新しい溶媒の開発と考え方について

小 田 良 平*

Development of New Solvents and Some Consideration
about their Practical Applications.

Ryohei Oda*

I. 緒論——溶媒と触媒

周知のように多くの有機合成化学反応を行なうに際しては溶媒を使用する。溶媒を大別すると次の二種類になる。

- (a) プロトン性溶媒 (protic solvent)
- (b) 非プロトン性溶媒 (aprotic solvent)

(a) には水、アルコール、酢酸、濃硫酸などが昔からよく使用されている。

(b) にはエーテル、ベンゼン、石油系炭化水素、アセトンなどが昔から一般に用いられたものである。

以上例示したような (a), (b) 系の溶媒中では所期の化学反応速度が小さいのが普通で、これを促進するために適当な触媒が用いられてきた。そして触媒の作用機構が究明されだんだん体系づけられてきた。

一方において溶媒もしだいに新規な活性な溶剤が研究され、実用されるようになってきた。その顕著なものは (a) 系の溶剤としては

ポリリン酸, HF-SbF_5 , $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$,

のような強いプロトン性溶剤が登場してきたし、

(b) 系の溶剤としてはよく知られているように

DMF, DMSO, ジメチルアセタミド (DMAA),

N-メチルピロリドン (NMP), HMPA

などのいわゆる非プロトン性極性溶媒 (aprotic polar solvent) が特長ある溶媒として実用されるようになってきた。この (b) 系の溶媒には上示の種類が登場するまでに、ニトロメタン、ニトロベンゼン、アセトニトリル、オルトジクロロベンゼン、ピリジン、キノリンなどの種類が同じく非プロトン性極性溶剤としてその特長が認められ活用されていたものであるが、現在ではこれらに代

って上示の DMF, DMSO などがさらにすぐれた非プロトン性極性溶媒として活用されるようになってきたのである。

そして、これらの新しく登場してきた (a), (b) 系の新溶媒中では触媒を用いなくても、古典的な (a), (b) 系の溶媒中ではほとんど、あるいは全く起らなかった化学反応が極めて容易に起こることが認められ、何故にこれらの新しい溶媒中では触媒を用いなくてもよく化学反応が起こるかという理由が究明されてきた。その結果、触媒と新規溶媒とはその作用機構において差異が無いものであるとすることができる。触媒作用を持つ溶媒が新規溶媒であるということができる。この点については後で若干の具体例をあげて説明することにする。また、他の執筆者の方々がさらに詳しく解説されることと思う。

触媒反応には不均一系触媒反応と均一系触媒反応とがあって、工業的に触媒反応を遂行するには前者の方が有利である。すなわち固定相触媒を用いてそれを通して反応ガス体、または反応成分の溶液を流すことができ、触媒相を出てきたものが所期の反応生成物であり、触媒は連続的に長期間にわたって使用することができる。ところが、溶媒は固定相に用いることが現在では不可能である。 $A+B \rightarrow C$ という化学反応が S なる溶媒中でよく起る場合に S を固定相にしておいてその中に (A+B) 混合物を送りこめば、どんどんと C が S-相から出てくる。そして S は何らの損失も、性能の低下もなく連続的に長期間そのまま使用するという事は溶媒においては不可能のことである。この点が溶媒と触媒とが相類似するようになってきて、また大きく異なるところである。

新規溶媒は現状においてはなお相当高価なもののばかりである。そしてこれらの溶媒を用いる化学反応に限ったことではないが、溶媒というものはかなり大量に使用する必要のあるものである。したがって、その高価な溶媒を蒸留などの手段で回収して何回も繰り返し使用す

* 京都大学工学部合成化学科(京都市左京区吉田本町)

* Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University (Yoshida hon-machi, Sakyo-ku, Kyoto, Japan)

る必要が当然あって、その際の操作上の損失もさけられないものであるから、いかに特長のある溶剤でも工業的に大量使用することがむづかしい現状である。

溶媒を固定相にフィックスすることは不可能であると述べたが、絶対に不可能なものではないと私は考えている。イオン交換樹脂が非常に発達してきているのであるから、イオン交換樹脂のイオン交換基の代りに特殊溶媒性原子団を樹脂の母体に化学的に結合させたものを製造すれば、溶媒は固定相にフィックスすることが可能と考えられる。この点については目下私の研究室で研究中である。

II. 強プロトン性溶媒としてのポリリン酸

ポリリン酸 (PPA) は H.R. Snyder¹⁾ によって開発されたもので、 P_2O_5 306 g + 85% H_3PO_4 195 ml の混合物を湯浴上 2 時間加熱する手段でできるものが普通であっ

て $H-(O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}-)_x-OH$ $x \approx 4$ の組成のものである。多くの

脱水縮合反応が、この PPA を溶媒に用いたときによく進行するといった例は Snyder の研究以来、枚挙にいとまのないほどたくさん研究されている。縮合反応による耐熱性高分子化合物の合成にもこの PPA がうまく活用できる²⁾。今、本講でこの PPA が都合よく反応溶媒に用いられた研究例を網羅して解説することは本講の目的では無いので省略するが、PPA の中で何故に縮合反応が都合よく進行するのであるかということを理解するのに参考になる J.R. Holsten³⁾ のポリ (フェニレン)-4-フェニル-1,2,4-トリアゾールの生成反応について説明することにする。すなわち、Holsten は次に示すジベンズイルヒドラジドに (アニリン+PPA) を加えて 200°C に加熱するとトリアゾール環が容易に生成することを認め

PPA が単なる溶媒でなく 次のように作用するものと考えている。

この場合ジベンズイルヒドラジドからまずオキサジアゾール環ができてこれにアニリンが反応して 1,2,4-トリアゾール環ができるものではない。

何となれば、オキサジアゾールは反応温度を PPA の存在下に 225°C まで加熱して始めてできるものであり、このオキサジアゾールにアニリンと PPA とを反応させても 225°C で 18 時間加熱して始めて 1,2,4-トリアゾール誘導体になるに反し、ジヒドラジド、アニリン、PPA では 200°C に加熱してもよく 2,4-トリアゾールが好収率で生成するからである。もちろん、この反応においてアニリンと PPA とは塩を形成するが 200°C でこの塩がアニリンと PPA に解離して、遊離アニリンが上示のように反応するものである。アニリンよりさらに塩基性の強いアミンではアミン-PPA の造塩結合が強くトリアゾール誘導体は生成しにくくなる。

要するに PPA は単なる溶媒ではなく触媒作用を呈する反応媒体であることがこの一例でもよくわかる。

III. 強プロトン性溶媒として HF-SbF_5 , $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5$

この種の強プロトン性溶媒は近年になって研究され出してきたものであって、その特長は飽和炭化水素から $\text{H}^\oplus$ を抜いてカルボニウムイオンを生成させる力がある媒体であるという点である。オレフィンや張力のかかった環状飽和炭化水素（シクロプロパン、シクロブタン）が濃硫酸やルイス酸でカルボニウムイオンを生成し、これを介してフリーデル・クラフツ反応や Koch 反応、Ritter 反応の起る例はかなりある。また、W. Haaf はメチルシクロペンタンや 2-メチルブタンのような 3 級 C-H 結合を有する飽和炭化水素から別に生成させたカルボニウムイオンにハイドライド転移を起してカルボニウムイオンが生成し、これについて Koch 反応や Ritter 反応の起ることを認めている。

このような例はあるがメチルシクロペンタンのような飽和炭化水素に直接硫酸を作用させてカルボニウムイオンはできないものである。ラジカル反応は別として飽和炭化水素について起るイオンの反応は今までにきわめて例が少ないものであったが、R. Paatz³⁾ はメチルシクロプロパンに液体 HF 中、 SbF_5 の存在下に 0~20°C で常圧 CO を作用させると Koch 反応が起って次の反応の起ることを見出している。 $(\text{SbF}_5$ に当量の CO が吸収される)。

上のカルボン酸は反応後水で反応液を分解して生成するものであるが、水の代りにベンゼンを加えると次のフ

リーデル・クラフツ反応生成物が得られる。

その他の詳しい実験データは省略するがメチルシクロペンタンから直接にカルボニウムイオンが生成する次の反応機構によるものである。

局シクロヘキサンカルボン酸の方が主反応生成物となるのである。

メチルシクロヘキサンにこの反応を施すと

シクロヘキサンでは (3 級 CH を有しない) 反応に長時間が必要である、しかし $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-CO-C}_6\text{H}_{11}$ がたくさん副生する。反応を早期に水を加えて中絶すると、シクロヘキサンカルボン酸が 10~20% の収率で得られる。シクロペンタンからはシクロペンタンカルボン酸が 80% の高収率で得られ、イソペンタンにこの反応を施すと次の異性混合物が得られ、この場合は $\text{H}^\oplus \sim \text{H}^\ominus$ が水素ガスとなる。

2,2-dimethyl-butyric acid	75%
2,3-dimethyl-butyric acid	10%
2-ethyl-butyric acid	5%

2-methyl-valeric acid 8%

3-methyl-valeric acid 2%

以上の強プロトン性溶媒は水で分解するとき溶媒自身は回収しにくいものになるので実用的価値に乏しいことはいままでもないが、飽和炭化水素から直接にカルボニウムイオンを生成させる強い力を有しているプロトン性溶媒として注目すべきものがある。

G.A. Olah⁷⁾ は $\text{FSO}_3\text{H} \sim \text{SbF}_5$ が強力なプロトン性溶媒であって、飽和炭化水素からハイドライドを抜いて安定なカルボニウムイオンを生成することを認めている。

Koch 反応でよく認められるように R_3C^+ は安定な 3 級カルボニウムイオンに炭素スケレトンの異性化がこの場合も起る。たとえば、*n*-ブタン、イソブタンからはもっぱら *t*-ブチルカルボニウムイオンが生成し、150°C に加熱しても安定である。*n*-ペンタンおよびイソペンタンからは *t*-アミルカルボニウムイオンである。

C_6 の飽和炭化水素から生成する *t*- C^+ は一種類ではない。またネオペンタンは次のように分裂を起す。

G.A. Olah⁸⁾ はシクロヘキサンから ($\text{SbF}_5 \cdot \text{FSO}_3^-$) なる安定なカルボニウムイオンの生成を認めその経路について考察を加えている。

IV. 非プロトン性極性溶媒について

この種の溶媒はすでに緒論でも述べたように DMF, DMSO などの溶媒であって、DMSO の溶媒としての特長については D. Martin⁹⁾ らがその特長について余すところなく詳細に解説しているのので、ここで繰り返して説明を加える必要がないと思われる。また、DMF 中でよく起る反応例を総説した文献例も多い。

最近の *Organic Syntheses* を見ても

45 89 (1966):

40 85 (1960):

T. W. Campbell¹⁰⁾

のような例が見られるし、また、L. Friedman¹¹⁾ や、M.S. Newman¹²⁾ は次の反応に DMF や NMP が溶媒として好適であることを認めている。

また、次の反応に DMF を溶媒に用いると非常に都合よく反応が進むことも有名な例である¹³⁾。

また、E.J. Corey¹⁴⁾ は次の π -allyl-Ni-bromide に対する Alkyl-X の反応が DMF, NMP, HMPA などの溶媒中でよく起り、炭化水素、エーテル系溶媒中ではほとんど起らないことを認めている。

また、D.E. Horning¹⁵⁾ は次のアシルハライドと窒化ソーダとの反応が DMF 中で 0°C ~ 室温でよく起ることを認めている。

この反応は B.M. Bloom¹⁶⁾ がベンゼン中では起ないことを認めている。

何故にこの種の非プロトン性溶媒中でイオン反応が速かに進むかという理由については、これらの溶媒はアニオンには溶媒和しないで、カチオンを活性化コンプレックスの形に溶媒和するという性質のためである¹⁷⁾。

たとえば $\text{Alkyl-X} + \text{NaNO}_2$ の反応について示すと

活性化された Alkyl と裸の NO_2^- との間によく反応の起ることは当然のことである。

さらにこの種の溶媒の詳しいことについては前述の Martin の総説を参照されたい。

V. 特殊反応における特殊溶媒

1. 近年になって弱い活性水素を有する有機化合物を Li-化してカルバニオンを生成させ、これをアルキル化剤でアルキル化したり、アルデヒド、ケトンとアルドー

ル反応させたりまたエポキシ化合物と反応させることが THF-ヘキサン系溶媒を用いてうまく達せられるようになってきた。これはグリニャール反応に THF が極めて好都合な溶剤であることがわかっているのが当然のことといえよう。最近の二、三の例を示すと次のようである。

C.R. Hauser¹⁸⁾ はアセタニリドを THF-ヘキサン中で C_6H_5Li で Li-化して $LiCH_2CONLiC_6H_5$ の溶液を作り、これがよくアルキル化されて $Alkyl-CH_2CONHC_6H_5$ となり、カルボニル化合物によって

$$R_2C-CH_2CONH-\underset{OH}{\underset{|}{C}}$$

C_6H_5 となり、またエポキシ化合物と反応して $R-CHOH-CH_2-CH_2CONHC_6H_5$ を生成することを認めている。

P.L. Creger¹⁹⁾ は脂肪酸に THF-ヘキサン中で C_6H_5Li とジイソプロピルアミンから生成させた $LiN(i-C_3H_7)_2$ を作用させて $R-CH-COOLi$ の均一溶液を作

$$\underset{Li}{\underset{|}{C}}$$

り、これにアルキル化剤、エポキシ化合物、カルボニル化合物を作用させて脂肪酸の $\alpha-C$ がよくアルキル化されることを認めている。

E.J. Corey²⁰⁾ はメタンスルフィニル-*p*-トルイジドに THF 中で 2 当量の $n-C_4H_9Li$ を作用させて $LiCH_2SON(Li)C_6H_4CH_3$ を生成させ、これにベンゾフェノンを用いて $(C_6H_5)_2C-CH_2SONHC_6H_5$ を生成させてい

$$\underset{OH}{\underset{|}{C}}$$

る。そしてこれを加熱分解させることによってこれが $(C_6H_5)_2C=CH_2+SO_2+H_2NC_6H_4CH_3$ に分解するオレフィン生成法となることを認めている。

以上の例はほんの最近の数例にすぎないが有機 Li 化合物が THF に可溶で (Na, K-化合物は不溶) かつその Li-化された炭素 (カルバニオン) に向って都合よく求電子反応体が反応するのである。 C_6H_5Cl から C_6H_5MgCl を作るのにもまた $CH_2=CHCl$ から $CH_2=CH-MgCl$ を作るのにも THF がよい溶媒であることが見出されたのは今日では旧聞に属する事柄である。

2. カルベン, ナイトレン, 遊離ラジカルに無作用の溶媒 近年になって、カルベン, ナイトレンの化学反応が有機化学の分野で興味深い対称になってきている。遊離ラジカルも含めて、これら三種の不安定活性中間生成物に対して無作用の溶媒が必要な場合も出てくるが、J.E. Baldwin²¹⁾ はペルフルオロ化ポリエーテル (bp. 193°C) がよいことを認めている。

以上若干の例について有機化学反応に用いられる溶媒という事柄について説明を加えてきたが、そして溶媒の新種なものが出現して、確かに有機合成化学反応の範囲

が広がってきた。大きな進歩といえることができる。しかし新種の溶媒が登場してきたとはいえ、特に工業的な立場から見て決して溶媒の発展によって万能的にすべてが解決されるものではないことは留意すべき点である。たとえ、今後さらに一層強力な溶媒が開発されようと、このことは同じことであって、むしろ、それらの溶媒が何故に溶媒として有効であるかという理由を確め、それと同じ作用機構を有する有機触媒にまで発展させること、かつその触媒 (溶媒) を固定相にフィックスすることを技術的に確立することが肝要である。

生化学的の諸現象 (化学反応) は酵素という触媒によって、複雑極まりない現象が円滑に進行しているものであって、これらの現象には溶媒効果は皆無といってよい。一般に分子内ないし分子間の concerted 機構 (push and pull の機構) の反応に対しては溶媒効果が無いのが普通である。このようなことを考え合わせても、溶媒という問題は有機合成化学上重要な要素であることは確かであるが、万能的なものではないのである。

(昭和 42 年 8 月 18 日受理)

文 献

- 1) H.R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **72** 2962 (1950); **72** 2965 (1950); **77** 364 (1955); **75** 2014 (1953); **76** 3639 (1954)
- 2) 岩倉義男, *Makromol. Chem.* **77** 33, 41 (1964)
- 3) J.R. Holsten, *J. Polymer Science (A)* **3** 3905 (1965)
- 4) W. Haaf, *Liebigs Ann. d. Chem.* **638** 122 (1960); *Chem. Ber.* **97** 3234 (1964)
- 5) R. Paatz, *Chem. Ber.* **100** 984 (1967)
- 6) G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **85** 1328 (1963)
- 7) G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2227 (1967)
- 8) G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2692 (1967)
- 9) D. Martin, *Angew. Chem.* **79** 340 (1967)
- 10) T.W. Campbell, *J. Org. Chem.* **24** 1246 (1959)
- 11) L. Friedman, *J. Org. Chem.* **26** 2522 (1961)
- 12) M.S. Newman, *J. Org. Chem.* **26** 2525 (1961)
- 13) N. Kornblum, *Chem. & Ind.* 443 (1955)
- 14) E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2755 (1967)
- 15) D.E. Horning, *Canadian J. Chem.* **45** 1247 (1967)
- 16) B.M. Bloom, *J. Am. Chem. Soc.* **79** 5072 (1957)
- 17) H.K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 2717 (1956)
この報告で (RCOX+DMF) から電導性コンプレックスが生成することが示されている。
- 18) C.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 1647 (1967)
- 19) P.L. Creger, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 2500 (1967)
- 20) E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **88** 5656 (1966)
- 21) J.E. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **89** 1886 (1967)