

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25810030

研究課題名(和文) マグネシウムカルベノイドの特異な反応性を利用する環状アルケンの合成

研究課題名(英文) Synthesis of cycloalkenes utilizing unconventional reactivity of magnesium carbenoids

研究代表者

木村 力 (Kimura, Tsutomu)

東京理科大学・理学部・講師

研究者番号：40452164

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：マグネシウムカルベノイドは、一つの炭素原子にマグネシウム原子と塩素原子が結合した反応中間体である。この化学種は、求核性と求電子性を併せ持つ。このマグネシウムカルベノイドの特異な反応性を利用して、シクロアルケンを含む種々の環状化合物を与える分子内反応の開発に成功した。DFT計算の結果から、マグネシウムカルベノイドの分子構造は一般的な有機分子の構造から逸脱しており、それが特異な反応性の要因となっていることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Magnesium carbenoids are reactive intermediates in which the magnesium and chlorine atoms are attached to the carbon atom. Magnesium carbenoids can act not only as nucleophiles but also as electrophiles. I developed intramolecular reactions leading to the formation of various cyclic compounds including cycloalkenes utilizing the ambiphilic reactivity of magnesium carbenoids. From the results of DFT calculations of magnesium carbenoids, I found that the molecular geometry of magnesium carbenoids deviated from that of typical organic molecules and that the structural features of magnesium carbenoids contributed to their unconventional reactivity.

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 環化反応 求核性 求電子性 カップリング反応 シクロアルケン DFT計算

1. 研究開始当初の背景

(1) 金属カルベノイド (RR'CMX, M: 金属、X: ハロゲン) は、一つの炭素原子に金属とハロゲンが結合した反応中間体である。金属カルベノイドの反応性はカルベンと類似している。リチウムカルベノイド (M = Li) に関する研究は古くから活発に行われているが、低温下でさえ極めて不安定であるため合成反応として利用されることは少なく、その魅力的な反応性を十分には活かしかれていない。一方、マグネシウムカルベノイド (M = MgCl) は、炭素-マグネシウム結合の共有結合性が高いため比較的安定な化学種であり、低温下であれば30分程度は安定に存在する。また、マグネシウムカルベノイドは、 α 位にクロロ基を有するスルホキシドと Grignard 試薬から容易に発生させることができる。したがって、マグネシウムカルベノイドは有用なカルベン等価体として様々な場面で利用できる可能性を秘めている。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。

(2) マグネシウムカルベノイドは、有機金属化学種であるため求核性を有するが、求電子性も併せ持つ。そのため、マグネシウムカルベノイドの一方が求核剤、もう一方が求電子剤となり自己カップリング反応を起こす。この自己カップリング反応は、マグネシウムカルベノイドを用いる反応において副反応としてしばしば起こるが、この副反応を寧ろ積極的に利用して分子内反応に適用することができれば、環状アルケンの新規合成法となる。環状アルケンの合成法の代表例として、分子内に二重結合を2つ有する鎖状化合物の閉環メタセシスが挙げられるが、反応点以外の箇所にも二重結合が存在すると、その部分も反応してしまう恐れがあることから、代替的な役割を果たす新規な環状アルケンの合成法が必要である。

(3) 金属カルベノイドは、カルベンと同様に転位反応を起こすことが知られている。また、求核性と求電子性を併せ持つ。金属カルベノイドの特異な反応性の要因については十分には解明されていない。これは、金属カルベノイドが低温下でさえ不安定であり実験的に取り扱うことが困難であることに起因する。金属カルベノイドの特異な反応性の要因を解明することができれば、金属カルベノイドのより深い理解につながるるとともに、反応性を予見することができるようになり、金属カルベノイド分野のさらなる発展に寄与することができる。

2. 研究の目的

(1) ジオールを出発物として分子内に gem-クロロ (*p*-トリルスルフィニル) アルキル骨格を2箇所有する環化反応前駆体を合成する。この前駆体と Grignard 試薬からビス(マグネシウムカルベノイド)を発生させて、分

子内カップリング反応により様々なシクロアルケンを合成する。

(2) マグネシウムカルベノイドの構造や反応について計算化学を利用して調べ、特異な反応性の要因を解明する。

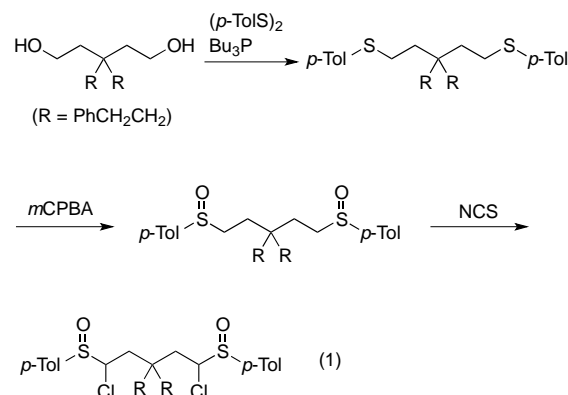
3. 研究の方法

(1) 市販されている試薬を購入してマグネシウムカルベノイドの前駆体となる α -クロロスルホキシドを合成した。 α -クロロスルホキシドと Grignard 試薬からマグネシウムカルベノイドを発生させて環化反応を行った。水や空気に対して不安定な化合物を取り扱う実験は、スリ付きガラス器具を用いて不活性ガス雰囲気下で行った。反応の進行具合は、TLC と GC-MS を用いて確認した。粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。極性が近く通常シリカゲルカラムクロマトグラフィーでは分離が困難な混合物の精製には、溶出位置自在制御精製クロマトグラフ装置を用いた。生成物の構造は、質量分析、NMR および IR スペクトルを測定して決定した。

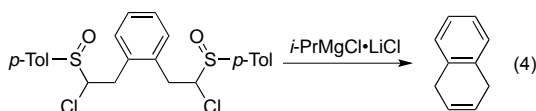
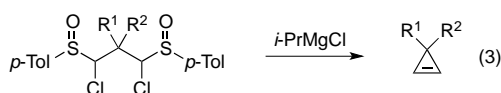
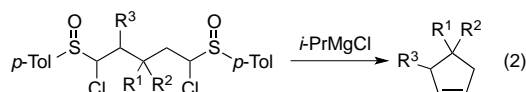
(2) 金属カルベノイドの構造および反応に関する計算には Gaussian 03 を使用した。マグネシウムカルベノイドの構造最適化を B3LYP/6-311++G(d,p) で行い、典型的な有機分子の構造パラメーターと比較した。また、マグネシウムカルベノイドと塩化物イオンとの求核置換反応やマグネシウムカルベノイドの C-H 挿入反応の活性化エネルギーを計算した。

4. 研究成果

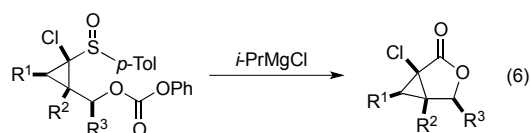
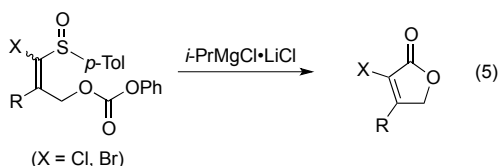
(1) ジオールを出発物として gem-クロロ (*p*-トリルスルフィニル) アルキル骨格を2箇所有する環化反応前駆体を合成した(式1)。1,5-ジオールにジ-*p*-トリルジスルフィドとトリブチルホスフィンとを反応させてヒドロキシ基を *p*-トリルチオ基に変換した後 mCPBA で酸化してビス(スルホキシド)を合成した。この化合物を NCS で塩素化して環化反応前駆体を得た。R が 2-フェニルエチル基の場合、3工程の収率は 75% であった。



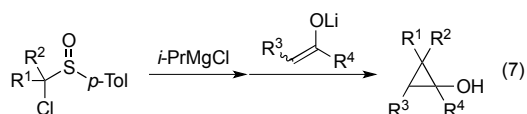
(2) マグネシウムカルベノイドの分子内カップリング反応によるシクロペンテンの合成を検討した(式2)。分子内に *gem*-クロロ(*p*-トリルスルフィニル)アルキル骨格を2箇所有する前駆体と種々の Grignard 試薬を様々な条件下で反応させた。その結果、THF 中 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で前駆体に8当量の *i*-PrMgCl を反応させるとシクロペンテンが得られることを見出した。また、炭素鎖数が3や6の前駆体を用いて同様の条件下で反応を行うことで、シクロプロペンおよびシクロヘキセンが得られることがわかった(式3、4)。シクロアルケンの収率は31–70%であった。



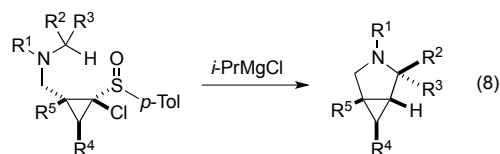
(3) マグネシウムカルベノイド同士のカップリング反応では、求核置換反応とそれに続く β 脱離により炭素-炭素二重結合が形成されるが、 β 脱離が起こらない求電子性官能基とマグネシウムカルベノイドを分子内で反応させれば、置換反応のみが起こり環状化合物が生成すると予想される。そこで、分子内に炭酸エステル骨格を有する α -ハロスルホキシドを合成して環化反応を検討した(式5、6)。炭酸エステル骨格を有する 1-ハロ-1-アルケニルスルホキシドは、ハロメチルスルホキシドと α -プロモケトンとを塩基性条件下で反応させると得られる 1-ハロ-3-ヒドロキシ-1-アルケニルスルホキシドとクロロギ酸フェニルから合成した。この化合物に *i*-PrMgCl \cdot LiCl を作用させたとく、期待通り環化反応が進行し α -ハロブテノライドが収率 41–78% で生成した(式5)。同様の反応は、炭酸エステル骨格を有する 1-クロロシクロプロピルスルホキシドを用いた場合でも進行し、二環性骨格の α -クロロ- γ -ラクトンが収率 40–83% で生成した(式6)。



(4) 式2–4の反応では、求核性の炭素原子上に脱離基を有する求核剤を用いて炭素-炭素二重結合を形成していたが、この反応を応用して、求核性を有する炭素原子に隣接した炭素原子が求電子性である求核剤を用いて、連続的な炭素-炭素結合形成によるアニユレーション反応について検討した。ケトンから調製したりチウムエノラートをマグネシウムカルベノイドと反応させると、求核置換反応に続いて分子内求核付加反応が起こりシクロプロパノールが生成した(式7)。



(5) マグネシウムカルベノイドは、式7のりチウムエノラートのような炭素求核剤のみならず、分子内の C–H 結合の結合電子のような極めて弱い求核剤に対しても求電子剤としてはたつき環状化合物を与えることがわかった。2位に(アルキルアミノ)メチル基を有する 1-クロロシクロプロピルスルホキシドに *i*-PrMgCl を作用させると、窒素原子に隣接した C–H 結合にカルベノイド炭素が挿入した環状化合物が生成した(式8)。



(6) マグネシウムカルベノイドの特異な反応性を活かして、シクロアルケンを含む種々の環状化合物を与える分子内反応の開発に成功した。シクロアルケン、ラクトン、シクロプロパノール、ピロリジンといった環状骨格は、天然物に含まれており、光学活性なスルホキシドを前駆体として用いれば不斉合成も可能であることから、これらの反応は今後天然物全合成への応用が期待できる。

(7) クロロメチルマグネシウムクロリド、1-クロロビニルマグネシウムクロリドおよび1-クロロシクロプロピルマグネシウムクロリドをモデル分子として DFT 計算により構造最適化したところ、通常の有機分子より炭素-塩素結合長が長く、カルベノイド炭素原子周りの結合角が C–Cl 結合の反対側で大きくなっていることがわかった。これらのモデル分子の構造は、カルベンと一般的な有機分子の間であることから、マグネシウムカ

ルベノイドは部分的にカルベンとしての性質を有しているとみられる。マグネシウムカルベノイドにみられる構造的特徴は σ_{C-Mg} σ^*_{C-Cl} 軌道間相互作用に起因していた。クロロ基をジメチルアミノ基やメチルチオ基で置き換えた場合では、結合の伸張や結合角の拡大はみられなかったことから、マグネシウムカルベノイドが持つ部分的なカルベンとしての性質は、一つの炭素原子に塩素原子とマグネシウム原子が同時に結合することによって発現することが明らかとなった。

(8) 一般に、ビニル炭素原子上や小員環の炭素原子上での求核置換反応は起こりにくいことが知られている。一方、マグネシウムカルベノイドと求核剤を反応させると求核置換反応が起こる。前述のマグネシウムカルベノイドの構造的な特徴は、カルベノイド炭素原子上での求核置換反応に対して有利にはたらくと予想される。1-クロロビニルマグネシウムクロリドおよび 1-クロロシクロプロピルマグネシウムクロリドと塩化物イオンの求核置換反応の活性化エネルギーを計算して塩化ビニルおよびクロロシクロプロパンと塩化物イオンの求核置換反応の活性化エネルギーと比較したところ、マグネシウムカルベノイドの反応の活性化エネルギーは 4.4–8.1 kcal/mol 低かった。

(9) マグネシウムカルベノイドの 1,3-C-H 挿入反応の過程を DFT 計算で調べた。反応の初期では、C-H 結合が炭素-塩素結合の反対側からカルベノイド炭素原子に接近して塩化物イオンが脱離する S_N2 反応が起こり、反応の後期では、 S_N2 反応の結果として生じた 3 中心 2 電子結合部分の C-H 結合解離と C-C 結合および C-H 結合形成が協奏的に起こるがわかった。

(10) 計算化学研究から、マグネシウムカルベノイドの特異な反応性の要因は、通常の有機分子から逸脱した構造にあり、それは一つの炭素原子にマグネシウム原子と塩素原子が同時に結合することにより生じることがわかった。これらの基礎的な知見は、金属カルベノイドのより深い理解につながるとともに、金属カルベノイドの反応性の予測や設計に利用できる研究成果である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

木村 力、佐藤 毅、Mechanism of Magnesium Carbenoid 1,3-C-H Insertion: A DFT Study, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 査読有、Vol. 28, No. 7, 2015, pp. 509–512.

DOI: 10.1002/poc.3440

木村 力、和田 夏美、鶴 隆広、三瓶 太朗、佐藤 毅、Synthesis of

3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes by Insertion of Cyclopropylmagnesium Carbenoids into an Intramolecular C-H Bond Adjacent to a Nitrogen Atom, *Tetrahedron*, 査読有、Vol. 71, No. 35, 2015, pp. 5952–5958.

DOI: 10.1016/j.tet.2015.02.059

木村 力、福田 一生、柏村 岳、佐藤 毅、Synthesis of α -Halobutenolides Using the Nucleophilicity of Magnesium Alkylidene Carbenoids, *Heterocycles*, 査読有、Vol. 90, No. 1, 2015, pp. 163–171.

DOI: 10.3987/COM-14-S(K)60

木村 力、西田 潤一郎、柏村 岳、小林 元、佐藤 毅、Synthesis of Cyclopropane-Fused α -Chlorolactones Utilizing the Nucleophilicity of Cyclopropylmagnesium Carbenoids, *Tetrahedron Letters*, 査読有、Vol. 55, No. 8, 2014, pp. 1428–1430.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.01.038

佐藤 毅、木村 力、マグネシウムカルベノイドの求電子的性質を活用する有機合成：最近の展開と DFT 計算による反応の本質の解明、*有機合成化学協会誌*, 査読有、Vol. 71, No. 10, 2013, pp. 1033–1044.

DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.71.1033

木村 力、佐藤 毅、Nucleophilic Substitution at the Alkenyl and Cyclopropyl Carbon Atoms of Magnesium Carbenoids: A DFT Study, *Tetrahedron Letters*, 査読有、Vol. 54, No. 37, 2013, pp. 5072–5074.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.07.030

木村 力、佐藤 毅、Degree of Vinylidene Character of α -Heteroatom-Substituted Vinylmagnesium Chlorides: A DFT Study to Discern the Role of the Halogen Atom in Magnesium Alkylidene Carbenoid Chemistry, *Tetrahedron*, 査読有、Vol. 69, No. 31, 2013, pp. 6371–6374.

DOI: 10.1016/j.tet.2013.05.108

〔学会発表〕(計 18 件)

木村 力、佐藤 毅、Intramolecular C-H Insertion of (1-Chloroalkyl)magnesium Chlorides and (1-Chlorocyclopropyl)magnesium Chlorides, 14th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, 2015 年 11 月 18 日、森戸記念館 (東京都新宿区)

柏村 岳、小野 裕司、金田 紘明、佐藤 毅、木村 力、Reaction of Magnesium Carbenoids with Lithium Enolates, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2015 年 11 月

12 日、リーガロイヤルホテル京都（京都府京都市）

木村 力、佐藤 毅、Intramolecular C-H Insertion of Magnesium Carbenoids: An Experimental and DFT Study、The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry、2015 年 11 月 11 日、リーガロイヤルホテル京都（京都府京都市）

西村 俊樹、和田 夏美、佐藤 毅、木村 力、Synthesis of Azabicycloalkanes via Cyclopropylmagnesium Carbenoids、The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry、2015 年 11 月 10 日、リーガロイヤルホテル京都（京都府京都市）

柏村 岳、小野裕司、佐藤 毅、木村 力、マグネシウムカルベノイドとリチウムエノラートの反応によるシクロプロパノールの新規合成法の開発、第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015 年 5 月 16 日、横浜国立大学常盤台キャンパス（神奈川県横浜市）

西村俊樹、和田夏美、西田潤一郎、浅野拓也、木村 力、佐藤 毅、シクロプロピルマグネシウムカルベノイドと窒素求核剤との分子内反応によるアザビシクロ化合物の合成、第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014 年 11 月 29 日、新潟大学五十嵐キャンパス（新潟県新潟市）

和田 夏美、鶴 隆広、木村 力、佐藤 毅、Asymmetric Synthesis of 3-Oxa- and 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanes by the 1,5-C-H Insertion of Cyclopropylmagnesium Carbenoids、13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality、2014 年 11 月 12 日、家の光会館コンベンションホール（東京都新宿区）

福田 一生、西田 潤一郎、赤浦 勝太、柏村 岳、木村 力、佐藤 毅、マグネシウムカルベノイドの求核性を利用したラクトン類の新規合成法の開発、第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム、2014 年 11 月 11 日、東北大学川内萩ホール（宮城県仙台市）

西田 潤一郎、柏村 岳、百地 仁、野中諒、木村 力、佐藤 毅、シクロプロピルマグネシウムカルベノイドの多様な反応性を活かした有機分子変換、第 4 回 CSJ 化学フェスタ 2014、2014 年 10 月 15 日、タワーホール船堀（東京都江戸川区）

和田 夏美、鶴 隆広、木村 力、佐藤 毅、シクロプロピルマグネシウムカルベノイドの 1,5 C-H 挿入反応を利用した二環式化合物の合成、第 4 回 CSJ 化学フェスタ 2014、2014 年 10 月 15 日、タワーホール船堀（東京都江戸川区）

西田 潤一郎、柏村 岳、小林 元、木村 力、佐藤 毅、シクロプロピルマグネシウムカルベノイドを求核剤として用いた 1-クロロ-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オンの合成、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2013 年 11 月 6 日、九州大学医学部百年講堂（福岡県福岡市）

福田 一生、柏村 岳、鶴 隆広、木村 力、佐藤 毅、マグネシウムアルキリデンカルベノイドの求核性を利用した γ -クロロ- α -不飽和ラクトン及びラクタム類の新規合成法の開発、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2013 年 11 月 6 日、九州大学医学部百年講堂（福岡県福岡市）

三瓶 太郎、渡邊 辰也、木村 力、佐藤 毅、マグネシウムカルベノイドの求電子性及び求核性を利用したシアノシクロプロパン及び γ -クロロシクロブタノンの合成、第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013、2013 年 10 月 21 日、タワーホール船堀（東京都江戸川区）

木村 力、佐藤 毅、Nucleophilic Substitution at the Vinylic Carbon Atom of Magnesium Alkylidene Carbenoids: Synthetic Applications and DFT Study、10th International Symposium on Carbanion Chemistry、2013 年 9 月 25 日、同志社大学今出川キャンパス（京都府京都市）

三瓶 太郎、渡邊 辰也、木村 力、佐藤 毅、Synthesis of Multisubstituted Cyanocyclopropanes and α -Chlorocyclobutanones Utilizing Ambiphilic Magnesium Carbenoids、10th International Symposium on Carbanion Chemistry、2013 年 9 月 24 日同志社大学今出川キャンパス（京都府京都市）

和田 夏美、鶴 隆広、木村 力、佐藤 毅、シクロプロピルマグネシウムカルベノイドの 1,5-CH 挿入反応による 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン類の合成、第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2013 年 5 月 18 日、新潟薬科大学新津キャンパス（新潟県新潟市）

百地 仁、松木 宏樹、西田 潤一郎、木村 力、佐藤 毅、マグネシウムカルベノイドの分子間および分子内カップリング反応を利用したオレフィン類の合成研究、

第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2013年5月18日、新潟薬科大学新津キャンパス（新潟県新潟市）

柏村 岳、西田 潤一郎、小林 元、木村 力、佐藤 毅、シクロプロピルマグネシウムカルベノイドの求核性を利用したピシクロ- β -ラクトン類の合成、第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2013年5月18日、新潟薬科大学新津キャンパス（新潟県新潟市）

〔図書〕(計1件)

木村 力、"Applications of Density Functional Theory Calculations to Lithium Carbenoids and Magnesium Carbenoids" in *Density Functional Theory: Principles, Applications and Analysis* (Joseph Morin and Jean Marie Pelletier Eds.), Nova Science Publishers, Inc., 2013, pp. 59-94.

6. 研究組織

(1) 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・講師

研究者番号：40452164