総 説

ケテンのジエン不認識問題

(ケテン化学における大きな誤謬とその解答)

町 口 孝 久*・山 辺 信 一**

The Problem of Non-Recognition for Dienes in Ketene Reactions (A Big Fault in Ketene History and Its Solution)

Takahisa MACHIGUCHI* and Shinichi YAMABE**

Non-recognition for dienes in ketene reactions has long been an important problem in organic chemistry since the diphenylketene-cyclopentadiene reaction was found by Staudinger in 1920. Recently, we have discovered that the ketene recognizes conjugated dienes. The ketene is a dienophile not for well-known [2+2] cycloadditions but for [4+2] (Diels-Alder) reactions across its C=O bond. This paper outlines the long history of ketene chemistry and describes the way of how the problem has been tackled. The frontier-orbital theory and *ab initio* calculations have predicted that ketene should react with cyclopentadiene *via* the [4+2] cycloaddition and a subsequent Claisen rearrangement. Careful low-temperature experiments and NMR spectroscopy of the reaction have demonstrated the first detection of the [4+2]-type cycloadduct and the conversion to the final product, cyclobutanone, by the rearrangement.

Key words: Ketene, Ketene history, Ketene reaction, Diphenylketene, Cyclopentadiene, Reaction mechanism, Diels-Alder reaction, Claisen rearrangement, *Ab initio* calculation, Low-temperature NMR.

1. はじめに

ケテンとオレフィンやジエンとの反応により、シクロブタノンが生成する。この反応(Staudinger 反応)は[2+2]型環化付加で起こることはよく知られている(式1)¹⁾。対称禁制にも拘わらず、この4員環 C-C 結合形成反応は容易に起こり、広範囲に應用されている。この基底状態[2+2]型反応の特異性は他に例を見ないため、その特徴は種々の有機合成反応に幅広く應用されている¹⁾。例えば、ペニシリンへ導くβ-ラクタム合成や、プ

ロスタグランディンなど様々の天然物の合成が挙げられる²⁾。

ケテンの化学は、Staudinger によるジフェニルケテンの発見以来 100 年近い歴史を持つ。ケテン反応の特異性は有機化学上の一大問題であるため、その本質を解明せんとして非常に数多くの化学者を惹きつけてきた³⁾。ケテン反応の機構に関する研究は現在もなお盛んに行われているが、幾つかの大きな問題が未解決のままである。

筆者らは最近、ケテン化学における長年続いてきた大きな誤謬を見だし、ようやく 1 つの解答を見出した^{4,5)}。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。

* 埼玉大学理学部化学教室 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Saitama University ()

** 奈良教育大学化学科 ()

** Department of Chemistry, Nara University of Education ()

2. 問題点の背景・ケテン化学の歴史

2.1. ケテンの発見

ケテンの化学は1905年 Staudinger によるジフェニルケテン(1)の合成と単離の成功⁶⁾により始まったとされる。ケテンの発見は式2によって達成された。一方、ロンドン大学(University College)の Wilsmore は無水酢酸の熱分解によって母体ケテン(2)の合成に成功している⁷⁾。不安定な2は式3の二量化⁸⁾によってジケテン3となる。

このように、ケテン発見の栄誉は Staudinger に与えられた。しかし、今世紀初頭の1901年にジフェニルケテン(1)はチュービンゲン大学の Wedekind によって合成されていた⁹⁾。この事実はほとんど知られていない(式4)。この方法では、酸塩化物にアミンを作用させてケテンを発生させる。この反応は、現在、一般的ケテン発生法として採用されている。しかし Wedekind は1を単離しておらず、構造式を予測したにとどまった。

2.2. ケテン化学の進展

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(4)との環化付加(式5)によって開始されて以来¹⁰⁾、80年近くになる。その長い歴史には大きな変遷があった。そして最近、筆者らの研究(式5)によって大きな1つの問題が最終ゴールに到達した^{4,5)}。ケテン化学の歴史が新しい転換期(2.2.4. で記述)を迎えることになるであろう。ケテン化学の歴史は、誕生から現在まで、大きく3つの時期に分類することができる。

2.2.1. ケテン化学草創期

第I期(1905~1942年)では、ケテン発生とオレフィンやジェン類との環化付加反応が次々と発見された。ケテン化学の草創期である。当時は化学反応のみによって生成物の構造が決定されていた時代であったので、1と4

との反応によって生成した化合物の構造は、現在のそれと異なっていた。その後約30年経って、現在分光学的に確認されている正しい構造式5に改められた(式5)¹¹⁾。

上式5, 6に代表されるように、ケテン反応の挙動はあまりにも不思議である。ジェン4もシクロペンテン(6)も同一の[2+2]型環化 syn 付加反応を行う(図1Aで説明)。すなわち、ケテンがオレフィンとジェンを識別していない点(ケテンのジェン不認識問題)である。これがケテン反応の一大特徴とされてきた。このケテンの[2+2]反応特異性と、ジェン不認識という不可解さは、以下の第II期に入ってようやく本格的に研究がされた。

2.2.2. ケテン化学発展期(ルネサンス期)

第II期(1950~1983年)は発展期の時代であった。ケテン反応の特異性が様々な観点から追求された時期である。ケテンの反応は余りにも多様に富んでいたため、統一的に解釈することが当初は困難であった。アルケンのC=C二重結合はジェンと反応して熱的[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¹²⁾。このケテンとアルケンとの反応性の違いは有機化学の一大問題として、その解明に多くの化学者が参加した³⁾。

ケテンの反応特異性と“ジェン不認識問題”は、この期に数多く検討が重ねられてきた¹³⁾。[2+2]付加体以外に[4+2]付加体生成の可能性を問う注意深く徹底的な再検討がなされたが、[2+2]付加体(シクロブタノン)の排他的生成が確認されたのみであった¹⁴⁾。この注意深く緻密な研究以後、5式の反応はシクロブタノン5の排他的生成以外にあり得ないように信じられ、今日にまで至った。

反応機構もようやく統一され、1段階協奏 $[\pi_2s + \pi_2s]$ 機構に到達し、全盛期を迎える。Staudinger 反応の異常性に疑問(対称禁制?)が抱かれた時期があったにも拘わらず、否定されずに今日まで至ってしまったことには大きな理由があった。ちょうどこの時期の1960年代後半、Woodward-Hoffmann 則¹⁵⁾が提唱されたからである。

ケテンの二大問題〔 $[2+2]$ *syn* 付加特異性とジェン不識別問題〕が、これで行く一挙に解決されたかのごとく見えた。いわゆる「スプラーアンタラ」接近経路の概念が提唱されたからである。それは、オレフィンまたはジェンの最高被占軌道(HOMO)とケテンの最低空位軌道(lumo)の支配的軌道相互作用を考える。この際、オレフィンまたはジェンの $C=C$ 結合とケテンの $C=C$ 結合が直交した接近(図1中B)によって、協奏的1段階機構でAが生成される。このため、対称禁制の $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 付加が基底状態で可能であるとする説明であった(図1中の記号L, Sは、ケテンの大, 小の置換基を示す)。この1段階協奏 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 機構は、既存の実験事実にはマッチした。Woodward-Hoffmann 則の著者の中では、「ケテン-オレフィン反応が協奏的であることは、もはや決定的である」と、とまで言い切っている¹⁵⁾。

Fig.1 A traditional scheme for ketene reaction via a one-step concerted $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ mechanism, where L and the cyclopentene ring are *syn*.

実験事実も、Woodward-Hoffmann 則と合致する都合良い解釈がなされた。第一に、ジェン-ケテンの反応(式5)はオレフィン-ケテンの反応(式6)の 3.05×10^4 倍(40 °C下)も速い¹⁴⁾。この結果は、図1Bのジェン-ケテンの副次相互作用によるとして説明できた。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Aの構造をとる¹⁵⁾。この配向性も、1段階協奏 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 機構によって説明された。

しかし、1段階協奏機構全盛期の中にも、速度論的研究を基に中間体を含む2段階機構も否定できずに残された(図2)¹⁶⁾。幾つかの $[2+2]$ ケテン反応中では、協奏反応ではないと言う証拠も示された¹⁷⁾。

Fig.2 A conventional scheme for ketene reaction via a zwitterionic intermediate, C.

この第II期中、合成化学上の特筆すべきことはハロケテン類¹⁸⁾の発見とともにその反応の合成化学的応用が飛躍的に発展したことである。最初に現れたのが反応性の

高いジクロロケテン(8)である(式7)¹⁹⁾。生成物の α -ジハロケテン類は α -モノハロケテン類とともに還元や加溶媒分解など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9のアルカリ加水分解によってトロポロン(10)が容易に合成できるようになった¹⁹⁾。

シリルケテンの出現も上記の発見と相前後している。最初に現れた(トリメチルシリル)ケテン²⁰⁾(11)は驚くほど安定で、ケテン特有の二量化⁸⁾に抵抗して長期間保存ができる。シリルケテン類の応用による巧みな合成反応は塩入により開発されている²¹⁾(第7章で紹介)。

2.2.3. ケテン化学転換期

第III期(1983~現在)は2段階双性イオン中間体機構への転換期で、ケテン史上永い発展期を経た後のことである。この時期は計算機の発展に伴って理論的研究が進んだ。 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 過程の遷移状態構造が追跡できた時期でもあり、以下の精密な実験結果と併せて、第II期の1段階協奏過程が否定されるに至った時期である。

重水素標識による2次速度論的同位体効果が測定され、1段階協奏反応機構を否定する画期的研究がされた²²⁾。ケテン反応が1段階協奏反応でなければ Woodward-Hoffmann 則による議論は無意味である。これ以後、理論的解析、立体化学、置換基効果、溶媒効果、圧力効果、活性化パラメーター等の点から2段階反応機構であることが次第に明らかとなった。これに取って代わった2段階双性イオン中間体介在機構(図2)は現時点まで多くの研究がされ、主流を占めていた。しかし、中間体Cの存在自体は実証されないまま、話の辻褄合わせであった。

2.2.4. ケテン化学再転換期

第IV期(現在~)は筆者らにはによる理論と実験を組み合わせた最近の実証的研究^{4,5)}(第6章で後述)によって、ケテン史上第二回目の転換期を迎えた。中間体は双性イオンC(図2)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D(図3)であることが実証された⁴⁾。ケテン反応は2段階(Diels-Alder 反応 + Claisen 転位)組み合わせ連続協奏反応機構によって説

明される(図3)。今後、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る。この転換期が生まれた経過は第6章で詳しく述べる。

Fig.3 The present scheme for ketene reaction (the solution for the problem of non-recognition for ketene toward dienes).

3. ケテンの反応性

ケテンは多様な反応性を示す。付加反応以外にも求核置換反応を起こすこともケテンの特徴的な性質の1つである²³⁾。これはケテンのsp混成のカルボニル炭素C(α)の高い陽電荷性に由来する性質である(式9)。

ジフェニルケテンはルイス酸(AlCl_3)触媒下 Friedel-Crafts 反応によってアシル化を行う(式10)²⁴⁾。また、モノクロロケテンはトロポチオン²⁵⁾(12)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(13)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・アシル化反応を行って14を生成することは注目される(式11)²⁶⁾。

本論に戻そう。何といても、ケテン反応の最大の特徴は排他的な[2+2]環化付加反応である。簡便(混ぜ合わせるだけ)かつ高収率で、高歪みの4員環化合物を生成する。ケテンに対する基質を変えれば多様な生成物を与えるため、合成反応に幅広く応用されてきた^{12,13)}。

シクロブタノン生成の場合、反応基質はあらゆるオレフィンおよび共役ジエンが用いられる。反応性の順は、*trans*-オレフィン<*cis*-オレフィン<環状オレフィン<鎖状オレフィン<環状ジエン、で高くなり、立体化学(*syn*)は保持される。電子供与性オレフィン(エノール

エーテルやエナミン)ではますます反応性は高くなる^{2,14)}。

基質をケトンやアルデヒドに変えると、高収率で β -ラクトン環を生成する。多くの場合さらに加熱によって脱炭酸が起こりオレフィンへ誘導される。近年、 α から ω までの任意の大きさのラクトン環生成の一般合成法が開発された²⁷⁾。この方法は骨格形成が困難であったマクロリド類合成を容易にすると期待される。

基質がイミンの場合には、ラクタム環が生成する。生成物がペニシリンのような抗生物質 β -ラクタムの環系であるため、ケテン反応の中で最も広く応用されている²⁸⁾。特筆事項としては、ケテンの不斉反応の発見が挙げられる(式12)²⁹⁾。この、ケテンを用いた不斉合成は盛んに β -ラクタム合成に用いられている^{30,31)}。

以上のように、多彩なケテンの付加反応も禁制[2+2]型反応を容易に起こす特異性という点で一貫している。

4. ケテン化学の疑問点

4.1. ケテンの共役系不認識問題

ケテン化学における最大の疑問はジエン不認識問題である。これは、他の累積二重結合を持った化合物(アレン類、ケテンイミン類、あるいはケテンイミニウム類)と全く相違する反応挙動である。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、我々は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不可解である。

ケテンのジエン(4π 系)不認識問題は、拡張すれば「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(4π 系の例外反応については第7章で後述する)。

6π 共役系のフルベン類に対しても、ケテンはオレフィン(2π 系)としてしか認識しない(式13)³²⁾。 8π 電子系のトロポン(15)では生成物17の構造から、形式上、 8π 共役の認識をされているかに見える(式14)³³⁾。しかし、反応中間体と考えられている双生イオンが 6π 構造(16)をとって安定化しているため、[8+2]型付加体17を生成しやすくしていると解釈されている。すなわち、 8π 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る³³⁾。一方トロポン(15)の硫黄同族体であるトロポチオン²⁵⁾(12)の電子構造は15のそれとは決定的に異なる³⁴⁾。そのため、

種々の反応において、15と12両者の反応性の差が明らかにされている^{35,36)}。しかし、トロポチオン(12)では、15と同一の[8+2]型付加体(18)が生成している(式15)³⁷⁾。

上記三式の例から、ケテンは共役系を認識しているのかどうか、なお、本質にせまる解明が望まれる。

4.2. 立体化学漏洩(Stereochemical Leakage)問題

ケテン反応の立体化学保持は、ある時期(ケテン史第Ⅱ期)協奏[2_s+2_s]反応機構の大きな根拠の1つであった。しかし、その後の詳細な生成物分析から、ケテンと基質のそれぞれの置換基に依存して、多少“漏れる”(立体選択性の低下)ことが判明してきた。この「立体化学漏洩」は「2段階双生イオン中間体介在反応機構」の1つの根拠と考えられているが、果たしてそうであろうか? このイオンが捕捉されていない以上、疑問視される。

ケテン反応における立体選択性は、ケテン側のかさ高い置換基(L)とアルケン側の大きな置換基とが、生成するシクロブタノン環において常に *syn* 構造が保持されることである(図1, 2)。また、ケテンに対して *cis*-アルケン(*Z*-型)の方が *trans*-アルケン(*E*-型)よりも反応速度が大きく反応性が高い。ジフェニルケテン(1)やジメチルケテン(19)と *cis*-ブテン(*Z*-型)からは、シス体 20 が排他的に生成する。他方、*trans*-ブテン(*E*-型)からはトランス体 21 が優先的に生成するが、シス体 20 も副成する(式16)。この *trans*-ブテン(*E*-型)の低反応性と立

体化学漏洩は2段階双生イオン中間体介在反応機構(図2)によって説明されている²⁾。式17で中間体 22 は中間体 23 よりも立体的に混み合っているため障害の少ない 23 へ異性化し、結果として立体化学漏洩を招き二種類の生成物(20, 21)を与えるとして説明されている³⁸⁾。

しかし、他の反応(環状オレフィンの場合、結合回転が効かず漏洩を招かないはずのものが、漏洩する)結果を考え併せると³⁹⁾、この双性イオン中間体介在による説明には説得性が少ない。

主題の非対称ケテン-ジエン反応でも立体化学が検討された。やはり、かさ高い置換基は優先的に生成物のエンド位に入ることが確かめられている⁴⁰⁾。しかしエンド優先性は排他的ではなく、すべて立体化学漏洩が起こることが実験事実として判明している¹⁾。

5. 理論的背景

ケテンは求電子試薬である。よって、そのフロンティア軌道は最低空分子軌道(lumo)である。lumo は分子面内に拡がっているため、反応相手がオレフィン(a)⁴¹⁾、またはジエン(b)であっても、図4のような分子面同士が

Fig.4 Dominant frontier-orbital interactions in ketene-olefin (a) and ketene-diene (b) reactions.

垂直な付加接近経路に規定される。よって、主要な電荷移動相互作用(CT)が反応初期の駆動力である。この際、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(a)かジエン(b)かで垂直接近の向きが異なる。aの[2+2]付加では、back CTと示されたケテンからオレフィンへの逆供与電荷移動 homo→LUMOが必要となる。ただし、この back CT では、重なるべき 2p 軌道同士が垂直の向きであり、右側の C-C の結合形成に都合が悪い。図4aの back CT が minor と付記された由縁である。これがケテン-オレフィン反応での正しいフロンティア軌道相互作用の姿である⁴¹⁾。図1Bの[2_s

$+2a$]の様式との違いを説明する。 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ では、ケテンはもっぱら電子供与体であり、back CTを考慮していない。他方、図4aはCTとback 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。独立なので、対称禁制・許容には関係しない。よって、ケテン-オレフィンの付加は、一見、禁制でも容易に起こるのである。図4bで、ケテン-ジェンの反応を見る。普通のDiels-Alder反応での軌道相互作用の図である。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だから、いわゆるnormal electron demandの条件にも適っている。対して、図4b右側の(ho-1)mo $\rightarrow$ LUMOのback CTは、あまり重要ではない。

以上、ケテン-ジェンの反応においては、図4aの[2+2]反応よりむしろ、図4bでのDiels-Alder反応を考えた方が自然である。

6. 重大な問題点の解決

筆者らは、「ジェン不認識問題」(式5)を計算機化学の手法で吟味し、その結果を低温実験で評価した⁴⁾。

6.1. 理論的検討

非経験的分子軌道法により、計算可能な母体ケテン(2)をモデル化合物として、かつ、今までの実験事実を度外視して、すべての付加反応経路の優劣を比較した。その結果、定説の2段階双性イオン機構(あるいは以前の1段階協奏 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 機構)の経路は存在せず、ケテンのC=O基を親ジェンとする[4+2]型付加(Diels-Alder)反応経路が最も活性化エネルギーが低く有利であることが予想された。この[4+2]型環化付加体(24')は(3,3)シグマトロピー(Claisen)転位を経て、実験的に観測されてきた[2+2]型付加体(5')に至ること、すなわち「ケテンはジェンを認識する」ことが理論的に求まった(図5)。

Fig.5 Theoretical prediction of the reaction between 2 and 4, where TSs denote transition states and IRC stands for the intrinsic reaction coordinate.

6.2. 実験的検討

上記の理論的予測を実験的に検証する必要がある。低温実験により、[4+2]型付加体(24)の検出を試みた。

ジフェニルケテン(1)とシクロペンタジエン(4)を -90°C で混合し、低温条件下で注意深く実験を行った。図6に、本反応の ^1H NMRによる追跡結果を経時変化でプロットした。その結果、 -30°C で[4+2]付加体(24)の発生を検出し、しかも -20°C 下2時間後には最高のモル濃度43%まで達した⁴⁾。その後24の濃度の減衰に伴って転位体5は増加し、最終的に5を定量的に与えた。

Fig.6 ^1H NMR monitoring result of the reaction between diphenylketene (1) and cyclopentadiene (4).

FT(フーリエ変換)-IRによる反応の初期状態から終点までの経時変化追跡結果は、 2025 cm^{-1} [ジフェニルケテン(1)の $\nu_{\text{max}}(\text{C}=\text{O})$] $\Rightarrow 1138\text{ cm}^{-1}$ [中間体(24)の $\nu_{\text{max}}(\text{C}-\text{O})$] $\Rightarrow 1711\text{ cm}^{-1}$ [転位体(5)の $\nu_{\text{max}}(\text{C}=\text{O})$]の変化が観察された。

以上の結果と、各種のNMR技法(1D-ガウシアン法, 2D-COLOC法等)の併用により、ケテンのC=O基をジェノフィルとする[4+2]型付加体構造24を確認した。また経時変化測定により(3,3)転位(Claisen転位)を確認した。つまり、これは18式の逐次反応であった。

6.3. 検討結果

ケテン-ジェン反応における従来の定説(図1, 2)は完全な誤りである。すなわち、(1)ケテンのC=O結合(C=C結合ではなく)を通しての[4+2]型(Diels-Alder)反応と、(2)続いて起こる(3,3)シグマトロピー(Claisen)転位、の2つの対称許容な協奏反応の組み合わせ2段階機構であることが判明した。

7. 例外反応の概要

ケテン-ジェン反応で、ケテンのカルボニル基が関与する[4+2]反応例は、生成物の構造式から類推判断して、実は、以下に示す通りかなりの数が報告されている。しかし、これらの1,4-付加反応は説明が付かない例外として扱われてきた(引き続いて起こる Claisen 転位が意識されなかった)。丹念に文献を調査すると、このケテンのジェン認識は、その最初の兆しが既に30年以上も前のケテン史第II期中(1965年)に現れていた(式19)⁴²⁾。

1,4-付加体(26)は検出も単離もされておらず(式20), 取り出された生成物は異性化物25であるが, その示唆するところは, [4+2]付加反応そのものであった。

その後, 1,2-付加体(27)と1,4-付加体(28)の混合生成が見いだされている^{43,44)}。ここで, ジェン(R=OEt, SEt)の場合には, 1,4-付加体(28)が支配的に生成する反応(すなわち, 安定中間体の存在)も見いだされていた(式21)。これらの, いわば主反応が看過あるいは軽視されてきた経過が, 本稿標題の「大きな誤謬」を生んだ。

反応中間体の1,4-付加体は単離されていないが, 最終生成物の構造から判断して, ケテンのジェン認識が明らか例が幾つか報告されている。その中でもモノ置換シリルケテン類(29)(R=OSiMe₃)の応用による巧妙なピロン類(30)の生成反応は, 塩入らによって合成上の観点から詳細に検討されており, シリルケテン最初の1,4-付加例として評価される好研究例²¹⁾である(式22)。

式23では, 環外二重結合のジェン31とケテン1の反応が調べられた。これは, 立体障害によってケテン特有の1,2-付加反応が起こらない, 強制された例外的1,4-付加反応と説明されている⁴⁵⁾。本反応の場合, 筆者らの

前述の研究結果からすれば, 1,4-付加は当然と考えられる。したがって, 式24で立体障害を無視し得る32を用いても, 上記反応と同様の1,4-付加反応が進行するに相違ない。ただし, 式23では立体的障害によって Claisen 転位を起こせないため, 1,4-付加体が単離できたものである。他方, 立体的障害を取り除いた場合は, 1,4-付加が進行するものの Claisen 転位が阻害されないため, 最終生成物は1,2-付加体になるであろう。事実, その実験例は記録されており, [2+2]付加体33のみ生成物として得られている⁴⁶⁾。

以上の例外扱いされてきた1,4-付加反応は, 筆者らの研究による一般法則(図3)に従うことが明らかとなった。この問題は実に Staudinger のケテン-ジェン反応発見後実に76年ぶり, Huisgen の「ケテンのジェン不認識」確認後27年ぶりに決着がついたことになる。

8. 大きな誤謬がなぜ生じたか?

「ケテンはオレフィン-ジェンを識別しない」。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) 草創期における実験がすべ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, 加熱還流)や長時間条件を踏襲していた。したがって, 中間体のジヒドロピラン([4+2]付加体)生成と, 引き続いて起こる Claisen 転位が予測されなかった。

(2) 多くの研究者が Woodward-Hoffmann 則における“antarafacial”の概念を容認してきたため, [2_s+2_s]機構でうまく説明がつくことに永い間満足してきた。

(3) 協奏的機構が速度論的考察で旗色が悪くなると, 今度は双性イオン中間体を話の辻褄合わせに仕立てた。ケテン-イミン付加反応⁴⁷⁾では, IR スペクトルのこの

中間体介在と矛盾しないと言う研究報告があるので、解釈に混乱が起ってしまった。

(4) 理論化学者が従来の高温下実験の事実(シクロブタノン生成)にとらわれ、ケテンのC=C結合を通しての計算しか検討せず、C=O結合を通しての反応の可能性を全く検討してこなかった。

その典型的な理論研究例がある。最近、筆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⁴⁸⁾。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。したがって、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達している。固定観念とは恐ろしいものである。

「ジェン不認識問題」について、理論計算からの提案によってその解答に到達することができた。振り返って見れば、累積された実験データを丹念に調べれば、容易に解答を思いつくことでもあった。「原点に立帰って考える」、これが今回の問題を扱って得た教訓であった。

9. 今後の問題

今まで少数・例外として扱われてきた^{1,6)}、ケテンのC=O結合を通した反応が、ケテン-ジェン反応の一般例であることが明白となった。それでは、ケテンとオレフィン(アルケン)の場合にも、従来の定説「2段階双性イオン中間体反応機構」(図2)通り、ケテンのC=C結合を通した反応でよいのだろうか、という新たな疑問が生じる。「立体化学漏洩問題」に対してもこの定説からは明確な解答は出されていない。もちろん、この双性イオン中間体は捕捉されていない。

このように、ケテン-オレフィン反応の[2+2]異性問題が残された。すなわち、「ケテン-オレフィン反応はケテンのC=O結合を通したオキセタン生成を経由する」、かどうかが今後の検討問題として残された。

2.2.4. の「ケテン化学再転換期」はスタートしたばかりである。現在の、NMRを始めとする分光学的手段や計算機化学などの発展はめざましい。残された課題も、上述の再転換期内の早期解決が期待される。

(平成8年8月29日受理)

文 献

- 1) 最近の総説: J. Hyatt, R.W. Reynolds, *Org. React.*, **45**, 159 (1994); T.T. Tidwell, "Ketenes", Wiley, New York, 1995
- 2) L. Ghosez, J. Marchand-Brynaert, In "Comprehensive Organic Synthesis", B.M. Trost, Ed., Pergamon, Oxford, U.K., 1991; Vol.5,

pp.85-122

- 3) ケテン反応解明の研究に関与してきた化学者は数多く、その内ノーベル化学賞受賞者は、Staudinger自身(1953年受賞)以外にWoodward, Corey, Norrish, 福井謙一, Hoffmann, Ruzicka, Diels, Natta, Lipscombらが挙げられる(文献1参照)。
- 4) S. Yamabe, T. Dai, T. Minato, T. Machiguchi, T. Hasegawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 6518 (1996)
- 5) T. Machiguchi, T. Hasegawa, S. Yamabe, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.*, 投稿中
- 6) H. Staudinger, *Chem. Ber.*, **38**, 1735 (1905)
- 7) N.T.M. Wilsmore, *J. Chem. Soc.*, **91**, 1938 (1907)
- 8) R. Huisgen, P. Otto, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5342 (1968)
- 9) E. Wedekind, *Chem. Ber.*, **34**, 2070 (1901); *idem*, *Ann. Chem.*, **323**, 246 (1901)
- 10) H. Staudinger, E. Suter, *Chem. Ber.*, **53B**, 1092 (1920)
- 11) E.H. Farmer, M.O. Farooq, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1295
- 12) Diels-Alder反応の発見は歴史的にケテン-ジェン反応発見の後である。O. Diels, K. Alder, *Ann. Chem.*, **460**, 98 (1928)
- 13) L. Ghosez, M.J. O'Donnell, In "Pericyclic Reactions", A.P. Marchand, R.E. Lehr, Eds., Academic, Orlando, FL, 1977, Vol.2, pp.79-140
- 14) R. Huisgen, P. Otto, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4491 (1968); *idem*, *Chem. Ber.*, **102**, 3475 (1969)
- 15) R.B. Woodward, R. Hoffmann, "The Conservation of Orbital Symmetry", Verlag Chemie, Weinheim, Germany, 1970
- 16) R. Gompper, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **8**, 312 (1969)
- 17) (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
- 18) (a) W.T. Brady, *Synthesis*, **1974**, 415; (b) W. T. Brady, *Tetrahedron*, **37**, 2949 (1981)
- 19) H.C. Stevens, A. Reich, D.R. Brandt, K.R. Fountain, E.J. Gaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5257 (1965)
- 20) L.L. Shchukovskaya, A.N. Lazarev, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **164**, 357 (1965); *Chem. Abstr.*, **63**, 18138g (1965)
- 21) (a) T. Ito, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6583 (1993); (b) K. Takaoka, T. Aoyama, T. Shioiri, *ibid.*, **37**, 4973 (1996); (c) *idem*, *ibid.*, **37**, 4977 (1996)
- 22) R.W. Holder, N.A. Graf, E. Duesler, J.C.

- Moss, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2929 (1983)
- 23) H.R. Seikaly, T.T. Tidwell, *Tetrahedron*, **42**, 2587 (1986)
 - 24) K.R. Fountain, P. Heinze, D. Maddex, G. Gerhart, P. John, *Can J. Chem.*, **58**, 1939 (1980)
 - 25) (a) T. Machiguchi, *Tetrahedron*, **51**, 1133 (1995); (b) T. Machiguchi, H. Otani, Y. Ishii, T. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 203
 - 26) T. Machiguchi, S. Yamabe, *Chem. Lett.*, **1990**, 1511
 - 27) R.K. Boeckman, Jr., J.R. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8286 (1989); N.A. Petasis, M.A. Patane, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 836
 - 28) R.C. Thomas, "Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics", Springer-Verlag, Berlin, 1990
 - 29) C. Hubschwerlen, G. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 2206 (1983)
 - 30) D.A. Evans, E.B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3783 (1985)
 - 31) I. Ojima, H.-J.C. Chem, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 625
 - 32) (a) H. Staudinger, E. Suter, *Chem. Ber.*, **53**, 1092 (1912); (b) T. Aasao, T. Machiguchi, Y. Kitamura, Y. Kitahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 89
 - 33) R. Gompper, A. Studeneer, W. Elser, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1019
 - 34) T. Machiguchi, T. Hasegawa, Y. Ishii, S. Yamabe, T. Minato, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11536 (1993) および引用文献
 - 35) T. Machiguchi, Y. Wada, T. Hasegawa, S. Yamabe, T. Minato, T. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1258 (1995)
 - 36) (a) T. Machiguchi, S. Yamabe, T. Minato, T. Hasegawa, T. Asao, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1669 (1993); (b) T. Machiguchi, T. Hasegawa, S. Itoh, H. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1920 (1989)
 - 37) T. Machiguchi, S. Yamabe, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4169 (1990)
 - 38) H.M. Frey, N.J. Isaacs, *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 830
 - 39) A.H. Al-Husaini, M. Muqtar, S.A. Ali, *Tetrahedron*, **47**, 7719 (1991)
 - 40) M. Rey, S. Roberts, A. Dieffenbacher, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 417 (1970)
 - 41) S. Yamabe, T. Minato, T. Osamura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 450
 - 42) J.C. Martin, P.G. Gott, V.W. Goodlett, R.H. Hasek, *J. Org. Chem.*, **30**, 4175 (1965)
 - 43) J.P. Gouesnard, *Tetrahedron*, **30**, 3113 (1974)
 - 44) D.C. England, C.G. Krespan, *J. Org. Chem.*, **35**, 3300 (1970)
 - 45) H. Mayr, U.W. Heigl, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1804
 - 46) K. Kakiuchi, Y. Hiramatsu, Y. Tobe, Y. Odaira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1779 (1980)
 - 47) J. Pacansky, J.S. Chang, D.W. Brown, W. Schwarz, *J. Org. Chem.*, **47**, 2233 (1982)
 - 48) U. Salzner, S.M. Bachrash, *J. Org. Chem.*, **61**, 237 (1996)