

ニッケル触媒を用いた[2+2+2]環化反応の開発とその応用

佐藤 美洋

北海道大学大学院薬学研究科, 〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 6 丁目

Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cocyclization and Its Application to the Synthetic Organic Chemistry

Yoshihiro SATO

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo 060-0812, Japan

(Received September 12, 2001)

A nickel(0)-catalyzed asymmetric [2+2+2] cocyclization has been realized for the first time. This reaction involves conceptually new enantiotopic group selective formation of a nickelacyclopentadiene intermediate and produces an isoindoline derivative (73% ee, 78% conv. yield) and an isoquinoline derivative (54% ee, 62% yield) having benzylic chiral carbon centers. The synthesizing methods of biaryls using the nickel-catalyzed [2+2+2] cocyclization were also developed. Two ways for the synthesis of biaryl using [2+2+2] cocyclization were investigated: one method is that biaryls synthesized from alkyne having a phenyl group and 2 equivalents of acetylene, and the other method is that those were synthesized from α,ω -diyne having a phenyl group at the α -position and acetylene.

Key words—nickel; [2+2+2] cocyclization; asymmetric synthesis; acetylene; cyclization; biaryl

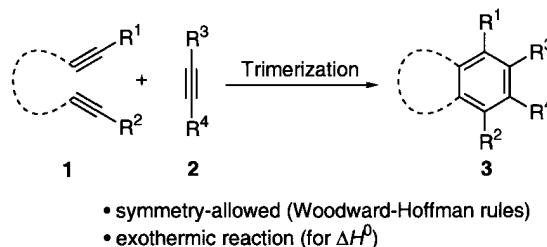
1. はじめに

遷移金属錯体を用いた反応の大きな特色の1つとして、多重結合同士で容易に炭素—炭素結合を形成させ得ることが挙げられる。後周期遷移金属の1つであるニッケルはこのタイプの反応に高い触媒活性を有することが古くから知られており、有機金属化学の歴史の初期の段階では詳細に検討され、数多くの興味深い反応も見出されている。しかし反応性の高さゆえに反応制御が困難で、同族のパラジウムに比べるとこれまであまり利用されてこなかった。一方、最近の有機金属化学そのものの進歩により、一見複雑な生成物を与える反応でも現在の目で見直すと反応の本質を理解し制御できる可能性がある。著書らはここ数年、ニッケル触媒を用いた多重結合同士の環化反応の開発を中心に研究を行ってきた。その結果、(1)1,3-ジエンとカルボニル基との分子内環化反応、¹⁾(2)アルキン類の[2+2+2]環化反応、の2つの新しい環化反応の開発に成功した。本総説では(2)の[2+2+2]環化反応に関して、最近の展開も含め紹介したい。

[2+2+2]環化反応は3つのアルキンから、一挙

に芳香環を形成する反応であり、有機合成化学上、非常に興味ある反応形式の1つである(Scheme 1)。

この反応を Woodward-Hoffman 則に基づき考察すると、基底状態において「対称許容」である。また、生成物 **3** が芳香環化することで共鳴エネルギー分の安定化を受け、熱化学的にも exothermic な反応であるため、Diels-Alder 反応と同様に熱的な環化反応が協奏反応として進行するはずである。しかしこのような考察とは対称的に、過酷な反応条件で熱的な環化反応が検討されたが、この反応が協奏反応としては容易に進行しないことが明らかとなって

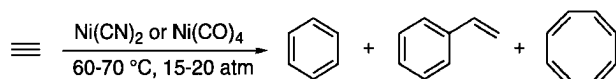


Scheme 1. Formation of Aromatic Ring by Trimerization of Alkynes

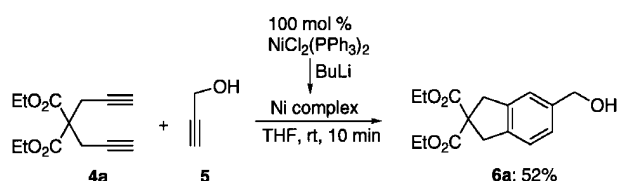
いる。例えば、Badger らはアセチレンガスを 400 度以上の高温・高圧下反応させるとベンゼンが生成することを見出したが、その収率は極めて低いものであった。²⁾ 後に Houk らはこの [2+2+2] 環化反応が協奏反応として容易に進行しないのは、その遷移状態において 60—80 kcal/mol もの非常に大きなエネルギー障壁が存在するためであることを *ab initio* 計算に基づき提唱したが、現在でも不明な点が多く理論化学の分野において引き続き議論がなされている。³⁾

一方、1948 年に Reppe らはニッケル錯体とアセチレンとを反応させると、20 気圧、70 度程度の条件でオリゴメリゼーション反応が進行し、ベンゼン、スチレン、シクロオクタテトラエンなどの環状オリゴマーが収率よく生成することを見出した (Scheme 2)。⁴⁾ この報告がきっかけとなり、種々の遷移金属錯体を用いたアルキンの環化反応が検討された結果、コバルト、⁵⁾ ロジウム⁶⁾ などの遷移金属錯体存在下でこのようなアルキンの [2+2+2] 環化反応が非常に穏和な条件で進行することが見出された。一方、ニッケル錯体によるアルキンの [2+2+2] 環化反応に関しては、前述の Reppe らの報告の後、ほとんど例はなかった。最近になって Smith らが $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ と BuLi から調製した化学両論量のニッケル錯体を用い、ジエン **4a** とプロパルギルアルコール **5** とを反応させると、**6a** が 52% の収率で得られることを報告した⁷⁾ (Scheme 3)。

そこで我々はこれまで詳細な検討がなされていなかったニッケル錯体を用いた [2+2+2] 環化反応に着目し、検討を行うことにした。



Scheme 2. [2+2+2] Cocyclization of Alkynes by Transition Metal

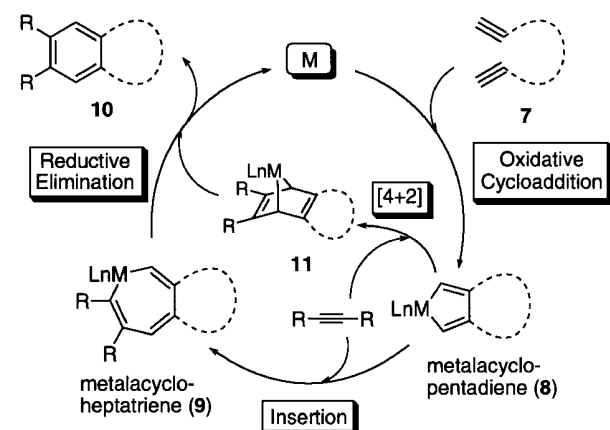


Scheme 3.

2. ニッケル触媒を用いた [2+2+2] 環化反応の触媒反応への展開^{8b)}

遷移金属触媒により進行する [2+2+2] 環化反応の反応機構については、Scheme 4 に示した機構が提唱されている。すなわち、遷移金属錯体 (M) に対し、まずジエン **7** が酸化的付加しメタラシクロペンタジエン中間体 **8** が生成する。**8** の炭素—金属結合に対し、アルキンが挿入するとメタラシクロヘプタトリエン中間体 **9** が生成すると考えられる。一方、別の反応経路として中間体 **8** とアルキンとが [4+2] の環化付加反応を起こし、中間体 **11** が生成する機構も提唱されている。中間体 **9** 又は **11** からの還元的脱離が進行すれば、いずれの中間体からも閉環体 **10** が生成する。この時、遷移金属触媒 (M) が再生し、反応が触媒的に進行すると考えられる。ニッケル錯体を用いた [2+2+2] 環化反応も、恐らくこの反応機構で進行していると考えられ、反応は触媒的に進行するはずである。そこで Smith らによって報告された反応⁷⁾ をモデル反応とし、ニッケル錯体を用いた触媒反応の検討を開始した (Table 1)。

まず始めに、ニッケルアセチルアセトナートをトリフェニルホスフィン存在下、DIBAL-H で還元し、系内で調製した化学両論量のニッケル錯体⁹⁾ を用い **4b** と **5** の反応を行ったところ、目的とする閉環体 **6b** が 72% の収率で得られた。そこで、触媒量を 30 mol% に減らし同様の条件下反応を行ったところ **6b** が 84% の収率で得られ、本反応がニッケル錯体に関して触媒的に進行することがわかつ



Scheme 4. Transitionmetal-Catalyzed [2+2+2] Cocyclization

た。また、触媒量をさらに 10 mol%, 及び 5 mol% に減らし反応を行ったところ、反応はやはりスムーズに進行し収率よく閉環体が得られることがわかった。

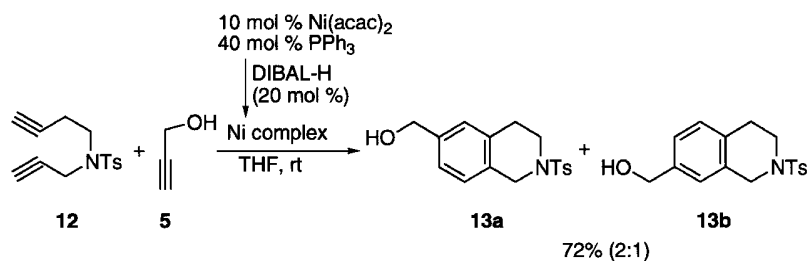
一方、分子内に窒素を持つジエン **12** とプロパルギルアルコールとの反応を行ったところ、イソキノリン誘導体 **13a** 及び **13b** が 2 : 1 の比で、併せて 72

% の収率で得られた (Scheme 5)。この結果は、ニッケル触媒を用いた [2+2+2] 環化反応が含窒素ヘテロ環構築にも適用できることを示唆している。そこでさらに、異性体が生成しない対称ジ置換アルキン **14** とジエン **12** との反応を検討した (Table 2)。

ジエン **12** とアルキンの両末端にヒドロキシメチル基をもつアルキン **14a** やビストリメチルシリルアセチレン **14b** との反応では、目的とする閉環体は全く得られず、ほぼ定量的に **12** を回収した。一方、電子求引性の置換基を持つアセチレンジカルボン酸ジメチル (DMAD, **14c**) との反応では、目的とする閉環体 **15c** が 7% の低収率ながら得られ、そのほかにジエン **14c** と 2 分子の DMAD が反応した化合物 **16c** が 27%, DMAD のみが [2+2+2] 環化反応を起こした 3 量体 **17c** が 35% の収率で得られた。一般に、2 重結合や 3 重結合上に電子求引性の置換基を持つアルキンは、低原子価の金属中心からの逆供与結合を受けやすいため、金属中心に強く配位できることが知られている。したがって、副生成物 **16c**, **17c** は DMAD のニッケルへの配位が強すぎるために生成したと考えられる。

Table 1. Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cocyclization of Diyne

Run	Ni complex (mol %)	Time (h)	Yield (%)	SM recover (%)
1	100	13	72	—
2	30	18	84	—
3	10	12	91	—
4	5	36	79	14



Scheme 5.

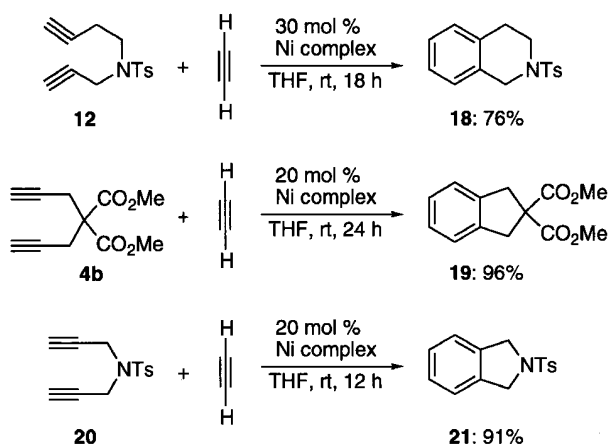
Table 2.

Run	R	Yield (%)		
		15	16	17
1	CH ₂ OH (14a)	—	—	—
2	TMS (14b)	—	—	—
3	CO ₂ Me (14c)	7	27	35

そこでジイン **12** と無置換アルキンであるアセチレンとの反応を検討した (Scheme 6). ニッケルアセチルアセトナートを DIBAL-H で還元し調製した 30 mol% のニッケル錯体とジイン **12** とを THF 中, アセチレン雰囲気下撹拌したところ目的とするキノリン誘導体 **18** が単一生成物として 76% の収率で得られ, 本反応にアルキンとしてアセチレンガスを直接利用できることがわかった. 基質 **4b** 及び **20** とアセチレンとの [2+2+2] 環化反応も, 同様の条件下進行し, 閉環体 **19** 及び **21** がそれぞれ 96%, 91% の収率で得られた. これらの反応は, ジインとアルキンとの [2+2+2] 環化反応において, アセチレンをアルキンとして直接利用した初めての例であり, 非常に興味を持たれる.

3. ニッケル触媒を用いた触媒的不斉[2+2+2]環化反応の開発^{8a)}

[2+2+2]環化反応は上記のとおり 3 つのアルキン

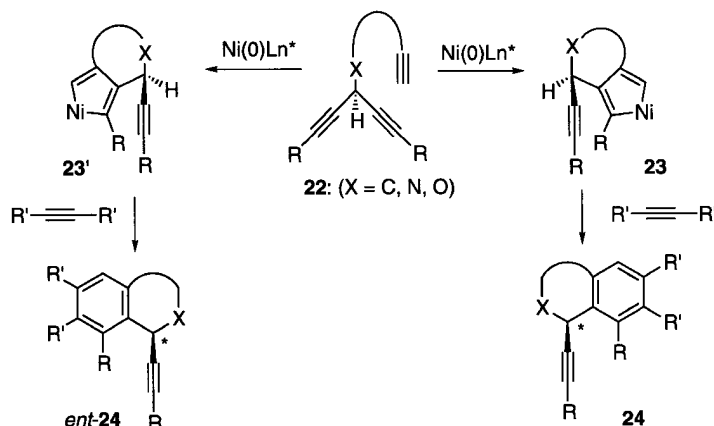


Scheme 6. [2+2+2] Cocyclization Using Gaseous Acetylene

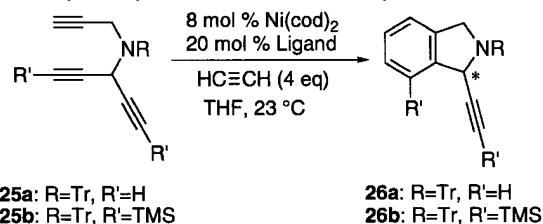
ンから芳香環を形成する反応であり, 基本的には反応後の生成物に新たな不斉炭素中心を生成しない反応である. したがって, 触媒的不斉合成へと展開するためには, 反応系をうまくデザインする必要がある. 著者らは, Scheme 7 に示すようなエナンチオ場選択的な閉環反応の系に適用することにより, この [2+2+2] 環化反応を触媒的不斉合成へと展開できるのではないかと考えた.

すなわち反応機構から考察すると, ジイン **22** の反応ではニッケラサイクル中間体 **23** 又は **23'** が生成し, さらにこの中間体にアルキンが挿入することにより最終的に **24** 又は *ent*-**24** が生成するはずである. 中間体 **23** 及び **23'** は, 光学活性配位子存在下の反応では, それぞれジアステレオメリックな関係であり, これらのニッケラサイクル中間体のどちらか一方を選択的に生成できれば, エナンチオマーの関係にある閉環体 **24** 又は *ent*-**24** の作り分けが可能となるはずである.

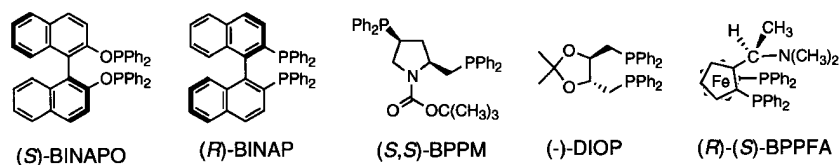
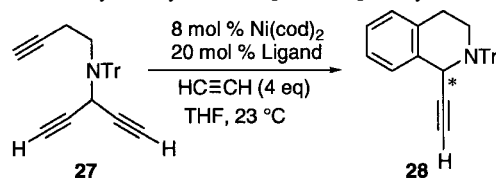
上記の考えに基づき, 基質 **25** をデザインし触媒的不斉 [2+2+2] 環化反応の検討を行った (Table 3). 基質 **25a** に対し, 8 mol% の Ni(cod)₂, 20 mol% の光学活性配位子を用い反応を行ったところ, (*S,S*)-BPPM を用いた反応において, イソインドリン誘導体 **26a** が 45% ee で得られた. そこでさらに基質 **25b** に対し, 種々の光学活性配位子を用い反応を行ったところ, (*R*)-(*S*)-BPPFA を用いた反応において最高 73% ee で **26b** を与えることが明らかとなった. さらに, 側鎖の部分をも 1 炭素増炭した基質 **27** を用い反応の検討を行った (Table 4). この基質の場合には単座配位子である (*S*)-MeO-



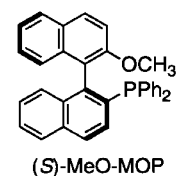
Scheme 7. Plan for the Enantioselective [2+2+2] Cocyclization

Table 3. Catalytic Asymmetric [2+2+2] Cocyclization of **25a** and **25b**

Run	Substrate	Ligand	Time (h)	Yield (%)	ee (%)	SM recover (%)
1	25a	dppb	1.5	74	—	—
2		(<i>S</i>)-BINAPO	16	66	12	—
3		(<i>S, S</i>)-BPPM	2	82	45	—
4	25b	dppb	5	83	—	—
5		(<i>R</i>)-BINAP	140	57	22	18
6		(<i>S</i>)-BINAPO	115	52	18	14
7		(-)-DIOP	18	87	0	—
8		(<i>S, S</i>)-BPPM	18	92	60	—
9		(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-BPPFA	150	52	73	33

Table 4. Catalytic Asymmetric [2+2+2] Cocyclization of **27**

Run	Ligand	Time (h)	Yield (%)	ee (%)	SM recover (%)
1	dppb	45	97	—	—
2	(<i>R</i>)-BINAP	137	—	—	82
3	(<i>S, S</i>)-BPPM	40	42	6	53
4	(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-BPPFA	42	22	1	78
5	(<i>S</i>)-MeO-MOP ^{a)}	1.5	36	58	—
6 ^{b)}	(<i>S</i>)-MeO-MOP ^{a)}	1.5	62	54	—



a) The reaction was carried out using 40 mol% of (*S*)-MeO-MOP. b) Acetylene was used 10 eq to **27**.

MOP が一番良いエナンチオ選択性を示し、イソキノリン誘導体 **28** が収率 62%、54% ee で得られた。

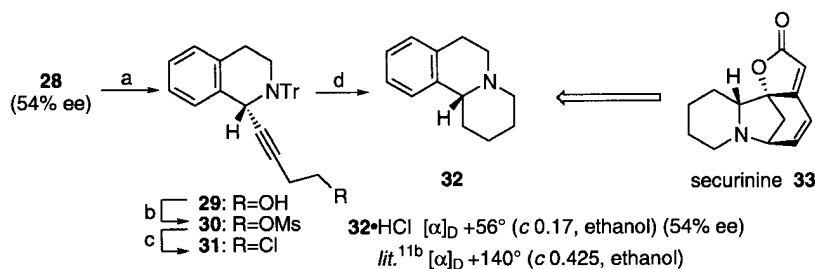
28 は数工程を経て、光学活性な 3 環性アミン **33** に誘導することができた (Scheme 8)。**33** は天然物の securinine から誘導されたアミンであり絶対配置が既知であることから、¹⁰⁾ この変換により最終的に **28** の絶対配置も確認することができた。

一般に、**26** や **28** のようにベンジル位に不斉炭素

を有する芳香族化合物は、様々な生物活性化合物の合成におけるキラルビルディングブロックとして有用であることが知られている。したがって、本不斉 [2+2+2] 環化反応によってこれらの化合物が光学活性体として合成できたことは極めて興味深い。

4. [2+2+2]環化反応を用いたビアリール誘導体の合成¹¹⁾

上記のように、ニッケル錯体を用いた [2+2+2]

Scheme 8.^{a)}

^{a)} Reaction conditions: (a) BuLi, HMPA, Et₂O, BrCH₂CH₂OTBS, -78°C~reflux; TBAF, THF, 52%, (b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 82%, (c) LiCl, DMF, 60°C, 70%, (d) 10% Pd/C, H₂, HCl-MeOH; K₂CO₃, MeOH, 47%

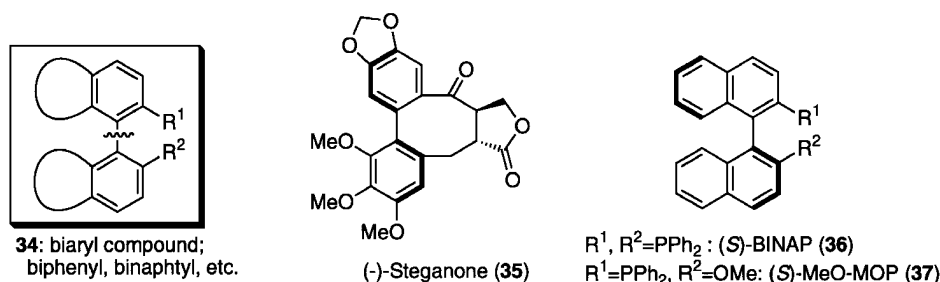
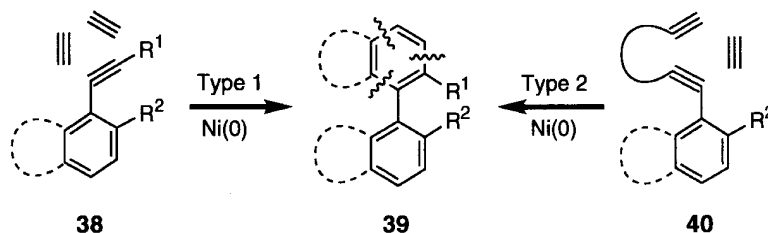


Fig. 1. Biaryl Compounds



Scheme 9. Plan for Synthesis of Biaryls by [2+2+2] Cocyclization

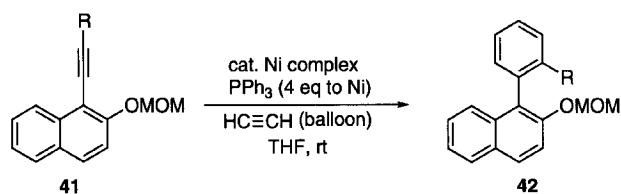
環化反応が芳香族化合物の合成法として有用であることを示すことができた。そこで、さらに本反応の適用範囲の拡大を目指し、ビアリール化合物の合成に応用することを計画した (Fig. 1)。

ビフェニル、ビナフチルなどに代表されるビアリール化合物 34 は、(-)-Steganone (35) のような天然物等の基本骨格にも存在する。さらに、光学活性体が不斉補助基や光学活性配位子としての利用も盛んに行われている重要な化合物である。一方、ビアリール化合物の合成に関しては非常に多くの報告があるが、それらの報告のほとんどすべては 34 の 2 つの芳香族化合物間での炭素—炭素結合形成 (Fig. 1, 34 中の波線部)、すなわちアリール—アリールカップリングの方法論に基づく合成法である。著者らは、ニッケル触媒による [2+2+2] 環化反応を用いると、全く新しい方法論によるビアリール

化合物の合成が可能ではないかと考えた (Scheme 9)。すなわち、ビアリール化合物 39 の一方の芳香環を [2+2+2] 環化反応で形成することができるならば、アルキン 38 から一挙に 3 つの炭素—炭素結合生成反応を経て、一段階で 1,1' の位置に置換基を有するビアリール化合物 39 が合成できるはずである (Type 1 の反応)。一方、 $\alpha\omega$ -タイプのジエン 40 とアセチレンとの [2+2+2] 環化反応では、やはり 3 つの炭素—炭素結合生成反応を経て一段階でビアリール化合物 39 が合成できると考えられる (Type 2 の反応)。そこでまず、アルキン上にナフチル基を有する基質 41 を用い、アセチレンとの [2+2+2] 環化反応の検討を行った (Table 5)。

アルキン上に置換基を持たない末端アルキン $41a$ を基質とし、Ni(acac)₂ と DIBAL-H から調製したニッケル錯体を用いアセチレン雰囲気下反応を行っ

Table 5. Synthesis of Biaryls from Alkynes and Acetylene



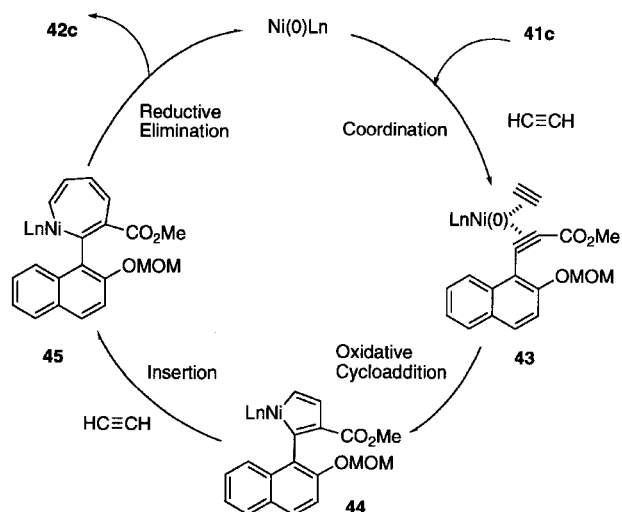
Run	R	Ni complex	Time (h)	Yield (%)	SM recover (%)
1	H (41a)	20 mol% Ni(acac) ₂ ^{a)}	17	0	58
2 ^{b)}	TMS (41b)	20 mol% Ni(acac) ₂ ^{a)}	40	0	99
3	CO ₂ Me (41c)	20 mol% Ni(acac) ₂ ^{a)}	38	94	—
4 ^{b)}	41c	10 mol% Ni(cod) ₂	17	92	—
5 ^{b)}	CO ₂ <i>i</i> Pr (41d)	10 mol% Ni(cod) ₂	17	quant	—
6	CONHMe (41e)	20 mol% Ni(acac) ₂ ^{a)}	71	46	38

^{a)} Ni complex was prepared *in situ* by the reduction of Ni(acac)₂ with DIBAL-H (40 mol%) in the presence of PPh₃ (80 mol%). ^{b)} 8 mol eq. of acetylene solution in THF was used.

たところ、目的とするビアリール化合物 **42a** は全く得られず、58%の原料を回収するのみであった。さらに、トリメチルシリル基を置換基として持つ基質 **41b** の反応でもやはり目的物は得られず、原料を定量的に回収した。一方、アルキン上に電子求引性のメトキシカルボニル基を持つ基質 **41c** を用い、同様の条件下反応を行ったところ、反応はスムーズに進行し目的とするビアリール化合物 **42c** が94%の高収率で得られた。さらに、触媒量を10 mol%まで減らしても同様に反応は進行し、やはりビアリール化合物 **42c** が92%の高収率で得られた。エステル部分のメチル基をやや嵩高いイソプロピル基に変えても反応はスムーズに進行し、定量的に目的物 **42d** を与えた。一方、エステル部分をメチルアミド基に変えると反応は非常に遅くなり、原料を38%回収するものの目的とするビアリール化合物 **42e** が46%の収率で得られた。

基質 **41c** を例に、ビアリール誘導体を与える[2+2+2]環化反応の機構をScheme 10に示した。

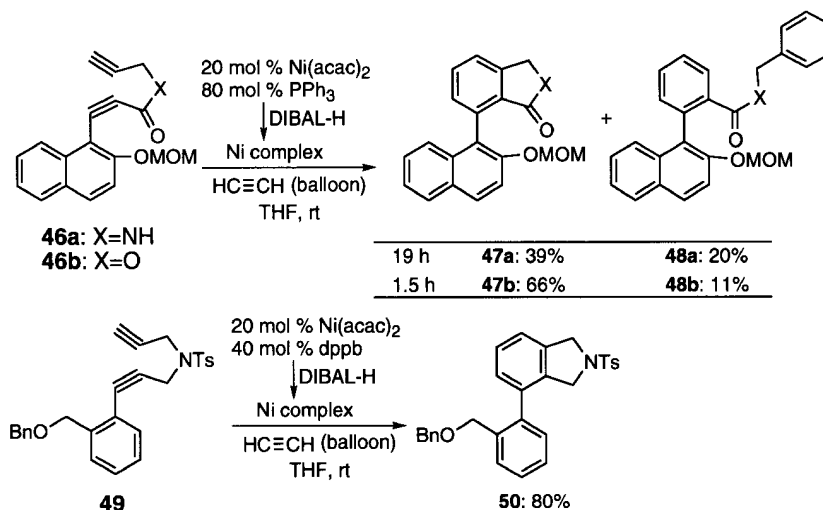
0価ニッケル錯体に対し、基質 **41c** のアルキン部と1分子のアセチレンが配位し(**43**の状態)、酸化的環化付加反応によりニッケラシクロペンタジエン中間体 **44** が生成すると考えられる。**44** に対しさらにもう1分子のアセチレンが挿入し、ニッケラシクロヘプタトリエン中間体 **45** を生成した後、還元的脱離により目的とするビアリール化合物 **42c** が生成したと考えられる。一方、アルキン上の置換基が異



Scheme 10. Mechanism for Ni-Catalyzed [2+2+2] Cocyclization Affording Biaryls

なる基質 **41a** や **41b** を用いた反応において、対応するビアリール化合物 **42** が得られなかったのは、恐らく基質のアルキンのニッケル錯体への配位が電子求引性の置換基を持つ **41c** に比べ弱いため、中間体 **44** が効率よく生成できなかったためであると考えられる。

次に、 α,ω -タイプのジインを基質とした Type 2 の反応の検討を行った (Scheme 11)。分子内にアミドを持つジイン **46a** を基質としてアセチレン雰囲気下反応を行ったところ、目的とするビアリール体 **47a** が39%の収率で得られた。一方、エステル結

Scheme 11. Synthesis of Biaryls from α,ω -Diyne and Acetylene

合を有するジイン **46b** を用いた同条件下の反応では、目的とするラクトン環を有するビアリール体 **47b** が 66% の良好な収率で得られた。これらの反応における副生成物は、基質の 2 つのアルキンがそれぞれ 2 分子のアセチレンと反応し生成した化合物 **48a** 及び **48b** であった。一方、カルボニル基を持たない基質 **49** を同様の条件下反応させたところ、イソインドリン骨格を持つビアリール誘導体 **50** が 80% の収率で得られた。これらの反応では、[2+2+2]環化反応によって基質があらかじめ有する芳香環上に双環性のラクタムやラクトン、及びイソインドリン骨格を構築し、ビアリール化合物を合成できたことになり、非常に興味もたれる。

5. おわりに

上述のように、著者らはこれまであまり検討がなされていなかったニッケル錯体を用いた [2+2+2]環化反応を詳細に検討した。そしてエナンチオ場選択的な反応系をデザインすることにより、初めて触媒的不斉 [2+2+2]環化反応の開発に成功した。また、この [2+2+2]環化反応をビアリール化合物の合成へと展開し、ビアリール誘導体の全く新しい合成法の開発に成功した。3 つのアルキンから芳香環を形成する [2+2+2]環化反応は、一見単純に見える反応であるが、基質や反応システムをうまくデザインすることによりさらに様々な環形成反応に応用できると考えられる。今後これまでに得た知見を元に、新しい方法論の開発、並びに触媒的不斉合成への展開などを検討していきたいと考えている。

謝辞 本研究を行うにあたり、常に暖かくご指導、ご支援を賜りました北海道大学大学院薬学研究科 森 美和子教授に心から御礼申し上げます。また本研究推進に際し、日夜精力的に実験を行ってくださった西亦 豊希博士、大橋 賢二修士、並びに北海道大学薬学研究科創薬化学講座精密合成化学分野の諸氏に深謝します。さらに本研究に関する研究費の一部は、文部省（現 文部科学省）科学研究費、薬学奨励財団、並びに上原記念生命科学財団からご援助いただいたものであり、ここに感謝の意を表します。

REFERENCES

- 1) a) Sato Y., Takimoto M., Mori M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1624–1634 (2000); b) *Idem*, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **59**, 576–588 (2001); and references cited therein.
- 2) Badger M., Lewis G. E., Napier I. M., *J. Chem. Soc.*, 2825–2827 (1960).
- 3) Houk K. N., Gandour R. W., Strozier R. W., Rondan N. G., Paquette L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6797–6802 (1979).
- 4) Reppe W., Schlichting O., Klager K., Toepel T., *Ann. Chem.*, **560**, 1 (1948).
- 5) Vollhardt K. P. C., *Acc. Chem. Res.*, **10**, 1–8 (1977), and references cited therein.
- 6) Grigg R., Scott R., Stevenson P., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2691–2692 (1982).
- 7) Bhatarah P., Smith E. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2603–2606 (1990).

-
- 8) a) Sato Y., Nishimata T., Mori M., *J. Org. Chem.*, **59**, 6133–6135 (1994); b) *Idem*, *Heterocycles*, **44**, 443–457 (1997).
- 9) Krysan D. J., Mackenzie P. B., *J. Org. Chem.*, **55**, 4229–4230 (1990).
- 10) a) Horii Z., Ikeda M., Yamawaki Y., Tamaru Y., Saito S., Kodera K., *Tetrahedron*, **19**, 2101–2110 (1963); b) Craig J. C., Chan R. P. K., Roy S. K., *ibid.*, **23**, 3573–3581 (1967).
- 11) Sato Y., Ohashi K., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5231–5234 (1999).