

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：35504

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620034

研究課題名(和文)不安定原子価有機金属種の発生を鍵とする有機合成反応の新展開

研究課題名(英文)Development of New Synthetic Reactions Based on Generation of Organometallic Species of Unstable Valency

研究代表者

北條 信 (Hojo, Makoto)

山口東京理科大学・工学部・教授

研究者番号：50229150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：Rieke亜鉛-LDBBの反応系において、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル類が $\gamma$ -位で還元的二量化を起こし、対応するアジピン酸エステル誘導体を与えることを見つけた。bis-enoateやketo-enoate、keto-alkeneが、還元的環化反応を起こすことも見つけた。これらの反応は、基質から生じるラジカルアニオン種に対してRieke亜鉛が高い一電子還元能を有することに基づく連鎖機構で進行しているものと考えられる。

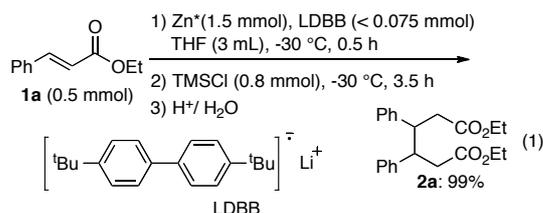
研究成果の概要(英文)：It was found that reductive dimerization of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters at  $\gamma$ -position took place in Rieke zinc  $Zn^*$ -LDBB (lithium di-tert-butylbiphenylide) system to afford the corresponding adipates. Reductive cyclization reactions of bis-enoates, keto-enoates, and keto-alkenes were also found in the  $Zn^*$ -LDBB system. These reactions are thought to proceed through chain mechanism based on high one-electron reducing ability of Rieke zinc toward radical anion generated from substrate.

研究分野：有機合成化学

キーワード：Rieke亜鉛 還元 不飽和結合 還元的二量化 還元的環化

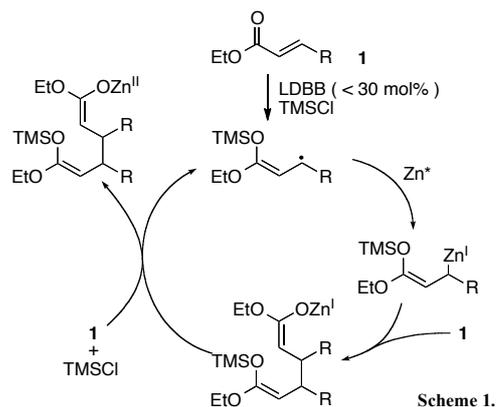
## 1. 研究開始当初の背景

桂皮酸エチル(**1a**)が、Rieke 亜鉛 ( $Zn^*$ ) 存在下に  $\beta$ -位で還元的に二量化を起こすことを偶然に見つけていた(式1)。



当時の知見は以下の通りである。(1) $Zn^*$ を調製する際に用いたリチウムビフェニリドがわずかに残存している場合(3.研究の方法 参照)にのみ還元的二量化が起こること、(2)リチウムビフェニリドだけでは還元は起こるが二量化が起こらないこと、(3)金属亜鉛微粉末(zinc dust)に少量のリチウムビフェニリドを加えた系では二量化が進行しないのに対して、ここにわずかな  $Zn^*$ を共存させると、少量の二量体が得られることである。

$Zn^*$ が十分に存在すると、触媒量のビフェニリドでも反応が完結することから、リチウムビフェニリドにより発生したラジカルアニオンに、 $Zn^*$ が一電子還元剤として作用して、連鎖的に反応が進行していると考えられた。これらの知見を踏まえて、Scheme 1 の反応機構を想定していた。



この反応が新しい連鎖的反應であること、Rieke 亜鉛が通常金属亜鉛に比べて高い一電子還元能を示すことなど、基礎化学的な観点から興味深いことを多く含んでいる。

## 2. 研究の目的

他の  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル類に関して広く還元的二量化反応を試みることにより、基質の適用範囲を明らかにし、反応に関わる因子の検討を通じて反応の概要を明らかにすることを目的とする。さらに分子内反応として環状化合物の合成に応用する。この際、二つの  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル部位の  $\beta$ -位をアルキル差で繋いだ bis-enoate だけではなく、keto-enoate や keto-alkene の環化についても検討を行うことにより、Rieke 亜鉛-LDBB による連鎖的還元反応としての適用範囲の拡張をめざすことを目的とする。

## 3. 研究の方法

ジ-*tert*-ブチルビフェニリド(LDBB)は、金属リチウムを用いてジ-*tert*-ブチルビフェニル(DBB)を還元することにより調製するラジカルアニオンであり、一電子還元剤として振る舞う。塩化亜鉛(II)に対して、二当量の LDBB を作用させることにより、活性な金属亜鉛と考えられる Rieke 亜鉛を調製できる。この際、調製に用いた LDBB は DBB に戻っているはずであり、金属リチウムが過剰に存在すれば、DBB が再び LDBB に変換される。この原理を利用して、触媒量の DBB を電子キャリアとして用いて、過剰のリチウムにより、塩化亜鉛(II)を Rieke 亜鉛に還元する調製方法も知られている。化学量論量の DBB を用いる方法は、発生させる LDBB の量を反応剤の仕込み量として制御可能な段階的な調製法であるが、量論量の金属リチウムなどを正確に量り取る必要がある。一方で過剰量のリチウムと触媒量のジ-*tert*-ブチルビフェニル(DBB)を用いて塩化亜鉛(II)を還元する方法は、最終的にキャメラを用いて別容器に Rieke 亜鉛懸濁液を移すことにより、過剰の金属リチウムを取り除く。この方法で調製した Rieke 亜鉛懸濁液には、調製に用いた DBB の量に対応する LDBB が共存しているという特徴をもっている。本研究でみつけた Rieke 亜鉛-LDBB 系の新しい反応は、触媒量の DBB を用いて調製した Rieke 亜鉛懸濁液に共存しているこの LDBB による特徴的な反応である。Rieke 亜鉛 ( $Zn^*$ , 1.5 mmol) の THF (3 mL) 懸濁液を二口フラスコに移して、-30 °C に冷却した。ケイ皮酸エチルエステル (**1a**) (0.5 mmol, 88 mg) を加え、30 分後にクロロトリメチルシラン (0.8 mmol, 87 mg) を続けて加えて、-30 °C で合計 4 時間かき混ぜた。1 M 塩酸 (2.5 mL) で反応を停止し、重曹で中和した後に酢酸エチルで抽出、乾燥、溶媒留去を行い、粗生成物 168 mg を得た。

## 4. 研究成果

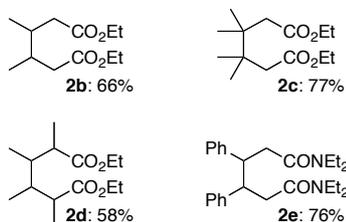
< $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの還元的二量化>

反応条件の検討は、申請時に判明していたことも含めて、以下に簡潔に述べる。

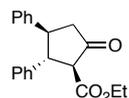
先に述べたように、過剰の金属リチウム存在下に触媒量の DBB を用いて調製した Rieke 亜鉛 ( $Zn^*$ ) の黒色懸濁液は、わずかに青色を呈している。これは触媒量の LDBB を含んでいるためである。過剰のリチウムを除くために、キャメラを用いて別のアルゴン置換したフラスコに懸濁液を移すが、この捜査の段階で空気が混入すると青色が視認できなくなる。この状態で還元的二量化反応を行うと生成物の収率が著しく低下する。一方で、触媒量の LDBB のみで反応を行うとほぼ原料回収に終わる。過剰のリチウムと触媒量の DBB を用いて触媒的に発生させる LDBB により還元すると(亜鉛なし)、5%程度の **2a** の生成が見られるが、ほとんどは  $\beta$ -位に TMS 基が置換した 3-フェニルプロピオン酸エステルが得られた。 $\alpha, \beta$ -不飽和エステルが二電子還元を受けてジアニオンが生成しているもの

と考えられる。Rieke 亜鉛ではなく市販の金属亜鉛粉末と触媒量の LDBB の系で反応を行うと、TMS 基が置換しない 3-フェニルプロピオン酸エステルが得られた。亜鉛のジアニオンの生成を示唆するものである。また、クロロトリメチルシラン (TMSCl) を用いない場合には、**2a** の収率が低下し、反応機構は不明ながら、**2a** からの Dieckmann 縮合に相当する生成物が得られた。

桂皮酸エステル以外の  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの反応を検討することにより、本反応の適用範囲を調べたところ、式 1 と同一条件下において、それぞれ対応するアジピン酸エステル **2b-2d** がジアステレオマーの混合物として得られた。しかしながら、 $\beta$ -位に置換基を有さないメタクリル酸エステルの反応では、還元的二量化生成物はほとんど得られなかった。重合反応が優先しているものと考えられる。 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸アミドも同条件下で還元的二量化を起こし、対応する生成物 **2e** を与えた。

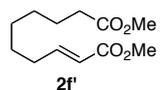


生成物の立体化学に関しては、桂皮酸エステルからの生成物に関して検討を行った。**2a** の立体化学を直接解析するのは困難なため、Dieckmann 縮合に相当する生成物の立体化学を検討したところ、all-trans の立体化学を有する化合物 (右図) が高選択的に得られていることが判明した。還元的二量化生成物 **2a** および **2b** の主生成物も対応する立体化学を有するものと考えられる。

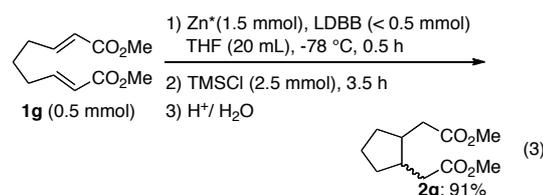
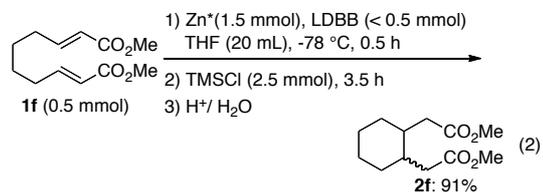


#### <bis-enoate の還元的環化>

二つの  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル部位を分子内に有し、両者の  $\beta$ -位をアルキル鎖で連結した化合物 **1f** を合成し、還元的二量化反応を分子内環化反応に応用する試みを行った (式 2)。これまでの還元的二量化の反応条件では、目的とする環化生成物は全く生成しないため、低温条件、さらに希釈条件を試みたところ、40%程度の環化生成物が得られたが、**1f** の二カ所の炭素-炭素不飽和結合の一方のみが還元された未環化生成物 **2f'** も 40%程度生成した。環化が困難な理由は不明であるが、連鎖が続くことにより、**2f** と **2f'** を合わせて 80%以上の還元反応が進行した。想定している Scheme 1 に対応する反応機構において、環化前の亜鉛(I)中間体が、環化を起こすことなく別の基質を一電子還元すると、連鎖的に **2f** が生じる反応が進行することが想定された。そこで中間体が基質を一電

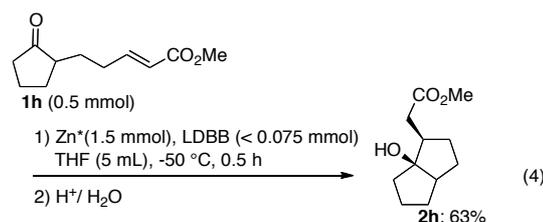


子還元する可能性をなくすために、連鎖機構で進行する反応ではなくなるが、基質に対して等量の LDBB を用いる反応を試みたところ、目的の還元的環化生成物 **2f** のみを 91%の高収率で得ることに成功した (式 2)。同条件下で対応する五員環 **1g** の生成反応にも成功している (式 3)。



#### <keto-enoate の還元的環化>

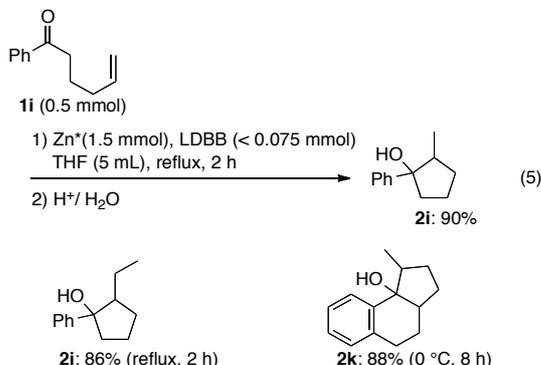
本反応系の新しい特性を探る目的で、ケトンカルボニル基と  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル部位を分子内に有する keto-enoate **1h** を合成して還元的環化を試みた。触媒量の LDBB 共存下に、 $-50^\circ C$  で反応を行った場合に還元的環化生成物であるヒドロキシエステル **2h** が 63%の収率で得られた (式 4)。立体化学を決めるために  $\gamma$ -ラクトンへの変換を試みたところ、ラクトン化が非常に困難であるがラクトンに変換可能であることから、**2h** が syn の立体化学であることを確認した。octahydro-pentalene 骨格にさらに五員環が融合した骨格は、歪みが大きいためにヒドロキシエステルとして単離されたものと考えられる。



#### <keto-alkene の還元的環化>

これまでは  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル部位を分子内に有する基質の反応を検討してきた。これらの  $\alpha, \beta$ -不飽和エステル部のラジカルアニオンの反応に比べて、ケトンカルボニル基から生じるであろうケチルがどの程度有合成反応として利用できるのか、興味深いところである。そこでアルケニルケトン **1i** を合成し、Rieke 亜鉛-LDBB の反応系における還元的環化を試みた。これまでとは反応性が大きく異なり、 $0^\circ C$  ~ 室温ではピナコールカップリング体が主生成物として 60%程度生成するのに対して、還元的環化生成物 **2i** は

20-30%の生成にとどまった。しかし還流温度では90%の高収率で**2i**のみが得られることがわかった(式5)。同条件下で内部アルケンの環化も進行し、対応する生成物**2j**を86%の収率で得た。このように芳香族ケトンは効率良く還元的環化が進行するのに対して、現在のところ、脂肪族ケトンの反応は、ピナコールカップリング体が主生成物となるため、今後更なる検討が必要である。



$\alpha, \beta$ -不飽和エステルは、これまで有機電解法による反応が木瀬らにより報告されているが、本研究で開発した反応では特別な器具や装置を用いることなく、簡便に実行可能な特徴を有している。還元的環化は、二価サマリウムを用いる反応がMolanderらにより報告されているが、高価な二価サマリウムを基質に対して二当量作用させる必要が有るのに対して、本反応系では亜鉛を用いて行えることが特徴である。これらの反応は何れも、基礎化学的には、ラジカル種(あるいはラジカルアニオン種)とカルバニオン種を介して連鎖的に進行する新しい形式の反応であること、これらはRieke亜鉛の非常に高い電子還元能に基づいていることなど新規性に富み、今後の更なる展開が期待される。

#### 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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

(1)

吉村 熙晟、森 崇理、北條 信

Rieke 亜鉛による bis-enoate および keto-enoate の還元的環化反応

日本化学会第 96 春季年会

2016 年 03 月 24 日~03 月 27 日

「同志社大学京田辺キャンパス」(京都府・京田辺市)

(2)

井上 昌大、北條 信

Rieke 亜鉛によるアルケニルケトンの環化反応

日本化学会第 94 春季年会

2014 年 03 月 27 日~03 月 30 日

「名古屋大学東山キャンパス」(愛知県・名古屋市)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

北條 信 (HOJO, Makoto)

山口東京理科大学・工学部・教授

研究者番号: 50229150

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: