

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14217

研究課題名(和文) 求電子的なアプローチによる高選択的アリル位シアノ化反応の開発

研究課題名(英文) Development of highly selective allylic cyanation through an electrophilic approach

研究代表者

清川 謙介 (Kensuke, Kiyokawa)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：80632364

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アレンおよび環状1,3-ジエンと9-BBNから調製した種々のアリルボランに対して、シアノ化剤としてTsCNまたはNCTSを作用させることで、求電子的シアノ化が効率良く進行し、 α 、 β -不飽和ニトリルが生成することを見出した。本シアノ化は、 α 位選択的に進行し、 α 、 β -二置換アリルボランを反応させることで、従来法では合成困難なアリル位に第四級炭素を有する α 、 β -不飽和ニトリルを選択的かつ高収率で合成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、従来の求核的なシアノ化反応では合成が極めて困難であったアリル位に第四級炭素を有する α 、 β -不飽和ニトリルの合成を達成した。本成果は、合成化学的に有用なニトリル類の新たな合成指針を提供するとともに、有機ホウ素化合物の新たな反応性を開拓した、という点において有機合成化学分野において重要な成果であると言える。

研究成果の概要(英文)：The electrophilic cyanation of allylic boranes, which were prepared in situ by hydroboration of allenes or cyclic 1,3-dienes with 9-BBN, using TsCN or NCTS as a cyanating reagent was developed to provide efficient access to α , β -unsaturated nitriles. The cyanation proceeds with complete allylic transposition, and therefore, α , β -unsaturated nitriles containing allylic quaternary carbon centers, which are difficult to access by existing methods, could be synthesized by employing α , β -disubstituted allylic boranes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ホウ素 アリルボラン ニトリル シアノ化 選択的反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シアノ基は、アミノ基、カルボキシル基、アミドなど、種々の官能基へと容易に変換可能であるため、ニトリルは有機合成化学において重要な合成中間体である。そのため、有機化合物に対してシアノ基を導入する手法は盛んに研究されている。 β,γ -不飽和ニトリルも多官能性化合物の合成における重要な前駆体であり、その最も基本的な合成手法の一つとして、アリル求電子剤とシアン化物の求核的なシアノ化反応が挙げられる。しかし、この手法を用いた場合、リニア型およびブランチ型、どちらの出発原料を用いても立体障害を避けるように求核置換が進行し、リニア型の生成物が優先して得られるため、ブランチ型の生成物を選択的に合成することは困難となっている。ブランチ型、特に第四級炭素中心を含む β,γ -不飽和ニトリルは、現在の有機合成の技術を以てしても合成困難な種々の官能性化合物へと誘導可能であり、その簡便な合成手法を開発することができれば極めて有用である。このような背景のもと、「いかにして立体的に嵩高い炭素中心にシアノ基を導入し、ブランチ型の化合物を合成するか」は、有機合成化学における重要な研究課題である。

2. 研究の目的

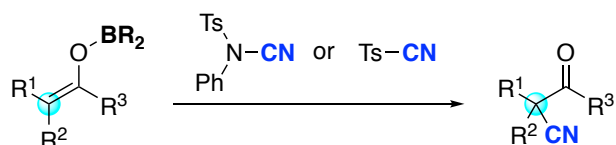
本研究では、ブランチ型の β,γ -不飽和ニトリルの簡便合成法の開発を目的とし、アリル求核剤 (特にアリルボラン) の求電子的シアノ化反応の開発に取り組んだ。位置選択的の反応、第四級炭素構築を伴う反応、および不斉反応などの、従来の求核的な手法では極めて達成困難な高難度変換反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

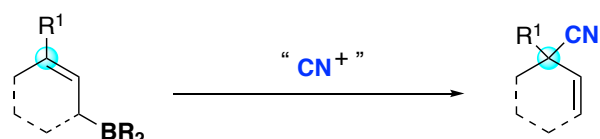
我々の先行研究であるホウ素エノラートの求電子的シアノ化 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10458.) の結果を鑑み、目的とする反応を達成するポイントとして、アリル金属種の調製の容易さ、 γ 位選択的な反応性、ルイス酸性の金属中心によるシアノ化剤の活性化、不斉反応への展開等を考慮した結果、アリルボランが有力候補であると考えた。目標達成のために、(1) アリルボランを用いる求電子的シアノ化反応の条件検討、(2) 基質一般性の調査、第四級炭素構築反応の検討、の課題を設定し、段階的に研究を推進した (Scheme 1)。

Scheme 1

A. cyanation of boron enolates (Our previous work)



B. cyanation of allylic boranes (This work)

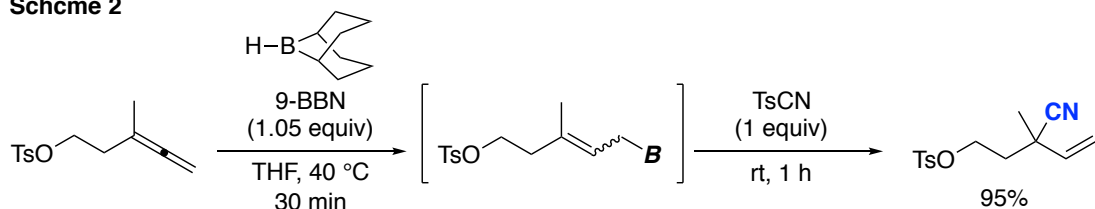


4. 研究成果

(1) アリルボランを用いる求電子的シアノ化反応の条件検討

アリルボランはアレンに対するヒドロホウ素化を用いて調製し、単離せずにそのままシアノ化へと適用する手法を採用した。種々のホウ素試薬を用いて検討した結果、求核性とホウ素中心のルイス酸性を兼ね備えた 9-BBN 由来のアリルボランに対して、シアノ化剤として入手容易な NCTS や TsCN を作用させた場合に、目的とするシアノ化が高効率かつ γ 位選択的に進行し、アリル位に第四級炭素を有する β,γ -不飽和ニトリルが得られることを見出した。さらに、反応剤の添加量、溶媒、温度、時間などの反応条件を精査することで、90%を超える高収率で目的生成物を合成することに成功した (Scheme 2)。

Scheme 2

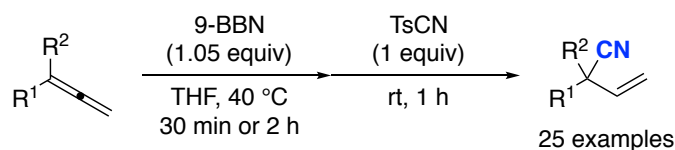


また、合成化学的には安定で取扱い容易なアリルボロン酸エステル (Bpin) を用いる反応がより好ましいと考え、本反応剤を利用する反応系についても検討した。しかし、アリルボロン酸エステルに対して NCTS や TsCN を作用させたが、目的のシアノ化は進行しなかった。

(2) 基質一般性の調査、第四級炭素構築反応の検討

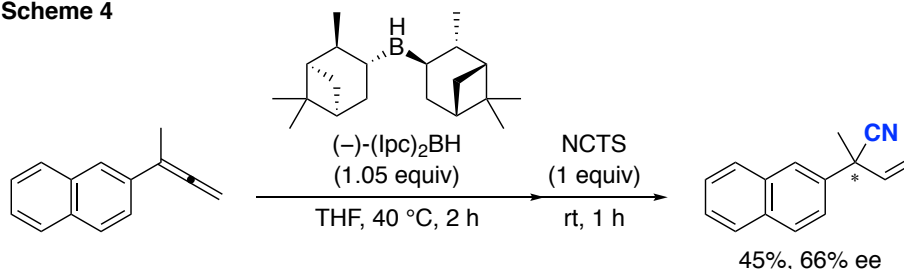
本手法を種々のアレンに対して適用して基質一般性を調査した結果、本反応が高い官能基許容性を示し、幅広い基質に対して適用可能であることが明らかとなった (Scheme 3)。

Scheme 3



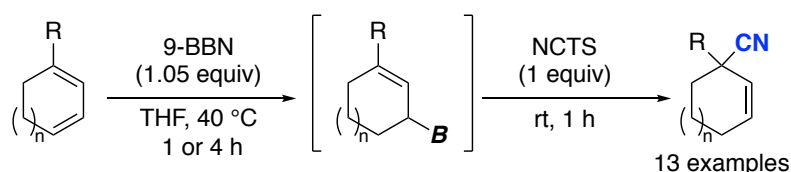
アレンと(Ipc)₂BH から調製した光学活性なアリルボランを用いてシアノ化を検討したところ、目的の反応が進行し、不斉収率は 66% ee であった (Scheme 4)。さらに、反応剤の添加量、溶媒、温度、時間などの反応条件を精査したが、選択性は向上しなかった。

Scheme 4



基質をアレンに代えて環状 1,3-ジエンを用いて検討した。環状 1,3-ジエンと 9-BBN の反応では、位置選択的にヒドロホウ素化が進行しアリルボランを選択的に与えた。この手法で調製した環構造を有するアリルボランに対する求電子的シアノ化を検討したところ、目的とするシアノ化が高効率かつ γ 位選択的に進行し、アリル位に第四級炭素を有する環状 β,γ -不飽和ニトリルが得られることを見出した。さらに、反応剤の添加量、溶媒、温度、時間などの反応条件を精査することで、80%を超える高収率で目的生成物を合成することに成功した。また、本手法を種々の環状 1,3-ジエンに対して適用して基質一般性を調査した結果、本反応が高い官能基許容性を示し、幅広い基質に対して適用可能であることを明らかにした (Scheme 5)。

Scheme 5

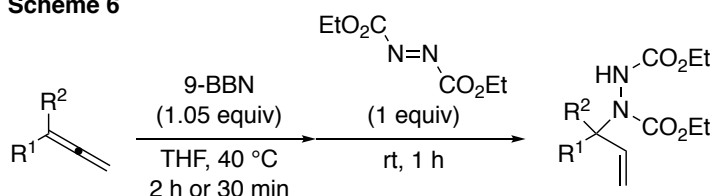


さらに、合成した β,γ -不飽和ニトリルのシアノ基をアミノ基、カルボキシル基、アミドに官能基変換することで種々の有用化合物へと誘導化することに成功し、本反応の合成的有用性を示すことができた。

以上、本研究では、従来の求核的なシアノ化反応では合成が極めて困難であったアリル位に第四級炭素を有する β,γ -不飽和ニトリルの合成を達成した。本成果は、合成化学的に有用なニトリル類の新たな合成指針を提供するとともに、有機ホウ素化合物の新たな反応性を開拓した、という点において有機合成化学分野において重要な成果であると言える。

本研究課題を実施する過程で、アリルボランに対してアゾジカルボン酸ジエチルを作用させることで求電子的アミノ化が進行することを見出した (Scheme 6)。

Scheme 6



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kiyokawa Kensuke, Hata Shotaro, Kainuma Shunpei, Minakata Satoshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Electrophilic cyanation of allylic boranes: synthesis of , -unsaturated nitriles containing allylic quaternary carbon centers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 458 ~ 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC09229J	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 Kiyokawa Kensuke, Kainuma Shunpei, Minakata Satoshi	4. 巻 48
2. 論文標題 Electrophilic Amination of Allylic Boranes with Azodicarboxylates: Synthesis of , - Disubstituted Allylic Amine Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190448	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 秦正太郎, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 アリルボランの求電子的シアノ化: アリル位に第四級炭素を有する , -不飽和ニトリルの合成
3. 学会等名 第45回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 貝沼駿平, 清川謙介, 南方聖司
2. 発表標題 環状共役ジエンのヒドロホウ素化により調製したアリルボランの 求電子的シアノ化
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shotaro Hata, Kensuke Kiyokawa, Satoshi Minakata
2. 発表標題 Electrophilic Cyanation of Allylic Boranes: Regioselective Construction of Allylic Quaternary Carbon Centers
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed towards Organic Synthesis (MACOS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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