グリニャール反応の応用

梅野正行*・浜田三夫*

Applications of the Grignard Reaction.

Masayuki UMENO* and Mitsuo HAMADA*

This article reviews some of recent applications of the Grignard reaction to synthesis of alcohols, ketones, aldehydes, acetals, carboxylic acides, esters, ethers, amino, compounds, organo sulfer compounds, vinyl compounds, acetylenic compounds, and organometalic compounds.

A number of compounds produced by the Grignard reaction are very valuable and special intermediates or products in the field of pharmaceutical, perfume, and other fine or specialty chemicals. Synthesis of many optically active compounds by the reaction of sec-alkyl Grignard reagents with alkenyl halides using chiral phosphine-metal complexes as catalysts has been receiving great attention.

1. はじめに

グリニャール試薬およびグリニャール反応の名称は発 見者Victor Grignard (1900) に由来しているが,発見以 来有機合成化学の領域において画期的な貢献を果しており, 今なおその役割は拡大していく現状にある。グリニヤー ル試薬の合成や応用だけでなく、構造や反応機構に関す る研究も絶えることなく続けられて現在までぼう大な数 の報文と共に、総説、解説の類も多く見出される1)。ち ななみに"J. Organometallic Chem.,"の Annual Survey にはマグネシウムの項で常に数百におよぶ報告が収 録されていることからもその盛況さをうかがい知ること ができる。わが国でグリニャール反応が工業的規模で利 用された最初の例は第2次大戦中, セタン価標準燃料の α- メチルナフタレンの前駆体 α- メチルテトラヒドロナ フトールの製造と言われるが、ブチルエーテル中で α-テトラロンとメチルグリニャール試薬との反応で合成さ れた。

工業的にはその後エーテル類に代ってテトラヒドロフランが反応溶媒として容易に入手できるようになり, グリニャール反応は医薬, 香料, 農薬, 触媒等の製造において有利に巾広く利用されている。グリニャール反応と言えば、カルボニル化合物からのアルコール合成が最も基

本的な反応であるが、その他の不飽和化合物への付加、 ハロゲン化金属との置換、カップリング反応等もあって 多くの有用な化合物が合成されている。またグリニャー ル試薬はポリエチレンその他の高分子化合物の重合触媒 として利用されている例も多い。本文ではグリニャール 試薬の合成と応用について目的とする化合物別に分類し て概要を紹介したい。

2. グリニャール試薬の合成

グリニャール試薬はエーテルやテトラヒドロフランの ようなルイス塩基性の溶媒を用いて、有機ハロゲン化物 と金属マグネシウムの反応で得られる。合成に際しては 空気や湿気 との接触を絶って、使用する原料と溶媒は十 分に精製して用いることが肝要である。一般に生成した グリニヤール試薬は溶液のままで反応に用いられるが, その性状は有機ハロゲン化物や溶媒の種類等によって異 なり反応性にも微妙な差を生じることがある。たとえば グリニャール試薬の構造についてみても, 配位性の強い テトラヒドロフラン中では "RMgX"は単量体で存在する が、ジエチルエーテル中では "RMgBr" が低濃度で単量 体である以外は二量体 が優先している。特殊な 例で は "RMgF"はフッ素原子の強固な橋かけ構造によって二量 体のみを形成し Schlenk 平衡も存在していない2)(式1)。 グリニャール試薬合成時の反応性と収率に影響を及ぼす 因子としては、有機ハロゲン化物の種類、マグネシウム の純度、溶媒の種類、濃度、反応温度、かきまぜ速度等 があげられる。有機ハロゲン化物としては一、二、三

^{*} 北興化学工業(株)ファインケミカル部(▮

^{*} Hokko Chemical Industry Co., Ltd. (

$$RX + Mg \xrightarrow{(C_2H_5)_2O}$$

$$RMgX \Longrightarrow \frac{1}{2}R_2Mg + \frac{1}{2}MgX_2$$

$$Schlenk eq. \qquad (1)$$

$$R-Mg-X R-Mg \xrightarrow{X} Mg-X R-Mg \xrightarrow{X} Mg-R$$

$$Mg-X R-Mg \xrightarrow{X} Mg-R$$

$$Mg-X R-Mg \xrightarrow{X} Mg-R$$

$$Mg-X R-Mg \xrightarrow{X} Mg-R$$

級の飽和および不飽和脂肪族化合物、脂環族化合物、芳 香族化合物等広範囲にわたって用いられる。塩化アリル や塩化ベンジルのような活性ハロゲン化合物のグリニャ ール試薬の合成では Wurtz型の副反応を伴いやすく, 収率をあげるには大過剰のマグネシウムを用い、濃度や 温度を低くし、激しくかきまぜながら希薄な有機ハロゲ ン化物溶液を徐々に滴下する等の工夫が必要である。工業 的にこの種のグリニャール試薬の合成には低濃度で連続 的に有機ハロゲン化物を供給する方法も採用されてい る³)。α,ω-ジハロゲノアルカン X(CH₂)nX からも同様 にグリニャール試薬が得られるが、n=1,2では脱離反応 が起って オレフィン等を生じる。 興味あるとこ ろでは、 ペルフルオロアルキルグリニャール試薬は低温でも不安 定で分解してオレフィンに変るが、ペルフルオロアリールグ リニャール試薬は安定に得られ、極めて熱安定性の大き な誘導体を合成することができる4)(式2)。有機ハロゲン

$$n-C_8F_{17}I \xrightarrow{C_2H_5MgBr} n-C_8F_{17}MgBr$$

$$\longrightarrow C_6F_{13}CF = CFBr$$

$$(2)^{(4)}$$

化物のハロゲンの種類と収率の関係は CI>Br>I の順に低下し、経済性からも一般には塩化物または臭化物が用いられている。グリニャール試薬の反応溶媒としてはジエチルエーテルやテトラヒドロフランの他にジブチルエーテル、ジグライム等も良く用いられるが、溶媒の違いによって試薬合成の難易性、溶解度だけでなく、試薬の反応性、収率および反応生成物の単離性にも影響してくるので適切な溶媒の選択が必要である。なかでもH. Normant (1954 年) によるテトラヒドロフランのグリニャール反応への応用は特筆すべき重要な発見であり、この溶媒の使用によって従来臭化物やヨウ化物に限られて

$$CH_2 = CHCl \xrightarrow{Mg} CH_2 = CHMgCl (3)^{5}$$

いたビニル及びアリールグリニャール試薬が塩化物から も容易に合成できるようになり、グリニャール反応の有 用性はさらに増大した5)(式3)。上に示した溶媒以外の 系で、たとえばトルエン、キシレン、テトラリン等の炭 化水素、トリエチルアミン、ジエチルアニリン等のアミン また金属アルコキシド触媒によるグリニャール試薬合成 の試みも数多いが、実用性の期待できるものは少ないら。金 属マグネシウムの表面活性と純度は試薬合成反応の開始 と収率に影響を与え、高純度品を用いることが望ましい。 反応の開始を促進するマグネシウムの活性化法としては 窒素気流中で強熱したり、ヨウ素、臭化エチル、臭化エ チレンの添加等が通常は行われるが、グリニャール試薬 を種として添加することも有効な手段である"。ジクロロ ベンゼンやフッ化アルキル等のグリニャール試薬合成は 一般には困難とされたが、テトラヒドロフラン中で塩化 マグネシウムをカリウムで還元して得られる原子状活性 マグネシウムを用いると常温で容易に高収率でグリニャ ール試薬を得ることができる⁸⁾ (式 4)。もう一つの重要

RX
$$\xrightarrow{\text{Active Mg}}$$
 RMgX
$$RX = \begin{cases} Cl & \text{Important } Cl & \text{Important$$

なグリニャール試薬の合成法は間接的な交換反応によるものであるが,アセチレンのような活性水素を持った化合物に臭化エチルマグネシウムを作用させると活性水素を交換して新しい型のグリニャール試薬 HC≡CMgBrが得られる⁹⁾ (式5)。同様に HMPA を溶媒に用いると

$$HC \equiv CH \longrightarrow HC \equiv CMgBr \qquad (5)^{9)}$$

酸性度の弱いトリフェニルメタンでも塩化イソプロピル マグネシウムと交換反応して新しいグリニャール試薬が 得られる¹⁰⁾ (式 6)。また官能基を有するグリニャール試

薬,たとえばカルボニル基やヒドロキシル基を保護した 試薬やアミノグリニャール試薬等も合成され、グリニャ ール反応の適用拡大がはかられている。また末端二重 結合を有するオレフィン化合物 RCH=CH2 からは四 塩化チタンを触媒として臭化イソプロピルマグネシウ ムを作用させて飽和アルキルグリニャール試薬 RCH2-CH2MgBr が得られる11) (式 7)。さらに無機グリニャー

$$R CH = CH_2 \xrightarrow{CH_3 \ CH_3 \ CH_3 \ CH_3 \ CH_3 \ CH_2 \ CH_2 \ Mg Br} + CH_3 CH = CH_2$$

$$R CH_2 CH_2 Mg Br + CH_3 CH = CH_2$$

ル試薬と呼ばれる遷移金属-マグネシウム化合物も挙動は異なるが新しい領域のグリニャール試薬として登場している¹²⁾。

3. グリニャール反応の応用

グリニャール試薬はケトン, エステル, アルデヒド, ニトリル等の不飽和化合物、ハロゲン化金属、酸素、イ オウ等に対して顕著な反応性を示し多くの化合物が合成 されるが、触媒を使用した有機ハロゲン化物等とのカッ プリング反応も広く利用されている。グリニャール試薬 は反応性の面で有機リチウム化合物とよく比較されるが, エーテルに対して安定であり、一般には有機ハロゲン化 物との交換反応,オレフィンやアセチレン化合物の不飽 和結合への付加反応を行い得ない点で異なっている。グ リニャール試薬の反応は本質的には求核性反応として理 解されるが、ラジカル反応である例も多く複雑である。 単純に見える反応であっても立体障害や電子密度、不純 物の触媒作用等によって, いくつかの素反応が並行して 起り、予想できない化合物が得られる場合もある。逆に この不規則反応が得がたい重要な合成手段として有効に 利用されている例もある。グリニャール試薬の種類によ っては反応性にも差があるが,置換官能基間の反応性の 🤻 差を利用したり、官能基を保護して選択的な反応も行わ れる。また光学活性触媒を利用したグリニャール反応の 不斉合成への応用も近年活発に研究されその成果が期待 されている。

3.1. アルコールの合成 グリニャール反応の基本 的反応であり最も重要な応用場面がアルコール合成である。工業的に大規模に合成された例として農薬 Dimite (4,4'-ジクロロ-2-メチル-ベンツヒドロール) があるが、ベンツヒドロール系医薬中間体、カルビノール系 合成香料等、数多くの応用例があげられる^{13~15)}。 炭素数

の1つ増加したアルコールはグリニャール試薬とホルム アルデヒドの反応で得られる¹⁶⁾ (式 8)。エチレンオキシ

MgBr + HCHO
$$\frac{(64 \sim 69^{3/4})}{(CH_{2}OH)} CH_{2}OH (8)^{16}$$

ドとグリニャール試薬の反応では炭素数の2つ増加したアルコールが得られ、合成香料フェニルエチルアルコールの合成法として利用される。通常4員環までの環状エーテル化合物はグリニャール試薬と反応して開環したアルコールを与えるが、プロピレンオキシドのような側鎖置換基を有するオキシドは異性化を伴って複雑な反応性を示す170180(式9)。一般的ではないがグリニャール試薬

$$\longrightarrow \text{MgX} + (CH_2)_n^{1/2}$$

$$\longrightarrow (CH_2)_nOH \quad (9)^{1/2}$$

に酸素または有機過酸化物を作用させると炭素数の同じアルコールが得られ、アルキルグリニャール試薬ではさらに過剰の酸素と反応させるとヒドロペルオキシドにまでなる¹⁹⁾ (式 10)。二級アルコールはグリニャール試薬

$$n-C_9H_{19}MgBr + t-C_4H_9OOH$$

$$\frac{}{(92\%)}n-C_9H_{19}OOH \qquad (10)^{19)}$$

とアルデヒドの反応で得られるが、芳香族二級アルコールのフェニルメチルカルビノールは容易に脱水するため置換スチレン化合物の合成中間体としても有用である²⁰⁾(式 11)。またギ酸エステルとの反応では対称二級アルコールが得られる²¹⁾(式 12)。三級アルコールの合成は

グリニャール試 薬とケトンの反応が一般的で重要であるが、エステル、酸無水物、ラクトン、炭 酸エステル等も同様の反応でアルコールを与える^{22,23)} (式 13 ~ 18)。

$$CO(OC_2H_5)_2 \xrightarrow{C_2H_5MgBr} (C_2H_5)_3COH$$
 (18)²³⁾

3.2. ケトンの合成 グリニャール試薬によるケトン合成はニトリルとの反応が一般的であるが、反応条件を制御してエステル、酸クロリド、酸アミド、酸無水物

等を用いることもできる。ニトリルにグリニャール試薬を作用させるとまずケチミン塩を与えるが、これを加水分解するとケトンが得られる。α位に活性水素を有するアセトニトリルやベンジルニトリルではこの反応は適当ではなく、高級脂肪族ニトリルと芳香族ニトリルで好結果が得られる²⁶⁾(式19)。エステル等の酸誘導体とグリニャ

$$\begin{array}{c|c}
\hline
& CN \xrightarrow{RMgX} \\
\hline
& \stackrel{R}{\downarrow} & \stackrel{H'}{\downarrow} & \stackrel{R}{\downarrow} & \stackrel{C}{\downarrow} = 0 \\
\hline
& & & & & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& & & & & & & \\
\hline
& &$$

ール試薬の反応では普通の反応条件では三級アルコールまで反応が進み、ケトン段階で反応を止めるには特別の配慮が必要である。たとえばエステルでは溶媒に HMPAを用いて、酸クロリドでは立体障害の大きい基を選んだり重金属塩を触媒としたラジカル反応によって、低級の酸無水物では低温で反応させることによっておのおの良好な結果が得られる²⁷⁻²⁹⁾(式 20~24)。また酸クロリド

$$\begin{array}{c} C_{3}H_{7}MgCl & \xrightarrow{t-C_{4}H_{9}COOCH_{3}} & \bigcap_{\parallel C} C_{3}H_{7}\cdot C\cdot C_{4}H_{9}^{(t)} & (20)^{27)} \\ & \downarrow_{t-C_{4}H_{9}COCl} & & & & \\ & & \downarrow_{r-C_{4}H_{9}COCl} & & & \\ & \downarrow_{r-C_{4}H_{9}COCl} & & \\ & \downarrow_{r-C_{4}H_{9}COCl} & & & \\ & \downarrow_{r$$

はグリニャール試薬より得られる亜鉛やカドミウム化合物と容易に反応してケトンを与え間接的にグリニャール 反応の利用と見ることができる。

3.3. アルデヒドの合成 グリニャール試薬によるアルデヒドの合成法はいくつか知られているが、いずれもある種の反応中間体を経て加水分解等の処理によってアルデヒドに導かれることで共通している。グリニャール試薬とオルトギ酸エステルとの反応でアセタールを、同様にエトキシメチレンアニリンよりシッフ塩基を、DMF よりアミノアルコールを、FAMSO よりジチオアセタールをおのおの生成し、これらの中間体を加水分解してアルデヒドが得られる34~37)(式 25 ~ 28)。中でもオル

HC(OC₂H₅)₃
$$\xrightarrow{\text{CH}_3} \xrightarrow{\text{MgBr}}$$
 CH₃ $\xrightarrow{\text{C}} \text{C}$ (OC₂H₅)₂
 $\xrightarrow{\text{H}^*}$ CH₃ $\xrightarrow{\text{C}} \text{CHO}$ (25)

 $\stackrel{\text{H}^*}{\longrightarrow} \text{N=COC}_2\text{H}_5$ $\xrightarrow{\text{RMgX}}$ $\xrightarrow{\text{RCHO}}$ RCHO (26)³⁵⁾

(CH₃)₂NCHO $\xrightarrow{\text{CH}=\text{CH}_2}$ $\xrightarrow{\text{C}} \text{CHN}$ (CH₃)₂ $\xrightarrow{\text{C}} \text{CHO}$ (27)³⁶⁾

CH₃S CH₂SCH₃ $\xrightarrow{\text{RMgX}}$ RCH(SCH₃)₂ $\xrightarrow{\text{RCHO}}$ RCHO (28)³⁷⁾

トギ酸エステルは原料的に入手の容易なこともあってアルキルおよびアリール基の他不飽和結合を有するアルデヒドの合成法として重宝される。カーアルキルアミノベンツアルデヒドとグリニャール試薬の反応で生成するアルコールにジアゾ化合物を作用させるとアルデヒドが得られる³⁸⁾(式 29)。3,4-ジヒドロキナゾリン誘導体とグリニャール試薬の反応はラベル化アルデヒドの合成法として有用である³⁹⁾(式 30)。またグリニャール反応によって生成したアルコキシアルコールをピナコール転移反応によってアルデヒドに変換することもできる⁴⁰⁾(式 31)。

$$(CH_3)_2N \longrightarrow CHO \xrightarrow{RMgX}$$

$$(CH_3)_2N \longrightarrow COH \xrightarrow{H}$$

$$Ar. N_2X \longrightarrow RCHO (29)^{36)}$$

$$CH_3 \longrightarrow RCHO (29)^{36)}$$

$$CH_3 \longrightarrow RCHO (30)^{39)}$$

$$CH_4 \longrightarrow RCHO (31)^{40}$$

3.4. カルボン酸およびエステルの合成 カルボン酸はグリニャール試薬と炭酸ガスとの反応で容易に得られ、ラベル化合物の合成法として良く利用される。しかし常温でグリニャール試薬中に炭酸ガスを吹き込むとケトンや三級アルコールを副生するため、砕いたドライアイス中にグリニャール試薬を注ぎ込んだり、オートクレーブ中で反応させることが多い⁴¹⁾ (式32)。アセチレンの

グリニャール試薬のような反応性の低いグリニャール試薬ではクロロギ酸エステルと直接反応してエステルが得られる⁴²⁾(式 33, 34)。α-ケト酸はα-カルボニル基が優先してグリニャール試薬と反応してα-オキシ酸を与え、多くの医薬中間体の合成に利用される⁴³⁾(式 35)。またアミ

$$OCH_{2}C \equiv CH \xrightarrow{1 \quad C_{2}H_{5}MgBr} \\ OCH_{2}C \equiv CCOOC_{2}H_{5}$$

$$OCH_{2}C \equiv CCOOC_{2}H_{5}$$

$$(45\%)$$

$$\begin{array}{c} O \\ H \\ CH_3OC-C=C \ (COOCH_3 \)_2 \\ \hline \\ C_4H_9C \equiv CM_9Br \\ \hline \\ C_4H_9C \equiv C-C=C \ (COOCH_3 \)_2 \\ \hline \\ COOCH_3 \end{array}$$

ノグリニャール試薬によるエノール化反応によって酢酸 エステルからβ-ケト酸エステルやβ-オキシ酸エステル が得られる44,45)(式36)。

$$R_{2} NMgCI \qquad (36)$$

$$CH_{3}COOC_{2}H_{5} \qquad (36)$$

$$CH_{3}COOC_{2}H_{5} \qquad (49)$$

$$COCH_{2}COOC_{2}H_{5} \qquad (49)$$

$$COCH_{2}COOC_{2}H_{5} \qquad (49)$$

3.5. エーテルおよびアセタールの合成 グリニャ ール試薬による直接エーテル結合の生成反応としては t-ブチルアシル過酸化物等による t- ブチルエーテル誘導 体の合成があげられる^{47,48)} (式 37)。実用的には合成の

容易な α- ハロゲノエーテルとグリニャール試薬とのカッ プリング反応、あるいはハロゲノエーテルより生成した グリニャール試薬によるエーテル合成法が有用である49, 50) (式 38, 39)。アセタールは四塩化チタン存在下にグ

ROCH₂MgX + R'₂C=0
$$\xrightarrow{(80\%)}$$
 R'₂C·CH₂OR (39)⁵⁰⁾ OH

リニャール試薬と反応してエーテルを与えるが、エチル ジフェニルオルトギ酸エステルではフェノキシ基が選択 的に反応し高収率でアルキルエーテルが得られる51,52) (式 40,41)。またアセタールはグリニャール試薬とオル

$$c_{2}H_{5}MgBr$$
 $CH = CHCH$
 $OC_{2}H_{5}$
 $OC_{2}H_{5}$
 $OC_{3}H_{5}$

トギ酸エステルとの反応によるアルデヒド合成中間体と して容易に得られ、この方法はオレフィン、アセチレン 結合等の不飽和結合を有するアセタール合成法としても 有用である53,54) (式 42)。

HC (OC₂H₅)₃
$$\frac{c_2H_5c = cc_2H_4c = cm_9x}{(71\%)}$$
HC (OC₂H₅)₂ (42)⁵⁴⁾

$$C = CC_2H_4C = CC_2H_5$$

3.6. アミノ化合物の合成 グリニャール試薬はハ ロゲノアミン, アルコキシアミン, アミノエーテル等と 反応しておのおのアミノ化合物を与える^{55~58)}(式 4 3 ~ 45)。ニトリルとグリニャール試薬との反応で生成する

$$n-C_4H_9MgBr + CINH_2 \xrightarrow{(97\%)} n-C_4H_9NH_2$$
(43)⁵⁵⁾

R2 NCH (OCH3),

$$\frac{R'MgBr}{} \qquad \qquad R_2NCHR'_2 \qquad (45)^{58)}$$

ケチミン塩は加水分解するとケトンを与えるが、LiAlH4 で還元すると一級アミンが得られる59,60) (式 46)。 反応性

ROCH₂MgX + R₂C=O
$$\frac{1}{(80\%)}$$
 R₂C-CH₂OR (39)⁵⁰⁾ n-C₃H₇CN $\frac{1}{2}$ LialH₄ (80%) n-C₃H₇CH-NH₂ (46)⁵⁰⁾

の大きなアリル型のグリニャール試薬はニトリルやイミン結合に容易に付加してアミノ化合物を与え,医薬 Mephentermine もこの方法で合成される^{61,62)} (式 47)。ま

たホルムアミドからエナミンが, イソシアヌル酸から N- 置換アミド等が得られる^{63,64)} (式 48,49)。

$$R_2 \text{N·CHO} \xrightarrow{\text{C}_2 \text{H}_5 \text{MgBr}} R_2 \text{N·CH} = \text{CHCH}_3 \text{ (48)}^{53)}$$

3.7. 硫黄化合物の合成 グリニャール試薬は硫黄と反応してメルカプタンを与えるが、ジスルフィドを副生し易く反応後還元すると良好な結果が得られる⁶⁶⁾ (式50)。 亜硫酸ガス、 亜硫酸エステルもグリニャール試薬

と反応してスルフィン酸及びスルフィン酸エステルを与えるが、スルフィン酸付加物に直接塩素または塩化スルフリルを作用させるとスルフィン酸クロリドが得られる^{67,68)} (式 51,52)。またグリニャール試薬と二硫化炭素

の反応ではジチオカルボン酸が得られる⁶⁹⁾ (式 53, 54, 55)。

$$CH_{3} \leftarrow CH$$

$$CH_{3} \leftarrow N=S=0$$

$$CH_{3} \leftarrow CH_{3} \qquad O$$

$$CH_{3} \leftarrow NH \stackrel{O}{S} \leftarrow (55)^{72}$$

$$CH_{3} \leftarrow CH_{3} \qquad (55)^{72}$$

3.8. ハロゲン化合物の合成 グリニャール試薬によるハロゲン交換反応は直接ハロゲン化物を得ることが困難な化合物,特にヨウ化物の合成に利用される^{73,74)} (式 56,57)。グリニャール試薬とヨウ素との反応はグリ

ニャール試薬の定量法としても用いられる⁷⁵⁾。その他のハロゲン化物はハロゲンを置換基とする通常のグリニャール反応によって得られる。

3.9. 活性水素交換グリニャール試薬の反応 グリニャール試薬は水,アルコール,酸,アミン等と激しく反応

して分解するが、アセチレン、フルオレン、シクロペンタジ エン、インデン、ピロール等の化合物とは活性水素の交換反 応によって,通常の方法では生成の困難なグリニャール試 薬を与える。グリニャール試薬による交換反応は活性水 素の酸性度の強い程容易であるが、グリニャール試薬の 反応性はアルキル基ではイソプロピル>エチル> n-プ ロピル>メチルの順に、ハロゲン基では Cl>Br>I の 順に低下している76)。 グリニャール試薬としては一般に 臭化エチルマグネシウムが用いられるが、テトラヒドロ フラン溶媒中で過剰のアセチレンにこの試薬を作用させ るとモノ置換エチニルグリニャール試薬が高収率で得ら れる770。この活性水素交換によるグリニャール試薬は普 通のグリニャール試薬と比較すると反応性が低く, ハロ ゲン化アリル等とのカップリング反応にも触媒を必要と するが、通常のアルコール合成反応等には支障なく用い ることができる 78,79 (式 $58\sim60$)。この種のグリニャー

OCH₂C=CH
$$\frac{c_2H_5MgBr}{Cuct(73^{*/6})}$$
 $\frac{HC=CCH_2Br}{Cuct(73^{*/6})}$
 $OCH_2C=C\cdot CH_2\cdot C=CH$
 $OCH_2C=C\cdot CH_2\cdot CH$
 $OCH_2C=C\cdot CH$
 $OCH_2C=C\cdot CH$
 $OCH_2C=C\cdot CH$
 $OCH_2C=C\cdot CH$
 $OCH_2C=CH$
 O

ル試薬はステロイド,フェロモン,ビタミン,その他天 然物の全合成等に威力を発揮し広く利用されている⁸⁰⁾ (式 61,62)。また Pauson ら (1950) によるシクロペンタジエ ンの交換試薬と塩化鉄との反応による偶然のフェロセン

ph eromon

の発見はメタロセンの化学の端緒となったことで知られている⁸³⁾ (式 63)。

3.10. カップリング反応 アリル型のグリニャール 試薬は合成時に Wurtz 反応による副反応物を生成 し障害となるが、逆に触媒等を用いてカップリング反応を促進させて、新しい型の合成法として利用されている例も多い。塩化メタリルのグリニャール試薬は容易に自己カップリングしてビメタリルを与え、これはアレスリン合成中間体として有用である84)(式 64)。臭化アリル、ア

$$CH_3$$
 CH_3 CH_3 $CH_2 = \dot{C} \cdot CH_2 MgCl$ $CH_2 = \dot{C} \cdot CH_2 CH_2 \cdot \dot{C} = CH_2$
 $CH_2 = \dot{C} \cdot CH_2 MgCl$ $CH_2 \cdot \dot{C} = CH_2 CH_2 \cdot \dot{C} = CH_2 \cdot \dot{C} = CH_2 \cdot \dot{C} + CH_2 \cdot \dot{C} + CH_2 \cdot \dot{C} = CH_2 \cdot \dot{C} + CH_2 \cdot \dot$

リルエーテル, ビニルエーテル等はおのおのグリニャール試薬とのカップリング反応によって未端二重結合を有するオレフィン化合物を与える⁸⁵⁻⁸⁷ (式 65)。遷移金属

$$- MgX + BrCH2 \dot{C} = CH2$$

$$- CH2 \dot{C} = CH2 \qquad (65)(65)$$

塩等の触媒が存在するとカップリング反応はさらに促進され、たとえばアニソールヒドロブロミドに塩化コバルト存在下でグリニャール試薬を作用させると還元二量化して合成ホルモン剤へキセステロールのメチルエーテル誘導体が得られる88.89)(式 66,67)。グリニャール試薬の

$$(CH_3)_2 C = CHMgBr$$

$$Cucl$$

$$(CH_3)_2 C = CH \cdot CH = C(CH_3)_2 (66)^{88}$$

$$(97\%)$$

$$\begin{array}{c|c} CH_3O & & \stackrel{H}{\bigodot} C_2H_5 & \stackrel{RMgX}{\frown} \\ & \stackrel{C}{\hookrightarrow} C_2H_5 & \stackrel{C}{\hookrightarrow} C_2H_5 & \stackrel{C}{\hookrightarrow} C_2H_5 \\ & & \stackrel{C}{\hookrightarrow} C_3O & \stackrel{C}{\bigodot} C_1 & \stackrel{C}{\hookrightarrow} C_2H_5 & \stackrel{C}{\hookrightarrow} C_2H_5 \\ & & \stackrel{H_1}{\smile} C_1 & \stackrel{H_2\times estrol}{\frown} C_1 & \stackrel{G}{\hookrightarrow} C_2 &$$

ホモカップリングには触媒として AgBr が等モル量必要であるが、LiNO3 等の酸化剤を共存させると少量の使用でよい 90 。グリニャール試薬とハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応触媒には CuBr, Li₂CuCl₄、TMDA-CuX 錯体等が良く用いられる。ハロゲン化アルキルとしては臭化物が一般的であるが、パラトルエンスルホン酸エステルの方が良好な結果を示すことも多い。また反応性の高いハロゲン化アリルでは塩化物、酢酸エステルでも十分な反応性を示す 91)。 α , ω - ジハロゲン化合物からは Li₂CuCl₄ 触媒の存在でグリニャール試薬とのカップリング反応によって炭素数の増したハロゲン化合物が得られる 92)(式 68)。臭化ビニルのような不飽和

$$(CH_3)_2 CHC_2H_4MgX$$

$$\frac{CH_3)_2 CH(CH_2)_5CI}{(CH_3)_2 CH(CH_2)_5CI}$$
(68)

ハロゲン化合物のクロスカップリング反応には鉄、ニッケル錯体が触媒に用いられるが、ニッケルホスフィン錯体を用いると反応性の低いハロゲン化アリールでも容易にカップリング生成物を与える⁹³⁻⁹⁵⁾(式 69,70)。また不

CI
$$\frac{C_2H_5MgBr}{Ni(dppe)Cl_2}$$

$$C_2H_5 \qquad (69)^{93)}$$

斉配位子を有するニッケルホスフィン錯体を触媒に用いて二級グリニャール試薬とカップリグ反応させると光学 活性化合物が得られる%(式71)。

CH₃
$$CH_2 = CHBr$$

$$Ni(diop)Ci_2$$

$$C = CH_3$$

$$C = CH_3$$

$$C = CH_2 = CH_2$$

$$C = CH_2 = CH_2$$

$$C = CH_3$$

3.11. 不規則反応 グリニャール反応では一般に予 想される化合物と異なった生成物の得られることがある。 多くの場合反応基の立体障害等に起因した還元, エノー ル化反応, 共役系を含むカルボニル化合物への 1,4 付 加反応であるが、活性水素の交換、転位、触媒作用によ る異常反応の例も多く知られている。グリニャール反応 の基本反応であるグリニャール試薬とカルボニル化合物 との反応では正常な付加反応の他に、還元およびエノー ル化反応も並行して起り, いずれの反応が主反応になる かは反応種の構造、特に立体障害等によって決定される。 グリニャール試薬とカルボニル化合物との反応は機構的 には6員環を経由すると考えられ、正常付加反応ではグ リニャール試薬の半量が消費された時点で反応速度は低 下する97)。 還元反応は β- 水素を有するグリニャール試 薬の水素がカルボニル基へ付加して還元反応生成物のア ルコールを与えるが、 β- 位に不斉炭素を有するグリニ ャール試薬を用いると光学活性アルコールが得られる98) (式 72)。芳香族アルデヒドとグリニャール試薬 との反 応でアルデヒドが過剰に存在すると、中間体塩に還元さ れたベンジルアルコールとケトンを与え、正常付加反応 にはグリニャール試薬の過剰条件が重要である99) (式 73)。エノール化反応は α- 水素を有するカルボニル化合 物とグリニャール試薬との反応で起り、加水分解すると 原料のカルボニル化合物が回収され反応が進んでいない ような挙動を示す。シクロペンタノン等のエノール化中 間体はカルボニル基と容易に反応してアルドール縮合物 を与える100) (式 74)。 共役系を有 するカルボニル化合物 はグリニャール試薬との反応で正常の 1,2- 付加の他に 共役系への 1,4- 付加反応生成物を与えるが、反応の比

$$\begin{array}{c|c}
RMgX & - COMgR & - COMgR \\
\hline
RMg & R & R
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & RC_2H_4MgX \\
C + C + C + C \\
C + C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
R & H
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
H & + RCH = CH_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
H & + RCH = CH_2
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C = O & X \\
C + C
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
C + C$$

$$C +$$

率は立体因子や電子密度等に影響される。一般にケトンでは 1,4- 付加が,アルデヒドでは 1,2- 付加反応が優先するが塩化銅が共存すると 1,4 付加が増大してくる(式 75)。フェニル酢酸にグリニャール試薬を作用させる

$$R CH = CH \cdot CR'$$

$$R CH = CH \cdot CR'$$

$$R CH = CH \cdot C \cdot C \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot C \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot C \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot C \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH \cdot CH \cdot CH$$

$$R \cdot CH = CH$$

と α- 水素の交換したグリニャール試薬が得られ Ivan-

ov 反応と呼ばれるグリニャール反応を行うことができる 101)。たとえばホルムアルデヒドとの反応でトロパ酸が得られアルカロイドのアトロピン合成原料に用いられる102) (式 76)。アリル型のグリニャール試薬はアリル転位によ

って異常な反応生成物を与えることも多い^{103,104)} (式 77, 78, 79)。また二級アルキルグリニャール試薬が四塩

CH₂MgCl
$$\xrightarrow{HCHO}$$

$$CH2MgCl \xrightarrow{HCHO}$$

$$CH3 (77)103)
$$CH2OH$$

$$CH = CHCH2MgCl \xrightarrow{CO_2}$$

$$CH = CHCH2MgCl \xrightarrow{CO_2}$$

$$CH = CHCH2MgCl \xrightarrow{(78)^{104)}}$$

$$CH = CHCH2MgCl \xrightarrow{(78)^{104)}}$$$$

$$\begin{array}{cccc}
O & O & & & & & & & & & \\
R & C & CH_2 & C & R' & & & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & CH_2 & C & -R' & & & & \\
R & C & C & C & C & C & C & C & \\
R & C & C & C & C & C & C & C & C
\end{array}$$

化チタンの存在で一級の試薬に異性化したり,末端二重結合を有するグリニャール試薬が四塩化チタンの存在で閉環した試薬を与える例も知られている^{105,106)}(式 80,81)。グリニャール反応において塩化コバルト等の重金属

$$CH_3$$
 CHMGCI \longrightarrow $CH_3CH_2CH_2MgCI$ (80) $^{105)}$

$$CH_{2} = CH(CH_{2})_{3} CHMgCl \xrightarrow{TiCl_{4}}$$

$$CH_{3} \xrightarrow{TiCl_{4}} CH_{2}MgCl \qquad (81)^{106}$$

$$CH_{2} = CH(CH_{2})_{3} CHMgCl \qquad (81)^{106}$$

塩が存在するとラジカル反応による副反応が起ることがあり、グリニャール試薬合成に用いるマグネシウムの純度は反応生成物と収率に影響を与える。たとえばベンゾフェノンと塩化メチルマグネシウムとの反応で微量の塩化コバルトが共存するとケチルラジカルを経由してベンズピナコールのみを与える。この反応で ultra pure マグネシウムを用いると正常付加反応物のみを与えるが、普通のマグネシウムでは 20 % 程度のラジカル反応物を生成する107) (式 82)。

3.12. 金属および非金属ハロゲン化物との反応

リニャール試薬は炭素-炭素結合の生成以外にもケイ素, ゲルマニウム,スズ,鉛,リン,ヒ素,アンチモン,ホ ウ素等のハロゲン化合物と反応して炭素とヘテロ原子の結 合を生成することができる109)。合成的にはアルキルカド ミウム等反応中間体として実験的に有用なものもある が,工業的には有機ケイ素,有機スズ,有機リン化合物 等が重要である。有機ケイ素化合物はシリコーンと総称 して呼ばれるが、耐熱耐寒性、電気特性等にすぐれ、樹 脂、オイル、カップリング剤、その他シリル化剤として の用途も広い110)。シリコーン工業の大きな分野を占める メチルおよびフェニルシリコンは現在では E. G. Rochow (1945) による直接法によって合成されているが、初 期にはグリニャール反応法が採用されていた。クロロお よびアルコキシシランはグリニャール試薬と段階的に反 応でき、種々のカーボンファンクショナルシランが合成 されている (式 83,84)。 有機スズ化合物は工業的に巾

SiCl₄
$$\xrightarrow{2 \text{ RMgX}}$$
 R₂ SiCl₂ $\xrightarrow{H_2O}$ (R₂SiO)_n (83)
CH₂ = CHSi (OC₂H₅)₃ $\xrightarrow{1. \text{ CH}_3\text{MgCl}}$ CH₃ (CH₂ = CHSi),

(CH₂ = CH₃ i)₂ O (CH₃)₂ Si O)_n = (CH₂ = CH₃ i)₂ O (CH₃)₂ Si O)_n = (84)

広い用途を有している。たとえばブチルおよびオクチル 等のジアルキルスズ誘導体は塩化ビニル樹脂の安定剤 や発泡ポリウレタンの硬化触媒として、またトリブチル およびトリフェニルスズ誘導体は卓越した坑菌性を示し 防腐剤,農用殺菌剤等として広く利用されている1120。低 級のジアルキルスズ化合物は直接法によっても合成され るが、高級アルキル、シクロアルキル、アリールスズ化 合物はグリニャール反応で合成される。四塩化スズは普 通のグリニャール試薬との反応では段階的に反応を進め ることは困難である。そのため一般にはグリニャール反 応によってまず四置換体を合成した後、四塩化スズとの 再分配反応によって目的とする組成の化合物を得る方法 が採用される113)。立体障害の大きいシクロヘキシルのグ リニャール試薬は四塩化スズとの反応でトリ置換体を与 え,この化合物は殺ダニ剤として用いられている(式85)。 三塩化リンおよびオキシ塩化リンにグリニャール試薬を作 用させるとおのおのホスフィンとホスフィンオキシドを与 える。段階的な置換反応は困難なため、部分置換化合物が 目的の際にはアミド化物やオキシ酸エステル等にグリニャー ル試薬を作用させる $^{114)}$ (式 $86\sim88$)。ホスフィンは単

$$A RMgX$$
 $R_4 Sn$
 $SnCl_4$
 $MgCl$
 $MgCl$
 $SnCl_4$
 $R SnCl_3 + R_3 SnCl$
 A
 $R_2 SnCl_2$
 $R_2 SnCl_2$
 $R_3 SnCl_3$

$$PCl_3 \xrightarrow{3 \longrightarrow MgX} \left(\bigoplus \right)_3 P \qquad (86)$$

POCI₃
$$\xrightarrow{3 \text{ n-C}_8 H_{17} Mg X}$$
 (n-C₈H₁₇)₃P=O (87)

$$(C_2H_5O)_2PC1 \xrightarrow{n-C_4H_9MgBr} (C_2H_5O)_2PC_4H_9 (88)$$

独で、あるいは遷移金属錯体として種々の反応触媒に利用されている。特にアルキリデンホスホランによるWittig 反応は炭素ー炭素二重結合の生成反応として有用であり ビタミン等の合成にも利用される¹¹⁵⁾。トリオクチルホスフィンオキシドはウラニウム、酢酸等の抽出剤として注目されるが、湿式リン酸中のウラニウムの抽出回収法は工業的規模で検討されている¹¹⁶⁾。電解グリニャール反応法が工業的に成功した例として四エチル鉛の製造があげられるが、この方法では鉛陽極と活性陰極を用いてグリニャール試薬が電解され、従来の鉛ーナトリウム合金法の欠点であった鉛の循環使用が改善された¹¹⁷⁾(式89)。また三フッ化ホウ素と過剰の臭化フェニルマグネシ

$$4 C2H5MgCl \xrightarrow{Pb}$$

$$= electrolysis$$

$$(C2H5)4Pb + 2 Mg + 2 MgCl2 (89)117$$

ウムとの反応によって K- イオン定量試薬であるテトラフェニルホウ素ナトリウム等も得られている¹¹⁸⁾ (式 90)。

$$BF_3((C_2H_5)_2O)$$
 $\xrightarrow{1 \ 4 \ \text{MgBr}}$ $(Q_0)^{118}$

4. おわりに

以上グリニャール反応の応用例について反応を中心に 述べてきたが,グリニャール反応が工業的合成法として 採用されるには従来の合成法に対してかなりの優位性の ある場合に限られている。また過去 の幾度かの爆発の事 例が示すように反応には常に危険性を伴い、大型化に際 しては反応の制御と安全対策についての技術習得が不可 欠の課題である。原料および溶媒の脱水精製と過酸化物 の管理には収率と安全対策の面で最も努力がはらわれて いる。グリニャール反応の特徴はその汎用性と選択的反 応性のために、単離および精製の容易なこと等にあって、 ファインケミカルの領 域 では必然的な少量多種生産に対 応しやす いことがあげられる。グリニャール反応が工業 的規模で実施された当初は応用分野も医薬、香料等の特 殊な高付加価値の製品に限られていたが、現在では反 応や設備の面で種々の改善がはかられ、多くの工業製品 や中間体の合成法として採用されている。発見以来長い 歴史を経てきたグリニャール反応は現在でも 新しい分野 を求めた研究が続けられており、将来においても有力 な合成手段として発展していくものと思われる。

本報告を行うにあたり京大熊田教授に多大のご指導を賜わった。深く感謝の意を述べます。

(昭和55年7月10日受理)

文 献

- 1) M. S. Kharasch, "Grignard Reaction of Non-metallic Compounds" (Prentice-Hall, New York, 1954); Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" XIII-2a, 49 (Georg thieme Verlag Stuttgart 1973); 丸山和博, 化学, 20, 686, 804 (1965); 30, 780, 878, 946 (1975); 35, 338, 467 (1980); 小田良平, 化学, 22, 908 (1967); V. Grignard の研究論文は丸山らの訳に詳しい。V. Grignard, Ann., 24, 433 (1901); 丸山和博, 山上知佐子, 化学, 26, 488 (1971)
- E. C. Ashby, S. H. Yu, R. G. Beach, J. Am. Chem. Soc., 92, 433 (1970); 丸山和博, 化学, 26, 507 (1971); 河上克彦, 化学増刊, 54, 169 (1972)
- 3) Chem. Abst., 84, 17546 q (1976)
- 4) 石川延男,有合化,31,496 (1973); R.D. Howells, H. Gilmann, J. Fluorine Chem., 4, 297 (1974); H. Gilmann, J. Organometal. Chem., 100,83 (1975)
- H. Normant, Compt. rend., 240, 214 (1955);
 H. E. Ramdsen, J. Org. Chem., 22, 1602 (1957);
 H. Normant, "Advances in Organic Chemistry" II, 1 (New York, 1960)
- W. Novissmith, J. Organometal. Chem., 64,
 25 (1974); D. Bryce-Smith, E. T. Blues, Org. Synth., 47, 133 (1967); E. C. Ashby, J. Org. Chem., 31, 971 (1966)
- 7) A. Mandel, J. Organometal. Chem., 6, 97

- (1966)
- R. D. Rieke, S. E. Bales, J. Am. Chem. Soc., 96, 1755 (1974)
- 9) 実験化学講座, 19-1, 57 (丸善, 1957)
- T. Curigny, H. Normant, Bull. Soc. Chim. Fr.,
 1965, 2022; R.F. Cunico, H. M. Lee, J. Am.
 Chem. Soc., 99, 7613 (1977); J. C. Martin,
 T. M. Balthazor, ibid., 99, 152 (1977)
- H. L. Finkbeiner, J. Org. Chem., 26, 4780 (1961)
- A. Carrik, F. Glockling, J. Chem. Soc. (A), 1968, 913
- "Encyclopedia of Chemical Technology" 1 st. ed. 320 (Kirk-Othmer, 1951)
- 14) Guttermann and Wieland, "Laboratory Methods of Organic Chemistry" p. 337 (the Macmillan Co., New York, 1958); K. E. Mawlin, A. W. Weston, J. Am. Chem. Soc., 71, 2731 (1949)
- H. C. Brown, J. D. Brady, *ibid.*, **79**, 1897 (1957)
- H. Gilmann, W. E. Catlin, Org. Synth., Coll. Vol. 1, 188 (1941)
- N. G. Glaylord., Chem. Ber., 49, 413 (1951);
 E. E. Dreger, Org. Synth., Coll. Vol. I, 306 (1941)
- 18) S. Searies, J. Am. Chem. Soc., 73, 129 (1951)
- F. C. Whitmore, A. H. Homeyer, *ibid.*, **55**, 4555 (1933); S. O. Lawesson, N. C. Young, *ibid.*, **81**, 4230 (1959)
- J. C. H. Hwa, H. Sims, Org. Synth., Coll. Vol. V, 608 (1973)
- E. J. Corey, R. D. Balasor, J. Am. Chem. Soc., 96, 6516 (1974)
- J. Colonge, R. Marey, Org. Synth., Coll. Vol.,
 IV, 601 (1963)
- 23) W. W. Moyer, ibid., Coll. Vol. II, 602 (1943)
- 24) H. E. Ramsden, J. R. Leebrick, J. Org. Chem.,22, 1602 (1957)
- H. J. Dauben, J. Am. Chem. Soc., 76, 1359
 (1954)
- R.B. Moffett, R.L. Shriner, Org. Synth., Coll. Vol. III, 562 (1955)
- 27) F. Heut, G. Emptoz, A. Jubier, *Tetrahedron*,29, 479 (1973)
- H. R. Snyder, Org. Synth., Coll. Vol. III, 798 (1955)
- 29) M. S. Newman, W. T. Booth, J. Am. Chem. Soc., 67, 154 (1945)
- J. Cason, K. W. Kraus, J. Org. Chem., 26,
 1772 (1961); G. A. Schmidt, D. A. Shirley, J.
 Am. Chem. Soc., 71, 3804 (1949)
- 31) P. S. Clezy, C. J. R. Fookes, Aust. J. Chem., 30, 1799 (1977)
- 32) W. E. Doering, C. F. Hiskey, J. Am. Chem.

- Soc., **74**, 5688 (1952)
- T. Mukaiyama, M. Araki, H. Takai, *ibid.*, 95, 4763 (1973)
- 34) L. I. Smith, M. Bayliss, J. Org. Chem., 6, 437 (1941)
- 35) L. I. Smith, J. Nichols, ibid., 6, 489 (1841)
- W. J. Dole, L. Starr, C. W. Strobel, *ibid.*, 26, 2225 (1961)
- 37) M. Hojo, R. Masuda, T. Saeki, K. Fujimori, S. Tsutsumi, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3883
- 38) M. Stiles, J. Org. Chem., 25, 1691 (1960)
- 39) H. M. Fales, J. Am. Chem. Soc., 77, 5118 (1960)
- H. Normant, C. Crisan, Bull. Soc. Chim. Fr., 1959, 459, 463
- S. V. Puntambeker, E. A. Zoellner, Org. Synth.,
 Coll. Vol. I, 524 (1941); H. Gilman, N. B.
 John, ibid., Coll. Vol. II, 425 (1943)
- W. N. Smith, E. D. Kueha, J. Org. Chem., 38, 3588 (1973)
- 43) F. Leonard, I. Ehrenthal, J. Am. Chem. Soc.,73, 2216 (1951)
- 44) K. Sisido, ibid., 74, 6254 (1952)
- 45) E. E. Royals, D. G. Turpin, *ibid.*, **76**, 5452 (1954)
- 46) M. Kato, J. Org. Chem., 40, 1932 (1975)
- C. Frisell, S. O. Lawesson, Org. Synth., Coll. Vol. V, 924 (1973)
- 48) G. Soshovsky, E. H. Zamet, J. Org. Chem., 37, 2267 (1972)
- H. Normant, H. Noël, J. C. Combret, Y. Leroux, *Compt. rend.* (C)., 268, 1152 (1969)
- 50) 新実験化学講座, 14 (1), 583, 丸善 (1977)
- T. Mukaiyama, H. Ishikawa, Chem. Lett., 1974, 1077
- 52) H. Stetter, E. Reske, Chem. Ber., 103, 643 (1970)
- 53) G. B. Bachman, Org. Synth., Coll. Vol. II, 323 (1943); D. Kritchevsky, J. Am. Chem. Soc., 65, 487 (1943)
- 54) B. W. Howk, J. C. Sauer, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 801 (1963)
- G. H. Coleman, R. F. Blomquist, J. Am. Chem. Soc., 63, 1692 (1941)
- 56) R. Brawn, W. E. Jones, J. Chem. Soc., 1946,
- 57) D. H. R. Barton, ibid., (C), 1971, 2204
- 58) 小田良平,工化,**57**, 219 (1954); G. Eisele, G. Simchen, *Synthesis*, **1978**, 757
- P. L. Pickard, T. L. Tolbert, Org. Synth., Coll. Vol. V, 520 (1973)
- A. Pohland, H. R. Sullivan, J. Am. Chem. Soc., 75, 5898 (1953)
- 61) H. Gilman, J. Eisch, ibid., 79, 2150 (1957)
- 62) Bruce, Szabo, USP, 2,597,447

- C. Hansson, B. Wickberg, J. Org. Chem., 38, 3074 (1973)
- 64) R. B. Carlin, L. O. Smith, J. Am. Chem. Soc., 69, 2007 (1947)
- A. T. Steward, C. R. Hauser, *ibid.*, 77, 1098 (1955)
- 66) W. Rundel, Chem. Ber., 101, 2956 (1968)
- 67) M. Mikolojczyk, Synthesis, 1974, 124
- 68) F. Asinger, P. Laue, B. Fell, G. Gubelt, Chem. Ber., 100, 1696 (1967)
- A. S. Wheeler, C. L. Thomas, J. Am. Chem. Soc., 50, 3106 (1928)
- 70) P. W. Post, O. L. Shealy, ibid., 73, 24 (1951)
- 71) R. Oda, J. Org. Chem., 26, 4679 (1961)
- 72) J. B. Biasotti, K. K. Anderson, J. Am. Chem. Soc., 93, 1178 (1971)
- F. C. Whitmore, E. L. Wittle, B. R. Harriman, ibid., 61, 1585 (1939)
- 74) V. Fransen, Chem. Ber., 87, 1148 (1954)
- 75) 実験化学講座, **20**, 113 (1958); A. Job, R. Reich, *Bull. Soc. Chim. France*, (4), **37**, 976 (1925)
- J. H. Wotiz, C. A. Hollingsworth, R. E. Dessy,
 J. Am. Chem. Soc., 77, 103 (1955)
- 77) E. R. H. Jones, J. Chem. Soc., 1956, 4765
- D. Van der Steel, H. J. J. Pabon, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 82, 1015 (1963)
- 79) A. Butenandt, E. Hecker, Ann., 685, 39 (1962)
- 80) O. Isler, Helv. Chim. Acta, 30, 1911 (1947)
- "Encyclopedia of Chemical Technology" 1 st. ed., 7, 319 (Kirk-Othmer, 1951)
- 82) A. Nobuhara, Agr. Biol. Chem., **32**, 1016 (1968)
- T. J. Kealy, P. L. Pauson, Nature, 168, 1039 (1951)
- 84) La Forge, J. Am. Chem. Soc., 71, 3165 (1949)
- E. M. Gutmant, J. Chem. Soc., 1951, 3344
 R. Lespieau, M. Bourguel, Org. Synth., Coll.
 Vol. I, 186 (1941)
- 86) M. Cherest, Tetrahedron Lett., 1966, 875
- 87) C. M. Hill, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4602 (1958)
- 88) T. H. Kaufman, W. Sahm, Angew. Chem. Int. Ed., 6, 85 (1967)
- 89) M. S. Kharasch, *ibid.*, **65**, 491 (1943)
- M. Tamura, J. K. Kochi, J. Am. Chem. Soc.,
 93, 1483 (1971)
- M. Tamura, J. K. Kochi, J. Organometal. Chem., 91, C 39 (1975); K. Onuma, H. Hashimoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., 45, 2582 (1972)
- L. Friedman, S. Shani, J. Am. Chem. Soc., 96, 7101 (1974)

- 93) S. M. Mewmann, J. K. Kochi, J. Org. Chem., 40, 599 (1975); R. J. P. Corriu, J. P. Masse, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1972, 144; 玉尾皓平, 熊田 誠, 化学, 30, 822 (1975)
- 94) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, J. Am. Chem. Soc., 94, 4374 (1972)
- K. Tamao, S. Kodama, T. Nakatsuka, Y. Kiso,
 M. Kumada, *ibid.*, 97, 4405 (1975)
- Y. Koso, K. Tamao, N. Miyake, K. Yamamoto,
 M. Kumada, Tetrahedron Lett., 1974, 3
- 97) R. E. Dessy, et al., J. Am. Chem. Soc., 79, 3476 (1957); 80, 5824 (1958); N. M. Bilales, E. I. Becker, Chem. & Ind. (London), 1961, 1831
- D. O. Cowane, H. S. Mosher, J. Org. Chem.,
 1 (1962)
- 99) J. Meisenheimer, Ann, 442, 180 (1925)
- 100) H. Meerwein, ibid., 405, 129 (1914)
- 101) D. Ivanov, A. Spassoff, Bull. Soc. Chim. Fr., 49, 19, 375 (1931)
- 102) F. F. Blicke, H. Paffelson, J. Am. Chem. Soc.,74, 253 (1952)
- 103) W. G. Siegel, *ibid.*, **66**, 354 (1944); **73**, 3237 (1951); M. Tiffeneau, R. Delange, *Compt. rend.*, **137**, 573 (1903)
- 104) "Encyclopedia of Chemical Technology" 1st. ed., 2, 322 (Kirk-Othmer 1951)
- 105) E. A. Hill, J. Organometal. Chem., 91, 123 (1975)
- 106) E. H. Alexander, "Advances in Organometallic Chem." 16, 131 (Academic Press, New York, 1977); H. G. Rickey, H. S. Veale, Tetrahedron Lett., 1975, 615
- 107) E. C. Ashby, F. W. Walker, H. M. Newman, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1970, 330
- 108) E. P. Kohler, E. P. Erickson, J. Am. Chem. Soc., 53, 2301 (1931)
- 109) R.G.Jones, Chem. Revs., 54, 847 (1954)
- 110) 中島 功,有我欣司,"ケイ素樹脂" (日刊工業 1960)
- 111) E. Rochow, J. Am. Chem. Soc., 67, 963, 1772 (1945)
- 112) 稲葉次男,有合化., 23,806 (1965)
- 113) 松田治和,化学と工業., 17,713 (1964); 児島 貞平,人見寅三,有合化., 32,102 (1974)
- 114) 光延旺洋,有合化., 28,206 (1978)
- 115) A. Horner, Org. React., 14, 270 (1965); T. Sato, M. Yamatake, J. Inorg. Nucl. Chem., 31, 2633 (1969)
- 116) J. J. Hurst, D. J. Crouse, Ind. Eng. Chem. Process. Des. Develop., 13, 286 (1974); Chem. Abst., 81, P37253 h
- 117) E. Guccione, Chem. Eng., 72 (13), 102 (1965)
- 118) 上野景平,斉藤幹彦,玉奥克己,分析化学,**17**, 1548 (1968)