アゾジカルボン酸エステルによる酸化反応

米 田 文 郎*

Oxidation Reactions by Diethyl Azodicarboxylate.

Fumio YONEDA*

Diethyl azodicarboxylate (DAD) is a strong hydrogen acceptor and is capable of oxidizing several hydrogen or electron donors to give the corresponding oxidation products. The usefulness of this reagent as an oxidant has been extended to the syntheses of a wide variety of heterocycles. This review summarizes the synthetic application of these DAD-dependent oxidations. Additionally oxidative dealkylation reactions are mentioned.

1. はじめに

アゾジカルボン酸ジエチルエステル (diethyl azodicarboxylate, 以下 DAD と略記する)¹⁾ は化学史上特筆すべき誇り高い化合物である。有機合成化学の分野に対して恐らく今世紀最大の影響を及ぼしたと考えられる Diels-Alder 反応が, DAD とジエン類との反応 (1926 年) によって発見されたからである²⁾。DAD は 1894 年 Curtius ら³⁾ によってヒドラゾジカルボン酸ジエチルエステルを硝酸酸化する方法で合成された⁴⁾。その後約 100 年間に Diels や Alder 以外にも非常に多くの化学者達がこの赤色の液体 (mp 6°C) の恩恵を蒙ってきたが, この試薬は現在も依然として衰えを知らぬ生命力を発揮している。一例として DAD とホスフィンとの併用による応用範囲の広い勝れた脱水反応が光延らによって開発されたことがあげられよう⁵⁾。

筆者らも縁あって DAD と出会いその恩恵の一端に浴することになったが, 最初のきっかけは非ベンゼン系化合物の流行に刺激されてベンゼンと DAD の付加環化を検討したことである。この実験には失敗したが, その代りに DAD が溶媒に用いたエタノールから水素を引き抜きアセトアルデヒドを与えることを見出した。DAD がヒドラジン類やヒドロキノンのような強力な水素供与体を酸化することは知られていたが, 中性室温でしかも暗反応でアルコール類を酸化したことは当時驚いた。DAD はこれ程大きな酸化力を持つのは, 異状に低い空

軌道エネルギー (+0.369 β) に因ると考えられる⁶⁾。またアゾジカルボン酸ジメチルエステルや 4-フェニル-1, 2, 4-トリアズリン-3, 5-ジオン (PTAD)⁷⁾ などのアゾ化合物は DAD より反応性はさらに強力であるが, 加水分解も受け易い点を留意して使用する必要がある。

本稿では DAD の多彩な反応性の中から, 筆者らが特に興味の対象としてきた酸化作用の合成化学への利用に就いて述べたいと思う。

2. DAD による脱水素反応

2.1. アルコール類の酸化 DAD およびその関連化合物は上述の Hückel MO 計算からも予測されるように強力な電子欠如性有機試薬で種々の水素供与体から非光化学的に水素を引き抜き, 自身はヒドラゾジカルボン酸ジエチルエステル (以下 DADH₂ と略記する) に還元される。この反応はフラビンや NAD⁺ による酵素的酸化還元を連想させ, 反応機構も類似しているものと考えられる。DAD は 1, 2-ジメトキシエタン中金属カリウムから電子を取り, まず DAD アニオンラジカル (ESR スペクトルの微細構造から確認されている) を生成し, 最終的に DADH₂ のジカリウム塩に還元される⁸⁾。DAD によるアルコール酸化もまずアルコールからの一電子移動で始まり, 次いでプロトンが移行して DADH⁻ になり再び一電子およびプロトンが移行して反応が完結するものと推察される (式 1)。

* 熊本大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University ()

Table 1 Dehydrogenation of alcohols with DAD⁹⁾.

Alcohol	Reaction condition	Carbonyl compd	Yield (%)
C ₂ H ₅ OH	A, 72 h	CH ₃ CHO	62
<i>i</i> -C ₃ H ₇ OH	B, 5 h	(CH ₃) ₂ CO	84
A, 72 h		55
C ₆ H ₅ CH ₂ OH	C, 10 h	C ₆ H ₅ CHO	61
<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ OH	C, 5 h	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ CHO	57
C ₆ H ₅ CH(CH ₃)OH	C, 10 h	C ₆ H ₅ COCH ₃	87
(C ₆ H ₅) ₂ CHOH	C, 10 h	(C ₆ H ₅) ₂ CO	71
<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ OH	C, 3 h	<i>n</i> -C ₁₁ H ₂₃ CHO	20
CH ₃ CH(OH)CH ₂ OH	A, 5 min	CH ₃ CH(OH)CHO	23

アルコール類と DAD との混合物を (A) 室温暗所で放置, (B) または環流, (C) ベンゼン中環流, の条件で反応させた結果は表 1 のとおりである⁹⁾。シクロヘキシルアルコールの DAD 酸化を光照射下で行った報告¹⁰⁾もあるが, この反応は本質的には光を必要としない。

アルコール類の酸化と関連してアルデヒド類と Grignard 試薬との反応から得られるハロマグネシウムアルコキシド類を DAD で酸化して一挙にケトン類へ導く便利な方法が開発された (式 2) (表 2)¹¹⁾。

Table 2 Reactions of halomagnesium alkoxides with DAD¹¹⁾.

R	R'	ketone (%)	DADHMgX (%)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	67	81
<i>n</i> -C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	50	69
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH=CH	66	87
<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₃ H ₇	66	82
<i>i</i> -C ₅ H ₁₁	<i>n</i> -C ₃ H ₇	65	71

2.2. メルカプタン類の酸化 メルカプタン類は同様の条件で DAD に酸化されて対応するジスルフィド類になる (表 3)。

なおこの酸化反応はトリフェニルホスフィンの存在¹²⁾あるいはモリブデン錯体などの触媒量の存在¹³⁾によって促進される。

DAD 酸化によるメルカプタン類のジスルフィド類へ

Table 3 Dehydrogenation of mercaptans with DAD⁹⁾.

Mercaptan	Reaction condition	Disulfide	Yield (%)
C ₂ H ₅ SH	A, 40 h	(C ₂ H ₅ S) ₂	90
<i>i</i> -C ₃ H ₇ SH	A, 72 h	(<i>i</i> -C ₃ H ₇ S) ₂	71
CH ₂ =CHCH ₂ SH	A, 30 min	(CH ₂ =CHCH ₂ S) ₂	93
<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ SH	C, 5 h	(<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ S) ₂	100
<i>t</i> -C ₁₂ H ₂₅ SH	C, 10 h	(<i>t</i> -C ₁₂ H ₂₅ S) ₂	70
C ₆ H ₅ SH	A, 24 h	(C ₆ H ₅ S) ₂	90
<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ SH	reflux EtOH, 8 h	(<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ S) ₂	90
C, 4 h		67
reflux CHCl ₃ , 5 h		88
C, 30 min		100

Table 4 Unsymmetrical disulfides prepared via diethyl *N*-alkanesulfonylhydrazodicarboxylates¹⁴⁾.

R	R'	Yield (%)
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	90
C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	86
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	86
C ₆ H ₅	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	75
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	81
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	78

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{SH} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3\text{---R} \\
 | \\
 \text{CH}_2\text{SH} \\
 \\
 \text{R=H or CH}_3
 \end{array}
 + 2 \text{ DAD} \xrightarrow{\text{ether}}
 \begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{S-N-NH-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\
 | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{C}_6\text{H}_3\text{---R} \qquad \qquad \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\
 | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{CH}_2\text{S-N-NH-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\
 \qquad \qquad \qquad | \\
 \qquad \qquad \qquad \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5
 \end{array}$$

quantitative

しかし脂肪族ヒドロキシルアミン類の DAD 酸化は副

Hydroxylamine	Nitroso compound	Yield (%)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHOH}$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{O}$	89
$p\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHOH}$	$p\text{-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{O}$	79
$p\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHOH}$	$p\text{-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{O}$	70
$p\text{-NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{NHOH}$	$p\text{-NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{O}$	67
76

$$\begin{array}{ccc}
 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHOH} & \xrightarrow{\text{DAD}} & \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N=O} \\
 \downarrow \text{DAD} & & \text{10\%} \\
 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{NHOH})\text{N}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 & \xrightarrow{-\text{H}_2\text{O}} & \text{C}_6\text{H}_5\text{CH=N-N}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\
 \text{HN-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 & & \text{HN-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\
 & & \text{63\%}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} (\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2 - \text{NHOH} + \text{DAD} \\ \xrightarrow{\text{R. T., CHCl}_3} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH} = \underset{\substack{| \\ \text{O} \\ 100\%}}{\text{N}} - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 + \text{DADH}_2 \end{array} \quad (7)$$

N-Hydroxypiperidine は DAD 酸化によってニトロンの二量体を与える (式 8)¹⁹⁾。

2.4. ヒドラゾ化合物の酸化 DAD はヒドラゾ化合物からアゾ化合物への優れた酸化剤である (式 9)⁹⁾。

Kellogg ら²⁰⁾ はチオカルボニルイリド 7 の出発物質になる 1,3,4-*D*³-thiadiazoline 類 6 の合成に DAD 酸化を用いて成功している (式 10)。この酸化で金属酸化剤

を用いると金属スルフィドが得られるのみである。また式 (11) で示されるような環状ヒドラゾ体も DAD で定量的にアゾ体に変化される (式 11)²¹⁾。

ヒドラゾ基を含むヘテロ環の芳香化にも DAD が用いられ優れた効果が認められている。たとえば 1,2-dihydropyrimido [5,4-*e*]-*as*-triazine 類 8 は DAD によって対応する pyrimido [5,4-*e*]-*as*-triazine 類 9 に脱水素される (式 12)^{22,23)}。

1,2-Dihydropyrimido [4,5-*c*] pyridazine 類 10 も DAD によって速やかに芳香化される (式 13)²⁴⁾。

2.5. アミン類の酸化 電子供与基を持ったアニリン類は DAD でアゾベンゼン類に酸化される (式 14)⁹⁾。類似の酸化的カップリングとして式 (15) のような例も

ある²⁵⁾。1,1-Dialkylhydrazine 類と DAD の反応はまず DAD がアミノ基から水素を引き抜きアミノナイトレン 11 になる。11 は一部分二量化を起してテトラゼン 12 を生成する。大部分は再び DAD と反応してアミノアジミン中間体 13 を経て、ウレタンとアジドギ酸エステルに分解する (式 16)²⁶⁾。1,1-Diphenylhydrazine と

DAD との反応はより複雑で主生成物として diphenylamine と DADH₂ を与えるが合成的価値はない²⁷⁾。

Aminoacetonitrile と DAD との反応では *N,N'*-dicyanomethylazodicarboxamide を生成するが、*N*-*t*-butylaminoacetonitrile は DAD で脱水素される (式 17)。この脱水素では *o*-chloranil (14%) を用いるより収率はよい²⁸⁾。

DAD は高温ではホルムアミド類からも水素を引き抜き、イソシアナート類を与える (式 18)²⁹⁾。

還元型補酵素モデルである 1,5-dihydro-5-deazaflavin 類 **14** や 4,8-dihydro-4-deazatoxoflavin 類 **16** は DAD と速やかに反応して定量的に対応する酸化型の 5-deazaflavin 類 **15**³⁰⁾ や 4-deazatoxoflavin 類 **17**³¹⁾ を与える (式 19)。また式 (20) のような類似反応もある³²⁾。

第 3 級アミン類たとえば *N*-cyclohexyl-pyrrolidine, -piperidine, あるいは -morpholine は DAD で脱水素されてまず相当するエナミン類を生成する。このエナミン類がさらに DAD と反応して付加体が得られる (式 21)³³⁾。この第一段階の脱水素反応は恐らく電子移動過程によって進行するのであろう (式 21)³³⁾。

N-Phenylpyrrolidine と DAD とではまず付加体を形成する。これをキシレン中で加熱すると脱水素が起こり二種類の異性体を生成し、これが付加環化して最終生成物を与える (式 22)³⁴⁾。

1,3-Diphenylimidazolidine を DAD と処理した後、酸分解すると 1,3-diphenylimidazolinium 塩 **18** を生成する (式 23)³⁵⁾。

アルカロイド類の mesembrine **19** や mesembrene **20** はアセトン中環流の条件で DAD を作用させると対応する β -エナミノケトン類 **21** および **22** を与える。この際後述する脱メチル化は起らない (式 24)³⁶⁾。

2.6. アミノ酸類の酸化 Witkop らは種々の含硫アミノ酸を室温で DAD と処理して選択的に高収率でスルホキシドに酸化している (表 6)。この反応の進行にはプロトン供与基が必要である。なぜならば *N*-acetyl-L-methionine amide, phenyl sulfide, benzyl sulfide などは同条件では反応しないからである。反応機構は式 (25) のように考えられている³⁷⁾。また同じ条件でシステインは DAD によって数分間でシスチンに酸化される。

Table 6 Selective oxidation of sulfur-containing amino acids by DAD³⁷⁾.

Amino acid or derivative	moles of DAD	Solvent	Time (h)	Yield (%)
DL-Methionine	3	H ₂ O-C ₂ H ₅ OH	3	97
L-Ethionine	3	H ₂ O-dioxane	1.5	> 95
Glycyl-DL-methionine	3	H ₂ O-dioxane	1.5	> 95
L-Methionine amide · HCl	4	H ₂ O-C ₂ H ₅ OH	4	> 98
DL-Methionine methyl ester · HCl	4	H ₂ O-CH ₃ OH	5	> 98
s-Ethyl-L-cysteine	18	H ₂ O-C ₂ H ₅ OH	24	> 98

大過剰の DAD (400 倍モル) で数日間酸化した場合、システイン酸に分解される³⁷⁾。

微生物ペプチドの構成成分として含まれるデヒドロアミノ酸およびその誘導体は、不斉還元による L-アミノ酸類の合成前駆体としても興味を持たれている。最近このデヒドロアミノ酸誘導体の合成にも DAD が用いられた。たとえば L-アミノ酸エステルと芳香族アルデヒドとから得られるイミン類 **23** と DAD との反応によって対応するデヒドロアミノ酸エステル誘導体 **24** を得ることに成功している (式 26)。この反応は DAD に特異的で、DAD の代りに強力なキノン類、たとえば DDQ を用いても脱水素は起らずキノンがアミノ化されて **25** を与える³⁸⁾。

同様な脱水素反応はある種のジペプチドアズラクトンでも起る。N-Benzoyloxycarbonylglycyl-DL-phenylalanine の azlactone **26** を collidine の存在下 DAD と処理すると低収率ながらデヒドロアズラクトン **27** が得られる。これを加水分解してデヒドロジペプチドが得られる (式 27)³⁹⁾。

2.7. フェノール類の酸化 すでに古くから強電子供与性のヒドロキノンは過剰の DAD で酸化されてベンジキノンを、エーテル中ではキンヒドロンを与えることが知られているが⁴⁰⁾、通常フェノール類は一般に酸化されない。しかし 2,6-ジアルキル置換フェノール類のような酸化電位の低いフェノール類は DAD と反応して付加体のほかに二量体を生成する (式 28)⁴¹⁾。2,4-di-*t*-butylphenol も付加体と二量体を生成する (式 29)。

また mesitol (2,4,6-trimethylphenol) と DAD の反応では 3,3',5,5'-tetra-*t*-butylstilbene-4,4'-quinone **28** と付加体を生成する (式 30)⁴¹⁾。

2.8. その他の酸化反応 1-Hydroxy-2-phenyl-indole と DAD を 2 : 1 のモル比で反応させると、3,3'-diindolyl と DADH₂ を生ずる。両者を 1 : 1 のモル比で反応させるとさらに酸化された bis-nitrone と DADH₂ を生成する。この bis-nitrone は biradical dinitroxide **29** と平衡関係にあり、ESR スペクトルで観察される(式 31)⁴²⁾。同様に 8-phenyl-7-deazatheophylline **30** をスルホラン中 DAD と処理すると二量体が得られる(式 32)⁴³⁾。

例は少ないが、DAD は脱水素による芳香化にも用いられる。たとえば methyl levopimarate **31** を DAD と 25℃ で処理すると芳香化が起り一工程で methyl dehydroabietate **32** が得られる(式 33)⁴⁴⁾。

金属類も DAD で酸化される。Oxobis (N,N-dialkyldithiocarbamato) molybdenum (IV) は DAD と反応してまず 1 : 1 付加体を形成する。この付加体を加水分解すると cis-dioxobis (N,N-dialkyldithiocarbamato) molybdenum (VI) と DADH₂ に変化する(式 34)。この第一段階の反応は形式的には電子対がモリブデンから

窒素窒素二重結合へ移行するいわゆる酸化的付加反応で、ニトロゲナーゼと窒素分子との相互作用のモデル反応と考えられている^{13,45)}。

Cp₂MoH₂ (Cp=η-C₅H₅) と DAD はエタノール中室温で反応して 1 : 1 付加体を生成し、70℃ ではさらに DAD と反応して環状化合物と DADH₂ を与える(式 35)⁴⁶⁾。

3. DAD による酸化的脱アルキル化反応

3.1. 酸化的脱アルキル化 第 3 級アルキルアミン類と DAD との反応を最初に行ったのは Diels ら⁴⁷⁾ である。たとえば N,N-dimethylaniline を DAD と処理するとメチル基に DAD が付加する。この付加体 **33** の生成にはイオン説とラジカル説があるが、ラジカル開始剤や阻害剤によって反応が影響を受けないことから、Huisgen の説⁴⁸⁾ による中間体 **34** のイリド転位を経由するものと考えられている⁴⁹⁾、付加体 **33** を酸で加水分解すると DADH、ホルムアルデヒドを離脱して第 2 級アミン類を与える(式 36)。この DAD による脱メチル化は

他の試薬でうまく行かない場合でも特異的に好結果をもたらすことが多い。

兼松らによって成功した 6,7-benzomorphan **35** の合成では、最終段階の 2-methyl-6,7-benzomorphan の脱メチル化に DAD を用いて、cyanogen bromide を用いる von Brown 法 (20%) より勝れた結果が得られている(式 37)⁵⁰⁾。

同様にしてテトラヒドロテバイン誘導体 **36** も脱メチル化される(式 38)⁵¹⁾。

2位炭素に *exo* 置換基を持ったトロパン誘導体 37 は 4級塩を形成しないため ethyl chloroformate や cyanogen bromide では *N*-メチル基の脱メチル化は起らない。しかし DAD とは容易に反応して定量的に付加体 38 を形成する。38 を pyridine hydroiodide で加水分解すると目的とする *nor* 体が得られる (式 39)⁴⁹⁾。

メチル基以外のアルキル基も DAD によって酸化的に脱アルキル化される⁵²⁾。たとえば *N,N*-diethylbenzylamine では脱エチルと脱ベンジル化が競争的に起る。脱ベンジル化の際はベンズアルデヒドとジエチルアミンを生成する (式 40)。脱ベンジル化は表 7 に示されるよう

に、ベンジル基の置換基によって影響を受ける。

Dibenzyl ether および dibenzyl thioether も DAD によって脱ベンジル化される (式 41)。特に後者の場合は定量的に反応が進行する (式 42)⁵²⁾。

Table 7 Debenzylation of *N,N*-diethylbenzylamines by DAD⁵²⁾.

Substituent	debenzylation (%)
<i>p</i> -H	33
<i>p</i> -OCH ₃	55
<i>p</i> -CH ₃	39
<i>p</i> -Cl	40
<i>p</i> -NO ₂	96

3.2. 酸化的架橋反応 前節の脱メチル化反応と関連して DAD 付加体の加水分解の条件によっては興味あることにメチレン基で架橋された *bis* 体得られる。たとえばテトラヒドロテバイン誘導体 39 を DAD で処理した後、含水メタノール中で環流すると *N,N'*-methylenebisnor 体 40 を生成する (式 43)^{51,53)}。

この二量体の生成は加水分解の際得られるホルムアルデヒドが再び Mannich 反応を起したものと考えられる (式 44)。

また前節のトロパンと DAD の付加体 38 をメタノール性塩酸と処理すると DADH₂ を離脱して興味ある架橋化合物 41 が得られる (式 45)⁴⁹⁾。同様にして類似の

架橋化合物が得られる (式 46)。

(46)

3.3. アミン類のアルデヒド類への酸化 直鎖状のアルキルアミン類を対応するアルデヒド類に変化する満足な方法が今までなかったが^{54,55)}, 最近 DAD によるアルキル化反応を応用して次のような変換法が開発された⁵⁶⁾。1-Propylamin の propanal への酸化を例にあげる (式 47)。同様に、*n*-decyl-, benzyl- および

(47)

phenethyl-amine がそれぞれ decanal (71%), benzaldehyde (94%) および phenylacetaldehyde (46%) に酸化される。ただしこの方法は 2 級アルキル基を持った 1 級アミンのケトンへの酸化には適用できない。イミン中間体と DAD が反応しないからである。

4. DAD を用いる酸化的閉環反応によるヘテロ環の合成

その強力な親電子反応を利用して、ヘテロ環の窒素源

として DAD を導入する試みは Diels-Alder 反応によるピリダジン類の合成以前に、すでに Diels によって行われている。たとえば naphtho [2,1-*e*] 1,2,4-triazine 類 42 の合成があげられる (式 48)⁵⁷⁾。その後も類似の

(48)

反応による縮合 *as*-トリアジン類の合成例はかなり多い。しかし本稿では DAD の脱水素 (酸化) 力がヘテロ環形成に重要な役割を演じる反応のみを取り扱うことにする。勿論各反応過程が前述の項目のどれかに含まれるものもあるが、便宜上ここに一括した。

4.1. 縮合ピリミジン類の合成 Aldehyde uracil-6-ylhydrozone 類 43 をニトロソ化すると通常ニトロソ化と同時に脱水閉環して、7-azalumazine 類が得られるが、この反応を DAD の存在下に行うと中間に生成するヒドロキシルアミノ体 44 が脱水素されて対応する 7-azalumazine 4-oxide 類 45 が選択的に得られる (式 49)⁵⁸⁾。

(49)

次に DAD がヘテロ環の窒素源となると同時に酸化剤として作動する若干の例をあげる。1,3-Dimethyl-6-hydrazinouracil 46 を 2 倍モルの DAD と DMF 中で処理すると一挙に pyrimidotriazine 48 が得られる。この反応は DAD が過剰に存在しなければ進行しない。従ってまず 1 モルの DAD がウラシルの 5 位に付加して 47 を与え、次いで DAD がヒドラジノ基から水素を引き抜きジイミドを形成すると考えられる。ジイミドは求核性を持っておりカルボニル基に付加閉環したものである (式 50)⁵⁹⁾。

6-Anilinouracil に過剰の DAD を 180℃ で作用させると一挙に閉環して高収率でアロキサジン類が得られる⁶⁰⁾。この閉環反応の特徴は位置選択的で、たとえば 1,3-dimethyl-6-(*m*-toluidino) uracil **49** を DAD で閉環すると 1,3,8-trimethylalloxazine **50** のみが得られる(式 51)。ニトロソ化とかニトロ化による閉環法では 1,

3,6-trimethylalloxazine が副成する。本反応ではまず Michael 型中間体 **51** が得られる。次いで DAD によって酸化的に転位してアザヘキサトリエン型化合物 **52** を形成し、これが閉環、芳香化したものと考えられる(式 52), **51** を加熱しただけではアロキサジンを生成しない⁶⁰⁾。

同様に 6-alkylamino-1,3-dimethyluracil 類 **53** に過剰の DAD を作用させると一工程でキサンチン類 **54** が

得られる⁶¹⁾。本反応も当モルの DAD では Michael 型付加体を生成するのみで、閉環には過剰の DAD を必要とする(式 53)。

フラビン類も同様の原理で 6-(*N*-alkylanilino) uracil 類と過剰の DAD との反応で得られるが収率はあまりよくなく、この場合は酸化過程で四酢酸鉛を用いた方が収率はよい⁶²⁾。

筆者らが開発したフラビン類の合成法の中で一般性のあるものとして、6-(*N*-alkylanilino)-5-nitrouracil 類を還元して得られる 5-amino-6-(*N*-alkylanilino) uracil 類 **55** を可視光線の存在下 DAD を用いて酸化的に閉環すると、高収率でリボフラビンを含むフラビン類を与える反応がある⁶³⁾。この反応は DAD 酸化によって 5-imino 中間体 **56** を形成、次いで閉環、過剰に存在する DAD または空気によって酸化されフラビン類が得られたものである(式 54)。

アロキサジン類およびフラビン類と関係の深い5-デアザアロキサジン類および5-デアザフラビン類の合成にもDAD酸化が利用される。すなわち6-amino-1,3-dimethyluracilと芳香族アルデヒドとの付加によって得られるaryl-bis(6-amino-1,3-dimethyluracil)methane類57をDADと180℃で処理すると1モルの6-amino-1,3-dimethyluracilの離脱を伴って、酸化的閉環が起り5-デアザアロキサジン類58が高収率で得られる(式55)⁶⁴⁾。この反応はDADに特異的で、四酢酸鉛、NBS、ニトロベンゼンなどの酸化剤では進行しない。

同様にDAD酸化を用いて種々の5-デアザフラビン類を合成することができる⁶⁵⁾。また本法では芳香族アルデヒドとして2-naphthaldehyde, thiophen-2-aldehyde, pyridine-3-aldehydeを用い、それぞれに対応する5-デアザフラビン類縁体59, 60, および61が得られ普遍性のある合成法である(式56)。

プリン類の一般的合成法の一つとして6-amino-5-benzylideneaminopyrimidine類を硫酸銅や四酢酸鉛などで酸化的に閉環する方法があるが、DADを用いると極めて円滑に反応が進行し、金属酸化剤よりよい収率でプリン類を与えることが見出された⁶⁶⁾。この方法は従来ほとんど研究されていない9-置換テオフィリン類62の合成に適している(式57)。

4.2. その他の含素ヘテロ環の合成 DAD酸化の特徴が発揮されている興味ある環変換反応がある⁶⁷⁾。すなわち1-anilino-1-hydroxycyclopropane 63をDADとベンゼン中環流するとよい収率で2-benzoylquinoline 67が得られる。この反応は恐らくDADで酸化された1-anilino-1-benzoylcyclopropane 64がさらに脱水素されてcyclopropene中間体65を生成するものと考えられる。次いで65が開環して66になり、電子環化反応、脱水素を経て67を与えたものであろう。事実別途に合成した64とDADとの反応からも67が得られる(式58)。

DADによるヒドロキシルアミンからニトロソ体への酸化を利用した閉環反応として5-amino-3,4-diphenylisoxazole 68の合成法がある(式59)⁶⁸⁾。

また精神安定剤を合成する目的で 2-hydrazinobenzo-diazepine のヒドラゾン類 **69** を DAD で脱水素的に閉環して各種の 1-置換 *s*-triazolo [4,3-*a*] [1,4] benzo-diazepine 類 **70** を合成した例がある (式 60)⁶⁹⁾。

4.3. ペニシリンおよびセファロsporin系化合物の合成 Cooper⁷⁰⁾ によって示唆された生合成系路の一部分である β -lactam thiazoline 類 **71** から cephem 環系 **72** への変換に DAD 酸化が用いられている (式 61)⁷¹⁾。

ペニシリンスルホキシド類は酸触媒でセファロsporin 類へ変換することはよく知られている。この環変換にも DAD が用いられている。たとえば penicillin V sulfide のメチルエステル **73** を沸騰ジオキサン中 DAD と処理すると対応する cephem **74** が 26% の収率で得られる。この際 DAD 付加体 **75** (14.2%) および酸化二量体 **76** (11.3%) が副生し、DAD は DADH₂ に還元される (式 62)⁷²⁾。

5. おわりに

Organic Synthesis には DAD の合成法が二種類記載されている。第一の方法はヒドラゾジカルボン酸エステルを次亜塩素酸で酸化する方法 (収率 82%)⁷³⁾ で、第二の方法は Curtius 法の改良型で発煙硝酸を用いて酸化する方法 (収率 75%)⁴⁾ である。後者の方が操作が安全で生成物はより純粋である。次亜塩素酸酸化では DAD に 1% 程度のクロルが含まれ蒸溜の際の爆発の原因になると言われている。

DAD 酸化は、DAD の純度が収率に大きく影響するので、新鮮な赤色のものを用いるべきである。長時間保存したり、市販のもので赤色があせたものはかなり分解しており、反応結果は悪い。

以上 DAD による酸化反応に焦点を絞って眺めて見たが、かなり広い範囲で酸化剤として用いられていることがわかった。筆者は DAD を最も簡単な型の酸化系補酵素モデルと考えているが、一方では極端に活性化された窒素分子であるとの見方もある。また分解すれば炭酸ガス、窒素および水素になる (この反応はジイミド還元として利用されていることは周知) から無公害試薬としても注目され、今後どのような有効利用が見出されるかは興味ある問題であろう。

(昭和 55 年 1 月 28 日受理)

文 献

- 1) 最近の C. A. では diazenedicarboxylic acid diethyl ester として掲載されている。
- 2) O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.*, **450**, 237 (1926)
- 3) T. Curtius, K. Heidenreich, *Ber.*, **27**, 773, (1894)
- 4) 改良法; J. C. Kauer, *Org. Syn., Coll. Vol.*, **4**, 411 (1963)
- 5) 小田良平, 化学, **32**, 757 (1977); すでにトピックとして取り上げられているので、今回は割愛する。
- 6) F. Yoneda, K. Suzuki, Y. Nitta, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2328 (1966)
- 7) M. Fieser, L. F. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", **1**, 849; **2**, 324; **3**, 223; **4**, 384; **5**, 528; **6**, 467; **7**, 287
- 8) A. Zweig, A. K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*,

- 85, 2736 (1963)
- 9) F. Yoneda, K. Suzuki, Y. Nitta, *J. Org. Chem.*, **32**, 727 (1967)
- 10) R. C. Cookson, I. D. R. Stevens, C. T. Watt, *Chem. Commun.*, **1965**, 259
- 11) T. Mukaiyama, K. Takahashi, I. Kuwajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 1491 (1968)
- 12) K. Kato, O. Mitsunobu, *J. Org. Chem.*, **35**, 4227 (1970)
- 13) J. M. McDonald, J. L. Corbin, W. E. Newton, *Inorg. Chem.*, **15**, 2056 (1976)
- 14) T. Mukaiyama, K. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5907
- 15) V. Boekelheide, J. L. Mondt, *ibid.*, **1970**, 1203
- 16) E. C. Taylor, F. Yoneda, *Chem. Commun.*, **1967**, 199
- 17) J. H. Boyer, P. J. A. Frints, *J. Org. Chem.*, **33**, 4554 (1968)
- 18) K. Harsányi, C. Gönczi, D. Korbonits, *Liebigs Ann. Chem.*, **1973**, 190
- 19) M. Colonna, U. de Martins, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 1187 (1963)
- 20) R. M. Kellogg, S. Wassenaar, J. Buten, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4689; J. Buten, S. Wassenaar, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **37**, 4045 (1972)
- 21) T. Beetz, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7925 (1973)
- 22) C. Temple, Jr., C. L. Kussner, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **34**, 3161 (1969)
- 23) Idem., *ibid.*, **36**, 2974 (1971)
- 24) S. Nishigaki, M. Ichiba, J. Sato, K. Senga, M. Noguchi, F. Yoneda, *Heterocycles.*, **9**, 11 (1978); K. Senga, J. Sato, Y. Kanamori, M. Ichiba, S. Nishigaki, M. Noguchi, F. Yoneda, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 781 (1978)
- 25) F. Yoneda, M. Higuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 3849 (1973)
- 26) K. -H. Koch, E. Fahr, *Angew. Chem.*, **82**, 636 (1970)
- 27) W. Schmitt-Sody, E. Fahr, K. -H. Koch, *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 1509
- 28) J. H. Boyer, J. Kooi, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1099 (1976)
- 29) P. P. Fu, J. H. Boyer, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1974**, 2246
- 30) F. Yoneda, K. Mori, Y. Sakuma, H. Yamaguchi, *ibid.*, **1980**, 978
- 31) 米田文郎, 中川敏士, 未発表
- 32) L. Marchetti, L. Greci, G. Tosi, *Gazz. Chim. Ital.*, **100**, 770 (1970)
- 33) M. Colonna, L. Marchetti, *ibid.*, **99**, 14 (1969)
- 34) G. H. Kerr, O. Meth-Cohn, E. B. Mullock, H. Suschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1974**, 1614
- 35) E. Rabe, H. -W. Wanzlick, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 195
- 36) P. W. Jeffs, H. F. Campbell, R. L. Hawks, *Chem. Commun.*, **1971**, 1338
- 37) R. Axen, M. Chaykovsky, B. Witkop, *J. Org. Chem.*, **32**, 4117 (1967)
- 38) R. Grigg, J. Kemp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 125
- 39) S. Konno, C. H. Stammer, *Synthesis.*, **1978**, 598
- 40) O. Diels, P. Fritzsche, *Ber.*, **44**, 3018 (1911)
- 41) S. H. Schroeter, *J. Org. Chem.*, **34**, 4012 (1969)
- 42) M. Colonna, P. Bruni, *Gazz. Chim. Ital.*, **95**, 1172 (1965)
- 43) F. Yoneda, M. Higuchi, K. Senga, M. Kanahori, S. Nishigaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 473 (1973)
- 44) G. Mehta, S. K. Kapoor, *Org. Prep. Proced. Int.*, **4**, 257 (1972)
- 45) L. S. Liebeskind, K. B. Sharpless, R. D. Wilson, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7061 (1978)
- 46) S. Otsuka, A. Nakamura, H. Minamida, *Chem. Commun.*, **1969**, 1148; A. Nakamura, M. Aotake, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 3456 (1974)
- 47) O. Diels, M. Paquin, *Ber.*, **46**, 2000 (1913)
- 48) R. Huisgen, F. Jakob, *Liebigs Ann. Chem.*, **590**, 37 (1954)
- 49) R. L. Clarke, A. J. Gambino, M. L. Heckler, *J. Org. Chem.*, **43**, 4589 (1978)
- 50) K. Kanematsu, R. T. Parfitt, A. E. Jacobson, J. H. Ager, E. L. May, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1064 (1968); K. Kanematsu, M. Takeda, A. E. Jacobson, E. L. May, *J. Med. Chem.*, **12**, 405 (1969)
- 51) K. W. Bentley, D. G. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3281 (1967)
- 52) E. E. Smissman, A. Makriyannis, *J. Org. Chem.*, **38**, 1652 (1973)
- 53) K. W. Bentley, J. D. Bower, J. W. Lewis, M. J. Readhead, A. C. B. Smith, G. R. Young, *J. Chem. Soc., (C)*, **1969**, 2237
- 54) V. Calo, P. E. Todesco, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1972**, 1652
- 55) E. J. Corey, K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1429 (1969)
- 56) G. Doleschall, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2131
- 57) O. Diels, *Ber.*, **54**, 213 (1921)
- 58) F. Yoneda, S. Nishigaki, K. Shinomura, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 2647 (1971); F. Yoneda, T. Nagamatsu, K. Shinomura, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1976**, 713
- 59) E. C. Taylor, F. Sowinski, *J. Org. Chem.*, **40**,

- 2321 (1975)
- 60) F. Yoneda, S. Fukazawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 503; F. Yoneda, S. Matsumoto, Y. Sakuma, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1975**, 1907
- 61) F. Yoneda, S. Matsumoto, M. Higuchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 146; F. Yoneda, M. Higuchi, S. Matsumoto, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1977**, 348
- 62) F. Yoneda, Y. Sakuma, T. Nagamatsu, *ibid.*, **1976**, 2398
- 63) F. Yoneda, Y. Sakuma, *Heterocycles*, **6**, 25 (1977); F. Yoneda, Y. Sakuma, K. Shinozuka, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1978**, 348
- 64) F. Yoneda, F. Takayama, A. Koshiro, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2507 (1979)
- 65) K. Mori, K. Shinozuka, Y. Sakuma, F. Yoneda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1978**, 764; F. Yoneda, K. Mori, Y. Sakuma, H. Yamaguchi, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980**, 978
- 66) F. Yoneda, M. Higuchi, K. Senga, K. Shimizu, S. Nishigaki, *Heterocycles*, **4**, 1759 (1976); F. Yoneda, M. Higuchi, K. Mori, K. Senga, Y. Kanamori, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2905 (1978)
- 67) O. Tsuge, H. Watanabe, *Heterocycles*, **4**, 1905 (1976)
- 68) K. Harsányi, K. Takács, K. Horváth, *Ber.*, **107**, 2563 (1974)
- 69) A. Walser, G. Zenchoff, *J. Med. Chem.*, **20**, 1694 (1977)
- 70) R. D. G. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1018 (1972)
- 71) G. Franceschi, M. Foglio, P. Masi, A. Suarato, G. Palamidessi, L. Bernardi, F. Arcamone, G. Cainelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 248 (1977)
- 72) S. Terao, T. Matsuo, S. Tsushima, N. Matsumoto, T. Miyawaki, M. Miyamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 1304
- 73) N. Rabjohn, *Org. Syn., Coll. Vol.*, **3**, 375 (1955)

協会誌バックナンバー在庫表

下記バックナンバーが在庫致しておりますので、ご希望の方は代金・送料（現金書留）を添えてお申し込み下さい。第28巻以前のバックナンバーも多少在庫していますのでご照会下さい。

(昭和55年7月現在)

巻 数	年 号	在 庫 月 号	定 価	送 料
第29巻	昭和46年 '71	1 2 — 4 5 6 7 8 9 — 11 12	400円/冊	41円/冊
30	47 '72	1 2 — 4 5 6 7 8 9 10 11 12 記	500 "	"
31	48 '73	(全号欠本です)	—	—
32	49 '74	1 — 3 — 5 6 — 8 9 — 11 12	700 "	(送料共)
33	50 '75	— — 3 — — — 7 8 9 — — —	"	"
34	51 '76	— 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	800 "	"
35	52 '77	1 2 3 4 — 6 7 8 9 10 11 12	"	"
36	53 '78	— 2 3 — 5 6 — — — — 11 12	900 "	"
37	54 '79	— — 3 4 5 — — 8 9 10 11 12	"	"
38	55 '80	1 2 3 4 5 6 7	"	"

特 集 号	記	「30周年特別記念号」(別冊)	1,000円/冊	41円/冊
	34—5	「有機合成における炭酸ガスの利用」	1,500	(送料共)
	11	「有機合成における金属酵素」	"	"
	35—12	「最近の炭素骨格変換法」	"	"
	36—6	「フリーデル・クラフツ反応」	2,000	"
	11	「有機合成のための反応の場」	"	"
	37—12	「有機合成に用いられる金属化合物の合成と性質」	"	"
	38—6	「新製品・新プロセス開発の背景」	"	"