芳香環の“Directed Metalation”反応を利用した有機合成

渡 辺 三 明*

Organic Syntheses via Directed Metalation of Aromatic Compounds.

Mitsuaki WATANABE*

Directed metalation has recently been recognized as an efficient new synthetic methodology for the regiospecific construction of highly substituted aromatic systems. In this review, the utility of the directed metalation strategy for the synthesis of a variety of complex aromatic compounds, especially natural products, is described.

はじめに

高次に置換された芳香族化合物の位置特異的合成法の開発は、有機合成化学の大きな課題であった。Friedel-Crafts 反応に代表される通常の芳香族親電子置換反応では、しばしば、位置異性体の分離操作が不可避である。標的化合物の合成を設計する際、synthon approach, synthetic equivalent などの概念を駆使し、有利な逆合成ルートを考察することが、今日では広く用いられている。標的化合物の一部に芳香環を含む場合、鍵化合物になりうるフラグメントとしての芳香環の効率的で、位置選択的な合成法の探索と選択が重要な役割を果たすことになる。ここに述べる芳香環の directed metalation^{*1} 反応¹⁾は、多くの先達の精力的な実験に支えられ、今日では、効率的な多置換芳香族化合物合成反応の一つとして広く認められており、特に 1970 年代後半より、天然物合成の有効な synthetic tool として広く用いられている。一般に、directed metalation は芳香環上のある特定の置換基 (directing group) のオルト位水素を、アルキルリチウム類で引き抜き、リチウム-sp² 炭素共有結合を形成するリチエーション反応と解釈されている^{1d)}。本稿では、主に、このオルトリチエーション反応の天然物合成への応用について概説する。

1 Directed lithiation

Gilman と Bebb²⁾, Wittig と Fuhrman³⁾によって、それぞれ独立して見いだされたアニソールの MeO 基のオルト位にリチウム化が起こる事実は、その後の directed lithiation 反応の礎となり、以来、Hauser⁴⁾, Slocum⁵⁾らによる研究が積み重ねられ、体系化^{1e)}が進められた。チャート 1 には directed lithiation 反応の典型的パターンを示す。フランなどのヘテロ原子の α 位で脱プロト

Chart 1

*1 Directed metalation 反応は、しばしば direct metalation (直接メタル化) 反応と混同されるが、本来は directing group が関与した位置指向のメタル化反応という意味であり、両者は明らかに区別されるべきものであろう。

* 長崎大学薬学部 ( )

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki

University ( )

化が起こり、リチウム-炭素結合が形成される式(1)と、ヘテロ原子を含む特定の置換基(Z)のβ位が脱プロトン化される式(2)があり、特に、芳香環である場合に限定して式(2)の反応を、オルトリチエーション反応と呼んでいる。この際、式(3)のようにZのオルト位にメチル基が存在すると、通常、芳香環の脱プロトン化よりも芳香環に直結したメチル基のそれが優先し、安定なベンジルアニオンが形成される。

Directing group (Z) の必要条件は、リチエーション反応の機構の考察¹⁰⁾より、次のようなものである⁶⁾。Z基はリチウム化剤(RLi)をリチウム原子に対する配位によって接近させ、いわば錨(anchor)の役目(チャート2に↓で示す)¹⁰⁾を果す電子供与原子があること、電子吸引効果を有してプロトンの引き抜きを容易にし、かつキレーションによって、オルトリチオ体を安定化させる性質を持つことが望ましい(チャート2)。しかも、このZがRLiの求核攻撃を受けやすい場合には、Zのかさ高さによる立体障害の利用、あるいは、Zに負電荷を持たせるなどの工夫がなされ、この攻撃を最少限に止めてい

Chart 2

る。また、有機合成的観点からは、使用したZが、次の段階で有効な官能基に変換される能力を持つことなどが必要である。

MeO基がdirecting効果を有していることが発見されて以来、数多くのdirecting groupの開発が進められてきた。表1には、それらの主なものを記載している。これらのうち、アミド、エーテル、アルキルアルコール、アルキルアミン、オキサゾリンが主に有機合成に利用されているので、本稿では、これら5種について詳述し、各グループが保有しているsynthetic potentialを浮きぼりにしたい。また、これらのグループのdirecting priority(優先順位)は、分子内¹⁰⁾、分子間⁷⁷⁾の競争的リチウム化反応によって精査されており、ほぼチャート3に示す順位が一般的⁶⁾に認められている。

Chart 3

1. 1. Directed lithiation 反応の有用性と反応形式

本法は、隣りあった置換基を持つベンゼン誘導体の位置

Amides	-CONEt ₂ ⁶⁻¹⁷⁾ , -CONMe ₂ ^{15,18-20)} , -CON(<i>i</i> -Pr) ₂ ²¹⁾ , -CONHMe ^{18,19,21-24)} , -CONHPh ^{25,26)} , -CONH(<i>i</i> -Bu) ²⁷⁾ , -CSNHMe ²⁸⁾
Ethers	-OMe ²⁹⁻³¹⁾ , -OCH ₂ OMe ^{14,32-40)} , -OCH ₂ CH ₂ OMe ⁴¹⁾ , -O- ⁴²⁾ , -OCHOEt ⁴⁰⁾ , -SMe ⁴³⁾ , -S(<i>i</i> -Bu) ⁴⁴⁾ , -OEt ⁴⁵⁾
Alkylalcohols	-CH ₂ OH ⁴⁶⁻⁴⁹⁾ , -CROH ⁵⁰⁻⁵²⁾
Alkylamines	-CH ₂ NMe ₂ ^{22a,53,55,56)} , -CH ₂ CH ₂ NMe ₂ ^{53,54)}
Oxazoline	⁵⁷⁻⁶⁰⁾
Others	-SO ₂ NMe ₂ ^{5a)} , -NHCO(<i>i</i> -Bu) ⁶¹⁻⁶⁴⁾ , -NHCOO(<i>i</i> -Bu) ⁶⁵⁾ , -NC ⁶⁶⁾ , -CN ⁶⁷⁾ , -CH=N- ^{68,69)} , -CH=NNMe ₂ ^{70,71)} , -CH(OMe) ₂ ⁷²⁾ , ⁷³⁾ , ⁷⁴⁾ , -F ⁷⁵⁾ , - ⁷⁶⁾

Table 1 Directing groups.

特異的合成の容易さの点で、特に高く評価されている。1, 2, 3-および 1, 2, 4-トリ置換ベンゼンの構築を例にとり説明する(チャート4)。Snieckusら¹²⁾は1を *s*-BuLi/

Chart 4

TMEDA*²系¹⁶⁾を用いリチオ体2とした後、親電子試薬としてDMFを用いて、連続したトリ置換アルデヒド体3を75%の収率で得た。一方、4を使用するとダブルキレーションされた5が形成され、同じホルミル化により、位置異性体6が合成される。これらの合成法は、普遍性に富んだものであり、同一芳香環の異なった位置に2種の directing group (CONEt₂とMeO)を併せ持つ1および4は、a, b あるいは c 位の非等価オルト位を持つが、反応位置は、directing group の priority の差、あるいはダブルキレーションによって特異的に決定される。また、1, 2, 4-トリ置換ベンゼンを合成するためには、4において、6位を最初にトリメチルシリル基で保護し、ついで同様の反応を繰り返した後、脱保護して8に導くことができる⁷⁾。1, 2, 3, 4-テトラ置換芳香族化合物は、各種のイソキノリンアルカロイド⁷⁸⁾の合成の重要な鍵化合物であるが、これらの化合物も上記の方法によって、容易に合成されている¹³⁾。

上述した例のように、反応位置が容易に推測できることもあるが、予測しがたい場合もある。Ronaldら³³⁾によって詳細に研究されているメトキシメチル基で保護されたフェノール類の directed lithiation 反応を例にあげる(チャート5)。反応点を3つ持つ9を、*t*-BuLi/TMEDA/ether系でリチウム化し、ついでヨードクロロエタンと処理すると、93%の収率でヨード体10、11が得られ、その比は95:5であった。しかしながら、9のMeO基を別の directing group である -CH₂OH基に変

Chart 5

えた12に、同一の条件で反応を行ったところ、ヨード体13、14が68%の収率で得られたが、その比は15:85であり、この場合は、b位よりa位でのオルトリチオ化が優先した。一方、12を *n*-BuLi/benzene系で処理しヨード化を行うと、生成物は総て13であった。15は2つの非等価オルト位を持つが、*t*-BuLi/*n*-pentane系を用いると、一方向的にa位でリチオ化が起きる。さらに、directing group のオルト位にメチル基が存在する場合、通常、環の脱プロトン化よりもメチル基のそれが優先するが、唯一の例外が18である。Christensen³²⁾は、18を *n*-BuLi/TMEDA系でリチオ化し、ついでDMFと処理することにより、20を80%の収率で得ている。この場合には、b位での反応生成物はまったく得られていない。これら反応性の差異の要因は、リチウム化剤の塩基

*2 N, N, N', N'-Tetraethylethylenediamine.

Chart 6

Chart 7

Chart 8

性の強さの差, 反応温度, 溶媒, さらには中間キレート構造の安定性などに由来していると考えられる。

さて, ここでメコニンとホモフタル酸無水物の合成を例にとり, 従来法と directed lithiation 法との比較を示す。ナルコチンの構成成分であるメコニン 22 は, 従来法では 21 のクロルメチル化によって合成されるが, 収率は 28% と低く 23 が副生する欠点もあった⁷⁹⁾。これに対してチャート 6 に示す, 2通りの directed lithiation 法— CONEt_2 基を directing group として $-\text{CH}_2\text{OH}$ ユニットを導入 (24 → 25 → 22)¹²⁾, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 基を directing group として $-\text{CO}$ ユニットを導入 (26 → 22)⁴⁸⁾—を利用することによって, 反応位置を制御し, 22 が収率よく合成されている。ホモフタル酸およびその酸無水物は, アルカロイド合成の鍵中間体として重要であるばかりでなく, 3-メトキシホモフタル酸無水物は, アントラサイクリノン⁸⁰⁾, イソクマリン類の合成⁸¹⁾にも使用されるなど, ますますその有用性が拡大している。なかでも, 3,4-メチレンジオキシならびに 3,4-ジメチルホモフタル酸無水物は, 煩雑な処理を多く含んだ長い工程で合成されていた^{11b, 82)} (チャート 7)。すなわち, 27 a, b を Doebner 縮合, ついで, 接触還元によって得られる 28 a, b をブロム化して 29 としたのち 30 a, b が合成されていた。一方, directed lithiation 反応を使ったチャート 8 に示す合成では, 2回のリチエーション反応により, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 基の導入を行い, アミドの加水分解を経て 30 b が 52% の総収率で合成された¹¹⁾。他方, 27 a を出発原料として, 2通りのリチエーションルートで中間化合物 35 が巧みに合成され, 31 a に変換された⁶⁹⁾。以上, 従来法との比較によって, directed lithiation 反応の有用性を記したが, 次に代表的な directing group を用いた有機合成を紹介する。

2 Amide 基を directing group とした有機合成

2級ならびに 3級アミドが標的的に利用されている。

3級アミド (CONMe_2 , CONEt_2) では, 用いるリチウム化剤のカルボニル基への求核攻撃¹⁹⁾, あるいは生成したリチオ体の自己縮合¹⁵⁾が起こるなど, directing group として不適であるとされていた。そのため 2級アミドを用いるリチエーション反応が, 古くから行われていたという経緯がある。しかしながら, 1977年 Beak ら¹⁶⁾が *N*, *N*-ジエチルベンズアミドに, *s*-BuLi/TMEDA/ -78°C のリチウム化条件を適用し, アミドのオルト位に高選択的リチオ化が起こることを見出して以来, 3級アミド基の強力な directing 効果が注目を集め, 有機合成に広範に利用されるようになった。

2.1. Anthraquinone 類の合成 種々のアントラキノン天然物¹⁰⁾, アントラサイクリノン前駆体^{25, 27)}が 2級, 3級アミド基を directing group として選り合成されている。従来, たとえばフタル酸誘導体を用いる合成では, しばしば, *o*-ベンゾイル安息香酸の酸触媒閉環に際して起こる Hayashi 転位⁸³⁾で, 位置特異性が損なわれることもあったが, 本法の採用でこの問題は解決された。チャート 9 に示すように, directing group としては, $-\text{CONEt}_2$, $-\text{CONHPh}$ を用いて得られるリチオ体 39²⁵⁾, 41²⁷⁾, 43¹⁰⁾ に対し各種のベンズアルデヒド類を反応させ

Chart 9

Chart 10

て一般にはフタリド、アントロンを経てアントラキノ
ンが合成される。たとえば, catenarin **44** を構築する場
合^{10b)}, B環キノン部で, さまざまな切断様式が考えられ
る。チャート10ではaの切断を考え, その逆合成と実行
した反応を示している。この合成経路を多環状化合物に
応用すると色々な発がん性炭化水素類を合成できる^{8,9,60)}
(チャート11)。

Chart 11

Chart 12

2.2 Anthracyclinone 類の合成 アントラサイク
リノン類の合成は, 近年多種多様の方法が開発されてお
り, それらに関しては寺島の総説⁸⁴⁾を参考にしていただ
きたい。アミド基を directing group とするアントラサイ
クリノン類の合成は, 通常, D環アミドより導かれたリ
チオ体 **39**, **2** に, AB 環アルデヒドを縮合させる方法
が用いられている(チャート12)。Kende ら²⁶⁾ の(±)-
decarbomethoxyaklavinone **54**, (±)-11-deoxycarmi-
nomycinone **55**, (±)-aklavinone **56** の合成は, **39** を利
用し, C環のaの位置での合成を採用している。著者
ら¹⁴⁾は最近, ダウノマイシノンの鍵中間体 **57**⁸⁵⁾を, 2通
りのルート, すなわち, D環リチオ体 **2** と AB 環リチ
オ体 **58** より合成し, **57** のbあるいはcの位置での構築の

可能なことを示した。一方, Sih ら³⁸⁾は, DC 環リチオ
体 **59** より, ラクトンとの反応によって, (±)-7, 11-
dideoxydaunomycinone **60** の合成に成功しており, こ
こではB環上のdの位置での合成を採用している。以上,
directed lithiation 反応を鍵反応としたアントラサイク
リノン類の合成を記述したが, それぞれは異なった切断
様式の考察に基づき, 位置特異的に生成するリチオ体を
巧みに利用して構築されていることは, 本法の豊かな応
用への可能性を示唆しているといえよう。

2.3 Dihydroisocoumarin 類の合成 o-アニスア
ミド誘導体を原料として, (±)-mellein **63**, (±)-hyd-
rangenol **66 a**, (±)-phyllodulcin **66 b** が合成されてい
る(チャート13)。これらの化合物では, リチオ体 **61** に

Chart 13

対して2個の炭素鎖の導入が必要である。すなわち、**61**にプロピレンオキシドで骨格中の2個の炭素を導入し、加水分解、脱メチル化を経て**63**が合成される²²⁾。一方、著者ら¹⁸⁾は**61**にメチル基を導入して**64**とし、さらにLDA*³で安定なベンジルアニオンを生成させた後、アルデヒド類と反応させ生成物**65 a, b**を得、さらにこれを加水分解、続いて選択的脱保護により**66 a, b**を合成した。

3. Ether 類を directing group とした有機合成

エーテル類を用いるリチウム化反応は、古くから研究されていたが、MeO基のdirecting効果は弱く、オルトリチオ体の形成には長い反応時間と加熱を必要とした²⁹⁾。しかし、現在では配位能力の高いメトキシメチルエーテル、あるいはピラニルエーテルを用いて、氷冷下でもリチオ体を形成することができる。通常、リチウム化条件としては *n*-BuLi/ether を使用しているが、*n*-BuLi/TMEDA系³²⁾と、*t*-BuLi/ether系^{33a)}も使われている。他のdirecting groupと異なり、このエーテル類のdirected lithiation反応はチャート3に示したように、溶媒系によって収率⁴¹⁾、反応位置^{33b)}が影響されるなどの特色がある。これらのdirecting groupは反応の後、酸処理によりフェノール類に変換できるので、ナフトフラン²⁹⁾、フロキノリンアルカロイドなど³⁰⁾の含酸素環状化合物の合成に利用されている。

3.1. Sesquiterpene 類の合成 Ronaldら³⁵⁾は、*O*-メトキシメチル-*m*-クレゾール**15**を用いた3種のmarine sesquiterpene類 (allolaurinterol, debromoplysin, aplysin) の合成法を報告している。Aplysin **69**の合成を例に示す(チャート14)。**15**のリチオ体**16**にシクロペンテン類を縮合させ、**67**とした後、メタノール

Chart 14

中 KOH で処理し三環性アルコール**68**を合成した。これをさらに数段階を経てラセミ体の**69**へと導いている。これら一連の研究において、(-)-(isopinocamphe-nyloxy) methyl 基をメトキシメチル基の代りに用いると(-)-aplysinの合成が可能となる。しかし、**70**のdirected lithiation反応は、エーテルのかさ高さのために、リチオ化の収率がよくない。そこで彼らは、**16**をブロム化し、脱保護の後、エーテル化して**71**を合成した。これにハロゲン-リチウム交換反応³⁶⁾を行いリチオ体**72**を生成させ、シクロペンテン類と縮合させ**67**に相当する化合物を得ている。ここでジアステレオマーの分離を行ない(-)体を得、これより(-)-**69**へと導いた。

3.2. Coumarin 類の合成 保護された *m*-メトキシフェノールを用いる簡便なクマリン類の合成が報告されている(チャート15)。ダブルキレーションで安定化

Chart 15

された**73**をホルミル化すると、サリチルアルデヒド誘導体**74**が得られる。ついで Wittig 反応で炭素鎖を伸長し、さらに加熱開環して、高収率で**75**が合成されている^{30, 36a)}。一方、**76**にエトキシメチレン誘導体を反応させ、ついで酸触媒ラクトン化により、短工程で**77**が合成されている⁴⁰⁾。従来、クマリン類の合成には、von Pechman 合成⁸⁷⁾が多用されていた。たとえば、レゾルシノールを出発原料とする directed lithiation 法と von Pechman 法では、それぞれ isomeric なクマリン **78, 79** が合成できる。さらに、Knoevenagel^{87b)}、あるいは Perkin クマリン合成⁸⁸⁾では、原料のサリチルアルデヒド類の位置特

*3 Lithium diisopropylamide.

異的合成に難点があったが、この点でも directed lithiation 法は有効であろう。

4. Alkylalcohol を directing group としての有機合成

House ら⁹⁰⁾は、ジベレリン前駆体合成のために、80 のリチオ化反応を精査し、82を得ている。この反応では、81のダブルキレーションにより位置特異的に82を合成しているが、最近では、83 a, b でも *n*-ヘキサン中 *n*-BuLi と還流すると、収率よく位置特異的にリチオ体が形成されることが明らかとなった⁹¹⁾。また、縮合環の2級アルコールを使用せず、通常のベンジルアルコールでも、同様のリチオ化が進行する。植村、目ら⁹²⁾は86を *n*-BuLi/TMEDA 系でヘキサン中、加熱してジアニオンとした後カルボキシル化すると、a の位置で反応した87を53%、b の位置で反応した88を6%得たと報告しており、強力な塩基および加熱という条件では、b にも若干

のリチオ化が起きることを明らかにした(チャート16)。この反応は、その後、Seebach ら⁴⁷⁾が詳細に研究し、ジヒドロイソベンゾフランなどの合成に利用している。これらの反応に関連して、86のクロムトリカルボニル錯体89の directed lithiation 反応は興味深い結果を示している⁹³⁾。無置換ベンゼンあるいは一置換ベンゼンのクロムトリカルボニル錯体のリチウム化反応⁹⁴⁾は報告されているが、林ら⁹⁵⁾は89のクロムトリカルボニル錯体の使用で、芳香環プロトンの酸性を増加させ、リチオ化を容易にしたばかりでなく、かさ高い錯体の立体障害を利用し、通常の directed lithiation 反応では起こりにくいb位でのリチウム化に成功している。86の別の展開が thallation-carbonylation⁹¹⁾である。すでに、この手法を用いて、種々のラクトン類が収率よく合成されている⁹¹⁾。上述の3方法(①, ②, ③)を86に適用するとチャート17のような合成が可能となる。

4.1. Isochracinic acid の合成 ベンジルアルコール

Chart 16

Chart 17

Chart 18

ール誘導体に directed lithiation 反応を利用し、マクロライド zearalenone の鍵中間体 **98**, および isochracinic acid **99** が合成されている⁴⁹⁾。**86**, **91** は植村ら⁴⁶⁾の条件

Chart 19

下, カルボキシル化して, 位置特異的かつ高収率でフタリド **87**, **94** とし, このフタリド類の変換により, **98**, **99** が合成された⁴⁹⁾。一方, この **99** は **2** のホルミル化によって容易に得られる **3** に, 酢酸ジアニオン⁹²⁾を反応させることによって短工程で合成される⁹³⁾ (チャート 18)。

5. Alkylamine を directing group としての有機合成

このグループを用いる directed lithiation 反応の歴史は古く, 主に *N,N*-ジメチルベンジルアミン **101**^{53, 54)} と, フェネチルアミン **103**^{53 c, 54)} が用いられている。Narasimhan ら⁵⁴⁾ は, **101** にエチレンオキシドで 2 炭素, あるいは **103**

にパラホルムアルデヒドで 1 炭素を導入し, それぞれのルートよりイソキノリンを合成している (チャート 19)。

5. 1. Berbine alkaloid の合成 (±)-Tetrahydropalmatine **106** および (±)-canadine **113** の合成が報告されている (チャート 20)。アルカロイドの laudanosine **105** は骨格中にフェネチルアミン部を有する関係で, directed lithiation 法を利用して, **106** に変換できるが収率は低い^{54 b)}。1978 年 Rapoport ら⁵⁵⁾ は, **107** のリチウム化により **108** を形成させ, 過剰の ClCOOEt の使用で, オルトエトキシカルボニル化と同時に, $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ が $-\text{CH}_2\text{Cl}$ に定量的に変換されることを見出した。この **109** は, その後 **110** に変換され, ついで **106** に導かれた。一方, Narasimhan ら⁵⁶⁾ は, 同じ **108** を用いて, イソクロマン-3-オン **112**⁹⁴⁾ を合成し, これより **106**, **113** の合成に成功しているが, これら 2 例は, directed lithiation 反応と同時に, ClCOOEt によるベンジル位の *N*, *N*-ジメチルアミノ基のクロロメチル基への変換が重要な役割を果たしている。

Chart 20

6. Oxazoline を directing group としての有機合成

アリールオキサゾリンの directed lithiation 反応は、1975年 Gschwendら⁵⁷⁾によって見い出され、その後、Meyersら⁵⁸⁾により検討が加えられ体系づけられた。この基は、通常の directing group として、オルトリチウム化による親電子置換反応を行うのみならず、オルト位

Nucleophilic Substitution

Electrophilic Substitution

Chart 21

に、Fあるいは MeO 基が存在する場合、種々の求核試薬と F, MeO 基を置換させる。これは他のグループではまだ見い出されていない特色ある反応挙動である。この2つの特性を巧みに生かしたリグナンラクトン誘導体 chinensin analogue 117 の合成^{58d)}が報告されている(チャート21)。本稿では、この求核置換反応を用いる有機合成の実例を詳述する紙面の余地はないが、この反応が天然物の合成を含め、重要な置換芳香族化合物の合成法になっているので、主な文献を挙げておく。精神安定剤としてのジベンズアゼピンの合成⁹⁵⁾、カンナビフランの合成⁹⁶⁾、テルペノイド合成のための中間体 *o*-アルケニルベンズアルデヒドの合成⁹⁷⁾、非対称ビフェニル類の合成⁹⁸⁾、インドリンなどの縮合環の合成⁹⁹⁾、抗生物質 WS-5995 の合成¹⁰⁰⁾がある。一方、オキサゾリンのオルトリチエーション反応を使った合成には、環境汚染物質多環状チオフェン類^{60a)}、およびフロロバイレン類^{60b)}の合成などが報告されている。

6.1. Dihydropyrene 類の合成 Boekelheideら⁵⁹⁾

は、2つのオキサゾリン基によるダブルリチエーションにより安定化されたリチオ体 119 を利用し、2つのオキサゾリンにはさまれた位置へメチル基を導入し、さらに再度リチエーションを繰り返しプロピルプロマイドとの反応により、*n*-ブチル基を持つ 120 を収率よく合成している。この 120 は構造有機化学の面で興味を持たれていた 121 へと数段階を経て変換された(チャート22)。これに関連した類似のリチウム化反応としては、122⁷⁰⁾ あるいは 124⁶⁷⁾ を用いる方法も報告されている。この 124 のようにシアノ基が関与するリチウム化反応は、ベンゼン環では大変珍しいが¹⁰¹⁾、アセチレン基のオルト位が π -electron-based chelation により、位置特異的にメタル化された例¹⁰²⁾もみられる。

Chart 22

Chart 23

7. Directed lithiation 反応を利用した 興味ある天然物の合成

7.1. Averufin の合成 1981年 Townsendら³⁹⁾によってなされた(±)-averufin **131**の合成は、メトキシメチルエーテルの directing 効果と、フタリドアニオン **130**のベンザインへの位置特異的付加反応を組み合わせる点で特記される。リチウムフタリドのベンザインへの求核付加反応を鍵反応としたアントラキノンの合成は、すでに、Sammes¹⁰³⁾、Russellら¹⁰⁴⁾によって見出されていたが、メトキシメチル基の採用により、付加の段階で位置選択性がより制御されている。**125**をリチウム化した後、ホルミル化し、**126**に C_6 -Grignard 試薬で炭素鎖を延長してケタール **127**が合成された。これを再度、リチエーションすることにより、オルトブROM体 **128**が収率よく得られている。一方、**129**から LiTMP^{*4}を使用して **130**を生成させると同時に、**128**からも

LiTMP でベンザインを形成させ、one-pot で **131**が合成されている(チャート23)。

7.2. Acridone alkaloid の合成 岩尾, Snieckusら²⁰⁾は、3級アミド基を directing group として、水酸化、アミノ化を巧みに使い evoxanthine **136**の合成を行っている(チャート24)。**132**より形成された **133**から、ボレートを経由して水酸基が導入され、croweacid¹⁰⁵⁾のアミド体 **134**が合成された。**134**を再びリチオ化し、山本ら¹⁰⁶⁾によって見出された銅塩を使用するアミノ化を行って、48%の収率で **135**を得ている。この **135**はギ酸中還流することにより、**136**へと一挙に閉環されている。このように、オルトリチオ化物の水酸化反応では、ボレート中間体^{75c, 107)}を経由する方が、酸素ガスを用いる方法^{47b, 66)}よりも収率は向上する。さらに、ここで使用したようなカルバニオンのアミノ化は、アジドメチルフェニルスルフィド¹⁰⁸⁾、メチルアミン-メチルリチウム¹⁰⁹⁾、アジドスチレン¹¹⁰⁾、ヒドロキシアミン誘導体¹¹¹⁾を用いる方法が、最近相ついで報告されているが、前述の Meyersら¹¹²⁾の置換反応を利用しても同様のア

*4 Lithium 2, 2, 6, 6, -tetramethylpiperide.

Chart 24

Chart 25

ミン誘導体が得られる¹⁰⁰⁾。

7.3. Resistmycin の合成 Rodrigo ら³⁷⁾は、イソベンゾフランの分子内 Diels-Alder 反応を用いて、5 環性フェナレノン構造を有する抗生物質 resistmycin 144 の最初の合成に成功した。彼らは、分子内 Diels-Alder 反応の前駆体 143 を合成するためのフラグメントとして、140 と 142 を考えた。リチオ体 141 形成のための 140 の合成は、137 のメトキシメチルエーテルによる位置特異的アミド化、ついで MeO 基のパラ位メチル基の選択的酸化により 139 を合成し、つづいて、イミン 140 へ変換することによりなされている (チャート 25)。彼らの反応工程では、使用した directing group, $-\text{OCH}_2\text{OMe}$ 基は 144 の 7 位の OH へ、 $\text{CH}=\text{N-cyclohexyl}$ は

10 位炭素へ、 $-\text{CONEt}_2$ 基は 6 位 CO へと変換され、それらの総てが 144 の置換基あるいは骨格合成に巧みに取り入れられている。

7.4. Ellipticine の合成 著者と Snieckus⁸⁾は、いわゆる tandem directed lithiation 反応⁸⁾を見出し、アントラキノン類の one-pot 合成に利用し、さらには、この反応を ellipticine 156¹³⁾の簡易合成へ応用した。Tandem directed lithiation 反応は、145 をリチウム化して得られる 146 に、各種のアルデヒドを用いて、ベンジルアルコキシド中間体 147 を生成させ、さらにこれに $s\text{-BuLi}$ でリチエーションを行うと、アルコキシドにより誘導されるオルトリチウム体 148 が生成し、反応温度を上昇させることにより 149 へと閉環し、さらに空気酸

Chart 26

Chart 27

化によって, one-pot で **150** が合成されるものである (チャート 26)。この反応に用いられるアミドおよびアルデヒド類は, 複素環のものでも適用可能である。最近, 芳香族アルデヒドの one-pot オルトアルキレーション¹¹⁴⁾ という類似の反応が開発されており興味深い。この tandem 型の反応に, イソニコチン酸アミド **151** とインドールアルデヒド類を適用すると, **153** さらに **154** を経由して **155** が 26 ~ 76% の収率で one-pot で合成できる (チャート 27)。**155 a** は 2 個のメチル基の導入により, **156** へと容易に変換された。Joule ら¹¹⁵⁾ は, 1-ベンゼンスルホニルインドールの directed lithiation 反応を利用して, インドールの 2 位を選択的にリチオ化し, ついでピリジンラクトンとの反応を含む 7 工程で **156** を合成している。このような *N* 保護インドールの directed lithiation 反応^{116, 65b)} は, よく研究されており, アルカロイドの合成¹¹⁷⁾ に利用されるばかりでなく, 最近では, ホウ素化合物との併用¹¹⁸⁾, あるいはクロムトリカルボニル錯体を用いた 4, 5, 6, 7-位へ置換基を導入する方法¹¹⁹⁾ なども開発されている。一方, ピリジン環の directed lithiation 反応は, 近年急速に関心が集まっており, 一般に

は, directing group (CONEt₂²¹⁾, CON(*i*-Pr)₂²¹⁾, CONHMe²⁴⁾, CONHCH₂Ph²⁴⁾, OEt⁴⁵⁾, 2-oxazolino^{58 a)}, NCO(*t*-Bu)⁶²⁾, F¹²⁰⁾, Cl^{120 a)}) が 4 位では 3 位の, 3 位では 4 位の, 2 位の場合は 3 位のリチオ化物が生成するが, 3-エトキシピリジン⁴⁵⁾ では, 唯一, 2 位へリチオ化が進行するとされている。

ピリジン環のオルトリチエーション反応を利用した天然物の合成は, 現在までに著者ら⁸⁾ の ellipticine の合成と, 岩尾ら¹²¹⁾ のニコチン酸アミド **157** を用いる (±)-sesbanine **160** の合成の 2 例であるが, 将来, 有望な分野であると考えられる (チャート 28)。

以上, directed lithiation 反応を利用した有機合成を紹介した。できるかぎり最近の文献を網羅し, その展開を記述することに努めたが, チャート 1 の式 (1) および (3) には今回詳しく触れることができなかった。異項環のリチエーション反応には, フランを使った jasmone²²⁾, progesterone の合成¹²³⁾, ピロールを使った calcimycine の合成^{124, 71)} など示唆に富んだ研究がある。一方, 式 (3) には, ochratoxin A¹²⁵⁾, silicine 類¹²⁶⁾, alternariol の合成¹²⁷⁾, *o*-tolylisocyanide を用いるイン

Chart 28

ドール類の合成¹²⁸⁾, さらにラクトン類の合成¹²⁹⁾などは興味深い。

本稿をまとめるにあたり, 終始ご助言をいただいた長崎大学薬学部古川淳教授, ご討論をいただいた教養部岩尾正倫助手に, このような貴重な機会を与えて下さった東京大学薬学部寺島孜郎助教授に厚く感謝いたします。

(昭和58年4月16日受理)

文 献

- 1a) H. Gilman, J. W. Morton, *Org. React.*, **8**, 258 (1954)
- b) J. M. Mallan, R. L. Bebb, *Chem. Rev.*, **69**, 693 (1969)
- c) B. J. Wakefield, "The Chemistry of Organolithium Compounds", Pergamon Press, Oxford, 1974
- d) D. W. Slocum, D. I. Sugarman, *Adv. Chem. Ser.*, **130**, 222 (1974)
- e) H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.*, **26**, 1 (1979)
- f) 大前巖, 有化, **40**, 147 (1982)
- 2) H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 109 (1939)
- 3) G. Wittig, G. Fuhrman, *Chem. Ber.*, **73**, 1197 (1940)
- 4) W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **29**, 853 (1964); R. L. Vaulx, W. H. Puterbaugh, C. R. Hauser, *ibid.*, **29**, 3514 (1964)
- 5) D. W. Slocum, C. A. Jennings, *ibid.*, **41**, 3653 (1976); D. W. Slocum, B. P. Koonsvisky, *ibid.*, **41**, 3664 (1976); D. W. Slocum, P. L. Gierer, *ibid.*, **41**, 3668 (1976)
- 6) V. Snieckus, *Heterocycles*, **14**, 1649 (1980)
- 7) P. Beak, V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 306 (1982)
- 8) M. Watanabe, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1457 (1980)
- 9) S. A. Jacobs, R. G. Harvey, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 1093; J. K. Ray, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.*, **47**, 3335 (1982)
- 10a) S. O. deSilva, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5103
- b) S. O. deSilva, M. Watanabe, V. Snieckus, *J. Org. Chem.*, **44**, 4802 (1979)
- 11a) S. O. deSilva, I. Ahmad, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5107
- b) Idem, *Can. J. Chem.*, **57**, 1598 (1979)
- 12) S. O. deSilva, J. N. Reed, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5099
- 13) M. Iwao, M. Watanabe, S. O. deSilva, V. Snieckus, *ibid.*, **1981**, 2349; M. Iwao, K. K. Mahalanabis, M. Watanabe, S. O. deSilva, V. Snieckus, *Tetrahedron*, 投稿中
- 14) M. Watanabe, H. Maenosono, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 投稿中
- 15) P. Beak, G. R. Brubaker, R. F. Farney, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3621 (1976)
- 16) P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.*, **42**, 1823 (1977)
- 17) P. Beak, R. A. Brown, *ibid.*, **47**, 34 (1982)
- 18) M. Watanabe, M. Sahara, S. Furukawa, R. Billedeau, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 1647
- 19) L. Barsky, H. W. Gschwend, J. McKenna, H. R. Rodriguez, *J. Org. Chem.*, **41**, 3651 (1976)
- 20) M. Iwao, J. N. Reed, V. Snieckus, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5531 (1982)
- 21) J. Epszajn, Z. Berski, J. Z. Brzeziński, A. Jóźwiak, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4739
- 22a) N. S. Narasimhan, B. H. Bhide, *ibid.*, **1968**, 4159
- b) Idem, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 1552
- c) Idem, *Tetrahedron*, **27**, 6171 (1971)
- 23) I. T. Barnish, C. L. Mao, R. L. Gay, C. R. Hauser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1968**, 564; C. L. Mao, I. T. Barnish, C. R. Hauser, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 475 (1969)
- 24) A. R. Katritzky, S. Rahimi-Rastgoo, N. K. Ponkshe, *Synthesis*, **1981**, 127
- 25) J. E. Baldwin, K. W. Bair, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2559
- 26) A. S. Kende, P. Rizzi, *ibid.*, **1981**, 1779; A. S. Kende, S. D. Boettiger, *J. Org. Chem.*, **46**, 2799 (1981); A. S. Kende, P. Rizzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4247 (1981)
- 27) I. Forbes, R. A. Pratt, R. A. Raphael, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3965
- 28) J. J. Fitt, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.*, **41**, 4029 (1976)

- 29) N. S. Narasimhan, R. S. Mali, *Tetrahedron*, **31**, 1005 (1975)
- 30) N. S. Narasimhan, M. V. Paradkar, *Chem. & Ind.*, **1967**, 831; N. S. Narasimhan, R. H. Alurkar, *ibid.*, **1968**, 515; N. S. Narasimhan, M. V. Paradkar, R. H. Alurkar, *Tetrahedron*, **27**, 1351 (1971)
- 31) G. P. Ng, C. R. Dawson, *J. Org. Chem.*, **43**, 3205 (1978)
- 32) H. Christensen, *Synthetic Commun.*, **5**, 65 (1975)
- 33a) R. C. Ronald, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3973
b) M. P. Winkle, R. C. Ronald, *J. Org. Chem.*, **47**, 2101 (1982)
- 34) C. A. Townsend, L. M. Bloom, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 3923
- 35) R. C. Ronald, *ibid.*, **1976**, 4413; R. C. Ronald, M. B. Gewali, B. P. Ronald, *J. Org. Chem.*, **45**, 2224 (1980); M. B. Gewali, R. C. Ronald, *ibid.*, **47**, 2792 (1982)
- 36a) N. S. Narasimhan, R. S. Mali, M. V. Barve, *Synthesis*, **1979**, 906
b) M. de la Torre, F. García, R. Cruz, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 1251 (1981)
c) D. L. Barton, P. C. Conrad, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1811
- 37) B. A. Keay, R. Rodrigo, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4725 (1982)
- 38) J. Yadav, P. Corey, C-T. Hsu, K. Perlman, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 811
- 39) C. A. Townsend, S. G. Davis, S. B. Christensen, J. C. Link, C. P. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6885 (1981)
- 40) G. A. Kraus, J. O. Pezzanite, *J. Org. Chem.*, **44**, 2480 (1979)
- 41) R. A. Ellison, F. N. Kotsonis, *ibid.*, **38**, 4192 (1973)
- 42) W. E. Parham, E. L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 4187 (1948); L. Santucci, H. Gilman, *ibid.*, **80**, 4537 (1958); G. Büchi, P-S. Chu, *J. Org. Chem.*, **43**, 3717 (1978)
- 43) S. Cabiddu, S. Melis, P. P. Piras, F. Sotgiu, *J. Organomet. Chem.*, **182**, 155 (1979); H. J. Reich, F. Chow, S. K. Shah, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6638 (1979); B. M. Trost, M. Reiffen, M. Crimmin, *ibid.*, **101**, 257 (1979)
- 44) L. Horner, A. J. Lawson, G. Simons, *Phosphorus and Sulfur*, **12**, 353 (1982)
- 45) F. Marsais, G. le Nard, G. Quéguiner, *Synthesis*, **1982**, 235
- 46) M. Uemura, S. Tokuyama, T. Sakan, *Chem. Lett.*, **1975**, 1195
- 47a) N. Meyers, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 521 (1978)
b) Idem, *Chem. Ber.*, **113**, 1304 (1980)
- 48) T. V. Hung, B. A. Mooney, R. H. Prager, J. M. Tippet, *Aust. J. Chem.*, **34**, 383 (1981)
- 49) B. M. Trost, G. T. Rivers, J. M. Gold, *J. Org. Chem.*, **45**, 1835 (1980)
- 50) H. O. House, T. M. Bare, W. E. Hanners, *ibid.*, **34**, 2209 (1969); H. O. House, W. E. Hanners, E. J. Racah, *ibid.*, **37**, 985 (1972); H. O. House, C. B. Hudson, E. J. Racah, *ibid.*, **37**, 989 (1972)
- 51) C. A. Panetta, A. S. Dixit, *Synthesis*, **1981**, 59
- 52) M. Uemura, N. Nishikawa, S. Tokuyama, Y. Hayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 293 (1980)
- 53a) F. N. Jones, R. L. Vaulx, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, **28**, 3461 (1963)
b) R. L. Vaulx, F. N. Jones, C. R. Hauser, *ibid.*, **30**, 58 (1965)
c) N. S. Narasimhan, A. C. Ranada, *Chem. & Ind.*, **1967**, 120
- 54a) N. S. Narasimhan, A. C. Ranada, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 603
b) N. S. Narasimhan, B. H. Bhide, *Chem. & Ind.*, **1969**, 621
- 55) R. T. Dean, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **43**, 2115 (1978)
- 56) N. S. Narasimhan, R. S. Mali, B. K. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 2797
- 57) H. W. Gschwend, A. Hamdan, *J. Org. Chem.*, **40**, 2008 (1975)
- 58a) A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *ibid.*, **40**, 3158 (1975)
b) A. I. Meyers, A. L. Campbell, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4155
c) A. I. Meyers, R. A. Gabel, *ibid.*, **1978**, 227
d) A. I. Meyers, W. B. Avila, *J. Org. Chem.*, **46**, 3881 (1981)
e) A. I. Meyers, W. Rieker, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 2091
- 59) T. D. Harris, B. Neuschwander, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.*, **43**, 727 (1978)
- 60a) M. S. Newman, R. Kannan, *ibid.*, **44**, 3388 (1979)
b) M. Iwao, M. L. Lee, R. N. Castle, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1259 (1980)
c) R. D. Thompson, M. Iwao, M. L. Lee, R. N. Castle, *ibid.*, **18**, 981 (1981)
- 61) W. Fuhrer, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.*, **44**, 1133 (1979)
- 62) T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *Synthesis*, **1982**, 499; Y. Tamura, M. Fujita, L-C. Chen, M. Inoue, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **46**, 3564 (1981); Y. Tamura, L-C. Chen, M. Fujita, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1257 (1982)
- 63) P-T. Ho, *Can. J. Chem.*, **58**, 861 (1980)

- 64) S. Marburg, R. L. Tolman, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1333 (1980)
- 65a) J. M. Muchowski, M. C. Venuti, *J. Org. Chem.*, **45**, 4798 (1980)
- b) I. Hasan, E. R. Marinelli, L.-C. Chang Lin, F. W. Fowler, A. B. Levy, *ibid.*, **46**, 157 (1981)
- 66) H. M. Walborsky, P. Ronman, *ibid.*, **43**, 731 (1978)
- 67) T. D. Krizan, J. C. Martin, *ibid.*, **47**, 2681 (1982); Division of Organic Chemistry, #116, 185th ACS National Meeting (1983), Seattle
- 68) F. E. Ziegler, K. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **41**, 1564 (1976)
- 69) M. Cushman, T.-C. Choong, J. T. Valko, M. P. Koleček, *ibid.*, **45**, 5067 (1980)
- 70) Y. Mao, V. Boekelheide, *ibid.*, **45**, 2746 (1980)
- 71) G. R. Martinez, P. A. Grieco, C. V. Srinivasan, *ibid.*, **46**, 3760 (1981)
- 72) H. P. Plaumann, B. A. Keay, R. Rodrigo, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4921
- 73) T. D. Harris, G. P. Roth, *J. Org. Chem.*, **44**, 2004 (1979)
- 74) W. J. Houlihan, V. A. Parrino, *ibid.*, **47**, 5177 (1982)
- 75a) F. Marsais, E. Bouley, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, **171**, 273 (1979)
- b) A. M. Roe, R. A. Burton, G. L. Willy, M. W. Baines, A. C. Rasmussen, *J. Med. Chem.*, **11**, 814 (1968)
- c) D. L. Ladd, J. Weinstock, *J. Org. Chem.*, **46**, 203 (1981)
- d) 菅原駿吾, 石川延男, 工業化学雑誌, **74**, 235 (1971)
- 76) W. Neugebauer, A. J. Kos, P. R. Schleyer, *J. Organomet. Chem.*, **228**, 107 (1982)
- 77) A. I. Meyers, K. Lutomski, *J. Org. Chem.*, **44**, 4464 (1979)
- 78) M. Shamma, “*The Isoquinoline Alkaloids*”, Academic Press, N. Y., 1972
- 79) G. A. Edwards, W. H. Perkin, Jr., F. W. Stoye, *J. Chem. Soc.*, **1925**, 195; E. H. White, M. M. Bursey, *J. Org. Chem.*, **31**, 1912 (1966)
- 80) Y. Tamura, A. Wada, M. Sasho, K. Fukunaga, H. Maeda, Y. Kita, *ibid.*, **47**, 4376 (1982)
- 81) K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3486 (1981)
- 82) R. D. Haworth, W. H. Perkin, Jr., T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1926**, 1764; M. Shamma, H. H. Tomlinson, *J. Org. Chem.*, **43**, 2852 (1978); M. Cushman, F. W. Dekow, *Tetrahedron*, **34**, 1435 (1978)
- 83) M. S. Newman, *Acc. Chem. Res.*, **5**, 354 (1972)
- 84) 寺島孜郎, 有合化, **40**, 20 (1982)
- 85) M. Braun, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3871
- 86) W. E. Parham, C. K. Bradsher, *Acc. Chem. Res.*, **15**, 300 (1982)
- 87a) S. Sethna, N. M. Shah, *Chem. Rev.*, **36**, 1 (1945)
- b) S. M. Sethna, R. Rhadke, *Org. React.*, **7**, 1 (1953)
- 88) J. R. Johnson, *ibid.*, **1**, 210 (1942)
- 89) M. Uemura, N. Nishikawa, Y. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 2069
- 90) M. F. Semmelhack, J. Bisaha, M. Czarny, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 768 (1979); R. J. Card, W. S. Trahanovsky, *J. Org. Chem.*, **45**, 2555 (1980); *ibid.*, **45**, 2560 (1980); M. Fukui, T. Ikeda, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 1605
- 91) R. C. Larock, C. A. Fellow, *J. Org. Chem.*, **45**, 363 (1980)
- 92) P. L. Creger, *ibid.*, **37**, 1907 (1972)
- 93) R. Billedeau, V. Snieckus, 未発表
- 94) W. Nagata, H. Itazaki, K. Okada, T. Wakabayashi, K. Shibata, N. Tokutake, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2867 (1976)
- 95) H. W. Gschwend, A. Hamdan, *J. Org. Chem.*, **47**, 3652 (1982)
- 96) J. Novák, C. A. Salemink, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 101
- 97) S. R. Wilson, D. T. Mao, *J. Org. Chem.*, **44**, 3093 (1979); S. R. Wilson, D. T. Mao, H. N. Khatri, *Synthetic Commun.*, **10**, 17 (1980)
- 98) A. I. Meyers, R. Gabel, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.*, **43**, 1372 (1978)
- 99) A. I. Meyers, R. Reuman, R. A. Gabel, *ibid.*, **46**, 783 (1981)
- 100) H. Tanaka, Y. Itho, H. Ikushima, M. Okamoto, Y. Kawai, H. Imanaka, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4359
- 101) S. Gronowitz, B. Eriksson, *Ark. Kemi.*, **21**, 335 (1963) [*C. A.*, **59**, 13918 f (1963)]
- 102) J. E. Mulvaney, Z. G. Gardlund, S. L. Gardlund, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3897 (1963); H. Hommes, H. D. Verkruijisse, L. Brandma, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 2495
- 103) P. G. Sammes, D. J. Dodsworth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 33
- 104) R. A. Russell, R. N. Warrenner, *ibid.*, **1981**, 108
- 105) A. R. Penfold, G. R. Ramage, J. L. Simonsen, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 756; A. F. Wagner, A. N. Wilson, K. Folker, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5441 (1959)
- 106) H. Yamamoto, K. Maruoka, *J. Org. Chem.*, **45**, 2739 (1980)

- 107) M. F. Hawthorne, *ibid.*, **22**, 1001 (1957)
- 108) B. M. Trost, W. H. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2483 (1981); *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 269
- 109) P. Beak, B. J. Kokko, *J. Org. Chem.*, **47**, 2822 (1982)
- 110) A. Hassner, P. Munger, B. A. Belinka, Jr., *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 699
- 111) G. Boche, M. Bernheim, W. Schrott, *ibid.*, **1982**, 5399; G. Boche, W. Schrott, *ibid.*, **1982**, 5403
- 112) A. I. Meyers, R. A. Gabel, *J. Org. Chem.*, **42**, 2653 (1977); A. I. Meyers, B. E. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 223
- 113) M. Sainsbury, *Synthesis*, **1977**, 437
- 114) D. L. Comins, J. D. Brown, N. B. Mantlo, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 3979
- 115) D. A. Taylor, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 642
- 116) D. A. Shirley, P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 375 (1953); R. J. Sundberg, H. F. Russel, *J. Org. Chem.*, **38**, 3324 (1973)
- 117) F. E. Ziegler, E. B. Spitzner, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7146 (1973); R. J. Sundberg, J. D. Bloom, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5157
- 118) A. B. Levy, *J. Org. Chem.*, **43**, 4684 (1978); *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4021
- 119) M. Fukui, Y. Yamada, A. Asakura, T. Oishi, *Heterocycles*, **15**, 415 (1981); G. Nechvatal, D. A. Widdowson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1260
- 120a) G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4137
- b) T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Organomet. Chem.*, **215**, 139 (1981)
- 121) M. Iwao, T. Kuraishi, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 2649
- 122) G. Büchi, H. Wüest, *J. Org. Chem.*, **31**, 977 (1966)
- 123) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4332 (1971)
- 124) G. R. Martinez, P. A. Grieco, E. Williams, K. Kanai, C. V. Srinivasan, *ibid.*, **104**, 1436 (1982)
- 125) G. A. Kraus, *J. Org. Chem.*, **46**, 201 (1981)
- 126) H.-P. Husson, K. Bannai, R. Freire, B. Mompon, F. A. M. Reis, *Tetrahedron*, **34**, 1363 (1978)
- 127) E. J. Leeper, J. Staunton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 406; *ibid.*, **1979**, 206
- 128) Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3532 (1977); *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1039; Y. Ito, K. Kobayashi, N. Seko, T. Saegusa, *Chem. Lett.*, **1979**, 1273
- 129) M. Braun, E. Ringer, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 1233

“こ だ ま”

ジフェニルリン酸アジドの安全取り扱いについて

塩 入 孝 之

(名古屋市立大学薬学部)

本誌上にジフェニルリン酸アジド(DPPA)について総説を發表[塩入, 山田, 有合化, **31**, 666 (1973)]してから約10年の歳月が立ち, その間に第一化学薬品(株)より市販されるようになり, 種々の合成反応への応用面がひらけ, DPPAの多目的合成試薬としての地位は確固としたものになってきた。通常のアジドは一般に爆発性であるが, リン酸アジドは非爆発性であることが知られている。実際 DPPAについても, 東京工業試験所において東工試報告, **66**, 348 (1971)に基く爆発試験を行って頂き, 非爆発性なることを確認している。

ところが最近ある研究所で, 長期保存してあった DPPA を減圧蒸留した際, コールドトラップに留ったものが爆発するという事故がおこった。その原因は必ずしもはっきりしないが, DPPA が保存中に一部加水分解されアジ

化水素を生じ, これがトラップに捕集され, コールドトラップを開けようとした刺激で爆発したものと考えられる。

上述のように DPPA 自身は非爆発性の安定な化合物であるが, 長期間保存すると微量の水分等によりアジ化水素を発生することが考えられ, またアジドの常として重金属や光等はさけて保存する必要がある。われわれの研究室ではここ10年以上も DPPA を使用しているが, 上述のような事故は一度もおきていない。もしもいささか長く保存した DPPA を使用する場合は, 蒸留に先立ちいったん飽和重曹水で洗浄し, 乾燥後浴温 200℃以下で蒸留するのがよからう。なお DPPA の沸点は最初 157℃ (0.17 mmHg) と發表したが, これは 134–136℃ (0.2 mmHg) と訂正したい。