

クロロシラン共存下における低原子価サマリウム試薬によるケトン類の還元反応

Reduction of Ketones with Low-Valent Samarium Reagents in the Presence of Chlorosilane

小川昭弥* 田中宏道† 秋山隆彦‡ 福沢信一§

Akiya Ogawa, Hiromichi Tanaka, Takahiko Akiyama, and Shin-ichi Fukuzawa

Abstract

Samarium diiodide (SmI_2) in the copresence of chlorotrimethylsilane reduces cyclic ketones efficiently, compared with samarium diiodide alone, providing the corresponding reductive coupling products, alcohols, and their silyl ethers with the formation of enol silyl ethers. Possible reaction pathways for this reduction are discussed in detail. In addition, this paper also deals with the reduction of alkyl aryl ketones using a mixed system of metallic samarium and chlorotrimethylsilane, which leads to the pinacol coupling of ketones. The stereoselectivity of this coupling reaction is also investigated.

1. 緒言

近年、グリーンケミストリーの重要性が提唱され、環境に対する負荷のない（または極めて少ない）合成反応・プロセスの開発が盛んに研究されるようになってきた[1]。すなわち、反応の高効率化、選択性の向上、毒性のない反応試剤の開発、反応条件の温和化などが、総合的に検討されている。

ケトンなどのカルボニル化合物の還元は、有機合成における最も重要かつ基本的な反応であり、多種多様な還元法が知られている[2-4]。本研究では、毒性が低く、安全性の高い低原子価希土類試薬を選び、温和な条件下でのカルボニル化合物の還元について詳細に検討し、環境に負荷の少ない還元系の開発を目指した[5-7]。

2. 低原子価サマリウム-クロロシラン複合系によるケトン類の還元

ヨウ化サマリウムはテトラヒドロフランなどの有機溶媒に可溶な一電子還元剤として近年広く有機合成に利用されている[8-16]。ヨウ化サマリウムは単独でも、アルデヒド、ケトン、アルキルプロミドおよびヨージド、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物、エポキシドなど多くの官能基を還元することが可能であるが[8, 13]、添加剤としてヘキサメチルホスホアミド (HMPA) を用いることにより、その還元能力が大きく高められ、上記の官能基などの還元が短時間で完結するだけでなく、単独系では還元が困難であったアルキルクロリドなどの官能基についても良好に還元が進行することが明らかとなっている[14-16]。最近、ヨウ化サマリウムの HMPA 錯体の X 線構造解析がなされ、正八面体のエカトリアル位を4つの HMPA が、アピカル位を2つのヨウ素アニオンが占めた構造が示された[17]。これは、ヨウ化サマリウムによる1級炭素ラジカルの還元において、ヨウ化サマリウムに対し4~5当量の HMPA を添加した場合に、最も還元の高いという報告と矛盾せず[18]、有機溶媒中においても4つの HMPA の配位がサマリウムの電荷密度を高め、ひいては高い還

* 奈良女子大学理学部化学科 (〒630-8506 奈良市北魚屋西町)

† 大阪大学大学院工学研究科 (〒565-0871 吹田市山田丘2-1)

‡ 学習院大学理学部化学科 (〒171-8588 東京都豊島区目白1-5-1)

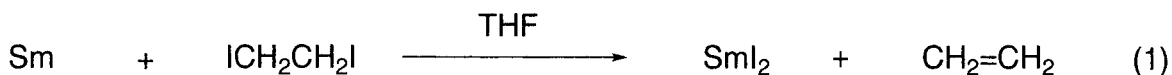
§ 中央大学理工学部応用化学科 (〒112-8551 東京都文京区春日1-13-27)

元能力を誘起するものと考えられる。

このように、ヨウ化サマリウム-HMPA 還元系はたいへん有用である反面、HMPA が高い毒性を有し、しかも過剰の HMPA の使用が必須であることから、この反応系は環境や人体に対してやさしい還元系とはいえない。そこで環境に対して負荷が少なく、かつ高い反応性を有する低原子価希土類還元系の開発が強く望まれている。この目的を達成すべく、われわれはすでに、ヨウ化サマリウムと金属サマリウムを組み合わせた新還元系[19-20]、ならびに可視光照射下でのヨウ化サマリウムの還元系を開発した[21-25]。これらの反応系は、ヨウ化サマリウムへの配位により反応を制御するのではなく、前者は金属サマリウムによる低原子価状態での反応特性を、また後者は励起サマリウム種の反応特性を有効に利用した新反応系であり、高い還元能を有するとともに、環境に対して負荷の極めて少ない反応系である。

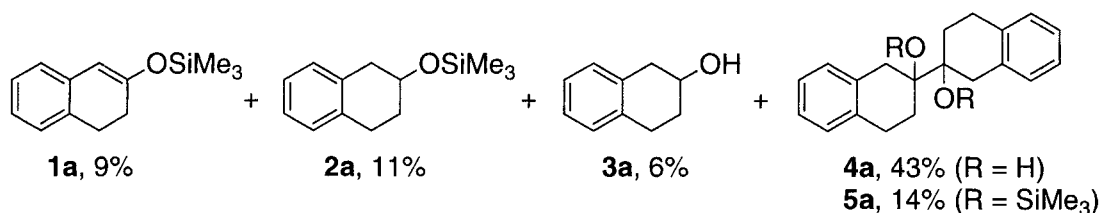
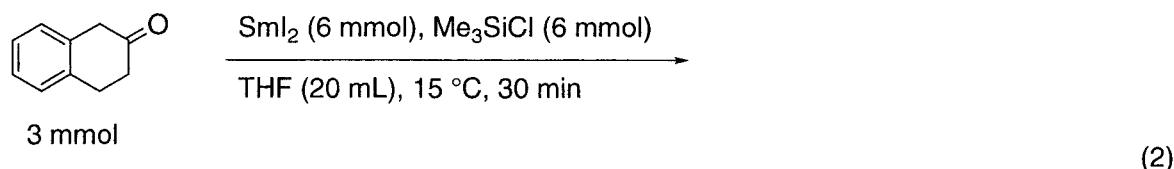
上記の反応系はヨウ化サマリウムの活性化に基づく還元系であったが、本研究では、ヨウ化サマリウムを活性化するのではなく、基質を活性化することにより、還元をスムーズに進行できないかと考え、種々検討した。すなわち、このような一電子還元剤であるヨウ化サマリウムとカルボニル化合物の反応系にクロロシランを共存させて反応を行えば、酸素に対するケイ素の高い親和性が駆動力となり、基質が活性化され、還元がスムーズに進行することや、反応経路が変わることなどが期待される[26]。

そこで、まず、環状ケトンであるβ-テトラロンを基質に選び、2当量のクロロトリメチルシラン共存下、テトラヒドロフラン (THF) 溶媒中、2当量のヨウ化サマリウムによる還元反応を検討した。ヨウ化サマリウムは常法に従い、THF 中、金属サマリウムとジヨードエタンから調製した(式1)。

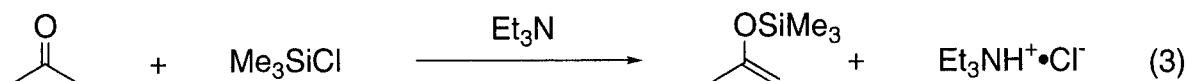


ヨウ化サマリウムによる脂肪族ケトンの還元は一般に反応速度が遅く、例えば、メタノール共存下、ヨウ化サマリウムによる2-オクタノンの還元は、室温24時間で12%しか進行しない[13]。メタノールの代わりに水を添加すると、収率が64%まで向上する。これは、水がヨウ化サマリウムに対する優れた配位子として作用し、ヨウ化サマリウムの還元能力を大きく高めるためである[27]。

一方、ヨウ化サマリウム還元系にクロロシランを共存させると、メタノールを加えなくても還元が速やかに進行し、30分以内に反応が完結することが明らかとなった。主生成物はピナコールカップリングによる1,2-ジオール(4a)とそのビスシリルエーテル(5a)であり、この他に、エノールシリルエーテル(1a)、シリルエーテル(2a)、およびアルコール(3a)が、それぞれ9%、11%、6%の収率で得られた(式2)[28]。

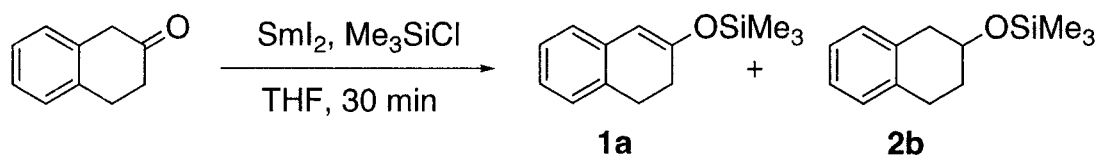


ここでエノールシリルエーテル(1a)が得られているが、一般にクロロシランを用いてエノールシリルエーテルを合成する場合には、反応中に生成する塩酸を中和するための塩基の存在が必要である(式3)[29]。本反応は塩基が存在しない系でエノールシリルエーテルを合成する1つの手段と成る可能性があると考えられる。



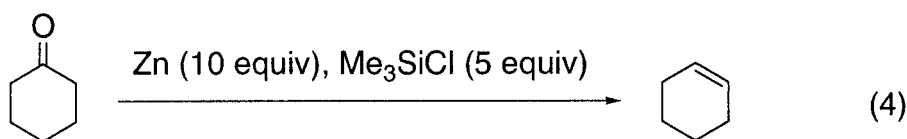
そこで、エノールシリルエーテル (1a) の収率向上が可能かについて、反応条件を検討した (Table 1) . ヨウ化サマリウムおよびクロロシランの使用量, 反応温度を変化させて反応を行った. ヨウ化サマリウムおよびクロロシランを大過剰使用した場合に, エノールシリルエーテル (1a) の収率は低くなり, 逆にヨウ化サマリウムの量が少ない方が収率は増加した. 一方, 反応温度は収率に大きな影響を与えることはなかった.

Table 1. Formation of Enol Silyl Ether under Several Conditions

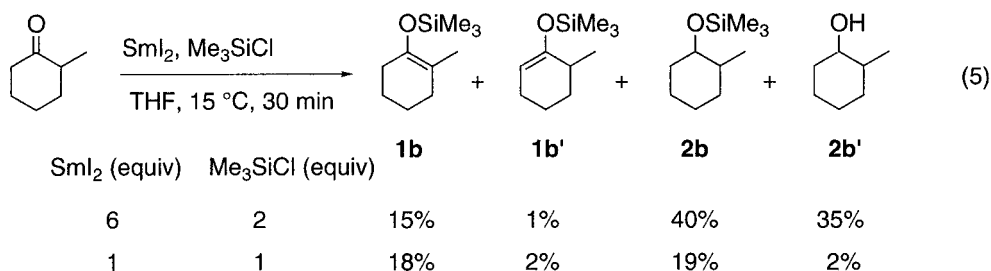


entry	SmI ₂ (equiv)	Me ₃ SiCl (equiv)	temp. (°C)	yield (%)	
1	2	2	15	9	11
2	6	10	15	7	6
3	0.3	2	15	26	16
4	1	2	15	14	10
5	1	2	60	15	17
6	1	2	-78	13	15

ところで, ヨウ化サマリウムよりも還元能力が低い亜鉛とクロロシランを組み合わせた反応系では, 脱酸素還元が効率良く進行することが知られているが (式4) [30], ヨウ化サマリウム-クロロシラン系では, このタイプの生成物は全く得られなかった.



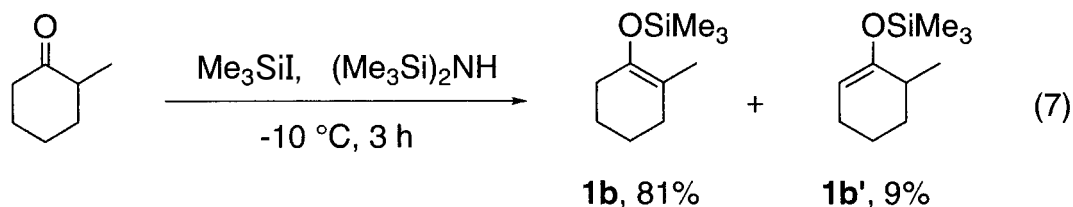
次に, 2-メチルシクロヘキサノンを基質に用いて過剰のヨウ化サマリウムで還元を行ったところ, カルボニル基のアルコールへの還元がスムーズに進行し, 対応する2-メチルシクロヘキサノール (2b') およびそのシリルエーテル (2b) が, それぞれ35%, 40%の良好な収率で生成するとともに, エノールシリルエーテル (1b と 1b') が副生した (式5). β-テトラロンの場合に見られたピナコールカップリングタイプの生成物が, 2-メチルシクロヘキサノンの場合にほとんどみられていないのは, ヨウ化サマリウムの基質に対する当量数がβ-テトラロンの場合に比べて多いことと, 2位のメチル基による立体障害のためと推定される. なお, エノールシリルエーテルは熱力学的により安定な1bが選択的に得られた.



式5の反応において、ヨウ化サマリウムの使用量を減らすと、還元生成物の収量が大幅に低下した。この原因を調べる目的で反応系を精査したところ、溶媒であるTHFの開環シリル化物(Me₃SiO-(CH₂)₄-X, X = H, Cl, or I)が副生していることが明らかとなった。この結果は、クロロシランとヨウ化サマリウムとの反応により、系中でヨードシランが生成し、これがTHFの開環シリル化に作用したためと考えられる(式6)。

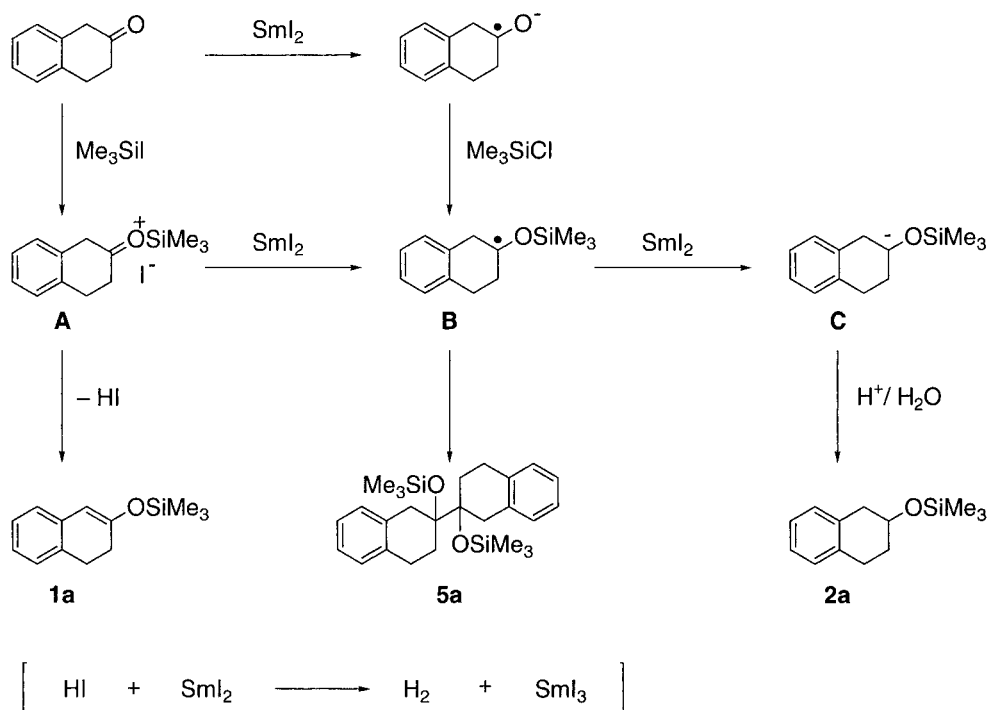


なお、シラザン((Me₃Si)₂NH)を塩基として用いるヨードシランによるケトンからのエノールシリルエーテルの合成法が知られている(式7)[31]。

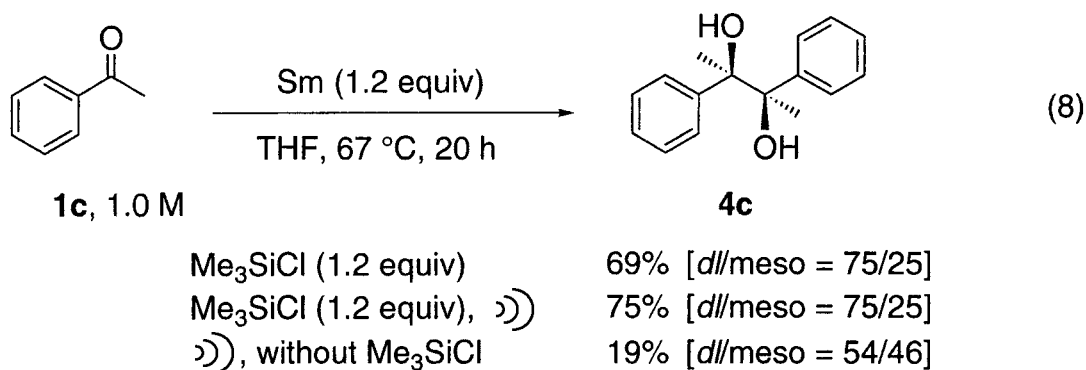


ヨウ化サマリウム-クロロシラン還元系によるケトン類の還元可能な反応経路を、β-テトラロンを例にとり、Scheme 1に示した。系中で生成したヨードシランがまずカルボニル基に付加して、カチオン(A)を生成し、これからHIが脱離すると、エノールシリルエーテル(1a)が生成する。脱離したHIはヨウ化サマリウムにより還元され、水素分子と3価のサマリウムトリヨードを与えるものと推定される。小スケールの反応のため、水素分子の検出にはまだ成功していないが、もし上記の仮説が正しいならば、従来のエノールシリルエーテルを与える反応系が、通常、HIの捕捉に塩基を用いるのに対して、還元剤がこの役割を担うことになり、興味深い。一方、カチオン(A)がヨウ化サマリウムにより、一電子還元を受けるとα-シロキシラジカル(B)を与え、これが二量化するとピナコールカップリング型の生成物(5a)が得られる。α-シロキシラジカル(B)の生成経路としては、β-テトラロンがヨウ化サマリウムで直接還元され、ケチルラジカルが生成し、これをシリル化する経路も可能である。α-シロキシラジカル(B)がさらに一電子還元を受けるとα-シロキシアニオン(C)が生成し、プロトンの捕捉によりシリルエーテル(2a)が生成するものと推定される。

Scheme 1. Possible Reaction Pathways



ヨウ化サマリウム-クロロシラン還元系では、ヨードシランが系中で生成し、副反応として、溶媒である THF の開環シリル化を誘起させることが明らかとなった。そこで、ヨードシランが生成しない還元系の開発を目的に、金属サマリウム-クロロシラン還元系について次に検討した。金属サマリウム-クロロシラン還元系では、例えば2-オクタノンのような脂肪族ケトンの還元は生じなかったが、アセトフェノンのような芳香族ケトンの還元が良好に進行することが明らかとなった。THF 還流条件下、アセトフェノン (1.0M) の還元を金属サマリウムとクロロシランとともに1.2当量用いて20時間行ったところ、水処理の後にピナコールカップリング生成物 (4c) が69%の収率で得られることが明らかとなった (式8)。収率は超音波の照射により、わずかではあるが向上する。一方、クロロシランがない場合には、収率、および立体選択性ともに大きく低下し、クロロシランの存在が反応性と選択性に大きな影響を与えることが明らかとなった[32]。



3. 結論

低原子価サマリウム還元剤と、酸素親和性の高いクロロシランを組み合わせることにより、ケトン類の還元がサマリウム還元試薬単独の場合に比べて、温和な条件下効率良く進行することが明らかになった。また、ヨ

ウ化サマリウムクロシラン還元系では、塩基の存在しない系でエノールシリルエーテルが生成するという興味深い結果が得られた。さらに、金属サマリウムクロシラン還元系では、クロシランの添加により、ピナコールカップリング反応の収率が向上するだけでなく、立体選択性が大幅に改善することが明らかとなった。

謝辞

本研究は中央大学理工学研究所の研究補助（2001年度，特化研究プロジェクト：環境調和型キラルテクノロジーの開発）を受けました。ここに謝意を表します。また，本研究を遂行するに当たり，数多くの御助言をいただいた園田 昇 教授（関西大学工学部），柳 日馨 教授（大阪府立大学総合科学部）に厚く感謝いたします。

参考文献

- [1] 御園生誠, 村橋俊一 (編) : "グリーンケミストリー 持続的社會のための化学", 講談社 (2001).
- [2] M. Hudlicky : "Reductions in Organic Chemistry", 2nd Ed., American Chemical Society (1996).
- [3] A. F. Abdel-Magid (Ed.) : "Reductions in Organic Synthesis - Recent Advances and Practical Applications", American Chemical Society (1996).
- [4] S. D. Burke and R. L. Danheiser : "Handbook of Reagents for Organic Synthesis - Oxidizing and Reducing Agents", John Wiley & Sons (1999).
- [5] T. Imamoto : "Lanthanides in Organic Synthesis", Academic Press (1994).
- [6] 伊藤嘉彦, 藤原祐三, 山本隆一 (編) : "ランタノイドを利用する有機合成", 季刊化学総説, No. 37, 学会出版センター (1998).
- [7] S. Kobayashi (Ed) : "Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis", Springer (1999).
- [8] J. L. Namy, P. Girard, and H. B. Kagan : *Nouv. J. Chim.*, **1**, 5 (1977).
- [9] G. A. Molander : *Chem. Rev.*, **92**, 29 (1992).
- [10] G. A. Molander and C. R. Harris : *Chem. Rev.*, **96**, 307 (1996).
- [11] G. A. Molander : *Org. React.*, **46**, 211 (1994).
- [12] A. Krief and A. -M. Laval : *Chem. Rev.*, **99**, 745 (1999).
- [13] P. Girard, J. L. Namy, and H. B. Kagan : *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2693 (1980).
- [14] J. Inanaga, M. Ishikawa, and M. Yamaguchi : *Chem. Lett.*, 1485 (1987).
- [15] J. Inanaga : *Rev. Heteroatom Chem.*, **3**, 75 (1990).
- [16] 稲永純二 : *有機合成化学協会誌*, **47**, 200 (1989).
- [17] Z. Hou and Y. Wakatsuki : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1205 (1994).
- [18] E. Hasegawa and D. P. Curran : *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1717 (1993).
- [19] A. Ogawa, N. Takami, M. Sekiguchi, I. Ryu, N. Kambe, and N. Sonoda : *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8729 (1992).
- [20] A. Ogawa, T. Nanke, N. Takami, Y. Sumino, I. Ryu, and N. Sonoda : *Chem. Lett.*, 379 (1994).
- [21] A. Ogawa, Y. Sumino, T. Nanke, S. Ohya, N. Sonoda, and T. Hirao : *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2745 (1997).
- [22] A. Ogawa, S. Ohya, and T. Hirao : *Chem. Lett.*, 275 (1997).
- [23] A. Ogawa, S. Ohya, Y. Sumino, N. Sonoda, and T. Hirao : *Tetrahedron Lett.*, **38**, 9017 (1997).
- [24] 今本恒雄, 俵山吉智, 楠本哲生, 横山正孝 : *有機合成化学協会誌*, **42**, 143 (1984).
- [25] W. G. Skene, J. C. Scaiano, and F. L. Cozens : *J. Org. Chem.*, **61**, 7918 (1996).
- [26] T. Honda and F. Ishikawa : *Synth. Commun.*, **29**, 3323 (1999).
- [27] E. Hasegawa and D. P. Curran : *J. Org. Chem.*, **58**, 5008 (1993).
- [28] 小川昭弥 : *化学*, **52**, 70 (1997).
- [29] H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, and H. D. Olmstead : *J. Org. Chem.*, **34**, 2332 (1968).

- [30] A. K. Banerjee, M. C. Sulbaran de Carrasco, C. S. V. Frydrych-Houge, and W. B. Motherwell : *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 935 (1973).
- [31] R. D. Miller and D. R. McKean : *Synthesis*, 730 (1979).
- [32] A. Ogawa, H. Takeuchi, and T. Hirao : *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7113 (1999).