総 説

高配位ケイ素化合物を用いる高選択的有機合成

細見 彰*・柳 利治**

* 筑波大学化学系 (〒305 つくば市天王台1-1-1)

** 長崎大学薬学部薬化学教室 (〒852 長崎市文教町1-14)

Highly Selective Organic Synthesis Using Highly Coordinate Organosilicon Compounds

Akira HOSOMI* and Toshiharu YANAGI**

* Department of Chemistry, University of Tsukuba
(1-1-1, Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken, 〒305)

** Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University
(1-14, Bunkyo-machi, Nagasaki-shi, 〒852)

This paper describes syntheses of highly coordinate organosilicon compounds and their application to regio-, stereo- and chemoselective organic synthesis which are recently developed. Topics are (1) the role of highly coordinate silyl intermediates on the reaction of organosilicon compounds with nucleophiles, (2) electrophilic cleavage of silicon-carbon bond and its application to functional group transformation, (3) preparations of pentacoordinate allylsiliconates as useful and storable reagents for regio-, chemo-, and stereoselective allylations of carbonyl compounds, which are interpreted by a six-membered cyclic transition state, (4) cross-coupling reactions of highly coordinate organosiliconates with organic iodides and triflates catalyzed by a palladium complex, and finally (5) chemo- and stereoselective, and asymmetric reductions of carbonyl compounds using hydrosiliconates.

1 はじめに

1960年代後半に始まった有機ケイ素化合物を用いる有機合成はその勢いがとどまるところを知らず、今なお盛んである。これは炭素-ケイ素結合が比較的安定であり、また、他の有機金属化合物とは異なり空気や水に対して安定で取り扱いやすいためである。さらに、高選択的な精密有機合成を達成する反応剤として、複雑な種々の官能基によって修飾した合成反応剤を設計合成しやすいためである¹⁾。

ケイ素原子は同族の炭素原子と異なり、原子価殻を拡大して5配位や6配位の高配位化合物を生成しうる。電気陰性度が大きい配位子の場合には、高配位ケイ素化合物は安定で単離も可能となる²⁾。4配位有機ケイ素化合物の親電子反応剤による炭素-ケイ素結合開裂を大別すると、親電子反応剤がまず炭素側鎖を親電子的に活性化し続いて炭素-ケイ素結合が切断されるルートと、求核反応剤が先にケイ素原子を攻撃してケイ素-炭素結合を求核的に活性化するルートの2通りがある。後者のルートは本稿の主題である高配位有機ケイ素化合物を中間体

スキーム-1

として経由すると考えられる(スキーム-1)³⁾。しかし、4配位有機ケイ素化合物を用いた有機合成反応が広範に展開されているのに対して、高配位有機ケイ素化合物そのものを用いる有機合成反応の研究例は少ない。最近、高配位有機ケイ素化合物の性質が明らかになるにつれ

て、高配位ケイ素中間体を経る合成反応に焦点を当てた研究が盛んになってきている。

本稿では、これら高配位有機ケイ素化合物を用いた有機合成反応を中心に述べる。

2 有機ケイ素化合物の反応における高配位ケイ素中間体の役割

有機ケイ素化合物の求核置換反応の立体化学、速度論的研究、マスペクトル（陰イオン）のデータなどはすべて5配位ケイ素中間体を経ることにより説明できるし、計算結果もこれを支持する⁴⁾。最近ではこれら求核置換反応に対して6配位ケイ素中間体の重要性も指摘されるようになってきた。ペンタフルオロシリコネートイオンの塩基触媒フッ素交換反応、フッ化物イオンによるケイ素過酸化物の分子内転位、クロロシラン、アミノシラン、ヒドロシランの塩基触媒不均化反応、光学活性ハロシランの極性溶媒中でのラセミ化などに対して6配位中間体の重要性が指摘されている⁵⁾。また、5配位ケイ素化合物に対するカルボアニオン種の求核置換反応において、その速度が4配位ケイ素化合物のそれよりも数段と速いことや、高配位有機ケイ素化合物のアルキル配位子が4配位ケイ素のそれに比べて活性化されていることが示されている^{6),7)}。この事実はこれまでも知られている配位性触媒（フッ化物イオン、アミン、オキシドイオン）や配位性溶媒存在下、求核置換反応が促進される³⁾ことと一致している。すなわち、これら配位子が4配位ケイ素を5配位ケイ素中間体としケイ素についての置換基の活性化を促し、6番目の配位子として求核剤がケイ素中心を攻撃しやすくしている。

3 高配位有機ケイ素化合物の有機合成への応用

3.1 高配位ケイ素化合物と親電子反応剤との反応による官能基導入

6配位化合物である有機ペンタフルオロシリコネート RSiF_5^- のケイ素-炭素結合はそれ自身活性化されており、4配位化合物にはない反応性を示す。その代表的なものはハロゲン、*N*-プロモスクシンイミド(NBS)、*m*-クロロ過安息香酸(MCPBA)などの親電子反応剤によるSi-C結合の切断反応や、銅、銀、パラジウムなどの金属塩を用いる金属-ケイ素交換反応を経る官能基導入反応であり、玉尾、熊田らはこれらの反応剤を用いる高選択的合成反応を1970年代後半に明らかにした⁶⁾。主な有機合成への応用例をスキーム-2に示す。

中性の6配位有機ケイ素化合物であるフタロシアニン錯体のSi-C結合もフルオロシリコネートと同様に親電子反応剤によって切断されるが、反応性は低い。

われわれは中性5配位化合物であるシラトランでも同様な切断反応を見つけている⁸⁾ [式(1)]し、いわゆる

スキーム-2

Martin リガンドの配位したアニオン性5配位ケイ素化合物のSi-Ph結合も臭素により切断を受ける⁹⁾。

ケイ素上に1つ以上の官能基が存在するときには、炭素-ケイ素結合がアミン-*N*-オキシド、過酸、過酸化水素によって容易に酸化的切断を受けて対応するアルコールを与える^{8), 10)}。過酸化水素による酸化的切断反応にも塩基やフッ化物イオンの存在が必須であり、5配位及び6配位ケイ素中間体を経て進行するものと考えられる(スキーム-1 ルート B)。この酸化反応では炭素上の立体配置が保持されるのが特徴である。ケイ素化合物の合成にはアルケンに対するヒドロシランの位置及び立体選択的付加反応であるヒドロシリル化が便利に利用できる。過酸化水素による酸化的ケイ素-炭素結合切断反応を用いた有機合成への応用については、玉尾の最近の総説に詳しい¹¹⁾。

3.2 炭素親電子剤との反応. 5配位アリルシリコネートを用いた高位置選択的アリル化反応¹²⁾

4配位ケイ素化合物のLewis酸性が最近注目されている¹³⁾。また、電気陰性度の大きい配位子の置換した5配位ケイ素では、ケイ素中心の電子密度が配位子に非局在化するためにむしろLewis酸性を示し、Lewis塩基が配位して6配位となろうとする性質が顕著になる^{14), 15)}。従って、5配位の有機ケイ素化合物とカルボニル化合物のような炭素求電子剤との反応では、炭素求電子剤の求核部位がLewis酸性を示すケイ素原子に配位し捕そくされ、その求電子部位へケイ素上の活性化されたアルキル配位子の求核的攻撃が可能となる。いわば、左手(ケイ素)で親電子剤をしっかりと捕らえて近くに引き寄せこれを活性化し、右手で活性化された配位子(ヒドリド、アリル、ビニル基など)が親電子中心に対して求核攻撃を行うという、Lewis酸性と求核性を兼ね

図-1

備えた新しい反応剤となる(図-1)。

アリルシランは有機ケイ素化合物を用いる合成反応のなかで最も有用な化合物の一つであることを、われわれはすでに明らかにしているが¹⁶⁾、この場合、炭素求電子剤との反応では炭素求電子剤の活性化もしくはアリルシランそのものの活性化が必要である〔式(2)〕。前者

ではLewis酸による活性化が¹⁷⁾、後者ではフッ化物イオンによる活性化が一般的である¹⁸⁾。先に述べたように、5配位有機ケイ素化合物はいわば活性化状態にあり、ケイ素原子がLewis酸性を、また、アルキル配位子が求核性を示すので、活性化剤を用いなくてもアリル化反応が起こると予想される。

われわれはアリル(トリアルコキシ)シラン(1)に2当量のカテコールとトリエチルアミンを反応させ、アルコキシ交換反応^{2a)}を行うことにより、5配位有機ケイ素化合物であるトリエチルアンモニウム[ビス(カテコラート)アリルシリコナート](2)を単離した^{12a), 12b)}(スキーム-3)。アリルシリコナートの初めての合成例である。

Conditions: (a) 45°C, 5h; (b) RCHO (3), reflux, CH₂Cl₂ or CHCl₃; (c) 1M HCl, 1 h; (d) 1M NaOH, 1 h.

スキーム-3

アルコキシ置換型高配位有機ケイ素化合物の合成化学的研究例はなかったが、アリルシリコナート(2)は炭素求電子剤であるアルデヒド(3)とクロロホルム中、あるいはneat条件で反応する。この際、4配位アリルシラン

によるアリル化反応では必須であったLewis酸等の活性化剤¹⁷⁾を全く必要しないこと、また、高位置選択的にアリル基のγ位でのみ反応し、対応するホモアリルアルコール(4)を収率よく与えることは注目に値する。(スキーム-3)。後述するように対カチオンが異なると反応性が全く違うことから、対カチオン[Et₃NH]⁺の果たす役割は大きい。

ニトロ基やシアノ基を持つ芳香族アルデヒドとの反応は官能基選択的に進行し、α,β-不飽和アルデヒド(選択的な1,2-付加)や脂肪族アルデヒドとも反応する。

in situ法によっても反応を行えることは合成化学的に価値がある^{12b)}。すなわち、アルデヒドにアリルトリアルコキシシランとトリエチルアミン及び2当量のカテコールを同時に加え加熱することにより、5配位アリルシリコナートを単離して用いた場合と全く同様に高収率で対応するホモアリルアルコールを与える〔式(3)〕。

置換ベンズアルデヒドに対するHammettプロット(σ値)での小さい正のρ値(ρ=1.2, r=0.99)は6中心分子機構とは矛盾せず、本反応が完全なイオンの反応によって進行しているのではないが、アリルシリコナートが求核性の反応剤であることを示している^{12d)}(図-2)。

また、本反応の溶媒効果も興味深い。同一条件下、無溶媒やクロロカーボン系溶媒中での反応はよい結果を与えるが、非プロトン性の配位性溶媒であるヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)を用いた場合、収率は著しく低下する。HMPAでは5配位ケイ素原子への配位が起こり、アルデヒドが配位しにくくなるためにアリル化反応が遅くなると考えるとこの結果は理解され、6員環状遷移状態とは矛盾しない。またプロトン性溶媒であるエタノール中でもクロロホルムを用いた場合と同程度の収率で生成物が得られることは興味深い。櫻井¹⁹⁾、Corriuら²⁰⁾もおおの、対カチオンがLi⁺、PPN⁺([Ph₂P=N=PPh₂]⁺)、あるいは[Et₄N]⁺のアリルシリコナートの合成とその反応性について報告しているが、合成化学的観点から必ずしも満足できる結果を得ているとは言い難い。

図-2

クロチルシリコナート(2c, $E:Z=90:10$)でのジアステレオ選択性($syn:anti=10:90$)や、光学活性アリルシリコナートを用いた立体化学の結果は、4配位アリルシランでの非環状 $anti-S_E$ 型遷移状態^{21),22)}と異なり、本アリル化反応が6員環状遷移状態を通ることを示している^{12c)}(図-2)。同様のジアステレオ選択性はMartin配位子置換アリルシランやトリフルオロ置換アリルシランをフッ化物イオンで活性化したときにも見つけられた¹⁹⁾。

先に述べたわれわれの見つけたトリエチルアミンージオール存在下 *in situ* アルコキシ交換反応を利用するアリル化反応は簡便かつ高位置、官能基及びジアステレオ選択的なアリル化反応として有用である。最近、櫻井らはこれらの系を用いることにより、 α -ヒドロキシケトンの3点連続立体制御を行っている¹⁹⁾。

以上のように、本アリル化反応は5配位ケイ素上のアリル配位子がLewis酸等の活性化剤を用いないで直接求電子剤と反応する初めての例となった。

3.3 クロスカップリング反応²³⁾

有機典型金属化合物の遷移金属触媒存在下での選択的なカップリング反応は種々の金属について広く研究されている²³⁾[式(4)]。多様な有機金属化合物(Cu, Mg, Zn,

Al, B, Zr, Sn)が用いられる。

ケイ素でもペンタフルオロシリコナートを用いたパラジウム触媒や銀塩によるカップリング反応が報告されている⁶⁾が、最近、檜山、玉尾は独自にフッ化物イオンとパラジウム触媒を用いるアルケニルシランと有機ハロゲン化物の反応で、高配位のアルケニルシリコナートの生成が反応のかぎ(鍵)となるクロスカップリング反応を報告している²⁴⁾[式(5)]。

われわれは単離した5配位有機ケイ素化合物である1-アルケニルシリコナートも有機ハロゲン化物やアリールトリフラート類(Ar-OTf)とパラジウム触媒存在下でクロスカップリング生成物を与えることを見つけた²⁵⁾[式(6)]。本クロスカップリング反応は *in situ*

法によっても進行する。反応の結果も単離した5配位ビニルシリコナートを用いて行う場合とほとんど差はない。

3.4 高配位ヒドリドシリコナートによるカルボニル化合物の還元反応

カルボニル化合物のアルコールへの還元は有機合成上基礎的かつ重要な反応であり、一般には LiAlH_4 のような金属ヒドリドが用いられる。金属ヒドリドとして入手容易で取り扱いやすいヒドロシランは一般に安定であり、強酸性条件下²⁶⁾またはある種の遷移金属錯体触媒²⁷⁾が存在しないとカルボニル化合物の還元反応は起こらない。しかし、フッ化物イオンを触媒に用いると効率的な還元反応が起こり、HMPA中 DSiMe_2Ph を用いた F^- イオンを用いる還元反応の重水素効果、及び、HMPA濃度効果の考察により6配位 $[\text{HSiR}_3\text{F}(\text{HMPA})]^-$ の存在を報告している^{28),29)}。檜山らは次のような高立体選択的な還元反応を報告している²⁹⁾[式(7)]。また、櫻井らは5配位ヒドリドシリコナート中間

体によるカルボニル化合物の還元における置換基効果から、ヒドリド移動が律速過程であることを示した³⁰⁾。

われわれはトリアルコキシシランのケイ素に対するアルコキシ基の求核攻撃により同様な活性種が生成し、これを用いたカルボニル基やイミニウム塩の官能基選択的還元が起こることを明らかにした³¹⁾。すなわち、トリアルコキシシランとカルボニル化合物に触媒量のアルカリ金属アルコキシドを加え室温でかくはんしたところ、対応するアルコールが得られた[式(8)]。また、光

学活性アミノアルコールや光学活性ジオールのリチウム塩を用いた反応では、非対称ケトンの不斉還元反応が進行した[式(9)]。本還元反応は立体選択的及び触媒量で

反応が進行することなどから、高配位ヒドリドシリコナートを経ると思われる(図-3)。

分子内で窒素の孤立電子対がケイ素に配位したジヒド

図-3

リドシリコナートは相応する4配位の1-ナフチルフェニルシランよりもヒドリド性が非常に高いことが知られている。ケトン、エステル、アシルクロリドが容易に還元されてアルコールやアルデヒドを与える³²⁾。

4 フッ化物イオン触媒による反応

ケイ素-フッ素結合は非常に強い。このフッ素のケイ素原子に対する親和性を利用すると、5配位ケイ素中間体を経るケイ素-炭素結合開裂を伴った種々の反応がデザインできる。とくにその共役酸の pK_a 値の小さいカルボアニオンは容易に生じる。アルキルシラン、アリルシラン、ベンジルシランや最近ではアリールチオメチルシラン³³⁾がフッ化物イオンを触媒としてカルボニル化合物と反応して、炭素-炭素結合形成反応を行う(スキーム1ルートB)。ジシランのケイ素-ケイ素結合切断³⁴⁾や、クロロメチルシランのときはアルキル基の分子内での転位反応³⁵⁾にも利用できる。

フッ化物イオン触媒によるケテンシリルアセタールを用いるアクリラートのグルーブ転位重合も、6配位ケイ素中間体を経て進行していると考えられている³⁶⁾。

なお、 SiF_4 をLewis酸として用いることもでき、アルキルフッ化物から SiF_5^- としてフッ素をとることで、カルボカチオンの生成に利用されている³⁷⁾。

5 おわりに

以上のように高配位有機ケイ素化合物は高選択的合成反応剤として有用である。ケイ素誘導体ではその配位子を広範に選択できる。このような高反応性の単離した高配位有機ケイ素化合物の有機合成への応用は興味ある研究対象であるが、4配位有機ケイ素化合物に触媒量のフッ化物イオンなど配位子を存在させて、容易に高配位状態のケイ素を生成させ、これまでにはない興味深い反応性を実現できるので、このような観点からの合成反応も今後盛んに行われるであろう。なお、本文中に記したわれわれの研究は主として長崎大学で得られた成果である。よき共同研究者である富永義則博士、論文に示した学生諸君へ謝意を表す。また本研究の一部は文部省科学研究費、山田科学振興財団、三菱財団、武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団、チバ-ガイギー科学振興財団、薬学研究奨励財団、篠庵社等の諸財団、ファイザー製薬(株)、住友化学工業(株)、三菱化成(株)からの援助によるもので、ここに記して謝意を表す。

〔平成2年(1990年)3月16日受理〕

文 献

1) 例えば, a) E. Colvin, "Silicon in Organic Synthesis," Butterworths, London (1981); b) W.P. Weber, "Silicon Reagents for Organic Synthesis," Springer-Verlag, Berlin (1983)

2) 例えば, a) C.J. Frye, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3170 (1964); b) E.F. Perozzi, J.C. Martin, *ibid.*, **101**, 1591 (1979)

3) R.J.P. Corriu, "The Chemistry of Organic Silicon Compounds," S. Patai, Z. Rappoport, Eds., John Wiley & Sons, (1989), Suppl. Chapter 20, p. 1241; K. Tamao, "Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry", H. Sakurai, Ed. Ellis Horwood, Chichester (1985) p.231

4) a) H. Kwart, K.G. King, "Chemistry of Silicon, Phosphorus and Sulfur," Springer-Verlag, Berlin (1977); b) C.H. DePuy, V.M. Bierbaum, *Organometallics*, **1**, 1553 (1982); c) M.J.S. Dewar, E. Healy, *ibid.*, **1**, 1705 (1982)

5) R.J.P. Corriu, C. Guerin, *Adv. Organomet. Chem.*, **20**, 265 (1982)

6) 総説として, a) M. Kumada, K. Tamao, J. Yoshida, *J. Organomet. Chem.*, **239**, 115 (1982); b) K. Tamao, J. Yoshida, M. Kumada, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **38**, 769 (1980)

7) R.J.P. Corriu, C. Guerin, B.J.L. Henner, W.W. C. Wong Chi Man, *Organometallics*, **7**, 237 (1988) とその引用文献

8) a) A. Hosomi, S. Iijima, H. Sakurai, *Chem. Lett.*, 1981, 243; b) M.T. AttarBashi, C. Eaborn, J. Vencel, D.R.M. Walton, *J. Organometal. Chem.*, **117**, C 87 (1976)

9) W.H. Stevenson, III, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 6352 (1985)

10) a) H. Sakurai, M. Ando, N. Kawada, K. Sato, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 75 (1986); b) K. Tamao, N. Ishida, *J. Organometal. Chem.*, **269**, C 37 (1984)

11) K. Tamao, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **46**, 861 (1989)

12) a) A. Hosomi, S. Kohra, Y. Tominaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1517; b) A. Hosomi, S. Kohra, Y. Tominaga, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2155 (1987); c) T. Hayashi, Y. Matsumoto, T. Kiyoi, Y. Ito, S. Kohra, Y. Tominaga, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5667 (1988); d) A. Hosomi, S. Kohra, K. Ogata, T. Yanagi, Y. Tominaga, *J. Org. Chem.*, **55**, 2415 (1990); e) 総説として, A. Hosomi, S. Kohra, Y. Tominaga, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **47**, 831 (1989)

13) E. Nakamura, S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 349 (1989)

14) K. Kleboth, B.M. Rode, *Monatsch. Chem.*, **105**, 815 (1974)

15) M.K. Murphy, J.L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4992 (1977)

16) 最近の総説として, A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.*, **21**, 200 (1988)

17) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1295

18) A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 4043 (1978)

19) 総説として, a) H. Sakurai, *Synlett.*, **1**, 1(1989); b) A. Hosomi, "New Trends in Organometallic Chemis-

- try", H. Sakurai, Ed. (1990) p. 316
- 20) G. Cerveau, C. Chuit, R.J.P. Corriu, C. Reye, *J. Organomet. Chem.*, **328**, C 17 (1987)
 - 21) T. Hayashi, K. Kabeta, I. Hamachi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2865 (1983)
 - 22) a) T. Hayashi, M. Konishi, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4962 ; 4963 (1982)
 - 23) 総説として, K. Tamao, M. Kumada in " The Chemistry of Metal-Carbon Bond," John Wiley & Sons, New York (1987) Chap. 9
 - 24) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **54**, 268 (1989)及びその引用文献
 - 25) A. Hosomi, S. Kohra, Y. Tominaga, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4622 (1988)
 - 26) D.N. Kursanov, Z.N. Parnes, N.M. Loim, *Synthesis*, **1974**, 633
 - 27) I. Ojima, T. Kogure, *Organometallics*, **1**, 1390 (1982)
 - 28) R.J.P. Corriu, R. Perz, C. Reye, *Tetrahedron*, **39**, 999 (1983)
 - 29) M. Fujita, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2263 (1987)及びその引用文献
 - 30) M. Kira, K. Sato, H. Sakurai, *J. Org. Chem.*, **52**, 949 (1987)
 - 31) a) A. Hosomi, H. Hayashida, S. Kohra, Y. Tominaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1411 ; b) S. Kohra, H. Hayashida, Y. Tominaga, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 959 (1988) ; c) Y. Tominaga, Y. Matsuoka, H. Hayashi, *ibid.*, **29**, 5771 (1988)
 - 32) R.J.P. Corriu, G.F. Lanneau, M. Perrot, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1271 (1988)
 - 33) A. Hosomi, K. Hoashi, K. Ogata, S. Kohra, Y. Tominaga, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3637 (1988)
 - 34) M. Fujita, T. Hiyama, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **42**, 293 (1984)
 - 35) R. Damrauer, S.E. Danahey, V.E. Yost, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7633 (1984)
 - 36) O.W. Webster, W.R. Hertler, D.Y. Sogah, W.B. Rarham, T.V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5706 (1983)
 - 37) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1379 (1984)