解説

超高压有機合成の最近の進歩

Recent Advances in High Pressure Organic Synthesis

小槻 日吉三

隈本 康司

Hiyoshizo KOTSUKI

Koji KUMAMOTO

High pressure chemistry is now recognized as a powerful method to achieve synthetic organic reactions which are not readily accessible by usual means. This article deals with the recent developments made in this laboratory such as 1) epoxide ring-opening reactions, 2) Michael addition reaction, 3) nucleophilic aromatic substitution, and 4) several condensation reactions. The application of this technique to natural product synthesis, asymmetric synthesis, and the molecular design of new functional materials is also discussed.

[*high pressure reaction, epoxide-ring opening, Michael addition, nucleophilic aromatic substitution, condensation, natural product synthesis, asymmetric synthesis, supramolecular chemistry*]

1. はじめに

有機合成化学の究極の目標は、「欲しいものだけをいかに無駄なく作るか」という点にある。しかし、その視点は今や、「いかに作るか」という次元から“何を作るか”という点に移ってきているように思われる。すなわち、21世紀の有機合成は、方法論の確立よりもむしろ、新しい機能の創出を目的とした方向へ展開していくであろうことは想像に難くない。このことは、20世紀の有機合成化学が極めて完成度の高い位置にまで登りつめたことを意味するが、それでもなお手に負えない反応は累積している。高压化学研究の醍醐味は、このような困難に対して果敢に挑戦し、「どうしてもうまく行かない反応を実現させる」ことにある。1970年代に W.G. Dauben によって先鞭がつけられたこの分野の研究は、今や我が国が独壇場となりつつあり、これを積極的に推進する十分な機運は整っている[1]。

我々もその一員として、この分野の研究に参画してからはほぼ四半世紀が経過した。この間の事情については、すでに報告した総説[2]に詳しいが、本稿ではそれ以後の発展について、主として我々の研究室で得られた成果を中心に紹介する。この一連の研究における発想の原点は、「結合形成やイオン化を含む反応が高压条件下有効に促進される」とする点にある。

2. エポキシ開環反応

エポキシ化合物は有機合成化学上非常に有用な中間体であり、最近ではそれが光学活性体として入手容易になってきたことから益々利用価値が高くなってきている[3]。エポキシ化合物の反応の特徴は、種々の求核試薬と開環付加反応が行える点にある。通常、この種の開環付加反応は酸あるいは塩基触媒の使用が必須とされている。しかし、このような触媒存在下では、エポキシ化合物の分解や副反応が問題となる。従って、できるだけ触媒を使用しない、あるいは全く無触媒での新たな反応系の開発が望まれる。高压反応はこの目的に合致する[4, 5]。

例えば、Scheme 1 に示すようなアミノ酸誘導体とのアミノリシスの場合、同一分子内にエステル基が存在するために従来法ではあまりうまく行かない。我々は、この反応を 1.0 GPa の加圧下で行うと、化学量論的かつ無触媒的アミノリシスがきれいに進むことを見つけた(反応条件 A) [6]。

なお、この種の反応に関しては、同様の知見が山本らによっても報告されている[7]。

ところで我々は、これらの反応を検討中、全く同様の反応が常圧下シリカゲルに吸着させた無溶媒条件でもきれいに進むことを見つけた(反応条件 B)。明らか

にこの場合、シリカゲルが固体酸担持試薬として作用し、エポキシ開環反応を促進したものと思われる。これは、高压反応で得られた知見が新たな反応系の開発に役立つことを示す典型的な例となった。

以上の結果は、我々が以前報告していた反応活性なビニルエポキシドとインドール類との開環付加反応[8]の再検討を余儀なくさせた。その結果、Scheme 2 に示したように、反応はやや遅くなるものの、シリカゲル吸着無溶媒条件でも高压条件と全く同様の反応がきれいに進むことを見つけた[9]。

この系の一般性を確立するために、他の複素環化合物として、フランやチオフェンを用いる反応も検討したが、ほとんど目的物を得ることはできなかった。エポキシドの反応性を向上させるために、ルイス酸触媒存在下での高压反応も検討したが、ほとんど低収率に終わった[10]。

いずれにせよ、これらの研究を通して、エポキシ開環反応に対する(1)高压反応、(2)シリカゲル吸着無溶媒反応という二つのほぼ中性条件下での極めて穏和な反応系を開発することができた。なお、このシリカゲル吸着無溶媒反応を利用するエポキシ開環反応に関しては、全く別の展開にも成功している[11, 12]。

上記の知見の応用として、次に光学活性エポキシドとピラゾール類との反応による光学活性ピラゾール系配位子の合成を検討した[13, 14]。Scheme 3 に示したよ

うに、光学活性スチレンオキシドとカンファーピラゾールとの反応は高压条件下きれいに進行し、望むピラゾール系配位子を好収率で与える。得られた配位子の不斉触媒としての有用性は、ベンズアルデヒドのジエチル亜鉛による高エナンチオ選択的アルキル化反応で証明された(Scheme 4)。

この結果は、不斉配位子の分子設計における高压反応の適用性を示すものとして価値がある。

一方、インドール類とエポキシ化合物との付加反応に関しては、天然物合成への応用を検討した。すなわち、Scheme 5 に示したように、抗コクシジウム活性を有する diolmycin A2 の合成では、インドールとエポキシドとの反応が鍵となる[15]。

この場合、反応性の低い脂肪族エポキシドとの開環付加反応となり、通常の条件では低収率でしか目的物が得られない。従って、この場合のルイス酸の使用は苦肉の策となる。しかし、インドールを基質とする系でのルイス酸の使用は複雑な混合物を与えることが多く、できるだけ穏和なルイス酸の探索が必要となる。

種々検討した結果、Yb(OTf)₃触媒を用いるとほぼ満足のいく収率で目的付加体を得ることに成功した。本ステップの採用により、diolmycin A2 の効率的な短段階合成が達成された。

Scheme 5

3. Michael 付加反応

Michael 付加反応は、有機合成反応の中でも最も重要な炭素-炭素結合形成反応の一つである。この種の反応は通常強い塩基の使用が必須とされるが、そのような場合しばしば塩基による分解反応や逆 Michael 付加反応等の副反応が障害となる。このような問題点を回避する方策として、最近、ルイス酸触媒を用いる反応系の開発に注目が集まっている[16]。

例えば、E. Keller と B.L. Feringa らは β -ケトエステル類とメチルビニルケトンとの反応に Yb(OTf)₃ 触媒が有効に働くことを報告した[17]。この事実は、水を溶媒とする Michael 付加反応の例として興味深い。使用できる Michael アクセプターは反応性の高いものに限定される。我々は、関連する Michael 付加反応の報告例[18~24]に基づき、この種の反応も高压条件の適用が有効に働くものと期待した。

実際、Scheme 6 に示すように、Feringa らの系では全く反応不活性とされたシクロペンテンとの反応が、高压条件下きれいに進むことがわかった[25]。

興味あることに、この系においても、シリカゲルに吸着させた Yb(OTf)₃ 試薬が高压反応と同等の触媒活性を示す。この知見は、さらに強力な酸触媒としてのトリフルオロメタンスルホン酸/無溶媒系の開発につながった[26]。

我々はさらに、上記 Michael 付加反応の延長として、活性化シクロプロパン誘導体を Michael アクセプター

Scheme 6

とするホモ共付加反応の検討を行った。

この種の反応は、約 20 年前 S. Danishefsky らによって精力的に研究されているが[27]、いくつかの制約がある。我々は、これまでの知見を総合して、Yb(OTf)₃ をルイス酸触媒とする高压反応を検討した(Scheme 7)。

Scheme 7

その結果、0.2 当量の Yb(OTf)₃ 触媒存在下 0.8 GPa の加圧下反応を行うと、反応は遅いものの目的とする付加体が収率よく得られることを見つけた[28]。この系における Michael アクセプターの反応性の差は顕著であり、シクロプロパンモノカルボン酸エステルでは全く未反応に終わる。

なお、ほぼ同時期に M.A. Kerr らも、活性化シクロプロパン誘導体とインドール誘導体との付加反応において、Yb(OTf)₃ 触媒存在下での高压反応が有効に働くことを報告している(Scheme 8) [29, 30]。

通常、高压下ではルイス酸触媒の活性が劇的に向上することが知られており、高压反応-Yb(OTf)₃ 触媒の

Scheme 8

組み合わせによる新規反応場の開拓は極めて魅力的である。今後、系を工夫することによって様々な展開が可能であろう。

4. 芳香族求核置換反応

電子吸引性の置換基を有する芳香族ハロゲン化物の求核試薬による芳香族求核置換反応は、Meisenheimerタイプの間体を經由することが知られており、その反応機構の特徴から高圧条件が有効に働く。これについては、松本・井畑らによる広範な研究例があり[1, 31]、主として超分子群の創製に利用されている。

我々も以前、フェニルトリフラート誘導体や芳香族フッ化物とアミン類との芳香族求核置換反応に高圧反応が有利となることを報告した[32, 33]。

この知見は最近、Scheme 9 に示すような縮合反応を基本とするキナゾリン化合物の一般的合成法の開発につながった[34]。この場合、分子内での芳香族求核置換反応となるため、常圧下熱するだけで充分である。

Scheme 9

芳香族求核置換反応に対する高圧促進効果を利用する展開として、我々は、光学活性 DMAP 関連誘導体の開発を行っている。DMAP 関連誘導体の合成は、通常、大過剰のアミン存在下 4 クロロピリジンとの縮合反応によって行われる。しかし、基質となる第二級アミンが貴重な光学活性アミンとなる場合は不適切であり、

どうしても化学量論的反応の実現が望まれる。我々は、Scheme 10 に示すように、0.8 GPa の加圧下反応を行うと、目的とする DMAP 関連誘導体が簡便かつほぼ定量的に得られることを見つけた[35]。

Scheme 10

残念ながら、本反応を用いる光学活性 DMAP 関連不斉塩基触媒の開発研究は、まだ満足のいくレベルには達していない。しかし、方法論が確立された今、光学活性第二級アミンの分子設計を種々工夫することにより、有効な不斉塩基触媒の開発が行えるものと期待している。

なお、本節の範疇に入る反応として、M.A. Kerr らによる、クロロベンズイミダゾール誘導体への芳香族求核置換反応の例があることを付け加えておく (Scheme 11) [36]。

Scheme 11

5. その他

その他の反応として、各種縮合反応への高圧反応の適用例を紹介する。縮合反応の多くは、大きな分子数の減少を伴う上に、多くの場合イオン性中間体の形成を含むため高圧反応の適用が極めて有利となる。ここで示す成果は、このような視点に基づき、高圧反応の適用によるできるだけ短段階での天然物合成、あるいは効率的分子認識素子の開発を目指す研究の中から派生したものである。

まず、天然物合成研究の例として、抗潰瘍性天然物 AI-77-B について述べる。本研究では、Scheme 12 に示す逆合成ルートにおいて、高圧縮合反応に基づくアミド結合形成反応をキーステップとして採用することにした[37]。

実際、モデル化合物を用いた N-Boc ラクトム誘導体とアミン類との無触媒的縮合反応は、高圧条件下、期待した通りほぼ定量的収率で進行する[38, 39]。好事魔多しとはこのことであり、この成功が我々をゴールから遠ざけることになった。すなわち、Scheme 13 に示したように、いざ本番にこれを適用してみると、ジヒドロイソクマリン部の 7 員環ラクトム誘導体への異性化ばかりが優先し、望むアミド縮合体は全く得られてこない。

最終的には、別の縮合試薬を採用することにより、AI-77-B の全合成は達成されたが[40]、高圧反応の研究は多くの教訓を残した。すなわち、鍵反応としての高圧縮合反応の採用は、極めてシンプルな逆合成ルート

をデザインするにはプラスに作用したが、それに固執し過ぎるとルートの柔軟性を見失う結果となった。よって心すべしところであろう。

この教訓の余韻に浸るまもなく、次に我々は纖毛虫ブレファリスマの光受容性色素であるブレファリスミンの合成研究に着手した。

- Blepharismine-1** : $R_1 = R_2 = \text{Et}$, $R_3 = \text{H}$
 -2 : $R_1 = \text{Et}$, $R_2 = i\text{-Pr}$, $R_3 = \text{H}$
 -3 : $R_1 = R_2 = i\text{-Pr}$, $R_3 = \text{H}$
 -4 : $R_1 = \text{Et}$, $R_2 = i\text{-Pr}$, $R_3 = \text{Me}$
 or $R_1 = i\text{-Pr}$, $R_2 = \text{Et}$, $R_3 = \text{Me}$
 -5 : $R_1 = R_2 = i\text{-Pr}$, $R_3 = \text{Me}$

この天然物は、当大学の松岡教授によって発見された化合物であり、特異な構造と顕著な生理活性のゆえに生理学的に興味をもたれる[41]。我々は、この合成研究を行うに際して、ベンジリデンビフェノール部位の構築に高圧縮合反応を採用することにした。これに類する反応として、伊東らは、アズレン類とアルデヒドとの酸触媒高圧縮合反応を報告しているが、概して収率はあまり良くない(Scheme 14) [42, 43]。

Scheme 14

我々の目的は、できるだけ化学量論的かつ高効率なプロセスの開拓にある。種々検討した結果、Scheme 15 に示すように、トリフルオロメタンスルホン酸を触媒として 0.3 GPa の加圧下反応を行うと、種々のフェノー

Scheme 15

ル類と芳香族アルデヒドの組み合わせに対して、目的物がほぼ定量的収率で得られることがわかった[44]。この場合、圧力効果は0.3 GPa付近で最大となる。

ブレファリスミンの合成に関しては、このように、鍵段階の突破には成功したものと考えているが、それでもなお研究は困難を極めている[45]。近いうちに完成の美酒に酔いたいものと思っている。

最後に、高圧縮合反応の応用として、新規分子認識素子の開発例を紹介する。

本研究は、イソチオシアナート類とアミンとの縮合反応によるチオ尿素誘導体合成の必要性から生まれた[46]。この縮合反応は、通常のアミンを用いるときには何の支障もないが、アミノピリジン類を基質とした場合にはそう簡単ではない。アミノ基の求核性の低さゆえに、イソチオシアナートの分解反応が優先する。我々は、Scheme 16に示すように、この場合にも高圧反応を採用することにより、無触媒的かつ高収率での変換反応が可能となることを見つけた。

Scheme 16

得られたピリジン系チオ尿素誘導体のアニオンセンサー等としての機能解明は今後の課題であるが、いずれにせよ高圧反応の利用は、入手困難な標的物質を合成する上で極めて直接的と言える。

6. おわりに

以上、我々の研究室で得られた成果を中心に、高圧有機合成の有用性を紹介した。高圧反応は、圧力をかけるだけで反応の促進効果が期待でき、エネルギーの

消費が少なく、物質変換効率も良く、環境にも優しい理想的な合成手法と言える。さらに、そこから得られる成果は、新規反応場の開発にも有益となることを示した。合成化学的応用としては、不斉反応や天然物合成、超分子合成への適用が可能なることを示した。

しかし、高圧反応が真の評価を獲得するためには、「とっておきの手段」から「なくてはならぬ手段」へとさらに磨きをかける必要がある。21世紀の科学技術としての粋を極めるためにも、さらには我が国がこの分野で世界をリードしていくためにも、今こそ真骨頂を見せるべきときである。我田引水の的な部分が多々あることと思うが、本拙文が、高圧反応へのより一層の関心を引き起こし、他の研究者に対して少しでも有益となれば幸いである。

謝辞

本研究は、引用文献に記載した学生諸君の努力の賜である。彼らの昼夜をおかぬ努力に敬意を表するとともに感謝する。また、本研究を遂行するにあたり、色々とご助言いただいた共同研究者の方々にもお礼申し上げる。なお、本研究の一部は、文部省科学研究費補助金、旭硝子財団研究助成金、高知大学教育改善推進費（学長裁量経費）の援助を受けた。記してここに感謝する。

追記

本総説で使用した略号は以下の通りである。

Tf = CF₃SO₂

Bn = C₆H₅CH₂

MS = molecular sieves

DMAP = 4-dimethylaminopyridine

THF = tetrahydrofuran

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

参考文献

- [1] 松本澄, 井畑敏一編: 超高压有機合成, ナカニシヤ出版 (1999).
- [2] 小槻日吉三: 科学と工業, 68, 265 (1994).
- [3] 例えば, J.G. Smith: Synthesis, 1984, 629.
- [4] 小槻日吉三: 化学工業, 47, 845 (1996).
- [5] H. Kotsuki: Rev. High Pressure Sci. Technol., 7, 1250 (1998).
- [6] H. Kotsuki, T. Shimanouchi, M. Teraguchi, M. Kataoka, A. Tatsukawa, H. Nishizawa: Chem. Lett., 1994, 2159.
- [7] M. Meguro, N. Asao, Y. Yamamoto: J. Chem. Soc.,

- Perkin 1, 1994, 2597.
- [8] H. Kotsuki, M. Nishiuchi, S. Kobayashi, H. Nishizawa: *J. Org. Chem.*, **55**, 2969 (1990).
- [9] H. Kotsuki, K. Hayashida, T. Shimanouchi, H. Nishizawa: *J. Org. Chem.*, **61**, 984 (1996).
- [10] H. Kotsuki, R. Ohshima, K. Arimura, G. Jenner: 未発表データ。
- [11] H. Kotsuki, T. Shimanouchi: *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1845 (1996).
- [12] H. Kotsuki, T. Shimanouchi, R. Ohshima, S. Fujiwara: *Tetrahedron*, **54**, 2709 (1998).
- [13] H. Kotsuki, H. Hayakawa, M. Wakao, T. Shimanouchi, M. Ochi: *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2665 (1995).
- [14] H. Kotsuki, M. Wakao, H. Hayakawa, T. Shimanouchi, M. Shiro: *J. Org. Chem.*, **61**, 8915 (1996).
- [15] H. Kotsuki, M. Teraguchi, N. Shimomoto, M. Ochi: *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3727 (1996).
- [16] 例えば, S. Kobayashi: *Synlett*, **1994**, 689.
- [17] E. Keller, B.L. Feringa: *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1879 (1996).
- [18] B. Mezhrab, F. Dumas, J. d'Angelo, C. Riche: *J. Org. Chem.*, **59**, 500 (1994).
- [19] G. Jenner: *Tetrahedron Lett.*, **36**, 233 (1995).
- [20] F. Dumas, B. Mezhrab, J. d'Angelo, C. Riche, A. Chiaroni: *J. Org. Chem.*, **61**, 2293 (1996).
- [21] G. Jenner: *Tetrahedron*, **52**, 13557 (1996).
- [22] P. Harrington, M. A. Kerr: *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5949 (1997).
- [23] A.Yu. Rulev, J. Maddaluno, G. Ple, J.-C. Plaquevent, L. Duhamel: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1397.
- [24] F. Dumas, C. Fressigne, J. Langlet, C. Giessner-Prettre: *J. Org. Chem.*, **64**, 4725 (1999).
- [25] H. Kotsuki, K. Arimura: *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7583 (1997).
- [26] H. Kotsuki, K. Arimura, T. Ohishi, R. Maruzasa: *J. Org. Chem.*, **64**, 3770 (1999).
- [27] S. Danishefsky: *Acc. Chem. Res.*, **12**, 66 (1979).
- [28] H. Kotsuki, K. Arimura, R. Maruzasa, R. Ohshima: *Synlett*, **1999**, 650.
- [29] P. Harrington, M.A. Kerr: *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5949 (1997).
- [30] M.A. Kerr, R.G. Keddy: *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5671 (1999).
- [31] K. Matsumoto, M. Kaneko, H. Katsura, N. Hayashi, T. Uchida, R.M. Acheson: *Heterocycles*, **47**, 1135 (1998).
- [32] H. Kotsuki, S. Kobayashi, H. Suenaga, H. Nishizawa: *Synthesis*, **1990**, 1145.
- [33] H. Kotsuki, S. Kobayashi, K. Matsumoto, H. Suenaga, H. Nishizawa: *Synthesis*, **1990**, 1147.
- [34] H. Kotsuki, H. Sakai, H. Morimoto, H. Suenaga: *Synlett*, **1999**, 1993.
- [35] H. Kotsuki, H. Sakai, T. Shinohara: *Synlett*, **2000**, 116.
- [36] I.C. Barrett, M.A. Kerr: *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2439 (1999).
- [37] 小槻日吉三: *有機合成化学協会誌*, **57**, 334 (1999).
- [38] H. Kotsuki, M. Iwasaki, H. Nishizawa: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4945 (1992).
- [39] H. Kotsuki, M. Iwasaki, M. Ochi: *Heterocycles*, **38**, 17 (1994).
- [40] H. Kotsuki, T. Araki, A. Miyazaki, M. Iwasaki, P.K. Datta: *Org. Lett.*, **1**, 499 (1999).
- [41] M. Maeda, H. Naoki, T. Matsuoka, Y. Kato, H. Kotsuki, K. Utsumi, T. Tanaka: *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7411 (1997).
- [42] S. Ito, S. Kikuchi, N. Morita, T. Asao: *Chem. Lett.*, **1996**, 175.
- [43] S. Ito, S. Kikuchi, N. Morita, T. Asao: *J. Org. Chem.*, **64**, 5815 (1999).
- [44] T. Ohishi, T. Kojima, T. Matsuoka, M. Shiro, H. Kotsuki: *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2493 (2001).
- [45] T. Kojima, T. Ohishi, I. Yamamoto, T. Matsuoka, H. Kotsuki: *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1709 (2001).
- [46] 隈本康司, 小槻日吉三, 三澤善大, 久保由治: *日本化学会第79春季年会講演予稿集*, 1H6 45 (2001).

[2001年4月18日受理]