

第12回「合成と逆合成解析」

これまで多くの有機反応を学んできた。本講義では、多くの反応について、反応機構に注目しながら解説してきた。しかしながら、有機化学の役割は、単に有機反応を「理解」することにとどまらない。有機反応を使いこなして、求める有機化合物を「合成」することが、社会が期待している有機化学の役割である。

有機化学基礎・有機化学Ⅰの講義で、逆合成解析による合成デザインについて、何度か取り上げてきた。一方、本講義では多数の新しい反応を学んだ。これまでの復習を兼ねて、合成デザインについて、改めて考えてみよう。

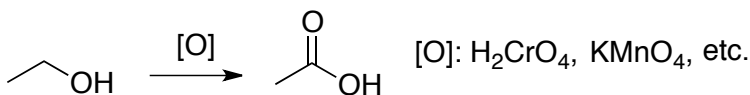
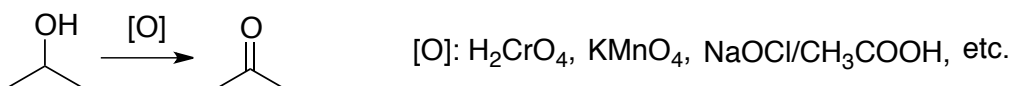
1. 官能基変換

目的化合物の構造を見たときに、まず目につくのは、官能基である。目的とする官能基を作るのにどのような方法があるか、なるべく広く知っておく必要がある。有機反応の種類は膨大であるため、すべてを記憶しておくことは困難である。反応の特徴によって分類することは、多少なりとも記憶の助けになるだろう。ここでは、分類の一例を挙げる。(注1)

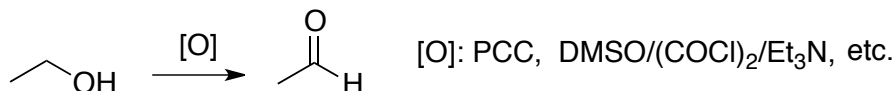
注1：ここに挙げた反応さえ覚えておけばよい、というわけではない。有機反応はこの他にも膨大な数が報告されており、有用なものも多い。多くの反応を知っているほど、自由に合成デザインを行うことができる。

(1) 酸化反応による官能基変換

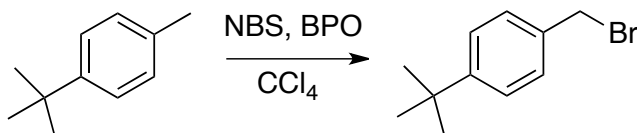
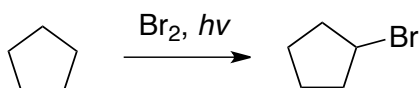
ケトン、カルボン酸は、アルコールの酸化によって合成できる。



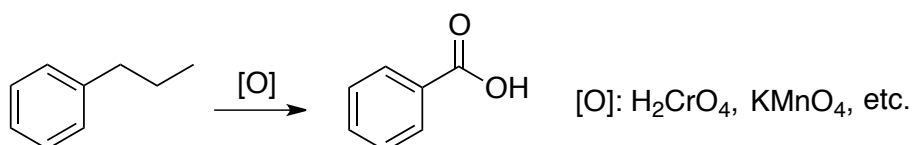
アルデヒドも、アルコールの酸化によって合成できる。ただし、強い酸化剤を用いるとカルボン酸まで進んでしまうので、アルデヒドで止める反応を選択する必要がある。



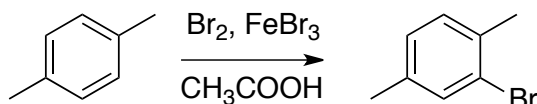
sp^3 炭素-水素結合を酸化して官能基を導入するには、ラジカル反応を利用する。位置選択性に注意する。下の二番目の反応では、ベンジル位の水素原子の方がt-ブチル基の水素原子よりもはるかに速く反応する。



ベンゼン環に結合した一級・二級アルキル基は、カルボン酸に酸化することができる。



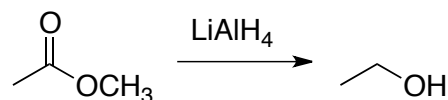
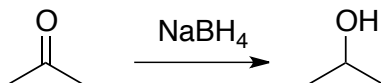
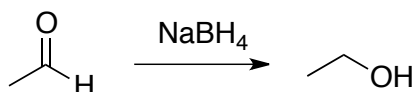
ベンゼン環の炭素-水素結合は、芳香族求電子置換反応で、官能基を導入できる。これはラジカル反応ではなく、極性反応である。ハロゲン化の場合には特に、ラジカル反応との条件の違いに注意すること。下の反応では、極性溶媒である酢酸と、ルイス酸触媒を用いていることから、極性反応が意図されていることがわかる。



一方、前に示したラジカル反応では、非極性溶媒を用いて、過酸化物が開始剤として加えられていることから、ラジカル反応が意図されていることがわかる。

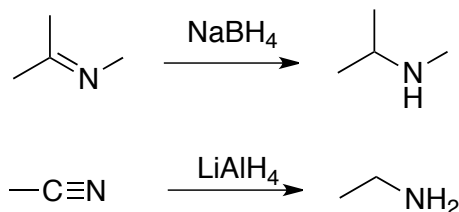
(2) 還元反応による官能基変換

アルコールは、アルデヒド・ケトン・カルボン酸誘導体の還元によって合成できる(注2)。

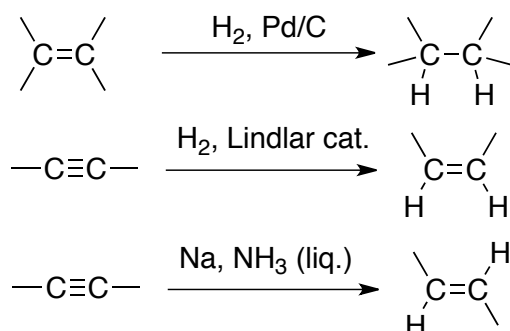


注2：本来、後処理で H^+ を加える、という記述が必要だが、自明であるとして省略されることが多い。後で出てくる Grignard 試薬の反応についても同様である。

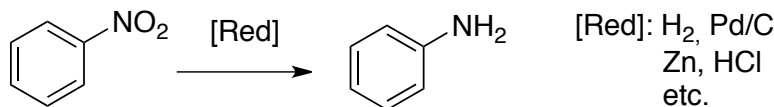
炭素-窒素の多重結合も還元できて、アミンが生成する。イミンの還元は NaBH_4 で可能だが、ニトリルの還元は LiAlH_4 を必要とする。



炭素-炭素多重結合の接触水素添加も、還元反応に分類される。もちろん、アルキンの溶解金属還元も、還元反応である。炭素-炭素多重結合は、カルボニル基や炭素-窒素の多重結合と異なり、ヒドリド試薬での還元は通常うまくいかない。これは、炭素-炭素多重結合が極性を持たないためである。

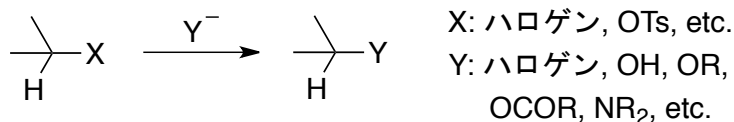


ニトロ基は、接触水素添加、または塩酸中亜鉛粉末などの還元剤によって、アミノ基に還元される。これは、特に芳香族アミンの合成に有用な方法である。

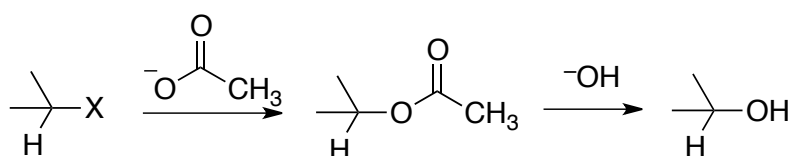


(3) 置換反応による官能基変換

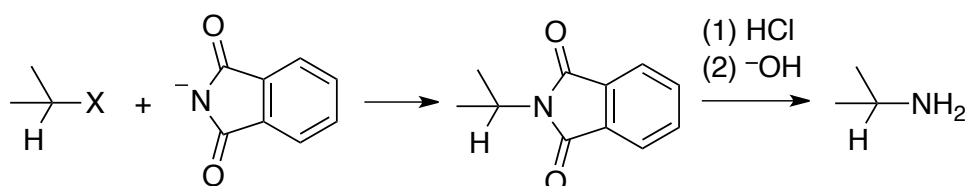
主に $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応がこの分類に対応する。 $\text{S}_{\text{N}}2$ で置換できるのは、第一級・第二級の sp^3 炭素に結合した脱離基である。脱離基となるのはハロゲン、またはアルコールから誘導したスルホン酸エステルなどである。導入できるのは、ハロゲン・酸素・窒素・硫黄・リンの官能基である。炭素求核剤の反応も可能な場合があるが、それは「炭素骨格の変換」のところに分類しておくのがよい。



求核剤が新しい官能基となるが、直接目的の官能基を導入せずに、ワンクッション置く場合もある。例えば、下のよう、酢酸アニオンを求核剤として $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を行い、生成物を加水分解すると、アルコールが得られる。 HO^- と直接反応させるよりも、 $\text{E}2$ 反応との競争が起こりにくい。

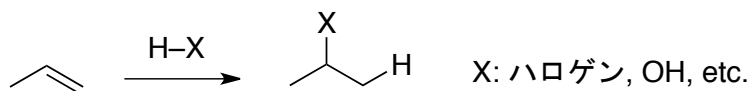


また、アンモニアとハロゲン化アルキルの反応では、2個以上アルキル基が導入される副反応が起こりやすい。これを避けるには、フタルイミドアニオンを求核剤として S_N2 反応を行い、生成物を加水分解して一級アミンを得る方法がある。この方法は「Gabriel (ガブリエル) 合成」と呼ばれ、有機合成でよく用いられている。

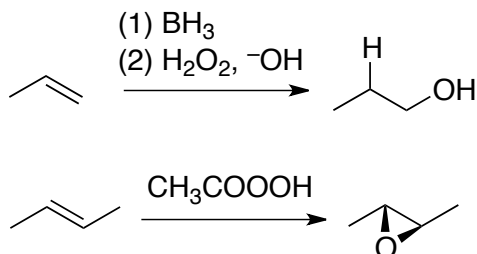


(4) 付加反応による官能基変換

アルケン・アルキンへの求電子付加は重要な反応である。

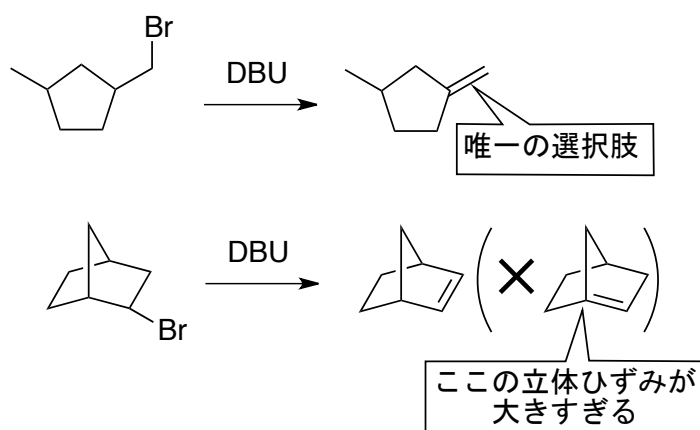


ヒドロホウ素化-酸化反応、過酸によるエポキシドの生成もよく登場する。



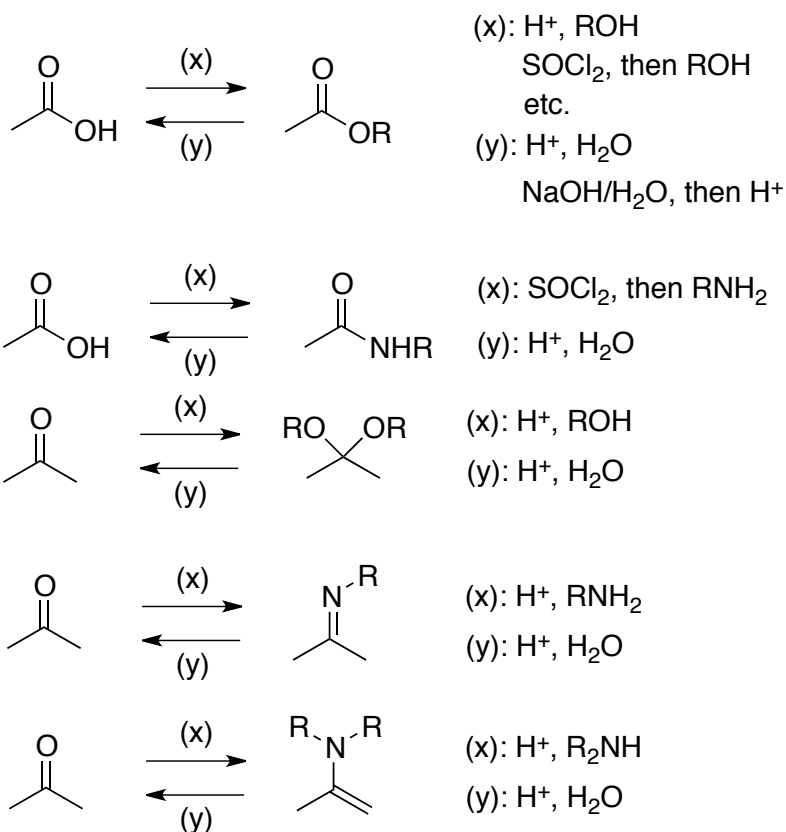
(5) 脱離反応による官能基変換

E2 反応による二重結合の生成も有機合成で利用される。ただし、位置選択性には注意する必要がある。下のように、確実に単一生成物になる場合は問題ないが、そうでない場合は、Wittig 反応など、他のルートを考えて方がよいこともある。



(6) 加水分解・脱水縮合による官能基変換

カルボン酸誘導体（エステル・アミド）、アセタール、イミン、エナミンは、脱水縮合で合成され、加水分解で元の官能基に変換される。



カルボン酸誘導体とアセタールは、保護基として使われることが多い。エナミンは、エノラートの等価体として、次に述べる炭素骨格変換に利用される。

2. 炭素骨格の変換

化合物の炭素-炭素結合のつながり方を「炭素骨格」と呼ぶ。求める炭素骨格がまだ

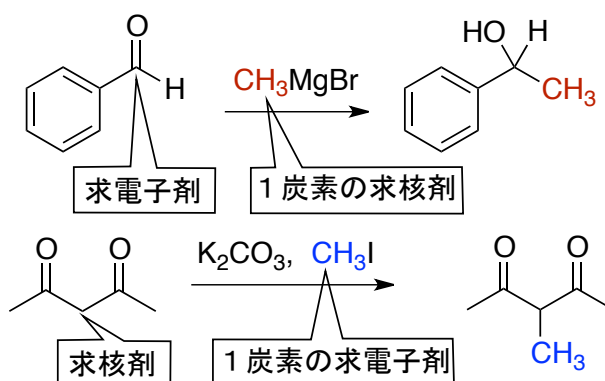
できていない場合は、炭素骨格自体を作っていないかなくてはならない。

炭素骨格の作り方には、いろいろな方法がある。ここでは、「求電子剤と求核剤」をどのように組み合わせていくかを考えていく（注3）。また、炭素骨格を作るには「逆合成」の考え方が特に有効なので、合わせて解説する。

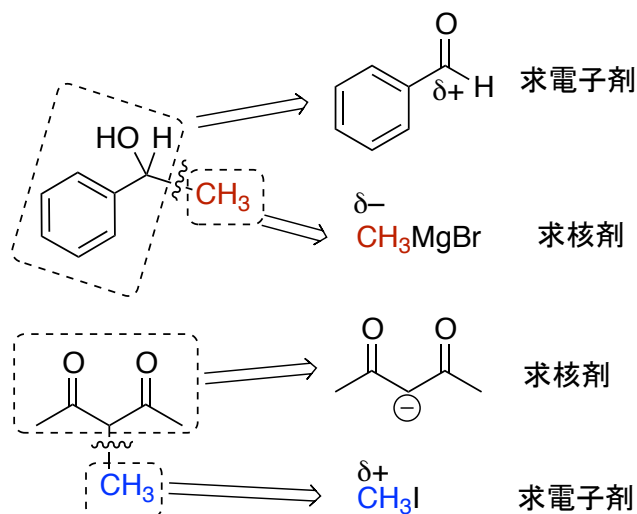
注3：つまり、極性反応を中心に考えることにする。高度な有機合成では、ペリ環状反応を使うことも多いが、ここでは省略する。

(1) 炭素原子を1個増やす

反応物の炭素原子を1個増やすためには、1炭素の求核剤または求電子剤を反応させる。求核剤としてはシアニドや CH_3MgBr など、求電子剤としては二酸化炭素・ホルムアルデヒド・ハロゲン化メチルなどが考えられる。

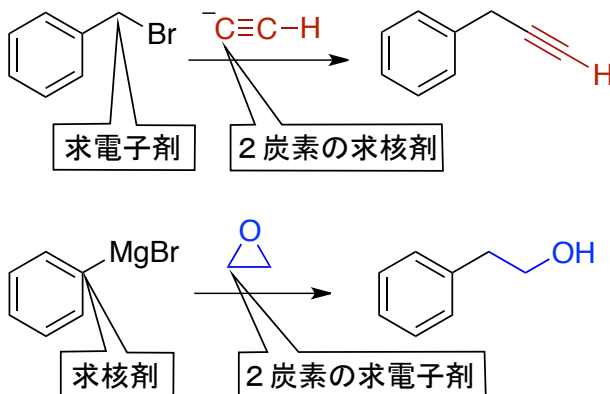


【逆合成による考え方】「どこで炭素-炭素結合を作るか」を考える。それが、求電子剤+求核剤の組み合わせになればよい。上の化合物だと、とりあえず「Cとメチル基の間」で切ってみて、それが「求電子剤と求核剤の組み合わせで作れる」と気づけばよい。（これを気づけるようにするのが難しいが、そこは練習するしかない。）

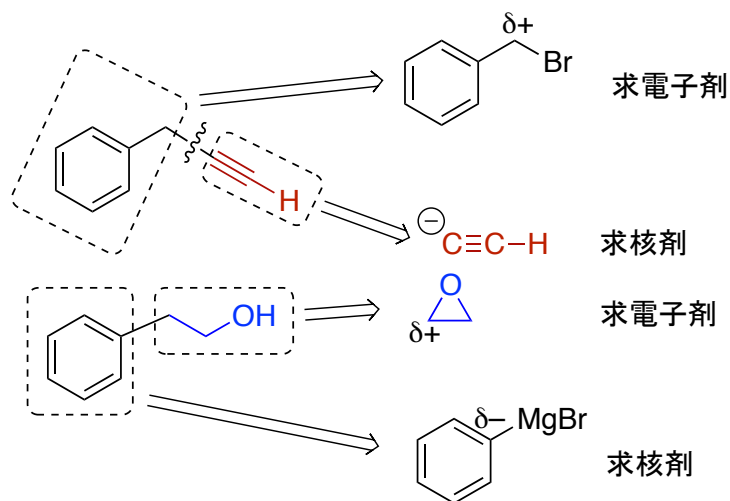


(2) 炭素原子を2個増やす

反応物の炭素原子を2個増やすためには、2炭素の求核剤または求電子剤を反応させる。求核剤としてはアセチリド、エノラートなど、求電子剤としてはエポキシドなどが考えられる。



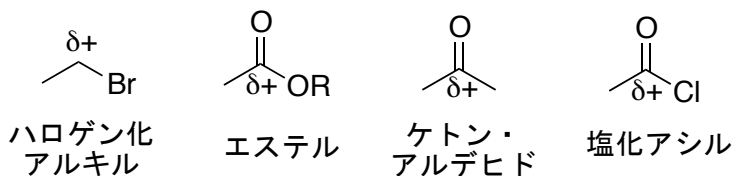
【逆合成による考え方】考え方は上と同じで、「どこで炭素-炭素結合を作るか」を考える。それが、求電子剤+求核剤の組み合わせになればよい。



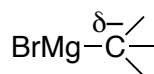
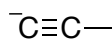
(3) 2つの炭素骨格を結合させる

(1)(2)と同様の反応で、もっと炭素数の多い骨格同士の結合を作ることにもできる。非常に多くの可能性があるので、「求電子剤になるもの」と「求核剤になるもの」を整理しておく必要がある。

求電子剤になるのは、下のようなものである。右に行くほど強い。



求核剤になるのは、下のようなものである。右に行くほど強い。



芳香環 エノラート アセチリド Grignard試薬

「見たことのない組み合わせ」で反応を成功させるのは難しい。できるだけ多くの反応例を見て、合成アイデアの引き出しを増やしておくことが重要となる。

3. 今回のキーワード

- ・ 官能基変換
- ・ 酸化反応による官能基変換
- ・ 還元反応による官能基変換
- ・ 置換反応による官能基変換
- ・ 付加反応による官能基変換
- ・ 脱離反応による官能基変換
- ・ 加水分解・脱水縮合による官能基変換
- ・ 炭素骨格の変換
- ・ 求電子剤になるもの
- ・ 求核剤になるもの

【教科書の問題 (Tutorial: 「合成と逆合成解析」)】

1, 2, 5

別添の「逆合成ドリル」にも取り組んでおくこと。