

機関番号：12401
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2008～2010
課題番号：20550092
研究課題名(和文) 低毒性スズ反応剤の設計と創製に基づく環境調和型有機合成法の開発
研究課題名(英文) Development of Environmentally Friendly Methods for Organic Synthesis based on Design and Preparation of Less Toxic Organotin Reagents
研究代表者 三浦 勝清 (MIURA KATSUKIYO) 埼玉大学・大学院理工学研究科・教授 研究者番号：20251035

## 研究成果の概要(和文)：

有機スズ反応剤は精密有機合成に有用であるが、よく利用されるトリブチルスズ化合物は毒性が高いことに加え、分解や分離が容易でないという欠点を有する。この欠点を克服するため、本研究では、スズ上にベンジル基を有する有機スズ反応剤の合成と利用について検討した。トリベンジルスタナン ( $\text{Bn}_3\text{SnH}$ ) はハロアルカンのラジカル還元にも有効であり、副生するハロスタナン ( $\text{Bn}_3\text{SnX}$ ) はろ過やシリカゲルカラムにより容易に分離できることがわかった。また、塩基性過酸化水素水により容易に分解することができた。

## 研究成果の概要(英文)：

Organotin reagents are valuable for fine organic synthesis. However, tributyltin compounds, frequently used for this purpose, have high toxicity with difficulty of decomposition and separation. To overcome these weaknesses, we studied synthesis and synthetic use of benzyltin compounds. Tribenzylstannane ( $\text{Bn}_3\text{SnH}$ ) was found to be useful for radical reduction of organic halides. The tin byproducts ( $\text{Bn}_3\text{SnX}$ ) are easily separable by filtration and silica gel column chromatography and decomposable by treatment with basic hydrogen peroxide.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機スズ反応剤、環境調和型反応、ラジカル反応、ヒドロスタニル化

## 1. 研究開始当初の背景

(1) スズの単体とその無機および有機化合物は、材料として幅広い用途を有するため、生産量が多く、他の金属や金属化合物に比べて安価で入手が容易である。入手可能なスズ化合物の種類も極めて多い。スズ-炭素結合が

強いことに由来して、一般に有機スズ化合物は熱、光、酸素や水などに対して比較的安定であり、合成、保存、取り扱いが容易である。分子内に極性官能基が共存してもスズ-炭素結合は安定に存在し、官能基化された有機スズ化合物を容易に合成できる。また、スズ-

炭素、スズ-水素、スズ-酸素などの結合は自発的には反応しないが、添加剤や触媒、反応条件などにより適度な反応性を示すようになり、その反応を高度に制御することができる。このため、有機合成化学では、有機スズ化合物の特長を活かした有機合成反応が数多く開発され、その合成的有用性は広く認知されている。

(2) 近年になって、アルキル基がブチル基以下のトリアルキルスタナン類やトリフェニルスタナン類など、有機合成によく利用される有機スズ化合物が強い毒性および環境毒性を持つことが明らかになってきた。このため、有機スズ反応剤は環境調和型有機合成にはそぐわない反応剤として、有機合成への利用が避けられるようになった。しかし、有機スズ反応剤は、他の反応剤では実現できない有効性を示す場合も多くあり、天然物合成ではしばしば利用されている。

有機スズ反応剤の欠点は、毒性や環境毒性が強いことに加えて、反応により副生するスズ化合物と目的生成物のカラムクロマトグラフィーによる分離が難しい点にある。一般に、スズを含む副生成物はスズ上に3つの有機基と1つのヘテロ基を有し、疎水性（脂溶性）の強い部分と極性の強い部分からなる。このため、シリカゲルカラムからテーリングを伴って溶出され、目的生成物との分離が難しくなる。スズを含む副生成物の除去を容易にするため、これまで様々な有機スズ反応剤が開発されてきた。しかし、これらの反応剤は、合成にかかるコストや労力などの問題から、実用的であるとは言いがたい。従って、より実用的で、環境調和にも配慮した反応剤の開発が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、毒性および環境毒性が低く、分離しやすい新規スズ反応剤を創製し、有機合成反応に利用することで、環境負荷の少ない精密有機合成法を開発することにある。具体的には、スズ-炭素結合の切断が容易で、脂溶性が低くなると考えられるベンジル基をスズ上に導入することで、新たなスズ反応剤の設計・合成を行う。これをラジカル反応や極性反応などに利用して、反応効率や副生する有機スズ化合物の分解性・分離性について検討し、新規反応剤の合成的有用性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

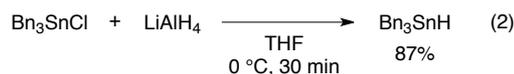
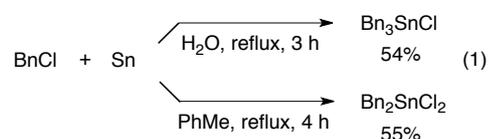
研究課題を達成するために、以下の順序で研究に取り組んだ。

- (1) ベンジルヒドロスタナンの合成
- (2) ベンジルヒドロスタナンを用いる有機ハロゲン化物のラジカル還元とラジカル付加反応

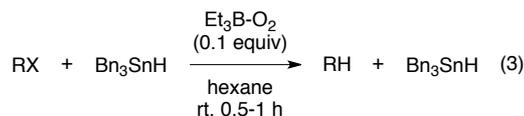
- (3) ベンジルハロスタナンの分解
  - (4) ベンジルヒドロスタナンを用いるアルケンおよびアルキンのヒドロスタニル化
  - (5) アルキル-およびアルケニル-ベンジルスタナンの反応
  - (6) アリルベンジルスタナンの合成と反応
- 研究に必要な器具や機器、分析機器については、当研究機関の既設のものを用いた。

## 4. 研究成果

(1) ベンジルヒドロスタナン類 ( $\text{Bn}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Bn}_2\text{SnClH}$ ) を合成するために、まず、ベンジルクロスタナン類 ( $\text{Bn}_3\text{SnCl}$ ,  $\text{Bn}_2\text{SnCl}_2$ ) の合成について検討した。既知の方法に従ってスズ金属と塩化ベンジルとの反応を行ったところ、これらのクロスタナン類を合成・単離することができた(式1)。続いて  $\text{LiAlH}_4$  との反応により、トリベンジルスタナン ( $\text{Bn}_3\text{SnH}$ ) とジベンジルスタナン ( $\text{Bn}_2\text{SnH}_2$ ) の調製を試みた。種々の反応条件を検討した結果、 $\text{Bn}_3\text{SnCl}$  から良好な単離収率で  $\text{Bn}_3\text{SnH}$  を得ることに成功した(式2)。一方、 $\text{Bn}_2\text{SnCl}_2$  と  $\text{LiAlH}_4$  との反応では、 $\text{Bn}_2\text{SnH}_2$  の生成は確認できたが、これを単離することができなかった。このため、 $\text{Bn}_2\text{SnH}_2$  と  $\text{Bn}_2\text{SnCl}_2$  の均化反応により  $\text{Bn}_2\text{SnClH}$  を合成する計画を断念した。他の方法による  $\text{Bn}_2\text{SnClH}$  の合成についても検討したが、いずれも失敗に終わった。



(2)  $\text{Bn}_3\text{SnH}$  による有機ハロゲン化物のラジカル還元について検討した。 $\text{Et}_3\text{B}$  をラジカル開始剤として室温で反応を行ったところ、エステルやヒドロキシ基などの極性官能基を有するブロモおよびヨードアルカンを効率よく還元することができた(式3)。この反応により副生するハロスタナン ( $\text{Bn}_3\text{SnX}$ ) はヘキサンには難溶であり、目的生成物がヘキサンに易溶であれば、大部分の  $\text{Bn}_3\text{SnX}$  をろ過あるいはデカンテーションにより分離する

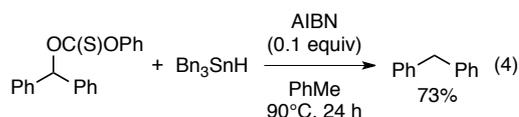


RX, Yield of RH (%):

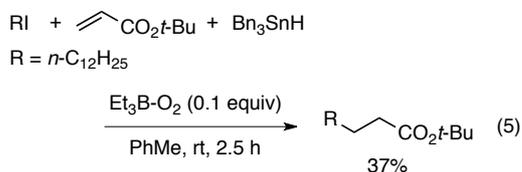
$\text{BzO}(\text{CH}_2)_4\text{I}$ , 96;  $\text{BzO}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$ , 97;  $\text{Ac}(\text{CH}_2)_{11}\text{Br}$ , 93;  $\text{MeCH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{11}\text{Br}$ , 97;  $\text{MeCH}(\text{OTBS})(\text{CH}_2)_{11}\text{Br}$ , 95

ことができた。また、目的生成物と  $\text{Bn}_3\text{SnX}$  が混ざったとしても、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離できた。以上の結果から、 $\text{Bn}_3\text{SnH}$  は  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  と同等の反応性を示し、副生成物の分離が容易であるという特長を有することがわかった。

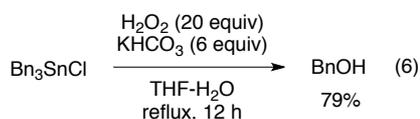
有機ハロゲン化物だけでなく、アルコールから誘導したチオ炭酸エステル類のラジカル還元についても検討した。第一級および第二級アルコールから誘導した基質の還元では、後者の基質が高い反応性を示すことがわかった。特に、ジフェニルメタノールから誘導した基質は、効率よくジフェニルメタンに還元することができた (式 4)。しかし、多くの場合、反応はあまり効率的ではなかった。



$\text{Bn}_3\text{SnH}$  と  $\text{Et}_3\text{B}$  を用いて、有機ハロゲン化物の電子不足アルケンへの分子間付加反応について検討した。その結果、目的とする反応以外に、有機ハロゲン化物の単純還元や電子不足アルケンのヒドロスタンニル化などが併発し、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を利用する場合に比べ、反応効率が低下することがわかった (式 5)。これは、アルキルラジカルに対する  $\text{Bn}_3\text{SnH}$  の水素供与能が、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  に比べて大きいためだと考えられる。

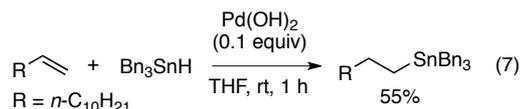


(3)  $\text{Bn}_3\text{SnX}$  の分解性について検討するため、 $\text{Bn}_3\text{SnCl}$  と酸、塩基、フッ化物イオン、酸化剤などとの反応を行った。結果として、酸、塩基、フッ化物イオンを作用させても、スズ-炭素結合の切断 (トルエンの生成) はほとんど見られず、分解しないことがわかった。一方、 $\text{Bn}_3\text{SnCl}$  を塩基性過酸化水素水で処理すると、炭素-スズ結合の酸化的切断により、ベンジルアルコールが生成することがわかった。反応条件の最適化を行ったところ、 $\text{Bn}_3\text{SnCl}$  の炭素-スズ結合を 79% (3 本のうち 2 本以上) 切断することがわかった (式 6)。また、1 本の炭素-スズ結合であれば、室温でも容易に切断できた。トリアルキルスタナン

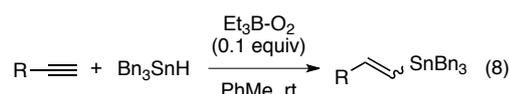


ンに比べて、ジアルキル-およびモノアルキル-スタナンは毒性が著しく低下することから、塩基性過酸化水素水による処理で  $\text{Bn}_3\text{SnX}$  の毒性を効果的に低減できると考えられる。

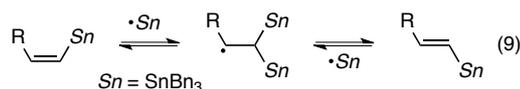
(4)  $\text{Bn}_3\text{SnH}$  によるアルケンのヒドロスタンニル化について検討したところ、ラジカル開始剤を用いても目的の反応は進行しなかった。 $\text{Pd}(\text{OH})_2$  を触媒として用いると、1-ドデセンのヒドロスタンニル化が進行し、中程度の収率で  $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{SnBn}_3$  を与えた (式 7)。



末端アルキンと  $\text{Bn}_3\text{SnH}$  の反応では、 $\text{Et}_3\text{B}$  のようなラジカル開始剤の添加により、ヒドロスタンニル化が著しく促進された。 $\text{Bn}_3\text{SnH}$  は様々な末端アルキンに付加し、スタニル基が末端炭素に導入されたアルケニルスタナンを高収率で与えた (式 8)。生成物は *E* および *Z* 体の混合物であり、*E* 体が主生成物であった。基質によっては、高い *E* 選択性を示した。反応時間が長くなると、*Z* 体から *E* 体への異性化により、*E* 体の存在比が大きくなることがわかった。異性化は、生成物に対するスタニルラジカルの付加脱離により進行していると考えられる (式 9)。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を利用しても同様の反応は進行するが、 $\text{Bn}_3\text{SnH}$  の方が高い反応性を示し、付加体の収率も高い。このような違いも、上述のように、 $\text{Bn}_3\text{SnH}$  の水素供与能が  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  に比べて大きいために生じると考えられる。

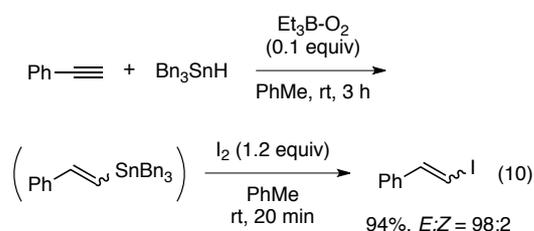


R	Time (h)	Yield (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>
$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$	3	92	67 : 33
$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$	24	quant.	80 : 20
$\text{HO}(\text{CH}_2)_4$	3	82	67 : 33
$\text{HO}(\text{CH}_2)_4$	24	93	84 : 16
Ph	3	88	98 : 2

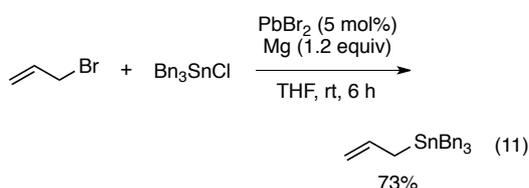


(5) 1-ドデセンのヒドロスタンニル化 (式 7) により得られた付加体を、塩基性過酸化水素水による処理でアルコールに変換することを検討した。しかし、このスズ化合物は予想以上に反応性が低く、多くの検討にもかかわらず、アルコールを得ることはできなかった。

末端アルキンから得られたアルケニルスタンナンとヨウ素との反応を行ったところ、ヨードアルケンを高効率よく合成することができた。副生する  $\text{Bn}_3\text{SnI}$  は、ろ過とシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離することができた。ヒドロスタンニル化とヨウ素化分解は同一容器内で行うことが可能で、末端アルキンに  $\text{Bn}_3\text{SnH}$  を作用させた後、反応溶液にヨウ素を加えると、ヨードアルケンが高収率で得られた (式 10)。



(6)  $\text{Bn}_3\text{SnCl}$ 、臭化アリル、マグネシウムの反応によりアリルトリベンジルスタンナンを良好な収率で合成した (式 11)。これを有機ハロゲン化物のラジカル的アリル化に利用できるか検討した。ラジカル開始剤として  $\text{Et}_3\text{B}$  や  $\text{AIBN}$  を用いて、1-プロモ-3-フェニルプロパンのアリル化を検討したが、反応は全く進行せず、原料が回収された。アリル化については、現在も引き続き検討を行っている。



(7) 以上のように、本研究では、トリベンジルスタンニル基を有する有機スズ反応剤の合成と有機合成への利用について検討した。その結果、トリブチルスタンニル基を有する反応剤と同様に、これらの反応剤を容易に合成することができた。また、従来の反応剤である  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  に比べて、 $\text{Bn}_3\text{SnH}$  は高い反応性を有することが明らかとなった。有機合成への利用により生じる  $\text{Bn}_3\text{SnX}$  は分離および分解が容易であり、当初の予想通り、これらの反応剤の開発により、これまでの有機スズ反応剤の欠点を改善することができた。国内外において類似の研究は行われておらず、オンリーワンの研究と言える。本研究により、有機合成における有機スズ反応剤の可能性を広げることができた。しかし、研究が順調に進まなかった時期があり、3年間の研究期間では明らかにできなかった点も多い。新規有機スズ反応剤の有用性をさらに明らかにし、その特長をアピールするためにも、今後も研究を続けていきたい。

## 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 2 件)

- ① 三浦勝清、富田充、市川淳士、細見彰、*Indium Acetate-Catalyzed Intermolecular Radical Addition of Organic Iodides to Electron-Deficient Alkenes*、査読有、10 巻、2008、133-136
- ② 三浦勝清、スタンニルラジカルを鍵中間体とする新規有機合成反応の開発、有機合成化学協会誌、査読有、66 巻、2008、17-27

[学会発表] (計 2 件)

- ① 山川健、木下英典、三浦勝清、トリベンジルスタンナンを用いるハロアルカンやアルキンのラジカル反応、日本化学会第 91 春季年会、平成 23 年 3 月 29 日、横浜・神奈川大学
- ② 山川健、木下英典、三浦勝清、トリベンジルスズ化合物の合成と有機合成への利用、日本化学会第 90 春季年会、平成 22 年 3 月 27 日、大阪・近畿大学

[その他]

ホームページ等

[http://www.apc.saitama-u.ac.jp/ygosei/san\\_pu\\_sheng\\_qing\\_yan\\_jiu\\_shi/top.html](http://www.apc.saitama-u.ac.jp/ygosei/san_pu_sheng_qing_yan_jiu_shi/top.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三浦 勝清 (MIURA KATSUKIYO)

埼玉大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：20251035

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし