

有機トリフルオロボレート塩をカップリングパートナーとする ケトンアルケニル求電子剤として用いたルテニウム触媒カップリング反応

Ruthenium-Catalyzed Coupling Reaction Using a Ketone as an Alkenyl Electrophile with an Organic Trifluoroborate Salt as a Coupling Partner

石原 弘也¹⁾

指導教員 上野 聡¹⁾, 研究協力者 土屋 海¹⁾

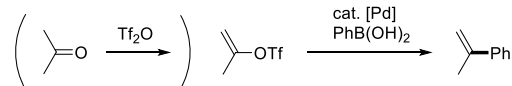
1) 東京工科大学 工学部 応用化学科 有機合成化学(上野)研究室

キーワード：アルケニル求電子剤, ルテニウム, トリフルオロボレート, クロスカップリング

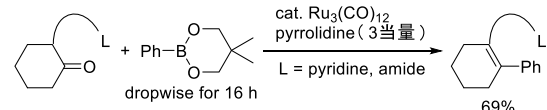
1. 研究の背景

身の回りの医薬品や農薬、高分子のモノマーをはじめ、たくさんのアルケンはわれわれの生活に役立っている。それらの合成方法はいくつか開発されてきたものの、決して多くはなく、まだ開発の余地があった。有機合成化学においてアルケン誘導体を合成する場合、アルケニル求電子剤と何らかの求核剤とを反応させて分子を組み立てる。アルケニル求電子剤は、基本的に sp^2 炭素上に脱離基をもち、単純に反応させることはできない。そこで、アルケニル求電子剤と有機ホウ素化合物とのカップリング反応が開発され、アルケン誘導体を合成する有用な合成手法として知られるようになった。たとえば、1993年に鈴木らによって、アルケニルトリフラートとフェニルボロン酸とのパラジウム触媒クロスカップリング反応が報告されている(図1, A) [1]。しかし、アルケニルトリフラートなどのアルケニル求電子剤は、酸性条件下での調製や次の反応で利用する前に単離を必要としていた。ところで、2022年に当研究室では、ピリジルケトンとアミンとから生成したエナミンのルテニウムへの酸化的付加を経るルテニウム触媒クロスカップリング反応を報告した(図1, B) [2]。この反応は、ピリジン配向基の代わりに、アミド配向基を用いることもできた[3]。これらの反応では、ケトンアルケニル求電子剤として有機ホウ素化合物と直接反応させることが可能となった。しかし、いくつかの問題点があった。一つ目に、この反

A. Alkenyl triflate as a coupling partner with phenylborons



B. In situ-generated enamines as an alkenyl triflate (our previous work)



C. Ketone as alkenyl electrophiles in the presence of pyrrolidine catalyst

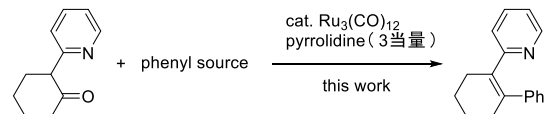


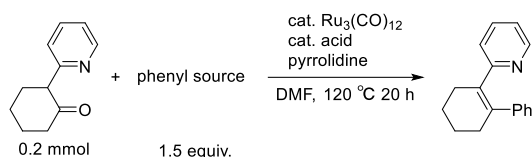
図1. 先行研究と私の研究

応では有機ボロン酸エステル脱ホウ素プロトン化を抑制するために、長時間滴下する必要があった。二つ目に、原料のピリジルケトンのピリジン窒素とエノール水素との水素結合によりケトエノール互変異性がエノール体偏向していることでエナミン形成が遅くなっていた。これらの問題点を解決すべく、脱ホウ素プロトン化を起こしにくいと考えられる有機ホウ素化合物を用いることで、円滑に進行する反応系の開発を試みた(図1, C)。

2. 結果

触媒量の Ru_3CO_{12} および pyrrolidine の存在下、ピリジルケトンとさまざまなフェニルホウ素試薬との混合物に対して、触媒量のパラトルエンスルホン酸を加え、DMF 溶媒中、120 °C で 20 時間反応させた(表1)。その結果、フェニルホウ素試薬

表1. フェニル化剤と酸の効果



entry	phenyl source	acid	収率
1	PhBF ₃ K	TsOH·H ₂ O	91%
2	PhBF ₃ K	none	68%
3 ^a	PhB(OH) ₂	none	69%
4	PhBF ₃ K	L-proline	11%
5	PhBF ₃ K	PPTs	57%
6	PhBF ₃ K	HCO ₂ H	32%

^a PhB(OH)₂ was added dropwise for 16h. Xylene was used instead of DMF as a solvent.

としてフェニルトリフルオロボレート (PhBF₃K) を用いたときに、目的生成物を 91%の収率で得ることに成功した (entry 1)。対照実験の結果から、酸を添加しない場合あるいはフェニルボロン酸エステルを用いた場合は収率が低下した (entries 2 and 3)。フェニルトリフルオロボレート塩を用いた場合に収率が大幅に向上したのは、フッ化物イオンによりホウ素の空の p 軌道が塞がれたことで脱ホウ素プロトン化が起こりにくくなったと考えられる。さらに収率を上げるため、本来エナミン形成を促進することが知られている酸触媒を加えて検討を行った。例えば、L-proline や PPTs、HCO₂H を用いたが、パラトルエンスルホン酸よりも良い結果を与える酸はなかった (entries 4–6)。先行研究では酸触媒を加えた場合、脱ホウ素プロトン化により目的の反応は進行しなかった。このように、フェニルトリフルオロボレート塩をフェニル化剤として用いたことで、脱ホウ素プロトン化を抑制し、酸触媒によりエナミン形成を促進させることができた。

3. 反応機構

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 2)。まず、酸がケトンカルボニル酸素に付加し、求電子性を高める。ついで、ピリ

ジルケトンとアミンとから形成した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付加する。次に、フェニルトリフルオロボレート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生成物が生成し、同時にルテニウム(0)が再生する。

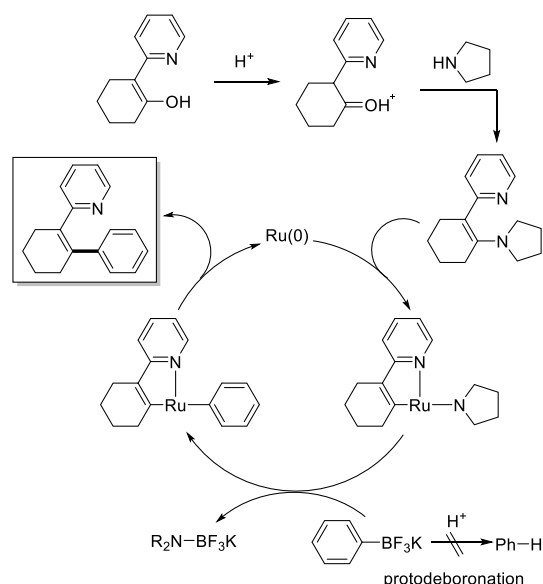


図 2. 触媒サイクル

4. まとめ

今回は有機トリフルオロボレート塩をカップリングパートナーとして用いることで酸によるプロトデボロネーションを抑制した結果、エナミン形成を促進させることができ収率を大幅に向上させることに成功した。

参考文献

- [1] T. Ohe, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201–2208.
- [2] Y. Kogure, S. Ueno, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9233–9237.
- [3] Y. Kogure, K. Hatakeyama, K. Tsuchiya, Y. Kunii, S. Ueno, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 12463–12466.