

— 総説 —

## 硫黄触媒毒を利用した官能基選択的接触還元法

森昭則<sup>1,2</sup>, 佐治木弘尚<sup>1</sup>

**要約**：不均一系触媒であるパラジウム炭素 (Pd/C) は、反応後の除去が容易であり幅広い還元性官能基の接触水素化に汎用されているが、触媒活性が高く官能基選択的接触還元への適用は困難である。したがって、Pd/C を用いた官能基選択的接触還元反応の開発は、有機合成工程における有用な官能基変換法となるため重要である。著者らの研究室では Pd/C 触媒条件下窒素性触媒毒を利用した官能基選択的接触還元反応を開発してきた。反応多様性の観点から、新しい官能基選択性を有する還元反応の開発は重要な研究課題である。今回著者らは硫黄化合物の添加による触媒活性の制御に関して詳細に検討した。その結果、ジフェニルスルフィド (Ph<sub>2</sub>S) の添加により、Pd/C 触媒条件下容易に接触還元される芳香族カルボニル基、芳香族ハロゲン、芳香族シアノ基、ベンジルエステル及び *N*-Cbz 保護基の共存下、オレフィン、アセチレン及びアジドの選択的還元が可能となった。

**索引用語**：パラジウム炭素 (Pd/C)、官能基選択的接触還元、硫黄触媒毒、ジフェニルスルフィド (Ph<sub>2</sub>S)

## Chemoselective Hydrogenation Using Sulfur Catalyst Poison

Akinori MORI<sup>1,2</sup> and Hironao SAJIKI<sup>1</sup>

**Abstract**: While Pd/C is one of the most useful catalysts for hydrogenation, the high catalyst activity of Pd/C causes difficulty in its application to chemoselective hydrogenation between different types of reducible functionalities. Therefore the development of a new chemoselective hydrogenation method using Pd/C is important, because it might become a useful tool for synthetic organic chemistry fields. We have developed a chemoselective hydrogenation method using nitrogenous catalyst poisons. In order to achieve further chemoselective hydrogenation using Pd/C, we investigated the use of sulfur catalyst poisons as a controller of the Pd/C catalyst activity. We found that the addition of Ph<sub>2</sub>S (diphenylsulfide) to the Pd/C-catalyzed hydrogenation reaction mixture led to reasonable deactivation of the Pd/C activity. By the use of the Pd/C-Ph<sub>2</sub>S catalytic system, olefins, acetylenes, and azides could be selectively reduced in the coexistence of aromatic carbonyls, aromatic halides, cyano groups, benzyl esters, and *N*-Cbz (benzyloxycarbonyl) protecting groups. The present method is promising as a general and practical chemoselective hydrogenation process in synthetic organic chemistry.

**Keyphrases**: palladium carbon (Pd/C), chemoselective hydrogenation, sulfur catalyst poison, diphenylsulfide (Ph<sub>2</sub>S)

### 1. 研究の背景

不均一系触媒であるパラジウム炭素 (Pd/C) は、反応後の除去が容易であり幅広い還元性官能基の接触水素化に利用されているが、触媒活性が高く官能基選択的接触還元

への適用は困難である。したがって、Pd/C を用いた官能基選択的接触還元反応の開発は、有機合成工程における有用な官能基変換法となるため重要である。

著者らの研究室では Pd/C を触媒とした接触還元条件下における、窒素性触媒毒を利用した官能基選択的接触還元

1 岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室 (〒502-8585 岐阜市三田洞東 5-6-1)

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University  
(5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, JAPAN)

2 現在の所属：武田薬品工業株式会社 CMC 研究センター製薬研究所 (〒532-8686 大阪市淀川区十三本町 2-17-85)  
Chemical Development Laboratories, Pharmaceutical Production Division, Takeda Pharmaceutical Company Limited  
(17-85, Jusohomachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, JAPAN)

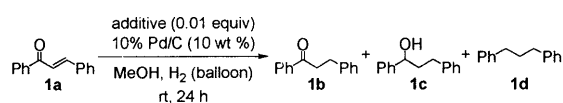
\* 本総説は岐阜薬科大学博士論文 (甲第 99 号) の内容を中心にまとめたものである。





法を開発している<sup>1)</sup>。また、エチレンジアミンと Pd/C から Pd/C(en)触媒を調製することに成功し、これを官能基選択的接触還元触媒として適用している<sup>2)</sup>。一方、硫黄は Pd/C の強力な触媒毒として知られている。含硫黄化合物の接触還元では Pd/C は容易に失活するため、硫黄化合物の積極的な添加による官能基選択的接触還元はほとんど検討されていない<sup>3)</sup>。著者らは、適当な硫黄化合物を適度に添加することで、従来の官能基選択的接触還元法にはない新たな選択性を見出すことができると考えた。

## 2. 反応条件の最適化

まず、芳香族ケトン共存下オレフィンのみを選択的に還元する手法の確立を目的として、これらの官能基が同一分子内に共存するカルコン(**1a**)を基質として、種々の硫黄化合物の Pd/C に対する触媒活性抑制効果を検討した (Table 1)。

**Table 1** Assessment of additives for chemoselective hydrogenation between olefin and aromatic ketone using chalcone (**1a**) as a substrate.<sup>a</sup>



entry	additive	<b>1a</b>	:	<b>1b</b>	:	<b>1c</b>	:	<b>1d</b>
1	none	0	:	0	:	0	:	100
2	Ph <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	100	:	0	:	0	:	0
3	PhSH	100	:	0	:	0	:	0
4	Ph <sub>2</sub> S (0.001eq)	0	:	94	:	6	:	0
5	Ph <sub>2</sub> S	0	:	100	:	0	:	0
6	Ph <sub>2</sub> S (0.1 eq)	0	:	100	:	0	:	0
7	Ph <sub>2</sub> SO	0	:	93	:	7	:	0
8	Ph <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	0	:	0	:	100	:	0
9	 SH	77	:	23	:	0	:	0
10	HO-  SH	100	:	0	:	0	:	0
11	H <sub>2</sub> N-  SH	100	:	0	:	0	:	0
12	H <sub>2</sub> N-  SMe	0	:	100	:	0	:	0
13	Me <sub>2</sub> S	0	:	42	:	58	:	0
14	Me <sub>2</sub> SO	0	:	0	:	100	:	0
15	Me <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	0	:	0	:	48	:	52

<sup>a</sup>The ratio was determined based on <sup>1</sup>H NMR analysis.

添加剤を加えないと、芳香族ケトン及びオレフィンと共に還元され、対応する 1,3-ジフェニルプロパン (**1d**) が生成した (entry 1)。一方、基質に対して 0.01 当量のジフェニルジスルフィド (Ph<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) あるいはチオフェノール (PhSH) を添加したところ、Pd/C の触媒活性は完全に消失し芳香族ケトンのみならずオレフィンの還元さえも全

く進行しなかった (entries 2 and 3)。添加剤としてジフェニルスルフィド (Ph<sub>2</sub>S) を用いた場合には、芳香族ケトンは全く還元されずオレフィンのみが選択的に水素化された (entry 5)。また、オレフィンの選択的水素化は、添加するジフェニルスルフィドを 0.01 当量から 0.1 当量に増量した場合にも同様に進行した (entry 6)。逆に 0.001 当量に減量すると、触媒活性抑制効果が減弱し芳香族ケトン (**1b**) からベンジルアルコール (**1c**) への還元が一部進行した (entry 4)。硫黄原子上の非共有電子対をふさいだジフェニルスルホキシド (Ph<sub>2</sub>SO) やジフェニルスルホン (Ph<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) は Pd/C に対する触媒活性抑制効果が低く、芳香族ケトンの還元を完全には制御できなかった (entries 7 and 8)。

次に、脂肪族硫黄化合物の添加効果について検討した。アルキルチオール類を添加すると、Pd/C の触媒活性は強力に抑制され、還元はほとんど進行しなかった (entries 9–11)。一方、entry 11 で使用したアミノチオールのチオール部をチオエーテルに変換すると、Pd/C に対する触媒毒性が減弱しジフェニルスルフィドとほぼ同等の選択性が得られた (entry 12)。また、ジメチルスルフィド (Me<sub>2</sub>S)、ジメチルスルホキシド (Me<sub>2</sub>SO)、及びジメチルスルホン (Me<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) は、触媒毒性が低く芳香族ケトンの還元が進行した (entries 13–15)。

上述の硫黄化合物の還元抑制効果は、以下のように考えると合理的に説明できる。硫黄原子上の非共有電子対が立体的に遮蔽されていないチオール (entries 3 and 9–11) の場合には、硫黄原子の Pd への配位が容易に起こり、強い触媒毒性を示す。一方、スルホキシド (entries 7 and 14) やスルホン (entries 8 and 15) は Pd への配位能が低く、触媒活性抑制効果が十分得られない。逆に硫黄原子上に合計四対の非共有電子対を持つジスルフィドは強い触媒毒性を示す (entry 2)。また、硫黄原子上の二つの非共有電子対が適度に遮蔽されたチオエーテル (entries 4–6, 12 and 13) はオレフィンの還元は進行するものの、ケトンの還元が抑制される。チオエーテル類を比較すると、2-(メチルチオ)エチルアミン (entry 12) では共存する窒素原子上の非共有電子対の Pd への配位、ジフェニルスルフィド (entries 4–6) ではベンゼン環 π 電子の Pd への配位 (Pd-π-アリール錯体の形成)、すなわち硫黄原子以外の触媒毒性が加味され、ジメチルスルフィド (entry 13) より強い触媒毒性を示すものと考えられる。すなわち、2-(メチルチオ)エチルアミンあるいはジフェニルスルフィドの添加では、硫黄原子の Pd への強力な配位に加え、窒素原子あるいはベンゼン環 π 電子の Pd への比較的弱い配位により Pd/C の触媒活性が適度に抑制され、芳香族ケトン共存下でのオレフィンの選択的還元が可能となったものと考えられている。

以上、ジフェニルスルフィドと 2-(メチルチオ)エチルア

ミンが、芳香族ケトン共存下におけるオレフィン選択的接触還元に適した添加物であることを見出した。ジフェニルスルフィドは 2-(メチルチオ)エチルアミンと異なり不快臭がほとんどなく取り扱いが容易であるため、これを最適な触媒毒として選択した。

### 3. 官能基選択的接触還元法

#### (1) 芳香族カルボニル基

先に述べたように、ジフェニルスルフィドの添加により、芳香族ケトン共存下オレフィンの選択的還元が可能となる。この官能基選択性における一般性を確認すべく、ケトンとオレフィンあるいはアセチレンが共存する基質を用いた適用性に関する検討を行った (Table 2)。芳香族ケトンとオレフィンあるいはアセチレンが共役する **1a-3a** を基質としたところ、炭素-炭素多重結合が選択的に還元され、対応する飽和ケトン体が高収率で得られた (entries 1-3)。さらに、脂肪族ケトンとオレフィンが共存する基質 (**4a** 及び **5a**) に適用した場合にも、オレフィンが選択的に還元された (entries 4 and 5)。以上、10% Pd/C を触媒とした接触還元系へのジフェニルスルフィドの添加による、芳香族あるいは脂肪族ケトン共存下オレフィン及びアセチレンの選択的還元的一般性を確立することができた。

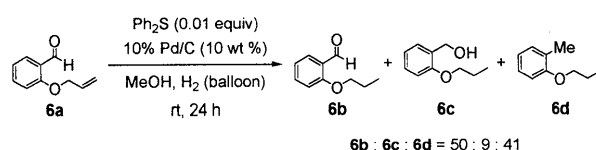
**Table 2** Selective hydrogenation of olefin and acetylene in the presence of aromatic or aliphatic ketone

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1			quant
2			99
3			quant
4			84 <sup>b</sup>
5			68 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>The reaction was completed within 13 h. <sup>c</sup>The reaction was completed within 1.5 h. The low yield of **5b** was due to its volatile nature.

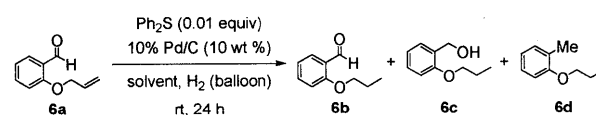
次に、本手法を芳香族アルデヒドが共存するオレフィン (**6a**) の還元に応用したところ、アルデヒドの還元を完全に抑制することはできなかった (Scheme 1)。

**Scheme 1** First attempt for chemoselective hydrogenation of olefin in the presence of aromatic aldehyde.



ところで、接触還元反応では溶媒が触媒活性に大きな影響を及ぼす。Pd/C(en)を用いた接触還元で溶媒をメタノールから THF に代えると、エポキシド類の還元的環開裂反応<sup>4)</sup>、あるいは脂肪族 *N*-Cbz 保護基の水素化分解が抑制される<sup>4b, 5)</sup>。また、Pd/C を用いた接触還元条件下アルコールの TBDMS (*tert*-butyldimethylsilyl) 保護基はメタノール中で容易に脱保護されるが、酢酸エチル (AcOEt) あるいはアセトニトリル (MeCN) 中では全く脱保護されない<sup>6)</sup>。さらに、Pd/C を触媒とする接触還元反応において、通常メタノール中では容易に還元を受けるベンジルエステルや Cbz 保護基が、溶媒を酢酸エチルに代えると還元されにくくなることを報告している<sup>7)</sup>。

以上の知見より、ジフェニルスルフィドによる触媒活性抑制効果と溶媒による反応抑制効果を組み合わせることで、芳香族アルデヒドの還元に対する Pd/C の触媒活性の制御が可能であると考えた。そこで、芳香族アルデヒドの



還元が選択的に抑制される反応条件を見出すべく、**6a** を基質とした溶媒検討を行った (Table 3)。

**Table 3** Solvent effect on the hydrogenation of an aromatic aldehyde<sup>a</sup>

entry	solvent	6a	6b	6c	6d
1	MeOH	0	50	9	41
2	THF	0	100	0	0
3	AcOEt	0	100	0	0
4	MeCN	0	100	6	0
5	1,4-dioxane	0	100	0	0

<sup>a</sup>The ratio was determined based on <sup>1</sup>H NMR analysis.

その結果、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル、アセトニトリル、及び 1,4-ジオキサンを用いた場合には、芳香族アルデヒドは全く還元されず、オレフィンが選択的に還元されることが明らかとなったため (entries 2-5)、酢酸エチルを溶媒として種々の芳香族アルデヒドへの適用を検討した。電子供与性基が置換した芳香族アルデヒド (**6a-8a**) の還元は全く進行せず (Table 3, entries 1-3)、共存するオレフィンの還元のみが選択的に進行した (entries

2及び3)。さらに、電子求引性基が置換した芳香族アルデヒド (**9a** 及び **10a**) 及び芳香族アルデヒド (**11a** 及び **12a**) に適用した場合にも、アルデヒドは全く還元されず (entries 4-7) オレフィンの選択的還元が達成された (entry 7)。

以上、Pd/C を触媒とする接触還元系へのジフェニルスルフィドの添加により、芳香族カルボニル化合物の還元が選択的に抑制を受け、オレフィン及びアセチレンのみを還元する手法として応用することができた。

**Table 4** Suppression of the hydrogenation of aromatic aldehyde and selective hydrogenation of olefin in the presence of aromatic aldehyde

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1		recovery	99 <sup>b</sup>
2			91
3			95
4		recovery	92 <sup>b,c</sup>
5		recovery	96 <sup>b</sup>
6		recovery	94 <sup>b,c</sup>
7			93 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup> Isolated yield of the recovered substrate. <sup>c</sup> MeCN was used as a solvent. <sup>d</sup> Small amount of intractable material contained.

## (2) 芳香族ハロゲン

Pd/C は芳香族ハロゲンの水素化分解に対する高い触媒活性を有しているため、接触還元を含む合成工程で芳香族ハロゲンを保持することは困難である<sup>8)</sup>。また、Pd/C(en)もPd/Cと同様に芳香族ハロゲンの水素化分解触媒活性を有している<sup>9)</sup>。一方、芳香族ハロゲンは医薬品など生物活

性物質中に多く含まれる官能基であるため、水素化分解することなく他の還元性官能基の還元が可能となれば、誘導体の高効率的合成のために極めて有用な手法となる。

そこで、芳香族ハロゲンのPd/Cによる水素化分解に対するジフェニルスルフィドの添加効果を検討した (Table 5)。

**Table 5** Suppression of the hydrogenation of aromatic halide and selective hydrogenation of olefin in the presence of aromatic halide

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1		recovery	75 <sup>b</sup>
2			98
3			97
4			90 <sup>c</sup>
5			99
6		recovery	>99 <sup>d,e</sup>
7		recovery	82 <sup>b,d</sup>
8			>99 <sup>e,f</sup>

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup> Isolated yield of the recovered substrate. <sup>c</sup> The yield was determined based on <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>d</sup> Ph<sub>2</sub>S (0.5 equiv) was used. <sup>e</sup> Determined by GC/MS analysis. A trace of debromination was detected. <sup>f</sup> Ph<sub>2</sub>S (0.1 equiv) was used.

4-クロロビフェニル(**13a**)を基質として0.01当量のジフェニルスルフィドを添加したところ、芳香族塩素の水素化分解は全く進行しなかった (entry 1)。次に、芳香族塩素とオレフィンが共存する基質(**14-17a**)を用いたところ、脱塩素化することなくオレフィンのみを選択的に還元することができた (entries 2-5)。また、芳香族塩素よりも水素化分解を受けやすい芳香族臭素の水素化分解抑制にはジフェニルスルフィドを0.01当量から0.5当量に増量する必

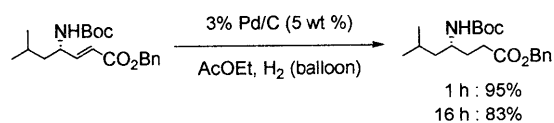
要があった (entry 6 and 7)。類似の例として、芳香族臭素とオレフィンが共存する基質(20a)を用いたオレフィンの官能基選択的接触還元には、0.1 当量のジフェニルスフィドの添加を必要とした (entry 8)。以上、Pd/Cを用いた接触還元条件下ジフェニルスフィドの添加による、芳香族塩素あるいは芳香族臭素共存下でのオレフィンの選択的還元が可能となった。

(3) ベンジルエステル

ベンジルエステルは導入・脱保護が簡便であり、ペプチド合成をはじめとする有機合成工程でカルボン酸の保護基として繁用されている<sup>10)</sup>。脱保護には酸・塩基条件下での加水分解法や Birch 還元などが使用されるが、より穏和な中性条件下における接触還元法が最も一般的である。<sup>10)</sup>したがって合成戦略上、ベンジルエステル保護は接触還元による脱保護が前提で施されることが多く、ベンジルエステル共存下に他の還元性官能基を選択的に接触還元するという発想はこれまでほとんど存在しなかった。それゆえ、ベンジルエステル共存下における他の官能基還元性官能基の選択的接触還元が可能となれば、合成工程におけるベンジルエステルの適用性が向上し、合成戦略を立てる上での新たな選択肢を提供することができる。

Zappia らは酢酸エチル中 3% Pd/C を用いた接触還元により、ベンジルエステルを保持したまま共存するオレフィンの選択的還元成功している (Scheme 2)<sup>7)</sup>。しかし基質が限定される点と、時間依存的にベンジルエステルの脱保護が進行するため、反応を注意深く追跡する必要がある。

Scheme 2



ところで、当研究室で開発した Pd/C(en)はベンジルーテルの水素化分解を触媒しないが、ベンジルエステルを効率的に脱保護することが明らかとなっている<sup>4b, 5)</sup>。

一方、Pd/Fib はベンジルエステルの水素化分解に対する触媒活性が低く、ベンジルエステル共存下、オレフィンの選択的接触還元を可能としているが、より脱保護されやすい $\alpha,\beta$ -不飽和ベンジルエステルでは、溶媒に工夫を加え、例えば配位性の THF を用いないと選択性は発揮されない<sup>11)</sup>。

そこで、より汎用性の高い手法を開発すべく、ジフェニルスフィドの適用を検討した (Table 6)。

Table 6 Selective hydrogenation of olefin in the presence of benzyl ester

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1			100 <sup>b</sup>
2			100 <sup>b</sup>
3			quant
4			94
5			95

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>The reaction was performed in CD<sub>3</sub>OD. The yield was determined based on <sup>1</sup>H NMR.

その結果、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸ベンジルエステル (entries 1-4)や芳香族カルボン酸ベンジルエステル (entry 5) も全く脱ベンジル化されず、共存するオレフィンのみを選択的にすることができた。

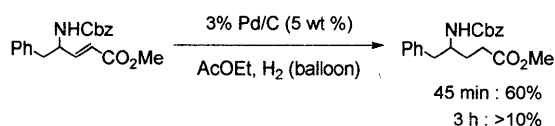
以上、ジフェニルスフィドの添加により、Pd/C を触媒とする極めて一般的な接触還元条件下、ベンジルエステル共存下にオレフィンを選択的接触還元する手法を確立した。

(4) N-Cbz 保護基

Cbz (benzyloxycarbonyl) 保護基は酸・塩基性条件下比較的安定なため、アミノ基の保護基としてペプチド合成に繁用されている<sup>10)</sup>。脱保護としては溶解金属還元や強酸条件下での加水分解法も知られているが、穏和な条件下、実施可能な接触還元法が最も一般的である。したがって、基本的には接触還元で Cbz 保護基を除去するような合成戦略が立てられる。しかし、Cbz 保護基を選択的に脱保護しない接触還元法が開発されれば、通常の接触還元による脱保護法との使い分けによる新たな合成ルートの開拓が可能となる。

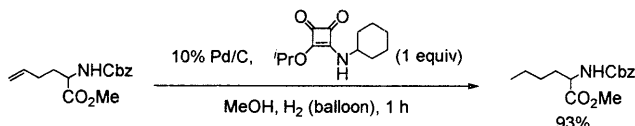
Zappia らは、先に述べたベンジルエステルと同様に、酢酸エチルを溶媒とすることで Cbz の水素化分解も抑制され、共存するオレフィンが選択的に接触還元されることを報告している (Scheme 3)<sup>7)</sup>。しかし、時間依存的に Cbz 保護基の水素化分解が進行するため、反応の注意深いモニタリングが必須である。

Scheme 3



Shinada らは Pd/C を用いた接触還元条件下、スクアリン酸誘導体の添加により Cbz 保護基の水素化分解が抑制されることを見出し、オレフィンやベンジルエステルの選択的還元法として報告している (Scheme 4)<sup>12)</sup>。しかし、化学量論量の特殊な添加物 [3-(cyclohexylamino)-4-(1-methylethoxy)-3-cyclobutene-1,2-dione] が必要であり問題が残る。

Scheme 4



一方、Pd/C(en)を用いた接触還元条件下では、溶媒として THF を用いると脂肪族アミンの Cbz 保護基が脱保護されない。しかし、芳香族アミンの Cbz 保護基の水素化分解は抑制できない<sup>20)</sup>。さらに、Pd/Fib を触媒として用いると、メタノール中では一部 Cbz 保護基の脱離反応が進行するが、THF を溶媒とすることで、芳香族アミンの Cbz 保護基を保持したままでオレフィンを選択的に還元できる<sup>11c)</sup>。

著者は、ジフェニルスルフィド存在下における Pd/C を触媒とした接触還元法を Cbz 保護基とオレフィンが共存する基質(27–29a)に適用した (Table 7)。

Table 7 Selective hydrogenation of *N*-Cbz protecting group

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1			quant
2			98
3			99

<sup>a</sup>Isolated yield.

その結果、脂肪族アミン・芳香族アミンいずれの Cbz 保護基も水素化分解することなく、オレフィンを選択的に還元できた (entries 1–3)。本手法では汎用性が高い Pd/C とメタノールを使用することから、従来法と比較して実用性が高いと言える。

### (5) 芳香族シアノ基

医薬品や農薬など生物活性物質には、部分構造として芳香族シアノ基を有するものが多い<sup>13)</sup>。また、シアノ基は加水分解や還元反応を通じてアルデヒド、カルボン酸あるいはアミンなど多様な官能基へと変換できるため、芳香族ニトリルは有用な合成中間体となる<sup>8a, c, e)</sup>。特に Pd/C を触媒とした芳香族ニトリルのベンジルアミンへの接触還元は中性条件下で進行するため有用性が高い。しかし、芳香族シアノ基の保持が必要な場合には接触還元工程を避ける必要があるため、芳香族シアノ基を還元せずに他の還元性官能基の選択的接触還元ができれば、ニトリルの用途が拡大される。

そこで、Pd/C の芳香族シアノ基の接触還元活性性に対するジフェニルスルフィドの抑制効果を検討した (Table 8)。

Table 8 Suppression on the hydrogenation of aromatic cyano group

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1		recovery	100
2		recovery	100
3		recovery	94 <sup>b, c</sup>

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> MeCN was used as a solvent. <sup>c</sup> Isolated yield.

その結果、芳香族シアノ基は全く還元されなかった (entries 1–3)。なお、共存する芳香族カルボニル基も全く影響を受けなかった (entries 2 and 3)。

以上、Pd/C を触媒とする接触還元系へのジフェニルスルフィドの添加により、芳香族シアノ基の接触還元を抑制することができた。本反応条件下ではオレフィンあるいはアセチレンの還元は進行するため、オレフィンあるいはアセチレンと芳香族シアノ基との間における官能基選択的接触還元の可能性を示唆することができた。

(6) アジド

アジドは、Pd/C を触媒とする接触還元反応によりアミンへと極めて容易に変換されるため、アミン前駆体として用いられている<sup>8a)</sup>。ジフェニルスルフィドを添加することによりアジドの接触還元が抑制できれば、アジド存在下でのオレフィンなどの選択的還元が可能となる。

Table 9 Pd/C-Ph<sub>2</sub>S catalyzed hydrogenation of azide

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1			quant
2			quant

<sup>a</sup>Isolated yield.

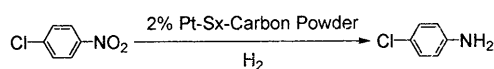
検討の結果、反応系にジフェニルスルフィドが存在してもアジドは容易に還元され、対応するアミンが定量的に得られた (Table 9, entries 1 and 2)。すなわち、アジドはオレフィン及びアセチレンと同様、ジフェニルスルフィドの添加による還元抑制を受けないことが明らかとなった。他の還元性官能基共存下でのアジドの選択的接触還元法としての今後の適用が見込まれる。

(7) ニトロ基

ニトロ基は還元により容易にアミノ基に変換されるため、芳香族ニトロ化合物はアニリン誘導体の前駆体として有用である。芳香族ニトロ基の還元としては、スズ (Sn)<sup>8a, 14)</sup>や鉄 (Fe)<sup>8a, 15)</sup>を用いる方法も古くから知られているが、不均一系白金族触媒を用いた接触還元が一般的手法である<sup>8)</sup>。

また、ニトロ基の官能基選択的接触還元法に関しても古くから研究されている<sup>8c)</sup>。例えば、Pt-Sx-カーボンを用いた接触還元は、クロロニトロベンゼン誘導体からクロロアニリン誘導体への変換に用いられている (Scheme 5)<sup>16)</sup>。

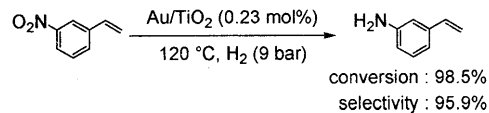
Scheme 5



さらに最近、不均一系金触媒を用いた接触還元による、

オレフィン、芳香族アルデヒドあるいは芳香族シアノ基存在下でのニトロ基選択的還元が報告された (Scheme 6)<sup>43)</sup>。

Scheme 6.



一方、著者らの研究室でも Pd/C(en)を用いたベンジルエーテル<sup>2a, i)</sup>、脂肪族アミンの Cbz 保護基<sup>2a, f, i)</sup>及びエポキシド<sup>2e, i)</sup>共存下でのニトロ基の選択的接触還元法を確立している。しかし、接触還元条件下でニトロ基の還元を抑制し、ニトロ基を保持した官能基選択的還元を達成した事例は報告されていない。そこで、ニトロベンゼン誘導体を基質として、ニトロ基の接触還元に対するジフェニルスルフィドの添加効果を検討した (Table 10)。

Table 10 Attempt on the Pd/C-Ph<sub>2</sub>S catalyzed hydrogenation of nitro compound

entry	substrate	product	yield (%) <sup>a</sup>
1		complex mixture	—
2			67 <sup>b</sup>
3			53 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>The yield was determined based on <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup> 33% of the substrate remained intact. <sup>c</sup> 47% of the substrate remained intact.

その結果、ニトロベンゼン(33a)の還元は完結せず、複雑な反応混合物を与えた (entry 1)。芳香族ニトロ化合物は接触還元によりニトロ化合物、続いてヒドロキシルアミンを経てアニリン誘導体に変換される。この過程で、還元が遅い場合には中間体であるニトロソ体が求核攻撃を受け、アゾキシ、アゾ及びヒドラゾ化合物が生成することが知られている<sup>17)</sup>。本法では、ジフェニルスルフィドの添加によりニトロ基の還元が遅延し(中間体の寿命が長くなり)、反応が複雑に進行したものと考えられる。

また、電子供与性基が置換した基質(34a)あるいは電子求引性基が置換した基質(35a)の還元では、副生成物は確認されなかったものの、33aの還元と同様反応は完結せず、原料(34a and 35a)が残存した (entries 2 and 3)。以上の結果から、ジフェニルスルフィド添加によるニトロ基還元の制御は困難であることが明らかとなった。なお、最近開発し

たジフェニルスルフィドを Pd/C に担持した触媒 Pd/C(Ph<sub>2</sub>S)を使用することで、ニトロ基の還元を完全に抑制できることが明らかとなっている<sup>18)</sup>ので別の機会に報告したい。

#### (7) 触媒の再利用

これまで述べてきた官能基選択的接触還元法では不均一系 Pd/C 触媒を使用する。したがって、触媒の回収・再利用が可能となれば、本手法の有用性はさらに向上する。そこで、ケイ酸ベンジル(24a)を基質として、触媒の再利用を検討した (Table 11)。

**Table 11** Recycling of used Pd/C on chemoselective hydrogenation of benzyl cinnamate

entry	reuse	24a	:	24b	:	24c <sup>a</sup>
1	—	0	:	100	:	0
2 <sup>b</sup>	1st	8	:	92	:	0
3 <sup>c</sup>	2nd	80	:	20	:	0

<sup>a</sup>The ratio was determined based on <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup>The reaction was carried out without further addition of Ph<sub>2</sub>S.

未使用の触媒を使用した場合には、ベンジルエステルを保持したままオレフィンのみが選択的に還元された。次に、entry 1 で使用した触媒を濾取、乾燥後再利用を試みた。回収した触媒を用いてジフェニルスルフィドを添加せずに接触還元したところ、触媒活性の低下が認められ、ベンジルエステルの脱保護の進行が抑制されるとともにオレフィンの還元も完結しなかった (entry 2)。また、触媒の再利用を重ねると活性はさらに低下した (entry 3)。

以上、一度使用した触媒の活性は大幅に減弱しジフェニルスルフィドを新たに添加しなくてもベンジルエステルの脱保護が抑制されることが明らかとなった。したがって、ジフェニルスルフィドを添加剤とする官能基選択的接触還元では未使用の Pd/C を一反応使い切りで使用するのが望ましい。

#### 4. 結論

官能基選択的還元は市販の Pd/C を触媒とした接触還元では実現困難である。著者らは、強力な触媒毒性を有する硫黄化合物の触媒毒性に着目し、その添加による触媒活性の制御を検討した。その結果、触媒量 (基質に対して 0.01 当量) のジフェニルスルフィドの添加により、Pd/C の還元活性が適度に抑制されることを明らかとした<sup>19)</sup>。すな

わち、Pd/C を触媒とする接触還元では容易に還元される芳香族ケトン、アルデヒド及びハロゲン (Cl, Br)、並びにシアノ基、ベンジルエステル、*N*-Cbz 保護基を保持したまま、共存するオレフィン、アセチレン及びアジドの選択的還元が可能となった。なお、ジフェニルスルフィドは、硫黄原子の Pd への配位のみならず、ベンゼン環 π 電子の配位に起因する触媒毒性も合わせ持ち、両配位作用が融合して適度な抑制効果を示したものと考えている。

#### 5. 参考文献

- 1) (a) Sajiki, H., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3465, (b) Sajiki, H., Kuno, H., Hirota, K., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 399, (c) Sajiki, H., Kuno, H., Hirota, K., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7127, (d) Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron* **1998**, 54, 13981, (e) Sajiki, H., *Yakugaku Zasshi* **2000**, 120, 1091, (f) Sajiki, H., Hirota, K., *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 320.
- 2) (a) Sajiki, H., Hattori, K., Hirota, K., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7990, (b) Sajiki, H., Hattori, K., Hirota, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1998**, 1, 4043, (c) Sajiki, H., Hattori, K., Hirota, K., *Chem. Commun.*, **1999**, 1041, (d) Hattori, K., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5711, (e) Sajiki, H., Hattori, K., Hirota, K., *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2200, (f) Hattori, K., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron* **2000**, 56, 8433, (g) Hattori, K., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2109, (h) Hattori, K., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4817, (i) Sajiki, H., Hirota, K., *J. Org. Synth. Chem. Jpn.*, **2001**, 59, 109.
- 3) Oelschläger, H., *Arch. Pharm.*, **1960**, 293, 442.
- 4) (a) Sajiki, H., Hattori, K., Hirota, K., *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2200, (b) Sajiki, H., Hirota, K., *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **2001**, 59, 109.
- 5) (a) Sajiki, H., Hattori, K., Hirota, K., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7990, (b) Hattori, K., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron* **2000**, 56, 8433.
- 6) (a) Hattori, K., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5711, (b) Hattori, K., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4817.
- 7) Misiti, D., Zappia, G., Monach, G.D., *Synthesis*, **1999**, 873.
- 8) (a) Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, **1999**, (b) 西村重夫; 高木弦 著 接触水素化反応 有機合成への応用, 東京化学同人, 東京 **1987**, (c) Nishimura, S., *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience: New York, **2001**, (d) Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, 2nd ed., ACS: Washington, DC, **1996**, (e) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic, New York, **1985**.



- 9) Sajiki, H., *Yakugaku Zasshi*, **2000**, 120, 1091.
- 10) (a) Greene, T. W., Wuts, P.G.M., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd ed., Wiley: New Jersey, **2007**, (b) Kocięński, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed., Thieme: Stuttgart, **2005**.
- 11) (a) Sajiki, H., Ikawa, T., Yamada, H., Tsubouchi, K., Hirota, K., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 171, (b) Sajiki, H., Ikawa, T., Hirota, K., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 8437, (c) Ikawa, T., Sajiki, H., Hirota, K., *Tetrahedron* **2005**, 61, 2217, (d) Ikawa, T., Sajiki, H., Hirota, K., *J. Org. Synth. Chem. Jpn.*, **2005**, 63, 1218, (e) 佐治木弘尚 和光純薬時報, **2006**, 74, 2.
- 12) Shinada, T., Hayashi, K., Yoshida, Y., Ohfuné, Y., *Synlett* **2000**, 1506.
- 13) Kleemann, A., Engel, J., Kutscher, B., Reichert, D., *Pharmaceutical substances synthesis, patents, applications*, 4th ed., Georg Thieme: Stuttgart, **2001**.
- 14) (a) Natelson, S., Gottfried, S.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 1001, (b) Clarke, H.T., Hartman, W.W., *Org. Synth., Coll. Vol. 1*, **1941**, 455; (c) Hartman, W.W., Dickey, J.B., Stampfli, J.G., *Org. Synth., Coll. Vol. 2*, **1943**, 175, (d) Mathieson, D.W., Newbery, G., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1133, (e) Sheehan, M., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 3544, (f) Doxsee, K.M., Feigel, M., Stewart, K.D., Canary, J.W., Knobler, C.B., Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 3098.
- 15) Hazlet, S.E., Dornfeld, C.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 1781.
- 16) 室井高城 著 工業貴金属触媒－実用金属触媒の実際と反応－, ジェテイ: 東, **2003**.
- 17) Brand, K., Steiner, J., *Chem. Ber.*, **1922**, 55, 875.
- 18) Mori, A., Mizusaki, T., Kawase, M., Maegawa, T., Monguchi, Y., Takao, S., Takagi, Y., Sajiki, H., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 406.
- 19) (a) Mori, A., Miyakawa, Y., Haga, T., Maegawa, T., Sajiki, H. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3279, (b) Mori, A., Mizusaki, T., Miyakawa, Y., Ohashi, E., Haga, T., Maegawa, T., Monguchi, Y., Sajiki, H., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11925.