ビニル炭素における S_N2 反応

奥山 格*

Vinylic S_N2 Reaction

Tadashi Okuyama*

Vinylic nucleophilic substitution via a concerted bimolecular mechanism (S_NV2), which has long been rejected as a possible pathway, has recently been found to be feasible both theoretically and experimentally. Two S_NV2 mechanisms are possible: one is designated as $S_NV\sigma$ where nucleophilic attack takes place in a molecular plane at the σ^* orbital resulting in inversion of configuration, while the other as $S_NV\pi$ which involves out-of-plane π^* attack of a nucleophile leading to stereochemical retention. Both modes of the concerted S_NV2 reactions were found for vinyl iodonium salts, and detailed mechanistic investigations are summarized. Intramolecular $S_NV\sigma$ reactions were more often observed, and applied to some synthesis of cyclic compounds. Those observations are rationalized by high level ab initio MO calculations.

Key words: vinylic nucleophilic substitution, vinyl iodonium salt, concerted bimolecular mechanism, in-plane σ^* attack, neighboring group participation, intramolecular nucleophilic substitution, ligand coupling, MO calculations

ビニル炭素上での S_N2 反応は起こり得ないと長い間考えられてきた。しかし、分子内反応としてはこの形式の反応例がかなりある。1991 年には、ビニルヨードニウム塩について二分子的なビニル求核置換が立体配置反転で起こることが見つけられ、その後、理論的にも一般的に起こり得る反応として認知されてきた。この問題に関する最近の動向を紹介する。

ビニル S_N2 反応 ($S_NV\sigma$)

1. ビニル求核置換反応の機構

ビニル求核置換(S_NV)反応の基質は π 結合と $\text{C}-\text{X}\sigma$ 結合をもっているのもので、本質的にアンビデントな求電子種である。すなわち、求核種の攻撃対象となる空軌道に π^* と σ^* の 2 種類の反結合性軌道がある。 π^* 軌道は基質二重結合の垂直方向に出ているのに対して、 σ^* 軌道は分子平面内にある。すなわち、 π^* 攻撃は分子平面の

面外垂直方向から起こり、 σ^* 攻撃は分子平面内の脱離基の反対側から起こるはずである(図 1)。前者は求核付加反応となり、後者は、飽和炭素における S_N2 反応と同じように、二分子反応として立体配置反転の置換を起こすことになると考えられる。

Fig. 1 π^* and σ^* attacks toward vinylic substrate.

一般に、 π^* 軌道のエネルギー準位は σ^* 軌道の準位よりも低い(と考えられる)ので、求核攻撃は基質分子の面外から起こり、結果的に付加中間体であるカルボアニオンを生成しやすいと予想される。実際に S_NV 反応は立体配置保持で進行する傾向が強い。そのために、段階的な求核付加-脱離による置換($\text{Ad}_N\text{-E}$)反応(式 2)がビニル求核置換のもっとも一般的な機構であり¹⁻⁴⁾、 β 位に電子求引基があればこの反応は容易に起こる。

$\text{Ad}_N\text{-E}$ 反応

* 兵庫県立大学大学院物質科学研究科

* Department of Material Science, Graduate School of Material Science, Himeji Institute of Technology, University of Hyogo

しかし、立体反転で進行するビニル求核置換反応は最近まで知られていなかった。分子平面内の求核種の攻撃は立体障害が大きく⁵⁾、初期のモデル計算⁶⁾から分子軌道論的にも起こりにくい反応であると考えられた。このため、教科書でも立体反転を伴う S_N2 型ビニル求核置換は起こり得ない反応であると説明されている⁷⁾。

一方、ビニルカチオンの生成を促進するような要因があれば、このカチオンを中間体とする S_N1 型ビニル求核置換 (S_NV1) 反応 (式 3) が、飽和炭素における S_N1 求核置換と同じように起こる^{8,9)}。

S_NV1 反応

Rappoport はいくつかの総説¹⁾において、このようなビニル求核置換反応の古典的な反応機構像を詳しく論じている。その中で、付加-脱離 (Ad_N-E) 機構による立体化学保持の程度が中間体アニオンの寿命と関係があり、その極限としての協奏的な Ad_N-E 機構の可能性を論じている^{1a,b)}。これは求核種の π^* 攻撃と脱離基の切断とが同時に起こる二分子反応であり、完全な立体保持で進む $S_NV\pi$ 機構ということが出来る (スキーム 1)。

Scheme 1

立体反転で起こる S_NV 反応については、実験例がなかったことから Rappoport も多くを述べていないが、加溶媒分解における隣接基関与の反応がこの機構に相当することを指摘している^{1a,b)} (後述)。実際、この反応機構は解離型反応 (S_NV1) の協奏機構に相当するといえる。分子平面内に生じたビニルカチオン中間体の空の p 軌道 (基質の σ^* 軌道) への求核攻撃と脱離基の結合切断とが同時に起こっていると考えればよい。この機構は $S_NV\sigma$ 機構と定義できる。すなわち、協奏的な二分子反応のビニル求核置換 (S_NV2 反応) には、 $S_NV\pi$ と $S_NV\sigma$ の 2 種類が可能であり、それぞれ立体保持と立体反転で進行すると予想できる¹⁰⁾。

2. S_NV1 反応と分子内 $S_NV\sigma$ 機構

ビニルカチオンを中間体とする S_NV1 反応の起こりやすさは、中間体ビニルカチオンの安定性と脱離基の脱離能に依存する。1960 年代にハロゲン化 α -アリールビニルの加溶媒分解について S_NV1 機構が確立され、1970 年代には脱離能の大きいトリフラートが導入され α -アルキルビニルトリフラートの S_NV1 反応が明らかにされた^{8,9)}。しかし、 α 位に置換基をもたないビニル誘導体は、非常に優れた脱離基をもつヨードニウム塩を基質として用いても、第一級ビニルカチオンを生成することはできない。このことは、スキーム 2 に示すようなキラルな第一級ビニルヨードニウム塩 1 の加溶媒分解の結果から結論された¹¹⁾。この反応は主として環拡大を伴う 1,2 転位を経て進行するが、転位生成物 2 は完全にキラリティーを保持していた。すなわち、この転位は対称性をもつ第一級ビニルカチオン I_1 を経由することなく、分子内の隣接基関与によってキラルな第二級ビニルカチオン I_2 を直接生成して進行することを示している。1,2 転位は、カルボカチオンの特徴的な反応ではあるが、それが必ずしもこの中間体の証拠にはならないことに留意する必要がある。

Scheme 2

この隣接基関与の過程に注目すると、これは脱離基の結合切断とともにその結合の反結合性軌道に隣接の結合電子対が攻撃しているものとみなせる。これは、一種の分子内 $S_NV\sigma$ 機構といってもよい。

類似の反応としてフェニル基が関与し、ベンゼニウムイオンを中間体として進行する反応も知られている (式 4, 5)¹²⁾。この反応では、オレフィン水素を重水素で標識した基質 3- βd を用いると、重水素が失われることなく等しく二つのオレフィン炭素に分布した E 体の生成物 4 が生じる。これは対称な中間体を経由していることを示しており、エチレンベンゼニウムイオン中間体 I_3 によってもっともよく説明できる。 I_3 が開環する過程は分子内脱離基を含む $S_NV\sigma$ 反応とみなせる。すなわち、2 回の立体反転で生じた立体保持生成物が E 体の 4 といえることができる。

このときに同時に生成する立体反転の Z 生成物では、対照的に重水素の移動が全く起こっていないことも注目し得る¹²⁾。この立体反転生成物は中間体を経ることな

く、協奏的な二分子 $S_NV\sigma$ 機構で生成しているものと考えられる。第一級ビニルカチオンの生成は考えられないことを上で述べたが、このような中間体 I_4 が生成していて、この中間体から Z 生成物と E 生成物が生じたのであるとすると、 E 生成物の α -D/ β -D 生成物比 >1 となるであろうし、1,2-H 移動による転位体の生成が避けられないと予想される(スキーム 3)。すなわち、 E 体はベンゼニウムイオンから生成し、 Z 体は二分子的な $S_NV\sigma$ 機構で生成したものと考えるのがもっとも合理的である。脱離生成物は α 脱離から来ていることもわかっている。

ベンゼン環が遠隔にある場合にも、分子内の Friedel-Crafts 型反応(式 6)が可能となる¹³⁾。これはベンゼン環を求核種とする分子内 $S_NV\sigma$ 反応とみなせる。

もっとわかりやすい例として、 β 位の硫黄(式 7)¹⁴⁾やヨウ素¹⁵⁾が関与して三員環オニウムイオン中間体 I_5 を経て進行する加溶媒分解が知られている。これらの場合には、ヘテロ原子の非共有電子対が σ^* 軌道を攻撃しており、まさに分子内 $S_NV\sigma$ 機構ということが出来る。第二段階の三員環中間体が求核種によって開環する過程は、形式的には第一段階の逆反応に相当し、微視的可逆性の原理から考えて、これも分子内脱離基を含む $S_NV\sigma$ 機構で起こっていないと見なければならない。全体として 2 回の反転で立体保持の置換反応になるのは、飽和系の隣接基関与の加溶媒分解でも見られることであるが、通常この反応は隣接基で安定化されたカチオンを中間体とする S_N1

反応として分類されている。

この三員環中間体と同じ構造をもつスルホニウム塩を実際に単離して、第二段階を独立した反応(式 8)として観測することもできる¹⁶⁾。また、同じエピスルホニウム塩における 1,2 メチル転位(式 9)も分子内 $S_NV\sigma$ 反応とされている¹⁷⁾。

このような分子内 $S_NV\sigma$ 反応をもっと強い求核的な反応条件で行うヘテロ環化合物の合成が、最近あいついで報告されている。Shipman ら¹⁸⁾は、2-ブロモアリアルアミン 6 の液体アンモニア中ナトリウムアミドとの反応において、 Z 体からは選択的に E 体のメチレンアジリジン 7 が生成し、 E 体からは Z 体が生成することを示した(式 10)。この結果は、立体特異的な反転で進行する $S_NV\sigma$ 機構の特徴を明らかにしている。

奈良坂と安藤ら^{19,20)}は、式 11 に示すような五員環形成反応において、 E 体が効率よく反応するのに対して Z 体は全く反応しないことを見つけた。理論計算によっても E 体で分子内フェノキシドによる $S_NV\sigma$ 反応が合理的に進むことを示している。この形式の反応は類似のア

ルコールでも(アルコキシドによる $S_NV\sigma$ 反応として)起こる²⁰⁾。

このような反応は sp^2 混成の窒素上でも起こる²¹⁻²³⁾。式 12 に示すようなオキシムは、酸性条件でも Beckmann 転位を受けることなく環化する。理論的な見地からも、この反応が分子内 $S_NV\sigma$ 反応とみなせることを確認できる²¹⁾。

式 13 に示すようなオキシム誘導体は、DBU 塩基の作用によって環化反応を起こすが、これもアンチ誘導体の場合にだけ起こる²²⁾。

3. 立体反転の S_NV 反応

以上の例のように、分子内で求核攻撃が二重結合の平面内に限定されている場合には、立体反転で $S_NV\sigma$ 型反応が進行する。しかし、二分子的な S_NV 反応において立体反転で進行する例は非常にまれである。 S_NV1 反応と考えられるアルケニルトリフラート 8 の加溶媒分解は、酢酸中酢酸塩存在下の反応では、立体反転が 40–80% 優先的に起こる(式 14)²⁴⁾。しかし、トリフルオロエタノールのような求核性の弱い溶媒中では立体反転は 10% 以下になる^{24,25)}。これらの立体化学は、 S_NV1 中間体のイオン対に対する求核反応として理解される。この関係は、飽和炭素における S_N1 反応の立体反転を優先する部分ラセミ化の現象と同じである。

もっと不安定で寿命の短いビニルカチオンが緊密な(tight)イオン対を経て反応する場合には、もっと高い立体反転比率で進行する可能性があり、その極限として $S_NV\sigma$ 機構があると考えて理論的な考察も行われた⁶⁾。しかし、単純なビニル誘導体で特異的な立体反転の置換

反応を受ける例は知られていない。

カルベノイドの構造には不確かな点もあるが、9 のようなキラルなリチオプロモアルケンを低温で *t*-ブチルリチウムと反応すると立体反転した生成物 10 を生じる(式 15)²⁶⁾。この反応を $S_NV\sigma$ 機構の一例とする主張もある²⁷⁾が、この反応の立体選択性は 40–50% 程度であり、緊密なイオン対から進行した反応と考える²⁶⁾方が合理的であろう。

ほぼ完全に立体反転で進行しているようにみえる求核置換反応が、テトラハロエテン 11 について報告されている(式 16)²⁸⁾。しかしこの基質は容易に異性化を起こし、シス・トランス異性体の平衡混合物でしか実験を行うことができず、見かけ上の立体反転生成物が速度論的な生成物であるかどうか、著者自身も明らかでないと述べている。

もっと明確な構造をもつビニル誘導体で、種々の求核剤に対して立体反転の二分子置換反応を行うのは、ビニルヨードニウム塩である。落合らは 1980 年代半ばにビニルヨードニウム塩の一般的合成法を開発し、その反応を詳しく調べてきた^{29,30)}。その中で、単純な(*E*)-1-アルケニルヨードニウム塩 *E*-13 とハロゲン化物イオンの反応が、完全に立体反転の置換生成物 *Z*-14 を与えることを見つけた(式 17)³¹⁾。

副反応は β 脱離であるが、 β アルキル基がかさ高くなると置換反応は阻害され(脱離が促進されて)、脱離反応が支配的になる(式 18)³²⁾。この結果は、分子平面内の背面攻撃による立体反転の置換反応機構($S_NV\sigma$)を支持しており、下に述べるように速度論的研究からもこの機構が合理的であると結論された(図 3 参照)。

単純なアルケニルヨードニウム塩の Z 異性体は、β 脱離を非常に起こしやすく不安定であるため、立体反転の事実をこの異性体で確かめることは不可能である。このことが立体特異的反転機構を確立するための大きな弱点になっていたが、最近 (Z)-2-ベンゾイルオキシビニルヨードニウム塩 Z-19 でも立体反転の置換反応を起こすことが確かめられた(式 19)³³⁾。

ヨードニオ基は、非常に優れた脱離基である³⁴⁾と同時に強い電子求引基でもあるため、1-アルケニルヨードニウム塩 16 は弱塩基によって容易に α 脱離を起こす。メタノール中でジクロロ酢酸塩(共役酸の pK_{BH}+1.35)のような弱塩基や典型的な求核剤であるアジド(pK_{BH}+4.72)でも、優先的に α 脱離を引き起こし、中間体カルベンの転位によりアルキン 18 を与える(式 20)³⁵⁾。この反応が β 脱離でなく α 脱離であることは、オレフィン水素を標識することによって簡単に確かめることができる。

Base: MeONa, DBN, Et₃N, pyridine, Na₂CO₃, KCN, NaN₃, Bu₄NF, NaNO₂, NaHPO₄, MeCO₂Na, HCO₂Na, Cl₂CHCO₂Na

従って、求核置換反応が観測されるのはその pK_{BH}+ が負の値をもつような弱塩基で、なおかつ求核性が十分高い求核種ということになる。これまで実際にほぼ

100%の比率で立体反転の置換生成物を与えることが確かめられているのは、ハロゲン化物イオン(Cl⁻, Br⁻, I⁻)³¹⁻³³⁾に加えてスルホン酸イオン³⁶⁾のような強酸の高周期元素アニオンあるいはスルフィド(式 21)^{30c)}、セレンイド^{30c)}、アミド³⁷⁾とチオアミド(式 22)³⁸⁾、アルコール^{12,35)}、酢酸^{12,35)}のような電荷をもたない求核種である。

セレンあるいはチオリン酸エステルの Se アニオンや S アニオンも単純なアルケニルヨードニウム塩と反応して立体反転の置換生成物を与えるという(式 22)³⁹⁾。

単純なアルケニルヨードニウムテトラフルオロボラート 16 は、熱分解によって立体反転したフルオロアルケン 21 を与える(式 24)⁴⁰⁾。この反応も BF₄⁻ を求核剤とする S_NVσ 反応とみることができる。BF₄⁻ が解離して F⁻ を生じていれば、これは選択的に α 脱離を起こすはずである。

以上のように、単純な (E)-1-アルケニルヨードニウム塩と塩基性の乏しい求核種との反応では、選択的に立体反転で置換を起こす例が多数知られている。

4. ビニルヨードニウム塩の S_NV 反応の速度と機構

1-アルケニルヨードニウムテトラフルオロボラート塩 16 とハロゲン化物イオン(Cl⁻, Br⁻, I⁻)の反応を紫外吸収スペクトルで観測すると、特徴的な変化が見られる^{34,41)}。16 にハロゲン化物を添加すると直ちに長波長側に新しい吸収が生成し、それが擬一次速度則に従って

減衰する。その減衰から擬一次速度定数 k_{obsd} を計算し、ハロゲン化物イオン濃度 $[X^-]$ にプロットすると図2のような飽和曲線が得られる。さらに、この反応の生成物比から置換と脱離の速度定数 (k_s と k_e) を計算してプロットすると、置換反応速度は飽和曲線になるのに対して、脱離反応速度は低ハロゲン化物濃度における急激な上昇とそれに続く減衰の特徴的な濃度依存性を示す。これらの結果は、スキーム4によって合理的に説明できる。

まずハロゲン化物イオンはヨードニウムイオン **16** と平衡的に錯体 I_7 を生成し、遊離のヨードニウムイオン **16** とともにこの錯体 I_7 が置換と脱離を起こす。この錯体は高配位のヨウ素に特徴的な超原子価錯体 (λ^3 -ハロヨードン) I_7 と考えるのが合理的であり、混合溶液の初期スペクトルのハロゲン化物濃度依存性から平衡定数 K_1 を計算できる。平衡的に共存する遊離のヨードニウムイオン **16** とヨードン I_7 がそれぞれもう1分子の X^- と二分子的な置換反応を起こすのに対して、脱離反応はヨードン I_7 の分子内反応として進行しているはずである。ヨードン I_7 はさらにもう1分子の X^- と平衡的に付加体(ヨードート) I_8 を形成し、反応を阻害する(ヨードートの反応性は低い)。反応は図3のように進んでい

Fig. 2 Observed rate constants for the reaction of **16b** with chloride ion in acetonitrile at $\mu = 0.10$ and 25°C : (●) k_{obsd} ; (△) k_s for substitution; (□) k_e for elimination. The solid curves are calculated on the basis of Scheme 4. Taken from ref. 34.

Scheme 4

Fig. 3 Reactions of λ^3 -haloiodane with halide ion: (a) $S_NV\sigma$ and (b) β -elimination.

ると考えられる。

以上のように、立体反転の置換反応は遊離のヨードニウムイオンと、ヨードン I_7 の両者に対する二分子反応として進行していることが明らかになった。 α と β 水素を重水素に置換したときの二次同位体効果は、置換反応速度に対してそれぞれ $k_H/k_D(\alpha) = 1.13$ と $k_H/k_D(\beta) = 1.1-1.2$ であり^{41,42)}、また反応速度の圧力依存性から、活性化体積は小さな正の値 ($\Delta V^\ddagger = 4.6 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)^{41,43)} と求まったが、いずれも二分子置換反応の機構と矛盾しない。

一方、ここで起こる副反応の脱離は標識実験から β 脱離であることが確認されたので、ヨードンの分子内脱離として立体配座異性体 I_7' から図3(b)のように起こっていると考えるのが合理的である。

β -ハロ置換基はアルケニルヨードニウム塩の反応性を大きく低下させるが、**Z-22** をハロゲン化物イオンとともに加熱すると、選択的に立体保持の生成物 **Z-23** を与える(スキーム5)⁴⁴⁾。この反応の速度は図4に示すように、アルケニル誘導体の β 脱離副反応の速度と同じような $[X^-]$ 依存性を示す。すなわち、この立体保持置換反応はヨードン I_9 の分子内反応であることが示唆される。また、この反応の副生物は結合切断がベンゼン環側で起こった1-ヨードアルケン **24** である。これらの結果を合理的に説明するのは、ヨードンの超原子価ヨウ素上におけるリガンドカップリングによる置換体の生成である。この反応の遷移状態を理論計算によって調べると、 X^- はヨウ素との相互作用を保ちながら分子平面の外から π^* 軌道と相互作用をもちながら結合を作っていく様子がわかる(図5)⁴⁵⁾。すなわち、このリガンドカップリング機構は通常のビニル化合物の $S_NV\pi$ 機構に相当するといえる。副生物 **24** はヨードンの立体異性体 I_9' のリガンドカップリングで生成したと考えればよい。

1-シクロヘキセニルヨードニウム塩は、環状構造のため求核種の背面攻撃が起こり得ないにもかかわらず、容易に Cl^- や Br^- と置換反応を起こす。この反応の速度は図4に示したのと同じような $[X^-]$ 依存性を示し、副生物として1-ヨードシクロヘキセンを生じる。この反応もヨードンのリガンドカップリングあるいは $S_NV\pi$ 反応

Fig. 4 Observed rate constants for the reactions of **16b** (○, $10^2 k_{\text{obsd}}$ at 50 °C) and **22b** (●, $10^5 k_{\text{obsd}}$ at 60 °C) with bromide ion in acetonitrile. The solid curves are theoretical ones. Taken from ref. 44.

Fig. 5 Transition state structure calculated for the $S_NV\pi$ reaction (ligand coupling) of $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{I}^+$ with chloride ion at the level of MP2/DZ+d. Adopted from ref. 45.

Scheme 5

で起こっているものと結論できる。

1-アルケニルヨードニウム塩と Cl^- や Br^- との反応による置換は完全に立体反転で起こると述べた。この結果は、確かに非極性溶媒から極性溶媒にわたる多数の溶媒条件で得られたが、極端に極性の高い酸性溶媒であるトリフルオロ酢酸(TFA)を使うと、立体保持置換体も生成するようになった⁴¹⁾。とくにハロゲン化物濃度を小さくするとこの傾向が顕著である。例えば、TFA 中 $[\text{Bu}_4\text{NCl}]=0.05 \text{ M}$ では 15% 程度であるが、 0.01 M では 85% まで立体保持生成物を与える。このときの副生物としてヨードアルケンが生じるという特徴も見られた。こ

れらの結果は、 $S_NV\sigma$ 反応を起こしやすい単純な 1-アルケニルヨードニウム塩のような基質でも、求核種が水素結合溶媒和によりその求核性を大きく減じ、低濃度で中間錯体の分子内反応のリガンドカップリング(分子内反応)が起こりやすく二分子求核反応に不利な条件になったために、このような立体保持生成物が優先されたものと理解できる。

5. S_NV 反応の理論的研究

1971 年に拡張 Hückel 法による $\text{H}^- + \text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ 系のヒドリド交換という非常に粗いモデル計算⁶⁾に基づいて $S_NV\sigma$ 反応の可能性が否定されて以来、20 年間にわたってこの反応機構が省みられることはほとんどなかった。その間求核ビニル置換が高レベルの理論計算によって検討された場合にも、対象は π^* 攻撃による $\text{Ad}_N\text{-E}$ とその協奏機構 ($S_NV\pi$) に限定されていた⁴⁶⁾。1991 年に落合ら³¹⁾によって、ビニルヨードニウム塩の立体反転求核置換反応が見つけれられたのをきっかけに、ビニル S_N1 反応における隣接基関与を $S_NV\sigma$ 機構の一つと見る論調が現れ¹⁷⁾、改めてこの反応機構が注目されるようになった。

すぐに Pross ら⁴⁷⁾によって、気相における $\text{Cl}^- + \text{H}_2\text{C}=\text{CHCl}$ の縮重置換反応をモデル系とする理論解析が報告された。G2(+) (MP2/6-31+G* による最適構造) 計算によると、分子平面内攻撃の $S_NV\sigma$ 反応と面外攻撃の協奏的 $S_NV\pi$ 反応の遷移状態がいずれも存在し、意外なことに前者の σ^* 攻撃の方が後者の π^* 攻撃よりも起こりやすいという結果であった。この計算は Lee ら⁴⁸⁾と Schlegel ら⁴⁹⁾によってさらに展開され、同じ結論に達している。図 6 に、Schlegel ら⁴⁹⁾の結果に基づいて、 $\text{Cl}^- + \text{H}_2\text{C}=\text{CHCl}$ 系のエネルギー関係を示す。まず αII に Cl^- が水素結合したようなイオン-分子錯体が生成し、約 10 kcal mol^{-1} 安定化する。そこからのエネルギー障壁は $S_NV\sigma$ と $S_NV\pi$ 経路でいずれも $30\text{--}40 \text{ kcal mol}^{-1}$ であり、前者の方が後者よりも低い。表 1 にまとめたように、遷移状態エネルギーは計算レベルに依存しており、RHF 計算では $S_NV\pi$ 遷移状態のエネルギーが非常に高く評価されているが、MP2 計算では $S_NV\sigma$ と $S_NV\pi$ 遷移状態のエネルギーが逆転するかほぼ等しい。G2(+) あるいは CCSD のレベルの高い計算ではエネルギー差が $6\text{--}7 \text{ kcal mol}^{-1}$ になり、 $S_NV\sigma$ 反応の方が起こりやすいことを示している。これらが信頼できる結果と考えられる。

Lucchini ら⁵⁰⁾は、求核攻撃を受ける基質の LUMO に注目し、6-31 G*/3-21 G* (あるいは 6-311 G**/3-21 G*) レベルで計算した π^* と σ^* 対称性の軌道のエネルギー準位を調べた(表 2)。塩化ビニルやトリフラートのような電荷をもたない単純なビニル化合物の LUMO は

Fig. 6 Energetics for the reactions of vinyl chloride and chloride ion, calculated at the G2(+) level with MP2(full)/6-31+G* geometries. Energies are given in kcal mol⁻¹ relative to isolated reactants and bond lengths are in Å. Adopted from ref. 49.

Table 1 Transition state energies (in kcal mol⁻¹) for the S_NVσ and S_NVπ reactions of Cl⁻ and CH₂=CHCl calculated at various levels of theory^{48,49}.

Calculation level	S _N Vσ	S _N Vπ	ΔΔE ^a
RHF/6-311+G**	29.4	48.4	19.0
MP2/6-311+G**	30.9	26.8	-4.1
MP2(full)/6-31+G*	29.8	31.1	1.3
G2(+)(MP2)	23.0	27.3	4.3
G2(+)	22.0	27.9	5.9
CCSD/6-31+G*			7.6
CCSD(T)/6-31+G*			6.3

^a Difference in ΔE[‡] for the S_NVσ and S_NVπ reactions.

予想どおり π* の対称性をもつ軌道である。しかし、No. 4 以下のイオン性の化合物の LUMO は σ* 軌道であり、σ* 攻撃が有利になることを示唆する。これらは、実際に三員環化合物を含めて立体反転の求核置換反応が観測されているものである。三員環のスルホニウムイオンに類似したスルホン (No. 4) は、π* の方が低く、実験的にも立体保持の求核置換を受けることが報告されている⁵¹⁾。一方、中性の基質であるにもかかわらずテトラハロエテン (No. 8, 9) の LUMO は σ* であり、カルベノイド (No. 10) の LUMO も σ* 軌道である。この結果は、これらの求核置換反応が立体反転で起こるという報告と符合して興味深い。しかし、塩化ビニルとハロゲン化物イオンの反応でも S_NVσ 遷移状態が S_NVπ 遷移状態よりも低エネルギーであると計算されており、LUMO だけで反応選択性が決まっているわけではない。

Lee ら⁴⁸⁾は、Pross ら⁴⁷⁾の計算を拡張して求核種の効果を調べた。求核種として Cl⁻, Br⁻, OH⁻, SH⁻ の 4 種を選び、塩化ビニルとの反応を G2(+) (MP2) レベルの計算で検討した。σ* と π* 攻撃の協奏的な求核置換反応に関する主な結果を表 3 にまとめた。ハロゲン化物による反応の遷移状態は、S_NVσ の方が S_NVπ よりも約 7 kcal mol⁻¹ 低い。一方、OH⁻ では S_NVσ 遷移状態が見つからず、S_NVπ の反応障壁はわずかに 2.2 kcal mol⁻¹ であり、

Table 2 Energies of the lowest vacant orbitals (in hartree) with π and σ symmetry for the vinylic portion of some model substrates^a.

No.	LUMO (symmetry)	LUMO+1 (symmetry)
1	0.1454 (π)	0.1824 (σ)
2	0.1328 (π)	0.1811 (σ)
3	0.0819 (π)	0.1878 (σ)
4	-0.1395 (σ)	-0.0713 (π)
5	-0.1046 (σ)	-0.0954 (π)
6	-0.065 (σ) ^b	-0.029 (π) ^b
7	-0.106 (σ) ^b	-0.035 (π) ^b
8	0.1226 (σ) ^c	0.1421 (π) ^c
9	0.1355 (σ) ^c	0.1391 (π) ^c
10	0.0476 (σ)	0.1195 (π)

^a Calculated at 6-311G**//3-21G*⁵⁰ unless noted otherwise.

^b Calculated at MP2/6-31G*.⁴⁵

^c Calculated at 3-21G*//3-21G*.⁵⁰

SH⁻ とともに S_NVπ を起こしやすい。塩化ビニルの LUMO の対称性とは関係なく、求核種の種類によって反応選択性が異なることを示している。連続体モデルによってアセトニトリル溶媒の影響を調べたところ、選択性の変化は起こらないもののいずれの反応とも大きく阻害されることがわかった。気相計算で協奏的な S_NV2 反応の可能性が示されながら、実際にはこの反応が溶媒中で観測されない一要因を示唆している。

Br⁻ による置換反応の遷移状態構造は図 7 に示すようなものであり、図 6 に示したものとよく似ている。S_NVσ 遷移状態における X⁻...C...Nu 結合は大きく伸びており、非常にゆるい (loose) 構造になっている。それに対して S_NVπ 遷移状態は緊密 (tight) である。この遷移状態構造は、これらの協奏反応がそれぞれ解離型の (dissociative) 段階的反応 (S_NV1) と結合型の (associative) 段階的反応 (Ad_N-E) につながる反応様式になっていることに対応して興味深い。これに対応して、S_NVσ 遷移状態では C-C 結合が短くなり、S_NVπ 遷移状態では長くなっていることも注目される (前者はビニルカチオンのであり、後者はカルボアニオンのであるといってもよい)。この結果として、S_NVσ 遷移状態の安定化には静電相互作用 (ΔE_{es}) が大きく寄与している。一方、変形エネルギー (ΔE_{def}) は S_NVπ 経路よりも S_NVσ 経路を大きく阻害して

Table 3 Energies (in kcal mol⁻¹) for the reaction of vinyl chloride with various nucleophiles calculated at the G2(+)(MP2) level with MP2/6-311+G** geometries⁴⁸⁾.

Mechanism	Nu ⁻	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta G^\ddagger$ ^a	$\Delta E_{\text{def}}^\ddagger$ ^b	$-\Delta E_{\text{es}}^\ddagger$ ^c
S _N Vσ	Cl ⁻	23.0	27.8 (46.1)	59.1	91.8
	Br ⁻	25.6	32.1 (46.6)	61.7	73.0
	SH ⁻	18.6	26.5 (41.0)	48.8	56.3
S _N Vπ	Cl ⁻	27.3	34.5 (50.2)	39.4	16.4
	Br ⁻	32.3	39.5 (53.1)	46.7	12.6
	OH ⁻	-6.2	2.2 (17.4)	2.8	44.5
	SH ⁻	15.3	24.4 (38.4)	25.9	1.0

^a Values in parentheses are those in acetonitrile calculated by the isodensity continuum model. ^b Deformation energy. ^c Electrostatic energy.

Fig. 7 Transition states for (a) the S_NVσ and (b) S_NVπ reaction of vinyl chloride with bromide ion. Bond lengths are given in Å. Adopted from ref. 48.

いる。これは、立体障害のために S_NVσ 反応が起こりにくいと考えた有機化学者の直感と一致している。

上述のように、S_NVσ 遷移状態はビニルカチオン中心に二つの求核種が配位した超原子価構造になっている。この構造モデルを直接観測しようとする研究が広島大学の山本教授らのグループで行われ、溶液中においてスペクトルによってカチオン I₁₀ の生成(式 25)が確認されている⁵²⁾。

Schlegel ら⁴⁹⁾は、Cl⁻+H₂C=CHCl 系の反応に対する対カチオンの影響を NaCl の反応で調べ、さらに塩化ビニル基質の置換基によって S_NVσ と S_NVπ 反応選択性がどう変わるか調べた。表 4 にこれらの結果をまとめている。NaCl+H₂C=CHCl 系の MP2(full)/6+31 G* レベルの計算結果(No. 2)によると、基質は NaCl と錯体をつくることにより 12.2 kcal mol⁻¹ 安定化され、そこから Na⁺ の配位した S_NVσ と S_NVπ 遷移状態およびカルボアニオンが 45.0, 45.6, 47.5 kcal mol⁻¹ のレベルにあり、付加中間体(カルボアニオン)よりも協奏的反應の遷移状態の方が低い。気相において対カチオン Na⁺ の影響を計

算することの意味はともかくとして、溶媒効果と同じように、反応障壁は対カチオンの存在によって高くなる。しかし、この場合にも S_NVσ のエネルギー障壁がもっとも低いことは興味深いことである。

塩化ビニルの α 位にフッ素を導入すると、π* 攻撃による S_NVπ 遷移状態とカルボアニオン中間体のエネルギーが大きく低下し、S_NVσ 遷移状態は見つからないほど高エネルギーになる(No. 3)。Na⁺ 存在下では反応のエネルギーが増大するものの、この傾向は同じである(No. 4)。すなわち、α-F は π* 攻撃の障壁を低下させ、σ* 攻撃の障壁を高くする。対カチオンがあるとカルボアニオンが相対的にさらに安定になり段階的な Ad_N-E 機構が優先される。同じような α-F の効果は分子内のオルト-フェノキシドによる置換反応にも見られる⁵³⁾。β 位のフッ素は Cl⁻ の置換には大きな影響を与えないが、π* 攻撃による F⁻ の置換を優先的に起こすようになる(No. 5, 6)。β 位の電子求引基 CN(No. 7, 8)は π* 攻撃の障壁を大幅に低下させる。協奏的な S_NVπ 遷移状態がわずか 5 kcal mol⁻¹ 程度のところにあり、2,2-ジクロロ-1-シアノカルボアニオンはポテンシャル面上に見つからず、容易に Cl⁻ を脱離してしまうことを示している。カルボアニオンの生成(安定化)には、対カチオンや溶媒が大きな役割を果たしていると思われる。

以上のように、理論計算から反応機構(遷移状態)を考察するためには十分高いレベルの計算を行う必要がある

Table 4 Energies (in kcal mol⁻¹) for chloride exchange reactions of YHC=CXCl calculated at the MP2(full)/6-31+G* level given in kcal mol⁻¹ relative to the isolated reactants^a.

No.	X	Y	reactant complex	S _N Vσ TS	S _N Vπ TS	carbanion
1	H	H	-10.8 (-10.4)	29.8 (22.0)	31.1 (27.9)	
2	H	H (Na ⁺) ^b	-12.2	32.8	33.4	35.3
3	F	H	-10.5 (-10.3)	49.6 (41.7) ^c	23.5 (21.9)	24.5 (26.2)
4	F	H (Na ⁺) ^b	-12.5		31.2	27.2
5	H	cis-F	-15.2	30.5	29.8 [23.1] ^d	
6	H	trans-F	-11.4	31.5 [36.9] ^d	29.6 [23.6] ^d	
7	H	cis-CN			5.5	
8	H	trans-CN			4.1	

^a Data taken from ref. 49. Values in parentheses are those obtained at the G2(+) level of theory with geometries optimized at the MP2(full)/6-31+G* level. ^b Calculated in the presence of Na⁺. ^c The second-order saddle point. ^d Energy barrier for the reaction to give ClCH=CHCl with fluoride as a leaving group.

ものの、活性化されていないビニル化合物においても $S_NV\sigma$ 反応は原理的に可能であることが示された。しかし、実際にこの反応が観測された例は非常に限定されている。その一因は溶媒と対カチオンの存在によって反応障壁が高くなることにある。塩基性の強い求核種では脱離反応や $S_NV\pi$ 反応が起こりやすくなる。電子求引基があると $S_NV\pi$ から Ad_N-E 機構が優先されるようになる。

6. 結 論

ビニル S_N2 反応はいまや不可能な反応とはいえない。信頼性の高い理論計算によれば、塩化ビニルの塩化物による反応においてさえ、 σ^* 攻撃と π^* 攻撃による協奏的な二分子求核置換反応 ($S_NV\sigma$ と $S_NV\pi$) が可能である。しかし、実際にはこのような反応は観測できない。溶液中では反応のエネルギー障壁が高過ぎるためであり、別の反応を起こす場合もある。電子求引基で基質を活性化すると Ad_N-E が優先的に起こり、求核剤の反応性を高くするとその塩基性のために脱離過程が優先される。優れた脱離基によって活性化した基質、ビニルヨードニウム塩を用いて初めて、二分子的な $S_NV\sigma$ と $S_NV\pi$ 反応が観測された。分子内反応として求核攻撃を限定的に起こさせることにより、分子内 $S_NV\sigma$ 反応が実現され、合成反応にも応用されている。

謝 辞 この分野の研究に入るきっかけを作っていただいた徳島大学落合正仁教授、この解説をまとめるに当たり理論計算の評価について御教示いただいた琉球大学安藤香織教授、ビニルヨードニウム塩の反応に関する研究を共同で進めて下さった藤田守文博士と学生諸君に謝意を表する。
(2005 年 10 月 28 日受理)

文 献

- (a) Z. Rappoport, *Rec. Chim. Pays-Bas*, **104**, 309 (1985); (b) *idem*, *Acc. Chem. Res.*, **14**, 7 (1981); (c) *idem*, *ibid.*, **25**, 474 (1992)
- M. B. Smith, J. March, "March's Advanced Organic Chemistry, 5th Ed.", Wiley, New York (2001), pp 428-431
- N. S. Isaacs, "Physical Organic Chemistry, 2nd Ed.", Longman, Essex (1995), pp 469-473
- (a) 奥山格, 山高博, 有機反応論, 朝倉書店 (2005) pp 251-257; (b) T. Okuyama, G. Lodder, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **37**, 1 (2002)
- S. I. Miller, P. K. Yonan, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5931 (1957); S. I. Miller, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **6**, 185 (1968)
- D. R. Kelsey, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1953 (1971)
- 例えば, J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, "Organic Chemistry", Oxford Univ. Press, Oxford (2001), p 586 (野依良治ら監訳, ウォーレン有機化学(上), 東京化学同人, 2003, p 585)
- P. J. Stang, Z. Rappoport, M. Hanack, L. R. Subramanian, "Vinyl Cations," Academic Press, New York (1979)
- (a) C. A. Grob, "Dicoordinated Carbocations", eds. by Z. Rappoport, P. J. Stang, Wiley, Chichester, 1997, Chapter 1; (b) T. Kitamura, H. Taniguchi, Y. Tsuno, ref. 9 a, Chapter 7
- 二つの S_NV2 反応のうち, $S_NV\sigma$ 機構では切れる結合と生成する結合の軌道が互いに関係しており真の協奏反応といえるが, $S_NV\pi$ 機構に関与する二つの軌道は互いに直交しており, Ad_N-E 中間体の寿命が短くなって存在できなくなったためにやむなく付加と脱離が同期した (synchronous になった) ものとみなせる。協奏機構というより "同期機構" とよんだほうがいいかもしれない。このような機構は, 中間体が存在できなくなったために enforce (強制) されて起こった協奏機構という意味で強制協奏機構 (enforced concerted mechanism) とよばれている (W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 161 (1980))。
- (a) M. Fujita, Y. Sakanishi, T. Okuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8787 (2000); (b) M. Fujita, Y. Sakanishi, M. Nishii, H. Yamataka, T. Okuyama, *J. Org. Chem.*, **67**, 8130 (2002); (c) T. Okuyama, M. Fujita, *Proc. Japan Acad.*, **78** (B), 2002, 167
- T. Okuyama, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4785 (1997); T. Okuyama, Y. Ishida, M. Ochiai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 163 (1999)
- M. Ochiai, Y. Takaoka, K. Sumi, Y. Nagao, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 1382
- G. Modena, U. Tonellato, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 374
- P. Bassi, U. Tonellato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1283
- G. Capozzi, V. Lucchini, G. Modena, P. Scrimin, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 911; V. Lucchini, G. Modena, T. Zaupa, *J. Org. Chem.*, **47**, 590 (1982); V. Lucchini, G. Modena, G. Vale, G. Capozzi, *ibid.*, **46**, 4720 (1981)
- V. Lucchini, G. Modena, L. Pasquato, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 4527 (1993); R. Destro, V. Lucchini, G. Modena, L. Pasquato, *J. Org. Chem.*, **65**, 3367 (2000)
- J. J. Shiers, M. Shipman, J. F. Hayes, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6868 (2004)
- H. Yanagisawa, K. Miura, M. Kitamura, K. Narasaka, K. Ando, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 2009 (2003)
- K. Ando, M. Kitamura, K. Miura, K. Narasaka, *Org. Lett.*, **6**, 2461 (2004)
- S. Mori, K. Uchiyama, Y. Hayashi, K. Narasaka, E. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1998**, 111 and the related papers cited therein
- K. Uchiyama, M. Yoshida, Y. Hayashi, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **1998**, 607
- K. Yoshida, M. Kitamura, K. Narasaka, *Chem. Lett.*, **2002**, 144
- R. H. Summerville, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3629 (1972); *idem*, *ibid.*, **96**, 1110 (1974)
- T. C. Clarke, D. R. Kelsey, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3626 (1972); T. C. Clarke, R. G. Bergman, *ibid.*, **96**, 7934 (1974)
- M. Topolski, M. Duraisamy, J. Rachon, J. Gawronski, K. Gawronska, V. Goedken, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.*, **58**, 546 (1993)
- G. Boche, M. Marsch, A. Müller, K. Harms, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1032 (1993); G. Boche, 私信
- B. A. Shainyan, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.*, **58**, 3421 (1993)
- (a) M. Ochiai, K. Sumi, Y. Nagao, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26; (b) M. Ochiai, K. Sumi, Y. Takaoka, M. Kuni-shima, Y. Nagao, M. Shiro, E. Fujita, *Tetrahedron*, **44**, 4095 (1988); (c) M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *Chem. Comm.*, **1991**, 869; (d) M. Ochiai, M. Toyonari, T. Nagaoka, D. -W. Chen, M. Kida, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6709 (1997)
- (a) M. Ochiai, *Rev. Heteroatom Chem.*, **2**, 92 (1989); (b) M. Ochiai, "Chemistry of Hypervalent Compounds," ed. by K.-y. Akiba, Wiley-VCH (1999), Chapter 12; (c) M. Ochiai, *J. Organometal. Chem.*, **611**, 494 (2001)
- M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 7059 (1991)
- T. Okuyama, T. Takino, K. Sato, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2275 (1998)

- 33) M. Ochiai, Y. Nishi, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1863 (2005)
- 34) T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 3360 (1995)
- 35) T. Okuyama, S. Imamura, Y. Ishida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74**, 543 (2001)
- 36) M. Fujita, Y. Sakanishi, T. Okuyama, unpublished results
- 37) M. Ochiai, S. Yamamoto, K. Sato, *Chem. Commun.*, **1999**, 1363
- 38) M. Ochiai, S. Yamamoto, T. Suefuji, D. -W. Chen, *Org. Lett.*, **3**, 2753 (2001)
- 39) J. Yan, Z. -C. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5757 (1999)
- 40) T. Okuyama, M. Fujita, R. Gronheid, G. Lodder, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5125 (2000)
- 41) T. Okuyama, T. Takino, K. Sato, K. Oshima, S. Imamura, H. Yamataka, T. Asano, M. Ochiai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 243 (1998)
- 42) 求核置換反応における二次同位体効果: K.C. Westaway, "Isotopes in Organic Chemistry Vol. 7, Secondary and Solvent Isotope Effects," eds. by E. Buncl, C. C. Lee, Elsevier, Amsterdam (1987), Chapter 5
- 43) 活性化体積: A. Drljaca, C.D. Hubbard, R. van Eldlik, T. Asano, M. Basilevsky, W. J. le Noble, *Chem. Rev.*, **98**, 2167 (1998)
- 44) T. Okuyama, T. Takino, K. Sato, M. Ochiai, *Chem. Lett.*, **1997**, 955
- 45) T. Okuyama, H. Yamataka, *Can. J. Chem.*, **77**, 577 (1999)
- 46) R. D. Bach, G. J. Wolber, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1401 (1984); D. Cohen, R. Bar, S. S. Shaik, *ibid.*, **108**, 231 (1986)
- 47) M. N. Glukhovtsev, A. Pross, L. Radom, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5961 (1994)
- 48) C. K. Kim, K. H. Hyun, C. K. Kim, I. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2294 (2000)
- 49) R. D. Bach, A. G. Baboul, H. B. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5787 (2001)
- 50) V. Lucchini, G. Modena, L. Pasquato, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 2297 (1995)
- 51) Y. Yoshida, M. Komatsu, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J. Org. Chem.*, **44**, 830 (1979)
- 52) T. Yamaguchi Y. Yamamoto, Y. Fujiwara, Y. Tanimoto, *Org. Lett.*, **7**, 2739 (2005)
- 53) K. Ando, *J. Org. Chem.*, **69**, 4203 (2004)

PROFILE

奥山 格 兵庫県立大学大学院物質理学研究科・教授 工学博士

〔経歴〕 1968 年京都大学大学院工学研究科博士課程修了, 1968-99 年大阪大学基礎工学部, 1999 年より現職。2005 年兵庫県科学賞。
〔専門〕 反応有機化学, ヘテロ原子化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

会員増強運動にご協力を!!

本協会では会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいませようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています。あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお入会申込は、協会誌の毎号に綴込みの申込書、またはホームページをご利用下さい。

事務局にご一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局：社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 1-5 化学会館

TEL 03-3292-7621, FAX 03-3292-7622, HP: <http://wwwsoc.nii.ac.jp/ssocj/>