

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410120

研究課題名(和文) インジウムを利用したカルボン酸のみを化学選択的に変換する新規還元触媒系の開発

研究課題名(英文) Development of a novel indium reducing catalytic system leading to a chemoselective reduction of carboxylic acids

研究代表者

坂井 教郎 (SAKAI, NORIO)

東京理科大学・理工学部・准教授

研究者番号：00328569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：臭化インジウムと1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(TMDS)を組み合わせ、適切なハロゲン源やメルカプタンを添加すれば、カルボン酸をヨウ化アルキル、臭化アルキルおよびスルフィドに一段階で変換できることを見出した。また、ヨウ化インジウムとTMDSを組み合わせると、第二級アミドを第二級アミンに直接変換できることを明らかにした。さらに、インジウムトリフラートとトリエチルシランあるいはヨウ化インジウムとトリエチルシランをそれぞれ組み合わせると、ニトロベンゼンをアゾベンゼンとアニリンへそれぞれ作り分けることに成功した。

研究成果の概要(英文)：It was found that when carboxylic acids were treated with indium bromide and 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (TMDS) in the presence of either halogen sources or mercaptans, the corresponding alkyl iodides, alkyl bromides and sulfides were obtained through a single-step transformation. Also, the combination of indium iodide and TMDS chemoselectively and directly reduced secondary amides to produce the corresponding secondary amines. Moreover, the combination of either  $\text{In}(\text{OTf})_3$ -TMDS or  $\text{InI}_3$ -Et<sub>3</sub>SiH successively reduced nitrobenzenes to produce the corresponding azobenzenes and anilines, respectively.

研究分野：有機合成化学

キーワード：インジウム ヒドロシラン 化学選択性 還元

### 1. 研究開始当初の背景

特定の官能基のみに作用する官能基変換反応の開発は、多種多様な官能基を有する天然物や生理活性物質を選択的に合成する上で必要不可欠である。また、有機合成反応は、反応行程をできるだけ少なくすることが可能ならば、環境への有害物質の放出を削減することができ非常に有用である。その中で、カルボン酸は、その構造的特徴から従来の還元剤に対しては耐性を示すことが知られている。そこで、ヘテロ原子を含む官能基に対して耐性を示す興味深い第 1 3 族インジウム化合物とヒドロシラン類を組み合わせた新たな還元触媒系をカルボン酸に適用すれば、従来にない新規な官能基変換の進行が多いに期待される。

### 2. 研究の目的

インジウム化合物-ヒドロシラン還元触媒系を活用した新たな官能基変換反応の開発を行った。具体的には以下の項目について鋭意検討した。

#### (1) カルボン酸の還元的分子変換反応について

適切なハロゲン化ソースを添加し、一段階でハロゲン化アルキルに変換するプロセスの開発を目指した。

メルカプタン(チオール)の様な求核剤を添加することで、カルボン酸を一段階でスルフィド(チオエーテル)に効率よく分子変換する新規合成プロセスの開発を目指した。

#### (2) 含窒素官能基の還元的分子変換反応について

インジウム化合物-ヒドロシラン還元触媒系によるアミドの化学選択的還元法を開発を目指した。

インジウム化合物-ヒドロシラン還元触媒系によるニトロ基に対する化学選択的還元法を開発を目指した。

### 3. 研究の方法

触媒である 1 3 族インジウム化合物と還元剤であるヒドロシランの組み合わせを種々探索し、研究目的に記載された反応プロセスに対する最適な反応条件を探索した。また、各種求核剤や反応基質の展開も同様に実施した。本プロジェクトは、全て東京理科大学坂井研究室内および同研究機器センターの装置を利用して実施した。

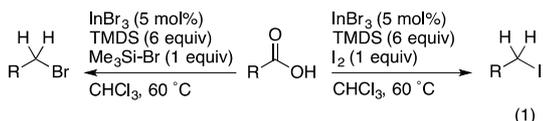
### 4. 研究成果

#### (1) カルボン酸の還元的分子変換反応について

カルボン酸からハロゲン化アルキルへの一段階合成について

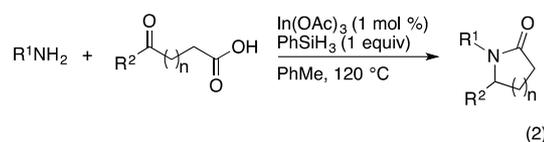
臭素化反応の最適条件を検討した。その結果、クロロホルム溶媒中、触媒量の臭化インジウムと 6 当量の 1,1,3,3-テトラメチルジシ

ロキサン (TMDS)、臭素源に 1 当量のトリメチルプロモシラン ( $\text{Me}_3\text{SiBr}$ ) を用いると、臭化アルキル体が定量的に得られることを新たに見出した(式 1)。一方、ヨウ素源として 1 当量の固体ヨウ素を用いるとヨウ化アルキルがほぼ定量的に得られることも明らかにした。



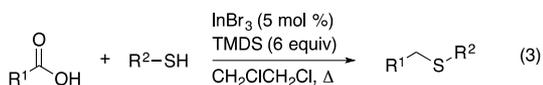
また、種々のカルボン酸に本触媒系を適用した。電子求引基を有する脂肪族カルボン酸、あるいは電子供与基を有する脂肪族カルボン酸のいずれの場合も対応する臭素化体およびヨウ素化体がそれぞれ中程度から良好な収率で得られることを明らかにした。一方、芳香族カルボン酸を用いると、電子求引基を有するカルボン酸では反応が良好に進行したが、電子供与基を有するカルボン酸の場合には、両反応とも全く進行しないことが判明した。

さらに、応用としてレブリン酸のようなケト酸と芳香族アミンを、酢酸インジウムとフェニルシランを組み合わせた還元触媒系で処理するとアンニュレーションが進行し、ラクタム骨格が一段階で合成できる触媒系も新たに開発した(式 2)。



カルボン酸からスルフィドへの一段階合成について

臭化インジウム-TMDS の触媒系は、先の検討から硫黄原子に対して影響を受けないことが判明した。そこで求核種を臭素からメルカプタン(チオール)へ置換すれば、カルボン酸からスルフィド(チオエーテル)誘導体へ直接変換できるのではないかと着想し、その合成手法の開発へ応用した。その結果、クロロホルムあるいは 1,2-ジクロロエタン溶媒中、触媒量の臭化インジウムと過剰量の TMDS を用いると、スルフィド体が定量的かつ一段階で得られる手法を新たに開発した(式 3)。



また、種々のカルボン酸に本触媒系を適用した。その結果、脂肪族カルボン酸の立体的影響は、ほとんどの場合、反応を阻害することなくカルボン酸を目的とするスルフィドへと変換することが出来た。一方、本触媒系は、水酸基からはそれほど影響を受けなかったが、アミノ基からは強く影響を受け目的と

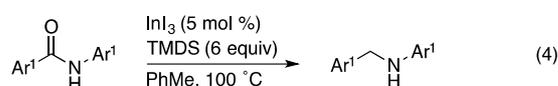
するスルフィド体が全く得られないことが判明した。また、メルカプタンの立体効果は、反応に影響を及ぼさないことも見出した。

さらに、本還元触媒系をカルボン酸のみならずエステルとメルカプタンを組み合わせても同様にスルフィド誘導体が高収率で得られることも明らかにした。

## (2) 含窒素官能基の還元的分子変換反応について

インジウム化合物-ヒドロシラン還元触媒系による第二級アミドの化学選択的還元法について

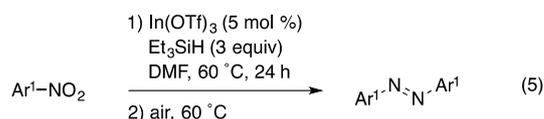
ベンズアニリドを触媒量 (5 mol %) のヨウ化インジウムと 6 当量の TMDS を用い、トルエン中 100 °C で処理するとわずか 1 時間で対応する *N*-フェニルベンジルアミンに変換できることを新たに発見した (式 4)。



本触媒系は、電子供与性基であるメチル基や電子求引性基であるクロロ基を有しているベンズアニリドに対しては、結合位置に関係なく適用され、目的とする第 2 級アミンが高収率で得られた。また、メトキシ基やフルオロ基についても同様に高い脱酸素化が見られたが、ニトロ基の場合には、アミド部位よりもニトロ基が選択的に還元される結果になった。一方、安息香酸由来のベンゼン環上の置換基効果についても検討したが、メトキシ基の場合を除き、本触媒系は置換基の電子的 push-pull には大きく影響を及ぼさないことが判明した。

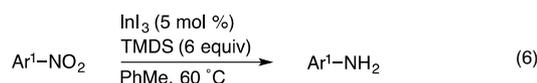
インジウム化合物-ヒドロシラン還元触媒系による芳香族ニトロ化合物の化学選択的還元法について

ニトロベンゼン誘導体を触媒量 (5 mol %) のインジウムトリフラートと 3 当量のトリエチルシランを用い、DMF 中 60 °C で加熱し、その後、空気雰囲気下 60 °C で 24 時間加熱するとアゾベンゼン誘導体が高収率かつ高選択的に合成できる合成プロセスを新たに開発した (式 5)。本触媒系は、アルキル基、ハロゲン、シアノ基、ケトン基、エステル基あるいはスルホンアミド基などかなり広範囲の官能基に対して耐性を示すことを明らかにした。



また、ニトロベンゼン誘導体を触媒量 (5 mol %) のヨウ化インジウムと 6 当量の TMDS を用い、トルエン中 60 °C で処理するとアニリン誘導体が高収率かつ高選択的に

合成できる合成プロセスを新たに開発した (式 6)。本還元触媒系も、アルキル基、ハロゲン、アミド基、エステル基、チオール基、シアノ基あるいはビニル基などかなり広範囲の官能基に対して耐性を示すことも示した。



## 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 18 件)

Ogiwara, Y.; Uchiyama, T.; Sakai, N., “Reductive Amination/Cyclization of Keto Acids Using a Hydrosilane for Selective Production of Lactams versus Cyclic Amines by Switching of the Indium Catalyst”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, **55**, 1864-1867 (2016).

DOI: 10.1055/s-0035-1561146

Miyazaki, T.; Kasai, S.; Ogiwara, Y.; Sakai, N., “Indium-Catalyzed Reductive Sulfidation of Esters by Using Thiols: An Approach to the Diverse Synthesis of Sulfides”, *Eur. J. Org. Chem.* 査読有, 1043-1049 (2016).

DOI: 10.1002/ejoc.201501559

Sakai, N.; Asama, S.; Konakahara, T.; Ogiwara, Y., “Indium(III)-Catalyzed Reduction of Nitrobenzenes to Anilines: Scope and Limitations”, *Synthesis* 査読有, **47**, 3179-3185 (2015).

DOI: 10.1055/s-0034-1378850

Ogiwara, Y.; Kubota, M.; Kurogi, K.; Konakahara, T.; Sakai, N., “Oxidative Coupling of Terminal Alkynes with Aldehydes Leading to Alkynyl Ketones by Using Indium(III) Bromide”, *Chem. Eur. J.* 査読有, **21**, 18598-18600 (2015).

DOI: 10.1002/chem.201504255

Miyazaki, T.; Nishino, K.; Yoshimoto, S.; Ogiwara, Y.; Sakai, N., “Indium-Catalyzed Reductive Sulfidation of Aromatic Carboxylic Acids and Aldehydes with Elemental Sulfur to Prepare Symmetrical Benzyl Sulfides”, *Eur. J. Org. Chem.* 査読有, 1991-1994 (2015).

DOI: 10.1002/ejoc.201403567

Sakai, N.; Asama, S.; Anai, S.; Konakahara, T., “One-pot preparation of azobenzenes from nitrobenzenes by the combination of an indium-catalyzed reductive coupling and a subsequent oxidation”, *Tetrahedron* 査読有, **70**, 2027-2033 (2014).

DOI: 10.1016/j.tet.2014.01.048

Moriya, T.; Yoneda, S.; Kawana, K.; Ikeda,

R.; Konakahara, T.; Sakai, N.,  
“Indium(III)-Catalyzed Reductive  
Bromination and Iodination of Carboxylic  
Acids to Alkyl Bromides and Iodides:  
Scope, Mechanism, and One-Pot  
Transformation to Alkyl Halides and Amine  
Derivatives”, *J. Org. Chem.* 査読有, 78,  
10642-10650 (2013).  
DOI: 10.1021/jo401529j

〔学会発表〕(計 87 件)

T. Uchiyama, Y. Ogiwara, N. Sakai,  
“Indium-catalyzed reductive annulation of  
keto acids with primary amines leading to  
*N*-substituted lactams”, Pacificchem 2015,  
Honolulu (USA), 2015 年 12 月 15 日.

笠井辰星、宮崎隆弘、小中原猛雄、荻原  
陽平、坂井教郎, 「インジウム触媒によ  
るエステルとチオールを用いた還元的  
スルフィド合成」, 日本化学会第 95 春季  
年会, 日本大学理工学部キャンパス (千  
葉県船橋市), 2015 年 3 月 26 日.

坂井教郎, 「インジウム化合物によるカ  
ルボン酸から臭化アルキル及びヨウ化  
アルキルへの還元的分子変換法とその  
応用」, 岐阜大学工学部大学院特別セミ  
ナー (招待講演), 岐阜大学工学部 (岐  
阜県岐阜市), 2014 年 12 月 8 日.

良元俊介、宮崎隆弘、西野晃太、荻原陽  
平、坂井教郎, 「インジウム触媒による  
芳香族カルボニル化合物と単体硫黄か  
らの対称チオエーテル合成」, 第 41 回有  
機典型元素化学討論会, 宇部市文化会館  
文化ホール (山口県宇部市), 2014 年 11  
月 28 日.

浅間 駿、坂井教郎, 「インジウムトリフ  
ラートとトリエチルシランによるニト  
ロベンゼンからアゾベンゼンへの選択  
的変換」第 3 回 JACI/GSC シンポジウム,  
東京フォーラム(東京都千代田区), 2014  
年 5 月 23 日.

浅間 駿、森谷敏光、池田玲子、小中原  
猛雄、坂井教郎, 「ヨウ化インジウムに  
よるヒドロシラン類を用いたニトロベ  
ンゼンからアニリンへの化学選択的変  
換法の開発」, 第 65 回有機合成化学協会  
関東支部(新潟)シンポジウム, 新潟薬科  
大学(新潟県新潟市), 2013 年 5 月 18 日.

〔その他〕

ホームページ

東京理科大学 坂井研究室

<http://www.rs.tus.ac.jp/sakaigroup>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂井 教郎 (SAKAI Norio)

東京理科大学 理工学部 准教授

研究者番号: 00328589