

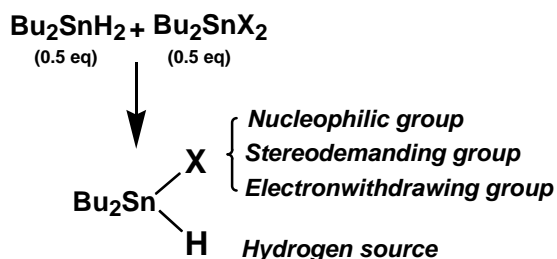
ヒドロスタニル化の選択性制御

大阪大学 環境安全研究管理センター 芝田 育也

はじめに

スズヒドリドの化学といえばそのほとんどがトリブチルスズヒドリド(Bu_3SnH)を用いた反応である。 Bu_3SnH はそれ自身安定な液体化合物で、取り扱いやすく市販もされている。有害性も取りざたされてはいるが、 Bu_3SnH の特徴あるラジカル反応試薬としての有効な性質は、他の試薬では代替不可能な場合が多い¹⁾。一方、近年、トリアルキル部分の官能基化もなされている²⁾。たとえばキラル補助基の導入による不斉還元³⁾やフルオラス置換基の導入による単離操作の改良などの発展がある⁴⁾。スズ上がハロゲン置換されたハロゲン化ジブチルスズヒドリド(Bu_2SnXH)はその存在は古くから知られていたが⁵⁾、合成試薬としての利用度はトリアルキルスズヒドリドに比べると極めて低い。しかしながら、発生方法はきわめて容易で Bu_2SnH_2 と Bu_2SnX_2 を攪拌するだけで殆ど純粋な Bu_2SnXH が発生できる。ジブチルスズ化合物であるため、トリアルキルスズに比べて毒性は低減され、またトリアルキルスズにはない新たな反応性をもつことが我々の研究で明らかになった。

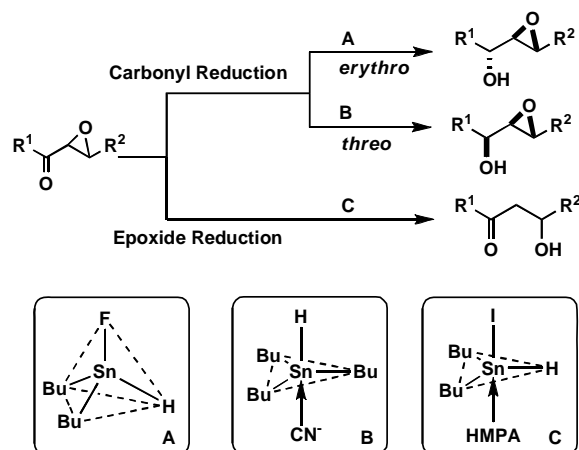
Scheme 1



ハロゲン化スズヒドリドの大きな特徴はスズ原子に直接置換したハロゲンの役割であり、以下のような作用が考えられる (スキーム 1)。第一に電子求引基として働きスズ上のルイス酸性が向上する。その結果、基質の活性化が効率よく起こる。第二に求核性置換基として

働く。すなわちスズ上には基質に反応する部分が2つ存在することになる。水素化の前にハロゲンがプレ攻撃する場合、ヒドリドが直接攻撃する場合にない反応の選択性が得られる。第三に立体障害の大きな置換基として働き、立体選択的反応に大きく寄与する。一方、有機スズ化合物の特徴は、通常は四価であるが、配位を受け容易に五配位となる点が挙げられる^{1,2)}。ハロゲン置換基の存在はスズ上の配位を受けやすくして五配位錯体の形成を容易にする。スズヒドリドの置換基、配位子の組み合わせを変化させると、官能基、位置選択性の制御が可能になる。例えばエポキシケトンの還元で、フッ素を置換基として持つフッ化ジブチルスズヒドリド **A** とトリアルキルスズヒドリドを五配位とした **B** とはスズ上のルイス酸性が全く異なるため、エリスロおよびスレオエポキシアルコールを作り分けることができた。これに対して、五配位のヨウ化スズヒドリド **C** ではヨウ素の求核攻撃によりエポキシド部分の還元が起こった (スキーム 2)⁶⁾。このように我々はスズ種を使い分け、各種の選択性が制御できることを明らかにしてきた。カルボニル基以外への基質へと展開した最近の研究成果を以下に紹介する。

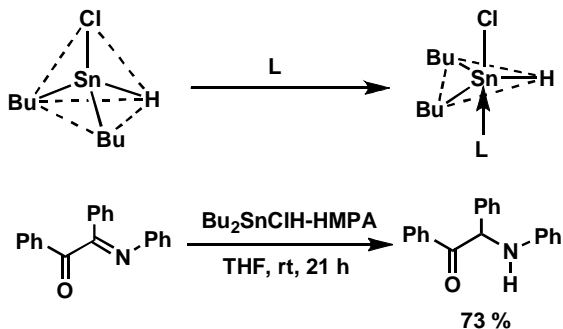
Scheme 2



1. イミンのヒドロスタニル化

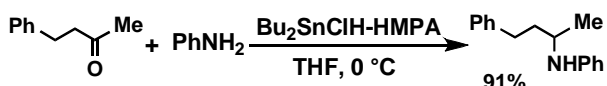
塩化ジブチルスズヒドリドを五配位化した錯体 Bu_2SnClH -HMPA はイミンに高い選択性を示すことが、カルボニル化合物存在下での反応で明らかとなった。すなわちカルボニル基に全く影響を与えることなくよりイミンのみを活性化する (スキーム 3) ⁷⁾。

Scheme 3



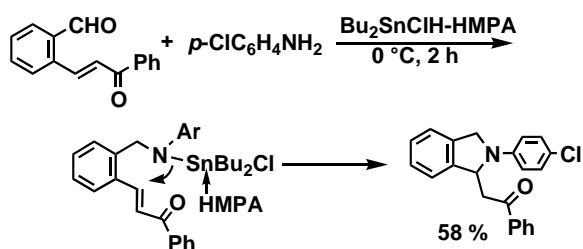
イミンへの高い官能基選択性を利用すると、還元的アミノ化の試薬となり得ることがわかった (スキーム 4)。一般に還元的アミノ化に用いることが困難な求核性の低い芳香族アミンにおいて収率よく反応が進行する点が本還元系の特徴である ⁸⁾。

Scheme 4



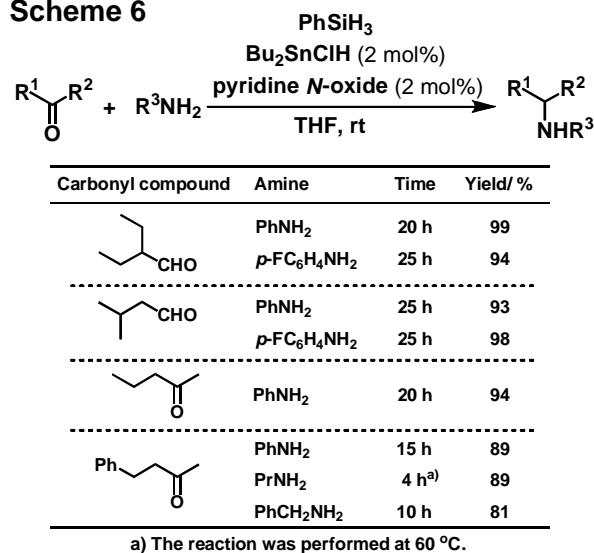
エノン部位を持つアルデヒド基質を用いることにより、分子内共役付加を経る複素環合成も可能となった (スキーム 5)。基質とアニリンを共存させ、等モル量の Bu_2SnClH -HMPA を反応させた。まず選択的にホルミル基の還元的アミノ化が進行し、続いて生成したスズアミドが残存するエノン部位への共役付加し、イソインドリン誘導体を与えた ⁹⁾。

Scheme 5



以上のような還元的アミノ化の研究の流れの中で近年、 Bu_2SnClH が系中で触媒的に作用する事を示唆する例が他の研究グループから報告された ¹⁰⁾。そこで我々はハロゲン化スズヒドリド錯体を直接、触媒的に作用させる還元的アミノ化反応系を開発した ¹¹⁾。ハロゲン化スズヒドリドを触媒的に作用させる系にするためには別途、水素源が必要となるが、ヒドロシランを用いることで高効率反応が達成された。触媒配位子には有害性の高い HMPA のかわりにピリジン *N*-オキシドの使用が可能になった。反応の結果をスキーム 6 に示すが、通常単離の困難なイミンが生成する脂肪族カルボニル化合物と芳香族アミンの組み合わせた系でも高収率で反応が進行した。スキーム 4 の等量用いた反応では適用できなかった脂肪族ケトンと脂肪族アミンの組み合わせにおいても、 Bu_2SnClH 錯体を触媒反応とすることで良好な結果を得た。本触媒系は様々な基質の組み合わせに適用でき、きわめて基質適用範囲の広い還元的アミノ化剤となった。

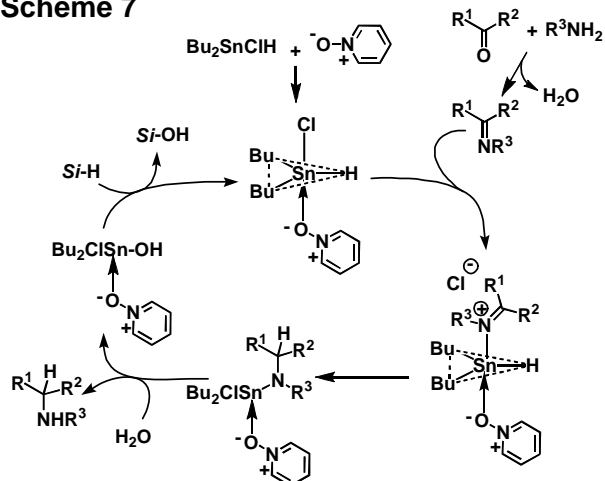
Scheme 6



イミンを出発とした還元で、水の存在が必要であることがわかったので、本還元的アミノ化では系中でイミン形成の際に発生する水の役割を考慮する必要がある。考えられる触媒サイクルをスキーム 7 に示す。まず塩化スズヒドリドとピリジン *N*-オキシドが系中で五配位錯体を形成し、還元的アミノ化を起こし、

スズアミドが生成する。イミン還元における水の加速効果は、スズ-窒素結合がイミン生成段階で副生する水によってクエンチされ、水酸化スズが発生する機構で説明できる。最後に、このスズ-酸素結合がヒドロシランと反応してスズ錯体が再生する。

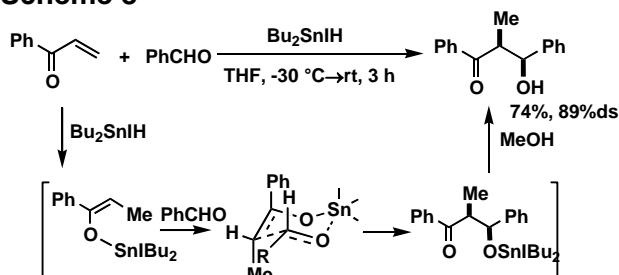
Scheme 7



2. エノンのヒドロスタニル化

我々はハロゲン化スズヒドリド (Bu_2SnIH) がエノンに対して高い共役還元性を示すことをすでに明らかにしてきた¹²⁾。 Bu_2SnIH を用いた反応では芳香族、脂肪族いずれのエノンも収率よく、位置選択的に共役還元され、1,2-還元などの副反応は全くない。一方、 Bu_2SnIH はアルデヒドに対して還元力は殆どない。これは一般的な金属ヒドリドとしては珍しい特徴であるといえる。したがってこれらの性質を組み合わせると、還元的アルドール反応が可能になった (スキーム8)。すなわちエノン、アルデヒドが共存すると、エノンが先に共役還元され、エノラートが生成し、未反応のアルデヒドへ付加しアルドールが生成する¹²⁾。この際高いシン選択性を示した。

Scheme 8

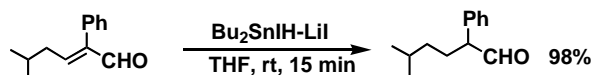
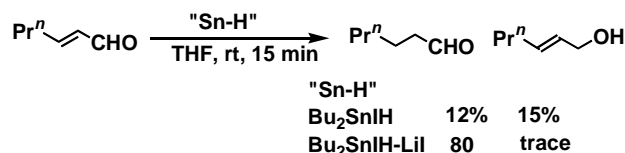


以上の我々の研究の中でハロゲン化スズヒドリド機能を損なうことなく、触媒として作用させる効率的な還元的アルドール反応も近年可能になってきている。ヒドロシランを水素源に用いることでハロゲン化スズヒドリドがリサイクルされる系を現在構築中である¹³⁾。

3. エナールのヒドロスタニル化

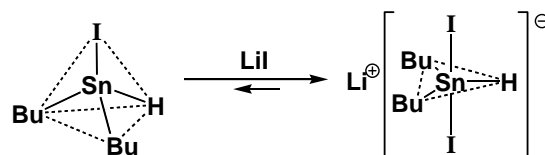
2-ヘキセナールの還元を行ったところ Bu_2SnIH を単独で用いた場合、共役還元体が得られるものの相当量の 1,2-還元体との混合物となった。一方、 Bu_2SnIH に等モルの LiI を添加したところ、選択的に共役還元体が得られた¹⁴⁾。2,3-二置換不飽和アルデヒドについても良好な収率および選択性で共役還元が進行した (スキーム9)。

Scheme 9



等モルの Bu_2SnIH と LiI の THF 溶液の NMR 測定では、 LiI を加えると化学シフト値 (^{119}Sn) が Bu_2SnIH 単独に比べて 100ppm 以上高磁場へ移動することより、スズが四配位から五配位錯体 $\text{Li}^+[\text{Bu}_2\text{SnI}_2\text{H}]$ が生成していることが示唆された (スキーム10)。

Scheme 10

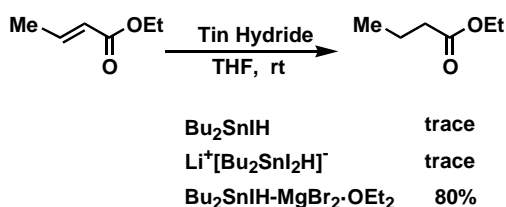


4. 不飽和エステルヒドロスタニル化

α,β -不飽和エステルは不飽和ケトンに比べ反応性が低く、 Bu_3SnH を使った還元では非常に厳しい条件を必要とする。不飽和ケトンに有効であった Bu_2SnIH を作用させても反応は殆ど進行しなかった。不飽和アルデヒド

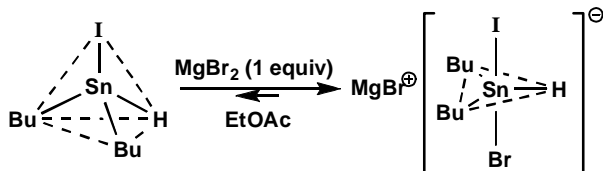
に対し高い反応性を示したアート錯体 $\text{Li}^+[\text{Bu}_2\text{SnI}_2\text{H}]^-$ さえも目的生成物は得られなかった。しかし Bu_2SnIH に $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ を添加すると特異的に反応が進行し飽和エステルが得られた (スキーム 11) ¹⁵⁾。

Scheme 11



Bu_2SnIH に $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ を加えた系について NMR スペクトル測定を行ったところ、酢酸エチル中では ^{119}Sn の高磁場シフト、および $^1J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ 、 $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ の増加が確認された。したがってこの場合にもスズヒドリドアート錯体、 $[\text{MgBr}]^+[\text{Bu}_2\text{SnBrIH}]^-$ の生成が推定される (スキーム 12)。 Li^+ よりも $[\text{MgBr}]^+$ 対カチオンが不飽和エステルをより強く活性化したものと考えている。

Scheme 12

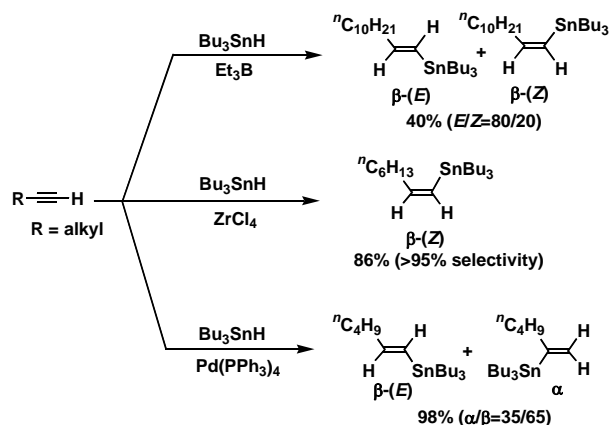


5. アルキンのヒドロスタニル化

アルキンのヒドロスタニル化は、カップリング反応の基質として有機合成上有用なビニルスズを与えるため、多くの研究が行われており、その中で位置および立体選択性のコントロールが重要な課題である。一般的なヒドロスタニル化の方法としては (1) AIBN、 Et_3B などにより開始されるラジカル反応 ^{16a)}、(2) Lewis 酸によるアルキンの活性化 ^{16b)} (3) 遷移金属触媒による反応 ^{16c)} が知られている。脂肪族アルキンに対する反応では、スキーム 13 に示す選択性が報告されているが、 β -スタニル化体の生成が一般的であり、その立体の制御も達成されている。しかしながら選択

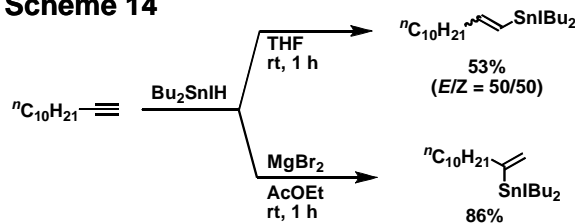
的な α -スタニル化体の生成は適当な位置にヘテロ元素を導入したアルキンについての例があるのみであり ¹⁷⁾、単純な脂肪族アルキンでの報告はない。

Scheme 13



1-ドデシンのヒドロスタニル化の検討結果をスキーム 14 に示す。 Bu_2SnIH 単独で付加は進行するものの β -スタニル化体のみが得られた。一方、 $\text{Li}^+[\text{Bu}_2\text{SnI}_2\text{H}]^-$ ではヒドロスタニル化反応は全く進行しなかった。これに対し、 $[\text{MgBr}]^+[\text{Bu}_2\text{SnBrIH}]^-$ を用いた場合には、反応が進行し、さらに高い選択性で α -スタニル化生成物が得られた ¹⁸⁾。 α -スタニル化の選択性向上には溶媒に酢酸エチルを用いる必要があるがこれは、同じ溶媒中でアート型錯体 $[\text{MgBr}]^+[\text{Bu}_2\text{SnBrIH}]^-$ が安定に生成する事実と矛盾しない。

Scheme 14

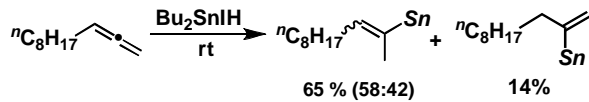


6. アレンのヒドロスタニル化

アレンのヒドロスタニル化は一般的にトリアルキルスズヒドリドを用いた例が報告されてきた。活性方法の違いにより選択性の変化が見られ、ルイス酸触媒、パラジウム触媒、ラジカル反応で付加位置が異なる ¹⁹⁾。そこでラジカル反応として Bu_2SnIH を本反応に適用した。オクチルアレンを反応させると、スズ

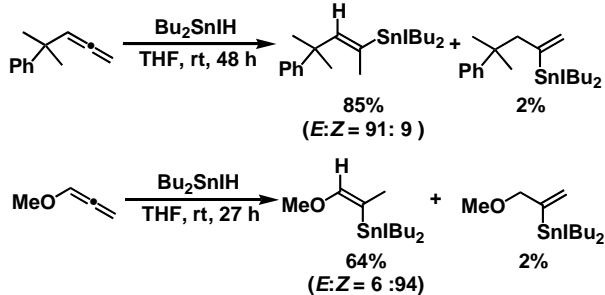
がアレンの中心炭素に、水素が末端炭素に付加したビニルスズが主生成物として得られた (スキーム 15)²⁰⁾。

Scheme 15



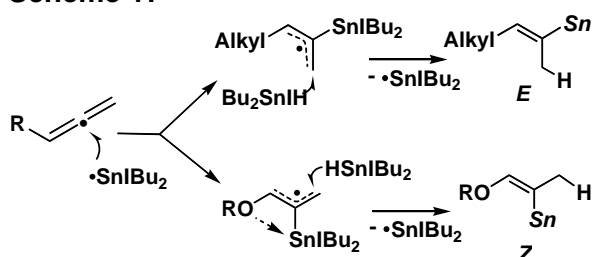
アレンの置換基により位置・立体選択性に大きな変化が見られた。特に選択性の違いが顕著な例をスキーム 16 に示す。すなわち嵩高い置換基をもつアレンでは末端に水素が付加したビニルスズの *E* 体がほぼ選択的に得られるのに対し、酸素官能基をもつメトキシアレンでは同じ位置選択性のビニルスズが *Z* 体選択的に得られた。

Scheme 16



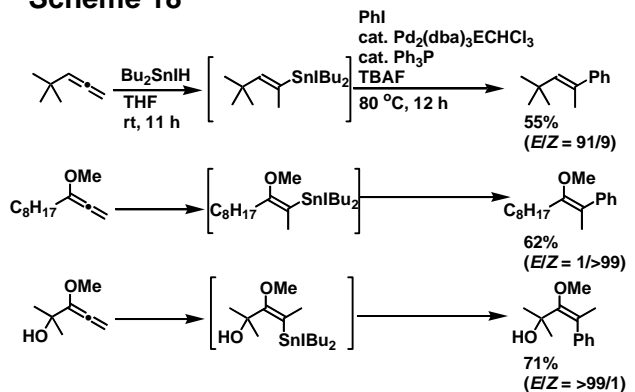
これらの高い生成物の選択性はアレン置換基それぞれの立体効果もしくは、酸素からスズへの配位によるものである。Bu₂SnIH によるヒドロスタニル化の考えられる機構をスキーム 17 に示す。まず、スズラジカルがアレンの中心炭素に付加しアリルラジカルを発生する。続いて込み合いの少ない末端炭素が水素化されるために内部ビニルスズが得られる。嵩高い置換基をもつ基質の場合は安定な *E* 体が、酸素置換基を含んだ基質では分子内配位により、*Z* 体が選択的に生成する。

Scheme 17



次に、ワンポットでのカップリング反応を検討した²⁰⁾。立体選択性の違いが顕著なアレンの例を示す (スキーム 18)。いずれのカップリング生成物もヒドロスタニル化の立体化学を反映した。二置換アレン基質ではメトキシ基によるキレート形成で立体制御され、すべての置換基が異なる四置換アルケンを立体選択的に合成することができた。

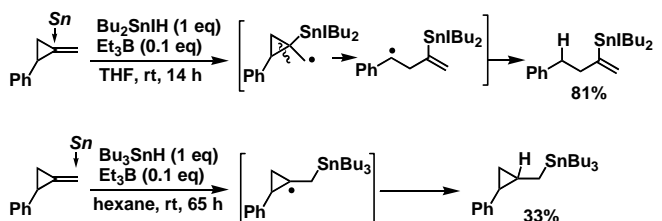
Scheme 18



7. メチレンシクロプロパンのヒドロスタニル化

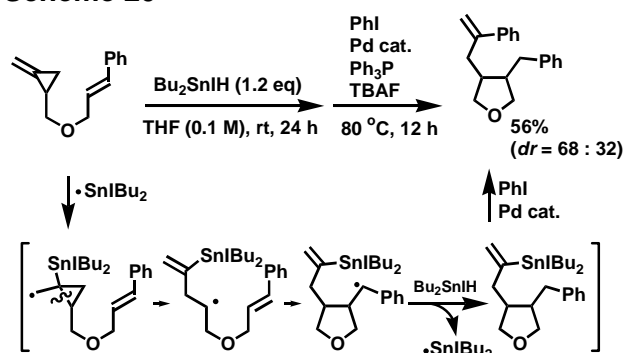
最後にアレン類縁体基質としてメチレンシクロプロパンを用いてヒドロスタニル化の反応を検討した (スキーム 19)²¹⁾。アレンの場合と同様、Bu₂SnIH を用いると中心炭素がスタニル化され、シクロプロパン環が開環した生成物が得られた。スズラジカルが内部炭素に付加するとシクロプロピルラジカルが生成する。これは容易に開環をともなう異性化をおこしアルケン生成物へ至る。すなわち内部炭素がスタニル化されシクロプロパン環の置換基側で開裂した新形式となる本反応は、Bu₂SnIH 特有の反応性となる。一方、既存の試薬であるトリブチルスズヒドريدではスズが末端に付加した生成物が得られた。

Scheme 19



メチレンシクロプロパンのヒドロスタニル化は連続したワンポットでの環化-カップリング反応を可能とした (スキーム 20)²¹⁾。

Scheme 20



以上、ヒドロスタニル化反応において既存法とされてきたトリブチルスズヒドريدに代え、ハロゲン化ジブチルスズヒドريدを基軸としたスズヒドريد群を開発してきた。生成物自身が、次の段階への基質にもなるので、ワンポットでの複素環合成やカップリングによるアルケン合成も可能になった。近年トリアルキルスズの有害性から、有機スズ化合物の使用そのものが敬遠されがちではあるが、アルキル基の減少や長鎖化により有害性を低減させることができる。スズの長所を生かした新たな反応剤、触媒の設計が今後の課題である。

謝辞

本稿で取り上げたヒドロスタニル化の研究成果は、馬場章夫 教授 (現 大阪大学大学院工学研究科長、近畿化学協会副会長、有機合成化学協会関西支部長) のご指導のもとに得られたものであり、文献記載の共同研究者とともにここに深謝申し上げます。

参考文献

- 1) (a) W. P. Neuman, *Synthesis*, **1987**, 665. (b) H. G. Kuivila, *Synthesis*, **1970**, 499.
- 2) A. Baba, I. Shibata, M. Yasuda, In *Comprehensive Organometallic Chemistry III, Vol. 9, Chapter 8*, eds. R. H. Crabtree, D. Michael and P. Mingos, Elsevier, Oxford, **2006**, pp. 341-380.

- 3) (a) M. Blumenstein, M. Lemmler,; A. Hayen, J. O. Metzger, *Tetrahedron Asymm.*, **14**, 3069 (2003). (b) D. Dakternieks, V. T. Perchyonok, C. H. Schiesserb, *Tetrahedron Asymm.*, **14**, 3057 (2003).
- 4) (a) I. Ryu, T. Niguma, S. Minakata, M. Komatsu, S. Hadida, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7883 (1997). (b) S. Hadida, M. S. Super, E. J. Beckman, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7406 (1997).
- 5) A. K. Sawyer, S. M. George, R. E. Scofield *J. Organomet. Chem.*, **14**, 213 (1968).
- 6) I. Shibata, A. Baba, *Curr. Org. Chem.*, **6**, 665 (2002).
- 7) I. Shibata, T. Moriuchi-Kawakami, D. Tanizawa, T. Suwa, E. Sugiyama, H. Matsuda, A. Baba, *J. Org. Chem.*, **63**, 383 (1998).
- 8) T. Suwa, E. Sugiyama, I. Shibata, A. Baba, *Synthesis*, **2000**, 789.
- 9) T. Suwa, I. Shibata, K. Nishino, A. Baba, *Org. Lett.*, **1**, 1579 (1999).
- 10) (a) R. Apodaca, W. Xiao, *Org. Lett.* **3**, 1745 (2001). (b) J. J. Kangasmetsa, T. Johnson, *Org. Lett.*, **7**, 5653 (2005).
- 11) H. Kato, I. Shibata, Y. Yasaka, S. Tsunoi, M. Yasuda, A. Baba, *Chem. Commun.*, **2006**, 4189.
- 12) T. Kawakami, M. Miyatake, I. Shibata, A. Baba, *J. Org. Chem.*, **61**, 376 (1996).
- 13) 阪部久美子、芝田育也、角井伸次 日本化学会第 88 回春季年会予稿集 4H1-04.
- 14) T. Suwa, I. Shibata, A. Baba, *Organometallics*, **18**, 3965 (1999).
- 15) I. Shibata, T. Suwa, K. Ryu, A. Baba, *J. Org. Chem.*, **66**, 8690 (2001).
- 16) (a) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2547 (1987). (b) N. Asao, J.-X. Liu, T. Sudoh, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **61**, 4568 (1996). (c) H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.*, **55**, 1857 (1990).
- 17) U. Kazmaier, M. Pohlman, D. Schauss, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1017.
- 18) I. Shibata, T. Suwa, K. Ryu, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4101 (2001).
- 19) (a) V. Gevorgyan, J. -X. Liu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **62**, 2963 (1997) (b) M. Lautens, D. Ostrovsky, B. Tao, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6343 (1997). (c) Y. Ichinose, K. Oshima and K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2693 (1998).
- 20) N. Hayashi, K. Kusano, S. Sekizawa, I. Shibata, M. Yasuda, A. Baba, *Chem. Commun.*, **2007**, 4913.
- 21) N. Hayashi, Y. Hirokawa, I. Shibata, M. Yasuda, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2912 (2008).

(2008年YY月ZZ日受理)