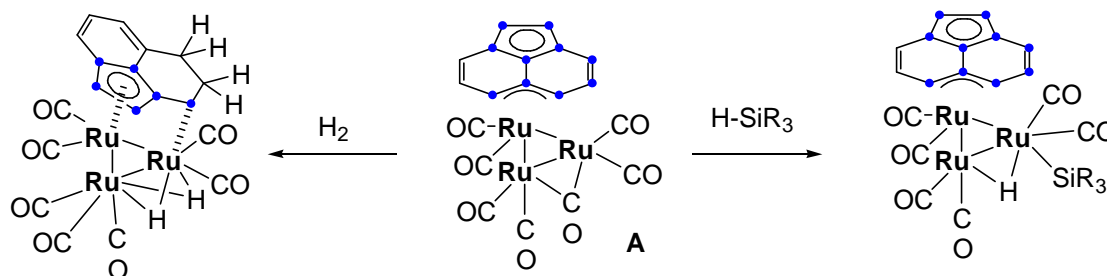


遷移金属とケイ素の相乗効果が開く新しい触媒的有機合成の化学

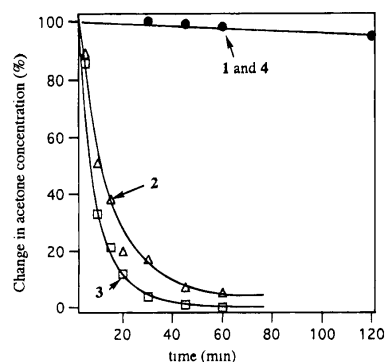
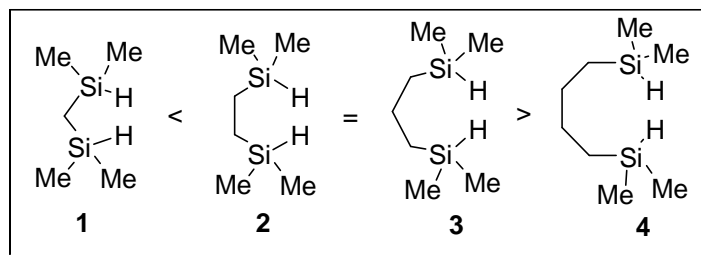
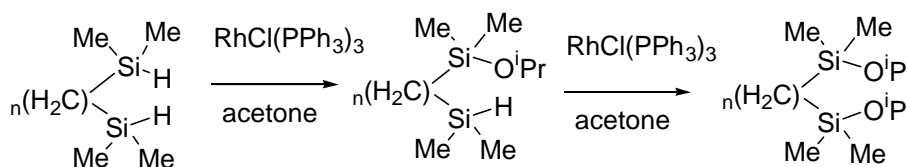
九州大学 先導物質化学研究所 永島英夫

ヒドロシランは安定で取り扱いやすい反応剤であるが、その Si-H 結合を遷移金属触媒で活性化することにより多様な反応性を発現する。遷移触媒を用いるアルケンやアルキンのヒドロシリル化は、種々の興味深い有機合成反応を生み出しているほか、工業的にもエンジニアリングプラスチックである多種多様なシロキサン樹脂や、シランカップリング剤として用いられる有機ケイ素化合物の合成になくはならない反応である。^[1]一方、ヒドロシランは触媒存在下でカルボニル化合物の還元剤としても作用し、不斉還元を含む多くの反応が報告されている。^[2]これらの反応では、Si-H 結合の遷移金属錯体への酸化的付加反応が、触媒サイクルの最初の段階として重要であるとされている。また、その活性化の効率、様式は、得られる触媒反応の活性や選択性を大きく変化させるため、活性化触媒の探索、分子設計が有機合成化学の新しい側面を開拓することが期待されている。本講演では、演者らの研究室の20年余りにわたる触媒的ヒドロシラン活性化研究の過程で見出された以下に述べる3つの鍵になる発見を効果的に組み合わせることにより、アミドを中心としたカルボン酸誘導体の還元反応に新しい側面を開拓した成果をまとめる。

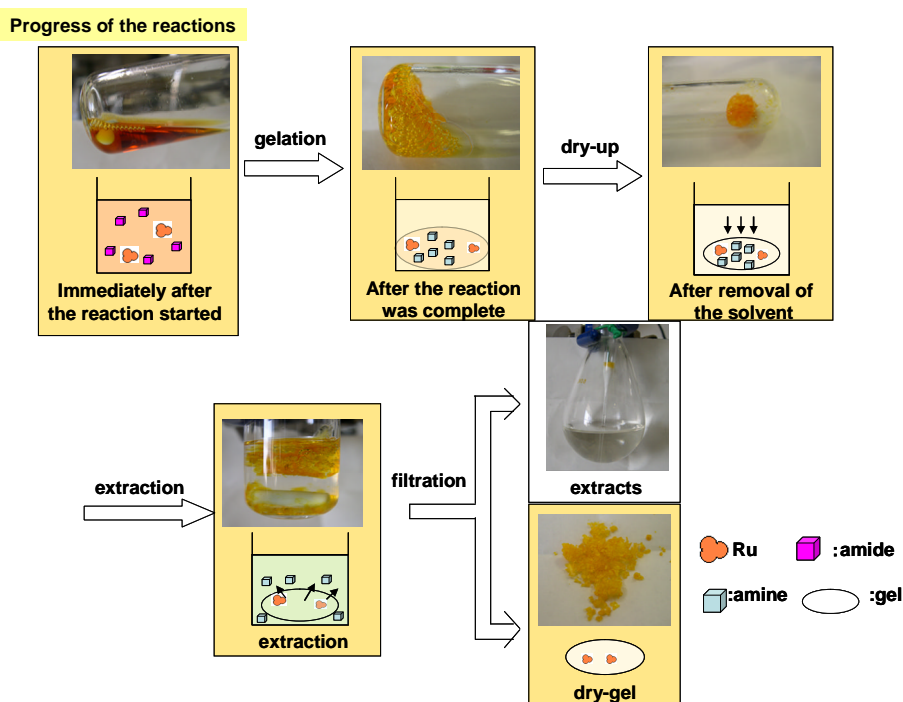
Key discovery 1. Facile activation of a Si-H bond by a Ru₃ cluster.



Key discovery 2. Two closely located Si-H bonds accelerate the reaction.



Key discovery 3. Automatic removal of the metallic residues.



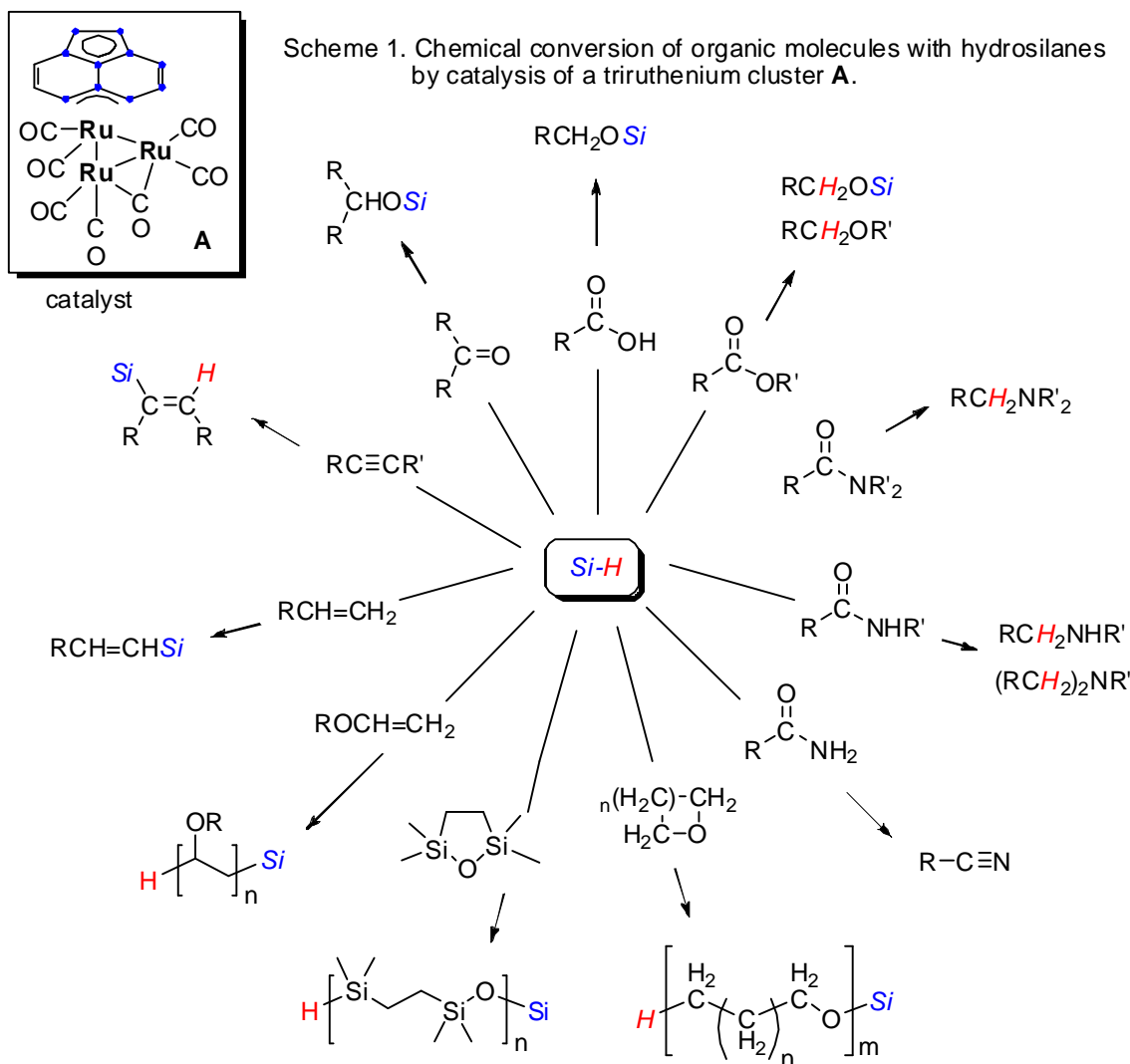
第一の鍵になる発見は、演者らのオリジナル化合物であるアセナフチレンを配位子とするルテニウム 3 核カルボニル錯体 **A** が、温和な条件で容易に水素を活性化することであり、この際、2 分子の水素がクラスターに 3 核構造を保持したまま酸化的付加し、1 分子は配位アセナフチレンの還元にもう 1 分子は 2 つのヒドリドに変換される。^[3]反応様式は異なるが、ヒドロシランも 3 核構造を保ったまま 3 核ルテニウムクラスターに酸化的付加する。^[4]これは、この 3 核ルテニウム錯体がヒドロシランの活性化を経由する反応の触媒として作用していることを示唆している。

第二の鍵になる発見は、Si-H 基の近接効果が、Wilkinson 触媒を用いるケトンのヒドロシリル化に異常な加速効果を示したことである。図にアセトンのヒドロシリル化の速度効果をまとめているが、2 つのジメチルシリル基がメチレン鎖で架橋したヒドロシランの反応速度曲線は、メチレン鎖の数に依存し、メチレン鎖が 2 つないしは 3 つの場合に、1 つまたは 4 つのもの（これらの反応速度は、通常の Si-H 基を 1 つだけもつヒドロシラン、典型的には EtMe₂SiH とほぼ同じである）の反応速度と比較して 50 倍から 100 倍の加速効果を示す。^[5]この加速効果は、1 つのジメチルシリル基が選択的に反応したのちに消滅する。これは、反応がいかない、ないしは遅いときに、近接した Si-H 基をもつヒドロシランの利用が解決の鍵となりうることを示している。

第三の鍵になる発見は、クラスター錯体 **A** 存在下で高分子のヒドロシラン、ポリメチルヒドロシロキサン[PMHS: Me₃Si(OSiMeH)_nSiMe₃, n=ca.25]を用いてアミドの還元を行った時に得られたもので、図に示すように、アミドの酸素がヒドロシランで還元されるに従い、PMHS が酸素架橋して反応溶液がゲル化する。このゲルはエーテルのような通常の有機溶媒に不溶であり、ケイ素残渣を生成物から容易に分離することができる。驚いたことに、この不溶性

ゲルに触媒として用いたルテニウム種は自己カプセル化され、触媒自体を反応後に不溶性樹脂として生成物から分離することができる。^[6]これは、触媒と反応剤が反応終了後にろ過だけで分離できる、ということの意味しており、均一系触媒の弱点である有機溶媒可溶性触媒種の分離という観点から有用である。

以上の3つの観点の組み合わせは、現在では Scheme1 にまとめるように、ルテニウム触媒 **A** を用いる多様な触媒反応群へと展開している。**A** はアルケンのヒドロシリ化には高い活性を示さない上、ビニルシランが主生成物となる。^[4]一方、カルボニル化合物の還元反応には優れた触媒活性を持ち、その優れた活性は、一般のヒドリド還元剤ではケトン、アルデヒドより反応性が低いとされているカルボン酸、エステル、アミドの還元反応を可能にする。^[4,7,8]また、後述するように、一級アミドの反応では還元ではなく脱水反応を起こしたり^[9]、ビニルエーテルや環状エーテルの重合にも活性を示す^[10]意味で、他の遷移金属触媒では達成が困難な反応を可能にするという特徴を持っている。錯体 **A** はアセナフチレンと $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ から容易に合成可能であり、空気、水に安定で長期の保存が可能である。^[3a]ジオキサンやテトラヒドロピラン溶液中でヒドロシランと短時間攪拌することにより高活性触媒種を発生させることができる。



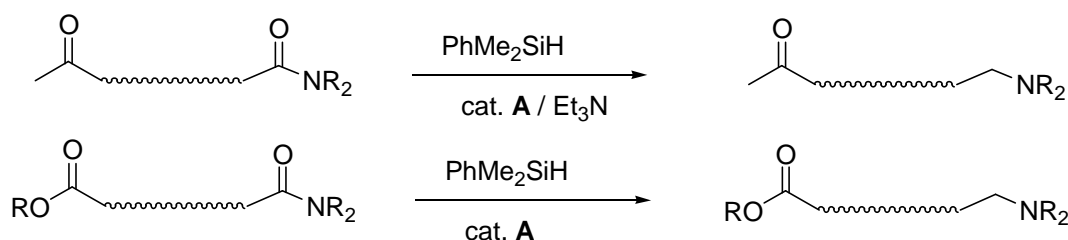
反応の観点の組み合わせにより達成される特徴は以下のとおりである。

(1) ケトン、アルデヒド、カルボン酸、エステル、3級アミドの還元 (Key Discovery 1)

PhMe₂SiH や EtMe₂SiH をヒドロシランとして用い、ケトン、アルデヒドは容易に還元されるが、本触媒の特徴は、カルボン酸、エステル、3級アミドも室温程度の温和な条件で反応し、カルボン酸は1級アルコールのシリルエーテルに、3級アミドは3級アミンへ変換されることである。^[4,7,8]エステル、ラク톤はその構造に依存して生成比が変化するが、1級アルコールのシリルエーテルとアルキルエーテルの2種類の生成物を与える。

(2) 3級アミドの官能基選択的還元 (Key Discovery 1)

PhMe₂SiH を用いて、ケトン、エステル、3級アミドを別々に還元すると、それぞれ、2級シリルエーテル、1級シリルエーテル、3級アミンに変換される。興味深いことに、これにEt₃Nを加えると触媒が官能基選択的に被毒され、ケトン、エステルの反応が停止し、アミドのみが還元される。分子内にケトンとアミドを持つ基質、エステルとアミドを持つ基質の還元反応では、アミドが反応してアミンを生じて触媒毒となるため、ケトン、エステルを残したままアミドのみの還元が可能となる。^[11]ケトンはエステルよりも反応性が高いために、ケトアミドの還元ではアミド選択性が低くなるが、Et₃Nの添加により100%の選択性が達成できる。

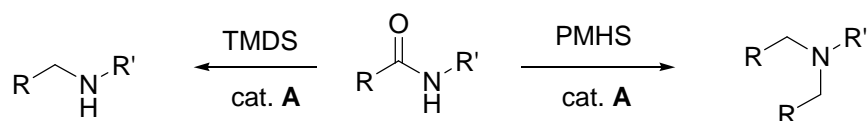


(3) 触媒の自動分離を含む3級アミドの還元 (Key Discovery 1 & 3)

Key Discovery 3 で述べたように、ヒドロシランにPMHSを用いて3級アミドの還元を行うと、エーテルに不溶性のシリコーン樹脂が生成する。樹脂のエーテル洗浄により、ルテニウム、ケイ素残渣を含まない3級アミンが定量的に得られる。触媒として用いた99.75%のルテニウムが樹脂の中にカプセル化されて自動的に取り除くことができる。^[6]

(4) 2級アミドの還元反応 (Key Discovery 1, 2, & 3)

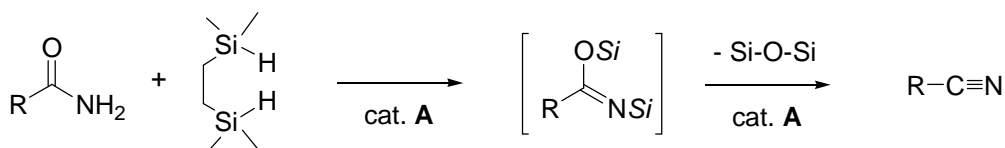
2級アミドの還元をトリアルキルシランでおこなうと、室温では水素が発生するのみで還元はおこらない。2級アミドから2級アミンの還元は、触媒濃度を上げ、シランとして近接した2つのSi-H基を有するHMe₂Si(CH₂)₂SiMe₂H や HMe₂SiOSiMe₂H (TMDS)を用いることにより達成される。とくにTMDSは安価であり、合成的価値は高い。ヒドロシランとしてPMHSを用いると2種類の生成物、2級アミンと3級アミンが得られるが、2級アミンは生じたシリコーン樹脂に内包されるため、エーテル洗浄により3級アミンのみが選択的に単離できる。^[12]



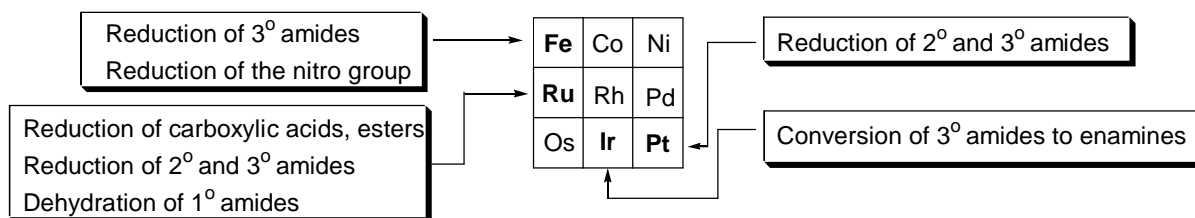
(5) 1級アミドの脱水反応 (Key Discovery 1 & 2)

1級アミドをヒドロシランと触媒Aの存在下で処理すると、2級アミドと同様に水素が発生

するが還元は起こらない。シランとして近接した2つのSi-H基を有する $\text{HMe}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_2\text{H}$ を用いて加熱すると、予想される1級アミンではなくニトリルが得られる。^[9]以下に示すように、脱水素シリル化、ついで脱シロキサン反応を経由すると考えられる。



これらの結果は、**A** が優れた触媒であることを示しているが、**Key Discovery 2** と **3** が活性や分離特性の面で、**A** の性質を相乗的に強化していることが明らかである。それでは、**Key Discovery 2** と **3** を利用すると他の触媒の機能強化も可能であろうか？以下の図に示すように、これまでの検討で、とくに **TMDS** を用いると **Pt**, **Ir**, **Fe** 触媒において優れた効果が見出され、特徴的な反応開発が達成されている。**PMHS** を用いると、これらの反応を良好に達成するとともに、触媒とケイ素残渣の自動分離も可能である。

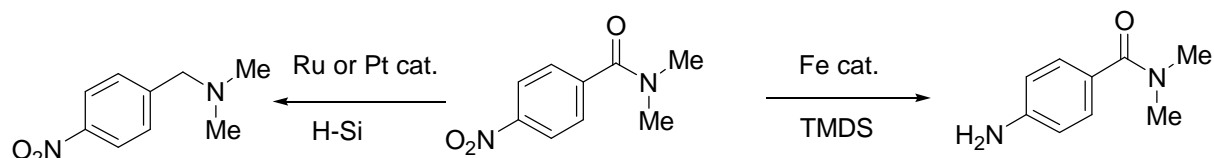


(6) 白金触媒を用いる2級、3級のアミドの還元反応

H_2PtCl_6 等の白金触媒は、ヒドロシランとアルケンとの反応には高い活性を示す。一方、アミドの還元反応に用いた例は高温での反応が1例報告されているのみであるが、**TMDS** や **PMHS** を用いると 50°C 程度の温和な条件で反応を達成することができる。^[13]エステル、ニトロ基、ハロゲン等の官能基を残したままアミドのみが還元可能である。

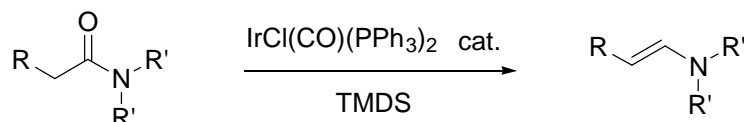
(7) 鉄触媒を用いる3級アミドの還元反応

鉄は安価で環境負荷を与えない特性を持つ。光照射下、または、 100°C に加熱した条件で、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ や $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ を触媒として用い、**TMDS** や **PMHS** を用いると3級アミドのアミンへの還元が可能である。鉄触媒のルテニウムや白金に見られない特徴としては、ニトロ基の還元反応がアミドの還元より優先して起こることである。



(8) イリジウム触媒を用いる3級アミドからエナミンの合成

ルテニウム触媒 **A** や白金触媒の触媒濃度が低い条件で3級アミドを反応させると、副生成物としてエナミンが生じる。このエナミンの選択的合成反応が **TMDS** と $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ 触媒の組み合わせで達成された。^[14]興味深いことに、この組み合わせでの反応の活性は **TOF** が 10000 を超えるほど高いのに対し、**TMDS** 以外のヒドロシランは全く反応性がない。



以上のように、Key Discovery 1, 2, 3 の組み合わせ、さらには、触媒 **A** から他の金属触媒への展開は、アミドの還元反応を中心として多様な有機合成反応へと展開している。また、PMHS を用いるゲル内の反応と触媒の自動カプセル化・自動分離は、還元反応からエナミン合成へ適用範囲が拡がり、また、ルテニウム触媒から現在他の触媒へも応用性が広がっており、環境負荷を与えない化学プロセスとして興味深い発展性を示している。本予稿集では紙面の制限で触れるスペースがないが、これらの反応の機構、とくに、TMDS 等の近接した Si-H 基がなぜ加速効果を発現するのか、触媒 **A** がアルケンやアルキンのヒドロシリル化活性は低いのに、なぜ、カルボニル化合物には優れた活性を示すのか？また、重合反応^[4,10]を起こすのはなぜか？といった課題に関する検討、あるいは、PMHS から生成する金属内包ゲルの繰り返し再使用できる触媒としての利用の検討^[15]等、本研究結果のさらなる展開にも成功しており、これらについても時間の許す限り、講演で触れたいと考えている。

<参考文献>

- (a) Ojima, I. In *The Chemistry of Organosilicon Compounds*; Patai, S.; Rapport, Z., Eds.; Wiley: New York, **1989**. (b) Brook, M. A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*; Wiley: New York, **2000**. など
- (a) Ojima, I.; Hirai, K. *Asymmetric Synthesis*; Academic Press: New York, 1985. (b) Nishiyama, H.; Itoh, K. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed; Ojima, I., Ed; VCH: New York, **2000**. など
- (a) Nagashima, H. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10430. (b) Nagashima, H. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *116*, 687. (c) Nagashima, H. *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2441. (d) Nagashima, H. *Monatshefte für Chemie* **2000**, *131*, 1225.
- Nagashima, H.; Suzuki, A.; Iura, T.; Ryu, K.; Matsubara, K. *Organometallics* **2000**, *19*, 3579.
- (a) Nagashima, H. *et al. Organometallics* **1989**, *8*, 2495. (b) Nagashima, H. *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 1707. (c) Nagashima, H. *et al. Organometallics* **1995**, *14*, 2868.
- Motoyama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150.
- Reviews: (a) 松原公紀、永島英夫、有機合成化学協会誌, **2005**, *63*, 122. (b) Nagashima, H. *Organometallic News* **2008**, *14*.
- (a) Nagashima, H. *et al. Org. Syn.* **2005**, *82*, 188. (b) Nagashima, H. *et al. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985.
- Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *24*, 4097.
- (a) Nagashima, H. *et al. Organometallics* **2004**, *23*, 5779. (b) Nagashima, H. *et al. J. Organomet. Chem.* **2002**, *660*, 145.
- Sasakuma, H.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4916.
- Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7551.
- Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6173.
- Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* In press.
- (a) Nagashima, H. *et al. Chem. Commun.* **2008**, 5321. (b) Nagashima, H. *et al. Org. Lett.* In press