新しい有機合成

——酸・塩基複合反応剤の知見と展望——

大 島 幸一郎*・野 崎 一*

New Organic Synthesis

——Findings and Outlooks of Combined Acid-Base Reagents——

Koichiro OSHIMA* and Hitosi NOZAKI*

Synthetically useful reactions mediated by reagents containing aluminum as a key atom are disclosed. The reagents perform combined acid-base attack on substrates with less activation energies. The aluminum Lewis acid center serves to bind the substrate and subsequently the base directly attached to aluminum is excited by the coordination and attacks the substrate in the following rate- and product-determining step. Supports of this idea as well as extensions are described.

1. はじめに

酸・塩基複合反応剤の概念については前稿で解説した¹⁾。ここではその後に見いだされた二、三の新事実を中心に、背景、意義、今後の発展への夢といったものを述べて、ご批判を仰ぎたい。なおここに述べる機構論的論議は証拠に乏しく作業仮説の域を脱しないものであることをまずお断りしておく。

本稿を草するに当って向山光昭教授の総説²⁾をいくつか再読した。そしてわれわれの考えと共通点があまりにも多いことにあらためて驚いた次第である。併読くださるようお願いする。

主な話題は R_3Al または R_2AlX ($X=OAr$, SBU^1 , SPh , NR^1R^2 , I など) で示される反応剤の挙動である。 R_2AlX はもちろん Lewis 酸である。基質をとりこんで錯体を形成する。しかし基質の n -電子対が Al にとりこまれると、それまで Al の電子欠損を中和していた $-X$ の n 電子対は目をさます。そして基質に対し求核剤つまり塩基としての攻撃をおこす。 Al で基質をつかまえておいて、 X で叩くというのだからこの塩基の攻撃はたいへん有効である。そして X による求核攻撃が生成物を決

める律速段階になる。基質を Al がとらえる過程はたんに速い平衡とみられる場合が多い。でもそうした能力のない反応剤たとえば $LiNR^1R^2$ と $Et_2AlNR^1R^2$ とをくらべると、後者の方がはるかに有効な反応剤である。呼び込み役の効能は大きい。だからこういった反応剤を酸・塩基複合反応剤と呼ぼうというわけである。一種のミニミニ酵素といった性格を備えている。触媒的にまわらないのが残念だが、この種の反応剤ならほんのわずかの「無機合成」で作り出すことができ、高選択性を発揮させ得る。反応剤のデザインが反応そのもののデザインにつけ加わって、有機合成の可能性を倍加させるものである。そして実用的な効果も多い。有機合成屋は長い間、棚の無機薬品をそのまま使って仕事してきた。そろそろ反応剤を自分の気に入るように設計、製作して実用する。そんな時代にさしかかっているのではないだろうか。

2. リン酸アリルエステルと R_2AlX との反応、 “ヘキサン中の SN_2 ” 反応

式 (1) はアリルについてのリン酸エステルが OAr , SR , SAr , $NHPh$ などに高収率で置換される反応である³⁾。この反応は立体特異的に進み二重結合に何の影響もおよぼさない。

* 京都大学工学部工業化学教室 ()

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Kyoto University()

Reagent	Substrate	Conditions (h), (°C)	Product	
			X	Y (%)
Me ₂ AlSBu ^t	Geranyl	0.5, 0	SBu ^t	97
Me ₂ AlSBu ^t	Neryl	0.5, 0	SBu ^t	92
Me ₂ AlSPh	Neryl	0.5, 0	SPh	83
Me ₂ AlNHPH	Geranyl	0.5, 0; 12, 20	NHPH	74
Me ₂ AlNHPH	Neryl	0.5, 0; 12, 20	NHPH	82
Me ₂ AlOPh	Geranyl	0.3, 0; 1.5, 20	OPh	85
Me ₂ AlOPh	Neryl	0.3, 0; 1, 20	OPh	77

このヘキサン中でのイオン反応をより深く理解するために、カルベオールのリン酸エステルをとりあげて置換反応の立体化学を検討した⁴⁾。式(2)に示すように、シスのエステルからはトランス置換体が、トランス異性体からはシス体がそれぞれほぼ選択的に得られる。さらにα位での置換体(SN2)とγ位での置換体(SN2')の比はほぼ4:1である。式(1)のゲラニオール、ネロー

cis-I a=OPO(OEt)₂ b=H(D) *cis*-IIa, b, c *trans*-IIa, b, c
trans-I a=H, b=O-PO(OEt)₂ a: X=OPh, b: X=SPh,
 c: X=NHPH

Substrate	Reagent X	Y (%)	Product II	
			<i>cis</i> (%)	<i>trans</i> (%)
<i>cis</i> -I	OPh	80	2	98 (84/16)
<i>cis</i> -I	SPh	92	3	97 (60/40)
<i>cis</i> -I	NHPH	70	12	88 (76/24)
<i>trans</i> -I	OPh	86	89 (90/10)	11
<i>trans</i> -I	SPh	94	90 (76/24)	10
<i>trans</i> -I	NHPH	87	99 (82/18)	1

The data in parentheses indicate α/γ ratio for the predominant isomer.

ルの場合には二重結合の配置は保持され位置異性体も認められない。この式(1)では一級炭素と三級炭素との競争であるのに対し、式(2)のカルベオール体では反応点がともに二級炭素であり遊離アリル陽イオンであれば選択性が期待できないはずである。

まずP=O酸素にAlが配位する。この配位体は式(3)の共鳴式で示される。式の右側は限りなく緊密な

イオン対に相当する。その陰イオン部は負荷電を強く非局在化する構造をもっている。式中O*は負荷電をとりうる。ヘキサン分子の弾性衝突をくり返しているうちに、リン酸エステル部よりも強い求核性をもつ塩基部分

OPhが陽イオン部へ動く。この際単一のイオン対を考えるとS_Ni型の配置保持の反応が認められそうであるが、実際には上述のとおり背面からの攻撃によりS_N2型の反転がおこる。溶媒かご内の単一イオン対ではなく式(4)に示すように何分子も会合した集合体での反応と考えている。

ヘキサン以外の溶媒では反応混合物は均一な溶液であるのに対し、ヘキサン中では反応の前後とも白色の懸濁液状のままである。この事実が他の溶媒系での反応結果との大きな相違を示唆しているのかもしれない。反応速度と反応温度との関係を調べれば証拠が得られるかもしれないが、今後の課題である。

ゲラニオール、ネロールではSub[⊕]部分は全然姿をかえずに置換される。三級炭素と一級炭素では求核攻撃に対する容易さが相当違うためであろう。むしろカルベオールの場合に、もとリン酸エステル脱離基のついていた場所での置換反応がかなり優先する事実の方が注目に価する。イオン対の陽イオン部が十分遊離の形にはないことを示している。

溶媒をヘキサンから極性の高いものにとりかえた場合の結果を式(5)に示す。溶媒の極性があがると集合体

Solvent effect on the substitution

Solvent	Yield (%)	<i>trans</i> (α/γ)	<i>cis</i> (α/γ)
hexane	80	98 (84/16)	2
CH ₂ Cl ₂	70	76 (74/26)	24 (71/29)
Et ₂ O	79	87 (75/25)	13 (77/23)
DME	82	57 (63/37)	43 (63/37)
THF	91	25 (60/40)	75 (63/37)

の会合度の低下とともに、イオン対の密着もそれだけ解かれることになる。会合度の減少によりかご内単一イオン対の反応が増えることになり、その結果 S_N1 あるいは S_N1' 型の反応が見られるようになるのであろう。イオン対の密着のゆるみは陽イオン部の自由度に反映される。アリル陽イオンの対称化が進み α 位置換体と γ 位置換体の比が 1:1 に近づくものと考えられる。実際 Et_2O , DME, THF の順に立体保持の割合は増し, THF の場合に保持率は 75% にも達する。Al に対する配位能の大きい THF が集合体の形成を妨げ, 単一イオン対形成に有利に働くためであろう。 α/γ の比も 60:40 となり陽イオン部はかなりの自由度を獲得していることを示す。

“ヘキサン中での S_N2 型反応” はアリルアルコールに限らずふつうの二級アルコールのメシラートにおいても認められる。式 (6) に示すように反転生成物が高い選択性をもって生成する。

R	Cond.	Yield of III (%)	$[\alpha]_D^{20}$ of III in benzene	$[\alpha]_D^{20}$ of IV in abs. EtOH
COCH_3	0°C 2h	86	+6.0° (c 1.5)	-30.8° (c 1.2)
CH_2Ph	25°C 25h	59	-16.5° (c 1.7)	-32.2° (c 1.1)

$[\alpha]_D^{20}$ -32.8° (c 1.48, abs. EtOH) has been reported for the optically pure (R)-(-)-2-octanethiol.

3. リン酸および酢酸のアリルエステルと $R_3\text{Al}$ との反応

前節であげた基質に対して $R_2\text{AlX}$ のかわりに $R_3\text{Al}$ を作用させれば新しい炭素-炭素結合生成反応となる^{5,6)}。ゲラニルアセテートやネリルアルコールのリン酸エステルと $R_3\text{Al}$ とのヘキサン中での反応結果を式 (7), (8) に示す。ゲラニル体のとき, $R_2\text{AlX}$ による置換反応ほどではないが, α 位アルキル化体の選択性はかなり高く, 二重結合の立体配置も完全に保持される。アリル基とア

R	Condition (°C) (h)	Y (%)	Product Ratio (α/γ)
Me	-78, 0.5; 0, 12	74	92: 8
Et	0, 0.5	75	70: 30
ⁱ Bu	-78, 12; 0, 1	66	97: 3

ルキル基とをカップリングさせる反応になるがアリルアルコールをまずハロゲン化する必要がなく, エステルは容易に作れるので合成反応として有利な方法である。ネロール体の場合は環化とアルキル化とが同時に進む。

カルベオールのアセテートについて検討した。シス体, トランス体いずれのアセテートから出発しても Me_3Al との反応において式 (9) に示すようにトランス体が選択的に得られる。D 化した原料を用いて求めた α 位アルキル化と γ 位アルキル化の比はほぼ 1 に近い。さらにこの反応は溶媒 (ヘキサン, CH_2Cl_2 , Et_2O , THF) や脱離基 (OAc, $\text{OP}(\text{O})(\text{OEt})_2$) の影響がほとんどない。

反応の第一段階はアセチル基のカルボニル酸素の Al への配位である。Al に結合した Me 基は X (X=OAr, SPh, NHPh) に比較してその求核反応性が乏しい⁷⁾。

アセトキシ基を呼びこんでも原系またはアリル転位体にもどるだけである。Me 基が移って生成物になるには相当時間がかかる。アリル陽イオン部分はその間にもっとも安定な形に変化するものと考えられる。シス体, トランス体いずれのアセテートから出発してもトランス体が得られ, しかも α 位と γ 位アルキル化体の比が 1 に近い。だから両者に共通な対称的な中間体を考えるのが妥当である。図 1 に示すような立体配座において Me 基が

Fig. 1

イソプロペニル基と反対側からシクロヘキセン環を攻撃するのだろう。

同様な立体化学的知見はアセトキシノルカランについて得られている。この場合にも式(10)に見るとおりエンド体、エキソ体いずれから出発しても Me_3Al との反応で

エンド体が 80% の収率で選択性よく得られる。アセトキシ基の根元の炭素に D を入れた化合物を用いて反応した結果、D はもとの位置にとどまることが確認された。シクロプロパン環の開閉環を伴う反応機構は否定される。図 2 で示されるような共通の最も安定なカチオンの立体配座を考え、Me 基がより立体障害の小さいシス方向から移るものと思われる。

4. TiCl_4 — PhNHMe 系による閉環

ネロールのリン酸エステルをヘキサン中 R_2AlOPh で処理すると OPh 置換体ネリルフェニルエーテルが生成することは 2 節で述べた。ここで溶媒をヘキサンから CH_2Cl_2 にかえると、イオン対は幾分その密着状態を解かれて、アリル陽イオン部に末端二重結合の攻撃がおこ

り環化する^{3,8)}。生成するテルピニル陽イオンから脱プロトンがおこり、リモネン、テルピノレン混合物を与える。しかも式(11)に示すごとく R_2AlX の塩基部 X は、リモネン、テルピノレンの生成比の分布を決める重要な役割をしている。つまりテルピニル陽イオンが X の攻撃により脱プロトンする過程が律速的なのであると推測される。

ネロールの環化に対してアルミニウム反応剤以外の新しい複合反応剤 TiCl_4 — PhNHMe 錯体が有効であることを見いだした⁹⁾。 CH_2Cl_2 中 0°C で TiCl_4 と PhNHMe を 1:1 で混合することによって得られる。この錯体を用いればネロールそのものを出発原料として環化をおこさせることができる(式 12)。テルピニル陽イオンが脱プロトンするかわりに、塩素陰イオンをとり込んで安定化する点に特徴がある。 TiCl_4 だけではテルピニルクロリドは得られず、アミンの存在が不可欠である。グラニオールを TiCl_4 — PhNHMe 錯体で処理するとほぼ定量的にグラニルクロリドが得られ環化はみられない。出発物質の立体配置によって生成物が大きく異なる。この点本方法は R_2AlX とネロール、グラニオールのリン酸エステルとの反応と共通している。

これら環化反応の経路は次のように考えられる。第一段階はまずアルミニウム反応剤あるいは TiCl_4 — PhNHMe 錯体に強い親和性をもつ酸素原子の配位である。配位体の生成は速い平衡である。環化に必要な活性化エネルギーは低下し、陽イオン部がかなりの自由度をもつときにはスムーズにテルピニル陽イオンとなる。第二段階は、環化後の脱プロトンあるいは塩素陰イオンとり込みである。この段階こそ律速段階であり生成物分布を決定する。図 3 に示すごとくである。

Roberts¹⁰⁾ は彼の有機化学教科書の中で酵素反応について説明し、そのモデルとしてクロロメタンと水酸基 ($\text{OH}^\ominus$) からメタノールを得る反応をとりあげ $\text{I}^\ominus$ の触媒作用について論じている。直接クロロメタンから一段階の $\text{S}_\text{N}2$ 反応でメタノールに変換するには大きい活性化エネルギーが必要である。クロロメタンに $\text{I}^\ominus$ を $\text{S}_\text{N}2$ 反応させ、まずヨードメタンとする。ついで $\text{OH}^\ominus$ と $\text{S}_\text{N}2$ 反応させ、メタノールを得る。目的地へ到達するのに一つの高い山を越えるよりは、この山をより低い二つの山に分けて楽々と目的地にたどりつく。酵素あるいは触媒の効能はまさにここにあると述べている。この節で述べた有機アルミニウム反応剤あるいは $\text{TiCl}_4\text{-PhNHMe}$ 錯体を用いる閉環反応は酵素の手口を抽象化し、実用に役立てたといえないだろうか。複合反応剤と呼び、ミニミニ酵素と名づけたというのはこのような理由からである。

ネロール7位の *gem*-メチル基をとり払った化合物に $\text{TiCl}_4\text{-PhNHMe}$ 錯体を用いると Markovnikov 則にのっとった環化がおこり、7員環生成反応となる(式13)。対応する (*E*) 型アリールアルコールは環化せ

ずそれぞれのアリールハライドを与える。アリールアルコールを出発原料として分子内のオレフィン結合への Friedel-Crafts 型反応としては W. S. Johnson ら¹¹⁾ の一連のステロイド骨格合成の研究が有名である。しかし7員環生成は他に例がなく、比較的極性の低い溶媒中で穏和な条件のもと、かなりの収率で7員環を与えるこの新方法は今後の発展が期待できよう。ネズコン合成への応用を式(14)に示す。ここで苦労したのはクロリドからケトンへの変換である。クロリドを S_N 反応させようとする試

みはすべて失敗に終わった。向かい側にある二重結合が $\text{S}_\text{N}2$ 型求核剤の攻撃を妨害するためであろう¹²⁾。クロリドを Grignard 反応剤に変換し、 Bu_3SnCl でトラップし、これを酸化¹³⁾ してケトンを得ることができた。

ネロールの環化によって得られたテルピニルクロリドはシリカゲルで処理すると、リモネン、テルピノレンの混合物を与える。そこであらかじめネロールの適当な位置に Me_3Si 基や Bu_3Sn 基を導入しておき、これらを $\text{TiCl}_4\text{-PhNHMe}$ 錯体で処理することを試みた。テルピニル陽イオンから Me_3Si 基や Bu_3Sn 基の脱離が優先しておこり、式(15)に示すようにリモネンだけを選択的に得ることができた。

アルコールをアセチル化した後 $\text{MeAl(OCOCF}_3)_2$ を働かせてもリモネンを得ることができるが、 $\text{TiCl}_4\text{-PhNHMe}$ 錯体を用いる場合に比べて収率は相当低下する。この方式はテルピノレンの副生皆無という点に特徴がある。

式(16)のカラハナエノン合成¹⁴⁾ について少し触れておく。最近これに関連して行った実験を式(18)に

示す¹⁵⁾。

MeAl(OCOCF₃)₂は式(16)では有効であったが、式(18)の反応に用いると単にシリルエノール部分が加水分解された形のケトンが主生成物となり環化は起こらない。商品名でBHTと呼ばれる立体障害の大きいフェノールから作ったアルミニウム反応剤を用いるとうまく環化する。注目すべきは出発物質の立体配置が反応に大きく影響する点である。トランス体は短時間でスムーズに反応し、収率よくしかもシスに融合した双環体だけを生成する。これに対しシス体は反応が遅く、収率も低く、しかも立体異性体混合物を与える。この状況は式(16)のカラハナエノン合成が短時間できれいに進むのに式(17)の(E)異性体では16倍も時間がかかり、しかも7員環と5員環の混合物を低収率で生じるという事実と酷似している。C≡C—C結合は1.5重結合だから簡単には回転しないとしてもこの差は大きい。おそらく環化後のLv—[⊖]AlR₂—B:(Lv:脱離基, $\ddot{B}$ はR₂Al $\ddot{B}$ という反応剤の塩基部分)のSi基への攻撃が律速段階であり非常に重要だということを示唆しているのだろう。式(18)のトランス体の場合には図4に示すように、Lv—[⊖]AlR₂— $\ddot{B}$ の塩基部がMe₃Si基を攻撃しやすい立体的な位置をとる。他方シス体ではこの攻撃が立体的に不可能であるために反応が遅いと考えられる。つまりここでも、またAlの酸性によるアリル陽イオンの生成が律速ではなくて、イオン対の陰イオン部分Lv—[⊖]AlR₂— $\ddot{B}$ の塩基としての攻撃が重要な段階であるという考えが支持される。

Fig. 4

5. アルミニウムエノラートの生成とアルドール付加

山本尚ら¹⁶⁾はEt₂AlCl等モル共存下にα-プロモケトンに亜鉛還元してエノラートを生成させることに成功した。表1に示すように低温、高収率で交差アルドール体を与える。本反応はReformatsky反応にも拡張できる(式19)。式(20)でα位反応体が生成することは注目に値しよう。このγ-プロモクロトン酸エステルの反応を

Table 1 Synthesis of β-hydroxy carbonyl compounds.

Bromo ketone	Carbonyl Compound	Temp (°C)	Y (%)
	PhCHO	-23	97 ^{a)}
	(CH ₃) ₂ CHCHO	-23	93 ^{a)}
PhC(=O)CH ₂ Br	(CH ₃) ₂ CHCHO	-23	92
	PhCH=CHCHO	-23	92
	Cyclohexanone	-23	83
	(CH ₃) ₂ C=O	r. t	79

^{a)} erythro-threo mixture

Zn, Mgなどをそれぞれ単独で使ったとき、エステルのあるα位反応体ばかりが生成する。

Et₂AlClはZnを活性化しその還元能力を著しく高めると同時に式(21)に示すZnとの協力によってAlエノラートを作り出す。これがアルミニウムエノラートの反応であるということはDATMP¹⁷⁾を用いる交差アルドール反応¹⁸⁾について検討した結果明らかとなった。これを述べるに先だってまずDATMPの反応について簡単に触れておく。

式(22)によって製取されるDATMP反応剤のきわだった特徴は式(23)、(24)に示すようにオキシランをアリルアルコールに異性化させる反応で観察されている。その作用は図5によって説明される。オキシラン酸素にアルミニウムが配位する過程は速い平衡, trivial stepである。三置換オキシランの水素側から配位した場合、その側のアルキル基R¹CH₂のα-プロトンが引き

Fig. 5

抜かれる。図5のボート型6員環で R^1CH_2 基の図示水素 H^1 が引き抜かれて、オレフィンとなる。 H^2 が抜けないのは環平面の下側には強い立体障害があり、 H^2 の位置に R^1 をもってこれないためである。 R^1 のついたオレフィン結合は必ず (*E*) 配置となる。テトラメチルピペリジドのかわりにジイソプロピルアミドでは (*E*)/(*Z*) 1:1 の混合物が生成する。図5が *syn*-E2H 型反応であることを注意してほしい。

この種のおキシラン→アリルアルコール変換には、リチウムアミドを用いる古い方法のほか多くの方法がある¹⁹⁾。DATMP のユニークな特性は上記の特異性にあ

る。DATMP はシクロヘキセンエポキシドやシクロオクテンエポキシドとは反応しない。しかしこの「反応しない」ことこそ特異性、高選択性の原因であり、「一般性」と「特異性」という概念は両立しないものであるということを強調しておきたい。

Al はオキシランの酸素をかかえこむ。とたんに目をさました窒素はいちばん具合のよいプロトンを選んで引き抜く。Al の Lewis 酸としての作用と窒素原子の塩基としての作用がうまく複合的に働くことによってアリルアルコールへの変換が *syn*-E2H スキームに従ってスムーズに進行する。

ここでオキシランのかわりにカルボニル化合物をもってきたらどうか。同じように6員環でカルボニルの α -プロトンを引き抜きアルミニウムエノラートが生成するのではないかと (式25)。この考えに基づいて DATMP による交差アルドールについて検討を始めた。結果は表2に示す通りである。溶媒として種々検討したが THF が最適であった。表中クロトン酸エチルの反応においてエステル α 位反応体ばかりが生成する。これは Et_2AlCl/Zn 系による式(20)の γ -ブromoエステルからの生成物と同じであり、先の Et_2AlCl 共存下 α -ブromoカルボニル化合物から亜鉛還元によって得られるエノラートもアルミニウムエノラートであることを示している。本節で述べた二つの反応によって2-メチルシクロヘキサノンから位置選択的にエノラートを作り出すことができ

Table 2 Aldolic addition mediated by DATMP.

$R^1CH=C(OAlEt_2)R^2$		R^3COR^4		$\begin{array}{c} R^3 \\ \diagup \\ C(OH)-CHR^1-COR^2 \\ \diagdown \\ R^4 \end{array}$ Y (%) (e/t)
R^1	R^2	R^3	R^4	
H	OC(CH ₃) ₃	Ph	H	92
H	OC(CH ₃) ₃	-(CH ₂) ₅ -	H	87
CH ₂ =CH	OC(CH ₃) ₃	Ph	H	68 (1/1)
-(CH ₂) ₄ -	Ph	Ph	H	78 (4/5)
H	Ph	CH ₃	CH ₃	65
H	Ph	-(CH ₂) ₅ -	H	63
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	Ph	Ph	H	72
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)-	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-	H	55

る(式26)。アルミニウムエノラートによるアルドール反応については辻二郎教授らの報告²⁰⁾も参照いただきたい。

アルドール反応における最近の関心事はエリトロ体、トレオ体の作り分けである²¹⁾。ホウ素のエノラートにおいてはE体、Z体をうまく作り分ける方法が見いだされ、これからのエリトロ体、トレオ体が選択性よく得られることが報告されている²²⁾。さらには複雑な天然物への応用もなされている²³⁾。アルミニウムエノラートの場合にもエノラートの作り分けができればエリトロ、トレオを選択的に合成できるという可能性は示唆されているが²⁴⁾、実用の段階には達していない。ここで述べた二つのアルミニウムエノラートによるアルドール付加においても、残念ながらエリトロ、トレオのほぼ1:1混合物が得られる。アルミニウムエノラートの宿命かもしれない。

6. α, β 不飽和カルボニル化合物への 1,4 付加とアルドール付加

R_2CuLi が α, β 不飽和カルボニル化合物に Michael 付加するのは周知のことである²⁵⁾。しかしこの際中間に生成するエノラートをカルボニル化合物でトラップすることはあまりうまくいかない²⁶⁾。 R_2CuLi のかわりに複合反応剤 R_2AlX を使えばどうだろうか。i) R_2AlX を α, β 不飽和カルボニル化合物に Michael 付加させ、ii) 生じたアルミニウムエノラートをカルボニル化合物と反応させてアルドール付加体とする。iii) X を HX として脱離させる。全体として $>C=C^{\ominus}-CO-Y$ と等価なものを作り出したことになるだろう(式27)。

R_2AlX の塩基部分 X としては求核性の強いものを選ばねばならない。種々検討した結果 SPh, SeMe 基がよ

Table 3 Reaction between α, β -unsaturated carbonyl compound and aldehyde by means of Me_2AlX .

α, β -Unsaturated Carbonyl Compound	X	Aldehyde RCHO	III Y (%)
2-cyclohexenone	SPh	CH_3CHO	94
2-cyclohexenone	SeMe	CH_3CHO	77
2-cyclohexenone	SPh	$CH_3(CH_2)_7CHO$	90
$CH_2=CHCOCH_3$	SPh	CH_3CHO	60
2-cyclopentenone	SPh	HCHO	56
2-cyclopentenone	SPh	$CH_3(CH_2)_7CHO$	76
$CH_2=CHCOOC_2H_5$	SPh	CH_3CHO	73

い結果を与えた²⁷⁾。表3に示すとおりである。 α, β 不飽和エステルの場合には Me_2AlSPh では Michael 付加とエステル基のチオエステル基への変換²⁸⁾が競争して起こりうまくいかない。新しいate complex, $Me_3Al^{\ominus}SPhLi^{\oplus}$ を開発することによって、この困難は克服された。第二段階のアルドール反応に対してはこの場合も THF が最上の溶媒である。

表中で一例だけ in situ で PhS 基の脱離がおこっている。他のものも簡単な操作、つまり酸化とそれにつづく脱離反応によって PhS 基, SeMe 基を除去することができる²⁹⁾。また α, β 不飽和カルボニル化合物, Me_2AlSPh , アルデヒドの混合物に work up に先立って $CuCl_2$ と NaOAc を加えることによりワン・ポットで PhS 基を除去することも可能である。

表中5行目の反応で得られる化合物自身シクロペンテノイドの抗生物質合成の鍵化合物であり³⁰⁾、この種の化合物の有用性を示している。さらにこの反応を合成に応用する手段として、得られた α -置換 α, β 不飽和カルボニル化合物に対して二、三の反応を行った。アルコールをアセチル化した後 R_2CuLi を作用させれば式(28)となる³¹⁾。またアルコールに $CH_3C(OEt)_3$ を反応させて Claisen 転位をおこさせれば、全体として α, β 不飽和カルボニル化合物の α 位, β 位でそれぞれ新しい炭素-炭素結合を作り出す方法となる³²⁾。

ここで述べた反応は分子内にアルデヒド基をもつ α , β -不飽和カルボニル化合物にも適用でき, 式 (30), (31) のごとく, 環化反応を行うことができる。スピロ化合物が高収率で得られ天然物合成にも有効であろう。

ごく最近, Me_2AlSPh や Me_2AlSeMe のかわりに Et_2AlI を用いれば非常に簡単にしかも一段階で目的の化合物が得られることがわかった。たとえばシクロヘキセンとベンズアルデヒドを CH_2Cl_2 に溶かしておき, 0°C で Et_2AlI を加えると Michael 付加, アルドール, HI の脱離が一挙におこり 90% もの高収率で対応する α -置換 α , β 不飽和ケトンが得られる³³⁾。

7. Lewis 酸-還元剤複合系

第 5 節で触れた α -プロモカルボニル体- $\text{Zn}-\text{Et}_2\text{AlCl}$ 系を再考してみよう。式 (21) に示したようにカルボニル酸素に Lewis 酸が配位すると, その LUMO レベルが下るといわれる。そしてこの場合塩基に相当するものは反応剤の外にある Zn である。Zn は電子供給源だから塩基と共通点がないともいえない。有機アルミニウム化合物は亜鉛の酸化剤被膜をはぎとって新鮮な面を露出させる意味もあるらしい。さらに系内の微量の水を除去する能力もそなえている。こうしたわけで無機ハライド系 Lewis 酸が Zn の還元能力をいちじるしく高めるのである。そのもっとも顕著な例を $\text{CH}_2\text{I}_2-\text{Zn}-\text{AlMe}_3$ 系, $\text{CH}_2\text{Br}_2-\text{Zn}-\text{TiCl}_4$ 系に見ることができる。両者とも CH_2^{2-} 反応種を発生させ, それぞれアルデヒド, ケトンのカルボニル酸素を CH_2 で置換するのに有力な反応剤となる³⁴⁾。

CH_2I_2 , Zn, Me_3Al を室温で混ぜることによって得られる反応剤にカルボニル化合物を加え数時間反応させる。結果を表 4 に示す。これらの条件下では $>\text{C}=\text{O}$ への攻撃だけがみられ, $\text{C}=\text{C}$ へのメチレン付加つまり Simmons-Smith 反応は全くおこらない。ケトンとの反応で Me_3Al を使ったのでは収率は 70% に満たない。しかしこの場合 Lewis 酸として TiCl_4 を用いれば高収率を得ることができる。 TiCl_4 の場合には CH_2I_2 だけでなく CH_2Br_2 でも反応は進行する (表 5)。Wittig 反

Table 4 Reaction of RCOR' with $\text{CH}_2\text{I}_2-\text{Zn}-\text{Me}_3\text{Al}$.

RCOR'		Temp ($^\circ\text{C}$)	Time (h)	$\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$ Y (%)
R	R'			
Ph	H	25	1	86
Ph	Me	25	2	67
$\text{PhCH}=\text{CH}-$	H	0	1	75
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	H	0	4	81
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	25	2	62
$-(\text{CH}_2)_{11}-$		25	6	65
(citral)		25	4	80

Table 5 Reaction of RCOR' with $\text{CH}_2\text{Br}_2-\text{Zn}-\text{TiCl}_4$.

RCOR'		Temp ($^\circ\text{C}$)	Time (h)	$\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$ Y (%)
R	R'			
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$	25	12	89
$-(\text{CH}_2)_{11}-$		25	12	80
$-(\text{CH}_2)_6-$		25	6	83
(camphor)		25	40	92
(geranylacetone)		25	12	83
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	H	0	4	55 ^a

^a $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ were obtained (24%)

応では好収率が得られないシクロペンタノンやカンファーにおいても良好な結果を与える。向山教授ら³⁵⁾は低原子価チタンによるカルボニル化合物の還元的二量化反応を報告している。ケトンを反応相手とする限りこうした還元体の生成は全く認められない。アルデヒドたとえばドデカナールの場合には, 還元二量化反応もおこり 1,2-ジオール体はかなり副生する。しかしこの欠点は Me_3Al を用いることにより解決される。 Me_3Al と TiCl_4 は相補的であるといえる。

Seyferth ら³⁶⁾は Simmons-Smith 反応剤を THF で作り, その上澄液に塩化トリメチルスズを作用させて $\text{Me}_3\text{SnCH}_2\text{I}$ を合成している。これに対し本節で述べた CH_2I_2 , Zn, Me_3Al の THF 混合物の上澄液を塩化トリメチルスズでトラップするとスズの二つ入った化合物 $\text{Me}_3\text{SnCH}_2\text{SnMe}_3$ が得られた (式 32)。このことから

反応活性種はカルボジアニオン種のジメタル体であると考えている。

さらに $\text{CCl}_3\text{COOEt}-\text{Zn}-\text{Me}_3\text{Al}$, $\text{CHBr}_2\text{COOEt}-\text{Zn}-\text{Me}_3\text{Al}$ 系に拡張すると式 (33), (34) に見られるように α -クロロ- α, β -不飽和エステル合成あるいは Horner-Emmons 型反応となる³⁷⁾。

R ¹	R ²	R ³	Y (%)
Et	Ph	H	48
Me	(CH ₃) ₂ C=CH(CH ₂) ₅ -		81
Et	CH(CH ₂) ₂ -Ph	Me	80
Me	Ph	Me	82

Cr (III) と LiAlH_4 の系を無水条件でハロゲン化アリルに作用させて還元メタル化して $>\text{C}=\text{O}$ 基に Grignard 付加させる反応³⁸⁾ も Lewis 酸-還元剤複合系の典型的な例である。表 6 に示す通り位置選択性、官能基選択性に特徴がある。この系によるハロゲン化アリルのカップリング反応においても在来の金属亜鉛と新規反応剤 Cr (II) との差は歴然としている。

8. $\text{Al}(\text{OBu}^t)_3$ - $t\text{BuOOH}$ 系による酸化

Oppenauer 反応³⁹⁾ はよく知られているようにアルミニウムアルコキシドを触媒とする酸化反応である。この反応においてアルミニウムアルコキシドを酸・塩基複合反応剤と考えることができる。 $\text{Al}(\text{OR})_3$ はアセトンの酸素をとりこんで錯体を形成する。この配位によって $\text{Al}-\ddot{\text{O}}\text{R}$ は塩基性を呼び覚えられ、図 6 のような 6 員環中間状態においてハイドライドをアセトンに与え自身はケトンに酸化される。これまでに述べてきた R_2AlX の反応では X そのものが塩基として基質を攻撃したのに対し、この場合塩基部はアルコキシ基からカルボニル化合物とハイドライドに形を変える。このとき Al でつかまえているアセトンがハイドライドを受けとり、酸化の機能を果している。

最近 Posner ら⁴⁰⁾ はアセトンのかわりに CCl_3CHO を用いる方法について報告している。一方著者らは $t\text{BuOOH}$ を酸化剤として使うことを試みて好結果を得た。アリルアルコールからは α, β エポキシアルコールが、第二級アルコールからはケトンが収率よく得られることがわかった⁴¹⁾。

グラニオールと $\text{Al}(\text{OBu}^t)_3$ とを 1:1.5 の割合で混ぜベンゼンに溶かす。これに $t\text{BuOOH}$ 2 当量を 5℃ で加え 3.5 時間攪拌する。無水酢酸、ピリジンで処理し α, β

Fig. 6

Table 6 Reaction of allyl halides with carbonyl compounds.

RR'CO	Allyl halide	Solvent	Product
cyclohexanone	allyl bromide	THF	(78)
PhCHO		THF	(94)
PhCHO		THF	(81)
PhCHO	allyl chloride	DMF	(54)
	allyl bromide	THF	(66)
	allyl bromide	THF	(75)

エポキシアセテートを83%の収率で得た(式35)。6,7位の二重結合がエポキシ化されたものは全く検出されない。

a. $(t\text{BuO})_3\text{Al}$ (1.5), $t\text{BuOOH}$ (2.0), 5°C , 3.5h

b. Ac_2O , pyridine

種々のアリルアルコールについてまとめたのが表7である。Sharpless法⁴²⁾によるトレオ体, エリトロ体生成比も比較のためにあげた。顕著な差が表中 run 2, 4, 8において認められる。 $\text{VO}(\text{acac})_2-t\text{BuOOH}$ 系ではエリトロ体が選択的に生成するのに対し, $\text{Al}(\text{OBu}^t)_3-t\text{BuOOH}$ 系ではトレオ体が主成分である。つまりE型アリルアルコールの場合にバナジウム系とは逆の選択性を示しており, むしろ *m*-クロロ過安息香酸によるエポキシ化における選択性と類似している。アリルアルコールの立体選択的エポキシ化反応は複雑な天然物合成の鍵となる段階である⁴³⁾。ここで述べた $\text{Al}(\text{OBu}^t)_3-t\text{BuOOH}$ 系によるエポキシ化は合成上有用なものであろう。

これらの選択性はエポキシ化における遷移状態においてアリルアルコールのとりうる立体配座のうちもっとも有利なものが関与して生じると考えられる。遷移状態に

Table 7 Epoxidation of olefinic alcohols.

Run	Alcohol	Product			$\text{VO}(\text{acac})_2-t\text{BuOOH}$	
		Y (%)	T (<i>trans</i>)	E (<i>cis</i>)	T (<i>trans</i>)	E (<i>cis</i>)
1		70	42	58	20	80
2		78	71	29	15	85
3		80	13	87	2	98
4		78	64	36	29	71
5		80	> 99.5	< 0.5	86	14
6	2-cyclohexenol	72	< 0.5	> 99.5	2	98
7	3-cyclohexenol	82	< 0.5	> 99.5	2	98
8	(E)-2-cyclo-dodecenol	80	83	17	29	71

において $\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{O}$ のなす二面角について議論されているが^{44,45)}, Al系に対しては *m*-クロロ過安息香酸に対するのと同様な二面角 120° 付近を考えるのが実験結果をよく説明できると思われる。

二級アルコールの酸化はほぼ定量的に進行する(式36)。これに対し一級アルコールでは反応が遅い。たとえば1-ドデカノールでは2日反応させた後にも原料が54%回収されドデカノールは13%しか得られない。(E)-2-シクロドデセノールを過剰の $t\text{BuOOH}$ 存在下にベンゼン中加熱還流させるとエポキシ化と二級アルコール部位の酸化がひきつづいておこり, 一挙にエポキシケトンを得ることができる(式37)。なお以上の反応において $\text{Al}(\text{OBu}^t)_3$ のかわりに Me_3Al を用いても同様の結果が得られる。

R ¹	R ²	time (h)	Y (%)
Ph	Me	6	90
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8-$ $-(\text{CH}_2)_{11}-$	Me	12	100 ^a
		18	85
$\left[\text{+} \text{C}_6\text{H}_4 \text{OH} \right]$		15	85

a. by glpc

一般にアルミニウムを用いる酸化反応の利点として多くの官能基が inert であるということがあげられる。ここで述べた $\text{Al}(\text{OBu}^t)_3-t\text{BuOOH}$ 系における酸化条件下において, アセチレン, ハロゲン化物, エーテル, アセタールなどは不活性でほとんどが回収される。穏やかな条件下で進行するので有利な方法といえよう。

反応機構については次のように考える。ベンゼン中, $\text{Al}(\text{OBu}^t)_3$ とアルコールを混ぜるとまずアルコールと $t\text{BuO}$ 基の交換がおこり図7の(A)の形となる。 Me_3Al とアルコールを混ぜた場合にはすみやかにメタンガスが発生し, (A)となる。次に $t\text{BuOOH}$ を加えともう一度交換あるいはメタンガスの発生を伴ってアリルアルコールの場合には(B), 二級アルコールの場合には(C)となる。(C)においてAlはLewis酸として働き1の酸素原子をひきつける。この酸素の配位により酸素-酸

Fig. 7

素の結合は分極し2の酸素原子は求電子攻撃をおこしやすくなる。そして $\text{Al}-\text{O}-\text{R}$ の α 水素をハイドライドイオンとしてひきぬきカルボニル化合物をあとに残す。

9. おわりに

酸・塩基複合反応剤としての有機アルミニウム化合物に焦点をあて、いくつかの反応の開拓を進めてきた。その中で得たものはたとえば Zn の共存下にアルミニウム化合物を使うというちょっとした工夫で従来の反応形式を一新することができたということである。異種金属を「複合的」に使うということも今後の検討に値する。要はアルミニウムに限らず広い視野に立って反応剤のデザインに意を用い、ハンドメードの反応剤を目的に合わせて工夫するという楽しみが有機合成に加わってきたということだろう。

(昭和54年11月26日受理)

文 献

- 野崎 一, 化学と薬学の教室別巻. LIFE-CHEM, 第2号, 1 (1979); 日本化学会第38秋季年会, 2G09 (1978) 名古屋
- 大塚齊之助編, 化学の領域増刊117号, 金属の特性を活かした新しい有機合成反応, p.191 (1977); 日本化学会(芝 哲夫)編, 化学総説19, 新しい有機合成反応 p.45 (1978)
- Y. Kitagawa, S. Hashimoto, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 5030 (1976)
- S. Ozawa, A. Itoh, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2909
- S. Hashimoto, Y. Kitagawa, S. Iemura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *ibid.*, **1976**, 2615
- A. Itoh, K. Oshima, S. Sasaki, H. Yamamoto, T. Hiyama, H. Nozaki, *ibid.*, **1979**, 4751
- 非常に激しい条件下での Me_3Al と三級アルコール, ベンジルアルコール, フェニルケトンなどの反応が知られている。
 - D. W. Harney, A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.*, **27**, 1639 (1974)
 - A. Meisters, T. Mole, *ibid.*, **27**, 1655, 1665 (1974); *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1972**, 595
 - R. G. Salomon, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **38**, 3715 (1973)
 - A. Basha, S. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1465
- ネリルホスフェートの加水分解については次の報告がある。
 - C. A. Bunton, O. Cori, D. Hachey, J. P. Leresche, *J. Org. Chem.*, **44**, 3238 (1979)
- T. Saito, A. Itoh, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3519
- J. D. Roberts, R. Stewart, M. C. Caserio, "Organic Chemistry", p.493, W. A. Benjamin Inc., New York 1971
- P. A. Bartlett, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7501 (1973); P. A. Bartlett, J. I. Brauman, W. S. Johnson, R. A. Volkmann, *ibid.*, **95**, 7502 (1973)
- S. J. Rhoads, J. M. Watson, J. G. Kambouris, *ibid.*, **100**, 5151 (1978)
- W. C. Still, *ibid.*, **99**, 4836 (1977)
- S. Hashimoto, A. Itoh, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *ibid.*, **99**, 4192 (1977)
- A. Itoh, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 印刷中
- K. Maruoka, S. Hashimoto, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7705 (1977)
- 佐藤俊夫, 化学と工業, **32**, 795 (1979); A. Yasuda, S. Tanaka, K. Oshima, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6513 (1974); S. Tanaka, A. Yasuda, H. Yamamoto, H. Nozaki, *ibid.*, **97**, 3252 (1975); A. Yasuda, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 1705, 1752 (1979)
- H. Nozaki, K. Oshima, K. Takai, S. Ozawa, *Chem. Lett.*, **1979**, 379
- A. C. Cope, G. A. Berchtold, P. E. Peterson, S. H. Sharman, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6370 (1960); J. K. Crandall, L. C. Lin, *ibid.*, **89**, 4526, 4527 (1967); C. L. Kissel, B. Rickborn, *J. Org. Chem.*, **37**, 2060 (1972); S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2738 (1979)
- J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1817; J. Tsuji, T. Yamada, M. Kaito, T. Mandai, *ibid.*, **1979**, 2257
- W. A. Kleschick, C. T. Buse, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 247 (1977); C. T. Buse, C. H. Heathcock, *ibid.*, **99**, 8109 (1977); A. I. Meyers, P. J. Reider, *ibid.*, **101**, 2501 (1979)
- D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *ibid.*, **101**, 6120 (1979); S. Masamune, S. Mori, D. V. Horn, D. W. Brooks, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1665; M. Hirama, S. Masamune, *ibid.*, **1979**, 2225; D. V. Horn, S. Masamune, *ibid.*, **1979**,

2229. ケイ素のエノラートの (E), (Z) の作り分けについては, E. Nakamura, K. Hashimoto, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2079
- 23) M. Hirama, D. S. Garvey, L. D. L. Lu, S. Masamune, *ibid.*, **1979**, 3937; T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. S. Palmer, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2933 (1978); T. Fukuyama, K. Akasaka, D. S. Karanefsky, C. L. J. Wang, G. Schmid, Y. Kishi, *ibid.*, **101**, 262 (1979)
- 24) E. A. Jeffery, A. Meisters, T. Mole, *J. Organomet. Chem.*, **74**, 365 (1974); *idem*, *ibid.*, **74**, 373 (1974)
- 25) G. H. Posner, *Organic Reactions.*, **19**, 1 (1972)
- 26) G. H. Posner, J. J. Sterling, C. E. Whitten, C. M. Lentz, D. J. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 107 (1975)
- 27) A. Itoh, S. Ozawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 361 (1980)
- 28) T. Cohen, R. E. Gapinski, *ibid.*, **1978**, 4319
- 29) P. A. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.*, **40**, 1181 (1975); H. J. Reich, J. M. Renge, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5434 (1975)
- 30) S. J. Branca, A. B. Smith, III, *ibid.*, **100**, 7767 (1978)
- 31) T. Hiyama, A. Kanakura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3051
- 32) L. Ghosez, M. Vandewalle, in "Stereoselective Synthesis of Natural Products", W. Bartmann, E. Winterfeldt eds., Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979, p. 93, p. 130
- 33) S. Ozawa, A. Itoh, K. Oshima, H. Nozaki, 日本化学会第41春季年会, 3 R 24 (1980) 大阪
- 34) K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2417
- 35) T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.*, **1973**, 1041
- 36) D. Seyferth, S. B. Andrews, *J. Organomet. Chem.*, **30**, 151 (1971)
- 37) K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 印刷中
- 38) Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3179 (1977); Y. Okude, T. Hiyama, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3829
- 39) C. Djerassi, *Org. Reactions.*, **6**, 207 (1951)
- 40) G. H. Posner, R. B. Perfetti, A. W. Runquist, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3499
- 41) 高井和彦, 大嵐幸一郎, 野崎 一, 第26回有機金属討論会 B 102; *Tetrahedron Lett.*, 印刷中
- 42) K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6136 (1973)
- 43) S. Danishefsky, M. Hirama, K. Gombatz, H. Harayama, E. Berman, P. Schuda, *ibid.*, **100**, 6536 (1978); S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, J. D. Cutting, *ibid.*, **96**, 5254 (1974)
- 44) T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda, S. Teranishi, *ibid.*, **101**, 159 (1979)
- 45) B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4733

お知らせ

1979年1月より報文, ノートのSynopsis化を実施致しております。これに伴う新料金([第37巻第1号]掲載分から適用)は下記の通りです。

掲載された抄報の原報(マイクロフィッシュ)およびそのコピーを希望される方は規定の代金を添えて(現金書留, または郵券)お申し込み下さい。

記

◎ 投稿料

10,000 円

(抄報の別刷50部, 原報のマイクロフィッシュとそのコピー(B5判)各1部を含む)

◎ 原報のマイクロフィッシュ 1部 500 円

◎ 原報のコピー(B5判) 1ページ* 50 円

[前金, 郵送料込み]

(*原報のページ数は抄報に記載されています。
国外宛航空便は別途取扱います。)

なお, 「投稿規定」, 「原稿執筆の手引」は1月号に, 抄報の「ひな型」は昨年(第37巻)に数報掲載されておりますので, ご投稿の際はこれらをご参照下さい。