

博士論文

Pd 錯体を用いた触媒反応及び有機触媒を用いたリビングラジカル重合反応の反応機構に関する理論的研究

(Theoretical study on the mechanism for catalytic reactions using Pd complexes and living radical polymerization using organic catalysts)

平成 28 年 9 月

眞 田 昭 平

山口大学大学院理工学研究科

Pd錯体を用いた触媒反応及び有機触媒を用いたリビングラジカル重合反応の反応機構に関する理論的研究

平成 28 年 9 月

山口大学大学院理工学研究科

物質工学系専攻

眞 田 昭 平

目次

第一章 緒言	1
参考文献	3
第二章 N-N 二座配位パラジウム(II)錯体を用いた Heck 反応の触媒サイクルと配位子効果に関する理論的研究	
1. 緒言	5
2. 計算方法	12
3. 結果と考察	16
3-1. カチオン性活性種が生成する経路	
3-2. Pd(II)錯体に Ph-Br が配位及び酸化的付加する経路	
3-3. Pd(II)錯体にオレフィンの配位が進行する経路	
3-4. 触媒サイクルが進行する経路	
3-5. P-P と N-N 二座配位子の比較	
4. 結論	43
5. 参考文献	44
第三章 Pd 錯体触媒存在下におけるアシルシラン、アシルスタナンを用いたアリルエステルのアシル化反応に関する理論的研究	
1. 緒言	47
2. 計算方法	50
3. 結果と考察	54
3-1. 触媒活性種生成後の経路	
3-2. 結合エネルギー	
3-3. 触媒活性種の生成	
3-4. 触媒の最適化活性種の生成	
4. 結論	73
5. 参考文献	74
第四章 有機触媒を用いたリビングラジカル重合の反応機構に関する理論的研究	
1. 緒言	77
2. 計算方法	84
3. 結果と考察	88

3-1. Activation	
3-2. 成長反応	
3-3. Deactivation	
4. 結論	103
5. 参考文献	104
第五章 総括	106
謝辞	108

第一章 緒言

触媒の改良

触媒は化学反応を促進させる働きがあり、化学分野において広く使われている。他の働きとして選択的に目的化合物を合成できる、少量で作用する、新たな化学反応を生じさせるといった性質がある。また、用いる触媒の配位子により触媒能が変化し反応性が変わるため、触媒の配位子の設計は重要である。触媒には金属触媒、非金属触媒、有機触媒、無機触媒などがある。配位子の例として、アミノ基、チオール基、シアノ基などの官能基があり、金属触媒を用いた場合、金属と直接結合している原子としては窒素、炭素、リンなどで構成される多くの配位子がある。また、これらの配位子の種類として金属と1つの結合をもった単座配位子や、2つの結合を持った2座配位子がある。

触媒は、上記で述べたような特徴を有しているため研究機関や産業界から多くの需要があり、これらの性能の向上を目指し、実験的手法や計算化学的手法を併用するような方法で触媒の改良がされている。

触媒反応の改良には大きく分けて触媒の最適化とプロセスの改良に分けられる。触媒の最適化は既存の触媒を元に最適な配位子、置換基、反応条件を探索する方法である。これにより反応性の向上、触媒回転数の向上、副生成物の抑制、目的生成物の収率向上、コストの低下を目的とした改良が行える。一方、プロセスの改良としては、化学反応で生成する副生成物のリサイクル、触媒の回収率の向上を目的とする。触媒の改良の順番として触媒の最適化、プロセスの改良の順番で行われる。そのため、触媒改良の第一段階である触媒の最適化は重要である。

触媒の最適化

現在、研究方法として実験的手法や計算化学的手法を併用した方法などがあるが触媒の最適化は主に実験的手法で行われてきた^{[1]・[2]}。実験的手法での触媒最適化の手順を以下に示す。

触媒の最適化は既存の反応 $A+B$ に触媒 **1** を添加して C が生成する反応があるとする、その反応を元に行う。この反応に対し、反応性の向上や触媒回転数の向上等を目的とし、化学者の経験や知識を頼りに触媒 **1** から置換基や配位子を変更した触媒 **2** を合成する。その後、 $A+B$ の反応に触媒 **2** を添加し触媒の評価を行い、触媒 **1** と **2** で目的とした性能が向上したか比較する。比較した結果、触媒 **2** の触媒能が触媒 **1** より向上してもしなくても、塩基や酸の種類、溶媒(極性、非極性)の種類、温度の高低など様々条件下で行い、最適な反応条件を探索する。また、ここで触媒 **2** の方が、触媒能が低いと、様々な反応条件下で行った実験結果を元に新たな置換基に変え、同様の実験を繰り返す。この繰り返しの実験により既存の触媒 **1** より触媒能が高い触媒の最適化が行われている。

触媒の最適化の問題点と解決案

上記で述べたように触媒の最適化は人の手による実験的手法で多く行われてきた。しかしながら実験の試行回数は塩基や酸の種類、溶媒(極性、非極性)の種類、温度の高低などの組み合わせで何通りも行わなければならないため多い。また、人の手による実験のため再現性を取らなければならないので時間がかかる。そのため実験的手法で触媒の最適化を行うのはコストが高いといった問題点が浮き上がってくる。そこで計算化学的手法を適用すればコストを下げられる。

併用法による触媒の最適化

実験的手法と計算化学的手法を併用した(併用法)触媒の最適化の手順を以下に示しフローチャートを Figure 1 に示す。

初めに既存の反応に対し反応機構の解析を行う。ここでは、考えられるすべての経路に対し自由エネルギー変化を算出し、比較することで正しい反応経路を見つけ、律速段階がどの反応なのか断定する。

次に化学者の経験や知識を頼りに触媒の配位子や置換基を変えここでは9個の触媒 **A1** から **A9** の触媒を提案し、それらについて触媒の構造最適化を行い、分子構造として存在しうるのかの確認を行う。安定に存在しないこちらの構造に対してはその案は破棄し、安定に存在しうると提案された触媒に対しては、温度、圧力、溶媒などのパラメータを設定し、穏和な条件下で自由エネルギー変化を算出することで反応が進行するかの可否を判断する。

ここで、反応が進行すると判断できた場合、反応に必要なエネルギー、生成物の安定性の評価を行い、評価が高いものから順にランキング付けし提案する。その後、実験により触媒の合成及び評価を行っていく。一方、評価が低い場合、それらの案は破棄する。

計算化学を適用するメリットは、計算化学で全く反応しないと判断できた触媒は実験においても反応が進行しないと予測されるため、実験しなくてよい点や計算化学により予測された反応性が高い触媒から順に実験で検証するので試行回数が減り試料などの消費が下げられるといった点よりコストを下げられることであると考えられる。

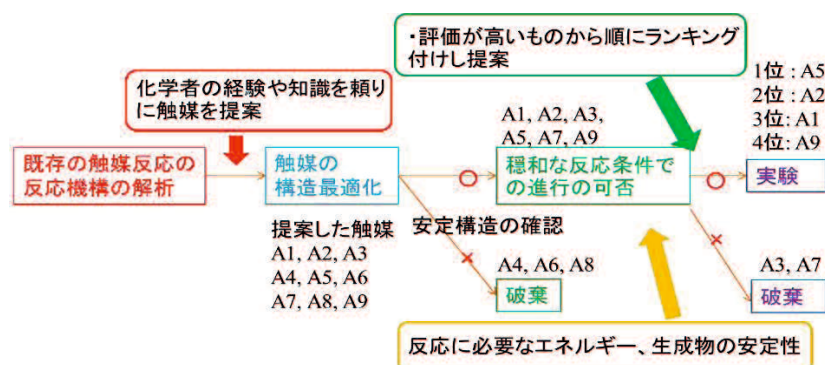


Figure 1 併用法を用いた触媒最適化

触媒の最適化の計算化学の部分における計算時間の短縮

計算化学の分野においても計算時間を減らすことが出来る。本来、計算化学では遷移状態(TS)構造を算出するのは難しく、時間がかかるので化学者の知識や経験が必要である。解析する化学反応において異なる置換基や配位子を有する類似の素反応は数多く存在する。計算化学でこのような反応を解析する場合、置換基や配位子が変わっても類似の反応の解析結果が存在すれば、その TS 構造を参考にすることで計算時間の短縮が出来る。

そのため計算化学により解析したデータの蓄積が重要で、触媒の最適化を行うために様々な触媒反応に対し計算化学により解析する必要がある。

併用法を用いた触媒の最適化

本研究では金属触媒、有機触媒を用いた触媒反応に対して計算化学的手法を適用し反応機構を解明することで、触媒に関する知見を広げ、触媒設計に役立てることを目的とした。

参考文献

- [1] P. Ruiz-Castillo, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 137 (2015) 3085.
- [2] G. C. Fu, *J. Org. Chem.*, 69 (2004) 3245.
- [3] T. Fujihara, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Angrew. Chem. Int. Ed.* 49 (2010) 1472.
- [4] K. Selevakumar, A. Zapf, M. Beller. *Org. Lett.* 4 (2002).
- [5] J.M. Caruthers, J.A. Lauterbach, K.T. Thomson, V. Venkatasubramanian, C. M. Snively, A. Bhan, S. Katare, G. Oskarsdottir, *J. Catal.* 216 (2003) 98.
- [6] C. Wang, T. Hisatomi, T. Minegishi, Q. Wang, M. Zhong, M. Katayama, J. Kubota, K. Domen, *J. Phys. Chem. C*, in press.
- [7] T. Mitsudome, T. Urayama, K. Yamazaki, Y. Maehara, J. Yamasaki, K. Gohara, Z. Maeno, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *ACS Catal.* 6 (2016) 666.
- [8] O. Niyomura, M. Tokunaga, Y. Obora, T. Iwasawa, Y. Tsuji, *Angrew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 1287.
- [9] J. G. Seitzberg, C. Dissing, I. Søtofte, P. O. Norrby, M. Johannsen, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 8332.
- [10] Y. Ma, P. B. Balbuena, *Chem. Phys. Lett.* 440 (2007) 130.
- [11] Y. Zhu, D. G. Drueckhammer, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 7755.
- [12] M. Matsugi, Y. Kobayashi, N. Suzumura, Y. Tsuchiya, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 7905.

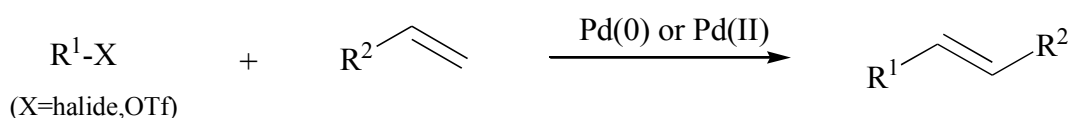
第二章

N-N 二座配位パラジウム(II)錯体を用いた Heck 反応の触媒サイクルと配位子効果に関する理論的研究

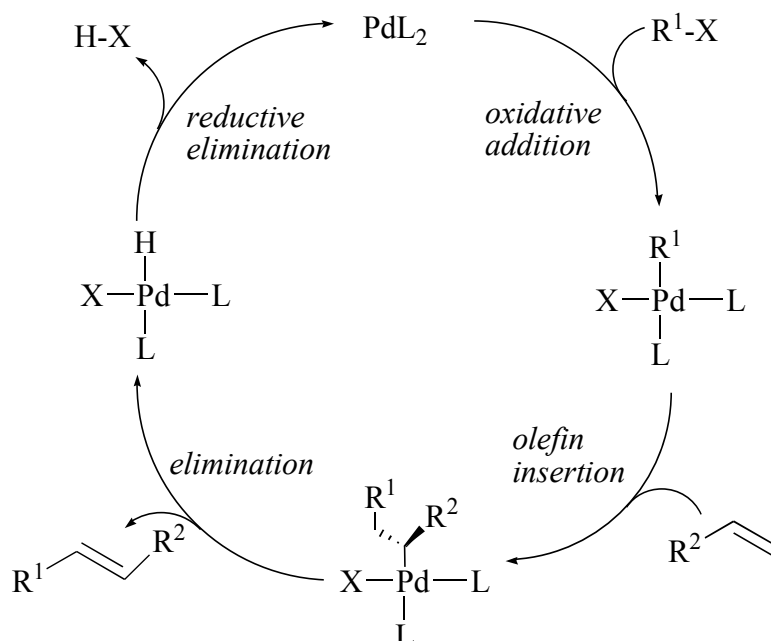
S. Sanada, T. Kuroda, M. Sumimoto, K. Hori, *J. Comput. Aided Chem.* 16 (2015) 30.

1. 緒言

パラジウムを触媒とした Heck 反応は、有機合成において最も広く用いられているものの一つであり、ハロゲン化アリール、ベンジルもしくはビニルなどを末端オレフィンとクロスカップリングさせることにより置換オレフィンを生成する触媒反応である^[1]。また、Heck 反応は 1971 年に最初に報告されて以来、反応性および反応機構に着目した研究が実験および量子化学計算の両分野において活発に行われている^{[2]-[13]}。



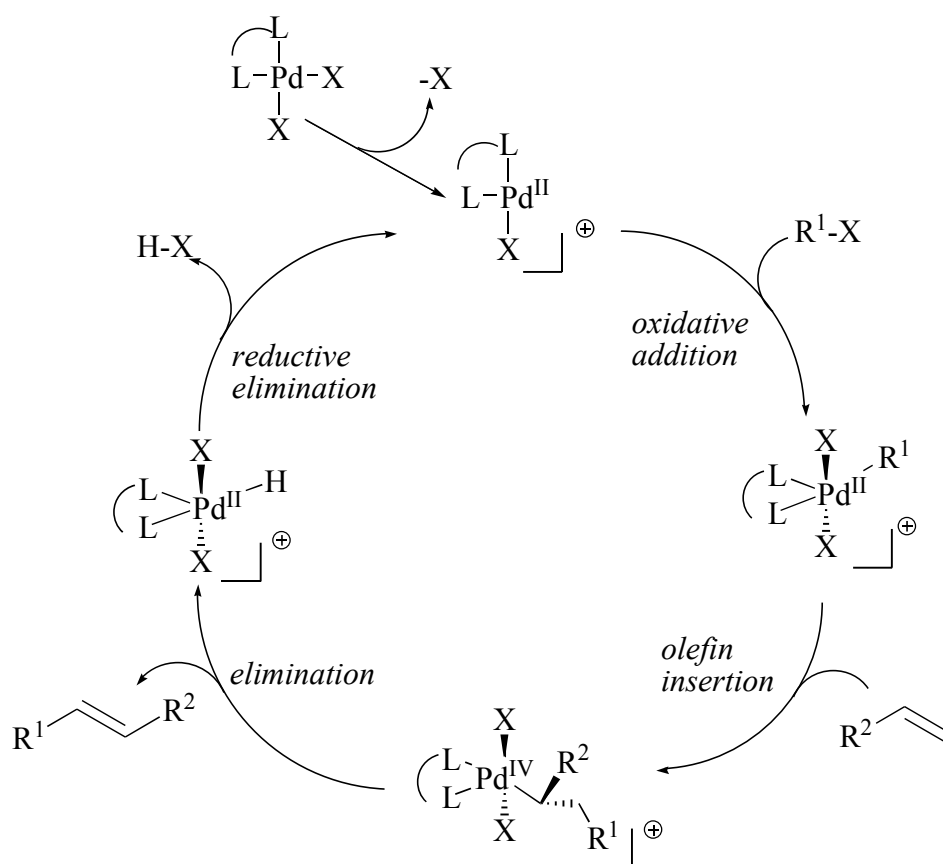
これまでに報告されている一般的な Pd⁰/Pd^{II} の Heck 反応の触媒サイクルを Scheme 1 に示した^{[14]-[21]}。この触媒サイクルでは、まず触媒である Pd 錯体への R¹-X (ハロゲン化アリール) の酸化的付加反応が起こる。その後、Pd-R¹ 結合へのオレフィンの挿入反応およびβ水素脱離が起こり、それと共に生成物である置換オレフィンが生成する。最終的にハロゲン化水素がパラジウム錯体から脱離して触媒が再生される。発生するハロゲン化水素を取り除くため、炭酸ナトリウムやアミン、炭酸カリウムなどの塩基が添加される。



Scheme 1 Pd(0)錯体を用いた Heck 反応メカニズム

触媒として用いられる金属錯体の中には、0 価の他、 PdL_2Cl_2 などに代表されるような 2 価のものも存在する。過去に B J. Shaw らは、 $\text{Pd}(\text{PPh}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 錯体を用いた Heck 反応の実験結果について報告している^[22]。Pd(II)錯体を用いた反応において、Herrmann らは、これまでの Pd⁰/Pd^{II} の触媒サイクルとは異なる Pd^{II}/Pd^{IV} 触媒反応を実験により発見し、それを含む反応機構を提案している (Scheme 2) ^[23]。

Pd(II)錯体の場合、 PdL_2X_2 から X が解離したカチオン錯体が生成し、それが活性種となることで反応が開始する。活性種が生成した後の反応機構は Pd(0) 価の場合と同様の素反応を経て進行する。

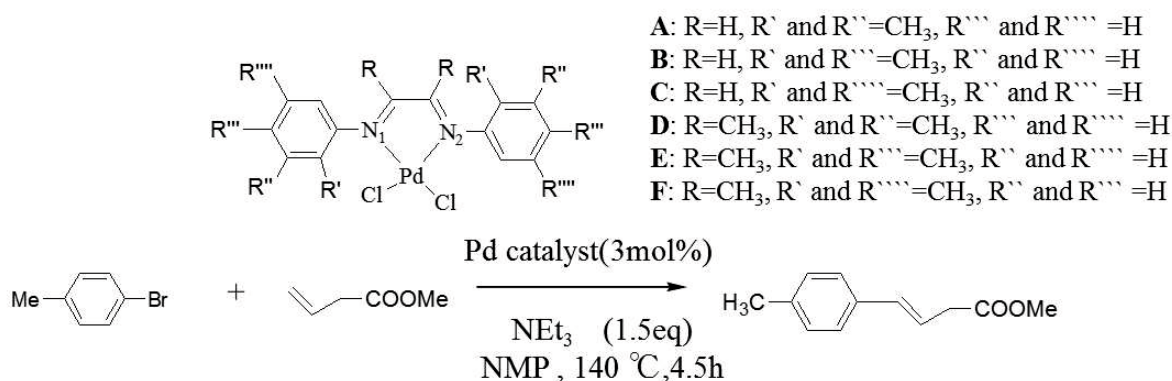


Scheme 2 Pd(II)錯体を用いた Heck 反応メカニズム

有機合成において Pd 触媒を用いた反応は、先に示した Heck 反応の他に Suzuki Coupling 反応や Stille Cross Coupling 反応等がある。これらの反応は配位子、溶媒等の様々な因子に大きく変化するため、Pd 触媒反応の最適条件を考えることはいまだ難しい。これらについて多くの研究がなされている^{[24]-[25]}。以下に Heck 反応について研究された結果をいくつか示す。

近年、M. Emre らは Figure 1 に示す Heck 反応についてパラジウムの触媒活性を評価する実験を行った^[26]。この反応は、メルク降圧薬であるロサルタンの生産に工業的に適用されているため、非常に重要である。

実験結果では、高い活性を示し、これらの配位子のベンゼン環の置換基 R を変えることにより、収率が変わることを報告している。これらは、置換基 R のアルキル基の強い電子供与性に関係があると考えられている。

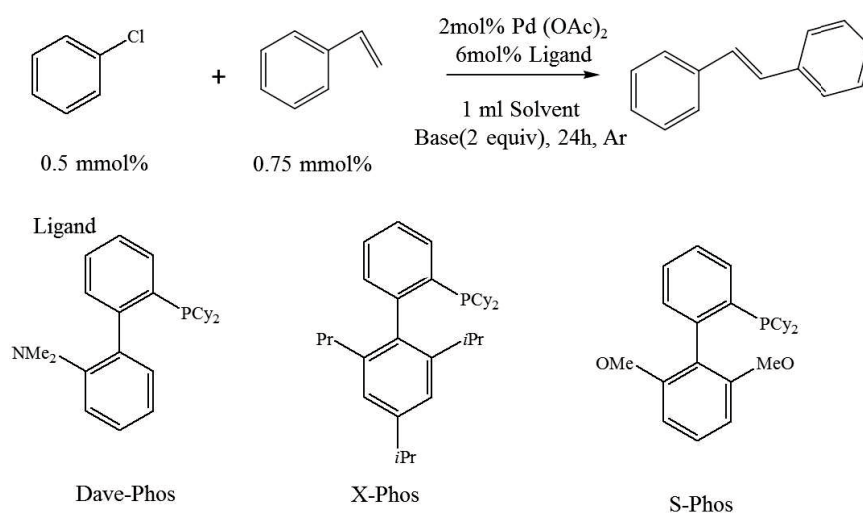


entry	Pd catalyst	Yield(%)
1	A	77
2	B	79
3	C	66
4	D	52
5	E	50
6	F	53

Figure 1 M. Emre らの実験結果

他の研究では、H. J. Fu らは Figure 2 に示す Heck 反応について有機イオンを塩基として用い穏和な条件下を目的とした反応の最適化を行った(Figure 2)^[27]。得られた結果では、溶媒に 1,4-dioxane、塩基に TBAE、配位子に Dave-Phos を用いたときが一番反応性が高かったことを報告している(Entry 10)。

また、Entry 10 の条件下で様々な基質で行ったところ、生成物は高収率で得られ、この系に対し有効であることを報告している。



Base

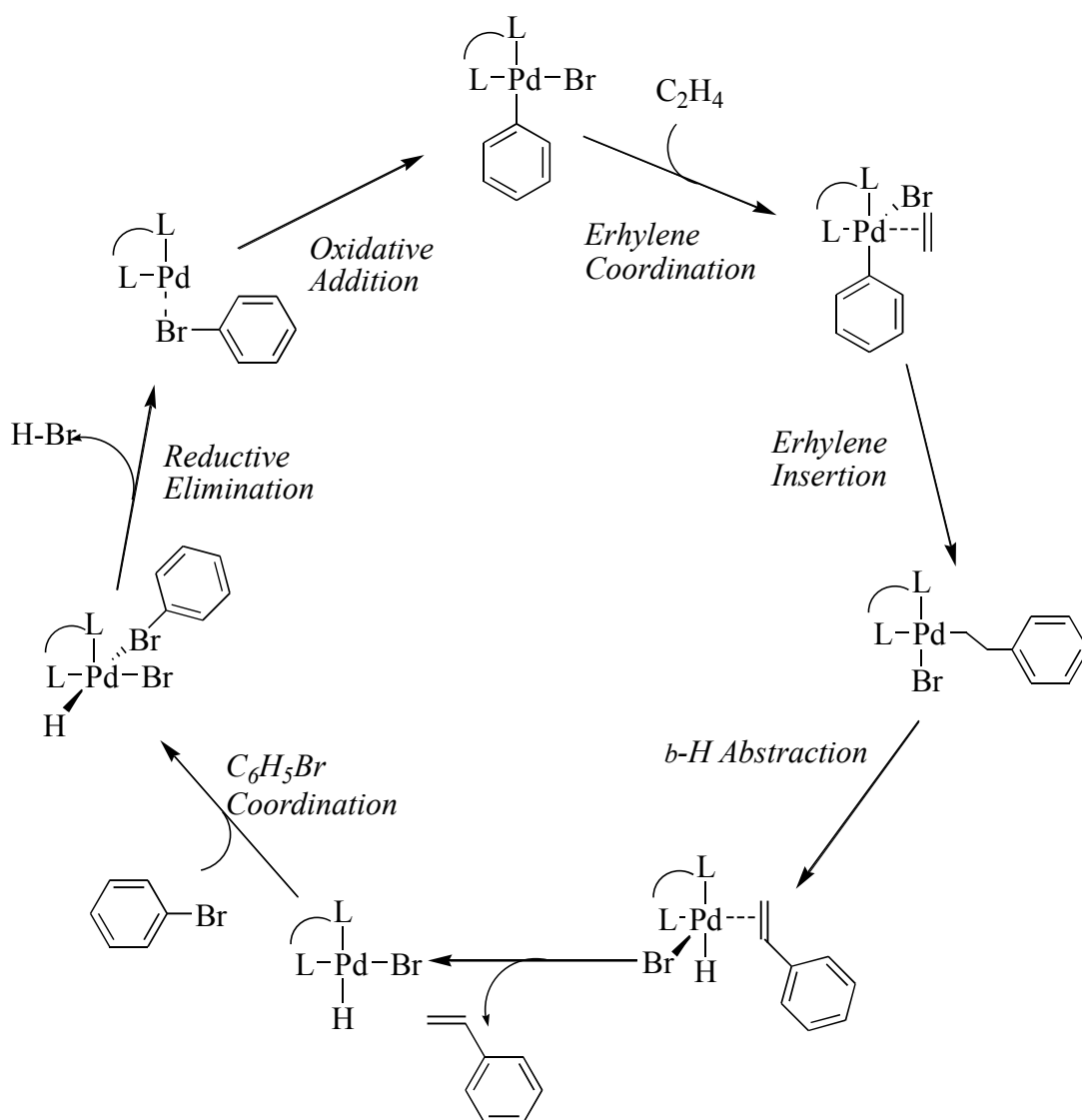
TBAE = $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Oac}^-$, TBPE = tetrabutylphosphonium acetate,

TBPM = tetrabutylphosphonium malonate, TBAP = tetrabutylammonium phosphate

Entry	Ligand	Base	Solvent	T/°C	Yield (%)
1	Dave-Phos	TBPE	1, 4-dioxane	60	30
2	Dave-Phos	TBPM	1, 4-dioxane	60	Trace
3	Dave-Phos	TBAP	1, 4-dioxane	60	12
4	Dave-Phos	TBAE	1, 4-dioxane	60	60
5	Dave-Phos	TBAE	Toluene	60	11
6	Dave-Phos	TBAE	THF	60	47
7	Dave-Phos	TBAE	DMF	60	24
8	Dave-Phos	TBAE	DMSO	60	18
9	Dave-Phos	TBAE	1, 4-dioxane	70	90
10	Dave-Phos	TBAE	1, 4-dioxane	80	99
11	X-Phos	TBAE	1, 4-dioxane	80	92
12	S-Phos	TBAE	1, 4-dioxane	80	73

Figure 2 反応条件の最適化

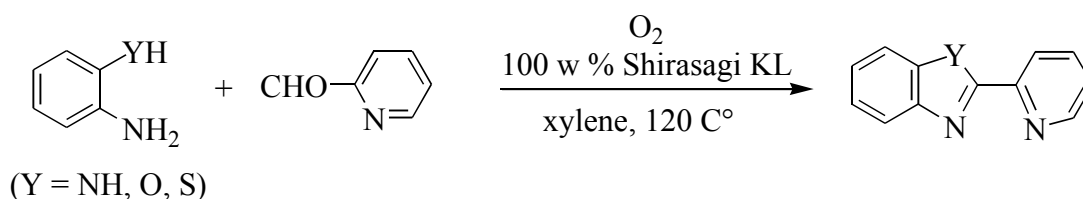
近年、Sumimoto らは P-P 二座配位子 Pd 錯体を用いた Heck 反応の計算化学的検証を行った^[28]。その結果では、従来 Pd^{II}/Pd^{IV} で回ると言われていた触媒反応は、いくつかの素反応を経て活性種を生成し、その後 Pd⁰/Pd^{II} 触媒サイクルで反応が進行することを明らかにしたことを報告している(Scheme 3)。また反応途中で Pd が 4 配位や 6 配位をとるため配位子 LL の片方の L との結合が切れた中間体が存在したことも報告しています。



Scheme 3 Sumimoto らが報告した Pd(II)錯体を用いた Heck 反応メカニズム

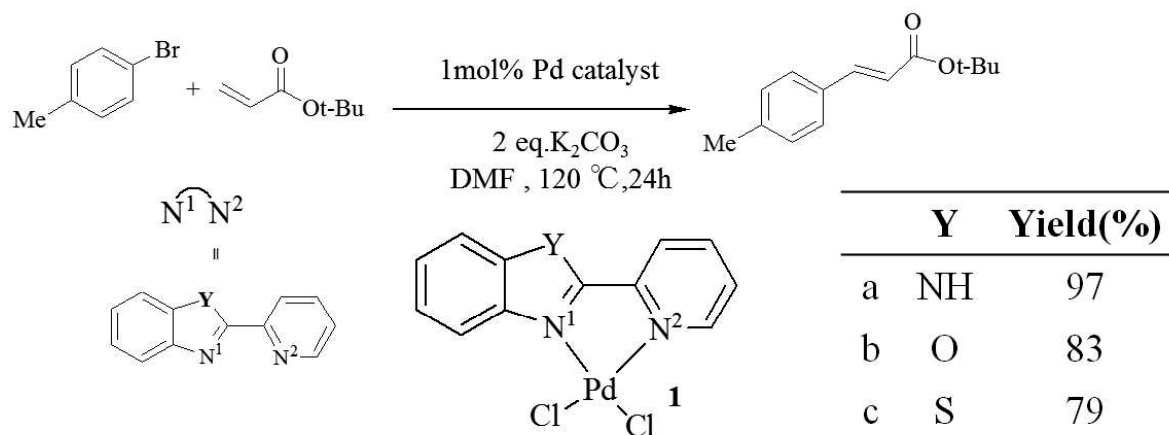
配位子の研究として、Mizoroki-Heck 反応で用いられる Pd 錯体の配位子 L は、典型的なモノホスフィンやキレートホスフィンなどの P 系や N 系などの配位子が用いられる。P 系の配位子は Pd への電子供与能が高いことより、その Pd 錯体は高い活性を示すが、空気酸化されてホスフィンオキシドになりやすいという欠点があり、P 系の配位子を用いる場合は不活性ガス下で行わなければならない。一方、N 系の配位子は空気酸化されにくい、反応が進行しないものが多いという欠点がある。そのため、反応性向上を目的とした様々な配位子を導入した Pd 錯体の触媒能が検討されている^{[29]-[33]}。

近年、Hayashi らは、2-(2'-ピリジル)ベンゾアゾール配位子 (Scheme 4) の合成に成功した^[34]。これは、アゾール骨格とピリジン環由来の窒素原子により金属原子に配位することができる N,N-二座配位子である。アゾール骨格内のヘテロ原子 Y を変えることにより、チアゾール (Y=S)、オキサゾール (Y=O)、イミダゾール (Y=NH) 骨格を持つことができ、ヘテロ原子の電子的な影響により、金属原子への電子供与能に違いが見られると考えられる。



Scheme 4 2-(2'-ピリジル)ベンゾアゾール配位子の合成

この配位子を導入した Pd(II) 錯体は、Mizoroki-Heck 反応に有効な触媒として用いられている。近年、S. Haneda らは、上記で示した配位子を用い、2-(2'-ピリジル)ベンゾアゾール類配位-塩化パラジウムの触媒活性を評価する実験を行った (Scheme 5)^[35]。Scheme 5 において、目的の生成物の収率はヘテロ原子 Y が NH、O、S の順に 97、83、75% であり、この順に触媒活性が高いことが報告されている。これらは、ヘテロ原子を変えることによって配位子の電子状態が変化し、配位状態に変化が生じたため、収率に違いがあると考えられている。この結果より錯体 **1** (Reaction a : **1a**, Reaction b : **1b**, Reaction c : **1c**) が Heck 反応系に対する良好な触媒であることが示された。しかしながら、錯体 **1** の Pd(II) 錯体を用いた場合の Heck 反応は、活性種や反応機構がまだ明らかになっていない。



Scheme 5 Haneda らの実験

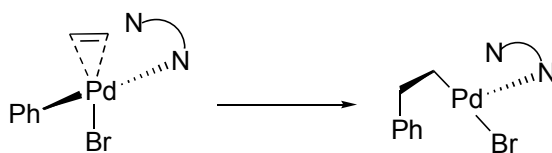
本研究では S. Haneda らの Heck 反応について、反応機構の解明、及び二座配位子に含まれるヘテロ原子の効果と触媒活性の関係について密度汎関数理論(DFT) [36]を用いて明らかにすることを目的とした。

2. 計算方法

すべての構造最適化は、Gaussian09 プログラムパッケージ^[37]を用いた。計算時間短縮のため、アクリル酸-tert-ブチルとブロモトルエンの代わりにそれぞれエチレンとブロモベンゼンを用いた。また、これまでの研究により、このモデル化は、反応活性種間の相対エネルギーにほとんど影響がないことが報告されている。全ての安定構造と遷移状態の構造は、密度汎関数理論(DFT)計算により最適化を行った。汎関数には B3PW91 関数を適用した。Pd 原子の内殻電子は Hay-Wadt の ECP で置き換え、原子価軌道には split valence 型基底関数 (541/541/211/1)^{[38]-[40]}を用いた。C、Br、Cl 原子には 6-311G(d)、H 原子には 6-311G(d,p)、N、ヘテロ原子には 6-311G(2d)を用いた。

また、触媒活性種探索までの経路に関しては時間短縮のため、汎関数に B3PW91 を適用し、Pd には上記の基底関数を用い、その他の原子には 6-31g(d)を用いた。

計算は以下の手順に従って行った。ここでは以下のオレフィン挿入反応について例を示す(Scheme 6)。



Scheme 6 オレフィン挿入反応

1. 反応物、生成物の構造を作成した。
2. 1 で作成した構造を用いて、Gaussian09 プログラムを使用し、DFT 計算による最適化を行った(Figure 3)。

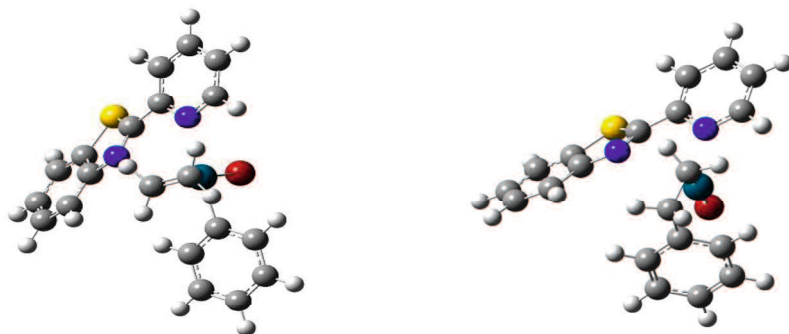


Figure 3 最適化された反応物及び生成物

- 2で得られた構造を用い、過去のデータを参考に反応部位を固定して最適化を行った。
- 3で得られた TS(遷移状態)候補構造を TS 計算した(Figure 4)。

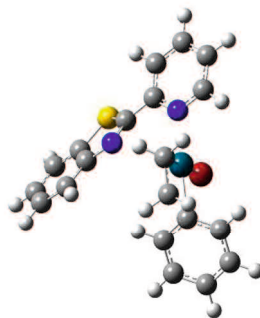
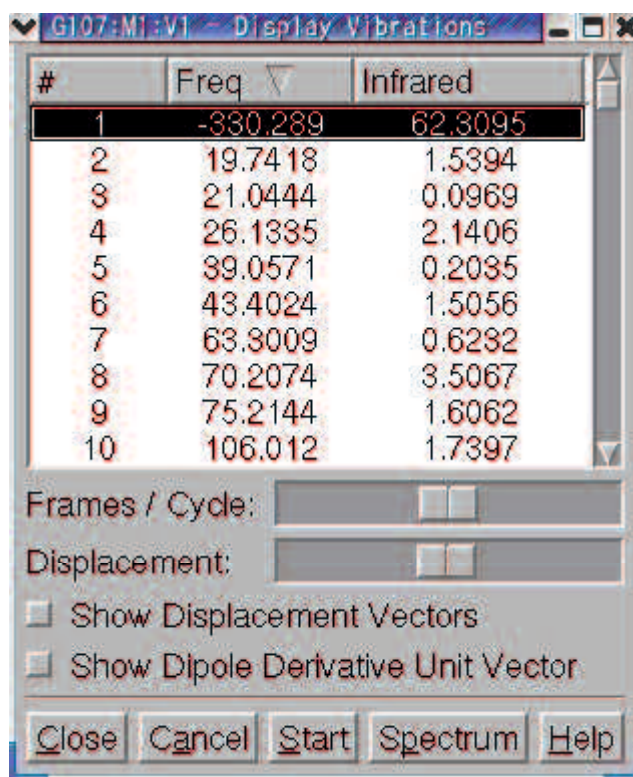


Figure 4 TS 計算された遷移状態

- 4で得られた構造が正しい TS かどうか確認するために、振動解析を行った。この結果から虚の振動数が一つだけあることを確認した(Figure 5)。



#	Freq	Infrared
1	-330.289	62.3095
2	19.7418	1.5394
3	21.0444	0.0969
4	26.1335	2.1406
5	39.0571	0.2035
6	43.4024	1.5056
7	63.3009	0.6232
8	70.2074	3.5067
9	75.2144	1.6062
10	106.012	1.7397

Figure 5 振動解析の計算結果確認画面

6. 得られた TS 構造が正しい反応物、生成物をつなぐ構造か確認するために IRC(極限的反応座標)計算を行い、反応物、生成物の最適化を行った。
 7. 全ての安定化構造を用いて、SMD 法^[41]による溶媒効果を検討するため SMD 計算を行った。
- 溶媒は DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)を用いた。

得られた反応物、TS、中間体および生成物の相対エネルギーから活性化エネルギー (E_a) および反応熱 (ΔE) を算出した。また活性化自由エネルギー (ΔG^\ddagger) は、Whiteside^[42]らの方法を参考に算出した。

以下に活性化自由エネルギー ΔG^\ddagger 及び ΔG の算出方法を示す。

真空中と溶媒中における自由エネルギー変化を Figure 6 に示した。

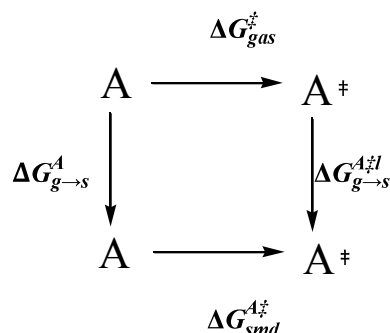


Figure 6 自由エネルギー変化における熱力学サイクル

Figure 6 の熱力学サイクルを用いると、溶媒効果を考慮した自由エネルギー変化を計算することができる。Figure6 の横のエネルギー変化は同一相中での 2 つの構造間のエネルギー差、縦の変化は各構造の相変化で生じるエネルギー差を示す。溶媒中における 2 つの溶質構造 A、A[‡]間の溶媒和自由エネルギー差(ΔG_{smd}^{sol})は(2.1)式で表せる。

$$\Delta G_{smd}^{sol} = \Delta G_{gas}^\ddagger + \Delta G_{g \rightarrow s}^{A^\ddagger} - \Delta G_{g \rightarrow s}^A \quad (2.1)$$

式(2.1)の $\Delta G_{g \rightarrow s}^{A^\ddagger}$ 及び $\Delta G_{g \rightarrow s}^A$ は式(2.2)、(2.3)に変形できる。

$$\begin{aligned} \Delta G_{g \rightarrow s}^{A^\ddagger} &= G_{sol}^{A^\ddagger} - G_{gas}^{A^\ddagger} \\ &= E_{sol}^{A^\ddagger} + G_{sol}^{A^\ddagger} - (E_{sol}^{A^\ddagger} + G_{sol}^{A^\ddagger}) \quad (2.2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\Delta G_{g \rightarrow s}^A &= G_{sol}^A - G_{gas}^A \\ &= E_{sol}^A + G_{sol}^A - (E_{sol}^A + G_{sol}^A) \quad (2.3)\end{aligned}$$

一般的なギブズエネルギーはエンタルピー H、温度 T、エントロピー S を用いて(2.4)式を示す。

$$\Delta G = \Delta H - \Delta TS \quad (2.4)$$

この式から式(2.5)が得られる。

$$\Delta H = Ea - RT \quad (2.5)$$

式(2.5)の RT は非常に小さいことから式(2.2)、(2.3)の $G_{sol}^{A\ddagger}$ 、 $G_{sol}^{A\ddagger}$ 、 G_{sol}^A 、 G_{sol}^A はキャンセルされる。最終的に ΔG_{smd}^{sol} は(2.6)で表せられる。

$$\Delta G_{smd}^{sol} = \Delta G_{gas}^{\ddagger} + \Delta E_{g \rightarrow s}^{A\ddagger} - \Delta G_{g \rightarrow s}^A \quad (2.6)$$

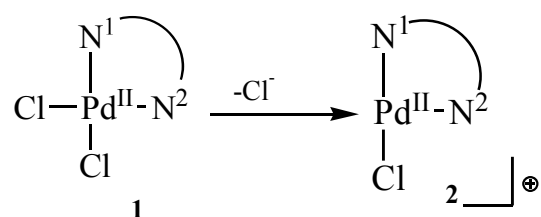
(2.6)を用い、 ΔG^{sol} を算出した。

触媒活性種探索は gass phase で Ea、 ΔE を算出した。また、触媒活性種探索後、生成経路、触媒サイクルに関しては、溶媒効果を考慮し、 ΔG^{\ddagger} 、 ΔG を算出した。

3. 結果と考察

3-1. カチオン性活性種が生成し進行する経路

これまでの報告により、Heck 反応において、触媒活性種はカチオン錯体 **2c** が活性種として考えられた(Scheme 7)。この三配位錯体 **2c** は、平面四配位錯体 **1c** から Cl⁻が脱離した構造である。我々の研究においても、電子錯体 **2c** が生成し進行する反応について検討した。



Scheme 7 Cl⁻脱離反応

それぞれの構造最適化の結果を Figure 7 に示す。

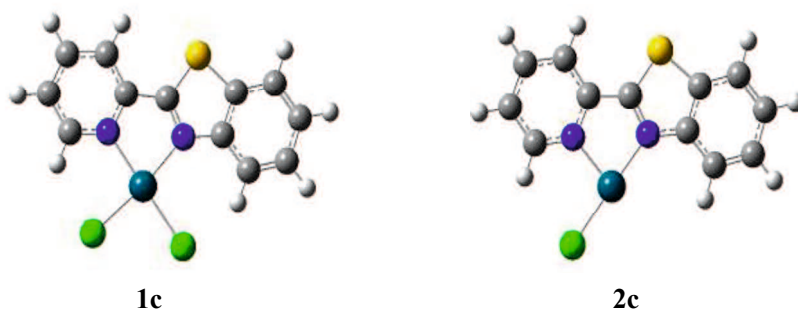
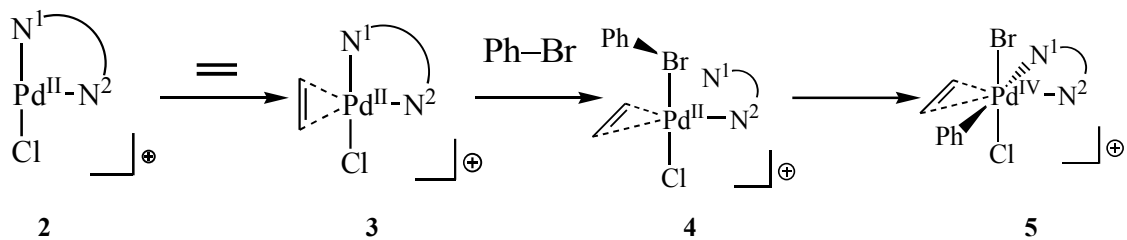


Figure 7 最適化された構造 **1c**、**2c**

Heck反応メカニズムを参考にし、Scheme 8に示す活性種 **2c** から進行する経路について解析を行った。この反応は、錯体 **2c** に反応基質であるC₂H₄が配位し、エチレン配位錯体 **3c** を与え、**3c** からPh-Brの配位によりPd-N¹結合が解離し、四配位中間体 **4c** が得られる。その後 Br-Phの酸化的付加反応が進行しPd^{IV}錯体 **5c** を与える経路である。



Scheme 8 2からオレフィン挿入、Ph-Brの接近、酸化的付加反応

錯体 **2c** へのオレフィン配位による **3c** の生成はほぼノーバリアで進行すると計算された。Ph-Brの接近(**3c** → **4c**)とPh-Brの酸化的付加反応(**4c** → **5c**)の活性化エネルギーはそれぞれ、17.1、54.0 kcal/molと計算された。これらについて得られた構造をFigure 8に示す。

3c の Pd-N(1) 結合距離は 2.092 Å と計算されたのに対し、**TS_{3c-4c}**, **4c** では、2.510, 2.258 Å とそれぞれ計算され、**TS_{3c-4c}** で一旦、Pd-N(1) 結合が解離するが **4c** で再び結合することが分かった。また、**TS_{4c-5c}**, **5c** の Pd-N(1) 結合距離は2.728, 2.273 Å とそれぞれ計算され、この反応においても、Pd-N(1) 結合が解離して反応が進行していることが分かった。

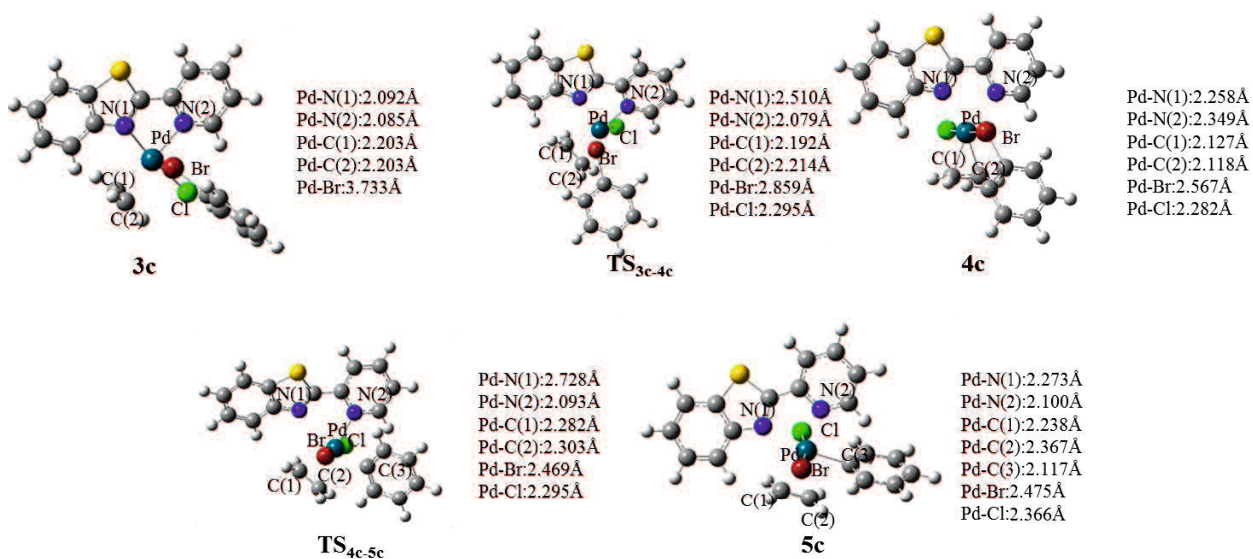
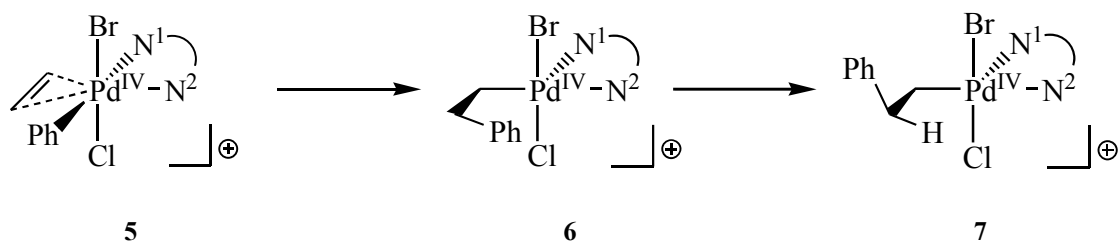


Figure 8 Ph-Br配位、酸化的付加反応で得られた最適化構造と原子間距離

続く経路として、Scheme 9に示す反応について解析した。

この反応は、錯体 **5c** からPd-Cへのエチレンの挿入反応が進行し、錯体 **6c** を与える。その後、異性化を経て **7c** が得られる経路である。



Scheme 9 5からの反応解析

5c と6c を結ぶ反応のTS 探索を行ったところ、TS_{5c-6c} が得られ、その振動解析において、C(1)-Pd及びC(2)-C(3)伸縮振動が見られた。この反応のEa は0.6 kcal/molと計算され、ほぼノーバリアで進行する。6c は5c より20.0 kcal/mol安定化した。

反応(6c → 7c)のEaは13.4kcal/molと計算された。また7c は6c より0.1 kcal/mol安定であると計算され、6c と7c はエネルギー的にほぼ同じであった。得られた構造をFigure 9に示す。

5c の Pd-N(1), N(2) 結合距離は 2.238, 2.367 Å とそれぞれ計算されPdにエチレンが配位しているのが確認出来る。TS_{5c-6c}, 6c のC(2)-C(3)距離は、2.279, 1.545 Å とそれぞれ計算され、6c でPd-Cへエチレンが挿入された。

6c の Pd-N(1), N(2) 結合距離は 2.062, 2.267 Å と計算されたのに対し、TS_{6c-7c} では2.005, 2.265 Å と計算され、これらの距離の変化はほとんどなかった。一方、7c では2.093, 2.190 Å と計算され、Pd-N(1) 結合距離は長くなり、Pd-N(2) 結合距離は短くなった。

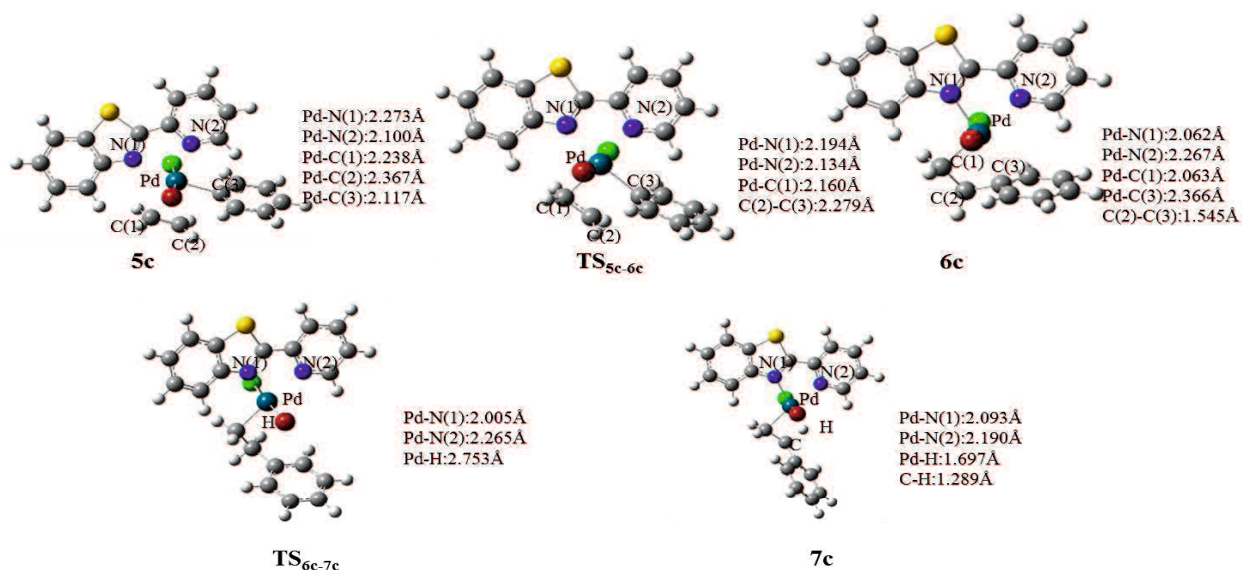
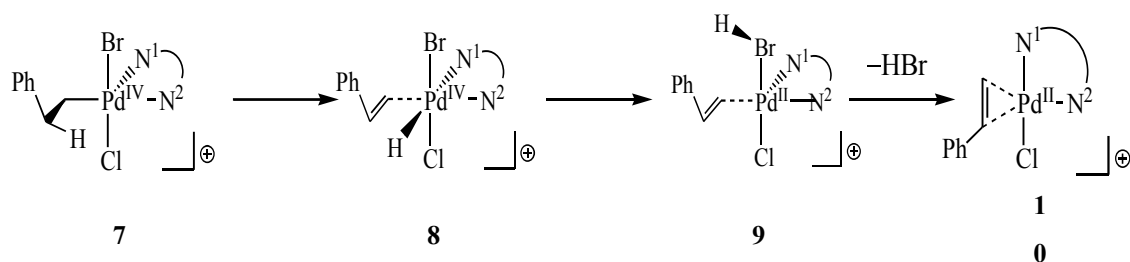


Figure 9 エチレン挿入反応、異性化で得られた構造と原子間距離

7cに続く経路として、Scheme 10に示す反応が考えられた。この反応は、錯体 7c がβ-水素脱引き抜き反応により中間体 8c を形成し、異性化を経てスチレン配位錯体 10c が生成される。その後、H-Brの脱離により 10c が得られる。10c からスチレンが脱離することにより触媒が再生される経路である。



Scheme 10 7からの反応解析

これらの反応のEaは全て低く、ほぼノーバリアで穏やかに反応が進行する。また、スチレン配位錯体 10c は 3c より3.4 kcal/mol 安定すると計算された。得られた構造をFigure 10に示す。

7c の Pd-N(1) 結合距離は 1.697 Å と計算されたのに対し、TS_{7c-8c}, 8c では1.578, 1.503 Å とそれぞれ計算され、8c でPd-H結合は形成された。一方、Pd-N(1)結合距離は2.093, 2.159, 2.248 Å と計算され、反応が進行するのに伴い徐々に伸びてPd-N(1)結合の配位力は弱まった。

8c, TS_{8c-9c}, 9c のPd-N(1)結合距離は2.248, 2.378, 2.569 Å と計算されPd-N(1)結合距離が伸び、その結合が解離している。TS_{9c-10c}, 10c でのその距離は2.436, 2.096 Å と計算され、再びPd-N(1)結合が形成された。

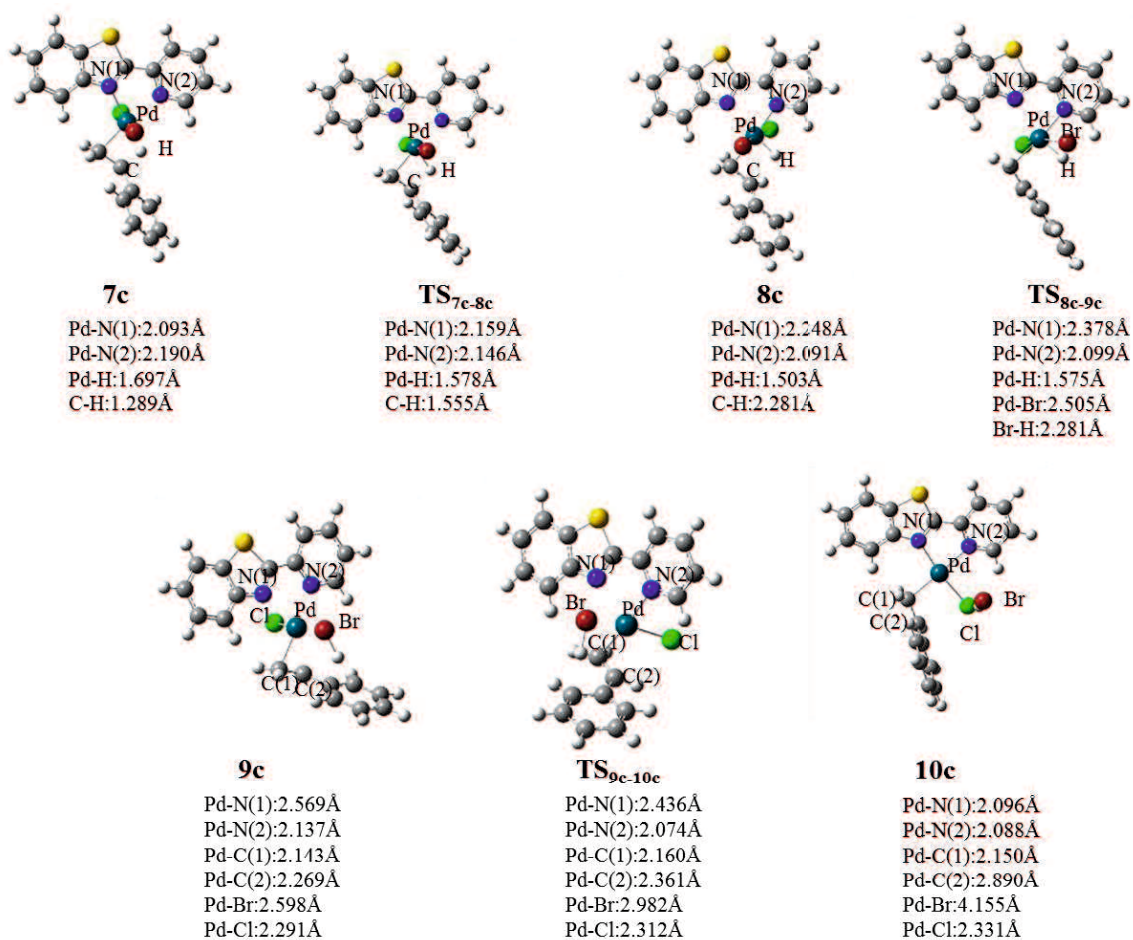


Figure 10 反応(7c → 8c → 9c → 10c)で得られた構造と原子間距離

まとめ～カチオン性活性種が生成する経路～

カチオン性錯体 **2c** を触媒としたHeck 反応の解析結果をTable 1 に示した。また、反応機構と構造をエネルギーダイアグラムとともにFigure 11に示した。

Table 1 カチオン性錯体 **2c** を触媒とした触媒サイクルの反応解析結果(Ea 及び ΔE)

Path	Ea	ΔE
3c → 4c	17.1	13.9
4c → 5c	54.0	36.1
5c → 6c	36.7	16.1
6c → 7c	29.5	16.0
7c → 8c	16.7	14.2
8c → 9c	19.5	6.2
9c → 10c	9.2	-3.4

数値は **3c** からの相対値 単位: kcal/mol

律速段階は、**4c** から **5c** の、Ph-Br の酸化的付加反応であり、その活性化エネルギーは 54.0 kcal/molと計算された。触媒活性種 **3c** と最終中間体 **10c** を比較すると、**10c** の方が3.4 kcal/mol安定であると計算された。

これまでの結果より、錯体 **2c** からCl⁻が脱離し、**3c** が与えられると仮定した場合、大きな熱エネルギーを必要とするものの、目的化合物に至る経路が反応解析により得られた。

これまでの経路は、錯体 **1c** からCl⁻が脱離し、**2c** が生成すると仮定したものであった。ここで、錯体**1c**のPd-Cl 間結合エネルギーは133.6kcal/molと計算された。この結合は強固な結合であることが分かり、カチオン錯体**2c**は得られないという結果が得られた。

この結果は、これまで考えられていたカチオン錯体が活性種となり反応が進行する機構の可能性が低いことを示している。そのため、他の経路について検討を行った。

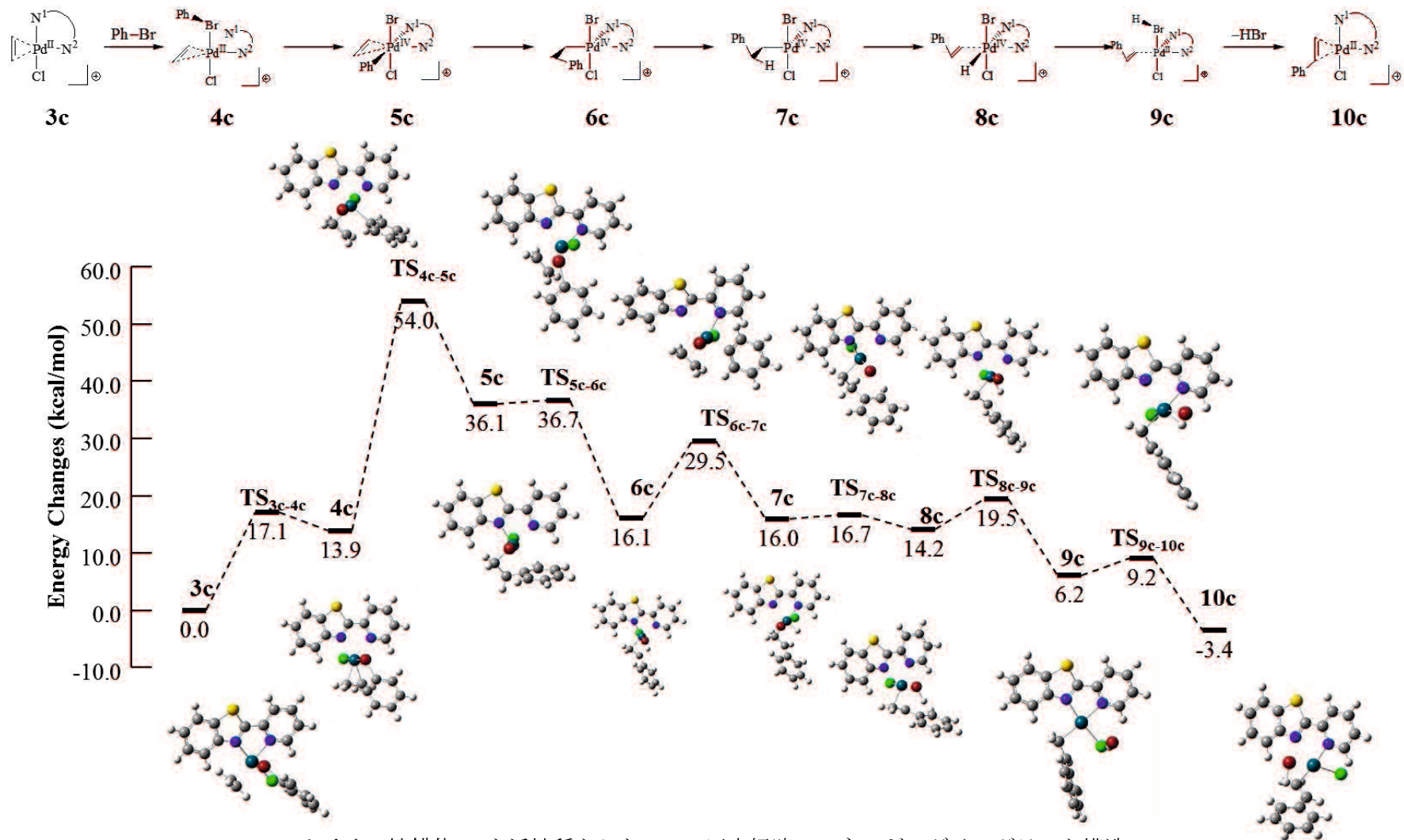
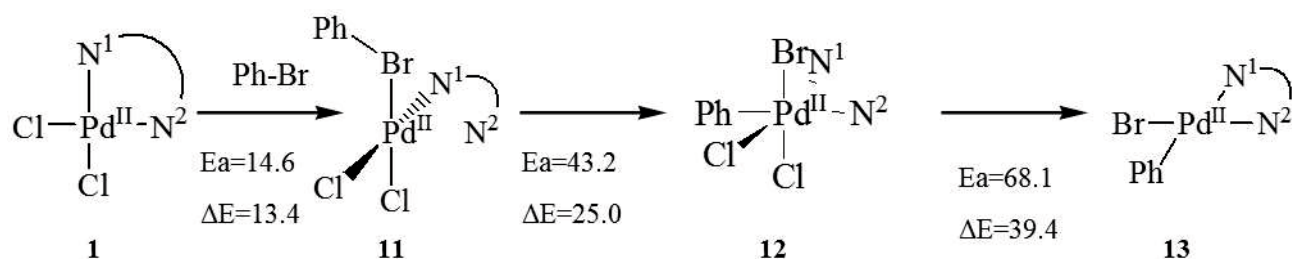


Figure 11 カチオン性錯体 **3c** を活性種とした Heck 反応経路のエネルギーダイアグラムと構造

3-2. Pd(II)錯体にPh-Br が配位及び酸化的付加する経路

3-1において、錯体**1**からのClの脱離の可能性は低いと計算された。そこで、錯体**1c** と反応基質であるC₂H₄とPh-Br が反応する経路について検討した。

初めに **1c** とPh-Brが反応する経路について検討した。この経路では、**1c** とPh-Brが接近し、酸化的付加反応が進行した後、C-Clの還元的脱離反応が進行し **13c** を与える反応である。得られた結果をScheme 11に示す。



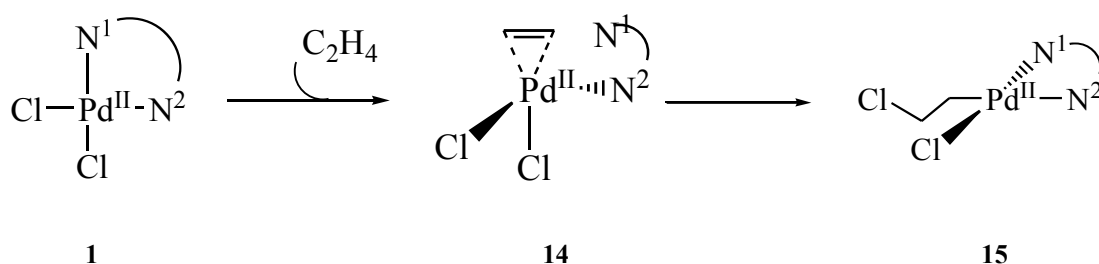
数値は**1**からの相対値

Scheme 11 **13c** の生成経路のEa及びΔE

このC-Cl の還元的脱離反応のEa は、68.1 kcal/mol、また、**13c**は**1c**より39.4kca/mol不安定と計算され、活性化エネルギー及び安定エネルギーの面より反応は進行しないと予測される。

3-3. Pd(II)錯体にエチレンが配位する経路

次に錯体 **1c** と反応基質であるC₂H₄が反応する経路について検討を行った(Scheme 12)。この反応は錯体 **1c** のPd に対するエチレンの配位により、新たなエチレン配位錯体 **14** が形成された後、Pd-Clへのエチレン挿入反応が進行しエチレン挿入錯体 **15c** を生成する反応である。得られた構造をFigure 12に示す。



Scheme 12 **1** とエチレンの反応

1c の Pd-C(1), Pd-C(2)結合距離は 4.923, 4.279 Å と計算されたのに対し、TS_{1c-14c}, **14c** では2.495, 2.444 Å とそれぞれ計算され、結合距離は短くなった。また、**14c** でも 4.923, 4.279 Å と計算され、エチレン配位錯体 **15c** が形成された。一方、Pd-N(1)結合距離は2.093, 2.305, 2.709 Å と計算され、反応が進行するのに伴い徐々に伸びて、**14c** ではPd-N(1)結合が解離した。

14c, TS_{14c-15c}, **15c** のPd-C(1)結合距離は2.186, 2.119, 2.026 Å と計算されPd-C(1)結合距離が短くなっている。また、**15c**のC(2)-Cl結合距離は1.825 Å と計算され新たに結合が形成された。

これらの結果より、**15c**はPd-Cにエチレンが挿入した錯体であることが確認できた。

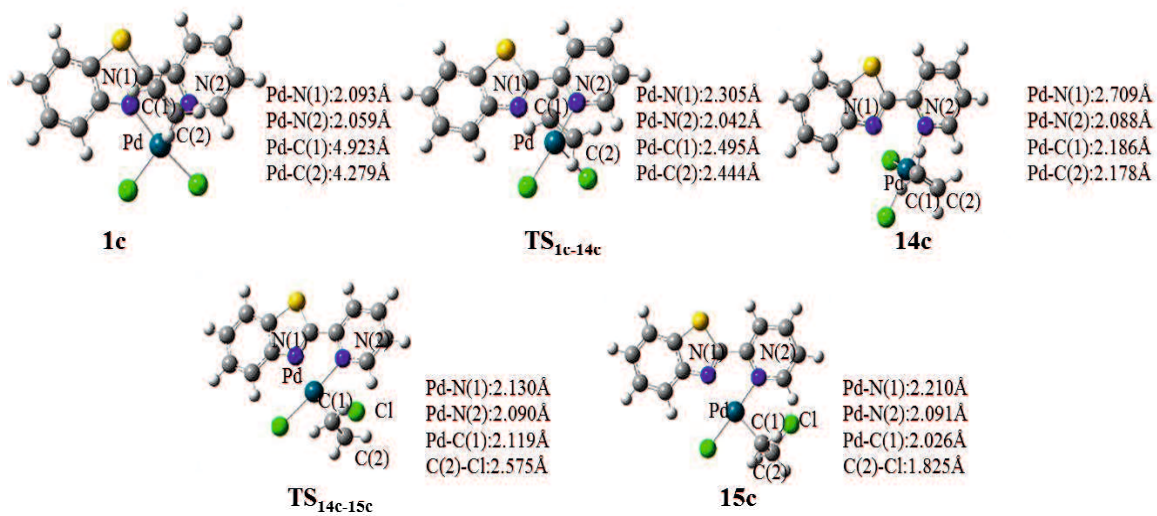
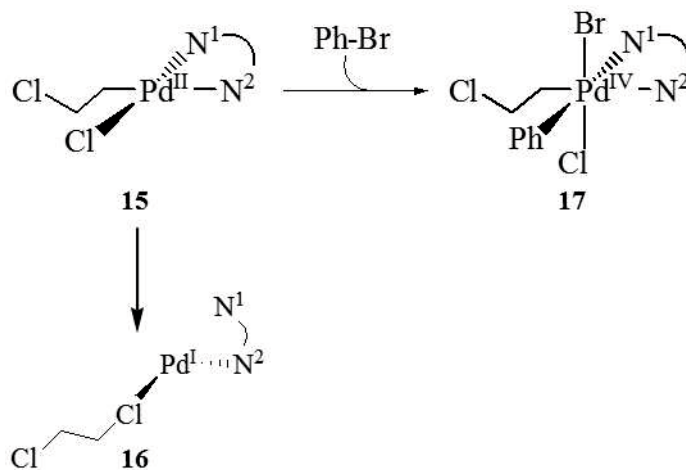


Figure 12 **1c**へのエチレン配位、挿入反応の構造及びパラメータ

15c から予想される反応経路として、Scheme 13に示す2つの反応機構が考えられた。



Scheme 13 考えられる**15**からの2つの反応経路

一つ目は、**15**からC-Clの還元的脱離反応により、Pd(0)錯体**16**が生成する経路である。二つ目は、Ph-Brの酸化的付加反応が進行し、新たな六配位錯体**17**を生成する経路である。二経路における反応解析結果をFigure 13に示す。

15c, **TS_{15c-16c}**, **16c**のPd-N(1)結合距離は2.210, 2.645, 2.773 Åと計算された。またこの結合距離は反応が進行するにつれ、0.563 Å長くなり、**16c**ではPd-N(1)結合が解離している。この反応のE_a 及びΔE は57.2, 43.5 kcal/molとそれぞれ計算された。

一方、**15c**からPh-Brの酸化的付加反応が進行するE_a 及びΔE は25.8, -5.3 kcal/molとそれぞれ計算された。

これら2経路をエネルギーの面より比較すると**17c**を与える反応のE_aの方が31.4 kcal/mol低く、生成する中間体も安定であった。

この結果から、**15c**からPh-Brの酸化的付加反応が進行し**17c**を与える経路で反応が進行すると考えられる。**17c**から続く経路の探索を行った。

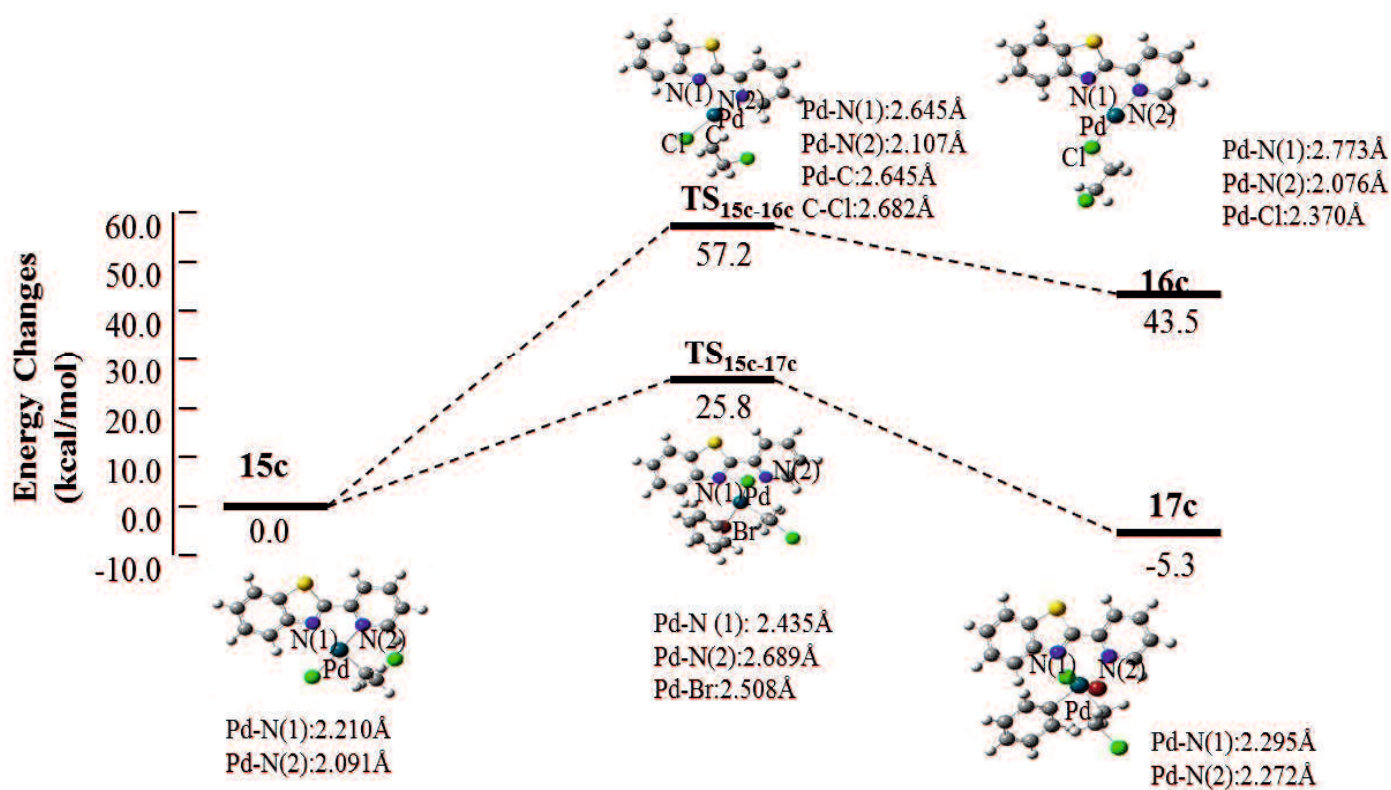
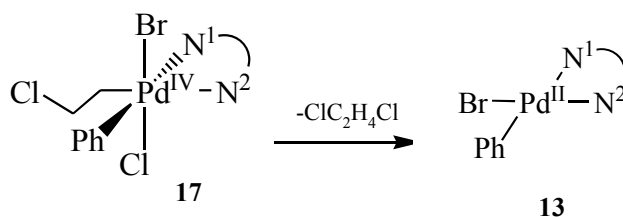


Figure 13 **15c** から **16c**、**17c** へそれぞれ向かう経路のエネルギーダイアグラムと構造パラメータ

17 に続く経路として、Scheme 14に示す反応が考えられた。



Scheme 14 17からClC₂H₄Clの脱離が起こり13を与える経路

この反応は、17からジクロロエタンが脱離する反応である。得られた遷移状態と安定構造を、エネルギーダイアグラムと共にFigure 14に示す。

17c, TS_{17c-13c}, 13cのPd-Cl結合距離は2.375, 2.423, 5.077 Å、Pd-C結合距離は2.065, 2.495, 5.137 Åと計算され、反応が進行するに伴い距離が長くなり13cではPd-Cl, Pd-C結合が解離した。一方、C-Cl結合距離は、3.241, 2.338, 1.807 Åこの結合距離は反応が進行するにつれ、0.563 Å長くなり、16cではPd-N(1)結合が解離している。

これらの結果より17cからジクロロエタンが脱離していることが分かる。この反応のE_a及びΔE は34.5, -49.6 kcal/molとそれぞれ計算された。

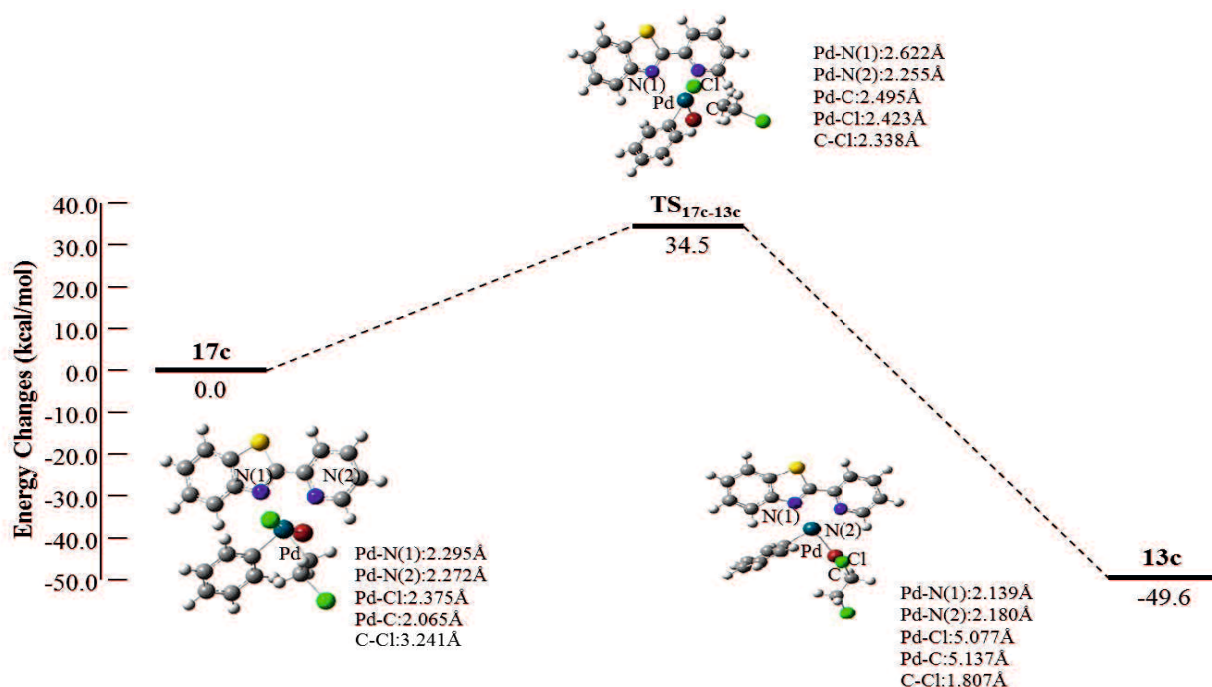
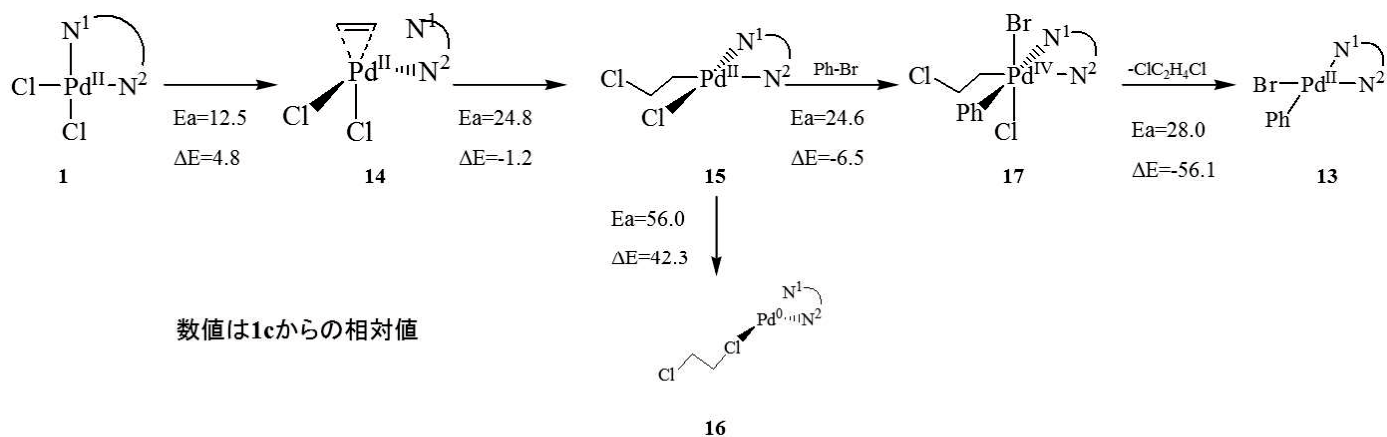


Figure 14 13c 生成経路のエネルギーダイアグラムと構造パラメータ

これまでの結果から、錯体**1**へのオレフィンの配位、挿入反応、Ph-Brの酸化的付加、ジクロエタンの脱離を経由して**13c**が生成される機構が一番リーズナブルな機構であった。得られた結果をScheme 15に示す



Scheme 15 **13**生成までの経路

得られた結果より、触媒活性種生成経路は、**1**→**14**→**15**→**17**→**13**で生成することが計算によって示唆された。得られた触媒活性種はSumimotoらが報告した活性種と同様の反応経路で得られた。

この生成経路に対し、溶媒効果を考慮した ΔG^\ddagger 、 ΔG の算出を行った。得られた結果をFigure 15に示す。

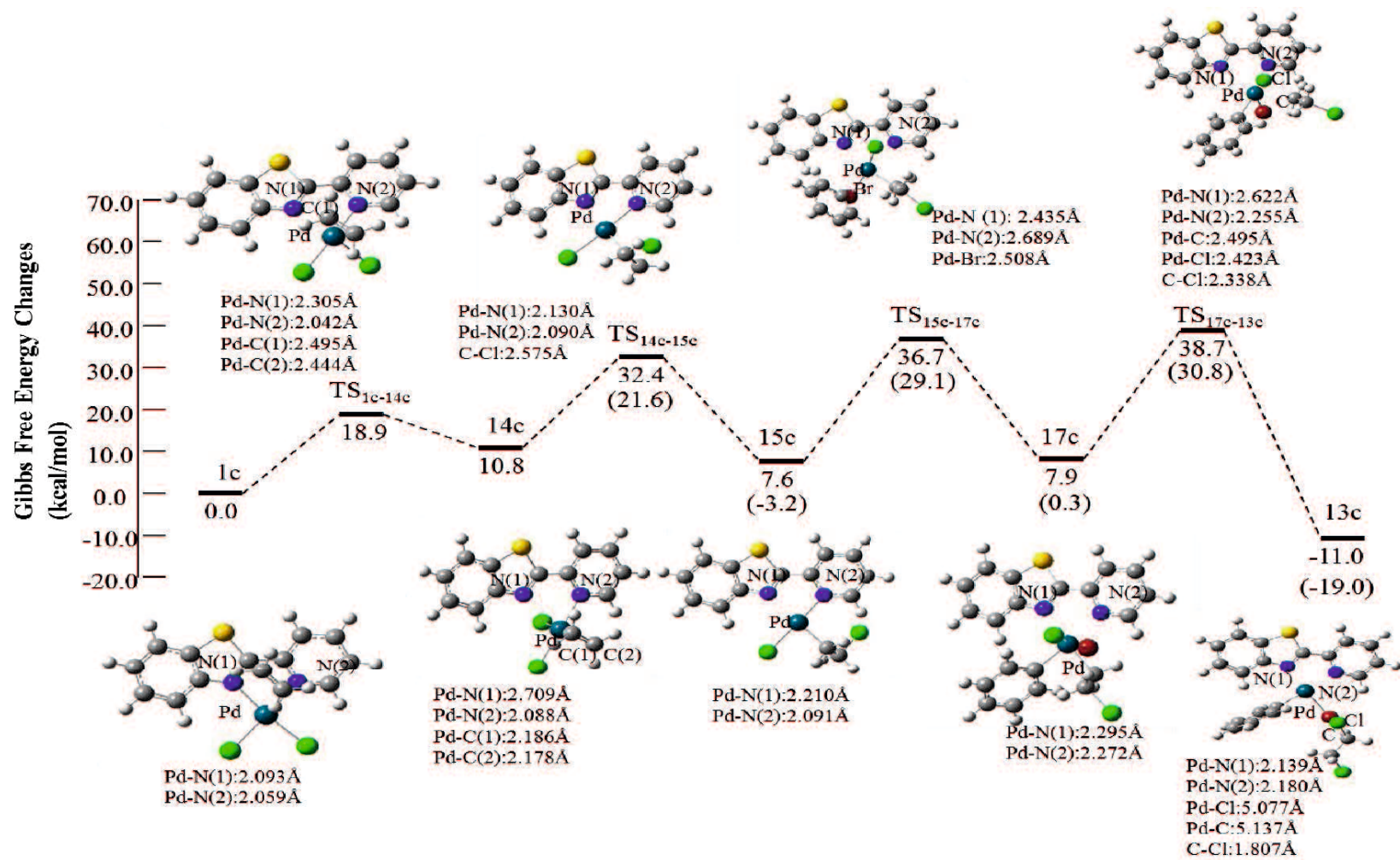
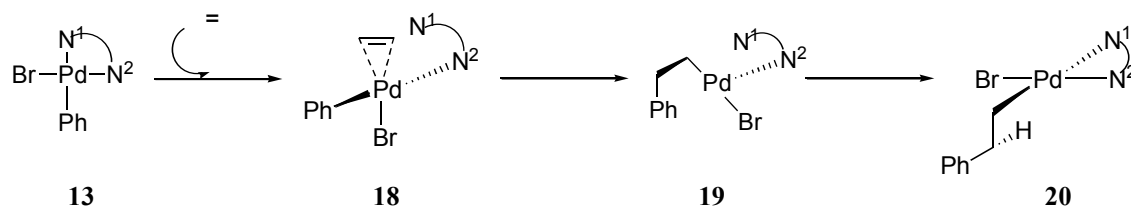


Figure 15 触媒活性種生成経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

3-4. 触媒サイクルが進行する経路

Pd(II)錯体**13** より続く反応としては、従来のPd(0)–Pd(II)触媒サイクルが進行すると思われる。Sumimotoらの反応経路を参考に同様な検討を行った。



Scheme 16 **13**から3段階を経て**20**を与える反応

反応**a**、**b**、**c**について**13**から**20**を与える反応の解析結果をFigure 16、17、18に示し、配位子効果の比較によるエネルギー変化をTable 2に示す。反応解析の結果、**20**へは3段階の反応を経て進行するものと考えられた (Scheme 16)。

13からオレフィンの配位により**18**を与え、その結果N¹がPdから解離する。**18**からオレフィンのPd-C結合への挿入反応が進行し**19**を与え、Pd-Ph間の配位が弱まると、Pd-N¹の再配位により**20** が与えられる。

Table 2 **13**から**20**までを与えるそれぞれの反応の ΔG^\ddagger 及び ΔG

Y	Path 13-18		Path 18-19		Path 19-20	
	ΔG^\ddagger	ΔG	ΔG^\ddagger	ΔG	ΔG^\ddagger	ΔG
a	16.9	9.4	14.0	-7.6	7.3	-14.7
b	14.5	5.5	15.9	-5.1	4.7	-15.1
c	15.1	6.3	15.7	-5.5	4.5	-15.0

数値: DMF 単位: kcal/mol

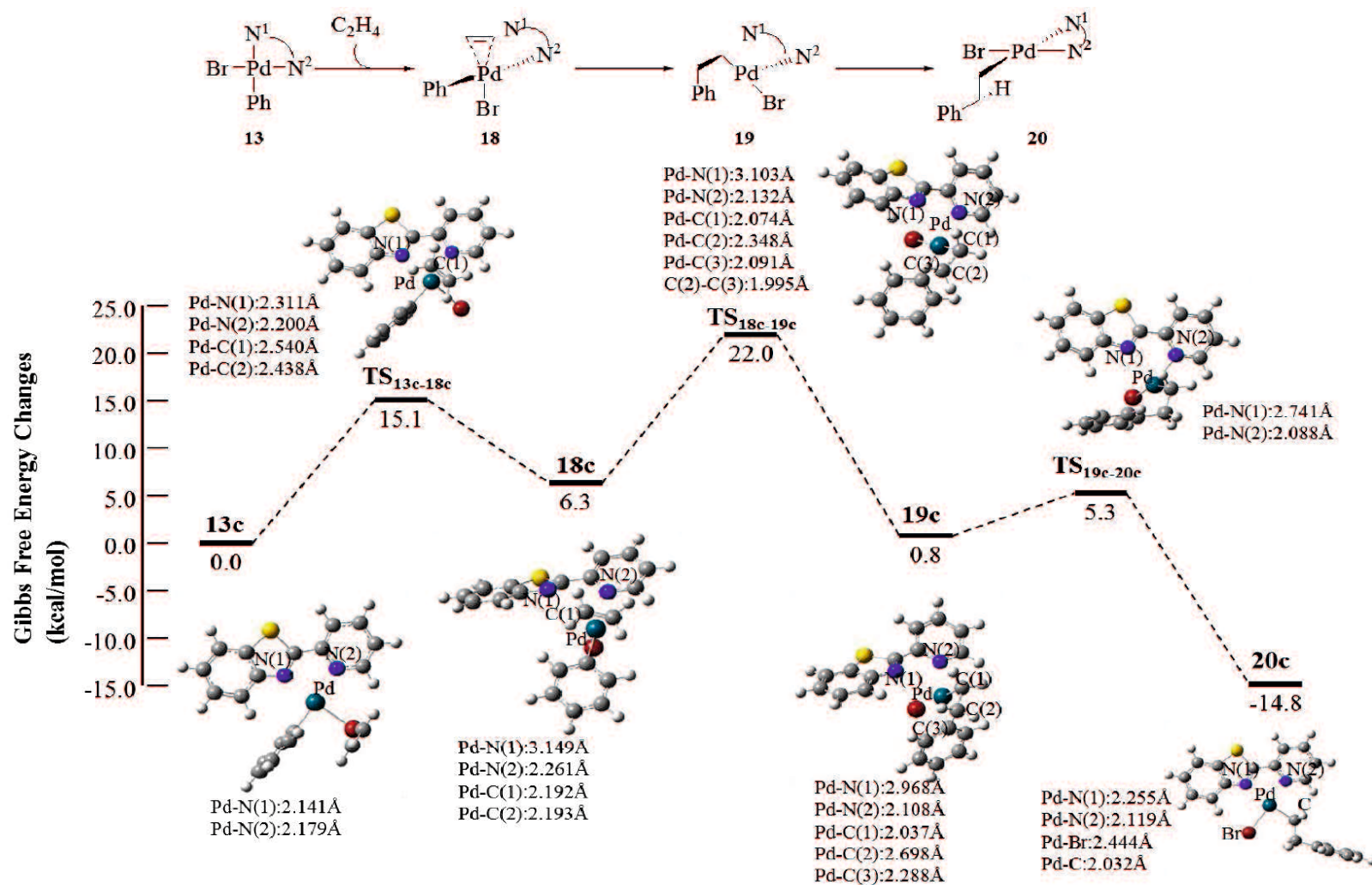


Figure 16 20c を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

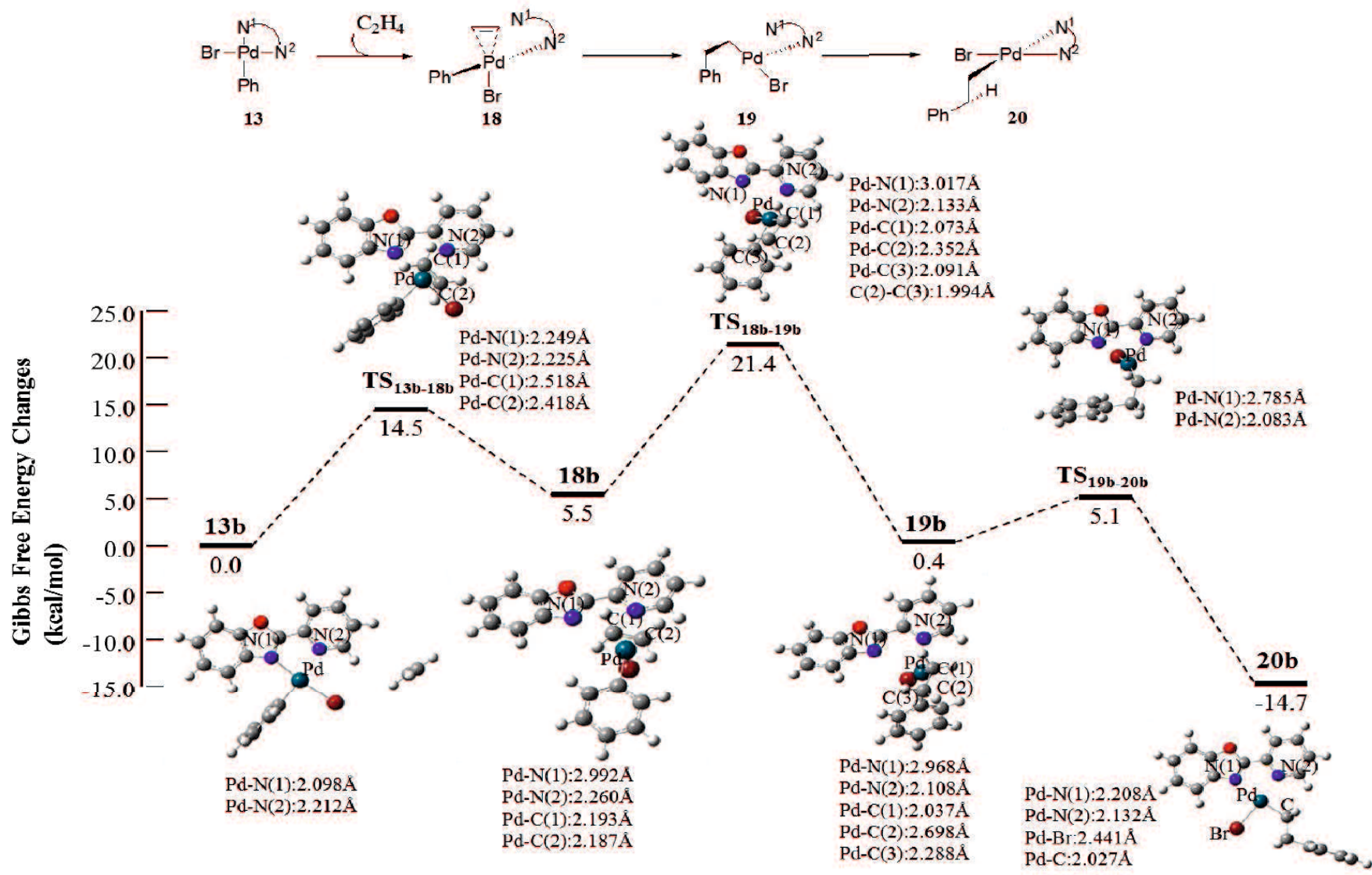


Figure 17 20b を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

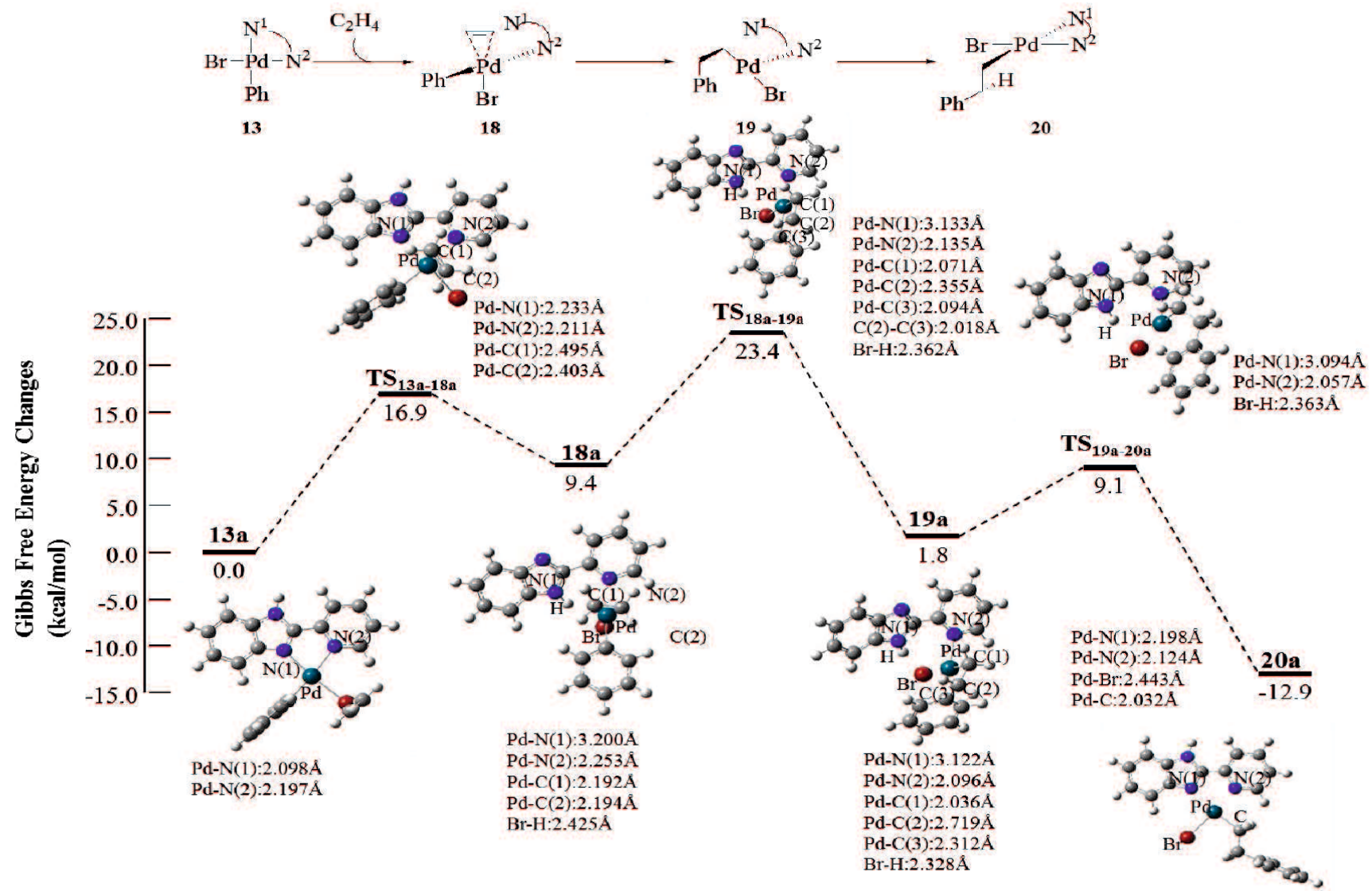
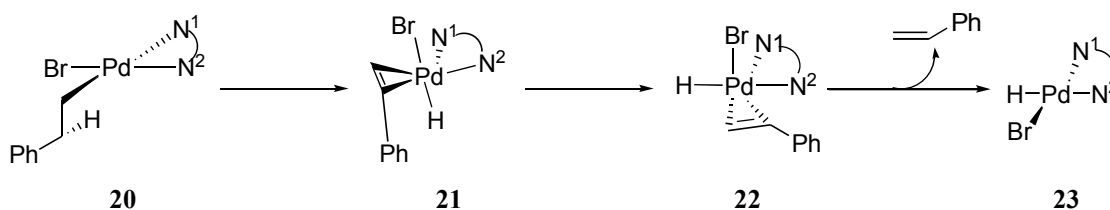


Figure 18 20a を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

反応の中でN¹ がPd から解離した4配位中間体**18**、**19**、及びTS₁₈₋₁₉、TS₁₉₋₂₀が最適化された。また、中間体**18a**、**19a**、及びTS_{18a-19a}、TS_{19a-20a}ではFigure 18に示したベンゾイミダゾール基が180°回転する特徴的な構造が得られた。それぞれのBr-H原子間距離は2.425、2.328、2.362、2.363Åと計算され、Br-H間の相互作用が確認できた。Path 18-19で反応**a**の ΔG^\ddagger 、 ΔG は反応**b**、**c**での ΔG^\ddagger と ΔG と比較すると ΔG^\ddagger で1.9、1.7kcal/mol、 ΔG で2.5、2.1kcal/molそれぞれ低い。これは、**a**のBr-H原子間距離が**18a**からTS_{18a-19a}、**19a**で0.083、0.097Å短くなっており、このBr-H間の相互作用による安定化の効果が得られるため、他より低い ΔG^\ddagger 及び ΔG を与えたと考えられる。

錯体**20**に続く反応としてScheme 17に示す反応が考えられた。**a,b,c**について**20** から**23** を与える経路の解析結果をFigure 19、20、21 に示し、配位子効果の比較によるエネルギー変化をTable 3 に示す。



Scheme 17 **20**から**23**を与える反応

錯体**20**から β 水素脱離が進行し**21**を与え、異性化を経て**22**が生成される。その後、目的化合物であるスチレンの脱離が起こり、**23**が与えられる。

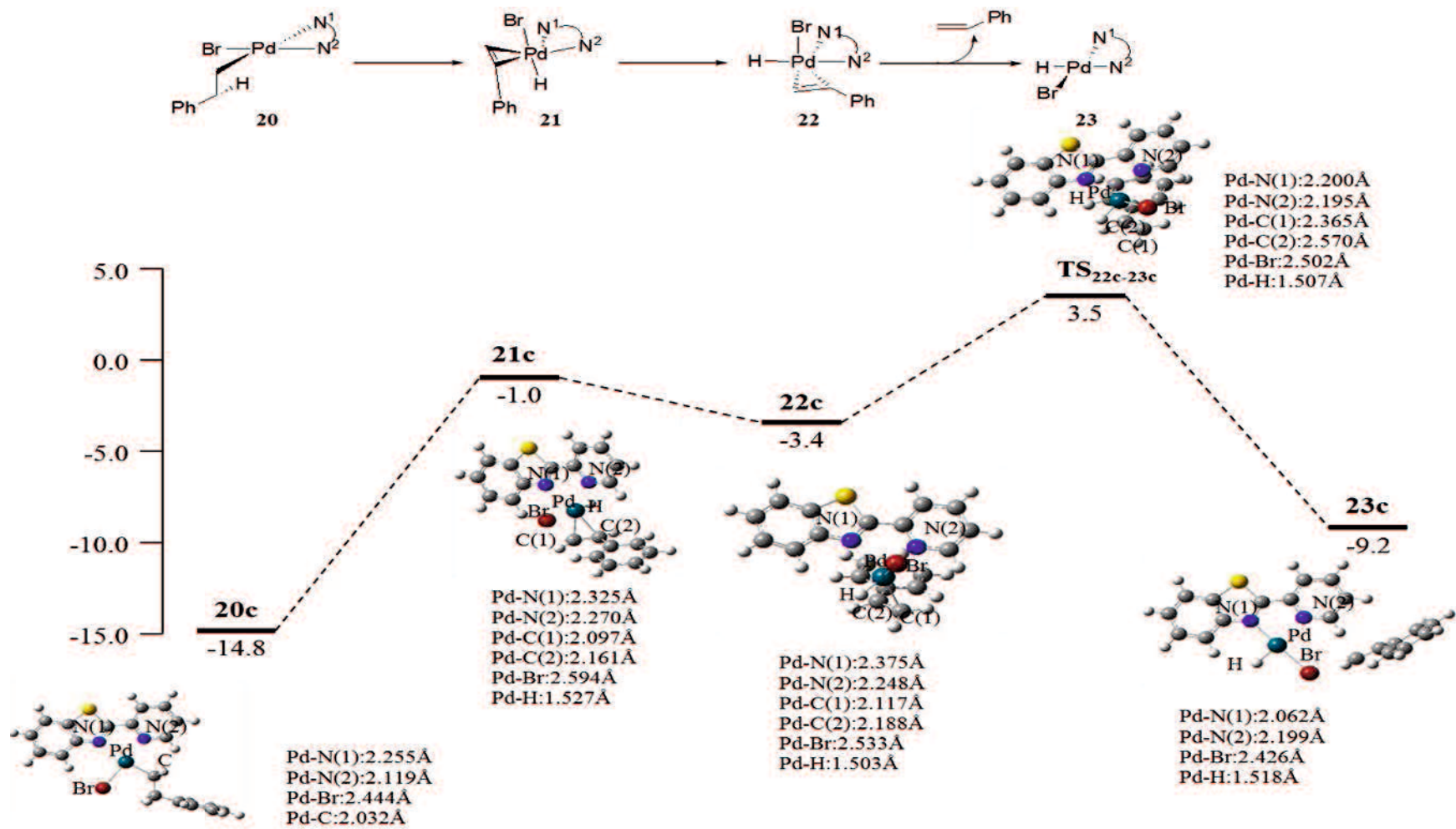


Figure 19 23c を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

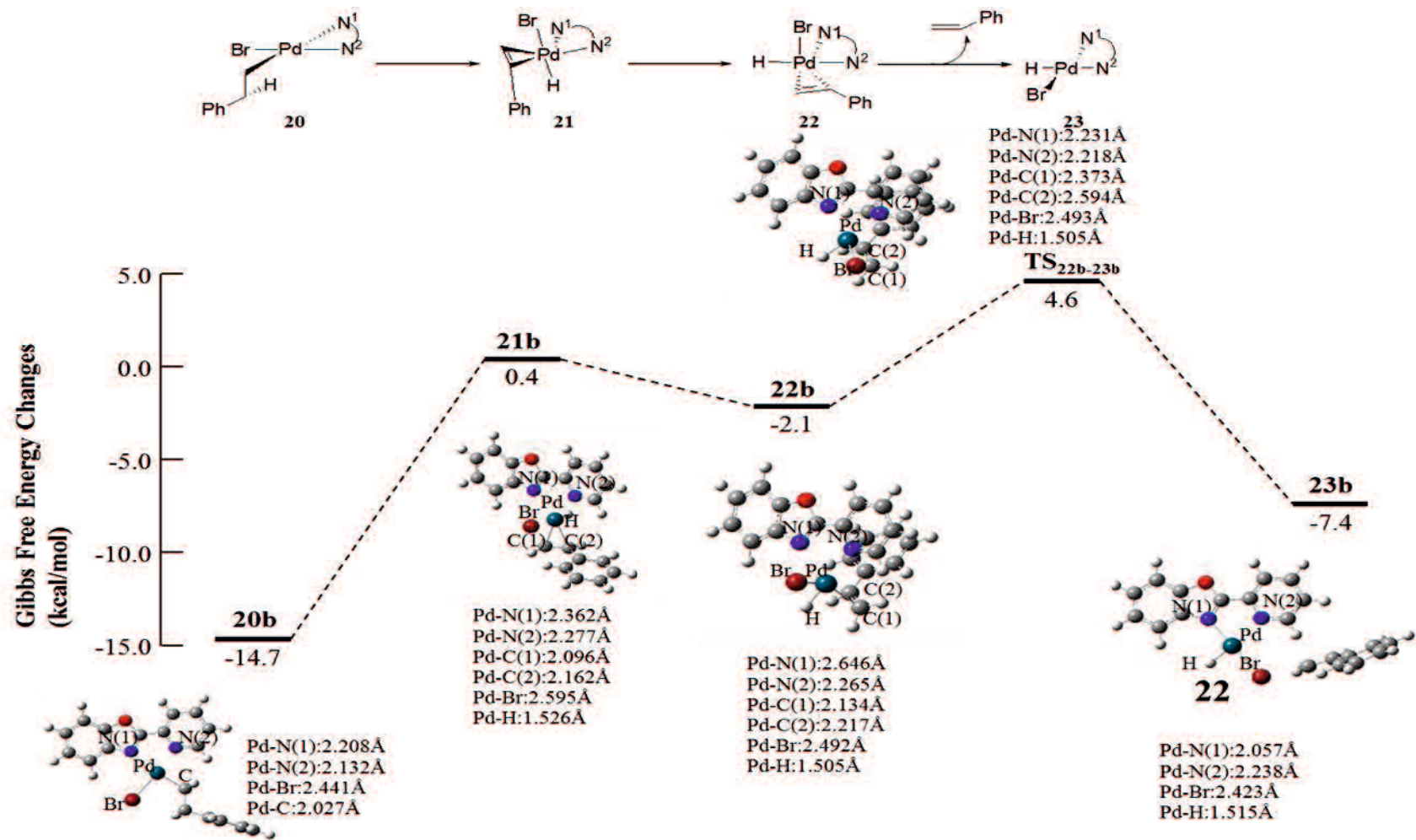


Figure 20 23b を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

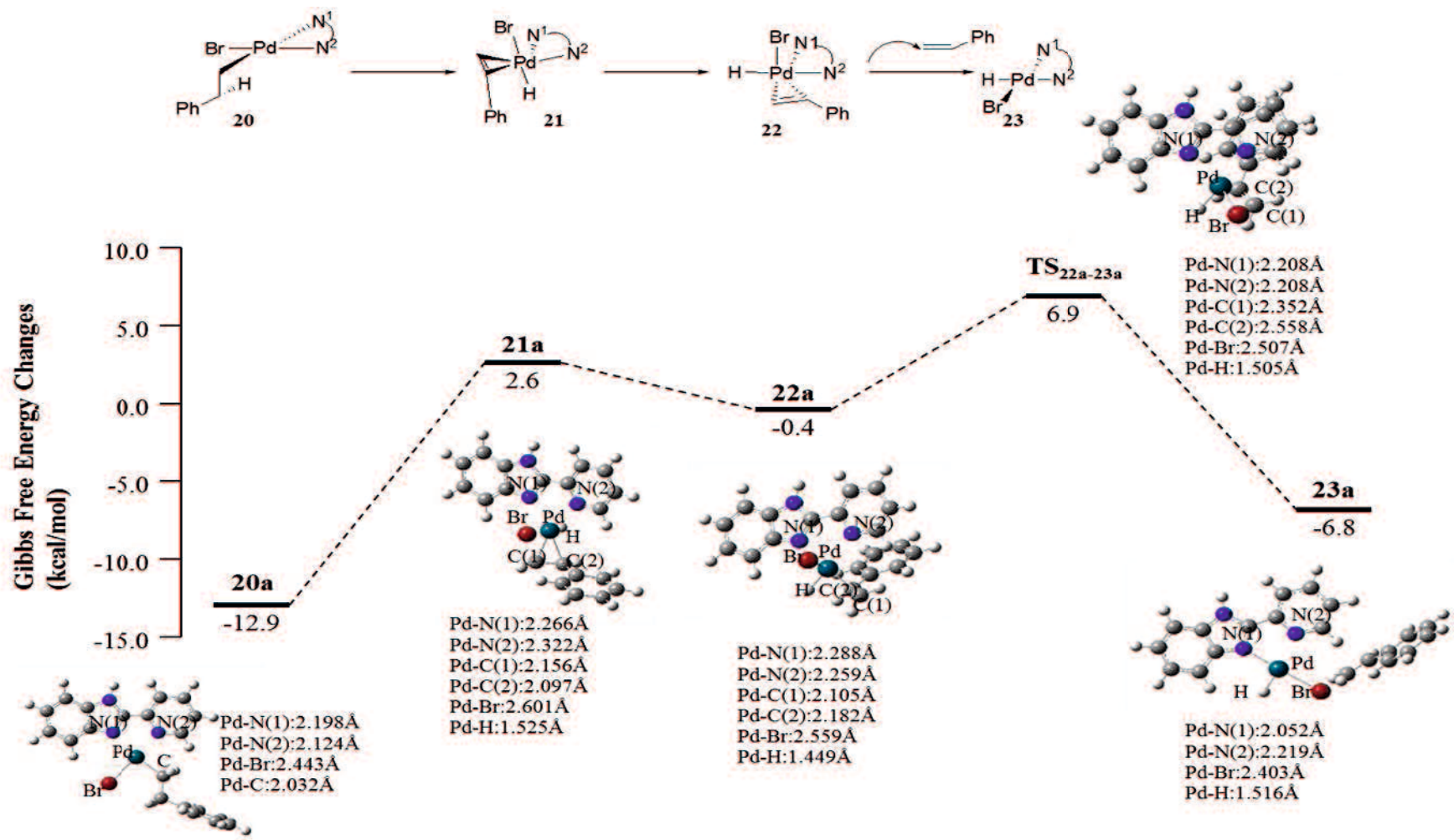


Figure 21 23a を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

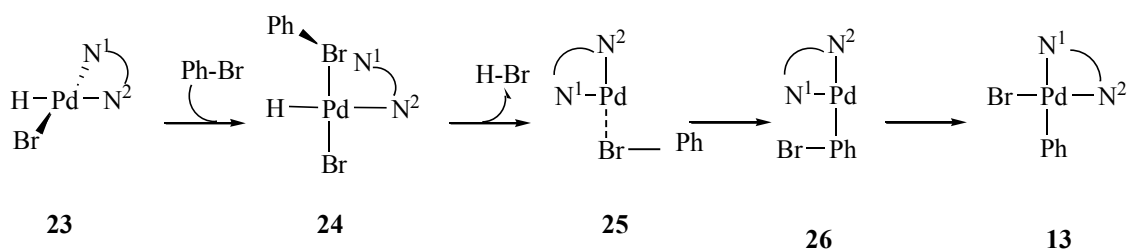
Table 3 20 から 23 までを与えるそれぞれの経路の ΔG^\ddagger 及び ΔG

Y	Path 20-21		Path 21-22		Path 22-23	
	ΔG^\ddagger	ΔG	ΔG^\ddagger	ΔG	ΔG^\ddagger	ΔG
a	-	15.5	-	-3.0	7.3	-6.4
b	-	15.1	-	-2.5	6.7	-5.3
c	-	13.8	-	-2.4	6.9	-5.8

数値 DMF 単位: kcal/mol

Path 20-21 で、**a**、**b**、**c**の全てにおいて、**21**は**20**より不安定化した。一方、Path 21-22 では、**a**、**b**、**c**の全てにおいて**22**は**21**より安定化した。Path 22-23 での G^\ddagger は、反応**a**、**b**、**c**の順に7.3、6.7、6.9kcal/molと計算された。また、 ΔG は反応**a**、**b**、**c**の順に-6.4、-5.3、-5.8kcal/molと計算された。Path 20-23 で、 ΔG^\ddagger と ΔG で大きな違いは見られなかった。また、各構造においても特徴的な構造は見られなかった。

錯体**23**に続く反応としてScheme 18に示す反応が得られた。**23** から**13** を与える経路の反応解析結果をFigure 22 に示した。



Scheme 18 23から13を与える反応

この反応は **23** の Pd に C_6H_5Br が接近し配位することで 中間体 **24** を与え、HBr の脱離反応が起こることで、Pd(0) 錯体 **25** を得る。その後、**25**から Pd-Br 結合が解離し新たに Pd-Ph 結合を形成した中間体 **26** が得られ、Ph-Br の酸化的付加反応が進行し、**TS₂₆₋₁₃** を経て活性種 **13** が再生される。得られた結果は、自由エネルギーの面から穏やかに進行する反応であった(Figure 22)。

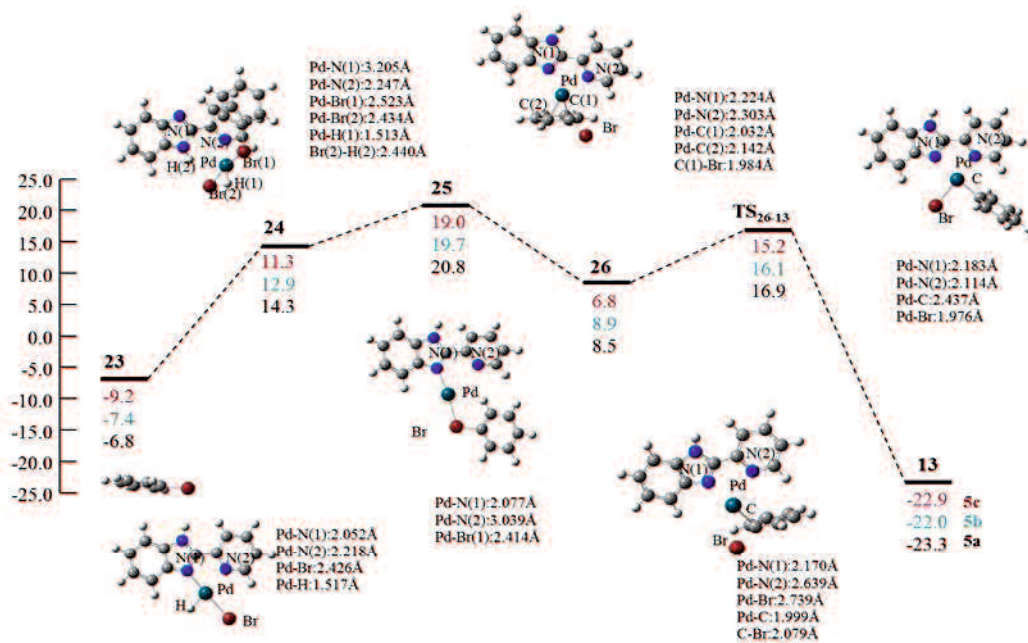
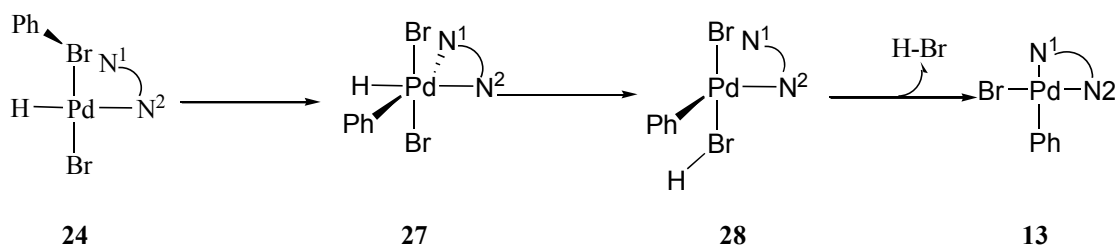


Figure 22 23から13を与える反応の自由エネルギーダイアグラムとcでの構造

24 生成後、Scheme 19に示す反応が進行することが考えられる。この反応は **24** からPh-Brの酸化的付加反応が起こり、**TS₂₄₋₂₇**を経て六配位錯体 **27** を与え、Pd に配位しているプロトンが Br へ移動し、**28** を生成し、その後、HBrの脱離反応が起こることで、活性種 **13** が再生する反応である。a でのPh-Brの酸化的付加反応の ΔG^\ddagger は18.8 kcal/molであり、 ΔG は-5.0 kcal/molと計算された。Brへのプロトン移動(**27**→**28**)において、aのみ中間体 **28** は得られず、HBrの脱離反応(**27**→**13**)が進行した。この反応の ΔG^\ddagger は6.6 kcal/molであり、 ΔG は-20.1 kcal/molと計算された。bとcでのBrへのプロトン移動(**24**→**27**)の ΔG^\ddagger は7.9, 5.7 kcal/mol、 ΔG は1.3, 2.1 kcal/molと計算された。HBrの脱離反応(**27**→**28**)が進行し活性種 **13** へ戻る反応の ΔG^\ddagger はb, cで2.0, 2.4 kcal/molであり、 ΔG は-19.1, -20.1 kcal/molとそれぞれと計算された。



Scheme 19 Ph-Brの酸化的付加反応

まとめ～錯体**13**が活性種として進行する経触媒サイクル～

これまでの結果とY=NHのTS構造を、Figure 23に示す。

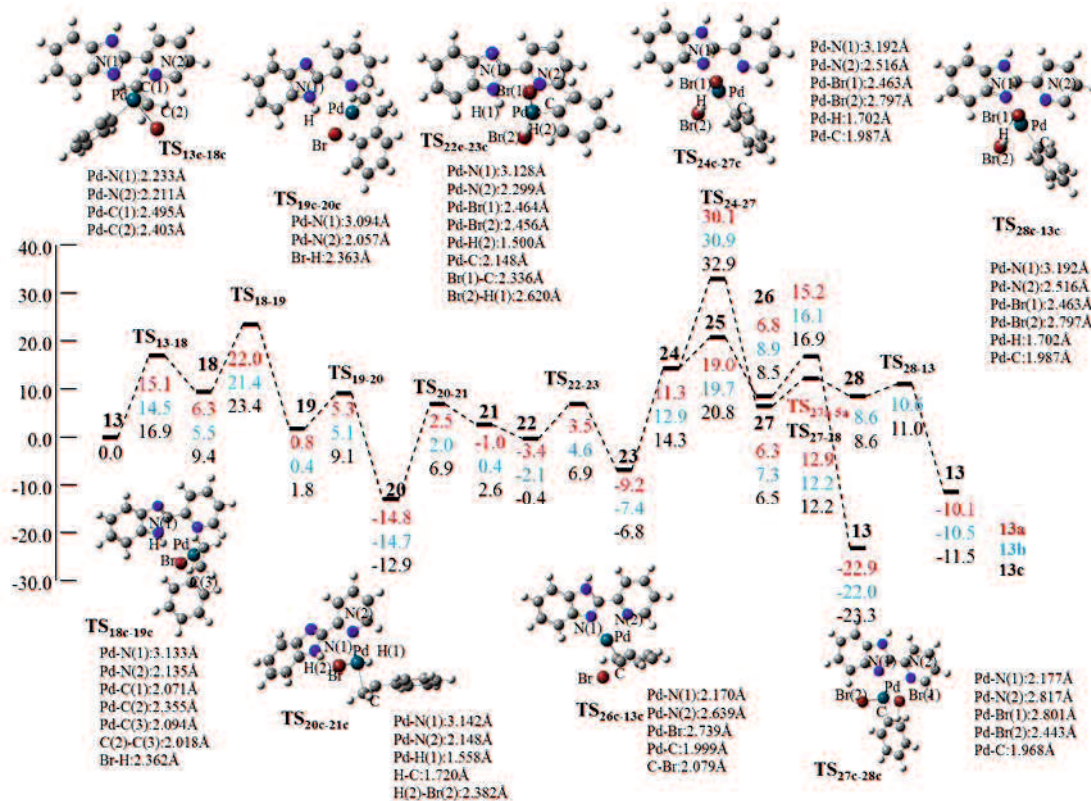


Figure 23 13から始まる触媒サイクルのエネルギーダイアグラムとY=NHの各構造

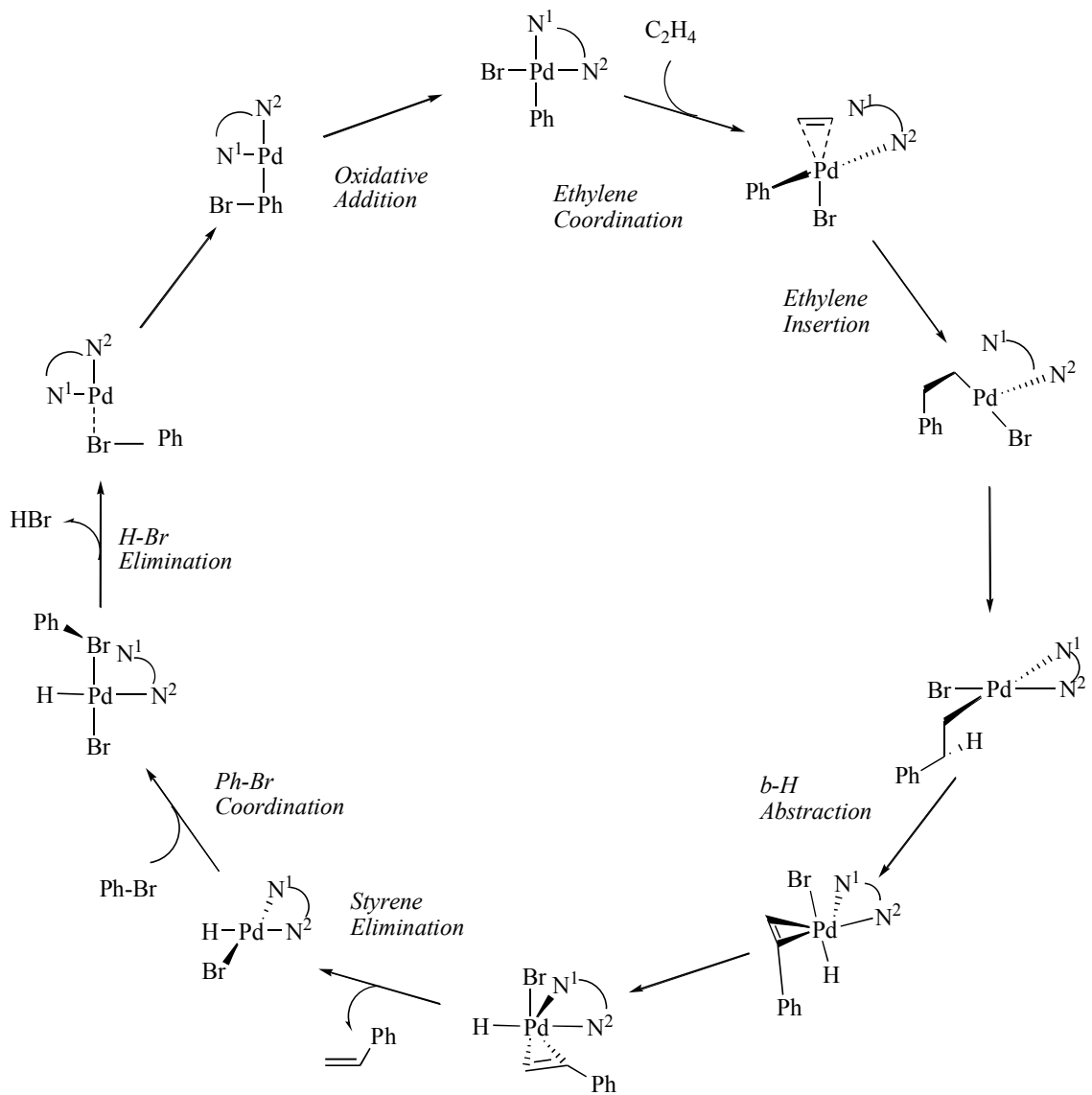
13から進行し、Ph-Brの配位が起こった後の2つの反応 (Scheme 18, 19) を安定化エネルギー一面より比較すると、HBrの脱離反応を経由して13に戻る反応の方がリーズナブルな反応機構であった。

これらの結果から、活性種生成後、13 → 18 → 19 → 20 → 21 → 22 → 23 → 24 → 25 → 26 → 13の触媒反応で進行することが示唆された。また、律速段階はエチレンの挿入反応(18 → 19)であった。

このサイクルはScheme 20に示す。

N-N二座配位子を用いた本反応は、Pd^{II}/Pd^{IV}ではなくPd⁰/Pd^{II}で進行することを明らかにした。これは、本研究室で以前報告したP-P二座配位子と同様の結果となった。このことから、単座の配位子ではなく、N-N, P-P等の二座配位子を用いた時は、Pd⁰/Pd^{II}で進行する可能性が高いと考えられる。

また、13cを用いた場合、Pd-N(1)結合が切れた中間体はベンゾイミダゾール基が180°回転し、Br-H間の相互作用により安定化に寄与するという配位子の特徴を見出した。



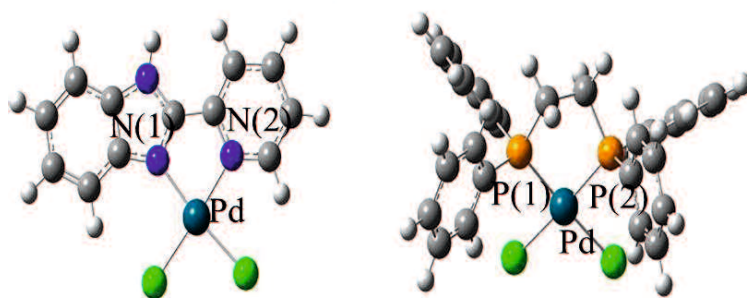
Scheme 20. 計算により得られた触媒サイクル

3-5. P-PとN-N二座配位子の比較

これまでの結果より、N-N二座配位子を用いたHeck反応は、反応途中でPd-N結合が切れた構造が存在した。これはPdが安定な4配位や6配位を取りやすい性質を有しているために結合が切れたと考えられる。そのため、この結合の切れやすさが反応に大きく影響すると考えられた。

また、この結合が切れる特徴はSumimotoらのP-P二座配位子においても同様な結果が得られている。そこでPdの配位子としてN-N及びP-P二座配位子でどちらの結合が切れやすいか検討した。それぞれの初期構造及び結合エネルギーをFigure 24に示した。

得られた結果よりPd-N(1)、Pd-P(1)距離とPd-N(2)、Pd-P(2)距離に大きな違いは見られなかった。しかしながらPdとN-N, P-P二座配位子の結合エネルギーを算出した所、P-P二座配位子の方が22.6kcal/mol、結合が強かった。この結果より、Heck反応において反応途中でPdが4配位や6配位を取る際にN-N二座配位子の方が、結合が切れやすいことが計算によって明らかにした。



	Pd-N(1), P(1) ^[a]	Pd-N(2), P(2) ^[a]	Bond energy ^[b]
PdNNCl ₂	2.056	2.275	47.9
PdPPCl ₂	2.069	2.258	70.5

Unit [a] : Å [b] : kcal/mol

Figure 24 P-PとN-N二座配位子の比較

4. 結論

本研究では、DFT法を用いたブロモベンゼンとエチレンとの Mizorokie-Heck 反応の解析と配位子効果について検討を行った。次のように重要な結果がまとめられている。

(1)N-N 二座配位子を用いた Heck 反応では、カチオン錯体が生成するのではなく、反応基質と Pd との反応(エチレン挿入反応 \rightarrow Ph-Br の酸化的付加反応 \rightarrow C-Cl の還元的脱離)により得られた **5** であった。

(2)Y=NH の錯体を用いた場合、Pd-N(1)結合が切れた中間体はベンゾイミダゾール基が 180°回転し、Br-H 間の相互作用により安定化に寄与するという配位子の特徴を見出した。

(3)N-N 二座配位子を用いた本反応は、Pd^{III}/Pd^{IV} ではなく Pd⁰/Pd^{II} で進行することを明らかにした。この結果は、単座の配位子ではなく、N-N, P-P 等の二座配位子を用いた時は、Pd⁰/Pd^{II} で進行する可能性が高いことを示唆した。

(4)N-N, P-P 二座配位子と Pd との結合エネルギーは、P-P 二座配位子の方が 22.6 kcal/mol 強い結合であった。

5. 参考文献

- [1] R.F. Heck, J.P. Nolley Jr. *J. Org. Chem.* 37 (1972) 2320.
- [2] M.T. Lee, H.M. Lee, C.H. Hu, *Organometallics*. 26 (2007) 1917.
- [3] I.P. Beletskaya, A.V. Cheprakov, *Chem. Rev.* 100 (2000) 3009.
- [4] K. Albert, P. Gisdakis, N. Rosch, *Organometallics*. 17 (1998) 1608.
- [5] V.P.W. Bohm, W.A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* 7 (2001) 4191.
- [6] T.M. Shaikh, F.-E. Hong, *Beilstein J. Org. Chem.* 9 (2013) 1578.
- [7] A. Deagostino, C. Prandi, S. Tabasso, P. Venturello, *Molecules*. 15 (2010) 2667.
- [8] E. Alacid, C. Nájera, *ARKIVOC*. 8 (2008) 50.
- [9] C.-K. Li, A. Ghalwadkar, N. Lu, *J. Org. Chem.* 696 (2011) 3637.
- [10] M.-T. Lee, H.M. Lee, C.-H. Hu, *Organometallics*. 26 (2007) 1317.
- [11] S.-Y. Tang, J. Zhang, Y. Fu, *Computational and Theoretical Chemistry*. 1007 (2013) 31.
- [12] Q. Peng, H. Yan, X. Zhang, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.* 77 (2012) 7487.
- [13] J. P. Knowles, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.* 5 (2007) 31.
- [14] M. Ohff, A. Ohff, M.E. van der Boom, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 11687.
- [15] M. Beller, T.H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* (1998) 29235.
- [16] V.P.W. Bohm, W.A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* 7 (2001) 4191.
- [17] M. Rosol, A. Moyano, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2291.
- [18] P. Nilsson, O.F. Wendt, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 4197.
- [19] F. d'Orlye, A. Jutand, *Tetrahedron*. 61 (2005) 9670.
- [20] C.S. Consorti, G. Ebeling, F.R. Flores, F. Rominger, J. Dupont, *Adv. Synth. Catal.* 346 (2004) 617.
- [21] K. Yu, W. Sommer, M. Weck, C.W. Jones, *J. Catal.* 226(2004) 101.
- [22] B.L. Shaw, S.D. Perera, *Chem. Commun.* (1998) 1863.
- [23] V.P.W. Böhm, W.A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* 7 (2001) 4191.
- [24] D. Sharma, A. Kumar, K. Arun, N.R. Guha, B.P. Das, *Tetrahedron Letters*. 53 (2012) 7044.
- [25] N.D. Jones, B.R. James, *Adv. Synth. Catal.* 344 (2002) 1126.
- [26] M. Emre, *Appl. Organometal. Chem.* 22 (2088) 270.
- [27] H. J. Xu, Y. O. Zhao, X. F. Zhou, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 8036.
- [28] M. Sumimoto, T. Kuroda, D. Yokogawa, H. Yamamoto, K. Hori, *J. Organomet. Chem.* 710 (2012) 26.
- [29] K. P. Reddy, K. Surekha, G. H. Lee, S. M. P, S. T. Liu, *Organometallics*. 19 (2000) 2637.
- [30] M. C. Done, T. Ruther, K. J. Cavell, M. Kilner, E. J. Peacock, N. Braussaud, B. W. Skelton, A. White, *J. Organomet. Chem.* 607 (2000) 78.
- [31] J. Gil-Molto, S. Karlstrom, C. Najera, *Tetrahedron*. 61 (2005) 12168.
- [32] J. Silberg, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, M. R. Buchmeiser, *J. Organomet. Chem.* 622 (2001) 6.
- [33] N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron*. 57 (2001) 7449.
- [34] Y. Kawashita, N. Nakamichi, H. Kawabata, M. Hayashi, *Org. Lett.* 5 (2003) 3713.

- [35] S. Haneda, Z. Gan, K. Eda, M. Hayashi, *Organometallics*. 26 (2007) 6551
- [36] A. Sundermann, O. Uzan, J.M.L. Martin, *Chem. Eur. J.* 7 (2001) 1703.
- [37] Gaussian 09, Frisch, M.J. Trucks, G.W. Schlegel, H.B. Scuseria, G.E. Robb, M.A. Cheeseman, J. R. Scalmani, G. Barone, V. Mennucci, B. Petersson, G.A. Nakatsuji, H. Caricato, M. Li, X. Hratchian, H.P. Izmaylov, A.F. Bloino, J. Zheng, G. Sonnenberg, J.L. Hada, M. Ehara, M. Toyota, K. Fukuda, R. Hasegawa, J. Ishida, M. Nakajima, T. Honda, Y. Kitao, O. Nakai, H. Vreven, T. Montgomery, Jr., J.A. Peralta, J.E. Ogliaro, F. Bearpark, M. Heyd, J.J. Brothers, E. Kudin, K.N. Staroverov, V.N. Kobayashi, R. Normand, J. Raghavachari, K. Rendell, A. Burant, J.C. Iyengar, S.S. Tomasi, J. Cossi, M. Rega, N. Millam, J.M. Klene, M. Knox, J.E. Cross, J.B. Bakken, V. Adamo, C. Jaramillo, J. Gomperts, R. Stratmann, R. E. Yazyev, O. Austin, A. J. Cammi, R. Pomelli, C. Ochterski, J.W. Martin, R. L. Morokuma, K. Zakrzewski, V.G. Voth, G.A. Salvador, P. Dannenberg, J.J. Dapprich, S. Daniels, A.D. Farkas, Ö. Foresman, J.B. Ortiz, J.V. Cioslowski, J. Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [38] P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 299.
- [39] M. Couty, M.B. Hall, *J. Comput. Chem.* 17 (1996) 1359.
- [40] A.W. Ehlers, M. Böhme, S. Dapprich, A. Gobbi, A. Höllwarth, V. Jonas, K.F. Köhler, R. Stegmann, A. Veldkamp, G. Frenking, *Chem. Phys. Lett.* 208 (1993) 111.
- [41] A.V. Marenich, C.J. Cramer, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B.* 113 (2009) 6378.
- [42] V.M. Krishnamurthy, B.R. Bohall, V. Semetey, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem.* 128 (2006) 5802.

第三章

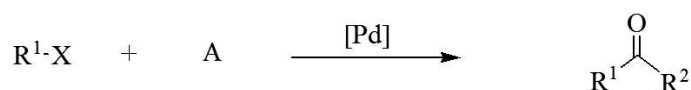
Pd 錯体触媒存在下におけるアシルシラン、アシルスタナンを用いたアリルエステルのアシル化反応に関する理論的研究

S. Sanada, M. Sumimoto, K. Hori, *Int. J. Org. Chem.* 5 (2015) 246.

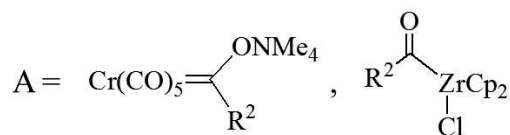
1. 序論

Pd錯体触媒存在下におけるアリルエステル類と様々の求核剤との反応は、有機合成における応用範囲が広く、重要な反応の一つである。例えば、求核剤としてカルバニオン^{[1]-[5]}、エノラート^{[6]-[10]}、アミン^{[11]-[15]}等はこの反応で多く使われてきた。この反応によって得られるβ, γ不飽和カルボニル化合物は有機合成において様々な用途に用いられる出発物質あり、天然産物、医薬化合物、低分子有機化合物、ポリエステルとポリカーボネートを構築するための材料である。しかしながら、反応においてアリル部位に導入できる官能基にはまだ制限が多く、更なる研究の進展が期待され、研究されている^{[16]-[20]}。

研究の一例としてアシルジルコノセンクロリド、Crカルベン錯体を用いたアシル化反応が報告されている^{[21]-[22]} (Scheme 1)。しかしながら得られた生成物はα, β及びβ, γ不飽和カルボニル化合物を含んだ混合物であったことを報告している。



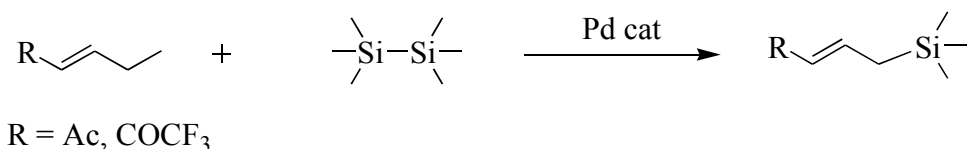
R^1-X = allylic acetates, allylic bromide



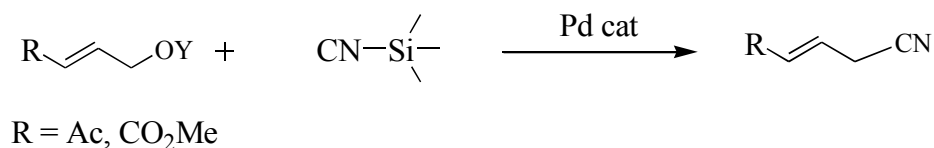
Scheme 1 アシルジルコノセンクロリド、Crカルベン錯体を用いたアシル化反応

もう一例として近年、辻らは、Pd触媒存在下でジシランを用いて、アリルエステルのシリル化反応を報告した (Scheme 2) ^[23]。この反応では、Pd触媒によってジシランのSi-Si結合の解離により、アリルエステルのシリル基を導入する。

またPd触媒存在下でCNSiMe₃を用いて、アリルエステルのシアノ化反応についても報告している (Scheme 3) ^[24]。この反応では、Pd触媒によってCN-Si結合の解離により、アリルエステルにシアノ基を導入する。

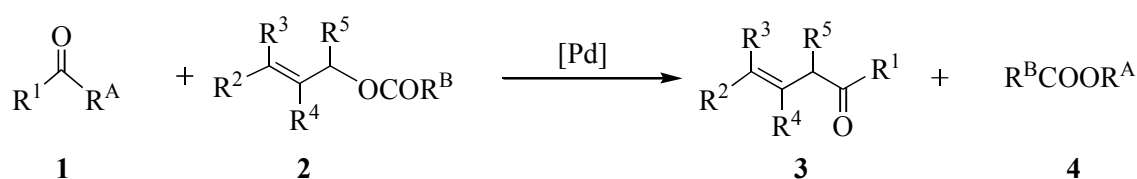


Scheme 2 アリルエステルのシリル化反応



Scheme 3 アリルエステルのシアノ化反応

さらに辻らは、これらの反応をベースに新たにアシルシランを用いたアリルエステルのアシル化反応について報告した^[25]。翌年にはアシルスタナンを用いたアリルエステルのアシル化反応について報告した^[26]。これらのアシル化反応で得られた生成物はβ、γ不飽和カルボニル化合物のみであったことも報告している。これらの反応をScheme 4に示した。



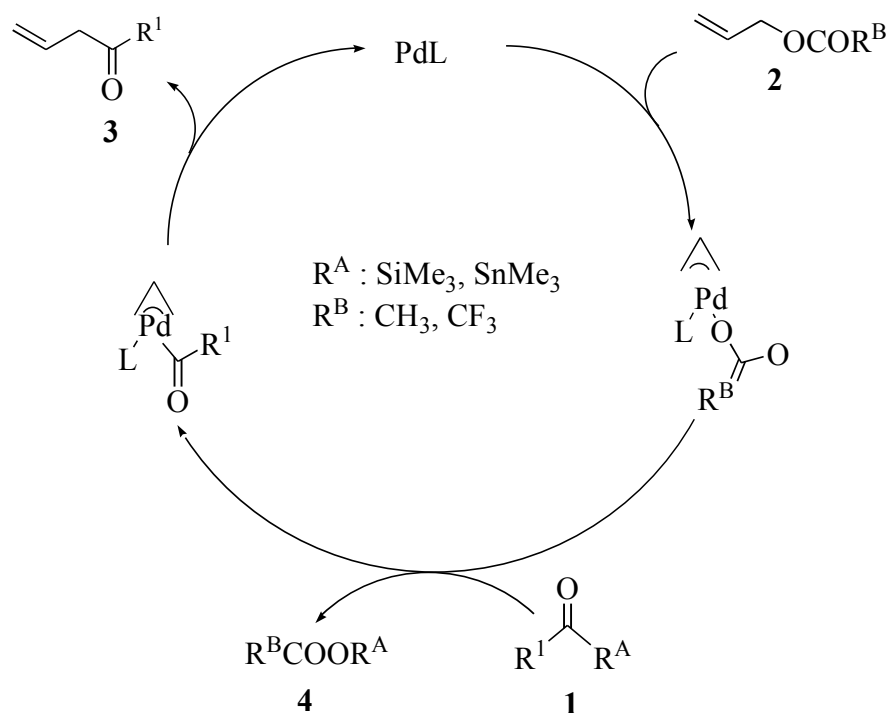
Reaction	R ^A	R ^B
I	SnMe ₃	CF ₃
II	SiMe ₃	CF ₃
III	SiMe ₃	CH ₃

Scheme 4 アシルシラン、アシルスタナンを用いたアリルエステルのアシル化反応

この反応で、THF(テトラヒドロフラン)溶媒中でアシルスタナン、アシルシランがPd錯体触媒存在下でアシル化剤として働いたことを報告している。反応に関しては特徴的な反応が3種類あった(Reaction I:アシルスタナンI-1とI-2 (R^B=CF₃)、Reaction II:アシルシランII-1とII-2 (R^B=CF₃)、Reaction III:アシルシランIII-1とIII-2 (R^B=CH₃))。また、この3条件においてReaction I及びReaction IIは反応が進行し、Reaction IとReaction IIを比較するとReaction Iが最も良い結果を与えていること、Reaction IIIは全くアシル化物を与えないことも報告している。

このアシル化反応において、辻らはScheme 5に示す反応機構を提案している。この反応は、PdLと2の反応により π -アリル錯体を形成し、その後1との反応で生成物4が生成し、新たな π -アリル錯体を形成する。最終的に π -アリル錯体から3が生成しPdLが再生され、この反応が進行する。しかしながら、この反応について様々な実験による検討が行われてきたにも関わらず、これらの詳細な反応機構は解明されていない。

本研究では、アリルエステルのアシル化反応について、反応機構の詳細と置換基の違いが及ぼす影響について、溶媒効果を含めた理論計算により行った。

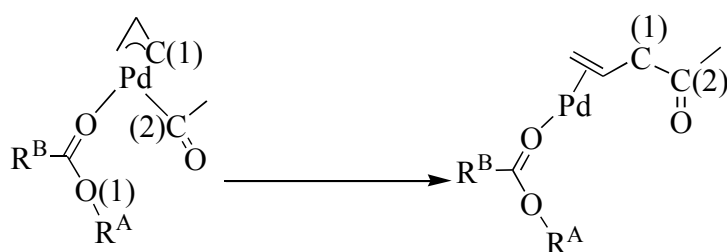


Scheme 5 辻らの提案した反応機構

2. 計算方法

すべての構造最適化は、**Gaussian 09** プログラムパッケージ^[27]を用いた。全ての安定構造と遷移状態(TS)の構造は、密度汎関数理論(DFT)^[28]計算により最適化を行った。汎関数には **B3PW91**^{[29]-[30]}関数を適用した。Pd 原子の内殻電子は **Hay-Wadt** の ECP で置き換え、原子価軌道には **split valence** 型基底関数(541/541/211/1)^{[31]-[33]}を用いた。C、O 原子には **6-311G(d)**、H 原子には **6-31G(d,p)**、Si 原子には **6-311G(2d)**、Sn 原子には **Lanl2dz** を用いた。

計算は以下の手順に従って行った。ここでは **Scheme 6** の反応について例を示す。



Scheme 6 反応

8. 反応物、生成物の構造を作成した。
9. 1 で作成した構造を用いて、**Gaussian09** プログラムを使用し、DFT 計算による最適化を行った(Figure 1)。

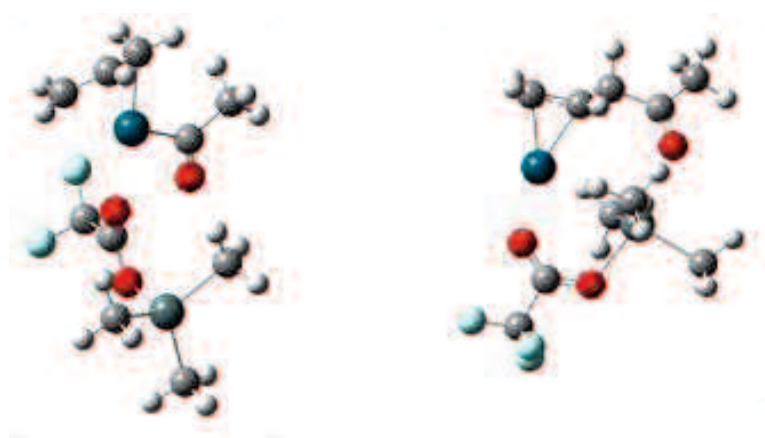


Figure 1 最適化された反応物及び生成物

10. 2 で得られた構造を用い、過去のデータを参考に反応部位を固定して最適化を行った。

11. 3 で得られた TS 候補構造を TS 計算化した(Figure 2)。

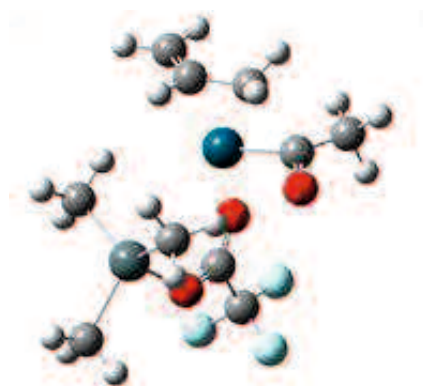


Figure 2 TS 計算された遷移状態

12. 4 で得られた構造が正しい TS かどうか確認するために、振動解析を行った。この結果から虚の振動数が一つだけあることを確認した(Figure 3)。

#	Freq	Infrared
1	-330.289	62.3095
2	19.7418	1.5394
3	21.0444	0.0969
4	26.1335	2.1406
5	39.0571	0.2035
6	43.4024	1.5056
7	63.3009	0.6232
8	70.2074	3.5067
9	75.2144	1.6062
10	106.012	1.7397

Figure 3 振動解析の計算結果確認画面

13. 得られた TS 構造が正しい反応物、生成物をつなぐ構造か確認するために IRC(極限的反応座標)計算を行い、反応物、生成物の最適化を行った。
14. 全ての安定化構造を用いて、SMD^[34]法による溶媒効果を検討するため SMD 計算を行った。溶媒は THF を用いた。

以下に活性化自由エネルギー ΔG^\ddagger 及び ΔG の算出方法を示す。

真空中と溶媒中における自由エネルギー変化^[35]を Figure 4 に示した。

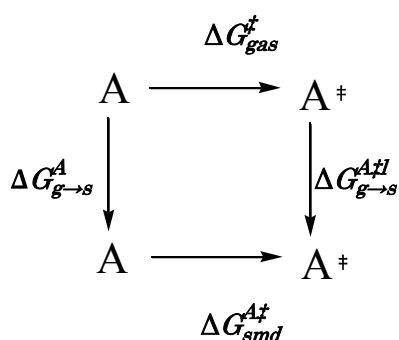


Figure 4 自由エネルギー変化における熱力学サイクル

Figure 4 の熱力学サイクルを用いると、溶媒効果を考慮した自由エネルギー変化を計算することができる。Figure 4 の横のエネルギー変化は同一相中での 2 つの構造間のエネルギー差、縦の変化は各構造の相変化で生じるエネルギー差を示す。溶媒中における 2 つの溶質構造 A、A[‡]間の溶媒和自由エネルギー差(ΔG_{smd}^{sol})は(2.1)式で表せる。

$$\Delta G_{smd}^{sol} = \Delta G_{gas}^\ddagger + \Delta G_{g \rightarrow s}^{A\ddagger} - \Delta G_{g \rightarrow s}^A \quad (2.1)$$

式(2.1)の $\Delta G_{g \rightarrow s}^{A\ddagger}$ 及び $\Delta G_{g \rightarrow s}^A$ は式(2.2)、(2.3)に変形できる。

$$\begin{aligned} \Delta G_{g \rightarrow s}^{A\ddagger} &= G_{sol}^{A\ddagger} - G_{gas}^{A\ddagger} \\ &= E_{sol}^{A\ddagger} + G_{sol}^{A\ddagger} - (E_{sol}^{A\ddagger} + G_{sol}^{A\ddagger}) \quad (2.2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta G_{g \rightarrow s}^A &= G_{sol}^A - G_{gas}^A \\ &= E_{sol}^A + G_{sol}^A - (E_{sol}^A + G_{sol}^A) \quad (2.3) \end{aligned}$$

一般的なギブズエネルギーはエンタルピー H、温度 T、エントロピー S を用いて(2.4)式を示す。

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (2.4)$$

この式から式(2.5)が得られる。

$$\Delta H = Ea - RT \quad (2.5)$$

式(2.5)の RT は非常に小さいことから式(2.2)、(2.3)の $G_{sol}^{A\ddagger}$ 、 $G_{sol}^{A\ddagger}$ 、 G_{sol}^A 、 G_{sol}^A はキャンセルされる。最終的に ΔG_{smd}^{sol} は(2.6)で表せられる。

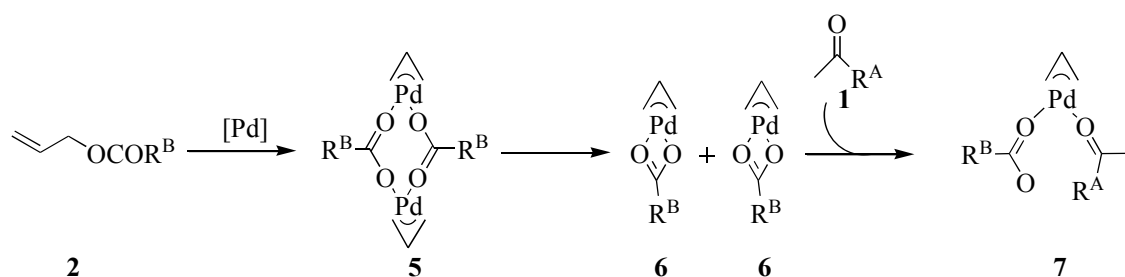
$$\Delta G_{smd}^{sol} = \Delta G_{gas}^{\ddagger} + \Delta E_{g \rightarrow s}^{A\ddagger} - \Delta G_{g \rightarrow s}^A \quad (2.6)$$

(2.6)を用い、 ΔG^{sol} を算出した。

3. 結果と考察

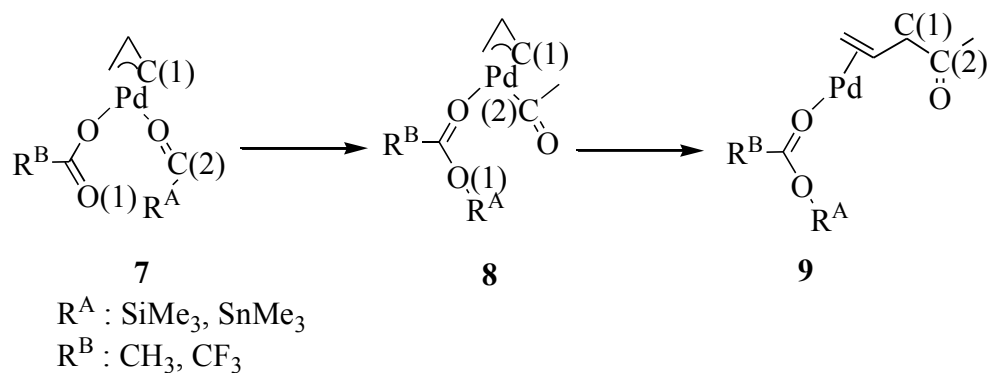
3-1. 触媒活性種生成後の経路

辻らのアシル化反応のメカニズムをScheme 7に示した。この反応機構の詳細は、アリルエステルとPdの反応によりPd二核錯体5が生成し、5から2分子に分かれた単核錯体6が生成し、6がアシルシランである1と反応することで7を生成する反応である。7は触媒サイクルにおいてスタート物質であると考えられる。



Scheme 7 アリルエステルのアシル化反応

しかしながら、7からの反応機構の詳細は解明されていない。そこで我々はこのメカニズムを参考に、7から始まる新たな反応機構を提案する。Scheme 8に7から始まる反応機構を示した。



Scheme 8 我々が提案した7から進行する反応

この反応では7のO(1)がSn、Si原子に攻撃し、TS₈₋₉を経てSn、Si-C(2)結合が解離し新たにSn、Si-O(1)結合が形成された8が生成される。その後、8からC(1)-C(2)の還元的脱離が進行し、TS₈₋₉を経て9が生成される。この新たな反応に対し我々は検討した。反応7→8→9において、I-7、II-7、III-7でのそれぞれに対し得られた遷移状態と安定構造及び自由エネルギーダイアグラムをFigure 5、6、7に自由エネルギー変化をTable1に示す。

反応**I-7**→**I-8**においてSn-C結合距離は**I-7**で2.238 Å、**I-TS_{7,8}**で2.585Å、**I-8**で4.900Åと計算され、反応が進行するにつれSn-C結合は解離していることが分かる。一方、Sn-O(1)結合距離は**I-7**で2.749 Å、**I-TS_{7,8}**で2.286Å、**I-8**で2.073Åと計算され、**I-7**でのSn-O(1)結合は確認できないが、反応が進行し**I-8**で新たなSn-O(1)結合が形成されていると計算された。反応**I-8**→**I-9**においてPd-C(2)結合距離は**I-8**で2.014 Å、**I-TS_{8,9}**で2.075Å、**I-9**で3.963Åと計算され、反応が進行するにつれPd-C(2)結合は解離していることが分かる。また、**I-8**ではπ-アリルPd錯体を形成しているが、**I-9**ではπ-アリルPd錯体を形成していない。反応**7**→**8**→**9**において反応**II**、**III**においても同様な結果が得られた。

反応**7**→**8**において**I**、**II**、**III**での ΔG^\ddagger は27.1、39.1、30.1kcal/molとそれぞれ計算された。反応**I**と**II**の ΔG^\ddagger を比較すると反応**I**の方が12.0kcal/mol低い。全ての条件において**8**は**7**より安定化した。**8**に続く反応**8**→**9**において**I**、**II**、**III**での ΔG^\ddagger は12.7、12.6、3.9kcal/molとそれぞれ計算された。また、全ての条件において**9**は**8**より20.0kcal/mol以上安定化した。

反応**I**、**II**での ΔG^\ddagger の違いについて以下に示す。構造で**I**と**II**で特徴的な違いが見られた。**II-7**、**II-8**の構造において、Si-O(1)結合距離は3.030、1.740Åと計算された。反応**I**と**II**を比較すると**I-7**のSn-C結合距離は**II-7**のSi-C結合距離より0.281 Å短い。一方、**I-8**のSn-O(1)結合距離は**II-8**のSi-O(1)結合距離より0.333 Å長い。

これらの結果よりSi-C、Si-O(1)結合はSn-C、Sn-O(1)結合より強い結合であり、Sn結合はSi結合と比べて結合形成及び結合が解離しやすいことが分かる。そのため、反応**I**の方が反応**II**より低い ΔG^\ddagger を与えたと考えられる。

Table 1 7 から 9 までを与えるそれぞれの経路の ΔG^\ddagger 及び ΔG

反応	Path 7-8		Path 8-9	
	ΔG^\ddagger	ΔG	ΔG^\ddagger	ΔG
I	27.1	-8.5	12.7	-21.2
II	39.1	-7.8	12.6	-21.7
III	30.1	-19.2	3.9	-34.8

単位: kcal mol⁻¹

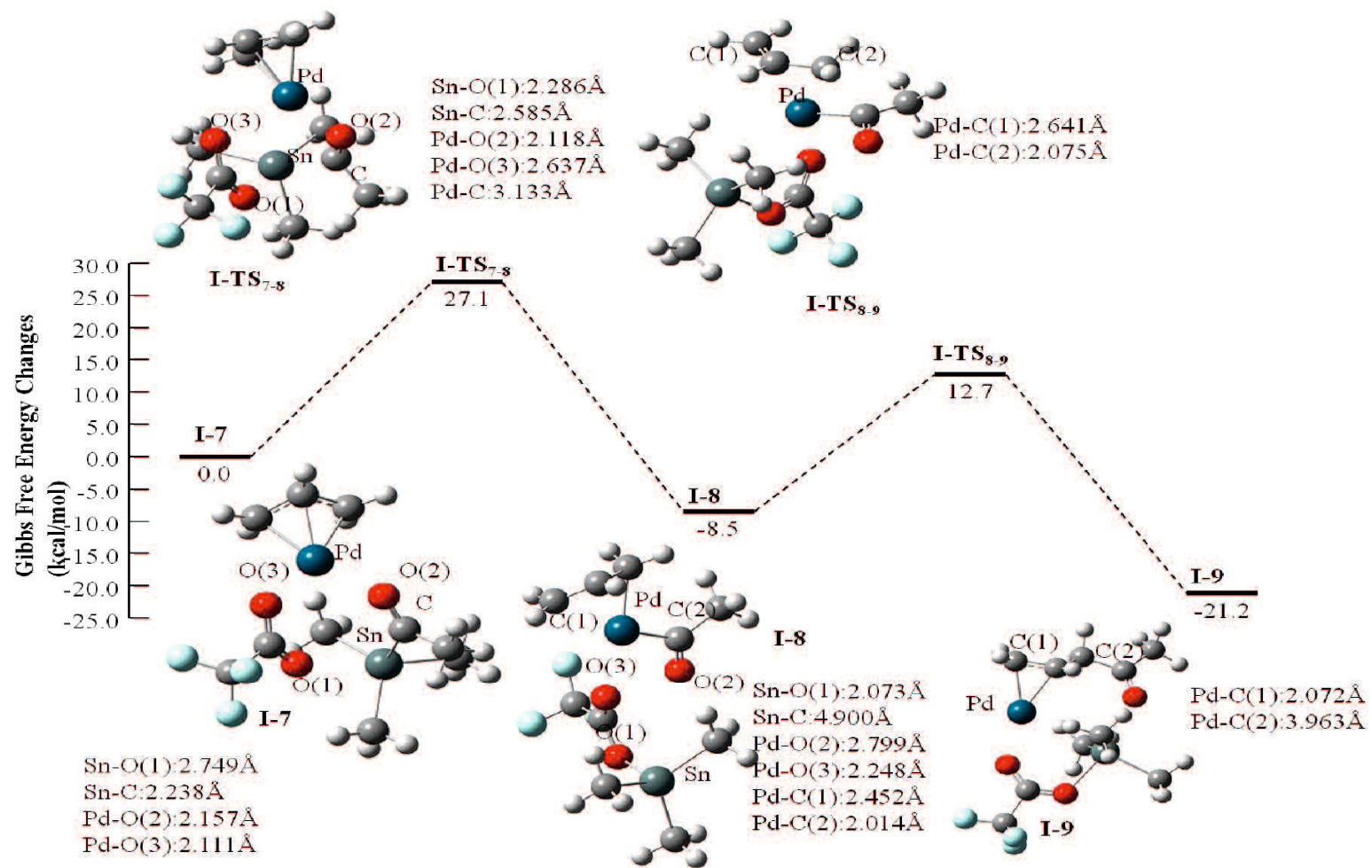


Figure 5 I-9 を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

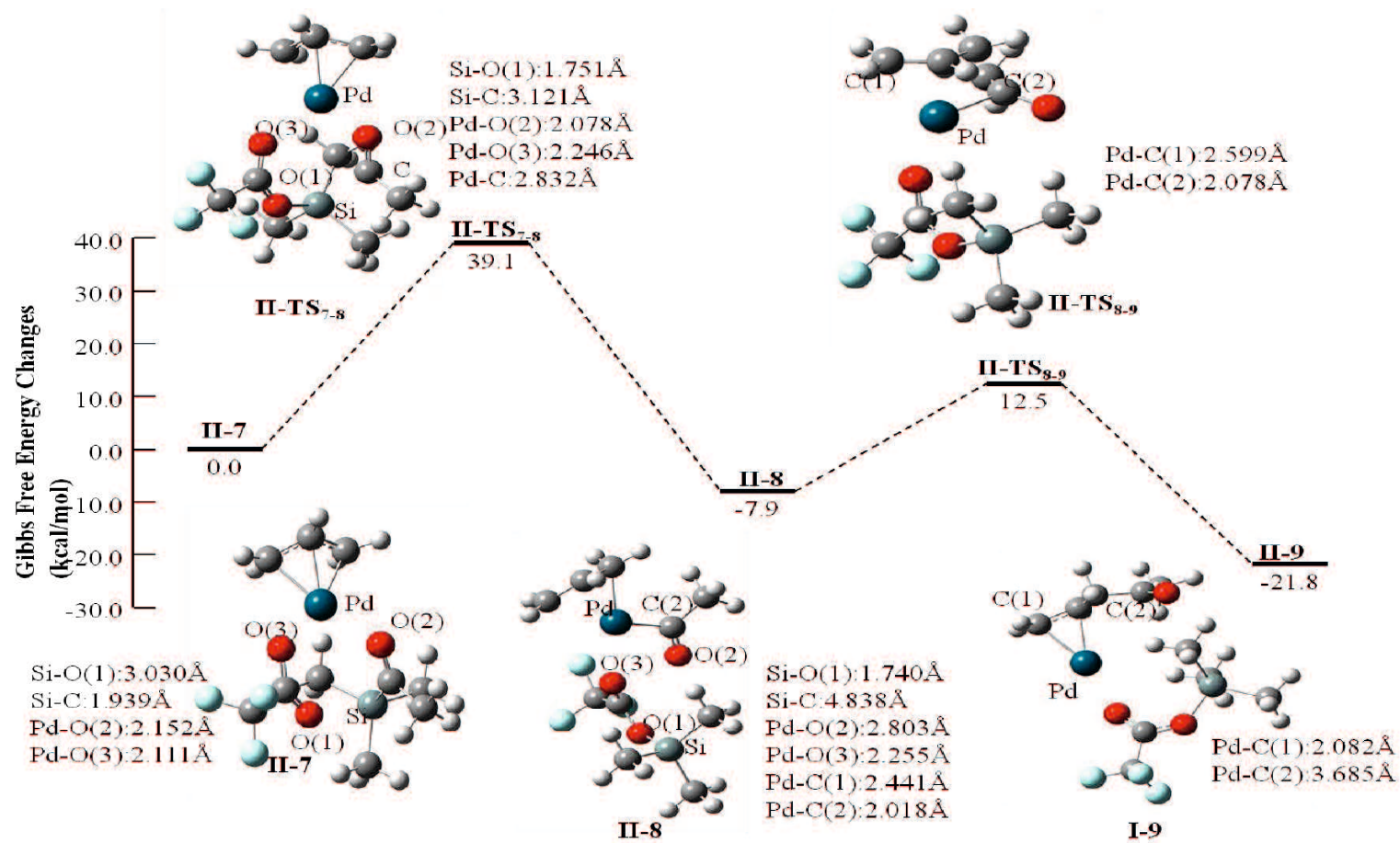


Figure 6 II-9 を与える経路の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

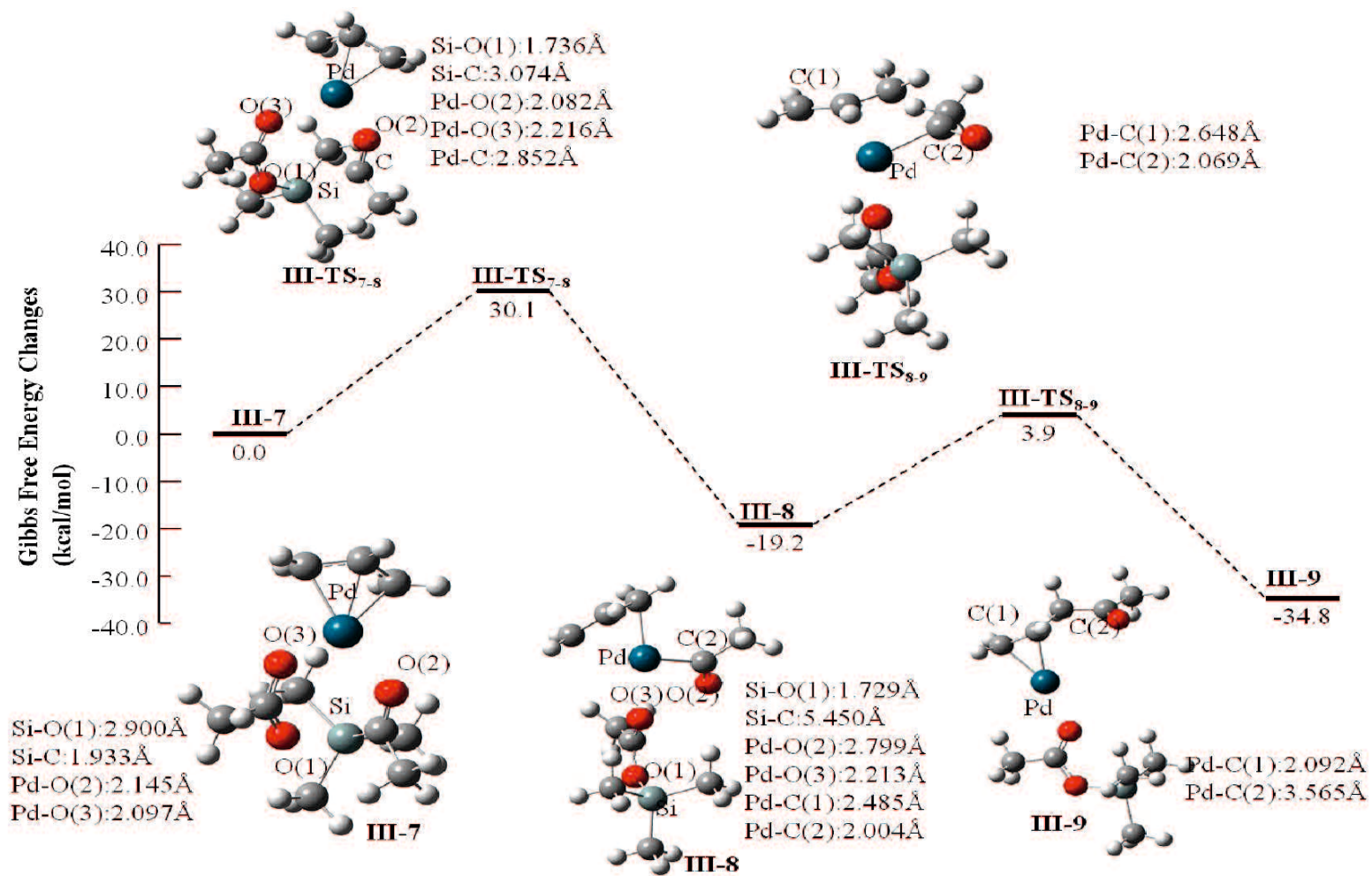


Figure 7 III-9 を与える経路のエネルギーダイアグラムと構造パラメータ

9に続く経路で実験結果から推測された反応は9からPd(0)と3と4を与える反応である。この系に対し反応が全く進行しないという実験結果が得られた反応IIIで行った。これは、反応IIIで進行するならば反応I、IIは反応IIIよりも進行しやすいことより、反応が進行することが推測されるためである。Figure 8に得られた自由エネルギーダイアグラムを示す。

得られた結果よりPd(0)+3+4は9より29.2kcal/mol不安定化する。そのため、この反応は進行しないと考えられ、実験結果で推測された反応は進行しないことが考えられる。

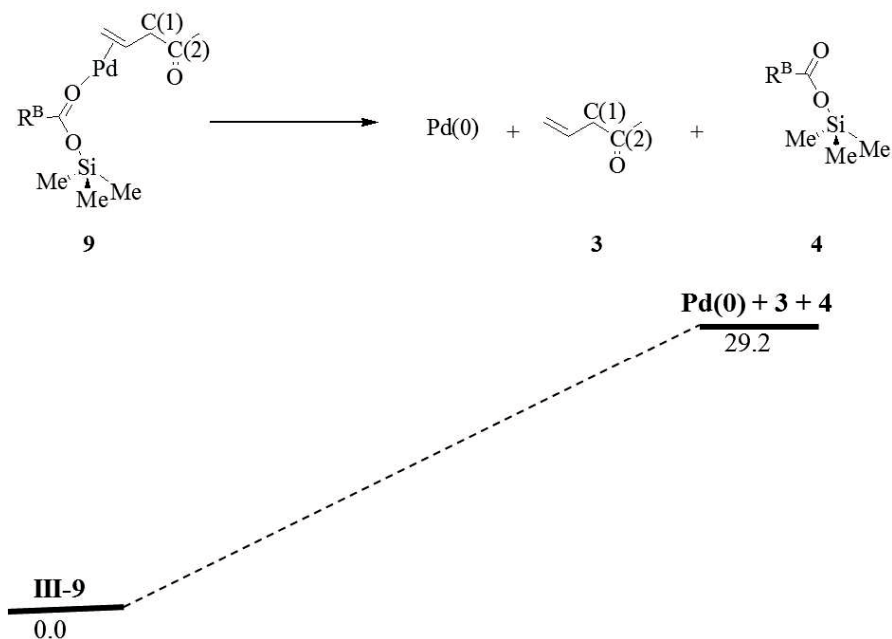
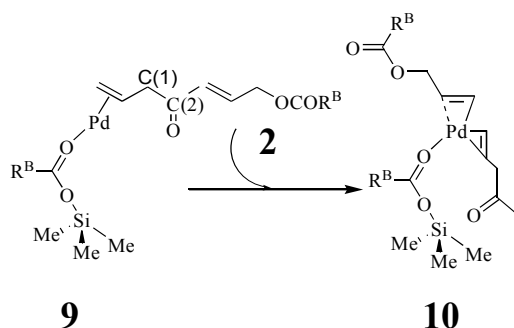


Figure 8 9からPd(0)と生成物3、4を与える自由エネルギーダイアグラム

我々は9から続く反応に対し新たな反応機構を考えた。この反応機構をScheme 9に示す。この反応は9と反応基質である2が反応し中間体10が生成する反応である。この反応に対し反応I、II、IIIで検討し、得られた結果をFigure 9、10、11にそれぞれ示す。



Scheme 9 9と2が反応し中間体10を与える反応

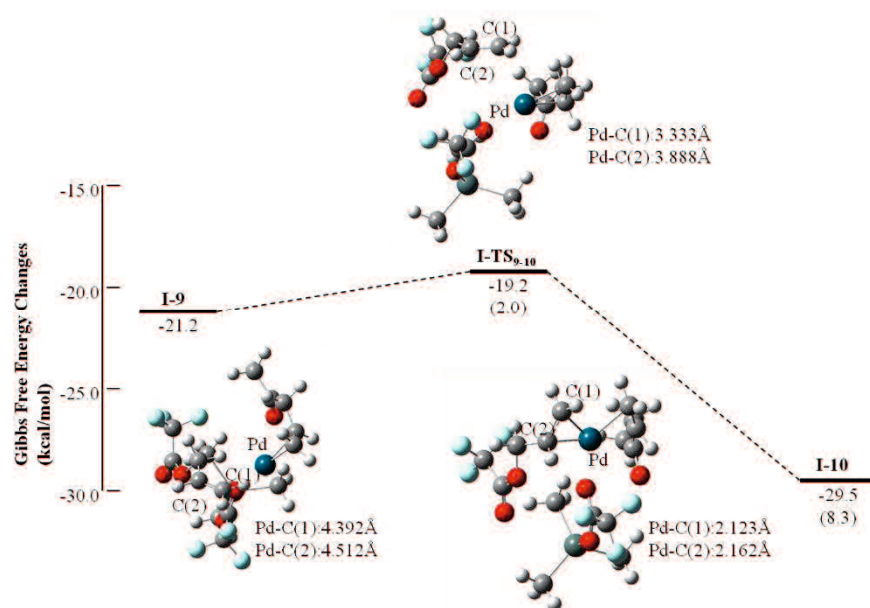


Figure 9 **I-10**を与える反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

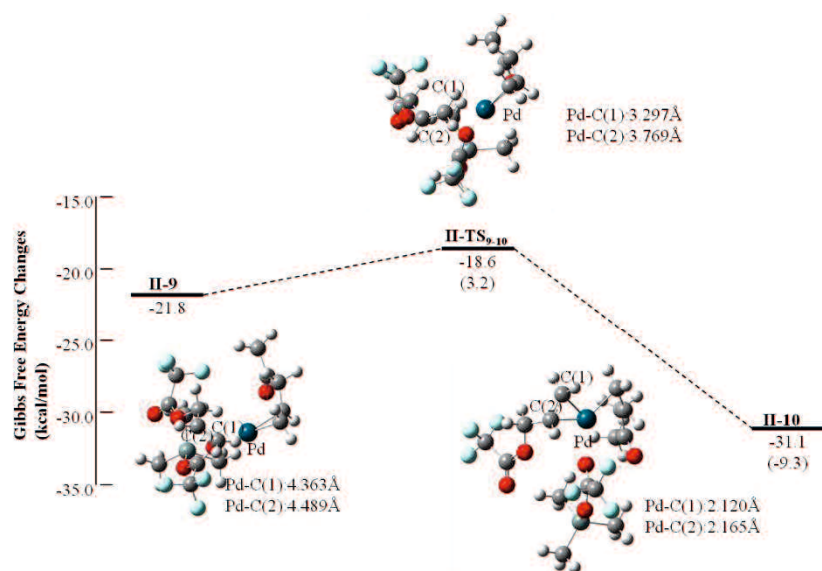


Figure 10 **II-10**を与える反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

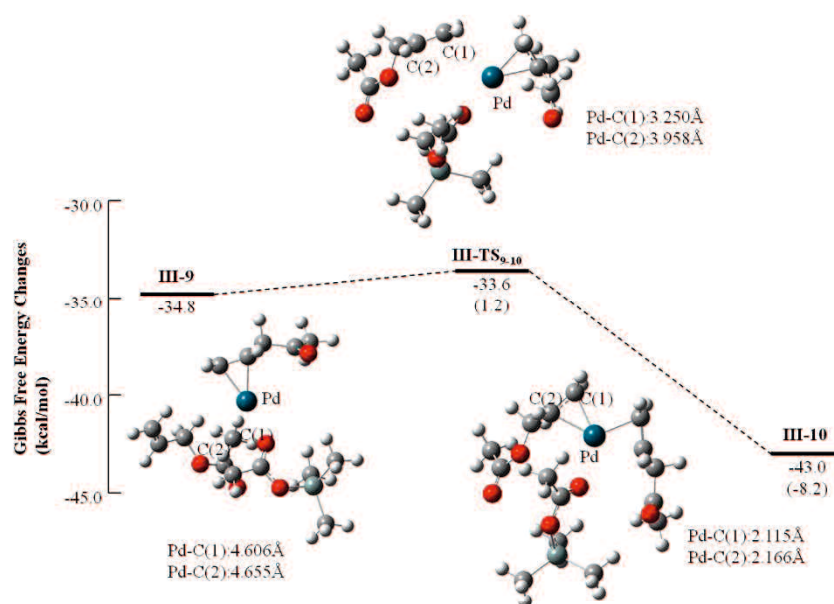


Figure 11 **III-10**を与える反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

反応**I**において**I-9**のPd-C(1)、Pd-C(2)距離は4.392、4.512Åと計算され、その後**I-TS_{9,10}**では3.333、3.888Åと計算され、振動解析ではPd-C(1)、Pd-C(2)の伸縮運動が見られた。**I-10**でのPd-C(1)、Pd-C(2)距離は2.123、2.162Åと計算され、新たにPd-C(1)、Pd-C(2)の結合が形成された。この反応の ΔG^\ddagger は2.0kcal/mol、中間体**I-10**は**I-9**より8.3kcal/mol安定化したと計算されたため、速やかに反応が進行する。反応**II**でも同様に**II-9**のPd-C(1)、Pd-C(2)距離は4.363、4.489Åと計算され、**II-10**ではPd-C(1)、Pd-C(2)距離は2.123、2.162Åと計算され、新たにPd-C(1)、Pd-C(2)の結合が形成された。中間体**II-10**も**II-9**より安定化した。この反応の ΔG^\ddagger は3.2kcal/molと計算された。

反応**III**でも**III-10**でPd-C(1)、Pd-C(2)の結合が形成された。この反応の ΔG^\ddagger は1.2kcal/molと計算された。

以上の結果より、どの反応においても ΔG^\ddagger は低く、中間体**10**は**9**より安定化することより、反応**9**→**10**は速やかに進行すると考えられた。

10に続く反応として以下の反応が考えられた。中間体10ではPdと4が結合している。4が生成するために10のPd-O結合が解離し、新たな5配位錯体11が生成する反応が考えられる。この反応に対し反応I、II、IIIで検討し、得られた自由エネルギーダイアグラムと11の構造及びパラメータをFigure 12、13にそれぞれ示す。

I-11、II-11、III-11でのPd-O(2)距離は6.885、9.672、6.428Åと計算され、Pd-O(2)結合が完全に解離し、4を生成したと結果が得られた。一方、I-11、II-11、III-11でのPd-O(1)距離2.375、2.396、2.357Åと計算され、新たにPd-O(1)結合が形成され、新たな5配位錯体11が生成した。I-11、II-11、III-11はI-10、II-10、III-10より13.8、11.8、7.7kcal/mol、それぞれ安定化すると計算された。

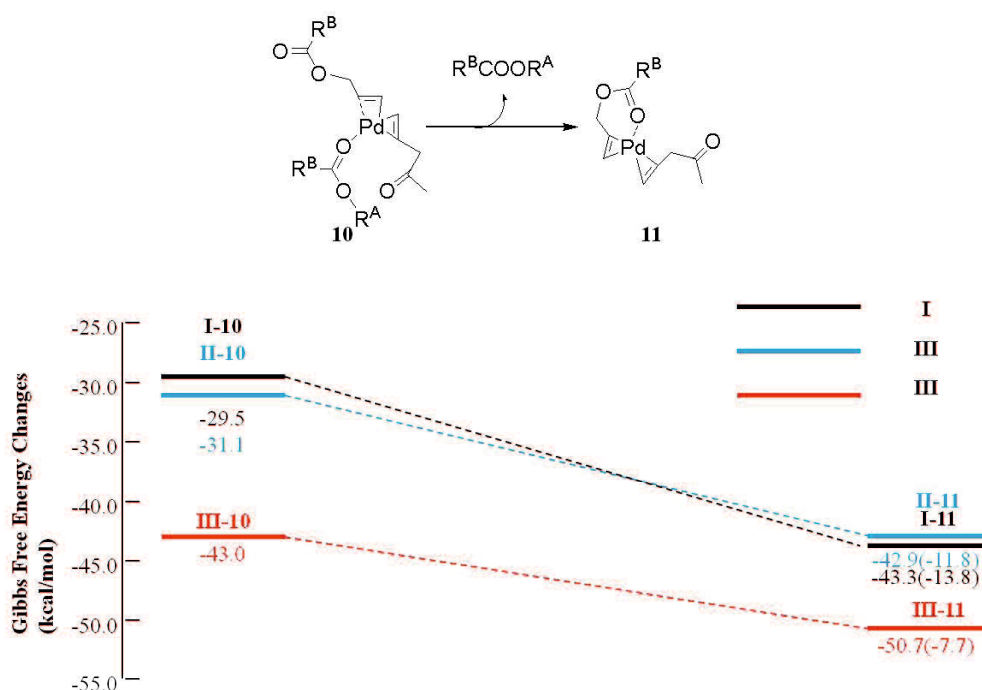


Figure 12 11を与える反応の自由エネルギーダイアグラム

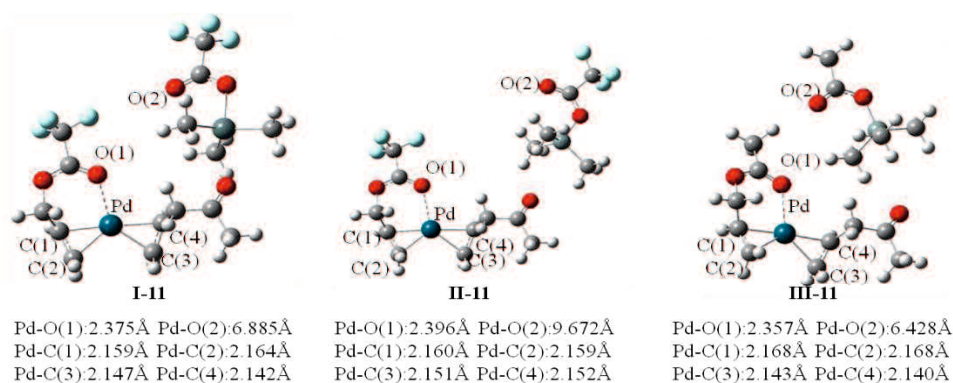


Figure 13 I-11、II-11、III-11の構造及びパラメータ

11に続く反応として11から異性化が起こり、 π -アリル錯体12が生成されると考えられる。また、反応10→11において $R^B\text{COOR}^A$ が生成されたため、中間体I-11とII-11は同じ構造を取る。そのため、反応11→12において反応I、IIは同様に進むと定義しIで統一する。この反応に対し反応I、IIIで検討し、得られた自由エネルギーダイアグラムと12の構造及びパラメータをFigure14、15にそれぞれ示す。

反応IにおいてI-11、I-TS₁₁₋₁₂、I-12のPd-C(3)距離は3.012、2.848、2.177Åとそれぞれ計算され、反応が進行するに伴いPd-C(3)距離は0.835 Å短くなり結合を形成している。一方、I-11、I-TS₁₁₋₁₂、I-12のC(3)-O距離は、1.466、1.941、2.920Åと計算され、C(3)-O距離は1.454Å長くなり結合が解離している。TSの振動ではC(3)-O間の伸縮が見られた。この反応ではC(3)-Oの解離に伴いPd-C(3)結合が形成し π -アリル錯体12が得られる。反応I-11→I-12の ΔG^\ddagger は10.4kcal/molと計算され、またI-12はI-11より10.5kcal/mol安定化するため、容易に反応が進行すると考えられる。

反応IIIにおいてもIII-11、III-TS₁₁₋₁₂、III-12のPd-C(3)距離は2.987、2.770、2.126Åとそれぞれ計算され、反応が進行するに伴いPd-C(3)結合を形成している。一方、II-11、III-TS₁₁₋₁₂、III-12のC(3)-O距離は、1.453、2.030、3.441Åと計算され、C(3)-O結合が解離している。反応III-11→III-12の ΔG^\ddagger は16.5kcal/molと計算され、またIII-12はIII-11より3.4kcal/mol安定化すると計算されたため、自由エネルギーの面から反応は進行すると考えられた。

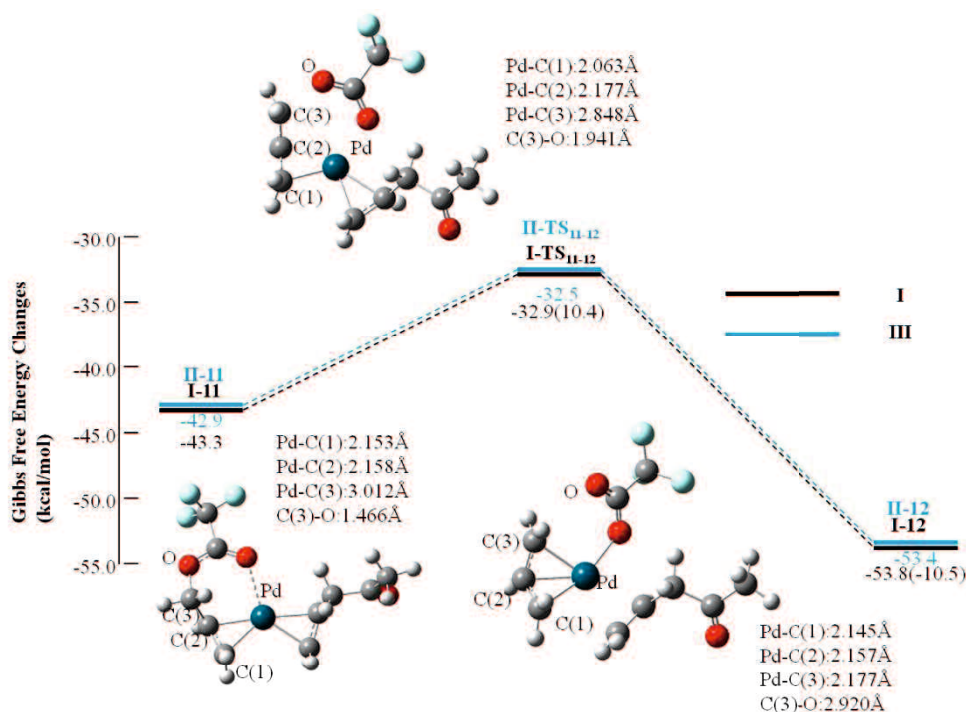


Figure 14 I-12、II-12を与える反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

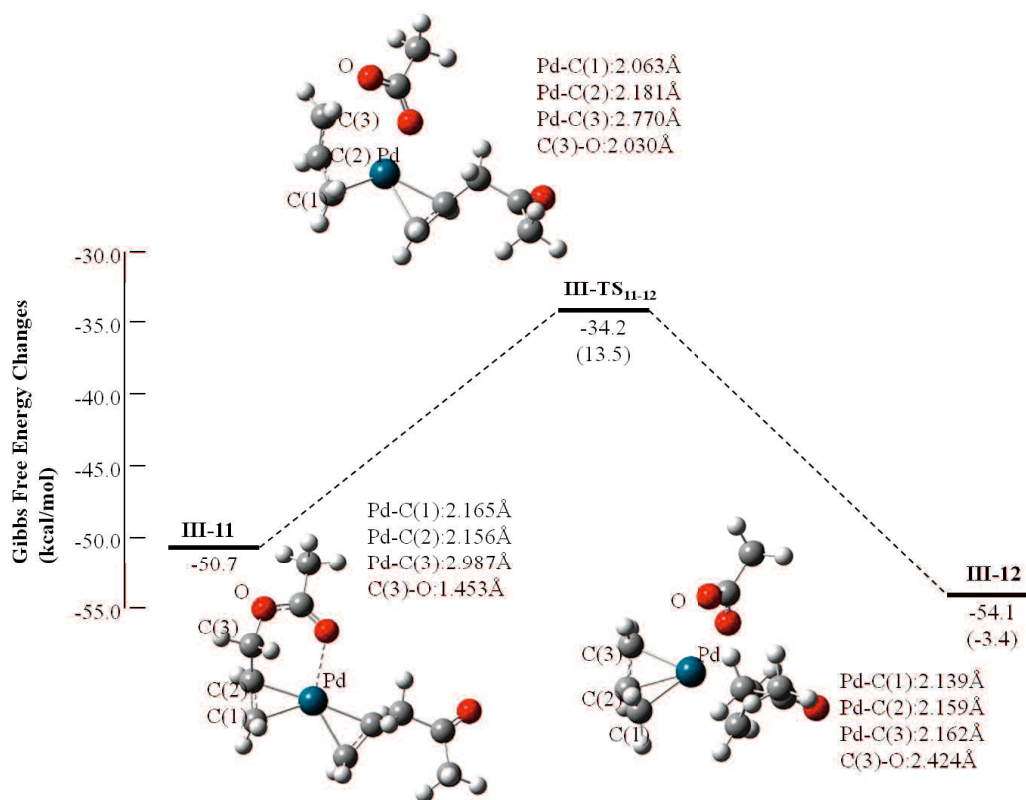


Figure 15 III-12を与える反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

12に続く経路として12から生成物3と単核錯体6が得られる反応が考えられる。この反応に対し反応I、IIIで検討し、得られた自由エネルギーダイアグラムと12の構造及びパラメータをFigure 16、17にそれぞれ示す。

反応IにおいてI-12、I-TS₁₂₋₆、I-6のPd-C(1)距離は2.288、2.912、5.343Å、Pd-C(2)距離は2.292、3.196、4.734 Åとそれぞれ計算され、I-6でPd-C(1)、Pd-C(2)結合は完全に解離され、生成物3が得られた。一方、I-12、I-TS₁₁₋₆、I-6のPd-O(1)距離は、3.226、2.171、2.216Åと計算され、I-6でPd-O(1)結合が形成され単核錯体が得られた。この反応の ΔG^\ddagger は10.5kcal/molと計算された。

反応IIIにおいてもIII-12、III-TS₁₂₋₆、III-6のPd-C(1)距離は2.260、2.810、6.763Å、Pd-C(2)距離は2.260、3.027、5.871 Åとそれぞれ計算された。一方、III-11、III-TS₁₁₋₁₂、III-12のC(3)-O距離は、2.758、2.144、2.161Åと計算され、反応IIIにおいてもC(3)-O結合が解離している。この反応の ΔG^\ddagger は9.1kcal/molと計算され、反応Iより1.9kcal/mol高い値が得られた。

反応I-IIIにおいて単核錯体6は不安定化する結果が得られたが、実際の実験では3は抽出するため、反応は平衡ではない。

最終的に単核錯体6は1と反応することで7が生成され、サイクルが進行する。

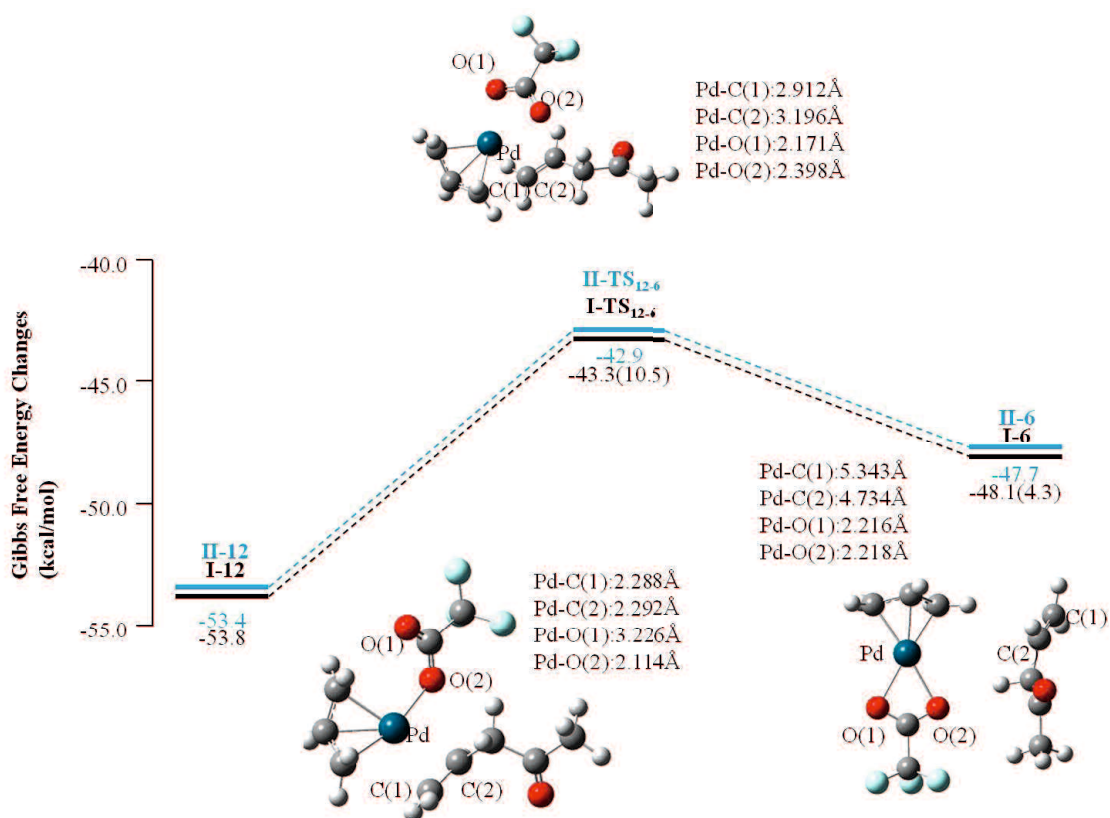


Figure 16 **I-6**、**II-6**を与える反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

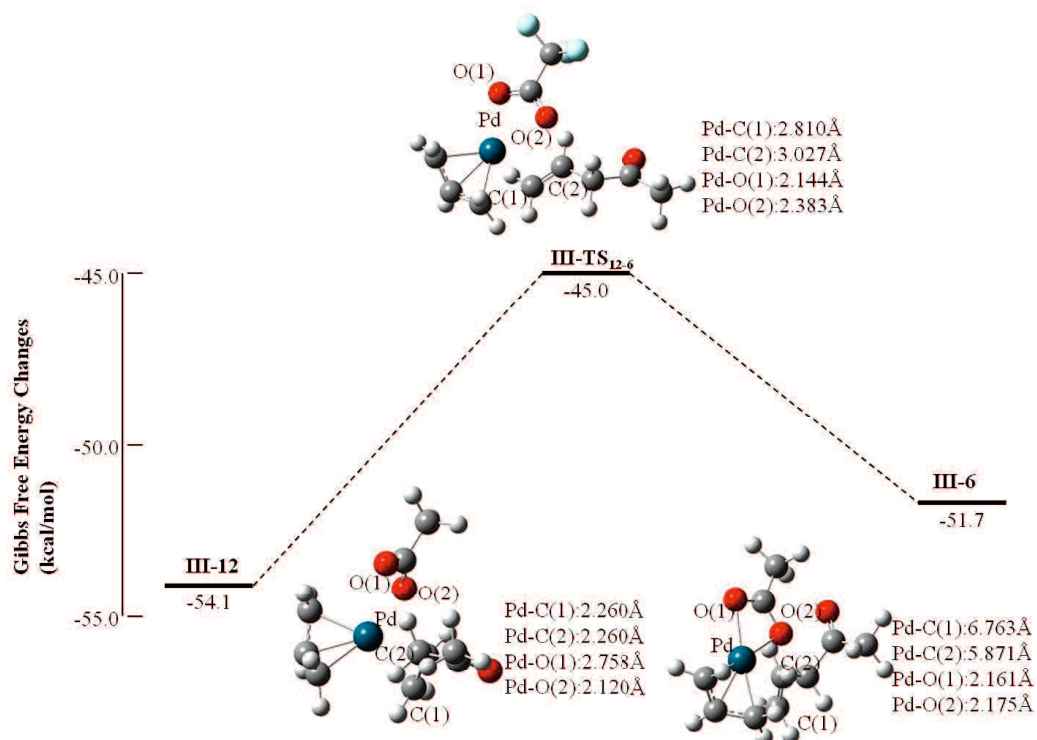
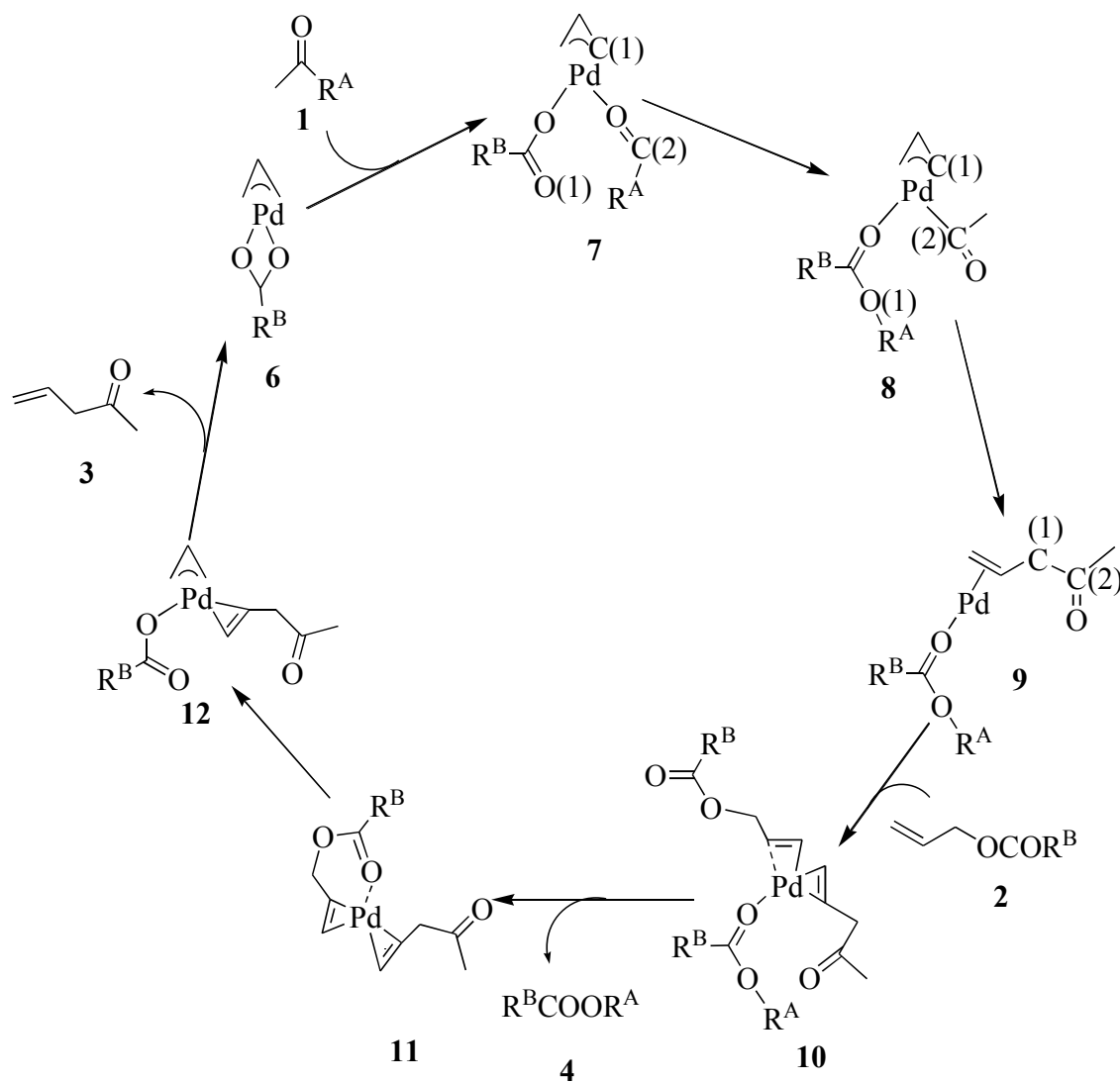


Figure 17 **III-6**を与える反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

これまで活性種を **7** と仮定し解析を行ってきた。得られた自由エネルギーと実験条件を比較しても妥当性があることより活性種は **7** であると示唆された。

これまでの結果より得られた触媒サイクルを Scheme 10 に示し、Figure 17 に反応 **I**、**II**、**III** の自由エネルギーダイアグラムと構造を Figure 18、19、20 にそれぞれ示す。この反応の律速段階は反応 **7**→**8** のカルボニル酸素の求核付加反応であると計算された。 ΔG^\ddagger は反応 **I**、**II**、**III** の順に 27.1、39.1、30.1 kcal/mol と計算された。反応 **I** の ΔG^\ddagger は反応 **II** の ΔG^\ddagger より 13.0 kcal/mol 低いという結果が得られた。この結果は実験結果と同様で R^A に SiMe_3 を用いた場合より SnMe_3 を用いた方が反応は進行しやすい、また反応 **II** よりも反応 **I** の方が進行しやすいことが計算結果より明らかとなった。しかしながら、反応 **III** の ΔG^\ddagger は反応 **II** での ΔG^\ddagger より 9.0 kcal/mol 低いという実験結果と異なった傾向が得られた。



Scheme 10 理論計算により得られた触媒サイクル

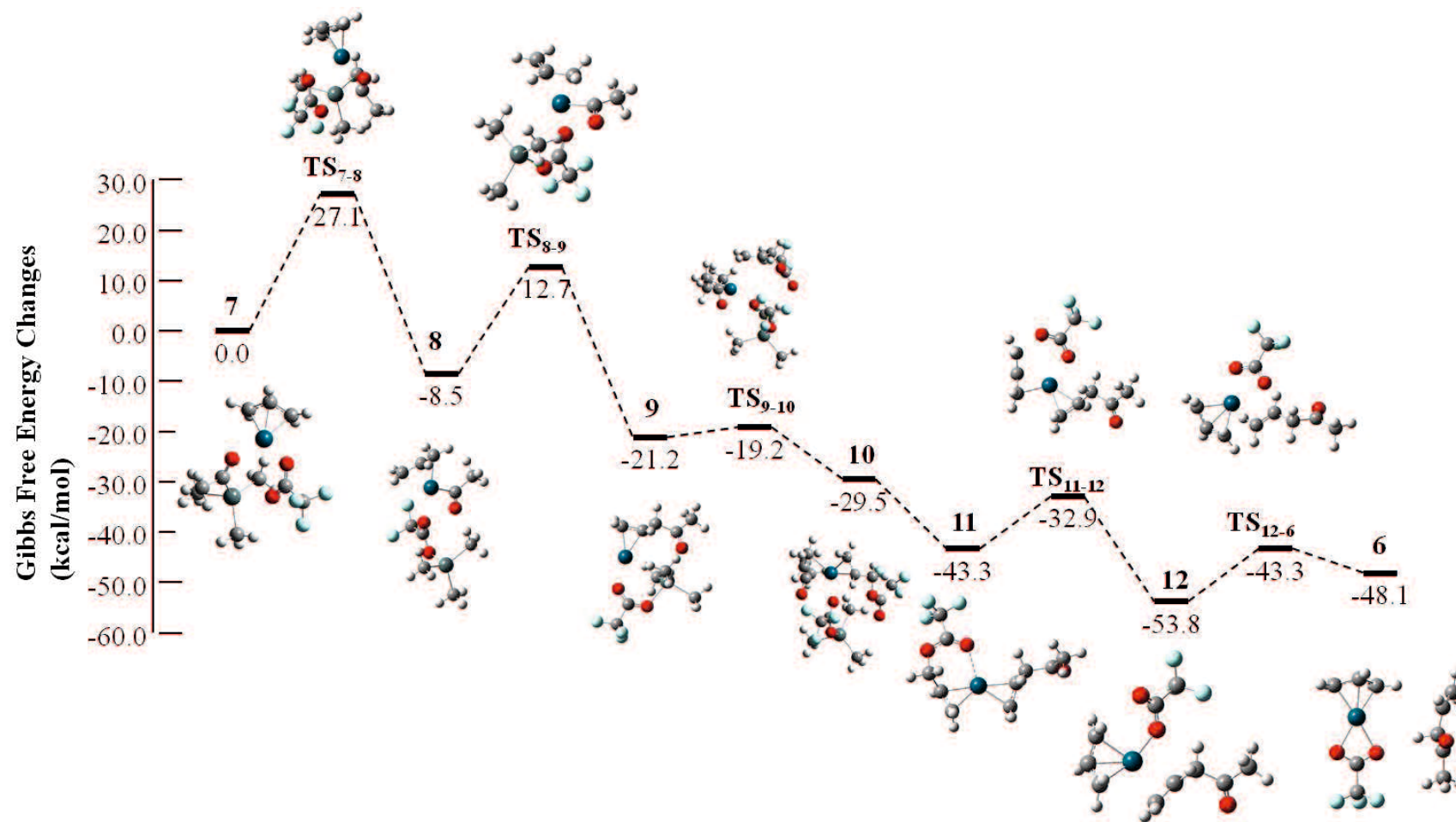


Figure 18 反応 I での触媒サイクルの自由エネルギーダイアグラムと構造

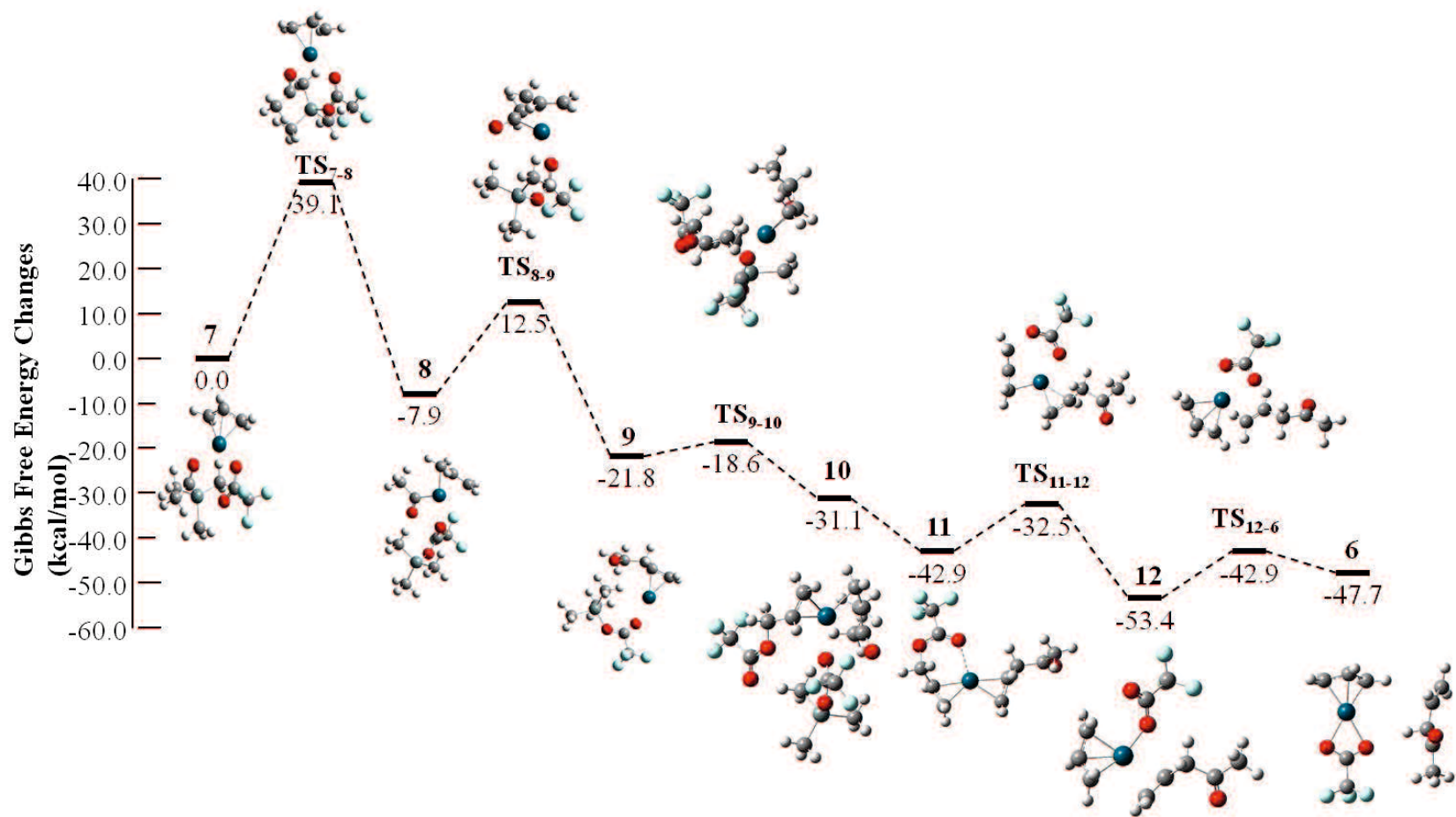


Figure 19 反応 II での触媒サイクルの自由エネルギーダイアグラムと構造

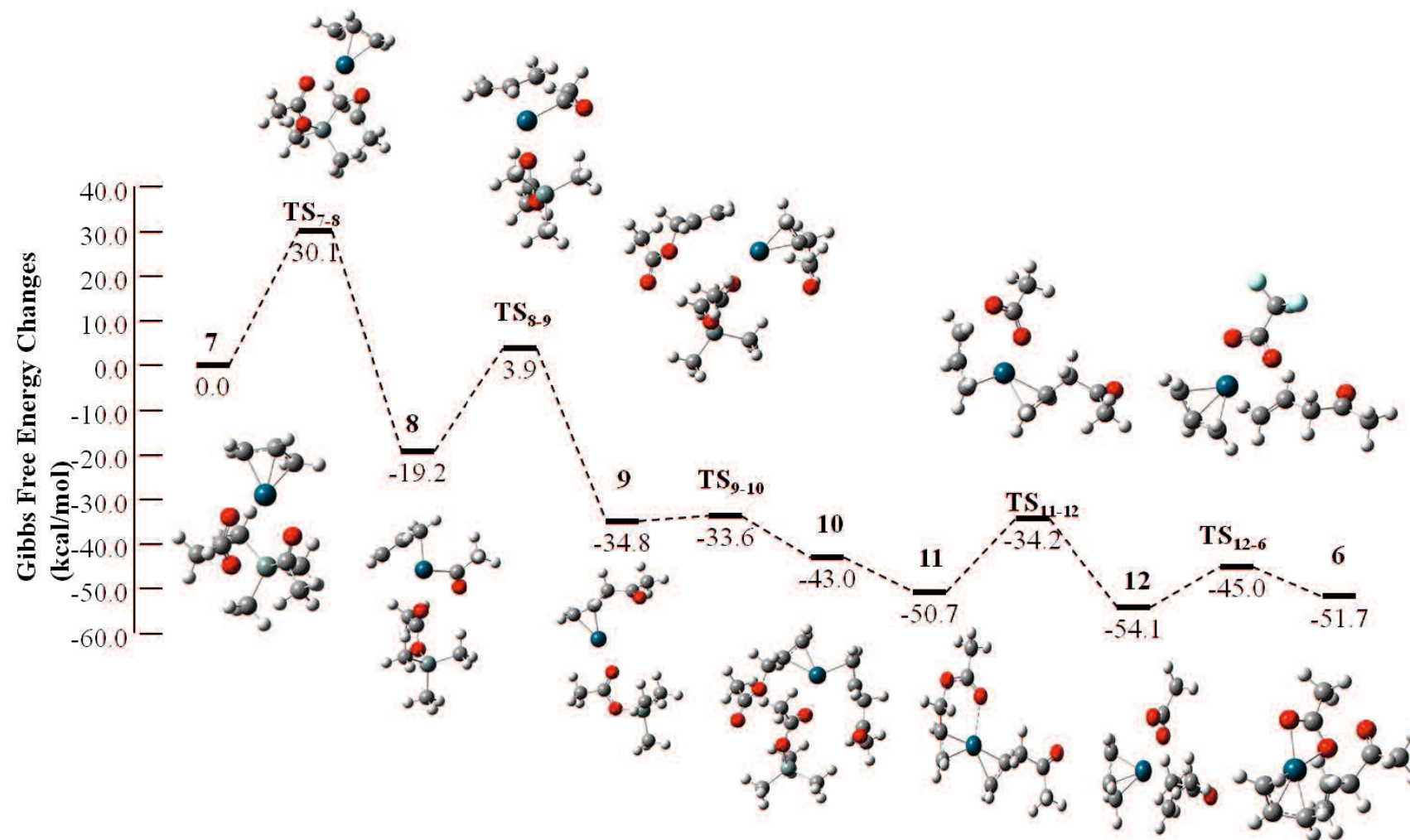


Figure 20 反応 III での触媒サイクルの自由エネルギーダイアグラムと構造

3-2. 結合エネルギー

律速段階における反応 **I** の ΔG^\ddagger は反応 **II** の ΔG^\ddagger より 13.0kcal/mol 低いという結果が得られた。この結果は実験結果と同様で R^A に $SiMe_3$ を用いた場合より $SnMe_3$ を用いた方が反応は進行しやすい、つまり反応 **II** よりも反応 **I** の方が進行しやすいことが計算結果より得られた。この要因に対し詳細な検討を行った。

我々は反応 **7**→**8** において $C-SiMe_3$ と $C-SnMe_3$ の結合強度に関係性があると考え、Figure 21 に示す式に基づいて $C-SiMe_3$ と $C-SnMe_3$ の結合エネルギーを算出した。

$C-SiMe_3$ 結合エネルギーは $C-SnMe_3$ 結合エネルギーより 19.0kcal/mol 高いと計算された。これは、 $C-SnMe_3$ 結合は $C-SiMe_3$ 結合よりも切れやすく、反応 **7**→**8** において R^A に $SiMe_3$ を用いた場合より $SnMe_3$ を用いたほうが反応は進行しやすいことを示唆している。

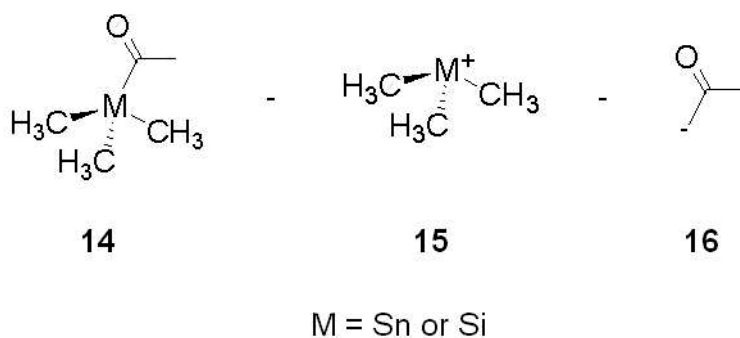


Figure 21 結合エネルギーの算出

3-3. 触媒活性種の生成

律速段階の反応 **7**→**8** において反応 **III** の ΔG^\ddagger は反応 **II** の ΔG^\ddagger よりも 9.0kcal 低い結果が得られた。この結果に対し、実験結果では反応 **III** は進行しないと報告されており、計算結果と実験結果で異なった傾向が得られた。我々はこの傾向の違いについて検討した。そこで触媒活性種が生成する反応 **6**→**7** に着目した。

この反応は単核錯体 **6** と **1** が反応し触媒活性種 **7** が生成する反応である。この反応に対し **7** の安定性について検討した。得られた結果を Figure 22 に示す。

I-7 は **I-6+1** より 2.5kcal/mol 安定化すると計算された。また **II-7** は **II-6+1** より 1.6kcal/mol 安定化すると計算された。しかしながら **III-7** は **III-6+1** より 25.2kcal/mol 不安定化すると計算された。この結果より、**I-7**、**II-7** は **6+1** より形成されるが、**III-7** のみ形成されないと考えられる。そのため反応 **III** は触媒活性種である **III-7** が形成されないため反応が進行しない。この結果より、 R^B の違いは電子吸引基(CF_3)、電子供与基(CH_3)であるため、電子吸引基を用いる方が、触媒活性種が生成されやすいと考えられる。

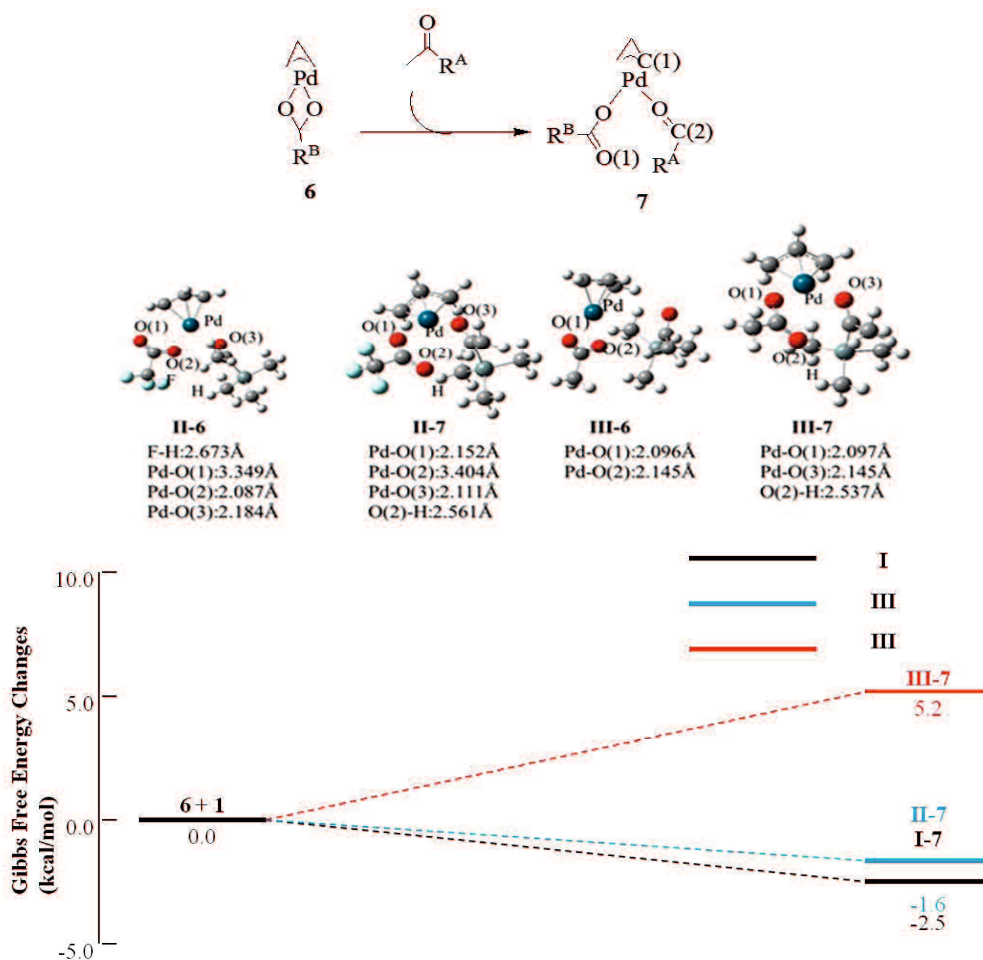


Figure 22 触媒活性種 **7** を与える自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

3-4. 触媒の最適化

これまでの得られた結果より、反応(6 → 7)において7が生成すること(7の安定性)と律速段階における ΔG^\ddagger が低ければ、この反応において反応性が向上すると考えられた。

次にこの結果を活かし反応性を向上させるためにSiやSnと同族原子であるPbMe₃(Reaction IV: (R^A=PbMe₃, R^B=CF₃))をこの系に用いました。Reaction I–IVにおいて反応(6 → 7 → 8)で得られた ΔG 及び ΔG^\ddagger の結果をFigure 23に示した。Reaction IVにおいての触媒活性種生成反応では7は6より2.0kcal/mol安定化する結果が得られた。そのためR^BにPbMe₃を用いた場合、触媒活性種が生成されると予測される。次に律速段階における ΔG^\ddagger は26.1kcal/molと計算された。この値はR^BにSnMe₃を用いた場合より1.0kcal/mol低いため、一番反応性が高いと予測される。

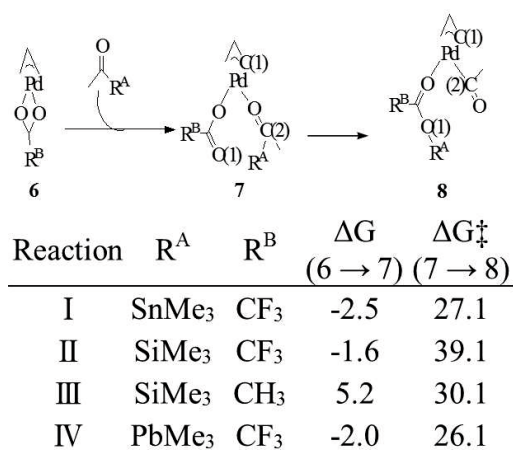


Figure 23 触媒活性種生成経路の ΔG 及びと律速段階の ΔG^\ddagger

この系において、反応が進行するかの予測は、反応(6 → 7)で7の安定性を計算するだけで予測が可能であり、また反応性の高低は律速段階における ΔG^\ddagger を計算することで予測できると考えられる。

4. 結論

本研究では Pd 触媒存在下で **1** を用いて **2** のアシル化反応の反応機構を理論計算により解明した。

触媒活性種 **7** から進行する触媒サイクルは以下に示す反応で進行していることを示唆した。

- (1) Sn、Si 原子へ **7** の O(1) の攻撃により **TS₇₋₈** を経て **8** が生成する。
- (2) **8** から C(1)-C(2) の還元的脱離により **TS₈₋₉** を経て **9** が生成する。
- (3) 基質である **2** と **9** の反応により **10** を形成する。
- (4) **10** から Pd-O(2) 結合が解離し、生成物 **4** が生成された後、5 配位錯体 **11** が生成する。
- (5) **11** から異性化が起こり π -アリル錯体 **12** が生成する。
- (6) **12** から Pd-C(1)、Pd-C(2) 結合が解離し生成物である **3** と、単核錯体 **6** が生成する。
- (7) 単核錯体 **6** と **1** の反応により触媒活性種 **7** が生成する。

我々はまた反応 **I**、**II**、**III** についての反応性の違いについても検討した。

反応 **I**、**II** の構造の違いは R^A に SiMe₃ と C-SnMe₃ を用いた場合である。我々は反応 **7**→**8** において C-R^A の解離のしやすさに着目し、C-SiMe₃ と C-SnMe₃ の結合エネルギーを算出した。C-SiMe₃ 結合エネルギーは C-SnMe₃ 結合エネルギーより 19.0kcal/mol 高いと計算された。これは、C-SnMe₃ 結合は C-SiMe₃ 結合よりも切れやすく、反応 **7**→**8** において R^A に SiMe₃ を用いた場合より SnMe₃ を用いた方が反応は進行しやすいことを示唆している。

反応 **I**、**II**、**III** に関して反応 **III** は全く反応が進行しない実験結果が得られている。そのため、触媒サイクルの最初のステップである **6** と **1** が反応し **7** を形成する反応に着目した。**I-7**、**II-7** は **I-6+1**、**II-7+1** より 2.5、1.6kcal/mol 安定化すると計算された。一方、**III-7** は **I-7**、**I-6+1** より 5.2kcal/mol 不安定化すると計算された。反応 **I**、**II** は **7** が形成されて反応が進行するが反応 **III** は **7** が形成されないため反応が進行しないと考えられる。この結果より、R^B の違いは電子吸引基(CF₃)、電子供与基(CH₃)であるため、電子吸引基を用いる方が、触媒活性種が生成されやすいと考えられる。

この系において、反応 (**6** → **7**) で **7** の安定性を計算することで反応が進行するかの予測が出来、反応性の予測は律速段階 (**7** → **8**) における ΔG^\ddagger を計算することで予測できると考えられた。

5. 参考文献

- [1] G.L. Geoffrey, J.B. Sheridan, S.L. Bassner, C. Kelley, *Pure & Appl. Chem*, 61 (1989) 1723.
- [2] M. Blangetti, H. Rosso, C. Prandi, A. Deagostino, P. Venturello, *Molecules*. 18 (2013) 1188.
- [3] A.R. Katritzky, A. Pastor, *J. Org. Chem.* 65 (2000) 3679.
- [4] V.G. SARAGONI, R.R. CONTRERAS, *Int. J. Quant. Chem.* 27 (1993) 13.
- [5] A.H. Mermerian, G.C. Fu, *J. AM. CHEM. SOC.* 125 (2003) 4050.
- [6] L.M. Bairgrie, R. Leung-Toung, T.T. Tidwell, *Tetrahedron Letters*. 29 (1988) 1673.
- [7] K. Yoshida, Y. Yatnashita, *Tetrahedron Letters*. 7 (1966) 693.
- [8] J. Durman, S. Warren, *Tetrahedron Letters*. 26 (1985) 2895.
- [9] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* 8 (1969) 9.
- [10] M.H. Lin, T.V. RajanBabu, *Org. Let.* 2 (2000) 7.
- [11] S. Naik, G. Bhattacharjya, V.R. Kavala, B.K. Patel, *ARKIVOC*. i (2004) 55.
- [12] S. Naik, G. Bhattacharjya, B. Talukdar, B.K. Patel, *Eur.J.Org.Chem.*(2004) 1254.
- [13] T. Ohshima, T. Iwasaki, Y. Maegawa, A. Yoshiyama, K. Mashima, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 2944.
- [14] E. Negishi, H. Matsushita, S. Chatterjee, R.A. John, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3188.
- [15] M. Musteata, V. Musteata, A. Dinu, M. Florea, V. Hoang, D. Trong-On, S. Kaliaguine, V. I. Parvulescu, *Pure & Appl. Chem*, 79 (2007) 2059.
- [16] R. He, Q. Yang, M. Li, *Chem. Phys. Lett.* 599 (2014) 92.
- [17] Y. Hanzawa, A. kakuuchi, M. Yabe, K. Narita, N. Tabuchi, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* 42 (2011) 1737.
- [18] M. Kim, A. Sharma, J. Park, M. Kim, Y. Choi, Y. Jeon, J. H. Kwak, I. S. Kim, *Tetrahedron*. 69 (2013) 6552.
- [19] S. T. Melissen, V. Tognetti, G. Dupas, J. Jouanneau, G. Lê, L. Joubert, *J Mol Model*. 19 (2013) 4947.
- [20] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* 6 (2010).
- [21] Y. Hanzawa, N. Tabuchi, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* 39 (1988) 6249.
- [22] H. Sakurai, K. Narasaka, *Chem. Lett.* 28 (1999) 309.
- [13] Y. Tsuji, S. Kajita, S. Isobe, M. Funato, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 3607.
- [24] Y. Tsuji, T. Kushui, T. Kawamura, Y. Sugiura, N. Yamada, S. Tanaka, M. Ebihara, T. Kawamura, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 3607.
- [25] Y. Obora, Y. Yasuhiro, Y. Imai, T. Kawamura, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 10489.
- [26] Y. Obora, M. Nakanishi, M. Tokunaga, Y. Tsuji, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 5835.
- [27] Gaussian 09, Frisch, M.J. Trucks, G.W. Schlegel, H.B. Scuseria, G.E. Robb, M.A. Cheeseman, J. R. Scalmani, G. Barone, V. Mennucci, B. Petersson, G.A. Nakatsuji, H. Caricato, M. Li, X.

- Hratchian, H.P. Izmaylov, A.F. Bloino, J. Zheng, G. Sonnenberg, J.L. Hada, M. Ehara, M. Toyota, K. Fukuda, R. Hasegawa, J. Ishida, M. Nakajima, T. Honda, Y. Kitao, O. Nakai, H. Vreven, T. Montgomery, Jr., J.A. Peralta, J.E. Ogliaro, F. Bearpark, M. Heyd, J.J. Brothers, E. Kudin, K.N. Staroverov, V.N. Kobayashi, R. Normand, J. Raghavachari, K. Rendell, A. Burant, J.C. Iyengar, S.S. Tomasi, J. Cossi, M. Rega, N. Millam, J.M. Klene, M. Knox, J.E. Cross, J.B. Bakken, V. Adamo, C. Jaramillo, J. Gomperts, R. Stratmann, R. E. Yazyev, O. Austin, A. J. Cammi, R. Pomelli, C. Ochterski, J.W. Martin, R. L. Morokuma, K. Zakrzewski, V.G. Voth, G.A. Salvador, P. Dannenberg, J.J. Dapprich, S. Daniels, A.D. Farkas, Ö. Foresman, J.B. Ortiz, J.V. Cioslowski, J. Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [28] A. Sundermann, O. Uzan, J.M.L. Martin, *Chem. Eur. J.* 7 (2001) 1703.
- [29] A.D. Becke, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098.
- [30] J.P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, 45 (1992) 13244.
- [31] P.J. Hay, W.R. Wadt, *J. Chem. Phys.* 82 (1985) 299.
- [32] M. Couty, M.B. Hall, *J. Comput. Chem.* 17 (1996) 1359.
- [33] A.W. Ehlers, M. Böhme, S. Dapprich, A. Gobbi, A. Höllwarth, V. Jonas, K.F. Köhler, R. Stegmann, A. Veldkamp, G. Frenking. *Chem. Phys. Lett.* 208 (1993) 111.
- [34] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem, B*, 113 (2009) 6378.
- [35] V.M. Krishnamurthy, B.R. Bohall, V. Semetey, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem.* 128 (2006) 5802.

第四章

有機触媒を用いたリビングラジカル 重合の反応機構に関する理論的研究

A. Goto, S. Sanada, L. Lei, K. Hori, *Macromolecules*. 49 (2016) 2511.

1. 緒言

ラジカル重合は、多様なビニル化合物をモノマーとし、活性の高い中性のラジカルがモノマーに付加することによりポリマーを合成する方法であり、工業的にも広く用いられている。この重合のメカニズムは、開始反応、成長反応、停止反応、連鎖移動反応がある。例としてScheme 1に開始材AIBNを用いたC₂H₂のラジカル重合を示し、以下に詳細を示す。

(1)開始反応

AIBNに熱や光などを加えることによりラジカルが生成される。その後、ラジカルにモノマーであるC₂H₂が付加しモノマーラジカルが生成する。

(2)成長反応

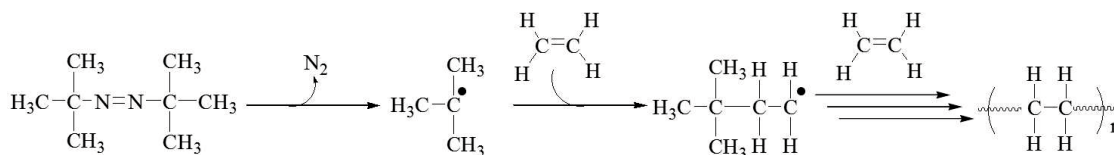
モノマーラジカルにC₂H₂が付加しポリマー鎖が成長する。

(3)停止反応

- ・開始反応によって得られるラジカル同士の反応。
- ・開始反応によって得られるラジカルとポリマーラジカルの反応。
- ・ポリマー鎖が成長したラジカル同士の反応。

(4)連鎖移動反応

ポリマー鎖が成長したラジカルが溶媒やモノマーなどから水素を引き抜き新たなラジカルを生成する反応。

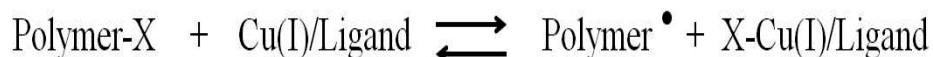


Scheme 1 エチレンの重合

ラジカル重合ではこのようなメカニズムで反応が進行する。しかしながら、問題点としてラジカル重合は、得られるポリマーの分子量を制御することが困難であるという欠点があった。この欠点を解消するため、分子量を制御するリビングラジカル重合が広く研究されている[1]-[8]。

リビングラジカル重合は分子量を制御でき、また分子量分布の狭いポリマーを得ることが可能である。これは分子量分布(PDI)を算出することで予測できる。PDIは、数平均分子量(Mn)と重量平均分子量(Mw)を用い、Mw/Mnによって算出することが出来る。この値が1に近いほど、分子量分布が狭く単一分子であることを示している(均一にモノマーを消費するので全てのポリマー鎖が同一長となる)。PDIが2に近いと不均化反応が起こる。これは、水素引き抜き反応により不飽和と飽和の末端基を持つポリマーの2種類が生成される。PDIが3に近いと2つのポリマーラジカル同士が反応する。つまり、PDIが2と3に近いと停止反応が起こることを示唆している。重合法としては原子移動ラジカル重合(ATRP)^{[9]-[13]}、可逆連鎖触媒重合(RTCP)^{[14]-[17]}、可逆的錯体形成媒介重合(RCMP)^{[18]-[19]}等があり、実験および量子化学計算の両分野において研究が活発に行われている。

その中で ATRP は、有機合成において C-C 結合を形成するための方法である。ATRP の原理は、触媒に銅などの金属錯体を用いることで、その酸化還元反応により、有機ハロゲン化合物のハロゲン原子が成長末端を可逆的に活性化させることである(Scheme 2)。このメカニズムは、(1)Cu(I)が可逆的に Polymer-X を活性化させることで P[•] と X-Cu(II) を生成、(2)生成した Polymer[•] と M が反応、(3)ポリマー鎖が成長した Polymer-M[•] が X₂-Cu(II)の X を引き抜く機構で構成され、これらが繰り返し起こる。



Scheme 2 原子移動ラジカル重合

研究の一例として、C. R. Becerらは4座配位子を用いたメタクリル酸メチル(MMA)のATRPの最適な反応条件の探索を行った (Figure 1)^[20]。

得られた結果では、[MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[HOEGTETA]が 200:1:-:1:1 の時と、[MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[HOEGTETA]/[PEG300]が 200:1:-:1:1:1 の時により反応が制御できたことを報告している。また、Cu(I)が存在しない方が良い結果を与え、ラジカル開始剤の量を減らすことが出来たことを報告している。これは Cu(I)が MMA と Cu(II)の反応によって生成されるため、ラジカル発生源の試薬を減らすことが出来たと考えられている。

Entry	Temperature	Reaction time	Conversion	\overline{M}_n , Theo	\overline{M}_n , GPC	PDI($\overline{M}_w/\overline{M}_n$)	K_{app} 10 ⁻⁴ s ⁻¹
	°C	Min	%	g/mol	g/mol		
1 ^{a)}	90	62	63	12800	15000	1.46	2.88
2 ^{a)}	80	160	67	13600	15000	1.63	1.20
3 ^{a)}	60	275	47	9600	13600	1.44	0.44
4 ^{b)}	90	100	85	17200	26000	1.34	3.25
5 ^{c)}	90	85	72	14600	22100	1.27	2.47
6 ^{d)}	90	190	86	17400	27100	1.32	1.66
7 ^{e)}	90	125	44	9000	11000	1.15	0.77
8 ^{f)}	90	125	46	9400	10800	1.15	0.75

- a) [MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[HOEGTETA].200:1:1:-:1;
b) [MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[HOEGTETA].200:1:0.9:0.1:1;
c) [MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[HOEGTETA].200:1:0.5:0.5:1;
d) [MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[HOEGTETA].200:1:-:1:1;
e) [MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[PMDETA].200:1:-:1:1;
f) [MMA]/[EBiB]/[Cu(I)]/[Cu(II)]/[PMDETA]/[PEG300].200:1:-:1:1:1.

PEG : polyethylene glycol, EBiB : ethyl 2-bromoisobutyrate,
HOEGTETA : N, N, N', N'', N''', N'''' - hexaoligo triethylenetetramine pendant groups,
PMDETA : N, N, N', N'', N'''' - pentamethyldiethylenetriamine

Figure 1 様々な反応条件下での MMA の重合

ATRP はこのように強力なツールであるが、一般的な ATRP で重合後のポリマーの着色や毒性などの問題点が挙げられる。そのため、ATRP に用いる金属錯体の配位子の研究が多くされている^{[21]-[24]}。Figure 2 に ATRP に用いられる配位子の一部を示す。

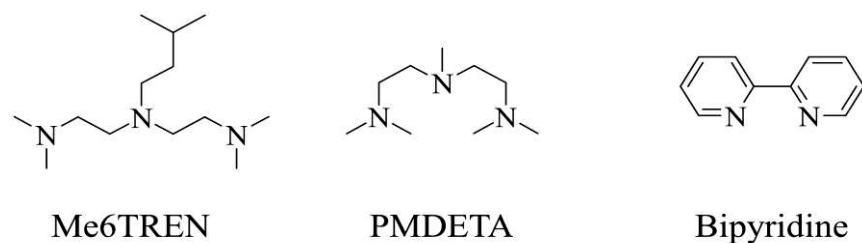
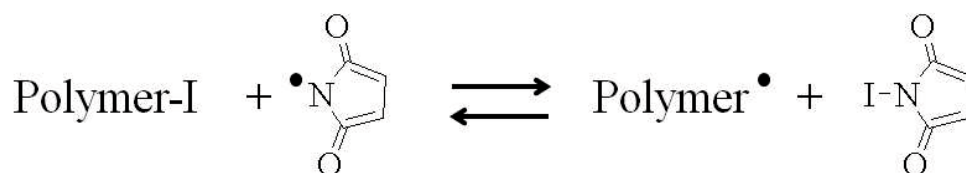


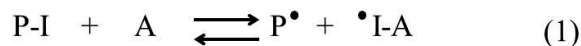
Figure 2 ATRP に用いられる様々な配位子

可逆連鎖触媒重合(RTCP)としては、近年、Goto らは Polymer-X(X はハロゲン)と触媒にスズやゲルマニウムのヨウ化物を用いることにより、分子量分布の低いポリマーが得られたことを報告している^[25]。この重合法は、今までと異なった非遷移金属を触媒とする初のリビングラジカル重合である。例として、触媒に N-コハク酸イミド(NIS)、低分子休眠種にヨウ化 2-シアノプロピル、ラジカル供給源にアゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を用いメタクリル酸メチル(MMA)の重合を Scheme 3 に示す。この反応は初めに、AIBN により生じたラジカルが触媒 NIS のヨウ素を引き抜き、NS[•]を生成する。その後、Polymer-I のヨウ素を NS[•]が引き抜き、Polymer[•]と MMA の反応によってポリマー鎖が伸長し、Polymer-MMA[•]と NIS の反応により Polymer-MMA-I を生成する反応である。これらの反応が可逆的に起こるため、ポリマー鎖が伸長する。この重合の分子量分布は 1.38 でよく制御できていることを報告した。また、MMA 以外のモノマーとして、メタクリル酸グリシジル(GMA)、メタクリル酸ベンジル (BzMA)、メタクリル酸(MAA)を用いた重合についても報告している。



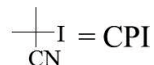
Scheme 3 Goto らが開発した初の LRP

また、Goto らは 2011 年にも原子移動ラジカル重合(ATRP)の銅の酸化還元反応を利用した ATRP に対し、有機化合物が触媒として働くと考え、トリエチルアミンを触媒としたリビングラジカル(RCMP)重合を開発したことを報告した(Scheme 4)^[26]。この反応に対し、様々な有機触媒を用い重合したことを報告している。触媒としてトリブチルアミン(TBA)、テトラメチルグアニジン(TMG)、チオフェン(TIO)が挙げられる。重合の結果、TBA、TMG を用いた場合、重合は開始されるが、TIO を用いた場合、全く反応が進行しないこと、TBA に少量の I₂を添加することで TBA よりも PDI が低く、重合を制御できたことを報告している(Figure 3)。また、PMMA-I と TBA を用いた MMA の重合についての ΔG^{\ddagger} は 25.1kcal/mol であったことも報告している(Figure 4)。

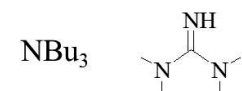


A = TBA, TMG, Thiophene etc

P-I = Polymer-I M(モノマー) = MMA(メタクリル酸メチル)



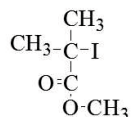
A(catalysts)



(TBA)

(TMG)

(Thiophene)



(P-I)

Reaction I : TEA

Reaction II : TMG

Reaction III : TIO

Scheme 4 Goto らが開発した有機触媒を用いた LRP

○バルク重合

MMA (8 M) / CP-I (80 mM) / catalyst (40 mM) / I₂ (0 or 1 mM) / 70 °C

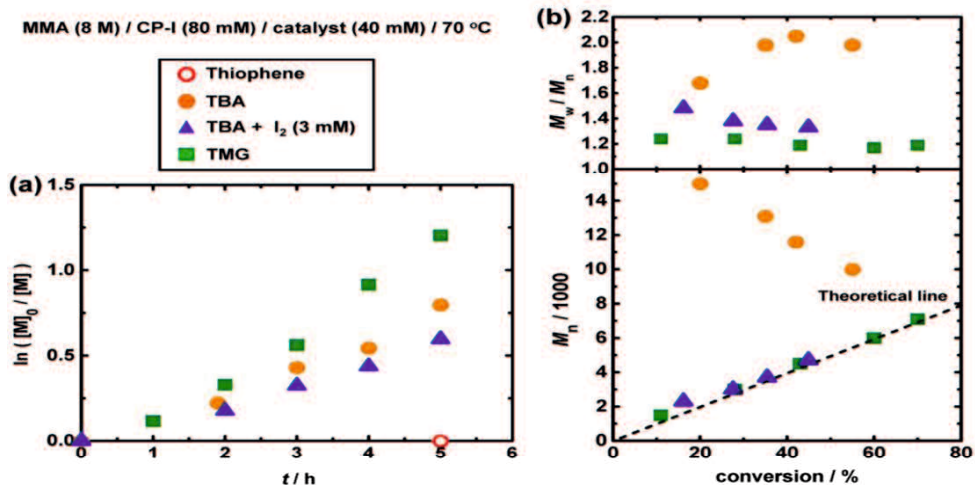
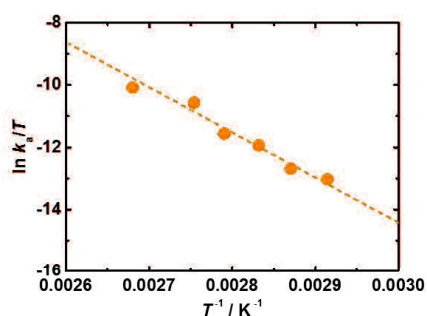
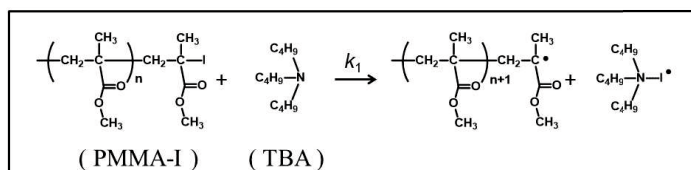


Figure 3 ln([M]₀/[M]) vs t/h と Mn/1000, Mw/Mn と conversion のプロット

PMMA-I / TBA / MMA / 60-70 °C



$$\Delta H_1^\ddagger = 27.3 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$\Delta S_1^\ddagger = 6.6 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$\Delta G_1^\ddagger_{\text{obs}} = 25.1 \text{ kcal mol}^{-1}$$

Figure 4 アイリングプロット

報告されたRCMPと従来の技術と比較するとまずコストの面では他技術は原料が一般的に高価であるのに対しRCMPの原料は安価である(Table 1)。また、他技術は重合温度が高いことや高分子からの金属の除去の必要性があること、着色と臭気を有するジチオエステルの除去の必要性があることなどが挙げられます。一方、RCMPでは重合温度も約70°Cと穏和である。

そのため、RCMPは他技術と比較し、より優れた重合法であるといえる。

Table 1 RCMPと従来の技術の比較

	制御剤	コスト面	反応条件、問題点
他技術	ニトロキシル	原料が一般的に高価	重合に高温を要する(約125°C)
	遷移金属錯体	原料が一般的に高価	高分子からの 金属の除去の必要性
	ジチオエステル	原料が一般的に高価	高分子からの着色と臭気を有するジチオエステルの除去の必要性
RCMP	トリブチルアミン等	原料が安価	温和な重合温度(約70°C)

しかしながら報告されたRCMPの反応機構は明らかになっていない。後藤らの実験で考えられる機構は一般的なATRPと逆ヨウ素移動重合が進行している可能性がある。逆ヨウ素移動重合は開始材ラジカルR \cdot とI $_2$ が反応しR-Iを形成し、 \cdot R-Iが形成されている間、R \cdot とモノマーMが反応しRM \cdot が形成される。その後R-IとRM \cdot が反応しR \cdot とR-M-Iが形成される機構である(Scheme 5)^[27]。



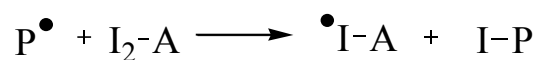
Scheme 5 逆ヨウ素移動重合

そこで本研究では、有機触媒を用いたリビングラジカル重合(RCMP)について理論計算を用いて、触媒 **A** による反応性の違いと反応機構の解明について検討した。また計算時間短縮のため、TBA の代わりにトリエチルアミン(TEA)を用いた。ここで、**A** に TEA、TMG、TIO を用い順に Reaction I, II, III と定義する。

2. 計算方法

すべての構造最適化は、Gaussian09 プログラムパッケージ^[28]を用いた。計算時間短縮のため、トリブチルアミン(TBA)の代わりにトリエチルアミン(TEA)を用いた。また、これまでの研究により、このモデル化は、反応活性種間の相対エネルギーにほとんど影響がないことが報告されている。全ての安定構造と遷移状態の構造は、非経験的分子軌道法の MP2 を用い最適化を行った。I には LANL2DZ、その他の原子には 6-31G(d)を用いた。溶媒効果を考慮した計算の際は、計算精度を上げるため MP2 レベルで I は 6-311++G(2d)、その他の原子には 6-311++G(d,p)を用い、一点計算を行いエネルギーの見積りを行った。

計算は以下の手順に従って行った。ここでは以下の反応について例を示す(Scheme 6)。



Scheme 6 停止反応

15. 反応物、生成物の構造を作成した。

16. 1 で作成した構造を用いて、Gaussian09 プログラムを使用し、MP2 計算による最適化を行った(Figure 5)。

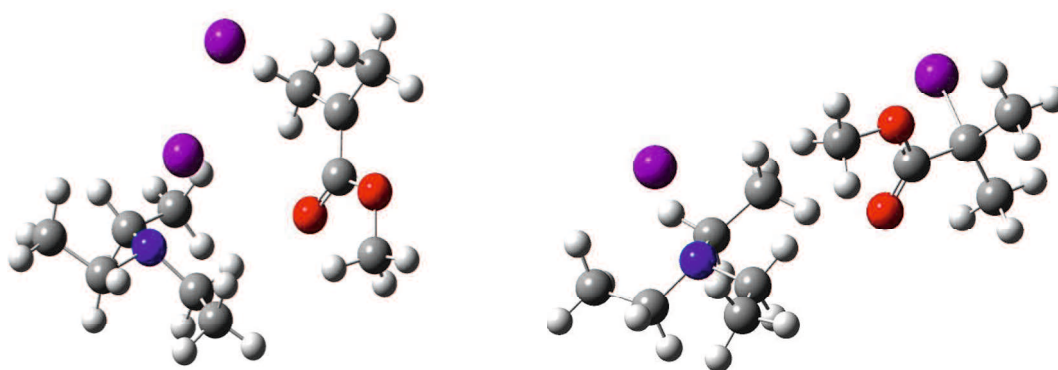


Figure 5 最適化された反応物及び生成物

17. 2 で得られた構造を用い、ミニマムエネルギーパス(Minp)計算により、TS 候補構造を探索した。

18. 3 で得られた TS(遷移状態)候補構造を TS 計算した(Figure 6)。

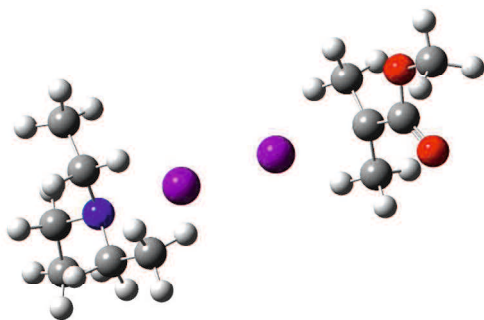


Figure 6 TS 計算された遷移状態

19. 4 で得られた構造が正しい TS かどうか確認するために、振動解析を行った。この結果から虚の振動数が一つだけあることを確認した(Figure 7) [29]。

#	Freq	Infrared
1	-330.289	62.3095
2	19.7418	1.5394
3	21.0444	0.0969
4	26.1335	2.1406
5	39.0571	0.2035
6	43.4024	1.5056
7	63.3009	0.6232
8	70.2074	3.5067
9	75.2144	1.6062
10	106.012	1.7397

Frames / Cycle:

Displacement:

Show Displacement Vectors

Show Dipole Derivative Unit Vector

Close Cancel Start Spectrum Help

Figure 7 振動解析の計算結果確認画面

20. 得られた TS 構造が正しい反応物、生成物をつなぐ構造か確認するために IRC(極限的反応座標)計算を行い、反応物、生成物の最適化を行った。

21. 全ての安定化構造を用いて、SMD 法^[30]による溶媒効果を検討するため SMD 計算を行っ

た。溶媒は MMA の誘電率($\epsilon=6.32$)と近い値である酢酸($\epsilon=6.2528$)を用いた。

得られた反応物、TS、中間体および生成物の相対エネルギーから活性化エネルギー (E_a) および反応熱 (ΔE) を算出した。また活性化自由エネルギー (ΔG^\ddagger) は、Whiteside^[31]らの方法を参考に算出した。

以下に活性化自由エネルギー ΔG^\ddagger 及び ΔG の算出方法を示す。

真空中と溶媒中における自由エネルギー変化を Figure 8 に示した。

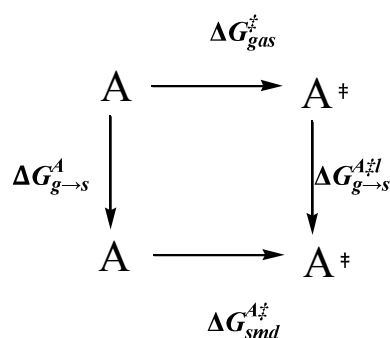


Figure 8 自由エネルギー変化における熱力学サイクル

Figure 8 の熱力学サイクルを用いると、溶媒効果を考慮した自由エネルギー変化を計算することができる。Figure 8 の横のエネルギー変化は同一相中での 2 つの構造間のエネルギー差、縦の変化は各構造の相変化で生じるエネルギー差を示す。溶媒中における 2 つの溶質構造 A、A[‡]間の溶媒和自由エネルギー差(ΔG_{smd}^{sol})は(2.1)式で表せる。

$$\Delta G_{smd}^{sol} = \Delta G_{gas}^\ddagger + \Delta G_{g \rightarrow s}^{A^\ddagger} - \Delta G_{g \rightarrow s}^A \quad (2.1)$$

式(2.1)の $\Delta G_{g \rightarrow s}^{A^\ddagger}$ 及び $\Delta G_{g \rightarrow s}^A$ は式(2.2)、(2.3)に変形できる。

$$\begin{aligned} \Delta G_{g \rightarrow s}^{A^\ddagger} &= G_{sol}^{A^\ddagger} - G_{gas}^{A^\ddagger} \\ &= E_{sol}^{A^\ddagger} + G_{sol}^{A^\ddagger} - (E_{sol}^{A^\ddagger} + G_{sol}^{A^\ddagger}) \quad (2.2) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta G_{g \rightarrow s}^A &= G_{sol}^A - G_{gas}^A \\ &= E_{sol}^A + G_{sol}^A - (E_{sol}^A + G_{sol}^A) \quad (2.3) \end{aligned}$$

一般的なギブズエネルギーはエンタルピー H 、温度 T 、エントロピー S を用いて(2.4)式を示す。

$$\Delta G = \Delta H - \Delta TS \quad (2.4)$$

この式から式(2.5)が得られる。

$$\Delta H = Ea - RT \quad (2.5)$$

式(2.5)の RT は非常に小さいことから式(2.2)、(2.3)の $G_{sol}^{A\ddagger}$ 、 $G_{sol}^{A\ddagger}$ 、 G_{sol}^A 、 G_{sol}^A はキャンセルされる。最終的に ΔG_{smd}^{sol} は(2.6)で表せられる。

$$\Delta G_{smd}^{sol} = \Delta G_{gas}^{\ddagger} + \Delta E_{g \rightarrow s}^{A\ddagger} - \Delta G_{g \rightarrow s}^A \quad (2.6)$$

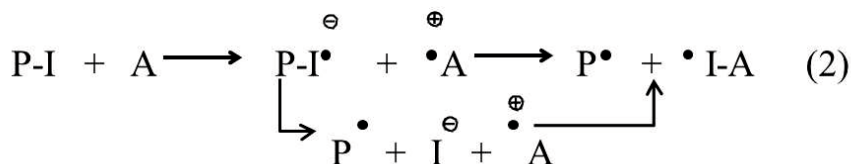
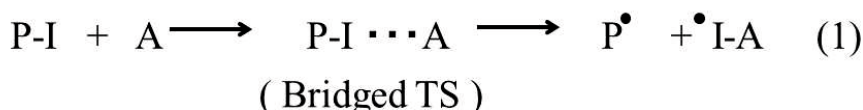
(2.6)を用い、 ΔG^{sol} を算出した。

3. 結果と考察

3-1. Activation

Goto らの系は、Scheme 7 に示す従来提唱されている ISET(inner sphere electron transfer)と SET (single electron transfer) の2つが考えられる。ISET は ATRP の機構と同様で P-I のホモリティック解離により反応が進行する。SET は A から P-I に電子移動反応が起こりアニオンラジカルとカチオンラジカルを生成し、アニオンラジカルのヘテロティック開裂により P[•] と I[•] を生成する。その後、I[•] とカチオンラジカルが反応し、最終的に P[•] と[•]I-A が生成される機構である^[32]。この SET は低分子の不可逆反応で研究はされているが、高分子での可逆的反應では研究されておらず本研究が初めての試みである。

初めに、これら2つについて検討した。



Scheme 7 ISET と SET の反応機構

我々は A に a(TEA)、b(TMG)、c(TIO)を用いて反応(1)について解析した。得られた安定構造、TS 構造と自由エネルギーダイアグラムを Figure 9、10、11、12 に示す

得られた結果では Reaction I, II, III の順に ΔG_1^{\ddagger} は 39.7、53.6、93.8kcal/mol と計算された。また、 ΔG はそれぞれ 34.8、58.3、43.9 kcal/mol と計算された。以下に、Reaction I、II、III での構造の特徴及び ΔG_1^{\ddagger} の計算値について記述する。これらの値は Reaction I, II, III の順に低かった。

(1)Reaction I

P-I のホモリティック解離の ΔG_1^{\ddagger} は、39.7kca/mol と計算された。この値は A に b と c を用いた場合より、エネルギー的に一番低い値であった。P[•] + [•]I-A は P-I + A より 34.8kcal/mol 不安定であると計算された。この ΔG の値は ΔG_1^{\ddagger} の値の時の傾向と同様で Reaction II、III と比較して一番低い値だった。

Figure 9 より、直鎖アルキル基を有する TEA を用いた場合の **P-I + A**、**TS1a**、**P[•] + [•]I-A** の構造において、窒素原子に隣接するメチレン基、メチル基の水素とメタクリル酸のカルボニル酸素間の距離が比較的短い結果が得られた。

1+TEA における、**O-H(1)**、**O-H(2)**、**O-H(3)** 距離は 2.640、2.890、3.633 Å と計算され、**O-H(1)**、**O-H(2)** の相互作用が見られた。これに対し **TS1a** においては、**O-H(1)** 距離は 4.790 Å と計算され、**O-H(1)** 距離が 1.900 Å 長くなり、**O-H(1)** の相互作用が失われた。一方、**TS1a** の **O-H(2)**、**O-H(3)** 距離は 2.588、2.426 Å と計算され、**1+TEA** の **O-H(2)**、**O-H(3)** 距離より 0.052、1.207 Å 短くなった。この結果、新たに **O-H(3)** の相互作用が見られた。

また、**P[•] + [•]I-A** の **O-H(1)**、**O-H(2)**、**O-H(3)** 距離は 5.326、2.620、2.328 Å と計算された。**TS1a** の時と同様で、**O-H(1)** の相互作用は完全に失われたが、**O-H(2)**、**O-H(3)** 距離は **1+TEA** のそれぞれの距離と比較して、0.020、1.305 Å、それぞれ短くなった。

従って、**TS**、**P[•] + [•]I-A** を安定化させるこの **O-H** の相互作用が大きく寄与し、**Reaction II**、**III** より低い ΔG_1^\ddagger と ΔG を与えたと考えられる。

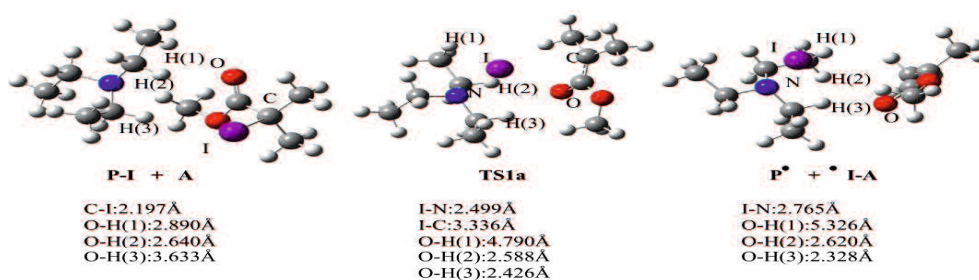


Figure 9 A に TEA を用いた時の **P-I + A**、**TS1a**、**P[•] + [•]I-A** のそれぞれの構造

(2) Reaction II

P-I のホモリティック解離の ΔG_1^\ddagger は、53.6 kcal/mol と計算された。また、**P[•] + [•]I-A** は **P-I + A** より 38.3 kcal/mol 不安定であると計算された。これらの値は **Reaction I** よりは高く、**Reaction III** より低い値であった。

Figure 10 より、アミノ基を有する TMG に対しても TEA を用いた場合と同様な結果が得られた。**P-I + A**、**TS1b**、**P[•] + [•]I-A** においても、アミノ基の水素とメタクリル酸のカルボニル酸素間の距離が比較的短い。

P-I + A における、**O-H(1)**、**O-H(2)** 距離は 2.291、2.819 Å と計算され、**O-H** の相互作用が見られた。これに対し **TS** においてはこの **O-H(1)**、**O-H(2)** 距離が 0.355、0.353 Å、それぞれ短くなった (**O-H(1)**: 1.936、**O-H(2)**: 2.466 Å)。

また、**P[•] + [•]I-A** の **O-H(1)**、**O-H(2)** 距離は 2.153、2.133 Å と計算され、**TS1b** のそれぞれに対応する距離より 0.138、0.686 Å、それぞれ短くなった。

従って、A に TMG を用いた場合も TEA を用いた時と同様に **TS**、**P[•] + [•]I-A** を安定化させるこの相互作用が大きく寄与し、**Reaction III** より低い ΔG_1^\ddagger と ΔG を与えたと考えられる。

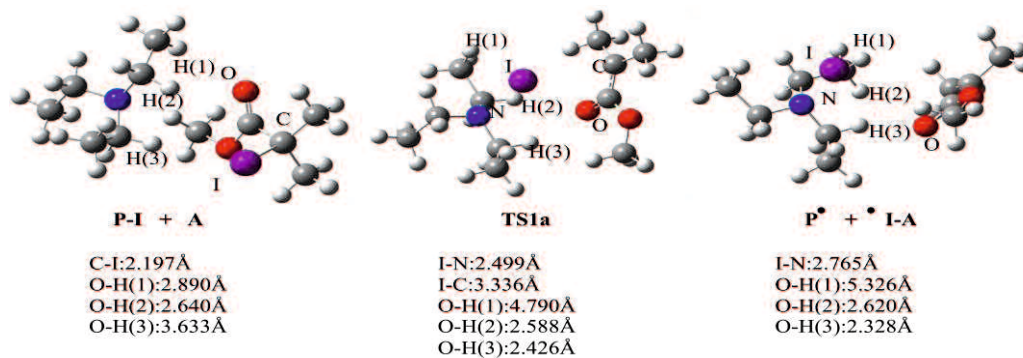


Figure 10 AにTMGを用いた時のP-I + A、TS1a、P• + •I-Aのそれぞれの構造

(3) Reaction III

P-Iのホモリティック解離の ΔG_1^\ddagger は、93.8kcal/molと計算された。また、P• + •I-AはP-I + Aより43.9kcal/mol不安定であると計算された。これらの値はReaction I、IIと比較して一番、高いエネルギーであった。

環状構造を有するTIOに対して得られたP-I + AのO-H距離は2.415Åと計算され、これまでのTEA、TMGを用いた時と同様に類似の相互作用が見られた。これに対し、TS1cではその相互作用が完全に失われている。このようなTSにおける相互作用の有無が、 ΔG_1^\ddagger の違いに現れ、Reaction I、IIより ΔG_1^\ddagger の値が大幅に高くなったと考えられる。

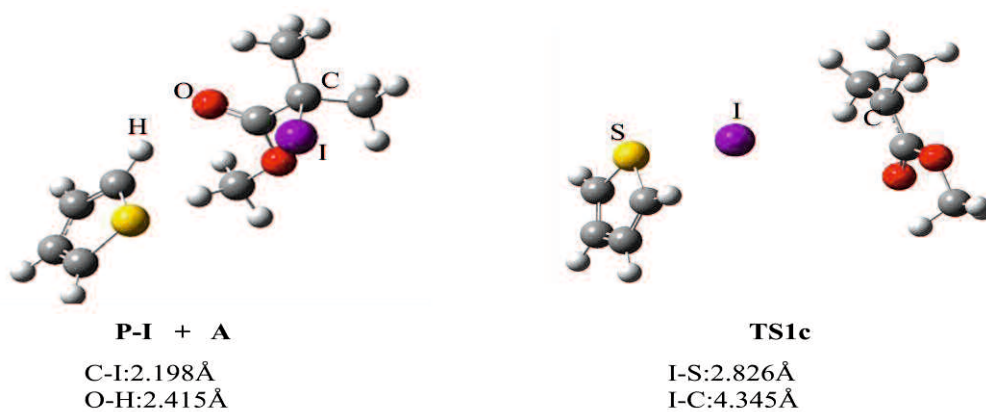


Figure 11 AにTIOを用いた時のP-I + A、TS1a、P• + •I-Aのそれぞれの構造

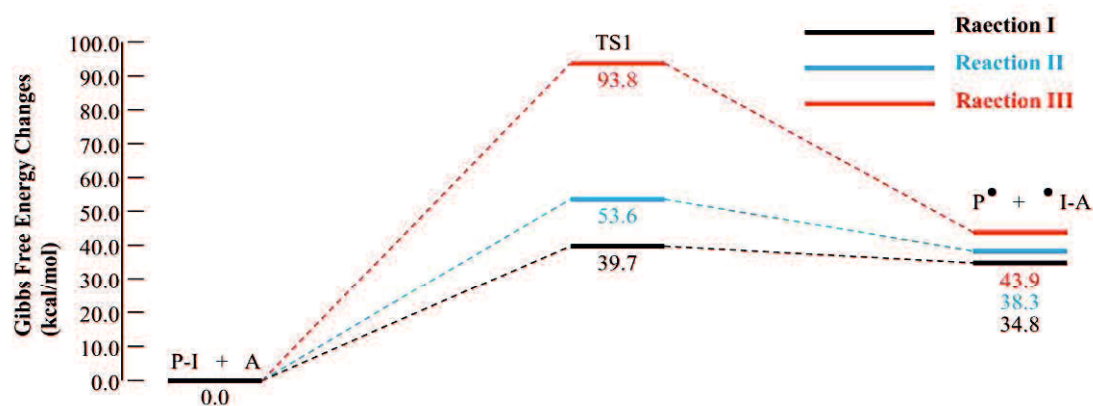


Figure 12 P-I のホモリティック解離の自由エネルギーダイアグラム

次に SET について解析した。SET では TS 構造を得るのは難しいため、アニオンラジカルを構造最適化した。最適化された構造を Figure 13 に示す。アニオンラジカルを構造最適化したところ C-I 結合が 4.625 Å と計算され結合が解離していた。

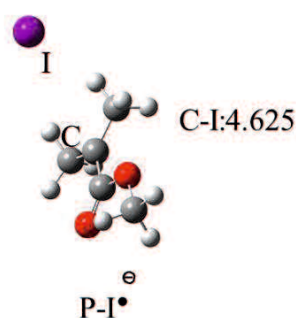


Figure 13 最適化されたアニオンラジカル

まとめ~ Activation ~

これまでの結果より、ISET における A に TEA、TMG、TIO を用いた時の反応性と構造の違いについて明らかにした。P-I + A の安定構造に関しては、A に TEA、TMG、TIO を用いたとき、各構造で O-H の相互作用が見られた。また、TS1 の構造に関して、A に TEA、TMG を用いたとき、O-H の距離が短くなる、また O-H の相互作用が 1 つ失われ、他の O-H の新たな相互作用が見られた。しかしながら A に TIO を用いた場合、P-I + A の構造の O-H の相互作用が TS1 で完全に失われた。また、P• + •I-A の安定構造に関しても、O-H 距離が P-I + A の O-H 距離より短くなった。この相互作用の有無が、 ΔG_1^\ddagger 、 ΔG の違いに現れた考えられる。

これらの結果より、重合する際の触媒に関して P-I と相互作用しやすい構造を取る触媒が良いと考えられる。

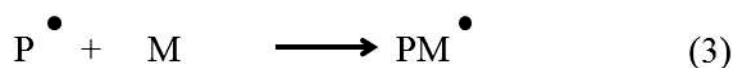
しかしながら、ホモリティック解離の $\Delta G_{1\ddagger}$ は A に TEA、TMG、TIO を用いた順に 39.7、53.6、93.8kcal/mol と、常温で進行するに高すぎる値であった。

SET においてアニオンラジカルを構造最適化したところ C-I 結合が 4.625 と計算され結合が解離していた。これは、電子移動が起こった後、アニオンラジカルはすぐに C-I 結合が解離し P \cdot と I がすぐに生成すると考えられる。

ISSET 及び SET の解析結果より、この系では SET で反応が進行していると考えられる。

3-2. 成長反応

P \cdot + \cdot I-A 生成後についての成長反応について解析した(Scheme 8)。この反応は P \cdot と MMA(モノマー)が反応し、ポリマー鎖が伸張する反応である。



Scheme 8 成長反応

成長反応について計算によって得られた結果を Figure 14 に示す。C(1)-C(2)距離は、P \cdot + M から TS2 で 3.733 Å から 2.241 Å へと C(1)-C(2)距離は 1.492 Å 短くなったと計算された。TS2 の振動解析において、C(1)-C(2)の伸縮振動が見られた。PM \cdot での C(1)-C(2)距離は 1.559 Å と計算され、P \cdot + M のその距離より 2.174 Å 短くなり新たに C(1)-C(2)の結合が形成された。

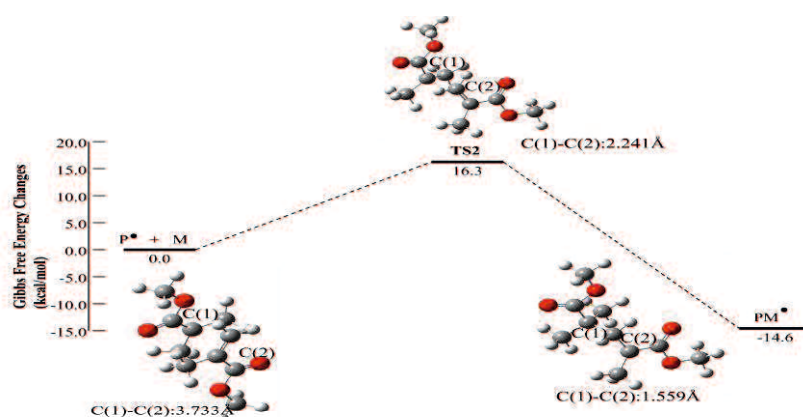


Figure 14 成長反応の自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

3-3. Deactivation

Deactivation のキャッピング剤として $\bullet\text{I-A}$ が考えられるが、 $\bullet\text{I-A}$ は反応性が高いため、他の反応が進行している可能性が考えられる。

初めに Scheme 9 に示す $\bullet\text{I-A}$ の 2 分子が反応し $\text{I}_2\text{-A}_2$ が生成する反応について考えられた。A に TEA、TMG、TIO を用いた時の自由エネルギーダイアグラムと各構造を Figure 15、16、17 に示す。



Scheme 9 $\bullet\text{I-A}$ 同士の反応により $\text{I}_2\text{-A}_2$ が生成する反応

以下に、A に TEA、TMG、TIO を用いた場合での構造の特徴及び ΔG_4^\ddagger の計算値について記述する。

(1) Reaction I

反応(7)の ΔG_4^\ddagger は、8.0 kcal/mol と計算された。また、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ は $2 \bullet\text{I-A}$ より 15.7 kcal/mol 安定であるため、この反応は進行しやすいと考えられる。

$\bullet\text{I-A}$ の N-I 距離は 2.772 Å と計算された。TS3a と $\text{I}_2\text{-A}_2$ の N(1)-I(1) 距離は 2.725、2.826 Å と計算され、 $\bullet\text{I-A}$ の N-I 距離から比較すると TS3a では 0.047 Å 短くなった。一方、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ では、0.054 Å 結合距離が伸びて、 $\bullet\text{I-A}$ より結合強度が弱まった。

TS3a と $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-I(2) 距離は、4.600、3.025 Å と計算され、TS3a で I(1)-I(2) は結合を形成していないが、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ では 1.575 Å 短くなり、弱い結合を形成した。

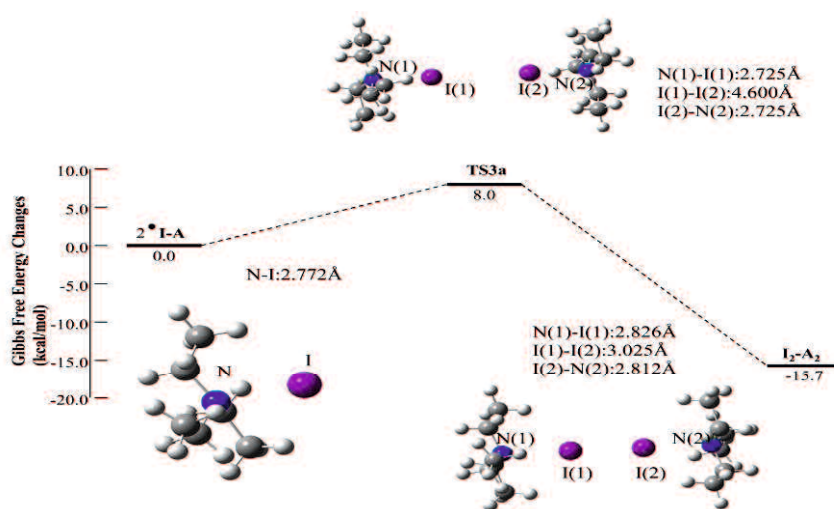


Figure 15 Reaction I での $\text{I}_2\text{-A}_2$ を与える自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

(2) Reaction II

反応(7)の ΔG_4^\ddagger は、15.7kcal/mol と計算された。また、 I_2-A_2 は2 $\bullet I-A$ より 22.5kcal/mol 安定であった。Reaction I と比較して、 ΔG_4^\ddagger は 7.7kcal/mol 高いが、 I_2-A_2 を形成するときの安定性は Reaction II の方が安定であった。この反応も Reaction I と同様に進行しやすいと考えられる。

$\bullet I-A$ の N-I 距離は 2.782Å と計算された。TS3b と I_2-A_2 の N(1)-I(1)距離は 2.684、2.815 Å と計算され、 $\bullet I-A$ の N-I 距離から比較すると TS3b では 0.098 Å 短くなった。一方、 I_2-A_2 では、0.033 Å 結合距離が伸びて、 $\bullet I-A$ より結合強度が弱まった。

TS3b と I_2-A_2 の I(1)-I(2)距離は、4.742、2.978Å と計算され、 I_2-A_2 で、その結合距離は 1.764Å 短くなり、弱い結合を形成した。

これらの傾向は、Reaction I と同様であった。

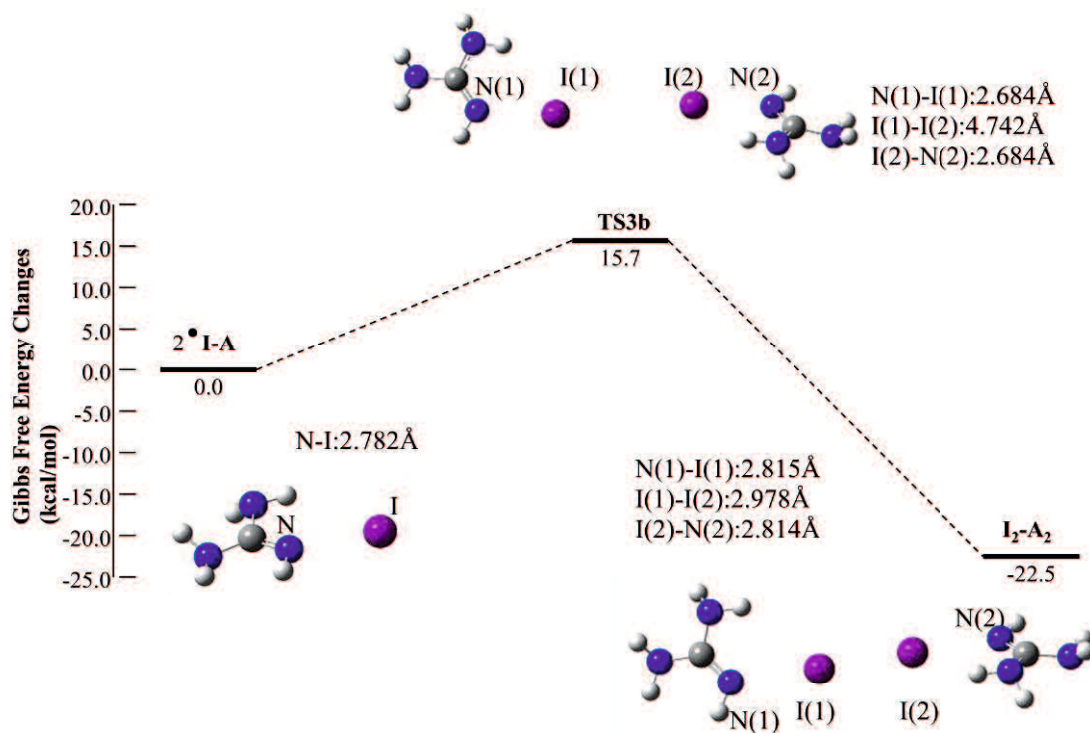


Figure 16 Reaction II での I_2-A_2 を与える自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

(3)Reaction III

反応(7)の ΔG_4^\ddagger は、18.1kcal/mol と計算され、Reaction I、II と比較して一番高い値だった。また、 I_2-A_2 は $2 \cdot I-A$ より 26.0kcal/mol 安定であった。

$\cdot I-A$ の S-I 距離は 3.729Å と計算された。この値は TEA、TMG を用いた時より約 1.000Å 長い。TS3c と I_2-A_2 の S(1)-I(1)距離は 3.264、3.532Å と計算され、 $\cdot I-A$ の S-I 距離から比較すると TS3c では 0.465Å 短くなった。また、 I_2-A_2 でも 0.207Å 結合距離が短くなり、 $\cdot I-A$ より結合強度が強まった。 $\cdot I-A$ から TS3c の S(1)-I(1)距離が短くなる傾向は Reaction I、II と同じだが、 $\cdot I-A$ から I_2-A_2 の S(1)-I(1)距離が短くなる傾向は、Reaction I、II とで異なった。

TS3a と I_2-A_2 の I(1)-I(2)距離は、4.808、2.910Å と計算され、 I_2-A_2 で、その結合距離は 1.898Å 短くなり、弱い結合を形成した。

この I(1)-I(2)距離の変化の傾向は、Reaction I、II と同様であった。

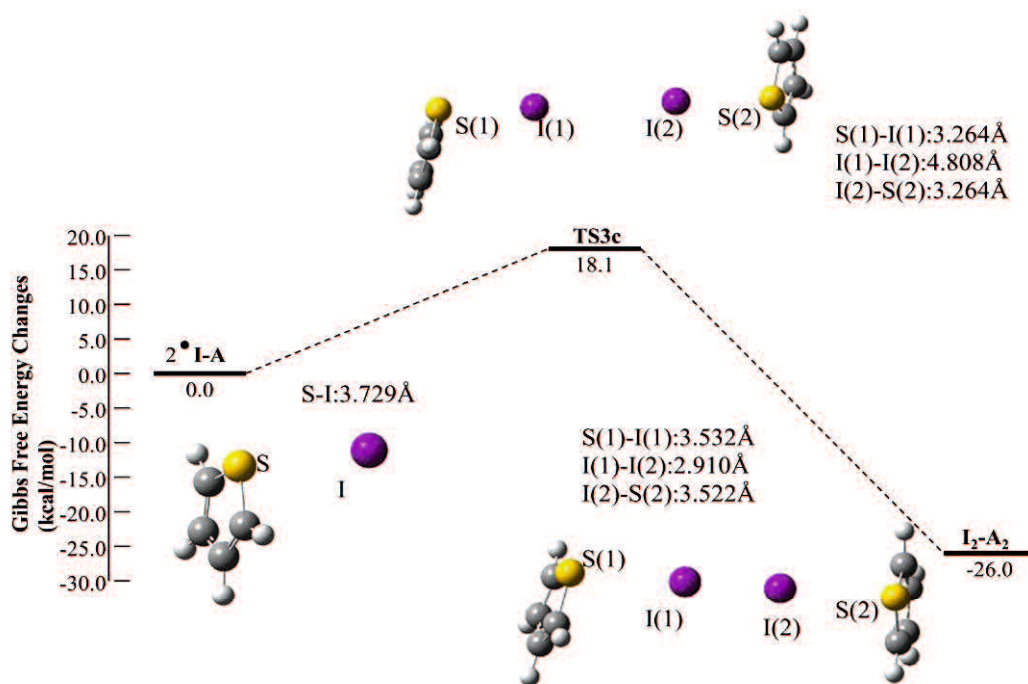


Figure 17 Reaction III での I_2-A_2 を与える自由エネルギーダイアグラムと構造パラメータ

これらの結果より、 $\cdot I-A$ から I_2-A_2 を与える反応は、Reaction I、II、III で全て速やかに進行し、安定な I_2-A_2 を生成する。

次に、 I_2-A_2 から続く反応について検討した。Scheme 10 に I_2-A_2 から I-N もしくは I-S 結合が解離し I_2-A と A を与える反応について示す。



Scheme 10 $\text{I}_2\text{-A}$ と A が生成する反応

得られた $\text{I}_2\text{-A}$ の構造と自由エネルギーダイアグラムを Figure 18、19 に示す。 $\text{I}_2\text{-A} + \text{A}$ は、Reaction I、II、III の順に $\text{I}_2\text{-A}_2$ より 5.8、6.0、3.1kcal/mol 安定化すると計算された。

A に TEA を用いた場合、 $\text{I}_2\text{-A}$ の I(2)-N 距離は 2.519Å と計算され、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-N(1)距離 (Figure 15)より 0.307Å 短くなった。A に TEA を用いて $\text{I}_2\text{-A}$ を形成する場合、I(2)-N 結合は $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-N(1)結合より強いことが計算により明らかとなった。 $\text{I}_2\text{-A}$ と $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-I(2)距離に関しては大きな変化は見られなかった。

A に TMG を用いた場合、 $\text{I}_2\text{-A}$ の I(2)-N 距離は 2.477Å と計算され、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-N(1)距離 (Figure 16)より 0.338Å 短くなった。A に TMG を用いて $\text{I}_2\text{-A}$ を形成する場合も、I(2)-N 結合は強くなるということが計算により明らかとなった。 $\text{I}_2\text{-A}$ と $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-I(2)距離についても大きな変化は見られなかった。

A に TIO を用いた場合、 $\text{I}_2\text{-A}$ の I(2)-S 距離は 3.404Å と計算され、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-S(1)距離 (Figure 17)より 0.128Å 短くなった。A に TIO を用いて $\text{I}_2\text{-A}$ を形成する場合も、I(2)-S 結合は強くなるということが計算により明らかとなった。しかしながら、A に TEA、TMG を用いた場合は、N-I 距離は 0.300Å 以上短くなったのに対し、A に TIO を用いた場合は 0.128Å しか短くならなかった。 $\text{I}_2\text{-A}$ と $\text{I}_2\text{-A}_2$ の I(1)-I(2)距離についても大きな変化は見られなかった。

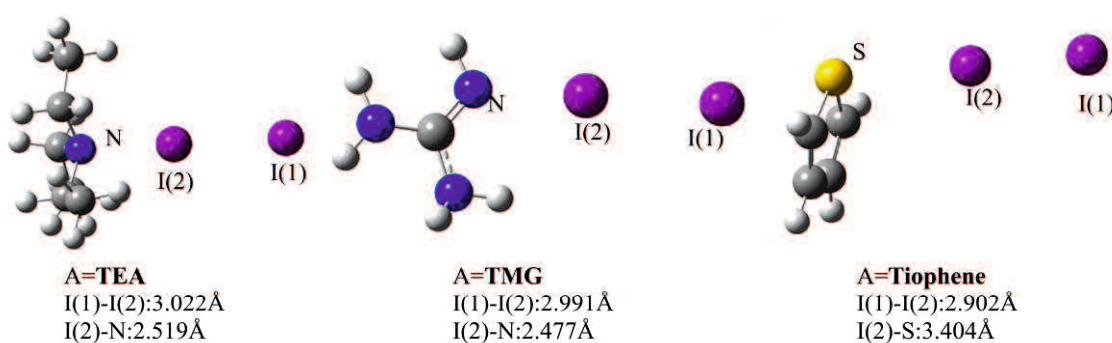


Figure 18 Reaction I、II、III における $\text{I}_2\text{-A}$ の構造及びパラメータ

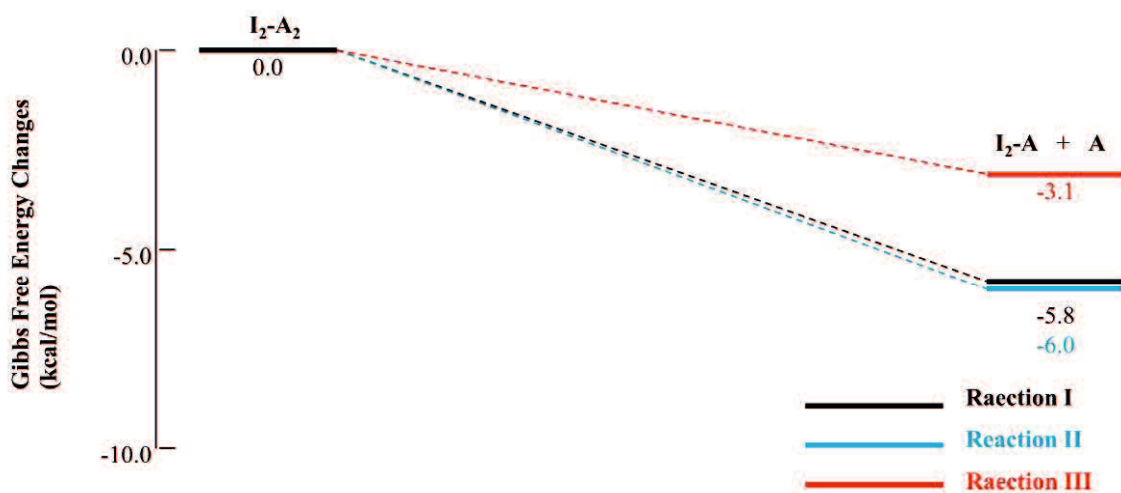
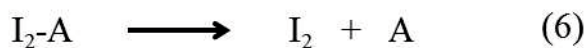


Figure 19 I_2-A を与える自由エネルギーダイアグラム

I_2-A に続く反応として I_2 と A が生成する反応を Scheme 11 に示す。得られた自由エネルギーダイアグラムを Figure 20 に示す。



Scheme 11 I_2-A と A が生成する反応

A に TEA を用いた場合、 $I_2 + A$ は、 I_2-A より 8.0kcal/mol 不安定化すると計算された。また、 A に TMG を用いた場合も、 $I_2 + A$ は、 I_2-A より 4.5kcal/mol 不安定化すると計算された。一方、 A に TIO を用いた場合のみ、 $I_2 + A$ は、 I_2-A より 4.3kcal/mol 安定化すると計算された。これは、 I_2-A から I_2 と A を生成するときの I-A 結合の強さに関係があると考えられる。 I_2-A の構造において、 A に TEA、TMG を用いた時の I-N 距離は 2.519、2.477Å と計算されたのに対し、 A に TIO を用いた場合の I-S 距離は 3.404Å と計算された。 A に TIO を用いた場合と A に TEA を用いた場合の I-A 距離を比較すると、 A に TIO を用いた場合の方が I-A 距離は 0.885Å 長い。また、 A に TMG を用いた場合での I-A 距離を比較しても 0.927Å 長い。この結果より、I-S 結合は I-N 結合より距離が長く、結合が切れやすい。そのため、 A に TIO を用いた場合のみ、 $I_2 + A$ は、 I_2-A より安定化したと考えられる。

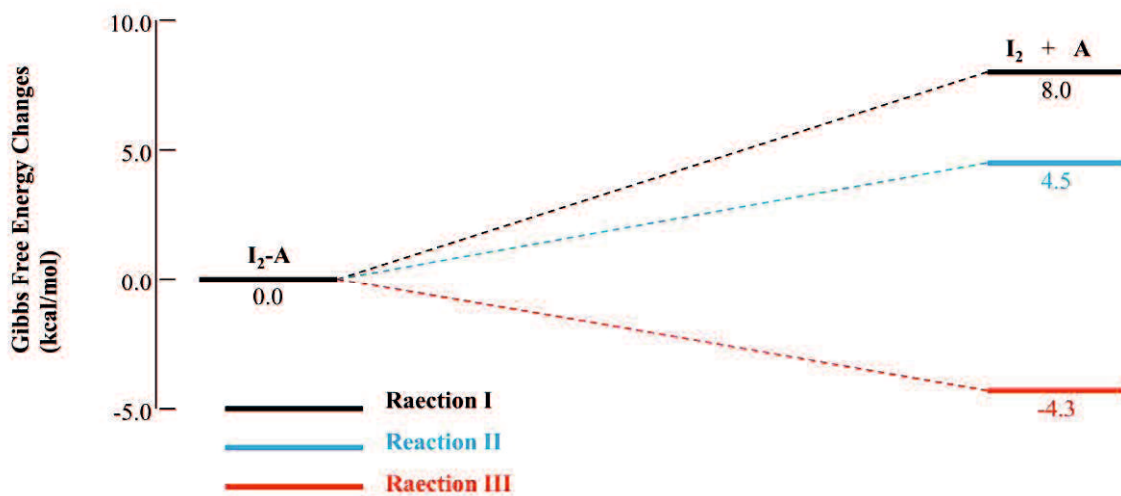


Figure 20 I₂+A を与える自由エネルギーダイアグラム

これまでの \bullet I-A からの反応(4)-(6)の自由エネルギーダイアグラムを Figure 21 に示す。この結果より、I₂-A が一番安定であるため、重合中に I₂-A が多く蓄積されていることと考えられる。

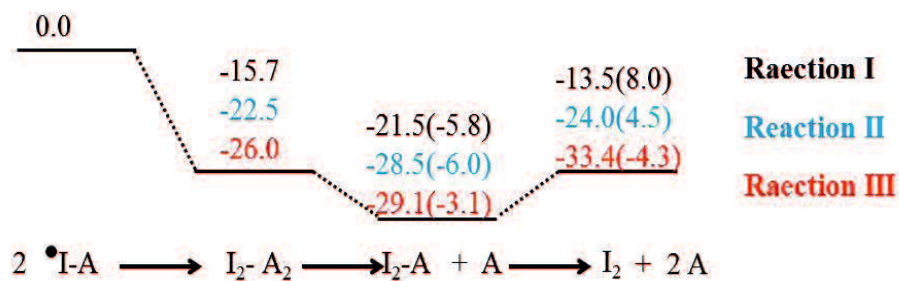


Figure 21 反応(4)-(6)の自由エネルギーダイアグラム

これまでの結果より、 $\cdot\text{I-A}$, $\text{I}_2\text{-A}_2$, $\text{I}_2\text{-A}$, I_2 をキャッピング剤とする $\text{P}\cdot$ との Deactivation が考えられる。しかしながら、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ は、 I が A に挟まれている構造 (A-I-I-A) を取っているため、機能しないと考えられる。そのため、 $\text{I}_2\text{-A}_2$ を省いた $\cdot\text{I-A}$, $\text{I}_2\text{-A}$, I_2 をキャッピング剤とする $\text{P}\cdot$ との Deactivation (Scheme 11) について解析を行った。反応(7)-(9)の自由エネルギーダイアグラムを Figure 22 に示す。また反応(8)において、各触媒で特徴が見られたので得られた安定構造、TS 構造を Figure 23、24、25 に示す。

反応(7)において Reaction I, II, III の順に ΔG^\ddagger は 4.9, 15.3, 49.9 kcal/mol、 ΔG は -34.9, -38.3, -43.9 kcal/mol と計算された。自由エネルギーの面より Reaction I, II は速やかに反応が進行するが、Reaction III のみ反応が進行しないと考えられる。



Scheme 11 $\cdot\text{I-A}$, $\text{I}_2\text{-A}$, I_2 をキャッピング剤とする Deactivation

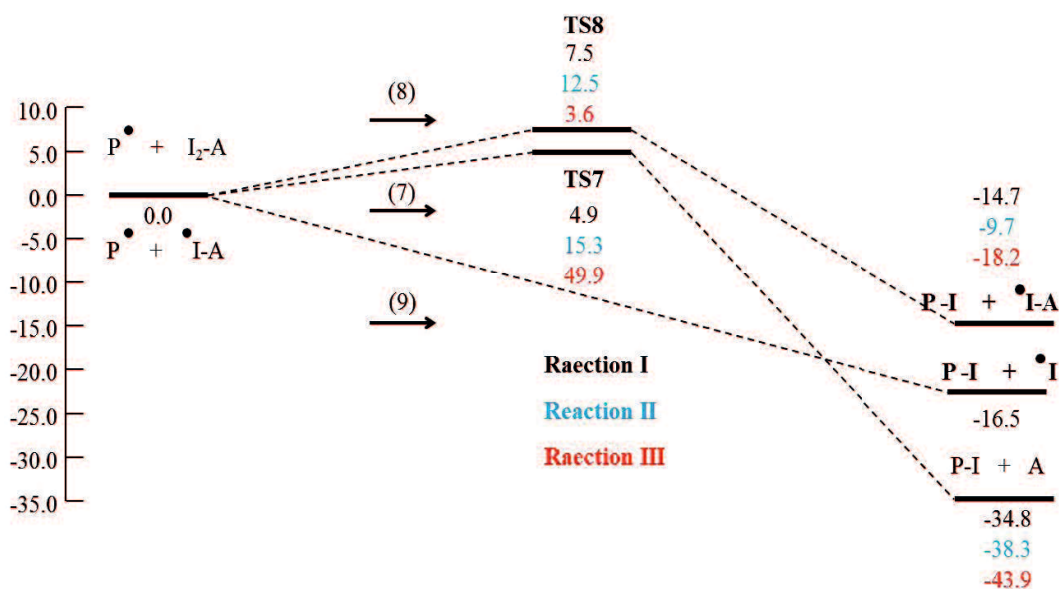


Figure 22 $\cdot\text{I-A}$, $\text{I}_2\text{-A}$, I_2 をキャッピング剤とする Deactivation のそれぞれの自由エネルギーダイアグラム

以下に、反応(8)における各触媒 I での構造の特徴及び ΔG の計算値について記述する。

(1)Reaction I

反応(10)の ΔG_3^\ddagger は、7.5kcal/mol と計算された。また、 $\mathbf{P-I} + \bullet\mathbf{I-A}$ は $\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ より 14.7kcal/mol 安定であると計算された。これらの値は、自由エネルギーの面から速やかに進行すると計算された。

Figure 23 より、直鎖アルキル基を有する TEA を用いた場合の $\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ 、 $\mathbf{P-I} + \bullet\mathbf{I-A}$ の構造において、窒素原子に隣接するメチレン基、メチル基の水素とメタクリル酸のカルボニル酸素間の距離が比較的短い結果が得られた。

$\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ における、O-H(1)及びO-H(2)距離は 2.298 及び 3.012Å と計算された。これに対し $\mathbf{P-I} + \bullet\mathbf{I-A}$ においては、O-H(1)及びO-H(2)距離は 2.382 及び 2.637Å と計算され、O-H(1)距離は、 $\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ に比べ 0.084Å 長くなったが、O-H(2)距離は 0.375Å 短い。しかしながら TS ではその相互作用が完全に失われている。

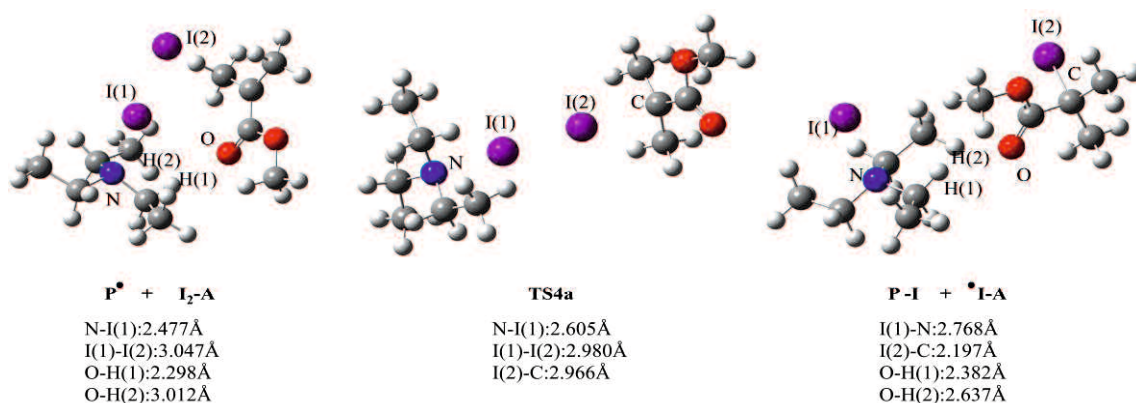


Figure 23 A に TEA を用いた時の $\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ 、 $\mathbf{TS4a}$ 、 $\mathbf{P-I} + \bullet\mathbf{I-A}$ のそれぞれの構造

(2)Reaction II

反応(10)の ΔG_3^\ddagger は、12.5kcal/mol と計算された。また、 $\mathbf{P-I} + \bullet\mathbf{I-A}$ は $\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ より 9.7kcal/mol 安定であると計算された。これらの値も、自由エネルギーの面から速やかに進行すると計算された。

Figure 24 より、アミノ基を有する TMG を用いた場合の $\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ 、 $\mathbf{P-I} + \bullet\mathbf{I-A}$ の構造において、TEA を用いた場合と同様にアミノ基の水素とメタクリル酸のカルボニル酸素間の距離が比較的短い結果が得られた。

$\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ における、O-H(1)及びO-H(2)距離は 2.075 及び 2.107Å と計算された。これに対し $\mathbf{P-I} + \bullet\mathbf{I-A}$ においては、O-H(1)及びO-H(2)距離は 2.073 及び 2.342Å と計算され、O-H(1)距離は、 $\mathbf{P}^\bullet + \mathbf{I_2-A}$ に比べ 0.002Å 短くなったが、O-H(2)距離は 0.235Å 長い。一方、TS ではその相互作用が完全に失われている。この傾向は、A に TEA を用いた場合と同様であった。

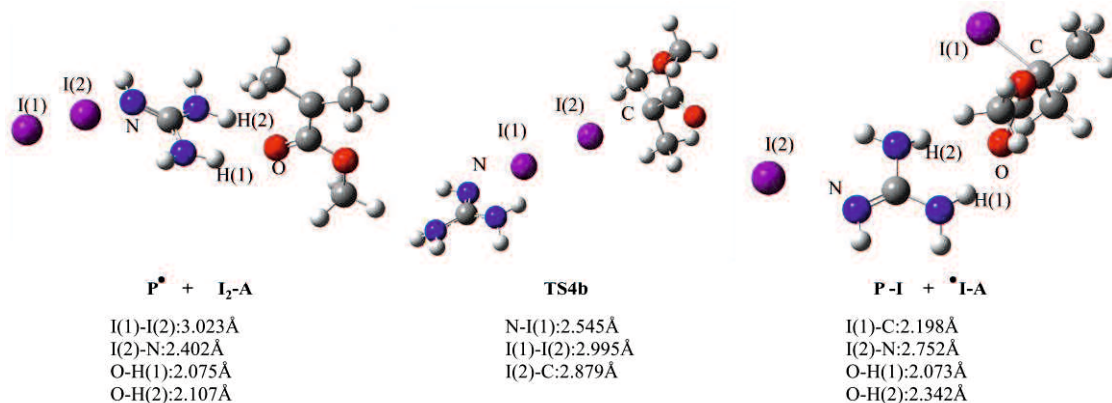


Figure 24 A に TMG を用いた時の P• + I₂-A、TS4a、P-I + •I-A のそれぞれの構造

(3)Reaction III

反応(10)の ΔG_5^\ddagger は、3.6kca/mol と計算された。また、P-I + •I-A は P• + I₂-A より 18.2kcal/mol 安定であると計算された。これらの値も、自由エネルギーの面から速やかに進行すると計算された。

Figure 25 より、環状構造を有する TIO を用いた場合は、P• + I₂-A、TS5c、P-I + •I-A の構造において、O-H 間の相互作用は見られなかった。

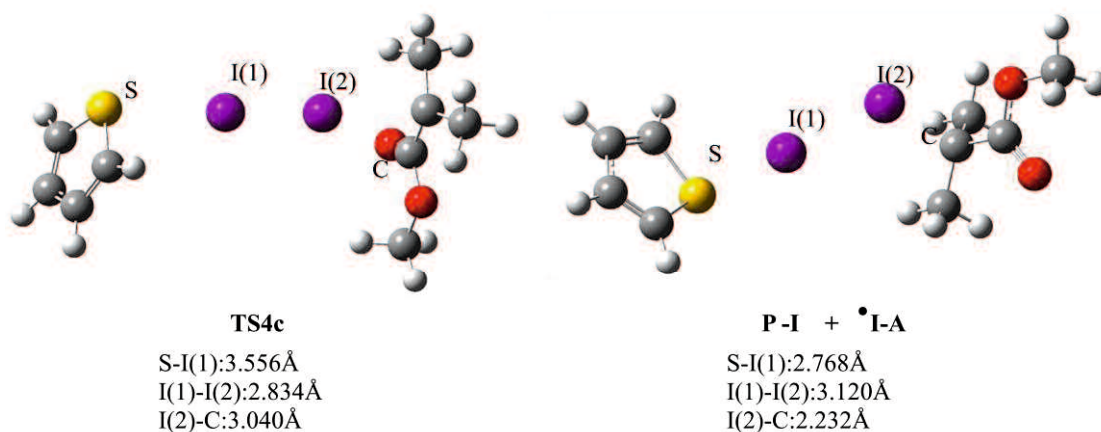


Figure 25 A に TIO を用いた時の P• + I₂-A、TS4a、P-I + •I-A のそれぞれの構造

反応(9)における ΔG は-16.5kcal/mol と計算され容易に反応が進行することが分かる。この結果は I₂ が Deactivation として働いたことを意味している。

まとめ~Deactivation~

•**I-A** からの反応を解析した所、Deactivation のキャッピング剤として、•**I-A**、**I₂-A**、**I₂**、**I₂-A₂** が考えられた(Figure 21)。また重合中には **I₂-A** が一番安定であるため、多く蓄積されていることと **I₂-A₂** は、**I** が **A** に挟まれている構造(**A-I-I-A**)を取っているため、機能しないと考えられる。

これらの **I₂-A₂** を除いた全ては Deactivation として働くことが分かった(Figure 22)。

3-4. 実験結果の解析

(1)実験結果で TBA より TBA+**I₂** を入れた時の方が反応を制御出来る。

・重合の初期段階でモノマーの転化率は 20%と Activation は早い但其後、Deactivation は遅いことが報告されている。しかしながら、Deactivation の計算結果ではこれらの反応の ΔG^\ddagger の値は 4.9、7.5kcal/mol と低いため、Deactivation は早いという実験結果とは異なった結果が得られている。これは実験で不活性化剤•**I-A** と **I₂-A** の濃度が少ないため、Deactivation が起こりにくいと考えられる。反応(6)について着目すると **I₂-A** は **I₂ + A** より 8.0 kcal/mol 安定するので、重合する際に **I₂** を添加することで **I₂-A** の濃度が増える。そして、不活性化剤 **I₂-A**、**I₂** により Deactivation が起こりやすくなるので結果として制御しやすくなると考えられる。

そのため、実際の実験結果でも TBA よりも TBA に **I₂** を加えた方が制御できている。

(2)実験結果では TMG の方が TBA を用いた場合より制御できた。

計算結果では TMG を用いた Deactivation の ΔG^\ddagger は 15.3 と 12.5kcal/mol と計算された。この値は TEA の値より高い。そのため計算結果では TEA の方が TMG より制御できていると考えられるが、実験結果では TMG の方が制御できている。ここで不活性化剤の反応について着目すると、TEA と TMG ではエネルギー的に同じ傾向だが、反応(6)で **I₂-A** から **I₂** を形成するのに TEA と TMG は不安定化するが TEA の方が 3.5kcal/mol 高く不安定する。この結果より TMG の方が TEA より **I₂** を蓄積させやすいと考えられる。

これは先ほど述べたように TEA を用いた重合では **I₂** が重要であるのと同じように、TMG では Deactivation において **I₂** が TEA より多いため、Deactivation が起こりやすくなるため TMG の方が制御出来ると考えられる。この結果より、この重合では **I₂** が重要であるといえることが示唆された。

(3)実験結果では TIO を用いた場合、反応が進行しない。

TIO を用いた Activation の ISET の ΔG^\ddagger 計算結果は 93.8kcal/mol と計算され、他の触媒を用いた場合(TEA : 39.7 kcal/mol, TMG : 53.6kcal/mol)と比較して非常に高い値だったため、この傾向が Set においても適用されれば、ラジカルが生成されないと考えられる。

4. 結論

本研究では、理論計算を用いたリビングラジカル重合の反応機構について検討を行った。次のように反応機構についての結果がまとめられている。

- (1) **Activation** では、**ISET** ではなく **SET** を経由して反応が進行することを明らかにした。
- (2) キャッピング剤として **I₂-A** が多く蓄積されたことが分かった。
- (3) **Deactivation** で、**•I-A**, **I₂-A**, **I₂** が関与することが分かった。
- (4) 重合を制御するためには **I₂** の存在が重要であった。

また、触媒による反応性の違いについて明らかにした。**A** には、**P** のカルボニル酸素と相互作用を取りやすい直鎖を有する触媒が良いことが分かった。

5. 参考文献

- [1] K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 6513.
- [2] V. Percec, A. V. Popov, E. Ramirez-Castillo, M. Monteiro. B. Barboiu, O. Weichold, A. D. Asandei, C. M. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 4940.
- [3] V. Percec, T. Guliashvili, J. S. Ladislaw, A. Wistrand, A. Stjerndahl, M. J. Sienkowska, M. J. Monteriro, S. Sahoo, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 14156.
- [4] R. Kakuchi, K. Chiba, K. Fuchise, R. Sakai, T. Saroh, T. Kakuchi, *Macromolecules*. 42 (2009) 8747.
- [5] U. A. Kuevi, Y. G. S. Atohoun, A. G. Kpotin, A. T. Kpota, L. A. Burke, J. Mensah, *Am. J. Ind. Res.* 4 (2013) 532.
- [6] E. Nifantev, L. Yu. Ustynyuk, D. N. Laikov, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 49 (2000) 1164.
- [7] A. Goto, T. Terauchi, T. Fukuda, T. Miyamoto, *Macromol. Rapid Commun.* 18 (1997) 673.
- [8] B. M. Rosen, V. Percec, *J Polym Sci Part A: Polym Chem* 45 (2007) 4950.
- [9] J. S. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 28 (1995) 7901.
- [10] V. Coessens, T. Pintauer, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.* 26 (2001) 337.
- [11] S. Gong, H. Ma, X. Wan, *Polym Int.* 55 (2006) 1420.
- [12] T. G. Ribelli, D. Konkolewicz, X. Pan, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 47 (2014) 6316.
- [13] R. Sharma, A. Goyal, J. M. Caruthers, Y. Y. Won, *Macromolecules*. 39 (2006) 4680.
- [14] A. Goto, H. Zushi, N. Hirai, T. Wakada, Y. Tsujii, T. Fukuda, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 13347.
- [15] A. Goto, N. Hirai, K. Nagasawa, Y. Tsujii, T. Fukuda, H. Kaji, *Macromolecules*. 43 (2010) 7971.
- [16] P. Vana, A. Goto, *Macromol. Theory Simul.* 19 (2010) 24.
- [17] A. Goto, Y. Tsujii, T. Fukuda, *Polymer*. 49 (2008) 5177
- [18] A. Ohtsuki, A. Goto, H. Kaji, *Macromolecule.*, 46 (2013) 96.
- [19] A. Goto, A. Ohtsuki, H. Ohfuji, M. Tanishima, H. Kaji, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 11131.
- [20] C. R. Becer, R. Hoogenboom, D. Fournier, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* 28 (2007) 1161.
- [21] K. Min, H. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 40 (2007) 1789.
- [22] W. Jakubowski, K. Min, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 39 (2006) 39-45.
- [23] J. Xia, S. G. Gaynor, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 31 (1998) 5958.
- [24] J. Xia, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*. 30 (1997) 7697.
- [25] A. Goto, N. Hirai, T. Wakada, K. Nagasawa, Y. Tsujii, T. Fukuda, *Macromolecules*. 41 (2008) 6261.
- [26] A. Goto, T. Suzuki, H. Ohfuji, M. Tanishima, T. Fukuda, Y. Tsujii, H. Kaji, *Macromolecules*.

44 (2011) 8709.

[27] D. A. M. Egbe, B. Carbonnier, E. L. Paul, D. Muhlbacher, T. Kietzke, E. Birckner, D. Neher, U. W. Grummt, T. Pakula, *Macromolecules*, 38 (2005) 6269.

[28] Gaussian 09, Frisch, M.J. Trucks, G.W. Schlegel, H.B. Scuseria, G.E. Robb, M.A. Cheeseman, J. R. Scalmani, G. Barone, V. Mennucci, B. Petersson, G.A. Nakatsuji, H. Caricato, M. Li, X. Hratchian, H.P. Izmaylov, A.F. Bloino, J. Zheng, G. Sonnenberg, J.L. Hada, M. Ehara, M. Toyota, K. Fukuda, R. Hasegawa, J. Ishida, M. Nakajima, T. Honda, Y. Kitao, O. Nakai, H. Vreven, T. Montgomery, Jr., J.A. Peralta, J.E. Ogliaro, F. Bearpark, M. Heyd, J.J. Brothers, E. Kudin, K.N. Staroverov, V.N. Kobayashi, R. Normand, J. Raghavachari, K. Rendell, A. Burant, J.C. Iyengar, S.S. Tomasi, J. Cossi, M. Rega, N. Millam, J.M. Klene, M. Knox, J.E. Cross, J.B. Bakken, V. Adamo, C. Jaramillo, J. Gomperts, R. Stratmann, R. E. Yazyev, O. Austin, A. J. Cammi, R. Pomelli, C. Ochterski, J.W. Martin, R. L. Morokuma, K. Zakrzewski, V.G. Voth, G.A. Salvador, P. Dannenberg, J.J. Dapprich, S. Daniels, A.D. Farkas, Ö. Foresman, J.B. Ortiz, J.V. Cioslowski, J. Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[29] K. Fukui, *Acc. Chem. Res*, 14 (1982) 363.

[30] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 113 (2009) 6378.

Cycle

[31] V.M. Krishnamurthy, B.R. Bohall, V. Semetey, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem.* 128 (2006) 5802.

[32] N. Zhang, S. R. Samanta, B. M. Rosen, V. Percec, *Chem. Rev.* 114 (2014) 5848.

第五章 総括

本研究では、Pd 錯体と有機触媒を用いた種々の反応に対して計算化学を用いて、反応機構を解明すると共に、触媒能について検討を行った。各章で得られた知見を以下に示す。

第二章では、チアゾール (Y=S)、オキサゾール (Y=O)、イミダゾール (Y=NH) 骨格を持った 2-(2'-ピリジル)ベンゾアゾール Pd 錯体(**1**)存在以下におけるエチレンとブロモベンゼンの Heck 反応に対し配位子効果と反応機構に関する研究を行った。触媒活性種は **1** と反応基質である C₂H₂ と Ph-Br が反応して生成する **13** であった。

触媒サイクルでは、N-N 二座配位子を用いた本反応は、Pd^{III}/Pd^{IV} ではなく Pd⁰/Pd^{II} で進行することを明らかにした。また反応途中で Pd と片方の配位子の結合が切れた構造が存在した。これは Pd が 4 配位や 6 配位を取る際により安定な構造を取るためだと考えられた。

Pd と N-N, P-P 二座配位子の結合エネルギーを算出した所、P-P 二座配位子の方が 22.6kcal/mol、結合が強かった。この結果は、Heck 反応において反応途中で Pd が 4 配位や 6 配位を取る際に N-N 二座配位子の方が、結合が切れやすい、つまり反応が進行しやすいことが示唆された。

これらの結果より、Heck 反応における二座配位子を有した Pd には P-P 二座配位子よりも N-N 二座配位子の方が良いと考えられた。

第三章では、アリルエステルのアシル化反応についてアシルシラン(**1a**)、アシルスタナン(**1b**)とアリルトリフルオロ酢酸エステル(**2a**)及びアリル酢酸メチルエステル(**2b**)との反応性の違いと反応機構の詳細について検討した。触媒サイクルが進行する反応機構は 7 つの工程で構成された。この反応機構は辻らが提案した反応機構と異なった新たな反応機構であることを見出した。

反応基質の置換基 R^B には電子供与基よりも電子吸引基の方が良いことが分かった。また、この系において、反応(**6** → **7**)で **7** の安定性を計算することで反応が進行するかの予測が出来、反応性の予測は律速段階(**7** → **8**)における ΔG[‡] を計算することで予測できると示唆された。これらの結果より Reaction IV を提案した。

第四章では、メタクリル酸ヨージド(P-I)とトリエチルアミン(TEA)、テトラメチルグアニジン(TMG)、チオフェン(TIO)の触媒(A)を用いたリビングラジカル重合の反応について反応機構の解析を行った。Activation では、ISET ではなく SET を経由して反応が進行することを明らかにした。また反応中においては I₂-A が多く蓄積されたことが分かった。

Deactivation では、**•I-A**, I₂-A, I₂ が関与し、重合を制御するためには I₂ の存在が重要であった。この系で実験をする際には I₂ を添加することで重合が制御しやすくなることが分かった。

また触媒による反応性と構造の違いについて明らかにした。A には、P のカルボニル酸素と相互作用を取りやすい直鎖を有する触媒が良いことが分かった。

本研究では有機触媒、金属触媒の化学反応について知見を広げることができた。これらの知見は計算化学を適用した触媒の最適化を行うための足掛けとなったと考えている。今後はコンピュータ技術の進歩に伴い、更に精度の高い計算が行えると予想され、本研究が触媒の最適化において計算化学を当たり前のように使用する日が来るための基礎となれば幸いである。

謝辞

本研究は山口大学理工学研究科物質化学専攻 堀憲次 教授、そして隅本倫徳 准教授の御指導の下行いました。御指導、御鞭撻を賜りましたことを深く感謝いたします。

本論文を求めるにあたり貴重なご意見を頂きました同大学 比嘉 充 教授、 鬼村 謙二郎 教授、 西形 孝司 准教授 に心から感謝いたします。

本論文また、共同研究者として研究に協力していただいた後藤 淳 准教授、野田 哲也氏、大沼 妙子氏に深く感謝致します。

最後に、日々の研究生活において公私共にお世話になりました反応設計化学研究室の大学院生並びに学部生のみなさんにも深く感謝致します。