メチレン化剤

山 川 浩 司*

Methylene Generators.

Koji YAMAKAWA*

I. はじめに

メチレン化剤というのは余り耳馴れないが、炭素-炭素多重結合にメチレン基を付加させシクロプロパン環を作る反応、カルボニル基をエキソメチレン基に変える反応、シランをメチルシランに変える反応

などに使われる試薬について述べる。しかしここで紹介する試薬は正しくはメチレン基発生試薬とでもいうものである。

II. 亜鉛-銅カップルによるメチレン化

1. オレフィンのシクロプロパン化 オレフィン類に対して、活性化した亜鉛、亜鉛-銅カップルの存在下ヨウ化メチレンを付加させシクロプロパン環の合成が行われた。¹⁾ この反応は一般式で次のように示めされる。

たとえばシクロヘキセン (1) はエーテル中この試薬で 48% の収率で bicyclo [4.1.0] heptane (2) になる。

* 東京理科大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Science University of Tokyo ()

この試薬は de Pondt 社の研究者により 発見され¹⁾, Simmons-Smith 試薬といわれる。この試薬はヨウ化メチレンと亜鉛末を銅で活性化した亜鉛-銅カップルより製する。その組成は種々検討されたが、ICH₂ZnI またはその二量体と考えられている。

活性化亜鉛は、一般には Shank, Shechter 法²⁾で製する。亜鉛末を酸、次いで硫酸銅溶液で処理し、水洗、有機溶媒で洗う。

(亜鉛-銅カップルの調整)³⁾

亜鉛末 (49.2 g) を 3% 塩酸 (40 ml) 中でマグネチックスタラーでかきまぜ、傾斜した後 3% 塩酸で 3 回洗い、蒸留水で 5 回洗った後、2% 硫酸銅溶液 (75 ml) で 2 回処理し、蒸留水で再び 5 回洗い、次いで無水エタノールで 4 回、無水エーテルで 5 回洗い吸引口過し、P₂O₅ デシケーター中に貯える。湿気に触れると活性が低下するので注意を要する。

以上の他にいくつかの亜鉛-銅カップルの製法が報告されている。⁴⁾

Simmons-Smith 試薬でオレフィン化合物よりシクロプロパン誘導体が合成されるが、この反応で得られた主な結果を表 1 に示めす。

(一般的実験法)

丸底フラスコに塩化カルシウム管を付した還流冷却器を取り付け、亜鉛-銅カップル、ヨウ素、無水エーテルを入れ、マグネチックスタラーでかきまぜ、次いでヨウ化メチレンとオレフィン化合物を加え還流する。一般にわずかに発熱する。反応後反応液を冷やし口過し、口液を冷 5% 塩酸で洗い、次いで 5% 重曹水、水で十分洗い乾燥する。溶媒を留去後蒸留により精製する。

この反応を用いてオレイン酸メチル (3) から一工程で DL-dihydrosterculic acid (4) が全合成された。¹⁾

表 1

Olefin	olefin mole	CH ₂ I ₂ mole	Zn (Cu) mole	I ₂ mole	反応時間 (hr)	生成物収	収率(%)
Cyclohexane	0.30	0.15	0.22	0.02	48		48
Cyclopentane	0.45	0.30	0.36	0.02	72		27
1-Octene	0.37	0.19	0.19	0.02	72		70
1-Heptene	.40	.20	.27	.02	30		47
1,5-Hexadiene	.125	.30	.35	.02	60		18
						36
Styrene	.28	.19	.19	0	20
1,1-Diphenylethylene	.09	.30	.36	.02	72		32
1-Phenylpropene	.20	.30	.35	.03	48		24
Dihydropyran	.12	.20	.25	.001	16		54
Vinyl acetate	.37	.19	.19	0	20		65
Methyl crotonate	.30	.20	.30	.02	48		9

Simmons-Smith 試薬によるオレフィンの付加反応の機構が論じられている。その一つは a) オレフィンにカルベンとヨウ化亜鉛の錯体が作用すると考えるもので、他は b) カルベンを経ない単なる付加機構でシクロプロパン化すると考えるものである。

またこの反応は立体特異的に *cis*-付加によりシクロプロパンを生成する点で注目される。

たとえば *cis*-hexene-3 より純粋の *cis*-1,2-diethylcyclopropane になる。Corey ら⁵⁾はヒドロキシ誘導体では反応が促進される事を見出した。⁴-cyclopentanol (5) は対応するアセテートやシクロペンタジエンより速く反応し、生成物 (6) はシクロプロパン環と OH 基が *cis* 配位になっていることを明かにした。

また Dauben と Berezin⁶⁾ はアリルアルコール (7) では OH 基の存在がこの反応を促進し、OH 基と *cis* 配位をとるシクロプロパン環 (8) を形成することを明かにした。

またこの試薬では可能な立体異性体のうち一種のみを立体特異的に生成するいくつかの例が知られている。

Norbornene (9) より *exo*-付加体 (10) のみを生成し *endo*-異性体は生成しない⁷⁾。*cis*, *cis*, *cis*-1,4,7-cyclononatriene (11) からはすべてが *cis*-付加した (12) が生成する⁸⁾。

2. 水素化シリコンのメチル化 Seyferth ら⁹⁾ はトリアルキルシラン類にハロメチレンと亜鉛-銅カップル (Simmons-Smith 試薬) を作用させて, SiH に CH₂ 基を挿入する反応でトリアルキルメチルシラン類を高収率で得た。

この反応はオレフィンに対する反応より活性である。
(実験例) 亜鉛-銅カップル 3.27 g, 無水エーテル 35 ml 中にヨウ化メチル 10.7 g, ヨウ素 30 mg を加え, 30 分かくはんしながらトリエチルシラン 11.6 g, エーテル 30 ml 溶液を滴下反応させ, さらに t. l. c. で原料を認めなくなる迄還流を続ける (約 44 時間)。反応後口過しロ液をアルコール性硝酸銀で処理して未反応のシランを除き, 減圧蒸留, 収率 64%。

3. 芳香族アルデヒド類からスチレン類の合成 Simmons-Smith 試薬で炭素-炭素二重結合に付加反応させシクロプロパンを生成することは述べたが, 過剰の試薬を用いて炭素-酸素二重結合, ケトンまたはアルデヒド基, と反応してオレフィンが生成することが報告されている¹⁰⁾。

ベンツアルデヒド (13) からこの試薬でスチレン (14) が生成する。

アルデヒド類と Simmons-Smith 試薬の反応によりオレフィン生成の結果を表 2 に示す。

表 2

R-CHO	(mol)	2n-Cu (g-atom)	R-CH=CH ₂ 収率(%)
<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde	0.202	0.24	74
<i>p</i> -Methylbenzaldehyde	0.202	0.24	52
1-Naphthaldehyde	0.100	0.505	73
9-Anthraldehyde	0.030	0.150	40
Cinnamaldehyde	0.101	0.505	29
<i>n</i> -Heptaldehyde	0.100	0.252	73

(実験例) ケイ皮アルデヒド (0.101 モル), 亜鉛-銅カップル (0.505 モル) (Le Goff 法¹¹⁾により製す) ヨウ化メチレン (0.10 モル) をテトラヒドロフラン (100 ml) に加え, 40°C, 6 時間反応させる。反応後塩化アンモンで処理し口過, 溶媒留去, エーテルを加えてケイ皮アルデヒドを 40% 酸性硫酸ソーダで除き, 溶媒留去後, 減圧蒸

留すると *trans*-phenyl butadiene, bp 75°C/10 mm, 2.4 g と残査より 1.1 g の 1,2-distyrylethylene glycol を得る。

III. ハロメチル水銀とジフェニル水銀によるメチレン化

1. ハロメチル水銀化合物によるオレフィンのメチレン化

今までオレフィン類はハロメチル化合物, たとえば Hg(CH₂I)₂ と反応しないとされていたが, その後ブロムメチル水銀化合物が適当な条件下ではオレフィン類と反応することが明らかにされた¹¹⁾。シクロヘキセン (0.3 モル) をベンゼン溶液中 Hg(CH₂Br)₂ (0.03 モル) を加え 8 日還流反応させたところ norcarane (15) が 74% の収率で生成した。同時に BrCH₂HgBr が 83% 副生する

が, この物はもはや反応しない。しかし BrCH₂HgBr にジフェニル水銀を加えた系ではシクロヘキセンと反応して norcarane を与える。ジフェニル水銀の作用はリガンド交換により, 作用の強力なビスハロメチル水銀を再生するのに役立っている。

またヨウ化メチル水銀化合物, ジフェニル水銀 (各 0.02 モル) とシクロヘキセン (0.365 モル) をベンゼン (15 ml) 中 8 日還流反応させ, norcarane を 64% の収率で得ている。

2. 水素化シリコンよりメチルシラン類の合成 ハロメチル水銀化合物とジフェニル水銀の試薬を使って, 水素化シリコンにメチレン基を挿入して, メチルシランを合成する方法が行なわれた¹²⁾。

ヨウ化メチル水銀ヨウ化物とジフェニル水銀 (各 20 mmol) とシラン (100 mmol) をベンゼン中 20 時間反応して, トリエチルメチルシランを 83% の収率で得た。

IV. 第一銅ハライドによるオレフィンのメチレン化

第一銅ハライドを触媒として, ジアゾメタンでオレフィンをメチレン化する反応が Doering ら¹³⁾ によって報

告された。

一般にはオレフィン化合物のペンタン溶液にジアゾメタンを導入し -50°C で、無水塩化第一銅を加えて反応させる。

V. アリル塩化パラジウム錯体によるメチレン化

ジアゾ化合物は熱、光および銅塩によって分解されることは良く知られているが、Armstrong¹⁴⁾ は di- μ -chloro-di- π -allyldipalladium 錯体 (16) を用いて、ジアゾ酢酸エチルから緩和な条件でカルベンを発生させ、オレフィンをシクロメチレン化する方法を見出した。この反応は次のように考えられている。

この錯体 (16) を使って三重結合化合物をメチレン化

することができる。2-ブチン (17) から $0\sim 10^\circ\text{C}$ で 1,2-ジメチルシクロプロパン-3-カルボン酸エチル (18) が生成する。(18) はジアゾ酢酸エチルと銅触媒で 1,3-dimethyl-bicyclo [1.1.0]-butane-2,4-dicarboxylate (19) にすることができる。

このアリル塩化パラジウム錯体 (16) を使ってメチレン化する反応の結果を表 3 に示す。

多重結合化合物	反応条件	生成物	収率
Cyclohexene	$5\sim 10^\circ\text{C}$, 5 hr	Ethyl bicyclo [4.1.0] heptane-3-carboxylate	47
Ethyl vinyl ether	$0\sim 5^\circ\text{C}$, 10 hr	1-Ethoxycyclopropane	21
2-Butyne	$0\sim 10^\circ\text{C}$, 6 hr	Ethyl 1,2-dimethyl-1-cyclopropane-3-carboxylate	24.2
Acetonitrile	$0\sim 5^\circ\text{C}$, 6.5 hr	2-Methyl-5-ethoxyoxazole	16.3
Methyl <i>n</i> -hexyldiazirine	$0\sim 10^\circ\text{C}$, 1.5 hr	Ethyl 5-methyl-3,4-diaza-2,4-undecadienenoate	

なお、最近 Simmons-Smith 試薬の modify が試みられ、たとえばヨウ化エチルと Zn-Cu および CH_2I_2 から $\text{C}_2\text{H}_5\text{ZnCH}_2\text{I}$ の溶液を調整し、これにオレフィンを加えると室温好収率でシクロプロパン環が形成するという報告がある¹⁵⁾。また、Zn-Cu を調製する行程を簡略化し、

亜鉛末と CuCl をエーテル中で 30 分還流させたものにシクロヘキセンと CH_2I_2 を加え 24 時間還流するだけで、メチレン化物が 92% の収率で得られるといわれ¹⁶⁾、新しい工夫はまだまだ拡がりそうである。

(昭和 45 年 7 月 28 日受理)

文 献

- 1) H.E. Simmons, R.D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 4256 (1959)
- 2) R.S. Shank, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **24** 1825 (1959)
- 3) R.D. Smith, H.E. Simmons, *Org. Synth.* **41** 72 (1961)
- 4) E. LeGoff, *J. Org. Chem.* **29** 2048 (1964)
- 5) E.J. Corey, R.L. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 1782 (1963)
E.J. Corey, H. Uda, *ibid.* **85** 1788 (1963)
- 6) W.G. Dauben, G.H. Berezin, *ibid.* **85** 468 (1963)
- 7) H.E. Simmons, E.P. Blanchard, R.D. Smith, *ibid.* **86** 1347 (1964)
- 8) R.S. Boikess, S. Winstein, *ibid.* **85** 343 (1963);
P. Radlick S, Winstein, *ibid.* **85** 344 (1963)
- 9) D. Seyferth, H. Dertonzos, L.J. Todd, *J. Organometal. Chem.* **4** 18 (1965)
- 10) H. Hashimoto, M. Hida, S. Miyana, *ibid.* **10** 518 (1967)
- 11) D. Seyferth, M.A. Eisert, L.J. Todd, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 121 (1964)
- 12) D. Seyferth, H.D. Simmons, L.J. Todd, *J. Organometal. Chem.* **2** 282 (1964)
- 13) W. von E. Doering, W.R. Roth, *Tetrahedron* **19** 715 (1963)
- 14) R.K. Armstrong, *J. Org. Chem.* **31** 618 (1966)
- 15) S. Swada, Y. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Japan* **42** 2669 (1969)
- 16) R.J. Rawson, I. Harrison, *J. Org. Chem.* **35** 2057 (1970)

勤務先・住所などの変更についてお願い

最近会誌の返送がとみに多くなっております。住所、勤務先などの移動のあった場合は下記ひな型に従いはがきでご連絡下さるようお願い致します。変更通知のない場合当協会からの諸通知や、会誌などがとどきません。会員諸氏のご協力をお願いします。

会 員 No.	氏 名
勤務先(所在地) 新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧
住 所(自宅) 新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧
◎連絡先は○を付けて指定下さい。	

あて先 有機合成化学協会会員係 郵便番号 113 東京都文京区本郷 2-39-7 越惣ビル3階