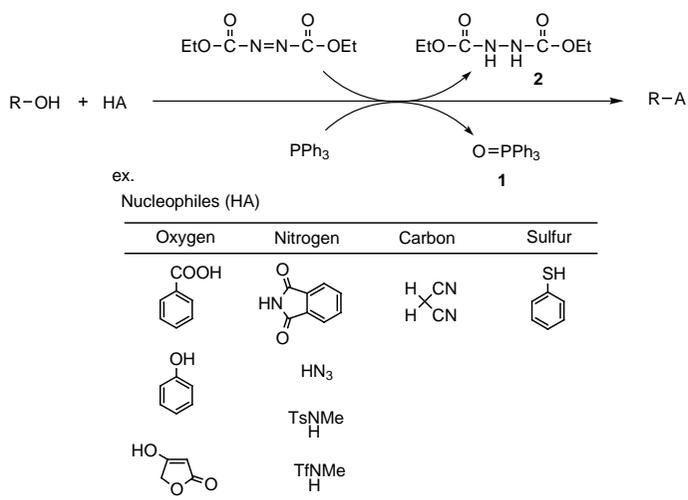


## 新光延試薬

徳島文理大学 薬学部  
 教授 角田 鉄人  
 助手 加来 裕人  
 名誉教授 伊東 しょう

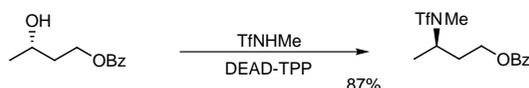
### 1. はじめに

ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) とトリフェニルホスフィン (TPP) の存在下に、アルコールと活性プロトンを持つ多種多様な求核剤 (HA) とを脱水的に縮合させる光延反応は、有機合成化学を支える重要な素反応の一つとして不動の地位を占めている (スキーム 1)<sup>1,2)</sup>



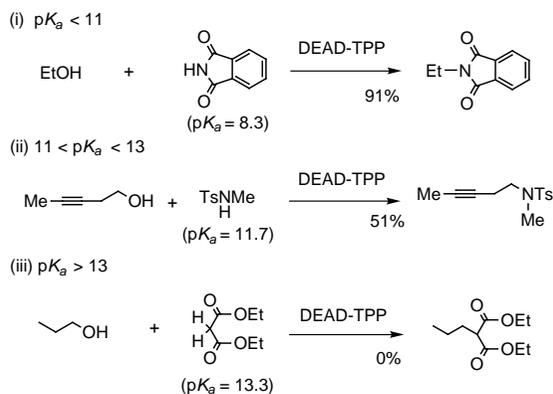
Scheme 1.

この反応では、TPPはホスフィンオキシド1に酸化され、DEADはヒドラゾ化合物2に還元される。同時にアルコールと求核剤とが脱水縮合する。脱水縮合と言いながら水分子は生成せず、アルコールの酸素はTPPに、アルコールの水酸基上のプロトンと求核剤の活性プロトンはDEADに移動する酸化還元縮合 (redox condensation)<sup>2)</sup>である。反応は、温和な条件下でアルコールを直接系内で活性化して、その炭素-酸素結合を開裂させるという点で際だっている。また2級アルコールの場合には、そのカルビニル炭素の立体配置を完全にWalden反転できる反応として、高く評価されている (例: スキーム 2)<sup>3)</sup>



Scheme 2.

このような光延反応の優れた特徴は、有機合成化学者に多くの恩恵をもたらしてきた。しかし、完成し尽くされた感のあった光延反応にも克服し難い限界があった。「光延反応の収率は求核剤として用いる化合物の酸性度に大きく依存する」、とりわけ「 $pK_a$  が10 ~ 13の求核剤では収率は低下し、さらに $pK_a$  値が13以上の求核剤では反応しなくなる」<sup>1,2,4)</sup> という制約がその一つである(例: スキーム3)。我々の研究室では、このような制約を緩和ないし克服できる「新しい試薬」を開発してきたが、<sup>5)</sup> 本稿ではそれらの成果をかいつままで紹介したい。

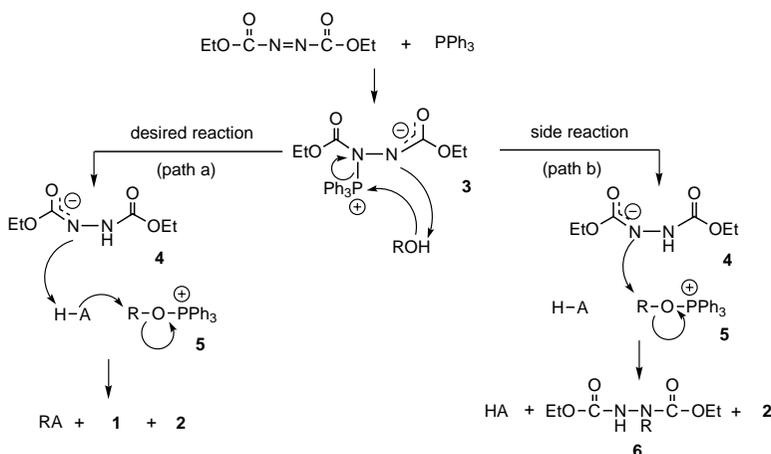


Scheme 3.

## 2. 新しい光延試薬の創製

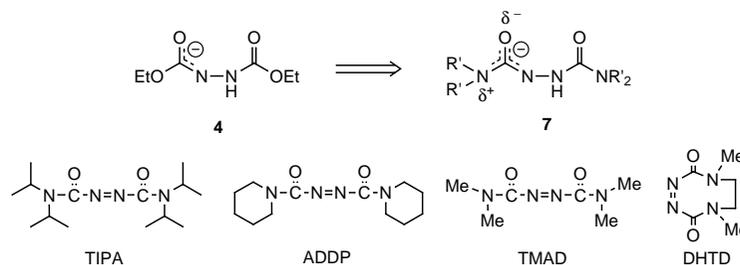
### 2. 1. 新しいアゾ系試薬

我々は先ず、新試薬開発のために光延反応と副反応の反応機構を考察した。現在受け入れられている基本的な機構をスキーム4に示すが、<sup>2)</sup> 反応が順当に進行する場合には path a をとる。



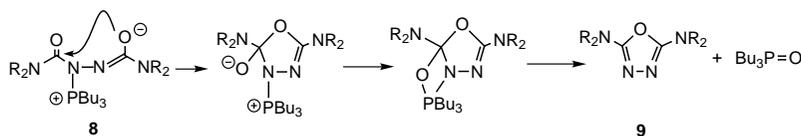
Scheme 4.

しかしHAの酸性度が小さい場合には、4によるHAからのプロトン引き抜きが抑えられ、これに代わって4が5を直接攻撃してアルキル化されたヒドロゾ体6を生じる(path b)に従って、この副反応を抑えることができれば、「 $pK_a$ の制約」を乗り越えられると考えた。具体的には、酸性度の小さいHAからプロトンを引き抜けるように、4の塩基性を高めればよさそうである。そのために、DEADのアルコキシ基末端を電子供与性のより大きなアミノ基に換えた7を反応中間体として考案した(スキーム5)<sup>6,7)</sup> さらに窒素上のアルキル置換基の大きさが反応の効率などに影響することも考慮した。こうして誕生したのがアゾジカルボキサミド類、*N,N,N',N'*-tetraisopropylazodicarboxamide (TIPA)<sup>8)</sup>、1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP)<sup>7)</sup>、*N,N,N',N'*-tetramethylazodicarboxamide (TMAD)<sup>8,9)</sup>である。



Scheme 5.

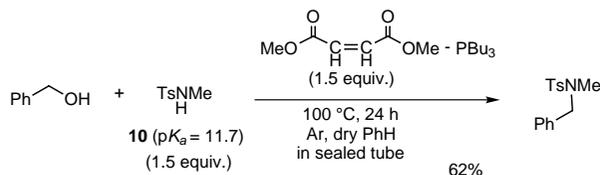
さらに、研究途上、試薬が自滅してしまう新たな競争的副反応が見つかった。反応が思うように進行しない場合、第一段階で生成したベタイン8が分子内閉環して、オキサジアゾール9を与えてしまう時がある(スキーム6)<sup>8)</sup> この副反応を抑制するために、閉環しにくい中員環状アゾ化合物1,6-dimethyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-dione (DHTD)も開発した。<sup>10)</sup> 尚、アゾジカルボキサミド類はDEADよりマイケル受容体としての反応性が低下したので、求核力の高いトリブチルホスフィン(TBP)と組み合わせた。



Scheme 6.

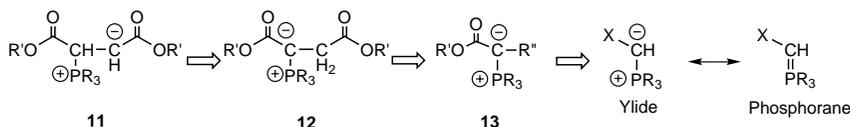
## 2.2. ホスホラン系試薬

アゾ系試薬の改良と同時期に、アゾ部分を炭素炭素二重結合に置き換えたマレイン酸、フマル酸誘導体がベンジルアルコールとトシルアミド10との脱水縮合をDEADと同じ位促進することを見出した(例:スキーム7)<sup>6)</sup>



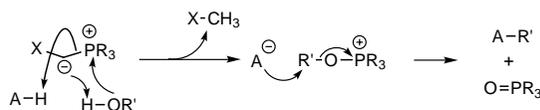
Scheme 7.

残念なことに再現性のあるデータが得にくいことと、目的物を夾雑物から精製することが困難なため、この研究は頓挫してしまった。しかし、反応系には本来の光延反応の中間体3の代わりに、ペタイン11が生成していることになる(スキーム8)。11は容易に12に変化するはずである。これを一般化すれば13となるが、これはリンイリド即ちホスホランであることに気がつく。結局、アゾ化合物とホスフィンとの組み合わせである光延試薬は、イリド単独の試薬に置き換えられそうである。



Scheme 8.

イリドすなわちホスホランが期待通りの光延型反応をするとすれば、その反応経路はスキーム9のようになると思われる。酸塩基平衡の問題を除いて考えると、ホスホランがアルコールからプロトンを引き抜き、生成したアルコラートの攻撃により、アルコキシホスホニウムが生成する。更に、脱離するX置換されたメチルアニオンが求核剤HAからプロトンを引き抜き、その共役塩基A<sup>-</sup>がアルコキシホスホニウムのアルキル基を攻撃し、目的物A-R'とホスフィンオキシドになる。<sup>5,6,11)</sup>



Scheme 9.

このような作業仮説をもとに、幾つかのホスホランの反応性を検討した結果、<sup>6)</sup> (cyanomethylene)tributylphosphorane (CMBP)<sup>6,11)</sup>及び立体障害をさらに小さくした(cyanomethylene)trimethylphosphorane (CMMP)<sup>6,12,13)</sup>が十分な反応性を保持していることが分かった(スキーム10)。ことにCMMPの反応性は申し分なかった。以下、具体的な反応を例にとり、アゾ系試薬も含めて新試薬の特徴を紹介する。



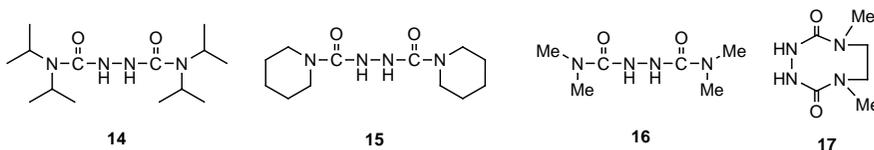
Scheme 10.

### 3. 新光延試薬の全般的な特徴

#### 3. 1. アゾ系試薬

新しいアゾ系試薬は全て再結晶により精製可能で、蒸留精製するDEADに比べてはるかに取り扱いやすい。デシケーター内で長期間保存できるが、求核性のある溶媒中(水, アルコールなど)では徐々に分解してアミンが遊離する。

反応は、通常無水条件、アルゴン雰囲気下で0 から室温で行う。結果が思わしくない場合、原因の一つとしてスキーム6のタイプの反応が併発している可能性がある。その場合には、DEADも含め、試薬を過剰量用いても、また加熱しても状況は改善されない。目的物の精製はカラムクロマトで行うが、DEADの反応では、副生する2及びトリフェニルホスフィンオキシド(1)とともに中程度の極性を持ち、さらに中途半端に結晶化するので目的物との分離が悪く、取り除くのに大変苦労する。一方、新しいアゾ試薬を用いた反応では、アゾ化合物の還元体14~17、及びトリブチルホスフィンオキシドのいずれもかなり極性が高いために、カラムクロマトにより簡単に取り除ける。さらに14~17は結晶性が高いために、溶解度の低い溶媒(ヘキサン、エーテルなど)を加えて析出させると、ろ別でその大半を取り除ける。また、16、17は水溶性なので分液操作で取り除く方法もある。この様にして取り除いた還元体は再酸化して再利用できる。



Scheme 11.

### 3. 2. ホスホラン系試薬の場合

CMBPは液体で、減圧蒸留して精製する。一方、CMMPは固体で、ベンゼン(トルエンは不適)から再結晶している。いずれも酸素、湿気に非常に弱い。しかし、アルゴン雰囲気下、冷蔵庫内で厳重に保管しておけば数ヶ月間は問題なく利用できる。CMBPはシリンジで必要量を計量できるが、固体であるCMMPの複数回にわたる計量は避けた方がよい。筆者らは、1~10 mmol程度を小バイアル瓶に小分けして保存しておき、必要時に一瓶全てを使い切るようにしている。別法として、THFあるいはベンゼン溶液(保存中に結晶化するので注意されたい)としてアンプル中に保存し、シリンジで必要量を計量する方法もある。<sup>13)</sup>当然のことながら、Wittig 試薬であるからケトン類との反応には注意すべきである(ときにはエステルさえもが反応する)。<sup>14)</sup>

反応は全て無水条件、アルゴン雰囲気下で行う。ホスホランは熱に対してかなり安定な物質なので、加熱した反応も可能になった。その際、筆者らはテフロン栓で密閉できる封管容器を用いた(トルエン、キシレンなどを用い、冷却管を付けた通常の方法でも別段問題はない)。ホスホランを用いた反応では、試薬から発生する副産物はトリブチルないしトリメチルホスフィンオキシド、及びアセトニトリルである(スキーム12)。アセトニトリルは溶媒除去すればよいし、ホスフィンオキシドは極性が高いためにシリカゲルカラムクロマトで簡単に取り除けることから、目的物の精製は従来の光延試薬に比べて非常に楽になった。さらに、CMMPを用いた反応の場合には、水溶性の高いトリメチルホスフィンオキシドが分液操作で除去できることも、大きな特徴の一つとして挙げられる。

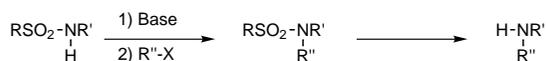


Scheme 12.

## 4. 各種求核剤との反応

### 4. 1. 窒素求核剤との反応

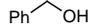
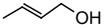
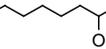
スルホンアミド類は、アミン類を効率的に合成するための基質として利用されている。一般的には、塩基共存下にアルキル化剤と反応させた後に、適当な段階で脱スルホン化してアミンを得ている（スキーム 13）。



Scheme 13.

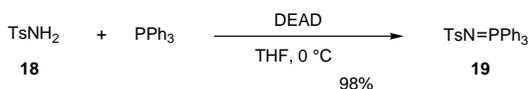
ところで、スルホンアミドは一般的に 11 前後の  $pK_a$  を持つことから、光延条件下にアルコールと縮合できる。ただし、前述したように  $pK_a$  の制約をうけているために、収率は期待したほどには高くない。このような中、新試薬は  $pK_a$  の制約を緩和するので、新たな可能性が生まれた。例えば DEAD では中程度の収率にしかならなかったアミド 10 ( $pK_a = 11.7$ ) の反応は、<sup>15)</sup> 表 1 に示したように大幅に改善された。TIPA, ADDP, TMAD は一級アルコールに対して効果的に作用したし、DHTD, CMBP, CMMP になると 2 級アルコールにも有効な試薬であることがわかった。さらに、CMBP よりも立体障害をさらに小さくした CMMP は室温でも十分な反応性を持つことがわかった。<sup>5 12)</sup>

Table 1. Reaction of *N*-Methyl-*p*-tosylamide (10).

R-OH + $\begin{matrix} \text{TsNMe} \\   \\ \text{H} \\ \text{10 (1.5 equiv.)} \\ (pK_a = 11.7) \end{matrix}$		Redox system (1.5 equiv.)						
		PhH, temp., 24 h						
% yield		Redox system temp.						
R-OH		DEAD-TTPP <sup>1)</sup>	TIPA-TBP	ADDP-TBP	TMAD-TBP	DHTD-TBP	CMBP	CMMP
		r.t.	r.t.	r.t.	r.t.	r.t.	r.t. 100 °C	r.t. 80 °C
		65	70	90	100	100	99 100	— —
		66	98	86	99	97	81 100	— —
		51	100	99	96	97	83 100	— —
		53	6	34	40	85	60 89	98 95

<sup>1)</sup> The reaction was carried out in THF.

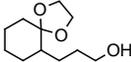
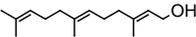
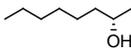
さらに重要なのは無置換トシルアミド 18 の反応である。18 の  $pK_a$  は 10.2 で、<sup>16)</sup> 光延反応可能な酸性度を持っているが、実際にはホスフィンと反応してホスフィントシリミド 19 を生成してしまいアルキル化されない（スキーム 14）。<sup>15,17,18)</sup>



Scheme 14.

新試薬により 18 が利用できるようなれば, 既知の脱スルホニル化反応<sup>15,19)</sup> と組み合わせることによって, 新しい 1 級アミン合成法が開発できるばかりでなく, 第二のアルキル化 (前述) による *N,N*-ジ置換スルホンアミド合成と組み合わせてジアルキルアミンの良い合成法となる。残念なことに, 全てのアゾ系試薬および CMMP では問題解決できなかったが, CMBP を用いた場合, 期待した反応が効率よく進行した。結果を表 2 にまとめた。<sup>18)</sup> 1 級アルコールの反応は室温で収率良く進み, 目的とするアルキル体が得られた。反応性の高いベンジルアルコールやフェルネソールのような活性アルコールではジアルキル体が副生するもの, まずまずの結果だった。2-オクタノールの場合, 室温での収率は低かったが 80 °C に加温すると向上した。尚, この反応で立体化学が 100% 反転していることを確認している。

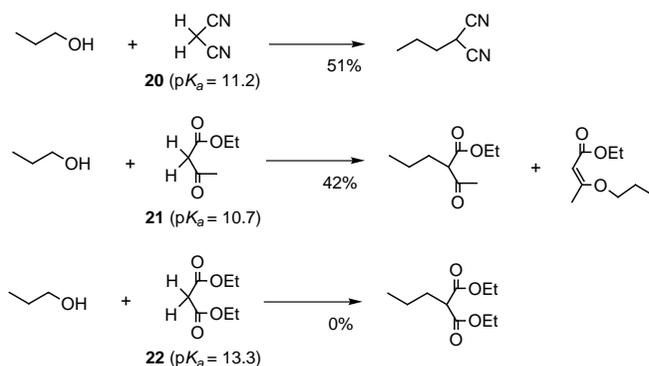
**Table 2.** Reaction of *p*-tosylamide (**18**).

<b>18</b> + ROH		CMBP (1.5 equiv.)	
(1.5 eq)		PhH, temp., 24 h	
ROH	r.t. yield (%)	80 °C yield (%)	
	93	— <sup>a)</sup>	
	88	—	
Ph-CH <sub>2</sub> -OH	70 (22)	—	
	85 (12)	—	
	45	89	

a) - : no experimental result.

#### 4. 2. 炭素求核剤との反応

光延反応を炭素 - 炭素結合形成法として利用する試みは 既に光延自身の手によって行われている。p*K<sub>a</sub>* = 11.2 のマロノニトリル (**20**) と反応では 50% 程度の収率でアルキル体が得られるが,<sup>4)</sup> 同程度の p*K<sub>a</sub>* を持つ **21** では *o*-アルキル体が主生成物となり,<sup>4)</sup> 更に p*K<sub>a</sub>* が 13 を越える **22** では目的物は殆ど得られない (スキーム 15)。<sup>4)</sup> 炭素求核剤の反応は多くの研究者の熱望するものだったが, 合成化学的に重要な求核剤の多くが “p*K<sub>a</sub>* の制約” を克服できず, またかろうじて反応する求核剤も *o*-アルキル化などの副反応を伴うため, 満足できるものではなかった。



**Scheme 15.**

そのような中、新試薬はフェニルスルホニルアセトニトリル (23,  $pK_a = 12.0$ ) の反応を劇的に改善した。その結果を表3に示した。<sup>5,10,12</sup> カッコの中はジアルキル体の収率である。1級アルコールの場合、アゾ系ではDHTDが特に優れた効力を発揮した。CMBPは室温では反応性が低いものの、100 °CでDHTDと同程度の反応性を示した。反応性の高いベンジルアルコールの場合に25がかなり生成してしまうことを除けば、十分満足できる結果である。2-オクタノールになるとアゾ系試薬はDHTDを含め、すべてが不満足であった。一方、ホスホラン系試薬CMBPは120 °Cで目的物を79%の収率で与え、CMMPにすると収率は94%に及んだ。このように、炭素-炭素結合反応にはCMMPが最も適していた。

23の反応で25が得られるという事実は、活性メチン化合物も光延反応における求核剤になりうることを示している。事実、3-メチル-2-フェニルスルホニルノナンニトリル (26) はCMMP存在下にブタノールと反応した。さらに、CMMP存在下23をジオール27と反応させると炭素環が形成された。この反応生成物が *cis* デカリン骨格を持っていたことから、炭素-炭素結合形成時に光延反転していることも確認できた。(スキーム16)<sup>12</sup>

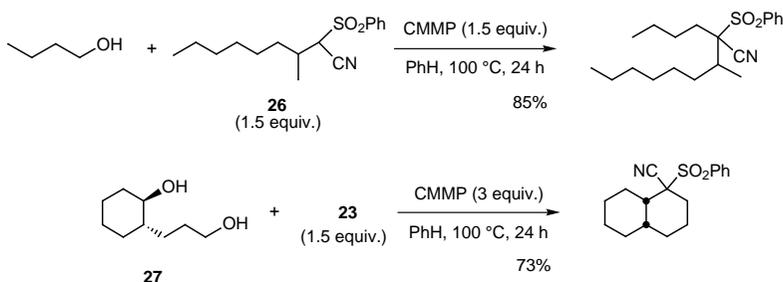
**Table 3.** Reaction of Phenylsulfonylacetonitrile (23).

$$\text{R-OH} + \begin{array}{c} \text{SO}_2\text{Ph} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CN} \end{array} \xrightarrow[\text{PhH, temp., 24 h}]{\text{Redox system (1.5equiv.)}} \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CN} \\ | \\ \text{SO}_2\text{Ph} \end{array} + \left( \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R} \\ | \\ \text{SO}_2\text{Ph} \end{array} \right) \begin{array}{c} \text{CN} \\ \text{CN} \end{array}$$

23 ( $pK_a = 12.0$ ) (1.5 equiv.) 24 25

ROH	Redox system						
	DEAD-TPP r.t.	TMAD-TBP r.t.	DHTD-TBP r.t.		CMBP		CMMP 100 °C
					100 °C	120 °C	100 °C
	57 (22)	59 (3)	46 (51)	75 (21)	72 (28)	—	—
	— <sup>1)</sup>	64 (16)	52 (22)	76	89	—	—
	—	63	97	66	96	—	—
	—	85	94	83	95	—	—
	29	23	67	4	66	79	94

1) - : no experimental result.



**Scheme 16.**

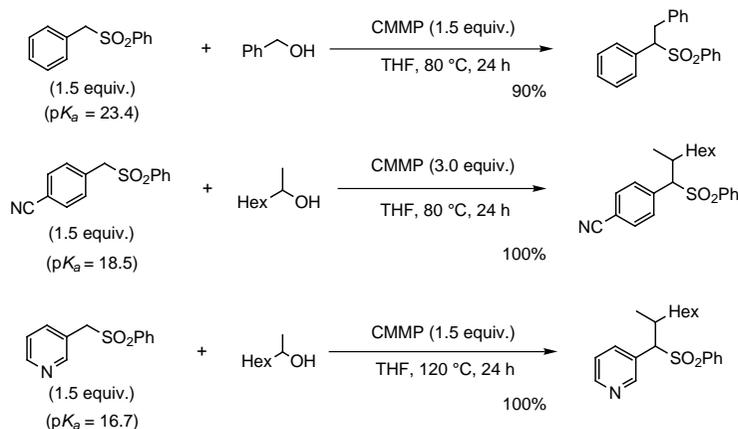
ホスホラン系試薬を用いれば、20 を越える  $pK_a$  を持つ求核剤も反応することが明らかになった。例えば、 $pK_a = 23.4$  の MT スルホン (28) の反応である。28 の  $pK_a$  は大きすぎるため、予想したようにアゾ系試薬は利用できなかった。しかし、ホスホランを用いた場合には反応し、温度をかけると収率良く目的物が得られた。2-オクタノールとの反応収率も CMBP のとき 150 °C で 85%、CMMP になると 100 °C でも 88% と良好だった (表 4)。ベンジルアルコールの収率が悪いのは、ジベンジルエーテルが生成してしまうためである。<sup>5,10)</sup>

**Table 4.** Reaction of MT Sulfone (28).

ROH	Redox system						
	TMAD-TBP	DHTD-TBP	CMBP			CMMP	
	r.t.	r.t.	r.t.	100 °C	120 °C	150 °C	100 °C
Ph-CH <sub>2</sub> -OH	0	2	6	40 <sup>2)</sup>	41 <sup>2)</sup>	—	—
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -OH	— <sup>1)</sup>	<1	12	50	68	—	—
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	—	0	2	85	94	—	—
Ph-CH(OH)-CH <sub>2</sub> -OH	2	<1	2	56 <sup>2)</sup>	73 <sup>2)</sup>	—	—
Hex-2-ol	—	0	0	44	71	88	88

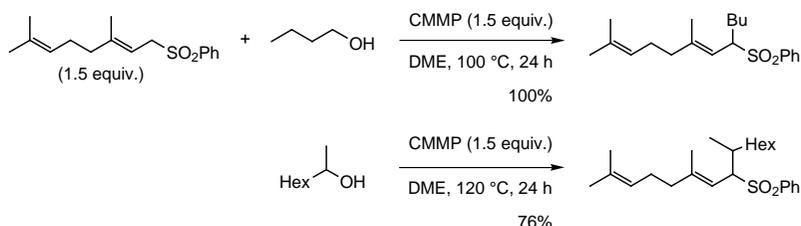
1) — : no experimental result. 2) Dimeric ether was obtained.

新試薬は 28 以外にも様々な炭素求核剤を活性化できた。一つはアリールメチルフェニルスルホン類で、芳香環とスルホニル基とによって活性化されている炭素求核剤である。その  $pK_a$  は 16 から 23 までと幅広いが、いずれも良好な収率でアルコールと反応した (スキーム 17)。<sup>20)</sup>



**Scheme 17.**

さらに、 $pK_a$  が23程度と予想されるプレニル基、ゲラニル基のような三置換オレフィンをもつアリルフェニルスルホン類もCMMP存在下に、効率よく反応した。スキーム18にゲラニルフェニルスルホンの反応結果を示しておく。<sup>21)</sup>

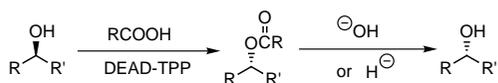


Scheme 18.

23を含め今回紹介した炭素求核剤は、従来、塩基存在下にカルバニオンに変換された後、ハロゲン化アルキルのようなアルキル化剤と反応させる基質として用いられてきた。しかし、2級のアルキル化剤との反応では脱離反応が競争的に進行するために、収率的にかなり問題を残していた。また、完全なWalden反転を実現することも困難だった。しかし、上述したように、新試薬の誕生により、新たな炭素-炭素結合法が開発できた。今後合成化学の世界で、汎用される手法になることが期待される。

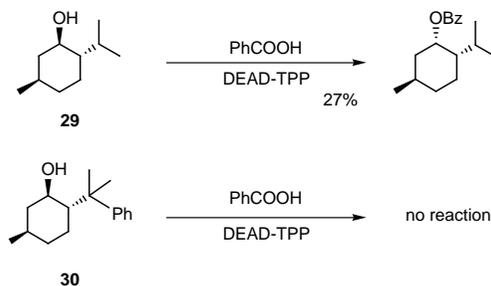
#### 4. 3. 酸素求核剤との反応

これまでは $pK_a$ の大きな求核剤の光延反応について考えてきたが、 $pK_a$ の小さなカルボン酸の反応についても述べてみたい。この反応はアルコールを一度エステル化し、加水分解又はヒドリド還元により逆の立体化学をもつアルコールに導く最も確実な方法として多用されている (スキーム19)。<sup>2)</sup>



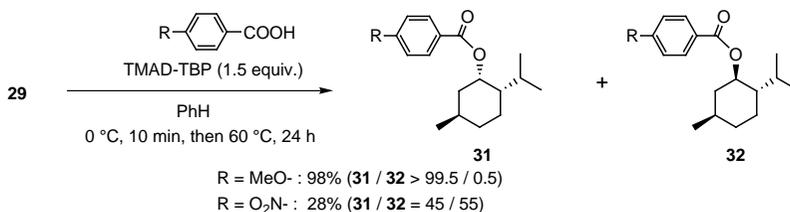
Scheme 19.

しかし、収率はアルコール側の立体障害のために著しく低下することがある。例えばコレスタノールと安息香酸との反応は100%進行するの対し、メントール(29)の場合では27%、立体障害のさらに大きくなったフェニルメントール(30)では目的物は得られないことが報告されている (スキーム20)。<sup>22)</sup> 問題の解決策として、ベンゼンを反応溶媒に用いたり、<sup>23)</sup> 安息香酸より $pK_a$ の小さなカルボン酸を用いる方法が相次いで報告されたが、<sup>22,24)</sup> 完成されたものにはなっていないかった。

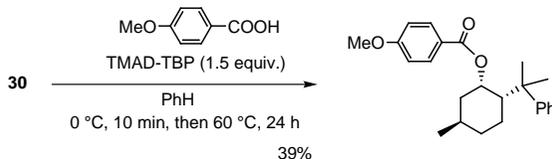


Scheme 20.

そこで、新試薬の働きを確かめたところ、立体障害の大きなアルコールに対してはTMAD存在下に、*p*-メトキシ安息香酸を用いる組み合わせが良いことがわかった。例えば、29は*p*-メトキシ安息香酸と高収率で反応し、対応するエステルに変換された。但し、*p*-メトキシ安息香酸より $pK_a$ の小さな*p*-ニトロ安息香酸では、収率が低下するだけでなく、立体化学も完全には反転しなくなった(スキーム21)。DEADを用いた場合、収率が低いときでも立体化学は完全に光延反転することと比べ、対照的な結果である。尚、立体障害の大きい30の立体反転はTMADと*p*-メトキシ安息香酸との組み合わせを用いても収率39%に留まった(スキーム22)。とは言え、DEADを用いた場合には全く反応させられなかったことを考えると大きな前進である。<sup>6,25)</sup>



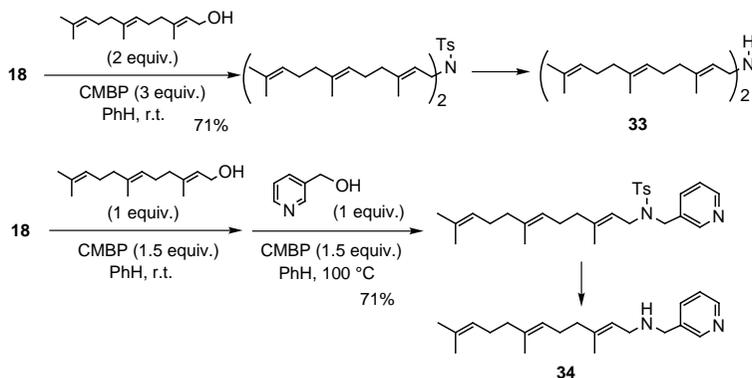
Scheme 21.



Scheme 22.

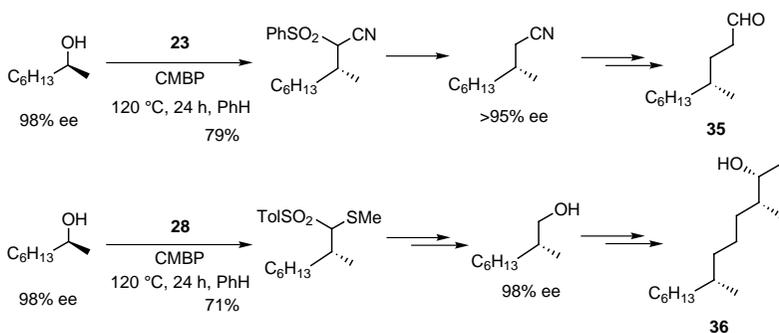
## 5. 合成への応用

この様にして開発できた新しい反応を用いて、様々な化合物が効率的に合成されている。その一部を筆者の研究室で行われたものを中心に以下に紹介する。33, 34はスクワレン合成阻害活性を目的としてPrashadらによって提案されたものであるが、<sup>26)</sup> CMBP存在下に対応するアルコールと反応させた後、トシル基を除去して簡単に合成できた。二種類のアルコールを順次加える手法で、非対称二級アミンの合成も可能になった(スキーム23)。<sup>18)</sup>



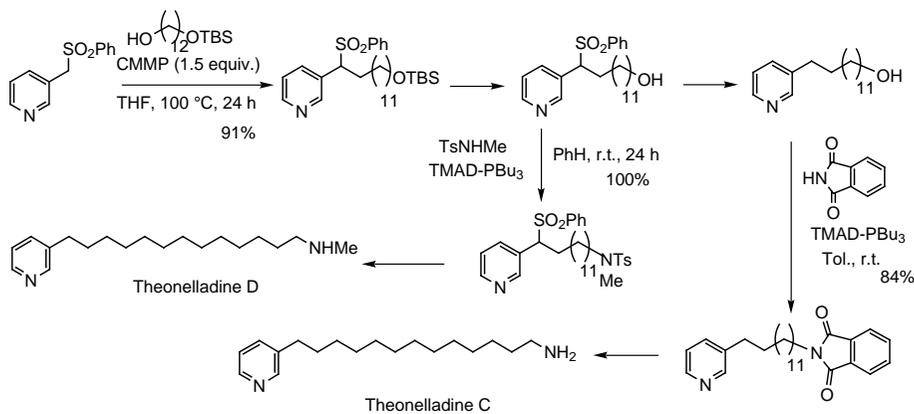
Scheme 23.

新しい炭素 - 炭素結合形成法はフェロモン類縁体 35,<sup>27)</sup> 36<sup>28)</sup> の立体選択的な形式合成に利用された。この合成により,炭素求核剤を用いた光延反応においてもカルビニル炭素上でのWalden反転を確認できた。結局,安価で入手しやすい(*S*)-2-オクタノールの持つ立体化学を利用して,光学純度の高いフェロモン類縁体を簡単に合成でき,新試薬の有用性を示せた(スキーム 24)。<sup>5,6,10)</sup>



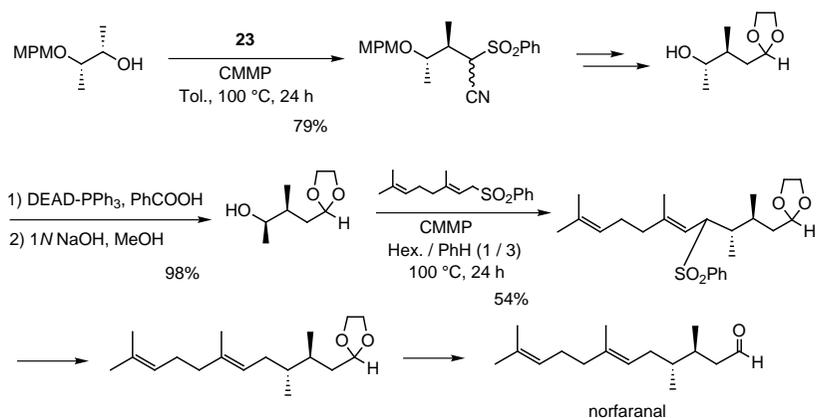
Scheme 24.

海綿より単離された海洋天然物で,興味深い生物活性を示すピリジナルカロイドも,<sup>29)</sup>炭素 - 炭素,炭素 - 窒素結合形成法を組み合わせることで簡単に合成できる(スキーム 25)。<sup>5,20)</sup>

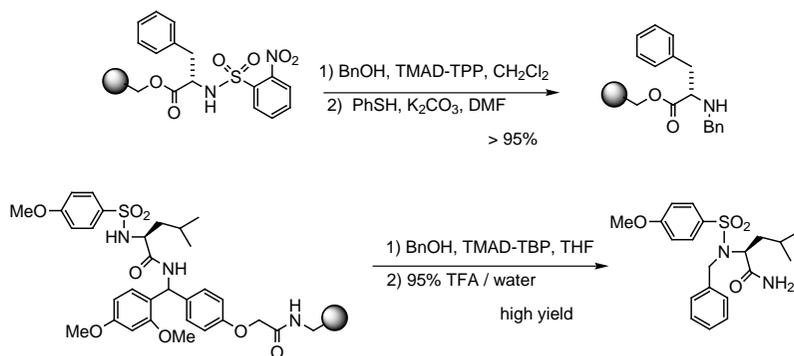


Scheme 25.

norfaranal の合成では三回ほど光延型反応を利用しているが,その全てで立体化学の反転を伴っている。norfaranal のもつ *anti*-ジメチル構造を光学活性体として構築することは,なかなか難しい課題であり,従来の合成では多段階を要していた。<sup>30)</sup> 今回,容易に入手できる 2*S*, 3*S* の立体化学を持つ 2,3-ブタンジオールを出発物質とすることで,この問題を解決した。新試薬が合成化学に大いに役立つことがわかる(スキーム 26)。<sup>21)</sup>



新試薬は、固相合成の分野でも盛んに使われている。2項でふれたように、副生成物の除去が従来試薬より容易なこと、収率が高いことなどがその理由としてあげられている。スキーム 27 に二例ほど使用例を示しておく。<sup>31,32)</sup>



## 6. おわりに

以上、新しい光延試薬の開発の経緯から始まり、それらが従来試薬では不満足だった様々な反応を仲介することを述べてきた。そして、試薬ごとに反応性が大きく異なることも見てきた。選択性や特異性といった微妙な反応制御を求める合成化学の分野で、「試薬の使い分け」が可能になり、光延反応の持つ広い一般性をさらに高められたと考えている。本稿が試薬選択の指針になることを願って止まない。

本研究は徳島文理大学薬学部薬品化学教室のstaff, 院生諸君, さらに多くの3, 4年生の努力の賜物であり, ここに深く感謝します。また研究の一部は文部省科学研究費補助金, SUNBOR GRANT, 有機合成化学協会「三共研究企画賞」に支えられたことを記して深謝します。

## 参考文献

- 1) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
- 2) D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction. "Organic Reactions", Vol. 42, eds. by P. Beak, et al., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, p. 335.
- 3) M. L. Edwards, D. M. Stemerick, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3417 (1990).
- 4) M. Wada, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.*, **13**, 1279 (1972).
- 5) S. Itô, T. Tsunoda, *Pure & Appl. Chem.*, **71**, 1053 (1999).
- 6) 角田鉄人, 伊東 しょう, *有機合成化学協会誌*, **52**, 113 (1994).
- 7) T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1639 (1993).
- 8) T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, S. Itô, *Chem. Lett.*, **1994**, 539.
- 9) T. Tsunoda, H. Kaku, *N,N,N',N'*-Tetramethylazodicarboxamide. "Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis" eds. by L. A. Paquette, et al., Wiley, 15 October 2003.
- 10) T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2531 (1995).
- 11) T. Tsunoda, F. Ozaki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5081 (1994).
- 12) T. Tsunoda, C. Nagino, M. Oguri, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2459 (1996).
- 13) I. Sakamoto, H. Kaku, T. Tsunoda, *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 474 (2003).
- 14) T. Tsunoda, H. Takagi, D. Takaba, H. Kaku, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 235 (2000).
- 15) J. R. Henry, L. R. Marcin, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. D. Harris, Jr., S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5709 (1989).
- 16) G. Dauphin, A. Kergomard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 486.
- 17) S. Bittner, Y. Assaf, P. Krief, M. Pomerantz, B. T. Ziemnicka, C. G. Smith, *J. Org. Chem.*, **50**, 1712 (1985).
- 18) T. Tsunoda, H. Yamamoto, K. Goda, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2457 (1996).
- 19) S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, P. Wriede, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5311 (1967); J. Kovacs, U. R. Ghatak, *J. Org. Chem.*, **31**, 119 (1966); E. H. Gold, E. Babad, *J. Org. Chem.*, **37**, 2208 (1972); E. Vedejs, S. Lin, *J. Org. Chem.*, **59**, 1602 (1994).
- 20) T. Tsunoda, K. Uemoto, T. Ohtani, H. Kaku, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7359 (1999).
- 21) K. Uemoto, A. Kawahito, N. Matsushita, I. Sakamoto, H. Kaku, T. Tsunoda, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 905 (2001).
- 22) S. F. Martin, J. A. Dodge, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3017 (1991); J. A. Dodge, J. I. Trujillo, M. Presnell, *J. Org. Chem.*, **59**, 234 (1994).
- 23) H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 417 (1977).
- 24) M. Saïah, M. Bessodes, K. Antonakis, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4317 (1992).
- 25) T. Tsunoda, Y. Yamamiya, Y. Kawamura, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2529 (1995).
- 26) M. Prashad, F. J. Kathawala, T. Scallen, *J. Med. Chem.*, **36**, 1501 (1993).
- 27) T. Suzuki, J. Ozaki, R. Sugawara, *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 869 (1983).
- 28) E. Hedenström, H.-E. Högberg, A.-B. Wassgren, G. Bergström, J. Löfqvist, B. Hansson, O. Anderbrant, *Tetrahedron*, **48**, 3139 (1992).
- 29) J. Kobayashi, T. Murayama, Y. Ohizumi, T. Sasaki, T. Ohta, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4833 (1989).
- 30) K. Mori, H. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 461 (1981); K. Mori, H. Ueda, *Tetrahedron*, **38**, 1227 (1983); L. Poppe, L. Novák, P. Kolonits, Á. Bata, C. Szántay, *Tetrahedron*, **44**, 1477 (1988).
- 31) S. R. Chhabra, A. Mahajan, W. C. Chan, *J. Org. Chem.*, **67**, 4017 (2002).
- 32) J. J. Scicinski, M. D. Barker, P. J. Murrar, E. M. Jarvie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 3609 (1998).

**執筆者紹介****角田 鉄人 (つのだてつと)**

徳島文理大学薬学部 教授

[ご経歴] 1977年 東北大学理学部化学第二学科卒業, 1980年 名古屋大学大学院理学研究科化学専攻博士前期課程修了, 1983年 東北大学大学院理学研究科化学専攻博士後期課程単位修得中退, 日本学術振興会奨励研究員(1983~1984), 1984年 理学博士取得, 米国コロラド大学化学科博士研究員(1985~1986), 東北大学理学部化学第二学科助手(1984~1988), 東北大学理学部化学第二学科助教授(1988), 徳島文理大学薬学部助教授(1988~1996)を経て, 1996年から現職。1994年度有機合成化学協会奨励賞及び1995年有機合成化学協会研究企画賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学, 天然有機化学, 分子認識化学。

**加来 裕人 (かくひろと)**

徳島文理大学薬学部 助手

[ご経歴] 1995年 徳島文理大学薬学部卒業, 1997年 徳島文理大学大学院薬学研究科博士前期課程修了, 1997年から現職。2003年 博士(薬学)取得。2003年第45回天然有機化合物討論会奨励賞受賞。

[ご専門] 分子認識化学, 有機合成化学。

**伊東 しょう (いとうしょう)**

徳島文理大学薬学部 名誉教授

[ご経歴] 1950年 東北大学理学部化学科卒業。東北大学大学院(特研究生, 1950~1956), 1957年 理学博士取得。東北大学理学部助手(1957~1962), 東北大学理学部助教授(1962~1965), 東北大学理学部化学第二学科教授(1965~1988), 東北大学理学部長, 同大学院理学研究科長(1979~1982), 徳島文理大学薬学部教授(1988~2000), 徳島文理大学薬学部長(1989~2000), 2000年9月 徳島文理大学退職。1988年 東北大学名誉教授, 2001年 徳島文理大学名誉教授。日本化学会理事(1977~1979), IUPAC有機化学部会会長(1979~1981), テトラヘドロンレターズ極東地区編集責任者(1984~1995), IUPAC理事(1985~1993)。1985年日本化学会賞受賞。