合 成 デ ザ イ ン

野 村 祐 次 郎*

Designing of a Synthetic Program

Yujiro NOMURA*

I. ま え が き

たいていの有機化学の教科書には、個々の化合物についての合成法や、それぞれの化合物群の一般的合成法がのっており、アルドール縮合、Friedel-Crafts 反応などのような“何々反応”とよばれている反応が数多く説明されている。有機化学を学ぶときわれわれは、これらの反応を理解し、記憶しなければならなかった。そして、ある未知化合物を合成しようとするときには、たいていの場合、類似構造をもった化合物の合成法や、類似反応についての文献を調べ、われわれの知識や経験を唯一の頼りにして研究を進めてきたのである。有機化合物の構造式が与えられた場合、その化合物を何から、どのような経路を通して合成していくかを、すじみちを立てて考えるような試み、ないしトレーニングは、従来ほとんど行なわれていなかった。しかし最近になって、このような方向にそった本が外国でも二三出版されるようになり、本誌で「有機合成における考え方」をテーマにした特集号を企画されたことは、誠に時宜を得たことといわざるを得ない。

Woodward は“ある化合物を合成しようとするときには、常にまず計画を立てることが必要である。合成が成功するか否かは、どの程度まで実現性のある合成計画ができるかどうかによって決まる”という意味のことをいっている。比較的簡単な構造の化合物では、自分のもっている知識や経験から総合的に判断して、ただちに合成計画を立てることができる場合もあるが、何段階もの反応を必要とする複雑な化合物や、特異な構造をもった化合物では、何を出発物質にしたらよいか、どこから手をつけたらよいか途方にくれる場合もまれではない。

* 東京大学教養学部化学教室 ()

* Department of Chemistry, College of General Education, The University of Tokyo ()

そこで本稿では、主として簡単な構造の化合物を例にとって、どのように考えて合成計画を立てていったらよいかという、考え方の方針を説明することにしてしよう。

II. 合成デザインの基本的な考え方

1. 前物質を探す 合成計画を立てる極めて効果的な方法は、目的化合物の構造から1段階ずつ逆にたどって出発物質に到達する考え方である。すなわち、目的化合物Dを得るには、その前物質としてCが必要であり、Cをつくるためには、その前物質としてBを選ぶべきであり、Bをつくるためには出発物質としてAが必要であるというように、すじ道を立てて逆向きに考えていく。このようにすれば、それぞれの段階で最も近い関係の前物質を探しながら、すじ道を立てて出発物質に到達することができるわけである。簡単な合成計画の例として、*m*-プロモトルエン (1) の合成について考えよう。

ベンゼン環に置換基を導入する場合、アルキル基を導入するよりも、ハロゲン原子を導入するほうがはるかに容易であることを考えると、トルエンの *m*-位に Br を導入する計画のほうが、プロモベンゼンの *m*-位に CH₃ を導入する計画より現実的であるといえる。しかし CH₃ 基の配向性から考えて、トルエンを直接ブロム化することは能率的でない。*m*-位に収率よく Br を置換させるためには、置換反応に対して *m*-位を活性にしておけばよい。*m*-位を活性にするためには、Br に対して *o*-位または *p*-位に、CH₃ よりも強い *o*-, *p*-配向性をもった基 X をあらかじめ導入しておけばよいであろう。このように考えると、(1) の前物質は (2a), (2b), または (2c) となる。したがって、(2a), (2b), (2c) の前物質はそれぞれ (2a'), (2b'), (2c') となる (この場合には、(2a') と (2c') は同一物質である)。

目的の反応を行なわせるように、反応点の反応性を高めるために導入する置換基 X を、活性化基 (activating group) という。活性化基は、目的の反応を行なったあ

いである。

2. 分子骨格をつくることと官能基の役割

目的化合物の構造式を見て、まず分子の骨組みをどのようにして形づくっていくかを考えなければならない。すなわち、分子骨格をつくることは、いつも合成計画の主題となる。一方、官能基の導入は、分子骨格をつくるための手段として利用される場合と、合成計画の主題となる

場合 (たとえば (1) の合成において、Br を導入するときのように) があるが、いまイソブチルベンゼン (6) を例にとって、分子骨格をつくる時の官能基の役割を考えてみよう。ベンゼン環をもった化合物を出発物質にして、(a), (b), (c) など炭素鎖をつないで側鎖の骨組みをつくる方法のいくつかを次に示した。

と、容易に除去できるようなものでなければならない。ベンゼン環に結合した基で、CH₃ より *o*-, *p*-配向性が強く、かつ目的の反応を行なわせたあとで比較的容易に除去できるという条件を満たすものとしては、NH₂ 基がある。このようにして、いまの場合 X は NH₂ となるので、(1) の前物質として (2b) を選んだ場合は、*p*-トルイジン (2) が中間物質になる。芳香族アミノ基の前構造としては、-NO, -NO₂, -NHOH, -N=N- などが考えられるが、最も普通の -NO₂ を選べば、*p*-トルイジンの前物質は *p*-ニトロトルエン (3) となり、これはトルエン (4) からつくることができる。すなわち、

という合成計画ができて上がる。

さて、合成計画が一応できたら、個々の反応段階について、さらに詳しく検討してみる必要がある。詳しいことは省略するが、たとえば (2)→(2b) の段階では、アミノ基の活性化が著しく大きいので、かなり低温でブロム化を行なっても、アミノ基の両 *o*-位に Br がはいり可能性がある。アミノ基の活性化をいくらか減少させるためには、アセチル基-COCH₃ のような電子吸引性基をアミノ基に導入して、窒素原子のローンペアがベンゼン環に流れる傾向を制御してやればよい。したがって (2) をただちにブロム化しないで、いったんアセチル化して *p*-トルイジド (2') にし、(2') をブロム化して 2-ブromo-*p*-トルイジド (2b'') にし、これを塩酸で加水分解して 2-ブromo-*p*-トルイジン (2b) にする経路をとるほうがよ

(7)~(10) は、それぞれ目的化合物 (6) の骨組みを具えているが、いずれも特性構造 (官能基や二重結合) をもっている。しかもこれらの特性構造は、容易に目的化合物 (6) へ導くことができるものばかりであり、いずれも (6) 合成の中間物質となり得るものである。

以上述べたことをいいかえれば、イソブチルベンゼン (6) の骨格をつくることを考える場合、特徴のない飽和炭化水素の側鎖にいろいろな官能基や二重結合を導入したものを前物質に設定すれば、これらの特性構造の性質を利用して、側鎖の組み立てがはるかに容易になるということである。

3. 前物質の求め方 分子の中で最も電気陰性度の大きな原子と結合している原子に $\ominus$ をつけ、これを基準にして、結合原子に順次 $\oplus$, $\ominus$ の割付けを行なう。次に、i)~iii) のいずれかの方法で前物質を求める。ここに、 $\ominus$ をつけた原子は、前物質で electrophile としてはたらし、 $\oplus$ をつけた原子は nucleophile としてはたらくことを意味している。

i. 切断 $\ominus$ をつけた原子に表 1 の陰性基 $\ominus$ を結びつけたもの、 $\oplus$ をつけた原子に表 1 の陽性基 $\oplus$ を結びつけたものが、それぞれ前物質となる。

表 1 陰性基 $\ominus$ と陽性基 $\oplus$

$\ominus$	X (ハロゲン) OH, OR (OC_2H_5 など), OCOR (OCOCH_3 など), OSO_2R (OTS など), NH_2 , その他
$\oplus$	H, 金属 (Li, Na, K, MgX , Zn, Cd, Hg (II) など), その他

たとえば化合物 (7) では、O と結合した C が $\ominus$ となるので、側鎖の割付けは次のようになる。いま (a) で切断した場合、 $\oplus$ に H, $\ominus$ に Cl をつければ、前物質はベ

ンゼンと塩化イソブチリルとなり、Friedel-Crafts 反応でこの物質が合成できることがわかる。

また、(b) で切断した場合、 $\ominus$ に Cl, $\oplus$ に Cd/2 をつければ、次のような合成計画に到達する。

化合物 (10) では、(a) で切断して $\oplus$ に MgBr , $\ominus$ に OH をつければ、臭化ベンジルマグネシウムとアセ

トンが、また (b) で切断して $\oplus$ に MgI , $\ominus$ に OH をつければ、ヨウ化メチルマグネシウムとフェニルアセトンがそれぞれ前物質になる。

ii. 除去 $\ominus$ をつけた原子から陰イオンを除去し、 $\oplus$ をつけた原子から陽イオンを除去したものを前物質とする。たとえば化合物 (8) の結合 (a) について考えると、 $\ominus$ がついた側鎖左端の C からフェニルアニオン

を除去し、 $\oplus$ がついた側鎖中央の C から H^+ を除去すると、メタクリル酸エチルになる。これは、メタクリル酸エチルにフェニルアニオン源となる試薬 (たとえば臭化フェニルマグネシウム) を作用させることを意図した合成計画になる。

また $\ominus$ をつけた C から H^- を除去し、 $\oplus$ をつけた C から H^+ を除去すれば α -メチルケイ皮酸エチルにな

のが原則である。したがって (16) の割付けは上記のようになる。点線のところで切断して $\ominus$ にハロゲンをつけた (17) と $\oplus$ に Na をつけた (18) を前物質としてみよう。(18) の前物質は (18a) であり, 同じ操作を繰返してみると, 出発物質はアセチレンと 1-ブロモブタン (17) になる。これらの反応は, 液体アンモニア中

でナトリウムを使って行なうことができるであろう。最初に (16) を前物質にしたのは, 原料物質のハロゲン化合物が 1 種類ですむという利点があったからで, もし三重結合を他の位置に導入すると, 2 種類のハロゲン化合物が必要になる。

(15) の炭素鎖に特徴づけをする方法は, このほかにもいろいろある。そして, それぞれについて合成計画を立ててみるとよいであろう。その中で, 出発物質が安価で容易に入手できるもの, 反応段階の数が少なくて, 各段階の収率が高いもの, 操作が簡単なものなどが, 合成的には最もよい方法となる。自分でいろいろ考えた後, 文献にはどのような方法があるかを調べてみる。このような合成の勉強のしかたによって, 楽しみながら力をつけることができるであろう。

2. 5-ヘキセン-2-オン $\text{CH}_2=\text{CH}-\overset{\oplus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{CH}_2}}-\overset{\ominus}{\text{CH}_2}-\text{CO}-\text{CH}_3$

(19) 酸素原子と結合しているカルボニルの C が $\ominus$ になるので, 上式のような割付けができる。前物質を求める場合, 一般に, 電子吸引性基の α, β 結合について考えることが有効な場合が多い。したがって, 点線の結合について i) によって前物質を求めると, たとえば次のようになる。

これは, $\oplus$ をつけた C が nucleophile としてはたらくことを期待して立案したものであるから, 塩基を使ってアセトンのメチル基から H^+ をとり, 生じたカルボアニオンが塩化アリルに $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を起こして (19) を

生ずるものとして計画したことになる。しかし, カルボアニオンを生成させるためには, かなり強い塩基が必要であり, このような条件のもとではアセトンどうしの縮合, 塩基と塩化アリルとの反応, その他いろいろの副反応の可能性があって, 好ましい計画とはいえない。そこで $\oplus$ のついた C に活性化基を導入したものを前物質とすれば, H^+ がとれやすくなり, 副反応を抑えることができる。このような目的に使われる活性化基を, 表 2 に示した。これらの基は, 目的の反応を行なわせた後, 容

表 2 $\oplus$ をつけた原子の活性化基

易に除去することができる。たとえば活性化基として $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ を選べば, (19) の前物質は (21) になる。(21) では $-\text{CO}-$ と $-\text{COOC}_2\text{H}_5$ の効果が重なって, C-3 の $\oplus$ は極めて強くなっている。活性化基を導入してから i) によって前物質を求めると, (20) と (22) になる。

すなわち, アセト酢酸エチル (22) と塩化アリル (20) をナトリウムエトキンドを使って反応させて, α -アリルアセト酢酸エチル (21) にし, 希アルカリで加水分解脱炭酸を行なえば (ケトン分解), 目的化合物 (19) が得られるであろう。

活性化基を導入して前物質を求める方法は, 適用範囲がきわめて広く, たとえばシクロペンタン (23) 構造に適用すれば, Dieckmann 縮合を含む合成計画に到達する (たとえば, ステロイドの D 環の形成など)。

この反応では、脱プロトンするのに塩基を使うので、i) の操作で $\ominus$ に結合させる陰性基 $\ominus$ としてハロゲンや OH は不適当である。塩基として $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$ を使うときは、 $\ominus$ も $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ を選ばなければならない。

3. 2,3,4,4a,4b,5,8,8a-オクタヒドロ-1,8a-ジメチル-2-オキソフェナントレン (24) カルボニルの C を基準にした割付けを示しておいた。カルボニルの α, β 二重結合について、まず i) を 2 回適用すると、(25) になる。(25) の点線の結合に i) を適用すると、(26) と (27) になる。

(26) の構造では、カルボニル基と共役した二重結合があるので、カルボニル基の電子吸引効果は 4-位の C-H 結合には、あまり有効に伝わらない。したがって、この位置に活性化基を導入したものを前物質にしないと、(25) の骨組みはうまく形成できないであろう。活性化基として表 2 の中から、たとえば $-\text{CHO}$ を選んでみると、(28) になる。(28) は、(26) とギ酸エチル (29)

($\ominus$ として $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ を選んだ) からつくることができる。

一方、(27) は $\ominus$ から X^- を、 $\oplus$ から H^+ を除去すれば、エチルビニルケトン (30) が前物質になる。

結局 (24) の合成計画は、まず (26) に塩基 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$) の存在でギ酸エチルを縮合させてホルミル化し、得られた (28) に塩基の存在で (30) を結合させ (Michael 付加), アルカリ溶液でアルドール型縮合と脱ホルミル化を行なう経路となる。この方法は、Woodward の縮環 (annulation) 反応として知られているものである。なお、ここでは (26) の合成計画は省略するが、自分でいろいろな可能性を考えていただきたい。

4. 1,4-ジフェニル-1,3-ブタジエン (31)

この分子は左右対称なので、炭素鎖の割付けは一通りしかない。しかし、とくに陰性原子と結合している C もないので、 $\oplus \ominus$ といっても、それ程ははっきりしたものではない。そこで、活性化基を導入して割付けを明確にすれば、炭素鎖の形成も容易になるであろう。 $\oplus$ につける活性化基にもいろいろあるが、ここでは表 2 から $-\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ を選んでみよう。すなわち、いったん (32) にしてから、点線の二重結合について 2 回 i) の操

作を適用すると、前物質はシンナムアルデヒド (33) と、ベンジルトリフェニルホスホニウム塩 (34) になる。このようにして、Wittig 反応に到達したことになる。実際の反応では、ホスホニウム塩 (34) に CH_3Li のような塩基を作用させて、ホスホラン $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}=\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ にし、これにシンナムアルデヒド (33) を作用させると、(31) とトリフェニルホスフィンオキドが生成する。文献によれば、(33) $\rightarrow$ (31) の収率は 78% である。

以上のように、前物質を求めながら逆向きにたどっていく考え方は、合成経路を立案するのが目的であるから、実際の反応では必ずしも、立案の過程で考えた前物質をすべて経由するとは限らない。たとえば、(24) の合成計画で考えた途中の物質 (27) は、実際には経由しなかったし、(31) の合成でも、(32) のような化合物は経由

せずに、トリフェニルホスフィンオキシドが分離して直接 (31) が生成している。

5. フェニルアセトン $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (35)

この化合物は、本稿でもたびたび出てきた前物質であるが、普通の方法で炭素鎖に割付けを行なうと、上記のようになる。この割付けにしたがっていろいろな合成計画を立てることができるが、いまカルボニル基をチオアセタールにした (36) を (35) の前物質にしてみよう。チオアセタールは、 HgCl_2 の存在で容易に収率よく加水分解されてカルボニル化合物になることが知られている。

⊕を活性にする基として表 2 に示したものの中に -SR があるように、チオアセタール (36) の炭素鎖の割付けは、(35) とは逆にしなければならない。(36) の点線の結合について i) により前物質を求めると、2-メチル-1,3-ジチアン (37) と塩化ベンジルになる。同様に (37) の前物質は、1,3-ジチアン (38) とヨウ化メチル

になる。(38) や (37) の 2 位の炭素をカルボアニオン

にするには、ブチルリチウムのような塩基を使えばよい。1,3-ジチアンや 1,3,5-トリチアンを用いたこのような新しい合成反応については、D. Seebach, *Synthesis*, 17 (1969) の総説を参照されたい。

(昭和 49 年 5 月 27 日受理)