

β -ケトアミドのケトン部位をアルケニル求電子剤とするクロスカップリング反応

Cross-Coupling Reaction using Ketone Moiety of β -Ketoamides as an Alkenyl Electrophile

國井雄太¹⁾

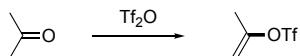
指導教員 上野 聰¹⁾, 研究協力者 木暮裕哉¹⁾

1) 東京工科大学 工学部 応用化学学科 上野研究室

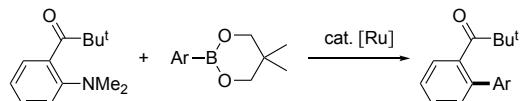
キーワード: β -ケトアミド, アルケニル求電子剤, ルテニウム触媒, クロスカップリング反応

有機合成化学において炭素-炭素結合は、有機化合物を形成する基本骨格であり、そのような結合形成反応の開発は重要である。これまでに遷移金属触媒を用いることで、多くの反応開発が行われてきた。しかし、それらの多くは、ハロゲン原子や脱離能が高い脱離基を用いたものが多くを占めている。アルケニル求電子剤を利用した反応は、様々なアルケンを合成することが可能であり、合成化学において重要なアプローチの一つである。アルケニル求電子剤の合成法の一つに、ケトンから発生するエノラートをトリフルオロメタンスルホン酸で処理することにより、アルケニルトリフラーートを合成する手法がある(図 1, (a))。しかし、アルケニルトリフラーートなどのアルケニル求電子剤は、反応性に富んでいるため、好ましくない副反応を起こし、反応経路全体としての原子効率が低下してしまう。ところで、2007 年、垣内らによって報告された、ケトンを配向基とするジメチルアニリン誘導体において、ルテニウム触媒によるオルト位の炭素-窒素結合の切断を経て行われるクロスカップリング反応が報告されている(図 1, (b))。また、2014 年に、Snieckus らによつて、アミドが配向基の場合に、ジメチル

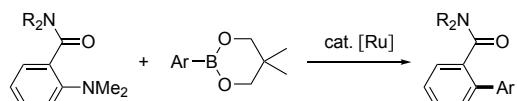
A. 従来のアルケニル求電子剤の合成方法



B. 垣内らの報告



C. Snieckusらの報告



D. 私の研究

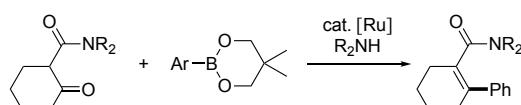


図 1. 研究の背景と私の研究

アニリン誘導体とのクロスカップリング反応が報告されている(図 1, (c))。これら二つの反応に注目すると、 β 位にアミノ基を持つ α,β -不飽和カルボニル構造であることがわかる。そこで今回私は、 β -ケトアミドのケトン部位を、アルケニル求電子剤とした、有機ホウ素化合物とのルテニウム触媒を用いたクロスカップリング反応の開発を行うこととした。この反応は次のように進行することを想定している。

まず、添加剤としてアミンを用いることでケトンとアミンとから系中でエナミンが形成される。これにより形成されたアルケニル炭素-窒素結合がルテニウム触媒により切断され、有機ホウ素化合物とのクロスカップリング反応が進行するという反応である。また、アミドは、カルボン酸やエステル、ケトン、アミノ基に変換可能であるため、生成物が有機合成化学的に有用であることが期待される。

まず、触媒量の $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ の存在下、アミド配向基にピロリジンを用いた β -ケトアミドとフェニルボロン酸エステル、ピロリジンをキシレン溶媒中 $120\text{ }^\circ\text{C}$ で反応させた(図 2)。その結果、ケトンがアルケニル求電子剤として働いたクロスカップリング生成物が単離収率 21% で得られた。また、アミド配向基のアミド部位としてピロリジンの代わりにピペリジンを用いた β -ケトアミドの有機ホウ素化合物とのカップリング反応では、目的生成物の単離収率が 68% まで向上した。

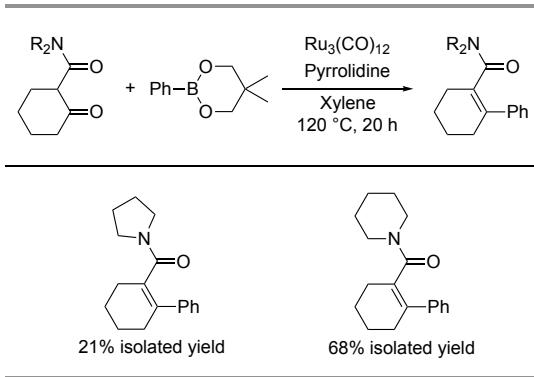


図 2. 私の実験結果

この反応は、次のような反応機構で進行していると考えている(図 3)。 β -ケトアミドとアミンから形成するエナミンのアルケニル炭素-窒素結合がルテニウム触媒に酸化的付加し、アルケニルルテニウムアミド中間体が形成する。次に、フェニルボロン酸エステルとのトランスメタル化を起こし、(アルケニ

ル)(フェニル)ルテニウム中間体を生成する。最後に、還元的脱離により目的性生物が生成し、同時にルテニウム(0)が再生する。

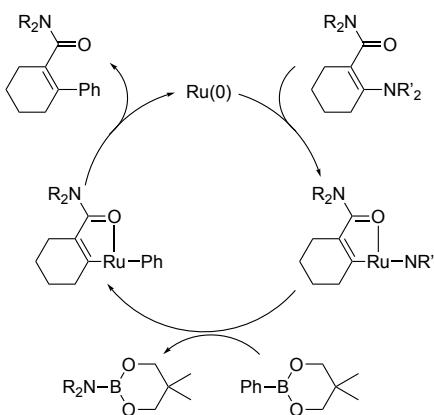


図 3. 触媒サイクル

このように、今回私は、ルテニウム触媒とアミン添加剤を用いた、 β -ケトアミドのケトン部位をアルケニル求電子剤とする、クロスカップリング反応の開発を行った。その結果、アミドのアミン部位として、かさだかいピペリジンを用いた場合に目的生成物の収率が向上することを見出した。この反応により、アルケンを含むアミド誘導体を、効率的に合成可能となった。

参考文献

- 1) S. Ueno, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6098.
- 2) Y. Zhao, V. Snieckus, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3200.