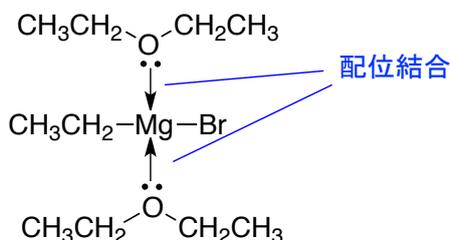


した (注 2)。

注 2 : Grignard と、彼の指導教員だった Barbier との間で、有機マグネシウム化合物の発見の優先権について論争があった。ある逸話によると、Grignard は Barbier に向かって「先生は私におしゃぶり用の骨を下さって、私はその中から苦勞して骨髓を取り出したんです」と言ったとされるが、真偽のほどは不明である。この論争が有名であるため、フランスでは Grignard 試薬とは呼ばずに「有機マグネシウム試薬」と呼ぶのが通例である。しかしながら、Grignard は Barbier を終生尊敬しており、「ノーベル賞は Barbier と共同受賞できれば理想的だった」と述懐していたとも伝えられている (H. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7376–7382)。

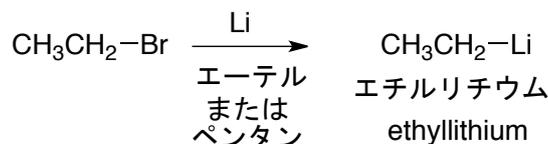
Grignard 試薬は、上のように“R-Mg-X”という形で表記されるが、実際には極めて複雑な平衡混合物である。詳細についてはここでは触れないが、溶媒のエーテル酸素がマグネシウムと配位結合を作っていることは知っておこう。配位結合とは、金属イオンの空軌道に対して、別の原子がローンペアの電子を提供することで作られる結合である。



Grignard 試薬は複雑な平衡混合物であるが、反応剤として考える場合には、カルボアニオン R⁻ の等価体として反応する。「等価体」とは、「実際にはカルボアニオンではないのだが、カルボアニオンとして反応した場合と同じ結果を与える」という意味である。

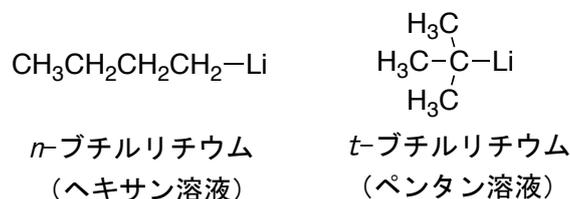
2. 有機リチウム試薬

Grignard 試薬と並んで有用な有機金属化合物として、有機リチウム化合物がある。これは、ハロゲン化アルキルと金属リチウムの反応によって作られる。溶媒は、エーテルまたは炭化水素が用いられる。反応はエーテル中の方が速く進むが、得られたアルキルリチウムはエーテルと徐々に反応して分解するため、合成後すみやかに使用する必要がある。一方、炭化水素中で調製したアルキルリチウムは、水や空気に触れさせなければ、長期間安定に保存できる。



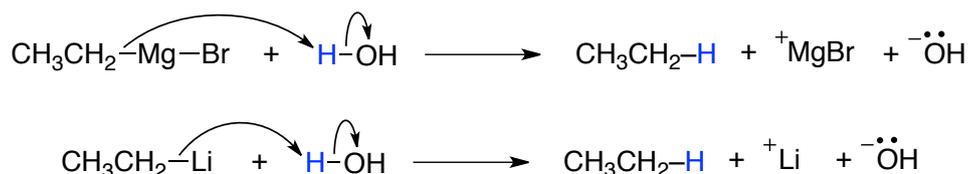
n-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムは合成用試薬として市販されており、広く使わ

れている。これらの有機リチウム化合物も、Grignard 試薬と同様に「カルボアニオンの等価体」として反応する。



3. Grignard 試薬・有機リチウム試薬の酸塩基反応

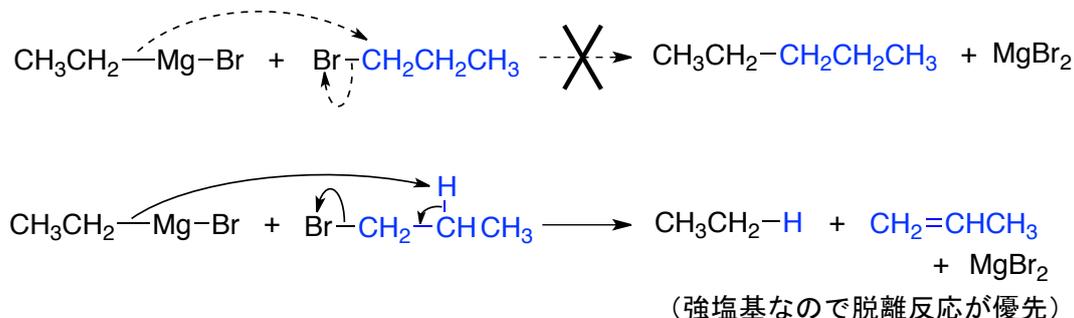
Grignard 試薬・有機リチウム試薬は、どちらも極めて強い塩基である。共役酸（炭化水素！）の pK_a は 40~60 程度と見積もられている。このため、Grignard 試薬・有機リチウム試薬は、反応系中に少しでも酸として働く物質があれば、それと直ちに反応する。



巻き矢印は、炭素-金属結合から H に向かっている。この表記は、「炭素-金属結合が切断され、結合電子は C-H 結合を作るのに使われる」ことを意味する。金属は共有結合の電子を一つ失うため、右辺ではプラスの形式電荷を持つことになる。

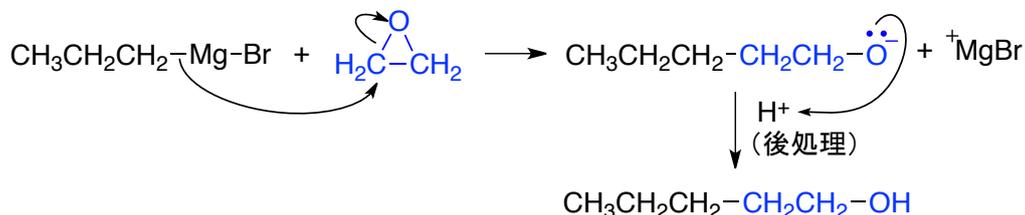
4. Grignard 試薬・有機リチウム試薬の求核置換反応

Grignard 試薬・有機リチウム試薬は、強塩基であると同時に、強い求核剤でもある。しかし、ハロゲン化アルキルとの S_N2 反応には適さない。多くの場合、脱離反応などの副反応が優先してしまうためである。



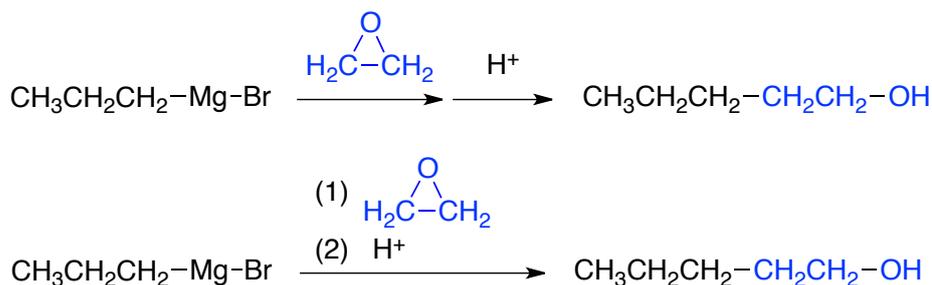
脱離反応を起こさない基質、例えばエポキシドと Grignard 試薬・有機リチウム試薬

の S_N2 反応は有用である。エポキシドの環が開いて、炭素数が 2 個増えたアルコールが生成する。



「後処理」と書いたのは、「Grignard 試薬の反応が完全に終了した後に H^+ を加える」という意味である。Grignard 試薬とエポキシドの反応では、上に示した通りにまずアルコキシドアニオンが生成する。しかし、有機合成の目的物質は通常「電荷を持たない」状態を取り出したいことが多い。そこで、反応終了後に酸を加えることで、アルコキシドを「電荷を持たない」アルコールの形に変えて、反応生成物として取り出す。

巻き矢印を使わずに反応式として書くときは、例えば下のよう書く(注3)。「(1), (2)」と書くのは、「(1)の反応が終了してから(2)を加える」という意味である。



注3：これら2通りの書き方がすべてではない。有機化学の反応式には非常に多くのスタイルが許容されている。肝心なのは、「何と何をどういう順序で反応させるのか」と、「どういう化合物変換が意図されているのか」が明示されていることである。

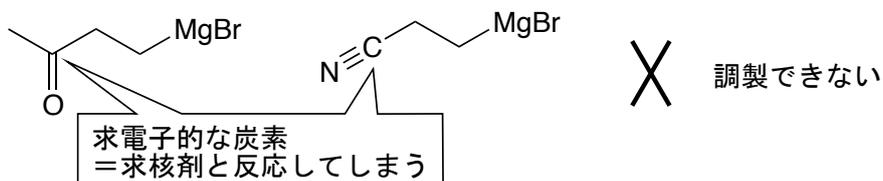
Grignard 試薬が真価を発揮するのは、カルボニル化合物との反応である。これには多くの使用例がある。詳細は、有機化学IIで学ぶことにする。

5. Grignard 試薬・有機リチウム試薬を作るときの制約

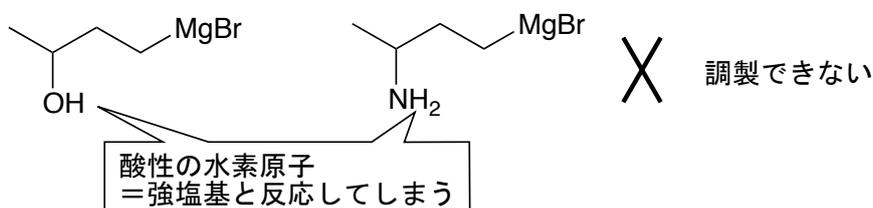
Grignard 試薬、有機リチウム試薬は非常に強い求核剤である。このことから、これらの試薬を作るとき、同じ分子内に「求電子剤」となる官能基は存在できない。これは、Grignard 試薬・有機リチウム試薬を作るときの強い制約となる。

例えば、次のような Grignard 試薬を作るとはできない。カルボニル基やシアノ基の炭素原子は強く正に分極しており、生成した Grignard 試薬と直ちに反応して複雑な

混合物を与えるためである。



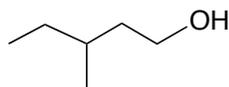
また、正に分極した水素原子を持つ官能基 (OH, NH₂, COOH など) がある場合も、Grignard 試薬や有機リチウム試薬を作ることはできない。これらの水素原子は、強塩基である Grignard 試薬などと酸塩基反応を起こしてしまうためである。



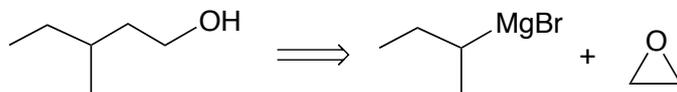
6. 多段階合成への応用

前回の多段階合成 (第 10 回) から、さらに多くの反応を学んだ。これらを用いて、さまざまな化合物の合成計画を立てることができる。

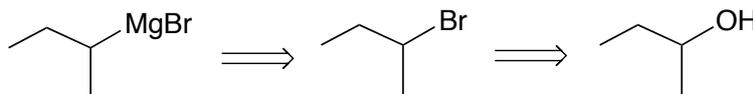
例 1 : 炭素数 4 以下で、C, H, O のみから成る化合物を用いて、以下の化合物を合成する方法を提案しなさい。



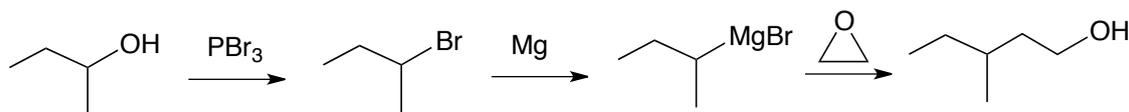
考え方：炭素数が 6 個なので、どこかで炭素-炭素結合を作らないといけない。有機金属化合物を使うことになる。末端に「-CH₂CH₂OH」があるので、Grignard 試薬とエポキシドの反応が好都合である。エチレンオキシドは、炭素数が 2 個で、C, H, O のみから成る化合物なので、使って良い。



Grignard 試薬は、ハロゲン化アルキルから作る。ハロゲン化アルキルは、アルコールから作る。

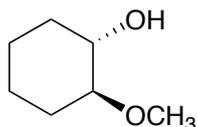


合成計画としては、下のようになる。

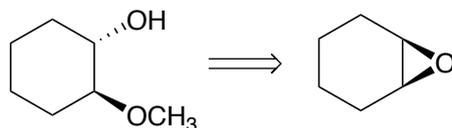


最後の段階は「(1) エチレンオキシド、(2) H^+ 」と書くのが丁寧だが、合成計画としてなら上の書き方でも問題ない。

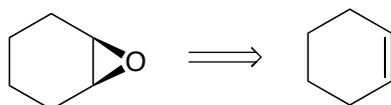
例 2：シクロヘキサンから出発して、下の化合物を合成する経路を書きなさい。



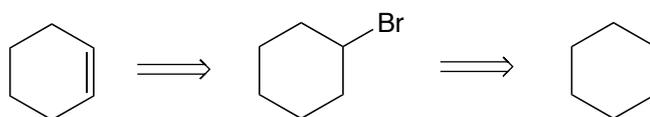
考え方：2つの官能基がシクロヘキサン環に対して trans に入っていることに注意する。しかも一方が OH 基なので、(またしても) エポキシドの開環反応を使うのがよい。



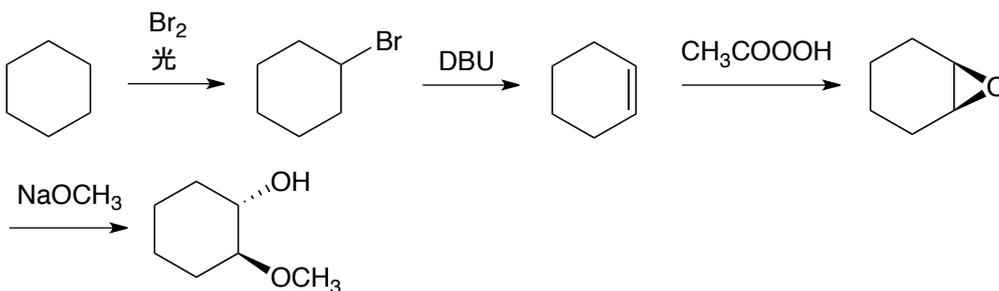
エポキシドはアルケンから合成する。



シクロヘキサンからシクロヘキセンを作るにはどうすればよいだろうか。アルカンに官能基を入れる方法は限られていて、ラジカル反応を使った塩素化または臭素化ぐらいしか手がない。臭素化で「ブロモシクロヘキサン」ができてしまえば、脱離反応でシクロヘキセンに誘導できる。



合成計画としては、下のようになる。エポキシドを作る段階の反応剤に注意。「 CH_3COOH 」ではなく、「 CH_3COOOH (過酢酸)」である。



7. 今回のキーワード

- ・ 有機金属化合物
- ・ Grignard 試薬 (グリニャール試薬)
- ・ 有機リチウム試薬
- ・ Grignard 試薬・有機リチウム試薬の酸塩基反応
- ・ Grignard 試薬・有機リチウム試薬の求核置換反応
- ・ Grignard 試薬・有機リチウム試薬の制約