

ビスアリルニッケル錯体の 双価性に基づく新規環化反 応の開発

瀧本 真徳[北海道大学大学院薬学研究科/助手]

背景・目的

アリルパラジウム錯体を用いる触媒反応は有機合成化学において現在最も広く用いられている触媒反応の一つであるが、パラジウムより安価な同属元素であるニッケルを中心金属とするアリルニッケル錯体の合成化学への利用は限られた範囲に留まっている。しかし、アリルニッケル錯体は求電子性と求核性の相反する性質を持つ、双価性のある錯体であり、興味深い反応性を示す。特に、アリルニッケル部位を二つ有するビスアリルニッケル錯体は求電子剤と求核剤の双方と一挙に反応可能など、有用な反応性が期待される。そこで、本研究ではこのビスアリルニッケル錯体の特徴を利用した新規触媒反応の開発を行うことを目的とした。

内容・方法

本研究ではビスジエンと0価ニッケル錯体より容易に生成する環状ビスアリルニッケル錯体に対し、求電子剤としてアルデヒド、求核剤として有機亜鉛試薬を同時に付加させる反応を試みた。反応条件の検討にはビスジエン**1**を基質として用い、0価ニッケル錯体の前駆体としてニッケルアセチルアセトナートを触媒量(10mol%)用いた。さらにニッケルに対する配位子として20mol%のトリフェニルホスフィンを添加し、これらをTHF溶媒中アルゴン雰囲気下、2当量のアルデヒド及び4.5当量のジメチル亜鉛と室温にて反応させた。反応の進行はTLCにて追跡し、得られた化合物の構造は各種NMR、IR、質量分析などを用いて決定した。なお、不斉反応の検討では、トリフェニルホスフィンの代わりに各種光学活性ホスフィン配位子の存在下反応を行い、生成物の鏡像異性体過剰率は光学活性カラムを用いるHPLC分析にて決定した。

結果・成果

ビスジエン**1**とベンズアルデヒド及びジメチル亜鉛をニッケル触媒存在下反応させたところ、目的とするベンズアルデヒド及びジメチル亜鉛の双方が位置選択的に付加した環化体**2a**が2種のジアステレオマー混合物として63%の収率にて得られた。この混合物を酸化反応に付したところ、ケトン体**3a**が単一生成物として90%の収率で得られたことから、先のジアステレオマー混合物はアルデヒドの付加の際に生じる水酸基の立体化学に由来することがわかった。従って、本反応では新たに生じる四箇所の不斉炭素のうち、同位置を除く三箇所の不斉炭素に関しては、その立体化学が単一に制御されていることが明らかとなった。同様の反応はアルデヒドとして脂肪族アルデヒドである

ブチルアルデヒドを用いてもやはり同様の位置および立体選択性にて進行し、目的とする環化付加体**2b**が81%と高い収率で得られた。**2b**は**2a**同様、酸化反応によってケトン体**3b**へ単一生成物として収率良く変換できた。また、本反応では分子内に窒素原子を持たないビスジエン化合物も反応基質として利用可能であり、ジメチル亜鉛およびベンズアルデヒドまたはブチルアルデヒドとの反応において、目的とする環化付加体が収率良く得られた。

続いて、本反応の触媒的不斉環化反応への展開を目指し、ニッケル触媒及び種々の不斉配位子の存在下、ビスジエン**1**とジメチル亜鉛及びベンズアルデヒドとの反応を試みた。代表的な不斉二座配位子であるBINAPを用い反応を行なった後、生成物を酸化反応によって単一の相対立体配置を有する**3a**へと変換し、**3a**の収率及び鏡像異性体過剰率を求めたところ収率はわずか10%であり、鏡像異性体過剰率も28%と低い値に留まった。一方、DIOPを不斉配位子として用い、環化付加および酸化反応を行なったところ目的とする**3a**が64%の収率で得られたが、鏡像異性体過剰率は58%と中程度に留まった。さらに不斉配位子の探索を単座配位子へと広げ、反応の検討を行なったところ、MeO-MOPを用いる反応では目的とする**3a**の収率はわずか7%であったものの、その鏡像異性体過剰率は87%と高い値を示すことがわかった。また、種々のMOP誘導体による不斉反応の検討では、H-MOP(**4**)を用いる反応において**3a**が81% eeの鏡像異性体過剰率及び52%の化学収率で得られることが明らかとなった。さらにH-MOPはブチルアルデヒドとの反応や、分子内に窒素原子を持たないビスジエンを基質とする反応においても、目的とする環化付加体を良好な収率及びエナンチオ選択性で与えることがわかった。

今後の展望

本研究では、ビスジエンとアルデヒド及びジメチル亜鉛の不斉環化付加反応の開発に成功し、ビスアリルニッケル錯体が有機合成化学上有用な反応中間体となりうることを示すことができた。今後、更なる検討によって収率及びエナンチオ選択性の向上、基質やアルデヒドまたは有機亜鉛試薬の適用範囲の拡大などが達成されるならば、本反応は光学活性化合物の優れた合成法となるものと考えられ、医薬品等の機能性光学活性化合物の新たな合成手段の提供に繋がると期待できる。

