

新規反応剤・触媒の設計 典型金属種の構造分析を基軸とした

大阪大学環境安全研究管理センター教授 芝田 育也



1 はじめに

有機化合物の分子変換の際に、金属触媒や金属反応剤は不可欠なツールである。

欲しいものだけを作るために立体、官能基、位置選択性を思い通りにコントロールする試薬の開発には枚挙に暇がない。その結果、分子量1,000を超える複雑な構造をもつ物質をも精密合成が可能な時代となった。近年、元素戦略的な立場から遷移金属などの希金属を用いず精密かつ新規な反応を達成する技術が求められてきている。我々は古くから典型金属種である有機スズ化合物の有用性に注目してきた¹⁾。有機スズは一般の有機金属種によく見られる“不安定なために希薄溶液でなければ保存できない”といった制約はなく、安定な液体で取り扱いやすい特徴を持つ。しかしながら近年、トリアルキルスズ化合物の有害性が問題になり工業的な製造量は激減した。スズ≡有害といった安易な判断は愚行であり、アルキル基の減少や長鎖化により有害性を低減できる。事実、無機スズはITO薄膜に代表される社会基盤材料の主役であり、モノアルキルスズ酸化物は

ポリ乳酸の重合触媒に用いられグリーン素材を縁の下で支えている。本稿ではジアルキルスズ誘導体の構造を精密に分析することを基盤に機能分子を設計して、新規な反応に展開した例を概説する。

2 ハロゲン化ジブチルスズヒドリド

トリブチルスズヒドリド (Bu_3SnH) は大学の有機化学の教科書でも学ぶ代表的な還元剤である²⁾。液体で安定であり中性で温和な反応条件を達成する。分子内に単一のスズ-水素結合を持つため、量論反応を設計しやすい。そこで Bu_3SnH にかわる新たな反応剤として有害性の低いジアルキルスズヒドリド還元剤を開発した³⁾。

2.1 金属種の構造分析

ジブチルスズヒドリド (Bu_2SnH_2) とハロゲン化ジブチルスズ (Bu_2SnX_2) はいずれも既知で合成入手が容易である。¹¹⁹Sn-NMR測定による分析結果を図1に示す⁴⁾。 Bu_2SnI_2 は1重線のピークを示すのに対して (a)、 Bu_2SnH_2 はスズと2つの水素とのカップリングにより3重線となる (b)。これらの2種類のスズ化合物を等量混ぜると、新たに2重線のピークが現れる (c)。2重線はスズと単一の水素とのカップリングに由来するもので、ヨウ化ジブチルスズヒド

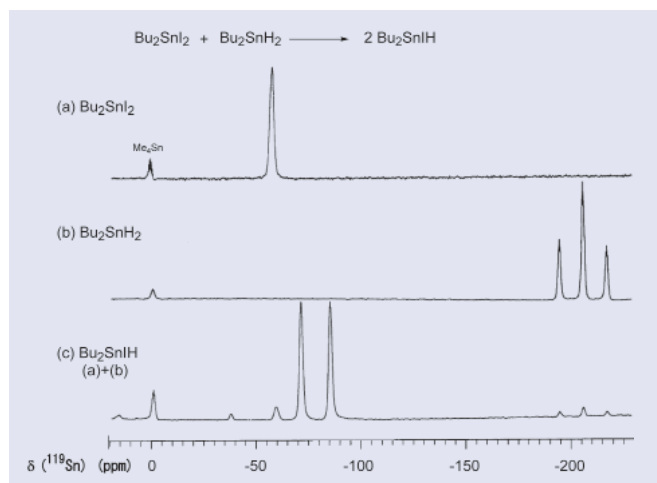


図1 Bu_2SnIH の¹¹⁹Sn-NMRスペクトル

リド (Bu_2SnIH) がほぼ定量的に発生したことになる。この新しい還元剤には興味ある特徴がある。ヨウ素は高高く電気陰性度の比較的高い置換基である。これらの性質を利用したいくつかの新規反応を以下に示す。

著者略歴

1982年 大阪大学工学部石油化学科卒業
1987年 大阪大学大学院工学研究科
応用精密化学専攻博士後期課程修了
1987年 大阪大学 工学博士
1987年 大阪大学工学部応用精密化学科助手
1994年 大阪大学大学院工学研究科
分子化学専攻助教授
2003年 大阪大学大学院工学研究科附属
原子分子イオン制御理工学センター助教授
2006年 大阪大学環境安全研究管理センター教授

受賞歴

1993年 日本化学会進歩賞受賞

主な学会活動 その他

有機合成化学協会評議員、関西支部幹事
大学等環境安全協議会評議員
総務省消防庁危険物保安室専門委員
吹田市環境審議会専門委員
NPO法人「教育・研究機関の化学物質管理ネットワーク」理事

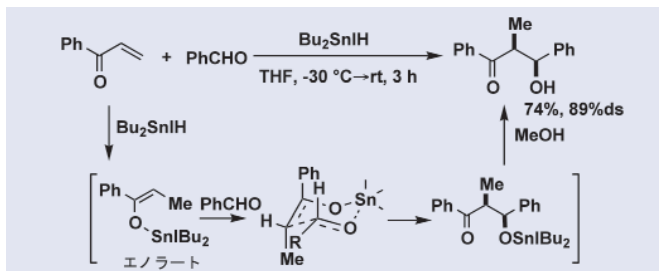


図2 エノンの還元的アルドール反応

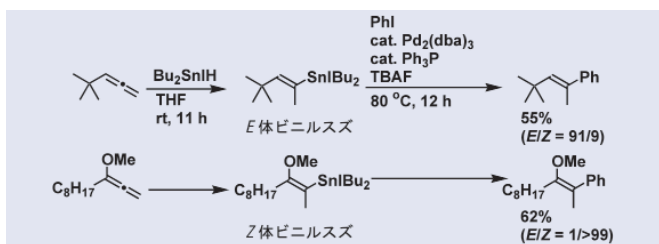


図3 アレンのヒドロスタニル化における付加制御

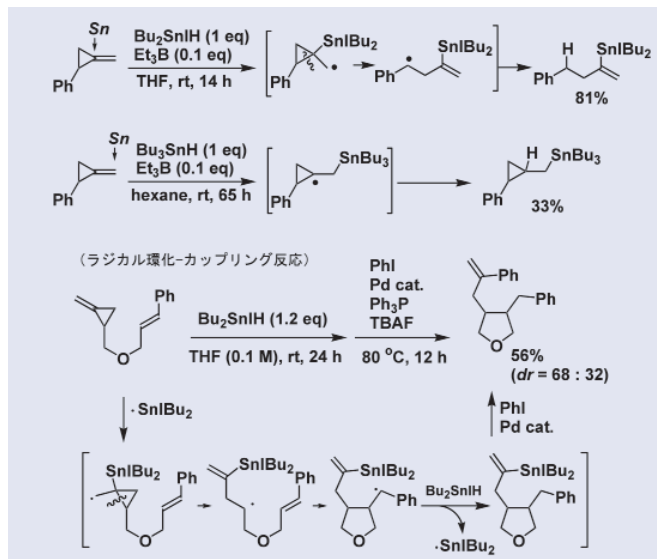


図4 メチレンシクロプロパンのヒドロスタニル化における付加制御

2.2 エノンの還元的アルドール反応への応用

種々の官能基の還元を試す中で Bu_2SnIH はエノンに対して非常に高い反応性を示す一方、アルデヒドに対して還元力は殆ど示さないことがわかった。これは金属ヒドリドとしては珍しい特徴である。2つの性質を組み合わせると、還元的アルドール反応が可能になった(図2)。すなわちエノン、アルデヒドが共存する系において、エノンが先に共役還元されエノラートが生成したのち、アルデヒドへ付加しアルドール付加物が一段で生成した⁴⁾。

2.3 アレンの選択的付加反応

アレンのヒドロスタニル化はトリアルキルスズヒドリド (Bu_3SnH) を用いると活性法により選択性も異なる⁵⁾。そこで Bu_2SnIH を適応したところラジカル反応となり、スズがアレンの中心炭素に付加したビニルスズが得られた(図3)⁶⁾。アレンの置換基により立体選択性に大きな変化が見られ、高高い置換基ではE体ビニルスズが得られるのに対し、酸素官能基をもつアレンではZ体ビニルスズが得られた。E体選択性はスズ上のヨウ素置換基の高さに由来するもので、Z体選択性はヨウ素置換基

によるスズの配位受容能に由来する。さらにワンポットでのカップリング反応も可能で、置換基が異なる四置換アルケン類を立体選択的に合成することができた。

2.4 メチレンシクロプロパンの選択的付加反応への応用

アレン類縁体のメチレンシクロプロパンを用いてヒドロスタニル化反応を検討した(図4)⁷⁾。 Bu_2SnIH を用いると中心炭素がスタニル化され、シクロプロパン環が開環したビニルスズが81%収率で得られた。スズラジカルが内部炭素に付加し、開環異性化をおこし生成物へ至る。内部炭素がスタニル化され新形式となる本反応は Bu_2SnIH 特有のものである。既存の Bu_3SnH ではスズが末端に付加した生成物となる。

応用例としてラジカル環化反応に適応でき、連続したワンポットでのラジカル環化-カップリング反応を可能とした。

3 ハロゲン化ジブチルスズヒドリド中性錯体

3.1 錯体構造の分析

ヨウ化ジブチルスズヒドリドと同じ方法で塩化ジブチルスズヒドリド (Bu_2SnClH) も簡単に調製することができる。図5には高配位錯体の構造分析について示す⁸⁾。 Bu_2SnClH に同じ量のヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) を加えると、化学シフト値 δ (^{119}Sn) が -18 から -139 ppm へと高磁場へシフトした。これはスズ中心が配位を受けて電子密度が増大したことに由来する。さらにカップリング定数 1J (^{119}Sn - ^1H) が

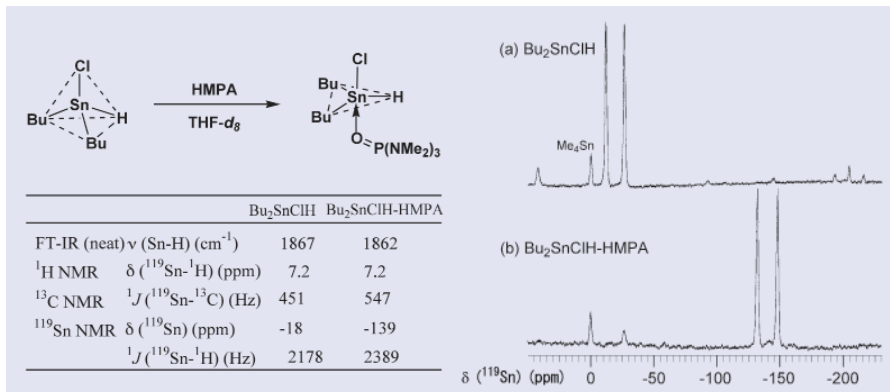


図5 五配位スズ中性錯体の ^{119}Sn -NMRスペクトル

2178 Hz から 2389 Hz へと増大した。すなわちスズ-水素結合が四配位の sp^3 混成状態から五配位 TBP 構造内エカトリアル位の sp^2 混成状態へ変化したことになる。ハロゲンと配位子（極性置換基）はアピカル位を占める。アピカル結合は p_z 軌道のみが関与するため結合距離が伸びていることを意味している。このスズの性質を利用した適応反応例を以下に示す。

3.2 還元的アミノ化反応への応用

Bu_2SnClH -HMPA はイミンに高い

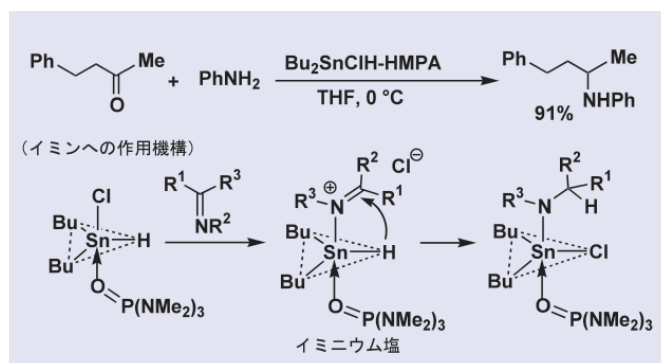


図6 塩化ジブチルスズヒドライド錯体による還元的アミノ化反応

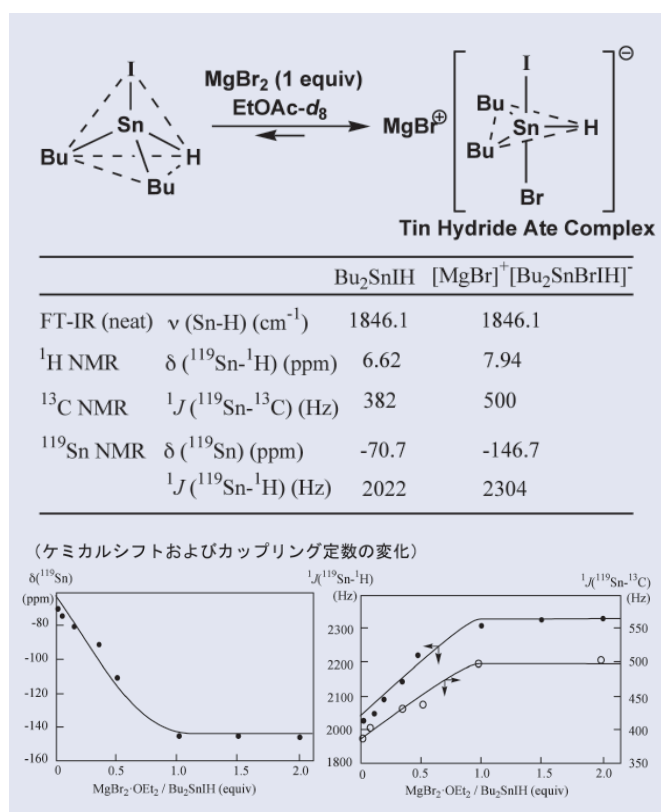


図7 五配位スズヒドライドアート型錯体の ^{119}Sn -NMRスペクトル

反応性を示した (図6)。これはスズ錯体において結合の伸びたアピカル位のスズ-ハロゲン結合が、最初にイミンに作用しイミニウム塩を形成することが鍵となる。イミンへの高い官能基選択性を利用すると、還元的アミノ化の試薬に応用できることがわかった⁹⁾。

4 ハロゲン化ブチルスズヒドライドアート型錯体

4.1 錯体構造の分析

Bu_2SnH_2 に $MgBr_2 \cdot OEt_2$ を加えて NMR スペクトル測定を行ったところ新たな錯体の生成を確認することができた。錯体構造の分析結果を図7に示す。 $MgBr_2 \cdot OEt_2$ の添加により δ (^{119}Sn) 値の大幅な高磁場シフト移動、および 1J (^{119}Sn - 1H), 1J (^{119}Sn - ^{13}C) の増加が確認された。

Bu_2SnH_2 に対して $MgBr_2 \cdot OEt_2$ の添加を少しずつ変化させた場合、スズに対して1当量に達するまではそれぞれの値は変化し続けるが、1当量で飽和し変化がなくなる。すなわち五配位アート錯体, $[MgBr]^+[Bu_2SnBrH]^-$ の生成が確認できた¹⁰⁾。

4.2 末端アルキンの α -スタニル化への応用

本スズヒドライドアート型錯体の対カチオン Mg^+ や求核性の高いヨウ素置換基の性質を利用した適応例として、末端アルキンの位置選択的 α -スタニル化反応を図8に示す。 Bu_2SnH_2 単独で β -スタニル化体のみが得られたのに対して $[MgBr]^+[Bu_2SnBrH]^-$ を用いた場合には α -スタニル化体を得られた¹⁰⁾。錯体中、 Mg^+ はアルキン基質を活性化する働きをしている。また、結合が伸びて求核性の増大したスズ-ヨウ素結合のアルキンへの求核攻撃が反応の鍵となり、生成したヨウ化ビニルが還元されるものと考えられる。

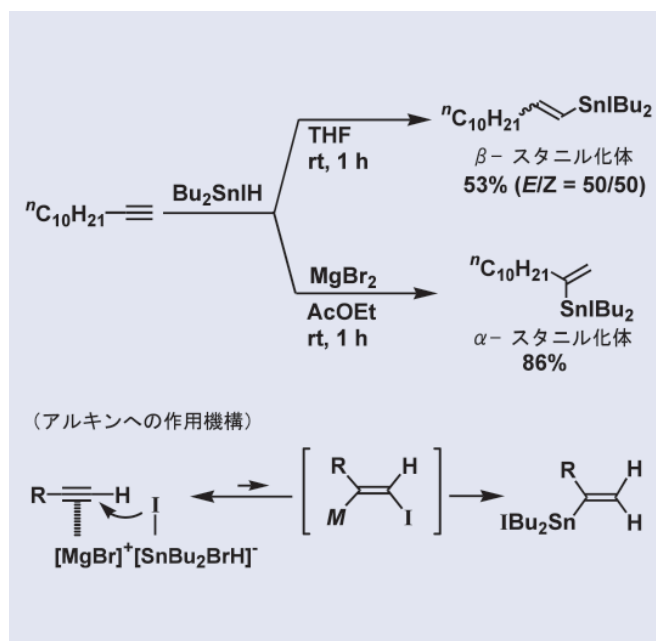


図8 アルキンの α -スタニル化反応

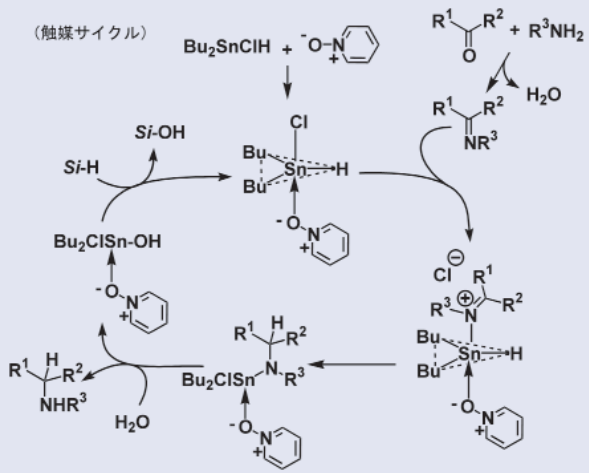
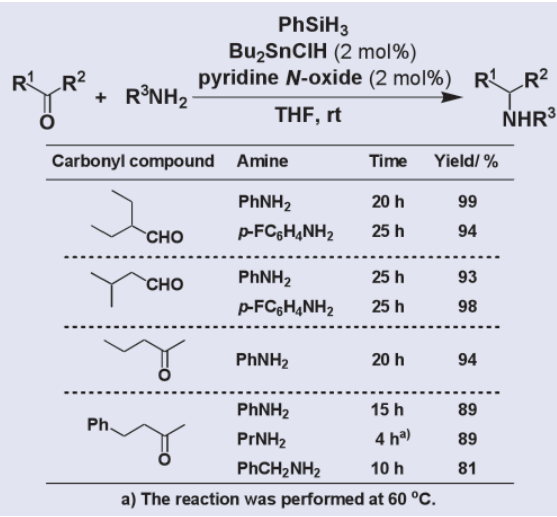


図9 触媒的な還元的アミノ化反応

5 触媒反応に向けて

5.1 触媒的な還元的アミノ化反応

環境への負荷低減の観点からスズヒドリド種が触媒として作用する反応系の開発が望まれる。種々検討の結果、量論反応 3-2 の発展例としてハロゲン化スズヒドリド錯体を触媒的に作用させる還元的アミノ化反応系を開発した¹¹⁾。触媒配位子に有害性の低いピリジンN-オキsidを使用し、ヒドロシランを水素源とすることで目的が達成された。反応結果を図9に示すが、きわめて基質適用範囲の広い還元的アミノ化剤となった。本反応では水の存在が重要な役割を果たすことがわかっている。考えられる触媒サイクルとしては、まず五配位

スズ中性錯体が還元的アミノ化を起こしスズアミドが生成する。スズ-窒素結合が水に捕捉され、水酸化スズが発生する。最後にスズ-酸素結合がヒドロシランと反応してスズ錯体触媒が再生する。

5.2 触媒的な還元的アルドール反応

さらに同様の系を用いることで量論反応 2-2 の発展例となる触媒的な還元的アルドール反応も近年可能になった。図10にエノンとベンゾインメチルエーテルの反応例を示す。本反応では中間体のハロゲン化スズの高い配位子受容能を利用することにより高いジアステレオ選択性が得られ、3か所のキラル炭素での立体制御が可能になった¹²⁾。

6 おわりに

既存法とされてきたトリブチルスズヒドリド還元に加え、ハロゲン化ジブチルスズヒドリドを基軸としたスズヒドリド群を開発してきた。金属分子の構造を正確に分析する基本的な作業は、分子内の各部分に特有の基質活性化機能を付与することができ、触媒探索の簡略化へとつながる。現在同じ典型元素であるインジウム種を用いた反応を開拓中でもあり典型金属の長所を生かした新たな反応剤、触媒の設計が今後の課題である。

文献

- 1) A. Baba, I. Shibata, M. Yasuda, In *Comprehensive Organometallic Chemistry III, Vol. 9, Chapter 8*, eds. R. H. Crabtree, D. Michael and P. Mingos, Elsevier, Oxford, **2006**, pp. 341-380.
- 2) (a) W. P. Neuman, *Synthesis* **1987**, 665. (b) H. G. Kuivila, *Synthesis* **1970**, 499.
- 3) I. Shibata, A. Baba, *Curr. Org. Chem.* **6**, 665 (2002).
- 4) T. Kawakami, M. Miyatake, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.* **61**, 376 (1996).
- 5) (a) V. Gevorgyan, J.-X. Liu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **62**, 2963 (1997) (b) M. Lautens, D. Ostrovsky, B. Tao, *Tetrahedron Lett.* **38**, 6343 (1997). (c) Y. Ichinose, K. Oshima and K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **61**, 2693 (1998).
- 6) N. Hayashi, K. Kusano, S. Sekizawa, I. Shibata, M. Yasuda, A. Baba, *Chem. Commun.* **2007**, 4913.
- 7) N. Hayashi, Y. Hirokawa, I. Shibata, M. Yasuda, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 2912 (2008).
- 8) I. Shibata, T. Moriuchi-Kawakami, D. Tanizawa, T. Suwa, E. Sugiyama, H. Matsuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **63**, 383 (1998).
- 9) T. Suwa, E. Sugiyama, I. Shibata, A. Baba, *Synthesis* **2000**, 789.
- 10) I. Shibata, T. Suwa, K. Ryu, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 4101 (2001).
- 11) H. Kato, I. Shibata, Y. Yasaka, S. Tsunoi, M. Yasuda, A. Baba, *Chem. Commun.* **2006**, 4189.
- 12) 阪部久美子, 芝田育也, 角井伸次 日本化学会第88回春季年会予稿集 4H1-04.

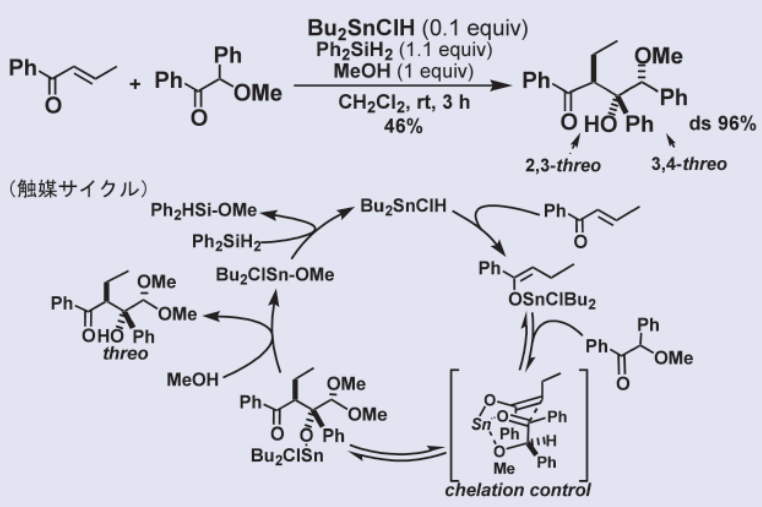


図10 触媒的な還元的アルドール反応