2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物

西野 伸行*

2-Methyl-6-nitrobenzoic Anhydride

Nobuyuki Nishino*

標題化合物、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 1 は椎名らが開発した脱水縮合剤で、ほぼ当モル量のカルボン酸とアルコールからエステルを、ヒドロキシカルボン酸からラク톤を合成する際に用いられる。

1. 製 法

1 は 2-メチル-6-ニトロ安息香酸から塩化チオニルによって誘導された 2-メチル-6-ニトロベンゾイルクロリドと 2-メチル-6-ニトロ安息香酸から得られる。東京化成工業(株)が製造、販売している。

Scheme 1

2. 性 質

分子式	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₇
分子量	344.28
外観	黄色結晶性粉末
融点	175℃付近

3. 用 途

(1) エステル化

カルボン酸とアルコールからエステルを合成する反応

* 東京化成工業株式会社技術調査部門学術部

()

* TOKYO KASEI KOGYO CO., LTD. R&D (Information Management) Department ()

は有機合成上最も重要な反応の 1 つに挙げられている。古典的なエステル化反応は酸性条件下での脱水縮合反応で、これは平衡反応である。収率良くエステルを得るためには、この平衡をエステル生成側に移す必要があり、基質のどちらか一方を大過剰に用いることや、加熱等により生成する水を除去することが行われている。しかしながら、カルボン酸、アルコールがともに高価で貴重な場合や、酸あるいは熱に不安定な基質を用いる場合、この古典的なエステル化法は利用し難い。また、近年、医薬品を始めとする生理活性物質の開発において、複雑で不安定な化合物を合成目標として取り上げることが多くなりつつある。それらの化合物中に含まれるエステル結合部位を効率良く構築するためにも、温和な条件下で、しかもカルボン酸とアルコールのどちらか一方を大過剰に用いることなく進行する優れたエステル化法の開発が現在でも強く求められている¹⁾。

椎名らが開発した 1 を用いるエステル化法もこうした方法の 1 つで、塩基性条件下で極めて高い収率と化学選択性をもってエステルを合成することができる²⁾。この方法は、まず、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1 を溶媒に溶解させ、ついでカルボン酸を加え、室温で攪拌する。この溶液にアルコールを加えることで、容易にエステルを得ることができる。表 1 に代表的な反応例を示す。

この脱水縮合剤 1 のニトロ基はエステル化反応を促進させ、室温下でのエステル化を容易にしている。また、ベンゼン環の 2 つのオルト位に置換基を導入することによって、副生物である酸無水物由来のエステルの生成が抑制され、これら 2 つの効果が相乗的に働き、目的とするエステルが高収率かつ高純度で生成する。

(2) ラクトン化

大環状構造はマクロライド系抗生物質などの基本骨格として存在し、その効率的な構築法の開発は重要な研究課題である。近年、新しい閉環法によりそれらの骨格が

Table 1 Yield of various carboxylic esters using **1** and a catalytic amount of DMAP.

Entry	R ¹	R ²	Yield of A / %	A / B
1	Bn	Ph(CH ₂) ₂	95	>200/1
2	CH ₂ =CHCH ₂	Ph(CH ₂) ₂	92	>200/1
3	Ph(CH ₂) ₃	Ph(CH ₂) ₂	94	>200/1
4	Ph(CH ₂) ₂ CHCH ₃	Ph(CH ₂) ₂	95	>200/1
5	Menthyl	Ph(CH ₂) ₂	90	>200/1
6	5 α -Cholestan-3 β -yl	Ph(CH ₂) ₂	83	>200/1
7	C ₉ H ₁₉ C(CH ₃) ₂	Ph(CH ₂) ₂	94 ^a	>200/1
8	THPO(CH ₂) ₅	Ph(CH ₂) ₂	98	>200/1
9	Ph(CH ₂) ₂ CHCH ₃	c-C ₆ H ₁₁	quant. ^b	>200/1
10	Ph(CH ₂) ₃	(E)-PhCH=CH	98	187/1
11	Ph(CH ₂) ₂ CHCH ₃	(E)-PhCH=CH	95	>200/1
12	Ph(CH ₂) ₂ CHCH ₃	Ph	88	>200/1

^a 3 equiv. of carboxylic acid, 3 equiv. of **1** and 5 equiv. of triethylamine were used. ^b 1.3 equiv. of carboxylic acid and 1.3 equiv. of **1** were used.

効率的に合成できるようになっている³⁾。しかしながら、マクロラクTONの合成ではエステル化による閉環法が現在でも最も一般的に用いられており、中でも、山口法は実績の高い有用な方法として頻繁に活用されている⁴⁾。しかしながら、基質によっては必ずしも高収率で目的物が得られない場合も報告されており、また反応操作も煩雑であるため、さらに優れたマクロラクTON環形成法の開発も求められている。

椎名らは、**1**を用いたエステル化法を分子内反応に適用した⁵⁾。塩基と触媒を兼ねて DMAP を過剰に用いることにより、高い収率と選択性をもってマクロラクTONを合成している(表 2)。また、アセタール等の酸に不安定な官能基を含む基質、あるいは ω -ヒドロキシカルボン酸だけでなく、Entry 2 に示すように、ヒドロキシル基が末端にない基質に対しても高い収率と選択性を実現している。

さらに、本反応はトリエチルアミンを共塩基として用いることにより、触媒量のジメチルアミノピリジン 1-オキシド(DMAPO)で活性化を行うことも可能である(スキーム 2)。すなわち、**1**、トリエチルアミン、DMAPO を溶媒に溶解させ、ついでヒドロキシカルボン酸をゆっくり滴下し、さらに室温で攪拌することで、マクロラクTON環を合成することもできる。

以上のように**1**を用いるエステル化およびラクTON化は、室温下、塩基性から中和条件下で行うことができる。しかもここでは従来までの酸塩化物を用いる混合酸無水物法とは異なり、中間体を一旦単離する必要がない。基質と反応剤を混合するという容易な操作でほぼ当

Table 2 Isolated yields of a variety of macrolactones.

Entry	R	n	Conc. / mM	Time / h	Yield / % monomer	Yield / % dimer	Yield / % trimer
1 ^a	H	10	1.0 ^c	15	88	5	1
2 ^b	C ₆ H ₁₃	10	2.0 ^c	15	86	1	trace
3 ^a	H	11	1.0 ^c	15	75	1	trace
4 ^a	H	12	1.0 ^c	15	89	trace	trace
5 ^a	H	13	1.8 ^c	15	92	1	trace
6 ^a	H	14	1.8 ^c	15	92	trace	trace

^a 2.4 equiv. DMAP and 1.2 equiv. **1** were used. ^b 3.5 equiv. DMAP and 1.3 equiv. **1** were used. ^c Each concentration shows the molar amounts of ω -hydroxycarboxylic acids to the total volume of the dichloromethane solvent.

Scheme 2

モル量のカルボン酸とアルコールからエステルを、ヒドロキシカルボン酸からラクTONを高い収率と純度をもって合成できる極めて有用な脱水縮合剤である。

4. 取り扱い上の注意

1は融点 175 °C 付近の黄色結晶性粉末で、腐食性を有する。水、湿気により分解する。購入後はなるべく早く使い切ることが原則であるが、やむを得ず保存する場合は冷暗所に保管する必要がある。なお、毒性に関する十分な知見は得られていない。そのため、開封、使用から廃棄に至るまで、保護具を着用の上、細心の注意の下に取り扱う必要がある。

5. 識別名番号・適用法規・その他

輸出統計品目番号 2916. 39-000

文 献

- 1) I. Shiina, S. Miyoshi, M. Miyashita, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1994, 515; K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 61, 4560 (1996)
- 2) I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.*, 2002, 286; 東京化成工業(株), 特願 2002-180614
- 3) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1235; S. K. Armstrong, *ibid.*, 1998, 371
- 4) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi,

- Bull. Chem. Soc. Jpn., 52, 1989 (1979)
5) I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Lett.*, 43, 7535 (2002)

(2002年8月2日受理)

PROFILE

西野伸行 東京化成工業株式会社 技術調査
部門 学術部

〔経歴〕1999年埼玉工業大学工学部環境工
学科卒業、同年東京化成工業株式会社入社、現
在に至る。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕

e-mail: [REDACTED]

書 評

生体分子の化学

相本三郎・赤路健一 著

化学同人 B5判・158ページ 定価2,000円(税別)

本書は「生命のしくみを化学で理解する」というコンセプトで書かれた化学の入門書である。生体分子を通して有機化学の基礎がみっちりと学べるようになっていく。化学および生化学の両分野において知っておくべきことが、実にうまく、要領良く取り入れられている。学ぶべき点をはっきりとさせながら、取り上げる生命現象とそれに関する化学がしっかりと書かれており、面白く読みやすい。初学者はもちろんのこと、化学や生化学を手短に復習したい学生諸氏には最適である。

本書の構成としては、まず、立体化学について簡単に説明したのち、糖類の性質について読み進めていくうちに、コンフォメーションや投影図の表記法、アルドール反応について学ぶ。次に脂質について、生体内での役割やイソプレノイドの生合成の説明とともに二重結合のシス、トランス、二重結合の化学反応、エステル加水分解などが出てくる。アミノ酸についての章では、アミノ酸の種類や性質と分析法といった生化学分野とともにアミノ基、カルボキシル基、およびチオール基の化学反応について学ぶ。さらにペプチドの章、タンパク質の章へと進み、ここではペプチドの表記法や一次構造の決定、タンパク質のモチーフ、二次～四次構造とともに、

水素結合や疎水性相互作用など、各種の結合や相互作用について解説されている。タンパク質の分析ではクロマトグラフィーも出てくる。次に核酸の化学に進み、核酸中の糖や塩基の構造、二重らせん構造について触れられた後、DNAの塩基配列の決定や突然変異について紹介され、それに関する β -脱離やアミノ基と亜硝酸の反応などの化学反応を学ぶ。そして最後に、この部分は私も気に入っているのだが、代謝経路や酸化還元など、生体内における種々の反応経路が各々2ページ以内にまとめられている。ここは実に簡潔にまとめてあって一目で全体を見渡せる、解説つきの付表のようにしてあるので解りやすく便利である。

本書の良いところは、化学を直接生命現象に結びつけているので実感の湧く学習ができることである。また、大部分の化学反応について矢印で反応機構を示してあるので、化学反応のセンスが身に付く。テーマごとに問題が付いていて、これが多すぎることもなく復習には丁度よい。

全体で158ページという量からもわかるように、決して分量は多くないのだが、化学や生化学の基本が実に要領良くまとめられた良書である。(細川誠二郎)