

## ニッケル及びパラジウム触媒を用いる高アトムエコノミー型新規環化付加反応の開発

齋藤 慎一

## Development of Novel Nickel- and Palladium-catalyzed Cycloaddition Reactions which Proceed with High Atom Economy

Shinichi SAITO

Department of Chemistry, Faculty of Science, Tokyo University of Science,  
Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan

(Received July 1, 2005)

In this review we report our development and applications of the highly selective cycloaddition reactions of unsaturated hydrocarbons such as conjugated enynes, electron-deficient allenes, and electron-deficient methylenecyclopropanes in the presence of nickel and palladium catalysts. Homocoupling reactions as well as co-cyclization reactions proceed with high atom economy, which is an attractive feature of these reactions. The efficient synthesis of 4–7 membered carbocycles was achieved.

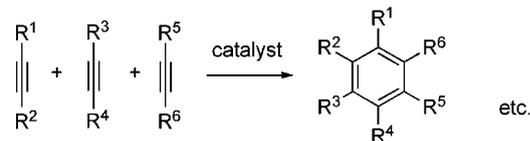
**Key words**—cycloaddition; transition metal; catalyst; unsaturated hydrocarbon; carbon-carbon bond

## 1. はじめに

近年における有機金属化学の急激な発展に伴い、数多くの遷移金属触媒反応が開発され、有機合成へと応用されてきた。今日では天然物を始めとする複雑な化合物の合成において遷移金属触媒反応を含まない合成計画を立てるのが困難なほどである。数多くの反応の中でも、例えばアルキンの 3 量化反応<sup>1-7)</sup>あるいは Diels-Alder 型の反応<sup>3,4)</sup>は比較的単純な不飽和炭化水素から一気に複雑な化合物を合成する有用な手法である (Chart 1)。また、目的とする反応生成物以外の共生成物 (無機塩など) が全く生成しない高アトムエコノミー<sup>8)</sup>の炭素-炭素結合形成反応でもあることから、こうした反応を開発することには今日的意義がある。その一方で、このような不飽和炭化水素の反応においては反応の選択性が課題となる場合が多く、高選択的な反応の開発が望まれている。

筆者は偶然見いだされた遷移金属触媒存在下における不飽和炭化水素の 2 量化反応、そして電子欠乏

## Cyclotrimerization of Alkynes



## Diels-Alder-type Reaction

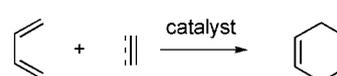


Chart 1.

性の不飽和炭化水素の特異な反応に着目することによりこれまでに類例のない、新しい反応を開発することに成功してきた。本総説では筆者らが開発した、パラジウム、及びニッケル触媒存在下における不飽和炭化水素の新規環化付加反応の概略について述べる。

## 2. パラジウム触媒存在下における共役エンインの 2 量化反応

遷移金属触媒存在下におけるアルキンの 3 量化反応は置換ベンゼンの合成法として非常に有用である。<sup>1-7)</sup> この反応において共役エンインは置換アルキン (ビニルアルキン) であると考えられており、実際ニッケル触媒存在下においては 3 量化反応により置換ベンゼンが生成することが知られていた。<sup>9)</sup>

東京理科大学理学部第一部化学科 (〒162-8601 新宿区神楽坂 1-3)

e-mail: ssaito@rs.kagu.tus.ac.jp

本総説は、平成 17 年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

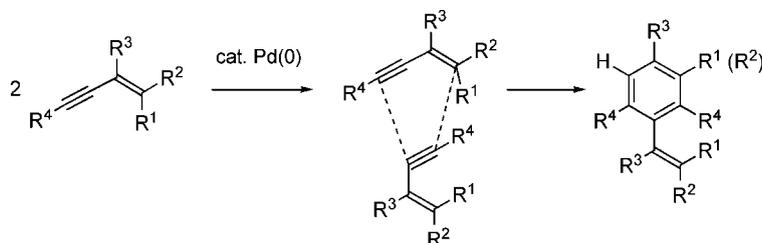
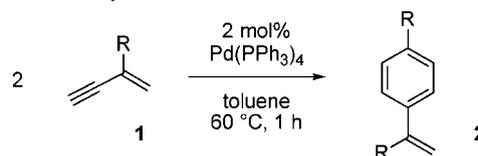


Chart 2.

しかしながら、パラジウム触媒存在下で反応を行ったところ共役エンインの反応性は大きく変化し、高選択的な2置換反応が進行することにより多置換ベンゼンが生成（ベンズアニュレーション）することが分かった（Chart 2）。本反応においては、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ に代表されるようなパラジウム(0)触媒が高い活性を示す。様々な2-置換エンインの反応結果をTable 1に示した。<sup>10)</sup>

本反応の一般性に関してさらなる検討を行った結果、多種多彩な多置換ベンゼンが合成可能であることが明らかとなった。例えばビスエンインの分子内環化反応によりシクロファンを容易に合成することができる（Chart 3）。<sup>10-13)</sup> エトキシカルボニル基などの電子吸引基を導入した共役エンインはアルキル基を導入したエンインよりも反応性が高く、室温にて反応が完結する場合もある（Table 2）。また、(Z)-エンインは(E)-エンインよりも反応性がより高いことも明らかにした（Table 2, entries 1 and 2）。共役エンインの反応性は置換基の数が増えるほど低下し、2置換エンインでは反応が進行しない場合が多いものの、電子吸引基が存在する場合には2置換エンインの反応も進行する（Table 2, entries 4-7）。また、共役エンインの反応性の違いを利用することにより、選択的な分子間クロスカップリング反応（Chart 4）、<sup>16)</sup> 及び分子内反応<sup>17)</sup>を進行させることにも成功した（Chart 5）。分子内反応を利用することにより、フタリドの一種である化合物**8**を合成した（Chart 6）。<sup>17)</sup> さらに、本反応をフルオラスケミストリーへと応用した（Chart 7）。すなわち、ヘキサフルオロプロペン**3**量体とヘプタンの混合溶液に共役エンイン、及びパーフルオロアルキル基を導入したパラジウム触媒を加え、加熱するとベンズアニュレーションが進行する。反応の完結を確認したのち、反応液を冷却することにより混合溶媒が2層に分離し、ヘキサフルオロプロペン**3**量体層には

Table 1. Palladium-Catalyzed *homo*-Benzannulation of 2-Substituted Enynes

Entry	Enyne	R	Yield of <b>2</b> (%)
1	<b>1a</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	77
2	<b>1b</b> <sup>a)</sup>	CH <sub>3</sub>	70
3	<b>1c</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	81
4	<b>1d</b>	CH <sub>3</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	82

<sup>a)</sup> Compound **1b** (2 mmol) reacted in the presence of 1 mol% Pd catalyst.

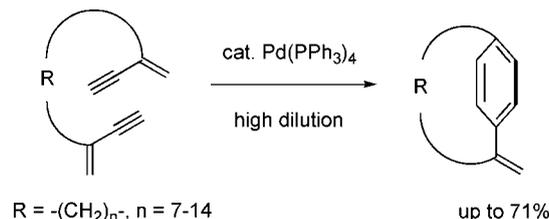


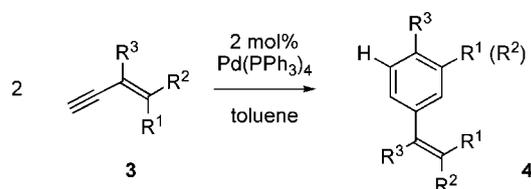
Chart 3.

パーフルオロアルキル基を導入したパラジウム触媒、ヘプタン層には生成した2置換ベンゼンが回収される。回収したパラジウム触媒は再利用可能であ



斎藤慎一

東京理科大学理学部第一部化学科助教授。1990年東京大学薬学部製薬化学科卒業。1995年東京大学薬学系研究科薬学専攻博士課程修了（指導教官 首藤紘一教授）。同年日本学術振興会特別研究員（PD）（東北大学理学研究科、山本嘉則教授）。1996年富山医科薬科大学薬学部助手（故 小泉 徹教授）。1998年東北大学反応化学研究所助手（山本嘉則教授）。2001年理化学研究所基礎科学特別研究員（若槻康雄前主任研究員）。2002年東京理科大学理学部第一部化学科講師（研究室を主宰）。2005年より現職。この間1994年財団法人永井記念薬学国際交流財団奨学生として米国ユタ大学化学科にて研究に従事（Professor Peter J. Stang）。

Table 2. Palladium-Catalyzed *homo*-Benzannulation of Electron-Deficient Enynes

Entry	Enyne	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Temp (°C)	Time (h)	Yield of <b>4</b> (%)
1	<b>3a</b>	COOEt	H	H	rt	2	88
2	<b>3b</b>	H	COOEt	H	80	2	43
3	<b>3c</b>	CONMe <sub>2</sub>	H	H	45	4	62
4	<b>3d</b>	COOEt	H	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	80	2	73
5	<b>3e</b>	H	COOEt	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	80	3	38
6	<b>3f</b>	CN	H	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	80	1.5	84
7	<b>3g</b>	H	CN	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	80	5	53

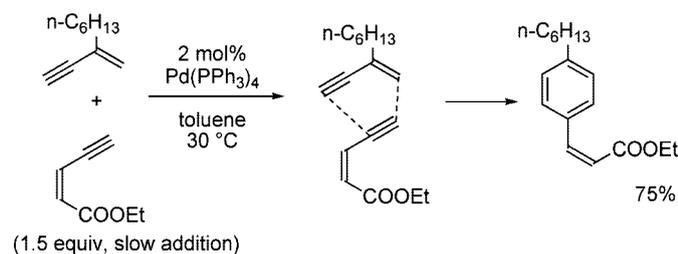


Chart 4.

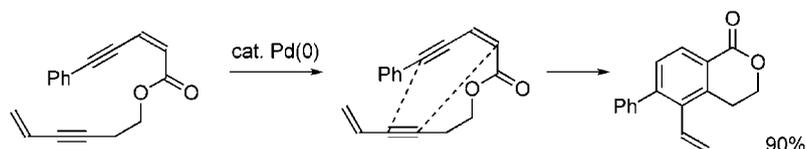


Chart 5.

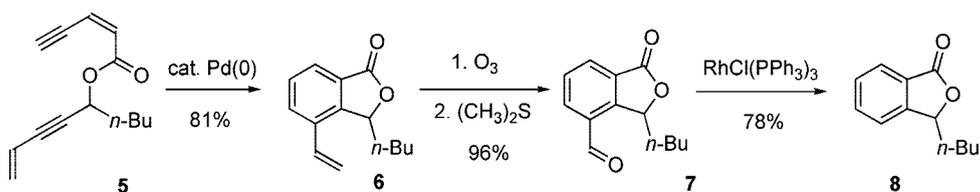


Chart 6.

る.<sup>18)</sup>

本反応のメカニズムは不明の点が多い。可能性として考えられる反応機構を Chart 8 に示した。すなわち、共役エンイン **1** はパラジウム錯体と反応し、パラジウム (0)-エンイン錯体 **11** が生成するものと考えられる。さらに Diels-Alder 型の反応が進行

し、錯体が生成する。ヒドリド移動、そしてパラジウムの還元的脱離により最終生成物 **2** が得られる。あるいは、化合物 **15** のようなパラダサイクルが中間体として生成する可能性もある。反応機構に関する知見を得るために、筆者らは **16** あるいは **18** のようなプラチナーエチレン錯体と共役エンインを反応

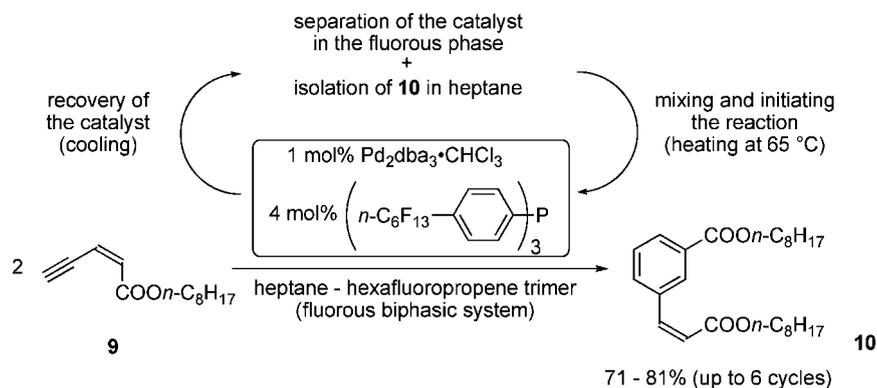


Chart 7.

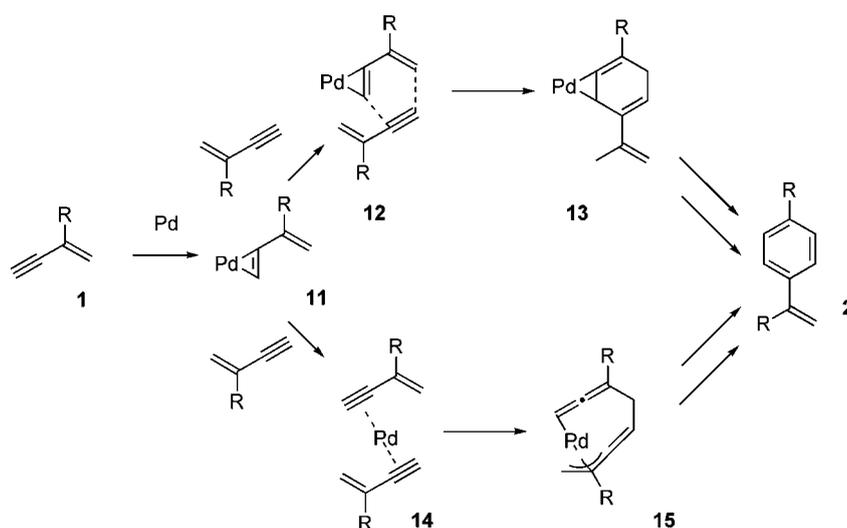


Chart 8.

させることにより **17a, b** あるいは **19a, b** のようなプラチナーエンイン π 錯体を合成した (Chart 9).<sup>19)</sup> これらの錯体はベンズアニュレーションにおいて想定しているパラジウム錯体 **11** に対応するものであり、その構造は X 線結晶解析により確定した (Fig. 1). プラチナ錯体 **17a** は共役エンインと反応し、置換ベンゼン **2a** が生成することから、対応するパラジウム-エンイン π 錯体がベンズアニュレーションにおける中間体なのではないかと考えられる (Chart 10).<sup>19)</sup> 最近中尾, 白川, 檜山らによりパラジウム触媒存在下におけるエンイン (あるいはエンインとジイン) とヘキサブチルジスタノキサンを用いるスタニル化を伴うベンズアニュレーションが報告されている (Chart 11).<sup>20)</sup> この研究において、環状のアレンが芳香環へと異性化する、あるいは求核剤として反応するのではないかと推測してい

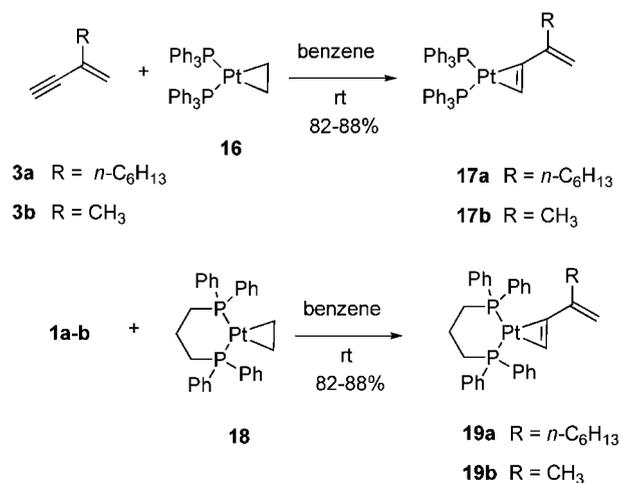
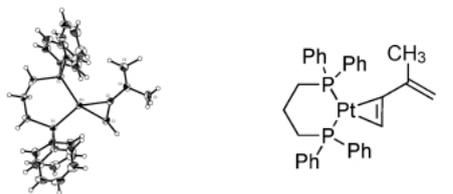


Chart 9.

る.<sup>21,22)</sup> 化合物 **20** のようなひずんだアレンを中間体として想定することにより、筆者らの結果、及び中尾、白川、檜山らの研究の結果を合理的に解釈することができる (Chart 12).

ベンズアニュレーションに関する研究は Gevor-



19b

Reproduced with permission from *Organometallics* **2000**, *19*, 3740-3743. Copyright 2000 Am. Chem. Soc.

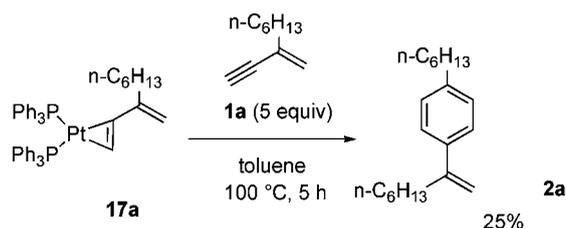
Fig. 1. X-Ray Structure of a Pt-ene-yne Complex **19b**

Chart 10.

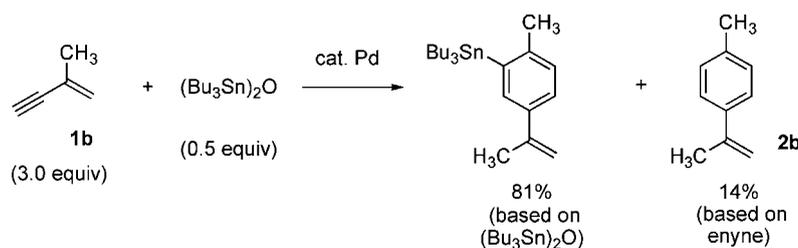


Chart 11.

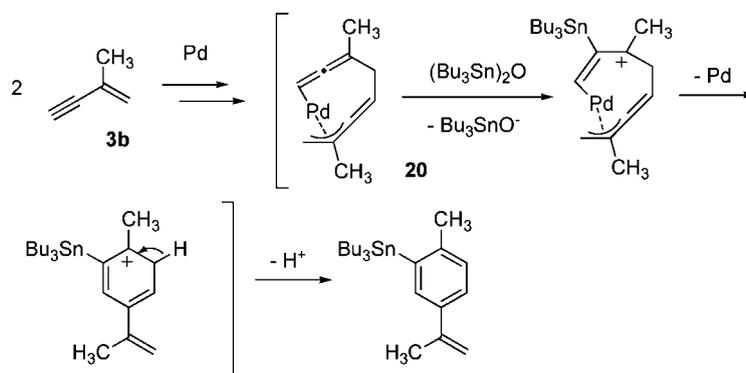


Chart 12.

gyan, 山本らによりさらに展開され、ジインとエンインとのクロスカップリング反応が見い出されている。これらの反応の適用範囲などについては既に総説等に纏められている。<sup>1,23-25)</sup>

### 3. ニッケル触媒存在下における電子欠乏性共役エンインの2量化反応

先にエトキシカルボニルエンインはパラジウム触媒存在下における2量化反応において高い活性を示すことを明らかにしたが、さらに検討を行ったところ一部の電子欠乏性の共役エンインはベンゼン誘導体ではなく、全く異なる骨格を持つ2量体を与えることを見出した。例えば、**21a**のようなパーフルオロアルキルエンインをパラジウム触媒存在下で反応させるとベンゼン誘導体である**23a**のほかに、**22a**のような2量体が副生することが分かった (Chart 13)。パラジウムと同族であるニッケル触媒の存在下における1,3-ブタジエンの反応において、**24**のようなシクロブタン誘導体を得られていること (Chart 14)<sup>26)</sup>に着目し、ニッケル(0)触媒を用いて検討を行ったところ、**22a**が選択的に生成することが分かった (Chart 15)<sup>27)</sup>。一連の電子欠乏性の共役エンインの反応について検討を行った結果を Table 3 に示す。<sup>14,15,27)</sup> 2-パーフルオロアルキルエンイ

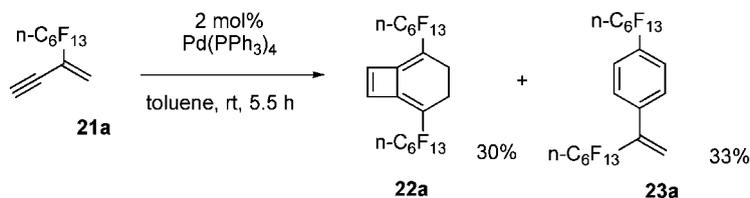


Chart 13.

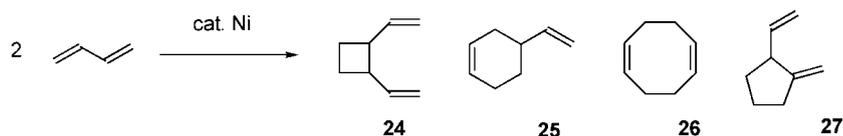


Chart 14.

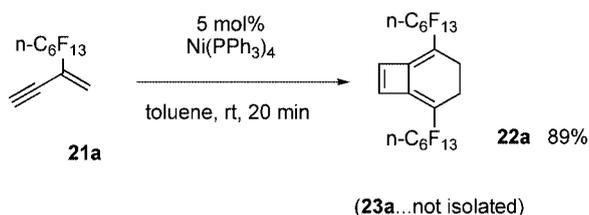


Chart 15.

ンを用いた場合には  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  の存在下、室温にて反応が進行しビスクロ化合物が中程度、あるいは高収率にて得られることが分かった (entries 1, 3 and 4). また、ジフルオロエンイン **21d** からは **22d** が 27% の収率で得られることが分かった (entry 5). その一方、**21e,f** のような電子欠乏性のエンインを原料として用いたときには対応するビスクロ化合物を効率的、選択的に得ることはできなかった。すなわち、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  を触媒として用いた場合には反応生成物が複雑な混合物となり、また  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  を用いた場合には **23e** (あるいは **23f**) のようなベンゼン誘導体が主生成物として得られた (entries 6—9). ビスクロ化合物が生成するためには電子吸引基の存在が必須であり、ニッケル触媒存在下における 2-アルキルエンインにおいては 2 量化反応が選択的に進行せず、様々なオリゴマーの混合物が生成することが分かった (entry 10). さらにニッケル触媒存在下における 1-パーフルオロアルキルエンイン、及び 1-シアノエンインの反応についても検討を行ったが、この場合には 3 量化反応 (アルキンの 3 量化反応) が選択的に進行し、ベンゼン誘導体が得られることが判明した (Chart 16).<sup>28)</sup>

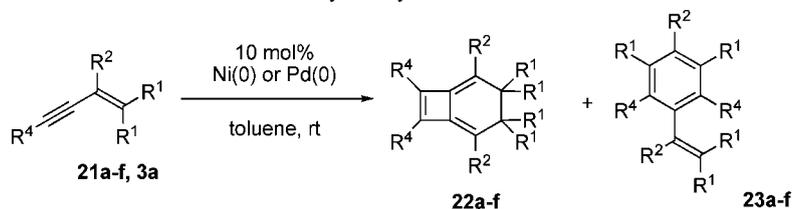
ビスクロ体 **22** が生成する際の反応機構について推測した (Chart 17). ニッケラシクロペンタジエンはアルキンの 3 量化反応においても一般的に想定されている中間体であり、本反応においてもまず **26** (あるいは **27**) のようなニッケラサイクルが生成するものと考えられる。一般的にはこのような中間体に対してさらにもう 1 分子の基質が反応するが、本反応においてはこの中間体からニッケル(0)が還元的に脱離し、シクロブタジエン錯体 **28** が生成するものと考えられる。還元的脱離が促進される要因としては、電子欠乏性シクロブタジエンとニッケル(0)種との間の強い  $\pi$  相互作用により遷移状態が安定化することが挙げられる。さらに異性化反応が進行することにより、ビスクロ体 **22** が生成するものと考えられる。1-パーフルオロアルキルエンインの反応においては、対応するニッケラシクロペンタジエンからのニッケル(0)錯体の還元的脱離反応の進行が遅く、**26** (あるいは **27**) のような中間体に対してさらに共役エンインの挿入反応が進行するのでベンゼン誘導体が生成するものと考えられる。

#### 4. ニッケル触媒存在下における電子欠乏性共役アレンの 2 量化反応

共役エンインの反応において大きな置換基効果が観測されたことから、われわれは「遷移金属触媒存在下において、他の不飽和炭化水素の反応においても大きな置換基効果が観測されるのではないか？」と考え、さらなる検討を進めることとした。

ニッケル触媒存在下におけるアレンの反応については Pasto らにより詳細に検討されている (Chart 18).<sup>29,30)</sup> アルキルアレンの反応においては一般にダ

Table 3. Palladium and Nickel-Catalyzed Cyclodimerization of Electron-Deficient Enynes



Entry	Enyne	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Catalyst <sup>a)</sup>	Time (h)	Yield of <b>22</b> (%)	Yield of <b>23</b> (%)
1	<b>21a</b>	H	<i>n</i> -C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	H	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> <sup>b)</sup>	0.33	88	0
2	<b>21a</b>	H	<i>n</i> -C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	H	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	5.5	33	30
3	<b>21b</b>	H	PhCF <sub>2</sub>	H	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0.33	55	0
4	<b>21c</b>	H	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> CF <sub>2</sub>	H	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0.83 <sup>c)</sup>	52	0
5	<b>21d</b>	F	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	20	27	0
6	<b>21e</b>	H	CN	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>
7	<b>21e</b>	H	CN	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> <sup>e)</sup>	16	29	39
8	<b>21f</b>	H	COOMe	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>
9	<b>21f</b>	H	COOMe	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> <sup>e)</sup>	5 <sup>f)</sup>	0	68
10	<b>3b</b>	H	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>

*a)* Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> was prepared in situ by the reaction of Ni(cod)<sub>2</sub> and PPh<sub>3</sub>. *b)* The reaction was carried out in the presence of 5 mol% of the catalyst. *c)* A solution of **21c** was added dropwise to a solution of the catalyst for 30 min and stirred for 20 min at 0°C. *d)* A complex mixture was formed immediately. *e)* The reaction was carried out in the presence of 2 mol% of the catalyst. *f)* The reaction was carried out at 30°C.

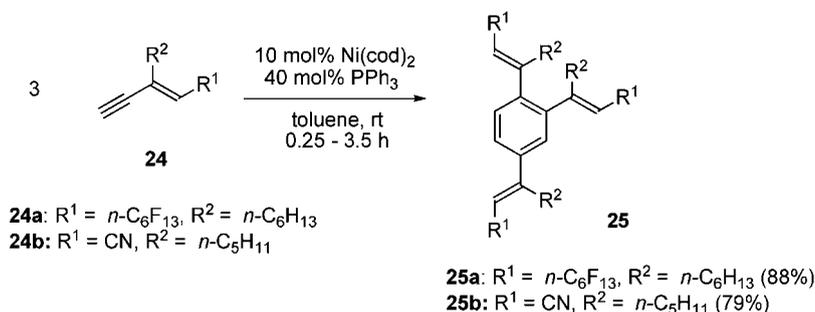


Chart 16.

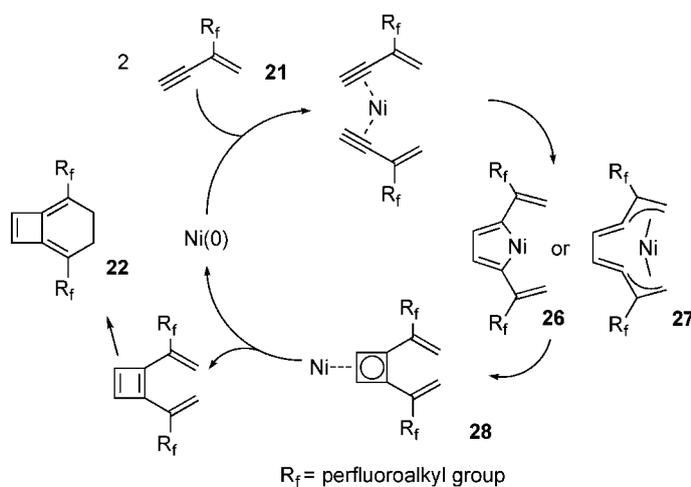


Chart 17.

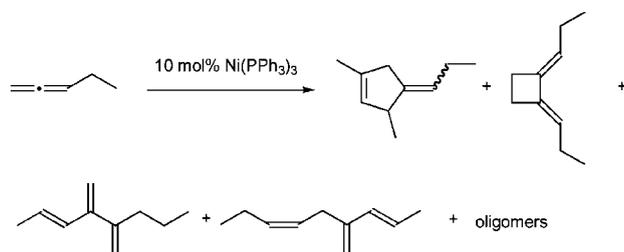


Chart 18.

イマー、トリマー、そしてオリゴマーの混合物が得られることが知られている。また、選択的な2量化反応についてはわれわれの知る限りにおいて、1例のみ報告されている。<sup>31)</sup>そこで電子吸引基を導入したアレンを合成し、ニッケル触媒存在下における反応について検討を行ったところ、高選択的な[2+2]環化付加反応が進行することが分かった (Table 4)。例えば、パーフルオロヘキシルアレン **29a** は  $\text{Ni}(\text{cod})_2\text{-PPh}_3$  の存在下で2量化反応が進行し、化合物 **30a** が79%の収率で得られた。<sup>32)</sup>また、他の電子欠乏性のアレンを用いた場合にも本反応は進行し、対応する環化2量体が得られることが分かった。

この反応における中間体単離の試みは成功しなかったものの、当量反応の結果、及び関連する研究例からニッケラシクロペンタンが中間体として生成しているものと考えている。例えば、Jollyらは**32**のようなニッケラサイクルが1当量のNi(0)-dppe錯体と2当量のアレンから生成することを報告しており、その構造はX線結晶構造解析により決定されている (Chart 19)。<sup>33)</sup>また、筆者らは  $\text{Ni}(\text{cod})_2\text{-dppe}$  の存在下においてアレン **29a** の反応について検討したところ、触媒反応は進行しなかったものの当量反応が進行し、化合物 **33** のような2量化体が生成することが分かった (Chart 20)。<sup>32)</sup>化合物 **33** は **34** あるいは **35** のようなニッケラシクロペンタンを経由して生成している、と考えることにより合理的に説明することができる。

Table 4に示したアレンの2量化反応の推定反応機構をChart 21に示す。まず、**36**のようなニッケラシクロペンタンがニッケル(0)錯体と2当量のアレンの反応により生成するものと考えられる。さらにもう1分子のアレンが配位することにより**37**のような中間体が生成し、 $\text{PPh}_3$ の脱離を促進し、さらに還元的脱離が進行するものと考えられる (path

Table 4. Nickel-Catalyzed [2+2] Cycloaddition of Electron-Deficient Allenes

Entry	Allene	EWG	Temp (°C)	Time (h)	Yield of <b>30</b> (%)
1	<b>29a</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	rt	0.5	79
2	<b>29b</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	rt	0.5	81
3	<b>29c</b>	COOEt	-10—-15	0.5	71
4 <sup>a)</sup>	<b>29d</b>	CON(Me)Ph	0	3	66
5	<b>29e</b>	COEt	-10—-15	3 <sup>b)</sup>	34
6	<b>29f</b>	COPh	-10—-15	1.5 <sup>b)</sup>	36
7	<b>29g</b>	SO <sub>2</sub> Ph	rt	1.5 <sup>b)</sup>	36

a) The reaction was carried out in the presence of  $\text{Ni}(\text{cod})_2$  (10 mol%) and  $\text{PPh}_3$  (20 mol%). b) A solution of allene was slowly added to a solution of the Ni catalyst.

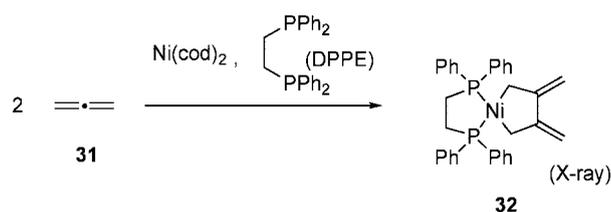


Chart 19.

a). 二座配位子を用いたときに触媒反応が進行しなかったことから、リガンドの解離が反応の進行に重要な役割を果たすものと推測している。もう1つの可能性としては、中間体 **36** から  $\text{PPh}_3$  の解離が起こり、さらに還元的脱離を経て生成物が得られるということも考えられる (path b)。電子吸引基が存在することにより、**37** あるいは **38** といった中間体からのNi(0)錯体の還元的脱離が加速されるものと考えている。なお、還元的脱離は電子欠乏性のアルケンが金属に配位すること、あるいはリガンドが金属から解離することにより促進されることが知られている。<sup>34)</sup>

## 5. ニッケル触媒存在下におけるエチルシクロプロピレンアセテートの環化2量化反応

メチレンシクロプロパンはひずんだ不飽和炭化水素であり、炭素—炭素  $\sigma$  結合の開裂、あるいは炭素—炭素二重結合に対する様々な化合物の付加反応が遷移金属触媒の存在下で進行することが知られている。<sup>35-41)</sup>無置換のメチレンシクロプロパンの環

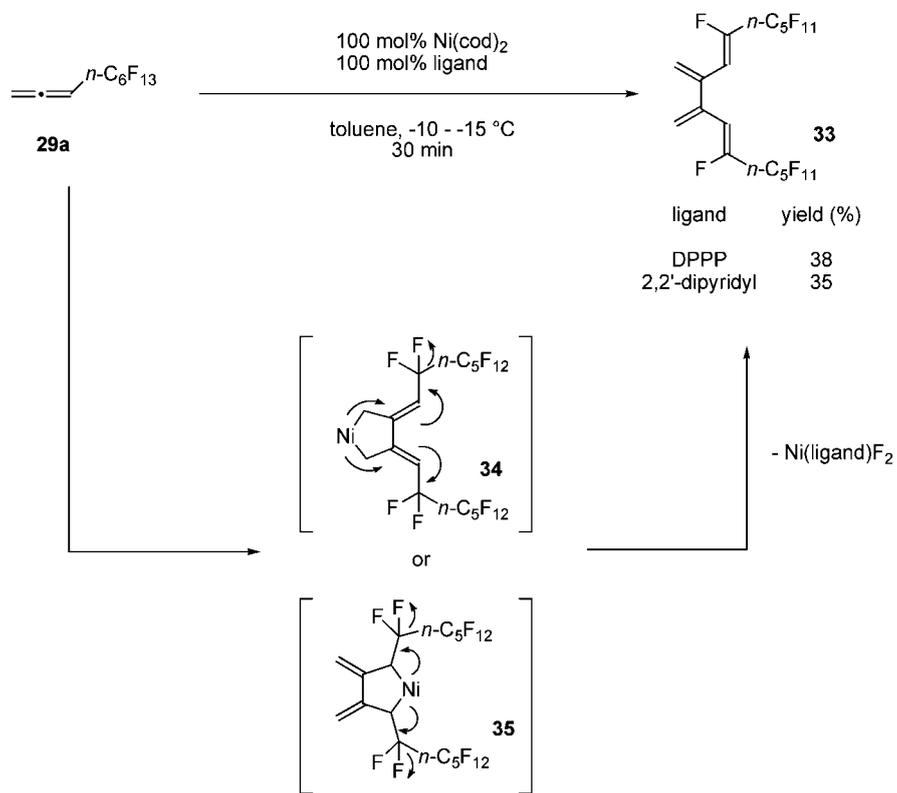


Chart 20.

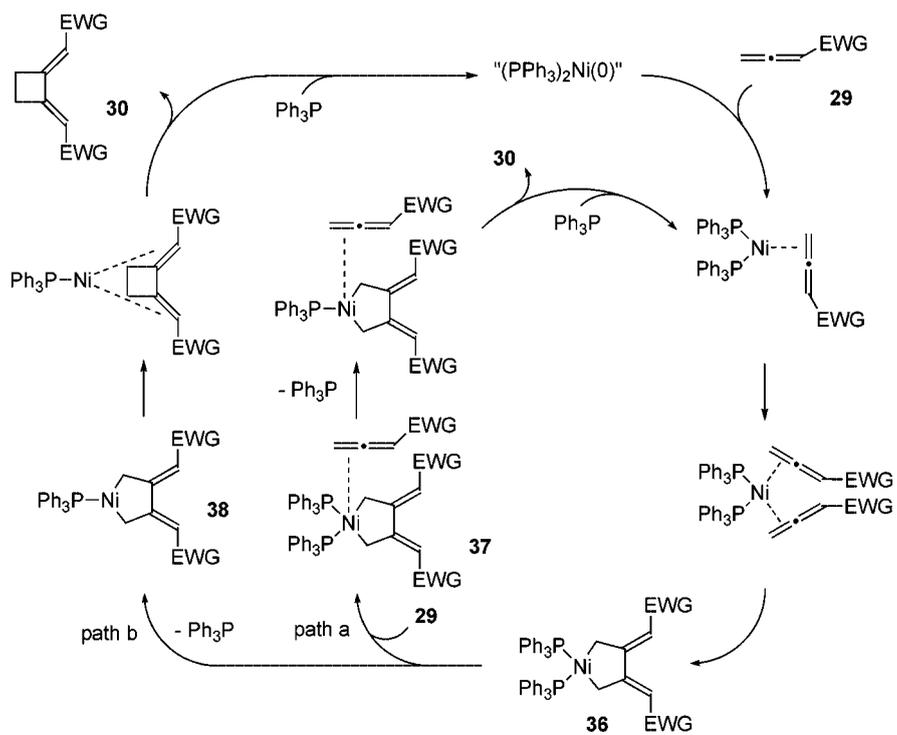


Chart 21.

化 2 量体反応がニッケル触媒の存在下で進行する (Chart 22) もの、<sup>35,36</sup>置換基が導入されたメチレンシクロプロパンの環化 2 量体反応の例はほとんど知られていない。

われわれは **39** (ethyl cyclopropylideneacetate) のような電子欠乏性のメチレンシクロプロパンを合成し、Ni(cod)<sub>2</sub>-PPh<sub>3</sub> の存在下における反応について検討を行ったところ、**40**—**43** のような環化 2 量体が生成することを明らかにした (Table 5).<sup>42</sup> また、化合物 **39** の反応性は他のメチレンシクロプロパンよりも高いことを示した。例えば、アルキル基が導入されたメチレンシクロプロパン **44** を原料として用いた場合には反応の進行は遅く、高温にて反応を行った場合には複雑な混合物を与えた (Chart 23).<sup>42,43</sup> 本反応の推定反応機構を Chart 24 に示した。まずニッケル触媒と **39** が反応することにより、**46** のようなニッケラシクロペンタンが生成する。さらにシクロプロピルメチルブテニル転位<sup>35</sup>が進行することにより、6 員環ニッケラサイクル **47** が生成するものと考えられる (path a)。あるいは、

**39** の炭素—炭素  $\sigma$  結合に対してニッケル錯体が酸化的に付加し、ニッケラシクロブタン **45** が生成したのちに、もう 1 分子の **39** に対して挿入反応が進行することにより **47** が生成する可能性もある (path b)。さらに還元的脱離が進行することにより、最終生成物である 5 員環化合物 **40** (又は **41**) が生成すると考えられる。また、場合によってはさらに **47** の転位反応が進行したのちに還元的脱離が進み、**42** (又は **43**) が生成する可能性もある (path c)。電子欠乏性のメチレンシクロプロパンである **39** の反応性がアルキリデンシクロプロパンなどより高い理由としては、**39** の配位能がアルキリデンシクロプロパンより高いこと、あるいはシクロプロパン環の炭素—炭素結合の極性がより高いことなどが挙げられる。

#### 6. ニッケル触媒存在下における電子欠乏性メチレンシクロプロパンとアルキンとの環化付加反応

ニッケル、あるいはパラジウム触媒の存在下におけるメチレンシクロプロパンとアルキン、アルケンとのクロスカップリング反応は多くの例が知られて

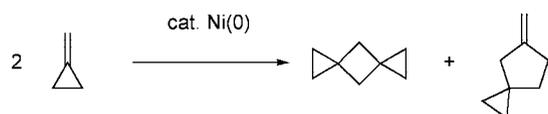


Chart 22.

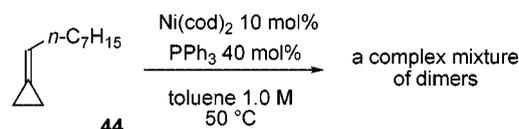
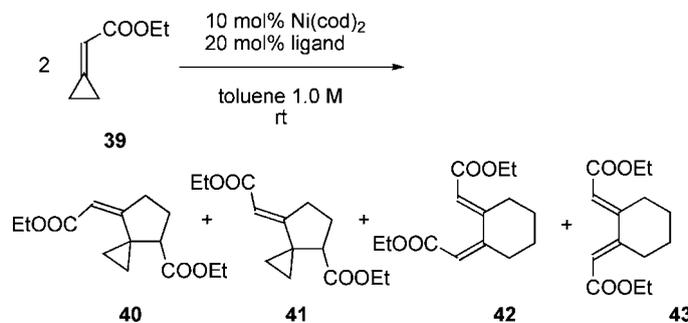


Chart 23.

Table 5. Nickel-Catalyzed Cyclodimerization of Ethyl Cyclopropylideneacetate **39**

Entry	Ligand	Time (h)	Yield (%)			
			<b>40</b>	<b>41</b>	<b>42</b>	<b>43</b>
1	PPh <sub>3</sub>	2	52	28	—	—
2	PPh <sub>3</sub>	1 <sup>a</sup>	0	74	—	—
3 <sup>b</sup>	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	0.25	8	32	20	9
4 <sup>b</sup>	—	42	2	6	21	2

<sup>a</sup>) The reaction was carried out at 80 °C. <sup>b</sup>) Yields determined by NMR.

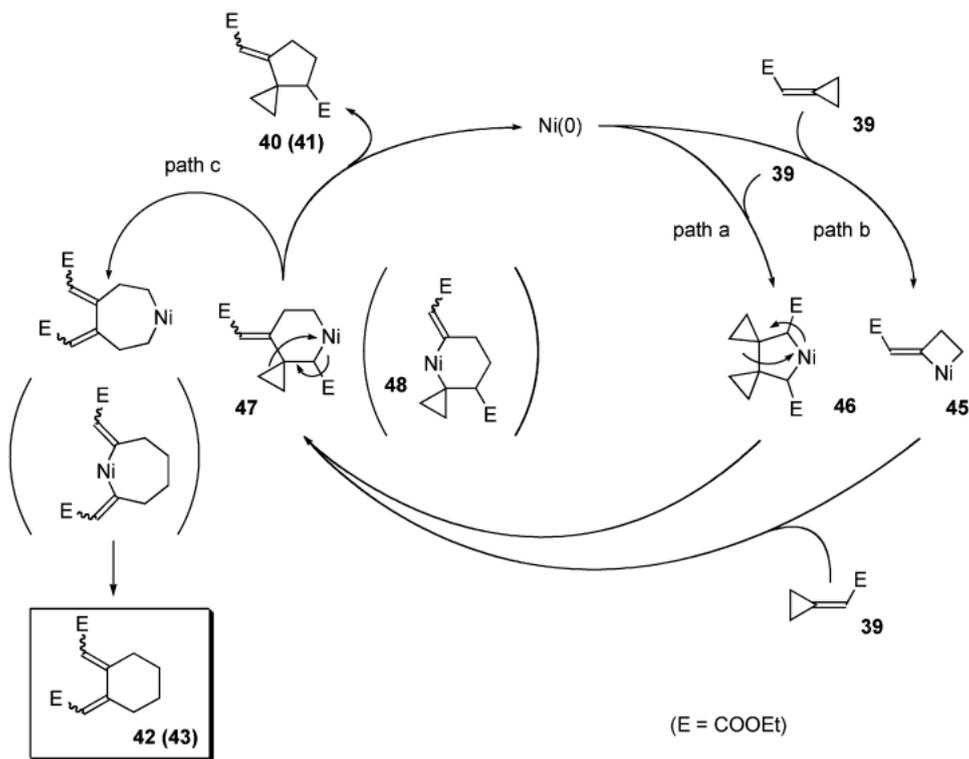


Chart 24.

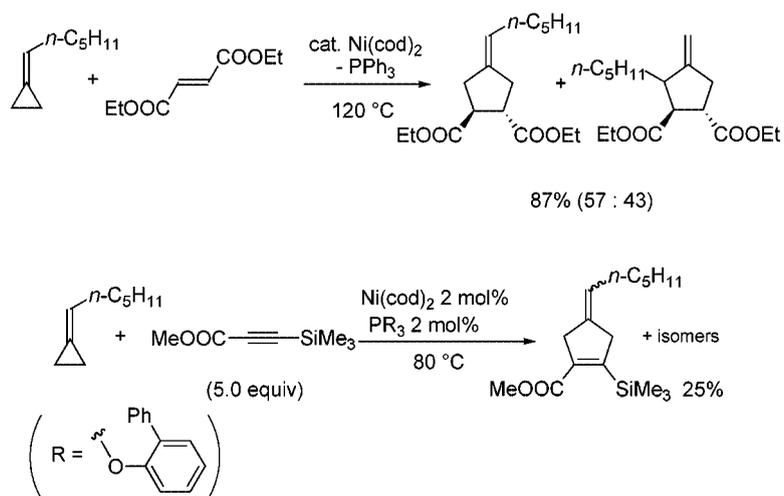


Chart 25.

いる。一般的には [3+2] 環化付加反応が進行し、シクロペンタン (シクロペンテン) 誘導体が得られることが知られている (Chart 25).<sup>39-41)</sup> 筆者らは **39** の高い反応性、ユニークな反応性に着目し、アルケンやアルキンと **39** とのクロスカップリング反応について検討した。ニッケル触媒の存在下で **39** とアルケンとの反応について検討したところ、[3+2] 型の環化付加反応が高収率にて進行することが

分かった (Chart 26).<sup>42)</sup> しかしながら、**39** とアルキンとの反応について検討したところ、予期せぬ [3+2+2] 型の環化付加反応が高収率にて進行することが分かった。<sup>44)</sup> 化合物 **39** と様々なアルキンとの反応について検討した結果を Table 6 に示す。かさだかい置換基を持つ末端アルキンを原料として用いた際に高い収率、選択性にて 7 員環化合物 **50** が得られたが、1-オクチンなどの末端アルキンを

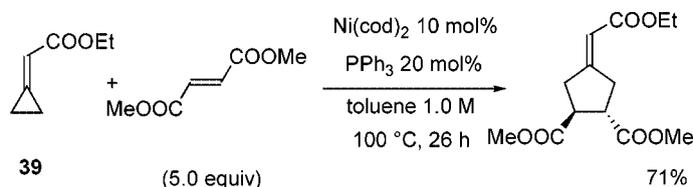
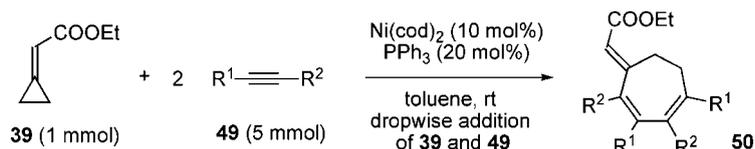


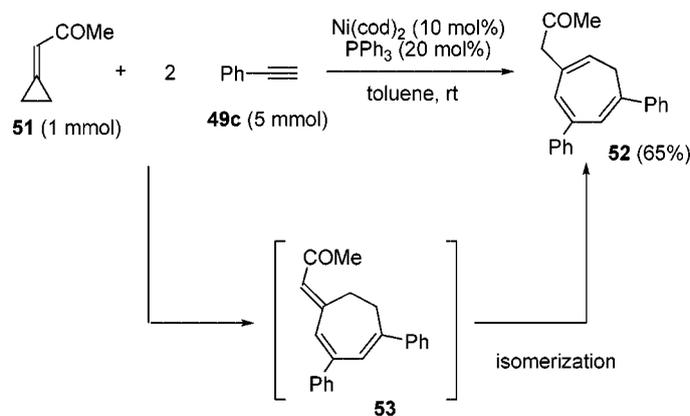
Table 6. Nickel-Catalyzed [3+2+2] Cocyclization of Ethyl Cyclopropylideneacetate **39** with Alkynes



Entry	Alkyne	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield of <b>50</b> (%)
1	<b>49a</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Si	H	70
2	<b>49b</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C	H	89
3	<b>49c</b>	Ph	H	74
4	<b>49d</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	72
5	<b>49e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	59
6	<b>49f</b>	HO(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C	H	56
7 <sup>a)</sup>	<b>49g</b>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	—
8 <sup>b)</sup>	<b>49h</b>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	31

a) An inseparable mixture of cycloheptadiene derivatives, together with benzene derivatives, was isolated.

b) To a mixture of Ni catalyst and **49h** in toluene was added dropwise a solution of **1** in toluene for 5 h.



いた場合には異性体の混合物が得られることが分かった。化合物 **51** のようなケトンを用いた場合にも 7 員環形成反応が進行するが、この場合には **52** のようなシクロヘプタトリエンが得られた (Chart 27).<sup>44)</sup> 化合物 **52** は最初に生成した **53** が異性化することにより生成したものと考えられる。

本反応の反応機構の詳細は不明であるが、現時点

では **54** のようなニッケラシクロペンタジエンが反応中間体として生成しているものと考えている (Chart 28) (メタラシクロペンタジエンはアルキンの 3 量化反応を始めとする様々な反応において想定されている中間体である).<sup>45)</sup> 通常はこのような中間体に対してもう 1 分子のアルキンが反応し、最終的に置換ベンゼンが生成するが、この反応は取り分

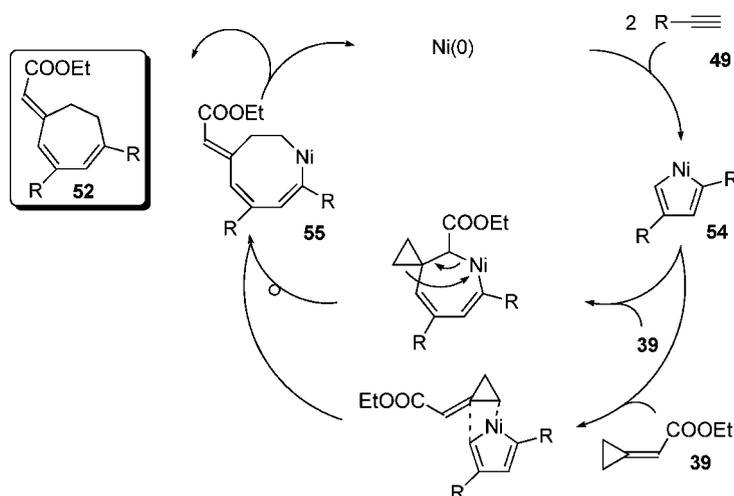


Chart 28.

けかさだかい末端アルキンを用いたときには抑制され、**54**に対するメチレンシクロプロパン**39**の付加反応が選択的に進行するものと考えられる。さらに転位反応による8員環ニッケラサイクル**55**の生成、ニッケル錯体の還元的脱離反応を経て最終生成物である7員環化合物**50**が生成するものと推測している。現在本反応を様々な7員環化合物の合成へと応用しつつある。

## 7. 結論

われわれはパラジウム、及びニッケル触媒の存在下で進行する新規、かつ高選択的な不飽和炭化水素の反応を見出した。本研究を進めるきっかけは偶然見いだされたものであったが、系統だった研究を行うことで不飽和炭化水素の反応における電子の効果の重要性を明らかにすると同時に、類例のない新反応を開発することにも成功した。こうした新反応を用いることにより、これまで合成困難であった様々な化合物を短工程、かつ効率よく合成できるものと考えている。

**謝辞** 本研究を行うにあたりご指導、ご鞭撻を賜りました山本嘉則先生（東北大学）、故 小泉徹先生（富山医科薬科大学）、若槻康雄先生（理化学研究所、現日大）に深く感謝いたします。また、絶えずご助言を賜りました首藤紘一先生（東京大学名誉教授、現 乙卯研究所）に深く感謝いたします。本研究を進めるにあたり努力していただいた多くの学生の方々、ご助言等をいただいた共同研究者の方々、研究室の方々に対しまして感謝いたしま

す。また、文部科学省、日本学術振興会、東京理科大学、日本証券奨学財団、日本バイオインダストリー協会、島津科学技術財団、三菱化学研究奨励基金、実吉奨学会、倉田記念日立科学技術財団からのご支援に対しまして感謝申し上げます。

## REFERENCES

- 1) Saito S., Yamamoto Y., *Chem. Rev.*, **100**, 2901–2915 (2000).
- 2) Grothahn D. B., “Transition Metal Alkyne Complexes: Transition Metal-Catalyzed Cyclotrimerization, *Comprehensive Organometallic Chemistry II*,” Vol. 12, eds. by Abel E. W., Stone F. G. A., Wilkinson G., vol. ed. by Hegedus L. S., Pergamon, Oxford, 1995, pp. 741–770.
- 3) Lautens M., Klute W., Tam W., *Chem. Rev.*, **96**, 49–92 (1996).
- 4) Schore N. E., *Chem. Rev.*, **88**, 1081–1119 (1988).
- 5) Vollhardt K. P. C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **23**, 539–556 (1984).
- 6) Maitlis P. M., *J. Organomet. Chem.*, **200**, 161–176 (1980).
- 7) Maitlis P. M., *Acc. Chem. Res.*, **9**, 93–99 (1976).
- 8) Trost B. M., *Science*, **254**, 1471–1477 (1991).
- 9) Meriwether L. S., Colthup E. C., Kennerly G. W., Reusch R. N., *J. Org. Chem.*, **26**, 5155–5163 (1961).
- 10) Saito S., Salter M. M., Gevorgyan V., Tsuboya N., Tando K., Yamamoto Y., *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **118**, 3970–3971 (1996).
- 11) Saito S., Tsuboya N., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **62**, 5042–5047 (1997).
  - 12) Weibel D., Gevorgyan V., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **63**, 1217–1220 (1998).
  - 13) Liu J. X., Saito S., Yamamoto Y., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4201–4204 (2000).
  - 14) Saito S., Tsuboya N., Chounan Y., Nogami T., Yamamoto Y., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7529–7532 (1999).
  - 15) Saito S., Chounan Y., Nogami T., Fukushi T., Tsuboya N., Yamada Y., Kitahara H., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **65**, 5350–5354 (2000).
  - 16) Saito S., Ohmori O., Yamamoto Y., *Org. Lett.*, **2**, 3853–3855 (2000).
  - 17) Kawasaki T., Saito S., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **67**, 2653–2658 (2002).
  - 18) Saito S., Chounan Y., Nogami T., Ohmori O., Yamamoto Y., *Chem. Lett.*, **30**, 444–445 (2001).
  - 19) Saito S., Tando K., Kabuto C., Yamamoto Y., *Organometallics*, **19**, 3740–3743 (2000).
  - 20) Nakao Y., Hirata Y., Ishihara S., Oda S., Yukawa T., Shirakawa E., Hiyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15650–15651 (2004).
  - 21) Danheiser R. L., Fernandez de la Pradilla R., Helgason A. L., *J. Org. Chem.*, **59**, 5514–5515 (1994).
  - 22) Rodoríguez D., Navaro-Vázquez A., Castedo L., Domínguez D., Saá C., *J. Org. Chem.*, **68**, 1938–1946 (2003).
  - 23) Gevorgyan V., Yamamoto Y., *J. Organomet. Chem.*, **576**, 232–247 (1999).
  - 24) Saito S., Yamamoto Y., *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **59**, 346–354 (2001).
  - 25) Saito S., Yamamoto Y., “Palladium-Catalyzed Benzannulation Reactions of Enynes and Diynes, Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis” ed by Negishi E.-i., Wiley, New York, 2002, pp. 1635–1646.
  - 26) Heimbach P., Brenner W., *Angew. Chem.*, **79**, 813–814 (1967).
  - 27) Saito S., Tanaka T., Tsuboya N., Itagaki H., Kawasaki T., Endo S., Yamamoto Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1810–1811 (2000).
  - 28) Saito S., Kawasaki T., Tsuboya N., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **66**, 796–802 (2001).
  - 29) Pasto D. J., Huang Z.-H., *Organometallics*, **4**, 1386–1395 (1985).
  - 30) Pasto D. J., Huang Z.-H., Eigenbrot C. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3160–3172 (1985).
  - 31) Ingrosso G., Iqbal M., Rossi R., Porri L., *Chim. Ind. (Milan)*, **55**, 540 (1973).
  - 32) Saito S., Hirayama K., Kabuto C., Yamamoto Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10776–10780 (2000).
  - 33) Jolly P. W., Krüger C., Salz R., Sekutowski J. C., *J. Organomet. Chem.*, **165**, C39–C42 (1979).
  - 34) Collman J. P., Hegedus L. S., Norton J. R., Finke R. G., “Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry” University Science Books, Mill Valley, CA, 1987, pp. 322–333.
  - 35) Binger P., Doyle M. J., Benn R., *Chem. Ber.*, **116**, 1–10 (1983).
  - 36) Binger P., McMeeking J., *Angew. Chem.*, **85**, 1053–1054 (1973).
  - 37) Binger P., *Synthesis*, 427–428 (1973).
  - 38) Binger P., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, 309–310 (1972).
  - 39) Binger P., Büch H. M., *Top. Curr. Chem.*, **135**, 77–151 (1987).
  - 40) Binger P., Schmidt T., “Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. E17,” ed. by de Meijere A., Thieme, Stuttgart, 1997, pp. 2217–2294.
  - 41) Nakamura I., Yamamoto Y., *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 111–129 (2002).
  - 42) Kawasaki T., Saito S., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.*, **67**, 4911–4915 (2002).
  - 43) Binger P., Germer A., *Chem. Ber.*, **114**, 3325–3335 (1981).
  - 44) Saito S., Masuda M., Komagawa S., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10540–10541 (2004).
  - 45) Collman J. P., Hegedus L. S., Norton J. R., Finke R. G., “Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry,” University Science Books, Mill Valley, CA, 1987, pp. 509–512, pp. 870–879.