

## ジフェニルリン酸アジド(DPPA)–この35年

名城大学 大学院総合学術研究科

塩入 孝之

## 1. はじめに

我々がジフェニルリン酸アジド(Diphenyl Phosphorazidate or Diphenylphosphoryl Azide, DPPA,  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ ) (Figure 1) を有機合成反応剤(試薬)として開発してから<sup>1)</sup>, 早や35年が経過した<sup>2)</sup>。この間にDPPAは多目的有機合成反応剤として, 各種の有機合成反応に適用可能なことがわかり, 反応剤として確固たる地位を占めるに至ったといっても過言ではなからう。今試みにDPPAをSciFinderで検索すると約1,000のReferenceが検索出来, 更にDPPA(Reaction-Reactant)で検索すると, 反応例が約4万件出てくる。そして日本国内に限っても, トータルで年間50トン以上生産されていると推定され, 勿論市販品が容易に入手できる。

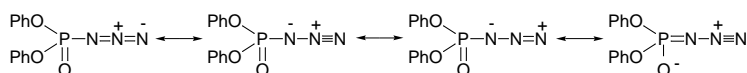
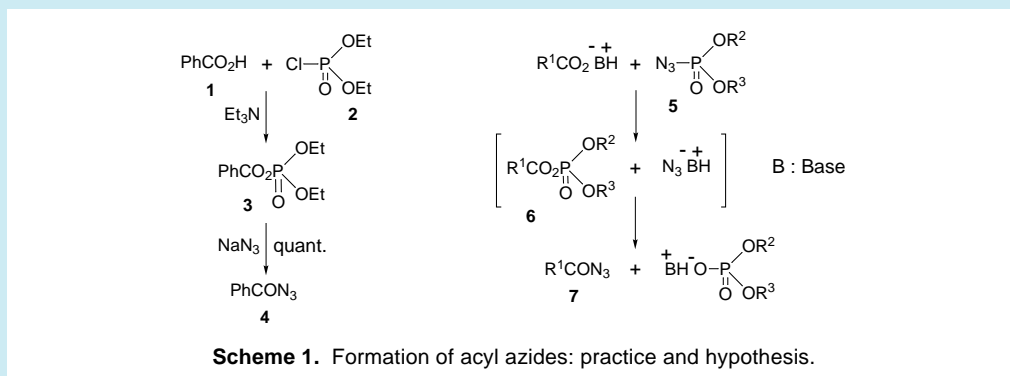


Figure 1. Resonance structures of diphenyl phosphorazidate (DPPA).

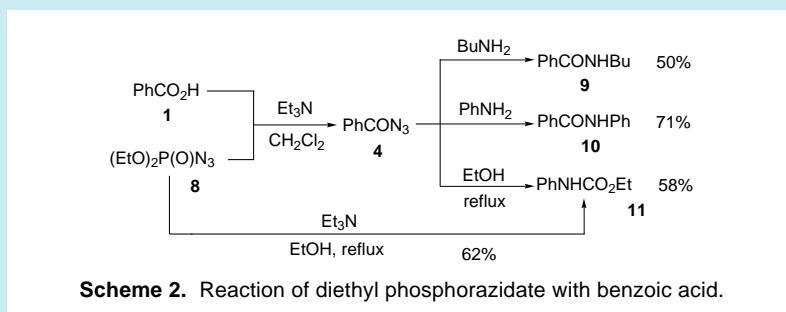
本稿では, 我々がDPPAを開発するに至った発端と, 今日迄に明らかにされた有機合成における有用性を, 我々の研究を主体とし最近の成果もとり入れて概観してみたい<sup>3)</sup>。

## 2. 発端

私は1968-70年, ロンドン大学インペリアル・カレッジのD. H. R. Barton教授(1969年ノーベル化学賞受賞者)のもとへ留学したが, その時ステロイドの生合成の研究を行い, 生合成実験の基質を合成する際, Wittig反応を経験した<sup>4)</sup>。またそれより先学部学生時代, 恩師菅澤重彦先生の授業で, ポリリン酸(PPA)のセレンディピティに満ちた発見のお話を聞き, 反応剤あるいはリンというものに興味を持っていた。そんなことから帰国してリンを用いる有機合成を開始した。そしてリンを生合成という観点から教科書をひもとき調べてみると, アシルホスフェート( $\text{R}^1\text{CO}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)_2$ )がタンパク質の生合成において重要な役割を果していることがわかった。そこでカルボン酸とリン酸の混合酸無水物であるアシルホスフェートの反応性に興味を抱き, まず文献既知の方法で安息香酸1とジエチルリン酸クロリド2から対応するアシルホスフェート3を合成し, これを用いて種々の反応を試みた。そしてその一つとして窒化ナトリウムを反応させたところScheme 1に示すように, 安息香酸アジド4の生成することが判った。この反応は二段階で進行しているが, もしリン酸クロリドのかわりに, リン酸アジド5を用いたら, 一旦アシルホスフェート6が生成し, それがすぐに同時に生成したアジドイオンと反応してカルボン酸アジド7が生成するのではないかと考えた。

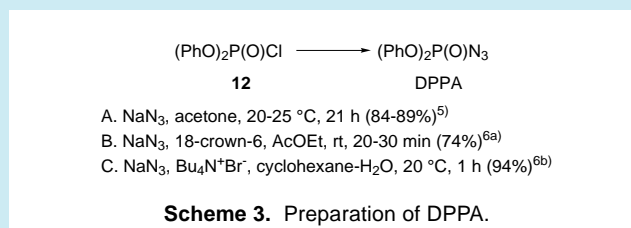


そこで文献の方法でジエチルリン酸アジド8を合成し、トリエチルアミン存在下安息香酸1と反応させたところ、安息香酸アジド4の生成が確認され、アミン類と反応させると対応するアミド9、アニリド10が得られ、またエタノール中還流するとCurtius転位がおりエチルカルバメート11の得られることが判った (Scheme 2)<sup>5a)</sup>。さらに安息香酸1とジエチルリン酸アジド8をトリエチルアミンの存在下、エタノール中で還流すると、一挙に同じカルバメート11の得られることが判った。しかし反応収率はいずれの反応でも中程度である。そこでScheme 1に示すようにカルボキシレートアニオンがリン酸アジドのリン原子を攻撃する段階が反応の律速段階だと考えると、リン原子にもう少し電子吸引性の基をつけてやれば、反応は収率よく進行するものと考えた。このような実験ならびに考察から誕生したのがDPPAで、実際にアミド合成あるいはCurtius転位はよりよい収率で進行した。



### 3. DPPAの合成法と物性

DPPAはScheme 3に示すように対応するクロリド12をアセトン中窒化ナトリウムと処理することによって高収率で得られる<sup>1,5)</sup>。同じ反応で窒化ナトリウム-18-クラウン-6を用いる例や<sup>6a)</sup> 水-有機溶媒の二相系で4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いる例<sup>6)</sup>などが報告されている。



DPPA は沸点 134-136 (0.2 mmHg) の遮光下室温で安定な無色あるいは微黄色の液体で、他のリン酸アジドと同様非爆発性である。長期保存の場合は、空気中の湿気によって一部徐々に加水分解され、ジフェニルリン酸と有毒かつ爆発性の窒化水素酸が生成する可能性があるため、その恐れのある場合は炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄乾燥して使用した方がよい。

以下、順次今日までに解明された DPPA の様々な反応性について解説したい。

#### 4. DPPA を用いるペプチド合成

DPPA はアミドあるいはペプチド結合形成反応に有用である。今日進化したペプチド合成における残された問題点の一つは、ペプチドフラグメント同士を縮合する際、程度の差はあるが縮合剤により活性化された C 端アミノ酸部のキラル中心が必ずエピメリ化することで、完全にエピメリ化フリーの縮合剤、縮合方法は今日のところないといってよい。これは糖同士を結合するとき、 $\alpha$  と  $\beta$  の異性体を任意に作りわけることがむずかしいと同様、古くて新しい問題といえる。

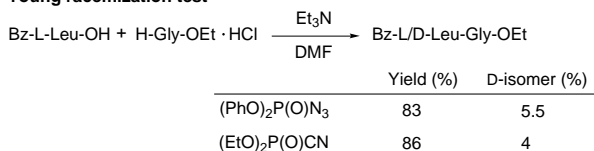
DPPA は比較的ラセミ化の少ないペプチド縮合剤で<sup>1,5a)</sup>、また次の種々のアミノ酸の側鎖官能基に不活性で、支障なくペプチド合成が進行する<sup>1,7,8)</sup>。

セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、チロシン(Tyr)、バリン(Val)、アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、ヒスチジン(His)、ピログルタミン酸(pGlu)、トリプトファン(Trp)、メチオニン(Met)、S-ベンジルシステイン(Cys(Bzl))、ニトロアルギニン(Arg(NO<sub>2</sub>))

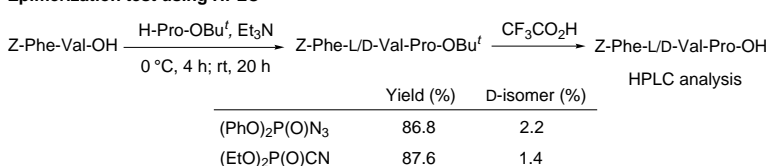
また DPPA はペプチドの固相合成にも適用できることが判明しているが<sup>9)</sup>、液相・固相を問わず、ジメチルホルムアミド(DMF)が好適な溶媒であり、またカルボン酸からカルボキシレートアニオンを発生させるためにトリエチルアミンなど塩基が必要である。

ところで我々は DPPA よりややおくれて、同じくペプチド結合形成に好適な反応剤として、ジエチルリン酸シアニド(DEPC、(EtO)<sub>2</sub>P(O)CN)を開発した<sup>10)</sup>。DEPC はその後の研究により DPPA 同様多目的合成に活用できる有用な反応剤であることが判明しているが<sup>3b,10)</sup>、DPPA よりも若干反応性が強いようでありまたラセミ化あるいはエピメリ化率も低く、直鎖状ペプチドの構築には DPPA よりも優れているといえよう。Scheme 4 に、ペプチド結合形成におけるラセミ化テストのうちで最も厳しいといわれる古典的な Young テスト(旋光度測定による)<sup>1,5a,10a,10b)</sup>、ならびに我々の開発した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いるエピメリ化テストの結果を示す<sup>11)</sup>。

##### Young racemization test

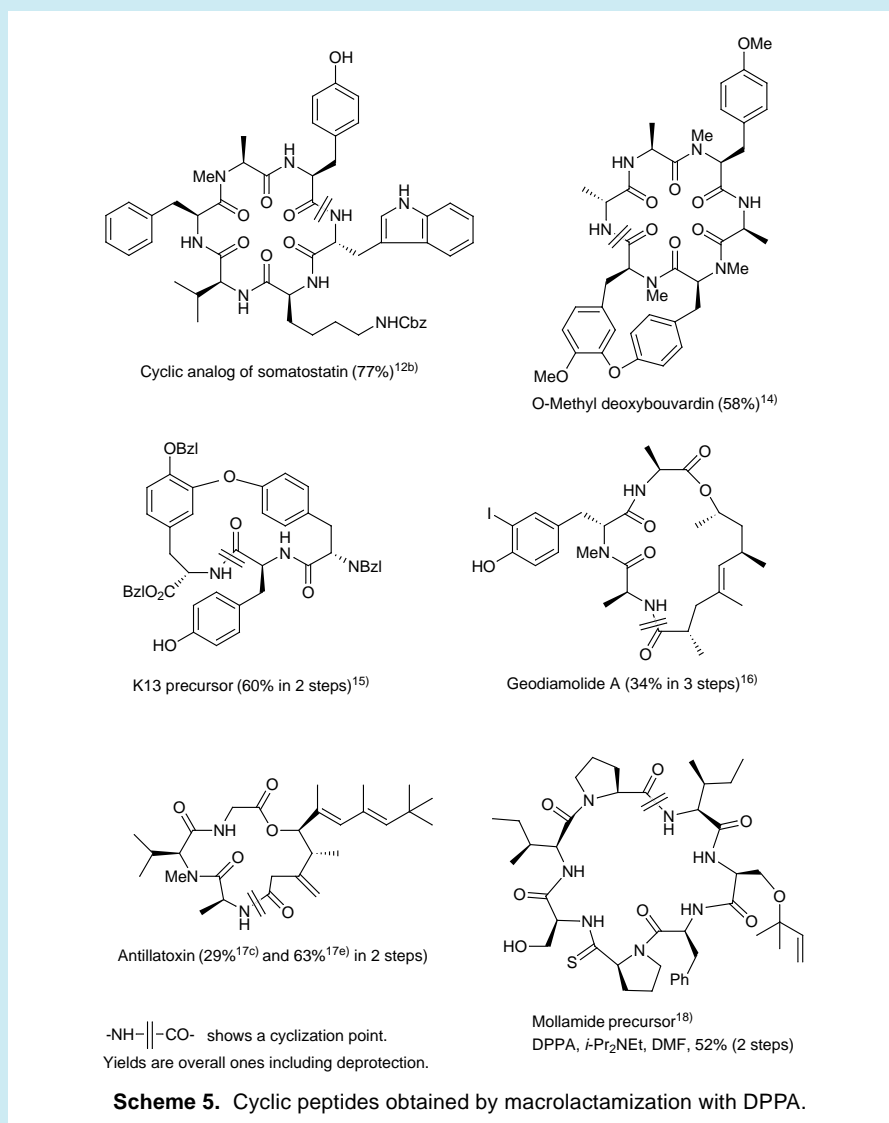


##### Epimerization test using HPLC

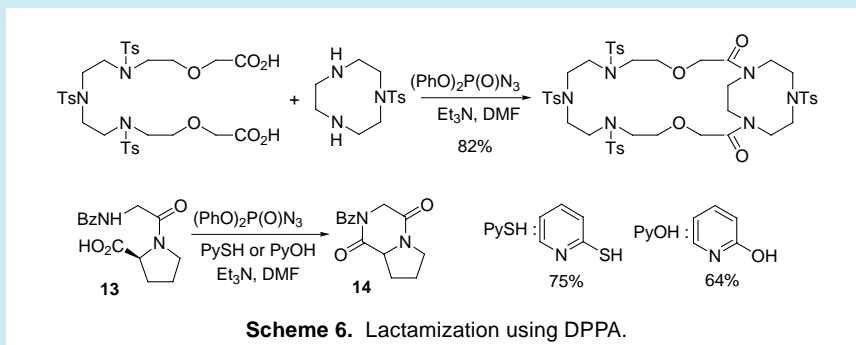


**Scheme 4.** Racemization and epimerization tests using DPPA and DEPC.

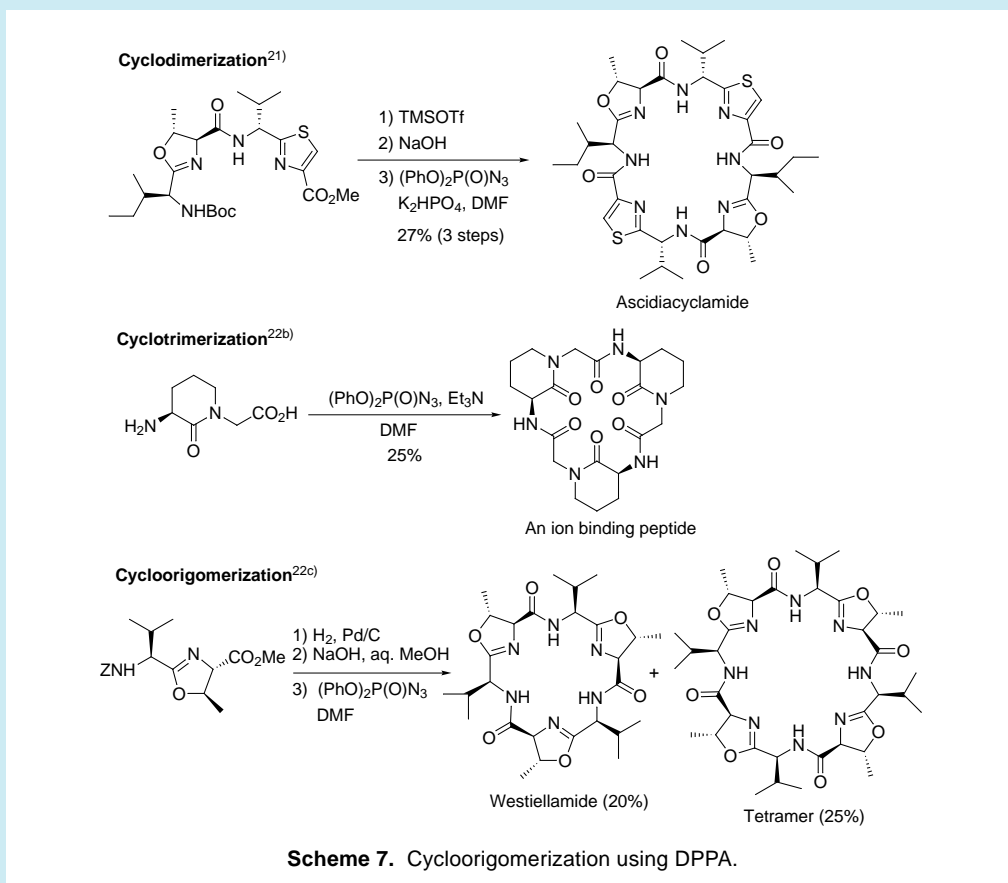
しかしDPPAは直鎖状ペプチドの環化(マクロラクタム化)に好適なことがVeberらMerckのグループによって明らかにされて以来<sup>12)</sup>,マクロラクタム化による環状ペプチドの合成に多用されている<sup>13)</sup>。マクロラクタム化においては,分子間反応を押さえるために高度希釈化の条件が必要であり,またトリエチルアミンなど有機塩基のかわりに炭酸水素ナトリウムが多用されている。Scheme 5に二,三の例を示すが,ほとんどのマクロラクタム化において,DMF中DPPA-NaHCO<sub>3</sub>を用い,高度希釈化(5 mM前後) から室温で長時間(1~3日)反応させている<sup>12-18)</sup>。



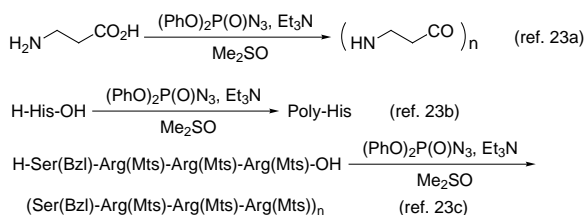
Scheme 6に示すビスラクタム化反応は,まず分子間で縮合しついで分子内で縮合するものと考えられ,また高度希釈条件を必要としない<sup>19)</sup>。一方ベンゾイルグリシル-L-プロリン 13では,DPPA - トリエチルアミン,そして2-メルカプトピリジン (PySH)または2-ハイドロキシピリジン (PyOH)の組み合わせで,対応するジケトピペラジン 14を与える<sup>20)</sup>。



また DPPA は単に分子内環化だけでなく、環化二量化<sup>21)</sup>、環化三量化<sup>22)</sup>などにも有用であることが明らかになっている (Scheme 7)。

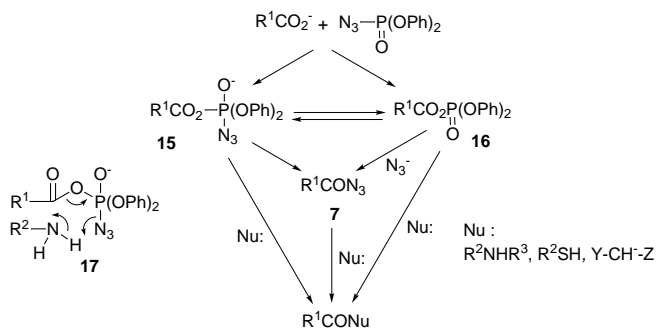


一方、西らは DPPA を用いて、アミノ酸あるいは N-および C 端フリーのモノマーペプチドを、ポリマー化してポリペプチドに導く簡便な方法を開発している<sup>23)</sup>。DPPA 法は操作が簡便であるのみならず、規則配列ポリペプチドの合成に適している (Scheme 8)。



**Scheme 8.** Polymerization of amino acids and peptides using DPPA.

上述のDPPAを用いるペプチド合成の反応機構についてはScheme 9のように考えられる。すなわちカルボキシレートアニオンがDPPAのリン原子を攻撃して、アシルホスフェート15及び16を生成し、15が $S_{\text{Ni}}$ 型転位を、16がアジドアニオンと $S_{\text{N}}2$ 型の反応をおこせば、アシルアジド7になる。アシルホスフェート15, 16, 及びアシルアジド7に求核剤としてアミンが反応すれば、アミド結合あるいはペプチド結合が形成されよう。いずれのルートも程度の差こそあれ、それぞれ寄与していると考えられるが、先に述べたベンゾイル-L-ロイシン (Bz-L-Leu-OH) とグリシンエチルエステル (H-Gly-OEt) を縮合させて、ロイシン部のラセミ化の程度を調べるYoung テスト (Scheme 4 参照) を用いてどのルートが優先するか検討した。すなわちアシルホスフェート16やアシルアジド7をベンゾイル-L-ロイシンより調製し、これらとグリシンエステルを縮合させ、ラセミ化率と収率を調べたところ、Bz-L-Leu-OH, H-Gly-OEt, DPPA の混液に、トリエチルアミンを加えて反応させる方法のほうがラセミ化が少なく、収率もよいことが判った。このような実験から、この反応においてはまず15が生成したところへアミンが近付き、17のような協奏的遷移状態で反応は進行しているものと考えられる<sup>1,7a)</sup>。本反応は求核剤として用いたアミンへのN-アシル化であるが、求核剤をチオールや活性メチレンアニオンに変えると、後述するようにS-アシル化やC-アシル化がおこる。また求核剤がない場合は反応はアシルアジドの段階で止まり、これを加熱すればCurtius転位がおこってイソシアナートを生じる。

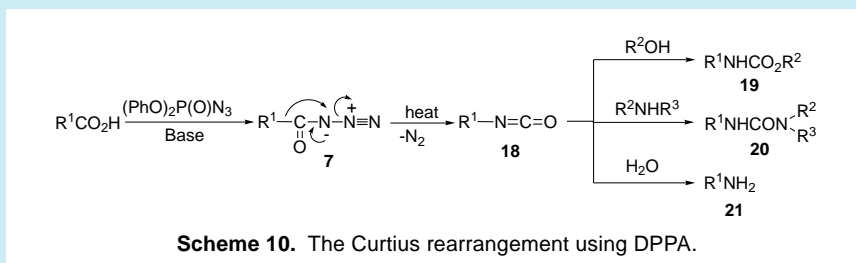


**Scheme 9.** Reaction mode of DPPA.

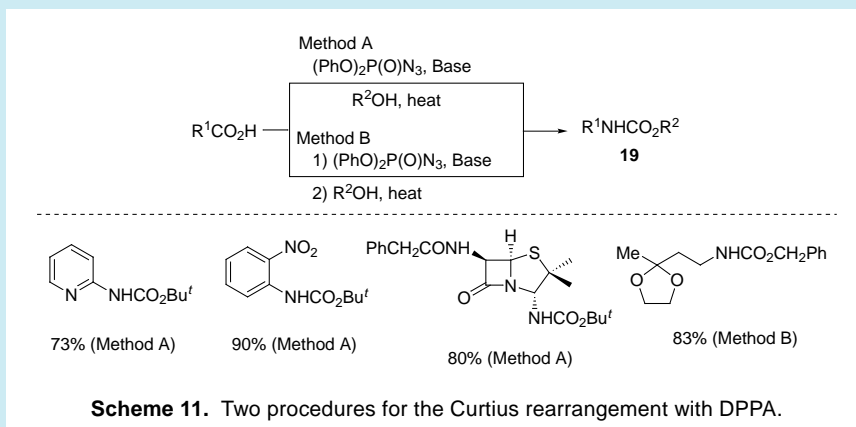
## 5. DPPA を用いる Curtius 転位反応

カルボン酸あるいはその誘導体を、炭素原子の電子欠乏性窒素への転位を鍵工程として、炭素数が一つ少ないアミンあるいはその誘導体に導く有用な反応として、Hofmann, Curtius, Schmidt, そして Lossen 転位反応が古くから知られている<sup>24)</sup>。そして DPPA も Curtius 転位反応に活用できる (Scheme 2 参照)。すなわちカルボン酸はトリエチルアミンなどの塩基存在下 DPPA と反応してアシルアジド7を与え、加熱下脱窒素熱転位反応すなわち Curtius 転位反応をおこしてイソシアナート18となり、これにアルコール、アミン、水などが付加してそれぞれ

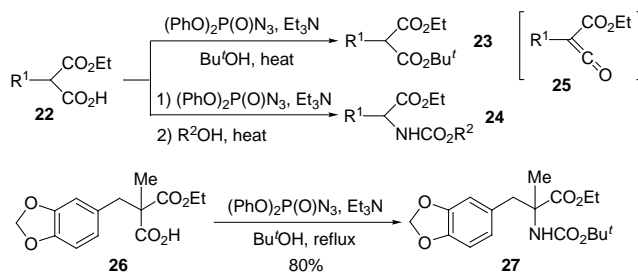
カルバメート 19, ウレア 20, アミン 21 を生成する (Scheme 10)。実際中間体のアシルアジドや, イソシアナートが熱的に安定である場合は, 単離しようとすれば単離することができる。



カルバメート合成においては, DPPA と反応しない例えば *tert*-ブタノール中, カルボン酸, DPPA, トリエチルアミンを一挙に加熱して, 見かけ上一工程 (one-pot procedure, A 法) でカルバメート 19 を得ることができる<sup>1,25</sup>。しかし, ものによっては一旦アシルアジドとした後, アルコールを加えて加温した方がよい場合もある。またアルコールが活性な場合は, アルコール自身が DPPA と反応してしまうので, まず不活性溶媒中で加熱処理してイソシアナートまで導き, 改めてアルコールを加えてカルバメートとする, いわゆる two reactions-in-one pot procedure (B 法) の方がよい場合もある。ウレアやアミンを合成する場合は, この B 法が好適な結果を与える。Scheme 11 に若干の実例を示す。

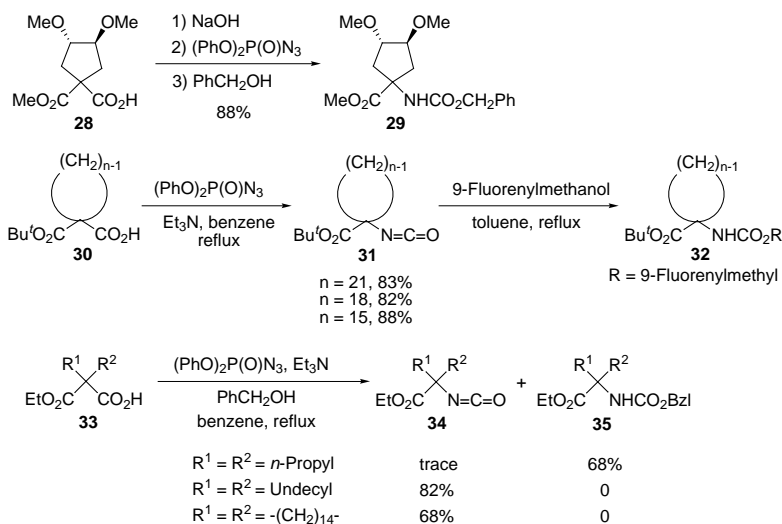


アルキルマロン酸モノエステル 22 に, *tert*-ブタノール中 A 法を適用すると, Scheme 12 に示すように対応するジエステル 23 が生じる。しかし一旦イソシアナートまで導き, これにアルコールを加えて加熱する B 法を用いると, Curtius 転位がおり  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 24 が得られる。A 法の場合は, まずアシルアジドが生成するが,  $\alpha$  位の水素が酸性のため脱離をおこしてケテン 25 が生成しアシルアジドと平衡状態になり, ケテン 25 にアルコールが付加して不可逆的にエステル 23 を与えるものと考えられる。実際  $\alpha$  位に水素のないマロン酸モノエステル 26 では, ケテンが生じないので, A 法で  $\alpha$ -アミノ酸誘導体 27 を与える<sup>26</sup>。なお上記のエステル化反応は, 一般に  $RCH(X)CO_2H$  ( $X$  は  $CO_2Et$ ,  $CN$ ,  $CONH_2$  など電子吸引性の官能基) に共通しておこる。



Scheme 12. Reaction of ethyl hydrogen malonates with DPPA.

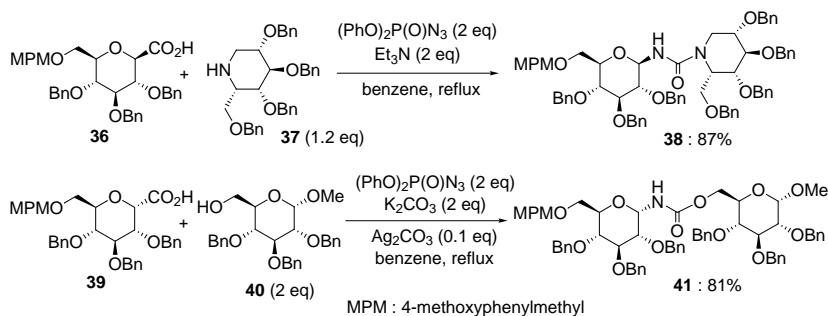
同じく $\alpha$ -アミノ酸合成であるが、シクロペンタンジカルボン酸誘導体28の場合は、Scheme 13に示すようにB法で収率よくカルバメート29を与えるが<sup>27)</sup>、大環状誘導体30の場合は、立体障害のためか、ベンゼン還流下の条件では、ベンジルアルコールが共存していてもイソシアナート31の段階で反応は終了してしまう<sup>28)</sup>。このイソシアナート31は安定で単離できるが、カルバメート誘導体32に導くには、アルコール体存在下トルエン中還流といった条件が必要である。また環状でなくても、ジアルキルマロン酸モノエステル33で、プロピル基のように比較的小さい基がついた場合はカルバメート35を主生成するが、ウンデシル基のように長いアルキル側鎖がついた場合は、イソシアナート34の段階で反応は終了する。



Scheme 13. The Curtius rearrangement of cyclic and dialkyl malonic acid half esters with DPPA.

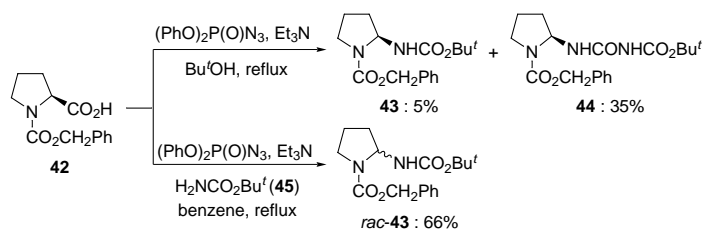
一方、糖カルボン酸のCurtius転位においては、求核剤としてアミンを用いるウレア体合成の場合、塩基として通常用いられるトリエチルアミンで効率よく反応が進行する(例えば36 + 37 38)<sup>29)</sup>。しかし求核剤にアルコールを用いてカルバメートを合成する場合は、反応性の悪い糖カルボン酸あるいはアルコールを用いる時、Scheme 14に示すように炭酸カリウムが塩基としてよく、またしばしばトリエチルアミンあるいは炭酸カリウムに触媒量の炭酸銀を添加すると好結果を得る場合がある(例えば39 + 40 41)。





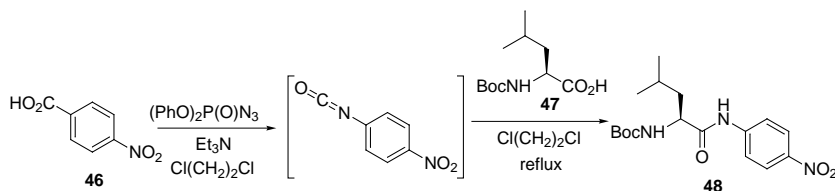
**Scheme 14.** The Curtius rearrangement of sugar carboxylic acids using DPPA.

またこれは特殊な例であるが、プロリン誘導体 42 の場合、A 法ではウレタン 43 よりもアロファネート 44 が主成してしまう。しかし *tert*-ブチルカルバメート 45 を共存させると、ラセミ体となってしまいがウレタン *rac*-43 を主成物として得ることができる (Scheme 15)<sup>30)</sup>。



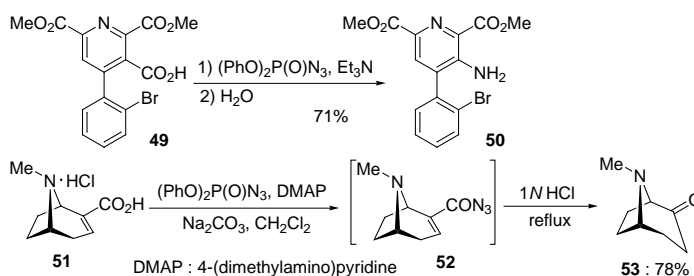
**Scheme 15.** The Curtius rearrangement of carbobenzoxy-L-proline with DPPA.

アニリン類は一般に求核性が弱く、DPPAを用いるカルボン酸との反応では、あまり収率よく対応するアニリドを与えない。しかし芳香族カルボン酸をDPPAによりイソシアネートまで導いた後、別のカルボン酸を加えて反応させると高収率でアニリドを生じる<sup>31)</sup>。Scheme 16に *tert*-ブトキシカルボニル-L-ロイシン (Boc-L-Leu-OH, 47) と 4-ニトロ安息香酸 46 よりアニリド 48 を合成した例を示す。この反応は簡便な two reactions-in-one pot procedure で行えるので、便利な方法である。



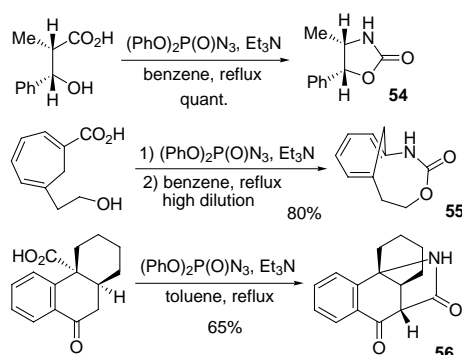
**Scheme 16.** Preparation of amino acid amides of aromatic amines using DPPA.

同様にカルボン酸をDPPA法によりイソシアネートまで導き、これを水または酸性条件下で加水分解すればアミン誘導体が得られるが (例えば 49 → 50)<sup>32)</sup>、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸 51 の場合は、アシルアジド 52 の生成後塩酸中で還流すれば、イソシアネートついでアミンを経て最終的にケトン 53 を与える (Scheme 17)<sup>33)</sup>。



**Scheme 17.** Preparation of amines and ketones by the Curtius rearrangement with DPPA.

同一分子内に水酸基や活性メチレンなどイソシアナートと反応性の官能基があると、分子内で閉環して環状カルバメート 54<sup>34a)</sup>, 55<sup>34b)</sup> やラクタム 56 を与える (Scheme 18)<sup>35)</sup>。

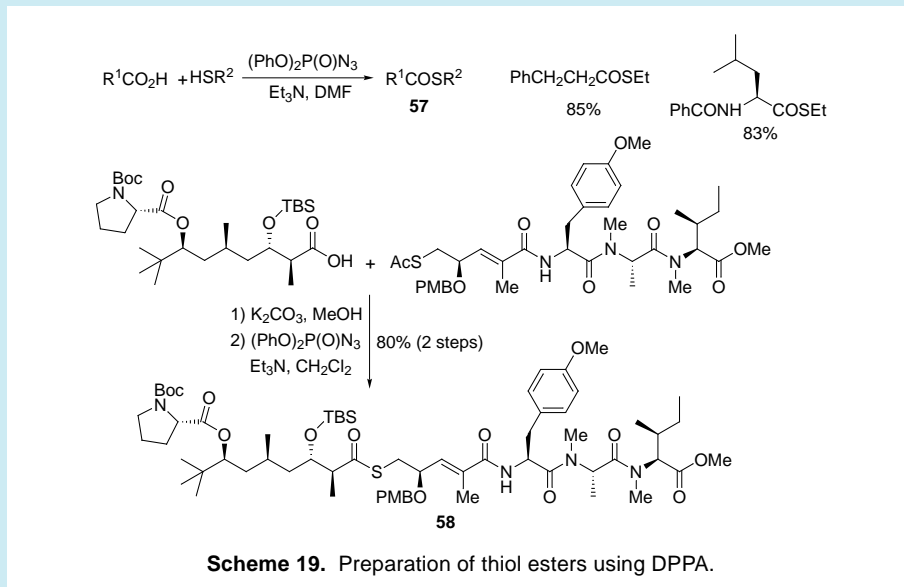


**Scheme 18.** Intramolecular cyclization of isocyanates.

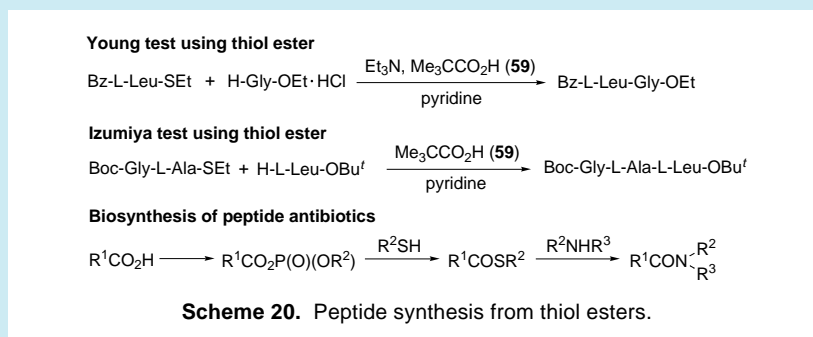
この DPPA を用いる Curtius 転位反応は、通常の Curtius 転位反応、あるいは同型の Hofmann, Schmidt, あるいは Lossen などの転位反応に比較して、緩和な条件で簡便な操作によって進行することから、合成化学上応用性が広く、カルボン酸を炭素数が 1 個少ないアミンあるいはアミン誘導体に導くときの First Choice と考えられる。

## 6. DPPA を用いるチオールエステルの合成とペプチド合成

アミドあるいはペプチド結合形成反応と同様条件で、カルボン酸とチオールをトリエチルアミン存在下、DMF 中 DPPA を用いて反応させると、Scheme 19 のように容易に S-アシル化が起こりチオールエステル 57 (単にチオエステルともいう) が得られる<sup>36)</sup>。カルボン酸を対応するクロリドなどに導かず、直接チオールエステルに変換する方法は、1974 年我々が最初に開発したものである。この反応は DEPC でも同様におこる。大環状デプシペプチドであるアブラトキシン A の合成においても、中間体 58 の合成に DPPA 法が用いられている<sup>37)</sup>。



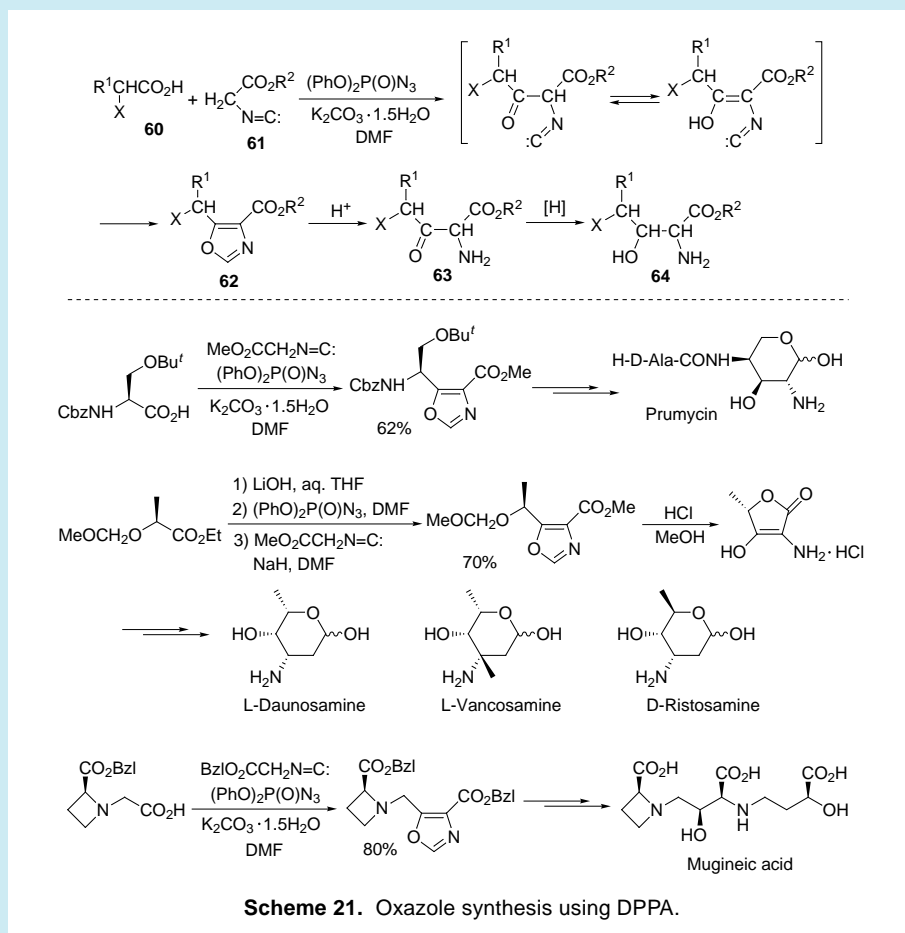
ところで我々は、チオールエステルがピリジンまたはDMF溶媒中、二官能性触媒であるピパリン酸59の存在下、アミンと反応してアミド、ペプチドを与えることを見出した<sup>38)</sup>。この反応はScheme 20に示すように、ペプチドラセミ化テストとして知られるYoungあるいは泉屋テストでラセミ化フリーで進行することがわかった。このカルボン酸からチオールエステル経由のペプチド合成は、ペプチド性抗生物質の生合成と同一であり、いわば生体内反応を有機化学的に実現したことになり、またピパリン酸は酵素と等価で有機触媒<sup>39)</sup>の一つと見なすことができよう。



## 7. C-アシル化反応によるオキサゾール合成

上述のS-アシル化反応のように、DPPAはカルボン酸による活性メチレン化合物の直接C-アシル化反応にも適用できる。すなわちカルボン酸60とイソシアノ酢酸エステル61を、DPPA-塩基により処理すると、C-アシル化ついで環化がおりScheme 21に示すように4位にエステル基を有するオキサゾール誘導体62が得られる<sup>40)</sup>。このオキサゾール誘導体62は、酸加水分解するとβ-ケト-α-アミノ酸誘導体63となり、そのカルボニル基を還元すればβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体64が得られる。C-アシル化反応の際、DPPAと1.5分子の結晶水を有する

炭酸カリウムと一緒に用いるのが簡便であるが、イソシアノ酢酸エステルのナトリウム塩を反応させてもよい。この条件でカルボン酸として $\alpha$ -アミノ酸あるいは $\alpha$ -オキシ酸誘導体 60 を用いた場合、 $\alpha$ 位のラセミ化はほとんどおこらない。この一連の反応を鍵工程として、アミノ糖であるプルマイシン<sup>41a)</sup>、L-ダウノサミン<sup>41b)</sup>、L-バンコサミン<sup>41c)</sup>、D-リストサミン<sup>41d)</sup>などが合成され、また植物親鉄剤(シデロフォア)ムギネ酸<sup>41e)</sup>合成にも活用された<sup>41f)</sup>。



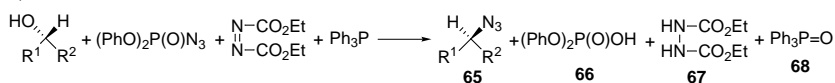
## 8. アルコールおよびフェノールのアジド化

一般にアルコールをアジドに変換する反応は、アジドが容易にアミンへ還元的に誘導できることから、有機合成上有用な反応の一つとしてよく利用されている。通常この変換反応は、アルコールを一旦ハロゲン化あるいはメシラート、トシラートなどに変換後、これにアジドイオンを反応させて対応するアジドに導く、二工程による合成法が一般的である。これに対してアルコールを一工程でアジドに導く方法は、必ずしも多くない。その代表的な方法として Scheme 22 に示す DPPA を用いる光延反応 (Bose - 光延法)<sup>42)</sup> と DPPA / 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 法 (Merck 法)<sup>43)</sup> の二つがあり、いずれも配置の反転したアジド 65 あるいは 65' を与える。Bose - 光延法は、光延反応で危険な窒化水素酸のかわりに安全な DPPA

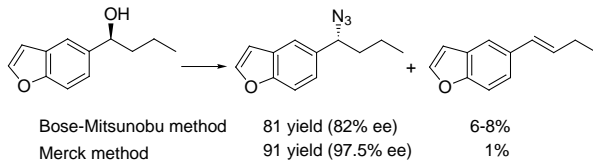
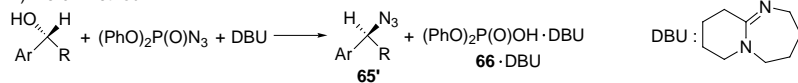
を用いるもので、様々なアジドの合成に広く用いられているが、反応の際に副生するヒドラジノエステル 67 やホスフィンオキシド 68 の除去は必ずしも容易ではない。一方 Merck 法では、反応の際に副生するジフェニルリン酸 66 が DBU の塩として、水洗により容易に除去でき、後処理が簡便という利点を有する。また反応の際ラセミ化の危険の多い基質に対しては、Bose - 光延法よりラセミ化が少ないという優位性があるが<sup>43)</sup>、ベンジルタイプのアルコールや、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸エステルのような活性なアルコールしか効率よくアジドに変換できない。一方、我々の開発した DPPA 同族体の *p*-NO<sub>2</sub>DPPA (bis(*p*-nitrophenyl) phosphorazidate, (*p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>)<sup>7a)</sup> は、同じく DBU との組み合わせで、DPPA より広い範囲のアルコールのアジド化に有効である<sup>44)</sup>。DPPA 及び *p*-NO<sub>2</sub>DPPA によるアルコールのアジド化は、いずれも一旦リン酸エステルが出来て、ついでアジドイオンが S<sub>N</sub>2 型で反応するものと考えられる。

#### Azidation of alcohols

##### 1) Bose-Mitsunobu method

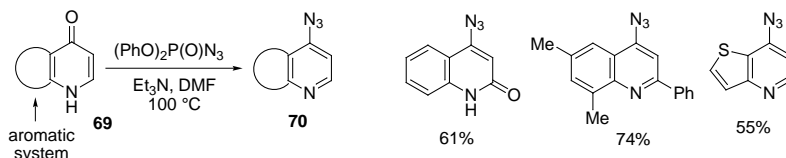


##### 2) Merck method



Scheme 22. Azidation of alcohols.

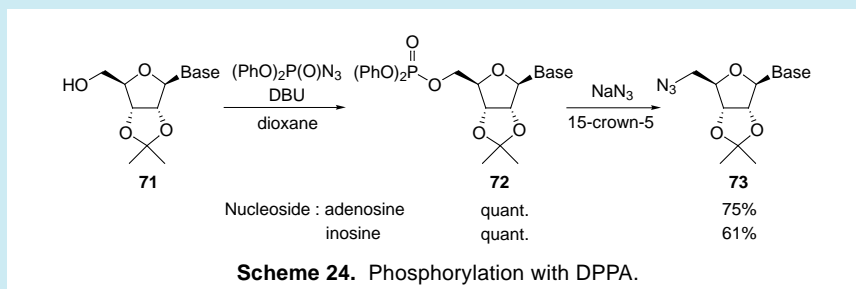
またキノリン、ピリジン、キナゾリンなどの4-ケト誘導体 69 では、DMF 中 DPPA - Et<sub>3</sub>N の存在下 100 °C に加熱すると、対応するアジド 70 が中程度の収率で得られる<sup>45)</sup>。反応はまずエノール化（フェノール化）後、リン酸エステルになり、これにアジドイオンが付加、リン酸エステルが脱離してアジドになるものと考えられる（Scheme 23）。



Scheme 23. Azidation of 4-pyridone derivatives.

## 9. リン酸エステル及びリン酸アミドの合成

興味あることに上述の DPPA - DBU 法を 2',3'-*O*-イソプロピリデンヌクレオシド 71 に適用すると、Scheme 24 に示すように 5' 位の水酸基はアジド基にならずリン酸エステル 72 に変換され、アジド 73 に導くには更に窒化ナトリウム処理が必要である<sup>46)</sup>。リン酸エステルの段階で反応が止まるのは、おそらく室温で反応させているためであるが、この場合加温できないのは多分副反応が多くなるからであろう。

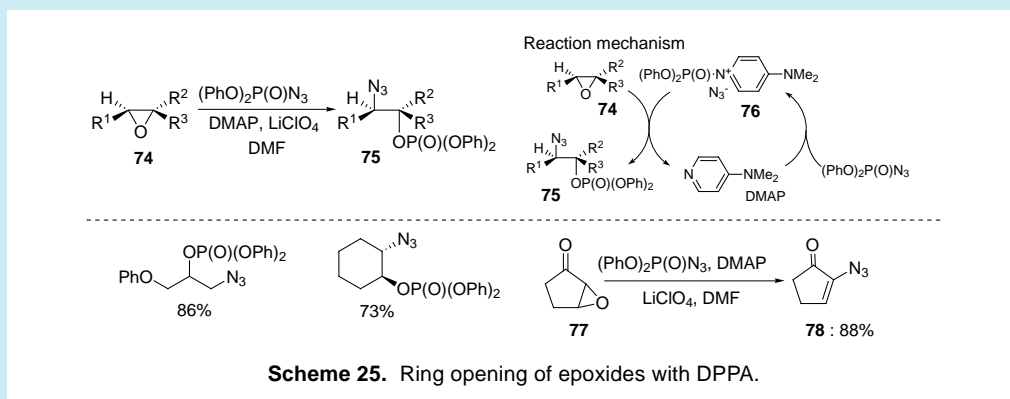


なお DPPA は、単に水、ブタノール、アンモニア、アミン類と処理すると、それぞれ対応するジフェニルリン酸、リン酸エステル、リン酸アミドを生じる<sup>47)</sup>。

## 10. DPPA を用いるエポキシドの開環反応

通常のエポキシド 74 は、DMF 中 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) 及び過塩素酸リチウム存在下 DPPA と反応して、Scheme 25 に示すように位置選択的に β-アジドホスフェート 75 を与える<sup>48)</sup>。この反応はまず DPPA と DMAP が反応してピリジニウムアジド 76 になり、これが過塩素酸リチウムで活性化されたエポキシド 74 と反応開環させることにより、β-アジドホスフェート 75 が生ずるものと考えられる。

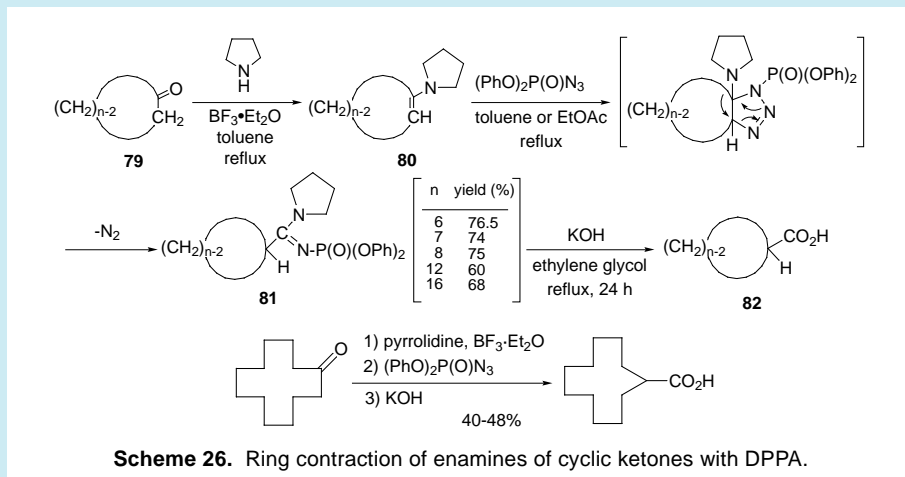
一方、α,β-エポキシケトン 77 に上記反応を適用すると、一旦できたアジドホスフェートからジフェニルリン酸が脱離して、α-アジドピニルケトン 78 が得られる。



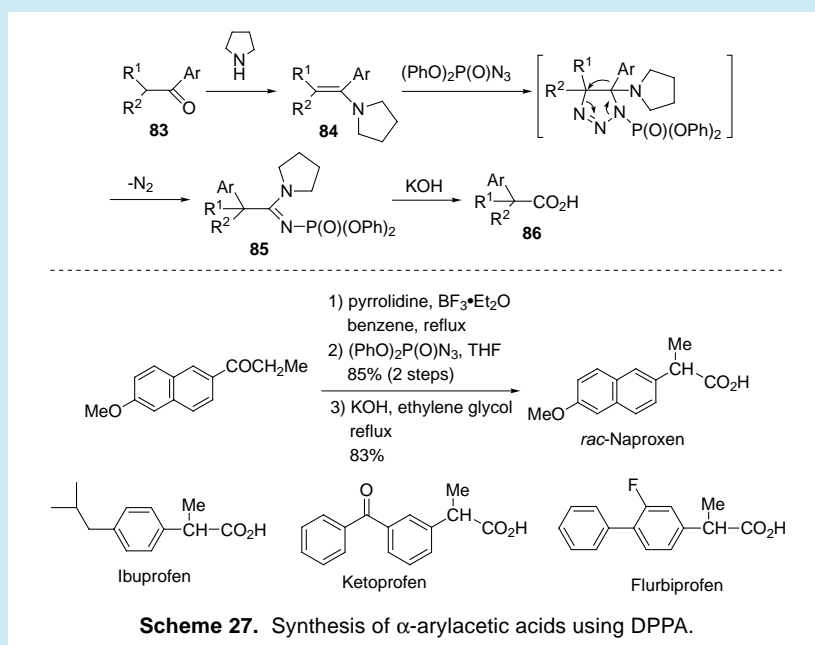
## 11. 1,3-双極子としての DPPA

DPPA は上述して来たようにアジドイオン等価体として働くばかりでなく、1,3-双極子としても作用する。

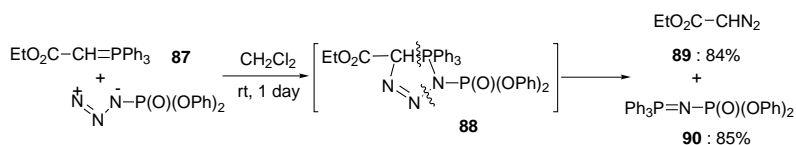
我々は種々の環状ケトン 79 をピロリジンエナミン 80 に導き DPPA を反応させると、Scheme 26 に示すように 1,3-双極子付加-脱窒素-転位反応が起こり、環縮小したリン酸アミジン 81 が得られることを見出した<sup>49)</sup>。このアミジン 81 を加水分解すれば縮環したカルボン酸 82 が得られる。



また芳香族ケトン 83 より得られたピロリジンエナミン 84 に対し DPPA を反応させると、上と同様に 1,3-双極子付加 - 脱窒素 - 転位反応が起こり、生成したアミジン 85 をアルカリ加水分解すれば、 $\alpha$ -アルキルアール酢酸 86 が好収率で得られる (Scheme 27)<sup>50)</sup>。特にケトンからいずれの中間体も単離しないで連続的に操作すると好結果をもたらす。本法はアルキルアールケトン 83 より  $\alpha$ -アルキルアール酢酸 86 の一般的合成法といってよく、この骨格を有する非ステロイド系抗炎症薬 *rac*-ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルビプロフェンなどが、本法を用いて簡便に合成できる<sup>50c)</sup>。

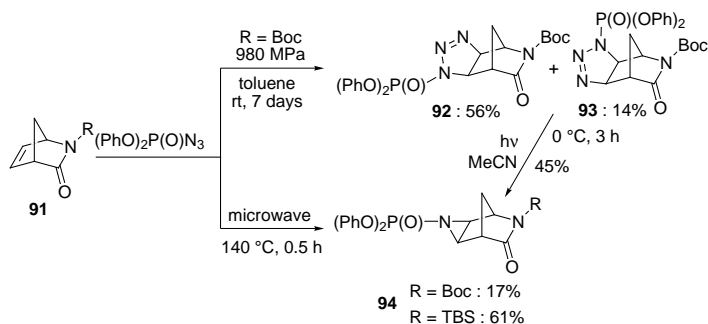


ところで DPPA の 1,3-双極子としての作用を最初に明らかにしたのは L'abbé らで<sup>2)</sup>、カルベトキシメチレントリフェニルホスホラン 87 と DPPA を反応させ、ジアゾ酢酸エチル 89 とイミノホスホラン 90 を得ているが、中間体は 1,3-双極子付加反応で生成したトリアゾリン 88 でこれが 1,3-双極子脱離反応をおこしている (Scheme 28)。



**Scheme 28.** Reaction of carboxytriphenylphosphorane with DPPA.

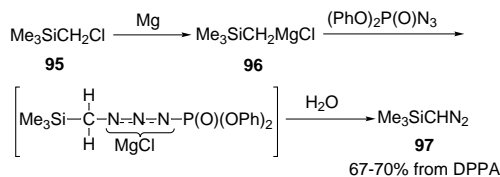
また双環状ラクタム的一种2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オン 91 に高圧下でDPPAを反応させると、付加様式の異なる二種のトリアゾリン誘導体 92, 93 が得られ、その混合物に光を照射するとアジリジン誘導体 94 が生成する<sup>51a)</sup>。しかしこの反応でマイクロ波を用いて加熱すると、同じアジリジン誘導体 94 が一挙に得られる (Scheme 29)<sup>51b)</sup>。



**Scheme 29.** High-pressure and microwave assisted cycloaddition with DPPA.

## 12. 有機金属反応剤との反応

DPPA は他のアジドと同様に、ジアゾ基転移反応剤 (diazo-transfer reagent) として作用する。すなわち Scheme 30 に示すように DPPA をトリメチルシリルメチルクロリド 95 より調製した Grignard 反応剤 96 と反応させた後水処理すると、ジアゾ基転移反応成績体トリメチルシリルジアゾメタン 97 が得られる<sup>52)</sup>。本法は他のシリルジアゾメタンの合成にも利用されている<sup>53)</sup>。

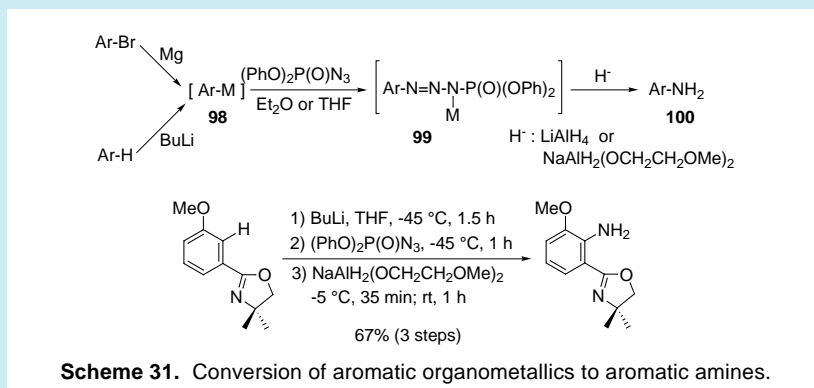


**Scheme 30.** Preparation of trimethylsilyldiazomethane.

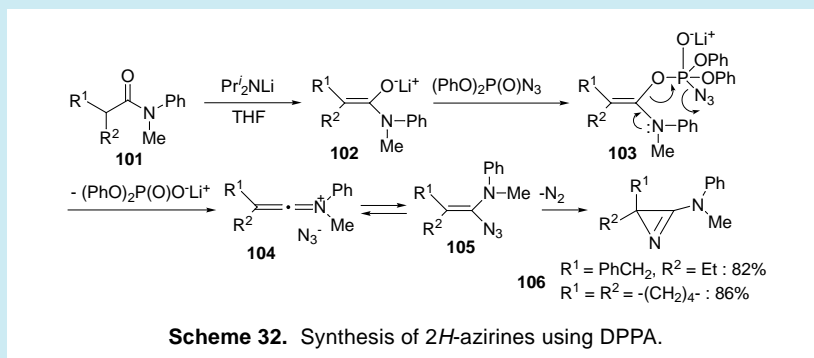
因みにトリメチルシリルジアゾメタンは、危険かつ不安定で用時調製の必要があるジアゾメタンにかわる、安心かつ安定な、いわばグリーンな反応剤として市販されているが、Cl ユニット導入剤として、また[C-N-N]アゾール合成や、アルキリデンカルベン発生剤として多彩な反応性を有する有機合成多目的反応剤である<sup>54)</sup>。



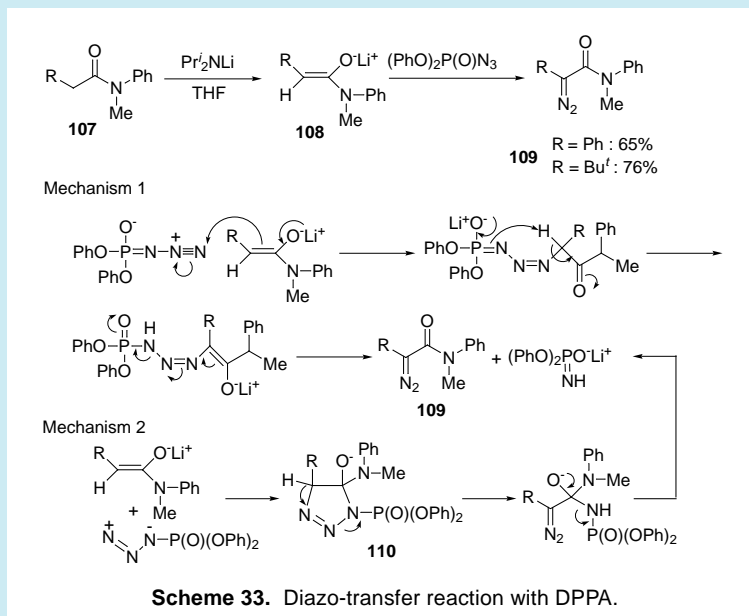
一方, DPPA を芳香族 Grignard 反応剤または芳香族リチウム化合物 98 と反応させると, ホスホリルトリアゼン 99 が生成し, これを水素化リチウムアルミニウムや水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどハイドライド還元剤で処理すると芳香族一級アミン 100 が生成する (Scheme 31) <sup>55)</sup>。ハイドライド還元剤のかわりに, 塩化水素-メタノールも使用できるが効率は必ずしもよくない <sup>55b)</sup>。この反応はアミノ基転移反応であり DPPA は  $^+NH_2$  の合成子として働いている。中間体のホスホリルトリアゼンは単離も可能であるが不安定であり, 連続的に反応を行った方が好結果を与える。本法を用いて様々な芳香族あるいはヘテロ芳香族一級アミンが合成できる。



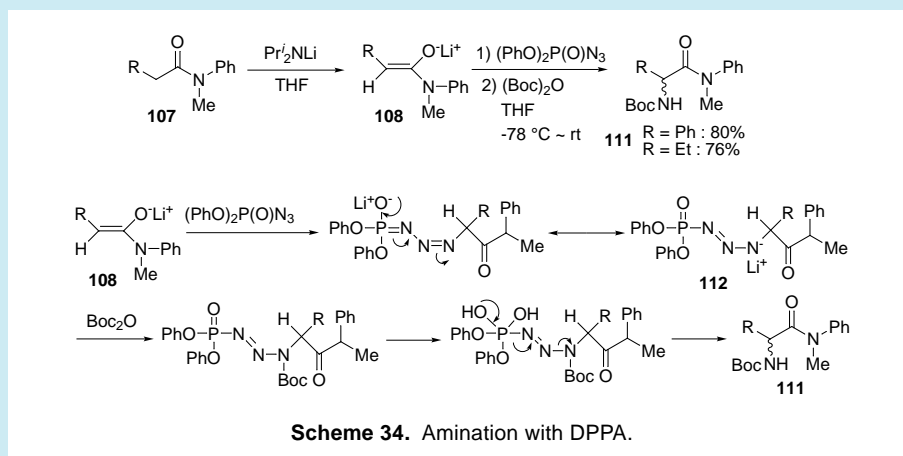
ところで *N*-メチルアニリド誘導体のリチウムエノラートは, DPPA と反応して反応基質あるいは反応条件によって, 三通りの反応成績体を生成する。*N*-メチルアセトアニリドの  $\alpha$  位に二つのアルキル基がある 101 の場合は, *2H*-アジリン 106 を生じる <sup>56a)</sup>。この反応の機構は Scheme 32 に示すように, リチウムエノラート 102 に DPPA が反応してホスフェート 103 となり, そこからリチウムジフェニルホスフェートが脱離しケテンイミニウム塩 104 とアジドイオンを生じ, アジドイオンがケテンイミニウム塩 104 を攻撃してアジドエナミン 105 になり, 脱窒素閉環して *2H*-アジリン 106 を与えるものと考えられ, いわば DPPA からのアジド基転移反応である。



これに対し  $\alpha$ -モノアルキル-*N*-メチルアセトアニリド 107 のリチウムエノラート 108 では, 上とほぼ同様の反応条件で,  $\alpha$ -ジアゾアニリド 109 を生成し, *2H*-アジリンは得られない <sup>56a)</sup>。同様に *N,N*-ジメチルフェニルアセタミド, フェニル酢酸メチル, あるいはベンジルフェニルケトンも低収率ながら対応する  $\alpha$ -ジアゾ化合物を生じる。この反応の機構は Scheme 33 に示すように, リチウムエノラートが DPPA の末端の N を攻撃することから開始されるジアゾ基転移反応, またはエノラートに対する 1,3-双極子付加物であるトリアゾリン 110 経由の反応と考えられる。



一方同じ $\alpha$ -モノアルキル-N-メチルアニリド107をリチオ化し、DPPAを加え、最後にジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (Boc<sub>2</sub>O) を反応させると好収率で $\alpha$ -Boc アミノ体111が得られる (Scheme 34)<sup>56b)</sup>。これは中間のホスホリルトリアゼンアニオンがBoc化され、水処理でフラグメンテーションがおり Boc アミノ体111に変換されるものと考えられる。この場合は先の芳香族 Grignard 反応剤あるいは芳香族リチウム化合物の場合と同様、DPPAは<sup>+</sup>NH<sub>2</sub>の合成子となり、アミノ基転移反応が起きている。

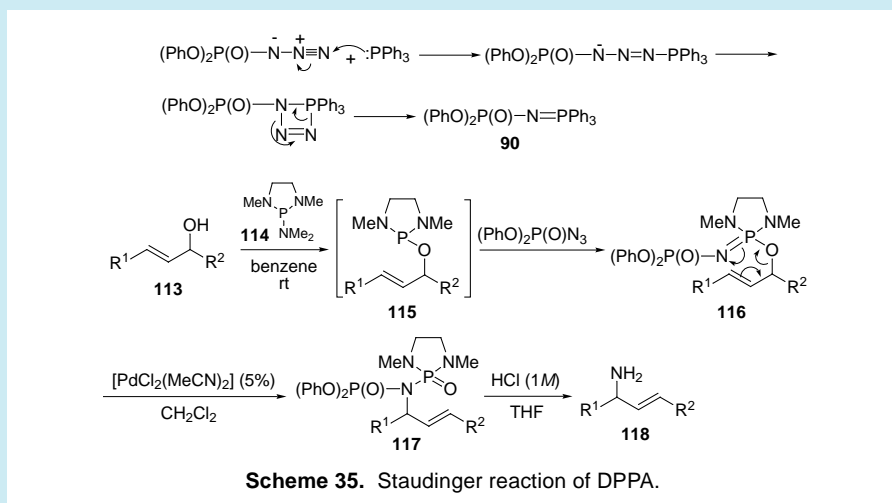


### 13. Staudinger 反応

古くから知られている Staudinger 反応は、一般にアジド化合物と3価のリチ化合物が反応して、5価のイミノホスホラン誘導体を生ずるものである。イミノホスホランは加水分解によって対応するアミン誘導体を生じるので、アジドからアミンへの変換の中間体として有用であり、

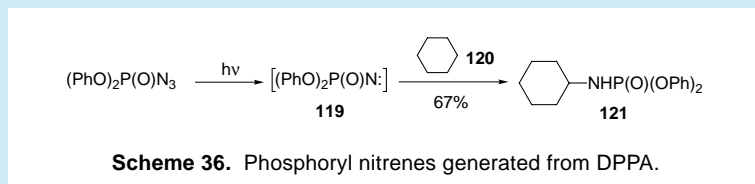
また種々のカルボニル化合物との反応である Aza-Wittig 反応の基質としても活用される。DPPA も通常のアジドと同様、3 価のリン化合物例えばトリフェニルホスフィン ( $\text{Ph}_3\text{P}$ ) と反応して Staudinger 反応成績体イミノホスホラン 90 を与える (Scheme 35)<sup>2)</sup>。

この DPPA を用いる Staudinger 反応を活用して、アリル転位をともなったアリルアルコールからアリルアミンへの効率よい変換法が開発された<sup>57)</sup>。すなわちアリルアルコール 113 をホスホリジン誘導体 114 と反応させた後、生じたホスホリアミダイト 115 を DPPA と処理すると Staudinger 反応がおこって対応するイミノジアザホスホリジン 116 が効率よく得られる。このものをパラジウム触媒  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  で処理すると、[3,3]-シグマトロピー転位がおこりホスホリアミド 117 を与え、ついで塩酸で加水分解してアリル転位したアミン 118 が得られる。本反応はトシルアジドでも同様に進行するが、最後の加水分解ではトシルアミドを与える。

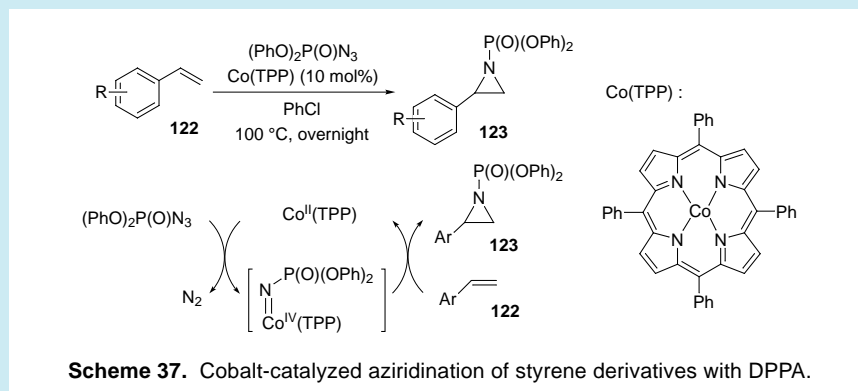


## 14. ナイトレン発生源としての DPPA

種々のアジドは光を照射すると対応するナイトレンが生じるが、DPPA も同様に光をあてるとホスホリルナイトレン 119 が発生する<sup>58)</sup>。このナイトレン 119 は反応性が高く様々な炭化水素と C-H 挿入反応を行い、シクロヘキサン 120 を溶媒として使用した場合、Scheme 36 に示すようにシクロヘキシルアミン誘導体 121 を生成する。

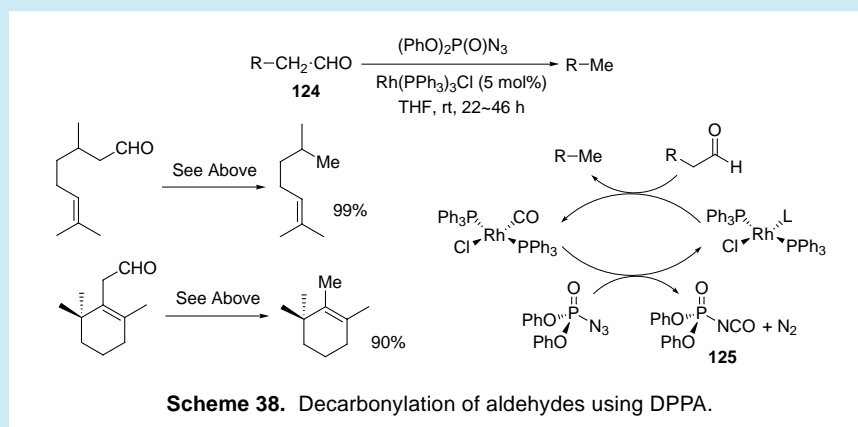


DPPA はまた、コバルト(II)テトラフェニルポルフィリン ( $\text{Co}(\text{TPP})$ ) を触媒としてクロロベンゼン中 100 °C でスチレン誘導体 122 と反応させると、対応する *N*-ジフェニルホスホニルアジリジン誘導体 123 を中程度の収率で与える (Scheme 37)<sup>59)</sup>。DPPA はこの反応でナイトレン発生源として作用している。反応溶媒としてはクロロベンゼンが適しており、触媒の金属としてはコバルト以外は不適であり、またスチレン誘導体は DPPA の 5 倍モル使用する必要がある。



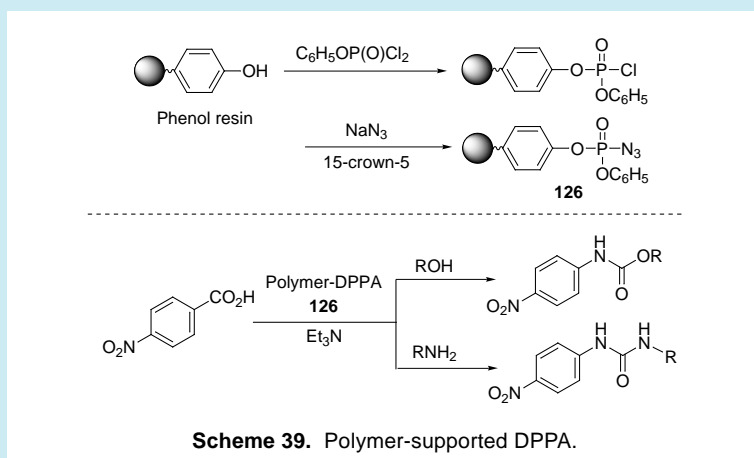
## 15. DPPA を用いる脱カルボニル化反応

DPPAはアルデヒドの脱カルボニル化反応にも有用である。すなわち、アルデヒド124と触媒量のトリフェニルホスフィンロジウムクロリド ( $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ ) のTHF溶液に、アルデヒド124と等モルのDPPAをゆっくり加えて行くと、室温で円滑に脱カルボニル化反応が進行する<sup>60)</sup>。この反応の機構は、Scheme 38に示すようにアルデヒド124からロジウム触媒に一酸化炭素が移動し、そこからDPPAが脱窒素しながら一酸化炭素を捕捉し対応するイソシアナート125に変換することにより、脱カルボニル化反応が進行するものと考えられる。



## 16. DPPA 類縁体

DPPAの一つの欠点としては、一般にジフェニルリン酸が廃棄物として残る点であるが、DPPAをポリマーに担持した反応剤が合成され、それを用いたCurtius転位反応が開発されている<sup>61)</sup>。このポリマー担持DPPA126では、ジフェニルリン酸部の回収が容易であり、またもとのアジドに戻して再使用することも可能であろう (Scheme 39)。



また、アルコールの一工程アジド化のところではふれたが、この変換反応ではDPPAは若干活性が弱く反応基質も活性のアルコールに限定されるが、DPPAのニトロ化によって容易に得られる *p*-NO<sub>2</sub>DPPA は、DPPA よりも活性で使用できるアルコールの範囲も広い<sup>44)</sup>。また *p*-NO<sub>2</sub>DPPA は結晶性の固体なので、液体であるDPPAよりも使い易いという利点があり、市販品も入手できるので、今後の展開が期待されよう。

## 17. おわりに

以上DPPAを活用した種々の有機合成反応を紹介した。これらの反応を反応形式から分類するとFigure 2のようになろう。

Role of DPPA	Reaction Mode	Synthesis & Reactions
a) As an azide anion equivalent		<ul style="list-style-type: none"> <li>M-Acylation (Amide &amp; Peptide Synthesis)</li> <li>Curtius Rearrangement</li> <li>O-Acylation of Malonates (Ester Synthesis)</li> <li>S-Acylation (Thiol Ester Synthesis)</li> <li>C-Acylation (Oxazole Synthesis)</li> <li>Azidation of Hydroxyl Functions</li> <li>O- &amp; N-Phosphorylation</li> <li>Azide Phosphate Synthesis</li> </ul>
b) As a 1,3-dipole		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ring Contraction</li> <li>Synthesis of <math>\alpha</math>-Alkylarylacetic Acids</li> <li>1,3-Dipolar Elimination</li> <li>Aziridine Synthesis</li> </ul>
c) As an electrophile		<ul style="list-style-type: none"> <li>Diazo-transfer Reactions</li> <li><sup>+</sup>NH<sub>2</sub> Synthon</li> <li>Azide-transfer Reactions</li> <li>Staudinger Reactions</li> </ul>
d) As a nitrene		<ul style="list-style-type: none"> <li>C-H Insertion Reactions</li> <li>Aziridine Synthesis</li> <li>Decarbonylation of Aldehydes</li> </ul>

**Figure 2.** Role of DPPA in organic synthesis.

上述した種々の反応のうちで、DPPA を使用するケースとしてはおそらく Curtius 転位反応が最も多いのではないかと推定される。また特に実験室的には、Bose - Mitsunobu 法によるアルコールの工程アジド変換がよく利用されているものと考えられる。いずれにしろ一つの反応剤の開発によって、有機合成化学の辺境地が大きく開拓されることがご理解頂けよう。

再び SciFinder によれば、DPPA の反応例は特に 2000 年以降年々上昇しており、2002 年、2004 年、2005 年では 5000 件以上の使用例がある。DPPA の使用は今後も増加するであろうし、また DPPA を活用する新規有用反応も今後更に開発されるであろうことを祈念して、本稿を閉じたい。

## 謝 辞

著者らの研究に対し、ご鞭撻頂いた故山田俊一東京大学名誉教授に感謝致します。また、上記の多くの研究の中心になってご協力頂いた濱田康正現千葉大教授に厚く感謝の意を表します。更に研究初期に大変尽力された故二宮邦博修士、および創意工夫に富んだ文献記載の多くの共同研究者に謝辞を表します。

## 参考文献

1. Shioiri, T.; Ninomiya, S.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.
2. 我々より以前に DPPA を使用した例が 1 例だけあるが、これには DPPA の合成法は記載されていない。L'abbé, G.; Ykman, P.; Smets, G. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5421-5426.
3. 総説: a) 塩入孝之, 山田俊一, 有合化, **1973**, *31*, 666-674. b) 塩入孝之, 名古屋市立大学薬学部研究年報, **1977**, *25*, 1-28. c) 塩入孝之, *Pure Chemicals "Daiichi"*, **1978**, *9*, 11-15. d) Thomas, A. V. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette L. A., Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 2242-2245.
4. a) Barton, D. H. R.; Shioiri, T.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 939-940. b) Barton, D. H. R.; Shioiri, T.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1968-1974.
5. a) Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 849-854. b) Shioiri, T.; Yamada, S. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 187-188, Coll. Vol. 7, **1990**, 206-207.
6. a) Shi, E.; Pei, C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 669-673. b) Miyashige, R.; Nakazawa, S.; Hara, K.; Mitsui, O. **1999**, JP11029588.
7. a) Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 855-858. b) Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 859-863.
8. アミノ酸、ペプチド、その誘導体の略号、記号は IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature の規則による: *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14. またアミノ酸は特記しないかぎり L-体を表す。
9. a) Yamada, S.; Ikota, N.; Shioiri, T.; Tachibana, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7174-7175. b) Ikota, N.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3064-3069. c) Ikota, N.; Shioiri, T.; Yamada, S.; Tachibana, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3347-3356.
10. a) Yamada, S.; Kasai, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1595-1598. b) Shioiri, T.; Yokoyama, Y.; Kasai, Y.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2211-2217. 総説: c) 塩入孝之, 有合化, **1979**, *37*, 856-869. d) Patel, H. H. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. A. Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 2242-2245.
11. a) Takuma, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Peptide Chemistry* **1981**, *1982*, 13-18. b) Takuma, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3147-3153.
12. a) Brady, S. F.; Varga, S. L.; Freidinger, R. M.; Schwenk, D. A.; Mendlowski, M.; Holly, F. W.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3101-3105. b) Brady, S. F.; Freidinger, R. M.; Paleveda, W. J.; Colton, C. D.; Homnick, C. F.; Whitter, W. L.; Curley, P.; Nutt, R. F.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 764-769.
13. 総説: a) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441-4482 及び引用文献. b) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115-2134 及び引用文献.
14. Boger, D. L.; Yohannes, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1427-1429.

15. Cai, Q.; He, G.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5268-5273. cf. Boger, D. L.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2498-2502.
16. a) Imaeda, T.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 591-594. b) Shioiri, T.; Imaeda, T.; Hamada, Y. *Heterocycles* **1997**, *46*, 421-442.
17. a) Yokokawa, F.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8638-8639. b) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1915-1916. c) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759-1775. 総説: d) 横川文明, 塩入孝之, 有合化, **2000**, *58*, 634-641. e) Lee, K.-C.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2006**, 4209-4211.
18. McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2701-2712.
19. Qian, L.; Sun, Z.; Deffo, T.; Mertes, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6469-6472.
20. Yamada, S.; Yokoyama, Y.; Shioiri, T. *Experientia* **1976**, *32*, 398-399.
21. Hamada, Y.; Kato, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3223-3226.
22. a) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Hirschmann, R.; Page, L. M. *Int. J. Pep. Prot. Res.* **1980**, *16*, 464-470. b) Freidinger, R. M.; Schwenk, D. A.; Veber, D. F. *Pept. Struct. Biol. Funct., Proc. Am. Pept. Symp.* **6<sup>th</sup>**, **1979**, 703-706. c) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975-10977
23. a) Nishi, N.; Nakajima, B.; Hasebe, N.; Noguchi, J. *Int. J. Biol. Macromol.* **1980**, *2*, 53. b) Nishi, N.; Tsunemi, M.; Hayasaka, H.; Nakajima, B.; Tokura, S. *Macromol. Chem.* **1991**, *192*, 1789-1798. c) Nishi, N.; Naruse, T.; Hagiwara, K.; Nakajima, B.; Tokura, S. *Macromol. Chem.* **1991**, *192*, 1799-1809 及び引用文献.
24. Shioiri, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Winterfeld, E., Ed., Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 6, 795-828.
25. Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151-2157.
26. a) Yamada, S.; Ninomiya, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2343-2346. b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1398-1404. c) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1795-1799.
27. Tanaka, M.; Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Suemune, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5360-5363.
28. Ohwada, T.; Kojima, D.; Kiwada, T.; Futaki, S.; Sugiura, Y.; Yamaguchi, K.; Nishi, Y.; Kobayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 617-626.
29. Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7219-7223.
30. Murato, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1738-1740. cf. Yamada, S.; Murato, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1605-1608 及び Murato, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1559-1565.
31. Shioiri, T.; Murata, M.; Hamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2698-2704.
32. Boger, D. L.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175-3178.
33. Zhang, C.; Lomenzo, S. A.; Ballay, C. J. II; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7888-7889.
34. a) Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081. b) Tokitoh, N.; Okazaki, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1856-1857.
35. Malone, T. C.; Ortwine, D. F.; Johnson, G.; Probert, A. W. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 49-54.
36. a) Yamada, S.; Yokoyama, Y.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3302-3303. b) Yokoyama, Y.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2423-2429.
37. a) Chen, J.; Forsyth, C. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 1281-1283. b) Chen, J.; Forsyth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734-8735. c) Chen, J.; Forsyth, C. *J. Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 12067-12072.
38. Yamada, S.; Yokoyama, Y.; Shioiri, T. *Experientia* **1976**, *32*, 967-968.
39. a) 柴崎正勝監修, 有機分子触媒の新展開, シーエムシー出版, 東京, **2006**. b) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
40. Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 235-236.
41. a) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1193-1196. b) Hamada, Y.; Kawai, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5409-5412. c) Hamada, Y.; Kawai, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5413-5414. d) Hamada, Y.; Kawai, A.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5601-5602. e) Hamada, Y.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5489-5490. f) 総説: Shioiri, T.; Hamada, Y. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1035-1050.
42. Lal, B.; Pramanik, B.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1977-1980.
43. Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. H.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.
44. a) Mizuno, M.; Shioiri, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2165-2166. 総説: b) 塩入孝之, 和光純薬時報, **2005**, *73*, No. 2, 6-9.
45. Aizikovich, A.; Kuznetsov, V.; Gorohovsky, S.; Levy, A.; Meir, S.; Byk, G.; Gellerman, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4241-4243.
46. a) Liu, F.; Austin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3153-3154. b) Liu, F.; Austin, D. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8643-8645.

47. Cremlyn, R. J. W. *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 1591-1593.  
 48. Mizuno, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7105-7108.  
 49. a) Yamada, S.; Hamada, Y.; Ninomiya, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4749-4752. b) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 191-194; Coll. Vol. 7, **1990**, 135-138.  
 50. a) Shioiri, T.; Kawai, N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2936-2938. b) Kawai, N.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2564-2573. c) Kawai, N.; Kato, N.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3179-3148. cf. d) Kato, N.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2496-2502.  
 51. a) Ishikura, M.; Kudo, S.; Hino, A.; Ohnuki, N.; Katagiri, N. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1499-1504. b) Ishikura, M.; Hasunuma, M.; Yamada, K.; Yanada, R. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2253-2257.  
 52. a) Mori, S.; Sakai, I.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3380-3382. b) T.; Shioiri, Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1-4; Coll. Vol. 8, **1993**, 612-615.  
 53. a) Sekiguchi, A.; Ando, W. *Chem. Lett.* **1983**, 871-874. b) Ando, W.; Tanikawa, H.; Sekiguchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4245-4248.  
 54. 総説: a) Shioiri, T.; Aoyama, T. In *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, Dondoni, A. Ed., JAI Press, London, **1993**, Vol. 1, 51-101. b) Shioiri, T.; Aoyama, T. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette L. A., Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, Vol. 7, 5248-5251. c) Aoyama, T.; Shioiri, T. *有合成*, **1996**, *54*, 918-928. d) Aoyama, T.; Shioiri, T. In *Science of Synthesis (Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation)*, Fleming, I., Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**, Vol. 4.4.26, 569-577.  
 55. a) Mori, S.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 429-432. b) Mori, S.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1524-1530. c) Mori, S.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6111-6114. d) Mori, S.; Ohno, T.; Harada, H.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5051-5070.  
 56. a) Villalgordo, J. M.; Enderli, A.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1983-1998. b) Villalgordo, J. M.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 213-219.  
 57. a) Lee, E. E.; Batey, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1865-1868. b) Lee, E. E.; Batey, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14887-14893.  
 58. Breslow, B.; Feiring, A.; Herman, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5937-5939.  
 59. Gao, G.-Y.; Jones, J. E.; Vyas, R.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6655-6658.  
 60. O'Connor, J. M.; Ma, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5075-5077.  
 61. Lu, Y.; Taylor, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9267-9269.

(Received Jan. 2007)

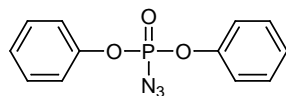
### 執筆紹介 塩入 孝之 (Takayuki Shioiri) 名城大学 大学院総合学術研究科 教授

[ご経歴] 1962年 東京大学大学院化学系研究科博士課程中退。同年東京大学薬学部教務職員，1964年 東京大学薬学部助手，1968～1970年 イギリスロンドン大学留学(D.H.R.Barton教授)，D.I.C.(Diploma of imperial College)学位取得，1977年 東京大学薬学部助教授，1977～2001年 名古屋市立大学薬学部教授，2001年 名古屋市立大学名誉教授，2002～2007年 名城大学大学院総合学術研究科教授，現在に至る。薬学博士。2002～2006年 日本薬学会監事，現在，日本ペプチド学会理事，日本プロセス化学会会長，赤堀コンファレンス協会会長。

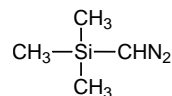
1974年 日本薬学会奨励賞，1978年 日本薬学会アボット賞，1981年 愛知薬学薬業奨励賞，1993年 日本薬学会賞，1999年 日本ペプチド学会賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学

### TCI 関連製品



Diphenylphosphoryl Azide (DPPA)  
 250g 36,500円 25g 7,100円 5g 2,500円  
 [D1672]



Trimethylsilyldiazomethane  
 (ca. 10% in Hexane, ca. 0.60 mol/L)  
 25ml 23,300円 10ml 13,400円  
 [T1146]