Pd/C-エチレンジアミン複合体 触媒[Pd/C(en)]の開発と選択的 接触還元法への応用

佐治木弘尚*
廣田 耕作

*Formation of Pd/C-ethylenediamine Complexes [Pd/C(en)] and Its
Application to Selective Hydrogenations*

Hironao Sajiki* and Kosaku Hirota

The chemoselective hydrogenation of an organic compound containing two or more reducible functional groups is a useful method in organic synthesis. We have found that a Pd/C catalyst formed an isolable complex with the ethylenediamine (en) employed as catalytic poison, and its complex catalyst [Pd/C(en)] chemoselectively hydrogenated a variety of reducible functionalities distinguishing *O*-benzyl, *N*-Cbz and *O*-TBDMS protective groups, benzyl alcohols and epoxides. The catalyst also regioselectively hydrogenolyzed 1,2-epoxides to *sec*-alcohols depending upon the employed reaction conditions.

Key words: heterogeneous catalyst, hydrogenation, hydrogenolysis, palladium, Pd/C(en), chemoselectivity, regioselectivity

近年の有機合成化学では、高効率的な触媒反応は極めて重要であり、加えて高い選択性(位置、官能基および立体選択性)を付与することでコストパフォーマンスが高く、環境負荷のより少ないクリーン(グリーン)な合成法の開発につなげることが可能となる¹⁾。ところで、不均一系触媒であるパラジウム炭素(Pd/C)は²⁾、主として接触還元反応に用いられ、副反応が少なく、触媒の保存、取り扱い、反応後の回収、再利用が容易であるとともに、穏和な中性条件下、様々な官能基を効率的に還元できるため広範に用いられている³⁾。しかし、Pd/Cの持つ幅広い還元触媒能のために、逆に官能基選択性や位置選択性を達成することは困難であった。

一方、パラジウム触媒に対し様々な硫黄化合物やアミン類などの求核種が触媒毒として作用することも古くから知られている^{3,4)}。触媒毒は反応の進行を妨げるが、触媒と触媒毒を適当に組み合わせることで、水素化反応を制御できる可能性が生じる。しかし、適度で再現性ある制御は困難であり、これを選択的な接触還元触媒として開発した研究は少ない³⁾。一般性が確立されているのは、アセチレンをオレフィンへ部分還元する Lindlar 触媒(Pd/CaCO₃-Pb(OAc)₂)⁵⁾および酸塩化物を選択的にアルデヒドに還元する Rosenmund 還元法(Pd/キノリン-S)⁶⁾などごくわずかである。

1. 官能基選択性を有するパラジウム-エチレンジアミン複合体[Pd/C(en)]の開発⁷⁾

ベンジル基は、導入の容易さ、酸性塩基性双方での化学的安定性、試薬が安価といった長所を有し、アルコール類の保護基として広範に利用されている。しかし、その脱保護法として Pd/C を用いた穏和な接触還元が最も一般的であることから理解できるように、接触還元を含む合成工程では、容易に水素化分解を受けるため保護基として使用できず、その適用性に制限が加えられていた^{3,8)}。

Pd 系触媒を用いた接触還元において、ベンジルエーテルを水素化分解せずに他の還元性官能基を選択的に水素化している反応例として、(1)反応時間や水素消費量の制御⁹⁾、(2)Lindlar 触媒によるベンジルエーテル(アルコール)存在下のアセチレンやオレフィンの選択的接触還元¹⁰⁾がある。しかしこれらはいずれも基質特異的であるとともに、選択的に接触還元できる官能基も極めて限られている¹¹⁾。

筆者らは、Pd/C を用いた接触還元系に、触媒毒として知られる窒素性塩基(例えばアンモニア、ピリジン、酢酸アンモニウム)を添加すると Pd/C の還元触媒能が低下し、他の還元されやすい官能基に対する接触還元活性を損なうことなく、*O*-ベンジル基の水素化分解が、選択的に抑制されることを見いだした¹²⁾。すなわち、オレフィン、アジド、*N*-Cbz、ニトロ、ベンジルエステルといった多くの還元性官能基は容易に還元を受けるが、

* 岐阜薬科大学薬品化学教室

()

* Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University ()

同一分子内に共存するアルキルベンジルエーテルは、全く水素化分解を受けず、一般性ある官能基選択的接触還元法として確立している^{12,13)}。しかし、この条件では、より水素化分解を受けやすいフェノール性ベンジルエーテルの水素化分解を抑えることができず、その適用性に制限が加えられていた。ところが、添加する窒素性塩基を詳細に検討した結果、触媒毒として分子内に2個(bidentate)の窒素性塩基部分を持つ2,2'-ジピリジルを用いることにより、フェノール性ベンジルエーテルの水素化分解も抑制されることを明らかにしている^{12c,14)}。

この研究の過程で、市販のPd/Cをエチレンジアミン(en)で長時間処理すると、単離可能なPd/C-エチレンジアミン複合体触媒[Pd/C(en)]が得られることを見だし、この触媒を官能基選択的接触還元法へと応用した。本稿では、Pd/C(en)触媒⁷⁾の調製および触媒活性に関する結果を中心に概説する。

1.1 Pd/C(en)触媒の調製

すでに述べたように、フェノール性ベンジルエーテルの水素化分解はアンモニアの添加では全く抑制されない^{12c,14)}。例えば、*N*-Boc-*O*-benzyltyrosine(1)のベンジル基は基質に対して4等量のアンモニア存在下でも、わずか30分以内に完全に脱保護される(式1)。しかし、エチレンジアミンを用いた場合に、Pd/Cの還元触媒能がエチレンジアミンとの前処理時間に依存して低下する興味深い現象を見いだした⁷⁾。すなわち、市販の5% Pd/Cをメタノール中、あらかじめエチレンジアミンと室温で攪拌し、一定時間後に基質として1を加え、水素添加を開始した(図1)。その結果、前処理時間が短時間(0-12時間)の場合は30分以内にベンジル基が脱保護されたが、長時間になるにつれて脱保護は抑制され(16時間および22時間)、最終的に30時間以上の前処理により芳香族ベンジルエーテルの水素化分解は全く進行せず、定量的に1が回収された⁷⁾。以上の結果から、前処理時間に依存してパラジウムと触媒毒であるエチレンジアミンとの強い相互作用が形成され、Pd/Cの芳香族ベンジルエーテルに対する水素化分解触媒能が消失したものと考察した。

つぎにこの触媒の特性を明らかにするため単離を試みた⁷⁾。すなわち、Ar雰囲気下メタノール中、市販の5% Pd/Cを大過剰(*ca.* 70 equiv *vs.* Pd metal)のエチレンジアミン(en)と、室温で48時間攪拌後ろ取する。これをメタノールおよびエーテルで十分洗浄した後、室温・減圧下、48時間乾燥した。この触媒は、元素分析により窒素含有率が1.35-1.75%すなわちパラジウム金属とエチレンジアミンが約1:1の割合で含まれることが明らかとなった。これらの結果から、単離された触媒はPd/Cとエチレンジアミン(en)との1:1の複合体[Pd/C

Reagents and Conditions: 5% Pd/C (2 mg, 1 μ mol of Pd) was stirred with ethylenediamine (0.7 mL of 0.1 M solution in methanol, 70 μ mol) at room temperature. After being stirred for given time (0-12, 16, 22 and 30 h), the substrate 1 (19 mg, 50 μ mol) was added to the stirred suspension. The mixture was hydrogenated (balloon) and the reaction was followed by TLC scanner (Shimadzu CS-9000).

Fig. 1 Time-course of the hydrogenolysis of 1 in the presence of ethylenediamine.

(en)]と推定された¹⁵⁾。また本触媒は不均一触媒であるため、中性条件下で接触還元を行うことができ、5% Pd/C(en)をろ去してろ液を濃縮するだけで目的物が得られる点に加えて、通常のPd/Cに見られる発火性を全く示さず、試薬瓶中での長期保存(2年間以上)が可能な点に特長がある。一方、Pd/Cの代わりにPd blackやPd/Al₂O₃をエチレンジアミンと攪拌しても、単離した触媒には全く窒素が含まれていなかったことから、Pd/Cの担体である活性炭の重要性が考えられる。一般に0価のパラジウムにリガンドが配位した錯体を安定に単離するには、リガンドからの電子供与により電子過剰となったパラジウムの電子を受け入れる電子受容体が存在するか、あるいは、高分子の担体に保持されている必要があることが報告されている¹⁶⁾。Pd/C(en)触媒では、担体である活性炭が電子受容体として働いているのか、あるいは、単に高分子担体として働いているのかは現時点では明らかでない。

1.2 ベンジルエーテル保護基存在下での官能基選択的接触還元

Pd/C(en)のベンジル保護基の水素化分解に対する触媒活性と適用性を確認するため、ベンジル保護基と他の

還元性官能基双方が共存する基質の、官能基選択的接触還元を検討した(表1)。すなわち、5% Pd/C(en)を基質に対して10重量%用いて、メタノール中、常圧(水素バルーン)で水素化した。その結果、すでに述べたアンモニア等の窒素性塩基を添加した場合と同様に、アルキルベンジルエーテルの水素化分解は全く進行せず、オレフィン、アジド基、ベンジルエステル、ニトロ基および芳香族臭素のみを官能基選択的に還元することができた(entries 1-6)。さらに、フェノール性水酸基のパラメトキシベンジル(MPM)保護基(entry 7)¹⁷⁾およびベンジル基(entries 8-11)¹⁸⁾の水素化分解も抑制され、オレフィンおよびベンジルエステルのみを選択的に還元することができた(entries 7, 8, 11)。

Table 1 Chemoselective hydrogenation in the presence of *O*-benzyl protective group using Pd/C(en).

Entry ^a	Substrate	Time (h)	Product	Yield (%) ^b
1	PhCH=CHCH ₂ OBn	0.25 ^c	Ph(CH ₂) ₃ OBn 8	95
2		24		91
3	N ₃ (CH ₂) ₂ OBn	6 ^c	NH ₂ (CH ₂) ₂ OBn	93
4	Boc-Ser(Bn)-OBn	0.33 ^c	Boc-Ser(Bn)-OH	91
5		2 ^c		98
6 ^d		0.5		93
7 ^e		2 ^c		97
8 ^e		2 ^c		96
9 ^f	Boc-Tyr(Bn)-OH 1	24	recovery	81
10	Boc-Tyr(Bn)-OMe 6	24	recovery	92
11 ^f		2 ^c		94

^aUnless otherwise specified, the reaction was carried out using 0.2 mmol of the substrate in methanol (1 mL) with Pd/C(en) (10% of the weight of the substrate) under hydrogen atmosphere (balloon) for the given reaction time. ^bIsolated yield. ^cAlthough the hydrogenation was completed within the indicated period, the benzyl group remained intact even after 24 h. ^dReaction was performed in the presence of Et₃N (1.4 equiv vs. substrate). ^eReaction performed with dioxane as a solvent for the solubility of the substrate. ^fReaction was performed in the presence of DMAP (1.4 equiv vs. substrate).

ところで、同一分子内に芳香族ベンジルエーテルとベンジルエステルあるいはカルボン酸を併せ持つ基質(1あるいは3)の場合には、5% Pd/C(en)触媒を用いても、芳香族ベンジルエーテルの水素化分解が進行した(式2と表1 entries 9, 11を比較されたい)。これらは、いずれも分子内のカルボン酸による影響と考えられた。そこで、カルボン酸を持たない基質(6)の5% Pd/C(en)を用

いた接触還元系に酢酸を添加したところ、予想どおりPd/C(en)触媒の触媒能が変化し、酢酸が共存しないと安定な**6**(表1, entry 10)のベンジル保護基が容易に水素化分解された(式3)。

これらの脱ベンジル化反応は、ベンジルエステルの水素化分解により生成するか(3, entry 11)、あるいはあらかじめ存在するカルボン酸(1, entry 9)を中和するため塩基(DMAP)存在下に反応を行うことで脱ベンジル化を防ぐことができた¹⁹⁾。しかし、このカルボン酸部分の影響は芳香族ベンジルエーテルに対してのみであり脂肪族ベンジルエーテルの水素化分解には、分子内(entry 4)および分子間(式4)のカルボン酸の存在は全く影響せず、たとえ酢酸中で**8**を水素化しても脱ベンジル化は全く認められなかった。ところが、この系に塩酸を添加した場合には、**8**の脂肪族ベンジルエーテルも容易に水素化分解され、対応するアルコール(**9**)が定量的に生成した(式4)。さらに、5%Pd/C(en)触媒をメタノール中濃塩酸で処理し、これをろ取、洗浄および減圧乾燥して再調製した触媒は、脂肪族ベンジルエーテルに対する水素化分解能を有しており、市販の5%Pd/Cとほぼ同等の

活性に回復していた(式5)。

以上の結果と、図1に示した5% Pd/Cをエチレンジアミンで前処理した場合のPd/Cの芳香族ベンジルエーテルに対する触媒能の経時的変化とから、パラジウムとエチレンジアミンとの間の2段階の相互作用が考えられる。すなわち、Pd/Cとエチレンジアミンとの短時間の処理により“弱い相互作用”(エチレンジアミンの1個のアミン部分との配位と推定される)が生じ、まず脂肪族ベンジルエーテルに対する水素化分解触媒能が消失する(loose interaction, 式6)。引き続き長時間の処理により“強い相互作用”(エチレンジアミンの2個のアミン部分との配位と推定される)が生じ(tight interaction, 式6)、芳香族ベンジルエーテルの水素化分解触媒能が消失したものと考えられる。ここで、上述したカルボン酸の存在によるPd/C(en)の還元触媒能の変化は、“強い相互作用”から“弱い相互作用”への変化が起こったためであり、塩酸などの強酸の存在下では、“弱い相互作用”すらも消失し、市販のPd/Cと同等の状態に戻った結果であると解釈できる(式6)。

以上、Pd/C(en)触媒は、ベンジルエーテルの水素化分解触媒能が選択的に消失しているが、ベンジルエーテル以外の様々な還元性官能基(オレフィン、アジド基、ニトロ基、ベンジルエステル、臭素)に対しては市販のPd/Cと同様に触媒活性を保持していた。従って、本触媒はアルコールやフェノールのベンジル保護基と他の還元性官能基との間の官能基選択的接触還元に応用可能であり、合成化学上極めて有用であると考えられる。

1.3 Cbz 保護基存在下での官能基選択的接触還元

Cbz (benzyloxycarbonyl) 保護基は、アミノ酸のカルバメート系保護基の中でも酸性および塩基性双方の条件下比較的安定であり、さらに接触還元で容易に脱保護できるため、ペプチド化学における有用な保護基として繁用されている²⁰⁾。しかしながら、N-Cbz基はベンジルエーテルと比較して、より還元を受けやすく容易に脱保護されるため、接触還元を含む過程でN-Cbz基を保護基として使用することは不可能であった。例えば、鉛で強力に被毒され還元触媒能が低いLindlar触媒をもってしても、10のオレフィンの水素化に伴って、N-Cbz基の水素化分解も容易に進行することがGhoshらにより

報告されている(式7)²¹⁾。

そこで、Pd/C(en)触媒のN-Cbz基に対する水素化分解活性を検討した。分子内にN-Cbz基とベンジルエーテル双方を含む4-benzyloxy-N-(benzyloxycarbonyl)piperidine(12)の接触還元により5%Pd/C(en)触媒を適用したところ、MeOH中ベンジルエーテルは全く水素化分解を受けないが、N-Cbz基の水素化分解も、単に市販の5%Pd/Cにエチレンジアミンを加えた場合と比較して、大幅に遅延される(30分から24時間)ことが明らかとなった(式8)²²⁾。

従ってN-Cbz基はPd/C(en)触媒による水素化分解に抵抗性を示す傾向にあることから、反応条件を詳細に検討すれば、N-Cbz基を水素化分解しない官能基選択的接触還元法が開発できるものと考え、種々の検討を行った。その結果、溶媒としてTHFやジオキサンのような環状エーテル類の使用が、強い抑制傾向を示し、脂肪族アミンのN-Cbz保護体に関しては、表2に示した条件で官能基選択的接触還元が達成できた。中でも、アセチレン、オレフィンまたはアジド基とともにN-Cbz保護基を有する基質では、N-Cbz基の水素化分解はほぼ完全に抑制され、アセチレン、オレフィンおよびアジド基のみを水素化することができた(entries 1-7)。中でも10(entry 6)は、式7に示したようにLindlar触媒を用いてもN-Cbz基の水素化分解を抑制することができなかった基質であり²¹⁾、本法のN-Cbz基を含む基質の官能基選択的接触還元における有用性が顕著に示されている。また、ベンジルエステルが共存する基質(14, 15)の接触還元では、フェノール性水酸基のベンジル保護基の場合と同様に、生成するカルボン酸を中和するためDMAPの添加が必要であったが、N-Cbzアミノ酸ベンジルエステル体(14, 15)の脱ベンジル化のみを官能基選択的に達成することができた(entries 8, 9)。

一方、ニトロ基が共存する基質(16)では、N-Cbz基の水素化分解がわずかに認められ18が生成するとともに、二量化したジアゾ化合物(19)も副生した(式9)。これは、THFの使用により5%Pd/C(en)のニトロ基の水素化に対する触媒活性が低下したためと考えられる。なお、シリカゲルカラムによる分離精製を必要としたが、目的とするCbz基の残ったアミノ体(17)は単離収率60%で得ることができた(表2, entry 10)²²⁾。

Table 2 Chemoselective hydrogenation of *N*-Cbz derivatives.

$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{N}-\text{Cbz} \\ \\ \text{X} \end{array} \xrightarrow[\text{Solvent}]{5\% \text{ Pd/C(en), H}_2} \begin{array}{c} \text{R}' \\ \\ \text{N}-\text{Cbz} \\ \\ \text{X} \end{array}$ <p>R group includes acetylene, olefin, azide, nitro or benzyl ester functionality.</p>					
Entry	Substrate	Solvent	Time (h)	Product	Yield (%) ^a
1		Dioxane	4		83
2		THF	17		92
3		THF	18 (5 atm)		99
4		THF	22 (5 atm)		96
5		THF	24		77
6		Dioxane	3 (5 atm)		94 ^b
7		THF	2		99
8 ^c		MeOH	1		66
9 ^c		MeOH	3		75
10		THF	8		60
11		MeOH	24	recovery	92
12		MeOH	24	recovery	90

^aIsolated yield. ^bCalculated by ¹H-NMR. ^cReaction was performed in the presence of DMAP (1.4 equiv v.s. substrate).

以上、脂肪族アミンの *N*-Cbz 保護体に関する官能基選択的接触還元について示したが、本法は、より水素化分解を受けやすい芳香族アミンの *N*-Cbz 保護体への適用はできなかった²²⁾。

2. 芳香族カルボニル化合物の部分接触還元²³⁾

ケトンやアルデヒドの還元によるアルコールの合成は有機合成化学において一般性ある官能基変換法である²⁴⁾。この変換は主として金属ヒドリドを化学量論量用いることで達成されるが、大量の金属スラッジが生成する点から環境上大きな問題となる²⁵⁾。近年この点を解決すべく、触媒の接触還元法、特に均一系触媒に関する研究が盛んで、野依らの不斉還元法を中心として優れた報告がある²⁶⁻²⁸⁾。しかし、不均一系触媒によるケトンやアルデヒドのアルコールへの選択的還元法は報告例が極めて少ない²⁴⁾。一般に脂肪族カルボニル化合物は不均一系接触還元に対して安定であり、アルコールへの還元が困難であるのに対して、芳香族カルボニル化合物(20)は容易に還元され、中間に生成するベンジルアルコール誘導体(21)が対応するメチレン体(22)まで連続的に水素化分解される。このため、アルコール体(21)を選択的に単離することは困難である(式 10)^{3,29,30)}。唯一、10%Pd/Cとギ酸アンモニウムによる hydrogen transfer 反応で芳香族カルボニル化合物(20)のベンジルアルコール誘導体(21)への部分還元が報告されている。しかしこの場合、水素源であるギ酸アンモニウムの分解で生成するアンモニアによる還元的アミノ化反応も併発するため、実用上問題がある³¹⁾。

ところで Pd/C(en) 触媒はベンジルエーテルの水素化分解を選択的に“触媒しない”ことから⁷⁾、ベンジルアルコール誘導体(21)に対する水素化分解(脱 OH 反応)を触媒しないことが期待される。そこで、種々の芳香族カルボニル化合物(20)の接触水素化反応に 10%Pd/C(en) を適用した(表 3)²³⁾。その結果、20 の置換基 R が芳香族である場合、すなわちカルボニル基に 2 つの芳香族置換基が結合した基質の場合には、メタノール中では若干のオーバーリダクションが認められたことから、溶媒として THF を用いる必要があるが(entries 9-11, 1.3 Cbz 保護基存在下での官能基選択的接触還元を参照されたい)、いずれの場合もカルボニル基の水素化により生成するベンジルアルコール体(21)の水素化分解は全く進行せず、高収率かつ高選択的に 21 のみを得ることができた。

一方、市販の 10%Pd/C を触媒として用いた場合には、検討したすべての基質で、ベンジルアルコール体(21)の水素化分解が進行したメチレン体(22)が単一の生

Table 3 Pd/C(en)-catalyzed partial hydrogenation of aromatic carbonyls to benzyl alcohols.

Entry	Substrate (20)	Solvent	Product (21)	Yield (%)	Product upon using 10% Pd/C instead of 10% Pd/C(en)
1		MeOH		93	—
2		MeOH		91	(92%)
3		MeOH		97	Et- -Et (72%) ^a
4		MeOH		99	—
5		MeOH		98	Ph-CH ₂ -CO ₂ Et (95%)
6		MeOH		97	Ph-CH ₂ -Ph (96%)
7		MeOH		95	Ph-CH ₂ -Ph (95%)
8		MeOH		94	MeO- -Me (84%) ^a
9		THF		96	—
10		THF		97	—
11		THF		100	—

^aThe lower yield of the product is due to low boiling point and the volatile nature.

成物として得られた(表 3, entries 2, 3, 5-8)。

さらに, Pd/C(en)はベンジルアルコールとオレフィン(表 3, entry 4),アセチレン(式 11)およびベンジルエステル(式 12)との間の官能基選択的接触還元法にも適用可能であり, より広範囲な応用性を有していると考えられる。

なお, 本反応は芳香族カルボニル基に特異的であり, 同条件下脂肪族カルボニル基は全く還元を受けず安定であった(式 13)。

3. エポキシド誘導体の選択的接触還元^{32,33)}

3.1 1,2-エポキシドの位置選択的接触還元³²⁾

歪みの大きいエポキシドは穏和な条件で水素化分解を受けることが知られている³⁾。Pd/C 触媒を用いた 1,2-エポキシド類の接触水素化は, 一般に立体障害の少ない末端側から進行し, 2 級アルコールを優位に生成するが, その選択性は, 65–85% 程度であり^{3f)}, 1 級アルコールの副生を伴う。ここで, 物性の極めて類似した 1

級および2級アルコールの分離精製は困難であった(式14)。なお、1,2-エポキシドの2級アルコールへの選択的開裂は、化学量論量のヒドリド還元で達成されるが³⁴⁾、すでに述べたように環境上大きな問題を残す²⁵⁾。これを解決するには、触媒による位置選択性の高い還元法の開発が必要である。しかしながら、これまでに触媒的還元法では、高選択性がほとんど得られていなかった^{3f,3g,35)}。

そこで、1,2-エポキシド類の位置選択的接触還元へのPd/C(en)触媒の適用を検討した。まず、1,2-エポキシデカン(23a)を基質として、メタノール中、触媒および水素圧の検討を行った(表4)。市販の5%あるいは10%Pd/C触媒を用いると、水素圧1-5気圧では、2級アルコール(24a)の生成比は78-88%程度であった(entries 1-4)。ところが、5%あるいは10%Pd/C(en)触媒を用いて1気圧48時間接触還元したところ、反応の進行が遅く原料のエポキシド(23a)が81%あるいは66%残存したが、僅かながら生成したアルコールは2級のみであった(entries 5, 6)。そこで、反応を完結させるため水素圧を5気圧に上げ10%Pd/C(en)を用いて接触還元したところ、24時間で、2級アルコール(24a)のみが単離収率81%(conversion 100%)で選択的に得られた(entry 7)。

Table 4 Hydrogenolysis of 1,2-epoxydecane (23a).

$\text{23a} \xrightarrow[\text{H}_2 (1-5 \text{ atm})]{\text{Catalyst}} \text{24a} + \text{25a}$						
Entry	Catalyst ^a	H ₂ Pressure (atm)	Time (h)	Yield (%)	24a	25a
1	5% Pd/C	1	48	87	81	19
2	5% Pd/C	5	24	92	78	22
3	10% Pd/C	1	24	85	82	18
4	10% Pd/C	5	24	73	88	12
5	5% Pd/C(en)	1	48	19 ^b	100	0
6	10% Pd/C(en)	1	48	34 ^c	100	0
7	10% Pd/C(en)	5	24	81	100	0

^aUsing 10% of the weight of the substrate. ^b81% of 23a was recovered. ^c66% of 23a was recovered.

次に、種々の1,2-エポキシド誘導体を基質として本法の一般性を確認した(表5)³²⁾。その結果、いずれも反応が高選択的に進行し、2級アルコール(24)が高収率で得られた。

以上、10%Pd/C(en)を用いた一般性ある2級アルコールの触媒的合成法を確立することができた。なお、選択性発現のメカニズムについては明らかではないが、

Table 5 Regioselective hydrogenolysis of terminal epoxides using 10% Pd/C(en) catalyst^a.

$\text{R-epoxide} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{10\% Pd/C(en), H}_2 (1-5 \text{ atm})} \text{R-2° alcohol} + \text{R-1° alcohol}$						
Entry	Substrate	H ₂ pressure (atm)	Time (h)	Yield (%) ^b	24	25 ^c
1		5 ^d	24	81	100	0
2		5	24	75	95	5
3		5	32	94	95	5
4		5	24	95	95	5
5		1	24	95	100	0
6 ^e		1	24	89 ^f	100	0
7		1	24	99	100	0
8		1	66	79	100	0
9		1	22	89	100	0

^aUnless otherwise specified, the reaction was carried out using 0.5 mmol of the substrate in methanol (1 mL) with 10% Pd/C(en) (10% of the weight of the substrate) under hydrogen atmosphere (1-5 atm) for the given reaction time. ^bIsolated yield. ^cThe ratio of 24 and 25 was determined by ¹H-NMR. ^dReaction was performed under 5 atm of hydrogen using Ishii Medium Pressure Hydrogenator CHA-E. ^eReaction was performed in the presence of Et₃N (1.2 equiv vs. substrate). ^fDehalogenated product was obtained.

パラジウム上にエチレンジアミンの孤立電子対が配位することで、水素化に対する触媒活性が低下し、立体的によりすいた末端側からの水素化が、相対的に優位となったためと考えている。ところでDragovichらは、Pd/C触媒下ギ酸アンモニウムを水素源としたhydrogen transferによる、1,2-エポキシドの位置選択的還元法を報告している³⁶⁾。この報告では全く言及されていないが、水素源であるギ酸アンモニウムの分解により生成する、アンモニアとパラジウムとの相互作用が選択性を発現したと解釈するのが妥当であり、我々の考察を裏付けるものと考えられる。

3.2 エポキシド化合物の官能基選択的接触還元³³⁾

先に表4で示したように23aの5%Pd/C(en)を触媒とした1気圧の水素化分解では反応が完結せず、48時間後81%もの原料(エポキシド)が安定に残存していた(表4, entry 5)。この点に着目し、同一分子内のエポキシドを水素化分解することなく、他の還元性官能基のみを選択的に水素化する方法を開発できるものと考え、溶媒等の反応条件を詳細に検討した。その結果、メタノールに代えてTHFを用いると48時間後でも23aの水素化分解は全く進行しないことが判明した(式15)³³⁾。次に本法の一般性を確立すべく、同様の条件下、オレフィン、ニトロ基、またはアジド基が同一分子内に共存する種々のエポキシド化合物を基質として接触還元を行っ

Table 6 Chemoselective hydrogenation of epoxide derivatives using 5%Pd/C(en)-THF^a.

Entry	Substrate 26	Time (h)	Major product 27	Yield of 27 (%)	Products ratio		
					27	28	29
1		3		b	96	0	4
2		3		85	97	0	3
3		2.5		b	98	2	0
4		3		92	100	0	0
5		3		94	100	0	0
6		3		98	100	0	0
7		9		87	100	0	0
8		24 ^c		93	97	(3)	
9		12 ^e		86	100	0	0
10		18		100	100	0	0
11		8		99 ^d	96	4	0
12		14		100 ^d	93	7	0
13		3		94 ^d	95	5	0
14		19		97	100	0	0

^aUnless otherwise specified, the reaction was carried out using 0.5 mmol of the substrate in THF (1 mL) with 5% Pd/C(en) (10% of the weight of the substrate) under hydrogen atmosphere (balloon) for the given reaction time. ^bBecause of the low boiling point of the products, the quantitative conversion was observed by NMR in THF-*d*₆. ^cReaction was performed under 5 atm of hydrogen using Ishii Medium-Pressure Hydrogenator CHA-E. ^dThe yield was indicated as a crude mixture since the isolation of the major product from the reaction mixture by column chromatography was difficult because of their lability on silica gel.

た(表 6)。

オレフィンおよびアジド基を有するエポキシド化合物は、いずれもエポキシドの水素化分解はほとんど進行せず(3%以下)、飽和エポキシド(entries 1–9)およびアミノエポキシド誘導体(entry 14)が高選択的に得られた。次に、ニトロ基を有するエポキシド化合物の場合には、基質によってエポキシドの水素化分解が若干認められたが、そのコンバージョンは7%以下であり官能基選択的なアミノエポキシド誘導体の合成法として適用可能な範囲であった(entries 10–13)³³⁾。

エポキシドの水素化分解は、エポキシド酸素の孤立電子対を介したパラジウム表面との相互作用があつてはじめて触媒されと考えられるが、THFを溶媒として用いると、エポキシド酸素とTHF酸素とのパラジウム表面での競争が起こり、大過剰に存在するエーテル系溶媒がエポキシドを排除するため、水素化分解が抑制されたものと考察している。

以上、THF中での5%Pd/C(en)触媒を用いたエポキシド化合物の接触還元では、オレフィン、ニトロ基およびアジド基のみが水素化される官能基選択的な反応が進行し、エポキシドのアルコールの前駆体としての適用範囲を拡大することができた。さらにPd/C(en)触媒は、反応後単純なる過によりほぼ定量的に回収され、乾燥の後、再利用が可能であり、2回目、3回目の使用におい

ても触媒活性に何ら変化はなく、1回目と同様の結果を示した³³⁾。

ところで、オレフィンの水素化では二重結合の移行反応(異性化)が併発して起こることが知られている³⁾。今回の、エポキシド-オレフィン間の官能基選択的接触還元反応においても、オレフィンの顕著な異性化が¹H-NMRにより観察された。

また、表5で示したように、10%Pd/C(en)を用いた1,2-エポキシドのメタノール中での水素化分解では、2級アルコールが選択的に生成した。しかし、表6の不飽和エポキシド(26a, 26b)を基質とした官能基選択的接触還元では(entries 1, 2) 5%Pd/C(en)を触媒としているにもかかわらず、若干量副生するアルコールは1級のみであり、矛盾が生じた。この理由としては、不飽和エポキシド(例えば26a)の接触還元過程で末端オレフィンの異性化が連続して起こり、その内のごく一部が、優先的に1級アルコールに還元されやすいアリルエポキシド(30)を形成し、エポキシド環の開裂に引き続きオレフィンが水素化され、1級アルコール(29a)が生成したと考えられる。なお、オレフィンの水素化が先に進行した場合には、飽和エポキシド(27a)の水素化分解は、極めて困難であり、エポキシドはほとんど開裂しない(図2)。この考察に従えば、末端オレフィンとエポキシドの間に酸素原子を導入した基質では、オレフィンの異性化が中断され1級アルコールの生成が防げるはずである。事実、表6, entries 3-7に示す不飽和グリシジルエーテルを基質とした場合には1級アルコールの生成は全く確認されていない。従って、不飽和エポキシド(26a, 26b)の水素化時にわずかに観察された1級アルコールの副生は、オレフィンの異性化に起因するものと結論付けることがで

Fig. 2 Plausible reaction scheme of the hydrogenation of 26a with 5%Pd/C(en) in THF.

きる。

4. 接触還元条件下での TBDMS エーテルの安定性³⁷⁾

1972年 Corey らにより導入されて以来³⁸⁾, *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS)基は、種々の化学的条件下に安定である反面、穏和な条件で脱保護できるため、アルコールやフェノール類の取り扱いの容易な保護基として繁用されている³⁹⁾。TBDMS基は、一般にPd/Cを触媒とした接触還元条件下に安定であるとされてきた^{38,40)}。ところが、筆者らの研究過程で、市販の10%Pd/Cを用いた常温常圧の接触還元条件下、比較的立体障害の少ないアルコールのTBDMS基は頻繁に水素化分解を受け脱保護された³⁷⁾。例えば31のTBDMS基は24時間以内に完全に脱保護され、対応するアルコール(9)が収率97%で単離された(式16)^{41,42)}。

そこで、Pd/C(en)触媒のTBDMS保護基に対する水素化分解活性を検討した。分子内にオレフィン、ベンジルエーテルあるいはニトロ基が共存する基質(32)を用いて市販の10%Pd/C⁴¹⁾と10%Pd/C(en)⁷⁾を触媒とした接触還元を行った。その結果、オレフィン(表7 entries 1-6, 9, 10)とニトロ基(entries 11, 12)はいずれの触媒を用いた場合でも容易に還元された。また、ベンジルエーテルは、10%Pd/Cを触媒とした場合には水素化分解されたが(entry 7), 10%Pd/C(en)ではすでに述べたように全く還元を受けなかった(entry 8)。一方、驚くべきことに10%Pd/Cを触媒とした場合にはアルコールのTBDMS保護基(32a-32d)は完全に水素化分解され、脱保護体であるアルコール(9, 34b-34d)が単一の生成物として得られた(entries 1, 3, 5, 7)。なお、フェノールのTBDMS保護基(32e, 32f)は、アルコールのTBDMS保護基と比較して接触還元条件下においてより安定であり⁴³⁾, 32eを基質とした場合には部分的な(8%)TBDMS基の水素化分解が認められた。同様の結果は、同一分子

Table 7 Hydrogenation in the presence of *O*-TBDMS group using 10%Pd/C(en) as a catalyst^a.

<div><div><div><div></div><div>R-OTBDMS</div><div>32</div></div><div><div>A 10% Pd/C^b</div><div>B 10% Pd/C(en)^c</div></div><div><div>H₂, MeOH, 24 h</div><div>→</div><div><div>R'-OTBDMS</div><div>33</div></div><div><div>R'-OH</div><div>34 (or 9)</div></div></div></div></div>							
Entry		Substrate	Catalyst	Ratio of TBDMS cleavage (%) ^d	Product ^e	Yield (%) ^f	
1	32 a	PhCH=CHCH ₂ OTBDMS	A	100	9	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	88
2			B	0	33 a	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ OTBDMS	93
3	32 b	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈ OTBDMS	A	100	34 b	C ₁₀ H ₂₁ OH	80
4			B	0	33 b	C ₁₀ H ₂₁ OTBDMS	100
5	32 c		A	100	34 c	CyCH ₂ OH	74
6			B	0	33 c	CyCH ₂ OTBDMS	92
7	32 d	BnOCH ₂ CH ₂ OTBDMS	A	100	34 d	HOCH ₂ CH ₂ OH	73
8			B	0	33 d	recovery	100
9	32 e		A	8	33 i + 34 i	+	—
10			B	0	33 i		98
11	32 f		A	0	33 f		96
12			B	0	33 f		99

^a Unless otherwise specified, the reaction was carried out using 0.25 mmol of the substrate (32a-f) with catalyst (10% of the weight of the substrate) in methanol (1 mL) under hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature for 24 h. ^b 10% Pd/C was purchased from Aldrich. 10% Pd/C(en) was prepared from 10% Pd/C (Aldrich).^c ^d Determined by ¹H NMR. ^e All the products were identified by ¹H NMR, ¹³C NMR and/or HRMS. ^f Isolated yield.

内にアルコールの TBDMS 保護基とフェノールの TBDMS 保護基双方を有する **32g** を基質とした場合に顕著に示された(式 17)。また, **32f** の場合は TBDMS 基の脱離は全く観測されなかったが, これはニトロ基の還元の結果生成する **33f** の分子内アミノ基の触媒毒作用のために水素化分解が抑制されたものと考えられる (entry 11)⁴⁴。一方, 同一の条件下 10%Pd/C に代えて 10% Pd/C(en) を触媒として用いると, 例外なしに TBDMS 保護基の水素化分解は進行せず, 予期せぬ脱保護が併発しない安全な接触還元を行えることが明らかとなった (entries 2, 4, 6, 8, 10, 12, 式 17)。

おわりに

我々は, 触媒毒を利用した新規不均一系接触還元触媒 Pd/C(en) 複合体を調製し, その様々な官能基選択的接触還元触媒活性を見いだすに至った。すなわち, Pd/C(en) はベンジルエーテル, ベンジルアルコール, 脂肪族アミンの Cbz 保護基, *O*-TBDMS 保護基およびエポキシドを還元せずに, 他の還元性官能基を選択的に水素化する触媒として適用できることを示した。さらに, 1,2-エポキシドの位置選択的な開裂反応を触媒することを見だし, 2 級アルコールの触媒の合成法として確立した。本研究は, 古くから使用されている不均一系触媒である Pd/C に官能基選択性という新たな機能を付与したものであり, この新規触媒が多様な場面で活用される

ことを期待している。これらの成果を基にさらに独創的に展開してゆきたいと考える。

本研究は共同研究者である岐阜薬科大学薬品化学教室の学生諸氏の努力の結果であり, この場をお借りして感謝申し上げる。また, 研究の初期段階は, 米国 Meta-syn, Inc. (現 EPIX Medical, Inc., 71 Rogers St., Cambridge, Massachusetts 02142, USA) にて行った研究成果であるとともに, 多大なご理解とご支援をいただいた。最後に, 本研究は三菱油化化学研究奨励基金, 東海学術奨励会, 化学素材研究開発振興財団記念基金「グラント」研究奨励金などから助成を受けた。ここに付記して感謝申し上げる。

(2000 年 6 月 13 日受理)

文 献

- 1) P. T. Anastas, J. C. Warner, グリーンケミストリー, 渡辺正・北島昌夫訳, 丸善(1999)
- 2) "Handbook of Reagents for Organic Synthesis [2] Oxidising and Reducing Agents", eds. by S. D. Burke, R. L. Danheiser, John Wiley & Sons, New York, 280 (1999)
- 3) For reviews, see (a) P. N. Rylander, "Hydrogenation Methods", Academic Press, New York (1985); (b) P. N. Rylander, "Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis", Academic Press, New York (1979); (c) M. Freifelder, "Practical Catalytic Hydrogenation Techniques and Applications", Wiley-Interscience, New York (1971); (d) S. Siegel, "Comprehensive Organic Synthesis", eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, Vol. 8, 417 (1991); (e) M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry", American Chemical Society, Washington, DC (1996); (f) 西村重夫, 高木弦, 接触

- 水素化反応—有機合成への応用, 東京化学同人(1987); (g) 三井生喜雄, 講座有機反応機構 13 接触還元反応, 上・下, 東京化学同人(1970)
- 4) (a) R. Baltzly, *J. Org. Chem.*, **41**, 920 (1976); (b) *idem, ibid.*, **41**, 928 (1976); (c) *idem, ibid.*, **41**, 933 (1976); (d) *idem, J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4586 (1952)
 - 5) H. Lindlar, R. Dubuis, "Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, Collective. Vol. 5, 880 (1973)
 - 6) (a) E. Mosettig, R. Mozingo, "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, Vol. 4, 362 (1949); (b) H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5377 (1958)
 - 7) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.*, **63**, 7990 (1998)
 - 8) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 3rd ed., 76 (1999)
 - 9) For examples, see (a) J. S. Bindra, A. Grodski, *J. Org. Chem.*, **43**, 3240 (1978); (b) B. H. Lee, M. J. Miller, *ibid.*, **48**, 24 (1983)
 - 10) For examples, see (a) H. Standtmüller, P. Knochel, *Synlett*, 463 (1995); (b) Y. Shi, L. F. Peng, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **62**, 5666 (1997); (c) A. K. Ghosh, K. Krishnan, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 947 (1998)
 - 11) 最近, 適用は γ -アミノ- α, β -不飽和エステルに限定されるが, 酢酸エチルエステル中 3%Pd/C を用いた接触還元条件下ベンジルエーテルの脱保護なしにオレフィンを還元できる反応例が報告されている: D. Misiti, G. Zappia, G. D. Monache, *Synthesis*, **1999**, 873
 - 12) (a) H. Sajiki, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3465 (1995); (b) H. Sajiki, K. Y. Ong, S. T. Nadler, H. E. Weges, T. J. McMurphy, *Synth. Commun.*, **26**, 2511 (1996); (c) H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **54**, 13981 (1998); (d) 佐治木弘尚, 薬学雑誌, **120**, 1091 (2000)
 - 13) 詳細についての検討と議論はなされていないが, n -ブチルアミン存在下 Pd/C を触媒としてベンジルエーテルとオレフィンを同一分子内に有する基質の, オレフィンのみを選択的に接触水素化した反応が一例報告されている。B. P. Czech, R. A. Bartsch, *J. Org. Chem.*, **49**, 4076 (1984)
 - 14) (a) H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 399 (1997); (b) H. Sajiki, H. Kuno, K. Hirota, *ibid.*, **39**, 7127 (1998)
 - 15) X 線光分光法(X-ray Photoelectron Spectroscopy/XPS)を用いて, 市販の Pd/C と Pd/C(en)触媒のピークの比較を行った。金属内殻電子すなわちパラジウムの 3d₅ 軌道電子の結合エネルギーは, 炭素に担持された 0 価のパラジウムの基準値として市販の Pd/C では 335.4 および 337.1 eV に観測されたのに対し, Pd/C(en)では, 335.8 および 338.4 eV と, より高エネルギー側に観測され, より酸化的状態であることが示された。Pd/C(en)触媒の場合には, Pd/C では観測されなかった窒素の N 1s 軌道のピーク(399.80 eV)が観測されたことと合わせて, エチレンジアミンの窒素孤立電子対とパラジウム金属との間の配位結合の形成が強く示唆された⁷⁾。
 - 16) The zerovalent Pd complexes that consist of an electron-rich d¹⁰ metal center with an electron-donating nitrogen ligand should (A) be stabilized with an electronaccepting species or (B) be supported by a polymer-backbone.
(A) For examples, see (a) K. J. Cavell, D. J. Stufkens, K. Vrieze, *Inorganica Chimica Acta*, **47**, 67 (1980); (b) R. Sustmann, J. Lau, M. Zipp, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 356 (1986); (c) *idem, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105**, 356 (1986); (d) R. van Asselt, C. J. Elsevier, W. J. J. Smeets, A. L. Spek, *Inorg. Chem.*, **33**, 1521 (1994); (e) R. A. Klein, P. Witte, R. van Belzen, J. Fraanje, K. Goubitz, M. Numan, H. Schenk, J. M. Ernstring, C. J. Elsevier, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 319 (1998) and references therein
(B) For examples, see (f) R. J. Card, D. C. Neckers, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7733 (1977); (g) *idem, Inorg. Chem.*, **17**, 2345 (1978); (h) *idem, Israel J. Chem.*, **17**, 269 (1978); (i) R. J. Card, C. E. Liesner, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.*, **44**, 1095 (1979)
 - 17) K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **42**, 3021 (1986) and references cited therein
 - 18) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 3rd ed., 266 (1999)
 - 19) 図 1 では, 基質(1)のベンジルエーテルの水素化分解は Pd/C をエチレンジアミンであらかじめ 30 時間以上処理した場合完全に抑制されているが, 1 に対して 1.4 当量(パラジウムに対して 70 当量)に相当するエチレンジアミンが添加されているため, カルボン酸はアンモニウム塩を形成していると考えられる。
 - 20) P. D. Bailey, "An Introduction to Peptide Chemistry", John Wiley & Sons, Chichester, 114 (1990)
 - 21) A. K. Ghosh, K. Krishnan, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 947 (1998)
 - 22) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **56**, 8433 (2000)
 - 23) H. Sajikji, K. Hattori, K. Hirota, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 4043
 - 24) R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, New York, 527 (1989)
 - 25) 野依良治, "力量ある不斉合成に向けて", 化学と工業, **51**, 713 (1998)
 - 26) For asymmetric hydrogenation using homogeneous catalysts, see (a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, **23**, 345 (1990); (b) 高谷秀正, 太田哲男, 有合化, **51**, 1013 (1993); (c) H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 1703 (1998) and references cited therein
 - 27) For reviews on asymmetric transfer hydrogenations using homogeneous catalysts, see (a) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.*, **92**, 1051 (1992); (b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.*, **30**, 97 (1997)
 - 28) For non-asymmetric hydrogenation, see, M. J. Burk, T. G. P. Harper, J. R. Lee, C. Kalberg, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4963 (1994), and references cited therein
 - 29) W. H. Hartung, R. Simonff, *Org. React.*, **7**, 263 (1953)
 - 30) L. M. Werbel, E. F. Elslager, W. M. Pearlman, *J. Org. Chem.*, **29**, 967 (1964)
 - 31) S. Ram, L. D. Spicer, *Synth. Commun.*, **22**, 2673 (1992)
 - 32) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Commun.*, **1999**, 1041
 - 33) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Eur. J.*, **6**, 2200 (2000)
 - 34) (a) R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, New York, 505 (1989); (b) "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Small Ring Heterocycles Part 3, Oxiranes, Arene Oxides, Oxaziridines, Dioxetanes, Thietanes, Yhietes, Thiazetes and Others", ed. by A. Hassner, John Wiley & Sons, New York, 1 (1985)
 - 35) 基質によっては NaOH や KI 存在下 Raney Ni あるいは Pd/C を触媒として水素化すると 90-95% 程度の 2 級アルコール選択性が得られる場合もある: M. S. Newman, G. Underwood, M. Renoll, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3362 (1949)
 - 36) P. S. Dragovich, T. T. Prins, R. Zhou, *J. Org. Chem.*, **60**, 4922 (1995)
 - 37) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5711 (2000)
 - 38) E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972)
 - 39) Selected reviews, see (a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 3rd ed., 113 (1999); (b) P. J. Kocienski, *Protecting Group*, Thieme, Stuttgart, 28 (1994)
 - 40) O-TBDMS 基の脱保護は PdO-シクロヘキセンを用いた catalytic transfer hydrogenolysis (CTH) による方法が報告されているが, Pd/C を触媒とした接触還元による TBDMS 基の脱保護は我々の知る限り報告されていない。J. F. Cormier, M. B. Isaac, L.-F. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 243 (1993)
 - 41) 10% Pd/C は Aldrich より購入した。

- 42) 異なる試薬会社より購入した 10% Pd/C は, TBDMS 基の水素化分解に対してやや異なる触媒活性を示した。例えば, N. E. Chemcat や半井より購入した 10% Pd/C を用いた場合には, 3a の TBDMS 基は部分的に脱保護した。
- 43) 最近, 種々の脱保護条件下 (ultrasound, I_2 , $TMSCl-H_2O$ and Oxone[®]) において, フェノールの TBDMS 保護基がアルコールの TBDMS 保護基より安定であることが報告されている。
(a) A. S.-Y. Lee, H.-C. Yeh, M.-H. Tsai, *Tetrahedron Lett.*, 36, 6891 (1995); (b) B. H. Lipshutz, J. Keith, *ibid.*, 39, 2495 (1998); (c) P. A. Grieco, C. J. Markworth, *ibid.*, 40, 665 (1999); (d) G. Sabitha, M. Syamala, J. S. Yadav, *Org. Lett.*, 1, 1701 (1999)
- 44) 10% Pd/C を用いた 32a の TBDMS 保護基の水素化分解は 2 当量のメタノール性アンモニアを添加した場合にも抑制された。

PROFILE

佐治木弘尚 岐阜薬科大学講師 薬学博士
〔経歴〕1986 年岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士課程中退, 同年寿製薬(株)研究員, 1989 年岐阜薬科大学研究生, 1990 年米国ニューヨーク州立大学オルバニー校博士研究員, 1991 年米国マサチューセッツ工科大学博士研究員, 1992 年米国メタシン社グループリーダー, 1995 年岐阜薬科大学助手, 1999 年より現職。〔専門〕有機合成化学, 環境化学, 医薬品化学, 複素環化学。〔連絡先〕e-mail; [REDACTED]

廣田耕作 岐阜薬科大学教授 薬学博士
〔経歴〕1966 年岐阜薬科大学卒, 1968 年岐阜薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了, 同年岐阜薬科大学助手, その後講師, 助教授を経て 1994 年より現職, この間 1976~77 年米国スロンケッタリング癌研究所博士研究員。〔専門〕医薬品化学, 複素環化学, 核酸化学。〔連絡先〕[REDACTED]

次号予定

巻頭言

「男女共同参画社会の実現に向けて」の流れの中で 森 美和子
総説および総合論文

ルテニウム錯体触媒の特異的機能を活かした新規有機合成反応 近藤 輝幸
糖質を不斉源とした水溶性光学活性配位子の合成と水溶媒中での
触媒的不斉反応への応用 大江 浩一
ポリエーテル系天然物の化学合成: 新しい中員環エーテル構築法と
エーテル環連結法の開発 佐々木 誠
水素結合を利用したインターロック分子の高効率合成: ロタキサン
およびカタナン合成の最近の進歩 木原 伸浩
エクステリアフロンティア軌道広がりモデル: ジアステレオ面選択性
予測のための試み 友田 修司

ラウンジ

超高活性オレフィン重合新触媒「FI 触媒」の開発 松居 成和ら

十字路

β -炭素脱離反応 近藤 輝幸
ミセル 大江 浩一
電位依存性 Na^+ チャネル 佐々木 誠
分子シャトル 木原 伸浩
新しい合成ほか