

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460004

研究課題名(和文) 前例のない触媒的カルボシアノ化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Unprecedented Catalytic Carbocyanation

研究代表者

荒井 秀 (Arai, Shigeru)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20285224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-炭素多重結合を正確に区別して、位置及び立体選択的にシアノ基を導入する手法を確立し、様々な環化反応への応用展開を推進した。アレン中の2つの2重結合を厳格に区別できることを世界で初めて見出し、ヒドロシアノ化を経て単一生成物として得た。さらにアルカロイド合成へ現在展開中である。さらに、アレン分子中に適切な官能基をもたせておけば、逐次反応への展開が可能である。シクロプロパンの歪み解消を利用して、位置選択的シアノ基導入を伴う鎖上化合物の合成が可能であることも見出した。キラルなアレン分子の軸性不斉から中心不斉への不斉転写反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：We have developed the discrimination of CC multiple bonds through Ni-catalyzed hydrocyanation and established regio- and stereoselective cyanation of alkynes, allenes, and enynes. These substrates are easily transformed to the corresponding carbonitriles and allene system is particularly effective to obtain a single product through this methodology. Allenyl cyclopropane are also effectively converted to the secondary carbonitriles as a sole product via CC sigma bond cleavage of cyclopropane and further application for the synthesis of natural products are currently undergoing.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ニッケル 遷移金属触媒 シアノ化 環化 アルキン ヒドロシアノ化

1. 研究開始当初の背景

シアノ基は安定なカルボニル等価体として汎用性が高く、その導入法が広範にわたって研究されてきた。主に遷移金属触媒を用いる炭素-炭素多重結合への付加反応が重要であり、医薬などの有用物質生産においては鍵工程となる。しかし、多重結合への付加過程における位置及び官能基選択性の制御が依然困難であり、限られた反応系でしか報告されていなかった。筆者らはパラジウム触媒を用いるアルキンのシアノ化反応をすでに報告している。この反応系は、アルキン両炭素にそれぞれシアノ基を導入するユニークかつ前例のない合成手法であり、反応機構としてシアノパラレーションが含まれることを突き止めている。しかし、生成物に含まれる一つのシアノ基の区別が非常に困難であり、合成化学的有用性が欠落していた。そこで多重結合に対してシアノ基とともに炭素官能基を導入しうる合成手法の開発を目指して研究に着手した。

2. 研究の目的

上記の背景をもとに、有機合成化学で汎用されるアルケンやアルキンなどの単純基質に対するシアノ化反応を詳細に検討することとした。特に集積型 2 重結合を持つアレンを用いる位置及び立体選択的なシアノ基導入反応とシアノ基導入型環化及び環開裂反応に着眼した。このような反応基質では、複数の炭素が反応点になるため、反応経路の単一化が課題となる。また複数の多重結合ユニットの相対的反応性の差も正確に理解しておく必要がある。そこでまず反応性の序列の解明をめざし、複数のエンイン基質を用いる環化反応に着眼し検討を行った。

3. 研究の方法

広範な炭素-炭素多重結合ユニットを原料として、ニッケル触媒存在下、網羅的に条件検討した。単一反応経路を設計すべく、基質反応点の固定や鍵官能基の位置を考慮して、反応経路全体をデザインし、単一成績体として生成物を得る。その有用性を確認すべく、生物活性アルカロイドの合成研究に展開する。着眼してシアノ基の導入と有用物質生産へと展開する。

4. 研究成果

(1) 1,3-2 置換アレンを用いるヒドロシアノ化では、水素とシアノ基がそれぞれ位置及び立体選択的に導入されることを初めて見出した。基質上の芳香環が鍵官能基であり、生じるオレフィンが芳香環と共役するように生成物に残ることがわかった。特に光学活性なアレンを用いる不斉転写反応では高い転写率で反応が進行し、ヒドロシアノ化体を得ることに成功した。この知見を利用してアルカロイド合成へ検討している。アレニルインドール基質を原料にすると、ケブラカミンの

形式合成に展開できることを見出した。また位置選択的なシクロプロパン開裂にも展開し、ユニークな開環的ジエン合成反応の開発に成功した。メチレンシクロプロパンでもヒドロメタル化工程における水素付加の位置選択性が完全に制御され、単一付加体を与えた。

(2) カルボシアノ化反応では、アレン-エン前駆体を用いて詳細に検討を行った。炭素不飽和結合の中でもアレンが際立って高い反応性を示すことを見出し、多官能基化された含窒素ヘテロ環を位置及び立体選択的に高収率で得た。この場合、水素はアレン中心へ、シアノ基はアルキン炭素へそれぞれ位置及び立体選択的に導入され単一環化体を与えた。エンイン基質では導入された炭素ユニットがアルキンに対してアンチ配置であるアンチカルボシアノ化が進行した。この反応は、数あるカルボシアノ化の中でもユニークな選択性を示す例として特筆に値する。ピスアレンも閉環基質として有効であり、立体選択的に環化体を与える。この際、立体的に空いているアレンに対し水素が付加すること、形成される 5 員環の置換基はシスの関係にあることなどを新知見として見出した。一方、1 置換アレンとアルキンエステルを用いると 3 成分連結反応が円滑に進行することを見出した。アレンユニットがエステルベータ位へシアノ基が還元的脱離によってエステル位にそれぞれ立体選択的に導入され、複雑官能基化された生成物を 1 工程で与えた。なお、この反応系からアレンを除くとヒドロシアノ化が位置及び立体選択的に進行する。この知見は、内部アルキンのヒドロシアノ化反応における初めての立体化学の制御である。

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 9 件)

Total Syntheses of (+)-Grandilodine C and (+)-Lapidilectine B; Determination of their Absolute Stereochemistry. Nakajima, M.; Arai, S.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3473-3476. (査読有) DOI: 10.1002/anie.201510561

New Protocol for Nickel-catalysed Regio- and Stereoselective Hydrocyanation of Allenes. Arai, S.; Hori, H.; Amako, Y.; Nishida, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7493-7496. (査読有) DOI: 10.1039/C5CC01899D.

Asymmetric Total Synthesis of (-)-Lundurine B and Determination of Its Absolute Stereochemistry. Nakajima, M.; Arai, S.; Nishida, A. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1065-1070. (査読有) DOI: 10.1002/asia.201403407

A Concise and Versatile Synthesis of Alkaloids from *Kopsia tenuis*: Total Synthesis of (±)-Lundurine A and B. Arai, S.; Nakajima, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5569-5572 (査読有) (Highlighted in *Synfacts* **2014**, *10*, 789) DOI: 10.1002/anie.201400464 and **2014**, *53*, 14295

Total Synthesis of (±)-Lundurine B. Hoshi, M.; Kaneko, O.; Nakajima, M.; Arai, S.; Nishida, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 768-771 (査読有) (Highlighted in *Synfacts* **2014**, *10*, 338). DOI: 10.1021/ol4034786

A 2-Benzothiazolylphenyl Group Accelerates the Intramolecular [2+2] Cycloaddition of Allene-ynes. Hori, H.; Arai, S.; Nishida, A. *Asian. J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 41-43. (査読有) DOI: 10.1002/ajoc.201300218

Regioselective Hydronickelation of Allenes and Its Application to the Hydrocyanative Carbocyclization Reaction of Allene-ynes. Amako, Y.; Hori H.; Arai, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10763-10775. (査読有) DOI: 10.1021/jo401758v

Catalytic Cyanation of Carbon-Carbon Triple Bonds Through a Three-Component Cross-coupling Reaction under Nickel Catalysis. Yang, X.; Arai, S.; Nishida, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2974-2981. (査読有) DOI: 10.1002/adsc.201300553

Hydrocyanative Cyclization and Three-component Cross-coupling Reaction between Allenes and Alkynes under Nickel Catalysis. Arai, S.; Amako, Y.; Yang, X.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8147-8150. (査読有) DOI: 10.1002/anie.201303883

[学会発表](計 20 件)

アルケンとアシルホスホナートを用いるコバルト触媒環化反応:堀弘人, 荒井秀, 西田篤司. 日本薬学会第136年会(横浜) 29P-am06S (2016.3.29)

アレンの位置および立体選択的ヒドロシアノ化とアルカロイド合成への応用: 松本光希, 天児由佳, 荒井秀, 西田篤司. 日本薬学会第136年会(横浜) 28AB-am019 (2016.3.28)

Regio- and Stereoselective Hydrocyanation of Allenes through Cyclopropane Cleavage under Nickel Catalysis: Hiroto Hori, Shigeru Arai, Atsushi Nishida. The 5th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry,

Taiwan, Nov. 2-6, 2015.

Grandilodine C及び関連アルカロイドの全合成研究: 中島誠也, 荒井秀, 西田篤司. 第108回有機合成シンポジウム(早稲田大学) 0-10 (2015.11.5)

Nickel-catalyzed cyanation of carbon-carbon multiple bonds: Shigeru Arai, 18th Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-18), Sitges, Spain, 28 June-2 July, 2015.

Grandilodine Cの全合成: 中島誠也, 荒井秀, 西田篤司. 日本薬学会第135年会(神戸) 28G-am12S (2015.3.28)

Asymmetric Total Synthesis of Kopsia Alkaloids: Shigeru Arai, Masaya Nakajima, Atsushi Nishida. 251st ACS National Meeting and Exposition, San Diego, CA, March 13-17, 2015, paper ID: 2384535.

シクロプロパン環開裂を伴うアレンの触媒的ヒドロシアノ化反応: 堀弘人, 天児由佳, 荒井秀, 西田篤司. 第68回有機合成化学協会関東支部新潟シンポジウム(新潟大) 講演要旨集, p-84, B-27 (2014.11.30)

Nickel-Catalyzed Cyanative Cyclization Triggered by Hydronickelation of Allene: Yuka Amako, Shigeru Arai, Atsushi Nishida. The 4th Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry (Pxx), Bangkok, Thailand, Nov. 28-30, 2014.

Lundurine類および関連アルカロイドの全合成研究: 中島誠也, 荒井秀, 西田篤司. 第40回反応と合成の進歩シンポジウム(仙台) 講演要旨集, 20-14 (2014.11.11)

ニッケル触媒によるアレンの一及び立体選択的ヒドロシアノ化の開発と環化反応への応用: 天児由佳, 堀弘人, 荒井秀, 西田篤司. 第44回複素環化学討論会(札幌) 講演要旨集, p-369, 30-02 (2014.9.12)

Pinpoint Cyanation of CC Multiple Bonds under Nickel Catalysis: Shigeru Arai, Yuka Amako, Xiaofei Yang, Hiroto Hori, Atsushi Nishida. 26th International Conference on Organometallic Chemistry, Japan (Sapporo), July 13-16, 2014.

PINPOINT CYANAION of sp AND sp2 CARBONS UNDER NICKEL CATALYSIS: Shigeru Arai, Yuka Amako, Xiaofei Yang, Hiroto Hori, Atsushi Nishida. 20th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-20, L-39), Budapest, June 29- July 4, 2014.

Nickel-Catalyzed Cyanation of

Carbon-carbon Triple Bonds: Shigeru Arai, Yuka Amako, Xiaofei Yang, Hiroto Hori, Atsushi Nishida. 247th ACS National Meeting and Exposition, Dallas, TX, March 16-20, 2014, paper ID: 10285.

ニッケル触媒によるアレンのヒドロニッケル化を基軸としたシアノ環化反応: 天児由佳, 荒井秀, 西田篤司. 第66回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東工大)講演要旨集, p-84, E-11 (2013.11.30)

Total Synthesis of Lundurine A: Masaya Nakajima, Shigeru Arai, Atsushi Nishida. 3rd Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry (O10), Honda, Chiba, Nov. 22-25, 2013.

Hydrocyanative 3-Component Coupling Reaction under Nickel Catalysis: Xiaofei Yang, Shigeru Arai, Atsushi Nishida. 3rd Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry (P35), Honda, Chiba, Nov. 22-25, 2013.

ニッケル触媒を用いるアルキンのシアノ化反応: 荒井秀, 天児由佳, 楊曉菲, 西田篤司. 第39回反応と合成の進歩シンポジウム(福岡)講演要旨集, 10-08 (2013.11.5)

Nickel-catalyzed cyanation of carbon-carbon triple bonds: Shigeru Arai, Yuka Amako, Xiaofei Yang, Tomohiro Igarashi, Atsushi Nishida. 18th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2013), France (Marseille), July 2-7, 2013, program P1-016.

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11回次世代を担う有機化学シンポジウム(長井記念ホール)プログラム 1-07 (2013.5.24)

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.jp/lab/gousei/index.html>

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