論文特集「ランタニドの化学」——ノート——

(日本化学会誌, 1993, (5), p. 513~515)

© 1993 The Chemical Society of Japan

ニヨウ化サマリウムを用いる

 α -メチレン- γ -ブチロラクトンの合成

(1992 年 10 月 19 日 受理)

福 沢 信 一*・酒 井 鎮 美†

1 緒 言

α -メチレン- γ -ブチロラクトン類は、この構造を有する天然物が高い生理活性を示すために興味のもたれている化合物である。これまでに、数々の合成方法が開発されており¹⁾、2-(プロモメチル)アクリル酸エステルを前駆体として用いるカルボニル化合物の 2-(アルコキシカルボニル)アリル化反応による合成法は代表的な方法の一つである。この反応を効率よく行うための反応剤がいくつか報告されており、二価のクロム²⁾や低原子価のスズ反応剤³⁾が良好な結果を与えている。

ニヨウ化サマリウム (SmI_2) は強い一電子還元力を持つ性質が有機合成化学者の興味を引き、これを用いた多くの有用な有機合成反応が開発され、最近の 10 年間に爆発的に研究が発展した⁴⁾。著者らは、すでに SmI_2 を用いたアクリル酸エステルとカルボニル化合物との還元的カップリング反応による γ -ブチロラクトンの合成を報告した⁵⁾。本研究では、 SmI_2 の強い一電子還元力を利用し、2-(プロモメチル)アクリル酸エチルないし、2-(アセトキシメチル)アクリル酸エチルとカルボニル化合物の還元的にカップリングによる α -メチレン- γ -ブチロラクトン類の合成を検討した。

2 実 験

2.1 一般的注意事項

IR 測定は日本分光 IR A-1 を使用した。¹H-NMR のスペクトルは日立高分解能核磁気共鳴装置 R-24 および R-600 (60 MHz) を使用して、クロロホルム-*d* または四塩化炭素中で測定した。化学シフトは、内部標準としてテトラメチルシランを用

い、これらの δ 値 (ppm) で示した。ガスクロマトグラフィー (以下 GLC と略記する) は島津 GC-8 A, ガラスカラム (2 mm ϕ $\times$ 2 m), 充填剤 EGSS-X (3%) -担体 Chromosorb-W を用いて分析した。テトラヒドロフラン (以下 THF と略記する) はナトリウム-ジフェニルケチルで乾燥し、蒸留後直ちに使用した。ヘキサメチルリン酸トリアミド (以下 HMPA と略記する) は水素化カルシウムで乾燥後、減圧蒸留し、モレキュラーシーブ 4A 上で保存した。サマリウム金属 (99.9%) は、信越化学工業から提供された約 3 cm 角のインゴットを金属用やすりを用いて窒素ボックス中で削り、30~40 メッシュの粉末にして使用した。2-(プロモメチル)アクリル酸エチル (1) は文献に従い調製した⁶⁾。2-(アセトキシメチル)アクリル酸エチル (7) は 2-(ヒドロキシメチル)アクリル酸エチル⁷⁾ をアセチル化して調製した。反応生成物の単離精製には、Merck 社製分取用薄層クロマトグラフィー、Kieselgel 60 PF₂₅₄ (厚さ 2 mm, 径 20 cm $\times$ 20 cm) を使用した。

2.2 SmI_2 を用いる 1 とカルボニル化合物 2 との反応

ベンズアルデヒドとの反応を例に代表的な操作手順を示す。十分に乾燥した 50 cm³ ニロフラスコ的一方の口に三方コックを取り付け窒素ガスを導入し、もう一方の口にセプタムを取り付けたフラスコに磁気かくはん子とサマリウム粉末 (0.60 g, 4.0 mmol) を入れた。ジョードメタン (1.1 g, 4.0 mmol) の THF (20 cm³) 溶液を室温で、注射器を用いてセプタムからゆっくりと注入した。穏やかな発熱をともしながら、約 1 時間で SmI_2 の青紫色の溶液 (0.2 mol dm⁻³) が調製できた。この溶液に HMPA (1 cm³) を加えさらに 30 分間かきまぜを行った。フラスコをドライアイス-メタノール浴で -78 °C に冷却し、1 (0.39 g, 2.0 mmol) とベンズアルデヒド (0.21 g, 2.0 mmol) の THF (5 cm³) 混合溶液を注射器を用いて注入した。1 時間反応後、ドライアイス-メタノール浴を取り外し、フラスコを室温下に放置し、さらに 5 時間かきまぜた。反応溶液を希塩酸 (30 cm³) にあけてジエチルエーテル (20 cm³ $\times$ 3) で抽出した。エーテル溶液を硫酸マグネシウムで乾燥後、エバポレーターで濃縮し残留物を分取用薄層クロマトグラフィー (ペンタン: ジエチルエーテル = 2:1, R_f = 0.3) で分離精製すると 2-メチレン-4-フェニル- γ -ブチロラクトン (0.11 g, 0.69 mmol, 収率 35%, 薄黄色の透明な液体) が得られた。

IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 1740 (C=O)6) A. F. Ferris, *J. Org. Chem.*, 20, 780 (1955).7) H. M. R. Hoffman, J. Rabe, *ibid.*, 50, 3849 (1985).

中央大学理工学部応用化学科, 112 東京都文京区春日 1-13-27

† 静岡大学工学部材料精密化学科 432 浜松市城北 3-5-1

1) a) N. Petragnani, H. M. C. Ferraz, G. V. J. Silva, *Synthesis*, 1985, 157.b) H. M. R. Hoffman, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, 94 (1985).2) Y. Okuda, S. Nakatukasa, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Lett.*, 1985, 481.3) a) K. Uneyama, K. Ueda, S. Torii, *ibid.*, 1986, 2101.b) J. Nokami, T. Tamaoka, H. Ogawa, S. Wakabayashi, *ibid.*, 1986, 541.4) G. A. Molander, *Chem. Rev.*, 92, 29 (1992).5) S. Fukuzawa, A. Nakanishi, T. Fujinami, S. Sakai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1988, 1669.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.90(1H, dt, $J=3$ and 8 Hz), 3.21(1H, dt, $J=3$ and 8 Hz), 5.45(1H, brs), 5.56(1H, dd, $J=3$ and 3 Hz), 6.20(dd, $J=3$ and 3 Hz), 7.25(5H, s)

2.2.1 2-メチレン-4-ベンチル- γ -ブチロラクトン: この化合物は1とヘキサナールとの反応によって得られた。

薄黄色の透明な液体。

IR(CHCl₃) (cm^{-1}): 1750(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.8~1.9(11H, m), 2.65(1H, dt, $J=3$ and 8 Hz), 2.94(1H, dt, $J=3$ and 8 Hz), 4.49(1H, ddt, $J=8$, 8 and 8 Hz), 5.60(1H, dd, $J=3$ and 3 Hz), 6.20(1H, dd, $J=3$ and 3 Hz)

2.2.2 2-メチレン-4-メチル-4-フェニル- γ -ブチロラクトン: この化合物は1とアセトフェノンとの反応によって得られた。

薄黄色の透明な液体。

IR(CHCl₃) (cm^{-1}): 1750(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ : 1.42(3H, s), 2.78(1H, d, $J=3$ Hz), 2.84(1H, d, $J=3$ Hz), 5.29(1H, dd, $J=3$ and 3 Hz), 5.87(1H, dd, $J=3$ and 3 Hz), 7.0(5H, s)

2.2.3 2-メチレン-4,4-ジフェニル- γ -ブチロラクトン: この化合物は1とベンゾフェノンとの反応によって得られた。

薄黄色の透明な液体。

IR(CHCl₃) (cm^{-1}): 1750(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ : 3.46(1H, d, $J=2.5$ Hz), 3.52(1H, d, $J=2.5$ Hz), 5.45(1H, dd, $J=2.5$ and 2.5 Hz), 6.02(1H, dd, $J=2.5$ and 2.5 Hz), 7.21(10H, s)

2.2.4 2,5-ビス(メチレン)ヘキサン二酸ジエチル (4): この化合物は1の還元的二量化反応によって生成した。

薄黄色の透明な液体。

IR(CHCl₃) (cm^{-1}): 1710(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ δ : 1.28(6H, t, $J=7$ Hz), 2.40(4H, s), 4.16(4H, q, $J=7$ Hz), 5.48(2H, br s), 6.10(2H, br s)

2.3 SmI_2 を用いる7とカルボニル化合物2との反応

シクロヘキサノンとの反応を例に代表的な操作手順を示す。

窒素雰囲気下, SmI_2 の THF 溶液 (0.2 mol dm⁻³, 20 cm³, 4.0 mmol) に HMPA (1 cm³) と $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ (0.12 g, 0.1 mmol) を加えた。フラスコを -78 °C に冷却し, 7 (0.34 g, 2.0 mmol) とシクロヘキサノン (0.20 g, 2.0 mmol) の THF (5 cm³) 混合溶液を注入した。-78 °C で5時間反応を行った後, 反応溶液を徐々に室温まで上昇させ, 24 時間かきまぜを行った。常法処理後生成物を分取用薄層クロマトグラフィー (ペンタン: ジエチルエーテル=2:1, $R_f=0.5$) で分離精製すると3-メチレン-1-オキサスピロ[4,5]デカン-2-オン (0.11 g, 0.66 mmol, 収率 33%, 薄黄色の透明な液体) が得られた。

IR(CHCl₃) (cm^{-1}): 1750(C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0~1.7(10H, m), 2.71(2H, t, $J=2.6$ Hz), 5.61(1H, dd, $J=2.6$ and 2.6 Hz), 6.23(1H, dd, $J=2.6$ and 2.6 Hz)

3 結果および考察

3.1 1とカルボニル化合物(2)との反応による α -メチレン- γ -ブチロラクトン(3)の合成

SmI_2 による1と種々のアルデヒドないしケトンとの反応の結

Table 1 Reaction of ethyl 2-(bromomethyl)acrylate (1) with carbonyl compounds^{a)}

Run	Carbonyl compound 2	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 3
1	Benzaldehyde	25	3	13 ^{b)}
2	Benzaldehyde	0	3	24 ^{b)}
3	Benzaldehyde	-78~25	10	35 ^{b)}
4	Hexanal	-78~25	15	50 ^{b)}
5	Acetophenone	0	3	25 ^{b)}
6	Acetophenone	-78~25	15	55 ^{b)}
7	Benzophenone	-78~25	10	71 ^{b)}
8	Cyclohexanone	-78~25	10	0 ^{c)}
9	Diethyl ketone	-78~25	24	0 ^{c)}

a) Samarium diiodide (4.0 mmol), 1 (2.0 mmol), 2 (2 mmol), THF (25 cm³), HMPA (1 cm³).

b) The formation of diethyl 2,5-bis(methylene)hexanedioate (4) was observed by GLC analysis, but the yield was not determined.

c) The compound 4 was produced in 50~70% yield.

Scheme 1

果を表1に示した。ベンズアルデヒドを用いて反応条件を検討したところ, 反応温度を -78 °C まで下げて, その後温度をゆっくりと室温まで上昇させて 10 時間反応を行ったときに最も満足のゆく収率 (35%) で [3; R¹=Ph, R²=H] を与えた (表1, 実験3)。HMPA は本反応に不可欠であり, これを添加しないで反応を行うと3は2%の収率でしか得られなかった。ヘキサナール, アセトフェノン, ベンゾフェノンとの反応からも同様に反応する3が生成した (表1実験4~7)。しかし, シクロヘキサノンおよびジエチルケトンとの反応では目的の3はまったく生成せず, 1の還元的二量化物である 2,5-ビス(メチレン)ヘキサン二酸ジエチル (4) が 50~70% の収率で生成した。なお, 出発のケトンは未反応のまま回収された。反応経路は次のように考えられる。すなわち, まず SmI_2 により1が一電子還元されアリルラジカル (5) が生成する。アルデヒドまたはケトンが十分に反応性が高くケチラジカル (6) が生成する場合は, 5が6と反応するが, カルボニル化合物の反応性が低い場合には5自身の還元的二量化反応が優先的に進行し4が生成する (図式1)。

3.2 7と2との反応による3の合成

稲永らは酢酸アリルと $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ から生成した η^3 -アリル

Scheme 2

Table 2 Reaction of ethyl 2-(acetoxymethyl)acrylate (7) with 2 in the presence of catalytic amount of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ^{a)}

Run	Carbonyl compound 2	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%) of 3
1	Benzaldehyde	0	17	40
2	Benzaldehyde	-78~25	10	32
3	Hexanal	0	20	15
4	Hexanal	-20~25	20	20
5	Acetophenone	-78~25	24	40
6	Acetophenone	-78~25	24	28 ^{b)}
7	Benzophenone	-78~25	20	0
8	Cyclohexanone	-20~25	10	12
9	Cyclohexanone	-78~25	24	33
10	Cyclohexanone	-78~25	24	28 ^{b)}
11	Cyclohexanone	-78~25	24	11 ^{c)}

a) Samarium diiodide (4.0 mmol), 7 (2.0 mmol), 2 (2.0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%), THF (25 cm³), HMPA (1 cm³).

b) Ethyl 2-(ethoxycarbonyloxymethyl)acrylate was used instead of 7.

c) Reaction was carried out in the absence of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

パラジウム錯体の SmI_2 による極性変換を利用してカルボニル化合物のアリル化反応に成功している⁸⁾。著者らはこの方法を3の合成に応用することを考えた。すなわち、前駆体として1の代わりに7を選び、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ により対応する η^3 -アリルパラジウム錯体(8)を生成させ、これの SmI_2 による極性変換を経由するカルボニル化合物との反応を考案した(図式2)。実際、反応基質に対して5 mol%の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の存在下、シクロヘキサノンと7との反応を-78°Cから室温で行ったところ、33%の収率で対応する[3; R¹, R² = -(CH₂)₆-]が生成した。結果を表2に示す。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ が存在しないときは目的生成物の収率は低かった(表2, 実験11)。ベンズアルデヒド、ヘキサノール、およびアセトフェノンからも同様に対応する3が満足のゆく収率で得られた。これらの結果を表2にまとめた。GLCで反応混合物を分析すると出発のケトンは未反応のまま残っており(50~60%)、ピナコールはほとんど生成していなかった。ポリマー状の物質が反応混合物中に含まれることから7がカルボニル化合物と反応せず重合することが反応の収率が低い原因と考えられる。7の代わりに η^3 -アリル錯体の生成しやすい対応する炭酸エステル、2-(エトキシカルボニルオキシメチル)アクリル酸エチルを用いて反応を行ったが、同程度の収率で3が得られた(表2, 実験6と10)。収率が向上しなかった原因は不明であるが、おそらく反応系中で出発物質の重合が優先したからであると考えられる。

サマリウム金属を提供していただいた信越化学工業株式会社に感謝いたします。また、実験の補助ならびにGLCの測定に際し技術上の助言をいただいた静岡大学工学部の小杉邦雄技官に感謝の意を表します。

8) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1195(1986).

A Special Edition for Lanthanide Chemistry—Note—

Samarium Diiodide Promoted α -Methylene- γ -lactone Synthesis

Shin-ichi FUKUZAWA* and Shizuyoshi SAKAI†

Department of Applied Chemistry Faculty of Science and Engineering,
Chuo University; Kasuga, Bunkyo-ku Tokyo 112 Japan

† Department of Materials Science, Faculty of Engineering, Shizuoka University;
Hamamatsu-shi 432 Japan

Samarium diiodide promoted reductive coupling between ethyl 2-(bromomethyl)acrylate (1) and carbonyl compounds (2) was studied. The 2-ethoxycarbonyl allylation with benzaldehyde, hexanal, acetophenone, and benzophenone proceeded in tetrahydrofuran-hexamethylphosphoric triamide at -78°C to room temperature, and the corresponding α -methylene- γ -butyrolactones (3) were produced in moderate yields. However, the reaction with cyclohexanone and diethyl ketone only resulted in a reductive dimerization of 1; no desired 3 were obtained and diethyl 2,5-bis(methylene)hexanedioate was produced in 50~70% yields. When the reaction was carried out by using ethyl 2-(acetoxymethyl)acrylate 7 instead of 1 as a precursor in the presence of catalytic amount of tetrakis(triphenylphosphine)palladium complex, the corresponding 3 were obtained from the reaction not only with benzaldehyde, hexanal, and acetophenone but also cyclohexanone which did not give 3 in the reaction with 1.