環境調和型触媒の開発と省エネルギー型分子変換法の確立

研究代表者　大阪大学環境安全研究管理センター　教授　芝田育也

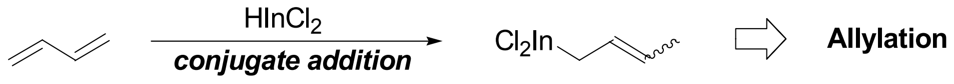
１．緒　言

第13族元素の中ではAlやBなどがヒドリド還元剤として利用されている。しかし、インジウム種が還元剤として利用されることはほとんどなかった。我々はジクロロインジウムヒドリド（$HInCl_2$）が新規な還元剤として利用できることを初めて報告した[1]。ラジカル反応には、多くのイオン反応とは異なり、中性条件下で官能基選択的に進行するという特徴がある。さらに、一度の操作で複数の環を同時に形成できるなどの利点もあり、天然物合成などに応用されている。このようにラジカル反応は非常に優れた合成手法であるが、用いることのできる反応剤は事実上、トリブチルスズヒドリド（Bu_3SnH）に限定されており、ラジカル反応のさらなる展開のためにも新たな試薬が強く求められている[2]。これまでに多くの代替試剤が検討されてきたが、反応性や取り扱い易さなどの点から、トリブチルスズヒドリドを超える実用的な試薬は未だ見出されておらず、有害性を犠牲にして用いる必要があった。我々の開発した $HInCl_2$ は多様な調製法により反応性の制御が可能であるなどの Bu_3SnH には無い特性を持っている [3]。さらに、スズ化合物の中でも有害性の低いヨウ化スズヒドリド（Bu_2SnIH）も Bu_3SnH に代わるラジカル還元剤として作用し、$HInCl_2$ に類似した反応性を有することを見出した[4]。これらのヒドリドによりトリブチルスズヒドリド（Bu_3SnH）を用いる既存の方法では不可能な反応を達成した。本研究では我々が開発したジクロロインジウムヒドリド（$HInCl_2$）、およびヨウ化スズヒドリド（Bu_2SnIH）還元剤を用いた新規な分子変換反応について示す。いずれも従来多段階を必要としていた反応に対して、省ステップ、穏和な反応条件を達成した省エネルギー型反応である。

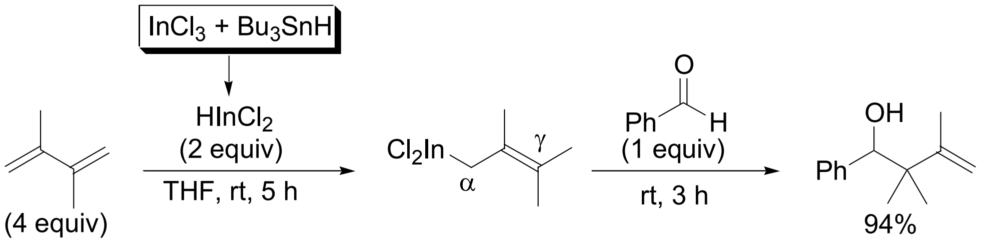
２．1,3-ジエンのヒドロインデーションによるアリル化

1,3-ジエンに対する共役ヒドロインデーションが起こればアリルインジウムの発生が予想される（Scheme 1）。アリルインジウムが高い求核性を示すことは既知であり 、カルボニルなどの求電子剤を共存させることで、連続したアリル化反応への適用が期待できる[5]。

Scheme 1. Hydroindation of 1,3-dienes and successive allylation.

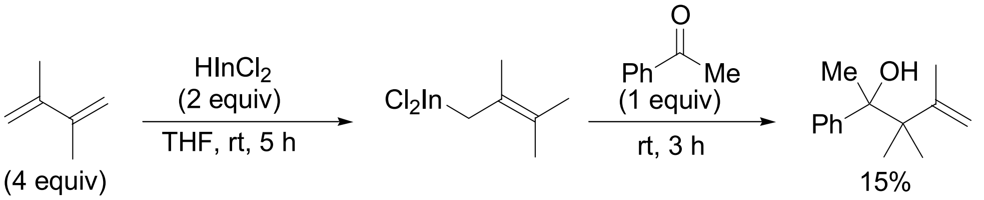


1,3-ジエンを出発としたアリル化反応の例は、これまでに高価な遷移金属触媒を用いる必要があった。これに対し、活性化剤を必要とせずにヒドロインデーションが起これば、より簡便なアリル化反応系となることが期待される。2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンを基質に用いて検討した。インジウムヒドリド発生法は $InCl_3/Bu_3SnH$ 系を採用した。室温 5 時間の反応でアリルインジウムを調製し、その後にベンズアルデヒドを添加するとガンマ位で選択的にアリル化が進行し、目的生成物が 94%収率で得られた（式 1）。

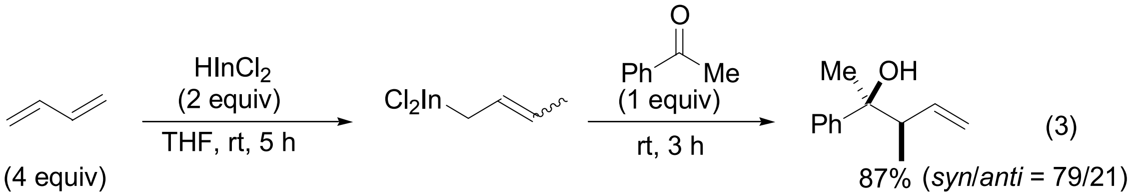


(1)

アルデヒドに代えて反応性の低いケトンを用いると、アリルインジウムのγ位炭素の立体障害のために低収率であった（式 2）。1,3-ブタジエンを出発物質に用い、アリルインジウムのγ位を一置換とすることにより、ケトンに対しても高収率で反応が進行した（式 3）。



(2)

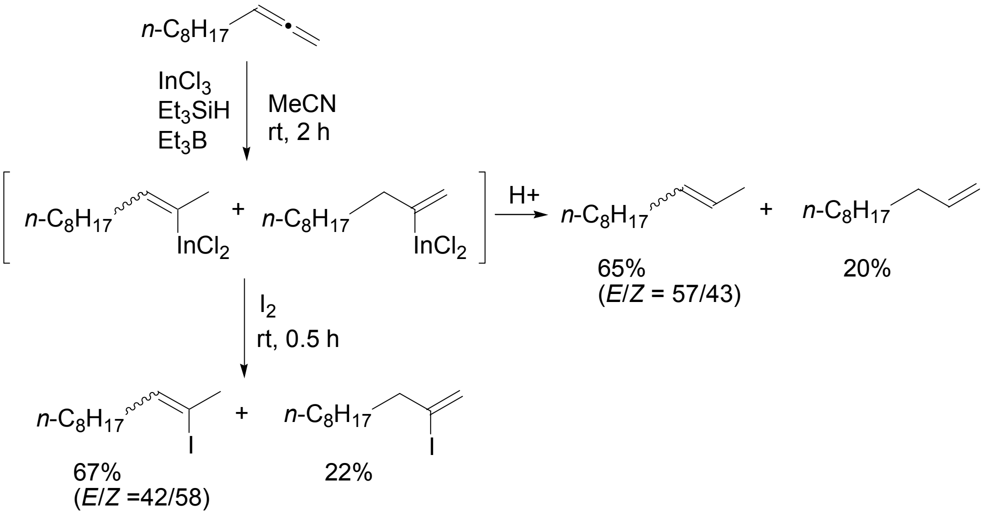


(3)

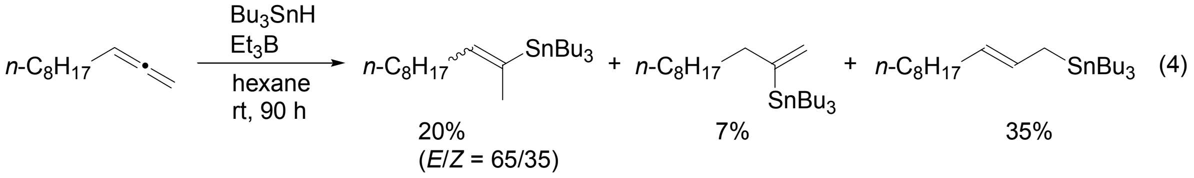
3. アレンのヒドロインデーション

アレンには反応点が三箇所存在し、位置選択性に興味が持たれる。最初にインジウムヒドリドの新規反応性創出を目指し、単純なオクチルアレンに対するヒドロインデーションを検討した[6]。種々のインジウムヒドリド発生方法を試した結果、$InCl_3/Et_3SiH$ 系が最も効率よく作用し、酸処理後に、三種類のアルケンの生成が確認できた（Scheme 2）。プロトン化に代え、ヨウ素で後処理すると、中心炭素にヨウ素が結合した生成物のみが選択的に得られた。このことから、インジウムがアレンの中心炭素に付加したアリルラジカルが選択的に生成していると考えられる。

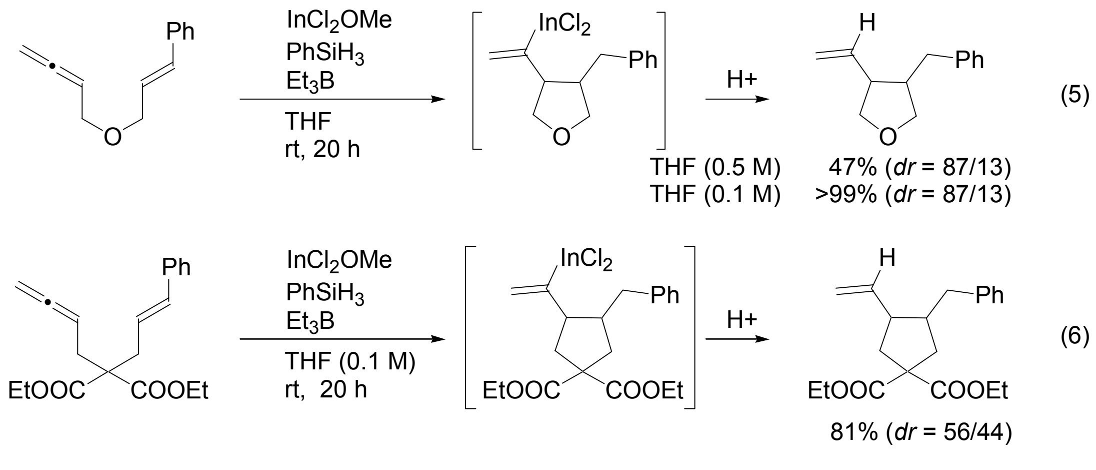
Scheme 2. Hydroindation of allene and succeeding protonation or iodination.



この位置選択性は、既存のラジカル還元剤であるBu_3SnHとは異なっている。Bu_3SnHでは、置換基のない末端炭素がスタニル化された付加物が優先して得られた（式 4）。

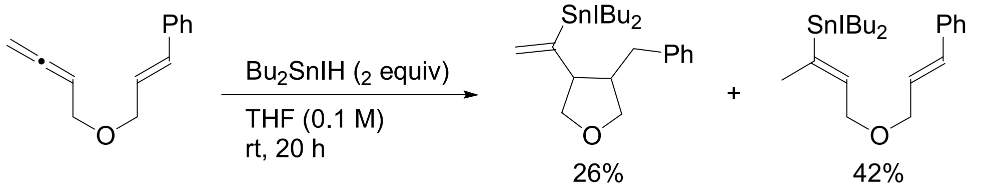


このインジウムヒドリドのアレンの中心炭素に対する高い反応性および位置選択性を活かして分子内に捕捉部位を持つアレネンの環化反応を検討した（式 5）。アルコキシインジウムをインジウムヒドリド発生の前駆体に用い、希釈条件で反応することで環化生成物であるTHF誘導体が定量的に得られた。また、シクロペンタン誘導体も同じ反応条件で効率よく合成できた（式 6）。本系ではインジウムヒドリドが系中で徐々に発生するため、中間体ラジカルの水素化が抑えられ、効率的に環化が進行している。



４．アレンのヒドロスタネーション

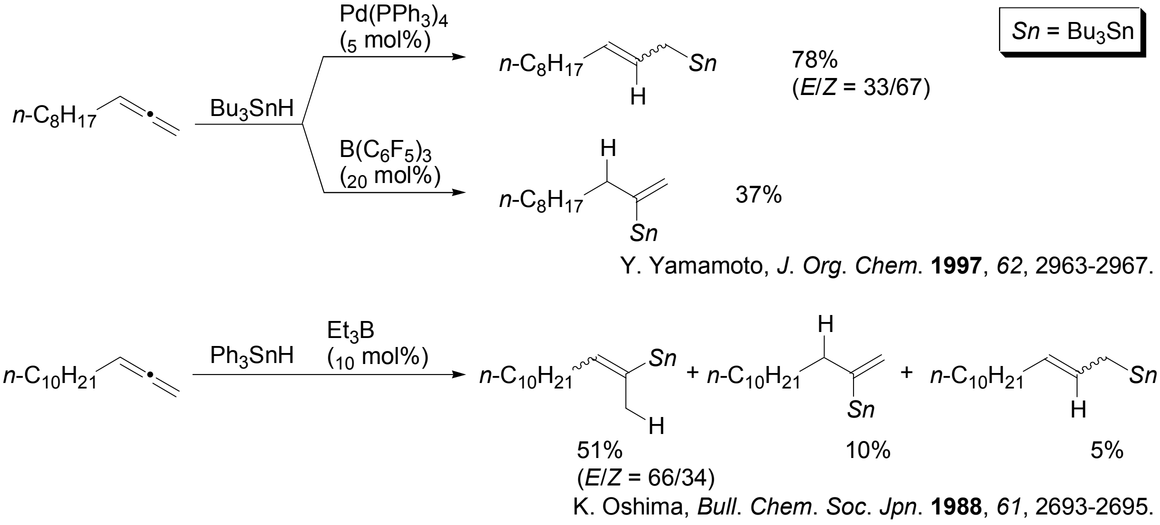
一方、我々は、スズ上にハロゲンを持つヨウ化ジブチルスズヒドリド(Bu_2SnIH)が、アルキンなどの多重結合に位置選択的に付加することを報告している[7]。この知見に基づいて Bu_2SnIH をアレネンの環化反応に適用したところ、環化は中程度の収率で進行したが、希釈条件においても鎖状の付加物が 42%収率で副生した（式 7）。これは環化前の中間体ラジカルがスズヒドリドによって水素化されたためと考えられる。しかしながらアレン部分への付加に注目すると、インジウムヒドリドと同じ位置選択性を示し、中心炭素がスタニル化された付加物のみが得られていた。既に示したようにこの位置選択性は、既存の Bu_3SnH 系とは異なる。スタニル化の場合、金属－炭素結合が保持された状態で安定に単離、取り扱いができ、続く誘導反応に展開できる利点がある。ヨウ化スズヒドリドは環化反応には適さないが、中心炭素選択的付加による内部ビニルスズの合成法としては優れていることを見出した[8]。



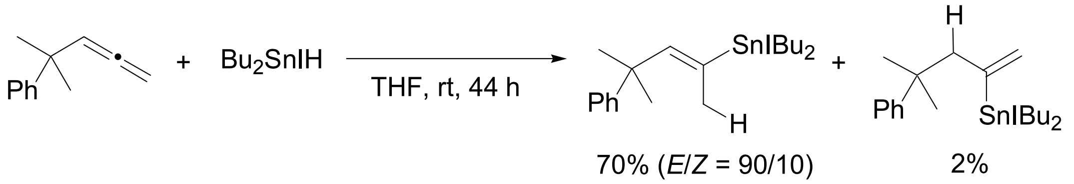
(7)

Scheme 3 にこれまでに報告されているトリアルキルスズヒドリドによるアレンのヒドロスタニル化の例を示す。活性化法によって生成物が変化するが、中心炭素がスタニル化されたα,β–二置換ビニルスズを得ることが最も困難であり、唯一、Ph_3SnH/Et_3B 系によるラジカル反応で中程度の選択性で得られている 。この生成物は、ビニルスズ合成に通常用いられるアルキンのヒドロスタニル化等の手法で合成することは困難である。

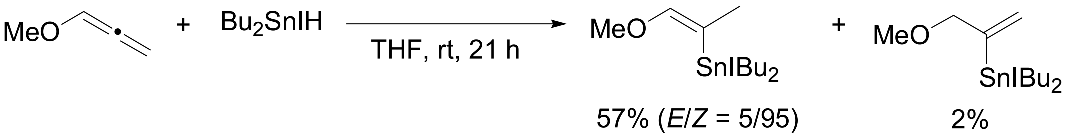
Scheme 3. Hydrostannation of allenes.



このような背景から、ヨウ化スズヒドリドのアレン中心炭素への高い選択性に注目し、α,β–二置換ビニルスズの選択的合成を試みた。この反応が達成されれば、連続したカップリング反応を組み合わせることで、有用な反応手法となる事が期待される。検討の結果、予想通りの位置選択的反応が達成された。立体選択性はアレンの置換基による大きな違いが認められ、嵩高い三級アルキル基の結合したアレンでは位置選択的、立体選択的に反応が進行しα,β–二置換ビニルスズが *E* 体選択的に得られた（式 8)。また、メトキシアレンでは脂肪族アレンとは立体が逆転し、*Z* 体のα,β–二置換ビニルスズが主生成物となった（式 9)。



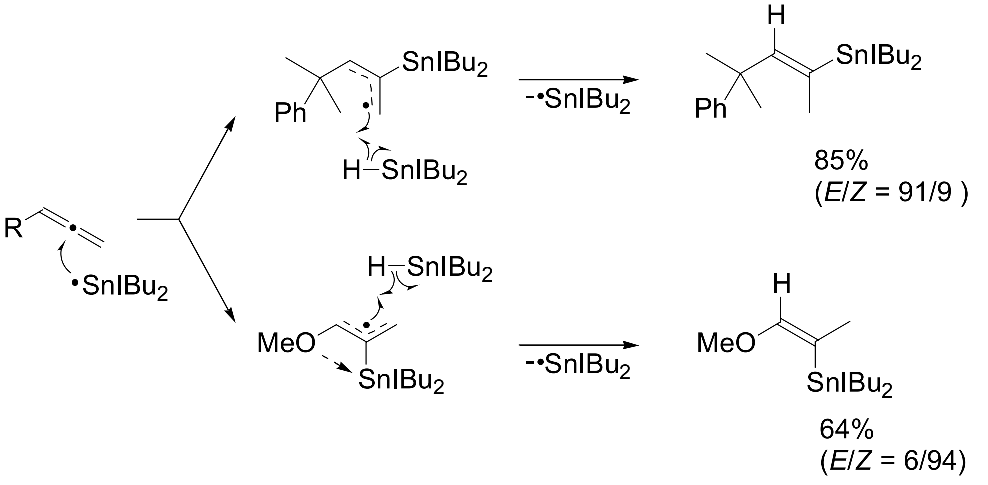
(8)



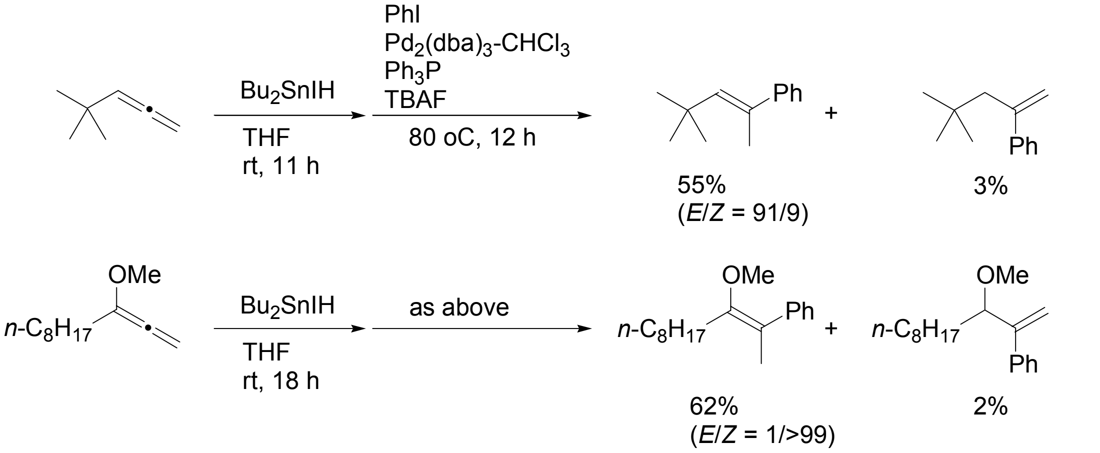
(9)

上記のヨウ化スズヒドリドによるヒドロスタニル化の機構を Scheme 4 に示す。最初にヨウ化スズラジカルがアレンの中心炭素に付加して安定なアリルラジカルが発生する。続いて立体障害を避けて末端炭素が水素化されるために内部ビニルスズが得られる。置換基が嵩高い三級アルキル基の場合には立体障害のため E 体ビニルスズが得られ、含酸素置換基を持つ基質では分子内配位により、*Z* 体ビニルスズが選択的に生成する。

Scheme 4. Plausible mechanism of hydrostannation by Bu_2SnIH.



次に、これらのビニルスズを単離することなくワンポットで、ヨウ化ベンゼンとのカップリング反応を試みた。いずれのカップリング生成物もヒドロスタニル化の立体化学を反映したものとなった。すなわち嵩高い三級アルキル置換アレンの反応では、*E* 体ビニルスズ由来の *E* 体三置換アルケンが選択的に得られた（式 10）。メトキシ基を含む二置換アレンの反応では、*Z* 体ビニルスズ由来の Z 体アルケンを選択的に合成することができた（式 11）。特に二置換アレンを用いた場合は、すべての置換基が異なる四置換アルケンを合成することが可能である。

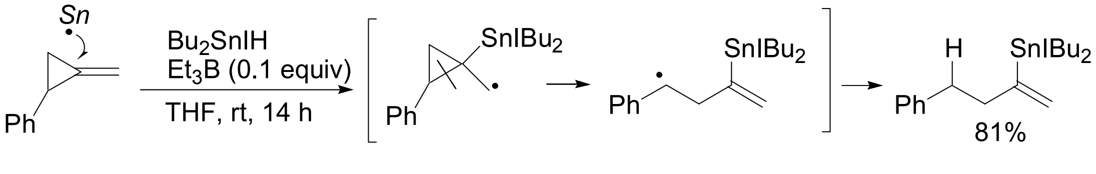


(10)

(11)

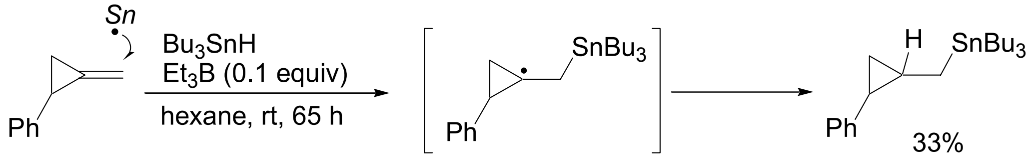
５．メチレンシクロプロパンのヒドロスタネーション

アレン類縁体であるメチレンシクロプロパンも反応に関与する炭素が複数存在し付加選択性に興味が持たれる。検討の結果、メチレンシクロプロパンの選択的なヒドロスタニル化が達成できた[9]。シクロプロパン環上がフェニル基で置換された基質の反応を式 9 に示す。Bu_2SnIH による反応では、開環生成物が 81%の収率で得られた。ヨウ化スズラジカルが内部炭素に付加してシクロプロピルメチルラジカルが生成した後、開環異性化したと考えられる 。生成物は、シクロプロパン環のフェニル基の存在する側の結合が開裂したものであった。有機金属種とメチレンシクロプロパンの反応で、置換基側の結合が選択的に開裂した初めての例である。



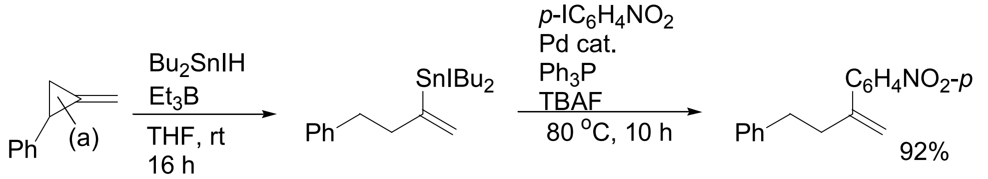
(12)

一方、既存の試薬である Bu_3SnH の反応では、スズが末端炭素に付加した生成物が得られた（式 13）。これらの結果から、ヨウ化スズヒドリドは特有の位置選択性を示し、内部炭素を選択的にスタニル化することが確認された。



(13)

アレンと同様に、メチレンシクロプロパンのヒドロスタニル化生成物も、連続したカップリング反応への展開が可能であった（式 14)。



(14)

以上のように本研究では新たなラジカル反応の開発を目的として、インジウムヒドリド（$HInCl_2$)、およびヨウ化ジブチルスズヒドリド（Bu_2SnIH）の合成的利用法の検討を行った。その結果、既存の代表的なラジカル試薬であるトリブチルスズヒドリド（Bu_3SnH）では不可能な反応を達成した。

謝辞

本研究はＪＦＥ２１世紀財団の研究助成により遂行されたものである。ここにＪＦＥ２１世紀財団に対して深く感謝申し上げる次第である。

参考文献

[1] Baba, A.; Shibata, I. *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 323-335.

[2] Baba, A. Shibata, I.; Yasuda, M. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Crabtree, R. H.; Michael, D.; Mingos P. Eds, Elsevier: Oxford **2006**; Vol. 9, Chapter 8, 341-380.

[3] (a) Miyai, T.; Inoue, K.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1929-1932. (b) Inoue, K.; Sawada, A.; Shibata, I.; Baba, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4661-4663.(c) Inoue, K.; Sawada, A.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 906-907.

[4] Shibata, I.; Baba, A. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 665-693.

[5] Hayashi, N.; Honda, H.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4553-4556.

[6] Hayashi, N.; Hirokawa, Y.; Shibata, I.; Yasuda, M.; Baba, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1949-1954.

[7] Shibata, I.; Suwa, T.; Ryu, K.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4101-4102.

[8] Hayashi, N.; Kusano, K.; Sekizawa, S.; Shibata, I.; Yasuda, M.; Baba, A. *Chem. Commun.* **2007**, 4913-4915.

[9] Hayashi, N.; Hirokawa, Y.; Shibata, I.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2912-2913.