炭化水素からの直接ニトリル合成反応

喜多 祐介

Direct Synthesis of Nitriles from Hydrocarbons

Yusuke Kita

The development of synthetic method of nitrile without metal cyanide is attracting much attention in synthetic organic chemistry because classical cyanation normally requires toxic metal cyanides and careful handling to prevent the generation of HCN gas. Recently, direct nitrogenation of hydrocarbons has been accomplished as a new approach to synthesize nitriles without metal cyanide. These approaches enable the straightforward utilization of hydrocarbons in organic synthesis. This short review focuses on the direct transformation of methyl arenes, alkynes, and alkenes by using appropriate oxidant and nitrogen sources.

はじめに

ニトリルは、顔料・医薬品・電子材料によく見られる構造であるというだけでなく、種々の官能基の前駆体となり得る有機合成においても重要な化合物である。従って、ニトリル合成反応は古くから研究されており、これまで金属シアン化物を求核剤として利用した合成法が数多く開発されてきた。しかしながら、金属シアン化物は有毒であり、取り扱いに注意が必要などの問題点がある。これに対して近年、金属シアン化物を用いないニトリルの合成法が開発され注目を集めている。大きく分類すると、1)有機化合物からシアン化物イオンを系中で発生させる手法；2)他の官能基を変換する手法に分けることができる(スキーム1)。前者に関しては、Chang らが総説にまとめているため参考にされたい¹⁾。後者に関しては、古典的なアミドやオキシムの脱水による合成法とは異なるユニークな手法が報告されている。本稿では、炭化水素、特にメチルアレーン、アルキン、アルケンから直接ニトリルを合成した報告について紹介する。

メチルアレーンからのニトリル合成

2009 年、メチルアレーン類を原料とする直接的な芳

Scheme 1 Cyanation methods without metal cyanide.

香族ニトリル合成の報告が、Jiao らによりなされた(スキーム2)²⁾。電子供与基を有する基質しか用いることができないものの、穏和な条件で進行する。本系は、ナトリウムアジドとヨードベンゼンジアセテートの反応により生成するラジカル種が重要な役割を担っており、ベンジルアジドが中間体として生成することを確認している。この報告の後、2013 年に Wang らは、窒素源として亜硝酸 *tert*-ブチルを用いた反応を報告している(スキーム2)³⁾。Wang らの系では、電子求引基を有する基質にも適用することができるため、より一般性の高い反応といえる。さらに類似の系として、メチルイミンを基質としても同様の反応が進行し α -イミノニトリルが生成することも、Jiao らにより明らかとされている⁴⁾。

Scheme 2 Synthesis of nitriles from methyl arenes.

アルキンからのニトリル合成

2013 年に Jiao ら⁵⁾ 柳田ら⁶⁾は独立に、アルキンとトリメチルシリルアジドを反応させることにより、炭素-炭

素三重結合が形式的に切断されニトリルが生成することを報告している(スキーム 3, 4)。Jiao らの報告では、末端アルキンを用いた反応のみ報告されているのに対し、柳田らの報告では、内部アルキンでも反応が進行し 2 分子のニトリルが生成する。この違いは、経由する中間体が異なるためであると考えられ、Jiao らの報告ではビニルアジドが、柳田らの報告ではヨードビニルアジドが中間体として単離されている。

Scheme 3 Synthesis of nitriles from terminal alkynes.

Scheme 4 Synthesis of nitriles from internal alkynes.

アルケンからのニトリル合成

アルケンの炭素-炭素二重結合を形式的に切断しニトリルを合成した例として、トリメチルシリルアジドと酸素を用いた環状アルケンの酸化的窒素化が挙げられる(式 1)⁷⁾。本反応は、TEMPO を触媒とするラジカル反応で進行するが、酸化剤として酸素を用いるためカルボニル基が導入されたニトリルのみが得られる。

一方、Guo らは、酸化剤としてヨードベンゼンジアセテートを用いることで、スチレン誘導体から芳香族ニトリルが得られることを報告している(式 2)⁸⁾。対照実験を行うことにより、中間体としてアルデヒドが生成することを確認していることから、反応はアルケンの酸化的開裂によるアルデヒドの生成、その後、アンモニアとの縮合によりイミンとなり、再度酸化されることでニトリル

ルが生成する機構であると推定されている。

おわりに

以上のように、適切な酸化剤、窒素源を選ぶことで、炭化水素を直接ニトリルへと誘導する手法が達成されている。これらの反応は、単純な炭化水素から有用なニトリルを直接合成できるため、研究室規模の実験だけでなく工業的な観点からも興味深い。また、紹介した反応以外にも、アミン⁹⁾やアジド¹⁰⁾の酸化およびアルコールとアンモニアのカップリング¹¹⁾によるニトリル合成反応に関して最近目覚ましい発展が見られ、ニトリル合成反応のさらなる展開が期待される。

文 献

- 1) J. Kim, H. J. Kim, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 11948 (2012)
- 2) W. Zhou, L. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 7094 (2009)
- 3) Z. Shu, Y. Ye, Y. Deng, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 10573 (2013)
- 4) F. Chen, X. Huang, Y. Cui, N. Jiao, *Chem. Eur. J.*, **19**, 11199 (2013)
- 5) T. Shen, T. Wang, C. Qin, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 6677 (2013)
- 6) N. Okamoto, M. Ishikura, R. Yanada, *Org. Lett.*, **15**, 2571 (2013)
- 7) T. Wang, N. Jiao, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 11692 (2013)
- 8) J.-H. Xu, Q. Jiang, C.-C. Guo, *J. Org. Chem.*, **78**, 11881 (2013)
- 9) (a) J. Kim, S. S. Stahl, *ACS Catal.*, **3**, 1652 (2013); (b) L. Cristian, S. Nica, O. D. Pavel, C. Mihailciuc, V. Almasan, S. M. Coman, C. Hardacre, V. I. Parvulescu, *ACS Catal.*, **3**, 2646 (2013)
- 10) (a) M. Lamani, K. R. Prabhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 6622 (2010); (b) S. Chiba, L. Zhang, G. Y. Ang, B. W.-Q. Hui, *Org. Lett.*, **12**, 2052 (2010); (c) J. He, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Org. Chem.*, **76**, 4606 (2011); (d) L. Martinez-Sarti, S. Diez-González, *ChemCatChem*, **5**, 1722 (2013); (e) T. Wang, H. Yin, N. Jiao, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 1207 (2013)
- 11) (a) B. V. Rokade, S. K. Malekar, K. R. Prabhu, *Chem. Commun.*, **48**, 5506 (2012); (b) D. K. T. Yadav, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5106; (c) C. Tao, F. Liu, Y. Zhu, W. Liu, Z. Cao, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 3349 (2013)

(2014 年 2 月 28 日受理)

喜多祐介 大阪大学大学院基礎工学研究科物質創成専攻・助教 博士(工学)〔所属研究室教授〕真島和志
〔経歴〕2008 年日本学術振興会特別研究員、2010 年大阪大学大学院工学研究科博士課程修了(指導教員: 茶谷直人教授)、同年 7 月より現職。〔受賞等〕2012 年有機合成化学協会 DIC 研究企画賞。〔研究テーマ〕有機合成、有機金属化学。〔連絡先〕e-mail: kita@chem.es.osaka-u.ac.jp