

【緒言】 医薬品や生活用品の原料になる有機化合物は、主に炭素-炭素結合からできている。そのため炭素-炭素結合の効率的な形成法の開発は有機合成分野における最も重要な課題の一つであり、これまでさまざまな反応が報告されてきた。その中のクロスカップリング反応は、世界的に幅広く応用されており大きな成功を収めている。例えば、Mizoroki-Heck 反応では、パラジウム触媒存在下でハロゲン化アリールとアルケンから内部アルケンやスチレン誘導体が生成する。しかし、パラジウムをはじめとする遷移金属は限りある貴重な地球資源であり、永年にわたって使い続けていくのは問題である。そこで、近年、他の有機合成反応でも急速に脚光を浴びている、環境負荷が低いメタルフリーの反応を開発することが今後の課題である。最近、白川らは、塩基性の強い *t*-BuOK を少量のエタノールと組み合わせて DMF 中で反応させるとパラジウム触媒なしで Mizoroki-Heck 反応が進行することを報告した¹⁾。この反応は変則型 $S_{RN}1$ 機構で進行すると考えられている。本研究では、(1)なぜメタルフリーで反応が進行するのか、(2)なぜ通常の $S_{RN}1$ 機構ではなく変則型 $S_{RN}1$ 機構で進行するのかを明らかにすることを目的とし、量子化学計算により解析を行った。

【計算方法】 構造最適化は、B3LYP/6-311++G(d,p) レベルで行った。平衡構造および遷移状態は、振動数を計算し確認した。反応座標は IRC 計算により確認した。さらに M06-2X および CCSD(T) レベルで aug-cc-pVTZ 基底系を用い、エネルギーを計算した。溶媒は誘電体モデルにより考慮した。熱力学的パラメータは、振動数を用い 298.15 K で計算した。電荷は NBO 解析によって求めた。計算は、GAUSSIAN03 および GAUSSIAN09 プログラムを用いて行った。

【結果と考察】 最初の電子移動過程において、電子は *t*-BuO⁻ の HOMO である酸素の非共有電子対から Ph-I の C-I σ^* 軌道に供給される。溶媒の DMF が *t*-BuO⁻ に溶媒和すると、酸素の電子密度が上昇するため HOMO のエネルギー準位が高くなり電子を放出し易くなることが分かった。また、周囲の溶媒も連続誘電体モデルで考慮すると、さらにその傾向が強まった。最後の電子移動過程においては、スチルベン **8** の C=C 結合の π^* 軌道から電子が放出され、Ph-I の C-I 結合の σ^* 軌道に移動する。どちらの電子移動過程もエネルギー的にダウンヒルであることが分かった。一方、最初

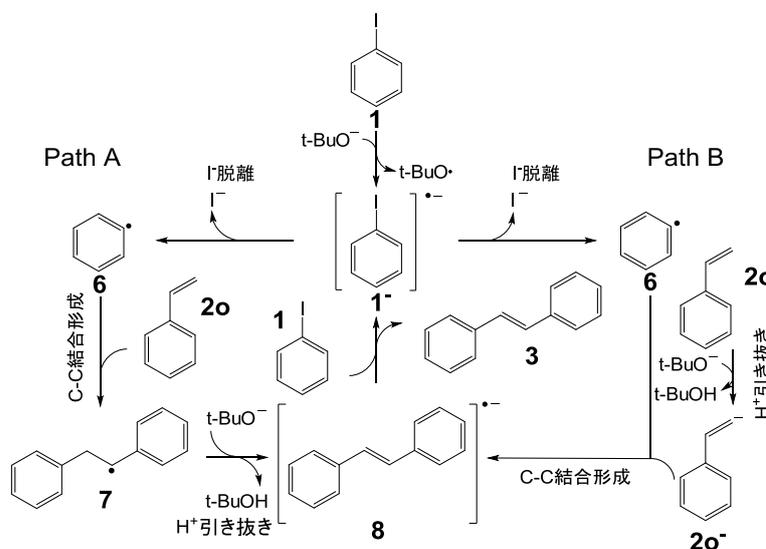


図 1. 基質がスチレンの場合の変則型 $S_{RN}1$ 機構 (Path A) と $S_{RN}1$ 機構 (Path B)

の電子移動過程後に生成した 1^- から I^- が脱離して、活性種である 6 を生成するには、7.4 kcal/mol のエネルギーが必要であることが分かった。

その後の変則型 $S_{RN}1$ 機構の C-C 結合生成過程と H^+ 引き抜き過程のエネルギープロフィールを図 2 に示す。両過程ともにエネルギー障壁は数 kcal/mol と Pd 触媒を用いた場合²⁾ よりもかなり小さい。

この類の反応は、 $S_{RN}1$ 機構を考えるのが一般的であるため、比較のため通常の $S_{RN}1$ 機構のエネルギープロフィールも計算した。計算はまだ完了していないが、変則型 $S_{RN}1$ 機構のそれと比べると H^+ 引き抜きのエネルギー障壁が非常に大きくなり、エネルギー的にかなり不利であることが分かった。

$S_{RN}1$ 機構と変則型 $S_{RN}1$ 機構では H^+ 引き抜きと C-C 結合形成の順序が逆転するため、 H^+ 引き抜きの容易さも異なる。そこで、 H^+ 引き抜きのエネルギー障壁が化合物や電子状態によってどのように変化するか体系的に調べた。その結果、化合物にはあまり依存せず、ラジカルの場合の方がそうでない場合よりもエネルギー障壁がかなり小さいことがわかった。基質がスチレンの場合の結果を図 3 に示す。ラジカルの場合

は反応物が不安定であり、そうでない場合は生成物が不安定であるため、ラジカルの場合の方がエネルギー的に有利であることが分かる。このように、通常の $S_{RN}1$ 機構の場合の H^+ 引き抜きのエネルギー障壁は非常に大きくこの過程が律速になり、一方、変則型 $S_{RN}1$ 機構の場合の H^+ 引き抜きのエネルギー障壁は非常に小さく I^- 脱離過程が律速になることが分かった。また、反応設計の観点から基質としてスチレンの代わりにエチレンの場合も計算したところ、オレフィンにはスチレンの方がエチレンよりもよいことが分かった (図 2)。

【参考文献】

- 1) E. Shirakawa, X. Zhang, T. Hayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 4671-4674 (2011).
- 2) M. T. Lee, H. M. Lee, C. H. Hu, *Organometallics*, **26**, 1317-1324 (2007).

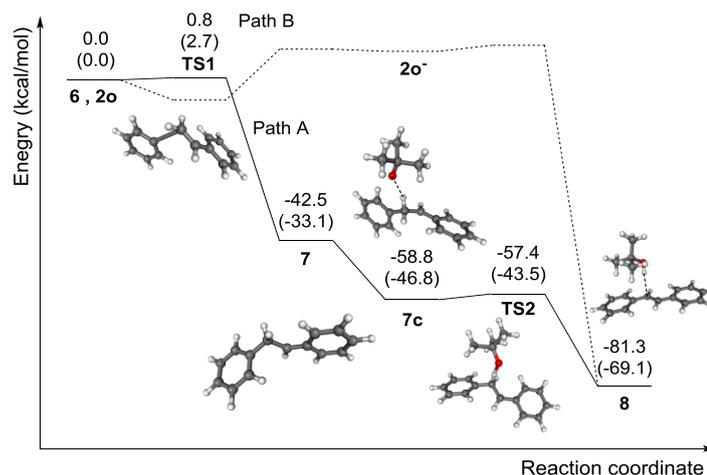


図 2. B3LYP/6-311++G**レベルでの基質がスチレンの場合の $6, 2o \rightarrow 8$ の変則型 $S_{RN}1$ 機構(Path A)と $S_{RN}1$ 機構(Path B)のエネルギープロフィール. 括弧の数字は基質がエチレンの場合。

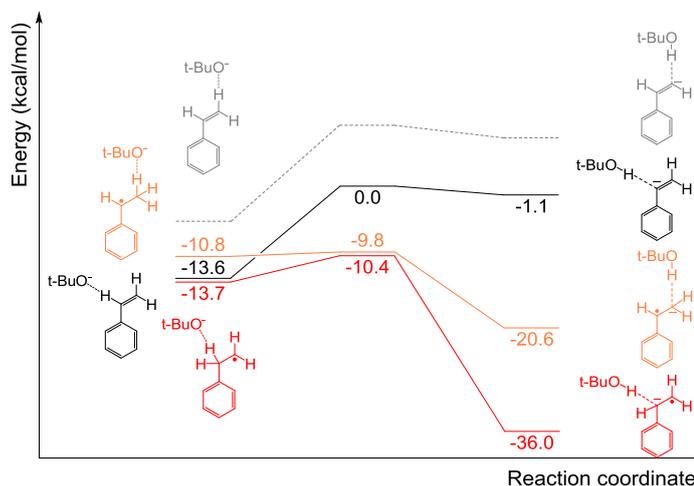


図 3. 基質がスチレンの場合のラジカルとそうでない場合の H^+ 引き抜き過程のエネルギープロフィール. 赤色：ラジカル A、橙色：ラジカル B、黒色：ラジカルでない A、灰色：ラジカルでない B。