有機マグネシウム反応剤を用いた新規合成反応の開拓

井上 淳
忍久保 洋*
大瀧幸一郎*

Development of Novel Synthetic Reactions with Organomagnesium Reagents

Atsushi Inoue, Hiroshi Shinokubo*, and Koichiro Oshima*

The reaction of β -iodo allylic acetals with EtMgBr in THF afforded tetrahydrofuran derivatives. On the other hand, the reaction in DME provided (3-tetrahydrofuryl)methylmagnesium species that could be trapped by a variety of electrophiles. Treatment of arylmagnesium species with EtMgBr and iodoalkanes in THF afforded 2-aryltetrahydrofurans. $^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ induces facile iodine-magnesium exchange at -78°C . $^i\text{Pr}^n\text{Bu}_2\text{MgLi}$ is more reactive than $^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$, and this reagent accomplishes selective bromine-magnesium exchange at -78°C . This procedure was utilized for the preparation of various polyfunctionalized arylmagnesium species. The exchange of alkenyl halides using this method proceeds with retention of configuration at the double bond. The reaction of *gem*-dibromocyclopropanes with $^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ affords butylated cyclopropylmagnesium species that can be trapped with various electrophiles. The reaction of dibromomethylsilanes with $^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ in the presence of a catalytic amount of $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$ gives α -silylpentylmagnesium compounds that react with electrophiles such as acyl chlorides or α,β -unsaturated ketones to afford α - or γ -silyl ketones respectively. Treatment of dibromodisilylmethanes with Me_3MgLi yields 1-bromo-1,1-disilylethanes that can be converted into 1,1-disilylethenes by dehydrobromination.

Key words: magnesium, Grignard reagent, radical reaction, functionalization, ate complex, halogen-magnesium exchange, functionalized organomagnesium, carbenoid, migration, α -silyl carbanion

はじめに

1900年にGrignardがエーテル溶媒中でハロゲン化アルキル(RX)と金属マグネシウムを反応させることにより、一般式RMgXで表される有機マグネシウム反応剤が生成することを報告してから100年以上が過ぎた¹⁾。後にGrignard反応剤と呼ばれるようになったこの反応剤は、有機合成に欠かせない反応剤として現在でもなお広く利用されている²⁾。しかし、他の有機金属の今日の華々しい展開にくらべると新しい展開が少ない。

Grignard反応剤の反応形式は主に、求核付加反応、求核置換反応、脱プロトン化、ハロゲン-マグネシウム交換の4種類に分類できる。一方、Grignard反応剤は一電子還元能力を持つことが知られている。ベンゾフェノンとの反応ではGrignard反応剤からの一電子移動によりケチルラジカルが中間体として生成していると考え

られている。また、ハロゲン化アルキルとの反応においても場合によってはラジカル中間体を経るといわれている。すなわち、Grignard反応剤からハロゲン化アルキルに一電子移動が起こることによってそれぞれカチオンラジカルとアニオンラジカルとなり、これらの分解により二種のアルキルラジカルが生成する(スキーム1)³⁾。これらのラジカルが結合することによりカップリング生成物を与えるが、副反応も多く実用的ではない。

筆者らは発見から一世紀を経たGrignard反応剤を改めて見直し、有機マグネシウム化学に「温故知新」をもたらすことはできないかと考えた。そのキーワードは「電子移動」と「アート錯体」である。我々はGrignard反応剤からヨウ化アルキルへの一電子移動反応を有機合成に有効に利用できないかと考えた。その結果、 β -ヨードアリルアセタール類のラジカル環化反応に応用できることが明らかとなった。またその研究の中で、アリールマグ

* 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻

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

ネシウム化合物とテトラヒドロフランの奇妙なカップリング反応を発見した。

また、我々はすでにマンガンのアート錯体について研究を進めていたので⁴⁾、マグネシウムをアート錯体化することは当然興味あるテーマであると思われた。有機マグネシウム化合物としては Grignard 反応剤 (RMgX) の他にジアルキルマグネシウム (R₂Mg) が知られており、どちらも有機合成反応に頻繁に用いられている。一方、マグネシウムアート錯体 (R₃MgLi) に関する研究は、ほとんど皆無と言ってよい。1951 年に Wittig がその生成と結晶構造を報告してから、いくつかのグループが結晶構造の研究や、溶液中での NMR 測定などを報告している⁵⁾。しかしこれを合成に用いた例は数例しかなく、その特異性が認められたのはピリジンの位置選択的アルキル化の他、塩基としての利用⁶⁾が挙げられる程度である。

筆者らは、今までほとんど合成に用いられてこなかったこのマグネシウムアート錯体に着目し、これを用いたハロゲン-マグネシウム交換反応を検討した。その結果、この反応剤は優れた反応性を有していることが明らかとなり、官能基を有する種々のアリールマグネシウム化合物を対応するヨウ化アリールおよび臭化アリールから調製することが可能となった。また、gem-ジプロモ化合物との反応では、臭素-マグネシウム交換とそれに続くアルキル基の 1,2-転位によって、アルキル基が導入されたマグネシウム化合物を得ることができた。

1. EtMgBr を用いた β-ヨードアリールアセタール類のラジカル環化反応⁷⁾

ヨードアセタール 1 に対し、THF 中室温で EtMgBr を作用させたところ、2 時間以内に原料は消失し、環化体 2 がジアステレオマーの混合物として収率よく得られた (スキーム 2)。また、反応初期においてヨウ素化体 3 の生成が TLC、および反応を途中で停止させることにより観測された。

種々の基質に対して同様の条件で反応を行った結果を表 1 に示した。ヨウ化物としては一級、二級、および三級いずれのものを用いても反応は速やかに進行した。基質中の酸素原子は必ずしも必要ではなく、β-ヨードアルキルアリールエーテル、6-ヨード-1-アルケンでも同様に進行した。また、受け手のオレフィンにはメタリルアセタールでも適用が可能である。立体選択性はスズヒドリ

ドを用いた場合とほぼ同様であった。2 位 (アノマー位) と 3 位 (ヨウ素が結合していた炭素) の立体配置は決まらないが、基質が環状アセタールの場合はシス縮合環を与える。基質のアリル位にアルキル基を持つ場合、4 位のメチル基と 5 位のアルキル基はトランス配置となる。

ラジカルを受け手として末端に置換基を持つオレフィンを用いた (表 2)。これらの場合でも環化反応は進行し、生成物としてアルキル置換体とアルケニル置換体の

Table 1 Radical cyclization of β-iodo allyl acetals.

Entry	Substrate	Product	Yield (%)	d. r.
1			85	50/50
2			85	44/56
3			90	35/65
4			81	d/t = 70/30
5			83	d/t = 73/27
6			66	
7			75	
8			67	

Table 2 Radical cyclization of β-iodo allylic acetals.

Entry	Substrate	Product	Yield (%)	d. r.
1			54	50/50
			12	50/50
2			52	— ^a
			41	— ^a
3			48	67/33
			36	65/35

^a Not determined.

混合物を与えた。

すでに述べたように反応の初期段階にヨウ素化体の生成が確認できることから、この反応は原子移動型ラジカル環化⁸⁾の後、ヨウ素が還元されているものと考えられる。原子移動型反応の関与を確かめるために、触媒量の EtMgBr を用いて反応を行った。最後の還元段階が原子移動型環化の段階と比べ遅いと思われる三級のヨウ化物を用いると、触媒量の EtMgBr で環化反応が進行し、ヨウ素化体を主生成物として与えた(スキーム 3)。また、トリエチルボランを開始剤とするラジカル環化反応でヨウ素化体を別途調製し⁹⁾、このものに THF 中 EtMgBr を作用させたところ、ヨウ素の還元が進行した(スキーム 4)。

Scheme 3

Scheme 4

これらの知見より、この環化反応は次のような機構で進行していると考えている(スキーム 5)。まず EtMgBr から基質 4 に一電子移動が起こり、アニオンラジカルとなる。ここからヨウ化物イオンが脱離することによってラジカル 5 になる。つづいて速やかに 5-exo 環化を起こしラジカル 6 となる。ラジカル 6 は基質からヨウ素を引き抜くことによりヨウ素化体 7 になるとともにラジカル 5 を与え、ラジカル連鎖反応が進行する。反応条件下、ヨウ素化体 7 は EtMgBr からの一電子移動とヨウ化物イオンの脱離によってラジカル 6 に戻る。この 6→7→6 の過程においてラジカル 6 が溶媒である THF から水素を引き抜くことにより生成物 8 となる。

Scheme 5

ラジカルの受け手として末端オレフィン以外を用いた場合に、アルキル置換体とアルケニル置換体を与える理由は以下のように説明できる。内部二置換オレフィンの場合は、環化後に生成するラジカル 9 が水素を引き抜けばアルキル置換体 10 になり、ヨウ素を引き抜けば脱ヨウ化水素を経てアルケニル置換体 11 となる(スキーム 6)。内部三置換オレフィンであるプレニルアセタールでは、環化後に生成する三級ラジカル 12 が安定なためヨウ素を引き抜かず、ラジカル同士で不均化を起こし、アルキル置換体 13 とアルケニル置換体 14 を 1 対 1 で与える(スキーム 7)。溶媒である THF から水素を引き抜いて水素化体 13 となるものもあると考えられる。

Scheme 6

Scheme 7

ハロアセタール類のラジカル環化反応は、生成物である環状アセタールを酸化することにより対応する γ -ラクトンに変換できるため有用な反応であり¹⁰⁾、トリブチルスズヒドريدを用いるものは Ueno-Stork 反応¹¹⁾ と呼ばれる(スキーム 8)。しかし、有機スズ化合物はその毒性が問題であるだけでなく、生成物との分離も容易ではない。また、ヨウ化サマリウムを用いる反応も報告されているが¹²⁾、ヨウ化サマリウムは酸素に対して不安定であり取り扱いに注意を要する。これに対し、Grignard 反応剤は安価で安定、かつ取り扱いも簡便であり、反応の後処理も容易である。

スキーム 5 の反応では環化により生成したラジカルが

Scheme 8

THF から水素を引き抜いて反応が終結している。それではラジカルに対する水素供与能の低い溶媒を用いるとどうなるであろうか。そこで、溶媒として DME (1,2-ジメトキシエタン)を用いて同様の反応を検討した。すると、環化後に生成するラジカルがさらに一電子還元を受けたマグネシウム化合物 15 が生成した。ここに種々の求電子剤を加えることにより、このマグネシウム化合物 15 を捕捉することができた(表 3)。DME は THF にくらべ水素供与能が低いため、水素を引き抜く前にさらなる一電子移動が起こりマグネシウム化合物 15 へと変換されるものと考えている。また、THF 中で反応を行った場合よりも環化反応の速度が若干早いことから、一電子移動も THF 中より DME 中の方が起こりやすいと考えられる。

Table 3 Radical cyclization and subsequent functionalization.

Entry	Electrophile	Product	Yield (%)	d. r.
1	D ₂ O		78	50/50
2	I ₂		64	51/49
3	PhSSPh		63	42/58
4	CH ₂ =CHCH ₂ Br cat. CuCN·2LiCl		73	47/53
5	CH ₃ COCI CuCN·2LiCl		57	50/50
6	PhCOCl CuCN·2LiCl		53	58/42

この反応は EtMgBr という単純なマグネシウム化合物から複雑なマグネシウム種を合成できる点が特徴である。また、生成するマグネシウム種は反応性が高く、様々な求電子剤との反応に利用できる。このように、DME 中での反応は有機マグネシウム反応剤のラジカル性とアニオン性を巧みに利用したものであると考えている。

2. EtMgBr-RI 系を用いたアリールマグネシウム化合物と THF のカップリング反応¹³⁾

次に EtMgBr を用いるラジカル環化の適用範囲を調べるため、オルト位にアリルエーテル部位をもつヨウ化アリール 16 の反応を試みた。その結果、期待した環化体は全く得られず、還元体 17 の他に溶媒の THF が導

入された化合物 18 が若干量得られた(スキーム 9)。種々検討を行った結果、カップリング体 18 の生成はヨウ素-マグネシウム交換によって生成したアリールマグネシウム化合物を経由しており、またその時に副生するヨウ化アルキルと過剰の Grignard 反応剤が必須であることが明らかとなった。そこで、アリールマグネシウム化合物と EtMgBr、およびヨウ化アルキルを用いてこのカップリング反応を検討した。

まず用いるヨウ化アルキルについて検討を行った。アリールマグネシウム化合物 19 の THF 溶液に 2 当量の EtMgBr と 4 当量の種々のヨウ化アルキルを加え室温で 5 時間攪拌したところ、対応する 2-アリールテトラヒドロフラン 20 が得られた(スキーム 10)。立体障害が大きく、EtMgBr とのイオン反応によって消費されにくいと考えられるヨウ化イソブチルやヨウ化ネオペンチルを用いると良好な結果が得られた。

次に、用いるアリールマグネシウム化合物の一般性を検討した(表 4)。メトキシ基やジメチルアミノ基を有する電子豊富なアリールマグネシウム化合物を用いた場合は中程度の収率で目的生成物を与えた。しかし、トリル、フェニル、あるいは脂肪族アルキル Grignard 反応剤である臭化オクチルマグネシウムを用いた場合にはカップリング体は低収率でしか得られなかった。

ハロゲン-マグネシウム交換反応を用いれば、ハロゲン化物から一段階で THF 誘導体へと変換できる(スキーム 11)。また、チオフェンを出発原料とし、リチオ化を経由することによってワンポットでチエニルテトラヒドロフランを得ることができる(スキーム 12)。

このカップリング反応の機構については現在のところ詳細は明らかになっていないが、次のように考えている(スキーム 13)。EtMgBr からヨウ化アルキルに一電子移動が起こりアニオンラジカルとカチオンラジカルが生成する。カチオンラジカルからエチルラジカルが生じ、近傍にあるマグネシウムカチオンに配位している THF

Table 4 Synthesis of 2-aryltetrahydrofurans from arylmagnesium compounds.

		$\text{RMgBr} \xrightarrow[\text{THF, r. t., 5 h}]{\text{EtMgBr, RI}} \text{R}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$	
Entry	Substrate	Reagent	Yield (%)
1		EtMgBr (2.0 eq.) ^t BuCH ₂ I (4.0 eq.)	76
2		EtMgBr (3.0 eq.) ^t BuCH ₂ I (6.0 eq.)	66
3		EtMgBr (2.0 eq.) ^t BuI (4.0 eq.)	78
4		EtMgBr (2.0 eq.) ^t BuI (4.0 eq.)	49
5		EtMgBr (3.0 eq.) ^t BuCH ₂ I (6.0 eq.)	37
6		EtMgBr (3.0 eq.) ^t BuCH ₂ I (6.0 eq.)	23
7		EtMgBr (3.0 eq.) ^t BuCH ₂ I (6.0 eq.)	12
8	ⁿ C ₈ H ₁₇ MgBr	EtMgBr (2.0 eq.) ^t BuI (4.0 eq.)	27

Scheme 11

Scheme 12

から水素を引き抜きテトラヒドロフリルラジカルを生成させる。このラジカルがヨウ化アルキルからヨウ素を引き抜いて2-ヨードテトラヒドロフランとなり、系中に共存するアリールマグネシウム化合物との反応によって、目的とするカップリング体を与えるというものである。この反応でも Grignard 反応剤のラジカル的な側面とアニオンの側面が現れているといえる。

Scheme 13

3. トリアルキルマグネシウムアート錯体を用いたハロゲン-マグネシウム交換反応¹⁴⁾

ハロゲン-マグネシウム交換反応は有機マグネシウム

化合物を合成する有用な方法の1つである。しかし基質に制限が多く、マグネシウムカルベノイドのようにハロゲンなどで安定化されたアニオン種を生成する場合に限られていた。近年、Knochelらは臭化イソプロピルマグネシウムを用いたハロゲン-マグネシウム交換反応が低温で進行し、この反応によって官能基を有する有機マグネシウム化合物を調製できることを報告している¹⁵⁾。しかし、この場合でも基質に制限は残り、特に臭化物を用いる場合には電子求引性基を複数個持つものや、適当な位置に配位性官能基を有するものに限られている。基質としてより安価で入手容易な臭化物を用い、官能基を有するアリールマグネシウム化合物を合成するためには、Grignard 反応剤より高い反応性をもち、かつアルキルリチウムより穏和な反応剤を用いる必要がある。そこで筆者らはマグネシウムアート錯体を用いれば広範なハロゲン化物についてハロゲン-マグネシウム交換反応が進行するのではないかと考えた。銅¹⁶⁾や亜鉛¹⁷⁾、マンガ⁴⁾のアート錯体が金属-ハロゲン交換に有用であることはすでに報告されており、マグネシウムアート錯体もこれらと同様に高い活性を持つことを期待した。

トリブチルマグネシウムアート錯体は、THF 中 Grignard 反応剤とアルキルリチウムを1対2の比で混合することで容易に得られる(スキーム14)。ⁿBuMgBr と ⁿBuLi からは ⁿBu₃MgLi が、ⁿBuMgBr の代わりに ⁱPrMgBr を用いると反応剤 ⁱPrⁿBu₂MgLi が、また ⁿBuLi の代わりに MeLi を用いると反応剤 ⁿBuMe₂MgLi がそれぞれ得られる。これらの反応剤を用い、種々のハロゲン化物についてハロゲン-マグネシウム交換反応を検討した。

Scheme 14

3.1 ヨウ化アリールのヨウ素-マグネシウム交換反応

種々のヨウ化アリールに対し THF 中 ⁿBu₃MgLi を作用させ30分攪拌したところ、ヨウ素-マグネシウム交換が効率よく進行し、生成したマグネシウム種は種々の求電子剤で捕捉することができた(表5)。この反応は-78 °Cでも0 °Cでも行うことができるが、電子豊富なヨウ化アリールの場合は、先に述べた THF とのカップリング反応が副反応として起こるため低温で行う方が好ましい。反応剤として ⁱPrMgBr を用いるとこのような低温では反応は完結せず、このアート錯体反応剤がハロゲン-マグネシウム交換に対して高い活性を示していることは明らかである。また、用いる反応剤の量は0.5当量

まで減じることが可能である。このことは反応剤に含まれる3個のブチル基のうち少なくとも2個は反応に利用されることを示唆している。

Table 5 Iodine-magnesium exchange of aryl iodides.

$\text{Ar-I} \xrightarrow[\text{THF, 0.5 h}]{n\text{-Bu}_3\text{MgLi (1.2 eq.)}} \xrightarrow{\text{E}^+} \text{Ar-E}$					
Entry	Substrate	Temp.	Electrophile	Product	Yield (%)
1		0 °C	$n\text{-HexCHO}$		80
2 ^a		-78 °C	EtCHO		75
3		-78 °C	PhCHO		93
4		0 °C	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$		87

^a $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ (0.5 eq.) was used.

この交換反応が-78 °Cでも進行することを利用し、分子内に官能基を有するアリールマグネシウム化合物の調製を試みた。4-ヨード安息香酸 *tert*-ブチルに対し、0.5 当量の $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ を-78 °C で0.5 時間反応させると対応するマグネシウム種が得られ、ここに臭化アリルと触媒量の銅塩を加えると、アリル化生成物が収率よく得られた(スキーム 15)。低温でアリル化を行う場合には銅塩の添加が必須である。また、分子内の適当な位置にエステル部位を持つ基質を用いると、交換後に分子内求核反応が起こり環化生成物を与える(スキーム 16)。

Scheme 15

Scheme 16

3.2 臭化アリールの臭素-マグネシウム交換反応

$n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ を用いた臭化アリールの臭素-マグネシウム交換は0 °C でスムーズに進行する。電子供与性基を持

つものや立体障害が大きいものでも、問題なく対応するアリールマグネシウム化合物へと変換でき、求電子剤で捕捉することができた(表 6)。

Table 6 Bromine-magnesium exchange of aryl bromides.

$\text{Ar-Br} \xrightarrow[\text{THF, 0 °C, 0.5 h}]{n\text{-Bu}_3\text{MgLi (1.2 eq.)}} \xrightarrow{\text{E}^+} \text{Ar-E}$				
Entry	Substrate	Electrophile	Product	Yield (%)
1		EtCHO		87
2 ^a		PhCHO		85
3		EtCHO		94
4		$n\text{-HexCHO}$		76
5		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$		97
6		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$		93
7		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$		100

^a $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ (0.5 eq.) was used.

しかし、 $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ による臭素-マグネシウム交換反応は-78 °C では完結しないため、このままでは官能基を有するハロゲン化アリールには適用できない。そこで、より反応性が高いと考えられるイソプロピル基を導入した反応剤 $i\text{-Pr}^n\text{Bu}_2\text{MgLi}$ を用いたところ、期待通り-78 °C で臭素-マグネシウム交換が進行した。この反応剤を用いて、エステル、アミド、ニトリルなどの官能基を有するアリールマグネシウム化合物を調製し、これを求電子剤で捕捉することができた(表 7)。

3.3 ジハロ芳香族化合物の選択的ハロゲン-マグネシウム交換反応

次に、いくつかのジハロ芳香族化合物について交換反応を検討した結果を表 8 に示す。*p*-プロモヨードベンゼンではヨウ素のみが選択的に交換し、臭素が交換したものは全く得られなかった。*m*-ジプロモベンゼンや *p*-ジプロモベンゼンでは一方の臭素のみが交換した。一方、*p*-ジヨードベンゼンの場合は1 当量の反応剤を用いても両方のヨウ素が交換し、ジマグネシウム化合物を与えた。ここで片方のヨウ素のみを交換させるために反応剤 $n\text{-BuMe}_2\text{MgLi}$ を導入した。メチル基はブチル基に

Table 7 Preparation of functionalized arylmagnesium compounds from the corresponding bromides.

Ar-Br		$\xrightarrow[\text{THF, -78 } ^\circ\text{C, 1 h}]{\text{Pr}^t\text{Bu}_2\text{MgLi (1.2 eq.)}}$		$\xrightarrow{\text{E}^+} \text{Ar-E}$	
Entry	Substrate	Electrophile	Product	Yield (%)	
1		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$		99	
2		$^n\text{HexCHO}$		61	
3		$^n\text{HexCHO}$		71	
4		EtCHO		66	
5		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$		79	
6		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$		87	

比べ圧倒的に反応性が低く、この反応剤を用いることで *p*-ジヨードベンゼンの一方のヨウ素のみを選択的に交換させることが可能となった。*m*-ジヨードベンゼンからジマグネシウム化合物を得るには反応剤が2当量必要であった。また、4,4'-ジブロモビフェニルを基質として用いると、1当量の反応剤で両方の臭素が交換した。

Table 8 Halogen-magnesium exchange of dihaloarenes.

Entry	Substrate	Conditions/Electrophile	Product	Yield (%)
1		$\text{Pr}^t\text{Bu}_2\text{MgLi (1.0)}$ -78 $^\circ\text{C}$, 0.5 h EtCHO		65
2		$\text{Pr}^t\text{Bu}_2\text{MgLi (1.0)}$ 0 $^\circ\text{C}$, 0.5 h EtCHO		78
3		$^n\text{Bu}_3\text{MgLi (1.0)}$ 0 $^\circ\text{C}$, 0.5 h EtCHO		85
4		$^n\text{Bu}_3\text{MgLi (1.0)}$ -78 $^\circ\text{C}$, 0.5 h EtCHO		80
5		$^n\text{BuMe}_2\text{MgLi (1.0)}$ -78 $^\circ\text{C}$, 0.5 h EtCHO		64
				9
6		$^n\text{Bu}_3\text{MgLi (2.0)}$ -78 $^\circ\text{C}$, 0.5 h EtCHO		48
7		$^n\text{Bu}_3\text{MgLi (1.0)}$ 0 $^\circ\text{C}$, 1 h D_2O		100

3.4 複素環ハロゲン化物のハロゲン-マグネシウム交換反応

この交換反応はハロピリジンのハロゲン-マグネシウム交換によるピリジルマグネシウム化合物の合成にも利用できる。しかし、反応剤として $^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ を用いると過剰のブチル基のためか、副反応によって収率が低下する。そこで、求核性の低いメチル基を導入した $^n\text{BuMe}_2\text{MgLi}$ を用いたところ収率が向上した。表9に示したように、2-ヨード、2-ブロモ、3-ブロモピリジンのハロゲン-マグネシウム交換が効率よく進行し、生成するピリジルマグネシウム化合物は求電子剤によって容易に捕捉することができた。

Table 9 Halogen-magnesium exchange of halopyridines.

$\xrightarrow[\text{THF, 0 } ^\circ\text{C, 0.5 h}]{n\text{BuMe}_2\text{MgLi (1.0 eq.)}}$ $\xrightarrow{\text{E}^+}$
Entry	Substrate	Electrophile	Product	Yield (%)
1		EtCHO		58
2		EtCHO		67
3		EtCHO		73 (56) ^a
4				49

^a $^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ was used.

偶然ほぼ同時期に萬有製薬(株)のグループによってマグネシウムアート錯体を用いるジハロピリジンの選択的ハロゲン-マグネシウム交換反応が報告されている¹⁸⁾。

3.5 ハロゲン化アルケニルのハロゲン-マグネシウム交換反応

マグネシウムアート錯体を用いたハロゲン-マグネシウム交換反応は、ハロゲン化アリールだけでなくハロゲン化アルケニルにも適用可能である。ヨウ化アルケニルのヨウ素-マグネシウム交換反応は0℃もしくは-78℃で速やかに進行し、二重結合の立体配置を保持したまま対応するアルケニルマグネシウム化合物を与えた。種々の求電子剤によって捕捉した結果を表10に示す。分子内にエステル官能基を有するヨウ化アルケニルを用いても、エステル部位を損なうことなく対応するアルケニルマグネシウム化合物へと変換できた(スキーム17)。

Table 10 Iodine-magnesium exchange of alkenyl halides.

Entry	Substrate	Electrophile	Product	Yield (%)
1	$R-CH=CH-I$ ($R = ^nC_{10}H_{21}$)	Me_3SiCl	$R-CH=CH-SiMe_3$	93 (95) ^a (88) ^b
2		$CH_2=CHCH_2Br$ cat. $CuCN \cdot 2LiCl$	$R-CH=CH-CH_2CH=CH_2$	70
3		nBuI cat. $CuCN \cdot 2LiCl$	$R-CH=CH-^nBu$	76 ^b
4	$R-CH=CH-I$ ($R = ^nC_{10}H_{21}$)	$PhCHO$	$R-CH(OH)-CH_2Ph$	78
5		CH_3COCH_3	$R-CH(OH)-CH_2CH_3$	66
6	$R-CH=CH-I$ ($R = ^nC_5H_{11}$)	D_2O	$R-CH=CH-D$	87
7		$EtCHO$	$R-CH(OH)-CH_2Et$	65
8	$R-CH=CH-I$ ($R = ^nC_5H_{11}$)	$PhSPh$	$R-CH(SPh)-CH_2Ph$	77
9		$PhCHO$	$R-CH(OH)-CH_2Ph$	70

^a The exchange reaction was performed at -78 °C.

^b nBu_3MgLi was used.

Scheme 17

これに対し、臭化アルケニルの臭素-マグネシウム交換は脱臭化水素と競合し満足のいく結果は得られなかった(スキーム18)。

Scheme 18

Schreiber らはビアリール骨格を含む中員環化合物合成において臭化アリール部位のメタル化にマグネシウムアート錯体 iPr^uBu_2MgLi を用い、その有用性を示している¹⁹⁾。高い官能基選択性を示し、かつ高い反応性を持ち、穏和な条件でハロゲン-マグネシウム交換反応を行える本反応剤は、複雑な構造や官能基を有する有機マグネシウム化合物の調製に適した反応剤として利用価値の高いものになると思われる。

4. gem-ジブロモ化合物とトリアルキルマグネシウムアート錯体の反応²⁰⁾

gem-ジハロ化合物と金属アート錯体の反応は、銅^{16c)}や亜鉛^{17d)} などですでに報告されており、我々の研究室においてもマンガンのアート錯体を用いた反応を報告している⁴⁾。これらの反応では、ハロゲン-金属交換によりアート錯体型カルベノイド種が生成した後、アルキル基が1,2-転位してハロゲン化物イオンが脱離することにより、アルキル基が導入された新たな有機金属化合物が得られる(スキーム19)。もし、マグネシウムアート錯体でこのような反応が起これば、生成するのは反応性の高いマグネシウム種であり、シクロプロピル銅やシクロプロピル亜鉛よりも広範囲の求電子剤との反応に使えるのではないかと期待した。前項で述べたようにマグネシウムアート錯体がハロゲン-マグネシウム交換反応に対し高い活性を示すことが明らかとなったので、ジブロモ化合物との反応で1,2-転位反応が進行するかどうか検討を行った。

Scheme 19

4.1 gem-ジブロモシクロプロパンの反応^{20c)}

gem-ジブロモシクロプロパンに対し THF 中 -78 °C で nBu_3MgLi を作用させ徐々に -30 °C まで昇温させたところ、期待通りブチル基が導入されたシクロプロピルマグネシウム化合物が生成した。ここに様々な求電子剤を加えこのマグネシウム種を捕捉した(表11)。二環式のジブロモシクロプロパンも同様に反応する生成物を与えた(表12)。この反応においては、まず立体障害の少ない側の臭素が優先的にマグネシウムと交換する。その後、立体反転を伴ってアルキル基の転位が起こり、目的とするシクロプロピルマグネシウム種が生成する(ス

キーム 20)。求電子剤との反応において収率が低い場合、立体選択性の低下あるいは逆転が見られることがある。これは生成するシクロプロピルマグネシウム種の2つのジアステレオマーの間に反応性の差があるためであると考えられる。

Table 11 Reaction of *gem*-dibromocyclopropanes with $n\text{Bu}_3\text{MgLi}$.

Entry	Substrate	Electrophile	Yield (%)	A/B
1		H_3O^+	97	57/43
2		I_2	80	62/38
3		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	65	51/49
4		MeI	74	45/55
5		PhCHO	78	44/56
6		H_3O^+	91	48/52
7		H_3O^+	86	81/19
8		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$	82	80/20
9		I_2	91	
10		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$	73	

Table 12 Reaction of bicyclic *gem*-dibromocyclopropanes with $n\text{Bu}_3\text{MgLi}$.

Entry	Substrate	Electrophile	Yield (%)	A/B
1		H_3O^+	81	63/37
2		I_2	91	61/39
3		$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ cat. $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$	89	73/27
4		PhCOCl $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$	88	88/12
5		PhCHO	42	27/73
6		H_3O^+	97	58/42
7		I_2	86	64/36
8		PhCHO	35	6/94

4.2 銅(I)塩触媒を用いたジブロモメチルシランの反応^{20a,c)}

我々の研究室では以前、ジブロモメチルシランとトリアルキルマンガンナートとの反応でアルケニルシランが合成できることを報告している²¹⁾。この反応では臭素-マ

ンガン交換とそれに続くアルキル基の転位によって生じる α -シリルアルキルマンガン種が、 β -水素脱離を経てアルケニルシランになるというものである(スキーム 21)。この反応をマグネシウムのアート錯体で行うと β -水素脱離は起こらず、途中生成する α -シリルアルキルマグネシウム化合物を求電子剤により捕捉することができるのではないかと考えた。 α -シリルアルキル金属化合物は有用な合成中間体としてオレフィン合成などに用いられるが、その合成法は限られており出発原料の合成にも困難が伴う。入手容易なジブロモメチルシランから α -シリルアルキルマグネシウム化合物を調製できれば合成上有用な反応になると考えた。

(ジブロモメチル)メチルジフェニルシランに THF 中 -78°C で $n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ を作用させたところ、臭素-マグネシウム交換が速やかに進行した。反応溶液を室温まで徐々に昇温させたところ、一部アルキル基が転位した生成物を与えたが転位は完全には進行しなかった。そこで、触媒量のシアン化銅を加えてから昇温させたところ転位が促進され、収率よく目的生成物を与えた(スキーム 22)。マグネシウムカルベノイド種とブチル基が銅にトランス金属化し、銅の上で1,2-転位が進行しているものと思われる。

この反応で生成する α -シリルアルキルマグネシウム化合物は、臭化アリルを加えることによって捕捉することができた(スキーム 23)。反応系中に存在する銅塩が求電子剤との反応においても効果的に働いているものと

考えられる。また、臭化プロパルギルを用いるとアレニル化体のみが得られた。

α -シリルケトン是有用な合成中間体である。そこで今回新しく開発したこの方法を用いて α -シリルケトンの合成を試みた。同様に α -シリルアルキルマグネシウム化合物を調製し、ここに酸塩化物を加えたところ、対応する α -シリルケトンが得られた(表 13)。添加剤として DMI(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン)を加えると収率の向上が見られた。

Table 13 Synthesis of α -silyl ketones from dibromomethylsilanes and acyl chlorides.

Entry	Si	R ¹	R ²	Yield (%)
1	^t BuMe ₂ Si	ⁿ Bu	CH ₃	60
2			ⁱ Pr	56
3			Ph	66
4			(E)-CH ₃ CH=CH-	53
5			(E)-PhCH=CH-	51
6	Ph ₂ MeSi	ⁿ Bu	CH ₃	63
7 ^a			ⁱ Pr	74
8 ^a			ⁱ Pr	63
9 ^a			ⁱ Pr	69
10 ^a			Ph	77
11 ^a		ⁿ Hex	ⁿ Pr	85
12			Ph	70

^a DMI (2.0 eq.) was added.

有機マグネシウム化合物は銅塩の存在下、 α,β -不飽和ケトンに対し 1,4-付加することが知られており、またここにクロロトリメチルシランを共存させると反応が促進されることが報告されている。そこで、本反応で生成する α -シリルアルキルマグネシウム化合物と α,β -不飽和ケトンの反応を検討した。 α -シリルアルキルマグネシウム化合物の溶液に α,β -不飽和ケトンとクロロトリメチルシランを加えたところ、対応する 1,4-付加生成物である γ -シリルケトンが得られた(スキーム 24)。

Scheme 24

次に、*n*-ブチル基の代わりに *sec*-ブチル基を導入することを試みた。その結果、*sec*-ブチル基の転位には銅

塩の添加は必要なく、室温まで昇温することで対応する α -シリルアルキルマグネシウム化合物を得ることができた。ここに銅塩と求電子剤である臭化アリルや酸塩化物を加えると対応する生成物が収率よく得られた(スキーム 25)。

Scheme 25

4.3 トリメチルマグネシウムアート錯体とジブロモメチルシランの反応^{20b,c)}

ジブロモメチルシランと Me_3MgLi の反応では $^n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ を用いた場合と全く異なる結果を与えた。2個の臭素のうち、一方がメチル基に置換された生成物が得られた。そこで、この反応の一般性を検討した結果、ジブロモメチルシランだけでなく、 α,α -ジブロモエチルシラン、ジブロモジシルメタン、ジブロモゲルミルシルメタンでも同様のモノメチル化体を収率よく与えた(表 14)。

Table 14 Monomethylation of dibromo compounds with Me_3MgLi .

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph ₂ MeSi	H	98
2	Ph ₂ MeSi	Me	89
3	Ph ₂ MeSi	Me ₃ Si	93
4	Et ₃ Si	Et ₃ Si	90
5	^t BuMe ₂ Si	Me ₃ Si	82
6	Me ₃ Si	Me ₃ Si	89
7	PhMe ₂ Si	PhMe ₂ Si	80
8	Ph ₂ MeSi	Ph ₂ MeSi	90
9	Ph ₂ MeSi	Et ₃ Ge	93

このメチル化反応の機構については確かなことはわかっていない。一方の臭素がマグネシウムに交換した後副生した臭化メチルと反応したのではないかと考えられるが、このカルベノイド種は反応性がそれほど高くなく、ハロゲン化メチルとの反応は同条件下ではスムーズに進行しない。そこで次のような機構を考えている(スキーム 26)。まず臭素-マグネシウム交換によりアート錯体型マグネシウム種が生成し、メチル基が 1,2-転位する。次にこのものが Me_3MgLi からのメチル基の移動によりアート錯体化される。このアート錯体は Me_3MgLi よりも臭素-マグネシウム交換の活性が高く、基質との反応により生成物であるモノメチル化体を生成

Scheme 26

させるとともにアート錯体型カルベノイド種を与える、というものである。

この反応により得られたモノメチル化体は、脱臭化水素により 1,1-ジシリルエテンに変換することができる。1-ブromo-1,1-ジシリルエタンの DMF 溶液に 2 当量の DBU を加え 90 °C で 8 時間加熱攪拌すると、目的とする 1,1-ジシリルエテンを収率よく得ることができた(表 15)。これら 1,1-ジシリルエテン類は α,α -ジシリルアルキル金属種の有用な前駆体となる²²⁾。

Table 15 Synthesis of 1,1-disilyl ethenes by dehydrobromination.

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph ₂ MeSi	Me ₃ Si	98
2	Et ₃ Si	Et ₃ Si	98
3	^t BuMe ₂ Si	Me ₃ Si	85
4	Me ₃ Si	Me ₃ Si	83
5	PhMe ₂ Si	PhMe ₂ Si	97
6	Ph ₂ MeSi	Ph ₂ MeSi	89
7	Ph ₂ MeSi	Et ₃ Ge	85

おわりに

Grignard 反応剤という最も基本的な有機金属化合物を用い、今まであまり有機合成に利用されていなかった一電子移動反応を活用したラジカル反応について研究を行い、環化反応やカップリング反応を開発することができた。また、マグネシウムアート錯体を用いたハロゲン-マグネシウム交換を基盤としていくつかの有用な反応を開発することができた。少しは有機マグネシウム化学における「温故知新」となったのではないかと考えている。有機マグネシウム化合物は非常に古い反応剤ではあるがまだまだ新しい可能性が残されていると思われ、今後のさらなる有機マグネシウム化学の展開に期待したい。

最後に、本研究の成果は北川和哉氏ならびに近藤淳一氏の協力によって得られたものであり、ここに記して厚くお礼申し上げます。また、本研究は文部科学省科学研究費補助金の援助によって行われたものであり、ここに深謝いたします。

(2002 年 12 月 20 日受理)

文 献

- 1) V. Grignard, C. R. Hebd, *Seances Acad. Sci.*, **130**, 1322 (1900)
- 2) (a) M. S. Kharasch, O. Reinmuth, "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances" Prentice Hall, New York, 1954; (b) B. J. Wakefield, "Organomagnesium Methods in Organic Synthesis" Academic Press, London, 1995; (c) "Handbook of Grignard Reagents", eds. by G. S. Silverman, P. E. Rakita, Marcel Dekker, New York, 1996; (d) "Grignard Reagents—New Developments", ed. by H. G. Richey, Jr., Wiley & Sons, New York, 2000
- 3) (a) E. Negishi, "Organometallics in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1980, p 105; (b) H. R. Ward, R. G. Lawler, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 521
- 4) (a) K. Oshima, *J. Organomet. Chem.*, **575**, 1 (1999); (b) 忍久保洋, 大鷲幸一郎, 有合化, **57**, 13 (1999)
- 5) (a) G. Wittig, F. J. Meyer, G. Lange, *Liebigs Ann. Chem.*, **571**, 167 (1951); (b) K. M. Waggoner, P. P. Power, *Organometallics*, **11**, 3209 (1992); (c) L. M. Seitz, B. F. Little, *J. Organomet. Chem.*, **18**, 227 (1969)
- 6) (a) H. G. Richey, Jr., J. Farkas, Jr., *Organometallics*, **9**, 1778 (1990); (b) 井出光昭, 中田雅也, 有合化, **58**, 857 (2000)
- 7) A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.*, **2**, 651 (2000)
- 8) M. Newcomb, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.*, **21**, 206 (1988)
- 9) H. Yorimitsu, T. Nakamura, H. Shinokubo, K. Oshima, K. Omoto, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11041 (2000)
- 10) (a) P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 419; (b) T. Morikawa, T. Nishiwaki, Y. Iitake, Y. Kobayashi, *ibid.*, **28**, 671 (1987)
- 11) (a) Y. Ueno, K. Chino, M. Watanabe, O. Moriya, M. Okawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5564 (1982); (b) Y. Ueno, O. Moriya, K. Chino, M. Watanabe, M. Okawara, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1351; (c) G. Stork, R. Mook, S. A. Biller, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3741 (1983)
- 12) S. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, *Synlett*, **1993**, 803
- 13) A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Synlett*, **1999**, 1582
- 14) (a) K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.*, **112**, 2594 (2000); *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 2481 (2000); (b) A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **66**, 4333 (2001)
- 15) (a) M. Rottländer, L. Boymond, L. Bérillon, A. Leprêtre, G. Varchi, S. Avolio, H. Laaziri, G. Quéguiner, A. Ricci, G. Cahiez, P. Knochel, *Chem. Eur. J.*, **6**, 767 (2002); (b) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.*, **112**, 4584 (2000); *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 4414 (2000); (c) M. Abarbri, F. Dehmél, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7449 (1999)
- 16) (a) Y. Kondo, T. Matsudaira, J. Sato, N. Murata, T. Sakamoto, *Angew. Chem.*, **108**, 818 (1996); *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 736 (1996); (b) M. Hojo, H. Harada, C. Murakami, A. Hosomi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2687; (c) K. Kitatani, T. Hiyama, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1600 (1977)
- 17) (a) 根東義則, 内山真伸, 坂本尚夫, 有合化, **55**, 547 (1997); (b) 内山真伸, 根東義則, 坂本尚夫, 有合化, **57**, 1051 (1999); (c) M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4934 (1998); (d) T. Harada, M. Chiba, A. Oku, *J. Org. Chem.*, **64**, 8210 (1999)
- 18) (a) T. Iida, T. Wada, K. Tomimoto, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4841 (2001); (b) T. Mase, I. N. Houpi, A. Akao, I. Dorziotis, K. Emerson, T. Hoang, T. Iida, T. Itoh, K. Kamei, S. Kato, Y. Kato, M. Kawasaki, F. Lang, J. Lee, J. Lynch, P. Maligrès, A. Molina, T. Nemoto, S. Okada, R. Reamer, J. Z. Song, D. Tschaen, T. Wada, D. Zewge, R. P. Volante, P. J. Reider, K. Tomimoto, *J. Org. Chem.*, **66**, 6775 (2001)
- 19) D. R. Spring, S. Krishnan, H. E. Blackwell, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1354 (2002)

- 20) (a) J. Kondo, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.*, 113, 2146 (2001); *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 40, 2085 (2001); (b) A. Inoue, J. Kondo, H. Shinokubo, K. Oshima, *Chem. Lett.*, 2001, 956; (c) *idem*, *Chem. Eur. J.*, 8, 1730 (2002)
- 21) H. Kakiya, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 73, 2139 (2000)
- 22) (a) A. Inoue, J. Kondo, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 11109 (2001); (b) *idem*, *Chem. Commun.*, 2002, 114

PROFILE

井上 淳 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻博士課程3回生、日本学術振興会特別研究員

[経歴] 1998年京都大学工学部工業化学科卒業、2000年同大学院工学研究科材料化学専攻修士課程修了、2003年同博士課程修了見込。[専門] 有機反応化学、有機金属化学。[連絡先] e-mail: [redacted]

忍久保 洋 京都大学大学院工学研究科・助手 工学博士

[経歴] 1995年京都大学大学院工学研究科博士課程中退、1995年京都大学工学部助手、1996年京都大学大学院工学研究科助手(改組による)、1999年～2000年米国MIT博士研究員(R. L. Danheiser教授)。[専門] 有機反応化学、有機合成化学。[連絡先] e-mail: [redacted]

大淵幸一郎 京都大学大学院工学研究科・教授 工学博士

[経歴] 1975年京都大学大学院工学研究科博士課程修了、1975-77年米国MIT博士研究員(K. B. Sharpless教授)、1977年京都大学工学部助手、1984年同講師、1986年同助教授、1993年同教授、1996年京都大学大学院工学研究科教授(改組による)。[専門] 有機反応化学、有機金属化学

書 評

立体化学 第4版

大木道則 著

東京化学同人 A5判・436ページ 定価4,800円(税別)

立体化学についての日本語の教科書として定評のあった旧版が出版されてから、すでに28年が経過している。その間の不斉合成反応の進歩は、2001年の野依教授のノーベル賞受賞に象徴されるように目を見張るものがある。本第4版は、その間の研究成果を取り入れ、同著者により書き直された改訂版である。

旧版と同様、立体化学の概念から始まり、動的立体化学、分光学的方法による立体化学を含めた立体化学の概念が詳しく丁寧に解説されている。さらにカテナン、ロタキサンなどを含めた超分子についても立体化学的な側面から述べられている。また、立体選択的な合成反応についても基本的な概念が解説され

ている。特に動的なNMRを含めた動的立体化学については、著者の専門分野でもあり極めて詳しく解説されている。

立体化学の詳しい書としては、ElieI教授らによる *Stereochemistry of Organic Compounds* が出版されているものの、本書は日本語で立体化学の概念について基礎から応用まで詳しく解説された唯一のものであろう。

各章に章末問題が掲載されており、学部上級レベルの教科書としても最適であるのみならず、不斉合成の研究に従事している研究者が、立体化学の概念について基礎から復習するためにも最適な参考書である。

(秋山隆彦)