

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19750076

研究課題名（和文） アルケンのカルボシアノ化反応

研究課題名（英文） Carbocyanation Reaction of Alkenes

研究代表者

中尾 佳亮 (NAKAO YOSHIAKI)

京都大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：60346088

研究成果の概要：アルケンの分子内アリールシアノ化反応を開発した。同一分子内にアルケン部位を有するベンゾニトリル誘導体をいろいろ合成して、ニッケル／ルイス酸触媒存在下で反応させたところ、ベンジル位に四級炭素を含んだ環状構造を有するさまざまなニトリルが収率良く得られることをみつけた。さらに光学活性配位子(*S,S*)-*i*-Pr-FOXAP や(*R,R*)-ChiraPhos を用いることによって分子内アリールシアノ化反応がエナンチオ選択的に進行し、不斉四級炭素を有するニトリルも原子効率よく合成もできるようになった。この不斉触媒反応を利用することによって、アルツハイマー病治療薬の候補品である(-)-physostigmine の合成中間体である(-)-esermethole や鎮痛剤(-)-eptazocine の不斉(形式)全合成を達成した。また、ニッケル／ルイス酸触媒存在下、シアン化アルキニルがシクロプロペンに対してシス選択的に分子間付加することを見つけた。本研究で開発したこれらのカルボシアノ化反応は、医薬品や農薬などに多く含まれている多置換環状分子の高効率かつ立体選択的合成法として有用である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：有機合成化学・有機金属化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

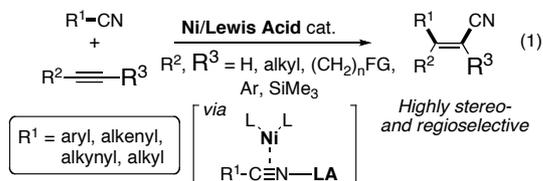
キーワード：カルボシアノ化反応・アルケン・遷移金属触媒

1. 研究開始当初の背景

人類の豊かな現代生活を支える有用物質は、天然資源に頼るには限度があるため、化学合成に大きく依存している。しかしながら現在の化学プロセスには、環境調和、省資源、安全性の観点から解決すべき課題はきわめて多い。持続可能社会の実現には、既存の化

学プロセス、化学製品がもたらす環境負荷を大幅に低減する必要があるが、既知反応の改良では限界が見えている。全く新しい概念に基づく新反応の創成が急務である。そのような観点から申請者は、ニトリルの C-CN 結合をニッケル／ルイス酸協同触媒によって活性化・切断し、有機基とシアノ基をアルキン

へ付加させるカルボシアノ化反応を世界に先駆けて報告した(式1)。この反応は、副生成物を全く生じることなく新しい炭素-炭素結合二つを一挙に構築できる点で革新的かつ有用な有機合成反応である。しかしながらカルボシアノ化できるアルケンには、本研究開始時点では1,2-ジエンやノルボルネンなどに限られていた。



2. 研究の目的

本研究では、カルボシアノ化反応におけるアルケンの基質適用範囲の拡大を目指した。特に、医薬品などに多く見られる多置換環状分子の効率合成につながる(1)アルケンの分子内カルボシアノ化反応、および(2)シクロプロペンの分子間カルボシアノ化反応の実現を目指した。

3. 研究の方法

標的反応を検討するためのニトリルやシクロプロペンを文献既知の方法で合成し、いろいろな遷移金属触媒を用いて反応させる実験を行った。ガスクロマトグラフィーによって反応の進行状況を確認し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって反応生成物を単離した。生成物の分子構造は、核磁気共鳴スペクトル、紫外吸収スペクトル、質量分析および元素分析によって決定した。鏡像体過剰率は、光学活性カラムを取り付けた高速液体クロマトグラフによって決定した。

4. 研究成果

(1) 分子内アリールシアノ化反応

同一分子内にアルケン部位を有するニトリル **1a-1o** を文献既知の方法に従って合成した。これらのニトリル (1.0 mmol) を Ni(cod)₂ (5 mol%), リン配位子 (10 mol%), AlMe₂Cl (20 mol%)存在下、トルエン溶媒中 100 °C で反応させたところ、炭素-シアノ基結合へのアルケンの挿入が *exo* 型に進行して、ベンジル位に四級炭素を有する **2a-2o** が良好な収率で得られた (Table 1)。ルイス酸共触媒 AlMe₂Cl の添加は必須で、これを用いないと環化体はほとんど得られなかった。ベンゼン環とアルケンを連結する部位は、炭素だけでなくケイ素や窒素置換のものでも対応する環化体が収率よく得られた。ベンゼン環上に電子供与性のメトキシ基や電子求引性の塩素が置換したニトリルの反応も収率よく進行した。ま

た、立体化学が明確な三置換二重結合を有するニトリルの反応は、立体特異的に進行した。五員環だけでなく、六および七員環の構築も可能であったが、四員環の形成を期待して行った 2-allylbenzotrile の反応は全く進行しなかった。また、一置換の二重結合を有するニトリル (例えば 2-(but-3-en-1-yl)benzotrile) の反応では、二重結合の内部への異性化や β -水素脱離とそれに続く二重結合の異性化による 2-methylindene の生成のみが観測された。

Table 1. Ni/AlMe₂Cl 触媒によるアルケンの分子内アリールシアノ化反応^a

entry	substrate	ligand	time (h)	product	yield (%) ^b	
1		1a	PMe ₃	7		2a 93
2		1b	PMe ₃	20		2b 18 ^c
3		1c	PCyPh ₂	20		2c 92
4 ^d		1d	PMe ₃	4		2d 86
5		1e	PMe ₃	3		2e 76
6		1f	PMe ₃	7		2f 79
7		1g	PMe ₃	7		2g 82
8		1h	PMe ₃	7		2h 85
9		1i	PMe ₃	3		2i 71 ^c
10		1j	PPh ₃	3		2j 74
11		1k	PMe ₃	6		2k 89
12		1l	SiMe ₂ Ph	6		2l 84
13		1m	PMe ₃	0.5		2m 48 ^{c,e}
14		1n	PMe ₂ Ph	0.5		2n 88 ^e
15		1o	PMe ₂ Ph	1		2o 76 ^f
16		1p	PMe ₃	3		2p 16 ^c
17		1q	DMPE ^g	3		2q 91
18		1r	PMe ₃	3		2r 96
19		1s	PMe ₃	5		2s 9 ^c
20		1t	DMPE ^g	5		2t 58

^aThe reactions were carried out using a substrate (1.0 mmol), Ni(cod)₂ (5 mol %), a ligand (10 mol %), and AlMe₂Cl (20 mol %) in toluene at 100 °C. ^b Isolated yields. ^c Yields estimated by GC with a 0.036–0.100 mmol scale. ^d Reaction run on a 3.0 mmol scale. ^e dr = 98:2 (>99:1 after isolation). ^f dr = 97:3 (>99:1 after isolation). ^g Me₂P(CH₂)₂PMe₂ (5 mol %).

反応機構を詳細に調べるために、**1a** と Ni(cod)₂, P(*n*-Bu)₃, AlMe₂Cl を 1:1:2:1 で反応させたところ、 η^2 -ニトリルニッケル錯体のルイス酸付加体 **3** が生成した (Scheme 1)。一方、AlMe₂Cl を加えないと、 η^2 -ニトリルニッケル錯体は全く生じなかった。**3** の炭素-シアノ基結合のニッケル(0)への酸化付加は、室温で進行して、**4** を生じた。**3** および **4** の構造は、核磁気共鳴スペクトルに加えて、X 線結

晶構造解析によって確認した (Figure 1). **4** を 60 °C に加温したところ, 環化体 **2a** に由来する η^2 -ニトリルニッケル錯体 **6** が生じた. この結果は, **4** におけるリン配位子とアルケン部位との配位子置換反応あるいはアルケンの炭素-ニッケル結合への挿入による中間体 **5** の生成のいずれかが反応の律速段階であることを示している. **6** を **1a** と反応させると, 初めに生じた **3** が再生した.

Scheme 1.

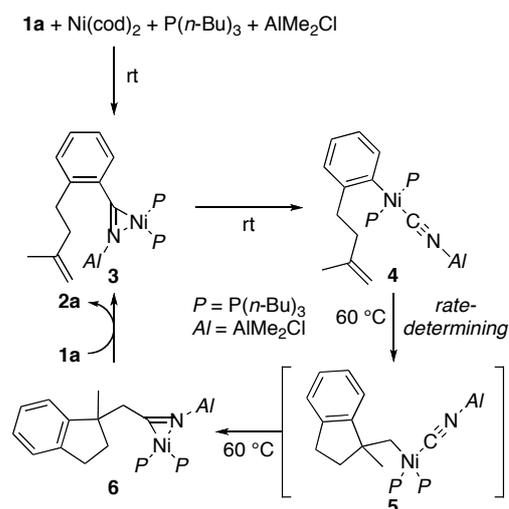
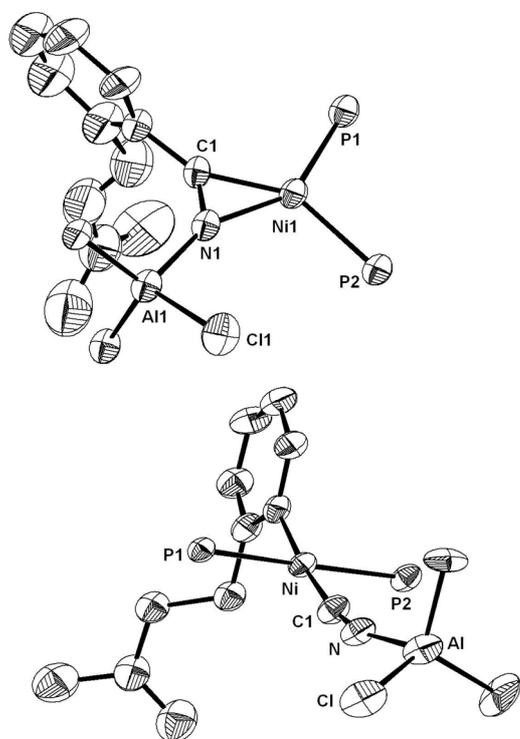


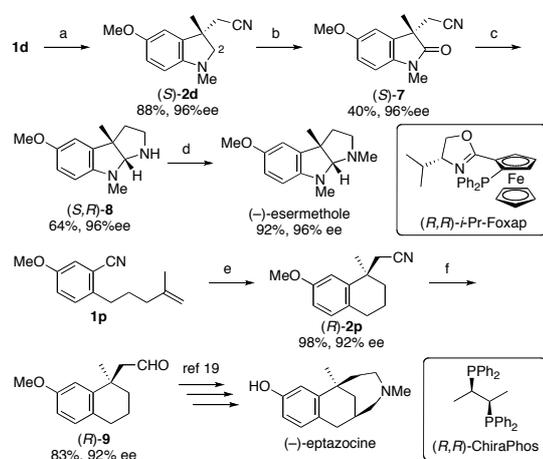
Figure 1.



次に, 本反応の触媒的不斉合成への展開を検討した. 光学活性配位子 (*R,R*)-*i*-Pr-Foxap を

用いて **1d** を反応させたところ, (*S*)-**2d** が鏡像体過剰率 96%, 収率 88% で得られた (Scheme 2). 窒素の α -位を酸化して (*S*)-**7** に変換した後, LiAlH₄ を作用させて (*S,R*)-**8** に導き, 窒素上をメチル化することによって (-)-esermethole を鏡像体過剰率 96% で得た. (-)-esermethole は, アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示す (-)-physostigmine や (-)-phenserine の合成前駆体である. 一方, 光学活性二座ホスフィン配位子 (*R,R*)-ChiraPhos を用いると **1p** の環化反応もエナンチオ選択的に進行し, (*R*)-**2p** を鏡像体過剰率 92%, 収率 83% で得た. (*R*)-**2p** のシアノ基を還元して得られた (*R*)-**9** は, 鎮痛剤として市販されている (-)-eptazocine の合成前駆体である.

Scheme 2.



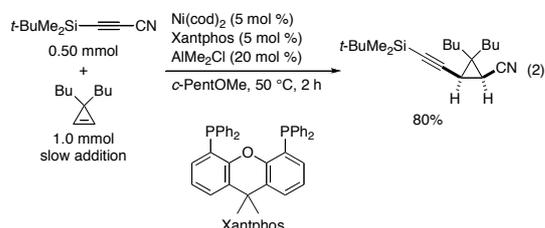
^a Reagents and Conditions: (a) Ni(cod)₂ (10 mol %), (*R,R*)-*i*-Pr-Foxap (20 mol %), AlMe₂Cl (40 mol %), DME, 100 °C, 10 h; (b) PhIO (6.0 equiv), CH₂Cl₂, rt, 2.5 h; (c) LiAlH₄ (4.0 equiv), THF, rt, 1 h, then reflux, 0.5 h; (d) HCHO aq. (5.0 equiv), NaBH(OAc)₃ (5.0 equiv), MeOH, 0 °C to rt, 1.5 h; (e) neat, Ni(cod)₂ (5 mol %), (*R,R*)-ChiraPhos (6 mol %), AlMe₂Cl (20 mol %), 120 °C, 1 h; (f) DIBAL-H (2.0 equiv), toluene, -78 °C, 2 h, then 1 M HCl (aq.), THF, 0 °C to rt, 2 h.

なお本研究成果は, 下記に述べる論文および学会ですでに発表しているが, ドイツの化学雑誌 *Angewandte Chemie (Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2452–2456) や *Synfacts (Synfacts* **2009**, *48*), 国内外の化学系サイト(例えば, <http://www.chem-station.com/blog/2008/09/ccn.html> や <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2009/11May.shtm>) でハイライトされるなど有機合成化学分野における顕著な成果として世界的に注目されている.

(2) シクロプロペンの分子間アルキニルシアノ化反応

シクロプロペンに対する付加反応は, 多置換シクロプロペンの立体選択的の合成法として注目されているが, 炭素-炭素結合間にシクロプロペンを挿入させて, 有機基二つを立体選択的に導入できる反応はこれまでに例がなかった. 本研究では, シクロプロペンに対するカルボシアノ化反応を検討したとこ

ろ, Ni(cod)₂ (5 mol%), Xantphos (5 mol%), AlMe₂Cl (20 mol%)存在下, シクロペンチル(メチル)エーテル溶媒中 50 °C でシアン化アルキニルの 3,3-ジブチルシクロプロペンへのシス付加が進行し, 収率 80%で多置換シクロプロパンが得られることをみつけた (式 2).



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

中尾佳亮, 江畑志朗, 矢田陽, 檜山為次郎, 井川雅資, 生越専介, Intramolecular Arylcyanation of Alkenes Catalyzed by Nickel/AlMe₂Cl, Journal of the American Chemical Society, 130 巻, 12874–12875 頁, 2008 年, 査読有り.

[学会発表] (計 1 件)

江畑志朗, 中尾佳亮, 矢田陽, 檜山為次郎, 井川雅資, 生越専介, ニッケル/ルイス酸協同触媒によるアルケンの分子内アリアルシアノ化反応, 日本化学会第 88 春季年会, 平成 20 年 3 月 29 日, 立教大学池袋キャンパス.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 佳亮 (NAKAO YOSHIAKI)
 京都大学・大学院工学研究科・助教
 研究者番号：60346088