

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K05129

研究課題名(和文) マグネシウムカルベノイドの求電子的な反応性を活用する合成反応の開発

研究課題名(英文) Electrophilic reactions of magnesium carbenoids

研究代表者

木村 力 (Kimura, Tsutomu)

東京理科大学・理学部第二部化学科・准教授

研究者番号：40452164

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：マグネシウムカルベノイドは、一つの炭素にマグネシウムと塩素が結合した反応中間体である。一般に、炭素-金属結合を含む化学種は求核的な反応性を有するが、マグネシウムカルベノイドには求電子的な反応性がある。マグネシウムカルベノイドが有する求電子的な反応性を活かした有機反応について研究した。また、DFT計算を利用してマグネシウムカルベノイドの特異な反応性について調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マグネシウムカルベノイドの求電子的な反応性を自在に使いこなすことができるようになれば、Grignard 試薬の新規な調製法として有機合成化学分野への波及効果が期待される。有機電子論に基づいた考え方ではマグネシウムカルベノイドの求電子的な反応性をうまく説明することができない。マグネシウムカルベノイドの特異な反応性を解明することは、有機化学の基礎的な知見として意義深く重要である。

研究成果の概要(英文)：Magnesium carbenoids, in which magnesium and chlorine atoms are attached to a carbon atom, are reactive intermediates. In general, chemical species having a carbon-metal bond act as nucleophiles, while magnesium carbenoids can act as electrophiles. Organic reactions utilizing the electrophilicity of magnesium carbenoids were studied. The mechanism of electrophilic reactions of magnesium carbenoids was also studied by using DFT calculations.

研究分野：有機金属化学

キーワード：マグネシウムカルベノイド 求電子的反応 Grignard試薬 有機硫黄化学 スルホキシド DFT計算

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

一つの炭素に金属とハロゲンが結合した化学種は、カルベンと類似した反応性を示すことから金属カルベノイドと呼ばれている。この化学種は炭素—金属結合を有するため、求電子剤に対して求核的に反応するが、驚くべきことに求核剤に対して求電子的に反応する。すなわち、金属カルベノイドには、カルベン様、求核的、そして求電子的な反応性がある。リチウムカルベノイドに関する研究は古くから精力的に行われている。しかしながら、リチウムカルベノイドは実用性に乏しく基礎研究の段階から進展していない。その要因として、リチウムカルベノイドは低温下でさえ極めて不安定で取り扱いにいいことと、発生させる際に有機リチウム試薬を使用するため基質適用範囲が限られていることが挙げられる。マグネシウムカルベノイドは、リチウムカルベノイドよりも安定な化学種であり、低温下であれば 30 分程度安定に存在する。また、マグネシウムカルベノイド 4-6 は、 α 位にクロロ基を有するスルホキシド 1-3 と *i*-PrMgCl から容易に発生させることができる (図 1)。マグネシウムカルベノイドの特異な反応性を利用すれば、多彩な有機分子変換を実現できる可能性がある。マグネシウムカルベノイドに関する研究は、研究代表者のグループを除き国内外を通じてほとんど行われておらず未開拓な領域である。

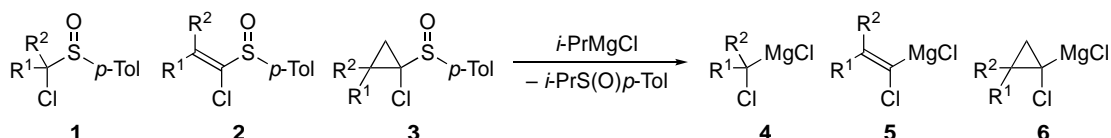


図 1. スルホキシド/マグネシウム交換反応によるマグネシウムカルベノイド 4-6 の生成

2. 研究の目的

マグネシウムカルベノイドに求核剤を反応させると、有機マグネシウム中間体が生成する。この有機マグネシウム中間体に求電子剤を作用させると、一つの炭素に求核剤と求電子剤が導入された化合物が生成すると期待される。本研究課題では、 α -クロロ置換スルホキシド 1-3 と *i*-PrMgCl から発生させたマグネシウムカルベノイド 4-6 に求核剤と求電子剤を連続的に作用させる 3 成分連続反応やアニュレーション反応について研究した。マグネシウムカルベノイドの求電子的な炭素は、不活性な C-C 結合や C-H 結合とも反応し得る。マグネシウムカルベノイドのカルベン様の反応性を利用して、不活性な C-C 結合や C-H 結合を修飾する反応についても研究した。

C-Mg 結合を有するマグネシウムカルベノイドの炭素は、 δ^- に分極していると予想される。そのため、有機電子論に基づいた考え方ではマグネシウムカルベノイドの求電子的な反応性をうまく説明することができない。また、一つの炭素にマグネシウムと塩素が結合することでカルベン様の反応性が発現するが、その要因は定かではない。マグネシウムカルベノイドの特異な反応性を DFT 計算を用いて解明することを目的とした。

3. 研究の方法

マグネシウムカルベノイドの前駆体である 1-クロロアルキル *p*-トリルスルホキシド 1、1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド 2、1-クロロシクロプロピル *p*-トリルスルホキシド 3 は、文献の方法にしたがって市販の化合物から合成した¹⁻³⁾。空気や湿気に敏感な化合物を用いる反応は、乾燥アルゴンガス雰囲気下で行った。低温下での反応は、UC リアクターの温度制御下で行った。高温の反応には ChemiStation を用いた。定法によって反応の後処理をした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製した。必要に応じて、中圧分取液体クロマトグラフ装置やリサイクル分取 GPC で化合物を精製した。生成物の構造を ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, MS, HRMS で確認した。Gaussian 09 と GaussView 5 を用いて DFT 計算を行った。計算手法は B3LYP、基底関数は 6-311++(d,p) で、構造最適化、遷移状態探索、IRC 計算を行った。

4. 研究成果

(1) マグネシウムカルベノイド 1 の求電子的反応

1-クロロアルキル *p*-トリルスルホキシド 1 と *i*-PrMgCl から発生させたマグネシウムカルベノイド 4 に脂肪族や芳香族の Grignard 試薬、ヘテロアリールリチウム、リチウムチオレート、リチウムアミドといった求核剤を反応させると、求核剤が導入された化合物が生成した (図 2)。マグネシウムカルベノイド 4 と求核剤から生成する有機マグネシウム中間体にアルデヒドやクロロギ酸エチルといった求電子剤を反応させると、3 成分が連結された化合物が

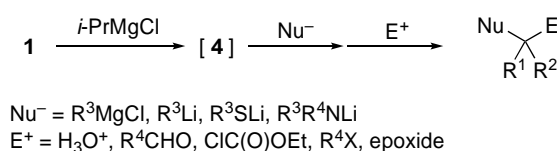


図 2. マグネシウムカルベノイド 4 と求核剤の反応

生成した。

金属カルベノイドがもつ金属や脱離基の種類が分子構造に与える影響を調べるために、DFT 計算で種々のヘテロ原子置換メチル金属 CH_2MX ($\text{M} = \text{Li}, \text{MgCl}, \text{ZnCl}, \text{X} = \text{Me}_2\text{N}, \text{MeO}, \text{F}, \text{MeS}, \text{Cl}, \text{Br}$) の構造最適化を行い構造パラメーターを比較した。ハロ基を有する有機マグネシウム種や有機リチウム種で炭素-ハロゲン結合の顕著な伸長がみられた。また、炭素原子周りの平面性が增大していた。これらの構造的特徴が金属カルベノイドの特異な反応性に関与しているとみられる。DFT 計算で 1-ヘテロ原子置換アルキル金属の 1,2-水素移動の遷移状態を探索し活性化エネルギーを計算したところ、炭素-ヘテロ原子結合の伸長度合が大きなものほど活性化エネルギーが低い傾向がみられ、1-クロロ-2-メチルプロピルマグネシウムクロリドの 1,2-水素移動の活性化エネルギーは 12.0 kcal/mol であった。実際に 1 位にハロ基を有するアルキルマグネシウム種や有機リチウム種を発生させると、1,2-水素移動が起こりアルケンが生成した。一方、アリールチオ基を有する有機マグネシウム種では 1,2-水素移動が起こらずプロトン化物が生成した。

マグネシウムカルベノイドには、求電子剤とも求核剤とも反応する両親剂的反応性があるため、マグネシウムカルベノイド **4**、カルボニル化合物、塩基を異なる順番で反応させることで 2 種類の環状化合物を作り分けることができる(図 3)。マグネシウムカルベノイド **4** をアルデヒドやケトンと反応させるとクロロヒドリンが生成する。クロロヒドリンを NaH で処理するとエポキシドが生成する。一方、ケトン LDA で脱プロトン化すると生じるリチウムエノラートとマグネシウムカルベノイド **4** を反応させるとシクロプロパノールが生成する。DFT 計算でアセトアルデヒドのエノラートとマグネシウムカルベノイドの求核置換について調べたところ、エノラートとマグネシウムカルベノイドの求核置換は $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応であり、活性化エネルギーは 20.3 kcal/mol であった。



図 3. マグネシウムカルベノイド **4** の両親剂的反応

(2) マグネシウムアルキリデンカルベノイド **2** とリチウムエノラートの反応

1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド **2** から発生させたマグネシウムアルキリデンカルベノイド **5** と β -テトラロンから調製したリチウムエノラートを反応させた(図 4)。マグネシウムカルベノイド **4** と同様にアニュレーション反応が起こり 2-アルキリデンシクロプロパノールが生成すると期待したが、生成物は、ビニリデンユニットがカルボニル炭素と α 炭素の間に挿入された 7 員環化合物であった。マグネシウムアルキリデンカルベノイド **5** とリチウムエノラートの求核置換に続いて γ -オキソ有機マグネシウム中間体の分子内求核付加が起こり 2-アルキリデンシクロプロパノラートが生成した後、 sp^2 炭素を含む環ひずみの大きな三員環の炭素-炭素結合が開裂して環拡大したと考えた。

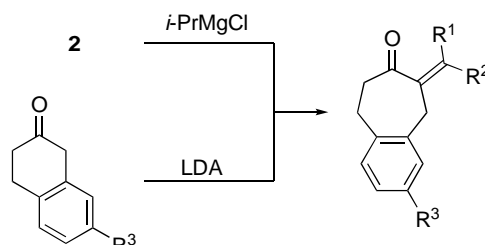


図 4. マグネシウムアルキリデンカルベノイド **5** とリチウムエノラートの反応

(3) シクロプロピルマグネシウムカルベノイド **3** の求電子的反応

1-クロロシクロプロピル *p*-トリルスルホキシド **3** から発生させたシクロプロピルマグネシウムカルベノイド **6** に Grignard 試薬、リチウムチオラート、リチウムアミドといった求核剤を反応させると、置換シクロプロパンが生成した(図 5)。銅(I)触媒存在下で有機マグネシウム中間体にカルボニル化合物やハロゲン化アルキルといった求電子剤を反応させると、3成分が連結された多置換シクロプロパンが生成した。1-クロロ-2,2-ジメチルシクロプロピルマグネシウムクロリドとメチルアニオンからなるマグネサート錯体の 1,2-転位の DFT 計算を行ったところ、反応の活性化エネルギーは 19.9 kcal/mol であった。

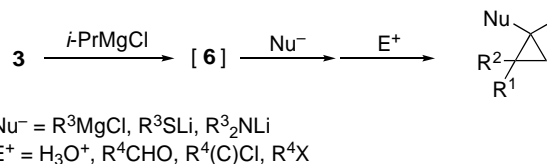


図 5. シクロプロピルマグネシウムカルベノイド **6** と求核剤の反応

(4) マグネシウムカルベノイドの 1,5-C-H 挿入反応

3 位にアルコキシ基や *N*-アルキルアミノ基を有する 1-クロロアルキル *p*-トリルスルホキシド **1'** に *i*-PrMgCl を作用させてマグネシウムカルベノイドを発生させると、求電子的なカルベノイド炭素と分子内の酸素や窒素に隣接した炭素-水素結合が反応してテトラヒドロフランやピロリジンが生成した(図 6)。この 1,5-C-H 挿入反応の成否には、反応する C-H 結合の級数や 3 位

の置換基 R³の有無が重要であることがわかった。DFT 計算で 3-ベンジルオキシ-3-メチルプロピルマグネシウムクロリドの 1,5-C-H 挿入反応の活性化エネルギーを計算したところ 15.3 kcal/mol であった。IRC 計算から、反応の前半は C-H 結合がカルベノイド炭素を攻撃する求核置換、反応の後半は 3 中心 2 電子結合と C-Mg 結合電子での結合の再編成であることがわかった。

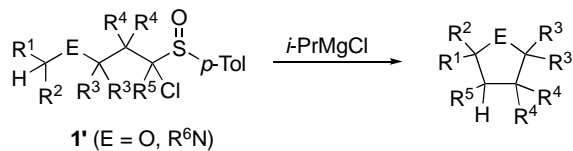


図 6 . マグネシウムアルキリデンカルベノイド 4 の 1,5-C-H 挿入反応

(5) マグネシウムアルキリデンカルベノイドの 1,2-転位反応

1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド 2 に *i*-PrMgCl を作用させてマグネシウムアルキリデンカルベノイド 5 を発生させると、求電子的なカルベノイド炭素に 2 位の置換基が転位してアルキンが生成した(図 7)。フェニル基は転位するがアルキル基は転位しないこ

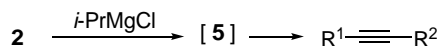


図 7 . マグネシウムアルキリデンカルベノイド 5 の 1,2-転位反応

とを ¹³C 標識 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシド 2 を用いた実験で確認した。金属アルキリデンカルベノイドがもつ金属や脱離基の種類と 1,2-転位の起こりやすさの関係を調べるために、種々の 1-ヘテロ原子置換ビニル *p*-トリルスルホキシドから 1-ヘテロ原子置換ビニル金属を発生させたところ、脱離基としてクロロ基をもつビニルリチウムやビニルマグネシウムのときに 1,2-転位が効率良く進行することがわかった。2 位にフェニル基をもつマグネシウムアルキリデンカルベノイドの 1,2-転位の機構を DFT 計算で調べたところ、活性化エネルギーは 14.9 kcal/mol であった。

文献

1. Satoh, T.; Musashi, J.; Kondo, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 599.
2. Kimura, T.; Kobayashi, G.; Ijima, S.; Saito, S.; Imafuji, A. Satoh, T. *Heteroatom Chem.* **2017**, 28, e21395.
3. Miyagawa, T.; Tatenuma, T.; Tadokoro, M.; Satoh, T. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5279.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kimura Tsutomu, Sekiguchi Koto, Ando Akane, Imafuji Aki	4. 巻 17
2. 論文標題 Fritsch-Buttenberg-Wiechell rearrangement of magnesium alkylidene carbenoids leading to the formation of alkynes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1352 ~ 1359
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3762/bjoc.17.94	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 関口 琴、木村 力
2. 発表標題 -ハロ置換ビニル金属のピニリデン特性の解明
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 保倉 由佳、岩佐 崇弘、木村 力
2. 発表標題 シクロプロピルマグネシウムカルベノイドとGrignard試薬および有機ハロゲン化物の連続反応による多置換シクロプロパンの合成
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳本 大河、八十嶋 司、新谷 浩樹、佐藤 毅、木村 力
2. 発表標題 マグネシウムカルベノイドの1,5-C-H挿入反応によるテトラヒドロフランの合成
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関口 琴、木村 力
2. 発表標題 マグネシウムアルキリデンカルベノイドの1,2-転位の反応機構
3. 学会等名 第79回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Synthesis of alkynes from carbonyl compounds with one carbon homologation via 1,2-rearrangement of magnesium alkylidene carbenoids
2. 発表標題 Koto Sekiguchi, Tsutomu Kimura
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 関口琴、安藤茜、今藤愛希、木村力
2. 発表標題 金属アルキリデンカルベノイドのFritsch-Buttenberg-Wiechell転位反応
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜シンポジウム)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保倉由佳、岩佐崇弘、野中諒、木村力
2. 発表標題 シクロプロピルマグネシウムカルベノイドの求電子的性質を利用した多置換シクロプロパンの合成
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜シンポジウム)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関口琴、今藤愛希、木村力
2. 発表標題 Fritsch-Buttenberg-Wiechell転位を利用したマグネシウムアセチリドの生成と利用
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田大翔、柏村岳、小野裕司、木村力
2. 発表標題 マグネシウムカルベノイドの両親剂的な反応性を利用した環状化合物の合成
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新津シンポジウム）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関口琴、木村力
2. 発表標題 Development of organic reaction using 1-chlorovinyl p-tolyl sulfoxides as metal acetylide sources
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新谷浩樹、八十嶋司、木村力
2. 発表標題 マグネシウムカルベノイドの1,5-C-H挿入反応によるテトラヒドロフランの合成
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片桐緑沙、高瀬知英、服部芳明、木村力
2. 発表標題 1-クロロビニルp-トリルスルホキシドの立体選択的合成法の開発と応用
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口彩、大内理紗子、木村力
2. 発表標題 求電子性官能基を有するマグネシウムカルベノイドの分子内反応による -クロロ- -ラクトンの合成
3. 学会等名 第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新谷浩樹、八十嶋司、木村力
2. 発表標題 マグネシウムカルベノイドの1,5-C-H 挿入反応による環状化合物の合成
3. 学会等名 第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今藤愛希、木村力
2. 発表標題 スルホキシド/マグネシウム交換反応により発生させたマグネシウムアルキリデンカルベノイドの1,2-転位反応
3. 学会等名 第45回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横井 太郎、木村 力
2. 発表標題 -ヘテロ原子置換アルキル金属のカルベン性の評価
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tsutomu Kimura, Koto Sekiguchi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Wiley-VCH Verlag GmbH	5. 総ページ数 -
3. 書名 "Magnesium Carbenoids in Homologation Chemistry" In Homologation Reactions: Reagents, Applications and Mechanisms (Vittorio Pace Ed.)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------