

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23750043

研究課題名(和文)電子求引基を有するアルキル鎖の 位におけるメチレン基酸化法の開発

研究課題名(英文)The Development of Methylene Oxidation at the beta-Position in the Alkyl Chain having Electron-Withdrawing Group

研究代表者

上野 聡 (UENO, SATOSHI)

九州大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50514139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：1,3-ジケトンや α -ケトエステルなどは活性メチレン化合物や活性メチン化合物と呼ばれ、有機合成化学において極めて有用な合成中間体である。これらの化合物をより直截的に、入手容易な化合物から合成することができれば、有機合成化学において大きなインパクトを与えることができる。私は、ケトンやニトリルなどの入手容易な飽和カルボニル誘導体とアミンとの酸化的アミノ化の後に、ワンポットで加水分解することで、ケトンやニトリルの β 位メチレン基をカルボニルへと酸化することに成功した。これにより、単純なアルキルケトンや飽和ニトリルから様々な1,3-ジケトンや α -シアノアルデヒドを容易に合成することができた。

研究成果の概要(英文)：1,3-Diketones and ketoesters, called as active methylene compounds or active methine compounds, are extremely useful synthetic intermediate in synthetic organic chemistry. The straightforward synthetic method of these compounds from easily available compounds is interesting on synthetic organic chemistry. We found that the methylene group at the beta position of ketones and nitriles are oxidized into carbonyl by palladium-catalyzed oxidative amination of saturated carbonyl derivatives, such as ketones and nitriles, followed by one-pot hydrolysis with hydrochloric acid. The sequential reaction was conducted as one-pot process. Thus, a variety of 1,3-diketones and beta-cyanoaldehyde can be easily obtained from simple alkyl ketones or saturated nitriles.

研究分野：化学

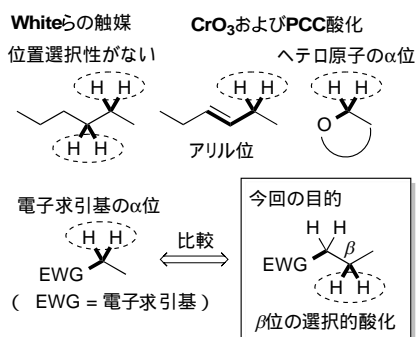
科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：遷移金属触媒 パラジウム ケトン 活性メチレン 1,3-ジケトン

1. 研究開始当初の背景

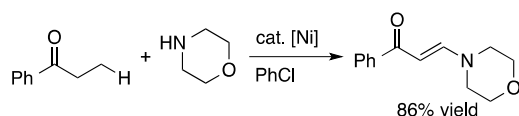
多くの有機化合物中に遍在するメチレン基を酸化してカルボニル基へ変換するような反応は、低反応性の炭化水素鎖に新たな官能基が導入されるため有機合成化学において極めて有用である。最近、White らは、鉄触媒を用いるメチレン基の酸化反応を報告している(Figure 1)。しかし、分子中にいくつかのメチレン基を有する基質では、特定のメチレン基を選択的に酸化することはできなかった(White, M. C. et al. *Science* **2010**, 327, 566.)。一方、CrO₃やPCCなどを量論量用いる酸化反応も知られており、これらの反応ではベンジル位やアリル位、ヘテロ原子のα位といった酸性度の高いメチレン基が選択的に酸化される(Hartford et al. *Chem. Rev.* **1958**, 58, 1.)。したがって、カルボニル基などの電子求引基を有する化合物では、通常α位が酸化される。

Figure 1. メチレン基の酸化反応の背景



そのような状況のもと、われわれは、エチルフェニルケトンとモルホリンとを、ニッケル触媒存在下、クロロベンゼンを用いて反応させることで、β-エナミンが得られることを見出した(Scheme 1)(Ueno, S. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4543.)。この反応では、ニッケル触媒存在下において、クロロベンゼンがエチルケトンにα,β-不飽和ケトンへ脱水素化する酸化剤として働いている。次いで、α,β-不飽和ケトンにアミンの1,4-付加と再脱水素化が起こることで、β-エナミンが得られている。

Scheme 1.

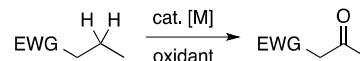


2. 研究の目的

本研究では、Scheme 1のβ-エナミンの合成反応を改良して、アルキルケトンから活性メチレン化合物を合成する効率的な手法を

開発することを目的としている。具体的には、エチルケトンの代わりに様々なカルボニル誘導体を基質に用い、求核剤としてもアミンの代わりに水を用いることができれば、様々な飽和カルボニル化合物のβ位をカルボニル基に直截変換することができる考えた(Scheme 2)。ここで生成するβ位酸化生成物は、活性メチレン化合物や活性メチン化合物であり有機合成化学における有用な合成中間体であるため有益な反応になると考えられる。

Scheme 2.



3. 研究の方法

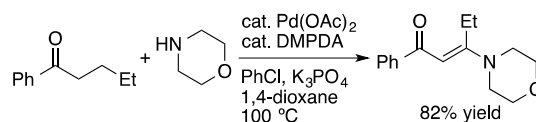
上述の項目で掲げた課題を成し遂げるために、次のような段階的に研究を遂行した。まず、われわれが以前見出したエチルケトンと二級アミンとの反応について、エチルケトン以外のケトンでも同様の分子変換を開発した。次に、ケトン以外の多くの飽和カルボニル化合物について同様の分子変換を開発した。これらを達成した後に、生成物を加水分解することで、1,3-ジケトンなどの活性メチレン化合物や活性メチン化合物などへ変換した。最後にアミン以外の求核剤を用いることで、より効率よく望みの分子変換を達成できないかについて検討した。

4. 研究成果

(1)パラジウム触媒を用いたアルキルケトンのβ位アミノ化反応の開発

上述したように、われわれは、ニッケルトリメチルホスフィン触媒存在下、エチルケトンと二級アミンについて、クロロベンゼンおよびリン酸カリウムを用いて反応させることで、エチルケトンのβ位アミノ化反応が進行し、β-エナミンが効率よく得られることを報告している。しかし、この反応は、エチルケトン以外のアルキルケトンには適用できなかった。そこで、ブチルフェニルケトンとモルホリンとモデル基質に選び、触媒、塩基、酸化剤を含む様々な反応条件について再検討した。その結果、触媒として酢酸パラジウムおよびN,N'-ジメチル-1,3-プロパンジアミン(DMPDA)、塩基として炭酸セシウム、酸化剤として酢酸アリルをそれぞれ用いることで、目的のβ位アミノ化体が高収率で得られることが分かった(Scheme 3)。

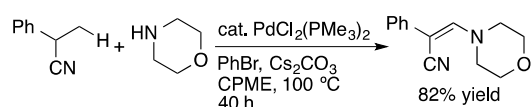
Scheme 3.



(2)パラジウム触媒を用いた飽和ニトリルのβ位アミノ化反応の開発

上述のように、一般的なアルキルケトンについて、β位をアミノ化することに成功したので、次にケトン以外のカルボニル誘導体に適用できないかについて調べた。そこで、ケトン以外にエステル、アミド、アルデヒド、ニトリル、スルホンなど多くの基質について検討した。その結果、飽和ニトリルとピペリジンとの反応について触媒として PdCl₂(PMe₃)₂を用い、塩基として炭酸セシウム、酸化剤としてプロモベンゼンを用いることで、対応するβ-エナミノニトリルを高収率で得た(Scheme 4)。

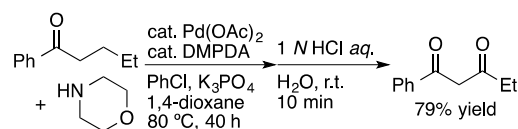
Scheme 4.



(3)飽和ケトンおよび飽和ニトリルのワンポットβ位酸化反応

上記(1)および(2)で開発したアルキルケトンおよび飽和ニトリルのβ位アミノ化反応の後に加水分解を行うことで、対応する1,3-ジケトンやβ-ケトニトリルなどの活性メチレン化合物や活性メチン化合物に変換できないかについて検討した。その結果、それぞれの反応終了後に、反応バイアルを室温まで放冷した。次に、1 Nの塩酸水溶液を加え、10分撹拌したところ、1,3-ジケトンが得られた。この一連の分子変換はワンポットで実施することができた(Scheme 5)。

Scheme 5.

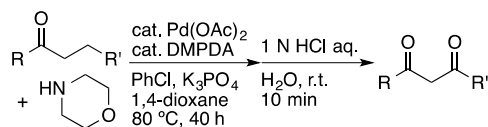


また、ニトリルの反応についても、同様にβ-アミノ化反応の後に、1 N塩酸水溶液を加え、40 °Cで加熱することで、対応するβ-シアノアルデヒドに効率よく変換された。

このβ位酸化反応は、さまざまなケトンに適用できた(Table 1)。フェニル基上にメトキシ基やクロロ基を持つ場合でも対応するジケトンを中程度の収率で与えた(entries 1 and 2)。また、立体的にかさ高い1-ナフチルブチルケトンにおいてもβ位で選択的に酸化することができた(entry 3)。また、β位の置換基としてもエチル基以外にメチル基やより炭素鎖の長いアルキル基、フェニルに適用でき、中程度から良好な収率で対応する1,3-ジケトンを与えた(entries 4-6)。

Table 1. One-pot Palladium-Catalyzed

1,3-Diketones Synthesis

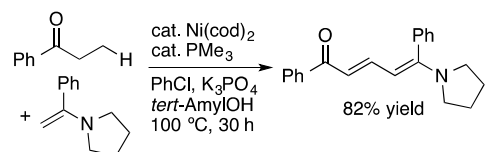


entry	ketone	1,3-diketone
1		52% yield
2		58% yield
3		74% yield
4		63% yield
5		48% yield
6		77% yield

(4)アルキルケトンとエナミンからのピリジンのワンポット合成

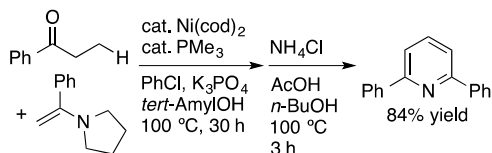
前述までの反応において、アミンの代わりに他の求核剤について種々検討することで、より効率よく1,3-ジケトン合成する手法について探索した。求核剤としては、フェノールやカルボン酸、水、エノラート、エナミンを用いた。その結果、1,3-ジケトンを効率よく得ることはできなかったが、エナミンを求核剤として用いた場合に次のような反応を見つけた。エチルフェニルケトンとアセトフェノンエナミンについてニッケルトリメチルホスフィン触媒を用い、クロロベンゼンおよびリン酸カリウムを共存させ反応させたところ、エナミンが効率よく求核剤として働き、δ-アミノ-α,β,γ,δ-不飽和ケトンを良好な収率で与えた(Scheme 6)。

Scheme 6.



この生成物に、塩化アンモニウムを加えたところ、置換ピリジンに変換された。この一連の分子変換もワンポットで実施された(Scheme 7)。

Scheme 7.



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

Satoshi Ueno, Ryohei Maeda, Shohei Yasuoka, and Ryoichi Kuwano, β -Amination of Saturated Nitriles through Palladium-Catalyzed Dehydrogenation/1,4-Addition/Re-dehydrogenation

Chemistry Letters

査読あり

42 巻、2013 年、40–42.

DOI:10.1246/cl.2013.40

Satoshi Ueno, Ryosuke Shimizu, Ryohei Maeda, Ryoichi Kuwano, Synthesis of 4-Quinolones through Nickel-Catalyzed Intramolecular Amination on the β -Carbon of *o*-(*N*-Alkylamino)propiophenones

Synlett

査読あり

23 巻、2012 年、1639–1642.

DOI: 10.1055/s-0031-1291146

[学会発表](計2件)

上野 聡、安岡翔平、桑野良一、Palladium-Catalyzed Oxidative Amination on the Alkyl Chain of Alkyl Ketones、The12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12)、2012 年 11 月 14 日、リーガロイヤルホテル京都

前田涼平、桑野良一、上野 聡、ニッケル触媒による飽和ケトンとエナミンとの β 位炭素-炭素結合形成を利用した置換ピリジンのワンポット合成、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 28 日、慶応義塾大学矢上キャンパス

6. 研究組織

(1)研究代表者

上野 聡 (SATOSHI, UENO)

九州大学・大学院理学研究院・助教

研究者番号：50514139