薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (7) 701-712 (1984)

金属の特性を利用した多環状化合物の合成

伊藤嘉彦, 三枝武夫*

京都大学工学部, 〒606 京都市左京区吉田本町

Syntheses of Polycyclic Ring Systems by Means of Metallic Compounds

YOSHIHIKO ITO and TAKEO SAEGUSA*

Faculty of Engineering, Kyoto University, Yoshida, Honcho,
Kyoto, 606, Japan

Syntheses of polycycles by means of organometallic compounds are described.

(I) Indole synthesis from isonitriles: *o*-(α -Lithioalkyl)phenyl isocyanides, which are generated *in situ* at -78°C by treatment of *o*-alkylphenyl isocyanides with lithium diisopropylamide, are intramolecularly cyclized at room temperature to give indoles after aqueous workup. (II) New generation of *o*-quinodimethanes and their [4+2] cycloadditions: *o*-Quinodimethane intermediate, which is generated by CsF induced 1,4-elimination of *o*-[(trimethylsilyl)methyl]benzyltrimethylammonium iodide is trapped inter- and intramolecularly with dienophiles to give Diels-Alder adducts. Polycycles including steroidal structure are synthesized on the basis of the new generation of *o*-quinodimethanes. (III) New generation of *o*-quinone methide imines and their [4+2] cycloadditions: *o*-Quinone methide imine intermediates generated *in situ* from *o*-[*N*-(trimethylsilyl)-*N*-alkylamino]benzyltrimethylammonium bromide and CsF are trapped inter- and intra-molecularly with dienophiles to afford nitrogen containing polycycles. A total synthesis of gephyrotoxin is approached by means of the intramolecular cycloaddition of *o*-quinone methide imine. (IV) Cyclizations of Pd (II) enolate intermediates: Intramolecular cyclizations of Pd (II) enolate intermediates which are formed by reaction of olefinic silyl enol ethers with Pd (II) salt provide a convenient synthesis of polycyclic ketones.

Keywords—polycycle; isonitrile; indole; *o*-quinodimethane; *o*-quinone methide imine; Pd (II) enolate

近年, 金属の特性を活かした新しい有機合成反応の開発が相次ぎ, これが複雑な構造の天然物等の合成を可能にして, 有機合成化学をより活気あふれるものになっている. 筆者らは, 金属の触媒作用を利用して新反応を開拓するための研究を行ってきたが, ここでは, 筆者らが見出した新反応のうち, 特に, 多環状化合物の合成に関するものについて述べたい.

I. *o*-アルキルフェニルイソシアニドを用いるインドール合成

イソニトリルは古くから有機合成に利用され, 二, 三の name reactions が知られているが, イソニトリルが

本総説は昭和 58 年度日本薬学会年会特別講演者に薬誌編集委員会より執筆を依頼したものである.

modern organic syntheses の試薬として注目されるようになったのは、Schöllkopf¹⁾ や Walborsky²⁾ らによるイソニトリルのメタル化反応に関する研究によるところが大きい。すなわち、イソシアニド基の α -位に水素を有するイソニトリルは塩基、例えば、ブチルリチウムによって α -位のリチウム化が行われる。こうして生成する α -リチオイソニトリル **1** は種々の **electrophiles** と反応して、炭素-炭素結合が導入される。イソニトリルは酸によって容易に加水分解して 1 級アミンとすることができるから、イソニトリルはマスクされた α -アミノアルキルと見ることができる。

一方、イソシアニド基の α -位に水素をもたないイソニトリルは有機リチウムと α -付加反応し、リチウムアルドイミン **3** を与える。**3** はアシルアニオン等価体として種々の **electrophiles** と反応する。

筆者らは *o*-メチルフェニルイソシアニド (**5**) のオルト-位メチル基を選択的にリチウム化する方法を見出すことにより、インドールの新しい合成法の開発に成功した。³⁾ *o*-メチルフェニルイソシアニド (**5**) はジグライム溶媒中 -78°C でリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を作用させると選択的にオルト-位メチル基がリチウム化される。このリチウム化反応の選択性は溶媒に著しく依存する。ジグライムやヘプタンが特に優れている。ジグライム中で発生された *o*-リチオメチルフェニルイソシアニド (**6**) は -78°C では安定であるが、昇温してゆくと分子内 α -付加によって閉環し、インドールを与える。

-78°C で安定な *o*-リチオメチルフェニルイソシアニド (**6**) に種々の **electrophiles** を反応させると炭素-炭素結合の導入を行うことができるので、以下に述べるインドール合成法のスコープを広げている。*o*-メチルフェニルイソシアニド (**5**) の LDA による α -リチオ化を経て炭素鎖を導入したのち、再び、その炭素鎖のベンジル位をリチオ化するには LDA では不十分で、より強塩基であるリチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (LTMP) の使用が必要である。 -78°C でリチオ化し、つづいて昇温すると 3-置換インドール誘導体 (**10**) となる。Electrophiles として、各種のアルキルハライドの他に、クロロトリメチルシランやジメチルジスルフィドなどを用いると 3-位にシリル基やメチルチオ基を有するインドールを得ることもできる。

また、**electrophiles** としてエポキシドを用いるとトリプトホール誘導体 (**12**) の簡便な合成法となる。この場合には LTMP の使用は必ずしも必要でない。

o-リチオメチルフェニルイソシアニド (**6**) はアシル化される。ただ、アシル化剤としてアシルハライドは適当でない。むしろ、カルボン酸エステル、特に、カルボン酸のアリルエステルをアシル化剤に用いることができる。最も優れたアシル化剤は *N*-アシルアジリジンであり、良好な収率で *o*-(アシルメチル)フェニルイソシアニド (**13**) を与える。**13** は次のようにインドール骨格合成の便利な中間体となる。まず、**13** を触媒量の Cu_2O と加熱

すると分子内閉環して 3-アシルインドール (**14**) を高収率で与える。一方, **13** を稀塩酸で加水分解するとイソシアニド基はアミノ基となる。カセイソーダで中和すると, ただちに分子内縮合して, 2-置換インドール誘導体 **15** が合成される。

さらに, **13** はベンジル位が活性メチレン基であるので, NaH で容易にカルボアニオンとすることができる。Electrophiles との反応で炭素-炭素結合を導入してから, 酸加水分解し, つづいて中和すると 2,3-ジ置換インドール誘導体 **17** にも変換できる。

以上, 述べてきた *o*-アルキルフェニルイソシアニドの閉環反応は次に示すように, ベンジル位の炭素アニオンが隣接位のイソシアニド炭素に分子内 α -付加して, リチオアルドイミン中間体 **19** を経て起こると考えられる。したがって, 中間体 **19** を electrophiles でトラップすれば, 2-置換インドール **21** の合成ルートとなると思われる。実際には, 種々の試みにもかかわらず 2-置換インドール **21** を得ることができなかった。代って, 1-置換イン

ドール **23** を高収率で与える結果となった。これは、予想されるリチウムアルドイミン中間体 **19** が一旦生成しても速やかにより安定なエナミノアニオン中間体 (**22**) に移行し、それが electrophiles と反応するものと考えられる。

II. *o*-キノジメタンの新しい発生法とそれに基づいた多環状化合物の合成

o-キノジメタン中間体の存在は、1957 年 Cava らによって、dienophile でトラップして、Diels-Alder 環化付加物を得たことにより明らかにされた。⁴⁾ その頃、今日、*o*-キノジメタンの発生法として知られているベンゾシクロブテン等の熱的開環反応の研究もすでにあつて、*o*-キノジメタンの化学が盛んに行われた。*o*-キノジメタンの化学が有機合成の面から注目されるようになったのは、亀谷や Oppolzer らが *o*-キノジメタン中間体を利用して、ステロイドやアルカロイド骨格を立体選択的に合成してからである。⁵⁾ 亀谷や Oppolzer らは、次に示すように、ベンゾシクロブテンの熱的開環反応で発生する *o*-キノジメタン中間体 (**28**) の分子内 Diels-Alder 反応によって、高い立体選択性でステロイド骨格が合成できることを見出した。亀谷らのエストラジオール (**30**) の合成をスキームで示す。

ここで、シアノベンゾシクロブテンの出発原料は三、四ステップで合成出来るが、Vollhardt らはコバルト触媒によるアセチレンの co-trimerization によって、ベンゾシクロブテン前駆体を一挙に合成する方法を見出した。⁶⁾

ベンゾシクロブテンの熱的な開環反応は *o*-キノジメタン中間体の発生法として、十分優れたものであるが、反応条件として比較的高温 (150–200°C) を必要とする。

筆者らはシリコンの特性を利用して 1,4-脱離反応によって *o*-キノジメタン中間体を生成させる新しい方法を見出した。⁷⁾ この方法論ではシリコンの特性が十分活かされていて、極めて穏和な反応条件 (0°C 以下でも) で *o*-キノジメタンを発生させることができる他に、有機合成手法としての要件を備えていて、大変有用である。Peterson 反応として知られるオレフィン合成反応ではシリコンが脱離反応に利用されている。また、シリコンとフッ素の強い親和性を利用したオレフィン合成も知られていて、反応条件が穏和であることが特長である。筆者らが見出した *o*-キノジメタン中間体 (**34**) の発生法は *o*-(トリメチルシリルメチル) ベンジルトリメチルアンモニウム塩 (**33**) にフッ化セシウムまたは、テトラブチルアンモニウムフロリドなどフッ素アニオンを作用させるもので

ある。反応条件が $0-20^{\circ}\text{C}$ でもほぼ瞬時に、ほぼ定量的に *o*-キノジメタン中間体が発生する点で画期的である。発生する *o*-キノジメタン中間体 (34) は dienophile が存在しないと 2 量化してスピロ型化合物 (35) となる。Dienophile が存在すると高収率で Diels-Alder 付加物 (36) を与える。ただ、電子吸引置換基で活性化されていないオレフィンとは、後述する分子内 Diels-Alder 反応を除けば、全く反応しない。

同様に、アンモニウム塩 37 にフッ素アニオンを作用させると α, α' -ジ置換-*o*-キノジメタン中間体 38 が生成する。

興味深いことは、出発原料アンモニウム塩 37 が 2 つのジアステレオマーの混合物であっても、定量的に (*E,E*)- α, α' -ジ置換-*o*-キノジメタン中間体 38 が発生することである。例えば、アンモニウム塩 37a

(3 : 2 のジアステレオマーの混合物) を CsF と反応させると選択的に (*E,E*)- α, α' -ジメチル-*o*-キノジメタン 38a が発生する。フマル酸ジメチルでトラップすると定量的に、立体選択的に Diels-Alder 付加体 39 を与える。しかし、(*Z,Z*)- α, α' -ジ置換-*o*-キノジメタンしかあり得ない次の場合は別である。

フッ素アニオンによる 1,4-脱離反応は 2-(*o*-(トリメチルシリルメチル)フェニル) オキサゾリディニウム塩 43 にも適用することができる。ここで発生する *o*-キノジメタン中間体 44 は α -位にアルコキシ置換基を有して、Diels-Alder 反応の反応性を高くし、また、位置選択的な環化付加を可能にする。 α -位に置換基のない *o*-キノジメタン (34) は 44 と違って、室温ではシクロヘキセノンとは反応しないし、次の例からわかるように環化付加反応の位置選択性がない。 α -位にアルコキシ置換基をもつ *o*-キノジメタン 44 について、特に興味深いことは、その Diels-Alder 環化付加の立体選択性である。44 とアクリル酸メチルの Diels-Alder 反応は選択的に *endo* 付加し、1,2-ジ置換テトラヒドロナフタレン化合物 45 を高収率で与えるが、 $\text{R}=\text{Me}$ のときには 2 つのジアステレオマー 45a

と **45b** の等量混合物である。この事実は **44** へのアクリル酸メチルの反応が *o*-キノジメタンのジエン平面の上下から同じ割合で起こったことを示している。**43** の R 置換基がフェニルするとき、相当する 2 つのジアステレオマーの割合が 1:1 から 1:3 まで変化する。このことはオキサゾリジニウム塩 **43** を光学活性とすることによりテトラヒドロナフタレン化合物 **45** を不斉合成できることを示すもので、実際、次の化合物 **46** の場合には 50% ee の不斉誘導が実現できる。これは、*o*-キノジメタン中間体を利用する不斉環状化合物の合成の最初である。

以上、述べてきたように、シリル基を利用する *o*-キノジメタン中間体の発生法は有機合成手法として、従来法より優れた点が見られる。出発原料についても、次に示すように合成化学的に容易に入手でき、また、シリコンの特性を利用して、分子内 Diels-Alder 反応に必要な炭素-炭素結合の導入が行いうる。まず、出発原料の合成には 2 つの方法が便利である。オルト-メチルベンジルジメチルアミン (**49**) からシリル基を導入するものと、オルト-ハロベンジルジメチルアミン (**50**) に直接シリルメチル基を導入するものである。こうして合成される *o*-(ト

リメチルシリルメチル)-ベンジルジメチルアミン (**52**) は *n*-BuLi により選択的にシリコン隣接のベンジル位が炭素アニオンとなるから種々の electrophiles と反応して炭素-炭素結合が生成する。この方法により分子内 Diels-Alder 反応に必要な出発原料が合成できる。先に述べた 2-(*o*-(トリメチルシリルメチル)フェニル) オキサゾリジニウム塩についても同様な手法が適用される。

分子内 Diels-Alder 反応の出発原料 **55** から相当する *o*-キノジメタン **61** の発生は 0–20°C でも速やかに起こるが、分子内 Diels-Alder 付加反応の収率は 50–60°C の反応温度のとき良好である。したがって、シリルアンモニウム塩 **55** を CsF のアセトニトリル懸濁液の中へ 50–60°C で滴下して、分子内 Diels-Alder 反応を行う。**55** の反応で生成する Diels-Alder 付加体オクタヒドロフェナンスレン (**62**) は高選択的 (93%) にトランス体である。

シリコンの特性を利用する *o*-キノジメタン中間体の発生とそれに基づいた多環化合物の合成をエストロンの全合成によってまとめて示す。

III. *o*-キノンメタイドイミンの新しい発生法とそれに基づいた含窒素多環状化合物の合成

o-キノジメタン (34) の窒素アナログである *o*-キノンメタイドイミン (70) は二、三の熱分解反応の中間体として仮定されているが、これを積極的に有機合成に利用する試みはない。*o*-キノンメタイドイミン中間体 (70) を発生させる一般的な方法がなかったことによると思われる。

筆者らは、*o*-キノジメタンを発生させるのに利用したシリコンの脱離反応がそのまま、*o*-キノンメタイドイミン中間体 (70) の発生法として用いることができることを見出した。⁸⁾ これは、一般的で、温和な *o*-キノンメタイドイミン中間体の発生法として有用性の高いものである。*o*-(*N*-アルキル-*N*-トリメチルシリルアミノ)ベンジルト

リメチルアンモニウム塩 (69) に CsF を作用させると瞬時に 1,4-脱離反応が起こり *o*-キノンメタイドイミン中間体 70 が発生する。 *o*-キノジメタン中間体の場合と同様, dienophiles が存在しないと 2 量化しスピロ型化合物 71 となるが, dienophiles が存在すると Diels-Alder 付加体 72 を与える。 Diels-Alder 付加反応に位置選択性はなく 2 つの位置異性体の混合物である。

出発原料が簡単に合成できる上に窒素原子に容易に置換基を導入することができるから分子内 Diels-Alder 反応への展開によって有機合成での有用性がさらに高められる。ベンゾインドリジデン (77a) やベンゾキノリジデン (77b) の骨格合成を次に示す。含窒素ステロイド骨格もまた立体選択的に合成することができる。

最後に, *o*-キノンメタイドイミン中間体の分子内

Diels-Alder 反応による **gephyrotoxin** 全合成のアプローチを示す。⁹⁾ 先に述べたベンゾインドリジデン骨格 77a の合成に基づけば, 次のように **retro synthesis** ができる。エナミノケトン (83) から立体選択的に側鎖を導入して **gephyrotoxin** (84) を合成するルートはすでに岸らによって報告されている。

まず, 出発原料 80 は数ステップを経て合成できる。アンモニウム塩 80 に CsF を作用させると相当する *o*-キノンメタイドイミン中間体 81 を経てベンゾインドリジデン骨格 82 を生成する。2 つの立体異性体 82a および

82b の混合物 (4—5 : 1) であるが、幸いなことに主生成物が望ましい立体化学をもつものである **82a** をエナミノケトン (**83**) へ変換するために Birch 還元法を種々の条件で検討したが、いずれも不満足な結果を与えた。しかし、貴金属触媒を用いる水素添加のうち、アルミナ担持のロジウムを触媒とする水素添加がエナミノケトン (**83**) を良好な収率で与えた。エナミノケトン (**83**) は岸らのルートにより gephyrotoxin (**84**) に導くことができる。

IV. パラジウム (II) エノレート中間体を利用する環状化合物の合成

有機金属の特性を利用する有機合成の進歩は著しいが、なかでもパラジウムの利用は突出している。筆者らはシリルエノールエーテルと遷移金属塩の一連の研究を行い、パラジウム (II) 塩との反応でパラジウム (II) エノラ

ート (91) が生成することを明らかにした。¹⁰⁾ シリルオキシ基の β -位に水素原子をもつシリルエノールエーテル (92) ではアセトニトリル中、酢酸パラジウム (II) と反応させると速やかにパラジウム (II) の還元が起こるとともに、次式のように α, β -不飽和カルボニル化合物 (93) が生成する。¹¹⁾ この反応は一旦生成するパラジウム (II) エノラート中間体からパラジウム・ハイドライドが β -脱離するものと考えられ、ケトン類の α, β -位に炭素-炭素二重結合を導入する方法としてしばしば利用されている。

よく知られているようにパラジウム-炭素結合にオレフィンが挿入し、炭素-炭素結合の生成反応として用いられている。パラジウム (II) エノラート中間体へのオレフィンの挿入反応も知られているが、特に、分子内反応では環状化合物が合成される。¹²⁾

この反応は次に示すようにシリルエノールエーテルと酢酸パラジウム (II) が反応して、パラジウム (II) エノラート中間体 (97) となり、つづいてパラジウム-炭素結合間に分子内オレフィンが挿入して環化するが、ここで、パラジウム・ハイドライドが β -脱離して 2-シクロペンテノン誘導体 101 となる。パラジウム錯体 (99) の段階で

$\text{R}^1 \neq \text{H}$ のとき、パラジウム・ハイドライドの β -脱離は可能でない。実際、安定なパラジウム錯体 (99) を単離することができる。二、三の安定なパラジウム錯体を示す。安定なパラジウム錯体 (99) はさらに、一酸化炭素や

オレフィン、アセチレンと反応して炭素-炭素結合を形成することができるので、多環状化合物の合成にも利用できる。¹³⁾ 一例を次に記す。

お わ り に

以上、我々の研究室で、金属元素の特性を利用して見出した反応のうち、環状化合物の合成法として役立つものを中心に述べた。ここでは、Li, Cu, Si, F, Pdなどの元素の特性が利用されている。

近年、多くの元素、とくに金属元素が有機合成に利用され、新反応、新試薬の開発が盛んに行われてきた。従来の方法では何段階もの反応を経ていた合成が温和な反応条件下で選択的にいとも簡単に実現されるようになっている。周期律表にはまだまだ手付かずのものが多い。今後利用されて、有機合成化学がより活気溢れるものになることを願っている。

引 用 文 献

- 1) U. Schöllkopf, F. Gerhart, *Angew. Chem.*, **80**, 842 (1968).
- 2) H. M. Walborsky, G. E. Niznik, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7778 (1969).
- 3) a) Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3532 (1977); b) Y. Ito, K. Kobayashi, N. Seko, T. Saegusa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 73 (1984).
- 4) a) M. P. Cava, D. R. Napier, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1701 (1957); b) M. P. Cava, A. A. Diena, K. Muth, *ibid.*, **81**, 6458 (1959).
- 5) a) W. Oppolzer, K. Bättig, M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 1945 (1978); b) T. Kametani, H. Nemoto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3461 (1977); c) W. Oppolzer, *ibid.*, **93**, 3833 (1971); d) T. Kametani, M. Takemura, M. Ogasawara, K. Fukumoto, *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 179 (1974).
- 6) R. L. Fund, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5245, 5253 (1980).
- 7) a) Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 863 (1980); b) Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *ibid.*, **103**, 476 (1981); c) Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *ibid.*, **104**, 7609 (1982); d) Y. Ito, Y. Amino, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *ibid.*, **105**, 1586 (1983).
- 8) Y. Ito, S. Miyata, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5250 (1981).
- 9) Y. Ito, E. Nakajo, M. Nakatsuka, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 2881.
- 10) Y. Ito, M. Nakatsuka, N. Kise, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 2873.
- 11) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **43**, 1011 (1978).
- 12) Y. Ito, H. Aoyama, T. Hirao, A. Mochizuki, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 494 (1979).
- 13) Y. Ito, H. Aoyama, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 4519 (1980).