

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590009

研究課題名（和文） ニッケル触媒による新規溝呂木—ヘック型ドミノ反応の開発

研究課題名（英文） Development of nickel-catalyzed Mizoroki-Heck reactions

研究代表者

池田 慎一 (IKEDA SHIN-ICHI)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：90254309

研究成果の概要（和文）：ニッケル触媒存在下，同一分子内にアルキンをも有するアリルアルコール類を用いる反応を行ったところ，新しいタイプの溝呂木—ヘック反応が進行することを見いだした．具体的には，反応途中に形成するニッケル中心から β 位の炭素上に H 原子と OH 基とが共存する(σ -アルキル)ニッケル中間体を形成後，通常の溝呂木—ヘック反応で見られる β -水素脱離ではなく β -酸素脱離が先んじて起こることを明らかにした．

研究成果の概要（英文）：Ni-catalyzed Mizoroki-Heck-type reaction with alkyne-tethered allyl alcohols which included selective β -elimination of a C—OH bond was accomplished. The β -OH elimination proceeded in preference to β -H elimination for a (σ -alkyl)nickel intermediate which has both H and OH on the same β -carbon to the Ni center.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医薬科学

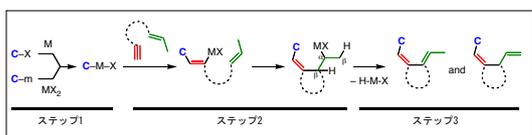
科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：ニッケル、溝呂木—ヘック反応、ドミノ反応、 β -酸素脱離、切断

1. 研究開始当初の背景

(1) 有機合成化学の分野において効率的な炭素—炭素結合形成法の開発は重要な課題であり，実際にある有機化合物を合成しようとした場合に，その分子を構成する複数の炭素ユニットを数回の反応で逐次連結させていくのが一般的な手法である．一方，途中の合成中間体を単離することなくかつ反応条件を変えることなく一回の反応で複数の炭素—炭素結合を連続的にかつ高選択的に形成することが可能な反応系が構築できれば，反応行程の短縮のみならず反応副産物や溶媒の量を抑制することになるなど環境保

護の立場から見ても最も理想的な合成化学的手法となりうる．このような一段階多成分連結反応は，一般にドミノ反応と呼ばれている．ところで，遷移金属触媒反応に基づいたドミノ反応の例はこれまでも数多く存在し，その代表としては，パラジウム触媒による，いわゆる「溝呂木—ヘック反応」を鍵とするドミノプロセスがある．この反応はまず，有機ハロゲン化物(C—X)の遷移金属触媒(M)への酸化的付加を経て炭素—遷移金属種(C—M)が生成し(ステップ1)，この化学種へのアルキンやアルケンの挿入反応による新たな炭素—遷移金属種を形成(ステップ2)

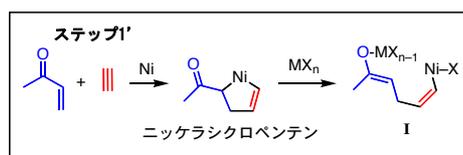


した後、 β -水素脱離（ステップ3）により反応が完結する。このとき複数種のアルケン、アルキン類との間でステップ2を繰り返すことができれば、更なるドミノプロセスの伸張が可能となる。また最近、ステップ1において、ハロゲン化物の酸化的付加ではなく、有機金属化合物（C-m）の遷移金属触媒へのトランスメタル化により生成する炭素-遷移金属種から始まるプロセスも報告されている。

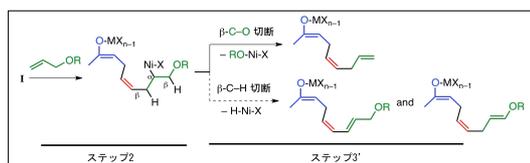
（2）報告者はこの「溝呂木-ヘック型反応」を鍵とするドミノプロセスをニッケル触媒下において行い、更に「ニッケルで特徴的に起こる変換反応」を本系に組み込むことにより、これまででない型式の触媒的ドミノプロセスの構築が可能であると考えた。この計画を具体化する手段として、報告者がこれまでに明らかにしてきた、ニッケル触媒存在下による共役エノンとアルキンと有機金属試薬とのカップリング反応で得た知見を利用する。この反応では、ニッケル錯体と共役エノンとアルキンから生成するニッケラシクロペンテン種が鍵中間体となっているが、この中間体生成プロセスを先に述べた溝呂木-ヘック型反応のステップ1の代わりに組み込むことにより、従来とは全く異なるアプローチからはじまる新規なドミノ反応が提供できると考えた。

2. 研究の目的

ニッケル触媒による新規な溝呂木-ヘック型ドミノ反応の開発を目的として、ニッケル錯体と共役エノンとアルキンから生成するニッケラシクロペンテン種を鍵中間体とする新しいドミノ反応の有用性を明らかにするために以下の反応系を検討した。具体的には、ニッケラシクロペンテン種と適当なルイス酸との反応により生成するアルケニルニッケル種 I に、様々なアルケンが挿入するような反応系を設計し検討する。この際、ニッケルで特徴的に起こる変換反応をこのドミノプロセスに組み込む。具体的には、ステップ2の挿入反応に、アルケンとしてアリルアルコール誘導体を用いることにより、アリルアルコール類のアルケン部位への挿入を経た後、ニッケルに対して β -位の炭素-酸素結合の切断（ β -酸素脱離）にて反応が完結するプロセスを考えた。本反応系において、ニッケルに対して複数存在する β -位の炭素-水素結合の切断（ β -水素脱離）に先んじて、 β -位の炭素-酸素結合の切断（ β -酸素脱離）が選択的に進行すれば、立体および位



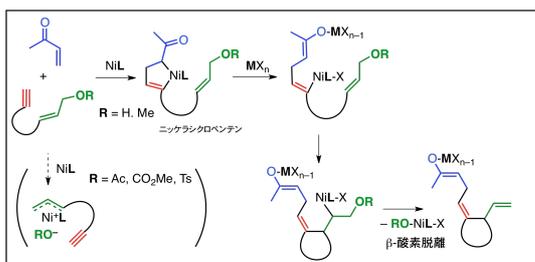
置選択的なアルケン生成が可能となる。一方、パラジウム触媒下でのハロゲン化アリールとアルキンとアリルアルコールによる従来型の溝呂木-ヘック型ドミノ反応では、 β -水素脱離を伴う生成物のみが得られている



(Müller *ら* *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5997 (2004)). また、ニッケル触媒反応での β -酸素脱離に関しては、オキサビシクロ環の環ひずみ解消を伴う β -炭素-酸素結合切断が知られているが (Lautens *ら* *Acc. Chem. Res.*, **36**, 48 (2003)), 本反応系で想定しているような、環ひずみ解消を伴わない β -炭素-酸素結合切断は知られていなかった。

3. 研究の方法

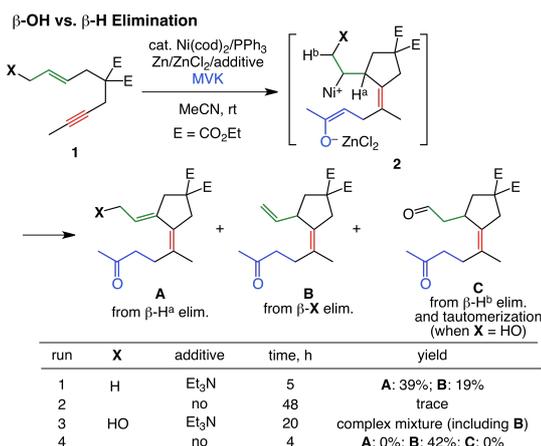
ニッケル錯体と共役エノンとアルキンから生成するニッケラシクロペンテン種が適当なルイス酸と反応することにより生成するアルケニルニッケル種に、様々なアルケンが挿入するような反応系を検討する。一般的に分子間でのドミノ反応はエントロピー的に不利であると考えられる。よって、用いる反応基質間の一部を適当な長さの炭素（ヘテロ原子を含む）鎖で繋ぎ、分子内反応とすることでこの問題は克服できると考えた。すなわち、アルキン部とアルケン部を繋いだ反応基質（エンイン）と共役エノンとの反応を行うことにより、ニッケラシクロペンテンの生成は分子間反応、続くアルケニルニッケル種へのアルケンの挿入を分子内反応で行うこととした。一部の単純なアルケンに関しては既に本計画に沿った分子内挿入反応の進行が確認できている。本研究では、これまででない型式の触媒的ドミノプロセスの構築を目指し、エンインのアルケン部にアリルアルコール誘導体を有する反応基質を合成し、共役エノンとの反応を検討する。本反応では、アリルアルコール類のアルケン部位への挿入を経た後、ニッケルに対して β -位の炭素-酸素結合の切断（ β -酸素脱離）にて反応が完結するプロセスを想定した。本反応は、アリルアルコール誘導体の種類により、反応性が全く異なることが予想される。具体的には、アリルアセテートやカーボネートおよびトシラートのような高い脱離能を示す酸素官能基を有する基質では、ニッケル触媒への酸



化的付加によりπ-アリルニッケル種の生成(図中括弧内)が先んじてしまう可能性がある。一方で、アリルアルコールやアリルエーテルはヒドロキシ基やアルコキシ基の脱離能が低いために、π-アリルニッケル種の生成は押さえられると予想される。よって、アリルアルコールおよびアリルエーテルを有するエンインを合成し、本研究課題の反応を検討する。また、ヒドロキシ基やアルコキシ基へのルイス酸助触媒の配位による反応性変化も合わせて調査する。

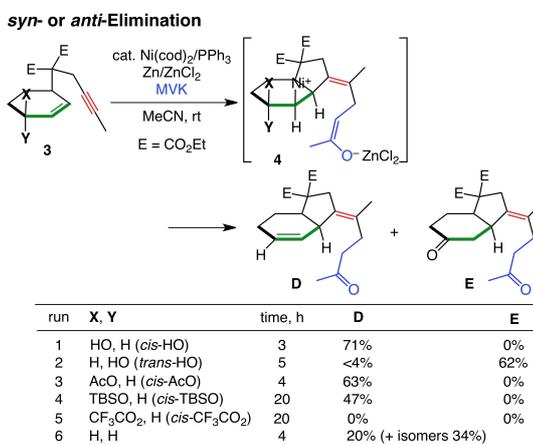
4. 研究成果

(1) ゼロ価ニッケル, トリフェニルホスフィン, 亜鉛粉末, および塩化亜鉛の存在下、エンインのアルケン部にアリルアルコールを有する反応基質 **1** ($X = OH$) とメチルビニルケトン (MVK) との反応を検討したところ、生成物 **B** のみが得られることを見いだした (run 4)。この反応は図中 **2** のように、ニッケル中心からβ位の炭素上にH原子とOH基とが共存する(σ-アルキル)ニッケル中間体を経て生成していると考えられ、引き続いてβ-水素 ($X = H$) 脱離が起これば生成物 **A** あるいは **C** が、β-酸素 ($X = OH$) 脱離が起これば生成物 **B** が得られる。すなわち、本系の結果は、通常の溝呂木-ヘック反応で見られるβ-水素脱離ではなく、β-酸素脱離が選択的に起こったことを示している。一方、この反応をトリエチルアミンが添加された系で行うと、わずかに **B** の生成は認められるものの反応系は複雑となった (run 3)。本系では、ルイス酸として添加していた塩化亜鉛がトリエチルアミンにより不活性化されたことにより、選択的β-酸素脱離が抑制されたものと推測され、塩化亜鉛がこのβ-酸素脱離に必須であることが示唆された。比較のため、 $X = H$ の基質 **1** で同様の反応を行ったところ、本反応ではトリエチルアミンを添加した系で効率よく反応が進行し、β-水素脱離による生成物が得られたが (runs 1 and 2), 中間体 **2** において、二カ所存在するβ位の水素 (H^a ($X = H$ も同様)ならびに H^b) のいずれからも脱離した生成物 **A** ならびに **B** がそれぞれ生成した。これらの結果は、先のβ-OH基切断反応(すなわちβ-酸素脱離)が、(σ-アルキル)ニッケル中間体 **2** におけるニッケル中心から同一炭素上にある H^a 原子の切断(β-水素脱離)のみならず、アリル位にあり H^a よ

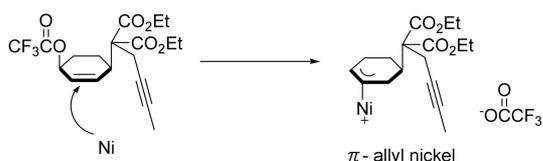


りもより開裂し易いはずの H^b 原子切断よりも優先的に起こったことを示している。

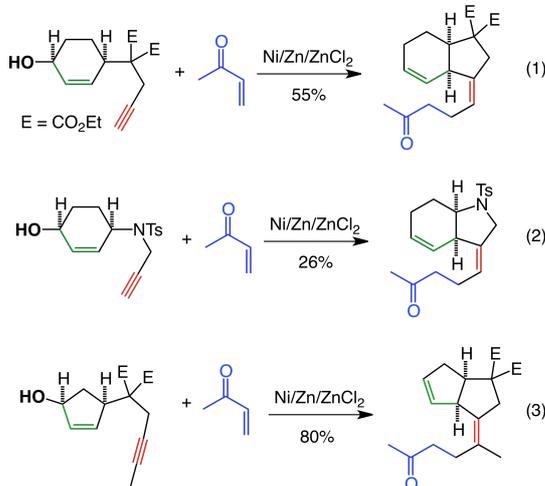
(2) 次に、エンインのアルケン部に環状アリルアルコールおよびその誘導体を有する反応基質 **3** を合成し、先に行った反応と同じ触媒系でメチルビニルケトン (MVK) との反応を検討した。その結果、図中のテーブルで示したように、*cis* 体の環状アリルアルコールを有する基質 **3** ($X = OH, Y = H$) での反応では、生成物 **D** が生成することを見いだした (run 1)。この生成物 **D** は、予想された反応経路を経て中間体 **4** ($X = OH, Y = H$) が発生した後、引き続きOH基の切断(すなわちβ-酸素脱離)により得られたと考えられる。一方、*trans* 体の環状アリルアルコールを有する基質 **3** ($X = H, Y = OH$) で同様の反応を行ったところ、中間体 **4** ($X = H, Y = OH$) を経た後、H原子の切断(すなわちβ-水素脱離)による得られる生成物 **E** が選択的に生成した (run 2)。これらの結果は、β-酸素脱離とβ-水素脱離のどちらも、中間体 **4** において *syn* 側の X基が切断し脱離していることを表しており、既知であるβ-*syn*-水素脱離と同様にβ-酸素脱離もまた *syn*-脱離で選択的に進行していることが明らかとなった。さらに、種々のアリルアルコール誘導体を有する基質との反応を検討したところ、アセトキシ基



を有する基質 (X = AcO, Y = H) では、先のヒドロキシ基 (X = HO, Y = H) を有する基質とほぼ同様の結果を示し (run 3), シロキシ基を有する基質 (X = TBSO (TBS = t BuMe₂Si), Y = H) は長時間の反応でも反応が完結せず、収率も低かった (run 4). トリフルオロアセトキシ基を有する基質では反応基質の消失はしたものの、対応する生成物は確認できなかった。これはトリフルオロアセトキシ基が、テーブル中の他の反応基質の脱離部位よりも良好な脱離基であり、図に示すように、 π -アリルニッケル種を発生する副反応が優先的に進行したことが原因と考えられた。



(3) 基質一般性について検討した。結果の一部を以下に示した。末端アルキンを含む基質でも反応が進行し対応する生成物が得られた (式 1)。N-トシル基を有する基質も低収率ながら進行した (式 2)。六員環アリルアルコールのみならず五員環アリルアルコールを有する基質も良好な収率で反応した (式 3)。



(4) 以上のように、報告者は、ニッケル触媒存在下、同一分子内にアルキンを含むアリルアルコール類を用いる反応を行ったところ、新しいタイプの溝呂木-ヘック反応が進行することを見いだした。この反応では、反応途中に形成するニッケル中心から β 位の炭素上にH原子とOH基とが共存する(σ -アリル)ニッケル中間体を形成した後、通常の溝呂木-ヘック反応で見られる β -水素脱離に先んじて β -酸素脱離が選択的に進行した。また、環状アリルアルコールを有する基質での検討から、シス体からは β -酸素脱離を経た生成物が、トランス体からは β -水素脱離を経た生成物が得られ、反応機構に関する新たな知見も得られた。

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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 松山悠里子, 池田慎一, 白井直洋, 小田嶋和徳
ニッケル触媒存在によるエノン、アルキン、アリルアルコール類のドミノカップリング
第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 2008 年 11 月 9 日 (名古屋); 2F14
- ② 池田慎一
Nickel-Catalyzed Mizoroki-Heck-Type Reaction with Alkyne-Tethered Allyl Alcohols and Enones via β -*syn*-Elimination of C-OH Bond
有機反応研究会 2008 年 6 月 7 日 (大阪).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 慎一 (IKEDA SHIN-ICHI)
名古屋市立大学・大学院薬学研究・准教授
研究者番号: 90254309