

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 20 日現在

機関番号：32702
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010 年度～2012 年度
 課題番号：22550103
 研究課題名（和文）新低原子価チタン反応剤による炭素-酸素,窒素-硫黄結合解裂反応の開発と合成利用
 研究課題名（英文）Development of Cleavage Reactions of C-O and N-S Bonds Promoted by Novel Low-Valent Titanium Reagents and Their Synthetic Applications
 研究代表者
 岡本専太郎（OKAMOTO SENTARO）
 神奈川大学・工学部・教授
 研究者番号：00201989

研究成果の概要（和文）：低原子価チタン反応剤による炭素-酸素,窒素-硫黄結合解裂反応について検討し、エポキシドの（立体選択的）ラジカル還元開環反応やスルホンアミド類の S-N 結合解裂反応を見い出した。さらに、この研究の途上で、価数選択的な低原子価チタン種の発生法、オキセタンのラジカル還元開環反応、ニトリルの還元的 McMurry 型カップリング反応という幾つかの新しい知見を得た。

研究成果の概要（英文）：In this research on low-valent titanium-promoted C-O and N-S bond cleavage reactions, radical reductive ring-opening reaction of epoxides including stereoselective reactions and S-N bond cleavage of sulfonamides and sulfonylestes have been developed. In addition, novel valence-selective generation of low-valent titanium, radical ring-opening of oxetanes and reductive McMurry-type coupling reaction have been discovered.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,100,000	4,810,000

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：選択的合成・反応, 低原子価チタニウム

1. 研究開始当初の背景

第四族金属の低原子価錯体あるいは活性種は、Ziegler-Natta や Kaminsky 触媒あるいは McMurry-向山反応に代表されるように様々な分子変換反応を可能にしている。近年、我々は 4 価のチタンアルコキシド $[\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4]$ を二当量の $i\text{-PrMgCl}$ と反応させることで 2 価チタン反応剤 $[(\eta^2\text{-propene})\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_2]$ が発生すること、さら

にこの反応剤が様々な分子変換反応を可能にすることを見いだしてきた（総説：F. Sato, H. Urabe, S. Okamoto, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2835-2886. 岡本専太郎, 有機合成化学協会誌, **2001**, 59, 1204-1211. 原著論文：S. Okamoto, F. Sato, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4857-4858. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3462-3471. など）。この様に、高活性な金属不安定種の発生法の開発によって新しい合成

反応の道が拓かれる。

最近我々は、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ が MgX_2 や Me_3SiCl などのハロゲン源の存在下で Mg 粉末によって還元され“何らかの”低原子価チタン反応剤が発生することを見いだしている。この反応剤は、アルキンやアルキン/ニトリルの分子内および分子間[2+2+2]型環化付加反応を触媒し、またアリルエーテルやプロパルギルエーテルの C-O 結合解裂を触媒することを見いだした(Okamoto et al. *Organic Letters*, 2007, 9, 733.)。これらの研究は、平成 19 年度～平成 20 年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)「低原子価チタンの新発生活と結合生成・解裂反応への利用」(代表：岡本専太郎)として行ったものであり、新しい合成手法を提案するものとして成果があがりつつあると考えている。

以上の研究の途上、エポキシドの還元開環/脱酸素反応およびアルケンとの分子内環化反応、また、スルホンアミドの還元的 N-S 結合解裂によるアミンとチオールの生成反応を見だし、新たな局面を迎えた。これらの反応は、これまで三価チタン反応剤 Cp_2TiCl (実際には二量体: $\text{Cp} = \text{cyclopentadienyl}$) およびその誘導体を用いて行われてきており、有用な有機合成手法と成っているが、 Cp 配位子を持たないチタン反応剤での反応例は無い。また、スルホンアミドはアミノ基の保護基として利用されることがあるが、スルホンアミドの分解は通常強い酸性条件が必要であり、また、還元的な解裂には金属 Li, Na などを用いる厳しい Birch 反応条件が必要で、より官能基選択性の高いより温和な反応の開発が望まれている。

2. 研究の目的

$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ 反応剤は、OR と Cl の交換に続く Mg による還元反応が順に進行して、 $\text{Ti}(\text{IV}) \rightarrow \text{Ti}(\text{III}) \rightarrow \text{Ti}(\text{II}) [\rightarrow \text{Ti}(\text{I}) \rightarrow \text{Ti}(\text{0})?]$ のように低原子価チタン種が徐々に発生し、その途上で基質が存在すると基質の反応性に適合した段階で反応が進行していると仮説できよう。これらの初期的な知見を基盤に、本研究では、(i)エポキシドのラジカル C-O 解裂による還元法の開発、(ii)スルホンアミド(N-SO₂R)の還元的 N-S 解裂反応の開発、(iii)価数選択的な低原子価チタンの発生活の開発とその触媒反応への利用を行い、さらに(iv)これら反応の合成的利用法を確立する。

3. 研究の方法

本研究では、新しい低原子価チタン反応剤 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ による、(i) エポキシドのラジカル C-O 解裂による還元法の開発、(ii) スルホンアミド(N-SO₂R)の還元的 N-S 解裂反応の開発を行い、(iii) 価数選択的な低原子価チタンの発生活の開発とその触媒反応への利用(iv)これら反応の合成的利用法を確立する。さらに、(v) 本反応剤の活性種・反

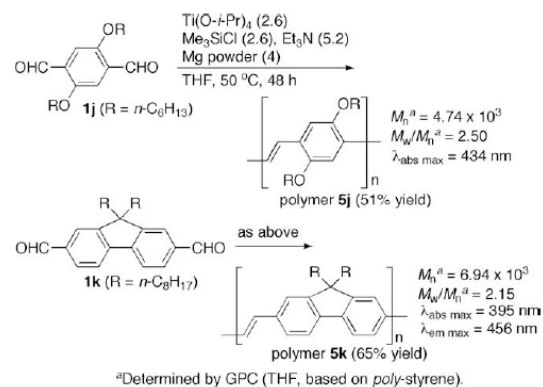
応機構を明確にする。これらは、以下のような平成 22 年度～平成 24 年度の 3 年間の計画で主に実験化学的手法で総合的に実施した。

4. 研究成果

本研究の準備期間において、低原子価チタン反応剤 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ を用いる事で、均一系で温和な条件下で芳香族アルデヒドの McMurry カップリングが良好に進行する事を見いだした。



さらに共役系高分子合成への応用を行なった。



この成果は、論文(発表論文(3))として報告し、論文抄録誌 (SYNFACT, 2009, p.458) に価値ある成果として取り上げられた。

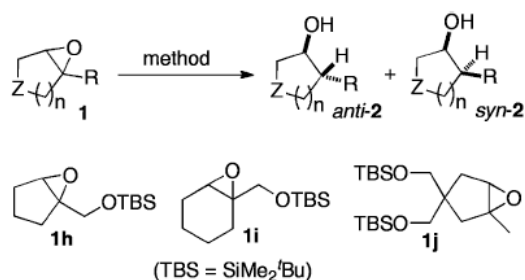
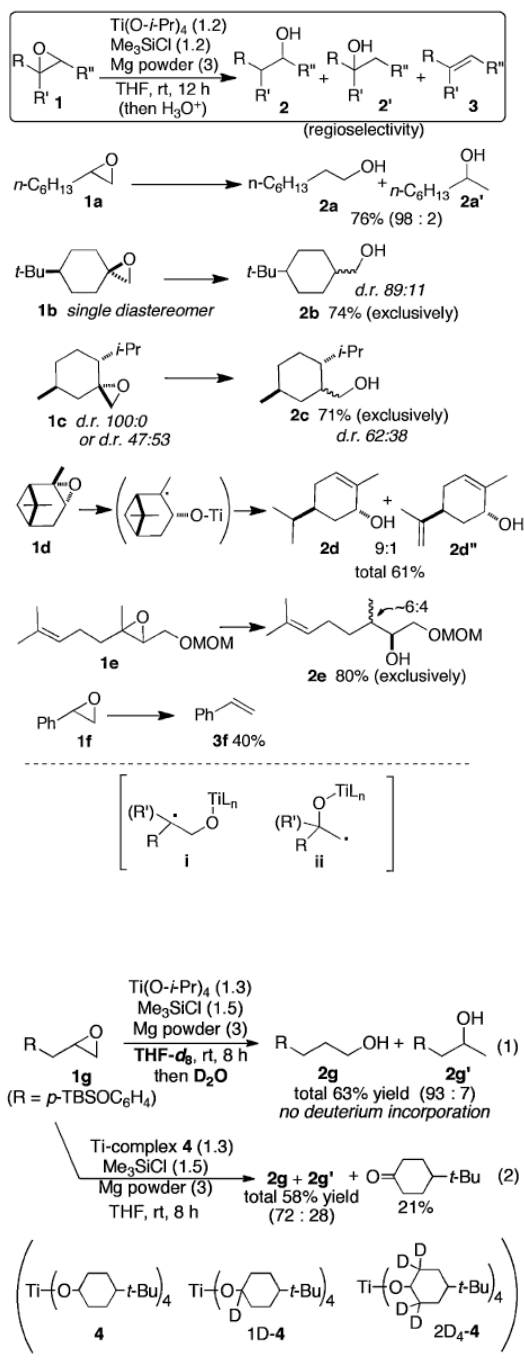
(1) エポキシド類のラジカル還元反応

エポキシドの還元開環反応は通常金属ヒドリド反応剤が用いられるが、ほとんどの場合立体障害の少ない(置換基が少ない)位置での開環が優先される。本研究では、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ 反応剤を用いるとエポキシドが置換基が多い側で還元開環され、級数の小さいアルコールが生成することを見いだした。この反応は、上述した金属ヒドリドとの反応とは逆の位置選択性であり、それぞれ相補的な反応として意味を有する。

そこで、配座自由度の少ない環状アルケンから調製されるエポキシドの反応を行なった。上図 iv のように、中間で生成する β-チタノキシラジカルが、分子内でチタン上のイオプロピル基の水素を同じ面から優先的に引き抜く事で、立体選択的な還元反応が進行すると考えられた。

その結果、 $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ 反応剤を用いると反応は、予想通り立体選択的に進行し、anti 型の立体を有するアルコールが優先して生成する事を見いだした。一方、従来反応剤である Cp_2TiCl では、逆の立体化学で反

応が優先して進行し、これらの方法は、互いに相補的な方法となる。



下図に代表的な反応の結果を示した。いずれも多置換側での C-O 結合解裂が進行し、より置換基の少ないアルコールが優先して生成している。反応は、低原子価チタン反応剤からの一電子移動過程を含むラジカル的な反応であると考えれば、位置選択性が説明できる。還元に伴う水素源を調査した所、反応剤であるチタン錯体上のイソプロピル基上の Ti-β 位水素の関与が観測された。

Reagents (equiv.)	1	anti:syn ^a	Isolated yield ^b (%)	Main product 2 (R = TBS)
	1h	98:2 (87:13) ^d	73 ^c (66) ^{d,e}	
Ti(O- <i>i</i> -Pr) ₄ /Me ₃ SiCl/Mg (1.2/1.2/3) ^c	1i	71:29 (79:21) ^d	30 ^c (58) ^{d,e}	
	1j	88:12	76	
	1h	21:79	43 ^g	
Cp ₂ TiCl ₂ /Mn/1,4-cyclohexadiene (1.05/6.3/10-18) ^f	1i	46:54	80	
	1j	22:78	80	

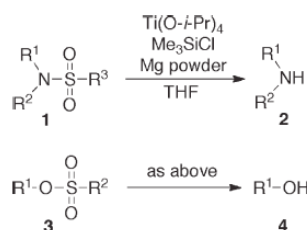
^a Determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture. ^b A mixture of anti- and syn-2. ^c In a 0.2 M solution of THF or DME/DCM (1/4, v/v) at room temperature. ^d The reaction in DME/DCM (1/4, v/v) instead of THF. ^e 7-10% of tertiary alcohol was co-produced. ^f In THF at room temperature. ^g 16% of allylic alcohol was co-produced.

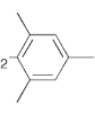
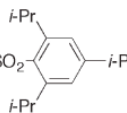
(2) スルホンアミド類のラジカル還元反応

アミノ基の保護/脱保護プロセスは、多くの生物活性化合物や有機材料等の含窒素化合物を合成する上で極めて重要な反応である。これまで、様々な保護基が開発されているが、その中でスルホンアミド類は、生成が容易で、多くの反応条件下で安定であり、多くの場合結晶性が良く再結晶精製に適している点で有望な保護基である。しかし、その脱保護には、Birch 還元条件や強酸下加熱条

件など反応条件が厳しく、有効な保護基としての利用は限られてきた。最近、より温和な条件下での脱保護が検討されているが、それぞれの適用限界を考えると、さらなる脱保護反応の開発が望まれる。

本研究では、低原子価チタン反応剤による炭素-ヘテロ原子結合解裂の検討とともに、ヘテロ原子-ヘテロ原子結合解裂を検討してきた。その過程で、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ 反応剤が温和な条件下でスルホンアミド類 **1** を解裂し、対応するアミン類 **2** を高収率で与える事を見いだした。さらに、スルホン酸エステル **3** の反応も容易に進行し、対応するアルコール **4** を与えた。

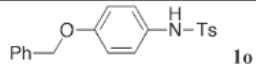
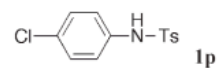
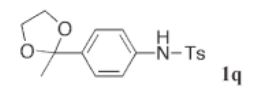
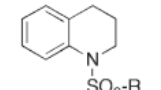
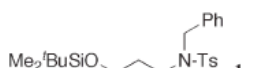


run	substrate 1	h^b	yield of 2 , % ^c
1	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2\text{-}p\text{-Tol}$ (1a)	12	94 ^d
2	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2\text{-Ph}$ (1b)	12	82, 72 ^d
3	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2$ -  (1c)	24	79, 60 ^d
4	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2$ -  (1d)	12	82, 80 ^d
5	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2\text{-1-Naphthyl}$ (1e)	12	82, 68 ^d
6	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-Cl}$ (1f)	12	87 ^d
7	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2\text{-CH}_3$ (1g)	24	66, 64 ^{d,e}
8	$\text{Bn}_2\text{N-SO}_2\text{-}n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ (1h)	24	64, 43 ^{d,f}
9	$\text{Ph}(\text{}^t\text{Bu})\text{N-SO}_2\text{-}p\text{-Tol}$ (1i)	24	83
10	$p\text{-}(\text{}^t\text{Bu})\text{C}_6\text{H}_4(\text{H})\text{N-SO}_2\text{-}p\text{-Tol}$ (1j)	12	100, 74 ^d
11	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2(\text{H})\text{N-SO}_2\text{-}p\text{-Tol}$ (1k)	12	69
12	$p\text{-}(\text{}^t\text{Bu})\text{C}_6\text{H}_4(\text{H})\text{N-SO}_2\text{-CH}_3$ (1l)	24	48, 29 ^g
13	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2(\text{H})\text{N-SO}_2\text{-}n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ (1m)	24	No reaction

種々の置換形式の基質の反応について検討した結果、芳香族スルホンアミドでは、一級、二級アミン由来のものが容易に解裂反応を受けた。脂肪族スルホンアミドでは二級アミンや芳香族一級アミンでは反応が進行したが、唯一脂肪族一級アミン由来の脂肪族スルホンアミドは全く反応が進行しなかった。

これらの結果は、従来法のほとんどが *p*-トリルスルホン酸のアミドの解裂であったのに対して、脂肪族スルホン酸のアミドを含む広範囲の基質に適用性を広げた事になる。

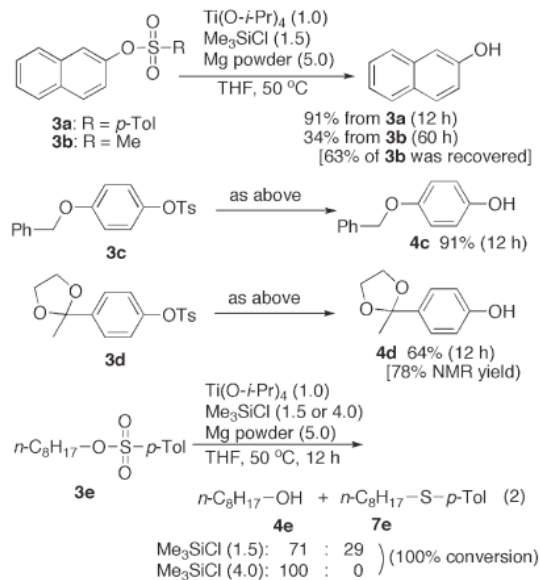
アルキル置換基を有する芳香族やナフチル木を揺するスルホンアミドの反応を追跡した所、対応するアミンが得られるとともに、スルホン酸部分は、C-S 解裂まで進行し、対応する芳香族炭化水素化合物が高収率で生成していることが明らかになった。これまでの多くの還元系の反応がチオール類を与えており、反応実施の際には、異臭が問題となっている。これに対して、本反応では、チオールが生成しないので、実際に硫黄臭は全く無く、生産規模での大スケールでの反応にも実践的に対応できる反応として利用が期待される。

run	substrate 1	yield of 2 , % ^b
1	 1o	90
2	 1p	49 (67) ^e
3	 1q	74
4	1r R = 4-tolyl	75
5	1s R = mesityl	100
6	 1t R = 4-tolyl	79
7	1u R = mesityl	93
8	 1v	100

続いて、保護基として重要な官能基選択性を調査した。次表に示した結果から分かるように、Birch 還元や酸性条件下で分解が予想されるベンジルエーテルやケタールを含む基質、芳香族ハロゲン化物などで官能基を損なう事無く反応が進行した。さらにインドールやヒドロキノリンのような環状アミンのスルホンアミドについても、容易に脱保護が進行した。

上述したように、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ 反応剤はスルホン酸エステルの S-O 結合解裂を進行させ、対応するアルコールを与える事を

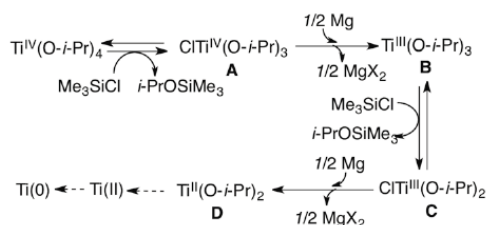
見いだした。スルホン酸エステルは、求核性反応剤に対して反応性が高く、保護基として考える事はできないが、通常はスルホン酸エステルの C-O 結合解裂によって反応が進行する (S_N2 反応) のに対して、S-O 結合を解裂させる本反応は化学反応形式的に希少な反応と言える。



これらの成果は、論文 (発表論文(2)) として報告したところ、複数の論文抄録サイト (Organic Chemistry Portal, Organic Chemistry Highlights) に価値ある論文として取り上げられた。

(3) 価数選択的な低原子価チタンの発生法の開発

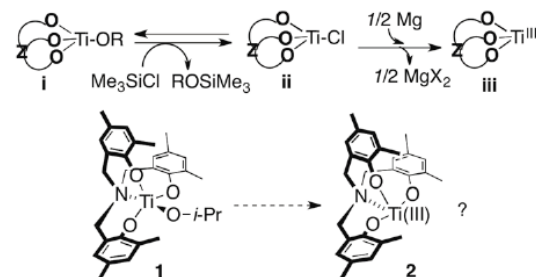
Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg 反応剤は、系中でシリクロリドとの配位子交換反応が進行し ClTi(O-*i*-Pr)₃ **A** が生成した後、Mg で還元されて三価チタン種 **B** になると予想される。さらに、このプロセスが繰り返されると、より低原子価のチタン種が発生しているものと考えられる。



そこで、本研究では、四価チタンの4つのアルコキシ基の内、3つを配位交換しにくいトリオール由来のものとする事で、残る1つのアルコキシ基のみが相対的に高速に交換・還元を受けて、選択的に三価チタン種を発生できるのではないかと企画した。即ち、チタナトラン **1** を用いる事で、三価チタン種

2 が選択的に発生すると考えた。

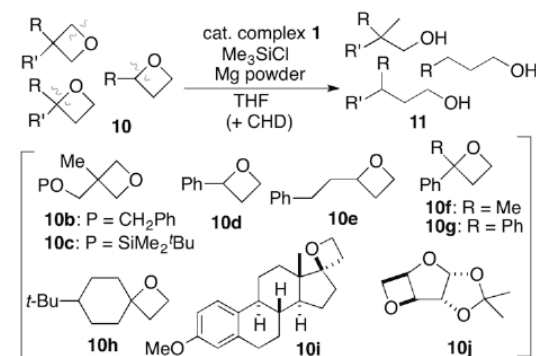
実際に、Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg 反応系で進行するエポキシドのラジカル開環反応、アリルエーテルの脱アリル化反応、トリインの分子内環化付加三量化反応などの反応について、**1**/Me₃SiCl/Mg 反応剤との反応を検討した。その結果、低原子価チタン種は発生するが、トリインの環化付加三量化反応はほとんど進行せず、また、エポキシド開環反応に対する反応性が異なっており、明らかに Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg 反応剤とは異なる反応性を示す事が明らかになった。



ラジカル的な反応であると考えられるエポキシド開環や脱アリル化反応が進行するのに対して、ラジカル反応ではないと考えられるアルキン環化付加三量化が進行しない事から、期待したように選択的に三価チタン種が発生しているものと考えられる。今後、より詳細な検討を行なうとともに、ジオール由来のチタン錯体を用いる二価選択的なチタン種発生系について研究を継続していく。

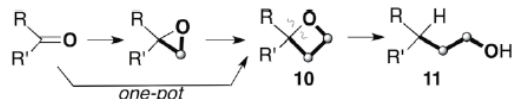
(4) オキセタン類のラジカル還元反応

上述(3)の研究途上で、本研究の低原子価チタンアルコキシド反応剤が、広範囲のオキセタンをラジカル的に還元開環する事を見いだした。チタン反応剤によるオキセタンのラジカル開環反応は、Cp₂TiCl 反応剤で報告例があるが、生成する炭素ラジカル種が安定な 2,2-ジ置換体のみが反応すると報告されている。これに対して、本低原子価チタンアルコキシド反応剤では、不安定な一級ラジカルが生成する 2 位が無置換のオキセタンでも容易に反応が進行して還元開環された生成物を高収率で与えた。勿論、2 位置換体も多置換側で還元が進行し、より置換基の少な



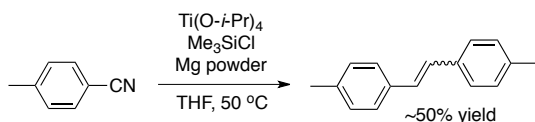
いアルコールが生成した。

オキセタン類は、カルボニル化合物から一段階で合成でき、その多置換側での開環は、形式上の二炭素増炭反応として、合成的にも意味を持つと考えられる。現在、適用範囲を明確にし、合成手法として確立し論文発表準備中である。



(5) 芳香族ニトリルの還元 McMurry 型カップリング反応の発見

さらに、上述してきた研究の途上で、芳香族ニトリルを $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Mg}$ 反応剤と反応させた所、ニトリルが還元的に脱アミノ二量化する反応、即ち、還元的 McMurry 型カップリング反応が進行して、1,2-ビアリアルエテンを生成する事を見いだした。現時点では、中程度の収率であるが、この形式の反応が前例が無く、極めて新しい反応形式として興味深いので、今後、収率の改善とともに、反応機構の解明、合成酒法としての確立を目指して研究を継続する。



(6) 研究総括

本研究では、低原子価チタン反応剤による炭素-酸素、窒素-硫黄結合解裂反応について検討し、エポキシドの(立体選択的)ラジカル還元開環反応やスルホンアミド類のS-N結合解裂反応を見だし、当初の研究目的を十分に達成できたと評価できる。さらに、この研究の途上で、さらなる研究発展に繋がる、価数選択的な低原子価チタン種の発生活法、オキセタンのラジカル還元開環反応、ニトリルの還元的 McMurry 型カップリング反応という幾つかの新しい知見を得る事ができた。

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 3 件)

- (1) Tsuyoshi Kawaji, Noriaki Shoji, Kenji Miyashita, Sentaro Okamoto, "Non-Cp Titanium Alkoxide-Based Homolytic Ring-Opening of Epoxides by An Intramolecular Hydrogen Abstraction in beta-Titanoxy Radical Intermediates", *Chemical Communications*, 査読有, Vol. 47, 2011, pp. 7857-7859.
- (2) Noriaki Shoji, Tsuyoshi Kawaji, Sentaro Okamoto, "Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg-Mediated

Reductive Cleavage of Sulfonamides and Sulfonates To Amines and Alcohols", *Organic Letters*, 査読有, Vol. 13, 2011, pp. 2626-2629.

- (3) Sentaro Okamoto, Jing-Qian He, Chihaya Ohno, Yuhji Oh-iwa, and Yuhki Kawaguchi, "McMurry coupling of aryl aldehydes and imino pinacol coupling mediated by Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg reagent", *Tetrahedron Letters*, 査読有, Vol. 51, 2010, pp. 387-390.
[学会発表] (計 7 件)
 - (1) 竹腰直人・宮下賢司・松野千加士・岡本専太郎, "Titanatrane を触媒とするオキセタンのラジカル還元", 日本化学会第 93 春季年会 [3-PA-115] (滋賀, 2013-3) .
 - (2) 竹腰直人・正路則朗・松野千加士・岡本専太郎, "低原子価チタン反応剤によるオキセタンのラジカル還元反応", 日本化学会第 92 春季年会 [3-PA-028] (神奈川, 2012-3) .
 - (3) 正路則明・河治健・岡本専太郎, "Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg を用いる合成反応の開発", 第 100 回有機合成シンポジウム[P-7] (東京, 2011-11) .
 - (4) 正路則明・河治健・岡本専太郎, "低原子価チタンによるスルホンアミドの還元的解裂反応とその機構", 日本化学会第 91 春季年会 [2-PB-188] (横浜, 2011-3) .
 - (5) 相坂真仁・宮下賢司・正路則朗・河治健・岡本専太郎, "低原子価チタンによるエポキシドの還元反応とその機構", 日本化学会第 91 春季年会 [2-PB-189] (横浜, 2011-3) .
 - (6) S. Okamoto, N. Sho-ji, T. Kawaji, C. Matsuno, "Ti(O-*i*-Pr)₄/Me₃SiCl/Mg-mediated reductive cleavage of sulfonyl amides and esters to amines or alcohols with thiols", 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (USA, Hawaii, 2010-12).
 - (7) 長谷川祐介・林直斗・松野千加士・岡本専太郎, "Ti(II) 反応剤によるエンイノール誘導体のメタロエン型環化反応の展開", 日本化学会第 90 春季年会 [2PB-196] (大阪, 2010-3) .

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

研究室ホームページ：

<http://apchem2.kanagawa-u.ac.jp/~okamotolab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本専太郎（OKAMOTO SENTARO）

神奈川大学・工学部・教授

研究者番号：00201989

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし