

Vinylcyclopanes を用いたパラジウム触媒による分子間 [3+2] 環化付加反応： Michael Acceptor としての Acrylamides 類の適用

平澤 崇, 広井 邦雄

Palladium-Catalyzed Intermolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of Vinylcyclopropanes : Use of Acrylamides as Michael Acceptors

Takashi HIRASAWA and Kunio HIROI

(Received November 22, 2003)

Palladium-catalyzed intermolecular [3+2] cycloaddition reactions of vinylic cyclopropanes using acrylamides as Michael acceptors were successfully accomplished to give cyclopentane derivatives. The palladium-catalyzed reactions of vinyl-cyclopropanes with acrylamides as Michael acceptors were studied, and the effects of the acrylamides moieties are discussed.

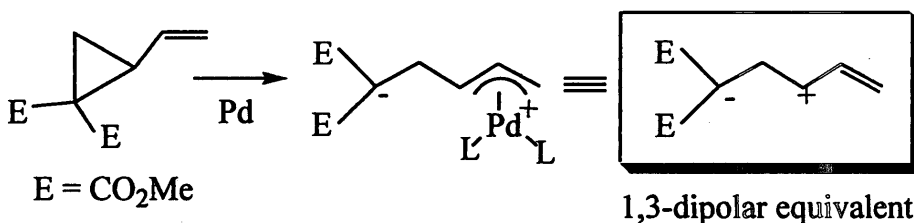
Key words — vinylcyclopropane; cycloaddition reaction; palladium catalyst; phosphine ligand; acrylamide

Cyclopropane 類は最も小さな環状化合物であり, その化学的特性において二重結合と類似性を持ち, また, 高熱や加圧条件下で開裂反応を起こすため, 炭素3つのユニットを供給する非常に有用な化学種として知られている.¹⁾ 特に, カルボニル基のような不飽和基と共役している cyclopropane 類は本質的には α, β -不飽和カルボニル基と類似の性質を有している.²⁻⁶⁾ これらの化合物は遷移金属, 特にパラジウムと興味深い反応性を示し, 環上に2つの電子吸引性基を有する α, β -不飽和 cyclopropane (vinylcyclopropane) 類はパラジウムと緩和な条件下で反応し, 環開裂により π -アリルパラジウム錯体を与える. さらに, これは 1,3-dipolar 等価

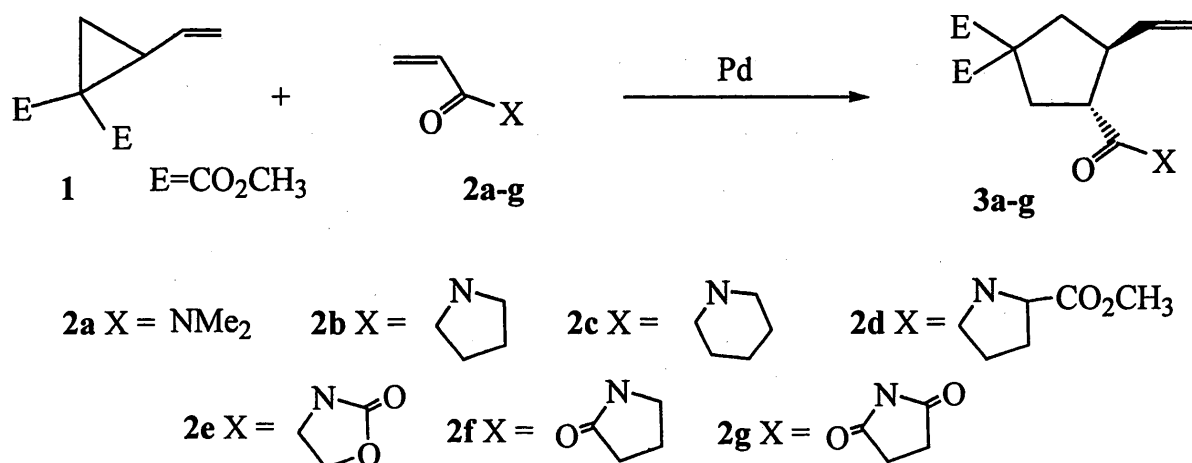
体とみなすことができる (Scheme 1).⁷⁻⁹⁾

この中間体に Michael acceptor として α, β -不飽和エステル¹⁰⁾, ケトン類¹¹⁾, アミド類¹²⁻¹⁴⁾ を作用させると, 分子間 [3+2] 環化付加反応を起こし五員環生成物を与える. 本系にキラルアミド基, 及びキラルスルフィニル基を導入すると分子間不斉 [3+2] 環化付加反応を起こすことが可能であるが, キラルアミド基を用いた例はない. そこで, Michael acceptor として acrylamide 類を作用して, 分子間 [3+2] 環化付加反応を行い, その一般性について調べた (Scheme 2).¹⁵⁻¹⁶⁾

まず, dimethyl 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (1), 及び *N,N*-dimethylacrylamide



Scheme 1



Scheme 2

Table 1. Palladium-Catalyzed Intermolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of **1**^{a)}

Entry	Catalyst	Ligands	Time (h)	Yield of 3a (%)
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	dppe	12	98
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	dpppropane	12	75
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	dppb	12	50
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	dpppentane	13	39
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	dpph	13	28
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	dppe	13	69

a) The palladium-catalyzed reaction of **1** with an amide **2** (1 equiv.) were carried out in DMSO at 80 °C in the presence of palladium catalysts (0.1 equiv.) and a phosphine ligand (0.2 equiv.).

(**2a**) を用いてパラジウム触媒による分子間 [3+2] 環化付加反応を検討した。**1** に対して、tris(dibenzylideneacetone)(chloroform) dipalladium[$(\text{dba})_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$] (0.1 当量), 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (dppe) (0.2 当量) の存在下 acrylamide **2a** (1 当量) を dimethyl sulfoxide (DMSO) 溶媒中 80 °C で 24 時間反応させると、目的とする五員環生成物、*N,N*-dimethyl-4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentanecarboxamide (**3a**) を 98% の収率で得た。生成物の相対配置については、amide 基のかさ高さの影響により、ほぼ *trans* に偏っていると推定される。

次に、dppe に比べて炭素鎖の長い 1,3-bis(diphenylphosphino)-propane (dpppropane), 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (dppb), 1,5-

bis-(diphenylphosphino)pentane (dpppentane), 1,6-bis(diphenylphosphino)-hexane (dpph), 及び 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf) を phosphine 配位子として使い、 $(\text{dba})_3\text{Pd}_2 \cdot \text{CHCl}_3$, 或いは $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ の存在下 80 °C で反応を行ったところ Table 1 に示す結果が得られた (Table 1)。

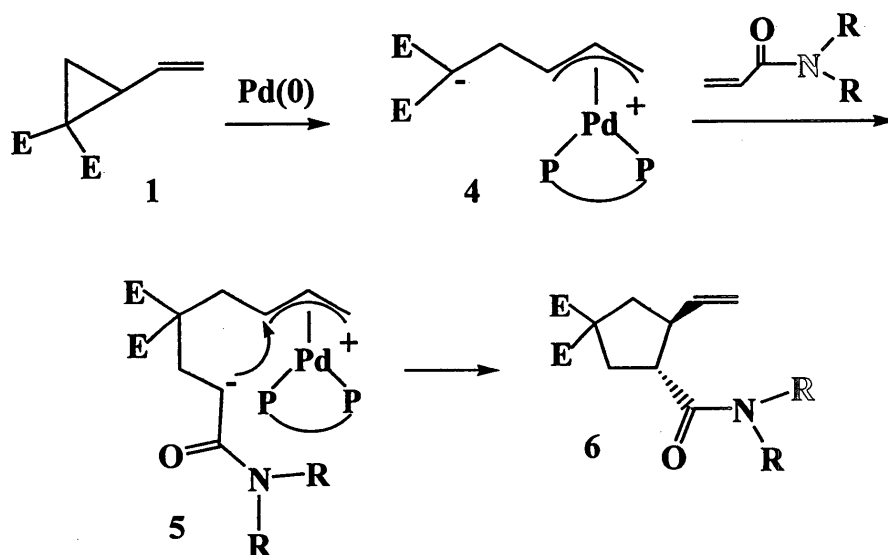
Table 1 に示すように、配位子を dppe から dpph へと立体的に大きくするにつれ収率は低下した。この配位子による影響を、次のように説明することができる。

すなわち、通常 **1** を用いた分子間 [3+2] 環化付加反応は次のように進行すると考えられる。はじめに、vinylcyclopropane **1** に対して 0 価のパラジウムが攻撃し、環が開裂して π -アリルパラジウム錯体 **4** を与える。次に、**4** が Michael

Table 2. Palladium-Catalyzed Intermolecular [3+2] Cycloaddition Reactions of **1**^{a)}

Entry	Acrylamides	Time (h)	Products 3b-g	Yield of 3 (%)
1	2b	12	3b	40
2	2c	12	3c	35
3	2d	12	3d	30
4	2e	13	2e	7
5	2f	13	2f	3
6	2g	13	2g	3

a) The palladium-catalyzed reaction of **1** with an amide **2b-g** (2 equiv.) were carried out in DMSO at 80 °C in the presence of Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0.1 equiv.) and dppe (0.2 equiv.).



Scheme 3

acceptor にマイケル付加し中間体 **5** を与え、続いて π -アシル部に対し分子内求核置換反応を起こし五員環生成物 **6** が生成する。

この機構を本反応に適用すると、vinylcyclopropane に対しパラジウムが攻撃するとき、配位子を立体的に大きくすると二つのリン原子と金属のつくる配位挟角 (bite angle) が広がることにより、配位子が金属中心のまわりを覆い外部からの Michael acceptor の接近を妨げるため、マイケル付加が進行しにくくなり収率の低下を招いたものと考えられる (Scheme 3)。

次に、他の Michael acceptor について検討を行った。ピロリジン環、ピペリジン環を有する *N*-acryloylpyrrolidide (**2b**), *N*-acryloyl-

piperidide (**2c**) においては収率の大幅な低下が見られ、それぞれ 40%, 35% と中程度の収率で **3b**, **3c** を与えた。次に、Michael acceptor としてキラルアミド及びイミド類を用いた。Michael acceptor として *N*-acryloyl-(*S*)-proline methyl ester (**2d**), 3-acryloyl-1,3-oxazolidin-2-one (**2e**), 1-acryloylpyrrolidin-2-one (**2f**), 1-acryloylpyrrolidine-2,5-dione (**2g**) を用いてパラジウム触媒による環化付加反応を検討したところ、**2d** においては収率 30% とわずかに低下したが、**2e** では 7%, **2f**, **2g** ではそれぞれ 3% と大幅な収率の低下を招いた (Table 2)。

以上の結果は次のように考察される。これらの反応では多少の **1** を回収するが、acrylamide

2a-2g に関してはほとんど回収できず, 複雑な副生成物を与えた. このことから acrylamide が自己反応を起こしているか, 生成物 **3a-3g** が不安定なため構造変換している可能性が考えられる. これらの問題の解決のために反応温度, 反応溶媒, 反応時間, acrylamide の使用量の増減などの検討をおこなったが, 変化は見られなかった.

以上のように, Michael acceptor として acrylamide 類を用いて分子間 [3+2] 環化付加反応を行い, 最も良い条件下では 98% という高収率で目的とする五員環化合物を得ることができた. しかしながら, 本反応は立体的影響, 電子的影響を受けやすく, acrylamide に電子吸引性基を導入したときには反応はほとんど進行せず, また, 使用するホスフィン配位子の立体的大きさが反応の進行に大きく影響することが観察された. 今後, 本反応の不斉合成への展開が期待される.

実験の部

IR スペクトルは日本分光 DR-81 fourier transform infrared spectrometer により測定した. NMR は日本電子 JNM PMX 60si および JNM EX 270 high resolution NMR spectrometer を使用し, 化学シフトは tetramethylsilane [(CH₃)₄Si] を内部標準として (CH₃)₄Si からの ppm で示した. 各シグナルの分裂パターンは次のように略す. s, singlet; d, doublet; q, quartet; m, multiplet. 電子イオン化 EI-MS は日本電子 JMS-DX-303/JMA-DA 5000 SYSTEM high resolution mass spectrometer により測定した. Preparative TLC は E. Merck Silica gel 60 PF-254 を使用して調製し, 140 °C で 3.5 時間加熱して活性化したものを使用した. Flash column chromatography は E. Merck Silica gel 60 を使用した.

1 を用いたパラジウム (0) 触媒による分子間 [3+2] 環化付加反応

一般操作法

2.5 ml の 2 頸丸底フラスコに tris (dibenzylideneacetone) (chloroform) dipalladium [Pd₂(dba)₃ · CHCl₃] (8.4 mg, 0.016 mmol),

1,2-bis-(diphenylphosphino)ethane (13 mg, 0.032 mmol) を秤り取り, Ar 気流下 dimethyl sulfoxide (DMSO) (1.5 ml) を加え, 室温にて 30 分間攪拌する. これに, **1** (30 mg, 0.16 mmol) の DMSO (1.5 ml) 溶液を滴下した後 *N,N*-dimethylacrylamide (**2a**) (16.2 mg, 0.16 mmol) を加え, 80 °C にて 12 時間攪拌する. 反応後, 反応液を ether で希釈し, シリカゲル濾過を行い, 濾液を減圧留去し, 得られた粗生成物を flash column chromatography [AcOEt-hexane (1:4)] で分離, 精製すると *N,N*-dimethyl-4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentanecarboxamide (**3a**) を得る. *N*-acryloylpyrrolidide (**2b**), *N*-acryloylpiperidide (**2c**), *N*-acryloyl-(*S*)-proline methyl ester (**2d**), 3-acryloyl-1,3-oxazolidin-2-one (**2e**), 1-acryloylpyrrolidin-2-one (**2f**) 及び 1-acryloylpyrrolidine-2,5-dione (**2g**) を用いて同様に行い, 4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentanecarbonylpiperidide (**3b**), 4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentanecarbonylpyrrolidide (**3c**), *N*-(4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentanecarbonyl)-(*S*)-proline methyl ester (**3d**), *N*-(4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentanecarbonyl)-1,3-oxazolidin-2-one (**3e**), *N*-(4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentanecarbonyl)-2-pyrrolidone (**3f**), 及び *N*-(4,4-dimethoxycarbonyl-2-vinylcyclopentane-carbonyl)succinimide (**3g**) をそれぞれ得た. 得られた結果を Table 1 及び Table 2 に示す.

3a: 収率 98%. IR (NaCl) cm⁻¹: 1750 (ester), 1540 (olefin). ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 2.03-2.15 (1H, m, CHCH=CH), 2.17-2.30 (1H, m, CHCO), 2.60-2.85 (4H, m, CH₂CCH₂), 3.67-3.88 (6H, m, CO₂CH₃ × 2), 3.67-3.88 (6H, m, NCH₃ × 2), 4.80-5.15 (2H, m, CHCH=CH₂), 5.60-5.78 (1H, m, CHCH=CH₂). EI-MS *m/z*: 283 (M⁺). Exact mass determination: 283.1350 (Calcd for C₁₄H₂₁NO₅: 283.1401).

3b: 収率 40%. IR (NaCl) cm⁻¹: 1755 (ester), 1547 (olefin). ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ:

1.72-1.84 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 2.05-2.15 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.23-2.38 (1H, m, CHCO), 2.60-2.85 (4H, m, CH_2CCH_2), 3.67-3.93 (6H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_3 \times 2$), 3.60-3.88 (4H, m, $\text{NCH}_2 \times 2$), 4.83-5.24 (2H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.65-5.85 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$). EI-MS m/z : 309 (M^+). Exact mass determination: 309.1459 (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 309.1098).

3c: 収率 35%. IR (NaCl) cm^{-1} : 1755 (ester), 1547 (olefin). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.03-1.20 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60-1.85 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 2.06-2.15 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.23-2.38 (1H, m, CHCO), 2.60-2.85 (4H, m, CH_2CCH_2), 3.65-3.93 (6H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_3 \times 2$), 3.65-3.93 (4H, m, $\text{NCH}_2 \times 2$), 4.83-5.24 (2H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.65-5.85 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$). EI-MS m/z : 323 (M^+). Exact mass determination: 323.1654 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: 323.1754).

3d: 収率 30%. IR (NaCl) cm^{-1} : 1760 (ester), 1552 (olefin). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.72-2.00 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 2.10-2.23 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.23-2.38 (1H, m, CHCO), 2.62-2.99 (4H, m, CH_2CCH_2), 3.67-4.13 (9H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_3 \times 3$), 3.67-4.13 (2H, m, NCH_2), 3.67-4.13 (1H, m, NCH), 4.69-5.00 (2H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.33-5.55 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$). EI-MS m/z : 309 (M^+). Exact mass determination: 367.1642 (Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7$: 367.1629).

3e: 収率 7%. IR (NaCl) cm^{-1} : 1755 (ester), 1547 (olefin). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.05-2.15 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.18-2.30 (1H, m, CHCO), 2.60-2.85 (4H, m, CH_2CCH_2), 3.48-3.72 (2H, m, NCH_2), 3.48-3.72 (2H, m, OCH_2), 3.75-3.88 (6H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_3 \times 2$), 4.83-5.24 (2H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.66-5.89 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$). EI-MS m/z : 325 (M^+). Exact mass determination: 309.1250 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_7$: 325.1233).

3f: 収率 3%. IR (NaCl) cm^{-1} : 1748 (ester), 1539 (olefin). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.99-2.08 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 2.05-2.15 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.23-2.38 (1H, m, CHCO),

2.40-2.56 (2H, m, CH_2CO), 2.60-2.85 (4H, m, CH_2CCH_2), 3.67-3.93 (6H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_3 \times 2$), 3.60-3.88 (2H, m, NCH_2), 4.83-5.24 (2H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.65-5.85 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$). EI-MS m/z : 309 (M^+). Exact mass determination: 323.1436 (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: 323.1433).

3g: 収率 3%. IR (NaCl) cm^{-1} : 1745 (ester), 1533 (olefin). $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.05-2.15 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}$), 2.23-2.38 (1H, m, CHCO), 2.60-2.85 (4H, m, CH_2CCH_2), 3.05-3.22 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CO} \times 2$), 3.67-3.93 (6H, m, $\text{CO}_2\text{CH}_3 \times 2$), 3.60-3.88 (2H, m, NCH_2), 4.83-5.24 (2H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$), 5.65-5.85 (1H, m, $\text{CHCH}=\text{CH}_2$). EI-MS m/z : 309 (M^+). Exact mass determination: 337.1236 (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 337.1250).

REFERENCES

- 1) Newham J., *Chem. Rev.*, **63**, 123-137 (1963).
- 2) Trost B. M., Bagdanowicz M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 289-290 (1973).
- 3) Neff J. R., Gruetzmacher R. R., Nordlander J. E., *J. Org. Chem.*, **39**, 3814-3819 (1974).
- 4) Hiroi K., Nakamura H., Anzai T., *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1249-1250 (1987).
- 5) Burdett K. A., Ikeler J. J., Swenton J. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2702-2703 (1973).
- 6) Hiroi K., Arinaga Y., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 153-156 (1994).
- 7) Hiroi K., Arinaga Y., Ogino T., *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 470-474 (1994).
- 8) Hiroi K., Yoshida Y., Kaneko Y., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3431-3434 (1999).
- 9) Shimizu I., Ohashi Y., Tsuji J., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3825-3828 (1985).
- 10) Miura K., Utimoto K., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5135-5138 (1988).
- 11) Shimizu I., Tsuji J., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3825-3828 (1985).
- 12) Pinhey T., Ackland J. D., *Tetrahedron Lett.*, **26**,

- 5331-5339 (1985).
- 13) Hathan V. G., Wilson W. Joseph., *J. Org. Chem.*,
54, 1815-1820 (1974).
- 14) Imaki K., Hayashi M., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**,
2699-2701 (1981).
- 15) Hiroi K., Yamada A., *Tetrahedron: Asymmetry*,
11, 1835-1841 (2000).
- 16) Utimoto K., Sisido K., *Tetrahedron*, **29**, 1167-1171
(1973).