立 体 化 学

— シ ン ポ ジ ウ ム —

19 世紀の後半から、今世紀にかけての構造化学の進歩は、物質の空間的な実体を明らかにしてきた。分子が空間的にひろがりを持つ以上、それらを三次元的に、すなわち立体的に考えることが必然となって、いろいろな化合物の化学構造や化学反応を立体化学的な面から研究することが重要となってきた。

近來の研究手段や化学反応理論の進歩とともに、立体化学的研究は、ますますその重要性の度合をつよめ、今日では化学研究の主流の一つになっている。それらは単に反応理論や構造化学の分野のみにとどまらず合成化学や高分子化学における立体特異性重合などにとってもかくことのできない重要な問題となっている。

本シンポジウムはこのような立体化学の最近の諸問題について、基礎的にまた実際の面において、その現状を紹介するとともに独創的な研究報文を合せたものであって、この方面における今後の進歩に貢献するものと考えている。

本企画の立案・編集にあたって守谷一郎氏、野桜俊一氏、三枝武夫氏の一方ならぬ御尽力を得た。ここに記して深く感謝する次第である。

工業化学雑誌編集委員会

立 体 特 異 性 反 応

守 谷 一 郎 ・ 西 田 進 也*

1. 立 体 因 子 の 発 展

両オルト位にメチルあるいはクロル基の存在するベンゾキノン¹⁾はそれらのオキシム化の反応性が激減する¹⁾。同様にオルト-ジ置換安息香酸はエステル化反応およびそのエステルの加水分解反応が著しく阻害される²⁾。

この阻害作用はいわゆる、立体障害という概念で理解され、すでに 1890 年前後にいろいろの反応から、同様な現象が見出された。この立体障害は 1920 年代に至るまでの有機化学反応理論の主要部分を占めていた³⁾。その後 1916 年 Kossel⁴⁾、Lewis⁵⁾ の八隅子説に端を発した有機電子説は Stieglitz、Robinson、Ingold らの力によって 1930 年代にかけて大きな発展と成功をとげ、あらゆる化学現象はすべて電子説、すなわち、共鳴効果、電子効果で説明しようと試みられ、現在においては有機反応を理解する上に貴重な仮説となった。その間立体効果に関しては組織的な研究もなく立体障害の概念から発展することはできなかった。このため当然立体効果と考えられるものまでも電子効果で説明されるに至った。この立体効果に再び息吹きを与えたのは物理化学であっ

て、次の諸問題は特にその発展に大きな役割を演じた。

1・1 単結合の自由回転

1858 年の Couper⁶⁾、Kekulé⁶⁾ による炭素結合論と、1874 年の Le Bel⁷⁾、van't Hoff⁷⁾ の炭素四面体構造論の出現は、構造有機化学を飛躍的に発展させたが、分子の持つ実際の大きさや形状についてはなお X 線や電子線回折などの物理化学的手段を待たねばならなかった。こうして明らかにされてきたことの重要な一つの点は、結合原子核間距離は化合物が異なっても同一原子間ではほとんど同じ値を与えるということである⁸⁾。例えば C-C 間の単結合距離は、どんな化合物でもダイヤモンドの 1.54 Å からたいたずれを示さない⁸⁾。この事実は他の多くの結合についても同様に成立する※¹⁾。これは有機化合物を立体化したモデルで考える場合に極めて重要な発見の一つである。

さて、C=C を持った化合物にはシス、トランスの異性体が存在し、それらを別々に単離することによってその存在が証明された⁹⁾が単結合については単一の化合物しか得られなかった。そこで単結合は自由回転をしていると考えられていた。

1936 年に Pitzer¹⁰⁾ らはエタン分子の熱力学的諸性質の計算を行なったが、その計算値は、実測値と一致しないことを認めた。Pitzer はこの不一致は、エタンの C-C 結合が自由な回転をしていない結果と考え、この回転に 2.8 kcal の energy-barrier があると考えた※²⁾。その他、IR、ラマン、NMR、マイクロウェーブ

※¹⁾ ただし共鳴による変化は存在する。値は $\pm 0.02 \sim 0.03 \text{ \AA}$ の精度。

* Ichiro MORITANI, Shinya NISHIDA 大阪大学基礎工学部：豊中市北刀根山字北谷。

などのスペクトル手段や、X線、電子線回折、あるいは双極子能率などによって単結合の制限自由回転の研究がなされている^{11,12)}。

これらの研究の結果から単結合の回転の際には数 kcal/mol の energy barrier があることが明らかにされた。すなわち、単結合にも自由回転がなく、後述の立体因子によって回転が制限されるという事が提案された^{※2)}。

1.2 Van der Waals 相互作用¹³⁾

以上に述べて来たような単結合の自由回転が制限されるのは何故かという問題は、なお種々の論議がなされている段階にある。それらは双極子や四極子能率によってひき起される静電的反発力¹⁴⁾、Van der Waals-London 力、Exchange Interaction など^{15~18)}であるが、ここでは Van der Waals 力を取りあげて多少考察してみたい。

Van der Waals 力は

$$V = -\mu/d^7 + \lambda/d^{11} \quad (2)$$

で示される。 d は二つの作用しあっている原子又は分子の距離である。この函数は $d_0 = \sqrt[3]{1.57 \lambda/\mu}$ の距離でゆるやかな極小を持ち、それから距離がちままるにつれて急激に上昇する。この核から極小点までの距離 (Van der Waals 半径) は、結晶の X 線回折から求めることが出来る^{※3)}。ここで、注意すべきことは、Van der Waals 半径は、Covalent 半径と異って一つ一つの原子が必ずしも一定の値を持たず、場合場合でかなり違った値を与えることである ($\pm 0.1 \text{ \AA}$)⁹⁾。

下に有機化学者にとって興味深い原子類の Van der Waals 半径を示した。この Van der Waals 力の有機化学への適用の試みは、ビフェニル誘導体のラセミ化速度¹⁹⁾や $S_N 2$ 置換反応の Arrhenius 因子の計算²⁰⁾などについて試みられた。

表 1 Van der Waals 半径 ($\text{\AA}$, $\pm 0.1 \text{ \AA}$)

H 1.2	N 1.5	O 1.4	F 1.4
CH ₂ 2.0	P 1.9	S 1.9	Cl 1.8
CH ₃ 2.0	As 2.0	Se 2.0	Br 2.0
C ₆ H ₆ の厚さ 1.85 ^{a)}	Sb 2.2	Te 2.2	I 2.2

a) グラファイト構造では $1.7 \text{ \AA}$

しかしここで問題となるのは原子間の相互作用を、常にそれらに近い半径の希ガスの Van der Waals Potential で代用する点および、立体因子にとって重要な d_0 よりもっと近い距離にある場合の Potential がはつきり求められていない点である¹⁹⁾。更に静電的相互作用や分子の rigidity の変化などが混在していることに留意する必要がある。しかしながらこれらのことに注意して有機化学においては、この Van der Waals 相互作用が反応の立体因子を決定する重要な因子と考えるのが便利である。それは有機化合物を近似的に立体的に考えることができ、更にそれを構成する各原子が空間的なひろがりを持ち、それらの相互作用が反応に重要な役割を果しうると考えられるからである。

1.3 化学反応速度論

反応速度論の中で衝突説²¹⁾は反応の立体因子の解明にも役立った。明らかに二つの分子がお互いに衝突した時のみ反応が起ると考えるのは合理的である。

※2 今日では、potential energy-barrier, 比熱, エントロピーの相関関係を示す一般的な表がある¹¹⁾。

※3 結晶格子内の各分子も Van der Waals 力でそれぞれの位置に保たれている。

$$Z = N_A N_B \left(\frac{\sigma_A + \sigma_B}{2} \right)^2 \sqrt{8 \pi k T \left(\frac{1}{m_A} + \frac{1}{m_B} \right)} \quad (3)$$

(3) 式は衝突回数 Z を示す式であって、単位濃度において求められる Z は本来ならば反応速度に等しくなければならないが、複雑な有機反応では計算値からのずれがひどくなる。例えばシクロペンタジエンとアクロレインのジエン付加反応は 10 万倍のずれを示した²²⁾。更に、溶液反応においては 10^8 のずれも珍しくない²³⁾。これらは分子表面の中で一部分のみが衝突して反応するのに有効であるためと説明されて probability-factor (あるいは立体因子) が導入され、次式が提出された。

$$k = P Z_0 e^{-E_a/RT} \quad (4)$$

これが一般式であるが、実際には P を単独に求める方法がなく補正項の域を出ない。定性的な説明では立体因子という内容を持つてはいるが、実用的には何らの価値がないのである。

これらと全く異なった見地から、統計力学的に誘導された速度式に Eyring の遷移状態説によるものがある^{23a)}。

$$k = \kappa \frac{kT}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} e^{-\Delta H^\ddagger/RT} \quad (5) \quad \text{※4}$$

式 (4), (5) 及び Arrhenius の実験式 (6) は形式的に似

$$k = A e^{-E_a/RT} \quad (6)$$

ているために、それぞれの項を対応させる事が一般に行なわれている。この Eyring の式における $\Delta S^\ddagger$ と反応理論の関連については多少の試みがあるが²⁴⁾、Eyring の式 (5) にもやはり透過係数 κ という単独に求めることの困難な項が含まれており、今後の発展が待たれる分野の一つである。いま、速度論的に立体因子をみるならば pre-exponential 項 (上式の $\Delta S^\ddagger$, A , PZ 項) のみに支配されるとき、活性化エネルギーのみに支配されるとき、または両者に同時に支配されるときがある。このうち活性化エネルギーに支配される例についてのべる。

1.4 1,3-Diaxial Interaction

シクロヘキサンの誘導体における熱平衡においてメチル基がエクソトリアル (e) とアキシアル (a) にある場合に、1.8 kcal/mol のエネルギー差があり、e の方が安定である事が知られている³³⁾。(7a) ではメチル基が 1,3-diaxial にある二つの水素によって反発され^{※5)}、このような相互作用のない (7b) に比べて不安定なためである。

また第三表に示したような場合にも反応性支配因子として 1,3-diaxial にある $H \leftrightarrow OTs$ 間、または $H \leftrightarrow CH_3$ 間の反発を考えることによって、相対反応性を合理的に説明することができる。表の左側の系列において 1,3-diaxial $H \leftrightarrow OTs$ が二つあ

※4 式中、 κ は透過係数、 k はボルツマン定数、 h はプランク定数、 $\Delta H^\ddagger$ は活性化エンタルピー、 $\Delta S^\ddagger$ は活性化エントロピーである。

※5

表 2 シクロヘキサン環上の核間距 ($\text{\AA}$)

	1e-2e, 1e-2a, 1a-2e,	1a-2a, 1a-3a	
H-H	2.49	3.06	2.51
C-C	3.96	3.88	2.51
C-H	2.76	3.47	2.55

表3 アセトリシス相対速度 (75°)^{25,26)}

デカリン誘導体	k/k_0	コレスタン誘導体	k/k_0
trans-cis-2	1.0*	1.3
trans-trans-2	3.1	4.0
trans-cis-1	27.5	7.9
		40	

* 標準物質としてトランス-シス-2をとった。 $k_0 = 1.99 \times 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$ (25°)。

る場合には OTs は反発による歪をうけて反応性は 3.1 倍となり、それが三つある場合には相対反応性は 27.5 倍にはねあがる。この反応性の急激な増加は立体因子の特徴の一つである。又右の系列において上の二つはともにエカトリアルであるが下の化合物は図に示したように一つの $\text{H} \leftrightarrow \text{CH}_3$ 相互作用が存在する。遷移状態においては反応中心が sp^2 混成になる結果この相互作用がなくなる。従って原系においてこのような相互作用のない上の化合物に比べて反応性に富み、上の 1.3 という相対的反応性に対し 4.0 という異常性を示していると考えられる。

このように立体因子は立体障害が反応性を抑制するだけでなく、反応を促進する因子としても働くのであり、Brown の提案したいゆる立体歪に起因する。

1.5 脱離反応における方向性(立体因子による)

脱離反応における反応の方向性も、立体因子によって支配される。一般に E1 および E2 反応では次式に示す反応生成物を与える²⁷⁾。

Ingold によると反応が Saytzeff 則に従う時は、超共役効果によって遷移状態が安定化され、主として 2-オレフィンが生成する。すなわち電子効果で説明される。ところが Brown, 守谷, 中川^{28,29)} らは分子構造が複雑な場合には生成オレフィンが Hofmann 則に従うことを見いだした(表 4)。すなわちアルキル基が大きくなるにつれてオレフィン収率は高く、かつ 1-オレフィンの割合が大きくなりネオペンチルでは逆に 2-オレフィンよりも 1-オレフィンの生成量が多くなる(Hofmann 則)。この現象は超共役³⁰⁾によっては理解出来ない^{31,32)}。ネオペンチルの時には 2-オレフィンと 1-オレフィンとを比べると次に示すようにその遷移状態に於て前者 (10 a) では *t*-ブチル基とメチル基とがシス位にあって大きな立体歪を持ち、後者 (10 b) では立体歪がない。すなわち、(10 a) は (10 b) に比して不安定である。Brown, 守谷らは上のような反応の方向性の逆転を立体因子に起因するものとした。

これは E1 反応の例であったが、もともと Hofmann 則に従うオニウム塩の E2 反応でも立体効果が大きくなる程 1-オレフィンの生成量が多くなる結果が得られている。従って E2 反応においても立体効果が重要な因子となった場合 (11 a) は (11 b) に比べて立体歪の大きい結果、(11 b) の方が安定であって 1-オレフィンが主生成物になる(すなわち Hofmann 則に従う)のである。

このように立体効果が働くときは電子効果の影響などよりもはるかに大きい効果を反応に示し反応の

表4 *t*-アルキルプロミド ($\text{R}-\text{C}(\text{Me})_2-\text{Br}$) の加溶媒反応

化合物 (R=)	オレフィン収率	1-オレフィン/2-オレフィン
Et	27%	0.27 (Saytzeff 則)
<i>n</i> -Pr	32.5	0.41 (")
<i>iso</i> -Bu	46	0.70 (")
<i>neo</i> -Pen	54	4.3 (Hofmann 則)

2-オレフィン
(10 a) 1-オレフィン
(10 b)

(11 a)

(11 b)

支配的因子となる。その結果反応の方向性を逆転する例はこれに止まらず数多い。

2. 反応の優先空間配列*制御

単結合に自由回転がないときは分子中に優先的な空間配列のあ

(12 a)

(12 b)

(12 c)

*6 Preferred Conformation.

ることが示唆される。事実、*n*-ブタンの優先的空間配列は (12c) のようであって (12a), (12b) より 800 cal/mol 安定であることが知られている³⁹⁾。このことは、原系における熱平衡で (12c) の濃度は (12a), (12b) に比べて高いことを示している。

シクロヘキサン誘導体においては先にもふれた通り舟型よりも椅子型が、そして置換基がエカトリアルにある空間配列が優先的である³⁹⁾。

この優先的空間配列は反応の方向性を支配する因子として (すなわち立体特異性反応において) 非常に重要なのである。

2.1 Cram-Prelog の不斉合成

不斉中心を持つ分子のカルボニル基に、新たに他の基を付加させる場合、不斉合成の起こることが可能である。その一つは不斉中心の隣にもう一つの不斉中心を導入する場合である。この時「カルボニルの酸素は隣の不斉炭素につく二つの比較的小さい基 (M と S) にはさまれるような空間配置をとり、攻撃基はより障害の少ない側からはいり」※7 (Cram の法則 (14))³⁴⁾。

Mc Kenzie はグリニャール化合物やアルミニウム・アマルガムを用いて行なった不斉合成を発表している³⁵⁾。

その第二は不斉中心から更に離れた位置の反応において起こる不斉誘起である。たとえば (−)-メンチル・フェニルグリオキシレート³⁶⁾のアルミニウム・アマルガム還元の際に、(−)-マンデル酸が優先的に生成する (15)。

「二つの C=O は anti 関係にあり C-S 結合も CO-CO-O-C の結合を含む平面と同一平面内にあるような空間配置をとる。これに R' が攻撃する場合、障害のより少ない側、すなわち L (背面) よりも M (前面) の方向から入り易い」(Prelog の法則 (16))³⁶⁾。

Walborsky³⁷⁾ らはカルベン付加反応に上記の Prelog-Cram のモデルを応用して生成物の絶対配位を決めることができることを示した。(−)-ジメンチルマレートにジアゾジメチルメタンを付加するときは (+)-(17b) が過剰に生成し、一方 (−)-メンチル β,β-ジメチルアクリレート (18a) にエチルジアゾアセテートを付加させると (−)-(18b) が優先的に生成する。

カルベンがイソプロピル基によって障害されない紙面の裏側から二重結合にシス同時付加 (後述する) したとすると生成物はそれぞれ上図に示したような立体構造をとると考えられる。同様な

結果がジフェニルカルベンとの反応においても得られ、その立体化学的予測は赤外スペクトル、X線、旋光分散などの実験結果とよく一致し、Prelog-Cram モデルの有用性が認められている³⁸⁾。

2.2 還元反応における制御

アルデヒドやケトンのカルビノールへの還元反応の重要な段階は水素アニオンの移行である。β位に水素原子を持つグリニャール試薬や³⁹⁾、アルミニウムイソプロポキシドによるケトンの還元 (Meerwein-Ponndorf 還元)⁴⁰⁾ では (19a) や (19b) のような環状の遷移状態が提案されている。

いまでも、光学活性なグリニャール試薬 Et-C*(H)(Me)-MgCl を用いて Me-C(=O)-CMe₃ を還元すると、約 14% 過剰の d 体を含む dl-MeCH(OH)CMe₃ を生成する⁴¹⁾。この立体特異性は環状の遷移状態

※7 または R が極めて立体的に大きい基である場合、右のような空間配置をとったとしても、結果は同じである。

態 (19a) を支持するものであり、この場合には (20a) が (20b) よりやや優先するために生じたものと考えることが出来る ((20a) では Et と *t*-Bu 基が互いにトランスにあり (20b) ではシスにある)。

2.3 環状化合物の立体特異性反応

Murray ら⁴²⁾は *epi* androsterone (21) を過酢酸で酸化した際 C₁₃-C₁₇ 結合が転位した生成物を与えるのを見出した。この結果は過酸がより障害の小さい紙面の裏側から >C=O を攻撃し、続いて転位が起こると考えた時、C₁₃-C₁₇ 結合の転位では、(22b) のように椅子型の遷移状態を通り、C₁₃-C₁₇ 結合の転位に対しては (23b) のような舟型をへると考えられる。

シクロヘキサン誘導体では、椅子型の方が舟型よりずっと安定である事は知られている⁴³⁾。従ってこの場合、遷移状態における空間配列の違いが (22) を (23) に比べて優先させ、C₁₃-C₁₇ 結合の転位のみがみとめられたものと説明する事ができる。

また、シスおよびトランス-2-フェニルシクロヘキサノールのリン酸脱水反応は二つの異性体が全く異なった反応生成物を与える^{43,44)}。すなわち、シス体は 1-フェニルシクロヘキセンを、トランス体は 1-ベンジルシクロペンテンとベンザルシクロペンタンを主生成物として生ずる後者ではアルキル基の転位、すなわち、縮環が起こっているのである。

前述したようにシクロセキサン誘導体ではエカトリアルが優先的であるから、シス体は (24a) の空間配列をとって単純な脱離反応を行なう。一方、トランス体では (25b) の方が優先する結果、トランス転位した生成物を与えるものと解釈される。これはアクシアル効果と呼ばれるものであるが、同様な縮環反応はシス-1-アリル-2-アミノシクロヘキサノール (アリル基とアミノ基がトランス位) でも見られる⁴⁵⁾。

2.4 環状遷移状態における制御^{※8}

Doering ら^{46a)}は 3,4-ジメチル-1,5-ヘキサジエンの Cope 転位^{※9}を研究したが、反応生成物は、いずれの異性体においても、椅子型の遷移状態を経て、立体特異的であることをみとめた。

すなわち、メソ体 (26a) からシス-トランス体が 99.7% 生成し、(26f) の生成はわずか 0.3% にすぎない。一方、ラセミ体 (26b) は、トランス-トランス体 (26f) を 90%、シス-シス体 (26g) を 10% 生成し、(26e) の生成は 1% 以下であった。いま、もし反応が舟型の遷移状態を通るならば、上とは逆に、メソ体 (26a) は (26f)、(26g) を、ラセミ体 (26b) は (26e) を生成する筈である。

※8 先にのべた 2.2, 2.3 の例もこの部類に入るものであるが、ここでは極立った例をとりあげた。

※9 No Mechanism Reaction^{46b)} と呼ばれ、遷移状態は下のようであると考えられている。

遷移状態の優先空間配列が反応の方向を決定したと考えられるが、さらにラセミ体 (26 b) の椅子型遷移状態において、二つのメチル基が e, e 空間配置をとっている (26 c) の方が, a, a の (26 d) よりも安定であるために、トランス-トランス体 (26 f) がシス-シス体 (26 g) にくらべて圧倒的に生成したものと考えられることができる。同じような例は、クライゼン転位においてもみられる^{45c)}。

3 機 構 的 制 御

$S_N 2$ 反応における Walden 反転, エポキシドの求核的開環, $E 2$ 反応におけるトランス脱離, 分子内反応ではトランス転位, 閉環反応などは 2 分子反応であって立体特異的である。この他にオレフィンの付加においても立体特異的な反応が数多くある。

二重結合への付加において二段階で反応が起こると中間体において立体特異性を失うことは容易であると考えられる。したがって、立体特異的な付加反応は、やはり同時に試料が原子に反応すると考えられている。事実、ほとんど例外なしに付加はシスに起こることもこの考え方を支持している。

このような立体特異性反応には、前節までに述べて来たような立体因子 (立体障害) は一応無関係であるとみなして機構的な制御をうけている反応として分類できる。以下、置換, 脱離, 転位反応などは省略し、最近の話題にしばって二重結合への付加反応についてふれてみたい。

3.1 1,3-双極子付加反応

これに関しては Huisgen の詳しい総説⁴⁶⁾があるのでここでは簡単にのべる。一般に $a=b-c:$ の構造 (a は電子欠損, c は不対電子を持つ) の 1,3-双極子はオレフィンに同時に付加する。すなわち (26) に示したようなシス付加を行ない、この際反応は立体特異的である。

例えば、ジフェニルニトリルイミン (27 a) はトランスおよびシスのスチルベンと反応し、それぞれピラゾリン誘導体 (27 b), (27 c) を生成する。ジメチルマレートやマレエートにも同様なシス付加を行なう。

このような 1,3-双極子付加が同時付加であることは、フェニルアジドの二重結合への付加反応における溶媒効果から証明された⁴⁷⁾。すなわち考えられる次の三つの機構の中で (a) と (b) はともに zwitter ion を生成する結果、溶媒の極性の増大とともに反応が容易になる事が期待される。ところが (c) の機構では 1,3-双極子が反応とともに失われる結果、溶媒の極性の増加に

ともなって反応はわずかにおそくなる事が予想される。実験事実 (c) の多中心機構を支持したのである。

3.2 ハイドロボレーション

オレフィンにエーテル存在下にジボランを付加させ、ついでアルカリ性の過酸化水素で酸化してアルコールを得る、いわゆるハイドロボレーション反応は Brown⁴⁸⁾ らによって 1956 年に発見され、その後発展的に研究された⁴⁹⁾。

この反応の特徴の一つは極めて立体特異的であるということにある。例えば、1-メチルシクロアルケンにハイドロボレーションにおいて例外なしにトランス-2-メチルシクロアルカノールのみを生成し、シス体を与えない⁵⁰⁾。別の実験において、酸化の段階はきれいに立体保持で起こることが確かめられているので、 BH_3 の付加がシスに起こっていることは明白である。

なお、ハイドロボレーションの付加は例外なく anti-Markownikoff に起こることが確かめられている^{48,51,52)}。これは、この反応の特筆すべき特徴の一つであって支配因子は電子効果であることは下の数種の例からも明らかであろう。

表 5 ハイドロボレーションにおける配向性⁴⁹⁾

$CH_3-CH_2-CH=CH_2$ 7% 93%	$CH_3-CH(CH_3)-CH=CH_2$ 6% 94%	$CH_3-C(CH_3)_2-CH=CH_2$ 6% 94%
$CH_3-CH_2-CH=CH-CH_3$ 49% 51%	$CH_3-C(CH_3)_2-CH=CH-CH_3$ 42% 58%	$CH_3-CH(CH_3)-CH=CH-CH_3$ 20% 80%
$CH_3-CH_2-CH=CH-OCH_3$ 9% 91%	$CH_3-CH(CH_3)-CH=CH-OCH_3$ 35% 65%	$CH_3-CH(CH_3)-CH=CH-Cl$ 20% 80%

anti-Markownikoff 付加は次のような四中心遷移状態をへるものと考えられている⁵³⁾。

3.3 カルベンの付加反応

カルベンは二価の炭素と考えられる不安定中間体であって、結合可能な二つの軌道を残しており、二つの自由な電子を持っている。このカルベンはオレフィンに付加してシクロプロパン環を生成する。その際、カルベンの種類によって、また反応条件によって付加が立体特異的に起こったり、非立体特異的になったりする(総説を参照)⁵⁴⁾。この現象について Skell⁵⁵⁾ らは次のような興味深い説明をしている。カルベンに存在する二つの自由電子が一つの軌道に局在するか、二つの軌道にあるかによってカルベンは二つの状態が存在する。前者は一重項、後者は三重項であり、通常、一重項カルベンは SP^2 構造 (31) を、三重項は SP 混成 (32) に近い構造をとっている。

さて、Skell⁵⁵⁾ らは一重項カルベンと考えられる CBr_2 について、各種のオレフィンに対する相対反応性がブロモニウムイオン生成反応と似通っており、 $\cdot CCl_3$ のラジカル付加と異なるという結果を得た⁵⁶⁾。この結果から一重項カルベンは (33) のように三中心のシス同時付加反応を行なうと考えた⁵⁵⁾。この場合、反応は立体特異的に、シスオレフィンにシスの、トランスオレフィンにはトランスのシクロプロパン誘導体が選択的に生成する。

一方、三重項カルベンでは中間に三重項の鎖状中間体 (34 a) が生成する。(34 a) が生成物のシクロプロパン環になるにはスピンの変換しなければならない。したがって、この中間体 (34 a) は自由回転を許すのに十分な寿命を持つと考えられ、付加は非立体特異的に起こる。この三重項カルベンは二、三の例について、E. S. R^{57, 58)} 閃光分光スペクトル⁵⁹⁾ などの手段で研究されその存在が実証されている。

この一重項→三重項の変換は本来禁制であって、いわゆるスピン保存則が働くために (34 a) の寿命が十分長いことは合理的である。また、スピン保存則のために一重項カルベンがより安定な三重項カルベンに転換することなく反応するのである。

以上の Skell の考え方をまとめてみると、カルベンには一重項

状態で反応するものと、三重項状態のものと電子状態の異なった二種類がある。 CBr_2 , CCl_2 , $CHCl$, $CHCOOEt$, $CHCOCH_3$ 等は前者に属して、オレフィンに立体特異的に付加する。一方、 CPh_2 , $C(\alpha\text{-ナフチル})_2$, $CH-C\equiv CH$ などは後者に属し、付加は非立体特異的なのである。

さらに、分子構造の違いによって、なぜ一重項と三重項の違いが生ずるかについては Skell⁵⁵⁾ らの説⁵⁵⁾ がある。すなわち CBr_2 のような一重項カルベンは sp^2 構造をとっており、その空軌道が Br の外殻電子対と重畳して (35) 安定化している。一方、ジフェニルカルベン (36) やプロパギレン (37) が三重項であるのは SP 混成の直交した二つの P 軌道のそれぞれの電子が、 π 電子と重畳するために安定であるとのべている。しかし、 sp 混成軌道を取り得ないジフェニレンメチレン (38) でも付加反応は非立体特異的であることが判明した結果⁶⁰⁾、Skell⁵⁵⁾ らの説は必ずしも妥当ではない。

すなわち、(38) は平面構造を強制され、そのカルベン炭素は sp 混成を取り得ない系であるから、(36) や (37) のような安定化が得られず、むしろ (35) の型に属して一重項カルベンの挙動(立体特異的付加)を示してよい筈である。ところが実際に 9-ジアゾフルオレンをシス或いはトランスのオレフィンの存在下に光または熱分解したところ、いずれのオレフィンからもトランスのシクロプロパン誘導体が主生成物として得られる(非立体特異的付加)。また、1,2-ジクロロエチレンをオレフィンとして用いると主生成物として 9-クロロフルオレンが得られ、さらに CCl_4 中では 9,9'-ジクロロビフェニレンエタンが生成した⁶⁰⁾。これはラジカル引き抜き反応が起こっているものであり、(38) はビラジカル的な三重項カルベンであることが明らかになった。一方、ESR スペクトルから (38) は三重項基底状態に帰属できる信号が得られること⁶¹⁾ や、芳香族ラジカル ($\cdot C_{13}H_9$) の信号がみられること⁶²⁾ からその三重項状態であることは明らかである。

以上に述べた批判とともに立体特異的付加をする場合、真実カルベンをへているのかどうか疑問を持たれる場合が明らかになって来た。次章に若干ふれることにする。

3.4 カルベノイド中間体の付加反応

CH_2I_2 を $Zn(Cu)$ で処理してオレフィンに付加させると純度の高いシクロプロパン誘導体が生成する⁶³⁾。

これはいわゆる Simmons-Smith の方法と呼ばれるものであって、オレフィンに対して立体特異的に付加する。この反応は、(40) のようなカルベン類似の活性錯合体をへて進むと考えられている。Wittig⁶⁴⁾ らが行なったジアゾ化合物のハロゲン化金属

存在下のオレフィンへの付加反応も、類似の中間体をへてシクロプロパン誘導体を与えるものであろうと考えられる。最近 Closs ら⁶⁵⁾ はジブロムジフェニルメタンをメチルリチウムで分解し、オレフィンを作用させると興味あることにジフェニルジアゾメタンの光分解で得た場合とは、対称的に立体特異的に付加することを報告している。この場合、オレフィンの π 電子雲がハライドに S_N2 型の反応をしているものと考えられている⁶⁵⁾。

しかし、9,9-ジブロムフルオレンとメチルリチウムの反応においては⁶⁶⁾ オレフィンに対する付加は起こらない。

Closs の遷移状態が事実ならばこの場合にもシクロプロパン誘導体を与えるはず (C-Br 結合の背面からの攻撃は可能) である。従って現在この反応の遷移状態として (43) のような構造を考えている⁶⁷⁾。(43) においてオレフィンの

の π 電子、反応中心炭素、Br および Li は同一面内にある。背面からオレフィンが攻撃する時、C-Br と C-Li の二つの結合が同時にのびて S_N2 型に似た遷移状態を形づくるのである。この場合、オレフィンは脱離する Br と Li の丁度うしろから攻撃しなければならないので、それが不可能なフルオレン誘導体の場合には、付加が起こらなかったと考えているのである。

3.5 トランス付加

二重結合への付加反応は一般には立体特異的にトランス付加である。たとえば、マレイン酸に Br_2 を付加させると *dl*-ジブ

モコハク酸が生成するのに対して、フマル酸ではメソジブ

ロム酸得られる⁶⁸⁾。
トランス付加でも立体特異的なのは、実はこの反応は二段階

以上述べて来たように、二重結合への立体特異的付加は現在のところ、いずれもシス同時付加によってひき起こされると考えられている。二段階付加であっても、閉環段階が C-C の自由回転 ($k_1 \geq 10^{10} \text{ sec}^{-1}$) より早ければ立体特異的に反応が進行すると思われるが、このようなことが明らかにされた系はまだない。現状では、シス同時付加という機構的な制御が働いていると考えるのが、最も合理的である。

4. 一般的な場合

以上二つの場合にかけて立体特異的の反応をみて来たが、一般にはお互に同時に作用しあうと考えられる。しかも、そのような場合、機構的な制約が立体効果を際立たせることが予想される。以下にそのような例について若干ふれてみたい。

4.1 シス効果※10

E2 反応がトランス脱離の生成物のみを与えることはよく知られている。いま *t*-BuOK の存在下にスレオおよびエリスロ-2-D-1,2-ジフェニルエタノールの 2,4,6-トリエチルベンゾエートの脱離反応を行なうと⁷⁰⁾、スレオ体では H が、エリスロ体では D が選択的に脱離する。

これは原系の優先的空間配列 (47 a), (48 a) において、それぞれ H と D が脱離基に対してトランス位にあるためと考えることもでき
※10 またはエクリプス効果。

るが、また下のようにシス効果⁷¹⁾に支配されていると考えることもできる。スレオ体において $-\text{OCOR}$ と H が脱離する遷移状態 (部分的二重結合が生成 (49 a)) は、二つのフェニル基がおたが

いにトランスにあるのに反して、 $-\text{OCOR}$ と D が脱離する時には二つのフェニル基がシスになる (49 b)。このシスのフェニル基間の相互作用が (49 b) のエネルギーを高め、従って反応は選択的に (49 a) をへて進むと考えるのである。エリスロ体の場合にも同様にこの反応の立体特異性が説明される。

さらに同じ化合物のアセテートの熱分解においては、生成物中の D の保持の様子は上の場合と逆転する⁷⁰⁾。

この場合反応は協奏的な環状遷移状態 (52) を通り、その際にシス効果が支配的な因子として働くと考えて合理的に説明することができる。

また、セミピナコール型の脱アミノ反応において、ジアステレオマーの種類によって、転位する基が異なることが古くから知られている⁷²⁾。

Curtin ら⁷³⁾ は一連の研究の結果初めて、転位する基は遷移状態で残りの基の中の立体的に大きなものがお互いにトランス位にくるように配置される結果決まるということを明らかにした。

エリスロ体において、 Ar が転位する場合には C_1 および C_2 の二つのフェニル基が遷移状態においてシス位に来る。従ってシス効果が、エリスロ体では C_6H_5- を、スレオ体では $\text{Ar}-$ を優先的に転位させるのである。

4.2 ハイドロボレーションにおける立体効果

先にハイドロボレーションは anti-Markownikoff 支配であり、しかもシス付加であることを述べたが、ここでは立体効果について記すことにする。

双環化合物のハイドロボレーションでは、以下の例に見られるように、 BH_3 は立体的により妨害の少ない側からの攻撃を行なう⁴⁹⁾。

BH_3 は小さいために直鎖化合物のような比較的軽度な立体障害の影響はうけないが、 BH_3 と 2-メチルブテン-2 の反応から得られるジシアミルボラン※11 (60) は十分な大きさを持っている。この Sia_2BH にはなお一つの B-H が残っていて試剤の立体効果のためにハイドロボレーションのいろいろ特徴 (たとえば anti-Markownikoff 付加) をさらにきわだたせることができ、また選択的ハイドロボレーションに有用である。 BH_3 の場合⁵¹⁾ と Sia_2BH の場合⁷⁴⁾ を比較すると、

また、二種のオレフィンの混合物を Sia_2BH によってハイドロボレーションする場合、いずれか一方だけを選択的に反応させることができる⁷⁴⁾。たとえば、1-ペンテンと 2-ペンテンの等モル混合物を 1 モル当量の Sia_2BH で処理すると前者のみが選択的にハイドロボレーションされ、後者は 99% の純度で残る。

※11 Di-sec-iso Amyl-borane の略で Sia_2BH と記す。

この他、次のような例もある。

4.3 ハイドロボレーションによる不斉合成

$[\alpha]_D^{20} + 48^\circ$ の α -ピネンをジグリム中 0°C でハイドロボレーションすると立体障害の少ない側からシス付加する。このようにして得られたジイソピノカンフェニルボラン (66b) はテトラヒドロフラン中で二量体として存在し、 $[\alpha]_D^{20} - 37.1^\circ$ の旋光度を有する⁷⁵⁾。

この試剤を用いて、シス-ブテン-2 をハイドロボレーションし次いで酸化すると $[\alpha]_D^{20} - 11.8^\circ$ (文献値 $[\alpha]_D^{20} - 13.51^\circ$, 光学純度 87%) の 2-ブタノールが 90% の収率で得られる⁷⁶⁾。

また、左旋性の α -ピネン ($[\alpha]_D^{20} - 47.9^\circ$) を用いて行なうと $[\alpha]_D^{20} + 11.6^\circ$ の 2-ブタノールが得られる⁷⁵⁾。この他、シス-3-ヘキセン、ノルボルネン、ビシクロ-[2,2,2]-オクテンから、それぞれ、光学純度 91%, 83%, 90% で対応するアルコールが得られている^{75,76)}。

これらの高度の不斉合成の結果は、ジイソピノカンフェニルボランを用いたハイドロボレーションでは、立体特異性が非常にきわまっていることを示している。四中心反応という機構が立体効

果をより効果的に i 試剤はオレフィンの一つの方向からのみ選択的に攻撃するものと考えられる。さらにこの反応において、右旋性 α -ピネンを用いた試薬により、絶対構造既知の (−) 2-ブタノール、(−) 3-ヘキサノール、(−) *exo*-ノルボルネオールなどが生成することから絶対構造の決定に応用できるであろう⁷⁵⁾。

5 おわりに

以上のべて来たように、立体特異性を含めて反応の方向性を支配する因子として電子効果、立体効果、空間配位、機構的制御、電子スピンの問題などが現在考えられている。生体内反応の特異性にはまだ及ばないまでも理論有機化学の発展とともに、反応の方向性が、自由に制御できる日がやってくるのを夢みつつ筆をおく。

一文献

- 1) F. Kehrman, *J. prakt. Chem.* 40, 257 (1889); *ibid.* 42, 134 (1890); F. Kehrman and J. Messinger, *Ber.* 23, 3557 (1890).
- 2) V. Meyer, *Ber.* 27, 510 (1894); *ibid.* 28, 1251, 2773, 3197 (1895); V. Meyer J. J. Sudborough, *ibid.* 27, 1580, 3146 (1894). See also, A. M. Kellas, *Z. physik. Chem.* 24, 221 (1897).
- 3) J. Cohen, "Organic Chemistry", 5th ed., Edward Arnold and Co., London, 1928, Vol. I, Chapt. 5.
- 4) W. Kossel, *Ann. de Phys.* IV, 49, 229 (1916); *Naturwiss.* 7, 339, 360 (1919); *Z. Elektrochem.* 26, 314 (1920).
- 5) G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* 38, 762 (1916); "Valence and Structure of Atoms and Molecules", Chem. Catalog Co., New York, 1923.
- 6) Archibald S. Couper, *Compt. rend.* 46, 1157 (1858); A. Kekulé, *Ann.* 106, 129 (1858).
- 7) J. H. van't Hoff, *Bull. soc. chim. France*, [2] 23, 295 (1875); J. A. Le Bell, *ibid.* [2] 22, 337 (1874).
- 8) L. Pauling, "The Nature of the Chemical Bond", Cornell Univ Press, Ithaca, New York, 1940.
- 9) E. L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compound", McGraw-Hill, New York, 1962, Chap. 12.
- 10) J. D. Kemp and K. S. Pitzer, *J. Chem. Phys.* 4, 749 (1936); K. S. Pitzer, *Discussions Faraday Soc.* 10, 66 (1951).
- 11) D. J. Miller, in "Progress in Stereochemistry", P. B. D. de la Mare, W. Klyne, ed., Vol. 3, Butterworths, London, 1962, chap. 4, p. 138.
- 12) K. S. Pitzer, "Quantum Chemistry", Prentice-Hall, New York, 1953, section 9h and appendix 18.
- 13) See O. K. Rice, "Electronic Structure and Chem. Bonding", McGraw-Hill, New York, 1940, p. 354; J. S. Rawlinson, *Quart. Revs.* 8, 168 (1954); J. A. A. Ketelaar, "Chemical Constitution", Maruzen, 1958, p. 356.
- 14) E. N. Lassettre and L. B. Dean, *J. Chem. Phys.* 17, 317 (1949); See also L. J. Oosterhoff, *Discussion Faraday Soc.*, 10, 79 (1951).
- 15) L. Pauling, *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash.*, 44, 211 (1959); "Theor. Organic Chem.", Butterworth, London, 1959.
- 16) E. B. Wilson, *Proc. Nat. Acad. Soc. Wash.* 43, 816 (1957); *Adv. Chem. Phys.* 2, 367 (1959).
- 17) G. M. Harris, F. E. Harris, *J. Chem. Phys.* 34, 1452 (1959).
- 18) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* 33, 316 (1960).

- 19) F. H. Westheimer in Chap. 12 of Ref. 33.
20) I. Dostrovsky, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* 173 (1946); P. B. D. de la Mare, L. Fowden, E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. Mackie, *ibid.* 2300 (1955).
21) L. P. Hammett, "Phys. Organic Chemistry", McGraw-Hill, New York, 1940, p. 112.
22) G. B. Kistiakowski, J. R. Lacher, *J. Am. Chem. Soc.* 58, 123 (1936); A. Wasserman, *Trans. Faraday Soc.* 34, 128 (1938).
23) E. A. Moelwyn-Hughes, "The Kinetics of Reactions in Solution", Oxford, 1933.
23a) S. Glasstone, K. J. Laidler and H. Eyring, "The Theory of Rate Process", McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, 1941.
24) L. L. Schaleger, E. A. Long, "Advances in Physical Organic Chemistry", Academic Press Inc. New York, 1963.
25) I. Moritani, S. Nishida and M. Murakami, *ibid.* 81, 3420 (1959).
26) S. Nishida, *ibid.* 82, 4290 (1960).
27) M. L. Dhar, E. D. Hughes, C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* 1948, 2093.
28) H. C. Brown, I. Moritani, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3607, 3623 (1955).
29) H. C. Brown, M. Nakagawa, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3614 (1955).
30) E. D. Hughes, C. K. Ingold, V. J. Shiner, *J. Chem. Soc.* 1953 3827.
31) H. C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3619 (1955).
32) J. D. Roberts, J. A. Yancy, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 5558 (1955).
33) W. G. Dauben, K. S. Pitzer, in M. S. Newman ed., "Steric Effect in Organic Chemistry," Chap. 1, Maruzen, Tokyo, 1956.
34) D. J. Cram, F. A. Abd Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5828 (1952).
35) A. Mc Kenzie, *J. Chem. Soc.* 85, 1249 (1904).
36) V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 36, 308 (1953).
37) H. M. Walborsky, T. Sugita, M. Ohno, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 5255 (1960).
38) H. M. Walborsky, L. Barash, A. E. Young, F. J. Impastato, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2517 (1961).
39) Dunn, Warkentin, *Can. J. Chem.* 34, 75 (1956).
40) E. D. Williams, K. A. Krieger, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 2404 (1953); W. von E. Doering, T. C. Aschner, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 393 (1953).
41) H. S. Mosher, E. L. Combe, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3994 (1950); 78, 4374, 4959 (1956).
42) M. F. Murray, B. A. Johnson, R. L. Pederson, A. C. Ott, *ibid.* 78, 981 (1956).
43) C. C. Price, J. H. McCoy, E. Eliel, "Abst. of the 128th Meeting of A. C. S.," Sept. (1955) p. 55.
44) C. J. Collins, H. J. Schaeffer, Abst. of the 128th Meeting of ACS., Sept. (1955), p. 56.
45) D. Y. Curtin S. Schmukler, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1105 (1955).
46) R. Huisgen, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 2, 565, 633 (1963).
47) R. Huisgen, Seidel, Sauer, McFarland, Wallbillich, *J. Org. Chem.* 24, 892 (1959).
48) H. C. Brown, Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5694 (1956); *J. Org. Chem.*, 22, 1136 (1957); *J. Am. Chem. Soc.* 81, 6423 (1959).
49) H. C. Brown, "Hydroboration", W. A. Benjamin, Inc., New York, 1962.
50) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 247 (1959).
51) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4708 (1960).
52) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2544 (1961).
53) Chapter 7 of Ref. 49.
54) 守谷, 村橋, 化学と工業 15, 1361 (1962); 野崎, 野依, 有機合成協会誌 22, 603 (1964); W. Kirmse, *Angew. Chem.* 73, 161 (1961); P. Miginiac, *Bull. Soc. Chim. France.*, 2000 (1962); F. Chinoporos, *Chem. Revs.* 63, 235 (1963); W. Kirmse, "Organic Chemistry" Vol. 1, "Carbene Chemistry", Academic Press, New York, 1964; J. Hine, "Divalent Carbon", Ronald Press, 1963.
55) a) P. S. Skell, A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 3409 (1956).
b) R. M. Etter, H. S. Skovronek, P. S. Skell, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 1008 (1959).
c) P. S. Skell, J. Klebe, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 247 (1960).
56) P. S. Skell, R. C. Woodworth, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 4638 (1955).
57) R. W. Murray, A. M. Trozzolo, E. Wasserman, W. A. Yager, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3213 (1962); R. W. Brandon, G. L. Closs, C. A. Hutchison, *J. Chem. Phys.* 37, 1878 (1962).
58) A. M. Trozzolo, R. W. Murray, G. Smolinsky, W. A. Yager, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2526 (1963); R. W. Murray, A. M. Trozzolo, *J. Org. Chem.* 26, 3109 (1961).
59) G. Herzberg, J. Shoosmith, *Nature*, 183, 1801 (1959); G. Herzberg, *Proc. Roy. Soc. A* 262, 291 (1961).
60) 船久保, 守谷, 永井, 西田, 村橋, *Tetrahedron letters* 16, 1069 (1963).
61) A. M. Trozzolo, R. W. Murray, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4990 (1962).
62) 守谷, 大西, 永井, *Bull. Chem. Soc. Japan* 投稿中.
63) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 81, 4256 (1956).
64) G. Wittig, K. Schwarzenbach, *Ann.* 650, 1 (1961).
65) G. L. Closs, L. E. Closs, *Angew. Chem.* 74, 431 (1962); G. L. Closs, R. A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4042 (1964).
66) 守谷, 村橋, 永井, 西田, 有機反応機構討論会 (昭 38. 10 月) 講演要旨集 58 頁.
67) 守谷, 村橋, unpublished.
68) A. McKenzie, *J. Chem. Soc.* [01, 1196 (1912).
69) E. S. Gould, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry", Holt, Rinehart and Winston, New York, 1959, Chap. 13.
70) D. Y. Curtin and D. B. Kellom, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 6011 (1953).
71) D. Y. Curtin, 化学の領域, 第 10 巻, 569 頁 (1956).
72) A. McKenzie, A. K. Mills, *Ber.* 62, 1784 (1929); A. McKenzie, A. P. Wood, *Ber.* 71, 358 (1938).
73) a) P. I. Pollak, D. Y. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 961 (1950).
b) D. Y. Curtin, E. E. Harris, E. K. Meislich, *ibid.* 74, 2901 (1952).
c) D. Y. Curtin, E. K. Meislich, *ibid.* 74, 5518 (1952).
d) D. Y. Curtin, P. I. Pollok, *ibid.*, 73, 992 (1951).
e) D. Y. Curtin, E. K. Meislich, *ibid.* 74, 5905 (1952).
74) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1241 (1961).
75) Chapter 14 of ref. 49.
76) H. C. Brown, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 486 (1961).