

パラジウム触媒を用いたバレロニトリルの 二重脱水素δ位アミノ化反応における第三級アルコール溶媒の検討

Investigation of Tertiary Alcohol Solvents in the Palladium-Catalyzed
Double Dehydride δ -Amination of Valeronitrile

小松花菜子¹⁾,

指導教員 上野 聰¹⁾, 研究協力者 石原怜依¹⁾

1) 東京工科大学 工学部 応用化学科 有機合成化学研究室

キーワード: パラジウム触媒, 触媒的脱水素化, δ 位官能基化, 炭素-窒素結合形成

有機合成化学において飽和炭素鎖の位置選択性的脱水素化反応を行うことは、より複雑な分子を単純な骨格から構成できることから重要な反応である。特にバレロニトリルの脱水素 δ 位アミノ化反応は、 ϵ -カプロラクタムやピリドンなどの骨格を単純な分子から構築できることから、魅力的な分子変換である。遷移金属触媒を用いた飽和炭素鎖の位置選択性的脱水素化反応は近年活発に研究されているが、その多くが α , β 位での脱水素化反応であり、さらに離れた位置の脱水素化反応を行った例は少ない。

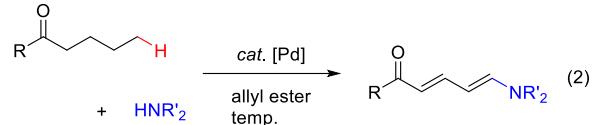
2019年、Wangらは α , β 不飽和ケトンを酢酸パラジウムを触媒として反応させることにより、二重脱水素化された α , β , γ , δ -不飽和ケトンが得られることを報告している(下式1)¹⁾。



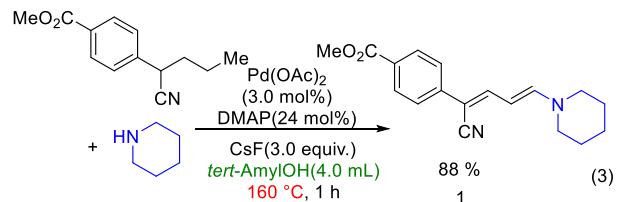
この反応では、ケトンの α , β 位に不飽和結合を有する炭素鎖をさらに脱水素化することによって、二重に脱水素化された不飽和ケトンが得られる。しかしアルキル鎖を有する飽和ケトンからワンポットで直接二重に脱水素化する反応は報告されていなかった。

当研究室では、アルキルケトンの炭素鎖を α , β 位および γ , δ 位において位置選択性的に脱水素化し、さらに δ 位に対してアミンを付加させること

ができるなどを報告した(下式2)²⁾。



この反応条件を利用して、バレロニトリルに対しても同様に二重脱水素化、 δ 位アミノ化反応を行うことができる(下式3)。



この反応では、パラジウム触媒存在下、溶媒として $tert$ -アミルアルコールを用いて反応を行うことにより、効率的に δ 位がアミノ化された不飽和ジエナミノニトリル1の合成に成功した。しかしこの反応は溶媒の沸点が102 °Cであるのに対し反応温度が160 °Cである必要があり、密閉容器を用いて反応を行っていた。そのため反応容器の内圧が上昇し安全性の問題があることや反応温度が不明瞭であることが問題となっていた。

今回、私はこの反応に対しより高沸点な別の3級アルコール溶媒を用いて検討を行うことにより、詳細で正確な知見と安全な反応条件を見つけることを目的とした研究を行った。

そこで、まず $tert$ -アミルアルコールを溶媒とし、オイルバスの温度を112 °Cにして反応を行った。

しかし目的とする不飽和ジエナミノニトリル1は得られなかった。そこで、沸点が144 °Cの3級アルコールである3-エチル3-ペントノールを溶媒とし、オイルバスの温度を154 °Cにして反応を行った(図1)。

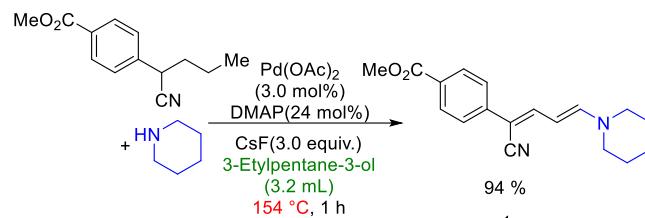


図1. 高沸点溶媒を用いた反応

この条件により、以前の研究で得られた88 %の収率より高い94 %で不飽和ジエナミノニトリル1を得ることに成功した。そこで基質に電子吸引基を用いないニトリルを使用して同様に反応を行ったところ不飽和ジエナミノニトリル2が得られた(図2)。

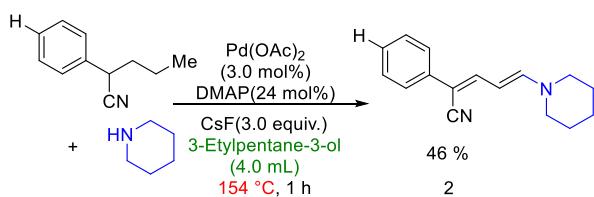


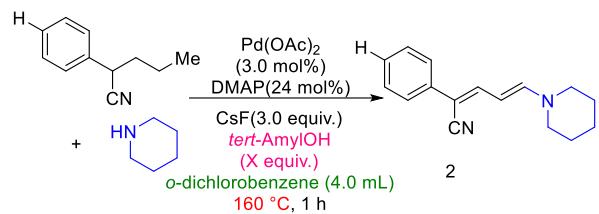
図2. 電子吸引基を持たないニトリルでの反応

電子吸引基を持たない場合、電子吸引基を持つ場合と比較して収率が低くなることがわかった。この結果より、*p*位の炭素鎖の電子密度が低下するとより水素が引き抜かれるため、不飽和ジエナミノニトリル2と比較すると不飽和ジエナミノニトリル1のほうがより生成されると考えられる。

続いて、*tert*-アミルアルコールを添加剤として用い、*o*-ジクロロベンゼン溶媒を用いた反応を行った(表1)。さらに溶媒をDMFに変更し同様の反応を行った(表2)。*o*-ジクロロベンゼン溶媒を用いて*tert*-アミルアルコールを添加した際も不飽和ジエナミノニトリル3が生成した。また、DMF溶媒を用いた際には*o*-ジクロロベンゼン溶媒

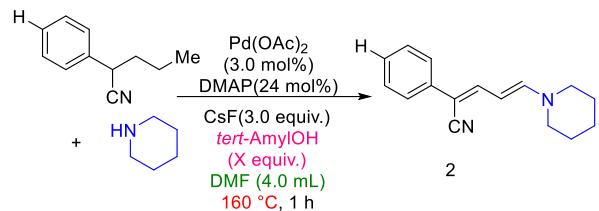
を用いた場合よりも収率は高くなった。

表1. *o*-ジクロロベンゼン溶媒を用いた反応



Entry	X equiv.	yield
1	1.0	3 %
2	3.0	3 %
3	5.0	not detected

表2. DMF溶媒を用いた反応



Entry	X equiv.	yield
1	1.0	not detected
2	3.0	16 %
3	5.0	27 %

このように、今回私はパラジウム触媒を用いた脱水素化とアミンの共役付加、再脱水素化反応による不飽和ジエナミノニトリルの合成における溶媒の検討を行った。これまでの研究からより高沸点な第3級アルコール溶媒を使用することで収率がさらに高くなることがわかった。今後、今回同様の条件を用い、3-エチル3-ペントノールを添加した場合を確認したいと考えている。

参考文献

- 1) G. Pan, X. Zhang, X. Zhu, R. Guo, Y. Wang, *iScience*. 2019, 20, 229-236.
- 2) S. Ueno, R. Maeda, S. Yasuoka, R. Kuwano, *Chem. Lett.* 2013, 42, 40-42.