フッ化物イオンを用いた合成反応

桑 嶋 功*

Synthetic Reactions by the Use of Fluoride Ion

Isao KUWAJIMA*

Recent advances in the field of synthetic organic reactions by the use of characteristic feature of fluoride ion have been described.

近年、有機ケイ素化合物の反応に関する研究が活発に行われており、その特性を利用した合成反応が種々と開発されてきた。それと共に、ケイ素原子に対し大きな結合エネルギー¹⁾をもち、親和性の強い元素としてフッ素が注目され、有機ケイ素化合物とフッ化物体を組合せて行う合成反応が種々報告されている。一方、フッ化物イオンは塩基性を示すことが以前から知られており、有機ケイ素化合物とは無関係に、この塩基性を利用した合成反応も検討されている。ここでは、フッ化物イオンのこの二つの特徴を利用した最近の合成反応のいくつかについて述べる。

1. トリアルキルシリル基の除去

1.1. ケイ素-酸素結合の切断 Corey らは prostaglandin²⁾ および fumagillin³⁾ の合成に際し、ヒドロキシシル基の保護基として、種々の反応条件下で比較的安定なジメチル-*t*-ブチルシリル基を用いる方法を開発しているが、この保護基を除去する際にフッ化テトラブチルアンモニウムを用いれば、温和な条件下で容易にケイ素-酸素結合が開裂することを報告している。

また、所定の反応に対し、カルボニル基をシリル化により、保護あるいは活性化して反応を行った後、フッ化物イオンを用いてシリル基を除去する例として、下式

に示すような反応が報告されている。すなわち、金属フ

ッ化物あるいは第三アミンのフッ化水素酸塩が同様に用いられるが、特に後者はトリアルキルシリル基の除去に今後広く利用されるものと考えられる。

1.2. ケイ素-炭素結合の切断 フッ化物イオンはケイ素-炭素結合の開裂にも用いることが可能であり、たとえば、シリルアセチレンをフッ化カリウムと処理すると、容易にフッ化シランの脱離を伴ってケイ素炭素結合が切断される⁷⁾。

この性質を利用し、 β -位に脱離基をもつ有機化合物に

フッ化物イオンを作用させることにより、 β -脱離を伴って対応する不飽和化合物が得られる反応が報告されてい

* 東京工業大学理学部 ()

* Department of Chemistry Tokyo Institute of Technology ()

る。

2. トリアルキルシリル基の除去による 活性反応種の生成

フッ化物イオンは前述したようにケイ素原子には強い求核試薬として作用するが、他の官能基に対してはむしろ不活性な試薬であり、したがってこのようなケイ素原子に特異的に作用する性質を利用し、種々の活性な反応種を他の化合物の共存下でも特異的に生成できる場合が多い。たとえば、*o*-ハロフェニルトリメチルシランにフッ化テトラエチルアンモニウムまたはフッ化カリウムを作用させることにより、活性反応種であるベンザインが生成するが、この反応をフランの共存下で行うことにより対応する付加物(1)が収率良く得られる¹¹⁾。

同様に β -脱離を利用して活性反応種を生成する例としては 2-ハロシクロプロピルトリメチルシランにフッ化カリウムまたはフッ化セシウムを作用させることにより、シクロプロペンが収率良く生成することが報告されている¹²⁾。

また、3-クロロ 2-トリフェニルシリルプロペンオキシドに各種ジエンの共存下フッ化カリウムを作用させると、下式に示すように、アレンオキシド-シクロプロパンを経て対応する付加物(2)が得られている¹³⁾。

Z=CH₂, O, NCO₂CH₃

一方、 α -脱離によるカルベンの生成についても報告されており、下式に示すように、1-クロル-1-トリメチルシリル-2-メチルプロペンを各種のオレフィンの共存下フッ化テトラメチルアンモニウムと処理すると、中間にビニリデンカルベンが生成し、対応するシクロプロペン誘導体が得られる¹⁴⁾。

3. 第四アンモニウムを対カチオンとする アニオンの生成およびその反応

フッ化物イオンを用いるケイ素-酸素結合およびケイ素-炭素結合について前述したが、このようなフッ化物イオンの特徴を利用すれば、たとえば、シリルエノールエーテルとフッ化第四アンモニウムとの反応で第四アンモニウムを対カチオンとするいわゆる“裸の”エノレートアニオンを生成させることができる。この反応を各種のハロゲン化アルキルの存在下で行うことにより、対応するアルキル化生成物が得られる¹⁵⁾。主な結果を表1に示す。

Table 1 Alkylation

Silyl enol ether	R-Hal	Molar ratio silyl enol ether:R-Hal	Yield (%)
1	CH ₃ I	1.0 : 1.0	92
1	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	1.0 : 1.0	63
2	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	1.2 : 1.0	89
2	C ₆ H ₅ CH=CHCH ₂ Br	1.0 : 1.0	78
2	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	1.2 : 1.0	56
2	<i>n</i> -C ₄ H ₉ I	1.0 : 1.0	40
3	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	2.0 : 1.0	59
3	BrCH ₂ CO ₂ CH ₃	1.2 : 1.0	42
3	<i>n</i> -C ₄ H ₉ I	1.0 : 3.0	37

この反応ではポリアルキル化生成物は一般にほとんど認められず、また、シリルエノールエーテル(2)および(3)を用いる反応ではアルキル化は位置特異的に進行する¹⁶⁾。

このようにして生じるエノレートアニオンはアルキル化のみならず、アルドールの合成にも用いることができる¹⁶⁾。

このアルドールの生成は下式に示すように進行するものと考えられるが、最初に生じたフッ化シランが(4)のシリル化剤として作用するため、フッ化物イオンが再生し、その結果、触媒量のフッ化テトラブチルアンモニウム存在下で反応が進行し、アルドールは一般にシリル体(5)として得られる。

また、このアンモニウムを対イオンとするエノレートの反応ではリチウム、亜鉛、チタン等を対イオンとする場合と異り、金属のルイス酸的性質によるカルボニル基の活性化がないため、たとえば、下式の反応に見られるように、動力学的に有利なイス型遷移状態のエノレートにカルボニル化合物が axial 位から接近する結果、axial 付加物のみが得られるなどの特徴が見い出されている。

同様に、シリルエノールエーテルの代りにシリル酢酸エチルを用いてアルデヒドの存在下、触媒量のフッ化テトラブチルアンモニウムと処理することにより、対応するβ-シロキシエステルを得ることができる¹⁷⁾。一方、同様な反応をカルボニル基に隣接してメチル基あるいはメチレン基をもつケトンの存在下で行った場合には付加生成物は全く得られず、対応するシリルエノールエーテルが得られる¹⁸⁾。また、この方法によれば、低温で反応を行った場合には、置換基の少ないエノールエーテルが優先し、高温の平衡化条件下では熱力学的に安定な多置換エノールエーテルが得られる。これらの結果を表2, 3に示す。

また、この操作により、アルコール等もシリル化できる他、下式に示すように、アルデヒドとケトンを区別して反応させることができる等の特徴がある。

Table 2 Formation of β-Siloxyesters

Aldehyde	β-Siloxyester (%)
Cinnamaldehyde	81
Citral	79
<i>trans</i> -2-Hexenal	82
Crotonaldehyde	69
Benzaldehyde	76
3-Phenylpropanal	24
Benzophenone	88

オンは塩基として作用する場合と求核試薬として作用する場合がある。すなわち、ハロホルムに対しては塩基として作用し、カルベンの生成に用いられる³¹⁾他、ハロゲン化第2アルキルに対しても塩基として作用し、脱離反応が優先的に起る^{32~34)}。なお、この際、アルコキシド等

の塩基とは異り、脱離基に関係なく Saytzeff 型分解によるオレフィンの生成が優先することが報告されている³¹⁾。

一方、ハロゲン化第一アルキルとの反応では S_N2 型置換反応が優先し、対応するフッ化物が高収率で得られている³⁴⁾。(昭和51年8月23日受理)

文 献

- 1) L. Pauling, "The Nature of Chemical Bond", 3rd ed, Cornell University Press, New York, N.Y., 1960, Chapter 3; C.S. Kraihanzel, J.E. Poist, *J. Organomet. Chem.*, **8**, 239 (1967)
- 2) E.J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972)
- 3) E.J. Corey, B.B. Snider, *ibid.*, **94**, 2549 (1972)
- 4) D.A. Evans, L.K. Truesdale, G.L. Carroll, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 55; W. Lidy, W. Sundermeyer, *Chem. Ber.*, **106**, 587 (1973); D.A. Evans, J.M. Hoffman, L.K. Truesdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5822 (1973)
- 5) S. Hunig, G. Wehner, *Synthesis*, **1975**, 180
- 6) G.M. Rubottom, J.M. Gruber, G.M. Mong, *J. Org. Chem.*, **41**, 1673 (1976)
- 7) C.S. Kraihanzel, J.E. Poist, *J. Organomet. Chem.*, **8**, 239 (1967)
- 8) R.F. Cunico, E.M. Dexheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2868 (1972)
- 9) R.B. Miller, T. Reichenbach, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 543
- 10) T.H. Chan, W. Mychajlowshij, *ibid.*, **1974**, 171
- 11) R.F. Cunico, E.M. Dexheimer, *J. Organomet. Chem.*, **59**, 153 (1973)
- 12) T.H. Chan, D. Massuda, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3383
- 13) T.H. Chan, M.P. Li, W. Mychajlowskij, D.N. Harpp, *ibid.*, **1974**, 3511
- 14) R.F. Cunico, Y.-K. Han, *J. Organomet. Chem.*, **105**, C29 (1976)
- 15) I. Kuwajima, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3257 (1975)
- 16) 野依, 坂田, 横山, 桑島, 中村, 清水, 日本化学会第34春季年会予稿集 II, p. 586
- 17) E. Nakamura, M. Shimizu, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1699
- 18) E. Nakamura, T. Murofushi, M. Shimizu, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2346 (1976)
- 19) E. Nakamura, I. Kuwajima, *Angew. Chem.*, **88**, 539 (1976)
- 20) A. Allerhand, P.V.R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1233 (1963)
- 21) J.H. Clark, J.M. Miller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 229 (1976)
- 22) A.J. Parker, *Advan. Org. Chem.*, **5**, 1 (1965)
- 23) L. Rand, J.V. Swisher, C.J. Cronin, *J. Org. Chem.*, **27**, 3505 (1962)
- 24) 桑島, 室伏, 中村, 日本化学会第34春季年会予稿集 II, p. 620
- 25) I. Kuwajima, T. Murofushi, E. Nakamura, *Synthesis*, **1976**, 602
- 26) T. Yanami, M. Kato, A. Yoshikoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 726
- 27) 八浪, 加藤, 宮下, 吉越, 板垣, 日本化学会第34春季年会予稿集 II, p. 592
- 28) L. Rand, W. Wagner, P.O. Warner, L.R. Kovac, *J. Org. Chem.*, **27**, 1034 (1962)
- 29) J. Pless, *ibid.*, **39**, 2644 (1974)
- 30) L. Rand, M. Albinak, *ibid.*, **25**, 1837 (1960)
- 31) J. Hayami, N. Ono, A. Kaji, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1385
- 32) J. Hayami, N. Ono, A. Kaji, *ibid.*, **1968**, 2727
- 33) J. Hayami, N. Ono, A. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1628 (1971)
- 34) C.L. Liotta, H.P. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2250 (1974)