——一般論文——

非安定化型アゾメチンイリド——メタンイミニオアニリノ (メチルチオ)メチリド——の1,3-双極付加環化反応に おける配向選択性の理論的解析

(2001年8月13日受理)

柘植 乙彦*・八田 泰三・大戸 朋子†・染川 賢一*†

非安定型置換アゾメチンイリド **1a** と不飽和化合物 (**2-4**) との 1,3-双極付加環化反応は、各々唯一の付加配向の生成物を与える。その配向選択性はフロンティア分子軌道(FMO)法では説明できず、遷移状態(TS)解析を行いその活性化エネルギーの差からはじめて説明できた。FMO法では **1a** の置換サイトと **2-4** の電子不足サイトとの結合による配向が示唆されるが、その TS では二つの反応点間距離は等しく、一方実験結果に一致する配向の TS では二つの反応点間距離は大きく異なり、反応が段階的で、非置換サイトの関与する距離は 1.9 から 2.1 Å 程度と短く、したがってより小さい活性化エネルギーとなったと判断される。この現象は、**1a** においてかさ高い 2 個の置換基がお互いに同一平面に存在しえない立体的な効果に帰因するものと思われる。すなわち 1,3-双極子の置換基の立体障害が TS を非対称にし、反応を二段階的に変化させ、活性化エネルギーが低くなったと推定される。

1 緒言

近年、1,3-双極子の新しい発生法の開発と付加環化反応の理論的考察とが相まって、1,3-双極性付加環化反応は有機合成の重要な手法の一つとなっているが、その中でアゾメチンイリド 1,3-双極子の化学の発展は著しいものがある¹⁾。最近、著者らは(トリメチルシリル)メチルイソチオシアナートから新しい非安定化型アゾメチンイリド、メタンイミニオアミノ(メチルチオ)メチリド類(**1**)²⁾の簡便な生成法を開発し、種々の親双極子との付加環化反応は高い付加配向選択性を示し、かつ、これらのアゾメチンイリド **1** は前例のない非安定化型アミノニトリルイリド **A** の合成等価体として機能することを報告した²⁾³⁾。例えば、メタンイミニオアニリノ(メチルチオ)メチリド(**1a**)は 2-クロロアクリロニトリル(**2**) (反応 1)²⁾、ベンズアルデヒド(**3**) (反応 2)²⁾および *N*-(*p*-ニトロベンジリデン)-*p*-トルエンスルホンアミド(**4**) (反応 3)³⁾と反応して 2-アニリノ-3-クロロ-3-シアノ-1-ピロリン(**6**)、2-アニリノ-5-フェニル-2-オキサゾリン(**8**)および 2-アニリノ-2-メチルチオ-4-(*p*-ニトロフェニル)-3-(*p*-トシル)イミダゾリジン(**9**)をそれぞれ唯一の生成物として与える。なお、生成物 **6** および **8** はそれぞれ初期付加体のピロリジン体 **5** およびオキサゾリジン体 **7** からメタンチオールが脱離した化合物に対応し、付

加体 **9** は容易に 2-アニリノ-4-(*p*-ニトロフェニル)-3-(*p*-トシル)-1-イミダゾリン(**10**)へ変換される(Scheme 1)。

今回、Scheme 1 に示した反応(1)–(3)の付加配向性の理論的考察を行い、これらの配向選択性はフロンティア分子軌道理論では説明できず、遷移状態の解析による活性化エネルギーの算出によって初めて説明することができた。それらの結果について報告する。

2 実験結果および MO 解析

2.1 フロンティア分子軌道理論による考察

周知のように、フロンティア分子軌道(FMO)理論⁴⁾は付加環化反応の理論的発展に大きな貢献をした⁵⁾。また、Houk ら⁶⁾および阿知波ら⁷⁾は、この理論に基づいて単純なアゾメチンイリドを含むイリド類の 1,3-双極子付加環化反応の配向選択性を説明している。

そこで、まず WinMOPAC-AM1 プログラム(富士通株)を用い、FMO 法により解析した(Table 1)。なお **3** と **4** では、反応点の 1 位と 2 位の係数が HOMO と LUMO では比較的に小さかったのでその寄与の最大の軌道のデータも示した。まずアゾメチンイリド **1a**-(E)と **1a**-(Z)の HOMO, LUMO 軌道のエネルギー(eV)および各反応点(1, 3 位)の係数値はいずれもほとんど差異がない。同様に、**4**-(E)と **4**-(Z)のそれらもほぼ等しい値を示した。すなわち、幾何異性体間の差は認められない。

次に、アゾメチンイリド **1a** の HOMO と親双極子 **2-4** の

崇城大学工学部応用化学科, 860-0082 熊本市池田 4-22-1

† 鹿児島大学工学部応用化学工学科, 890-0065 鹿児島市郡元 1-21-40

LUMO (または, LUMO + α) のエネルギー差, および **1a** の LUMO と **2-4** の HOMO (または HOMO- β) のエネルギー差とを比較すれば, 明らかに 1,3-双極子 **1a** の HOMO と親双極子 **2-4** の LUMO 等のエネルギーの差は **1a** の LUMO と親双極子の HOMO 等のエネルギー差より小さく, これらの付加環化反応は所謂 Sustmann の分類 8) によるアゾメチンイリド **1a** の HOMO と親双極子 **2-4** の LUMO 等によって制御されることになる。

そこで電子供与体(双極子)の HOMO の最大の係数位置と電子受容体(親双極子)の LUMO の最大の係数位置とが相互作用するという FMO 理論の観点から, **1a** と **2** との反応 (1) では 2-アニリノ-4-クロロ-4-シアノ-2-メチルチオピロリジン (**5'**) を經由して 2-アニリノ-4-クロロ-4-シアノ-1-ピロリン (**6'**), **1a** と **3** との反応 (2) では 4-アニリノ-4-メチルチオ-5-フェニルオキサゾリジン (**7'**) を經由して 4-アニリノ-5-フェニル-3-オキサゾリン (**8'**) が生成することになる。また, **1a** と **4** との反応 (3) では, **4** の (LUMO + 5) の寄与で 4-アニリノ-4-メチルチオ-5-(*p*-ニトロフェニル)-1-(*p*-トシル)イミダゾリジン (**9'**) を与え, 係数が小さい LUMO の寄与による異性体 **9** の同時生成も推定される。しかし, これらの FMO 理論から予測される主な付加の配向性は実験結果と一致しない。すなわち, Scheme 1 に示した反応 (1)–(3) の付加の配向は軌道相互作用による FMO 理論では説明できない。

また **1a** の双極子部と平面でない置換基の NHPH 部などと, 平面性を持つ **2** または **4** の置換基間の π 電子間二次的相互作用効果が支配的とは考え難い。さらに置換基間の立体障害が支配的なら **5** (すなわち **6**) の生成は考えられない。さらに電荷の相互作用からは, **1a** と **3**, **4** との反応では FMO 予測と同じ生成物が予想されるので, 事実を説明できない。そこで理論的に可能な 4

種の付加反応につき遷移状態解析を行った。

2.2 遷移状態解析による考察

2.1 で述べたように, アゾメチンイリド **1a** と親双極子 **2-4** との付加の配向性は FMO 理論からは説明できない。そこで, 異なる付加体に至る遷移状態 (TS) の相対エネルギーを考慮することにより付加配向選択性の解析を行った。

Hehre ら⁹⁾ はアゾメチンイリドと求電子性オレフィンとの付加環化反応について, AM1 レベルでの遷移状態計算を行い, 付加の立体化学と配向選択性を考察している。その中で, 非安定化型 1,1-ジ置換アゾメチンイリド **11** とアクリロニトリル (**12**) との付加反応でメタ付加体の 2-ホルミルピロリジン-2,4-ジカルボニトリル (**13**) を与えることについて¹⁰⁾, 4 種の遷移状態 (meta-endo, meta-exo, ortho-endo, ortho-exo) を AM1 レベルで最適化して生成熱および活性化エネルギーを求め, Table 2 に示すように実験結果との一致を見ている。そこで, 著者らはこの反応の TS 解

Table 1 Frontier MO data and electron densities of azomethine ylide **1a** and dipolarophiles **2–4**

Reactants	Energy/eV	Coef.	Dens.
1a-(E)	HOMO	-8.21	C1 0.53 -0.77 C3 -0.44 -0.60
	LUMO	-0.12	C1 0.37 C3 0.56
	HOMO	-8.09	C1 0.55 -0.79 C3 -0.45 -0.58
	LUMO	-0.08	C1 0.36 C3 0.55
1a-(Z)	HOMO	-8.09	C1 0.55 -0.79 C3 -0.45 -0.58
	LUMO	-0.08	C1 0.36 C3 0.55
	HOMO	-10.82	C1 0.54 -0.10 C2 0.39 -0.05
	LUMO	-0.50	C1 -0.68 C2 0.55
2	HOMO	-10.82	C1 0.54 -0.10 C2 0.39 -0.05
	LUMO	-0.50	C1 -0.68 C2 0.55
	HOMO	-10.05	C1 0.01 0.33 O2 0.15 -0.32
	HOMO-6	-14.63	C1 0.54 O2 0.64
3	LUMO+2	1.33	C1 -0.66 O2 0.45
	LUMO	-0.48	C1 -0.36 O2 0.33
	HOMO	-10.34	C1 0.00 0.16 N2 -0.01 -0.56
	HOMO-3	-10.77	C1 0.14 N2 0.33
4-(E)	LUMO+5	-0.11	C1 0.54 N2 -0.42
	LUMO	-1.75	C1 0.30 N2 -0.34
	HOMO	-10.31	C1 0.00 0.18 N2 0.01 -0.58
	HOMO-4	-10.77	C1 0.16 N2 0.39
4-(Z)	LUMO+5	0.02	C1 0.54 N2 -0.41
	LUMO	-1.17	C1 0.29 N2 -0.33

析について追計算し、Table 2 に併記したように生成熱で 1.26 kJ/mol、活性化エネルギーで 0.4 kJ/mol 以内で Hehre らのそれらと一致することを確認した。

また遷移状態での 2 反応点間の距離を求め、その結果も Table 2 に示した。メタ体 **13** に至る場合のみ 2 反応点間の距離は 2.2 Å と等しく、反応が協奏的であることを示唆している。なお、**13** の生成は FMO 解析の HOMO(**11**)–LUMO(**12**) 相互作用によっても説明できる。

そこで、TS 解析法により Scheme 1 の反応(1)–(3)の配向選択性を考察した。すなわち a) 最初に両反応分子を構造最適化し、b) 次に両分子を接近させて生成熱(HOF)の極大点を求めて遷移状態 TS の最適化を行う。最後に c) TS の振動解析を行い負の基準振動(normal mode(N m)(cm⁻¹)) 1 個を得て遷移状態であることを推定した。

まずアゾメチンイリド **1a** の(E)型と(Z)型との平衡およびエネルギー障壁関係を Scheme 2 に示した。この結果から **1a** は(E)型が優先していることがわかる。

代表的な例として、**1a**-(E) と 2-クロロアクリロニトリル(**2**)

の反応(1)の遷移状態解析について述べる。Fig. 1 にピロリジン体 **5'** を生成する (i) meta-exo と (ii) meta-endo, Fig. 2 にピロリジン体 **5** を生成する (iii) ortho-endo と (iv) ortho-exo の TS 構造とエネルギー面をそれぞれ示した。

meta 遷移状態解析(Fig. 1)においては、**1a** の 1 位と **2** の 1 位および **1a** の 3 位と **2** の 2 位、すなわち両反応点間の距離はほぼ等しく(約 2.2 Å)、反応が協奏的であることを示唆している。また、活性化エネルギーは meta-exo で 91.6 kJ/mol、meta-endo で 90.0 kJ/mol と算出された。他方、ortho 遷移状態解析(Fig. 2)においては、**1a** の 1 位と **2** の 2 位間は 3.3 Å、**1a** の 3 位と **2** の 1 位間は 1.9 Å であって、meta 遷移状態経路とは対照的に両反応点間の距離は異なり非対称になっており、この反応は段階的であることを示唆している。しかし、活性化エネルギーは ortho-endo で 79.5 kJ/mol、ortho-exo で 83.7 kJ/mol と算出され、meta 遷移状態のそれらに比して約 8.4–10 kJ/mol だけ小さい。したがって、この ortho 遷移状態(特に endo)を経てピロリジン体 **5** を生成する反応が有利であると結論でき、この TS 解析によって初めて実験結果を説明できた。

同様に **1a** とアルデヒド体 **3** およびイミン体 **4** の反応(2)および(3)の活性化エネルギーを TS 解析法で求め、その結果を Table 3 にまとめた。

Table 3 から明らかなように、反応(2)および(3)はそれぞれ 5-フェニルオキサゾリジン体(**7**)および 4-*p*-ニトロフェニルイミダゾリジン体(**9**)を生成する meta 遷移状態(特に endo)を経由する反応の活性化エネルギーが低く、この反応が優先することを示しており、実験結果をよく説明出来る。ただし **9** における置換基の立体化学の特定はできていない。

ところで、**1a** と **2**(反応(1))、**3**(反応(2))および **4** との反応(反応(3))の活性化エネルギー(ΔE_a)は、反応(2) > 反応(1) > 反応(3)の順に小さくなり、反応の起こりやすさは反応(3)、(1)および(2)の順であると予測される。実際に、反応(2)は室温付近で、反応(3)および(4)は 80 °C 付近で進行し、計算結果は反応性の傾向と一致している。

これら反応の TS では 2 種の反応点間距離が無置換 2 点間(1.9–2.1 Å)と、多置換 2 点間(2.4–3.4 Å)で大きな違いがあるのが特徴で、2 結合の生成が段階的であり、より近い TS で有利な反応性を得ていると示唆される。

ところで Table 2 に示した 1,1-ジ置換アゾメチンイリド **11** の配向選択性では FMO 法と TS 法で同じ結論を与え、実験事実を説明できている。本報の 1,1-ジ置換アゾメチンイリド **1a** との違いはどのように説明されるのだろうか。前者 **11** の置換基はいずれも求電子的であり、また 1,3-双極子部との平面性を有している。しかし本報の **1a** の置換基の SMe と NPh は、その共鳴効果により双極子部に電子を供与し、HOMO のエネルギーレベルを **11** のそれ(–8.69 eV)より高くし、一方でその C₁ 値を **11** の C₁(0.72)より小さくしている。しかし **1a** の HOMO では 1 位で係数が最大であることに変わりはない。しかも Fig. 1 などわかるようにそれらの置換基は 1,3-双極子部と平面的でなく立体的に大変かき高いものとなっている。

結局 **1a** では TS において 1 位の軌道間重なりは立体障害を受け、重なり効果が発揮されず FMO で説明できない反応となり TS 解析が必要になったと判断される。

Table 2 Calculated heats of formation, activation energies, and distances between two reaction sites at the TS in the cycloaddition of azomethine ylide **11** to acrylonitrile **12**

AM1 heats of formation (kJ/mol)

	meta-endo	meta-exo	ortho-endo	ortho-exo
Hehre ^{a)}	368	372	380	381
The present calculation	368	371	381	380

AM1 activation energies (kJ/mol) (and distances (Å) between the two reaction sites)

	meta-endo	meta-exo	ortho-endo	ortho-exo
Hehre ^{a)}	59.0	62.8	71.1	72.4
The present calculation	<u>59.0</u>	62.3	71.1	72.0
(distance)	2.2/2.2 ^{b)}	2.2/2.2 ^{b)}	2.4/2.1 ^{c)}	2.4/2.1 ^{c)}

a) Reference 9.

b) Distance between 1 position in **11** and 1 position in **12**/that between 3 position in **11** and 2 position in **12**.

c) Distance between 1 position in **11** and 2 position in **12**/that between 3 position in **11** and 1 position in **12**.

Scheme 2

Table 3 AM1 activation energies and distances between two reaction sites at the TS in the cycloadditions of **1a** to dipolarophiles **2**, **3** and **4**

Reaction		Activation energies ΔE_a (kJ/mol) and distance (Å)			
		meta-endo	meta-exo	ortho-endo	ortho-exo
(1)	ΔE_a	<u>89.9</u> *	91.5	<u>79.4</u> *	86.9
	Distance	2.2/2.3 ^{a)}	2.2/2.3 ^{a)}	3.3/1.9 ^{b)}	3.3/1.9 ^{b)}
(2)	ΔE_a	<u>117</u>	125	<u>140</u>	127
	Distance	2.4/1.9 ^{c)}	2.2/1.9 ^{c)}	2.2/2.0 ^{d)}	2.2/2.0 ^{d)}
(3)	ΔE_a	<u>44.3</u>	47.7	<u>106</u>	103
	Distance	3.4/2.1 ^{e)}	3.4/2.0 ^{e)}	2.0/2.8 ^{f)}	2.0/2.7 ^{f)}

a) Distance between 1 position in **1a** and 1 position in **2**/that between 3 position in **1a** and 2 position in **2**.

b) Distance between 1 position in **1a** and 2 position in **2**/that between 3 position in **1a** and 1 position in **2**.

c) Distance between 1 position in **1a** and 2(O) position in **3**/that between 3 position in **1a** and 1(C) position in **3**.

d) Distance between 1 position in **1a** and 1(C) position in **3**/that between 3 position in **1a** and 2(O) position in **3**.

e) Distance between 1 position in **1a** and 2(N) position in **4**/that between 3 position in **1a** and 1(C) position in **4**.

f) Distance between 1 position in **1a** and 1(C) position in **4**/that between 3 position in **1a** and 2(N) position in **4**.

*: underlines – and = mean product predictions by FMO and TS analyses, respectively, and the latter coincided with the experimental result.

Fig. 1 Geometrical features of transition states in meta-1,3-dipolar cycloaddition of **1a** to **2**.

ところで活性化エネルギー(ΔE_a)の計算値は反応(3)の場合最も小さく、反応(2)の場合最も大きい。実験では反応(3)は室温付近で、反応(1)および(2)は80°付近で円滑に進む。したがって計算結果は反応性の傾向を示しているが、3種の反応の $\Delta E_a = 44.4-117$ (kJ/mol)の幅は大き過ぎると思われる。一方でTable 1に示したFMO解析での2-4のLUMOと1のHOMOのエネルギー差関係は、Houkらがまとめた1,3-双極子の一般的反応性の場合⁶⁾と異なり複雑である。したがって本報のTS解析が必要であり、その原因は1の置換基の空間的效果であると指摘できた。

そこで計算の精度に関し、本反応と類縁のDiels-Alder反応について調べた。1,3-ブタジエンとエチレンの[4+2]反応の ΔE_a について、ab initio 計算法数種でも25.1-198 (実験値115) kJ/molの大きな計算幅が示されている¹¹⁾。何を計算対象にするかで、計算法による近似の仕方の差が出てくると察せられる。したがって上述の本研究での反応系によるエネルギー差は、ここで用いた半経験的MOPACプログラムの問題点を一部指摘している可能性もある。

結局本解析では比較的簡単なMOPAC-AM1法で、一般に

FMO解析で可能とされていた1,3-双極付加環化反応の配向選択性が、置換基の種類によってはFMO法では説明できず、TS解析で定量的に理解できることを明らかにした。

- 1) a) J. W. Lown, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", ed by A. Padwa, John Wiley & Sons, New York (1984), Vol. 1, pp. 653-732; b) O. Tsuge, S. Kanemasa, "Advances in Heterocyclic Chemistry", ed by A. R. Katritzky, Academic Press, London (1989), Vol. 45, pp. 231-349; c) S. Kanemasa, O. Tsuge, "Advances Cycloaddition", ed by D. P. Curran, JAI Press, Greenwich (1993), Vol. 3, pp. 99-159; d) R. Grigg, V. Sridharan, "Advances Cycloaddition", ed by D. P. Curran, JAI Press, Greenwich (1993), Vol. 3, pp. 161-204.
- 2) O. Tsuge, T. Hatta, H. Tashiro, Y. Kakura, H. Maeda, A. Kakehi, *Chem. Lett.*, **1997**, 945; *Tetrahedron*, **56**, 7723 (2000).
- 3) O. Tsuge, T. Hatta, H. Tashiro, H. Maeda, *Heterocycles*, **55**, 243 (2001).
- 4) K. Fukui, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 57 (1971).
- 5) 例えば, M. J. Carter, I. Fleming, A. Percival, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2415; E. Vedejs, D. A. Perry, K. N. Houk, N. G. Rondan, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 6999 (1983); K. Harano, R. Kondo, M. Murase, T. Matsuoka,

Fig. 2 Geometrical features of transition states in ortho-1,3-dipolar cycloaddition of **1a** to **2**.

- T. Hisano, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 966 (1986); E. Vedejs, C. K. McClure, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1094 (1986).
- 6) K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.*, **8**, 361 (1975).
- 7) N. Imai, H. Tokiwa, Y. Akahori, K. Achiwa, *Chem. Lett.*, **1986**, 1113.
- 8) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2717, 2721.
- 9) 園田高明, 友田修司, 堀 憲次, 平山俊一, 千住孝俊訳, W. J. Hehre, L. D. Burke, A. J. Shusterman, W. J. Pietro, “計算有機化学実験”, アイネックス(1996), pp. 235–238, 283.
- 10) アゾメチンイリドの置換基と親双極子の求電子性基とが 1,2-または 1,3-の関係にある付加形式を, それぞれオルト (ortho) 付加またはメタ (meta) 付加と記すことにする.
- 11) a) E. Goldstein, B. Beno, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6036 (1996); b) 日本化学会編, 榊 茂好, “有機合成化学の新潮流 (化学総説 No. 47)”, 学会出版センター (2000), p. 180.

Theoretical Analysis of Regioselectivity in 1,3-Dipolar Cycloadditions
of Unstabilized Azomethine Ylide
——Methaniminioanilino (methylthio)methylide——

Otohiko TSUGE*, Taizo HATTA, Tomoko OHTO† and Kenichi SOMEKAWA†*

*Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Sojo University; Ikeda, Kumamoto-shi
860-0082 Japan*

*†Department of Applied Chemistry and Chemical Engineering, Faculty of Engineering,
Kagoshima University; Korimoto, Kagoshima-shi 890-0065 Japan*

1,3-Dipolar cycloadditions of unstabilized 1,1-disubstituted azomethine ylide——methaniminioanilino (methylthio)methylide—— (**1a**), to some electron-deficient double bonds gave regioselective single adducts, respectively. The regioselectivities could not be explained by Frontier Molecular Orbital (FMO) method, but could be understood only through the activation energies calculated by transition state (TS) analysis. The TS surfaces to the regioisomer assumed by FMO method have similar reaction distances. Due to two bulky substituents in **1a**, on the contrary, the two reaction distances at TS leading to the real reaction products are different: the one at no-substituent site is shorter, 1.9–2.1 Å, and the other is longer, 2.4–3.4 Å. The shorter TS distance may cause smaller activation energies. These phenomena seem to come from steric influence by two bulky substituents not to be coplanar to one another in **1a**. Namely, steric hindrance of two substituents in the 1,3-dipolar seems to cause asymmetric TS and to derive two-step reactions of lower activation energy.

~~~~~