

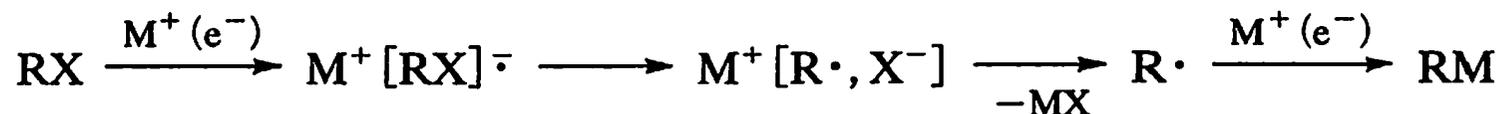
典型元素－炭素結合の生成反応(1,2,11,12族)

有機ハロゲン化物と金属の直接反応①

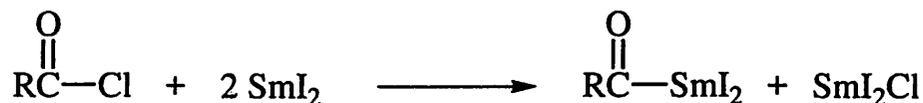
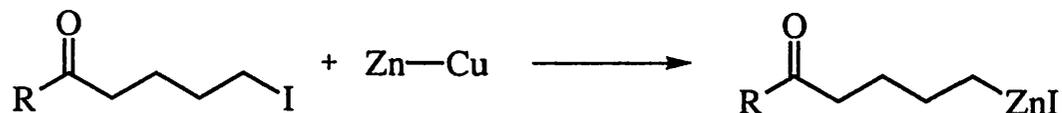
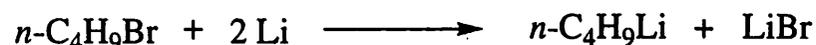
反応式



反応機構



反応例

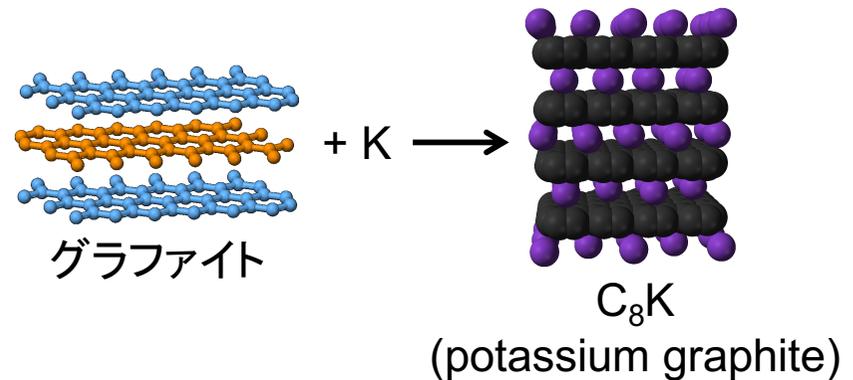
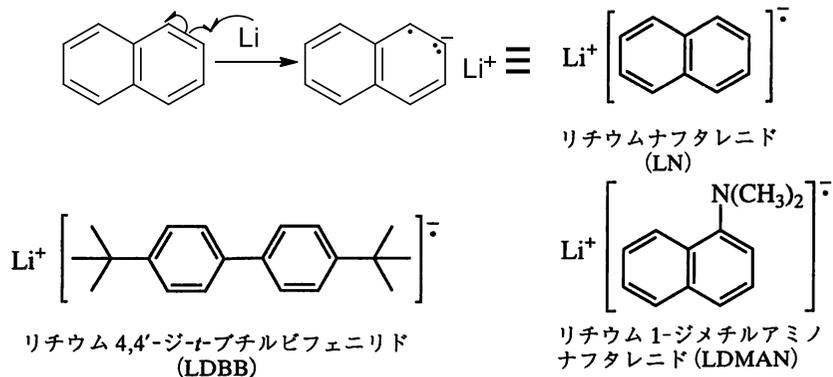


Victor Grignard
Nobel Prize
1912



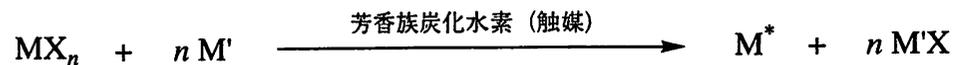
有機ハロゲン化物と金属の直接反応②

高反応性金属①電子移動を用いる方法



第4版 実験化学講座 第2章を参照

高反応性金属②Rieke法



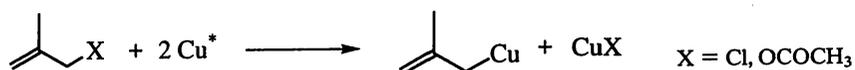
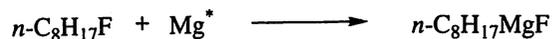
M' = Na, K

芳香族炭化水素 = ナフタレン, ビフェニル, アントラセン

M* = 活性金属微粒子 (Rieke 金属)

MgCl₂, CaBr₂, BaI₂, ZnCl₂, AlCl₃, CuCN·LiCl, InCl₃, TiCl₄

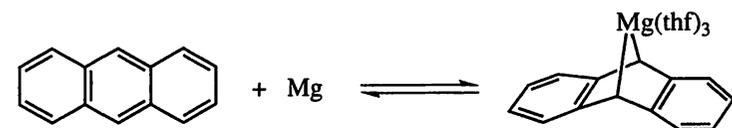
Rieke法により合成できた化合物



最近ではM*が市販で手に入る



参考: Mg-anthracene付加体もTHF溶液中でMg金属を放出するため活性が高い



第4版 実験化学講座 第3章を参照

有機ハロゲン化物と金属の直接反応③

有機リチウムの不安定性



表 8・2 有機溶媒中における有機リチウム化合物の半減期

溶媒	温度	CH ₃ Li	C ₂ H ₅ Li	<u>n-C₄H₉Li</u>	s-C ₄ H ₉ Li	<u>t-C₄H₉Li</u>	CH ₂ =CHLi	C ₆ H ₅ Li
(C ₂ H ₅) ₂ O	室温	数カ月	54 時間	6 日		<u>ただちに分解</u>	>7 日	12 時間
	35 °C			31 時間				
<u>THF</u>	室温			<u>2 時間</u>			>7 日	
	0 °C			1 日	30 分	<u>ただちに分解</u>		
	-30 °C			5 日				短時間
<u>DME</u>	25 °C			<u>10 分</u>				

UCLAでの死亡事故の際に
t-C₄H₉Liを量り取るべく
使用されていたプラシリンジ



t-C₄H₉Li (pentane溶液)は危険
シリンジの先から液滴が漏れると
その場で発火します
→使用する際は消火器完備
→使用後のシリンジを洗うトルエン準備

その他t-C₄H₉Liに関する注意点
(化学ポータルサイトChem-Station)

<http://www.chem-station.com/blog/2009/01/-t.html>



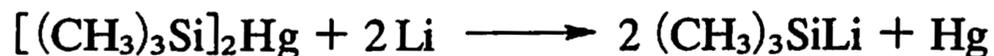
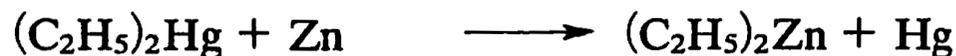
有機金属と金属、炭化水素と金属の反応

イオン化しやすい金属による低反応性有機金属化合物の還元



電気陰性度 $M < M'$

$M' = \text{Zn, Hg, Sn など}$



炭化水素の酸性度の高いプロトンとアルカリ金属の反応

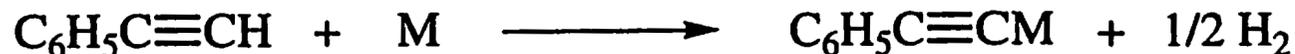


+ Na



Na⁺ + 1/2 H₂

pK_a = 18

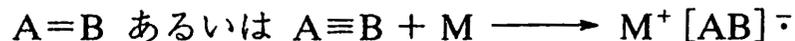
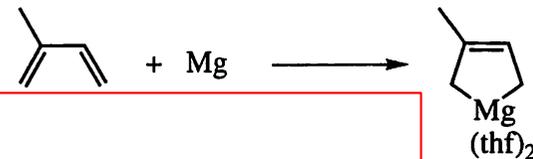


pK_a = 28

M = Na, K, Rb, Cs

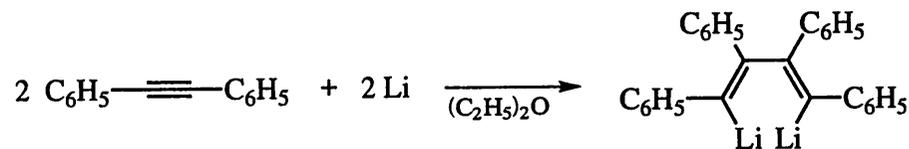
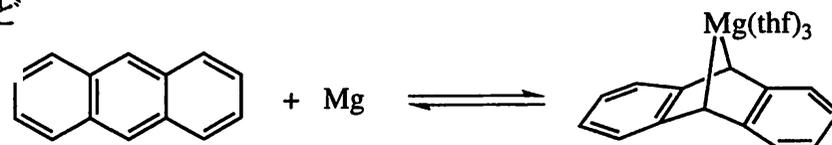
不飽和炭化水素と金属の反応

低い π^* 軌道を持つ共役ジエンやアルキンの還元

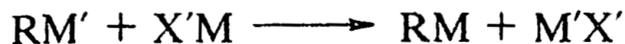


A=B, A≡B は芳香族炭化水素, アルケン, ジエン, アルキンなど
M は Li, Na, K, Mg, Ca など

π^* 軌道への1電子移動により開始



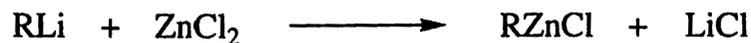
メタセシス型金属交換反応 (トランスメタル化)



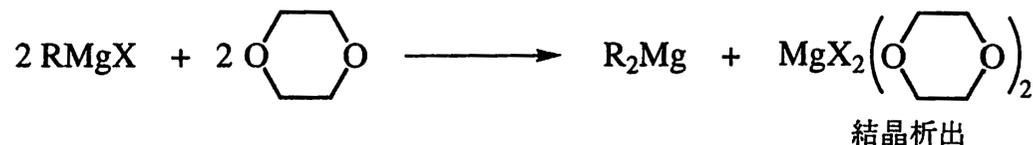
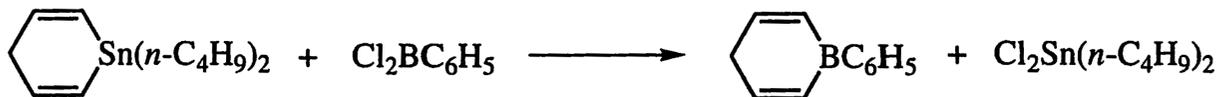
電気陰性度 $M' < M$

M' は Li, Na, K, Rb, Cs, Be, Mg, Ca, Ba, Cu, Zn, B, Al, Sn など

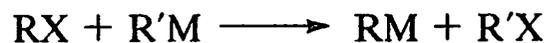
M は Cu, Zn, B, Al, Si, Ge, Sn, La, Ce および遷移金属



RのMに対する求核攻撃
と考えれば理解しやすい

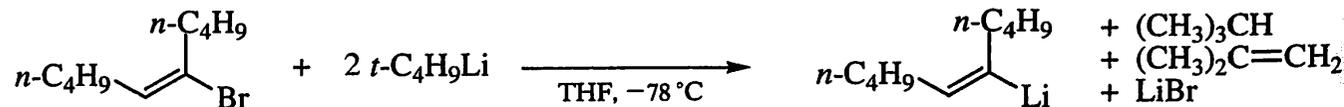
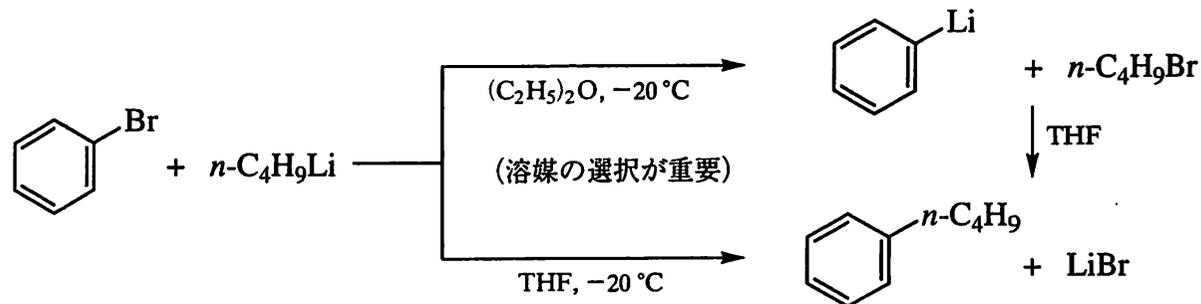


ハロゲン-金属交換反応

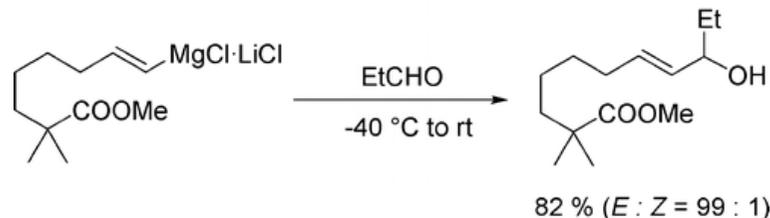
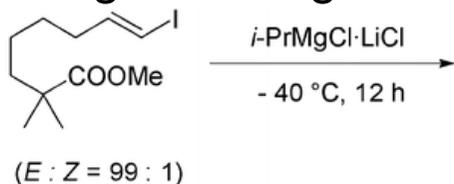


X = Br, I, SeR'', TeR''

M = Li, Na, K, MgX, CaX, AlR''₂, CuR''Li, ZnR'' など



"turbo" Grignard reagent



i-PrMgCl·LiClはturbo Grignard reagentと呼ばれる
LiCl共存ならハロゲン-Mg交換が速い

=

→ ClのMgへの配位が鍵だと言われている

→

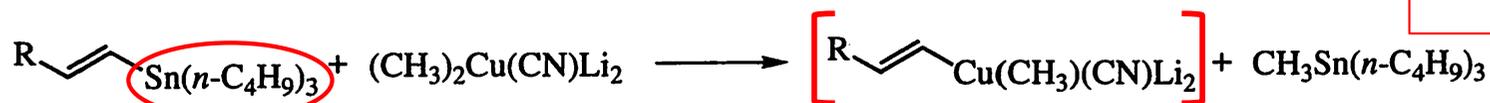
Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 6802-6806.

Prof. Paul Knochel

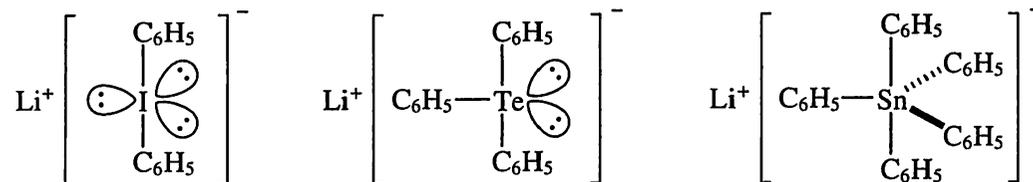


The first report for turbo-Grignard reagent: Ren, H.; Krasovskiy, A.; Knochel, P., *Org. Lett.* **2004**, 6, 4215-4217.
 reviews: (a) P. Knochel, A. Gavryushin, K. Brade, "Functionalized organomagnesium compounds: Synthesis and reactivity" in *The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, eds. Z. Rappoport, I. Marek, John Wiley & Sons, Chichester, 2008, p511.
 (b) Ila, H.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P., *Chem. Commun.* **2006**, 583-593.

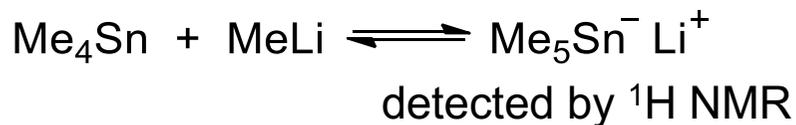
金属-金属交換反応



反応機構はアート錯体を
経由するものと考えられている

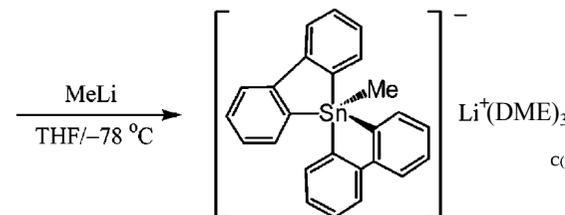
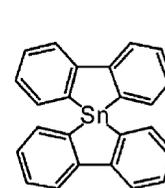


アート錯体の実験的観測

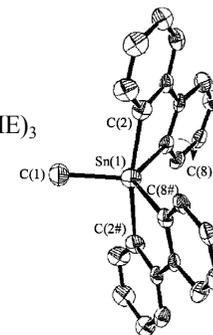


THF中で配位力の強い $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}=\text{O}$ を
添加すると平衡が右に偏る

J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 2102-2103.



DMEの配位による5配位構造の安定化
X線結晶構造解析が行われた



J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 10974-10975.

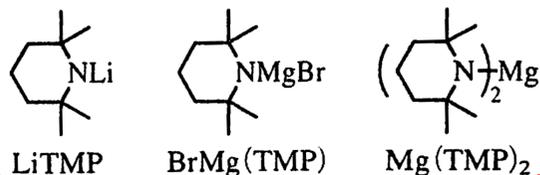
水素-金属交換反応 (脱プロトン化)①



$R'M = n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}, s\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}, t\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}, n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}/t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OK},$
 $t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OK}, (i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NLi (LDA)}, [(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NLi}, [(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NK},$
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}, (i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NMgBr}$

R'Mの塩基性はMに依存する(=Mの電気陰性度)

Cs > Rb > K > Ba > Na > Ca > Li > Mg

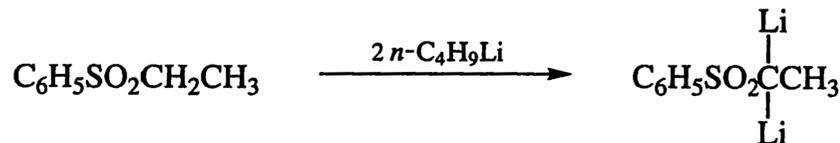
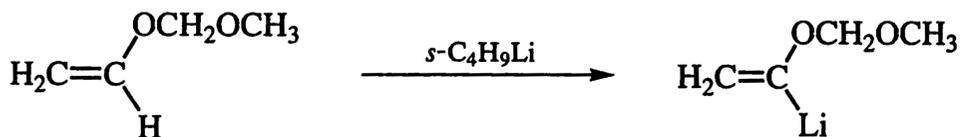
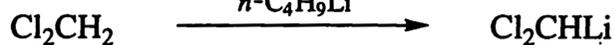
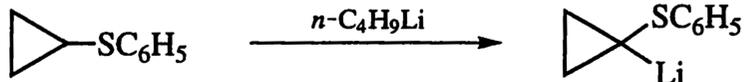


webで入手可能なpK_aの表

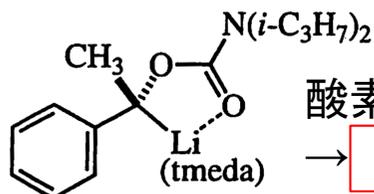
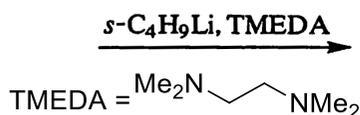
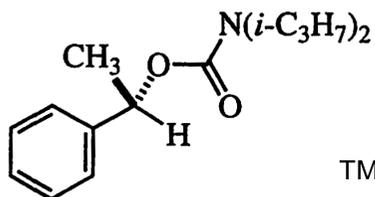
Evans: http://www2.lsddiv.harvard.edu/labs/evans/pdf/evans_pKa_table.pdf

Reich: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

Williams: http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf



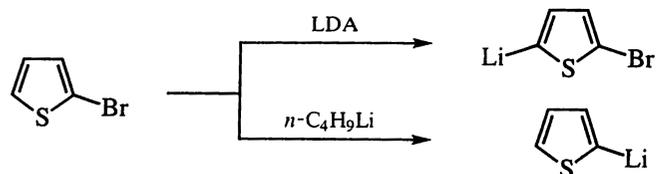
スルホンはα-アニオン安定化効果大きい



酸素のキレート効果+TMEDAによる塩基性向上

水素-金属交換反応 (脱プロトン化)②

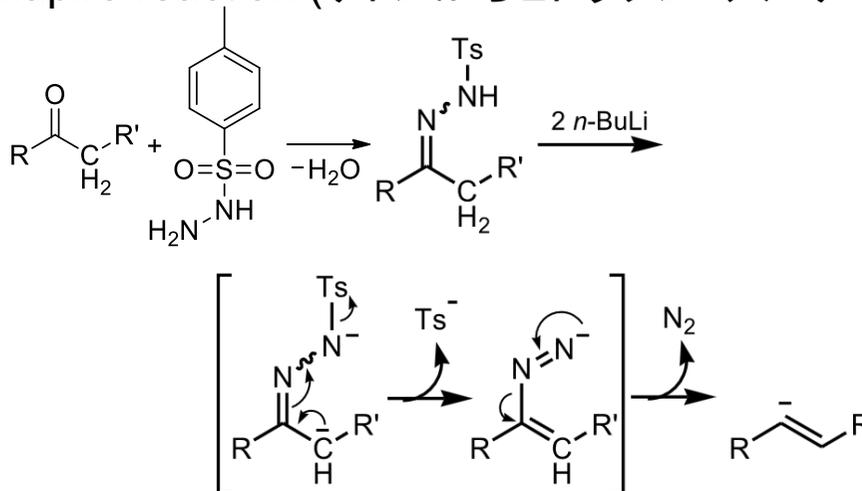
アルキルリチウムは
求核種としても作用する



LDAはかさ高さのため塩基として作用する

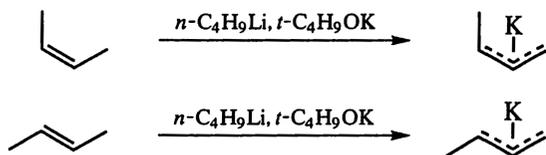


Shapiro reaction (ケトンからヒドラゾン・アルケニルLiへ)



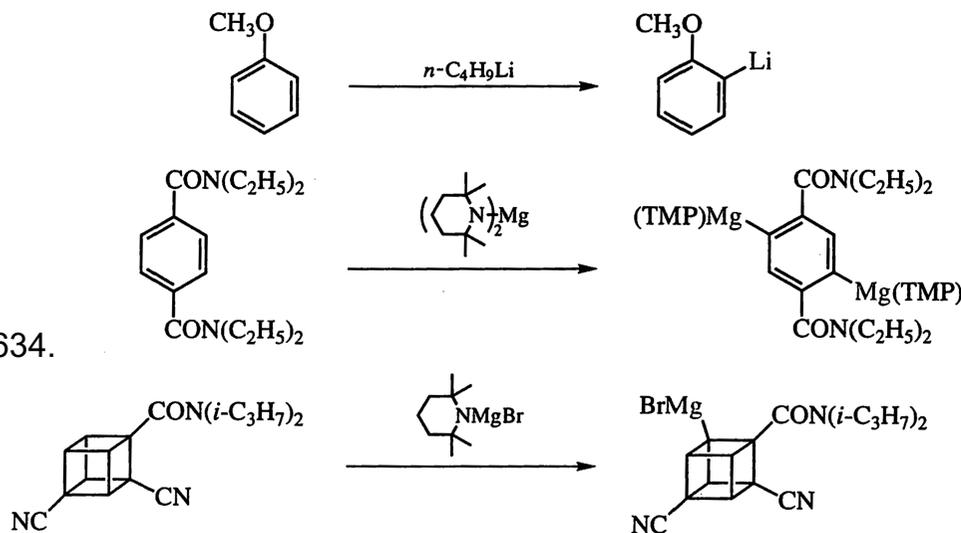
superbase (超塩基)

n-BuLiと*t*-BuOKの組み合わせは
酸性度の低いプロトンを引き抜ける

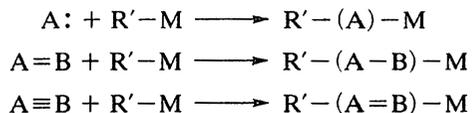


Schlosser, M., *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1627-1634.

ortho-metalation (オルト金属化)



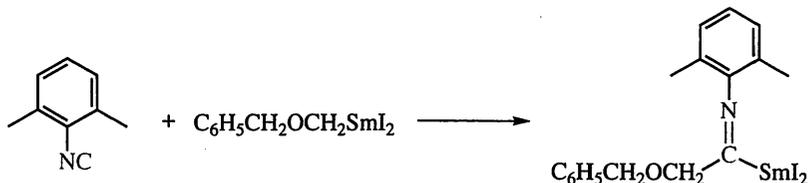
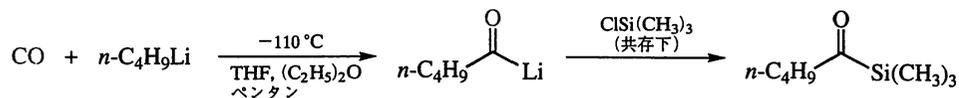
金属-水素または金属-炭素結合への挿入



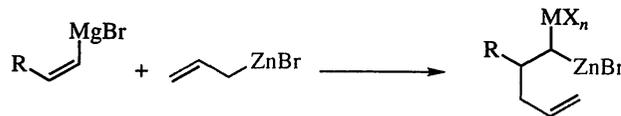
A: はカルベン, 一酸化炭素, イソシアニドなど

A=B はアルケンなど, A≡B はアルキンなど

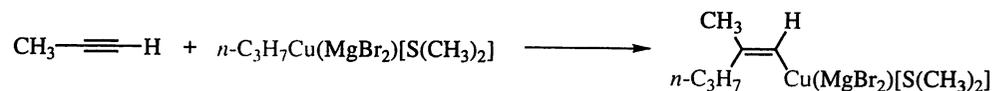
カルベノイド類の反応



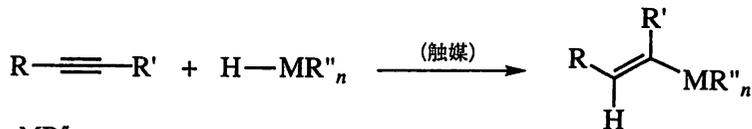
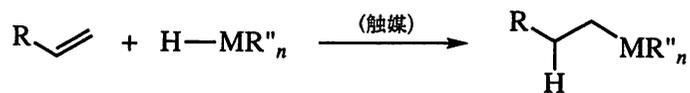
C-M結合への多重結合の挿入



$\text{MX}_n = \text{MgBr}$ あるいは ZnBr



多重結合のヒドロメタル化

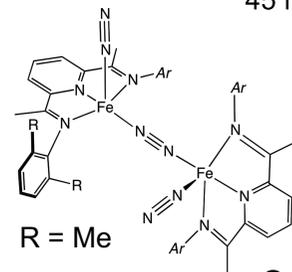
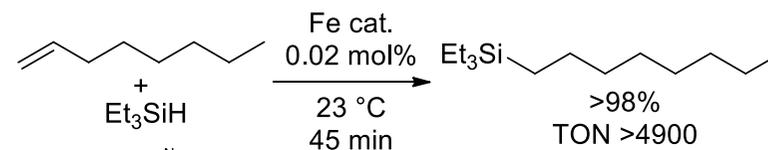


MR''_n
 BR''_2 : ヒドロホウ素化
 AlR''_2 : ヒドロアルミニウム化
 SiR''_2 : ヒドロケイ素化
 SnR''_2 : ヒドロスズ化



Herbert C. Brown
Nobel Prize 1979

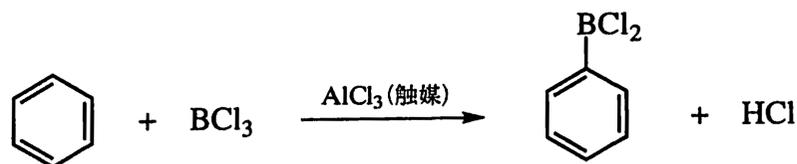
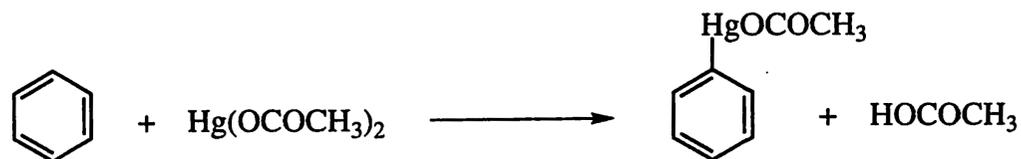
参考: 鉄触媒を用いたヒドロシリル化



Science 2012, 335, 567-570.



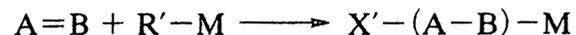
求電子置換反応



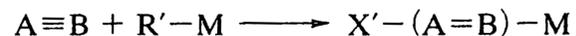
金属-ヘテロ原子結合への挿入反応



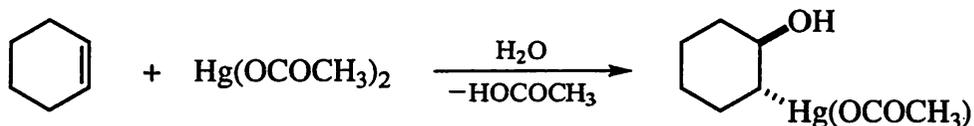
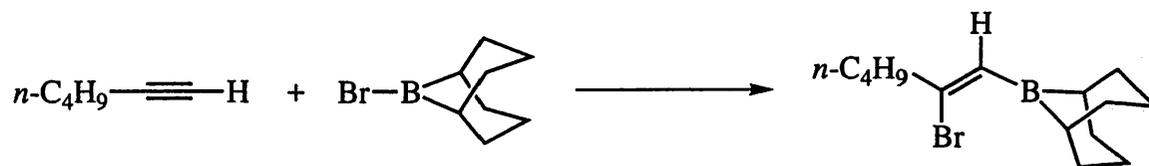
A: はカルベン



A=B はアルケンなど

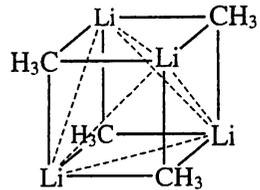


A≡B はアルキンなど

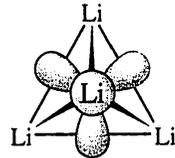


1族有機金属化合物①: 有機リチウム化合物の構造

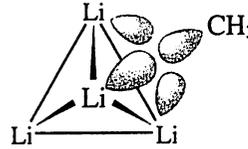
有機リチウムはリチウム原子の電子欠損性を補うために会合しやすい



(CH₃Li)₄ の構造
Li-Li 間の破線は結合を示すものではなく、Li₄四面体構造の存在を示すためのものである

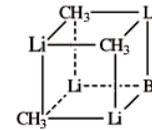


Li₄四面体のLi上のsp³混成軌道

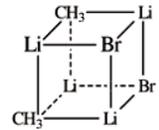


四中心二電子結合の結合性軌道

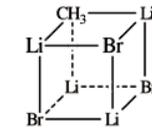
NMRにおいて⁶Li-⁷Liのカップリングが観測されないことから類推される



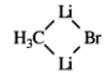
10



11



12



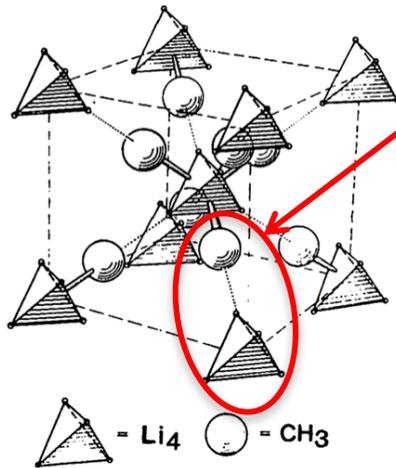
13

原子間距離

C-Li = 2.31 Å, Li-Li = 2.68 Å

ただしLi同士の間には結合は無い

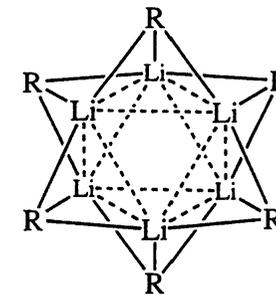
CH₃Liの結晶構造



△ = Li₄ ○ = CH₃

メチル基は隣のユニットのLiと相互作用している

Li-C = 2.36 Å



八面体型六量体

(Li-Li 間の破線は結合を示すものではなく、Li₆八面体構造の存在を示すためのものである)

1族有機金属化合物②: 有機リチウム化合物の溶媒和

有機リチウムはリチウム原子へ配位性原子の溶媒和を受ける

CH₃Liもエーテル系溶媒の溶媒和を受けると4量体ユニット間の相互作用が無くなって溶ける

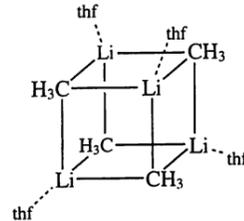


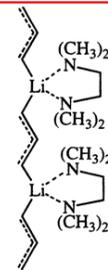
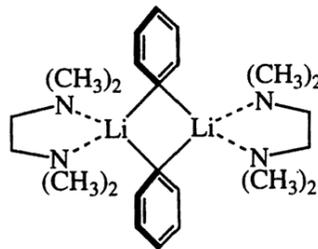
表 8・4 有機リチウム化合物, リチウムアミド, リチウムエノラートの溶液中での会合度

RLi	会合度 (溶媒あるいは配位子)	RLi	会合度 (溶媒あるいは配位子)
CH ₃ Li	(四量体) _∞ (炭化水素) 四量体 [(C ₂ H ₅) ₂ O, THF] 四量体または二量体 (TMEDA)	<i>t</i> -C ₄ H ₉ C≡CLi	四量体または二量体 [(C ₂ H ₅) ₂ O]
<i>n</i> -C ₄ H ₉ Li	六量体 (シクロヘキサン) 四量体 [(C ₂ H ₅) ₂ O] 四量体または二量体 (THF)	C ₆ H ₅ CH ₂ Li	単量体 [(C ₂ H ₅) ₂ O, THF]
<i>s</i> -C ₄ H ₉ Li	四量体 (シクロペンタン) 二量体または単量体 (THF)	C ₃ H ₅ Li ^{†1}	積層構造 [(C ₂ H ₅) ₂ O] 二量体または単量体 (THF)
<i>t</i> -C ₄ H ₉ Li	四量体 (ヘキサン) 二量体 [(C ₂ H ₅) ₂ O] 単量体 (THF)	2-(CH ₃) ₃ C ₃ H ₄ Li ^{†2}	単量体 (THF)
C ₆ H ₅ Li	四量体または二量体 [(C ₂ H ₅) ₂ O] 二量体または単量体 (THF)	(<i>i</i> -C ₃ H ₇) ₂ NLi	二量体 (THF)
		[(CH ₃) ₃ Si] ₂ NLi	四量体または二量体 (ペンタン) 二量体または単量体 (THF)
		CH ₂ =C(<i>t</i> -C ₄ H ₉)OLi	四量体 (THF)

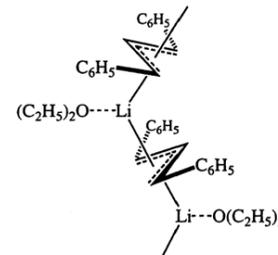
†1 2-プロベニルリチウム (慣用名: アリルリチウム).

†2 2-メチル-2-プロベニルリチウム.

DME (1,2-dimethoxyethane)やTMEDA (N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine)はLiに二座配位する



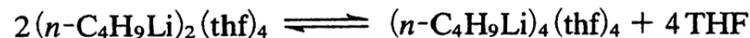
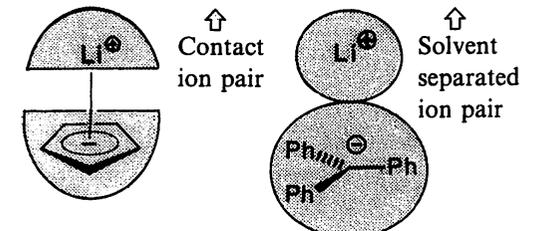
(CH₂=CHCH₂Li)(tmeda)の鎖状架橋構造



[C₆H₅CH=CHCH(C₆H₅)Li][(C₂H₅)₂O]の積層構造

δ (⁷Li) (External standard: 1.0 M LiCl in H₂O)

Organo-Li compound	Solvent			
	Et ₂ O	THF	DME	HMPA
Li ⁺ C(C ₆ H ₅) ₃ ⁻		-1.11	-2.41	-0.88
Li ⁺ C ₅ H ₅ ⁻	-8.60	-8.37	-8.67	-0.88



二量体

低温で有利

四量体

高温で有利

$$\Delta H^\circ = 6.3 \pm 0.4 \text{ kJ mol}^{-1}$$

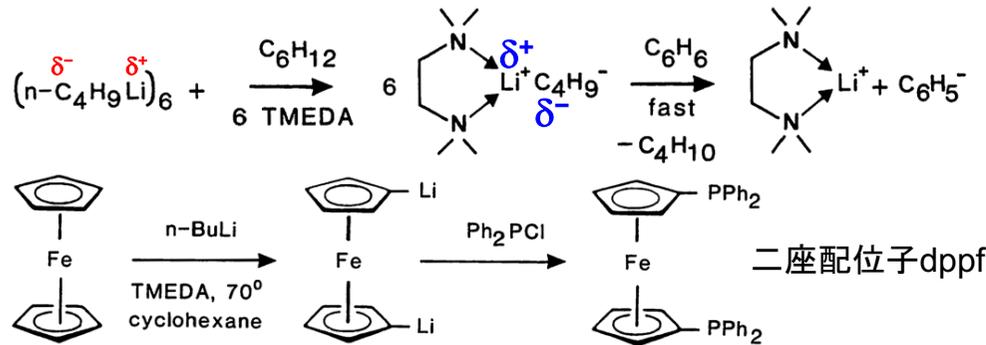
$$\Delta S^\circ = 58 \pm 2 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

1 族有機金属化合物③: 有機リチウム化合物の反応

会合度と反応性

有機リチウムの反応 { 解離機構: 高会合体が低会合体or単量体に解離して反応
非解離機構: 会合状態を保ったまま反応

解離機構の例①: 溶媒和を受けて
会合度が下がったRLiは反応性が増大する
→ベンゼンからも脱プロトン可能



非解離機構の例: 配位性原子を持った
化合物との複雑な会合体を形成

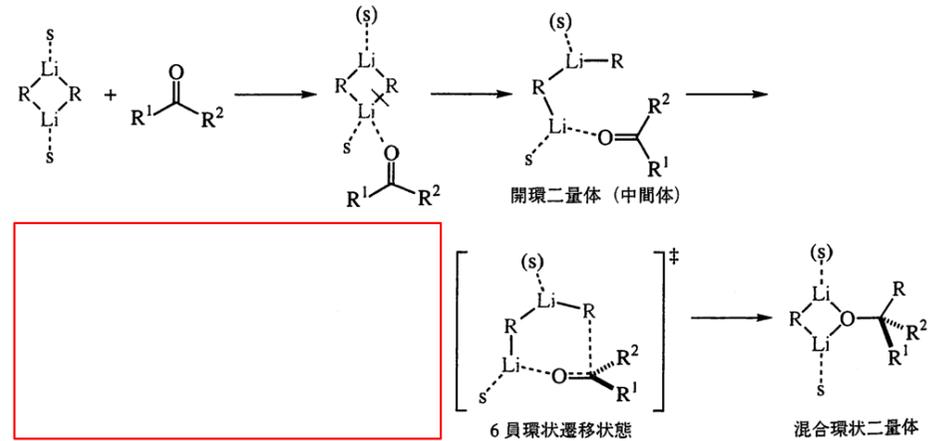
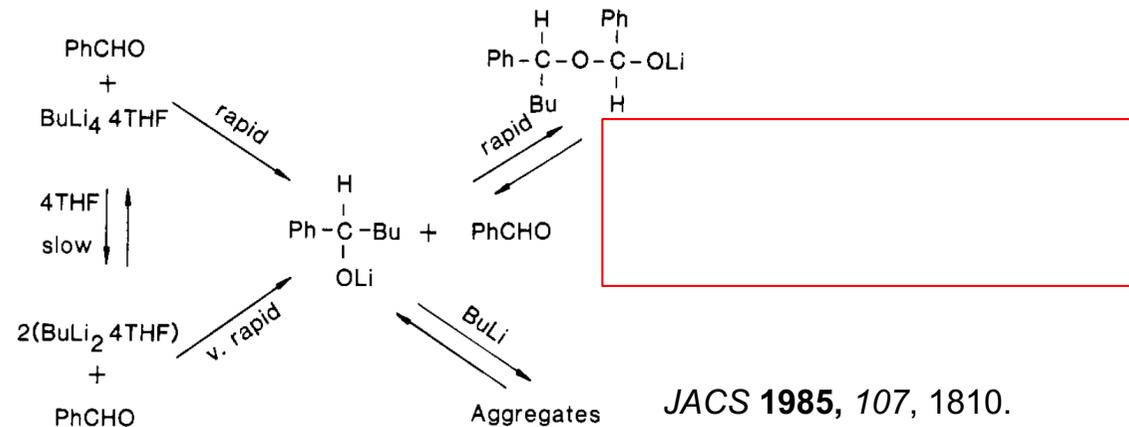


図 8・4 有機リチウム化合物とカルボニル化合物の反応の機構。s=溶媒。理論計算では片方のリチウムには溶媒分子が存在しないので、それを括弧で示した。

JACS 1993, 115, 11016.

解離機構の例②: 2量体は4量体よりも反応が10倍速い

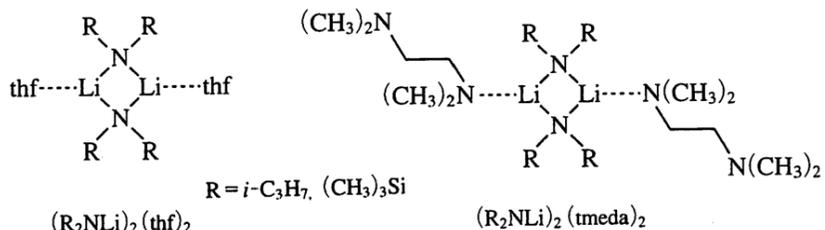


Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview
Eds by A.-M. Sapse, P. V. R. Schleyer; Wiley-Interscience, 1995

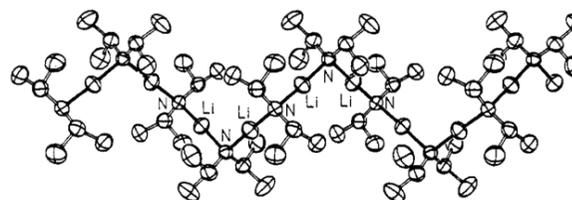


1族有機金属化合物④:リチウムアミド・エノラート

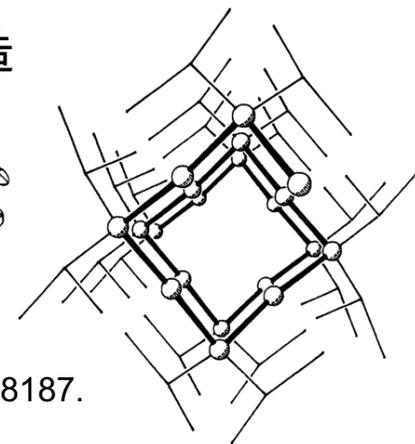
リチウムアミド類の構造(p2の表も参照)



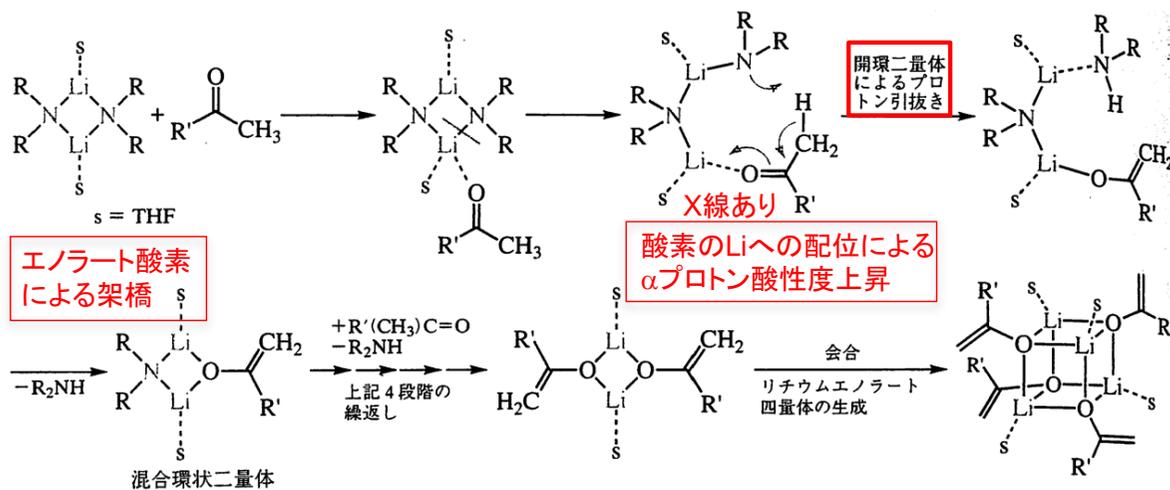
THFが無い時のLDAの結晶構造
=4回らせん構造を形成



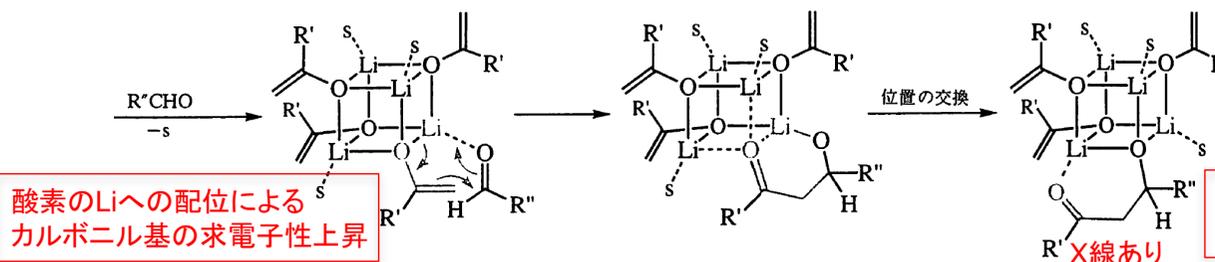
J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 8187.



リチウムアミド類によるリチウムエノラート生成と続くアルドール付加機構 (会合機構)



いずれの中間体もNMR観測
or X線結晶構造解析により確認



かさ高いエノラートの場合は
解離機構も考えられる

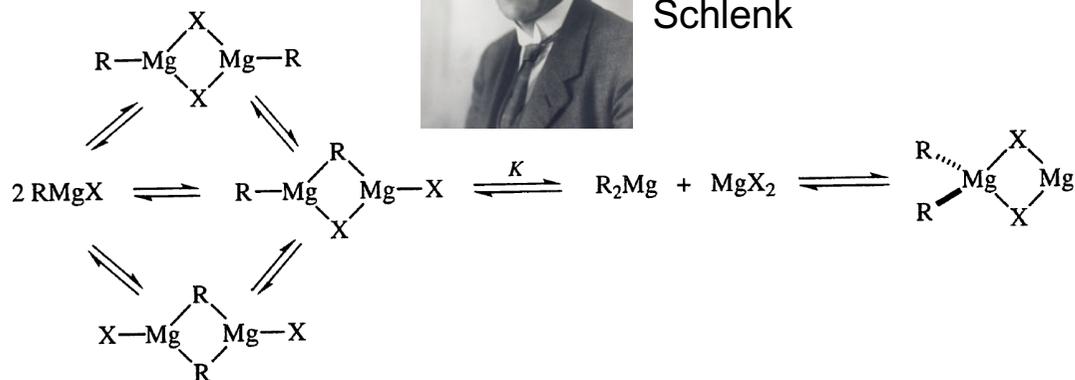
より塩基性の強い
アルコキシドが架橋配位に

2族有機金属化合物①: Grignard反応剤の構造

Schlenk平衡

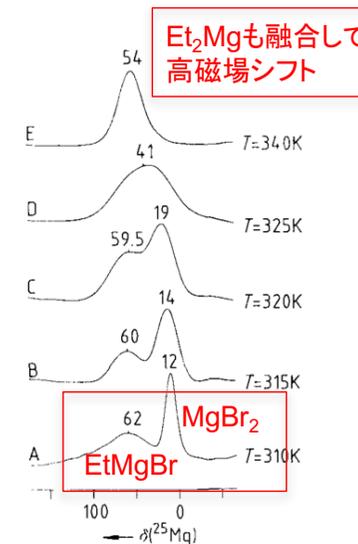


Wilhelm Schlenk

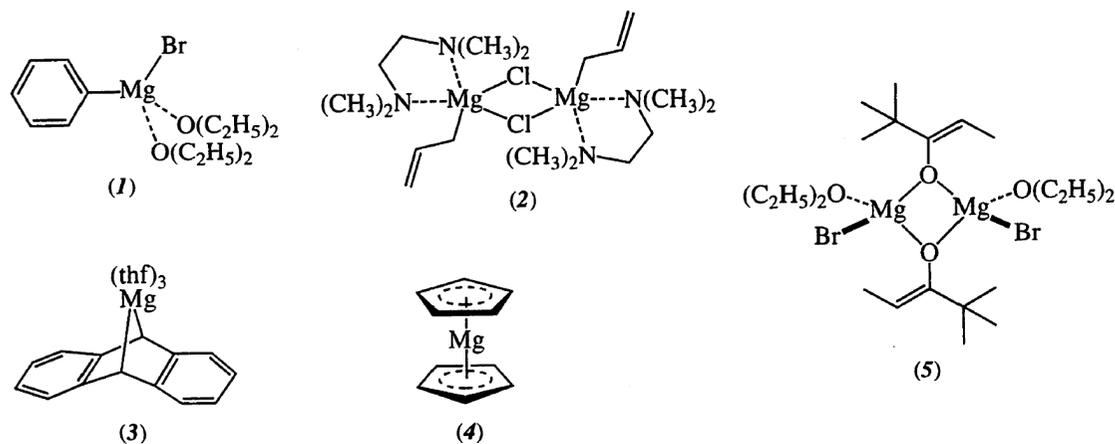


^{25}Mg NMR温度可変測定による
Schlenk平衡の確認

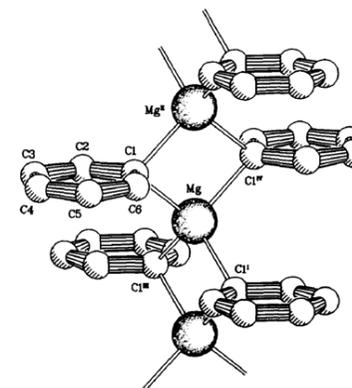
ACIEE 1984, 23, 534.



有機マグネシウムは
有機リチウムと似た会合状態



溶媒和が無ければ有機Beと同様に
炭素架橋の無限構造を形成



J. Organomet. Chem. 1990, 393, 315.



番外編：不安定化合物取扱テクニック①

Schlenkフラスコ



20 mL



1000 mL

NMR tube joint
(封管用)



J-Young
シリンダー (不活性雰囲気)



株式会社スギヤマゲン
シュレンク技術PDFを
ウェブより入手可能

<http://www.sugiyama-gen.co.jp/products/rikagaku/index.html>

<http://www.sugiyama-gen.co.jp/schlenk/index.html>

他にも国内メーカー多数、外国メーカーでは
Kontes, ChemGlass, Aldrichなどで購入可能

不安定物質取扱いのための参考文献

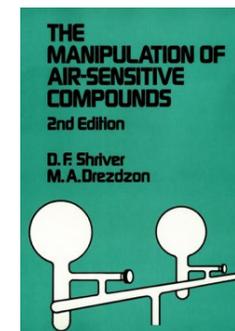
The manipulation of air-sensitive compounds 2nd Ed.

D.F. Shriver, M.A. Drezdson, Wiley-Interscience, ISBN: 047186773X

上記の訳本：不安定化合物操作法：真空系および不活性気体下の取扱い

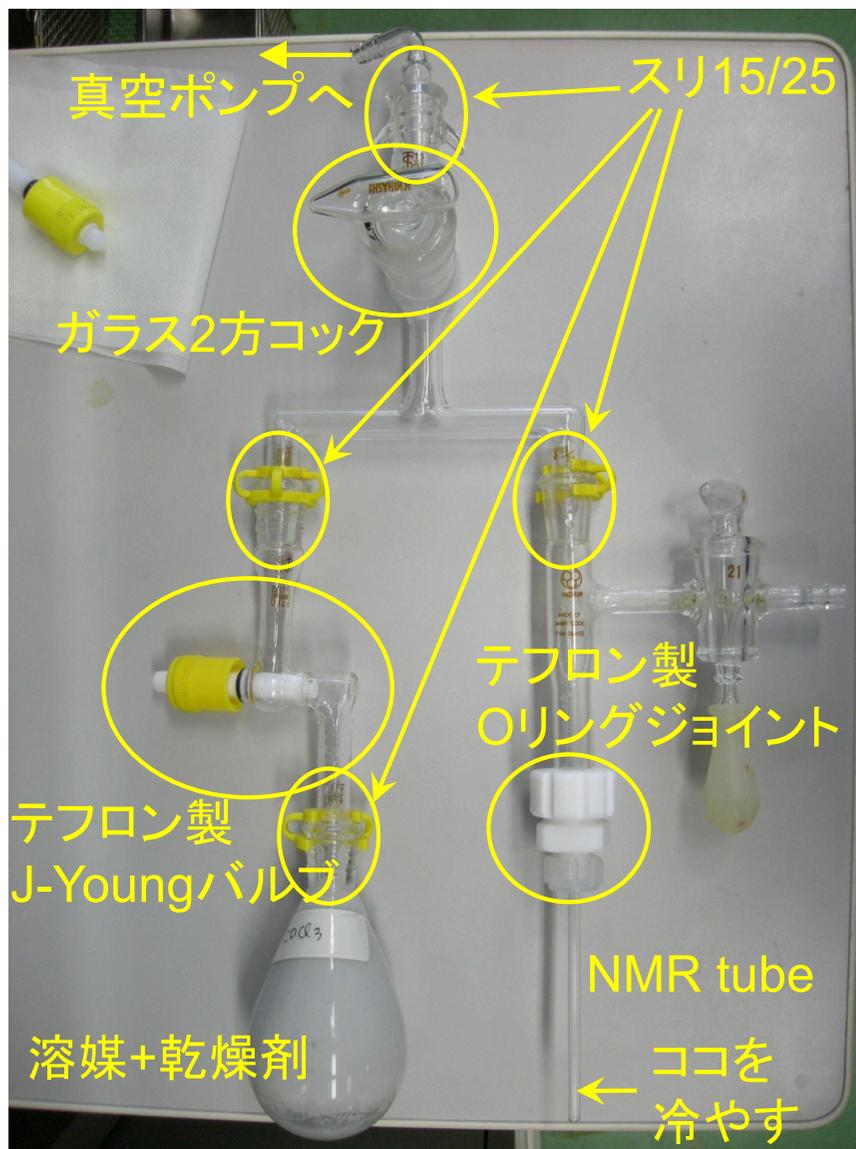
D.F. Shriver, M.A. Drezdson, 竹内敬人, 三国均, 友田修司共訳, 廣川書店

有機金属化学 -基礎と応用- 山本明夫著, 裳華房, ISBN 4758333014



番外編：不安定化合物取扱テクニック②

NMR測定用真空蒸留装置



Wilmad社製
スクリューキャップNMR tube
(¥3500/本、石英製も入手可)

脱気・乾燥済溶媒
(ベンゾフェノンケチル入り)

飽和炭化水素：
 t BuLi + bipyridine
エーテル系・ベンゼン：
ベンゾフェノンケチル
ハロゲン系： CaH_2

バルブ付き密閉容器で
凍結脱気後に減圧下で
加熱(沸点以下で)

そのまま保存

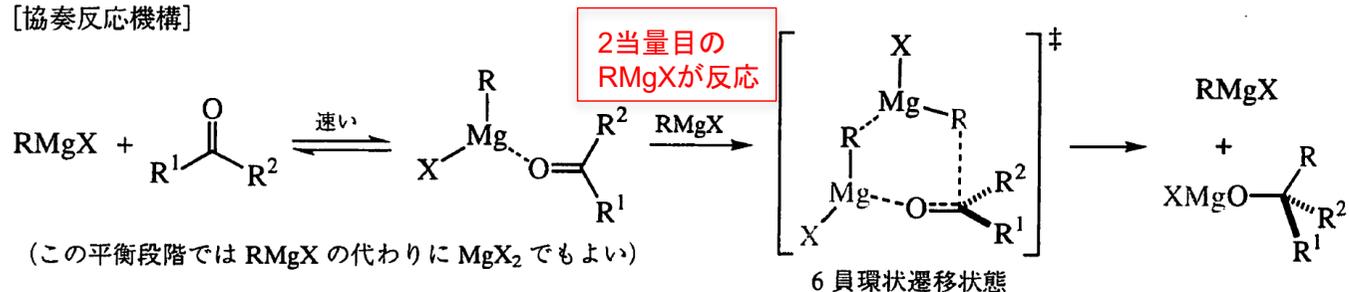


2族有機金属化合物②: Grignard反応剤の反応

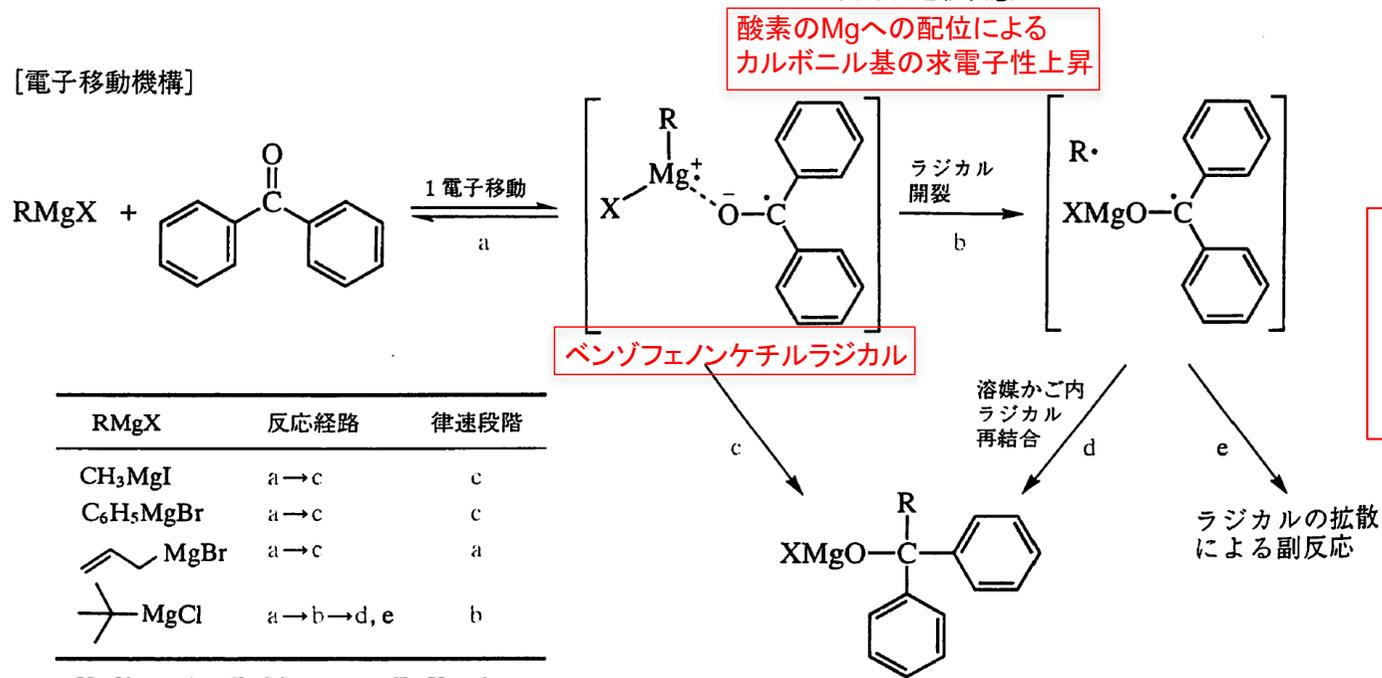
Schlenk平衡によりMgX₂が存在するため反応は複雑

比較的簡単な反応機構として以下の2つが提唱されている

[協奏反応機構]



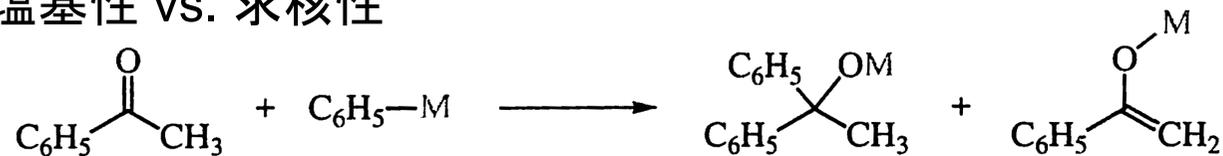
[電子移動機構]



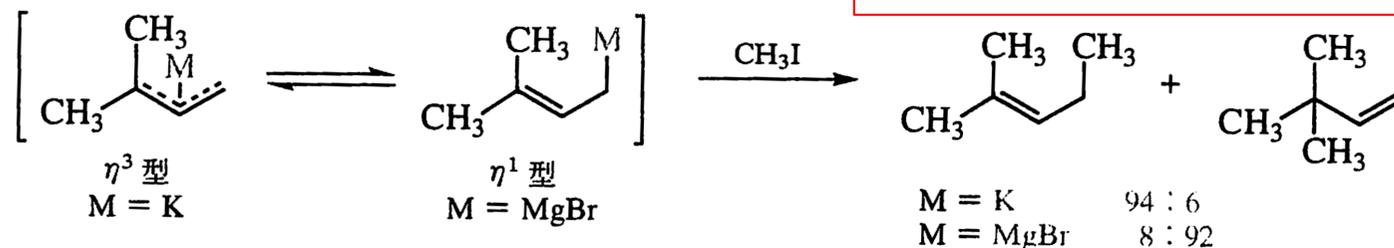
H. Yamataka, T. Matsuyama, T. Hanafusa, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 4912 (1989) による.

1,2族有機金属化合物: 金属の効果

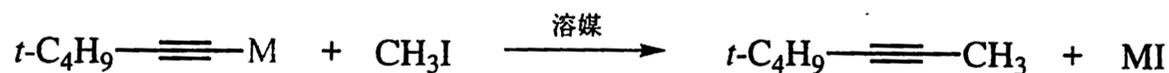
塩基性 vs. 求核性



位置選択性



相対反応速度

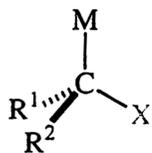


(C₂H₅)₂O 中の反応性序列
THF 中の反応性序列

M = Li < Na < K < Cs
M = Li ≫ Na < K < Cs



1,2族有機金属化合物: α 位置換基の効果



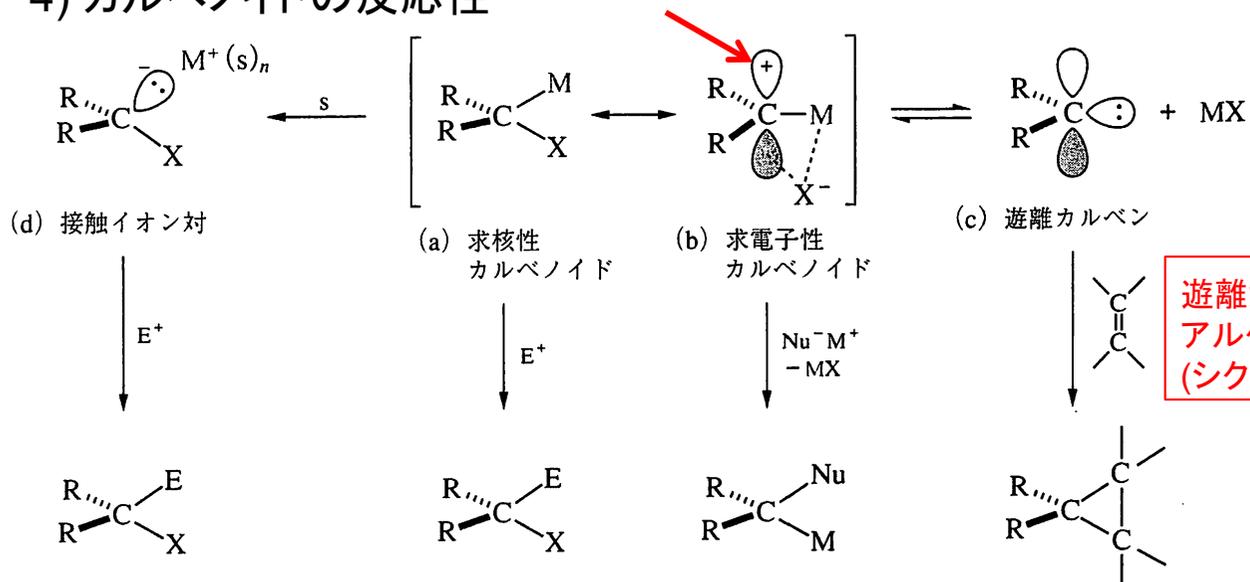
- 1) 共鳴効果により炭素上の負電荷を安定化
(X = COR, CO₂R, CN, NO₂, P(O)(OR)₂, SOR, SO₂R, BR₂)
- 2) 誘起効果により炭素上の負電荷を安定化
(X = OR, NR₂)
- 3) 負の超共役効果により炭素上の負電荷を安定化
(X = SiR₃, SR, SeR)
- 4) 脱離しやすくカルベノイド性をもたらす置換基
(X = halogen, OSO₂R, OR)

2) 誘起効果 (カルボアニオンの安定性: 1級 > 2級 > 3級)



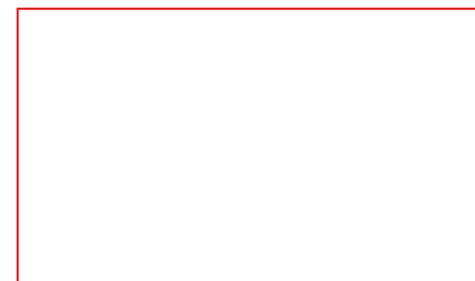
4) カルベノイドの反応性

空軌道が求核種を受け入れ



脱離基の性質により
求核性および求電子性の
カルベノイドの2種がある

遊離カルベンは
アルケンと反応
(シクロプロパン化)

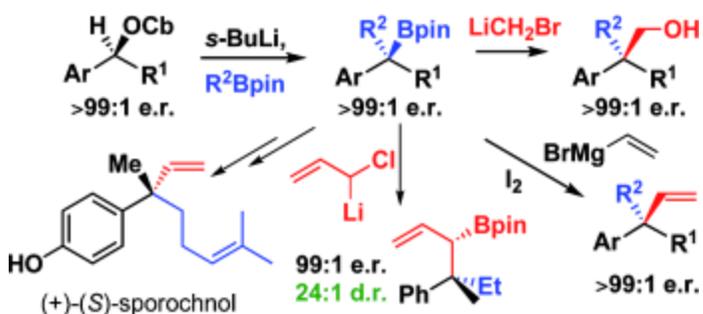


1,2族有機金属化合物:カルベノイドの反応性

求電子性カルベノイドの反応性



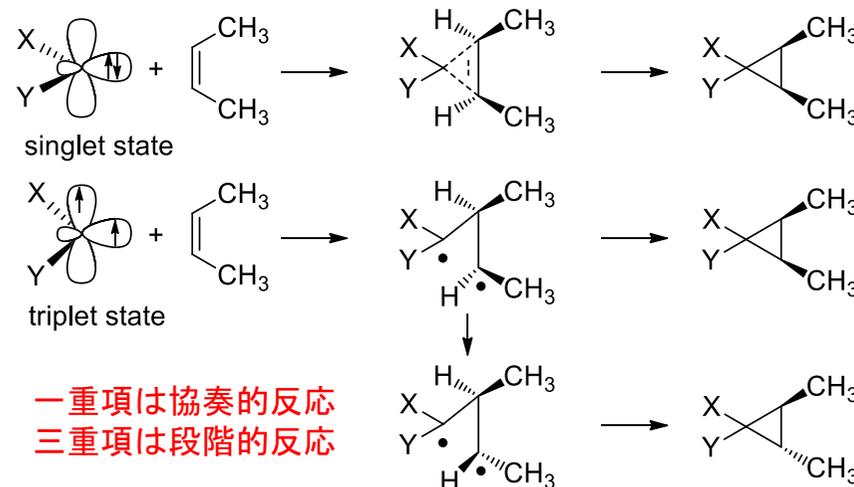
求核性カルベノイドの反応性



ケトンの不斉還元由来の
光学活性アルコールから
キラル4級炭素構築
(Cb = CONⁱPr₂)

ACIE 2011, 50, 3760.

参考:遊離カルベンのスピン多重度

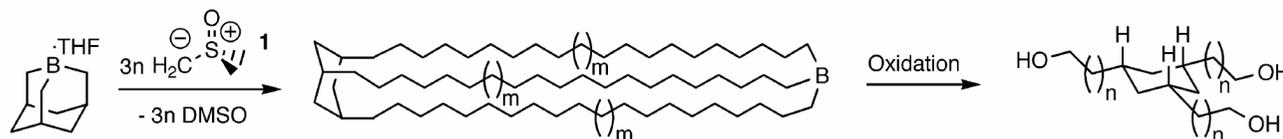


一重項は協奏的反応
三重項は段階的反応

参考:イリドもカルベノイドとして作用する



最新のカルベン化学 富岡秀雄 著
名古屋大学出版会 ISBN 9784815806064
有機合成化学 檜山爲次郎・大鷲幸一郎 編著
東京化学同人 ISBN 9784807907601

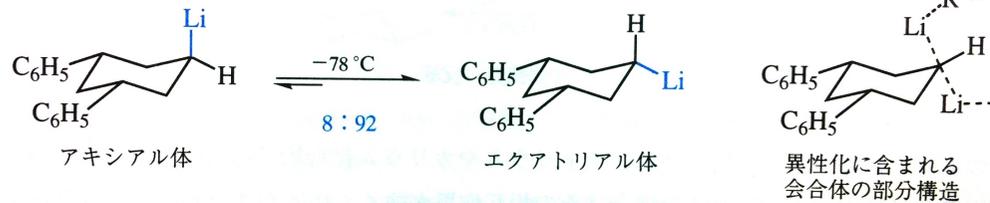


JACS 2003, 126, 12179.

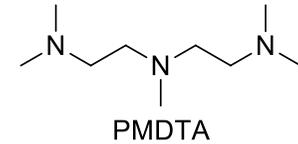
1,2族有機金属化合物: 立体配置

アルキルリチウムの立体反転

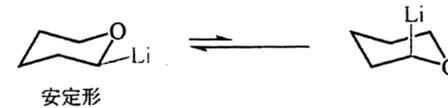
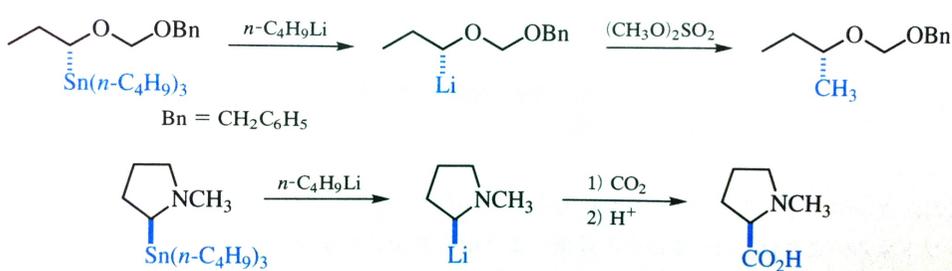
添加剤と金属の効果



異性化の半減期9分@-78°C
PMDTA添加で減速
→アミン配位で会合体が不利に



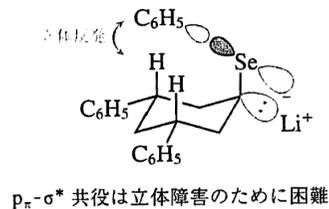
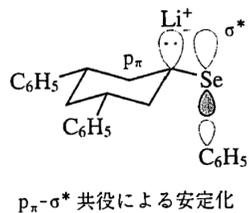
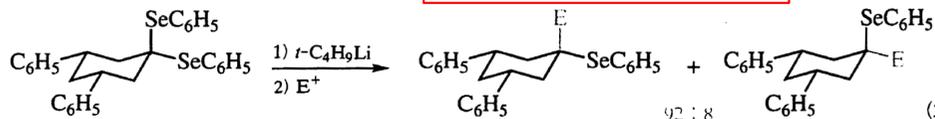
分子内配位の効果



分子内に配位しやすい lone pairを持つと
立体配置が保持されやすい
(低温でのみ保持される)

$p\pi-\sigma^*$ 共役の効果

炭素上の lone pair と
低い σ^* 軌道が相互作用



参考: アノマー効果 ($n-\sigma^*$ 相互作用)

大学院講義有機化学 I p116

