立体化学における溶媒効果

守谷 一郎*・山本 嘉則*

Solvent Effect on Stereochemistry.

Ichiro MORITANI* and Yoshinori YAMAMOTO*

はじめに

脱離反応によってオレフィンを合成する場合、水性アルカリ中では置換反応が起るが、アルコール性アルカリ中で行なうと収率よくオレフィンが生成する¹⁾。またWilliamsonの方法でエーテルを合成する場合、エーテル、アセトンなどを溶媒に用いると反応がうまく進むが、アルコールを溶媒に用いた場合は収率が下がる¹⁾。このように合成化学上反応を支配するのに溶媒が重要な影響をもっていることはいうまでもない。また加溶媒置換反応においてみられるように反応機構研究上も重要な役割をもっている²⁾。ここでは反応の方向性を含めて立体化学における溶媒の効果を(Ⅰ)立体因子、(Ⅱ)反応機構の2重性、(Ⅲ)電子スピン、におよぼす作用という点からみてゆきたい。現象的には上の3点はおおの(Ⅰ)溶媒の極性による影響、(Ⅱ)プロトン性溶媒による影響、(Ⅲ)不活性溶媒の作用という形で示される。従来立体化学における溶媒効果として詳しく研究されてきたのは(Ⅰ)であって³⁾、ある程度体系化されている。(Ⅱ)(Ⅲ)は最近になって研究されつつある新しい分野の溶媒効果である。

I. 溶媒の極性^{*1}による影響

極性溶媒を用いるかあるいは非極性溶媒を用いるかによって反応の立体化学が全く変わってしまう例は古くから知られている。この現象はこれまですべて溶媒和による立体因子の変化によって説明されてきている³⁾。ここでは溶媒和される対象の相違、つまり脱離基、中間体または遷移状態、攻撃試剤への溶媒和、に分けて考えてみよう。すでに詳しく研究されている求核置換反応、脱離

反応などについては総説や成書³⁾があるので省略し、主としてカルバニオンを経る反応について紹介する。

1. 脱離基に対する溶媒和 RX が溶媒中で R^+X^- (または R^-X^+) に解離する際に、脱離基 X^- (または X^+) が反応中心 R^+ (または R^-) とどれくらい離れているかによって、攻撃試剤の攻撃のしかたが立体的に制限され、反応の立体化学が変わってくる例がある。この変化は X^- (または X^+) への溶媒和の度合によって左右されている。

i. 求電子置換反応 塩基触媒によって炭素-炭素結合が開裂する多くの反応、たとえばアルドール、クライゼン、マイケル反応の逆反応など、はカルバニオンを経ることが知られている⁴⁾。これらの反応の溶媒効果については Cram らによって詳しく研究され成書にもなっている⁴⁾。

たとえば次に示すような反応で光学活性体を種々の溶媒中で求核試薬と反応させ、生成する 2-フェニルブタンの光学活性を調べた。その結果を表 1 に示す。極性の弱い溶媒、すなわち t-ブタノール、ジオキサン中では

表 1 溶媒と 2-フェニルブタンの立体性

溶 媒	立 体 配 置
t-ブタノール, ジオキサン	保 持
メタノール, ジエチレングリコール	反 転
ジメチルスルホキシド	ラセミ化

立体保持したままで反応が進み、極性の強い溶媒であるメタノール、ジエチレングリコール中では立体反転した。

* 大阪大学基礎工学部(大阪府豊中市待兼山町1の1)

* Department of Chemistry, Faculty of Engineering Science, Osaka University (1-1, Machikaneyama, Toyonaka-shi, Osaka-Fu)

生成物を与える。ところがジメチルスルホキシド (DMSO) のように非常に極性は強いが解離するプロトンをもたない溶媒中ではラセミ化した生成物を与える。Cram らはこれについて次のように説明している^{5,6)}。[A][B][C] は平衡関係にあり溶媒によってこの平衡が変化する。極性が弱く解離力の弱いジオキサン, *t*-ブタノールのような溶媒中では [A] だけが存在し, これが開裂して ($>C^*$) の立体配置はかわらずにプロトン

で述べてきたが, 立体化学への溶媒の効果はイオン対の種類, つまり反応中心と脱離基とが溶媒によってどの程度引き離されるかによるものであって根本的な考え方は求核置換反応の場合と同じである。次にこの考え方が適用される 2, 3 の例について紹介する。

ii. Favorskii 転移反応

この転移反応で溶媒によって生成物の立体配置が変わることは古くから知られていたが^{9,10)}, House らによって系統的に研究された¹¹⁾。

1-クロルシス-1-アセチル 2-メチルシクロヘキサン の Favorskii 転移反応は, 1,2-ジメトキシエタン中では反転生成物, メタノール中では反転および保持生成物を与える。これは次のように説明される^{11,12)}。

が前面から攻撃し [D] になる。[D] からは, 立体保持した生成物 [G] を与える。一方メタノールのような極性溶媒ではイオン対は溶媒分離され [B] または [C] が存在する。これらが開裂して [F] を与える。この形では一方は脱離基で遮蔽され, 溶媒はもう一方の側から溶媒和してプロトンを与え反転した [J] が生成する。

DMSO はイオン解離力は強いがプロトン供給力がなから反応は [C]-[F]-[E]-[H] と進んでラセミ化した生成物を与える。

炭素-水素開裂反応, すなわち塩基による水素-重水素交換反応においても同じような結果が得られた^{4,7,8)}。

この反応において *t*-ブタノール, テトラヒドロフラン中では立体保持体, ジエチレングリコール中では反転体が得られ, DMSO 中ではラセミ化する。この現象も炭素-炭素開裂反応の場合と同じ考え方で理解できる。

以上簡単にカルバニオンを経る求電子置換反応につい

α -ハロケトンには塩基と反応してアニオン [A] になる。[A] にはケト型 [A'] とエノール型 [A''] とがある。

〔A〕ではXはアニオンによって背後から直接置換をうけシクロプロパノン中間体〔C〕を経て立体特異的に反転生成物を与える。一方〔A'〕ではまずXのイオン化が起り〔B〕になる。〔B〕のような平面中間体を経るとC^αでの立体配置は失われ、〔C〕および〔C'〕を経ておのの反転および保持生成物が得られる。したがってメタノールのような極性溶媒中では脱離基Xのイオン化過程が容易になり〔A'〕を経るため非立体特異的反応となる。

iii. Ambident anion を経る反応 Ambident anion とは反応点が2個存在するアニオンである。たとえばフ

ェノキシドアニオンは上のような共鳴構造式で示され、求電子試剤は酸素原子と芳香環上の炭素原子（オルト、パラ位）とを攻撃できる。この問題については詳しい総説¹²⁾があるので、ここでは溶媒効果についてのみ簡単にとり上げる。

Hobbs ら¹⁴⁾はピロール塩のアルキル化反応で表2の結果を得た。

表2から明かなように、極性溶媒中で対イオンがK⁺であるとN-アルキル化が増加する。DMSOのような極性溶媒中では脱離基M⁺が解離しやすく〔B〕とな

表2 ピロール塩と臭化アリルの反応

溶 媒	対イオン	N-アルキル化 (%)	C-アルキル化 (%)
ジメチルスルホキシド	K	92.2	7.8
	Na	79.1	20.9
	Li	56.3	43.7
ジメチルホルムアミド	K	91.3	8.7
	Na	66.6	33.4
	Li	54.3	45.7
テトラヒドロフラン	K	83.1	16.9
	Na	19.9	80.1
	Li	38.7	61.3

り、〔C〕を経てN-アルキル化が起こる。この傾向はM⁺がイオン化しやすいK⁺のとき最大で、Li⁺だとイオン化しにくいからC-アルキル化が増加する。一方極性の弱いテトラヒドロフラン中では脱離基M⁺の解離が十分でなく、求電子試剤は酸素原子を攻撃しにくく〔D〕のようなハロゲン化アルキルが配位したキレートを通してC-アルキル化が起る。

2. 中間体または遷移状態に対する溶媒和 二つの立体異性体の生成物に導く二つの立体的に異なった中間体または遷移状態に対する溶媒和の相違によって、一方の中間体または遷移状態が安定化するかあるいは立体的な制限をうける場合がある。その結果溶媒の相違によって一方の立体異性体が優先的に生成する。

i. Ambident anion を経る反応 同じ Ambident anion を経る反応でも遷移状態での溶媒和によって反応が支配される場合がある。Williamson のエーテル合成法としてよく知られている、フェノールのアルカリ塩とハロゲン化アルキルとの反応は、通常O-アルキル化が起るが溶媒が異なるとC-アルキル化が起ることがある。これは〔B〕〔C〕にR⁺が攻撃するためである。

この種の反応の溶媒効果については Kornblum によって詳細に研究された^{15~17)}。その結果を表3に示す。ピロール塩の場合とはっきりと違う点は、対イオンM⁺の影響がないことである。この結果から明かなように水、フェノール、フッ化アルコールのような水素結合性の強い溶媒中ではC-アルキル化が増加し、一方水素結合性の弱いテトラヒドロフラン、ジオキサン中などでは100% O-アルキル化が起る。これはフェノキシドイオンの酸素原子が溶媒と水素結合して溶媒和されるため求電子試剤の攻撃をう

けにくく、そのためオルト、パラ位の炭素原子が攻撃されるからである。したがって表3の、溶媒のC-アルキル化への効果は溶媒の水素結合の強さ、すなわち酸性度に比例するであろう。このことを

表3 フェノキシドのアルキル化

溶 媒	フェノキシド	ハロゲン化アルキル	O-アルキル化 (%)	C-アルキル化 (%)
t-ブタノール, エーテル ジオキサン, エタノール メタノール, テトラヒドロフラン 水 フェノール	-ONa, K, Li, -ONa -ONa -OK -ONa -ONa -ONa -ONa	CH=CHCH ₂ Cl, Br C ₆ H ₅ CH ₂ Cl, Br CH ₂ =CHCH ₂ Cl CH ₂ =CHCH ₂ Cl C ₆ H ₅ CH ₂ Cl C ₆ H ₅ CH ₂ Cl CH ₂ =CHCH ₂ Br CH ₂ =CHCH ₂ Cl CH ₂ =CHCH ₂ Br	100 49 22 30 22 23 58 37	0 41 78 70 69 77 37 42
CF ₃ HCF ₂ CH ₂ OH CF ₃ CH ₂ OH				

明らかにしたのが表4である¹⁸⁾。すなわち酸性度の強いフェノールやフッ化アルコール中ではC-アルキル化が起り、酸性度の弱いメタノール中ではC-アルキル化は起らない。水の場合酸性度は弱いながらC-アルキル化が起っている。これは、水は2つの水素結合をつくり得るので水素結合の強さは弱いながら広がった溶媒和殻をもつため、やはり酸素原子への攻撃試剤の接近を困難にするからである。

表4 溶媒の酸性度とC-アルキル化の関係

溶 媒	pKa	C-アルキル化(%)
フェノール	9.9	75
CF ₃ HCF ₂ CH ₂ OH	11.3	50
MeOH	15.9	0
H ₂ O	15.7	45

以上の反応に関して興味ある実験がある。Le Noble¹⁹⁾は高圧下でナトリウムフェノキシドのアルキル化反応を行なった。その結果を表5に示す。「溶媒和殻の生成は容積の収縮を伴うから、水素結合性溶媒中で圧力を加えると酸素原子への溶媒和が促進されC-アルキル化が増加する。しかし水素結合の困難な溶媒、たとえば1,2-ジメトキシエタン中では圧を加えてもC-アルキル化は起らない。またオルト位は溶媒和による立体障害をうけるため、パラ位でのみC-アルキル化が増加するのである

表5 ナトリウムフェノキシドの高圧下の反応

溶 媒	圧力 (atm)	O-アルキル化 (%)	C-アルキル化 (%)	
			ortho 位	para 位
水	1	63	16	21
	4000	50	16.5	33.5
	7000	41	17.5	41.5
メタノール	1	100	0.4	<0.1
	5500	92	5.1	2.9
1,2-ジメトキシエタン	1	100	—	—
	5500	100	—	—

う。」表5の結果はこの予想とよく一致している。

この結果から活性化体積 $\Delta V^{\ddagger}$ ¹⁹⁾ を計算すると、

$$\left(\frac{\partial \ln K}{\partial P} \right)_T = -\Delta V^{\ddagger}/RT \quad \begin{aligned} V_E^* - V_O^* &= 2.2 \text{ ml} \\ V_O^* - V_P^* &= 5.4 \text{ ml} \\ V_E^* - V_P^* &= 7.6 \text{ ml} \end{aligned}$$

E; O-アルキル化, O; ortho C-アルキル化, P; para C-アルキル化

したがって遷移状態での溶媒和の大きさは O>ortho-C>para-C の順となる。

ii. Micheal 付加を経る3員環生成反応

R'=R''=R'''=H, alkyl, aryl, (R'=Cl, COOR'の場合もある)

この反応で生成するシクロプロパンのYとZとがシスカトランスかは溶媒の極性だけによることがMcCoyによって明らかにされた²⁰⁾。その結果を表6,7に示す。

表6 溶媒とトランス-シクロプロパンの収率との関係

シクロプロパン	溶 媒		
	C ₆ H ₆ またはC ₇ H ₈	DMF	50% C ₆ H ₆ + 50% HMPA
7	66	64
25	66	—
17	—	90
0	—	75
0	—	56

DMF: ジメチルホルムアミド, HMPA: ヘキサメチルフォスホールアミド

表 7 に対して溶媒の比率を変えた時の異性体の比

C ₆ H ₆ : HMPA	9 : 1	8 : 2	6 : 4	4 : 6
トランス : シス	37 : 63	50 : 50	64 : 36	64 : 36

この結果から明らかなように溶媒が極性になるにしたがってトランス体が増加する。McCoy はこれについて次のように説明している。まず α, β -不飽和ケトンと α -ハロ化合物との Michael 付加反応によりアニオン [A] が生成する。シスおよびトランスシクロプロパンに導く

[A'] → シス体

[A''] → トランス体

中間体 [A] のコンホメーションにはおのおの [A'] および [A''] がある。[A'] ではアニオンの $\text{C}=\text{C}=\text{O}$ は第2のカルボニル基の炭素原子にかさなることができ、アニオンの荷電が第2のカルボニル上に分布する。この荷電の分布した [A'] は無極性溶媒中で安定化してシス体が生成する。一方極性溶媒中ではカルボニル基同志が離れた [A''] を経てトランス体が生成する。

iii. Diels-Alder 反応 シクロペンタジエンとメチルアクリレートとの反応で付加生成物 エンド/エキソの比が溶媒によって変化することが知られている (表 8)^{21, 22)}。すなわち溶媒の極性が増すにつれてエンド付加物

が多量に生成する。これはエンド付加物に導く遷移状態 [N] とエキソ付加物に導く遷移状態 [X] との双極子能率を考えれば理解できる。

[N] では双極子能率が互に平行に近く、全体の双極子能率が大きくなる。その結果極性溶媒中ではより安定になりエンド付加物が優先的に生成する。

表 8 Diels-Alder 反応

溶 媒	付 加 生 成 物 (%)	
	エ ン ド	エ キ ソ
デカリン	76.4	23.6
1,2-ジメトキシエタン	79.7	22.3
DMF	80.7	19.3
ニトロメタン	82.7	17.3
アセトニトリル	83.1	16.9
アセトン	80.6	19.4
エタノール	83.9	16.1
メタノール	87.5	12.5

[N]

[X]

iv. Wittig 反応 アルデヒドとアルキリデントリフェニルフォスホランとの反応において、Lewis 塩基が存在すると生成するオレフィン

はシス体が多くなり、特に極性溶媒中ではシス体が優先的に生成する^{23~25)}。その結果を表 9 に示す。

表 9 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHPh} + \text{C}_2\text{H}_5\text{CHO} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{CH}=\text{CHPh} + \text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$

溶 媒	塩 基	付 加 物	オ レ フ ィ ン	
			シ ス	トランス
ベンゼン	BuLi		26	74
	"	アニリン	40	60
	"	ブチルアミン	36	64
エーテル	EtONa		31	69
THF	"		33	67
エタノール	"		47	53
DMF	"		65	35

これは次のように考えれば理解できる^{26, 27)}。まず Lewis 塩基がなく非極性溶媒中では、アルデヒドとフ

ォスホランとの双極子-双極子相互作用と置換基 R の相互反発のため [A] のような中間体を通りトランス体が生成する。Lewis 塩基があると

[B] に示すようにP原子は求電子性が低くなり、さらに立体的にもかさ高くなって双極子-双極子相互作用は配向の決定的因子にならない。この場合は中間体[C]を経てシス-オレフィンを生成する。

このシス-オレフィンの生成は溶媒をベンゼン<エーテル<THF<DMFにかえるにしたがって増加する。これは極性溶媒中ではP原子とカルボニル基の酸素原子とが溶媒和され、エリトロ中間体[C]がより生成しやすくなるためだとされている。

3. 攻撃試剤に対する溶媒和 攻撃試剤が溶媒和されることによってかさ高くなり、その結果立体的制約を受け、立体障害の小さい側から攻撃する。

i. LiAlH_4 または NaBH_4 を用いる還元反応

3,3,5-トリメチルシクロヘキサノンに NaBH_4 で種々の溶媒中で還元した。生成したアルコールのシス：トランスの割合を調べ、表 10 に示す結果を得た²⁸⁾。極性の強い溶媒中、たとえばメタノール、ではトランス体の生成が増加する。同様な傾向が LiAlH_4 による還元反応においてもみつかっている²⁹⁾。Eliel らは次のように説明している。極性溶媒中では還元試剤(攻撃試剤)が溶媒和されてかさ高くなるため、立体障害の小さい equatorial 側から攻撃する。その結果 axial (トランス) アルコールが優先的に生成する。

表 10 NaBH_4 による還元

溶 媒	トランス (axial) アルコール (%)
無水-イソプロパノール	55.2
無水- <i>t</i> -ブタノール	55
無水ダイグライム	55
65% aq. イソプロパノール	59.5
無水エタノール	67
71% aq. メタノール	73

合成的な目的で一方のアルコールだけを得るために、 LiAlH_4 - AlCl_3 混合系を用いる場合がある。たとえば 4-*tert*-ブチルシクロヘキサノンを LiAlH_4 - AlCl_3 で還元すると 100% トランス-アルコールが得られる³⁰⁾。これはアルコール-アルミニウムクロライド錯体が生成し、シス錯体よりもトランス錯体の方が熱力学的に安定なためである。

ii. 芳香族置換反応 芳香族のニトロ化反応においても溶媒によって配向性の相違が生じる(表 11)³¹⁾。

表 11 トルエンのニトロ化

ニトロ化試剤	溶 媒	異性体 (%)		
		オルト	メタ	パラ
$\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$	テトラメチレンサルフォン	65.4	2.8	31.8
	ニトロメタン	64.7	3.2	32.1
	トルエン	53.8	3.2	43.0
$\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$	テトラメチレンサルフォン	66.2	3.4	30.4
	トルエン	55.0	3.4	41.6
$\text{NO}_2^+\text{PF}_6^-$	テトラメチレンサルフォン	67.6	1.4	31.0
	ニトロメタン	64.8	1.9	33.3
	トルエン	55.0	2.2	42.8
$\text{NO}_2^+\text{HSO}_7^-$	テトラメチレンサルフォン	62.1	3.2	34.7
	トルエン	49.2	3.6	47.3

トルエンを溶媒にした時、オルト位の生成物が減少する。トルエン中では NO_2^+ とアニオンが解離せずに、かさ高い試剤が芳香環を攻撃する。そのため立体障害のあるオルト位は近づくにくく、オルト位の生成物が減少する。この傾向はアニオンが大きくなる程、たとえば HSO_7^- の場合、顕著である。

この芳香族ニトロ化反応に関して Hamann らの高圧下の実験がある³²⁾。表 12 に示すように 1,3-Xylene のニトロ化において、圧力の増大とともに立体障害が大きくニトロ化されにくいと考えられる 2-位のニトロ化が促進される。これは高圧下では常圧の時の立体的制約が失われるためであると説明されている。しかしトルエン

表 12 1,3-xylene のニトロ化

圧 (atm)	ニトロ化 (%)		
	2 位	4 位	5 位
1	10.7	88.0	1.3
800	15.0	83.3	1.7
1200	16.4	81.6	2.0
2000	17.1	82.9	

のニトロ化の場合は表 13 に示すように、圧力の増加とともに 2-位のニトロ化が減少する。この場合は単純に立体因子だけでなく、溶媒和、電気的因子などが関係しているためであろう³³⁾。高压下の反応の方向性と溶媒和との問題は将来の発展にまたねばならない。

表 13 トルエンのニトロ化

圧 (atm)	ニトロ化 (%)		
	2 位	3 位	4 位
1	56.0	2.0	42.0
1200	55.0	2.2	42.8
2000	54.3	2.4	43.3

iii. α, β -不飽和ケトンとアミンとの反応 α, β -不飽和ケトンはヨードと過剰の 1 級アミンと反応してエチレ

ンイミンケトンを生じる。この反応は非常に立体特異的で、トランス-エチレンイミンケトンが優先的に生成する^{34,35)}。この場合溶媒の極性が強いとトランス体の優先性がさらに増加する³⁶⁾。この結果を表 14 に示す。トラ

表 14 トランス-カルコンとシクロヘキシルアミンとの反応

溶媒	反 応 物	エチレンイミンケトンの収率 (%)	トランス体 (%)
ベンゼン	I_2 + トランス-カルコン + 4 当量アニリン	100	64
メタノール	I_2 + トランス-カルコン + 4 当量アニリン	100	88
ベンゼン	Br_2 + トランス-カルコン + 4 当量アニリン	10	0
メタノール	Br_2 + トランス-カルコン + 4 当量アニリン	60	73

ンス体が優先的に生成するのはキレート中間体[A]の立体障害の少ない側から $\text{I}^\ominus$ が攻撃するためである。溶媒をベンゼンからメタノールに変えた時、トランス体が非常に増加する。メタノールのような極性溶媒中ではヨードイオン $\text{I}^\ominus$ と $\text{H}^\oplus$ との交換が容易になり、アミノエノールと反応しえるものは、 I_2 , $[\text{RN}^\oplus\text{H}_2\text{I}]^\ominus$, RNHI , $[\text{CH}_2^\oplus\text{OH}]^\ominus$, CH_3OI などである。ベンゼン中の場合はこの

ような交換反応は起らず、かさ高いヨードシクロヘキシルアミン錯体のまま反応する。したがってメタノール中では、小さな攻撃試剤がキレート中間体[A]の立体障害の少ない側から近づくことができ、トランス体を生成する。しかしベンゼン中では攻撃試剤が大きいため、[A]には近づくにくく開環中間体^{37,38)}を経て反応するであろう。その結果立体特異性が失われる。逆に[A]において最初からハロゲンを α -位に入れておいてやるとメタノール中ではシス体が優先的に生成するであろう。このことを明らかにしたのが表 15 である。 α -プロ

表 15 トランス- α -ブロムカルコンの反応

溶媒	反 応 物	エチレンイミンケトンの収率 (%)	トランス体 (%)
ベンゼン	シクロヘキシルアミン + トランス- α -ブロムカルコン	100	66
メタノール	"	94	36

μ α, β -不飽和ケトンとシクロヘキシルアミンとの反応ではメタノール中でシス体が優先的に生成した。メタノール中では小さなプロトン化試剤がキレート中間体[B]

の立体障害の少ない側から近づくことができ、その結果シス体が優先的に生成する。ベンゼン中では開環中間体で反応する^{35a)}。

以上、一般的な意味での立体化学における溶媒効果について述べてきた。すでによく体系化されている求核置換反応の考え方が求電子置換反応にも適用できることを示してきた。結局溶媒の極性による影響は全て溶媒和による立体因子の相違によって説明できる。次に最近、特にカルベン化学において発展しつつある新しい型の溶媒効果について紹介する。

II. プロトン性溶媒による影響

溶媒の相違によって中間体の構造が本質的に変わってしまう場合がある。プロトン性溶媒中ではイオン反応が起り、非プロトン性溶媒中ではラジカル反応になるような例はすでによく知られている³⁹⁾。すなわち溶媒が反応中間体の構造を左右し、その結果生成物の立体化学が異なってくる場合がある。ここでは特にカルベン中間体を経るかイオン中間体を経るかに及ぼす溶媒の影響について述べる。

カンファートシルヒドラゾン [A] を塩基の存在下で熱分解するとトリサイクレン [B] とカンフェン [C] が生成するが、[B] と [C] との生成比が溶媒によって大きく異なることは古くから知られていた^{40,41)}。Whiting らの結果を 表 16 に示す⁴¹⁾。表 16 から明かなように溶媒がプロトンを与えやすくなればなるほど、[B] が減少して [C] が増加する。これについて Powell らは次のように説明した⁴¹⁾。プロトン性溶媒中では、ジアゾ [D] にプロトン化が起り、ジアゾニウムイオン [F] を経てカルボニウムイオン中間体 [G] になり転移して

表 16 カンファートシルヒドラゾンの分解反応

溶 媒	温度 (°C)	塩 基	トリサイクレン (%)
エタノール	79	—	75
	79	+	65
CF ₃ CH ₂ OH	76	—	13
HOCH ₂ CH ₂ OH	80	—	74
	82	+	55
HO(CH ₂) ₃ OH	80	—	75
CH ₃ O(CH ₂) ₂ OH	80	—	62
(CH ₃ OCH ₂) ₂	81	—	98

(—; 塩基を加えない +; 塩基を加える)

[C] が生成する。一方非プロトン性溶媒中ではジアゾ [D] からカルベン中間体 [E] を経て挿入反応によって [B] が生成する。ジアゾカンフェン [D] をエーテル中で分解すると [B] だけが生成し⁴²⁾、2,2,2-トリフルオールアルコールのような強いプロトン性溶媒中で分解すると [C] のみが生成する⁴³⁾ことは上の説明に一致している。

同様な結果が Friedman らによって得られている⁴⁴⁾。シクロプロピルアルデヒドトシルヒドラゾン [H] の塩基分解反応において、プロトン性溶媒中ではビシクロブタン [I] が、非プロトン性溶媒中ではシクロブテン [J] が生成する。

この反応に関して Wiberg らはエチレングリコール中で [H] のイミノ炭素原子の水素を重水素にかえて反応を行なった⁴⁵⁾。生成する [I] はエキソ位に重水素を含ん

でおり、一方ラベルしていない [H] をエチレングリコール-d₂ 中で反応させるとエンド位に重水素が入っていることを見出した。これは [I] が溶媒からプロトンを取ってイオン中間体を経て生成することを示している。

このように生成物を支配するのは溶媒のプロトン供与

表 17 カンファートシルヒドラゾンの分解における塩基の影響

溶 媒	トリサイクレン [B] (%)											
	NaH の 当 量						NaOCH ₃ の 当 量					
	0.25	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50	0.25	0.50	0.75	1.00	1.25	1.50
DMF	25	25	25	33	95	100	23	24	24	36	45	84
ダイグライム	37	43	47	61	100	100	40	41	43	60	84	97
デカリン	54	58	66	88	90	93	52	52	53	72	100	100

性だけによると従来考えられていた。しかし最近塩基の量によっても生成物の割合が変わってくることが Shapiro らによって明らかにされた^{47,48}。すなわち、表 17 から明かなように、塩基の量が同じ割合の場合はやはり非プロトン性溶媒の方がトリサイクレン [B] が多く生成する。プロトン性溶媒中でも塩基の量が増加すると [B] が多くなる。たとえばジメチルホルムアミド例

(DMF) 中でも、NaH を 1.5 当量用いると 100% [B] が生成する。これについて Shapiro は次のように説明している。[A] は塩基と可逆的に反応して共役塩基 [A'] とメタノールを生じる。アニオン [A'] は *p*-トルエンスルフィネートを失い [D] になる。[D] とジアゾニウムイオン [F] とは図に示したように平衡関係にある。したがって塩基が過剰にあると平衡は右に傾き、[D] が多くなり [E] を経て [B] が生成する。一方塩基が 1 当量以下、またはプロトン性溶媒中では平衡は左に傾き、[F] が多くなり [G] を経て [C] が生成する。

以上溶媒の相違によって反応機構が全く変わってしまう

について述べてきた。このような反応を行なうにさいしては十分に溶媒の選択について考慮しなければならない。

III. 不活性溶媒の作用

高いエネルギー状態にあるものが溶媒との衝突によって失活し、低いエネルギー状態に落ちて反応する場合、溶媒の量によって失活の度合いが左右されるため立体化学的に生成物が変わってくることがある。この場合、溶媒は不活性溶媒として働き、単に衝突の相手としてエネルギー移動に寄与するだけである。この種の反応例は気相反応で多く知られており、イオウ原子⁴⁹、酸素原子⁵⁰、炭素原子⁵¹、などとオレフィンとの反応がある。ここではカルベンとオレフィンとの反応について述べる。

メチレンの場合、高いエネルギー状態は一重項状態にあり、基底状態は三重項状態である^{52,53}。一重項カルベンはオレフィンに立体特異的に付加し、三重項カルベンはオレフィンに非立体特異的に付加することが知られている^{53,54}。したがって不活性溶媒との衝突によって一重項から三重項への失活が起り生成物が立体的に変ってくる。

1. 気相反応 Frey はジアゾメタンをシス-2-ブテン中で不活性ガス、アルゴンを用いて高圧下で光分解した。得られたシクロプロパンの立体特異性はアルゴンのオレフィンに対する割合によって表 18 に示すように変化した⁵⁵。

Ar の圧が増加するにつれてトランス-シクロプロパンが増加する。すなわち付加反応は非立体特異的になる。これは不活性ガス Ar によって一重項メチレンから三重項メチレンへの衝突による失活が起ったためである。酸素は三重項メチレンと反応することが知られているが、これを存在させておくとトランス-シクロプロパンが極端に減少することも上の説明を支持している。

表 18 Ar 中でのジアゾメタンとシス-2-ブテンとの反応

Ar/シス-2-ブテン	(%)	(%)
1600	27.1	28.1
850	24.0	28.4
356*	3.6	50.9
314	22.1	30.7
300	20.8	31.1
134	18.0	33.3
69	16.3	35.4
15.3	10.6	41.4
7.6	9.5	44.3

* 少量の酸素付加

以上のような不活性ガスの衝突による一重項メチレンから三重項メチレンへの失活は通説になっているが、他に Benson らのスピン状態に関係なく速度論的な考え方もある⁵⁶⁾。

また最近カルベンに分解する前に、カルベンの precursor たとえばジアゾ化合物、が不活性ガスによって失活を起すという 2, 3 の例が報告されている^{57, 58)}。たとえば、Rabinovitch ら⁵⁷⁾は高圧下でジアゾメタンまたはケテンをシス-2-ブテン中で光分解して、シス-2-ブテンの圧を変化させ生成するトランス-シクロプロパンを検討した。その結果を図 1 に示す。オレフィンの圧の増加

図 1

縦軸はトランス-ジメチルシクロプロパン-シス/ジメチルシクロプロパン

横軸はオレフィンの圧。E; 不活性ガスとしてエチレンを用いた。Liq.; 液相での反応

と共にトランスシクロプロパンが多くなる。すなわち非立体特異的になってくる。この傾向は1気圧付近で最大となり、さらに圧を上げると逆にトランス-シクロプロパンは減少してくる。

もし衝突によって一重項メチレンから三重項メチレンへの失活が起っているなら、ある気圧で(今の場合1気圧)三重項メチレンの量が最大になりその気圧より高い

所で三重項メチレンの生成が減少することは考えられない。圧力を上げると三重項メチレンの生成量がかえって減少する現象を説明するために、Rabinovitch らはメチレンよりはむしろジアゾメタンまたはケテンが intersystem crossing すると考えた。そして定常状態法を用いて、ある気圧のところで三重項メチレンが最大値をもちうることを計算により指摘している。しかしこの問題については明確な結論は得られていない。

2. 液相反応 以上述べてきたようなカルベンの失活による生成物の立体化学的な変化は、気相反応に限られていたが最近 Jones らは液相反応においても同様な失活が起ることを見出した⁵⁹⁾。

9-ジアゾフルオレンをシス-2-ブテン中で光分解すると非立体特異的付加を行なって、シス体 [A] およびトランス体 [B] を生成する。この反応で、シス-2-ブテン

図 2 シス-2-ブテン中の反応

図 3 シス-4-メチル-2-ペンテン中の反応

に対して不活性なヘキサフルオロベンゼンで希釈していくと図 2 に示したように $[A]/[B]$ が減少してくる。すなわち不活性溶媒で希釈することによってますます非立体特異的付加を行なう。シス-2-ブテンのかわりにシス-4-メチル-2-ペンテンを用いても同じである(図 3)。一方フルオレニリデンの基底状態が三重項であることは

ESR によって確かめられている⁶⁰⁾。したがってジアゾフルオレンの液相反応においても、ジアゾメタンの気相反応の場合と同じく、不活性溶媒によって一重項カルベンから三重項カルベンへの intersystem crossing が起り、その結果非立体特異的な反応になる。液相での同じような現象が Ciganek によっても見出されている⁶¹⁾。

ジアゾジアゾメタンをシス-2-ブテン中で光分解するとシス体 [E] とトランス体 [F] とが生じるが、その生成の割合はシクロヘキサンによる希釈によって表 19 に示したように変化する。すなわち、シス-2-ブテン中で反応させてもトランス-2-ブテン中で反応させても非

表 19 ジアゾジアゾメタンの反応

オレフィン	オレフィン/C ₆ H ₁₂	[E] (%)	[F] (%)
シス-2-ブテン	—	92	8
	1/10	60	40
	1/100	30	70
トランス-2-ブテン	—	6	94
	1/10	22	78
	1/100	30	70

常に希釈する (1/100) と、 $[E]/[F]=30/70$ になる。このことは 1/100 の希釈で一重項カルベンと三重項カルベンとが平衡に達したことを意味している。

おわりに

従来立体化学における溶媒効果として研究されてきた現象、たとえば求核置換反応、求電子置換反応などは溶媒和による立体因子の変化という考え方である程度説明できることを示した。このようにイオン反応においては溶媒の立体化学におよぼす影響については一応の合理的な説明が積み重ねられてきたが、なお“隔靴搔痒”の感があり将来本質的な解明の必要性を感じる。

さらに新しい溶媒効果の問題点として、最近特にカルベン化学において研究されつつあるプロトン性溶媒の影響と不活性溶媒の作用とについて述べてきた。ここでは述べなかったが光化学反応⁶²⁾、オゾン化反応⁶³⁾などでもプロトン性溶媒の影響については最近研究されつつある。

また電子スピンによる反応の支配に関しては、従来カルベン化学でのみ認められていたが、最近光化学反応においても報告されている⁶⁴⁾。この問題は電子スピンという新しい因子を含むので理論的にも興味深く、従来の有機化学的方法とともに物理化学的手段をも用いて研究されつつある。電子スピンにおよぼす溶媒効果の研究は、現在緒についたばかりで将来の発展が期待されるテーマの一つである。

(昭和 42 年 9 月 12 日受理)

文 献

- 1) 日本化学会, 実験化学講座 19 I (1957) 丸善 *1) “極性” の意味については 戸倉仁一郎, 化学の領域 20 445 (1966)
- 2) 守谷一郎, “加溶媒置換反応” 東京化学同人, 東京 (1966)
- 3a) C.K. Ingold, “Structure and Mechanism in Organic Chemistry” Cornell Univ. Press., Ithaca (1953)
- b) M.S. Newman, “Steric Effect in Organic Chemistry” John Wiley & Sons, Inc., New York (1956)
- c) E.L. Eliel, “Stereochemistry of Carbon Compounds” Mc Graw-Hill Book Company, Inc., New York (1962)
- d) P. Baekelmaus, M. Gielen, J. Nasielski, *Ind. Chim. Belg.* 12 1265 (1964)
- e) B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. France* 1964 2069
- 4) D.J. Cram, “Fundamentals of Carbanion Chemistry” Academic Press. New York (1965)
- 5) D.J. Cram, J.L. Mateos, F. Hauck, A. Lange-mann, K.R. Kopecky, W.D. Nielsen, J. Allin-

- ger, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 5774 (1959)
- 6) D.J. Cram, W.D. Nielsen, *ibid.* **83** 2174 (1961)
- 7) D.J. Cram, L. Gosser, *ibid.* **85** 3890 (1963)
- 8) *Idem, ibid.* **86** 5445 (1964)
- 9) N.L. Wendler, R.P. Graber, G.G. Hazen, *Tetrahedron* **3** 144 (1958)
- 10) G. Stork, I.J. Borowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 4307 (1960)
- 11) H.O. House, W.F. Gilmore, *ibid.* **83** 3972, 3980 (1961)
- 12) A. Gaudemer, J. Parello, A. Skrobek, B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. France* **1963** 2405
- 13) R. Gomper, *Angew. Chem. internat. Edit.* **3** 560 (1964)
- 14) C.F. Hobbs, C.K. McMillin, E.P. Papadopoulos, C.A. Vanderwerf, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 43 (1962)
- 15) N. Kornblum, P.J. Berrigan, W.J. LeNoble, *ibid.* **82** 1257 (1960)
- 16) *Idem, ibid.* **85** 1141 (1963)
- 17) N. Kornblum, R. Seltzer, P. Haberfield, *ibid.* **85** 1148 (1963)
- 18) W.J. LeNoble, *ibid.* **85** 1470 (1963)
- 19) V. Gold, "Advances in Physical Organic Chemistry" Vol. II. Academic Press Inc. New York (1963) p. 93
- 20a) L.L. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 2246 (1962)
- b) L.L. McCoy, G.W. Nachtigall, *J. Org. Chem.* **27** 4312 (1962)
- c) L.L. McCoy, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 6568 (1958)
- d) *Idem, ibid.* **82** 6416 (1960)
- e) *Idem, ibid.* **83** 2962 (1961)
- 21) J.A. Berson, Z. Hamlet, W.A. Mueller, *ibid.* **84** 297 (1962)
- 22) J.A. Berson, W.A. Mueller, *Tetrahedron Letters* **1961** 131
- 23) L.D. Bergelson, V.A. Vaver, L.I. Barsukov, M.M. Shemyakin, *Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R.* **143** 111 (1962)
- 24) *Idem, Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk* **1963** 1053
- 25) L.D. Bergelson, M.M. Shemyakin, *Tetrahedron* **19** 149 (1963)
- 26) L.D. Bergelson, V.A. Vaver, L.I. Barsukov, M.M. Shemyakin, *Tetrahedron Letters* **1964** 2669
- 27) L.D. Bergelson, M.M. Shemyakin, *Angew. Chem. internat. Edit.* **3** 250 (1964)
- 28) H. Hanbenstock, E.L. Eliel, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 2368 (1962)
- 29) *Idem, ibid.* **84** 2363 (1962)
- 30) E.L. Eliel, M.N. Revick, *ibid.* **82** 1367 (1960)
- 31a) G.A. Olah, S.J. Kuhn, *ibid.* **84** 3684 (1962)
- b) *Idem, ibid.* **83** 4571 (1961)
- c) *Idem, ibid.* **83** 4581 (1961)
- 32) D.W. Coilett, S.D. Hamann, *Nature* **200** 166 (1963)
- 33) S.D. Hamann, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1964** 349
- 34a) P.L. Southwick, D.R. Christman, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 1886 (1952)
- b) *Idem, ibid.* **75** 629 (1953)
- 35a) N.H. Cromwell, R.P. Cahoy, W.E. Franklin, G.D. Mercer, *ibid.* **79** 922 (1957)
- b) N.H. Cromwell, R.J. Mohrbacher, *ibid.* **75** 6252 (1953)
- 36a) P.L. Southwick, R.J. Shozda, *ibid.* **81** 5435 (1959)
- b) *Idem, ibid.* **82** 2888 (1960)
- 37) H.E. Zimmerman, W.H. Chang, *ibid.* **81** 3634 (1959)
- 38) N.H. Cromwell, *ibid.* **81** 4702 (1959)
- 39) E.S. Gould, "Mechanism and Structure in Organic Chemistry" Henry Holt Co., Inc. (1959) p. 732
- 40) W.R. Bamford, T.S. Sterens, *J. Chem. Soc.* **1952** 4735
- 41) J.W. Powell, M.C. Whiting, *Tetrahedron* **7** 305 (1959)
- 42) V. Heubaum, W.A. Noyes, *J. Am. Chem. Soc.* **52** 5070 (1930)
- 43) P. Clarke, M.C. Whiting, G. Papenmeier, W. Reuch, *J. Org. Chem.* **27** 3356 (1962)
- 44) J.A. Smith, H. Shechter, J. Bayless, L. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 659 (1965)
- 45) L. Friedman, H. Shechter, *ibid.* **81** 5512 (1959)
- 46) K.B. Wiberg, J.M. Lavanish, *ibid.* **88** 365 (1966)
- 47) R.H. Shapiro, J.H. Duncan, J.C. Clopton, *ibid.* **89** 1442 (1967)
- 48) *Idem, ibid.* **89** 471 (1967)
- 49a) O.P. Strauz, H.E. Gunning, *ibid.* **84** 4080 (1962)
- b) A.R. Knight, O.P. Strauz, H.E. Gunning, *ibid.* **85** 1207, 2349 (1963)
- c) A.R. Knight, O.P. Strauz, S.M. Malm, H.E. Gunning, *ibid.* **86** 4243 (1964)
- d) K.S. Sidhu, E.M. Lown, O.P. Strauz, H.E. Gunning, *ibid.* **88** 254 (1966)
- 50) R.J. Cretanoric, *Can. J. Chem.* **38** 1678 (1960)
- 51) C. Mackay, P. Polak, H.E. Rosenberg, R. Wolfgang, *J. Am. Chem. Soc.* **84** 308 (1962)
- 52) G. Herzberg, J. Shoosmith, *Nature* **183** 1801 (1959)
- 53) W. Kirmse, "Carbene Chemistry", Academic Press, New York, London (1964)
- 54) P.S. Skell, R.C. Woodworth, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 4496 (1956)

- 55) H.M. Frey, *ibid.* **82** 5947 (1960)
56) W.B. DeMore, S.W. Benson, "Advance in Photochemistry", Vol. II. John Willy, New York, (1964)
57) B.S. Rabinovith, K.W. Watkins, D.F. Ring, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 4960 (1965)
58) Shih-Yeng Ho, I. Unger, W.A. Noyes, Jr., *ibid.* **87** 2297 (1965)
59) M. Jones, Jr., K.R. Rettig, *ibid.* **87** 4013 (1965)
60) R.W. Murray, A.M. Trozzolo, E. Wasserman, W.A. Yager, *ibid.* **84** 3213, 4990 (1962)
61) E. Ciganek, *ibid.* **88** 1979 (1966)
62a) 守谷一郎, 戸嶋直樹 *Tetrahedron Letters* **1967** 467
b) A. Padwa, L. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 102 (1967)
c) S.G. Cohen, J.I. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 164 (1967)
63) P.S. Bailly, P. Kolsaker, B. Sinha, J.B. Ashton, F. Dobinson, J.E. Batterbee, *J. Org. Chem.* **29** 1400 (1964)
64) W.L. Dilling, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2742 (1967)

「有機化合物合成法」

原稿募集について

かねてから当協会で編集、発行いたしております「有機化合物合成法」は本年第 18 集を発行する予定でありますが続集の編集にはなお多数の項目を必要と致しますので下記により広く一般の方々からのご投稿をお願いいたします。

はじめに化合物の名称と、その合成方法の簡単な説明ならびに提案理由(下記 2 参照)をはがきに書いて当協会「有機化合物合成法」出版委員会あてお送り下さい。採否は委員会で審議決定いたします。

執筆についての要綱

1. ある特定の有機化合物をご提案いただき、これを一項目としてその合成法をくわしく記載すること。具体的な執筆要項は既刊各集の巻頭に記載されておりますからご参照下さい。
2. とりあげるべき合成法としては、0.1 モル程度以上の実験のできる様なものでその化合物の合成の模範例となり得ることが望ましく、さらになんらかの意味で次にあげるような特徴などを具えているものであることを希望いたします。
 - (a) 新合成法, または既知方法の改良あるいは応用例である。
 - (b) 製品が有用である。
 - (c) 応用のひろい合成法である。
 - (d) 文献はあるが詳細不明である。
 - (e) その他。
3. 合成法にかぎらず、工業製品の実験室的な精製法あるいは天然物の分離、精製法でもさしつかえない。
4. すでに本書に採用されている項目は第 17 集巻末に記載されております。

以上