

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

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。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。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は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ている。

第2章では、 sp^2 炭素-硫黄結合の還元的開裂反応について述べている。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り、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、アルキルチオ基を除去できれば、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 nickel** 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 nickel** 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ールスルフィドからアリーレンへの還元反応を検討している。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、塩化パラジウムとトリエチルシラン (**TESH**) 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ている。塩化パラジウムと **TESH** 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、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ている。そこで、**TMSCl** を添加する反応条件下、種々の基質を用い、官能基選択性や収率の変化を調べ、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ている。

また、TESH の代わりにトリブチルスズヒドريدを用いた場合や水素雰囲気下で行った場合には、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を見出している。

第3章では、アルキルアリールスルホキシドの還元反応について述べている。簡便かつ官能基選択的なスルホキシドの除去及び変換は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を検討している。その結果、パラジウム触媒存在下、還元剤として TESH を用いた場合、アルキルアリールスルホキシドはアレーンへ変換される事を見出している。本還元反応においては、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 TESH を使用すると好結果が得られることを見出している。また、アルキルアリールスルホキシドからアレーンへの変換はアルキルアリールスルフィドを経由し、還元剤としてトリエトキシシランを用いると、アルキルアリールスルホキシドはアルキルアリールスルフィドへ変換可能であることを見出している。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結果、アルキルアリー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ることを確認している。アルキルアリー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含む基質においても収率 92% で目的物を与え、高い官能基選択性を示している。

第4章では、 sp^2 炭素-硫黄結合の還元的開裂反応による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ている。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、高活性な触媒を与えるため、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ている。その結果、パラジウム触媒存在下、TESH 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ている。この変換反応には 5 mol% の酢酸パラジウム、3 当量の TESH、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を見出している。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ている。

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ている。

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り、一般的に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ので反応の進行が早く、収率も高いが、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ている。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 TESH 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ている。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ている。例えば、求核性の低い *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ている。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を得ている。さらに、求核性の低いカルバミン酸エチルの還元的アミノ化反応も良好な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ている。

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している。

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している。

アルキルアリー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 TESH 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。また、アルキルアリールスルホキシドからアレーンあるいはアルキルアリールスルフィドへの変換反応には多くの例があるが、パラジウム触媒と有機シランを用いて還元段階を制御できる手法は前例がないため、有機合成化学的に有用である。環状チオウレアを NHC リガンドの原料である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いため高く評価できる。塩化ビスマス(III)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の反応も効果的に進行するため、有機合成化学的意義は大きい。

従って、本論文は博士(理学)の学位論文として価値があるものと認める。

2014 年 2 月

審査員

(主査)	早稲田大学理工学術院教授	薬学博士 (東京大学)	中田雅久
	早稲田大学理工学術院教授	工学博士 (早稲田大学)	鹿又宣弘
	早稲田大学理工学術院教授	博士 (理学) (東京大学)	柴田高範