

典型金属種の触媒化を目指した反応の設計



研究ノート

芝田 育也*

Development of Novel Type of Tin-catalyzed Reactions

Key Words : catalytic reaction, organotin alkoxides, organotin hydrides, heterocycles, reduction.

1. はじめに

有機化学は「おもに炭素、水素から構成される分子を取扱う化学」であるが、入口（原料）と出口（生成物）において炭化水素が主役となるに過ぎず、途中の過程では多様な金属種が重要な役割を果たす。金属種とは試薬や触媒であり、表舞台には登場しないが省エネルギー・環境負荷の低減に不可欠なツールである。有機スズ化合物は農業・漁業、塗料事業で大量に製造利用されてきた。また、多数の有機スズ (Sn) 試薬・触媒が開発され、カップリング反応などに適応され、医薬品中間体や有機材料が提供されてきた¹⁾。ところが1990年後半から一部の有機スズ化合物が内分泌攪乱物質（環境ホルモン）に指定されたため有機スズの利用範囲が大幅に制限された。しかし、無機材料の中には透明導電膜であるIn-Sn酸化物（ITO）が知られておりSn元素は現代社会には不可欠な元素である。また、生分解性プラスチックであるポリ乳酸の製造にSn触媒が用いられている²⁾。有機スズ置換基の数を減らし、鎖長を長くすれば有害性は大きく低減する。これらのスズ試薬のLD₅₀値は劇物の基準値を大きく下回るものであり³⁾、実験室ではメタノールやクロロホルムといった汎用溶媒の方がより取扱いに注意を要する化学物質である事実にご留意いただきたい。有機スズは他の有機金属試薬のように溶媒で希釈して保存・

使用する必要がなく純粋液体の状態でも安定で取扱い易い。有機スズ化合物は酸性度が低く、むしろ塩基（求核種）としての能力が高く³⁾、Sn-Hはラジカル反応性を示すなど他の典型金属とは異なる性質がある。したがって、有害性の低いスズ化合物が触媒的に作用する反応を開発することは重要である。以下に、著者らにより展開してきたスズの特徴を利用した新規反応と、それを基軸としてスズ触媒反応へ展開した例を示す。

2. スズの特性を利用した複素環の合成

2.1 量論反応による複素環合成

複素環化合物は、医薬品、有機材料の機能性物質の構成単位としてきわめて有用な化学物質である。そこで、著者らはスズ試薬によるクロチル化を組み入れた複素環合成を検討した（図1）。 α -ケトエステル**1**をクロチル化し、イソシアナート**2**との付加一環化反応から複素環**3**をワンポットで得た。この際、有機スズに特有の再分配の挙動を利用して、スズ試薬の仕込み順の操作だけで、位置異性体**3a**, **3b**を作り分けることに成功した^{4,5)}。

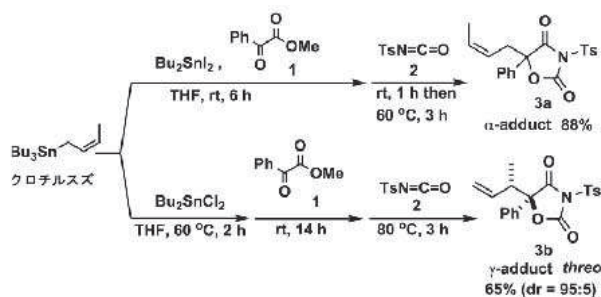


図1. ワンポット複素環合成

2.2 スズ種が触媒として作用する複素環合成

上記に示した量論（等モル）反応をモデルにして、そのスズ中間体**A**, **B**が触媒的に作用するように工



* Ikuya SHIBATA

1960年2月生
大阪大学大学院工学研究科博士課程修了
(1987年)
現在、大阪大学 環境安全研究管理センター 安全衛生管理部 工学研究科応用化学専攻 教授 工学博士 触媒化学
TEL : 06-6879-8975
FAX : 06-6879-8978
E-mail : shibata@epc.osaka-u.ac.jp

夫し、植物由来の α -ヒドロキシエステル類を基質とした複素環の合成を行った^{6,7)} (図2)。

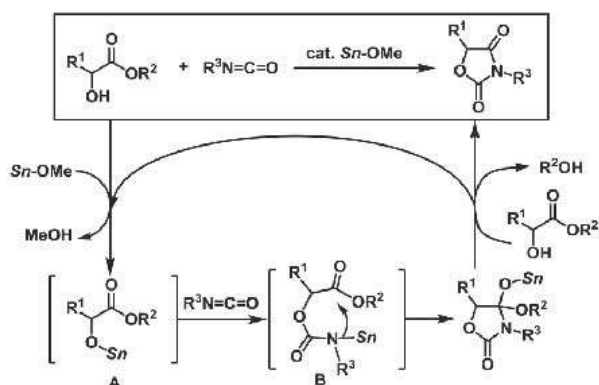


図2. 触媒的な複素環合成

まず、乳酸メチルとイソシアナートとの反応を検討したところ、 $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$ が優れた活性を示し生成物のオキサゾリジン-2,4-ジオン **4a** を与えた (図3)。乳酸メチルに代えて乳酸二量体である *L*-ラクチドを基質としたところ、副生物を全く伴うことなく **4a, b** が高収率で得られた。この際、触媒にポリ乳酸製造触媒であるオクチル酸スズ $[\text{Sn}(\text{Oct})_2]$ を用いることで、原料、生成物のエノール化を抑えることができ、原料のキラリティーを損なうことなく純粋な光学活性体として生成物を得ることができた。以上のように、大量に入手の可能な植物由来原料を用いて、ファインケミカルズ中間体として有用な含窒素複素環を触媒的に合成する手法を確立した。

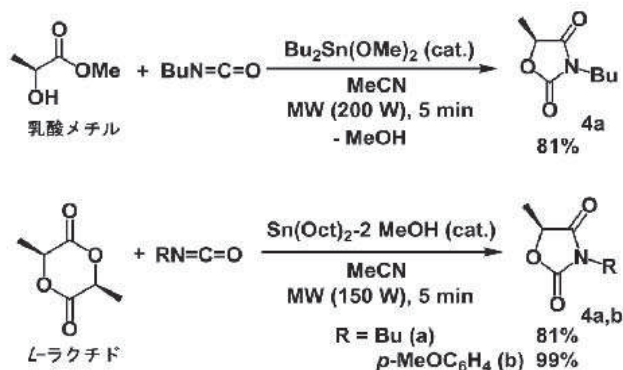


図3. 植物由来原料を用いた触媒的な複素環合成

3. ヒドロスタニル化を鍵とする選択的な反応

3.1 量論反応による新規ヒドロスタニル化の開発

トリブチルスズヒドリド (Bu_3SnH) は、有機化学の

教科書でよく学ぶ代表的なラジカル還元剤である³⁾。著者らは Bu_3SnH に代えて、アルキル基が少なく有害性の低いヨウ化スズヒドリド還元剤 (Bu_2SnIH) を開発した⁸⁾。 Bu_2SnIH は、(1) ラジカル反応性を示し、(2) ヨウ化スズが大きな置換基となり、(3) スズ中心が求電子性をもち、(4) Sn-I 結合が求核的な性質を示す。



アルキンのヒドロスタニル化の結果を図4に示す。 Bu_2SnIH 単独の付加では β -ースタニル化体 **5** が得られるのに対して、 MgBr_2 を共存させた場合には α -ースタニル化生成物 **6** が得られた⁹⁾。これは α -ースタニル化の初めての例となり、アート型錯体 $[\text{MgBr}]^+[\text{Bu}_2\text{SnBrIH}]^-$ 生成が鍵となる反応である。

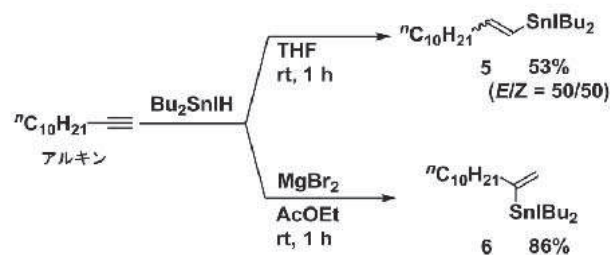


図4. アルキンのヒドロスタニル化

アレンのヒドロスタニル化に Bu_2SnIH を適応したところ、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5)¹⁰⁾。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、嵩高い置換基では (*E*) 体-ビニルスズ **7** 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 **8** が得られた。*E* 体選択性はスズ上のヨウ化スズの立体障害に由来するもので、*Z* 体選択性はヨウ化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により全ての置換基が異なる四置換アルケン **9,10** を立体選択的に合成することができた。

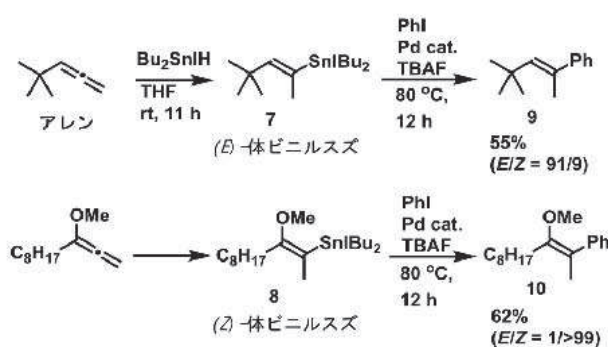


図5. アレンのヒドロスタニル化

アレン類縁体のメチレンシクロプロパン (MCP) を用いてヒドロスタニル化反応を検討した (図6) ¹¹⁾。Bu₂SnIH 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、開環異性化を経てビニルスズ **11** へ至る。さらにワンポットでのカップリング反応で置換アルケン **12** を立体選択的に合成することができた。内部炭素がスタニル化される本反応は Bu₂SnIH 特有の性質である。一方、既存の Bu₃SnH ではスズが末端に付加した生成物 **13** となる。

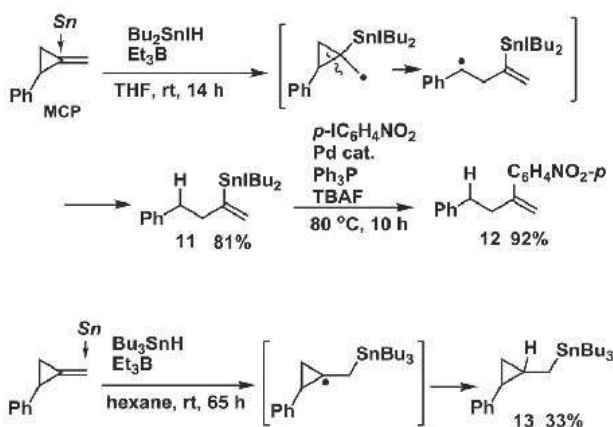


図6. メチレンシクロプロパンのヒドロスタニル化

Bu₂SnIH はエノンに対して共役ヒドロスタニル化を起こした。Bu₂SnIH を用いた反応では芳香族、脂肪族いずれのエノンも収率よく、位置選択的に共役還元され、1,2-還元などの副反応は全くない。一方、Bu₂SnIH はアルデヒドに対して還元力は殆どない。これは一般的な金属ヒドリドとしては珍しい特徴であるといえる。したがってこれらの性質を

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7)。すなわちエノン、アルデヒドが共存すると、エノンが先に共役還元されエノラートが生成し、未反応のアルデヒドへ付加しアルドールが生成する ¹²⁾。この際、生成物 **14** は高いシン選択性を示した。

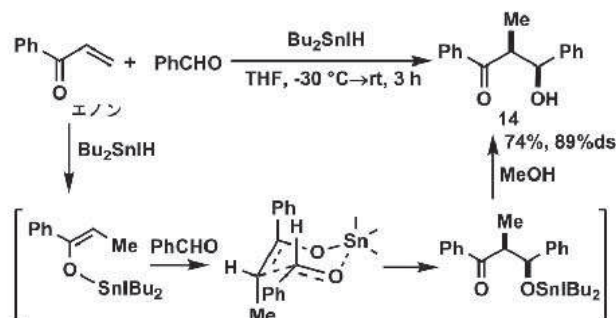


図7. エノンのヒドロスタニル化

3.2 スズ種が触媒として作用するヒドロスタニル化

上述のエノンの選択的なヒドロスタニル化をさらに発展させて、触媒的な還元的アルドール反応を達成した。図8にエノンとベンゾインメチルエーテルの反応例を示す。一連の反応の完結後、生成した Sn-O 結合にヒドロシランが作用し、Sn-H 結合が再生することが触媒反応達成の鍵となる。本反応ではハロゲン化スズの高い配位子受容能を利用することで高いジアステレオ選択性が得られ、生成物 **15** の三か所のキラル炭素での立体制御も可能になった ^{13,14)}。

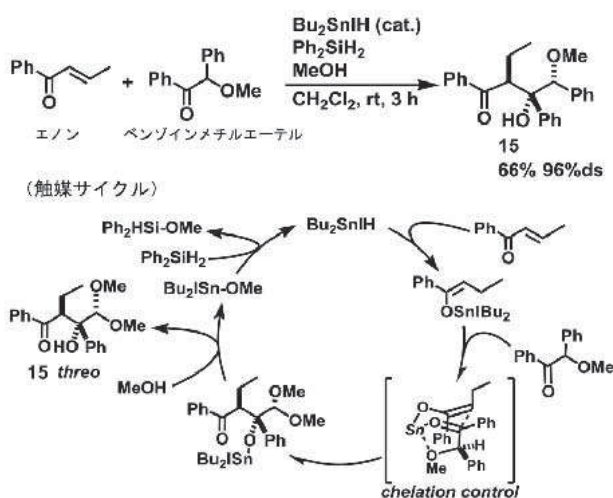


図8. 触媒的な還元的アルドール反応

エノン以外にも、ビニルシクロプロパン (VCP) のヒドロスタニル化を組み合わせることで、アルデヒドとの還元的カップリング反応 **16** が触媒的に進行する反応を見出した (図9) ¹⁵⁾。本反応はラジカル的なヒドロスタニル化とイオンのなアリル化を含むハイブリッド型の触媒反応である。

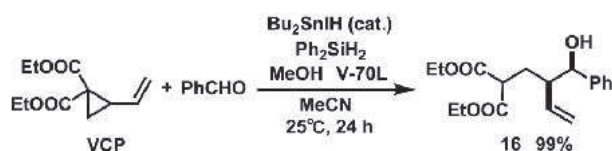


図9. 触媒的な還元的カップリング反応

上述のスズを触媒とした二つの反応例は、いずれも従来、遷移金属触媒を必要としていたものであり、典型金属のみを触媒として用いた珍しい例となった。

4. おわりに

有機スズ化合物に対する1990年代からの評価は厳しく、有害性の疑惑対象は限定された範囲であるにもかかわらず、有機スズ全体が悪者にされたことは遺憾である。しかしながら、最近その汚名が徐々に緩和され、日本化学会でのスズ触媒に関する発表件数も数年前の極小値から増加傾向にあり、利用価値も高まっている。試薬の(M)SDSなどの正しい情報を活用すれば、金属試薬、触媒の中でも安全で取扱いやすい試薬であることがわかる。また、遷移金属触媒のような希少金属ではないので、資源的にも豊富で安価である。今後は、遷移金属触媒でしか進行していない反応に対し、代替となる典型金属を用いる触媒反応の開発がのぞまれる。

本研究の一部は、化学技術振興機構 (JST) 産学共同シーズイノベーション事業の支援を受けたものです。また、同事業共同研究者の旭化成ケミカルズ (株) 野崎貴司氏に感謝します。

5. 参考文献

- (a) M. Pereyre, P. J. Quintard, A. Rahm, in *Tin in Organic Synthesis*, Butterworth, London, **1987**, pp. 261-285. (b) A. G. Davies, in *Organotin Chemistry*, VCH: Weinheim, **1997**, pp. 166.
- O. D. Cabaret, B. M.-Vaca and D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147-6176
- (a) 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. (b) 芝田育也、第7版 化学便覧 応用化学編, **2014**, 有機化学品 有機スズ化合物.
- I. Shibata, R. Kojima, S. Tsunoi, T. Nozaki, T. Watanabe, A. Ninomiya, M. Yasuda, A. Baba, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2009.
- I. Shibata, H. Kato, N. Kanazawa, M. Yasuda, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 466.
- R. Kojima, S. Sawamoto, A. Okamura, H. Takahashi, S. Tsunoi, I. Shibata, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7255.
- S. Tsunoi, H. Takahashi, Y. Takano, A. Okamura, I. Shibata, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6140.
- I. Shibata, A. Baba, *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 665.
- I. Shibata, T. Suwa, K. Ryu, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4101.
- N. Hayashi, K. Kusano, S. Sekizawa, I. Shibata, M. Yasuda, A. Baba, *Chem. Commun.* **2007**, 4913.
- N. Hayashi, Y. Hirokawa, I. Shibata, M. Yasuda, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2912.
- I. Shibata, T. Suwa, K. Ryu, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8690.
- I. Shibata, S. Tsunoi, K. Sakabe, S. Miyamoto, H. Kato, H. Namajima, M. Yasuda, A. Baba, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13335.
- R. Ieki, S. Miyamoto, S. Tsunoi, I. Shibata, *J. Organomet. Chem.* **2014**, in press.
- Y. Kani, S. Tsunoi, I. Shibata, *Symposium on Organometallic Chemistry, Japan*, **2012**, 2PB34.