

# 不飽和炭化水素の触媒的 direct シアノ化反応の開発

## Development of Catalytic Direct Cyanation Reactions of Unsaturated Hydrocarbons

京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻 助教 岡本 和紘

Department of Energy and Hydrocarbon Chemistry, Kyoto University, Kazuhiro Okamoto

### 要旨

芳香族ニトリルや  $\alpha,\beta$ -不飽和ニトリルは天然物や医薬品、農薬などに見られる重要な構造である。また、シアノ基は加水分解や還元などにより容易に様々な官能基に変換できるため、合成中間体としても重要な化合物である。そのため、単純な基質、特に不飽和炭化水素から直接的に誘導される方法で C-CN 結合を形成する手法の開発は有機合成上重要な課題である。本助成研究では、ヨウ化シアンをシアノ化剤として用いる新たなシアノ化反応を指向し、銅触媒によるボロン酸誘導体のシアノ化反応、およびアルキンのヨードシアノ化及びジシアノ化反応を見出した。本研究の成果は、ヨウ化シアンがシアノ化剤として極めて有用であることおよび、新たなシアノ化反応開発の可能性を示した点において重要であると考えられる。

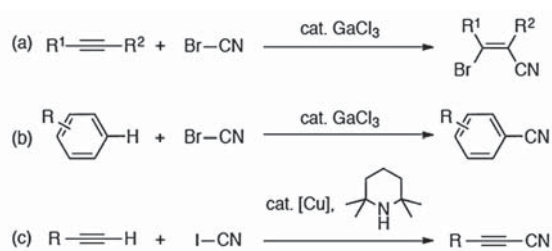
### 1. はじめに

一般的にニトリル類の合成に広く用いられるシアノ化法として、対応するハロゲン化物またはジアゾニウム塩とシアン化銅との反応による古典的な合成法や、ハロゲン化物とシアノ化剤の遷移金属触媒によるカップリング反応などが挙げられる。これらの反応は通常、金属シアン化物塩やシアノヒドリンなどをシアノ化剤とする求核的シアノ化反応である。一方、古くから知られている求電子的シアノ化剤としてハロゲン化シアン (X-CN) が挙げられる。

例えば臭化シアン (BrCN) を用いた反応は古くから知られており、主に von Braun 反応 (窒素上の脱アルキル化を伴う N-シアノ化) などに用いられている。一方、ヨウ化シアン (ICN) を用いた反応はほとんど報告されておらず、触媒的なシアノ基導入反応は全く知られていない。ヨウ化シアンはシアン化ナトリウムとヨウ素分子から容易に合成可能であり、臭化シアンと比べて揮発性が低いという特徴を有している。著者の所属研究室ではハロゲン化シアンと金属触媒を組み合わせることにより、様々なシアノ化反応の開発を目指して研究を行ってきた。これまでに、ガリウム触媒による

アルキンの位置および立体選択的ブロモシアノ化反応<sup>1</sup>、芳香族化合物の Friedel-Crafts 型の C-H シアノ化反応<sup>2</sup> および末端アルキンの C-H シアノ化反応<sup>3</sup> などを開発し、報告している (Scheme 1)。

**Scheme 1.** Catalytic transformation of hydrocarbons with cyanogen halides



一方、鈴木-宮浦反応に代表される、遷移金属触媒を用いた有機ホウ素化合物の官能基化は、種々の化学結合を高い選択性で形成する強力な手法であり、現在では炭素-炭素結合形成反応の主要な前駆体となっている。最も一般的なアリールボロン酸は、通常対応するアリール Grignard 試薬とホウ酸エステルとの反応によって合成されるが、近年では、石山、宮浦、Hartwig らによってイリジウム触媒による  $sp^2$

炭素の C-H ボリル化反応が開発され、ハロゲン化を経由しない手法で有機ホウ素化合物が合成可能となった。その置換位置の配向性は芳香族化合物のハロゲン化とは全く異なっている<sup>4</sup>。このボロン酸の有用な合成法が確立されて以来、ボロン酸誘導体のシアノ化反応もいくつか報告されている<sup>5</sup>。しかしながら、これらの反応は量論量の銅塩や銀塩、あるいは高価なロジウム触媒を用いているなど、改善の余地を残していた。

本助成研究では、ヨウ化シアンをシアノ化剤として用いる新たな直接的シアノ化反応として、銅触媒によるボロン酸誘導体のシアノ化反応、およびアルキンのヨードシアノ化及びジシアノ化反応を見出したので、以下に詳細を述べる (Scheme 2)。

**Scheme 2.** Copper-catalyzed cyanation of organoboronic reagents with cyanogen iodide



## 2. 実験方法

窒素置換した J. Young バルブを備え付けた 20 mL シュレンク管に、(CuOTf)<sub>2</sub>·toluene (31.0 mg, 60 μmol)、ICN (45.9 mg, 0.60 mmol)、dtbpy (35.4 mg, 0.132 mmol)、CsF (133.6 mg, 0.88 mmol) を加え、MeOH (2.4 mL) および H<sub>2</sub>O (0.6 mL) に溶解させた。そこにボロキシン **1** (0.40 mmol) を加え、130°C で 12 時間攪拌した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加えて反応を停止し、水層を AcOEt (4.0 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液で 2 回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> により乾燥させた。濾過により MgSO<sub>4</sub> を除去した後、ロータリーエバポレーターで溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/AcOEt =40/1) により精製し、芳香族ニトリル **2** を得た。

## 3. 実験結果および考察

3,5-ジメチルフェニルボロン酸エステル **1a** と 1.5 当量のヨウ化シアンを 10 mol% の (CuOTf)<sub>2</sub>·toluene 及び dtbpy 存在下、塩基として TEMP (2,2,6,6-テトラメチルピペリジン) を用い、MeOH/H<sub>2</sub>O = 4:1 の混合溶媒中 60°C で 24 時間反応させたところ、目的の芳香族ニトリル **2a** が 27% 得られるとともにヨウ化アリール **3a** が副生成物として得られた (Table 1, entry 1)。反応温度を 110°C に上げることで **2a** の収率は改善された (entry 2)。種々の塩基を検討したところ、CsF を用いた場合に **2a** の収率は向上した (entries 3-5)。反応温度を 130°C に上げることで **2a** の収率はさらに向上し、基質としてボロキシンを用いても同程度の収率でニトリルが得られた。触媒量を 15 mol% にすることで、単離収率 66% で **2a** が得られた (entries 6-8)。一方 CsF が無い条件で反応を行うと、ヨウ化アリール **3a** が主生成物となった (entry 9)。

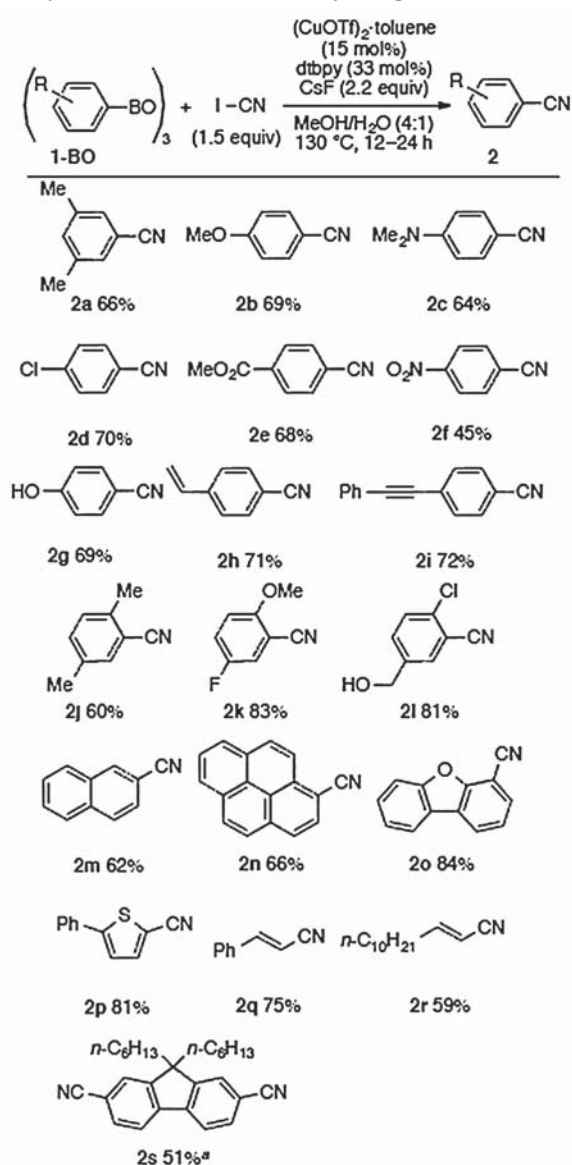
**Table 1.** Copper-catalyzed cyanation of arylboronic reagent **1a-B** with cyanogen iodide.

entry	base	temp. (°C)	boronic reagent	yield (%) <sup>a</sup>	
				2a	3a
1	TEMP	60	1a-Bpin	27	25
2	TEMP	110	1a-Bpin	42	12
3	Et <sub>3</sub> N	110	1a-Bpin	8	3
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110	1a-Bpin	39	10
5	CsF	110	1a-Bpin	45	14
6	CsF	130	1a-Bpin	61	16
7	CsF	130	1a-BO	54	25
8 <sup>b</sup>	CsF	130	1a-BO	73 (66) <sup>c</sup>	8
9 <sup>b</sup>	none	130	1a-BO	1	68

<sup>a</sup> The yields were determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. <sup>b</sup> (CuOTf)<sub>2</sub>·toluene (15 mol%) and dtbpy (33 mol%) was used. <sup>c</sup> Isolated yield.

最適条件において、基質の適用範囲の検討を行った (Table 2)。本シアノ化反応は幅広い官能基を有するボロキシンに対して適用可能である。パラ位にメトキシ基や N, N-ジメチルアミノ基、クロロ基、メトキシカルボニル基、ニトロ基さらにヒドロキシ基など様々な電子状態の置換基を有する基質に対して良好な収率でニトリルが得られた (2b-g)。また、パラ位にアルケン、アルキン部位があっても反応は良好に進行した (2h and 2i)。オルト位に置換基があっても、反応は効率よく進行した (2j and 2l)。

**Table 2.** Copper-catalyzed cyanation of arylboroxine **1-BO** with cyanogen iodide.

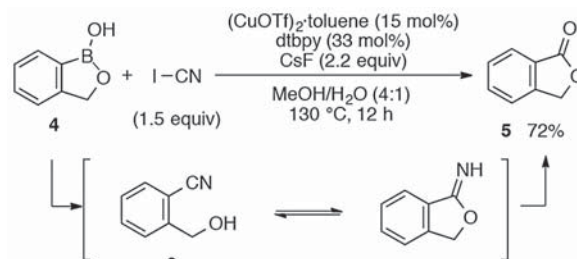


<sup>a</sup>  $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluene}$  (30 mol%) and  $\text{dtbpy}$  (66 mol%) were used.

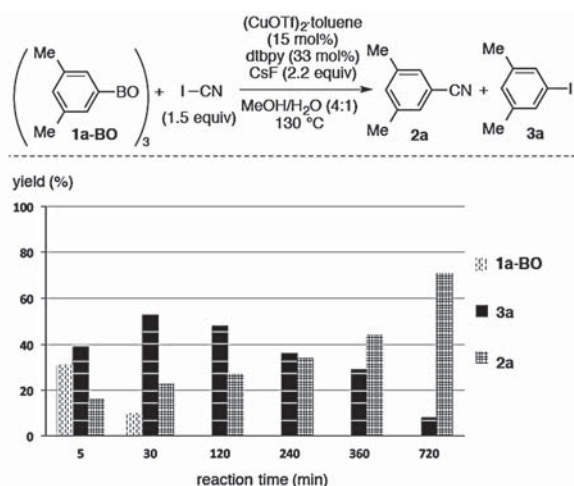
縮環した芳香環やヘテロ環があっても、反応は問題なく進行した (2m-2p)。さらに、アルケニルボロキシンに対して本反応は適用可能であり、対応する  $\alpha, \beta$ -不飽和ニトリルが高収率で得られた (2q and 2r)。また、二倍量の試薬を用いる事でフルオレンの 2,7-位に二つのシアノ基を同時に導入する事も可能であった (2s)。

本反応では環状のボロン酸誘導体 **4** を用いると、ラクトン **5** が収率よく得られた (Scheme 2)。この生成物はシアノ化が進行して **6** が生成した後、続く分子内環化と加水分解によって得られたと考えられる。

**Scheme 2.** Cyanation of cyclic boronic acid.

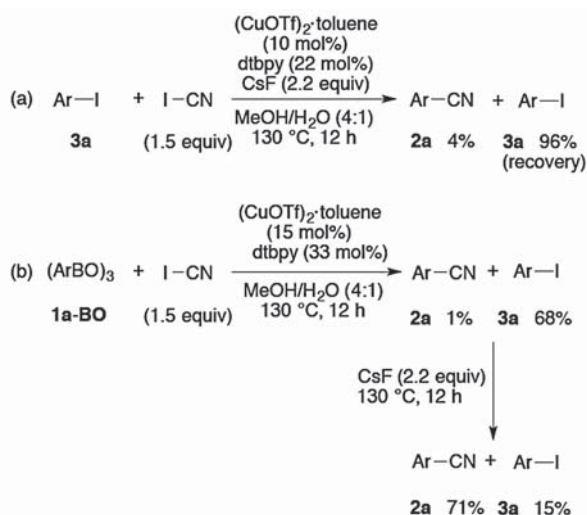


次に、反応の経時変化を調べるために、異なるいくつかの反応容器を同じ条件下で反応させ、それぞれ異なる時間で反応を停止した場合の生成物の割合をグラフにした (Figure 1)。反応開始 5 分後では既にボロキシン **1a** の多くが消費され、その大部分はヨウ化アリール **3a** へと変換され、一部芳香族ニトリル **2a** が生成した<sup>6</sup>。より長時間経過後の容器では、徐々にヨウ化アリール **3a** が減少し、芳香族ニトリル **2a** の生成量が増加していた。即ち、反応のごく初期段階ではボロキシン **1a** から直接芳香族ニトリル **2a** を生成する経路と、ヨウ化アリール **3a** へと変換される経路の二つが存在し、その後は生成したヨウ化アリール **3a** が徐々にシアノ化を受け、ニトリル **2a** の生成量が増加していると推測される。



**Figure 1.** Time-dependent distribution of thereactant (**1a-BO**) and the products (**2a** and **3a**).

**Scheme 3.** Control experiments.



そこで、中間生成物と考えられるヨウ化アリール **3a** を基質として本反応の条件下で反応を試みたが、予想に反して目的のシアノ化体 **2a** はほとんど得られず、原料が回収される結果となった (Scheme 3a)。これは、ヨウ化シアンがヨウ化アリール **3a** の直接的なシアノ化剤ではない事を示している。次に、最適条件からフッ化セシウムを除いて反応を行うと、芳香族ニトリル **2a** はほとんど得られず、ヨウ化アリール **3a** が主生成物となった (Scheme 3b)。このことから本反応にはフッ化セシウムの存在が必須であると考えられる。実際に、標準条件のうちフッ化セシウムだけを添加しない反応の

終了後の溶液に、フッ化セシウムを加えて加熱するとシアノ化反応が進行し、芳香族ニトリル **2a** が良好な収率で得られた。このことから、フッ化セシウムを加える事で活性なシアノ化剤が生成し、反応が進行したものと考えられる。

これまではボロン酸誘導体を経由するシアノ化反応の開発について述べてきたが、最後に、より直接的な不飽和炭化水素のシアノ化法として、ヨウ化シアンを用いる銅触媒によるアルキンのヨードシアノ化反応を開発したので以下に述べる。

エステル含有アルキン **1a** に対し、ヨウ化シアンと酢酸銅、配位子 dtbpy の存在下 MeOH 中 80 °C で反応を試みたところ、位置及び *anti* 付加選択的にヨードシアノ化体 **2a** が得られ、わずかながらジシアノ化体 **3a** の生成が確認された (Table 3, entry 1)。配位子の非存在下で反応を試みると選択性が変化し、高濃度で反応を行う事でジシアノ化体が選択的に生成した (entry 3)。一方、反応温度を 60 °C に下げるとヨードシアノ化体 **2a** が主生成物として得られた (entry 4)。溶媒の検討を行ったところ、toluene 溶媒中で反応を行った場合にはヨードシアノ化体が選択的に生成した (entries 5 and 6)。

**Table 3.** Copper-catalyzed cyanation of alkynes **1a** with cyanogen iodide.

$\text{Ph-C}\equiv\text{C-CO}_2\text{Et} + \text{I-CN} \xrightarrow[\text{solvent, 80 }^\circ\text{C, 20 h}]{[\text{Cu}] (10 \text{ mol\%})} \text{Ph-C}(\text{CN})=\text{C}(\text{I})\text{CO}_2\text{Et} + \text{Ph-C}(\text{CN})=\text{C}(\text{CN})\text{CO}_2\text{Et}$   
**1a** (3.0 equiv) **2a** **3a**

entry	catalyst	solvent	yield of <b>2a</b> (%) <sup>a</sup>	yield of <b>3a</b> (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	CuOAc	MeOH (0.5 M)	62	2
2 <sup>c</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	MeOH (2.0 M)	12	81 (75) <sup>d</sup>
3 <sup>e</sup>	CuOAc	MeOH (2.0 M)	83	13
4 <sup>c,f</sup>	Cu(OAc) <sub>2</sub>	toluene (2.0 M)	93 (89) <sup>d</sup>	7

<sup>a</sup> The yields were determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard. <sup>b</sup> dtbpy (10 mol%) was added. <sup>c</sup> Cu(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%). <sup>d</sup> Isolated yield. <sup>e</sup> At 60 °C. <sup>f</sup> I-CN (2.0 equiv). dtbpy = 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine.

**4. おわりに**

ヨウ化シアンを用いた銅触媒によるアリールボロン酸誘導体及びアルケニルボロン酸誘導体

のシアノ化反応を開発した。ボロン酸のシアノ化反応は銅触媒とビピリジン配位子、フッ化セシウムを添加剤として用いることにより、プロトン性溶媒及び水の混合溶媒中で効率よく進行した。本反応はアリアルボロン酸からヨウ化アリアルへと変換された後にシアノ化反応が進行する経路が主な経路であると考えられ、ヨウ化シアンの特性を生かした反応であると言える。また基質の一般性が高く、幅広い基質に対して適用可能であることから、芳香族ニトリルの新たな有力合成法になると期待される。最後に述べたアルキンのヨードシアノ化反応／ジシアノ化反応は反応条件によって各々の生成物を作り分けられるという優れた特徴を有しており、容易に誘導化が可能なヨード基とシアノ基を原子効率的に、かつ選択的に導入可能であるという点において非常に有用性の高い反応である。

## 5. 謝辞

本研究は京都大学工学研究科物質エネルギー化学専攻の坂田尚紀氏、大江浩一教授との共同研究です。本研究をご支援くださいました公益財団法人京都技術科学センターに深く感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Murai, M.; Hatano, R.; Kitabata, S.; Ohe, K. *Chem. Commun.* 2011, 47, 2375.
- 2) Okamoto, K.; Watanabe, M.; Murai, M.; Hatano, R.; Ohe, K. *Chem. Commun.* 2012, 48, 3127.
- 3) Okamoto, K.; Watanabe, M.; Sakata, N.; Murai, M.; Ohe, K. *Org. Lett.* 2013, 15, 5810.
- 4) (a) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 390. (b) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 3056.
- 5) Liskey, C. W.; Zliso, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 11389.
- 6) Hartwig, J. F. *Org. Lett.* 2013, 15, 140.

## 研究成果発表

- 1) 坂田尚紀、岡本和紘、大江浩一、第61回有機金属化学討論会、P3B-14、平成26年9月25日。
- 2) 坂田尚紀、岡本和紘、大江浩一、日本化学会第95春季年会、3E4-07、平成27年3月28日。