

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2009～2011

課題番号：21685023

研究課題名（和文） 不飽和化合物のシアノ官能基化反応の開発と応用

研究課題名（英文） Development and Application of Cyanofunctionalization Reactions across Unsaturated Bonds

研究代表者

中尾 佳亮 (NAKAO YOSHIKI)

京都大学・大学院工学研究科・講師

研究者番号：60346088

研究成果の概要（和文）：不飽和化合物のシアノ官能基化として、O–CN 結合活性化を経るアルケンに対する分子内シアノアルコキシ化反応がパラジウム/トリフェニルボラン協働触媒によって進行することを見出した。パラジウムの配位子として4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos)を用いることが極めて重要で、反応は、高い官能基選択性および位置選択性で進行する。四置換炭素と新しい炭素–シアノ基結合を構築しながら、医薬品などの生理活性化合物に多く見られる様々な多置換ジヒドロベンゾフランを高効率に合成できる新手法である。

研究成果の概要（英文）：The cooperative catalysis by palladium and triphenylborane effects the intramolecular oxycyanation and aminocyanation of alkenes through the cleavage of O–CN bonds and the subsequent insertion of double bonds. The use of 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) as a ligand for palladium is essential for allowing the transformation to proceed with high chemo- and regioselectivity. Variously substituted dihydrobenzofurans with both a tetra-substituted carbon and cyano functionality, which are often found in biologically active substances including some pharmaceuticals, are accessed by the newly developed methodology in a highly efficient manner.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	12,700,000	3,810,000	16,510,000
2010年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2011年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
年度			
年度			
総計	21,500,000	6,450,000	27,950,000

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・有機工業材料

キーワード：遷移金属・不飽和化合物・シアノ官能基化反応

## 1. 研究開始当初の背景

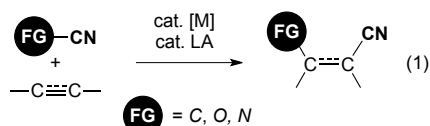
人類の豊かな現代生活を支える有用物質は、天然資源に頼るには限度があるため、化学合成に大きく依存している。しかしながら現在の化学プロセスには、環境調和、省資源、安全性の観点から解決すべき課題はきわめて多い。持続可能社会の実現には、

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。

## 2. 研究の目的

本研究では、炭素、酸素、窒素–シアノ基

結合を遷移金属/ルイス酸協働触媒によって活性化し、不飽和化合物を挿入させるシアノ官能基化反応を開発し、医薬中間体や機能材料の一般的合成手法として確立することを目指している(式1)。本研究で開発する反応は、いずれもこれまでの有機合成の常識では考えられなかった分子変換を実現するものであり、分子の逆合成に革新をもたらす可能性を秘めている。



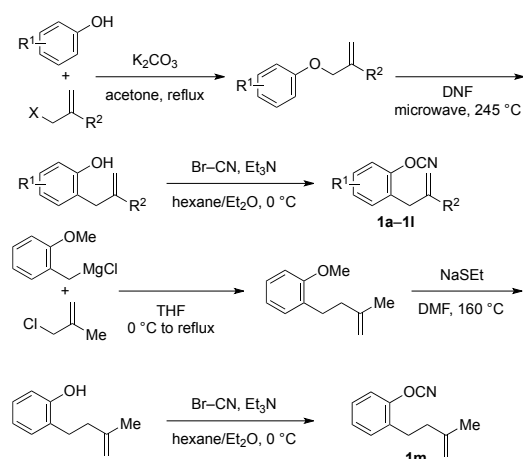
### 3. 研究の方法

標的反応を検討するためのニトリルを下記に示す方法で合成し、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。

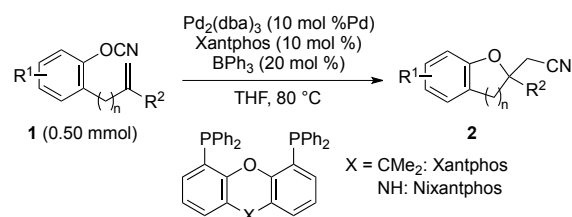
### 4. 研究成果

アルケンの分子内アルコキシシアノ化反応を検討するために、まず Scheme 1 に示した合成経路に従って、反応基質 **1a-1m** を合成した。具体的には、様々な置換フェノールの水酸基をアリル化した後、クライゼン転移によって、酸素のオルト位に置換アリル基を導入した。これを臭化シアノと反応させることによって、**1a-1l** を合成した。一方、基質 **1m** は、グリニャール反応剤と塩化メタリルとの反応によって得られた生成物のメトキシ基を水酸基に変換した後、これを臭化シアノと反応させて合成した。

**Scheme 1.** Synthesis of Substrates



**Table 1.** Intramolecular Oxycyanation of Alkenes Catalyzed by Pd/BPh<sub>3</sub>



entry	substrate	time (h)	product	yield (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b,c,d</sup>		3		85
2 <sup>b,c,d</sup>		3		88
3 <sup>b,c,d,e</sup>		1		71
4 <sup>b,f</sup>		1		79
5		2		51
6		2		43
7 <sup>g,h,i</sup>		2.5		44
8 <sup>b</sup>		1		78
9		2		90
10 <sup>c</sup>		16		64
11 <sup>c,e</sup>		2		71
12 <sup>j</sup>		2		60
13 <sup>h</sup>		3		60

<sup>a</sup> Isolated yields based on **1**. <sup>b</sup> Run on a 1.0 mmol scale. <sup>c</sup> Run with 5 mol % of the Pd/Xantphos catalyst and 10 mol % of BPh<sub>3</sub>. <sup>d</sup> Run at 50 °C. <sup>e</sup> Run with Pd[(*o*-tol)<sub>3</sub>P]<sub>2</sub> instead of Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. <sup>f</sup> Run at 90 °C. <sup>g</sup> Run at 100 °C. <sup>h</sup> Run with Nixantphos instead of Xantphos. <sup>i</sup> Run with 40 mol % of BPh<sub>3</sub>. <sup>j</sup> Run on a 0.20 mmol scale.

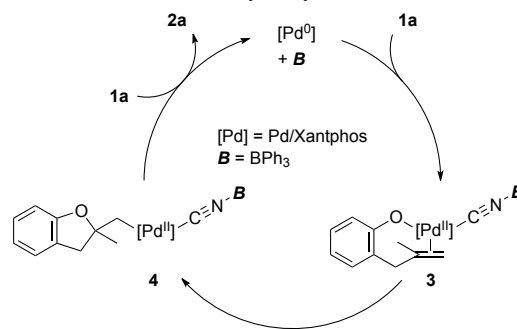
反応基質 **1c** ( $R = 4\text{-}t\text{-Bu}$ )を用いて、分子内アルコキシシアノ化反応に最適な金属触媒、反応条件の最適を行なった。その結果、パラジウム触媒が、カルボシアノ化反応に有効であったニッケル触媒よりも効果的であることを見出した。配位子として、Xantphos を用いること、また、ルイス酸共触媒として  $\text{Ph}_3\text{B}$  を用いることも極めて重要であることも明らかにした (Table 1)。これら三つの要素が全て揃った反応条件では、期待したアルコキシシアノ化体 **2c** が収率よく得られた (entry 3)。基質適用範囲を Table 1 に示す。一般的傾向として、電子供与性置換基を有する基質で収率よく反応が進行し、電子求引性置換基を有するもの (例えば, **1g**) では、収率が低かった。これは、触媒サイクルにおいて、二重結合に対する酸素の求核攻撃が律速段階であることを示唆する結果である。塩素や臭素を有する基質 **1e** や **1f** では、 $\text{Ar-X}$  ( $X = \text{halogen}$ )結合の  $\text{Pd}(0)$ に対する酸化的付加を経た副反応によって、収率が低かったと解釈している (entries 5 and 6)。基質 **1h** では、酸素のメタ位の電子求引性基の効果が顕著ではないため、良好な収率で対応する生成物 **2h** が得られた (entry 8)。酸素のオルト位に置換基を有する基質 **1i** および **1j** は、反応点周辺が嵩高いが、中程度から良好な収率で対応するアルコキシシアノ化体を与えた (entries 9 and 10)。二重結合にメチル基以外の置換基を有する基質 **1k** および **1l** でも、まずまずの収率でアルコキシシアノ化反応が進行した (entries 11 and 12)。基質 **1m** の反応には、Xantphos のジメチルメチレン部位を NH に置き換えた NH-Xantphos が有効で、六員環生成物 **2m** が収率 60%で得られた (entry 13)。

本反応の想定反応機構を Scheme 2 に示す。まず、 $\text{Pd}^0/\text{Xantphos}$  錯体に O-CN 結合が酸化的付加する。ここでは、シアノ基の窒素がルイス酸である  $\text{BPh}_3$  に配位することによって、酸化的付加が促進されていると考えている。続いて、アルケンが Pd に配位した後、O-Pd 結合に挿入する。還元的脱離によってアルコキシシアノ化体を生じるとともに、 $\text{Pd}^0/\text{Xantphos}$  錯体および  $\text{BPh}_3$  触媒が再生するものである。

以上のように、様々な官能基を有する基質を用いてアルコキシシアノ化反応を良好な収率で進行させ、五員環あるいは六員環構造と、四置換炭素を有するニトリルを合成する手法を確立した。なお、いくつかの市販の光学活性二座リン配位子を用いて、エナンチオ選択的なアルコキシシアノ化反応を試みたが、多くの場合、反応自体が進行しなかった。したがって、Xantphos の構造を基にした独自の光学活性配位子

の設計・合成が必要であると考えている。また、アルケンに対する分子内アルコキシシアノ化反応も、同様の条件下進行することを予備的に見つけているが、末端アルケンへの分子内付加では、生成物の二重結合がベンゼン環と共役するように異性化して、フランが得られた。一方、同様の反応条件下、アルケンに対する分子内アミノシアノ化反応が進行することも見出した。現在、本反応の基質適用範囲を調査している。

Scheme 2. Plausible Catalytic Cycle



## 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 5 件)

(1) デニス コスター, 小林昌登, ダニエル ヴェルツ, 中尾佳亮, Intramolecular Oxycyanation of Alkenes by Cooperative Pd/ $\text{BPh}_3$  Catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 134 巻, 6544–6547 頁, 2012 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja301375c].

(2) 矢田陽, 江畑志郎, 出井宏明, 中尾佳亮, 檜山爲次郎, Nickel/Lewis Acid-catalyzed Aryl- and Alkenylcyanation of Unsaturated Bonds, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 83 巻, 1170–1184 頁, 2010 年, 査読有り [DOI: 10.1246/bcsj.20100068].

(3) 平田泰啓, 矢田陽, 中尾佳亮, 檜山爲次郎, 大橋理人, 生越専介, Nickel/Lewis Acid-catalyzed Cyanoesterification and Cyanocarbonylation of Alkynes, *Journal of the American Chemical Society*, 132 巻, 10070–10077 頁, 2010 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja102346v].

(4) 中尾佳亮, 矢田陽, 檜山爲次郎, Heteroatom-directed Alkylcyanation of Alkynes, *Journal of the American Chemical Society*, 132 巻, 10024–10026 頁, 2010 年, 査読有り [DOI: 10.1021/ja1017078].

(5) 謝仁傑, 中尾佳亮, 檜山爲次郎,

Asymmetric Synthesis of Indolines Bearing a Benzylic Quaternary Stereocenter through Intramolecular Arylcyanation of Alkenes, *Synlett*, 1709–1711 頁, 2010 年, 査読有り [DOI: 10.1055/s-0029-1219964].

〔学会発表〕 (計 31 件)

(1) 中尾佳亮, 不飽和化合物のカルボシアノ化反応の研究, 日本化学会第 92 春季年会, 平成 24 年 3 月 27 日, 慶応義塾大学日吉キャンパス.

(2) 中尾佳亮, Carbocyanation Reaction of Unsaturated Bonds, 2nd International Collaborative and Cooperative Chemistry Symposium, 平成 23 年 10 月 31 日, クイーンズ大学.

(3) 中尾佳亮, Carbocyanation Reaction of Unsaturated Bonds, 18th International Conference on Organic Synthesis, 平成 22 年 8 月 2 日, ベルゲン.

ほか, 28 件

## 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・講師  
研究者番号: 60346088