

シアニドを「自由自在」に操る有機合成

シアニドの「逆転」導入法の実現



百合野大雅

北海道大学大学院工学研究院応用化学部門 助教

シアニドは炭素と窒素からなる最小の分子状アニオンである。その両末端に非共有電子対が存在するアンビデントな求核剤だが、一般的にはシアノ化剤として知られている。これは、シアニドの炭素末端の反応性が非常に高いことに起因している。本稿ではこの反応性を「逆転」し、シアニドの窒素末端から置換反応が進行するという触媒系について、その発見の経緯から紹介したい。

はじめに

シアニド (CN^-) は、炭素と窒素からなる最小の分子状アニオンである。有機合成における2元素ビルディングブロックの代表格であり、基礎的な分子変換反応にも多用されている。有機化学の教科書的にはニトリル (R-CN) を合成するための求核剤として知られている。一方で、シアニドの炭素・窒素の両末端にはともに非共有電子対が存在し、潜在的に「窒素末端でも求電子剤と反応する」可能性があることはあまり知られていない。シアニドの窒素末端で置換反応が進行すれば、イソニトリル (R-NC) という化学種が得られる。しかし、先にも述べたとおり、シアニドは一般的にニトリル合成のためのシアノ化剤でしかない。これは、シアニドの炭素末端に存在するHOMOのローブが非常に大きいこと、ニトリルの形成がイソニトリルの形成と比較して速度論的にも熱力学的にも有利であることに起因している (図1)。

筆者は、特にこの従来見過ごされてきた「シアニドの窒素末端での反応性」に着目した研究を行ってきた。その結果、シアニドをシアノ化剤としてではなく、イソシアノ化剤として活用する新たな触媒系を見いだすに至った。本稿では、筆者らが見いだした触媒的な求核的イソシアノ化反応を中心に研究内容を紹介する。

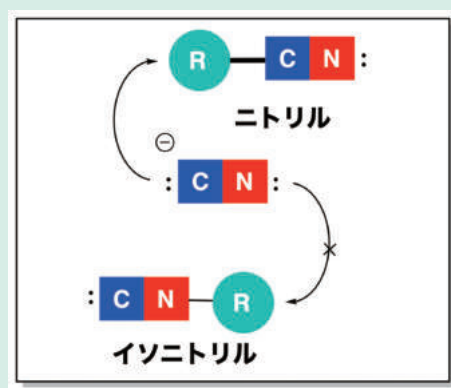


図1 シアニドの反応性と選択性

触媒的イソシアノ化反応

求核的イソシアノ化反応そのものの歴史は古く、その初報は1859年にまでさかのぼる¹⁾。臭化アリルに過剰量のシアン化銀を作用させると、シアニドの窒素末端でアリル化が進行し、置換反応によりイソシアノ基が導入される。その後も、散発的ではあるが求核的イソシアノ化反応が報告されてきた²⁾。しかし、その多くがいずれもシアン化銀をはじめとする遷移金属シアニドを化学量論量以上作用させるものだった。ご存知のとおり、金属シアニドには高い毒性があるため、好ましい合成法だとはいえない。世界で初めて触媒量の遷移金属塩を用いてイソシアノ化反応を実現したのはGassmanらの研究グループであった³⁾。彼らは、シアニド源として比較的毒性の低いシアン化トリメチルシリル (TMS-CN) を用

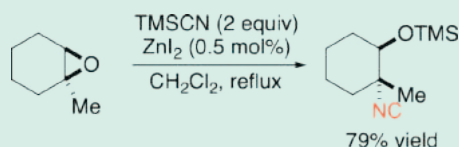


図2 Gassman らによるイソシアノ化反応

い、 ZnI_2 を触媒とすることで、エポキシドの開環的なイソシアノ化反応が進行することを見いだした(図2)。このように、適切な求電子剤と触媒を見いだせば、シアニドの「逆転」導入が実現できるのである。その後、Utimoto らや Shenvi らのグループからも独立して触媒的イソシアノ化反応の研究が報告されるようになった^{4,5)}。しかし、1982年から2019年の筆者らの報告までに触媒的イソシアノ化反応の種類は「環状エーテルの開環」と「第三級アルコール誘導体の変換」の2種類しか存在しなかった。

触媒的アリル位イソシアノ化反応の実現

筆者らは2019年、史上初の触媒的アリル位イソシアノ化反応を報告した⁶⁾。今でこそ、様々な講演会で「こうすれば触媒的イソシアノ化反応ができます!」と謳っているが、もともと触媒的イソシアノ化反応は半ば偶発的に見いだされたものだった。当時、筆者らは不斉シアノ化反応の研究に取り組んでいた。その過程で、一緒に研究してくれていた谷君が、「すみません、なんだかとても臭い化合物ができました」と訴えてきた。この「臭い」というのが、イソニトリルの重要なキーワードであった。使用したことのある人はご存知であろうが、イソニトリルには猛烈な不快臭が存在する。筆者が、彼に「一緒にやるから、この臭い化合物をとことん追求しよう」と提案したのがきっかけだった。

反応条件は非常に単純だ。 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を触媒とし、求電子剤にアリルリン酸エステルを用いると、3時間ほどで直鎖型のアリルイソニトリルが得られるのである(図3)。

また、本反応を詳細に追っていくと本反応でしか見られない特徴が見えてきた。 Pd 触媒を用いたアリル位置換反応では π -アリル $\text{Pd}(\text{II})$ 中間体が生じるのが容易に想像

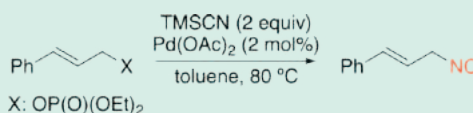


図3 触媒的アリル位イソシアノ化反応

される。しかし、この中間体を經由すると、アリルニトリルが形成することが知られていた⁷⁾。一方で、アリルリン酸エステルと $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ の組み合わせでは π -アリル $\text{Pd}(\text{II})$ 中間体が生じない。その代わりとして、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と TMSCN が反応し、反応系中で平衡的にシリルシアノメタラート錯体 (TMS) $[\text{Pd}(\text{CN})_3]$ が生じていることを見いだした。この活性種の有機ケイ素部位がリン酸エステルを活性化すると同時に、シアノメタラート炭素末端の保護されたシアニド源として働くことで、アリル位でのイソシアノ化反応が実現したのだ。この反応が単純な置換反応で進行していることは、非常に筆者らの研究を後押しした。その後、ベンジル位など様々な位置での一般的な触媒的イソシアノ化反応の開拓につながっていったのである^{8,9)}。

おわりに

以上、本稿では特に一般的な触媒的イソシアノ化反応について、その歴史から紹介させていただいた。今後も様々な求電子剤に対して、イソシアノ基を導入する反応を実現していきたい。なお本研究は、研究室を主宰する大熊毅先生のご指導の下で行われたものである。また、地獄のような匂いにもめげずに頑張ってくれた学生たちの努力の賜物であるのは言うまでもない。この場を借りて厚く御礼申し上げる。

- 1) W. Lieke, *Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
- 2) T. Yurino, T. Ohkuma, *ACS Omega* **2020**, 5, 4719.
- 3) P. G. Gassman, T. K. Guggenheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5849.
- 4) K. Imai, N. Yanagihara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1013.
- 5) S. V. Pronin, C. A. Reiher, R. A. Shenvi, *Nature* **2013**, 501, 195.
- 6) T. Yurino, R. Tani, T. Ohkuma, *ACS Catal.* **2019**, 9, 4434.
- 7) Y. Tsuji, N. Yamada, S. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 16.
- 8) T. Yurino, Y. Tange, R. Tani, T. Ohkuma, *Org. Chem. Front.* **2020**, 5, 4719.
- 9) T. Yurino, Y. Tange, T. Ohkuma, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, 94, 2155.

© 2025 The Chemical Society of Japan



ゆりの・たいが
〔経歴〕2013年京都大学大学院理学研究科化学専攻単位取得退学(丸岡啓二教授), 同年博士(理学)。同年大阪大学大学院基礎工学研究科特任助教(真島和志教授), 15年より現職。24年JST さきがけ研究員兼務(「調和物質変換」領域)。「専門」有機合成化学, 有機金属化学。〔好物〕ラーメン全般。学会等で道外に行くと、できる限り近辺のラーメンを制圧するような計画を立てる。二郎系も家系もOK。最近、関東圏の天下一品が閉店しているというニュースを知り、心を痛めている。
E-mail: tyurino@eng.hokudai.ac.jp