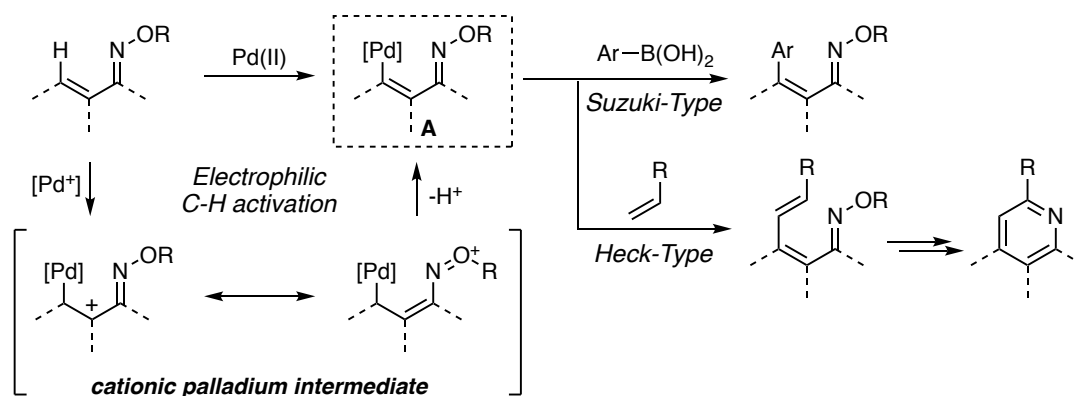
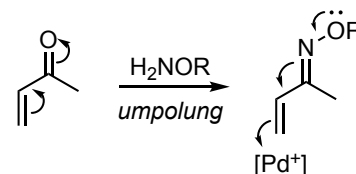


# カチオン性パラジウム触媒を用いた $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムの $\beta$ 位選択的官能基化反応の開発

山田 孝博

## 緒言

$\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物はカルボニル基が電子求引性基として働くため、そのアルケン部分は電子不足となる。一方、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物から誘導可能な  $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムは、オキシムの酸素原子上の電子が共役するオレフィンに対して電子供与性を示すことにより、アルケン部分が電子豊富となり、特に  $\beta$  位は求核的な反応性を示すことが期待される。これは極性転換の一例である。このように  $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムはその化学構造に由来するユニークな反応性が期待できるにもかかわらず、そのアルケン部分の求核的性質を利用した変換反応、特に  $\beta$  位での求電子置換反応に関する詳細な検討はなされていない。そこで著者は、カチオン性パラジウム触媒を求電子反応剤として用いた  $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムの  $\beta$  位選択的官能基化反応の開発を計画した (Scheme 1)。すなわち、カチオン性パラジウム種が求電子反応剤として働くことで  $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムの  $\beta$  位で求電子的 C-H 活性化が進行し、鍵中間体 **A** を生じるものと期待した。反応過程で生じるカチオン性パラジウム錯体は、オキシムの酸素原子からの電子供与による安定化効果が期待できる。この鍵中間体 **A** を用いることにより、様々な置換基が導入可能であると考えた。鍵中間体 **A** がアリアルボロン酸と反応すればオキシムの  $\beta$  位アリール化反応が、アルケンと反応すれば  $\beta$  位アルケニル化反応の後、電子環状反応によりピリジン誘導体が合成可能となる。

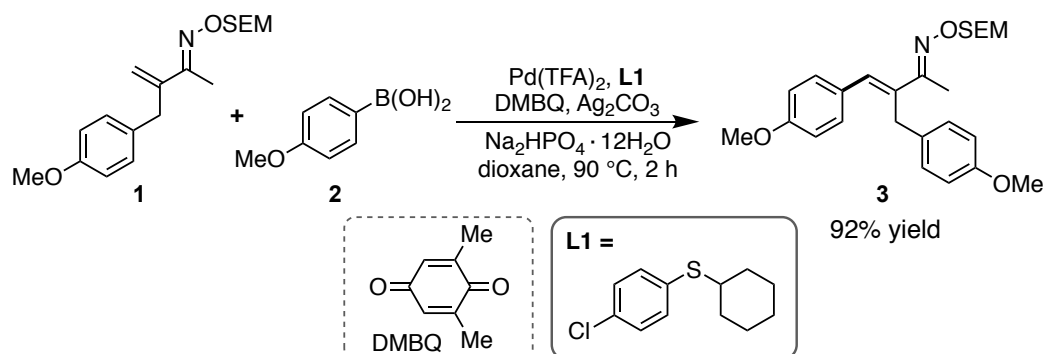


Scheme 1

このような考察の下、著者は上記の反応の実現に取り組み、1) カチオン性パラジウム触媒を用いた  $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムの  $\beta$  位選択的アリール化反応の開発、及び 2)  $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムの  $\beta$  位選択的アルケニル化反応を利用した新規ピリジン合成法の開発を行なった。

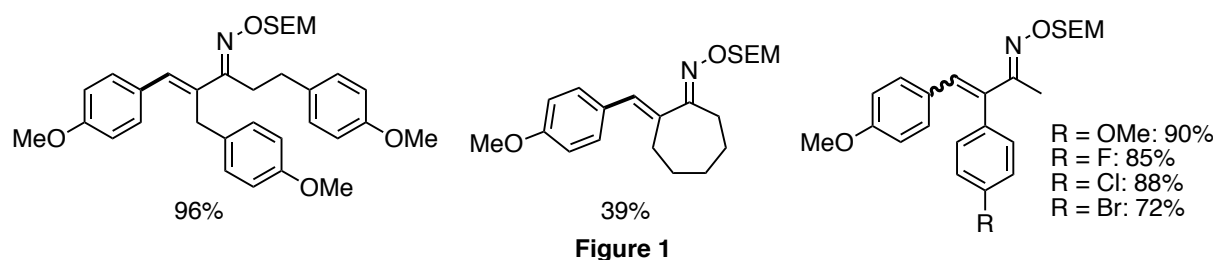
## 1. カチオン性パラジウム触媒を用いた $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムの $\beta$ 位選択的アリール化反応の開発

カップリングパートナーとしてアリアルボロン酸を用い、パラジウム触媒による  $\alpha, \beta$ -不飽和オキシムの  $\beta$  位選択的アリール化の検討を行なった (Scheme 2)。種々の添加剤を検討した結果、ベンゾキノン誘導体とチオエーテル配位子の添加により反応性が変化することを見出した。それらの構造を最適化した結果、ベンゾキノン誘導体としては DMBQ を、チオエーテル配位子としては **L1**



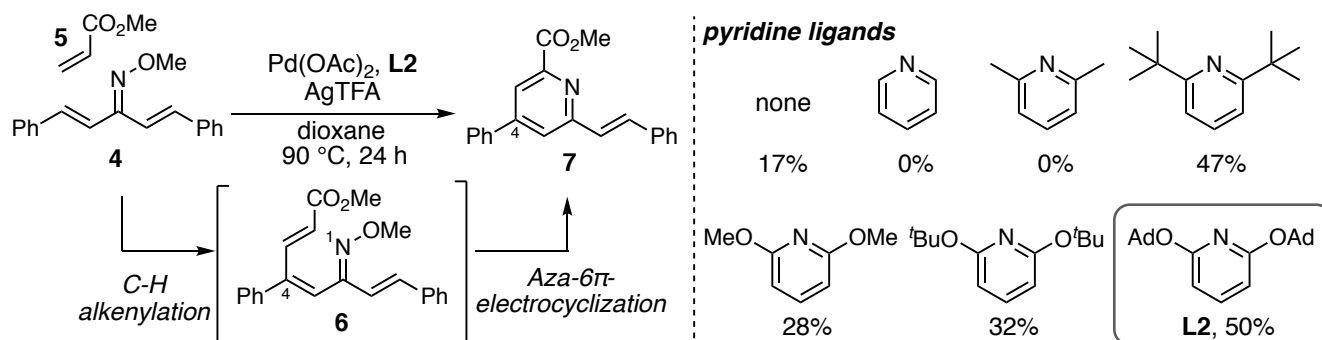
Scheme 2

を選択することにより反応収率を飛躍的に向上させることに成功した。本反応の適用範囲は広く、様々な $\alpha,\beta$ -不飽和オキシムとアリールボロン酸が適用可能であった (Figure 1)。なお合成したオキシム誘導体は、様々なヘテロ芳香環化合物へ誘導するビルディングブロックとして利用可能である。



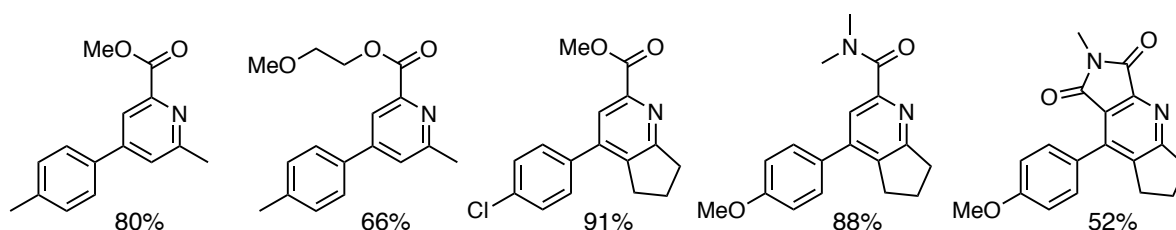
## 2. $\alpha,\beta$ -不飽和オキシムの $\beta$ 位選択的アルケニル化反応を利用した新規ピリジン合成法の開発

$\alpha,\beta$ -不飽和オキシムの $\beta$ 位アルケニル化反応を利用した置換ピリジンの合成を検討した。本反応では、 $\alpha,\beta$ -不飽和オキシム **4** とアルケン誘導体 **5** をパラジウム触媒を用いて $\beta$ 位で連結させる C-H アルケニル化反応と、生成した 1-アザトリエン中間体 **6** からの電子環状反応が連続的に進行することで、ピリジン誘導体 **7** を生成物として与えた (Scheme 3)。条件検討の結果、ピリジン配位子の添加により反応性が変化するを見出し、その構造を最適化して **L2** とすることにより反応収率を著しく向上させることに成功した。



**Scheme 3**

本手法には様々な基質が適用可能なため、適切な基質を選ぶことで多様な置換基を有するピリジン誘導体を選択的に合成することが可能である (Figure 2)。反応機構解析の結果、ピリジン環形成は 1-アザトリエン中間体からの熱的なアザ-6 $\pi$ -電子環状反応により進行していることが明らかになった。



**Figure 2**

### 結論

本研究では、カチオン性パラジウム種を求電子反応剤として用いることにより $\alpha,\beta$ -不飽和オキシムの $\beta$ 位を求電子的に官能基化することに成功した。今回見出した $\alpha,\beta$ -不飽和オキシムの $\beta$ 位アリール化反応及び $\beta$ 位アルケニル化を利用した置換ピリジン合成法は、これまで報告例のなかった $\alpha,\beta$ -不飽和オキシムの $\beta$ 位の求核的性質を利用した初の修飾反応である。

### 本研究の誌上発表

1. Yamada, T.; Hashimoto, Y.; Tanaka, K., III; Morita, N.; Tamura, O. Thioether ligand-enabled cationic palladium(II)-catalyzed electrophilic C-H arylation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated oxime ethers. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12315–12328.
2. Yamada, T.; Hashimoto, Y.; Tanaka, K., III; Morita, N.; Tamura, O. Palladium(II)-catalyzed substituted pyridine synthesis from  $\alpha,\beta$ -unsaturated oxime ethers via a C-H alkenylation/aza-6 $\pi$ -electrocyclization approach. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1659–1663.