

$\pi$ - $\pi$  軌道相互作用による  $\pi$  面非対称化と反応面選択

岡本 謙

①

# $\pi - \pi$ 軌道相互作用による $\pi$ 面非対称化と 反応面選択

岡本 巖

目次	
序章	3
第1節：反応面選択	3
第2節：ノルボルネンにおける反応面選択性	5
第3節：シクロヘキサノンにおける反応面選択性	12
第4節：より適切な実験系	17
終節	21
第1章：反応基質の合成	24
第1節：マレイン酸誘導体の合成	24
第2節：不飽和ラク톤の合成	29
第2章： $\pi$ 面選択反応	31
第1節：Diels-Alder 反応	31
第2節：求核的 1,4-共役付加反応	44
第3章：軌道非対称化による $\pi$ 面選択	52
第1節：一般的方法	52
第2節：求核的 1,4-共役付加反応における考察	56
第3節：Diels-Alder 反応における考察	66
終節： $\pi$ 面非対称化による反応面の決定	75
第4章：分子軌道計算による反応面の予測	76
第1節：遷移状態構造の考察	76
第2節：反応経路における分子軌道の考察	87
第5章：他の理論による反応面の予測	99
第6章：結論	105
実験の部	106
参考文献	151



## 序章

## 第1節：反応面選択

オレフィンやケトンのような不飽和結合は、 $\pi$ 面を形成する。これらの $\pi$ 面はその周辺の環境が面 (plane) 非等価でない場合には等価な広がりをもつ。等価な広がりとは、その空間的な大きさは両側の面において対称的であり、またこれらは $p$ 軌道から形成されているのでその符号を表す位相は両側で反対称である。等価な $\pi$ 面として、Figure 1 にはエチレンの $\pi$ 軌道と $\pi^*$ 軌道およびアセトンの $\pi$ 軌道と $\pi^*$ 軌道を示した。

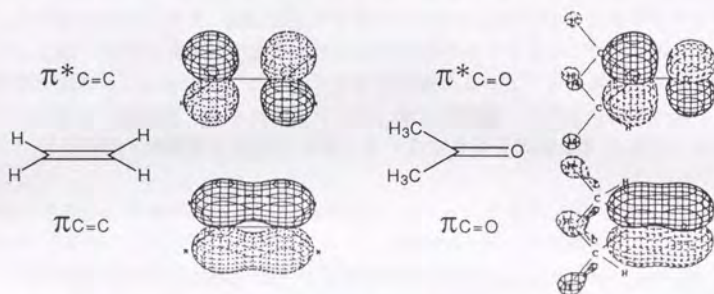


Figure 1: オレフィン・ケトンの $\pi$ 軌道と $\pi^*$ 軌道

これらの $\pi$ 軌道あるいは $\pi^*$ 軌道に対する反応において、試薬がどちらの面を優先的に攻撃するかということが反応面の選択、即ち $\pi$ 面選択である。エチレンやアセトンのように等価な $\pi$ 面をもつものにおいては、試薬の攻撃も当然等価なものとなり、 $\pi$ 面選択性は現れない。ところがこれら $\pi$ 軌道周辺の環境が両側で非等価となっているときには、試薬の攻撃に偏りが生じ、 $\pi$ 面選択性が現れることがある。

$\pi$ 面周辺の立体環境が異なる場合には試薬は立体反発を避け、より立体障害の少ない面から攻撃し、選択性は当然現れるものと考えられる。イソプロピル基のような大きなアルキル基が片側にある I では、その反対側からの攻撃が優先されることは予測も容易であり、また事実反応生成物の比が速度論的に決定されている場合にはその通り *anti* 付加物が優先して得られる (Figure 2)。<sup>1)</sup>

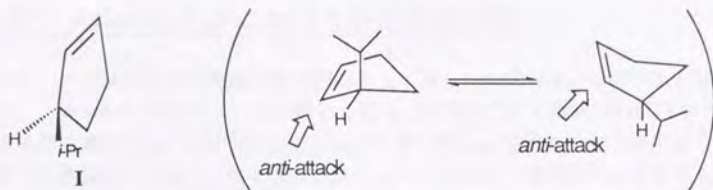


Figure 2: 立体効果による反応面選択

今日、多くの立体選択的反応・不斉反応が立体効果またはキレーションによる配座固定をもとに設計されている。これはおそらく立体効果・キレーションモデルにおいては、反応面の予測が容易であり、反応を設計するにあたって指針となり得るからであろう。

しかし $\pi$ 面の環境を両側で変えるものは立体効果のみではなく、他の要因によって $\pi$ 面選択性が現れることがある。このような立体効果によらない $\pi$ 面選択性の研究は、次節以降に示すように数多くなされてきている。多くの理論・モデルが提案されているが、それらには正確性と明解性とを合わせ持つようなものはそれほど多くはないのが現状である。

David Ginsburg が secondary orbital interaction についての総説を書くにあたり、Roald Hoffmann に書簡を宛てたそうである。そして Hoffmann はその返事に

“Isn’t that how one could think of substituents affecting a reaction in general?”

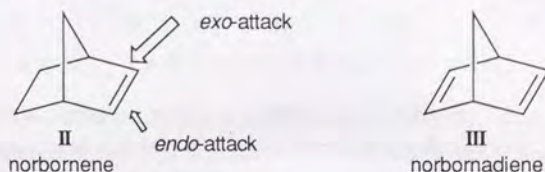
Since I write many papers, I see too many cases...”

と述べているが、2) 多くの反応の化学的選択性や位置選択性の制御や予測が比較的容易になってきた今日、反応面の選択性を決定している要因が何であるのか、またどのような機構でどの程度の効果を及ぼすことができるのか、ということを解明するのは必要なことである。

次節以降でこれまで発展してきたいわゆる立体効果以外のものによる反応面決定の理論・モデルと、本研究における $\pi$ 面選択に対する視点を述べる。

## 第2節：ノルボルネンにおける反応面選択性

オレフィンにおける反応面選択性の問題としては、ノルボルネンの例がよく研究されてきた。ノルボルネン **II** は、これに対する様々な求電子反応・環状付加反応がその *exo* 側で優先的に進行することが知られている。<sup>3-10)</sup> この *exo* 付加優先性の説明については大変多くの議論が呼び起こされてきた。主としていわゆる立体反発にとどまらない構造的な要因にその起源を求めたものが多いが、オレフィンの反応における数々の反応面選択の理論を生み出す結果となった。以下、時としてノルボルネンから離れるが、理論的な展開を中心に、選択性の起源についての説明を簡単に追ってみたい。

Figure 3: ノルボルネンにおける *exo* 攻撃

Brown らはこの *exo* 攻撃は立体効果によるものだと考えた。これは、*exo* 側にあるメチレン基が *endo* 側にあるエチレン基よりも小さく、立体的に有利であるということである。しかしノルボルナジエン **III** は同じく *exo* 付加が優先するのであるが、その選択性はノルボルネンに比べて低下する<sup>11)</sup>ことから、そのような単純な立体効果によって *exo* 付加が優先しているのではないことがわかる。

Schleyer によって指摘された構造の歪みの問題<sup>12)</sup> は、その後 Houk らによって展開された骨格歪みモデルに先駆けて取り上げられたものである。付加反応によって生じるオレフィンの C-H 結合の回転方向と、その C-H 結合と橋頭位の C-H 結合との重なりによる歪みに着目した。*endo* 付加ではこの結合は重なりが増す方向に動くが、*exo* 付加においては歪みが解放される方向に動くことになる (Figure 4)。これによって *exo* 付加が優先されるということである。

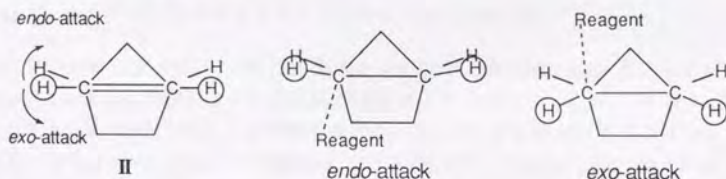


Figure 4: ノルボルネンへの付加反応における構造的歪み



オレフィン炭素の平面性についての考察も行われた。ノルボルネンのオレフィン部分は面対称なビシクロ[2.2.2]オクテン **IV** と異なり平面ではなく、分子の歪み、即ちピラミッド化が生じており、その方向は C-H 結合が *endo* 側に傾いていることが Houk ら<sup>13)</sup> および Wipff ら<sup>14, 15)</sup> によって計算で示された。また Gleiter らによっても<sup>16, 17)</sup> この考察は行われており、これによって *exo* 付加が優先していると考えられた。

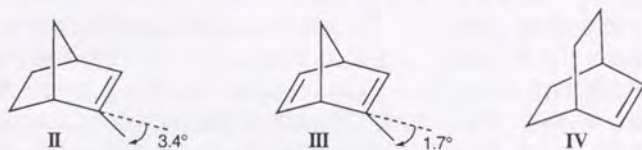


Figure 5: ノルボルネン・ノルボルナジエンにおけるピラミッド化

構造の骨格歪みの問題はこのピラミッド化のみにとどまらず、Houk らは求電子反応の遷移状態構造における結合の重なりについての考察を行っている。<sup>18, 19)</sup> これは Schleyer と共通するものであるが、Houk らは分子動力学計算を行い、遷移状態構造の最適化を行った。そして、オレフィンの C-H 結合のみではなく、新たに生成する結合が *exo* 付加のほうが *endo* 付加よりもより staggered な状態であるため (Figure 4)、*exo* 付加が優先するということを述べている。

この分子構造の歪みの問題は、後にイソジシクロペンタジエンにおける Diels-Alder 反応での bottom 選択性の考察で重要となることであった。

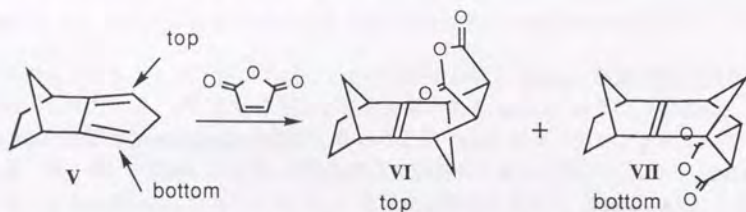


Figure 6: イソジシクロペンタジエンにおける Diels-Alder 反応

イソジシクロペンタジエン **V** は、無水マレイン酸との Diels-Alder 反応において当初 Alder らにより top 攻撃による付加反応が優先するといわれていたが、<sup>20)</sup> 後に Paquette らにより bottom 優先であることが明らかとなった。<sup>21)</sup> その後様々なジエノファイルおよびイソジシクロペンタジエン類縁体における反応<sup>22-27)</sup> が検討されたが、**V** における Diels-Alder 反応は bottom 付加優先で進行し、ノルボルネンの *exo* 面優先性とは骨格構造的には反対の方向であり、この反応面選択性は大変興味深いものである。Paquette と

Gleiter らによる軌道の tilting 効果も提出されたが、<sup>23-26)</sup>このような被占軌道同士の不安定化相互作用では反応面選択性を制御するのは困難であることも指摘されている。<sup>28)</sup>Houk らはこの系に対して、骨格の歪みに関する見解を示し、これが反応面の選択性を説明し得ることを示した。

Houk らはまずブタジエンとエチレンの Diels-Alder 反応での遷移状態構造において、その構造の変形についての考察を行っている。<sup>29)</sup>STO-3G 基底を用いた *ab initio* 計算によると、その遷移状態構造は Figure 7 の様になっている。即ち、結合を形成する C<sub>1</sub>(C<sub>4</sub>) および C<sub>6</sub>(C<sub>5</sub>) 原子がピラミッド化しているが、重要なことは C<sub>1</sub> は C<sub>6</sub> との結合生成のため内側に傾いていることである (inward rotation)。そして、この遷移状態は比較的初期段階にあるために C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>(C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub>) 間の二重結合性が保たれており、C<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>) の *p* 軌道は内側に回転し (inward rotation)、それにより C<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>) での C-H 結合はエチレン側に傾いてきている (out-of-plane bending)。

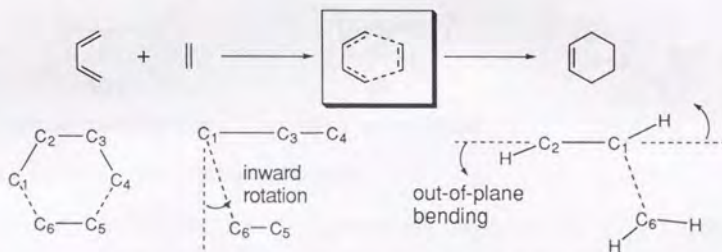


Figure 7: ブタジエンとエチレンの Diels-Alder 反応における構造の折れ曲がり

これらのことをもとにイソジシクロペンタジエンにおける bottom 面選択性は以下のよう説明されている。<sup>30)</sup>半経験的分子軌道計算である MNDO および MINDO/3 では Diels-Alder 反応は Synchronous に進行しないことが Dewar により見いだされていたため (後述: 第4章)、Houk らは Cs 対称を構造に強制的に導入することにより MNDO 計算における Synchronous な反応を再現し、遷移状態構造を求めた (Figure 8)。しかし、ここにおいては top/bottom のエネルギー差はなく、また out-of-plane bending についてもその方向はよく表現されているが、角度の top/bottom での大小は正しくないと考えられる結果である。これは MNDO 計算が torsional 効果を低評価し過ぎているためであると考えられる。



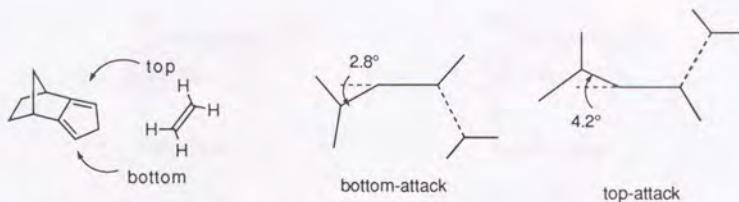
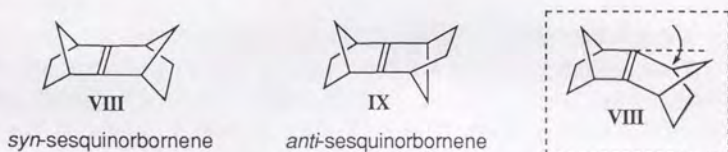


Figure 8: MNDO 計算による遷移状態構造

現に、MNDO 計算は *syn*-および *anti*-sesquinorbornene (VIII, IX) のエネルギー差や *syn*-sesquinorbornene のオレフィン炭素での折れ曲がり (Figure 9) については実験値で得られている値<sup>27,31)</sup>をうまく表現できない。

Figure 9: *syn*-および *anti*-sesquinorbornene

一方 MM2 力場計算ではこれらの sesquinorbornene の構造やエネルギーをよく表現できるので、<sup>19)</sup>この MM2 力場計算を用いて構造のねじれ歪み効果の考察を行った。

MNDO 計算で得られた遷移状態構造をもとに、反応に関与している炭素骨格を固定し、MM2 力場計算を行うと (Figure 10)、top/bottom 付加における適切なエネルギー関係が求められた。

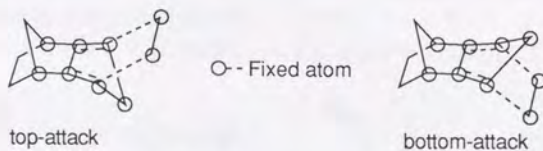


Figure 10: MM2 計算による遷移状態構造

次に、bottom 付加選択性の原因を調べるためにこれらの構造からエチレン部分を取り去り、残りの部分について MM2 計算を行うと (Figure 11)、bottom 付加における基質構造の方が top 付加におけるものよりも安定であることがわかった。これはノルボルネン部分の橋頭位周辺の結合と C<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>)周辺の結合とが bottom 付加の方がより重なるの少ない構造をとっていることが原因と考えられる。

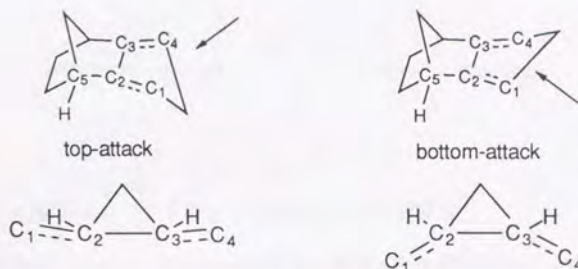


Figure 11: 遷移状態構造におけるねじれ歪み効果

これらのことから、遷移状態構造におけるねじれ歪み効果が面選択性の決定要因となっていると結論している。

以上のように、骨格構造におけるねじれ歪み効果は、これらの面非対称なビシクロ化合物における面選択性を説明するものとして提出され、そして支持されている。これらは構造に選択性の起源を求める理論と言えよう。

ノルボルネンの *exo* 付加優先性に戻るが、これまで述べてきたような分子骨格の要請によるものではなく、オレフィンの  $\pi$  軌道が両側の面で非対称化しているという考え方もまた重要である。最も注目されてきたのは、福井の軌道混合則による考え方である。

福井らは、ノルボルネンの  $\pi$  軌道である HOMO は、*exo* 面で *endo* 面よりも大きく広がっていることを示し、軌道混合則に基づいて炭素の  $\sigma$  軌道を混合して考えることにより、この  $\pi$  軌道の非対称化を予測できることを示している。<sup>32, 33)</sup> この軌道混合則は、周辺に存在する軌道を介して同じ原子に属する他の軌道が混合されるという意味において、二次の軌道相互作用と呼ばれることもある。ノルボルネンの場合にはメタノ基の C-C  $\sigma$  軌道および C-H  $\sigma$  軌道を介してオレフィン部分の C-C  $\sigma$  軌道が混合されることにより、反応中心の  $\pi$  軌道自体の広がりが面に非対称になると考える (Figure 12)。 $\sigma^*$  軌道の混合を考えてもやはり *exo* 側がより大きくなるという点は同じである。<sup>34)</sup>

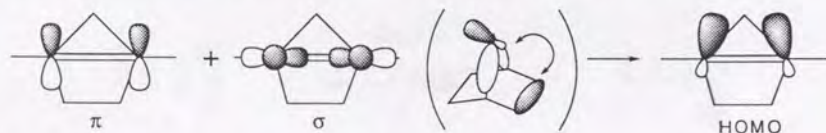


Figure 12: 軌道混合則によるノルボルネンの HOMO の変形

この二次の相互作用を考える軌道混合則によるフロンティア軌道の非対称化は、Diels-Alder 反応における反応面選択性の問題として議論されてきた 5-置換シクロペンタジエンの系にも適用された。

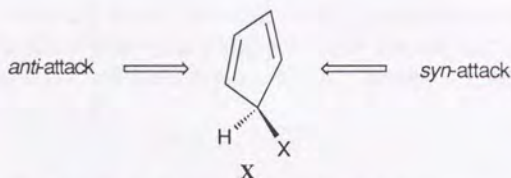


Figure 13: 5-置換シクロペンタジエンにおける反応面選択性

5-位に置換基を導入したシクロペンタジエン **X** は、その置換基によって様々な反応面の選択性を示すことが知られている。<sup>28, 35)</sup> アルキルやトリアルキルシリル基等ではジエノファイルはこの立体反発を避け、*anti*付加優先で進行する。<sup>36-41)</sup> 一方で水酸基・アルコキシ基・アセトアミド基・フルオロ基を5-位にもつものは *syn*付加が優先して起こる。<sup>42-46)</sup> そして、チオール・スルフィド・スルフォキサイド・スルホン・臭素・ヨウ素が置換基となると今度は *anti*付加が優先するようになる。<sup>45, 47, 48)</sup> これらは立体のような単純な原因ではないことは明らかであるが、この相反する選択性に対して、軌道混合則による解析では、シクロペンタジエンの HOMO と 5-位の置換基の非結合性軌道とのエネルギー関係によって決まると考える。<sup>49, 50)</sup> 即ち、二次的に混合される  $\sigma$  軌道は 5-位の置換基の  $n$  軌道との位相関係は逆位相である。 $n$  軌道と  $\pi$  軌道との位相関係は、それらのエネルギーがどちらが高いかによって決まる。このため、ローンベアのエネルギーが高くなる硫黄原子等では酸素原子の場合とは選択性が反対になると説明できる (Figure 14)。

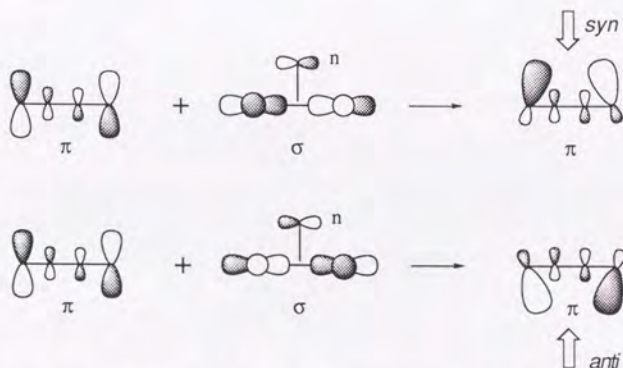


Figure 14: 軌道混合則による 5-置換シクロペンタジエンにおける選択性の予測

以上ここで紹介した反応面選択性に関する理論は、ノルボルネンの *exo*付加選択性の



説明に端を発していると思われるものの一部である。ノルボルネンは反応中心であるオレフィンから立体的にやや遠い位置で固定された分子骨格のためにこのような興味深い選択性の傾向を示していると考えられる。そしてここで発生した理論は他の多くの系への適用が試みられている。

### 第3節：シクロヘキサノンにおける反応面選択性

ケトン $\pi$ 面に対する反応の面選択性の問題は、シクロヘキサノンにおける求核反応、特に還元反応について数多くの研究がなされてきた。先のオレフィンに対する反応が $\pi$ 軌道への反応であるのに対し、これらは $\pi^*$ 軌道への反応であると考えることができる。そしてこの系においては、現在でも注目されているものとして、遷移状態における立体電子効果を取り上げたものが発展してきた。ここではそれらを中心に取り上げる。

シクロヘキサノンは4位にアルキル基を導入することにより、ケトン周辺に立体効果を及ぼすことなく6員環構造を固定することができる(XI)。この環状ケトンに対して水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化リチウムアルミニウムによる還元反応を行うと、試薬のaxial方向からの攻撃が優先しておこる(Figure 15)。シクロヘキサノンの立体環境はケトンに関して非等価であるが、明らかに立体反発的にはaxial方向の攻撃が不利である。そのため、当初この選択性は生成物XII(equatorialアルコール)がもう一方のaxialアルコールよりも安定であることによるものと考えられていた。<sup>51)</sup>しかしこれらハイドライド試薬による還元反応は、生成物の安定性による支配ではないことが判明し、<sup>52)</sup>それ以来様々な選択性の理論が提出されることとなった。<sup>53-55)</sup>

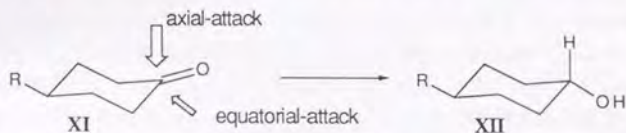


Figure 15: シクロヘキサノンに対する axial 付加優先性

立体反発に基づく理論、<sup>56)</sup>ケトンの $\pi^*$ 軌道が非対称となっていることの考察も提案されたが、<sup>57-59)</sup>この系において盛んに取り上げられるのは、Felkin、Anh、Cieplak のモデルである。Felkin と Anh のモデルは遷移状態での最安定コンフォマーとして支持するものがほぼ同一であるために Felkin-Anh モデルとして取り上げられるが、着目している相互作用はいわば別のもので、選択性の起源を安定化相互作用としていて今日まで用いられているのは Anh のモデルである。

Felkin は axial 攻撃、equatorial 攻撃それぞれにおいて遷移状態付近の構造を考え、6員環骨格を有するこの基質における、試薬攻撃により生成する結合と axial 水素との重なりによる歪みを考えた。<sup>60)</sup>これが直鎖状基質の系において Cram 則<sup>61)</sup>との比較がよくなされる Felkin モデルである。<sup>62)</sup>

Anh のモデルと Cieplak のモデルは、遷移状態のエネルギーが $\sigma$ 軌道と $\sigma^*$ 軌道との超共役によって安定化する相互作用を考えている。一般的に電子が占めている被占軌道が空軌道と相互作用すると、その電子の入っている軌道のエネルギーは低下する。これに

よって系全体のエネルギーが低下し、安定化することが考えられる。Anh のモデルは、生成する結合の  $\sigma^*$  軌道が、隣の炭素における  $\sigma^*$  軌道と相互作用することにより、遷移状態のエネルギーを安定化する作用を考える。<sup>63)</sup> これをシクロヘキサノンの系に適用すると、<sup>64)</sup> axial 攻撃における  $C_2, C_6$  の C-H 結合は equatorial 攻撃における  $C_2-C_3 (C_5-C_6)$  の C-C 結合よりもより staggered な位置にあり、その  $\sigma^*$  軌道はより eclipsed となるため、この相互作用がより有効である (Figure 16)。

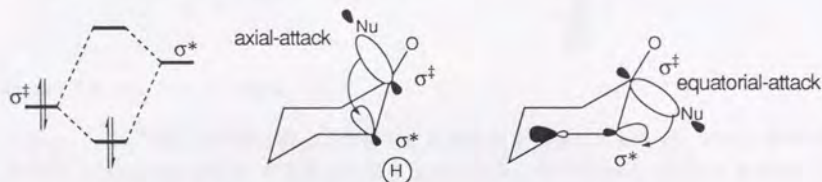


Figure 16: Anh の遷移状態安定化モデル

これに対し、Cieplak モデルでは、超共役安定化相互作用による遷移状態の安定化を考えるという点においては共通であるが、その軌道の組み合わせは逆である。<sup>65, 66)</sup> つまり、隣接の C-H もしくは C-C 結合の  $\sigma$  軌道の電子が、生成してくる  $\sigma^*$  結合の  $\sigma^*$  軌道に非局在化することによる安定化を考える (Figure 17)。Epitots らによると、電子供与能力の高いのは、C-C 結合よりも C-H 結合の方であり、<sup>67)</sup> これによって axial 攻撃における安定化作用の方がより強い作用であることを axial 付加優先性の起源として考えている。Cieplak モデルが axial 付加を支持する根拠はこの C-H  $\sigma$  軌道の電子供与能力ただ 1 点であり、これがこのモデルの弱点として認識される。また、電子を受け入れる側が結合の生成を促進しない  $\sigma^*$  軌道であることも問題であると考えられる。

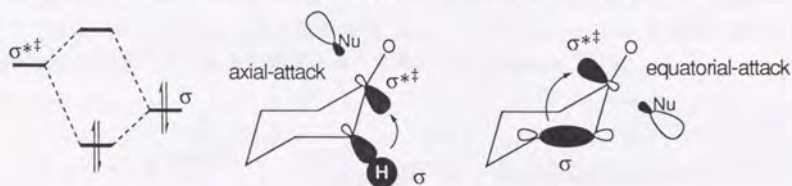


Figure 17: Cieplak の遷移状態安定化モデル

これらの Anh モデルおよび Cieplak モデルは、シクロヘキサノンに対する求核攻撃にとどまらず、いまや反応面の選択性を説明するモデルとして広く用いられている。そこで着目されているのは、上述の遷移状態の超共役相互作用による安定化機構である (Figure 18)。環状の基質に対する反応においては、これら 2 つのモデルはしばしば



反対の選択性を支持し、その適用が時として難しい場合がある。

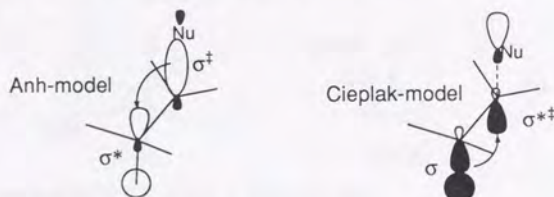


Figure 18: Anh および Cieplak モデル

Houk らは、Anh の考察と同じく骨格の歪みの差異を重視しているが、同時に静電相互作用 (electrostatic effect) の重要性を取り上げている。<sup>68, 69</sup> *trans*-decalone **XIII** に対する還元反応を行うと axial 方向が優先される。これはシクロヘキサノンと同様であるが、4-位に置換基を持つものについては axial 置換基をもつ **XIV** の方が equatorial 置換基を持つ **XV** の場合よりも axial 付加優先性が增大されている (Figure 19)。

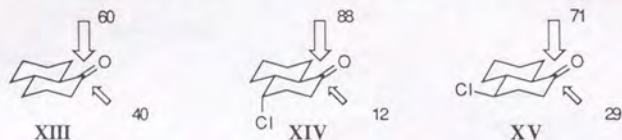


Figure 19: *trans*-decalone に対する還元反応

無置換の **XIII** においても axial 付加が優先することから、骨格のねじれ歪み効果があることがわかるが、ハロゲン等の置換基によりこの選択性が增大されるのは、攻撃するハイドライド ( $\delta^-$ ) と axial にある置換基 X ( $\delta^-$ ) との間の electrostatic な反発作用により equatorial 付加が不利になるためであると考えている (Figure 20)。

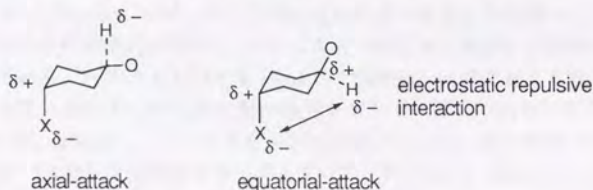


Figure 20: electrostatic 相互作用

また Houk はこの electrostatic 相互作用が有利にあるいは反発的に働き、面選択性を決

定していると考えられる他の報告例についても言及しており (Figure 21, XVI, XVII,<sup>70)</sup> XVIII,<sup>71)</sup> XIX<sup>72)</sup>)、その重要性を指摘している。<sup>68, 73)</sup>

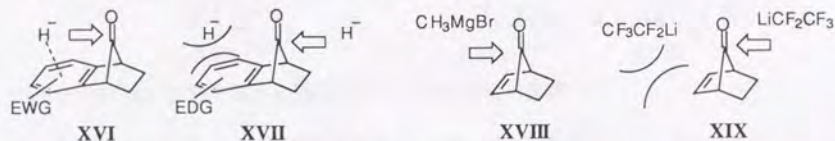


Figure 21: electrostatic 相互作用による反応面の選択

この electrostatic 相互作用は求核反応のみならず、求電子反応、その他の環状付加反応においても反応面の予測に適用されている。Hehre らは、Diels-Alder 反応における反応面の選択性において electrostatic な効果を考え、ジエンは求核性のより高い面から、ジエノファイルは求電子性のより高い面から優先的に反応すると考え (Figure 22)、これによってシクロペンタジエン XX の反応面などは決定され得るとしている。<sup>74, 75)</sup>

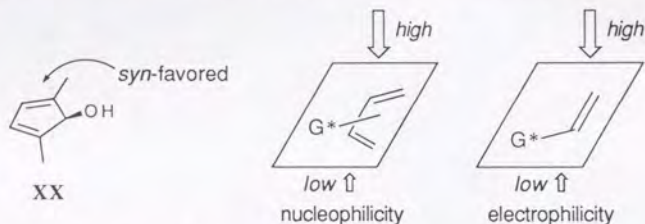


Figure 22: Diels-Alder 反応における electrostatic 効果

しかし electrostatic 相互作用も常に明解な面選択性の予測を与えるという訳ではなく、時として複雑な考察を必要とする。ベンゾノルボルネン骨格を有するオレフィン XXI は、mCPBA によるエポキシ化反応では *anti* 付加が、カルペンとの反応では *syn* 付加が優先して進行する。Paquette らは、この差異は反応試薬の求電子力の違いによって、反応中心における相互作用様式が異なり、それによって反応面を決定する作用も異なってくると説明している。<sup>76-78)</sup> これに対する Houk らの説明は、過酸におけるローンペア等の弱い求電子試薬に存在する静電的に負の部分がベンゼン環と不利な相互作用をするため (Figure 23, XXIII)、そのような反発が問題にならない強い求電子試薬の選択性 (Figure 23, XXII) と反対になると考えている。<sup>79)</sup> これは Hehre らが指摘している “transvestial” な試薬<sup>80)</sup> という考え方に通ずるものである。

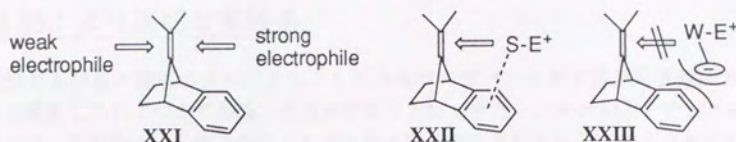


Figure 23: 強い求電子試薬と弱い試薬との反応特性の差異

以上シクロヘキサノンの求核的還元反応に端を発する理論のうち、今日他の多くの反応系に適用されているいくつかのものをここで紹介した。



## 第4節：より適切な実験系

前節および前々節にてノルボルネンとシクロヘキサノンに対する反応面選択性とそこから派生したいくつかの理論・モデルを取り上げてきた。ノルボルネンやシクロヘキサノンは、基本的には立体効果によらずに反応面が決定されていると考えられているが、どちらの場合にも立体的に等価ではなく、また骨格構造の非等価性により、両側での反応経路における構造の歪みも大きく違うものである。これらの混在する多くの非等価要素によってこれまで多くの理論・モデルが発展してきたのであるが、しかし今日において問題として取り上げるべきものは、このような多くの効果の寄与が同時に考えられる系ではない。両側の面における非等価性をもっと少なくし、特定の相互作用の反応面選択性に対する寄与を考察できるような反応系が必要である。ある相互作用の効果を考察するためには、適切な反応系を選ばなくては、その効果の正しい評価ができないと考えられる。優れた理論は、優れた実験系の上に建てられるものである。

近年、 $\pi$ 面選択反応の反応系として、立体効果や構造の歪み効果をなくしたと考えられるより適切な実験系が報告されている。

le Noble らは、アダマンタン骨格を有するオレフィン XXIV に対する求電子反応は、遠く離れた5位に導入したフルオロ基によって選択性が現れ、フルオロ基と同じ側である *syn* 方向の付加が優先することを見いだしている (Figure 24)。<sup>81)</sup> そして環状付加反応をはじめとする数多くの反応において、このアダマンタン骨格を有する基質は共通して電子吸引性置換基による *syn* 付加優先性を示している。<sup>82-89)</sup> 骨格内部に大きな正電荷をもつと思われるアザアダマンタン誘導体 XXV, XXVI での反応では *syn* 付加優先性の比はより大きなものとなっている。<sup>90)</sup>

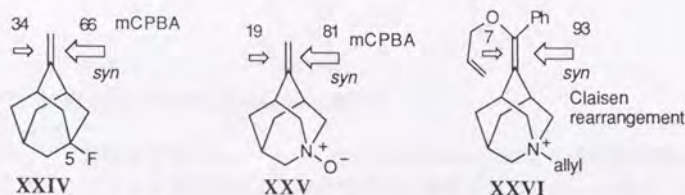


Figure 24: 5-置換アダマンタン誘導体における $\pi$ 面選択性

これらのアダマンタン誘導体における $\pi$ 面選択性は、置換基は立体効果等を及ぼしているとは考えにくく、他の要因で決定されていると考えられる。求電子、求核等反応の種類に関わらず、反応における試薬の攻撃は *syn* 方向からの付加が優先する。これは、より電子豊富な C-C 結合の反対側からの攻撃が優先していると言い換えることが可能で、そのため Cieplak モデルの適用が妥当であると le Noble は説明している (Figure 25)。アザアダマンタン誘導体においては、窒素原子のアダマンタン骨格への直接の導入によ

り骨格に歪みを生じることも指摘されており、<sup>91)</sup> 立体電子的な効果のみであるとは言い切れない点もある。

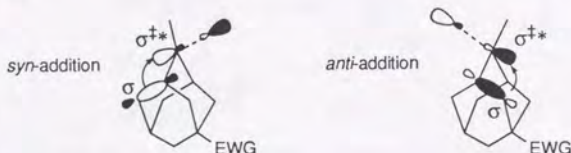


Figure 25: Cieplak モデルによる  $\pi$  面選択性の説明

一方で le Noble らは、Cieplak モデルの適用に限界があることも言及している。5-フルオロ基をもつケトン **XXVII** に対する還元反応はやはり *syn* 方向の付加が優先するが、水素を1つだけ残して全てフルオロ基に置換したケトン **XXVIII** は同様の還元反応に対してアンチ優先性を示す (Figure 26)。<sup>92)</sup> これは明らかに Cieplak モデルで予測される方向とは反対の選択性である。ほとんどの水素をフッ素に置換したようなアルキル化合物 **XXVIII** ではその  $\sigma$  結合の軌道のエネルギーは大きく低下していることが考えられ、そのため  $\sigma^*$  軌道のエネルギーが下がり、Anh のモデルの相互作用が重要となってくるのが考えられる。これにより、*anti* 付加が優先していると le Noble は説明している。

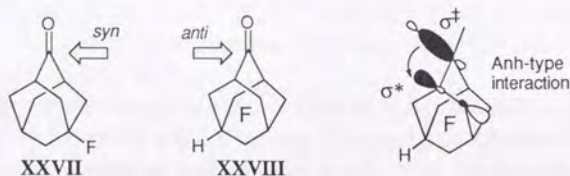
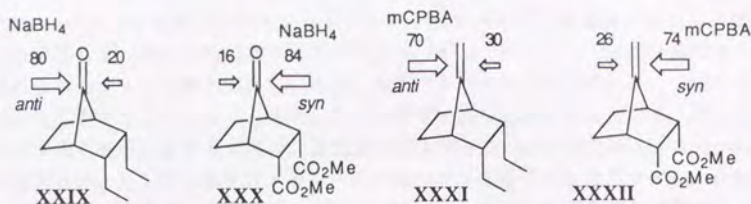


Figure 26: Cieplak 的な選択性と Anh 的な選択性

ノルボルナン骨格を有するオレフィン・ケトン Mehta らによる研究例が報告されている。<sup>93-96)</sup> ここでも立体的および骨格構造的に影響を及ぼさないと考えられる *exo* の位置に置換基を導入し反応面の選択性を検討したところ、ケトンに対する求核反応<sup>93)</sup> オレフィンに対する求電子反応<sup>94)</sup> ともに同様の選択性の傾向を示している。つまり、電子吸引性基によって *syn* 付加が優先し、供与性基によっては *anti* 付加が優先した (Figure 27)。



Figure 27: 7-norbornanone および 7-methylenenorbornane における  $\pi$  面選択性

この場合にも  $\alpha, \beta$  位にあたる C-C 結合の電子豊富性と選択性の傾向は常に *anti* の位置にあり、Cieplak モデルにより選択性は説明可能であるとしている (Figure 28)。

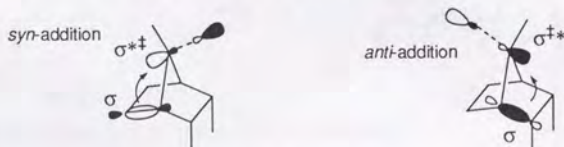


Figure 28: Cieplak モデルによる選択性の説明

ケトン XXX の選択性などは electrostatic 効果によって決定されていると Houk ら<sup>68)</sup> は指摘しているが、Mehta らは 7-イソプロピリデン基をもつオレフィンに対する反応の報告をした際に、その系においては electrostatic 効果によって選択性が現れているのではないとの見解を表している。<sup>96)</sup>

Mehta らは更にビシクロ[2.2.2]オクタン XXXIII における反応についても同様の報告をしている。<sup>97)</sup> この骨格に関しては Jones らがオレフィン XXXIV に対する反応を行っており、やはりその選択性は同様のものであった。<sup>98)</sup> また当薬化学教室の大和田・内山・辻らによる様々な電子吸引性および電子供与性置換基をもつオレフィン XXXV に関する研究においては、フロンティア軌道の考察から  $\pi$  面選択性を予測できるという報告がなされている。<sup>99)</sup>

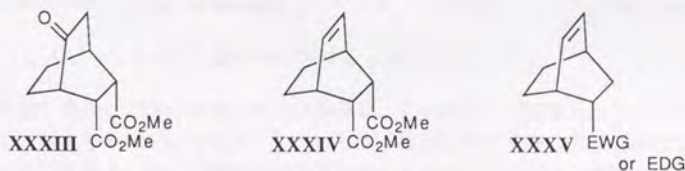


Figure 29: ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する反応系



Halterman によって報告されているジアリルシクロペンタン誘導体における  $\pi$  面選択性の反応系もまた優れた実験系である (Figure 30)。<sup>100, 101</sup> これは5員環の1つの炭素に2つのフェニル基を導入し、片方は置換ベンゼンとしている。ここでは立体効果は大きな影響をもっていないと考えられ、立体電子的な効果を考えている。ニトロ基などの電子吸引性置換基をもつ場合、還元反応および Diels-Alder 反応は *syn* 方向からの反応が優先され、メトキシ基やジメチルアミノ基のような電子供与性基では *anti* 付加が優先する。ここでもまた、遷移状態の Cieplak 型の安定化相互作用を考えて選択性を説明している。

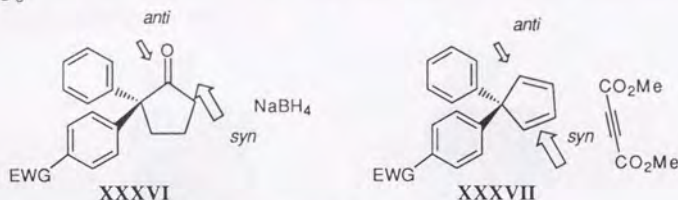


Figure 30: diarylcyclopentane 誘導体における  $\pi$  面選択性

当研究室の大和田によって報告されているスピロ化合物であるケトン XXXVIII, オレフィン XXXIX は、立体効果によらない  $\pi$  面非対称化モデルである。ここにおける  $\pi$  面選択性は Halterman の場合とは非常に異なり、電子求引性基と供与性基とのどちらにおいても、求核的還元反応および求電子反応は *syn* 付加優先性を示している (Figure 31)。<sup>102</sup> この系においては  $\pi$ - $\pi$  軌道相互作用が有効に現れるようデザインされているのであるが、これが立体電子的効果を凌ぐものである可能性を示している。

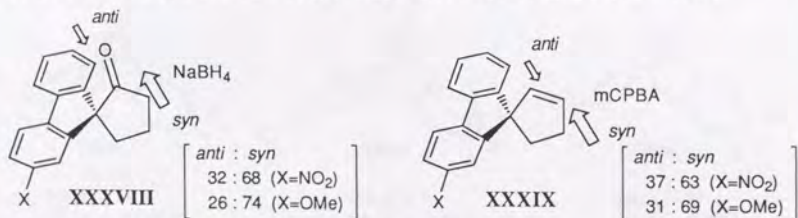


Figure 31: スピロフルオレン誘導体における  $\pi$  面選択性

以上本説で紹介した反応面選択性の実験系は、立体効果から解放された別の要因によっていると考えられるものである。しかしその  $\pi$  面選択性の予測は未だ容易であるとは言い難いものである。また、選択性の要因と言われる相互作用がなぜ問題となるのか、その必然性を示してある例は大変少ない。このような点を鑑みた理論の構築が必要であると考えられる。

## 終節

以上前節までの事項を考えると、 $\pi$ 面選択性を説明する理論は、その容易なる予測性および相互作用の必然性を示すものであることが重要であると考えられる。これらを満たす系として、 $\pi$ - $\pi$ 軌道相互作用による $\pi$ 面非対称化モデルが適当であると考えた。ここにおいては、オレフィンなどの $\pi$ 面が周辺の位相環境の差異によって非対称化することを予測でき (Figure 32)、それによって $\pi$ 面選択性が現れることがあるのではないかと考えられる。またそのフロンティア軌道を取り上げることにより注目する軌道の必然性というのは満たすことができる。

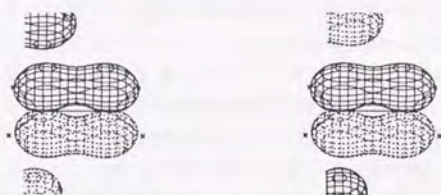


Figure 32: 位相環境に差異による $\pi$ 面の非対称化

そこで、 $\pi$ 面選択反応の基質として、ジベンゾビスクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格を有するマレイン酸誘導体 **1** および、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ラクトンであるフラノン誘導体 **2**、ジヒドロピラノン誘導体 **3** をデザインした (Figure 33)。<sup>103, 104)</sup>

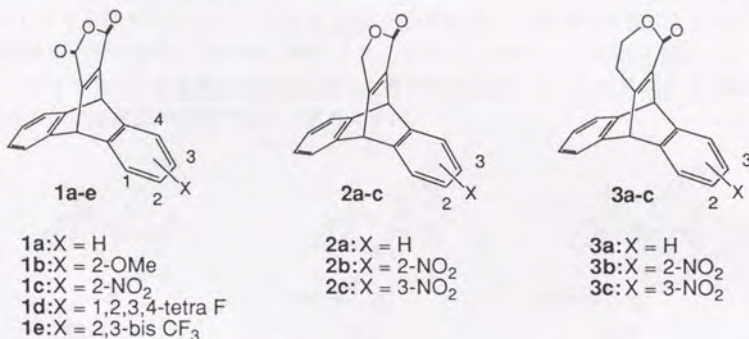


Figure 33: Dibenzobicyclo[2.2.2]octatriene motif.

これらのビスクロ化合物においては、その反応中心オレフィンの $\pi$ 面周辺の立体環境は両側の面で等価であると考えられる。置換基を持たない場合 (**1-3 a**) には全く等価な $\pi$



面のために、これらに対する試薬の攻撃は選択性は示さないと考えられるが、一方のベンゼン環に置換基を導入するとこれらに対する試薬の攻撃が面選択性を示すかどうか、また示すとすればどちらの面からの攻撃が優先して起こるかということは大変興味を持たれることである。置換基としては、いわゆる電子吸引性のニトロ・テトラフルオロ・ビストリフルオロメチルを選択し、また電子共与性の置換基として芳香族化合物に影響を強く与えるメトキシ基を導入した。

これらの基質であるジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格を持つ $\pi$ 面非対称化モデルに対する種々の反応の $\pi$ 面選択性を検討するのであるが、その反応中心を構成する官能基である無水マレイン酸・フラノン・ジヒドロピラノンそれぞれの反応性に差異があるために、それぞれに適した反応系での選択性を研究すべきであり、そのためマレイン酸誘導体 **1** に対してはこれをジエノファイルとする Diels-Alder 反応を、 $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンであるフラノン誘導体 **2** およびジヒドロピラノン誘導体 **3** に対しては求核的 1,4-共役付加反応を行い、その反応面選択特性を検討することとした。

Diels-Alder 反応における反応面選択性の問題は、主として面非対称ジエンについて多くの報告例がある。そして、立体や<sup>105-108</sup>構造の歪みによる考察、<sup>29, 30, 109-113</sup> electrostatic 効果、<sup>75, 114-116</sup> 超共役相互作用、<sup>35, 117, 118</sup> および軌道相互作用による効果<sup>23-26, 32-34, 119</sup> が検討されてきた。多くのものについては立体的な環境が多少なりとも異なり、適切に問題を取り上げることは難しいところであるが、中には優れた実験系もあることは前述の通りである。しかし一方で、非対称なジエノファイルに関する系統的な研究はほとんどなされていない。Edman と Simmons によって非対称ジエノファイル **XL** が作られ、これは top 付加が優先的に進行することが見いだされた。<sup>120, 121</sup> Mehta らは **XLI**, **XLII** に対する種々のジエンとの Diels-Alder 反応を検討し、立体的な支配により top 付加が優先することを報告している。<sup>122</sup> これらは共にノルボルナン骨格に縮合したジエノファイルである。立体的な支配から逃れた非対称なジエノファイルに対する実験系は、まだほとんど未開拓の分野であると言えよう。

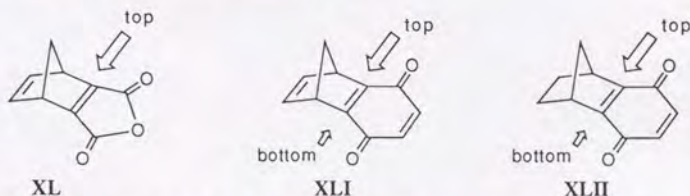


Figure 34: 面非対称なジエノファイルに対する Diels-Alder 反応の研究例

一方、一般的に Michael 反応と呼ばれている求核的 1,4-共役付加反応であるが、多くの不斉反応に利用され、その選択性は重要である。<sup>123, 124</sup> いわゆる Michael 反応は可逆平衡にあることが多く、アルキルリチウムや Grignard 試薬等における選択性を取り上



げることが多い。この求核的共役付加反応における、立体やキレーションによらない反応面選択性は、やはりあまり研究されていないが、立体電子的効果の寄与が考えられる例もいくつか報告されている。<sup>125, 126)</sup>

これらジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン誘導体と同様の骨格を有しているケトン **4**・オレフィン **5** (Figure 35) での反応は、本研究に先立ち検討されており、<sup>127, 128)</sup> その $\pi$ 面非対称化に至る過程は同様に興味深いものである。特に、求核的反応での $\pi$ 面選択性という意味においてケトンとの対比は重要であると考えている。

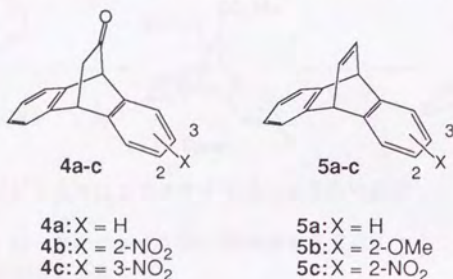


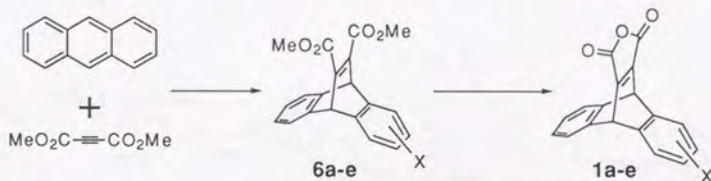
Figure 35: Ketones and olefins.

以下に続く本論において、反応基質の合成、反応における $\pi$ 面選択性、およびその考察を述べていく。

## 第1章：反応基質の合成

## 第1節：マレイン酸誘導体の合成

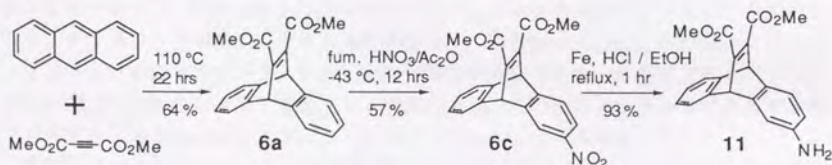
マレイン酸誘導体である酸無水物 **1a-e** は、基本的には Diels と Alder の方法<sup>129)</sup> に従い、Diels-Alder 反応によってピシクロ骨格を形成する方法を用いた (Scheme 1)。

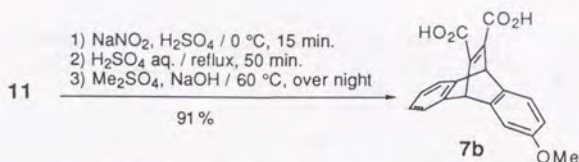


Scheme 1: ジベンゾピシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格の形成

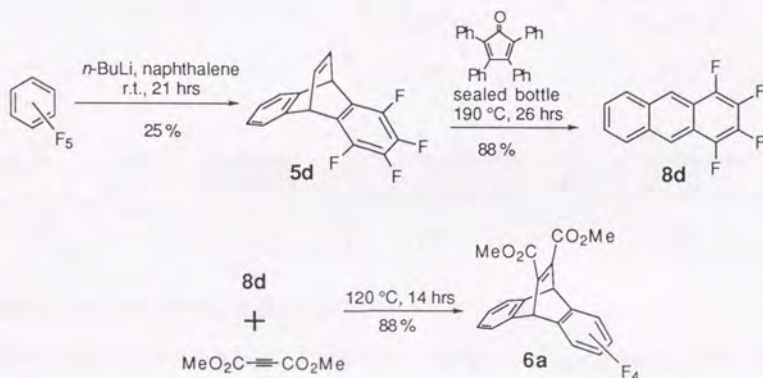
以下、ジエステル **6** の一方のベンゼン環に置換基を適宜導入することにより、目的とする種々の置換体酸無水物を合成した。

まず、Scheme 2に示すように無置換体・ニトロ体およびメトキシ体の合成であるが、アントラセンとアセチレンジカルボン酸ジメチルエステルとの Diels-Alder 反応により、無置換体ジエステル **6a** を得、これを発煙硝酸・無水酢酸によりニトロ化してニトロ体のジエステル **6c** を得た。ニトロ化では低温 ( $-43^\circ\text{C}$ ) にて行うことにより、モノニトロ体が主生成物として得られた。つづいてこの **6c** を鉄(0)-塩酸にて還元してアミノ体 **11** とした後、亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾ化し、加熱分解してフェノール性 OH を導入し、同条件下でエステルが一部加水分解したのでさらに水酸化ナトリウムにより加水分解し、ジメチル硫酸により OH をメトキシ基とし、ジカルボン酸としてメトキシ体 **7b** を合成した。





Scheme 2: 無置換体・ニトロ体・メトキシ体の合成

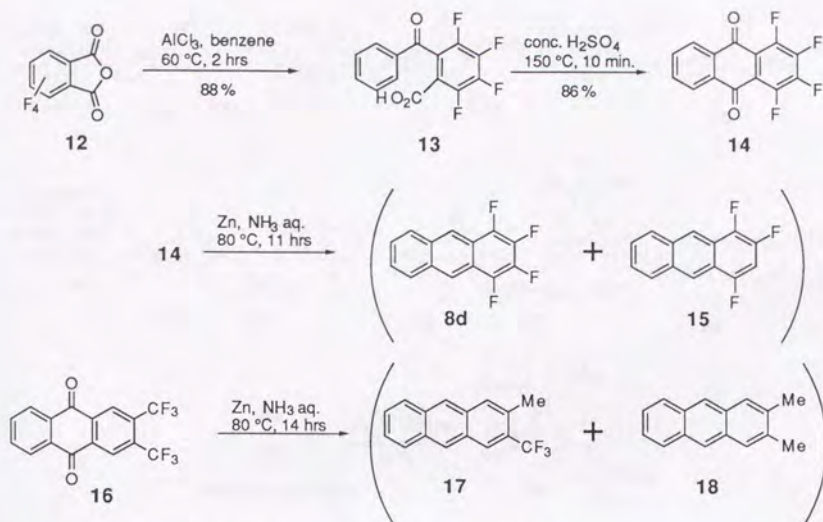


Scheme 3: テトラフルオロ体の合成

テトラフルオロ体・ビストリフルオロメチル体は、それぞれ置換アントラセンを合成してからビシクロ骨格を形成した。即ち、テトラフルオロ体は Cantrell らのアントラセン合成方法<sup>130)</sup>に従いScheme 3に示すように、ペンタフルオロベンゼンに *n*-ブチルリチウムを作用させてベンザインを生成させ、これとナフタレンとの Diels-Alder 反応によってビシクロのオレフィン 5d を得、この *retro*-Diels-Alder 反応によってアントラセンを合成するのであるが、収率の向上のためにテトラフェニルシクロペンタジエノンを用いて行い、テトラフルオロアントラセン 8d を得た。この方法は、Cristol らが用いていたアントラキノンを経る方法<sup>131)</sup>よりも、分離困難な不純物である一部還元されたアントラセンが混入しないという点で優れている反応である。この後にアセチレンジカルボン酸ジエステルとの Diels-Alder 反応により、ビシクロのジエステル 6a を得た。

実際にテトラフルオロおよび後述のビストリフルオロメチルアントラセンを合成するために、それぞれの置換フタル酸無水物とベンゼンとの Friedel-Crafts 反応より出発し、アントラキノンを還元する方法を試みたところ、<sup>132-134)</sup> 亜鉛にて還元する段階でハロゲンが還元されてしまい、生成困難な混合物となった (Scheme 4)。

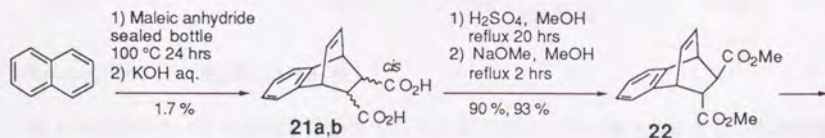


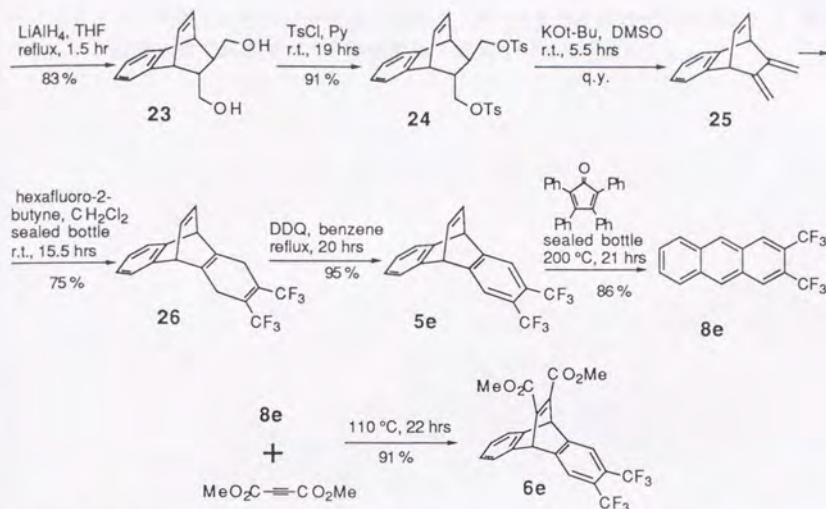


Scheme 4: アントラキノンの還元によるアントラセン合成

ビストリフルオロメチル体の合成においては、アントラキノンの還元は更に困難であり、そのため以下のような方法を用いた。

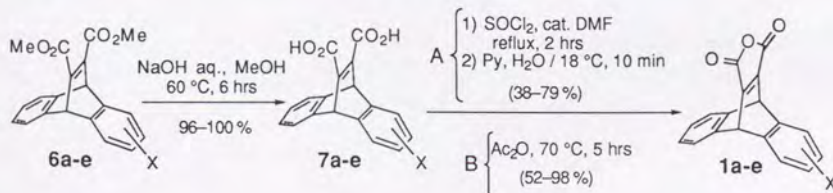
オルト位にトリフルオロメチル基を2個有するアントラセンは、求電子置換反応では当然得られないために、アセチレン誘導体であるヘキサフルオロ-2-ブチンを用いた。オルトキノジメタン **19** に対応する **20** が得られれば合成は容易であるが、これは **19** よりも更に不安定であると考えられ、また **19** の場合と異なりビスプロモメチル体も入手容易なものではないことから、脱臭素による **20** の発生法の適用は適さないと考えられた。<sup>135, 136</sup> そのため、**20** の等価体としてブリッジをかけて保護をした **25** を用いて 2,3-ビストリフルオロメチルアントラセンを合成した (Scheme 5)。**25** は Butler と Snow の方法に従って合成している。<sup>137, 138</sup>





Scheme 5: ビストリフルオロメチル体の合成

ナフタレンと無水マレイン酸との Diels-Alder 反応は極めて低収率ながら進行し、*endo* および *exo* 付加の混合物である **21** を与えた。これをエステル化した後 *trans* 体へ変換することにより、その後のジオール **23** への還元につづくトシル化の際に分子内エーテルを形成するのを防ぎ、**24** を得た。これを DMSO 中にて *tert*-ブトキシカリウムを作用させることによりエキソメチレンのジエンである **25** を得た。**25** とヘキサフルオロ-2-ブチンとの Diels-Alder 反応により **26** とし、DDQ にてジベンゾビシクロ骨格であるオレフィン **5e** を得、以後テトラフルオロ体の場合と同様にアントラセン **8e**、ジエステル **6e** を合成した。

Scheme 6: マレイン酸誘導体 **1a-e**

以上の置換ジエステルは加水分解することによりジカルボン酸 **7a-e** とし、これを酸

クロライドとしてからピリジン中で水を加える (A) かまたは無水酢酸で処理する (B) ことにより酸無水物であるマレイン酸誘導体の基質 **1a-e** を合成した。



Figure 1. Synthesis of maleimide derivatives **1a-e**.

Figure 1 shows the synthesis of maleimide derivatives **1a-e**. The starting material is a substituted phthalimide (**1**). The reaction proceeds via two pathways: (A) addition of water in pyridine, and (B) treatment with acetic anhydride. The products are labeled **1a**, **1b**, **1c**, and **1d**.



Figure 2. Synthesis of maleimide derivative **1e**.

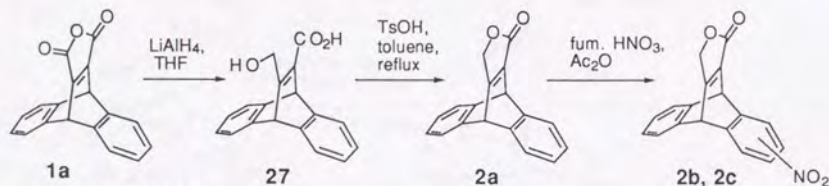
Figure 2 shows the synthesis of maleimide derivative **1e**. The starting material is a substituted phthalimide (**1**). The reaction proceeds via two pathways: (A) addition of water in pyridine, and (B) treatment with acetic anhydride. The product is labeled **1e**.





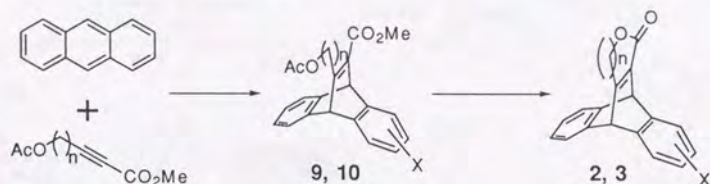
## 第2節：不飽和ラクトンの合成

まず初めに、酸無水物 **1a** の還元による5員環ラクトン **2a** の合成を試みた (Scheme 7)。



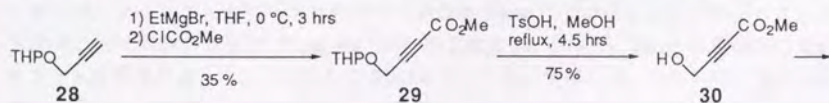
Scheme 7: 酸無水物の還元による5員環ラクトンの合成

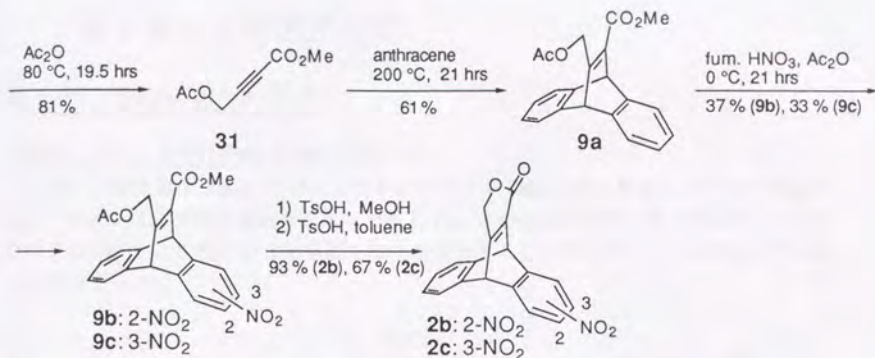
通常5員環の酸無水物をテトラヒドロフラン中で水素化リチウムアルミニウムで還元することによりγ-ラクトンが得られるが、<sup>139, 140)</sup> ビシクロ化合物 **1a** はおそらくその骨格上の歪みが原因で、ラクトン環をまかない **27** が得られる。また、同じ理由によりα、β-不飽和部分が還元されやすく、低収率である。これは水素化ホウ素ナトリウム等を用いる他の方法<sup>141-143)</sup>を試みたが、同様に低収率であった。また更に、**2a** のニトロ化により2-ニトロ体 **2b**、3-ニトロ体 **2c** を得たが、**2a-c** ともに溶解性が低く、カラムクロマトグラフィーによる分離は困難であった。



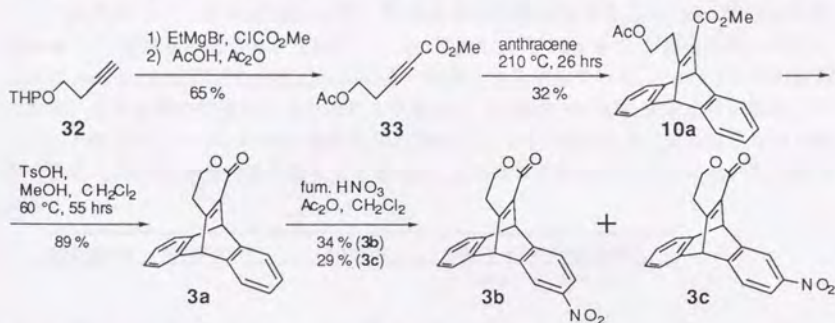
Scheme 8: ラクトン **2,3** の合成

そのためScheme 8に示すように、アセチレンモノカルボン酸誘導体を合成した後、Diels-Alder 反応でビシクロ骨格を形成し、これをニトロ化してからラクトン環を形成することとした。この方法では6員環等のラクトンも容易に生成可能である。



Scheme 9: フラノン誘導体 **2** の合成

5員環ラクトンであるフラノン誘導体 **2** は、プロパルギルアルコールを原料とし、常法に従い 144-146) (Scheme 9) Grignard 試薬によりアルキン末端の脱プロトン化をした後クロロギ酸メチルを加えてエステルとし、保護基を付け替えた。この **31** とアントラセンとの Diels-Alder 反応によりビシクロの **9a** とし、これをニトロ化して 2-ニトロ体 **9b** と 3-ニトロ体 **9c** を得、分離し、それぞれ加水分解した後にラクトン **2b, 2c** とした。

Scheme 10: ジヒドロピラノン誘導体 **3** の合成

6員環ラクトンであるジヒドロピラノン誘導体 **3a-c** についても、1-ブチン-4-オールを原料として同様の方法で (Scheme 10) 無置換体 **3a** を得た。**3a-c** は5員環の **2a-c** よりも溶解性が高く、ニトロ化して **3b, 3c** とした後に分離した。これらのニトロ化合物のニトロ基の位置は、<sup>1</sup>H-NMR における NOE 測定により決定している。

第2章： $\pi$ 面選択反応

## 第1節：Diels-Alder 反応

## 直鎖状ジエンとの Diels-Alder 反応

マレイン酸誘導体 **1a-e** をジエンファイルとする Diels-Alder 反応を行った (Figure 36)。ジエンはまず最も単純なジエンである 1,3-ブタジエンを用いた。反応は 1,3-ブタジエンを -78 °C にて 43 から 120 当量を加えた後封管とし、ジクロロメタン溶媒中で 23 °C、15 時間で行った。

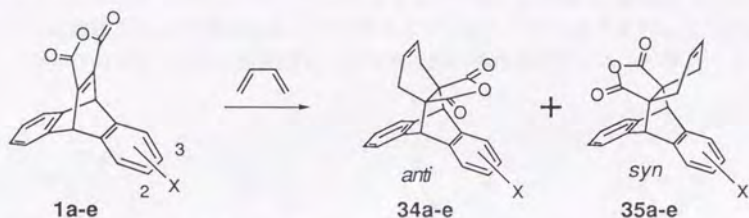


Figure 36: 1,3-ブタジエンとの Diels-Alder 反応

この反応においては生成物は2種、置換基と反対側から反応した *anti* 付加生成物 **34a-e** と、置換基と同じ側から反応した *syn* 付加生成物 **35a-e** とが得られる。即ちこれらの *anti/syn* 生成比がこの反応における  $\pi$  面選択性を示している。Table 1 にその結果を示す。各生成物の構造は、それぞれを単離後に  $^1\text{H-NMR}$  の NOE 測定を行い決定している。一部のものについては X 線結晶構造解析によっても確認した。また生成比は生成混合物の  $^1\text{H-NMR}$  測定の積分比により求めた。これはこの後全ての反応において同様である。

dienophile	substituent	yield(%)	facial selectivity (ratio)	
			<i>anti</i>	<i>syn</i>
<b>1a</b>	H	98	50	: 50
<b>1b</b>	2-OMe	94	49	: 51
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	87	69	: 31
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	85	64	: 36
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	96	75	: 25

23 °C, 15 hrs, 溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,3-butadiene: 43-120 equiv.

Table 1: 1,3-ブタジエンとの Diels-Alder 反応における  $\pi$  面選択性

**1a-e** も反応は収率よく進行した。無置換体 **1a** では当然ながら *anti* 付加と *syn* 付加



とは等価に進行するが、置換基を導入したジエノファイルにおいてはその反応面を選択性が現れ、*anti/syn*の比に置換基効果がみられた。

電子供与性置換基であるメトキシ基は、この反応の面選択性には影響を及ぼしていないことは**1b**に偏りが無いことからわかる。しかしここに電子吸引性の置換基であるニトロ・テトラフルオロ・ビストリフルオロメチル基を導入した基質では、反応面に偏りが見られた。即ち、ニトロ体**1c**では *anti/syn* = 69:31、テトラフルオロ体**1d**では 64:36、ビストリフルオロメチル体**1e**では 75:25 というように、これら3種の基質ともに *anti*付加が *syn*付加よりも優先して進行することが見いだされた。言い換えると、電子吸引性の置換基はこれらの基質において Diels-Alder 反応を *anti*付加優先で進行するように偏らせている。そしてその比はビストリフルオロメチル体**1e**の場合に最大となっている。

同じく直鎖状ジエンである 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとの反応を行った (Figure 37)。ジエンは 4.0 から 4.1 当量用い、その他の反応条件はブタジエンの場合と同様である。

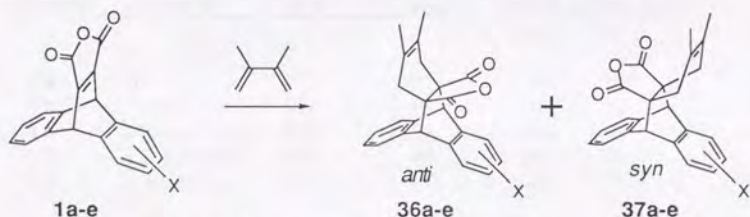


Figure 37: 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとの Diels-Alder 反応

この反応においてもまた生成物は2種、置換基と反対側から反応した *anti*付加生成物**36a-e**と、置換基側から反応した *syn*付加生成物**37a-e**とが得られた。結果をTable 2に示す。

dienophile	substituent	yield(%)	facial selectivity (ratio)
			<i>anti</i> : <i>syn</i>
<b>1a</b>	H	100	50 : 50
<b>1b</b>	2-OMe	98	47 : 53
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	95	67 : 33
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	100	63 : 37
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	96	76 : 24

23 °C, 15 hrs, 溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,3-dimethyl-1,3-butadiene: 4.0-4.1 equiv.

Table 2: 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとの Diels-Alder 反応における  $\pi$  面選択性

このジメチルブタジエンとの反応においてもブタジエンの場合と同様の反応面の選択性 (*anti/syn* の比) が見られた。

無置換体 **1a** では偏りは無く、メトキシ体 **1b** にもまたほとんど偏りが無い。しかし一方、電子吸引性の置換基を持つニトロ体 **1c** では *anti/syn* = 67:33、テトラフルオロ体 **1d** では 63:37、ビストリフルオロメチル体 **1e** では 76:24 というように、これら3種の電子吸引性の置換基を持つ基質においては、*anti*付加が *syn*付加よりも優先して進行し、各基質における比の大きさもブタジエンとの反応とほぼ同じ値である。また、その比はビストリフルオロメチル体 **1e** の場合に最大となっている。

これら直鎖状ジエンに対する Diels-Alder 反応をトルエン溶媒中で同様に行ったところ、やはり同様の面選択性が現れた。ただしトルエンに対しては基質 **1a-e** の室温での溶解度が低く、80℃において反応を行ったために、*anti/syn* 比の大小については単純な溶媒効果の比較はできない。結果を Table 3 に示す。

dienophile	substituent	diene	yield(%)	facial selectivity (ratio)	
				<i>anti</i>	<i>syn</i>
<b>1a</b>	H	BD <sup>a</sup>	87	50	: 50
<b>1b</b>	2-OMe	BD	87	50	: 50
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	BD	76	63	: 37
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	BD	99	64	: 36
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	BD	98	63	: 37
<b>1a</b>	H	DMBD <sup>b</sup>	96	50	: 50
<b>1b</b>	2-OMe	DMBD	80	51	: 49
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	DMBD	95	66	: 34
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	DMBD	73	63	: 37
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	DMBD	90	60	: 40

80℃, 15 hrs, 溶媒: toluene, a) BD: 1,3-butadiene (30-50 equiv.), b) DMBD: 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (3.9-4.1 equiv.)

Table 3: 直鎖状ジエンとの Diels-Alder 反応における  $\pi$  面選択性 (トルエン溶媒)

反応の面選択性は前述の反応と同様であり、無置換体 **1a** およびメトキシ体 **1b** では面選択性は無く、ニトロ体 **1c**・テトラフルオロ体 **1d**・ビストリフルオロメチル体 **1e** では *anti*付加が *syn*付加よりも優先して進行した。



## 環状ジエンとの Diels-Alder 反応

つづいて、これらのジエノファイル **1a-e** と環状ジエンであるシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応を行った (Figure 38)。

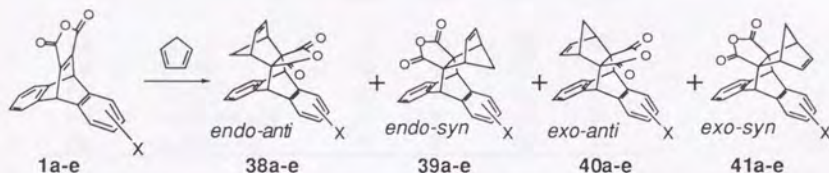


Figure 38: シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応

環状ジエンとの反応では、無水マレイン酸と環状ジエンとの反応における *endo* 付加と *exo* 付加とにあたる *endo* と *exo* の区別がある。ここでは *endo* と *exo* は無水マレイン酸の場合と同じ異性体に対して命名した。この *endo/exo* の区別に対して、それぞれ *anti* 付加と *syn* 付加とがあり、生成物は合計 4 種得られる。即ち、*endo* 付加において置換基と反対側から反応した *endo-anti* 付加生成物 **38**、置換基側から反応した *endo-syn* 付加生成物 **39**、*exo* 付加において置換基と反対側から反応した *exo-anti* 付加生成物 **40**、置換基側から反応した *exo-syn* 付加生成物 **41** の 4 種である。反応条件は直鎖状ジエンのジクロロメタン中での反応と同様で、ジクロロメタンを溶媒とし、23℃, 15 時間で行った。これら 4 種の付加生成物の生成比を Table 4 に示す。

dienophile	substituent	yield(%)	product ratio			
			<i>endo</i> <i>anti</i>	<i>endo</i> <i>syn</i>	<i>exo</i> <i>anti</i>	<i>exo</i> <i>syn</i>
<b>1a</b>	H	63	32	32	18	18
<b>1b</b>	2-OMe	56	34	33	17	16
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	74	41	18	26	15
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	79	34	17	25	25
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	88	44	13	28	15

23℃, 15 hrs, 溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cyclopentadiene: 34 equiv.

Table 4: シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応における生成物比

この Table 4 に示す生成比を *endo* 付加、*exo* 付加それぞれにおける面選択性の比になおしたものが Table 5 である。



dienophile	substituent	facial selectivity (ratio)			
		<i>endo</i>		<i>exo</i>	
		<i>anti</i> : <i>syn</i>		<i>anti</i> : <i>syn</i>	
<b>1a</b>	H	50 : 50		50 : 50	
<b>1b</b>	2-OMe	50 : 50		51 : 49	
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	70 : 30		63 : 37	
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	67 : 33		49 : 51	
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	77 : 23		65 : 35	

Table 5: シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応における  $\pi$  面選択性 (Table 4 より)

これをもとにシクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応における面選択性をみると、直鎖状ジエンとの反応と同様の傾向が見られることがわかる。即ち、*endo* 付加においての *anti/syn* 比は、無置換体 **1a** では偏りはなく、メトキシ体 **1b** もまた選択性は現れていない。しかし電子吸引性のニトロ・テトラフルオロ・ビストリフルオロメチルを置換基として持つジエノファイル **1c-e** では反応は *anti* 付加が *syn* 付加よりも優先して進行する。その *anti/syn* の比はそれぞれ 70:30、67:33、77:23 であり、やはりビストリフルオロメチル体 **1e** の場合に最大となっている。*exo* 付加においても同様の傾向が見られるが、その比は全体的に小さなものとなっている。

直鎖状ジエンの場合と同様にトルエン溶媒中、80℃で反応も行った。生成比を Table 6 に、面選択性を Table 7 に示す。

dienophile	substituent	yield(%)	product ratio			
			<i>endo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
			<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>syn</i>
<b>1a</b>	H	95	27	27	23	23
<b>1b</b>	2-OMe	81	28	29	22	20
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	88	32	18	28	22
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	73	28	15	27	30
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	88	25	19	22	33

80℃, 15 hrs, 溶媒: toluene, cyclopentadiene: 5.3-5.6 equiv.

Table 6: シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応における生成物比 (トルエン溶媒)

dienophile	substituent	facial selectivity (ratio)			
		<i>endo</i>		<i>exo</i>	
		<i>anti</i> : <i>syn</i>		<i>anti</i> : <i>syn</i>	
<b>1a</b>	H	50 : 50		50 : 50	
<b>1b</b>	2-OMe	49 : 51		53 : 47	
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	64 : 36		56 : 44	
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	65 : 35		48 : 52	
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	55 : 45		40 : 60	

Table 7: シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応における  $\pi$  面選択性 (Table 6 より)

*endo* 付加における *anti* 付加優先性は同様な傾向を示している。しかし、*exo* 付加においては *syn* 付加が **1e** では増えており、*exo* 付加における面選択性はこのように条件の変化によって変わることがわかる。

もう1つの環状ジエンとして 1,3-シクロヘキサジエンを取り上げ、これとの Diels-Alder 反応を行った (Figure 39)。

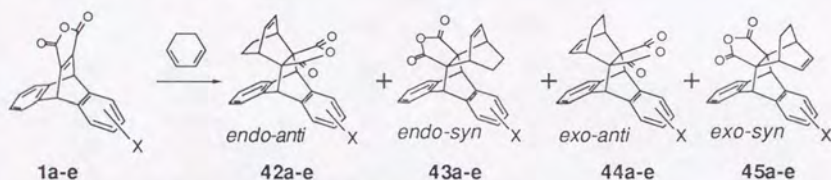


Figure 39: 1,3-シクロヘキサジエンとの Diels-Alder 反応

この場合にも付加生成物は4種得られる。シクロヘキサジエンは反応性が低く、<sup>147)</sup> これまでのような条件 (23 °C, 15 時間) では反応は全く進まず、100 °C, 15 時間、溶媒を用いないニート条件というものでようやく進行した。その生成比を Table 8 に示す。

dienophile	substituent	yield(%)	product ratio			
			<i>endo</i> <i>anti</i>	<i>endo</i> <i>syn</i>	<i>exo</i> <i>anti</i>	<i>exo</i> <i>syn</i>
<b>1a</b>	H	58	6	6	44	44
<b>1b</b>	2-OMe	61	5	5	46	44
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	55	6	4	55	35
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	57	3	3	50	44
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	50	5	4	48	43

100 °C, 15 hrs, 1,3-cyclohexadiene: 121-123 equiv.

Table 8: 1,3-シクロヘキサジエンとの Diels-Alder 反応における生成物比

これらの *endo* 付加および *exo* 付加における *anti/syn* 比をシクロペンタジエンとの反応の場合と同様に Table 9 に求めた。

dienophile	substituent	facial selectivity (ratio)			
		<i>endo</i> <i>anti</i> : <i>syn</i>	<i>exo</i> <i>anti</i> : <i>syn</i>		
<b>1a</b>	H	50 : 50	50 : 50		
<b>1b</b>	2-OMe	50 : 50	51 : 49		
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	60 : 40	62 : 38		
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	50 : 50	54 : 46		
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	56 : 44	53 : 47		

Table 9: 1,3-シクロヘキサジエンとの Diels-Alder 反応における  $\pi$  面選択性 (Table 8 より)

面選択性の傾向は今までと同様であり、無置換体 **1a**、メトキシ体 **1b** では偏りはなく、ニトロ・テトラフルオロ・ビストリフルオロメチル体 **1c**、**1d**、**1e** では *anti* 付加が *syn* 付加よりも優先していることがわかる。なお、*endo* 付加における *anti/syn* 比は、そのもととなる生成比の値が小さく誤差が大きいと考えられるために、議論すべきでないと考えられる。

これら環状ジエンとの反応において、反応面の選択性と同時に興味深いのは *endo/exo* の比である。シクロペンタジエンとの反応での *anti* 付加・*syn* 付加それぞれにおいてその *endo/exo* 比を求めたものが Table 10 である。





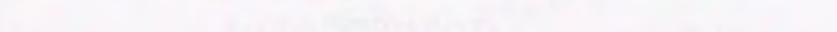
速度論的に決定されていると考えられる。そして、メトキシ基は選択性に影響を与えないが、電子吸引性置換基はその反応を *anti* 付加優先性に偏らせているということが結論できる。



Figure 11. Addition of a reagent to a substituted alkene.

Figure 11 shows the addition of a reagent to a substituted alkene.

The reaction is shown below.

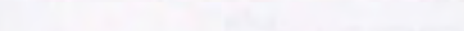


The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.

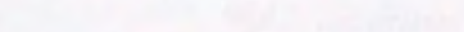
The reaction is shown below.



The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.



The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.

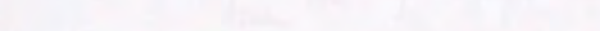


The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.

The reaction is shown below.



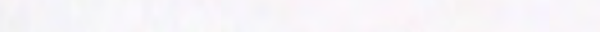
The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.



The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.



The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.



The reaction is shown below. The reagent is added to the alkene, and the product is formed.

## Diels-Alder 反応における反応速度

マレイン酸誘導体 **1** に置換基を導入すると反応面の選択性が影響を受けることがわかったが、置換基の効果のより定量的な評価をするために、その反応速度に対する効果を無置換体を対照として検討した。

無置換体 **1a** と置換基を持つジエノファイル **1x** (**1b-e** の中の1つ) との混合物にジメチルプタジエン (DMBD) を **1a** と **1x** の合計に対して約2当量反応させ、この反応を  $^1\text{H-NMR}$  で測定することにより **1x** の速度定数の **1a** に対する相対値を求めた (Figure 41)。

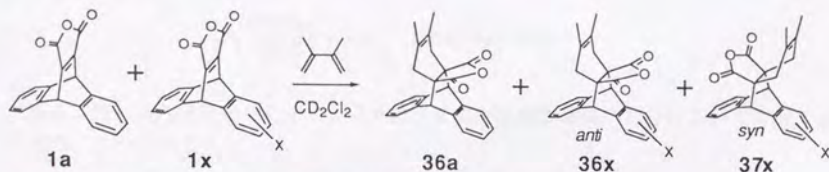
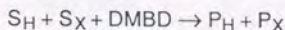


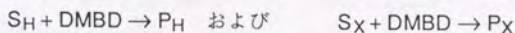
Figure 41: Diels-Alder 反応における相対速度の測定

その相対値の導出の手順は以下の通りである。

この反応においては、



である。ただし、 $S_H$  は **1a** を、 $S_X$  は **1x** を、 $P_H$  は **36a** を、 $P_X$  は置換体の生成物 (**36x** + **37x**) を表す。しかし実際には



であるので、これらがそれぞれジエノファイルとジエンとの二次反応であると考えると、

$$\frac{d[S_H]}{dt} = -k_H[S_H][\text{DMBD}]$$

$$\frac{d[S_X]}{dt} = -k_X[S_X][\text{DMBD}]$$

という関係になる。 $k_H$ 、 $k_X$  はそれぞれの反応における二次反応速度定数である。これよりそれぞれ

$$\int_{[S_H]_0}^{[S_H]} \frac{d[S_H]}{[S_H]} = - \int_0^t k_H[\text{DMBD}]dt + C_1$$



$$\int_{[S_X]_{t=0}}^{[S_X]} \frac{d[S_X]}{[S_X]} = - \int_0^t k_X [DMBD] dt + C_2$$

となり ( $C_1$ 、 $C_2$  は定数)、即ち

$$\ln \left( \frac{d[S_H]_{t=0}}{[S_H]} \right) = k_H \int_0^t [DMBD] dt + C_1$$

$$\ln \left( \frac{d[S_X]_{t=0}}{[S_X]} \right) = k_X \int_0^t [DMBD] dt + C_2$$

である。同一系内で反応を行っているので、ジエンの積分項はこれらにおいて共通であるので、この2式より

$$\frac{1}{k_H} \ln \left( \frac{d[S_H]_{t=0}}{[S_H]} \right) - \frac{C_1}{k_H} = \frac{1}{k_X} \ln \left( \frac{d[S_X]_{t=0}}{[S_X]} \right) - \frac{C_2}{k_X}$$

となる。反応を  $^1\text{H-NMR}$  で追跡することにより測定可能であるのは、基質・ジエン・付加生成物の相対値であるので、定数  $C$  を用いて

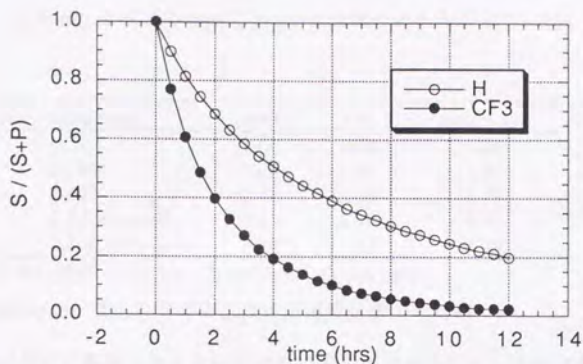
$$\ln \left( \frac{[S_X] + [P_X]}{[S_X]} \right) = \frac{k_X}{k_H} \ln \left( \frac{[S_H] + [P_H]}{[S_H]} \right) + C \quad (\text{eq. 1})$$

と導いた式が有効である。即ちこの eq. 1 にある無置換体および置換体の各時刻における積分比の対数をプロットすると、その傾きから二次反応速度定数の比 ( $k_X/k_H$ ) が得られることがわかる。また、

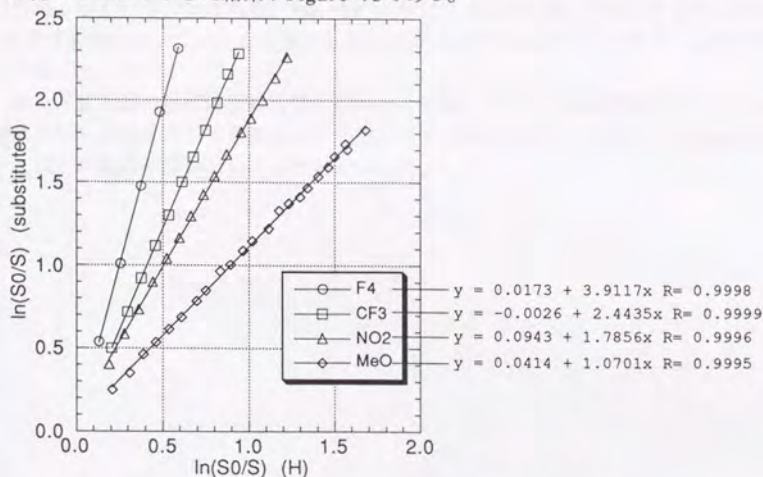
$$\frac{[P_{anti}]}{[P_{syn}]} = \frac{k_{anti}}{k_{syn}} \quad (\text{eq. 2})$$

であるので、*anti*付加・*syn*付加それぞれにおける速度変化が評価できる。

実際に反応を  $\text{NMR}$  チューブ中で反応を行い、 $\text{NMR}$  測定によって追跡すると Figure 42 のようになり、反応が進行する様子がわかる。これは無置換体 **1a** とビストリフルオロメチル体 **1e** との混合物を反応させた場合である。他の置換体 **1b-d** についても同様の測定を行った。

Figure 42: 無置換体 **1a**・ビストリフルオロメチル体 **1e** の反応

測定誤差を小さく抑えるために、反応が20%から90%進んだ範囲のデータを選び、eq. 1に従ってプロットした結果がFigure 43である。

Figure 43: 無置換体 **1a** に対する置換体 **1b-e** のデータのプロット

このFigure 43における直線は全て良い相関を示しており ( $R > 0.9995$ )、そしてこの傾きがそれぞれにおける二次反応速度定数の比 ( $k_X/k_H$ ) である。無置換体 **1a** と比べて速度が全く同じであれば傾きは1となり、傾きが大きいほど速度が速くなっていることを示している。電子吸引性の置換基を導入すると反応が加速されている様子が容易にわか

る。この  $k_X/k_H$  を eq. 2 により *anti* と *syn* とに分配したものが次の Table 11 に表す値である。

dienophile	substituent	<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti + syn</i>
<b>1a</b>	H	1.00	1.00	1.00
<b>1b</b>	2-OMe	1.08	1.08	1.07
<b>1c</b>	2-NO <sub>2</sub>	2.40	1.18	1.79
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetraF	4.86	2.98	3.91
<b>1e</b>	2,3-bisCF <sub>3</sub>	3.72	1.18	2.44

23 °C, 15 hrs, 溶媒: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,3-butadiene: 43-120 equiv.

Table 11: Diels-Alder 反応における二次反応速度定数の相対値

メトキシ基が反応に影響を与えていないのは明らかである。ニトロ体 **1c**・ピストリフルオロメチル体 **1e** では *anti* 付加の場合に反応の大きな加速が観測される。**1c** では 2.40、**1e** では 3.72 倍無置換体よりも速くなっている。しかしこれらにおいて注目すべきは、*syn* 付加ではこの加速がみられず、どちらも無置換体 **1a** と比べてほとんど変わっていない値をとっていることである。**1c**、**1e** ともに 1.18 である。また、テトラフルオロ体 **1d** では両側において大きな加速が見られるが、*anti* 付加の方でより大きな加速が見られている。

以上、置換基の反応速度に及ぼす傾向としては、メトキシ基は影響を与えず、*anti* 付加においては電子吸引性置換基は反応を加速する傾向があり、しかし一方 *syn* 付加においてはこの効果が弱いということがわかった。



## 第2節：求核的1,4-共役付加反応

### エタンチオール共役付加反応

$\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン **2**、**3** に対し、塩基触媒下でのエタンチオールの求核的1,4-共役付加反応を行った。Diels-Alder 反応において電子吸引性の置換基による反応面選択の傾向が見られたが、それらは選択比の大小の差異はあったが反応の偏りの方向は共通するものであったので、置換基としてはニトロ基のみで十分に電子吸引性置換基の反応面決定効果を代表するものであると考え、2-ニトロ体 **2b** と 3-ニトロ体 **2c** の2種の置換体を取り上げている。

まず初めに5員環  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンであるフラノン誘導体 **2a-c** に対する反応を行った (Figure 44)。結果を Table 3 に示す。反応は封管中で行い、触媒量のチオエトキシナトリウムを発生させるために水素化ナトリウムを加えた。反応基質およびチオエトキシナトリウムのこれらの溶媒に対する溶解度が低く、低極性溶媒中およびニート条件では反応初期では懸濁状態であるため反応が遅く、23℃にて75時間という条件で行った。

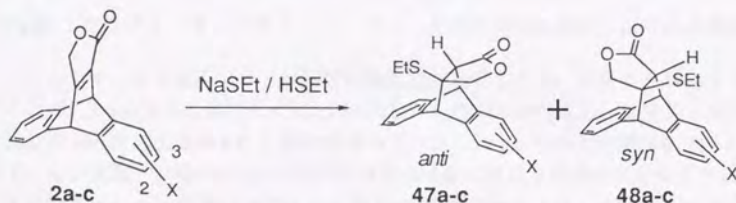


Figure 44: 5員環ラクトンに対するエタンチオールの共役付加反応

lactone	substituent	solvent	yield(%)	facial selectivity (ratio)	
				<i>anti</i>	<i>syn</i>
<b>2a</b>	H	<i>neat</i>	84	50	: 50
<b>2b</b>	2-NO <sub>2</sub>	<i>neat</i>	92	46	: 54
<b>2b</b>	2-NO <sub>2</sub>	DMF	95	25	: 75
<b>2b</b>	2-NO <sub>2</sub>	DMSO	98	27	: 73
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	<i>neat</i>	100	37	: 63
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	<i>n</i> -hexane	73 <sup>a)</sup>	39	: 61
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	CCl <sub>4</sub>	16 <sup>b)</sup>	38	: 62
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	benzene	90 <sup>c)</sup>	38	: 62
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	93	31	: 69
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	DMF	94	21	: 79
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	DMSO	91	23	: 77

23 °C, 75 hrs, EtSH: 307-357 equiv. (*neat* condition), 64-67 equiv. (other solvents), NaSEt: catalytic amount, 原料回収: a) 20 %, b) 76 %, c) 10 %.

Table 12: ラクトン **2** に対するエタンチオールの共役付加反応における面選択性

このチオールの反応では 1,4-共役付加反応が進行するが、基質の 5 員環ラクトン構造のために *trans* 付加は進行せずに *cis* 付加したもののみが生成し、置換基と反対側から付加した *anti* 付加生成物 **47** と置換基側から付加した *syn* 付加生成物 **48** の 2 種が得られてくる。実際、非環状  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル **49** に対して同様の反応を行うと、*cis* 付加生成物 **50** と *trans* 付加生成物 **51** とが 70:30 の比で得られてくる (Figure 45)。

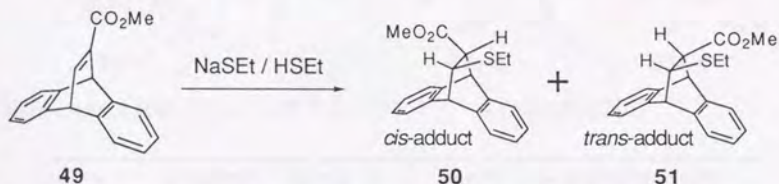


Figure 45: 非環状  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルに対する共役付加反応

また、水素化ナトリウムを加えないで塩基触媒が存在しない条件で **2** に対する反応を行うと、付加反応は全く進行せず、チオエトキシナトリウムが必要であることがわかる。即ち、Table 3 に示した結果はチオエトキシドアニオンの **2** に対する反応の面選択性の結果であると考えることができる。

まず、無置換体 **2a** についてであるがこれは面対称的な基質であり、当然反応面選択

性は示さない。

ニトロ基を導入すると、この求核的共役付加反応は *syn* 付加が *anti* 付加よりも優先して進行した。2-ニトロ体 **2b** では **2a** の場合と同条件であるニート条件では 46:54 であった。3-ニトロ体 **2c** では同条件で 37:63 であり 2-ニトロ体 **2b** よりも偏りは大きい値を示した。これらについて非プロトン性溶媒を選び種々検討したところ、溶媒の極性を高くするとこの *syn* 付加優先性の比が大きくなった。しかし、その効果はごくわずかであり、またどの場合にも (1) *syn* 付加が *anti* 付加よりも優先して進行する、(2) 3-ニトロ体 **2c** の方が 2-ニトロ体 **2b** よりも大きな比を示す、という2点は変わらないものであった。

ここで生じた生成物を単離後、**2b** からのマイナー生成物である **47b** を試薬過剰 (エタンチオール: 1000 equiv., チオエトキシド: 11-15 equiv.) として反応条件に戻し、23℃にて94時間おいたところ、ニート条件では **47b** のみが回収され、DMF 溶媒を用いた場合にはごくわずかな異性化が確認されたが、**47b**:**48b** = 93:7 という微量のものであった。このことから、Table 3 に示した結果において *anti*/*syn* 比の小さな差というのは議論すべきではないが、*anti* 付加よりも *syn* 付加が優先されているという反応面の選択性については速度論的に決定されていると考えて問題ないものであることがわかる。

次に6員環ラクトンであるジヒドロフラノン誘導体 **3** に対し、同様の塩基触媒下でのエタンチオールの求核的 1,4-共役付加反応を行った (Figure 46, Table 13)。

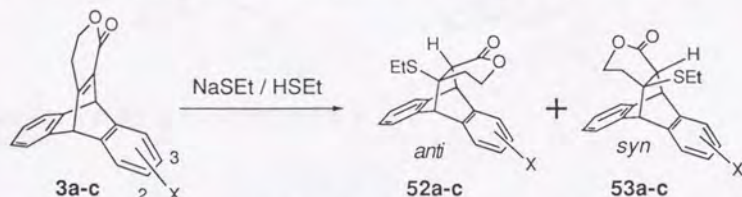


Figure 46: 6員環ラクトンに対するエタンチオールの共役付加反応

lactone	substituent	solvent	yield(%)	facial selectivity (ratio)	
				<i>anti</i>	<i>syn</i>
<b>3b</b>	2-NO <sub>2</sub>	DMF	84	41	: 59
<b>3b</b>	2-NO <sub>2</sub>	DMSO	95	50	: 50
<b>3c</b>	3-NO <sub>2</sub>	DMF	98	34	: 66
<b>3c</b>	3-NO <sub>2</sub>	DMSO	99	34	: 66

23℃, 75 hrs, EtSH: 71-79 equiv., NaSEt: catalytic amount.

Table 13: ラクトン **3** に対するエタンチオールの共役付加反応における面選択性



これらの反応においても反応生成物は2種であり、*anti*付加生成物 **52** と *syn*付加生成物 **53** とが得られる。そして、2-ニトロラクトン **3b**、3-ニトロラクトン **3c** ともにその生成には偏りが生じることが確認された。

しかし5員環ラクトンの場合と同様に **3b** のマイナー生成物である **52b** を単離後に再びDMF溶媒の反応条件に戻したところ生成物の異性化が確認され、**52b:53b** = 39:61 という当初の反応生成比とほぼ同じ値が得られたことから、この6員環ラクトン **3** におけるチオールの共役付加反応では生成物比は速度論的に決定されているのではないと考えられる。

通常の Michael 型反応はこのように可逆的であり、6員環ラクトン **3** の反応における平衡は自然なことである。一方で5員環ラクトン **2** の反応においてはほぼ不可逆的に反応が進行しているのは、一つには基質である **2** の構造的な理由によっているのであると考えられる。つまり、ビシクロ[2.2.2]骨格に縮合した形でこれらのラクトンは組み込まれているが、5員環ラクトンは6員環ラクトンに比べて構造的により歪みがかかっており (Figure 47)、共役付加反応の逆反応である脱離反応は進行しにくく、そのため **2** では反応が平衡反応とならないのであろうと考えられる。

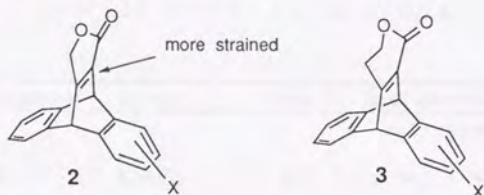


Figure 47: 5員環ラクトンの構造的な歪み

## シアン化カリウムの共役付加反応

5員環不飽和ラクトンであるフラノン誘導体 **2** に対し、シアン化カリウムの 1,4-共役付加反応を行った (Figure 48)。シアナイドの反応においても 5 員環ラクトンは *trans* 付加反応はおこさずに *cis* 付加のみが進行し、*anti* 付加生成物 **54** と *syn* 付加生成物 **55** の 2 種を与える。そのため、*anti*/*syn* 生成比が **2** に対するシアナイドの反応面選択性を表している。

反応はクラウンエーテル存在下、20 °C で行い、溶媒は非プロトン性溶媒を用いた。プロトン性溶媒であるメタノールを添加するとこの反応は全く進行しなかった。

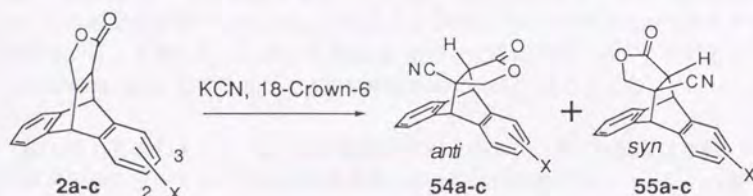


Figure 48: ラクトン **2** に対するシアン化カリウムの共役付加反応

lactone	substituent	solvent	yield(%)	facial selectivity (ratio)	
				<i>anti</i>	<i>syn</i>
<b>2a</b>	H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40 <sup>a)</sup>	50	: 50
<b>2b</b>	2-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	56	41	: 59
<b>2b</b>	2-NO <sub>2</sub>	DMSO	65	43	: 57
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	61	32	: 68
<b>2c</b>	3-NO <sub>2</sub>	DMSO	80	32	: 68

20 °C, 2.5 hrs, KCN: 3.2-4.2 equiv., 18-Crown-6: 1.5-1.6 equiv., a) 原料回収: 59 %.

Table 14: ラクトン **2** に対するシアン化カリウムの共役付加反応における面選択性

Table 14にその結果を示す。ニトロ基を 2 位に持つ **2b** はチオールの反応の場合と同様に反応面選択性を示し、41:59、43:57 と *syn* 付加が *anti* 付加よりも優先している。3-ニトロ体 **2c** も同様に *syn* 付加優先性を示しており、32:68 とその偏りは 2-ニトロ体 **2b** よりも大きな値をとっている。これらのことはチオエトキシイドの面選択性の傾向と全く同じ方向であり、ニトロ基の位置による比の大小関係もまた同様である。

チオエトキシイドの反応においてみられた溶媒の違いによる変化を検討するために、

ジクロロメタンとDMSOとの2種の比プロトン性溶媒を用いたが、この反応では選択性にはほとんど影響がなかった。

また、**2b**のマイナー生成物である**54b**を単離した後に反応条件に戻し、ジクロロメタンおよびDMSO溶媒中でそれぞれ20℃、2.5時間という条件においたが、異性化は起こらずに**54b**のみが回収された。チオール共役付加反応の場合には、反応系内にプロトン源であるエタンチオールが存在していたため、このような異性化が起こらないことから速度論支配であることが結論できたが、この場合には**54b**の $\alpha$ 位の脱プロトン化の状態が**2b**を反応にかけた場合と**54b**をかけた場合とで異なるために、**2b**の反応過程で*anti*と*syn*との異性化がおこっていないという根拠には十分ではない。しかし、チオールの反応の項でも示したように、このジベンゾビスクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格を有する5員環ラクトン**2**ではMichael型の逆反応は進行しにくいと考えられるため、これらTable 14に示す生成比は速度論的なものであると考えられる。

以上示してきたとおり、 $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンであるフラノン誘導体**2**は、チオエトキシサイドおよびシアナイドによる求核的1,4-共役付加反応において、ニトロ基を導入すると*syn*付加が*anti*付加よりも優先して進行することが見いだされた。そしてその*syn*付加選択性は、ニトロ基を3位に持つ**2c**の方が2位に持つ**2b**よりも大きいものであった。



### 酢酸のマレイン酸誘導体 **1** に対する付加反応

以上本節で述べてきた求核的 1,4-付加反応の  $\pi$  面選択性は、前節で示した Diels-Alder 反応の面選択性とは逆の方向である。異なる基質に対する反応ではあるが、しかし同じビシクロ骨格を有するものの反応としてこれらは一連の実験結果として扱うべきである。このことを示す実験結果をここに示す。

先に Diels-Alder 反応のジエノファイルとして反応を行ったマレイン酸誘導体 **1** は、これを合成するために無水酢酸中で加熱すると酢酸が付加することがある。その前駆体であるジカルボン酸 **7** には酢酸は付加せず、そのためこれは **1** に対する酢酸の共役付加反応であると考えられる (Figure 49)。

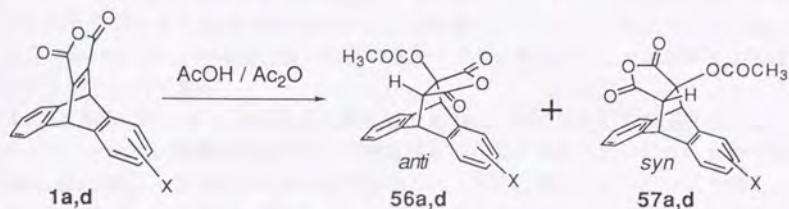


Figure 49: マレイン酸誘導体 **1** に対する酢酸の共役付加反応

テトラフルオロ体の生成物 **56d** と **57d** については分離・精製は行っていないが、その *anti/syn* の構造推定は酢酸由来のメチル基のケミカルシフトから行った。つまり、テトラフルオロベンゼンの上にある *syn* 付加生成物 **57d** のメチル基のシングレットは  $\delta = 2.089$  であり、無置換ベンゼンの上にある *anti* 付加生成物 **56d** のメチル基のシングレットは  $\delta = 2.024$  よりも低磁場側にある。これはベンゼン環の異方性効果による高磁場シフトの大きさの差であると考えられ、その効果がより弱いと考えられる電子不足のテトラフルオロベンゼンの上では高磁場シフト値が小さく、そのため *syn* 付加生成物 **57d** のメチルの方が低磁場になっていると考えられる。このことは、テトラフルオロ体 **1d** の 4 種の Diels-Alder 反応での生成物、およびニトロ体のラクトン **2b,c** のチオールとの反応の生成物、全てにおいて矛盾のないケミカルシフト値の高磁場シフトの *anti/syn* での高低の傾向である。

anhydride	substituent	temp(°C)	time(hrs)	yield(%)	facial selectivity (ratio)	
					<i>anti</i>	<i>syn</i>
<b>1a</b>	H	140	1.2	51	50	: 50
<b>1d</b>	1,2,3,4-tetra F	75	11	33 <sup>a)</sup>	40	: 60

溶媒: Ac<sub>2</sub>O, a) 酸無水物**1d**回収: 42 %.

Table 15: マレイン酸誘導体**1** に対する酢酸の共役付加反応における面選択性

Table 15にこの反応の結果を示す。テトラフルオロ体**1d**においては酢酸の付加の方向に選択性があり、*syn*付加が *anti* 付加よりも優先している。これはやはり Diels-Alder 反応におけるジエンの面選択性とは逆の方向であり、本節で示した求核的 1,4-共役付加反応と同じ方向である。

即ち、本節で示した**2**の共役付加反応と**1**の Diels-Alder 反応との面選択性の違いというのは、マレイン酸誘導体とフラノン誘導体という反応基質の違いによるものではなく、Diels-Alder 反応と求核的 1,4-共役付加反応という反応の違いによっていると考えられる。またむしろ、**1**と**2**においては導入した置換基の効果は同じように現れているのであるといえる。

## 第3章：軌道非対称化による $\pi$ 面選択

### 第1節：一般的方法

これまでジベンゾビスクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格を有するマレイン酸誘導体 **1**・フラノン誘導体 **2** に対する反応において、遠隔置換基を導入することによって反応が $\pi$ 面選択性を示すことを述べてきた。これらの反応基質は反応中心である $\pi$ 面周辺における立体環境は両側の面において等価であると考えられる。そこでこれらの反応の偏りは立体効果ではない別の要因により引き起こされていると考えるのが妥当である。

ここで、これらの基質分子 **1**、**2** の $\pi$ 面自体が、導入した遠隔置換基によって非対称となっているのではないかと考えた (Figure 50)。

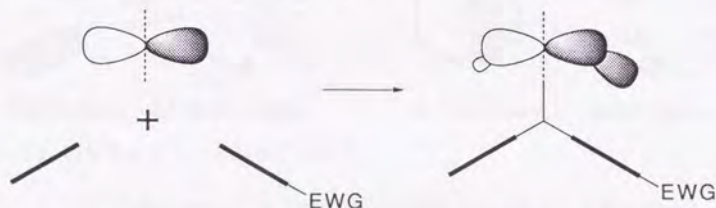


Figure 50: 遠隔置換基による $\pi$ 面の非対称化

そしてこの非対称化した $\pi$ 面に対して試薬が攻撃すると考えると、反応に面選択性が現れるということは明解に説明できるのではないかと考えられる。

$\pi$ 面を形成しているのは $\pi$ 軌道もしくは $\pi^*$ 軌道であるが、これはエチレン等のオレフィンでいうとHOMOもしくはLUMOというフロンティア軌道である。以下これらのフロンティア軌道の非対称化ということに焦点をあてて考察したい。

最初に Diels-Alder 反応であるが、これはジエンの HOMO とジエノフィルの LUMO とが反応を支配していると考えられる (Figure 51)。<sup>151-153)</sup>

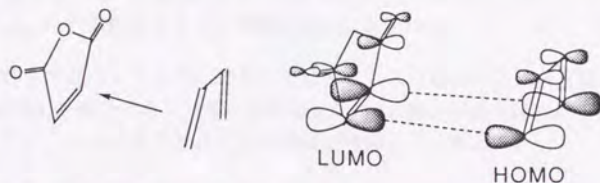


Figure 51: ジエンとジエノフィルとの相互作用



その理由は、そのエネルギー差が、逆の組み合わせであるジエンの LUMO とジエノフィルの HOMO とのエネルギー差よりも小さいことがまず第一にあげられる。これは計算によってもわかることであるが、実験によっても置換基効果などから明らかになっている。無論その反対の組み合わせの相互作用が重要となる“Inverse”な Diels-Alder 反応も数多く存在するが、この無水マレイン酸とブタジエンとの反応は“Normal”な反応であり、ジエノフィルの LUMO が問題となる。<sup>154)</sup> もう一点重要な理由としては、Figure 52 に示すように新たな  $\sigma$  結合の生成にはその両側の領域で混合の起きる対称な軌道の組み合わせ B よりも、間に節面がある反対称な軌道の組み合わせ A の方が有利であるとする点である。<sup>155)</sup>

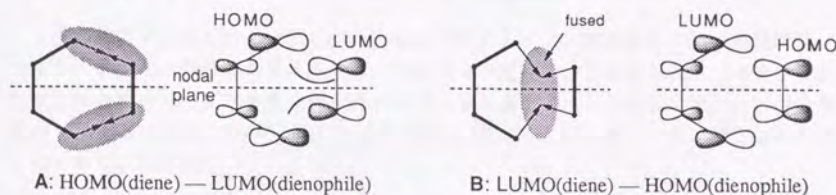


Figure 52: 相互作用における対称性の要求

以上のことより、Diels-Alder 反応においては反応基質のフロンティア軌道のうち、LUMO を問題にすべきであると考えられる。

また、求核的 1,4-共役付加反応についてであるが、求核試薬との反応であるので、この場合においても反応基質の  $\pi^*$  軌道である LUMO と試薬の HOMO との相互作用を考えるべきである (Figure 53)。

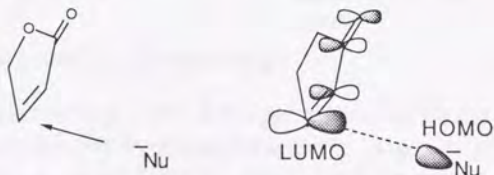


Figure 53:  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトンと求核試薬との相互作用

即ち、これまで述べてきた反応においては、どちらの場合もこれら反応基質の  $\pi^*$  軌道である LUMO が重要であると考えられる。この LUMO が面非対称になっているのではないかと考え、その面非対称化に至る過程を次のように考えた。

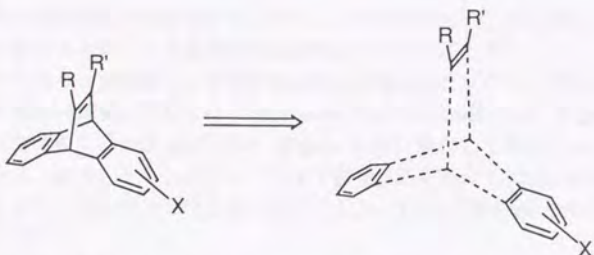


Figure 54: ジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン誘導体の部分構造への分割

$\pi$  反応基質であるジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン誘導体を3個の部分構造、つまりオレフィン部分である反応中心・ベンゼン・置換ベンゼンに分割して考え、これらが組み合わさって反応基質全体が作られていると考える。この過程の中で、各部分構造の LUMO がお互いに相互作用して分子全体の LUMO が作られていると考えることが可能である。(156-158)

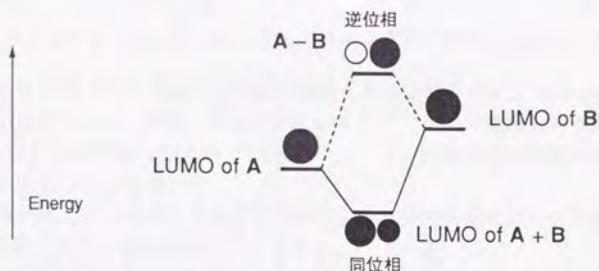


Figure 55: 軌道相互作用による LUMO の形成

一般にFigure 55に示すようにAとBの2個の軌道の相互作用により作られる新たな軌道には、お互いに位相が等しい同位相の組み合わせ(A+B)と、お互いの位相が異なる逆位相の組み合わせ(A-B)とがある。同位相の組み合わせによると軌道のエネルギーは低い方のAよりも更に低下し、逆位相の組み合わせによるとエネルギーの高いBよりも更に上昇する。組み立てた分子全体のLUMOを考える上では、最低空軌道であるから、エネルギーの低い方である同位相の組み合わせを考える。またこの(A+B)という軌道においては、エネルギーのより低いAの方がエネルギーの高いBよりもより大きく取り込まれる。

実際にこのジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン誘導体では3個の部分構造に分割しているので、3個の軌道が問題となるが、この(A+B)に更にB'という軌道が相互

作用すると考えれば容易に理解できる。以下、この規則に従って反応基質のフロンティア軌道の非対称化とそれに伴う反応面の選択性について詳述していく。

前章で述べた通り、置換基として電子吸引性基を導入したジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格の基質に対しては、Diels-Alder 反応では *anti* 付加が (Figure 56A)、求核的 1,4-共役付加反応では *syn* 付加が (Figure 56B) 優先して進行した。そして、別に報告しているとおり、ケトンのヒドライド還元反応においては *syn* 付加が (Figure 56C)、オレフィンのエポキシ化反応においても *syn* 付加が (Figure 56D) 優先して進行した。(127, 128)

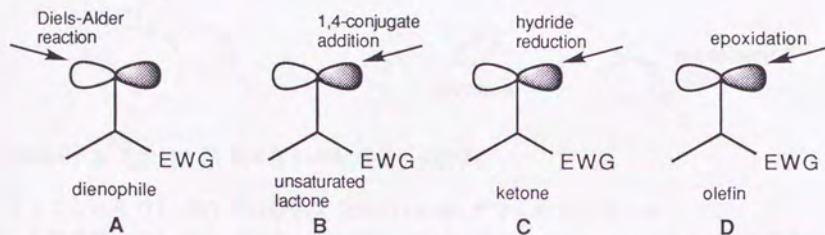


Figure 56: ジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格に対する反応の $\pi$ 面選択性

つまり、B, C, D においては共通の $\pi$ 面選択特性を示しており、A の Diels-Alder 反応のみが反対の選択性であった。特に、共役付加反応とヒドライド還元という求核反応においては、どちらも反応基質の LUMO が問題となっているため共通の議論が成り立つであろうということは予想できる。

よって前章で示した反応のうちまず求核的 1,4-共役付加反応について考察し、その後 Diels-Alder 反応に対する考察を行うこととする。



## 第2節：求核的 1,4-共役付加反応における考察

共役付加反応における反応基質であるフラノン誘導体 **2** を、まず前述の規則に従って 3 個の部分構造、2(5*H*)-フラノン・ベンゼン・置換ベンゼンに分割する (Figure 57)。

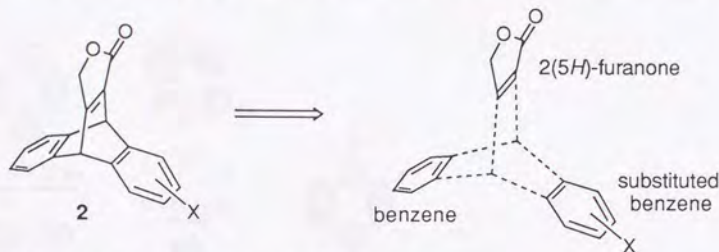


Figure 57: フラノン誘導体 **2** の部分構造への分割

そしてこれらの LUMO から分子 **2** 全体の LUMO が作られると考える。

各部分構造の LUMO がどのような係数・エネルギーをもつかということが次に問題となるが、これらを求めるために分子軌道計算を行った。<sup>194, 195)</sup> 初めに示すのはアロマティック部分であるベンゼンおよび置換ベンゼンの LUMO と NX LUMO である。<sup>159)</sup>

Figure 58 に示すのは HF/6-31G\*法を用いて計算した結果である。次節で考察する Diels-Alder 反応のジエノファイル **1** においてもこの議論は共通であるので、ニトロベンゼン以外の置換ベンゼンについてもここで合わせて計算結果を示す。このように置換基による分子軌道の係数・エネルギーの差異を調べるためには HF 法で十分であると考えた。またむしろ空軌道を扱う上ではスプリットバレンス法は適さない場合があり、STO-3G 基底関数を用いる計算も行った (Figure 59)。当然エネルギー値の絶対値自体には違いが見られたが、置換基によるそれらの相対的な値や係数の違いによる軌道の広がりには本質的な違いは見られず、 $\pi$  軌道および  $\pi^*$  軌道を扱う上では問題はないと考えられる。実験で実測可能な計算結果である HOMO のエネルギーは、6-31G\*基底関数による計算の方が光電子スペクトルの値とよく一致しており (Table 16)、本研究においては Figure 58 に示す 6-31G\*基底関数による計算結果を以後用いることとする。ここからまずわかることは、ベンゼンの LUMO に比べてニトロベンゼンの LUMO はエネルギーが低くなっていることである。

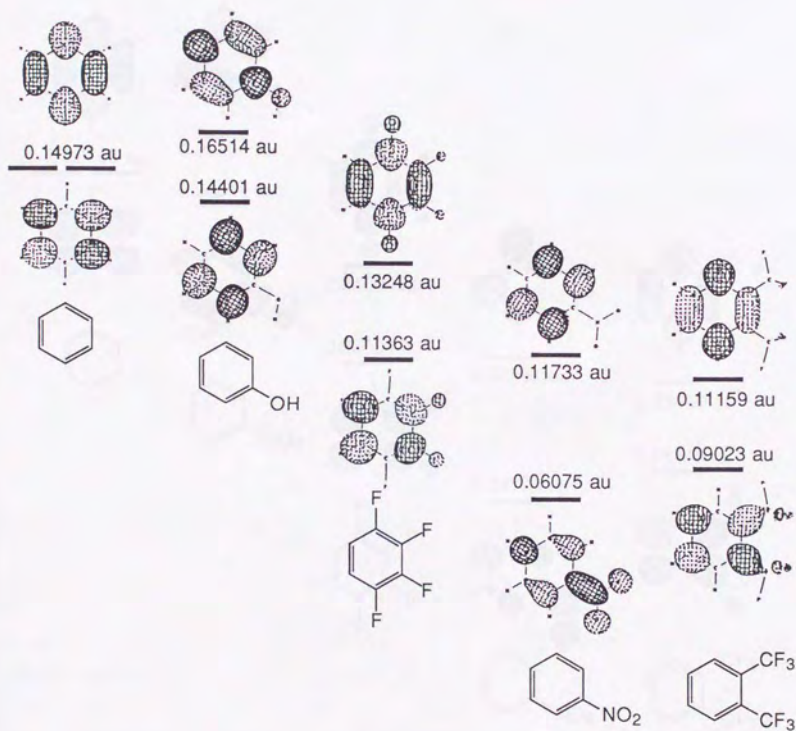


Figure 58: 置換ベンゼンの LUMO および NXLUMO のエネルギーレベル (HF/6-31G\*)

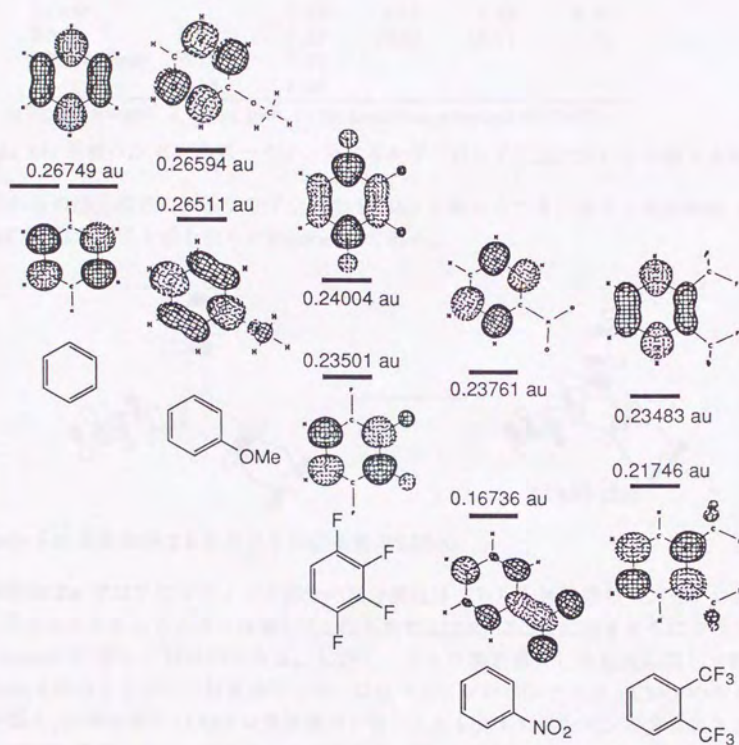


Figure 59: 置換ベンゼンの LUMO および NXLUMO のエネルギーレベル (HF/STO-3G)



substituent	6-31G*	STO-3G	PM3 <sup>a)</sup>	MNDO <sup>a)</sup>	実験値 <sup>b)</sup>
H	9.00	7.57	9.75	9.39	9.25
2-OH	8.41				
2-OMe		7.36	9.11	8.84	8.40
2-NO <sub>2</sub>	9.95	7.31	10.60	10.31	9.90
1,2,3,4-tetraF	9.77	7.39			
2,3-bisCF <sub>3</sub>	10.14	8.49			

(eV), a) Stewartによる(ref 160), b) 1st ionization potentials (ref 161).

Table 16: 置換ベンゼンの第一イオン化エネルギーの分子軌道計算による値と実験値

これらの部分構造によって分子全体の LUMO を組み立てる。まずは無置換体 **2a** の LUMO を作る様子を示したのが Figure 60 である。

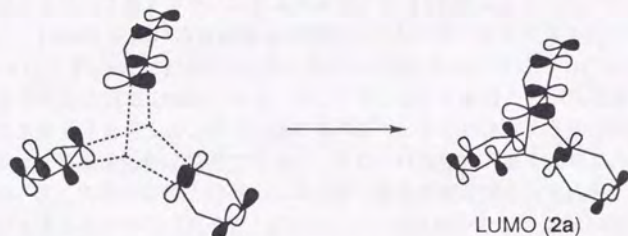
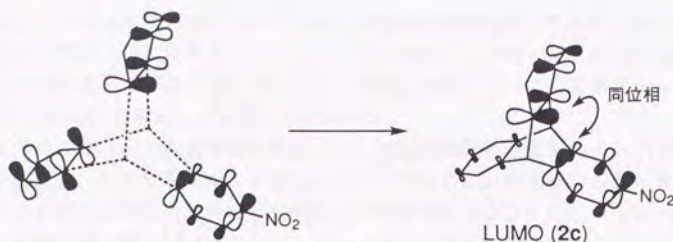


Figure 60: 無置換体 **2a** における反応基質の LUMO

無置換体 **2a** ではアロマトイック部分の部分構造はどちらも無置換のベンゼンであるので、そのどちらもエネルギーは等しく、作られた LUMO はここに示すようにフラノンの面 (plane) に関して対称的である。しかし、ニトロ基を導入した基質に関して同様に LUMO を組み立てると、無置換ベンゼンに比べてニトロベンゼンは LUMO のエネルギーが低く、分子全体の LUMO は無置換ベンゼンよりもニトロベンゼンの方により大きなローブ (軌道の広がり) があることがわかる (Figure 61)。

Figure 61: 3-ニトロ体 **2c** における反応基質の LUMO

つまり、このニトロ体のラクトン **2c** では  $\pi^*$  軌道である LUMO は非対称化されている。2-ニトロ体 **2b** についてももちろん同様である。これらは部分構造の LUMO 同士が重なる部分において同位相の関係である。

実際には反応中心であるフランンのエネルギーは 0.11035 a.u. とアロマティック部分よりも高く、LUMO における反応中心の寄与、つまりローブの大きさはもっと小さい (Figure 62)。Figure 61 に示したのは模式的な図である。反応中心の LUMO が主成分となる分子軌道は NXLUMO である。そしてそのような軌道こそが反応面を決定するのであるとする考えもあるが、49, 50) 後に述べることからわかるようにそれでは明らかに **2b, c** の *syn* 付加優先性は説明できない。また、対称性の異なる非相互作用系の軌道でない限り、反応の進行に伴う軌道のエネルギー関係の変化により主成分というものは容易に変化するものであり (後述)、反応中心が主構成成分でないから LUMO ではないというのは根拠として弱いものであると考える。以下に示すように、反応基質の LUMO を考えることにより反応の機構を解明できることがわかる。

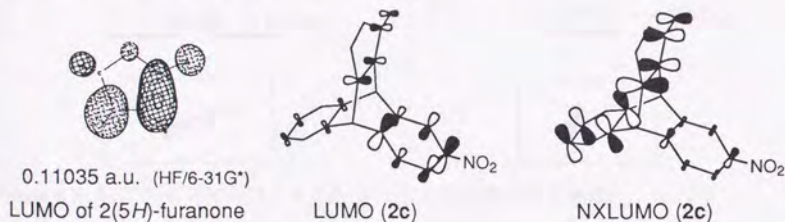


Figure 62: 反応中心部分の寄与の強度を考慮した LUMO と NXLUMO

これらの反応基質の LUMO に対して求核試薬が相互作用することにより反応が進行すると考えられる。

求核試薬の軌道についてであるが、シアナイドの HOMO は炭素原子の C-N 軸対称な  $p$  軌道が主成分である。2つの縮退した NXHOMO は C-N 三重結合の  $\pi$  軌道に相当するも



のであり、これは H-CN の H-C 結合であった HOMO とは直交しており、反応体および生成物においてお互いに混合することなく、言い換えると NXHOMO は結合形成には全く寄与しないと考えられる。そのため反応での相互作用において、重要となる試薬の軌道は  $\sigma$  型の HOMO であることは明らかであろう。

チオアルコキサイドの場合には、問題とする軌道の選択に注意を要する。HOMO を構成する  $p$  軌道は、生成するスルフィドにおいても存在する非結合型であると考えられるが、スルフィドはニトリルと異なり直線型の分子構造をとらないことから三重結合の  $\pi$  軌道とは同じ取り扱いはできないことがわかる。勿論試薬の軌道として HOMO のみが結合形成の主役を担うとは考えられないが、HOMO-2 のみではなく混合された形を考えることが妥当であると考えられる。

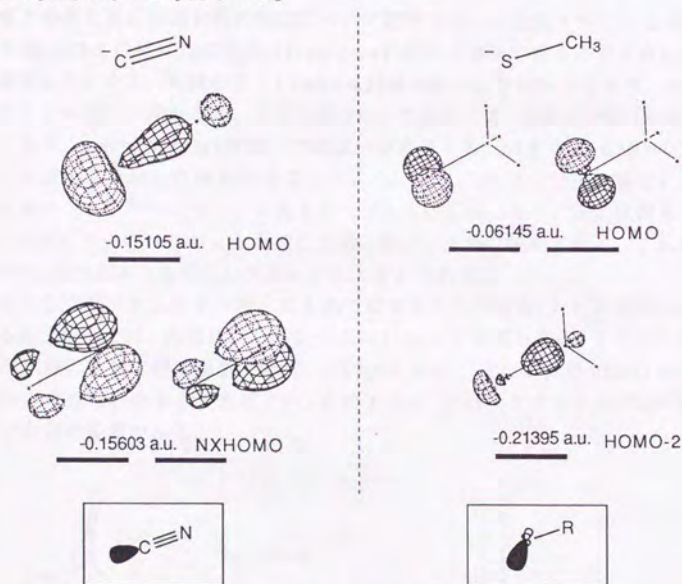


Figure 63: シアナイドおよびチオアルコキサイド試薬の被占軌道

以上のことをもとに、不飽和ラクトンの LUMO との相互作用を考える。



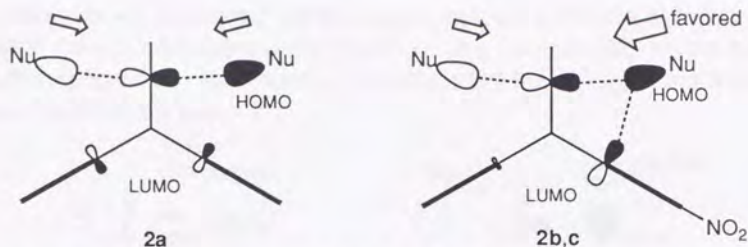


Figure 64: ラクトン 2 の LUMO と求核試薬の HOMO との相互作用

まず第1番目に反応面選択性の問題について考察する。不飽和ラクトン 2 の LUMO と試薬の HOMO との相互作用形式は Figure 64 に示すとおりであると考えられる。この時、無置換体 2a では、両側の面で LUMO は対称的な大きさをもっており、*anti* と *syn* で差は無いため偏りは現れない。ニトロ体 2b,c の場合には、基質分子の LUMO は非対称化しており、*anti* 付加と *syn* 付加とは違いが出てくる。つまり、LUMO の反応中心のローブに求核試薬がその HOMO を重ねるように近づくと、*syn* 付加の場合にはアロマティック部分（ニトロベンゼン）にあるローブとも同位相になり、安定化相互作用となる。*anti* 付加においてはこのような相互作用は無いまたは極めて弱く、これによって *syn* 付加が *anti* 付加よりも優先して進行すると考えられる。

このような議論はケトン 4 の場合にもあてはまるものである。ケトン 4 のハイドライドによる還元反応では、同様に反応基質分子の LUMO が重要となる。そこで不飽和ラクトン 2 と同様に 3 個の部分構造に分割し (Figure 65)、それぞれの LUMO からケトン 4 の LUMO が作られると考えればよい。このように、アロマティック部分は不飽和ラクトン 2 と共通の要素である。

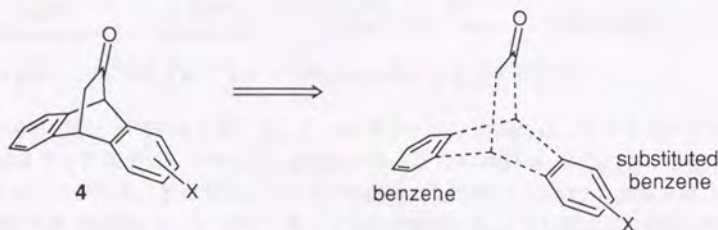


Figure 65: ジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格を有するケトン 4 における考察

ニトロ基を導入したケトン 4b は、還元反応はやはり *syn* 付加優先で進行した。これ

は、不飽和ラクトン **2b,c** の場合と同様で、Figure 66に示すようにニトロベンゼン側には無置換ベンゼンよりも大きなローブがあるため、ハイドライドが反応中心と相互作用する際に *syn* 付加においてはアロマティック部分とも同位相となり、*syn* 付加が有利になるためであると考えられる。

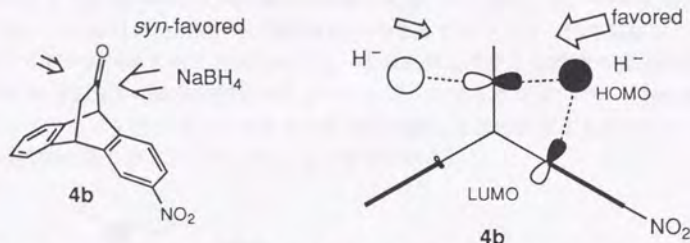


Figure 66: ニトロ基を導入したケトン **4b** に対する還元反応の反応面選択性

第2番目にニトロ基の位置による *anti/syn* 比の大きさについてであるが、2-ニトロ体 **2b** よりも 3-ニトロ体 **2c** の方が *syn* 付加優先性は大きかった。これは非対称化する相互作用の大小によるものであると考えることができる。

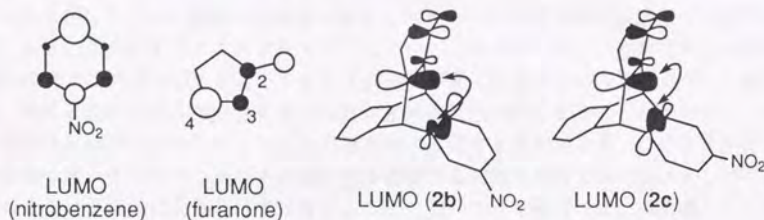


Figure 67: 2-ニトロ体 **2b** と 3-ニトロ体 **2c** における重なり の差異

Figure 67に重なり の差異を示した。ニトロベンゼンの LUMO は、ニトロ基の *p*-位の方が *m*-位よりも大きなローブがある。2(5*H*)-フラノンの LUMO は、4 位の方が 3 位よりも大きなローブがある。そのため、この 2 つの部分の LUMO と LUMO の重なりは、**2b** よりも **2c** の方が効率が良い。また一方、どちらの基質においても構成部分構造は同じであるのでエネルギー差は同じと考えられる。このことから反応中心とアロマティック部分の間の相互作用は **2b** よりも **2c** の方が強いことが考えられる。これにより、基質分子の LUMO の非対称化の程度に差が出て、そのため *anti/syn* の選択性にも差があるのであろうと考えられる。



第3番目に、弱いながらもチオール共役付加反応において溶媒効果が見られたが、そのいくつかの理由を説明する。不飽和ラクトン基質の問題についてであるが、これが高極性溶媒中で Michael 受容体として活性化されることが考えられる。一般にカルボニル基は高極性溶媒中では双極子相互作用および酸素原子におけるドナー・アクセプター相互作用により分極することが計算的<sup>162)</sup>および IR から実験的<sup>163, 164)</sup>に知られている。そのため、ここで用いた DMF や DMSO のような高アクセプター性の溶媒中では、<sup>165)</sup> 2(5H)-フラノン分極することが考えられ、それに伴って生じる軌道の変化が期待される。つまり、LUMO の係数分布の変化とエネルギーの低下である。<sup>166)</sup> (Figure 68) これによってフラノン部分はアロマティック部分と強く相互作用するようになり、結果として *syn* 付加の偏りが大きくなっていると説明できる。



Figure 68: アクセプターによる LUMO の係数変化とエネルギー低下

溶媒効果のもう一つの説明は、試薬の問題である。ここで用いた溶媒は非プロトン性溶媒であるが、その場合低極性溶媒中ではチオエトキサイド陰イオンは過剰に存在するチオールとの会合によりクラスターを形成していると考えられる。一方非プロトン性高極性溶媒中ではフリーのチオエトキサイドの濃度が高くなることが考えられる。一般的には、試薬を会合させて反応性を下げた方が立体選択性が向上することが多いが、これは立体的な要因やキレーションによって選択的に反応する場合であり、このような方法で反応性の高いアルキルリチウムの選択性を制御する方法も報告されているが、<sup>167)</sup> 必ずしもそういう傾向にあるわけではない。ここで述べている場合には、求核種としての先に述べた相互作用が重要となってくるために選択性が向上しているのではないかと考えられる。

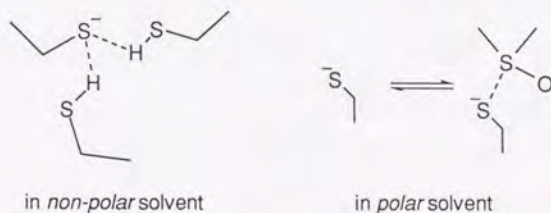


Figure 69: エタンチオールの会合状態



シアン化カリウムの共役付加反応では溶媒効果が見られなかった。不飽和ラクトン基質 **2a-c** は同じものであるので、初めに述べたフラノン部分の効果が重要であるのならシアン化カリウムの反応においても溶媒効果が見られることが予想される。チオール反応との違いは、系内にプロトン源が無いことがあげられる。このことから、後に述べた試薬の会合状態が重要であろうと考えられる。

以上、 $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン **2** に対する 1,4-求核的共役付加反応における考察を加えてきたが、最も重要であると考えられるのは、*syn* 付加が *anti* 付加よりも優先して進行するという反応面の選択性が、フロンティア軌道である LUMO の非対称化によって説明できることである。そしてこのことはケトン **4** に対する還元反応でも全く同様の議論が成り立ち、求核的反応として包括的に説明できる。

### 第3節：Diels-Alder 反応における考察

マレイン酸誘導体 **1** に対する Diels-Alder 反応において、電子吸引性の置換基を導入すると反応面には選択性が見られた。これを軌道の非対称化により考察するため、先のフラノン誘導体 **2** と同様の手法で分子 **1** の LUMO を組み立てる。

マレイン酸誘導体 **1** を3個の部分構造、無水マレイン酸・ベンゼン・置換ベンゼンに分割して考え、これらの LUMO からジエノファイル **1** 全体の LUMO が作られると考える (Figure 70)。ここに示すように反応中心を非対称化する要素であるアロマトイック部分：ベンゼンと置換ベンゼンは先のフラノン誘導体 **2** の場合と共通のものである。

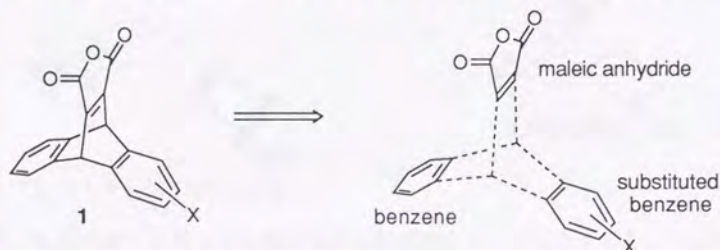


Figure 70: マレイン酸誘導体 **1** の部分構造への分割

無水マレイン酸の LUMO は Figure 71 に示すとおりであり、そのエネルギーは 0.03774 a.u. である。ベンゼンと各置換ベンゼンの LUMO は前節で示したとおりであり、このどちらよりも反応中心の無水マレイン酸の LUMO の方がエネルギーが低い。これらを用いてジエノファイル分子 **1** 全体の LUMO を組み立てると、次の Figure 72 に示すようになり、反応中心部分の LUMO が主成分となった分子 **1** 全体の LUMO が出来上がる。



Figure 71: 無水マレイン酸の LUMO

0.03774 a.u. (HF/6-31G\*)  
LUMO of maleic anhydride

初めにFigure 72に示すのは、メトキシ体 **1b** の LUMO である。2 個のベンゼン環：ベンゼンとメトキシベンゼン（アニソール）はどちらも LUMO のエネルギーが高く、無水マレイン酸から離れており、またお互いには近いエネルギーにあった。そのため、**1b** 全体の LUMO においては、アロマトイック部分にほとんどローブはなく、また無水マレイン酸の面（plane）の両側でほとんど違いはない。即ち、非対称化は生じていない。これは無置換体 **1a** とほとんど変わらないものといっても良いものであろう。

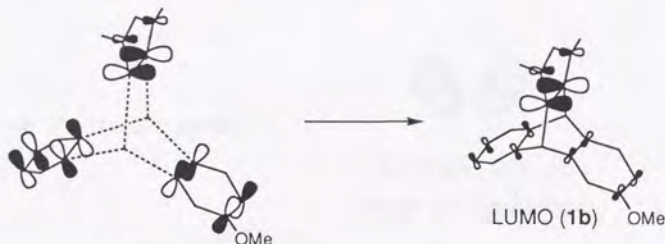


Figure 72: メトキシ体 **1b** の LUMO

一方、反応に偏りが見られた電子吸引性置換基をもつジエノファイルであるが、Figure 73にはフラノン誘導体にも導入した置換基であるニトロ基をもつ **1c** を示した。

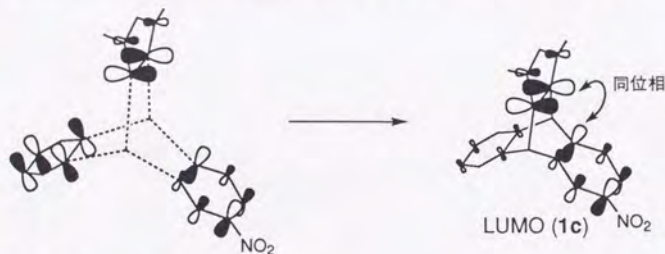


Figure 73: ニトロ体 **1c** の LUMO

電子吸引性の置換基を導入すると、ベンゼンの LUMO は低下していた。そのため、分子全体の LUMO を組み立てると、ニトロベンゼン側には無置換ベンゼンよりも大きなローブが存在する。これにより、この分子の LUMO は面非対称になっている。そして、重なる部分の位相関係は同位相である。これは、テトラフルオロ体 **1d** およびビストリフルオロメチル体 **1e** においても同様である。

これら部分構造から作り上げたジエノファイル **1** の非対称化は、不飽和ラクトン **2** およびケトン **4** の非対称化と同様に、置換ベンゼン側で同位相の大きな広がりをもって



いるというものである。にもかかわらず、その反応は全く逆の選択性を示したことは非常に興味深いことである。

一方で、反応試薬である 1,3-ブタジエンの HOMO は Figure 74 に示す様になっている。これは  $\pi$  軌道であり、両側の面で対称的な大きさの広がりを持ち、位相はもちろん反対である。このジエンの HOMO とジエノファイル 1 の LUMO との相互作用が反応において重要であることは、本章第 1 節において示した。

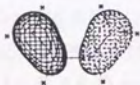


Figure 74: ブタジエンの HOMO

-0.32144 a.u. (HF/6-31G\*)

HOMO of 1,3-butadiene

これらの間の相互作用を示す前に、Diels-Alder 反応の実験において、反応速度を測定したが、その考察を行う。

ジエノファイル 1 に電子吸引性置換基を導入するとその反応は加速された。その 1 つの理由は  $\pi$ - $\pi$  型の軌道相互作用による LUMO のエネルギーの低下によるものであると考えられる。<sup>168-170)</sup> その過程を Figure 75 に示す。

何度か述べているが、2つの軌道の相互作用により、同位相の組み合わせでは軌道のエネルギーは低下する。無置換体 **1a** やメトキシ体 **1b** では、アロマティック部分：両ベンゼン環の LUMO のエネルギーは高く、反応中心部分とのエネルギー差が大きいために相互作用は弱く、LUMO のエネルギーはあまり低下しない。ニトロ体 **1c** やビストリフルオロメチル体 **1e** ではこれらの置換ベンゼンの LUMO のエネルギーは低く、反応中心部分とのエネルギー差が小さいために相互作用は強くなり、LUMO のエネルギーが大きく低下すると考えられる。これによって、ジエンの HOMO とのエネルギー差は、無置換体 **1a** やメトキシ体 **1b** では大きく (A)、これに比べて、ニトロ体 **1c** やビストリフルオロメチル体 **1e** では小さくなり (B) 反応は加速されることが予想される。つまり、**1c** や **1e** の *anti* 付加において観測された反応の加速は、LUMO のエネルギー低下に伴うごく自然な結果であると言える。しかし、**1c** や **1e** の *syn* 付加においてはこの加速は見られなかった。これは、置換基のある *syn* 側に反応を妨げる作用が存在することを示唆している。

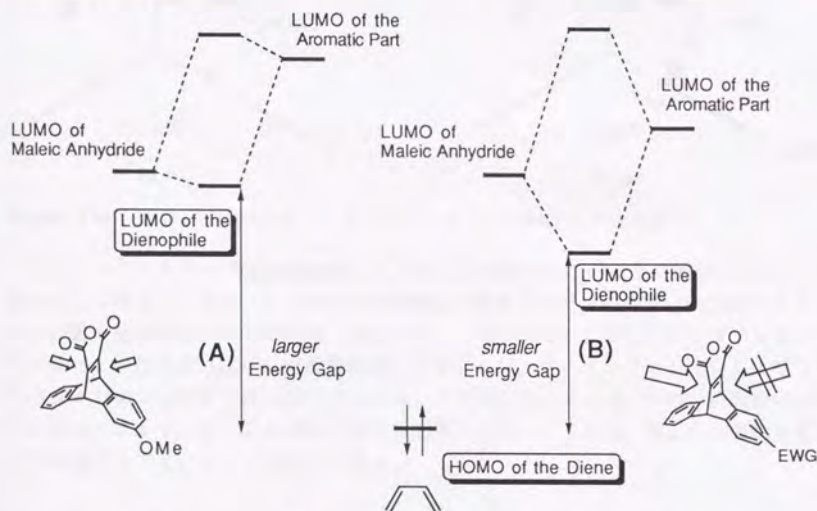


Figure 75: 電子吸引性基の導入による軌道エネルギーの低下と反応の加速

テトラフルオロ体 **1d** においては、*anti* 付加・*syn* 付加両方において大きな加速が観測された。その意味で同じ電子吸引性置換基としてもニトロ基やビストリフルオロメチル基とは傾向が異なるといえる。しかし、電子吸引性基によってエネルギーが低下する軌道は当然 LUMO だけではなく、他の多くの被占軌道も影響を受けていると考えられ、そのために反応速度に対する効果が異なるのであろうと考えられる。テトラフルオロ体

**1d**においても、*syn*付加は*anti*付加ほどは加速されていないという傾向は同じである。

これらのジエノファイル **1** の LUMO とジエンの HOMO との相互作用を Figure 76 に示す。無置換体 **1a** とメトキシ体 **1b** では LUMO は対称的であるので、*anti* 付加と *syn* 付加とで相互作用に変わりはなく、選択性は現れない。しかしニトロ体 **1c**、テトラフルオロ体 **1d**、ビストリフルオロメチル体 **1e** においては、置換ベンゼン側に大きなローブがあった。ジエンがその HOMO をジエノファイルの反応中心にある LUMO のローブに重なるように相互作用すると考えると、*syn* 付加においては、ジエンの反対側のローブが、アロマティック部分：置換ベンゼンのローブと逆位相になり、そのような不利な相互作用がない *anti* 付加よりも反応が不利になると考えられる。そのため、この Diels-Alder 反応は *anti* 付加優先で進行すると考えられる。

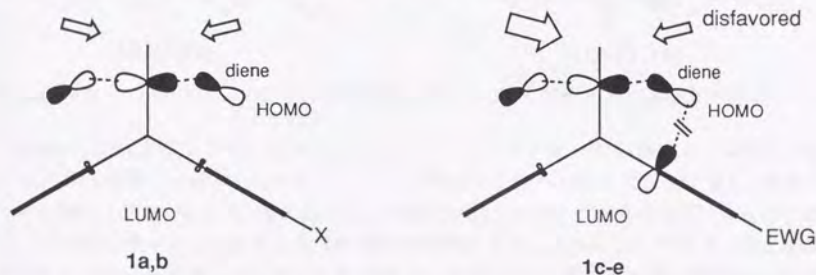


Figure 76: ジエンの HOMO とジエノファイル **1** の LUMO との相互作用

ジエノファイル **1** の Diels-Alder 反応における面選択性はこのように説明できるが、問題点が2つ残る。1つは、ここで用いた置換体の置換ベンゼンの中で、LUMO のエネルギーが最も低いのはニトロベンゼンであるが、ニトロ体 **1c** よりもビストリフルオロメチル体 **1e** のほうが *anti/syn* 面選択性は、プタジエン、ジメチルプタジエンおよびシクロペンタジエンに対する反応のいずれにおいても高くなっている。そのため両側のベンゼン環のエネルギー差による考察だけでは説明できない。これは、軌道の空間的な重なりを考慮することによって説明ができる。



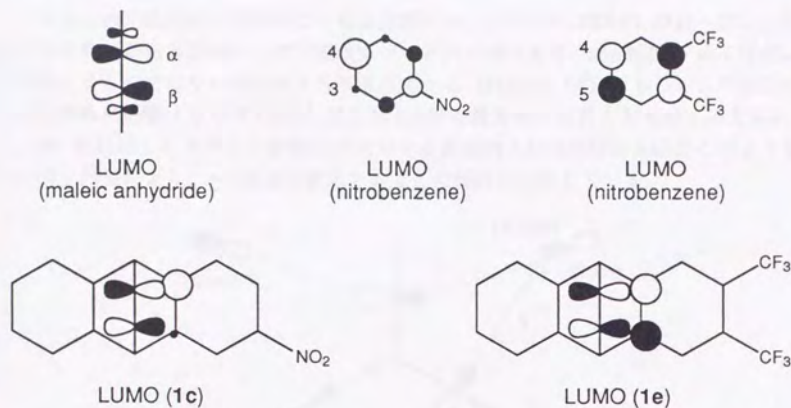


Figure 77: ニトロベンゼンとビストリフルオロメチルベンゼンとの重なるの差異

Figure 77に示すように、ビストリフルオロメチルベンゼンのLUMOは、4位と5位とで大きさが等しいが、ニトロベンゼンのLUMOは3位と4位で大きさが違う。無水マレイン酸のLUMOは上から見た図を示したが、 $\alpha$ 位と $\beta$ 位とで大きさは等しい。そのため、空間的な重なりは**1c**よりも**1e**の方が効率がよく、反応中心とベンゼン環との相互作用も**1e**の方が強くなり得ることが考えられる。この、置換ベンゼン環のLUMOのエネルギーが低いと同時に空間的な重なるの良さによってビストリフルオロメチル体**1e**は最も偏りが大きかったのであろうと考えられる。

もう1つの問題点は、反応のごく初期段階には、ジエンの HOMO のローブは、電子吸引性置換基がある置換ベンゼン側のローブと同位相であり、*syn* 付加が *anti* 付加よりも有利になるのではないかと考えられる点である (Figure 78)。もしもこの相互作用が面選択性に影響するのであれば、反応は *syn* 付加優先性で進行するものと考えられる。これは、先に示したフラノン誘導体 **2** に対する求核的 1,4-共役付加反応がこのような形式の相互作用により、*syn* 付加が優先するとした説明に対応している。

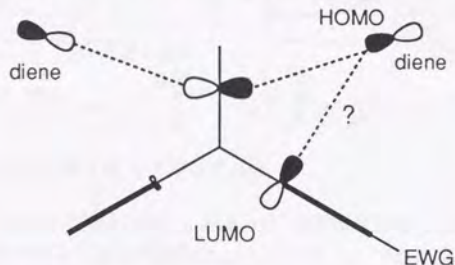


Figure 78: 反応の初期段階における位相関係

分子軌道計算によって反応を再現することにより、この問題に対する一つの答えが得られる。計算の詳細は次章にて述べるが、反応の進行に従って生成してくる新たな結合の形成の度合いをグラフに描いたのが Figure 79 である。左には求核反応としてホルムアルデヒドの還元を、右には Diels-Alder 反応を示した。遷移状態構造の時点 (TS) を見ると、還元反応では C-H 結合はかなりできているのに対し、Diels-Alder 反応では新たな C-C 結合の生成はまだほとんどおこっていない。これが示すことは一つには、この  $\sigma$  結合を形成するのがジエンの HOMO とジエノフィルの LUMO の相互作用なのであるが、これは遷移状態の時点では発現して間もないということである。つまり、Figure 78 に示すような位置にいるジエンとジエノフィルの間には HOMO と LUMO の相互作用はほとんどあるいは Figure 79 のグラフを見る限り全く発現しておらず、このような形式の相互作用は反応面の決定要因にはなり得ないと考えられる。そして、TS 近辺のもっと近づいた位置 (Figure 76) になってからこれらの軌道相互作用が問題となってくるということがわかる。これが求核的反応との違いである。

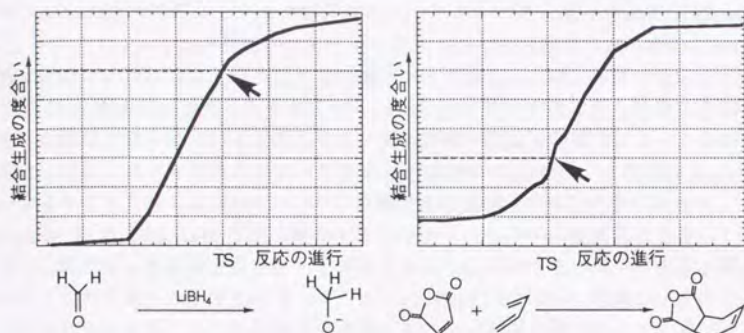
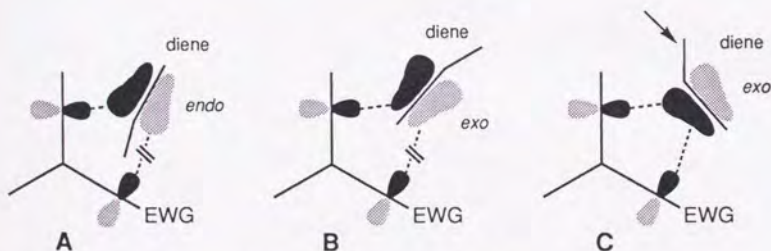


Figure 79: 反応の進行に伴う新たな結合の生成

*anti/syn* 選択性と同時に興味深いのは *endo/exo* の選択性である。シクロペンタジエンとの反応では、このジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格特有の *endo/exo* 比とは別に、**1c-e** では *syn* 付加においてのみ異なる値をとっていた。これはやはり *syn* 付加における相互作用の存在を示唆していると考えるのが妥当であろう。例えば Figure 80 に示すようなことが考えられる。ジエンの HOMO の広がりというのは、1 位と 4 位とに大きなローブがあり、2,3 位では小さくなっているため、*endo* 付加と *exo* 付加とでは重なり度合いが違う。*endo* 付加 (A) では HOMO の大きな部分が下を向いており、*exo* 付加 (B) では小さな部分が下を向いている。そのため、*endo* 付加においての方が軌道相互作用の影響を受けやすく、ここではそれが反応に不利な相互作用であるので、この影響の少ない *exo* 付加の方が多くなることが考えられる。また同時に、*endo* 付加における *anti/syn* 選択性の方が *exo* 付加における *anti/syn* 選択性よりも大きいことも説明できる。

Figure 80: *endo* 付加と *exo* 付加における相互作用の差異

環状ジエンの *exo* 付加においてはその構造的な要請、即ちアルキル部分の立体障害に



よりジエンの反対側のローブでの相互作用ができないことも考えられる (Figure 80, C)。そのため *syn* 付加が優先される作用も混入してくる可能性もあるため、*anti/syn* 選択性は明瞭には現れないということも考慮すべきである。実際、高温で反応を行ってみると *anti/syn* 選択性の逆転も見られている。*exo* 付加においてはこれらの相互作用形式の競合した結果が見られていると考えられ、面選択性の議論は明確ではない。そのような考察は、環状ジエンとの反応においては *endo* 付加での選択性に、またほぼ *endo* 付加で進行すると考えられる直鎖状ジエン<sup>171)</sup>の選択性に基づいて行うべきであろう。

Figure 79の Diels-Alder 反応の結合生成のグラフはもう一つ重要なことを示している。それは、新たな  $\sigma$  結合がまだほとんど生成していないということは、つまり  $\sigma$  結合が生成するにつれて無くなってしまいうブタジエンの HOMO である  $\pi_2$  軌道がまだ存在しているということである。もしも結合生成が進んでこの  $\pi$  軌道が無くなっていれば、先に説明したジエンの反対側のローブというのは小さくなってしまい (Figure 81 A) そのバックローブの相互作用は問題にならなくなってしまう。しかし、 $\pi$  軌道はまだほとんどそのままであれば、反対側のローブも大きいまま存在し (Figure 81 B)、その相互作用が重要な役割を果たし得るようになる。

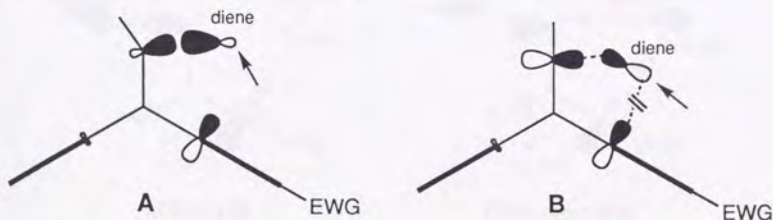


Figure 81: ジエンのバックローブ

### 終節： $\pi$ 面非対称化による反応面の決定

以上本章では、反応基質の $\pi$ 面が遠隔置換基によって非対称化することを示してきた。これは、立体効果によって生じるものではなく、 $\pi$ - $\pi$ 軌道相互作用が要因となっていると考えられる。

ジベンゾピシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格を有するマレイン酸誘導体 **1**・フラノン誘導体 **2** およびケトン **4** において、部分構造への分割・再構築により、フロンティア軌道である LUMO が非対称化する過程を明らかにすることができた。ここで重要であったのは、各部分構造の軌道同士のエネルギーおよび空間的な広がりとの関係であった。

そして非対称化した基質分子のフロンティア軌道と試薬分子の軌道との相互作用によって反応面が決定されていると考えられることが明らかとなった。また同時に、その相互作用の発現時期が求核的反応と Diels-Alder 反応とでは異なり、**Figure 82** に示すように、これらを統括して反応面の決定は軌道相互作用によりなされていると考えられる。

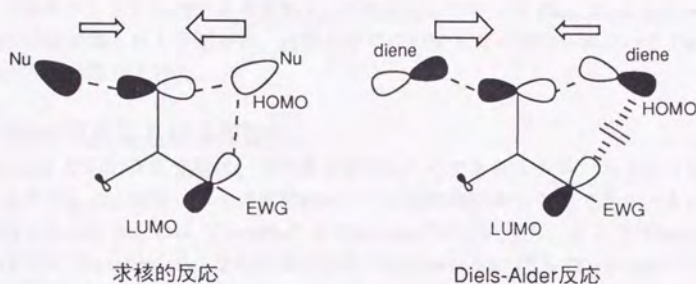


Figure 82: 軌道相互作用による非対称化と反応面の決定

## 第4章：分子軌道計算による反応面の予測

### 第1節：遷移状態構造の考察

多くの反応における立体選択性に対して、その反応経路での計算による遷移状態の構造やエネルギーの相対値が、反応の選択性をよく説明することが知られており、*ab initio* 計算を主として反応経路の計算が盛んに行われている。<sup>172)</sup> 近年では、遷移状態構造のものではなく一度陰イオン化したものの光脱離スペクトルを用いるなどの方法による実験的な遷移状態の測定が報告されているが、<sup>173-175)</sup> 未だ全ての反応系に適用できるという段階ではなく、遷移状態のエネルギーを求めることは専ら計算化学に頼っているのが現状である。

このジベンゾビシクロ[2.2.2]オクタトリエン骨格を有する基質に対する反応の面選択性をこの手法をもとに考察するために、分子軌道計算を用いた遷移状態構造の計算を行った。不飽和ラクトンに対する求核的1,4-付加反応については Diels-Alder 反応よりも反応経路の特定が難しいと予想され、対称性等についてもよく研究されている Diels-Alder 反応を主として取り上げた。

#### Diels-Alder 反応における報告例

Diels-Alder 反応の反応機構は、その最も単純なものであるエチレンと1,3-ブタジエンとの反応を中心に、非常に多くの実験的および計算的研究がなされてきている。そしてその焦点となってきたのは“Concerted”か“Two-step”かという点、および“Concerted”な機構の中でも“Synchronous”なのかあるいは“Asynchronous”即ち“Two-stage”であるのか、という点である。これらは一般に Dewar の定義によるものが用いられており、<sup>176, 177)</sup>

- “Concerted”とは、速度論的に一段階で進行する反応のこと
  - “Synchronous”とは、“Concerted”であり且つ結合状態の変化が、遷移状態において同様の進行を示すもの
  - “Two-stage”とは“Concerted”であるが“Synchronous”ではないもので、結合状態の変化が二段階で起こるもの。一方は主として遷移状態と反応系との間で、もう一方は主として遷移状態と生成物系との間で起こる
  - “Two-step”とは、安定な中間体を介した速度論的な二段階反応のこと
- という意味で使われている。ここでもこれらの定義に習う。

Diels-Alder 反応がこれらのうちどのような経路をたどるのかということを実験で確認するのは、直接遷移状態構造を測定することは不可能であり、間接的な手法をとらざるを得ない。

Dewar らは、無水マレイン酸とフランとの Diels-Alder 反応の速度論的な考察により、実験的に asynchronous であると結論している (Figure 83)。<sup>176)</sup> ここでは、異なる反



応間の反応速度の相加平均・相乗平均を用いた大胆な見積であった。

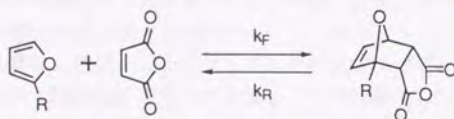


Figure 83: Dewar らによる速度論的な研究

Houk らは、実験的にエチレンとブタジエンとの Diels-Alder 反応が concerted であることを示している。<sup>178)</sup> 即ち、重水素化したシス・トランスのエチレン- $d_2$  基質を用いて反応を行い、それぞれの反応の間に生成物の交差生成が無いことから、容易に単結合が回転して異性化を示すと考えられるピラジカル中間体の存在を否定している (Figure 84)。

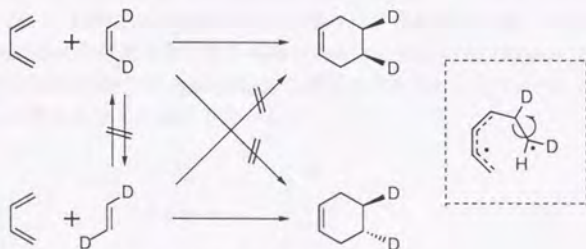


Figure 84: Houk らによる立体特異性の報告

いずれの場合にも synchronous か asynchronous かという情報を得ることはとうてい不可能である。

Diels-Alder 反応の遷移状態構造を分子軌道計算により求める試みは、Dewar らによる半経験的分子軌道法を用いた計算をはじめとして、<sup>176, 179-182)</sup> 大変多くの研究例がある。Dewar らは、MNDO および MINDO/3 による計算法を用いてエチレンとブタジエンとの Diels-Alder 反応の遷移状態構造を求めたところ、asynchronous な経路である非対称な構造が求められた。MNDO や MINDO/3 計算は、立体的な反発を過大評価する傾向があり、その後 AM1(RHF) 計算によって求めた構造は  $C_s$  対称的な構造であった。その時の生成する結合の長さは 2.119 Å であり、そのような距離の場合 MNDO や MINDO/3 計算では反発力が強く、それぞれ 1.682 Å と 3.061 Å (MNDO) というように非対称な構造になってしまう。また、ニトリルを 1 つ導入したようなものとも非対称なジェノファイルでは、AM1-CI 計算によるとピラジカルな中間体を与えてくる。しかし、これらの計算では "two-step" と "two-stage" とは区別できないものである。また、エチレンとブタジエンとの

反応をこの計算方法で行ったが、“synchronous”と“asynchronous”とはごく小さな違いでしかなく、区別できない不確かなものであるとしている。Dewar らの他にも半経験的な分子軌道法を用いた考察が数多くある。<sup>183-185)</sup>

一方で *ab initio* 計算によるエチレンとブタジエンの反応に関する研究も当然数多くなされており、最小基底 (STO-3G) を用いた計算によって対称的な“synchronous”な経路がビラジカル中間体の非対称な経路よりも安定であることが示された。<sup>186, 187)</sup> 全最適化 (FOPT) 計算による対称的な遷移状態構造は Houk らにより STO-3G, 3x3CI を用いて求められている。<sup>29)</sup> また Houk らは、RHF, UHF/3-21G による計算にて Cs 対称の“synchronous”な経路を支持している。<sup>178)</sup> 実際には UHF 計算ではビラジカル中間体の方が安定であるが、各エネルギーが実験値と合わず非現実的な活性化エネルギー値になってしまうため、この UHF 計算は信頼できないと Houk は結論している。

近年では高いレベルと大きな基底を用いた計算が行われ、更なる報告がなされている。MP 法を用いた計算では Bertran らの興味深い報告がある。<sup>188)</sup> 用いているのは STO-3G ではあるが、HF と MP2,3 との対比を行っており、この摂動項を導入することにより、反応は asynchronous な経路の方に偏る傾向があることがわかる (Figure 85)。しかし依然として MP3/STO-3G では synchronous な遷移状態構造を与えている。MINDO/3 では asynchronous な構造を与える様子も分かる。

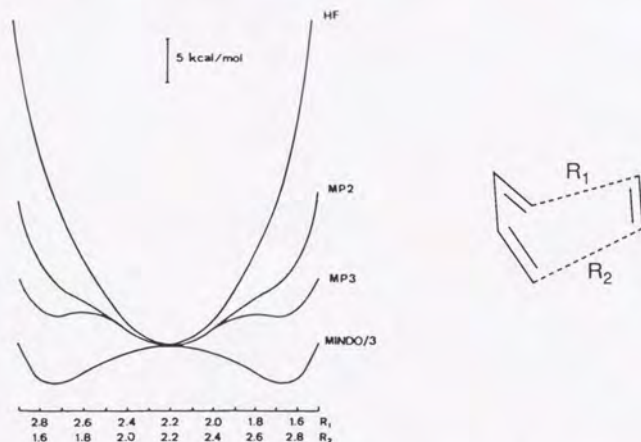


Figure 85: エチレンとブタジエンとの反応の遷移状態構造における結合長 (ref 188)

その後配置間相互作用を考慮した計算が報告された。Bernardi らは 4-31G を使い、CAS-SCF 計算を行って synchronous・concerted な遷移状態構造を支持している。<sup>189, 190)</sup>

また、Houk らの CASSCF/6-31G\*計算によっても synchronous・concerted な構造が得られ、基底関数や計算法によって変化もあるが、エチレンとブタジエンとの Diels-Alder 反応においては (QCISD(T)/6-31G\*において 6 kcal/mol stepwise 機構よりも安定) 2 から 7 kcal/mol は synchronous・concerted な経路の方が step wise な経路よりも安定であると考えられている。<sup>191, 111)</sup>

非対称なジエンにおける計算も行われ、イソプレンとエチレンとの反応では synchronous から asynchronous にわずかにずれた遷移状態構造が得られているが、<sup>192)</sup> 本研究で取り上げている範囲では synchronous・concerted な経路をとるものとして影響は無いものであると考えられる。

以上のことから、本研究における Diels-Alder 反応の遷移状態構造を求めるための計算では、可能な限り Cs 対称を導入して行った。