

## 鍛冶健司：最近の Grignard 反応に関する研究（その1）

## Kenji Kaji: Recent Studies in Grignard Reaction (I)

- |                   |                          |
|-------------------|--------------------------|
| 1. 緒論             | 2. Grignard試薬の構造         |
| 3. 錯Grignard試薬の反応 | 4. Grignard反応機構における環状中間体 |

1. 緒論 エチレン二重結合は塩基よりも酸とよく反応し、カルボニル二重結合は酸よりも塩基とよく反応する。即ちこれ等の二重結合はそれぞれ擬塩基および擬酸として求電子試薬および求核試薬に特に反応活性である。有機金属化合物、特に電気的陽性の高い金属化合物はカルボニル化合物に対して反応性に富み、これ等の試薬の中 Grignard 試薬とアルキルリチウムが最も重要であり、それ等を利用する研究もよく行届いている。また若干反応活性度が劣るが故に興味深いものが亜鉛およびカドミウム化合物である。尤も最近 Ziegler<sup>1)</sup>によつてアルミニウムアルキルの反応が発見させられ、従来アルカリ金属（リチウムを除く）化合物によつてのみ問題であつたエチレン二重結合への附加反応が注目せられるようになった。

Grignard 試薬の反応に関しては既に優れた綜説<sup>2)</sup>および研究<sup>3)</sup>があり、ここでは主として位置効果 (steric effect)<sup>4)</sup>に注目した論説<sup>5)</sup>あるいは通常異常反応<sup>5)</sup>と考えられるものを中心に本題を紹介してみたいと思う。

繁用される有機金属化合物の炭素—金属結合は元来極性を有するものであるが、それ等が適温で、最も有効に製せられる反応媒質はエーテルのような電子供与体であつて、これが金属に密に配位する。この配位が金属の極性を消却する傾向にあるものであり、また消却の立体的要求により有機金属化合物の与る種々の反応が説明される。

多くの有機金属化合物はその生成の際その立体的影響を免れない、これは原料有機ハロゲン化物の反応が通常金属表面の侵蝕という過程を通るからである。ある反応（ヘキサ中ブチルリチウムの生成）では塩化リチウムは金属表面よりきれいに剝離するが、一般には金属塩は金属表面に附着して残り、従つてそれを通しての拡散が反応の重要因子となる。新しく生成した有機金属化合物を金属表面から搬出し、またエーテル—金属配位によつ

1) Karl Ziegler: "Vorträge" (1956, 4, 京都, 大阪及び東京における講演).

K. Ziegler, H. G. Gellert: *Ann.* **567**, 195 (1950); K. Ziegler, "Brenstoff Chemie" **33**, 193 (1952); K. Ziegler et al: *Ann.* **589**, 91 (1954); K. Ziegler: *Angew. Chem.* **64**, 323 (1952); K. Ziegler: "Brenstoff Chemie" **35**, 321 (1954); D.R.P., 878, 560 (1953) (*Chem. Zentr.* **1954**, 4496); Austria, P. 178, 626 (*ibid.*, 9624); 村松茂: 有機合成化学協会誌 **13**, 235 (1955); 村上崑一郎, *ibid.* 447 (1955).

2) H. Gilman: "Organic Chemistry an advanced treatise" Vol. I 406 (1938); *ibid.* Vol. III, 96 (1953); 星野敏雄: "化学実験学" 反応篇 II, 911 (1943); Runge: "Organometall-Verbindungen" (Stuttgart, 1944); R. Gaertner: *Chem. Rev.* **45**, 493 (1949); E. R. Alexander, G. R. Coraor: *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 2721 (1951).

3) R. C. Fuson et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 2110 (1933); *ibid.* **61**, 2362 (1939); *ibid.* **63**, 3444 (1941); *ibid.* **64**, 1450 (1942); *ibid.* **65**, 60 (1943); *ibid.* **66**, 681 (1944); *ibid.* **67**, 597 (1945); *ibid.* **70**, 895 (1948); *ibid.* **71**, 2543 (1949); *ibid.* **72**, 1637 (1950); *ibid.* **73**, 5175; *ibid.* **74**, 1624 (1952); R. C. Fuson et al: *J. Org. Chem.* **6**, 845 (1941); Young et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 289, 441 (1936); *ibid.* **60**, 900 (1938); *ibid.* **63**, 2113 (1941); *ibid.* **66**, 543 (1944); *ibid.* **67**, 148, 319, 841 (1945); *ibid.* **68**, 649, 1472 (1946).

4) Wright: Newman's "Steric effects in organic chemistry" 395.

てそれを保護する役目の溶媒エーテルがそこに存在しなければ外に拡散せんとする有機化合物は内に滲透してくるハロゲン化物と **coupling** することになる。エーテル対有機ハロゲン化物の相対電子供与力（塩基性）が Wurtz 反応（副反応としての）の惹る程度<sup>6)</sup>を決める。

このようにエーテルの配位は有機金属化合物の生成過程には有益であるが、それを試薬として使用する際にはかへつて有害になる。即ち経験上<sup>7)</sup>有機金属化合物と反応する物質はこれに配位する傾向をもつものであるから、反応が惹るためには先ず有機金属化合物と既存のエーテルとの間に配位交換をすることが必要である。その交換容易度は両者の相対電子供与力によつて決まる。若しこの物質がエーテルに比し電子供与力が弱かつたり、位置障害を有したりすれば反応は惹らないことになる。かようなときには溶媒のエーテルをできるだけ多くベンゼン、トルエンあるいはナフタリンで置換することが有効な場合が少くない。この操作は常圧下に高い反応温度を与え確に好ましい訳であるが、その主要利点はこれ等炭化水素の有機金属化合物に対する溶媒和熱がエーテルのそれに比して無視し得る程小さいことから生ずるものである。因にジエチルエーテルの有機化合物に対する溶媒和エネルギーは約 12.5K. cal/mole であり、この値は硫酸がその一水化物になる際の値の約 $\frac{2}{3}$ に当る<sup>8)</sup>。明かにこの溶媒和エネルギー値は試薬が金属原子への配位容易度を示すものとして意義がある。

次にこのようなエーテル反応媒質の有害な位置効果は金属を選択することによつて消却できる。アルカリ金属の有機金属化合物はアルカリ土類金属のそれ等より遙に反応活性であり、リチウム以外のアルカリ金属化合物はエーテルを分解し過ぎてこれを適用し得ないが、唯リチウムだけは一般に広く使用されている。有機リチウム化合物はエーテルを放出し易いが故に常に不適性とばかりはいえず、これはまた有機マグネシウム化合物より遙に反応速度が大きいという長所を有している。例えばフェニールリチウムはベンゾニトリルに対してフェニールマグネシウム臭化物よりも<sup>9)</sup>100倍も早く反応する。同様に ethyl-8-benzohydril-1-naphthoate あるいは 2-2-diphenylacenaphthone-1 はフェニールリチウムと反応し、好収率で予期のカルピノール類を与えるが、両者ともにフェニールマグネシウム臭化物とは反応しない<sup>10)</sup>。この反応の相違をリチウム化合物の大きな分極に帰する向きもあるが、有機リチウム化合物は有機マグネシウム化合物よりも極性が小さいという証拠もある<sup>11)</sup>。また有機リチウム化合物と有機マグネシウム化合物の  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンに対する態度の相違からそれ等の位置効果の重

5) Conant et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **51**, 1227 (1929); Kharasch et al: *J. Org. Chem.* **1**, 209 (1936); Kharsch et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 2305, 2315, 2316(1941); *ibid.* **64**, 2972(1942); *ibid.* **65**, 491, 493 (1943); Rabe et al: *Ber.* **46**, 1026 (1913); Richtzenhein et al: *Ber.* **778**, 566 (1944). *ibid.* **81**, 92 (1948); Fuson et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2446 (1942); Späth: *Monatsh.* **35**, 319 (1914); Price et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 632 (1944); E. A. Braude et al: *J. Chem. Soc.* (1953) 3145; A. M. Khaletskii: *J. Gen. Chem.* (U.S.S.R.) **7**, 2854 (1937); *ibid.* **11**, 319 (1941); Geurden: *Bull. sci. acad. royl. Belg.* [5] **11**, 701; Brylant: *Bull. sot. chim. Belg.* **33**, 467 (1924); J. Mc Kinnon, et al: *J. Chem. Soc.* (1931)2568; E. M. Schultz: *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5793 (1952); L. H. Goodson et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 358 (1950); Velghe: *Bull. sci. acad. royl. Belg.* [5] **11**, 301(1925); Y. M. Barnaud: *Bull. Soc. Chim.* (1953)(10)C27—31; C. M. Hill et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 1663(1953).

6) H. L. Cohen, G. F. Wright: *J. Org. Chem.* **18**, 432(1953).

7) F. Staus: *Ann.* **393**, 235(1912).

8) W. Tchclinzeff: *Ber.* **37**, 4534(1904); **38**, 3664(1905); **39**, 773, 1674, 1682, 1686(1906).

9) C. G. Swain: *J. Amer. Chem. Soc.* **69**, 2306(1947).

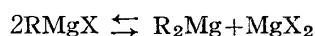
10) G. Wittig, H. Petri: *Ber.* **68**, 924(1935).

11) R. Letsinger: *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 4842(1950).

要性が視える例がある。即ち Kohler<sup>12)</sup> はメチル、エチル、およびフェニール Grignard 試薬の  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル系に対する 1,2- 附加および 1,4- 附加の比はこれ等有機基類の極性に簡単な相関性を与え得ないことを示し、またフェニールマグネシウム臭化物と殆ど圧倒的に 1,4- 附加を行う反応が、フェニールリチウム (臭化ベンチルより造る)<sup>13)</sup> との反応では 1,2- 附加が排他的に行はれる例もある。従つてこれ等の効果は Steric なものと見らるべきものであろうし、また多価の有機金属化合物と一価のその構造および組成の比較を考えれば更に容易にこの様に解釈ができるであろう。

## 2. Grignard 試薬の構造

Grignard は最初その試薬を  $\text{RMgX}$  で表はしたが、間もなく同試薬は此の様な簡単な記号では表し得ない複雑なものであることが分り、別式  $\text{R}_2\text{Mg} \cdot \text{MgX}_2$ <sup>14)</sup> が提示されたが、Grignard 試薬の構造に納得できる実験的証拠を与へたのは Schlenk 父子<sup>15)</sup> で、両氏はデオキサンの添加により Grignard 系のハロゲン化マグネシウムを含む両成分 ( $\text{RMgX}$  および  $\text{MgX}_2$ ) がデオキサン体として沈殿することを知り、Grignard 試薬には



の平衡が存在することを明かにし、この各成分は何れもエーテル 2 モルで溶媒和されていると考えた、この平衡の意義を初めて Grignard 化学に具体的に提示したのは Gilman および Brown<sup>16)</sup> で彼等によりフェニールマグネシウム臭化物は、無ハロゲンに調製されたチフェニールマグネシウムよりも valeronitrile に対する活性が大きいことが分り、更に完全な論証が Cope<sup>17)</sup> によつてなされ、チメチル硫酸に対する活性が  $\text{MgX}_2 > \text{RMgX} > \text{R}_2\text{Mg}$  の順であることが示された。またジオルガノマグネシウムはベンゾインとの反応<sup>18)</sup> で完全 Grignard 試薬によつて得られる正常附加体よりもベンゾインの magnesium dienolate を生成し易いことから  $\text{R}_2\text{Mg}$  の不活性にその立体構造的掃因が示唆されるようになった。

Schlenk 平衡の位置は系の濃度によつて著しく変化し、またこの平衡の達成は非常に遅い<sup>19)</sup> ので、Grignard によつて簡単に表示された  $\text{RMgX}$  では Grignard 試薬の表現は明かに不十分であるが、この簡単すぎる表現が従来用いられ、またこゝでもそれを使はうと思ふが、それは本表現が図解的簡明性をもつからである。更に Schlenk 平衡でも Grignard 試薬の記述には未だ不十分であることを述べてみたい。

これが不十分であることは Evans および Pearson<sup>21)</sup> の Grignard 試薬の電解による輸率の研究に示されて居り、先に Gaddum<sup>22)</sup> 等の Grignard 試薬の電解においてマグネシウムは陰極にも陽極にも移動するとの報告を確認することによつて Evans 等は Grignard 試薬の表現法としてこゝに示す平衡を式示す様になつた。

12) E. P. Kohler: *Amer. Chem. J.* **31**, 655(1904); **38**, 511(1907).

13) A. Luttringhaus: *Ber.* **67**, 1602(1934).

14) P. Jolibois: *Compt. rend.* **155**, 353(1912); **156**, 712(1913).

15) W. Schlenk, W. Schlenk: *Ber.* **62**, 920(1929).

16) H. Gilman, Brown: *J. Amer. Chem. Soc.* **52**, 1181(1930).

17) A. C. Cope: *J. Amer. Chem. Soc.* **56**, 1578(1934).

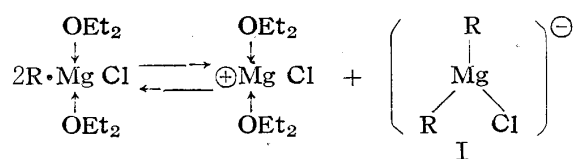
18) G. F. Wright: *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 1152(1939).

19) G. H. Coleman, J. W. Brooks: *J. Amer. Chem. Soc.* **68**, 1620(1946).

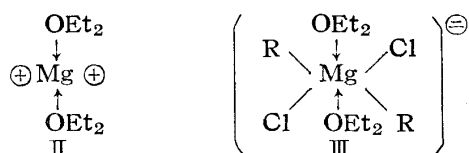
20) C. R. Noller, A. J. Castro: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2509(1942).

21) W. U. Evans, P. Pearson: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2865(1942).

22) L. W. Gaddum, H. E. French: *J. Amer. Chem. Soc.* **49**, 1295(1927).



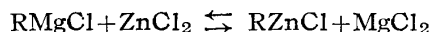
これより以前、Terent'ev<sup>23)</sup> はジエチルエーテル中沸点上昇法による分子量測定の結果、 $RMgX \cdot 2Et_2O$  2 モルが II および III で示すイオン対にまでかわる平衡



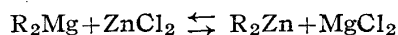
を考えていた。II の溶液中における溶媒和は Terent'ev の提示したものより大きくてもよいが、III は二価アニオンのマグネシウムに考えられる最大 6 個の共有原子価に完全に一致するものでなければならない。

III が電解の際可動なものとすればこれは正八面体構造のイオンでなければならぬことは光学活性の 2 価エーテル 2, 3-dimethoxybutane の存在下に不活性 Grignard 試薬を用いて光学活性体の合成が可能<sup>24)</sup> な事実で論証されている。

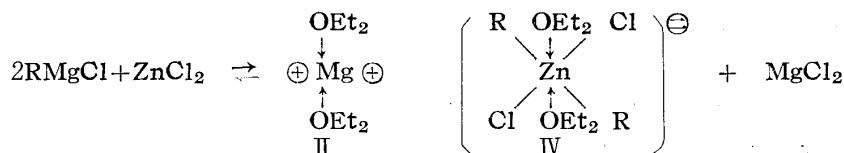
Décombe および Duval の次の証拠は更にこの概念を支持するものである。Grignard 試薬に塩化亜鉛を添加すればこの系は有機亜鉛化合物の性質を呈するようになることは既知で、例えば本系はエステルまたは酸クロリドと反応して有機マグネシウム化合物ならば第 3 級アルコールを与える条件下にケトンを生成する。この態度はエーテル媒質中



あるいは Schlenk 平衡を考えて



のように塩交換が行われるからだとして一般には考えられるが、Décombe<sup>25)</sup> は本系（エーテル中あるいは醋酸エチル中の方が更に好結果）を Evans および Pearson 等の方法<sup>21)</sup> に従って電解し、マグネシウムは大部分陰極に移動したが、亜鉛は殆ど陽極付近に集ることを知った。この結果から本系を亜鉛アニオン (IV) を含む次式に書くことができよう。\*



次に各種イオン反応系におけるハロゲン化マグネシウム（あるいはその溶媒和されたもの）の挙動であるが、これは Cope<sup>17)</sup> のメチル硫酸を用いる反応のような型の反応では有機アニオンには全く無関係なものであると思われる。ハロゲン化マグネシウムの同様な直接的、かつ選択的な影響は epoxide と Grignard 系との反応で

\* D'ecombe 等は更にカルシウムに就ても  $[MgR_2X_2(OEt_2)_2]Ca$  なる系を類推している。

23) A. P. Terent'ev: *Z. anorg. Chem.* **156**, 73(1926).

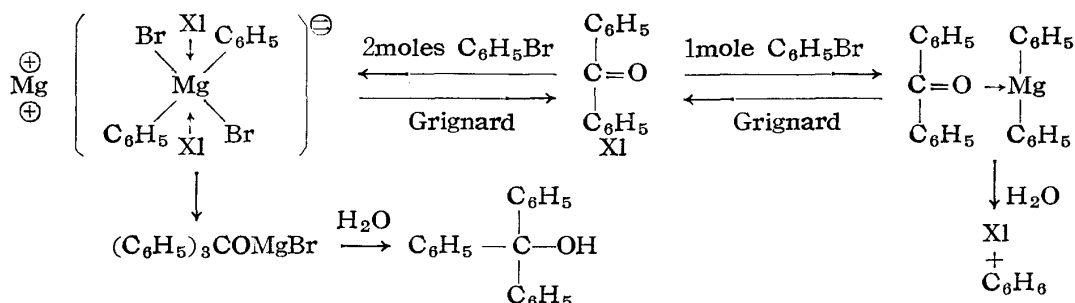
24) H. M. Cohen, G. F. Wright: *J. Org. Chem.* **18**, 432(1953)

25) J. D'ecombe, C. Duval: *Compt. rend.* **206**, 1024(1938).

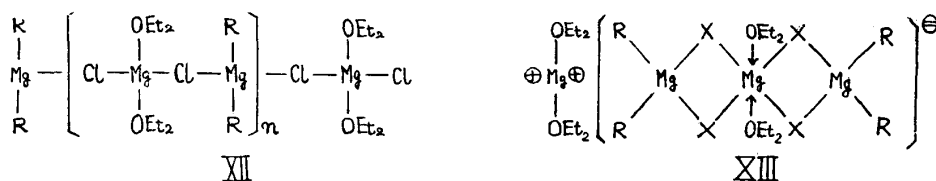
26) R. C. Huston and A. H. Agett: *J. Org. Chem.* **6**, 123(1941).



フェニールマグネシウムと phenylmagnesium bromide の相対活性度の比較で説明するよりも実に明快であるように思われる。即ちこの反応で等量のケトン (XI) と Grignard 試薬とが配位して生ずる配位錯合体はこれを加水分解すればケトン (XI) が再生されるが、若しケトンに Grignard 試薬を 2 当量作用させる場合には好収率でトリフェニールカルピノールが得られるのである。



このような挙動の例から Schlenk 平衡の右辺は Grignard 系の一部をよく描いているが、その左辺は余りにも単純化すぎるといふ概念が出てくる。以上述べた実証より種 RMgX では Grignard 試薬の挙動、特にその立体的観点からのそれを説明するには不充分であることが分る。然し別の遊離イオン式もイオン対式も誤を含んでいるかもしれぬことを実感するであろう。むしろかゝるイオン式表現による単純化は昔の化学者の慣例あるいは皮肉な言方になるが表現上の便宜的手段に過ぎないのである。即ち大切なことはこれ等の式を文字通り解釈すれば必ず誤った結論に到達するであろうことである。例えば Meisenheimer および Schlichenmaier が問題にした  $\text{RMgX} \cdot 2\text{Et}_2\text{O}$  に対する実証は彼等によつてこれが溶媒和された monomer であるという考えに有利な結果を与えた。しかし実際には Terent'ev の実験結果<sup>23)</sup> は彼が呈出したイオン対式の要求する分子量よりも大きな錯合体の存在が示されている。また Evans および Pearson は単位フアラデーで当量以上のマグネシウム原子が運ばれる事実から単純なイオン種を書くことに慎重であつた。実際のところ Grignard 系は非常に複雑であつて極限の場合にはコロイドの凝聚状態 (特に芳香族試薬の場合) であつたり、また別の極限の場合として高度に稀釈された状態でジオルガノマグネシウムおよびハロゲン化マグネシウムになると考える方が蓋然性が高いのではなからうか、そしてこの両極限の間では荷電した錯合体および非荷電の錯合体、即ち簡単な例 VII 及び VIII の如きものの存在が期待できるのである。



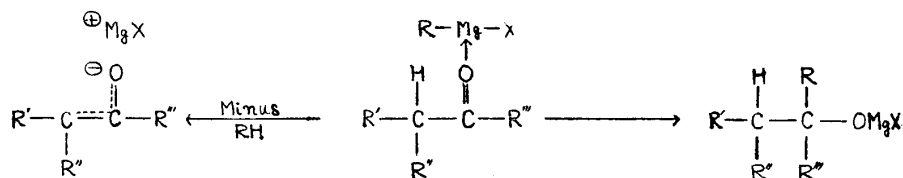
このような系の多くの成分は一つの平衡にあるに違ひなからうが、その平衡に関する知識は未だ充分でないところである。かような誤で以後、位置効果を表わすのに用いる種々の図解的表現は問題の系の真の状態の不完全な近似と考えて貰いたい。またこゝで以後使われる RMgX なる表現はこの便法が現在の知識段階ではやむを得ず用いる一つの近似に過ぎないのである。

### 3. 錯 Grignard 試薬 (Complex Grignard reagent) の反応

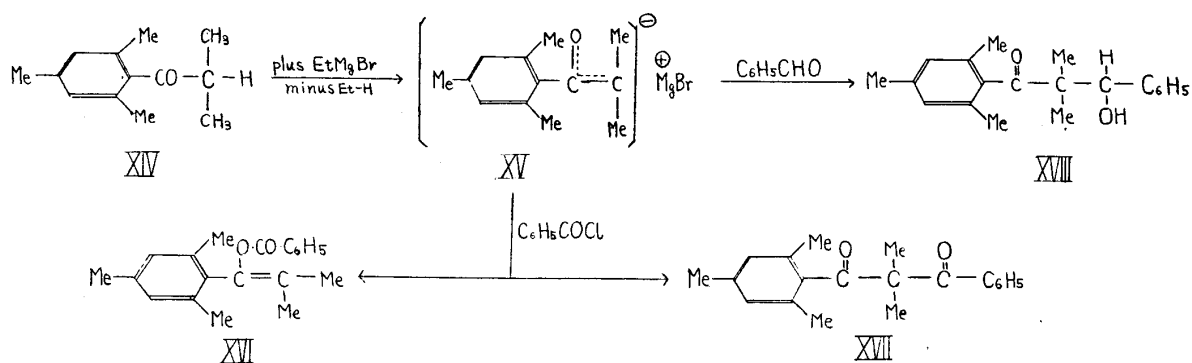
以上は直接有機ハロゲン化物からつくられる Grignard 試薬だけについて考察してきたが、この単純 Grignard

31) J. Meisenheimer, W. Schlichenmaier: *Ber.* 61, 720(1928).

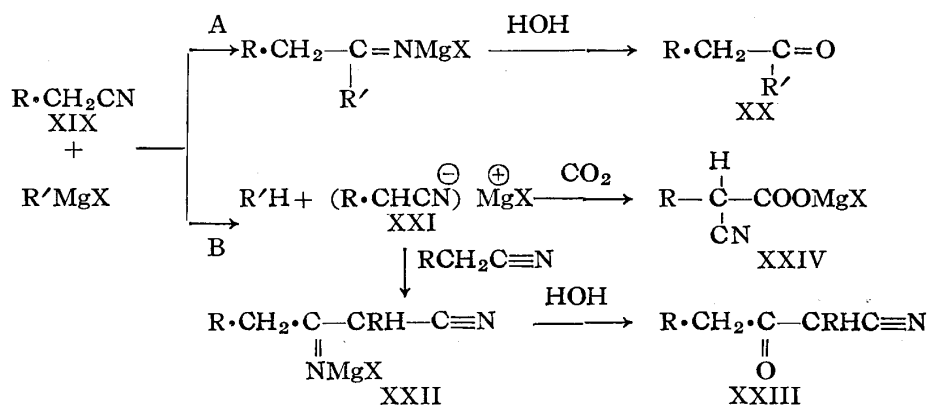
試薬 (simple G. reagent) から誘導される錯 Grignard 試薬 (Complex G. reagent) がある。即ちある物質は単純 Grignard 試薬と反応して炭化水素と halomagnesium enolate を生成する場合がそれで、これは配位錯合体が立体的排列の制扼のためにカルビノール塩生成が困難なとき水素の脱離が惹る訳である。



<sup>32)</sup> Fuson 等は isobutyromesitylene (XIV) を EtMgBr で処理してエタンの発生を認め、生成したエノラート (XV) はベンゾイルクロリドとの反応で (XVI) および (XVII) を与え、またベンアルデヒドとの反応で (XVIII) を生ずることを知った。



同様の反応は 2,4,6-trichloroacetophenone <sup>33)</sup> および他の位置障害を受けた脂肪属ケトン、例えば 3,3-diethyl-2-pentanone <sup>34)</sup> 等に見られる。しかし立体障害は必ずしも不飽和の収増体 (augend) に存在するとは限らない。即ち脂肪属ニトリル (XIX) は Grignard 試薬と次の二通りに反応する。 <sup>35)</sup>



多くの脂肪属 Grignard 試薬はケトン (XX) を与える (経路A) が、芳香属 Grignard 試薬 (特に mesitylmagnesium bromide および tert-butylmagnesium chloride) は誘導 Grignard 試薬 (derived Grignard

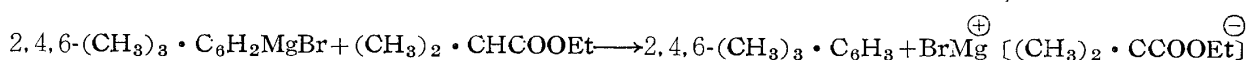
32) R. C. Fuson, C. H. Fischer, G. E. Ulliot, W. O. Fugate: *J. Org. Chem.* 4, 111(1939).

33) W. E. Ross, R. C. Fuson: *J. Amer. Chem. Soc.* 59, 1508(1937).

34) F. C. Whitmore, C. E. Lewis: *J. Amer. Chem. Soc.* 64, 1618(1942).

35) C. R. Hauser, W. J. Humphlett: *J. Org. Chem.* 15, 359(1950).

reagent) (XXI) を生じ易い (経路B), (XXI) の存在の証拠はこれと母体ニトリルとの後続反応によつてケチミンの塩化マグネシウム塩 (XXII) を経てβ-ケトニトリル (XXIII) が生成することで明かである。しかしニトリルが位置障害を有する (R=mesityl) ときは主反応は経路A (シアン基よりも活性水素の方が遮障による被覆効果が大きいから) を通り, 僅にその27%だけが経路Bによつて進む。この誘導 Grignard 試薬 (XXI) として少量残つている分は炭酸ガスとの反応により α-Cyanocarboxylic acid (XXIV) に変えられる。炭酸ガスは位置障害を有するニトリルよりも活性であるからである。上述の誘導 Grignard 試薬は何れもイオン型で書いてきたが, 原著者等は共有結合型でそれ等の構造を表現している。このことは非常に興味深いことでイソ酪酸エチルエステルを mesitylmagnesium bromide<sup>36)</sup> で処理すれば Claisen 縮合<sup>37)</sup> を起して ethyl isobutyryl-isobutyrate になるが, この反応は一般に一連のイオンの平衡<sup>37)</sup> を経て進行すると考え得るからである。従つてこの反応の初相は次の如く表現できる筈である。



さてこの型の異常性を位置障害で片附けたいものであるが, これには注意を要する。それは Grignard 試薬の使用法には従来, 各段階 (の成績体) を単離するという有機化学的訓練が含まれていないし, Grignard 試薬生成の経過および Grignard 系の真の組成こそ本質的な問題であり, そしてこれ等の因子は一般的には未解決で残されているからである。例えば上述の結果と有機マグネシウム臭化物を過剰のベンズニトリルで処理<sup>38)</sup> した場合の相対活性度 (mesityl > p-tolyl > phenyl ethyl > n-butyl > s-butyl > t-butyl) との相関関係を求めることは未だ困難である。

ある例ではエノール型 Grignard 試薬をイオン型で書くことも遊離アニオン型で表はすこともともに合理的な場合がある。通常 α-ハロゲンケトンおよびマグネシウムからは直接 Grignard 試薬はつくれないが, 高度位置障害の 6-chloro-2,2,6-trimethylcyclohexanone (XXV)<sup>39)</sup> からはこの方法で塩化マグネシウム誘導体およびリチウム誘導体が得られる。かくして得られた誘導体は水またはエタノール, 炭酸ガスあるいは酸素との反応で Grignard 試薬のような挙動を示す。たゞし成績体は酸素および炭素附加の特徴を有するもの両方が得られる。もしこれ等の反応を d-2,3-dimethoxybutane<sup>40)</sup> 中で行えばリチウム誘導体 (XXVI) では光学不活性体 (XXVII および XXVIII) が得られる。これ等はその遊離イオン型\* から期待されるものである。

一方 XXV から得られる Grignard 試薬を d-2,3-dimethoxybutane 中で酸素処理をすれば光学活性の

36) M. A. Spielman, M. T. Schmidt: *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 2009(1937).

37) C. R. Hauser, W. B. Rentrew: *J. Amer. Chem. Soc.* **59**, 1823(1937).

38) H. Gilman et al: *Rec. trav. Chim.* **55**, 577, 588(1936).

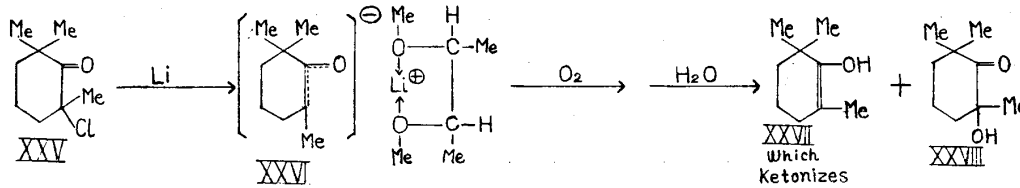
39) A. Bell, T. Strickland, G. F. Wright: *J. Org. Chem.* **16**, 1742(1951).

40) K. R. Bharucha, H. M. Cohen, G. F. Wright: *J. Org. Chem.* **19**, 1097(1954).

\* すべての有機リチウム化合物は遊離イオン型であるとは言いきれない。Evans<sup>21)</sup> および Pearson<sup>21)</sup> は単純有機リチウム化合物が電導性もなければイオンの移動も惹かない場合を観察しているし, また更に d-2,3-dimethoxybutane<sup>35)</sup> の中で第2級ブチルリチウムから得られる 2-methylbutanoic acid が光学活性体であることも知られている。これ等の事実は第2級ブチルリチウムが共有結合あるいはイオン対として存在することを示すものである。

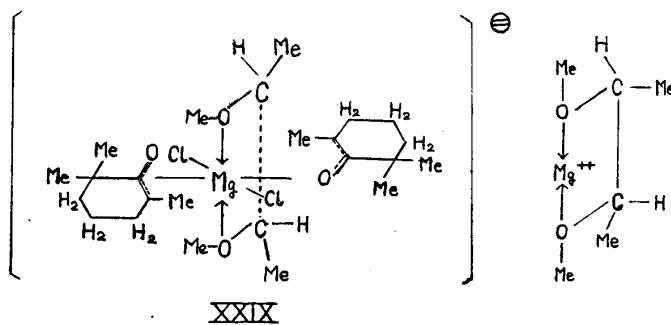


6-hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanone (XXVIII) が得られる。なお同時に少量の2,2,6-trimethylcyclo-

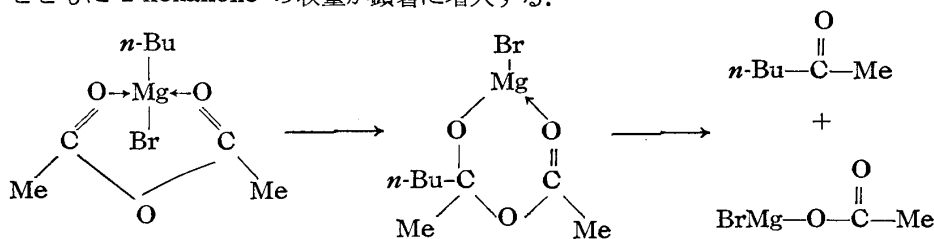


hexanone が生成するが、これは光学不活性体であり、これはエノール (XXVII) からその過酸化物の分解によつて、または (XXVII) およびマグネシウムを含む塩が酸化抵抗の結果そのまま残存して由来するものと考へられよう。

XXV から誘導される Grignard 試薬が II, III, IV および XXVI に対する実証に基く類推から期待できるように遊離のイオン型であるとすれば光学活性体生成の説明には XXIX のような 6 個共有原子価アニオンを考へなければならない。このアニオンの図解型を余り型通りに受取つてはいけない (XII 及び XIII の構造を参照) が、光学活性のモノエーテルが不斉 Grignard 合成を惹き起すに有効でない<sup>24)</sup> という観点からすれば確に意義のある表現法である。



逆に、今引用したこの限られた事実をもとに 2 価エーテルによる重配位 (dual coordination)<sup>41)</sup> が不斉 Grignard 合成の必要条件とは勿論断言できない。しかしある他の Grignard reaction では重配位が意義のある場合がある。低温では *n*-propylmagnesium bromide の diisopropyl ketone に対する反応結果 (*n*-propyl diisopropyl carbinol および diisopropyl carbinol の比)<sup>29)</sup> あるいは  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンの場合の 1,2- 附加および 1,4- 附加の比に対しては余りみるべき影響はないが butylmagnesium bromide と無水醋酸との反応では温度の低下とともに 2-hexanone の収量が顕著に増大する。

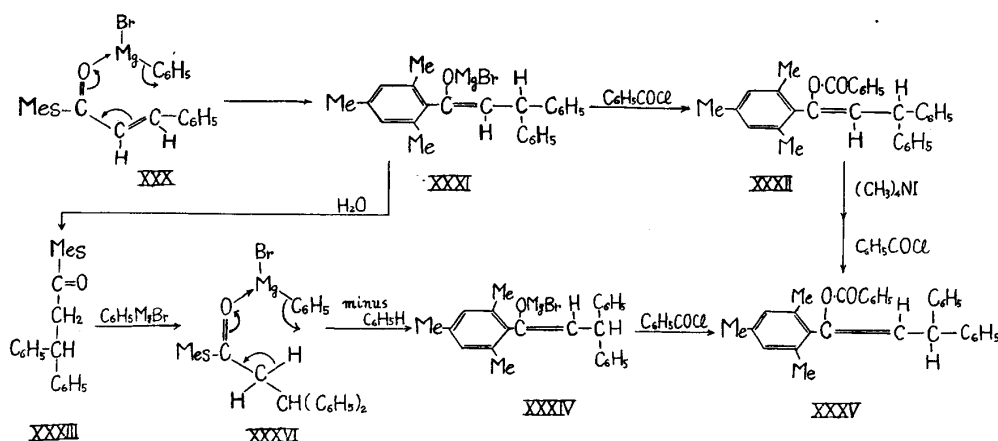


これは重官能配位 (bifunctional coordination) で表現し得るものであろう。<sup>41)</sup> Newman 等は低温におけるこの 2-hexanone の高収率は想定した環状 1,2 附加体の不溶性に由来すると信じている。

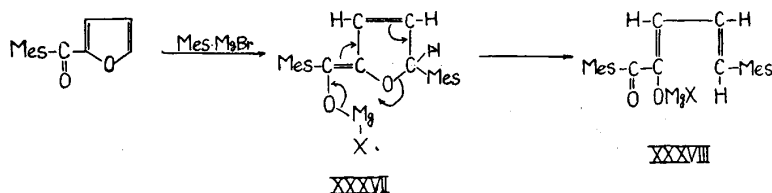
さて上述の magnesium enolate の中にはこれが果して遊離イオンか否かに疑問をもたれるものもないでは

41) M. S. Newman, A. S. Smith: *J. Org. Chem.* 13, 592(1948).

ないが、位置障害を有する  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンに Grignard 試薬が 1,4- 附加して誘導された **magnesium enolate** の共有結合性には殆ど疑問を差挟む余地はないと思われる。この共有結合性は幾何異性体を単離<sup>42)</sup>することによつて初めて行われた。もつと簡単な例は 1-mesityl-3-phenylpropen-2-one-1 (XXX) (XXX で直線の矢は感応配位 **inductive coordination**, 曲線の矢は一原子所属の電子の他原子への電子異性移動 (**electromeric shift**) を表わす)。に対する **phenylmagnesium bromide** の附加が報告されている。



かくして単一成績体を得るが、これは明かに一つの幾何異性エノール塩 (XXXI) である。その理由は第一に 1,4- 附加が環状体機構で惹くことが可能であろうし、次に従つてこれから得られるエノール **benzoate** (XXXII) も唯一種であろうし、なお実際に (XXXII) は更に安定なその異性体 (XXXV) に換へられるからである。また (XXXV) は別途、飽和ケトン (XXXIII) に **phenylmagnesium bromide** の作用により導かれた他の一つの幾何異性体の **bromomagnesium enolate** (XXXIV) から得られる。即ち配位錯合体 (XXXVI) では  $\alpha$ -水素の何れかが Grignard 試薬のフェニル基に奪われてより安定な幾何異性体 (XXXIV) を生成するであろうからである。以上の反応においては恐らく **mesityl** 基による位置障害はこれ等の各エノール塩を共有結合性のエノール型に固定しているであろうと考へられる。もとの Grignard 試薬における立体的制扼のために安定であるエノール塩類は自身が与る後続反応だけによつてその存在が認められるようなものである。その典型的な例は **mesitylmagnesium bromide** が 2-mesityoyl furan と作用する際<sup>44)</sup> 見られるように思う。最初に生成する筈の 1,6- 附加体は **bromomagnesium enolate** (XXXVII) が近接酸素原子の **chelation** を受け、次で環開裂を惹くように思はれる。かくて最終成績体は (XXXVIII) が加水分解されて得られる 1,5-dimesityl-2,4-pentadien-2-ol-1-one である。

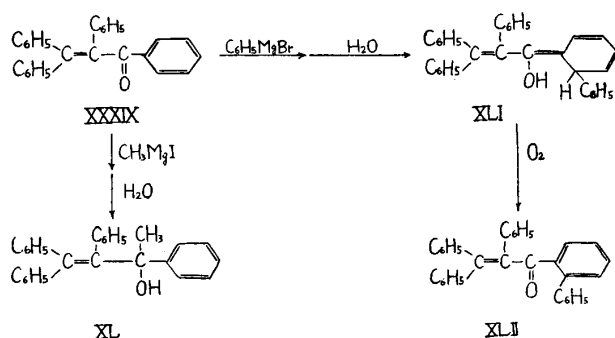


• 42) R. E. Lutz, C. J. Kibler: *J. Amer. Chem. Soc.* **62**, 360(1940).

43) A. N. Nesmeyanov, U. A. Sazonova, E. B. Landor, *Doklady: Akad. Nank. S. S. S. R.* **63**, 395(1948)[*C. A.* **45**, 2902(1951)].

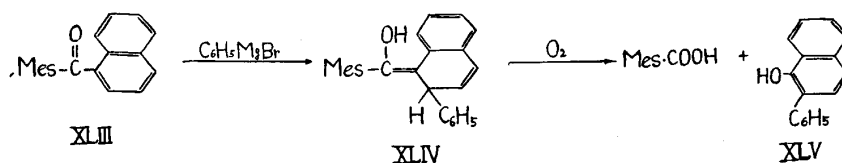
44) R. C. Fuson, H. P. Wallingford: *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 5950(1953).

次にマグネシウムエノール塩あるいはその加水分解生成体としての遊離エノールが酸化を受ける場合がある。かゝるエノールの酸化は<sup>45)</sup>1,4-附加の場合に見られ、過酸化物 (moloхide) の生成に帰せられるが、これは Kohler によつて厳密に論証せられた数種のエノールの過酸化物反応に一致するものである。高度に位置障害を受けた  $\alpha, \beta$ -diphenylbenzalacetophenone (XXXIX) で1,4-附加が行われる。このケトンにはジエチルエーテル中では Grignard 試薬と反応しないが沸騰ベンゼン中では methyl magnesium iodide をカルボニル基に附加 (1,2-附加) して1,2,3,3-tetraphenyl propen-2-ol-1 (XL) が得られるが phenylmagnesium bromide は1,4-附加を行う。しかし位置障害のエチレン共軛結合を経た1,4-附加は惹かない。即ちベンゼノイド共軛系が



反応して油を与えるが、これはエノール XLI であろうと考へられており、これは空気酸化を受けて 2,3,3-triphenyl-1-phenylpropen-2-one-1 (XLII) となる。

同様のベンゼノイド共軛を経る附加は何れも自然酸化<sup>46,47)</sup>を伴う。しかしある場合にはエノール (エノールは常に油であるが) は別の型式 (前例はあるが) に酸化反応<sup>48)</sup>を受ける。即ち phenylmagnesium bromide と mesityl- $\alpha$ -naphthyl ketone (XLIII) より得られたエノールの加水分解生成体 (XLIV) は空気酸化により mesitoic acid および 2-phenyl-1-naphthol (XLV) を与える。



#### 4. Grignard 反応機構における環状中間体 (Cyclic intermediate)

1,4-附加によるエノール塩生成の前例中、唯一例だけその附加をケトンの酸素が Grignard 試薬に配位した六員環中間体で表はした (p. 10) が、他の例も同様に示せないかと考へたくなるが duryl phenyl ketone (XLVI) と *sec*-butyl magnesium bromide との反応<sup>49)</sup>を考へれば同じ手法を一般化することは躊躇される。即ちこの場合、中間体エノール (XLVII) は単離されて居らず唯、duryl 4-*sec*-butyl phenyl ketone (XLVIII) が63%の収率で得られているだけである。この場合 2-*sec*-butyl phenyl 誘導体も 4-duryl 誘導体も全く見出

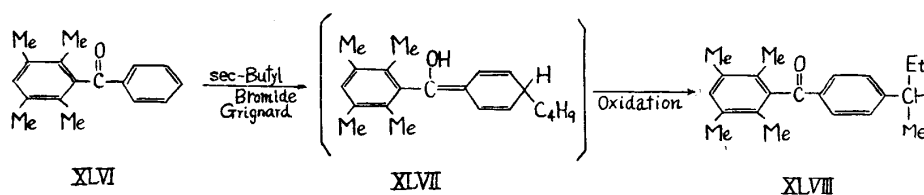
45) E. P. Kohler, E. M. Nygaard: *J. Amer. Chem. Soc.* **52**, 4128(1930).

46) C. F. H. Allen, S. C. Overbaugh: *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 740(1935).

47) C. F. H. Allen, L. Gilman: *J. Amer. Chem. Soc.* **58**, 937(1936).

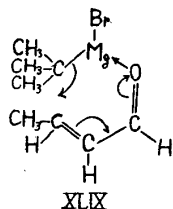
48) R. C. Fuson, M. D. Armstrong, S. B. Speck: *J. Org. Chem.* **7**, 297(1942).

49) R. C. Fuson, R. Tull: *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 2543(1949).



されていないのである。従つてこの附加については前に描いたケトン -Grignard 試薬配位では説明し得ないことは明かである。更にこの場合、反応媒質としてジエチルエーテルの代りに光学活性の 2,3-dimethoxybutane を用いれば、成績体 XLVIII に若干光学活性が現れる<sup>24)</sup>ので、この反応を単式イオン化 ( $R^{\ominus}$  および  $MgX^{\oplus}$ ) では亦充分な説明をすることはできない。この例あるいは他の例<sup>50)</sup>に見られる Grignard 試薬の見掛けの 1,6-附加反応は、恐らく試薬およびケトンの非常に複雑な凝縮状態 (p. 6 参照) が処理されているのであろう。同様の説明が応用せられる例が或種の 1,4-附加の場合<sup>51)</sup>にも見られる。

以上の如き批判にも拘らず環状中間体機構は他の異常反応では合理的の説明を与える場合がある。例へば  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドは Grignard 試薬と 1,2-附加で反応して殆ど不飽和カルビノールだけを生成する。(これは  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンと対比される挙動である) 而してこのような結果は予期されぬところではない。それはアルデヒドのカルボニル基は通常、ケトンのカルボニル基よりも極性が大きいと考へられており、従つて速かな反応を受けて 1,2-附加が有利になると思はれるからである。Stevens<sup>52)</sup>はクロトンアルデヒドを臭化ベンゼン、臭化エチル、臭化 *n*-プロピル及び臭化イソプロピルより製した Grignard 試薬類で処理して 1,2-附加が惹るのを見ているが、第三級ブチルおよび第三級アミルハロゲン化物より得た Grignard 試薬では、不飽和カルビノールおよび飽和アルデヒドの混合物が成績体として与へられたのである。しかも後にあげた Grignard 試薬は前掲 Grignard 試薬、即ち殆ど 1,2-附加成績体だけを与へるものよりもカルボニル基に対して活性が大きい<sup>53)</sup>といはれている。更にまた本例で、飽和アルデヒドの不飽和アルコールに対する収率比は、*t*-butyl magnesium chloride を用いた場合の方が *t*-butyl magnesium bromide の場合よりも大きいのである。他の例<sup>54)</sup>では塩化 Grignard 試薬の方が臭化 Grignard 試薬よりも活性であることから本例でも臭化 Grignard 試薬は活性が小さくてよい筈であるのだが、結局、この Stevens の結果に対しては分極あるいは分極率以外のものに説明を求めねばならないということになる。さてこの反応過程に対する環状中間体 (XLIX) の図解的表現を調べてみると第三級ブチル基がカルボニル炭素に入ることの障害はこれが端から第 2 番目の炭素に入ることによつて消却されることが分る。なお附言して注意したいことはこの反応の成績体中に crotyl alcohol は期待され、ブチルアルコールは予期されなかつたであろうということであるが、扱実際には Stevens はこの両者の何れも捕捉していないのである。



50) P. L. Julian, W. J. Gist: *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 2030(1936).

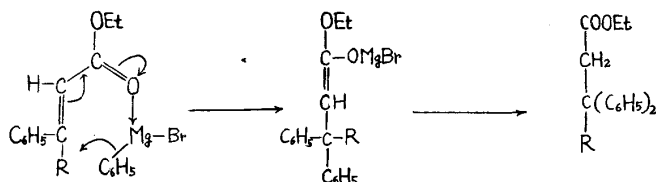
51) E. R. Alexander, G. R. Coraor: *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 2721(1951).

52) P. G. Stevens: *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1112(1935).

53) M. S. Kharasch, S. Weinhouse: *J. Org. Chem.* **1**, 209(1936).

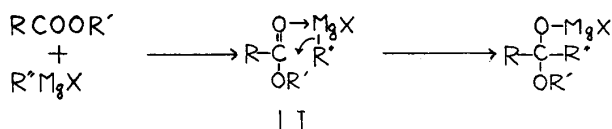
54) H. J. Shine: *J. Chem. Soc.* (1951), 8.

立体制扼を 6 原子系に固有させることによつて多くの異常 Grignard 反応は実に合理的に描写できるように思はれる。例へばエチル桂皮酸エステルは phenyl magnesium bromide と反応して 1,4-附加により 3,3-diphenyl propanoate<sup>55)</sup> を与へるが、この附加は配位錯合体 L (R=H) で表はし得る。

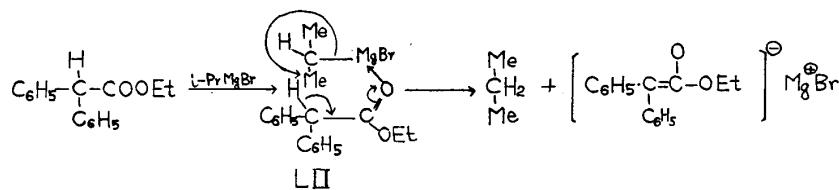


これと同じ Grignard 試薬の ethyl 4,4-dimethyl-3-phenyl-2-propenoate (L, R=tert-butyl) との反応を比較すると興味深い、即ちこの場合には全く 1,2-附加だけが惹つて 4,4-dimethyl-1,1,3-triphenyl-2-propen-1-ol<sup>56)</sup> が排他的に得られる。即ちこゝでは第三級ブチル基が他の可能な環状配位中間体を通る 1,4-附加を障害していることは明かである。

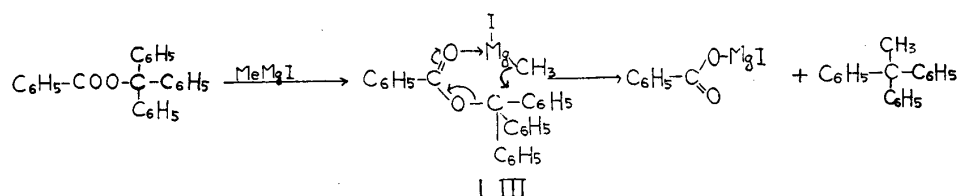
またこの環状配位中間体はその中に共軛系を含まぬ多くの反応の説明にも役立つ、Hauser<sup>57)</sup> および協力者はエステル類に関する一連の研究を行い、それらの反応を 6 原子環状中間体 (Six-atom cyclic intermediate) で説明している。これらの反応は通常のエステル附加から偏倚したものである。通常のエステル附加は中間体 LI を含む遅速四中心反応 delayed four center reaction で記述し得るものである。



ジフェニール醋酸エチルを isopropyl magnesium bromide で処理するとこの単純附加反応は惹らず、代りに試薬はプロパンに還元され、残分は誘導 Grignard 試薬の如き挙動をする。即ちこれは benzoyl chloride と反応して 14% 収率で ethyl  $\alpha, \alpha$ -diphenyl benzoylacetate を与へる。この変移は中間体 LII で表はし得よう。



このエステルの酸の部分におけるフェニール基の位置的影響を triphenylmethyl bezoate と methyl magnesium iodide との反応とを比較すると興味深い。こゝでは位置障害はエステルのアルコールの部分に存在する。



55) E. P. Kohler, G. Heritage: *Am. Chem. J.* **33**, 21(1904).

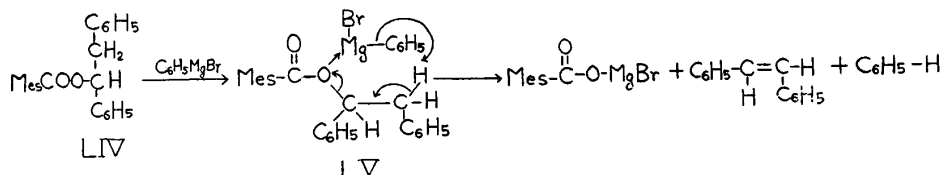
56) G. Tatsas: *Compt. rend.* **234**, 2083(1952).

57) C. R. Hauser, P. C. Saperstein, J. C. Shivers: *J. Amer. Chem. Soc.* **70**, 606(1948).

即ち中間体 LIII は分解して **iodomagnesium benzoate** と **1,1,1-triphenylmethane** を 45% の収率で生ずる。

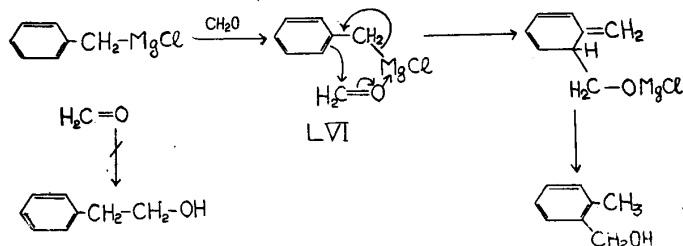
この反応は前に **9-anthranyl acetate**<sup>58)</sup> で論証されていたものである。

**Hauser** の第三例は沸騰 *n*-ブチルエーテル中 **1,2-diphenylethyl mesitoate** (LIV) と **phenylmagnesium bromide** との反応に見られる。このエステルのカルボニル基は自身の他の性質から位置障害を有する **mesityl** 基によつて強く遮蔽されていることが分つている。従つてこの反応ではマグネシウムはカルボニル酸素よりもアルコール性酸素によつて配位された環状中間体 (LV) に基いて成績体を予言することができる筈である。さて、



この中間体から予言される成績体は **bromomagnesium mesitoate**, ベンゼンおよびスチルベンであるが、実際にも主要成績体としてこれらのものが得られ、それらの収率は 80—90% である。

同様な環状中間体機構は、外見は位置障害があるとは思われないアリル系 (**allylic system**) を含む **Grignard** 反応に惹く見掛の異常性を説明するのに役立つことがある。1932年までの研究情況は **Johnson**<sup>59)</sup> によつてまとめられており、また **benzyl magnesium chloride** とホルムアルデヒドとの反応でこれを代表できよう。この反応の成績体は  $\beta$ -フェネチルアルコールではなく *o*-トリルカルビノールである。この反応は環状中間体 **LVI**<sup>60)</sup> で記述出来よう。この説明は他の方法、例えば試薬のイオンの、互変異性的あるいは共鳴構造等によるものより遙



に納得され易いものであろう。なおホルムアルデヒド以外の収増体 **augend** 等は転位を受けた成績体を全く与えないか、または生成しても、成績体の一部であることが知られている。例えば炭酸ガス、多くのケトン、アセタールおよびエステル等は直接附加成績体のみを生じる。然しベンツアルデヒド、蟻酸エチル、エポキシエタンおよびその他 *o*-トリル誘導体を副成するものもある。処でこれ等の収増体をその分極率で分類することはできない。またこれ等のものを附加方式の幾何学的確率で分類することも未だ可能でなく、言わばそれはやつと研究の緒についたといふところである。<sup>61)</sup> しかしこれ等の反応で重要なことは、加添体 **addend** あるいは収増体 **augend** の空間障害を小さく転換 (**minor spatial alternation**) するように、直接成績体対転位成績体の生成比の移動が行はれることである。しかしこの移動量は空間および時間に関する環状中間体生成の確率から期待されるものに釣合うものである。

次に位置効果は **Grignard** 反応においてアリル系 (**allylic system**) が加添体よりも収増体に内在する場合

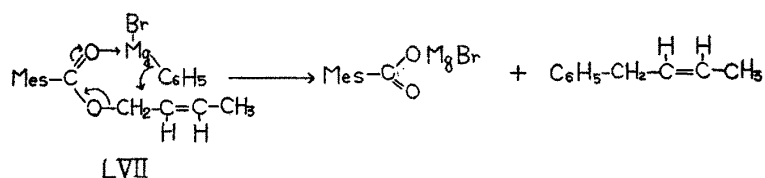
58) L. F. Fieser, H. Heymann: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 376(1942).

59) J. R. Johnson: *J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 3029(1933).

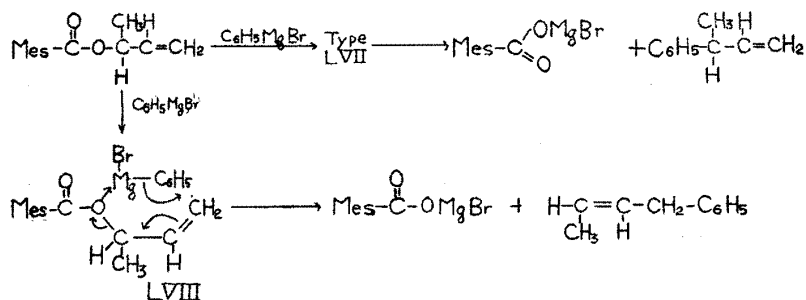
60) W. G. Young, S. Siegel: *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 354(1944).

61) D. R. Craun, F. D. Greene: *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 6005(1953).

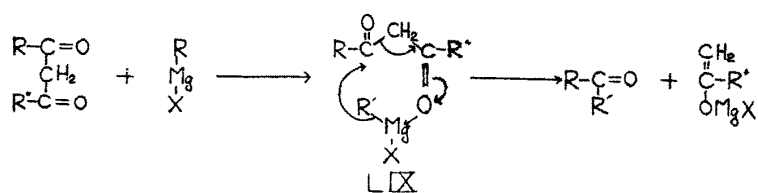
に特に現れる。これは Prévost および Daujat<sup>62)</sup> によつてハロゲン化アリル (allyl halide) と Grignard 試薬の **conpling** 反応に観察されており、また二研究陣<sup>63,64)</sup> によつてかなりの位置障害の存在する allyl mesitoate および crotyl mesitoate を用いる反応に見出されている。例えば crotyl mesitoate を phenyl magnesium bromide で処理すれば crotyl benzene がその単独成績体である。環状中間体あるいは所謂合奏反応機構 (“concerted”) 概念によればこの反応は (LVII) を通つて進むことになる。この反応と対照的なのは methallyl mesitoate の



場合で methallyl benzene 17% および crotyl benzene 83% がその成績体である。この分野の研究者等は混合物が生成することを有機イオンで説明しているが、(LVIII) の如き中間体でもこの結果は説明可能である。



いままで述べてきた反応は環状中間体に於ける異性原子間の結合が剪断されるものであつたが、次に炭素—炭素間の結合も同様に剪断される場合がある。β-ケトンが Grignard 試薬によつて剪断する例が問題の場合である。<sup>65)</sup> この種の剪断によりケトンと chloromagnesium enolate が得られるが、これは環状中間体 LIX を通つて惹るように考へられる。



更にこの説明は α, β-dimorpholino-β-phenyl propiophenone の phenyl magnesium bromide による<sup>66)</sup> 剪断の叙述に迄研究が進められている。剪断成績体 N-benzohydril morpholine および α-morpholinoacetophenone の chloromagnesium enolate は環状中間体 (LX) で説明されている。因にカルボニール基に直接附加して得られるものは 1,1,3-triphenyl-2,3-dimorpholinopropanol-1 である。

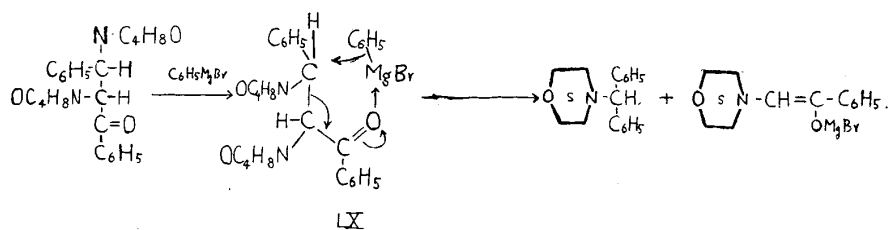
62) C. Prévost and Daujat: *Bull. soc. chem. France*[4], 47, 588(1930).

63) R. T. Arnold, S. Searles: *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2021(1949).

64) K. W. Wilson, J. D. Roberts, W. G. Young: *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2019(1949).

65) E. P. Kohler, J. L. E. Erickson: *J. Amer. Chem. Soc.* 53, 2301(1931).

66) N. Cromwell: *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 1857(1947).



この型式の反応は配位錯合体の転位の速度が遅いことが、好適な空間配置をとるのに時をかすために惹るものと考へられている。従つて Grignard 試薬との反応速度の違いエステル類がこの研究によく選ばれている。エステル中の置換基が methylmagnesium iodide との反応速度に及ぼす影響は Zerewitinoff 技術による研究<sup>67)</sup>が行はれている。例えば各エステルを3分間反応させて残存する Grignard 試薬を加水分解し、附加反応の量を未反応 Grignard 試薬から発生するメタン量を測ることによつてきめる。この結果から典型式 RCOOR' における極性効果および位置効果の相関関係が求められ、次の如き規則が述べられている。

1. ノルマル R' の大きさはプロピルまでその増大とともに反応活性を減少するが、それ以上の大きさの増大は影響がない。(steric)
2. ベンデルエステルが最も活性であるが、フェニール基が直鎖炭素鎖によつてそれ以上離れると活性は減少する。(polar)
3. R' の分岐は、それが COO- に隣接すれば反応を阻害し、それが COO- から少くとも炭素一原子離れたものであれば反応を促進する。(polar 及び steric)
4. エステルの diastereomer はそれぞれ特有の反応速度をもつ。(isomenthyl > neoisomenthyl > menthyl > neomenthyl acetates) (steric)
5. R 中のフェニール基類は反応を促進する。しかしその効果はフェニール基が -COO を離れると減少する。(polar)
6. R の分岐は反応速度を減退させる。(steric)

これより以前、Whitmore および Lewis<sup>68)</sup>はこの型の研究を行い、Trieb's の第6則の確認と作成とを行つてゐる。即ち第1表に見る如くエステルのカルボニル基の隣接炭素原子における分岐がメチル基よりもエチル基である方がその効果が大きいことが示されている。

Table 1. Chain Branching versus Reactivity of Esters with Methylmagnesium iodide

Ester	Et <sub>3</sub> -CCOOMe	Et <sub>3</sub> -CCOOEt	Me- $\begin{array}{c} \text{Et} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{Et} \end{array}$ -COOEt	Me- $\begin{array}{c} \text{Et} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{Et} \end{array}$ -COOBu	Et- $\begin{array}{c} \text{Me} \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{Me} \end{array}$ -COOEt
Percent addition	0	0	45	60	100

同様の研究<sup>69)</sup>によりエステルを Methylmagnesium iodide で処理した場合、エステルの酸素原子より数へて第5および特に第6原子に置換基の集積があるものに大きい位置障害の惹ることが示され、Wichterle 等はこ

67) W. Trieb's: *Ann.* **556**, 10(1944)

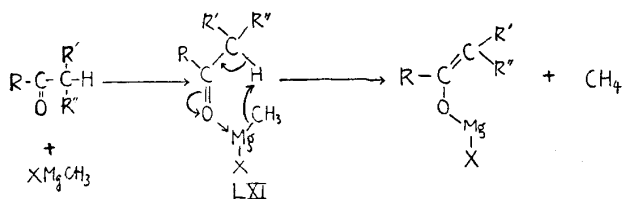
68) F. C. Whitmore, C. E. Lewis: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2964(1942).

69) O. Wichterle, F. Eqrterka: *Collection Czechoslow. Chem. Commun.* **15**, 1021 (1951); C. A. **46**, 8609(1952).



の発見は酸のエステル化反応の研究で Newman の得た“六位則,, (rule of six)<sup>70)</sup>と一致するものと信じている。

Whitmore および協力者等はその卓れた一連の研究で酸クロリドおよびケトンにおける位置障害の同様な効果を論証している。<sup>34,71-74)</sup> 即ち Grignard 試薬はこれ等の物質に附加するのみならず、同物質を還元させ又はエノール化 (“enolized,,) させる。と彼等は言う。たゞし彼等の “enolized,, なる術語は宛も Grignard 試薬とのカチオン交換によつて移動可能な互変異性平衡がこれ等の系に存在するという含みがあるようで明かに誤称である。即ち附加、還元および “enolization,, は、何れもそれぞれの配位錯合体を通つて進むという方がより真相に近いのではないか。例えば所謂エノール化 (enolization) は中間体 LXI で表し得るように。



Whitmore および Block は一連のケトン類を Grignard machine<sup>75)</sup> による分析の結果第 II 表の結果を得、エノール化が配位に依存することを論証した。即ち、附加およびエノール塩生成は一定量の methyl magnesium iodide を反応させて加水分解前後に発生するメタン量の測定によつて決められる。本表の最終表示より立体障害の増加により附加もエノール塩生成も共に減少する傾向にあることが分る。

Table II. Grignard Machine Analyses

Ketone	Active Hydrogen	Addition
MeCO-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	100
EtCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0	100
CH <sub>3</sub> COC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	5	86
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CO(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	9	86
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	49
CH <sub>3</sub> COCH(CH <sub>3</sub> )(tBu)	48	47
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COCH(CH <sub>3</sub> )(tBu)	62	33
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> COCH(CH <sub>3</sub> )(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	53	40
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	5	19

また附加を有利にしてエノール塩生成を防ぐに足る位置障害もある。neopentyl 基の障害効果はこの論証に利用<sup>76)</sup>された。4-benzoyl-2,2,6,6-tetramethyl heptane は沸騰ジブチルエーテル中 methylmagnesium bromide と反応して61%の収率で第三級アルコールを与えるが、この際エノール塩の存在は全く認められない。この中間体LXI (R=フェニール, R', R'' は共にneopentyl 基とする) が存在しないことは位置障害に帰せられ

70) M. S. Newman: *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 4783(1950).

71) F. L. Greenwood, F. C. Whitmore, H. M. Crooks: *J. Amer. Chem. Soc.* **60**, 2028(1938).

72) F. O. Whitmore et al: *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 643(1941).

73) F. C. Whitmore, R. S. George: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1239(1942).

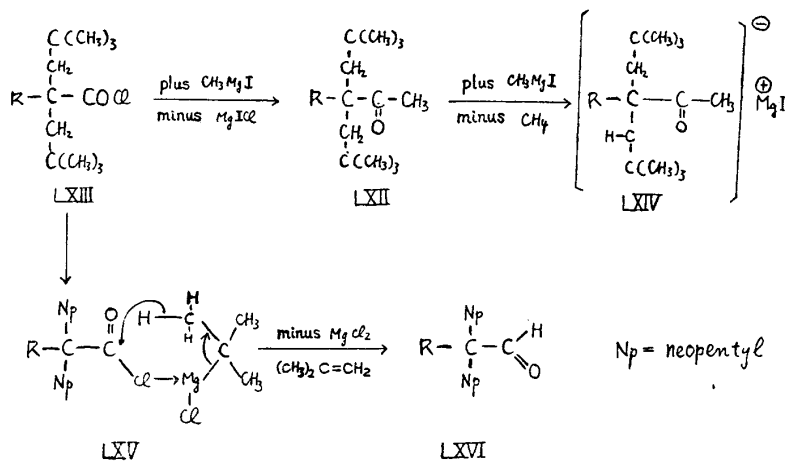
74) F. C. Whitmore, L. P. Block: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1619(1942).

75) *Organic Analysis*, Vol. I 155.

76) F. C. Whitmore, C. T. Lester: *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1247(1942).

る。何故なれば、同様の条件下に 4-aceto-2,2,6,6-tetramethyl heptane (R=2,2,6,6-tetramethyl-4-heptyl および R', R'' は共に水素とする) は定量的収率でエノール塩を生成し、またこのものは誘導 Grignard 試薬としての挙動を有するからであり、而もエノール塩のこの活性は高度立体障害のケトン類から誘導されたものの特質でもあるからである。

これ等の誘導 Grignard 試薬は高度位置障害を有する酸クロリド<sup>34,77)</sup> からもつくられる。これは位置障害のために Grignard 試薬の附加が、ケトン (例へば LXII で R=H) 生成段階を超えることが阻止せられるからである。このような訳で 2,2,6,6-tetramethyl-4-heptanoyl chloride (LXIII, R=H) の methylmagnesium iodide 2当量に対する附加は誘導試薬 LXIV (R=H) の有用な原料を提供する方法である。この反応も、もし酸クロリドがケトンを生成しないような Grignard 試薬で処理された場合には妨害されることはいうまでもない。例えば 2,2,4,6,6-pentamethyl-4-heptanoyl chloride (LXIII, R=CH<sub>3</sub>) は *tert*-butyl magnesium chloride<sup>70,71)</sup> によつて 2,2,4,6,6-pentamethyl-4-formylheptane (LXVI, R=CH<sub>3</sub>, 其の一部は同族アルコールに換へられる) に換へられるが、これは恐らく中間体 LXV (R=CH<sub>3</sub>) を通るものと思われる。上例より位置障害の低い酸クロリドは Grignard 試薬を充分過剰に使用すればアルデヒドよりもアルコールを多く生成する。



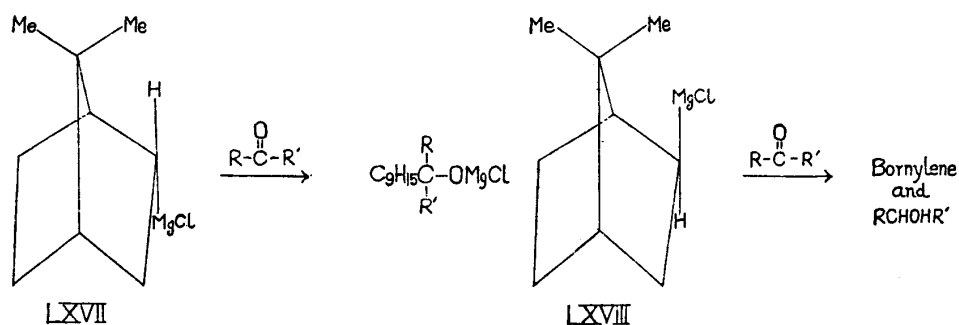
さて附加およびエノール塩生成は原料ケトンの性質に大いに依存し、また還元は Grignard 試薬の性質に非常に支配されるということが知られてきた。この傾向は第三表に示されるが之は Whitmore 及び George が種々の Grignard 試薬とダイソプロピルケトンとの反応について研究されたものである。

Table III Products from Grignard reagents with Diisopropyl Ketone.

Grignard Reagent	% Enolate	% Reduction	% Addition	Total
CH <sub>3</sub> MgBr	0	0	95	95
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgBr	2	21	77	100
<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> MgBr	2	60	36	98
<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> MgBr	29	65	0	94
<i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> MgBr	11	78	8	97
<i>tert</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> MgBr	0	65	0	65

77) F. C. Whitmore, D. I. Randall..J. Amer. Chem Soc. 64, 1242(1942).

LXV のような配位錯体が初めて Whitmore によつてケトンの反応に提示されたが、それは、光学対掌体 enantiomer を利用する研究で現在立証されている。Vavon および Riviere は<sup>78)</sup> “pinene hydrochloride, から製した Grignard 試薬を利用して還元的 Grignard 反応の合奏反動的性質を初めて論証した。この場合、その立体配置 (Configuration) は、Grignard 試薬生成の際、炭素-ハロゲン結合のところ失われるから、得られる Grignard 試薬は明かに bornyl magnesium chloride (LXVII) および *iso*-bornyl magnesium chloride (LXVIII) の混合物である。

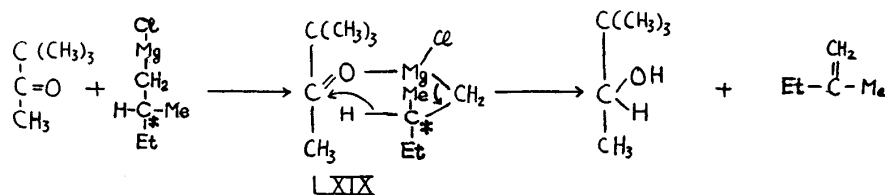


bornyl chloride 試薬は位置障害のないケトンに正常に附加することが期待できようが、*iso*-bornyl chloride 試薬は *iso*-propylidene 橋による位置障害があることが明かであるから、還元剤として作用するに相違ないと思われる。兎も角、この方法で得られた第二級アルコールは第IV表に示されるように何れも光学活性体である。

Table IV Reaction of Ketones with Bornyl and Isobornyl Magnesium chlorides.

Ketone	% Yield,	% of
	Reduction Product from Isobornyl Reagent	Enantiomeric Alcohol from Bornyl Reagent
R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		
RCOCH <sub>3</sub>	55	36
RCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50	19
RCOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50	46
RCOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ( <i>iso</i> )	80	55
RCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	44	52
RCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ( <i>iso</i> )	90	72

還元が環状中間体を通つて進むことの更に完全な説明は 3,3-dimethyl-2-butanone と光学活性 Grignard 試薬との反応の研究に見られる。<sup>79)</sup> 例えば *d*-2-methylbutyl magnesium chloride を用いて他の成績体とともに、可能な対掌体の純度 8—11% (低温で行つた場合に高い値を得る) の 3,3-dimethyl-2-butanol が得られている。この結果は中間体 (LXIX) を通つて進む合奏反応として説明されている。この中間体はそのケトン部におけるメチル基と第三級ブチル基とを交換して書くこともできるが、そのように書かれたものはケトン部の第三級ブチル基と Grignard 試薬部の第二級ブチル基との間に位置障害が期待されるものになってしまう。

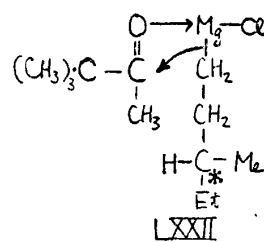
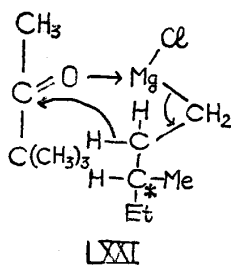
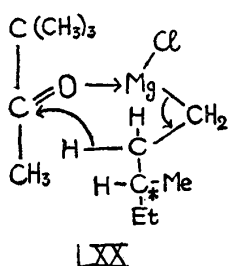


78) G. Uavon, C. Riviere: *Compt. rend.* **220**, 286(1945), **224**, 1435(1947).

79) H. S. Mosher, E. La Combe: *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 3994(1950).

Grignard 試薬における不斉は6員配位環状体の内部に対応する不斉を賦与するであろうから、この環状体の剪断によつて得られる第二級アルコールは特異の対掌性をもつであろうと考えられる。この現象はそこで“死滅しつゝある”対掌性中心がその活性を新生分子に送りこむものであり、明かに(現在の)有機金属化合物の限界を超えた意義をもつものである。

これ等の研究者はこの不斉感応<sup>80)</sup> asymmetric induction における位置障害効果と同じケトンと *d*-3-methyl pentyl Grignard 試薬とを用いて論証している。この例では(LXX)または(LXXI)に位置障害は全くないから、立体的選択はない訳である。実際にも得られる還元成績体は極めて少量(0.2%)である。また配位錯合体(LXXII)を通つて直接附加が許容される筈のこの開放構造からも立体的選択は殆ど期待できない訳である。実際には少量の 3,3-dimethyl butanol-2 が得られたが、このものは光学的不活性であつた。



このように今や有機金属化合物の反応の一連の研究は、中間体の構造として、あるいは可能な中間体の反応経路としての環状構造による合奏反応機構で表現することが行はれている。この表現法は位置効果を予言する有用な手段として推薦するに足るものであり、特にイオン性炭素を用いる説明が確実な物理学的根拠を欠き、従つてこれが漸次納得しかねるものになりつゝある現在、これに代るものとして推奨され得るものではある。しかし常に肝要なことはこの合奏機構を一義的なものとする衝動に駆られてはならないことであり、この化学が成熟するまでに、未だ検討されねばならぬものが多く残っているのである。

例えば、こゝに述べたこの機構は有機マグネシウム化合物のみならず、一般的に有機リチウム化合物にも応用<sup>81)</sup>されるべきものであるが、しかし実際にはこれ等2型の有機金属化合物の挙動には未だ著明な相違が知られているのである。

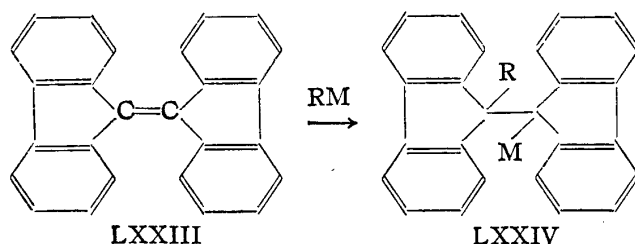
その一例は *iso*-propylmagnesium bromide (石油エーテル中) をダイソプロピルケトンで処理するとき *triisopropyl carbinol* は全く得られず、成績体はダイソプロピルケトンの *bromomagnesium enolate* (68%) および還元成績体 *diisopropyl carbinol* (21%) の混合物であるが、イソプロピルリチウムとダイソプロピルケトン(石油エーテル中)との反応の場合はほぼ同量(67%)のエノール塩を得ることは同じであるが、還元成績体は全く認められず、また附加成績体として *triisopropyl carbinol* が19%の収率で得られるのである。しかししてこれはこれ等の競争反応間には異なる温度係数があつて、反応速度の遅いこの反応系を還流温度に保てば還元が17%惹るが如き例でもある。従つてこれ等の結果は環状配位中間体を含む現在の合奏機構をもとにしては予言し得ないものである。この場合 *iso*-propylmagnesium bromide が石油エーテル不溶ということもまた一因子であろうが、

さらに実に有機リチウム及び有機金属化合物化学における塩基性原理(金属配位としての)では処理し得ない

80) H. S. Mosher, E. La Combe: *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 4991(1950).

81) W. G. Young, J. D. Roberts: *J. Amer. Chem. Soc.* 66, 1444(1944).

と思はれる反応も知られている。Grignard 試薬の有機ハロゲン化物に対する coupling の如きこの範疇に入るもので、この型の反応は *d*-2,3-dimethoxy butane 中で行つても光学活性体を得られず、既述の如く Grignard 試薬のカルボニル化合物に対する反応は同条件で一程の不斉合成法<sup>24)</sup>であつたのである。第二の例は有機金属化合物の dibiphenyleneethylene (LXXIII) に対する附加反応である。この附加は有機リチウム化合物<sup>82)</sup>によつてだけでなく、非常に活性な Grignard 試薬、例えば benzyl-chloride および *tert*-butyl-chloride Grignard 試薬<sup>83)</sup>でも行い得るのであつて、誘導試薬 (LXXIV)<sup>83)</sup> が得られるのである。



こゝで収増体 (LXXIII) は奇型アルケン (fluoryl 基間の位置障害は結合の不飽和性を歪める) であるからカルボニル基と全く同じ意味で、この化合物 (LXXIII) を分極しているものまたは分極率をもつものと考えことは難しい。しかも勿論 dibiphenyleneethylene はアミン類あるいは Michael 加添体類に対して、宛も自身が  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンであるが如き挙動を呈するものである。<sup>84)</sup> 従つてこの場合の Grignard 試薬の附加も、これが単純な配位交換としては表現し得ない点を除けば、必ずしも異常な反応ではないのであり、このような見方は故 Dean Whitmore の哲学 “The only abnormality in organic chemistry is so-called normal reaction.” の積義の中に言尽されているものであろう。

### 石黒伊三雄：ラジオアイソトープの利用について

#### Isao Ishiguro: The Application of Radioisotope

- |                       |                    |
|-----------------------|--------------------|
| 1) 緒言                 | (a) 臨床医学に於ける診断への応用 |
| 2) ラジオアイソトープの測定法      | (b) 臨床医学に於ける治療への応用 |
| 3) 危険度測定装置            | 6) ラジオアイソトープと健康管理  |
| 4) ラジオアイソトープの実験医学への利用 | 7) 結語              |
| 5) ラジオアイソトープの臨床医学への利用 |                    |

#### 1. 緒言

1955年(昭和25年)ラジオアイソトープ(R. I)がアメリカ原子力委員会よりわが国へ輸入されて以来自然科学の各分野に亘つて急速にその研究と利用が進展し、多数の報告が発表されるようになった。特に医学領域における利用度は顕著で、R. I全需要量の66%前後にも達しているが、この状況はかの顕微鏡の導入にも比較さ

82) K. Ziegler, W. Schäfer: *Ann.* 511, 101(1934).

83) R. C. Fuson, H. D. Porter: *J. Amer. Chem. Soc.* 70, 895(1948).

84) L. A. Pinck, G. E. Hilbert: *J. Amer. Chem. Soc.* 57, 2398(1935); *ibid.* 68, 2014(1946).