

リン酸素酸エステル類の反応

新田 義博, 荒川 靖

Reactions of Phosphorus Oxyacid Esters

Yoshihiro Nitta and Yasushi Arakawa

1. はじめに

天然には複雑な構造を有する種々のリン酸エステルが存在し、それぞれ特有の生理活性をもち、生命現象に重要な役割を果している。さらに、その同族体としてのホスホン酸エステルも数多く合成され、¹⁾ 有用な生理活性物質が知られている。農薬の分野でも有機リン化合物が開発され、有機リン化合物の化学はきわめて興味ある分野となっている。

筆者らは、最近、スルホン酸を用いる有機合成化学反応の開発研究に取り組み、ひとつの課題として、リン酸素酸エステル類と *p*-トルエンスルホン酸との反応を研究し、興味ある知見を得ている。即ち、エステル交換が容易に進行すること、エステルの第一アルキル基と第二アルキル基の反応性が割然と異り、反応機構も異なることを明らかにしている。さらに、*p*-トルエンスルホン酸の高分子体とも考えられるスルホン酸型陽イオン交換樹脂を用いても、室温付近で高選択的に、第二アルキル基のみが殆んど定量的に脱アルキル化され、生成物は容易に単離されることを見出した。この反応を利用し、生理活性のある有機リン化合物の合成を現在検討している。

本稿では、リン酸素酸エステル類の反応を全般的に記述することは、紙面の都合上不可能であるので、筆者らの研究に関連深い酸（鉱酸、カルボン酸）との反応、脱アルキル化反応、および Arbuzov 反応に関して、筆者らの研究をまじえて最近の進歩の跡を展望してみよう。

2. リン酸素酸エステル類と酸との反応

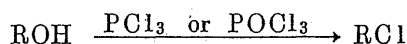
リン酸エステル、ホスホン酸エステルは、結合エネルギーが大きいホスホリル基 (P=O) を有するため、リン原子上に孤立電子対を持つ亜リン酸トリアルキルやホスフィン類などに比べ、はるかに安定な化合物であり、それ故、反応性に乏しい。

一方、亜リン酸²⁾トリアルキル³⁾は、ホスホリル基を形成することが化学推進力となって、酸化反応や Arbuzov 反応が起こりそれぞれリン酸エステル及びホスホン酸エステルを与える。

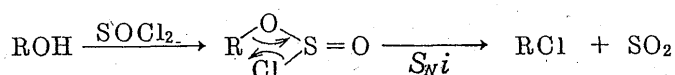
この様な相違点をふまえた上で、以下、エステル開裂を中心にリン酸素酸エステルと酸との反応について解説する。

2. 1. ハロゲン化水素との反応

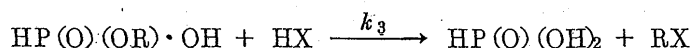
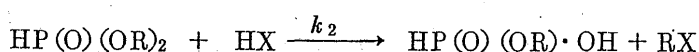
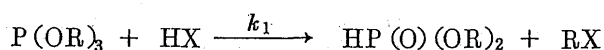
アルコールに三塩化リン，オキシ塩化リンを作用させるとアルキルクロリドを生成することは古くから知られている。⁴⁾



Gerrard らはこの反応の機構を解明するため系統的に研究を行なっている。⁵⁾ Gerrard は三塩化リンを用いた場合，アルコールに三塩化リンを滴下するとアルキルクロリドが生成するが，アルコールを三塩化リンに滴下すると生成しないこと，^{5 b)} 並びに光学活性アルコールに三塩化リンを作用させると立体の反転したアルキルクロリドが得られることなどから，^{5 c)} 本反応では途中に生じたクロロエステル ($\text{PCl} \cdot (\text{OR})_2$, $\text{PCl}_2 \cdot \text{OR}$) が分解してアルキルクロリドが生成するのではなく，亜リン酸トリアルキル及び亜リン酸ジアルキル ($\text{P}(\text{OR})_3$, $\text{HP}(\text{O})(\text{OR})_2$) が塩化水素によって脱アルキル化を受けてアルキルクロリドが生成することを明らかにした。オキシ塩化リンを用いた場合も同様であると考えられている。塩化チオニルによるアルコールのクロル化の場合，生成したクロルスルフィナート ($\text{ClSO} \cdot \text{OR}$) が S_{Ni} 機構で分解するために立体保持で進行する (アミン存在下では Walden 反転を伴う) のとは対照的である。^{4 a, e, 5 a)}



亜リン酸エステルにハロゲン化水素を作用させた場合の脱アルキル化反応は速度論的に研究されている。^{5 e, h)} 亜リン酸エステルの脱アルキル化速度はトリアルキル > ジアルキル > モノアルキルの順である。



$$k_1 \gg k_2 > k_3$$

ハロゲン化水素の種類による反応性の順は $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl}$ となっている。

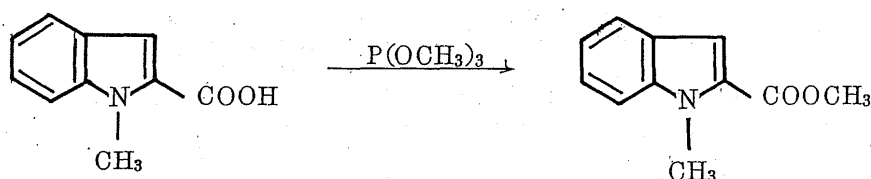
室温においては第 1, 第 2 段階の脱アルキル化速度は非常に遅いから，^{5 e)} 亜リン酸ジアルキルエステルの製法は，塩基を加えることなしに室温で三塩化リンとアルコールとを混合すればよいことになる。⁵⁾

Hudson らは同様の研究を ^{31}P -NMR を用いて行なっている。⁶⁾ 亜リン酸トリ n-ブチルと HCl とをエーテル中室温にて混合すると速やかに脱アルキル化反応が起こる (モノ脱アルキル化)。しかしながら， -70°C で混合し ^{31}P -NMR を測定すると，脱アルキル化は起きていないようで，プロトン化された亜リン酸エステルのシグナルが観察された。混合物を -50°C まで昇温すると，もはやこの反応中間体は検出されず，脱アルキル化が速やかに起こることが認められた。

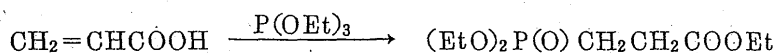
ウム塩が生成した後アルキル基をカルボキシラートイオンが求核攻撃する経路（炭素-酸素結合開裂）と、混合酸無水物が中間体として形成され生成物を与える経路（リン酸-酸素結合開裂）の両方が存在し、それぞれの経路を通る割合は、アルキル基の種類及びカルボン酸の種類により異なることが判明した。

Markowska¹⁵ らも種々のカルボン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸と亜リン酸トリアルキルとのエステル交換反応を研究し、極性溶媒中では反応速度が速くなることを報告している。

カルボン酸エステルの合成に本反応を利用する例も報告されている。¹⁶

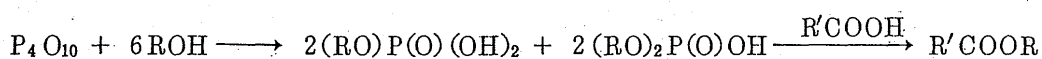


亜リン酸トリアルキルと α , β -不飽和カルボン酸との反応についての研究も行なわれている。¹⁷ 亜リン酸トリアルキルはアクリル酸と室温において発熱的に反応し、エステル交換反応だけではなく Michael 付加反応も起こり、ホスホン酸エステルが生成する。



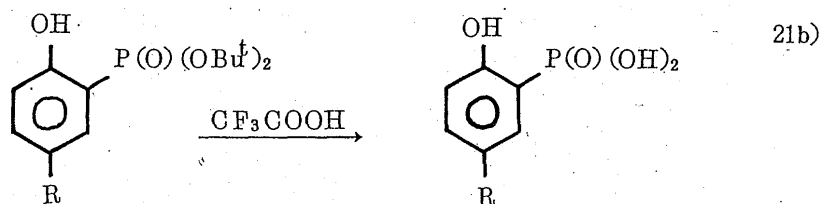
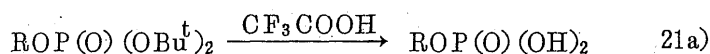
このホスホン酸エステルは亜リン酸トリエチルと β -プロピオラクトンとの反応によっても得られる。¹⁸

リン酸エステルとカルボン酸とのエステル交換反応に関してはほとんど報告されていないが、Balasubramaniyan¹⁹ らは五酸化リンとアルコールからリン酸エステルが生成し、カルボン酸をエステル化することができることを報告している。



アルキルカチオンが比較的安定である第三アルキル基を有するリンの酸素酸 *tert*-ブチルエステルは、リンの酸素酸エステルのプロトネーションが起こると容易に脱アルキル化されるため、酸存在下においては非常に不安定である。²⁰

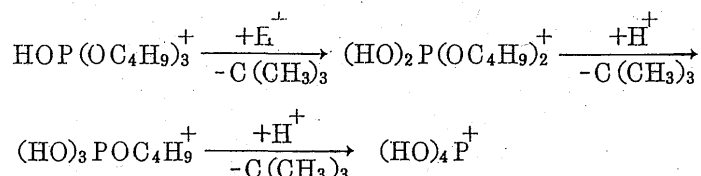
この事を利用し、*tert*-ブチルエステルをリンの酸素酸の保護基として用い、トリフルオロ酢酸で処理することにより、脱保護（脱アルキル化）している例がある。²¹



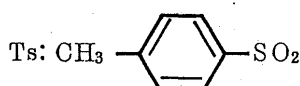
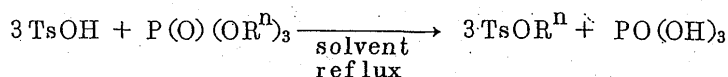
この手法はカルボン酸 *tert*-ブチルエステルの脱アルキル化,²²⁾ *tert*-ブチルカルバメートからの脱 BOC化²³⁾に類似している。

2. 5. スルホン酸との反応

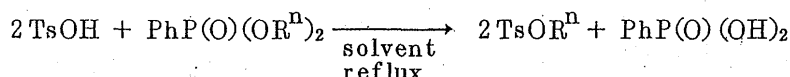
Olah らはリンの酸素酸エステルの FSO₃H 中でのプロトネーション及び開裂などの挙動を ¹H 及び ³¹P NMR を用いて研究している。²⁴⁾ 彼らは、ホスホリル基を有するリンの酸素酸エステルはホスホリル酸素がプロトネーションされるのに対し、亜リン酸トリアルキルではリン原子がプロトネーションされる事を発見した。また、FSO₃H-SbF₅ (マジック酸) を用いたり昇温したりして、リンの酸素酸エステルの脱アルキル化の容易さについても検討している。脱アルキル化の容易さは、第三アルキル > 第二アルキル > 第一アルキルエステルの順となったことから、炭素-酸素結合の開裂はアルキルカチオンの安定性に依存することを明らかにしている。



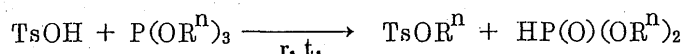
筆者らは *p*-トルエンスルホン酸 (有機スルホン酸の代表的なもの, TsOH) とカルボン酸エステルとがエステル交換反応を起こすことを発見したのをきっかけにリンの酸素酸エステルと TsOH との反応についても検討した。²⁵⁾ ベンゼン, トルエン, ジクロロエタンなどの溶媒中 TsOH とリン酸トリ第一アルキルエステルとを加熱還流すると, *p*-トルエンスルホン酸第一アルキルエステル (TsORⁿ) が好収率で得られる。



フェニルホスホン酸エステルも同様に反応する。



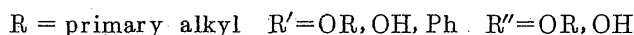
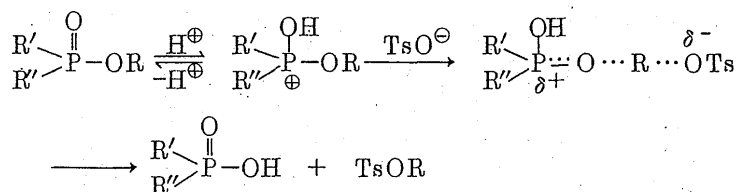
ホスホリル基を持たない亜リン酸トリ第一アルキルエステルは室温においても発熱的に反応し, 3つのアルキル基のうち1つだけがエステル交換される。



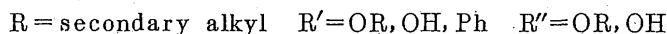
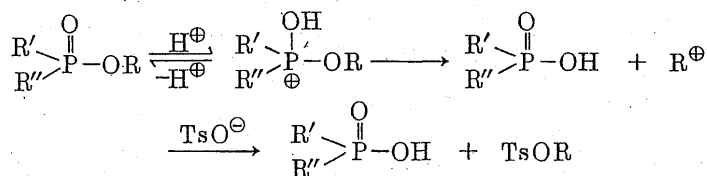
当然ながら加熱条件下においては残りの2つのアルキル基もエステル交換される。

これらのリン酸素酸第一アルキルエステルと TsOH との反応は, 溶媒として芳香族化合物を用いた場合には, アルキル基がブチル以上の大きなものであると, 芳香族アルキル化反応も同時に観察される。Rⁿ が *n*-ブチルの場合, 生成したスルホン酸エステルは TsOBuⁿ であっ

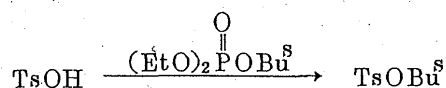
たが、副生するソルポリシス成績体のアルキル基はすべて *sec*-ブチルに異性化していた。この事より TsOH とリン酸素酸第一アルキルエステルとのエステル交換反応の機構は S_N2 様であると推定している。



一方、リン酸素酸第二アルキルエステルの場合には室温～40°Cの温度領域においても TsOH とのエステル交換反応が起こり、スルホン酸第二アルキルエステルが生成する。この場合の反応機構は S_N1 様のものであろう。

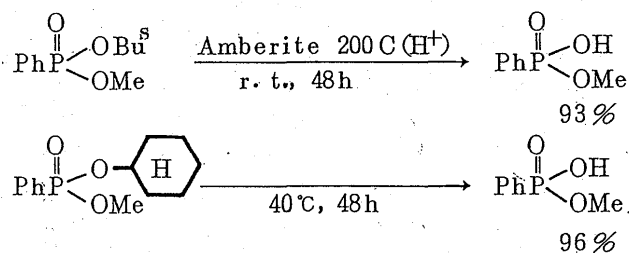


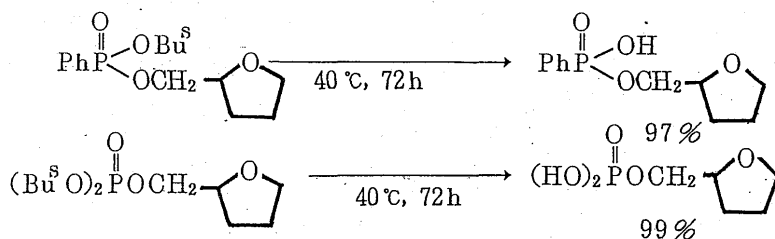
また、リン酸の第一、第二アルキル混合エステルと TsOH との反応を40°Cで行なうと第二アルキル基のみがエステル交換にあずかる。



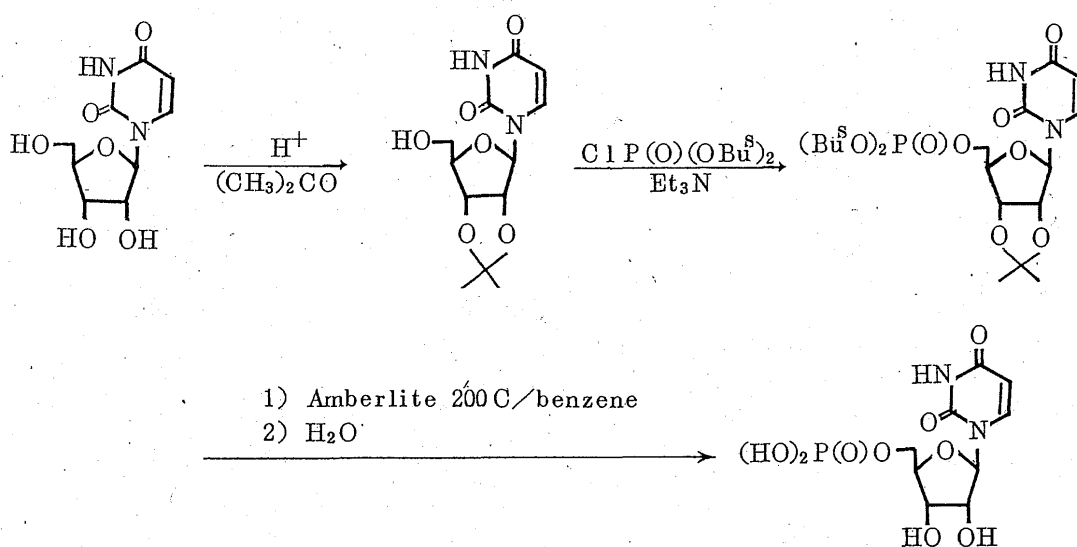
このエステル交換反応はリンの酸素酸エステルの選択的脱アルキル化に応用することが可能と思われたが、TsOH を用いた場合には、目的となる脱アルキル化されたリンの酸素酸類と TsOH との分離が困難である。そこで、スルホン酸として、分離が容易であるスルホン酸型陽イオン交換樹脂 (Amberlite 200C) を用いて、リン酸エステル、フェニルホスホン酸エステルの脱アルキル化反応について、検討した。²⁾

その結果、室温～40°Cの温度領域で脱アルキル化は選択的に進行し、良好な収率で、リンの酸素酸類を単離することができた。



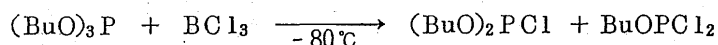


本反応はN-グリコシド結合を有する天然ヌクレオシドからヌクレオチドへの変換にも使用可能である。²⁸⁾ 筆者らはウリジル酸の合成に応用し、選択的脱アルキル化は殆んど定量的に進行し、容易に単離し得た。



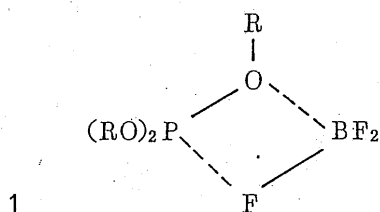
2. 6. Lewis 酸との反応

Gerrard らは、リン酸素酸エステルと Lewis 酸である三塩化ホウ素 (BCl_3) との反応についても検討している。²⁹⁾ 亜リン酸トリフェニルは三塩化ホウ素と室温において反応し、 $(\text{PhO})_2\text{PCl}$, PhOPCl_2 , $(\text{PhO})_3\text{B}$ などを与える。²⁹⁾ 亜リン酸トリブチルと当モルの三塩化ホウ素とは -80°C において次の反応を起こす。

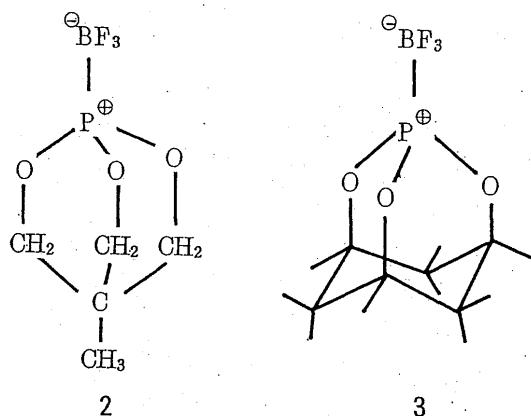


この様に亜リン酸エステルは三塩化ホウ素とリガンド交換を行なう。

三フッ化ホウ素を用いた場合にも同様の反応が観察され、その中間体としては1の様な錯体が形成され、4中心機構で反応が進むと考えられる。³⁰⁾



環状亜リン酸トリアルキルと三フッ化ホウ素との錯体では 2, 3 の様にホウ素-リン結合が形成されるのとは対照的で興味深い。



リン酸トリアルキルは、三塩化ホウ素と反応し、アルキルクロリドを生成する。^{29 a)}リン酸トリエチルは三塩化ホウ素と -70°C において錯体を形成する。この錯体を 60°C 以上に加熱するとエチルクロリドが発生する。^{29 a)}

光学活性第二アルコールから得られたリン酸エステルに三塩化ホウ素を作用させると、立体の完全に反転したアルキルクロリドが得られることより、本反応は錯体を形成した後、塩素陰イオンがアルキル基と S_N2 で反応したものと考えられる。^{29 e)}しかしながら、アルキル基がネオペンチルなどの立体障害の大きいものでは S_N1 機構で反応が進行するため、Wagner-Meerwein転位を起し、*tert*-ペンチルクロリドを生成するとともにオレフィン及びHClを副生する。また立体障害が大きくアルキルカチオンも安定ではないアルキル基を有するリン酸トリス(2, 2, 2-トリクロロエチル)に三塩化ホウ素を作用させた場合には、アルキルクロリドは生成せずリガンド交換に終始する。^{29 e)}

3. 脱アルキル化法

筆者らの研究結果について先に述べたように、第一アルキル基と第二アルキル基を有するリン酸素酸の混合エステルをスルホン酸にて、無水状態で緩和な条件下処理すると選択的に第二アルキル基のみ脱アルキル化することができる。現在迄の選択的脱アルキル化には、特別にデザインされた複雑な保護基が種々考案されている。これらを含め、今日までに知られている脱アルキル化法を展望しよう。

3.1. 加水分解

リン酸素酸エステル類の加水分解に関する研究は古くから行なわれている。³²⁾

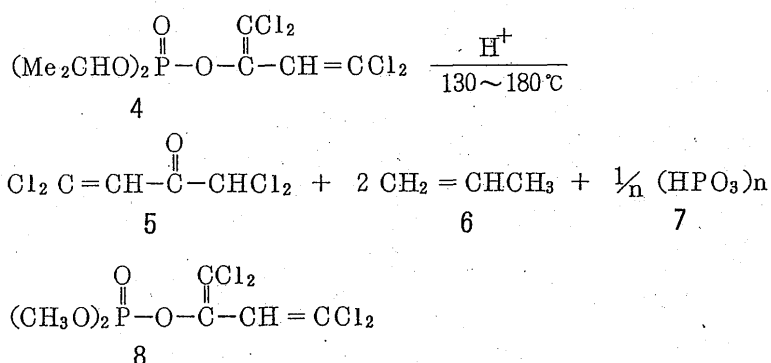
酸性溶液中では、第三アルキルエステルは S_N1 機構で加水分解される。リン酸トリー t -ブチルは加水分解され易く、水溶液中でも徐々に分解する。³³⁾反応速度は強い極性溶媒で増大し、少量のイソブチレンを生成する。³⁴⁾ベンジルエステル、アリルエステルも S_N1 機構で加水分解される。³⁵⁾

多くの第二アルキルエステルも S_N1 機構で加水分解される。生成する第二アルコールの完

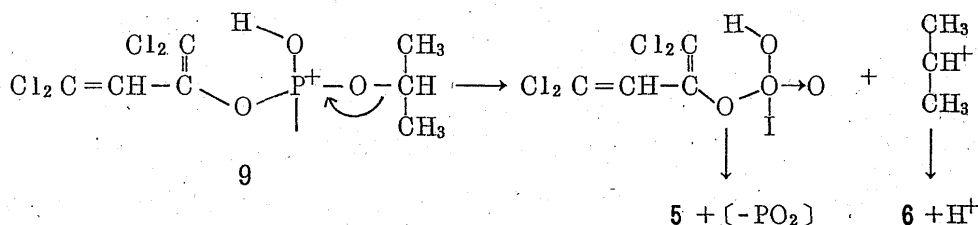
全なラセミ化,³⁷⁾リン酸ネオペンチルの加水分解におけるイソアミレンの生成等³⁸⁾がこの機構を支持している。第二アルコールのラセミ化は第二アルキルカチオンの生成による。

ホスホン酸ジエチルを15%塩酸に加え、長時間放置すると、モノエステルが得られる。³⁹⁾ジエステルとアミン塩酸塩を加熱する方法もある。⁴⁰⁾

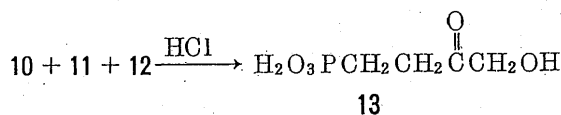
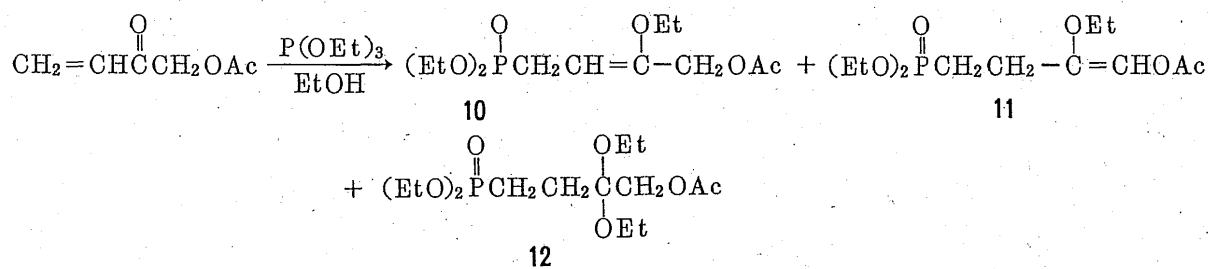
エノールホスファート、エノールホスホナートの酸触媒開裂に関する興味ある報告がある。⁴¹⁾エノールホスファート4は少量の濃硫酸の存在下加熱するとケトン5、アルケン6、およびポリメタリン酸7を収率よく与える。ホスホン酸誘導体に於いても同様な結果を与える。エノールホスファート8は57%硫酸中80℃に加熱しても5は殆んど生成しない。95℃では29%生成す



る。しかし、イソプロピル或いは、*sec*-ブチルエステルの場合、高温で加熱すると数分以内に良好な収率で5を与える。この反応機構は、プロトネーションによって生成する中間体9（ホスホニウムイオン）がエノールリン酸とカルボニウムイオンに分解し、次いで、それぞれケトン5とオレフィン6を与えると考えられる。

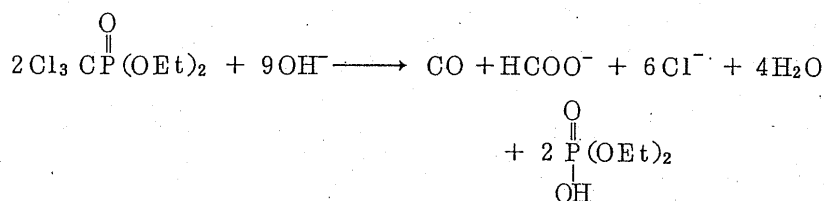


天然のジヒドロキシアセトンのリン酸エステルのO→CH₂に変えた同族体(13)の合成に巧みに酸触媒加水分解反応が用いられている。⁴²⁾

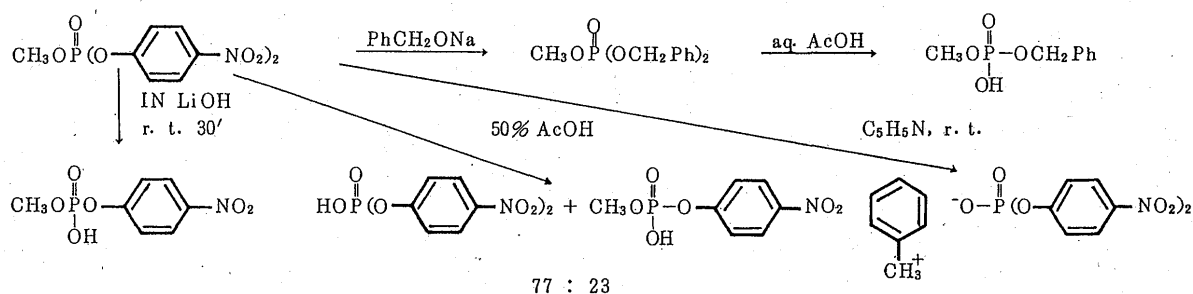


スホン酸を与える。この場合、アルコキシドイオンに比べ安定であるフェノキシドイオンの部分的生成が遷移状態で存在し、遷移状態のエネルギーを低下させ、第2段階の加水分解を容易にしていると考えられている。

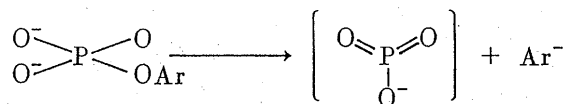
トリクロロメチルホスホン酸ジエチルは特異な挙動を示す。極く少量のモノエステルが得られるに過ぎない。Ba(OH)₂ 水溶液で処理すると、クロロホルム、リン酸、およびエタノールが生成する。⁴⁹⁾ また、エタノール性 KOH で加水分解すると、次のような結果を与える。⁴⁸⁾ P原子に OH イオンが攻撃し、比較的安完な Cl₃C⁻ が EtO⁻ に優先して放出される。



リン酸トリ-*p*-ニトロフェニルの加水分解に於いては、1個のニトロフェニル基は室温で容易に脱離されるが、2個目は加熱すると脱離する。⁴⁹⁾ ベンジルエステルは通常還元的に除去できるが、還元条件を用いることができない場合はニトロフェニル基の使用は有用である。なお、次に示すような結果も得られている。⁴⁹⁾



リン酸モノエステルのジアニオンは相応するジエステルよりは P-O 開裂を起こし易い。⁵⁰⁾ 負に荷電した酸素の π -供与能の増大による。リン酸 *p*-ニトロフェニルのジアニオンは水のみで処理するよりはアセトニトリル中で処理した方が、極めて速く加水分解される。⁵¹⁾ 特に DM-SO あるいは HMPA のような双極性非プロトン溶媒中では更に速く加水分解される。⁵²⁾ かかる溶媒中では、P-O 開裂が選択的に加速される。ジアニオンは溶媒水と水素結合し、安定化されるが、プロトン性の弱い溶媒中では水素結合が弱められ、P-O 開裂が促進されるようである。

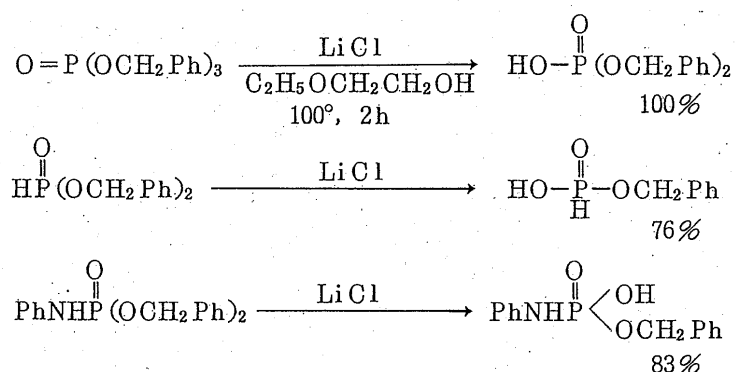


リン酸素酸エステル類の塩基触媒加水分解はモノヌクレオチドの合成に応用されている。

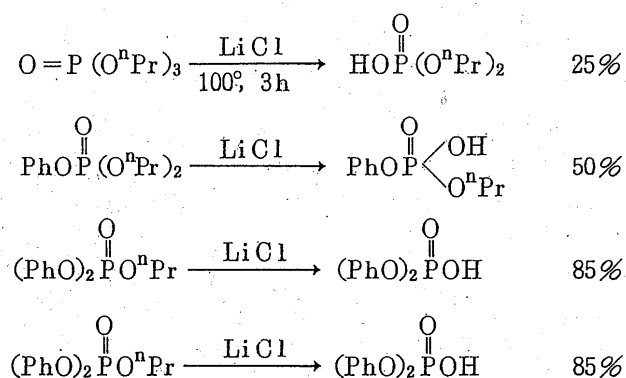
なお、リボジヌクレオチドの合成の保護基の研究で、1-メチル-2-アセチルエチル基、2-アセチル-2-メチルエチル基を用い、7NNH₄OHで処理し、室温、30分で満足すべき結果が得られている。⁵⁰

3. 2. 無機塩および強塩基

Clark, Todd⁴⁹は種々の塩類 (LiCl, LiOAc, KOAc, LiNO₃, KOOCF₃) を用い、リン酸トリベンジル、亜リン酸ジベンジル等の脱ベンジル化の研究を行ない、LiCl は最も効果的な試薬であると推奨している。



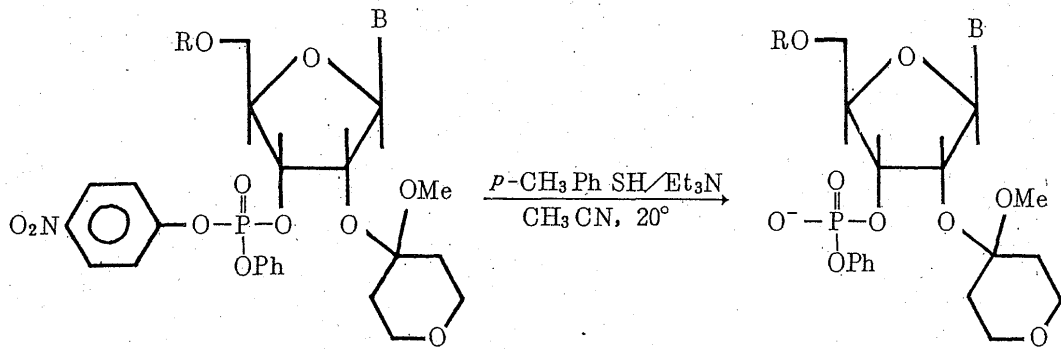
広く一般的なアルキル基のモノ脱アルキル化も LiCl を用い検討されている。⁵⁰



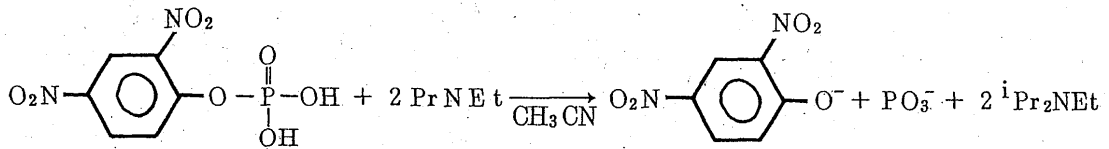
フェニル基が存在すると、アルキル基の α -炭素の求電子性が増大するため、比較的容易に脱アルキル化される。LiCl は第三アミン塩基よりも強力な脱アルキル化剤である。

ZnCl₂, CaCl₂ についても検討されている。⁵⁰ K superoxide (KO₂) は18-crown-6 と共に用い、カルボン酸エステルおよびリン酸エステルの開裂研究が行なわれている。⁶⁰ リン酸トリメチルはアセトン中 NaI で処理するとモノ脱メチル化される。⁶¹ 4-メチルモノホリン、ピリジン等を用いてのモノ脱ベンジル化も検討されている。⁶²

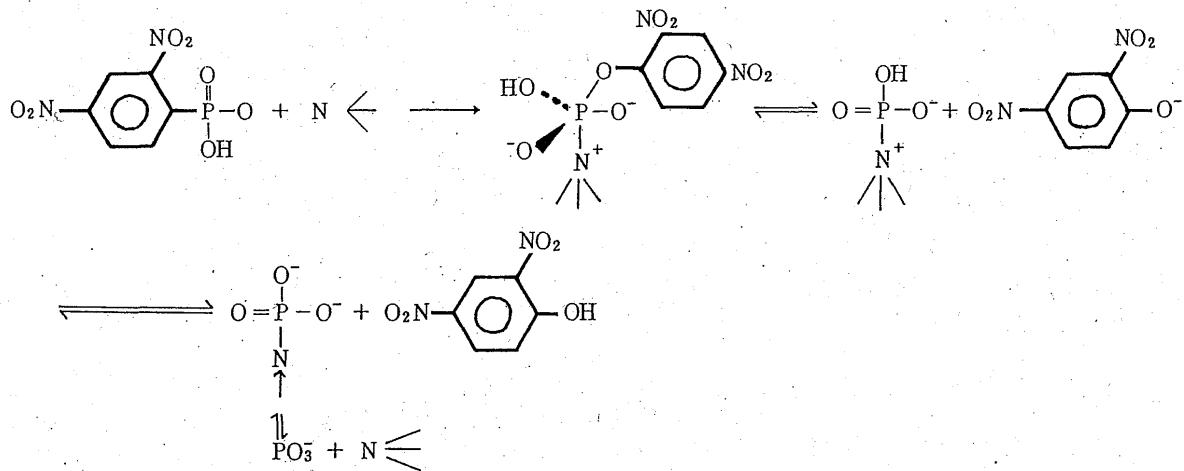
リン酸 *p*-ニトロフェニルは *p*-メチルチオフェノール/トリエチルアミン系で容易に開裂するので、ヌクレオチドの合成に応用されている。⁶³



リン酸2, 4-ジニトロフェニルは第三アミンと反応し、開裂することは Ramirez⁶⁴⁾らにより広く研究されている。



反応機構は次のように考えられている。^{62d)}

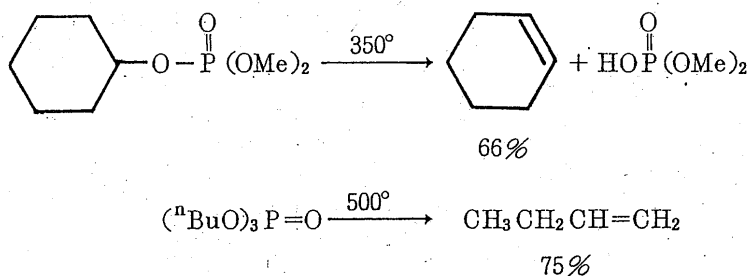


アルコールとも反応し、開裂する。^{64a, b)}

なお、オリゴヌクレオチドの合成に保護基として単純なメチル基を用いる方法は最近、よく報告されている。⁶⁵⁾ 脱離方法としては、1) $\text{PbSH} - \text{Et}_3\text{N}$,^{66, 67)} 2) $\text{}^t\text{BuNH}_2$, reflux,⁶⁸⁾ 3) $\text{LiSPH} / \text{THF} / \text{HMPA}$, r.t. 等が知られている。⁶⁸⁾

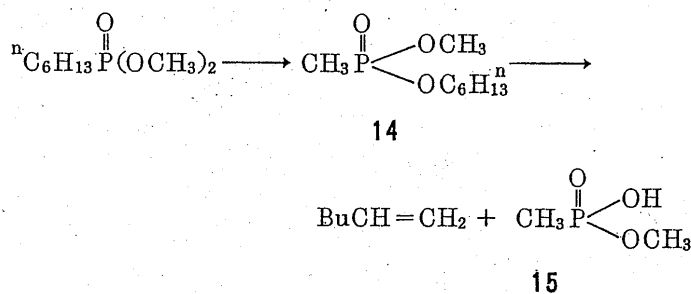
3. 3. 熱 分 解

アルコールからアルケンを合成する方法は有機合成化学では重要な方法である。多くの方法が知られているが、殆んどアルコールの誘導体の熱分解法である。Baumgarten, Setterquist⁶⁹⁾ はリン酸アルキルエステルの熱分解によりオレフィンが生成することを認めている。

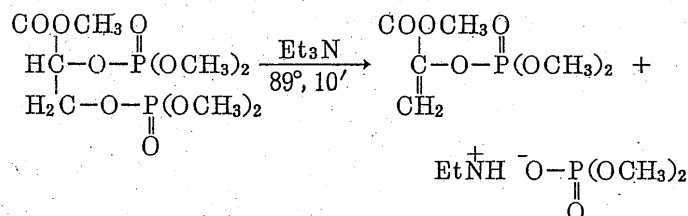


Canavan⁷⁰⁾らはアルキルホスホン酸の新合成法としてアルキルホスホン酸ジアルキルの熱分解を検討している。エチルホスホン酸ジブチルを250~300°Cで9時間加熱するとエチルホスホン酸と1-ブテンが高収率で得られる。*n*-ヘキシルホスホン酸ジブチルを同様処理すると、*n*-ヘキシルホスホン酸と1-ブテンが得られる。前者よりは速かに分解される。更に種々のエステルについて研究し、 $\text{Et} < \text{Pr}^n < \text{Pr}^i < \text{Bu}^s$ の順に分解が容易となり、アルキルホスホン酸の純度も高くなるという結果を得ている。脱離反応は、*cis*-β-脱離と考えている。

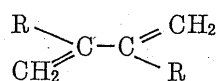
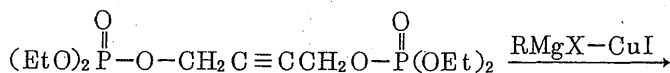
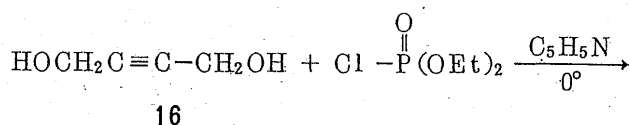
しかし、β-脱離が起き得ない *n*-ヘキシルホスホン酸ジメチルの熱分解では、1-ヘキセンとメチルホスホン酸ジメチルを得ている。この興味ある知見は、中間的にメチル基と *n*-ヘキシル基が交換したメチルホスホン酸エステル14の生成が考えられる。この交換は Michaelis-Arbuzov 転位の逆転と見做される段階を通して起る可能性はある。メチルホスホン酸ジメチルの生成はモノメチル体15の disproportionation によるのではないかと考えている。



渡辺⁷¹⁾らは Phosphoenolpyruvate (PEP) の合成に応用している。



熱分解法とは異なるが、最近、荒木⁷²⁾らは2-ブチン-1,4-ジオール16から2,3-ジアルキル-1,3-ブタジエン17を合成している。



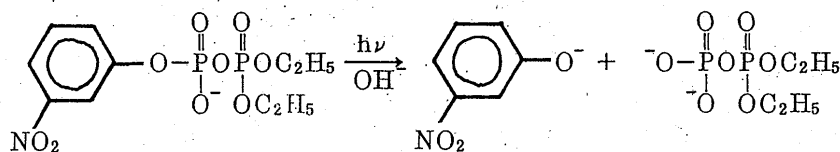
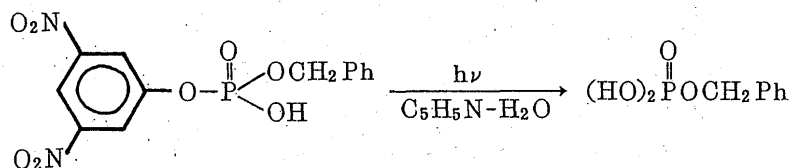
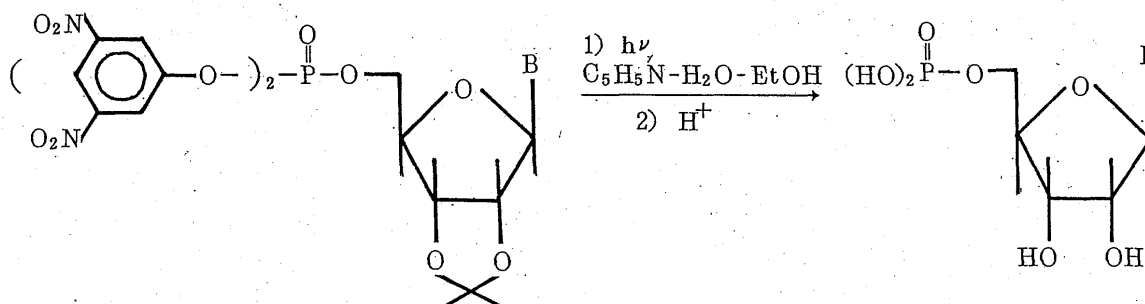
17

筆者らは現在、熱分解でなく緩和な条件下スルホン酸型陽イオン交換樹脂を用い、第二アルコールよりオレフィンの合成法を検討している。

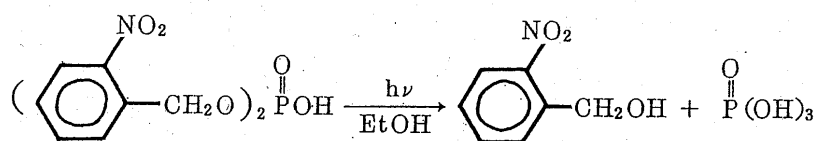
3.4. 光分解⁷³⁾

リン酸のニトロフェニルエステルのうち、*m*-ニトロフェニルエステルは最も容易に光分解を受ける。^{74, 75)} 励起状態では *m*-ニトロフェノラートイオンは良い脱離基であるが、基底状態では *p*-ニトロフェノラートイオンが良い脱離基となる。⁷⁴⁾

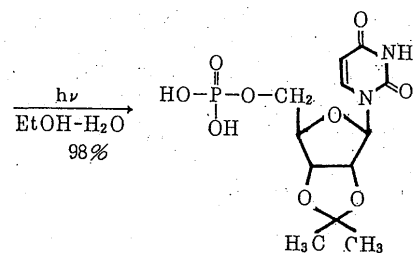
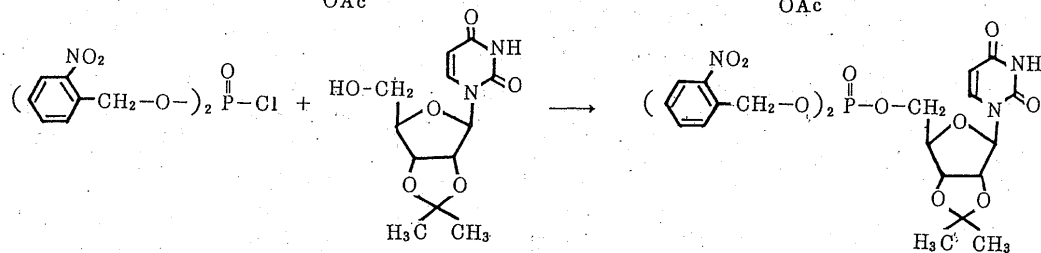
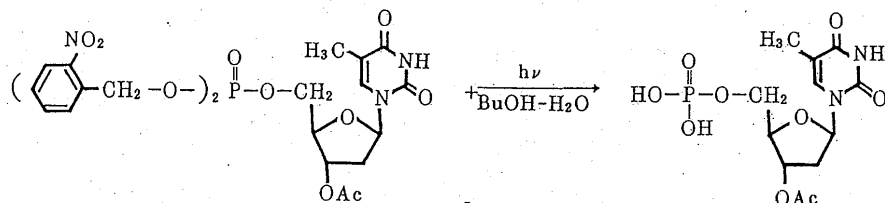
なお、3,5-ジニトロフェニルエステルも光分解により3,5-ニトロフェノールとリン酸を与える。⁷⁶⁾ モノヌクレオチドの合成に保護基として用いられている。⁷⁷⁾



ベンジル基は光分解を受け難いが、2-ニトロベンジル基は保護基として用いることができる。⁷⁸⁾



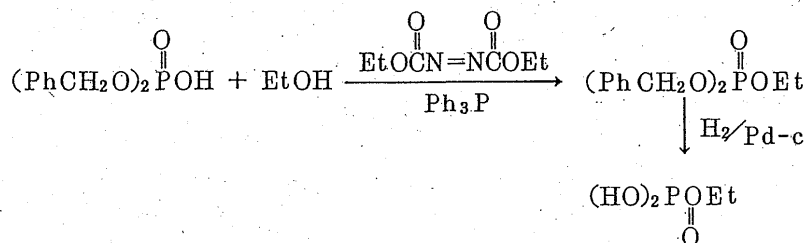
これを用い、モノヌクレオチドの合成が検討されている。⁸⁸⁾



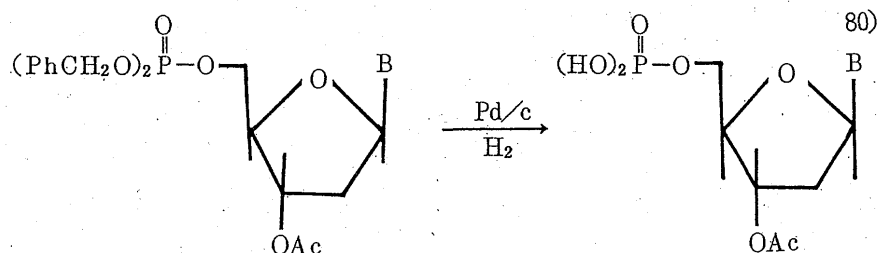
3.5. 還元的除去

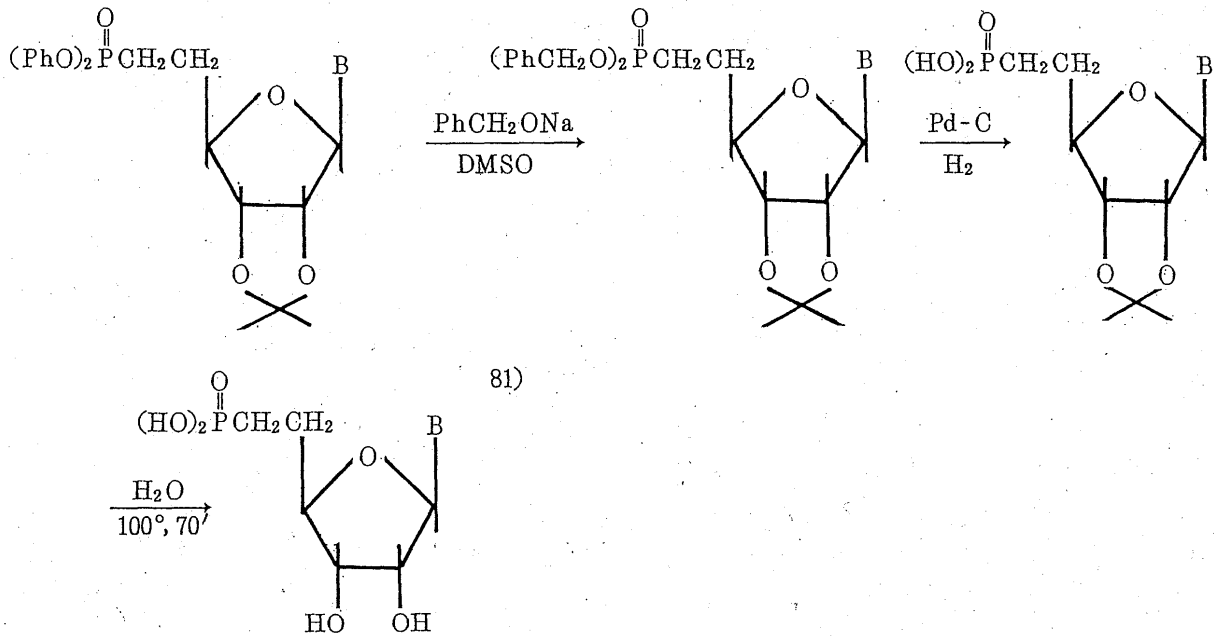
脱ベンジル化は接触還元法により、容易に除去できるので、ベンジル基は保護基として広く用いられている。

リン酸ジベンジルとエタノールを Mitsunobu 反応により縮合させ、得られたトリエステルを接触還元し、2個のベンジル基を除去すると、リン酸モノエチルエステルが得られる。⁷⁹⁾



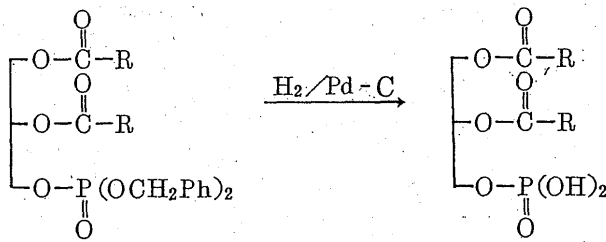
モノヌクレオチドの合成にもベンジルエステルが用いられている。



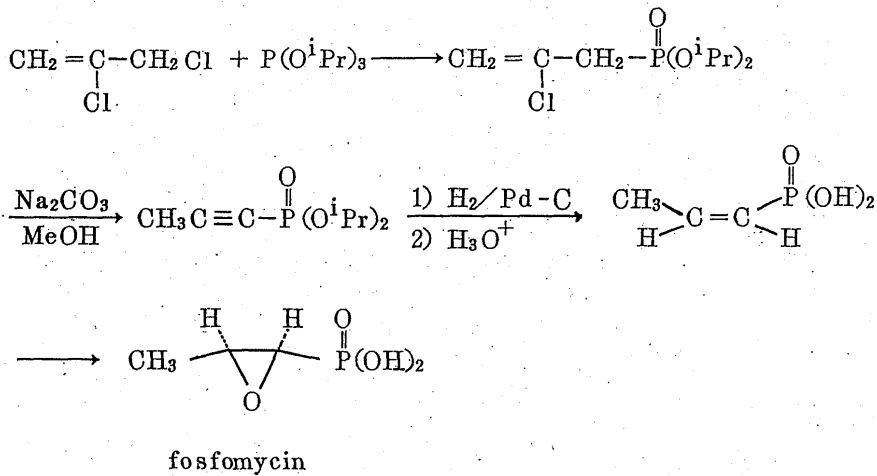


イソプロピリデン基の脱離条件ではグリコシド結合の若干の加水分解と塩基の脱離が併わっている。

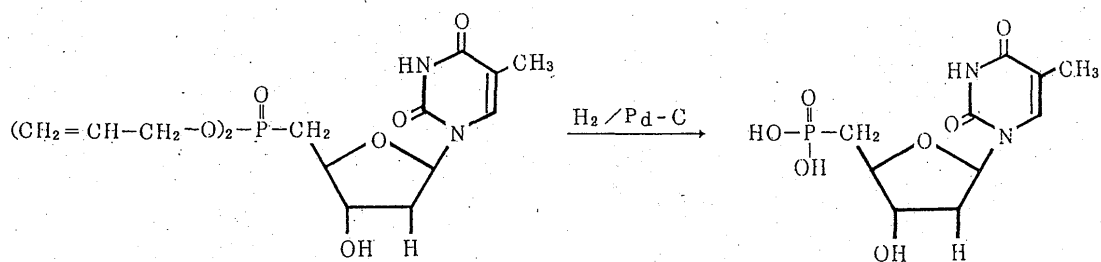
phosphatidic acid 類の合成にも利用されている。⁸²⁾



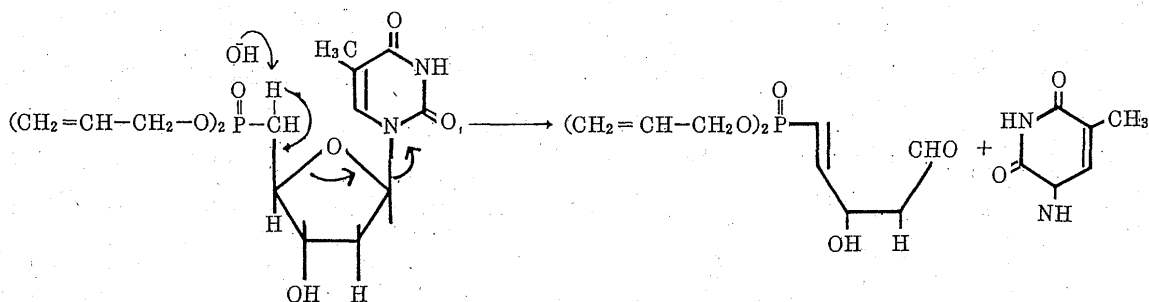
Fosfomycin の合成には、イソプロピル基が用いられている。⁸³⁾



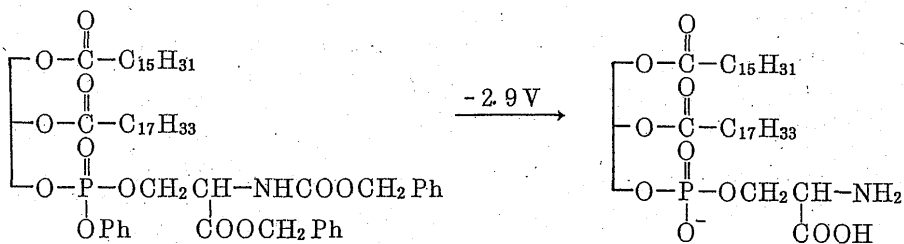
アリル基も検討されている。⁸⁴⁾ この場合、アリル基の二重結合が還元された生成物：ジプロピル体、モノプロピル体も副生するが、イオン交換クロマトグラフィで容易に分離することができる。ジアリルエステルを NaOH (0.5N) で加水分解 (60°C) すると20分以内にチミンの生



成が見られる。

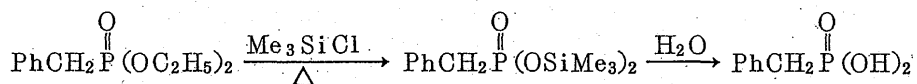


phosphatidylserine 誘導体の合成に電解還元法を用いた報告がある。⁸⁵⁾

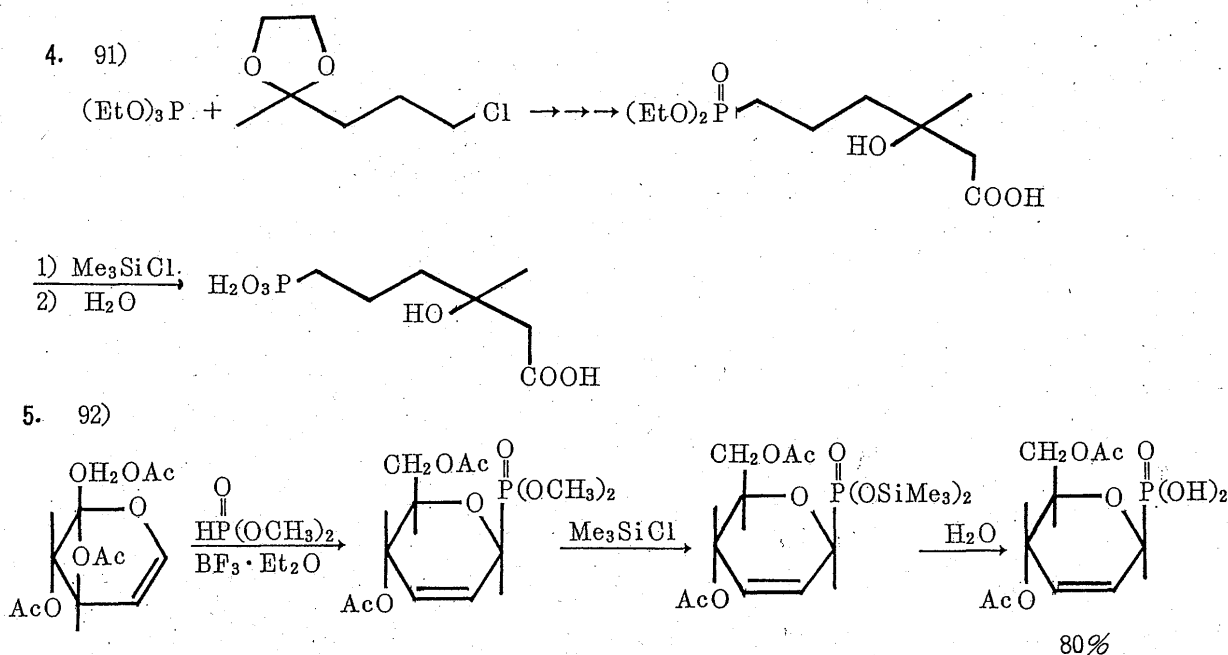


3.6. トリメチルハロシラン

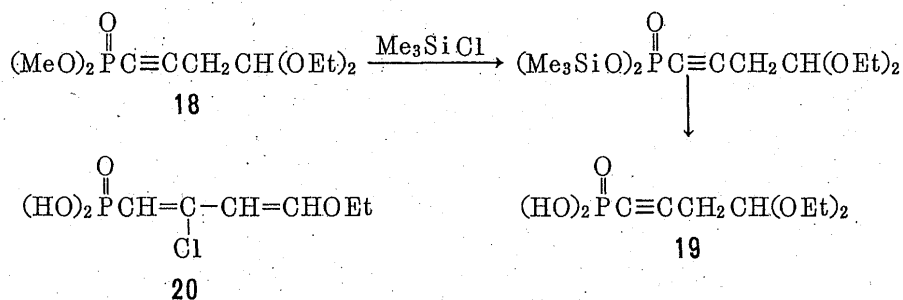
ホスホン酸エステルより対応するホスホン酸を得る方法として、酸触媒加水分解法が唯一の方法とされていた。しかし酸或いは水と反応し易い基が分子内に存在する場合には応用できない。1963年、Rabinowitz⁸⁶⁾ はトリメチルクロロシラン (Me_3SiCl) を用いる方法を開発した。 Me_3SiCl はリン酸エステルおよびホスホン酸エステルと反応し、対応するトリメチルシリル誘導体を与えることは知られていたが、⁸⁷⁾ Rabinowitz はこのトリメチルシリル誘導体に水を加え、室温で振盪すると高収率にて、加水分解されたホスホン酸が得られることを見出した。メタノールと加熱してもホスホン酸が得られる。



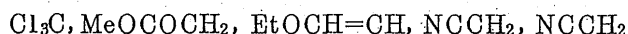
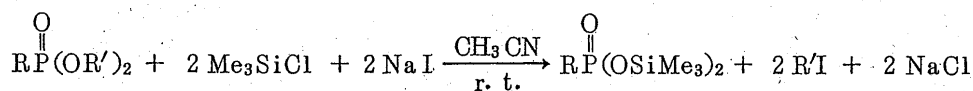
Me_3SiCl とホスホン酸エステルとの反応機構はホスホニウム型 Arbuzov 中間体を経て進行する。



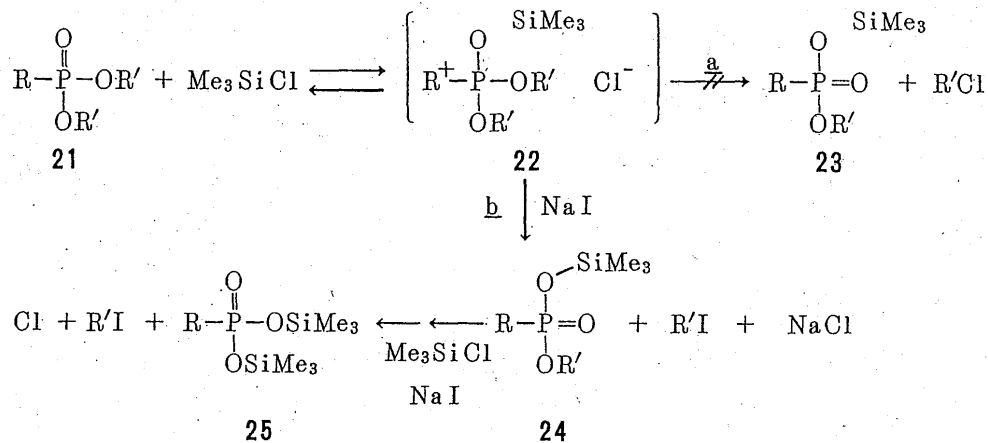
それぞれ、良好な結果を得ているが、不適当な官能基が分子中に存在する場合、好ましくない結果を与えることもある。例えば、ホスホン酸エステル18の脱アルキル化において、目的物19は45%の収率で得られるに過ぎず、副生物として20が得られる。⁹³⁾



Me_3SiCl 法の欠点は、反応時間が長く、 Me_3SiCl を過剰に用い加熱することである。 Me_3SiCl は容易に入手できるという利点を生かし、比較的低温で短時間にて反応を終了させるため、1978年、森田らは NaI の存在下アセトニトリル溶媒中で反応させる方法を開発した。この方法では15~30分で反応が終結する。種々の官能基を有する化合物について検討し、殆ん

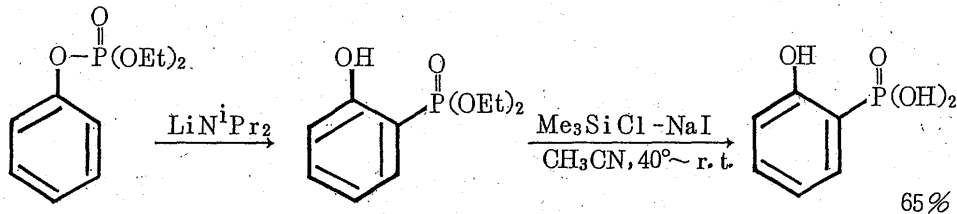


ど定量的にホスホン酸類を得ている。反応機構は次のように説明されている。 Me_3SiCl のケイ素原子上に $\text{P}=\text{O}$ の sp^3 酸素が攻撃し、22を形成する。求核性は Cl^- より I^- の方が

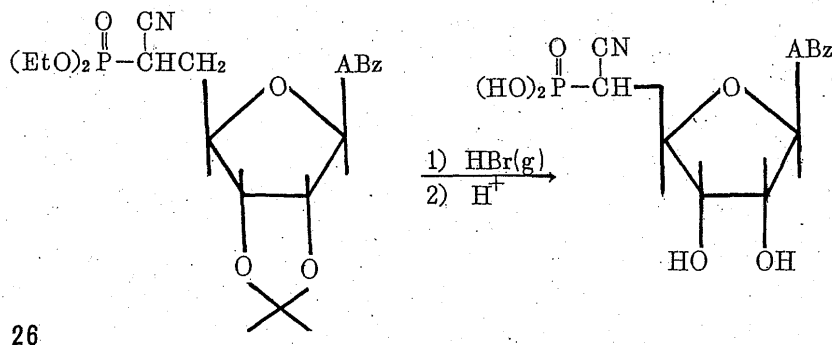


大であるので、優先的に24とヨウ化アルキルを与える。更に、同様な反応が進行し、25を生成する。25を室温で水処理すれば、相応するホスホン酸が得られる。LiI を併用する方法もある。⁹⁸⁾

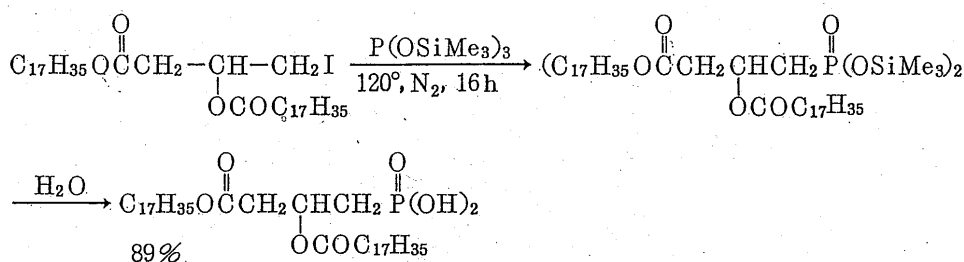
最近、森田らの方法は、2-ヒドロキシホスホン酸類の合成に応用されている。⁹⁹⁾ ホスホン酸ジエチルをホスホン酸に変換する標準的方法是酸触媒加水分解法である。この場合は、P-C開裂が起きたので、森田らの方法を用いて目的物を得ている。



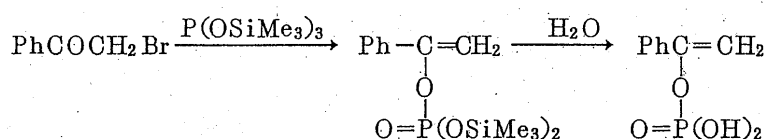
一方、Hampton⁵⁹⁾らはヌクレオチド26の脱アルキル化に応用したが失敗したと報告している。ヌクレオチドの合成への応用は不適當のようである。彼らは臭化水素ガスを用い成功している。



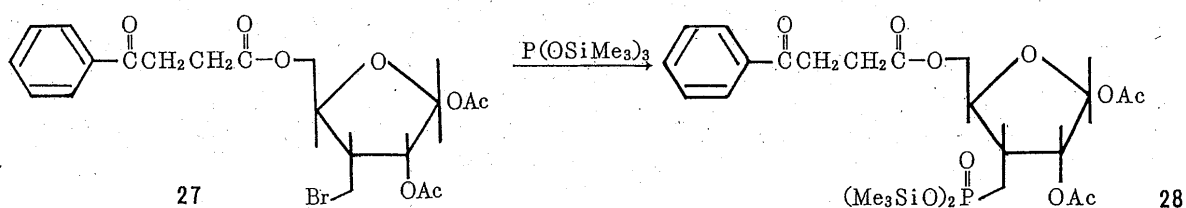
NaIを併用する方法は、カルボン酸エステルおよびエーテル化合物の開裂にも利用できる。⁹⁸⁾ Rosenthal⁹⁹⁾らは lipid phosphonate の合成に Me_3SiCl 法を用いたが、良好な結果を与えなかったので、 $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ を用い検討した。この試薬は Me_3SiCl と亜リン酸を過剰のトリエチルアミンの存在下反応させると容易に得られる。



¹⁰⁰⁾ 畑らも ATP 合成に於いて重要な役割を示す高エネルギーリン酸エステルとして知られている enol phosphate を合成している。加水分解法では C=C-O-P 結合が開裂するので、優れた合成法の開発が望まれていた。

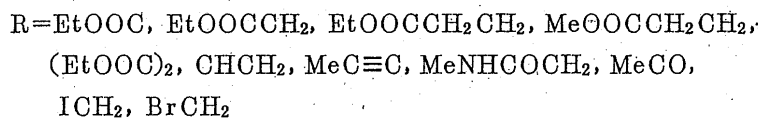
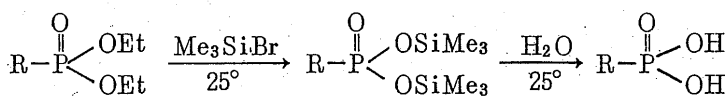


¹⁰¹⁾ 最近, Engel らはオリゴヌクレオチドの合成中間体28を得るため, 27に P(OEtMe₃)₃ を反応させたが, 3-ベンゾイルプロピオナート結合の開裂のみが起き, 目的の部位へのリンの導入は失敗したと報告している。

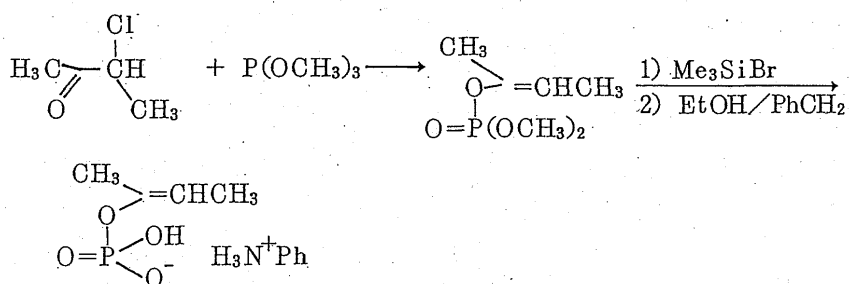


¹⁰²⁾ 1977年, McKenna は Me₃SiOSiMe₃ と PBr₃ とを塩化鉄の存在下反応させ容易に得られる Me₃SiBr について検討し, Me₃SiCl との反応性を比較した。Me₃SiBr をやや過剰に用い, 窒素気流中25°Cで反応させると1~2時間で反応が完了し, 殆んど定量的に脱アルキル化されることを見出した。分子中に, ベンジル, ベンゾイル, アルコキシアルキル, アルケニル, トリクロロメチル, α-ジアゾメチル等の官能基が存在しても, 目的物は高収率で得られた。

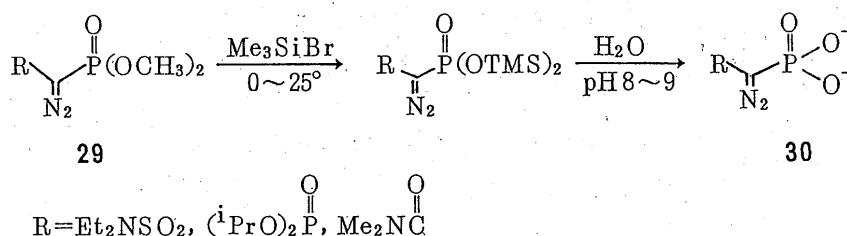
更に, この高選択性を調べるため, 種々の化合物について検討し, Me₃SiBr 法の優秀性を強調している。¹⁰³⁾



畑らは¹⁰⁴⁾ enol phosphate の合成に応用し、良好な結果を得ている。



α -ジアゾホスホン酸類の合成にも応用されている。¹⁰⁵⁾ 29の合成は知られていたが、30は比較的不安定であるため、その合成法は報告されていなかった。この方法は低温で速かに反応し、殆んど定量的に得られる。

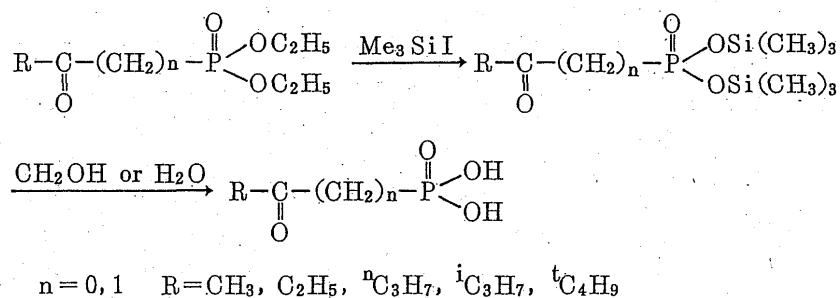


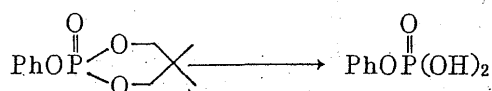
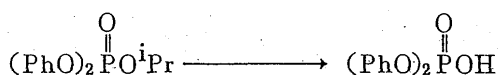
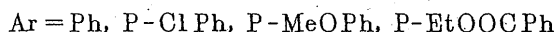
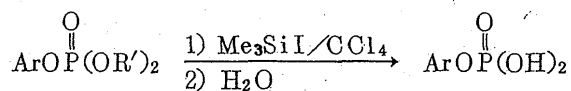
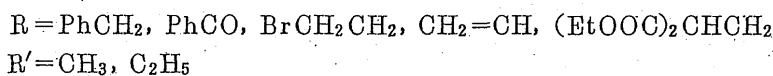
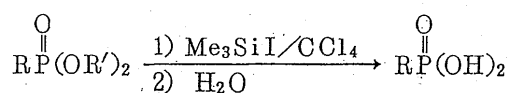
Me₃SiCl および Me₃SiBr より高い反応性が期待される Me₃SiI の有機合成への応用も多く知られている。¹⁰⁶⁾ まず、カルボン酸エステルおよびエーテル類の脱アルキル化剤として用いられた。¹⁰⁷⁾

Me₃SiI の欠点は 1) 長期保存ができない、2) 新鮮なものを使用しなければならない、3) 空气中で発煙する、4) 放置すると紫色に変色する等である。¹⁰⁹⁾ なお、入手し難く、Me₃SiCl 或いは (Me₃Si)₂O^{107b)} より製造しなければならない。

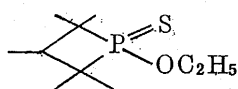
Zygmunt らは生化学的に興味あるオキソアルカンホスホン酸類の合成に応用した。数分以内に反応が完結し、好収率で得られる。特に、1-オキソアルカン体の合成には有用である。通常の加水分解法或いは臭化水素処理では P-C 開裂が起き、目的の 1-オキソアルカンホスホン酸類は得られない。脱シリル化にメタノールを用いると 1, 1-ジメトキシ体が主として得られるので、1-オキソアルカンホスホン酸類の合成には使用できない。

Blackburn¹¹⁾ らは Me₃SiI を用い、リン酸エステルおよびホスホン酸エステルの脱アルキル化を広汎に検討している。



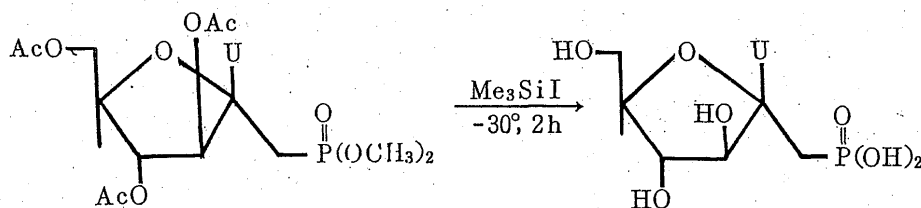


ブロモエチルホスホン酸ジエチルを Me₃SiCl-NaI 処理すると臭素原子がハロゲン置換された生成物も混合するが、¹⁰³⁾ 2-ブロモエチルホスホン酸ジエチルの Me₃SiI 処理では、痕跡程度のヨウ化物が生成したに過ぎないと報告している。化合物31の脱アルキル化には成功していない。環の開裂が起きているようである。

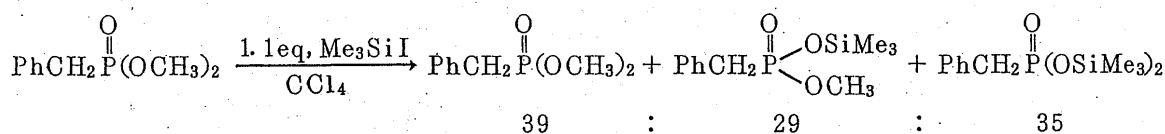


31

最近、立岡¹¹²⁾らは Me₃SiI 法をホスホン型ヌクレオチドの合成に利用している。



有機リン化合物の合成に於いて、部分的、選択的脱アルキル化が要望される。Blackburn¹¹⁾らはベンジルホスホン酸ジメチルの部分的脱アルキル化も検討しているが、脱モノメチル化物と脱ジメチル化物の混合物が得られ成功していない。



Chojnowski¹¹³⁾らも部分的脱アルキル化の研究を行なっているが、良い結果を得ていない。

以上、一般的なアルキル基の脱アルキル化について述べた。ホスホン酸ジエステルよりホスホン酸を合成することは比較的容易であるが、モノエステルを得る良い方法はない。筆者らの方法が唯一の簡易方法であろう。リン酸トリエステルよりジエステル或いはモノエステルへの変換は生理活性を有する有機リン化合物の合成に重要である。筆者らの方法は応用できると考えられるが、特別にデザインされた保護基を用いる方法について次に述べる。

3. 7. 特別にデザインされた保護基

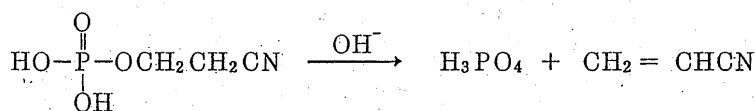
オリゴ並びにポリヌクレオチドおよび、DNA¹¹⁶⁾の合成研究は盛んに行われ、優れたリン部位の保護基が数多く開発されている。好ましい保護基の基準は次の通りである。^{115c)}

- 容易に入手され、簡単でしかも安定な化合物を用い、容易に保護できること
- 最終段階までに、種々の反応条件下安定であること
- 脱保護の場合、他の部位に悪影響を及ぼさないこと。

これらの基準を全く満足させる保護基は今日までに見出されていない。優秀な保護基および脱離方法の開発は今日なお要望されている。以下に、今日迄の研究の進歩の跡を展望してみよう。

Michelson, Todd¹¹⁷⁾が1955年、保護基としてベンジル基をジヌクレオチドの合成に用いて以来、約10年新しい保護基に関する研究は見られなかった。

1961年、Tener¹¹⁸⁾はベンジル基は比較的不安定で種々の反応剤と反応するので、比較的安定で、しかも緩和なアルカリ加水分解により除去できる基を探索した。リン酸モノ-2-シアノエチルは室温で容易に加水分解されることを見出し、モノヌクレオチド合成に応用し、グアニル酸、チミジル酸等の合成に成功した。



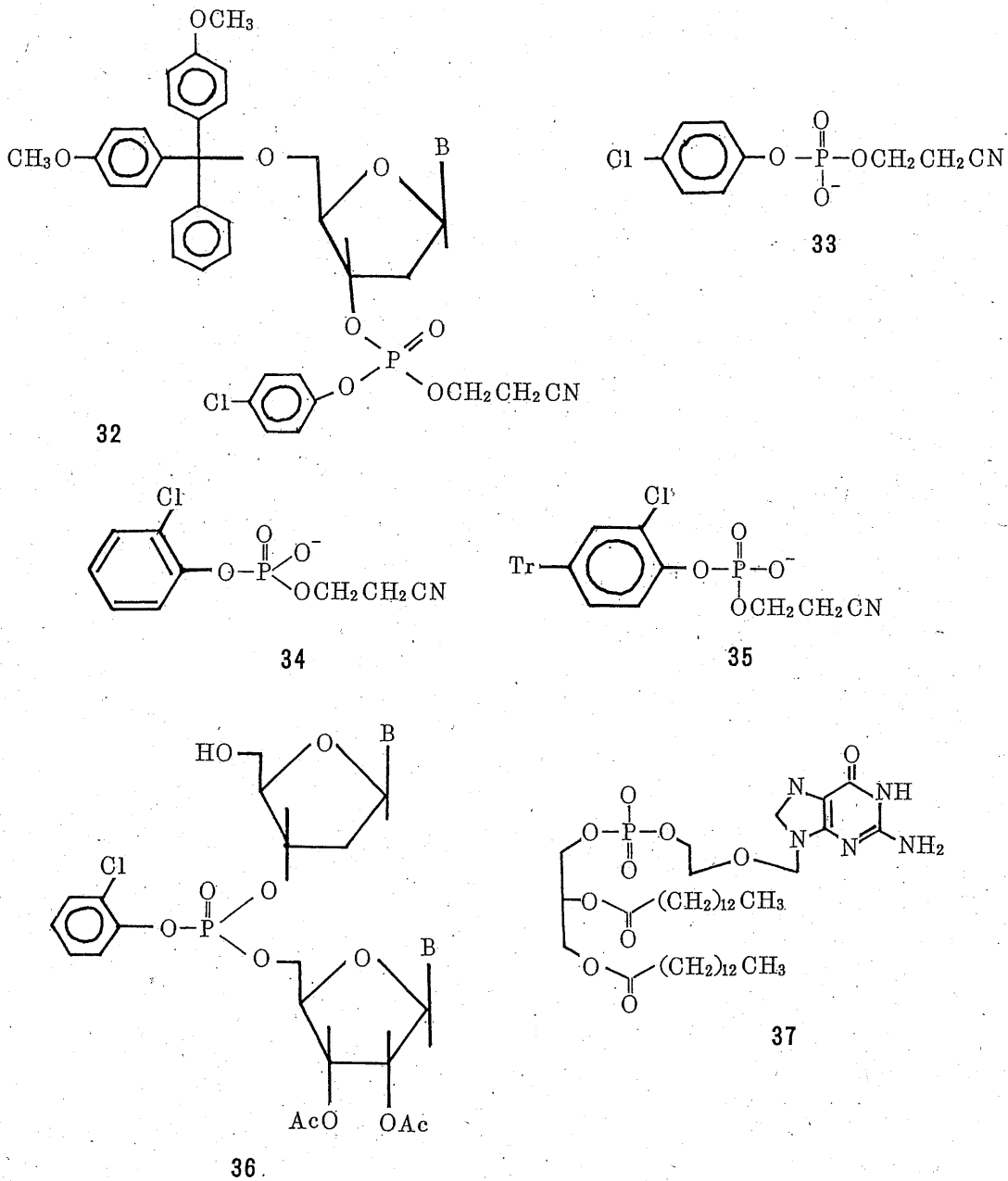
その後、Khorana¹¹⁹⁾はリン酸トリシアノエチルは室温下 pH 8~9 で処理すると1個のシアノエチル基が脱離することを報告し、オリゴヌクレオチドの合成研究を行った。Letsinger¹²⁰⁾らも利用した。2-シアノエチル基と1-メチル-2-シアノエチル基の反応性の比較も検討されている。¹²¹⁾ 後者は除去に比較的長時間を要し、ジヌクレオチドの合成に於いては、ヌクレオチド間の結合がかなり切断される。

DNA 合成では、化合物32は重要な中間体であることが、Narang¹²¹⁾らにより提唱された。32の新合成法が検討され、¹¹²⁾ 中間体として有用な化合物33の合成も研究されている。¹²³⁾ 同様な効果を有する新しい化合物34、35も検討されている。^{124) 125)}

1968年、Reese¹²⁶⁾らは単純なフェニル基を用いる方法を検討した。脱離には比較的強い条件を必要とするので、ヌクレオチド間の結合開裂(C-O)がかなり起る。フェニル基を用いる研究はその後も報告されているが、¹²⁷⁾ より脱離し易くするため電子吸引基の導入が試みられた。^{128, 129, 130)}

2-クロロフェニル基、は希 NaOH で処理すると、室温、3時間で脱離できる。

化合物36を p-トルエンスルホン酸水和物を用い、20°C で処理すると、ヌクレオチド間の結合開裂がかなり認められている。¹³⁰⁾

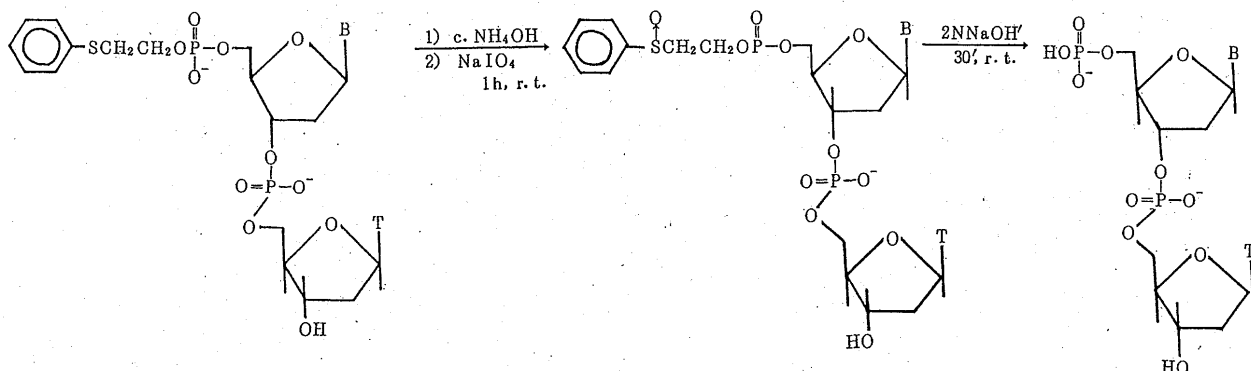


抗ウィルス作用を有する化合物¹³¹⁾37の合成にも用いられている。

4-クロロフェニル基は $\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^-$ を用い、比較的短時間で脱保護されるが、比較的分子量の大きいオリゴマーの場合は、アルカリ処理が適しているようである。¹³⁵⁾ 2-ニトロ-4-クロロフェニル基は 2 N NaOH 中、 100°C 、15分で脱離するが、塩基部も脱離する。¹³⁶⁾ *t*-ブチル基を導入し脂溶性を高めた 2-ニトロ-4-*t*-ブチルフェニル基も検討されている。希 NaOH-ジオキサン中で脱離する。ヌクレオチド間の開裂は0.5%以下である。しかし、シリカゲルカラムクロマトグラフィで生成物を精製中シリカゲルにより加水分解が多少起こる。なお、アンモニア水で脱保護することも検討されているが、¹³⁴⁾ Phosphoramidate を副生し、しかもヌクレオチド間の結合開裂も起こるので、良い方法ではない。4-ニトロフェニル基は $p\text{-CH}_3\text{PhSH}$ / Et_3N / CH_3CN にて室温下容易に脱離する。¹³⁷⁾ 最近、4-クロロキノリル基を用いる方法

もある。

1970年, Narang らは比較的短時間にアルカリ加水分解により脱離される基として, p - $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ 基, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOC}_2\text{H}_5$ 基を発表し, デオキシリボヌクレオチドの合成に成功した。ついで, 1972年, オリゴヌクレオチドの末端リン酸エステルの保護基として, 2-フェニルチオエチル基が検討された。¹³⁹⁾ 最終的に脱離する場合は, スルホキンドに酸化し, 活性を高め, アルカリ処理している。2-シアノエチル基より一般的に応用し易いといわれる。

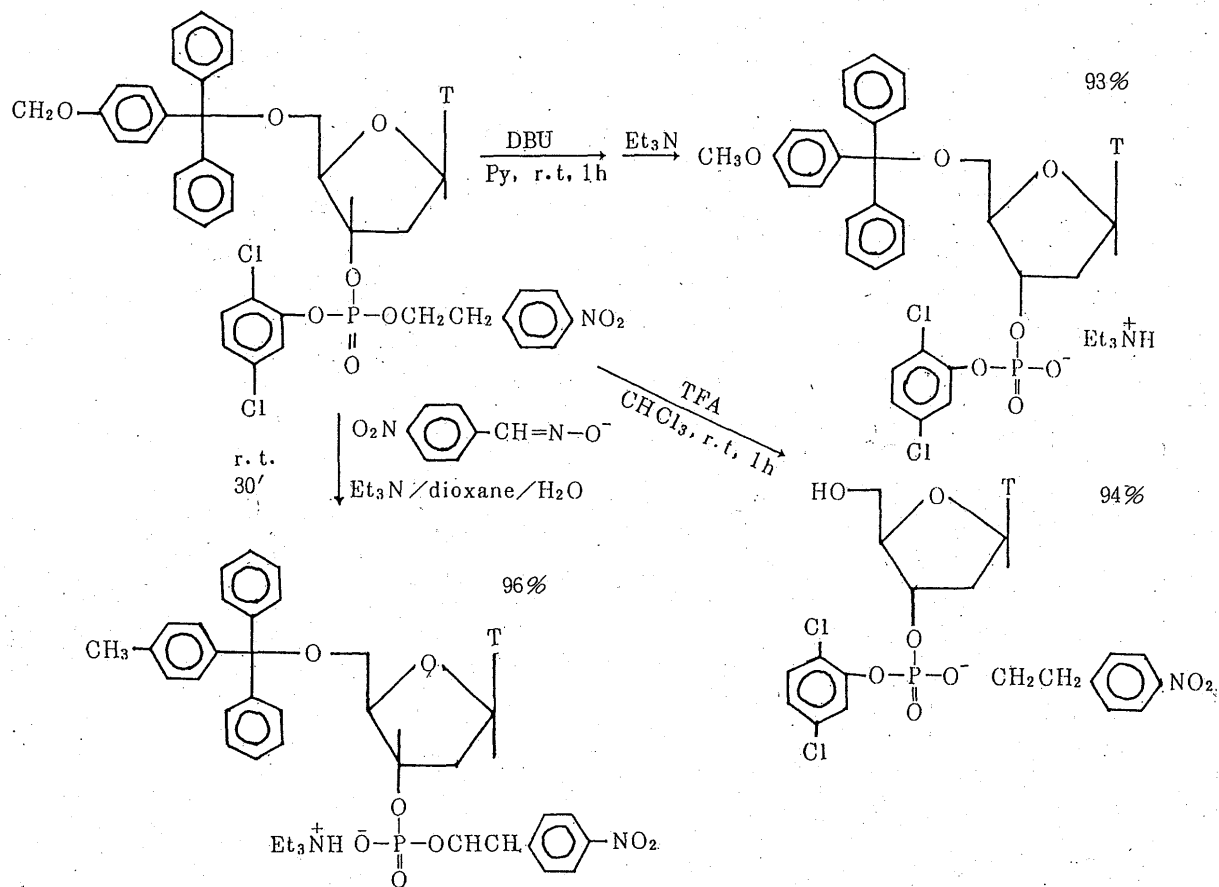


1973年, Khorana らはこの保護基の活性を更に高めるため, 完全にスルホンに還元後アルカリ処理 (1N NaOH, 0°C, 5分) すると, 容易に脱離することを見出した。Narang らの方法より弱い条件下速かに脱保護できるので, N-アセチル基の除去は殆んどみられない。このベンゼンスルホニルエチル基の優れた脱離性が注目され, ドデカチミジル酸の合成研究に応用され, 新しい脱離方法も検討された。乾燥ピリジン中, トリエチルアミンを用い, 20°Cで処理すると3時間で脱離できる。一方, 2-シアノエチル基では, 大過剰のトリエチルアミンを必要とする。¹⁴¹⁾ DNA 合成にも利用されている。¹⁴²⁾

最近, オリゴヌクレオチド合成に保護基として, ペプチド化学で知られていた2-メチルスルホニルエチル基が検討されている。¹⁴³⁾ ジオキサン-メタノール (14:5 V/V) 溶媒を用い, 0.2N NaOH で20°Cで処理すると1分以内に反応が完結する。

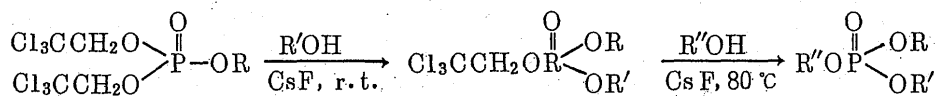
Pfleiderer らは p -ニトロフェニルエチル (NPE) 基を新保護基として検討している。無水ピリジン中 DBU 処理すると容易に脱保護される。¹⁴⁴⁾ 2-クロロ-4-ニトロフェニル基も比較検討され,¹⁴⁵⁾ NPE 基はイノシナートリマ,¹⁴⁶⁾ 全部保護されたジ-2'-デオキシリボヌクレオチド-3'〔2-(4-ニトロフェニル)エチル〕ホスフェート,¹⁴⁷⁾ モノヌクレオチド,¹⁴⁸⁾ オリゴヌクレオチド等の合成に最近盛んに用いられている。

1967年, Eckstein, Rizk はオリゴデオキシリボヌクレオチド合成に2, 2, 2-トリクロロエチル基を保護基として用いた。この基は80%酢酸と亜鉛末を用い, 室温で還元的に除去できる。他の方法としては, 1) Zn-Cu/95% AcOH,¹⁵¹⁾ 2) Zn-Cu/DMF,^{152), 153), 154)} 3) Zn/2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸/ピリジン,¹⁵⁵⁾ 4) Na ナフタレン/HMPA¹⁵⁶⁾ 等が知られている。酢酸中での還元的除去法はピリミジン塩基の部分的還元をおこなうので, 核酸化学では好ましくない。3) の方法は非プロトン性溶媒中で反応するので, 2) の方法よりは安全である。4) の方法は短時間 (5分以内) で収量よく目的物を与える。しかし, 加水分解を避けるため, 厳密な無水条件を必要とする。オリゴヌクレオチドの合成に於ける2, 2, 2-

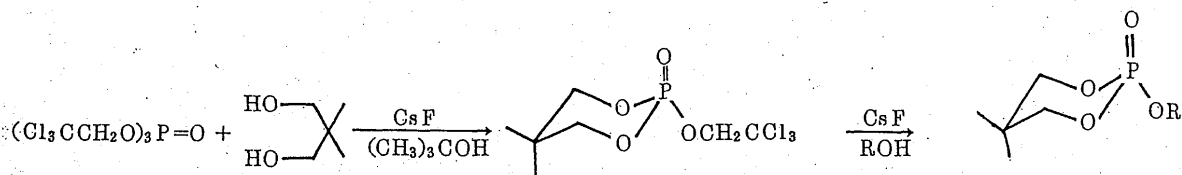


トリクロロエチル基の適合性には、Neilson¹⁵⁷⁾らはかなりの疑念を持っている。新しい1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチル基について、最近、Letsinger¹⁵⁸⁾は検討し、1脱保護剤としてトリブチルホスフィンを用いた。2, 2, 2-トリブromoエチル基も知られている。¹⁵⁹⁾

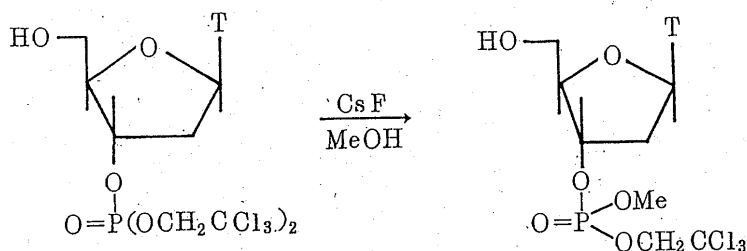
2, 2, 2-トリクロロエチル基は他の目的にも利用されている。すなわち、混合リン酸トリ



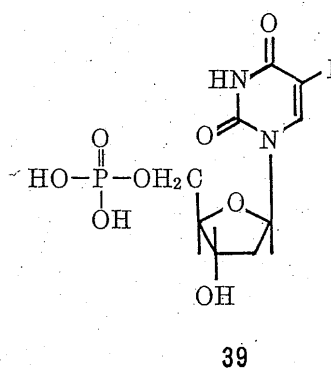
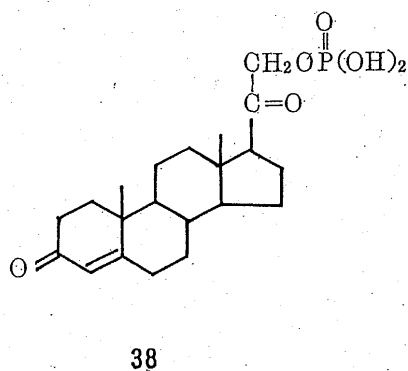
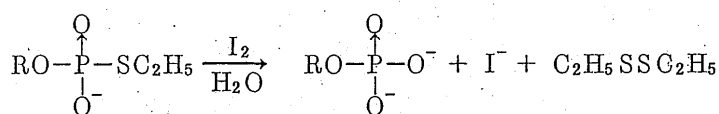
アルキルの合成である。¹⁶⁰⁾ *t*-ブチルアルコールは反応しないので、固体アルコールの優れた溶媒として用い得る。環状リン酸エステルも合成できる。



ヌクレオチドトリエステルの合成にも応用でき、応用性の広い興味ある反応である。



エチルチオ基およびフェニルチオ基も検討されている。エチルチオ基を持つリン酸チオエステルをヨウ素処理すると、生物学的に有用なリン酸モノエステル¹⁶¹⁾38, 39が得られる。オリゴヌクレオチドの合成に於ける保護基としても価値あることを報告している。¹⁶²⁾

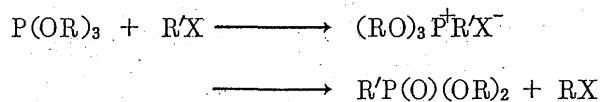


しかし、エチルチオ基は種々の反応条件下不安定であるので、関根、畑らは比較的安定であるフェニルチオ基を用い、モノヌクレオチド¹⁶³⁾、並びに、オリゴヌクレオチド¹⁶⁴⁾の合成を行っている。

以上、今日迄に知られている特別にデザインされた保護基について展望したが、未だ、多くの欠点：1)ヌクレオチド間のトリエステルの形成へ導く縮合段階で不安定である。2)貯蔵中、或いは鎖を長くするための3', 5'の選択的脱保護の時、リン酸トリエステル自身が不安定である。3)脱保護中に3'→5'ヌクレオチド間の結合の異性化等があるので、新しい保護基の開発が要望されている。

4. リン酸素酸エステルと酸誘導体との反応 (Arbuzov 反応の有用性)

亜リン酸トリアルキルはハロゲン化アルキルと Arbuzov 反応³⁾を起こしアルキルホスホン酸ジアルキルエステルを生成する。



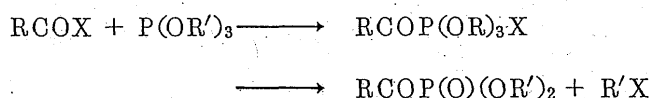
本反応は Michaelis が最初に発見し、その後 Arbuzov が系統的に研究していることより¹⁶⁵⁾ Michaelis-Arbuzov 反応と呼ばれることもある。^{3), 166)}

Arbuzov 反応においては、 $R \neq R'$ の場合、生成した RX が $P(OR)_3$ と反応し $RP(O)(OR)_2$ を生じてしまうため、複雑な反応混合物となる。後になって Kosolapoff が Arbuzov 反応の改良を行なった。¹⁶⁷⁾

この Arbuzov 反応によって得られるホスホン酸エステルは、有機合成上有用な試薬と思われる。以下、Arbuzov 反応の有用性についていくつか紹介したい。

4. 1. アシルホスホナート

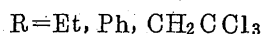
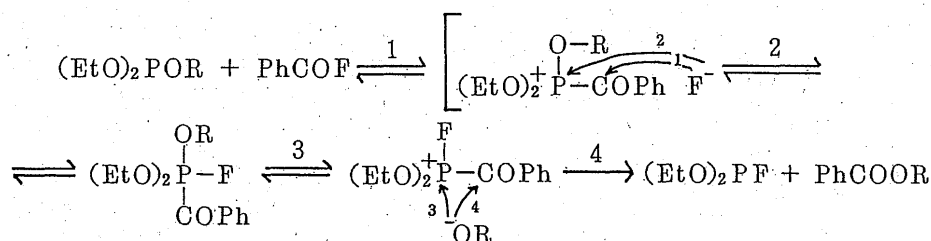
Arbuzov 反応はハロゲン化アルキルだけでなく酸ハライドを用いた場合にも起こり、アシルホスホナートを生成する。¹⁶⁸⁾



ハロゲン化アルキルを用いた Arbuzov 反応は高温 (150°C~) を必要とするのに、酸ハライドを用いた場合は 0°C~室温で進行する。

酸ハライドとしては酸クロリドを用いるのが最も一般的である。

Pudovik らはフッ化ベンゾイルと亜リン酸エステルからは Arbuzov 反応が起こらずリガンド交換が起こることを報告している。¹⁶⁹⁾



Arbuzov 反応によって生成するアシルホスホナートは加水分解を容易に受け、カルボン酸及び亜リン酸ジアルキルを与える。

加水分解は空気中の湿気でも起きるほどであるが、Berlin らは加水分解速度の研究をし、塩基触媒では速く酸触媒では遅いことを報告している。¹⁷⁰⁾ また Kluger らは置換ベンゾイルホスホン酸の加水分解速度を測定し、置換基効果についても研究している。¹⁷¹⁾

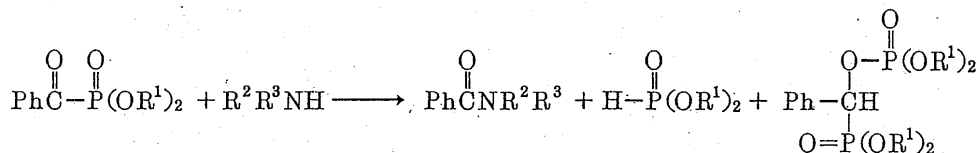


アシルホスホナートはアルコールと反応しカルボン酸エステルを生成する。¹⁷³⁾

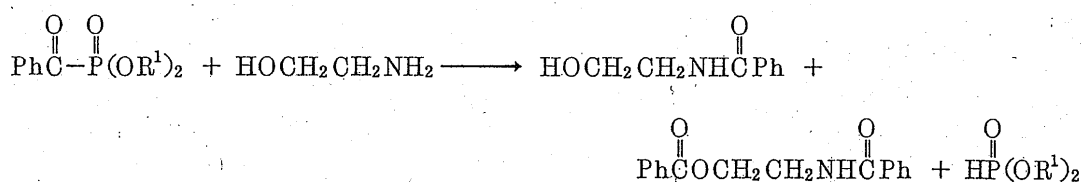


チオール類とも同様に反応する。¹⁷⁴⁾

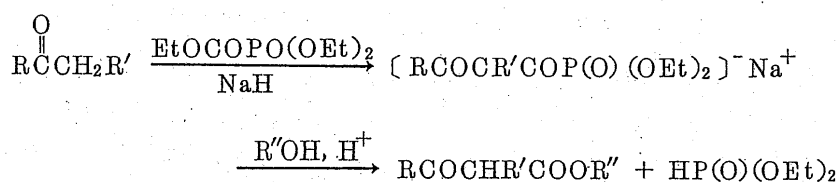
アミン類との反応からはアミドが生成するが、^{173c, 175)} 其の際亜リン酸ジアルキル以外のリンの酸素酸誘導体も副生する。^{175c)}



エタノールアミンとの反応からはモノ-O-ベンゾイル化合物は得られない。^{175c)}



カルバニオンとの反応についても研究されているが、主にケトンの α 位にアルコキシカルボニルを導入する方法が報告されている。¹⁷⁶⁾ EtOCOPO(OEt)₂ はエトキシカルボニルだけでなく、他のアルコキシカルボニル基をも導入することが可能である。^{176a)}

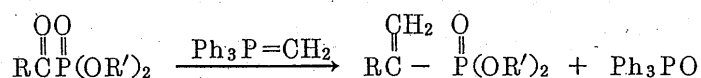


プロスタグランジン合成にもこの反応は利用されている。^{176b)}

以上の様にアシルホスホナートはアシル化剤としての役割を演ずることができるが、その他にもアシルホスホナートは種々の機能を有する。

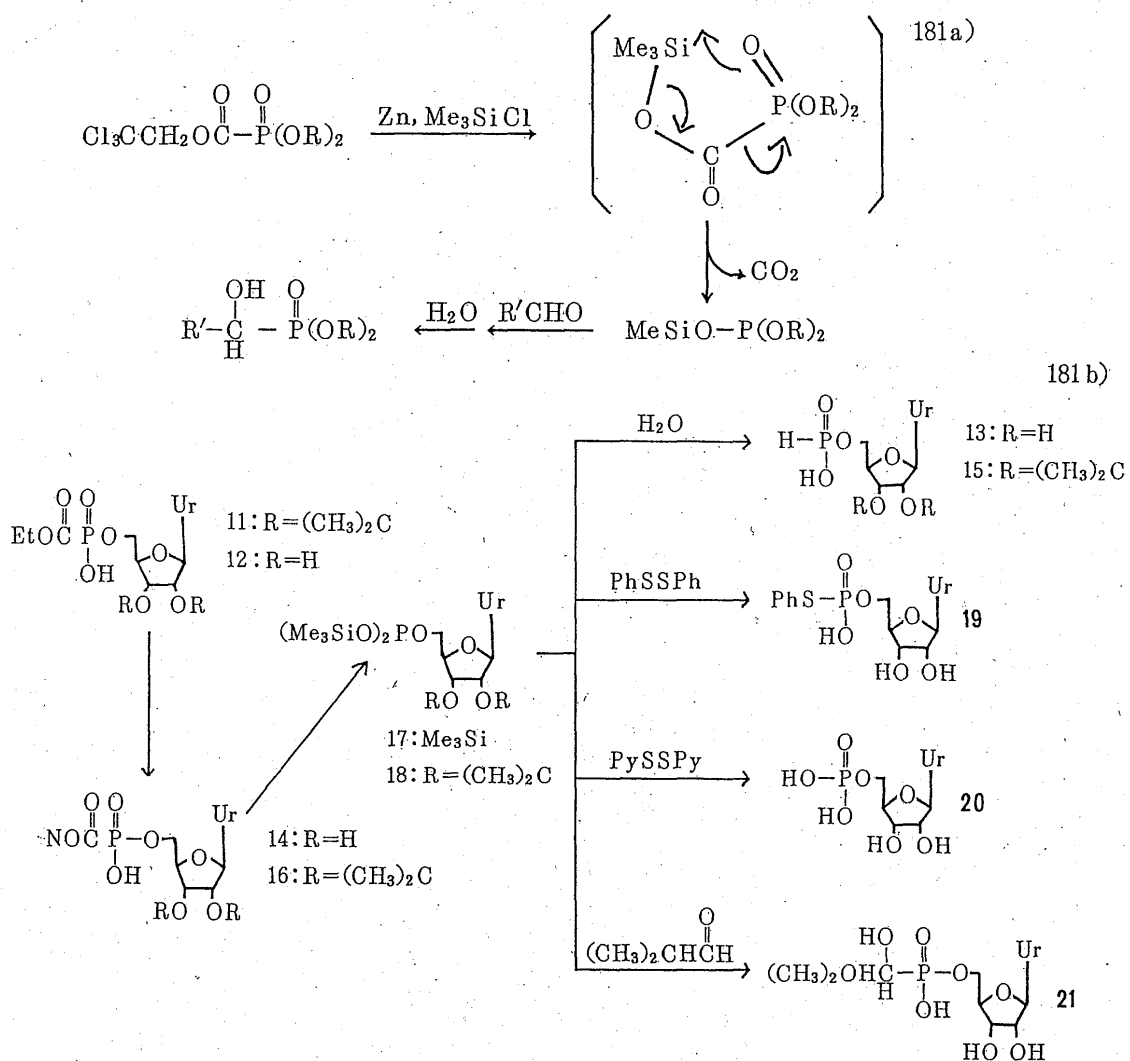
アシルホスホナートそのものが抗ヘルペス作用を持つものもあるし、¹⁷⁹⁾ 転位反応を行なうことにより殺虫剤を合成できるものもある。¹⁷⁸⁾

アシルホスホナートはケトンとしての性質も有し、Wittig 反応によってビニルホスホナートへ変換することが可能である。¹⁷⁹⁾

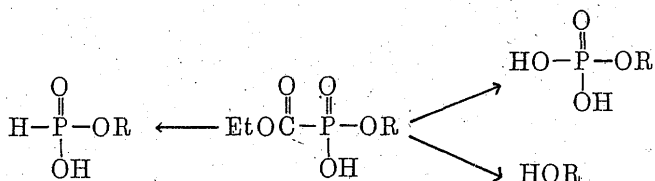


アシルホスホナートの中でもホスホノギ酸 ((HO)₂P(O)COOH) が脱炭酸され易いことから、ホスホノギ酸エステル脱炭酸反応についての報告も多い。¹⁸⁰⁾

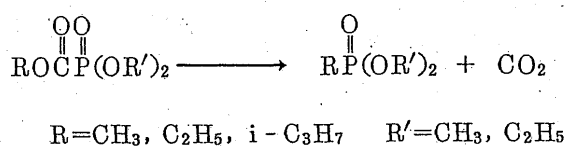
畑らは、ホスホノギ酸エステルから他のリンの酸素酸エステルへの変換の方法を種々検討した。¹⁸¹⁾



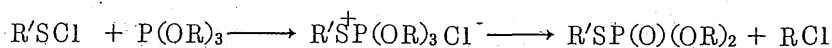
この様にホスホノギ酸エステルは、下式に示す様な変換が可能であり、ヌクレオチドの合成においても重要な官能基となり得る。^{181b, c, d)}



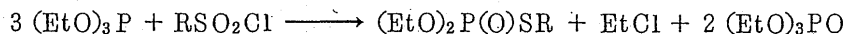
最近、ホスホノギ酸エステルが熱分解により脱炭酸し、アルキルホスホン酸エステルが生成することも報告された。¹⁸²⁾



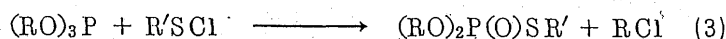
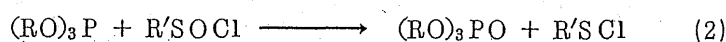
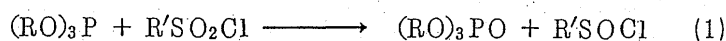
亜リン酸トリアルキルとスルフェニルクロリドは Arbusov 反応を起こす。¹⁸³⁾



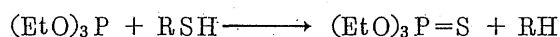
一方亜リン酸トリアルキルとスルホニルクロリドとの反応においては、Arbuzov 反応は起こらず酸化還元が起こり、スルホニルホスホナートは得られない。¹⁸⁴⁾



Hoffmann らはこの反応が三段階で進行すると考えている。¹⁸⁴⁾

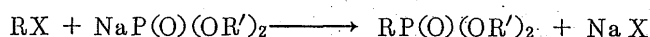


この様に含硫黄化合物と亜リン酸エステルとの反応は複雑になる場合が多い。¹⁸⁵⁾
 亜リン酸トリエチルにチオールを作用させた場合はチオールの脱硫が起こる。¹⁸⁶⁾



4.2. Wittig-Horner 反応

Arbuzov 反応によりアルキルホスホン酸エステルが得られることはすでに述べた。アルキルホスホン酸エステルの別途合成法としては、Michaelis-Becker 反応もある。¹⁸⁷⁾

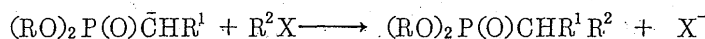


(Michaelis - Becker 反応)

こうして得られたアルキルホスホン酸エステルに塩基を作用させるとホスホナートカルバニオンが生成する。このカルバニオンはトリフェニルホスフィンとハロゲン化アルキルから得られるホスホニウムイリドと同様、アルデヒド、ケトンと反応しオレフィンを生成する。

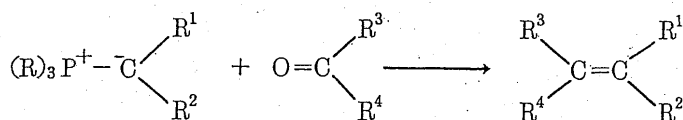
ホスホニウムイリドを用いるオレフィン合成反応は、Witting 反応と呼ばれ有機化学反応の中でも最も有名な反応の1つである。それに対し、ホスホナートカルバニオンを用いるオレフィン合成反応は、Horner が最初に発見し、¹⁸⁸⁾ Emmons らが詳細に研究したことから、^{189, 190)} Wittig-Horner 反応または Horner-Emmons 反応と呼ばれている。

- Horner-Emmons 反応はいくつかの点で Wittig 反応よりも優れている。列举すると、
- ホスホナートカルバニオンはホスホニウムイリドよりも求核性が強い。^{189, 190)}したがって反応性の低いアルデヒドやケトンでも緩和な条件でオレフィン化することが可能である。
 - 副生するホスフェイトイオン ($(RO)_2PO_2^-$) は水溶性であるから、反応混合物よりオレフィンを分離することは非常に容易である。
 - ホスホナートカルバニオンは反応性が高いから、容易にアルキル化することができ、更に塩基を作用させることにより、新しいホスホナートカルバニオンが生成する。

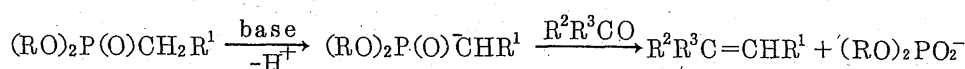


一方、ホスホニウムイリドのアルキル化は困難である。¹⁸⁹⁾

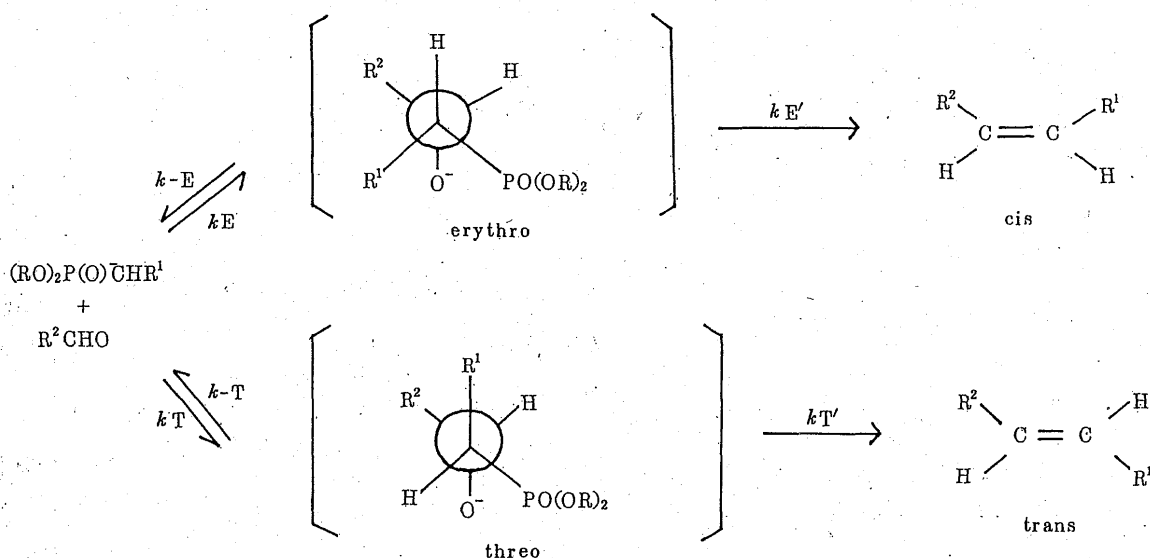
(d) ホスホナートは Arbusov 反応などにより容易に合成することができ、アルキルホスホニウム塩よりも安価である。



(Wittig 反応)



Wittig-Horner 反応の大きな特徴は、高選択的に *trans*-オレフィンを生成することであるが、速度論的に反応機構が検討され、¹⁹¹⁾ その理由が説明されている。



すなわち、エリスロ中間体からは *cis* オレフィンが、スレオ中間体からは *trans* オレフィンが生成するはずであるが、中間体からオレフィンに分解する際には立体配座は重なり型にならないければならず、立体障害の大きいエリスロ体からオレフィンへの変換速度は遅く、スレオ体からオレフィンへの変換速度は速いということである。

最近の研究では、エリスロ、スレオの中間体が重なり型の配座になった場合が遷移状態ではなく四員環（オキサホスフェタン）の中間体を経由することが明らかとなっている。¹⁹²⁾

Wittig-Horner 反応は Wittig 反応とともに応用例は数多いが、ビタミンA類の合成が代表的なものであろう。その他については、¹⁹³⁾ 総説を参照されたい。^{192 a, 194)}

5. お わ り に

以上、本総説ではリン酸素酸エステル類の脱アルキル化を中心として展望を行った。加水分解反応については、古くから多くの研究がなされ興味ある知見がある。環状並びに非環状リン酸エステルの加水分解に於ける選択性は擬似回転を考えるとよく説明されているが、これらについては割愛した。なお、紙面の都合上その他の重要な反応についても、十分に解説できなかった点お詫びしたい。

文 献

- 1) R. Engel, *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977).
- 2) J. R. Cox, Jr. and F. H. Westheimer, *J. Am. Soc. Chem.*, **80**, 5441 (1958).
- 3) A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **38**, 687 (1906).
- 4) a) A. McKenzie and G. W. Clough, *J. Chem. Soc.*, **103**, 687 (1913).
 b) T. Milobendski and A. Sachnowski, *Chemik Polski*, **15**, 34 (1917) [*C. A.*, **13**, 2865 (1919)].
 c) T. W. Jauregg, *Helv. Chim. Acta*, **12**, 61 (1929).
 d) D. R. Boyd and D. E. Ladhams, *J. Chem. Soc.*, 1928, 215.
 e) J. Kenyon, H. Phillips, F. M. H. Taylor, *J. Chem. Soc.*, 1931, 382.
 f) A. H. J. Houssa and H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1932, 108.
- 5) a) W. Gerrard, *J. Chem. Soc.*, 1940, 218; b) *idem, ibid*, 1940, 1464;
 c) *idem, ibid*, 1944, 85; *idem, ibid*, 1945, 878;
 d) M. C. Berlak and W. Gerrard, *ibid*, 1949, 2309;
 e) W. Gerrard and E. G. G. Whitebread, *ibid*, 1952, 914;
 f) W. Gerrard, W. J. Green and R. A. Nutkins, *ibid*, 1952, 4076;
 g) W. Gerrard, M. J. D. Isaacs, G. Machell, K. B. Smith and P. L. Wyvill, *ibid*, 1953, 1920;
 h) V. F. G. Cooke and W. Gerrard, *ibid*, 1955, 1978.
- 6) H. R. Hudson and J. C. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1974, 1575.
- 7) A. E. Arbuzov and P. I. Alimov, *Izv. Acad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, 1951, 268.
- 8) C. Walling, F. R. Stacey, S. E. Jomison and E. S. Huyser., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4546 (1958).
- 9) A. Markowska and J. Olejnik, *Phosphorus and Sulfur*, **10**, 245 (1981).
- 10) G. Kamai, V. A. Kukhtin and O. A. Strogova, *Tr. Kazansk. Khim. Teknol. Inst.*, **21**, 155 (1956).
- 11) F. W. Hoffmann and H. D. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4759 (1957).
- 12) E. S. Huyser and J. A. Dieter, *J. Org. Chem.*, **33**, 4205 (1968).
- 13) T. K. Gazizov, Ju. Ja. Efremov, R. Z. Musin, A. P. Pashinkin, W. A. Kharlamov and A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.*, **44**, 1859 (1974).
- 14) A. N. Pudovik, E. S. Batyeva, Ju. J. Girfanova and A. A. Karelov, *Zh. Obshch. Khim.*, **48**, 1420 (1978).
- 15) A. Markowska and J. Olejnik, *Zesz. Nauk. Politech. Lodz., Chem.*, **29**, 102 (1974)

- [C. A., 81, 77422 (1974)].
- 16) J. Szmuszkowicz, *Org. Prep. Proced. Int.*, 4, 51 (1972) [C. A., 77 139707 (1972)].
 - 17) a) G. Kamai and V. A. Kukhtin, *Doklady Akad. Nauk SSSR*, 109, 91 (1956) [C. A., 51, 1827 (1957)];
b) idem, *Trudy Kazan. Khim. Tekhnol. Inst., im. S. M. Kirova* 23, 133 (1957) [C. A., 52, 9948 (1958)].
 - 18) R. L. McConnell and H. W. Coover, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4453 (1956).
 - 19) V. Balasubramaniyan, V. G. Bhatia and S. B. Wagh, *Tetrahedron*, 39, 1475 (1983).
 - 20) a) G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4953 (1952);
b) E. Cherbuliez, R. Prince and J. Rabinowitz., *Helv. Chim. Acta.*, 47, 1653 (1964);
c) E. Cherbuliez, S. C. Antic, R. Prince and J. Robinowitz., *ibid.*, 47, 1659 (1964);
d) L. Kugel and M. Halmann, *J. Org. Chem.*, 32, 642 (1967).
 - 21) a) M. Kluba and A. Zwierzak, *Rocz. Chem.*, 48, 1603 (1974);
b) B. Dhawan and D. Redmore, *Synth. Commun.*, 15, 411 (1985).
 - 22) D. B. Byran, R. F. Hall, K. G. Holden, W. F. Huffmann and J. G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 2353 (1977).
 - 23) B. F. Lundt, N. L. Johansen, A. Vølund and J. Markussen, *Int. J. Pept. Protein Res.*, 12, 258 (1978).
 - 24) G. A. Olah and C. W. McFarland, *J. Org. Chem.*, 36, 1374 (1971).
 - 25) a) Y. Nitta and Y. Arakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 31, 1385 (1983);
b) idem, *ibid.*, 33, 1380 (1985).
 - 26) Y. Nitta Y. Arakawa and N. Ueyama, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 2710 (1986).
 - 27) Y. Nitta and Y. Arakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 3121 (1986).
 - 28) 新田, 荒川, 未発表。
 - 29) a) W. Gerrard and P. F. Griffey, *Chem. Ind. (London)*, 1959, 55;
b) M. J. Frazer, W. Gerrard and J. K. Patel, *ibid.*, 1959, 90;
c) W. Gerrard and M. Lindsay, *ibid.*, 1960, 152;
d) W. Gerrard and P. F. Griffey, *J. Chem. Soc.*, 1960, 3170;
e) idem, *ibid.*, 1961, 4095.
 - 30) H. Binder and R. Fischer, *Z. Naturforsch.*, 27b, 753 (1972).
 - 31) a) C. W. Heitsh and J. G. Verkde, *Inorg. Chem.* 1, 392 (1962);
b) idem, *ibid.*, 2, 512 (1963).
 - 32) R. F. Hudson, *Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry*, Academic Press, London, Chapter 8, 1965.
 - 33) J. R. Cox, Jr. and F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 5442 (1958).
 - 34) A. Lapidot, D. Samuel, and M. Weiss-Brodav, *J. Chem. Soc.*, 1964, 637.
 - 35) G. O. Dudek and F. H. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2641 (1959).
 - 36) F. Lynen, B. W. Agranoff, H. Eggerer, U. Henning, and E. M. Moslein, *Angew. Chem.* 71, 657 (1959).
 - 37) W. Gerrard, W. J. Green, and R. A. Nutkin, *J. Chem. Soc.*, 1952, 637; L. Keay, *J. Org. Chem.*, 28, 1426 (1963).
 - 38) R. F. Hudson and L. Keary, *J. Chem. Soc.*, 1956, 2463.
 - 39) I. M. Bengelsdorf, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6611 (1955).

- 40) R. C. Morris, *U. S. Patent* 2, 674, 616 (1954).
- 41) K. Pilgram and H. Ohse, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 836 (1966).
- 42) S. L. Goldstein, D. Braksmayer, B. E. Tropp, and R. Engel, *J. Med. Chem.*, 17, 363 (1974).
- 43) P. W. C. Barnard, C. A. Bunton, D. R. Llewellyn, K. G. Oldman, B. L. Silver, and C. A. Vernon, *Chem. Ind. (London)*, 1955, 760.
- 44) R. Rabinowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 4564 (1960).
- 45) V. W. Clark and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1950, 2030.
- 46) W. Gerrard, W. J. Green, and R. A. Nutkin, *ibid.*, 1952, 4076; E. Blumenthal and J. M. Herbert, *Trans. Faraday Soc.*, 51, 611 (1955).
- 47) A. Y. Yakubovich and V. A. Ginsburg, *Doklady Akad. SSSR*, 82, 273 (1952).
- 48) I. M. Bengelsdorf, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6611 (1955).
- 49) J. G. Moffatt and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3741 (1957).
- 50) A. J. Kirby and A. G. Varvoglis, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 415 (1967); *idem*, *J. Chem. Soc.* (49), 1968, 135.
- 51) A. M. Beltran, A. Klæbe, and J. J. Perie, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1715 (1985).
- 52) K. W. Y. Abell and A. J. Kirby, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1085 (1986).
- 53) A. Hampton, T. Sasaki, and B. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4404 (1973).
- 54) H. P. Albrecht, G. H. Jones, and J. M. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 5511 (1970).
- 55) R. W. Chambers, J. G. Moffatt, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3747 (1957).
- 56) J. F. Koszuk, B. P. Czech, W. Walbowski, D. A. Eubb, and R. A. Bartsch, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1504.
- 57) D. Soll and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 360 (1965).
- 58) J. Lecocq and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2381.
- 59) E. Cherbuliez, J. -P. Leber, and M. Bouvier, *Helv. Chem. Acta*, 36, 1203 (1953).
- 60) J. S. Filippo, Jr., L. J. Romano, C. -I. Chern, and J. S. Valentine, *J. Org. Chem.*, 41, 586 (1976).
- 61) C. A. Bunton, M. M. Mhala, K. G. Oldman, and C. A. Vernon, *J. Chem. Soc.*, 1960, 3293.
- 62) V. M. Clark and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1950, 2023.
- 63) C. B. Reese and Y. T. Yan Kui, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 802.
- 64) a) F. Ramirez and J. F. Marecek, *Synthesis*, 1978, 601;
b) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1460 (1979);
c) *idem*, *Tetrahedron*, 35, 1581 (1979);
d) *idem*, *ibid.*, 36, 3151 (1980);
e) F. Ramirez, J. F. Marecek, and S. S. Yemul, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 1345 (1982).
- 65) S. L. Beaucage and M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1859 (1981); L. J. McBride and M. H. Caruthers, *ibid.*, 24, 245 (1983); V. L. Fourrey and J. Varenne, *ibid.*, 24, 1963 (1983); S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder, and G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 661 (1983).
- 66) G. W. Daub and E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3526 (1977); P. S. Miller, K. N. Fang, N. S. Kondo, and P. O. P. Ts'O, *ibid.*, 93, 6657 (1971).

- 67) M. D. Matteucci and M. H. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3185(1981); idem, *Tetrahedron Lett.*, 21, 719 (1980).
- 68) D. J. H. Smith, K. K. Ogilvie, and M. F. Giller, *Tetrahedron Lett.*, 21, 861 (1980).
- 69) H. E. Baumgarten and R. A. Setterquist, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 2605 (1957).
- 70) A. E. Canavan, B. F. Dowden, and C. Eaborn, *J. Chem. Soc.*, 1962, 331.
- 71) K. Watanabe, M. Ishimatsu, and K. Tasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 49, 1159 (1976).
- 72) S. Araki, M. Ohmura, and Y. Butsugan, *Synthesis*, 1985, 963.
- 73) V. N. R. Pillai, *Synthesis*, 1980, 1.
- 74) Havinga, R. O. De Jonth, and W. Dorst; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 75, 378 (1956)
- 75) D. L. Miller and J. Ukena, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 3050 (1969).
- 76) J. Kirby and A. G. Varvoglis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1967, 405.
- 77) J. Kirby and A. G. Varvoglis, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1967, 406.
- 78) M. Rubinstein, B. Amit, and A. Patchornik. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1455.
- 79) O. Mitsunobu and M. Equchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 44, 3427 (1971).
- 80) A. M. Michelson and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1953, 951; idem, *ibid.*, 1954, 34; D. H. Hayes, A. M. Michelson, and A. R. Todd, *ibid.*, 1955, 808.
- 81) G. H. Jones and J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 5337 (1968).
- 82) N. Z. Stanacev and M. Kates, *Can. J. Biochem. Phys.*, 38, 297 (1960).
- 83) H. L. Slaters and N. L. Wendler, *Chem. Ind. (London)*, 1978, 430.
- 84) D. H. Rammler, L. Yengoyan, A. V. Paul, and P. C. Bax, *Biochemistry*, 6, 1828 (1967).
- 85) V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 281 (1976).
- 86) R. Rabinowitz, *J. Org. Chem.*, 28, 2975 (1963).
- 87) H. W. Kohlschutter and H. Simoleit, *Kunststoffe-Plastics*, 6, 9 (1959).
- 88) E. Baer and R. Robinson, *Can. J. Chem.* 51, 104 (1973).
- 89) H. Paulsen and W. Bartsch, *Chem. Ber.*, 108, 1732 (1975).
- 90) A. J. Rudinskas and T. L. Hullar, *J. Med. Chem.*, 19, 1367 (1976).
- 91) V. Sarin, B. E. Tropp, and R. Engel, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 351.
- 92) H. Paulsen and J. Thiem, *Chem. Ber.*, 106, 3850 (1973).
- 93) A. J. Rudinskas, T. L. Hullar, and R. L. Salvador, *J. Org. Chem.*, 42, 2771 (1977).
- 94) T. Morita, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 2523.
- 95) Y. Machida, S. Nomoto, and I. Saito, *Synth. Commun.*, 9, 97 (1979).
- 96) L. S. Melvin, *Tetrahedron Lett.*, 22, 3375 (1981); R. C. Cabie and B. D. Palmer, *Aust. J. Chem.*, 35, 827 (1982).
- 97) B. Dhawan and D. Redmore, *J. Org. Chem.*, 49, 4018 (1984).
- 98) T. Morita, Y. Okamoto, and H. Sakurai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1978, 874; G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. Gupta, and R. Malhotra, *J. Org. Chem.* 44, 1247 (1979).
- 99) A. F. Rosenthal and L. A. Vargas, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 977.
- 100) T. Hata, M. Sekine, and N. Kagawa, *Chem. Lett.*, 1975, 635.
- 101) A. Mazur, B. E. Tropp, and R. Engel, *Tetrahedron*, 40, 3949 (1984).

- 102) C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, and M. C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 155.
- 103) C. E. McKenna and J. Schmidhauser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, 739.
- 104) T. Hata, K. Yamada, T. Futatsugi, and M. Sekine, *Synthesis*, 1979, 189.
- 105) P. A. Bartlett and K. P. Long, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1267 (1977).
- 106) G. A. Olah and S. C. Narang, *Tetrahedron*, 38, 2225 (1982).
- 107) a) T. -L. Ho and G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 15, 774 (1976) ;
b) M. E. Jung and M. A. Jyster, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 968 (1977).
- 108) M. E. Jung and M. A. Lyster, *J. Org. Chem.*, 42, 3761 (1977).
- 109) U. Kruerke, *Chem. Ber.*, 95, 174 (1962).
- 110) J. Zygmunt, P. Kafarski, and P. Masterlerz, *Synthesis*, 1978, 609.
- 111) G. M. Blackburn and D. Ingleson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1980, 1150.
- 112) T. Tasuoka, K. Imao, and K. Suzuki, *Heterocycles*, 24, 2133 (1986).
- 113) J. Chojnowski, M. Cypryk, and J. Michalski, *Synthesis*, 1978, 777.
- 114) Y. Takeuchi, Y. Demachi, and E. Yoshii, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1231.
- 115) a) K. L. Agarwal, A. Yamazaki, P. J. Cashion, and H. G. Khorana, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 11, 451 (1972) ;
b) V. Amarnath and A. D. Brown, *Chem. Rev.*, 77, 183 (1977) ;
c) C. B. Reese, *Tetrahedron*, 34, 3143 (1978).
- 116) S. A. Narang, *Tetrahedron*, 39, 3 (1983).
- 117) A. M. Michelson and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1955, 2632.
- 118) G. H. Tener, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 159 (1961).
- 119) H. Schaller and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3828 (1963).
- 120) R. L. Letsinger and V. Mahadevan, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3526 (1965). G. Weimann and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 419, 4329 (1962).
- 121) K. Itakura, N. Katagiri, C. P. Bahl, R. H. Wightman, and S. A. Narang, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7327 (1975).
- 122) S. De Bernardini, F. Waldmeier, and C. Tamm, *Helv. Chem. Acta*, 64, 2142 (1981). W. A. Denny, W. Leupin, and D. R. Kearns, *Helv. Chem. Acta*, 65, 2372 (1982) ; P. Francois, G. Hanwii, E. Sonveaux, H. Vermeersch, and Y. Ma, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 94, 821 (1985).
- 123) N. T. Thuong, M. Chassignol, and C. Barbier, *Tetrahedron Lett.*, 22, 851 (1981).
- 124) K. Yamada and R. Dohmori, *Synthesis*, 1984, 333.
- 125) J. J. Vasseur, B. Rayner, and J. L. Imbach, *Tetrahedron Lett.*, 24, 2753 (1983).
- 126) C. B. Reese and R. Saffhill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1968, 767.
- 127) J. H. van Boom, P. M. J. Burgers, G. R. Owen, C. B. Reese, and R. Saffhill, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1971, 869 ; N. J. Cusack, C. B. Reese, and van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 2209 ; R. Arentzen and C. B. Reese, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1977, 445 ; K. Itakura, N. Katagiri, C. P. Bahl, R. H. Wightman, and S. A. Narang, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7327 (1975) ; K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, and D. W. Entwistle, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 1255.
- 128) R. L. Letsinger, J. L. Finnan, G. A. Heavnör, and W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3278 (1975).
- 129) J. -L. Fourrey and J. Varenne, *Tetrahedron Lett.*, 26, 2663 (1985).
- 130) T. Pathak and J. Chattopadhyaya, *Acta Chem. Scand.*, B39, 799 (1985).

- 131) C. J. Welch, A. Larsson, A. C. Ericson, B. Oberg, R. Datema, and J. Chattopadhyaya, *Acta Chem. Scand.*, B39, 47 (1985).
- 132) S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, and R. H. Wightman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1970, 91.
- 133) R. W. Adamiak, R. Arentzen, and C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1431.
- 134) H. Rokos, A. Myles, W. Hutzenlaub and W. Pfeleiderer, *Chem. Ber.*, 108, 2872 (1975).
- 135) K. Itakura, N. Katagiri, C. P. Bahl, R. H. Wightman, and S. A. Narang, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7327 (1975).
- 136) C. B. Reese and Y. T. Y. Kui, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1977, 802.
- 137) H. Takaku, 特許公開公報, 60-199, 899 (1985).
- 138) S. A. Narang, O. S. Bhanot, J. Goodchild, and J. Michniewicz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1970, 516.
- 139) R. H. Wightman, S. A. Narang, and K. Itakura, *Can. J. Chem.*, 50, 456 (1972).
- 140) K. L. Agarwal, M. Fridkin, E. Jay, and H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2020 (1973).
- 141) N. Balgobin, S. Josephson, and J. B. Chattopadhyaya, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1915 (1981).
- 142) N. Balgobin and J. Chattopadhyaya, *Acta Chem. Scand.*, B39, 883 (1985).
- 143) C. Claesen, G. I. Tesser, C. E. Dreef, J. E. Marugg, G. A. van der Marel, and J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1307 (1984).
- 144) E. Uhlmann and W. Pfeleiderer, *Helv. Chem. Acta*, 64, 1688 (1981).
- 145) E. Uhlmann and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1181 (1980).
- 146) R. Charubala and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4789 (1982).
- 147) A. H. Beiter and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1975 (1984).
- 148) B. S. Schulz and W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5421 (1985).
- 149) E. Uhlmann and J. Engels, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1023 (1986).
- 150) F. Eckstein and I. Rizk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 6, 695, 949 (1967); idem, *Chem. Ber.*, 102, 2362 (1969).
- 151) A. F. Cook, *J. Org. Chem.*, 33, 3589 (1968).
- 152) T. Neilson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1969, 1139; T. Neilson and E. S. Werstiuk, *Can. J. Chem.*, 49, 3004 (1971); J. C. Catlin and F. Cramer, *J. Org. Chem.*, 38, 245 (1973).
- 153) K. K. Ogilvie and M. J. Nemer, *Can. J. Chem.*, 58, 1389 (1980).
- 154) F. Eckstein, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 5, 671 (1966).
- 155) J. H. van Boom, P. M. J. Burgers, and P. H. van Deursen, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 869.
- 156) R. L. Letsinger and W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 3655 (1976).
- 157) T. E. England and T. Neilson, *Can. J. Chem.*, 54, 1714 (1976); E. S. Werstiuk and T. Neilson, *ibid.*, 54, 2689 (1976).
- 158) R. L. Letsinger, E. P. Groody, and T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6805 (1982).
- 159) G. R. Owen, C. B. Reese, C. J. Ransom, J. H. van Boom, and J. D. H. Hersheid, *Synthesis*, 1974, 704.
- 160) K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, N. Theriault, and D. W. Entwistle, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1277 (1977).

- 161) A. L. Nussbaum and R. Tiberi, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 2513 (1965).
- 162) A. F. Cook, E. P. Heimer, M. J. Holman, D. T. Maichuk, and A. L. Nussbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1334 (1972); E. Heimer, M. Ahmad, S. Roy, A. Ramel, and A. L. Nussbaum, *ibid*, 94, 1707 (1972); M. S. Poonian, E. F. Nowoswiat, L. Tobios, and A. L. Nussbaum, *Bioorg. Chem.*, 2, 322 (1973).
- 163) T. Hata and M. Sekine, *Chem. Lett.*, 1974, 837; J. Matsuzaki, H. Hotoda, M. Sekine, and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4019 (1984).
- 164) M. Sekine and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 1711.
- 165) A. Michaelis and R. Kaehne, *Chem. Ber.*, 31, 1048 (1898).
- 166) A. E. Arbuzov and A. A. Dunin, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, 46, 295 (1914); [*C. A.*, 8, 2551 (1914)].
- 167) G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 109 (1944).
- 168) a) M. I. Kabachnik and P. A. Rossiiskaya, *Bull. acad. sci. URSS, Classe sci. Chim.*, 1945, 364. [*C. A.*, 40, 4688 (1946)];
b) idem, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, 1957, 48. [*C. A.* 51, 10366 (1957)].
- 169) T. K. Gazizov, R. U. Belyalov and A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.*, 52, 781 (1982). [*C. A.*, 97, 72440 (1982)].
- 170) B. Ackerman, T. A. Jordan, C. R. Eddy and D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4444 (1956).
- 171) a) K. D. Berlin and H. A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3862 (1964);
b) K. S. Narayanan and K. D. Berlin, *ibid*, 101, 109 (1979).
- 172) R. Kluger and J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 7382 (1978).
- 173) a) M. I. Kabachnik and P. A. Rossiiskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 597 (1945) [*C. A.* 41, 88 (1945)];
b) K. Terauchi and H. Sakurai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 43, 883 (1970);
c) A. P. Pashinkin, T. K. Gazizov and A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.*, 40 28 (1970) [*C. A.* 72, 100827 (1970)].
- 174) A. Takamizawa and Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 398 (1964).
- 175) a) M. Soroka and P. Mastalerz, *Zh. Obshch. Khim.*, 44 463 (1974) [*C. A.*, 80, 121058 (1974)];
b) M. Sekine, M. Satoh, H. Yamagata and T. Hata, *J. Org. Chem.*, 45, 4162 (1980).
- 176) a) I. Shahak, *Tetrahedron Lett.*, 20, 2201 (1966);
b) O. G. Plantema, H. Koning and H. O. Huisman, *ibid*, 34, 2945 (1975).
- 177) J. O. Noren, E. Helgstrand, N. G. Johansson, A. Misiorny and G. Stening, *J. Med. Chem.*, 26, 264 (1983).
- 178) W. F. Barthel, B. H. Alexander, P. A. Giang and S. A. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2424 (1955).
- 179) M. Yamashita, M. Kojima, H. Yoshida, T. Ogata and S. Inokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 1625 (1980).
- 180) S. Warren and M. R. Williams, *J. Chem. Soc. B*, 1971, 618.
- 181) a) M. Sekine, H. Yamagata and T. Hata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 970;
b) M. Sekine, H. Mori and T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 55, 239 (1982);

- c) A. Kume, M. Fujii, M. Sekine and T. Hata, *J. Org. Chem.*, 49, 2139 (1984) ;
d) M. Fujii, K. Ozaki, A. Kume, M. Sekine and T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3365 (1986).
- 182) M. Shiao, *Bull. Inst. Chem., Academia Sinica*, 31, 59 (1984).
183) D. C. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 181 (1955).
184) F. W. Hoffmann, T. R. Moore and B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6413 (1956).
185) A. C. Poshkus and J. E. Herweh, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4245 (1957).
186) F. W. Hoffmann, R. J. Ess, T. C. Simmons and R. S. Hanzel, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6414 (1956).
187) A. Michaelis and T. Becker, *Ber.*, 30, 1003 (1897).
188) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel and G. Klahre, *Chem. Ber.*, 92, 2499 (1959).
189) W. S. Wadsworth Jr. and W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1733 (1961).
190) L. Horner, W. Klink and H. Hoffmann, *Chem. Ber.*, 96, 3133 (1963).
191) a) G. Durrant and J. K. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1972, 2582 ;
b) T. Bottin-Strzalko, *Tetrahedron*, 29, 4199 (1973).
192) a) W. S. Wadsworth, *Org. Reactions*, 25, 73 (1978) ;
b) G. Etemad-Moghadam and J. Sayden-Penne, *Tetrahedron*, 24, 5153 (1984).
193) H. Pommer, *Angew. Chem.*, 72, 911 (1960) ; J. D. Surmatis and R. Thommen, *J. Org. Chem.*, 34, 559 (1969).
194) J. Boutagy and R. Thomas, *Chem. Rev.*, 74, 87 (1974).