

1-および3-ホルミルアズレン誘導体の 求核付加反応の解析

岡島俊哉*・許斐優子・前田友和・黒河伸二

The Reactivity of 1-Formyl and 3-Formyl Azulenes for Nucleophilic Addition

Toshiya OKAJIMA,* Yuko KONOMI, Tomokazu MAEDA, and Shinji KUOKAWA

The reactivity of 1-formyl and 3-formyl azulenes for nucleophilic addition of two amines (hydroxylamine and tosylhydrazine) has been investigated by experimental and theoretical methods.

The following points were clarified by this study.

(1) The experimental results show that both 1-formyl and 3-formyl group are highly reactive for nucleophilic addition of these amines. *ab Initio* MO calculation (Becke3LYP/6-31+G**/RHF/3-21G) predicted that the reactivity of 1-formyl and 3-formyl group is almost the same. 4-Methyl group has little influence for the reactivity of 3-formyl group, in spite of the plausible steric congestion in its transition structure (TS).

(2) The calculational results suggest that conjugative interaction between electron-withdrawing acetyl group and azulene unit has little influence for the reactivity of 1-formyl group.

(3) 3-Acetyl group is unreactive for nucleophilic attacking of these amines, which is attributable to higher activation energy (by 24.5kJ/mol (Becke3LYP/6-31+G**/RHF/3-21G)) than 3-formyl group.

アズレン環に結合したホルミル基 (-CHO) は求核付加反応に対する反応性が高く、容易に様々な官能基に変換し得る。例えば、グアイアズレン (7-イソプロピル-1,4-ジメチルアズレン、**1**) の五員環部の2位または3位にホルミル基を導入し官能基変換を行うことにより生理活性を有する化合物が合成されている¹⁾。一方、1位のメチル基は反応性が極めて低いことから、その官能基化についてはほとんど報告されていない²⁾。最近著者らは、**1**の1-メチル基をDDQを用いてホルミル基に変換する効率的な手法を見だし報告した³⁾。この反応スキームに従えば、1-メチル基をホルミル基へ容易にしかも収率よく変換することが可能である。ホルミル基はアミンと反応した後脱水し容易にイミンを与える。本報告ではこの反応を利用し、アズレン環の1位および3位に結合したホルミル基の求核付加反応に対する反応性を実験と理論の両面から比較検討した。特に、3-ホルミル基の反応における4位のメチル基の影響、および1-ホルミル基の反応性に対する3-アセチル基の及ぼす効果について興味を持たれた。

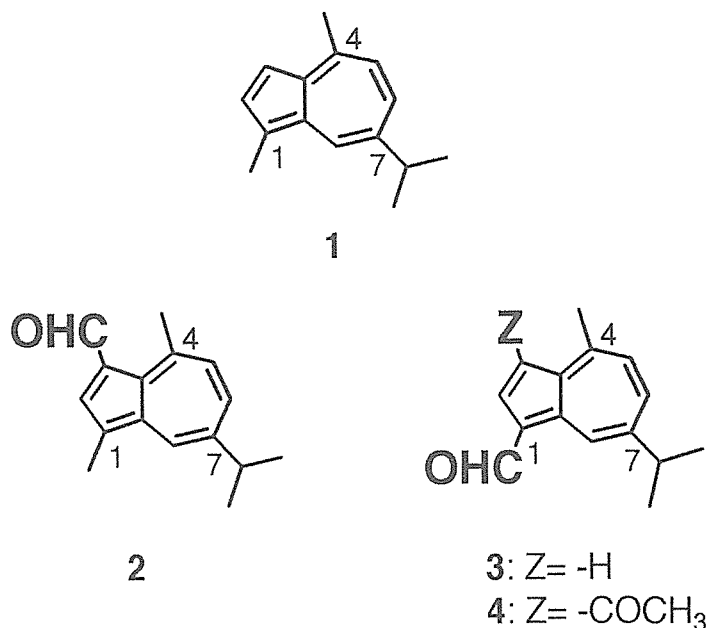


Chart1

分子軌道計算は GAUSSIAN 98 プログラムを用いて行った⁴⁾。反応系および遷移状態構造 (TS) の最適化は、すべての構造パラメーターについて RHF/3-21G 基底を用いて行った。振動解析により計算された振動数がすべて正であることから基底状態の構造 (GS) であることを、また、負の振動数に対応する振動モードが唯一存在することから TS であることを確認した。エネルギーは、RHF/3-21G 基底で求められた構造を用いて密度汎関数法による一点計算により評価した⁵⁾。一般に活性化エネルギー (ΔE^\ddagger) は反応系と遷移状態のエネルギー差として定義され、反応性を評価する上で重要な指標である。本反応は極性溶媒中における反応といえるが溶媒効果を考慮することが困難であり、気相反応として取扱った。そのため、反応系のエネルギー (基質と求核剤の個々のエネルギーの和) よりも TS のエネルギーが低く計算された。そこで本稿では、基質と求核剤が水素イオン (酸触媒) を介して相互作用しているような構造を有する初期錯体 (Initial Complex, IC) を反応系とみなし、IC と TS との差を ΔE^\ddagger に対応する値として検討した⁶⁾。

アズレン化合物 2-4 の合成はすでに報告されている方法により行った^{3,7)}。求核剤として用いたアミンは、ジメチルヒドラジンと *p*-トルエンスルフォニルヒドラジド (トシルヒドラジン) の二種類である。アズレン誘導体 (1mmol) とこれらのアミン類 (3mmol) を基質とともに 25% 酢酸-ジクロロメタン溶液 (10ml) に溶解し、室温で攪拌して反応させた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥濃縮後、ゲルろ過クロマトグラフィー (日本分析工業社製 LC908型リサイクル分取 HPLC, 溶媒: CHCl₃) により分離精製した⁸⁾。いずれのアミン類との反応も短時間で完結し、ほぼ定量的に脱水生成物 (イミン) を与えた⁸⁾。この実験結果から、1-ホルミル基も 3-ホルミル基と同様、アミン類との求核付加脱離反応に対して高い反応性を示すことが明らかになったが、3-ホルミル基の反応性に対する 4-メチル基の立体的影響、1-ホルミル基の反応性に対する 3-アセチル基の電子的影響は実験的には検出できなかった。したがって、アズレン環上の置換基が反応部位に及ぼす電子的・立体的影響は、ホルミル基の高い反応性に比べてかなり小さいものと推測できる。

Fig. 1 には求核剤をアンモニア (NH₃) とした場合の化合物 2 の求核付加反応の TS (TS-1) および 4 位にメチル基を有しない 2' の反応の TS (TS-1') を示した。酸触媒を H⁺ としカルボニル酸素に配位さ

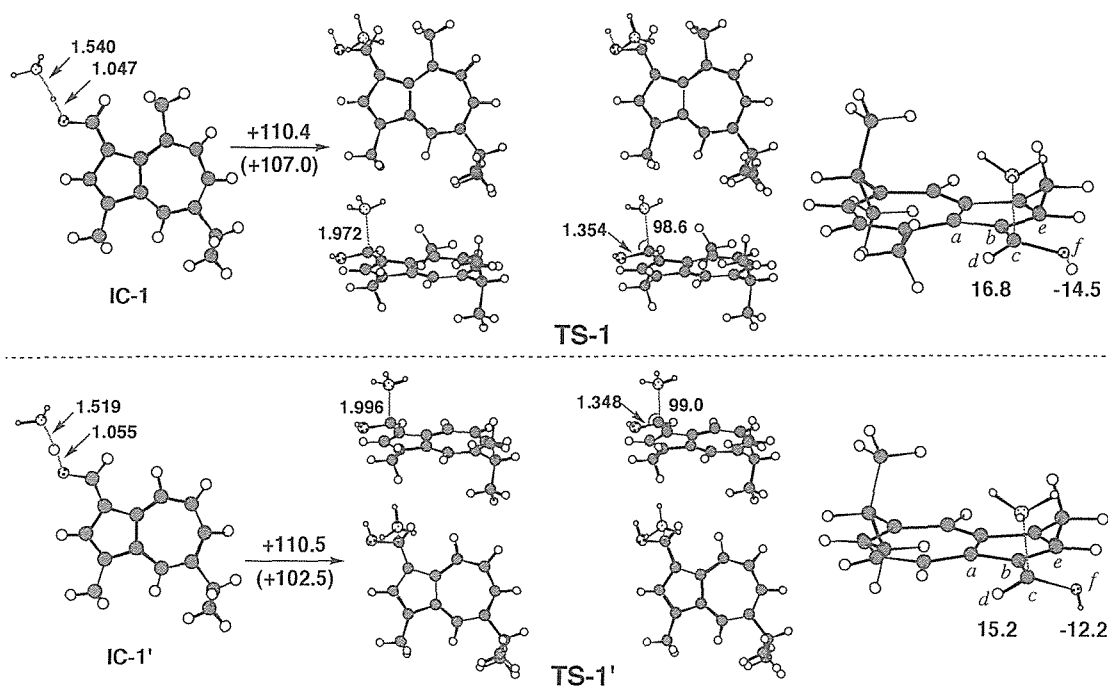


Fig. 1 Stereoviews of RHF/3-21G TSs (TS-1 and TS-1') for nucleophilic addition of 3-Formylguaiazulene (2) and 2' (4-H) with NH_3 in acidic condition. Energies (kJ/mol) are at Becke3LYP/3-21G(Becke3LYP/6-31+G*)//RHF/3-21G. Atomic distances are in angstroms and angles in degrees. Dihedral angles θ_{abcd} and θ_{ebcf} are $+16.8$ and -14.5° for TS-1, respectively

せた構造を仮定した。結合を形成する C...N 間は TS-1' の 1.996Å に対して TS-1 では 1.972Å と短くなっており、C=O 結合は 1.348Å に対して 1.354Å と若干長くなっている。また、 sp^2 混成であるカルボニル炭素の sp^3 化の度合を示す指標となる二面角 θ_{abcd} の値は TS-1、TS-1' それぞれ 16.8° と 15.2° 、 θ_{ebcf} は -14.5° と -12.2° となっており、いずれの値も TS-1 における sp^3 化がより進行していることを示した。すなわち、TS-1 の方が TS-1' よりも反応がより進行した段階で TS に到達する(遅い TS)。この理由として、TS-1 においては反応部位と 4-メチル基が接近し立体的に込み合っていることが考えられた。一般に 遅い段階で TS を迎えるほど TS は生成系の構造に似ること、および反応の活性化エネルギー (ΔE^\ddagger) が大きくなることが知られている⁹⁾。各々の TS の ΔE^\ddagger は Fig. 1 に示すように Becke3LYP/3-21G レベルにおいては両者ほとんど等しいが (TS-1 では $+110.4\text{kJ/mol}$ 、TS-1' では $+110.5\text{kJ/mol}$)、Becke3LYP/6-31+G* レベルにおいてはそれぞれ $+107.0$ および $+102.5\text{kJ/mol}$ となり TS-1' の方が 4.5kJ/mol 小さい。この結果は、TS-1 において 4-メチル基と求核剤との間に小さいながら立体障害が存在することを示唆する。しかしながらこの差は ΔE^\ddagger の大きさと比較すると極めて小さいため、3-ホルミル基と 1-ホルミル基の反応がともに容易に進行し高い反応収率が得られたことを考えあわせ、4-メチル基は 3-ホルミル基の反応性を低下させないと結論された。

Fig. 2 には、1 位にホルミル基を有する化合物 (3 および 4) の求核付加反応の TS (それぞれ TS-2 および TS-2-Ac) を示した。1-ホルミル基への求核付加反応においては TS において試薬の接近に関して顕著な立体障害がないと考えられることから、立体的因子よりもむしろ 3-アセチル基の電子的影響が予測された。しかしながら構造パラメータには、3-アセチル基の電子求引性により 1-ホルミル炭素の反応性が大きくなっていることなどを示す特徴的な傾向は現れていない。また、 ΔE^\ddagger (Becke3LYP/3-21G, Becke3LYP/6-31+G*) の値もそれぞれ $+109.2$, $+100.2$ (TS-2) および $+109.5$, $+97.3\text{kJ/mol}$ (TS-2-

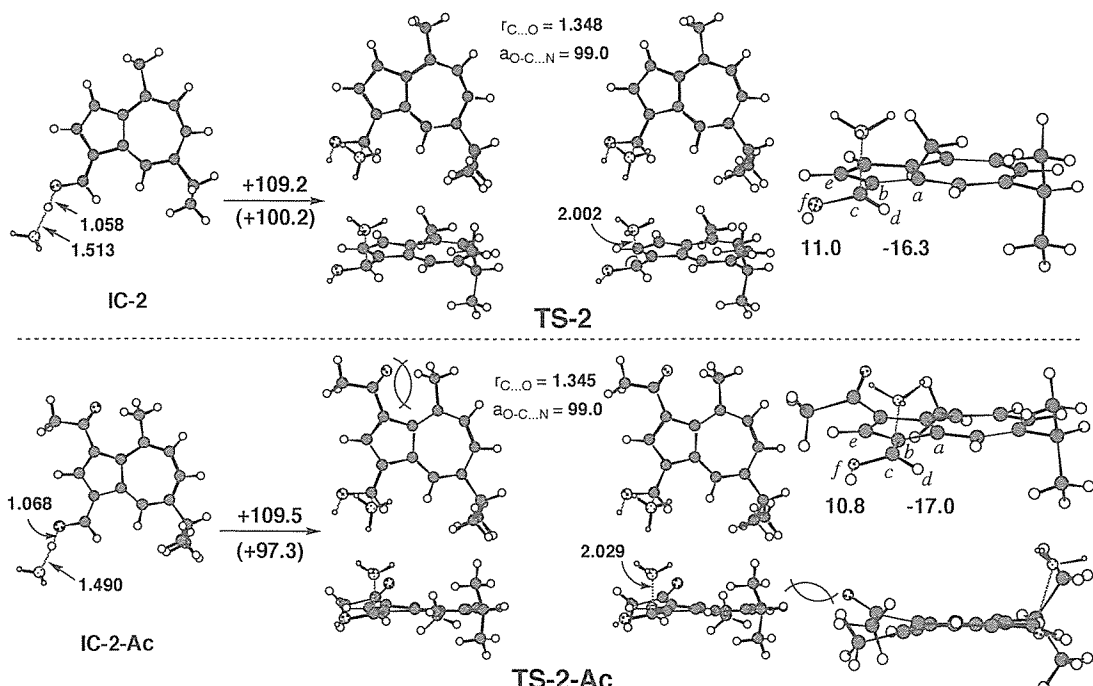


Fig.2 Stereoviews of RHF/3-21G TSs (TS-2 and TS-2-Ac) for nucleophilic addition of 3 and 4 with NH_3 in acidic condition. Energies (kJ/mol) are at Becke3LYP/3-21G(Becke3LYP/6-31+G*)//RHF/3-21G. Atomic distances are in angstroms and angles in degrees. Dihedral angles θ_{abcd} and θ_{ebcf} are -16.3° and $+11.0^\circ$ for TS-2, respectively

Ac) となりいずれのレベルにおいてもほとんど等しい。3-アセチル基は電子求引性基であり、アズレン骨格と、役しうる場合 1-ホルミル基のカルボニル炭素の求電子性を増大させると考えられる。TS-2-Ac においては C2-C3-C=O 二面角が 148.8° (カルボニル基とアズレン環が同一平面内であれば 180°) であり 3-アセチル基と 4-メチル基との間には著しい立体障害が存在するので、 ΔE^\ddagger 値がほとんど等しいという結果は、アセチル基とアズレン環の共役障害に起因すると考えられた。しかしながら Fig. 3 に示すように、4 位にメチル基を持たない場合の TS-2-Ac' の ΔE^\ddagger 値は、Becke3LYP/3-21G および Becke3LYP/6-31+G* レベルにおいてそれぞれ、+110.8 および +96.7 kJ/mol と TS-2-Ac の値 (Fig. 2) と比較するとほぼ等しいことがわかる。アズレンの 7 員環はトロピリウムイオン構造を取りやすく共鳴

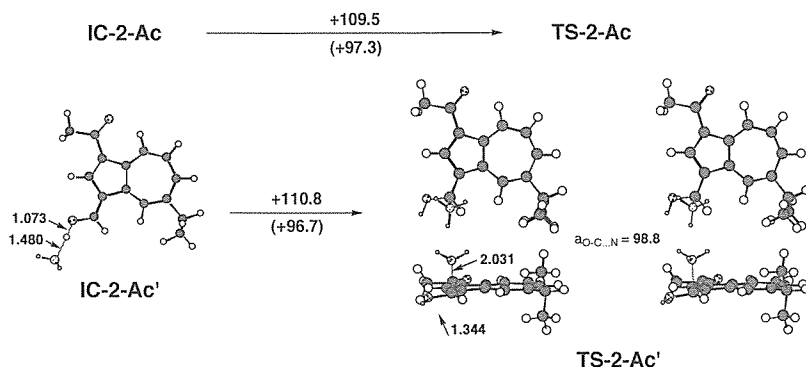
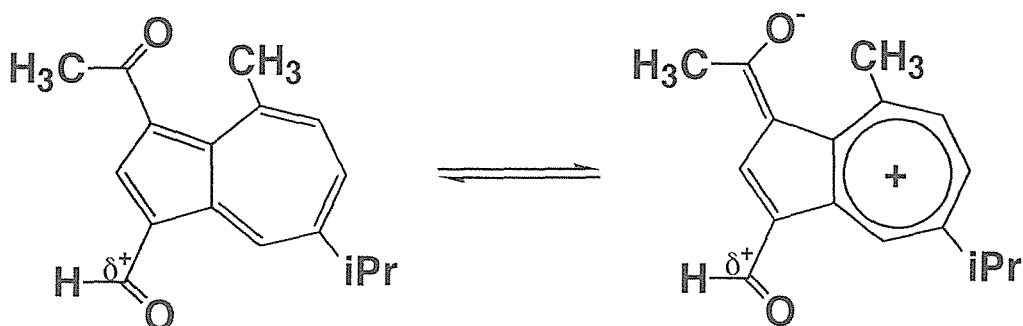


Fig.3 Stereoviews of RHF/3-21G TS for attacking of NH_3 to carbonyl carbon of 1-formyl group of 2-Ac' in acidic condition. Atomic distances are in angstroms and angles in degrees. 3-Acetyl group and azulene ring are in the same plane. Energies (kJ/mol) are at Becke3LYP/3-21G(Becke3LYP/6-31+G*)//RHF/3-21G.



Scheme 1

安定化は主にアセチル基のカルボニル基と7員環部分の間で行われることが電子論的に知られている (Scheme 1)^{10,11)}。計算結果は、1-ホルミル基の反応性に対する3-アセチル基の影響が小さい理由として、4-メチル基によるアセチル基とアズレン環の共役阻害というよりもむしろ、Scheme 1 に示すように1位のホルミル基が共鳴にほとんど関与しないためであることを支持している。

Fig. 4 には3-アセチル基のカルボニル基に対する反応の TS を示した。TS-2-Ac における ΔE^\ddagger (Becke3LYP/3-21G, Becke3LYP/6-31+G*) が +109.5, +97.3 kJ/mol であったのに対し、3-アセチル基に対する反応 (TS-3)では +129.2, +121.8 kJ/mol とそれぞれ +19.7, 24.5 kJ/mol 高くホルミル基にのみ反応が起こるといふ実験結果を再現している。この差はカルボニル炭素に対するアセチルメチル基の誘起効果および求核剤との立体障害に起因すると考えられる。実験的にも、4の反応においては1-ホルミル基のみ反応した生成物がほぼ定量的に生成した。

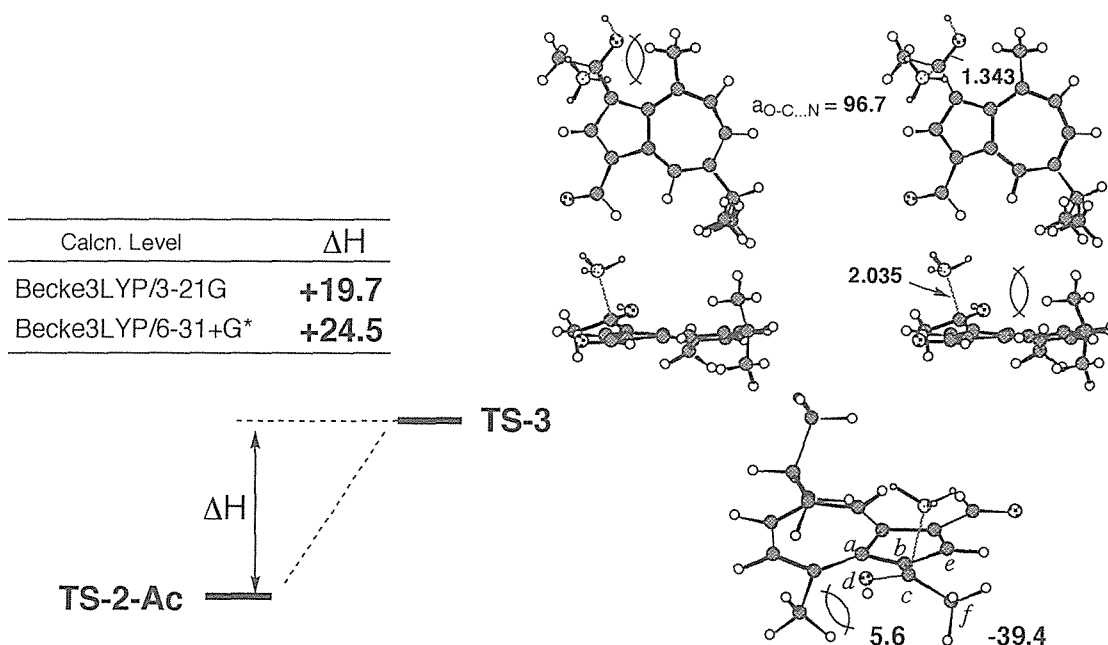


Fig.4 Stereoviews of RHF/3-21G TS for attacking of NH_3 to carbonyl carbon of acetyl group of 2-Ac in acidic condition. Energies (kJ/mol) are at Becke3LYP/3-21G//RHF/3-21G. Atomic distances are in angstroms and angles in degrees. Dihedral angles θ_{abcd} and θ_{ebcf} are +5.6 and -39.4° respectively

3-アセチル基のカルボニル基の配向は、4-メチル基との立体障害により3-ホルミル基とは異なる (TS-1 と TS-2-Ac)。一般にホルミル基への求核付加反応においてはカルボニル酸素への溶媒和により TS が安定化され反応が加速される。3-アセチル体ではカルボニル基と4-メチル基が接近するので、カルボニル酸素に対する溶媒和が起こりにくい。このことも3-アセチル基の反応性に不利に作用すると考えられる。一方、3-ホルミル基のカルボニル基の溶媒配位圏は大きく、TSにおいて十分な溶媒効果が期待できる。

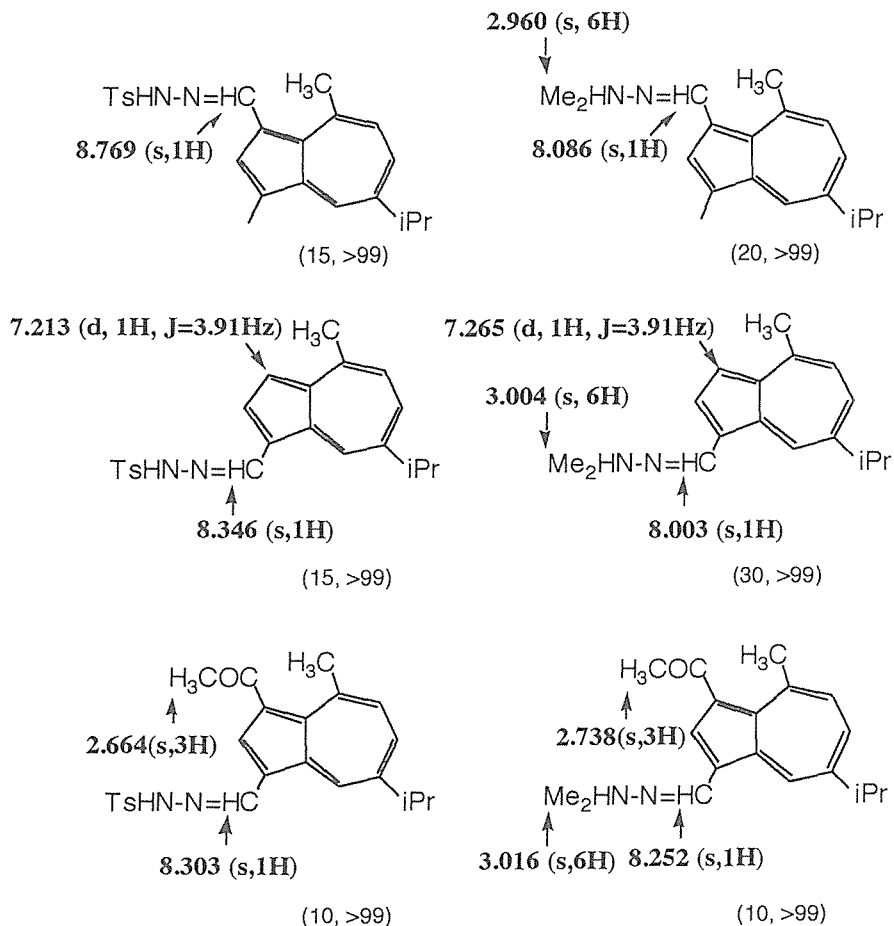
このように、1-ホルミルアズレンおよび3-ホルミルアズレン誘導体へのアミン類による求核付加反応に対する反応性を実験と理論の両面から比較検討したところ、

- 1) 1-ホルミル基と3-ホルミル基の求核付加反応に対する反応性はいずれも高く、また、4-メチル基は3-ホルミル基の反応性にほとんど影響を及ぼさない、
- 2) 3位のアセチル基は1位のホルミル基の反応性にほとんど影響を及ぼさない。この制御因子として、共役阻害よりもむしろ1-ホルミル基が3-アセチル基との共鳴構造に寄与しないためであることが考えられる、
- 3) 3-アセチル基は1-ホルミル基よりアミン類の求核反応に対する活性化エネルギーが高く (反応性が低く)、実際、両置換基の共存した4の反応においてはアミンの求核付加は1-ホルミル基に対してのみ進行する、
という知見として要約することができた。

- 1) S. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 2311 (1983); H. Ichikawa, 日本公開特許公報, 83-39640 (1983); H. Okuda, 日本公開特許公報, 81-54307 (1981); S. Kurokawa, *Chem. Lett.*, **1981**, 1569; H. Janistyn, *Deut. Apoth. -Ztg.*, **91**, 319 (1951); C. Wolfgramm, *Pharmazie*, **7**, 604 (1952); F. Jung, *Pharmazie*, **6**, 192 (1951).
- 2) T. Amemiya, M. Yasunami, K. Takase, *Chem. Lett.*, **1977**, 587.
- 3) T. Okajima, S. Kurokawa, *Chem. Lett.*, **1997**, 69.
- 4) Gaussian 98, Revision A.4, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- 5) Energies (Becke3LYP/3-21G//RHF/3-21G [Becke3LYP/6-31+G**/RHF/3-21G]) and single imaginary frequency (in parenthesis) for RHF/3-21G TSs (cm⁻¹) are as follows: **TS-1**, -748.543966 [-752.682576] (-334.1); **TS-1'**, -709.445241 [-713.371917] (-317.3); **TS-2**, -709.443899 [-713.370039] (-311.7); **TS-2-Ac**, -861.235229 [-866.009169] (-301.8); **TS-2-Ac'**, -822.144935 [-826.702619] (-298.6); **TS-3**, -861.227749 [-865.999841] (-304.4); **IC-1**, -748.585971 [-752.723286]; **IC-1'**, -709.487316 [-713.410935]; **IC-2**, -

709.485460 [-713.408185]; IC-2-Ac, -861.276910 [-866.046232]; IC-2-Ac', -822.187124 [-826.739411].

- 6) S. S. Shaik, H. B. Schlegel, S. Wolfe, In *Theoretical Aspects of Physical Organic Chemistry*, pp. 160, John Wiley & Sons, Inc. (1992).
- 7) S. Kurokawa, T. Safo, T. Noguchi, K. Yano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 1559 (1975); S. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 509 (1970).
- 8) ¹H-NMR chemical shifts (CDCl₃, 270MHz, δ (TMS), ppm), Reaction time(min) and yields (%) are shown in parenthesis:



- 9) A. Pross, In *Advances in Physical Organic Chemistry*, vol. 14, pp. 73, Academic Press (1977).
- 10) A. G. Anderson, Jr., B. M. Steckler, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4941 (1959); G. W. Wheland, D. E. Mann, *J. Chem. Phys.*, **17**, 264 (1946); L. H. Chopard-dit-Jean, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta*, **35**, 2170 (1952); Pl. A. Plattner, E. Heilbronner, S. Weker, *Helv. Chim. Acta*, **35**, 1036 (1952).
- 11) F. Gerson, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1444 (1958); F. Gerson, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1877 (1959); F. Gerson, J. Schulze, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta.*, **41**, 1463 (1958).