解説

Agrochemistry and Biology Series

超高压を用いる有機合成

中 田 忠

理化学研究所有機合成化学研究室

(平成5年5月20日受理)

Organic Synthesis under High Pressure

Tadashi NAKATA

*Synthetic Organic Chemistry Laboratory, The Institute of Physical and
Chemical Research (RIKEN), Hirosawa, Wako 351-01, Japan*

はじめに

近年の有機合成化学の発展は目覚ましいものがあり、これまで合成困難であった複雑な化学構造をもつ天然有機化合物の合成も可能になってきている。これら天然物を選択的かつ効率的に合成するために、優れた有用化学反応の開発、合成手法の開発が常に要望されている。最近、それら合成手法の一つとして超高压がよく用いられるようになってきた。

これまで化学反応が進行しない場合には、一般に熱、光あるいは触媒等を用いることにより目的とする反応を達成していた。しかし、いかに条件を設定しても、たとえば厳しい立体障害のために目的とする反応がまったく進行しない場合がある。このようなきわめて進行困難な反応でも超高压という反応場では速やかに反応が進行する可能性があり、最近この分野の研究が注目を集めている¹⁾。

通常の化学反応に用いられる高圧力は、接触還元などに用いられる数気圧から100気圧程度であるが、こゝでいう超高压とは1万~2万気圧(10~20 Kbar)という圧力であり、これは自然界の圧力と比較すると深海底をはるかに越えた圧力に相当する。通常では進行困難な反応もこのような圧力下におくと速やかに反応が進行する場合がある。化学反応に用いられる圧力と自然界の圧力との比較を図1に示した。

超高压下における化学反応においては、反応速度の加速、反応収率の向上が期待でき、またこれまで合成不可

能であった有用化合物、試薬等を合成でき、あるいは通常とは異なるユニークな反応が見いだされる可能性もあり、近い将来大きく発展することが期待されている。

超高压化学反応装置

このような研究の前提となるのは超高压化学反応装置であるが、増幅型、直接型ピストン-シリンダー方式、マルチ型ピストン-シリンダー方式の反応装置などがある。一般的にはそれほど大容量の装置はなく、反応容量100 ml程度の装置が最大のものである。国内にあっては反応容量1~5 mlの増幅型の反応装置が市販されており、すでに数グループが本装置を用いて超高压下での化学反応の研究を展開している。最近、理化学研究所研究基盤技術部では直接型ピストン-シリンダー方式の大量合成可能な超高压反応装置を設計、開発した。超高压反応容器、超高压圧力発生装置、加圧制御装置、温度制御装置、テフロン製の反応チューブ(0.2, 1, 5, 10, 30, 50, 150 mlなど各種)からなり、その性能はわれわれ合成化学者の要求を満足させるものである(図2, 3)。現在、15 Kbar-150 ml, 20 Kbar-50 mlの反応圧力-反応容量を有する世界最高レベルの優れた反応装置の開発に成功している。

本装置を用いて実際の超高压反応は次のように行なわれる。まず、反応原料、試薬、反応溶媒を入れたテフロン製反応チューブを超高压反応容器に入れ、そのまわりを圧力媒体(ケロシン-プロパノール)で浸す。これをピストンで押すことにより発生する圧力を、圧力媒体を通

図1 自然界の圧力と高圧下の有機合成反応例

図2 超高压化学反応装置

じて反応チューブ内部に到達させ超高压下での化学反応を起こさせる(図4)。

高圧および反応溶媒

有機化学反応への高圧の効果は数千気圧から現われる場合もあるが、一般には圧力は高いほうがよく、1万～2万気圧の超高压が望ましい。これ以上の高圧ではほと

図3 テフロン製反応チューブ

図4 超高压化学反応装置一簡略断面図

表1 溶媒の凝固点と圧力の関係

溶 媒	凝固点 (°C)	
	1 気圧下	高気圧下(気圧)
アセトン	-95	20(8000)
ベンゼン	6	33(1000)
クロロホルム	-61	-45(1000)
エチルアセテート	-84	25(12,100)
エタノール	-117	-108(1000)
エーテル	-116	35(12,000)
メタノール	-98	25(30,000)
ジクロルメタン	-97	-85(1000)
トルエン	-95	30(9600)
水	0	-9(1000)

んどの有機溶媒は固化する。すなわち、有機溶媒は一般に超高压下で凝固点が高昇し、固化する場合があるので反応に使用する溶媒の選択は重要である。たとえば、アセトン(常圧下の凝固点、 -95°C)は8000気圧下では 20°C で固化する。またベンゼンは1000気圧下で凝固点は 33°C となり、超高压下では固化するので反応溶媒としては不適当である。有機溶媒の凝固点と圧力の関係を表1に示した。

表 2 活性化体積 ($\Delta V^\ddagger$) と反応速度の関係 (25°C)

$\Delta V^\ddagger(\text{cm}^3/\text{mol})$	k_p/k_i			
	5000 気圧	10,000 気圧	15,000 気圧	20,000 気圧
-10	7.5	57	430	3200
-20	57	3200	1.8×10^5	1.0×10^7
-30	430	1.8×10^5	7.7×10^7	3.3×10^{10}

k_p : 高圧下での速度定数, k_i : 常圧下での速度定数.

表 3 負の活性化体積をもつ反応

反応名	反応	$\Delta V^\ddagger(\text{cm}^3/\text{mol})$
Diels-Alder 反応		-25 ~ -50
1,3-双極子付加		-35 ~ -50
Michael 付加		-20 ~ -40
Menshutkin 反応		-30 ~ -60

超高圧化学反応

化学反応に対する圧力と反応速度との関係は、次式で表わされる.

$$\delta \ln k / \delta p = -\Delta V^\ddagger / RT$$

ここで k は反応速度定数, p は圧力, T は温度, R は気体定数であり, $\Delta V^\ddagger$ は活性化体積である. 活性化体積 $\Delta V^\ddagger$ は遷移状態の体積と原系の体積との差を表わし, 体積の減少する反応では $\Delta V^\ddagger$ は負となり, 圧力の増大と共に反応速度が増加する. すなわち, 遷移状態で体積の減少が大きければその反応は加圧によって加速されることになる. 活性化体積と圧力による反応速度との関係を表 2 に示す. 活性化体積が小さいほど, かつ圧力が高いほど反応が加速されることが明らかである. たとえば, 活性化体積が $-30 \text{ cm}^3/\text{mol}$ の反応は, 20,000 気圧下では常圧の 10^{10} 倍にも加速される.

このように活性化体積の減少する反応として次のような反応が知られている. i) 反応で分子の数が減少する反応, ii) 環状遷移状態をへる反応, iii) ダイポール遷移状態をへる反応, iv) 立体障害のある反応. すなわち, これらの反応に高圧の効果は顕著に現われることを意味している. このような負の活性化体積を有する代表的反応とその活性化体積を表 3 に示した.

ついで, 超高圧反応の幾つかの例を紹介する.

1. Diels-Alder 型反応

超高圧が有機合成にきわめて有効であることを有機合成化学者に知らしめた報告の一つは, Dauben らによる超高圧下の Diels-Alder 反応をもちいた昆虫誘引物質カンタリジンの合成であった²⁾. 逆合成的にはフランとカルボン酸無水物の Diels-Alder 反応で合成できると考えられるが, この反応は常圧では進行不可能で, 実際の合成は十数行程をへる合成で達成されていた. 超高圧はこの反応をきわめて速やかに進行させカンタリジンの簡単な合成を可能とした. すなわち, フランと不飽和カルボン酸無水物を 7 Kbar 下, 室温 6 時間反応させ付加体を得, ついで Raney Ni 還元することによりカンタリジンを 2 行程で合成することができた (式 1). 一般に分子間 Diels-Alder 反応は加圧により速やかに進行することが知られており, その報告例はきわめて多い. 沖縄産海綿より単離され強い抗腫瘍活性を有する Manzamine A の合成研究に理研の超高圧反応装置が利用された³⁾. 常圧下では加熱あるいはルイス酸触媒存在下でも低収率であった Diels-Alder 反応が超高圧下では加熱も, 触媒も必要なく高収率で進行し, 重要合成中間体を得ることができた (式 2).

超高圧反応は単に高圧をかけるだけの比較的穏やかな反応条件であり, 不安定な原料あるいは生成物でも有効に使用することができる. したがって, 原料が分解する

などの反応もきわめて少なく、望みの反応を進行させる利点を有している。

2. 付加反応

一般に付加反応には超高压の効果が顕著に現われる。反応性の低い、あるいは立体障害のあるケトンへの Wittig 反応^{4,5)}、オキシム形成等が超高压下では速やかに進行する⁶⁾ (式3)。常圧では起きないニトリルの3量環化体を超高压により得ることができ、Mannich 反応も容易に進行する。水素化ブチルスズによるケトンの還元は超高压下においてはラジカル開始剤やルイス酸なしでも進行する。

3. 共役付加反応

α,β -不飽和ケトンに対するシリルケテンアセタールの共役付加は高高い置換基を有する化合物でも速やかに

進行し⁷⁾ (式4)、これらの反応は強い抗腫瘍活性を有する Quassinoid の合成研究に用いられている。超高压は α,β -不飽和ケトンへのニトロアルカン、チオールの Michael 付加反応にも有効である。アクリレートの塩基存在下のカルボニルへの付加は 1~5 Kbar 加圧下で容易に進行する。不斉 Michael 反応として、 α,β -不飽和エステルへの1級アミンの立体選択的な付加が報告されている。たとえば、(-)-メントールから誘導したクロトン酸エステルへのベンズヒドリルアミンの共役付加反応が検討され、X がナフテル基のとき 99% の高いジアステレオ選択性が得られている⁸⁾ (式5)。このような超高压下での不斉合成反応は今後の発展が期待できる。

4. アルドール型反応

シリルエノールエーテルとアルデヒドとのアルドール反応は、通常はルイス酸が必要であるが、超高压下では無触媒、中性条件下で反応が進行する⁹⁾ (式6)。その生成物の選択性はルイス酸使用のときとは逆転し(常圧, TiCl_4 , 25/75; 超高压, 75/25), 超高压下での反応はポート型の遷移状態をへて進行すると考えられる。ケテンシリルアセタールとアルデヒドの反応も超高压下、中性条件で進行し、アリルスズのアルデヒドへの付加も室温 10 Kbar で進行した。超高压下の立体選択的反応に関する研究は新しい展開が期待できる。

われわれは紅海産海綿から単離され強い抗腫瘍性を有する複雑な化学構造の 44 員環マクロリド Swinholid A の合成研究を行なっているが、その合成中間体の合成に超高压を利用した¹⁰⁾。すなわち、トリエチルアミン中、2 等量のアルデヒド 1 に 1 等量のニトロメタンを常

圧下反応させたが求める **2** は低収率であった。そこでこの反応を超高圧下で行なうと、ダブルニトロアルドール反応が一挙に起き、収率 89% で **2** を得ることができ、さらに重要中間体 **3** への変換に成功した (式 7)。理研超高圧装置を用いれば **2** を一度に 100 g 以上得ることが可能であり、天然物合成に十分量を供給できる。このように、複雑な天然物合成への超高圧反応の有用性は今後ますます増大するものと考えられる。

式 7

5. 置換反応

芳香環への親電子置換反応、フェノールのアルキル化、エーテル化が報告されている。脱離基へのアミンの付加は立体化学の反転を伴って速やかに進行する。

6. 4 級塩化

アミン、ピリジンの 4 級塩化は容易に達成できる。

7. 保護基の導入

多段階の天然物合成においては、適当な保護基を選択し、いかに合成経路に組み込むかが重要な問題の一つである。超高圧下では、立体障害のある系でのケトンのケタール化、アルコールのシリル化、アセチル化などの保護基の導入が可能である。化合物の構造が複雑になるほ

ど保護基の導入は難しくなるので超高圧下での保護基導入は有用化合物の合成において重要な手段となる。

おわりに

これまで数多くの超高圧下の反応が検討されているが、そのほとんどは化学反応の見地から研究が行なわれていた。それらの研究成果を基盤として、超高圧反応は今や実用的段階に入ったといえる。今後さらに、有機合成化学の見地からのより一層の検討とその高度化が望まれる。

以上述べてきたように、超高圧下での化学反応においては、反応時間の短縮、収率の飛躍的向上、熱、触媒等に敏感な不安定化合物の合成、これまで合成困難であった新しい反応剤、目標化合物の合成、短縮合成ルートの開拓、新規反応の開発、有機合成反応への新しい概念の提出など多くの可能性があり、この分野の研究がますます大きく発展することを期待している。

引用文献

- 1) 化学総説, No. 22 超高圧と化学, 学会出版センター, 1979; K. Matsumoto, A. Sera & T. Uchida: *Synthesis* **1**, 999(1985); 上原忠夫, 斉藤研一, 山本嘉則: 有合成 **47**, 321 (1989); 片桐信弥, 金子主税: 現代化学, 1 月, 30 (1990)
- 2) W. G. Dauben, C. R. Kessel & K. H. Takemura: *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6893 (1980)
- 3) Y. Torisawa, M. Nakagawa, H. Arai, T. Hino, T. Nakata & T. Oishi: *Tetrahedron Lett.* **31**, 3195 (1990)
- 4) W. G. Dauben & J. J. Takasugi: *Tetrahedron Lett.* **28**, 4377 (1987)
- 5) N. S. Isaacs & G. N. El-Din: *Tetrahedron Lett.* **28**, 2191 (1987)
- 6) W. H. Jones, E. W. Tristram & W. F. Benning: *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2151 (1959)
- 7) C. H. Heathcock, C. Mahaim, M. F. Schlecht & T. Utawant: *J. Org. Chem.* **49**, 3246 (1984)
- 8) J. d'Angelo & J. Maddaluno: *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 8112 (1986)
- 9) Y. Yamamoto, K. Maruyama & K. Matsumoto: *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 6963 (1983)
- 10) 中田 忠, 小松俊哉, 長澤和夫, 大石 武: 第 34 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 東京, p. 174, 1992