

博士論文概要

論文題目

有機シランを用いた触媒的還元反応の研究

Research on Catalytic Reductions with
Organosilanes

申請者

松村	岳彦
Takehiko	MATSUMURA

化学・生命化学専攻 化学合成法研究

2014年2月

天然には複雑な構造を有し、強力な生物活性を示す有機化合物が数多く存在する。これらの天然物は、その生物活性故に医薬品または医薬品リード化合物として活用され、人類の健康と福祉に大きく貢献してきたが、有機合成化学はこれらの天然物の構造活性相関研究に必要不可欠となっている。天然物および天然物をリード化合物とする新規化合物の全合成研究においては、省資源・省エネルギー・環境負荷およびコストの観点から効率的な骨格構築や官能基変換、置換基導入が必要である。したがって、その改善・改良のために新しい方法論や様々な新規反応が研究・開発されてきた。全合成研究における変換反応として、官能基の酸化度を変化させる還元反応は重要である。そのなかで、申請者は有機シランを還元剤として用いる還元反応に着目した。なぜなら有機シランは熱的安定性に優れ、入手や取り扱いも容易であるので、有機シランを用いた触媒的還元反応を開発する事ができれば、有用かつ実用的な手法となり得ると考えたためである。有機シランは比較的安定であるため、単独では強い還元力を示さない。しかし、種々の遷移金属と容易に金属ヒドリド種を形成し、その反応性は金属、シリル基およびリガンドの種類により変化する事が知られている。そこで、有機シランと触媒量の金属を用いる、官能基選択性に優れた還元反応の開発を研究目的とした。以下に、その研究の概要をまとめる。

本論文は7章からなり、その各章の概要は以下の通りである。

第1章は序論であり、本研究の背景と目的について述べる。

第2章では、 sp^2 炭素-硫黄結合の還元的開裂反応に関する研究について述べる。硫黄原子は炭素原子に比べ電気陰性度が低いため、例えば、アルキルチオ基を先に芳香環へ導入しておく事で芳香環を構成する各炭素原子の電子状態を変える事ができる。すなわち、アルキルチオ基を芳香族求電子置換反応における配向性を制御する置換基として用いる事が可能である。したがって、アルキルチオ基を有する芳香環に新たな置換基を導入した後、官能基選択的にアルキルチオ基を除去する事ができれば、化合物合成における有用な方法論を確立できる。一般的にスルフィドやスルホキシドなどの炭素-硫黄結合の還元的開裂反応にはRaneyニッケルが用いられるが、反応を完結させるためには過剰量を必要とし、また、Raneyニッケル自体が発火性であるため、反応の後処理の際に火災発生の危険を伴う。そこで、遷移金属触媒と有機シランを用いるアルキルアリアルスルフィドからアレーンへの還元反応を検討した。まず、メチル2-ナフチルスルフィドからナフタレンへの変換反応について、各種遷移金属触媒と有機シランを用いる反応を精査した。その結果、塩化パラジウムとトリエチルシランを用いた反応において、96%でナフタレンが生成することを見出した。塩化パラジウムが好結果を与えた理由として、塩化パラジウムとトリエチルシランから生成するトリエチルシリルクロリドが反応を促進していると推測し、さらに検討を行ったところ、トリメチルシリルクロリド(TMSCl)を反応系中に添加すると、反応が加速される事を見

出した。そこで、**TMSCl**を添加する反応条件下、種々の置換基を有する基質を用い、官能基選択性や収率の変化を調べた。官能基選択性の面では、スルホン基やニトロ基が共存する基質においても官能基選択的に反応が進行することを見出した。また、トリエチルシランの代わりにトリブチルチンヒドリドを用いた場合には、反応は全く進行しなかったことから、本反応は有機シランに特異的な反応である事が判った。これまでにアルキルアリアルスルフィドからアレーンへの変換反応は報告例があるが、パラジウムを触媒とするトリエチルシランを用いた還元反応において、**TMSCl**の添加による反応の加速効果と官能基選択性の向上を明らかにした報告はないため、本研究は有機合成化学的に意義があるといえる。

第3章では、アルキルアリアルスルホキシドの還元反応に関する研究について述べる。スルホキシドは硫黄原子上に不斉中心が存在し得ることから、不斉補助基として用いる事が可能である。したがって、簡便かつ官能基選択的なスルホキシドの除去及び変換を行う事ができれば、有機合成化学的に有用であると考え、遷移金属と有機シランを用いる反応条件を検討した。その結果、アルキルアリアルスルホキシドはパラジウム触媒存在下、還元剤としてトリエチルシランを用いた場合、アレーンへ変換される事を見出した。本還元反応の条件最適化を行ったところ、溶媒としてテトラヒドロフラン、触媒として3 mol%の酢酸パラジウム、還元剤としてトリエチルシランを使用すると好結果が得られることが判った。また、アルキルアリアルスルホキシドからアレーンへの変換はアルキルアリアルスルフィドを経由している事を見出した。そこで、有機シランとパラジウムから生成する金属ヒドリド種の反応性を制御する検討を行った。その結果、還元剤としてトリエトキシシランを用いると、アルキルアリアルスルホキシドはアルキルアリアルスルフィドへ変換可能であることを見出した。置換基を変えた種々の基質を用い、上記二種類の触媒的還元反応の官能基選択性および収率の変化を調べた。その結果、アルキルアリアルスルホキシドからアレーンへの還元はほとんどの基質において高収率で目的物を与えた。アルキルアリアルスルホキシドからスルフィドへの還元は、エステルと共役するオレフィンを有する基質においても92%の収率で目的物を与え、高い官能基選択性を示した。アルキルアリアルスルホキシドからアレーンあるいはアルキルアリアルスルフィドへの反応例は報告があるものの、パラジウム触媒を用いて室温で行う反応は前例がないため、温和かつ簡便な本手法は有機合成化学的に意義があるといえる。

第4章では、 sp^2 炭素-硫黄結合の還元的開裂反応を利用した、環状チオウレアから*N*-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)リガンドの前駆体として有用なイミダゾリニウム塩への変換反応について述べる。NHCリガンドは σ -ドナー性が非常に強く、種々の遷移金属と安定な金属錯体を形成し、高活性な触媒として働くため、近年様々な触媒反応に用いられている。その前駆体のイミダゾリニウム塩の合成法としては、ジアミンをオルトギ酸トリメチル存在下、加熱条件で環化さ

せる方法などに限られている。したがって、イミダゾリニウム塩の新規合成法の開発は新規 NHC リガンドの創製に役立つと考えられる。そこで第 2 章および第 3 章における知見をもとに、パラジウム触媒と有機シランによる環状チオウレアからイミダゾリニウム塩への変換を検討した。その結果、パラジウム触媒存在下、トリエチルシランを還元剤として用い、トリアルキルシリルトリフラートを添加する条件において、環状チオウレアをイミダゾリニウムトリフラート塩へ変換する事に成功した。種々検討の結果、この変換反応のためには 5 mol % の酢酸パラジウム、3 当量のトリエチルシラン、1.2 当量のトリメチルシリルトリフラートを用いる条件が最適である事が判明した。本反応は、適用可能な基質の範囲が広く、窒素原子上の置換基が置換フェニル基やアルキル基であっても効率的に進行し、環状チオウレアの環の員数にも影響されず、90% を超える高収率で目的物を与える。環状チオウレアをイミダゾリニウム塩に変換する反応はこれまでに報告がなく、世界で初めての例である。

第 5 章では、有機シランを用いた還元的アミノ化反応について述べる。還元的アミノ化反応はカルボニル化合物とアミンから生成するイミンあるいはイミニウム塩の還元反応である。一般的に還元的アミノ化反応においては、求核性の高いアミンを用いた場合はイミンの生成が早いため反応の進行が早く、収率も高い。しかし、求核性の低いアミンを用いた場合は収率が低いという欠点がある。そこで、イミンの生成促進と活性化効果が期待できる Lewis 酸触媒存在下の反応が収率向上に効果的であると考え、有機シランと Lewis 酸による還元的アミノ化反応について検討した。種々検討の結果、アセトニトリル溶媒中、10 mol % の塩化ビスマス(III)存在下、3 当量のトリエチルシランを加えた後、アルデヒドとアニリンを滴下すると高収率で還元的アミノ化反応が進行することを見出した。種々のアルデヒドとアニリンの反応を検討した結果、電子求引性基の置換したアニリンを用いた反応も高収率で進行する事を見出した。例えば、求核性の非常に低い *p*-ニトロアニリンとベンズアルデヒドの還元的アミノ化反応も 97% の収率で目的生成物を与えた。また、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムでは反応が進行しない 2,4,6-トリクロロアニリンとベンズアルデヒドとの還元的アミノ化反応においても 68% の収率で目的生成物が得られた。一方でジフェニルアミンを用いる還元的アミノ化反応においてもペンタナールでは収率 88%、シクロヘキサンカルボキシアルデヒドでは定量的収率で反応が進行するなど、本反応の広い適用範囲を確認した。ビスマスハライドを触媒とする有機シランを用いた還元的アミノ化反応は前例がなく、求核性の低いアミンを用いても効果的に進行するため、有機合成化学的意義は大きいといえる。

第 6 章は総括であり、本研究で明らかとなった結果を総括する。

第 7 章は実験項であり、本研究で合成した化合物の実験方法、分析データおよび参考文献を記載する。

早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

氏名 松村 岳彦 印

(2014 年 2 月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	<p>“Asymmetric Catalysis on the Intramolecular Cyclopropanation of α-Diazo-β-keto Sulfones” Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; <u>Matsumura, T.</u>; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2003, <i>125</i>, 2860–2861. DOI:10.1021/ja029534l</p> <p>“Studies on the Diastereoselectivity in the IMDA Reactions of Terminally Activated (<i>E,E,E</i>)-Nona-1,6,8-trienes” Suzuki, T.; Tanaka, N.; <u>Matsumura, T.</u>; Hosoya, Y.; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2006, <i>47</i>, 1593–1598. DOI:10.1016/j.tetlet.2005.12.118</p> <p>“Synthetic Studies on (–)-FR182877: Construction of the ABCD Ring System via the Intramolecular Cycloadditions (1)” Suzuki, T.; Tanaka, N.; <u>Matsumura, T.</u>; Hosoya, Y.; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2007, <i>48</i>, 6483–6487. DOI:10.1016/j.tetlet.2007.07.051</p> <p>“Total Synthesis of (–)-FR182877 through the Tandem IMDA-IMHDA Reaction and the Stereoselective Transition Metal-Mediated Transformations” Tanaka, N.; Suzuki, T.; <u>Matsumura, T.</u>; Hosoya, Y.; Nakada, M. <i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> 2009, <i>48</i>, 2580–2583. DOI:10.1002/anie.200900097</p> <p>○“Pd-catalyzed reductive cleavage of alkyl aryl sulfides with triethylsilane that is accelerated by trialkylsilyl chloride” <u>Matsumura, T.</u>; Niwa, T.; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> 2012, <i>53</i>, 4313–4316. DOI:10.1016/j.tetlet.2012.06.002</p> <p>○“Preparation of imidazolium salts by the Pd-catalyzed reduction of thiourea with triethylsilane and trialkylsilyl triflates” <u>Matsumura, T.</u>; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> (accepted) DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.01.022</p> <p>○“Direct reductive amination using triethylsilane and catalytic bismuth(III) chloride” <u>Matsumura, T.</u>; Nakada, M. <i>Tetrahedron Lett.</i> (accepted)</p>

早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

氏名 松村 岳彦 印

(2014 年 2 月 現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
講演	(-)FR 182877 の全合成研究 鈴木孝洋, 松村岳彦, 田中奈津美, 中田雅久. 日本化学会第84春期年会, 神戸, 2004年, 3月, 3J1-12