ニッケル触媒を基盤とする 多成分一段階連結反応

池田 慎一*

Nickel-Catalyzed Multiple Component Domino Couplings

Shin-ichi Ikeda*

Intramolecular domino transformations are useful for synthesizing complex compounds. On the other hand, the development of synthetically useful intermolecular multiple component domino reactions is in its infancy. The nickel-catalyzed reactions summarized in this account are among the practical intermolecular domino couplings that have been developed to date and should find wide application in organic synthesis. For instance, a variety of starting materials such as alkenes, alkynes, and unsaturated carbonyl compounds can be connected with high selectivity under reasonably mild conditions. Furthermore, an asymmetric version of the reaction is also successful.

Key words: nickel catalyst, multiple component reactions, domino process, asymmetric synthesis

はじめに

「炭素-炭素結合を効率よくかつ高選択的に形成させる」ことが有機合成化学において最も重要な課題であるということに今更異論を唱える方はいないであろう。さて実際に複雑な有機化合物を合成しようとした場合、その分子の構成要素を数段階の反応により順次連結させていくのがごく一般的な手法であろうが、途中の合成中間体を単離することなくかつ反応条件を変えることなく1回の反応でその構成要素を一挙に連結することができれば、反応工程を短縮できるばかりでなく、反応副産物や使用する有機溶媒の量を減らすことができるなど、現在取りざたされている環境問題にも貢献する有用な反応手法となる。このようなタイプの反応は近年注目を集めており、ドミノ(あるいはカスケード、タンデム)反応と呼ばれている¹⁻³⁾。

ところで、このドミノ反応の開発にあたり最も重要な問題となるのは、反応系中に共存する数種類の反応基質をいかにして順序よく(選択的に)連結させていくかを考えなければならないことである。ゆえにこれまで知られているドミノ反応の例は、その反応制御のしやすさから、分子内反応を鍵工程としてそのドミノプロセスが設計されているものがほとんどであった。一方、個々の基質分子をすべて分子間反応により連結させていくドミノ

プロセス、すなわち分子間ドミノ反応は、例えばエントロピー的な要因から基質分子を望み通りの順序で連結させることが困難であると予想されること、また仮に反応が進行したとしても生成物の立体化学の制御が可能であるか否か、といった問題が潜在し、その詳細についてはこれまで十分に検討されていなかった⁴⁾。

このような背景のもと、筆者は遷移金属錯体が触媒する多成分ドミノ反応について研究を進め、以下に述べるようなニッケル触媒を基盤とする種々の興味深い新反応を見いだすに至った。なお、筆者はすでにこれら一連の反応に関する記事を著しているが⁵⁾、本論文では分子間ドミノカップリング反応のみに焦点を絞り詳述することとした。

1. 位置および立体選択的ドミノカップリング

ドミノプロセスに遷移金属触媒反応を組み込んだ例はこれまでに数多く存在するが、その代表としては、パラジウム触媒によるアルケン類やアルキン類のアリール化ならびにアルケニル化反応、いわゆる「溝呂木-ヘック反応」を鍵反応としたドミノプロセスがあげられよう。この反応は図1のような模式図で表される^{3,6)}。すなわち炭素反応部位Aは金属触媒Mにより活性化され、A-M種が生成する(例えば、炭素求電子種A-Xのパラジウム触媒(M = Pd)への酸化的付加によるA-Pd-X種の生成に相当)。このA-M種が炭素-炭素不飽和結合部位に付加(言い換えると不飽和結合へのA-M種の挿入)することにより中間体IあるいはI'を形成し、引き続いてこの中間体が別の炭素反応部位Bを捕捉することによ

* 名古屋市立大学薬学部

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

り生成物ⅡあるいはⅡ'に導かれる。もしこの反応部位Bがアルケンやアルキンであるならば、この一連のドミノプロセスはさらに継続させることも可能である。ところでこのドミノ反応のほとんどの例は、反応部位AおよびBの少なくとも一方がアルケンやアルキンにはじめから繋がった反応基質を用いており、分子内反応を鍵工程としたドミノプロセスにより反応基質を順序よくそして選択的に連結できるよう設計されている。それに比べ、反応部AおよびBの両方がアルケンやアルキンと全く独立した基質である場合、これら多成分分子間でのドミノ反応によって生成物Ⅱ''を位置および立体選択的に形成させるのは容易なことではないと予想されよう⁷⁾。

inter-intra or intra-intramolecular domino process

intra-inter or intra-intramolecular domino process

inter-intermolecular domino process

M = transition metal catalyst /: newly formed C-C bond

Fig. 1

1.1 塩化アリル、1-アルキン、およびアルキニルスズとのドミノカップリング

遷移金属触媒を用いる分子間ドミノ反応を実際に検討するにあたり、ヒントとなるような反応を調査していたところ、ニッケル触媒の存在下においてハロゲン化アリルとアルキン類と一酸化炭素およびアルコールからアクリル酸エステル誘導体が生成するという反応に出会った⁸⁾。この反応機構はスキーム1に示されているが、ハロゲン化アリルとニッケルから π -アリルニッケル中間体1が生成し⁹⁾、ニッケル中心へのアルキンの配位に続

いて炭素-ニッケル結合へのアルキンの挿入が起こり、中間体2の生成を経てアクリル酸エステルに誘導されたものと考えられる。我々はこの反応過程で生成する2が反応系中にて引き続いて有機金属試薬と反応(トランスメタル化)し、さらなる炭素-炭素結合形成ができるのではないかと考えた。そこでまず有機金属試薬にスズ試薬を用いてこの分子間反応を検討した。テトラヒドロフラン(THF)溶媒中、ニッケル(Ⅱ)アセチルアセトネートとほぼ等量の水素化ジイソブチルアルミニウムから調製したニッケル触媒存在下、塩化アリル(X=Cl)、1-アルキン、およびアルキニルスズを加熱還流下で攪拌したところ1時間ほどで反応が完結し、使用した基質三成分が高い位置および立体選択性で連結したカップリング体3を良好な収率で得ることができた¹⁰⁾。(表1, entries 1 and 5-9)。他のアリル求電子剤との反応を調べたところ、臭化アリル(X=Br)では3がほとんど生成しなかったが(entry 2)、酢酸アリル(X=OAc)との反応では、塩化リチウムの共存する反応系において3が生成した(entries 3 and 4)¹¹⁾。また、スズ試薬にビニルスズやアリルスズを用いて同様の反応を検討したが対応するカップリング体は全く得られなかった。

Scheme 1

興味深いことに、この反応系にトリフェニルホスフィンのような有機リン配位子を添加すると三成分カップリング体3は全く得られず、塩化アリルとアルキニルスズがクロスカップリングした生成物4のみを与えた¹²⁾。これは π -アリルニッケル中間体1に対し、系中に添加したホスフィンがアルキンよりも優先的にニッケル上に配位することにより、 π -アリルニッケル種へのアルキンの挿入を妨げて中間体2の生成を困難にしているものと予想された。このホスフィンが配位した π -アリルニッケル中間体は引き続いてアルキニルスズとのト

Table 1

entry	X	R ¹	R ²	R ³	3	yield, %
1	Cl	H	Bu	Ph	3a	70
2	Br	H	Bu	Ph	3a	7
3	OTf	H	Bu	Ph	3a	0
4 ^a	OTf	H	Bu	Ph	3a	30
5	Cl	Me	Bu	Ph	3b	67
6	Cl	H	Bu	Me ₃ Si	3c	72
7	Cl	H	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	Me ₃ Si	3d	83
8	Cl	H	C ₆ H ₁₁ CH(OSi ^t BuMe ₂)-	Me ₃ Si	3e	70
9	Cl	H		Ph	3f	79

^a Lithium chloride (1.0 equiv.) was added to the reaction medium.

ランスメタル化を経て 4 が生成したのであろう (スキーム 2)。

Scheme 2

このニッケル触媒による三成分ドミノカップリングには有機金属試薬としてジメチル亜鉛やトリメチルアルミニウムも適用することができる。これらの反応は室温で速やかに進行し、位置選択性には不満が残るものの対応する生成物 5 が得られた (スキーム 3)¹³⁾。

Scheme 3

1.2 共役エノン, アルキン, 有機金属試薬, およびクロロシランとのドミノカップリング

こうしてニッケル触媒によるアリルクロライド, アルキン, 有機金属試薬の三成分カップリングが達成できたわけであるが, 我々はさらに以下のようなドミノプロセスを立案した。Mackenzie らはニッケル(0)錯体と共役エノンとクロロシランとの反応から(シロキシ)アリルニッケル錯体 6 が生成することを報告しているが¹⁴⁾, ここでスキーム 1 の π -アリルニッケル中間体 1 をこの 6 に置き換えても同様のドミノカップリングが進行するのではないかと予想した (スキーム 4)。まず先の反応手法と同様に, THF 溶媒中ニッケル(II)アセチルアセトネートと等量の水素化ジイソブチルアルミニウムとから調製したニッケル触媒の存在下において, 共役エノンにはメチルビニルケトンに有機金属試薬にはアルキニルスズを用い, 1-ヘキシシおよびクロロトリメチルシラン (X = Cl) とともに室温下にて 2 時間ほど攪拌したところ, 予想通り反応が進行しカップリング体 7a の存在を確認することができた。この 7a をそのまま単離することも可能であったが, 取り扱いの容易さや構造解析のしやすさから, 反応終了後すぐに酸加水分解してケトン体 8a に変換し単離した (表 2, run 1)^{15, 16)}。このエノン, アルキンおよびアルキニルスズのカップリングにはクロロトリメチルシランの使用が必須であり, 添加しない場合 (run 2) ならびにプロモシラン (X = Br, run 3) やシリルトリフラート (X = OTf, run 4) の場合には加熱還流を行うなどしても 7a の生成は認められなかった。溶媒には THF が最適でありそれ以外の溶媒, 例えばトルエン, *N,N*-ジメチルホルムアミド, およびハロゲン系溶媒ではほとんど反応が進行しなかった。また触媒としてビス(1, 5-ジシクロオクタジエン)ニッケル(0)錯体 (Ni(cod)₂) を用いても反応は進行したが, パラジウム(II)アセチルアセトネートと水素化ジイソブチルアルミニウムから調製したパラジウム触媒やトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)錯体 (Pd₂(dba)₃) 触媒では全く反応が進行しなかった。

Scheme 4

表 3 に種々の基質によるドミノカップリングの結果が示されているが, いずれの反応においても高い位置およ

Table 2

run	$\text{Me}_3\text{Si}-\text{X}$	solvent	conditions	yield of 8a , %
1	Me_3SiCl	THF	rt, 2 h	80
2	no	THF	rt, 20 h	0
3	Me_3SiBr	THF	rt, 20 h	trace
4	Me_3SiOTf	THF	rt, 20 h	0

び立体選択性をともなってカップリング生成物 **8a-e** が得られている。これらの位置および立体化学は、アルキンの末端炭素がエノンの β -位炭素と選択的に連結し、アルキン内部炭素にはスズ試薬由来のアルキニルユニットが取り込まれ、その両方のユニットがアルキンに対してシン付加していることが ^1H NMR スペクトルならびに差 NOE の測定により分かった。アクロレインとの反応では対応するアルデヒド **8b** が得られ、末端アルキンのみならず 3-ヘキシンのような内部アルキンでも反応した。

Table 3

次に 2-シクロペンテン-1-オンのような環状のエノンとの反応も検討した(表 4)が、目的とする **7f** は得られなかった(run 1)。同様に THF 還流条件下でもこの反応は全く進行しなかった(run 2)。さらに添加物の検討を行ったところ、トリフェニルホスフィンやトリエチルア

ミンではその効果が見られなかった(run 3-5)のに対し、本系にピリジンを添加したうえで加熱還流した場合に反応が進行し、酸加水分解後のケトン体 **8f** を 71% の単離収率で得ることができた(run 6 vs. run 7)¹⁶⁾。

Table 4

run	additive, mol %	conditions	yield of 8f , %
1	no	rt, 4 h	0
2	no	reflux, 4 h	0
3	PPh_3 , 20	rt, 4 h	0
4	PPh_3 , 20	reflux, 4 h	0
5	Et_3N , 20	reflux, 4 h	0
6	pyridine, 20	rt, 4 h	0
7	pyridine, 20	reflux, 2 h	71
8	2,2'-bipyridine, 10	reflux, 4 h	14

表 5 に 2-シクロペンテン-1-オンと種々のアルキンとの反応結果がまとめられている。ここで注目すべき点は、アルキンの種類に拘わらず完全な位置および立体選択性で対応する生成物 **8f-i** が得られていることである。同様の高い位置および立体選択性は種々の環状エノンのもとよりクロトンアルデヒドのような β -位に置換基を有する鎖状エノンでも見られた(スキーム 5)。先に示したメチルビニルケトンやアクロレインとの反応では、使用したアルキンにより若干の位置異性体が副生しており(表 3)、エノン β -位の置換基による選択性への影響が

Table 5

entry	R^1	R^2	R^3	8	yield, %
1	Bu	H	Ph	8f	71
2	Me_3Si	H	Ph	8g	65
3	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CH}(\text{OSi}^t\text{BuMe}_2)-$	H	Me_3Si	8h	40
4	$\alpha\text{-BrC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2-$	H	Me_3Si	8i	47

Scheme 5

示唆された。

トリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカ-4,8-ジエン-3-オンとの反応は **8o** のみが得られた。これは立体的に込み入ったジエノンの *endo* 側を避け、*exo* 側から選択的に反応が起こったためであろう (スキーム 6)。

Scheme 6

この反応を(フェニルエチニル)スズや(トリメチルシリルエチニル)スズに代えて(1-ヘキシニル)スズを用いて検討したが、反応は全く進行しなかった。そこでアルキニル亜鉛に代えてこのドミノカップリングを検討したところ、反応は室温にて速やかに進行し対応するカップリング体 **8p** を得ることができた (スキーム 7)¹⁷⁾。さらにはジメチル亜鉛をこの反応に使用することも可能であり、対応する生成物 **10** が位置および立体選択的に生成

Scheme 7

することも見いだした。このジメチル亜鉛との反応では配位子の添加が必須であり、とりわけトリフェニルホスフィンを使用したときに最も効率よく反応が進行した (スキーム 8)¹⁸⁾。

Scheme 8

このエノン、アルキン、および有機金属試薬とのニッケル触媒分子間ドミノ反応に関連し、Montgomery らはインエノンと有機亜鉛試薬との反応において分子内環化を伴ったドミノ反応を報告しており (スキーム 9)^{19, 20)}、さらにその反応をアルカロイドを含む生理活性化合物の合成に利用している²¹⁾。

Scheme 9

この分子間ドミノ反応の適用範囲の検討とともに反応機構の解明を目的とした実験も並行して行ったが、現在までのところ有益な情報を得るには至っていない。しかし0価ニッケル錯体とアクロレインとの反応から予め調製した π -アリルニッケル錯体6'¹⁴⁾にアルキンとアルキニルスズを加えても目的とする8bは得られないという結果を得ており(スキーム10)¹⁶⁾、またジメチル亜鉛との反応でも同様であった。これらは先のスキーム4の作業仮説で示した π -アリルニッケル錯体6にアルキンが挿入するというステップが予想に反して起こっていないことを示唆する結果である²²⁾。一方、アルキニルスズやジメチル亜鉛がアルキンに付加(カルボメタリ化)することによりアルケニルメタル種が生成し²³⁾、引き続いてエノンへの共役付加が進行するというルートも予想された(スキーム11)²⁴⁾。しかしこのカルボメタリ化反応を検証したものの、このドミノカップリング条件下ではアルケニルスズおよびアルケニル亜鉛は全く生成していなかった。

Scheme 10

Scheme 11

現段階で我々はエノンとアルキンとがニッケル上に配位した後に酸化的環化し、11のようなニッケラサイクルをはじめとする中間体が生成するというルートを想定している(スキーム12)²⁵⁾。

Scheme 12

2. ジアステレオ選択的ドミノカップリング²⁶⁾

上述のニッケル触媒ドミノカップリングをアルキンから2-ノルボルネンに代えてメチルビニルケトンとアルキニルスズおよびクロロトリメチルシランとの反応を検討したところ、これら四成分からなるカップリング生成物が得られる。ところでこの反応に環状エノンを使用した場合、エノンに存在するプロキラルな面とノルボルネンに存在するプロキラルな場との間の連結の仕方によってジアステレオマーの関係にあるカップリング体14および15が生成することになる(スキーム13)²⁷⁾。もしこの一連のドミノカップリングがスキーム12で示したようなニッケラサイクル中間体を経由しているのであれば、このエノンとノルボルネンとの反応でも12および13のような中間体を経てそれぞれ対応するカップリング生成物14および15に誘導されるであろう。この時中間体12と13の生成しやすさや安定性あるいは反応性の差などに起因してジアステレオ選択性が発現するものと予測した。

実際にニッケル触媒存在下2-シクロペンテン-1-オンと2-ノルボルネンとアルキニルスズおよびクロロシランとをTHF還流下にて反応させたところこれら四成分が連結したカップリング体が得られた。この反応は配位子 $18^{28)}$ が存在する場合に効率よく進行するものの、ピリジンやビピリジンを添加したときにはわずかに生成物を与えるのみであった。得られたカップリング体は酸加水分解によりケトン体に変換した後、キャピラリーGC分析によりほぼ単一であることが確認でき、X線結晶構造解析によりその立体構造が16aであると決定することができた(スキーム14)。

興味深いことに、ジメチル亜鉛に代えてこの反応を行った場合、室温下にて反応が速やかに進行するものの、得られたカップリング生成物はジアステレオマー

Scheme 13

Scheme 15

Scheme 14

16b および 17b の 1:1 混合物であった(スキーム 15)。

詳細は不明であるが、上記 2 つの反応でジアステレオ選択性に著しい差が生じた点について考えてみた。まずアルキニルスズを用いた反応は THF 還流下で進行しているが、これはアルキニルスズのトランスメタル化が非常に遅い反応であることに起因しており、12 と 13 の間に存在する平衡が立体的に有利と考えられる 12 の方に大きく偏った結果 14a が選択的に生成したものと推定した。これに対してジメチル亜鉛との反応は室温下で進行しているが、これはジメチル亜鉛のトランスメタル化

がアルキニルスズのそれに比してかなり速いため、結果として 12 と 13 の間の平衡に偏りが生じる前にトランスメタル化が起きてしまったと予想される。ゆえにこの反応のジアステレオ選択性はほとんど現れないのであろう。

3. エナンチオ選択的ドミノカップリング²⁹⁾

触媒的不斉反応の開発は現代の有機合成化学における重要テーマの 1 つである。そしてドミノ反応においても分子内溝呂木-ヘック反応を鍵ステップとしたエナンチオ選択的反応を中心として開発が進んできた^{30,31)}。我々は引き続いてこのニッケル触媒による分子間ドミノカップリングのエナンチオ選択的反応への展開を試みた。

まずニッケル触媒と種々の光学活性配位子(L*)の存在下における 2-シクロペンテン-1-オンと 3-ヘキシンとジメチル亜鉛およびトリメチルクロロシランとの反応を検討した(表 6)。得られたカップリング生成物 19a は酸加水分解の後 20a として単離し、キラル HPLC 分析に

て鏡像異性体過剰率(% ee)を決定した。その結果、これまで数多くの触媒的不斉反応において有効であったBINAP 21³²⁾およびMeO-MOP 22³³⁾のような光学活性ホスフィン配位子、ならびに23³⁴⁾やビスオキサゾリン24³⁵⁾および25³⁵⁾のような二座配位型の光学活性オキサゾリン配位子では^{36,37)}、エナンチオ選択性がほとんど発現しなかったのに対し、モノオキサゾリン26³⁸⁾を配位子として添加した反応ではいずれも30% ee以上のエナンチオ選択性を示し、特に26dを使用したときには65% eeになった。

Table 6

さらなるエナンチオ選択性の向上をめざし、反応条件を詳細に検討した(表7)。溶媒をTHFからジエチルエーテルにした場合、20aの不斉収率が若干向上したものの化学収率が大幅に減少してしまった。一方、ジメトキシエタン(DME)を溶媒に用いたところ、THF溶媒の時に比べ20aの化学収率はほぼ同等でありながらエナンチオ選択性が74% eeに向上した。ところでここまでの反応はいずれもエノン、アルキン、ジメチル亜鉛、およびクロロシランの4つの反応基質を一挙に加えている(操作A)が、エノンとクロロシランの混合溶液を2時間かけてゆっくりと反応溶液に滴下する方法(操作B, 表

8)でこの反応を行ったところ、20aの化学収率のみならず不斉収率をも改善することができ、DME溶媒の時に最も高いエナンチオ選択性(79% ee)を示すに至った。

Table 7 Procedure A.

solvent	yield, %	ee, %
THF	47	65
Et ₂ O	12	69
DME	40	74

Table 8 Procedure B.

solvent	yield, %	ee, %
THF	62	69
DME	57	79
diglyme	63	74
triglyme	61	76
tetraglyme	62	68

次に4,4-ジメチル-2-シクロペンテン-1-オンと3-ヘキシンをを用いたエナンチオ選択的分子間ドミノカップリングを検討した(表9)。この反応ではエナンチオ選択性に対する溶媒効果が顕著に現れ、溶媒にトリ(エチレングリコール)ジメチルエーテル(triglyme)を使用し、かつ操作Bで反応させたときに最高の化学収率と不斉収率を示した。

Table 9

solvent	procedure	yield, %	ee, %
DME	B	73	59
diglyme	B	68	63
triglyme	B	78	81
triglyme	A	83	31
tetraglyme	B	75	63

一方、末端アルキンを用いた反応では、操作Bよりもむしろ操作Aで反応させた方が化学収率、不斉収率とも良好な結果を得ることができる(表10)。(トリメチルシリル)アセチレンとの反応では位置化学が完全に制御された10bのみが生成した。なお、ここで得られた(+)-10bの絶対配置は、脱ケイ素化³⁹⁾と水素化により(+)-3-*n*-プロピルシクロペンタノンに変換し、文献既知の光学活性3-アルキルシクロペンタノンの旋光度⁴⁰⁾と比較することにより*R*体であると決定できた。

Table 10

solvent	procedure	yield, %	ee, %
THF	A	49	62
THF	B	37	58
DME	A	31	68
DME	B	27	50
diglyme	A	51	66
diglyme	B	30	64
triglyme	A	60	63
triglyme	B	33	59

さらに非環状エノンでもエナンチオ選択的ドミノカップリングが進行し、例えばクロトンアルデヒドとの反応では位置選択的にカップリング体20dを与え、アルコールに変換した後のキラル HPLC 分析は49% eeとなった(スキーム16)。

Scheme 16

単座モノオキサゾリン配位子(*S*)-26dを使用した触媒系におけるエナンチオ選択性の発現モデルをスキーム17に示した。すなわちこの反応では、プロキラルな面を有するエノンがニッケル上に配位している26d上の*tert*-ブチル基を避けるように(b)の方向から接近し優先的にTS-bを経由して進行していくものと推測された。

まとめ

以上のようにニッケル触媒を用いる反応系において興味深い分子間ドミノ反応を達成することができた⁴¹⁾。こ

Scheme 17

れらの反応ではいずれも高い選択性を伴ってカップリング体を得ることができる。またエナンチオ選択的な分子間ドミノ反応がニッケル/モノオキサゾリン触媒系において達成可能となることも見いだした。従来26のようなモノオキサゾリン化合物は不斉補助基として化学量論量使用される場合がほとんどであり³⁶⁾、触媒反応の配位子としてはこれまで使用されることがほとんどなかったことから⁴²⁾、ここで述べた結果はシンプルな単座モノオキサゾリンの光学活性配位子としての新たな可能性を提示している⁴³⁾。

以上は名古屋市立大学薬学部物理分析化学講座において行われた研究であり、終始有益なご助言を賜りました佐藤義朗教授(現・名誉教授)ならびに小田嶋和徳教授に厚くお礼申し上げます。同時に共同研究者の皆様にも深く感謝いたします。なお、本研究の一部は文部省ならびに日本学術振興会科研費補助によるものでありここに感謝いたします。

(2001年5月15日受理)

文献

- 1) N. Hall, *Science*, **266**, 32 (1994)
- 2) T. -L. Ho, "Tandem Organic Reactions", Wiley Interscience, New York, 1992; T. -L. Ho, "Tactics of Organic Synthesis", Wiley Interscience, New York, 1994, p 79
- 3) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 131 (1993); R. A. Bunce, *Tetrahedron*, **51**, 13103 (1995); L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1995)
- 4) ラジカル種^{4a)}あるいはアニオン種^{4b)}の連続的発生に基づく分子間ドミノ反応の例: (a) I. Ryu, H. Yamazaki, A. Ogawa, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 1187 (1993); (b)

- T. Shono, I. Nishiguchi, M. Sasaki, *ibid.*, **100**, 4314 (1978); K. Takai, T. Ueda, N. Ikeda, T. Moriwake, *J. Org. Chem.*, **61**, 7990 (1996); K. Takai, N. Matsukawa, A. Takahashi, T. Fujii, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 152 (1998); J. Terao, K. Saito, S. Nii, N. Kambe, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 11822 (1998)
- 5) S. Ikeda, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 511 (2000); 池田慎一, 化学と工業, **53**, 146 (2000)
- 6) W. Oppolzer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 38 (1989); E. Negishi, *Pure Appl. Chem.*, **64**, 323 (1992); L. E. Overman, M. M. Abelman, D. J. Kucera, V. D. Tran, D. J. Ricca, *ibid.*, **64**, 1813 (1992); R. Grigg, *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 631 (1994); A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2379 (1994); E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S. -Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.*, **96**, 365 (1996); I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *ibid.*, **96**, 635 (1996); R. Grigg, V. Sridharan, *J. Organomet. Chem.*, **576**, 65 (1999); A. de Meijere, S. Brase, *ibid.*, **576**, 88 (1999)
- 7) 活性アルケンとの反応: M. J. Chapdelaine, M. Hulce, *Org. React.*, **38**, 225 (1990); ノルボルネン類との反応: M. Catellani, G. P. Chiusoli, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4517 (1982); M. Catellani, G. P. Chiusoli, A. Mari, *J. Organomet. Chem.*, **275**, 129 (1984); M. Catellani, G. P. Chiusoli, S. Concar, *Tetrahedron*, **45**, 5263 (1989); M. Kosugi, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1987**, 193; *idem*, *Tetrahedron*, **45**, 961 (1989); M. Kosugi, T. Kimura, H. Oda, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3522 (1993); H. Oda, T. Kobayashi, M. Kosugi, T. Migita, *Tetrahedron*, **51**, 695 (1995); S. Torii, H. Okumoto, H. Ozaki, S. Nakayasu, T. Kotani, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5319 (1990); K. Albrecht, O. Reiser, M. Weber, B. Knieriem, A. de Meijere, *Tetrahedron*, **50**, 383 (1994); K. Albrecht, A. de Meijere, *Chem. Ber.*, **127**, 2539 (1994); 活性アルキンとの反応: R. van Belzen, H. Hoffmann, C. J. Elsevier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1743 (1997)
- 8) G. P. Chiusoli, *Acc. Chem. Res.*, **6**, 422 (1973); L. Cassar, G. P. Chiusoli, F. Guerrieri, *Synthesis*, **1973**, 509; A. Llebaria, J. M. Moret, *J. Organomet. Chem.*, **452**, 1 (1993)
- 9) D. C. Billington, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 3, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, p 423
- 10) S. Ikeda, D. -M. Cui, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **59**, 6877 (1994)
- 11) D. -M. Cui, T. Tsuzuki, K. Miyake, S. Ikeda, Y. Sato, *Tetrahedron*, **54**, 1063 (1998)
- 12) D. -M. Cui, N. Hashimoto, S. Ikeda, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **60**, 5725 (1995)
- 13) S. Ikeda, H. Miyashita, Y. Sato, *Organometallics*, **17**, 4316 (1998)
- 14) J. R. Johnson, P. S. Tully, P. B. Mackenzie, M. A. Sabat, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6172 (1991)
- 15) S. Ikeda, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5975 (1994)
- 16) S. Ikeda, K. Kondo, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **61**, 8248 (1996)
- 17) S. Ikeda, K. Kondo, Y. Sato, *Chem. Lett.*, **1999**, 1227
- 18) S. Ikeda, H. Yamamoto, K. Kondo, Y. Sato, *Organometallics*, **14**, 5015 (1995)
- 19) J. Montgomery, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 467 (2000)
- 20) J. Montgomery, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2099 (1996); J. Montgomery, J. Seo, H. M. P. Chui, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6839 (1996); J. Montgomery, E. Oblinger, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4911 (1997); J. Montgomery, M. V. Chevliakov, H. L. Briemann, *Tetrahedron*, **53**, 16449 (1997); J. Seo, H. M. P. Chui, M. J. Heeg, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 476 (1999)
- 21) M. V. Chevliakov, J. Montgomery, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 3144 (1998); *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11139 (1999)
- 22) 最近, メチルビニルケトン由来の π -アリルニッケル錯体 6 にアルキンが挿入する例が報告された: G. García-Gómez, J. M. Moret, *Chem. Eur. J.*, **7**, 1503 (2001)
- 23) (a) ニッケル触媒下でのアルキンへの炭素-亜鉛の付加反応について: T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 93 (1997); (b) ニッケル触媒下でのアルキンへの炭素-スズの付加反応について: E. Shirakawa, K. Yamasaki, H. Yoshida, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10221 (1999)
- 24) (a) ニッケル触媒下でのエノンとアルケニル亜鉛との反応について: E. Erdic, *Tetrahedron*, **48**, 9577 (1992); (b) ニッケル触媒下でのエノンとアルケニル亜鉛との反応について: B. A. Grisso, J. R. Johnson, P. B. Mackenzie, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5160 (1992)
- 25) 最近 Montgomery らは, スキーム 9 の分子内反応の鍵中間体として, 我々が提唱した中間体 11' に相当する η^1 -ニッケル O-エノラートを単離し報告している。K. K. D. Amarasinghe, S. K. Chowdhury, M. J. Heeg, J. Montgomery, *Organometallics*, **20**, 370 (2001)
- 26) D. -M. Cui, H. Yamamoto, S. Ikeda, K. Hatano, Y. Sato, *J. Org. Chem.*, **63**, 2782 (1998)
- 27) キラル中心を有するアルケニルハライドとノルボルネン類とのジアステレオ選択的カップリング反応について: S. Torii, H. Okumoto, H. Ozaki, S. Nakayasu, T. Tadokoro, T. Kotani, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3499 (1992); S. Torii, H. Okumoto, T. Kotani, S. Nakayasu, H. Ozaki, *ibid.*, **33**, 3503 (1992)
- 28) H. Brunner, U. Obermann, *Chem. Ber.*, **122**, 499 (1989); C. Bolm, K. Weickhardt, M. Zehnder, T. Ranff, *ibid.*, **124**, 1173 (1991)
- 29) S. Ikeda, D. -M. Cui, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4712 (1999)
- 30) M. Shibasaki, C. D. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron*, **53**, 7371 (1997)
- 31) 他の触媒的不斉ドミノ反応の例: T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, T. M. Shibasaki, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **61**, 4876 (1996); K. Yamada, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **63**, 3666 (1998); H. Sasai, M. Hiroi, Y. M. A. Yamada, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6031 (1997); K. Mikami, S. Matsukawa, M. Nagashima, H. Funabashi, H. Morishima, *ibid.*, **38**, 579 (1997)
- 32) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, **23**, 345 (1990)
- 33) T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.*, **33**, 354 (2000)
- 34) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 566 (1993); J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1769 (1993); G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *ibid.*, **34**, 3149 (1993)
- 35) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **26**, 339 (1993)
- 36) D. J. Ager, I. Prakash, I. D. R. Schaad, *Chem. Rev.*, **96**, 835 (1996)
- 37) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 497 (1994); F. Fache, E. Schulz, L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **100**, 2159 (2000)
- 38) M. J. Kurth, O. H. W. Decker, *J. Org. Chem.*, **50**, 5769 (1985); W. R. Leonard, J. L. Romine, A. I. Meyers, *ibid.*, **56**, 1961 (1991); A. I. Meyers, M. Shipman, *ibid.*, **56**, 7098 (1991); K. Kamata, I. Agata, A. I. Meyers, *ibid.*, **63**, 3113 (1998)
- 39) K. Utimoto, M. Kitani, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2825 (1975)
- 40) (R)-(+)-3-メチル体: W. C. M. C. Kokke, F. A. Varkeviss, *J. Org. Chem.*, **39**, 1535 (1974); (R)-(+)-3-エチル体: G. H. Posner, L. L. Frye, M. Hulce, *Tetrahedron*, **40**, 1401 (1984); (S)-(-)-3-*n*-ブチル体: Y. Taura, M. Tanaka, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6349 (1989)
- 41) 反応基質にアルデヒドを使用したニッケル触媒ドミノカップリングの例: E. Oblinger, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9065 (1997); X. Qi, J. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **64**, 9310 (1999); M. Kimura, S. Matsuo, K. Shibata, Y. Tamaru, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 3386 (1999); M. Kimura, K. Shibata, Y. Koudahashi, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6789 (2000); Y. Sato, T. Takanashi, M. Mori, *Organometallics*, **18**, 4891 (1999)

- 42) S. Dakovic, L. Liscic-Tumir, S. I. Kirin, V. Vinkovic, Z. Razr, A. Suste, V. Sunjic, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 118, 27 (1997); Y. Takemoto, S. Kuraoka, N. Hamaue, C. Iwata, *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, 993 (1998)
- 43) 我々はニッケル／アルミニウム複合触媒によるエノンとアルキンとの[2 + 2 + 2]環化付加反応において、26 のような配位子が位置ならびにエナンチオ選択性を制御できることを見いだしている：池田慎一，崔冬梅，近藤弘一，森尚義，佐藤義朗，第 47 回有機金属化学討論会講演予稿集，2000，p 222；S. Ikeda, H. Kondo, N. Mori, *Chem. Commun.*, 2000, 815

PROFILE

池田慎一 名古屋市立大学薬学部・助教授
博士（工学）

〔経歴〕1988 年岐阜大学工学部合成化学科卒，1990 年同大学大学院工学研究科修士課程修了，1993 年大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了，同年名古屋市立大学薬学部助手，1996 年同大学講師，1997 年より現職。〔専門〕有機合成化学

書 評

コンパクト版 溶剤ポケットブック

有機合成化学協会 編

A 5 判・980 頁 定価(本体 8,500 円+税) オーム社

本書はロングセラーである『新版 溶剤ポケットブック』(1994 年発行)のハンディな縮刷版として発行されたものであり，机上版(B 5 判 22,330 円)に比べて求めやすく，また，実験室等の汚れやすい場所での使用にも決断がつく価格設定で発行されていることは使う身としてはありがたい。

「溶剤」とは何か？と聞かれても「モノを溶かすもの」といった，漠然とした答えしか出てこない。本書は，まず溶剤の定義から始まっている。ああ，なるほどと思わせる始まりである。その後で，物理，化学的にどういったものかについて基礎理論の要点をわかりやすく説明している。溶剤の物理的性質の章では，溶剤の基本物性のそれぞれがどのような意味をもつのか一般的に書かれており，多くの方の参考になると思われる。

安全面に関する記述は充実したものである。法令については簡潔かつ過不足なく書かれている。「〇〇法というのはよく聞かすが，どんな法令だろう」と思っておられる方は多いのではなかろうか。また，体に良くないと聞いたことのある溶剤ばかりでなく，普段何気なくふんだんに使っている溶剤の危険性，毒性について，どう危険なのか，どう有害なのかが端的にわかりやすく書かれている。取り扱い，緊急時の対処の仕方についての記述もありこれを読んでおけば的確な対処が可能である。

化学物質による環境汚染や健康障害などは決して起こしてはならないのであるが，研究現場ではややもすると

過去の不注意な取り扱い方法が慣習的に承継されることもあるのではなかろうか。本書の一部分でも読み合わせ，事前に危険性をよく把握して実験に臨むような習慣付けが必要なのではないかと思われる。

データ編に掲載されている溶剤は一般的なもので，ポケットブックとしては十分であろう。巻末の危険性一覧表に対応した番号が各溶剤に付けられているのが便利である。

溶剤の応用技術では，各工業用途でどのような特性が求められているのかが書かれており非常に便利である。ただ，生産数量等のデータが古いのが残念なところである。

巻末の危険性一覧表が沸点，融点のみならず蒸気圧，引火点，発火点，爆発範囲に至るまで記載されており，溶剤に必要なデータが一目でわかり，使いやすい。

最後に注文をつけると，今回の発行に併せて，上記のような統計数値の更新の他，地球環境や生活環境への問題意識の高まり，規制の強化などについて最新の情報が記載されればよかった。例えば，特定フロン類やトリクロロエタン，四塩化炭素の生産全廃について，有害塩素系溶剤の規制動向，京都会議で削減すべきとされた強い地球温暖化物質である PFC, HFC 等を研究段階から使用を避けられるような情報提示，PRTR 法の導入などについても言及する内容にすべきであったと考えられる。

(山田俊郎)