

ケテン化学の革新(歴史的な大きい誤りとその解決)

Innovation of Ketene Chemistry. Big Faults in Ketene History and the Solutions.

理学部基礎化学科 町口 孝久

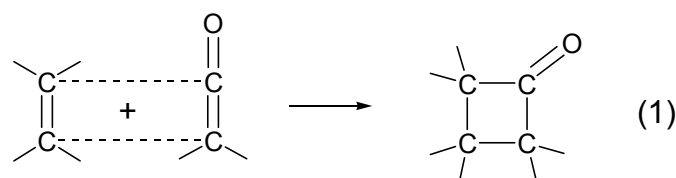
Department of Chemistry, Faculty of Science, Saitama University
Takahisa MACHIGUCHI

Ever since the first discovery of ketene and its cycloaddition by Staudinger in an early year of this century, an explosive number of studies on ketene reaction has been devoted to developing the reaction. Nevertheless, ketene cycloaddition has long been an important problem in organic chemistry. The problems include the nonrecognition for dienes (4π system) and facile reactivity of forbidden-[2 + 2] cycloaddition for olefins (2π system) and unpredictability of product structures. It is still hard to predict whether a certain set of reactants will be successful or not. Modest structural alterations sometimes nullify the capacity of the reaction. Recently, the author and his coworkers have discovered that ketene reacts across its C=O bond, not the C=C one. Based on the result, they are solving the remaining problems in the chemistry. This review outlines the long history of ketene chemistry and describes the way of how the problems have been tackled.

1. 序

最近著者らは、ケテン化学¹⁾に於ける長年続いてきた大きな誤謬(ごびゅう)を見出し、ようやく大きな問題(ケテンの反応中心、ケテン反応のジエン不認識問題²⁾とケテンの領域特異性問題)が最終ゴールに到達した。³⁾この問題解決から、ケテン化学の開闢(かいびやく)以来連綿として構築されてきたケテン化学の基本概念が再構築されなければならない事態を迎えた。その根本は、ケテンの反応中心がC=C結合であるという長年の定説が否定され、^{3,4)}ケテンの反応中心はC=O結合であることが実証され定説が打破される結果が得られたことである。この結果に基づき、著者らは現在残る最後の問題(ケテン反応の非予測性問題と禁制反応特異性問題)解決に着手している。この機会にケテン反応の長い歴史を振り返り、問題解決の糸口となった検討経過について概説する。

ケテン化学は、1901年Wedekindにより(後述)、また1905年Staudingerによるジフェニルケテンの発見以来、本年でちょうど100年の歴史を持ったことになる。化学史上、ケテンの発見は構造化学上「累積2重結合(X=Y=Z)」発見の意義をもち、反応化学上「環化付加反応」の発見という重要な意義をもつ。前者は19世紀に知られていた孤立2重結合と共役2重結合に加えて、2重結合の最後の形態を実現し実証したものであった。「環化付加反応」概念の発見は、後発のDiels-Alder反応の発見⁵⁾(1928年)とともに第2次世界大戦後爆発的な発展を遂げて来た。この環化付加反応概念の一大発見につながったケテン反応(式1)は100年後の現在でもその本質は解明されていない。

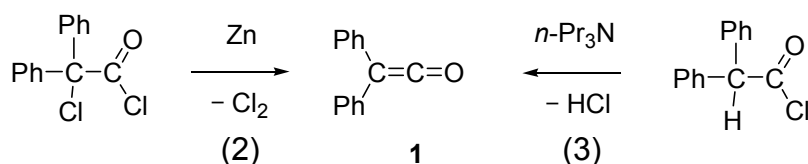


ケテンはオレフィンやジエンとの反応によりシクロブタンを生成するのが最も典型的な反応である(式 1)。この反応は炭素-炭素結合形成反応のため教科書的な最も基本的な有機化学反応の一つである。基質を変えれば対応する 4 員環化合物([2 + 2] 型環化付加体)を生成する(式 1)。この反応は対称禁制であるにも拘わらず基底状態で 4 員環 C-C 結合形成が容易に起こるため、その特徴は種々の有機合成反応に幅広く応用されている。例えば、ペニシリンへ導くβ-ラクタム合成や、プロスタグランジンなど様々の天然物の合成に利用されている。環化付加反応の元祖であるケテン反応は、基質と試薬の組み合わせによってどのような生成物を与えるかの予測が現在でもなお困難な点がある(生成物の非予見性)。ケテン反応の気まぐれさと非予見性は後発の Diels-Alder 反応や 1,3-双極付加反応(Huisgen 反応)などの他の環化付加が殆ど例外のない無制限範囲で予測が成立しほぼ完全な規則性があるのと対照的である。ケテン反応が複雑で未解決な由縁の一つである。

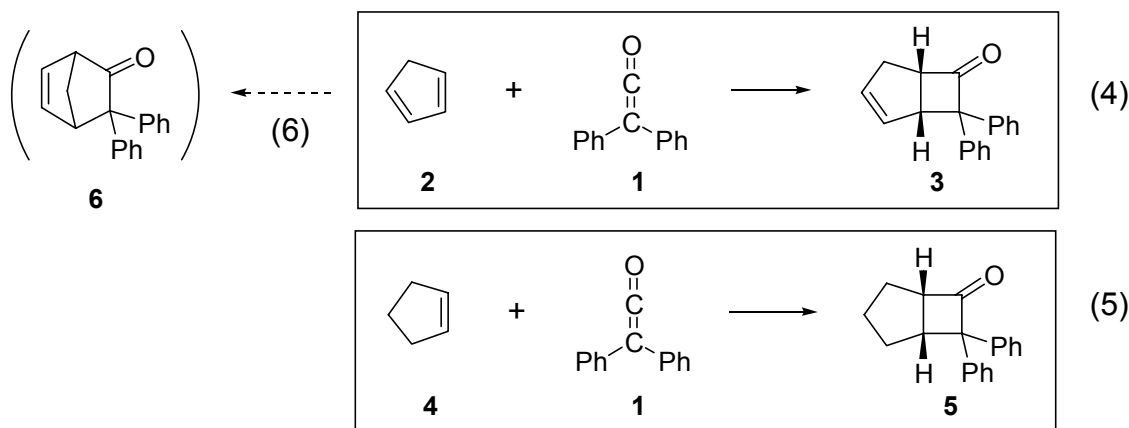
ケテン反応の 4 員環形成特異性(領域選択性)とプロダクト非予見性はその解明に困難を極めたため、その本質を研究せんとして多くの化学者を惹きつけてきた。アルケンの C=C 二重結合はジエンと反応して熱的 [4 + 2] 協奏反応(Diels-Alder 反応)を容易に起こすが、熱的 [2 + 2] 反応は起こさない。このギャップは有機化学の一大問題として、その解明のため多数の化学者を動員させた。¹⁾ ケテン反応解明の研究に関与してきた化学者の内ノーベル化学賞受賞者は、Staudinger 自身(1953 年受賞)以外に R.B.Woodward, E.J.Corey, O.Diels,我が國の福井謙一, R.Hoffmann, W.N.G. Natta, Lipscomb, L.Ruzicka らである。ケテン反応に関する研究は現在もなお盛んに行われているが、大きな基本的問題が今尚未解決のままであり、複雑怪奇さが残されたままである。そのプロダクトバラエティーの複雑さを整理法則化できない非予見性(capriciousness)のため未だに反応名がつけられていなかった。筆者は、この Staudinger によって開始された膨大なケテンの環化付加反応を、創始者の名前になんで「Staudinger 反応」と命名することを提唱した。³⁾ 昨年はじめてこの反応名が学会誌上で市民権を得て記載されることになった。

2. ケテン化学 100 年の歴史

ケテンの発見は 1905 年カールスルーエ大学の Staudinger によるジフェニルケテン(1)の合成と単離の成功⁶⁾により始まった(式 2)とされるのが通説である。⁷⁾ ケテン発見の先取権と栄誉は Staudinger に与えられている。⁸⁾ しかし筆者はケテン反応の研究を開始した数年前に文献検索と調査を行ったところ、今世紀初頭の 1901 年にジフェニルケテン(1)は Wedekind(チュービンゲン大学)によって合成されていた(式 3)ことを見出した。⁹⁾ この事実が殆ど知られず紹介されていないことは興味深い。¹⁰⁾ Wedekind の合成方法は、現在トリエチルアミンを用いた一般的なケテン発生法と同じであることも注目される。草創期のパイオニアの名誉のためにここに記述した。

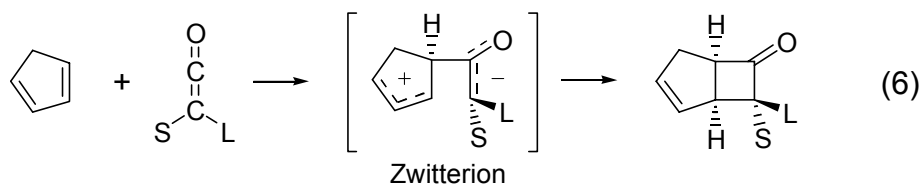


ケテン反応の化学は、ジフェニルケテン(1)とシクロペンタジエン(2)との環化付加(式 4)によって開始された。¹¹⁾ 100年の長い年月を経た歴史には大きな変遷があった。最初に **Staudinger** が発見した 1 と 4 との反応は「環化付加反応の発見」であったことが後年判明する。現在最も普遍的な環化付加反応として知られる **Diels-Alder** 反応の発見は **Staudinger** 反応の発見よりも歴史的に後である。⁵⁾ 生成物シクロブタン構造の確定に至るまでもドラマがあり長年が経過している。式 4, 5 に代表されるように、ケテン反応挙動の特徴は 4π 系のジエン 2 も 2π 系のシクロペンテン(4)も同一の [2 + 2] 型環化付加反応を行うことである(と 100 年近く考えられてきた)。すなわち、ケテンがオレフィンとジエンを識別していない点である。この領域選択性がケテン反応の一大特徴とされてきた。筆者はこの「ケテンのジエン不認識問題」を先ず解明せんとして本問題に着手した。

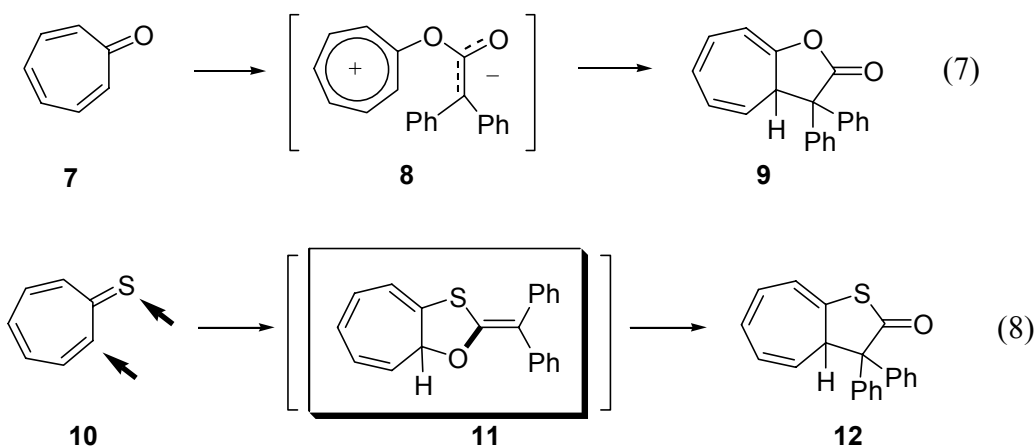


このケテンの [2 + 2] 反応特異性とジエン不認識という不可解さは、戦後ようやく本格的な研究がされるようになった。ケテン反応は余りにも多様性に富んでいたため、統一的に解釈することがそれまでは困難であった。ケテンの重大問題(ジエン不認識問題と [2 + 2] 付加特異性)は 60-70 年代に数多く本格的な検討が重ねられてきた。[2 + 2] 付加体以外に [4 + 2] (**Diels-Alder**)付加体(6)生成の可能性(式 6)を問う徹底的な再検討がなされたが、[2 + 2] 付加体(シクロブタン)の排他的生成が確認されたのみであった。¹²⁾ **Huisgen** らのこの注意深く緻密な研究以後、4 式の反応はシクロブタン 3 の排他的生成以外にあり得ないように信じられ、筆者らの解明^{3,4)}に至るまでに長年の歳月を経るに至った。

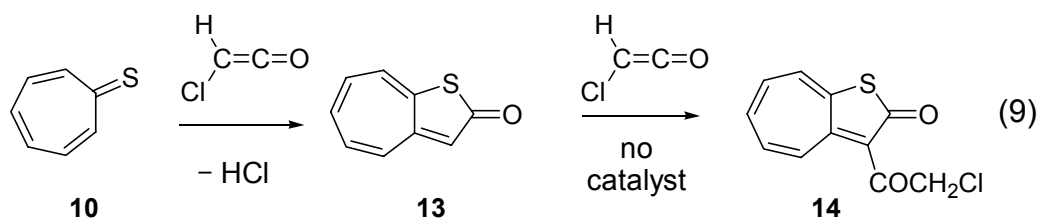
1960 年代後半、**Woodward-Hoffmann** 則¹³⁾によって「スプラ-アンタラ」接近経路概念の提唱があった。ケテン反応は 1 段階協奏 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 機構に到達し全盛期を迎えていた。ケテン化学の二大問題がようやく一挙に鮮明に解釈されるに至った(しかし実際には、解決されたかの如く見えに過ぎなかった)。この 1 段階協奏 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 機構は、既報の実験事実(プロダクトアナリシスからの結論であった)に合致したかに見えていた。¹³⁾ 多くの実験報告も **Woodward-Hoffmann** 則と合致する都合良い解釈がなされた。第一に、ジエン-ケテン反応(式 4)はオレフィン-ケテン反応(式 5)の 3.05×10^4 倍 (40 °C 下)も速い。¹¹⁾ この結果はジエン-ケテンの副次相互作用に依るとして説明されてきた。真実は **Diels-Alder** 反応と **Claisen** 転位の組み合わせ機構(後述)だったので上記の反応速度もこじつけ無しに適切な解釈³⁾が現在ではできる。第二に、非対称ケテンの場合、ケテン反応は立体保持となり生成物は **syn** 体の構造をとる(式 6)。この配向性も、 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 機構によって説明された。しかし、その後速度論的研究を基に中間体を含む 2 段階機構が有力となった(式 6)。^{14,15)} 例えケテン反応が 1 段階協奏反応であったとしても、少なくともシクロナス反応(2 本の C-C 共有結合の同時生成)過程を経ないことは次第に明らかとなってきた。一時期、高揚した両反応機構の論争がなされたが決定的証拠と解決は見出せなかった。



ケテンのジエン(4 π 系)不認識問題は潜在的に「ケテンの π 共役系不認識問題」でもある。ケテンの共役系認識例は少なく、例外として扱われてきた。6 π 共役系のフルベン類に対しても、ケテンはオレフィン(2 π 系)としてしか認識しない。^{16,17)} 8 π 電子系のトロポン(7)では生成物 9 の構造から、形式上 8 π 共役の認識をされているかに見える(式 7)¹⁸⁾。しかし、反応中間体と考えられている双生イオンが 6 π 構造(8)をとって安定化しているため、[8 + 2] 型付加体 9 を生成し易くしていると解釈されていた。すなわち、8 π 共役の認識ではなくケテンの求核反応とされ、共役系不認識の立場と抵触しない解釈がされていた。¹⁸⁾ 筆者らの研究では、やはりケテンの C=O 結合が関与して 8 π 共役系認識の反応であることが判明した。¹⁹⁾ 一方トロポン 7 の硫黄同族体であるトロポチオン²⁰⁾ (10)の電子構造は 7 のそれとは異なる。²¹⁾ 種々の反応において、トロポン 7 とトロポチオン 10 両者の反応性の差が明らかにされている。²²⁻²⁴⁾ しかし、トロポチオン 10 では、7 と同一の [8 + 2] 型付加体(12)が生成している(式 8)。²⁵⁾ この場合もその後の筆者らの研究では、やはりケテンの C=O 結合が関与して 8 π 共役系認識の反応で中間体 11 を経て生成物 12 に至ることが判明している。²⁶⁾ これら両反応ともに、ケテンは共役系を認識し転位を経て最終生成物に至ることが明らかになっている。低温実験による中間体捕捉を行ったこれらの研究はケテン反応の本質にせまる解明のきっかけとなった。



ケテン反応の合成化学的応用が飛躍的に発展したのはハロケテン類²⁷⁾の発見によってである。最初に現れたのがジクロロケテンである。²⁸⁾ 生成物の α -ジハロケテン類は α -モノハロケテン類と共に化学反応によって自在に細工ができ、合成化学上の意義が高い。付加体のアルカリ加水分解によってトロポロンが容易に合成できるようになった。²⁸⁾ ケテンは多様な反応性を示し付加反応以外にも求核置換反応を起こすこともある。²⁹⁾ これはケテンの sp 混成のカルボニル炭素の高い陽電荷性に起因する性質である。モノクロケテンはトロポチオン³⁰⁾ (10)と低温下容易に付加反応を起こす。ここで、生成物のチアアズレノン(10)が芳香族性を持つため、2 分子目のケテンは無触媒下にも拘わらず、Friedel-Crafts・アシル化反応を行なって 14 を生成することは注目される(式 9)。³¹⁾



1983年ケテン化学は最初の大きな転換期を迎えた。Holderの画期的な研究による「2段階機構」への転換である(式6)。³²⁾ その精密な実験結果と併せて、Woodward-Hoffmannの1段階協奏過程が否定されるに至った。この画期的な研究はケテン反応が素反応ではないことを証明した。ケテン反応が1段階協奏反応で無くなったのでWoodward-Hoffmann則による議論は無意味となった。これ以後ケテン反応は1段階反応機構ではないことが次第に明らかとなり、Woodward-Hoffmannの1段階 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 協奏反応機構は愚かな考えであったとして否定されるに至った。これに取って代わった2段階双生イオン(Zwitterion)中間体介在機構(式6)は多くの研究がなされ定説となっていた。しかし中間体 zwitterion の存在自体は実証されないまま、辻褃合わせの「駆け込み寺」であった。双生イオン中間体が駆け込み寺の様に解釈に使われて来たが、まったく捕捉されたことが無かった。

3. ケテン化学の三大問題

ケテン化学の三大未解決問題は「ジエン不識別問題」、「 $[2 + 2]$ 付加領域特異性問題」、「生成物非予測性問題」であった。従来、有機反応は生成物の構造決定に力点が高い、プロダクトアナリシスの結果で反応を論じ解釈されてきた傾向にあった。筆者は反応の真の姿を追求すべく新しい実験技術方法を考案し、³⁾ これらの問題に以下のようにして取り組んだ。

実験方法と装置 中間体の単離や検出は困難を伴う。筆者が考案したのは、反応試薬(ここではケテン)と反応基質を反応させずに低温で凍結停止し、温度可変によって徐々にNMRプローブ中で反応させ中間体を検出する真空移動実験方法である。図1に装置と操作の概略を示した。液体窒素を用い、試薬のケテン**A**と基質**B**の反応体および溶媒**C**(重ジクロロメタンや重トルエンなど -100°C でも凍らない溶媒を用いる)をそれぞれ真空脱気した後、3成分を真空移動させ各成分を混合させぬようにNMR試料管に液体窒素温度下でデポジットし真空封管する。この試料をNMRプローブ中で温度を制御して溶かし混合するが未反応状態をつくる。徐々に温度を上昇させ反応開始を惹起させこれを追跡する。この低温実験法によって、今まで見えなかった中間体を検出し、反応の全容を追求して、室温または加熱条件下で得たプロダクトアナリシスの結果によって見過ごされてきた反応の本質に迫った。

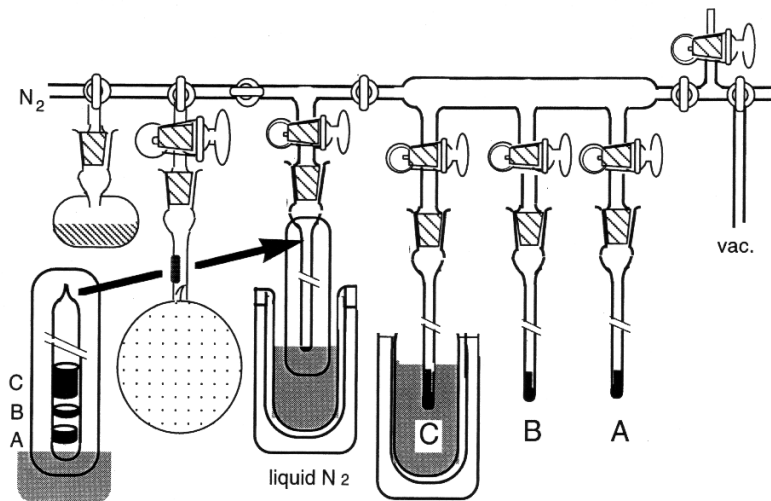


Figure 1. A low-temperature vacuum-transfer system used in the present work

3.1 ケテンのジエン不識別問題(領域特異性問題)

ケテン化学に於ける最大の疑問は、無数の報告例が存在する領域特異性であった。この問題はケテンの [2 + 2] 付加特異性問題と密接に関係する。ケテンは 4π 電子系のジエンを 2π 系としか認識しない問題はケテン化学最大の謎であった。ケテンはジエン相手に [4 + 2] 型 (Diels-Alder) 反応を起こさず、ケテンの C=C 結合が禁制の [2 + 2] 型反応を容易に起こす異常性である。これは他の累積二重結合を持った化合物、アレン類やヘテロクムレン類(ケテンイミン、ケテンイミニウムなど)と全く相違する反応挙動である。これらは親ジエンとして [4 + 2] 型反応を容易に行う。このケテン反応を例外もしくは特殊とする明確な理由が見当たらない。特に、有機化学を学んだ者は Diels-Alder 反応の容易さを熟知しており、ケテンがジエン相手にこの反応を起こさない点は極めて不可解であった。

この問題の解決の糸口は、ケテン($>C=C=O$)のカルボニル(C=O)基が「神聖にして犯すべからず」と思われて来た固定観念、即ち $>C=C$ 結合がケテンの反応部位とする考えを離れて、単なる置換基と考えられてきた C=O 結合がケテンの反応中心となる可能性を検討したことである。ケテン化学開闢以来誰一人としてこの可能性を考えたことが無かった。固定観念には囚われず、かつ従来のプロダクトアナリシスの結果を度外視して、C=O 結合を反応部位とする場合も含めて全ての反応様式を考慮した上で検証に取り組んだ。

その結果、定説の 2 段階双性イオン機構の経路(あるいは以前の 1 段階協奏 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 機構)は存在せず、ケテンの C=O 基を親ジエンとする [4 + 2] 型付加(Diels-Alder)反応経路が実証された。この [4 + 2] 型環化付加体(15)は [3,3]シグマトロピー転位(Claisen 転位)を経て、実験的に観測されて来た [2 + 2] 型付加体(3)に至ること、即ち「ケテンはジエンを認識する」ことが実証された(図 2)。中間体は双生イオン(式 6)ではなく、ケテンの C=O 結合(C=C 結合ではなく)を通した [4 + 2]付加体 15(図 2)であることが実証された。^{3,4)} ケテン-ジエン反応は 2 段階(Diels-Alder 反応 + Claisen 転位)組み合わせ連続協奏反応機構である。この知見により、ケテン化学は新しい展開を見せ、様々のケテン問題が解決に向かうものと期待された。

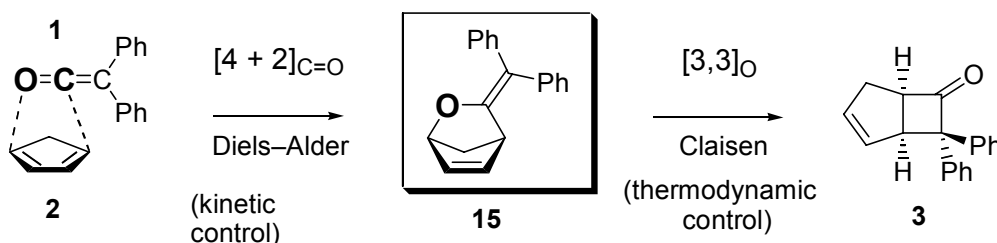


Figure 2. The solution for the problem of non-recognition of ketene toward dienes.

この長年の定説をくつがえす実験的検証は上述の低温真空実験によりなされた。従来の研究報告では、環状ジエンも鎖状ジエンも生成物は区別無くシクロブタノンを生じるとされていた。

環状ジエンの実験的検討結果の一例をあげる。ジフェニルケテン(1)とシクロペンタジエン(4)を -90°C 下で混合してもこの条件下では反応が凍結され停止している。低温条件下で徐々に昇温し注意深い実験を行い、反応の初期状態から終点迄の FT(フーリエ変換)-IR および NMR による経時変化追跡をおこなった。FT-IR 結果は、1 の $\nu_{\text{max}}(\text{C}=\text{O})$ 2025 cm^{-1} から中間体 15 の $\nu_{\text{max}}(\text{C}-\text{O})$ 1138 cm^{-1} そして転位体 3 の $\nu_{\text{max}}(\text{C}=\text{O})$ 1711 cm^{-1} へと劇的変化が観察された。本反応の NMR 追跡結果は、 -30°C で [4 + 2] 付加体(15)の発生を検出した(Diels-Alder 反応)。しかも -20°C 下 2 時間後には全濃度の 43% まで達する驚くべき高濃度の中間体 15 を検出した。図 3 に本反応の ^1H NMR による経時変化をプロットした。反応は -30°C で徐々に開始し始め、 -20°C になると急激に進行して中間体 15 は 40% 以上のモル濃度に達する。その後徐々に中間体 15 の濃度は減衰するが、

それに伴って転位体 3 のモル濃度は増加し、20 °C 下 1 時間で完全に最終生成物 3 に変化する。これらの結果は中間体 15 を単離し同様の実験を実証することによっても検証された。中間体がジヒドロピラン構造 15 であることは従来の定説を打破する結果であった。

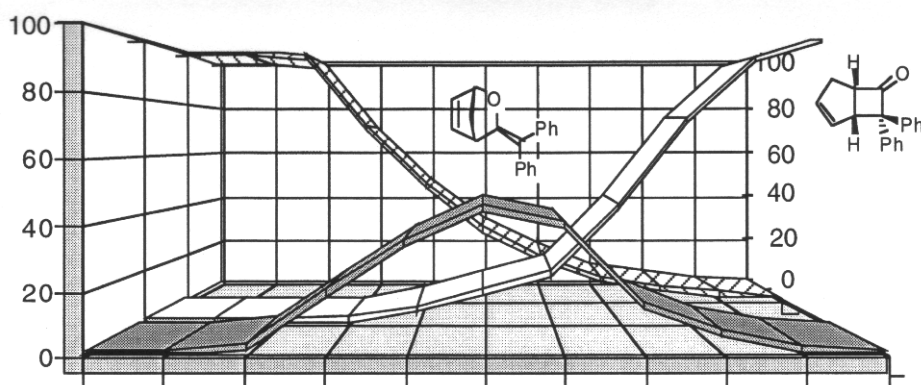
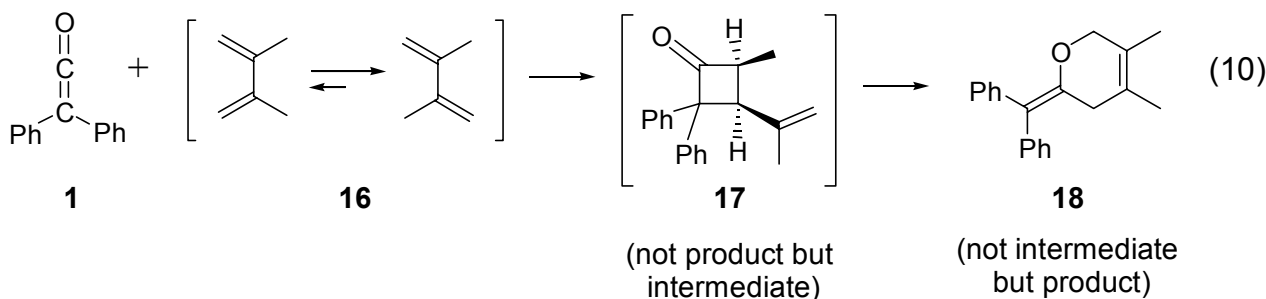


Figure 3. Reaction monitoring result of the reaction between diphenylketene and cyclopentadiene

鎖状ジエンの実験的検討結果³⁾の一例をあげる。従来の研究結果は定説通りのシクロブタノン生成であった。たとえば、2,3-ジメチルブタジエン(16)の場合、定説通りシクロブタノン(17)を最終生成物として与えたとされていた。¹¹⁾しかし、著者らの再検討結果は室温反応でのプロダクト・アナリシス結果でさえも、生成物の構造に誤りがあることが判明した。最終生成物の慎重な構造決定結果は、上記の環状ジエンの場合の中間体構造であるジヒドロピラン(18)であった。また低温追跡結果から中間体はシクロブタノン 17 であった。この驚くべき結果は、一度論文で記述された定説通りの実験結果は「鵜呑み」にされがちであることを物語っている。鎖状ジエンは真のジエンとして作用することができないことが実験理論の両面からも解析される。2,3-ジメチルブタジエンの場合、2つのC=C結合の2面角は53.4°、反応点のジエン末端距離は3.04 Åであり、ケテン反応点距離1.16 Åとは馴染まない。かつ2,3-結合の回転エネルギーは0.8 kcal/molであり自由回転に等しくジエンとして作用するのは不可能であることが示された。2,3-ジメチルブタジエンは2π系のオレフィンとしてしか作用することができない。このため、初期の速度支配生成物はシクロブタノン 17 となり retro-Claisen 転位によって最終的に熱力学支配生成物のジヒドロピラン 18 を与えることが判明した。



3.2 ケテンの [2 + 2] 付加特異性問題

ケテン化学に於ける大きなもう一つの疑問は、無数の報告例が存在するオレフィン(2π系)とジエン(4π系)に対する [2 + 2] 付加特異性問題である。筆者らは、「ケテンの反応中心はC=C結合ではなくC=O結合である」ことに対して検討を行った(図4)。^{3,4)}ケテンは求電子試薬であるため、そのフロンティア軌道は最低空分子軌道(lumo)である。これは分子面内に存在するため、反応相手がオレ

フィン(図 4 左), またはジエン(図 4 右)であっても, 分子面同士が垂直な付加接近経路によって規定される。したがって支配的電荷移動相互作用(CT)が反応初期の駆動力となる。

ケテン反応では一中心的な求電子付加でなく環化付加に至るため, 相手がオレフィン(左)かジエン(右)かで反応の様相が異なる。オレフィン相手の [2 + 2] 付加では, ケテンからオレフィンへの逆供与相互作用(homo → LUMO: back CT)が必要となる。ただしこの逆 CT では, 重なるべき 2π 軌道同士が垂直であり(図 4 左), C-C 結合形成が不都合となる。Woodward-Hoffmann 則における [$\pi 2_s + \pi 2_a$] の様式では, ケテンは完全な電子供与体であり 2 本の C-C 共有結合形成の推進力とされている。他方図 4 左は CT と逆 CT にそれぞれ 2 本の共有結合形成を分担させた独立相互作用である。「軌道の位相」は関係しないので, 対称禁制・許容には関係しない。したがって, ケテン-オレフィンの付加は一見禁制のように見えても容易に起こるわけである。図 4 右でケテン-ジエン反応の場合の軌道相互作用を検討してみる。通常の Diels-Alder 反応での図である。軌道の位相が合っており, ケテンの lumo での C=O 基は無理なく CT に関与できる。C=O 基の $\pi^*_{C=O}$ 空軌道は低いエネルギー準位のため, 正常 Diels-Alder 反応(normal electron demand)の条件にも適っている。

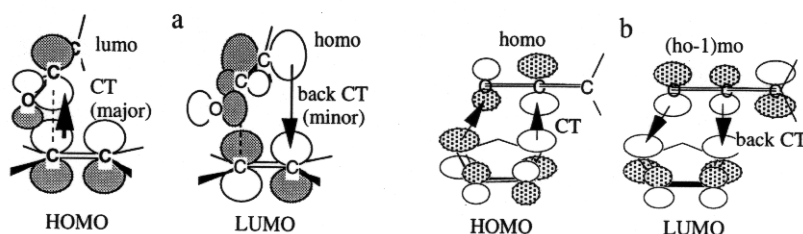


Figure 4. Frontier-orbital interactions in ketene-olefin (left half) and ketene-diene (right half) reactions. CT is the charge-transfer interaction.

3.3 生成物非予測性(unpredictability)問題

ケテン反応によって合成される生成物はそのほとんどがシクロブタン(22)であるが, 時々予想できない生成物(23-25)を与える。ケテン反応ではいくつかのプロダクト・バラエティが生じている。これらは例外反応として取り扱われており, ケテン反応の現状はプロダクトの正確な予測がつかない「非予測性問題」が存在する。ケテン試薬と基質との組み合わせからどのようなプロダクトが合成されるのか未解決である。基質の置換基を一つわずかに変えただけでシクロブタン 22 とは似ても似つかない生成物を与える。ケテン反応を複雑にし, 未解決にしている由縁である。

図 5 はケテン-オレフィン反応(19+20→)におけるプロダクトのバラエティをまとめたものである。最終生成物は環状生成物(i, ii)と非環状生成物(iii-v)に大別される。生成物の圧倒的多数はシクロブタン(22)である(i)。最も基本的な基質として用いられているエチルビニルエーテル(20a: $R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = OEt$)はシクロブタン 22a($R^2 = R^3 = R^4 = H, R^5 = OEt$)を生成する。ところが著者らは, 基質にメチルイソプロピルエーテル(20b: $R^2 = R^3 = H, R^4 = Me, R^5 = OMe$)を用いて反応したときにこの非予測性問題に直面した。³³⁾ この場合, 対応するシクロブタン 22b は全く得られず, 排他的に α,β -エノン 23b($R^2 = R^3 = H, R^4 = Me, R^5 = OMe$)が生成することを見出した。また, R^4 位にメチル基, R^5 位にシリル基を導入すると排他的にエノロン 24c が生成することを見出した。さらに驚いたことに, 基質にテトラメトキシエチレン 20d($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = OMe$)を用いると安定なオキシタン 21d が排他的かつ定量的収率で生成した。³⁴⁾

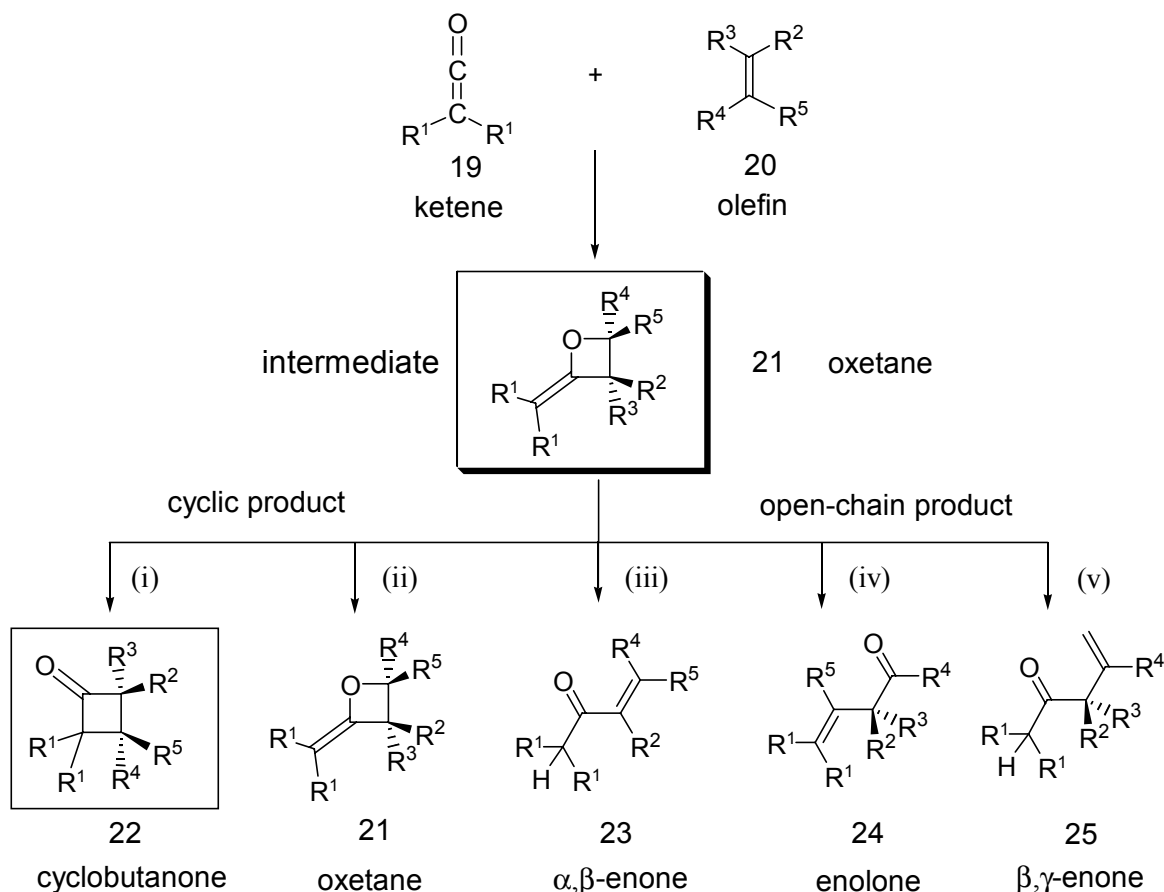


Figure 5. Product Variety in Staudinger Reaction

このように、基質のわずかな変化によって、生成物が劇的に変化しプロダクト構造に予見性が無い。著者と共同研究者の一人はこの問題に取り組み規則性を見出しつつある。³⁵⁾ 各種プロダクト(21-25)に共通する中間体はオキシタン 21 であることを突き止めた。各プロダクト(21-25)はオキシタン 21 の構造に起因する。このことは基質エチレン 20 の置換基構造に原因することをも物語っている。さらに、同一反応あるいは同一オキシタンから、反応条件によってプロダクトが変化することも判明しつつある。ケテン-オレフィン反応は(1)基質構造依存性、(2)濃度依存性、ならびに(3)溶媒極性依存性が存在することが現在判明している。これら 3 条件の組み合わせによってプロダクトが決定される。かくして、複雑であった Staudinger 反応も、反応の統一中間体が突き止められたことと生成物への経路決定要因が判明したことによりその本質が解明されようとしている段階に至った。

4. 統一原理

ケテン反応における従来の定説は完全な誤りである。また、ケテン反応のすべてを統一しようとしてきた先達の努力は評価されるべきであるが、解答を得ることが出来なかったのは至極当然であったことが今となっては理解される。基質の π 系によって反応の本質が異なることが明らかとなったからである。反応の初期過程はケテン-ジエン反応では Diels-Alder 反応でジヒドロピラン生成であり、ケテン-オレフィン反応ではユニークな Staudinger 反応でオキシタン生成である。

ケテン反応の共通原理は以下の通りである。すなわち、

- 原理 1 : ケテンはカルボニル C=O 結合が反応中心である(定説の C=C 結合では無い).
- 原理 2 : ケテン反応に領域特異性は無い. ケテンは反応相手のパイ系を区別認識する.
- 原理 3 : 原理 1 による初期生成物(反応中間体)は環化付加反応による環状エーテルである.
- 原理 4 : 生成物構造の予見は初期生成中間体(オキシタン)の構造によって規定される.

ケテン反応は初期反応で生成する環状エーテル中間体(2 π 基質からは 4 員環オキシタン, 4 π 基質からは 6 員環ジヒドロピラン)から続いて起こるシグマトロピー転位などを経る組み合わせ多段階機構である. ケテン反応は逐次反応であったためにその反応挙動は複雑怪奇であったのである.

5. 大きな誤謬(ごびゅう)が生じた原因

「ケテンカルボニル(C=O)基は神聖にして犯すべからず」. 「ケテンはオレフィンとジエンを識別しない」. 「ケテン環化付加反応は禁制反応である」. このような「有機化学における大きな誤解」が長い間なぜ続いたか? その理由は次のように考察される.

- (1) 創世期における実験が全て加熱条件下で行われた. 以後の研究がその高温条件(キシレンやベンゼン中, 加熱環流)や長時間条件(室温下であっても終夜反応や 24 時間以上)を踏襲していた. 従って, 実験有機化学者は中間体のジヒドロピラン([4 + 2] 付加体)やオキシタン([2 + 2] 付加体)生成と, 引き続いて起こる転位反応を誰一人として夢にも予測しなかったためである.
- (2) 有機化学者が Woodward-Hoffmann 則における"antarafacial"の概念を「鶺呑み」にして利用してきたため, [$\pi 2_s + \pi 2_a$] 機構でうまく説明がつくことに永い間満足してきたためである.
- (3) 1 段階協奏的機構が速度論的研究結果(2 段階機構)で旗色が悪くなると, 今度は中間体として双性イオンを「駆け込み寺」に仕立てて都合よく逃げてしまった.
- (4) 従来的高温下実験の事実のプロダクトアナリシス(シクロブタノン生成)結果に囚われ, ケテンの C=C 結合を通しての理論計算しか検討せず, C=O 結合を通しての反応の可能性を全く検討して来なかったためである. 固定観念は恐ろしいものである. その典型的なルーチンワークの悪例がある. 最近, 著者らの研究の直前に, 全く同一テーマで同一反応の取り扱いが発表されている. 彼らは, 全くケテンの C=O 結合を通しての付加反応を無視して活性化エネルギーを比較した. 従って, 定説通りの C=C 結合を通しての [2 + 2] 付加体が妥当であるとの誤った結論にしか達しない仕事を実行している. 再度, 固定観念とは恐ろしいものである.³⁷⁾
- (5) 権威ある高名な化学者の先達の論文には間違いが無いと信じ込みがちである. また, 定説を疑わない, 間違いがないという固定観念も恐ろしいものである. このために, 長い年月の間誰一人として常識を破る発想の転換をしなかったためである.

6. おわりに

以上のように, ケテン化学における最大の疑問はすでに解明された. 残る最後のプロダクト非予見性問題がまだ完全解決と煮詰めには至っていないが, 残された実証事項は少なく解決は間近いと思われる. ケテン史 100 年目の本年はまさにケテン化学の記念すべき最終転換期としたいものである. 残された課題も近々解決され, 将来教科書参考書の記述も書き替わるようになるものと確信する.

文献および脚注

- 1) ケテン反応に関する最近の総説. (a) T. T. Tidwell, "Ketenes", Wiley: New York, 1995.
(b) J. Hyatt, R. W. Reynolds, *Org. React.*, 45, 159 (1994).
- 2) 総説: 町口, 山辺, *有機合成誌 (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)*, 55, 56 (1997).
- 3) T. Machiguchi, T. Hasegawa, S. Yamabe, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4771 (1999).
- 4) S. Yamabe, T. Dai, T. Minato, T. Machiguchi, T. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 6518 (1996).
- 5) O. Diels, K. Alder, *Ann. Chem.*, 460, 98 (1928).
- 6) H. Staudinger, *Chem. Ber.*, 38, 1735 (1905).
- 7) 一方, その 2 年後の 1907 年, Wilsmore(ロンドン大学)は無水酢酸の熱分解によって母体ケテン($H_2C=C=O$)の合成に成功している. N. T. M. Wilsmore, *J. Chem. Soc.*, 91, 1938 (1907).
- 8) 1912 年スイスチューリッヒ ETH 教授に就任, 1926 年まで在任した.
- 9) E. Wedekind, *Chem. Ber.*, 34, 2070 (1901); E. Wedekind, *Ann. Chem.*, 323, 246 (1901).
- 10) 著しい成果であったにも拘わらず三流学術誌に載せた論文のために無視され顧みられなかった学術研究の例はいくつか知られているが, この場合はれっきとしたドイツ化学会誌である. シュタウディンガーの論文(文献 5)にも引用されていない. この時代の文献は現在では所在も極めて少なく検索も調査も困難である. 現在のようにアメリカ化学会事業の *Chemical Abstracts*(1925 年創始)によっても検索が不可能であるために Wedekind の業績が殆ど知られていないものと推測される. 最初にケテンを取り扱ったパイオニアたる Wedekind の名誉を称え記録として残すために, 著者は本件の記録を文献 3 の中で記述している.
- 11) H. Staudinger, E. Suter, *Chem. Ber.*, 53B, 1092 (1920).
- 12) R. Huisgen, P. Otto, *Tetrahedron Lett.*, 43, 4491 (1968); R. Huisgen, P. Otto, *Chem. Ber.*, 102, 3475 (1969).
- 13) R. B. Woodward, R. Hoffmann, "The Conservation of Orbital Symmetry", Verlag Chemie: Weinheim, Germany, 1970.
- 14) R. Gompper, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 8, 312 (1969).
- 15) (a) H. M. Frey, N. J. Isaacs, *J. Chem. Soc., B*, 1970, 830.(b) E. J. Corey, Z. Arnold, J. Hutton, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 307.
- 16) H. Staudinger, E. Suter, *Chem. Ber.*, 53, 1092 (1912).
- 17) T. Asao, T. Machiguchi, Y. Kitahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 89.
- 18) R. Gompper, A. Studeneer, W. Elser, *Tetrahedron, Lett.*, 1968, 1019.
- 19) Unpublished result: T. Machiguchi, T. Hasegawa, S. Yamabe, T. Minato, *Proc. Int. Symp. Novel Arom. Chem.*, 9, 22 (1998).
- 20) T. Machiguchi, *Tetrahedron*, 51, 1133 (1995) および引用文献.
- 21) T. Machiguchi, T. Hasegawa, Y. Ishii, S. Yamabe, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 11536 (1993) および引用文献.
- 22) T. Machiguchi, Y. Wada, T. Hasegawa, S. Yamabe, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 1258 (1995).
- 23) T. Machiguchi, S. Yamabe, T. Minato, T. Hasegawa, T. Asao, *J. Am. Chem. Soc.*, 115,

- 1669 (1993).
- 24) T. Machiguchi, T. Hasegawa, S. Itoh, H. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 1920 (1989).
 - 25) T. Machiguchi, S. Yamabe, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4169 (1990).
 - 26) Unpublished result: T. Hasegawa, T. Machiguchi, *Proc. Int. Symp. Novel Arom. Chem.*, 9, 23 (1998).
 - 27) W. T. Brady, *Synthesis*, 1974, 415; W. T. Brady, *Tetrahedron*, 37, 2949 (1981).
 - 28) H. C. Stevens, A. Reich, D. R. Brandt, K. R. Fountain, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5257 (1965).
 - 29) H. R. Seikaly, T. T. Tidwell, *Tetrahedron*, 42, 2587 (1986).
 - 30) T. Machiguchi, H. Otani, Y. Ishii, T. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 203.
 - 31) T. Machiguchi, S. Yamabe, *Chem. Lett.*, 1990, 1511.
 - 32) R. W. Holder, N. A. Graf, E. Duesler, J. C. Moss, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 2929 (1983).
 - 33) Unpublished result: 高地, 町口, 第 29 回構造有機化学討論会要旨集, p. 323 (1999).
 - 34) Unpublished result: 高地, 長谷川, 町口, 山辺, 湊, 第 15 回基礎有機化学連合討論会(第 30 回構造有機化学討論会)要旨集, 1C08 (2000).
 - 35) Unpublished result: 高地, 遠藤, 町口, 第 30 回有機合成化学討論会要旨集 (2000).
 - 36) Unpublished result: 高地, 長谷川, 町口, 日本化学会 78 年会要旨集(II) p. 1275 (2000).
 - 37) U. Salzner, S. M. Bachrash, *J. Org. Chem.*, 61, 237 (1996).