

α,β -不飽和エステルを用いた還元的 Reformatsky-Honda 反応

摂南大・薬 佐藤和之, 磯田紀之, 樽井 敦, 表 雅章, 安藤 章

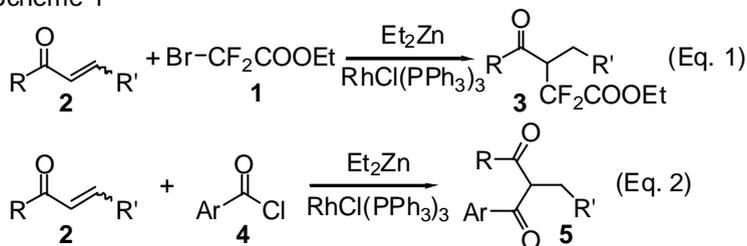
【背景】

亜鉛存在下, α -ハロエステルとケトンやアルデヒドから β -ヒドロキシエステルを与える Reformatsky 反応は最も古典的な炭素-炭素結合形成反応の一つであるが, 得られる生成物の収率が亜鉛の活性化方法により異なるという問題点があった. そのため, 金属亜鉛の代わりにインジウムやサマリウムを用いるなど, これまで数多くの変法が報告されてきた. しかし, これらほとんどの変法においても, 収率良く生成物を与えるためには用いる金属を活性化する必要があった.

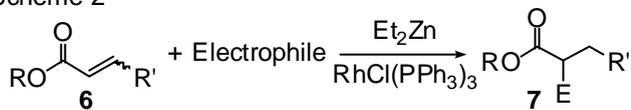
本多らはこれまでの問題点を解決するため, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 触媒存在下, 金属亜鉛の代わりにジエチル亜鉛 (Et_2Zn) を用いて反応系を均一とすることにより, 金属の活性化を必要とせず, かつ収率よく β -ヒドロキシエステルが得られることを報告した (Reformatsky-Honda 反応).¹⁾ そこで我々は, 本多らの反応に倣い, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 触媒存在下, α,β -不飽和ケトン (2) と $\text{BrCF}_2\text{COOEt}$ (1) とを Et_2Zn で処理したところ, 1,2-付加体は少量しか得られず, 興味深いことにカルボニル基の α -位に選択的に CF_2COOEt 基が導入された化合物 (3) が高収率で得られることを見出した (Eq. 1 of Scheme 1).²⁾ また, 1 の代わりに酸塩化物 (4) を用いると, 1,3-ジケトン (5) が得られることも既に報告した (Eq. 2 of Scheme 1).³⁾

今回, α,β -不飽和ケトン (2) の代わりに α,β -不飽和エステル (6) を用いて反応を試みたところ, 酸塩化物だけでなく, アルデヒドやイミンなどの求電子剤とも反応することを見出した (Scheme 2).

Scheme 1



Scheme 2



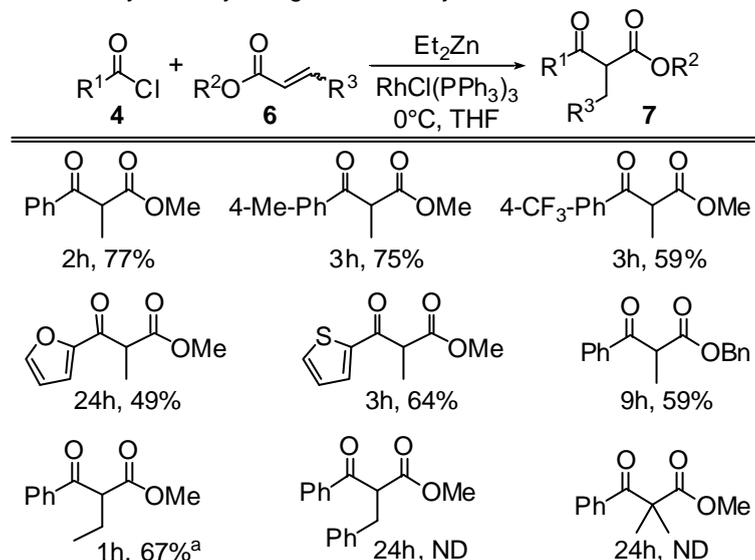
Electrophiles = acid chloride, acid anhydride, aldehyde, ketone, imine, etc.

【方法・結果】

1. 還元的アシル化

以前報告した 1,3-ジケトンの合成法に準じ,³⁾ Rh 触媒存在下, アクリル酸メチルと塩化ベンゾイルを Et_2Zn で処理したところ, 予想通り反応は円滑に進行し, まずまずの収率で目的の β -ケトエステルを与えた. そこで反応条件の最適化を行い, ついで種々の基質との反応を検討した (Table 1).

本反応において, 酸塩化物の置換基効果はほとんど見られず, また, 複素環を有する酸塩化物を用いても反応は円滑に進行した. しかし本反応において, 一部は添加剤として 1,5-シクロオクタジエン (COD) を用いることで収率の改善が見られたものの, α,β -不飽和エステル (6) の β -炭素もしくは α -炭素上の置換基は反応に大きく影響を及ぼすことがわかった.

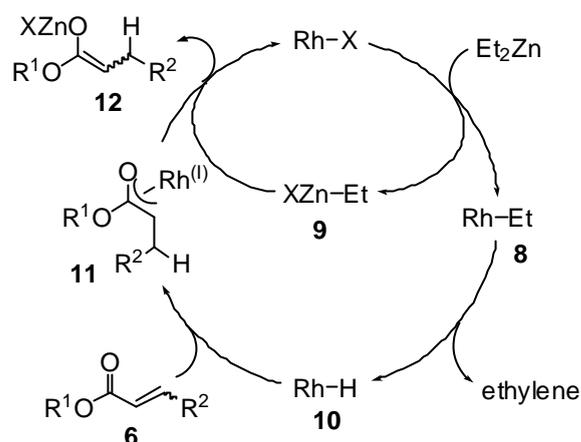
Table 1 α -Acylation by using Reformatsky-Honda reaction.

a) COD was using as an additive.

2. 反応機構の考察

本反応は Rh 触媒非存在下では生成物が得られない。そのため、本反応には Rh-H 錯体が活性種として関与していることが明らかであったもの、引き続き求核反応に関しては Rh エノラートと Zn エノラートのどちらが関与しているのが不明であった。しかし、先の α -アシル化反応の条件検討を行っている際、酸塩化物に対して 2eq. の α,β -不飽和エステルが反応した副生成物が得られるものがあつた。これは、本反応における求核種は Zn エノラートであり、Fig.1 のような機構で進行していることを示唆している。すなわち、 Et_2Zn と Rh 触媒から得られる Rh-H 錯体 (10) により α,β -不飽和エステル (6) が 1,4-還元され、ついでトランスメタル化により Zn エノラート (12) が発生し、生成物を与えるというものである。

Fig. 1 Plausible reaction mechanism.



3. 還元的 Reformatsky-Honda 反応

Fig.1 に示した機構で反応が進行しているならば、酸塩化物以外の求電子剤を利用することも可能と考えられる。そこで種々の求電子剤を用いた還元的 Reformatsky-Honda 反応を検討した (Table 2)。まずアルデヒドを用いて反応を行ったところ、芳香環上の置換基に関わらず非常に高い収率で β -ヒドロキシエステルが得られた。またケトンやイミンを用いても反応は円滑に進行し、収率良く目的の化合物を与えた。一方、ハロゲン化アルキルでは反応は全く進行せず、原料回収に留まった。これらの反応性は対応する Reformatsky 反応に準じており、このことから Zn エノラートが求核種であると示唆される。

Table 2 Reductive Reformatsky-Honda reaction with various electrophiles.

entry	13	time (h)	14	yield (%) ^a	ratio (%) ^b [syn:anti]	
1		X = H		14a	95	[47:53]
2		CF ₃		14b	97	[51:49]
3		Cl		14c	97	[48:52]
4		OCH ₃		14d	96	[51:49]
5				14e	75	
6				14f	12 ^c	[100:0]
7				14g	NR	

a) Isolated yield. b) Diastereomeric ratio after purification. c) β -lactam product was obtained in 70%, and its diastereomeric ratio was syn:anti = 81:19.

【参考文献】

- (a) T. Honda, *et al. Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549-2551. (b) T. Honda, *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 307-308.
- Tetrahedron* **2007**, *63*, 12735-12739.
- Org. Lett.* **2008**, *12*, 2405-2408.