

令和元年5月20日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17900

研究課題名(和文)有機ケイ素化合物からの電子移動に基づく、含酸素有機化合物の直接的変換反応の開発

研究課題名(英文) Direct Transformation of Oxygen-Containing Compound through Electron Transfer from Organosilicon Species

研究代表者

百合野 大雅 (Yurino, Taiga)

北海道大学・工学研究院・助教

研究者番号：20771504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：有機ケイ素還元剤を用いたスルホキシドの脱酸素化反応の開発に成功した。4,4'-ジヒドロピリジルを母骨格とする還元剤を用いることで、アセトニトリル中、スルホキシドの脱酸素化反応が穏やかな条件で進行することを明らかにした。一方、スルホンやホスフィンオキシドを基質とする反応は、より厳しい反応条件においても全く進行しなかった。

また、これらの反応を開発する過程で、新たに、TMSCNを用いた触媒的なイソシアノ化反応の開発に成功した。アリルリン酸エステルに対してはPd(OAc)₂が、ベンジルリン酸エステルに対してはAg₂Oが最も良い触媒活性を示した。これらの反応において、対応するニトリルは得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スルホキシドの温和な条件での脱酸素化反応の実現に成功した。従来の還元的脱酸素化反応では、強い酸性条件や高い反応温度などの苛烈な反応条件を必要とした、一方、本研究によって見出された反応条件は、従来法よりも十分に穏やかであり、保護基を有するアミンやアルコールを含むスルホキシドなどに対しても、脱保護を伴うことなく、速やかに還元が進行する。

また、新規な有機合成反応として触媒的イソシアノ化反応の開発に成功した。シアニドの置換反応では、ニトリルの形成が速度論的にも熱力学的にも優位である。本反応は、従来、わずかな例でしか知られていなかった触媒的イソシアノ化反応の新たな方法論を提案するものとなった。

研究成果の概要(英文)：Deoxygenation of sulfoxide has been successfully achieved by using of organosilicon reducing reagent, that has 4,4'-dihydropyridyl as a core structure. In acetonitrile, several sulfoxide was smoothly reduced under mild reaction conditions. In contrast, sulfone and phosphine oxide were remained intact even under more harsh conditions.

Along with the research, we newly found catalytic isocyanations using TMSCN as cyanide source. Pd(OAc)₂ for allylic phosphates and Ag₂O for benzylic phosphates were found out as the most suitable catalysts, respectively. In this reaction, no undesired nitrile was formed.

研究分野：有機化学、有機合成化学

キーワード：有機ケイ素還元剤 脱酸素化反応 イソシアノ化反応 イソニトリル シアン化トリメチルシリル 遷移金属触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

還元反応は有機分子の酸化数を変化させることのできる反応であり、分子骨格構築のみならず、その性質を変換することができるため非常に有用である。このような還元反応は大別してヒドリド還元と電子移動還元があり、有機合成において目的の生成物を得るために適切な反応が選択されている。ヒドリド還元は電子等価体としてヒドリドを用いるため、水素導入方として汎用される。一方、電子を直接有機物に与える電子移動還元では、電子を受け取って活性化された有期ラジカル種による連続的な変換反応に応用できるという特徴がある。例えば、カルボニル化合物をヒドリド還元した場合には選択的にアルコールが生成する一方で、2 価のサマリウム錯体などを用いて電子移動還元した場合には生じた炭素ラジカル同士で炭素-炭素結合形成反応が進行し、対応するジオールを生成する。

記載者は、電子移動還元反応を実現するための有機分子としてジヒドロピラジン骨格、および、ジヒドロピペリジン骨格を有する化合物 1,2 に着目した (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5161. 図 1)。これまでに、これらの有機化合物が後周期遷移金属化合物を円滑に還元し、対応する 0 価の金属ナノ粒子を形成することを明らかにしている (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14437-14441.)。この知見をもとに、これらの化合物から、遷移金属錯体ではなく、様々な有機化合物への電子移動還元に基づく変換反応、特に、「含酸素二重結合の電子還元的変換反応の開発」を実現できないかと考えた。

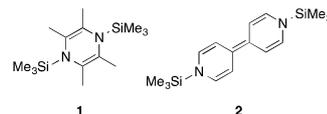


図 1: 有機ケイ素還元剤の例

2. 研究の目的

様々な酸素含有有機化合物の含酸素二重結合を穏やかな条件で還元的変換する新規有機合成反応の実現を目指す。特に、S=O、P=O および、C=O 結合に着目し、それらの除去や、続く変換反応による高次機能化を目的とする。

有機硫黄化合物は生理活性物質中に幅広く見られる部分骨格であり、その自在な構築法や分子変換反応の開発は長年にわたって注目されている。有機分子に含まれる硫黄原子は酸素と安定な結合を形成し、高酸化数のスルホキシドやスルホン形成する。これら高原子価の有機硫黄化合物は対応する前駆体の酸化反応により合成されており、特に、過酸化水素や過酸などを用い穏やかな反応条件位置いて環境調和性の高い酸化反応が実現されている。一方、安定な S=O 結合の還元反応もまた重要な反応条件であるが、これらの結合が安定であるため、現状、穏やかな条件での環境調和性に優れた反応の開発には至っていない。このような背景のもと、記載者は有機ケイ素還元剤 1,2 に着目した。これらの化合物は対象の基質に対して、2 電子を与えることで芳香族化合物となり安定化するだけでなく、酸素親和性の高い有機ケイ素置換基を有しているため、還元の際の酸素補足剤として機能し、目的の脱酸素化反応が効率的に進行することが期待される。

3. 研究の方法

比較的脱酸素化が容易であると期待されるスルホキシドに対し、有機ケイ素還元剤を作用させることで対応するスルフィドが得られるかどうかを確認する。反応系のそのものの ¹H NMR 測定により、残存する還元剤と反応後に生じる含窒素芳香族化合物の量を定量することで反応の進行を見積もる。特に、穏やかな反応条件にこだわり、極力中性の条件で、かつ、加温することなく対応するスルフィドが得られる条件を探索する。これらが成功したのちに、より挑戦的なスルホン、ホスフィンオキシド、および、ケトンの還元反応の実現を目指す。

4. 研究成果

(1) 有機ケイ素還元剤によるスルホキシドの脱酸素化反応

ジフェニルスルホキシドをモデル基質とし、有機ケイ素還元剤 1, 2 をそれぞれ用いた還元反応を試みた (Scheme 1)。還元剤 1 を用いた場合にはいずれの溶媒を用いても還元反応の進行は確認されなかった。一方、還元剤 2 を用いた場合、適切な溶媒を選択すれば対応するジフェニルスルフィドの形成が確認された。特に、CD₃CN を用いた場合には常温でも速やかに反応が完結し、定量的にスルフィドが得られることが明らかとなった。また、1,4-シクロヘキサジエン骨格を有する化合物 3 や有機ケイ素還元剤として汎用されるジシラン、ヒドロシランを用いた場合、同条件では全く反応が進行しないことが明らかとなった。基質適用範囲の確認も進めた (Table 1)。多くの芳香族スルホキシドに対して本反応が適用できることが明らかとなった。特に、様々な保護基を有するアニリンおよびフェノールを母骨格とするスルホキシドを用いた場合には、それらの脱保護を伴うことなく、円滑に反応が進行することを見出した。一方、ジアルキルスルホキシドについては比較的反応性が低いため、十分な加熱と比較的長い反応時間を要した。

(2) スルホンおよびホスフィンオキシドの脱酸素化反応

ジフェニルスルホン、および、トリフェニルホスフィンオキシドを基質とし、脱酸素化反応の検討を行った。スルホキシドの還元反応における最適条件である、CD₃CN 中で還元剤 2 を反応させても全く反応が進行しなかった。これは、加熱条件においても同様であった。本反応において、スルホンやホスフィンオキシドの S=O、P=O 結合は十分に熱力学的に安定であることが原因であると考えられる。

Scheme 1.

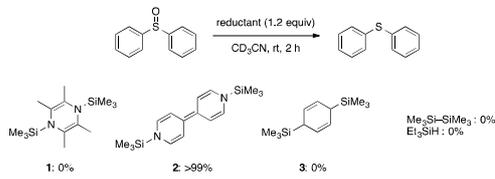
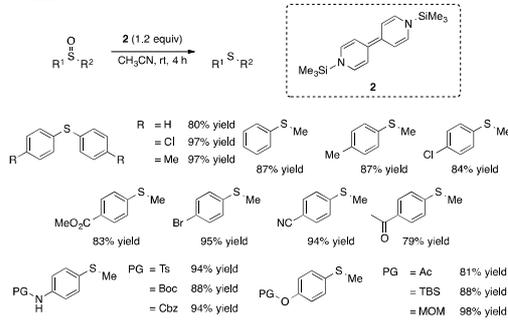


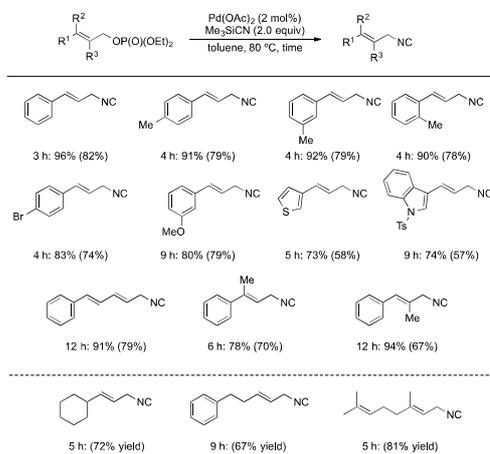
Table 1.



(3) Pd 触媒を用いたアリル位イソシアノ化反応の開発

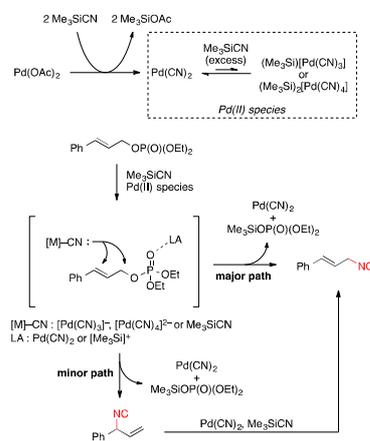
アリルリン酸エステルとシアン化トリメチルシリルを Pd 触媒存在下反応させることで対応するアリルイソニトリルが得られることを見出した (Table 2)。溶媒としてトルエンを用い、Pd(OAc)₂ を触媒とすることで、直鎖型のアリルイソニトリルのみが生成物として得られる。この際、対応するアリルニトリルは全く得られない。この反応において、アリルリン酸エステルが特異的に対応するイソニトリルを良好な収率で与える。すなわち、酢酸アリルや炭酸アリル、臭化アリルなどを用いても対応するイソニトリルは全く得られない。種々の反応機構研究から、(1)本反応はアリル Pd(II) 中間体を經由せずに進行すること、(2)反応系中では直鎖型、および、分岐鎖型のアリルイソニトリルが形成しており、反応の進行に従ってすべて直鎖型へと異性化していること、が明らかとなった (Scheme 2)。

Table 2.



¹H NMR yield. The isolated yield is given in parentheses.

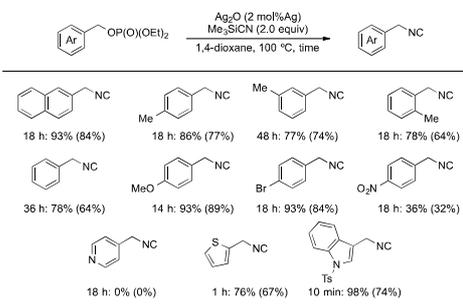
Scheme 2.



(4) Ag 触媒を用いたベンジル位イソシアノ化反応の開発

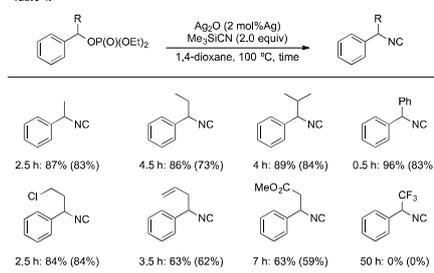
ベンジルリン酸エステルとシアン化トリメチルシリルが Ag₂O を触媒とすることで反応し、対応するベンジルイソニトリルを与えることを見出した (Table 3)。この場合、1,4-ジオキサンが最も適切な溶媒であり、良好な収率で対応するベンジルイソニトリルが得られた。加えてこれまでに触媒的な合成が困難であった第二級のベンジルイソニトリルについても極めて高い収率で目的物が得られることが明らかとなった (Table 4)。また、光学活性な第二級のベンジルリン酸エステルを基質とした場合に、その光学異性体過剰率が大きく減少することを見出し、本反応が S_N1 反応を主たる反応機構とする求核置換反応で振興していることを明らかにした (Scheme 3)。

Table 3.



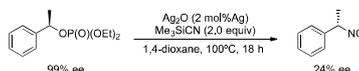
¹H NMR yield. The isolated yield is given in parentheses.

Table 4.



¹H NMR yield. The isolated yield is given in parentheses.

Scheme 3.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

1. T. Yurino, R. Tani, T. Ohkuma Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation: Nucleophilic N-Terminus Substitution of Ambident Cyanide. *ACS Catalysis*, **2019**, *9*, 4434-4440. 査読有、doi:10.1021/acscatal.9b00858
2. Y. Ueda, N. Tsujimoto, T. Yurino, H. Tsurugi, K. Mashima Nickel-catalyzed cyanation of aryl halides and triflates using acetonitrile via C-CN bond cleavage assisted by 1,4-bis(trimethylsilyl)-2,3,5,6-tetramethyl-1,4-dihydropyrazine. *Chemical Science*, **2019**, *10*, 994-999. 査読有、doi:10.1039/C8SC04437F
3. M. Noguchi, K. Suzuki, J. Kobayashi, T. Yurino, H. Tsurugi, K. Mashima Planar and Bent BN-Embedded p-Quinodimethanes Synthesized by Transmetalation of Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyrazines with Chloroborane. *Organometallics*, **2018**, *37*, 1833-1836. 査読有、doi:10.1021/acs.organomet.8b00294.
4. T. Ohkuma, N. Kurono, Y. Sakaguchi, K. Yamauchi, T. Yurino Enantioselective Cyanosilylation of Alkynyl Ketones Catalyzed by Combined Systems Consisting of Chiral Ruthenium(II) Complex and Lithium Phenoxide. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2018**, *360*, 1517-1522. 査読有、doi: 10.1002/adsc.201701593.
5. J.-F. Bai, H. Sasagawa, T. Yurino, T. Kano, K. Maruoka In situ generation of N-Boc-protected alkenyl imines: controlling the E/Z geometry of alkenyl moieties in the Mukaiyama-Mannich reaction. *Chemical Communications*, **2017**, *53*, 8203-8206. 査読有、doi:10.1039/C7CC04674J.
6. T. Yurino, Y. Aota, D. Asakawa, T. Kano, K. Maruoka N-Boc-aminals as easily accessible precursors for less accessible N-Boc-imines: facile synthesis of optically active propargylamine derivatives using Mannich-type reaction. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 3687-3700. 査読有、doi:10.1016/j.tet.2016.03.076

〔学会発表〕(計20件)

1. 齊藤すな歩、百合野大雅、大熊毅 「Pd 触媒を用いた空気下でのアリル位アミノ化反応」 日本化学会 第99春季年会(口頭発表) 2019年3月
2. 山下裕之、百合野大雅、大熊毅 「 α -ケトカルボニル化合物に対するPd触媒を用いた空気下でのアリル位アルキル化反応」 日本化学会 第99春季年会(口頭発表) 2019年3月
3. 八谷明日香、百合野大雅、大熊毅 「Al触媒を用いたFriedel-Crafts型ベンジル化反応」 日本化学会 第99春季年会(口頭発表) 2019年3月
4. Taiga Yurino 「Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation: Nucleophilic N-Terminus Substitution of Ambident Cyanide」 The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ポスター発表) 2018年11月
5. 山下裕之、百合野大雅、大熊毅 「Pd触媒を用いた空気下でのアリル位アルキル化反応」 日本化学会秋季事業 第8回CSJフェスタ2018 (ポスター発表) 2018年10月
6. 百合野大雅、丹下裕司、大熊毅 「酸化銀触媒による第1級、および、第2級ベンジルアルコール誘導体のイソシアノ化反応」 第65回 有機金属化学討論会(ポスター発表) 2018年9月
7. 谷隆太郎、百合野大雅、大熊毅 「Pd触媒を用いたアリル位イソシアノ化反応の開発: シアニドのN末端選択的求核置換反応」 第65回 有機金属化学討論会(ポスター発表) 2018年9月
8. 八谷明日香、百合野大雅、大熊毅 「Al触媒を用いたFriedel-Crafts型ベンジル化反応」 日本化学会北海道支部 2018年夏季研究発表会(口頭発表) 2018年7月
9. 丹下裕司、百合野大雅、大熊毅 「Ag触媒を用いたベンジル位イソシアノ化反応」 第30回 万有札幌シンポジウム(ポスター発表) 2018年7月
10. 齊藤すな歩、百合野大雅、大熊毅 「Pd触媒を用いた空気下でのアリル位アミノ化反応」 第113回 有機合成シンポジウム(ポスター発表) 2018年6月
11. 丹下裕司、百合野大雅、大熊毅 「Ag触媒を用いたベンジル位イソシアノ化反応」 日本化学会 第98春季年会(口頭発表) 2018年3月
12. 百合野大雅 「触媒的イソシアノ化反応の開発」 第2回 有機合成若手講演会(口頭発表、招待講演) 2018年1月
13. 百合野大雅 「アンビデントの反応性コントロール: 触媒的イソシアノ化反応の開発」

- 若手研究者のための有機化学札幌セミナー（口頭発表、招待講演）2017年11月
14. 百合野大雅 「Mechanism-Dependent Reactivity Control of Cyanide: Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation」 第2回 大津会議合同シンポジウム（ポスター発表）2017年9月
 15. 山下裕之、百合野大雅、大熊毅 「Ru-KHMDS 複合触媒を用いたアルデヒドのエナンチオ選択的トリフルオロメチル化反応」 日本化学会北海道支部 2017年夏季研究発表会（口頭発表）2017年7月
 16. 谷隆太郎、百合野大雅、大熊毅 「Pd 触媒による直鎖型アリルイソシアニドの合成反応」 第111回 有機合成シンポジウム 2017年6月
 17. Bhattacharjee Argha、百合野大雅、劔隼人、真島和志 「Metal-free reductive deoxygenation of sulfoxides by organosilicon reducing reagent」 日本化学会 第97春季年会（口頭発表）2017年3月
 18. 上田耀平、百合野大雅、劔隼人、真島和志 「ニッケル触媒と有機ケイ素還元剤を用いた芳香族ハロゲン化物のシアノ化反応」 日本化学会 第97春季年会（口頭発表）2017年3月
 19. 谷隆太郎、百合野大雅、大熊毅 「Pd 触媒を用いたアリルイソシアニドの新規合成法の開発」 日本化学会 第97春季年会（口頭発表）2017年3月
 20. 百合野大雅 「有機合成における卑金属ナノ粒子の可能性」 第5回錯体化学若手の会北海道支部勉強会（口頭発表、招待講演）2016年11月

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：アリルイソシアニド類の製造方法

発明者：大熊毅、百合野大雅

権利者：北海道大学

種類：特許

番号：特願 2017-035319

出願年：2017年2月27日

国内外の別：国内

取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/orgsynth/>

6. 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。