

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15548

研究課題名(和文) 不飽和イソニトリルの触媒的合成法の開発と新奇反応への展開

研究課題名(英文) Catalytic Formation of Unsaturated Isonitriles and Their Applications

研究代表者

百合野 大雅 (Yurino, Taiga)

北海道大学・工学研究院・助教

研究者番号：20771504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属触媒を用いた求核的イソシアノ化反応により、多彩な不飽和イソニトリルを効率的に合成する手法を開発した。脱離基 位に適切な電子求引性官能基を導入したアリル求電子剤に対する求核的イソシアノ化反応では、対応するビニルイソニトリルを良好な収率で得ることができた。得られたビニルイソニトリルは適切な反応条件下、五員環のピロール、六員環のピリジンに円滑に変換できる前駆体として利用可能であった。シクロプロピルメチル求電子剤を用いれば、開環反応を伴ったホモアリル位でのイソシアノ化が進行した。プロパルギル求電子剤も本反応に適用可能であり、対応するプロパルギルイソニトリルを良好な収率で得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不飽和イソニトリルは多くの独立した反応点を有することから、有用有機化合物を得るために潜在的に有力な出発物質であることは想像に難くない。しかし、実際に用いようとした場合、不安定なイソシアノ基のみならず多彩な反応性を示す不飽和結合が分子内に存在することが足かせとなり、従来の苛烈な条件でのイソニトリル合成法では不可能な化合物が数多く存在した。本研究ではそれらの不飽和イソニトリルの比較的温和な合成法を実現することに成功し、その具体的な利用法を示すことができた。本成果は、今後これらの興味深いイソニトリルを産業における一つの化学資源として用いる上で、安定な供給法とその活用法を見出したものであると言える。

研究成果の概要(英文)：We successfully demonstrated the nucleophilic isocyanation affording wide variety of unsaturated isonitriles. If an appropriate electron-withdrawing group was introduced at the alpha-position of leaving group of allylic electrophiles, the corresponding vinylic isonitriles were obtained in good yield. The isonitrile was applicable as the precursors for 5-membered pyrroles and 6-membered pyridines. Cyclopropylmethyl electrophile was smoothly converted into the homoallylic isonitrile under the optimized conditions. The catalytic system was suitable for the formation of propargylic isonitrile.

研究分野：有機合成化学

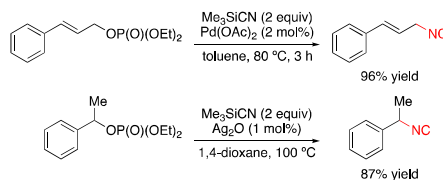
キーワード：不飽和イソニトリル 求核的イソシアノ化 ビニルイソニトリル ホモアリルイソニトリル プロパルギルイソニトリル ピロール ピリジン 遷移金属触媒

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

分子内に複数の反応点を有する有機化合物は、有機合成の基質として有用であり、幅広い反応において汎用される。これは、それぞれの反応点を適切に変換することで分岐的に多様な化合物へと誘導できるためである。分子内にオレフィン部位とシアノ基の双方を持つ不飽和ニトリルはその代表例であり、それぞれの反応部位を個別に、あるいは、同時に変換することで、幅広い複雑有機化合物や錯体、ないし、高分子へと組み立てていくことが可能である。これに対し、不飽和ニトリルと CN 部位が逆に結合した不飽和イソニトリルは、対応する不飽和ニトリルと同様に様々な変換が可能である。特に、イソシアノ基炭素末端がカルベンと類似した電子状態を有し、求核剤、求電子剤の双方と反応するため、より多彩な変換反応に用いられると期待される。しかしながら、不飽和ニトリルと比較しその効率的な合成法が見出されておらず、そのため、不飽和イソニトリルを用いた変換反応についても十分な検討がなされているとはいえなかった。

記載者は、研究開始当初、既に、シアニドを求電子剤に対して直接的に導入することで対応するイソニトリルを得る、触媒的な求核的イソシアノ化反応の開発に成功していた(*ACS Catal.* **2019**, *9*, 4434–4440.)。この反応は、遷移金属触媒として Pd(OAc)<sub>2</sub> を用いた場合、アリルリン酸エステルとシアニ化トリメチルシリルとの反応が窒素末端選択的に進行し、対応するアリルイソニトリルを直鎖型選択的に与えるというものである。また、Ag<sub>2</sub>O を触媒とすれば、ベンジル位でのイソシアノ化反応も可能であることを見出していた(*Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1308–1313.)。この知見に基づき、(1) 適切な基質デザインにより対応する不飽和イソニトリルの合成、および、(2) 得られたイソニトリルの多彩な化合物への変換、の 2 課題の実現を目標とし研究に着手した。



### 2. 研究の目的

本研究では、多彩な有機合成反応に対して有用な基質となりうる不飽和イソニトリルの合成、および、それを用いた特異な変換反応の実現を目的とする。本研究は不飽和イソニトリルの供給と利用の両方に着目したものであり、歴史的にも特異な反応である触媒的求核的イソシアノ化反応への理解を深めるといふ基礎研究から、幅広いヘテロ環化合物を分岐的に合成するという実用研究への展開を目指すものである。本研究課題では以下の 3 種類の目的を設定した。

- (1) ビニルイソニトリルの触媒的合成
- (2) ビニルイソニトリルを用いた含窒素ヘテロ環化合物の構築
- (3) ホモアリルイソニトリルの合成

これに加えて、三重結合を有するプロパルギルイソニトリルの触媒的合成とその変換によるアリルイソニトリルの定量的合成にも成功したので以下に報告する。

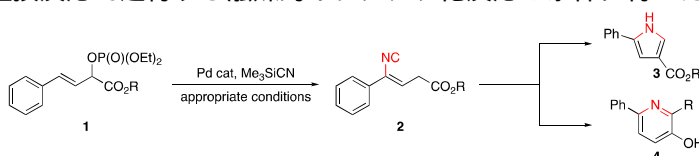
### 3. 研究の方法

記載者が開発したアリル位、および、ベンジル位での触媒的イソシアノ化反応は、種々の反応機構研究から、カルボカチオン中間体を經由する S<sub>N</sub>1 型の置換反応で進行することが明らかとなっている。この知見に基づき、申請者はカルボカチオン中間体の化学的性質をうまく活用するために精密にデザインした基質を用いることで、アリルイソニトリルとは異なる不飽和イソニトリルの合成を目指した。具体的には(1) 形成するカルボカチオンを不安定化する官能基の導入、(2) 環歪みを持つ部分構造の α 位でのカルボカチオン形成、のそれぞれの方法でカルボカチオン転位を誘発し、オレフィンの異性化を伴うカルボカチオン形成と続くイソシアノ化反応を実現する。また、得られたイソニトリルについて、特に、電子求引性官能基であるエステルを置換基に有するものについて、異なる位置でのヘテロ環形成反応を深く検討する計画である。

### 4. 研究成果

#### (1) 触媒的ビニルイソニトリル合成反応の開発とヘテロ環形成反応への展開

アリルリン酸エステルの脱離基 α 位に共鳴的な電子求引基であるエステル基を導入した基質 **1** を設計した。この基質を S<sub>N</sub>1 型の置換反応で進行する触媒的イソシアノ化反応の条件に付した場合、エステル位でカルボカチオンが生じると推測される。しかし、この中間体は熱力学的に不安定であるため、速やかなオレフィ

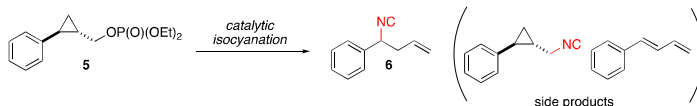


ンの異性化が進行し、位でのイソシアノ化反応が進行すると期待された。論文投稿前であるため、その反応条件の詳細は割愛するが、実際には位での置換反応とオレフィンの再異性化を伴いながら、対応するビニルイソニトリル 2 が最大 88%の収率で得られることを見出した。DFT 計算の基づく推測から、このオレフィンの再異性化は、おそらく生成物の相対的な熱力学的安定性に由来するものであることが示唆された。これと同様の現象は、誘起的な電子求引基であるトリフルオロメチル基を導入した場合にも確認され、最大 91%の収率で対応するビニルイソニトリルが得られることも確認した。

本反応で得られたビニルイソニトリル 2 には、分子内にエステル基が存在する。イソニトリルが同一炭素原子において求核性と求電子性をともに示すのに対し、エステルはその位が求核性を、カルボニル部位が求電子性をそれぞれ潜在的に示す。これは、適切な反応条件を設定すれば、カルボニル基位とイソシアノ基、カルボニル基とイソシアノ基という2種類の反応形式による反応が実現できることを示唆している。この着想に基づき、これら2種類の反応の選択的な実施を試みた。その結果、得られたビニルイソニトリルに対し、適切な条件で反応することで、2置換ピロール 3、および3置換ピリジン 4 がそれぞれ中程度～良好な収率で得られることを見出した。これは、同一の前駆体からの分子内反応により2種類の全く異なる含窒素ヘテロ芳香環化合物を得た、極めて稀な例である。現在一連の本研究についての学術論文を執筆中である。

## (2) C-C 結合の開裂を伴った触媒的ホモアリルイソニトリル合成反応の開発

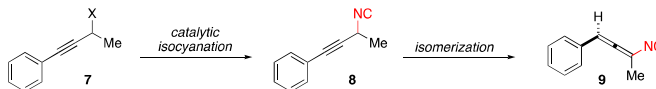
シクロプロピルメチルリン酸エステル 5 を設計した。この設計では高度に歪んだシクロプロピル基の位にカルボカチオンが生じるため、その後の開環と続くイソシアノ化反応により、対応するホモアリルイソニトリルが得られると期待した。実際、期待したとおり、反応が進行し、混合物ながら、対応するホモアリルイソニトリル 6 が最大 80%近い収率で得られることを見出している。しかし、同時に、開環が進行しなかった生成物、開環後にジエンとなった生成物も同時に確認されており、現在はその選択性と収率を向上するために種々の条件検討を進めている。



## (3) 触媒的プロパルギル位イソシアノ化反応の開発とアレニルイソニトリルへの変換

プロパルギル求電子剤 7 に対し、イソシアノ化反応を試みた。こちらについても論文投稿を控えているためその詳細な求電子剤の構造と反応条件については省略するが、90%を超える非常に高い収率で対応するプロパルギルイソニトリル 8 が得られることを見出した。この反応においては、そのカルボカチオン中間体の安定性のためか、第二級のプロパルギルアルコールから誘導された基質を用いる必要があり、第一級のプロパルギルアルコール誘導体からは、目的の生成物がほとんど得られなかった。加えて、プロパルギル求電子剤の反応性は、アルキン末端の置換基にも大きく依存した。

次に、得られたプロパルギルイソニトリルを対応するアレニルイソニトリルへとほぼ定量的に変換することにも成功した。これらのイソニトリルは熱力学的に不安定であり、従来法である「ホルムアミドの脱水」ではその反応条件の苛烈さからほとんど得ることができなかった。本研究で開発した手法により、比較的温和な条件でイソニトリルを合成することが可能となり、不安定、すなわち、反応性の高いイソニトリルにアクセスするための有力な方法論になると期待される。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yurino Taiga, Tani Ryutaro, Ohkuma Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation: Nucleophilic N-Terminus Substitution of Ambident Cyanide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4434 ~ 4440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b00858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Bhattacharjee Argha, Hosoya Hiromu, Yurino Taiga, Tsurugi Hayato, Mashima Kazushi	4. 巻 48
2. 論文標題 Metal-free Reductive Deoxygenation of Sulfoxides by an Organosilicon Reductant, 1,1 - Bis(trimethylsilyl)-1H,1 H-4,4 -bipyridinylidene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 888 ~ 890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190340	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yurino Taiga, Ece Hamdiye, Ohkuma Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Friedel-Crafts type Allylation of Phenol Derivatives Catalyzed by In Situ Generated Silyl Cyanometallates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 557 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202000023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yurino Taiga, Hachiya Asuka, Suzuki Keisuke, Ohkuma Takeshi	4. 巻 2020
2. 論文標題 Selective Conversion of Benzylic Phosphates into Diaryl-methanes through Al(OTf) <sub>3</sub> -Catalyzed Friedel-Crafts-type Benzylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2225 ~ 2232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Nucleophilic Isocyanation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 4719 ~ 4724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b04073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yurino Taiga, Tange Yuji, Tani Ryutaro, Ohkuma Takeshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Ag2O-catalysed nucleophilic isocyanation: selective formation of less-stable benzylic isonitriles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 1308 ~ 1313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0QO000336K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi, Ece Hamdiye, Tange Yuji	4. 巻 32
2. 論文標題 Silyl Cyanopalladate-Catalyzed Friedel-Crafts-Type Cyclization Affording 3-Aryloxindole Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 935 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1373-7017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 丹下裕司、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 酸化銀を用いた、第1級、および、第2級ベンジルアルコール誘導体の触媒的イソシアノ化反応
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム2019年【春】
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓介、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いたプロパルギルアルコール誘導体のイソシアノ化反応
3. 学会等名 第31回 万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hamdiye Ece, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 Ag(I) and Pd(II)-Catalyzed Friedel-Crafts-Type Allylic Substitution of Phenol Derivatives
3. 学会等名 日本化学会北海道支部 2019年 夏季研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiga Yurino, Yuji Tange, Ryutaro Tani, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 Pd(II) and Ag(I)-Catalyzed Isocyanation of Allylic and Benzylic Phosphates with Ambident Cyanide
3. 学会等名 ICCEOCA-14 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丹下裕司、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 酸化銀を用いた、第1級、および、第2級ベンジルアルコール誘導体の触媒的イソシアノ化反応
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八谷明日香、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いた官能性ビニルイソニトリル合成法の開発とその変換
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 百合野大雅
2. 発表標題 アンビデントの反応性コントロール：触媒的イソシアノ化反応の開発
3. 学会等名 フロンティア材料研究所講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiga Yurino
2. 発表標題 Catalytic Isocyanation: Controlling the Ambident Nature of Cyanide
3. 学会等名 Hokkaido mini-Symposium by Young Generations in Asia（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taiga Yurino, Ryutaro Tani, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation with Cyanide as N-Nucleophile
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八谷明日香、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いた官能性ビニルイソニトリル合成法の開発とその変換
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木啓介、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いたプロパルギルアルコール誘導体のイソシアノ化
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丹下裕司、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 Ag触媒を用いたベンジル位イソシアノ化反応における反応機構研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hamdiye Ece, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 Ag(I) and Pd(II)-Catalyzed Friedel-Crafts-type Allylic Substitution of Phenol Derivatives
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 鈴木啓介、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いたプロパルギルアルコール誘導体のイソシアノ化反応
3. 学会等名 第117回 有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ece Hamdiye, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 In situ Generated Silyl Cyanometallate-Catalyzed Friedel-Crafts-Type Substitution
3. 学会等名 第10回 CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ece Hamdiye, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 In situ Generated Silyl Cyanometallate-Catalyzed Friedel-Crafts-type Reaction
3. 学会等名 第32回 万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市橋瑞生、百合野大雅、大熊毅
2. 発表標題 フルオロアルキル基を有するビニルイソニトリル類の触媒的合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 百合野大雅、丹下裕司、大熊毅
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた求核的イソシアノ化反応による -アリール- -イソシアノアセトアミドの合成法
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ece Hamdiye, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 Silyl Cyanopalladate-Catalyzed Friedel-Crafts-type Cyclization Affording 3-Aryloxindole Derivatives
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Jose M Lassaletta (Edted): Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma (Chapter 3)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 World Scientific	5. 総ページ数 676
3. 書名 Atropisomerism and Axial Chirality	

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ等 <a href="https://orgsynth.eng.hokudai.ac.jp">https://orgsynth.eng.hokudai.ac.jp</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------