

化学よもやま話

My Familiar Compound Family

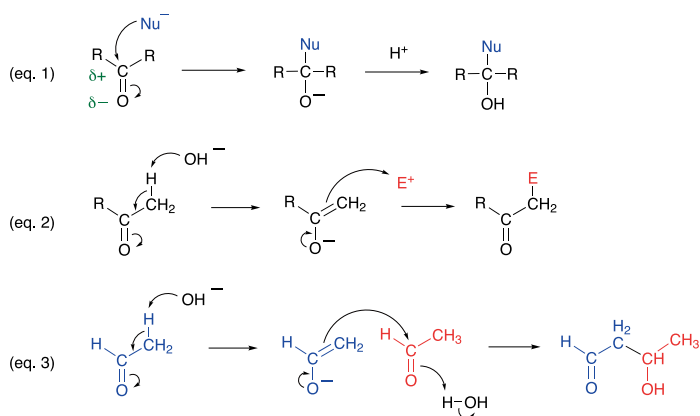
— 1,3-ジカルボニル化合物 —

高知工科大学 環境理工学群 教授 西脇 永敏

研究に携わっていると、興味の対象となったり頻繁に取り扱ったりする化合物群の1つや2つ、できてくるものである。かく言う私も長年、有機合成化学の研究に携わってきたので、馴染みのある化合物群がある。私の研究で新たな出会いをもたらしてくれた、これらの化合物を取り上げ、3回に亘って紹介してみたい。手前味噌の話になり、読者の研究の参考になるかどうか不安ではあるが、お役に立つような話が少しでも含まれていれば幸いである。

二面性

カルボニル化合物を研究に使用している人は多いと思うが、その魅力はカルボニル化合物の二面性に因るところが大きい。分極した炭素—酸素二重結合により優れた求電子剤として働く (Scheme 1, eq. 1) 一方で、互変異性体であるエノールやその脱プロトン化したエノラートは求核剤として働く (eq. 2)。その両方の役割を利用したのが aldol 反応である (eq. 3)。相手によって対応を変えると、一般社会では人間関係を損なってしまうものであるが、カルボニル化合物の場合は、その二面性こそが、この化合物群の魅力の源になっている。



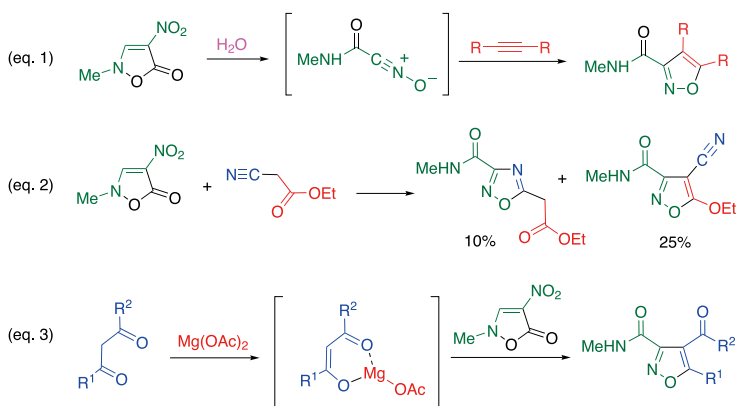
Scheme 1. カルボニル化合物と求核剤、求電子剤との反応

1,3-ジカルボニル化合物（活性メチレン化合物）の場合、2つのカルボニル基がコラボした結果、上記の性質に加えて、酸性度の高いメチレン基や比較的稳定なエノールの生成など、新たな一面を見せ、多様な反応性を示す。私が学生の時には「困った時には活性メチレン化合物」という言葉が研究室でよく使われていた。基質の展開に行き詰まった際に、1,3-ジカルボニル化合物を用いると、何かしらの反応が進行してくれるし、場合によっては新たな反応性を引き出してくれることもあるからである。そのような使い方しかできなかったのは、私自身の力不足のためであるが、私の研究においても過去に2度、1,3-ジカルボニル化合物が主役に躍り出たことがある。

親双極子剤

ニトロイソオキサゾロンに水を作用させるだけで、カルバモイル基を有するニトリルオキシドが発生することを見出した (Scheme 2, eq. 1)¹。これにアルキンやニトリルを共存させると環化付加反応が進行して、官能基を有するイソオキサゾールやオキサジアゾール骨格を容易に構築することができる。その過程において、シアノ酢酸エチルを基質に用いた際にシアノ基部分の環化付加生成物だけでなく、シアノ基を有するイソオキサゾールが副生していることを見出した (eq. 2)²。これはエノール部分で環化付加したものである。そこで、この反応を物にしてやろうと、色々な活性メチレン化合物を試してみたものの、反応の進行は全く認められなかった。その時ひらめいたのが、金属イオンでキレート錯体を作れば、エノール型に固定できるのではというアイデアである。酢酸銅を添加したところ、思い通りの反応が進行して、思わずガッツポーズをとってしまった。種々の金属塩を試した結果、最終的に酢酸マグネシウムを加えた時に、最も良好な結果を与えた (eq. 3)³。

教訓 「副反応とはいえ、追いかけていると1つの仕事として育つこともある」



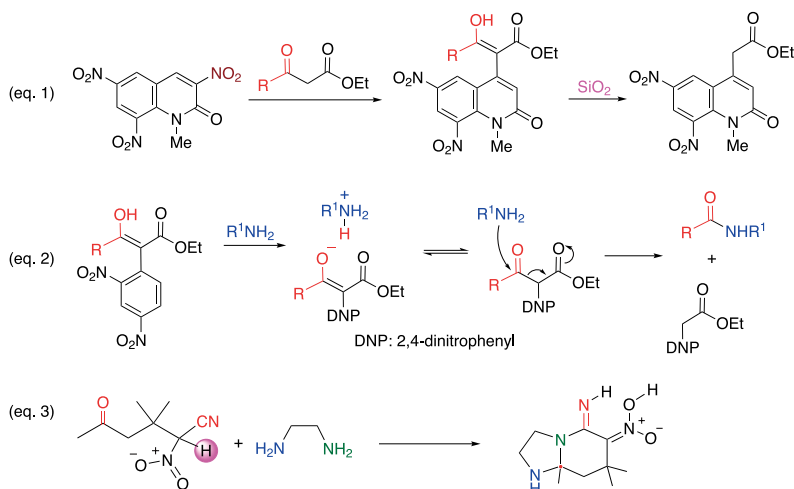
Scheme 2. ニトロイソオキサゾロンからのニトリルオキシド発生と環化付加反応

アシル基交換反応

活性メチレン化合物に関しては数多くの論文が報告されており、総説にもまとめられており、やり尽くされている感がある。私自身も、反応の基質として用いることがあっても、活性メチレン化合物自体の新しい反応性を見出すことなんてないだろうと思っていた。

トリニトロキノロンに1,3-ジカルボニル化合物を作用させると、3位のニトロ基の脱離を伴って、4位で置換が進行する *cine*-置換反応を見出した。カラム処理により精製していると、ケトエステルが置換した生成物のみ、アシル基部分が外れる様子が観察された (Scheme 3, eq. 1)⁴。この活性化されたアシル基を有機合成に活かすことができないかと考え、 α 位にベンゼン環を導入したケトエステルにアミンを反応させたところ、アシル基がアミンに移動することを明らかにした (eq. 2)⁵。しかも副反応の進行は全く認められなかった。当時、学会で発表した際に、「ただの *retro*-Claisen 反応でしょ」と言われてもうまく反論できなかった。しかし、その後の検討により、ベンゼン環の高さが重要であり、ケト型のみが不安定化するために、エノール型で存在するようになった。その結果、酸性度が格段に向上し、アミンを近傍に引き寄せたために反応が効率良く進行することを明らかにした。その後、擬似分子内反応と命名し、多様な骨格の合成 (eq. 3)⁶ に展開しており、現在に至っている。

教訓 「取り尽くしたと思っていても、福が残っているものである。」



Scheme 3. アシル基交換反応と擬似分子内反応を利用したビシクロ環構築

参考文献

1. N. Nishiwaki, K. Kobiro, H. Kiyoto, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Okajima, T. Uehara, A. Maki, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2832.
2. N. Nishiwaki, K. Kobiro, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Ise, Y. Okajima, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6750.
3. N. Nishiwaki, K. Kobiro, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Ise, M. Nishizawa, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1987.
4. N. Nishiwaki, A. Tanaka, M. Uchida, Y. Tohda, M. Ariga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1377.
5. N. Nishiwaki, D. Nishida, T. Ohnishi, F. Hidaka, S. Shimizu, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8650.
6. N. Nishiwaki, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, K. Kobiro, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4938.

西脇研究室のホームページでは「新・教科書にない実験マニュアル」にて、実験に関するエピソードを公開しています (<http://www.env.kochi-tech.ac.jp/naga/manual/index.html>)。現在 300 を超えるエピソードが公開されています。ぜひご覧ください。

執筆者紹介



西脇 永敏

1991年 大阪大学大学院工学研究科応用精密化学専攻博士後期課程修了、
 同年 大阪教育大学教育学部助手、
 2001年 同准教授、
 2000-01年 デンマークオーフス大学博士研究員、
 2008年 阿南工業高等専門学校准教授、
 2009年 高知工科大学環境理工学群准教授、
 2011年より現職