総 説

新しい合成試薬

Hard-Soft 試薬

岡 本 能 樹

大阪大学産業科学研究所 (茨木市美穂ヶ丘 8-1)

Some New Reagents in Organic Synthesis

Hard-Soft Reagents

Yoshiki OKAMOTO

Osaka University, The Institute of Scientific and Industrial Research
(8-1, Mihogaoka, Ibaragi-shi, Osaka)

1 はじめに

有機合成化学的手法はよく酵素、微生物などを利用する生物化学的手法と比較されているが、近年これに新しい技術や理論がつぎつぎと加えられ、ある点ではその汎用性において生物化学的手法もりょうが(凌駕)する手法も開発され、この 10 年間のその進歩を振り返る時、隔世の感がある。有機合成の分野の進歩はその広がりや深まりを大きくし、それに直接たずさわるものにとってもそれらを完全に理解し、その分野の多くの場所でその進歩にかかわることを不可能にした。これは他の分野においても同じことであろう。広範な領域を包含する「油化学」の一分野としての合成化学ではその問題は一層深刻になる。

本稿では、この有機合成の分野において、一つの方法論とも言うべき「Hard-Soft 試薬」について、できるだけ簡単に説明し、最近の有機合成の進歩の一端を紹介し、その理解の一助としたい。

2 HSAB 則

「Hard-Soft 試薬」について解説する前にどうしても言わなければならないのが HSAB 則である。その詳しい解説は多数ある¹⁾。1930 年に Robinson 及び Ingold によって体系化された有機電子論、1935 年の Hammett 則はそれぞれ定性的あるいは定量的に反応結果を説明するのに非常に有用な理論で、有機化学では広く用いられて来たが、しだいにそこで取り扱う原子の種類が C, H, O, N から S, Se, P, Si...などと多数の元素へと広がるにしたがい、それには応じ切れなくなって来たのは当然で、1963 年 Pearson が提唱した。HSAB 則なる経験則はこのような時代の要請に応じたものであると言え

る。1967 年、それを有機化学への利用に、さらに Saville は多中心反応へとその拡張を行いその有用性を高めていった。1968 年には Klopman によりその理論的な検討も加えられた。これと前後して出された Woodward-Hoffmann 則は反応の難易や生成物の構造を予測するのに役立つ重要なものであるが、HSAB 則は、あまりにも定性的で、それによる誤りも犯しやすいが、それ以外に反応の進む方向、化合物の安定性を予測すること、さらにどのようにすれば反応収率を向上させることができるかにも利用できるものである。

求核試薬 N: の求核反応 (1) では N: の求核反応性はその電子供与性 (E_n) と塩基性 (H) の 2 項で表すことができる。

$$\log k/k_0 = \alpha E_n + \beta H \quad (2)$$

k は基質に対する N: の求核置換反応の速度定数、 k_0 は標準とする基質に対する N: の反応速度定数、 E_n は N: の酸化電位より、H は共役酸 HN^+ の pK_a より求められる N: に固有の定数であり、 α と β は基質に固有の定数であり、その反応性は電子受容性 (α) と酸性 (β) の二つの性質で表すことができる。

同じ意味の関係式が酸塩基の平衡反応の研究でも知られ、強度因子 (S) だけでは平衡は決まらず、それと異なる因子 σ との和によって決まることが Pearson によって実験的に明らかにされた。

$$\log K = S_A S_B + \sigma_A \sigma_B \quad (3)$$

式 (2) と式 (3) は同じ意味を持ち、式 (4) の関係がある。

$$\beta H = S_A S_B, \alpha E_n = \sigma_A \sigma_B \quad (4)$$

σ がここでいおうとする「軟らかさ」の本質である。これらの式の意味を Pearson の言葉で言い換えると「硬

い酸は硬い塩基と、軟らかい酸は軟らかい塩基と結合しやすい」ということになる。この経験則が「Hard and Soft Acid and Base's Principle」(HSAB 則)と名付けられているものである。

「硬さ, 軟らかさ」はそれを電子雲の動きやすさ, 分極のしやすさを多分に感覚的に表現した言葉であるが, その内容は分極率, 酸化電位など多数の物理定数が関係していることが Klopman によって示されている。硬い塩基は分極率が小さく, 負電荷は大きく, 電子が局在化していて動き難く, また軟らかい塩基は分極率は大きく, 負電荷は小さく, 電子を還元的に与えやすい塩基であるといえる。硬い酸は正電荷が大きく酸化力が小さく, また軟らかい酸は分極率は大きく, 電子を酸化的に受け取りやすい酸と言える。

この法則は簡単明瞭で, 反応の方向あるいは選択性, 速度, 生成物の構造及び安定性などの説明あるいは予想などについて有効に用いられる。

しかし式 (3) の α, β または E_n, H は相対的な大きさを感覚的に表したもので, その絶対的な大きさは問題にしていない, したがってある試薬と基質が反応する場合どのような反応をするかは予測できるが, その容易さについては全く予測できない。また話は常にできるだけ狭い範囲での比較論で進めなければ間違いを起こすことが多い。Saville はこの HABS 則をさらに反応がより容易に進行させる手段にも用いられるように発展させた規則を提唱している。すなわち多中心反応では規則 1 及び 2 に示す組み合わせができる場合, 反応が促進できる (Saville 則) というものである。

規則 1	N: A-B	E
	h h s	s
規則 2	N: A-B	E
	s s h	h

これは Hard-Soft 試薬そのものの作用を説明する考え方でもある。

3 Hard-Soft 試薬

Hard-Soft 試薬という言葉は 1980 年初めて Olah によって使われたようである²⁾。Hard な基と Soft な基との組み合わせよりなる試薬(活性種), あるいは反応性に富む Hard な基を含んだ試薬と Soft な基を含んだ試薬との混合物を総称する。この形の試薬はすでにそれ以前より用いられているものであり, なにも全く新しい試薬ではないが, 新しい合成化学上での一つの方法論としてとり上げられたことには意義があるものといえる。

近年, 特に活発に研究されている Me_3SiX [X は I , Br , SR , SeR , CN , N_3 , OP(OR)_2 , Co(CO)_4 , Mn(CO)_5 など] はその代表的なものといえる。 Me_3Si 基は Hard な求電子基で, 高いルイス酸性を持ち, X は一般に Soft

で, 高い求核性を持つ基である。これらの試薬のほとんどは 2 種類の試薬を混合して用いることによってそれと合成化学的に等価な反応性が得られることにも興味ある。たとえば $\text{Me}_3\text{SiCl/NaI}$, $\text{Me}_3\text{SiCl/LiBr}$, $\text{Me}_3\text{SiCl/NaN}_3$ 及び $\text{Me}_3\text{SiCl/P(OR)}_3$ の混合試薬はそれぞれ Me_3SiI , Me_3SiBr , Me_3SiN_3 及び $\text{Me}_3\text{SiOP(OR)}_2$ とほぼ同じ反応性を示す。

Hard な求電子剤として Me_3SiCl 以外に RCOCl , BF_3 , AlCl_3 , BR_3 などが, 上記の求核剤との組み合わせによってもよく用いられる。

3-1 ヨードトリメチルシラン (クロロトリメチルシラン/ヨウ化ナトリウム/アセトニトリル)³⁾

典型的な Hard-Soft 試薬であるヨードトリメチルシランは Olah 及び Jung らにより種々の合成への利用が研究されている。トリメチルシリル基は高いルイス性, 親酸素性 (oxaphilicity), 親ハロゲン性 (halophilicity, 特に F に対して強い親和性を持つ) を持つ Hard な基であり, ヨードは高い求核性を持ち, 極めて良い脱離基である。その代表的な反応例をあげる。カルボン酸メチルエステルはヨードトリメチルシランではほぼ定量的に脱メチル化され対応するシリルエステルを生ずる。

Scheme-1

Hard なトリメチルシリル基は Hard なカルボニル酸素を求電子攻撃し, エステル基を活性化する。Soft なヨードイオンは Soft なアルコキシ基の炭素を求核攻撃する。反応は Saville 則にある h-h, s-s の 2 中心反応の組み合わせで進行し, 容易にシリルエステルとヨウ化アルキルを生ずる。ラクトン, エーテル及びアセタールでも同様な機構で C-O 結合の開裂反応が起こる。

ラクトンとの反応では ω -ヨードシリルエステルが,

非対称ジアルキルエステルでは2通りの切れ方による混合物が生ずるが、Rがメチルあるいはベンジル基の場合 R-O の結合が、Rがフェニル基の場合 R'-O が選択的に開裂された生成物を生ずる。この選択性は $\text{Cl}_3\text{SiMe}/\text{NaI}$ 混合試薬を用いると高められることも報告されている^{3d)}。アセタールでは無水の条件下で、直接カルボニル化合物へ脱アルキル化される。

酸、アルカリ触媒による加水分解が難しいホスホンジアルキルもヨードトリメチルシランで容易に脱アルキル化され、ジシリルエステルを生ずる。これは水あるいはアルコールで処理することによって直ちに遊離の酸とすることができる。

Scheme-2

カルボニル基より電荷分離の大きい $\text{P}=\text{O}$ 基の酸素はより Hard でトリメチルシリル基の攻撃を受けやすく、活性なホスホニウム中間体を経て Scheme-2 のように反応が進行する。反応はカルボン酸エステルなどに比べ速く、室温でも直ちに完了する。ホスホン酸エステルはより活性の低い Hard-Soft 試薬であるプロモトリメチルシランでも選択的に脱アルキル化されジシリルエステルを生成する。

ヨードトリメチルシランのシリル化能はトリメチルシリルトリフルオラート ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3$) よりも強く、最強のものといわれている^{3d)}。しかしこれがシリル化剤として用いられないのは上に述べて来たように非常に求核性の大きいヨードイオンが対イオンとして生じ、その関与する反応が同時に起こりやすいからである。この点トリメチルシリルトリフルオラートでは、親電子的にトリメチルシリル基によって活性化された酸素官能基に対してもトリフルオラートアニオンは関与せず、その妨害を受けることなく他の求核剤を攻撃することができ、これを用い新しい反応系を開発することができる。

ヨードトリメチルシランは合成が面倒なこと、また不安定で取り扱いに特別な注意があるなどの欠点がある。

これに代わるものとしてより入手容易で、取り扱いやすいクロロトリメチルシラン/ヨウ化ナトリウムの混合試薬が開発された。

クロロトリメチルシランとヨウ化ナトリウムとの間のハロゲン交換反応は熱力学的に不利な反応で進行しな

Scheme-3

い。

ヨードトリメチルシランを用いる合成反応は、このような C-O 結合の開裂反応の外、その特徴を利用して、スルホキシド、N-オキシド、 α -ヒドロキシケトンなどの脱酸素反応、アルコールのヨウ化アルキルへの変換、アリールアルコール、 α -ヨードスルフィド及び β -ヨードケトンなどの合成などに用いられている。

3.2 アルキルあるいはアリールチオトリメチルシラン(クロロトリメチルシラン/チオール/塩基)⁴⁾

Soft な求核剤であるチオラートアニオンを持つチオシランもヨードシランと同様の反応をする。ヨードアニオンに比べその求核性は低く、したがって選択的な反応も可能である。

反応 (10) で選択的な脱アルキル化が可能である。

カルボニル化合物とは容易に反応してヘミチオアセタール及びチオアセタールを生ずる。

非対象なジスルフィドも合成できる。

3.3 シアノシラン(クロロトリメチルシラン/シアン化カリウム/N-メチルピロリドン)^{3b)}

カルボニウム化合物に付加して α -トリメチルシロキシニトリルを生ずる。シアン化水素に比べて、常温で液体であること、湿気にも比較的安定であること、また有機溶媒に易溶であることなどの特徴を持ち、取り扱いが容易である。この付加反応は非可逆的で立体障害の大きいケトンでも好収率で付加物を与える。カルボニル基の保護にも用いられる。

3.4 アジドトリメチルシラン (クロロトリメチルシラン/アジ化ナトリウム/DMF)^{3b)}

アジドトリメチルシランと同様に付加生成物を与える。アジ化水素のような爆発性がなく安定である。

3.5 トリメチルシリルホスファイト (クロロトリメチルシラン/トリアルキルホスファイト)⁵⁾

Hard なトリメチルシリル基と Soft なジアルコキシホスフィノオキシル基の組み合わせた試薬はトリアルキルホスファイトにみられない反応性を示す。カルボニル基への 1:1 付加反応はトリアルキルホスファイトでは一般に起こり難いが、シリルホスファイトでは容易に起こる。

α, β -不飽和カルボニル化合物のような両性的な (amphoteric) 基質では 1,2-あるいは 1,4 付加物が得られる。基質及び求核剤の構造によって位置選択性に差が生ずるが、それは HSAB 則で理解できる。

α, β -不飽和カルボン酸エステルにトリアルキルホスファイトは付加しないがシリルホスファイトは付加し、ケテンシリルアセタール誘導体を高収率で生ずる⁶⁾。中間に cisoid 構造をとることは得られた生成物が純粋に Z 体であることより推察される。

Scheme-4

3.6 トリアルキルシリルコバルトカルボニル [トリアルキルヒドロシラン/Co₂(CO)₈/一酸化炭素]⁷⁾

ヨードトリメチルシランの反応挙動と酷似しており、エステル、エーテル及びアルデヒドと同じように反応する。

Scheme-5

これらの反応は触媒量の Co₂(CO)₈ の存在下、トリアルキルヒドロシランと一酸化炭素を用いても行うことができる。一見複雑そうに見える反応であるが巧みに適当な Hard な求電子基と Soft な求核基を組み合わせた新しい型の増炭反応として興味深いものがある。

トリメチルシリルマンガンカルボニル [Me₃SiMn(CO)₅] も同様な反応をする⁸⁾。

3.7 ハロゲン化アルミニウム/スルフィド⁹⁾

強いルイス酸であるハロゲン化アルミニウム (AlX₃) を Hard な求電子剤として用い、含酸素官能基を活性化し、Soft な求核剤であるチオールあるいはスルフィドを反応させエステル、ラク톤の C-O 結合の開裂反応を行っている。

立体障害の大きいアルキル基 R を持つカルボン酸メチルエステルでも高収率で開裂生成物を与えるが、R' が大きくなると収率は低下する。ラク톤の場合 ω -アルキルあるいは ω -アリールチオカルボン酸が高収率で得られる¹⁰⁾。

チオールの代わりにアルキルチオトリメチルシランを 2 倍モル用いた反応ではチオールエステルが得られてい