

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19550109
 研究課題名（和文） トリクロロシラン還元の新展開を目指した活性化剤の開発とその利用
 研究課題名（英文） Development of new activators for trichlorosilane
 研究代表者
 尾野村 治 (ONOMURA OSAMU)
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：60304961

研究成果の概要： トリクロロシランは太陽電池や半導体に使用される高純度シリコンの原料として入手容易である。これを用いてケトンやイミンを不斉還元し、医薬品等の中間体として有用な光学活性アルコールやアミンを合成するためにはトリクロロシランを効率的に活性化する触媒が必要である。本研究課題では、L-プロリンからケトンやイミンの高効率不斉還元に適した有機触媒を開発することに成功した。その結果、有用なこれら光学活性化化合物を環境に調和した反応によって得られるようになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

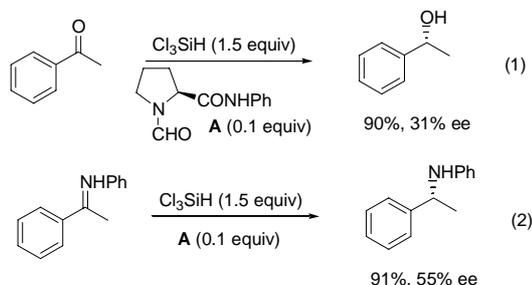
科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：不斉合成、不斉還元、有機触媒、アルコール、アミン、活性化剤

1. 研究開始当初の背景

トリクロロシランはその経済性や物性に由来する操作性の良さ、反応後の廃棄物の環境負荷が小さい等、還元剤として優れた性質を持つが、その還元力は弱くケトンの2級アルコールへの変換に適用された例はほとんどなかった。未開拓のこの分野で、代表者らは先陣を切って、N-ホルミルプロリンアニリド A がトリクロロシランの触媒的不斉活性化剤として働き、それぞれケトン、イミンを不斉還元し光学活性アルコール、アミンを合成できることを見出していた。しかし、そのエナンチオ選択性は中程度であり、満足でき

るレベルではなかった(式1、2)。



2. 研究の目的

本研究は、安価でシリコン産業から容易に供給されるトリクロロシラン(Cl_3SiH)を還元剤として、有機分子を活性化剤として用いたケトン、イミンの高度不斉分子変換を行おうとするものである。

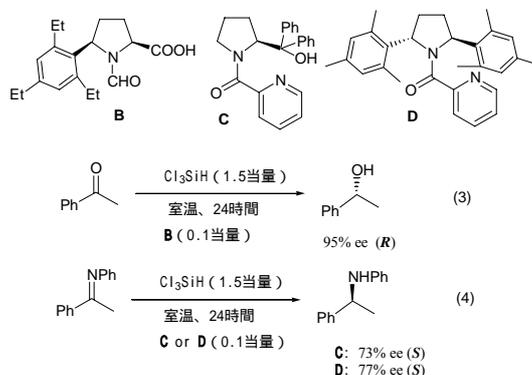
3. 研究の方法

Lewis塩基として作用する種々のL-プロリン誘導体を精査して、高効率にケトン、イミンを不斉還元できるトリクロロシランの活性化剤を見つける。またその大量合成法を確立する。

4. 研究成果

(不斉還元)

検討の結果、活性化剤B、C、Dを活性化剤として用いれば、トリクロロシランによりBはケトンをC、Dはイミンを高効率に不斉還元できることを見出した(式3、4)。

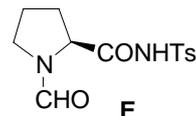


トリクロロシランの不斉触媒的活性化剤(B)の大量合成に適したcis選択的なプロリン5位へのアリール基導入法を開発した。それにより、これまでそのtrans異性体との混合物からカラムクロマトグラフィーで精製して得ていたAの取得が容易になった。その結果、種々のケトンの高効率不斉還元が可能となり、有用光学活性アルコールを合成できるようになった。

また、プロリンの窒素保護基を精査することにより、trans選択的なプロリン5位へのアリール基導入法も開発できた。これにより、 C_2 対称光学活性2,5-ジアリールピロリジン誘導体Dの取得が容易となった。その結果、種々のイミンの高効率不斉還元が可能となり、有用光学活性アミンを合成できるようになった。また、この化合物がアリルトリクロロシランを活性化し、アルデヒドの不斉アリル化の可能性も示すことができた。

さらに、これまで全くトリクロロシランの活性化剤となる可能性の知られていなかった

たスルホンアミド構造を持つ活性化剤Eを開発した。



また隣接炭素が置換されたイミンのジアステレオ選択的還元を検討した。活性化剤を使い分ければ、シス選択的還元とトランス選択的還元のもつちも可能となることがわかった。この結果に基づき、ラセミの隣接炭素が置換されたイミンの速度論的光学分割の可能性も見出すことができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計21件)

- Efficient oxidation of 1,2-diols into α -hydroxyketones catalyzed by organotin compound, T. Maki, S. Iikawa, G. Mogami, H. Harasawa, Y. Matsumura, and O. Onomura, *Chem. Eur. J.*, in press (2009). 査読有
- Catalytic monoalkylation of 1,2-diols, T. Maki, N. Ushijima, Y. Matsumura and O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 1466-1468 (2009). 査読有
- Memory of Chirality in the Electrochemical Oxidation of *N*-*o*-Phenylbenzoylated Prolinols, G. N. Wanyoike, Y. Matsumura, and O. Onomura, *Heterocycles* (Daly 追悼号), in press (2009). 査読有
- Direct Electrochemical α -Cyanation of *N*-Protected Cyclic Amines, S. S. Libendi, Y. Demizu, and O. Onomura, *Org. & Biomol. Chem.*, **7**, 351-356. 査読有
- Ring Contraction of α,β -Unsaturated Cyclic Amines with *cis*-Dihydroxylation at the α,β -Position, S. S. Libendi, Y. Demizu, Y. Matsumura, and O. Onomura, *Heterocycles* (福本祝賀号), **77**, 311-321 (2009). 査読有
- Convenient synthesis of enantiomerically pure bicyclic proline and its *N*-oxyl derivatives, Yosuke Demizu, Hirofumi Shiigi, Hiroyuki Mori, Kazuya Matsumoto and Osamu Onomura, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 2659-2665 (2008). 査読有

7. Efficient Kinetic Resolution of *racemic*-Aminoaldehydes by Oxidation with NIS, D. Minato, Y. Nagasue, Y. Demizu, and O. Onomura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 9458-9461 (2008). 査読有
 8. Regioselective Protection of Sugars Catalyzed by Dimethyltin Dichloride, Y. Demizu, Y. Kubo, H. Miyoshi, T. Maki, Y. Matsumura, N. Moriyama, and O. Onomura, *Org. Lett.*, **10**, 5075-5077 (2008). 査読有
 9. Oxidative C-C bond cleavage of *N*-alkoxycarbonylated cyclic amines by sodium nitrite in trifluoroacetic acid, O. Onomura, A. Moriyama, K. Fukae, Y. Yamamoto, T. Maki, Y. Matsumura, and Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6728-6731 (2008). 査読有
 10. Asymmetric reductions of [m] ferrocenophanones, R. Šebesta, M. Mečiarová, E. Molnár, J. Czismadiová, P. Fodran, O. Onomura, and Š. Toma, *J. Organomet. Chem.*, **693**, 3131-3134 (2008). 査読有
 11. Regioselective introduction of electrophiles into piperidine derivatives at the 4-position, O. Onomura, N. Fujimura, T. Oda, Y. Matsumura, and Y. Demizu, *Heterocycles* (野依祝賀号), **76**, 177-182 (2008). 査読有
 12. Chiral azabicyclo-*N*-oxyls mediated enantioselective electrooxidation of *sec*-alcohols, H. Shiigi, H. Mori, T. Tanaka, Y. Demizu and O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5247-5251 (2008). 査読有
 13. Diastereoselective arylation of L-proline derivatives at the 5-position, O. Onomura, P. G. Kirira, T. Tanaka, S. Tsukada, Y. Matsumura, Y. Demizu, *Tetrahedron*, **64**, 7498-7503 (2008). 査読有
 14. Asymmetric electrochemical oxidation of 1,2-diols, aminoalcohols, and aminoaldehydes in the presence of chiral copper catalyst, D. Minato, H. Arimoto, Y. Nagasue, Y. Demizu, and Osamu Onomura, *Tetrahedron*, **64**, 6675-6683 (2008). 査読有
 15. High regioselectivity in electrochemical α -methoxylation of *N*-protected cyclic amines, S. S. Libendi, Y. Demizu, Y. Matsumura, and O. Onomura, *Tetrahedron*, **64**, 3935-3942 (2008). 査読有
 16. Non-enzymatic kinetic resolution of 3-hydroxyalkanamides with chiral copper catalyst, Y. Demizu, Y. Kubo, Y. Matsumura, and O. Onomura, *Synlett*, 433-437 (2008). 査読有
 17. Efficient oxidation of alcohols electrochemically mediated by azabicyclo-*N*-oxyls, Y. Demizu, H. Shiigi, T. Oda, Y. Matsumura and O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 48-52 (2008). 査読有
 18. Asymmetric tosylation of *racemic* 2-hydroxyalkanamides with chiral copper catalyst, O. Onomura, M. Mitsuda, M. T. T. Nguyen, and Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 9080-9084 (2007). 査読有
 19. Asymmetric oxidation of 1,2-diols using *N*-bromosuccinimide in the presence of chiral copper catalyst, O. Onomura, H. Arimoto, Y. Matsumura, and Y. Demizu, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8668-8672 (2007). 査読有
 20. Copper complex catalyzed asymmetric monosulfonylation of *meso*-*vic*-diols, Y. Demizu, K. Matsumoto, O. Onomura, and Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7605-7609 (2007). 査読有
 21. トリクロロシランの触媒的活性化法の開発と還元反応への応用、尾野村治、岩崎史哲、*ファインケミカル*, **36**(9), 37-43 (2007).
- 〔学会発表〕(計11件)
1. 尾野村治、Preparation of chiral quaternary cyclic aminoacids using anodic deallylation, 電気化学会第76回大会、2009年3月31日(京都)。
 2. 尾野村治、トリクロロシランによるイミンのシス選択的還元と速度論的光学分割、第25回日本薬学会九州支部大会、2008年12月6日(延岡)。
 3. Osamu Onomura、Catalytic Activation of Trichlorosilane with Organocatalysts, The 9th International Symposium on Organic Reactions、2008年11月22日(台湾、嘉義)。(招待講演)。
 4. 尾野村治、有機触媒によるトリクロロシランの触媒的活性化、2008年日本化

学会西日本大会、2008年11月16日(長崎)。(依頼講演)。

5. 尾野村治、L-プロリン5位への立体選択的求核剤導入法の開拓、第38回複素環化学討論会、2008年11月22日(福山)。
6. 尾野村治、不斉酸化を目指したジオール類の分子認識、第32回有機電子移動化学討論会、2008年6月27日(東大阪)。(招待講演)。
7. 尾野村治、環状アミン類の電極酸化を基盤とする精密有機合成、電気化学会第75回大会、2008年3月31日(甲府)。(特別講演)。
8. 尾野村治、簡単にできる不斉合成 - ジオール類の分子変換、薬学研究フォーラム in 東京 2008 - 九州からの情報発信、2008年3月14日(東京)。(依頼講演)。
9. 尾野村治、トリクロロシランの新規活性化剤の開発とイミンの不斉還元、第24回日本薬学会九州支部大会、2008年12月8日(福岡)。
10. 尾野村治、L-プロリン5位へのジアステレオ選択的アリアル基導入とトリクロロシラン類のキラル活性化剤合成への利用、第37回複素環化学討論会、2008年10月19日(長野)。
11. 尾野村治、光学活性C2対称ピロリジン誘導体の合成とその有機触媒としての利用、日本プロセス化学会2007サマーシンポジウム、2007年8月2日(東京)。

[図書](計 1件)

1. Edited by Zvi Rappoport and Joel F. Liebman, Patai "The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids", O. Onomura, "Chapter 11. Electrochemistry of hydroxylamines, oximes and hydroxamic acids", p499-514 (2008), John Wiley & Sons .

[産業財産権]

出願状況(計5件)

1. 名称: 含窒素レドックス触媒
発明者: 松村功啓、出水庸介、尾野村治
権利者: 長崎大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2008/056164
出願年月日: 2008年3月28日
国内外の別: 国際

2. 名称: , - ジ置換環状含窒素化合物の製造方法

発明者: 松村功啓、出水庸介、尾野村治
権利者: 長崎大学
種類: 特許
番号: 特願 2007-084895
出願年月日: 2007年3月28日
国内外の別: 国内

3. 名称: 光学活性プロリンエステル誘導体およびN-ホルミル光学活性プロリン誘導体の製造方法

発明者: 尾野村治、岩崎史哲
権利者: 長崎大学 & (株)トクヤマ
種類: 特許
番号: 特願 2007-205118
出願年月日: 2007年8月7日
国内外の別: 国内

4. 名称: 脂肪族ジカルボン酸化合物の製造方法

発明者: 尾野村治、出水庸介、岩崎史哲
権利者: 長崎大学 & (株)トクヤマ
種類: 特許
番号: 特願 2008-025594
出願年月日: 2008年2月5日
国内外の別: 国内

5. 名称: 光学活性アミノ酸エステル誘導体、及び光学活性アミノアセタール誘導体の製造方法

発明者: 尾野村治、出水庸介、山本博将
権利者: 長崎大学 & (株)トクヤマ
種類: 特許
番号: 特願 2008-072911
出願年月日: 2008年3月21日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾野村 治 (ONOMURA OSAMU)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号: 60304961