

# ピリジン配向基を持つエナミンをアルケニル求電子剤とした有機ホウ素化合物とのカップリング反応の開発

## Enamines with pyridine directing groups as alkenyl electrophiles for development of coupling reactions with organoboron compounds

嶋田颯汰<sup>1)</sup>

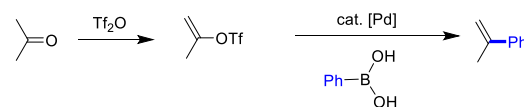
指導教員 上野聡<sup>1)</sup>, 研究協力者 畠山浩平<sup>1)</sup>

1) 東京工科大学 工学部 応用化学科 有機合成化学研究室

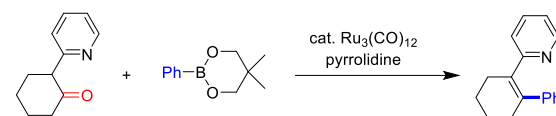
キーワード：クロスカップリング反応, ルテニウム触媒, ニッケル触媒, ニトリル, エナミン

アルケニル求電子剤を用いたカップリング反応は様々なアルケン誘導体を合成できることから有用である。このアルケニル求電子剤はアルケニルトリフラートが一般に使用される。しかし、このアルケニルトリフラートは次の反応に利用するには事前に単離しなければならないといった問題があった(図 1, A)。そこで、当研究室ではアルケニル求電子剤をケトンとして直接利用することを考えた。この反応では先ほどのアルケニルトリフラートのような活性な結合にあらかじめ変換することなく、不活性な結合を直接分子変換することによってこれまでの問題を解決できるようになった。この反応でのエナミンは、ケトンと第二級アミンとから系中で発生させたもので、ルテニウム触媒がエナミン上のピリジン配向基に配位し炭素-窒素結合を切断<sup>[1]</sup>することで有機ホウ素化合物とのカップリング反応が進行する。<sup>[2]</sup>この反応では、配向基としてピリジン以外にもアミドを適用することができた。<sup>[3]</sup>しかしこの反応には問題があり、エナミン内の配向基であるピリジンが必然的に生成物に結合された状態であるため生成物にもピリジン配向基が含まれてしまう(図 1, B)。そこで今回私は配向基を脱離基であるアミン側を持たせたエナミンを用いてクロスカップリングさせることによって、先ほどの問題を解決できると考えた。

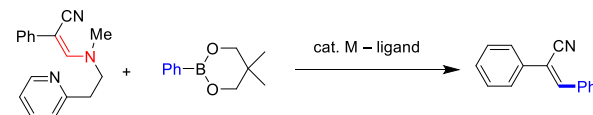
A. 従来のアルケニル求電子剤を使用したカップリング反応



B. 当研究室での前研究



C. 私の研究



D. 応用した反応

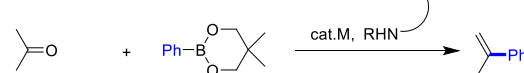
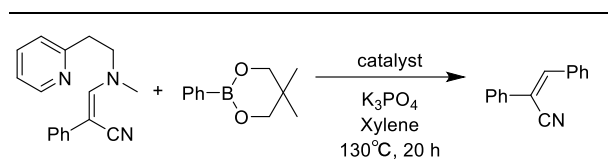


図 1. 研究の背景と私の研究

このことによって生成物に配向基であるピリジンを残らなくなるようにし、より一般的なアルケン誘導体合成に基質適用範囲を広げることができると考えた。また、このエナミンにニトリルを付けた理由としてはエナミンはそもそも単離しにくいのだがニトリルが付くことによってより単離しやすくなるため、そしてフェニル基を付けた理由もフェニル基のπ共役が増えることでUVに照らした時、目に見えて判断できるため単離しやすいと考えたからである(図 1, C)。この反応を応用す

ることによって全てのケトン基質から第二級アミンとの系中で発生したエナミンと金属触媒によって炭素—窒素結合が切れフェニルボロン酸エステルとのカップリングによって配向基が付かずにフェニル基を導入することが期待できる(図 1, D)。本研究の反応では、まずルテニウム触媒を検討した(表 1)。 $[(C_6H_5)_3P]_3RuCl_2$  を使用し原料であるエナミンとフェニルボロン酸エステル、塩基としてリン酸三カリウム、溶媒としてキシレンを加え  $130^\circ C$  で 20 時間反応させた(entry 1)。その結果、わずかながらも目的生成物を確認することができた。さらにルテニウム触媒からニッケル触媒に変更し  $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$  を使用した結果、目的生成物の収率が 8%にまで向上した(entry 2)。またニッケル触媒として  $NiCl_2$  を使用した場合も目的生成物は少量ではあるが確認することができた(entry 3)。他の検討では配位子の使用や塩基の種類、溶媒の検討など行ったがどれも目的生成物は確認されなかった。

表 1. 触媒の検討



Entry	catalyst	Result
1	$[(C_6H_5)_3P]_3RuCl_2$	trace
2	$Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$	8%
3	$NiCl_2$	trace

この反応は、最初に使用したルテニウム触媒を元に考えると次のような反応機構で進行していると考えている(図 2)。原料であ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する。次に、原料である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、最後に還元的脱離によって配向基であるピリジンがついていない状態で目的生成物が生成され、それと同時にルテニウム(0)が再生される。

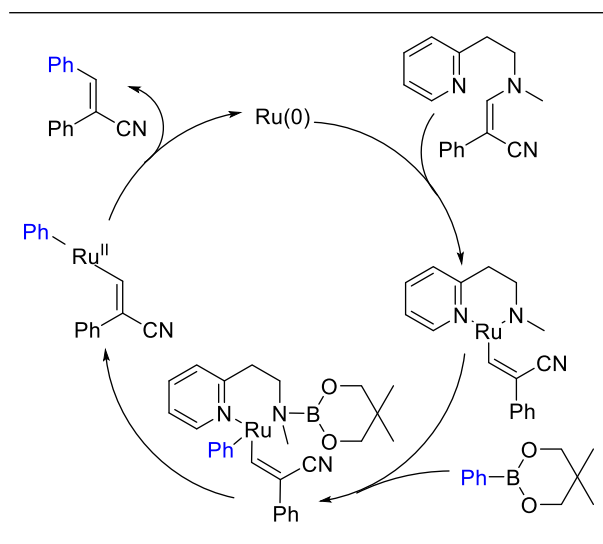


図 2. 触媒サイクル

このように今回私は、エナミン中間体の脱離基であるアミン側に配向基を持たせ、生成物に配向基が残らなくなり、より一般的なアルケン誘導体合成に適用基質範囲を広げることができると考えた。今後は、目的生成物の収率を上げるためにさらなる条件検討を行っていく予定である。

## 参考文献

- 1) Ueno, S.; Chatani, N.; Kakiuchi, F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6098–6099.
- 2) Kogure, Y.; Ueno, S., *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 9233–9237.
- 3) Kogure, Y.; Hatakeyama, K.; Tsuchiya, K.; Kunii, Y.; Ueno, S., *Chem. Commun.*, **2023**, *59*, 12463–12466.