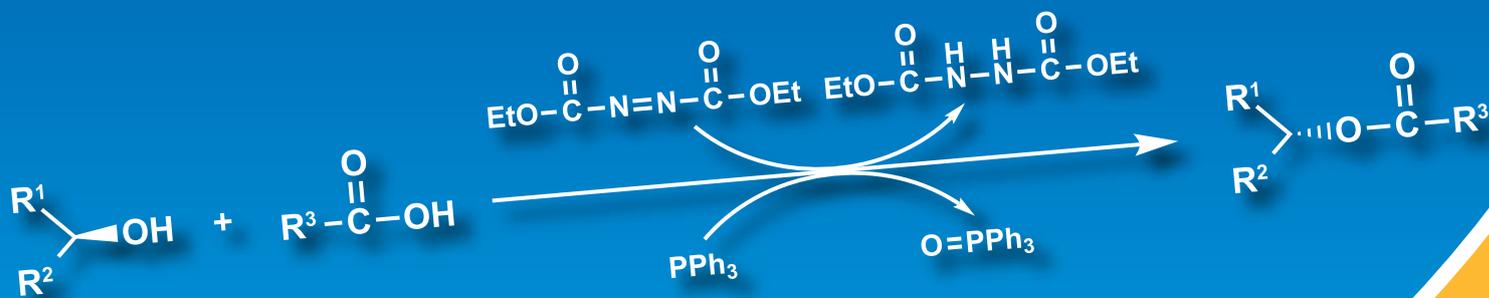


光延反応

Mitsunobu Reaction



アゾジカルボン酸エステル

アゾジカルボン酸アミド

ヒドラゾジカルボン酸エステル

フェニルヒドラジンカルボン酸エステル

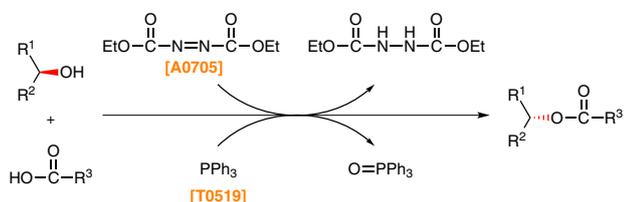
ホスフィン

角田試薬

有機触媒

光延反応

1967年、光延はジエチルアゾジカルボキシラート(DEAD) [A0705]とトリフェニルホスフィン(TPP) [T0519]の存在下、アルコールとカルボン酸が反応し、高収率でエステルが生成することを報告しました¹⁾。この反応は系内でアルコールの水酸基が活性化され、カルボキシラートアニオンの攻撃によりアルコールの炭素-酸素結合が開裂し、完全にWalden反転した生成物を与える画期的な反応でした。また、酸成分としてカルボン酸のみならずイミド、チオールなどが利用でき、しかも温和な条件下で進行することから有機合成上最も重要な反応の一つになっており、開発者の名を冠して光延反応と呼ばれています²⁾。



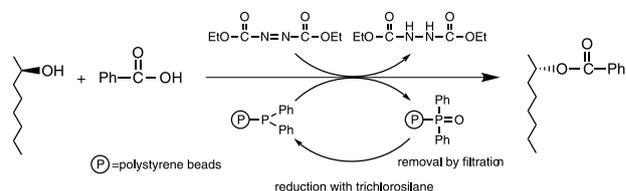
光延反応は、その信頼性の高さと応用性の広さから多方面で幅広く利用されています。例えば、1967年から今日に至るまで“Mitsunobu”をキーにSciFinder®を検索すると数千の関連報告があり、この反応の利用頻度の高さを示しています。

しかしながら、副生成物としてホスフィンオキシドとヒドラジンジカルボキシラートが生じ、この副生成物が目的物の精製をしばしば妨害します。また、使用できる酸成分のpKaは13以下、好ましくは11以下とされています。光延反応が非常に優れた反応であるため、その利用範囲を広げる努力がなされています。

1. 副生成物の除去

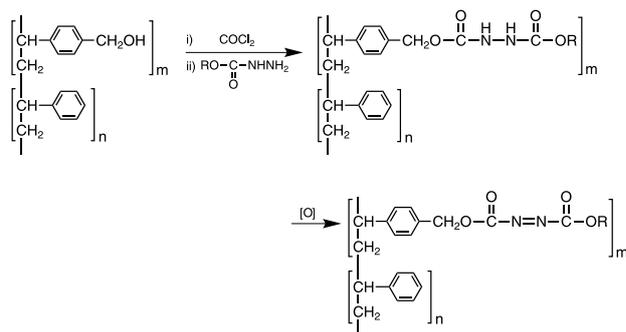
光延反応はTPPの強い酸素親和力とDEADの水素親和力により、アルコールと酸から水分子を引き抜く脱水縮合反応で、TPPは酸化されオキシドに、DEADは還元されヒドラジンジカルボキシラートになる酸化還元反応でもあります。従って、目的物の生成と共にホスフィンオキシドとヒドラジンジカルボキシラートの副生は避けることができません。そして、しばしばこの副生成物が目的物の精製を妨害することがあります。

Amosら³⁾はTPPをスチレン樹脂に担持させたポリスチリルジフェニルホスフィンを用いています。この系では、過剰のTPPや副生したオキシドがスチレン樹脂に担持されているため、ろ過することにより極めて容易に取り除くことができます。副生するオキシドはトリクロロシランで還元でき、再利用が可能です。キラルな2-オクタノールと安息香酸とからアルコールが完全にWalden反転したエステルを得ており、光延反応の特長を損なうことなく反応は進行します。

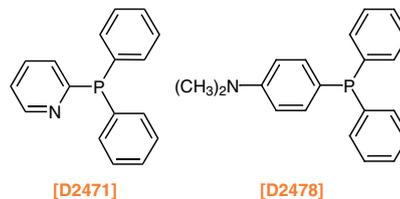


この手法はコンビナトリアルケミストリーにも応用されています。例えば、Tunooriら⁴⁾は、ポリスチリルジフェニルホスフィンを用いる液相合成法でフェノールとアルコールとからアリールアルキルエーテルのライブラリーを構築しています。

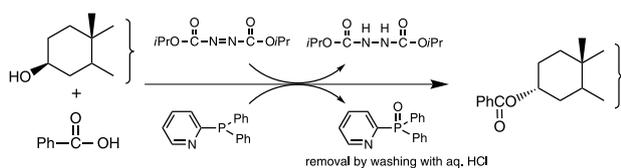
一方、ジアルキルアゾジカルボキシラートを樹脂に担持させる試みも行われています。Arnoldら⁵⁾はヒドロキシメチルポリスチレンにホスゲン、次いでカルバジン酸エステルを反応させた後、酸化してアゾジカルボキシラートを合成しました。この樹脂はTPPとの組み合わせで良好な結果を与えています。



TPPに塩基性の官能基を導入し、反応終了後に酸で洗浄することにより、未反応のホスフィンと副生するホスフィンオキシドを除去する方法も考案され、ジフェニル(2-ピリジル)ホスフィン [D2471]、4-(ジメチルアミノ)フェニルジフェニルホスフィン [D2478]が開発されています。



Campら⁶⁾の報告によると、D2471を用いた光延反応で、コレスタン-3β-オールと安息香酸から収率80%で3α-エステルを得ています。その際、反応終了後の有機層を2M塩酸で洗浄することにより、副生するオキシドを除去しています。また、³¹P-NMRで反応を追跡し、塩基部分が反応速度や反応機構に影響を与えないことを示しています。



Itzsteinら⁷⁾はTPPの代替試薬として**D2478**を用いています。このホスフィンもまた塩基性のジメチルアミノ基を有しています。そのため、副生するオキソは希塩酸で洗浄することにより除去できます。Itzsteinらも³¹P-NMRで反応を観察し、反応機構の検討結果を報告しています。

2. 弱酸への応用

光延反応の機構は図1のように考えられています。TPPとDEADとからベタイン**3**が形成されます。この**3**にアルコールが反応し、アニオン**4**とホスホニウム**5**が生成します。**4**により酸**6**からプロトンが引き抜かれることでアニオン**7**が生成します。そして、この**7**がホスホニウム**5**を攻撃し、Walden反転した生成物**8**を与えます。この時、**6**の酸性度が低くpKaの値が11以上の場合、**4**による**6**からのプロトンの引き抜きが抑制され、**4**が**5**を攻撃し、副生成物**9**が生じます。

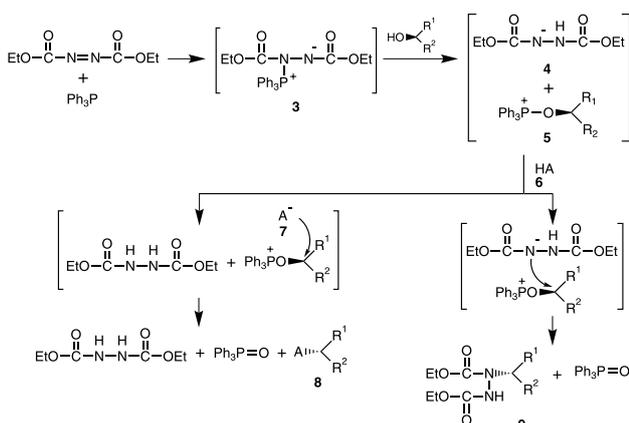


図1. 光延反応のメカニズム

角田ら⁸⁾は、この光延反応をpKaの値の高い弱酸にも適用させるため、DEADとTPPに検討を加えています。DEADのエトキシ末端をアミノ基に換えてアニオン**4**の塩基性を高め、**6**からのプロトンの引き抜きを容易にし、そして、塩基性の増大に伴って増加する求核性はアミノ基を立体的に大きくすることで抑制した1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペラジン**[A1051]**、*N,N,N',N'*-テトラメチルアゾジカルボキサミド**[A1458]**などのアゾ化合物とトリ-*n*-ブチルホスフィン(TBP)**[T0361]**を用いる系でよく使用されています⁹⁾。

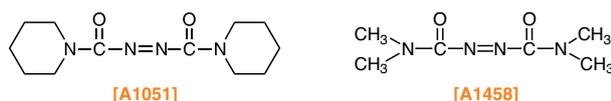
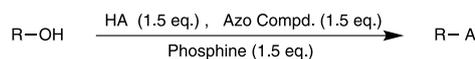


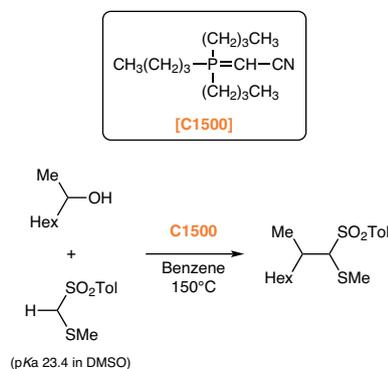
Table1のように**A1051**および**A1458**とTBPの系は、酸成分としてpKa 11以上のアミドでも高い収率で光延反応が進行しています。従って、角田らの開発した方法はpKaの制約を緩和し、光延反応の応用範囲を広げる方法として注目されています。



HA	R-OH	DEAD-TPP	A1051 -TBP	A1458 -TBP
$\text{CF}_3\text{-C(=O)-NCH}_2\text{Ph}$ (pKa 13.6)	PhCH ₂ OH	3	53	86
		—	56	78
Ts-N-Me (pKa 11.7)	PhCH ₂ OH	65	86	99
		51	99	96

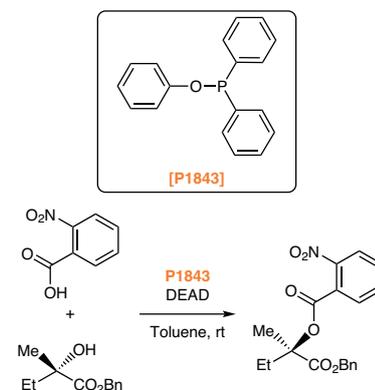
Table 1. Mitsunobu alkylation with some azo compounds (% Yield of RA)

角田らはさらに検討を進め、シアノメチレントリ-*n*-ブチルホスホラン**[C1500]**を開発し、酸成分としてpKa 23.4の活性メチレン化合物を用いる光延反応を報告しています¹⁰⁾。この**C1500**を用いる方法では、pKa値の高い酸成分が利用でき、しかも**C1500**は単独でDEADとTPPの役割を果たしています。



3. 第三級アルコールへの応用

PPh₃-DEAD系による光延条件では第三級アルコールのように立体障害の大きな基質では反応の進行が妨げられます。向山および黒田らはフェノキシジフェニルホスフィン**[P1843]**を用いた改良法を報告しており、以下のスキームのように第三級アルコールと2-ニトロ安息香酸から立体反転したエステルが得られています¹¹⁾。

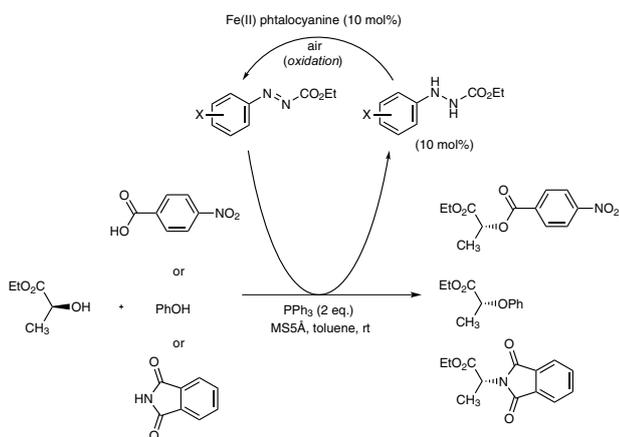
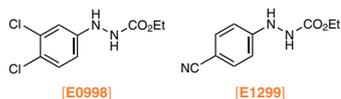


4. 触媒として利用できるアゾ前駆体

谷口らは、フタロシアニン鉄(II)による3-(3,4-ジクロロフェニル)カルバジン酸エチル**[E0998]**あるいは2-(4-シアノフェニル)ヒドラジンカルボン酸エチル**[E1299]**の空気酸化を伴う、触媒的光延反応を報告しています¹²⁾。この反応では、**E0998**および

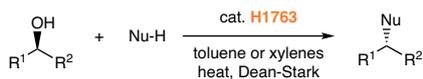
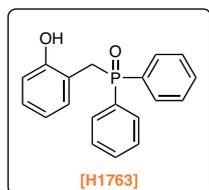
E1299の酸化により生じるアゾ化合物がDEADの役割をしています。このアゾ化合物が光延反応を進行させることで、トリフェニルホスフィン存在下、アルコールとカルボン酸からエステルを得ています。この時に生じるフェニルヒドラジンカルボン酸エチルは、*in situ*な触媒の空気酸化によりアゾ化合物へ再酸化されます。

E0998はカルボン酸を求核剤に用いた場合に、**E1299**はアミンやチオールといったその他の求核剤を用いた場合に適しています。

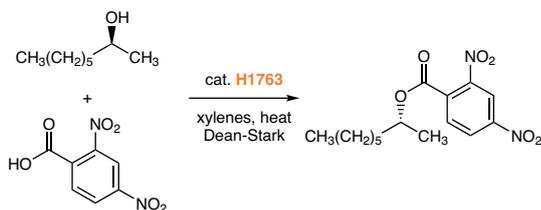


5. 光延型置換反応を触媒するホスフィンオキシド

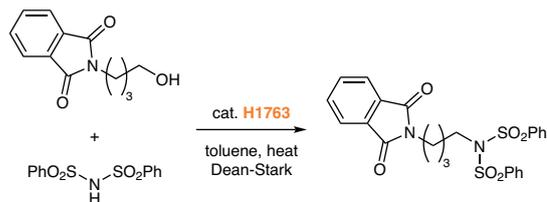
(2-ヒドロキシベンジル)ジフェニルホスフィンオキシド **[H1763]**は、湿気や空気に安定な固体で、酸化剤や還元剤を用いずとも光延型置換反応を触媒して進行させます¹³⁾。C-O結合形成の他に、C-N結合形成^{13,14)}やC-S結合形成¹⁴⁾も可能であることが報告されています。



C-O bond formation



C-N bond formation



参考文献

- O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380.
- O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1; D. L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335.
- R. A. Amos, R. W. Emblidge, N. Havens, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3598.
- A. R. Tunoori, D. Dutta, G. I. Georg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8751.
- L. D. Arnold, H. I. Assil, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3973.
- D. Camp, I. D. Jenkins, *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1835.
- M. von Itzstein, M. Mocerino, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2049.
- T. Tsunoda, S. Itô, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* **1994**, *52*, 113; **1997**, *55*, 631; S. Itô, *Yakugaku Zasshi (J. Pharm. Soc. Jpn.)* **2001**, *121*, 567.
- T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639; T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, S. Itô, *Chem. Lett.* **1994**, 539; T. Tsunoda, Y. Yamamiya, Y. Kawamura, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2529.
- T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2531; T. Tsunoda, F. Ozaki, N. Shirakata, Y. Tamaoka, H. Yamamoto, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2463; T. Tsunoda, S. Itô, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* **1997**, *55*, 631; T. Tsunoda, K. Uemoto, C. Nagino, M. Kawamura, K. Hiroto, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7355; T. Tsunoda, H. Kaku, S. Itô, *TCMAIL* **2004**, *123*, 2.
- T. Mukaiyama, K. Kuroda, Y. Maruyama, *Heterocycles* **2010**, *80*, 63.
- D. Hirose, M. Gazvoda, J. Kosmrlj, T. Taniguchi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5148.
- R. H. Beddoe, K. G. Andrews, V. Magné, J. D. Cuthbertson, J. Saska, A. L. Shannon-Little, S. E. Shanahan, H. F. Sneddon, R. M. Denton, *Science* **2019**, *365*, 910.
- L. Zhou, S. Perulli, M. M. Mastandrea, P. Llanes, J. Laia, M. A. Pericàs, *Green Chem.* **2021**, *23*, 8859.

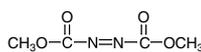
注意書き

アゾジカルボン酸エステルは、熱、衝撃、摩擦などにより爆発の危険性があります。その危険性緩和のため、有機溶媒に溶解した40%の溶液として販売しております。溶液のままのご使用をお勧めいたします。やむを得ず濃縮、蒸留、乾燥などの加熱操作を行う場合、まず、下記の文献を熟読した後、安全ついでの使用など十分な安全対策を実施の上、必要最小量についてのみ行って下さい。

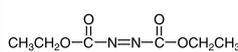
Org. Synth. **1995**, *72*, 273; *Org. Synth. Coll. Vol. 3*, 375, **1955**; *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, 411, **1963**.

アゾジカルボン酸
エステル

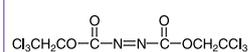
A0882 25g

Dimethyl Azodicarboxylate
(40% in Toluene, ca. 2.7mol/L)
CAS RN: 2446-84-6

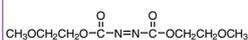
A0705 25g 100g 250g

Diethyl Azodicarboxylate
(40% in Toluene, ca. 2.2mol/L)
CAS RN: 1972-28-7

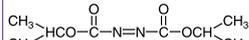
A1332 5g

Bis(2,2,2-trichloroethyl)
Azodicarboxylate
CAS RN: 38857-88-4

B3364 5g

Bis(2-methoxyethyl)
Azodicarboxylate
CAS RN: 940868-64-4

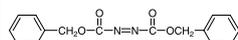
A1246 25g 100g 250g

Diisopropyl Azodicarboxylate
(40% in Toluene, ca. 1.9mol/L)
CAS RN: 2446-83-5

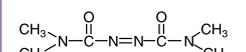
D3544 25g

Di-*tert*-butyl Azodicarboxylate
(20% in Toluene)
CAS RN: 870-50-8

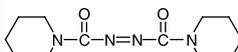
A0776 5g 25g

Dibenzyl Azodicarboxylate
(40% in Dichloromethane, ca.
1.7mol/L)
CAS RN: 2449-05-0アゾジカルボン酸
アミド

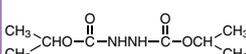
A1458 1g 5g

1,1'-Azobis(*N,N*-
dimethylformamide)
CAS RN: 10465-78-8

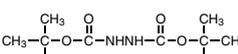
A1051 5g 25g

1,1'-(Azodicarbonyl)-
dipiperidine
CAS RN: 10465-81-3ヒドラゾジカルボン酸
エステル

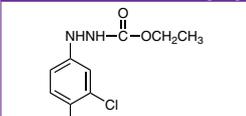
D5365 200mg 1g

Diisopropyl Hydrazine-
1,2-dicarboxylate
CAS RN: 19740-72-8

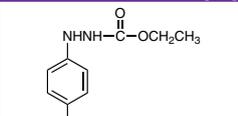
D4224 5g 25g

Di-*tert*-butyl
Hydrazodicarboxylate
CAS RN: 16466-61-8フェニルヒドラジン
カルボン酸エステル

E0998 1g 5g

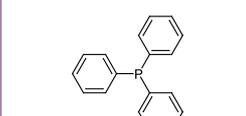
Ethyl 3-(3,4-Dichlorophenyl)-
carbazate
CAS RN: 13124-15-7

E1299 1g 5g

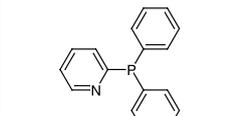
Ethyl 2-(4-Cyanophenyl)-
hydrazinecarboxylate
CAS RN: 700371-70-6

ホスフィン

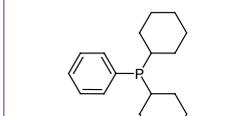
T0519 25g 100g 500g

Triphenylphosphine
CAS RN: 603-35-0

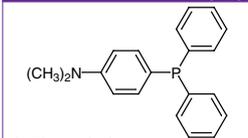
D2471 1g 5g

Diphenyl-2-pyridylphosphine
CAS RN: 37943-90-1

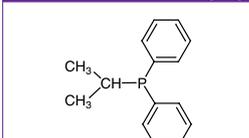
D2411 1g 5g

Dicyclohexylphenylphosphine
CAS RN: 6476-37-5

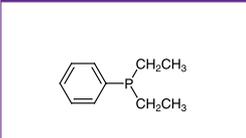
D2478 1g 5g

4-(Dimethylamino)-
phenyldiphenylphosphine
CAS RN: 739-58-2

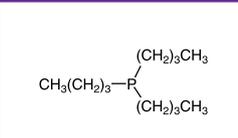
I0583 1g 5g

Isopropyldiphenylphosphine
CAS RN: 6372-40-3

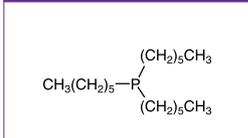
D1019 1mL 5mL

Diethylphenylphosphine
CAS RN: 1605-53-4

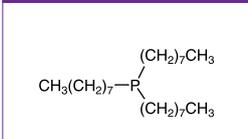
T0361 25mL 100mL 500mL

Tributylphosphine
CAS RN: 998-40-3

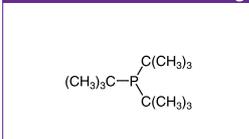
T1005 25mL

Trihexylphosphine
CAS RN: 4168-73-4

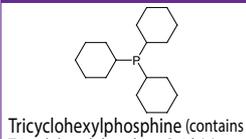
T0503 25mL 100mL 500mL

Tri-*n*-octylphosphine
CAS RN: 4731-53-7

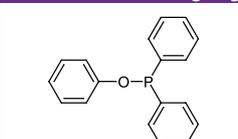
T1912 5g

Tri-*tert*-butylphosphine
CAS RN: 13716-12-6

T1165 25mL

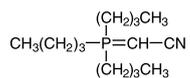
Tricyclohexylphosphine (contains
Tricyclohexylphosphine Oxide) (ca.
18% in Toluene, ca. 0.60mol/L)
CAS RN: 2622-14-2

P1843 5g 25g

Phenoxydiphenylphosphine
CAS RN: 13360-92-4

角田試薬

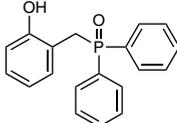
C1500 1g 5g 25g



Cyanomethylenetributylphosphorane
CAS RN: 157141-27-0

有機触媒

H1763 1g 5g



2-[(Diphenylphosphoryl)methyl]phenol
CAS RN: 70127-50-3

東京化成工業株式会社

試薬製品について

■本社営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階
Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520 E-mail: Sales-JP@TCIchemicals.com

■大阪営業部 〒541-0041 大阪府大阪市中央区北浜1-1-21 第2中井ビル1階
Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158 E-mail: osaka-s@TCIchemicals.com

スケールアップ、受託サービス(合成・開発・製造)について

□化成品営業部 〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町 16-12 T-PLUS 日本橋小伝馬町8階
Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021 E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

弊社製品取扱店

本誌掲載の化学品は試験・研究用にのみ使用するものです。化学知識のある専門家以外の方のご使用はお避けください。品目や製品情報等、掲載内容の変更を予告なく行う場合があります。内容の一部または全部の無断転載・複製はご遠慮ください。