

23章 エステルエノラートとClaisen縮合

23-1 β-ジカルボニル化合物: Claisen縮合

β-ジカルボニル化合物

カルボニル基のβ位に、もうひとつのカルボニル基を持つ化合物。

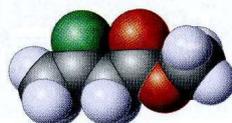
β-ジカルボニル化合物の例



2,4-ペンタンジオン†
(2,4-pentanedione)
(アセチルアセトン)
(acetylacetone)
(β-ジケトン的一种)



3-オキソブタン酸メチル
(methyl 3-oxobutanoate)
(アセト酢酸メチル)
(methyl acetoacetate)
(β-ケトエステル的一种)



プロパン二酸
(propanedioic acid)
(マロン酸)
(malonic acid)
(β-ジカルボン酸的一种)

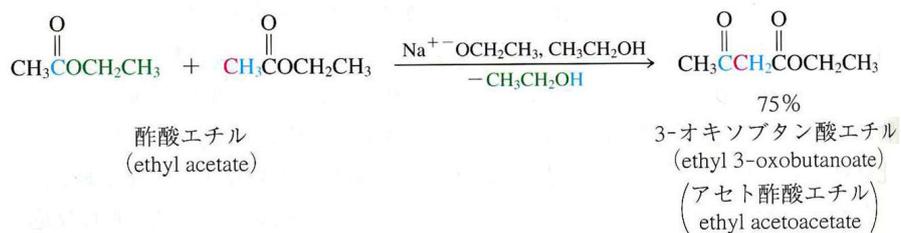
p1384

3

β-ジカルボニル化合物の合成法

重要!

エステルエノラートは、他のエステル官能基と反応して付加-脱離反応を起こしβ-ケトエステルを与える。この反応は**Claisen縮合**と呼ばれる。



アルドール反応(18章5節)のエステル版といえる。

β-ケトエステル

注意: Claisen縮合にはエステルのα位に水素が二つ以上ある必要がある

なぜか? 反応機構を見てみましょう

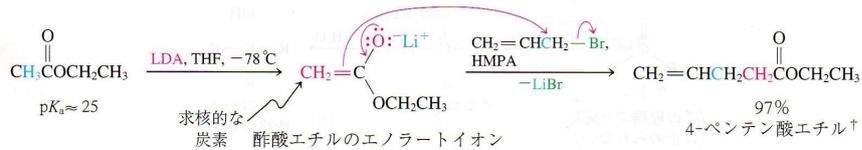
p1384

4

復習: 20-4 エステルエノラートの形成とその反応

エステルのα-水素は酸性度が大きいので強塩基によって処理するとエステルエノラートとなる。エステルエノラートはケトンエノラートと同様に反応し、アルキル化できる。

エステルエノラートのアルキル化



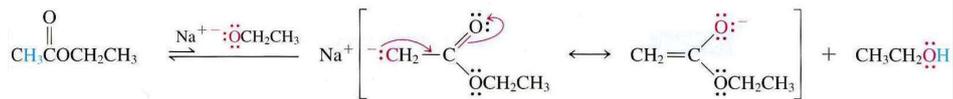
この場合は、低温で合成する。
Claisen縮合が起こらないように(23章1節)

反応温度を上げると、Claisen縮合が起こる。

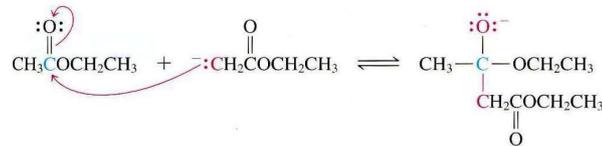
p1207

5

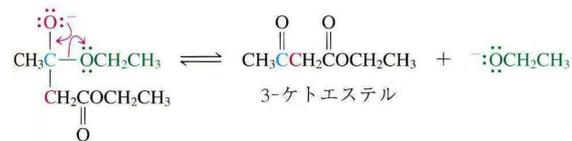
段階1 エステルエノラートの生成



段階2 求核付加



段階3 脱離



上記の段階1, 2, 3はすべて
可逆反応

p1385

6

段階4 3-ケトエステルの脱プロトン化によって平衡が移動する

$$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3 + \text{:}\ddot{\text{O}}\text{:}^-\text{CH}_2\text{CH}_3 \longrightarrow$$

酸性, $\text{p}K_a \approx 11$

$$\left[\text{CH}_3\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3 \longleftrightarrow \text{CH}_3\overset{\ominus}{\text{C}}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3 \longleftrightarrow \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3 \right] + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$$

段階5 水を用いた後処理によるプロトン化

$$\text{CH}_3\overset{\ominus}{\text{C}}\text{HCOCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{H}^+, \text{H}_2\text{O}} \text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3$$

上記の段階1, 2, 3はすべて可逆反応であるが, 段階4があるため, β -ケトエステルからの逆反応が起こらない。

4段階目の反応を進めるためには, 水素が二つ以上ある必要がある
 →Claisen縮合にはエステルの α 位には水素が二つ以上あるといい

β -ケトエステルの $\text{p}K_a$ 値が小さい(酸性)ことも重要!!

7

Claisen縮合によって得られる β -ジカルボニル化合物類は, かなり高い酸性度の水素を有する。

名称	構造	$\text{p}K_a$
2,4-ペンタンジオン (2,4-pentanedione) (アセチルアセトン) acetylacetone	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_3$	9
2-シアノ酢酸メチル (methyl 2-cyanoacetate)	$\text{NCCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_3$	9
3-オキソブタン酸エチル (ethyl 3-oxobutanoate) (アセト酢酸エチル) ethyl acetoacetate	$\text{CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3$	11
プロパンジニトリル (propanedinitrile) (マロジニトリル) malonodinitrile	NCCH_2CN	13
プロパン二酸ジエチル (diethyl propanedioate) (マロン酸ジエチル) diethyl malonate	$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COCH}_2\text{CH}_3$	13

↑より酸性になる

エステルの $\text{p}K_a$ 値は約25であることと比べてもかなり酸性度は高い。

アルコールの $\text{p}K_a$ は約16-18なので, アルコールよりも強酸。つまりアルコキシドで簡単に脱プロトン化できる

カルボニル化合物の脱プロトン化

$$\left(\begin{array}{c} \text{>C(=O)-CH}_2\text{-} \\ | \\ \text{H} \end{array} + \text{B:} \longrightarrow \left[\text{>}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{=O} \longleftrightarrow \text{>}\overset{\ominus}{\text{C}}\text{=O} \longleftrightarrow \text{>C=O} \right] + \text{BH} \right)$$

エノラートイオン

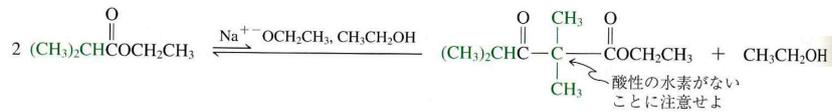
アルデヒド: $\text{p}K_a$ 16-18
 ケトン: $\text{p}K_a$ 19-21

アルコキシドでもある程度脱プロトン化できるが通常はLDAで脱プロトン化する。

p1387

8

Claisen 縮合の失敗例

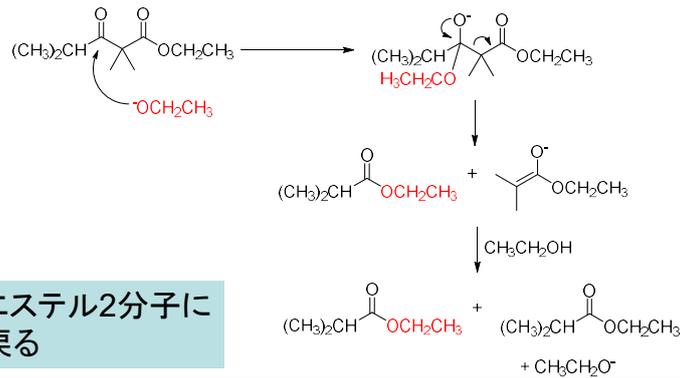


2-メチルプロパン酸エチル

2,2,4-トリメチル-3-オキソペンタン酸エチル

酸性の水素がない
ことに注意せよ

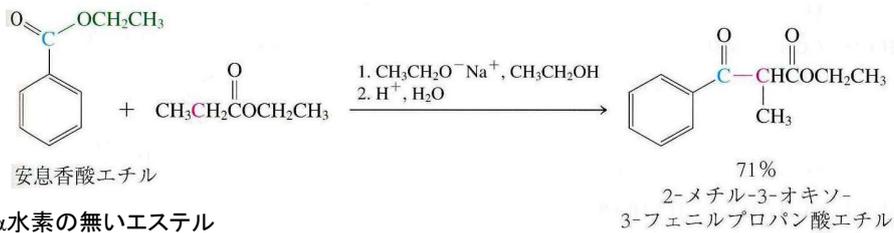
逆反応の反応機構



9

混合Claisen縮合

2種の異なるエステルが出発物質となると混合Claisen縮合が起こる。
一般に交差アルドール反応(18章6節)と同様に非選択的に起こるが、
一方のエステルがα水素を持たない場合は、選択的に生成物を与える。



注)ただし、うまく反応させないと、α水素を有するエステル同士の
Claisen縮合が進行する。
(α水素を有するエステルをゆっくり滴下するか、
反応性の差があるエステルを用いる)

p1389

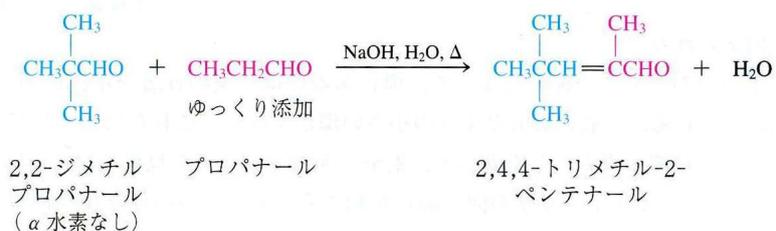
10

(参考: 18-6 交差アルドール縮合)

アルドール縮合を異なるアルデヒド間で行うことを、交差アルドール縮合と言う。
アセトアルデヒドとプロパナールの交差アルドール縮合では、4種類の反応が同時に起こる

交差アルドール縮合が成功する場合 (例外的)

交差アルドール縮合が成功する場合

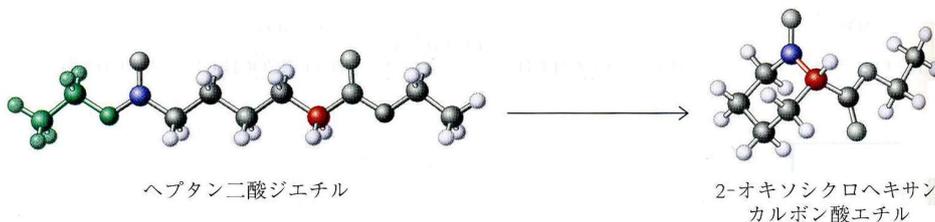
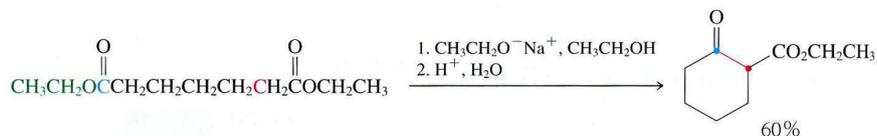


プロパナールをゆっくり添加することで、プロパナールの濃度を下げて自己アルドール縮合生成物の抑制を行っている。

11

Dieckmann縮合

分子内に二つのエステルを有する化合物は分子内で、Claisen縮合し環状生成物を与える。この反応はDieckmann縮合と呼ばれ、5, 6員環形成するときに、効率的に進む。



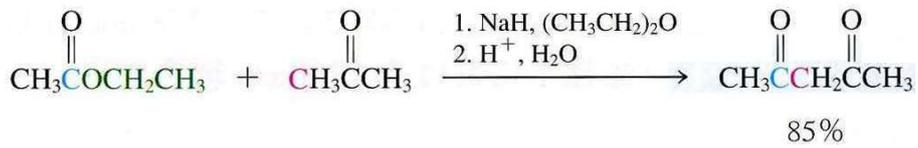
反応機構:



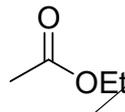
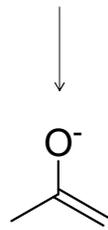
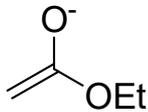
p1389

12

ケトンは、エステルよりも酸性度が高いα水素を持つため、優先的にエノラートを形成し、混合Claisen縮合をおこなす。



(エステルのpKaは約25, ケトンは約20)



この場合は、交差型反応でも選択的に合成ができる
(エノラートの形成速度が違うため)

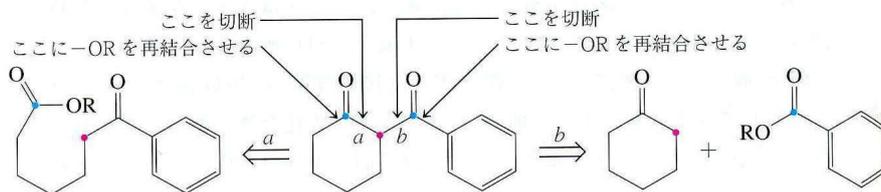
pKa = 9

p1391

13

今回習ったClaisen縮合を用いて、合成反応を行う。 (逆合成解析に利用: 8章9節)

β-ジカルボニル化合物を合成するときには、Claisen縮合によってカルボニル基とα炭素の間で結合を形成しうることを考えて、逆合成解析(8章9節)する。



どちらが望ましいか?

→小分子2つから合成できるbのルートの方がより好ましい

p1391

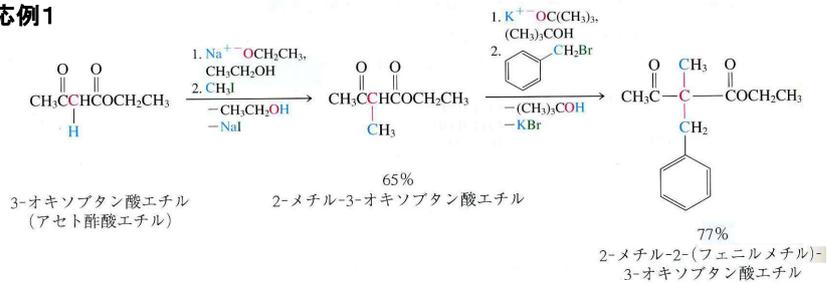
14

23-2 合成中間体としてのβ-ジカルボニル化合物

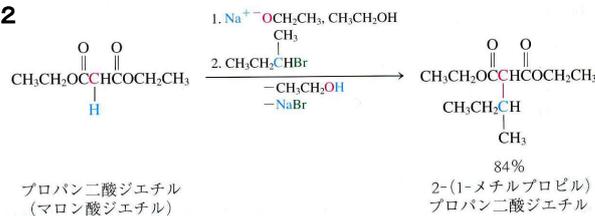
重要!

β-ジカルボニル化合物は、α水素の酸性度(pKa=9-13)が高いため、エノラートの調製が容易である。また、このエノラートは容易にアルキル化される。

反応例1



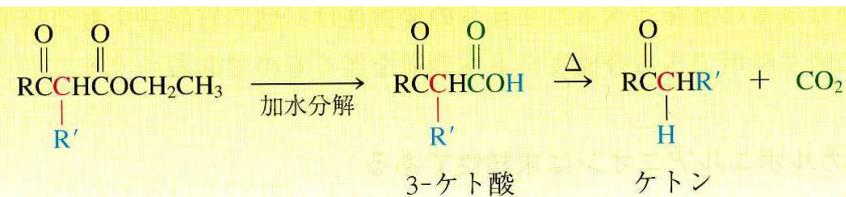
反応例2



p1395

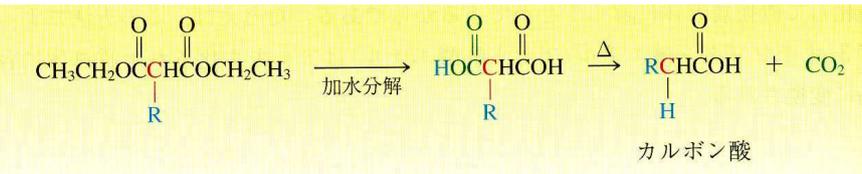
15

Claisen縮合から得られるβ-ケトエステルを加水分解すると、3-ケト酸が得られる。この3-ケト酸は加熱することで、**脱炭酸反応**をし、ケトンを与える。



次スライドで脱炭酸反応の反応機構をしてみる

マロン酸(α,α-ジエステル類)も加水分解後、加熱するとカルボン酸を与える。



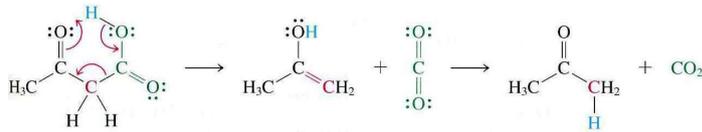
p1396

16

重要!

脱炭酸反応

脱炭酸反応は、通常のカルボン酸では簡単には起こらないが、β-ケト酸の場合は3-ケト官能基のルイス塩基性を示す酸素が、環状6員環遷移状態によってカルボキシ水素と結合するのに理想的な位置にあるために、脱離反応が起こりやすい。

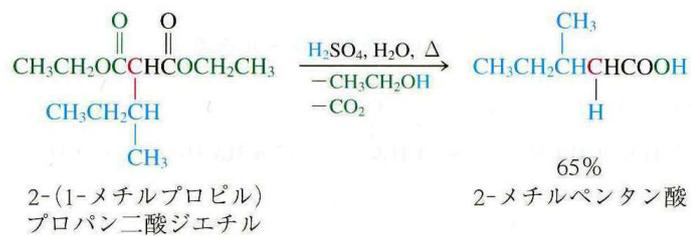
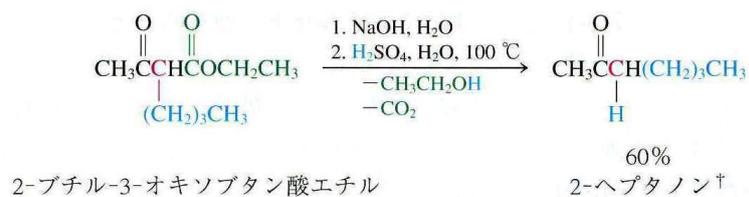


エノールが形成され、互変異性でケトンへと変換される。

p1396

17

反応例

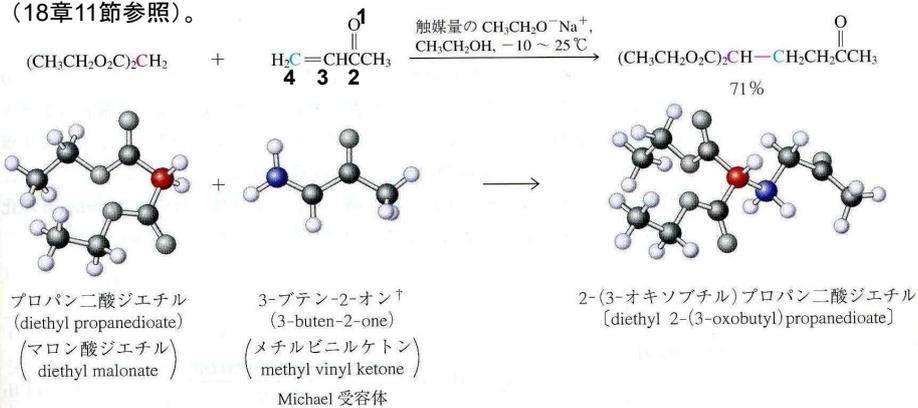


これらをうまく利用する合成が、次に習うアセト酢酸エステル合成

18

23-3 β-ジカルボニルアニオンの化学 : Michael付加

今回習ったβ-ジカルボニル化合物などから生じたアニオンは、α, β-不飽和カルボニル化合物、α, β-不飽和ニトリルに対して、1, 4-付加反応 (Michael付加) を起こす (18章11節参照)。



競争する1, 2-付加反応は生成物はアルコキッドとなるが可逆反応である。

1, 4-付加反応は生成物がエノラートとなり、安定化されるため

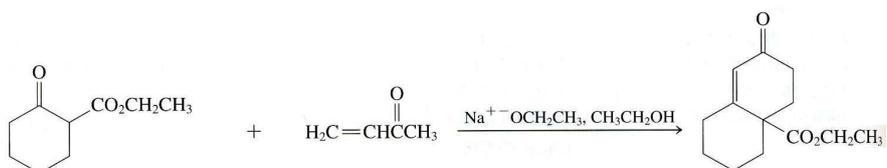
1, 4-付加反応が優先的に起こる(熱力学的支配)。

(熱力学的支配と速度論的支配の関係: 14章6節参照)

p1401

21

Robinson環化反応(Michael付加に続くアルドール反応による環化反応)も起こりうる。
(18章11節参照)



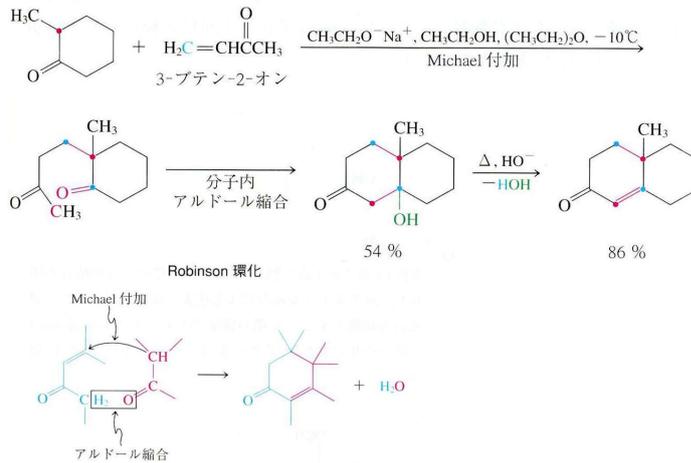
反応機構を考えてみよう。

22

(復習:18章11節 Robinson環化)

3-ブテン-2-オンのような α, β -不飽和カルボニル化合物をMichael受容体として用いると、Michael付加に引き続いて、アルドール縮合がおきる。この反応をRobinson環化という。

Michael付加に続く分子内アルドール縮合



23

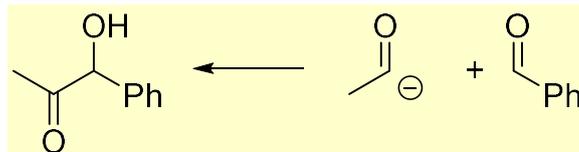
23-4 アルカノイルアニオン(アシルアニオン)等価体: α -ヒドロキシケトンの合成

・ β -ヒドロキシカルボニル化合物の合成



アルドール反応で簡単に行える。

α -ヒドロキシカルボニル化合物はどうであろうか？



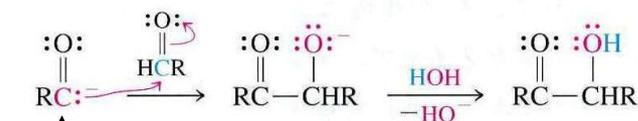
この反応が行えれば、合成可能。

……カルボニル基は、求核攻撃できるであろうか？

24

カルボニル基は、求核剤と反応するように求電子的性質を示す。
 しかし、カルボニル基のカルボアニオンを直接調整できないために、
 下の反応式のような、求核攻撃をカルボニル炭素が行うことはできない。

α -ヒドロキシケトンのもっともらしい(しかし実行不可能な)合成



理由: 直接調製が不可能

このような合成反応を行いたい場合は、2種類の方法がある

1. チオアセタールを用いる方法(重要)
2. チアゾリウム塩を用いる方法

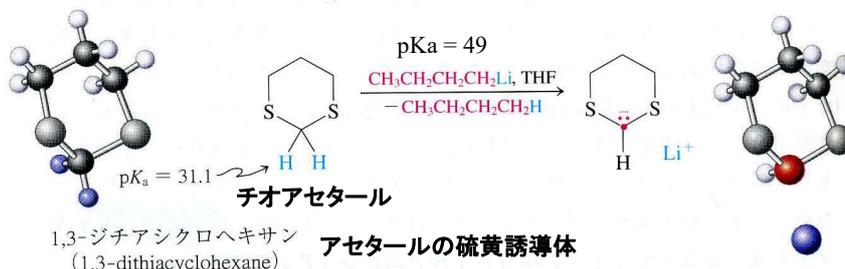
p1405

25

1. チオアセタールの利用

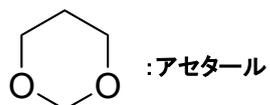
チオアセタールは、硫黄に挟まれた炭素に結合した水素の酸性度が高い($pK_a = 31$)。このため強い塩基を用いると、引き抜くことができ、カルボアニオンを生じる。

ブチルリチウムによる 1,3-ジチアシクロヘキサン(環状チオアセタール)の脱プロトン化



1,3-ジチアシクロヘキサン
(1,3-dithiacyclohexane)

アセタールの硫黄誘導体



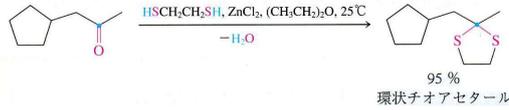
このカルボアニオンを用いて、
 合成反応を行うことができる。
 →その前に、チオアセタールの復習

26

復習:17-8 保護基としてのアセタール(チオアセタールの利用)

アルコールの硫黄類縁体であるチオールは、アルコールの場合と同様に Lewis酸触媒によってアルデヒド、ケトンと反応し、**チオアセタール**を与える。

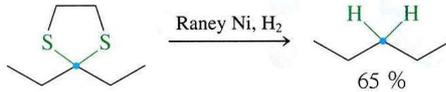
ケトンからの環状チオアセタールの生成



脱保護法

この硫黄誘導体の特徴は、通常のアセタールでは分解されるような酸の水溶液中でも脱保護されない点にある。脱保護には塩化水銀を用いる。

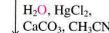
またチオアセタールをRaneyニッケルで処理すると脱硫されて、中性条件下でメチレン基に変換できる。



チオアセタールの加水分解



水銀スルフィドの生成が駆動力となる



カルボニル基のメチレン基への還元反応としても利用できる

p1031

27

1. アルデヒドからチオアセタールを合成

91%
2-メチル-1,3-ジチアシクロヘキサン

2. チオアセタールの酸性プロトンを脱プロトン化

マスクされたアルカノイルアニオン

3. ケトンと反応

93%
1-アセチル-2-シクロヘキセン-1-オール†

4. チオアセタール部分の加水分解 (17章8節)

70%

アシルアニオン等価体 (マスクされたアルカノイルアニオン)

α-ヒドロキシケトンのもっともらしい(しかし実行不可能な)合成

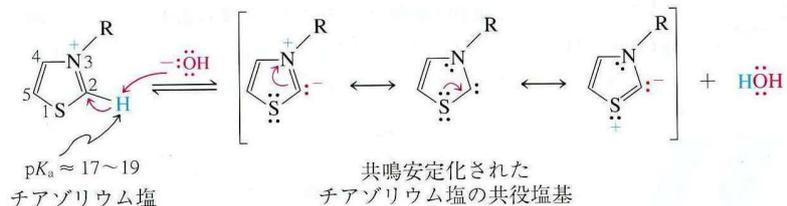
この反応を、直接行うことはできないが、間接的に行うことができた。

28

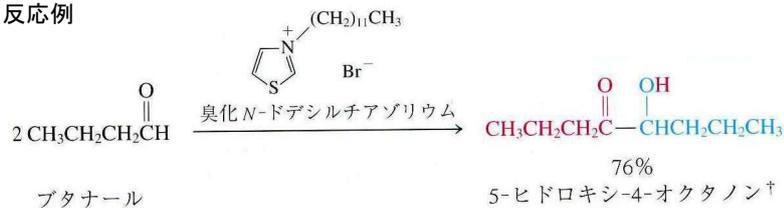
2. チアゾリウム塩の利用

チアゾリウム塩を用いると、アルデヒドのカップリングの触媒となる

チアゾリウム塩は酸性である



反応例



ただし、通常は同一分子のカップリングに限られる

(1943年、鶴飼貞二が発見)

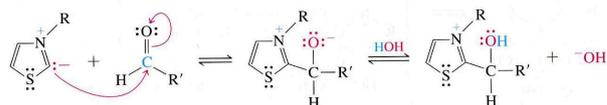
p1408

29

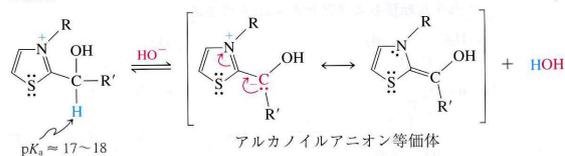
反応機構

段階1 チアゾリウム塩の脱プロトン化

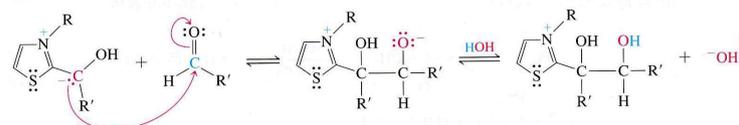
段階2 触媒による求核攻撃



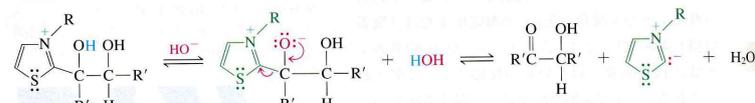
段階3 マスクされたアルカノイルアニオンの生成



段階4 2分子目のアルデヒドに対する求核攻撃



段階5 α -ヒドロキシケトンの遊離



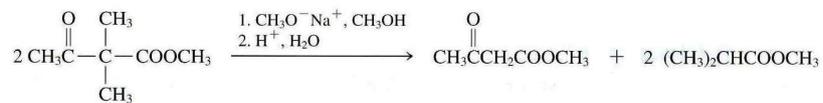
あまり大切ではない。チオアセタールの反応の方が重要。

p1409

30

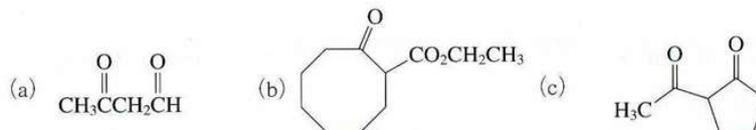
練習問題23-2

次の実験結果を説明せよ。



練習問題23-9

次の分子を Claisen 縮合または Dieckmann 縮合によって合成する方法を示せ。



練習問題23-10

5-オキソヘキサン酸メチルから 2,2-ジメチル-1,3-シクロヘキサノン を合成する方法を示せ。

31

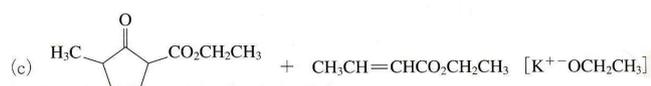
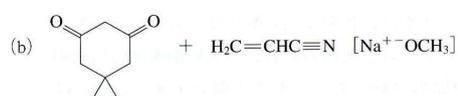
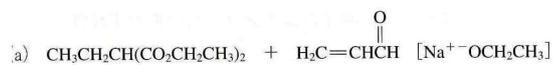
練習問題23-12a

3-オキソブタン酸エチル(アセト酢酸エチル)から出発して次のケトン を合成する方法を考えよ。

- (a) 2-ヘキサノン, (b) 2-オクタノン, (c) 3-エチル-2-ペンタノン,
(d) 4-フェニル-2-ブタノン

練習問題23-18

次の Michael 付加の生成物を示せ(かぎかっこ内は塩基)。



練習問題23-23

簡単なアルデヒドおよびケトンから出発して、1,3-ジシアシクロヘキサノンを用いることにより、2-ヒドロキシ-2,4-ジメチル-3-ペンタノン を合成する方法を式で示せ。

32