

平成22年10月7日現在

研究種目：特定領域研究
研究期間：2006～2009
課題番号：18065015
研究課題名（和文） 活性プロトン耐性触媒による実践的分子変換法の開発
研究課題名（英文） Development of Molecular Transformation by the Catalyst Usable under Protic Conditions
研究代表者 馬場 章夫 (BABA AKIO) 大阪大学・工学研究科・教授 研究者番号：20144438

## 研究成果の概要（和文）：

アルコールに代表されるような活性プロトンを有する基質を原料とする触媒反応は、触媒の分解が起こるために一般には困難とされてきた。本研究において、インジウムやガリウムを触媒として用いることで、活性プロトンを有する基質の用いることのできる反応を達成した。インジウムやガリウムは中程度のルイス酸性を示すことが鍵であり、強すぎず、弱すぎない性状を利用することで、分解しない活性化を達成した。アルコールのアルキル化および塩素化が触媒的に効率よく進行した。

## 研究成果の概要（英文）：

In general, substrates bearing protic moiety are difficult to use as starting materials for catalytic reactions because the protic conditions cause decomposition of the catalyst. In this research, indium or gallium were found to be used as the catalytic reactions under the conditions. They have moderate Lewis acidity and effectively activates the alcohol without decomposition of the catalyst. The catalytic reactions accomplished the alkylation or chlorination of alcohols.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	8,400,000	0	8,400,000
2007年度	8,400,000	0	8,400,000
2008年度	8,400,000	0	8,400,000
2009年度	8,400,000	0	8,400,000
年度			
総計	33,600,000	0	33,600,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒、ルイス酸、アルコール、カップリング反応、インジウム、選択性、合成化学、ケイ素

## 1. 研究開始当初の背景

有機合成反応において、触媒による基質の活性化を基軸とする手法はきわめて重要である。より高い活性化能力のある触媒の開発が進められているのは必然である。しかし、活性化能力の高い触媒は同時にきわめて限られた反応条件（たとえば、無水、無酸素等）が必要となる。

工業的に多く用いられているアルミニウムはルイス酸触媒として多く利用されているが、空気中では不安定でその扱いには多くの注意と厳密な条件設定が求められる。また、用いる反応原料も反応性部位を持ち合わせたものは使いづらく、その部位を保護して用いる必要があった。たとえば代表的なものとして、自然界に豊富に存在するアルコールは活性プロトンをも有しており、これは通常のこれまでの触媒では分解を受け、用いることができないものであった。本研究開始当初は、このような化合物を反応原料に用いる場合は、アルコールの水酸基をいったんアルキル化、ケイ素化、アセタール化等により変換保護するか、トシル化等により脱離能を高めた化学種に変換した後に、次の反応に用いることが通常であった。ごく一部ではあるが、特殊なホウ素化合物を用いて、アルコールの変換反応を行う例があったものの、その基質適応範囲はせまく、大きな改善の余地のあるものであった。

このように、アルコールのような活性プロトンをも有する基質を原料とした触媒反応は一般的には実現不可能とされ、当量もしくは過剰量の促進剤を用いることが化学者の常識であった。

## 2. 研究の目的

耐プロトン性と高活性・高官能基選択性をもつルイス酸触媒の開発を主目的とする。本研究ではインジウム種を基本軸として探究開発し、従来の他の反応剤・触媒にはない反応性、選択性の向上を引き出すことを目指す。具体的には、活性プロトンをも有することと、脱離性が低いため、適用できる活性剤が限定されているアルコールやカルボン酸を反応原料とし、単一操作による直接置換反応を研究対象として、新しいプロセス開発手法を確立する。中性条件におけるアルコールの直接アリル化反応をはじめに手がける。本反応は、非ハロゲン溶媒において、室温条件下で進行する可能性を有しており、実用性に優れることが強く期待される。

インジウム( $\text{InCl}_3$ )とケイ素( $\text{Me}_3\text{SiBr}$ )の組合せ触媒があたらしい低濃度高活性触媒として利用できることがわかり、これらの知見をもとに、より最適な触媒開発をめざす。アリル化に続き、アルコールの直接塩素化を目的とした変換プロセスを検討する。インジウム

だけではなく、ややルイス酸性の強いガリウムが反応進行に寄与すると期待できる。またガリウムは配位子の供与を受けやすく、その影響を検討する。

また、アルコールの水酸基だけでなくカルボン酸の水酸基の直接置換反応をターゲットとした検討を行う。

## 3. 研究の方法

活性プロトン基質の代表であるアルコールを基質として

(1) 炭素炭素結合形成反応

(2) ハロゲン化反応

を行なう。触媒は13族ルイス酸として、インジウム種、ガリウム種を用いる。これらの化学種は多くの化合物が知られており、それらを徹底的にスクリーニングし、系統的なデータの収集を行なう。

また、各種ルイス酸とピリジン等の錯体をスペクトル的に観測し、その活性化の程度を見積もり、反応性との相関関係を明らかにする。

反応機構解明の鍵として、反応中間体を配位子などで安定化し、その実像をつかむべく構造解析を行なう。

## 4. 研究成果

(1) シリルエーテルとケイ素求核種の触媒のカップリング反応

シリルエーテルはアルコールの保護体として有機合成に広く用いられる化学種である。通常反応性が低く、脱保護および官能基変換させた後に、反応に用いる。我々は、インジウム触媒を用いることで、このような前処理や官能基変換を行うことなく、シリルエーテルを直接反応剤として用いる手法の開発に成功した。アリルシランおよびアルキルシランを $\text{InCl}_3$ /ヨウ素触媒において、アルキルシリルエーテルと反応させると、効率よく炭素炭素結合形成反応が進行し、直接的にカップリング生成物が得られた。他の通常反応性が高いと認識されている官能基よりも優先的にこのカップリングが進行し、合成化学的にきわめて有効に利用できる反応系として確立された。

(2) 有機塩化物とシリルエノラートの触媒のカップリング反応

アルキルクロリドとシリルエノラートの触媒のカップリング反応は、これまでほとんど達成されていない反応形式であった。これは、アルキルクロリドを効率よく活性化する触媒が無く、強いルイス酸の等モル反応に頼らざるを得なかった背景がある。今回我々は、臭化インジウムを用いることでこの問題点を克服し、多様な基質に適応可能なカップリング反応系を確立した。また、アルデヒド由

来のシリルエノラートを本手法に用いることができることが判明し、タンデム型の多段階炭素炭素結合形成を一気にワンポットで行うことに成功した。触媒、試薬、エネルギー等の大幅なコスト改善を行うことができた。

### (3) アルコールとアルケニルケイ素の触媒的カップリング反応

これまで、アルケニル求核種とアルコールを直接触媒的にカップリングさせる手法は、きわめて限定された基質においてのみ知られていた。今回、インジウムおよびビスマスを触媒とすることで、この反応が、広範囲の基質に適応可能であることがわかった。これらの触媒が耐プロトン性であることと、そのような条件下でもルイス酸性を失わず、中程度の酸性を保持できることが成功の鍵である。また、本反応の反応機構の解明を行い、ルイス酸とアルコールの相互作用についても知見を得ることができた。

### (4) エステルを出発原料とする Friedel-Crafts 反応の開発

Friedel-Crafts 反応は、通常、ハライド(酸ハライドを含む)を出発として行う。これらより安定かつ容易に大量に得られるエステルを出発原料として用いることができれば、実用的にもきわめて価値が高い。本研究において、ヒドロシラン共存下、インジウム触媒を用いることで、この反応が効率よく進行することを見いだした。本反応は、多くの反応基質に適応可能であり、天然物の前駆体合成にも成功した。

### (5) アルコールの触媒的塩素化

アルコールを活性化することなく、ガリウム触媒を用いることで、クロロシランを反応試薬として用いると、効率よくアルコールの直接塩素化反応が進行した。このとき、酒石酸の添加が必須で、系中において、新しいケイ素反応剤が発生し、ガリウム触媒と巧みに反応進行を促進していることを明らかにした。

### (6) 開発反応の総合的評価

上記の様に、活性プロトンに耐性のあるルイス酸触媒の開発を行った結果、インジウム、ガリウム、ビスマスなどが効果的に炭素炭素結合形成反応に対して効果的に作用することを見いだした。アルコールおよびその誘導体と、ケイ素求核種やエノールアセテートが触媒的にカップリング反応を起こすことを見いだした。これらは、新しいタイプの反応であり、実践的な合成反応として確立しつつある。また、カルボン酸誘導体をカップリング対象とする反応への応用にも成功した。こ

れらのルイス酸をスペクトル的に検証し、ルイス酸性と反応性の相関関係について詳細なデータを得た。

### (7) その他

上記の他に、ゲルマニウム、スズを用いた新規反応を開発し、反応機構を含めて本課題の知見をサポートする情報を得た。

以上の研究は、活性プロトン耐性触媒の検討過程で発見されたものである。活性プロトン耐性触媒は、特異な官能基活性化能力を有しており、これまで知られている通常のルイス酸触媒とは全く異なった官能基を選択的に活性化できる点が、今回の反応達成要因である。

## 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 23 件)

- ① 清川謙介、安田誠、馬場章夫、Cyclopropylmethylation of Benzylic and Allylic Chlorides with Cyclopropylmethylstannane Catalyzed by Gallium or Indium Halide、*Org. Lett.*, 1520-1523 (2010)、査読有り。
- ② 西本能弘、大西祥晴、安田誠、馬場章夫、 $\alpha$ -Alkylation of Carbonyl Compounds by Direct Addition of Alcohols to Enol Acetates、*Angew. Chem., Int. Ed.*, 9131-9134 (2009)、査読有り。
- ③ 安田誠、鶴羽謙介、東達也、Srinivasarao Arulananda Babu、馬場章夫、Stereoselective Synthesis of Vicinal Diols by the Stannous Chloride-Mediated Reaction of Unprotected Hydroxyallylic Stannane with Carbonyl Compounds、*Tetrahedron*, 9569-9574 (2009)、査読有り。
- ④ 安田誠、堺和昌彦、馬場章夫、Isolation and Crystallographic Characterization of Allylindium Species Generated from Allyl Halide and Indium(0)、*Eur. J. Org. Chem.*, 5513-5517 (2009)、査読有り。
- ⑤ 西本能弘、齋藤隆博、安田誠、馬場章夫、Indium-Catalyzed Coupling Reaction between Silyl Enolates and Alkyl Chlorides or Alkyl Ethers、*Tetrahedron*, 5462-5471 (2009)、査読有り。
- ⑥ 西本能弘、梶岡雅之、齋藤隆博、安田誠、馬場章夫、Regio- and Stereoselective

Generation of Alkenylindium Compounds from Indium Tribromide, Alkynes, and Ketene Silyl Acetals, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 4577-4580 (2009)、査読有り.

- ⑦ 西本能弘、梶岡雅之、齋藤隆博、安田誠、馬場章夫、Direct Coupling of Alcohols with Alkenylsilanes Catalyzed by Indium Trichloride or Bismuth Tribromide, *Chem. Commun.*, 6396-6398 (2008)、査読有り.
- ⑧ 西本能弘、Srinivasarao Arulnanda Babu、安田誠、馬場章夫、Esters as Acylating Reagent in a Friedel-Crafts Reaction: Indium Tribromide Catalyzed Acylation of Arenes Using Dimethylchlorosilane, *J. Org. Chem.*, 73, 9465-9468 (2008)、査読有り.
- ⑨ 田中真哉、田頭宣雄、千葉貢治、安田誠、馬場章夫、Germanium(II)-Mediated Reductive Mannich-Type Reaction of  $\alpha$ -Bromoketones to *N*-Alkylimines, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 47, 6620-6623 (2008)、査読有り.
- ⑩ 林直樹、廣川佑介、芝田育也、安田誠、馬場章夫、 $\text{Bu}_2\text{SnIH}$ -Promoted Proximal Bond Cleavage of Methylene cyclopropanes and Successive Radical Cyclization and/or Pd-Catalyzed Coupling Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 2912-2913 (2008)、査読有り.
- ⑪ 西本能弘、安田誠、馬場章夫、Coupling Reaction of Alkyl Chlorides with Silyl Enolates Catalyzed by Indium Trihalide, *Org. Lett.*, 9, 4931-4934 (2007)、査読有り.

[学会発表] (計 19 件)

- ① 西本能弘、安田 誠、馬場章夫、インジウムを用いた有機塩化物とシリルエノラートのカップリング反応、第 5 4 回有機金属討論会、2007. 10. 27、広島大学
- ② 馬場章夫、安田 誠、Synthetic Application of Indium Hydride、IUPAC 3rd International Symposium on Novel Materials and Synthesis (NMS-III) & 17th International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers (FCFP-XVII)、2007. 10. 18、Shanghai, China
- ③ 馬場章夫、14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS14)、第 5 4 回有機金属討論会、2007. 8. 4、Nara Centennial Hall

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称:  $\beta$ -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

[その他]

ホームページ等

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

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

馬場 章夫 (BABA AKIO)

大阪大学・工学研究科・教授

研究者番号: 20144438