

UDC 547.77/.79.07
542.952.52

1, 3-双極成環付加反応の二, 三の問題

Some Problems in 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reactions

白石 振 作*

Shinsaku SHIRAISHI

異節環状化合物の意義とその合成法をおおまかにのべた後、そのうちの一つである 1, 3-双極成環付加反応についてニトリルオキシド、ニトリルイミン、アジドの三つの 1, 3-双極化合物をとりあげて簡単な解説を試みると同時に二, 三の問題点を指摘した。

1. はじめに

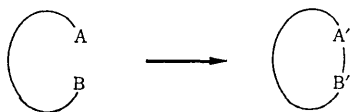
環状炭化水素類の環内炭素原子のうちの一つまたはそれ以上のものが、酸素、窒素、イオウなどの炭素以外の原子でおきえられた化合物群を総称して異節環状化合物(あるいは複素環状化合物)といいます。この種の化合物は、非常に簡単な構造のものから、複雑なものまで自然界に数多く見られ、その生理作用その他との関連のもとに薬学関係で非常に膨大な合成研究がなされてきました。最近新しい材料の開発といった観点から、異節環状化合物の合成がその高分子化合物への応用も含めて、広く各方面で研究されるようになってきました。なかでもわたくしたちに特に興味あるのは、高温においても、望ましい機械的、電気的特性を保持し得るような耐熱性高分子化合物ではないかと思われませんが、その合成研究の分野での発展には目ざましいものがあります。耐熱性高分子化合物の合成に関しては非常に数多くの総説¹⁾があり、また、本誌の昨年(9月)号にも、中島、後藤両氏により紹介されています²⁾。

その他にも、異節環状化合物の光化学的研究や、その化合物群は一般に他の物質との分子間相互作用が大きいことを利用しての異節環を有する高分子化合物の分離技術への応用など、今後への非常に大きな可能性を秘めているといえるでしょう。

2. 異節環状化合物の合成法

数多くの異節環状化合物が、いろいろな方法でつくら

分子内閉環による方法



分子間成環による方法

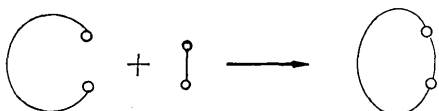


図 1

れていますが、それらを大きく分けると図 1 に示すような二つのものになると考えられます。

もちろんこのわけ方は多分に便宜的なものを含んでいるわけですが、一応分子間である反応を起して最終的に環をつくる場合でも環をつくる前の段階のものが一応原理的に取り出せる、ないしは検出することが出来るようなものは環生成前の段階で判断して前者の分類に含めることにするわけです。この両者について順次簡単な解説を試みましょう。

(1) 分子内閉環による方法

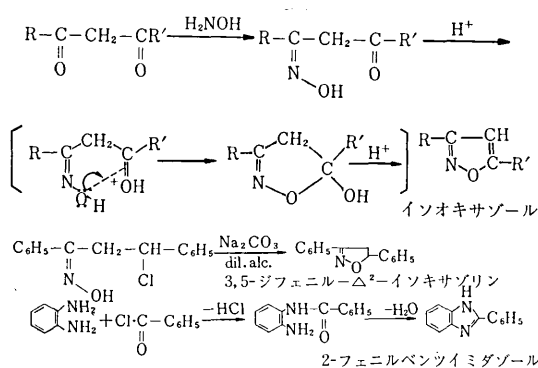
たとえば、カルボン酸 ($R-CO-OH$) とアルコール ($R'-OH$) でエステル ($R-CO-O-R'$) が出来ることはよく知られている通りですが、このことを同一分子内にカルボキシル基と水酸基を相互に反応し得る位置に有するような化合物にあてはめれば、環状のエステル(ラクトン)が出来るわけです。このように、同一の分子内に二つの相互に反応し得る官能基を相互に反応し得る位置に有する化合物から閉環する方法が分子内閉環と呼ばれるものです。

この方法による限り原理的には今まで知られているほとんど全ての有機化学反応を用いることが出来るわけですが、実際には、分子間の反応を出来るだけ少なくしたり、必要な時にのみ閉環させることが出来なければならぬという要求があったりして、官能基間の反応性や閉環反応条件を適当に選ぶ必要があるわけです。

たとえば、上にあげたラクトンの合成にしても五員環(γ -ラクトン)、六員環(δ -ラクトン)は比較的容易に合成出来ますが、それ以上の員数のラクトンを合成する為には分子間でのエステル化を防ぐための手段を十分考えなければなりません。また四員環(β -ラクトン)のカルボキシル基と水酸基からの直接合成は非常に特殊なラクトンについて一例知られているのみで、一般にこの β -ラクトン類は他の官能基間の反応か次に述べる分子間成環による他ありません。

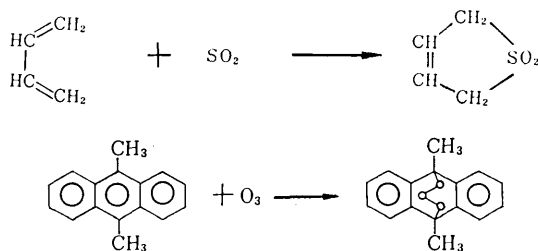
この方法による異節環状化合物の合成例を二三あげてみましょう。

* 東京大学生産技術研究所 第 4 部

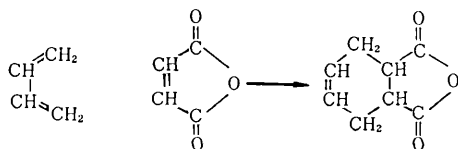


(2) 分子間成環による方法

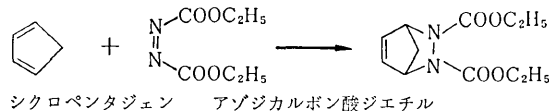
この方法は環の員数が主として六以下のものについてのみ知られているものです。環を適当な位置で二つの部分に分けて考え、その両者を同時に（又は協奏的に）結合させるわけですから一方の部分の鎖長が余り長ければ、その両末端を同時に他のものに結合させることが極めて困難であろうことは容易に推察出来ると思います。三員環、四員環、五員環、六員環はそれぞれ (1+2), (2+2), (2+3), (2+4; 3+3), のような組み合わせで合成され、(1+3) で四員環を作る反応は筆者の知る限りその例はなく、(1+4) での五員環生成例は 1,3-ブタジエンと SO₂ による反応³⁾ 位であり、又七員環の生成に至っては、9,10-ジメチルアントラセンとオゾンの反応⁴⁾ のみではないかと思われます。



異節環生成反応ではありませんが、この方法での環生成として最も良く知られているものに Diels-Alder 反応⁵⁾ があります。その種の典型的な反応は次のようなもの

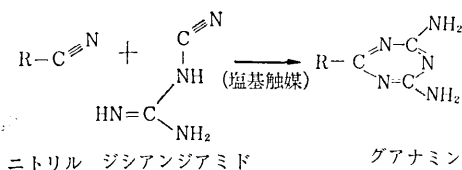


のですが、これをジエン合成として若干拡張して考えれば次のような反応も含めて考えることが出来ます。



後に節を改めて述べる (2+3) での異節五員環化合物の合成法である 1,3-双極式環付加反応も含めて、今ま

で本節で述べて来た反応は全て分子間で電子移動のみにより結合が生成するような反応であるわけです。次に示すようなニトリルとジシアンジアミドからのグアナミン生成反応のような反応は成環に際して原子の組みかえが起るといふ点で (1) の範疇に属するものとすべきでしょう。



3. 1,3-双極成環付加反応

1,3-双極成環付加反応として総称される反応群の個々の反応は比較的古くから知られていたものが多いのですが、それらを一つの概念としてとらえたのはミュンヘン大学の R. Huisgen とその共同研究者達で、彼らによってこの種の反応の一般性、有用性が認識されその後の大きな発展が持たられました⁷⁻⁹⁾。彼らの定義によれば、1,3-双極化合物 (1,3-dipoles) は a-b-c の形で書ける化合物群で a が電子六偶子を有し陽の形式電荷を持ち、c が非結合電子対を有しかつ負の形式電荷をもつようなものであり、この種の 1,3-双極化合物が d=e で表わされるような不飽和化合物 (これらを親双極化合物, dipolarophiles と呼ぶ) と付加して五員環状化合物を生成する反応を 1,3-双極成環付加反応 (1,3-dipolar cycloaddition reactions) といいます。このことを図で表わすと図 2 のように書けます。そこに主な 1,3-双極化合物のうちいくつかを一緒にかかげてあります。これらの化合物群はその例をみてもわかりますように、いわゆる通常の原子価概念からははずれている結合を有したものであり、その意味で異常原子価化合物と呼ばれるものに入

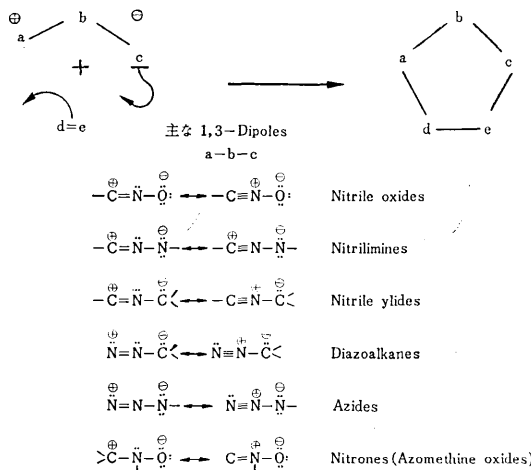


図 2

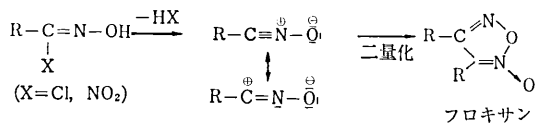
るわけですが、その異常原子価化合物が全て 1,3-双極化合物であるわけではありません。いづれにしてもこれらの化合物群は非常に不安定なものが多く、そのものを単独にとり出すことは非常に困難なものであり、ジアゾアルカンやアゾド類その他二三のものを除いてはむしろ反応中間体的なものと考えてもさしつかえないものが多いわけでありませぬ。

親双極化合物としては反応性の差を別にすれば、ほとんどあらゆる種類の不飽和結合化合物が考えられるわけで、そのうちでもオレフィン類 ($>C=C<$)、アセチレン類 ($-C\equiv C-$)、ニトリル ($-C\equiv N$) 等が代表的なものであります。

次に個々の 1,3-双極化合物をとりあげ、具体的な反応を見ながら反応の性格その他についてながめてみたいと思います。

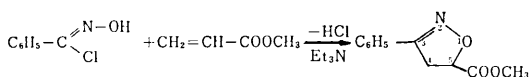
(1) ニトリルオキシド

ニトリルオキシドはその存在が非常に早くから知られていたもので、特にベンゾニトリルオキシドの反応に関してはイタリアの研究者達の膨大な研究があります。ニトリルオキシドは主としてヒドロキサム酸クロリドから誘導され、又ニトロール酸からやニトロアルカンとインシアナートとの反応からも得られます。それらは一般に



自然に二重化してフロキサソとなりますが、 $d=e$ の存在下にニトリルオキシドを作れば成環付加反応を行ないます。芳香族ニトリルオキシドは比較的安定であり、ベンゾニトリルオキシドも低温では遊離の状態で存在し¹⁰⁾、イソフタロニトリルオキシド¹¹⁾、テレフタロニトリルオキシド¹²⁾は室温でも数時間から数日は安定に存在し、2,5-位置をメチル基又はメトキシ基で置換してフロキサソ化を抑えたものは安定なニトリルオキシド¹³⁾としてとり出すことが出来ます。

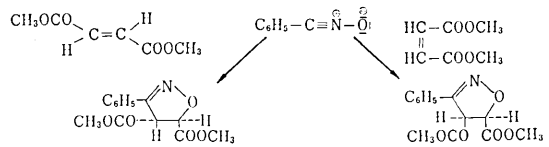
ベンゾニトリルオキシドはほとんどあらゆる種類のオレフィン類と反応してイソキサゾリンを生成することが知られており、なかでも α, β -不飽和カルボニル化合物とはほとんど定量的に反応が進行します。そして一置換



オレフィンとの反応では必ずその置換基は 5-位に残ることが知られています。このことは、両反応物の原系の極性を考えると非常に奇異に感じられます。ニトリルオキシドの炭素上の電子密度は少くとも炭素上の電子密度

よりは大きいと考えられ、またアクリル酸エステルでは α -炭素上の方が β -炭素にくらべて大きい電子密度を有していると考えられますから単純に考えればアクリル酸誘導体との反応では 4-位に置換基が出るような生成物が出来ても良さそうに思えるからです。このことをはたして 3-位と 4-位の両置換基間の立体障害だけで説明し切れるものかどうか疑問があるように思えます。

そのことはともかくとして、この反応が *cis/trans* の両異性体に対して完全に立体特異的 (stereospecific) であることが確かめられ¹⁴⁾、Diels-Alder 反応と同様に多中心反応であり、同時付加反応であり、イオンの協奏反応であるとかいわれています。



主なオレフィン類に対する比反応速度を表 1 に示します。この表からもわかりますように吸電子性置換基のついたオレフィンでは反応が早く、又ノルボルネンのごとく

表 1 ベンゾニトリルオキシドとオレフィンとの付加反応の比反応速度 (クロトン酸エチルの $k_2=1$) エーテル中 20°C¹⁴⁾

親双極化合物	k_2 (rel.)
ノルボルネン	97
フマル酸ジメチル	94
アクリル酸エチル	66
メタクリル酸メチル	23
ビニル-n-ブチルエーテル	15
スチレン	9.3
1,1-ジフェニルエチレン	3.3
シクロペンタジエン	3.7
1-ヘキセン	2.6
マレイン酸ジメチル	1.61
シクロペンテン	1.04
クロトン酸エチル	$\equiv 1.00$
trans-スチルベン	0.24
シクロヘキセン	0.055

大きい環ひずみをもつものも反応速度が極端に大きいのが特徴的です。さらに、シス体とトランス体では前者の方が遅いことがわかります。これらのことはほぼ共通して全ての 1,3-双極化合物や Diels-Alder 反応についてもいえることです。シス/トランス両異性体に対する違いは図 3 に示すように、シス体では生成物の側で二つの置換基間の反撥がより大きくなりますがトランス体では原系と生成系との間にこの種の差がないということで説明されています。1,3-双極化合物がニトロンの場その差が余り見られないのは生成する環が全て単結合で合にはつながれているために環の平面からのずれが大きく置換基間の反撥がゆるいためであると考えられます。

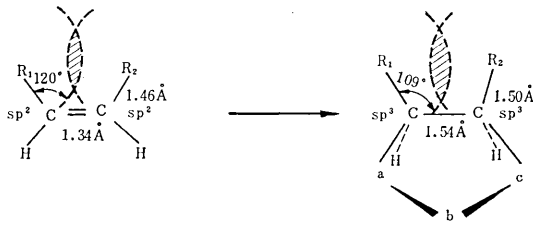


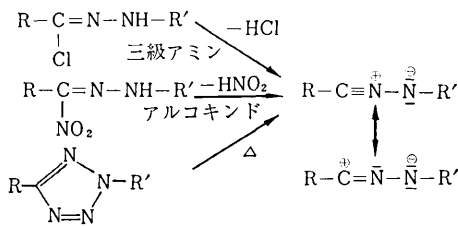
図 3

比反応速度(対マレイン酸ジメチル/対フマル酸ジメチル)^{8,9)}

1,3-双極化合物	比反応速度
ジフェニルニトリルイミン	36 (80°C)
ベンゾニトリルオキシド	58 (20°C)
ジフェニルジアゾメタン	36 (40°C)
フェニルアジド	25 (25°C)
C-フェニル-N-メチルニトロソ	2.9 (85°C)
シクロペンタジエン (Diels-Alder 反応)	119 (20°C)

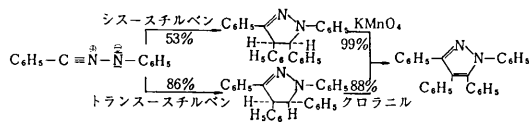
(2) ニトリルイミン

ニトリルイミンもニトリルオキシドと同様ニトリウムベタインの一種であり、ほぼ類似の方法で合成出来ます。ヒドラジドクロリドの脱塩酸や α-ニトロアルデヒドフェニルヒドラゾンの脱亜硝酸です。又、2,5-ジ置換テトラゾールの熱分解でも得られるが最も簡単な方法はヒドラジドクロリドの脱塩酸反応によるものです。特にその方法は原料の合成が容易であるのみでなく、反応を



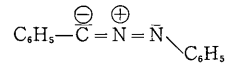
低温で行なうことが出来るという利点も有しています。ニトリルイミンは今までのところ純粋に取り出された例はなく、すべて反応は親双極化合物の存在下にニトリルイミンを生成させ付加反応を行なわせるという方法で行なわれます。

ニトリルイミンもほとんどすべてのオレフィンと付加反応をして Δ²-ピラゾリンを生成しますし、付加も立体特異的に起り、モノ置換オレフィンとの反応では置換基は 5-位に出る方向に付加することなどほぼニトリルオキシドと同様であります。第 2 表にいくつかのオレフィン類とジフェニルニトリルイミンとの反応の比反応速



度をあげます。表 1 と大きく違うところはノルボルネンとの反応速度が比較的小さいことです。ちなみに、ジフェニルニトリルイミンはノルボルネンと反応して三環の Δ²-ピラゾリンを与えその構造は exo 型であるといわれています¹⁶⁾。

ニトリルイミンの場合はニトリルオキシドの酸素の場合程ではなくとも末端の N の電子密度が非常に大きいであろうと考えられます。もちろんこの場合には下のよう



な構造の寄与も大きいことが考えられるわけですが、いづれにしてもモノ置換オレフィンとの反応で置換基がいづれの場合にも 5-位に出る方向で付加することを立体的因子のみで説明しきれぬものであろうか。C-フェニル-N-(トリクロロフェニル)ニトリルイミンとモノ及び 1,1-ジ置換エチレンの反応でも 5-置換ピラゾリンが出来ることを説明する必要があるわけです。

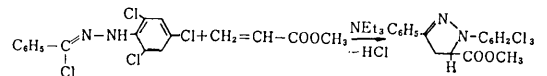
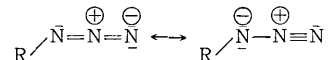


表 2 ジフェニルニトリルイミンとオレフィンとの付加反応の比反応速度 (クロトン酸エチルの k₂=1) ベンゼン中還流^{8b)}

親双極化合物	k ₂ (rel.)
フマル酸ジメチル	283
アクリル酸エチル	48.2
メタクリル酸メチル	16.6
マレイン酸ジメチル	7.94
ノルボルネン	3.12
スチレン	1.60
クロトン酸エチル	≡1.00
trans-スチルベン	0.274
シクロペンテン (20°C)	0.128
1,1-ジフェニルエチレン	0.112
cis-スチルベン	0.011
シクロヘキセン	0.011

(3) アジド

アジドは完全に純粋に単離することの出来る数少ない 1,3-双極化合物の一つであり、成環反応以外にも数々の興味ある反応をすることで知られている化合物です。このものの物性値も比較的良好に研究されていて、その電子構造も主として次の二つの限界構造の共鳴構造と考えられます。図 4 に鋤柄氏による計算結果を示します。又、



α-ニトロフェニルアジドの双極子能率は 2.90 D であるに対してフェニルアジドは 1.44 D、ニトロベンゼンのそれは 4.08 D であり、したがってアジド基の双極子の負端は置換基よりも遠い側にあるわけで、図 4 の計算結

果と考え合わせて図2に示したアジドの六偶子型の寄与は非常に小さいと考えてよいと思われます。

フェニルアジドも多くのオレフィン類と反応して五員環を生成しますが、ニトリルオキシドやニトリリミンと異なり、付加の方向性に微妙な差異があります。例え

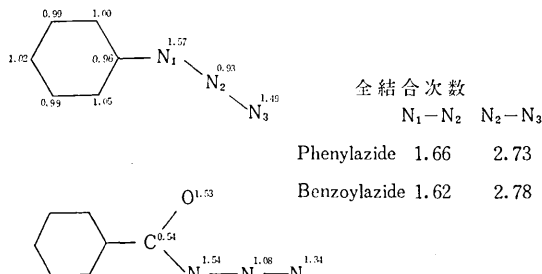
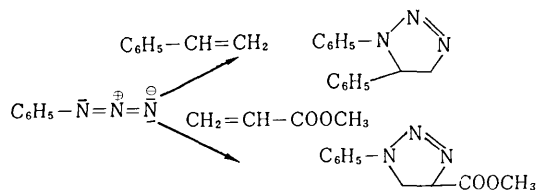


図4 フェニルアジドとベンゾイルアジドの π -電子密度及び全結合次数 (SCF-CI 法による)¹⁷⁾

ばスチレンとの反応では 1,5-ジフェニル- Δ^2 -トリアゾリンを与えますが、アクリル酸メチルとは 1-フェニル-4-カルボメトキン- Δ^2 -トリアゾリンを与え付加の方向が逆転しています。またフェニルアジドは表3に示す



ようにエナミン類に対して極端に大きな反応性を示し、その付加の方向はスチレンに対するのと同方向であります。付加の方向については、 π -電子密度の計算結果と合わせて考えて基底状態では先に示した限界構造式の右側の方がより大きな寄与をしているとすればある程度説明は出来そうですが、電子密度の非常に大きいエナミンの二重結合に対してこれだけ大きな反応性を示しながら、かつアクリル酸エステルに対する反応速度がスチレンや

表3 フェニルアジドとオレフィンとの付加反応の反応速度定数 CCl_4 中 $25^\circ\text{C}^{6b)}$

親双極化合物	$k_2 \times 10^7 (l \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1})$
1-ピロリジノシクロペンテン*	115,000
1-ピロリジノシクロヘキセン*	9,930
1-モルホリノシクロペンテン*	2,580
ノルボルネン	188
アクリル酸エチル	9.85
フマル酸ジエチル	8.36
シクロペンテン	1.86
アクリル酸メチル	0.72
ビニル-n-ブチルエーテル	0.40
スチレン	0.40
マレイン酸ジエチル	0.34
クロトン酸エチル	0.27

* ベンゼン中

ビニルエーテルに対する反応速度よりも大きいことをどう説明すべきでしょうか。

4. 終りに

異節環状化合物の重要性とその合成法を簡単に述べたあと 1,3-双極成環付加反応の概要とその問題点を三つの 1,3-双極化合物をとりあげて説明してみました。一たび一つの反応群がある概念のもとにまとめあげられるとその類似性を追求することにより大きな進歩がなされますがしばしばその概念の限界を見失ない、ある場合には誤まった方向に定着させていく場合があります。ここで述べた 1,3-双極成環付加反応もさらに数多くの蓄積を増やす一方、再び個々の反応に立ちもどってそれぞれの反応機構を考えてみる時ではないかと思われま。いまの場合にも一方の分子が他方に近づいた場合にいつれがより大きな振動をうけるのか、あるいはその両者の間にどのような相互作用が出るのかというような視点に立って考えてみるのも大切なことであろうと思います。

最後に本稿を書くにあたって非常に有益な討論を下された鋤柄博士に深く感謝致します。

(1970年1月6日受理)

文 献

- 岩倉, 化学と工業, **17**, 374(1964); 林, 日本接着協会誌, **2**, 89(1966); 依田, 化学増刊 **33**(高分子の合成II), p.333, 化学同人(1968)
- 中島, 後藤, 生産研究, **21**, 536(1969)
- H. J. Backer, J. A. Bottema, Rec. Trav. Chim., **51**, 294(1932); H. J. Backer, J. Strating, Rec. Trav. Chim., **54**, 170(1935);
- R. E. Erickson, P. S. Bailey, J. C. Davis, Tetrahedron, **18**, 389(1962)
- 総説として Org. Reactions, **4**, 1, 60; **5**, 136 など
- O. Diels, J. H. Blom, W. Koll, Ann., **443**, 242(1925); O. Diels, K. Alder, Ann., **450**, 237(1926)
- R. Huisgen, Proc. Chem. Soc., **1961**, 357
- 8a) R. Huisgen, Angew. Chem., **75**, 604(1963); 8b) R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, in "The Chemistry of Alkenes", p.806, Interscience, New York(1964)
- R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 742(1963)
- H. Wieland, Ber., **40**, 1667(1907)
- Y. Iwakura, M. Akiyama, K. Nagakubo, Bull. Chem. Soc. Japan, **37**, 767(1964)
- Y. Iwakura, S. Shiraiishi, M. Akiyama, M. Yuyana. Bull. Chem. Soc. Japan, **41**, 1648(1968)
- Ch. Grundmann, J. M. Dean, Angew. Chem., **76**, 682(1964)
- A. Quilico, G. S. D'Alcontres, P. Grünanger, Gazz. chim. ital., **80**, 479(1950); A. Quilico, P. Grünanger, ibid, **82**, 140(1952); **85**, 1449(1955)
- R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer, Tetrahedron, **17**, 3(1962)
- R. Huisgen, G. Wallbillich, E. Spindler, 未発表(文献9に記載されている)
- 鋤柄, 未発表