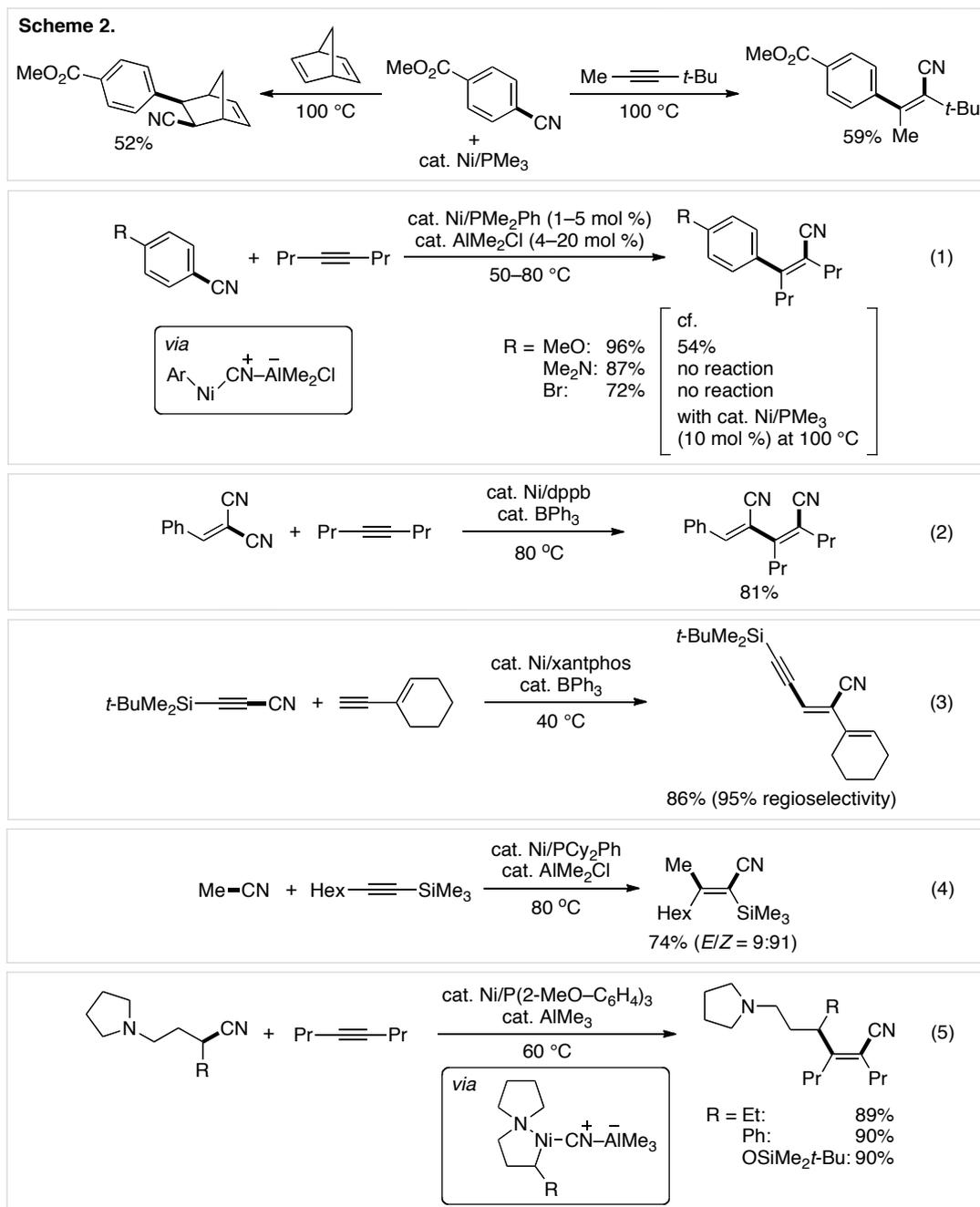
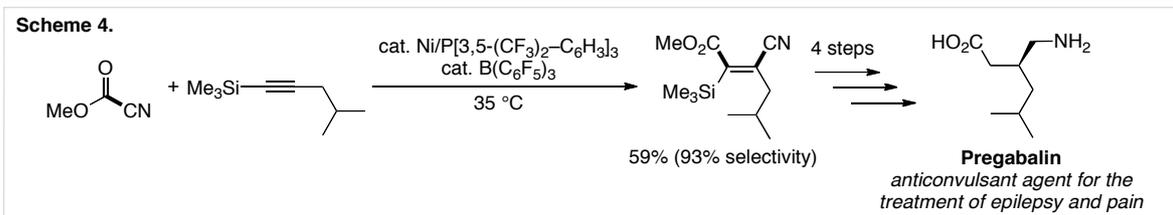
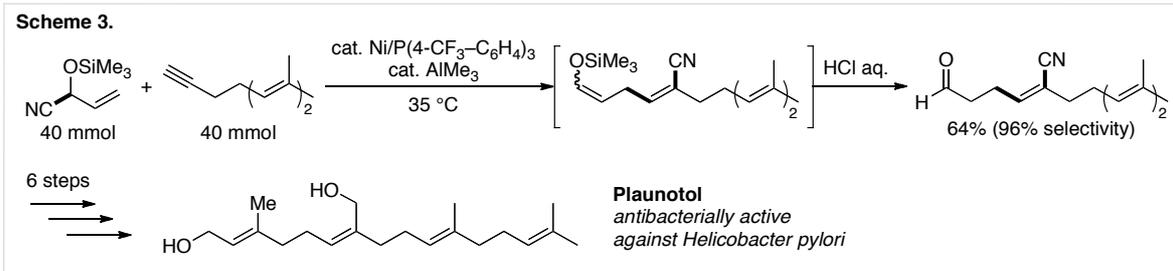


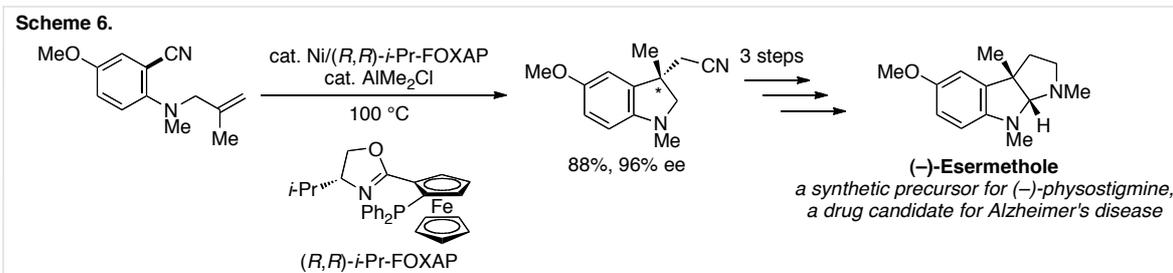
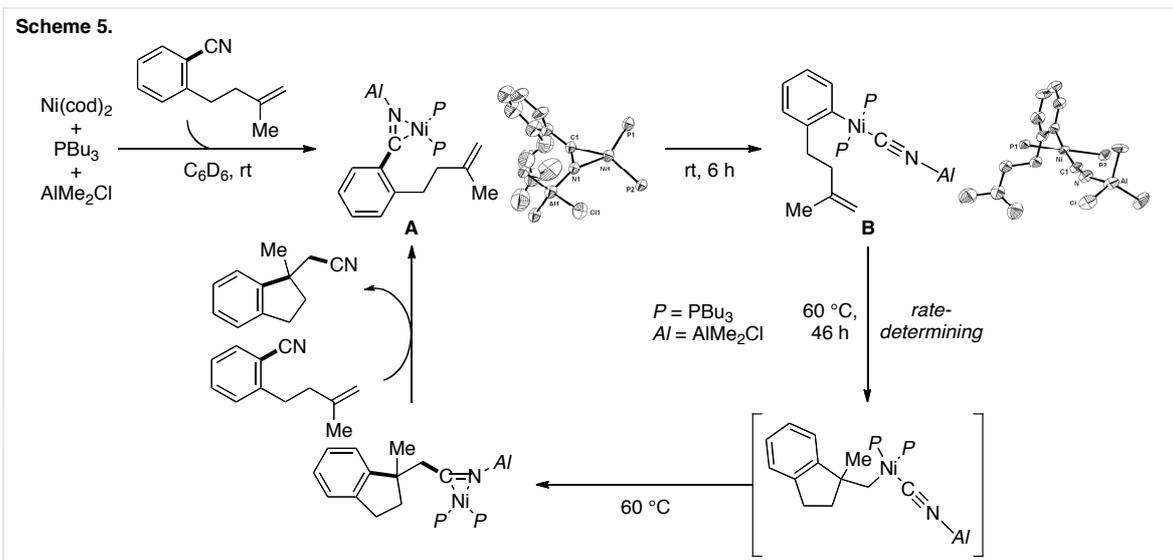


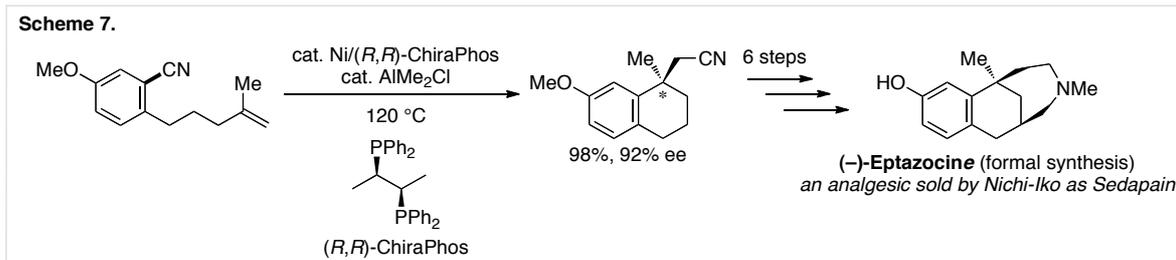
C-CN 結合の0価ニッケルへの酸化的付加であることを明らかにした<sup>2)</sup>。この結果に基づいて、反応条件を再度検討した結果、ルイス酸共触媒の添加によって反応効率を飛躍的に向上できることを見つけた<sup>3)</sup>。シアノ基がルイス酸に配位することによって、C-CN 結合の酸化的付加が促進されたためであると考えている。初期の反応条件を大幅に改善できるだけでなく(式1)、ニトリルの基質適用範囲が格段に広がり、シアニ化アルケニル(式2)<sup>3)</sup>やシアニ化アルキニル(式3)<sup>4)</sup>、アセトニトリル(式4)<sup>3)</sup>やシアニ化第二級アルキル(式5)<sup>5)</sup>も付加できるようになった。シアニ化アリル<sup>6)</sup>やシアノギ酸エステル<sup>7)</sup>のアルキンへの付加は、医薬品 plaunotol や pregabalin の立体選択的合成にも利用できる(スキーム3および4)。





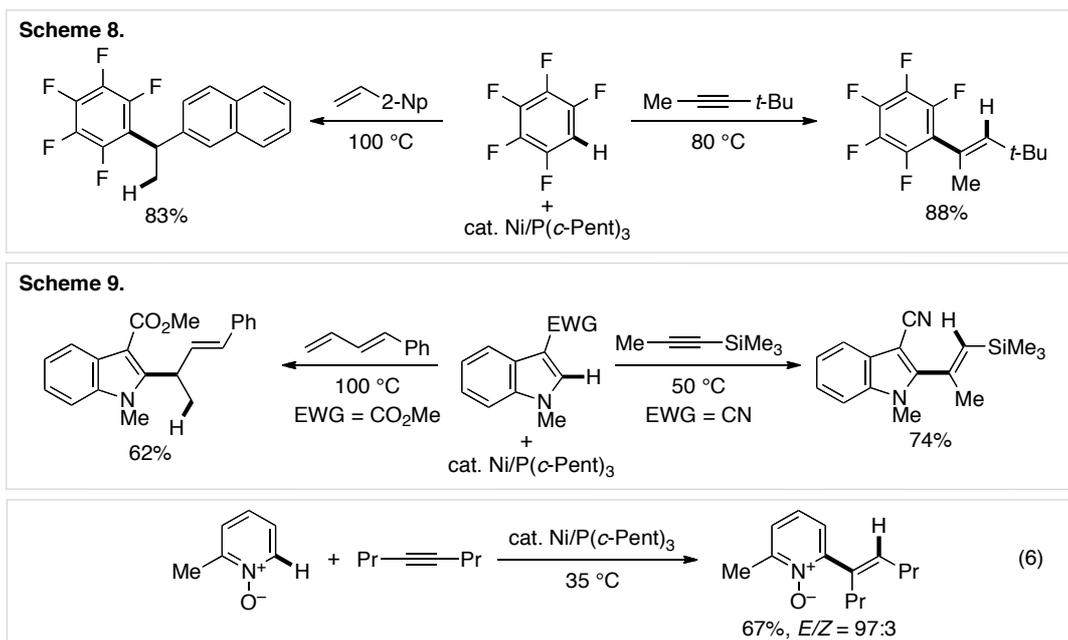
アルケンの分子内アリールシアノ化反応の反応機構を調べた結果、シアノ基のルイス酸への配位を伴った反応中間体 **A** や **B** の X 線結晶構造解析に成功し、ニッケルとアルミニウムの協働作用による C–CN 結合活性化の詳細と、アルケンの配位・挿入を律速段階とする触媒サイクルを明らかにした (スキーム 5)<sup>8)</sup>。光学活性配位子を用いると、この分子内反応はエナンチオ選択的に進行し、不斉四級炭素を有する生理活性アルカロイド (–)-esermethole や (–)-eptazocine の不斉全合成に利用できることも示している (スキーム 6 および 7)。



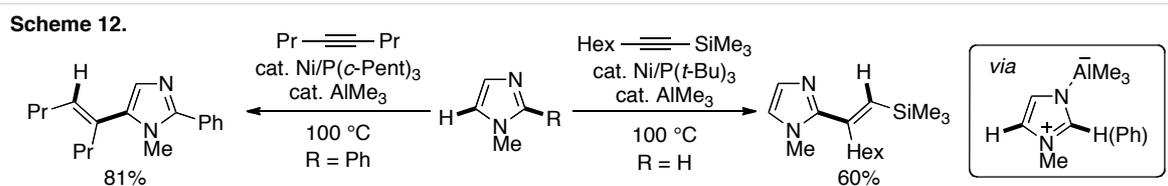
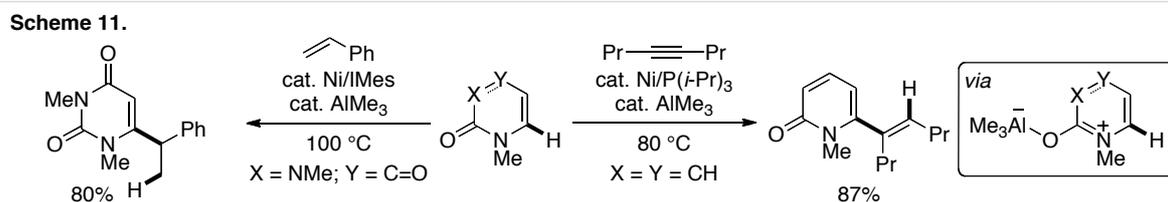
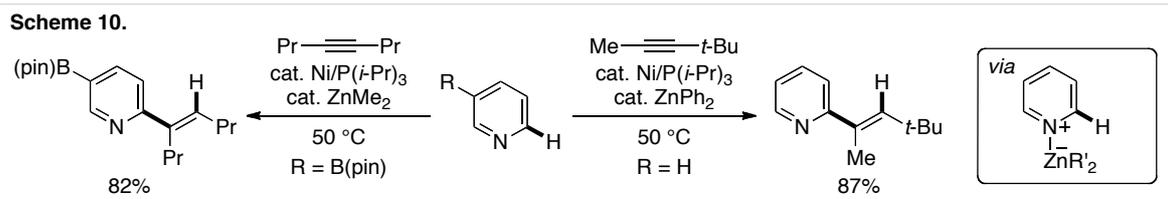


### 3. 不飽和化合物のヒドロアリール化反応およびヒドロカルバモイル化反応

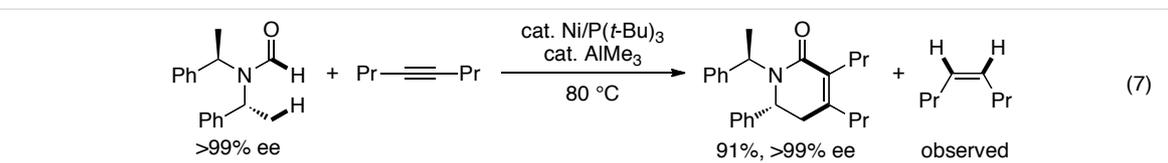
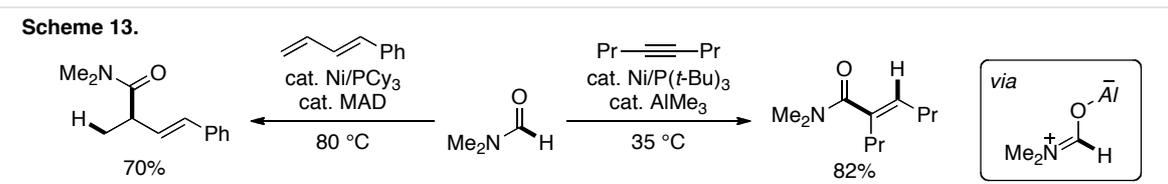
カルボシノ化反応の研究過程において、電子不足芳香族化合物の C-H 結合の活性化にニッケル触媒がきわめて有効であることを見つけ、いろいろな不飽和化合物を同結合間に挿入させるヒドロアリール化反応を実現した。芳香族 C-H 結合を活性化して変換する反応は、多置換芳香族化合物の原子効率に優れた新しい合成法として現在世界中で活発に研究されているが、配位性の配向制御基を必要としたり、電子豊富な芳香族化合物を用いる Friedel-Crafts 型の反応や、求電子メタル化を利用する反応がほとんどで、電子不足芳香環を穏和な条件下、効率よく活性化できる方法はほとんどなかった。例えば、フルオロアレーン (スキーム 8)<sup>9)</sup> や電子求引性基を有するインドール (スキーム 9)<sup>10)</sup>、ピリジン-*N*-オキシド (式 6)<sup>11)</sup> とアルキン、アルケン、1,3-ジエンを Ni/P(*c*-pent)<sub>3</sub> 触媒存在下反応させることによって、酸性度の比較的高い C-H 結合を選択的にアルケニル化およびアルキル化できる。



ピリジン (スキーム 10)<sup>12)</sup> や 2-ピリドンやウラシル (スキーム 11)<sup>13)</sup>、イミダゾール (スキーム 12)<sup>14)</sup> の同様の変換反応に、ルイス酸共触媒の添加が有効であることを見つけた。ここでは、これら複素環の *sp*<sup>2</sup> 窒素やカルボニル酸素がルイス酸触媒に配位して生じる中間体において、形式正電荷を帯びた窒素の  $\alpha$  位 C-H 結合の反応性が向上し、ニッケル触媒によって活性化されている。このように遷移金属とルイス酸の協働触媒作用によって C-H 結合を活性化する手法は他に例がない。



ギ酸アミドの C-H 結合に不飽和化合物を挿入させるヒドロカルバモイル化反応は、アミドの合成法としてきわめて有用である。しかしながらこれまでの報告例は、過酷な反応条件を必要とする反応や分子内反応に限られていた。われわれは、上記のニッケル/ルイス酸触媒がこの反応に有効であることを見つけた (スキーム 13)<sup>15)</sup>。ここでも同様に、カルボニル酸素がルイス酸に配位することによってホルミル C-H 結合の反応性が向上し、これがニッケルによって活性化されていると考えている。さらに、ホルムアミドとして *N,N*-ビス(1-アリールエチル)ホルムアミドを用いると、ホルミル基 C(sp<sup>2</sup>)-H 結合と C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が両方とも活性化され、アルキンと酸化的に反応して多置換ジヒドロピリドンが一挙に得られる新しい[4+2]環化付加反応を見つけた (式 7)<sup>16)</sup>。過剰のアルキンが酸化剤として両水素を捕捉して、アルケンが生じていることも認めている。



## <参考文献>

1. (a) Nakao, Y.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13904. (b) Nakao, Y.; Oda, S.; Yada, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7567. (c) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1097.
2. Ohnishi, Y.-y.; Nakao, Y.; Sato, H.; Sakaki, S.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Organometallics* **2009**, *28*, 2583.
3. Nakao, Y.; Yada, A.; Ebata, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428.
4. (a) Nakao, Y.; Hirata, Y.; Tanaka, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 385. (b) Hirata, Y.; Tanaka, M.; Yada, A.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5037.
5. Nakao, Y.; Yada, A.; Hiyama, T. submitted for publication.
6. (a) Nakao, Y.; Yukawa, T.; Hirata, Y.; Oda, S.; Satoh, J.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7116. (b) Hirata, Y.; Yukawa, T.; Kashihara, N.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10964.
7. (a) Nakao, Y.; Hirata, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7420. (b) Hirata, Y.; Inui, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6624. (c) Hirata, Y.; Yada, A.; Nakao, Y.; Hiyama, T. submitted for publication.
8. Nakao, Y.; Ebata, S.; Yada, A.; Hiyama, T.; Ikawa, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12875.
9. Nakao, Y.; Kashihara, N.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16170.
10. Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146.
11. Kanyiva, S. K.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872.
12. Nakao, Y.; Kanyiva, S. K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448.
13. Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, S. K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15996.
14. Kanyiva, K. S.; Löbermann, F.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3463.
15. Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, S. K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5070.
16. Nakao, Y.; Morita, E.; Idei, H.; Hiyama, T. manuscript in preparation.