

研究ノート

中性条件で用いるエノール・ケト変換反応を利用した合成試薬

北 泰 行*

1. はじめに

中性または中性に近い緩和な条件のもとで有機合成反応が収率良く進行し、かつ反応終了後目的物が容易に単離できる反応は、有機合成化学の大きな目標のひとつである。特に天然物等のように複雑な構造を有する化合物に応用することを考えると、その分子中に含まれる他の官能基を損わずに目的の反応のみを行わしめる可能性があり、合成化学的にも生体内反応との比較の上でも極めて重要なものである。筆者らの研究室ではこのような観点に立った研究を行っており¹⁾、最近、この目的にかなった優れたカルボアルコキシ(アリロキシ)化剤(1)、シリル化剤(2)および Semmler-Wolff 芳香化剤(3)を見いだした。これらの試薬類開発の基盤は、不安定型の enol が安定型の keto 型に戻ろうとする性質を利用し、また反応部位の求電子性を高める為に脱離性の良い基をつけ、更に脱離した化合物が安定でかつ除き易いものにするという点にある。最終的に見いだした試薬は ketene acetal 誘導体であり、反応は中性緩和な条件下で定量的に進行し(式 I)、副生成物は除き易い低沸点の低級カルボン酸エステルのみという特長を有している。実際の反応操作としては、反応させようとする化合物(NuH)と試薬

をそのまま、または適当な溶媒中で混ぜ合わせ、反応終了後反応液を濃縮するだけでほぼ純粋な目的物が定量的に得られるという極めて簡単なものである。

筆者らの試薬の説明に入る前に、これ迄に知られている関連ある試薬類の背景や現状について簡単にふれることにする。まず、isopropenyl acetate(4a)が比較的緩和なアセチル化剤として近年よく用いられており、副生成物は $\text{CH}_3\text{-COCH}_3$ のみである。他にこのような反応挙動を示す化合物(3および4b-d)が既に1960年より合成されているが²⁾、合成化学的な有用性は殆ど明らかにされていない現状である。

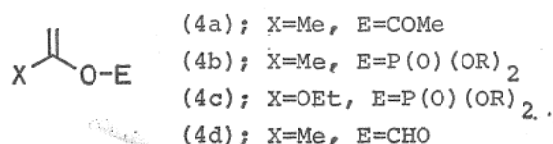
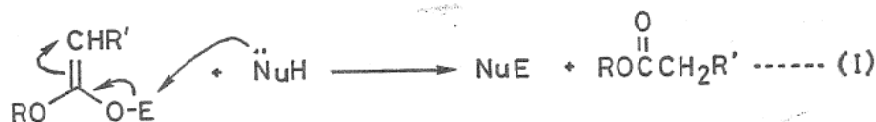


図 1

以下、試薬(1~3)の反応性およびその利点を中心に説明する。

2. カルボアルコキシ(アリロキシ)化剤(1)³⁾

アミノ基の保護試薬としてこれ迄に種々のカルボアルコキシ(アリロキシ)化剤が知られて

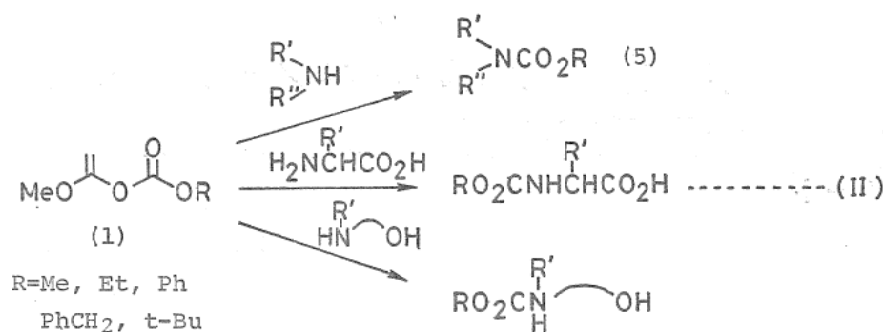


(1); R=Me, R'=H, E=CO₂R" (R"=alkyl and aryl)

(2); R=R'=Me, E=trialkylsilyl

(3); R=Et, R'=H, E=COMe

*北 泰行 (Yasuyuki KITA), 大阪大学, 薬学部, 薬品合成化学科, 助手, 薬学博士, 薬品合成化学



いるが、その殆どがそれ自身の反応性が弱く、反応に塩基が必要であったり、副生成物を除く為の後処理を必要としたり、また試薬が活性な場合には試薬自身が不安定であったりした。試薬(1)は $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ の enol 等価体として $\text{Hg}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ を用いこれに ClCO_2R または COCl_2/ROH を反応させて合成した。(1)自身は安定で(試薬瓶を窒素ガスで置換して冷蔵庫に保存しておくとも数カ月以上変化しない)、かつ非常に活性な試薬である。即ち、アミンの塩化メチレンまたは四塩化炭素溶液に当モルの(1)を加えると、一般に反応は瞬時から遅くても2時間で完結し、そのまま反応液を減圧濃縮すると唯一の副生物である揮発性の高い $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ は容易に留去され、目的のN-カルボアルコキシ(アリロキシ)体(5)が定量的に得られる。更に、(1)はアミノアルコールのアミノ基と選択的に反応し優れたアミノ基の保護試薬になることを明らかにした(式II)。

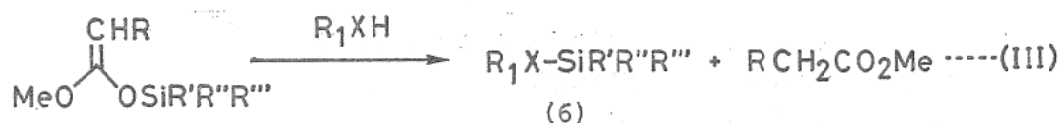
3. シリル化剤(2)⁴⁾

分子中に存在する活性水素(OH, NH_2 , CO_2H , CONH, SH等)をシリル化すると水素結合を減らす為難揮発性物質を揮発性に変えることができ、その為ガスクロマトグラフィ-分析に利用されたり、核酸、糖、アミノ酸等

のように有機溶媒に溶けにくいものを可溶化させたり、安定性が増し蒸留可能になったり、その他無機質表面の活性水素(ガラス等)の処理に利用されている。また、シリル基は容易に除去できるので保護基としても有用で、生化学や医薬品合成面でもよく用いられている。更に、シリル化合物特有の有機合成反応が多く見いだされ、昨今の有機合成への応用は華々しいものがある。

活性水素のシリル化の方法は既に数多く報告されているが、いずれも強塩基、酸または触媒を必要とする為無機塩やアミンの塩酸塩が副生し、一般に湿気に不安定なシリル体を単離するのは容易ではなく、収率も必ずしも高いものではなかった。筆者らはこのような問題点を解消した優れたトリアルキルシリル化剤を見いだした。即ち、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$ を lithium diisopropylamide (LDA) で Li 塩とし、これに $\text{ClSiR}'\text{R}''\text{R}'''$ を反応させて合成した試薬(2a-c)は、種々の活性水素を有する化合物と塩化メチレンまたはアセトニトリル中で低温(15~55°C)かつ短時間(瞬時から2.5時間)で反応し、反応液を濃縮するだけで定量的に目的のシリル体(6)を与えるというものである(式III)。

近年アルコール性水酸基の保護基として頻用



(2a); R=Me, R'R''R''' Si=Me₃Si

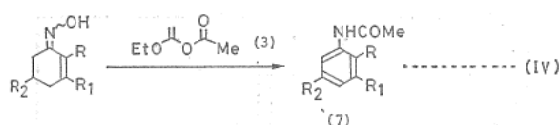
(2b); R=Me, R'R''R''' Si=Et₃Si

(2c); R=H, R'R''R''' Si=t-Bu(Me)₂Si

されるようになった $t\text{-Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$ 基の導入にも (2c) が優れていることを明らかにした。なお、(2a) は最近和光純薬より市販されるに至り (コード No. 136-07591), 新シリル化剤として GC や合成試薬として用いられている。

4. Semmler-Wolff 芳香化剤⁵⁾

Semmler-Wolff 芳香化反応は, cyclohexenone oxime またはその誘導体を芳香族アミノ誘導体(7)に変換する合成化学的に有用な反応であるが, 従来の方法は強酸性条件下高温 (100°C以上) 長時間加熱を要する為 Beckmann 転位, Beckmann 開裂および oxime の加水分解等の副反応を伴い, 一般的に用いる満足すべき方法がなかった。この反応にアセチル化剤として 1-ethoxyvinyl acetate(3)を用いると, 緩和な条件下で反応が進行する為副反応が抑えられ, 比較的収率の良い一般性の高い芳香化法にすることができた (式IV)。



5. おわりに

目下, アシル化およびシリル化試薬を開発したところであるが, 導入基(E)は理論的に他の種々の求電子基が可能で, 今後同タイプの試薬が更に見いだされるものと確信する。また, 以上

述べてきたような enol-keto 変換を利用する反応が生体内でも行われていることは注目に値しよう。例えば, ビタミン H (biotin) (8) は炭酸ガスを carbanionic acceptor へ運ぶ酵素として働き, この際 N-carboxybiotin(10)が CO_2 の供給源になることが知られているが, この(10)はまず(8)が ATP と反応して O-phosphobiotin(9)となり, ついで enol-keto 変換反応を経て CO_2 が導入されて生成することが示された (式V)⁶⁾。このことは biomimetic な面からも興味深いと思われる。

参考文献

- 1) Review: 田村, 北, 川崎, 有機合成化学協会誌, 38, 891 (1980); Y. Tamura, et al., *Synthesis*, 1977, 1.
- 2) H.H. Wasserman and D. Cohen, *J. Org. Chem.*, 29, 1817 (1963); F. Lichtenthaler, *Chem. Rev.*, 1961, J.E.W. van Melick and E.T.M. Woltes, *Synth. Commun.*, 2, 83 (1972).
- 3) Y. Kita, J. Haruta, H. Tagawa, and Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, 45, 4519 (1980); *Tetrahedron Lett.*, 1978, 3737.
- 4) Y. Kita, J. Haruta, J. Segawa, T. Fujii, and Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4311; *ibid.*, 21, 3779 (1980); *Synthesis*, 1981, 451.
- 5) Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Sakai, J. Haruta, and Y. Kita, *Synthesis*, 1980, 837 and 483.
- 6) R. Kluger, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5995 (1979) and references cited therein.

