

遷移金属触媒とヒドロシランを用いる合成化学の新展開(II): ヒドロシランの機能は、還元剤だけではない。

*New synthetic chemistry using hydrosilanes and transition metal catalysts (II):
Hydrosilanes do not Always behave as a Reducing Reagent*

九州大学先端物質化学研究所 特任助教 西形 孝司
Takashi Nishikata (Research Assistant Professor)

教授 永島 英夫
Hideo Nagashima (Professor)

Institute for Materials Chemistry and Engineering, Kyushu University

1. はじめに

還元反応は、アルコール、アミン、さらには炭素-炭素結合を効率的に得るための重要な有機合成的手段のひとつであり、水素、金属水素化物、そして時にはアルコールやHantzschエステルなどの有機物水素化剤が還元剤として用いられている¹⁾。高度な還元反応の研究開発が進む一方で、近年の深刻な資源問題や環境問題を克服するために、水素よりも安全で扱いやすく、また水素化アルミニウムやホウ素をはじめとする金属水素化物を構成する元素よりも地球上に豊富に存在するケイ素を基本骨格とするヒドロシランが還元剤として注目を集めている。有機合成に用いられる有機ヒドロシランは一般に空气中で長期保存でき、蒸留やカラムクロマトグラフィーで精製可能なほど安定である。このため、ヒドロシランのSi-H結合を活性化するためには触媒が必要である。

著者らが開発した3核ルテニウムクラスターによりヒドロシランを活性化すると、極めて活性な金属種が発生する(図1)²⁾。この触媒を用いるとヒドロシリル化のみならずアミドなどのカルボニル化合物還元などを温和な条件で実現可能であり、その還元触媒としての特徴は、本誌2009年No.4にまとめられている³⁾。しかしながら、このルテニウム触媒の特徴は、ヒドロシラン類が反応によっては単純な

還元剤ではなく、脱水剤、脱保護剤、あるいは、重合やアルキル化の補助剤として働く機能を持つことである。本稿では、筆者らの最近の成果であるヒドロシランの新しい利用法について紹介する。

2. アミドの脱水反応によるニトリル合成⁴⁾

通常、ヒドロシランはルテニウム触媒存在下でアミド、ケトンやアルデヒドにおけるカルボニル基の優れた還元剤として働き、対応する還元体を与えるが、場合により脱水剤として働く場合がある⁵⁾。ルテニウム触媒とヒドロシランの組み合わせは、3級アミドの還元に優れた成果を与える。2級アミドは3級アミドよりも反応が遅いが、2つのSi-H基が近接して存在するヒドロシランであるMe₂Si(CH₂)₂SiHMe₂(BDMSE)やMe₂SiOSiHMe₂(TMDS)を用いると、反応がすみやかに進行する。ところが、1級アミドを基質とした場合は、ヒドロシランとの反応で予想される1級アミンが生成物として得られずに、代わりにニトリルが生成する(図2)。

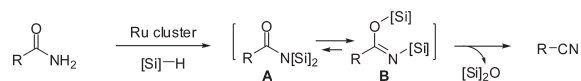


図2 アミドからのニトリル合成

このような還元系でヒドロシランが脱水剤として機能することは珍しい。1級アミドからニトリルを生成するには、まず、1級アミドの脱水素シリル化が起こり、図2の中間体A及びBを経由する必要があると考えられる。そこで、²⁹Si及び¹H NMRによる追跡実験を重ベンゼン中ルテニウム触媒存在下、*p*-tolylCONH₂とBDMSEとの反応で

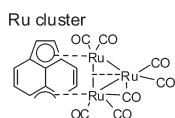
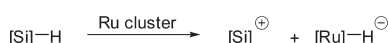


図1 ルテニウムクラスターによるヒドロシランの活性化

行ったところ、反応の途中で中間体A及びBに相当するピーク($\delta=10.1, 14.0, 15.7, 23.9\text{ppm}$)が観測され、反応が進むにつれ生成物と $[\text{Si}]_2\text{O}$ に相当するピーク($\delta=8.59\text{ppm}$)も観測された。中間体AからBを経て生成物を生じるルートは熱的にも進行するが、ルテニウム触媒非存在下では27%であった生成物の収率が、ルテニウム触媒存在下では55%になり、ルテニウム触媒がヒドロシランの活性化のみならずニトリル生成段階をも加速していることが明らかになった。1級アミドからニトリルを合成する反応は、Swern酸化条件や $\text{ROP}(\text{O})\text{Cl}_2$ による反応でも進行することが報告されているが⁶⁾、遷移金属触媒による反応は毒性の無いヒドロシランを用いることができる点で優れており、様々なニトリルを温和な条件で合成することが可能となった。

3. tert-ブチル基の脱保護⁷⁾

ヒドロシランの脱水反応が円滑に進行する背景には、ケイ素と酸素の強い親和力がある。ケイ素と酸素の親和性を応用した反応として、古くから、 Me_3SiOTf や Me_3SiI がアルコールのアルキル保護基を除去する試薬として働くことが知られている⁸⁾。とくにtert-ブチル基は、保護基として多くの需要があり古くから効率的な保護・脱保護法の研究が行われている。我々は、ルテニウム触媒とBDMSEや PhMe_2SiH などのヒドロシランをtert-ブチルエーテルやエステルに適用すると、生じたルテニウムヒドリド(図1)とtert-ブチル基の水素が反応し水素の脱離を伴いながら脱保護することに成功した(図3)。本反応では、反応後にイソブテンが生成することをNMRにより確認している。これまでのBocやtert-ブチル基の脱保護剤である強酸性の Me_3SiOTf や Me_3SiI と比較して、本系で用いるヒドロシランも触媒も中性あり、共存できる官能基の制限を大幅に減らすことが可能である。

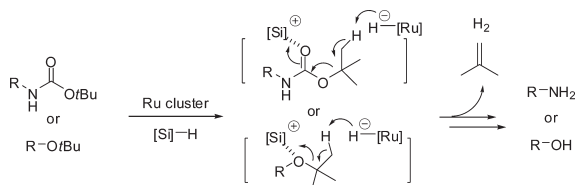


図3 tert-ブチル基の脱保護

一方、本反応の脱保護可能な置換基の適用性は、 Me_3SiOTf や Me_3SiI より狭いため、メチル基とtert-ブチ

ル基の選択的な脱保護を容易に実行可能である。例えば、図4に示したそれぞれのフェノールをメチル基とtert-ブチル基で保護したビスフェノールAは、 Me_3SiI との反応でメチル基を脱保護することが可能である。一方、tert-ブチル基を脱保護する一般的な条件(強酸や強いルイス酸の使用)ではメチル基も同時に外れてしまうが、ルテニウム触媒存在下ヒドロシランも用いて反応を行うと選択的にtert-ブチル基の脱保護反応が進行する。

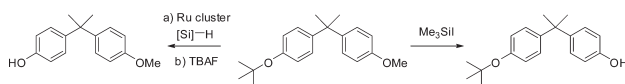


図4 選択的脱保護

4. 還元的アルキル化による炭素-炭素あるいは炭素-窒素結合形成^{9,10)}

最近我々はヒドロシランの上記のような重合や脱離反応の利用の他に、炭素-炭素あるいは炭素-窒素結合形成反応にも本系が有効であることを見出している。図5に示したように、ルテニウム触媒存在下ヒドロシランとエステルの反応に炭素あるいは窒素求核剤を加えると、還元的アルキル化が進行する。

アルデヒドあるいはケトンにアミン存在下でヒドリド還元する還元的アミノ化反応は、アミンのハロゲン化アルキルによるアルキル化で生じる4級アンモニウム化を避け¹¹⁾、選択的に1あるいは2級アミンを合成する方法として知られている。ケトン等よりも酸化度の高いカルボン酸誘導体を直接のアルキル源とする還元的アミノ化反応は、1級アミンの合成法として期待されるが、エステルの還元を行うことができるヒドリド反応剤が限られているため報告例がない。我々は、ルテニウムクラスター触媒とTMDs($(\text{HMe}_2\text{Si})_2\text{O}$)や EtMe_2SiH などのヒドロシランの存在下にエステルとトシルアミドを反応させるとトシルアミドの窒素に1級アルキル基が導入できることを見出した。さらに興味深いことに、3級アルキルエステルを用いると、トシルアミドの3級アルキル化反応が進行する(図5)。この1級アルキル化反応はエステルが還元されて1級アルキル基が生じるが、3級アルキル化反応は還元過程を含まない。一般に3級アルキル基は、通常の条件では導入が難しく、基質の制限も多いが本反応では様々な構造のアルキル基を導入できる点で優れている。これを応用することで、光学活性グルタミン酸エステルの化学選択的環化や

アザスピロ環などの複雑な環状アルキルアミンの合成にも適用可能である(図6)。

一方、同様の原理で電子の極めて豊富な1,3,5-トリメトキシベンゼンをトシルアミドの代わりに加えると、対応する還元的アルキル化が芳香環上で進行する(図5)。こちらは、電子豊富な基質に限られるものの、芳香環への1級アルキル化を容易に行うことが可能であることからFriedel-Crafts反応に代わる芳香族アルキル化化学に重要な知見を与える結果である。

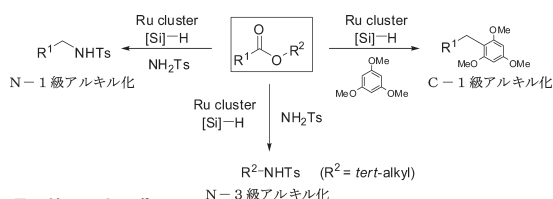


図5 還元的アルキル化

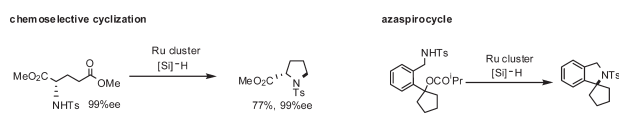


図6 環化反応

本反応は、ルテニウムヒドライドとシリルカチオンをエステルと求核剤との反応に利用することで達成される。1級アルキル化と3級アルキル化を分けるルートは、エステルのシリルカチオンによる活性化の第一段階にある。図7に示すように、シリル基で活性化されたエステルは、 R^2 が3級アルキル基の場合、 R^2 カチオンが生成するpath Aが優先的に進行するのに対し、 R^2 が3級アルキル基以外の場合は、ルテニウムヒドライドが反応する(path B)。path Bはエステルの還元を伴いながら進行し、アセタール中間体を経て、1級アルキル化反応が始まる。1級アルキル化は求核剤とルテニウムヒドライドのエステルへの反応が交互に進行することで達成されるため、適用可能な求核剤がトシルアミドや電子豊富な芳香環のみであるという制限がある。今後は、ヒドロシランや触媒系などの工夫によりこの制限を克服することが課題である。

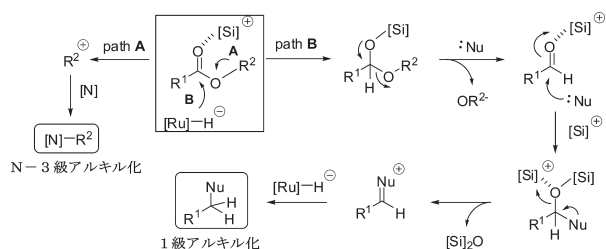


図7 推定反応機構

5. 重合か転位か? 12)

以上述べてきたように、脱水反応、脱保護反応、アルキル化反応に共通して、反応の駆動力はケイ素の強い酸素親和性である。一般に遷移金属触媒を用いるヒドロシランの反応は、Si-H結合が金属に酸化的付加することにより開始されると考えられている。一方、本ルテニウム触媒を用いる反応の結果から類推される活性種は、むしろシリルカチオンとしての性質を示している。中性のヒドロシランと中性のルテニウム触媒から酸性のシリルカチオンが生じるというのは奇妙であるが、実際に、ルテニウム触媒で活性化されたヒドロシランは典型的なカチオン重合反応であるTHFの開環重合を起こす²⁾。この反応では、生じたシリルカチオンがTHFのカチオン重合の開始剤としての役割を果たし、末端にケイ素を持つポリマーが得られる。同様の条件で、環状のジシロキサンやオキセタンの重合も可能である(図8)^{13,14)}。興味深い応用例として、工業的に生産されている置換オキセタンの重合は、共重合や得られたポリマーの化学変換を組み合わせることにより多様な官能基を含むポリマーの合成に展開可能である。

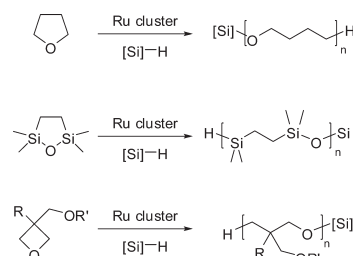


図8 ヒドロシランを利用するRu触媒重合反応

ビニルエーテルも典型的なカチオン重合を起こすモノマーであり、ルテニウム触媒とヒドロシランの組み合わせにより付加重合が進行する。興味深いことに、異なる反応が電子供与性の置換基をもつビニルエーテルで進行する(図9)。ルテニウム触媒とヒドロシランの存在下で、通常のビニルエーテルモノマー、例えば、tert-ブチル基や環状アルキル基をもつビニルエーテルでは重合反応が進行し、分子量が最高で17,000、分子量分布1.5前後のポリマーを得ることが可能である。一方、カチオン安定化能力の高い R^2 基、例えば、4-メトキシフェニルメチル基、2-フリルメチル基やジフェニルメチル基を持つビニルエーテルを用いて反応を行うと、 R^2 の1,3-転位反応

を引き起こす。選択的な1,3-転位は、 α 位に置換基のあるビニルエーテルで一般的に進行し¹⁵⁾、ケトンの新しい合成法を提供する。ケトンの合成にはヒドロシランは触媒量でよいが、ここでヒドロシランを1等量以上加えると、転位反応だけでなくカルボニル基の還元反応が進行しシリルエーテルが生成する。 α 置換ビニルエーテルの1,3-転位反応は典型的なレイス酸触媒の反応であるが、ケトンとシリルエーテルが簡単に作り分けられるのは本系の特徴であり、有機合成反応として価値がある。

反応機構は、ビニルエーテルがシリルカチオンにより活性化されると考えると理解しやすく、通常であれば中間体Bを経由して付加重合反応が進行するが、中間体Aを経由すると、電子供与性の R^2 基では対応する R^2 カチオンが生じることにより転位が進行し対応するアルデヒドまたはケトンが生成する。ビニルエーテルの反応が転位反応になるのか、それとも重合反応になるのかはビニルエーテルの R^2 置換基のカチオン安定化能力に依存する。

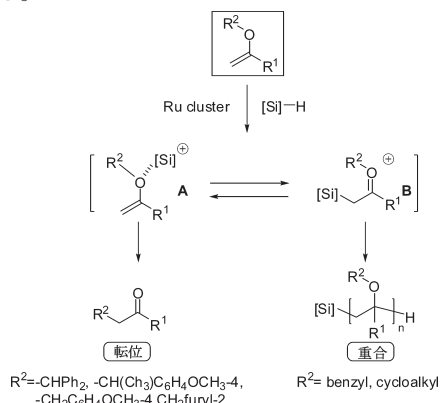


図9 転位反応と重合反応の推定反応経路

6. おわりに

ヒドロシラン類はその構成元素であるケイ素が資源として豊富に地球上に存在し、安価かつ安全で扱いやすいことから工業的にも容易に扱える物質群である。本稿で説明した通り、ヒドロシラン類の機能は、ルテニウム触媒と組み合わせることで単なる還元反応に用いることができるだけにとどまらず、重合反応、転位、脱水、脱保護、炭素-炭素及び炭素-窒素結合形成にも適用可能であることが分かってきた。これらの反応は従来のヒドロシラン化学から考えると予想外の成果であり、将来の有機合成化学に一石を投じるものである。今後は、触媒と

してルテニウムよりも安価で資源豊富な鉄を用いたヒドロシランの化学を展開することにより、持続的な社会を実現するより高次な有機合成反応を開発できると期待している。

参考文献

- Andersson, P. G.; Munslow, I. J. Eds. *Modern Reduction Methods*. Weinheim, Wiley-VCH, 2008, 522p.
- Nagashima, H.; Suzuki, A.; Iura, T.; Ryu, K.; Matsubara, K. *Organometallics* 2000, 19(18), 3579-3590.
- 永島英夫, 本山幸弘, 砂田祐輔. *The Chemical Times*. 2009, 214, 2-5
- Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, (24), 4097-4100
- Tozawa, T.; Yamabe, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, 2005, 34(12), 1586-1587
- a) Kuo, C.; Zhu, J.; Wu, J.; Chu, C.; Yao, C.; Shia, K. *Chem. Commun.* 2007, (3), 301-303.
b) Nakajima, N.; Saito, M.; Ubukata, M. *Tetrahedron*, 2002, 58(18), 3561-3577
- Hanada, S.; Yuasa, A.; Kuroiwa, H.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, (6), 1021-1025.
- Wuts, P. G.; Greene T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4th ed., New York, Wiley-Interscience, 2007, 1110p.
- a) Nishikata, T.; Nagashima, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51(22), 5363-5366.
b) Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* 2007, 72(20), 7551-7559.
- Nagashima, H.; Kubo, Y.; Kawamura, M.; Nishikata, T.; Motoyama, Y.; *Tetrahedron*, 2011, 67(40), 7667-7672.
- Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* 2004, (4), 353-359.
- a) Harada, N.; Nishikata, T.; Nagashima, H. *Tetrahedron*, 2012, 68(15), 3243-3252.
b) Nagashima, H.; Itonaga, C.; Yasuhara, J.; Motoyama, Y.; Matsubara, K. *Organometallics*, 2004, 23(24), 5779-5786.
- Matsubara, K.; Terasawa, J.; Nagashima, H. *J. Organomet. Chem.*, 2002, 660(2), 145-152.
- Harada, N.; Yasuhara, J.; Motoyama, Y.; Fujimura, O.; Tsuji, T.; Takahashi, T.; Takahashi, Y.; Nagashima, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2011, 84(1), 26-39.
- a) Palani, N.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36(52), 9527-9530.
b) Petasis, N. A.; Lu, S.-P. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117(23), 6394-6395.
c) Gansäuer, A.; Fielenback, D.; Stock, C. *Adv. Synth. Catal.*, 2002, 344(8), 845-848.