcus theory 以及 FMO 來討論此現象。

表 3-10. α -sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl radical (R = CN, NO₂, CH₃, and NH₂) 形成五員環與六員環在不同層級計算下的相對能量。

	ΔE^\ddagger					
	ts5exo			ts6endo		
	A	B	C	A	B	C
2-SO ₂ -C ₅ -CN	9.3	9.6	9.5	3.6	4.2	5.4
2-SO ₂ -C ₅ -NO ₂	8.7	8.9	6.5	4.3	4.8	3.7
2-SO ₂ -C ₅ -CH ₃	7.8	7.8	7.6	3.9	4.3	5.0
2-SO ₂ -C ₅ -NH ₂	10.6	10.7	10.4	2.1	2.2	3.7

A 表 UB3LYP/6-31G(d);B 表 UB3LYP/6-311++G(d,p)//

UB3LYP/6-31G(d);C 表 G3MP2B3。

在表 3-11 中我們利用 Marcus theory 來討論，在沒有接取代基的反應中，形成五員環的活化能為 6.4 kcal/mol，而 intrinsic barrier 為

14.1 kcal/mol，其 reaction energy 為放熱反應-18.7 kcal/mol;形成六員環的活化能為 6.2 kcal/mol，而 intrinsic barrier 為 15.8 kcal/mol，其 reaction energy 為放熱反應-23.7 kcal/mol，最後反應所形成的產物最主要也是由於 stereoelectronic effect，即自由基的 p 軌域與 C5 上的 π bond 有較大的 coefficient 使得反應利於形成五員環，最後經由 TST 的計算所得到的 branching ratio 為五員環與六員環的比例為 56.6 與 43.4。我們以沒接取代基的各項能量為基準，看接上取代基以後各項能量的變化為有利於形成哪一個產物。

我們知道取代基接上後如果可以穩定反應物的過渡狀態結構，則相對的也可以降低 intrinsic barrier，由表 3-11 中其所形成六員環產物的結果中，其 intrinsic barrier 所下降的大小依序為 $\text{NH}_2 > \text{NO}_2 > \text{CH}_3 > \text{CN}$ ，我們由 FMO 來討論，當我們將 α 位置上的碳改為 sulfonyl (SO_2) 後則自由基的特性傾向於親電子的特性(σ_1 值為 0.53)，會使自由基的 SOMO 軌域能量下降，進而與 alkene 的 HOMO 軌域作用，當取代基為推電子基時，會使 alkene 的 HOMO 軌域上升，進而減少 SOMO 與 HOMO 之間的能差，增加其作用力，當取代基為 NH_2 時，使 intrinsic barrier 下降了 2.5 kcal/mol，當取代基為 CH_3 時則下降了 1.2 kcal/mol，而 CH_3 下降的沒有 NH_2 多的原因為其推電子的能力沒有 NH_2 強。至於在拉電子基方面，由於拉電子基會使 alkene 的 HOMO 軌域下降，

進而增加 SOMO 與 HOMO 之間的能差，減少之間的作用力，而當取代基為 CN 時，使 intrinsic barrier 增加了 1.1 kcal/mol，當取代基為 NO₂ 時則下降了 1.6 kcal/mol，至於 NO₂ 使 intrinsic barrier 下降的原因為 NO₂ 上的氧原子與雙鍵上的碳(\angle ONCC)其 dihedral angle 為 13.05°，趨近於平面，有助於 double bond 的 π bond 與 p orbital overlap 的位向更好，所以更利於形成產物。

當取代基接上後可以使反應的產物趨於穩定時，相對的也可以使其 reaction energies 的放熱增加，如同前面所述，在此類自由基分子內環化反應中拉電子基可以使產物的自由基趨於穩定，所以在表 3-11 中我們可以看到拉電子基使 reaction energies 增加放熱 4.0-5.6 kcal/mol，而推電子基則只增加了 0.5-1.5 kcal/mol，與我們所推測的相符合。

綜合以上兩點的結論，我們可以得到取代基使 activation energies 下降的大小依序為 NH₂ 及 NO₂ > CH₃ > CN，我們原本由 FMO 所推測的結果得知推電子基可以使 activation energies 下降的比拉電子基多，但是取代基 NO₂ 卻下降的比 CH₃ 多，我們由 intrinsic barrier 中可以得到所推測的解釋，最後再經由 Marcus equation 綜合則可以得到 NH₂=NO₂ > CH₃ > CN 的大致結果。

表 3-11. α -sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl radicals (R = CN, NO₂, CH₃, and NH₂) 利用 G3M3P2B3 層級所計算出來環化反應的活化能，其利用 Marcus Theory 來將活化能(activation energies/kcal mol⁻¹) 分為反應能(reaction energies/kcal mol⁻¹)、intrinsic barriers/kcal mol⁻¹ 以及 thermodynamic contribution/kcal mol⁻¹，來分析何者對於反應進行的貢獻比較大。

	5-exo				6-endo			
	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger	$\Delta E_{\text{thermo}}^\ddagger$	ΔE^\ddagger	ΔE_{rxn}	ΔE_0^\ddagger	$\Delta E_{\text{thermo}}^\ddagger$
2-SO ₂ -C ₅ -H	6.4	-18.7	14.1		6.2	-23.7	15.8	
2-SO ₂ -C ₅ -CN	9.5 (3.2)	-13.9 (4.8)	15.7 (1.5)	(1.7)	5.4 (-0.7)	-29.3 (-5.6)	16.9 (1.1)	(-1.8)
2-SO ₂ -C ₅ -NO ₂	6.5 (0.2)	-18.9 (-0.2)	14.4 (0.3)	(-0.1)	3.7 (-2.5)	-27.7 (-4.0)	14.2 (-1.6)	(-0.9)
2-SO ₂ -C ₅ -CH ₃	7.6 (1.3)	-17.9 (0.8)	15.3 (1.1)	(0.2)	5.0 (-1.2)	-24.2 (-0.5)	14.6 (-1.2)	(0.0)
2-SO ₂ -C ₅ -NH ₂	10.4 (4.1)	-13.6 (5.1)	16.5 (2.4)	(1.7)	3.7 (-2.5)	-25.2 (-1.5)	13.3 (-2.5)	(0.0)

最後我們也利用 TST 來計算反應的速率以及 branching ratio，其結果列於表 3-12，其中由 k_1 以及 k_2 的反應速率來看可以知道此反應不易進行逆反應，其逆反應的速率介於 2.62×10^{-5} 至 2.97×10^{-13} 之間，而當取代基(R)依序為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 時， α -sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl radical 形成五員環的反應速率分別為 3.30×10^4 、 7.23×10^6 、 9.34×10^5 以及 1.09×10^4 ，而形成六員環的反應速率分別為 3.02×10^7 、 9.54×10^8 、 8.02×10^7 以及 7.90×10^8 ，我們由此結果可以得知形成六員環的反應速率皆比五員環還快，所以產物傾向於生成六員環。而我們也比較了由計算與實驗所得到的 branching ratio，由計算得到當取代基(R)依序為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂ 時， α -sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl radical 形成五員環與六員環的 branching ratio 分別為 0.1/99.9、0.8/99.2、1.2/98.8 以及 0/100，而實驗得到的 α -sulfonyl-5-(CH₃)-5-hexenyl radical 為 2.5/97.5，以上的結果可以知道取代基為甲基時其計算的結果與實驗值很接近，而且所有取代基的位置選擇性(regioselectivity)都很好，尤其是當取代基為 NH₂ 時其六員環的比例為 100，而五員環的產物幾乎不會發生，然而使得此類反應可以有如此高的位向選擇性的原因除了因為在構型上其 C-S 鍵的鍵長較 C-C 鍵的長，使得自由基的 p 軌域在與雙鍵上的 π bond overlap 的位向更好，更利於形成新的 σ bond 以外，再來就是因為 SO₂ 為強

拉電子基，可以使自由基的 SOMO 軌域下降，更容易與 HOMO 軌域作用，而且 p 軌域與 C6 位置的 overlap coefficient 比 C5 位置大，更易形成六員環，綜合以上兩個原因則可以解釋為何在此類自由基環化反應可以有如此高的位向選擇性。



表 3-12. 在 298 K 下利用 G3MP2B3 層級計算的相對能量所計算出 α -sulfonyl-5-(R)-5-hexenyl radicals 所形成五員環以及六員環的反應速率(sec^{-1})以及 branching ratio，其中 R 分別為 CN、NO₂、CH₃ 以及 NH₂。

	Calculated rate coefficient				calculated branching ratio		Experiment branching ratio	
	5-exo		6endo		5-exo	6-endo	5-exo	6-endo
	k_1^a	k_{-1}^b	k_2^c	k_{-2}^d				
2-SO ₂ -C ₅ -CN	3.30×10^4	2.62×10^{-5}	3.02×10^7	2.97×10^{-13}	0.1	99.9		
2-SO ₂ -C ₅ -NO ₂	7.23×10^6	7.27×10^{-7}	9.54×10^8	5.42×10^{-11}	0.8	99.2		
2-SO ₂ -C ₅ -CH ₃	9.34×10^5	1.24×10^{-6}	8.02×10^7	2.04×10^{-9}	1.2	98.8	2.5	97.5
2-SO ₂ -C ₅ -NH ₂	1.09×10^4	5.24×10^{-6}	7.90×10^8	7.23×10^{-9}	0	100		

a. k_1 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 5-exo product

b. k_{-1} : rate coefficient for the reverse reaction from the 5-exo product to form the reactant

c. k_2 : rate coefficient for the forward reaction from the reactant to form the 6-endo product

d. k_{-2} : rate coefficient for the reverse reaction from the 6-endo product to form the reactant.