

研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19550110  
 研究課題名(和文) ニッケラサイクルを活性中間体とする不飽和炭化水素化合物のタンデム反応  
 研究課題名(英文) Multi-component coupling reaction of unsaturated hydrocarbon utilizing nickelacycle as an active key intermediate  
 研究代表者 木村正成 (MASANARI KIMURA)  
 長崎大学・工学部・准教授  
 研究者番号：10274622

## 研究成果の概要：

ニッケル触媒及びトリエチルホウ素存在下、デオキシリボース又はグルコース等の単糖類と共役ジエンを反応すると、単糖類に対するホモアリル化反応が進行し、ビスホモアリルアルコールを与える反応を見出した。同条件下、一級アミン共存下で反応を行うと、系中で発生した *N,O*-アセタールに対するホモアリル化反応が進行し、ビスホモアリルアミンを1,3-選択的に与えた。水を溶媒に用いても同形式の反応が進行することから、ニッケル触媒作用を活用したホモアリル化反応の高い許容性が明らかになった。

ニッケル触媒存在下、ジメチル亜鉛、アセチレン、共役ジエン、アルデヒド、一級アミンを反応させると、5成分がそれぞれ1分子ずつ位置及び立体選択的に付加反応し、オクタジエンルアミンを一挙に与える反応を見出した。アセチレンの代わりにノルボルネンを用いると、メチル基、ノルボルネン、ジエン、アルデヒド、アミンが1分子ずつ順次に付加反応を起こし、5成分連結反応が進行した。この場合、ホスフィンリガンドとして dppf を用いると、共役ジエンが2量化反応を起こしつつ、同様の多成分連結反応が進行した。これはホスフィンリガンドとニッケル共存下では、共役ジエンが2量化反応を容易に起こし、ビスアリルニッケル中間体がカルボニル類に対する求核剤として作用することで6成分連結反応が進行するものと考えられる。以上のように、有機ホウ素、有機亜鉛を促進剤又は炭素源として用いることにより、高位置及び高立体選択的な炭素-炭素結合形成反応が可能になった。本反応はいずれも、ニッケラサイクルを中間体に介した反応機構で進行していると考えられる。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,800,000

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：選択的合成・反応

## 1. 研究開始当初の背景

これまでオキサメタラサイクルを用いた有機合成反応が検討されているが、専らTiやZr等の前周期遷移金属を用いた反応例が大半を占める。その理由として前周期遷移金属は酸素親和性が高く、金属-酸素間結合エネルギーが比較的大きいことが挙げられる(Ti-O結合エネルギー; 159.5 kcal/mol) [Merer, A. J. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **40**, 407 (1989)]。一方、Ni金属は前周期遷移金属よりも酸素親和性が低いため(Ni-O結合エネルギー; 89.2 kcal/mol)、他のメタラサイクルとは異なり、アルキルメタロイドなどの反応性が低い有機金属試薬とも容易に反応し、特異な反応挙動を示す。

近年、J. Montgomery (Michigan大学, 米国) やT. F. Jamison (MIT, 米国) によって、オキサニッケラサイクルを経由する炭素-炭素結合形成反応が精力的に研究されている。また、生越ら(大阪大学)はニッケル錯体、共役ジエン、アルデヒドを量論量反応させることで、オキサニッケラサイクルを単離し、その構造をX線構造解析によって明らかにしている。このように申請者の研究内容を含め、ニッケラサイクルを用いた反応は現代精密有機合成化学の牽引的立場にあるといえる。

## 2. 研究の目的

本研究では、オキサニッケラサイクル又はアザニッケラサイクルと有機金属試薬との特異な反応性を活用し、高選択的な炭素-炭素結合形成反応を開発すると共に、有用生物活性物質の効率的な創製を目的とする。とりわけ、共役ジエン、アルキン、アルケンなどの不飽和炭化水素系化合物とアルデヒドやアルドイミンを用いた多成分連結反応を開発する。

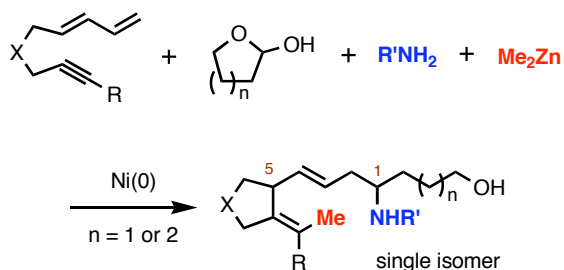
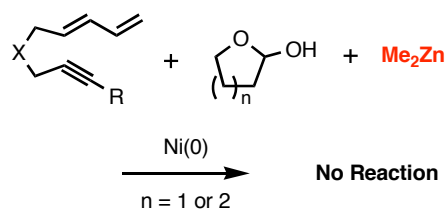
## 3. 研究の方法

ブタジエンやイソプレンノイド等の共役ジエン、エチレンやプロペン等のアルケン及びアルキン類を求核剤として用いた。一方、親電子剤として、カルボニル化合物やアルドイミン、糖類又はラクタミンを用い、高選択的な炭素-炭素結合形成反応を行った。このような多成分が一分子ずつ、しかも分子間反応においても位置及び立体選択的に付加反応する例は非常に珍しい。本研究は高効率有機合成反応の開発という学術的な観点から興味深いだけでなく、医薬品開発や機能性有機材料の創製としても期待され、その波及効果は極めて大きい。

## 4. 研究成果

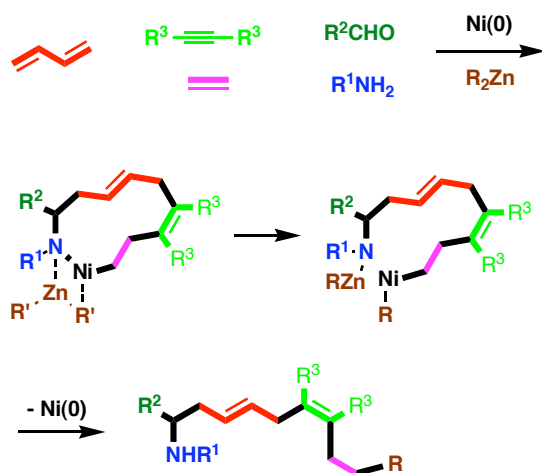
(i) ニッケル触媒を用いた多成分連結反応  
ニッケル触媒存在下、 $\omega$ -ジエン-インに対してラクツール ( $\omega$ -ヒドロキシアルキルアルデヒド) とジメチル亜鉛を反応させたが反応は全く進行しなかった。一方、一級アミンを共存させ同様な反応を試みるとジエン-イン、ラクツール、アミン、ジメチル亜鉛の5成分が一举に付加反応を起こし、ヒドロキシホモアリルアミンを単一生成物として与えた。興味深い点はアミンが共存した場合のみ多成分連結反応が進行することにある。しかしながら未だ1位と5位における絶対配置は明らかになっておらず、詳細な反応機構の解明を行うためにも立体化学の決定が急務である。今後、構造決定を明らかにした上で、様々なラクツールやアミンとの反応を試み、なぜこのような反応性に違いが生じるのか検証する必要がある。

また、ラクツールとして単糖類を、アミン成分としてアミノ酸を用いた反応を検討し、生体関連物質を利用したタンデム反応の開発に成功した。



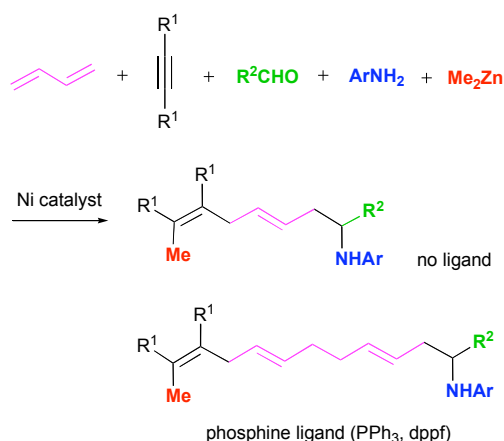
(ii) アルドイミンとニッケラサイクルを活用した選択的応を発展させ、より高度な多成分連結反応を目指した。とりわけアルデヒドと一級アミンから調製したアルドイミンに対する多成分連結反応を試みた。アザニッケラサイクル中間体を経由する多成分連結反応が展開したと思われる。

分子間反応として異なる6成分を一挙に連結反応させた例もなく、学術的にも合成的にも極めて興味深い。また、これらのカップリング反応を不斉合成反応へ拡張した。

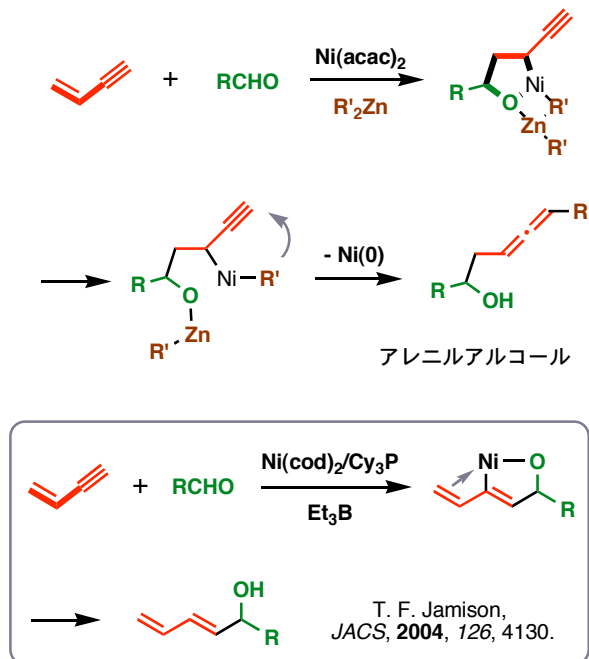


(iii) ノルボルネンを用いたカップリング反応アセチレンの代わりにノルボルネンを用いると、メチル基、ノルボルネン、ジエン、アルデヒド、

アミンが1分子ずつ順次に付加反応を起こし、5成分連結反応が進行した。この場合、ホスフィンリガンドとして dppf を用いると、共役ジエンが2量化反応を起こしつつ、同様の多成分連結反応が進行した。これはホスフィンリガンドとニッケル共存下では、共役ジエンが2量化反応を容易に起こし、ビスアリルニッケル中間体がカルボニル類に対する求核剤として作用することで6成分連結反応が進行したと考えている。



(iv) エン-インを基質として用いたカップリング反応を検討した。申請者は、ニッケル触媒存在下、エン-インとアルデヒドをジメチル亜鉛と共に反応すると、亜鉛がアルケン炭素と、アルデヒドがアルケン骨格と反応し、アレニルアルコールが得られる新規反応を見出した。既に、T.F. Jamison らによって、エン-インとアルデヒドをトリエチルホウ素共存下で反応すると、アルデヒドがアルケン骨格と選択的に付加反応することで、2,4-ジエニルアルコールを与える例が既に知られている。まさに本研究は、Jamison らが報告したカップリング反応とは、対照的な反応性を示し、アルケン、オレフィン骨格を求核炭素として使い分けることができ、研究意義は極めて高い。



## 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 9 件)

1. "Convenient Synthesis of Pyrrolidines by Amphiphilic Allylation of Imines with 2-Methylenepropane-1,3-diols"  
*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **47**, 5803–5805 (2008-10).  
著者 M. Kimura, T. Tamaki, M. Nakata, K. Tohyama, Y. Tamaru
2. "Gold-catalyzed intermolecular addition of alcohols toward the allenic bond of 4-vinylidene-2-oxazolidinones"  
*Organic and Biomolecular Chemistry* **6**, 4105-4107 (2008-10).  
著者 Y. Horino, Y. Tanaka, K. Hashimoto, S. Kuroda, M. Kimura, Y. Tamaru,
3. "Chameleon reactivity of the allene bond of 4-vinylidene-2-oxazolidinone: Novel through-space conjugative nucleophilic addition of electron-rich alkenes and hetero-nucleophiles"  
*Chemistry - A European Journal* **13**, 9686-9702 (2007-12).  
著者 M. Kimura, Y. Horino, M. Mori, Y. Tamaru
4. "Palladium-Catalyzed 1,3-Diol Fragmentation: Synthesis of w-Dienyl Aldehydes"  
*Chem. Commun.* 4504-4506 (2007-11).  
著者 M. Kimura, M. Mori, Y. Tamaru
5. "Alkyne as a Spectator Ligand for the Nickel-Catalyzed Multi-Component Connection Reaction of Diphenylzinc, 1,3-Butadiene, Aldehydes, and Amines"

*Org. Lett.* **9**, 1871-1873 (2007-5).

著者 M. Kimura, Y. Tatsuyama, K. Kojima, Y. Tamaru

6. "Pd(0)-Catalyzed Amphiphilic Allylation of Aldehydes with Vinyl Epoxide"  
*J. Am. Chem. Soc.*, Vol. **129**, No. 14, pp. 4122-4123 (2007-4).

著者 M. Kimura, R. Mukai, T. Tamaki, Y. Horino, Y. Tamaru

7. "Amphiphilic Allylic Alkylation with Allyl Alcohols Promoted by Pd-Catalyst and Triethylborane"  
*Mini-Reviews in Organic Chemistry*, in press.

著者 M. Kimura and Y. Tamaru

8. "Palladium-catalyzed Selective Activation of Allyl Alcohols as Allyl Cations, Allyl Anions, and Zwitterionic Trimethylenemethanes"  
*Pure and Applied Chemistry* **80**, 979-991 (2008).

著者 Y. Tamaru and M. Kimura

9. "Nickel-Catalyzed Reductive Coupling of Dienes and Carbonyl Compounds"  
*Topics in Current Chemistry* **279**, 173-207 (2007).

著者 M. Kimura and Y. Tamaru

[学会発表] (計 26 件)

1. 玉城卓人、木村正成、田丸良直、“パラジウム触媒とトリエチルホウ素を用いたビニルエポキシドとアルデヒドによるシクロブタノールの合成”、第17回万有福岡シンポジウム、福岡(2007, 5, 12)
2. Yoshinao Tamaru and Masanari Kimura, "Palladium-Catalyzed Selective Activation of Allyl Alcohols as Allyl Cations, Allyl Anions, and Zwitterionic Trimethylenemethanes" The 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14), Nara, (2007, 8, 2-6)
3. 木村正成、玉城卓人、中田真義、田丸良直、“パラジウム触媒を用いた2-メチレンプロパン-1,3-ジオールによる双極的アリル化反応”、第54回有機金属化学討論会、広島(2007, 10, 26-27)
4. 瀬口哲哉、豊田圭、木村正成、田丸良直、“パラジウム触媒とトリエチルホウ素を用いた共役ジエンによる新形式アリル化反応”、第54回有機金属化学討論会、広島(2007, 10, 26-27)
5. 龍山恭、山田孝裕、尾崎真二、木村正成、田丸良直、“アルキンを配位子として用いたニッケル触媒による有機亜鉛、共役ジエン、アルデヒド、アミンの高選択的カップリング反応”、第54回有機金属化学討論会、広島(2007, 10, 26-27)
6. 遠山佳津実、玉城卓人、木村正成、田丸良直、“メチレンプロパンジオールを用いた双極的アリル化反応”、日本化学会第88回春季年会、東京(2008, 3, 26-30)
7. 中田真義、瀬口哲哉、木村正成、田丸良直、“パラジウム触媒とトリエチルホウ素を用いた共役ジエンによる求核的アリル化反応”、日本化学会第88回春季年会、東京(2008, 3, 26-30)

8. 豊田 圭、木村正成、田丸良直、“パラジウム触媒とトリエチルホウ素を用いた3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸の炭素-炭素結合切断反応”、日本化学会第88回春季年会、東京(2008, 3, 26-30)
9. 野尻大祐、森下堅太郎、木村正成、田丸良直、“ロジウム触媒とトリエチルホウ素を用いた共役ジエンによる求核的アリル化反応”、日本化学会第88回春季年会、東京(2008, 3, 26-30)
10. 尾崎真仁、木村正成、田丸良直、“ニッケル触媒とトリエチルホウ素を用いたポリヒドロキシアルドイミンのホモアリル化反応”、日本化学会第88回春季年会、東京(2008, 3, 26-30)
11. 十河茉莉子、龍山恭、木村正成、田丸良直、“ニッケル触媒を用いた有機亜鉛、不飽和炭化水素化合物、カルボニル類のカップリング反応”、日本化学会第88回春季年会、東京(2008, 3, 26-30)
12. 山田孝裕、木村正成、田丸良直“ニッケル触媒を用いたビスジエンに対する有機亜鉛とアルドイミンの共役付加反応”、日本化学会第88回春季年会、東京(2008, 3, 26-30)
13. 遠山佳津実、中田真義、木村正成、“パラジウム触媒とトリエチルホウ素を用いた共役ジエンによる求核的アリル化反応”、“第45回化学関連支部合同九州大会、福岡(2008, 7, 5)
14. 豊田圭、木村正成、“パラジウム触媒と有機ホウ素を用いた3-ヒドロキシ-4-ペンテン酸誘導体による新規反応開発”、第45回化学関連支部合同九州大会、福岡(2008, 7, 5)
15. 十河茉莉子、尾崎真仁、山田孝裕、木村正成、“ニッケル触媒を用いた有機亜鉛、不飽和炭化水素化合物、カルボニル類の多成分連結反応”、第45回化学関連支部合同九州大会、福岡(2008, 7, 5)
16. 中田真義、豊田圭、木村正成、“パラジウム触媒とトリエチルホウ素を用いた共役ジエンによる求核的アリル化反応”、第55回有機金属化学討論会、大阪(2008, 9, 29-31)
17. 遠山佳津実、野尻大祐、木村正成、“アルドイミンに対する双極的アリル化反応を利用した含窒素複素環合成”、第55回有機金属化学討論会、大阪(2008, 9, 29-31)
18. 十河茉莉子、山田孝裕、尾崎真仁、木村正成、“ニッケル触媒を用いた有機亜鉛、不飽和炭化水素化合物、カルボニル類のカップリング反応”、第55回有機金属化学討論会、大阪(2008, 9, 29-31)
19. 安田恭子・石川景子・重光保博・木村正成、“対称性シクロヘキサントリオンの新規合成法の開発と計算化学解析”、2008日本化学会西日本大会、長崎(2008, 11, 15-16)
20. 山口祐未・遠山佳津実・木村正成、“双極的アリル化反応を活用した含窒素複素環化合物の新規合成”、2008日本化学会西日本大会、長崎(2008, 11, 15-16)
21. 松藤貴美子・十河茉莉子・山田孝裕・木村正成、“ニッケル触媒によるカルボニル、不飽和炭化水素、有機亜鉛の選択的カップリング反応”、2008日本化学会西日本大会、長崎(2008, 11, 15-16)
22. 廣川慎吾・尾崎真仁・木村正成、“ニッケル触媒を用いたポリヒドロキシアルデヒドのホモ

- アリル化反”、2008日本化学会西日本大会、長崎(2008, 11, 15-16)
23. 河野智彦・豊田 圭・木村正成、“メタラサイクルを活性中間体とする新規有機合成反応の開発”、2008日本化学会西日本大会、長崎(2008, 11, 15-16)
24. 木村正成、“双極的アリル化反応を利用した新規有機合成反応の開発”、2008 万有若手合宿セミナー、熊本 天草(2008, 11-15-16)
25. 十河茉莉子、木村正成、“ニッケル触媒を用いた有機亜鉛、不飽和炭化水素化合物、カルボニル類の多成分連結反応”、第20回若手研究者のためのセミナー、九州大学馬出キャンパス(2008, 12月13日)
26. 木村正成、“ニッケル触媒を用いた高選択的炭素-炭素結合形成反応”日本化学会第89回春季年会(2009)、千葉 船橋(2009, 3, 27-30)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木村正成

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし