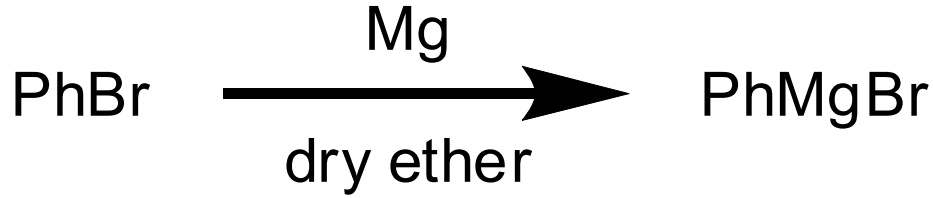
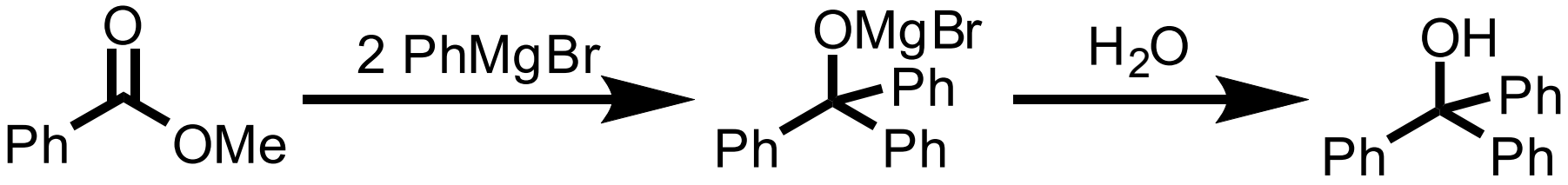
実験5. Grignard反応による トリフェニルメタノールの合成

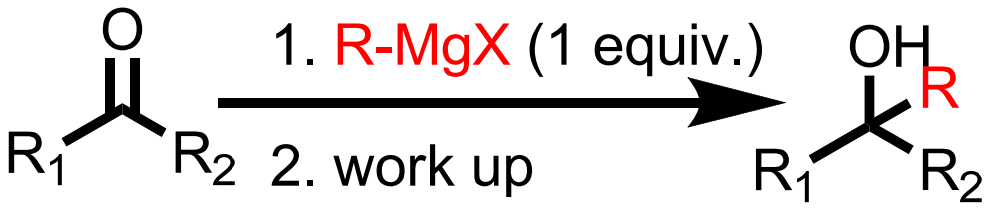




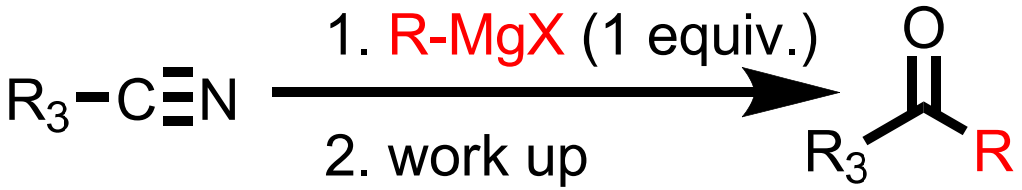
Grignard試薬

- ヴィクトル・グリニャールが発見した有機マグネシウムハロゲン化物で、一般式が R−MgX と表される有機金属試薬である.
- グリニャール試薬の有機基は強い求核試薬 (形式的には R^-)としての性質を示す.
- その調製は比較的容易であり、ハロゲン化アルキルにエーテル溶媒中で金属マグネシウムを作用させると、炭素-ハロゲン結合が炭素-マグネシウム結合に置き換わりグリニャール試薬が生成する.

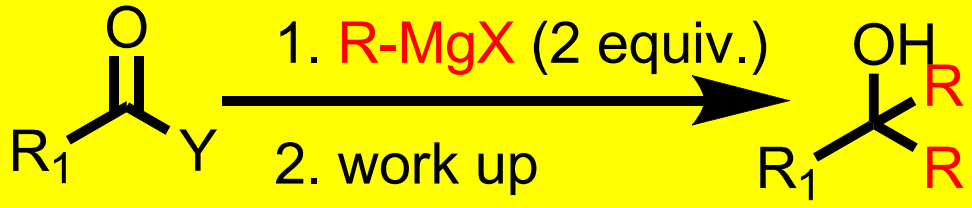
Grignard反応



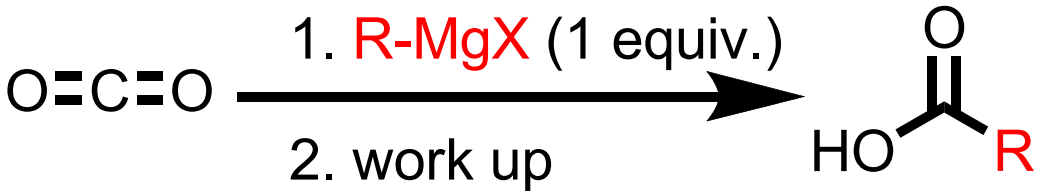
アルデヒド，ケトン
↓
アルコール



ニトリル
↓
ケトン

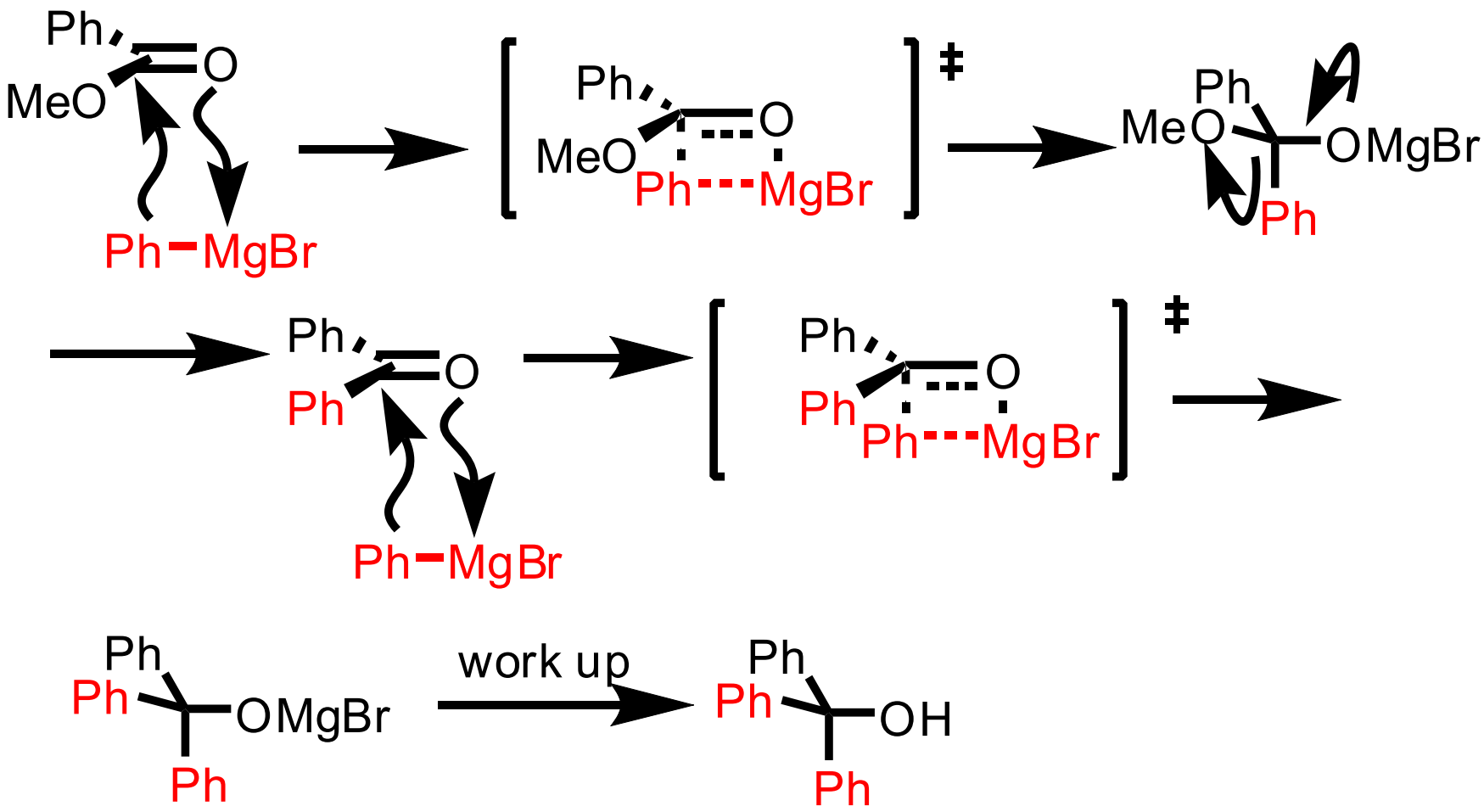


カルボン酸誘導体
↓
アルコール

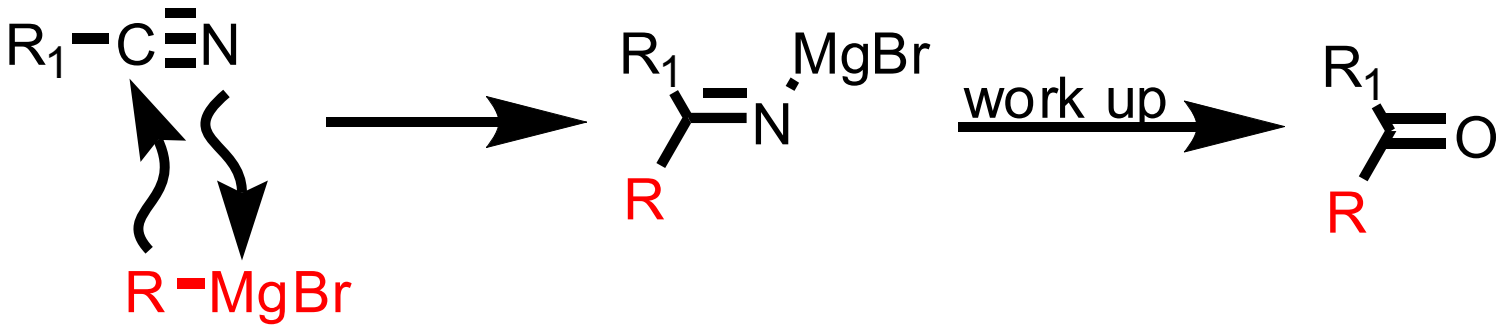


二酸化炭素
↓
カルボン酸

反応機構
～今回の反応～

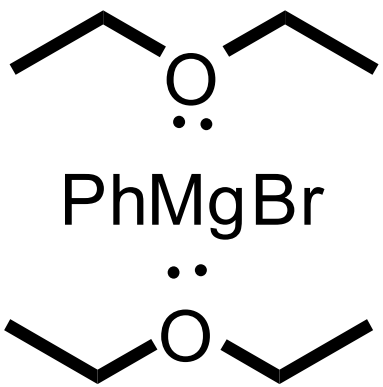

Ph
MeO
O
Ph–MgBr
Ph
MeO
O
Ph---MgBr
‡
Ph
MeO
OMgBr
Ph
Ph
Ph
O
Ph
Ph–MgBr
Ph
Ph
O
Ph
Ph---MgBr
‡
Ph
Ph
OMgBr
Ph
work up
Ph
Ph
OH
Ph

反応機構
～ニトリルとの反応～



反応条件
～反応溶媒～

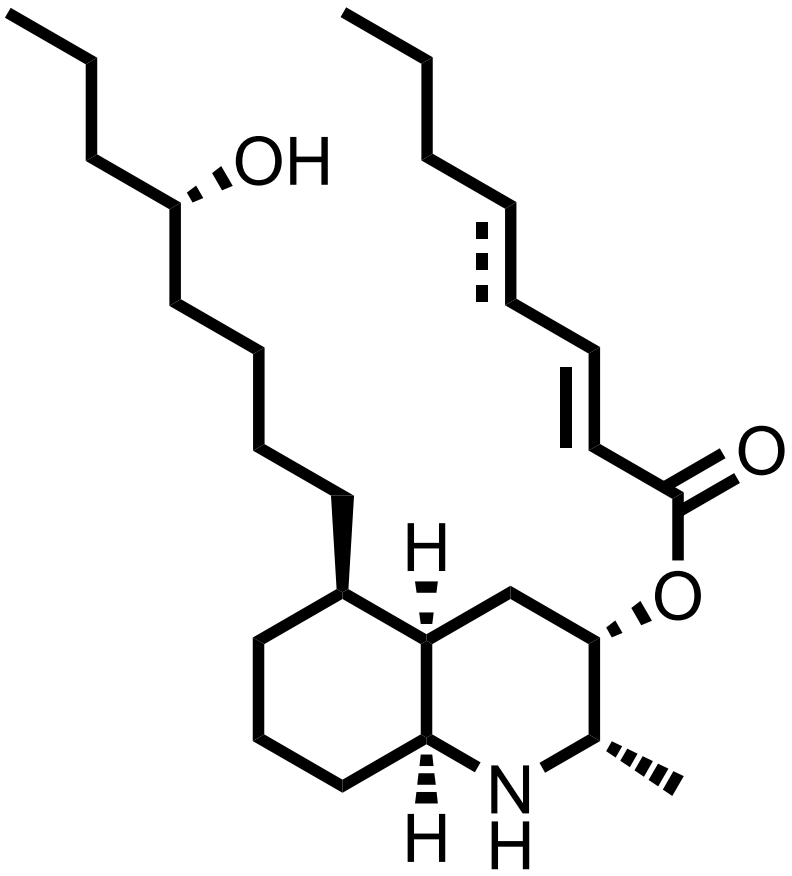
- エーテル系溶媒：活性水素のない極性溶媒でありルイス塩基としてグリニャール試薬のマグネシウムに配位することで安定化する。
- 無水溶媒：脱水した溶媒を用いることで反応系中への水の混入を防ぐ。



反応条件
～反応における注意事項～

- 乾燥：強力な塩基性を示すため、酸性プロトンが存在すると、酸塩基反応によりグリニャール試薬は炭化水素になってしまう。そのため、水の存在下では取り扱うことができず、グリニャール試薬を合成する際には原料や器具を十分に乾燥させておく必要がある。
- 滴下速度・溶媒の追加・冷却：Grignard試薬の調整は発熱反応であるため反応開始後は過剰な反応に注意する必要がある。

最近の使用例



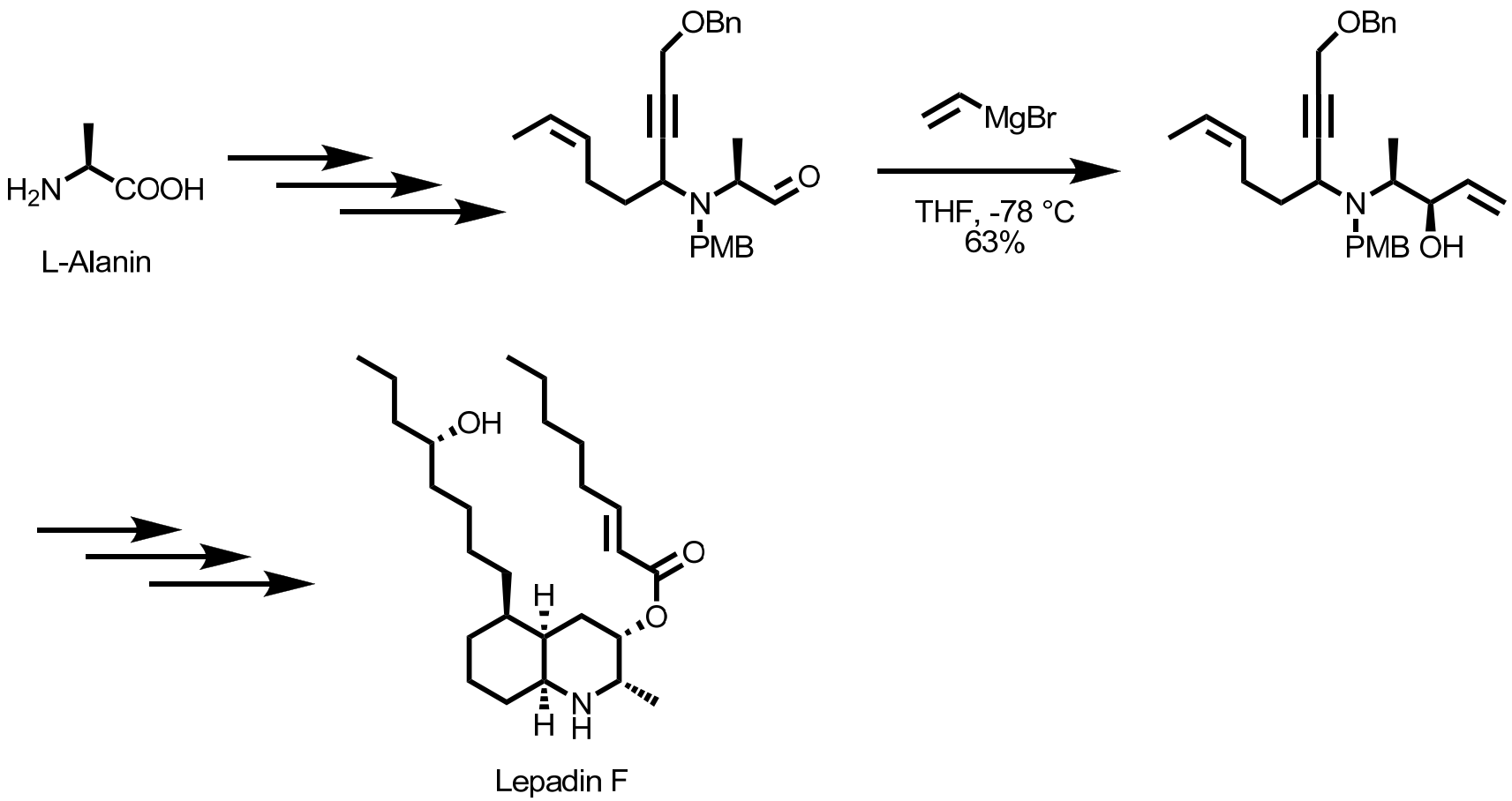
Lepadin F and G

Aplidium tabascum

- LepadinF-Hはホヤの一種から発見されたデカヒドロキノリンアルカロイドでトリパノソーマ（睡眠病）やマラリアに特異的な治療効果を示し、低細胞毒性という特徴がある。

Alexander Niethe, Dirk Fischer, and Siegfried Blechert, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3088-3093.

Lepadin Fの全合成



この実験で学習する内容

- Grignard 試薬（RMgX) は有機リチウム化合物と並び，有機合成化学において最も広く用いられている有機金属炭素求核試薬の一つである．Grignard試薬の合成は対応する有機リチウム化合物の合成に比べ容易である．ここでは，このような有機金属試薬を用いる反応として，臭化フェニルマグネシウムの合成とその安息香酸メチルとの反応によるトリフェニルメタノールの合成を実験する．
- この実習では，次のような操作をマスターする．
  - 無水条件下での反応，有機金属化合物の合成，発熱反応，滴下ロートの使用