

## 光延型反応における新試薬の開発

伊東 檉

〒770-0939 徳島市かちどき橋 4-14-1-509

## Development of New Synthetic Reagents in Mitsunobu-Type Reaction

Shô Itô

4-14-1-509, Kachidokibashi, Tokushima 770-0939, Japan

(Received March 23, 2001)

The author's work in the past 10 years have been reviewed, focusing on their endeavor to find more effective and versatile reagents applicable to the Mitsunobu-type reactions. The project was originally planned to provide various *N*-alkyl-*N*-allylacylamides, the substrates for the aza-Claisen rearrangement the authors have developed. The effort was rewarded by more colorful results than expected originally, introducing to the chemical community two new series of reagents, that is, azodicarboxamides, such as TMAD and DHTD, and phosphoranones, such as CMBP and CMMP. The former series mediates the Mitsunobu reaction between primary alcohols and various protonic acids (*N*- and *C*-nucleophiles) of  $pK_a$  up to 12, while the later, though needed a higher temperature, mediates the reactions of both primary and secondary alcohols with protonic acids of  $pK_a$  of up to 23.5. Utilizing both the aza-Claisen rearrangement and new Mitsunobu reaction, a variety of natural products including isoirridomyrmecin,  $\alpha$ -skytanthine, antimycin A<sub>3b</sub> as well as various alkaloids and pheromones were synthesized in reasonable ease.

**Key words**—aza-Claisen rearrangement; Mitsunobu reaction; azodicarboxyamides; TMAD; phosphoranones; CMBP; CMMP; natural product synthesis

## 1. はじめに

著者は旧制千葉医大付属薬専を卒業した薬剤師であるが、その後東北大学理学部に在籍し、構造有機化学（7員環、10員環の不飽和共役系—いわゆる非ベンゼン系芳香族化学）と天然物化学（主としてテルペノイドの構造決定、反応、合成）に40年近く携わってきた。しかし、1980年代になって、それまでの経験から、天然物合成に必要な不可欠な効率のよい反応を開発してみたいと思うようになり、上記の分野と平行して若干の検討を行った。<sup>1)</sup>

1988年の退官と共に移った徳島文理大薬学部で、研究室の性格を考え、学生の動向を見、共同研究者と話し合った結果、有機合成に利用できる反応の開発に精力を集中することにした。この決定に際して考慮した要因はいろいろあるが、(1) 合成有機化学の発展がどのような方向に進もうとも、高収率、高選択的な、適用範囲の広い反応が常に求められている。(2) 研究室創設の時点からこれまでのようなくつきの分野にわたる研究は困難である。

(3) ことに、ある程度の理論化学の理解を要する構造有機化学的研究は必ずしも薬学部にはなじまない。(4) 大部分の学生が卒業後研究生活よりも薬剤師としての実務についている実状では、多段階の合成研究は困難である。これに反し、新しい反応の開発は、(5) 基本的には単段階の反応の検討であり、(6) 比較的短期間で技術的に習熟し、信頼度の高いデータが得られる可能性が高い。そして最後に、(7) 意欲のある学生が集中でき、しかも目標が達成された時の充実感を味わえるテーマを与えやすい。

学生の立場からすれば、結果はどうであれ、やり甲斐があると信じて、熱中して過ごした期間は、例え短くても、その後の人生にとっても有意義であるにちがいない。問題は学生をやる気にさせる研究を行うことができるかどうかであると考えた。

それから約12年、薬品化学講座と医療薬学講座を経験したが、ここでははじめの約9年間を過ごした薬品化学講座における成果の一部である標記の研究を、われわれの考え方を中心にして述べて見た

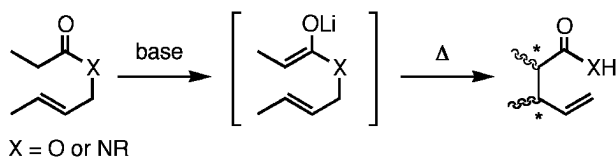
本総説は、平成12年度退官に当たり在職中の業績を中心に記述したものである。

い、<sup>2)</sup>

## 2. 動機と問題点——アザクライゼン転位

1976年に Ireland らによって見出されたプロピオン酸クロチルエステルのエノレートを經由するクライゼン転位<sup>3)</sup> (Scheme 1, X=O) は当時としては立体選択性が高い (*anti/syn*≒92/8) ことから有用な合成手段と見なされていた。

1985年我々は、エステルのエノレートの生成は熱力学的には *Z* 型が、速度論的には *E* 型が優先するが、その生成比はいずれも 95/5 を越えないのに反し、酸アミドの場合はいずれの条件でも *Z*-エノレートが優先的 (*Z/E*≧97/3, しばしば≧99/1) に生成する事実<sup>4)</sup> と、2級酸アミドのエノレートのクライゼン転位 (Scheme 1, X=NR) もエステルの場合と同様の遷移状態を経ると思われるので、酸アミドの場合の舟形の遷移状態がエステルのものよりも、それぞれのイス形に比して著しく不安定化し (アミドの舟形における H⋯R 間のエクリップス型の反発対エステルにおける H⋯O の孤立電子対間の同じ型の反発)、したがって酸アミドではイス型を通る経路がより多く選択されると考えた (Fig. 1)。またアミドでは 3 価の窒素上に不斉補助基を導入する事によって基質によって制御された不斉誘導も可



Scheme 1. Claisen Rearrangement of Ester Enolates and Amide Enolates

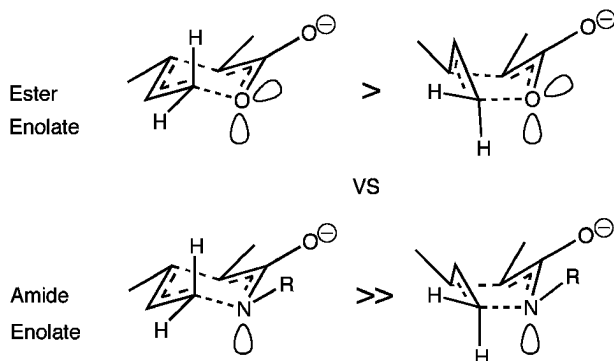


Fig. 1. Stability of Transition States in Claisen Rearrangement of Ester and Amide Enolates

能になると考えた。

この考えに基づいて実験したところ、いくつかの置換基を持ったプロピオン酸のクロチルアミド類が、比較的高温を要するが、満足すべき化学収率で転位を起こし、その際 *syn/anti* 比はほぼ完全に制御され、*RS/SR* 比も 9/1 程度であることが判明した (Table 1).<sup>5)</sup>

この結果を踏まえ、(-)-バルカリノラクトン、*D-allo*-イソロイシンを含むいくつかの天然物あるいは関連化合物を合成した<sup>5c)</sup>が、その検討の間にきわめて重大な困難を経験した。それは、転位前駆体であるアリルアミド類の合成に必要なアリルアミン誘導体を、相当するアリルアルコールから効率よく誘導する方法が確立されていないことであった。<sup>6)</sup>これが解決できなければ、アザクライゼン転位は絵に描いた餅で、ほとんど利用価値がないことになる。<sup>7)</sup>

## 3. C-N 結合生成反応のための新しい光延試薬

この時点で我々は光延反応<sup>8,9)</sup>に注目した。周知のように、この反応は我が国の光延旺洋博士によって開発されたもので、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) の水素親和力とトリフェニルホスフィン (TPP) の酸素親和力を利用して、アルコール ROH とプロトン酸 HA から直接アルキル化

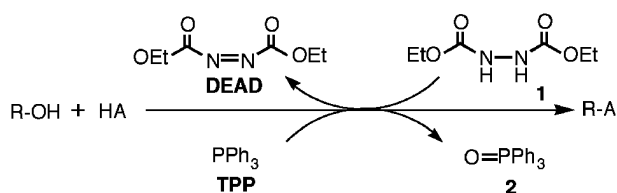
Table 1. Asymmetric Aza Claisen Rearrangement

R*	X	Conditions			Isolated yield (%)	Ratio <i>RS/SR/anti</i>
		LHMD S (eq.)	Temp. (°C)	Period (h)		
	Me	1.5	120	6	85	89/11/0
	Me	1.5	120	6	82	95/ 5/0
	OH	2.2	80	15	95	14/86/0.8
	NH <sub>2</sub>	1.2	r.t.	15	89	89/11/0

体 **RA** を生成し、同時にヒドラジノ体 (**1**) とホスフィンオキシド (**2**) とを副生する、きわめて特異な脱水縮合反応 (Scheme 2) である。

この **HA** のアルキル化反応は、適用範囲の広さ (多種多様なプロトン酸)、穏和な反応条件 (中性、室温) 及び高立体選択性 (二級アルコールの *Walden* 反転) のゆえに、有機合成化学の重要な素反応として世界中で広く利用されている。<sup>9)</sup>

しかし、この反応の適用範囲にはいくつかの制約がある。<sup>9,10)</sup> その最大のもは「**HA** の *pKa* 値が 9 以下ならアルキル化は高収率で達成されるが、それ以上では収量が低下し、*pKa* 値が 13 以上では全く反応が進行しない」というものである。また使用するアルコール **ROH** のカルビニル中心の立体効果が大きく、2級アルコールの反応性が極端に低下する。我々はこの反応の適用範囲をアシルアミドにまで拡張し、アザクライゼン転位の基質である *N*-アリルアルキルアシルアミドの合成に利用するため、

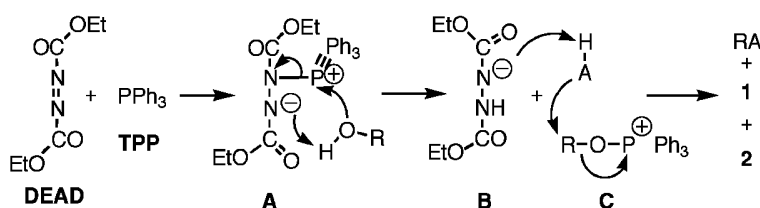


Scheme 2. Mitsunobu Reaction

上記の諸点の改良を目指した。

**3-1. アゾジカルボキサミド——1級アルコールの反応** 具体的には、現在一般に受け入れられている光延反応の経路<sup>9b,11)</sup> (Scheme 3) から見て、この反応の適用範囲の拡張には次の3点の工夫が必要であると考えた。(1) **DEAD** と **TPP** から生成する双極イオン **A** 及び次の段階で生成する陰イオン **B** において、負電荷は **N** と **O** とに非局在化しているが、電氣的に陰性なエトキシ基の存在によって **N**<sup>⊖</sup> の塩基度が低下し、**ROH** や **HA** からの **H**<sup>⊕</sup> の引き抜きが有効でない。**H**<sup>⊕</sup> の引き抜きを容易にするためには、**N**<sup>⊖</sup> の塩基度を増加させること。(2) 同時に **B** の **N**<sup>⊖</sup> がアルコキシリド **C** の **R** 基を攻撃して起こる副反応を押さえるために **N**<sup>⊖</sup> の付近を立体的に嵩高くすること。(3) **DEAD** に対するホスフィンの求核攻撃を有利にするために、**TPP** の **P** 原子上のフェニル基をアルキル基に変えること。

(1) と (2) の要請にかなうものとして、我々は **N** 原子上の置換基の大きさを変えた4種のアゾジカルボキサミド類、*N,N,N',N'*-tetraisopropylazodicarboxamide (**TIPA**),<sup>12)</sup> 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine (**ADDP**),<sup>13)</sup> *N,N,N',N'*-tetramethylazodicarboxamide (**TMAD**),<sup>12)</sup> 1,6-dimethyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-dione (**DHTD**)<sup>14)</sup> (Fig. 2) を合成し、また **TPP** の代わりに tributylphosphine (**TBP**), 溶媒にベンゼンを用いて *N*-methyl-



Scheme 3. Mechanism of Mitsunobu Reaction

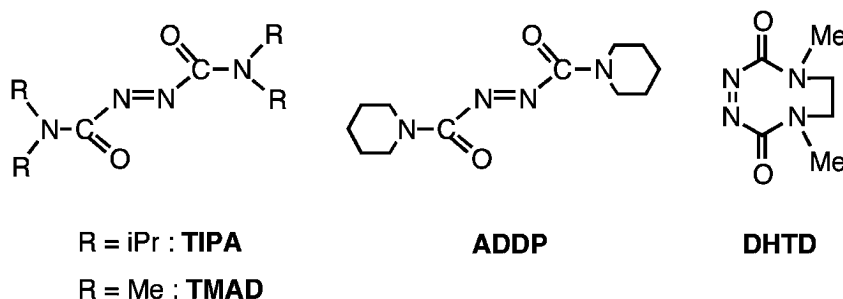


Fig. 2. Azodicarboxamides Utilized in New Mitsunobu Reaction




*p*-tosylamide (**3**) ( $pK_a=11.7$ ) と各種のアルコールとの反応を行った。我々が開発したアミド試薬の反応ではすべて TBP を併用したが、以下本文の記述では DEAD の場合を含めてすべてアミド試薬名のみを用い、それぞれ TBP, TPP を省略する。

実験の結果 (Table 2), 1 級アルコールとの反応では、新試薬の組み合わせすべてにおいて DEAD の結果を上回り、ことに TMAD, DHTD が優秀で、十分実用に供し得る事が分かった。しかし、2 級アルコールとの反応では、DHTD がやっと実用的であるだけで、他はいずれも不適であった。

トシルアミド類より加水分解し易く、したがって 2 級アミンの合成にはより適しているアセトアミド類、例えば *N*-ベンジルトリフロロアセトアミドはそこそこの  $pK_a$  値 (約 13.6, 推定) を持ち、TMAD によりアルキル化され最高 85% 程度の反応性を示す。しかし、残念なことに収率が常に変動し、合成の目的に使用できるまでに到っていない。<sup>2a-c, 15)</sup>

**3-2. ホスホラン類——2 級アルコールの反応<sup>16)</sup>**  
1 級アルコールに関する限り、アゾジカルボキサミドを用いることによって光延反応の適用範囲は大幅

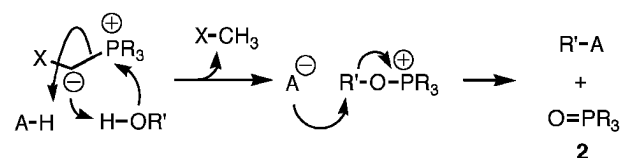
Table 2. Alkylation of *N*-Methyl-*p*-Tosylamide with New Redox Systems

R-OH	Redox system (1.5 eq)					
	DEAD- PPh <sub>3</sub>	TIPA- PBU <sub>3</sub>	ADDP- PBU <sub>3</sub>	TMAD- PBU <sub>3</sub>	DHTD- PBU <sub>3</sub>	
	ThH	PhH	PhH	PhH	PhH	
 OH	65	70	90	100	100	
Ph-OH	66	98	86	99	97	
 OH	51	100	99	96	97	
 OH	53	6	34	40	85	

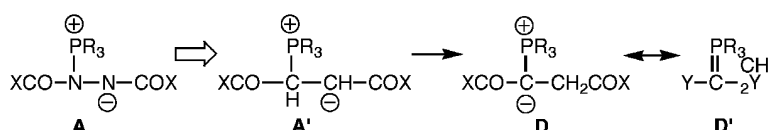
に拡張されたが、2 級アルコールの反応では、DHTD を除いて実用にはほど遠かった。しかも、Table 2 は明らかにアミドの置換基が小さい程収率が良いことを示し、予期に反して、2 級アルコールからの水素引き抜きには、前述の双極イオン **A** の N<sup>⊖</sup> 付近の混み合いが小さい方が有利なことを示唆している。そこで、アゾ基の周辺の嵩を小さくするため、アミドをモノ置換体にしたり、無置換体にしたが、主として溶解度の関係で成功しなかった。<sup>2f, 15)</sup> また、TBP のかわりに trimethylphosphine (TMP) を用いて **A** の P<sup>⊕</sup> 上の置換基を小さくしたところ、収率を向上 (TMAD-TMP で 89%) させることができたが、TMP は取り扱いが不便 (発火性) であった。<sup>2f, 15)</sup> さらに、アゾ基をエチニル基に変えたフマル酸やマレイン酸のエステル (DEML) の反応を試みたが、反応は進行するものの、後処理に難があり、収率は向上しなかった。<sup>2f, 15)</sup>

しかし、これらの反応はこの研究における最大の障害に対する突破口を開いてくれた。すなわち、Scheme 4 に示すように DEAD の反応におけるイオン **A** に相当する DEML からのイオン **A'** は 1,2-プロトン移動によってより安定なリンイリド **D** となる。このことは電気陰性基を持ったリンイリドがこの反応の試薬となる可能性を示唆している。換言すれば、電氣的に陰性な官能基 **Y** を持った安定型ホスホラン **D'** は近傍にある PR<sub>3</sub> 基による立体障害を打ち消して、光延反応を進行させることが期待できるわけである。

もしホスホランが予想どおり反応すれば、R'OH と HA から Scheme 5 にしたがって目的の縮合体



Scheme 5. Possible Reaction Pathway of Phosphorus Ylides



Scheme 4. Structural Relationship between Zwitter Ion **A** and Phosphorus Ylide **D**

R'A を生成し、その際 **2** と CH<sub>3</sub>X が副生するが、Scheme 2 における **1** は生成しない。<sup>16)</sup>

早速いくつかのホスホランを合成し反応を行ったところ、非安定型ホスホランは全く反応しないが、電氣的に陰性な Y を持った安定型ホスホランは予想どおり反応性を示した。これらは常温では必ずしもアゾジカルボキサミドほど反応性は高くないが、熱に安定で、加熱条件下では円滑に反応する。その中で cyanomethylenetriethylphosphorane (CMBP) と cyanomethylenetriethylphosphorane (CMMP) の 2 種 (Fig. 3) が、1 級のみならず、2 級アルコールと **3** との反応で最高の、満足すべき結果を与えた (Table 3).<sup>16,17)</sup>

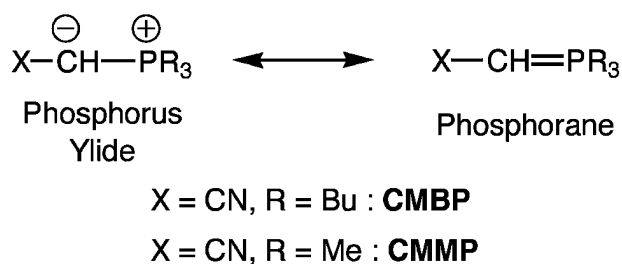






Fig. 3. Effective Phosphorane Reagents

Table 3. Alkylation of *N*-Methyl-*p*-Tosylamide with Phosphoranes

Redox system	DHTD-TBP		CMBP		CMMP	
	R-OH	r.t.	r.t.	100	r.t.	80
	100	99	100	—	—	
	97	81	100	—	—	
	97	83	100	—	—	
	85	60	89	98	95	

**3-3. 新光延試薬を用いた、アザクライゼン転位を鍵段階とした天然物の全合成** 新しい2つの型の試薬によって弱酸性の HA が高収率でアルキル化されるようになり、光延型の反応の適用範囲が飛躍的に拡張されたので、当初の目的に立ちかえり、アザクライゼン転位を鍵段階として天然物を合成し、この転位の有用性を検証すると共に、新しい光延試薬の効力をも立証しようとした。

**3-3-1. (−)-isoirridomyrmecin<sup>18)</sup> と (+)-α-skytanthine<sup>19)</sup>** まず標的物質として2種のイリドイド、(−)-isoirridomyrmecin (**4**) と (+)-α-skytanthine (**5**) を設定した。<sup>20)</sup> Table 1 の結果から鍵段階である不斉アザクライゼン転位 (**6** → **7**) は Scheme 6 に示した経路 (最も安定な遷移状態は Fig. 4 の **E**) を通るので、前駆体 **6** の素材は **8, 9** と *S*-フェネチルアミン (**10**) ということになり、全体の合成計画は Scheme 7 となる。

この合成で、転位の際の不斉補助基となる *S*-フェネチルアミノ基は、同時に **7** 以降の段階で保護基となり、さらに **7** から **5** への段階で、必要に応じて容易に加水素分解できるので、この合成全段階に亘って保護基の交換といった迂回的な段階が全く含まれていない。我々はこのような合成を stream-line synthesis と呼んでいる。合成の実際を Scheme 8 に示した。

**8** のラセミ体と (*S*)-*N*-フェネチル-*p*-トシルア

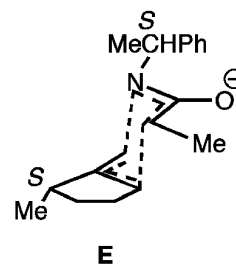
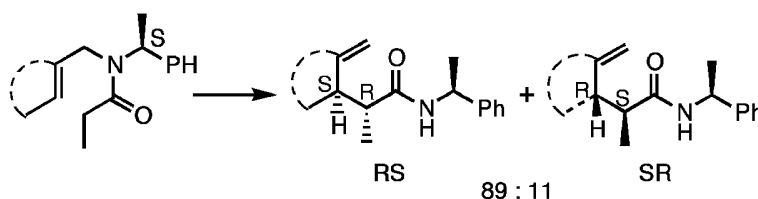
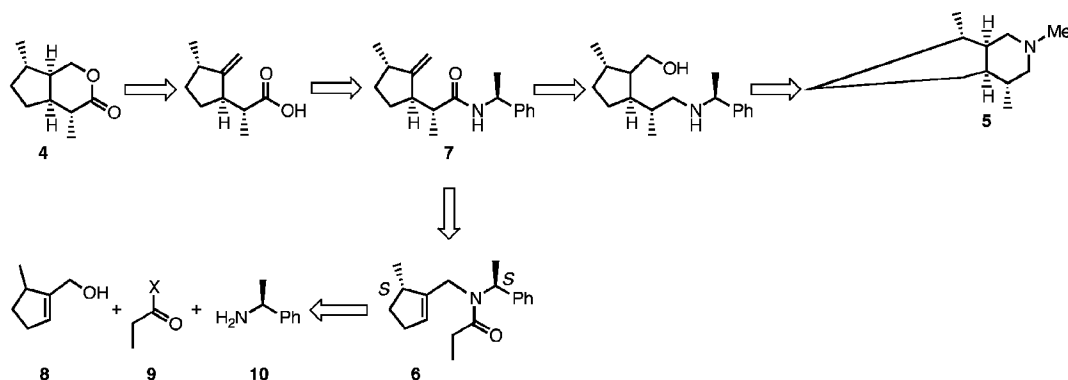
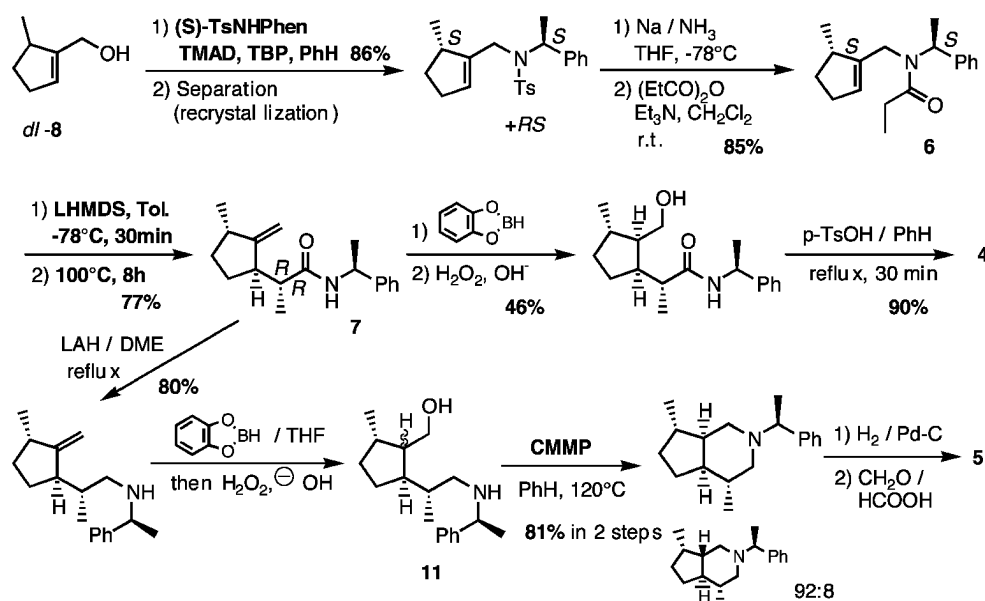


Fig. 4. Stable Transition State in Rearrangement **6** → **7**



Scheme 6. Stereocourse of Aza-Claisen Rearrangement Applied to Iridoid Syntheses

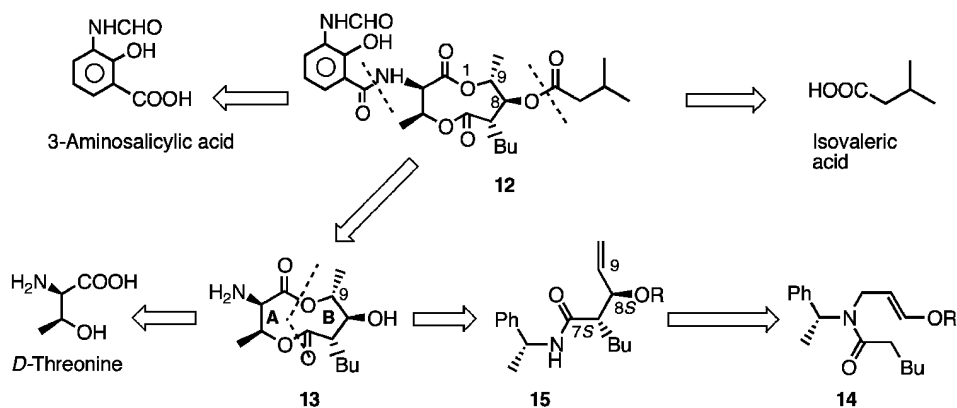
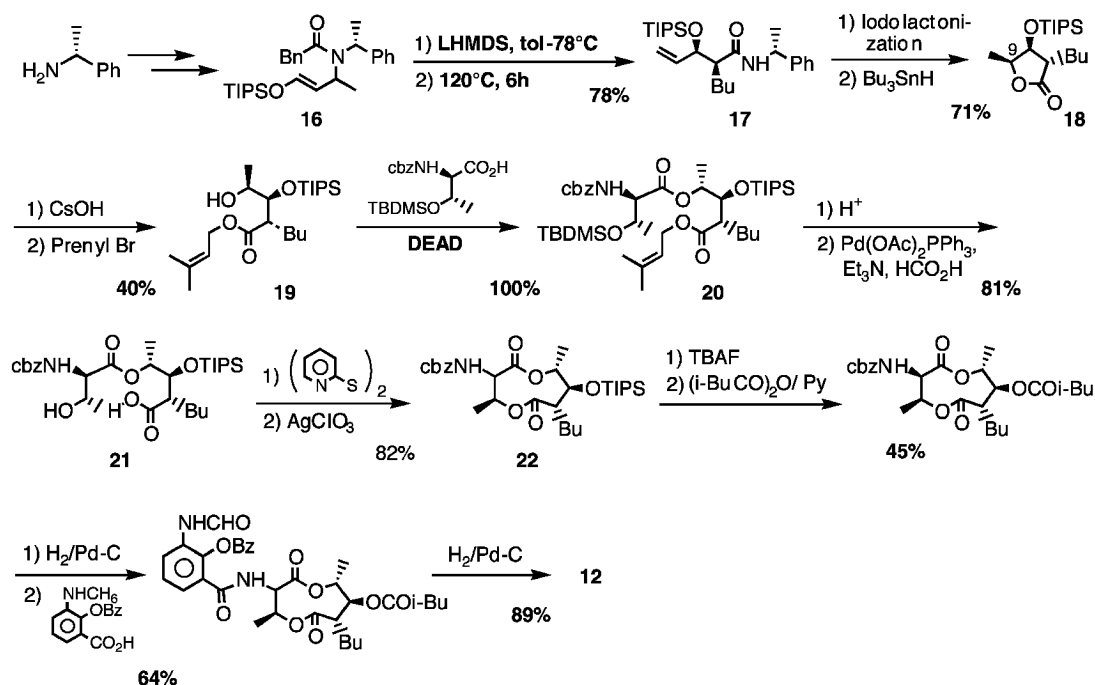
Scheme 7. Synthetic Strategy of (-)-Isoirridomyrmecin and (+)- $\alpha$ -SkytanthineScheme 8. Synthesis of (-)-Isoirridomyrmecin and (+)- $\alpha$ -Skytanthine

ミドを TMAD を用いて光延反応に付し、のぞむジアステレオマー (SS) を再結晶で単離する。トシル基をアシル基に変え (6)、アザクライゼン転位によって *RR*-7 とする。これから 4 へはヒドロホウ素化-酸化後、酸加水分解して、<sup>18)</sup> また 5 へは 7 をアミンに還元、ヒドロホウ素化-酸化後、CMMP で分子内 *N*-アルキル化し、10% 程度混入するジアステレオマーを除き、フェネチル基をメチル基に変えた。<sup>19)</sup> こうして、いくつかの段階で収率が悪いものの、一応 2 種の標的化合物の合成を完了し、開発してきた 2 つの基礎反応が有機合成に有用であることを示し得たと考える。アミン 11 ( $pK_a$  = 約 35—40 程度と考えられる) を含め、活性化されていないアミン類も一般に CMMP により分子内でアルキル化

される (後述)。

3-3-2. (-)-Antimycin A<sub>3b</sub> (12)<sup>21)</sup> 次に streptomyces 族の菌から得られ、酸化還元酵素系の電子移動を特異的に阻害することで知られている (+)-Antimycin A<sub>3b</sub><sup>22)</sup> の対掌体 12 の合成を企てた (Scheme 9).<sup>20,23,24)</sup>

12 は構造的に 3-アミノサリチル酸部、イソ吉草酸部と 9 員環のジラクトン部 (13) からなり、13 のうち A 部は *D*-スレオニンである。したがって合成化学的には 13 の B 部を立体選択的に構築することが課題である。この部分は前項のアザクライゼン転位によって構築できる。すなわち、Scheme 6 の転位の経路から、7 位と 8 位の置換基はジ置換アミド 14 の転位によって立体選択的に導入することが

Scheme 9. Synthetic Strategy of (-)-Antimycin A<sub>3b</sub>Scheme 10. Synthesis of (-)-Antimycin A<sub>3b</sub>

できる。生成物 **15** の 9 位への酸素官能基の導入における立体選択性は予測が困難であるが、いずれかの方向に偏れば *D*-スレオニンを用いて、カルビニル炭素の立体保持でも反転（光延反転）でも選択的にエステル化することができる。実際の合成経路を Scheme 10 に示す。

アザクライゼン転位 (**16** → **17**) は収率 78% で進行し、9 位への酸素官能基の導入 (**17** → **18**) はヨードラクトン化によったが、9*S* 体が優先的に生成し、のちに **B** 部との結合 (**19** → **20**) に光延反転を利用した。マクロラクトン化 (**21** → **22**) は Gerlach 法を修正して成功した (収率 82%)。

#### 4. 新しい光延試薬による C-C 結合生成反応

2 つの型の新しい試薬の開発によって、*N*-アルキル化における光延反応の実用的な適用範囲が  $pK_a \approx 11$  まで飛躍的に拡大された。この  $pK_a$  の値は多くのマロン酸誘導体やジスルホニルメタン類のものに近い。そこで、最も基礎的で重要な有機反応である C-C 結合形成反応における新試薬の可能性を検討した。光延反応を C-C 結合の形成に利用する試みは既に光延を始め、先人によって試みられていた<sup>9,25)</sup>が、我々が検討を開始した 1993 年までには、有機合成に適用するに十分な成果が得られていなかった。

我々はまずスルホン類 **23**~**28** (pKa 値 = 12~23.5) (Fig. 5) を集中的に検討した.

その結果, アミド試薬では DHTD で, ホスホラン試薬では CMBP と CMMP で満足すべき結果が得られた. これまで試みられてきた 2 官能性のものばかりでなく, 1 官能性のスルホンも反応し, 満足な結果を与えており, 光延反応に関する pKa の制約はもはや伝説になった感がある. 以下にいくつかの例を挙げる.

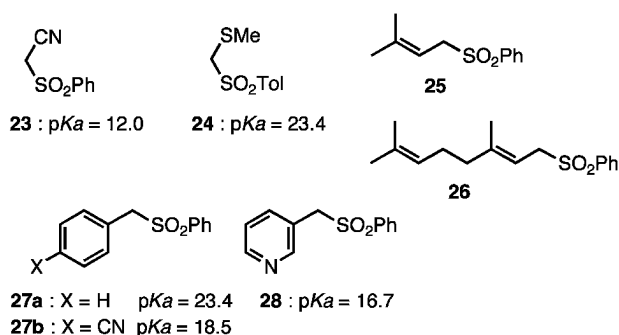
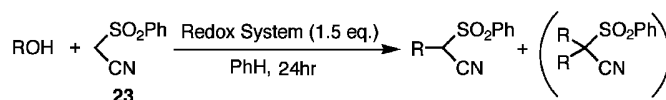


Fig. 5. Sulfones Used in Mitsunobu Reaction

**4-1. フェニルスルホニルアセトニトリル (**23**)**  
結果を Table 4 に示す.<sup>26</sup> シアノ基によって活性化されたスルホンである **23** は一般の 1 級アルコールとの反応では問題がないが, 反応性の高いアリルアルコールやベンジルアルコールの場合は, 生成したアルキル体がさらに反応し, ジ置換体を与える傾向がある. 2 級アルコールの場合は最も活性な CMMP を用い, 高温にする必要がある.<sup>15,17</sup> ジオールを用い, 一挙に環状生成物を得たり,<sup>17</sup> モノ置換体をさらにアルキル化してジ置換体を得ることも可能で, 2 つのアルキル基のかさ高さが違う場合には第 1 段階で小さい R を導入し, 後から嵩高い R を反応させるのが有利である.<sup>17,27</sup>

**4-2. MT スルホン (**24**)<sup>26</sup>** HA としては **23** より不活性な **24** (pKa = 23.4) の反応ではアゾ試薬はすべて不適格であり, 高温で CMBP を反応させる必要がある. このようホスホラン試薬は高温で安定で, 昇温して反応を活性化することができるが, 1 級アルコールでは反応の第 1 段階で生成したリン試薬 (Scheme 3 の C に相当) がアルコールを攻撃

Table 4. Reaction of Phenylsulfonylacetonitrile



ROH	Product	Temp.	Redox system			
			DHTD-TBP	CMBP	CMMP	
			r.t.	100°C	120°C	100°C
			97	96	—	—
			94	95	—	—
			46 (51)	77 (20)	—	—
			52 (22)	89	—	—
			67	66	79	94
			50	—	99	—
			21	—	90	—
			63	—	66	74
			22	—	62	73



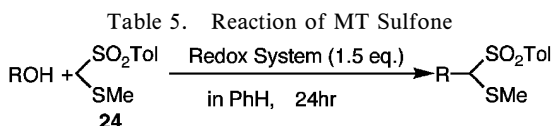
して生成したエーテルが副成することがある (Table 5).<sup>26)</sup>

Scheme 11に **23**, **24** を用いた red flour beetle と pine saw fly のフェロモン類似体の形式的合成を1例ずつ示す。<sup>26)</sup> 合成の第1段階である光延反応はいずれの場合にもカルビニル炭素の Walden 反転が認められ、生成物の光学純度は 95% ee 以上であった。これらは従来のもの<sup>28,29)</sup> と比べて行程も短く、通算収率も 2–3 倍になっている。

**4-3. プレニルフェニルスルホン (25), ゲラニルフェニルスルホン (26)**<sup>24,30)</sup> **24** ( $pK_a=23.5$ ) に光延反応が適用しうることが解ったので、同程度

の  $pK_a$  を持ったアリル系やベンジル系のスルホンを検討する事が有意義になった。**25** や **26** の  $pK_a$  は知られていないが、アリルフェニルスルホン ( $pK_a=22.5$ )<sup>31)</sup> より若干弱酸であると考えられる。この種の反応は CMMP の存在下でのみ実用にたえる結果を与える (CMBP では **25** とベンジルアルコールの反応は収率 7%)。2 級アルコールを 1 級アルコールと同程度の収率で反応させることも困難ではない (Table 6)。この種の反応を利用してノルファアラナルが合成された (Scheme 12).<sup>30)</sup>

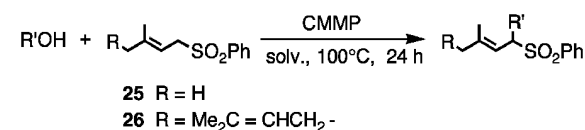
**4-4. ベンジルフェニルスルホン類 (27), フェニル-3-ピリジルメチルスルホン (28)**<sup>32)</sup> 同程



ROH	Redox system Temp.	DHTD-TBP		CMBP		
		r.t.	r.t.	100°C	120°C	150°C
		0	2	85	94	—
		0.2	2	56*	73*	—
		1.6	6	40*	41*	—
		1.3	12	50	68	—
		0	0	44	71	88

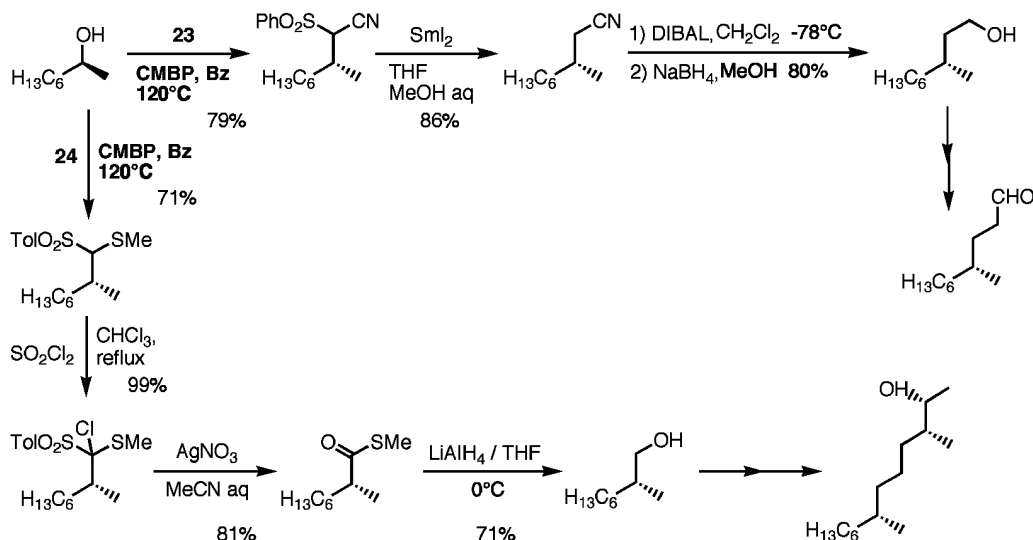
\* Corresponding dialkyl ether was obtained.

Table 6. Reaction of Prenyl and Geranyl Phenyl Sulfones

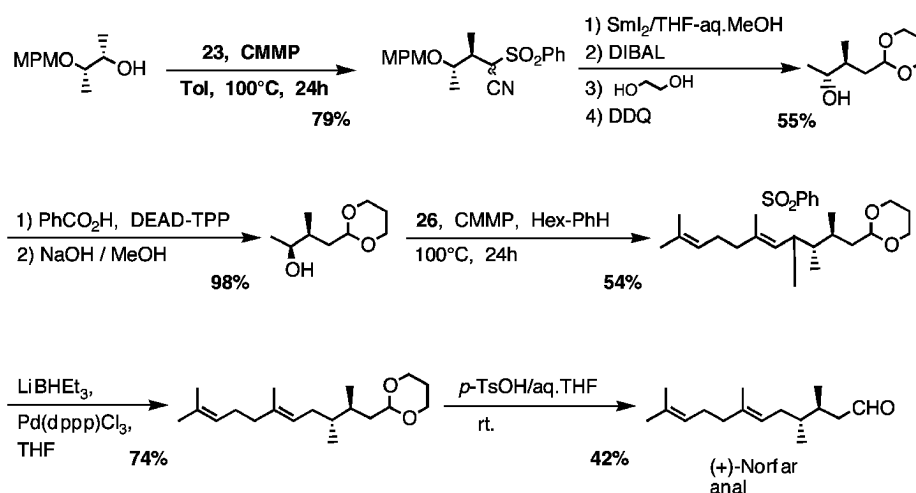


R'OH	<b>25</b> hex/PhH	<b>26</b> hex/PhH
	93	92
	96	89
	98	89
	89	87
	78 <sup>a)</sup>	82

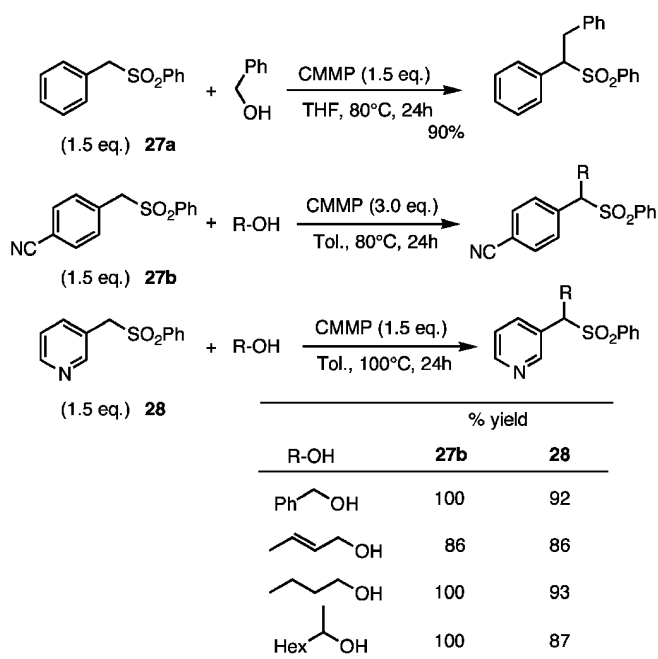
a) Reaction at 120°C.



Scheme 11. Synthesis of Pheromone Analogs



Scheme 12. Synthesis of (+)-Norfaranal, a Pheromone Analog

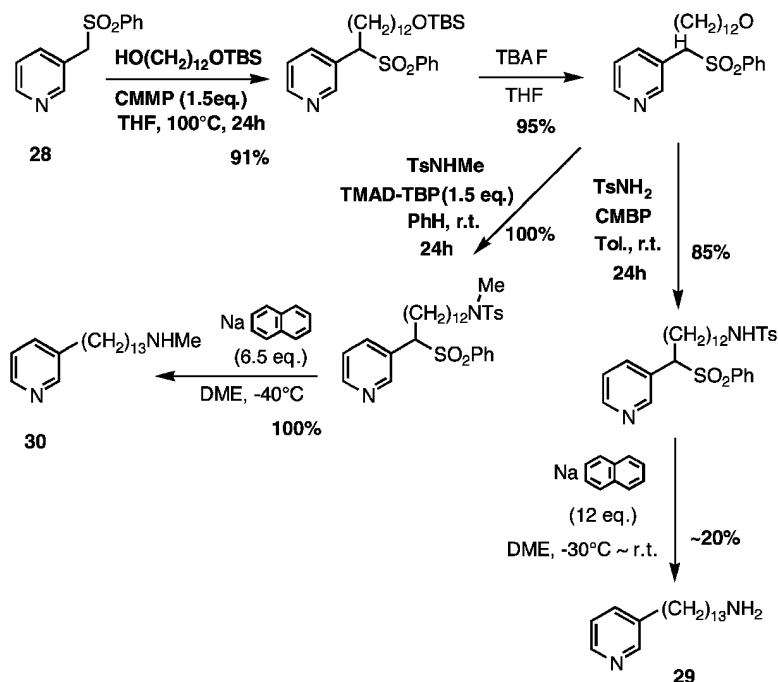


Scheme 13. Reaction of Benzyl and 3-Pyridylmethyl Phenyl Sulfones

度の  $pK_a$  をもった **27a**, **27b**, **28** についても検討した (Scheme 13). CMMP のみが実用に耐える (CMBP では **27a** とベンジルアルコールの反応は  $80^\circ\text{C}$  で収率 70%).

**4-5. ピリジナルカロイド, テオネラジン C 及び D の合成** 太平洋産の海綿から得られ, 生物活性を持つ一連の 3-ピリジルアルキルアミン<sup>33)</sup> のうち, テオネラジン C (**29**) と D (**30**) を, **28** のアルキル化反応を利用して, 効率よく合成した (Scheme 14).<sup>32,34)</sup>

**4-6. アルコール類の 1 炭素増炭 (シアンヒドリンの反応)<sup>35)</sup>** シアン化水素は光延反応を行うに十分な  $pK_a$  (9.2) を持つが, 光延反応は収率が悪く, 大過剰の LiCN を大過剰の試薬の存在下で反応させても 60% を越えない.<sup>36)</sup> アセトンシアンヒドリン (**31**) を用いる Wilk の方法も 2 級アルコールでは低収率であった<sup>37)</sup> 我々は新試薬と **31** の組み合わせによって収率の向上を図った.<sup>35)</sup> 検討の結果 (Table 7), 1 級アルコールの場合は TMAD でも十分有効であったが, 2 級アルコールでは最強の



Scheme 14. Synthesis of Theonelladines C and D

Table 7. Homologation of Alcohols with Acetone Cyanohydrin

Alcohol	Reagent		Solv.		Temp.	
	DEAD-TPP ether, r.t.	TMAD-TBP PhH, r.t.	CMBP (3eq) PhH, 100°C	CMMP (3eq) PhH, 100°C		
n-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> OH	67 <sup>a)</sup>	96	—	—		
Ph-CH <sub>2</sub> -OH	89 <sup>b)</sup>	91	—	—		
geraniol	—	83	—	—		
C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> CHCH <sub>3</sub> OH	42 <sup>a)</sup>	60 <sup>c)</sup>	63	71 <sup>d)</sup>		
cholestanol	23 <sup>b)</sup>	6	—	73 <sup>e)</sup>		

a) Wilks procedure<sup>37a</sup>. b) Reported yield<sup>37a</sup>. c) 87% yield with 3.0 eq of **31**. d) No change of yield at 120 °C. e) Solvent: DME, reaction period: 48 h.

CMMP (100°C) でもやや不満足であった。1級と2級アルコールの反応性の差を利用して、1級アルコール部のみを増炭する事もできる<sup>35)</sup>し、カルビニル炭素間の立体環境の差を利用して、2個の1級水酸基の一方を選択的に増炭する事もできる。<sup>35)</sup>

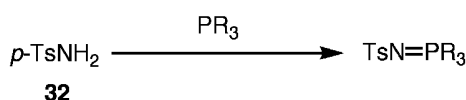
5. 無置換 *p*-トシルアミド (**32**) の光延反応とその合成への応用<sup>38)</sup>—ホスホランを用いた C-N 結合生成

既に多くの研究によって、**32** は光延反応の条件

下でフォスフィン類と反応し、フォスフィンアミドを形成する<sup>39)</sup> (Scheme 15) ため、**32** の光延反応によって1級アミンを合成することはできないとされていた。


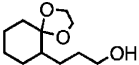

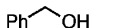

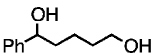
しかし、ホスホラン型試薬の開発によって反応系中に三置換ホスフィンが不要となったので、この型の試薬の存在下での**32** とアルコールとの反応を検討した。その結果、1級アルコールでも2級アルコールでも反応は容易に進行し、アルキル化生成物

が高収率で得られ (Table 8), 1級アミンの合成の道が開けた.<sup>38)</sup> しかし, アリル型, ベンジル型アルコールの場合はさらにアルキル化がある程度進行し, ジ置換体が副成する. またジオールの反応では置換体の外に, ジオールが脱水環化したエーテルが副成する.



Scheme 15. Reaction of Unsubstituted *p*-Tosylamide and Trisubstituted Phosphine

Table 8. CMBP-Mediated Alkylation of *p*-Tosylamide

ROH	Temp. (°C)	Yield (%)	
		mono	di
	r.t.	93	0
	r.t.	88	0
	80	89	0
	r.t.	76	24
	r.t.	78	12
	100	0	46 (39) <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Yield of  $\alpha$ -phenyltetrahydropyrane, the simple dehydrocyclization product, in parentheses.

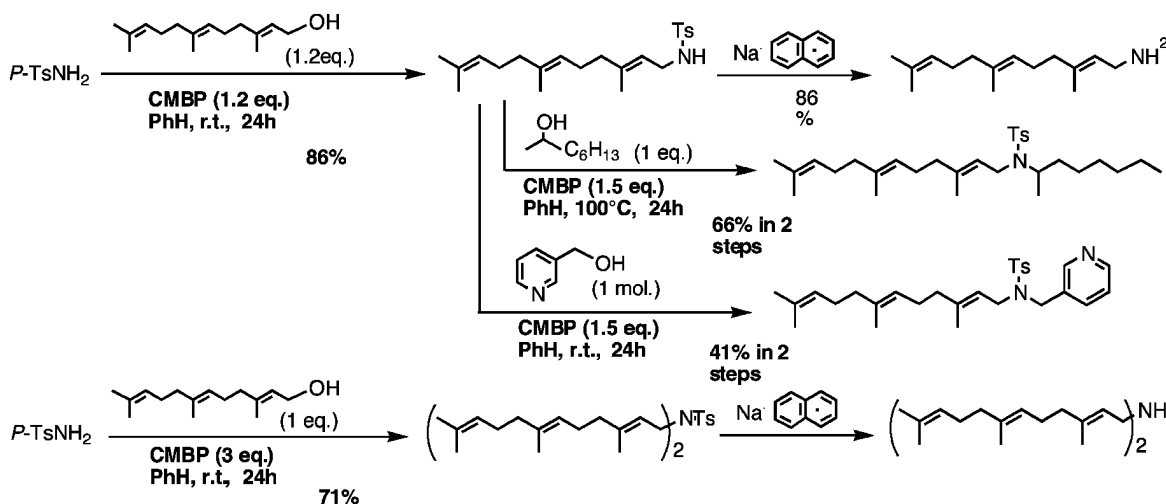
この反応もスクアレン合成酵素に対し阻害作用をもつゲラニルアミン系アルカロイド<sup>40)</sup>とその類似体の合成によってその有用性が十分立証された (Scheme 16).<sup>38)</sup>

## 6. 新しい光延試薬を用いた C-O 結合生成反応

### 6-1. 2級アルコールのアシル化における光延反転<sup>41)</sup>

カルボン酸を用いた光延反応は, 既に DEAD の開発当初から試みられ,<sup>9)</sup> カルビニル炭素が常に Walden 反転することが明らかになるとともに, これ (光延反転) を利用した 2級アルコールのエピ化を含め, 有機合成で頻用されている. しかし, ここでもカルビニル炭素近傍の立体的な混雑による収率の低下を免れない.<sup>9,42,43)</sup> 例えば, コlestanoール (**33**) は定量的にベンゾイル化されるが, メントール (**34**) では収率が 27% に減少し, 8-フェニルメントール (**35**) ではアシル化が全く起こらない<sup>43-45)</sup>. この制約を打開するため, *pK<sub>a</sub>* の小さな酸<sup>43,45)</sup> や THF 以外の溶媒<sup>42)</sup> が試みられているが, 結果は必ずしも思わしくない. 我々はアルコールの立体障害の制約を受けないで効果的に光延反転を行うカルボン酸を探索するため, 異なった立体環境を持つ 2級アルコール (Fig. 6) に, 種々のカルボン酸を作用させ検討した結果, *p*-メトキシ安息香酸が最もカルビニル炭素近傍の立体環境の影響を受けない事を見出した.

すなわち, まず, いくつかの 2級アルコールと安息香酸の反応を指標としてアミド系新試薬を検討し, TMAD が最適と認めた (ただし, ベンゼン中 60°C



Scheme 16. Synthetic Application of Mono- and Dialkylation of *p*-TsNH<sub>2</sub>

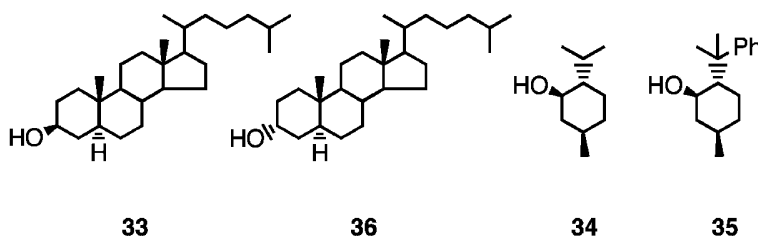
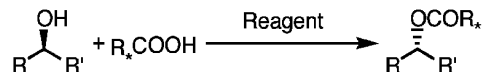


Fig. 6. Some Secondary Alcohols in Different Steric Environment

Table 9. Yield and Inversion Rate (in parentheses) in Acylation of Secondary Alcohols



Alcohol R*	Reagent	33		36		34		35	
		D <sup>a)</sup>	TM <sup>b)</sup>	D	TM	D	TM	D	TM
<i>p</i> -MeOPh-	—	98 (>99)	—	80 (>99)	17 (>100) <sup>d)</sup>	98 (>99)	—	39 (>99)	
Ph-	85 (>99) <sup>c)</sup>	100 (>99)	67 (>100) <sup>d)</sup>	86 (>49)	27 (>100) <sup>d)</sup>	91 (10.6)	0	22 (15.7)	
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -Ph-	84 (>99)	81 (2.2)	70 (>100) <sup>d)</sup>	63 (1)	84 (>100) <sup>d)</sup>	26 (0.082)	0	46 (<0.01)	
ClCH <sub>2</sub> -	85 (>99)	43 (0.28)	—	—	—	—	0 <sup>e)</sup>	—	
Cl <sub>2</sub> CH <sup>-</sup>	90 (>99)	17 (0.1)	—	15 (<0.01)	—	—	0	—	

a) D: DEAD (1 eq.), TPP (1 eq.), THF, r.t., 24 h. b) TM: TMAD (1.5 eq.), TBP (1.5 eq.), PhH, 60°C, 24 h. c) Condition a with 14 h. d, Ref. 37, e. Ref. 39.

に加温する必要がある)。次に、TMADを用い、33—35に3-エピコレスタノール(36)を加えた4種のアルコール(Fig. 6)を用いてpKaの異なるカルボン酸5種(安息香酸(pKa=4.2), *p*-メトキシ安息香酸(pKa=4.5), *p*-ニトロ安息香酸(pKa=3.4), クロロ酢酸(pKa=2.9), ジクロロ酢酸(pKa=1.3))と反応させ、その結果をDEADの反応と比較した(Table 9)。

Table 9から次ぎの事が明らかになった。DEADの場合は既知事項すべてを確認した。[1) アシル化される場合は酸の強弱に関係なく常に定量的に反転が起こり、2) 水酸基近傍に立体障害がない場合は酸のpKaと関係なく収率は85—90%、3) 立体的な混雑によって急激に収率が減少する]。これに対してTMADの場合には、DEADの場合と相補的に、1) アシル化の収率は用いる酸のpKaに左右され、pKaがある程度以上小さくなると収率が急速に低下する。2) 反転の程度(反転率)も同様の傾向があるが、<sup>46)</sup> 3) これらの変化は水酸基近傍が立体的に混雑しているほど弱酸性側で起こる。4) しかし、最も立体障害が大きい35でも約50%近くアシル化される事が分かった。そして、最大の成果は、検討されたカルボン酸中最も弱酸であるメトキシ安

息香酸が1) 反転率が4種のアルコールすべてにおいてほぼ定量的であり、2) 収率も立体障害の影響を受けにくい、と言う点で最も優れていることが分かった事である。<sup>47)</sup>

6-2. エーテル結合の生成<sup>19)</sup> プロトン酸のpKaに関するDEAD試薬の一般的制約から、光延反応が鎖状エーテル類の合成に用いられた例は特殊な場合<sup>48)</sup>に報告されているのみであり、分子内反応では小員環エーテルの形成に用いられている<sup>9)</sup>が、中員環以上では実用的ではない。我々はホスホラン試薬の反応の検討中にしばしばC-O結合やC-N結合が生成し、対称な鎖状エーテルや6員環のエーテルやアミンが生成することを観察していた(3c, 4b, 5の項参照)。そこで、この反応の有機合成への可能性を考えて、若干の検討を行った。ここでは先にもふれたアミノアルコールの閉環による環状アミンの反応も含めて述べる。<sup>50)</sup>

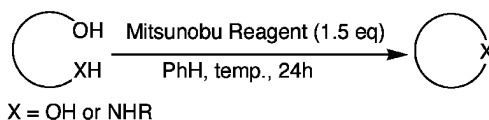
我々の検討ではアルコールが活性な場合には、2分子からの脱水による対称なジアルキルエーテルが高収率で生成するが、特に活性化されていないアルコールでは収率は悪く、非対称なものは合成不能である。Table 10にジオール及びアミノアルコールの分子内閉環によるヘテロ環の生成反応の結果を示

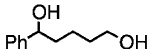

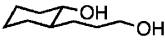

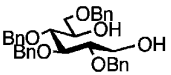
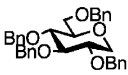
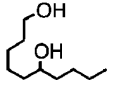
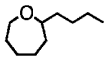

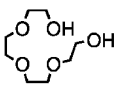



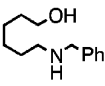

す。

Table 10 を概観すると、1) アゾ系試薬のなかでは TMAD がよい、2) ホスホラン試薬はアゾ系試薬よりも有効である、3) ホスホランでは CMBP がよい、4) CMBP は 6 員環形成には最適で全く問題はないが、<sup>51)</sup> 5) 7 員環以上になると収率は急激に減少し、10 員環は全く得られず、12 員環になって

やや復旧する、6) アミノアルコールの場合もジオールと同じ傾向にあることが分かった。したがって、CMBP は 6 員環への閉環に有用と結論され、少なくとも 7, 12 員環の生成が可能になった。Table 10 に示した二環性エーテルや多置換エーテルの構造 (2 級アルコール部の立体保持) から、反応は、既述の例と同じく、立体環境に敏感で、隣によって

Table 10. Ring-closure Reaction of Diols and Amino Alcohols



Alcohol	Reagents (temp. (°C))	Product	% Yield
	DEAD-PPh <sub>3</sub> (r.t.)		7
	TMAD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		72
	DHTD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		55
	CMBP (60)		90
	DEAD-PPh <sub>3</sub> (r.t.)		57
	TMAD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		73
	DHTD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		45
	CMBP (60)		93
	CMBP (80)		91
	DEAD-PPh <sub>3</sub> (r.t.)		0
	CMBP (120)		54
	CMMP (100)		16
HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> OH	CMBP (100)		0
	DEAD-PPh <sub>3</sub> (r.t.)		0
	TMAD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		0
	CMBP (60)		30
	DEAD-PPh <sub>3</sub> (r.t.)		43
	TMAD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		49
	DHTD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		27
	CMBP (120)		83
	CMMP (120)		89
	DEAD-PPh <sub>3</sub> (r.t.)		0*
	TMAD-PBu <sub>3</sub> (r.t.)		0
	CMBP (r.t.)		26
	CMBP (120)		18
	CMMP (120)		9

\*: Reported by Bernotas and Cube (ref. 50).

活性化された1級アルコール部に対する2級水酸基の求核攻撃であると結論される。

## 7. おわりに

以上、著者が過去9年間徳島で関わってきた仕事の内、アザクライゼン転位に関する研究を振り返って見た。<sup>53)</sup> 何かに興味を抱いて、疑問を解決することを思い立ち、その意義について考えて、納得し、納得させ、遂行することは容易なことではない。しかし、今著者は、研究を続けていく上で最も難しいことはやってきた研究を止める時点を的確に捉えることであると思う。その点、著者は幸か不幸か徳島在任中の後半は他の分野に移る事を余儀なくされ、その後退職するという外的要因によって、教職を離れた。今後は少し離れた立場で、徳島を、日本を眺めてみたいと思っている。

この研究の大部分は仙台から一緒に赴任してきた有能な共同研究者である角田鉄人助教授（現徳島文理大教授）の発案になるものであり、彼を中心に現在まで続いてきたものである。そして、この研究は、同じく仙台から一緒に来た日置英彰助手（現徳島文理大助教授）を初め、著者の在任中代々助手として献身的に協力してくれた柳久江、白石葉子、長久美和、山田修の諸氏、さらに、日夜をわかつた研鑽に励んだ大学院生諸君（酒井美香、橋本千佳、奥田学、立木伸治、山宮芳子、江角朋之、尾崎富恵、川村由美、奈木野知里、山本栄利、吉塚誠）、そして8年の間、涙と笑顔でそれぞれ1年半を研究室で過ごした87名の学部学生諸君に支えられて世に出たものである。彼らとの交流はすべて、極めて実りのある、教師冥利に尽きる、忘れ得ないものであった。さらに私の徳島での研究教育活動の中で直接大学に関係しない、11年に及ぶ *Tetrahedron Letters* 極東地区編集責任者としての仕事を陰で支えてくれたのは和田朋美、四宮寿代の両嬢であった。私はこれらの共同研究者全員に対し、心からの感謝しているが、その一方それぞれがここで払った努力を心の糧として今後とも精進を重ねることを望み、彼らの将来の多幸を切望する次第である。

## REFERENCES AND NOTES

- 1) For our studies in this area carried out at Tohoku University (~1988), see a) Reviews: Ito S., Kodama M., *Synthetic Organic Chemistry*,

**36**, 492–500 (1978). *Idem*, *Kagakusosetsu*, **31**, 57–69 (1981). Hirama M., Itô S., *Heterocycles*, **28**, 1229–1248 (1989). b) Original papers: Hirama M., Iwashita M., Yamazaki Y., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4963–4964 (1984). Hirama M., Shigemoto T., Yamazaki Y., Itô S., *J. Amer. Chem. Soc.*, **107**, 1797–1798 (1985). *Idem*, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4133–4136 (1985). Hirama M., Shigemoto T., Itô S., *ibid.*, **26**, 4137–4140 (1985). *Idem*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 393–394. Hirama M., Nakanime T., Itô S., *Chemistry Lett.*, **1986**, 1381–1384. Lilitkarntakul S., Hirama M., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1207–1210 (1987). Hirama M., Iwakuma T., Itô S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1523–1524. Hirama M., Hioki H., Itô S., Kabuto C., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3121–3124 (1988). *Idem*, *ibid.*, **29**, 3125–3128 (1988). Hirama M., Oishi T., Itô S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 665–666. Tsunoda T., Fujiwara K., Yamamoto Y., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1975–1978 (1991).

- 2) Parts of the results are summarized in a) Itô S., Tsunoda T., *Pure & Appl. Chem.*, **62**, 1405–1408 (1990). b) *Idem*, *J. Chinese Chem. Soc.*, **39**, 205–208 (1992). c) *Idem*, *Pure & Appl. Chem.*, **66**, 2071–2074 (1994). d) *Idem*, *ibid.*, **71**, 1053–1057 (1999). e) Tsunoda T., Itô S., *Synthetic Organic Chemistry*, **52**, 113–120 (1994). f) *Idem*, *ibid.*, **55**, 631–641 (1997).
- 3) Ireland R. E., Mueller R. H., Willard A. K., *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 2868–2887 (1976). Review: a) Hill R. K. “Asymmetric Synthesis,” ed. by Morrison J. D., 1984, Vol. 3, pp. 503–572. b) Blechert S., *Synthesis*, **1989**, 71–88.
- 4) Evans D. A. “Asymmetric Synthesis,” ed. by Morrison J. D., 1984, Vol. 3, pp. 1–110.
- 5) a) Tsunoda T., Sasaki O., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 727–730 (1990). b) Tsunoda T., Sakai M., Sasaki O., Sako Y., Hondo Y., Itô S., *ibid.*, **33**, 1651–1654 (1992). c) Tsunoda T., Tatsuki S., Shiraishi Y., Akasaka M., Itô S., *ibid.*, **34**, 3297–3300 (1993).
- 6) The conversion of allylic alcohols to the corresponding amines with the intervening allylic cations usually results in the mixtures of posi-

- tional and/or geometrical isomers. Thus, crotyl amine derived from pure (*E*)-crotyl alcohol in 2 steps (via halogenation or tosylation) was an inseparable mixture of geometrical isomers (*E/Z*=85/15). Tsunoda T. *et al.*, unpublished result.
- 7) Another disadvantage of the rearrangement seemed that the product were the secondary amides which are troublesome in their hydrolysis. However, we have overcome the difficulty by developing a very effective procedure of hydrolyzing secondary amides to amines in two steps via their acetoxypyvalimides. Tsunoda T., Sasaki O., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 731–734 (1990). Tsunoda T., Sasaki O., Takeuchi O., Itô S., *Tetrahedron*, **47**, 3925–3934 (1991).
  - 8) Mitsunobu O., Yamada M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2380–2382 (1967).
  - 9) a) Mitsunobu, O., *Synthesis*, **1981**, 1–28. b) Hughs D. L., “Organic Reactions,” ed. by Beak P., *et al.*, Vol. 42, 1992, pp. 335–656.
  - 10) Wada M., Mitsunobu O., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1279–1282.
  - 11) Hughes D. L., Reamer R. A., Bergan J., Grabowoski J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6487–6491 (1988). Varasi M., Walker K. A. M., Maddox M. L., *J. Org. Chem.*, **52**, 4235–4238 (1987). Crich D., Dyker H., Harris R. J., *ibid.*, **54**, 257–259 (1989). Pautard-Cooper A., Evans S. A., *ibid.*, **54**, 2485–2488 (1989).
  - 12) Tsunoda T., Otsuka J., Yamamiya Y., Itô S., *Chemistry Lett.*, **1994**, 539–542.
  - 13) Tsunoda T., Yamamiya Y., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1639–1642 (1993).
  - 14) Tsunoda T., Kawamura Y., Uemoto K., Itô S., *Heterocycles*, **47**, 177–179 (1998).
  - 15) Tsunoda T., Itô S., unpublished results.
  - 16) Tsunoda T., Ozaki F., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5081–5082 (1994).
  - 17) Tsunoda T., Nagino C., Oguri M., Itô S., *ibid.*, **37**, 2459–2462 (1996).
  - 18) Tsunoda T., Tatsuki S., Kataoka K., Itô S., *Chemistry Lett.*, **1994**, 543–546.
  - 19) Tsunoda T., Ozaki F., Shirakata N., Tamaoka Y., Yamamoto H., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2463–2466 (1996).
  - 20) Although various biological and biochemical investigations have been performed on a large number of natural products, the biological characteristics of their unnatural antipodes can only be disclosed by the studies using the samples made synthetically. Recognizing the importance of the study of this sort, we have been synthesizing these unnatural antipodes.
  - 21) Tsunoda T., Nishii T., Yoshizuka M., Yasmasaki C., Suzuki T., Itô S., *ibid.*, **41**, 7667–7671 (2000).
  - 22) Barrow C. J., Oleynek J. J., Marine U. V., Sun H. H., Kaplita P., Sedlock D. M., Gell A. M., Chadwick C. C., Cooper R., *J. Antibiot.*, **50**, 729–733 (1997). Abidi S. L., *J. Chromatogr.*, **447**, 65–79 (1988). *Idem, ibid.*, **464**, 453–458 (1989).
  - 23) Antimycin A<sub>3</sub>, the active constituent of antimycin A mixture, has been subjected to many biological investigations, but it is in fact a mixture of A<sub>3a</sub> (8–2-methylbutyrate) and A<sub>3b</sub> (8-isovalerate). The sample of A<sub>3</sub> we obtained was also the mixture of this kind. Cf. Kim H., Esser L., Hossain M. B., Xia D., Yu C. A., Rizo J., van der Helm D., Diesenhoffer J., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4902–4903 (1999).
  - 24) The separation of antimycin A<sub>3a</sub> and A<sub>3b</sub> is reported extremely difficult, giving credits to total synthesis of each of these compounds in pure form. Several total syntheses and formal syntheses have been reported. Kinoshita M., Wada M., Aburaki S., Umezawa S., *J. Antibiot.*, **24**, 724–726 (1971). Kinoshita M., Aburaki S., Wada M., Umezawa S., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 1279–1287 (1993) and the formal syntheses thereafter.
  - 25) a. Macor J. E., Wehner J. M., *ibid.*, **32**, 7195–7198 (1991). b. Yu J., Cho H.-S., Falck J. R., *J. Org. Chem.*, **58**, 5892–5894 (1993).
  - 26) Tsunoda T., Nagaku M., Nagino C., Kawamura Y., Ozaki F., Hioki H., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2531–2534 (1995).
  - 27) After we reported our result, a paper appeared describing the addition of imidazole to ADDP–PMe<sub>3</sub> system. Lai J.-Y., Yu J., Hawkins R. D., Falck J. R., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5691–5694 (1995).
  - 28) Suzuki T., Ozaki J., Sugawara R., *Agri. Biol. Chem.*, **47**, 869–875 (1983).
  - 29) Hedenström E., Hogberg H.-E., Waswrgren A.-B., Bergström G., Löfqvist J., Hanson B.,



- Anderbrant O., *ibid.*, **48**, 3139–3146 (1992).
- 30) Uemoto K., Kawahito A., Matsushita N., Sakamoto I., Kaku H., Tsunoda T., *ibid.*, **42**, 905–907 (2001)
- 31) Bordwell F. G., *Acc. Chem. Res.*, **210**, 456–463 (1988).
- 32) Tsunoda T., Uemoto K., Ohtani T., Kaku H., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7359–7362 (1999)
- 33) Kobayashi J., Murayama T., Ohizumi Y., Sasaki T., Ohta T., Nozoe S., *ibid.*, **30**, 4833–4836 (1989).
- 34) These compounds have previously been synthesized through other routes. Teubner A., Gerlach H., *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 161–165.
- 35) Tsunoda T., Uemoto K., Nagino C., Kawamura M., Kaku H., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7355–7358 (1999)
- 36) Brett D., Downie I. M., Lee J. B., *J. Org. Chem.*, **32**, 855–856 (1967). Schwartz M. A., Zoda M., Vishnuvajjala B., Mami I., *ibid.*, **41**, 2502–2503 (1976). Loibner H., Zhiral E., *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2100–2113 (1976). Manna S., Falk J. R., *Synthetic Comm.*, **15**, 663–668 (1985). Mizuno A., Hamada Y., Shioiri T., *Synthesis*, **1980**, 1007–1009.
- 37) a. Wilk B. K., *Synthetic Comm.*, **23**, 2481–2483 (1993). b. Aesa M. C., Baán G., Novák L., Szántay C., *ibid.*, **25**, 2575–2578 (1995). *Idem*, *ibid.*, **26**, 909–914 (1996).
- 38) Tsunoda T., Yamamoto H., Goda K., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2457–2458 (1996).
- 39) e.g. Bittner S., Assaf Y., Krief P., Pomerantz M., Ziemnicka B. T., Smith C. T., *J. Org. Chem.*, **50**, 1712–1718 (1985)
- 40) Prashad M., Kathawala F. J., Scallen T., *J. Med. Chem.*, **36**, 1501–1504 (1993).
- 41) Tsunoda T., Yamamiya Y., Kawamura Y., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2529–2530 (1995)
- 42) Loibner H., Zhiral E., *Helv. Acta Chim.*, **60**, 417–425 (1977).
- 43) Martin S. F., Dodge J. A., *Tetrahedron Lett.* **32**, 3017–3020 (1991). Dodge J. A., Treijillo J. I., Presnell M., *J. Org. Chem.*, **59**, 234–236 (1994).
- 44) Bose A. K., Lal B., Hoffman W. A., Manhas M. S., *Tetrahedron Lett.*, 1619–1622 (1973).
- 45) Saïah, M., Bessodes M., Antoniakis K., *ibid.*, **33**, 4317–4320 (1992). The reinvestigation in our laboratory, however, revealed that epicholestanyl chloroacetate was not formed at all under the reported reaction conditions.
- 46) Though a few instances of the retention of configuration have been reported and the steric factor was blamed, there is no precedence of retention depending on the acid strength.
- 47) The decrease of the inversion ratio in the TMAD mediated reactions of strong acids suggests the change of the mechanism from the one in Scheme 3. Though the detailed investigation has not been carried out, it is at least clear that the attack of HA on the intermediate **C** is derivated from the pure S<sub>N</sub>2 type.
- 48) There are reports on the intermolecular ether formation starting from HA, e.g. phenols and perfluorocarbinols, stronger than ordinary alcohols.<sup>9,49)</sup>
- 49) Cho H.-S., Yu J., Falk J. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8354–8355 (1994). Falk J. R., Yu J., Cho H.-S., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5997–6000 (1994).
- 50) Bernotas R. C., Cube R. C., *ibid.*, **32**, 161–164 (1991).
- 51) Though the formation of cyclic ethers with small and medium rings is commonly observed, it becomes increasingly difficult to form the ethers with a larger ring and with more complex substituents.<sup>9,52)</sup>
- 52) Lee B. H., Biswas A., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, **51**, 106–109 (1986). Carlock J. T., Mack M. P., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5153–5156.
- 53) Our studies carried out at Tokushima on the different aspects were reported as follows. Hioki H., Okuda M., Miyagi W., Itô S., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6131–6134 (1993). Hioki H., Izawa T., Yoshizuka M., Kunitake R., Itô S., *ibid.*, **36**, 2289–2292 (1995). Tsunoda T., Takagi H., Takaba D., Kaku H., Itô S., *ibid.*, **41**, 235–237 (2000).