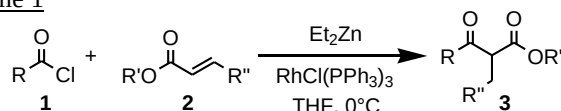


Rh 触媒が関与する α, β -不飽和エステルの 還元的求核付加反応とその展開

摂南大・薬 ○磯田紀之、佐藤和之、樽井 敦、表雅 章、安藤 章

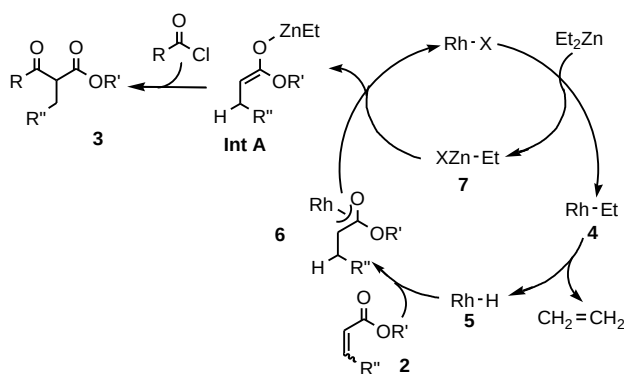
以前我々は、Rh 触媒存在下、 α, β -不飽和エステルと酸塩化物を Et_2Zn で処理することで、 β -ケトエステルが合成できることを報告している (Scheme 1).¹⁾

Scheme 1



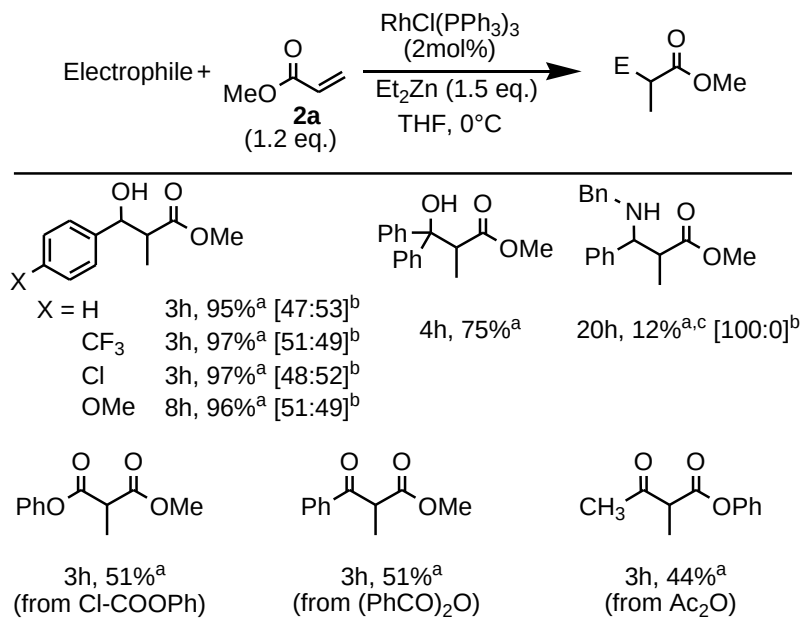
反応機構を精査したところ、この反応は Figure 1 に示した経路で進行していることが示唆された. すなわち、まずロジウム触媒とジエチル亜鉛が反応し、引き続くエチレンの脱離によりロジウムヒドリド錯体 (5) が系中で発生する. 次に 5 による、 α, β -不飽和エステルの 1,4-還元によりロジウムエノラート (6) が生じ、さらに、系中に存在するエチル亜鉛種 (7) とのトランスメタル化により、亜鉛エノラート (Int A) を形成する. この Int A は酸塩化物と直ちに反応し、 β -ケトエステル (3) を与えるというものである.

Figure 1. Proposed reaction mechanism



本還元的アシル化反応は、酸塩化物以外にも様々な求電子剤と反応することが分かっている (Table 1). そこで今回、本還元的アシル化反応のポテンシャルを探るべく、アルデヒド・ケトンもしくはイミンを用いた還元的求電子反応を詳細に検討した.

Table 1. Reaction with various electrophiles



a) Isolated yield

b) Diastereomeric ratio [syn : anti] after purification

c) β -Lactam product was isolated in 70%, and its diastereomeric ratio was syn : anti = 81 : 19.

【還元的アルドール反応】

種々のアルデヒドやケトンで反応を行ったところ、電子求引性基を含むアルデヒドでは反応は瞬時に完結した。また、電子供与性基を含むアルデヒドでも比較的短時間で反応が進行し、高収率で目的物が得られた。一方、ケトンとの反応では反応時間の延長は見られるものの、まずまずの収率で反応が進行した (Table 2)。

以上の結果から、本反応は非常に高い基質一般性および反応性を持っていることが示された。また、これまで報告されている還元的アルドール反応において、ケトンでの効率的な反応は報告例が少なく、この結果は非常に興味深いものといえる。

Table 2. Scope of reductive aldol reaction

	0.5h 95% ^{a)} [52:48] ^{b)}		0.5h 96% ^{a)} [48:52] ^{b)}		0.5h 94% ^{a)} [50:50] ^{b)}		3h 93% ^{a)} [49:51] ^{b)}
	2h 95% ^{a)} [48:52] ^{b)}		2h 95% ^{a)} [43:57] ^{b)}		3h 82% ^{a)} [53:47] ^{b)}		9h 70% ^{a)} [41:59] ^{b)}
	5h 76% ^{a)} [45:55] ^{c)}		1h 75% ^{a)} [42:58] ^{d)}		7h 77% ^{a)}		5h 75% ^{a)}

a) Isolated yield b) Diastereomeric ratio after purification c) Diastereomeric ratio by GLC
d) Diastereomeric ratio by ¹H-NMR

【還元的マンニッヒ反応】

イミンを用いた反応では、当初想定していた β-アミノエステルは低収率であり、主生成物として β-ラクタムがまずまずの収率で得られた。興味深いことに、得られた β-ラクタムはジアステレオ混合物として *syn* 体を優先的に与えることが分かった。

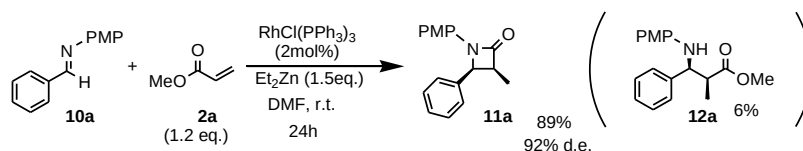
そこでイミンとの反応を精査したところ、イミン *N* 上の置換基が反応の進行に重要であることが分かり、置換基として *p*-メトキシフェニル基 (PMP) を用いることで、β-ラクタム生成物のジアステレオ選択性が飛躍的に向上することが分かった (Table 3, Entry3)。また、溶媒に DMF を用いることで β-ラクタムの収率が改善されることも見出した (Scheme 2)。

Table 3. Scope of reductive Mannich reaction

Entry	R	Yield(%) ^{a)}		Entry	R	Yield(%) ^{a)}	
		11	12			11	12
1	Bn	64 [83:17] ^{b)}	22 ^{d)}	4	Me	ND	ND
2	Ph	53 [100:0] ^{b)}	41 ^{d)}	5	<i>t</i> -Bu	ND	ND
3	PMP	62 [100:0] ^{b)}	21 ^{d)}	6	P(O)Ph ₂	ND	26

a) Isolated yield b) These diastereomers were isolated by chromatography.
c) A diastereomeric ratio was determined by ¹H-NMR. d) Only *syn* isomer was obtained.

Scheme 2



現在、還元的アルドール反応については酒石酸エステルを用いた不斉反応への展開を、還元的マンニッヒ反応では基質一般性の検討を行っている。また、アルデヒド・ケトンやイミン以外の求電子剤を用いた反応も検討しているので、本シンポジウムで併せて報告する。

【References】

- 1) K. Sato, M. Isoda, S. Ohata, S. Morita, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 510 - 514.