メチレン化反応の推移： 鍋の中身の結末

松原誠二郎*

Transition of Methylenation Reaction— The Outcome of “Ingredients of Couldron”

Seijiro Matsubara*

In 1978, Nozaki, Oshima, and Takai reported that $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ reagent is effective for Wittig-type methylenation of carbonyl compounds. We investigated this reagent system in detail and concluded that $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$ and $\beta\text{-TiCl}_3$ are real reactive species. Chemoselective methylenation using dizinc reagent is also shown.

Key words: Wittig reaction, zinc, *gem*-dizinc, titanium, Schlenk equilibrium

はじめに

野崎一先生が Roberts の教科書を用いる有機化学の授業で Wittig と Brown がノーベル化学賞を受賞したと教えてくださった 1979 年の秋は、自分は大学の 3 年生だった。そのころのノーベル化学賞といえば、1981 年の福井謙一先生御受賞が強く印象に残っており、我々学生が熱狂とともに理解できないくせに何度かあった記念講演にすべて足を運び、すでに野崎研究室の修士の学生であった私は野崎先生に苦笑されたことがなつかしい。ともかく、その時は授業で習う Wittig 反応の先生はまだ存命なのだ、という感想しかなかった。Wittig 反応はケトン・アルデヒドにイリドを作用させてアルケンに変換する反応であり、官能基変換を行う機能性反応剤の例として有機化学の初級で学ぶ代表的なものである¹⁾。実は、この前年 1978 年に当の野崎先生の研究室から同じケトンのメチレン化反応に関して非常に重要な論文が発表されていた²⁾。これはケトンに対し大過剰量のジハロメタンと亜鉛と四塩化チタン等の金属塩とをテトラヒドロフラン中で一挙に作用させるという、操作にかなりおおらかさを感じる反応であるが(図 1)、この方法を用いると、Wittig 反応剤では基質の回収に終わってしまうエノール化しやすいケトンや立体障害の大きなケトンがメチレン化される。もちろん、 α -シリル炭素陰イオンを用いて Peterson 脱離を行う方法や α -スルホン炭素

Fig. 1 Wittig-type methylenation using $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-Metal halide}$.

陰イオンを用いる Julia 反応等、Wittig 反応だけがケトンからアルケンへの変換法ではない³⁾。しかし、これらの方法も塩基性の高いリチウム化合物を用いるので、結局 Wittig 反応と同様の問題をケトンとの反応において生じることになり、この 1978 年に発表された野崎-大淵-高井による方法は次第に注目を集めることになった。この反応では、亜鉛とジハロメタンと四塩化チタンを用いるのだが、金属亜鉛自体がジハロアルカンと反応することも Simmons-Smith 反応を思い起こせば容易に連想できるし、亜鉛と四塩化チタンが反応することも McMurry 型カップリングに利用される系でよく知られている。この 2 種類の還元反応の混在が、後日図 1 の反応が少々議論を呼ぶ原因になった。ただ、この反応の化学量論比をみてもわかるようにジハロメタンに対して亜鉛を 3 モル等量以上使用しており、2 つのハロゲンが亜鉛に還元されたジメタル種を想定している。さて、もう一度この反応を整理してみよう。図 2 に示すように、Wittig 反応ではイリドが反応剤で、オキサホスフェタン中間体を経てシン脱離してアルケンが生成する。一方、ジメタル種を用いると付加後に β -脱離を経てアルケンが生成する。決定的な差は、Wittig 反応剤は安定なアニオン種

* 京都大学大学院工学研究科 ()

* Department of Material Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University ()

Fig. 2 Olefination by Wittig reagent and dimetal reagent.

であり、求核性が弱められているが、ジメタル反応剤ではジアニオン等価体ということで求核性が強められているという点である。それゆえ、適用できる基質において大きな差を生じることになる。

このように、非常にすぐれているようにも見えるジメタル種であるが、現在でも親近感と安心感から一般的な基質においての最初の選択は Wittig 反応剤である研究者の方が多いだろう。実際 1978 年の図 1 に示す論文も、再現性という点で問題を生じ、様々な検討が必要となった。この 1978 年という年を起点にして順に説明していきたいと思う。

1. 1978 年以前

先に示した図 1 の反応例の前に、亜鉛ジメタルを用いる反応はすでに報告されていた。1966 年に Fried らが図 3 の式(1)に示す反応を、また宮野らが同年に式(2)

Fig. 3 Methylenation with $\text{CH}_2\text{I}_2\text{-Zn(Cu)}$.

に示す反応を報告している⁴⁾。この反応は、ジヨードメタンを亜鉛-銅合金で還元し、ケトンに作用させメチレン化体を得ている。反応剤としては Simmons-Smith 反応剤 ($\text{I-Zn-CH}_2\text{-I}$) を調製する手順と同じであるが⁵⁾、大きな違いは溶媒にある。Simmons-Smith 反応はエーテル中で行うのに対し、これらの反応は THF 中で行っている。一度 Simmons-Smith 型の反応剤が THF 中でできてカルボニルに付加し、生じた β -ヨードヒドリンに亜鉛が作用してアルケンになると考えるのか、最初から 2 つの炭素-ヨウ素結合が還元され、二亜鉛種 (I-Zn-

$\text{CH}_2\text{-Zn-I}$) ができていると考えるのか 2 通りの経路が可能である。しかし、別途 THF 中で調製した $\text{I-Zn-CH}_2\text{-I}$ はアルデヒドにすら全く付加反応を行わないので、図 3 の反応では系内で二亜鉛種が生成し、反応活性種になっていると考えるのが妥当である。ただし、この二亜鉛種は、意外と反応性がよくない。宮野の方法ではアルデヒドであり、Fried の例では α 位にヒドロキシル基があるケトンである。 α 位のヒドロキシル基の存在は有機金属反応剤のケトンへの求核付加反応を促進する効果がある⁶⁾。要するに、 α 位にヒドロキシル基もない一般的なケトンを基質とすると、この方法では効率よくメチレン化ができない。この両者の論文において反応剤は「二亜鉛種が活性種」という遠慮深い記述であるだけだが、1975 年に出された Nysted による特許では、さらに二亜鉛種の存在を大胆に図示している (図 4)⁷⁾。この二亜鉛

Fig. 4 Nysted reagent.

種は、ジブロモメタンを出発物にして、亜鉛-鉛合金を用い、THF 中加熱還流して調製する。そして得られた「Nysted reagent」は DMSO にはいくらかの溶解度を示すものの、THF や塩化メチレン等のほとんどの有機溶媒には一切不溶な白色固体である。X 線による構造解析等は示されておらず、この構造式の根拠は特許を何度読み返してもよくわからない。後述するが、この構造式自体は私個人としては納得できないものである。しかし、この「Nysted reagent」は、先ほどの Fried、宮野らのように α -ヒドロキシケトンやアルデヒドに作用させるとメチレン化はできるので、確かに二亜鉛種であり、やはり単独では普通のケトンのメチレン化は、それほど進行しない。なお、「Nysted reagent」は Aldrich 社から現在も購入できる商品でもある。

2. 1978 年から 1994 年まで

先に図 1 に記した野崎-大塚-高井による 1978 年の $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ による反応は、Fried、宮野、Nysted らの二亜鉛種の反応とは全く異なる意味を持っている。四塩化チタンを反応の開始時に加えることによりメチレン化できる基質の一般性が俄然広くなり、エノール化しやすいケトンや立体障害の大きなケトン等のメチレン化が進行するようになった⁸⁾。このため Wittig 反応の代

用で少々使いにくいようなイメージを与えていた二重鉛法が、Wittig 反応の欠点を補う方法に格上げされたことになる。この四塩化チタンの役割は、Lewis 酸として二重鉛種のカルボニルへの付加を促していると考えられることもできるが、二塩化チタンノセンとトリメチルアルミニウムから得られる Tebbe 錯体やジメチルチタノセンを熱分解して得られる Petasis の反応剤のようにチタンカルベン錯体を経て進行していると考えられることもできる⁹⁾。実際 Eisch は図 5 に示すように、これらの錯体を意識

Fig. 5 Methylenation by *gem*-dizinc and titanocene dichloride.

した二重鉛種と二塩化チタノセンを用いたケトンのメチレン化を 1985 年に報告しているが¹⁰⁾、この場合もカルベン錯体の生成を別に確認しているわけではない。私は少なくとも $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ を用いた場合、Tebbe 錯体と異なりオレフィンメタセシスのような副反応は見られないことから、カルベン錯体は生成していないと考えている。ルイス酸の効果と思われるのだが、そのことをはっきりさせるために $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ の反応剤調製の系において、重鉛金属は還元剤として何をどこまで還元しているのかも一度考えてみよう。重鉛によりジハロメタンも二重鉛種に還元される一方で、四塩化チタンも低原子価チタンに還元されているはずである。反応系で安定に存在できる低原子価で還元は止まり、その低原子価塩化チタンがルイス酸として作用しているはずである。後述するが、おそらく β -三塩化チタンであろう¹¹⁾。これらの還元反応は競争するので、還元剤が固体の重鉛であることも考えると、実際の反応において再現性に困難点があるのではないかという、心配が生じる。

実際 1982 年に、Lombardo が $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ 法の問題点を指摘し、改良法を発表している¹²⁾。図 1 の原著論文では基質に対して 3 倍モル等量のジハロアルカンと 9 倍モル等量の重鉛と等モル量の四塩化チタンを 30 分間 THF 中で攪拌し、そこにケトンを加えることになっており、Lombardo 自身が図 6 に示す gibberellin 誘導体を、そのようにして調製した反応剤に加えたところ、基質の分解反応が起きてしまった。そこで条件を検討した結果、図 6 の式に記す量比で CH_2Br_2 と Zn と TiCl_4 とを 5 °C の温度で THF 中で 3 日間攪拌すると灰色の混合物が得られ、そこに gibberellin 誘導体を加えるとメチレン化がよい収率で進行し、しかもこの方法は再現性がよい、ということを報告した。この量比を見ると、ジブ

Fig. 6 Methylenation by Lombardo.

きるので、残りの金属重鉛 ($440 - 144 \times 2 = 152$ mmol) は、四塩化チタン (103 mmol) に対し 1.5 倍モル量あり、実際は何価かはわからないが、1 価まで還元される可能性があるということを仮定しているのだろう。3 日間の攪拌は、これらの還元反応が完全に終了することを意味している。

ジヨードメタンと重鉛との反応で二重鉛種が生成する速度という点に関しては、高井-内本が検討を加え、ごく少量の鉛がこの二重鉛種に非常に有効な触媒であることを 1994 年に示した¹³⁾。この 1994 年の報告は、二重鉛種の調製に大きな意味を持つ。図 4 の Nysted によりすでに示された鉛の触媒効果は、とても大きく、高井らの報告によると、日本のメーカーで市販されている重鉛は乾式処理による蒸留重鉛で、0.04–0.07 mol% の鉛を購入時にすでに含むものであり、海外メーカーのものは湿式処理による電気重鉛で鉛を含まないので、この重鉛の購入先を選ぶ時点で二重鉛種の生成しやすさに差が生じているという非常に興味深い事実を指摘している。言い換えると、日本国内メーカーより重鉛粉末を購入し、ジヨードメタンを THF 中で作用させると Simmons-Smith 反応剤 ($\text{I-CH}_2\text{-ZnI}$) でとまらず短時間で二重鉛種まで還元されてしまうが、海外メーカーの重鉛を用いると、この還元には長い時間がかかるということである。また、海外メーカーの重鉛にほんのわずかな鉛 (塩化鉛でも金属鉛でもどちらでもよい) を加え、THF 中でジヨードメタンに作用させれば、同様に短い時間で二重鉛種が得られるということも明らかにした。しかし、繰り返しになるが、この二重鉛種生成だけで先ほどの $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ 法の反応手順に関する再現性の問題が完全に解決されたわけではない。というのは、重鉛は四塩化チタンを還元し、さらにやっかいなことに、二重鉛種も四塩化チタンを還元する能力を持っている。となれば、二重鉛種を素早く合成し、過剰量の二重鉛種を四塩化チタンに作用させるか、もしくは四塩化チタンを重鉛金属で還元し、その後二重鉛種をおもむろに調製するか、どちらかの方法を取らざるを得ない。1978 年の野崎-大瀧-高井の方法は、鉛の存在もあって前者であり、1982 年の Lombardo

法は後者を取ったものといえる。うまくタイミングが合わない、生じた二亜鉛種が片端から四塩化チタンの還元消費されてしまうことになる。四塩化チタンの亜鉛による還元が容易であることを考えれば、再現性の点では後者の方が安全ということもできるだろう。

野崎-大島-高井の $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ 法は、これ以後、高井本人により、新たな展開をしている。この稿では割愛するが、メチレン化だけでなくアルキリデン化も行えるようになった¹⁴⁾。なによりすばらしい展開は、このポリハロゲン化物を還元するのに二塩化クロムを用いる研究に及んだことである。特にヨードホルムと二塩化クロムから得られる反応剤は、アルデヒドを立体選択的にヨードメチレン化する最もよい反応の1つである高井反応として広く用いられている¹⁵⁾。

3. gem-二亜鉛種反応剤としての展開

この $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ 系に関しては、京都大学工学部工業化学科有機反応化学講座に20年以上続くテーマとして受け継がれていった。高井先生が岡山大学に移られた後、内本喜一郎先生が私達に提案したのは、二亜鉛種溶液の濃度を決定し、反応剤溶液として使用できるようにしよう、ということであった。1994年の高井-内本の方法をさらに検討し、市販の乾式処理で精製した亜鉛粉末(購入時にすでに少量の鉛を含む)をジヨードメタンに対し2.5倍モル等量THF中で作用させるのだが、最初に少量のジヨードメタンと亜鉛(鉛を含む)をTHF中で超音波照射の下で作用させ、反応が開始した後、残りのジヨードメタンを0℃でゆっくり滴下するという方法で行った。過剰の亜鉛粉末は静置沈降させ、上澄みを用いる。この操作での溶液としての生成を確認するため、上記の操作をTHF- d_8 中で行い、過剰の金属亜鉛を沈降させた後、溶液の ^1H NMRを測定した。図7に示したのは温度を変えて測定した結果で、最下段は MeZnI のスペクトルである。高磁場の-2から-1 ppmの間に2つの亜鉛に挟まれたメチレンの水素が観測されており、このシグナルから二亜鉛種の濃度を内部標準を用いて求めることができる¹⁶⁾。「亜鉛に挟まれたメチレン種」という表現をしたのは、 ^1H NMRからはそれしかわからないからである。温度可変で測定したNMRスペクトルの変化と、それに関連する二亜鉛種の詳細な構造に関する考察は後述する。先ほどのNysted反応剤とは異なり、このようにして得た二亜鉛種は溶液である。この無色透明な二亜鉛種のTHF溶液を調製し、その濃度を求めることができたようになったことで、以後メチレン化剤としてだけでなく、他の分子変換反応をこの二亜鉛種を用いて行う転機となった¹⁷⁾。

さて、我々が調製した二亜鉛種THF溶液はFriedや

Fig. 7 ^1H NMR of bis(iodozincio)methane in THF- d_8 .

宮野の例と同じように、アルデヒドや α -ヒドロキシケトンのような高い親電子性を有するケトンならば、問題なく反応する。またこれは、市販のNysted反応剤を用いても同様である(図8, 表1)^{16, 18, 19)}。しかし、一般的なケトンのメチレン化剤として用いるなら、先の $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ 系と同様に塩化チタンを加える必要がある。四塩化チタンは二亜鉛種と反応して還元されてしまうので、最初から還元された形のチタン塩化物を用いればよいはずである。しかし、低原子価すぎるとルイス酸性に欠け、付加反応を促進できない可能性がある。そ

Fig. 8 Methylenation of α -hydroxy and α -aminoketone.

Table 1 Methylenation of aldehydes with bis(iodozincio)methane I and Nysted reagent II^a.

entry	R-CHO (1.0 mmol) ^b	Dizinc	Additive	Alkene
1	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CHO	I (1.0 mmol)	none	74%
2		I (2.0 mmol)	none	96%
3		II (1.0 mmol)	none	68%
4		II (1.0 mmol)	BF ₃ ·OEt ₂ (0.1 mmol)	83%
5	PhCH ₂ CH ₂ CHO	I (1.0 mmol)	none	46%
6	(E)-PhCH=CHCHO	I (1.0 mmol)	none	47%
7	(E)-PhCH=CHCHO	II (1.0 mmol)	BF ₃ ·OEt ₂ (0.1 mmol)	69%
8	(S)-PhCH(CH ₃)CHO	I (1.0 mmol)	none	64% ^c

^a Nysted reagent was weighed according to the structure II, that is shown in the original patent.⁷

^b RCHO (1.0 mmol), dizinc (1.0 or 2.0 mmol), and additive were mixed in THF. ^c No epimerization was observed.

Table 2 Titanium salt-mediated methylenation of ketones with bis(iodozincio)methane.

entry	Ti salt ^a	dizinc	Alkene ^b	recovery
1	None	1 eq	15%	10%
2	TiCl ₄	1	26	<5
3	TiCl ₄	2	78	<5
4	3TiCl ₃ ·AlCl ₃	2	43	33
5	α-TiCl ₃	1	<5	72
6	β-TiCl ₃ ^c	1	83	<5
7	β-TiCl ₃	2	87	<5
8	TiCl ₂	2	<5	86

^a 3TiCl₃·AlCl₃ (Aldrich), α-TiCl₃ (Aldrich), and TiCl₂ (Aldrich). ^b Isolated yields. ^c β-TiCl₃ was prepared according to Girolami's report, ref 19.

ここで、表2に示すように、種々のチタン塩化物を検討した。四塩化チタンの場合は二亜鉛種を2倍モル量加えると、メチレン化がうまく進行するがβ-三塩化チタンを用いると等モル量でも反応が進行する。α-三塩化チタン、二塩化チタンに至っては、ほとんどメチレン化体が得られない。α体、β体で二亜鉛種による還元されやすさが異なるのであろう。このβ-三塩化チタンはGioramiの方法に従い²⁰⁾、四塩化チタンをジシランで還元することにより調製したものである。当初、四塩化チタンをジシランで還元する方法は、Naulaらが二塩化チタンを調製する方法として発表していたが²¹⁾、Gioramiは間違いを指摘し、この方法で得られるのはβ-三塩化チタンであるという訂正の報告を1998年に出した(図9)。Gioramiはこのβ-TiCl₃がジシランでより低原子価に還

Fig. 9 Reduction of TiCl₄ with Me₃Si-SiMe₃.

元されないことを指摘している。このNaulaの報告は、Gioramiの報告がでるまで10年余の間、二塩化チタンを調製する方法とされていたので、種々の混乱の原因となった。私達も、Naulaの論文を引用し、いくつかの論文で二塩化チタンを用いていると記しているが、β-三塩化チタンに訂正する必要がある²²⁾。さて表2の結果に従い、二亜鉛種をあらかじめ調製し、β-三塩化チタンを加えると、図10に示すようなケトンのメチレン化が可能になる。また四塩化チタンのような強いルイス酸は入っていないので、生成する末端ビニルエーテルは分解せず、図11に示すようなエステルのメチレン化が可能になる²³⁾。野崎・檜山らは、自身らが作製したポリマーのポリケトンのメチレン化において、Wittig反応剤でもCH₂X₂-Zn-TiCl₄でもTebbe反応剤でもうまくいかず、この二亜鉛種溶液とβ-三塩化チタンとを組み合わせた系でないと、うまく行えないという我々にとってありがたい結果を報告している(図12)²⁴⁾。この野崎先生は、冒頭に出てくる野崎一先生ではなく、御息女の方である。

Fig. 10 Methylenation of ketones with bis(iodozincio)methane and β-TiCl₃.

Fig. 11 Methylenation of esters with bis(iodozincio)methane and β-TiCl₃.

Fig. 12 Methylenation of polyketone with bis(iodozincio)methane and β -TiCl₃.

4. 本当に塩化チタンは必要なのか

ここまで述べてきたように、二亜鉛種は、Wittig 型反応において重要な反応活性種であり、長年 CH₂X₂-Zn-TiCl₄ 系としていたものは、二亜鉛種と低原子価塩化チタン(おそらく β -三塩化チタン)の混合系であるということがわかってきた。低原子価塩化チタンであるので、四塩化チタンに比べルイス酸性は落ちているが、やはり二亜鉛種の求核反応を促進する効果を有している。では、チタン塩を加えずに単に加熱により促進を試みたらどうなるだろうか。CH₂I₂ と Zn とケトンとを一緒にして、いきなり加熱すると、エチレンが生じるだけで、二亜鉛種すらうまくできない。まず低温で二亜鉛種を調製した後、四塩化チタンを加えずにケトンのみを加えて加熱するという意味である。図 13 に示すように二

Fig. 13 Methylenation of ketone with bis(iodozincio)methane in the presence/absence of β -TiCl₃.

亜鉛種を 2-ドデカノンに室温で作用させると 15% 程度のメチレン化が進行する。原料の回収が悪いのは、アルドール反応を中心とする副反応が進行するからである。そして、ここに β -三塩化チタンが共存すると、収率は 84% にまで上昇する。単なる加熱は、わずかしき収率を向上させず、しかも原料の回収率が増えるという結果になっている。実は、加熱すると二亜鉛種溶液は異なるものになってしまうからである。先に、紹介した Nysted 反応剤を思い出して欲しい。Nysted 反応剤は、Nysted 自身が紹介している構造式の信頼度は別にして、THF に不溶な白い固体であるということが、我々の用いる二亜鉛種溶液と決定的に異なる点である。Nysted 反応剤は原料が鉛を含む亜鉛と CH₂Br₂ であり、調製時に加熱をしている。我々の鉛入り亜鉛と CH₂I₂ から 0 °C で調製する二亜鉛種溶液を THF 還流まで加熱すると時間が経つにつれて、やはり白色の固体が沈殿し始める。

さて、図 7 のスペクトルをもう一度みて欲しい。これは、低温で鋭くなり高温で広がっている。普通 2 つの異なる物質が会合して交換反応している状態を考えてみよ

う。もし、常温で 1 本のピークを出しているとすれば、温度を下げていくにつれ、広がっていき最後に 2 本に分裂するだろう。NMR がある時間平均の測定であるためである。図 7 のケースの解釈は難しいが、もし単一物質が低温で会合せずに存在し、温度を上げていくと会合をはじめ、交換反応にさしかかるとすればどうなるだろうか。図 7 のようにならないだろうか。つまり二亜鉛種の Schlenk 平衡の問題である。二亜鉛種の場合の Schlenk 平衡はややこしい。図 14 の式 1 に示すように、bis-

Fig. 14 Schlenk-equilibrium of CH₂(ZnI)₂.

(iodozincio)methane が平衡で自己トランスメタル化体を生じる場合、分子式の両側にヨード亜鉛基が残る、Schlenk 平衡が完結せず、どんどん連続していく可能性がある。括弧内に示すように環状化合物になるかもしれない。つまり温度や濃度、あるいは外部から配位子を加えるといったことで、Schlenk 平衡がどこまでも進行する可能性がある。この溶液としての二亜鉛種の構造は、我々の大きな課題となった。当時、私自身この問題に取り憑かれてしまい、本誌にも「鍋の中身の話」という文章を掲載していただいた²⁵⁾。

さて、THF 溶液を単純に減圧濃縮していくとやがて白色固体になり、この白色固体はヨウ素で処理すると CH₂I₂ を発生するので炭素に 2 個の亜鉛原子が置換していることは確認できる。しかし、この固体は THF 等の溶媒に一切溶解せず、DMSO のみに溶解するものであり、最初に合成した二亜鉛種の THF 溶液とは異なるものである²⁶⁾。先にも述べたように、単純に二亜鉛種の THF 溶液を加熱還流しておくと、やはり同様の白色固体が沈殿する。この白色固体の正体は、図 14 に示した Schlenk 平衡がどんどん右へ進行し、多量体になったものと考えることができる。つまりこれは、先に述べた Nysted 反応剤と同種のものであり、Nysted 反応剤は CH₂Br₂ から調製するものではあるが、亜鉛-鉛の系を用い THF 還流下で合成する。従って Schlenk の平衡が大きすぎてしまうのであろう。とても Nysted 反応剤として書かれているようなきれいな構造ではないと思う。我々の用いている二亜鉛種溶液での構造は、どうなっているのだろうか。この問題は、二亜鉛種を扱う者の間では関心事であり、Marburg 大(独)の R.W. Hoffmann

教授, P. Knochel 教授(現 München 大)あるいは東大の中村栄一教授も同様の興味を持っておられた。中村らは, 計算化学でこの Schlenk 平衡を取り扱っており, 金属交換は生成するヨウ化亜鉛と THF の配位安定化に大きく依存するという結果を示している²⁷⁾。我々は, 溶液として調製した二亜鉛種溶液の構造を直接測定する試みを行った²⁸⁾。

濃度や配位子の存在により Schlenk 平衡は大きく移動するので, この二亜鉛種のように複雑な Schlenk 平衡を持つ反応剤の単離は, 溶液中の「真の構造」とかけ離れてしまう恐れがある。また, 溶液内の分子構造は絶えず変化しているので, 我々が X 線で単結晶構造解析をするような ORTEP 図のようなものは, あまり意味がない。むしろ, 先ほどの Schlenk 平衡の位置がどのあたりにあるのか, ということや溶液内の金属反応剤は単一種 (homogeneity) なのかということの方が重要で, それさえわかれば, 溶液内の反応剤の分子式と併せて考えると, 情報としてはかなり有効なものとなる。配位子や基質を加えると平衡の移動等によりまた異なる構造をとることになるので, 「今基質を加えて反応を行っている反応剤は?」ということは結局わからないだろうが, 「これから使う反応剤の溶液内での構造は?」くらいは明らかにすることができるだろう。

この二亜鉛種の Schlenk 平衡の位置は, 先ほどの NMR より単量体からそれほど大きくずれていないことと homogeneity も悪くはないことを予想はしていたが, 決定するのに数年ついやした。二亜鉛種に関して EXAFS, X 線小角散乱, 中性子小角散乱, X 線異常散乱, これら 4 種の方法すべてを測定した。非晶質を扱う固体化学の研究者は, 溶液内の分子と共通した対象を扱っているが, 有機化合物の分子のような概念がないので, やはり我々とは距離がある。むしろ高分子化合物の分散を測定している研究者の方が互いの有する概念の距離は小さい。結局, 東海村にある東京大学物性研で測定させていただいた中性子小角散乱により, (1)我々の調製した二亜鉛種 THF 溶液は, 10Å 以下の大きさのものがほぼ均一に存在する, ということがわかり, 筑波の高エネルギー研と播磨 Spring 8 で測定した X 線異常散乱より, (2)1 つの亜鉛原子の周りには亜鉛は 1 個ぐらいしかない, ということがわかった。(1)と(2)よりわかることは, 常温の平衡状態では, Schlenk 平衡は最初の単分子 (I-Zn-CH₂-Zn-I) の状態もしくは, はやい二分子会合との平衡状態にほぼあるということが予想できる。NMR の結果もそれと一致している。加熱や濃縮等で Schlenk 平衡がずれると, 一挙に金属交換が起こり, また非可逆でもあり, ポリメリックな白色固体状の二亜鉛種が生じる。そして, この白色個体のケトンに対する反

応性は低い。

もしこの加熱や濃縮における Schlenk 平衡の大幅な移動を何か加えることにより抑制し, ケトンに対する反応性が比較的高いモノメリックな状態で止めることができるなら, 図 13 に示したようにケトンとともに加熱すると原料回収になるということにはならず, メチレン化を行うことができるはずである。これに適した添加物を探した結果, テトラヒドロチオフェン (THT) とイオン性液体がこの目的に適うことが明らかになった²⁹⁾。表 3 に示すように二亜鉛種を 2 倍モル量加えて加熱するとメチレン化率は収率 26% では得られるが, ここに THT を加えて加熱すると収率は 86% まで上昇し, わずかの量のイオン性液体とヘキサンを加えて加熱することによっても 81% まで収率は向上する。この方法を用いると, 図 15 に示すように Wittig 反応剤ではエノール化が優先するシクロペンタノンや α -テトラロンでもメチレン化を行うことができる。この手法でイオン性液体を用いず, 代わりに THT を使用しても良い結果が得られる。しかし, THT の破壊的な香りを考えるとイオン性液体の使用が優れている。

Table 3 Methylenation of 2-dodecanone with CH₂(ZnI)₂ in the presence of an additive.

run	solvent	condition	additive	yield / %
1	THF (5.0 mL) ^a	25 °C / 15 h	none	15
2	THF (5.0 mL) ^a	60 °C / 6 h	none	26
3	THF (5.0 mL) ^a	60 °C / 6 h	THT (0.5 mL) ^c	86
4	THF (5.0 mL) ^a	60 °C / 6 h	[bmim][PF ₆] (0.1 mL) ^d	56
5	THF (4.0 mL)/hexane (1.0 mL) ^b	60 °C / 6 h	[bmim][PF ₆] (0.1 mL) ^d	81

^aKetone (1.0 mmol), dizinc (0.5 M THF solution, 2.0 mmol), and THF (1.0 mL) were used. ^bKetone (1.0 mmol), dizinc (0.5 M THF solution, 2.0 mmol), and hexane (1.0 mL) were used. ^cTHT: tetrahydrothiophene. [bmim]: 1-butyl-3-methyl-imidazolium. ^dThe reaction mixture was monophasic. ^eThe reaction mixture was biphasic.

Fig. 15 Methylenation of ketones with bis (iodozincio) methane in the presence of ionic liquid.

THT やイオン性液体等の添加物は, Schlenk 平衡の移動を抑えており, 二亜鉛種を加熱しても反応性の高い, IZn-CH₂-ZnI のまま用いることができる。濃縮しても同じ効果が見られる。つまり, IZn-CH₂-ZnI の THF 溶液として得られたものに, THT を加えてから減

Fig. 16 Overview of bis(iodozincio) methane.

圧濃縮するとやはり白色固体が得られるが、これは THF に可溶であり、もう一度 THF に溶かした二重鉛種溶液の溶液としての構造と、濃縮前の二重鉛種溶液の構造との間に大きな変化がないことは EXAFS で確認もしている²⁶⁾。同様の効果がイオン性液体にもある。この効果の原因は、定かではないが、Schlenk の平衡が移動するにつれ生じるヨウ化亜鉛 (ZnI_2) とこれら THT 等との配位がそれほど安定化に寄与せず、Schlenk の平衡の可逆性が保たれるからではないか、と考えている。図 16 にここまでの二重鉛種の構造情報を一覧にする。n は大という表現はさすがにまずいと思うが、この値は決定できていない。

これらの二重鉛種によるメチレン化の徹底的な検討は、図 17 に示す官能基選択的メチレン化として利用できた。式 1 のアルデヒド、ケトンの共存する系でアルデヒドのメチレン化のみを行う場合は、二重鉛種溶液を用いればよい。式 2 の α -アルコキシケトンの場合も同様である。 β -三塩化チタンを加え、反応剤の反応性を十分に上げてしまえば、 α -アルコキシ基は、反応の加速効果よりも立体障害の方が影響が大きく、選択性は逆転する(式 3)。エステルとケトンが共存する場合は、イオン性液体を加えて加熱するとケトンだけ反応する。二重鉛種によるメチレン化の情報をまとめると図 18 のようになる。

おわりに

メチレン化反応剤 $\text{CH}_2\text{X}_2\text{-Zn-TiCl}_4$ は、整理してみると意外と単純な反応系であり、 $\text{IZn-CH}_2\text{-ZnI}$ と β -三塩化チタンの混合系であったということになる。薬をつくる魔女の鍋の中身はおどろおどろしくても、本当に効く時は、1, 2 種類のきれいなものがきっちりできていものなのだろう。反応がうまくいく時というのはそんなものなのだろう。数年間、この反応系に関わって、わかったことはそれだけなのだという結果にすぎないのかもしれない。ただ、副産物は、非常に多かった。二重鉛種 $\text{IZn-CH}_2\text{-ZnI}$ は、メチレンの両側にルイス酸を有するというように理解すべきであり、ジケトンやエポキシケトンに対し特異的に反応を行うことが最近わかってきた³⁰⁾。これらの反応はポリメリックになって、ルイス酸部位がうまく利用できない Nysted 反応剤の場合に

Fig. 17 Chemoselective methylenation of ketones using $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$.

Fig. 18 Overview of methylenation using $\text{CH}_2(\text{ZnI})_2$.

は全く進行しない。中性子や放射光等おおげさな手法も用いたが、有機金属反応剤の溶液構造を調べることのむなしさも面白さも経験できた^{22, 28)}。また、中性子小角散乱を行う時の必需品である重水素化炭化水素溶媒の合成法も開発することができた³¹⁾。それらは満足すべきことなのだと思う。

謝 辞 テーマのきっかけ、転換期を指導くださった内本喜一郎先生(京都大学名誉教授)には心から感謝したい。また、同研究室の先輩の反応をさわるというのは勇気のいることである。そんなことを黙許してくださった高井和彦先生(岡山大学教授)、大畠幸一郎先生(京都大学教授)に心から感謝したい。時々メチレン化、二重鉛種のことを思い出されては、お声をかけてくださる野崎一先生(京都大学名誉教授)、毎日のように励ましてくださる檜山爲次郎先生(京都大学教授)にもお礼申し上げたい。こう書いてみると、私の周囲の上下関係は私の4回生当時から25年間全く変化していないという幸せな状況にあることに気付く。これに加えて、学生時代に1年間を過ごさせていただいたLausanne大のSchlosser先生と文部省在外研究員で1カ月だけ過ごさせていただいたMarburg大のR.W. Hoffmann先生、この御両者ともWittig研出身という点に驚かされている。心より感謝したい。

また、この研究に関係した人は数多いのだが、メチレン化ということに限れば、小畑政示氏(関西ペイント)、杉原正和氏(三菱化学)、水野剛志氏(帝人)、鶴飼勝巳氏(協和油化)、有岡大輔氏(富士フイルム)、芳野英明氏(新日鉄化学)、構造研究に関しては、山本裕平氏(萬有製薬)、橋本祐子氏(シャープ)を始めとする優秀な方々の学生時代の御貢献に感謝する。

(2006年11月11日受理)

文 献

- (a) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs. Ann. Chem.*, **80**, 44 (1953); (b) M. Schlosser, *Top. Stereochem.*, **5**, 1 (1970); (c) B. Schaub, T. Jenny, M. Schlosser, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4097 (1984); (c) A. Maercker, *Org. React.*, **14**, 270 (1965); (d) B. E. Maryanoff, A. B. Reits, *Chem. Rev.*, **89**, 863 (1989)
- K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2417
- References cited in *Modern Carbonyl Olefination*, ed. T. Takeda, Wiley-VCH, Weinheim (2004)
- (a) P. Turnbull, K. Syoro, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4764 (1966); (b) H. Hashimoto, M. Hida, S. Miyano, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **69**, 174 (1966); H. Hashimoto, M. Hida, S. Miyano, *J. Organomet. Chem.*, **10**, 518 (1967)
- (a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5323 (1958); (b) A. B. Charette, J. F. Marcoux, *Synlett*, **1995**, 1197
- (a) X. Chen, E. R. Hortelano, E. L. Eliel, S. V. Frye, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1778 (1992); (b) K. Utimoto, A. Nakamura, S. Matsubara, *ibid.*, **112**, 8189 (1990)
- The Nysted reagent (L. N. Nysted, US Patent 3 865 848, (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 10406q (1975)) is commercially available from Aldrich Co.
- J.-I. Hibino, T. Okazoe, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5579, 5581 (1985)
- (a) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3611 (1978); (b) L. Clawson, S. L. Buchwald, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5733 (1984); (c) N. A. Petasis, E. I. Browej, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 6392 (1990); (d) T. Take-da, R. Sasaki, T. Fujiwara, *J. Org. Chem.*, **63**, 7286 (1998)
- J. J. Eisch, A. Piotrowski, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2043 (1983)
- 三塩化チタンは結晶変態を経て α , β , δ 型等に変化する。この結晶相は三塩化チタンを用いるプロピレン重合 Natta 触媒の活性に大きく影響を与えるという研究がある。市販品の三塩化チタンはよくその組成を見なければならない。四塩化チタンをジエチルアルミニウムで還元したものや三塩化チタン水溶液が安価であるが、目的に適しているのかどうかよく考えなくてはならない。例えば前者は β -三塩化チタンを生成するがアルミニウム成分がかなり大量に残っている。またこのアルミニウム成分を四塩化チタンで処理すると、多孔質の δ 体が得られるが、この δ 体の重合触媒としての活性は非常に高い。以下の論文を参照。上野廣, 小原忠直, 今西邦彦, 植木聡, 日本化学会誌, **1999**, 275
- L. Lombardo, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4293 (1982); L. Lombardo, *Org. Synth.*, **65**, 81 (1987)
- (a) K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **59**, 2668 (1994); (b) K. Takai, T. Kakiuchi, K. Utimoto, *ibid.*, **59**, 2671 (1994)
- T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **52**, 4410 (1987)
- (a) K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7408 (1986); (b) T. Okazoe, K. Takai, K. Utimoto, *ibid.*, **109**, 951 (1987)
- S. Matsubara, T. Mizuno, T. Otake, M. Kobata, K. Utimoto, K. Takai, *Synlett*, **1998**, 1369
- (a) S. Matsubara, in *The chemistry of Organozinc Compounds Part 2*; Z. Rappoport, I. Marek eds., John Wiley & Sons, Chichester, Chapter 14 (2006); (b) S. Matsubara, in *Handbook of Functionalized Organometallics Vol 2*, P. Knochel ed., Wiley-VCH, Weinheim, Chapter 8 (2005); (c) S. Matsubara, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **58**, 118 (2000); (d) S. Matsubara, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Organomet. Chem.*, **617-618**, 39 (2001); (e) S. Matsubara, K. Oshima, *Proc. Jpn. Ac.*, **79**, 71 (2003); (f) S. Matsubara, K. Oshima, in *Modern Carbonyl Olefination*, T. Takeda ed., Wiley-VCH, Weinheim, Chapter 5 (2004)
- (a) S. Matsubara, M. Sugihara, K. Utimoto, *Synlett*, **1998**, 313; (b) W. Tochtermann, S. Bruhn, M. Meints, C. Wolff, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron*, **51**, 1623 (1995); (c) R. Gleiter, T. Herb, J. Hofmann, *Synlett*, **1996**, 987
- K. Ukai, D. Arioka, H. Yoshino, H. Fushimi, K. Oshima, K. Utimoto, S. Matsubara, *Synlett*, **2001**, 513
- A. R. Hermes, G. S. Girolami, *Inorg. Synth.*, **32**, 309 (1998)
- S. P. Naula, H. K. Sharma, *Inorg. Synth.*, **24**, 181 (1985)
- Y. Hashimoto, U. Mizuno, H. Matsuoka, T. Miyahara, M. Takakura, M. Yoshimoto, K. Oshima, K. Utimoto, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1503, 4869 (2001)
- S. Matsubara, K. Ukai, T. Mizuno, K. Utimoto, *Chem. Lett.*, **1999**, 825
- K. Nozaki, N. Kosaka, V. M. Graubner, T. Hiyama, *Macromolecules*, **34**, 6167 (2001)
- S. Matsubara, K. Oshima, E. Matsubara, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **60**, 383 (2002)
- S. Matsubara, Y. Yamamoto, K. Utimoto, *Synlett*, **1998**, 1471
- A. Hirai, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 8665 (1999)
- S. Matsubara, H. Yoshino, Y. Yamamoto, K. Oshima, H. Matsuoka, K. Matsumoto, K. Ishikawa, E. Matsubara, *J. Organomet. Chem.*, **690**, 5546 (2005)

- 29) H. Yoshino, M. Kobata, Y. Yamamoto, K. Oshima, S. Matsubara, *Chem. Lett.*, 2004, 1224
 30) (a) K. Ukai, K. Oshima, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 12047 (2000); (b) K. Nomura, K. Oshima, S. Matsubara, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 44, 5860 (2005); (c) T. Hirayama, K. Oshima, S. Matsubara, *ibid.*, 44, 3293 (2005)
 31) S. Matsubara, K. Oshima, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, 63, 154 (2005)

PROFILE

松原誠二郎 京都大学大学院工学研究科・教授

〔経歴〕1981年京都大学工学部工業化学学科卒業、1984-85年スイス連邦ローザンヌ大学博士課程 (Schlosser 教授)、1986年京都大学大学院工学研究科博士課程修了 (工学博士)、1986年京都大学工学部助手、1988-89年米国スタンフォード大学博士研究員 (Trost 教授)、1995年京都大学大学院工学研究科助教授、2006年より現職。〔受賞歴〕1986年井上科学財団奨励賞、1998年有機合成化学協会奨励賞。〔専門〕有機材料化学、有機合成化学。

書 評

化学者たちの感動の瞬間 —興奮に満ちた51の発見物語—

有機合成化学協会 編

化学同人 B5判・224ページ 定価 2,800円+税

「やっぱり日本の有機合成化学はすばらしい」

有機合成化学協会出版委員会の企画第2弾である本書は、有機合成化学の第一線で活躍されている研究者にその体験談、発見物語を執筆していただいている。2部構成となっており、第1部 有機反応・合成編には34の、第2部 天然物合成編には17の体験談が収められている。紹介されている反応、合成法の多くが現在汎用されており、読者が実際に使っている反応の発見秘話がその開発者自身によって書かれているところが他書にない魅力を感じている。

大先生も若い頃こんな失敗をしていたのかと親しみが感じられる場面もあれば、大師匠からのレター、NMR

チャート、実験ノート、結晶の写真からはその当時の著者の感動がいきいきと伝わってくる。1人あたり4~6ページという限られたスペースにもかかわらず、執筆者の情熱が行間に感じられ、つい読み進んでしまう。

入門書ではないが、難しい用語には解説も付いており、この分野を勉強中の若い学生にも理解しやすい工夫されている。「成功の鍵」には若い研究者に向けての激励のメッセージも載せられている。なにより大先輩方の創造の瞬間を語るその言葉に感動するとともに勇気づけられる。大学院生をはじめ大学、企業で活躍している研究者に是非一読を薦めたい。

(大野道博)