

難溶性アリールハライドを基質とした Grignard 試薬のメカノケミカル合成

(北大院工¹・WPI-ICReDD²) ○熊谷 隼太¹・高橋 里奈¹・久保田 浩司^{1,2}・伊藤 肇^{1,2}
 Mechanochemical Synthesis of Grignard Reagents from Poorly Soluble Aryl Halides
 (¹Graduate School of Engineering, Hokkaido University, ²WPI-ICReDD, Hokkaido University) ○Shunta Kumagai,¹ Rina Takahashi,¹ Koji Kubota,^{1,2} Hajime Ito^{1,2}

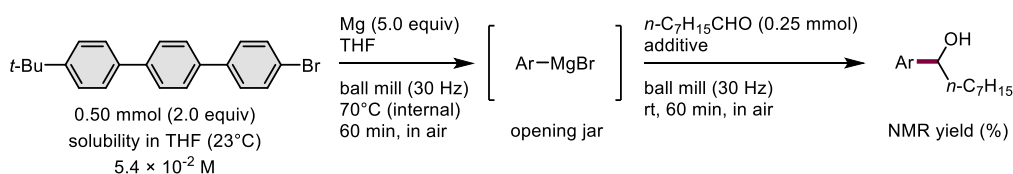
Grignard reagents are magnesium-based carbon nucleophiles that have been widely used in organic synthesis.¹⁾ Although Grignard reagents are easily prepared by direct insertion of magnesium into organic halides, this method cannot be applied to aryl halides that are poorly soluble in ethereal solvents.

Recently, we have reported the solvent-less mechanochemical synthesis of Grignard reagents using ball milling.²⁾ Herein we report the mechanochemical approach using a high-temperature ball milling technique with a heat gun, which allows the preparation of Grignard reagents from poorly soluble aryl halides. We found the amount of THF is important for the efficient synthesis of the Grignard reagents. In addition, the nucleophilic addition to aldehydes proceeded efficiently in a one-pot fashion by the addition of aromatic hydrocarbon such as mesitylene.

Keywords: Grignard Reagents; Mechanochemistry; Ball Mill; Carbon Nucleophiles; Poorly Soluble Substrates

Grignard 試薬は有機合成で多用されてきた炭素求核剤である¹⁾。この試薬は通常、溶媒中で有機ハロゲン化物と金属マグネシウムから容易に合成されるが、その一方、既存の合成法ではエーテル溶媒に難溶なアリールハライドへの適用が困難であった。

当研究室では最近、ボールミルを用いたメカノケミカル合成により、溶媒をほとんど使わずに Grignard 試薬を合成する手法を報告している²⁾。このような背景のもと、本研究ではヒートガンで加熱しながらボールミルを行う加熱メカノケミカル合成法をさらに詳細に検討し、いくつかの難溶性アリールハライドから Grignard 試薬を合成することに成功した。種々の液体添加剤を検討したところ、Grignard 試薬の合成には THF が、続くアルデヒドへの付加反応にはメシチレンなどの芳香族炭化水素の添加がそれぞれ重要であることを見出した。



previous report	optimization of step 1	optimization of step 2
step 1 : THF (3.0 equiv) step 2 : THF 100 μ L	step 1 : THF (7.0 equiv) step 2 : THF 100 μ L	step 1 : THF (7.0 equiv) step 2 : additive 400 μ L
26%	38%	mesitylene 91% C ₆ F ₆ 84%

1) Silverman, G. S. & Rakita, P. E. (eds) Handbook of Grignard Reagents (Marcel Dekker, 1996).

2) Takahashi, R.; Hu, A.; Gao, P.; Gao, Y.; Pang, Y.; Seo, T.; Jiang, J.; Maeda, S.; Takaya, H.; Kubota, K.; Ito, H. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 6691.