

β -ケトエステルのケトン部位をアルケニル求電子剤として利用したルテニウム触媒クロスカップリング反応

Ruthenium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction by Utilizing Ketone Moiety in β -Keto Esters as an Alkenyl Electrophile

木暮裕哉¹⁾

指導教員 上野 聡

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：ルテニウム触媒, β -ケトエステル, 炭素-窒素結合切断, 有機ホウ素化合物, クロスカップリング

有機合成化学において炭素-炭素結合の形成は、有機化合物の基本骨格を形成するため重要である。中でも sp^2 炭素原子間の結合形成は、遷移金属を触媒として用いることでクロスカップリング反応としてこれまで活発に開発されてきた。それらの反応では、多くの場合、ハロゲン原子あるいは脱離能の良い脱離基を持つ求電子剤を用いることが多い。アルケニル求電子剤の合成に着目すると大きく2種類の方法が挙げられる。1つ目にアルキンへのハロゲン化水素の付加によってハロゲン化アルケニルを合成する手法である。しかし、ハロゲンの利用は原子効率や環境問題の点から望ましくない。2つ目にケトンから発生させたケトンエノラートをトリフルオロメタンスルホニル化剤で処理す

ることによりアルケニルトリフラートを合成する手法である (図 1, a)。この方法は、合成において反応性の高いトリフルオロメタンスルホニル化剤を利用することから望ましくなく、反応経路全体としての原子効率はよくない。もしケトンの互変異性体であるエノールのヒドロキシ基を脱離基として利用できればケトンを利用できることから、複雑な分子の合成において魅力的である。これまでにはケトンを利用したアルケニルトリフラート (OTf) に変換してから、カップリングさせる方法が知られている。

ところで、2007年、垣内らはオルト位にアミノ基を持つ芳香族ケトンとアリールボロン酸エステルとの反応によって炭素-窒素結合がルテニウム

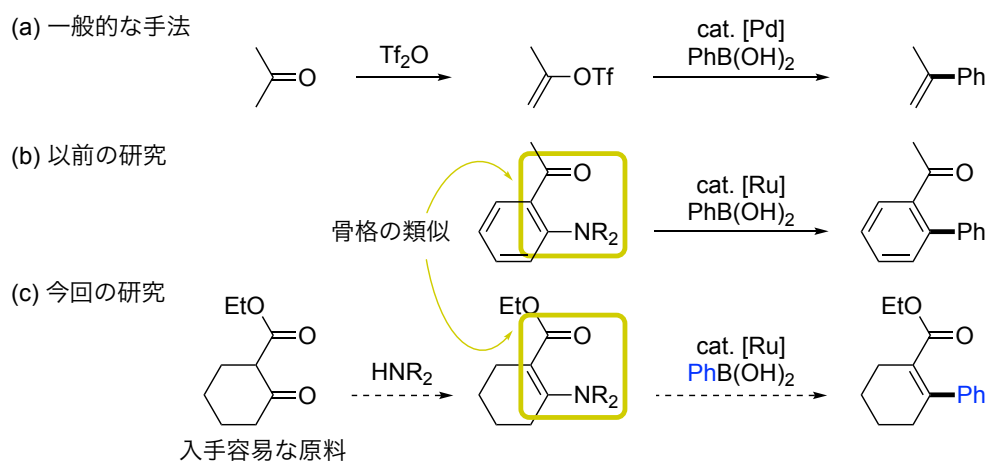


図 1. アルケニル求電子剤としてのケトンの利用

触媒によって切断され、有機ホウ素化合物とのカップリング反応が起こることを報告している (図 1, b)。この反応において、求電子部位である炭素-窒素結合周辺の構造に着目すると、 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鍵となっていた。そこで、今回私は、 β -ケトエステルのケトン部位をアルケニル求電子剤として用いる有機ホウ素化合物とのルテニウム触媒クロスカップリング反応の開発を行う。ここで、 β -ケトエステルとしては、入手容易な Dieckmann 縮合によって合成した環状 β -ケトエステルを用いることにした。この環状 β -ケトエステルは、ケトン部位とアミンとの脱水縮合によって容易にエナミンを形成する。このエナミンは、炭素-窒素結合を求電子部位として利用するための鍵構造であった β 位にアミノ基を持つ α,β -不飽和カルボニルである。系中で発生したこの化学種の炭素-窒素結合はルテニウム触媒によって切断され、有機ホウ素化合物とクロスカップリング反応が起こることが期待できる (図 1, c)。この反応を開発することによって、 β -ケトエステルのケトン側における選択的な置換基の導入が可能になり、複雑な骨格の形成などにも応用できる。

まず、私は触媒量の $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ との存在下、2-シクロヘキサノンカルボン酸エチル **1** とフェニルボロン酸エステル **2**、ピロリジン、フッ化カリウムをトルエン溶媒中、120 度で反応させた。その結果、目的とする β 位がフェニル基に置換された生成物 **3** およびベンゾフェノンの生成を確認した (図 2)。

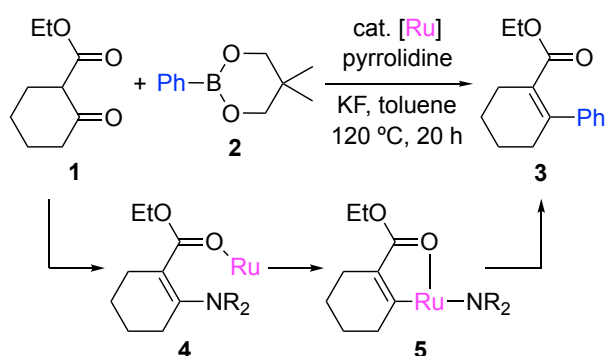


図 2. 私が開発した反応

この反応は、 β -ケトエステルのケトン部位とピロリジンとでエナミン **4** を形成する。この時、エステルのカルボニル酸素はルテニウム触媒に配位している。これにより、炭素-窒素結合とルテニウムは近傍に位置することから、炭素-窒素結合が参加的付加を起こし、ルテニウムアミド錯体 **5** を形成する²⁾。続いて、トランスメタル化と還元的脱離によって目的生成物 **3** が生成したと考えている。なお、ベンゾフェノンの生成機構はわかっていない。

この反応条件をもとにさまざまなルテニウム触媒やアミン、塩基などを代えてさらに効率よく反応が進行する反応条件を検討した。また、アルケニル求電子剤として β -ケトエステルの代わりに β -ケトアミドを用いても反応を行なっている。より高収率で副生成物の生成が少ない反応条件の開発や基質適用範囲についても検討している。

このように今回私はルテニウム触媒による β -ケトエステルとフェニルボロン酸エステルとのクロスカップリングにより β -ケトエステルのケトン部位のアルケニル求電子剤としての利用方法の開発を行った。従来までは、カルボニル基の β 位に脱離基を導入する必要があったが、今回の反応により β -ケトエステルのケトン部位を系中でエナミンに一時的に変換されることによってルテニウム触媒存在下で脱離基として用いることができることがわかった。

参考文献

- 1) S. Ueno, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6098–6099.
- 2) T. Koreeda, T. Kochi, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7238–7239.