芳香族置換反応

飛田 満彦*

Aromatic Substitution Reaction.

Mitsuhiko HIDA*

緒 論

芳香族化合物の置換反応において、反応性や置換配向性を決定する要素は何であろうか？。この疑問は、反応論の立場から、有機合成化学の立場から、古くから注目されてきた問題である。今までにもすでに、多数の研究によって開拓された知見が、幾つかの総説や成書にまとめられている。しかし、それにもかかわらず、芳香族置換反応について、未知の開拓すべき分野が広いといわねばならない。最近においても、種々の観点からますます多数の研究が報告されており、芳香族置換反応についての知見が一層豊かとなってきている。この分野はまことに広く、そのすべてを覆いつくすことは不可能に近い。以下に、筆者が特に興味を覚えた話題の中から二、三を選んで紹介することにする。

I. 直接アミノ化反応

ベンゼン核にアミノ基を導入するには、ニトロ基の還元か、ハロゲン、スルホン酸、ニトロ等のヘテロ原子、あるいは原子団を求核反応的にアミノ基と交換させる方法が、一般に用いられている。これは、ベンゼン核がいわゆる π -塩基であって、かつ一般の反応条件下では、水素がプロトンとして脱離し易いが、アニオンとしては脱離しにくいためである。金属アミド-液体アンモニアの系は、水素アニオンの受容体となりうるので、芳香核を直接に求核置換によりアミノ化することが可能であるが、この反応は主としてヘテロ環に限られている¹⁾。

したがって、求電子的な機構でアミノ化をすることができれば、ベンゼン核の水素を直接アミノ基に置換する

ことが可能である。Graebe ら (1901)²⁾ および Turski ら (1914)³⁾ は、ヒドロキシルアミンの塩酸塩、硫酸塩とフリーデルクラフツ触媒により直接アミノ化できることを示した。また、Kell, Smith ら (1944~1946)⁴⁾ はヒドロキシルアミン-O-スルホン酸を用いて直接アミノ化を行なった。その後、この種の反応はほとんど注目されなかったが、最近数年間に、Kovacic ら^{5~14)} や Bock ら^{15~17)} が、この反応の機構とアミノ化剤の拡張についての一連の研究を発表しているので、以下に簡単にその内容を説明する。

現在までに、アミノ化剤としては (1) ヒドロキシルアミンおよびその誘導体、(2) アジ化水素酸、(3) N-ハロアミンの三者が検討されている。

1. ヒドロキシルアミンおよびその誘導体によるアミノ化^{5~7)} トルエンのアミノ化の結果につき、主なものを表 1 に比較した。アミノ化剤により、反応収率、配向性に若干の変動はあるが、いずれも *o*、*p*-配向性であること、しかも *m*-体の生成量もかなり大きいことが共通している。トルエンの核置換において、*o*、*p*-配向性であることは、この反応が求電子型であることを示しており、また、*m*-体の生成が大きいのは、反応試薬の活性が大きいことに対応している。

Brown らは反応試薬の活性の尺度として、選択性因子 (Selectivity factor) S_f を用いることを提唱した¹⁸⁾。

$$S_f = \log \{ (2 \times p\%) / (m\%) \}^{*1)}$$

S_f による反応試薬の活性度の比較には、若干問題が残されていると思われるが¹⁹⁾、芳香族の求電子反応において、試薬の活性に着目した点は注目すべきであり、かつ多くの反応の比較に有用であることが知られている。若干の求電子反応における S_f の値を表 2 に比較した。

* 東京大学工学部 (東京都文京区本郷 7-3-1)

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, University of Tokyo (Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan).

*1) $p\%$, $m\%$ はそれぞれトルエンの反応生成物中のパラおよびメタ異性体のパーセントである。

表1 ヒドロキシルアミン誘導体によるトルエンのアミノ化

アミノ化剤	触媒	トルイジン				S_f
		収率 %	o%	m%	p%	
(1) $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$	AlCl_3	50	51	13	36	0.74
(2) $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$	AlCl_3	42	52	9	39	0.94
(3) $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$	H_2SO_4	0	—	—	—	—
(4) NH_2OCH_3	AlCl_3	42	34	16	50	0.80
(5) $\text{CH}_3\text{NHOCH}_3$	AlCl_3	24	22	18	60	0.82
(6) $(\text{CH}_3)_2\text{NOCH}_3$	AlCl_3	0	—	—	—	—
(7) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NOH}$	"	2	—	—	—	—
(8) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HBr}$	$\text{AlCl}_3^{*)}$	60	38	23	39	0.53
(9) $(\text{H}_2\text{NOH})_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$	"	65	37	23	40	0.54
(10) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{C}_2\text{H}_5\text{OSO}_3\text{H}$	"	10	29	23	48	0.62
(11) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{AcOH}$	"	32	33	19	48	0.70
(12) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$	" ^{*)}	36	30	18	52	0.76
(13) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{H}_3\text{PO}_4$	"	41	30	14	56	0.90
(14) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HI}$	"	14	—	—	—	—

*) AlBr_3 を用いると活性が弱くなり、収率も低く (19%) S_f の値も大きく (0.90) なる

表2 求電子反応における S_f の値

反 応	試 薬	S_f	文 献
アミノ化	$\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}-\text{AlCl}_3$	0.74	5
"	$\text{H}_2\text{NOCH}_3-\text{AlCl}_3$	0.80	6
"	$\text{HN}_3-\text{AlCl}_3$	0.78	8
メチルアミノ化	$\text{CH}_3\text{NHOCH}_3-\text{AlCl}_3$	0.84	6
メチル化	$\text{CH}_3\text{Br}-\text{GaBr}_3$	0.84	21
エチル化	$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}-\text{GaBr}_3$	0.58	25
i-プロピル化	i-PrBr-GaBr ₃	0.55	21
t-ブチル化	t-BuBr-GaBr ₃	0.62	21
アセチル化	$\text{CH}_3\text{COCl}-\text{AlCl}_3$	2.19	25
塩素化	Cl_2, HOAc	2.10	"
臭素化	$\text{Br}_2, \text{HOAc}-\text{CH}_3\text{NO}_2$	2.05	"
水銀化	$\text{Hg}(\text{OAc})_2$	1.01	"
"	$\text{Hg}(\text{OAc})_2+\text{HClO}_4$	1.04	"
ニトロ化	HNO_3 in AcOH	1.37	21

この表から分るように、ヒドロキシルアミン類によるアミノ化の S_f の値は、ニトロ化、ハロゲン化、水銀化における値よりも小さく、活性の大きな試薬であろうと考えられる。

反応試薬が、どのような形で反応に与るかは未だよく分っていないが、Kovacic らはヒドロキシルアミン-O-スルホン酸と塩化アルミニウムとのモル比が、1:2 のとき最高の収率が得られること、またスルホン酸ナトリウムの形にしても配向性に変化が見られなかったこと (表1 (1), (2)) を理由に、次のような反応種を考えている。

もちろん、上式のほかにスルホン基の酸素に AlCl_3 が配位した錯体の形も考えられる。酸素に塩化アルミニウムが配位したことにより、窒素のカチオン性を高め求電子反応性を高めると Kovacic らは考えた^{*)}。また、表2に見るように、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸と塩化アルミニウムによるアミノ化の S_f (0.74) が、Friedel-Crafts 型のイソプロピル化 ($S_f=0.55$) よりもメチル化 ($S_f=0.84$) に近いことから、反応機構もメチル化のそれに近く、次のような協奏反応機構であると考えられた^{*)}。もしも、アミノ化がカルボニウムイオン類似のアゼニウムイオン (NH_2^+) であれば、 S_f はもっと小さな値となるであろう。

すなわち

アルキルヒドロキシルアミン ($\text{R}_2\text{NOR}'$) を用いた場合 (表1 (4)~(7)) にも、まず塩化アルミニウムとの反応で C-O 結合が切れ、 $\text{R}_2\text{NOAlCl}_2$ 型の間体が生成すると考えられる。これはヒドロキシルアミンと O-メチルヒドロキシルアミンとで、異性体分布がほとんど一致していることから理解できる。反応性は、収率の大きさから比較すると、 $\text{NH}_2\text{-O-CH}_3 > \text{CH}_3\text{NH-O-CH}_3 > (\text{CH}_3)_2\text{N-O-CH}_3 \sim (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NOH}$ である。ヒドロキシルアミン ($\text{H}_2\text{N-OH}$) がアルコール (R-OH) の窒素同構体である点を考えると、アルコールと塩化アルミニウムによる Friedel-Crafts 反応と比較できる (恐らく、 ROAlCl_2 型の間体が生成する)。ブチルアルコール-塩化アルミニウム系によるベンゼンのアルキル化反応では、 $\text{tert} > \text{sec} > \text{pri}$ の順でカルボニウムイオンの生成し易さに対応している²⁰⁾。ヒドロキシルアミン類によるアミノ化では逆の傾向であることは、N-O 結合が完全には切断しておらず、[3] 式のような協奏反応に進む機構に調和する。N にメチル基が置換するにともない反応性が減少する理由としては、立体障害、N への AlCl_3 の配位、副反応等が考えられる。ことに立体障害については、 S_f -値の近似しているアミノ化、メチル化、メチルアミノ化につい

*) しかし、このことは窒素部分に空軌道ができるべきでなかろう。芳香族の被占 π 軌道から、試薬の空位 σ 軌道への電子移動が、塩化アルミニウムの配位により容易となりうると理解される。

*) アルキル化において、t-ブチル、i-プロピル化はカルボニウムイオン機構であり、メチル化は協奏反応機構であるとされている。

て、*o/p* 比を比較すると分る (表 3)。メチル化において $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{Cl} \cdot \text{AlCl}_3$ のメチル炭素は比較的立体障害が小さいが、アミノ化において、

における窒素は立体障害を感じるであろうと考えられる。なおヒドロキシルアミン-O-スルホン酸では *o/p* 比は約 1.42 であって、オルト位の生成が多い。これは中間体が、

で、若干異なるためかも知れない。しかし、これらの差が、単に立体障害による差にもとづくか否かは明らかではない。

表 3 選択性因子と *o/p* 比

反 応	試 薬	S_f	<i>o/p</i>	文献
アミノ化	$\text{H}_2\text{NOCH}_3 \cdot \text{AlCl}_3$	0.80	0.68	6
メチルアミノ化	$\text{CH}_3\text{NHCH}_3 \cdot \text{AlCl}_3$	0.83	0.39	6
メチル化	$\text{CH}_3\text{Br} \cdot \text{GaBr}_3$	0.85	1.86	21

つぎに、ヒドロキシルアミンアルミニウム塩 ($\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HX}$) を用いたアミノ化の活性度を S_f によって比較すると、 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HBr} > (\text{H}_2\text{NOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 > \text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OSO}_3\text{H} > \text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{AcOH} > \text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl} > \text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 > \text{H}_2\text{NOH}$ の順であった⁹⁾。これらの反応性の順位を定める因子はきわめて複雑である。上述の $\text{H}_2\text{N}-\text{OR}$ ($\text{R}=\text{H}, \text{CH}_3, \text{SO}_3\text{H}$) の例から類推すれば $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{AlCl}_2$ が、この場合にも中間体と考えられるが、また次のような錯体における $\text{H}-\text{Z}$ 結合の分極の差異にもとずくとも考えられる。

なお、プロトンが酸素に配位した反応種のみが活性で N に配位したものは不活性であると考えられる。何故ならば、 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl} \cdot \text{トルエン} \cdot \text{BF}_3$, $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{トルエン}$ 系ではアミノ化は起らない。しかし、Muett-erties によれば、 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl} \cdot \text{BF}_3$ 系からの錯体では、ほう素は窒素に配位していると考えられるからである²²⁾。

ハロベンゼン類のアミノ化には、トルエンよりも若干強い条件が必要である。一般に、求電子反応においてはハロベンゼンは *o, p* 配向であり、*o/p* 比は I 効果の差により $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ の順であることが知られている (表 4)。アミノ化においては、表 4 に見るように、オ

ルト配向性が大きいことから、核ハロゲンと反応剤 (たとえば $\text{H}_2\text{NOAlCl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AlCl}_3$) との間の右のようなオルト配位効果が考えられる。

表 4 *o/p* 比の比較

反 応	試 薬	F	Cl	Br	I	文献
アミノ化	$\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$	0.94	1.30	1.15	—	(6)
ニトロ化	HNO_3	0.14	0.43	0.61	0.69	(23)
塩素化	SbCl_5	0.04	0.18	0.34	1.00	(24)

2. アジ化水素酸によるアミノ化⁹⁾ アジ化水素酸 (HN_3) を用いても同様の結果が得られた。ただし、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸の場合と異なり、硫酸も触媒に用いる (表 1 (3) と表 5 (2) と比較)。(硫酸触媒では塩化アルミニウム触媒よりも収率が低いのは、恐らく HN_3 が H_2SO_4 と反応してヒドラジンとなるため)。

表 5 アジ化水素酸によるアミノ化

芳 香 族	触 媒	収率 (%)	<i>o</i> %	<i>m</i> %	<i>p</i> %	S_f
(1) トルエン	AlCl_3	65	49	14	37	0.72
(2) "	H_2SO_4	15	55	9	36	0.90
(3) クロルベンゼン	AlCl_3	19	36	16	48	0.78

クロルベンゼンにおける *o/p* 比は 0.75 で、ヒドロキシルアミン塩酸塩による場合の *o/p* 比 1.41 に比して小さい値である。これはすでに述べたように、後者では Cl によるオルト配位効果があるためと考えられている。触媒の作用機構は、報告された実験結果のみからでは結論できないが、無触媒の形では反応は進行しないから、 AlCl_3 またはプロトンが配位し、窒素の求電子性を強めていると考えられる。またヒドロキシルアミン類と同様に Cl_2AlN_3 が中間体として生成することも考えられる。アジ化水素酸の場合にも、これらの反応種が協奏反動的に芳香核を攻撃して反応が進行すると考えられている。

3. ハロアミンによるアミノ化⁹⁻¹²⁾ N-クロルアミン類 (NHCl_2 , NCl_3) を用い塩化アルミニウム触媒の存在で反応を行なった場合には、ヒドロキシルアミン誘導体やアジ化水素酸を用いた場合と全く異った結果が得られた (表 6)。すなわち、*m*-体が得られ、*o, p*-体は生成しない。また、塩素化物も生成する。触媒としてのルイス酸は塩化アルミニウムが最もよい。トルエンからの *m*-トルイジンの収率で比較すると次のごとくである (カッコ内は収率 %; NCl_3 : 触媒=1:2)。
 $\text{AlCl}_3(42) > \text{AlBr}_3(25) > \text{SbCl}_5(3) > \text{SnCl}_4(0), \text{FeCl}_3(0)$

また溶媒に極性のあるものを用いると反応しなくなる。溶媒ナシ (32), *o*-ジクロルベンゼン (34), 1,2,4-トリクロルベンゼン (30) > SnCl_4 (8), CH_3NO_2 (0), $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ (0), $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (0)

ただし、水を用いると収率 30% が得られた。これは、

により生成したプロトンが反応に関与しうものと考えられる。

この反応の機構は求核置換反応はもちろん、単純な求

表 6 N-クロルアミンによるアミノ化

X in $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$	置 換 ア ニ リ ン (%)			溶 媒
	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -Cl	<i>m</i> -X	
CH_3	—	—	42	トルエン
F	13.5	1.4	19.4	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$
Cl	0.1	0.7	32.5	
Br	<0.1	0.4	32.7	<i>o</i> - $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_2$
I	—	—	<1	

電子置換反応、フリーラジカル反応のいずれの機構でも説明できない。また N-ハロアミンの α -脱離によるニトレン ($:\text{NCl}_2$) が反応試薬である可能性が考えられるが、これはカルベン ($:\text{CCl}_2$) の窒素同構体で求電子、あるいはビラジカル的性質をもっていることを考えると、*m*-配向性を説明するには不適當である。事実、Heacock, Edmisson らは、ベンゼンスルホンアジドの分解で得たニトレンとトルエンとの反応では、*o*, *p*-異性体が生成することを報告している²⁶⁾。

また、転位反応の可能性を考えてみると反応条件下では、*o*-, *p*-トルイジンが *m*-トルイジンに転位しないことは確認されているが、(1) のようなアレノニウムイオンにおける転位は可能であるかも知れない。

しかし、(1) の分子内転位であるとする、ヒドロキシルアミン類-塩化アルミニウム系によるアミノ化でも同様の反応が考えられ、*o*, *p*-配向性でないことが説明できない。Kovacic らは、以上の点から、N-ハロアミンによるアミノ化は全く従来知られている反応機構と異なるものであるとして、次のような σ -置換反応機構を考えた。すなわち、(i) 適当なアレノニウムイオン (σ -錯体, (2)) が生成し、(ii) これに求核試薬が攻撃して置換反応を行い、(iii) 再び芳香核に戻る、という機構である。

アレノニウムイオン ((2), $\text{X}=\text{H}^+$ または Cl^+) は、プロトンまたはクロルカチオンの芳香核への攻撃によるものであろうが、水を含んだ系でも *m*-アミノ体の収率は変化しない (表 7)。

表 7 NCl_3 によるアミノ化における水分の影響

化 合 物	収 率	
	乾 (%)	湿 (%)
トルエン	30	30
<i>sec</i> -ブチルベンゼン	28~31	24~28

水分を含んだ系ではプロトン ($\text{H}^+\text{AlCl}_3(\text{OH})^-$) の寄与が大であるから、アレノニウムイオンにおいて、 $\text{X}=\text{H}$ とすると、 σ -錯体 ((1), $\text{X}=\text{H}$) の生成が大で、*m*-アミノ体の収率も大きくなるはずである。しかるに、水分の影響がほとんどないことから、 σ -錯体としてはクロルアレノニウムイオン ((2), $\text{X}=\text{Cl}$) が主であろうと Kovacic らは考えている。ところで、クロルアレノニウムイオン ((2), $\text{X}=\text{Cl}$) は塩素化における中間体 (σ -錯体) であるので、プロトン脱離によるクロル体への移行と Kovacic らのいわゆる σ -置換とが競合して起こると考えるべきであろう。

ポリメチルベンゼン類の塩基性度 ($\log K$) とアミノ化、臭素化の相対速度の対数 ($\log k$) との間には、図 1 に示すように直線関係が成立した。このことは、Kovacic らはアレニウム中間体を経由し、かつアレニウム生成が律速であることを示すものであると考えた¹³⁾。確かに、 $\log K$ と $\log k$ の間の直線関係は、アレニウムイオン生成反応とアミノ化とが類似の機構をもつものと考えられるが(後述)、しかし、果して σ -錯体が中間体として生成し、これが求核反応をうける機構の証左たりうるかは多分に疑問が残る。Hammond の公準²⁷⁾によると図 1 の直線の傾きは遷移状態の σ -錯体への近似度を示

以上のように、クロルアレニウムイオン機構には疑問点があるが、以下にのべる多くの事実を説明できる利点ももっている。まず、ハロベンゼンやアニソールと $\text{NCl}_3\text{-AlCl}_3$ との反応では、次の二種の反応が起こる⁹⁾。

これは次のような二様の σ -置換反応をうけるためであるとして説明されている(ただし、簡単のために求核試薬をアミドイオン (NH_2^-) の形で示した)。

o -クロルアレニウムイオンを経由しても同様。脱離基 (X) の m -位に置換基があれば、統計的に当然 σ 置換の寄与が小さくなるはずである。このことは次の例で示される(ただしメチル基の共役効果は不明)。

図 1 相対反応速度と相対塩基性

- (1) アミノ化の相対速度 (対数) ●
(2) 臭素化の相対速度 (対数) ○

*4) Kovacic らは、アミノ化では分子間反応選択性 (k トルエン/ k ベンゼン等) の大きいことから、Oriented π -Complex よりもむしろ σ -錯体説を主張してはいる。

また、ハロトルエン類に対しては次のような結果が得られた(生成物の下の数字は収率(%))を示す。

これらの結果も、 σ 求核置換と σ 置換の二機構で説明できる。 σ 求核置換における脱離のし易さは、 $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br}$ の順であった。

Kovacic らの研究では、ヒドロキシルアミン誘導体を用いてはジアルキルアミノ化はできなかった(表1(6),(7))。これに対して Bock, Kompa らは N-クロルジアルキルアミンを用いて、芳香族を直接ジアルキルアミノ化することができた。反応の方法として次の三者を用いている。

A: N-クロルジアルキルアミン+濃硫酸+(無機塩)。無機塩としては Na_2SO_4 が最も効果的であった。銅、鉄等の酸化還元系金属イオンの効果は小さかったので、次

のようなラジカル機構ではないと考えられた¹⁵⁾。

B: N-クロルジアルキルアミン+濃硫酸+紫外線¹⁶⁾

C: N-クロルジアルキルアミン+塩化アルミニウム

+ニトロアルカン溶媒¹⁷⁾

N-クロルジメチルアミンを用いた場合の三者の方法を比較すると、表 8 のごとくである。

表 8 N-クロルジメチルアミンによるジメチルアミノ化

化 合 物	ジメチルアミノ体収率 (%)		
	A法	B法	C法
ベンゼン	81	78	90
トルエン(<i>o:m:p</i>)	80(7:42:31)	65(6:34:25)	54(7:15:32)
ナフタレン	21	20	32
クロルベンゼン	19	4	0

また、この反応では塩素化もおこる。たとえばアニソールは、B法、C法いずれでもクロル化体のみが生成し相当したジメチルアミノ体は得られなかった。

アルキル基としては、メチル(81%)、エチル(31%)、*n*-プロピル(2%)、*n*-ブチル(0%)、ヒペリジン(65%)が検討された(カッコ内はA法によるベンゼンのジアルキルアミノ体の収率)。N-クロルジ(*n*-ブチル)アミンの場合には Hofmann-Löffler 閉環反応により、N-ブチルピロリジンが生成し、ジブチルアミノ化は起らなかった。

このジアルキルアミノ化反応はニトロアルカン溶媒が反応を促進でき、Kovacic らの NCl_3 を用いたアミノ化反応と逆の効果がある。この点から考えても、また *o,p*-異性体がかかり生成している事実からも、 $\text{NCl}_3\text{-AlCl}_3$ によるアミノ化とは異なる機構であろうと考えられるが、未だ明らかでない。Bock らはこの反応が求電子反応機構をとっているが、A法、B法の条件下では *m*-体が最も多く生成することを説明できない。

以上芳香核の直接アミノ化に関する Kovacic, Bock らの一連の研究を紹介した。合成化学的には収率、異性体生成等不満点があるが、求電子機構でアミノ化が可能であることは真に興味深い。今後研究の進展とともに、反応の拡張、合成的により有利な条件の開発が行われることを期待したい。

II. 求核置換反応における銅触媒の役割

ハロゲン化アリールとアミン類、アルコール類との無

触媒の求核置換反応については, Bunnett²⁹⁾, Miller³⁰⁾, De La Mare³¹⁾, らの研究が多数報告されているが, 銅触媒が関与する反応については最近に至るまで, ほとんど研究がなされていない。銅触媒を用いた求核置換反応は, いわゆる Ullmann 縮合反応としてよく知られており, 有機合成化学においてしばしば用いられてきた反応であるが, その機構についてはほとんど注目されてなかった。芳香族求核置換反応の総説としてよく知られている, Bunnett, Zahler らの論文中³²⁾にも機構未知の反応として Ullmann 反応が分類されている。この原因としては, Ullmann 反応が不均一触媒系であることが多いこと, 芳香族化合物と銅塩との錯体の生成と構造に関する知見が少なかったこと, また比較的高温を要するなど反応条件の厳しい場合が多いことなどが考えられるであろう。しかし, 近年有機金属化学や錯塩化学の研究が進むにつれて, Sandmeyer 反応, Ullmann カップリング反応, Ullmann 縮合反応など金属が関与する反応の機構にも, ようやく注目されるようになった。一方, また非水系溶媒が多種類, 広く用いられるようになり, 金属を含む場合にも, 溶媒を選択することにより均一な反応系を得ることができるようになり, Ullmann 縮合反応機構解明の重要な足掛りが与えられるようになった。

最近, Bacon, Hill らは銅塩の関与するハロゲン化アリールの反応について興味深い研究を報告している³³⁻³⁵⁾。まず, ハロゲン化アリールと第一銅塩との反応速度を測定した。

アリール基 (Ar) としては, 1-ナフチルおよび *p*-置換フェニル, ハロゲン (Hal) としては, F, Cl, Br, I を用い, アニオン (X) としては Cl, Br, I, CN, SPh, SCN を選んだ (Hal=Cl, X=Cl の場合には X として ³⁶Cl を用いた)。溶媒としては 表 9 に示すように主として窒素を含む化合物を選び均一反応系を得た。この反応は次のような特性をもつことがわかった。(i) 反応速度はハロゲン化アリール, 銅塩それぞれについて 1 次, 計 2 次の速度式に従う。(ii) 金属としては銅のみが活性で, 銀, 金 (I), タリウム (I), 亜鉛, 水銀 (II), 鉄 (II), コバルト (II) 等の塩化物はほとんど反応が起らなかった。(iii) ハロゲンのアリールからの脱離し易さは, I, Br > Cl > F の順である。(iv) アニオン (X) の反応性は Cl > Br > I > CN, SPh > SCN の順であった (表 10)。(v) 置換ブロムベンゼンと塩化第一銅との反応性を比較すると, 置換基効果は小さい。しかし, *o*-ニトロ基のみが特異的であった (表 11)。*p*-ニトロ基が *m*-ニトロ基と大差ないことは注目すべき点である。(iv) 溶媒効果が大き

表 9 1-ブロムナフタレンと塩化第一銅との反応における溶媒効果

溶 媒	10 ³ <i>k</i> (L. mol ⁻¹ . sec ⁻¹)	
	110.5°C	144.5°C
キノリン	0.1	6.7
α-ピコリン	0.1	—
ベンズニトリル	0.2	—
s-コリジン	0.4	6.4
γ-ピコリン	1.8	—
ピリジン	1.9	—
ジメチルアセタミド	9.5	140
ヘキサメチルホスホルアミド	11.5	130
N-メチル-2-ピロリドン	12.0	190
ジメチルホルムアミド	12.0*	260
N-メチル-2-ピリドン	16.5	—
ジメチルスルホキシド	25	360

*) この系のみ不均一反応

表 10 1-C₁₀H₇Hal + CuX → 1-C₁₀H₇X + CuHal (ピリジン中, 115°C, 24 hr)

X	Cl	Cl	Cl	Cl	Br	Br	I	I	CN	CN	SPh	SCN
Hal	F	Cl*	Br	I	Cl	I	Cl	Br	I	Br	Br	Br
1-C ₁₀ H ₇ X (%)	0	5	84	100	5	100	0	30	24	100	26	~10

表 11 置換ブロムベンゼンの反応における置換基効果 (ピリジン中, 110.5°C)

X-C ₆ H ₄ Br + CuCl → X-C ₆ H ₄ Cl + CuBr				
X=	<i>p</i> -OCH ₃	<i>o</i> -CH ₃	<i>p</i> -CH ₃	H
10 ³ <i>k</i> (L. mol ⁻¹ . sec ⁻¹)	1.7	1.7	2.2	2.4
X=	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -NO ₂	<i>o</i> -NO ₂	
10 ³ <i>k</i> (L. mol ⁻¹ . sec ⁻¹)	6.0	10.2	1000	

表 12 窒素化合物添加の効果
1-C₁₀H₇Br (0.15M) + CuCl (0.15M) → 1-C₁₀H₇Cl + CuBr (ジメチルスルホキシド中, 110.5°C)

添 加 物	10 ³ <i>k</i> (L. mol ⁻¹ . sec ⁻¹)
ナシ	32
ピリジン (0.6M)	5
2,2'-ビピリジル (0.3M)	1.5

く極性の大きいもの程反応も速い。(表 9) また, 配位結合性の大きい 2,2'-ビピリジルを添加すると反応は抑制された (表 12)

上述の諸点を説明する機構として, Bacon らは次のものを提唱している。ただし, 銅塩は四面体配位の単量体 CuClL₃ (L: 溶媒) の形で表わしてある。

すなわち, (6), (7) のようなオニウム型中間体を考えるのである。(6)→(7) の変化は次のような多中心型〔4〕イオン型〔5〕, ラジカル型〔6〕のいずれかであろうと考えられが明らかでない。

いずれにしても, この反応は Hal·····Cu の結合生成と, Cu·····X の結合の切断とを含むことになる。これらの結合のでき易さ, および結合の切れ易さを銅錯体の安定定数で比較できるとすれば, ハロゲンと銅の錯体の安定定数は原子番号の大きさの順であり, $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ の順に Cu·····Hal の結合が生成し易く, アリール基から脱離し易いことになる。CN⁻, SPh⁻, SCN⁻ 等は銅との錯体の安定定数がハロゲンと銅の場合よりも大きいから, Cu-X の結合が切断しにくいことが考えられる。したがって, 求核試薬としての反応性が $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I} > \text{CN}$, SPh, SCN であることが理解できる。ピリジンや 2, 2'-ビピリジルにより反応が抑制されることは, これらによる強い配位結合の形成により, オニウム塩 (6) の生成が抑えられるためとしている。Bacon らの述べるごとくハロゲン, 陰イオン, 溶媒と銅イオンとの配位結合生成, 切断がこの種の反応に重要な鍵となっているとは考えられるが, 安定度定数のみから比較することは若干問題が残るのではなかろうか。配位子場理論の立場から, 配位子交換, 電子移動等に対するハロゲン, アニオン, 溶媒の配位効果等を明らかにする必要がある。銅触媒反応における今後に残された大きな課題であろうと思われる。

なお, 置換ブロムベンゼンの反応性に対して置換基効果が小さいこと, *p*-ニトロ基が *m*-ニトロ基と同程度の効果しかもたないこと (表11) は, 最もエネルギーの高い遷移状態が (8) のような構造をもたぬことを示すものである。(8) は活性化されたハロゲン化アリールと求核試薬との反応について一般に考えられている中間体である)*5)。このことは無触媒求核反応とは著しく異なる点である。

酸化第一銅はハロゲン化アリールと求核試薬 (HY または M⁺Y⁻; M⁺=アルカリ金属) との反応を促進する

(8)

*5) ただし, XとYとの交換が, (8) の中間体またはこれに近い遷移状態を通過しないという意味でない。律速過程には含まれないと解釈すべきであろう。

ことができる。効果的な求核試薬は Y⁻ が, PhO⁻, CH₃O⁻, PhS⁻, C₂H₅O⁻, CN⁻, I⁻, Br⁻, Cl⁻ であって, F⁻, CH₃-CO₂⁻, SCN⁻, NO₂⁻, SO₃²⁻, (C₂H₅O₂C)₂CH⁻ 等はいずれも置換反応しなかった。次表に見るごとく, アニオン (Y⁻) の方が共役酸 (HY) よりも反応性が高い。

表 13 ハロゲン化アリールの Ullmann 反応

ハロゲン化アリール	求核試薬	生成物 (収率 %)
C ₆ H ₅ Cl	C ₆ H ₅ OH	C ₆ H ₅ OC ₆ H ₅ (10) ^{a)}
C ₆ H ₅ Br	"	" (42) ^{a)}
C ₆ H ₅ I	"	{ (C ₆ H ₅) ₂ (70) ^{a)} (5)
1-C ₁₀ H ₇ Br	"	1-C ₁₀ H ₇ ·OC ₆ H ₅ (68) ^{a)}
1-C ₁₀ H ₇ Br	C ₆ H ₅ OH	1-C ₁₀ H ₇ ·OC ₆ H ₅ (5) ^{b)}
"	C ₆ H ₅ ONa	" (24) ^{b)}
"	"	" (84) ^{c)}
"	CH ₃ OH	None — ^{c)}
"	CH ₃ ONa	{ 1-C ₁₀ H ₇ ·OCH ₃ (45) ^{c)} { C ₁₀ H ₈ (50)
"	C ₆ H ₅ SNa	1-C ₁₀ H ₇ ·SC ₆ H ₅ (99) ^{c)}
"	C ₂ H ₅ SNa	1-C ₁₀ H ₇ ·SC ₂ H ₅ (95) ^{c)}
"	NaCN	1-C ₁₀ H ₇ ·CN (41) ^{c)}
"	NaCl	1-C ₁₀ H ₇ ·Cl (29) ^{c)}

a) 170°C, 72 hr. コリジン中。b) 144°C, 21hr. ジメチルホルムアミド中。c) 153°C, 24 hr. ジメチルホルムアミド中

上表からも分るように, この反応はエーテル, チオエーテル誘導体合成に有用である。

銅 (I) 塩とハロゲン化アリールとの反応では, アニオンの反応性は, ハロゲン > CN, SPh であった。これに対して, 酸化第一銅触媒系では逆に SPh > CN > ハロゲンの順であり異なる挙動を示している。これは一つには後者が前者と異なり不均一系触媒であるためであろう。

表 13 の例から分るように, 酸化第一銅触媒による置換反応では, 還元と二量化が副生する。銅触媒反応において, 還元が併発することはよく知られている。Bacon らはこの還元反応における水素源についても検討した。まず, 種々のカルボン酸-Cu₂O-1-ブロナフタレン系について見る (表 14)。これらの結果からカルボン酸銅

表 14 1-ブロナフタレン-カルボン酸-Cu₂O 系の反応 (ピリジン中, 115°C)

カルボン酸	反応率 (%)	生成物*
HCO ₂ H	0	—
CH ₃ CO ₂ H	54	ArH (54%)
FCH ₂ CO ₂ H	73	" (66%)
ClCH ₂ CO ₂ H	34	{ " (3%) { ArCl (23%)
ICH ₂ CO ₂ H	6	ArI (1%)
CNCH ₂ CO ₂ H	5	—
Cl ₃ CH ₂ CO ₂ H	3	ArCl (3%)

*) Ar=1-C₁₀H₇

(I) が中間体であろうと考えられ、カルボキシル基が水素源ではない。このことは酸無水物を用いた結果からも明らかである (表 15)。

表 15 1-ブロムナフタレン-(RCO)₂O-Cu₂O 系の反応
(ピリジン中, 115°C)

R	変化率 (%)	生成物 (%) ^{a)}
CH ₃	64	ArH (64)
CD ₃	60	ArD (43), ArH (17)
CF ₃	0	—
ClCH ₂	40	ArCl (40)
CFC1 ₂	29	ArCl (29)
CCl ₃	33	ArCl (27)
Ph	22	ArH (22)
<i>o</i> -C ₆ H ₄ Cl	24	ArCl (24)

^{a)} Ar=1-C₁₀H₇

反応機構としては次のものが考えられている。

ただし、カルベン (:CXY) の生成は実証されていない。また、この反応は銅塩の熱分解反応とも関連がある。ことに安息酸塩 (R = C₆H₅-, *o*-ClC₆H₄-) を用いた場合には、安息香酸と銅塩からのサリチル酸、フェノールの生成反応に密接に関連しているであろう。

Weingarten は、塩化第二銅触媒による芳香族ハロゲン化物とカリウムフェノキシドとの反応の相対速度をジグライム (CH₃OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃) 溶媒中で比較している (表 16)⁶⁾。表の結果から明らかなことは、

表 16 相 対 速 度

X-C ₆ H ₄ -Y		相対速度	X-C ₆ H ₄ -Y		相対速度
X	Y		X	Y	
H	F	0.001	<i>o</i> -CH ₃	Br	15
<i>p</i> -CH ₃	Cl	0.78	<i>p</i> -CH ₃	"	31
H	"	1.0	H	"	40
<i>p</i> -CH ₃ O	"	1.2	<i>m</i> -Br	"	130
<i>o</i> -Cl	"	1.4	H	I	40
<i>p</i> -Cl	"	1.9	1-BrC ₁₀ H ₇		36
<i>m</i> -Cl	"	2.5	2-BrC ₁₀ H ₇		93

脱離基としての反応性は I ~ Br > Cl > F の順であること、置換基効果、ナフタリンの α-位が β-位よりも反応性が高いことなど正常の求核反応性を示していることである。このことは、ArX-CuCl₂-C₆H₅OK の均一反応系では、C-Hal 結合の切断が律速であって、前出の (8) と類似の中間体、あるいは遷移状態を経由すると考えられる。

さらに、ブロムベンゼン-CuBr-C₆H₅OK (ジグライム溶媒中) での反応速度は、ブロムベンゼンについて 1 次、カリウムフェノキシドについては 0~1 の中間、銅塩についてはほぼ 1 次⁶⁾ の速度式に従う³⁷⁾。完全な速度論的な解析はなされておらず、反応機構を結論することはできないが、Weingarten は次の機構をとっている。

III. 芳香族置換反応の分子軌道論的取り扱い

芳香核の反応性と化学構造との関係は、いわゆる有機電子論の立場では芳香核自体の反応性と、置換基の効果との重なりによって定性的に議論されてきた。しかし、事実の集積と理論の進歩にともない化学構造と反応性の問題も定量的 (あるいは、定量的数量にもとづいた定性的) な考察が望まれてきた。この目的に応じうるものとしてしばしば Hückel の分子軌道法が用いられており、多くの有用な結果が得られている³⁸⁾。Hückel の分子軌道法による取り扱い方にも幾つかあるが、それらの中、最も有用であろうと思われるものは遷移状態と反応原系との間のエネルギー差を計算する方法である。しかし、この方法にしても次のような三つの困難な点がある。第一は活性化エントロピーの評価の問題、第二は遷移状態の構造の問題、第三は遷移状態における σ 結合の扱い方の問題である。第一の点は活性化エントロピーを一般に一定と仮定することにより、また第二、第三の点は次のように考えることにより避けられるとされている。すなわち、局在化した π-電子系の中 intermediate (8') を考え、活性化エント

⁶⁾ Weingarten は CuBr についても 1 次と結論しているが完全に 1 次ではない。

ロピーが一定という条件で, Evans-Polanyi の式を書き換えれば活性化エネルギーは次のようになる。

$$4E^* = a + b4E \quad \cdots \cdots [7]$$

ただし, $4E^*$, $4E$ はそれぞれ原系と遷移状態, 中間体との間のエネルギー差, a , b は常数である。 b が 1 に近ければ遷移状態は中間体 (8') に近い構造を有するであろうし, b が小さければむしろ遷移状態は原系に近いことになる。これは Hammond の公準に対応する。活性化エネルギーは反応速度に関係づけられるから,

$$-RT \log k = A + b4E \quad \cdots \cdots [8]$$

となる。上述の考察が正しければ, $(-RT \log k)$ と $4E$ とは傾き b の直線となるはずである。かつ, $4E$ は構造の明確なもののエネルギー差であるので計算できる。 b の値は芳香族炭化水素系列では, 塩素化>クロルメチル化>ニトロ化, スルホン化>アルキル化の順であり, したがって反応の選択性もこの順に小さくなる (すなわち, o, p -配向性の置換基でも, m -体がかなり生成する)。

$4E$ の計算法にも種々の方法があるが, まず Longuit-Higgins, Dewar らによる PMO 法 (Perturbational Molecular Orbital Method)³⁹⁾ による結果を紹介しよう。

奇数員環を含まない π 電子系炭化水素, すなわち交互炭化水素で奇数個の共役原子からなるものは, 炭素のクローン積分に等しいエネルギーの分子軌道を一コもつ。この分子軌道 (非結合軌道) ϕ を原子軌道で表わすと

$$\phi = \sum_r C_r \chi_r \quad \cdots \cdots [9]$$

となり, 非結合軌道の係数 C_r は次式により簡単にともめられる。

$$\sum_{s \neq r} C_s \beta_{rs} = 0 \quad \cdots \cdots [10]$$

β_{rs} は r および s 原子間の交換積分, $\sum_{s \neq r}$ は r と結合している原子についての和を表わす。次に, この非結合軌道を有する共役系に, 炭素原子 (t) が結合して新しい共役系をつくる時のエネルギー変化は第 1 次近似で,

$$4E = 2(\sum_r C_r) |\beta| \quad \cdots \cdots [11]$$

となる。 $\sum_r$ は原子 (t) と結合する原子についての和である。ペンタジエニル $\rightarrow$ ベンゼンのエネルギー変化を例に取ろう。ペンタジエニルの非結合軌道の係数は次のようであるから,

$$4E = 2.31|\beta| \quad \text{ともめられる。}$$

逆にいえば, この $4E$ はベンゼン $\rightarrow$ ペンタジエニルの局在化エネルギーに相当することになる。このようにして求めた局在化エネルギーは LCAO MO 法によりもめられた局在化エネルギーとよい直線関係にあることが知られている。さらにこの方法は, ヘテロ原子を含む系にも適用できる。 r 番目の原子をヘテロ原子に変えたとする, 局在化エネルギーは次のようになる。

$$4E = 4E_0 + AC_r \delta\alpha_r \quad \cdots \cdots [12]$$

$4E_0$ は母体の炭化水素の局在化エネルギー。 $\delta\alpha_r$ はヘテロ原子と炭素原子とのクローン積分の差。 A は求電子, ラジカル, 求核試薬の攻撃に対して, $-1, 0, +1$ 。 $\delta\alpha_r < 0$ であるから, $C_r \neq 0$ の位置をヘテロ原子にすれば求電子反応 ($A = -1$) に対しては反応性を減じ, 求核反応 ($A = +1$) に対しては反応性を増すことになる。このことから, たとえばクロルトリアジンの求核反応性の大きいことが理解できる。

キノン類についても, 全く同様の扱い方で反応性を論ずることができる。この場合の母体の交互炭化水素はキノジメタン類 (9) である。[10] 式において, C-C 間の $\beta_{rs} = \beta$ とし, カルボニルの $\beta_{rs} = k\beta$, $\delta\alpha = h\beta$ とする。表 17 の計算結果は $k = \sqrt{2}$, $h = 1.6$ としての値であるが⁴⁰⁾, $k = h = 1$ としても定性的には結論は変わらない。

表 17 に示した局在化エネルギーの値から種々のことが理解される。たとえば, NaHSO_3 やアミンとの求核反応ではベンジキノン, ナフトキノンは反応性が大きい, 9,10-フェナントラキノン, 9,10-アントラキノンは反応性が小さいことが推測され, 事実を説明できる。

表 17 キノン類の局在化エネルギー

化 合 物	位置	$E_e/ \beta $	$E_n/ \beta $
1,4-ベンゾキノン (A)	2	1.102	2.166
1,2-ベンゾキノン (B)	3	0.944	1.584
	4	1.102	2.166
1,4-ナフトキノン (C)	2	1.102	2.166
	5,6	1.907	2.365
1,2-ナフトキノン (D)	3	1.354	1.568
	4	1.102	2.166
	5,7	1.708	2.064
	6,8	1.907	2.365
9,10-フェナントラキノン (E)	1,3	1.907	2.365
	2,4	1.981	2.083
9,10-アントラキノン (F)	1	1.907	2.365
	2	1.907	2.365
ベンゾアントロン (G)	1	1.418	1.910
	2,5	2.210	2.210

化合物	位置	$E_o/ \beta $	$E_n/ \beta $
アントラントロン (H)	3	1.300	1.700
	4	1.220	1.892
	6	1.322	2.162
	8,10	1.907	2.365
	9,11	1.948	1.948
	1	1.233	2.123
ジベンゾアントロン (I)	2,5	1.964	2.152
	3	1.150	1.870
	4	1.156	1.624
	1,3	1.594	1.738
	2,4	1.907	2.365
	6	1.322	2.162
2,3-アントラキノ (J)*	7	1.095	1.505
	16	1.117	1.463
	18	1.418	1.910
	1	0.098	0.766
	5	0.765	1.121
	6	0.839	1.297
2,7-フェナントラキノ (K)*	9	0.309	0.801
	1	-0.010	1.142
	3	0.285	1.350
	4	1.102	2.166
	9	0.944	1.584

* 未だ合成されていない

●は $E_o/|\beta|$ の最小の位置

また、求電子反応については次のようである。

9,10-フェナントラキノ (E): 局在化エネルギー ($4E_o$) からは置換配向性は、 $2,4 > 1,3$ である。ニトロ化では 2-ニトロ体 (65%), 4-ニトロ体 (35%) で、2,4-配向性は局在化エネルギーからの推測と一致する⁴¹⁾。2と4位の差は立体障害によるのかも知れない。臭素化は、 Br_2 分子では 3-ブロム体、ブロム水や Br^+ ($\text{Br}_2 + \text{AgSO}_4 \rightarrow \text{Br}^+ \text{ in } \text{H}_2\text{SO}_4$) では 2-ブロム体が生成する⁴²⁾。局在化エネルギーからは 3-置換配向性は求核反応であるので、ブロム水や Br^+ による反応と Br_2 による反応とは機構が異なるのかも知れない。

9,10-アントラキノ (F): 局在化エネルギー ($4E_o$) からは α -位、 β -位に反応性に差がない。これは上述の方法では I-効果を考慮しないためであるかも知れない。事実は、ニトロ化、ハロゲン化は α -位。スルホン化は無触媒、 β -位、水銀触媒 α -位である。おもしろいことに、後に述べる結合次数を用いる方法では α -位と β -位の差がでて来る。

ベンゾアントロン (G): 局在化エネルギー ($4E_o$) からは配向性は $3 > 4 > 1 > 9 \sim 11 > 6 > 5 \sim 2 > 8 \sim 10$ の順である。事実は 3-配向性で一致している。牧氏は、ジ置換配向性から、構造式に斜線で示したビフェニルの o , p -位に置換するというビフェニル則を提唱した⁴³⁾。まず 3-位に置換されると、4-位は立体障害をうけ反応性を減ずるとすれば次には 1 ないし 9,11-位であって、ビフェニル則とも一応の一致を見ることができる。

アントラントロン (H): ニトロ化、臭素化では 4-位で $4E_o$ の結果とも一致する。ジブロム化では 4,10-体のほかに、構造不明の異性体がある⁴⁴⁾。 $4E_o$ からの推定では、4,9-体である。

ビオラントロン (I): 牧氏はジニトロ化の位置を 16, 17-位と推定した⁴⁵⁾。これは $4E_o$ からの推定と一致する。Bennett は 3,12-位としたが⁴⁶⁾、これは後に Venkataramann により否定された⁴⁷⁾。

以上のように、PMO 法はきわめて簡単な算術的計算であるが、芳香族置換反応の反応性、配向性を推論するのに有効な資料を与えることが分る。

PMO 法を適用した他の一例として、Vielsmeyer 反応における芳香核の反応性の比較について述べる。Vielsmeyer 反応はホルムアミド類と三塩化リンとからの試薬により、芳香核をホルミル化する反応である。この反応

に類したものに Gattermann のホルミル化反応 (HCl と HCN とによるホルミル化) がある。

芳香核 (Ar-H) を攻撃する試薬の形は明らかでないが、次のように考えるのが妥当であろう。

試薬の構造から考えて、これは活性の大きくない試薬であろうと考えられる。Vielsmeyer 反応を検討された芳香核について、PMO 法による計算結果を示すと表 18 のようである。表から局在化エネルギーにはある閾値が存在する。 $4E_e$ がこの閾値以下のものについては、ホ

表 18 局在化エネルギー (PMO 法) と Vielsmeyer 反応

化 合 物	ホルミル化の位置	最小局在化エネルギー $4E_e/ \beta $ (位置)
ベンゼン	—	2.31
ナフタレン	—	1.81 (1)
フェナントレン	—	1.80 (9)
クリセン	—	1.67 (12)
ジベンズアントラセン	—	1.51 (7)
ピレン	1	1.51 (1)
スチレン	omega	1.51 (omega)
ペリレン	3	1.34 (3)
アセナフチレン	1	1.34 (1)*
ベンズアントラセン	7	1.33 (7)
アントラセン	9	1.23 (9)
アセナフテン	5	— (**)

*) 他の位置については、PMO 法では計算できない

**) PMO 法では計算できない

ルミル化の起る位置は $4E_e$ からの推定と完全に一致する。上述のように、試薬の活性が小さいのであるから [8] 式における b の値が大きく、したがって反応速度は局在化エネルギーに敏感であり、ホルミル化の起りうる $4E_e$ に閾値があっても不思議でない。ベンゼンは閾値と考えられる値よりもずっと高い局在化エネルギーをもっているから、電子供与性基を導入して局在化エネルギーを下げる必要がある。たとえばアニソールは円滑にホルミル化される。

π 電子系のエネルギー E_π は電子密度 (q_r) と結合次数 (p_{rs}) が知れていると次式で計算できる。

$$E_\pi = \sum_r q_r \delta \alpha_r + \sum_{r>s} 2 p_{rs} \beta_{rs} \dots \dots \dots [13]$$

Penney が Dirac の vector-model を用いて、結合次数と結合エネルギーとの間に比例関係が成立するようにして、結合様式により結合次数を与える表を完成している

(表 19)。ナフタリンを例にとると、たとえば (3) とかかれた結合は 3 本の結合に繋がっていることを示す。結

合様式とは、結合 $r-s$ がどのような結合に囲まれているかを示すものである。たとえば、ナフタリンの 1-2 結合の様式は (2, 3)

である。Penney 型結合様式を用いて E_π を計算し共鳴エネルギーと比較すると、計算値がきわめてよく実測値と一致することが分る (表 20)。

表 19 Penny 型結合次数

結合様式	結 合 次 数	結合様式	結 合 次 数
2	0.827	2,3,3	0.493
3	0.873	2,3,4	0.508
1,1	0.437	2,4,4	0.537
1,2	0.524	3,3,3	0.537
1,3	0.566	3,3,4	0.556
2,2	0.612	3,4,4	0.578
2,3	0.652	2,2,3,3	0.324
2,4	0.676	2,2,3,4	0.346
3,3	0.692	2,2,4,4	0.367
3,4	0.714	2,3,3,3	0.367
4,4	0.735	2,3,3,4	0.387
1,2,3	0.367	2,3,4,4	0.407
1,2,4	0.387	2,4,4,4	0.428
1,3,3	0.407	3,3,3,3	0.407
1,3,4	0.428	3,3,3,4	0.428
1,4,4	0.440	3,3,4,4	0.440
2,2,2	0.412	3,4,4,4	0.469
2,2,3	0.452	4,4,4,4	0.489
2,2,4	0.472		

表 20 Penny 型結合次数による共鳴エネルギー

化 合 物	共 鳴 エ ネ ル ギ ー		
	計 算 値 ($ \beta $ 単位)	計 算 値 (kcal/mol*)	実 測 値 (kcal/mol)
ベンゼン	1.344	39	39
ナフタレン	2.542	74	75
アントラセン	3.804	110	110
フェナントレン	3.852	112	110
ビフェニル	2.990	87	86
スチレン	1.588	46	46
スチルベン	3.412	99	103

* $|\beta| = 29$ kcal/mol とし計算

局在化エネルギーの計算も同様に行なうことができる。ナフタリンを例にとると次のごとくである。

A=0.508	A=0.827	E=0.652	I=0.493
B=0.652	B=0.566	F=0.612	
C=0.612	C=0.943	G=0.612	
D=0.407	D=0.493	H=0.652	
$E\pi=10\alpha+2.542\beta$	$I = E\pi=10\alpha+10.800\beta$		

ただし、局在化モデルとしては右のように電子2個を局在したものを考える。

したがって局在化エネルギー ($4E_e$) は、

$$4E_e = -1.742\beta$$

となる。

他の芳香核についても同様の計算を行い、LCAO MO による値と比較すると (表 21) 直線関係があるので、Penney 型結合次数を用いた局在化エネルギーも用い

表 21 局在化エネルギーの比較

化合物 (位置)	局在化エネルギー ($ \beta $ 単位)	
	Penney 型結合次数使用	LCAO MO
ベンゼン	1.940	2.54
ナフタリン (1)	1.742	2.30
" (2)	1.986	2.48
アントラセン (1)	1.790	2.25
" (2)	2.284	2.40
" (9)	1.600	2.01
フェナントレン (1)	1.776	2.30
" (2)	1.922	2.50
" (3)	1.998	2.41
" (4)	1.692	2.39
" (9)	1.024	2.30

ることが分る。アントラキノンについて計算すると*6)

$$4E(\alpha) = (1.866 + (k^2/1 + 3k^2)h)|\beta|$$

$$4E(\beta) = (2.112 + (k^2/1 + 3k^2)h)|\beta|$$

となり、 α -位の方が β -位よりも反応性に富むことがわかる。

Hückel 分子軌道法の一つの欠点は電子の反跳を考慮していないことである。求電子反応においては芳香核から試薬の方へ電子移動を生ずるのであるから、芳香族のイオン化ポテンシャルが関係する。電子反跳を無視することがイオン化ポテンシャルの評価に誤差を生じ、したがって Hückel 近似ではそれだけ局在化エネルギーに誤差ができることになる。Ramsey はこの点を次のように考えて補正した*8)。

*6) 酸素の効果は PMO 法による結果を用いた。

$$\Delta E = I_p \left(\frac{1}{\beta} \right) + L \cdot -E_h - E_a - E_\sigma \quad \text{.....[14]}$$

$$L \cdot = L - m \quad \text{.....[15]}$$

(ただし、 m は最高被占準位エネルギー) であるから、

$$\Delta E = I_p \left(\frac{1}{\beta} \right) + L - m + \text{const} \quad \text{.....[16]}$$

となる。 L はいわゆる局在化エネルギーである。

電子反跳を考慮した自己無撞着場であれば、 $I_p = m\beta$ となり局在化エネルギー (ΔE) は L のみに関係づけられることになる。Hückel 近似では m は I_p に等しくない。しかし、

$$I_p = (km + \text{const})\beta \quad \text{.....[17]}$$

の関係があるから

$$\Delta E = L + m(k-1) + \text{const} \quad \text{.....[18]}$$

となる。すなわち局在化エネルギー L に $m(k-1)$ の補

表 22 求電子反応の相対的局在化エネルギー

化合物	位置	相対的局在エネルギー**	
		Hückel 法 ($ \beta $ 単位)	PPP 法 (e.v)*
ナフタリン	1	-0.237	-0.907
	2	-0.056	-0.498
フェナントレン	1	-0.218	-1.057
	2	-0.038	-0.653
	3	-0.082	-0.831
	4	-0.170	-0.881
アントラセン	9	-0.237	-1.060
	1	-0.286	-1.304
	2	-0.136	-0.832
アントラントレン	9	-0.523	-1.870
	6	-0.608	-2.453
ピレン	1	-0.346	-1.635
	3	-0.396	-1.886
クリセン	6	-0.285	-1.451
ベンゾ [a] ピレン	6	-0.575	-2.273
コロネン	—	-0.230	-1.430
トリフェニレン	1	-0.158	-0.962
	2	-0.059	-0.849
ビフェニル	2	-0.136	-0.199
	4	-0.089	-0.198

*) Pariser-Parr-Pople 法

**) ベンゼンを基準とする

正をすればよいことになる ($k \approx 2.5$)。

Dewar, Thompson らは半経験的 SCF-MO 法により, 原系と中間体の π -電子エネルギーを算出し局在化エネルギーを計算した (表 22)⁴⁹⁾。このような処理により局在化エネルギーと相対反応性との間の相関性は Hückel 法よりもよくなることを示した。

芳香族置換反応では, σ -結合の生成と分裂, π -電子の局在化, 反応点炭素の混成の変化が起るわけである。したがって遷移状態では π -と σ -電子との間の相互作用を考慮しなくてはならない。福井らは, 遷移状態における σ -軌道から作られる擬 π -軌道と芳香核との間の超共役を考え, この相互作用が反応性指数 (superdelocalizability) と関係することを示した⁵⁰⁾。Simonetta らは, 福井らと同様の考え方で, 次の反応の原子 X, Y をまとめて, 一つの擬原子 (擬 σ -および擬 π -軌道を一コずつつもつ) と考えた⁵¹⁾。

P(X) は擬原子を表わす。擬原子のパラメーターは, もちろん X と Y の種類により異なるが, 求核試薬 (Y) がピペリジンである時には, 次のパラメーターが適当であるとしている。

$$h_{\text{P(F)}} = h_{\text{P(Cl)}} = h_{\text{P(Br)}} = -1^{*7)}$$

$$k_{\text{P(F)}-\text{C}} = 1; k_{\text{P(Cl)}-\text{C}} = k_{\text{P(Br)}-\text{C}} = 0.7$$

$$\text{ただし, } h_{\text{X}} = (\alpha_{\text{X}} - \alpha) / \beta; k_{\text{X}-\text{C}} = \beta_{\text{X}-\text{C}} / \beta$$

このようなパラメーターを用いて計算した π -電子系のエネルギーと原系のエネルギーとの差 ΔE_π と実測の活性化エネルギーが直線関係にある。原系, 遷移状態の π -電子エネルギーおよび ΔE_π を表 23 に示した。

表 23 求核反応における原系と遷移状態の π -電子エネルギー, 局在化エネルギー

	n (位置)	$E_\pi^{\text{a)}$	$E_\pi(\text{TS})^{\text{b)}$	$\Delta E_\pi^{\text{c)}$
	1(p)	-16.819	-13.907	2.912
	1(o)	-16.821	-13.878	2.944
	2(2,4)	-23.481	-20.651	2.830
	2(2,6)	-23.483	-20.586	2.897
	3(2,4,6)	-30.738	-28.182	2.557
	1(4)	-22.523	-19.863	2.660
	2(2,4)	-29.192	-26.599	2.592
	2(4,5)	-29.108	-26.469	2.639
	—	-22.518	-19.790	2.729

a) 原系の π -電子エネルギー, b) 遷移状態における π -電子エネルギー
c) 局在化エネルギー 何れも $|\beta|$ 単位

*7) このことは擬原子軌道が反結合であり, 芳香核との共役により不安定となることを示す。

以上のように, 分子軌道法は有機電子論の定量化に大きな寄与はしてきたが, 未だ残されている多くの問題がある。その一つは炭素以外のヘテロ原子のパラメーターの選択に任意性が残されていることである。また, 有機合成化学の立場からは, 経験的事実の統一解釈もさりながら, 積極的に研究結果の予測に利用し, 研究の方向づけの資料が得られることも重要であろう。理論が精緻となる一方, 近似は祖くとも広範囲の系に適用でき, かつ結果が手早く得られる方法の開発も望ましい。電子計算機の利用が普及するにつれて, より豊富な資料が得られることになろう。

結 語

近年, 芳香族置換反応の研究がますます精密化するにともない, 現在われわれが利用できる有機反応理論の体系では, 統一的に, 完全に理解することが困難となってきた。一方有機合成化学の立場から, 芳香族置換反応について種々の課題が残されていると考えられる。たとえば, 芳香族の置換反応性や配向性を自由に制御することなどがそれである。現在の有機反応理論がより一層発展し, 適用範囲の広い, より精密なものとなることだが, これらの目的のためにも重要なことであろう。

ここに紹介したものは, 最近に報告されたものの一部にすぎない。紙数の都合で割愛した, 興味深い研究が幾つかある。内容の取捨選択や理解に, 筆者の独断や誤解があろうかと思われる。ご叱正を頂ければ幸である。

(昭和 42 年 6 月 29 日受理)

文 献

- 1) E.S. Lewis et al., *Quart. Revs.* **12** 230 (1958)
- 2) C. Graebe, *Ber.* **34** 1778 (1901); G.F. Jaubert, *Compt. rend.* **132** 841 (1901)
- 3) J.F. de Turski, *GP* 287,756 (1914); *C.A.* **10** 2128 (1916)
- 4) R.N. Keller, P.A.S. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **66** 1122 (1944); *ibid.* **68** 899 (1946)
- 5) P. Kovacic et al., *J. Am. Chem. Soc.* **83** 221 (1961)
- 6) *ibid.* **83** 743 (1961)
- 7) *ibid.* **84** 759 (1962)
- 8) *ibid.* **86** 1588 (1964)
- 9) P. Kovacic, *Chemical Commun.* **1965** (22) 580
- 10) P. Kovacic et al., *J. Am. Chem. Soc.* **86** 1650 (1964)
- 11) *ibid.* **87** 1262 (1965)
- 12) *ibid.* **88** 100 (1966)
- 13) *ibid.* **88** 1000 (1966)
- 14) *ibid.* **88** 3819 (1966)
- 15) H. Bock, K. Kompa, *Chem. Ber.* **99** 1347 (1966)

- 16) *ibid.* 1357 (1966)
17) *ibid.* 1361 (1966)
18) H.C. Brown et al., *J. Am. Chem. Soc.* **75** 6292 (1953); **76** 605 (1954); **77** 2300, 2306, 2310 (1955)
19) 飛田, 有合化 **22** 339 (1964)
20) W.M. Potts, R.J. Donson, *J. Am. Chem. Soc.* **61** 2553 (1939)
21) L.M. Stock, H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 3323 (1959)
22) E.L. Muttarties. *Z. Naturforsch.* **12b** 265 (1957)
23) A.F. Holleman, *Chem. Revs.* **1** 187 (1924)
24) P. Kovacic, A.K. Sparks, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 5740 (1960)
25) *ibid.* **84** 1688 (1962)
26) J.F. Heacock, M.T. Edmison, *ibid.* **82** 3460 (1960)
27) G.S. Hammond, *ibid.* **77** 334 (1955)
28) G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **79** 4571, 4581 (1957); **84** 1688 (1962)
29) J.F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* **79** 385, 5969 (1957); **83** 117 (1961)
30) J. Miller, *ibid.* **85** 1628 (1963)
31) De La Mare, *J. Chem. Soc.* **1964** 5306, 5327, 5327
32) J.F. Bunnett, R.E. Zahler, *Chem. Revs.* **49** 297 (1951)
33) R.G.R. Bacon, H.A.O. Hill, *Proc. Chem. Soc.* **1962** 113; *J. Chem. Soc.* **1964** 1097
34) *ibid.* 1108
35) *ibid.* 1112
36) H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **29** 978 (1964)
37) *ibid.* 3624 (1964)
38) A. Streitwieser, Jr., *Molecular Orbital Theory for Chemists* p. 307 (1961) (John Wiley); *Progress in Physical Organic Chemistry* Vol. 2, ed. by S.G. Cohen, A. Streitwieser, Jr., R. W. Taft, p. 195 (S. Ehrenson), p. 253 (E. Berliner), p. 323 (C.D. Ritchie)
39) H.C. Longuet-Higgins, *J. Chem. Phys.* **18** 265, 283 (1950); M.J. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 3357 (1952)
40) H. Hopff, H.R. Schweizer, *Helvetica Chim. Acta* **45** 312 (1962)
41) 加藤ほか, 有合化 **15** 29 (1957)
42) *ibid.* **84** (1957)
43) 牧, 工化 **38** 1118 (1935)
44) 牧, 工化 **60** 443 (1957)
45) 牧, 工化 **38** 1542 (1935)
46) D.J. Bennett, R.R. Pritchard, J.L. Simonsen, *J. Chem. Soc.* **1943** 31
47) K. Venkataraman, *Proc. Indian Acad. Sci.* **32A** 39 (1950)
48) B.G. Ramsey, *J. Am. Chem. Soc.* **87** 2502 (1965)
49) M.J.S. Dewar, C.C. Thompson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **87** 4414 (1965)
50) K. Fukui et al., *J. Chem. Phys.* **22** 1433 (1954)
51) S. Carra, M. Raimondi, M. Simonetta, *Tetrahedron* **22** 2673 (1966)

協会誌専用

ファイル

協会誌専用の保存ファイルを準備しております。

ご希望の方は実費でお頒け致します故代金を添えてお申込み下さい。

定 価 1部 150 円 (12 冊綴り)

送 料 1部 75 円