

平成 21 年 4 月 24 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19750079
 研究課題名 (和文) 還元のおよびルイス酸機能を有するインジウムによる新規合成反応開発

研究課題名 (英文) Development of Novel Reaction System Using Reductive and Lewis Acidic Indium Catalysts

研究代表者
 S. A B a b u (S. A. BABU)
 大阪大学・大学院工学研究科・助教
 研究者番号：70397610

研究成果の概要：

ハライドとカルボニル化合物の還元的カップリング反応において、低原子価のインジウムが有効に作用し、立体選択的に炭素炭素結合形成反応が進行することを明らかにした。カルボニル化合物として官能基がされたケトンを用いることができ、立体選択的な4級炭素構築に成功した。また、マイクロ波照射下において、活性メチレン化合物とアルコールの直接カップリング反応に成功し、水だけを副生するきわめて理想的な系を確立した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	0	1,600,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	510,000	3,810,000

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：アルドール、インジウム、ケトン、アリル化、選択性、活性メチレン、アルコール、銅

1. 研究開始当初の背景

ハロケトンとカルボニル化合物を還元的に炭素炭素結合により連結させる反応は Reformatsky 反応とよばれ、古くから活用される代用的な有機反応のひとつである。しかし、この反応はカルボニル化合物としてアルデヒドを用いるものが立体選択性の研究において広く検討されているが、官能基化されたケトンに対する反応は、ほとんど報告例が

ないのが現状であった。従来の反応では還元剤として亜鉛を用いるが、これが官能基と作用してしまうために、これらの報告が無い原因となっていたと推察される。本研究では、新しい還元剤としてインジウムを用いることで、これまで行えなかった新しい反応基質においても、このタイプの反応が進行するのではないかと考え、検討を行うこととした。インジウムは還元能力が高いにも関わらず、

多くの官能基に対する安定性が高く、条件の設定次第では、新しい反応系を多く確立できる潜在能力を有していると判断した。また、やや酸性を有する活性メチレンを求核種とする反応開発を目的とし、そのような条件下でも耐性のある触媒としてインジウムや銅などを用いた反応を行えば、理想的な系の開発になると考え、金属求核種によらないカップリング反応の開発を有機合成の新しい基軸として提案するべきであると考えた。

2. 研究の目的

(1) 不斉 Reformatsky を基礎とした、官能基化ケトンへの立体選択的反応の検討を行う。すなわち、官能基されたケトンを基質として用いることで、反応後は複数の不斉炭素を有する生成物を与えることとなる。これまで用いられていた亜鉛を中心とする還元剤では官能基選択性がきわめてひどいため、ここでは、インジウムの各種誘導体を還元剤として用いた検討を中心に行う。不斉点が複数(2点および3点)連続した化合物の高選択的合成反応の開発を行う。

(2) 上記手法を用いれば、キラルラクトンおよびキラルアルドール体の合成が可能となり、工業的な応用の可能性を探ることとなる。さまざまな官能基化されたケトンに対して行う。さまざまなキラルリガンドを用いて、最適化条件を探索する。

(3) Friedel-Crafts 反応は、古くから知られた炭素炭素結合形成反応である。この中でも Friedel-Crafts アシル化反応は酸塩化物やカルボン酸無水物を出発として行うことが常法となっている。これは、塩素やカルボキシレートイオンが脱離基として優れているためである。そこで本研究では、より原料として安価で取りあつかい容易なエステルを用いる反応開発を目的とする。エステルの官能基をインジウムおよびケイ素反応剤と作用させ、カチオン性活性中間体を発生させることができれば、全く新しい合成反応系を提供できると考えている。

(4) すでに銅触媒等で得られた知見をふまえ、マイクロ波を用いた有機合成反応を検討し、インジウムや鉄が触媒としてきわめて有効に作用することをさらに見いだした。活性メチレンとアルコールの直接炭素-炭素結合形成反応に、インジウムおよび鉄触媒がマイクロ波照射下において、短時間高収率で生成物を与えた。実践的合成法として特許出願を行った。また、分子内脱水反応を鍵とするカルボン酸を活性化する環化反応において、マ

イクロ波がこれらの触媒存在下で高い効果を示すことも見いだした。

(5) 金属を用いない求核種として活性メチレン化合物を用い、アルコールとのカップリング反応を行えば、水だけを副生するきわめて理想的な反応系を実現できる。そのためにも、インジウムおよびその類縁体の金属触媒を用いれば、やや酸性条件である本系を促進することが見込まれる。このような系の開発をもとに、単純化合物から高付加価値化合物の合成を簡便かつ環境調和型反応として実現できるような目標を掲げる。

3. 研究の方法

α 位をスズで置換したアルキルエステルを出発として、触媒的なルイス酸を用いたインジウムが介在する炭素-炭素結合形成反応を行う。ルイス酸としてキラルな配位子を結合させたものを用い、多様な基質との反応を検討する。

インジウム金属および一価および二価のインジウム(低原子価インジウム)を用いた還元的な Reformatsky タイプ反応に対して、キラルな配位子を用いた立体選択的反応を検討する。分枝型の基質通しの反応を中心に試み、複数点の不斉炭素骨格立体制御を目標とする。

ハロエステルを用いた上記反応の最終目標として、生理活性物質である光学活性なラクトンの合成を目指す。多くのエステル置換基を検討することで、高収率、高選択的な反応の実現が強く期待される。

スペクトルおよび計算化学により反応機構の解明を行い、インジウムの作用を詳細に明らかとする。

金属を使わない求核種として活性メチレン化合物を用い、アルコールとのカップリング反応を検討する。やや酸性条件である本系を促進するために、酸耐性のあるインジウムおよびその類縁体の金属種を触媒として検討する。また、反応進行の促進方法として、マイクロ波等を用い、極性反応基質との作用を検討し、あたらしい反応媒体等への知見を得る。

4. 研究成果

(1) インジウムおよびインジウムトリクロライドとアリリックハライドから発生したアリルインジウムがケトンと効率よく反応し、第四級炭素を有する化合物を高収率で与えた。単純ケトン、アルコキシケトン、ヒドロキシケトンと反応し、環状遷移状態および

バイサイクリックな遷移状態を経て、きわめて効率的に立体制御された生成物を与えた。反応活性種を NMR 等の分光学的手法により観測し、その性状を明らかとした。溶媒や温度条件を適切に選ぶことで、幅広い反応基質に対して適応可能な系である。γ位に置換基を有するアリリックインジウムからは、位置異性体(α体とγ体)が得られる。本手法では、溶媒によりこれらの作り分けに成功した。すなわち、非水系の溶媒では選択的にα体が生成し、水系の溶媒では選択的にγ体が得られた。

(2) 活性メチレン化合物とアルコールのカップリング反応が、銅触媒存在下、マイクロ波照射下で、きわめて効率よく進行する事がわかった。通常マイクロ波を照射する有機合成は反応系の温度上昇のために極性溶媒を用いるが、本系では非極性溶媒を用いることで、反応基質を直接的にマイクロ波で活性化することで反応を達成した。基質のアルコールがマイクロ波を吸収しやすいことが知られており、その効果が反応結果に反映されたと考えられる。アルコールはアリリック、およびベンジリックアルコールが適応可能で、従来、辻-Trost 反応として知られている反応形式および、それと異なる基質まで適応が可能である。立体障害の大きな基質間でのカップリング反応も達成でき、大スケールでの合成も可能であることから、実用的なマイクロ波反応として有望である。

(3) エステルを出発とする Friedel-Crafts 反応を InC₃, Me₂SiHCl 系により、世界で初めて成功した。多くの反応基質に適応可能であった。ヒドロシランとエステルのアルコール部位によるアルカンの脱離がインジウム触媒により促進され、求電子的カルボニルを発生させることをスペクトル解析によりつきとめた。また、アルコール置換基としては三級のもの、最も効率が良いことから、系中でカルボカチオンの発生がドライビングフォースになっていることを解明した。

(4) すでに銅触媒等で得られた知見をふまえて、マイクロ波を用いた有機合成反応を検討し、インジウムや鉄が触媒としてきわめて有効に作用することをさらに見いだした。活性メチレンとアルコールの直接炭素-炭素結合形成反応に、インジウムおよび鉄触媒がマイクロ波照射下において、短時間高収率で生成物を与えた。実践的合成法として特許出願を行った。また、分子内脱水反応を鍵とするカルボン酸を活性化する環化反応において、マイクロ波がこれらの触媒存在下で高い効果を示すことも見いだした。

(5) アルコールとインドールの反応によるアルキル化反応が、マイクロ波照射下において、きわめて効率的に進行することを明らかとした。この際も、インジウムおよび鉄がルイス酸として働き、活性化されていると考えている。

(6) マイクロ波照射の実験において、誘電損失係数の測定により、鉄およびインジウムがマイクロ波により活性化されることを明らかとした。また、これらの触媒の濃度および系の温度が誘電損失係数に大きな影響を与えることを見いだした。今後のマイクロ波と金属化学種の利用による合成反応系の大きな基礎となる知見を与えることができた。

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 2 件)

- ① Srinivasarao Arulananda Babu, 安田 誠、塚原保徳、山内智央、和田雄二、馬場章夫、Microwave-Irradiated Transition Metal Catalysis: Rapid and Efficient Dehydrative C-C Coupling of Alcohols with Active Methylene、*Synthesis*, 1717-1724 (2008)、査読有り。
- ② Srinivasarao Arulananda Babu, 安田 誠、馬場章夫、Diastereoselective Production of Homoallylic Alcohols Bearing Quaternary Centers from *g*-Substituted Allylic Indiums and Ketones、*J. Org. Chem.*, 72, 10264-10267 (2007)、査読有り。

[学会発表] (計 2 件)

- ① 西本能弘、臭化インジウムとジメチルクロシランを用いたエステルからの Friedel-Crafts アシル化反応、第 55 回有機金属討論会、2008. 9. 30、大阪府立大学
- ② Srinivasarao Arulananda Babu, Highly Chelation-Control of Three Contiguous Stereogenic Centers in the Reformatsky Reactions of Indium Enolates with α -Hydroxy Ketones: Unexpected Stereochemistry of Lactone Formation、2007. 10. 1、淡路、兵庫

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称： β -ジカルボニル化合物誘導体の製造方法

発明者：安田誠、馬場章夫、アルラナンダ・バブ、和田雄二、塚原保徳、山内智央、坂本哲雄、河野巧

権利者：同上

種類：特願

番号：2007-260216

出願年月日：2007. 10. 3

国内外の別：国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~babaken/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

S. A. Babu (S. A. BABU)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：70397610

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者