

金属ホモエノラートを用いた炭素-炭素結合生成

中 村 栄 一*

Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Metal Homoenoates.

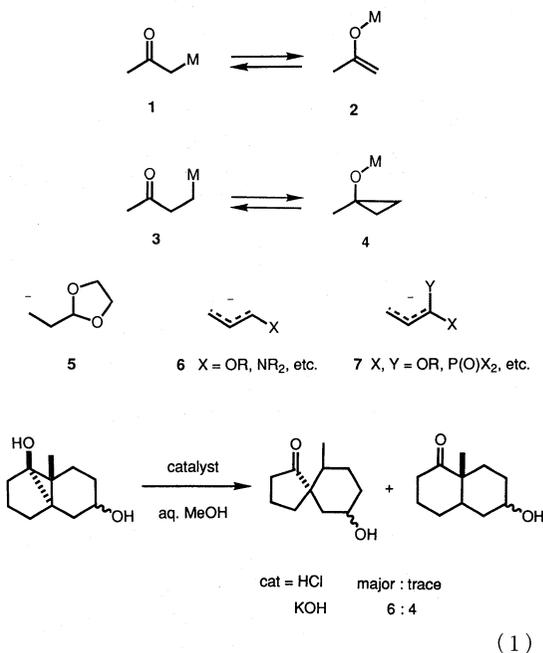
Eiichi NAKAMURA*

A variety of reactions of nucleophilic metal homoenoates that create new carbon-carbon bonds are reviewed. There have been reported several ways for the preparation of metal homoenoates, which employ either siloxy-cyclopropanes or 3-halocarbonyl compounds as starting materials. These homoenoates thus prepared react with electrophiles either by themselves or with the aid of transition metal catalysts to give 3-substituted carbonyl compounds through addition, substitution, and carbonylation reactions etc.

1. はじめに

金属エノラート 2 とその異性体である α -メタロカルボニル化合物 1 の反応はエノラートの化学として長い間有機化学の中心的研究課題となってきた。エノラートが本質的には ambident な求核反応剤であるにもかかわらず一般に炭素求電子剤とは炭素上で反応するために有機合成的にも重要な役割を果たしてきたわけである。ところでエノラートの homologue でありカルボニル基とアニオン中心の間にホモ共役系を有するホモエノラート^{1),*} (構造式 3, 4) は、エノラートと同様な ambident な求核反応性を持つ活性種である²⁾。しかしエノラートの場合と異なり、3 のようなホモエノラートが一般にはもとのカルボニル化合物の脱プロトン化では合成できないこと、またできたとしても速やかに環化して不可逆的に 4 になってしまうこと³⁾ などから炭素鎖延長反応には用いることはできなかった²⁾。このような 3 および 4 の合成法および反応性に関する大きな制約のために、最近までホモエノラートの有機合成的用途は式 1 に示したような異性化の例などごく限られた应用到に留められてきた⁴⁾ (式 1)。

このようにホモエノラート自体の合成的応用例には見るべきものが少なかったのに対し、5, 6, 7 に代表される「ホモエノラート等価体」の分野では Umpolung⁵⁾ との

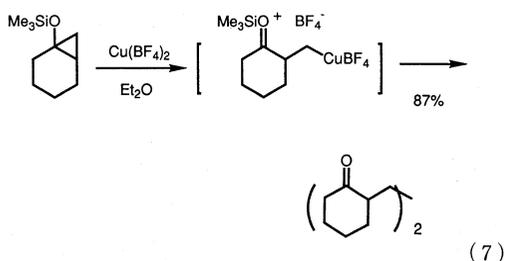


関連から精力的な研究が行われてきているが⁶⁾、これら「合成等価体」の反応は本総説で述べるホモエノラートの反応性とは直接の関連がないためここでは取り上げない。

* 東京工業大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology ()

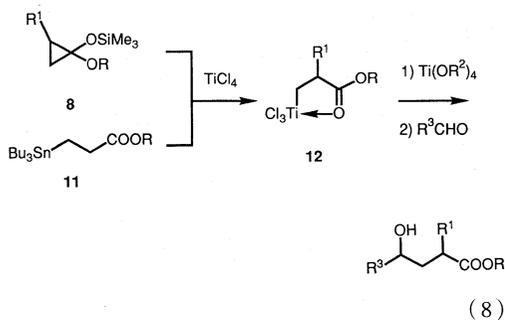
* 本稿では求核反応性を持つような β -メタロカルボニル化合物 3 を特に金属ホモエノラートと呼ぶことにする。命名法としては正確さに欠けるが、これを 3 の汎用名として用いることでエノラートの化学に準じた用法、例えば「プロピオン酸エチルのホモエノラートアニオン」「エステルの亜鉛ホモエノラート」のような分かりやすい表現を使うことができる。



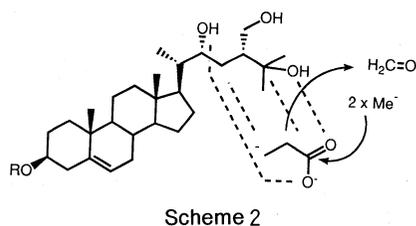
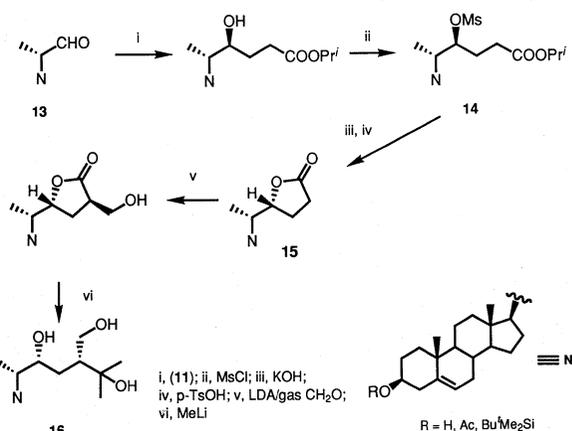
5. カルボニル基への付加

ホモエノラートのカルボニル基への分子間の付加反応は「ホモ-アルドール反応」とも呼ぶべきもので4-ヒドロキシエステルや γ -ラクトン類のよい合成法となる。

シロキシアロコキシシクロプロパン **8** や3-スタニルプロピオン酸エステル **11** と TiCl_4 の反応で安定な錯体として得られるトリクロロチタンホモエノラート **12**¹⁸⁾ は反応性が低くアルデヒドとだけしか反応しないがこれを $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ などで処理してできるモノアルコキシ錯体ははるかに高い活性を示し、種々のアルデヒドやケトンに付加し4-ヒドロキシエステルを高収率で与える¹⁹⁾ (式8)。

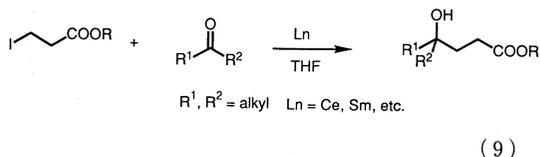


この付加体は合成的な用途も広くシクロプロパンカルボン酸の合成法¹⁹⁾ に用いられているほか、海産のステロールである depresosterol **16** の合成と構造決定²⁰⁾ に用いられている (スキーム1)。即ちまずステロイドの22位のアルデヒド **13** にホモエノラート付加させると望みとは逆の立体化学を持つ Cram 付加体を主として生成する。一般に22位での置換反応は困難であるが分子内のカルボン酸残基を利用したメシラート **14** の加溶媒分解によって立体化学を反転し、つぎにラクトン **15** のエノラートをへて24位置換基を導入し **16** の合成を完成している。この合成ではスキーム2に示したようにプロピオン



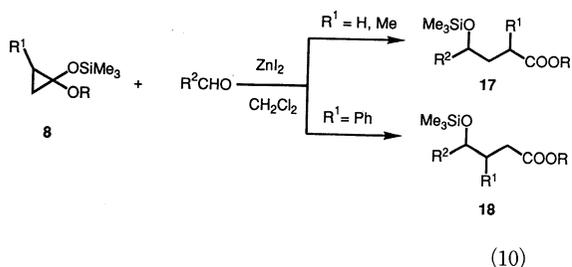
ン酸ホモエノラートの全ての構成要素が炭素鎖の延長と立体化学の制御に活用されている。

低原子価のランタニドと3-ハロエステルとの反応で生じるホモエノラート活性種もカルボニル化合物に対して収率良く付加反応を起こす(式9)²¹⁾。

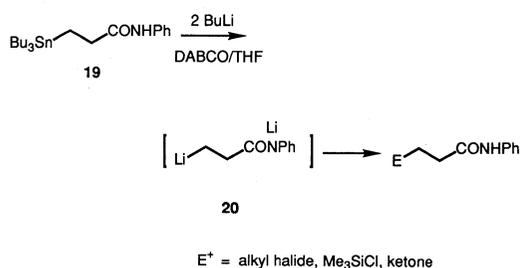


シロキシシクロプロパンと ZnCl_2 , 3-ヨードエステルと金属亜鉛の反応で生じる亜鉛ホモエノラート **9** は普通の有機亜鉛試薬同様そのままでは反応性に乏しいが Me_3SiCl ²²⁾ などの活性化剤の存在下ではアルデヒド等に付加する¹⁴⁾。特にシロキシシクロプロパン **8** とアルデヒド、アセタール、芳香族ケトンなどの混合物をハロメタン中で1 mol% 程度の ZnI_2 で処理すると中間にホモエノラートを経た触媒的な付加反応が進行する(式10)。この反応では反応系内に生じた Me_3SiI がカルボニル基の活性化剤として働いていると考えられる²⁴⁾。置換基を

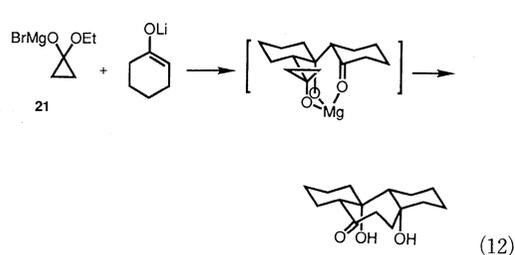
持った3員環を用いると反応はより安定なアニオン性中間体を与えるような環開裂を伴って進行し、メチル置換体 8 ($R^1 = \text{Me}$) は α -メチル体 17, フェニル置換体 ($R^1 = \text{Ph}$) は β -置換体 18 を選択的に与える²⁴⁾。



求電子的なカルボニル基を反応系内であらかじめカルボキシレートやエノラートアニオンに変換、保護しておいて3-位にアニオンを発生させる方法²⁵⁾も報告されている(式11)。例えば3-スタニルプロピオン酸アミド 19 を2当量の BuLi で処理するとジアニオン種 20 が生成しこれは種々の求電子反応剤で捕捉することができる²⁶⁾。

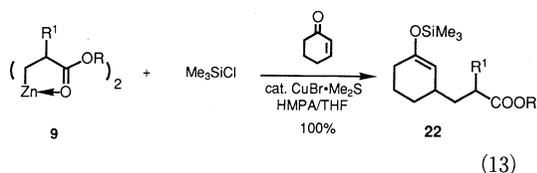


過渡的に生じるホモエノラート種の反応としておもしろいのは式12に示したマグネシウムシクロプロパノラート 21 の反応である²⁷⁾。シクロヘキサノンのエノラートとの反応で一挙に7員環を与える。

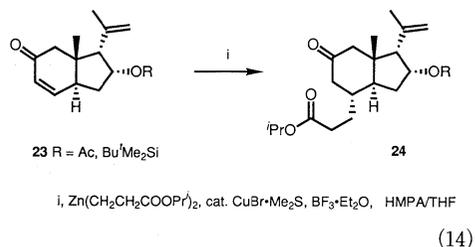


6. 共役付加反応

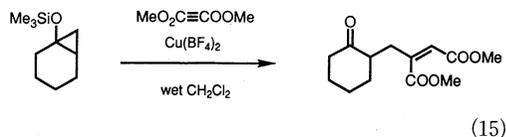
Cu(I) 塩触媒存在下でのエステル亜鉛ホモエノラート 9 の共役付加反応²³⁾は1,6-ケトエステルの有効な合成法である(式13)。この反応には Me_3SiCl または BF_3 などの反応促進剤が必要であるが、特に前者を用いたときには付加体のケトエステルがエノールシリルエーテル 22 として保護された形で単離できるために特に有用である。付加の受容体としては不飽和エステル、ケトン、アルデヒドやアルキニルエステル、ケトンも用いることができる²⁴⁾。



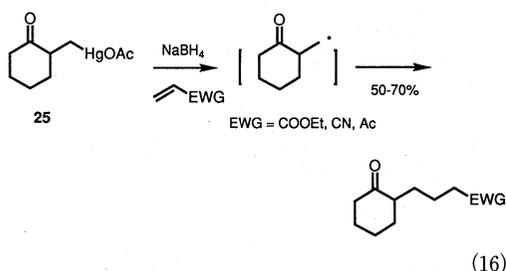
ステロイドの C, D 環にあたる化合物 23 に対する共役付加は促進剤が BF_3 の時にのみ望みの α 側から付加した生成物を与える(式14)。この生成物 24 は副腎皮質ホルモンのコルチゾンの全合成に用いられている²⁹⁾。



Cu(II) 触媒を用いると電子不足のアセチレンに対するケトンホモエノラートの付加反応も可能となる。例えばシロキシシクロプロパンとアセチレンカルボン酸エステルとを含水塩化メチレン中で $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ で処理すると付加体が高収率で得られる(式15)¹⁶⁾。



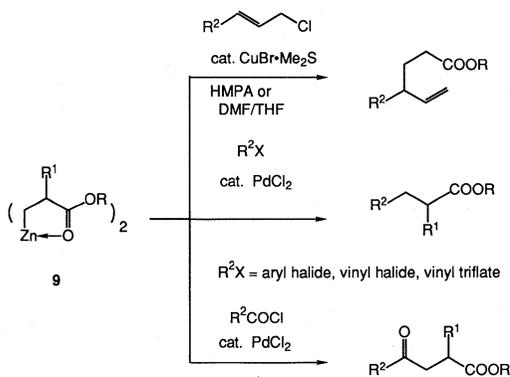
β -メルクリオカルボニル化合物 25 を NaBH_4 で還元して生じるホモエノラート類似のラジカル種も1,6-ジカルボニル化合物の合成法に用いられている^{30,31)}(式16)。



7. 置換反応

安定に取り出すことのできる金属ホモエノラートは比較的反応性に乏しいためにそのまま置換反応に用いることは困難であるが、銅やニッケル属の触媒存在下にいくつかの典型的な置換反応を行わせることができる。またシロキシシクロプロパンと Pd や Ag との反応で生じた不安定な活性種を中間に経る反応も最近報告されている。

亜鉛ホモエノラートとハロゲン化アリルの反応を極性溶媒中 (ジメチルアセトアミド, HMPA などと THF の混合溶媒) 触媒量の Cu (I) 塩の存在下で行うと非常に高い選択性で S_N2' アリル化生成物が得られる (スキーム 3)^{24, 32, 33}。この選択性は銅塩触媒や溶媒の種類に大きな影響を受け $CuBr \cdot Me_2S^{24}$ や $CuCN^{32}$ がよい結果を与える。



Scheme 3

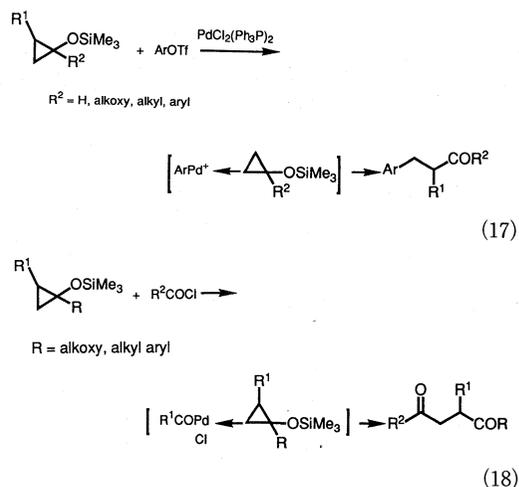
亜鉛ホモエノラートのアリール化およびビニル化はパラジウム触媒を用いることによって行える^{24, 34, 35} (スキーム 3)。触媒としては *o*- ToI_3P を配位子としてもらった錯体が良く、種々の臭化およびヨウ化アリール、またビニルトリフラートとの反応が室温で速やかに進行す

る。

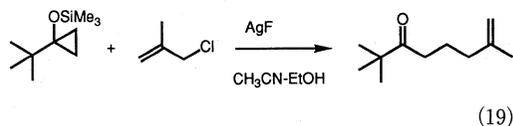
酸塩化物との反応もパラジウム^{12, 34} (または銅²⁸) 触媒の存在下、極性溶媒中高収率で進行する (スキーム 3)。この条件下では式 6 に示したような 3 員環への環化反応は全く見られない。これによって γ -ケトエステルのみならず 1,4-ジケトンも合成することができる¹³。

シロキシシクロプロパンとアリールトリフラートの混合物を触媒量の $PdCl_2(PPh_3)_2$ で処理すると 3-アリールカルボニル化合物を一挙に合成することができる (式 17)¹⁵。この反応ではエステルやケトンのホモエノラート活性種を発生させられるだけでなくアルデヒド活性種も発生させることができる。こうして種々のフェノール由来の芳香環に対して官能基導入を行うことができる。

類似の方法によって 1,4-ジカルボニル化合物の合成も触媒的に行うことができる³⁷。種々の酸塩化物によるシロキシシクロプロパンの直接アシル化により γ -ケトエステルおよび 1,4-ジケトンが合成できる³⁶ (式 18)。速度論的検討によりこの反応において中間にパラジウムホモエノラートが発生していることが結論されている。

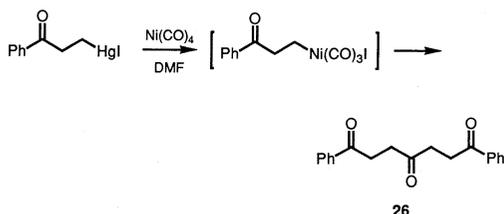
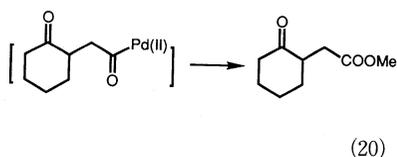
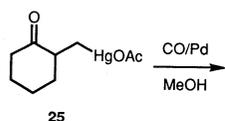


シロキシシクロプロパンと塩化アリルの反応を AgF の存在下、エタノール中で行うと 3-アリールカルボニル化合物が得られる³⁸ (式 19)。この反応では反応系内で脱シリル化が起こり生じたシクロプロパノールが実際の反応種と考えられている。

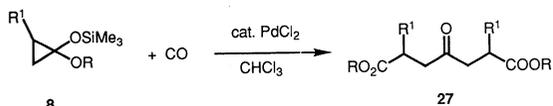


8. カルボニル化反応

3-メルクリオケトン 25 を一酸化炭素雰囲気下メタノール中でパラジウム触媒で処理すると一酸化炭素を分子取り込んで γ -ケトエステルが生じる(式 20)³⁸⁾。同じ化合物を $\text{Ni}(\text{CO})_4$ で処理すると一酸化炭素中心に二分子のホモエノラートユニットが対称的にカップリングして 1,4,7-トリケトン 26 が生じる(式 21)³⁹⁾。エステルホモエノラートの前駆体であるシロキシシクロプロパン 8 を一酸化炭素雰囲気下 CHCl_3 中でパラジウム触媒存在下に加熱すると類似のカップリング反応が進行し γ -ケトジメラート 27 が生成する⁴⁰⁾。ここでは中間にパラジウムホモエノラートが生じていると考えられる(式 22)。



(21)



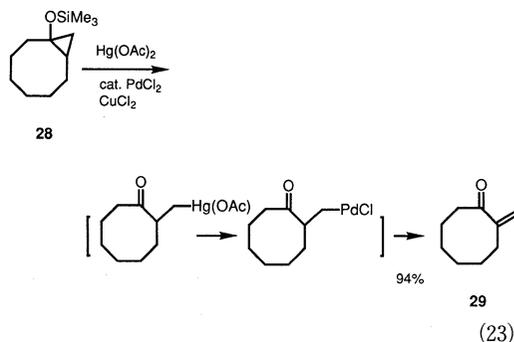
(22)

9. その他

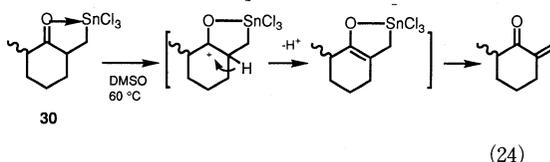
以上主として分子間での炭素鎖延長反応にホモエノラート活性種を用いた例について述べたが、最後にそのほかのいくつかの合成的に重要な反応例についてのべる。

求電子的な受容体のない状態でパラジウムホモエノ

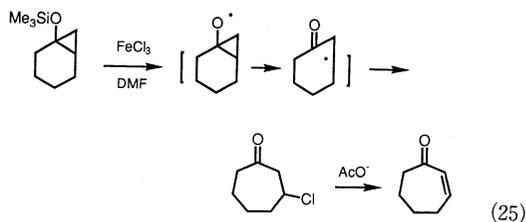
ラートを発生させると β -水素の脱離が起きて α,β -不飽和カルボニル化合物が生じる。例えばシロキシシクロプロパン 28 を $\text{Hg}(\text{II})$ と触媒量の $\text{Pd}(\text{II})$ で処理すると中間に 3-メルクリオケトンを経てエノン 29 が収率良く得られる³⁰⁾(式 23)。またシロキシシクロプロパン 8 を当量の PdCl_2 と加熱するとアクリル酸エステルが得られる。

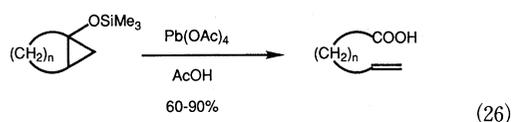


シロキシシクロプロパンと SnCl_4 は速やかに反応して 3-トリクロロスタニルカルボニル化合物を与えるが、これを DMSO 中で加熱すると HSnCl_3 の脱離をともなって α,β -不飽和カルボニル化合物を与える⁴¹⁾(式 24)。この方法は不飽和アルデヒドの合成にも適用可能な点で注目値する。

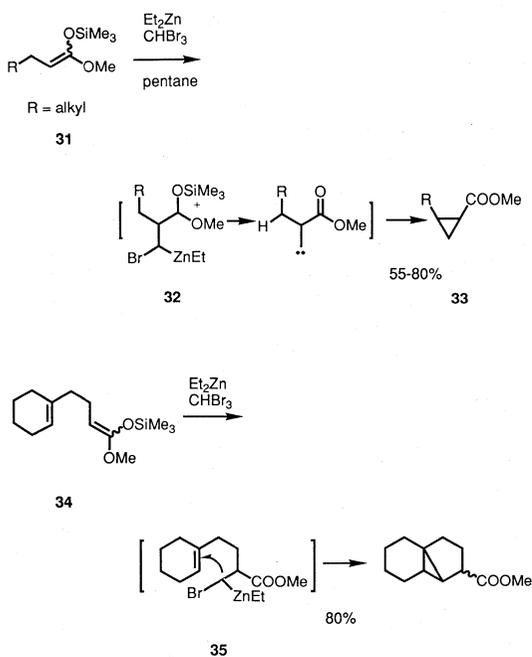


シロキシシクロプロパンを FeCl_3 ⁴²⁾ や $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ⁴³⁾ で処理するとそれぞれ式 25, 式 26 に示したような炭素-炭素結合の開裂が起きる。これらの反応機構は解明されていないが特に前者はホモエノラート経由というよりもラジカル的な反応と考えられている。





シリルケテンアセタールを CHBr_3 と Et_2Zn より発生させたカルベノイドと反応させると中間にホモエノラート様の新たなカルベノイド 32 や 35 を経て 3 員環生成物を与える (スキーム 4)⁴⁾。脂肪酸由来の基質 31 では近傍の C-H 結合に対する挿入反応でシクロプロパンカルボン酸 33 が生成する。また 34 のようにカルベノイドの近くにオレフィンが存在するときには分子内でのシクロプロパン化が進行する。



Scheme 4

10. おわりに

つい最近までは不安定で合成に利用することは困難と考えられてきたホモエノラート活性種が、過去 10 年間にわたる合成化学者の取り組みにより実用性を帯びた反応活性種となってきた。当初エノラートに比べずっと限られた反応のレパートリーしか持たなかつたホモエノラートの化学であるが、今や付加、置換反応などを含めエノラートの反応よりもかえってバラエティーに富んでいる面も見られる。最近ではケトンやアルデヒドのホモ

エノラートもかなり自由に取り扱えるようになる一方、均一系触媒、ランタニド化学などの接点も生じており、カルボニル化合物合成の新しい方法論としてホモエノラート化学は今後ますますの発展が期待される分野である。

(平成元年 5 月 25 日受理)

文 献

- 1) A. Nickon, J.L. Lambert, S.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4604 (1962)
- 2) N.H. Werstiuk, *Tetrahedron*, **39**, 205 (1983)
- 3) C.S. Shiner, A.H. Berks, A.M. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 957 (1988)
- 4) W. Reush, K. Grimm, J.E. Karoglan, J. Martin, K.P. Subrahmanian, P.S. Venkataramani, J.D. Yorky, *ibid.*, **99**, 1958 (1977)
- 5) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 239 (1979); D.A. Evans, G.C. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 147 (1974)
- 6) N.H. Werstiuk, in "Unpoled Synthons", ed. T.A. Hase, John Wiley, New York, 1987, Chapter 6.
- 7) S. Murai, I. Ryu, N. Sonoda, *J. Organomet. Chem.*, **250**, 121 (1983)
- 8) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7360 (1977)
- 9) E. Nakamura, J.-i. Shimada, I. Kuwajima, *Organometallics*, **4**, 641 (1985)
- 10) E. Nakamura, K. Sekiya, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 337 (1987)
- 11) K. Ruhlmann, *Synthesis*, 1971, 236; *Org. Synth.*, **63**, 147 (1985)
- 12) Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, K. Tsubaki, Z.-i. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5559 (1985)
- 13) M.C.P. Yeh, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2395 (1988); Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, Z.-i. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 1157 (1987)
- 14) H. Oshino, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.*, **50**, 2802 (1985)
- 15) S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3296 (1988)
- 16) 柳 一啓, 園田 昇, 有合化, **43**, 112 (1985)
- 17) I. Ryu, M. Ando, A. Ogawa, S. Murai, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7192 (1983); I. Ryu, A. Ogawa, N. Sonoda, *J. Chem. Soc., Jpn.*, **1985**, 442
- 18) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 651 (1983); R. Goswami, *J. Org. Chem.*, **50**, 5907 (1985); 佐野 寛, 田中由美子, 右田俊彦, 第 50 回日本化学会春季年会 (東京) 1985, 2V02
- 19) E. Nakamura, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3745 (1986)

- 20) E. Nakamura, I. Kuwajima, *ibid.*, 107, 2138 (1985)
- 21) S.-i. Fukuzawa, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 475
- 22) E.J. Corey, N.W. Boaz, *Tetrahedron Lett.*, 26, 6015, 6019 (1985); A. Alexakis, J. Berlan, Y. Besace, *ibid.*, 27, 1047 (1986)
- 23) Y. Horiguchi, S. Matsuzawa, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4025 (1986); E. Nakamura, S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *ibid.*, 27, 4029 (1986)
- 24) E. Nakamura, S. Aoki, K. Sekiya, H. Oshino, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 8056 (1987); 中村栄一, 旭硝子工業技術奨励会研究報告, 52, 27 (1988)
- 25) D. Caine, A.S. Frobese, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 833; R. Goswami, D.E. Corcoran, *ibid.*, 23, 1463 (1982)
- 26) R. Goswami, D.E. Corcoran, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 7182 (1983)
- 27) J.T. Carey, C. Knors, P. Helquist, *ibid.*, 108, 8313 (1986)
- 28) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 3368 (1984); E. Nakamura, I. Kuwajima, *Org. Synth.*, 66, 43 (1987)
- 29) Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.*, 51, 4323 (1986); *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 6257 (1989)
- 30) B. Giese, H. Horler, W. Zwick, *Tetrahedron Lett.*, 23, 931 (1982)
- 31) B. Giese, H. Horler, *Tetrahedron Lett.*, 24, 3221 (1983); P. Dowd, S.-C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 6548 (1987)
- 32) H. Ochiai, Y. Tamaru, K. Tsubaki, Z.-i. Yoshida, *J. Org. Chem.*, 52, 4418 (1987)
- 33) P. Knochel, M.C.P. Yeh, S.C. Berk, J. Talbert, *ibid.*, 53, 2390 (1988)
- 34) E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 27, 83 (1986)
- 35) Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, Z.-i. Yoshida, *ibid.*, 27, 955 (1986)
- 36) 青木 敏, 中村栄一, 藤村 努, 桑嶋 功, 第33回有機金属化学討論会(東京), 1986, B222
- 37) I. Ryu, H. Suzuki, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6137 (1988)
- 38) I. Ryu, K. Matsumoto, M. Ando, S. Murai, N. Sonoda, *ibid.*, 21, 4283 (1980)
- 39) I. Ryu, M. Ryang, I. Rhee, H. Omura, S. Murai, N. Sonoda, *Synth. Commun.*, 14, 1175 (1984)
- 40) S. Aoki, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1541 (1988)
- 41) I. Ryu, S. Murai, N. Sonoda, *J. Org. Chem.*, 51, 2389 (1986); S. Murai, T. Aya, T. Renge, I. Ryu, N. Sonoda, *ibid.*, 39, 358 (1974); I. Ryu, T. Aya, S. Otani, S. Murai, N. Sonoda, *J. Organomet. Chem.*, 321, 279 (1987)
- 42) Y. Ito, S. Fujii, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, 41, 2073 (1976); Y. Ito, T. Sugaya, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8366 (1977)
- 43) G.M. Rubottom, E.C. Beedle, C.-W. Kim, R.C. Mott, *ibid.*, 107, 4230 (1985)
- 44) G. Rousseau, N. Slougui, *ibid.*, 106, 7283 (1984)

本誌広告料金

表紙 2	1頁	80,000円	後付 1頁	50,000円
表紙 3	1頁	60,000円	〃 1/2頁	30,000円
表紙 4	1頁(2色)	100,000円	綴込(1枚)	100,000円現物持込
英文目次下	1/2頁	35,000円		(62.1.改訂実施)

詳細は下記一手取り扱い社へご照会下さい。

(株) 共栄通信社

本社 〒104 東京都中央区銀座8-2-1 (新田ビル) Tel. 03-572-3381 (代)
 大阪支社 〒530 大阪市北区西天満3-6-8 (笹屋ビル) Tel. 06-362-6515 (代)