

| |
|-----------------|
| 名古屋工業大学博士論文 |
| 甲第217号(課程修了による) |
| 平成10年3月24日授与 |

博 士 論 文

インジウムを用いた有機合成反応に関する研究

1 9 9 8 年

山 田 昌 文

目次

| | |
|---|----|
| 緒言 | 1 |
| 引用文献 | 10 |
| 第1章 インジウム反応剤を用いた β -ヒドロキシニトリルの合成 | |
| 序論 | 11 |
| 1-1 反応条件に関する検討 | 12 |
| 1-2 各種カルボニル化合物への有機インジウム化合物の付加反応 | 14 |
| 1-3 有機インジウム化合物の立体選択的付加反応に関する検討 | 15 |
| 1-4 実験項 | 17 |
| 引用文献 | 25 |
| 第2章 カルボインデーション; アリルインジウム試薬を用いたアルキンの炭素-炭素三重結合への位置及び立体選択的アリル化 | |
| 序論 | 26 |
| 2-1 アルキノールのアリル化 | 27 |
| 2-2 アルキノールの構造と反応性との相関に関する検討 | 28 |
| 2-3 水酸基を持たないアルキンのアリル化 | 29 |
| 2-4 アリルインデーションの反応機構についての検討 | 29 |
| 2-5 天然物合成の試み | 33 |
| 2-6 実験項 | 35 |
| 引用文献 | 46 |
| 第3章 新規インジウム還元剤の調製と還元反応への応用 | |
| 序論 | 47 |
| 3-1 インジウムを基盤とした還元剤の調製と還元反応への応用 | 48 |
| 3-2 新規インジウム還元剤調製の試み | 49 |
| 3-3 インジウム還元剤の化学選択性に関する検討 | 51 |
| 3-4 実験項 | 54 |
| 引用文献 | 65 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 第4章 | インジウムヒドリドを用いた立体選択還元 | |
| 序論 | | 66 |
| 4-1 | 環状ケトンの立体選択的還元を試み | 67 |
| 4-2 | アルコキシインジウム還元剤についての検討 | 69 |
| 4-3 | 反応条件と立体選択性との相関 | 70 |
| 4-4 | 非環状ケトンの立体選択的還元① (β -ヒドロキシケトン及び β -ジケトンの立体選択的還元) | 72 |
| 4-5 | 非環状ケトンの立体選択的還元② (α -ヒドロキシケトン及び α -ジケトンの立体選択的還元) | 75 |
| 4-6 | 実験項 | 79 |
| 4-6-1 | 環状ケトンの立体選択的還元に関する実験項 | 80 |
| 4-6-2 | 非環状ケトンの立体選択的還元に関する実験項 | 82 |
| 引用文献 | | 88 |
| 第5章 | インジウムヒドリドを用いたアルキンの水素化 | |
| 序論 | | 90 |
| 5-1 | アルキンの還元を試み | 91 |
| 5-2 | 各種末端アルキンとインジウムヒドリドとの反応 | 93 |
| 5-3 | 各種内部アルキンとインジウムヒドリドとの反応 | 94 |
| 5-4 | インジウムヒドリドの基質選択性についての検討 | 96 |
| 5-5 | インジウムヒドリドを用いた水素化の反応機構についての検討 | 96 |
| 5-6 | 実験項 | 100 |
| 引用文献 | | 106 |
| 総括 | | 108 |
| 投稿論文目録 | | 110 |
| 口頭発表目録 | | 111 |
| 謝辞 | | 112 |

緒 言

金属を用いた反応は、有機合成化学において非常に重要な位置を占めている。様々な用途で有機合成に利用されている金属であるが、中でも有機金属化合物としての利用及び還元剤としての利用は最も代表的な利用法といえるだろう。これまでも数多くの金属が有機金属化合物の金属部分として、また還元剤の中心金属として用いられてきた。本研究ではインジウムに着目し、有機化学におけるインジウムの可能性とその有効性を有機インジウム反応剤とインジウム還元剤という2つの利用法を通して検討した。

インジウムは半導体やその関連材料としての研究は行われていたものの、有機インジウム化合物の合成反応への応用は近年まで殆ど行われていなかった^{1,2)}。これは同族元素であるホウ素やアルミニウムを用いた有機合成についての研究が熱心に行われてきたことを考えると驚くべきことである。その原因の1つとしてインジウムがあまり豊富に存在する金属ではなく、またその結果価格が高いということが挙げられる。それでも予め調製したインジウム有機金属をカルボニル化合物に作用させる等の有機合成への応用も行われていたのだが、既存の有機金属に勝るような点はなかった³⁾。ところが、極性溶媒中、金属インジウムもしくはインジウム塩と有機化合物とを1段階で直接反応させることにより容易に有機インジウム種が調製できるようになり、インジウムの有機合成への応用が幅広く行われるようになった⁴⁾。この有機溶媒中でのインジウムを用いた反応について系統的な研究を行っているのが著者の所属する研究室である。

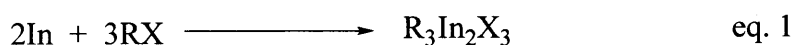
インジウムの優れた点は、ある種の遷移金属やインジウムよりも重い典型金属に匹敵する化学的性質を有するにも関わらず、それらの金属にみられるような毒性がなくまた保存が容易なことである。その化学的性質には亜鉛やチタンに似た点があり、分子中に含まれる酸素や窒素を有する官能基に何ら影響を与えることなく新たな炭素-炭素結合の形成が可能である。そして世界的に注目を集めるきっかけとなった、水中での反応が可能である点も大きな特徴の1つといえるだろう。

インジウムを用いた有機合成については既に詳しくまとめられているが^{4,5)}、代表的な有機インジウム種とその反応及び特徴を幾つか紹介する。

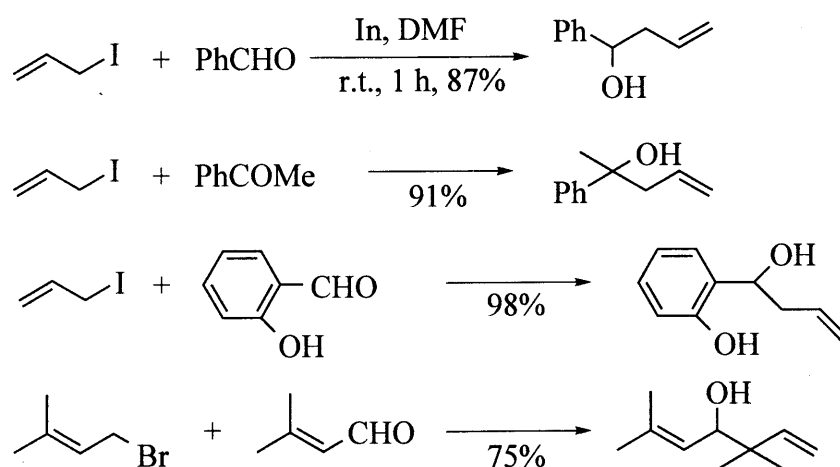
1 アリルインジウムを用いた反応

金属インジウムとアルキルハライドとの反応により、対応するアルキルインジウムセスキハライドが得られる⁶⁾。この種の反応は一般的に進行が遅いのだが、アリルハライドとインジウム粉末との反応は室温条件下、高極性溶媒であるDMFやTHF中で攪拌することにより進行し、高収率で対応するアリルインジウムセスキハライドを与える^{7,8)} (eq. 1)。この際、インジウムは位置選択的にアリルハライ

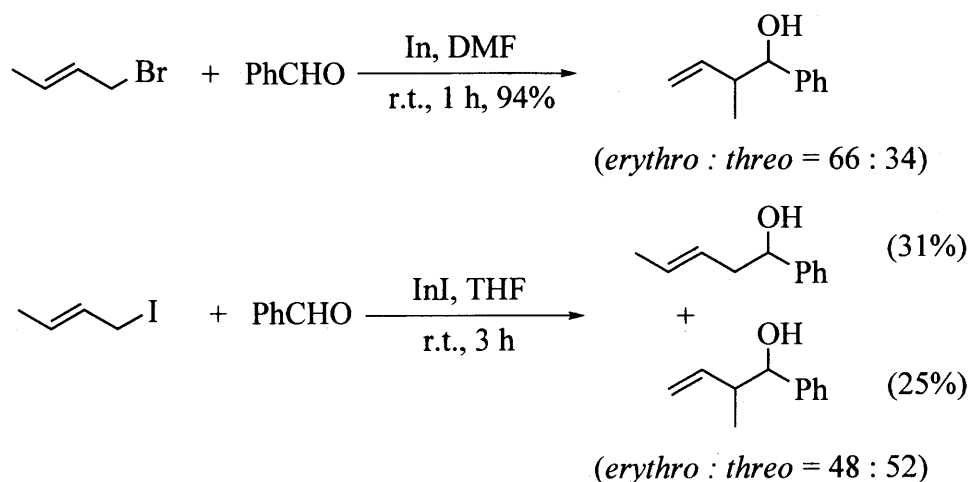
ドの α -位に挿入され、アリルリチウムやアリルマグネシウムの調製の際にみられるようなWurtzカップリングは起こらない。アリルインジウムセスキハライドは粘性のあるオイルとして単離され、調製もその先のカップリング反応への応用もワンポットで容易に行うことが可能である。ヨウ化インジウム(I)とアリルヨードとの反応からは異なったタイプのインジウム試薬が得られることも確認されている⁹⁾ (eq. 2)。このアリルインジウム試薬は十分な求核性を持っており、穏やかな反応条件下で様々な求電子剤と容易に反応し、高い位置及び立体選択性ならびに高化学選択性を示すことが分かっている。



アリルインジウムセスキハライドとアルデヒドやケトンとの反応は速やかに進行し、対応するホモアリルアルコールを生じる。目立った特徴としては、反応がアリルハライドの γ 位で位置選択的に進行すること、また α, β -不飽和カルボニルとの反応では1,2付加したもののみが得られること等が挙げられる⁷⁾。さらに、この反応条件下ではエステルやシアノ基はアリル化を受けないこと、またサリチルアルデヒドのような活性水素を有するアルデヒドとの反応においてもヒドロキシル基を保護することなくアリル化が可能であること等も特異な点である。一方立体選択性はそれほどなく、ベンズアルデヒドとクロチルブロミドとの反応からは*erythro: threo* = 66 : 34の混合物が得られている (Scheme 1)。また、ヨウ化インジウム(I)とアリルヨードから誘導されたアリルインジウム試薬も同様の反応傾向を示すものの、位置選択性は幾分劣ることが明らかとなっている (Scheme 1, last entry)⁹⁾。



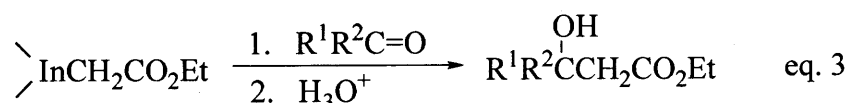
Scheme 1



Scheme 1 (Continued)

アリルインジウム試薬と様々な有機化合物との反応が行われ、ここに示した以外にもキノン¹⁰⁾、酸無水物¹¹⁾、イミド⁸⁾、アゾメチン^{12),13)}等のアリル化が行われている。

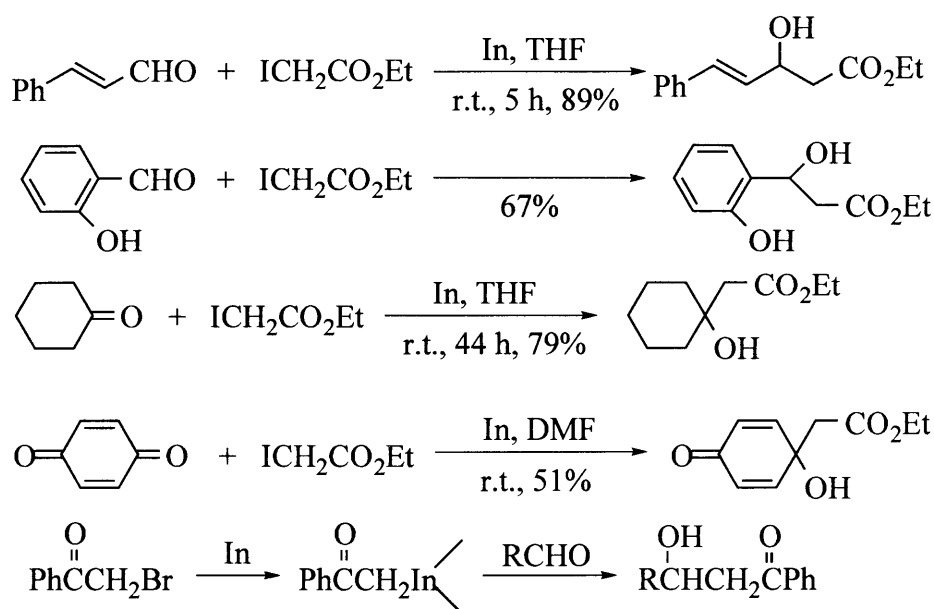
2 インジウムエノラートを用いた反応



極性溶媒中、 α -ハロエステルと金属インジウム粉末は速やかに反応し対応する有機インジウム試薬を生じる。この試薬は β -ヒドロキシエステルのReformatsky型反応に有効であることが報告されている^{14),15)}。中間体として生じる有機インジウム種は先に述べたインジウムセスキハライドと同様の構造をとっていると考えられており (eq. 1; $\text{R}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$)、金属インジウムの代わりにヨウ化インジウム(I)を用いた反応でも先程同様のインジウムエノラートを生じていると考えられている⁹⁾ (eq. 2; $\text{R}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$)。インジウムエノラートはアルデヒドやケトンと容易に反応し、 β -ヒドロキシエステルを生じる (eq. 3)。

この反応で特徴的な点は、先のアリル化に比べると反応速度の面で劣るとはいえ、数多くのアルデヒドやケトンと反応し高収率で対応する β -ヒドロキシエステルを生じること、また α,β -不飽和カルボニルとの反応からは1,2付加物しか生じないこと、それからサリチルアルデヒドなどとの反応でヒドロキシル基を保護する必要がないこと、さらに α,β -不飽和エステルへの脱離反応が全く起こらないこと等が挙げられる。また、キノンとの反応からも高収率で β -キノールエステルが得られ、これにより抗腫瘍天然物“jacaranone”の合成に成功している¹⁶⁾ (Scheme 2)。その他にもシンコニンのようなキラルアミノアルコールを量論量用いることにより、光学活性 β -ヒドロキシエステルの合成にも成功している¹⁷⁾。また、フェナシルハライドと金属インジウムもしくはヨウ化インジウム(I)との反応から

も対応するインジウムエノラートが調製でき、カルボニル化合物とのアルドール反応が可能であること等も明らかにされている (Scheme 2, last entry) ¹⁸⁾。

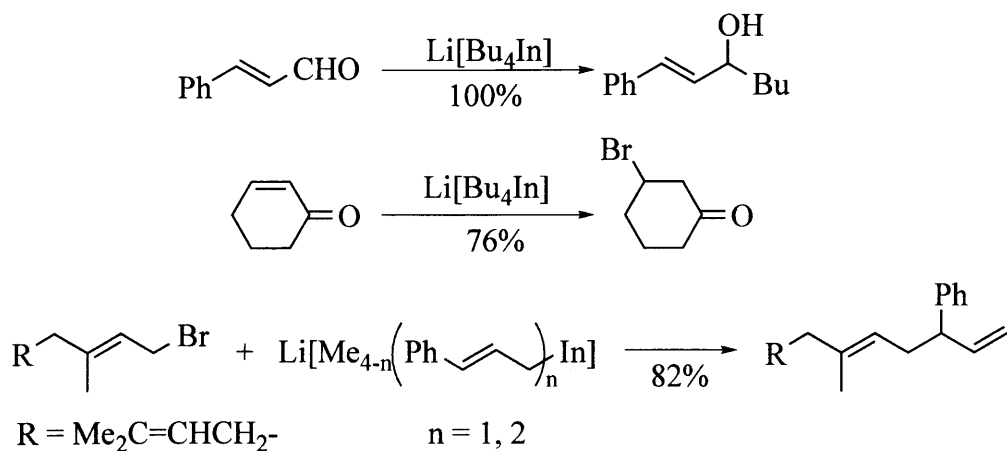


Scheme 2

3 その他のインジウム試薬

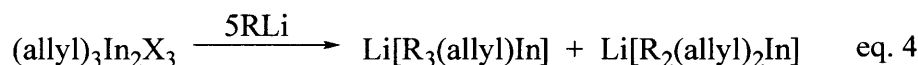
a テトラオルガノインデート

テトラアルキルインデートはトリアルキルインジウムにアルキルリチウムを加えることにより得られる¹⁹⁾。これを α, β -不飽和カルボニルと反応させると1,2及び1,4付加物の両方が得られる²⁰⁾。その割合は基質の構造に大きく依存し、例えばテトラブチルインデートを用いた場合、シンナムアルデヒドとの反応では1,2付加物を定量的に与え、不飽和ケトン、特にシクロエノンのようなケトンからは優先的に1,4付加物が得られることが報告されている (Scheme 3)。



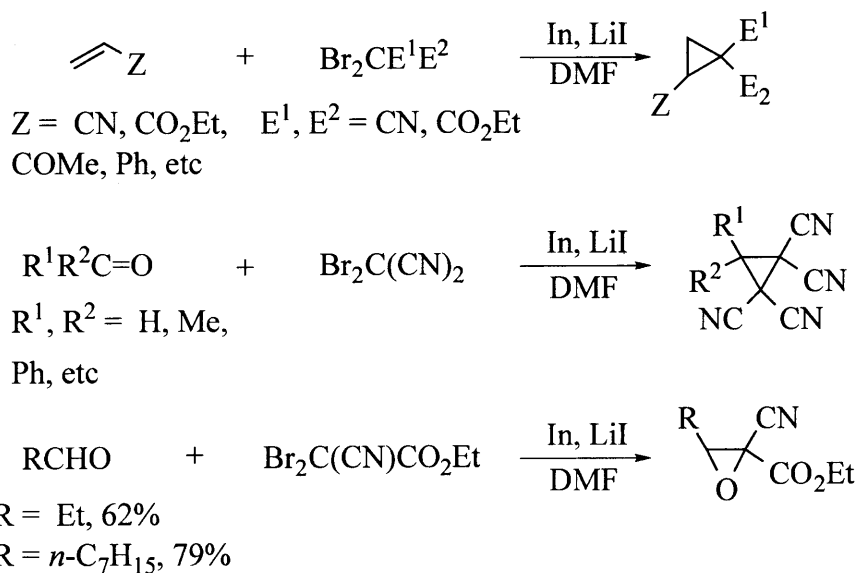
Scheme 3

アリルテトラオルガノインデートの調製は、アリルインジウムセスキハライドに5倍モルのアルキルリチウムを加えることで成され、これにより2種のアリルテトラオルガノインデート、すなわちトリアルキルアリルインデート及びジアルキルジアリルインデートが1:1の割合で得られている (eq. 4)。



アート錯体にすることによりアリルインジウムセスキハライドの求核性は大幅に増大し、例えばアリルインジウムセスキハライドはアリルブロミドと全く反応しなかったにもかかわらず、インデートを用いることにより位置及び立体特異的にアリル-アリルカップリングを行うことができる。反応はアリルブロミドの α -位とアリルインデートの γ -位でのみ起こり、二重結合部位の構造は維持される (Scheme 3, last entry)。その他アゾメチンのアリル化においても反応時間を20分の1に減らすことに成功し、またアリルインジウムではできなかった芳香族ニトリルのアリル化¹³⁾も可能になる等、インデートにすることで3価のインジウムセスキハライドの低反応性を克服するだけでなく新たな反応が可能になることが報告されている。

b インジウムカルベノイド



Scheme 4

その有機合成上の有用さから、金属カルベノイドは非常に高い興味を持たれている分野である。様々な金属を用いた数多くの金属カルベノイドに関する報告がこれまで行われてきたが、中間体としてインジウムカルベノイドを経由したと思われる反応も報告されている²¹⁾。アルケンのシクロプロパン化がリチウムヨウダイドの存在下、活性メチレンジブロミドと金属インジウムによって成されている。この反応は電子不足アルケンとの反応でより高い収率を示し、シクロヘキサンやブチルビニルエーテ

ルのような不活性なアルケンや電子過剰アルケンとの反応からはシクロプロパンは殆ど得られなかったと報告されている。また、アルデヒドやケトン等と、ジブロモマロノニトリルとの反応からテトラシアノシクロプロパンを得る反応についての報告もある。この反応においてもアルデヒドに比べケトンの反応性は劣ることが明らかになっている。反応はカルボニル化合物のオレフィン化に続き、生じたアルキリデンマロノニトリルのシクロプロパン化によって起こると考えられている。その他にもジブロモマロノニトリルの存在下、エチルジブロモシアノアセテートとアルデヒドとの反応から対応するオキシランを高収率で得ることに成功した例もある。これらの反応は全て活性メチレン化合物のインジウムカルベノイドが重要な中間体として働いていると思われる (Scheme 4)。

c トリアルキルインジウム

トリアルキルインジウムはベンゼン中で酸塩化物と反応し、高収率でケトンを生じることが明らかになっている。この際アルキル基は3つのうちの1つだけが反応に関与している。この反応は酸素を完全に除去することにより初めて成り立ち、トリアルキルインジウムをベンゼン中で酸素と反応させた場合、中間体としてトリアルコキシインジウム試薬を生じ、ここへ酸塩化物を加えるとエステルが得られることが報告されている²²⁾ (Table 1, 2)。

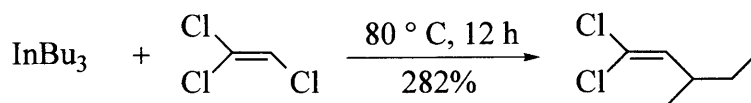
Table 1. Synthesis of Ketones

| $R_3In \xrightarrow[\text{benzene}]{R'COCl} R'COR$ | | |
|--|---|-----------|
| R | R' | Yield (%) |
| Bu | Me(CH ₂) ₄ | 65 |
| | Me(CH ₂) ₆ | 81 |
| | Ph | 7 |
| Et | Me(CH ₂) ₆ | 71 |
| | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | 36 |

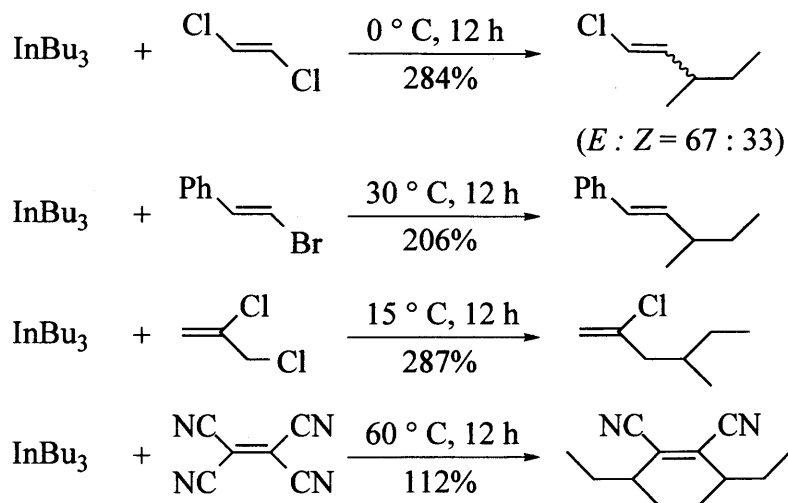
Table 2. Synthesis of Esters

| $R_3In \xrightarrow[\text{benzene}]{O_2} \xrightarrow{R'COCl} R'CO_2R$ | | |
|--|-----------------------------------|-----------|
| R | R' | Yield (%) |
| Bu | Me(CH ₂) ₄ | 31 |
| | Me(CH ₂) ₆ | 58 |
| | Ph | 79 |
| Et | PhCH=CH | 63 |
| | Me(CH ₂) ₆ | 58 |

また、トリアルキルインジウムはアルケニルクロライドとのカップリング試薬としても有効で、この場合にはインジウムと結合している3つのアルキル基全てが反応に関与することが分かっている。このことはインジウム試薬を基準にして収率を計ると200%を越す値が得られてくることから証明されている²³⁾ (Scheme 5)。



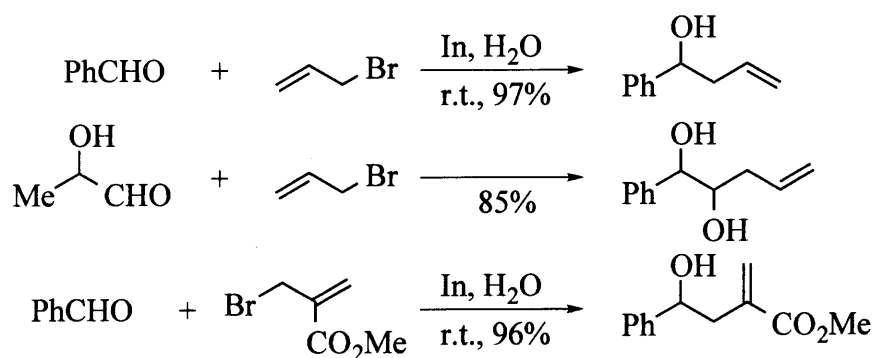
Scheme 5



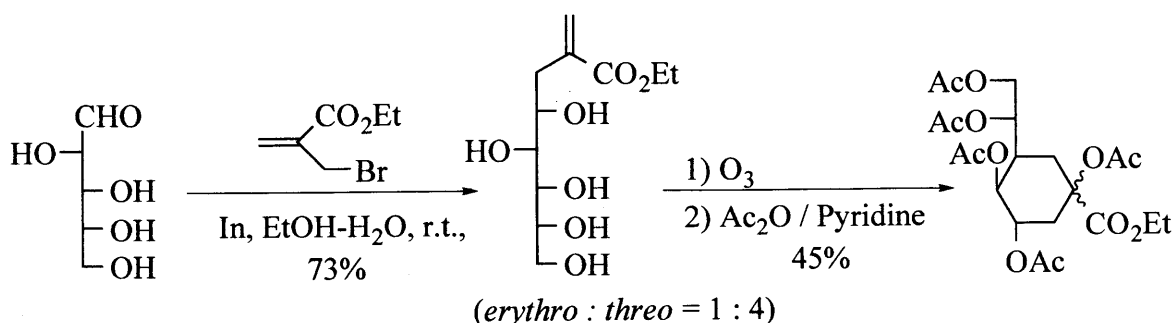
Scheme 5 (Continued)

4 水中での Barbier 型反応

これまで紹介してきた有機溶媒中でのインジウム媒介反応の中にも他の金属や有機金属には見られない特異な点が幾つかみられるが、インジウムを用いた反応で最も特異な点は水中で反応が行えることであろう。インジウムは不活性雰囲気にすることなく、室温条件下水中でアルデヒドやケトンのアリル化を行うことができる^{24,25)}。この反応は極めてスムーズに進行する。インジウムを用いた水中での反応の特に優れている点は、亜鉛やチタン等を用いた反応のように酸触媒や塩化アンモニウムのような反応増進剤を必要とせず、また加熱したり超音波照射等を行わなくても通常の温度で目的物を高収率で得ることが可能なことである。反応に際してはヒドロキシル基を保護する必要はなく、アセタールのような酸に過敏な置換基も反応中何ら影響を受けない。さらに亜鉛やチタンを媒介する反応でしばしば見られるようなアルコールやピナコール等の副生成物も生じない。この方法論は糖のホモログ化に応用されている²⁶⁾ (Scheme 6)。



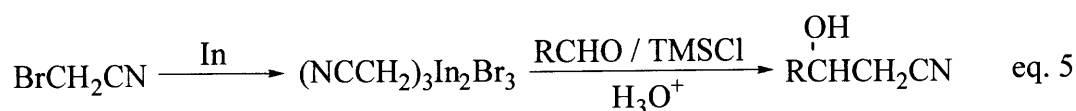
Scheme 6



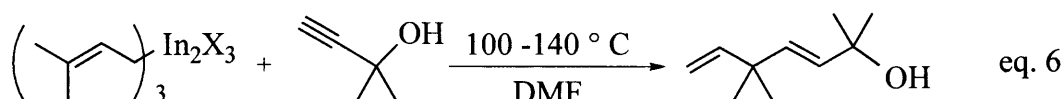
Scheme 6 (Continued)

このように様々な有機合成反応で用いられるようになったインジウムではあるが、まだまだ多くの可能性にあふれていると考えている。本論分ではインジウムをこれまで先人らが行ってきたように有機インジウム試薬として有機合成に応用すると共に、還元剤の基盤としての活用についても検討している。インジウムを還元剤に利用した例はこれまで殆どなく、インジウムの新たな可能性を模索する上で興味深い研究であると自負している。インジウム還元剤を用いる反応は著者が独自に発展させてきた分野であり、非常に可能性に富んだ還元剤である。

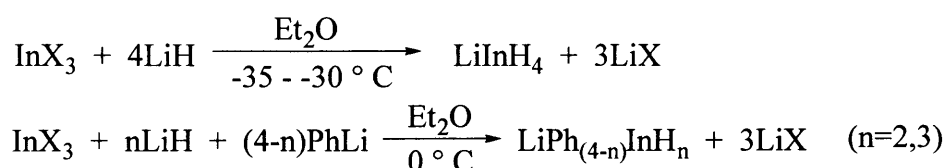
第1章では、金属インジウムとプロモアセトニトリルから調製した有機インジウム反応剤とカルボニル化合物との反応について述べる。この反応は利用価値の高い物質への化学変換が可能なシアノ基を有するβ-ヒドロキシニトリルの合成を目的としたものである。これは先に述べたインジウムエノラートを用いた反応に分類することができる。この反応はトリメチルシリルクロライド(TMSCl)を添加することにより促進され、目的物を高収率で与えることが確認された (eq. 5)。アルデヒドに対しては効率よく進行するもののケトンとの反応は進行しにくく、同じアルデヒドでも脂肪族に比べて芳香族のアルデヒドの方が反応性が高いなど、高い官能基選択性と基質選択性を有することも明らかになった。



第2章では、アリルインジウム試薬の炭素-炭素三重結合へのカルボインデーションについて述べる。近傍に水酸基を有するアルキンとの反応はスムーズに進行し、カップリング反応が位置選択的にアリルインジウムのγ位で進行することを確認した。これにより天然に存在するヨモギアルコールなどのテルペン化合物を化学的に高収率で得ることが可能になった (eq. 6)。水酸基を持たないものについても反応温度を高くすることにより、低収率ながらも反応が進行することを明らかにした。

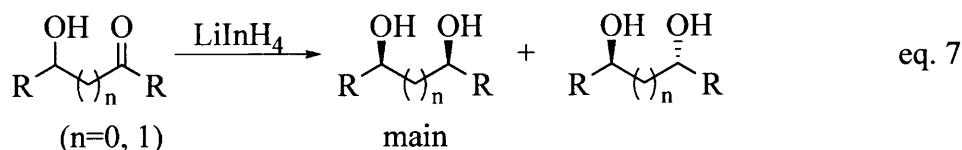


第3章ではインジウムを基盤とした新規還元剤の調製とその反応性について述べる。これまでに LiInH_4 、 LiPhInH_3 、 $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ の3種類の還元剤の調製と還元反応への応用に成功しており、各種インジウム還元剤が様々な有機化合物を効率よく還元できることを明らかにした (Scheme 7)。官能基選択性の面でも、カルボニル基とニトロ基を有する二置換の芳香族化合物の還元において $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いた場合にはカルボニル基を選択的に還元するのに対して、 LiPhInH_3 を用いるとニトロ基を優先的に還元するというように、導入する置換基の数によって反応性をコントロールできるという興味深い結果が得られた。

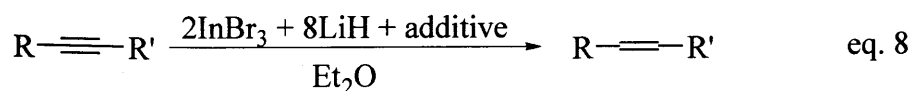


Scheme 7

第4章では立体選択的還元について述べる。現代化学において生成物の立体構造を制御することは高い関心が持たれている研究事項である。近傍にアルキル基を有する環状ケトンの還元ではインジウム還元剤はあまり高い選択性を示さなかったが、ヒドロキシケトンやジケトンなど近傍に酸素を含む置換基を有する非環状ケトンの還元を試みたところ、 LiAlH_4 や NaBH_4 などの代表的な還元剤に比べ高い選択性を示すことが明らかになった (eq. 7)。



第5章では炭素-炭素三重結合の水素化について述べる。この反応はインジウム還元剤単独ではほとんど進行しなかったのだが、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ を加えることにより末端アルキンを90%以上の収率で高選択的にアルケンに還元できることが明らかになった (eq. 8)。アリルインジウム化合物を用いたアルキンのカルボインデーション反応は、本反応と密接な関係を持つ反応であるが、カルボインデーションでは末端アルキンのみが反応したのに対し、アルキンの水素化では末端、内部両アルキンの還元が可能であることが明らかとなった。



以上のようにインジウムを用いた有機合成反応を、有機インジウム試薬とインジウム還元剤の2つの側面から検討し、その詳細を5章に分けて述べる。

引用文献

- 1) Miller, J. A. In *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium, and Thallium*; Downs, A. J., Ed.; Blackie Academic: Glasgow, 1993; pp 403-408, and reviews cited therein.
- 2) Leman, J. T.; Barron, A. R. In *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, King, R. B., Ed.; Wiley: New York, 1994; Vol. 3, pp 1531-1542, and reviews cited therein.
- 3) Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1940 , 62, 2353.
- 4) Araki, S.; Butsugan, Y. *Trends Organomet. Chem.*, 1994 , 1, 1.
- 5) Cintas, P. *Synlett*, 1995 , 1087.
- 6) Gynane, M. J. S.; Worrall, I. J. *J. Organomet. Chem.*, 1974 , 81, 329.
- 7) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.*, 1988 , 53, 1831.
- 8) Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991 , 2395.
- 9) Araki, S.; Ito, H.; Katsumura, N.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.*, 1989 , 369, 291.
- 10) Araki, S.; Katsumura, N.; Butugan, Y. *J. Organomet. Chem.*, 1991 , 415, 7.
- 11) Araki, S.; Katsumura, N.; Ito, H.; Butugan, Y. *Tetrahedron Lett.*, 1989 , 30, 1581.
- 12) Beuchet, P.; Le Marrec, N.; Mosset, P. *Tetrahedron Lett.*, 1992 , 33, 5959.
- 13) Jin, S.-J.; Araki, S.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993 , 66, 1528.
- 14) Chao, L.-C.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.*, 1975 , 40, 2253.
- 15) Araki, S.; Butsugan, Y.; *Synth. Commun.*, 1988 , 18, 453.
- 16) Araki, S.; Katsumura, N.; Kawasaki, K.-i.; Bustugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991 , 499.
- 17) Johar, P. S.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992 , 711.
- 18) Araki, S.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991 , 64, 727.
- 19) Hoffmann, K.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.*, 1972 , 37, 1.
- 20) Araki, S.; Shimizu, T. Jin, S.-J.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991 , 824.
- 21) Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989 , 1286.
- 22) Araki, S.; Shimizu, T.; Jin, S.-J.; Butsugan, Y. *Chem. Express*, 1991 , 6, 583.
- 23) Nomura, R.; Miyazaki, S.-I.; Natsuda, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992 , 114, 2738.
- 24) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.*, 1991 , 32, 7017.
- 25) Chan, T. H.; Li, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992 , 747.
- 26) Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whiteides, G. M. *J. Org. Chem.*, 1993 , 58, 5500.

第1章 インジウム反応剤を用いた β -ヒドロキシニトリルの合成

序論

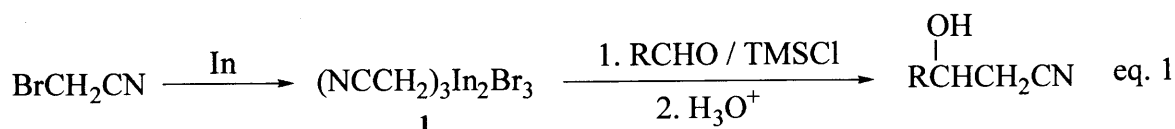
β -ヒドロキシニトリルは、様々な化学変換が可能なシアノ基を持つという点から有用な化合物であり、これまでも種々の方法でその合成が行われてきた¹⁾。その代表的な調製法としては、①活性亜鉛を用いたカルボニル化合物とプロモアセトニトリルとのReformatsky型反応により調製する方法²⁾。② KCNと18-クラウン-6を用いて、トリメチルシリルアセトニトリルとアルデヒドから調製する方法³⁾。③金属ニッケルを用いてアルデヒドにハロアセトニトリルをReformatsky型付加し、シアノメチルニッケルハライドを経由して調製する方法⁴⁾。④フェニルシランとコバルト触媒を用いて、アルデヒドと α,β -不飽和ニトリルから調製する方法⁵⁾。⑤ジブチル(シアノメチル)テルロニウムクロリドを有機リチウム試薬で処理したものとカルボニル化合物から調製する方法⁶⁾等がある。

いずれも優れた方法ではあるが、著者は有機インジウム試薬を用いて、より簡便かつ高収率で β -ヒドロキシニトリルを得ることを試みた。

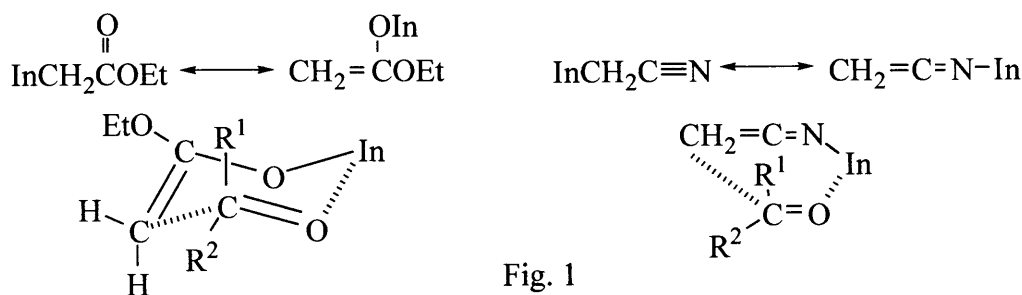
有機インジウム試薬はこれまでも様々な有機合成に用いられており、既に述べたようにエステルやケトンのインジウムエノラートも調製され、 β -ヒドロキシエステルやアルドール反応に利用されている。第1章ではこれらの反応を応用して、ハロアセトニトリルと金属インジウムからインジウムReformatsky試薬を調製し、これをカルボニル化合物と反応させることで β -ヒドロキシニトリルの合成を試みると同時に、その化学選択性やジアステレオ選択性についても検討した。

1-1 反応条件に関する検討

ブロモアセトニトリルとインジウム粉末との反応はTHF中で速やかに進行し有機インジウム試薬の透明な液体を得ることができた。この反応の進行はインジウム粉末の消費によって判断が可能である。インジウム試薬の構造は確認していないものの、著者の所属する研究室で既に明らかにされているハロアセテートから調製した対応する有機インジウム化合物⁹（インジウムReformatsky試薬）の構造から類推すると、おそらくトリプロモトリス（シアノメチル）ジインジウム**1**という構造をとっていると考えている（eq. 1）。



ハロアセテートから調製したインジウムReformatsky試薬がカルボニル化合物と速やかに反応するのとは対照的に、**1**はベンズアルデヒドと全く反応しなかった。これはハロアセテートから調製したインジウムReformatsky試薬がカルボニル化合物と容易に六員環遷移状態を形成するのとは対照的に、**1**はその堅い構造のために安定な遷移状態を形成できないためであると考えている(Fig. 1)。



そこで、カルボニル化合物への有機銅の付加を著しく加速することが知られているクロロトリメチルシラン(TMSCl)⁸を始めとし各種添加剤を加え、その効果について検討した (Table 1)。

Table 1. Effect of additives^{a)}

| Run | Additive | Yield / (%) |
|-----|--------------------------------------|------------------|
| 1 | Me ₃ SiCl | 86 ^{b)} |
| 2 | Bu ^t Me ₂ SiCl | 58 ^{b)} |
| 3 | TiCl ₄ | 64 |
| 4 | SnCl ₄ | 34 |
| 5 | BF ₃ · OEt ₂ | 0 |
| 6 | Me ₃ SiOTf | 0 |

a) All reactions were carried out with benzaldehyde (3 mmol), bromoacetonitrile (6 mmol), indium (4.5 mmol) and an additive (9 mmol) in THF (3 ml). b) Yield of desilylated product.

その結果TMSClが最も効果的な添加物で、TMSClを加えることにより氷浴中で1時間さらに室温で1時間の計2時間の攪拌で反応が終了し、3-トリメチルシロキシ-3-フェニルプロパンニトリルを生じることが明らかになった。希塩酸による脱シリル化を行うことで目的とする3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンニトリルを単離収率86%で得た。Lipshutzらにより銅を用いた共役付加反応においてTMSClがルイス塩基として働くことが報告されている⁹。反応面で異なる点はあるものの(例： α, β -不飽和カルボニルとの反応で有機銅を用いた反応は1,4付加する。)塩素を含む添加物のみが効果的に作用するという点では一致することから、本反応で用いた添加物がルイス塩基として働いている可能性も考えられる。この場合、Fig. 2のような遷移状態をとっていると考えている。

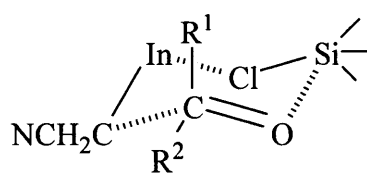


Fig. 2

次に反応溶媒についても検討を行った。その結果THFを用いたときに最も高い収率で反応生成物を生じたことから、以降の反応では溶媒としてTHFを用いた。

Table 2. Effect of solvents^{a)}



| Run | Solvent | Yield / (%) ^{b)} |
|-----|---------|---------------------------|
| 1 | DMF | 24 |
| 2 | THF | 46 |
| 3 | Benzene | 12 |

a) All reactions were carried out with benzaldehyde (3 mmol), iodoacetonitrile (6 mmol), indium (4.5 mmol) and TMSCl (9 mmol) in solvent (3 ml). b) Yield of desilylated product.

Table 3. Effect of haloacetonitriles^{a)}



| Run | Haloacetonitrile | Yield / (%) ^{b)} |
|-----|----------------------|---------------------------|
| 1 | BrCH ₂ CN | 86 |
| 2 | ICH ₂ CN | 46 |

a) All reactions were carried out with benzaldehyde (3 mmol), haloacetonitrile (6 mmol), indium (4.5 mmol) and TMSCl (9 mmol) in THF (3 ml). b) Yield of desilylated product.

最後にハロアセトニトリルについても検討を行った。その結果ヨードアセトニトリルに比べてブロモアセトニトリルを用いたほうが収率が高くなったことから、以降ハロアセトニトリルにはブロモアセトニトリルを用いて検討を行った (Table 3)。

1-2 各種カルボニル化合物への有機インジウム化合物の付加反応

1-1節で明らかにした、最も適した反応条件に基づき様々なカルボニル化合物とトリプロモトリス (シアノメチル) ジインジウム**1**との反応を試みた (Table 4)。

Table 4. Synthesis of β -hydroxy nitrile^{a)}

| Run | Carbonyl compound | Yield / (%) |
|-----|---|-----------------------|
| 1 | PhCHO | 86 |
| 2 | <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CHO | 58 |
| 3 | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO | 87 |
| 4 | <i>p</i> -MeO ₂ CC ₆ H ₄ CHO | 77 |
| 5 | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO | 54 (19) ^{c)} |
| 6 | 2-HOC ₆ H ₄ CHO | 27 |
| 7 | 4-HOC ₆ H ₄ CHO | Trace |
| 8 | <i>p</i> -Me ₂ NC ₆ H ₄ CHO | Trace |
| 9 | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CHO | 41 |
| 10 | PhCH=CHCHO | 68 |
| 11 | MeCH=CHCHO | 18 |
| 12 | PhCOMe | 6 |
| 13 | <i>n</i> -PrCOMe | Trace |

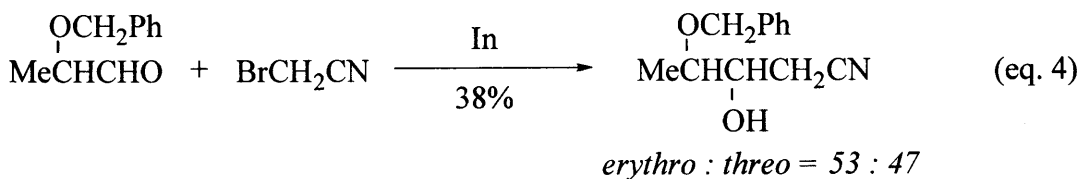
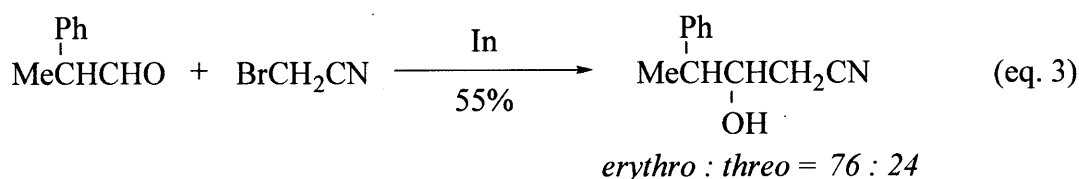
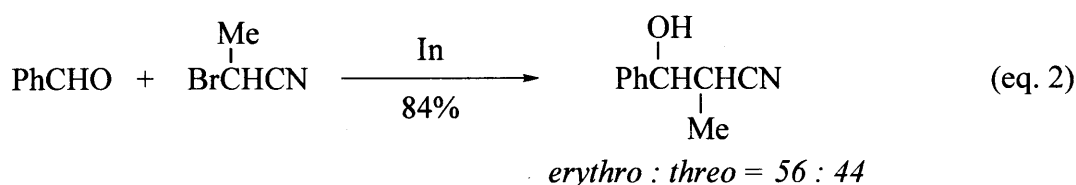
a) All reactions were carried out with carbonyl compound (3 mmol), bromoacetonitrile (6 mmol), indium (4.5 mmol), and TMSCl (9 mmol) in THF (3 ml). b) Yield of desilylated product. c) Yield of dehydration product.

その結果、*p*-ニトロベンズアルデヒド (Run 2) や *p*-クロロベンズアルデヒド (Run 3)、*p*-ホルミル安息香酸メチル (Run 4)、*p*-アニスアルデヒド (Run 5) 等からは求める生成物を高収率で得ることができた (*p*-アニスアルデヒドとの反応では少量の脱水生成物も得られた)。これに対し、ヒドロキシル基やアミノ基を有する芳香族アルデヒド (Run 7, 8) との反応からは求める β -ヒドロキシニトリルは低収率でしか得ることができなかつた。 α, β -不飽和アルデヒドとの反応では1,2付加のみが起こり、1,4付加は全くみられなかつた (Run 10, 11)。一般的な求核付加反応同様、電子供与基を有する基質に比べ電子吸引基を有する基質との反応で高い収率を示すことが確認できた。芳香族化合物に比べて脂肪族化合物の反応性は低く、またアルデヒドに比べてケトンの反応性が劣ることも明かとなり、メチルプロピルケトンとの反応では目的物は殆ど得られなかつた (Run 13)。これらのことから、本反応には高い化学選択性が秘められていることが示唆されたので、ベンズアルデヒドとアセトフェノンを用いてアルデ

ヒドとケトンに対する競争反応を試みた。その結果反応はアルデヒドと選択的に進行し 3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンニトリルを77%の収率で生じた（アセトフェノンとの反応生成物は全く得られず、未反応のアセトフェノンを回収した。）。

1-3 有機インジウム化合物の立体選択的付加反応に関する検討

1-2節で示したように、本反応におけるインジウム反応剤は高い化学選択性を有することが明らかとなった。そこで次にその立体選択性を明らかにするため以下に示す3つの反応について検討を行った (Scheme 1)。



Scheme 1

まずベンズアルデヒドと不斉中心を有する2-ブロモプロパンニトリルから誘導したインジウム反応剤との反応では、目的とするβ-ヒドロキシニトリルが84%の高収率で得られたものの、その*erythro*:*threo*比は56:44と低く選択性は全くみられなかった(eq. 2)。この反応はアルデヒド平面に対してハロアセトニトリルのキラル中心が攻撃する際にその立体的嵩高さからジアステレオマー比に差が生じることを期待して行った実験であったが、シアノ基とメチル基程度の差では大きな偏りは見られなかった。なお、*erythro*:*threo*比は既に報告されている構造上同様の条件を有するイミン化合物のスペクトルデータと照らし合わせて決定した。これによると2つのキラル炭素に結合している水素の結合定数は*threo*のほうが*erythro*よりも大きいことからカップリング定数が3.6Hzのマイナーな異性体を*threo*、もう一方を*erythro*とした。次に不斉中心を有するアルデヒド、2-フェニルプロパナールとプロモア

セトニトリルから誘導したインジウム反応剤を用いた反応について検討した(eq. 3)。その結果、この反応では*erythro: threo*比が76 : 24となり若干の選択性はみられたものの、反応生成物は55%しか得られず満足できる結果は得られなかった。そもそもこの反応はCram則に従って反応が進行しその結果ジアステレオマー比に偏りが生じることを期待して行ったのだが著しい違いは見られなかった。なお、*erythro: threo*比はCram則に沿って反応が進行したと仮定して決定した。すなわち、主生成物を*erythro*マイナー生成物を*threo*とした。最後にインジウム反応剤とのキレート効果を期待して酸素原子を含む2-(ベンジルオキシ)プロパナールとインジウム反応剤との反応を試みたが、反応そのものが38%と進みにくい上に*erythro: threo*比も53 : 47と低く選択性はみられなかった(eq. 4)。立体障害が原因となり期待した程のキレーション効果が得られなかったのではないかと考えている。*erythro: threo*比は反応がキレーション反応で進行したと仮定して決定した。キレーション反応であれば主生成物が*erythro*となり、マイナーな生成物が*threo*となることからそれに基づき決定した。

インジウムを用いたβ-ヒドロキシニトリルの合成は、立体選択性に乏しく芳香族化合物に対してのみ高い収率が得られるなどその活用範囲は限定されるものの、高い化学選択性を持ちなおかつ反応操作が容易であることからβ-ヒドロキシニトリル合成のための有効な方法であるといえる。

1 - 4 実験項

各種の分析には以下の装置を使用した。

IRスペクトル：日本分光 JASCO A-102型 赤外線分光光度計により測定した。

^1H NMRスペクトル： CDCl_3 中、 Me_4Si を内部標準としてVARIAN Gemini-200 (200MHz) 核磁気共鳴装置もしくはHitachi R-90H (90 MHz) で測定した。なお、 J 値の単位はHzで示す。

^{13}C NMRスペクトル： CDCl_3 中、 Me_4Si を内部標準としてVARIAN Gemini-200 (50MHz) 核磁気共鳴装置で測定した。

GC：ULBON HR-1を充填した50 m×0.25 mmのSUS、Glass製カラムを内蔵したSHIMADZU GL-14AもしくはSE=30を充填した2.0 m×3.0 mmのステンレス製カラムを内蔵したYANACO G-1800を使用した。

TLC：Kieselgel 60 F254 Art. 5715 (Merck) を使用した。

カラムクロマトグラフィー：充填剤にKieselgel 60 (70-230mesh) ASTM Art. 7734 (Merck) を使用した。

蒸留：Sibata GTO-250RS ガラスチューブオープンを使用した。

元素分析：京都大学薬学部元素分析センターに依頼した。

溶媒：THF・ LiAlH_4 で乾燥したものを蒸留して用いた。

In粉末：Nacalai tesque Co., Ltd (0.5%のMgOが安定化剤として含まれている。) より購入。

反応は全てアルゴン雰囲気下で行った。

A. 基質の合成

○ 2-ブロモプロパンニトリルの合成⁹⁾

① 2-ブロモプロピオンアミドの合成⁹⁾

y字管付きの200 mlナスフラスコにメタノール(95 ml)、金属 Na (50 mg)さらに2-ブロモプロピオン酸エチル 7.8 ml (60 mmol) を入れ氷浴中でNH₃ガスを12分間バブルした。容器に栓をし4.5時間放置後溶媒を除去、反応混合物をエーテルに溶かし還流後デカンテーションを行い、溶液を濃縮し白色固体の2-ブロモプロピオンアミド (8.446 g, 93%, m.p. 108-116°C; lit.⁹⁾ 116-118°C) を得た。

② 2-ブロモプロパンニトリルの合成⁹⁾

2-ブロモプロピオンアミド (8 g, 52.6 mmol)、海砂C号(11.2 g)そしてP₂O₅ 13.1 g (92.8 mmol) を混ぜ合わせ10分間シェイクした。これを直接蒸留することにより2-ブロモプロパンニトリル (5.698 g, 81%, b.p. 35-50°C/9 Torr) を得た。

¹H NMR (90 MHz) δ = 2.00 (d, *J* = 6.3, 3H, Me), 4.34 (q, *J* = 6.3, 1H, CH); IR (neat, cm⁻¹) 3000, 2250, 1448, 1194, 1088, 988.

○ 2-ベンジルオキシプロピオンアルデヒドの合成

① 2-ブロモプロパン酸メチルの合成

200 mlのメタノールに α -ブロモプロピオン酸6.0 ml (66 mmol) を入れ攪拌、そこに濃H₂SO₄を10 ml滴下し一晩攪拌した。300 mlの水で反応を停止しエーテル抽出、NaHCO₃で洗浄した後、乾燥・濃縮することにより無色液体の2-ブロモプロパン酸メチル (7.275 g, 66%, b.p. 150°C/14.1 Torr) を得た。

¹H NMR (90 MHz) δ = 1.80 (d, *J* = 6.6, 3H, Me), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.37 (q, *J* = 6.6, 1H, CH); IR (neat, cm⁻¹) 2990, 1730, 1454, 1360, 1278, 1238, 1166, 1074.

② 2-ベンジルオキシプロパン酸メチルの合成

DMF60 ml中にベンジルアルコール (3105 μ l, 30 mmol) とNaH (12 g, 30 mmol) を入れ、氷浴中4時間攪拌しNaHが完全に消失したのを確認してから、2-ブロモプロパン酸メチル (135 μ l, 30 mmol) をゆっくりと加え一晩反応させた。300 mlの水で反応を停止しエーテル抽出、NaHCO₃で洗浄した後、乾燥・濃縮そしてクーゲルロール蒸留器を用いることで無色液体の2-ベンジルオキシプロパン酸メチル (4.164 g, 77%, b.p. 150°C/3.4 Torr) を得た。

¹H NMR (90 MHz) δ = 1.43 (d, *J* = 6.6, 3H, Me), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.06 (q, *J* = 6.3, 1H, CH), 4.46 (

d, $J=12.0$, 2H, CH₂), 4.66 (d, $J=12.0$, 2H, CH₂), 7.31 (s, 5H, Ph); IR (neat, cm⁻¹) 2960, 1754, 1452, 1276, 1202, 1140, 1068, 1028, 740, 700.

③ 2-ベンジルオキシプロピオンアルデヒドの合成¹⁰⁾

2-ベンジルオキシプロパン酸メチル (3.0 g, 15.5 mmol) を二口ナスフラスコにとりアルゴン置換、ヘキサン 56 ml を加えた系を -50°C にし、そこへジイソブチルアルミニウムヒドリド (*iso*-Pr₂AlH) (3.4 ml, 18.9 mmol) を加えた後温度を保ったまま 2.5 時間攪拌した。ここへ飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液 (86 ml) を加えた後に混合液を室温に戻し水層を得た。ヘキサン層は飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液でさらに数回抽出した。水層を数回エーテル抽出し余分な 2-ベンジルオキシプロパノールを除去した。氷浴中で冷やしながら 4N NaOH 溶液を加えて pH を 11 にしエーテル抽出、乾燥・濃縮そしてクーゲルロール蒸留器を用いることで無色液体の 2-ベンジルオキシプロピオンアルデヒド (802 mg, 32%, b.p. 100°C/3.9 Torr) を得た

¹H NMR (90 MHz) δ = 1.31 (d, $J=6.0$, 3H, Me), 3.88 (dq, $J=6.0$, 4.5, 1H, CH), 4.61 (s, 2H, CH₂), 7.34 (s, 5H, Ph), 9.67 (d, $J=1.5$, 2H, CHO); IR (neat, cm⁻¹) 2875, 1736, 1456, 1374, 1124, 1096, 740, 700.

B. 金属インジウムを用いたプロモアセトニトリルとカルボニル化合物の反応

In 粉末 (525 mg, 4.5 mmol) の THF 懸濁液中にプロモアセトニトリル (420 μ l, 6.0 mmol) を加え、0°C で 10 分間攪拌した後室温でさらに 10 分間攪拌した。ここへカルボニル化合物 (3.0 mmol) とクロロトリメチルシラン (TMSCl) (1104 μ l, 9.0 mmol) を続けて加え、0°C で 1 時間攪拌した後室温でさらに 1 時間攪拌した。その後 1N HCl 水溶液を 60 ml 加えて 30 分間攪拌することにより反応停止及び脱シリル化を行った後エーテル抽出、sat. NaCl aq. 処理後 Na₂SO₄ にて乾燥した後濃縮した。得られた反応混合物はシリカゲルカラムクロマトフィーにより精製した。また、カラムクロマトを行う代わりにクーゲルロール蒸留器を用い分留による精製も行った。このようにして得られた生成物は ¹H NMR 等を用いて同定した。

○ ベンズアルデヒドとの反応

ベンズアルデヒド 300 μ l (3.0 mmol) を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンニトリル (376 mg, 86%)

無色液体 b.p. 200 °C/3.5 Torr (1 Torr=133.322 Pa) (lit.¹¹⁾ 154-155 °C/1 Torr)

$^1\text{H NMR}$ (90 MHz) δ = 2.41 (br. s, 1H, OH), 2.75 (d, J =6.0, 2H, CH_2), 5.04 (t, J =6.0, 1H, CH), 7.39 (s, 5H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 3445, 2355, 1658, 1458, 1416, 1058, 758, 702.

○ *p*-ニトロベンズアルデヒドとの反応

p-ニトロベンズアルデヒド 453 mg (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、シリカゲルカラムクロマトフィー (CH_2Cl_2)により精製した。

3-ヒドロキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロパンニトリル (332 mg, 58%)

黄色固体 m.p. 119 °C (エタノール) (lit.¹²⁾ 118-120 °C)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 2.73 (d, J =5.0, 1H, OH), 2.82 (d, J =5.0, 2H, CH_2), 5.20 (q, J =5.0, 1H, CH), 7.63 (d, J =10.0, 2H, Ar), 8.27 (d, J =10.0, 2H, Ar).

○ *p*-クロロベンズアルデヒドとの反応

p-クロロベンズアルデヒド 423 mg (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパンニトリル (466 mg, 87%)

無色液体¹³⁾ b.p. 250 °C/3.6 Torr

$^1\text{H NMR}$ (90 MHz) δ = 2.42 (br. s, 1H, OH), 2.76 (d, J =6.0, 2H, CH_2), 5.02 (t, J =6.0, 1H, CH), 7.26 (s, 4H, Ar); IR (neat, cm^{-1}) 3340, 2355, 1598, 1496, 1412, 1092, 1070, 1016, 830.

○ 4-ホルミル安息香酸メチルとの反応

4-ホルミル安息香酸メチル 492 mg (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、シリカゲルカラムクロマトフィー (CH_2Cl_2)により精製した。

4-(2-シアノ-1-ヒドロキシエチル)安息香酸メチル (474 mg, 77%)

無色固体 m.p. 95-96 °C (エタノール)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 2.50 (d, J =5.0, 1H, OH), 2.80 (d, J =5.0, 2H, CH_2), 3.93 (s, 3H, OMe), 5.11 (q, J =5.0, 1H, CH), 7.49 (d, J =10.0, 2H, Ar), 8.07 (d, J =10.0, 2H, Ar); IR (KBr, cm^{-1}) 3460, 2260, 1712, 1440, 1288, 1118, 1062.

| | | | | |
|------|------------|---|-----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ | C : 64.38 | H : 5.40 |
| | found | | C : 64.18 | H : 5.41 |

○ *p*-アニスアルデヒドとの反応

p-アニスアルデヒド 365 μl (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、

クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロパンニトリル (286 mg, 54%)

無色液体 b.p. 200 °C/2.9 Torr (lit.¹⁴⁾ 173 °C/4 Torr)

¹H NMR (90 MHz) δ = 2.36 (br. s, 1H, OH), 2.77 (d, J =6.0, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.98 (t, J =6.0, 1H, CH), 6.91 (d, J =9.0, 2H, Ar), 7.32 (d, J =9.0, 2H, Ar); IR (neat, cm⁻¹) 3455, 2850, 2255, 2220, 1616, 1518, 1232, 1180, 1032, 838.

cis and trans - 3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペンニトリル (90 mg, 19%)

無色液体 b.p. 150 °C/2.9 Torr (cis : trans = 26 : 74)

¹H NMR (90 MHz) δ = 3.83 (s, 3H, OMe), 5.24 (d, J =12.0, 0.26H, CH=CCN(cis)), 5.70 (d, J =16.5, 0.74H, CH=CCN(trans)), 6.93 (d, J =6.0, 1.48H, Ar(trans)), 6.95 (d, J =6.0, 0.52H, Ar(cis)), 7.17 (d, J =14.4, 0.26H, C=CHCN(cis)), 7.34 (d, J =14.4, 0.74H, C=CHCN(trans)), 7.40 (d, J =6.0, 1.48H, Ar(trans)), 7.80 (d, J =6.0, 0.52H, Ar(cis)); IR (neat, cm⁻¹) 2260, 1608, 1518, 1314, 1256, 1178, 1032, 840, 808.

○ オクタナールとの反応

オクタナール 468 μ l (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシデカンニトリル (206 mg, 41%)

無色液体 b.p. 200 °C/2.9 Torr

¹H NMR (90 MHz) δ = 0.88 (t, J =5.7, 3H, Me), 1.30 (m, 12H, CH₂), 2.48 (d, J =6.0, 2H, CH₂), 2.76 (br. s, 1H, OH), 3.92 (t, J =5.7, 1H, CH); IR (neat, cm⁻¹) 3450, 2945, 2255, 1722, 1464, 1082, 848, 722.

| | | | | |
|------|------------|------------------------------------|-----------|-----------|
| 元素分析 | calcd. for | C ₁₀ H ₁₉ NO | C : 70.96 | H : 11.31 |
| | found | | C : 70.31 | H : 11.25 |

○ trans-シンナムアルデヒドとの反応

trans-シンナムアルデヒド 378 μ l (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-5-フェニル-4-ペンテンニトリル (354 mg, 68%)

無色液体 b.p. 150 °C/3.9 Torr (lit.⁴⁾ 143 °C/0.41 Torr)

¹H NMR (90 MHz) δ = 2.10 (br. s, 1H, OH), 2.70 (d, J =6.0, 2H, CH₂), 4.64 (q, J =6.0, 1H, CH),

6.23 (dd, $J=16.2$, 6.0, 1H, PhC=CH), 6.74 (d, $J=16.2$, 1H, PhCH=C), 7.33 (m, 5H, Ar); IR (neat , cm^{-1}) 3425, 2240, 1492, 1444, 1410, 1102, 1040, 966, 746, 690.

○ *trans*-クロトンアルデヒドとの反応

trans-クロトンアルデヒド 249 μl (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-4-ヘキセンニトリル (60 mg, 18%)

無色液体 b.p. 150 $^{\circ}\text{C}/24$ Torr (lit.³⁾ 84-85 $^{\circ}\text{C}/10$ Torr)

^1H NMR (90 MHz) δ = 1.76 (d, $J=6.0$, 3H, Me), 1.94 (br. s, 1H, OH), 2.57 (d, $J=6.0$, 2H, CH_2), 4.40 (q, $J=6.0$, 1H, CH), 5.70 (m, 2H, PhCH=CH); IR (neat , cm^{-1}) 3450, 2940, 2255, 1674, 1418, 1042, 972, 858.

○ アセトフェノンとの反応

アセトフェノン 354 μl (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-3-フェニルブタンニトリル (44 mg, 10%)

無色液体 b.p. 150 $^{\circ}\text{C}/3.7$ Torr (lit.¹¹⁾ 150-151 $^{\circ}\text{C}/4$ Torr)

^1H NMR (90 MHz) δ = 1.78 (s, 3H, Me), 2.26 (br. s, 1H, OH), 2.82 (s, 2H, CH_2), 7.44 (m, 5H, Ar); IR (neat , cm^{-1}) 3475, 2995, 2255, 1682, 1602, 1380, 1140, 1116, 1076, 768.

○ 2-ブロモアセトプロパンニトリルを用いた反応

カルボニル化合物としてベンズアルデヒド 300 μl (3.0 mmol)、ブロモアセトニトリルの代わりに2-ブロモアセトプロパンニトリル 540 μl (6.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルプロパンニトリル

(408 mg, 84%, *erythro: threo* = 56 : 44 (^1H NMRにより決定))

無色液体⁵⁾ b.p. 150 $^{\circ}\text{C}/14.1$ Torr

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.28 (dd, $J=3.2$, $J=6.4$, 1.32H, Me (*threo*)), 1.31 (dd, $J=3.2$, $J=6.4$, 1.68H, Me (*erythro*)), 2.19 (br. s, 1H, OH), 2.95 (quin, $J=3.6$, 0.44H, CHMe (*threo*)), 3.05 (quin, $J=3.0$, 0.56H, CHMe (*erythro*)), 4.76 (d, $J=3.6$, 0.44H, CHOH (*threo*)), 4.86 (d, $J=3.0$, 0.56H, CHOH (*erythro*)), 7.42 (s, 2.80H, Ph (*erythro*)), 7.43 (s, 2.20H, Ph (*threo*)); ^{13}C NMR (50 MHz) δ = 13.2 (Me

(*threo*), 14.3 (Me (*erythro*)), 33.6 (CHMe (*erythro*)), 34.1 (CHMe (*threo*)), 73.5 (CHOH (*threo*)), 74.2 (CHOH (*erythro*)), 120.8 (CN (*threo*)), 120.9 (CN (*erythro*)), 126.0 (Ph), 126.2 (Ph), 128.1 (Ph), 128.2 (Ph), 139.5 (Ph (*erythro*)), 140.0 (Ph (*threo*)); IR (neat, cm^{-1}) 3450, 2976, 2250, 1600, 1496, 1412, 1078, 1050, 1022, 762.

○ 2-フェニルプロピオンアルデヒドを用いた反応

2-フェニルプロピオンアルデヒド 398 μl (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-4-フェニルペンタンニトリル

(291 mg, 55%, *erythro: threo* = 76 : 24 (^1H NMR及びGCにより決定))

無色液体 b.p. 150 $^{\circ}\text{C}$ /3.9 Torr

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.39 (d, $J=2.1$, 0.72H, Me (*threo*)), 1.43 (d, $J=2.1$, 2.28H, Me (*erythro*)), 1.99 (br. s, 1H, OH), 2.38 (d, $J=8.4$, 3.6, 0.48H, CH_2 (*threo*)), 2.42 (d, $J=8.4$, 2.4, 1.52H, CH_2 (*erythro*)), 2.90 (quin, $J=2.1$, 0.76H, PhCH (*erythro*)), 2.96 (quin, $J=2.1$, 0.24H, PhCH (*threo*)), 3.93-4.08 (m, 1H, CHOH), 6.91-7.69 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (50 MHz) δ = 17.1 (Me (*threo*)), 17.2 (Me (*erythro*)), 23.2 (CH_2 (*erythro*)), 24.1 (CH_2 (*threo*)), 44.5 (CHMe (*erythro*)), 45.3 (CHMe (*threo*)), 71.2 (CHOH (*erythro*)), 71.8 (CHOH (*threo*)), 117.9 (CN (*erythro*)), 118.0 (CN (*threo*)), 126.9 (Ph), 127.0 (Ph), 127.2 (Ph), 127.9 (Ph), 128.3 (Ph), 128.5 (Ph), 141.2 (ipso of Ph (*threo*)), 142.5 (ipso of Ph (*erythro*)); IR (neat, cm^{-1}) 3450, 2976, 2250, 1600, 1412, 1078, 1050, 1022.

| | | | | |
|------|------------|---------------------------------------|-----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$ | C : 75.40 | H : 7.48 |
| | found | | C : 75.19 | H : 7.58 |

○ 2-ベンジルオキシプロピオンアルデヒドを用いた反応

2-ベンジルオキシプロピオンアルデヒド 469 μl (3.0 mmol)を用い先の方法に従って反応を行った。その後常法処理し、クーゲルロール蒸留器を用いて精製した。

3-ヒドロキシ-4-ベンジルオキシペンタンニトリル

(234 mg, 38%, *erythro: threo* = 53 : 47 (^1H NMRにより決定))

淡黄色液体 b.p. 200 $^{\circ}\text{C}$ /3.9 Torr

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.23 (dd, $J=6.0$, 2.7, 1.59H, Me (*erythro*)), 1.25 (dd, $J=6.0$, 2.7, 1.41H, Me (*threo*)), 2.09 (br. s, 1H, OH), 2.59 (dd, $J=6.0$, 3.3, 0.94H, CH_2CN (*threo*)), 2.60 (dd, $J=6.0$, 3.3, 1.06H, CH_2CN (*erythro*)), 3.63 (d quin, $J=6.0$, 4.7, 1H, MeCH), 3.79 (dq, $J=6.0$, 5.3, 0.47H, CHCH_2CN

(*threo*), 3.91 (dq, $J=6.0, 5.3$, 0.53H, CHCH_2CN (*erythro*)), 4.46 (dd, $J=12.0, 9.3$, 0.47H, OCH_2Ph (*threo*)), 4.47 (dd, $J=12.0, 9.3$, 0.53H, OCH_2Ph (*erythro*)), 4.67 (dd, $J=12.0, 6.0$, 0.53H, OCH_2Ph (*erythro*)), 4.70 (dd, $J=12.0, 6.0$, 0.47H, OCH_2Ph (*threo*)), 7.31 (s, 5H, Ph); ^{13}C NMR (50 MHz) δ = 14.7 (Me (*threo*)), 14.9 (Me (*erythro*)), 21.7 (CH_2), 70.1 (OCH_2 (*threo*)), 70.7 (OCH_2 (*erythro*)), 75.5 (CHOH (*threo*)), 76.2 (CHOH (*erythro*)), 117.6 (CN (*threo*)), 118.0 (CN (*erythro*)), 127.5 (Ph), 127.6 (Ph), 128.2 (Ph), 137.4 (ipso of Ph (*erythro*)), 137.6 (ipso of Ph (*threo*)); IR (neat, cm^{-1}) 3460, 2250, 1456, 1148, 1078, 1030, 742, 702.

| | | | | |
|------|------------|---|-----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ | C : 70.22 | H : 7.37 |
| | found | | C : 70.44 | H : 7.31 |

引用文献

- 1) Henecka, H.; Erwin, O. in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, eds., Müller, E. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952, Vol. 8, pp. 427-432, 661-665, and reviews cited therein.
- 2) Gaudemar, M. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, 1972 , 8, 183.
- 3) Gostevskii, B. A.; Kruglaya, O. A.; Albanov, A. I.; Vyazankin, N. S. *Zh. Org. Khim.*, 1979 , 15, 1101.
- 4) Inaba, S.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.*, 1985 , 26, 155.
- 5) Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, 1989 , 2005.
- 6) Zhou, Z. L.; Shi, L. L.; Huang, Y. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, 1992 , 711.
- 7) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Synth. Commun.*, 1988 , 18, 453.
- 8) Lipshutz, B. H.; Dimock, S. H.; James, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993 , 115, 9283.
- 9) Oakes, F. T.; Leonard, N. J. *J. Org. Chem.*, 1985 , 50, 4986.
- 10) Ekouya, A.; Dunogues, J.; Duffaut, N.; Calas, R. *J. Organomet. Chem.*, 1978 , 148, 225.
- 11) Kaiser, E. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, 1968 , 33, 3402.
- 12) Sugasawa, T.; Toyoda, T. *Synth. Commun.*, 1979 , 9, 553.
- 13) Hamana, H.; Sugasawa, T. *Chem. Lett.*, 1982 , 1401.
- 14) Takahashi, K.; Sasaki, H.; Yamada, K.; Iida, H. *Nippon Kagaku Kaishi*, 1973 , 2347.

第2章 カルボインデーション；アリルインジウム試薬を用いたアルキンの炭素-炭素三重結合への位置及び立体選択的アリル化

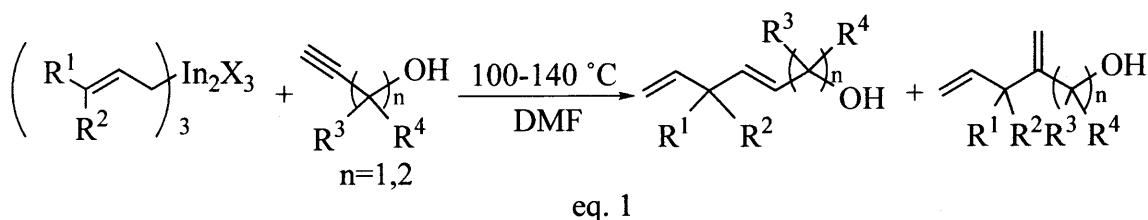
序論

アルケンやアルキンのカルボメタレーションは、共役構造を有する分子を構築する為の重要な合成法である。特にアリル金属を用いた炭素-炭素三重結合へのアリル化は天然に広く存在するテルペン等の1,4-ジエンの合成に有効である。これまでも様々な遷移金属を用いたアリル金属がこの種の合成に用いられてきた¹⁾。しかし典型金属を用いたアリル金属の調製は容易でなかったためにアリル典型金属試薬によるアルケンやアルキンのカルボメタレーションの例は殆どなかった。

緒言で既に述べたように著者の所属する研究室ではこれまでの有機インジウム化学に関する研究から、金属インジウムとアリルハライドを直接反応させることでアリルインジウム試薬が容易かつ高収率で調製できることを明らかにしている。そして既にこの試薬を用いたアルキノールの位置選択的アリルインデーションに成功している²⁾。これはカルボインデーションについての最初の報告例である。インジウムと同じ13族の典型金属であるホウ素やアルミニウムの水素化物を用いたヒドロメタレーションについては詳しい検討が行われているものの、これらの金属を用いた有機金属試薬によるカルボメタレーション、特にアリルメタレーションについての研究はこれまで殆ど行われていない¹⁾。第2章ではアリルインジウム試薬を用いたアルキンのアリルインデーションの詳細について述べるとともに、アリルインデーションを応用した1,4-ジエン構造を有するモノテルペンアルコール合成についても報告する。

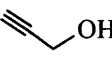
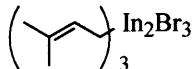
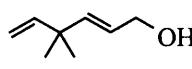
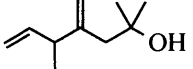
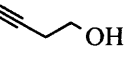
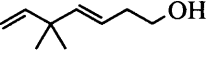
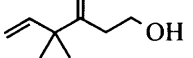
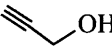
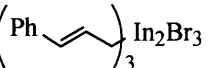
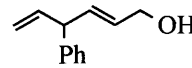
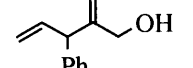
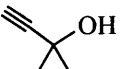
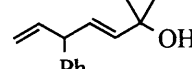
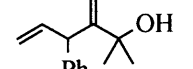
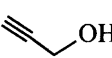
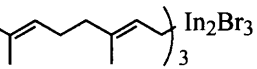
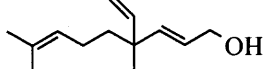
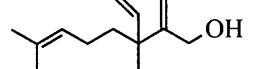
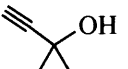
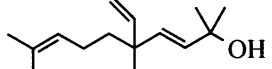
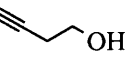
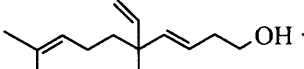
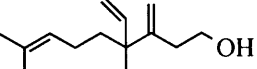
2-1 アルキノールのアリル化

アリルインジウム試薬の調製法は著者が所属する研究室によって既に確立されており、その方法に従いDMF中インジウム粉末とアリルハライドからアリルインジウムセスキハライドを調製し、これを様々なアルキノールと反応させることでカルボインデーションについて検討を行った。この反応は室温では全く進行せず、反応温度を100–140℃に上げることで初めて反応が進行した。反応は水で停止し、これにより対応するアリルアルケノールを高収率で得た (eq. 1)。その結果をTable 1に示す。



アリルインジウムは位置選択的にγ-位で反応が進行することが明らかになった。これに対し、アルキノールの三重結合部位の選択性（末端炭素か内部炭素か）はアリルインジウム試薬とアルキノールの構造によって異なる。γ-位に置換基を持たないアリルインジウムは三重結合の内部炭素に選択的に反応しMarkovnikov型の末端アルケンを生じる。これに対しγ-位に2つの置換基を持つアリルインジウム試薬（プレニルインジウムやゲラニルインジウム等）との反応では末端炭素に対して反応が進行し、*anti*-Markovnikov型の内部アルケンを生じることが明らかになった。この傾向は枝分かれしたアルキノールとの反応でより顕著に現れる。例えば、Run 6に示すような2-メチル-3-ブチン-2-オールとゲラニルインジウムとの反応では*anti*-Markovnikov型のアルケノール**11**のみが得られた。シンナミルインジウムのようなγ-モノ置換体を用いた場合には中間ぐらいの選択性を示すことが明らかになった。そのほか、溶媒の極性によっても選択性は変化し、Run 3に示した反応はTHF中で行うことにより*anti*-Markovnikov型 (**5**) : Markovnikov型 (**6**) = 14 : 86から94 : 6（収率57%）になった。なお、*anti*-Markovnikov型の生成物は全て*syn*付加によって生じる*E*-体であることが¹H-NMRの解析により明らかになっている。この分野の研究において、LiやMg、Znなどの典型金属を用いたカルボインデーションでは*anti*型の付加反応が進行するのに対し、13族を含む他の有機金属（B、Al）を用いた場合には*syn*付加により反応が進むことが知られている¹⁾。

Table 1. Carboindation of Alkynols by Allylic Indium Reagents^{a)}

| Run | Alkynol | Allylindium | Products | | Yield / % ^{b)} |
|-----|---|---|--|---|-------------------------|
| 1 |  |  |  |  | 91 (65:35) |
| | | | 1 | 2 | |
| 2 |  | " |  |  | 85 (73:27) |
| | | | 3 | 4 | |
| 3 |  |  |  |  | 56 (14:86) |
| | | | 5 | 6 | |
| 4 |  | " |  |  | 68 (90:10) |
| | | | 7 | 8 | |
| 5 |  |  |  |  | 59 (75:25) |
| | | | 9 | 10 | |
| 6 |  | " |  | | 75 (100:0) |
| | | | 11 | | |
| 7 |  | " |  |  | 83 (77:23) |
| | | | 12 | 13 | |

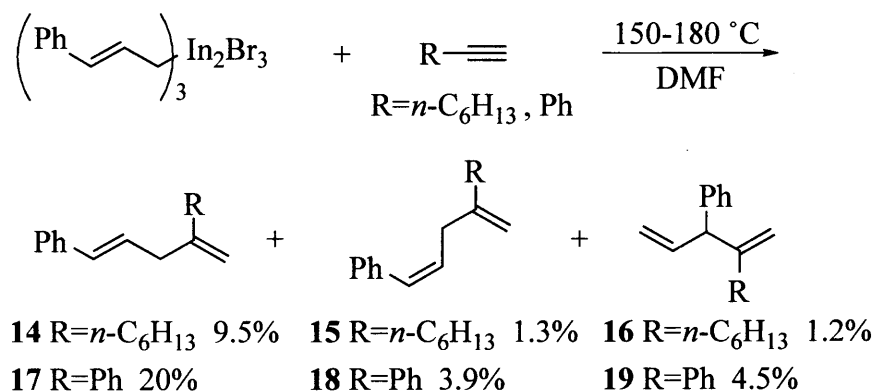
a) All reactions were carried out in DMF at 100-140 °C. b) Figures in parentheses refer to the ratio *anti*-Markovnikov : Markovnikov adducts.

2-2 アルキノールの構造と反応性との相関に関する検討

2-1節で示したアリルインデーションはアルキノールの構造によりその反応性が極めて異なる。アリルインデーションは末端のアルキノールに対してのみ進行し、2-ブチン-1-オールとプレニルインジウムもしくはシナミルインジウムとの反応では目的物は全く得られなかった。このような結果はこれまで示されてきたカルボインデーションの特徴（内部アルキンに対する付加反応の例が一般的で、末端アルキンに対する付加反応の例はわずかしかない¹⁾）と極めて異なる。また、三重結合の近傍に存在する水酸基はこの反応において欠くことのできないものであることが分かった。Run 1, 2に示した2-プロピン-1-オールや3-ブチン-1-オールとの反応から、高収率で目的とする生成物（1-4）が得られたのは対称的に4-ペンチル-1-オールとの反応は全く進行しなかった。また、2-プロピン-1-オー

ルの水酸基をメトキシ基に置き換えた、3-メトキシ-1-プロピンも全くプレニル化されなかった。

2-3 水酸基を持たないアルキンのアリル化



Scheme 1

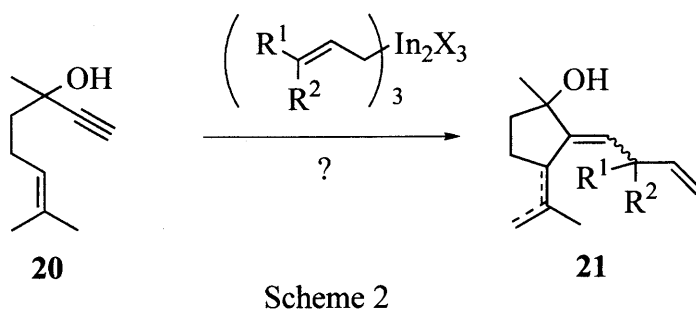
ここでは水酸基を持たないアルキンのカルボインデーションの試みについて述べる。これまで用いてきた反応条件下では水酸基を持たないアルキンのカルボインデーションは全く進行せず、反応温度を150-180℃に上げることにより、初めて反応が進行した (Scheme 1)。しかしその反応性は低く、1-オクチンやフェニルアセチレンとシナミルインジウムとの反応では12-28%の収率でしか目的物は得られなかった。さらにこの反応ではシナミルインジウムの分解に伴う1,4-ジフェニル-1,5-ヘキサジエンや1,6-ジフェニル-1,5-ヘキサジエン等の副生成物が得られた。そのうえアルキノールとの反応でみられたインジウム試薬の高いγ-選択性はこの場合にはみられず、α-及びγ-の両炭素でカップリング反応が起こった。このことから、アルキノールの反応と無置換のアルキンの反応とでは反応機構が異なることが示唆され、無置換のアルキンとの反応はラジカル反応によって進行している可能性が考えられる。

2-4 アリルインデーションの反応機構についての検討

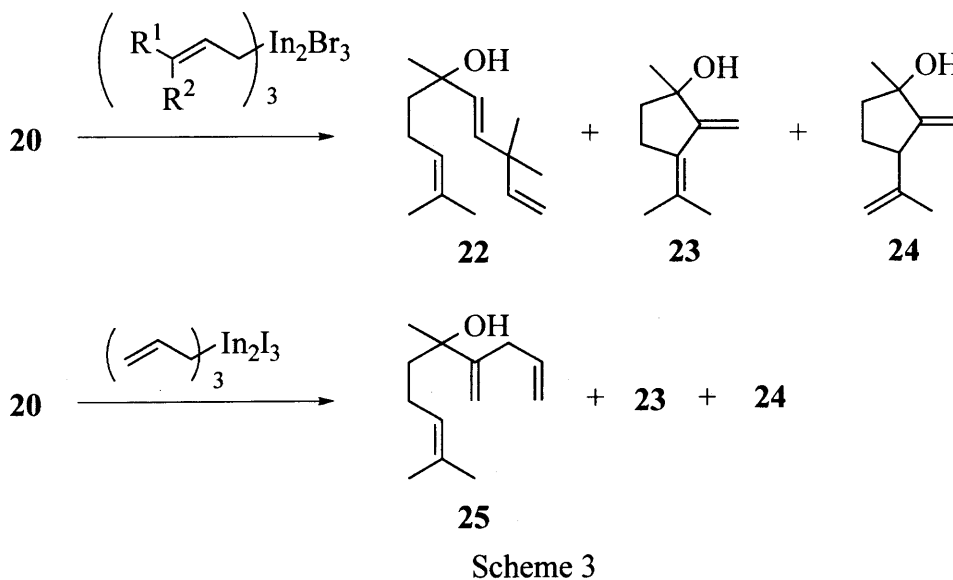
まずは不活性な無置換アルキンのアリル化の反応機構について考察する。アリルインジウム試薬は室温では安定であるが、高温で熱することによりビアリル生成物 (1,5-ジエン化合物) を与えることが判っている。例えば、シナミルインジウムを100℃まで熱しても全く分解は起こらない。ところがさらに温度を上昇させ130℃で4時間攪拌したものとベンズアルデヒドとを反応させたところ、シナミルインジウムの58%が失われていることが明らかになった。150℃で4時間攪拌した場合には、シナミルインジウムは完全に分解し、2-3節で示した、1,4-及び1,6-ジフェニル-1,5-ヘキサ

ジエンの生成がみられた。このことから高温条件下では、アリルインジウムの炭素-インジウム結合の分裂が起こり、それに伴いアリルラジカルが発生していると思われる。このラジカル同士の反応によりビアリル化合物が生成すると考えられる。またこのラジカルが反応種として作用するためアルキンのアリル化反応では位置選択性に乏しく、さらにビアリル化合物の生成に伴う反応種の浪費により目的物の収率が低下したと考えられる。

アルキノールのアリルインデーションにおけるラジカルの関与を明らかにするために、デヒドロリナロール (**20**) を用いた反応について検討した。**20**は Ph_3SnH やAIBNなどのラジカル反応剤と反応することにより、ビニルラジカル中間体を経て環化し、メチレンシクロペンタンを生じることが知られている³。それ故、もし**20**のアリル化がラジカル的に進行するならば、Scheme 2に示したような環化生成物**21**の生成が期待される。



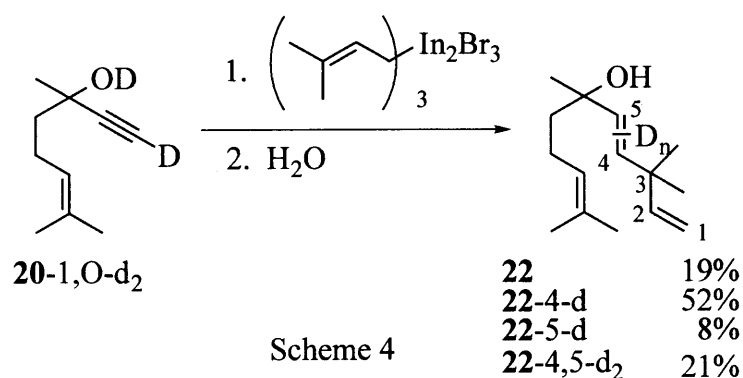
ところがプレニルインジウムを用いた**20**のプレニル化からは、*anti*-Markovnikov型のアルケノール**22**が主生成物として得られ、後は少量の環化生成物**23**、**24**が得られたのみであった (Scheme 3)。



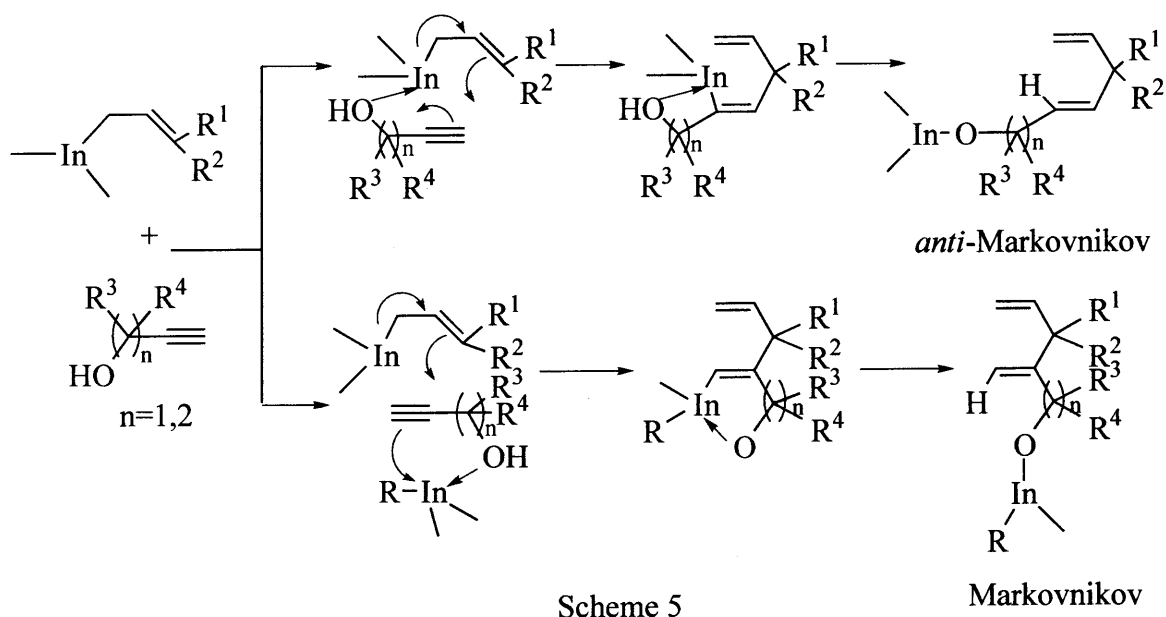
この環化生成物**23**、**24**は期待した**21**とは異なり、プレニルインジウムの熱分解によって生じた水素ラジカルにより誘発された5-exo-digonal環化によって生じたものであると思われる。**21**が得られな

かったのがプレニルインジウムの高さによる立体障害に原因がある可能性も考えられたことから、より立体障害の少ないアリルインジウムを用いて同様の反応を試みたが、やはり環化生成物は得られずMarkovnikov型付加物**25**と環化生成物**23**、**24**が得られたのみであった。これら2つの反応において、**21**のような環化生成物が全くみられなかったということは、アルキノールのアリルインデーションがラジカル的に進行するのではないことを意味する。

そこで**20**とプレニルインジウムとの反応を重水やヨウ素を用いて反応を停止することにより反応機構の解明を試みたが反応生成物中に重水素やヨウ素の存在は全くみられなかった。そこで**20-1, O-d₂**のプレニル化反応を水でクエンチしたところ**22**、**22-d₂**、**22-d**の混合物が得られてきた (Scheme 4)。



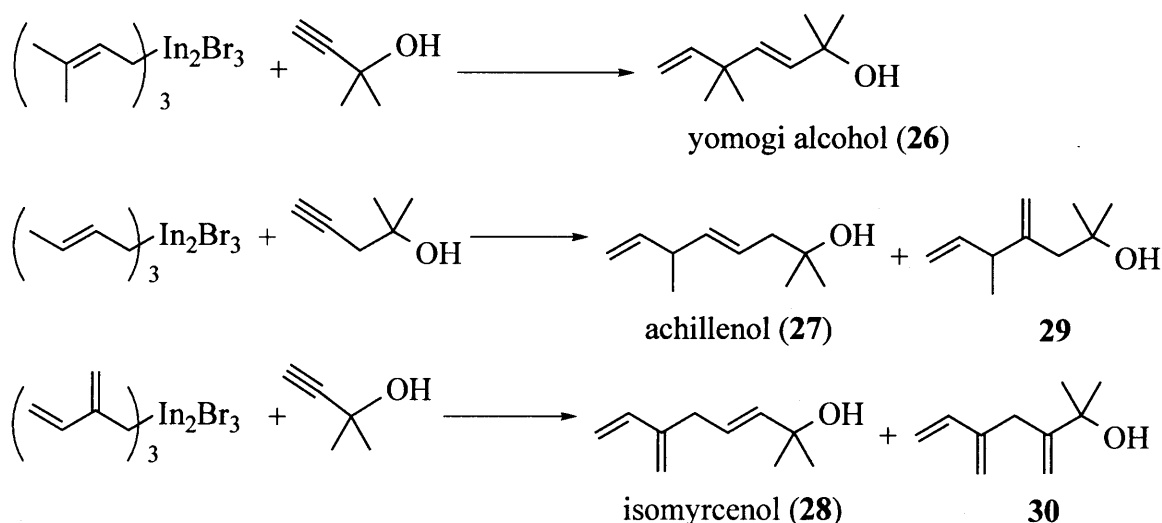
末端のアルキノールのみがアリルインデーションを受けるという事実から、三重結合のアリルインデーションよりも先にアセチレン水素のメタル化（インジウムアセチリドの形成）が考えられたが、この反応結果によりその可能性が低いことが明らかになった。そこでこれまでの結果を加味して次のような反応機構を提案する (Scheme 5)。



anti-Markovnikov付加反応にみられる高い γ -選択性と*syn*付加様式は $[2_s + 4_2]$ 過程により説明することができる。これはアリルボレーションの反応機構と類似した機構である⁴⁾。一連の反応では近傍に水酸基を有するアルキノールに対してのみアリルインデーションが速やかに進行したことから、キレート効果の関与が示唆される。つまり水酸基がインジウム原子に配位しこれがアルキノールとアリルインジウム試薬の反応を促進していると思われる。このような金属と水酸基との配位が反応を促進することは、アルケノール、アルキノール、アレノールのカルボマグネセーションでは良く知られている（ただし、インジウムを用いた反応とは対照的に、Grignard反応では水酸基はマグネシウム塩として存在している）⁵⁾。これまでの研究から、アリルインジウム試薬は水酸基などのプロトン性官能基に対して十分な耐性を有することは明かである⁶⁾。それ故、本反応においてアルキノールのインジウムアルコキシドの生成は考えがたい。ここまで述べてきた全てのアリルインデーション反応はアルキノールに対しアリルインジウムセスキハライドを2分の1当量しか使っていない。それ故、もしアルキノールが反応段階においてインジウム塩として存在しているのなら、アルキノールを基準とした、アリルインデーションの理論収率は、インジウムセスキハライドの全てのアリル基が反応したとしても50%を越すことはあり得ない。ところが実際は50%以上の収率を示した反応生成物は幾つもあることから、やはり本反応においてアルキノールからインジウムアルコキシドが生じていることは考えにくい。以上のことから、インジウム原子上のアリル基はアルキノールの末端炭素に付加し、インジウムは内部炭素側に入ることにより、*anti*-Markovnikov型の付加が導かれたと考えられる。この分子内配位は立体的な要素からプロパルギルアルコール ($n=1$) もしくはホモプロパルギルアルコール ($n=2$) のように中間体として四員環や五員環を形成できるものとの反応で特に有効である。一方で、この様な分子内配位環式付加では立体的にMarkovnikov型の付加は形成できない。ところが、分子内配位とは対照的にアルキノールのアリルマグネセーションでみられる分子間配位過程を通れば^{5b)}、Markovnikov型の付加は可能である。この場合、アルキノールの水酸基に配位したインジウム原子が、もう一分子のインジウム試薬の三重結合へのアリレーションを促進していると思われる。この反応機構はあくまでもアリルマグネセーション^{5b)}をモデルに仮定しただけのものである。分子間Markovnikov型の反応であるとすれば、*anti*付加が起こることが予想されることから、デヒドロリナロール-1,0-d₂とアリルインジウムセスキハライドとの反応を試みたのだが、驚くべきことに生成物(25)からは反応機構を決定できるだけの重水素が検出されなかった。故に、現時点でここに示した反応機構の証拠となるものはない。この過程で生じるとと思われるビニルインジウム種はアリルアルケノールインジウム塩の水酸基のプロトンによってプロトン化されたと考えている。かなりの量のD-H交換が起こってはいるものの、この反応機構により、22-4,5-d₂と22-5-dの生成をリーズナブルに説明することができる。

anti-Markovnikov型による反応になるかMarkovnikov型の反応になるかの選択は最初の遷移状態における立体障害因子によって決まると考えている。アリルインジウムの γ -位の置換基 (R^1 と R^2) とアルキノールのプロパルギル置換基 (R^3 と R^4) との間に大きな立体反発が生じる場合、高い*anti*-Markovnikov選択性が出現すると考えている。また、反応溶媒の極性も選択性に大きな影響を及ぼしていると思われるが、インジウムセスキハライドは無極性溶媒中で調製することができないので幅広い溶媒効果に関する検討が行えなかった。THFはDMFに比べて極性が低い溶媒であるにも関わらず、*anti*-Markovnikov型の選択性が増すなど、溶媒の与える影響についても未だ完全に理解するには至っていない。同様の現象はアルキノールのアリルマグネセーションにおいても観測されている^{5b)}。

2-5 天然物合成の試み



Scheme 6

アルキノールのアリルインデーションにおける、高位置選択的アルコール性1,4-ペンタジエン生成の特徴を利用して、天然に存在するモノテルペンアルコールの合成を試みた (Scheme 6)。ヨモギアルコール (26)⁷⁾ は “*Artemisia feddei* Lev. et Van.” から抽出される1,4-ペンタジエン系の不斉モノテルペンアルコールで、アリルインデーションの有用性を確かめるのに適した天然物と言える。実際、2-メチル-3-ブチン-2-オールとプレニルインジウムとのワンポット反応により、26が高収率で得られることが明らかとなった。予想通り、この反応で位置異性体や立体異性体の発現はみられず、*E*配置の*anti*-Markovnikov型内部アルケンールである26のみが得られた。同様に、適当なアリルインジウムとアルキノールから天然のモノテルペンアルコールであるアチレノール (27)⁹⁾ やイソミルセノール (28)⁹⁾ の合成にも成功した。この反応においてもアリルインジウムは位置選択的に γ -位で反応が進

行した。しかしながらこれら2つの反応における主生成物はMarkovnikov型の末端アルケノールであり、目的としていた*anti*-Markovnikov型アルケノールである天然物**27**、**28**はマイナーな生成物としてしか得られなかった。これはアリルインジウムの γ -位の立体的嵩高さの不足によるものであると考えている。それでもここで紹介したインジウムを用いたこれらテルペンアルコールの合成法はその容易さと手軽さから非常に興味深くかつ有効な方法であるといえるだろう。

2-6 実験項

各種の分析には以下の装置を使用した。

IRスペクトル：日本分光 JASCO A-102型 赤外線分光光度計により測定した。

^1H NMRスペクトル： CDCl_3 中、 Me_4Si を内部標準としてVARIAN Gemini-200 (200MHz) 核磁気共鳴装置もしくはHitachi R-90H (90 MHz) で測定した。なお、 δ 値の単位はHzで示す。

^{13}C NMRスペクトル： CDCl_3 中、 Me_4Si を内部標準としてVARIAN Gemini-200 (50MHz) 核磁気共鳴装置で測定した。

HRMS：日立 M-2000により測定した。

GC：OV-1を充填した50m×0.25mmのSUS、Glass製カラムを内蔵したSHIMADZU GL-14Aもしくは5% PEG 20MPを充填した1m×5mmのステンレス製カラムを内蔵したYANACO G-1800を使用した。

TLC：Kieselgel 60 F254 Art. 5715 (Merck) を使用した。

カラムクロマトグラフィー：充填剤にKieselgel 60 (70-230mesh) ASTM Art. 7734 (Merck) を使用した。

蒸留：Sibata GTO-250RS ガラスチューブオープンを使用した。

元素分析：京都大学薬学部元素分析センターに依頼した。

溶媒：DMF・ CaH_2 で乾燥したものを蒸留して用いた。

THF・ LiAlH_4 で乾燥したものを蒸留して用いた。

In粉末：Nacalai tesque Co., Ltd (0.5%のMgOが安定化剤として含まれている。) より購入。

反応は全てアルゴン雰囲気下で行った。

A. アリルブロミドの調製

2-(プロモメチル)-1,3-ブタジエンは3-(プロモメチル)-2,5-ジヒドロチオフェン 1,1-ジオキシドを熱分解して調製した¹⁰⁾。その他のアリルブロミドは対応するアリルアルコールから調製した。

B. アリルインジウムセスキハライドの調製

In粉末 (115 mg, 1.0 mmol) のDMF懸濁液中にアリルハライド (1.5 mmol) を室温条件下で加えることにより直ちに発熱反応が起こる。これをそのまま室温で0.5–1時間攪拌し続けるとIn粉末はほぼ消費され無色のアリルインジウムセスキハライドの溶液がほぼ定量的に得られた。これはDMF-d₇を溶媒にした¹H NMR解析により確認されている。

C. アリルインジウム試薬を用いたアルキノールのアリルインデーション

以下に一般的な反応操作を示す。

反応は、Bに示した手法で調製したアリルインジウムセスキハライドの溶液中にアルキノール (1.0 mmol) を加え、混合液を100–140 °Cに加熱し3–6時間攪拌する方法により行った。反応溶液を室温まで冷やした後、1N HClを加えて反応を停止し生成物をエーテル抽出、sat. NaCl aq.とよく振ってからNa₂SO₄で乾燥した。溶媒除去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により生成物を単離精製した。1,4ジエン類の異性体分離はGC (ステンレス製カラム) を用いて行った。また、異性体の比率もGC (Glass製カラム) を用いて決定した。詳しい結果は既に述べた通りである。

(E) -4,4-ジメチル-2,5-ヘキサジエン-1-オール (1)

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.12 (s, 6H, CH₃), 1.70 (s, 1H, OH), 4.11 (d, J =5.2, 2H, CH₂), 4.93 (dd, J =10.4, 1.2, 1H, CH₂=CH), 4.96 (dd, J =17.2, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.58 (dt, J =16.0, 5.2, 1H, CH=CH-CH₂), 5.70 (d, J =16.0, 1H, CH=CH-CH₂), 5.82 (dd, J =17.2, 10.4, 1H, CH₂=CH); ¹³C NMR (50 MHz) δ = 26.7, 38.8, 63.7, 111.3, 125.4, 140.9, 146.6; IR (neat, cm⁻¹) 3350, 2970, 1636, 1460, 1410, 1378, 1360, 1088, 1016, 976, 910.

| | | | | |
|------|------------|----------------------------------|----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | C ₈ H ₁₄ O | C: 76.14 | H: 11.18 |
| | found | | C: 76.15 | H: 11.32 |

3,3-ジメチル-2-メチレン-4-ペンテン-1-オール (2)¹¹⁾

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.18 (s, 6H, CH₃), 1.58 (s, 1H, OH), 4.13 (s, 2H, CH₂), 4.99 (dd, J =17.3, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.02 (dd, J =10.8, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.06 (d, J =1.0, 1H, C-C=CH₂), 5.17 (d,

$J=1.0$, 1H, C-C=CH₂), 5.82 (dd, $J=17.3$, 10.8, 1H, CH₂=CH); ¹³C NMR (50 MHz) $\delta = 26.1$, 40.9, 63.0, 108.5, 110.7, 146.6, 154.7; IR (neat, cm⁻¹) 3430, 2960, 1638, 1448, 1378, 1360, 1260, 1132, 910, 800.

(E)-5,5-ジメチル-3,6-ヘプタジエン-1-オール (3)

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 1.11$ (s, 6H, CH₃), 1.54 (s, 1H, OH), 2.29 (dq, $J=7.2$, 1.3, 2H, CH-CH₂-CH₂), 3.63 (t, $J=7.2$, 2H, CH-CH₂-CH₂), 4.92 (dd, $J=10.0$, 1.0, 1H, CH₂-CH), 4.95 (dd, $J=18.0$, 1.0, 1H, CH₂-CH), 5.36 (dt, $J=16.0$, 7.2, 1H, CH=CH-CH₂), 5.57 (d, $J=16.0$, 1H, CH=CH-CH₂), 5.83 (dd, $J=18.0$, 10.0, 1H, CH₂-CH); ¹³C NMR (50 MHz) $\delta = 26.9$, 35.9, 39.1, 62.0, 110.4, 121.1, 142.1, 147.1; IR (neat, cm⁻¹) 3330, 2960, 1634, 1460, 1440, 1408, 1374, 1388, 1044, 970, 908.

| | | | |
|---------------------------------------|---|----------|----------|
| HRMS M ⁺ -H ₂ O | calcd. for C ₉ H ₁₄ | 122.1095 | |
| | found | 122.1126 | |
| 元素分析 | calcd. for C ₈ H ₁₆ O | C: 77.09 | H: 11.50 |
| | found | C: 76.82 | H: 11.73 |

4,4-ジメチル-3-メチレン-5-ヘキセン-1-オール (4)

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 1.17$ (s, 6H, CH₃), 1.55 (s, 1H, OH), 2.30 (dt, $J=7.2$, 1.0, 2H, CH₂-CH₂-OH), 3.73 (t, $J=7.2$, 2H, CH₂-CH₂-OH), 4.84 (s, 1H, C-C=CH₂), 5.00 (dd, $J=10.0$, 1.0, 1H, CH₂=CH), 5.02 (dd, $J=18.0$, 1.0, 1H, CH₂=CH), 5.05 (s, 1H, C-C=CH₂), 5.78 (dd, $J=18.0$, 10.0, 1H, CH₂=CH); ¹³C NMR (50 MHz) $\delta = 25.9$, 34.6, 42.5, 61.8, 101.4, 109.3, 146.5, 151.6; IR (neat, cm⁻¹) 3330, 2960, 1628, 1460, 1408, 1370, 1358, 1138, 1040, 1012, 908, 892.

| | | |
|---------------------|---|----------|
| HRMS M ⁺ | calcd. for C ₉ H ₁₆ O | 140.1199 |
| | found | 140.1161 |

(E)-4-フェニル-2,5-ヘキサジエン-1-オール (5)¹²⁾

¹H NMR (90 MHz) $\delta = 1.41$ (s, 1H, OH), 4.07 (t, $J=7.2$, 1H, CH-Ph), 4.14 (d, $J=7.2$, 5.4, 2H, CH₂-OH), 5.08 (br. d, $J=18.0$, 1H, CH₂=CH), 5.12 (br. d, $J=9.0$, 1H, CH₂=CH), 5.69 (dt, $J=15.3$, 5.4, 1H, CH=CH-CH₂), 5.82 (dd, $J=15.3$, 7.2, 1H, CH=CH-CH₂), 6.04 (ddd, $J=18.0$, 9.0, 7.2, 1H, CH₂=CH), 7.03-7.43 (m, 5H, Ph); IR (neat, cm⁻¹) 3325, 3060, 2870, 1632, 1599, 1492, 1449, 1081, 993, 973, 915, 753, 700.

2-メチレン-3-フェニル-4-ペンテン-1-オール (6)

^1H NMR (90 MHz) δ = 1.48 (s, 1H, OH), 3.92 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.08 (d, $J=7.5$, 1H, CH-Ph), 4.78-5.30 (m, 4H, $\text{CH}_2=$), 6.08 (ddd, $J=16.5$, 10.5, 7.5, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.07-7.41 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (50 MHz) δ = 52.3, 65.1, 111.7, 116.0, 126.5, 128.2, 128.4, 139.3, 141.0, 150.2; IR (neat, cm^{-1}) 3300, 2080, 2860, 1632, 1599, 1490, 1448, 1403, 1050, 1029, 997, 913, 756, 699.

| | | | | |
|------|------------|--------------------------------------|-----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ | C : 82.66 | H : 8.10 |
| | found | | C : 82.70 | H : 8.22 |

(E)-2-メチル-5-フェニル-3,6-ヘプタジエン-1-オール (7)

^1H NMR (90 MHz) δ = 1.33 (s, 6H, CH_3), 1.63 (br. s, 1H, OH), 4.05 (br. t, $J=7.1$, 6.4, 1H, CH-Ph), 5.09 (dd, $J=17.2$, 1.3, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.15 (dd, $J=10.4$, 1.3, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.71 (d, $J=15.8$, 1H, CH-CH= CH), 5.84 (dd, $J=15.8$, 6.4, 1H, CH-CH= CH), 6.03 (ddd, $J=17.2$, 10.4, 7.1, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.10-7.50 (m, 5H, Ph); ^{13}C NMR (50 MHz) δ = 29.7, 51.5, 70.7, 115.1, 126.3, 127.8, 128.4, 128.5, 138.9, 140.2, 142.6; IR (neat, cm^{-1}) 3380, 2990, 1636, 1600, 1497, 1453, 1364, 1154, 978, 916, 702.

| | | | |
|--|------------|------------------------------|----------|
| HRMS $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ | calcd. for | $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$ | 184.1251 |
| | found | | 184.1264 |

| | | | | |
|------|------------|--------------------------------------|-----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ | C : 83.12 | H : 8.97 |
| | found | | C : 82.12 | H : 8.93 |

2-メチル-3-メチレン-4-フェニル-5-ヘキセン-2-オール (8)

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, OH), 1.56 (br. s, 1H, CH-Ph), 4.44 (br. d, $J=6.7$, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.85 (dt, $J=17.3$, 1.2, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.94 (br. s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-C-Ph}$), 5.12 (dt, $J=10.0$, 1.2, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.40 (br. s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-C-Ph}$), 6.11 (ddd, $J=17.3$, 10.0, 6.7, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 7.10-7.50 (m, 5H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 3420, 2990, 1633, 1598, 1496, 1452, 1363, 1152, 1001, 960, 918, 751, 702.

| | | | |
|--|------------|------------------------------|----------|
| HRMS $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ | calcd. for | $\text{C}_{14}\text{H}_{16}$ | 184.1251 |
| | found | | 184.1270 |

(E)-4,8-ジメチル-4-ビニル-2,7-ノナジエン-1-オール (9)

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.11 (s, 3H, C- CH_3), 1.32-1.48 (m, 2H, CH- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.58 (s, 3H, =C- CH_3)

, 1.67 (s, 3H, =C-CH₃), 1.74-2.10 (m, 3H, CH-CH₂-CH₂ + OH), 4.14 (d, *J*=5.0, 2H, CH₂-OH), 4.97 (dd, *J*=17.6, 1.5, 1H, CH₂=CH), 5.03 (dd, *J*=10.8, 1.58, 1H, CH₂=CH), 5.08-5.14 (m, 1H, =CH-CH₂), 5.62 (dd, *J*=15.6, 5.0, 1H, CH=CH-CH₂), 5.66 (d, *J*=15.6, 1H, CH=CH-CH₂), 5.80 (dd, *J*=17.6, 10.8, 1H, CH₂=CH); ¹³C NMR (50 MHz) δ = 17.5, 22.9, 23.0, 25.6, 40.9, 42.0, 63.9, 111.8, 124.5, 126.4, 131.2, 139.9, 145.5; IR (neat, cm⁻¹) 3330, 2970, 2920, 1630, 1448, 1412, 1374, 1083, 1001, 976, 912.

| | | | | |
|------|------------|-----------------------------------|----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | C ₁₃ H ₂₂ O | C: 80.36 | H: 11.41 |
| | found | | C: 79.91 | H: 11.60 |

3,7-ジメチル-2-メチレン-3-ビニル-6-オクテン-1-オール (10)

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.18 (s, 3H, C-CH₃), 1.40-1.60 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 1.59 (s, 3H, =C-CH₃), 1.69 (s, 3H, =C-CH₃), 1.78-2.00 (m, 3H, CH-CH₂-CH₂ + OH), 4.13 (s, 2H, CH₂-OH), 5.04 (dd, *J*=18.0, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.06 (d, *J*=1.0, 1H, CH₂=C-C-Me), 5.07 (dd, *J*=11.2, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.10 (dd, *J*=7.2, 1.4, 1H, C=CH-CH₂), 5.26 (d, *J*=1.0, 1H, CH₂=C-C-Me), 5.82 (dd, *J*=18.0, 11.2, 1H, CH₂=CH); ¹³C NMR (50 MHz) δ = 17.5, 22.9, 23.0, 25.6, 38.1, 44.2, 63.1, 109.7, 112.2, 124.5, 131.3, 145.8, 153.4; IR (neat, cm⁻¹) 3340, 2980, 2940, 2870, 1634, 1450, 1413, 1378, 1044, 913, 835.

| | | | | |
|------|------------|-----------------------------------|----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | C ₁₃ H ₂₂ O | C: 80.36 | H: 11.41 |
| | found | | C: 80.29 | H: 11.41 |

(E)-2,5,9-トリメチル-5-ビニル-3,8-デカジエン-2-オール (11)

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.07 (s, 3H, C-CH₃), 1.30 (s, 6H, HO-CH₂-CH₃), 1.30-1.45 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 1.50 (br. s, 1H, OH), 1.57 (s, 3H, =C-CH₃), 1.66 (s, 3H, =C-CH₃), 1.80-2.00 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 4.96 (dd, *J*=17.7, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.00 (dd, *J*=11.0, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.09 (t, *J*=7.2, 1H, C=CH-CH₂), 5.57 (d, *J*=16.0, 1H, CH=CH), 5.60 (d, *J*=16.0, 1H, CH=CH), 5.80 (dd, *J*=17.7, 11.0, 1H, CH₂=CH); ¹³C NMR (50 MHz) δ = 17.5, 23.0, 23.1, 25.6, 29.9, 41.0, 41.5, 70.7, 113.0, 124.7, 131.1, 134.1, 135.4, 145.9; IR (neat, cm⁻¹) 3360, 2970, 2920, 1628, 1452, 1376, 1128, 980, 910.

| | | | | |
|------|------------|-----------------------------------|----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | C ₁₅ H ₂₆ O | C: 81.02 | H: 11.78 |
| | found | | C: 80.72 | H: 11.89 |

(E)-5,9-ジメチル-5-ビニル-3,8-デカジエン-1-オール (12)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 1.08 (s, 3H, C-CH₃), 1.30-1.45 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 1.50 (br. s, 1H, OH), 1.58 (s, 3H, =C-CH₃), 1.67 (s, 3H, =C-CH₃), 1.89 (dt, J =9.2, 7.2, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2.30 (dt, J =6.8, 6.6, 2H, CH=CH-CH₂), 3.64 (t, J =6.6, 2H, CH₂-OH), 4.96 (dd, J =17.6, 1.7, 1H, CH₂=CH), 5.00 (dd, J =10.8, 1.7, 1H, CH₂=CH), 5.02-5.18 (m, 1H, C=CH-CH₂), 5.37 (dt, J =16.0, 6.8, 1H, CH=CH-CH₂), 5.53 (t, J =16.0, 1H, CH=CH-CH₂), 5.80 (dd, J =17.6, 10.8, 1H, CH₂=CH); IR (neat, cm⁻¹) 3330, 2980, 2940, 1635, 1450, 1412, 1378, 1050, 980, 916, 840.

HRMS M⁺ calcd. for C₁₄H₂₄O 208.1826

found 208.1859

元素分析 calcd. for C₁₅H₂₆O C: 80.71 H: 11.61

found C: 80.60 H: 11.71

4,8-ジメチル-3-メチレン-4-ビニル-7-ノネン-1-オール (13)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 1.15 (s, 3H, C-CH₃), 1.32-1.58 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 1.56 (s, 1H, OH), 1.59 (s, 3H, =C-CH₃), 1.68 (s, 3H, =C-CH₃), 1.86 (m, 2H, CH-CH₂-CH₂), 2.28 (t, J =7.1, 2H, CH₂-CH₂-OH), 3.75 (t, J =7.1, 2H, CH₂-OH), 4.91 (s, 1H, CH₂=C-C-Me), 4.96 (s, 1H, CH₂=C-C-Me), 5.03 (dd, J =17.5, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.05 (d, J =11.0, 1.2, 1H, CH₂=CH), 5.12 (dd, J =6.4, 1.4, 1H, C=CH-CH₂), 5.77 (dd, J =17.5, 11.0, 1H, CH₂=CH); IR (neat, cm⁻¹) 3325, 2970, 2920, 1630, 1450, 1410, 1374, 1043, 911, 898, 836, 733.

HRMS M⁺ calcd. for C₁₄H₂₄O 208.1826

found 208.1831

D. シンナミルインジウムセスキハライドと1-オクチン、フェニルアセチレンとの反応

反応はシンナミルプロミド (3.0 mmol)、インジウム粉末 (2.0 mmol)、DMF (8.0 ml) から調製したシンナミルインジウムセスキハライドと1-オクチン (2.0 mmol) とを150 °Cで4時間攪拌する方法により行った。反応を水で停止した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で分離することにより**14-16** (57 mg, 12%, **14**: **15**: **16** = 79: 11: 10) 及び1,4-もしくは1,6-ジフェニル-1,5-ヘキサジエン (102 mg, 29%) を得た。単離精製はGC (ステンレス製カラム) を用いて行った。フェニルアセチレンについても同様の反応を180 °Cで4時間攪拌することにより行った。これにより**17-19** (**17**: **18**: **19** = 70: 14: 16) を28%の収率で得た。

(E) -4-ヘキシル-1-フェニル-1,4-ペンタジエン (14)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.88$ (t, $J=7.5$, 3H, CH_3), 1.29 (s, 6H, CH_2), 1.45 (quin, $J=7.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=)}$), 2.08 (t, $J=7.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=)}$), 2.91 (d, $J=7.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 4.79 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{=C-R}$), 6.24 (dt, $J=15.0, 7.5$, 1H, CH=CH-Ph), 6.41 (d, $J=15.0$, 1H, CH=CH-Ph), 7.12-7.42 (m, 5H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 3100, 3040, 2980, 2950, 2880, 1650, 1605, 1580, 1500, 1470, 1455, 1440, 1380, 1300, 1080, 1030, 980, 970, 900, 743, 698.

| | | | | |
|------|------------|------------------------------|-----------|-----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{17}\text{H}_{24}$ | C : 89.41 | H : 10.59 |
| | found | | C : 89.49 | H : 10.52 |

(Z) -4-ヘキシル-1-フェニル-1,4-ペンタジエン (15)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.87$ (t, $J=7.5$, 3H, CH_3), 1.20-1.45 (m, 8H, CH_2), 2.05 (t, $J=7.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=)}$), 2.98 (d, $J=7.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}$), 4.82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{=C-R}$), 5.75 (dt, $J=11.6, 7.5$, 1H, CH=CH-Ph), 6.56 (d, $J=11.6$, 1H, CH=CH-Ph), 7.22-7.38 (m, 5H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 3100, 3040, 2970, 2950, 2870, 2850, 1650, 1600, 1500, 1470, 1450, 1400, 1380, 1080, 1030, 920, 892, 810, 770, 700.

| | | | | |
|------|------------|------------------------------|-----------|-----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{17}\text{H}_{24}$ | C : 89.41 | H : 10.59 |
| | found | | C : 89.69 | H : 10.77 |

4-ヘキシル-3-フェニル-1,4-ペンタジエン (16)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.86$ (t, $J=7.5$, 3H, CH_3), 1.10-1.31 (m, 6H, CH_2), 1.42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=)}$), 1.86-2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=)}$), 3.99 (d, $J=7.5$, 1H, CH-Ph), 4.84-5.00 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{=C-R} + \text{CH}_2\text{=CH-C-Ph}$), 5.11 (dt, $J=10.5, 1.2$, 1H, $\text{CH}_2\text{=CH-C-Ph}$), 6.11 (ddd, $J=17.5, 10.5, 7.5$, 1H, $\text{CH}_2\text{=CH-C-Ph}$), 7.13-7.38 (m, 5H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 3090, 3040, 2960, 2330, 1640, 1600, 1495, 1465, 1450, 1405, 1380, 1075, 1030, 1000, 918, 900, 835, 760, 700.

| | | | | |
|------|------------|------------------------------|-----------|-----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{17}\text{H}_{24}$ | C : 89.41 | H : 10.59 |
| | found | | C : 89.40 | H : 10.86 |

(E) -1,4-ジフェニル-1,4-ペンタジエン (17)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 3.40$ (d, $J=7.5$, 2H, CH_2), 5.16 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{-C-R}$), 5.42 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{-C-R}$), 6.31 (dt, $J=15.0, 7.5$, 1H, CH=CH-Ph), 6.47 (d, $J=15.0$, 1H, CH=CH-Ph), 7.09-7.41 (m, 10H, Ph).

(Z)-1,4-ジフェニル-1,4-ペンタジエン (18)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 3.49 (d, J =7.5, 2H, CH_2), 5.20 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-R}$), 5.42 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-R}$), 5.79 (dt, J =10.5, 7.5, 1H, $\text{CH}=\text{CH-Ph}$), 6.58 (d, J =10.5, 1H, $\text{CH}=\text{CH-P}$), 7.10-7.41 (m, 10H, Ph).

2,3-ジフェニル-1,4-ペンタジエン (19)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 4.63 (d, J =6.0, 1H, CH-Ph), 4.95 (dt, J =17.5, 1.2, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-C}$), 5.14 (d, J =1.2, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-R}$), 5.17 (dt, J =10.0, 1.2, 1H, $\text{CH}_2-\text{CH-C}$), 5.57 (d, J =1.2, 1H, $\text{CH}_2=\text{C-R}$), 6.18 (ddd, J =17.5, 10.0, 6.0, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-C}$), 7.08-7.44 (m, 10H, Ph).

E. デヒドロリナロール(20) とプレニルインジウムとの反応

反応はプレニルプロミド (1.5 mmol)、インジウム粉末 (1.0 mmol)、DMF (1.0 ml) から調製したプレニルインジウムセスキハライドとデヒドロリナロール (152 mg, 1.0 mmol) とを110 °Cで5時間攪拌する方法により行った。反応を水で停止した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) で分離することにより22 (132 mg, 60%) と23、24の混合物 (12 mg, 8%) を得た。23、24の単離精製はGC (ステンレス製カラム) を用いて行った。

(E)-3,3,6,10-テトラメチル-1,4,9-ウンデカトリエン-6-オール (22)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 1.12 (s, 6H, $\text{CH-C}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$), 1.52 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-OH}$), 1.59 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-OH}$), 4.92 (dd, J =10.5, 1.5, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-C}$), 4.94 (dd, J =17.7, 1.5, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-C}$), 5.12 (br. t, J =7.5, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{Me})_2$), 5.45 (d, J =15.7, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.60 (d, J =15.7, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.82 (dd, J =17.7, 10.5, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH-C}$); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz) δ = 18.2, 23.5, 26.3, 27.7, 28.9, 39.3, 43.2, 73.6, 111.1, 125.1, 132.3, 134.0, 136.7, 147.8; IR (neat, cm^{-1}) 3400, 2980, 1638, 1452, 1376, 1360, 1110, 980, 914.

| | | | | |
|------|------------|--------------------------------------|----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ | C: 81.02 | H: 11.79 |
| | found | | C: 80.58 | H: 11.98 |

3-イソプロピリデン-1-メチル-2-メチレンシクロペンタノール (23)¹³⁾

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ = 1.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$), 1.50 (s, 1H, OH), 1.60-1.85 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-OH}$), 1.79 (s, 3H, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.94 (s, 3H, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.07-2.55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}(\text{Me})_2$), 5.10 (s, 1H, $\text{HO-C-C}=\text{CH}_2$), 5.24 (s, 1H, $\text{HO-C-C}=\text{CH}_2$).

3-イソプロペニル-1-メチル-2-メチレンシクロペンタノール (**24**)¹⁴⁾ (3:2のジアステレオマー混合物)

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-OH}$), 1.55 (s, 1H, OH), 1.58 (s, 1.8H, $\text{CH}_2\text{=C-CH}_3$), 1.63 (s, 1.2H, $\text{CH}_2\text{=C-CH}_3$), 1.64-2.04 (m, 4H, CH_2), 3.37 (tt, $J=10.0, 2.5$, 1H, CH-C=CH_2), 4.79 (s, 1H, HO-C-C=CH_2), 4.80 (s, 1H, HO-C-C=CH_2), 4.89 (d, $J=2.5$, 1H, $\text{CH}_2\text{=C-Me}$), 5.25 (d, $J=2.5$, 1H, $\text{CH}_2\text{=C-Me}$).

F. デヒドロリナロール (**20**) とアリルインジウムセスキハライドとの反応

Eと同様の方法で反応を行うことにより**25** (46 mg, 30%) と**23**、**24**の混合物 (29 mg, 20%) を得た。**23**、**24**の単離精製はGC (ステンレス製カラム) を用いて行った。

5,9-ジメチル-4-メチレン-1,8-デカジエン-5-オール (**25**)

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.32 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{=C-OH}$), 1.59 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-OH}$), 1.60 (s, 3H, C=C-CH_3), 1.68 (s, 3H, C=C-CH_3), 1.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C-OH}$), 2.80 (d, $J=7.5$, 2H, $\text{CH}_2\text{-C=CH}_2$), 4.89 (d, $J=1.5$, 1H, CH=C(Me)), 5.02-5.18 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{=C}$), 5.84 (ddt, $J=17.0, 9.0, 7.5$, 1H, $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2$); ¹³C NMR (50 MHz) δ = 18.3, 23.4, 26.3, 28.6, 36.9, 41.1, 76.4, 110.5, 116.9, 124.9, 132.6, 137.6, 153.6; IR (neat, cm^{-1}) 3450, 2980, 2940, 1640, 1450, 1432, 1376, 1120, 1000, 914.

| | | | | |
|------|------------|--------------------------------------|----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ | C: 80.35 | H: 11.41 |
| | found | | C: 80.09 | H: 11.24 |

G. ヨモギアルコールの合成

反応はプレニルプロミド (116 mg, 1.5 mmol)、インジウム粉末 (115 mg, 1.0 mmol)、DMF (2.0 ml) から調製したプレニルインジウムセスキハライドと2-メチル-3-ブチン-2-オール (84 mg, 1.0 mmol) とを110℃で3時間攪拌する方法により行った。反応を1N HClで停止した後エーテル抽出を行い乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) で精製することにより無色液体のヨモギアルコール (128 mg, 83%) を得た。

(E)-2,4,4-トリメチル-3,6-ヘプタジエン-2-オール (ヨモギアルコール) (**26**)⁷⁾

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.15 (s, 6H, $\text{C-C(CH}_3)_2$), 1.32 (s, 6H, $\text{HO-C(CH}_3)_2$), 1.58 (s, 1H, OH), 4.95 (dd, $J=10.0, 2.4$, 1H, $\text{CH}_2\text{=CH}$), 4.96 (dd, $J=16.8, 2.4$, 1H, $\text{CH}_2\text{=CH}$), 5.60 (d, $J=16.0$, 1H, CH=CH), 5.63 (d, $J=16.0$, 1H, CH=CH), 5.86 (dd, $J=16.8, 10.0$, 1H, $\text{CH}_2\text{=CH}$); ¹³C NMR (50 MHz) δ =

26.9, 29.8, 38.4, 70.7, 110.5, 134.3, 135.2, 147.0 ; IR (neat , cm^{-1}) 3370, 2975, 1640, 1460, 1375, 1360, 1230, 1135, 980, 910.

H. アチレノールの合成

Gと同様にして調製したクロチルインジウムセスキハライドと2-メチル-4-ペンチン-2-オール¹⁴⁾とを60℃で4時間攪拌する方法により反応を行った。反応停止後、乾燥・濃縮を行いシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) で精製することにより**27**と**29**の混合物 (**27** : **29** = 21 : 79, 62%)を得た。単離精製はGC (ステンレス製カラム) を用いて行った。

(E) -2,6-ジメチル-4,7-オクタジエン-2-オール (アチレノール) (**27**)⁸⁾

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.10 (d, J = 7.2, 3H, CH-CH_3), 1.20 (s, 6H, $\text{HO-C(CH}_3)_2$), 1.55 (s, 1H, OH), 2.18 (m, 2H, CH_2), 2.88 (m, 1H, CH-Me), 4.95-5.08 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.48-5.56 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.82 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ; ^{13}C NMR (50 MHz) δ = 19.8, 28.9, 40.3, 46.8, 70.4, 112.7, 124.1, 138.5, 142.7 ; IR (neat , cm^{-1}) 3390, 2985, 1640, 1455, 1377, 1155, 975, 913.

2,5-ジメチル-4-メチレン-6-ヘプテン-2-オール (**29**)

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.14 (d, J = 6.8, 3H, CH-CH_3), 1.24 (s, 6H, $\text{HO-C(CH}_3)_2$), 1.45 (s, 1H, OH), 2.26 (s, 2H, CH_2), 2.88 (m, 1H, CH-Me), 4.93-5.18 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.73 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ; ^{13}C NMR (50 MHz) δ = 19.0, 29.6, 44.2, 48.5, 70.5, 112.6, 113.5, 142.6, 150.0 ; IR (neat , cm^{-1}) 3410, 2990, 1638, 1462, 1379, 1225, 1210, 1155, 1128, 998, 910.

| | | | | |
|------|------------|--------------------------------------|-----------|-----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ | C : 77.87 | H : 11.76 |
| | found | | C : 77.34 | H : 11.63 |

I. イソミルセノールの合成

Gと同様にして調製した2-メチレン-3-ブテニルインジウムセスキハライドと2-メチル-3-ブチン-2-オールとを80℃で4時間攪拌する方法により反応を行った。反応停止後、乾燥・濃縮を行いシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) で精製することにより**28**と**30**の混合物 (**28** : **30** = 26 : 74, 46%)を得た。単離精製はカラムクロマトを繰り返すことにより行った。

(E) -2-メチル-6-メチレン-3,7-オクタジエン-2-オール (イソミルセノール) (**28**)⁹⁾

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.33 (s, 6H, $\text{C(CH}_3)_2$), 1.41 (s, 1H, OH), 2.96 (br. d, J = 7.5, 2H, CH_2), 5.00-5.36 (m, 4H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.70-5.74 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.43 (dd, J = 18.0, 11.2, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) ; ^{13}C

NMR (50 MHz) δ = 29.6, 34.0, 70.6, 113.6, 116.5, 124.2, 138.5, 139.7, 144.7 ; IR (neat , cm^{-1})
3375, 2975, 1592, 1370, 1230, 1147, 989, 972, 899.

2-メチル-3,5-ジメチレン-6-ヘプテン-2-オール (30)

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.41 (s, 6H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.49 (s, 1H, OH), 3.07 (br. s, 2H, CH_2), 4.82 (br. s, 1H, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.05-5.31 (m, 5H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.43 (dd, $J=18.0, 11.2$, 1H, $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$) ; ^{13}C NMR (50 MHz)
 δ = 29.3, 34.1, 73.3, 109.4, 114.0, 118.4, 138.2, 144.4, 152.70 ; IR (neat , cm^{-1}) 3375, 2980, 1639,
1592, 1360, 1127, 990, 959, 897.

| | | | | |
|------|------------|--------------------------------------|-----------|-----------|
| 元素分析 | calcd. for | $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ | C : 78.90 | H : 10.59 |
| | found | | C : 78.60 | H : 10.66 |

引用文献

- 1) (a) Normant, J. F.; Alexakis, A. *Synthesis*, 1981, 841. (b) Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 38.
- 2) Araki, S.; Imai, A.; Shimizu, K.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 2581.
- 3) Nozaki, K.; Oshima, T.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 2547.
- 4) Mikhailov, B. M. *Pure Appl. Chem.*, 1975, 39, 505.
- 5) (a) Eisch, J. J.; Husk, G. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 4194; Cherest, M.; Felkin, H.; Frajerman, C.; Lion, C.; Roussi, G.; Swierczewski, G. *Tetrahedron Lett.*, 1966, 875; Eisch, J. J.; Merkley, J. H.; Galle, J. E. *J. Organomet. Lett.*, 1969, 27; Eisch, J. J.; Felkin, H.; Kaeseberg, C. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 4587; Richey, H. G., Jr.; Wilkins, C. W., Jr.; Brown, B. S.; Moore, R. E. *Tetrahedron Lett.*, 1976, 723; Eisch, J. J.; Merkley, J. H.; Galle, J. E. *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 587. (b) Richey, H. G., Jr.; von Rein, F. W. *J. Organomet. Chem.*, 1969, 32; von Rein, F. W.; Richey, H. G., Jr. *Tetrahedron Lett.*, 1971, 3777; Miller, R. B.; Reichenbach, T. *Synth. Commun.*, 1976, 6, 319. (c) Richey, H. G., Jr.; Szucs, S. S. *Tetrahedron Lett.*, 1971, 3785.
- 6) (a) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 1831; Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S.; Jin, S.-J.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 2538. (b) Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 7071; Chan, T. H.; Li, C. J. *Chem. Commun.*, 1992, 747; Kim, E.; Gordon, D. M.; Schemid, W.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 5500.
- 7) Hayashi, S.; Yano, K.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 6241; Boldrini, G. P.; Savoia, D.; Togliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A. *J. Organomet. Chem.*, 1985, 280, 307.
- 8) Schulte-Elte, K. H.; Gadola, M. *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 1095.
- 9) Silverstein, R. M.; Rodin, J. O.; Wood, D. L.; Browne, L. E. *Tetrahedron*, 1966, 22, 1929; von Schantz, M.; Widen, K.-G.; Hilunen, R. *Acta Chim. Scand.*, 1973, 27, 551; Mori, K. *Agr. Biol. Chem.*, 1974, 38, 2045; Shapless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2697; Karlsen, S.; Froyen, P.; Skattebol, L. *Acta Chim. Scand., Ser. B*, 1976, 30, 664.
- 10) Krug, R. C.; Yen, T. F. *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 1082.
- 11) Sucrow, W.; Richter, W. *Chem. Ber.*, 1970, 103, 3771.
- 12) Echavarren, A. M.; Tueting, D. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 4039.
- 13) Trost, B. M.; Lautens, M.; Chan, C.; Jebaratnam, D. J.; Mueller, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 636.
- 14) Laueger, P.; Prost, M.; Charlier, R. *Helv. Chim. Acta*, 1959, 42, 2379.

第3章 新規インジウム還元剤の調製と還元反応への応用

序論

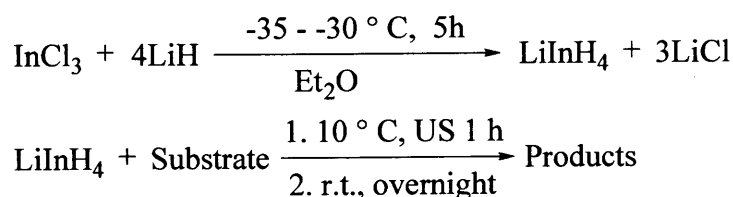
第1章、第2章では有機金属の金属部位としてインジウムを用いた反応について検討した。緒言でもふれたが、近年インジウムを用いた有機合成反応は熱心に検討が行われ、その特性などが明らかになるとともに優れた反応剤として認識されつつある。そこでこれまでとは異なる角度からインジウムの特性を調べるべく、新規インジウム還元剤の調製と還元反応への応用について検討を行った。

有機合成において還元は最も重要な反応の1つであり、これまでも多種多様の研究が行われてきた。金属を基盤とした還元剤の中でも金属水素錯化合物を用いた有機化合物の還元は常套手段であり、様々な金属を中心金属に用いた還元剤が調製されその反応性や選択性についての研究が行われている。その中でもホウ素やアルミニウムのヒドリド種は数多く、最も利用されている金属である¹⁾。ホウ素を基盤とした還元剤の代表である水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)は湿気に強くアルコール等の活性な水素を有する溶媒中でも利用できるという取り扱い易さを持つ反面、エポキシドやエステルを始めラクトン、カルボン酸、ニトリル、ニトロ化合物等を単独では還元できない。一方、アルミニウムを中心金属とした水素化リチウムアルミニウム(LiAlH_4)は代表的な存在であり、最も頻繁に利用されている還元剤である。その反応性は極めて高く様々な官能基の還元には有効だが、それだけに化学選択性に乏しくまた湿気に弱いという弱点もある。

インジウムはこれらホウ素やアルミニウムと同じ13族に属する金属でありながら、これまで還元剤の中心金属として用いられた例はWibergらによって報告された一報だけであり²⁾、一般的にインジウム-水素結合を有する化合物は不安定でその構造が完全に明らかにされている例は殆どなく³⁾、その特性は明らかになっていない。第3章では、リチウムインジウムヒドリド(LiInH_4)を始めとし、インジウム原子上にフェニル基を導入したリチウムフェニルインジウムヒドリド($\text{LiPh}_n\text{InH}_{4-n}$; $n=1, 2$)等のインジウム還元剤の調製及びそれらの還元剤を用いた各種有機化合物の還元を試みについて報告するとともに、各種還元剤の化学選択性についても考察する。

3-1 インジウムを基盤とした還元剤の調製と還元反応への応用

インジウムを基盤とした還元剤の調製、及び反応例は1957年のWibergらによる報告が唯一されているのみである²。彼らはまずインジウムヒドリド (InH₃) の調製を行いこれを還元反応に応用しているが、この試薬には還元能力が全くないと報告している。また彼らはInX₃(X=Cl, Br)とLiHからLiInH₄の調製にも成功している。このヒドリド試薬についても彼らはその還元能力について検討を行ったようではあるが、その結果は非常に興味深いものであった。彼らによれば、このヒドリド剤はアセトアミドやアセトニトリル、酪酸、キノン等が還元できるにも関わらず、ブチルアルデヒドやベンズアルデヒド、ブチロラク톤は全く還元できなかつたというのである。この特異な性質に興味を持った著者らはLiInH₄の還元能力について再検討を行った。その結果、超音波を照射することによりカルボニル化合物も効率よく還元できることが明らかになった (Scheme 1)。



Scheme 1

還元剤はWibergらの方法に従って調製し、そこへ基質を注入した後超音波を1時間照射し、さらに室温にて1晩攪拌することによって反応は行った。その結果を (Table 1) に示す。

Table 1. Reduction of carbonyl compounds with LiInH₄^a

| Run | Substrate | products | Yield (%) |
|-----|---|--|----------------------|
| 1 | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 93 |
| 2 | PhCH=CHCHO | PhCH=CHCH ₂ OH | 92 |
| 3 | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CHO | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CH ₂ OH | 89 |
| 4 | PhCOMe | PhCH(Me)OH | 64 (29) ^d |
| 5 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ COCl | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHOOCH ₂ C ₆ H ₄ Br- <i>p</i> | 84 |
| 6 | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ COCl | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ COOC ₈ H ₁₇ - <i>n</i> | 64 ^d |
| 7 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ COOEt | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 11 (86) ^d |

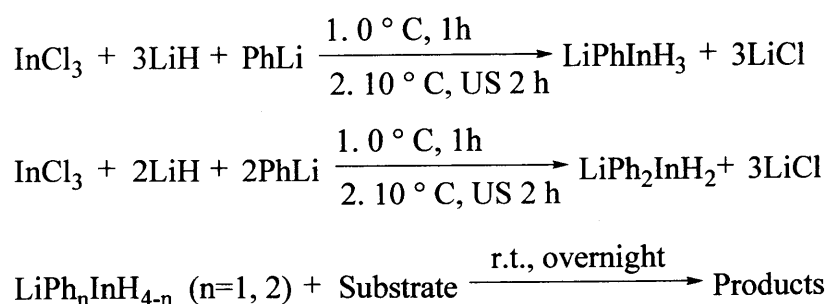
a) All reactions were carried out with substrate (3 mmol), InCl₃ (3 mmol) and LiH (12 mmol) in Et₂O (20 ml). b) Isolated yield. c) Recovery of the starting substrate. d) Octanoic acid, presumably formed via hydrolysis of the substrate during aqueous workup, was in 22% yield.

アルデヒドはLiInH₄によって対応するアルコールに効率よく還元できることが明らかになった (Run 1-3)。一方、ケトンに対する反応性は若干おとり、アルデヒドとの反応に比べると幾分低い収率で対

応するアルコールを生じた(Run 4)。酸塩化物との反応からはエステルが得られたが、これは反応の初期段階で生じるインジウムアルコキシドと未反応の酸塩化物とのカップリングによって生じたものであると考えている(Run 5, 6)。アルデヒドやケトン、酸塩化物等との反応からは反応生成物を適度な収率で得ることができたのに対し、エステルの還元を試みでは反応は殆ど進行せず原料の大半を回収するにとどまった(Run 7)。このことから、 LiInH_4 はアルデヒドやケトン、酸塩化物等を還元するだけの十分な還元能力は有するものの、その反応性はエステルを還元するほどの強さは持たないということが明らかになった。なお、ここで示した一連の反応にインジウムの存在が不可欠であることを確認するために LiH のみを用いて同様の反応を試みたが反応は進行せず、また触媒量の InCl_3 を用いたときにも反応が殆ど進行しなかったことから、この反応が触媒サイクル的に進行しているものではないことが明らかになった。なお後の検討により、 InX_3 ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$) と LiH の入った系をアルゴン置換する際にドライヤーを用いて系を加熱しながらじっくりと減圧・乾燥した場合には、超音波を照射しなくても還元反応が進行することが明らかになった。特に InBr_3 を用いた場合には、反応剤調製後基質を注入し室温で2時間攪拌しただけで反応が進行した。しかしながら本章では先に示した方法で全ての反応を行った。その反応では超音波を照射しさらに室温で1晩攪拌しているのだが、Wibergらは LiInH_4 は熱に不安定で -20°C 以上になると分解し $(\text{InH}_3)_x$ を生じると報告している²ことから実際に還元しているヒドリド源は LiInH_4 とは異なる構造を持っている可能性もある。しかし現時点ではインジウム還元剤の構造は明らかになっていないので、用いた試薬の化学量論比等から便宜上 LiInH_4 と示しておく。

3-2 新規インジウム還元剤調製の試み

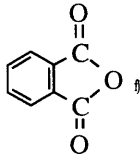
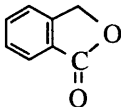

3-1節で示したように、 LiInH_4 には十分な還元能力があることが明らかになったもののエステルを還元する程の還元力は持たないことが明らかになった。そこでインジウム還元剤の還元能力の向上を試みた。その結果インジウム原子上にフェニル基を導入することにより、容易に反応性を向上させることが明らかになった (Scheme 2)。



Scheme 2

調製はInCl₃とLiHのエーテル懸濁液に氷浴中でPhLiを滴下、さらに超音波を1時間照射することにより行った。還元剤の構造は現時点では明らかにはなっていないものの、用いた試薬の化学量論比に基づき、InCl₃、LiH、PhLiを1:3:1の割合で用いたときにはリチウムモノフェニルインジウムトリヒドريد(LiPhInH₃)が、1:2:2の割合で用いたときにはリチウムジフェニルインジウムジヒドريد(LiPh₂InH₂)が調製できたと考えている。これら2つの新規インジウム還元剤を用いて様々な有機化合物の還元を試みた (Table 2)。

Table 2. Reduction of organic compounds with LiPhInH₃^a and LiPh₂InH₂^b

| Run | Substrate | Products | Yield / (%) ^a | |
|-----|---|--|-----------------------------------|---|
| | | | LiPhInH ₃ ^b | LiPh ₂ InH ₂ ^c |
| 1 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHO | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 57 | 73 |
| | | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH(Ph)OH | 10 | 3 |
| | | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHOOH | 18 | 4 |
| 2 | PhCH=CHCHO | PhCH=CHCH ₂ OH | 62 | 71 |
| | | (PhCH=CHCH(OH)-) ₂ | 34 | 81 |
| 3 | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CHO | <i>n</i> -C ₇ H ₁₅ CH ₂ OH | 56 | 13 |
| 4 | PhCOMe | PhCH(Me)OH | 95 | 41 (35) ^d |
| 5 | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ COMe | <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH(Me)OH | 59 (28) ^d | 6 (19) ^d |
| 6 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ COCl | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 48 | 71 |
| | | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH(Ph)OH | 0 | 2 |
| | | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHOOH | 35 | 15 |
| 7 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ COOEt ^e | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 83 (10) ^d | 95 |
| 8 |  |  | 22 | 66 |
| 9 |  | PhCH(Me)OH | 49 | 74 |
| | | PhCH ₂ CH ₂ OH | 24 | 16 |
| 10 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ Br | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₃ | 27 | 27 |
| | | (<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂) ₂ | 9 | 5 |
| 11 | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ NO ₂ | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ N=N(O)C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i> | 63 (0) ^g | 0 (93) ^d |
| | | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ N=NC ₆ H ₄ Cl- <i>p</i> | 24 (55) ^g | 0 |
| | | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ NH ₂ | 13 (42) ^g | 0 |

a) All reactions were carried out with substrate (2 mmol), InCl₃ (4 mmol), LiH (12 mmol), and PhLi (4 mmol) in Et₂O (40 ml). Figures in parentheses refer to the reduction with substrate (1 mmol). b) All reactions were carried out with substrate (2 mmol), InCl₃ (4 mmol), LiH (8 mmol) and PhLi (8 mmol) in Et₂O (40 ml). c) Isolated yields. d) Recovery of the starting substrate. e) 1 mmol of ethyl *p*-bromobenzoate was used. f) 0.5 mmol of phthalic anhydride was used. g) Yield when 0.33 mmol of *p*-chloronitrobenzen was used.

反応は調製した還元剤のエーテル懸濁液中に基質を注入し、室温で1晩攪拌するという方法で行った。*p*-プロモベンズアルデヒドや*p*-プロモベンゾイルクロライドの還元の際し、少量のフェニル化生成物が見られたもののヒドリドの攻撃はフェニルアニオンの攻撃に比べ優先的に起こることが確認できた(Run 1, 6)。これら2つの新規還元剤はアルデヒドやケトン、酸塩化物、そしてエステルですら容易に還元できることが明らかになった。 α, β -不飽和アルデヒドとの反応では1,2還元のみが選択的に進行することが確認できた(Run 2)。2つの反応点を持つスチレンオキシドの還元では、立体的にすいている炭素への攻撃によって生じたことが予想される、 α -フェネチルアルコールが優先的に得られた(Run 9)。ハロゲンの水素化について検討した*\beta*-プロモベンジルブロミドに対する反応もわずかながら進行し、還元生成物である*p*-プロモトルエンを得た(Run 10)。一方、*p*-クロロベンズアミドや*p*-クロロベンゾニトリルとの反応ではどちらのフェニル置換インジウム還元剤を用いても還元反応は全く進行しなかった。最も興味深い結果を示したのが*p*-クロロニトロベンゼンの還元反応で、 LiPhInH_3 を用いたときには対応する還元生成物であるアゾキシ化合物やアゾ化合物、アニリンの生成がみられたのに対し、 $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いた場合には反応が全く進行しなかった(Run 11)。このことから、これら2つの還元剤が実際に異なる構造と還元能力を有する反応剤であることが確認できた。詳しい検討は行っていないものの、シナムアルデヒドの還元反応ではピナコール型の生成物が(Run 2)、また*\beta*-プロモベンジルブロミドの還元ではピベンジルが得られてきたことから(Run 10)、単電子移動メカニズムの関与も考えられる。ここで調製した新規インジウム還元剤は十分な還元能力とユニークな反応性を有することが明らかになった。 NaBH_4 が室温条件下でエステルやエポキシを還元できないのに対し、新規インジウム還元剤はそれらを還元できる十分な能力を有する一方、 LiAlH_4 では還元可能なニトリルが⁴全く還元できなかったことから、新規インジウム還元剤が NaBH_4 と LiAlH_4 との間の還元能力を有することが予想される。

ちなみに PhLi の代わりに BuLi を用いた新規インジウム還元剤調製の試みでは、還元反応は全く進行せず失敗に終わった。

3-3 インジウム還元剤の化学選択性に関する検討

3-2節で得られた結果から、アルデヒドや酸塩化物、エステル、そしてスチレンオキシドの還元では $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いたときにより高い収率で対応するアルコールが得られるのに対し、ケトンの還元では LiPhInH_3 を用いたときに高い収率で対応するアルコールが得られることが明らかになった。特に*p*-クロロニトロベンゼンの還元反応は興味深く、 LiPhInH_3 を用いたときのみ還元反応が進行したことから、フェニル置換インジウム還元剤はそれぞれ異なる基質選択性を有することが示唆された。そこ

で新規インジウム還元剤の化学選択性について検討を行った (Table 3)。

異なる置換基を2つ有する二置換化合物を用いた化学選択性の検討を行ったところ、*p*-ニトロベンズアルデヒドの還元では、LiPh₂InH₂を用いたときには対応するアルコールのみが得られたのに対し、LiPhInH₃を用いたときにはニトロ基が優先的に還元された(Run 1)。同様の結果は *p*-ニトロアセトフェノンとの反応でも見られた(Run 2)。また、2つの異なるカルボニル基を有する *p*-ホルミル安息香酸メチルとの反応ではどちらの還元剤を用いたときにも選択的にホルミル基を還元し、エステル基は何ら反応を受けなかった(Run 3)。

Table 3. Chemoselectivity

| Run | Substrate | Products | Yield / (%) ^a | |
|-----|---|--|-----------------------------------|---|
| | | | LiPhInH ₃ ^b | LiPh ₂ InH ₂ ^c |
| 1 | <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CHO | <i>p</i> -OHCC ₆ H ₄ N=N(O)C ₆ H ₄ CHO- <i>p</i> | 30 (32) | 0 (0) |
| | | <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 21 (6) | 47 (82) |
| | | recovery | 43 (48) | 39 (6) |
| 2 | <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ COCH ₃ | <i>p</i> -CH ₃ OCC ₆ H ₄ N=N(O)C ₆ H ₄ COCH ₃ - <i>p</i> | 22 (32) | 0 (0) |
| | | <i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH(CH ₃)OH | 25 (10) | 31 (36) |
| | | recovery | 37 (44) | 40 (19) |
| 3 | <i>p</i> -CH ₃ O ₂ CC ₆ H ₄ CHO | <i>p</i> -CH ₃ O ₂ CC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 19 (19) | 26 (47) |
| | | <i>p</i> -CH ₃ O ₂ CC ₆ H ₄ CH(Ph)OH | 0 (0) | 18 (27) |
| | | recovery | 63 (77) | 45 (8) |

a) Isolated yield. b) All reactions were carried out with substrate (2 mmol), InCl₃ (4 mmol), LiH (12 mmol), and PhLi (4 mmol) in Et₂O (40 ml). Figures in parentheses refer to the reduction with substrate (1 mmol). c) All reactions were carried out with substrate (2 mmol), InCl₃ (4 mmol), LiH (8 mmol) and PhLi (8 mmol) in Et₂O (40 ml). Figures in parentheses refer to the reduction with substrate (1 mmol).

3-1、3-2節で示した3種のインジウム還元剤を用いた還元反応における各種化合物から得られた対応する還元生成物の収率と、先に示した選択還元の結果を基にして各々の還元剤の各種官能基に対する反応のしやすさをおおまかにまとめると、次のようになると考えている(Chart 1)。

Chart 1. Yields of Reduction Products

LiInH₄

Ar-CHO ~ Ar-COX > Ar-COR > Ar-COOR

LiPhInH₃

Ar-COR ~ Ar-NO₂ > Ar-CHO > Ar-COX ~ Ar-COOR

LiPh₂InH₂

Ar-CHO ~ Ar-COX ~ Ar-COOR > Ar-COR > Ar-NO₂

LiInH₄の場合、これといった特徴は見られず想像に易い順序で官能基が並んでいると言える。

LiPh₂InH₂の場合、ケトンよりもエステルと容易に反応する点が興味深い点である。LiPhInH₃の示した

結果は、極めて特異的でありユニークな結果である。このように、アルデヒドや、酸塩化物よりもケトンやニトロ基と反応しやすい還元剤はあまり例をみない。

ここまで示してきた結果からインジウム還元剤は十分な還元力を有し、その反応性及び化学選択性はインジウム原子上の置換基の種類や数を変えることにより容易にコントロールできることが明らかになった。

3-4 実験項

各種の分析には以下の装置を使用した。

IRスペクトル：日本分光 JASCO A-102型 赤外線分光光度計により測定した。

¹H NMRスペクトル：CDCl₃中、Me₄Siを内部標準としてVARIAN Gemini-200 (200MHz) 核磁気共鳴装置、またはHITACHI R-90H (90MHz) で測定した。なお、 δ 値の単位はHzで示す。

MS：日立 M-2000により測定した。イオン化は電子衝撃イオン化法 (EI、イオン化電圧70eV) により行った。

融点：Mitamura Riken Co. Ltd. no. 4200融点測定装置を用いて測定したが未補正である。

TLC：Kieselgel 60 F254 Art. 5715 (Merck) を使用した。

カラムクロマトグラフィー：充填剤にKieselgel 60 (70-230mesh) ASTM Art. 7734 (Merck) を使用した。

蒸留：Sibata GTO-250R ガラスチューブオープンを使用した。

元素分析：京都大学薬学部元素分析センターに依頼した。

溶媒：ジエチルエーテル・LiAlH₄で乾燥したものを蒸留して用いた。

InCl₃：Katayama Chemical Co., Ltd (>99%) より購入。

LiH：Nacalai tesque Co., Ltdより購入。

PhLi：Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd (>99%) より購入。なお、濃度はWatsonとEasthamの方法に従って決定した⁵⁾。

反応は全てアルゴン雰囲気下で行った。

A. インジウムヒドリド試薬の調製

A-1 LiInH₄の調製

InCl₃ 663 mg (3.0 mmol)とLiH 96 mg (12.0 mmol)を加えた容器を-30℃に冷やしそこへエーテル(20 ml)を加え、-30℃で5時間攪拌することにより白色のエーテル懸濁液を得た。この試薬は濾過することにより白色の固体として得ることができ、乾燥空気中下で一晩放置しておいても還元能力の低下は見られなかった。しかし、実際の反応では調製した懸濁液を次の反応に直接用いた。この試薬及び次に述べるフェニル置換還元剤の構造は完全には明らかになっていないものの、用いた試薬の化学量論比よりここに示した構造をとるものと仮定した。

A-2 LiPhInH₃の調製

氷浴中、InCl₃ 884 mg (4.0 mmol)とLiH 96 mg (12.0 mmol)のエーテル(40 ml)懸濁液中にPhLi(4.0 mmol)を滴下し、温度を保ったまま1時間攪拌後さらに10℃前後の水浴中で超音波を2時間照射することでうすい灰色のLiPhInH₃懸濁液を得た。懸濁液は次の反応に直接利用した。

A-3 LiPh₂InH₂の調製

氷浴中、InCl₃ 884 mg (4.0 mmol)とLiH 64 mg (8.0 mmol)のエーテル(40 ml)懸濁液中にPhLi(8.0 mmol)を滴下し、温度を保ったまま1時間攪拌後、さらに10℃前後の水浴中で超音波を2時間照射することで濃い灰色のLiPh₂InH₂懸濁液を得た。懸濁液は次の反応に直接利用した。

B. インジウム還元剤を用いた様々な化合物の反応

B-1 LiInH₄を用いた場合(反応様式 ①)

前述の方法により調製したLiInH₄のエーテル懸濁液中に基質を注入した後10℃前後の水浴中で超音波を2時間照射し、さらに室温で一晩反応を行った。その後1N HCl水溶液を50 ml加えて反応を止めエーテル抽出、sat. NaCl aq.処理の後Na₂SO₄にて乾燥・濃縮した。このようにして得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し反応生成物を得た。

B-2 フェニル置換還元剤を用いた場合(反応様式 ②)

前述の方法により調製したフェニル置換インジウム還元剤のエーテル懸濁液中に基質を注入した後室温で1晩反応を行った。その後1N HCl水溶液を50 ml加えて反応を止めエーテル抽出、sat. NaCl aq.処理の後Na₂SO₄にて乾燥・濃縮した。このようにして得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーにより精製し反応生成物を得た。

○*p*-クロロベンズアルデヒドとの反応 (反応様式 ①)

p-クロロベンズアルデヒド 422 mg (3.0 mmol) をエーテル 3.0 ml に溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。

p-クロロベンジルアルコール (**1**) (384 mg, 93%)

¹H NMR (90 MHz) δ = 1.87 (s, 1H, OH), 4.65 (s, 2H, CH₂), 7.25-7.36 (m, 4H, Ar); IR (KBr, cm⁻¹) 3360, 1605, 1505, 1452, 1410, 1345, 1213, 1091, 1032, 1018, 835, 803.

○*p*-プロモベンズアルデヒドとの反応 (反応様式 ②)

p-プロモベンズアルデヒド 370 mg (2.0 mmol) をエーテル 3.0 ml に溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。

LiPhInH₃を用いた場合

p-プロモベンジルアルコール (**2**) (212 mg, 57%)

無色固体 m.p. 75-78 °C (C₆H₁₄) (lit.⁶ 76-76.5 °C)

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.70 (t, *J* = 5.7, 1H, OH), 4.66 (d, *J* = 5.7, 2H, CH₂), 7.24 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar), 7.49 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar); IR (KBr, cm⁻¹) 3325, 2900, 1584, 1480, 1440, 1398, 1060, 1008, 1000, 820, 780.

p-プロモ安息香酸 (**3**) (74 mg, 18%)

白色固体 m.p. 252-256 °C (EtOH) (lit.⁷ 251-253 °C)

¹H NMR (200 MHz) δ = 7.62 (d, *J* = 9.5, 2H, Ar), 7.95 (d, *J* = 9.5, 2H, Ar); IR (KBr, cm⁻¹) 3080, 2950, 2825, 2650, 2545, 1670, 1581, 1420, 1316, 1290, 1270, 1170, 1060, 1006, 920, 840, 750.

4-プロモ- α -フェニルベンゼンメタノール (**4**) (51 mg, 10%)

無色固体 m.p. 58-62 °C (EtOH) (lit.⁸ 62-64 °C)

¹H NMR (200 MHz) δ = 2.21 (d, *J* = 3.5, 1H, OH), 5.80 (d, *J* = 3.5, 1H, CH), 7.22-7.43 (m, 7H, Ar + Ph), 7.46 (d, *J* = 8.4, 2H, Ar); IR (KBr, cm⁻¹) 3375, 1490, 1454, 1400, 1186, 1074, 1040, 1012, 790, 754, 718, 700.

LiPh₂InH₂を用いた場合

2 (275 mg, 73%)、**3** (15 mg, 4%)、**4** (16 mg, 3%)

○オクタナールとの反応（反応様式 ①及び②）

オクタナール312 μ l(2.0 mmol) (LiInH₄を用いた場合には469 μ l(3.0 mmol)) を注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。

LiInH₄を用いた場合

1-オクタノール (5) (347 mg, 89%)

無色透明オイル

¹H NMR (200 MHz) δ = 0.88 (t, *J* = 6.9, 3H, CH₃), 1.28 (br. s, 10H, (CH₂)₅), 1.56 (m, 2H, CH₂), 1.93 (br. s, 1H, OH), 3.64 (t, *J* = 6.6, 2H, CH₂); IR (neat, cm⁻¹) 3350, 2925, 2850, 1708, 1460, 1378, 1106, 1054.

LiPhInH₃を用いた場合

5 (146 mg, 56%)

LiPh₂InH₂を用いた場合

5 (186 mg, 71%)

○シナムアルデヒドとの反応（反応様式 ①及び②）

シナムアルデヒド252 μ l(2.0 mmol) (LiInH₄を用いた場合には378 μ l(3.0 mmol)) を注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。

LiInH₄を用いた場合

シナミルアルコール (6) (370 mg, 92%)

白色固体 m.p. 35 °C (CH₂Cl₂)

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.44 (t, *J* = 5.6, 1H, OH), 4.33 (dt, *J* = 5.6, 1.3, 2H, CH₂), 6.37 (dt, *J* = 15.9, 5.6, 1H, =CH), 6.63 (d, *J* = 15.9, 1H, CH=), 7.21-7.43 (m, 5H, Ph); IR (KBr, cm⁻¹) 3250, 2955, 2800, 1670, 1480, 1430, 1072, 1050, 990, 946, 716, 672.

LiPhInH₃を用いた場合

6 (167 mg, 62%)

1,6-ジフェニル-1,5-ヘキサジエン-3,4-ジオール (7) (91 mg, 34%)

無色透明固体 m.p. 152-154 °C (CH₂Cl₂) (lit.⁹ 156-156.8 °C)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 1.56$ (br. s, 2H, OH), 4.44 (d, $J=5.7$, 2H, CH), 6.29 (dd, $J=15.9$, 5.7, 2H, CH=), 6.72 (d, $J=15.9$, 2H, CH=), 7.23-7.45 (m, 10H, Ph); IR (KBr, cm^{-1}) 3350, 3300, 2900, 1492, 1464, 1396, 1358, 1266, 1080, 1016, 960, 740, 688.

LiPh₂InH₂を用いた場合

6 (216 mg, 81%)、**7** (34 mg, 13%)

○アセトフェノンとの反応 (反応様式 ①及び②)

アセトフェノン235 μl (2.0 mmol) (LiInH₄を用いた場合には350 μl (3.0 mmol)) を注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。

LiInH₄を用いた場合

sec-フェネチルアルコール (**8**) (235 mg, 64%)

無色透明オイル

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 1.50$ (d, $J=6.5$, 3H, CH₃), 1.75 (br. s, 1H, OH), 4.91 (q, $J=6.5$, 1H, CH), 7.20-7.42 (m, 5H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 3250, 3000, 1600, 1500, 1452, 1374, 1208, 1100, 1080, 1016, 900, 760, 700.

原料回収 (100 mg, 29%)

LiPhInH₃を用いた場合

8 (232 mg, 95%)

LiPh₂InH₂を用いた場合

8 (100 mg, 41%)、原料回収 (83 mg, 35%)

○2-オクタノンとの反応 (反応様式 ②)

2-オクタノン313 μl (2.0 mmol)を注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。

LiPhInH₃を用いた場合

2-オクタノール (**9**) (153 mg, 59%)

無色透明オイル

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.87$ (t, $J=5.5$, 3H, CH_3), 1.18 (d, $J=5.5$, 3H, CH_3), 1.23-1.54 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 3.82 (hpt, $J=5.5$, 1H, CH); IR (neat, cm^{-1}) 3350, 2920, 1460, 1372, 1112, 1062.

原料回収 (73 mg, 28%)

$\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いた場合

9 (16 mg, 6%)、原料回収 (50 mg, 19%)

○塩化*p*-プロモベンゾイルとの反応 (反応様式 ①及び②)

塩化*p*-プロモベンゾイル438 mg(2.0 mmol) (LiInH_4 を用いた場合には658 mg(3.0 mmol)) をエーテル 3.0 mlに溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) により精製した。

LiInH_4 を用いた場合

4-プロモベンジル-4-プロモベンゾエイト (**10**) (468 mg, 84%)

固体 m.p. 102-103 °C

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 5.30$ (s, 2H, CH_2), 7.24-7.35 (m, 2H, Ar), 7.50-7.62 (m, 2H, Ar), 7.89-7.95 (m, 2H, Ar); IR (KBr, cm^{-1}) 2970, 1718, 1588, 1481, 1398, 1368, 1270, 1170, 1106, 1068, 1012, 848, 752, 680.

LiPhInH_3 を用いた場合

p-プロモベンジルアルコール (**2**) (180 mg, 48%)、*p*-プロモ安息香酸 (**3**) (141 mg, 35%)

$\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いた場合

2 (267 mg, 71%)、**3** (60 mg, 15%)、4-プロモ- α -フェニルベンゼンメタノール (**4**) (11 mg, 2%)

○カプリル酸クロリドとの反応 (反応様式 ①)

カプリル酸クロリド512 μg (3.0 mmol)をエーテル3.0 mlに溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) により精製した。

カプリル酸オクチル (**11**) (260 mg, 64%)

$^1\text{H NMR}$ (90 MHz) $\delta = 0.75$ -1.01 (m, 6H, CH_3), 1.07-1.82 (m, 22H, CH_2), 2.15-2.38 (m, 2H, CH_2), 3.96-4.15 (t, $J=6.4$, 2H, CH_2); IR (neat, cm^{-1}) 2930, 2850, 1736, 1460, 1378, 1248, 1168, 1104, 720.

カプリル酸 (12) (94 mg, 22%)

$^1\text{H NMR}$ (90 MHz) $\delta = 0.68\text{-}1.05$ (m, 3H, CH_3), $1.07\text{-}1.83$ (m, 10H, CH_2), 2.33 (t, $J=7.2$, 2H, CH_2); IR (neat, cm^{-1}) 2940, 2860, 2670, 1710, 1458, 1414, 1378, 1290, 1232, 1204, 1168, 1106, 1016, 937, 722.

○*p*-ブromo安息香酸エチルとの反応 (反応様式 ①及び②)

p-ブromo安息香酸エチル 160 μl (1.0 mmol) (LiInH_4 を用いた場合には480 μl (3.0 mmol)) を注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) により精製した。

LiInH_4 を用いた場合

p-ブromoベンジルアルコール (2) (62 mg, 11%)、原料回収 (413 mg, 86%)

LiPhInH_3 を用いた場合

2 (142 mg, 76%)、原料回収 (16 mg, 10%)

$\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いた場合

2 (177 mg, 95%)

○無水フタル酸との反応 (反応様式 ②)

無水フタル酸 74 mg (0.5 mmol) をエーテル 5 ml に溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) により精製した。

LiPhInH_3 を用いた場合

フタリド (13) (15 mg, 22%)

無色固体 m.p 69-72 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2) (lit.¹⁰ 72-73 $^{\circ}\text{C}$)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 5.34$ (s, 2H, CH_2), $7.47\text{-}7.62$ (m, 2H, Ph), 7.70 (dt, $J=7.6$, 1.2, 1H, Ph), 7.94 (d, $J=7.6$, 1H, Ph); IR (KBr, cm^{-1}) 1748, 1460, 1438, 1362, 1316, 1282, 1218, 1048, 1018, 998, 738, 678.

$\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いた場合

13 (44 mg, 66%)

○スチレンオキシドとの反応 (反応様式 ②)

スチレンオキシド228 μ l(2.0 mmol)を注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2)により精製した。ただし生成物の単離が困難であったため、収率は混合物の ^1H NMRスペクトルを解析することにより算出した。

LiPhInH₃を用いた場合

sec-フェネチルアルコール (**8**) (180 mg, 74%)

フェネチルアルコール (**14**) (40 mg, 16%)

無色透明オイル

^1H NMR (200 MHz) δ = 1.80 (br. s, 1H, OH), 2.89 (t, J =7.5, 2H, CH_2), 3.88 (t, J =7.5, 2H, CH_2), 7.20-7.42 (m, 5H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) (ただし、sec-フェネチルアルコールを含む。) 3350, 3000, 1600, 1500, 1476, 1454, 1372, 1240, 1080, 900, 758, 700.

LiPh₂InH₂を用いた場合

8 (120 mg, 49%)、**14** (59 mg, 24%)、原料回収 (33 mg, 8%)

○4-ブロモベンジルブロミドとの反応 (反応様式 ②)

4-ブロモベンジルブロミド500 mg (2.0 mmol)をエーテル5 mlに溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C_6H_{14})により精製した。

LiPhInH₃を用いた場合

p-プロモトルエン (**15**) (91 mg, 27%)

無色透明オイル

^1H NMR (200 MHz) δ = 2.30 (s, 3H, CH_3), 7.04 (d, J =8.5, 2H, Ph), 7.36 (d, J =8.5, 2H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 2940, 1486, 1392, 1300, 1210, 1180, 1112, 1012, 740, 600.

1,2-ビス(4-プロモフェニル)エタン (**16**) (31 mg, 9%)

無色透明固体 m.p. 113-115 $^{\circ}\text{C}$ (蒸留) (lit.¹¹⁾ 114-115 $^{\circ}\text{C}$)

^1H NMR (200 MHz) δ = 2.84 (s, 2H, CH_2), 6.99 (d, J =8.5, 2H, Ph), 7.38 (d, J =8.5, 2H, Ph); IR (KBr, cm^{-1}) 2920, 1900, 1480, 1440, 1390, 1278, 1180, 1070, 1006, 964, 842, 818, 790, 740.

LiPh₂InH₂を用いた場合

15 (94 mg, 27%)、**16** (17 mg, 5%)

○4-クロロニトロベンゼンとの反応 (反応様式 ②)

4-クロロニトロベンゼン315 mg (2.0 mmol)をエーテル2 mlに溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) により精製した。ただし、ここではアミンの生成が予想されたので反応は水で停止した。

LiPhInH₃を用いた場合

4,4'-ジクロロアゾキシベンゼン (**17**) (167 mg, 63%)

淡黄色固体 m.p. 155-156 °C (C₆H₁₄) (lit.¹² 156-158 °C)

¹H NMR (200 MHz) δ = 7.45 (d, J=9.2, 2H, Ph), 7.49 (d, J=9.2, 2H, Ph), 8.16 (d, J=9.0, 2H, Ph), 8.26 (d, J=9.0, 2H, Ph); IR (KBr, cm⁻¹) 1580, 1480, 1460, 1402, 1322, 1308, 1282, 1160, 1092, 1010, 918, 832.

4,4'-ジクロロアゾベンゼン (**18**) (61 mg, 24%)

橙色固体 m.p. 186-189 °C (CH₂Cl₂) (lit.¹³ 185-186 °C)

¹H NMR (200 MHz) δ = 7.49 (d, J=8.7, 2H, Ph), 7.87 (d, J=8.7, 2H, Ph); IR (KBr, cm⁻¹) 1588, 1576, 1480, 1404, 1300, 1150, 1108, 1086, 1008, 850.

4-クロロアニリン (**19**) (34 mg, 13%)

青白色固体 m.p. 67-69 °C (CH₂Cl₂) (lit.¹² 70 °C)

¹H NMR (200 MHz) δ = 3.54 (br. s, 2H, NH₂), 6.65 (d, J=8.6, 2H, Ph), 7.12 (d, J=8.6, 2H, Ph); IR (KBr, cm⁻¹) 3455, 3375, 1612, 1490, 1282, 1180, 1086, 1000, 820.

基質に対して還元剤を大過剰に用いた反応の結果も示しておく。この反応では4-クロロニトロベンゼン158 mg (1.0 mmol)に対し、還元剤を通常の3倍使用した。

18 (69 mg, 55%)、**19** (54 mg, 42%)

LiPh₂InH₂を用いた場合

原料回収 (293 mg, 93%)

○4-クロロベンジルアミドとの反応 (反応様式 ②)

4-クロロベンジルアミド311 mg (2.0 mmol)をエーテル2 mlに溶かしたものを注入。

LiPhInH₃を用いた場合、LiPh₂InH₂を用いた場合共に未反応で原料を回収した。

○4-クロロベンゾニトリルとの反応（反応様式 ②）

4-クロロベンゾニトリル275 mg (2.0 mmol)をエーテル2 mlに溶かしたものを注入。

LiPhInH₃を用いた場合、LiPh₂InH₂を用いた場合共に未反応で原料を回収した。

○4-ニトロベンズアルデヒドとの反応（反応様式 ②）

4-ニトロベンズアルデヒド302 mg (2.0 mmol)をエーテル2 mlに溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。ただし、反応は水で停止した。

LiPhInH₃を用いた場合

p-ニトロベンジルアルコール (**20**) (64 mg, 21%)

淡橙色固体 m.p. 92-93 °C (CH₂Cl₂) (lit.¹⁴) 94 °C

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.89 (t, *J*=4.9, 1H, OH), 4.85 (d, *J*=4.9, 2H, CH₂), 7.54 (d, *J*=8.9, 2H, Ph), 8.23 (d, *J*=8.9, 2H, Ph); IR (KBr, cm⁻¹) 3525, 1680, 1598, 1506, 1450, 1340, 1186, 1160, 1052, 1004, 856, 840, 824, 782, 732.

p,p'-ジホルミルアゾキシベンゼン (**21**) (130 mg, 30%)

淡黄色固体 m.p. 191-192 °C (CH₂Cl₂) (lit.¹⁵) 191 °C

¹H NMR (200 MHz) δ = 8.02 (d, *J*=9.2, 2H, Ph), 8.06 (d, *J*=9.2, 2H, Ph), 8.23 (d, *J*=8.8, 2H, Ph), 8.28 (d, *J*=8.8, 2H, Ph), 10.07 (s, 1H, CHO), 10.15 (s, 1H, CHO); IR (KBr, cm⁻¹) 3525, 1680, 1598, 1506, 1450, 1340, 1186, 1160, 1052, 1004, 856, 840, 824, 782, 732.

原料回収 (130 mg, 43%)

LiPh₂InH₂を用いた場合

20 (145 mg, 47%)、原料回収 (118 mg, 39%)

○4-ニトロアセトフェノンとの反応（反応様式 ②）

4-ニトロアセトフェノン330 mg (2.0 mmol)をエーテル2 mlに溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製した。ただし、反応は水で停止した。

LiPhInH₃を用いた場合

α-(4-ニトロフェニル)エチルアルコール (**22**) (82 mg, 25%)

淡紅色液体 m.p. 189-190 °C (CH₂Cl₂) (lit.¹⁶) 196 °C

¹H NMR (200 MHz) δ = 1.53 (d, *J*=6.9, 3H, CH₃), 5.03 (q, *J*=6.9, 1H, CH), 7.55 (d, *J*=8.9, 2H, Ph),

8.21 (d, $J=8.9$, 2H, Ph) ; IR (KBr, cm^{-1}) 3375, 2990, 1596, 1514, 1342, 1280, 1198, 1088, 1010, 900, 876, 750, 700.

4,4'-ジアセチルアゾキシベンゼン (**23**) (61 mg, 22%)

淡橙色固体 m.p. 189-190 °C (CH_2Cl_2) (lit.¹⁷ 196 °C)

^1H NMR (200 MHz) $\delta = 2.66$ (s, 3H, CH_3), 2.69 (s, 3H, CH_3), 8.09 (d, $J=8.8$, 2H, Ph), 8.12 (d, $J=8.8$, 2H, Ph), 8.22 (s, $J=8.8$, 2H, Ph), 8.43 (s, $J=8.8$, 2H, Ph) ; IR (KBr, cm^{-1}) 1682, 1590, 1458, 1404, 1356, 1316, 1258, 960, 840, 698.

原料回収 (122 mg, 37%)

LiPh₂InH₂を用いた場合

22 (101 mg, 31%)、原料回収 (132 mg, 40%)

○4-ホルミル安息香酸メチルとの反応 (反応様式 ②)

4-ホルミル安息香酸メチル328 mg (2.0 mmol)をエーテル2 mlに溶かしたものを注入。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) により精製した。

LiPhInH₃を用いた場合

4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル (**24**) (63 mg, 19%)

白色固体 m.p. 48 °C (CH_2Cl_2) (lit.¹⁸ 50 °C)

^1H NMR (200 MHz) $\delta = 3.92$ (s, 1H, OCH_3), 4.77 (s, 1H, CH_2), 7.44 (d, $J=8.2$, 2H, Ph), 8.03 (d, $J=8.2$, 2H, Ph) ; IR (KBr, cm^{-1}) 3425, 2950, 1720, 1610, 1436, 1416, 1310, 1280, 1196, 1178, 1110, 1048, 1018, 960, 844, 756, 702.

原料回収 (207 mg, 63%)

LiPh₂InH₂を用いた場合

24 (85 mg, 26%)、原料回収 (178 mg, 45%)

4-(ヒドロキシ- α -フェニルメチル)安息香酸メチル (**25**) (85 mg, 18%)

乳白色液体 (bp 220 °C/2 mmHg)

^1H NMR (200 MHz) $\delta = 3.90$ (s, 3H, CH_3), 5.89 (s, 1H, CH), 7.32-7.38 (m, 5H, Ph), 7.47 (d, $J=8.6$, 2H, Ph), 8.01 (d, $J=8.6$, 2H, Ph) ; IR (neat, cm^{-1}) 3425, 1720, 1608, 1436, 1280, 1182, 1108, 1040, 1018, 752, 700.

| | | | | |
|------|------------|--|-----------|----------|
| 元素分析 | calcd. for | C ₁₅ H ₁₄ O ₃ | C : 74.37 | H : 5.82 |
| | found | | C : 73.84 | H : 5.83 |

引用文献

- 1) Málek, J.; Cerny, M. *Synthesis*, 1972 , 217; Rerick, M. N.; Augustine, R. L. "Reduction," Marcel Dekker, New York, 1968, pp. 1-94; Pelter, A.; Smith, K. in "Comprehensive Organic Chemistry," ed., Jones, D. N. Pergamon Press, Oxford, 1979, Vol. 1, pp. 683-723; Greeves, N. in "Comprehensive Organic Synthesis," eds., Fleming, I.; Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, pp. 1-24, and reviews cited therein.
- 2) Wiberg, E.; Schemidt, M. *Z. Naturforsch.*, 1957 , 12b, 54.
- 3) Paver, M. A.; Russell, C. A.; Wright, D. S. in "Comprehensive Organometallic Chemistry II", eds., Abel, E. W.; Stone, E. G. A.; Wilkinson, G. Pergamon Press, Oxford, 1995, Vol. 1, pp. 503-544; Wiberg, E.; Amberger, E. "Hydrides of the Elements of Main Group I - IV", Elsevier, Amsterdam, 1971, pp. 454-457; Aldridge, S.; Downs, A. J.; Parsons, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1996 , 2055.
- 4) Ravinovitz, M. in "The Chemistry of the Cyano Group", ed., Rappoport, Z. Interscience, New York, 1970, Chap. 7, pp. 307-340.
- 5) Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.*, 1967 , 9, 165.
- 6) Carothers, W. H.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1924 , 46, 1675.
- 7) Bigelow, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1922 , 44, 2010.
- 8) Blicke, F. F.; Powers, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1929 , 51, 3378.
- 9) Hashimoto, H.; Hida, M.; Miyano, S. *J. Organomet. Chem.*, 1967 , 10, 518.
- 10) Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Org. Chem.*, 1970 , 35, 3574.
- 11) Inaba, S.; Matsumoto, H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.*, 1984 , 49, 2093.
- 12) Takagi, S.; Ueda, T.; Sakaguti, T. *J. Pharm. Soc. Japan.*, 1938 , 58, 938.
- 13) Bogoslovskii, B. M. *J. Gen. Chem.*, 1946 , 16, 193.
- 14) Paul, R.; Joseph, N. *Bull. Soc. Chim. France*, 1952 , 550.
- 15) Barrott, J.; Gillibrand, M. I.; Lamberton, A. H. *J. Chem. Soc.*, 1951 , 1282.
- 16) Hasan, T.; Sims, L. B.; Fry, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983 , 105, 3967.
- 17) Tani, H.; Tanaka, S.; Toda, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1963 , 1267.
- 18) Goldwasser, J. M.; Lezmof, C. C. *Can. J. Chem.*, 1978 , 56, 1562.

第4章 インジウムヒドリドを用いた立体選択的還元

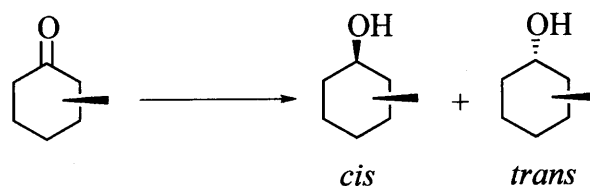
序論

有機合成において立体選択的還元反応は最も活発な研究が行われている分野の1つである。実際、これまでも数多くの立体選択的還元反応が行われており様々な結果が得られている¹⁾。特にホウ素、アルミニウム、ガリウム等の各種ヒドリド剤を用いた選択的還元反応の例は数多く報告され²⁾、その中でも嵩高い水素化ホウ素リチウム誘導体は環状ケトンの還元の際に高い選択性を示すことが明らかになっている³⁾。またLiAlH₄のアルコキシ基導入体を用いた各種カルボニル化合物の立体選択的還元反応も広く研究が行われてきた^{2a)4)}。第3章で述べたように、著者らはインジウムを基盤とした還元剤の調製に成功するとともに、それらに十分な還元能力がありかつ特異的な化学選択性を持つことも明らかにした。第4章では各種インジウム還元剤の環状及び非環状ケトンに対する立体選択的還元を試みについて述べる。

4-1 環状ケトンの立体選択的還元を試み

これまでも数多くの還元剤が調製され、様々な化合物に対する立体選択性が検討されてきた。その対象として代表的な基質に環状ケトンがある。環状ケトンの立体選択的還元においては、嵩高い水素化ホウ素リチウム誘導体が最も高い効果を与えることが明らかにされている³⁾。これは有機ホウ素化合物が極めて安定であるので、嵩高い構造を有する還元剤を容易に作る事ができることが大きな要因であると思われる。我々は既にフェニルを導入したインジウム還元剤の調製に成功しており、この還元剤には十分な嵩高さがあると思われる。そこで各種インジウム還元剤の環状ケトンに対する選択性について検討した。また、その選択性を評価するために代表的な還元剤である、NaBH₄やLiAlH₄の選択性についても同時に表記しておいた (Table 1)。

Table 1. Stereoselective reduction ^{a)}



| | | LiInH ₄ ^{b)} | LiPhInH ₃ ^{c)} | LiPh ₂ InH ₂ ^{d)} | NaBH ₄ | LiAlH ₄ |
|--------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|-----------------------|-----------------------|
| cyclopentanone | | | | | | |
| 2-methyl | <i>cis</i> : <i>trans</i> | 28 : 72 (89) | 24 : 76 (98) | 20 : 80 (100) | 26 : 74 ^{e)} | 16 : 84 ^{f)} |
| cyclohexanone | | | | | | |
| 2-methyl | <i>cis</i> : <i>trans</i> | 44 : 56 (100) | 28 : 72 (100) | 56 : 44 (83) | 30 : 70 ^{g)} | 24 : 76 ^{h)} |
| 3-methyl | <i>cis</i> : <i>trans</i> | 82 : 18 (100) | 86 : 14 (100) | 79 : 21 (100) | 75 : 25 ^{g)} | 85 : 15 ^{h)} |
| 4-methyl | <i>cis</i> : <i>trans</i> | 20 : 80 (100) | 20 : 80 (100) | 26 : 74 (87) | 16 : 84 ^{g)} | 19 : 81 ^{h)} |
| 4- <i>t</i> -butyl | <i>cis</i> : <i>trans</i> | 10 : 90 (94) | 18 : 82 (100) | 13 : 87 (72) | 14 : 86 ^{g)} | 10 : 90 ^{h)} |
| camphor | <i>endo</i> : <i>exo</i> | 11 : 89 (8) | 9 : 91 (18) | 11 : 89 (10) | 11 : 89 ^{j)} | 9 : 91 ^{h)} |
| norcamphor | <i>endo</i> : <i>exo</i> | 92 : 8 (75) | 93 : 7 (100) | 91 : 9 (52) | 89 : 11 ^{j)} | 91 : 9 ^{h)} |

a) Figures in parentheses refer to yield. b) Reactions were carried out with substrate (3 mmol), InCl₃ (3 mmol) and LiH (12 mmol) in Et₂O (30ml) at room temperature. c) Reactions were carried out with substrate (1 mmol), InCl₃ (4 mmol), LiH (12 mmol) and PhLi (4 mmol) in Et₂O (30ml) at room temperature. d) Reactions were carried out with substrate (1 mmol), InCl₃ (4 mmol), LiH (8 mmol) and PhLi (8 mmol) in Et₂O (30ml) at room temperature. e) C. A. Brown, S. Krishnamurthy, S. C. Kim, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 391. f) E. C. Ashby, J. R. Boone, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2890. g) D. C. Wigfield, S. Feiner, F. W. Gowland, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 38, 3377. h) K. S. Ravikumar, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 826. i) D. S. Noyce, D. B. Denney, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 5743. j) S. Kim, Y. C. Moon, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 3311.

まず収率に注目してみたところ、各種の基質に対して3種のインジウム還元剤は共に同じような結果を示した。2-メチルシクロヘキサノンをはじめとする単環ケトンとの反応からは、対応するアルコールが定量的に得られたのに対し、カンファーやノルカンファーのような二環ケトンとの反応における還元生成物の収率は低く、特に嵩高いカンファーとの反応では、 LiAlH_4 を用いた場合には反応が定量的に進行するのとは対照的に⁹⁾、インジウムヒドリド類では極めて低収率でしか還元生成物は得られなかった。また2種のフェニル置換インジウム還元剤を用いた反応を比較してみると、環状ケトンとの反応性は LiPhInH_3 の方が、 $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ に比べて高いことが明らかになった。これは先に述べた(3-3節) LiPhInH_3 のケトンとの反応のしやすさと一致している。しかしながら、フェニル置換インジウム還元剤を用いた反応の収率は共に、 LiInH_4 に比べて低い値しか示さなかった(還元剤と基質とのモル比が異なることに注意!)。次に選択性の面で各種インジウム還元剤の反応性を検討してみる。まず LiInH_4 の場合、その立体選択性は代表的な還元剤である NaBH_4 や LiAlH_4 と同じような選択性を示すことが明らかになった。しかし唯一2-メチルシクロヘキサノンとの反応では他の基質の場合と異なり、 NaBH_4 や LiAlH_4 の選択性とは幾分異なる値を示した。これまでの先人たちの研究から、反応剤が嵩高くなることに伴いequatorial方向からのヒドリドによる反応機会が増え、結果としてcisアルコールの割合が増えることが分かっている³⁾。中心金属となる原子の半径を比較すると、インジウムの原子半径はホウ素やアルミニウムと比べて大きい。そのことから2-メチルシクロヘキサノンとの反応において、水素化ホウ素リチウム(LiBH_4)を用いたとき cis: trans比が33:67⁹⁾、 LiAlH_4 を用いたときが24:76であったのに対し、 LiInH_4 を用いたとき cis: trans比が44:56となりcis体の割合が増えるのはリーズナブルといえる。一方フェニル基を導入したインジウム還元剤を用いた場合、その選択性は興味深いものであった。 LiInH_4 に比べて、フェニル基を導入した分だけ還元剤の立体的な嵩高さが増し、それに伴い立体的に空いている側からの反応機会が増してcisアルコールを優先的に生ずることが期待されたのだが、3種のインジウム還元剤の各種環状ケトンに対する立体選択性は、2-メチルシクロヘキサノンとの反応を除き概ね同じような値を示したのである。さらに、唯一還元剤ごとに異なる選択性を示した2-メチルシクロヘキサノンとの反応でも、 LiInH_4 よりも LiPhInH_3 を用いたときの方がcisアルコールの生成比が低いなど、当初予想していた結果とは大きく異なる結果が得られた。これらのことから、立体選択性には還元剤の大きさだけでなくそれ以外の要素が作用していることが示唆される。

これまで様々な金属を含んだ還元剤による立体選択的還元が試まれ多くの知見が得られている¹⁷⁾。一般的に、特に障害を持たないシクロヘキサノンに対して嵩高くない還元剤(NaBH_4 や LiAlH_4)を作用させた場合、本質的にaxial攻撃が起こりやすく、結果としてequatorialアルコールを生じることが知られている。これに対し、嵩高い還元剤を用いた場合には環状ケトンの立体的嵩高さに関わらず、

equatorial攻撃に伴うaxialアルコールの生成が見られる。その反応機構は、NaBH₄とLiAlH₄をはじめとするその他の還元剤とでは異なることが報告されている^{7a)}。NaBH₄の場合には還元剤が作用したときに生じる中間体の安定性、つまり中間体の立体相互作用を考えたときにより安定な構造がとれる側からヒドリドの攻撃が行われるのである。これに対して、LiAlH₄をはじめとするその他の還元剤の場合には、相反する2つの要素によってその選択性が決まると考えられている。1つが立体的要素で、立体的に空いている側からのヒドリドの反応すなわちequatorial攻撃である。これとは別に、立体的要素以外の本質的なaxial攻撃を誘発する要因があるといわれている。インジウム還元剤の場合にも、後者の還元剤の部類に含まれると思われ様々な要素が絡み合っ、選択性が決定されているのだろうが、残念ながらそれが何なのかは明確になっていない。いずれにせよ、還元剤の修飾による効果は2-メチルシクロヘキサノンに対してのみみられ、他の基質に対しては全く効果がないことが明らかになった⁸⁾。

4-2 アルコキシインジウム還元剤についての検討

ホウ素を基盤とする還元剤では、有機ホウ素化合物の調製のしやすさから様々な嵩高い置換基が導入され優れた選択性を得ることに成功している。これに対し、ホウ素ほど嵩高い置換基の導入が容易でないアルミニウム還元剤すなわちLiAlH₄の場合には、あらかじめアルコールと還元剤とを反応させることによりアルコキシ基を分子中に取り込むことで立体的嵩高さを増し、反応特性に変化を与えている^{2a), 4)}。そこで著者らもLiInH₄に各種アルコールを作用させることでアルコキシ基を含んだインジウム還元剤を調製し、立体選択性を向上させることを試みた。3種類の立体的な嵩高さの異なるアルコールを用いその構造及び使用量が選択性や反応性に及ぼす影響について検討した (Table 2)。なお、基質には2-メチルシクロヘキサノンを用いた。

Table 2. Effect of alcohol addition on the stereoselective reduction of 2-methylcyclohexanone^{a)}

| Run | Alcohol | Alcohol / InCl ₃ | Yield / (%) | <i>cis</i> : <i>trans</i> |
|-----|------------------|-----------------------------|-------------|---------------------------|
| 1 | none | 0 | 100 | 44 : 56 |
| 2 | MeOH | 0.5 | 83 | 39 : 61 |
| 3 | | 1.0 | 78 | 41 : 59 |
| 4 | | 2.0 | <2 | - |
| 5 | <i>iso</i> -PrOH | 0.5 | 66 | 35 : 65 |
| 6 | | 1.0 | 46 | 31 : 69 |
| 7 | | 2.0 | 10 | 41 : 59 |
| 8 | <i>t</i> -BuOH | 0.5 | 79 | 43 : 57 |
| 9 | | 1.0 | 43 | 34 : 66 |
| 10 | | 2.0 | <1 | - |

a) Reactions were carried out with 2-methylcyclohexanone (3 mmol), InCl₃ (3 mmol) and LiH (12 mmol) in Et₂O (30 ml).

いずれのアルコールを用いた場合でも、2当量以上使用すると反応生成物の収率が著しく低下した (Run 4, 7, 10)。0.5–1.0当量のメタノールもしくは *t*-ブチルアルコールを用いたときには、収率の低下は見られたものの反応生成物を得ることができたが、その立体選択性は本質的に変化しなかった。この結果は、2-メチルシクロヘキサノンの還元において、 LiAlH_4 と $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{Bu})_3$ とが同じような選択性を示したことに似ている²⁹。イソプロピルアルコールを用いたときに *trans*体の割合が多少増えたもののそれほど顕著な違いは観測されなかった。結果として本反応系の選択性は、還元剤の立体的な嵩高さだけでは説明できないことを再認識するにとどまった。なお、選択性にあまり変化が見られなかった理由として、 $\text{LiInHn}(\text{OR})_{4-n}$ の LiInH_4 と $\text{LiIn}(\text{OR})_4$ への不均化が原因の1つとして考えられる⁴⁰。

4-3 反応条件と立体選択性との相関

環状ケトンの立体選択的還元における反応条件の影響についても検討を行った。

Table 3. Temperature effect on the stereoselective reduction of 2-methylcyclohexanone

| Run | Reagent | Reaction temperature | Reaction time | Yield / (%) | <i>cis</i> : <i>trans</i> |
|-----|--|----------------------|---------------|-------------|---------------------------|
| 1 | LiPhInH_3 ^a | -45 - -10°C | 2 days | 8 | 25 : 75 |
| 2 | | r. t | overnight | 100 | 28 : 72 |
| 3 | | reflux | overnight | 7 | 53 : 47 |
| 4 | $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ ^b | -45 - -10°C | 2 days | 34 | 57 : 43 |
| 5 | | r. t | overnight | 83 | 56 : 44 |
| 6 | | reflux | overnight | 86 | 39 : 61 |

a) Reactions were carried out with 2-methylcyclohexanone (1 mmol), InCl_3 (4 mmol), LiH (12 mmol) and PhLi (4 mmol) in Et_2O (30 ml). b) Reactions were carried out with 2-methylcyclohexanone (1 mmol), InCl_3 (4 mmol), LiH (8 mmol) and PhLi (8 mmol) in Et_2O (30 ml).

まず最初に反応温度が及ぼす影響について検討を行った (Table 3)。これまでも反応温度が立体選択性に影響を及ぼすことを示した反応例が幾つか報告されている⁹。 LiPhInH_3 の場合、反応温度を下げると反応そのものが殆ど進行せず、そのうえ選択性にも変化が見られなかった (Run 1)。一方、加熱した場合には、若干選択性に変化が見られたものの収率そのものが大幅に減少した (Run 3)。これは還元剤が熱により分解したためであると考えている。これに対して、 $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ を用いた場合には熱による還元力の低下は見られず、室温での反応と同等の反応生成物を与えた (Run 6)。また選択性の面では *trans*体の割合が増加するなどの変化が見られたが、顕著な違いは見られなかった。

次に溶媒が選択性に及ぼす影響について検討した。溶媒が立体選択性に及ぼす効果についても様々な研究が行われている^{41, 9a, 10}。そこで、THFやジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、DMF、ヘキサン等を反応溶媒として2-メチルシクロヘキサノンに対する選択性を検討したのだが、反応が全

く起こらず選択性に関する検討が行えなかった。ジエチルエーテル以外には唯一ジメトキシメタンを用いたときにのみ反応が進行し選択性にも変化がみられた。このように反応が起こらないという現象は、2-メチルシクロヘキサノンに対してのみみられるわけではなく、芳香族アルデヒドとの反応でも反応が全く進行しなかった。このことから、ジエチルエーテルやジメトキシメタン以外の反応溶媒中では還元剤そのものが調製できていないと考えられる。そこで、あらかじめジエチルエーテル中で還元剤を調製した後、室温条件で溶媒を減圧除去しそこへ代わりの溶媒を注入してから立体選択的還元を試みた。しかしながら、THF、1,4-ジオキサン、ベンゼン、ヘキサン等いずれの溶媒を用いた場合にも反応は全く進行しなかった。これらの結果から、インジウム還元剤の反応において溶媒は還元剤の調製時のみならず、還元反応の過程においても重要な役割を果たしていることが明らかになった。結果として溶媒を変えることによる選択性の変化をみることはできなかった。

そこで次は様々な金属塩を添加することによる立体選択性の変化について検討を行った。添加物が及ぼす影響も無視できないことはこれまでも幾つか報告から明らかである¹¹⁾。今回はTiCl₄、TMSCl、LiCl、CoCl₂、CrCl₃等を加え、2-メチルシクロヘキサノンに対する選択性の変化について検討した。しかしながらいずれの場合にも収率の低下がみられるのみで選択性には変化を生じなかった。

Table 4. Effect of the InX₃ on the stereoselectivity with 2-methylcyclohexanone^{a)}

| Run | InX ₃ | Yield / (%) | cis : trans |
|-----|-------------------|-------------|-------------|
| 1 | InCl ₃ | 100 | 44 : 56 |
| 2 | InBr ₃ | 100 | 30 : 70 |
| 3 | InI ₃ | 100 | 24 : 76 |

a) Reactions were carried out with 2-methylcyclohexanone (2 mmol), InX₃ (2 mmol) and LiH (8 mmol) in Et₂O (20ml).

最後に、インジウム還元剤の調製時に用いるインジウムハロゲン化物を代えることにより、その選択性に及ぼす影響について検討した (Table 4)。その結果、いずれの場合にも反応はスムーズに進行し、なおかつ用いたインジウムハロゲン化物の種類によって選択性がそれぞれ異なることが分かった。リチウムハライドが選択性に影響を与える例も報告されていることから^{11d)}、この場合にも還元剤調製時に生じることが予想されるリチウムハライドが還元剤の構造もしくは反応機構に何らかの影響を与えている可能性、さらには還元剤そのものの構造が異なること等も考えられるが、真実は明らかになっていない。

様々な検討を行ったが、結果としてインジウム還元剤を用いた近傍にアルキル基を有する環状ケトンの高立体選択的還元反応の試みでは、満足のいく結果は得られなかった。

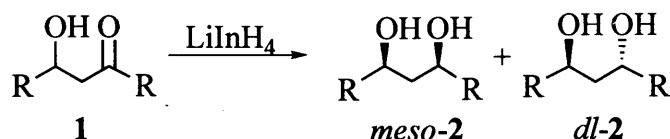
4-4 非環状ケトンの立体選択的還元①

(β-ヒドロキシケトン及びβ-ジケトンの立体選択的還元)

環状ケトンとの反応では満足のいく立体選択性はみられなかったので、次に別のタイプの基質に対する立体選択還元についての検討を試みた。ここで検討を行うのは非環状ヒドロキシケトン及びジケトンとの反応である。まずはβ-ヒドロキシケトン及びβ-ジケトンの立体選択的還元について検討した。反応生成物として生じることが予想される *meso* 及び *dl*-1,3-ジオールは様々な天然物ポリアセテート及びポリプロピオネート誘導体の重要な部分構造になることからこれまでも数多くの還元剤を用いてβ-ヒドロキシケトンの立体選択的還元が行われてきた¹²⁾。

まずβ-ヒドロキシケトンの立体選択的還元の試みの結果について報告する。一般的な還元剤である NaBH₄ と LiAlH₄ を用いた反応を比較のために行った。インジウム還元剤による反応は LiInH₄ のエーテル懸濁液に基質を加え、これに超音波を照射したのち室温で1晩攪拌するという方法で行った。その結果を Table 5 に示す。

Table 5. Reduction of β-hydroxyketones^{a)}



| Run | R | LiInH ₄ (%) | <i>meso</i> : <i>dl</i> | NaBH ₄ (%) | <i>meso</i> : <i>dl</i> | LiAlH ₄ (%) | <i>meso</i> : <i>dl</i> |
|-----------------|----|------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|
| 1 ^{b)} | Ph | 1: 30 | | 1: 67 (0) ^{d)} | | 1: 0 | |
| | | 2: 70 | 74:26 | 2: 33 (100) ^{d)} | 52:48 (68:32) ^{d)} | 2: 100 | 60:40 |
| 2 ^{d)} | Bu | 1: 4 | | 1: 32 | | 1: 0 | |
| | | 2: 90 | 78:22 | 2: 68 | 36:64 | 2: 100 | 56:44 |

a) All reactions were carried out with a substrate (1 mmol) and a reductant (2 mmol) in Et₂O (20 ml). b) Yields and ratios were estimated by ¹H NMR. c) Figures in parentheses refer to the reactions in EtOH. d) Isolated yields. Ratios were determined by ¹H NMR, after the diastereomers were converted to the corresponding phenylboronic esters.

5,7-ウンデカジオール (Run 2) の比率はジオールをフェニルホウ酸エステルに変換した後¹³⁾ ¹H NMRにより決定した。3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン (Run 1) との反応では、LiInH₄ を 2 mmol 用いた場合目的とする生成物は 70% しか得られなかったが、4 mmol 使うことで反応は定量的に進行し (100%)、*meso* 体の生成比も増加した (*meso*:*dl* = 86:14)。NaBH₄ による反応はエーテル中での反応よりもエタノール中でスムーズに進行し、また LiAlH₄ による還元は最もスムーズに進行したものの、ジオールの選択性は最も低かった。反応性に関しては LiAlH₄ に幾分劣るものの選択性に関しては

LiInH₄が最も高い選択性を示すことが明らかになった。なお、アリール基を有する化合物(Run 1)とアルキル基を有する化合物(Run 2)との間に選択性の差はみられなかった。β-ヒドロキシケトンの還元反応に関する研究でLiAlH₄やLiBH₄が基質と6員環の中間体を形成するという報告がある¹⁴⁾。このことからLiInH₄の場合にも同様に六員環中間体を形成している可能性が考えられる (Fig. 1)。インジウムの原子半径はホウ素やアルミニウムに比べて大きいことから、LiInH₄を用いたときのα-水素との間の立体反発はNaBH₄やLiAlH₄を用いたときに比べて大きくなり、その結果*meso*体がより優先的に得られてくるのだと考えている。

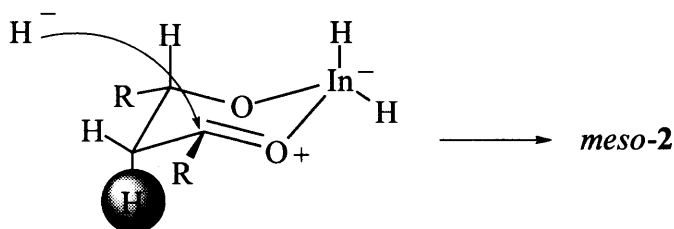
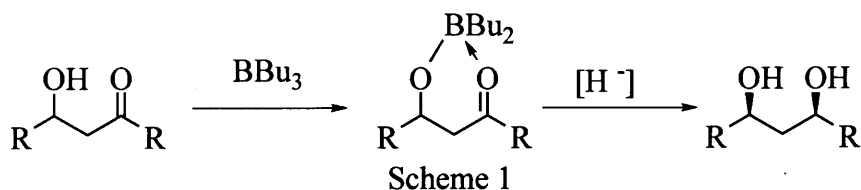


Figure 1

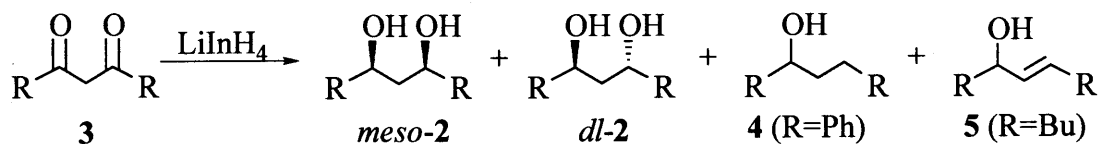
β-ヒドロキシケトンから高立体選択的に*meso*ジオール体を得る方法の1つに、キレート試薬を用いる方法がある¹³⁾。β-ヒドロキシケトンがキレート錯体を形成することにより、*meso*体の生成が高まるのがこれまでも報告されている。そこでキレート試薬にB(*n*-Bu)₃を用いた3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンのLiInH₄による高選択的還元を試みた (Scheme 1)。ところが得られてきた結果は4 mmolのLiInH₄を用いたときのものと殆ど変わらないものであった(**2** : 89%; *meso*: *dl* = 84 : 16)。B(*n*-Bu)₃を用いたNaBH₄による選択的還元反応では反応温度を-100℃に下げているのだが、本反応は低温では進行しないので温度を下げるができなかった。このことが原因で選択性が向上しなかった可能性もある。結局、LiInH₄による反応ではB(*n*-Bu)₃のキレート効果は見られなかった。



そのほか第3章で紹介したLiPhInH₃、及びLiPh₂InH₂を用いて3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン (R=Ph)の立体選択的な還元を試みたのだが期待したような結果は得られなかった。LiPhInH₃の場合、基質に対して4倍モルの還元剤を用いたにも関わらず、反応そのものが殆ど進行せず原料の大半を回収したのみで (**1** : 91%、**2** : 9%)、顕著な立体選択性を示さなかった (*meso*: *dl* = 50 : 50)。LiPh₂InH₂も基質に対して4倍モル用いたのだが、反応は進行したものの、その反応は汚く多くの高分子化生成物を生じた。このような結果は第3章で示したケトンの還元反応でも見られた

ことでありLiPh₂InH₂がケトンの還元には向かないことを再確認した。それでもLiPhInH₃よりは目的とするジオール体を得たのだが (**1** : 5%、**2** : 32%) その立体選択性はLiPhInH₃同様低い値しか示さなかった (*meso*: *dl* = 58 : 42)。このような結果からLiPhInH₃、及びLiPh₂InH₂はヒドロキシケトン及びジケトンの立体選択的還元には不向きであると判断し、他の基質に対してLiPhInH₃、もしくはLiPh₂InH₂を用いた反応は検討しなかった。

Table 6. Reduction of β -diketones

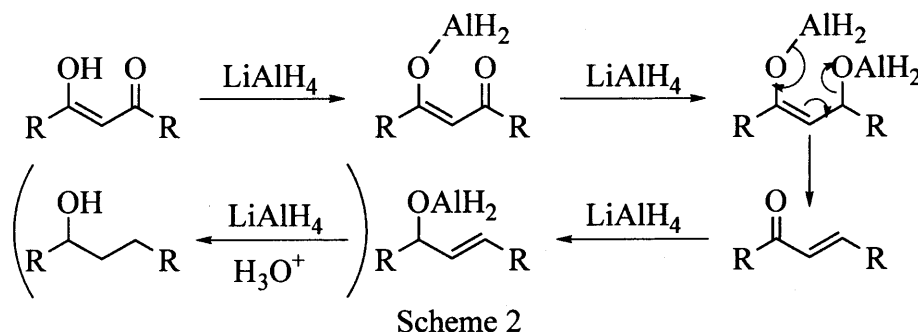


| Run | R | LiInH ₄ (%) ^b | <i>meso</i> : <i>dl</i> | NaBH ₄ (%) ^c | <i>meso</i> : <i>dl</i> | LiAlH ₄ (%) ^b | <i>meso</i> : <i>dl</i> |
|----------------|----|-------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 1 ^d | Ph | 3 : 72 | | 3 : 55 ^d (35) | | 3 : 0 | |
| | | 2 : 28 | 76 : 24 | 2 : 44 ^d (65) | 46 : 54 (55 : 45) | 2 : 66 ^d | 48 : 52 |
| | | | | | | 4 : 30 ^d | |
| 2 ^e | Bu | 3 : 61 | | 3 : 35 (0) | | 3 : 0 | |
| | | 2 : 38 | 80 : 20 | 2 : 62 (100) | 37 : 63 (68 : 32) | 2 : 15 | 46 : 54 |
| | | | | | | 5 : 85 | |

a) Yields and ratios were estimated by ¹H NMR. b) All reactions were carried out with a substrate (1 mmol) and a reductant (2 mmol) in Et₂O (20 ml). c) All reactions were carried out with a substrate (1 mmol) and NaBH₄ (5 mmol) in Et₂O (20 ml). Figures in parentheses refer to the reactions with a substrate (1 mmol) and NaBH₄ (2 mmol) in EtOH. d) Isolated yields. e) Isolated yields. Ratios were determined by ¹H NMR, after the diastereomers were converted to the corresponding phenylboronic esters.

次にβ-ジケトンの立体選択的還元を試みについて報告する (Table 6)。反応はβ-ヒドロキシケトンの還元と同様にして行った。LiInH₄による反応は、非常に低収率でしか進まなかったもののその選択性はNaBH₄やLiAlH₄に比べて高い値を示した。エーテル中におけるNaBH₄による反応では大過剰の還元剤を用いたにも関わらず、対応するジオールの収率は低かった。そこで反応溶媒としてエタノールを用いたところ収率は格段に増加しジオールの生成比にも変化が見られた。このような結果はNaBH₄の溶解度によるものであると考えている。LiAlH₄を用いた場合、原料は全て消費されたものの求めるジオールの生成率は低く1,3-ジフェニルプロパン-1-オール(**4**)や6-ウンデセン-5-オール(**5**)等の予期せぬ副生成物が得られた。これらの副生成物はエノール塩中間体、α,β-不飽和カルボニル化合物を経て生じたと考えられる (Scheme 2)¹⁵⁾。LiInH₄もしくはNaBH₄を用いたときの対応するアルコールの収率はβ-ヒドロキシケトンを還元した際の収率に比べ低い値を示した。その原因としてエノールの存在が考えられる。これまでも、NaBH₄を用いたβ-ジケトンの還元反応でエノレートイオンとボロヒ

ドリドイオンとの間の電子反発が原因で還元反応が妨げられるという報告がある¹⁶⁾。LiInH₄を用いた場合にも同様の理由により還元反応が妨げられている可能性がある。これに対しLiAlH₄は極めて高い還元能力を有し、エノールをも還元できるので反応が定量的に進行したと考えている。



ここまでの結果から、LiInH₄はβ-ヒドロキシケトンの立体選択的還元には有効であるが、β-ジケトンに対する反応性は低く、LiInH₄はβ-ジケトンの立体選択的還元に向きであると結論づけた。

4-5 非環状ケトンの立体選択的還元②

(α-ヒドロキシケトン及びα-ジケトンの立体選択的還元)

より詳しいLiInH₄の立体選択性の検討を行うために、α-ヒドロキシケトン及びα-ジケトンの立体選択的還元について検討した。

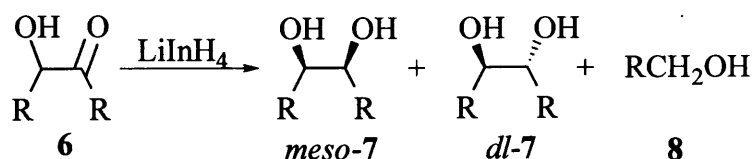
1,2-ジオールの単一のジアステレオマーは立体選択的なオレフィンを形成するための重要な前駆体であり¹⁷⁾、これまでも様々な還元剤を用いてα-ヒドロキシケトンの立体選択的還元の試みが行われてきた^{1b),18)}。

まずはα-ヒドロキシケトンの立体選択的還元の試みについて報告する (Table 7)。ここで行った反応も先のβ-ヒドロキシケトン等の反応と同様にして行った。LiInH₄を用いたアリール基を有するα-ヒドロキシケトンとの反応からは、*meso*-体が定量的に得られた (Run 1-4)。それに対し、アルキル基の付いたプチロインとの反応では対応するジオールの選択性は低い値しか示さなかった (Run 5)。同様の結果はNaBH₄やLiAlH₄を用いたときにも見られた。NaBH₄の反応性はLiInH₄よりも低く、アニソインの還元では定量的に反応が進行するのに5 mmolのNaBH₄を必要とした。2 mmolのNaBH₄を用いた場合には対応するアルコールは32%の収率でしか得られなかった (Run 4)。同様の傾向は4,4'-ジプロモベンゾインの還元反応でも見られ、この反応でも2 mmolのNaBH₄では、目的物は41%の収率でしか得られなかった (Run 2)。LiAlH₄による反応は定量的に進行したもののその選択性はLiInH₄に比べ低いものでしかなかった。さらに、4,4'-ジプロモベンゾインとの反応を1晩行うと副生成物が生じ、目的物

の収率が60%程度まで落ちた。ちなみに、LiAlH₄とブチロインとの反応で対応するジオールの収率が低くなるのは他の反応結果との比較から(Run 3, 4)、ブタノールが生成しているためであると考えている(Run 5)。

これらの結果を総合すると、LiInH₄は α -ヒドロキシケトンの立体選択的還元にて極めて有効な還元剤であるといえる。

Table 7. Reduction of α -hydroxyketones^{a)}



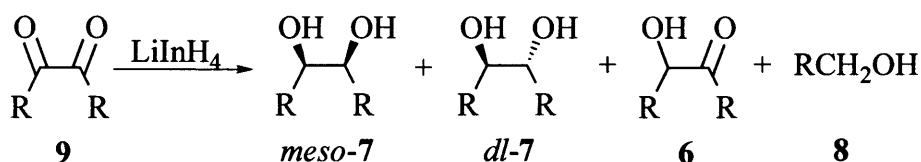
| Run | R | LiInH ₄ (%) ^{b)} | <i>meso</i> : <i>dl</i> | NaBH ₄ (%) ^{c)} | <i>meso</i> : <i>dl</i> | LiAlH ₄ (%) ^{b)} | <i>meso</i> : <i>dl</i> |
|-----|--|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| 1 | Ph | 6 : 0 | | 6 : 0 (0) | | 6 : 0 | |
| | | 7 : 100 | 100:0 | 7 : 95 (100) | 98:2 (89:11) | 7 : 94 | 97:3 |
| 2 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | 6 : 0 | | 6 : 52 ^{b)} | | 6 : 0 ^{d)} | |
| | | 7 : 100 | 99:1 | 7 : 41 ^{b)} | 90:10 | 7 : 100 ^{d)} | 93:7 |
| 3 | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 6 : 0 | | 6 : 0 | | 6 : 0 | |
| | | 7 : 99 | 99:1 | 7 : 99 | 98:2 | 7 : 92 | 90:10 |
| | | 8 : 1 | | 8 : 1 | | 8 : 8 | |
| 4 | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 6 : 0 | | 6 : 3 ^{d)} | | 6 : 0 | |
| | | 7 : 100 | 100:0 | 7 : 97 ^{d)} | 98:2 | 7 : 92 | 93:7 |
| | | | | | | 8 : 8 | |
| 5 | Pr | 6 : 0 | | 6 : 0 | | 6 : 0 | |
| | | 7 : 94 | 88:12 | 7 : 96 | 83:17 | 7 : 85 | 73:27 |

a) Yields and ratios were estimated by ¹H NMR. All reactions were carried out with a substrate (1 mmol) and a reductant (2 mmol) in Et₂O (20 ml). Figures in parentheses refer to the reaction in EtOH. b) Isolated yields. c) Reaction time 5 h. d) This reaction was carried out with a substrate (1 mmol) and NaBH₄ (5 mmol) in Et₂O (20 ml).

次に α -ジケトンの立体選択的還元を試みについて報告する。反応は α -ヒドロキシケトンと同様にして行った (Table 8)。この場合にも、LiInH₄はアリール基を有するジケトンからほぼ定量的に*meso*-体を生じることが明らかになった。一方、NaBH₄を用いた反応はエーテル中では殆ど進行しなかったため反応溶媒にエタノールを用いた反応についても試みた。その結果反応は速やかに進行したものの、立体選択性は著しく低下した。このようなNaBH₄を用いた反応における溶媒の効果は、 α,β -エポキシケトン¹⁹⁾や β -ジケトン¹⁴⁾の還元でも報告されている。LiAlH₄による還元では反応は定量的に進行した

もののジアステレオ選択性はLiInH₄に比べて低い値しか示さなかった。その上、少量ではあるがベンジルアルコール類の生成が見られるなど副生成物も観測された(Run 5)。脂肪族α-ジケトンである4, 5-オクタンジオンとの反応ではいずれの還元剤を用いたときにもアリール基を有する化合物に比べて低い選択性を示した。α-ジケトンとの反応においてもLiInH₄が最も高い選択性を示した。

Table 8. Reduction of α-diketones ^a



| Run | R | LiInH ₄ (%) ^b | <i>meso: dl</i> | NaBH ₄ (%) ^c | <i>meso: dl</i> | LiAlH ₄ (%) ^b | <i>meso: dl</i> |
|-----|--|-------------------------------------|-----------------|------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 1 | Ph | 9 : 0 | | 9 : 80 (0) | | 9 : 0 | |
| | | 7 : 100 | 99 : 1 | 7 : 6 (100) | 93 : 7 (85 : 15) | 7 : 99 | 91 : 9 |
| | | | | 6 : 14 | | | |
| 2 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | 9 : 0 | | 9 : 100 (0) | | 9 : 0 ^d | |
| | | 7 : 100 | 99 : 1 | 7 : 0 (100) | (79 : 21) | 7 : 100 ^d | 92 : 8 |
| | | | | | | | |
| 3 | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 9 : 0 | | 9 : 100 (0) | | 9 : 0 | |
| | | 7 : 100 | 98 : 2 | 7 : 0 (100) | (85 : 15) | 7 : 93 | 90 : 10 |
| | | | | | | 8 : 6 | |
| 4 | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 9 : 0 | | 9 : 100 (0) | | 9 : 0 | |
| | | 7 : 100 | 100 : 0 | 7 : 0 (100) | (86 : 14) | 7 : 95 | 91 : 9 |
| | | | | | | 8 : 5 | |
| 5 | Pr | 9 : 0 | | 9 : 55 (0) | | 9 : 0 | |
| | | 7 : 96 | 72 : 28 | 7 : 8 (90) | (50 : 50) | 7 : 92 | 65 : 35 |
| | | | | | | 6 : 19 | |

a) Yields and ratios were estimated by ¹H NMR. b) All reactions were carried out with a substrate (1 mmol) and a reductant (2 mmol) in Et₂O (20 ml). c) Run 1 and 5 were carried out with a substrate (1 mmol) and NaBH₄ (2 mmol) in Et₂O (20 ml) and Runs 2-4 were carried out with a substrate (1 mmol) and NaBH₄ (5 mmol). Figures in parentheses refer to the reaction with a substrate (1 mmol) and NaBH₄ (2 mmol) in EtOH. d) Reaction time 7 h.

α-ヒドロキシケトン及びα-ジケトンに対する選択還元はいずれの還元剤も高い選択性を示したが、LiInH₄が最も高い選択性を示した。これはβ-ヒドロキシケトン及びβ-ジケトンの還元同様インジウム原子の嵩高さによるものと考えている。ここで示したα-ヒドロキシケトン及びα-ジケトンの選択還元において、その選択性はアルキル基を有するものに比べアリール基を有するものの方が高い

選択性を示すことが分かった(Table 3, 4; Run1 -4 vs 5)。これに対し、 β -ヒドロキシケトン及び β -ジケトンとの反応ではアリール基を有する化合物とアルキル基を有する化合物との間に選択性の違いは殆ど見られなかった。このような差は各々の中間体を比較することにより説明することができる。 α -ヒドロキシケトン及び α -ジケトンの還元反応では反応中間体として五員環の形成が考えられる (Fig. 2)。つまり α -ヒドロキシケトン及び α -ジケトンの還元反応ではaxial位のR置換基が立体障害の因子になるので置換基の影響が立体選択性に反映されると考えられる。一方、 β -ヒドロキシケトン及び β -ジケトンの還元では水素が立体障害因子であるから置換基は立体選択性に何ら影響を与えないのである (Fig. 1)。

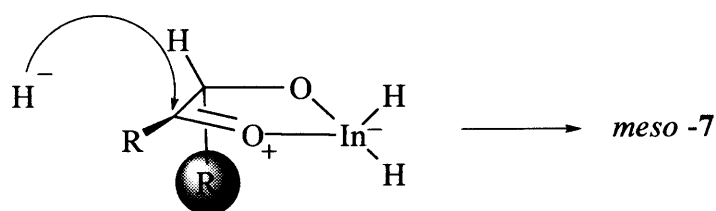


Figure 2

以上の結果から、 LiInH_4 は NaBH_4 や LiAlH_4 に比べて選択的にヒドロキシケトンやジケトン還元でき、特に α -ヒドロキシケトン及び α -ジケトンの立体選択的還元極めて有効な還元剤であることが明らかになった。

4-6 実験項

各種の分析には以下の装置を使用した。

IRスペクトル：日本分光 JASCO A-102型 赤外線分光光度計により測定した。

^1H NMRスペクトル： CDCl_3 中、 Me_4Si を内部標準としてVARIAN Gemini-200 (200MHz) 核磁気共鳴装置で測定した。なお、 δ 値の単位はHzで示す。

GC：DB-5を充填した30 m \times 0.25 mmのGlass製カラムを内蔵したSHIMADZU GL-14Bを使用した。

TLC：Kieselgel 60 F254 Art. 5715 (Merck) を使用した。

カラムクロマトグラフィー：充填剤にKieselgel 60 (70-230mesh) ASTM Art. 7734 (Merck) を使用した。

蒸留：Sibata GTO-350RD ガラスチューブオープンを使用した。

元素分析：京都大学薬学部元素分析センターに依頼した。

溶媒：ジエチルエーテル、THF、ジメトキシメタン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、1,4-ジオキサン $\cdot\cdot\text{LiAlH}_4$ で乾燥したものを蒸留して用いた。

DMF、ヘキサン、ベンゼン $\cdot\cdot\text{CaH}_2$ で乾燥したものを蒸留して用いた。

アルコール： CaO で乾燥したものを蒸留して用いた。

添加物として加えた金属塩化物は SOCl_2 で乾燥したものをを用いた。

InCl_3 ：Katayama Chemical Co., Ltd (>99%) より購入。

InBr_3 ：Kisida Reagents Chemicals (>99%) より購入。

LiH ：Nacalai tesque Co., Ltdより購入。

PhLi ：Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd (>99%) より購入。なお、濃度は3章同様WatsonとEasthamの方法に従って決定した。

反応は全てアルゴン雰囲気下で行った。

4-6-1 環状ケトンの立体選択的還元に関する実験項

A. インジウムヒドريد試薬の調製

A-1 LiInH_4 の調製

環状ケトンの立体選択的還元では第3章で述べた方法と同様にして LiInH_4 を調製した。

A-2 LiPhInH_3 の調製

第3章で述べた方法と同様にして調製した。懸濁液は次の反応に直接利用した。

A-3 $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ の調製

第3章で述べた方法と同様にして調製した。懸濁液は次の反応に直接利用した。

A-4 アルコキシ置換インジウム還元剤の調製

A-1の方法で調製した LiInH_4 の懸濁液中に温度を -30°C に保ったまま各種アルコールを滴下し、 -30°C で1時間攪拌すると白色の懸濁液が得られる。これを次の反応に直接利用した。

B. インジウム還元剤を用いた様々な化合物の反応

B-1 LiInH_4 を用いた場合

前述の方法により調製した LiInH_4 懸濁液中に基質を注入した後 10°C 前後の水浴中で超音波を2時間照射し、さらに室温で一晩攪拌した。その後1N HCl水溶液を20 ml加えて反応を止めエーテル抽出、sat NaCl aq.処理の後 Na_2SO_4 にて乾燥・濃縮した。このようにして得られた生成物は ^1H NMR等を用いて同定した。また、選択比も ^1H NMRを用いて決定した。

B-2 フェニル置換還元剤を用いた場合

前述の方法により調製した還元剤懸濁液中に基質を注入した後室温で一晩攪拌した。反応の停止の方法はB-1と全く同じ方法を用いた。

以下に代表的な反応例を示す。

○2-メチルシクロヘキサノンとの反応

2-メチルシクロヘキサノン 122 μl (1.0 mmol) (LiInH_4 を用いた場合には 366 μl (3.0 mmol)) を系中に直接注入し、B-1もしくはB-2の方法に従って反応を行った。収率及び*cis*:*trans*(*end*:*exo*)比

は既に示したとおりである。反応はすべてこの方法で反応を行った。*cis:trans(endo:exo)* 比は¹H NMRもしくはGCを用いて決定した。以下にGCの設定条件及び反応生成物のスペクトルデータを示す。¹H NMRによる生成比は特に水酸基の根元にあるメチン水素の積分比に注目して決定した。

○ GCの設定条件①

Range 1 Printer Speed 10 mm/min
Carrier Gas N₂ 150 kPa
column 50 °C (10min) 昇温 1 °C/min 100 °C (20min)
InJ 200 °C DET-T 200 °C

○ GCの設定条件②

Range 1 Printer Speed 10 mm/min
Carrier Gas N₂ 150 kPa
column 50 °C (10min) 昇温 10 °C/min 200 °C (20min)
InJ 200 °C DET-T 200 °C

○ スペクトルデータ

2-メチルシクロペンタノール

¹H NMR (200 MHz) δ = 0.94-2.05 (m, 22H, Me + CH₂ + CH-Me), 3.67-3.80 (m, 1H, CH-OH (*trans*)),
4.02-4.13 (m, 1H, CH-OH (*cis*)).

2-メチルシクロヘキサノール

¹H NMR (200 MHz) δ = 0.93 (d, 3H, *J*=6.5, Me (*cis*)), 1.00 (d, *J*=6.0, 3H, Me (*trans*)), 1.10-1.83 (m, 19H, CH₂ + CH-Me + OH), 1.88-2.00 (m, 1H, OH (*trans*)), 3.05-3.18 (m, 1H, CH-OH (*trans*)),
3.75-3.81 (m, 1H, CH-OH (*cis*)).

GCの設定条件①

保持時間 *cis* 体 ; 8.37 min. *trans* 体 ; 8.01 min.

3-メチルシクロヘキサノール

¹H NMR (200 MHz) δ = 0.72-2.02 (m, 26H, Me + CH₂ + CH-Me + OH), 3.48-3.65 (m, 1H, CH-OH (*cis*)), 4.00-4.10 (m, 1H, CH-OH (*trans*)).

GCの設定条件①

保持時間 *cis* 体 ; 11.77 min. *trans* 体 ; 8.52 min.

4-メチルシクロヘキサノール

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.84-1.77$ (m, 24H, Me + CH₂ + CH-Me), 1.87-2.03 (m, 2H, OH), 3.45-3.64 (m, 1H, CH-OH (*trans*)), 3.91-4.00 (m, 1H, CH-OH (*cis*)).

4-*t*-ブチルシクロヘキサノール

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.85$ (s, 9H *t*-Bu (*trans*)), 0.86 (s, 9H *t*-Bu (*cis*)), 0.92-2.10 (m, 20H, CH₂ + CH-*t*-Bu + OH), 3.42-3.61 (m, 1H, CH-OH (*trans*)), 4.00-4.07 (m, 1H, CH-OH (*cis*)).

GCの設定条件②

保持時間 *cis* 体 ; 19.43 min. *trans* 体 ; 17.75 min.

ボルネオール

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.76-2.44$ (m, 34H, Me + CH₂ + CH + OH), 3.58-3.71 (m, 1H, CH-OH (*exo*)), 3.97-4.09 (m, 1H, CH-OH (*endo*)).

GCの設定条件②

保持時間 *endo* 体 ; 18.05 min. *exo* 体 ; 17.72 min.

ノルボルネオール

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.78-2.29$ (m, 22H, CH₂ + CH + OH), 3.61-3.81 (m, 1H, CH-OH (*exo*)), 4.00-4.07 (m, 1H, CH-OH (*endo*)).

GCの設定条件②

保持時間 *endo* 体 ; 10.98 min. *exo* 体 ; 10.50 min.

4-6-2 非環状ケトンの立体選択的還元に関する実験項

C. 基質の調製

○3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンの合成¹³⁾

滴下ロートを付けた二口ナスフラスコを十分にアルゴン置換した後、氷浴中でジイソプロピルアミン 1579 μl (11 mmol) の THF (2 ml) 溶液を入れ、さらに溶媒として 10 ml の THF を注入した。そこへ、*n*-BuLi 6.9 ml (11 mmol) を滴下し 10 分間攪拌し LDA を調製した。ここへアセトフェノン (1167 μl , 10

mmol)のTHF(4 ml)溶液を滴下し、5分間攪拌後反応容器をドライアイス-アセトン浴に入れ、ベンズアルデヒド(1016 μ l, 10 mmol)のTHF(3 ml)溶液を滴下し20分間攪拌した。反応はsat. NH_4Cl aq.(20 ml)で停止し CH_2Cl_2 で抽出、乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)により目的物の3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン(1551 mg, 69%)を得た。

^1H NMR (200 MHz) δ = 3.38 (d, J =6.0, 2H, CH_2), 3.59 (d, J =3.0, 1H, OH), 5.35 (dt, J =6.0, 3.0, 1H, CH), 6.95-8.07 (m, 10H, Ph); IR (neat, cm^{-1}) 3660, 1758, 1678, 1578, 1530, 1292, 1144, 1104, 1068, 832, 786, 770.

○7-ヒドロキシウンデカン-5-オンの合成¹³⁾

上記の方法でLDAを調製した後、5-ヘキセン-2-オン(1170 μ l, 10 mmol)のTHF(4 ml)溶液を滴下し、5分間攪拌後反応容器をドライアイス-アセトン浴に入れ、アセトアルデヒド(560 μ l, 10 mmol)のTHF(3 ml)溶液を滴下し20分間攪拌した。その後上記の後処理法に従い目的物の7-ヒドロキシウンデカン-5-オン(658 mg, 35%)を得た。

^1H NMR (200 MHz) δ = 0.89 (t, J =7.5, 6H, Me), 1.23-1.65 (m, 10H, CH_2), 2.42 (t, J =7.5, 2H, CH_2), 2.48-2.62 (m, 2H, CH_2), 3.06 (d, J =4.0, 1H, OH), 3.94-4.11 (m, 1H, CH); IR (neat, cm^{-1}) 3405, 2925, 2900, 2850, 1694, 1448, 1392, 1364, 1112, 1016.

○5,7-ウンデカンジオンの合成²⁰⁾

リービッヒ冷却管と滴下ロートを付けた二口ナスフラスコに NaNH_2 780 mg(20 mmol)を入れ十分にアルゴン置換した後乾燥エーテル20 mlを注入した。ここへ2-ヘキサノン(1.229 ml, 10 mmol)のエーテル(3 ml)溶液を5-10分かけて滴下し、その後さらに5分間攪拌した。ここへ n -吉草酸メチル(2.655 ml, 20 mmol)のエーテル(3 ml)溶液をやはり5-10分かけて滴下し、その後還流条件下2時間攪拌した。反応溶液を10mlの水に注ぐことで反応を停止しエーテルで抽出、乾燥・濃縮した。得られた反応混合物は以下の方法で精製した。メタノール100 mlに反応混合物を溶かし、そこへ酢酸銅1.4 gを熱湯に溶かした溶液を注ぐ(これにより群青色の固体が得られた)。この固体をブフナーロートで濾過乾燥後、ヘキサンで洗浄し再び乾燥、それを10%の硫酸(50 ml)で溶かした後エーテル抽出し、乾燥濃縮することで5,7-ウンデカンジオン(834 mg, 45%)を得た。(ケト/エノール=20/80: ^1H NMRで決定した²¹⁾)

^1H NMR (200 MHz) δ = 0.86-0.98 (m, 6H, Me), 1.17-1.47 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Me}$), 1.49-1.68 (m, 4.8H, OH (enol) + $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.27 (t, J =7.2, 3.2H, $\text{CH}_2\text{-CO-CH=C(OH)-CH}_2$ (enol)), 2.51 (t, J =7.5, 0.8H, $\text{CH}_2\text{-CO}$ (keto)), 3.55 (s, 0.4H, $\text{CO-CH}_2\text{-CO}$ (keto)), 5.48 (s, 0.8H, CO-CH=C(OH) (enol)); IR (neat, cm^{-1}) 2960, 2940, 2875, 1700, 1660, 1456, 1378, 1340, 1260, 1200, 1142, 1092, 950, 930, 774.

○4,4'-ジプロモベンゾインの合成²²⁾

KCN 300 mgを入れた二口ナスフラスコを十分にアルゴン置換した後、水(3 ml)とエタノール(6 ml)を加えKCNを完全に溶解した。そこへ*p*-トルアルデヒド1.90 ml(16.4 mmol)を注入し、室温で一晩攪拌した。反応はsat. NH₄Cl aq.で停止しエーテル抽出後、乾燥・濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂)により目的物を得た。これをヘキサンを用いて再結晶し目的の4,4'-ジプロモベンゾイン668 mg(34%, m.p. 85-87°C; lit. 86-88°C)を得た。

¹H NMR (200 MHz) δ = 4.48 (d, *J*=5.9, 1H, CH), 5.84 (d, *J*=5.9, 1H, OH), 7.18 (d, *J*=8.5, 2H, Ar), 7.47 (d, *J*=8.5, 2H, Ar), 7.56 (d, *J*=8.7, 2H, Ar), 7.74 (d, *J*=8.7, 2H, Ar); IR (KBr, cm⁻¹) 3460, 3420, 1684, 16760, 1584, 1486, 1400, 1250, 1074, 976, 806, 742.

○4,4'-ジメチルベンゾインの合成²²⁾

4,4'-ジプロモベンゾインと同じ方法で調製した。なお反応のスケールは2倍にしたので*p*-プロモベンズアルデヒド6070 mg(32.8 mmol)を使用した。これにより4,4'-ジメチルベンゾイン474 mg(8%, m.p. 94-96°C; lit. 58°C)を得た。

¹H NMR (200 MHz) δ = 2.29 (s, 3H, Me), 2.36 (m, 3H, Me), 4.55 (d, *J*=6.2, 1H, CH), 5.88 (d, *J*=6.2, 1H, OH), 7.07-7.30 (m, 6H, Ar), 7.81 (d, *J*=8.2, 2H, Ar); IR (KBr, cm⁻¹) 3405, 2925, 2900, 2850, 1694, 1448, 1392, 1364, 1112, 1016.

○4,4'-ジメチルベンジルの合成²³⁾

CuSO₄ · 5H₂O 3000 mg(12 mmol)を入れたナスフラスコにピリジン(4.5 ml)、水(8.0 ml)を加え硫酸銅を完全に溶解した後、4,4'-ジプロモベンゾイン1200 mg(5.0 mmol)のピリジン(7.0 ml)溶液を加え激しく攪拌しながら一晩還流した。蒸留によりピリジンを除去した後酢酸エチルで抽出、HClで中和した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂)により精製、さらに得られた固体をヘキサンを用いて再結晶を行うことで求める4,4'-ジメチルベンジル1031 mg(87%, m.p. 101-103°C; lit. 102-104°C)を得た。

¹H NMR (200 MHz) δ = 2.43 (s, 6H, Me), 7.30 (d, *J*=8.9, 4H, Ar), 7.85 (d, *J*=8.9, 4H, Ar).

○4,4'-ジメトキシベンジルの合成²³⁾

4,4'-ジメチルベンジルと同じ方法で調製した。アニソイン1326 mg(5.0 mmol)を用い4,4'-ジメトキシベンジル1083 mg (80%, m.p. 133-135°C; lit. 134-136°C)を得た。

¹H NMR (200 MHz) δ = 3.89 (s, 6H, Me), 6.97 (d, *J*=8.9, 4H, Ar), 7.94 (d, *J*=8.9, 4H, Ar).

○4,5-オクタンジオンの合成²⁴⁾

リービヒ冷却管を付けたナスフラスコにブチロイン1568 μ l(10 mmol)、酢酸5 ml、 Bi_2O_3 1.7 gを入れ100℃で15分間還流後固体を濾別し濾液に水を加えベンゼン抽出した。ベンゼン層を水で洗浄した後乾燥・濃縮したものをクーゲル蒸留器を用いて仮精製(100℃/70 mmHg)した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)により再精製した。これにより4,5-オクタンジオン432 mg(30%)を得た。

D. インジウムヒドリド試薬の調製

LiInH₄の調製

InBr₃ 709 mg (2.0 mmol)とLiH 64 mg (8.0 mmol)を加えた容器を-30℃に冷やしそこへエーテル (20 ml)を加え、-30℃で5時間攪拌することにより無色透明のLiInH₄のエーテル懸濁液を得た(器壁に白色固体が付着)。これを次の反応に直接用いた。

E. 還元剤を用いた様々な化合物の反応

E-1 LiInH₄を用いた場合

Dの方法により調製したLiInH₄懸濁液中に基質を注入した後10℃前後の水浴中で超音波を2時間照射しさらに室温で一晩攪拌した。その後0.1N HCl水溶液を20 ml加えて反応を止めエーテル抽出、sat. NaCl aq.処理の後乾燥・濃縮した。選択比は¹H NMRを用いて決定した。

E-2 NaBH₄、LiAlH₄を用いた場合

氷浴中、NaBH₄もしくはLiAlH₄ (2.0 mmol)のエーテル (10 ml) (場合によってはエタノール) 懸濁液中に基質のエーテル (10 ml) 溶液を注入した後室温で一晩攪拌した。その後0.1N HCl水溶液を20 ml加えて反応を停止した。以降の操作はE-1と同様にして行った。

生成物の構造は文献の¹H NMR値を基に決定した。1,3-ジフェニルプロパン-1,3-ジオール²⁵⁾、5,7-ウンデカンジオール¹³⁾、1,3-ジフェニルプロパン-1-オール²⁶⁾、6-ウンデセン-5-オール²⁷⁾、ヒドロベンゾイン²³⁾、4,4'-ジブプロモヒドロベンゾイン²⁸⁾、4,4'-ジメチルヒドロベンゾイン²³⁾、4,4'-ジメトキシヒドロベンゾイン²³⁾、4,5-オクタンジオール²⁹⁾。

以下に代表的な反応例を示す。

○3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オンとの反応

3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン 225 mg(1.0 mmol)のエーテル (5 ml) 溶液を前述

の方法で調製した還元剤懸濁液中に注入し、E-1もしくはE-2の方法に従って反応を行った。全ての基質に対してこの方法を用いた。*meso: dl*比は¹H NMRを用いて決定した。以下に反応生成物のスペクトルデータを示す。生成比は水酸基の根元のメチン水素の積分比に注目して決定した。

○ スペクトルデータ

1,3-ジフェニルプロパン-1,3-ジオール

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 1.96$ (m, 4H, CH₂), 2.91 (br. s, 2H, OH (*dl*)), 3.34 (br. s, 2H, OH (*meso*)), 4.96 (t, $J=5.8$, 2H, CH (*dl*)), 5.01 (dd, $J=10.0, 2.8$, 2H, CH (*meso*)), 7.18-7.45 (m, 20H, Ph).

1,2-ジフェニル-1,2-エタンジオール

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 2.20$ (br. s, 4H, OH), 4.71 (d, $J=4.2$, 2H, CH (*dl*)), 4.83 (br. s, 2H, CH (*meso*)), 7.18-7.43 (m, 20H, Ph).

1,3-ジフェニルプロパン-1-オール

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 1.84$ (d, $J=3.2$, 1H, OH), 1.95-2.24 (m, 2H, CH₂-CH), 2.58-2.84 (m, 2H, Ph-CH), 4.64-4.75 (m, 1H, CH-OH), 7.12-7.45 (m, 10H, Ph).

6-ウンデセン-5-オール

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 0.85-0.94$ (m, 6H, Me), 1.20-1.68 (m, 11H, CH₂ + OH), 2.03 (m, 2H, CH₂-CH-OH), 4.03 (q, $J=6.6$, 1H, CH-OH), 5.45 (ddt, $J=15.4, 6.9, 1.1$, 1H, CH-CH=), 5.64 (dt, $J=15.4, 6.3$, 1H, CH=CH-CH₂).

4,4'-ジブロモフェニルエタン-1,2-ジオール

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 2.05$ (br. s, 4H, OH), 4.61 (s, 2H, CH (*dl*)), 4.82 (s, 2H, CH (*meso*)), 6.98-7.13 (m, 8H, Ar), 7.37-7.49 (m, 8H, Ar).

4,4'-ジメチルフェニルエタン-1,2-ジオール

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 2.03$ (br. s, 4H, OH), 2.35 (s, 12H, Me), 4.68 (s, 2H, CH (*dl*)), 4.75 (s, 2H, CH (*meso*)), 7.18-7.43 (m, 16H, Ar).

4,4'-ジメトキシフェニルエタン-1,2-ジオール

¹H NMR (200 MHz) $\delta = 2.08$ (br. s, 4H, OH), 3.82 (s, 12H, Me), 4.64 (s, 2H, CH (*dl*)), 4.74 (s, 2H, CH (*meso*)), 6.82-6.92 (m, 8H, Ar), 7.17-7.27 (m, 8H, Ar).

4,5-オクタンジオール

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.85\text{-}1.03$ (m, 12H, Me), $1.22\text{-}1.73$ (m, 16H, CH_2), 1.82 (br. s, 1H, OH (*dl*)), 2.22 (br. s, 1H, OH (*meso*)), $3.33\text{-}3.48$ (m, 1H, CH (*dl*)), $3.52\text{-}3.68$ (m, 1H, CH (*meso*)).

○7-ヒドロキシウンデカン-5-オンとの反応

7-ヒドロキシウンデカン-5-オン 141 mg(1.0 mmol)のエーテル (5 ml) 溶液を前述の方法で調製した還元剤懸濁液中に注入し、E-1もしくはE-2の方法に従って反応を行った。反応停止後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により反応生成物 (5,7-ウンデカンジオール)と未反応原料とを分離した。直接反応生成物の比率を調べることは困難なので、得られたジオールをフェニルホウ酸エステルに変換し生成比の検討を行った。得られた反応生成物とフェニルホウ酸 (5,7-ウンデカンジオールに対し1.1倍モル使用)の入った反応容器中に十分乾燥したモレキュラーシーブを数粒加え、アルゴン置換した後乾燥 CH_2Cl_2 (20 ml)を加え室温で1晩攪拌した。モレキュラーシーブを濾過した後、溶媒を除去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1)により反応生成物 (フェニルホウ酸エステル)と過剰のフェニルホウ酸とを分離した。エステル化は常に100%進行した。

5,7-ウンデカンジオールのフェニルホウ酸エステル

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) $\delta = 0.82\text{-}1.01$ (m, 12H, Me), $1.15\text{-}1.78$ (m, 25H, CH_2), 1.82 (t, $J=5.4$, 2H, CH_2 (*dl*)), 1.97 (dt, $J=14.0$, 2.7, 1H, CH_2 (*meso*)), $4.02\text{-}4.23$ (m, 4H, CH), $7.27\text{-}7.47$ (m, 5H, Ph), $7.72\text{-}7.86$ (m, 5H, Ph).

○トリブチルボラン (*n*-Bu₃B)を用いた反応

アルゴン置換した容器内に3-ヒドロキシ-1,3-ジフェニルプロパン-1-オン 225 mg(1.0 mmol)のエーテル (3 ml) 溶液とトリブチルボラン 1.1 ml(1.1 mmol)を注入し、そこへ3 mlの空気をゆっくり泡立てながら加えた後室温で2時間攪拌した。この溶液をあらかじめD-1の方法で調製しておいた LiInH_4 のエーテル懸濁液中に注入した後10℃前後の水浴中で超音波を2時間照射、さらに室温で一晩攪拌した。その後1N HCl水溶液を20 ml加えて反応を止めエーテル抽出、sat. NaCl aq.処理の後乾燥・濃縮した。その後濃縮液中に1% HClメタノール溶液 (4 ml)を加えエバポレーターで濃縮する作業を5回行った。これはジオールのホウ酸エステルを完全に分解するためである。最後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2)を行い**2** (R=Ph)を203 mg (89%, *meso*:*dl* = 84:16)得た。

引用文献

- 1) (a) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.*, 1993 , 93, 1307; (b) Greeves, N. in "Comprehensive Organic Synthesis," eds., Fleming, I.; Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, pp. 1-24, and reviews cited therein.
- 2) (a) Umland, J. B.; Williams, B. W. *J. Org. Chem.*, 1956 , 21, 1302; (b) Brown, H. C.; Deck, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965 , 87, 5620; (c) Raston, C. L. Siu, A. F. H.; Tranter, C. J.; Young, D. J. *Tetrahedron Lett.*, 1994 , 35, 5915.
- 3) Brown, H. C. "Organic Synthesis via Boranes", Wiley, New York, N. Y., 1975; Krishnamuthy, S.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976 , 98, 3383.
- 4) (a) Málek, J. *Org. React. (N. Y.)*, 1985 , 34,1; (b) Málek, J.; Cerny, M. *Synthesis*, 1972 , 217.; (c) Haubenstock, H.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962 , 84, 2363; (d) Ashby, E. C.; Boone, J. R. *J. Am. Chem.*, 1976 , 41, 2890.
- 5) Kim, S.; Moon, Y. C.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.*, 1982 , 47, 3311.
- 6) Handel, H.; Pierre, J. L. *Tetrahedron Lett.*, 1976 , 2029.
- 7) (a) Wigfield, D. C. *Tetrahedron*, 1979 , 35, 449; (b) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.*, 1980 , 88, 145.
- 8) Brown, H. C.; Varma, V. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966 , 88, 2871.
- 9) (a) Lansbury, P. T.; MacLeay, R. E. *J. Org. Chem.*, 1963 , 28, 1940; (b) Wigfield, D. C.; Phelps, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974 , 96, 543.
- 10) Haubenstock, H.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962 , 84, 2368.
- 11) (a) Eliel, E. L.; Rerick, M. N. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960 , 82, 1367; (b) Yamamoto, Y.; Toi, H.; Sonoda, A., Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976 , 98, 1965.
- 12) Bonini, C.; Racioppi, R.; Righi, G.; Rossi, L. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994 , 5, 173; Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.*, 1994 , 35, 4107; Mohr, P. *Tetrahedron Lett.*, 1991 , 32, 2219; Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.*, 1990 , 55, 5190; Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990 , 112, 6447.
- 13) Narasaka, K.; Pai, F. C. *Tetrahedron*, 1984 , 40, 2233.
- 14) (a) Maier, G.; Roth, C.; Schemitt, R. K. *Chem. Ber.*, 1985 , 118, 704; (b) Maier, G.; Schemitt, R. K.; Seipp, U. *Chem. Ber.*, 1985 , 118, 722.
- 15) Dreiding, A. S.; Hartman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953 , 75, 3723.

- 16) Dale, J. *J. Chem. Soc.*, 1961 , 910.
- 17) Eastwood, F. W.; Harrington, K. J.; Josan, J. S.; Pura, J. L. *Tetrahedron Lett.* , 1970 , 5223, and references cited therein.
- 18) (a) Nakata, T.; Tanaka, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.*, 1983 , 24, 2653; (b) Katzenellenbogen, J. A.; Bowlus, S. B. *J. Org. Chem.*, 1973 , 38, 627; (c) Bowlus, S. B.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* , 1974 , 39, 3309.
- 19) Taniguchi, M.; Fujii, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron*, 1995 , 51, 679.
- 20) Adams, J. T.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1944 , 66, 1220.
- 21) Koshimura, H.; Sato, J.; Okubo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1973 , 46, 632.
- 22) Ide, W. S.; Buck, J. S. *Org. React.*, 1948 , 4, 269.
- 23) Imuta, M.; Ziffer, H. *J. Org. Chem.*, 1978 , 43, 3319.
- 24) Rigdy, W. *J. Chem. Soc.*, 1951 , 793.
- 25) Todesco, R.; Van Bockstaele, D.; Gelan, J.; Martens, H.; Put, J.; De Schryver, F. C. *J. Org. Chem.* , 1983 , 48, 4963.
- 26) Bushby, R. J.; Ferber, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976 , 1683.
- 27) Furber, M.; Taylor, R. J. K.; Burford, S. C. *Tetrahedron Lett.* , 1985 , 26, 2731.
- 28) Tanaka, K.; Kishigami, S.; Toda, F. *J. Org. Chem.*, 1990 , 55, 2981.
- 29) Balsells, R. E.; Frasca, A. R. *Tetrahedron*, 1982 , 38, 245.

第5章 インジウムヒドリドを用いたアルキンの水素化

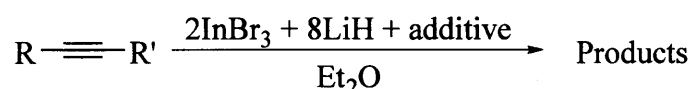
序論

炭素-炭素不飽和結合を有する化合物の水素化は還元反応の中でも既に述べた各種官能基の還元反応とは別の1つの独立した分野として扱われてきた。これまでも様々な金属ヒドリドを用いたアルキンやアルケンのヒドロメタレーションが行われている。代表的な反応として、ヒドロボレーション¹⁾、-アルミネーション²⁾、-マグネセーション⁴⁾、-シリレーション⁴⁾、-スタネーション⁵⁾、-ジルコネーション⁶⁾等が挙げられる。これら一連の反応は金属ヒドリドを単独で用いた反応よりはむしろ多種多様の添加物を共存させた系での反応についてより詳しい検討が行われている。例えば、 LiAlH_4 を用いた反応では遷移金属ハロゲン化物を共存させた反応が詳しく検討されており、TiからNiまでの各種遷移金属ハロゲン化物を共存させることでアルキンやアルケンが効率よく還元できることが明らかになっている⁷⁾。これに対して NaBH_4 は、 LiAlH_4 に比べ遷移金属ハロゲン化物を共存させることの効果は低く、これまでは Co^0 もしくは Ni^0 の共存系でのみ還元反応が確認されているだけであったが、近年ではFe錯体存在下での還元反応例も報告されている¹⁰⁾。

第3章、第4章を通してインジウム還元剤の各種官能基に対する反応性及び選択性について述べてきたが、第5章ではインジウム還元剤を用いたアルキンの水素化について報告する。また水素化における各種添加物の有無が及ぼす影響ならびにアセチレン部位近傍に位置する置換基が反応速度に及ぼす影響についても述べる。

5-1 アルキンの還元を試み

第3章、第4章を通して示したように、 LiInH_4 は様々な官能基の還元が可能であることが明らかになっている。そこで LiInH_4 の反応性を検討する一環としてアルキンの還元についても検討した。インジウムヒドリドを用いたアルキンの反応条件について検討するにあたり末端アルキンである1-オクチンを基質として選んだ。まずはこれまで行ってきた方法（エーテル中-30℃で InBr_3 と LiH を5時間攪拌）で調製した LiInH_4 のみを用いて1-オクチンの還元を試みたが、反応は殆ど進行せず期待した還元生成物（1-オクテン）は極少量得られたのみであった（Table 1, Run 1）。そこでインジウムヒドリドを用いた系における各種添加物の効果について検討を行った。



その実験方法を触媒量の $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ を共存させた系を例に挙げて説明する。三臭化インジウム(InBr_3)、水素化リチウム(LiH)、トリストリフェニルフォスフィンロジウムクロライド($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$)のエーテル懸濁液に1-オクチンを注入した後室温もしくは還流条件下で攪拌し、これを飽和塩化アンモニウム水で反応停止することにより反応生成物を得た。様々な金属添加物の効果をTable 1に示す。

Table 1. Effect of additives in the reduction of 1-octyne ^a

| Run | Additive (mmol) | Conditions | Recovery (%) | 1-octene (%) | <i>n</i> -octane (%) |
|-----|---|-------------------|--------------|--------------|----------------------|
| 1 | none | reflux, overnight | 96 | 3 | 0 |
| 2 | NiCl_2 (2.0) | reflux, overnight | 96 | 4 | 0 |
| 3 | FeCl_2 (1.0) | reflux, overnight | 78 | 18 | <2 |
| 4 | $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.1) | r. t., overnight | 95 | 5 | 0 |
| 5 | $\text{RhCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1) | reflux, overnight | 92 | 2 | 0 |
| 6 | $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0.1) | reflux, overnight | 17 | 57 | <2 |

a) All reactions were carried out with 1-octyne (1 mmol), InBr_3 (2 mmol) and LiH (8 mmol) in Et_2O (15 ml). Yields were estimated by GC.

Table 2. Determination of reaction conditions of 1-octyne ^a

| Run | $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (mmol) | Conditions | Recovery (%) | 1-octene (%) | <i>n</i> -octane (%) |
|-----|--------------------------------------|-------------------|--------------|--------------|----------------------|
| 1 | 0.1 | reflux, overnight | 17 | 57 | <2 |
| 2 | 0.1 | r. t., 24 h | 34 | 67 | 0 |
| 3 | 0.1 | r. t., 5 h | 28 | 72 | 0 |
| 4 | 0.2 | r. t., 5 h | 3 | 97 | 0 |
| 5 | 0.1 | r. t., 3 h | 43 | 57 | 0 |

a) All reactions were carried out with 1-octyne (1 mmol), InBr_3 (2 mmol) and LiH (8 mmol) in Et_2O (15 ml). Yields were estimated by GC.

その結果、RhCl(PPh₃)₃を添加したときに最も高い収率で還元生成物が得られることが明らかになった。このように、触媒量の異種金属化合物を用いたアルキンの還元反応は最も重要な有機合成反応法の1つであり、これまでも、Pd¹¹⁾やNi¹²⁾、Rh¹³⁾等を基盤とした触媒が報告され数多くの成果が得られている。RhCl(PPh₃)₃を用いたインジウムヒドリドによるアルキン還元的最適条件を決定するために、反応温度や反応時間、RhCl(PPh₃)₃の量等を変えて検討した(Table 2)。その結果、RhCl(PPh₃)₃を0.2 mmol用い、室温5時間反応を行った際に最も良い収率で1-オクテンが得られることが明らかになった。

次に同じ末端アルキンでも近傍に水酸基を有する化合物、1-オクチン-3-オールを用いて同様に金属添加物の効果について検討を行った(Table 3)。

Table 3. Effect of additives in the reduction of 1-octyn-3-ol ^{a)}

| Run | Additive (mmol) | Conditions | Recovery (%) | 1-octen-3-ol (%) | 3-octanol (%) |
|-----|---|-------------------|--------------|------------------|---------------|
| 1 | NiCl ₂ (2.0) | r. t., overnight | 28 | 32 | 0 |
| 2 | PdCl ₂ (PhCN) ₂ (0.1) | r. t., overnight | 70 | 23 | 0 |
| 3 | Rh ₂ (OAc) ₄ (0.075) | reflux, overnight | 78 | 11 | 0 |
| 4 | RhCl ₃ · 2H ₂ O (0.1) | reflux, overnight | 79 | 5 | 0 |
| 5 | RhCl(PPh ₃) ₃ (0.1) | r. t., 5 h | 2 | 16 | 15 |

a) All reactions were carried out with 1-octyn-3-ol (1 mmol), InBr₃ (2 mmol) and LiH (8 mmol) in Et₂O (15 ml). Yields were estimated by GC.

Table 4. Determination of reaction conditions of 1-octyn-3-ol ^{a)}

| Run | RhCl(PPh ₃) ₃ (mmol) | Conditions | Recovery (%) | 1-octen-3-ol (%) | 3-octanol (%) |
|-----|---|------------|--------------|------------------|---------------|
| 1 | 0.1 | r. t., 5 h | 2 | 16 | 15 |
| 2 | 0.1 | r. t., 3 h | 24 | 58 | 6 |
| 3 | 0.2 | r. t., 3 h | 0 | 58 | 13 |

a) All reactions were carried out with 1-octyn-3-ol (1 mmol), InBr₃ (2 mmol) and LiH (8 mmol) in Et₂O (15 ml). Yields were estimated by GC.

この場合にもやはり、RhCl(PPh₃)₃が最も効果的な添加物であることが明らかになった。そこで同様に、最適条件について検討を行ったところ(Table 4)、やはりRhCl(PPh₃)₃を0.2 mmol用いた際に最も高い収率で反応生成物を与えた。しかしながら、1-オクチンに比べて短い時間(3時間)で反応はほぼ完了し、長時間の反応は基質の損失を引き起こした。いずれにせよこれらの結果からRhCl(PPh₃)₃がこの反応系に最も適した添加物であることが明らかになった。このロジウム化合物はWilkinson触媒の名で良く知られており¹⁴⁾、これまでもカテコールボラン等を用いたヒドロボレーションで用いられ¹³⁾、その反応は天然物の全合成でも用いられている¹⁵⁾。

5-2 各種末端アルキンとインジウムヒドリドとの反応

触媒量のRhCl(PPh₃)₃を添加物として用いることで1-オクチンの還元が可能になったことから、5-1節で明らかにした最適条件に従って様々な末端アルキンの還元を検討した(Table 5)。

Table 5. Reduction of terminal alkynes^{a)}

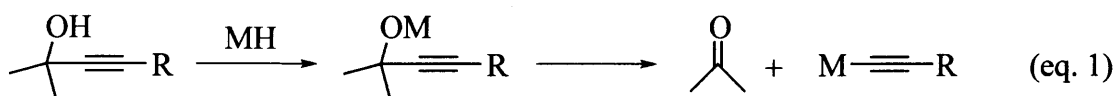
$$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{R}^1 \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, r. t.}]{2\text{InBr}_3 + 8\text{LiH} + 0.2\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}^1 + \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{R}^1$$

1
2
3

| Run | 1 | R ¹ | Recovery (%) | 2 (%) | 3 (%) |
|-----------------|------------------------|---|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 1-octyne | (CH ₂) ₅ CH ₃ | 3 | 97 | 0 |
| 2 | phenylacetylene | Ph | 4 | 96 | 0 |
| 3 ^{b)} | 5-hexyn-1-ol | (CH ₂) ₃ CH ₂ OH | 24(38) | 48(13) | 2(0) |
| 4 ^{c)} | 1-octyn-3-ol | CH(OH)C ₅ H ₁₁ | 0 | 58 | 13 |
| 5 | 1-phenyl-2-propyn-1-ol | CH(OH)Ph | 0 | 92 | 0 |
| 6 | 1-benzyloxy-5-hexyne | (CH ₂) ₃ CH ₂ OCH ₂ Ph | 0 | 100 | 0 |
| 7 | 3-benzyloxy-1-octyne | CH(OCH ₂ Ph)C ₅ H ₁₁ | 17 | 83 | 0 |

a) All reactions were carried out with a substrate (1 mmol), InBr₃ (2 mmol), LiH (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.2 mmol) in Et₂O (15 ml) at room temperature for 5 h. Yields were estimated by GC. b) This reaction was carried out with a substrate (1 mmol), InBr₃ (2 mmol), LiH (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.1 mmol). Figures in parentheses refer to the reaction with RhCl(PPh₃)₃ (0.2 mmol) for 3 h. c) This reaction was carried out for 3 h.

その結果、反応性に差はあるものの全ての末端アルキンから対応する還元生成物を得ることが可能であり、その反応は高い選択性を持ってアルケンで止めることができることが明らかとなった。アルキノールの還元においてその反応生成物の低収率及び基質の低回収率から副生成物の生成が示唆されるが、これは反応剤が水酸基に作用することにより基質の分解を引き起こしているためであると考えている(Table 5, Runs 3, 4, 5)。これまでにもCuを基盤とした還元剤を用いたプロパルギルアルコールの還元において、基質がケトンとアセチレンとに分解され、それらがさらに還元されることにより低沸点の生成物を生じることが報告されている(eq. 1)¹⁰⁾。



特に5-ヘキシン-1-オールへの還元を試みでは目的物以外の生成が示唆され、その傾向はRhCl(PPh₃)₃の量を増すことでさらに増加した(Table 5, Run 3)。これは反応剤が炭素-炭素三重結合部分へ攻撃する

よりも優先的に水酸基と反応することにより、基質の分解が引き起こされた結果であると考えている。これに対し、1-オクチン-3-オール(Table 5, Run 5)や1-フェニル-2-プロピン-1-オール(Table 5, Run 7)のようなプロパルギルアルコールとの反応において損失が少ないのは、水酸基と三重結合部位との間で反応剤が安定に錯体を作ることにより水酸基部位からの分解が抑制されるためだと考えている。これまでもプロパルギルアミンのヒドロシリレーションにおいてRhCl(PPh₃)₃がアミノ基と三重結合部位との間で錯形成していることを示唆した報告がされている¹⁷⁾。プロパルギルアルコールの還元では、他のアルキノールに比べ反応の損失を抑えることができるものの、定量的かつ選択的なアルケノールへの還元は難しく、反応時間を長くしたりRhCl(PPh₃)₃の量を増やすことで基質及び目的物の分解が起こっていることはTable 4の結果から明らかである。このように水酸基を有するアルキンとの反応では求める還元生成物の収率が低下するという弱点が見られたが、これは水酸基を保護することにより容易に克服できた(Table 5, Run 6, 7)。ベンジル化により基質の損失なく選択的にアルケンを得ることに成功した。

本反応系におけるアルケンの水素化は難しく、1-オクテンの水素化の試みではわずかに5%の飽和生成物(*n*-オクタン)を得るに止まった(1-オクテン:95%回収)。しかしながら、基質(1-オクテン)の量を半分(0.5 mmol)にし、なおかつ反応時間を24時間にすることで*n*-オクタンを76%得ることに成功した。

以上の結果から、ここで示した方法論は末端アルキンからアルケンを選択的に得るのに有効な方法であることが明らかになった。

5-3 各種内部アルキンとインジウムヒドリドとの反応

5-2節では末端アルキンの還元について検討したが、ここでは内部アルキン還元を試みについて報告する。先の末端アルキンの還元で確立した反応条件で、2種の内部アルキン(2-オクチン、2-ヘキシン-1-オール)の還元を試みた(Table 6)。その結果、末端アルキンに比べて対応する還元生成物の収率は低いものの、反応が進行することが明らかになった。またその立体選択性においても、2-オクチンの還元では選択的に*cis*-2-オクテンのみを生じ、2-ヘキシン-1-オールの還元でも*cis*体が優先的に生成することを確認した。反応性が末端アルキンに対して劣る理由としては、立体的な障害も考えられるがそれに加えて三重結合部位の両側のアルキル基が電子供与基として働くことにより、ヒドリドが攻撃しにくくなっていることが考えられる。末端アルキノール程ではないが、2-ヘキシン-1-オールの還元においても反応時間を長くすることにより基質の損失が見られた(Table 6, Run 4)。

Table 6. Reduction of inner alkynes ^{a)}

$$R^1-C\equiv C-R^2 \xrightarrow[Et_2O, r. t.]{2InBr_3 + 8LiH + 0.2RhCl(PPh_3)_3} R^1-CH=CH-R^2 + R^1-CH_2-CH_2-R^2$$

| Run | 4 | R ¹ | R ² | Recovery (%) | 5 (%) | (cis : trans) | 6 (%) |
|-----------------|--------------|-----------------|---|--------------|--------------|---------------|--------------|
| 1 | 2-octyne | CH ₃ | (CH ₂) ₄ CH ₃ | 38 | 62 | (100 : 0) | 0 |
| 2 ^{b)} | | | | 77 | 23 | (100 : 0) | 0 |
| 3 | 2-hexyn-1-ol | CH ₃ | (CH ₂) ₃ OH | 50 | 50 | (96 : 4) | 0 |
| 4 ^{c)} | | | | 57 | 35 | (80 : 20) | 0 |

a) All reactions were carried out with a substrate (1 mmol), InBr₃ (2 mmol), LiH (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.2 mmol) in Et₂O (15 ml) at room temperature for 5 h. Yields and ratios were estimated by GC. b) This reaction was carried out with a substrate (1 mmol), InBr₃ (2 mmol), LiH (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.1 mmol) at reflux for 24 h. c) This reaction was carried out with a substrate (1 mmol), InBr₃ (2 mmol), LiH (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.1 mmol) at room temperature overnight.

ちなみに、一連の反応におけるInBr₃の存在意義を明確にするためInBr₃を用いずにRhCl(PPh₃)₃とLiHのみを用いて各種アルキンの還元を試みたところ還元生成物は5-15%程度得られたのみであった (Table 7)。このことからInBr₃は必須化合物でありインジウムヒドリドの生成が反応の進行に不可欠であることが再確認できたのだが、その一方で本反応においてインジウムが関与しないロジウムヒドリドによる反応が若干含まれている可能性も示唆された。

Table 7. Reaction without InBr₃ ^{a)}

| Run | Substrate | Recovery (%) | Products | (%) |
|-----|------------------------|--------------|------------------------|-----|
| 1 | 1-octyne | 89 | 1-octene | 11 |
| 2 | phenylacetylene | 89 | styrene | 11 |
| 3 | 5-hexyn-1-ol | 92 | 5-hexen-1-ol | 8 |
| 4 | 1-octyn-3-ol | 86 | 1-octen-3-ol | 14 |
| 5 | 1-phenyl-2-propyn-1-ol | 95 | 1-phenyl-2-propen-1-ol | 5 |
| 6 | 1-benzyloxy-5-hexyne | 90 | 1-benzyloxy-5-hexene | 10 |
| 7 | 3-benzyloxy-1-octyne | 93 | 3-benzyloxy-1-octene | 7 |
| 8 | 2-octyne | 96 | 2-octene | 4 |
| 9 | 2-hexyn-1-ol | 95 | 2-hexen-1-ol | 5 |

a) All reactions were carried out with a substrate (0.5 mmol), LiH (4 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.1 mmol) in Et₂O (10 ml) at room temperature for 5 h. Yields and ratios were estimated by GC.

5-4 インジウムヒドリドの基質選択性についての検討

末端アルキン、内部アルキンともに還元が可能であることが明らかになったものの、その反応性は基質によって異なることから基質選択的還元の可能性が示唆された。そこで異なる2種類の有機化合物の競争反応について検討を行った (Table 8)。その結果、末端アルキン (1-オクチン) と内部アルキン (2-オクチン) との競争反応において、1-オクチンが選択的に還元され2-オクチンは殆ど還元されず末端アルキンが極めて高い優先性を持って還元されることが明らかとなった (Run 1)。次にこれまでの検討から、アルキノールは水酸基を持たないアルキンに比べて反応が速いように思われたので1-オクチン-3-オール (アルキノール) と1-オクチン (アルキン) との競争反応を試みたが全く選択性はみられなかった (Run 2)。また、脂肪族アルキンである1-オクチンと芳香族アルキンであるフェニルアセチレンとの競争反応の試みでも選択性は全くみられなかった (Run 3)。その他にも、アセチレンとカルボニル化合物との競争反応も試みたのだが、全く選択性はみられなかった (Run 4)。

以上のように、本反応系は内部アルキンと末端アルキンとの競争反応において極めて高い優先性を持って末端アルキンを還元することが明らかとなった。

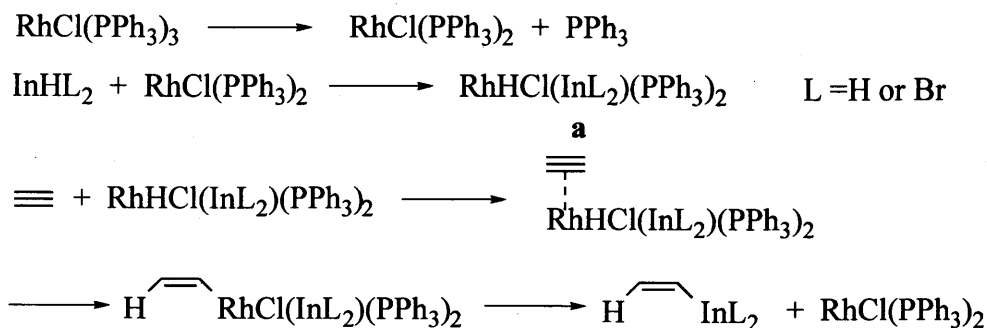
Table 8. Competitive reduction ^a

| Run | Substrats | Recovery | (%) | Products | (%) | | |
|----------------|---|---|--------|--|--------|-----------|-------|
| 1 | 1-octyne + | 1-octyne | 13 | 1-octene | 87 | | |
| | 2-octyne | 2-octyne | 94 | 2-octene | 6 | | |
| 2 ^b | 1-octyne + | 1-octyne | 11(61) | 1-octene | 89(39) | | |
| | 1-octyn-3-ol | 1-octyn-3-ol | 6(68) | 1-octen-3-ol | 43(14) | 3-octanol | 10(0) |
| 3 | 1-octyne + | 1-octyne | 49 | 1-octene | 51 | | |
| | phenylacetylene | phenylacetylene | 41 | styrene | 59 | | |
| 4 | 1-octyne + | 1-octyne | 8 | 1-octene | 92 | | |
| | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHO | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CHO | 0 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ CH ₂ OH | 100 | | |

a) All reactions were carried out with a substrate (each 1 mmol), InBr₃ (2 mmol), LiH (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.2 mmol) in Et₂O (15 ml) at room temperature for 5 h. Yields were estimated by GC. b) Figures in parentheses refer to the reaction for 1 h.

5-5 インジウムヒドリドを用いた水素化の反応機構についての検討

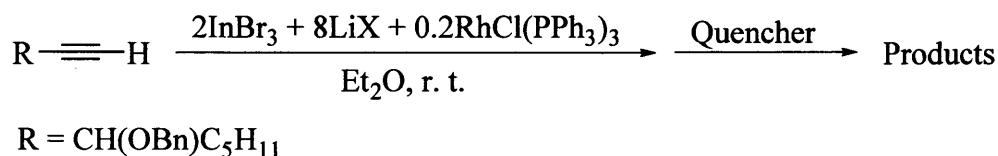
これまでの検討から、本還元系にはアルキンを還元するだけの十分な還元力があることが明らかとなった。そこで次にその反応機構について検討を行った。そもそもこの反応はScheme 1に示すようなインジウムヒドリドとWilkinson触媒から生じた**a**がヒドリド源として作用するヒドロインデーションを期待して行った反応である。これまでもWilkinson触媒とカテコールボランとから同様な五座配位錯体が調製され、アルケンの還元を行った例が報告されている^{13b)}。



Scheme 1

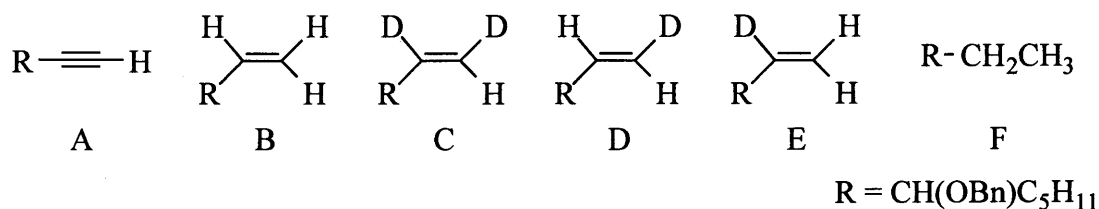
まずは重水素による反応機構の解明を試みた (Table 9)。基質には3-ベンジルオキシ-1-オクチンを
 用いた。重塩酸(1N DCl)を用いて反応を停止することにより反応機構の解明を試みのだが、生成物中
 に重水素は全く入っていなかった (Run 2)。また、重塩酸の代わりに重トリフルオロ酢酸(CF₃COOD)
 を用いて反応を停止したが、やはり生成物中に重水素は全く入っていなかった (Run 3)。

Table 9. Reduction of 3-benzyloxy-1-octyne under several conditions ^a



| Run | Atmosphere | LiX | Quencher | Alkyne | | Alkene | | Alkane | |
|----------------|----------------|-----|-----------------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | | | | A (%) | B (%) | C (%) | D (%) | E (%) | F (%) |
| 1 | Ar | LiH | sat. NH ₄ Cl aq. | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | Ar | LiH | 1N DCl | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | Ar | LiH | CF ₃ COOD | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | Ar | LiD | sat. NH ₄ Cl aq. | 38 | 0 | 62 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | H ₂ | LiD | sat. NH ₄ Cl aq. | 17 | 32 | 51 | 0 | 0 | 0 |
| 6 ^b | H ₂ | — | — | 11 | 57 | 0 | 0 | 0 | 32 |

a) Reactions were carried out with 1-octyne (0.75 mmol), InBr₃ (2 mmol), LiX (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.2 mmol) in Et₂O (15ml). b) This reaction was carried out under a hydrogen atmosphere with 1-octyne (0.75 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.2 mmol) in Et₂O (15ml).



そこで次に反応剤調製の際に用いるLiHの代わりに重水素化リチウム(LiD)を用いて反応を行い反応
 機構の解明を試みた (Run 4)。反応停止は飽和塩化アンモニウム水(sat. NH₄Cl aq.)を用いて行ったの

だが、反応生成物は重水素がsyn付加したもののみが確認され水素が付加したものはみられなかった。これらの3つの反応結果から、反応停止前に反応生成物中には炭素-金属結合は存在していないと言える。つまり、本反応がヒドリド源から生じた水素がWilkinson触媒によりアルキンへ水素添加した反応であることが示唆された。実際本反応では反応の初期段階で気体の発生が確認され、これは水素ガスである可能性が高い。次に水素雰囲気下LiDを用いて反応を行ったところ重水素のみがsyn付加したものと水素のみがsyn付加したものの2種類が観測され、重水素と水素の混入したものはみられなかった (Run 5)。この結果水素ガスが反応に関与していることは明らかになったものの、水素雰囲気下Wilkinson触媒のみを用いた還元反応ではアルケンのみならずアルカンまで得られたこと (Run 6)、また先の競争反応においてアルデヒドが還元されたこと (Wilkinson触媒による水素化ではアルデヒドなどのカルボニル化合物は水素化されないことが明らかにされている¹⁸⁾。) 等から、この反応がWilkinson触媒によるアルキンへの水素添加ではないことも考えられる。

そこでより明確にするために、室温・エーテル中でInBr₃とLiHとを1晩攪拌してヒドリド源を調製した後、ドライアイス-アセトン浴中で冷やしながらか系中を再びアルゴン置換することで分解によって生じたと思われる水素を除去した後1-オクチンとRhCl(PPh₃)₃を加え室温で5時間反応を行ったところ反応が10%しか進行しなかったことから (1-オクテン: 10%、1-オクチン: 90%)、本反応はインジウムヒドリドの調製時もしくは生じたインジウムヒドリドが分解することによって発生した水素がアルキンに付加 (水素添加) によって進行していたことが明らかになった。ちなみに、1晩攪拌後そのまま1-オクチンとRhCl(PPh₃)₃を加え室温で5時間反応を行った場合には半分程度の反応の進行がみられた (1-オクテン: 44%、1-オクチン: 56%)。アルデヒドが還元できた理由としては、これは系中に存在するインジウムヒドリドによって還元されたもので、アセチレンの水素化とは全く別の機構で進行していると考えている。

Table 10. Effect of the InX₃ on the reduction of 1-octyne^{a)}

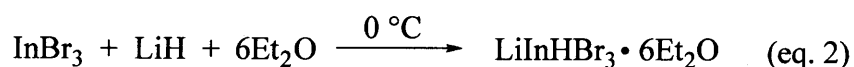
| Run | InX ₃ (mmol) | Recovery (%) | 1-octene (%) | n-octane (%) |
|-----|------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | InBr ₃ (2 mmol) | 3 | 97 | 0 |
| 2 | InBr ₃ (0.2 mmol) | 93 | 7 | 0 |
| 3 | InCl ₃ (2 mmol) | 78 | 22 | 0 |

a) Reactions were carried out with 1-octyne (1 mmol), LiH (8 mmol) and RhCl(PPh₃)₃ (0.2 mmol) in Et₂O (15ml).

本反応が水素添加によって進行していることが明らかになったので、次に水素源を確認するために様々な反応を試みた。まず触媒量のInBr₃を用いて1-オクチンの水素化を試みたところ反応は殆ど進行せず1-オクテンは7%しか得られなかった (Table 10, Run 2)。また、InBr₃の代わりにInCl₃を用いた反応

では1-オクテンは22%しか得られなかった(Run 3)。InBr₃を用いて調製した反応剤を室温で攪拌していると気体の発生がみられたのに対し、InCl₃を用いて調製した反応剤からは特に気体の発生はみられなかった。これらのことからインジウムハロゲン化物の種類が反応性に影響を与えることは明かで水素源の構造が異なる可能性が示唆された。

エーテル中・室温でInBr₃ (2 mmol)とLiH (8 mmol)を用いて*p*-ブロモベンズアルデヒド (1 mmol)の還元を行ったところ反応は定量的に進行した。これは低温で5時間攪拌しなくてもインジウムヒドリドが調製でき、また超音波を照射しなくても還元反応が進行することを示す。つまり、室温・エーテル中での調製によって得られた還元剤と、これまで第3章・第4章で紹介してきた低温下で調製した還元剤とは異なる構造を持つ可能性が示唆される。このことは低温で調製した反応剤にRhCl(PPh₃)₃を加えた系ではアセチレンが還元されなかったことからとも言える。Wibergらはエーテル中・0°CでInBr₃とLiHを攪拌することによりハロゲンを含むインジウムヒドリドを生じると報告していることから (eq. 2)¹⁹⁾、この場合にもハロゲンを含むヒドリドが生じている可能性が考えられる。そこでInBr₃ (2 mmol)に対してLiHを4 mmol (通常の半分)用いて1-オクチンの還元を試みたところ反応は定量的に進行し、既に得ている結果に遜色のない結果を示した (1-オクテン: 90%, 1-オクチン: 10%)。このことからハロゲンを含むヒドリド(LiInHX₃, LiInH₂X₂, LiInH₃X等)が生成している可能性が考えられ、ブロモを含む化合物がクロロを含むものに比べて不安定で水素ガスを発生しやすいとすれば、Table 10で示したインジウムハロゲン化物の種類が反応性に影響を与える理由もこれにより説明できるが残念ながら水素源の構造を明らかにすることはできなかった。



ヒドロインデーションが起こることを期待して行った反応だが、実際はインジウムヒドリドの分解に伴い発生した水素がアセチレンに添加することにより反応が進行していることが明らかになった。しかしながらその反応は高い選択性を持ってアルケンで止めることが可能であり、また末端アルキンと内部アルキンに対する競争反応において高い選択性を持って末端アルキンを還元することが明らかになった。

5-6 実験項

各種の分析には以下の装置を使用した。

IRスペクトル：日本分光 JASCO A-102型 赤外線分光光度計により測定した。

^1H NMRスペクトル： CDCl_3 中、 Me_4Si を内部標準としてVARIAN Gemini-200 (200MHz) 核磁気共鳴装置で測定した。なお、 δ 値の単位はHzで示す。

^{13}C NMRスペクトル： CDCl_3 中、 Me_4Si を内部標準としてVARIAN Gemini-200 (50MHz) 核磁気共鳴装置で測定した。

MS：日立 M-2000により測定した。イオン化は電子衝撃イオン化法 (EI、イオン化電圧70eV) により行った。

GC：DB-5を充填した30 m×0.25 mmのGlass製カラムを内蔵したSHIMADZU GL-14Bを使用した。

TLC：Kieselgel 60 F254 Art. 5715 (Merck) を使用した。

カラムクロマトグラフィー：充填剤にKieselgel 60 (70-230mesh) ASTM Art. 7734 (Merck) を使用した。

蒸留：Sibata GTO-350RD ガラスチューブオープンを使用した。

溶媒：ジエチルエーテル・ $\cdot\cdot\text{LiAlH}_4$ で乾燥したものを蒸留して用いた。

InBr_3 ：Kisida Reagents Chemicals (>99%) より購入。

LiH ：Nacalai tesque Co., Ltdより購入。

$\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ：Kisida Reagents Chemicals (>99%) より購入。

反応は全てアルゴン雰囲気下で行った。

収率は予め測定した検量線を用いて決定した。

A. 添加物の調製

○トリストリフェニルフォスフィンロジウムクロライド¹⁴⁾

RhCl₃ · 3H₂O 527 mg (2 mmol)が入った二口ナスフラスコを十分にアルゴン置換した後、熱エタノール (17 ml)を注入することにより赤茶色の溶液を得た。そこへ、PPh₃ (3.0 g)の熱エタノール溶液を加え1時間還流したところ赤褐色の沈殿が得られた。これを吸引濾過後エーテルで洗浄、真空ポンプを用いて十分乾燥することで目的のRhCl(PPh₃)₃ 1162 mg (64%)を得た。

赤褐色固体 m.p. 130-131 °C (lit. 157-158 °C)

IR (KBr, cm⁻¹) 3060, 1482, 1430, 1090, 740, 696.

○ジベンゾニトリルパラジウムクロライド²⁰⁾

PdCl₂ 200 mg (1.1 mmol)が入った二口ナスフラスコを十分にアルゴン置換した後、蒸留したベンゾニトリル (3 ml)を注入し、100 °Cで2時間加熱した。熱いうちに濾液をヘキサン (30 ml)中に注ぐことにより橙色の結晶を得た。これを吸引濾過後ヘキサンで洗浄、真空ポンプを用いて十分乾燥することで目的のジベンゾニトリルパラジウムクロライド312 mg (72%)を得た。

橙色固体 m.p. 118 °C (lit. 130-131 °C)

IR (KBr, cm⁻¹) 2240, 1598, 1490, 1442, 1286, 1178, 1160, 1068, 1022, 928, 758, 688.

B. 標準となる反応生成物の調製

市販されているものについては購入したものを蒸留して用いた。それ以外のものは以下の方法に従って調製した。

○1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン²¹⁾

オイルで湿らせたNaH 154 mg (4 mmol)の入った二口ナスフラスコを十分にアルゴン置換した後、氷浴中で容器を冷やししながら5-ヘキシン-1-オール (441 μl, 4 mmol)のTHF(5 ml)溶液を滴下し温度を保ったままで5分間攪拌した。その後ベンジルブロミド 393 μl (3.3 mmol)を注入し室温で1晩攪拌した。反応は水で停止しエーテル抽出、乾燥・濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂)で精製し目的とする1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン 520 mg(69%)を得た。

¹H NMR δ = 1.47-1.74 (m, 4H, (CH₂)₂), 1.85 (t, J=2.6, 1H, CH), 2.14 (dt, J=7.0, 2.6, 2H, -CH₂-CCH), 3.42 (t, J=6.2, 2H, -OCH₂CH₂), 4.42 (s, 2H, -OCH₂Ph) 7.14-7.31 (m, 5H, Ph). ; IR (neat, cm⁻¹) 3300, 3070, 3040, 2950, 2860, 2350, 2325, 1500, 1450, 1430, 1360, 1200, 1100, 1040, 1030, 940, 920, 738, 698.

○1-ベンジルオキシ-5-ヘキセン²²⁾

1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン同様に調製した。5-ヘキセン-1-オールは 480 μ l (4 mmol)用いた。これにより目的とする1-ベンジルオキシ-5-ヘキセン 601 mg(79%)を得た。

$^1\text{H NMR } \delta = 1.35\text{-}1.66$ (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 2.00 (q, $J=7.1$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.41 (t, $J=6.4$, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 4.43 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.94 (br. d, $J=10.2$, 1H, $-\text{CH}_2=\text{}$), 5.00 (br. d, $J=17.1$, 1H, $-\text{CH}_2=\text{}$), 5.74 (ddt, $J=17.1, 10.2, 6.7$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), $7.16\text{-}7.33$ (m, 5H, Ph). ; IR (neat , cm^{-1}) 3060, 3045, 2940, 2855, 2350, 1640, 1520, 1480, 1390, 1226, 1140, 1060, 1020, 940, 762, 730.

○1-ベンジルオキシヘキサン²³⁾

1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン同様に調製した。1-ヘキサノールは 445 μ l (4 mmol)用いた。これにより目的とする1-ベンジルオキシヘキサン 340 mg(44%)を得た。

$^1\text{H NMR } \delta = 0.82$ (br. t, $J=6.7$, 3H, Me), $1.13\text{-}1.62$ (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 3.40 (t, $J=6.6$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.43 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), $7.17\text{-}7.29$ (m, 5H, Ph). ; IR (neat , cm^{-1}) 3105, 3095, 3050, 2950, 2880, 2370, 1500, 1452, 1360, 1200, 1100, 1078, 1030, 906, 734, 698.

○3-ベンジルオキシ-1-オクチン²⁴⁾

1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン同様に調製した。1-オクチン-3-オールは 584 μ l (4 mmol)用いた。これにより目的とする3-ベンジルオキシ-1-オクチン 458 mg(68%)を得た。

$^1\text{H NMR } \delta = 0.88$ (t, $J=6.6$, 3H, Me), $1.17\text{-}1.92$ (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 2.46 (d, $J=2.0$, 1H, CH), 4.07 (dt, $J=6.6, 2.0$, 1H, $-\text{CH}-$), 4.50 (d, $J=11.7$, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.80 (d, $J=11.7$, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$) $7.22\text{-}7.42$ (m, 5H, Ph). ; IR (neat , cm^{-1}) 2955, 2940, 2330, 1640, 1454, 1338, 1070, 754, 730, 696.

○3-ベンジルオキシ-1-オクテン²⁵⁾

1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン同様に調製した。1-オクテン-3-オールは 610 μ l (4 mmol)用いた。これにより目的とする3-ベンジルオキシ-1-オクテン 454 mg(63%)を得た。

$^1\text{H NMR } \delta = 0.87$ (t, $J=7.0$, 3H, Me), $1.05\text{-}1.78$ (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 3.72 (q, $J=6.0$, 1H, $-\text{CH}$), 4.35 (d, $J=11.8$, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.59 (d, $J=11.8$, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5.19 (br. d, $J=16.3$, 1H, $-\text{CH}_2=\text{}$), 5.21 (br. d, $J=11.1$, 1H, $-\text{CH}_2=\text{}$), 5.74 (ddd, $J=16.3, 11.1, 6.0$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), $7.20\text{-}7.40$ (m, 5H, Ph). ; IR (neat , cm^{-1}) 2945, 2860, 2330, 1454, 1100, 1070, 1028, 996, 922, 730, 696.

○3-ベンジルオキシオクタン

1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン同様に調製した。3-オクタノールは 634 μ l (4 mmol)用いた。これにより目的とする3-ベンジルオキシオクタン 342 mg(47%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ δ = 0.82-0.98 (m, 6H, Me), 1.18-1.68 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 3.32 (quin, $J=5.8$, 1H, -CH), 4.54 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7.21-7.45 (m, 5H, Ph). ; IR (neat, cm^{-1}) 3060, 3045, 2960, 2940, 2855, 2350, 1500, 1452, 1360, 1302, 1090, 1070, 1024, 736, 696.

○1-フェニル-2-プロピン-1-オール²⁶⁾

十分にアルゴン置換した二口ナスフラスコに、ビニルマグネシウムブロミドのTHF溶液 7.5 ml(8 mmol)を注入しさらに乾燥エーテルを5 ml加えた後、容器を氷浴に漬け十分冷やしてからベンズアルデヒド 424 mg(4 mmol)のエーテル(5 ml)溶液をゆっくりと滴下し室温で2時間攪拌した。反応は1N HCl 20 mlで停止し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2)で精製し目的とする1-フェニル-2-プロピン-1-オール 435 mg(81%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ δ = 2.42 (br. s, 1H, OH), 5.20 (dt, $J=1.3, 10.3$, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 5.22 (dt, $J=5.7, 1.3$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HOH}$), 5.49 (dt, $J=17, 1.3$, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 6.06 (ddd, $J=17, 10.3, 5.7$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$), 7.27-7.45 (m, 5H, Ph).

C. 還元剤の調製

InBr_3 709 mg (2.0 mmol)、LiH 64 mg (8.0 mmol)、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 184 mg (0.2 mmol)を加えた容器をドライヤーを用いて十分乾燥しながらアルゴン置換した後エーテル (15 ml) を加えることにより茶褐色の還元剤懸濁液を得た。これを反応に直接用いた。

D. 還元剤を用いた様々なアルキンの反応

前述の方法により調製した還元剤懸濁液中に基質 (1.0 mmol)を注入した後、室温で5時間攪拌した。その後標準物質となる2-ペンタノール (10.8 μ l, 0.1 mmol)もしくは*sec*フェネチルアルコール (12.1 μ l, 0.1 mmol)を加え、続けてsat. NH_4Cl aq. (3 ml) を注入して反応を止めた。エーテル層をデカンテーションした後、残った固層に1N HCl (40 ml)を加えて水溶液とした後エーテル抽出を行い、先のエーテル層と合わせた。 Na_2SO_4 にて乾燥後GCを用いて反応率を決定した。

以下に代表的な反応例を示す。

○ 1-オクチンとの反応

1-オクチン 148 μ l(1.0 mmol)を前述の方法で調製した還元剤懸濁液中に注入し、Dの方法に従って

反応を行った。

全ての基質に対してこの方法を用いた。生成物の収率及び*cis*:*trans*比はGCを用いて決定した。以下にGCの設定条件及びその保持時間を示す。

○ GCの設定条件①

標準物質：2-ペンタノール（保持時間；4.12 min）

Range 1 Printer Speed 5 mm/min

Carrier Gas N₂ 70 kPa

column 50 °C (10min) 昇温 3 °C/min 200 °C (40min)

INJ 100 °C DETT 150 °C

○ GCの設定条件②

標準物質：*sec*-フェネチルアルコール（保持時間；12.4 min）

Range 1 Printer Speed 5 mm/min

Carrier Gas N₂ 70 kPa

column 80 °C (10min) 昇温 3 °C/min 180 °C (60min)

INJ 180 °C DETT 200 °C

○ GCの設定条件③

標準物質：*sec*-フェネチルアルコール（保持時間；3.14 min）

Range 1 Printer Speed 5 mm/min

Carrier Gas N₂ 120 kPa

column 120 °C (5min) 昇温 5 °C/min 200 °C (60min)

INJ 200 °C DETT 220 °C

○ 1-オクチンの還元（設定①）

保持時間 1-オクチン；7.70 min. 1-オクテン；6.43 min.

n-オクタン；6.96 min.

○ フェニルアセチレンの還元（設定①）

保持時間 フェニルアセチレン；10.76 min. スチレン；11.69 min.

 エチルベンゼン；9.98 min.

○ 5-ヘキシン-1-オールの還元 (設定①)

保持時間 5-ヘキシン-1-オール; 11.88min. 5-ヘキセン-1-オール; 9.86 min.
1-ヘキサノール; 10.66 min.

○ 1-ベンジルオキシ-5-ヘキシンの還元 (設定③)

保持時間 1-ベンジルオキシ-5-ヘキシン; 11.67 min.
1-ベンジルオキシ-5-ヘキセン; 10.93 min.
1-ベンジルオキシヘキサン; 11.15 min.

○ 1-オクチン-3-オールの還元 (設定①)

保持時間 1-オクチン-3-オール; 18.84 min. 1-オクテン-3-オール; 17.84 min.
3-オクタノール; 18.94 min.

○ 3-ベンジルオキシ-1-オクチンの還元 (設定③)

保持時間 3-ベンジルオキシ-1-オクチン; 14.07 min.
3-ベンジルオキシ-1-オクテン; 13.50 min.
3-ベンジルオキシオクタン; 14.14 min.

○ 1-フェニル-2-プロピン-1-オールの還元 (設定②)

保持時間 1-フェニル-2-プロピン-1-オール; 18.81 min.
1-フェニル-2-プロペン-1-オール; 17.64 min.
1-フェニル-1-プロパノール; 17.71 min.

○ 2-オクチンの還元 (設定①)

保持時間 2-オクチン; 10.96 min. *cis*-2-オクテン; 7.33 min.
trans-2-オクテン; 6.96 min. *n*-オクタン; 6.87 min.

○ 2-ヘキシン-1-オールの還元 (設定①)

保持時間 2-ヘキシン-1-オール; 13.19 min. *cis*-2-ヘキセン-1-オール; 10.11 min.
trans-2-ヘキセン-1-オール; 9.95 min. *n*-ヘキサノール; 10.66 min.

引用文献

- 1) Smith, K.; Pelter, A. in *"Comprehensive Organic Synthesis,"* eds., Fleming, I.; Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, pp. 703-731, and reviews cited therein.
- 2) Eisch, J. J. in *"Comprehensive Organic Synthesis,"* eds., Fleming, I.; Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, pp. 733-761, and reviews cited therein.
- 3) Sato, F. *J. Organomet. Chem.*, 1995 , 60, 290.
- 4) Hiyama, T.; Kusumoto, T. in *"Comprehensive Organic Synthesis,"* eds., Fleming, I.; Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, pp. 733-761, and reviews cited therein.
- 5) Pereyer, M.; Quintard, J.-P. in *"Comprehensive Organic Synthesis,"* eds., Fleming, I.; Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, pp. 733-761, and reviews cited therein.
- 6) Labinger, J. A. in *"Comprehensive Organic Synthesis,"* eds., Fleming, I.; Trost, B. M. Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, pp. 733-761, and reviews cited therein.
- 7) Ashby, E. C.; Lin, J. J. *J. Org. Chem.*, 1978 , 43, 2567.
- 8) Chung, S.-K. *J. Org. Chem.*, 1979 , 44, 1014.
- 9) Byrne, B.; Lawter, L. M. L.; Wengenroth, K. J. *J. Org. Chem.*, 1986 , 51, 2607.
- 10) Takeuchi, M.; Kano, K. *Organometallics*, 1993 , 12, 2059.
- 11) (a) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta*, 1952 , 35, 446. (b) Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.*, 1966 , 46, 89. (c) Gridnev, I. D.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.*, 1993 , 58, 5351. (d) Ferri, F.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.*, 1996 , 37, 7971.
- 12) (a) Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973 , 553. (b) Brunet, J. J.; Gallois, P.; Cauber, P. *J. Org. Chem.*, 1980 , 45, 1937. (c) Gridnev, I. D.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Organometallics*, 1993 , 12, 589.
- 13) (a) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989 , 111, 3426. (b) Westcott, S. A.; Blom, H. P.; Marder, T. B.; Baker, R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992 , 114, 8863, and reviews cited therein. (c) Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.*, 1996 , 37, 3283.
- 14) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)*, 1966 , 1711.
- 15) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992 , 114, 9434.
- 16) Daeuble, J. F.; McGettigan, C.; Stryker, J. M. *Tetrahedron Lett.*, 1990 , 31, 2397.
- 17) Takeuchi, R.; Ebata, I. *Organometallics*, 1997 , 16, 3707.

- 18) (a) Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc., C*, 1967 , 270. (b) Harmon, R. E.; Parsons, J. L.; Cooke, D. W.; Gupta, S. K.; Schoolenberg, J. *J. Org. Chem.*, 1969 , 34, 3684.
- 19) Wiberg, E.; Schemidt, M. *Z. Naturforsch*, 1957 , 12b, 54.
- 20) Kharasch, M. S.; Seyler, R. C.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1938 , 60, 882.
- 21) Burgstahler, A. W.; Weigel, L. O.; Sanders, M. E.; Shaefer, C. G. *J. Org. Chem.*, 1977 , 42, 566.
- 22) Garst, J. F.; Smith, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976 , 98, 1526.
- 23) Lipshutz, B. H.; Parker, D.; Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.*, 1983 , 48, 3334.
- 24) Yadav, J. S.; Maniyan, P. P. *Synth. Commun.*, 1993 , 23, 2731.
- 25) Ostward, R.; Chavant, P.-Y.; Stadtmüller, H.; Knochel, P. *J. Org. Chem.*, 1994 , 59, 4143.
- 26) Lehmann, J.; Lloyd-Jones, G. C. *Tetrahedron*, 1995 , 51, 8863.

総 括

本論文は、『インジウムを用いた有機合成反応に関する研究』と題して5章にわたり述べたものである。

有機合成における金属の存在は極めて大きく、欠くことのできないものである。様々な金属があるが、その中でインジウムは近年たいへん注目を集めている金属である。本研究ではインジウムをこれまで行われてきたような有機インジウム試薬の金属部位としての利用法（第1章から第2章）に加えて還元剤の中心金属として用いることにより（第3章から第5章）インジウムの可能性について検討した。

第1章ではインジウム粉末とプロモアセトニトリルを用いて、有用な反応前駆体となりうる β -ヒドロキシニトリルの合成について検討した。これまでは亜鉛を用いたプロモアセトニトリルとカルボニル化合物のReformatsky型反応によって β -ヒドロキシニトリルは合成されてきた。しかしこの方法は亜鉛の活性化や注意深い溶媒の精製を必要とするなど操作上の手間が多いうえに、相対的に収率が低いため広く活用するには不十分な方法であった（もっとも、その後ニッケルやテルルを用いた方法が報告され、収率よく β -ヒドロキシニトリルを得ることが可能になった。）。本論文で報告したインジウムを用いた方法は立体選択性に乏しく、芳香族化合物との反応においてのみ高い収率で対応する生成物を与えるなどの活用範囲の限定はあるものの、高い化学選択性を持ちながらなおかつ容易な反応操作で β -ヒドロキシニトリルが合成できることを明らかにした。

第2章ではアリルインジウムセスキハライドを用いたアルキノールのアリルインデーションについて検討した。アリルインジウム試薬は位置選択的に γ -位で*syn*-付加するのに対し、アルキノールの位置選択性はアリルインジウムとアルキノールの構造によって変化することが明らかになった。また反応温度を上げることで無置換のアルキンへのアリルインデーションにも低収率ながら成功した。アルキノールのアリルインデーションでは水酸基が反応に関与していることを示すと共に、無置換アルキンとの反応ではラジカル的に反応が進行している可能性を示した。本反応を応用することにより天然に存在する3種類のモノテルペンアルコールの合成に成功した。

第3章ではインジウムを中心金属とする新規インジウム還元剤の調製と還元反応への応用について検討した。その結果 LiInH_4 をはじめ、 LiPhInH_3 、 $\text{LiPh}_2\text{InH}_2$ の調製に成功すると共に、それらが十分な還元能力を有するのみならず特異な化学選択性をも有することを明らかにした。特に LiPhInH_3 はカルボニル基よりもニトロ基を優先的に還元するという既存の還元剤にはみられない興味深い化学選択性を示した。また、インジウム還元剤の反応性及び化学選択性がインジウム原子上の置換基の種類や数を変えることにより容易にコントロールできることも明らかにした。この研究はインジウムを基盤と

した還元剤による有機化合物の還元を行った最初の例である。

第4章では第3章で紹介した新規インジウム還元剤を用いて各種有機化合物の立体選択的還元について検討した。近傍にアルキル基を有する環状ケトンの立体選択的還元の試みでは満足のいく結果は得られなかったものの、非環状ヒドロキシケトン及びジケトンの還元においてインジウム還元剤が高い選択性を持って*meso*-体を与えることを明らかにした。特に α -ヒドロキシケトン及び α -ジケトンの還元では定量的に*meso*-1,2-ジオールを得ることに成功した。

第5章ではインジウム還元剤を用いた炭素-炭素三重結合を有する有機化合物の水素化について検討した。インジウム反応剤のみでは反応は殆ど進行しなかったものの、添加物として $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ を用いることにより末端アルキンを定量的にアルケンに還元することに成功した。内部アルキンに対して若干収率は劣るものの反応は進行し、選択的に*cis*-アルケンを得ることに成功した。また末端アルキンと内部アルキンとの競争反応では高い選択性を持って末端アルキンを水素化することも明らかにした。

以上のように本研究はインジウムを用いた様々な反応を行うことにより、インジウムの化学特性を明らかにすることを目的として行った。その結果これまでも既に明らかにされてきたように、インジウムが有機金属の金属部位として有用であることを再確認すると共に、還元剤の中心金属としても有効であることを明らかにした。特に還元剤の中心金属としての利用は著者が独自に展開してきた分野であり、これによりこれまでとは異なる側面からインジウムの可能性を示すことに成功したといえる。本論分で述べた試みによりインジウム化学の新たな途が開けることを心から期待している。

投稿論文目録

【本論文における記載】

- 1) Synthesis of β -Hydroxy Nitriles via Indium-Induced Coupling of Bromoacetonitrile with Carbonyl Compounds.
Araki, S.; Yamada, M.; Butsugan, Y. *Bull. Chem.Soc. Jpn.*, 1994, 67, 1126. 【第1章】
- 2) Carboindation of Alkynes. Regio- and Stereoselective Allylation of Carbon-Carbon Triple Bonds of Alkynols by Allylic Indium Reagents.
Araki, S.; Imai, A.; Shimizu, K.; Yamada, M.; Mori, A.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 1841.
. 【第2章】
- 3) Selective Reduction of Organic Compounds with Indium Hydride Reagents.
Yamada, M.; Tanaka, K.; Araki, S.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3169. . . 【第3章】
- 4) Selective Reduction of Organic Functional Groups with Indium Hydride Reagents.
Yamada, M.; Tanaka, K.; Butsugan, Y.; Kawai, M.; Yamamura, H.; Araki, S. *Main Group Met. Chem.*, 1997, 20, 241. 【第3章及び第4章】
- 5) Diastereoselective Reduction of Acyclic Hydroxyketones and Diketones with an Indium Hydride Reagent.
Yamada, M.; Horie, T.; Kawai, M.; Yamamura, H.; Araki, S. *Tetrahedron*, 1997, 53, 15685.
. 【第4章】

口頭発表目録

- 1) 山田昌文、荒木修喜、佛願保男、日本化学会第67春季年会、東京、1994年 3月、予稿集 2 J 2 18.
- 2) 山田昌文、田中宏治、荒木修喜、佛願保男、日本化学会第68秋季年会、名古屋、1994年 10月、予稿集 2 B 5 06.
- 3) 山田昌文、加藤元、荒木修喜、佛願保男、日本化学会第69春季年会、京都、1995年 3月、予稿集 1 H 3 18.
- 4) 山田昌文、伊藤寿、荒木修喜、佛願保男、日本化学会第70春季年会、東京、1996年 3月、予稿集 2 J 2 28.
- 5) 山田昌文、善田康裕、山村初雄、川井正雄、荒木修喜、日本化学会第72春季年会、東京、1997年 3月、予稿集 2 F 2 11.
- 6) 山田昌文、堀江智章、山村初雄、川井正雄、荒木修喜、第28会中部化学関係学協会支部連合秋季大会、浜松、1997年 10月、予稿集 2 C 06.

謝 辞

本研究は、名古屋工業大学大学院工学研究科博士課程において行ったものであり、研究のみならず生活面においても終始懇切丁寧な御指導・御鞭撻を賜りました名古屋工業大学 荒木修喜 助教授に心から御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり、数々の御指導・御助言を賜りました名古屋工業大学 佛願保男 教授、川井正雄 教授、南谷晴子 教授、加藤民彦 助教授、山村初雄 助手に深く感謝します。

核磁気共鳴スペクトルの測定に関して多くのご助力を頂きました名古屋工業大学 渡部良彦 助手、間瀬暢之氏に深く感謝します。

友人としてまたガラス細工等技術的な面でも支えてくれた須賀康裕氏に深く感謝します。

共同研究者として本研究に多くの御協力を頂きました田中宏治氏、加藤元氏、善田康裕氏、伊藤寿氏、堀江智章氏、赤尾雄司氏、坪井貴子さん、高田卓也氏、また先輩として至らぬ私を支えて下さった平下恒久氏、山田圭一氏、諸事にわたり便宜をはかって頂きました山本かおりさん、金順姫さん、大矢真弓さん、そして佛願・川井研究室の皆様方に厚く御礼申し上げます。

長い学生生活の間に、数々の御指導・御鞭撻を賜りました全ての皆様に深く感謝します。

最後に、本研究を進めるにあたり終始経済的に便宜をはかり、温かい激励を送ってくれた家族に心から感謝します。