

## 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 3 月 2 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590003

研究課題名（和文） アルキンの求核的シアノ化の開発と応用

研究課題名（英文） Development of nucleophilic cyanation to non-activated alkynes

研究代表者

荒井 秀 (ARAI SHIGERU)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：20285224

研究成果の概要（和文）：Pd(II)触媒がアルキンを効果的に活性化してシアノ基の求核付加反応を促進する触媒になりうることを見いだした。シアノパラデーションと命名したこの素反応は、遷移金属触媒が求電子的にアルキンを活性化して電子欠損状態を作り出し、外部シアノ源による求核付加を促進する新反応であり、過去における報告例は皆無である。さらにエンイン、共役エンインを持つ基質を用いることでの所望の位置にシアノ基を導入しつつ高度に官能基化されたヘテロ環、炭素管を立体選択的に合成しうる新しい方法論の開発にも成功した。

研究成果の概要（英文）：Nucleophilic cyanation has been developed by using catalytic amount of Pd(II) with non-activated alkynes and CN source. This fundamental and non-reported transformation in organometallic chemistry is named as “cyanopalladation” which promote electrophilic activation of alkynes and smooth nucleophilic attack from external CN source such as TMSCN. Furthermore, enynes and dienynes which have conjugated enyne units have been found for quite suitable substrates to install CN functionality in regio- and stereoselective fashion through cyclization protocol.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：アルキン、シアノ化、パラジウム、触媒

## 1. 研究開始当初の背景

シアニドは求核剤として汎用されてきたが、その用途は求電子剤として電子欠損型多重結合を有するケトン、アルルデヒド、イミンへの付加反応などに限定されていた。

これに対しニッケルやパラジウムなどの後周期遷移金属錯体を用いると活性化されていない非極性炭素—炭素多重結合にシアノ基を導入することが出来ることが次々と見いだされている。これらの反応では求核性に

乏しい遷移金属上のシアノ基が還元的脱離によって導入されることが最大の特徴であり、言わばシアノ基は求電子剤である。この手法ではシアノ基とともに水素、スズ、硫黄、ケイ素、ホウ素のみならず炭素までもが導入可能となる、一般性の高い手法である。一方、筆者らは安定な Pd(II) を酸素雰囲気下でアルキンと TMSCN とともに作用させるとアルキンの両炭素にそれぞれシアノ基が触媒的且つ立体選択的に導入される反応を見いだした。この前例のない反応では、後にシアノパラデーションへの展開と前例のないシアノ基導入型の高立体選択的な環化及び環化付加反応の開発に繋がった。

## 2. 研究の目的

汎用性の高いシアノ基を位置及び立体選択的に導入する斬新かつ汎用性の高い合成手法を確立する。従来できなかった非極性炭素—炭素多重結合への求核的シアノ化を実現し、薬理活性などを有する有用な有機小分子の迅速合成の一助となりうる方法論の確立を目指す。

元素戦力に立脚して、卑金属を代替触媒種とするシアノ化も付随的に展開する。具体的にはニッケル錯体を利用した新規環化反応の開発を目指す。有機ニッケル錯体はパラジウムに比べて還元的脱離が遅く、またβ水素脱離も起こしにくい。これらの特徴に立脚した新しい分子変換の確立を目指す。

現在、アレンをアクセプターとする新しい環化反応の開発を検討しており、多様な環構造を構築する環化反応では4置換炭素の構築が可能であり、また分子間反応では位置及び立体特異的なクロスカップリングを実現できた。いずれも狙った炭素へのシアノ基の触媒的導入が可能であり、合成化学における有

用な分子変換になることが期待される。

## 3. 研究の方法

反応の開始点として末端アルキンを有する基質を設計及び合成し、網羅的に精査する。特に立体化学を生じるような基質のデザインと環化反応の詳細を明らかにすることで選択性の根源や反応機構を詳細に解明する。

## 4. 研究成果

(1) 環化反応：1,6 エンインを用いた系を設定し詳細に検討を行った。通常系ではエキソ型の環化反応が円滑に進行し、アルキン、オレフィンユニットの両方にシアノ基が導入される。5員環形成が極めて有利であり生成物の1つはカイニン酸への合成への応用が期待できるものもある。不飽和アミドを持つエンインでは一転してエンド型環化が優先し、4置換炭素の構築も可能である。本系における副反応としてベータ窒素脱離を観測し、この知見が後の前例のないシアノ基導入型[4+2]環化付加反応の開発に応用された。

(2) 環化付加反応：シアノアレン中間体を想定した反応機構考察に基づき、共役エニンを反応開始点とする基質をデザインして、詳細に検討を行った。形式的に5-exo, 6-endo環化が挙行した双環性化合物が収率良く得られ、しかもシアノ基の位置選択性は完全に制御された。生じるsp<sup>3</sup>炭素の立体化学も完全制御され、極めて有用性の高い触媒的環化反応の確立に成功した。

筆者らの見いだした系では、電子欠損状態に活性化されたアルキンに対してシアノ基が求核的に付加する最初の例であり、Pd(II)が反応活性種として作用する。還元的脱離によってシアノ基が導入されると同時にPd(0)が再生するために再酸化剤として酸素ガスが

必須となる。末端アルキンの高い選択性でシアノ基が付加するのが特徴であり、内部アルキンへの付加には添加剤として TMSOTf が効果的である。

#### 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 6 件)

1. Catalytic Dicyanative [4+2] Cycloaddition Triggered by Cyanopalladation Using Ene-enynes and Cyclic Enynes with Methyl Acrylate. (査読あり) Arai, S.; Koike, Y.; Hada, H.; Nishida, A.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7573-7579.
2. Catalytic Dicyanative [4+2] Cycloaddition Triggered by Cyanopalladation of Conjugated Enynes Under Aerobic Conditions. (査読あり) Arai, S.; Koike, Y.; Hada, H.; Nishida, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4522-4523 and **2010**, *132*, 11824 (addition/correction).
3. Catalytic Dicyanative 5-*exo* and 6-*endo*-Cyclization Triggered by Cyanopalladation of Alkynes. (査読あり) Arai, S.; Koike, Y.; Nishida, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 893-900.
4. Palladium-Catalyzed Cyanation of Carbon-Carbon Triple Bonds under Aerobic Conditions. (査読あり) Arai, S.; Sato, T.; Koike, Y.; Hayashi, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4528-4531 (Highlighted in *Synth. Org. Chem. Jpn.* **2010**, *68*, 567).

5. Asymmetric Synthesis of Hydroisoquinoline Derivatives, a Key Intermediate for Manzamine Synthesis, by Diels-Alder Reaction Using 4-Amino-2-siloxybutadiene. (査読あり) Mihara, Y.; Matsumura, T.; Terauchi, Y.; Akiba, M.; Arai, S.; Nishida, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2009**, *82*, 1520-1527.
6. Catalytic 1,2-Dicyanation of Alkynes by Palladium(II) under Aerobic Conditions. (査読あり) Arai, S.; Sato, T.; Nishida, A.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1897-1904 (Highlighted in *Synfacts* **2009**, *11*, 1225).

[学会発表] (計 9 件)

1. パラジウム触媒を用いるアルキンのシアノ化: 荒井秀, 小池由佳, 五十嵐知宏, 楊曉菲, 西田篤司. 第37回反応と合成の進歩シンポジウム(徳島)講演要旨集, p-128 (2011年11月7日)
2. シクロプロパン融合型院疎林骨格を有するLundurine類の合成研究: 星真幸、金子統, 荒井秀, 西田篤司. 第41回複素環化学討論会(崇城大学市民ホール)講演要旨集, p-342 (2011年10月22日)
3. 炭素-炭素多重結合への触媒的シアノ化を基軸とする環化反応: 天児由佳, 荒井秀, 西田篤司. 第55回日本薬学会関東支部大会(東邦大学)講演要旨集, p-30 (2011年10月8日)
4. Pd-Catalyzed Cyanation of Non-activated Alkynes: Shigeru Arai, Yuka Koike, Tomohiro Igarashi, Xiaofei Yang, Atsushi Nishida. 58 th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan (Nagoya), September 8, 2011, Program p217.

5. アルキンの触媒的シアノ化と環化反応への応用:小池由佳、羽田博彦、荒井秀、西田篤司. 日本薬学会第130年会(岡山)講演プログラム, p-102 (2010年3月30日)
6. Palladium catalyzed cyanation of alkynes and its application: Shigeru Arai, Yuka Koike, Atsushi Nishida. American Chemical Society 239<sup>th</sup> National Meeting (San Francisco, CA), March 23, 2010, On-site Program, TECH-198.
7. パラジウム触媒-酸素系におけるシアノ基導入型環化反応:小池由佳、羽田博彦、荒井秀、西田篤司. 第39回複素環化学討論会(柏)講演要旨集, p-23 (2009年10月15日) 最優秀講演賞受賞
8. パラジウム触媒-酸素系におけるエンイン化合物のシアノ基導入型環化反応:小池由佳、佐藤崇、林迪乃、荒井秀、西田篤司. 第25回有機合成化学セミナー(阿蘇)講演要旨集, p-118 (2009年9月9日) 優秀ポスター賞受賞
9. パラジウム触媒によるアルキンのシアノ化と環化反応への応用:荒井秀、小池由佳、西田篤司. 第3回日本化学会関東支部大会(早稲田)講演要旨集, p-28 (2009年9月4日)

[図書] (計1件)

触媒的二重シアノ環化反応:西田篤司、荒井秀, p146-147, ワンポットジアゾアルドール反応:西田篤司、荒井秀, p250-251: 使える!有機合成反応241実践ガイド 丸岡啓二他編集、化学同人、2010

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

荒井 秀 (ARAI SHIGERU)  
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授  
研究者番号: 20285224