

機関番号：14401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750102

研究課題名 (和文) ニッケル上での酸化的環化と金属置換反応を鍵とするアリルアミン類の新規合成法の開発

研究課題名 (英文) Development of Synthetic Procedure of Allylamines via Oxidative Cyclization on Nickel and Unique Nickel/Aluminum Transmetalation

研究代表者

大橋 理人 (OHASHI MASATO)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：60397635

研究成果の概要 (和文)：

触媒量の0価ニッケル存在下、アルキンとイミン、トリメチルアルミニウムを反応させたところ、アザアルミナサイクルが高収率で得られることを見出した。さらに、イミンの代わりにアルデヒドを用いて同様の反応を行ったところ、対応するオキサアルミナサイクルを与えた。これらの反応から得られるアルミナサイクルは、有用なアリルアミンおよびアリルアルコールへと変換できることを明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：

Aza-aluminacyclopentenes, which serve a useful precursor for γ -substituted allylamines, were catalytically prepared from novel Ni-mediated three-component cyclocondensation reaction of an alkyne, an imine, and AlMe_3 . In this reaction, azanickelacycle generated by the oxidative cyclization of an alkyne and an imine is a key intermediate. On the other hand, the use of Me_2AlOTf as an additive allowed the oxidative cyclization of an aldehyde and an alkyne with nickel(0) to give an oxanickelacyclopentene, treatment of which with AlMe_3 yielded the corresponding oxaalumina-cyclopentene.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学、合成化学

キーワード：ニッケル、酸化的環化、アルミニウム、金属置換反応、アリルアミン

1. 研究開始当初の背景

アリルアミン類は有機合成化学における基本的な構成要素であるとともに、多くの天然物や生理活性物質に含まれる重要な鍵骨格の1つである。それゆえ、単純な基質間で新たな炭素-炭素結合を形成しながらこれらを与える反応の開発が望まれている。しかし、

既報のアリルアミン合成法のうち前周期遷移金属イミン錯体を用いる反応では、量論量の錯体が必須となるため実用性に乏しい。また、Ir触媒を用いたアルキンとイミンの還元的カップリング反応では、アリル末端が水素原子に限定されてしまうため、多様な置換基をこの位置へ導入することは不可能である。

研究代表者が所属するグループでは、0 価ニッケル上でのアルキンやアルケン、ジエン等の炭素-炭素不飽和化合物と、カルボニル化合物やイミン、ニトリル等の炭素-ヘテロ元素不飽和化合物間の酸化的環化を鍵過程とする炭素-炭素結合形成反応の開発と、これによって生じるヘテロニッケラサイクルの単離・構造決定に焦点を当てて研究を進めてきた。例えば、不飽和化合物としてイミンとアルキンを用いたところ、5 員環アザニッケラサイクルの単離に初めて成功するとともに、2 分子目のアルキン挿入とこれに続く還元脱離によりジヒドロピリジンへと変換されることを見出した。また、アルデヒドとアルキンから調製されるニッケラヒドロフラン中間体に対してジメチル亜鉛を作用させると、3 成分カップリング反応が進行し、アリルアルコキシドが得られる反応を開発している。

これらの知見を踏まえ、上述のアザニッケラサイクルにトリメチルアルミニウムを作用させたところ、ユニークなアザアルミナサイクルが生じることを見出した。アリルアミンの等価体であるアザアルミナサイクルを触媒量のニッケルから合成する方法を確立できれば、多種多様なアリルアミンの新規合成法が確立できると考えられる。

2. 研究の目的

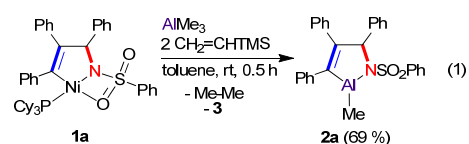
(1) 0 価ニッケル上でのアルキンとイミンとの酸化的環化と、ニッケルからアルミへの金属置換反応を鍵過程とする高効率なアザアルミナサイクルの触媒的合成を開発する。

(2) アザアルミナサイクルを合成前駆体とするアリルアミン類の汎用性の高い合成法を確立する。

(3) イミンの代わりにカルボニル化合物を本系に適用することにより、対応するオキサアルミナサイクルの合成法へと発展させる。

3. 研究の方法

(1) **0 価ニッケル触媒を用いたアザアルミナサイクルの合成**：0 価ニッケル上でのジフェニルアセチレンと *N*-ベンジリデンベンゼンスルホンアミド (*N*-BBSA) の酸化的環化によって生じるアザニッケラサイクル (**1a**) に対してトリメチルアルミニウムを加えると、アザアルミナサイクル (**2a**) が得られる (式 1)。この反応をビニルトリメチルシラン存在下で行うと、0 価ニッケル錯体 ($(\text{PCy}_3)_2\text{Ni}(\text{CH}_2=\text{CHTMS})_2$ (**3**) の再生が確認されたことから、本反応の触媒反応への展開ができると考えられる。そこで、アルキンとイミンの基質適用範囲、および配位子の種類や反応温度・溶媒等の諸条件を系統的に精査し、0 価ニッケルを触媒とするアザアルミナサイクルの合成法を確立する。

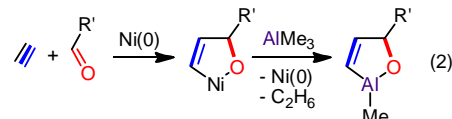


(2) アザアルミナサイクルを合成前駆体とするアリルアミン類の新規合成法の開発

アザアルミナサイクルは、反応活性な $\text{Al-C}(\text{sp}^2)$ 結合を有する有機アルミニウム化合物であることから、求電子剤を作用させることにより種々の置換基をビニル末端に導入できると考えられる。そこで、アザアルミナサイクルと一連の求電子剤との反応性を検討し、アリル位に多様な置換基を有するアリルアミンへの変換を検討する。

(3) オキサアルミナサイクルの創製と触媒

反応への展開：0 価ニッケル上でのアルデヒドとアルキンの酸化的環化によって得られるニッケラヒドロフラン中間体とジメチル亜鉛との反応から 3 成分カップリング体が得られる知見を踏まえ、0 価ニッケル存在下、イミンの代わりにアルデヒドをアルキンとトリメチルアルミニウムに作用させることにより、オキサアルミナサイクルを合成する方法を確立する。さらに、オキサアルミナサイクルの触媒的合成法へと展開するとともに、これを前駆体とするアリルアルコール誘導体への変換法を確立する (式 2)。



4. 研究成果

(1) **0 価ニッケル触媒を用いたアザアルミナサイクルの合成**：式 1 で示した反応の触媒反応への展開を検討した。その結果、触媒量の 0 価ニッケルおよびホスフィン配位子存在下、ジフェニルアセチレン、イミン (*N*-BBSA) の混合溶液にトリメチルアルミニ

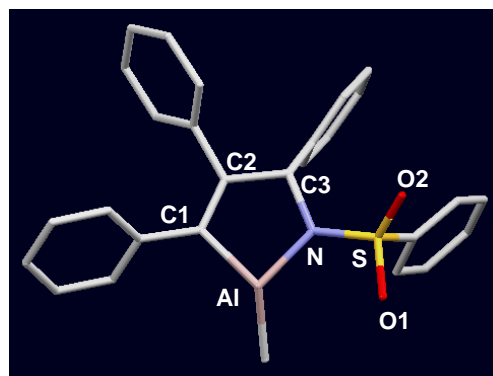
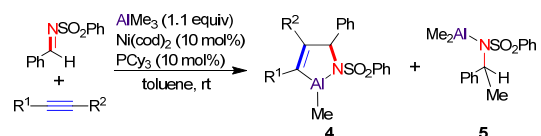


図 1.アザアルミナサイクル **2a** の分子構造

ウムをゆっくり滴下すると、高収率で **2a** が得られた (表 1)。本触媒反応における主な副反応は、*N*-BBSA とトリメチルアルミニウムとの反応によりアミド (**3**) が生じる反応であった。そこで、トリメチルアルミニウムの系中濃度を slow addition により抑制したところ、アザアルミナシクロペンテン **2** の収率および選択性が大幅に改善されることを見出した。

以上のように最適化された反応条件を用いて、種々のアルキンの基質適用範囲を検証した。電子供与性、および電子求引性置換基を有するトラン誘導体にも適用可能であり、対応する生成物 (**2b**, **2c**) を高収率で与えた。さらに、*N*-BBSA に対して 5 等量の Ph-C≡C-TMS を用いると、非対称アルキンであるにもかかわらず対応するアザアルミナシクロペンテン (**2d**) が単一の生成物として得られた。一方、Ph-C≡C-Me を用いた場合には、アルキンの配向が異なる生成物 (**2e**) を異性体混合



run	alkyne		4	5
	R ¹	R ²	yield (%) ^a	(%) ^b
1	R ¹ = R ² = Ph		4a : 86 (71)	-
2	R ¹ = R ² = <i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -		4b : 85 (82)	-
3	R ¹ = R ² = <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -		4c : 90 (99)	-
4 ^c	Ph	TMS	4d : 85 (73)	7
5 ^d	Ph	Me	4e : 65 (44) ^e	13
6	Et	Et	4f : 27	59

General conditions: alkyne and *N*-BBSA (0.3 mmol each), solvent (10 mL). After dropwise addition of AlMe₃, the reaction mixture was stirred until the color derived from **1** disappeared. ^a Isolated yield as allyl amines **6** after protolysis. Cited yield in parentheses are of isolated **4**. ^b Cited yields, determined by ¹H NMR, were of the corresponding protonated products. ^c The reaction was carried out using 1.5 mmol of TMS-C≡C-Ph. ^d The reactions were carried out with concomitant addition of AlMe₃ and the alkyne. ^e The minor regioisomer (11%) was also obtained.

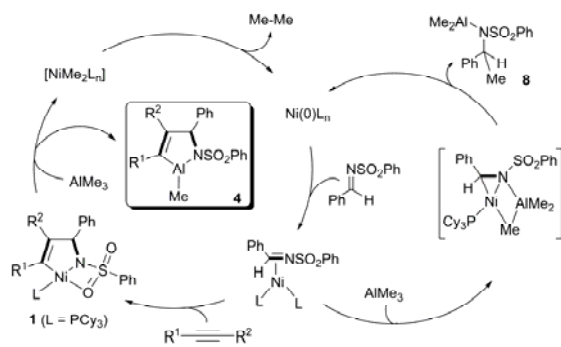
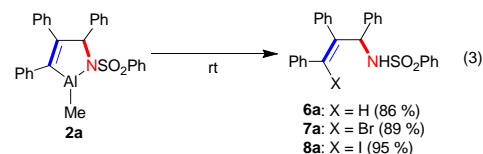


図 2. 推定反応機構

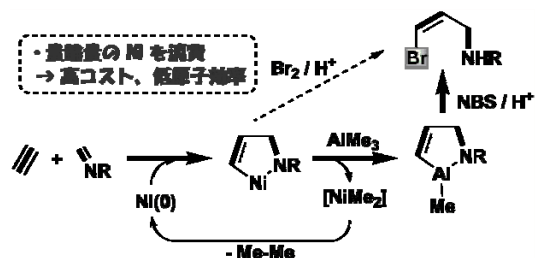
物として与えた。また、脂肪族アルキンを用いた場合には、生成物 (**2f**) の収率は大幅に低下した。本触媒反応の推定反応機構を図 2 に示す。

(2) アザアルミナサイクルを合成前駆体とするアリルアミン類の新規合成法の開発:

単離したアザアルミナサイクル **2a** をプロトンやハロゲノニウムイオンで処理したところ、ビニル末端に水素原子やハロゲン原子が導入されたアリルアミン誘導体 (**6a-8a**) へと変換できることを明らかにした (式 3)。

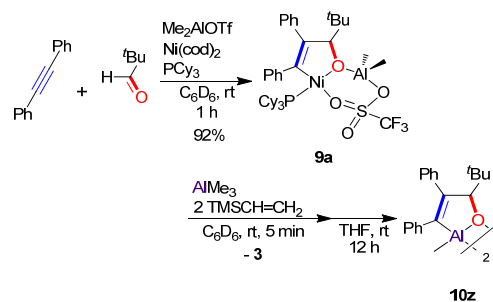


ハライド置換されたアリルアミン類は、量論量のニッケルを犠牲にすればアザニッケラサイクルをハロゲン X₂ で処理することによって得ることもできる (下図 点線)。これに対して、本手法のニッケルの使用量は触媒量で済むことから (下図 実線)、原子効率や元素戦略の観点からもその意義は大きい。



(3) オキサアルミナサイクルの創製と触媒反応への展開:

PCy₃ 存在下、0 価ニッケル上でアルキンとアルデヒドとの酸化的環化について検証したところ、Me₂AlOTf を添加することによりアルキン-アルデヒド間での炭素-炭素結合形成が促進され、対応するオキサニッケラサイクル (**9a**) が生成した (式 3)。これをトリメチルアルミニウムで処理したところ、ニッケルからアルミニウムへの金属交換反応を経てオキサアルミナサイクル (**10a**) が得られた。



10z

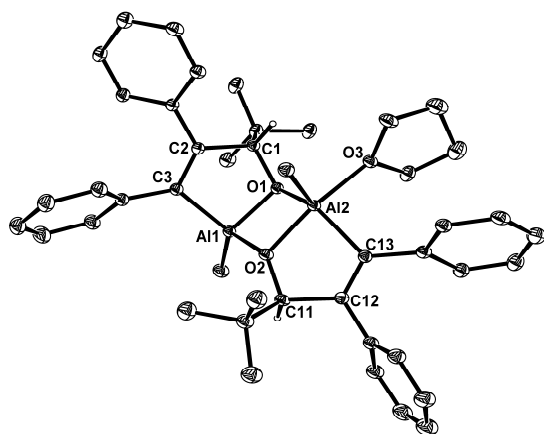
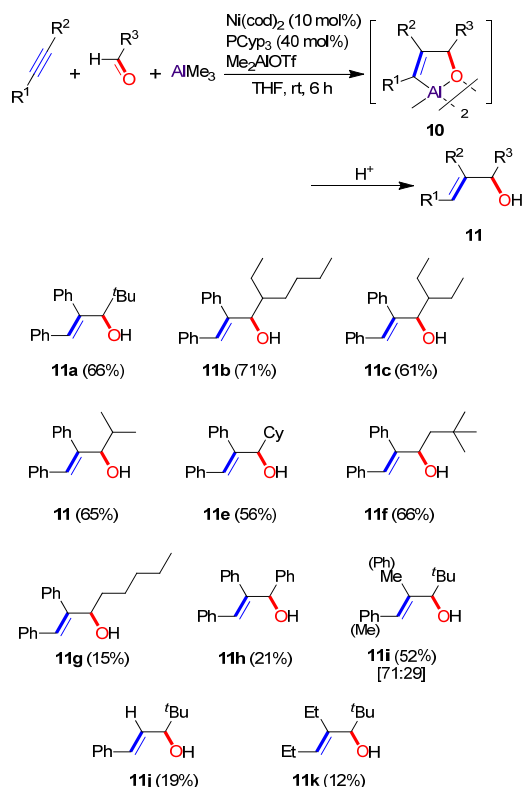


図 3. オキサアルミナサイクル **10a** の分子構造

さらに、触媒量の 0 価ニッケル存在下、アルキン、アルデヒド、トリメチルアルミニウムを Me_2AlOTf 共存下で反応させたところ、対応するオキサアルミナサイクル **12** を高収率で与える反応の開発に成功した (Scheme 6)。得られたオキサニッケラサイクルは、プロトンで処理することにより対応するアリルアルコール誘導体 (**13**) へと変換できる。



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 13 件、全て査読あり)

①Nickel-Catalyzed Selective Conversion of Two Different Aldehydes to Cross-Coupled Esters. Y. Hoshimoto, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4668–4671.

②Palladium-catalyzed coupling reactions of tetrafluoroethylene with arylzinc compounds. M. Ohashi, T. Kambara, T. Hatanaka, H. Saijo, R. Doi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3256–3259.

③Formation of Six-membered Azanickelacycles by Oxidative Addition of Cyclopropyl Imines to Nickel(0). T. Tamaki, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 248–249.

④ Ni(0)-Catalyzed Formation of Oxaaluminacyclopentenes via Oxanickelacyclopentene Key Intermediate: Me_2AlOTf -Assisted Oxidative Cyclization of an Aldehyde and an Alkyne with Ni(0). M. Ohashi, H. Saijo, T. Arai, S. Ogoshi, *Organometallics* **2010**, *29*, 6534–6540.

⑤Nickel-catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Two Enones and an Alkyne. S. Ogoshi, A. Nishimura, M. Ohashi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3450–3452.

⑥ Nickel/Lewis Acid-Catalyzed Cyanoesterification and Cyanocarbonylation of Alkynes. Y. Hirata, A. Yada, E. Morita, Y. Nakao, T. Hiyama, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 10070–10077.

⑦Hydrofluoroarylation of Alkynes with Fluoroarenes. K. S. Kanyiva, N. Kashiwara, Y. Nakao, T. Hiyama, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10483–10494.

⑧[3 + 3] Cyclodimerization of Methylene-cyclopropanes: Stoichiometric and Catalytic Reactions of Nickel(0) with Electron-Deficient Alkylidene-cyclopropanes. M. Ohashi, T. Taniguchi, S. Ogoshi, *Organometallics* **2010**, *29*, 2386–2389.

⑨Nickel-catalyzed Tishchenko reaction via hetero-nickelacycles by oxidative cyclization of aldehydes with nickel(0) complex. S. Ogoshi, Y. Hoshimoto, M.

Ohashi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3354-3356.

⑩ Nickel-catalyzed Three-component Addition Reaction of Enone with Ethylene. S. Ogoshi, A. Nishimura, T. Haba, M. Ohashi, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1166-1167.

⑪ Nickel-Catalyzed Direct Conjugate Addition of Simple Alkenes to Enones. S. Ogoshi, T. Haba, M. Ohashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10350-10351.

⑫ Ni(0)-Catalyzed Formation of Aza-alumina-cyclopentenes via Azanickelacyclopentenes: A Unique Nickel/Aluminum Double Transmetalation Reaction. M. Ohashi, O. Kishizaki, H. Ikeda, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9160-9161.

⑬ Synthesis and Reactivity of Six-Membered Oxa-Nickelacycles: Ring-Opening Reaction of Cyclopropyl Ketones. T. Tamaki, M. Nagata, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10083-10091.

[学会発表] (計 45 件)

① 「ニッケル触媒を用いたアルデヒドの選択的交差二量化反応によるエステル合成」星本陽一・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会(神奈川大学) 3C8-52 (2011 年 3 月 28 日)

② 「ニッケル触媒を用いた 1,3-エンイン類と電子不足オレフィン類との [2 + 2] 環化付加反応」西村章・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学) 3C8-49 (2011 年 3 月 28 日)

③ 「C-F 結合活性化を鍵段階とするテトラフルオロエチレンのカップリング反応」西城宏樹・神原將・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学) 3C8-46 (2011 年 3 月 28 日)

④ 「10 族遷移金属上でのテトラフルオロエチレンの C-F 結合活性化」大橋理人・神原將・生越専介、日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学) 3C8-44 (2011 年 3 月 28 日)

⑤ 「0 価ニッケルと 1,5-ジエンインとの反応」木下一登・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学) 3C8-32 (2011 年 3 月 28 日)

⑥ 「Ni(0)を触媒とする α , β -不飽和フェニルエステルとアルキンとの脱フェノキシ基

を伴う [3 + 2] 環化付加反応」谷口智昭・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会(神奈川大学) 3C8-31 (2011 年 3 月 28 日)

⑦ 「Ni(0)触媒存在下、ニトリルと共役ジェンとの反応によるピリジン類合成」武田逸平・井川雅資・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会(神奈川大学) 3C8-30 (2011 年 3 月 28 日)

⑧ 「パラジウム触媒存在下、ジエチル亜鉛によるテトラフルオロエチレンの還元反応」土井良平・神原將・畑中翼・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学) 1A7-12 (2011 年 3 月 26 日)

⑨ 「テトラフルオロエチレンのアルキル化反応」嘉村亮平・神原將・畑中翼・大橋理人・生越専介、日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学) 1A7-11 (2011 年 3 月 26 日)

⑩ 「シクロプロピルケトン類の Ni(0)への酸化付加による 6 員環ヘテロニッケラサイクルの生成と反応性」玉置喬士・生越専介・大橋理人、日本化学会第 91 春季年会 (神奈川大学) 1A7-05 (2011 年 3 月 26 日)

⑪ “Reaction of hetero-nickelacycles with AlMe₃: Formation of hetero-alumina-cycles.” Masato Ohashi, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Honolulu (Hawaii) (Dec.17.2010).

⑫ “Formation and reactivity of six-membered oxa-nickelacycles generated by oxidative addition of cyclopropyl ketones to nickel(0)”, Takashi Tamaki, Masato Ohashi, Sensuke Ogoshi, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010), Honolulu (Hawaii), Poster ORGN 985 (Dec.17.2010).

⑬ 「Ni(0) 触媒存在下、ニトリルとジェンとの反応によるピリジン類合成」武田逸平・井川雅資・大橋理人・生越専介、第 40 回複素環化学討論会 (仙台市民会館) 30-01 (2010 年 10 月 16 日)

⑭ 「ニッケル触媒を用いたメチレンシクロプロパン誘導体の [3 + 3] 環化二量化反応」谷口智昭・大橋理人・生越専介、第 60 錯体化学討論会 (大阪国際交流センター) 3D-05 (2010 年 9 月 29 日)

⑮ 「炭素-フッ素結合の切断を鍵過程とするテトラフルオロエチレンの変換反応」神原將・大橋理人・生越専介、第 60 錯体化学討論会（大阪国際交流センター）3D-01（2010年9月29日）

⑯ 「金属交換反応によるオキサニッケラサイクルと $AlMe_3$ からのオキサアルミナサイクルの形成反応」西城宏樹・新居知哉・大橋理人・生越専介、第 60 錯体化学討論会（大阪国際交流センター）2PD-01（2010年9月28日）

⑰ “Formation of Hetero-Aluminacycles via Hetero-Nickelacycle Intermediates” Masato Ohashi, 60th Anniversary Conference on Coordination Chemistry in Osaka, JAPAN (60CCCO), Osaka, (Sept. 27, 2010).

⑱ 「ニッケル触媒を用いた α, β -不飽和フェニルエステルとアルキンとの脱フェノキシ化を伴う環化付加反応とシクロペンテノン誘導体の合成」大橋理人・谷口智昭・生越専介、第 57 回有機金属化学討論会、(中央大学) 03-10（2010年9月18日）

⑲ 「金属交換反応によるオキサニッケラサイクルと $AlMe_3$ からの環状 Al 化合物の形成反応」西城宏樹・新居知哉・大橋理人・生越専介、第 5 回三大学連携学生研究会（東京理科大学）B11（2010年8月27日）

⑳ “Ni(0)-Catalyzed Three-component Addition of Enone and Ethylene”, Akira Nishimura, Sensuke Ogoshi, Masato Ohashi, Toshifumi Haba, 24th International Conference on Organometallic Chemistry (2010 XXIV ICOMC), Taipei (Taiwan), PS1-120 (July 19, 2010).

[産業財産権]

○出願状況（計 12 件）

①

名称：含フッ素オレフィン誘導体の製造方法

発明者：生越専介、大橋理人

永井隆文、柴沼俊、足達健二

権利者：国立大学法人大阪大学

ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2011-053624

出願年月日：平成 23 年 3 月 10 日

国内外の別：国内

②

名称：含フッ素有機亜鉛化合物および有機フッ素化合物の製造方法

発明者：生越専介、大橋理人

永井隆文、柴沼俊、足達健二

権利者：国立大学法人大阪大学

ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2011-053403

出願年月日：平成 23 年 3 月 10 日

国内外の別：国内

③

名称：置換された含フッ素オレフィンの製造方法

発明者：永井隆文、柴沼俊、生越専介、

大橋理人

権利者：国立大学法人大阪大学

ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：PCT/JP2011/054973

出願年月日：平成 23 年 3 月 3 日

国内外の別：P C T

④

名称：置換された含フッ素オレフィンの製造方法

発明者：生越専介、大橋理人

永井隆文、柴沼俊

権利者：国立大学法人大阪大学

ダイキン工業株式会社

種類：特許

番号：特願 2010-230843

出願年月日：平成 22 年 10 月 13 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大橋 理人 (OHASHI MASATO)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：60397635