

化学よもやま話

My Familiar Compound Family

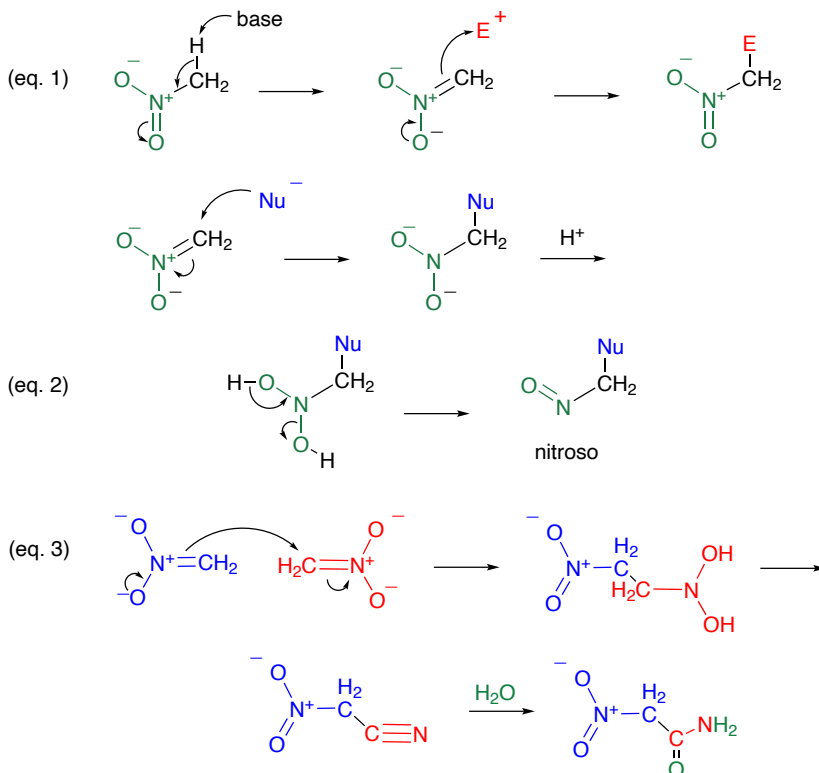
— ニトロ化合物 —

高知工科大学 理工学群 教授 西脇 永敏

大学院を修了して、最初の大学に着任した時に出会ったのがニトロ化合物である。ニトロ化合物は教科書には1章を割かれることもなく、アミンの関連化合物としてしか扱われていない（シアノ化合物も同様の扱いかもしれない）。私自身も学生時代にもほとんど使ったことがなかったことから、全く未知の世界であった。それから30年経った今でも研究の中心に位置しており、ニトロ化合物の総説¹を書いたりしているのだから不思議なものである。

多様性

ニトロ基はカルボニル基に負けず劣らず多様な反応性を示す²。まず、一番に思い浮かべられるのは、電子求引性の誘起効果と共鳴効果の両方の作用により、基質を電子不足にすることである。また、 α 位の酸性度が高く、安定なアニオンを生じることから、しばしば求核剤として用いられる (Scheme 1, eq. 1)。さらに、反応させる相手が求核剤である場合に求電子剤として働いたり (eq. 2) 自分同士で反応したり



Scheme 1. カルボニル化合物と求核剤、求電子剤との反応

(eq. 3) するなど、カルボニル化合物の反応性と共通するところも多い。一方、ニトロ基がカルボニル基と大きく異なるのは、脱離基として働くことであろう。ニトロ基自身が直接置換されることもあれば、隣接位の水素とともに亜硝酸として脱離し二重結合を生成することもある。さらに、ニトロ基は還元をはじめとする化学変換によって、種々の骨格に誘導できるので、合成化学的にも有用な官能基である。

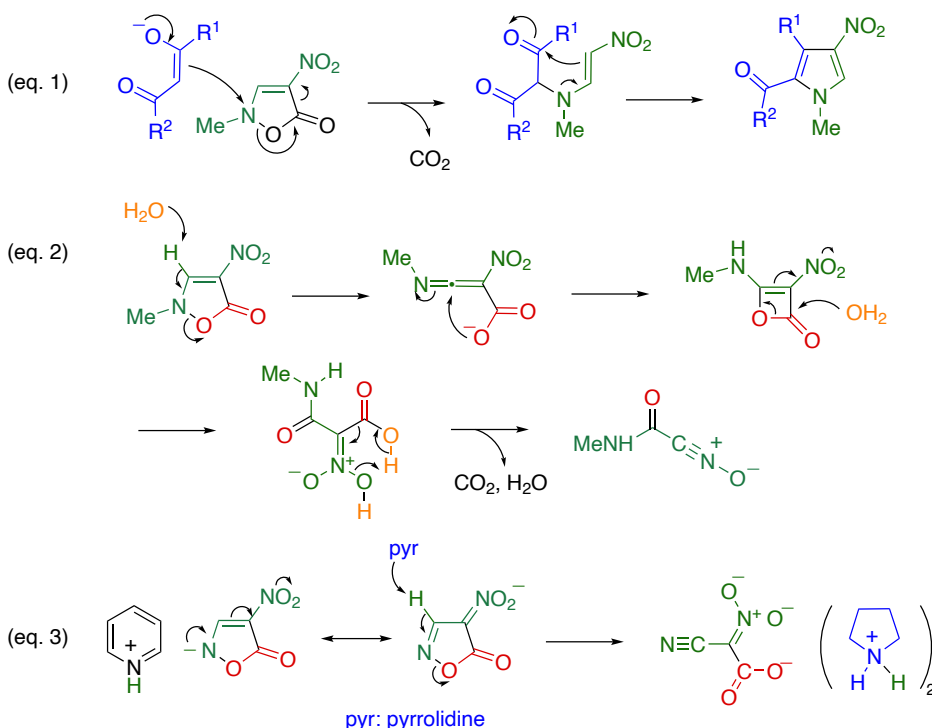
電子求引効果

上述のようにニトロ基は強力な電子求引基として働く。誘起効果だけを見ても、ニトロ酢酸の pK_a が 1.68 でありジクロロ酢酸の 1.29 に匹敵することから、クロロ基 2 個分に相当する求引性を示す。さらに共鳴効果が加われば、基質を高度に電子不足にする。

2-メチル-4-ニトロ-3-イソキサゾリン-2(5H)-オン (ニトロイソキサゾリン) は、特にニトロ基の電子求引効果を実感させてくれた化合物である。2位の環窒素は、二重結合を通じてニトロ基とカルボニル基によって電子が求引されている。また、隣接位には電気陰性度の高い酸素が結合しており、さらにその先にはカルボニル基が結合している。実際に、この環窒素は高い求電子性を示し、1,3-ジカルボニル化合物のエノラートイオンとの反応では、脱炭酸を伴った環変換が進行して多置換ピロールを与える (Scheme 2, eq. 1)³。

ニトロイソキサゾリンの3位の水素の酸性度もかなり高く、水が塩基として働いて脱プロトン化する。続いて、開環、再閉環、脱水、脱炭酸を経由すればニトリルオキシドが生成する (eq. 2)⁴。このイソキサゾリンの前駆体であるピリジニウム塩⁵の3位プロトンも、アニオン性であるにも拘らず酸性度が高い。実際にピロリジンのような有機塩基でも脱プロトン化することができ、開環してジアニオン性のシアノアシニトロ酢酸塩を与える (eq. 3)^{6,7}。この化合物は、爆発性を示すニトロアセトニトリルの代わりに安全に取り扱うことができるシアノ(ニトロ)メチル化剤として利用することができる⁶。

教訓 「我々は化合物のスペックをフルに活かしてないものである。」

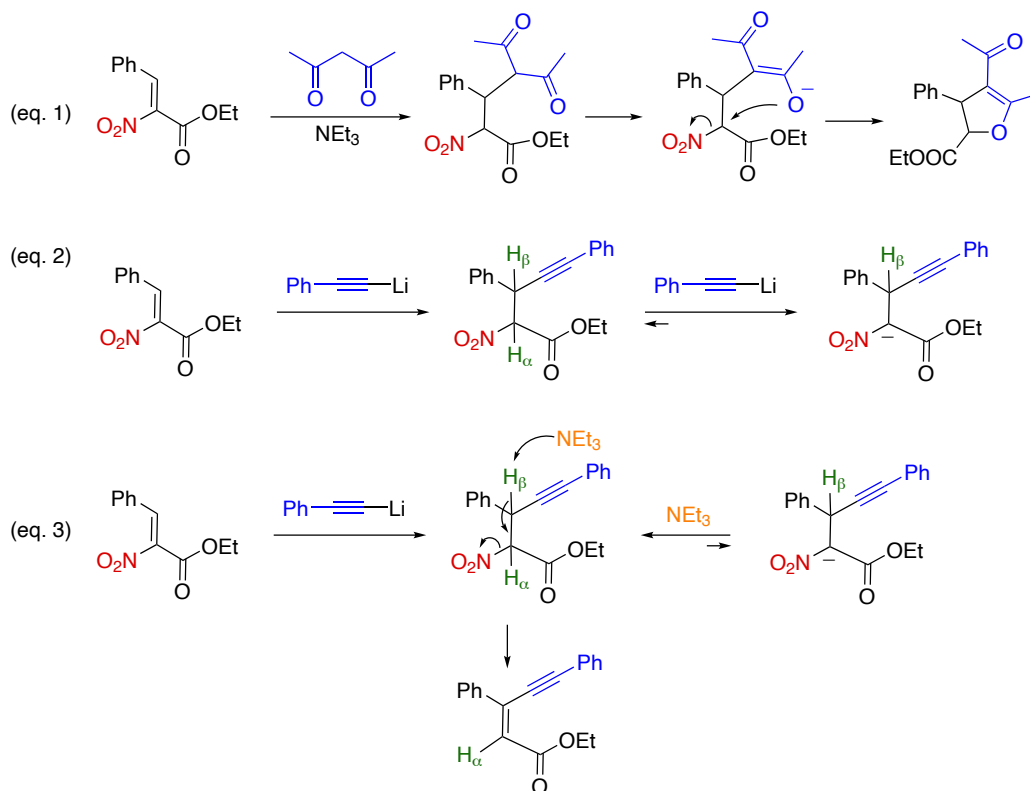


Scheme 2. ニトロイソキサゾリンの化学変換

脱離性

ニトロ基は脱離基として働く。 α -ニトロ桂皮酸エチルとアセチルアセトンとの反応では、エノラートイオンが分子内でニトロ基を置換して、ジヒドロフランを与える (Scheme 3, eq. 1)⁸。我々は α -ニトロ桂皮酸エチルにアセチリドを作用させた場合、共役付加反応が進行するので、亜硝酸を脱離させれば官能基化したエンインが得られると考えた。しかし、脱離してほしい時に脱離しないという気紛れな挙動に苦労させられる羽目になる。脱離しないのは塩基が不足しているためであると考えて、過剰量のアセチリドを用いたものの、変化は全く認められなかった (eq. 2)。色々試して諦めかけた頃、弱塩基のトリエチルアミンを用いてみた結果、脱亜硝酸が効率良く進行し、エンインを高収率で得ることに成功した (eq. 3)⁹。アセチリドの場合、強塩基であるためニトロ基の α 水素が引き抜かれたアニオンに平衡が偏るために、反応が進行しなかったのに対し、トリエチルアミンは弱塩基であるため、脱プロトン化とプロトン化の平衡が成立している。その時、 β 位水素を塩基が引き抜けば脱亜硝酸が進行する。反応が進行しない時、より反応性の高い試薬や厳しい反応条件を用いることが多いが、反応性を低下させることによって反応が進行する場合があることを学んだ。

教訓 「押して駄目なら引いてみるのも良い。」



Scheme 3. ニトロ基を脱離基とする反応

参考文献

1. N. Nishiwaki, *Comprehensive Organic Synthesis, 2nd edition* Vol. 6, pp. 100-130, eds. by G. A. Molander and P. Knochel, Elsevier, Oxford, UK (2014).
2. N. Nishiwaki, *Molecules* **2020**, *25*, 3680.
3. N. Nishiwaki, M. Nakanishi, T. Hida, Y. Miwa, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7535.
4. 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.
5. *TCIメール* **2016**, *170*, 26.
6. K. Iwai, N. Nishiwaki, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13177.
7. N. Nishiwaki, Y. Kumegawa, K. Iwai, S. Yokoyama, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7903.
8. Y. Mukaijo, S. Yokoyama, N. Nishiwaki, *Molecules* **2020**, *25*, 2048.
9. H. Asahara, A. Sofue, Y. Kuroda, N. Nishiwaki, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13691.

西協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。ぜひご覧下さい。

執筆者紹介



西協 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