

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24年 4月 16日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22850014

研究課題名（和文） 高機能二核典型元素反応剤の開発とその反応性

研究課題名（英文） The development and application of highly efficient reagent having dual main group elements in a molecule

研究代表者

西形 孝司 (NISHIKATA TAKASHI)

九州大学・先導物質化学研究所・特任助教

研究者番号：90584227

研究成果の概要（和文）：

本研究では、2核ケイ素反応剤を用いてエステルをアルキル源とする還元的アルキル化を達成することに成功した。

1) 電子豊富な芳香環のエステルによる還元的アルキル化

ルテニウムクラスター、ジシロキサン、エステルそして1,3,5-トリメトキシベンゼンなどの電子豊富な芳香環を反応させると、対応する1級アルキル化体が収率よく得られた。

2) 窒素の還元的アルキル化

1) と同様な条件で、芳香環の代わりにトシルアミドを反応させると、対応するN-アルキル化体を収率よく得ることができた。

3) また、上記の系にビニルエーテル ($\text{CH}_2=\text{CHOR}$) を基質として適用すると対応する転位生成物 (RCH_2CHO) が得られることが分かった。

研究成果の概要（英文）：

In this research, I successfully obtained the reactions of esters by using reagents having dual silicon atoms in one molecule for reductive alkylations shown below:

1) Reductive alkylations of electron-rich aromatic rings with ester as an alkylating reagent in the presence of disiloxane and ruthenium-cluster catalyst.

2) Under the similar conditions of 1), reductive alkylations of tosylamides were accomplished.

3) During the course of the research, I unexpectedly obtained rearrangement products (RCH_2CHO) of vinyl ethers ($\text{CH}_2=\text{CHOR}$) under silane and ruthenium-cluster catalyst conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：化学

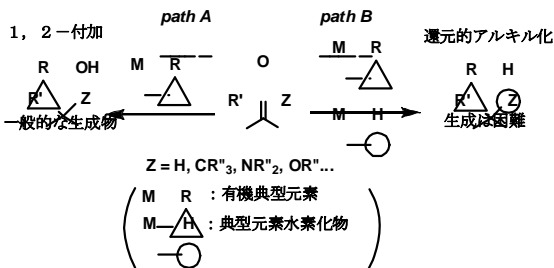
科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：還元的アルキル化、ルテニウムクラスター、シラン、エステル

1. 研究開始当初の背景

有機典型元素反応剤はカルボニル化合物（ケトンとアルデヒド）との反応で、対応する 1,2-付加反応が触媒存在下に進行するため、アルコール合成法として強力な手段であり、有機合成に非常に有用である。（式 1 : path A）。しかしながら、典型元素反応剤を用いてアミドやエステルなど反応性の低いカルボニル基の酸素をひとつの水素と、ひとつの有機基に置き換えるような反応は非常に困難であり（式 1 : path B）、実施例は殆どない。この還元的アルキル化反応が実現すれば、化学修飾の困難なアルカン、アミンやエーテル誘導体の合成法として有用である。このため、様々な炭素基の導入が可能で、かつ、高効率な還元的アルキル化反応を達成するための新しい反応剤の開発が求められているのが現状である。（式 1）

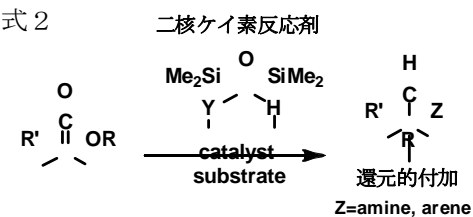
式 1



2. 研究の目的

従来の有機合成化学では実施することが困難なアミドやエステルを使った還元的アルキル化反応を斬新な二核典型元素反応剤を用いて達成する。これにより、エステルなどをアルキル源とする簡便なアルキルアミン、アルキル置換ベンゼン合成法開発する。（式 2）

式 2

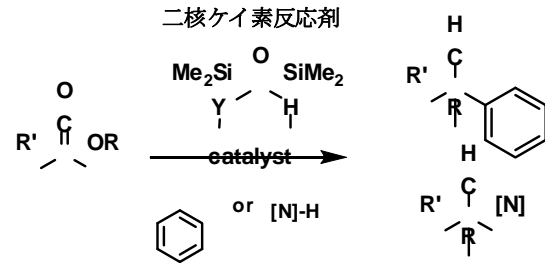


3. 研究の方法

研究の第一段階はエステルをアルキル源とできる系に絞り、二核ケイ素反応剤の機能

を確認・利用しながらアルキル化反応の可能性を探ることである。そこから得られた知見を基に、エステルと反応を行う基質（アミン、芳香族化合物など）を様々な検討し、最終的には、有機合成化学に有用で実用的なアルキル化反応を開発する。（式 3）

式 3



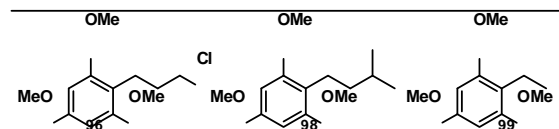
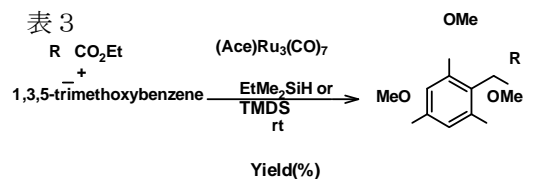
4. 研究成果

(1) ルテニウムクラスター触媒によるエステルをアルキル源として利用する芳香環の直接的還元的アルキル化反応

芳香環上にアルキル基を導入するには Friedel-Craftz 法が一般的である。しかし、この方法では一級アルキル基の導入はできない。

これに対し、ルテニウムクラスター存在下にエステルと二核シラン(TMDS)と芳香環を反応させると、効率的に一級アルキル基をベンゼン環上に導入することに成功した。（表 3）

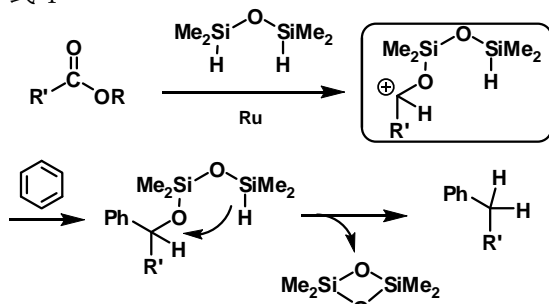
表 3



TMDS=(HMe₂Si)₂O

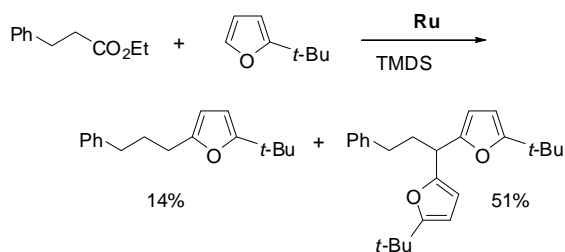
この反応は、系中で二核ケイ素アルキル化剤が生じることにより達成される。（式 4）当初は、この活性種前駆体を合成・単離する必要があると思われたが、そのようなことをすることない効率的で簡便な反応とすることができた。

式 4



本反応をヘテロ環であるフラン誘導体に適用すると、同様な反応が進行する。(式5) 二重アルキル化を防ぐために5位に置換基を導入する必要があるが、医農薬品の重要な構造であるフラン環を二つ同時に導入可能である。

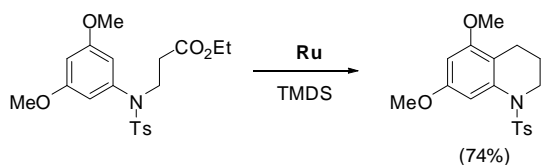
式 5



分子内に、エステルを持つ芳香環では、予想通り環化反応が進行することも確認した。

(式6) 下式のようなベンゾフラン環はCoQ10など抗酸化剤に見られるユビキノン誘導体へと誘導可能であることから、今後の応用が期待される。

式 6

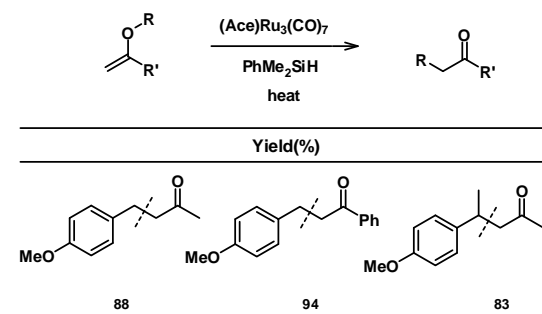


(2) ルテニウムクラスター触媒によるビニルエーテルの転位反応

ルテニウムクラスター触媒とシランの組み合わせはエステルをアルキル源として利用できる可能性を(1)で示した。この現象を利用して、さらに反応の拡張を試みた。基質として、エステル、ビニルエーテルを用いたところ、予想外なことにビニルエーテルの

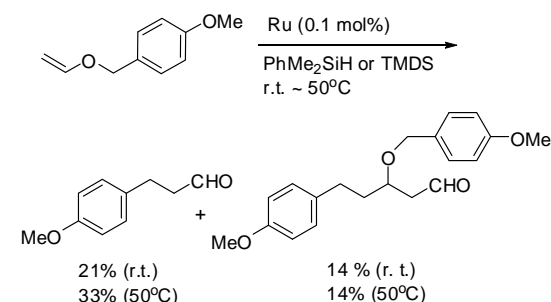
転位反応を発見した。(表4) 一般に、このタイプの反応は $B(Ph-F_5)_3$ などの強いルイス酸を必要とするが、本系では非常に温和な条件で対応するカルボニル化合物を合成することに成功した。

表 4



通常はビニルエーテル1分子が反応して、アルデヒドを与えるが、式7に示したビニルエーテルで反応を行うと、原料が2分子反応した生成物が低収率ながら得られる。合成の難しい長鎖アルデヒド合成が単純なビニルエーテルから得られるため、これらの合成法として重要な指針となりうる結果である。

式 7



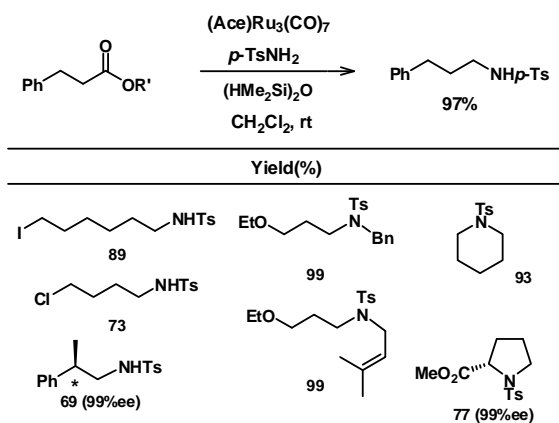
(3) ルテニウムクラスター触媒によるエステルを一級アルキル源として利用する還元的アミド化反応

窒素上にアルキル基を導入するには、アミンとハロゲン化アルキルの S_N2 反応、またはケトンやアルデヒドとの還元的アミノ化を行うのが一般的である。実際に、これらの反応は体系化され、教科書にまとめられているような汎用性の高い古典的の反応である。しかしながら、アミンとハロゲン化アルキルの S_N2 反応で

はオーバーアルキル化が問題となるため、一級アミン合成には過剰量のアミンの添加が必要であり、深刻な場合には、還元的アミノ化が代用される。還元的アミノ化は、ケトンやアルデヒドとアミンの反応によりイミンを系中で発生させ、ボロヒドリドで還元する *Borich* 型反応であるため、より酸化度の高いエステルでは反応は全く進行せず、これまでに達成された例はない。

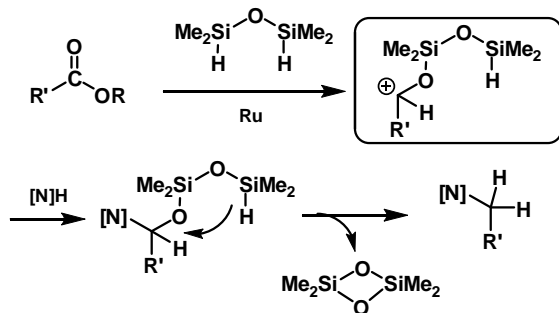
これに対し、ルテニウムクラスター存在下にエステルと二核シランとアミドを反応させると、効率的に還元的アルキル化を進行させることができると期待できる。その結果、分子間及び分子内で期待通りの反応が進行することが分かった。(表5)

表5



この反応も、上述の反応と同様に系中で二核ケイ素アルキル化剤が生じることにより達成される。(式8)

式8



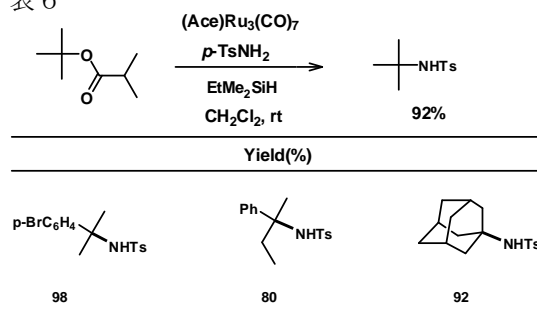
(4) ルテニウムクラスター触媒によるエステルを三級アルキル源として利用するアミドの三級アルキル化反応とそれによるアザスピロ環合成

一般に三級アルキル基は、カルボカチオン

中間体の反応性を利用する $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応を経由して行われる。しかし、この反応は E1 反応も伴うため、これらを避けるために Curtius 転位や Ritter 反応といった方法が用いられることが多い。

ルテニウムクラスター触媒とシランの組み合わせは、三級アルキルエステルを三級アルキル源とすることを可能にした。(表6)

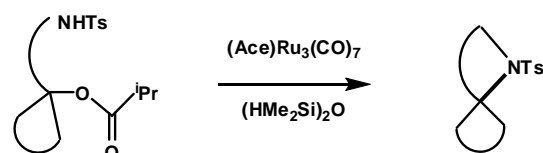
表6



今後の展開

さらに二核シランを用いる本系を分子内反応に展開することで、従来合成が困難なアザスピロ環を効率的にかつ温和な条件下でアルカロイドの重要骨格を簡便に合成することが可能となると期待している。(式9)

式9



以上本研究では、2年間で、主に $(\text{HMe}_2\text{Si})_2\text{O}$ という二核ケイ素反応剤を利用することで、エステルをアルキル源として、芳香環のアルキル化、及び窒素のアルキル化を達成した。特に後者は、応用範囲が広く重要な含窒素化合物を温和な条件下で収率よく合成することが可能である。また、これらとは別に、単核ケイ素反応剤でビニルエーテルの転位反応を発見した。空気や湿気に不安定なルイス酸を用いなくても良い点が画期的である。

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 Nari-aki Harada, Takashi Nishikata, and Hideo Nagashima, “Vinyl Polymerization vs [1,3] 0 to C Rearrangement in the Ruthenium Catalyzed Reactions of Vinyl Ethers with Hydrosilanes”, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 3243-3252. 査読有

② Hideo Nagashima, Yuichi Kubo, Mitsunobu Kawamura, Takashi Nishikata, Yukihiro Motoyama, “Hydrosilanes are not always a reducing reagent: a ruthenium-catalyzed introduction of primary alkyl groups to electron-rich aromatic rings using esters as a source of the alkyl groups”, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7667-7672. 査読有

[学会発表] (計3件)

① 西形孝司、永島英夫、“ルテニウムクラスター触媒によるエステルをアルキル源とするN-アルキル化反応”、日本化学会第92春季年会、2012年3月25日、慶応

② 西形孝司、永島英夫、“ルテニウムクラスター触媒によるエステルの還元的アミノ化反応”、第41回複素環化学討論会、2011年10月8日、熊本

③ 永島英夫、久保雄一、河村充展、西形孝司、本山幸弘 “Hydrosilanes are not always reducing reagent: A ruthenium-catalyzed alkylation of aromatic rings using esters as a source of primary alkyl groups”, The 1st international conference on MEXT project of integrated research on chemical synthesis, 2011年1月24日、北海道

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西形 孝司 (NISHIKATA TAKASHI)

九州大学・先導物質化学研究所・特任助教
研究者番号：90584227