

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5059294号
(P5059294)

(45) 発行日 平成24年10月24日 (2012.10.24)

(24) 登録日 平成24年8月10日 (2012.8.10)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 F 3/02 (2006.01)	C O 7 F 3/02 B
C O 7 B 49/00 (2006.01)	C O 7 B 49/00
C O 7 C 1/32 (2006.01)	C O 7 C 1/32
C O 7 C 15/58 (2006.01)	C O 7 C 15/58
C O 7 C 17/263 (2006.01)	C O 7 C 17/263

請求項の数 18 外国語出願 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-106858 (P2005-106858)	(73) 特許権者	505121545
(22) 出願日	平成17年4月1日 (2005.4.1)		ルードヴィッヒ・マクシミリアンス・ユニ
(65) 公開番号	特開2005-290001 (P2005-290001A)		ベルジテート ミュンヘン
(43) 公開日	平成17年10月20日 (2005.10.20)		ドイツ連邦共和国D-80539ミュンヘン、ゲシュビスター・ショル・ブラッツ
審査請求日	平成20年2月18日 (2008.2.18)		1
(31) 優先権主張番号	04008081.4	(74) 代理人	100104639
(32) 優先日	平成16年4月2日 (2004.4.2)		弁理士 早坂 巧
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	ポール ノッシェル
			ドイツ連邦共和国D-81475ミュンヘン、ヴァンゲナーシュトラッセ 3
		(72) 発明者	アルカディ クラノフスキー
			ドイツ連邦共和国D-80336ミュンヘン、ラントヴェーアシュトラッセ 34
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機マグネシウム化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有機マグネシウム化合物の製造方法であって：

a) 一般式、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ を有する試薬であって、
ここに、 n は1又は2であり；

R^1 は、置換されていてよい、 $C_4 \sim C_{24}$ のアリール又は1個又はより多くのヘテロ原子B、O、N、S、Se、P、若しくはSiを含む $C_3 \sim C_{24}$ のヘテロアリールであるか；直鎖状の又は分枝のある、置換されていてよい、 $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニルであるか；又は、置換されていてよい $C_3 \sim C_{20}$ のシクロアルキルであり；

X及びYは、各々相互に独立して又は双方ともに、Cl、Br又はIであるか； $HalO_n$ （ここに、 $n=3, 4$ ）であるか；式 RCO_2 のカルボキシレートであるか；式ROのアルコキシド又はフェノキシドであるか；式 $LiO-R-O$ のジアルコキシドであるか；式 $(R_3Si)_2N$ のジシラジドであるか；式SRのチオレートであるか、 $RP(O)O_2$ であるか；又はSCORであり；ここにRは上記に R^1 として定義されたものであるか；式RNHの、直鎖状の又は分枝のある、置換されていてよい、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル又は $C_3 \sim C_{20}$ シクロアルキルアミンであるか；式 R_2N （ここに、Rは、上記定義に同じであるか又は R_2N はヘテロ環状アルキルアミンを表す）のジアルキル/アリールアミンであるか；式 PR_2 （ここに、Rは、上記定義に同じであるか又は PR_2 はヘテロ環状ホスフィンを表す）のホスフィンであるか； O_nSR （ここに、 $n=2$ 又は3であり、R

10

20

は上記定義に同じ)であるか;又は NO_n (ここに、 $n = 2$ 又は 3)であるか;又は X は、上記に定義された R^1 である、

試薬を準備するステップと、

b) 一般式 R^2A を有する化合物であって、

ここに、 R^2 は、 R^1 として定義されたものであるか;又は、置換されていてよいメタロセンであり、

A は、 H 、 Cl 、 Br 若しくは I であるか又は一般式:

$S(O)_n - R^3$ であって

ここに、 $n = 0, 1$ 又は 2 である基であるか、

又は、一般式:

$P(O)R^3_2$ であって

ここに、 R^3 は独立して R^1 として定義されるものであるか又は;

$P(O)R^3_2$ は、ヘテロ環状ホスフィンオキシドを表すものである、
化合物を準備するステップと、

c) ステップa)及びb)で準備された化合物を反応させるステップ;

とを含んでなり、それにより一般式 $R^2(MgX)_n \cdot LiY$ を有するそれぞれの有機マグネシウム化合物を得るものであり、

ステップa)で準備された化合物が、溶媒中において溶液として使用されるものであり、そして該溶液が更に、ポリエーテル又はポリアミン、ジオキサン、オリゴ-又はポリエチレングリコールエーテル、尿素誘導体、式 $RCONR_2$ のアミド(ここに、 R は、上記定義に同じであり、基は同一でも異なってもよい)、又はそれらの組み合わせよりなる群より選ばれる、1種又は2種以上の添加剤を含有するものである、方法。

【請求項2】

該試薬が、 R^1X 、 Mg 及び LiY を反応させることにより、又は、 $R^1(MgX)_n$ 及び LiY を反応させることにより、又は R^1Li 及び $MgXY$ を反応させることにより得られるものである、請求項1の方法。

【請求項3】

ステップa)で準備された化合物が、ステップb)で準備された化合物のモル当たり0.4~6.0のモル量で使用されるものである、請求項1又は2の方法。

【請求項4】

該溶媒が、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン類、トリエチルアミン、ピリジン、エチルジイソプロピルアミン、ジクロルメタン、1,2-ジクロルエタン、ジメチルスルフィド、ジブチルスルフィド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン又はこれらの組み合わせである、請求項1の方法。

【請求項5】

ジオキサンが1,4-ジオキサンである、請求項4の方法。

【請求項6】

1種又は2種以上の添加剤が1種又は2種以上のクラウンエーテルである、請求項1の方法。

【請求項7】

1種又は2種以上の添加剤が1,4-ジオキサン及び15-クラウン-5から選ばれるものである、請求項1の方法。

【請求項8】

該溶液が、0.05M~3.0Mの $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ を含有するものである、請求項1ないし7の何れかの方法。

【請求項9】

該溶液が、1.0M~2.5Mの $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ を含有するものである、請求項8の方法。

【請求項10】

10

20

30

40

50

該メタロセンがフェロセンである、請求項 1 の方法。

【請求項 1 1】

X 若しくは Y が、又は X 及び Y の双方が、Cl である、請求項 1 の方法。

【請求項 1 2】

A が Br である、請求項 1 の方法。

【請求項 1 3】

官能性を有する又は官能性を有しない有機化合物を製造するための方法であって、

請求項 1 ないし 1 2 の何れかのステップ a) ~ c) を含み、そして

d) 得られた有機マグネシウム化合物を有機又は無機の求電子剤 (E⁺) 又は (E⁻) と反応させることを含む方法。

10

【請求項 1 4】

該求電子剤が RCHO、RCOX、X_sPR_{3-s} (s = 1, 2, 3)、X_tP(O)R_{3-t} (t = 1, 2, 3)、RX、RCO₂R、RCN、R_uSiX_{4-u} (u = 0, 1, 2, 3)、R_vSnX_{4-v} (v = 0, 1, 2, 3) 又は RSSO_wR (w = 0, 1, 2)、RNO₂, RNO, RN=NSO₂R, RC=NR, B(OR)₃ であり、ここに、X は、ハロゲン又は S(O)_yR 基 (y = 0, 1 又は 2) であり、R は R¹ (請求項 1 における R¹ の定義に同じ) である、請求項 1 3 の方法。

【請求項 1 5】

- 78 °C ないし 80 °C の範囲の温度で行われるものである、請求項 1 ないし 1 3 の何れかの方法。

20

【請求項 1 6】

該反応が室温で行われるものである、請求項 1 5 の方法。

【請求項 1 7】

有機金属化合物の製造及びそれらと求電子剤との反応における請求項 1 ないし 1 6 の何れかに記載された試薬の使用であって、該試薬が、i-PrMgCl・LiCl 又は sec-BuMgCl・LiCl であり、i-PrMgCl 又は sec-BuMgCl と LiCl との間のモル比が 0.05 ~ 6.0 である、使用。

【請求項 1 8】

請求項 1 ないし 1 6 の何れかに記載された有機金属化合物の製造及びそれらと求電子剤との反応における LiY の使用であって、Y が Cl である、使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機マグネシウム化合物の製造において使用するための試薬、並びにそのような有機マグネシウム化合物の製造方法に向けられている。本発明は、更に、有機化合物の製造方法をも提供する。それは更には、有機金属化合物の製造に並びにそれらと求電子剤との反応における、本発明の試薬の使用をも提供する。最後に、本発明は、有機金属化合物の製造における及びそれらと求電子剤との反応における、リチウム塩 LiY の使用に、並びに、それら開示された方法によって得ることのできる有機金属化合物に向けられている。

40

【背景技術】

【0002】

多官能性有機金属は、現代の有機合成において重要な中間体である⁽¹⁾。

これらの試薬の最もよい製造方法の 1 つは、ハロゲン-金属交換反応である。Br/Li 交換は低い温度で起きる素早い反応であるが、対応する Br/Mg 交換は、これよりかなり遅く、幾つかの理由で重大な合成上の制限となっている。すなわち、

(i) 交換に、より高温が必要であり、従って多くの官能基と両立しない、

(ii) 特に電子に富んだ芳香族臭化物上での遅い Br/Mg 交換は、反応中にやはり生成するものである臭化アルキル (通常、イソプロピルブロマイド) からの HBr の脱離と

50

競合し、このため、低収率に終わる。Br / Mg 交換の触媒反応があれば、極めて望ましい方法となる。

【 0 0 0 3 】

最近、本発明者は、高度に官能性を有するハロゲン化アリール - 及びヘテロアリールマグネシウムが、ヨウ素 - マグネシウム交換反応を用いることによって容易に製造できることを示した⁽²⁾。交換試薬として、 $i\text{-PrMgX}$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) が、最も便利であることが判明している。ある場合には、この交換反応は、 $i\text{-PrMgX}$ に配位し Br - Mg を「分子内」交換させる強力な電子吸引性の及び (又は) キレート性の基が存在している場合には、幾つかのアリール及びヘテロアリールプロマイドへと拡張できた⁽³⁾。

【 0 0 0 4 】

基本的には、I / Mg 交換反応は、官能性を有するアリール及びヘテロアリール化合物を製造するための卓越した方法である。それは、1つの主要な欠点として、時に不安定で、しばしば高価であり又は商業的に入手できない、有機ヨウ化物の使用を必要とする。Br / Mg 交換のための基質としてアリールプロマイドを使用するという代替法は知られているが、 $i\text{-PrMgCl}$ 又は $i\text{-Pr}_2\text{Mg}$ を用いる交換反応の遅い反応速度のために、非常に反応性に富んだアリールプロマイド (数個の電子吸引性基を有する) だけに強く限定されていた。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

従って、本発明の基礎をなす課題は、有機マグネシウム化合物の製造の改良方法を提供することである。また、本発明の基礎をなす更なる課題は、求電子剤 (E^+) に対し、より高い反応性を有する有機マグネシウム化合物を提供することである。

これらの課題は、独立請求項の主題によって解決される。好ましい具体例は、従属請求項に提示されている。

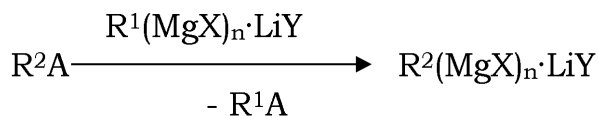
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

本発明者は、混合有機金属 $R^1(\text{MgX})_n \cdot \text{LiY}$ を用いることにより、温和な条件にて、高収率で望みのグリニヤール (Grignard) 試薬をもたらし、従来は Br / Mg 交換反応によって凡庸な収率でのみ可能であった多くの、官能基を有するグリニヤール化合物の製造を可能にする、迅速な交換反応が起こることを見出した。本発明の方法は、特に、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル又はアルキルマグネシウム化合物の製造を大きく効率化し、大学における並びに企業の研究室における、大規模な使用に広い用途を有する。基本的には、本発明の方法は、次の反応スキームに対応する。

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】



【 0 0 0 8 】

第1の側面によれば、本発明は、有機マグネシウム化合物の製造に使用するための試薬に向けられており、該試薬は、一般式 $R^1(\text{MgX})_n \cdot \text{LiY}$ を有し、

ここに、 n は1又は2であり；

R^1 は、1個又はより多くのヘテロ原子 B、O、N、S、Se、P、F、Cl、Br、I 若しくは Si を含む、置換された又は無置換の、 $C_4 \sim C_{24}$ のアリール又は $C_3 \sim C_{24}$ のヘテロアリールであるか；直鎖状の又は分枝のある、置換された又は無置換の、 $C_1 \sim C_{20}$ のアルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ のアルケニル又は $C_2 \sim C_{20}$ のアルキニルであるか；又は、置換された若しくは無置換の $C_3 \sim C_{20}$ のシクロアルキルであるか；又はそれらの誘導体であり；

X 及び Y は、独立して又は双方ともに、Cl、Br 又は I、好ましくは Cl であるか；

H a l O_n (ここに、n = 3、4) であるか；式 R C O₂ のカルボキシレートであるか；式 R O のアルコキシド又はフェノキシドであるか；式 L i O - R - O のジアルコキシドであるか；式 (R₃ S i)₂ N のジシラジドであるか；式 S R のチオレートであるか、R P (O) O₂ であるか；又は S C O R であり；ここに R は上記に R¹ として定義されたものであるか；式 R N H の、直鎖状の又は分枝のある、置換された又は無置換の、C₁ ~ C₂₀ アルキル又は C₃ ~ C₂₀ シクロアルキルアミンであるか；式 R₂ N (ここに、R は、上記定義に同じであるか又は R₂ N はヘテロ環状アルキルアミンを表す) のジアルキル/アリアルアミンであるか；式 P R₂ (ここに、R は、上記定義に同じであるか又は P R₂ はヘテロ環状ホスフィンを表す) のホスフィンであるか；O_n S R (ここに、n = 2 又は 3 であり、R は上記定義に同じ) であるか；又は N O_n (ここに、n = 2 又は 3) であるか；又は X は、上記に定義された R¹ であるか；またはそれらの誘導体である。

10

【0009】

X 及び R¹ は、X = R¹ の場合、通常は同じ置換基であるが、しかしながら、R¹ について示した定義の範囲内において、異なったものであり得ることに注意しなければならない。

【0010】

本発明はまた、式 X M g - R¹ - M g X · L i Y (すなわち、n = 2 の場合) の化合物をも含むことが、明示的に言及されている。更には、「R₂」が本出願において示されているとき (例えば、R₂ N 又は P R₂) は常に、両 R は、上記定義に従って、同一であっても異なってもよい。

20

【0011】

加えて、驚くべきことに、R¹ (M g X)_n · L i Y を用いたときの交換速度が、もし X = R¹ であれば、更に促進されることが判明した。この試薬は、新しい試薬 (R¹)₂ M g · L i Y の形成をもたらすポリエーテル又はポリアミンの添加によって達成される。

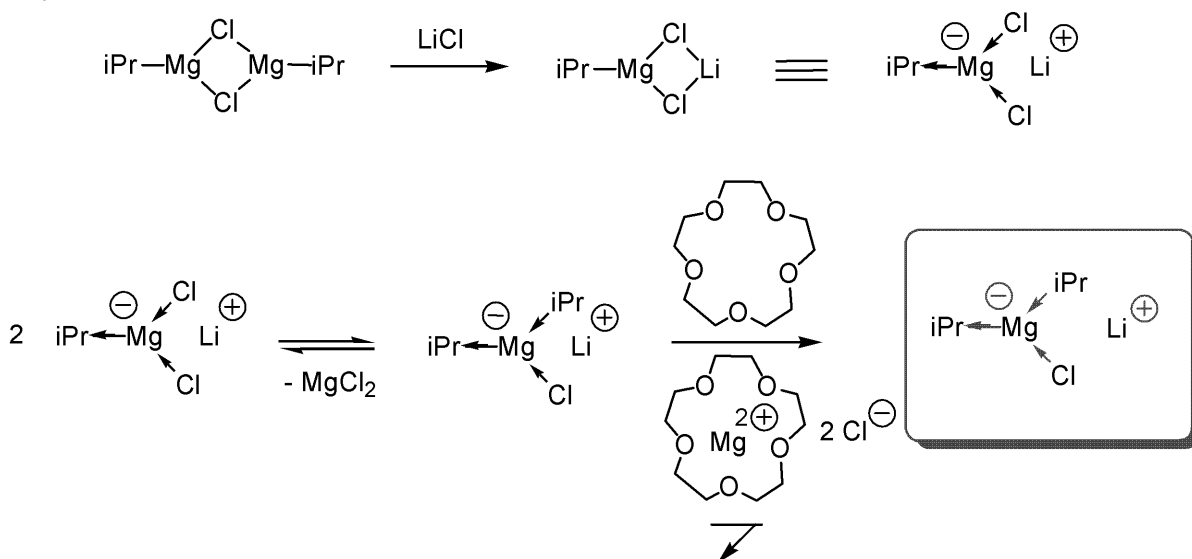
従って、好ましい一具体例において、本試薬は、(R¹)₂ M g · L i Y である。

【0012】

この予想外の発見に関わるメカニズムは、次のように説明し得る：

【0013】

【化2】



30

40

【0014】

本システムは、通常は、以下に概説するように少なくとも1種の溶媒、及び少なくとも1種の添加剤 (やはり下記を参照) を使用することを必要とすることに注意すべきである。例えば、T H F は、溶媒として単独で又は他の溶媒と組み合わせて使用でき、そしてクラウンエーテルが上に概説したように添加剤として使用でき、それは直接、試薬 (R¹)₂ M g · L i Y の形成に関与する。

50

【 0 0 1 5 】

その一般則には、幾つかの溶媒は添加剤としても使用できまたその逆も真であるという点において、例外があり得る。例えば、純粋なジオキサン中で、下に概説するように、 $(R^1)_2Mg \cdot LiY$ を製造することが可能である。

【 0 0 1 6 】

ジオキサンは、幾つかの有利な性質を有しており、それは、例えば、安価で、無毒で、工業的であり、容易に引火せず、高沸点で、余り吸湿性のない、取り扱い易く乾燥させ易い溶媒であり、従って、實際上理想的な溶媒であり且つ添加剤である。そして、それは適した添加剤且つ溶媒として、上記の反応に役立つ。

【 0 0 1 7 】

上記反応の一例として、本試薬は、 $i-PrMgCl \cdot LiCl$ の溶液を、15 - クラウン - 5 (これは、最もよい結果を与える ; 表 3 の項目 4 を参照) 等のようなクラウンエーテルで、又はより一般には、他のポリエーテル若しくはポリアミンで、単に処理することによってその場において (in situ) 作られる。表 3 を参照。顕著なことに、且つ上述したとおり、速度の増大を達成する最も安価な方法は、ジオキサン (10 体積%) の添加を用いることであり、これは、24 時間の反応時間の後に、100% の変換 (4 - プロモアニソールを 4 - メトキシ - フェニルマグネシウムにクロライド) をもたらす。比較として、THF 中での $i-PrMgCl \cdot LiCl$ との同じ反応の実施は、同じ時間の後に僅かに 31 ~ 39% の変換を与えるに過ぎない。 $LiCl$ なしに 15 - クラウン - 5 又はジオキサンを $i-PrMgCl$ に添加することは、何らの速度増大ももたらさないことに注目するのも重要である。

【 0 0 1 8 】

従って、1, 4 - ジオキサン (又は、オリゴ若しくはポリエチレングリコールエーテル若しくはポリアミドのような関連したポリエーテル) の添加は、 Br/Mg 交換のような交換反応を更に高め、例えば、従来は不完全な反応をもたらしした条件下に、臭化物を、対応するグリニヤール試薬へと変換することを可能にするであろう。これについての更なる説明は、「実施例」の章に見出されよう。

【 0 0 1 9 】

一具体例によれば、本試薬は、 $R^1(MgX)_n$ 及び LiY を、モル比 0.05 ~ 6.0 の間に含んでなる。

【 0 0 2 0 】

好ましい一具体例によれば、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ 又は LiY 中において、 Y は Cl である。尚も更に好ましい一具体例においては、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ は、 $i-PrMgCl \cdot LiCl$ 又は $sec-BuMgCl \cdot LiCl$ である。 $i-PrMgCl$ 又は $sec-BuMgCl$ と $LiCl$ との間の好ましいモル比は、0.05 ~ 6.0 である。

【 0 0 2 1 】

更なる好ましい一具体例によれば、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ 又は LiY 中において、 Y は $tert$ - ブチレート又は sec - ブチレートである。過塩素酸リチウム、リチウムアセチルアセトネート、臭化リチウム、ヨウ化リチウム、及びテトラフルオロホウ酸リチウム等のような他のリチウム塩もまた本発明に含まれるが、好ましさは、より低い。

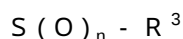
【 0 0 2 2 】

第 2 の側面によれば、本発明は、有機マグネシウム化合物の製造方法であって：

a) 一般式 R^2A を有する化合物であって、

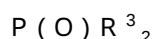
ここに、 R^2 は、 R^1 として定義されたものであるか；又は、置換された若しくは無置換の、フェロセン等のようなメタロセンであるか又はそれらの誘導体であり、

A は、 H 、 Cl 、 Br 、 I 、好ましくは Br であるか又は一般式：



ここに、 $n = 0, 1$ 又は 2 である基であるか、

又は、一般式：



10

20

30

40

50

ここに、 R^3 は、独立して、 R^1 として上に定義されている基であるか（本文脈において R^3 は、同一でも異なっているてもよいことに注意すべきである）又は；

$P(O)R^3_2$ は、ヘテロ環状ホスフィンオキシドを表すものである、化合物を準備するステップと、

b) 上に定義された式 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ に従った試薬を準備するステップと、

c) ステップ a) 及び b) で得られた化合物を、適した条件下に反応させるステップ；とを含んでなり、それによりそれぞれの有機マグネシウム化合物を得るものである、方法。

【0023】

c) で得られる有機マグネシウム化合物は、更に単離することができる。

10

【0024】

R^2 がアリール又はヘテロアリール化合物である場合、それは、1個又はより多くの基FGで置換されていてよく、ここにFGは、好ましくはF、Cl、Br、CN、 CO_2R 、OR、OH、 NR_2 、NHR、 NH_2 、 PR_2 、 $P(O)R_2$ 、 $CONR_2$ 、CONHR、SR、SH、 CF_3 、 NO_2 、 $C=NR$ 、R（ここにRは、 R^1 についての上記定義に同じ）より選ばれるであることに、注意すべきである。 R^2A の好ましい例は、プロモナフタレン、プロモフェナントレン、プロモアニソール、プロモチオフェン、プロモチアゾール、プロモピリジン、1-プロモ-3-フルオロベンゼン、3-プロモベンゾチオフェン、1,2-ジプロモベンゼン、1,2,4-トリプロモベンゼン及びそれらの誘導体、並びに、以下に記載される更なる化合物である。

20

【0025】

原理的に、例えば以下の参考文献に引用されているあらゆる種類の官能基FGを使用することが可能であるが、それらに限定されない：

a) Handbook of Grignard reagents; edited by Gary S. Silverman and Philip E. Rakita (Chemical industries; v. 64).

b) Grignard reagents New Developments; edited by Herman G. Richey, Jr., 2000, John Wiley & Sons Ltd.

c) Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, Band XIII/2a, Metallorganische Verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd. 1973.

d) The chemistry of the metal-carbon bond, vol 4. edited by Frank R. Hartley. 1987, John Wiley & Sons.

30

【0026】

更なる具体例によれば、一般式 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ の試薬は、 R^1X 、Mg及びLiYを反応させることにより、又は、 $R^1(MgX)_n$ 及びLiYを反応させることによって、又は R^1Li とMgXYとを反応させることによって、提供される。この反応において使用するための幾つかの成分は、商業的に入手可能であり、従って、新たに合成する必要はないことに注意すべきである（例えば、 R^1MgX としてi-PrMgClは、Aldrich又はStrem CAS [1068-55-9]から商業的に入手可能である）。

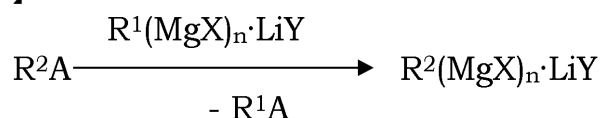
【0027】

一具体例によれば、ステップb)で準備される試薬は、ステップa)で準備される化合物1モル当たり0.4-6.0モルのモル量で使用される。一般に、一般式 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ を有する本発明の試薬は、a)で準備される化合物（一般式 R^2A ）1モル当たり、試薬6.0モルまでを加えることができる。 R^2A の1モル当たりの下限である0.4モルは、本発明の効果、すなわち、慣用の反応：

40

【0028】

【化3】



【0029】

50

における目覚しい速度上昇が、この下限より下の値を使用した場合には達成されないかもしれないことを意味する。

【 0 0 3 0 】

上記式において、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ 及び $R^2(MgX)_n \cdot LiY$ において、 n が異なってよいことに、注意すべきである。

【 0 0 3 1 】

上記反応は、適切な溶媒中において行われる。好ましくは、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ を溶解させる溶媒は、不活性の非プロトン性溶媒であり、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、2 - メチルテトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、tert - ブチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、ジオキサン、トリエチルアミン、ピリジン、エチルジソ
10
プロピルアミン、ジクロルメタン、1, 2 - ジクロルエタン、ジメチルスルフィド、ジブチルスルフィド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン若しくはヘプタン、又はそれらの組み合わせ、及び/又は、上に引用した文献中で示されているグリニヤール反応の実施のために通常使用される溶媒である。

【 0 0 3 2 】

上に概説されているように、溶媒への1種又はより多くの添加剤の添加は、改良された試薬 $(R^1)_2Mg \cdot LiY$ を与え得る。この添加剤は、ポリエーテル又はポリアミン、特にクラウンエーテル、ジオキサン、オリゴ - 又はポリエチレングリコールエーテル、尿素有導体、一般式 $RCONR_2$ のアミド（ここに、 R は、請求項1における定義に同じであり、置換基は、同一でも異なってもよい）、から選択でき、最も好ましくは、1, 4
20
- ジオキサン又は15 - クラウン - 5 又はこれらの組み合わせである。本発明において使用してよい添加剤の更なる例は、下の表3に掲げられている。

【 0 0 3 3 】

更なる具体例によれば、 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ の上記溶液は、0.05 ~ 3.0 M、好ましくは、1.0 ~ 2.5 M である。原則として、この溶液の濃度が高いほど、全体としての反応は一層良好に起こる。しかしながら、一般に、3 M を超える $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ の溶液は、それ以上の可溶性がなく、従って本発明においては機能しないであろう。

【 0 0 3 4 】

粉末としての $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ の使用（溶媒なしで又は配位した溶媒と共に）もまた可能であり、貯蔵のためには特に便利である。
30

【 0 0 3 5 】

更なる一側面によれば、本発明は、官能基を有する又は官能基を有しない有機化合物を製造するための方法であって；

上記のステップ a) ~ c) 及び、

d) 得られた有機マグネシウム化合物を有機又は無機の求電子剤 (E^+) 又は (E) と反応させるステップ

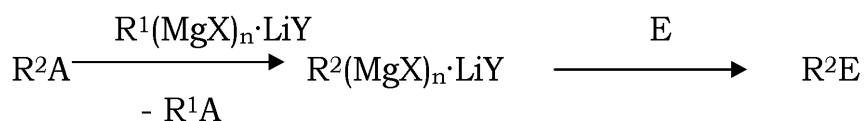
を含んでなる方法を提供する。

【 0 0 3 6 】

この反応は、次の反応スキームに従う：

【 0 0 3 7 】

【化4】



【 0 0 3 8 】

グリニヤール試薬との反応に一般に用いられる求電子剤の例が、上記の参考文献 a) ~ d) に引用されているが、それらに限定されない。

【 0 0 3 9 】

求電子剤の具体例は、 $RCHO$ 、 $RCOX$ 、 X_nPR_{3-n} ($n = 1, 2, 3$)、 X_n
50

$P(O)R_{3-n}$ ($n = 1, 2, 3$)、 RX 、 RCO_2R 、 RCN 、 R_nSi-X_{4-n} ($n = 0, 1, 2, 3$)、 R_nSnX_{4-n} ($n = 0, 1, 2, 3$) 又は $RSSO_nR$ ($n = 0, 1, 2$)、 RNO_2 、 RNO 、 $RN=NSO_2R$ 、 $RC=NR$ 、 $B(OR)_3$ であり、ここに、 X は、ハロゲン又は $S(O)_nR$ 基であり、ここに $n = 0, 1$ 又は 2 であり、 R は、通常、上記 R^1 で定義される。

【0040】

またも、2個又は3個の R が1つの式に含まれるとき、それらは同一でも相互に異なっているてもよいことに注意すべきである。

【0041】

しかしながら、本発明は、これらの例に限定されず、 LiY と複合体形成したグリニヤール試薬の改良反応が、全てのタイプの求電子剤について観察される。

10

【0042】

上記の方法は、 $-78 \sim 80$ の範囲の温度にて、好ましくは室温にて、行われる。温度範囲の上限は、一般に、使用した溶媒それぞれの沸点である。

【0043】

更なる一側面によれば、本発明は、有機金属化合物の製造における試薬 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ の使用、及び求電子剤とそれらとの反応に向けられている。

【0044】

本発明の更なる一側面は、有機金属化合物の製造における LiY の使用、及び求電子剤とのそれらの反応に向けられており、ここに Y は、上記に同じである。特に $LiCl$ が上記の交換反応の変換速度を劇的に増大させることが判明したことに、注意すべきである。比較のため、添付の表2を参照。

20

【0045】

最後の一側面によれば、本発明は、有機金属化合物を提供し、それは、上記の第2の側面による方法によって得られる。本反応の複合体化した生成物、すなわち一般式 $R^2(MgX)_n \cdot LiY$ の生成物は、求電子剤 (E^+) または (E) に対して、従来技術の試薬より遥かに高い反応性を有し、また適切な各溶媒 (上記参照) へのその溶解度も、優れている。

【発明の効果】

【0046】

こうして、本発明の方法により、従来技術の方法の凡庸でしかない収率に比して、100%までの変換率を達成することが可能である。

30

【0047】

本発明は、以下の図面及び実施例を参照して更に記述されよう。しかしながら、本発明がそのような図面及び実施例に限定されないということ、理解しなければならない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0048】

本発明は、添付の図面参照して、今や、以下に一層完全に記述されよう。以下の具体例は、本開示が徹底し且つ完全になるよう、そして当業者に本発明の範囲を完全に理解させるように提供されている。

40

【0049】

別に定義しない限り、本明細書において用いられている全ての技術的及び科学的用語は、本発明の当業者に一般に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に述べられている全ての刊行物及び他の参考文献は、それらの全体が参照により導入されている。

【0050】

本明細書において用いられている、「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」の語は、直鎖状及び分枝鎖状の、置換された及び無置換の、 $C_1 \sim C_{20}$ 化合物をいう。これらの化合物についての好ましい範囲は、 $C_1 \sim C_{10}$ 、好ましくは $C_1 \sim C_5$ (低級アルキル)、並びに、アルケニル及びアルキニルにつき、それぞれ、 $C_2 \sim C_{10}$ 及び好ましくは $C_2 \sim C_5$ である。「シクロアルキル」の語は、一般に、直鎖状及び分枝鎖状の、置換され

50

た及び無置換の、 $C_3 \sim C_{20}$ をいう。ここに、好ましい範囲は、 $C_3 \sim C_{15}$ であり、より好ましくは $C_3 \sim C_8$ である。

【0051】

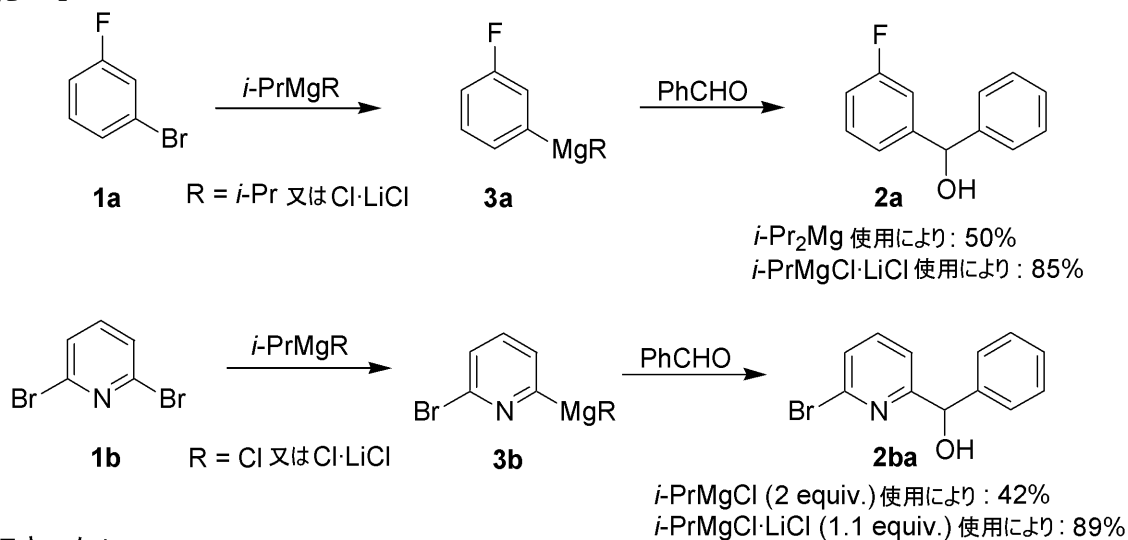
本明細書において用いられている「アリール」の語は、置換された又は無置換の $C_4 \sim C_{24}$ アリールをいう。「ヘテロアリール」により、B、O、N、S、Se、Pのようなヘテロ原子の1個又はより多くを含む、置換された又は無置換の $C_3 \sim C_{24}$ ヘテロアリールを意味する。双方について好ましい範囲は、 $C_4 \sim C_{15}$ であり、より好ましくは $C_4 \sim C_{10}$ である。

【0052】

本発明者は、今や、複合体 $R^1(MgX)_n \cdot LiY$ 、例えば $i-PrMgCl \cdot LiCl$ を用いることにより、交換反応、例えばBr/Mg交換反応、を触媒することが可能なことを見出した。一例として、1-ブロモ-3-フルオロベンゼン(1a)は、 $i-Pr_2Mg$ と遅く不完全な交換反応しかせず(1.1当量、室温、3時間)、ベンズアルデヒドとの反応後に対応するアルコール2aを50%の単離収率でもたらず^(3a)。他方、同じ条件下における $i-PrMgCl \cdot LiCl$ との反応は、中間体マグネシウム試薬3aを、テトラデカンを用いてGC分析により判定したところによれば、95%の収率で与える。ベンズアルデヒドとの反応後に、アルコール2aが、85%の単離収率で得られる(スキーム1)。

【0053】

【化5】



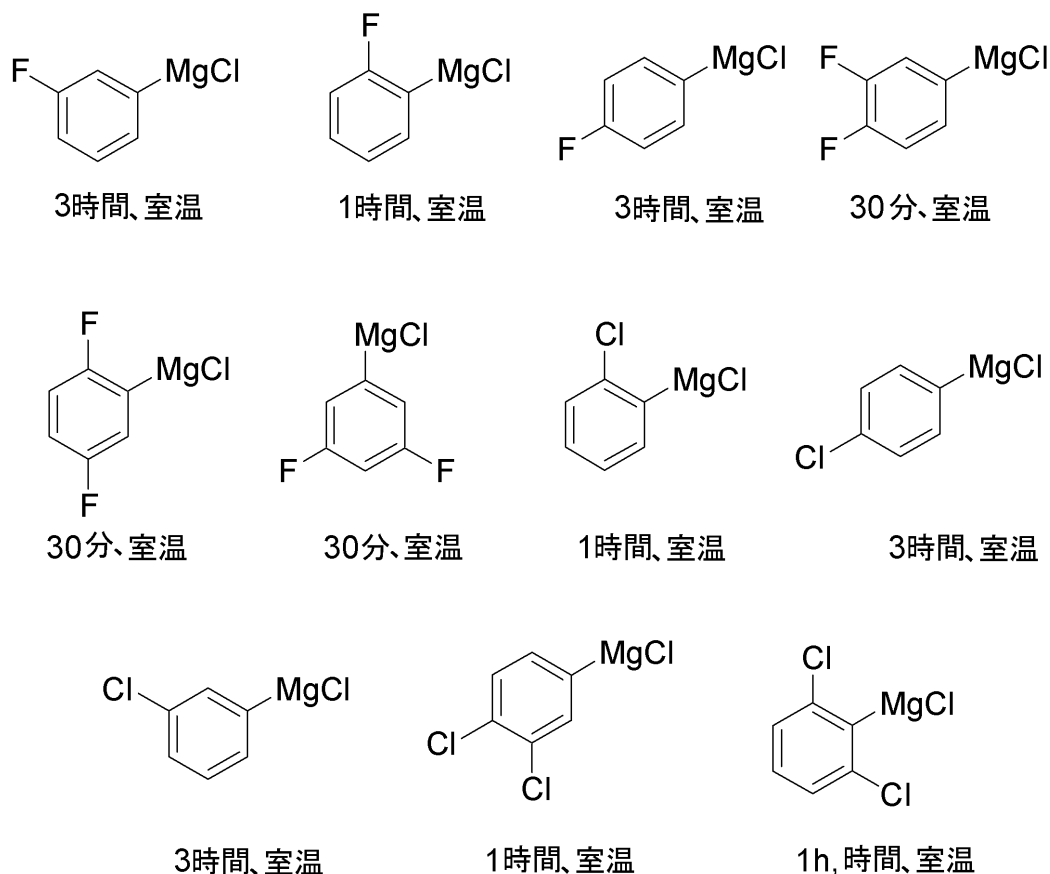
スキーム1

【0054】

種々のフルオロ-及びクロロ-置換アリールブロマイドが、 $i-PrMgCl \cdot LiCl$ を用いて、対応するマグネシウム試薬へと室温で容易に変換される。この変換は、0.5~3時間で完了し、これは、 $i-PrMgCl$ 又は $i-Pr_2Mg$ を用いる従来の手順とは強い対照をなしている(スキーム2)。

【0055】

【化 6】



10

20

スキーム2. $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ によるアリールマグネシウム試薬の製造の反応時間

【0056】

同様に、この触媒は、2, 6 - ジブロモピリジン (1b) のような、ヘテロ環状系にも適用できる。このジブロマイドはまた、 Br / Mg 交換反応を行うには、 $i\text{-Pr}_2\text{Mg}^{(3a)}$ 又は $i\text{-PrMgCl}^{(3f)}$ の使用も必要とする。これらの条件下において、ベンズアルデヒドとの反応は、所望のアルコール 2ba を、僅か 42 % の収率でしか与えない^(3f)。我々は、ここでも、交換試薬としての $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ の優秀性を観察し、試薬 $i\text{-Pr}_2\text{Mg}$ の使用が 4 時間という反応時間を要するのに対し、25 にて 1 時間の反応時間の後 92 % の変換を観察した。この新しい試薬 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ を用いて、その所望の反応性生物 (2ba) は 89 % の単離収率で得られる (スキーム 1)。やはり優れた結果が、2, 6 - ジブロモピリジン (1b) から形成されたグリニヤール試薬 (3b) と他の求電子剤 (表 1、番号 1 ~ 3) との反応においても観察された。3, 5 - ジブロモピリジンの場合の Br / Mg 交換は、- 10 にて 15 分で行うことができ、アリルプロマイドとの反応は、アリル化されたピリジン 2ca を卓越した収率 (表 1、番号 4) で与える。活性のより低い 3 - プロモピリジンもまた、対応するグリニヤール試薬 3v へと室温にて 5 分以内で容易に変換することができ、アリルプロマイドとの反応後 3 - アリルピリジン 2va を、殆ど定量的収率でもたらす。2 - プロモチオフェン、3 - プロモチオフェン、3 - プロモベンゾチオフェン及び 2 - プロモチアゾール等のような他のヘテロ環状系が、室温にて容易に $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ と反応し、種々の求電子剤との反応後、対応する生成物 2ra ~ 2ua を、優れた乃至卓越した収率で、与える (表 1、番号 29 ~ 32)。チアゾール基が容易にアルデヒド官能性へ変換できることから、我々のアプローチが、グリニヤール試薬 3r と種々の求電子剤との反応を介した種々のアルデヒドの合成に途を開いたことに、特に注意すべきである。

30

40

50

【 0 0 5 7 】

この挙動は、全般的であり、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ の使用は、 $i\text{-PrMgCl}$ 又は $i\text{-Pr}_2\text{Mg}$ に比して、より素早い Br / Mg 交換を可能にする。また、過剰の試薬の必要なしに（通常1.1又は1.05当量の $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ が使用される）、望みの有機マグネシウム試薬への変換を、劇的に増大する。更には、得られるマグネシウム試薬の反応性は、改善もされるようであり、求電子剤との捕捉反応において、より高い収率をもたらす。31のような、オルト位に置換基を有する立体的に障害されたグリニヤール試薬が、室温での12時間の反応時間内に得られ、ベンズアルデヒドの添加後、望みのアルコール21aを90%の収率で与える（表1、番号21）。芳香環が電子に富んでいればいる程、 $i\text{-PrMgCl}$ を用いた交換反応は、より遅い。2-メトキシ-1-プロモベンゼン（1h）は、しかしながら、室温にて24時間の反応時間の後に、90%を超える収率で望みのマグネシウム試薬3hへと変換される。 PhSSPh とその反応の後、チオエーテル2haが、90%の収率で得られる（番号12）。広範な種々の求電子剤が、 $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ ⁽⁴⁾とのトランスメタル化ステップの後これらのグリニヤール試薬と反応して、アリル化及びアシル化の実施を可能にする（番号14）。

10

【 0 0 5 8 】

高度に置換されたクロロ及びメトキシアリールプロマイドが、望みのグリニヤール試薬3i, jへと、容易に変換できる。 ClPPH_2 との反応及び酸化処理の後、ホスフィンオキシド2ia, jaが、高収率で得られる（番号15、16）。このタイプの化合物は、非対称の触媒のためのP-リガンドとの関係において、興味深い⁽⁵⁾。シアノ基等のような官能基もまた許容される。従って、-7のTHF中での4-プロモベンズニトリルの反応は、 $i\text{-PrMgCl}$ を用いては望みのアリールマグネシウム試薬（3d）を50%の変換でしかもたらさないのに対し、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ とでは90%を超えるのが観察される（スキーム3）。ベンズアルデヒドの添加は、アルコール2daを81%の収率で与えるが、アリルプロマイドによるアリールマグネシウム試薬（3d）のアリル化は、92%の収率で、対応する4-アリルベンズニトリルをもたらす（表1の番号5, 6）。更なる情報については図3を参照のこと。

20

【 0 0 5 9 】

グリニヤール試薬3e, fは、0にて3時間以内に形成され、種々の求電子剤との反応の後、優れた収率を示した（番号5~10）。プロモナフタレンやプロモフェナントレン誘導体のような、通常は非反応性の化合物が、ベンズアルデヒド（番号22、24）及びアリルプロマイドの双方と容易に反応する対応するグリニヤール試薬3m, n（番号22~25）へと、優れた収率で容易に変換される（番号23）。 $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ （0.2当量）との触媒的トランスメタル化及びエチル4-ヨードブチレートとの-10での4時間の反応の後、望みの交差カップリング生成物2nbが81%の収率で得られる（番号25）。上で指摘したように、3o及び3pのような、種々のジクロロ置換グリニヤール試薬が、容易に製造でき、芳香族及び脂肪族アルデヒドと反応して、対応するアルコール2oa, 2paを、83%及び92%の収率で与える（番号26、27）。エステル基もまた、オルト位に許容され、従って、マグネシウム試薬3qが、-45で12時間以内に製造され、アリルプロマイドとの反応は、対応するアリル化されたエステル2qaを82%の収率でもたらす。

30

40

【 0 0 6 0 】

目覚しいことに、1, 2-ジプロモベンゼンの場合、モノ交換反応のみが起こり、望みのグリニヤール試薬（3k）を、反応サンプルのGC分析により示されるところでは、殆ど定量的収率で与える（-15、1.5時間）。2-プロモフェニルマグネシウムクロライド（3k）と3-ヨード-2-シクロヘキセン-1-オンとの反応は、予期されたエノン（2kc）を86%の収率で生成する。グリニヤール試薬3kもまた、種々の求電子剤に対して優れた活性を示す（番号17~20）。これらの反応の種々の変形及び数種の重要な新しいマグネシウム試薬が、表1の番号21~33に報告されている。

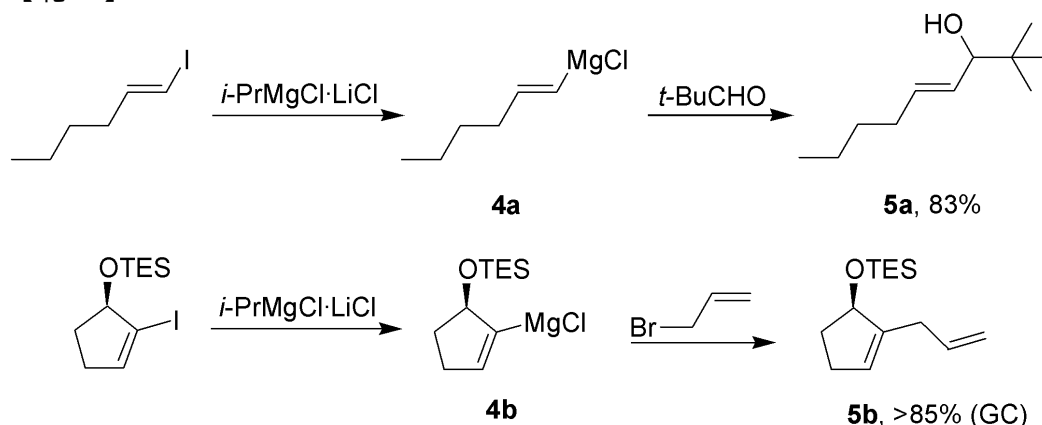
【 0 0 6 1 】

50

立体化学的に十分定義された E - 又は Z - アルケニルマグネシウム化合物の立体選択的な製造は、E - 又は Z - アルケニルハライド (halide) へのマグネシウムの直接挿入によっては不可能であることから、このヨード・マグネシウム交換反応は、立体化学的に純粋な E - 又は Z - アルケニルマグネシウム誘導体の製造の特異な方法であろう⁽⁶⁾。最近、我々は、アルケニルヨードの場合のヨード・マグネシウム交換反応が、交換反応の促進には、 α 又は β 位に電子吸引基の存在を要求することを示した⁽⁷⁾。このことは、我々を、非活性化ヨード・アルケンからの I / Mg 交換を経た、アルケニルマグネシウム試薬の立体選択的な製造の研究へと導いた。こうして、(E) - 1 - プロモヘキセン交換の反応が起こり、(E) - 1 - ヘキセニルマグネシウムクロライド (4a) を、殆ど定量的な収率で与える (-25、10 時間) (反応サンプルの GC - 分析)。グリニヤール試薬 4a と t - BuCHO との反応は、卓越した収率で、対応するアルコール 5a の形成をもたらした。この、顕著に低い温度は、多数の官能基の存在を可能にするであろう。また我々は、キラル (chiral) な環状アルケニルヨードの場合において、優れた変換 (GC) と共に素早い交換反応をも観察した。マグネシウム試薬 4b とアリルプロマイドとのその後の反応は、優れた収率で進み、種々の α - 置換されたキラルなアリルアルコールの入手に途を開いた (スキーム 3)。

【0062】

【化7】



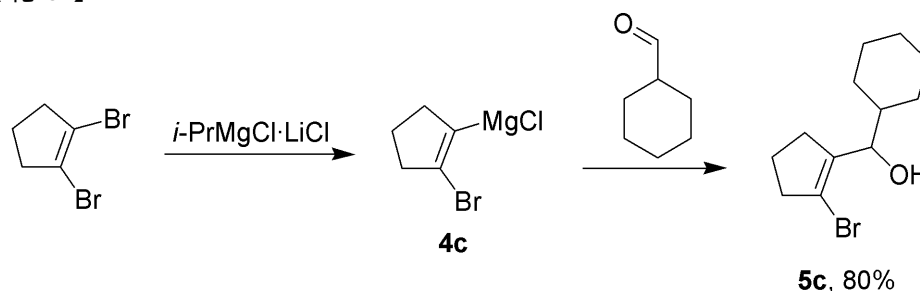
スキーム3

【0063】

Br / Mg 交換をビニル系において行うことも可能である。すなわち、1, 2 - ジブromoシクロペンテンは、i - PrMgCl · LiCl と室温で容易に反応して、安定なグリニヤール試薬 4c を生成し、これはシクロヘキシルアルデヒドと反応後、対応するアルコール 5b を優れた収率で与えた。

【0064】

【化8】



スキーム4

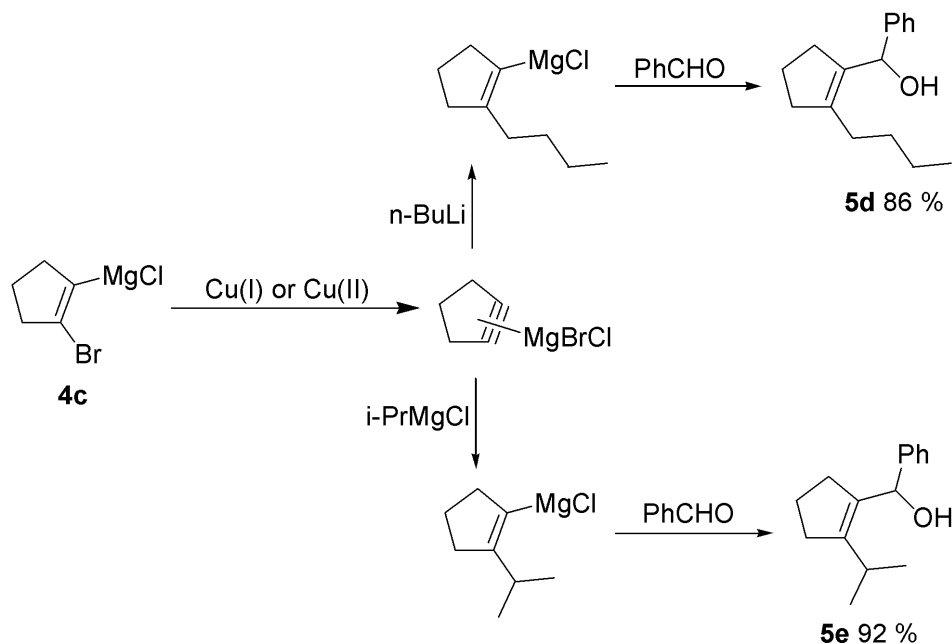
【0065】

試薬 4c は、室温で何週間もの間完全に安定であるが、触媒量の Cu(I) 又は Cu(I) の添加は、シクロペンチンの形成をもたらし、マグネシウム又はリチウム化合物の等量の更なる存在下に反応して、新たなグリニヤール種 4d, e を形成する。ベンズアルデ

ヒドの添加は、対応するアルコールを優れた収率で与える。

【 0 0 6 6 】

【 化 9 】



10

20

スキーム5

【 0 0 6 7 】

過塩素酸リチウム、リチウムアセチルアセトネート、臭化リチウム、ヨウ化リチウム及びテトラフルオロホウ酸リチウムのような他のリチウム塩もまた試験したが、触媒作用は劣っていた（図2）。

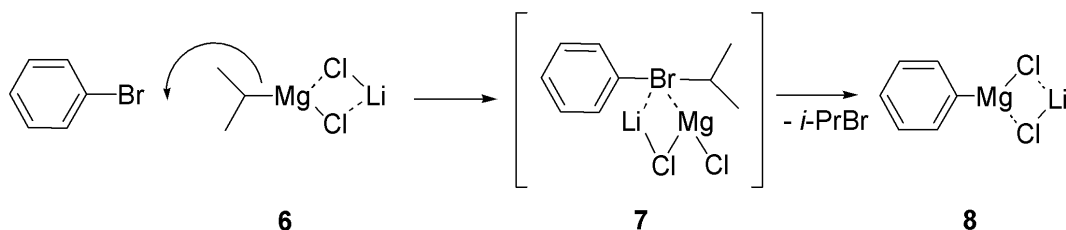
【 0 0 6 8 】

この触媒作用のメカニズムは明らかになっていないが、本発明者は、塩化リチウムの役割は、タイプ7の中間体をもたらし最終的には有機マグネシウム種 $\text{PhMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (8) をもたらすタイプ6のマグネシウム酸種を形成することによって、イソプロピル基の求核性を高めて $i\text{-PrMgCl}$ を活性化させることであると考えている。

30

【 0 0 6 9 】

【 化 1 0 】



スキーム6

40

【 0 0 7 0 】

LiCl とのアリールマグネシウム種の複合体形成もまた、8（スキーム6）に示したように、これらのマグネシウム有機金属の高められた反応性の原因となっている可能性がある⁽⁴⁾。

【 0 0 7 1 】

一例として、本発明者は、アリール及びヘテロアリールブロマイドと複合体 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ との Br/Mg 交換反応を触媒するための簡単な手順を見出した。それは、有機合成に最も重要な諸々の官能性を有する安価なアリール及びヘテロアリールブロマイドから出発して、種々の新規な多官能性の有機マグネシウム化合物を、製造することを可能にする。

50

【実施例】

【0072】

試薬 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ の製造： マグネシウム削り屑 (110 mmole) をアルゴン置換したフラスコ中に無水 LiCl (100 mmole) と共に入れ、50 ml の THF を加えた。 $i\text{-PrCl}$ (100 mmole) の THF 溶液 50 ml をゆっくりと加え、混合物を室温にて攪拌し、グリニヤール形成が 2, 3 分以内に開始。発熱反応の完了後、反応混合物を更に 12 時間室温にて攪拌した。 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ のやや黒っぽい溶液を、アルゴン下に新しいフラスコに移し、そうすることによって過剰の Mg から取り出した。

【0073】

典型的な手順。フェニル - (4 - シアノフェニル) メタノール 2da の製造：

マグネティックスターラー及び隔壁を備えた、乾燥し且つアルゴン置換した 10 mL のフラスコに 4 - ブロモベンゾニトリル (182 mg, 1 mmole) を仕込んだ。乾燥した THF (1 mL) を加え、反応混合物を - 7 °C まで冷却し、次いで $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1 mL, THF 中 1.1 M, 1.1 mmole) を滴下して加えた。Br / Mg 交換は 3 時間後に完了し (反応サンプルの GC 分析により確認、変換率 90 % 超)、そしてベンズアルデヒド (116.6 mg, 1.1 mmole) を加えた。反応混合物を 0.5 時間、- 7 °C にて攪拌し、次いで、飽和 NH_4Cl 溶液 (2 mL) により反応停止させた。水相をエーテルで抽出し (3 回、各 4 mL)、有機画分を食塩水で洗浄し (5 mL)、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして減圧濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン) により精製し、ベンジルアルコール (2da) を、無色油状物として得た (169.5 mg, 81 %) : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 7.91 ~ 7.85 (m, 2H) ; 7.65 ~ 7.46 (m, 3H) ; 7.38 ~ 7.30 (m, 4H) ; 5.86 (s, 1H) ; 2.42 (s, 1H, OH) .

【0074】

3 - アリル - 5 - ブロモピリジン 2ca の製造：

マグネティックスターラー及び隔壁を備えた、乾燥しアルゴン置換した 10 mL のフラスコに $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1 mL, THF 中 1.05 M, 1.05 mmole) を仕込み、反応混合物を - 15 °C まで冷却し、次いで 3, 5 - ジブロモピリジン (236.9 mg, 1 mmole) を一度に加えた。温度が次いで - 10 °C まで上昇し、Br / Mg 交換は 15 分後に完了し (反応サンプルの GC 分析により確認、変換率は 98 % 超)、アリルブロマイド (140.6 mmole) を加えた。反応混合物を - 10 °C にて 1 時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 溶液 (2 mL) の添加により反応停止させた。水相をエーテルで抽出し (3 回、各 4 mL)、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして減圧濃縮した。粗製残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製し、3 - アリル - 5 - ブロモピリジン (2ca) を、無色湯状物として得た (184.2 mg, 93 %) . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ; 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H) ; 7.61 (dd, J = 2.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1H) ; 5.89 ~ 5.68 (m, 1H) ; 5.08 ~ 5.01 (m, 1H) ; 3.32 (brd, J = 6.8 Hz, 1H) .

【0075】

(2 - ブロモフェニル) (フェニル) メタノン 2ka の製造：

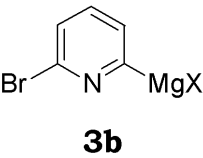
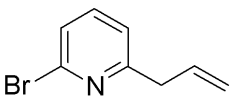
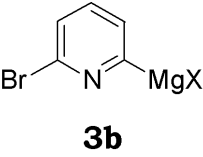
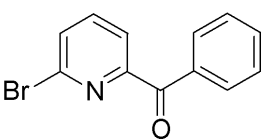
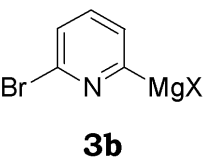
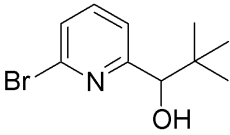
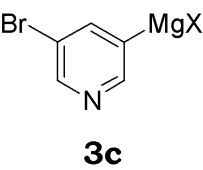
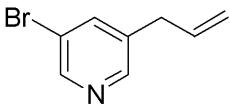
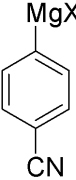
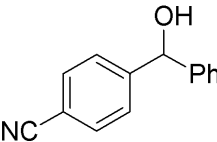
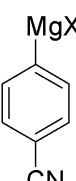
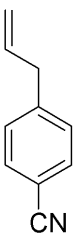
マグネティックスターラー及び隔壁を備えた乾燥しアルゴン置換した 10 mL のフラスコに、 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1 mL, THF 中 1.05 M, 1.05 mmole) を仕込み、反応混合物を - 15 °C まで冷却し、1, 2 - ジブロモベンゼン (235.9 mmole) を滴下して加えた。Br / Mg 交換は 1.5 時間後に完了し (反応サンプルの GC 分析により確認、変換率 98 % 超)、 $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ 溶液 (0.1 mL, THF 中 1.0 M, 0.1 mmole) を加えた。 - 15 °C にて 10 分間攪拌した後、塩化ベンゾイル (140.6 mmole) を加えた。

反応混合物を1時間、 -15°C にて攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 溶液(2 mL)により反応停止させ、更に濃 NH_3 を5滴加えた。水相をエーテルで抽出し(3回、各4 mL)、有機画分を食塩水(5 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧濃縮した。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロエタン)で精製し、ケトン(2 k a)を白色結晶として得た(219.3 mg, 84%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.86 \sim 7.78$ (m, 2 H); $7.68 \sim 7.56$ (m, 2 H); $7.52 \sim 7.30$ (m, 5 H)。

【0076】

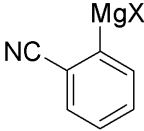
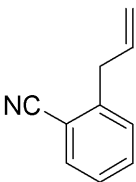
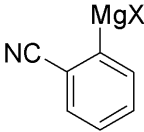
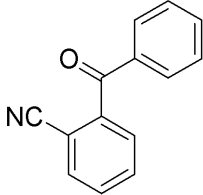
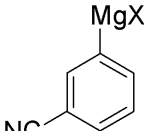
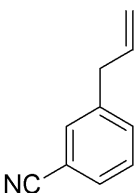
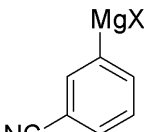
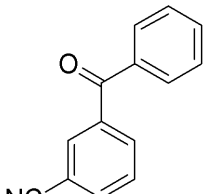
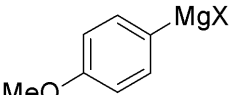
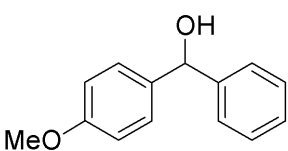
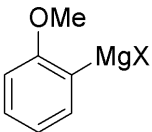
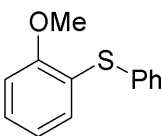
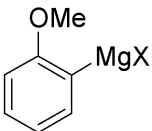
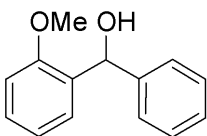
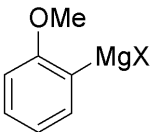
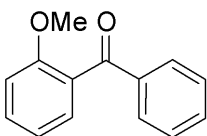
【表1a】

表1. アリール及びヘテロアリールブロマイドと $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ との交換により得られた有機マグネシウム試薬3と、種々の求電子剤との反応により得られたタイプ3の生成物

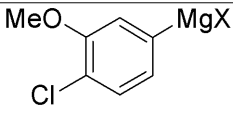
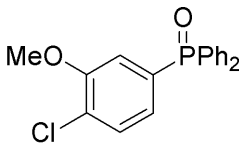
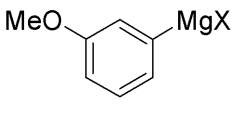
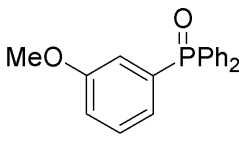
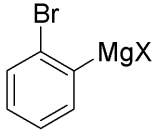
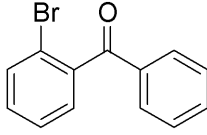
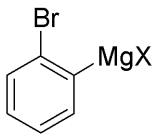
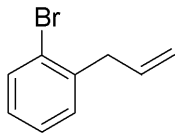
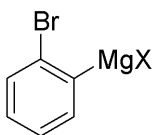
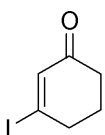
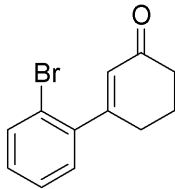
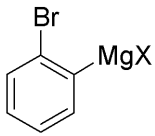
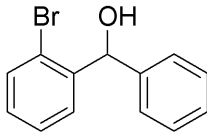
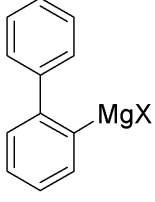
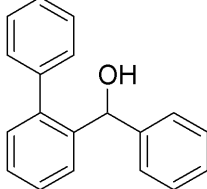
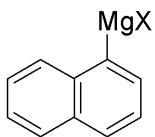
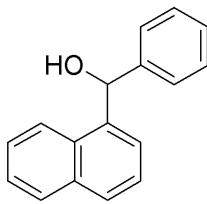
番号	グリニヤール試薬 ^[a]	求電子剤	タイプ2の生成物	収率 (%) ^[b]
1		アリルブロマイド	 2bb	80 ^[c]
2		PhCOCl	 2bc	77 ^[c]
3		$t\text{-BuCHO}$	 2bd	94
4		アリルブロマイド	 2ca	93
5		PhCHO	 2da	81
6		アリルブロマイド	 2db	92

【0077】

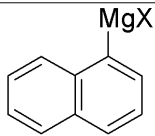
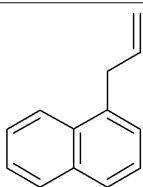
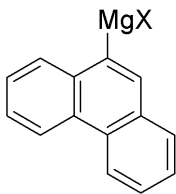
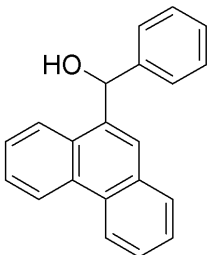
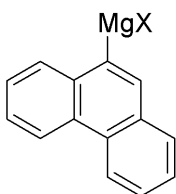
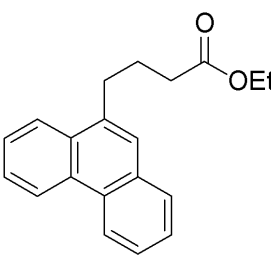
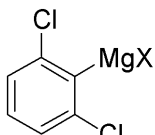
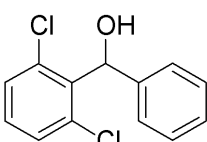
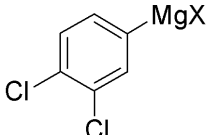
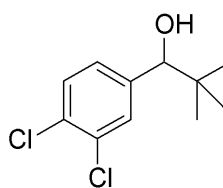
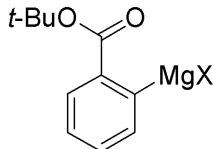
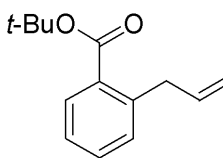
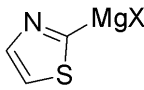
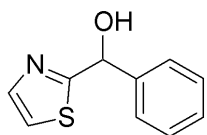
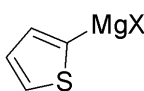
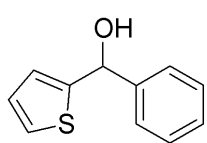
【表 1 b】

7	 3e	アリルブロマイド	 2ea	93 ^[c]	
8	 3e	PhCOCl	 2eb	87 ^[c]	10
9	 3f	アリルブロマイド	 2fa	95	
10	 3f	PhCOCl	 2fb	88 ^[c]	20
11	 3g	PhCHO	 2ga	70	
12	 3h	PhSSPh	 2ha	90	30
13	 3h	PhCHO	 2hb	84	40
14	 3h	PhCOCl	 2hc	81 ^[c]	

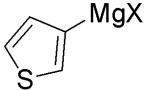
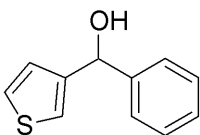
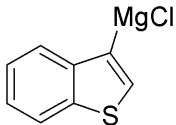
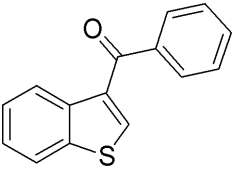
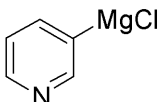
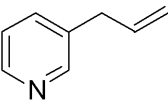
【表 1 c】

15	 3i	ClPPh ₂	 2ia	85[d]	
16	 3j	ClPPh ₂	 2ja	80[d]	10
17	 3k	PhCOCl	 2ka	84[c]	
18	 3k	アリルブロマイド	 2kb	92	20
19	 3k		 2kc	86[c]	
20	 3k	PhCHO	 2kd	81	30
21	 3l	PhCHO	 2la	90	40
22	 3m	PhCHO	 2ma	91	

【表 1 d】

23	 3m	アリルブロマイド	 2mb	93	
24	 3n	PhCHO	 2na	94	10
25	 3n	I(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	 2nb	81 ^[c]	20
26	 3o	PhCHO	 2oa	83	
27	 3p	<i>t</i> -BuCHO	 2pa	92	30
28	 3q	アリルブロマイド	 2qa	82	
29	 3r	PhCHO	 2ra	87	40
30	 3s	PhCHO	 2sa	81	

【表 1 e】

31	 3t	PhCHO	 2ta	90
32	 3u	PhCOCl	 2ua	85 ^[c]
33	 3v	アリルブロマイド	 2va	96

【 0 0 8 1 】

^[a] X = Cl · LiCl ; ^[b] 分析上純粋な生成物の単離収率 ; ^[c] 求電子剤との反応の前に、グリニヤール試薬は CuCN · 2 LiCl によりトランスメタル化された ; ^[d] 反応混合物を過酸化水素水で酸化的に後処理した。

【 0 0 8 2 】

【表 2】

表2.

番号	添加剤	当量	変換[%] ^[a]
[%] ^[a]			
1	-	-	18
2	LiBF ₄	1.0	5
3	LiBr	1.0	40
4	LiI	1.0	38
5	LiClO ₄	1.0	38
6	LiCl	1.0	70
7	LiCl	0.25	22
8	LiCl	0.5	43
9	LiCl	1.5	73
10	LiCl	2.0	74
11	LiCl	1.0	84 ^[b]

【 0 0 8 3 】

^[a] 反応の変換率は、反応物サンプルのガスクロマトグラフィー分析によって決定した ; 精度 ± 2 %。

^[b] i - Pr MgCl · LiCl の濃度は 2 . 2 2 M であった。

【 0 0 8 4 】

10

20

30

40

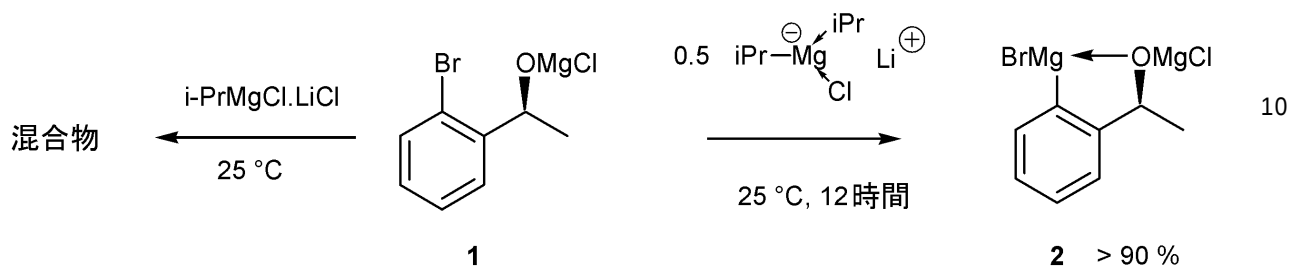
50

試薬 $(R^1)_2Mg \cdot LiY$ の挙動の改善のための実験：

アリールブロマイド 1 の $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ との反応は、混合物をもたらすに過ぎず、これに対して 15 - クラウン - 5 を添加した THF 中における $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ との反応は、91% 変換率で対応するグリニヤール試薬 2 をもたらす。

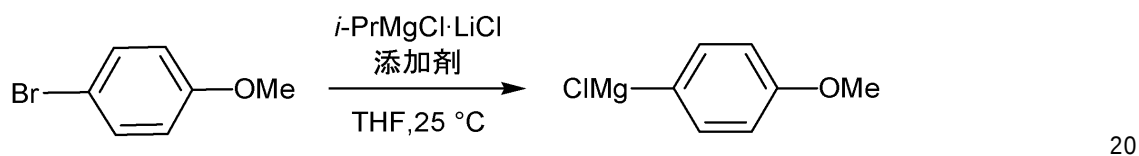
【0085】

【化11】



【0086】

【化12】



【0087】

【表3a】

表3. 25°Cで24時間の反応後の4-メトキシフェニルマグネシウムクロライドの形成に対する、添加剤の添加の効果 (THF中1M溶液)

番号	添加剤	当量	変換 [%][a]
1	-	-	7
2	LiCl	1.0	31 (iPrMgCl) 32 (secBuMgCl)
3	LiCl	1.0	39[b]
4	LiCl + 15-C-5	1.0/1.0	A: 100 B: 100 (6 h)
5	LiCl + 15-C-5	1.0/0.5	A: 88
6	LiCl + 15-C-5	1.0/0.1	A: 54
7	LiCl + 18-C-6	1.0/1.0	A: 59 B: 77
8	LiCl + 12-C-4	1.0/1.0	A: 30 B: 28
9	LiCl + PEG250	1.0/10% 体積	A: 64 B: 55
10	LiCl + MeO(CH ₂ CH ₂ O) ₃ OMe	1.0/10% 体積	A: 47 B: 58
11	LiCl + MeO(CH ₂ CH ₂ O) ₄ OMe	1.0/10% 体積	A: 52 B: 60

30

40

50

【 0 0 8 8 】

【 表 3 b 】

12	LiCl + ジオキサン	1.0/10% 体積	A: 91 (88) ^[c] B: 100	
13	LiCl + ジオキサン	1.0/5% 体積	B: 70	
14	LiCl + ジオキサン	1.0/20% 体積	B: 100	10
15	15-C-5	1.0	A: 8	
16	ジオキサン	10% 体積	A: 8	
17	LiCl + DMPU	1.0/10% 体積	B: 60	20
18	LiCl + MTBE	1.0/10% 体積	B: 27	
19	LiCl + TMEDA	1.0/10% 体積	A: 68 B: 77	
20	LiCl + DME	1.0/10% 体積	B: 70	
21	LiCl + TMU	1.0/10% 体積	B: 48	
22	LiCl + NMM	1.0/10% 体積	B: 20	
23	LiCl + DABCO	1.0/1.0	B: 11	
24	LiCl + DBU	1.0/10% 体積	B: 49	30

【 0 0 8 9 】

^[a] 反応の変換率は、ガスクロマトグラフィー分析により決定した；精度 ± 2 %。

^[b] i - P r M g C l ・ L i C l の濃度は、2 . 2 2 Mであった。^[c] 括弧内は、ろ過した試薬による反応についての変換率である。

【 0 0 9 0 】

1 5 - C - 5 : 1 5 - クラウン - 5

P E G 2 5 0 : ポリエチレングリコール、平均分子量 2 5 0 g / m o l

D M P U : テトラヒドロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 (1 H) - ピリミジノン

M T B E : 2 - メトキシ - 2 - メチルプロパン

T M U : N , N , N ' , N ' - テトラメチルウレア

N M M : N - メチルモルホリン

【 0 0 9 1 】

方法 A : 2 5 にて予め攪拌してある s e c - B u M g C l ・ L i C l と添加剤との混合物に、4 - ブロモアニソールを添加した。

方法 B : 予め攪拌してある s e c - B u M g C l ・ L i C l と 4 - ブロモアニソールとの混合物に、添加剤を添加した。

【 0 0 9 2 】

参考文献：

[1] A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, Angew. Chem., 2000, 112, 4584 ; Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4414.

[2] a P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* 2003, 115, 4438, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4302; b) L. Boymond, M. Rottlander, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem.* 1998, 110, 1801; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701;

3 a M. Abarbri, F. Dehm, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7449; for the synthesis of arylmagnesium species starting from aryl bromides using lithium organomagnesiates for performing the Br/Mg-exchange reaction: b K. Kitagawa, A Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem.* 2000 112, 2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000 39, 2481; c A Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4333; d A. Inoue, K. Kitagawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* 2000, 56, 9601; e F. Trecourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais,; G. Queguiner, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4339. f F. Trecourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais,; G. Queguiner, *Tetrahedron* 2000, 56, 1349.

4 a P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 2390; b P. Knochel, N. Millot, A. L. Rodriguez, C. E. Tucker, *Org. React.* 2001, 58, 417.

5 P. Torsten, P. Thomas, G. Guido, S. Wolfgram. *Eur. Pat. Appl.* (2002).

6 The direct insertion of magnesium into alkenyl halides is not stereoselective. For example, the reaction of (Z)-1-bromooctene with magnesium in THF produces a 15:85 E:Z mixture of 1-octenylmagnesium bromide. The same behaviour is observed for the insertion of zinc dust into alkenyl iodides. In both cases, a radical mechanism operates. T. N. Majid and P. Knochel, *Tetrahedron. Lett.*, 1990, 31, 4413.

7 I. Sapountzis, W. Dohle, P. Knochel, *Chem. Commun.* 2001, 2068.

【図面の簡単な説明】

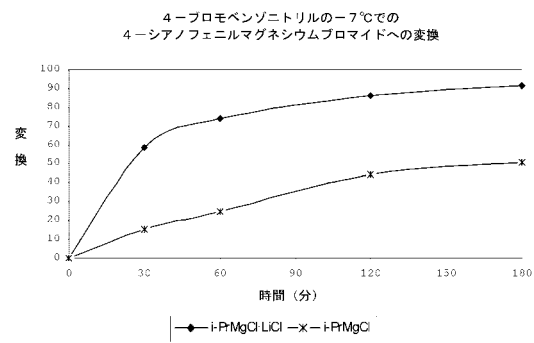
【 0 0 9 3 】

【図 1】図 1 は、4 - プロモベンゾニトリルの - 7 での 4 - シアノフェニルマグネシウムプロマイドへの変換を示す。

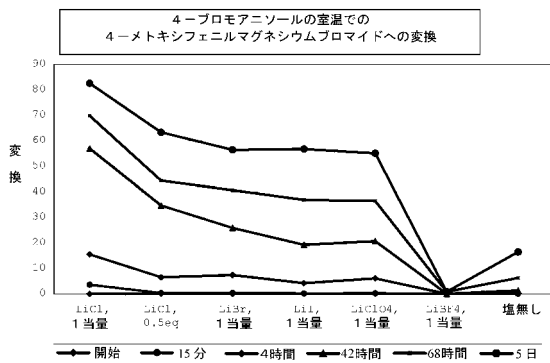
【図 2】図 2 は、4 - プロモアニソールの室温での 4 - メトキシフェニルマグネシウムプロマイドへの変換を示す。

【図 3】図 3 は、i - Pr Mg Cl · Li Cl を用いて Br / Mg 交換によって 90 % を超えて製造されたグリニヤール試薬（反応条件は、各式毎に下に示されている）。

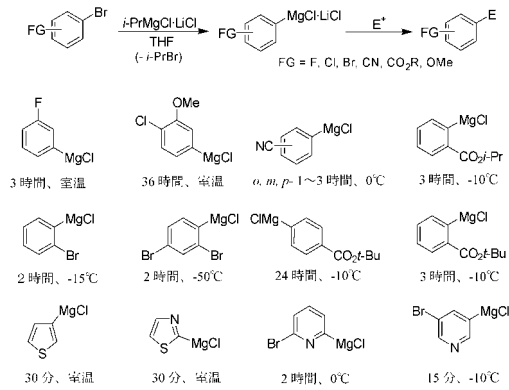
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 C	25/24	(2006.01)	C 0 7 C	25/24	
C 0 7 C	29/40	(2006.01)	C 0 7 C	29/40	
C 0 7 C	33/18	(2006.01)	C 0 7 C	33/18	
C 0 7 C	33/24	(2006.01)	C 0 7 C	33/24	
C 0 7 C	33/46	(2006.01)	C 0 7 C	33/46	
C 0 7 C	41/30	(2006.01)	C 0 7 C	41/30	
C 0 7 C	43/23	(2006.01)	C 0 7 C	43/23	A
C 0 7 C	45/68	(2006.01)	C 0 7 C	45/68	
C 0 7 C	49/697	(2006.01)	C 0 7 C	49/697	
C 0 7 C	49/813	(2006.01)	C 0 7 C	49/813	
C 0 7 C	49/84	(2006.01)	C 0 7 C	49/84	C
C 0 7 C	67/343	(2006.01)	C 0 7 C	67/343	
C 0 7 C	69/616	(2006.01)	C 0 7 C	69/616	
C 0 7 C	69/76	(2006.01)	C 0 7 C	69/76	Z
C 0 7 C	253/30	(2006.01)	C 0 7 C	253/30	
C 0 7 C	255/50	(2006.01)	C 0 7 C	255/50	
C 0 7 C	255/53	(2006.01)	C 0 7 C	255/53	
C 0 7 C	255/56	(2006.01)	C 0 7 C	255/56	
C 0 7 C	319/14	(2006.01)	C 0 7 C	319/14	
C 0 7 C	323/20	(2006.01)	C 0 7 C	323/20	
C 0 7 D	213/16	(2006.01)	C 0 7 D	213/16	
C 0 7 D	213/61	(2006.01)	C 0 7 D	213/61	
C 0 7 D	277/24	(2006.01)	C 0 7 D	277/24	
C 0 7 D	333/16	(2006.01)	C 0 7 D	333/16	
C 0 7 D	333/56	(2006.01)	C 0 7 D	333/56	
C 0 7 F	9/53	(2006.01)	C 0 7 F	9/53	

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 3 5 4 6 0 5 (J P , A)
 特開昭 6 3 - 2 5 8 4 8 0 (J P , A)
 国際公開第 0 1 / 0 5 7 0 4 6 (W O , A 1)
 特開平 0 5 - 0 3 2 6 7 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 F 3 / 0 2
 C 0 7 B 4 9 / 0 0
 C 0 7 C 1 / 3 2
 C 0 7 C 1 5 / 5 8
 C 0 7 C 1 7 / 2 6 3
 C 0 7 C 2 5 / 2 4
 C 0 7 C 2 9 / 4 0
 C 0 7 C 3 3 / 1 8
 C 0 7 C 3 3 / 2 4
 C 0 7 C 3 3 / 4 6
 C 0 7 C 4 1 / 3 0
 C 0 7 C 4 3 / 2 3

C 0 7 C	4 5 / 6 8
C 0 7 C	4 9 / 6 9 7
C 0 7 C	4 9 / 8 1 3
C 0 7 C	4 9 / 8 4
C 0 7 C	6 7 / 3 4 3
C 0 7 C	6 9 / 6 1 6
C 0 7 C	6 9 / 7 6
C 0 7 C	2 5 3 / 3 0
C 0 7 C	2 5 5 / 5 0
C 0 7 C	2 5 5 / 5 3
C 0 7 C	2 5 5 / 5 6
C 0 7 C	3 1 9 / 1 4
C 0 7 C	3 2 3 / 2 0
C 0 7 D	2 1 3 / 1 6
C 0 7 D	2 1 3 / 6 1
C 0 7 D	2 7 7 / 2 4
C 0 7 D	3 3 3 / 1 6
C 0 7 D	3 3 3 / 5 6
C 0 7 F	9 / 5 3