

リン原子を有する新規生理活性化合物

類似体の合成と反応に関する研究

押川 達夫

リン原子を有する新規生理活性化合物

類似体の合成と反応に関する研究

押川 達夫

1993年

名古屋大学図書
和 1168148

目 次

第1章	緒 言	1
第2章	三級ホスフィンを用いたアルコールの 立体特異的ハロゲン化反応	6
2・1	序 論	7
2・2	分子内に <i>endo</i> - および <i>exo</i> -オレフィンを有する化合物と TADとの反応；結果および考察	8
2・3	TADの活性を利用したアルールの 立体特異的ハロゲン化反応；結果と考察	11
2・4	実 験	14
	文 献	18
第3章	リン原子を含む三員環の合成と反応	
3・1	序 論	21
3・2	立体保護基で安定化された炭素－リン結合形成反応による ホスフィランの合成；結果および考察	22
3・3	炭素－炭素結合によるホスフィランの合成； 結果および考察	26
3・4	実 験	30
	文 献	36
第4章	ホスフィニル基によって活性化された α -ヒドロキシル基の 直接脱酸素化反応	
4・1	序 論	39
4・2	P_2I_4 による直接脱酸素化反応；結果および考察	40

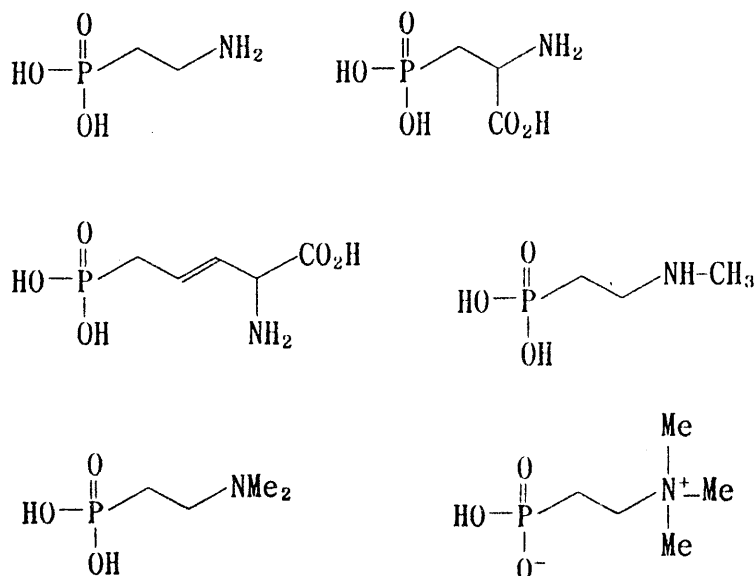
4・3	β -位にニトロ基をもつリン化合物の官能基変換反応 およびリン糖の合成；結果および考察	51
4・4	実験	58
	文献	67
第5章	光学活性アミノホスホン酸誘導体の不斉合成	
5・1	序論	70
5・2	光学活性尿素誘導体を用いる1-アミノホスホン酸誘導体 の不斉合成；結果および考察	72
5・3	β -ラクタム誘導体から2-アミノホスホン酸誘導体の 簡便合成；結果および考察	79
5・4	実験	80
	文献	85
第6章	基質の立体配置を保持した生理活性物質の合成と反応	
6・1	序論	88
6・2	(1S)-アミノ酸から(2S)-アミノホスホン酸誘導体の合成； 結果および考察	89
6・3	L-乳酸からホスホマイシンジメチルエステルの合成； 結果および考察	92
6・4	実験	100
	文献	109
第7章	ホスフィドアニオンの求核置換反応による新規炭素- リン結合生成反応とその立体化学	
7・1	序論	112
7・2	ニトロ基によって促進されたリン-ヒドラゾン付加物	

	から脱ヒドラジノ化反応；結果および考察	113
7・3	SDMAによって生じたホスフィドアニオンの 求核置換反応；結果および考察	115
7・4	実 験	119
	文 献	125
第8章	総 括	126
	本論文に関する研究報告	135
	謝 辞	140

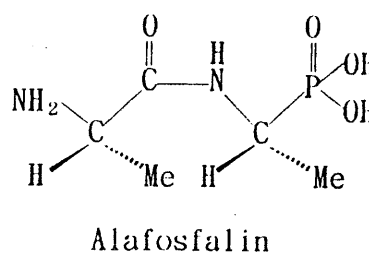
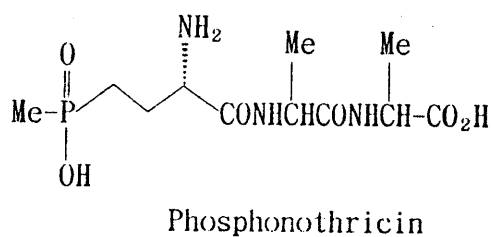
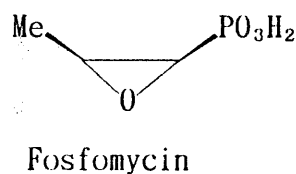
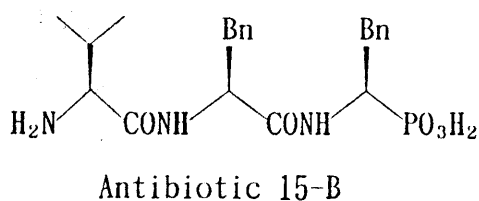
第 1 章

緒 言

リンは生体にとってきわめて重要な元素である。生体内に存在するリン化合物には、脊椎動物の骨や歯のリン酸カルシウムのような無機リン化合物もあるが、細胞膜構造、エネルギー授受や遺伝情報など生体内の重要な機能をつかさどっているリン化合物がある。細胞膜構造にはリン脂質、エネルギー授受にはアデノシン三リン酸（ATP）、遺伝情報には核酸が重要な役割をはたしていることは周知のとおりである。生体内に存在する有機リン化合物の多くは前述の核酸などに代表される正リン酸エステル誘導体であり、炭素-酸素-リン結合を持つものである。¹⁾一方、炭素-リン結合を有する生体内リン化合物の発見例はごく少なく、1950年代の中頃まで全く知られていなかった。しかし、1958年に初めて織毛虫から2-アミノエチルホスホン酸が見いだされ、その構造はリン酸より酸化数の小さいホスホン酸誘導体であった。これを契機として種々のホスホン酸誘導体が発見されていった。^{2, 3)}これら生体内のホスホン酸誘導体の構造の多くはコリン類似であり、リン脂質に含まれるホスホノ脂質である。これら生体内に発見されたアミノホスホン酸誘導体は原生動物生体内に含まれ、希に哺乳類の生体内にも見られるため、生物の進化や生命の誕生に関して未だ解明されてはいないものの興味ある物質である。また、シリアチン（2-アミノホスホン酸）類縁物質として発見されたこれらのリン化合物の構造式を以下に示す。



生体内で発見された前述のホスホン酸誘導体の構造を見ると、アミノ酸類似構造を有していることがわかる。また、アミノホスホン酸誘導体をペプチドもしくはトリペプチド合成した物質、およびホスホノマイシンのようにエポキシドを有する三員環化合物のように、抗生物質として見いだされてきた物質の構造式を以下に示す。



炭素-リン結合を有するホスホン酸誘導体の生体内での役割は未解明の部分が多いものの、生体内に発見されたホスホン酸誘導体や抗生物質にみられる前述のような作用から類推して、それらを合成し、またその生理活性を研究することは極めて興味深い。著者は、生体内に存在するこのような物質またはそれ

らが発展してきた抗生物質の構造に注目し、ホスフィンを用いた立体特異的
反応の開発、生理活性を示すアジリジン誘導体の構造に対応する含リン三員環化
合物であるホスフィランの合成と反応、ホスホン酸の α -炭素上に存在するヒ
ドロキシル基の直接脱酸素化反応、リン糖合成に重要なニトロ基のホルミル基
への変換反応およびアミノ酸類似構造体であるアミノホスホン酸の立体選択的
合成、および新規ホスホマイシン合成法などの研究課題に関して立体化学・反
応機構の面からも検討し新しい結果を得た。また、Michaelis-Becker 反応で
示されるホスホン酸ジアルキルのアニオンとハロゲン化アルキルとの反応で生
成する炭素-リン結合生成物は、従来から不均一反応系（希な条件を除く）で
行なわれ、その生成物の収率は必ずしも高くはなかった。そこで還元試剤とし
て知られるジヒドロピス（2-メトキシエトキシ）アルミン酸ナトリウム（S
DMA）をホスフィドアニオン生成試薬およびリン酸エステル部の還元試薬と
して均一反応系で行なうことにより容易に炭素-リン結合生成物が得られた。
生じたホスフィドアニオンとL-メンチル誘導体との反応からその反応の立体
化学的挙動に関しても検討した。それらの結果を第2章から第7章で述べる。

文 献

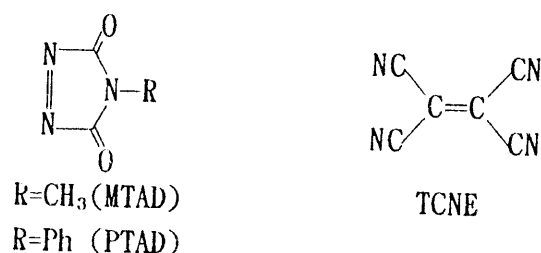
- 1) C. R. Paterson, "ヒューマンバイオケミストリー," 村地 孝監訳,
化学同人 (1990).
- 2) T. Hori, M. Horiguchi, and A. Hayashi, "*Biochemistry of
Natural C-P Compounds*," Tokyo: Maruzen Ltd. (1984).
- 3) a) J. Lehmann and A. A. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 4469 (1964).
b) W. Segal, *Nature*, 208, 1284 (1965).

第 2 章

三級ホスフィンを用いたアルコールの立体特異的

ハロゲン化反応

本章で用いる1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン (TAD) には, 4-フェニル置換TAD(PTAD)または4-メチル置換TAD(MTAD)誘導体が知られ, この物質はジエノフィルもしくはエノフィルとして働くことが知られている¹⁾。TADは, 電子吸引基を持つ環状アゾ化合物としてきわめて反応性の大きいジエノフィル化合物であり, それはテトラシアノエチレン(TCNE)よりもさらに反応性が大きいジエノフィルである。



最初に, 前述のTADとまだ知られていない環状モノテルペノイドとのエン反応に関して検討した。基質の環状モノテルペノイドとして, ピペリテノン²⁾と(+)-リモネンを選んだ。次にTADのエノフィルやジエノフィルとしての反応性だけでなく, TADの反応をさらに拡張するため, この試薬の強力な還元力を利用する反応を検討した。すなわち, Mitsunobu 反応と同様な反応中間体の三価のホスフィンとTADから生ずるベタインを化学種として利用するアルコールのハロゲン化について検討し従来のハロゲン化反応と比較した。

4-アルキル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン (ATAD) はテトラシアノエチレン (TCNE) よりも活性が高いということ, 即ち電子欠乏アゾ化合物であることが知られている。そのエノフィルとしての反応性については前に述べ

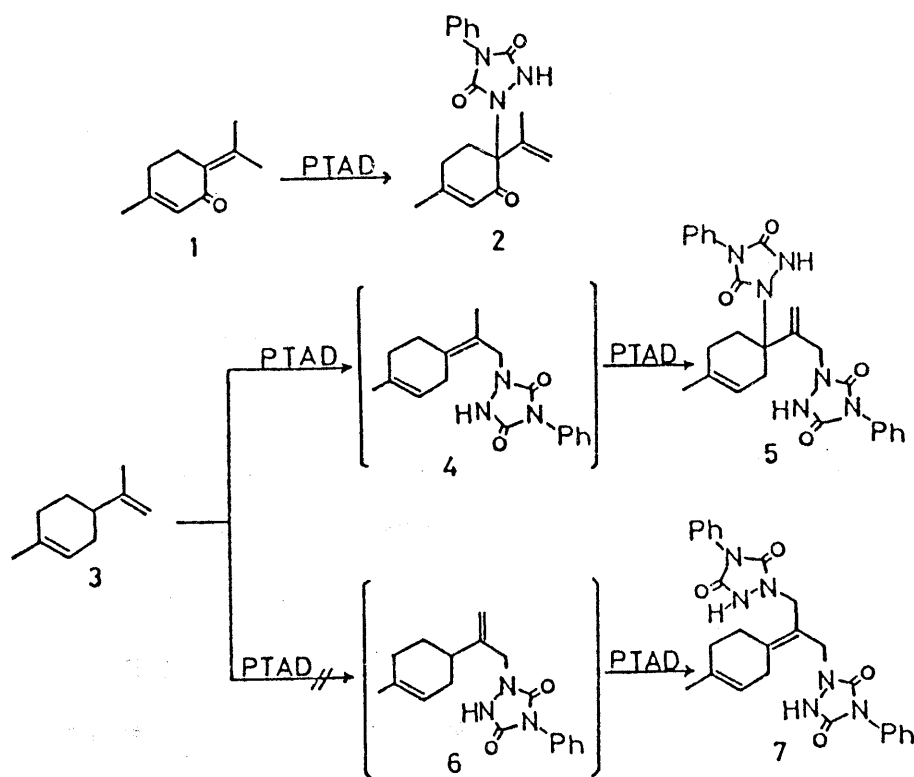
たところである。しかしながら、従来からATA Dは、いわゆる付加反応としてのみ用いられて来たため、この試薬を用いた研究分野を狭めていたといえる。そこで、ATA Dの活性を他の反応に拡張することを目的に、三級ホスフィンとATA Dから生ずるベタインを化学種として利用するアルコールの立体特異的ハロゲン化反応に関して種々検討した。また、このようなベタインと同様な Mitsunobu 反応²⁾との結果とも比較検討した。

2・2 分子内およびオレフィンを有する化合物とATA Dとの反応

—結果および考察—

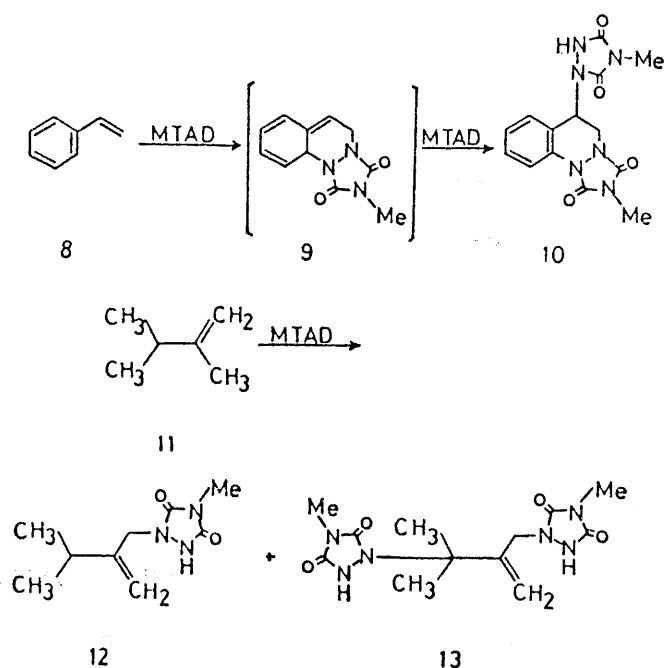
ピペリテノン 1³⁾ と等モル量のPTAD⁴⁾との反応から化合物 2 が収率 64% で、同様にして (+)-リモネン 3 との反応からは化合物 5 が収率 64% で得られた。ene 反応を起こした付加物 2 は、(+)-プレゴンの反応と同様にPTADがピペリテノン 1 の6位に付加し、メチル基の水素原子の引き抜きを経てイソプロペニル基を与えたものと考えられる。化合物 5 は 2:1 付加物であることが ¹H NMR の積分比から容易に確認された。2:1 付加物を生成するためのPTADの付加の様子には、次に示す反応中間体 4 および 6 が考えられる。基質である(+)-リモネン 3 の endo-オレフィン は NMR より消失していないことが確認されることから、明らかに exo-オレフィン部に対してPTADが優先的に付加したことがわかる。また、同様にピペリテノン 1 においても endo-オレフィンが NMR より消失していないことを確認した。これらのことを確認した後、付加の様子を検討した。中間体 4 はPTADがイソプロペニル基末端炭素へ ene 付加と同時に6位水素原子を引き抜きイソプロピリデン基の出現により生成したものと考えられる。さらに、ピペリテノン 1 の反応と同様に、中間体の 4 のイソプロピリデン基部分である6位へもう一分

子の PTAD が ene 付加⁵⁾すると同時に水素移動を伴ってイソプロピリデン基が出現した化合物 5 が生成したと考えられる。一方、6 が中間に生成するならば末端炭素への第 2 の PTAD の ene 付加反応によって、7 が生成すると思われる。中間体 6 にはビニリデンのプロトンが存在するはずであるが、このプロトンが ¹H NMR から観測されないことから、中間体 6 を経た 2:1 付加物の可能性は否定された。実験から得られた結果は、¹H NMR においても δ 4.8-5.2 付近に複雑であるものの endo-オレフィンとビニリデンプロトンが現われ、その積分比は水素原子 3 個分に相当することが確認され、これは化合物 5 の構造を支持するものであった。反応の様子を Scheme 1 に示す。



Scheme 1

このような結果から、PTADの化合物 1 および 3 への付加の反応形態において共通する点としては、PTADが *endo*-オレフィンよりも *exo*-オレフィンに対して優先して付加することおよび、6位に選択的に付加していくことである。そこで、このような事実をさらに確認すると同時にそれらの反応の利用範囲を拡張するため、(a) 中間体の分子内に 1,3-diene 構造を持たせることで [4+2] 環化付加反応を起こさせる環境を一方で作りながら、同一分子内で *exo*-オレフィンをも持たせた反応中間体とTADの反応、(b) イソプロピリデン基を有した非環状オレフィンとのTADの反応に関して検討した。前述の試み(a)の基質としてスチレン (8) を、(b)の基質として 2,3-ジメチル-1-ブテン 11 を選び、それぞれMTADと反応させた。尚、TADの誘導体としてMTADを用いた理由は、その生成物のオレフィンプロトンが ¹H NMR から観測されやすいためであり、また、PTADとの反応性と大差不いからである。



Scheme 2

スチレン 8 および 2,3-ジメチル-1-ブテン 11 の反応条件は化合物 1, 3 の反応と同条件下で行なった。スチレン 8 とMTADとの反応では定量的に 2:1 付加物 10 が与えられた。この 10 の構造は、¹H NMR から N-CH₃ が δ 3.15 と 3.23 に、それぞれシングレットとして観測されたことから 2:1 付加物であることを確認し、N-CH が δ 5.76 に観測されたことから明らかに 10 の構造を保持している。この場合、やはり中間体 9 の *exo*-オレフィンに対してMTADが [4+2] 環化付加反応よりも優先的に付加していったことがわかる。化合物 12 とMTADとの反応では、1:1 付加物 12 と 2:1 付加物 13 が与えられた。これらの結果から *endo* および *exo*-オレフィンを分子内に持つ化合物に対して、TADは *exo*-オレフィンを優先的に反応することがわかった。化合物 11 との反応に関しては、(+)-リモネン 3 と同様にイソプロペニル基にMTADが最初に付加して 12 を生成し、次いで生じた 12 のイソプロピリデン基に対して、さらにMTADが付加した 2:1 付加物 13 が、それぞれ与えられたことから反応中間体 4 を経て 2:1 付加物 5 が生成したことが明らかである。

2・3

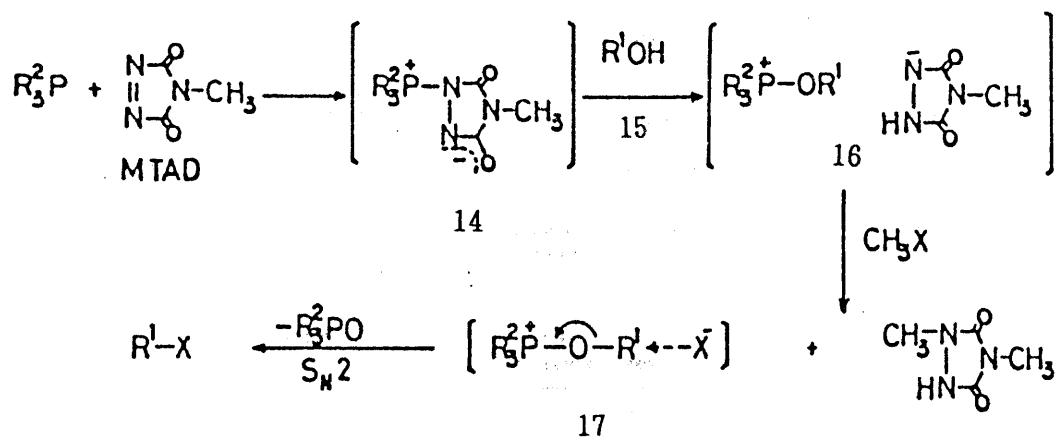
TADの活性を利用したアルコールの 立体特異的ハロゲン化反応

—結果および考察—

三級ホスフィンとメチルハライドおよびMTADによるアルコールのハロゲン化反応はテトラヒドロフラン中、室温で進行した。MTADは三級ホスフィンに加えるとMTAD特有の赤色が直ちに消失し、反応が進行していることが目に見えてわかった。この反応で得られた結果を Table 1, 2 に示す。これらの結果より、ハロアルカンの収率は用いる三級ホスフィンの種類には依存し

なく、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンどちらにおいても高収率でハロアルカンを与えた。反応機構は下記に示すようにベタイン 14 とアルコキシホスホニウム塩 15 が生成しているものと推定される。ヨウ化メチルによる中間体 15 のメチル化でハライドアニオンが生成し、このハライドアニオンが Arbuzov 型中間体、即ちアルコキシホスホニウム塩 16 のアルコキシ基の炭素へ背面から攻撃していったものと考えられる。反応の一般式を Scheme 3 に示す。

アルコール 15c, 15e との反応では相当するハロアルカンの立体配置が生成物の比旋光度から反転していることが明らかになった。このことより本反応は、 S_N2 反応で進行したことが判明した。ハロゲンの解離を促進する目的で等モル量の M T A D 存在下、 $\text{Ph}_3\text{P}^+\cdot\text{CH}_3\text{Br}^-$ を使いシクロヘキサノール 15b と反応させたところ、反応は全く進行しなかった。このことは、三級ホスフィンと



Scheme 3

MTADからアルコキシホスホニウム塩 16 が生成していることを示唆している。これらの結果から本反応は、 $R_3P / MTAD / CH_3X$ 系において中間体の化学種が $Ph_3P^+ \cdot CH_3X^-$ を経て反応は進行しているのではなく、鍵となるのはベタイン 16 と言える。また、この系は立体特異的にアルコールをハロアルカンへの変換反応に利用できることがわかった。これらの結果を Table 1 および Table 2 に示す。本反応と同様なベタインを生ずる Mitsunobu 反応、即ちトリフェニルホスフィン / ジエチルアゾジカルボキシレート / ヨウ化メチル系を用いてアルコール 15 のハロアルカン 18 への変換反応を試みた。これら得られた結果を本反応と比較検討のためにまとめた結果を Table 3 に示す。

TABLE 1. CONVERSION OF ALCOHOLS INTO HALOALKANES (TERTIARY PHOSPHINE/METHYL HALIDE/MTAD SYSTEM)

Alcohol 15a-e R'OH	R ₃ P	CH ₃ X	Product 18a-e R ¹ X	Purity/% G.L.C.	Yield /%	IR (cm ⁻¹)	Bp (°C)/mmHg, (mp °C)	
							Found	reported
Benzyl alcohol	Ph	I	Benzyl halide ^{b)}	100	92	1200, 645	101—102/15	102/15 ¹³⁾
	Ph	Br		100	91	1158, 680	81—82/18	80—81/16 ⁹⁾
	n-Bu	I		100	89	1200, 645		
Cyclohexanol	n-Bu	Br		100	87	1158, 680		
	Ph	I	Cyclohexyl halide ^{b)}	95	74	1170, 650	68—69/10	72/15 ¹³⁾
	Ph	Br		95	71	1160, 680	58—60/15	163—165 ¹³⁾
(-)-Menthol	n-Bu	Br		95	75	1170, 650		
	Ph	I	Neomenthyl halide ^{b)}	100	88	1170, 650	120—121/15	122—123/17 ⁹⁾
	Ph	Br		100	88	1165, 645	103—104/15	91/7 ¹³⁾
(-)-Borneol	n-Bu	Br		100	88	1165, 645		
	Ph	Br	(+)-Bornyl bromide ^{c)}	—	75	1180, 685	(129—131)	(133)
(-)-2-Octanol	n-Bu	Br		—	76	1180, 685		
	Ph	I	(+)-2-Iodooctane	81	65	1180, 680	101—102/18	42/0.5 ⁹⁾

a) Satisfactory ¹H NMR spectra have been obtained for all haloalkanes 5. b) Haloalkanes 5a, 5b, and were identified by G.L.C. being compared with authentic samples. c) Haloalkane 5d was isolated by chromatography on silica gel.

TABLE 2. HALOALKANES FROM OPTICALLY ACTIVE ALCOHOLS (TERTIARY PHOSPHINE/METHYL HALIDE/MTAD SYSTEM)

Haloalkane ^{a)} 18c-e	T _{comp} °C	[α] _D	
		Found	Reported
Neomenthyl iodide	17.0	+39.6° (c=1.01, EtOH)	+41.2° ^{b)}
Neomenthyl bromide	13.5	-7.26° (c=1.01, EtOH)	-10.45° ^{b)}
(+)-Bornyl bromide	15.0	-2.39° (c=1.01, EtOH)	+21.2° ^{b)}
(+)-2-Iodooctane	17.0	+23.8° (c=1.02, EtOH)	+19.53° ^{b)}

a) Optical rotations of the alcohols 2c, 2d, and 2e were -49°, -37.7°, and -9.9°, respectively.

TABLE 3. CONVERSION OF ALCOHOLS INTO HALOALKANES (Ph₃P/CH₃I/DEADC^{a)} SYSTEM)

R'OH	Product	Purity/% (G.L.C)	Yield ^{b)} /%	[α] _D
15a	Benzyl iodide	98	90	—
15b	Cyclohexyl iodide	78	61	—
15c	Neomenthyl iodide	100	92	+39.4 (c=1.02, EtOH)
15e	(+)-2-Iodooctane	96	92	+23.5 (c=1.02, EtOH)

a) DEADC=Diethyl azodicarboxylate (EtO-C(=O)-N=N-C(=O)-OEt). b) Isolated yield by distillation.

この結果、本反応と Mitsunobu 反応では、収率、光学純度の点から比較しても大きな差はなかった。しかしながら、本方法によるアルコールのハロアルカンへの変換反応は、穏和な条件下で高い光学純度と化学収率で生成物を与え、しかも副生成物のトリフェニルホスフィンオキシドと2,4-ジメチル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオンが生成物と容易に分離できる点で極めて有効な手段と言える。また、MTADを本反応のように redox 反応に応用したことは意義深いと言える。

2・4 実 験

2・4・1 一 般 的 事 項

融点および沸点は補正していない。IR スペクトルは日本分光 JASCO A-3を、¹H NMR は日立 R-24, R-24B および日本電子 EX-90 スペクトロメータを、マススペクトロメータは日立 RMU 7MG GC-MS を、旋光計は JASCO-DIP-4 を、ガスクロマトグラフは柳本 GCG-550T を、高速液体クロマトグラフは日本分光 UNIFLOW-211 を使用した。各種試薬および溶媒は常法にしたがって乾燥後使用した。これらの事項は第3章以降も同じである。

2・4・2 試 薬

4-メチル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン (MTAD), 4-フェニル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン (PTAD) およびピペリテノン³⁾は文献³⁾にしたがって合成した。(+)リモネンと 2,3-ジメチル-1-ブテンは市販品を使用した。

2・4・3 ピペリテノン 1 とPTADとの反応

ピペリテノン 1 0.5 g (3.33 mmol) の塩化メチレンまたは酢酸エチル (10 ml) 溶液にPTAD 0.6 g (3.33 mmol) の結晶を一度に加え、PTAD特有の赤色が消失後、さらに室温でかきまぜた (12 時間)。反応溶液に石油エーテルを沈殿が析出するまで加えた。沈殿物をろ別し白色の ene 反応生成物 2 が与えられた (収率 64 %)。mp 194-196°C (酢酸エチル/エタノールから再結晶)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.88 (s, 3H, CH_3), 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.33 (br d, $J = 4.55$ Hz, 2H, CH_2), 2.65 (br d, $J = 4.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.87 (s, 1H, $\text{HHC}=\text{C}-\text{CH}_3$), 5.19 (s, 1H, $\text{HHC}=\text{C}-\text{CH}_3$), 5.93 (s, 1H, endo olefin), 7.44 (s, 5H, Ph), 8.72 (br, 1H, NH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, 3360, 1780, 1700, 1620 cm^{-1} ; MS m/z , 325 (M^+), 149 ($\text{M}^+ - \text{PTADH}$).

元素分析; Found: C, 66.26; H, 5.83; N, 13.05 %.

Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 66.46; H, 5.85; N, 12.92 %.

2・4・4 (+)-リモネン 3 とPTADとの反応

2・4・3の反応条件と同様にして行い、2:1 付加物 5 が得られた (収率 64 %)。mp 150-151 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.97 (s, 3H, CH_3), 1.48-2.40 (m, 6H, CH_2 , ring), 4.31 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 6.35 (br s, 2H, NH), 7.43 (s, 10H, 2Ph); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$, 3460, 1785, 1725, 1600 cm^{-1} ; MS m/z , 482 (M^+), 132 ($\text{M}^+ - 2\text{PTADH}$).

元素分析; Found: C, 64.78; H, 4.71; N, 17.46 %.

Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$: C, 64.46; H, 4.96; N, 17.36 %.

2・4・5 スチレン 8 とMTADとの反応

反応条件は2・4・3と同様に行なった。スチレンにMTADを加えると直ちに赤色が消失すると同時に白色の沈殿物が析出してきた。その後、15分間室温でかきまぜると、定量的に2:1付加物 10 が与えられた。mp 270-273 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ, 3.15 (s, 3H, N-CH₃), 3.23 (s, 3H, N-CH₃), 3.85 (d, J = 12.5 Hz, 2H, CH₂), 5.76 (s, 1H, N-CH), 7.33 (m, 4H, aroma), 8.33 (br, 1H, NH); MS m/z, 330 (M⁺).

元素分析; Found: C, 50.95; H, 4.21; N, 25.28 %.

Calcd for C₂₆H₂₄N₆O₄: C, 50.99; H, 4.24; N, 25.46 %.

2・4・6 2,3-ジメチル-1-ブテン 11 とMTADとの反応

反応条件は前述の通りとし、11 とMTADの反応を行なうと1:1付加物 12 と2:1付加物 13 をそれぞれ収率73%、15%で与えられた。主生成物 12 (syrup); ¹H NMR (CCl₄) δ, 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.67 (s, 3H, CH₃), 2.17 (m, 1H, CH), 3.01 (s, 3H, N-CH₃), 4.16 (s, 2H, N-CH₂), 4.96 (s, 2H, C=CH₂), 8.92 (br, 1H, NH).

副生成物 13; m. p. 160-161 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ, 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 3H, CH₃), 3.04 (s, 6H, N-CH₃), 4.30 (s, 2H, N-CH₂), 4.87 (s, 1H, C=CHH), 5.08 (s, 1H, C=CHH), 8.99 (br, 2H, NH); MS m/z, 310 (M⁺).

元素分析; Found: C, 46.48; H, 5.88; N, 27.04 %.

Calcd for C₁₂H₁₈N₆O₄: C, 46.45; H, 5.81; N, 27.10 %.

2・4・7 ヨウ化メンチル 5c の合成； 標準的合成：

MTAD 2.4 g (21 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を(-)-メントール 3.0 g (19 mmol) とトリフェニルホスフィン 5.5 g (21 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 0℃で滴下した。10-15分後、ヨウ化メチル 2.7g (19 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液をさらに滴下した (過剰のヨウ化メチルを用いると目的のハロアルカンは低収率になった)。反応混合物を室温で6時間かきまぜた。溶媒を減圧下除去し、残留物に乾燥エーテルを加えて溶解させた。しばらく室温で放置するとエーテルに不溶の沈殿物 (トリフェニルホスフィンオキシドと 2,4-ジメチル-1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン) が析出したのでろ別した。ろ液を濃縮後、残留物を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル；展開溶媒：酢酸エチル / ベンゼン = 1 / 1 (v / v)) で分離、または真空ポンプにて減圧蒸留 (bp 120-121 °C / 15 mmHg, 1 mmHg = 133.322 Pa) するとヨウ化メンチル 5c が収率 88 % で与えられた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 0.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 0.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.63-2.43 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, and ring protons other than CHI), 4.63 (m, 1H, CHI). IR (cm^{-1}), 1170 (C-I). $[\alpha]_{\text{D}}^{17.0} +39.0^\circ$ (c 1.01, EtOH) (文献値,⁶⁾ $[\alpha]_{\text{D}} +41.2^\circ$); G.L.C. 保持時間: 2 min, column: Versamide 20%, 900 on Neopack 1A, 60 / 80 mesh; carrier gas; H_2 (1 kg / cm^2); column temperature: 141°C; column length: 2m). 尚、上記の反応で得られたハロアロカン誘導体であるヨウ化ベンジル,⁷⁾ 臭化ベンジル,⁸⁾ ヨウ化シクロヘキシル,^{6, 7)} 臭化シクロヘキシル, (+)-2-ヨウ化オクタン,⁹⁾ ヨウ化ネオメンチル,⁶⁾ 臭化ネオメンチル¹⁰⁾ および(+)-臭化ボルニル^{11, 12)} は、それぞれ沸点、比旋光度が文献と一致し、また標準品と生成物を GLC によって比較して一致した。

文 献

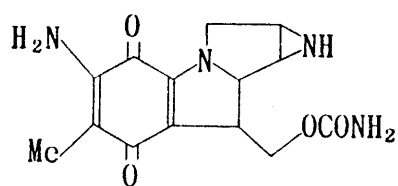
- 1) a) O. C. Cookson, S. S. Gupe, I. D. Stevens, and C. T. Watts, *Org. Synth.*, 51, 121 (1971); W. Adam and O. Delucchi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 762 (1980). b) H. Loibarer and E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta.*, 59, 2100 (1976).
- 2) O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1.
- 3) a) H. Ueda, K. Takeo, P. Tsai, and C. Tatsumi, *Agric. Biol. Chem.*, 29, 374 (1965), b) M. Yamashita, Y. Soeda, N. Suzuki, M. Yamada, K. Tsunekawa, T. Oshikawa, and S. Inokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 1871 (1983). c) H. Kung and P. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 2123.
- 4) J. D. Shiloff and N. R. Hunter, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 3773.
- 5) D. J. Pasto and A. Fu-Taichen, *ibid.*, 1973, 713.
- 6) T. Kurssanow, *Chem. Zentr.*, III, 1074 (1923).
- 7) M. Lauwers, B. Reginer, M. V. Eenoo, J. N. Denis, and A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 1801.
- 8) L. Hiner, H. Oedinger, and H. Hoffman, *Justus Liebigs Ann Chem.*, 626, 26 (1959).
- 9) D. G. Coe, S. R. Landauer, and H. N. Ryndon, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2281.
- 11) O. Wallach and E. Conrady, *Justus Liebigs Ann Chem.*, 252, 156 (1889); H. Heiman, P. Baeckstrom, and K. Torssel, *Acta. Chem. Scand.*, 22, 2034 (1968). 14) R. H. Pickard and J. Kenyon, *J. Chem. Soc.*, 99, 69 (1911).

- 12) G. A. Wiley, R. L. Hershkowitz, B. M. Rein, and B. C. Chung,
J. Am. Chem. Soc., 86, 964 (1964).

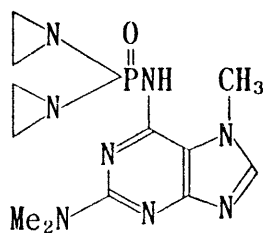
第 3 章

リン原子を含む三員環の合成と反応

ヘテロ三員環化合物の代表例としてチイラン，アジリジン（エチレンイミン）がよく知られている。特にアジリジンは，生理活性物質として古くから研究され，例えば下記に示す制癌剤マイトマイシンCの部分構造に見られる。同様にして，窒素原子と同族原子であるリン原子を含む三員環を合成することは合成化学的にも，また生理活性物質を探索する上でも興味ある。しかしながら，環内にリン原子を有するホスフィラン（ホスファシクロプロパン）に関しては，安定に単離した例として Goldwhiteら¹⁾，Quastら²⁾の報告例があるが，その他の報告例^{3, 4, 5)}ではホスフィランが中間体として介在したと推定される副生成物の生成のみ記述されているにすぎない。このようにホスフィランは合成の困難な物質とされてきた。このことの原因は炭素-炭素結合生成反応の際に用いる塩基によってホスフィラン骨格の炭素-リン結合が開裂することによる。即ち，ホスフィンオキシドの電子吸引性によって活性化された α -炭素上の水素はより酸性を帯びているため，塩基によって引き抜かれやすいことに起因するものと思われる。本章では，炭素-リン結合生成反応および炭素-炭素カップリング反応の二経路を経る方法についてホスフィラン合成を試みた。また，炭素-リン結合生成反応におけるホスフィラン合成の基質の一つで



Mitomycin C



Fopurine

ある 2,4,6-トリメチルフェニルホスフィン⁶⁾は、従来メシチレンと三塩化リンから塩化アルミニウムを触媒とした Friedel-Crafts 反応から合成⁶⁾されてきたが低収率であった。そこで、ホスフィラン合成の基質としての必要性から、ブロモメシチレンからハロゲン-金属交換反応を適用させた 2,4,6-トリメチルフェニルホスフィン合成の改良法についても合わせて検討した。

3・2 立体保護基で安定化された炭素-リン結合形成反応による

ホスフィランの合成

— 結果 お よ び 考 察 —

ホスフィラン合成は二つの方法で行なった。まず一方法として基質のホスフィン 19 に対して等モルの n-BuLi を加えることによってホスフィドモノアニオンを溶液中で発生させ、次いでジトシラート 20 と反応させることで炭素-リン結合を生成させた。さらに反応溶液中に等モルの n-BuLi を加えることで、再度ホスフィドモノアニオンを生じさせ分子内で炭素-リン結合を生成させた(方法A)。また、別法としては n-BuLi でホスフィドジアニオンを生成後、ジトシラート 20 と反応させた(方法B)。方法A, Bそれぞれの経路による炭素-リン結合生成反応に関して検討した。ホスフィラン合成反応の方法Aの場合は、収率 11-60 % (R = H, CH₃) で、方法Bでは収率 29-55 % (R = H) で目的物が得られた。これらの結果から立体的に嵩高い保護基を用いたホスフィラン合成では、方法Aの方が収率の点で優れていると言える。本方法における炭素-リン結合生成反応の様子は、通常の求核置換反応と同様に二級炭素より一級炭素の方がより求核置換を受けやすいことから、ホスフィドモノアニオンまたはホスフィドジアニオン 22 がジトシラート 20 の一級炭素へ最

初に攻撃していったものと考えられる。したがって、方法Bではジトシラートの置換基Rの存在によってホスフィラン 23 の収率が低下したものと思われる。このことを確認するために1-エチルエチレングリコールジ-p-トルエンスルホナート 20 (R = CH₂CH₃) を合成し、方法Aおよび方法Bについて検討した。その結果、全くホスフィラン 23 の生成が認められなかった。したがって、20 の二級炭素へのホスフィドアニオンの接近は、ホスフィンの t-Bu 基によって立体障害を受けており安定化していることが考えられる¹⁰⁾。得られたホスフィラン 23 は空気中の酸素で酸化されない程安定な物質であった。

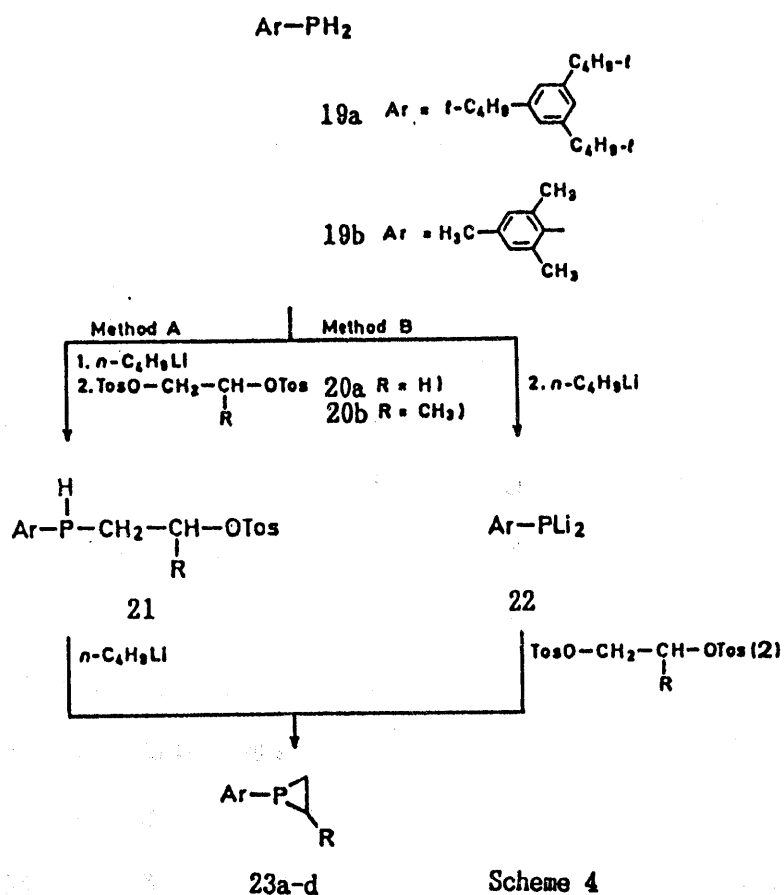


Table 4. 1-(2,4,6-Trialkylphenyl)-phosphorinanes prepared

Substrates	Product	Yield [%] by Method A	Method B	m. p. [°C]	Molecular Formula*	M. S. <i>m/e</i> (M ⁺)	I. R. (KBr) ^b ν [cm ⁻¹]	¹ H-N. M. R. (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm]
19a + 20a	23a	43	29	198-199*	C ₂₀ H ₃₃ P (304.5)	304	3050, 2870, 1420, 1360, 760	1.16 (s, 9H, <i>p-t</i> -C ₄ H ₉); 1.40 (s, 18H, <i>o-t</i> -C ₄ H ₉); 1.0-1.6 (br. s, 4H, CH ₂); 7.04 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H _{arom})
19a + 20b	23b	11*	-	98-100*	C ₂₁ H ₃₃ P (318.5)	318	3050, 2870, 1420, 1360, 760	0.5-1.1 (br. s, 2H, CH ₂); 1.14 (s, 9H, <i>p-t</i> -C ₄ H ₉); 1.20 (s, 3H, CH ₃); 1.44 (s, 18H, <i>o-t</i> -C ₄ H ₉); 1.4-1.6 (m, 1H, CH); 7.08 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H _{arom})
19b + 20a	23c	60	55	73-75*	C ₁₁ H ₁₃ P (178.2)	178	3000, 2980, 1460, 1380, 760	1.70 (s, 9H, CH ₃); 2.18 (s, 4H, CH ₂); 6.67 (br. s, 2H _{arom})
19b + 20b	23d	43	-	76-77*	C ₁₂ H ₁₇ P (192.2)	192	3030, 2940, 1470, 1380, 760	0.85 (br. s, 2H, CH ₂); 1.21, 1.23 (2s, 3H, <i>cis</i> and <i>trans</i> CH ₃); 1.88 (s, 9H, CH ₃); 1.8-2.5 (m, 1H, CH); 7.03 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H _{arom})

* Satisfactory microanalyses obtained: C \pm 0.32, H \pm 0.26.

^b Absorptions for C-H_{arom}, C-H_{aliph}, Ar-P, P-CH₃, and C-P, respectively are given.

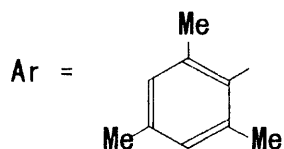
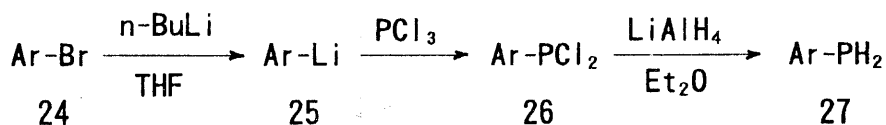
* Mixture of *cis*- and *trans*-isomers was not separated.

化合物 23c は P-Ar 基に対して置換基が *cis*, *trans* の異性体が存在するが、それぞれを単離するには至らなかった。合成の反応式を Scheme 4 に、結果を Table 4 に示す。

先に述べた Goldwhite らの合成法では、PH₃ を基質として用い、またそのホスフィン自身をホスフィドアニオン発生剤として作用させなければならず、そのため 2 等量以上のホスフィンを用いなければならなかった。また用いた PH₃ が自然発火する程空気中で不安定な気体であることなど、従来法は操作上困難な方法である。これと比較して本法によるホスフィラン合成は、容易にしかも穏和な条件下で行なえる有効な合成法と言える。

この反応で用いた基質の 2,4,6-トリメチルフェニルホスフィン⁸⁾の合成については、三塩化リンとメシチレンとの Friedel-Crafts 反応で従来合成されてきたが、低収率であった。そこで、このホスフィン合成の改良法を確立することは本章で述べるホスフィラン合成のための基質になるだけでなく、有機合成化学にとって重要なリン化合物を提供することを示唆している。例えば、市販されているジクロロフェニルホスフィンから導かれるフェニルホスフィンは空気中で発火したり、悪臭を発生する等の極めて取り扱いにくい物質である。

しかし、リン原子のまわりの立体空間を嵩高い保護基の環境下に置くと飛躍的に安定化し、取り扱いやすい物質になることが近年わかってきた。⁷⁾ 一方、ホスフィンを用いる反応の発展性を考えた場合、あまり嵩高い保護基を用いることは、その嵩高い保護基の立体障害のため種々の合成反応の応用に拡張できないおそれがある。このような意味で、2,4,6-トリメチルフェニルホスフィン合成の改良法を確立することは工業的にも意義がある。合成反応式は以下に示すように、プロモメシチレン 24 と n-BuLi とのハロゲン-金属交換反応を起こさせ 25 とし、次いで三塩化リンを加えることでジクロロ (2,4,6-トリメチルフェニル)ホスフィンが収率 65 % で与えた。さらに、常法によって水素化リチウムアルミニウムで還元することにより目的のホスフィン 27 が与えられた (Scheme 5)。本合成法は簡便なホスフィン合成であり、工業的にも優れた合成法¹⁶⁾ と言えるであろう。

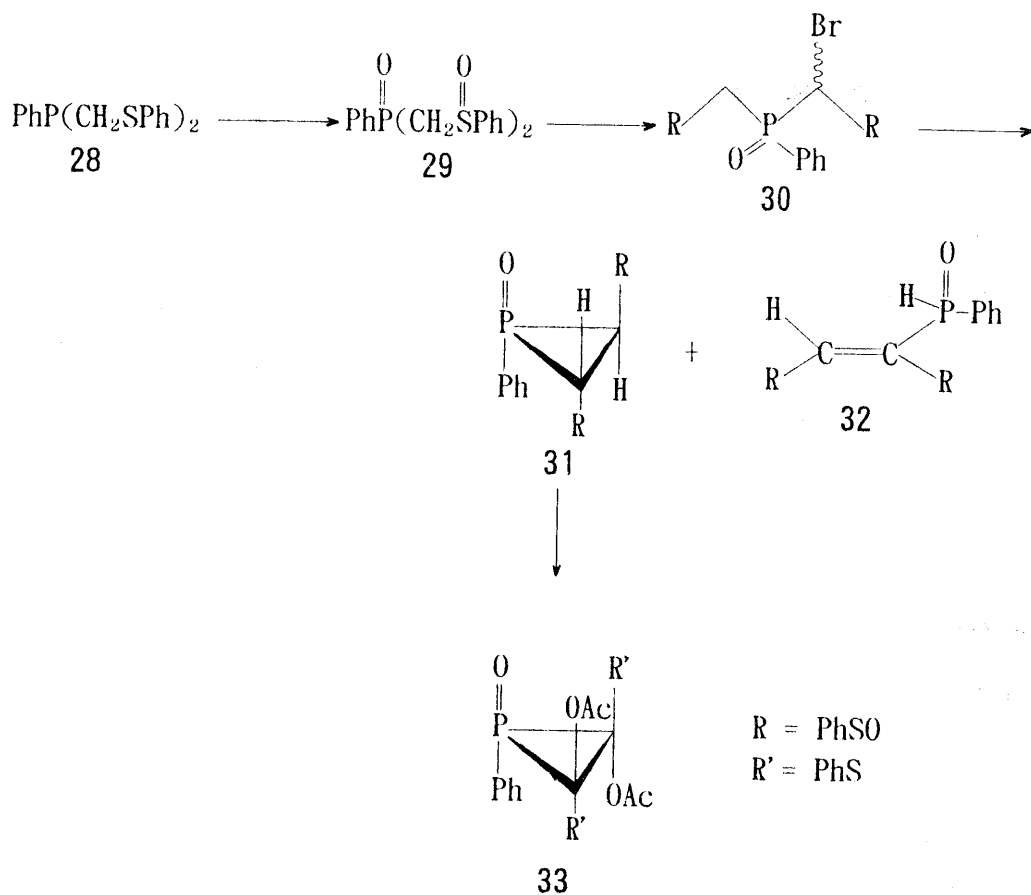


Scheme 5

- 結果 および 考察 -

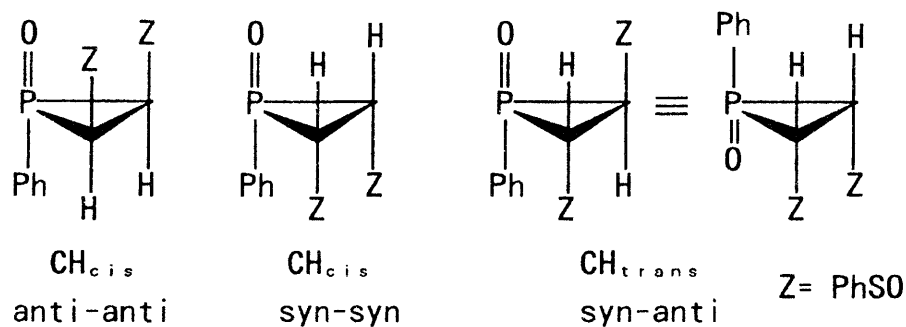
化合物 28 はフェニルホスホナスジクロリドとクロロメチルフェニルスルフィドの Grignard 試薬から合成した。ホスフィン 28 は過酸化水素水で酸化しホスフィンオキシド 29 とした。炭素-炭素結合生成のために化合物 29 の α -ブロモ化に関して種々の方法を試みたが、NBS-臭素-ピリジン系¹²⁾が最も高収率で α -ブルモホスフィンオキシド 30 を与えた。化合物 30 はジアステレオマーであることが HPLC において観測され、その生成比は 1.5 / 1.0 であることを確認したが単離には至らなかった。化合物 30 の炭素-炭素結合形成反応に塩基としてトリエチルアミンと強力な脱臭化水素剤である DBU を用いて試みた。反応は室温で進行し、ホスフィラン 1-オキシド 31 および不飽和化合物 32 が与えられた。塩基として DBU を用いた場合、不飽和化合物 32 が主生成物として与えられた (31 の収率 3%, 32 の収率 73%)。

ホスフィランは緒言でも述べたように、塩基や熱に対して不安定な物質であることが知られている。したがって、炭素-炭素結合形成反応からホスフィラン 1-オキシドを化学選択的に生成させることは極めて困難なことであると言える。塩基性の強い DBU を用いた場合には、その強い塩基性条件下のため、一旦は生成したホスフィラン 1-オキシド 31 が三員環を開環し、不飽和化合物 32 を主生成物として与えることがうなずける。一方、塩基としてトリエチルアミンを用いた場合、DBU とは異なり臭化水素の 1,3-脱離が穏和に進行しホスフィラン 1-オキシド 31 の収率の向上が見られた (31 の収率 75%, 32 の収率 3%)。合成反応式を Scheme 6 に示す。



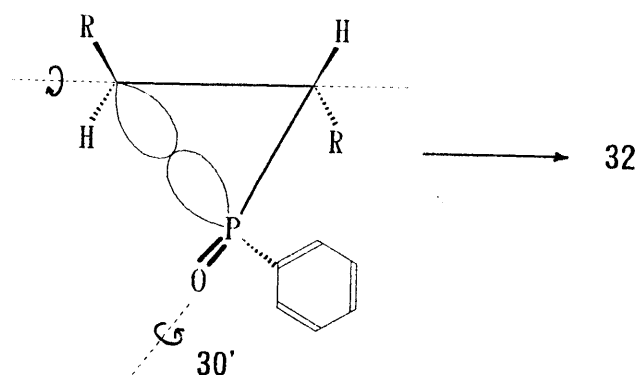
Scheme 6

Quast と Heuschmann¹³⁾ らは著者と同様にジアステレオマーの α -ブromo 前駆体から 2, 3-ジ-*tert*-ブチルホスフィランオキシド 1-オキシドの合成に成功し、その立体化学に関して検討している。即ち、 α , α' -炭素上の水素は互いに *cis* であり、また P=O とその水素は互いに *anti* の関係にある構造を保持しているとしている。本合成法で得られたホスフィラン 1-オキシド 31 には、Scheme 7 に示す三種の異性体の存在の可能性がある。しかしここでは以下の理由により、化合物 31 の置換基 R または α , α' -水素原子は互いに *anti* に位置しているものと推測される。



Scheme 7

このことを暗示させるものとしては、ホスフィランが開環した副生成物 32 の幾何異性体がある。不飽和化合物 32 の ^1H NMR 観測結果からビニルプロトンとの H-P カップリング定数が $J_{\text{HCCP}} = 15.0 \text{ Hz}$ と小さい値を示した。これは明らかに H-C=C-H と R-C=C-R が互いに cis すなわち Z-geometry であることを示している。仮に、32 が E-geometry ならば、そのカップリング定数が $J_{\text{HCCP}} = 45.0 \text{ Hz}$ であることが知られている。¹³⁾ 以上のことから、不飽和化合物 32 は Z-geometry であることが支持される。このようにホスフィランオキシド 31 の炭素-リン結合が塩基によって開裂し、選択的に Z-geometry である不飽和化合物 32 を生成したとして、ホスフィランオキシド 31 の立体構造を考察した。ホスフィランオキシド 31 の α , α' -炭素上の水素原子はスルホキシドの電子吸引性のために酸性を帯びている。従って、塩基存在下では α -アニオンが容易に生じていると考えられる。この開環はキレトロピー反応であり、Woodward-Hoffman 則を適用して考察することができる。即ち、 α -アニオンとして開環する際のキレトロピーに関わる電子数はアニオンの 2 電子の他に反応に関与する電子数を加えると 4 電子系となる。この開環は熱反応であ



Scheme 8

るから非直線的キレトロピー反応に該当し，同旋的に結合が切れることが許容される (Scheme 8)。このような炭素-リン結合の切断によって 32 の Z-geometry が生ずるためには，ホスフィラン 1-オキシド 31 の α, α' -水素原子の立体配置は互いに anti でなければならない。このホスフィランオキシド 31 の α, α' -水素原子の立体配置が互いに anti であることをさらに確認するために，Pummerer 反応を試みた。その結果，反応生成物の ^1H NMR から δ 3.00, 3.32 ppm の二種類の OAc 基が観測された。このことから，ホスフィランオキシド 31 は (2S, 3S) あるいは (2R, 3R) であることを確認した。また，ホスフィランの構造に特徴的な ^{13}C NMR から α, α' -炭素 (sp^3) は文献^{10, 13)}に報告されているようにからも低磁場に (δ 69.5, 73.6 ppm) に観測され，また ^{31}P NMR から (δ 62.7 ppm, 内部標準として H_3PO_4 を用いた) に観測された。以上のようにこの研究結果は，リン原子の α -炭素上にフェニルスルフィニル基を導入することにより 1,3-脱離反応を促進させたホスフィラン 1-オキシド合成の初めての成功例である。

炭素-リン結合生成反応によるホスフィランの合成

3・4・1 試 薬

n-ブチルリチウムは市販の 1.5 Mのヘキサン溶液を用いた。1-置換エチレングリコールジトシラートは対応するエチレングリコールから塩化p-トルエンスルホンとピリジン存在下、または水素化ナトリウムを用いて合成した。2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルホスフィン⁷⁾は文献⁷⁾に従って合成した。

3・4・2 ホスフィラン 23 の標準的合成法 A

2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルホスフィン 19a 3.0 g (10.8 mmol) の THF (30 ml) 溶液に n-BuLi (11.9 mmol) を室温で加えた。エチレングリコールジトシラート 20a (10.8 mmol) の THF 溶液 40 ml を反応混合物に徐々に滴下し、リンアニオンの赤色が消失したところで、さらに n-BuLi (11.9 mmol) を加え、室温で6時間かきまぜた。反応混合物へ 0.1 N 塩酸 20 ml を加えて反応を終了させた。反応溶液をクロロホルム (30ml x 3) で抽出した。有機層を分離して水 (20 ml x 3) で洗浄、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別した。ろ液を濃縮後、残留物の粗生成物をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル, 展開溶媒; 酢酸エチル/n-ヘキサン = 10 / 1) で分離した。目的のホスフィラン 23a が白色結晶として得られた。ホスフィラン誘導体 23a と 23d はカラムクロマト分離後、室温でしばらく放置しておくこと徐々に結晶化した。

3・4・5 ホスフィラン 23 の標準的合成法 B

本方法は基質の 2,4,6-トリ-*t*-ブチルフェニルホスフィンに対して 2 等量の *n*-BuLi を加え、エチレングリコールジトシラートと反応させる方法であり、反応条件、反応規模および反応の後処理は標準的合成法 A と同じである。

3・4・6 2,4,6-トリメチルフェニルホスフィン (メシチルホスフィン) 27 の新規合成

ブロモメシチレン 24 (25.1 mmol) の THF (30 ml) の溶液を -78°C に冷却し、*n*-BuLi (16.0 ml, 1.6 M *n*-ヘキサン溶液) を加えた。その後、同温で 0.5 時間かきまぜ、蒸留精製した三塩化リン (26.0 mmol) を反応混合物へ徐々に滴下し、滴下終了後、反応混合物をゆっくりと室温まで温度を上昇させた。次に反応溶液を 1 時間還流した。生成した塩化リチウムの白色沈殿物をろ別、沈殿物をエーテルで洗浄後、ろ液を減圧下にて溶媒を除去した。残留物の粗生成物を真空ポンプにて減圧蒸留し、2,4,6-トリメチルフェニル亜ホスホン酸ジクロリド 26 3.6 g を収率 65 % で得た。bp $85-90^{\circ}\text{C} / 1 \text{ mmHg}$ (文献値⁶⁾: bp $150-157^{\circ}\text{C} / 16 \text{ mmHg}$)。

合成した 2,4,6-トリメチルフェニル亜ホスホン酸ジクロリド 26 3.0 g (13.6 mmol) のエーテル (30 ml) 溶液を水素化リチウムアルミニウム (LAH) 1.1 g (28.0 mmol) のエーテル (30 ml) 溶液に窒素雰囲気下、氷冷して滴下した。同温で 2 時間かきまぜた。濃塩酸 (5 ml) と水 (5 ml) の混合溶液を反応混合物へ滴下し、エーテルで抽出した。有機層を分離し水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別してろ液を濃縮後シロップ状の残留物を冷蔵庫で一夜放置しておくで結晶化した。mp $42-43^{\circ}\text{C}$ (文献値⁶⁾: mp 40°C)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 2.24 (s, 6H, 2o- CH_3), 2.29 (s, 3H, p- CH_3), 8.19

(d, 2H, $J_{HP} = 525$ Hz, PH_2), 6.83 (s, 2H, aroma).

3・4・7 実 験

炭素-炭素結合生成反応によるホスフィランの合成

3・4・8 ビス(フェニルチオメチル)フェニルホスフィン (28) の合成

窒素雰囲気下クロロメチルフェニルスルフィド 3.7 g (23.4 mmol) と金属マグネシウム (23.4 mg atom) から THF (30 ml) を溶媒とし Grignard 試薬を調製した。この Grignard 試薬溶液にフェニルホスホナスジクロリド 2.0 g (11.2 mmol) の THF (20 ml) 溶液を室温で滴下した。滴下終了後、室温で5時間かきまぜた。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加えて反応を止めた。反応溶液をエーテル (3 x 30 ml) で抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 展開溶媒: ヘキサン) で分離させ、白色の結晶 28 を収率 45 % で得た。mp 71-72°C (EtOH から再結晶)。

1H NMR ($CDCl_3$) δ , 2.92 (s, 4H, $2CH_2$) and 6.98 (br s, 15H, 3Ph).

元素分析 実測値; C, 74.54; H, 5.96 %.

計算値; $C_{20}H_{19}PS$: C, 74.51; H, 5.94 %.

3・4・9 ビス(フェニルチオメチル)フェニルホスフィンオキシド (29) の合成

化合物 28 0.5 g (1.55 mmol) の酢酸 (10 ml) 溶液に 30 % 過酸化水素水

0.37 g (3.3 mmol) を 0℃ で滴下し、同温で1時間かきまぜた。反応混合物を室温にもどし、さらに 0.5 時間かきまぜた。常法に従って過剰の過酸化水素水を分解した。生成物はカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：PhH / AcOEt = 1 / 1 (v / v)) で分離し、化合物 28 0.4 g を結晶として収率 80 % で得た。mp 125-127℃。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 2.92, 3.20 (s x 2, 4 H, 2CH_2), and 7.36-7.43 (m, 15H, 3Ph). IR (cm^{-1}), 1100 (P=O) and 1150 (S=O).

元素分析 実測値； C, 64.82; H, 5.15 %.

計算値； $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{PS}_2$: C, 64.85; H, 5.17 %.

3 · 4 · 1 0 化合物 29 の臭素化反応による (30) の合成

化合物 29 0.28 g (0.76 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に臭素 0.25 g (1.59 mmol) と N-bromosuccinimide (NBS) 0.14 g (0.76 mmol) のピリジン (1 ml) 溶液を加え、室温で3時間かきまぜた。反応混合物を水 (30 ml) に注ぎ込み、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ別後、溶媒を減圧下除去した。生成物は薄層クロマトグラフィー（シリカゲル、展開溶媒：PhH / AcOEt = 1 / 1 (v / v)) で分離し、化合物 30 0.2 g を結晶として収率 60 % で得た。mp 119-124 °C。化合物 30 を高速液体クロマトグラフィー（溶出液； CHCl_3 / MeOH = 20 / 1 (v / v)) において分析した結果、保持時間 4.2 分および 4.4 分に二つの成分が観測されジアステレオマーの混合物であることがわかった。その生成比は、1.5 / 1.0 であった。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 3.09-3.81 (m, 2H, CH_2), 4.81-5.30 (m, 1H, CH-Br), 7.43-7.85 (m, 15H, 3Ph). IR (cm^{-1}), 1100 (P=O), 1160 (S=O), 690 (C-Br). MS, m / z, 480 (M^+), 482 ($\text{M}^+ + 2$).

元素分析 実測値 ; C, 49.57; H, 3.69 %.

計算値 ; C₂₀H₁₈BrO₃PS₂: C, 49.90; H, 3.77 %.

3・4・11 1-フェニル-2,3-ビス(フェニルスルフィニル)ホスフィラン 1-オキシド (31) の合成

化合物 30 0.1 g と過剰量のトリエチルアミン (5 ml) の THF 溶液を室温で 12 時間かきまぜた。溶媒を減圧下除去し、残留物を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル, 展開溶媒: PhH / AcOEt = 1 / 1 (v / v)) で分離させ、ホスフィランオキシド 31 0.06 g と不飽和化合物 32 0.003g をそれぞれ収率 75 %, 3 % で得た。いずれもシロップ状の物質であった。ホスフィランオキシド 31; ¹H NMR (CDCl₃) δ, 4.34 (dd, J_{PCH} = 7.5 Hz, J_{HH} = 3.5 Hz, 2H, 2CH), 7.55-7.93 (m, 15H, 3Ph); IR (cm⁻¹), 1450 (P-C_{arom}), 1130 (P=O), 1050 (S=O), 700 (C-P); MS, m / z, 400 (M⁺).

元素分析 実測値 ; C, 60.11; H, 4.31 %.

計算値 ; C₂₀H₁₈S₂O₃P: C, 59.99; H, 4.28 %.

不飽和化合物 32 ; ¹H NMR (CDCl₃) δ, 6.10 (d, J_{HCCP} = 15.0 Hz, 1H, P-C=C-H), 7.00 (d, J_{HP} = 444.0 Hz, 1H, PH), 7.20-7.60 (m, 15H, 3Ph); IR (cm⁻¹), 2350 (P-H), 1580 and 840 (C=C); MS, m / z, 400 (M⁺).

3・4・12 1-フェニル-2,3-ビス(フェニルスルフィニル)ホスフィラン 1-オキシド (31) と無水酢酸との Pummerer 反応

ホスフィラン 1-オキシド (31) 0.1 g (0.25 mmol) と無水酢酸 0.06 g (0.55 mmol) および微量のトシル酸存在下の塩化メチレン (5 ml) 溶液を室温

で12時間かきませた。溶媒を除去し、残留物を薄層クロマトグラフィー（シリカゲル, 展開溶媒: PhH / AcOEt = 1 / 1 (v / v)) で単離し, (2S, 3S または 2R, 3R)-1-フェニル-2,3-ジアセトキシ-2,3-ビス(フェニルチオ)ホスフィラン 1-オキシド (33) 0.1 g を収率 85 % で得た。mp 135-136°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 3.00, 3.32 (2s, 3H, 2 x OAc), 7.52 (m, 15H, 3Ph); $^{31}\text{P NMR}$ (CDCl_3) δ_{P} , 62.7 (from 85 % H_3PO_4); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ , 34.2 (s, CH_3), 34.5 (s, CH_3), 69.5 (d, $J_{\text{CP}} = 37.8$ Hz, $\text{C}\alpha$), 73.6 (d, $J_{\text{CP}} = 35.2$ Hz, $\text{C}\alpha'$), 127.4 (P-arom), 128.1 (P-arom), 129.3 (P- and S-arom), 129.5 (S-arom), 130.4 (S-arom), 140.9 (S-arom), 143.3 (P-arom), 226.3 (s, C=O), 230.3 (s, C=O); IR (cm^{-1}), 1590 (C=O), 1450 (P-Ph), 1150 (P=O), 750 (C-S-C), 690 (C-P); MS, m / z, 484 (M^+).

元素分析 実測値; C, 59.52; H, 4.34 %.

計算値; $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{S}_2\text{O}_5\text{P}$: C, 59.50; H, 4.37 %.

文 献

- 1) a) R. I. Wagner, L. D. Freemann, H. Goldwhite, and D. G. Rowsell, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 1102 (1967), b) S. Chan, H. Goldwhite, H. Keyzer, D. G. Rowsell, and R. Tong, *Tetrahedron*, 25, 1097 (1969).
- 2) a) H. Quast and M. Heuschmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 867 (1978), b) Idem., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 977.
- 3) P. Burns, G. Capozzi, and P. Haake, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 925.
- 4) A. J. Fry and L. L. Chung., *ibid.*, 1976, 645.
- 5) H. Quast and M. Heuschmann, *Chem. Ber.*, 115, 901 (1982).
- 6) W. C. Davies, *J. Chem. Soc.*, 1935, 462.
- 7) M. Yoshifuji, K. Shibayama, and N. Inamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 2495 (1983).
- 8) A. Michaelis, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 293, 193 (1896).
- 9) C. L. Butler, W. L. Nelson, A. G. Renfrew, and L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, 575 (1935).
- 10) M. Yoshifuji and K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 44, 1726 (1971).
- 11) T. Oshikawa and M. Yamashita, *Synthesis*, 1985, 290.
- 12) G. Tsuchihashi and K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 44, 1726 (1971).
- 13) a) H. Quast and M. Heuschmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 390, b) J. P. Albrand, D. Gagnaier, M. Picard, and J. B. Robert, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 4593.
- 14) R. B. Woodward and R. Hoffmann, "The Conservation of Orbital Symmetry," Verlag Chemie and Academic Press, Inc., Weinheim (1970).
- 15) G. Glue, I. T. Kay, and M. R. Kipps, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*,

1970, 1158.

16) 押川, 山下,

メシチル亜ホスホン酸ジクロリドの製造方法

日本国特許 特許番号 17081899号 (1992年) .

第 4 章

ホスフィニル基によって活性化された α -ヒドロキシ基の 直接脱酸素化反応

P-H結合を有するリン化合物のカルボニル化合物への付加反応により、リン原子の α -炭素上にヒドロキシル基を持たせた炭素-リン結合した化合物を与えることはよく知られてい

る。^{1, 2)} この付加反応は容易に炭素-リン結合を生成できる点でホスホン酸やホスフィン誘導体などの炭素-リン結合を有する化合物の合成に有効な手段といえるものの、リン酸基を有する生理活性物質合成を指向した場合、その α -ヒドロキシル基を水素原子に置き換える必要がある。従来、この反応としてはジアルキルホスホン酸やジフェニルホスフィンオキシドのP-H基のケトンまたはアルデヒドのカルボニル基への付加などが知られているが、反応により生じた α -ヒドロキシル基を塩素原子に変換することに関しては、アルデヒドとの付加物に塩化チオニルを作用させることによって成功してはいるものの、ケトン付加物については、同条件下で β -脱離反応を伴い不飽和化合物のみが与えられてきた。³⁾ 従って前者の場合には生成したクロル化物を過水素分解し、また、後者の場合には生成した不飽和化合物を水素化して目的物を得ていた。このような制約の中で、 α -ヒドロキシル基を直接的に水素原子に変換することが、炭素-リン結合を有する生理活性物質を合成する上で待望されていた。

古くから知られていた三ヨウ化リン (PI_3)、四ヨウ化二リン (P_2I_4) は無機化学の分野で研究されていた物質であった。近年これらの物質が酸素との親和力が強いことから有機化合物との反応に用いられるようになってきた。しかしながら、 PI_3 は低沸点の液体で取り扱いにくい物質のため、ここでは P_2I_4 を用いた直接脱酸素化反応に関して検討した。最初に基礎実験として(1-ヒドロキシアルキル)ジフェニルホスフィンオキシドを用い、次に1-ヒドロキシアルキルホスホン酸エステルを用いて P_2I_4 の反応を種々検討した。ところで、用いた P_2I_4 は、その分子量が 520 と大きく、反応基質に対して当量の

P_2I_4 が必要になる等の欠点があることが研究の結果から明らかになった。そこで、 P_2I_4 の調整法を参考にしながら反応系内で脱酸素化試剤を調製させる方法に関しても種々検討した。

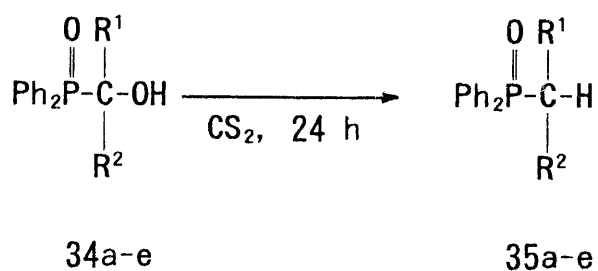
前述のようにカルボニル基に対し H-P を持つリン化合物が C=O 基に付加反応を起こし炭素-リン結合を形成する反応の他に、カルボニル炭素と同様に強い電子吸引基を有するオレフィン炭素のような電子欠乏性炭素へ H-P を持つリン化合物が付加反応を起こすことが知られている。塩基存在下、アルデヒド誘導体とニトロメタンとの反応から生じるニトロオレフィン誘導体を合成し、H-P を持つリン化合物との付加反応と、それにより生じるリン原子の β 位ニトロ基の変換反応について検討した。この反応によりヘミアセタール環内にリン原子を有するリン糖の部分骨格が構築できるので、 β -炭素上のニトロ基をオゾンおよび一重項酸素を用いてホルミル基へ変換し、さらにヒドリドで還元する反応を試みた。これらの結果からリン糖合成へ応用することにより成功した。

4・2

P_2I_4 による直接脱酸素化反応

— 結果 および 考察 —

反応の溶媒を二硫化炭素またはクロロホルムとして、基質のヒドロキシル化合物 34 と P_2I_4 を室温でかきまぜるだけでこの脱酸素化反応は容易に進行し、後処理は無機リン化合物が水溶性のため容易に目的物のデオキシ化物と分離することができた。反応式は下記に示す通りであり (Scheme 9)、その結果を Table 5 に示す。



Scheme 9

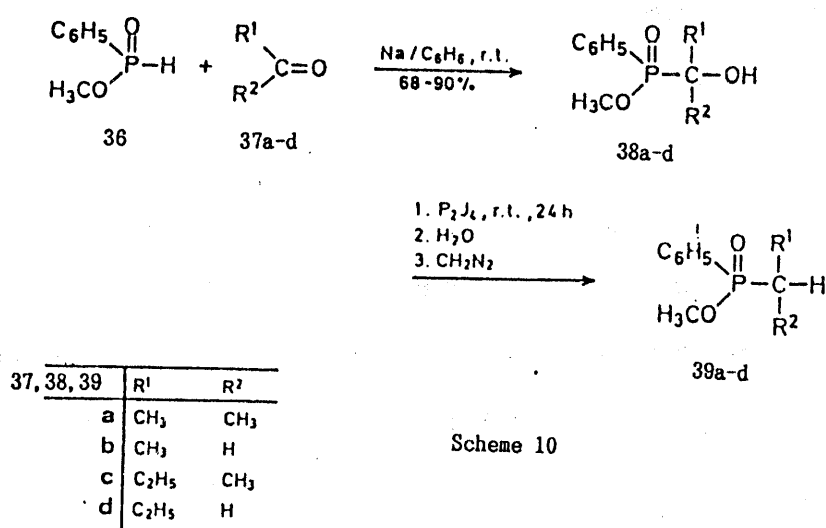
Table 5. Compounds 35a-e prepared from 34a-e.

Compound	R ¹	R ²	Yield(%)	MS(M ⁺)	Mp(°C)
<u>35a</u>	Me	Me	91	244	144-145 ⁵⁾
<u>35b</u>	H	Me	87	230	123 ⁶⁾
<u>35c</u>	Me	Et	86	258	oil ⁷⁾
<u>35d</u>	H	Et	73	244	100-101 ⁸⁾
<u>35e</u>		-(CH ₂) ₅ -	100	284	165 ⁶⁾

これらの結果，脱酸素化目的物 35 が高収率で与えられ，副生成物またはヨウ素化物も生成しなかったことにより，いわばこの反応は化学選択性を示していることが判明した。アルコールと三価のリン化合物との脱酸素化反応に関しては二，三の報告例^{9, 10)}があるが，操作方法の簡便さや高収率などの点から

比較すると本方法に優るものはない。また、本実験の場合と報告例の脂肪族および芳香族アルコール誘導体と P_2I_4 との反応結果⁹⁾とを比較すると本実験の方が高い収率で脱酸素化物を与えることがわかった。このことはホスフィンオキシドの電子吸引性によって α -炭素がより活性化されることによるものと考えられる。

次に前述の脱酸素化反応溶媒である二硫化炭素 ($\epsilon = 2.6$) では反応処理上取り扱いにくいいため、極性がやや高く良好な溶媒であるクロロホルム ($\epsilon = 4.8$) (安定化剤であるエタノールを除去したもの) を用い同反応を検討した。この反応操作は基質のクロロホルム溶液に P_2I_4 を加え室温でかきまぜるだけである。一方、この反応をリン酸エステル基を有するカルボニル付加物 38 に適用することを次に試みた。しかしながら、この反応の場合反応系が酸性になることにより、リン酸エステル部の加水分解がヒドロキシル基の脱酸素化と平行して起こることが判明した。したがって、後処理は生成物のリン酸部をメチルエステル化するために、ジアゾメタン処理することにより脱酸素化物 39 を好収率で得た。反応式を Scheme 10 に示し、その結果を Table 6 に示す。



Scheme 10

Table 6. Compounds 38 and 39 prepared.

Product	Yield [%]	m. p. [°C] or b. p. [°C]/torr	Molecular Formula*	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃) δ [ppm]	I.R. (KBr) ν [cm ⁻¹]	M.S. m/e (M ⁺)
38a	68	110-111°	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ P (214.2)	1.42, 1.47 (2d, 3H each, J = 15.0 Hz, 2CH ₃); 3.94 (d, 3H, J = 10.0 Hz, OCH ₃); 5.11 (s, 1H, OH); 7.5-8.4 (m, 5H _{arom})	3300 (OH)	214
38b	90	232-237°/0.1	C ₉ H ₁₃ O ₃ P (200.2)	1.37 (dd, 3H, J _{HH} = 7.0 Hz, J _{HP} = 15.0 Hz, CH ₃); 3.71 (d, 3H, J = 10.0 Hz, OCH ₃); 3.7-4.2 (m, 1H, CH); 5.39 (s, 1H, OH); 7.0-8.0 (m, 5H _{arom})	3350 (OH)	200
38c	76	200-202°	C ₁₁ H ₁₇ O ₃ P (228.2)	0.92 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃); 1.28, 1.30 (2d, 3H, J = 15.5 Hz, C-CH ₃); 1.63 (dq, 2H, J _{HP} = 15.5 Hz, J _{HH} = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃); 3.66 (d, 3H, J = 10.5 Hz, OCH ₃); 4.26 (s, 1H, OH); 7.1-7.8 (m, 5H _{arom})	3300 (OH)	228
38d	74	47-49°	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ P (214.2)	0.80 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃); 1.0-2.0 (m, 2H, CH ₂ CH ₃); 3.5-4.0 (m, 1H, CH); 3.45 (d, 3H, J = 10.0 Hz, OCH ₃); 4.05 (s, 1H, OH); 7.0-7.7 (m, 5H _{arom})	3300 (OH)	214
39a	74	95-100°/1.5	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ P (198.2)	0.95, 1.20 (2dd, 3H each, J _{HP} = 15.0 Hz, J _{HH} = 7.0 Hz, 2CH ₃); 1.5-2.5 (m, 1H, CH); 3.50 (d, 3H, J = 10.0 Hz, OCH ₃); 7.2-7.7 (m, 5H _{arom})	1240 (P=O)	198
39b	80	106-107°/0.8	C ₉ H ₁₃ O ₂ P (184.2)	1.00 (dt, 3H, J _{HP} = 15.0 Hz, J _{HH} = 7.0 Hz, CH ₃); 1.5-2.0 (m, 2H, CH ₂); 3.62 (d, 3H, J = 10.8 Hz, OCH ₃); 7.0-7.5 (m, 5H _{arom})	1250 (P=O)	184
39c	75	104-106°/0.7	C ₁₁ H ₁₇ O ₂ P (212.2)	0.81-1.3 (m, 8H, CH ₃ , C ₂ H ₅); 1.5-2.0 (m, 1H, CH); 3.55 (d, 3H, J = 10.0 Hz, OCH ₃); 7.0-7.7 (m, 5H _{arom})	1240 (P=O)	212
39d	77	117-119°/2	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ P (198.2)	0.95, 1.00 (2t, 3H, J = 7.0 Hz, CH ₂ CH ₃); 1.2-2.2 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ -); 3.60 (d, 3H, J = 10.8 Hz, OCH ₃); 7.0-7.8 (m, 5H _{arom})	1250 (P=O)	198

* Satisfactory microanalyses obtained: C ± 0.41, H ± 0.29.

これら P₂I₄ による脱酸素化反応に関してまとめると、従来の P(O)C-OH の α-ヒドロキシル基を水素原子に置き換える官能基の変換反応法、すなわちヒドロキシル基を塩素原子に置換後加水素分解する方法、およびヒドロキシ基の β-脱離によって生成する不飽和化合物の水素添加の方法では、44-77 % の収率³⁾ で得られてきたが、P₂I₄ によれば直接脱酸素化物へ導くことが可能となった。また、その一連のヒドロキシル化合物との反応の収率は高く、反応後の無機副生成物は水溶性のため反応操作や後処理も簡便と言えることから脱酸

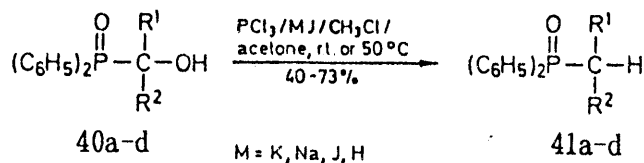
素化反応の有効な手段と思われる。しかしながら、 P_2I_4 には次に示す欠点がある。

- (1)分子量が大きい
- (2)試薬を合成しなければならず、その収率は低い
- (3)試薬を長期間保存できない

これらの欠点を補う改良法を開発するために、種々の試薬の組合せを用いて脱酸素化を試みた。脱酸素化反応の基質として1-(1-ヒドロキシアルキル)ジフェニルホスフィンオキシド 40 を選び、次に示す条件下での新規直接脱酸素化反応の改良法を検討した。

改良法による直接脱酸素化反応の結果を Table 7 に示した。反応条件は Table 7 中に示すように、それぞれについて試みた。また、反応の様子を、基礎実験として NMR tube 内で同反応を起こさせ、反応を追跡して P-C-OH の消失と同時に P-C-H の出現から観察した。反応溶媒はクロロホルムとアセトンの混合溶媒を使用した。アセトンを用いた理由は、金属ヨウ化物の溶解度を高めるためである。同様に市販されているクロロホルムには、安定化剤としてエタノールが微量混入されている。このため同脱酸素化反応条件下における PCl_3 と EtOH が反応し $H(O)P(OEt)_2$ が副生成物として相当量生成することがわかった。そこで、このような副反応を防ぐために、市販のクロロホルムを炭酸カリウム水溶液で洗浄後、蒸留精製しエタノールを除去したものを反応溶媒として用いた。反応条件である Method (A)-(D) の中で最も脱酸素化物 41 が高収率であった試薬の組合せは、Method (A), (B) の PCl_3 / KI 試薬の組合せであった。これらの反応条件下で得られた生成物は P_2I_4 との脱酸素化反応で得られた生成物 35 と NMR, IR および融点が合致したことから脱酸素化反応が起きていることを確認した。また、これらのヒドロキシル基の直接脱酸素化反応の水素供与源は α -ヒドロキシル基の水素原子自身であることを確認するために、基質の α -ヒドロキシ基の水素原子を重水処理で D-置換し、同条

件下の反応を試みた結果、生成物の NMR より P-C-D となっていることを確認した。



40, 41	R ¹	R ²
a	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	H
c	C ₂ H ₅	CH ₃
d	C ₂ H ₅	H

Scheme 11

Table 7. Compounds 41a-d prepared

Compound No.	Molar ratio 1:PCl ₃ :MJ	Method ^a	Yield [%]	m.p. [°C]	Lit. m.p. [°C]
41a	1:2:6	A	63	144-146°	144-145° ⁸
41b	1:2:6	A	40	118-120°	123° ⁹
41c	1:2:6	A	41	oil	oil ¹⁰
41d	1:2:6	A	33	96-98°	100-101° ¹¹
41d	1:2:6	B	73	-	-
41d	1:1:3	C	20	-	-
41d	1:2:6	D	57	-	-

^a Method A: PCl₃-KJ for 1 h at room temperature; Method B: PCl₃-KJ for 24 h at 50°C; Method C: PCl₃-J₂ for 13.5 h at room temperature; Method D: PCl₃-NaJ for 24 h at 50°C.

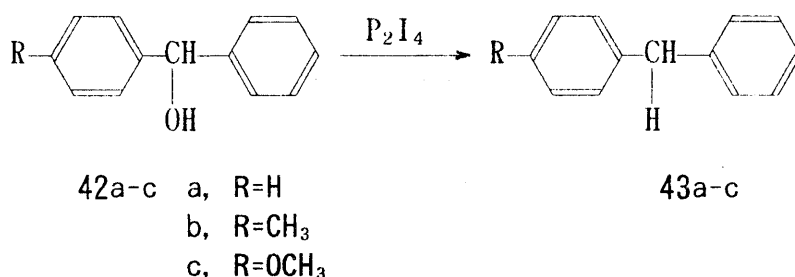
一方、P₂I₄ および PCl₃ 等の三価の無機リン化合物のみが脱酸素化反応に関与しているのかどうかを検討するために、次に示す試薬の組合せを用いてアルコールの脱酸素化反応を検討した。

- (i) PCl₃ / ICl (ii) Ph₂P-PPh₂ / I₂ (iii) PhPCl₂ / I₂
 (iv) Ph₂PCl / I₂ (v) Ph₃P / I₂ (vi) PCl₅ / I₂

しかしながら、いずれの場合も反応はまったく進行しなかった。このことから、P₂I₄ または類似の脱酸素化剤の関与が示唆され、脱酸素化剤として PCl₃

と I^- の組合せが必要であることが明らかになった。三価のリン化合物によるアルコールの脱酸素化反応については、若干の報告例^{19, 20)}があるが、本実験のように PCl_3 とヨウ素化物による脱酸素化は最初の例である。

次にこれらの P_2I_4 によるアルコール誘導体の脱酸素化反応に関して若干の反応機構を検討した。ジフェニルメタノールと P_2I_4 との反応から容易に脱酸素化反応が起こり、ジフェニルメタンが与えられた。



この脱酸素化反応の速度解析を HPLC の面積変化を用いて時間に対する濃度変化を追跡することによって反応速度の決定を試みた。反応次数の決定は、初濃度が等しい n 次反応の速度式において、初濃度を a 、時間 t における濃度を $a-x$ 、速度定数を k_n とすると、

$$dx / dt = k_n (a-x)^n \quad (1)$$

であり、これを積分して半減期 τ を求めると、

$$\tau = (\ln 2) / k_n \quad (n = 1) \quad (2)$$

$$\tau = 2^{n-1} - 1 / a^{n-1} k_n (n-1) \quad (n \neq 1) \quad (3)$$

となる。ここで、(3) 式をさらに変形すると、

$$\ln \tau = (1-n) \ln a + \ln(2^{n-1} / k_n (n-1)) \quad (4)$$

である。したがって、 P_2I_4 とジフェニルメタノール (42a) の初濃度をそれぞれ等しくしたまま変化させて、半減期の測定をおこなった結果、次のような結果を得た。

$a / \text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$	2.0	2.5	3.0	3.5	3.9
τ / min	5.70	4.39	3.85	3.43	3.14

これを基に式(4)に従って $\ln \tau$ 対 $\ln a$ のプロットをおこない, Fig 1 のような直線が得られた。

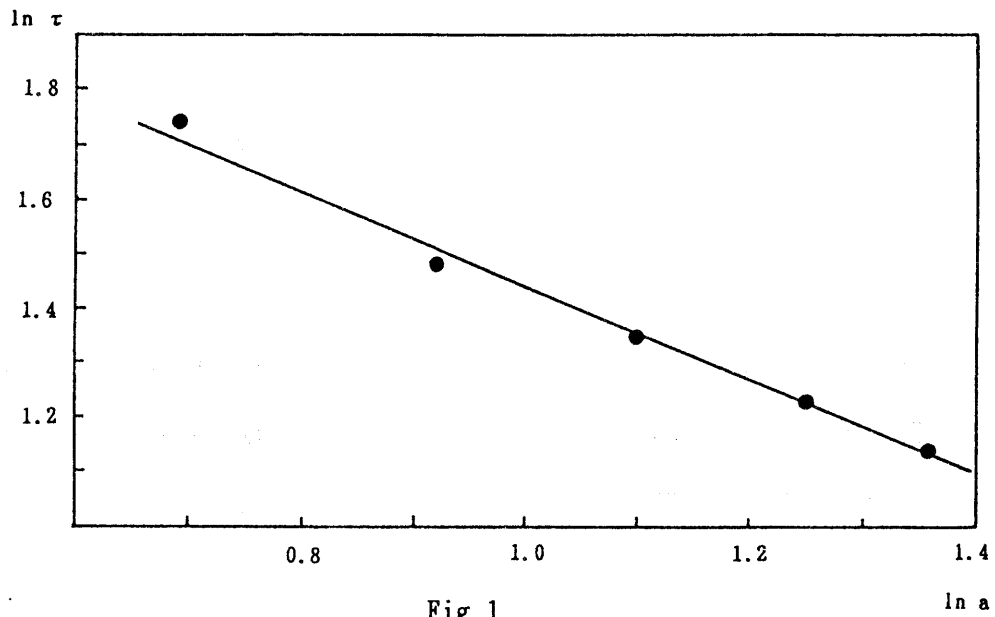


Fig 1

t / min	0	1	2	3	4	6	8	10	15	20	25
$[\text{Ph}_2\text{CHOH}] / \text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$	3.944	3.11	2.60	2.03	1.74	1.32	0.986	0.896	0.647	0.519	0.493
$a / a-x$	1.0	1.267	1.519	1.939	2.264	2.985	4.000	4.400	6.094	7.603	8.000

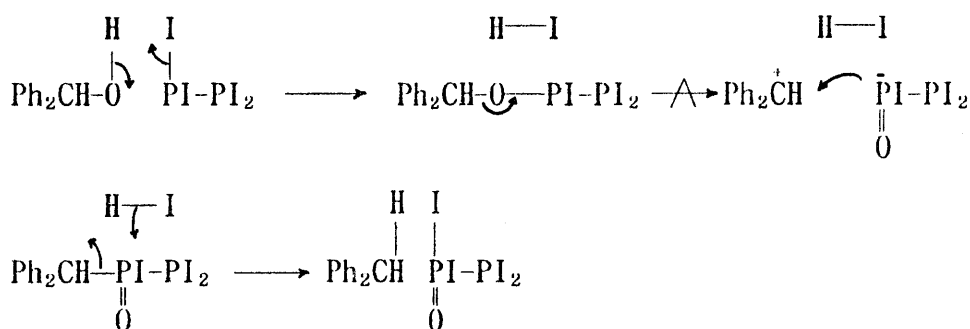
Fig 1

この直線の傾きはおよそ -0.9 であり、式 (4) の $(1-n)$ に相当するため、 $n = 1.9$ となり、この反応は 2 次反応であると考えられる。尚、反応速度の決定は P_2I_4 とジフェニルメタノール (42a) を等モルずつ反応させ、ジフェニルメタノール (42a) の濃度変化を追跡し、結果を整理した。式 (1) で $n = 2$ として変形すると、

$$a / a-x = akt + 1 \quad (5)$$

となるので、 $a / a-x$ に対する t のプロットは Fig 2 に示すような直線を得た。この直線の傾き 0.34 より式 (5) に対応させ、初濃度 $a = 3.944 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$ を用いて速度定数 k_H を求めた結果 $k_H = 1.4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ であった (ジフェニルメタノールの濃度変化については実験の部参照)。以上の結果から、この反応の速度定数の値はかなり大きく、したがって脱酸素化反応は常温で容易に進行すると言えるであろう。また、ジフェニルメタノール誘導体 42b ($R = \text{CH}_3$)、42c ($R = \text{OCH}_3$) の反応速度はそれぞれ $k_{\text{CH}_3} = 1.7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 、 $k_{\text{OCH}_3} = 2.5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ であった。これらのことより脱酸素化の反応速度定数の大きさは $k_{\text{OCH}_3} > k_{\text{CH}_3} > k_H$ の順になるため芳香環に電子供与性置換基があるほど反応速度が増大することがわかった。

前述のように 2 次反応であることから、また、Hammett の σ と $\log(k_x / k_H)$ との相関は悪いが Brown-岡本の σ^+ に対して直線にのることからカルボニウムイオン中間体の形成を律速段階とする反応機構を推測した (Scheme 12)。



Scheme 12

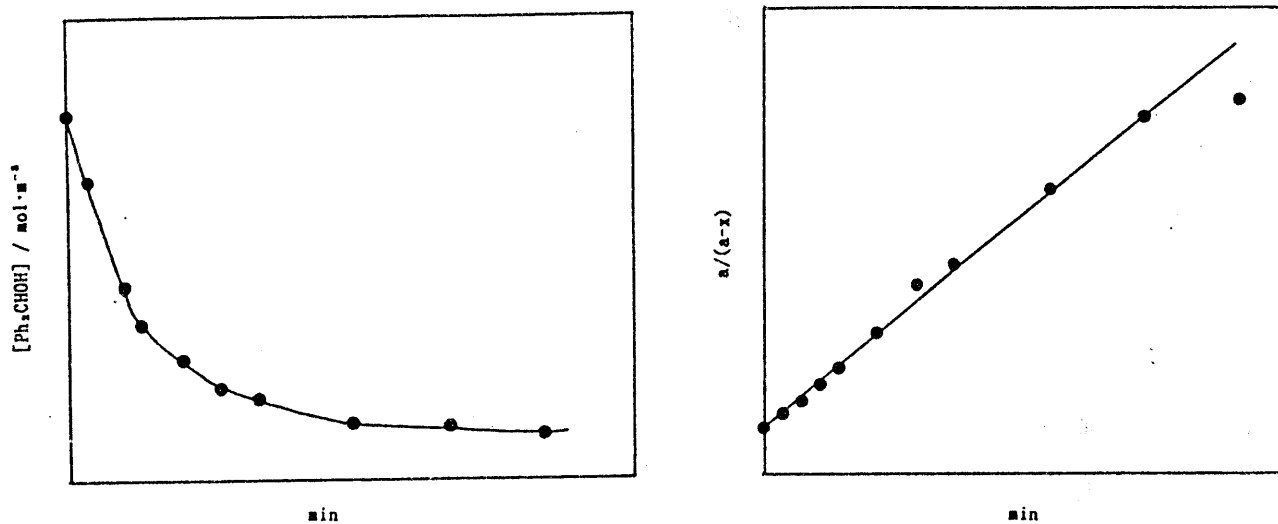
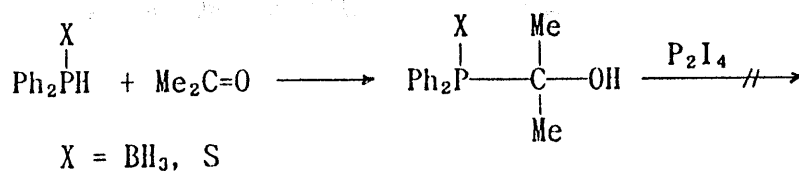
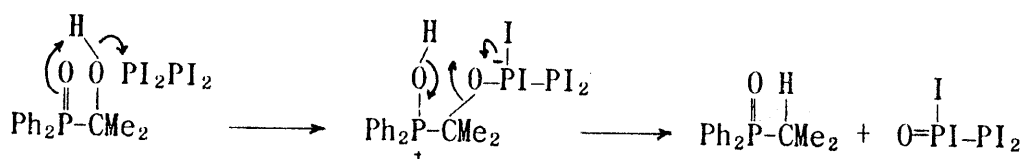


Fig 2

次に、 α -ヒドロキシリン化合物と P_2I_4 との反応機構に関して検討した。即ち、化合物 34a ($X = O$), 43 ($X = S$), 44 ($X = BH_3$) を常法または文献に従って合成し、前述と同条件下で P_2I_4 による脱酸素化反応を試みたところ化合物 43, 44 の $X = S, BH_3$ では基質の分解が優先され脱酸素化された物質は認められなかった。



以上により、ホスフィンオキシド 34a では脱酸素化反応は容易に進行されたが、ホスフィンスルフィドおよびホスフィンボランでは分解が起こった理由は不明であるが、ホスフィンオキシドの場合だけ反応が進行するとも考えられる。仮にカルボニウムイオンを経る機構を考えるならば、一般に電子供与性置換基によって反応が促進される。一方、ホスフィンオキシドは電子吸引性置換基として考えられるため、ジフェニルメタノールの脱酸素化反応機構とは異なる機構で反応が進行していると推定される。したがって、ホスフィンオキシドの酸素原子が α -ヒドロキシル基の水素原子を引っ張るような反応機構を推定した (Scheme 13)。



Scheme 13

反応機構についてまとめると、カルボニウムイオンを生成しやすい物質ほど P_2I_4 によって脱酸素化が起こりやすいが、カルボニウムイオンを生成しにくい物質ほど $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応でヨウ素化されるか、またはホスフィンオキシドのようにヨウ化水素を生じない反応過程で脱酸素化反応が進行するものと思われる。

以上、これらの一連の反応においてアルコールの酸素原子が選択的に脱酸素化されることはリン原子の α -ヒドロキシル基にのみ適用されるのではなく、他のヒドロキシル化合物にも応用可能であることが期待される。また、この脱酸素化反応をリン化合物に限定し、将来的な展望を考えた場合、任意性の高い Wittig-Honer 反応試剤を容易に提供することを暗示させている。

4・3 β -位にニトロ基をもつリン化合物の官能基変換反応

およびリン糖の合成

— 結果 および 考察 —

ニトロオレフィン 46 にジフェニルホスフィンオキシドをTHF中で反応させると、付加物 47 が得られた。P-Hをもつリン試薬としてフェニルホスフィン酸メチルやホスホン酸ジメチルも同様にして付加物 47 を与えた。これらの結果を Table 8 に示す。

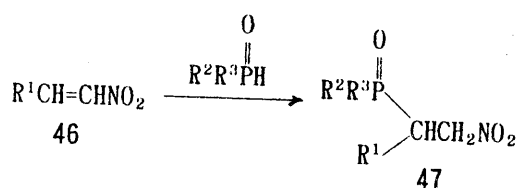


Table 8. β -Nitro phosphorus compounds 47 prepared from nitroalkanes

compound	R ¹	R ²	R ³	mp/°C (or bp/°C/mmHg)	Yield(%)
<u>47a</u>	Me	Ph	Ph	120-123	93
<u>47b</u>	Et	Ph	Ph	115-117	95
<u>47c</u>	n-Pr	Ph	Ph	118	96
<u>47d</u>	i-Pr	Ph	Ph	160	95
<u>47e</u>	Ph	Ph	Ph	208-209	86
<u>47f</u>	Me	Ph	OMe		46 ^a
<u>47g</u>	Et	Ph	OMe		53 ^a
<u>47h</u>	i-Pr	Ph	OMe		19 ^a
<u>47i</u>	Me	OMe	OMe	(102/0.2)	65
<u>47j</u>	Et	OMe	OMe	(90/0.1)	51
<u>47k</u>	n-Pr	OMe	OMe	(91/0.05)	50
<u>47l</u>	i-Pr	OMe	OMe	(120/0.2)	57
<u>47m</u>	Ph	OMe	OMe	111-112	60

a) Purified by chromatography on silica gel.

リン付加物 47 のニトロ基を変換してアルデヒド誘導体 48 を合成する反応について検討した。一般にニトロ基をアルデヒドに変換する方法としては Nef 反応にみられるような強酸性条件下の反応,²¹⁾ 塩基性条件下での酸化反応,²²⁾ 中性条件下での還元反応などが知られているが,²³⁾ β 一位にニトロ基をもつリン化合物のアルデヒド誘導体の変換反応に関しては知られてこなかった。そこで、リン付加物 47 を用いて上記の種々の変換反応について試みたが、これらの反応は進行しなかった。

オゾンによる炭素-炭素二重結合を切断してカルボニル化合物へ導く反応はよく知られている。ナトリウムメトキシドの存在下、化合物 47 をオゾンで処理し、その後硫化ジメチルを加え、後処理すると対応するアルデヒド誘導体 48 が得られた。化合物 48 は IR スペクトルにおいて 47 のニトロ基の吸収である 1545 および 1375 cm^{-1} に吸収が無く、新たに 1720, 1650 cm^{-1} にカルボニル基に起因する吸収が現われ、¹H NMR においても δ 9.8 付近にアルデヒドプロトンに対応するシグナルが現われたことから、化合物 47 から 48 への変換反応が進行したことが示されている。この変換反応の中間体はニトロノ酸塩の C=N 結合のオゾン分解にあると思われる。また、化合物 47 をナトリウムメトキシド存在下、一重項酸素と反応させることによってもアルデヒド誘導体 48 に変換されることがわかった。その結果を Table 9, 10 に示す。

アルデヒド誘導体 48 を還元しアルコール誘導体 49 を合成した。還元には、 $R' = \text{Ph}$ のときにはシアノトリヒドロホウ酸ナトリウムを、その他の場合には水素化ホウ素ナトリウムを用いた (Table 11)。アルコール誘導体 49 はピリジン溶液中、無水酢酸処理で対応する酢酸エステル誘導体を与えた。以上の反応により β -ヒドロキシリン化合物の合成ができたことから、リン糖の部分骨格の合成に成功した。

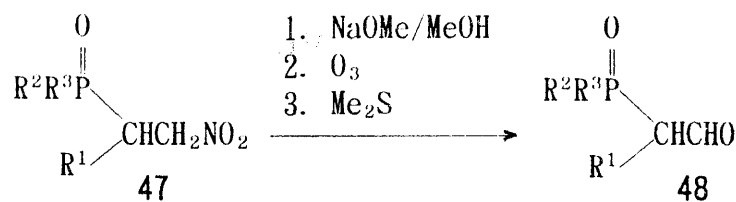


Table 9. Aldehydes 48 prepared by ozone method.

Aldehyde	R ¹	R ²	R ³	mp/°C (or bp/°C/mmHg)	Yield(%)
<u>48a</u>	Me	Ph	Ph	130-131	90
<u>48b</u>	Et	Ph	Ph	147-148	99
<u>48d</u>	i-Pr	Ph	Ph	168-169	90
<u>48e</u>	Ph	Ph	Ph	189-190	67
<u>48f</u>	Me	Ph	OMe		95 ^a
<u>48g</u>	Et	Ph	OMe		90 ^a
<u>48h</u>	i-Pr	Ph	OMe		75 ^a
<u>48i</u>	Me	OMe	OMe	(74/0.1)	38(76) ^b
<u>48j</u>	Et	OMe	OMe	(75/0.1)	44(85) ^b
<u>48l</u>	i-Pr	OMe	OMe	(80/0.1)	35(80) ^b
<u>48m</u>	Ph	OMe	OMe	106-108	30(88) ^b

a) Purified by chromatography on silica gel.

b) Values in parenthesis indicate yields determined by ¹H NMR.

Table 10. Aldehydes 48 prepared by singlet oxygen method.

Aldehyde	R ¹	R ²	R ³	mp/°C (or bp/°C/mmHg)	Yield(%)
<u>48a</u>	Me	Ph	Ph	130-131	90
<u>48b</u>	Et	Ph	Ph	147-148	90
<u>48c</u>	n-Pr	Ph	Ph	148-149	97
<u>48d</u>	i-Pr	Ph	Ph	168-169	91
<u>48e</u>	Ph	Ph	Ph	189-190	87
<u>48i</u>	Me	OMe	OMe	(63/0.2)	80
<u>48j</u>	Et	OMe	OMe	(70/0.2)	90
<u>48k</u>	n-Pr	OMe	OMe	(76/0.1)	70
<u>48l</u>	i-Pr	OMe	OMe	(81/0.1)	73
<u>48m</u>	Ph	OMe	OMe	106-108	64

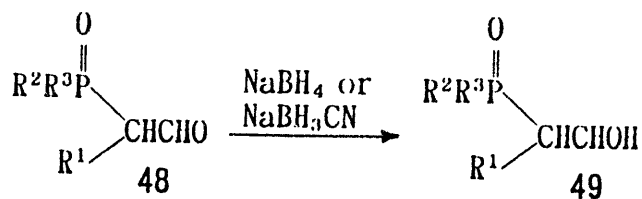


Table 11. Alcohols 49 prepared from aldehyde 48.

Aldehyde	R ¹	R ²	R ³	mp/°C	Yield(%)	IR/cm ⁻¹ (OH)
<u>49a</u>	Me	Ph	Ph	141-142	90	3200
<u>48b</u>	Et	Ph	Ph	105-106	99	3300
<u>48d</u>	i-Pr	Ph	Ph	148	90	3350
<u>48e</u>	Ph	Ph	Ph	168-170	67	3400
<u>48f</u>	Me	Ph	OMe		85	3275
<u>48g</u>	Et	Ph	OMe		91	3350
<u>48h</u>	i-Pr	Ph	OMe		75	3300
<u>48i</u>	Me	OMe	OMe		24 ^a	3400
<u>48j</u>	Et	OMe	OMe		13 ^a	3400
<u>48l</u>	i-Pr	OMe	OMe		18 ^a	3400
<u>48m</u>	Ph	OMe	OMe		65 ^a	3400

a) Purified by chromatography on silica gel.

上記の反応を、ニトロエノースを経るリン糖合成の経路に応用した。5,6-ジデオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-3-O-メチル-6-C-ニトロ- α -D-xylo-ヘキソ-5-エノフラノース 50 にジフェニルホスフィンオキシドなどのリン化合物を作用させると付加物 51 が得られた。付加物 51 は L-ido-体と -gluco-体を含み、その比はジフェニルホスフィンオキシド付加体 51a の場合には 11:1 であった。その結果を Table 12 に示す。L-ido-体が多いのは、リンの付加のさいに立体障害がより小さい方向からの付加が優先するためであると思われる。

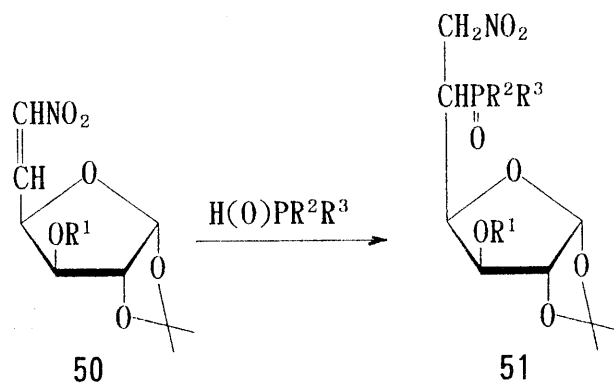
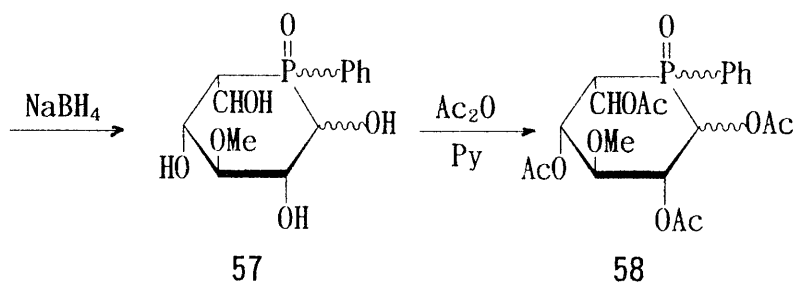
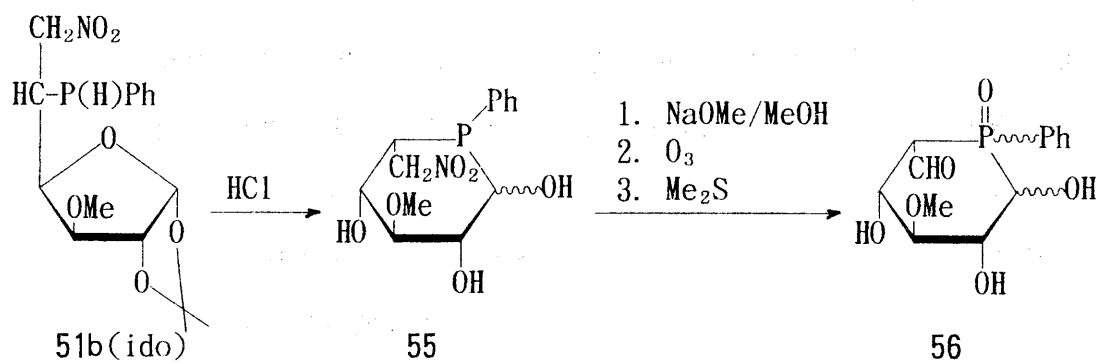
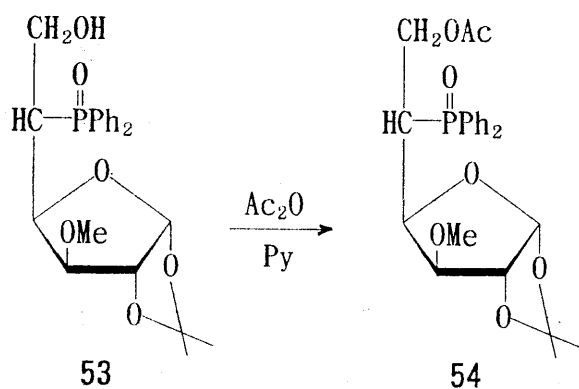
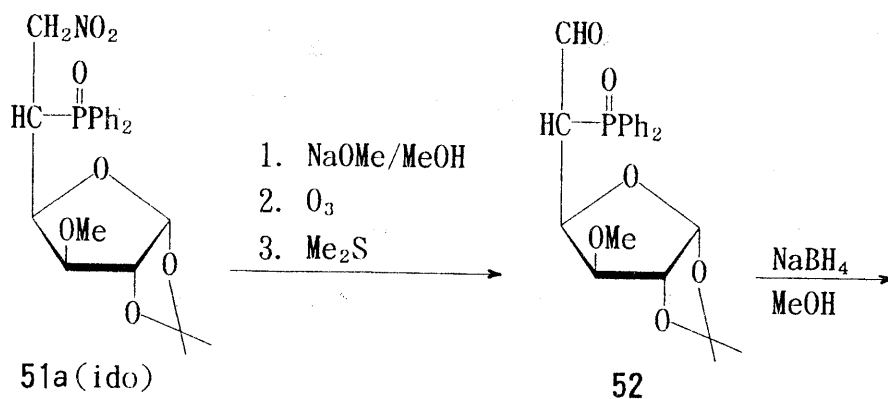


Table 12. Isomer ratios of compounds 51.

Compound	R ¹	R ²	R ³	Isomer ratio.	
				L-ido : D-gluco	
<u>51a</u>	OMe	Ph	Ph	11	: 1
<u>51b</u>	OMe	Ph	H	3.8	: 1
<u>51c</u>	OAc	Ph	H	3.5	: 1
<u>51d</u>	OMe	OMe	OMe	2	: 1
<u>51e</u>	OBn	OMe	OMe	3	: 1

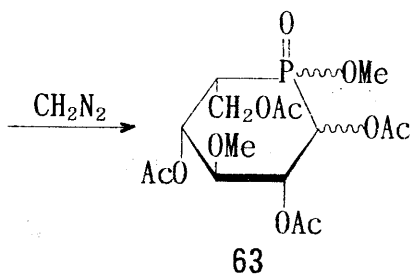
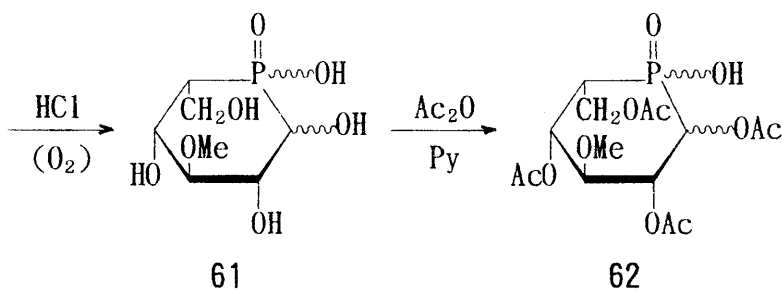
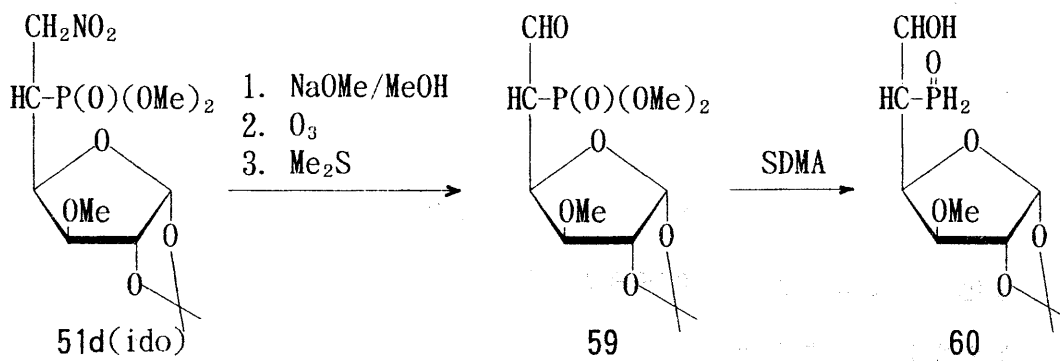
単離した L-ido-体の化合物 51a をナトリウムメトキシド存在下オゾンと反応させると、アルデヒド誘導体 52 が 97 % の収率で得られた。水素化ホウ素ナトリウムを用いて 52 を還元するとヒドロキシル誘導体 53 が収率 65 % で得られた。53 は L-ido-体および D-gluco-体をふたたび 11:1 の割合で含んでいた。変換の際の塩基により L-ido-体の一部が異性化して D-gluco-体にな



ったと思われる。化合物 53 はアセチル化により 54 に誘導された。

エノース 50 とフェニルホスフィンとの付加反応生成物である 51a を $0.7 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 塩酸と加熱還流してヘミアセタール環内にリン原子をもつ化合物 55 を得た。化合物 55 にナトリウムメトキシド存在下、メタノール中でオゾンを経験させると、アルデヒド 56 が 82 % の収率で得られた。アルデヒド 56 を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、アルコール 57 が定量的に得られた。アルコール 57 をピリジン中無水酢酸によりアセチル化して、58 を得た。58 の収率はニトロ化合物 51a (*ido*) から 3.2 % であった。化合物 55, 56, 57, 58 の C_1 および P 上の立体化学に関しては、いまのところ決定できていないが、 α -および β -アノマー、および (R)-および (S)-体を含むものと思われる。

ニトロエノース 50 とホスホン酸ジメチルとの付加物 51d のニトロ基をオゾンによる方法を用いて処理し、対応するアルデヒド 59 に 68 % の収率で変換した。ジヒドリドビス(2-メトキシエタノラト)アルミン酸ナトリウム (SDMA) によりリン原子上の二つのメトキシ官能基を同時に還元し、つづいて $0.7 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 塩酸で加水分解し空気酸化による三価リン化合物から五価のリン化合物への変換を同時に行い、さらに無水酢酸によるアセチル化およびジアゾメタンによる P-OH のエステル化を行なうと 1,2,4,6-テトラ-O-アセチル-5-デオキシ-3-O-メチル-1,5-C- (メトキシホスフィニリデン) -L-イドース (63) が得られた。ニトロ化合物 51d からの収率は 12 % であった。



4・4 実 験

4・4・1 試 薬

ジフェニルホスフィンオキシドはフェニルジクロロホスフィン²⁴⁾とベンゼンから塩化アルミニウムの存在下合成した。 P_2I_4 は三塩化リンとヨウ化ナトリウムから文献にしたがって合成した。²⁵⁾ 各 (1-ヒドロキシアルキル)ジフェニルホスフィンオキシド誘導体は対応するカルボニル化合物とトリエチルアミン中ジフェニルホスフィンオキシドから合成し、(1-ヒドロキシアルキル)フェニルホスフィン酸エステル誘導体はカルボニル化合物への付加反応を、同様に金属ナトリウムを用いてフェニルホスフィン酸メチルから合成した。

4・4・2 P_2I_4 による標準的脱酸素化反応

(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ジフェニルホスフィンオキシド 34 (0.20 mmol) の二硫化炭素 (2 ml) 溶液に P_2I_4 (0.20 mmol) を加え室温で 24 時間かきまぜた。少量の炭酸カリウムの固体を反応混合物に加え、さらにクロロホルム (25 ml) を加えて希釈した。有機層を水で洗浄、分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ別、ろ液をエバポレータで濃縮して目的物を得た。HPLC で殆ど純粋な生成物であったが、さらに精製するために薄層クロマトグラフィー (シリカゲル, $CHCl_3 / MeOH = 10 / 1$ (v / v)) にて分離し、収率 91 % で脱酸素化物 35a を得た。

1H NMR ($CDCl_3$) δ , 1.08 (dd, $J_{HP} = 15.0$ Hz, $J_{HH} = 7.0$ Hz, 6H, 2Me), 2.0-3.0 (m, 1H, CH), 7.1-8.0 (m, 10H, 2Ph). その他、脱酸素化生成物 35b-35e は 1H NMR や融点の文献値との一致により同定した。

4・4・3 (1-ヒドロキシアルキル)フェニルホスホン酸エチルと P_2I_4 との反応

P_2I_4 2.7 g (4.8 mmol) とヒドロキシル化合物 38a 0.52 g (2.4 mmol) のクロロホルム溶液 (5 ml) を室温で24時間かきませた。反応混合物をクロロホルム (10 ml) で抽出し、抽出液を水で洗浄し。有機層にジアソメタンのエーテル溶液 (5 ml) を室温に加えながらかきませた。生成物を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) で分離 (展開溶媒; AcOEt / Petroleum ether = 2 / 1 (v / v)) すると、脱酸素化物 39a 0.4 g が収率 74 % で得られた。

4・4・4 標準的脱酸素化反応

ヒドロキシル化合物 40 0.13 g (0.5 mmol) のクロロホルム (10 ml) とアセトン (5 ml) 溶液に三塩化リン 0.014 g (1 mmol) とヨウ化カリウム 0.5 g (3 mmol) を加え、室温で1時間かきませた。反応混合物から溶媒を減圧除去し、残留物をクロロホルム (50 ml) に溶かした。有機層をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下除去後、残留物を薄層クロマトグラフィー (アルミナ, 展開溶媒; AcOEt / Petroleum ether = 2 / 1 (v / v)) で分離し、目的の脱酸素化物 41 0.08 g を単離した。

4・4・5 (1-メチル-2-ニトロエチル) ジフェニルホスフィンオキシド (47a) の合成

乾燥 THF (15 ml) に溶かした1-ニトロ-1-プロペン 1.04 g (11.9 mmol) (46) にジフェニルホスフィンオキシド 2.42 g (12.0 mmol) の乾燥 TH

F (5 ml) 溶液を 0 °C で加えたのち、室温で 2 時間反応を行なった。溶媒を減圧下除去し、残留物を四塩化炭素から再結晶すると付加生成物 47a を 3.21 g 得た。収率 93 %, mp 120-123°C。IR $\nu^{\text{KBr}_{\text{max}}}$ (cm^{-1}) 1550, 1440, 1370, 1180, 7210.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.25 (dd, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{PCCH}} = 16.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.1-3.7 (m, 1H, CH), 4.49 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $J_{\text{PCCH}} = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 7.0-8.1 (m, 10H, 2Ph).

4 · 4 · 6 (1-ホルミルエチル) ジフェニルホスフィン オキシド (48) の合成

化合物 47a 1.0 g (3.5 mmol) の乾燥メタノール (30 ml) 溶液をナトリウムメトキシド 0.19 g (3.5 mmol) と 10 分間処理し、その溶液を -78 °C に冷却した。オゾンを通じたのち窒素気流を通してからジメチルスルフィド (5 ml) を加えた。反応混合物を室温に戻し 16 時間放置した。エバポレーターで低沸点物を除去し、残留物をクロロホルム (10 ml) に溶かした。クロロホルム溶液を水洗し、乾燥してから溶媒を留去した。残留物を四塩化炭素から再結晶するとアルデヒド 48 0.8 g を得た。収率 90%, mp 130-131 °C。IR $\nu^{\text{KBr}_{\text{max}}}$ (cm^{-1}) 1720, 1650.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.32 (dd, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{PCCH}} = 14.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.3-3.8 (m, 1H, CH), 4.49 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $J_{\text{PCCH}} = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 7.2-8.0 (m, 10H, 2Ph), 9.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CHO). 化合物 47a 1.0 g (3.5 mmol) ローズベンガル (0.004 g), ナトリウムメトキシド 0.37 g (6.9 mmol) の乾燥メタノール (30 ml) 溶液を酸素気流下 -78 °C でタングステンランプ (300W x 2) で光照射し、オゾンと同様の処理をするとアルデヒド 48 0.8 g を収率 90 % で得た。

4・4・7 (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ジフェニル
ホスフィンオキシド (49) の合成

化合物 48 0.415 g (1.6 mmol) の乾燥メタノール (25 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 0.612 g (16.2 mmol) を加え16時間加熱還流したのち少量の水 (2ml) を加えさらに30分間還流した。反応混合物を酢酸で中和ののち、溶媒を除去した。残留物をクロロホルム (10 ml) に溶かし、クロロホルム溶液を水洗し乾燥ののち溶媒を除去した。クロロホルム〜シクロヘキサンから再結晶し化合物 49 0.34 g を収率 82 % で得た。

mp 141-142°C。IR $\nu^{\text{KBr max}}$ (cm^{-1}); 3200, 1440, 1160, 720.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.22 (dd, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $J_{\text{PCCH}} = 16.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.4-3.0 (m, 1H, CH), 3.83 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $J_{\text{PCCH}} = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 4.46 (s, 1H, OH), 7.3-8.0 (m, 10H, Ph).

4・4・8 5,6-ジデオキシ-5-C- (ジフェニルホスフィニル) -1,2-
-O-イソプロピリデン-3-O-メチル-6-C-ニトロ-
 β -L-イドフラノース [51a, ido] の合成

エノース 50 2.0 g (8.16 mmol) とジフェニルホスフィンオキシド 1.65 g (8.16 mmol) を窒素雰囲気下乾燥 THF (5 ml) 中室温で1日反応させた。溶媒を減圧下除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル = 1/1 (v/v)) で分離し、さらにクロロホルム〜シクロヘキサンから再結晶して [51, ido] 1.95 g を収率 40 % で得た。mp 149-150°C。 $[\alpha]^{26}_{\text{D}} -49.8^\circ$ (c 1.02, MeOH)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.20 (s, 6H, 2CH_3), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.7-5.1 (m, 6H, $\text{C}_{2,3,4,5,6,6'}$ -H), 5.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, C_1 -H), 7.2-8.2 (m, 10H,

2Ph). MS m/z : 447 (M^+). Calcd for $C_{22}H_{26}NO_7P$; C, 59.06; H, 5.86; N, 3.13. Found; C, 58.92; H, 5.82; N, 3.03.

4 · 4 · 9 6-オキソ-5-デオキシ-5-*C*- (ジフェニルホスフィニル) -1,2-*O*-イソプロピリデン-3-*O*-メチル- β -L-イドフラノース (52) の合成

化合物 [51a, *ido*] 1.0 g (2.24 mmol) とナトリウムメトキシド 0.12 g (2.24 mmol) の乾燥メタノール溶液を用いて 4 · 4 · 6 と同様な方法でニトロ基の変換を行い *D-gluco*-誘導体とともに生成物 52 0.90 g を収率 92 % で得た。IR $\nu^{KBr_{max}}$ (cm^{-1}); 1770, 1440, 1190, 720.

1H NMR ($CDCl_3$) δ , 1.34 and 1.48 (2s, 6H, 2 CH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.7-4.8 (m, 4H, $C_{2,3,4,5}$ -H), 6.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, C_1 -H), 7.0-8.2 (m, 10H, 2Ph), 9.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHO). MS m/z : 447 (M^+).

4 · 4 · 10 5-デオキシ-5-*C*- (ジフェニルホスフィニル) -1,2-*O*-イソプロピリデン-3-*O*-メチル- β -L-イドフラノース (53) の合成

化合物 52 0.90 g (2.16 mmol) の乾燥メタノール (30 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 0.82 g (21.2 mmol) を加えて16時間加熱還流した。反応混合物を 4 · 4 · 7 と同様にして後処理したのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィ- (酢酸エチル/石油エーテル = 5 / 1 (v / v)) にて分離し、クロロホルム-シクロヘキサンから再結晶すると生成物 53 0.48 g が収率 34 % 得られた。mp 175-176°C。 $[\alpha]^{26}_D$ -17.7° (c 1.01, MeOH)。IR $\nu^{KBr_{max}}$ (cm^{-1}); 3250, 1440, 1170, 720.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.15 and 1.20 (2s, 6H, 2CH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.7-4.6 (m, 7H, $\text{C}_2, 3, 4, 5, 6, 6'$ -H and OH), 5.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, C_1 -H), 7.2-8.1 (m, 10H, 2Ph). MS m/z : 418 (M^+).

4・4・11 6-*O*-アセチル-5-デオキシ-5-*C*- (ジフェニルホスフィニル) -1,2-*O*-イソプロピリデン-3-*O*-メチル- β -*L*-イドフラノース (54) の合成

化合物 53 0.23 g (0.55 mmol) をピリジン (5 ml) に溶かし、無水酢酸 (3 ml) を加え、室温で24時間反応させた。通常の後処理ののち、シリカゲルの TLC にて分離(酢酸エチル/石油エーテル = 5 / 1 (v / v))し、化合物 54 0.253 g を収率10 %で得た。 $[\alpha]^{26}_D -22.3^\circ$ (c 0.51, CHCl_3).

IR ν^{KBr} $_{\text{max}}$ (cm^{-1}); 1740, 1440, 1190, 720. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.19 (s, 6H, 2CH_3), 1.68 (s, 3H, OAc), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.4-4.7 (m, 6H, $\text{C}_2, 3, 4, 5, 6, 6'$ -H), 5.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, C_1 -H), 7.2-8.0 (m, 10H, 2Ph). MS m/z : 460 (M^+). $[\alpha]^{27}_D -22.3^\circ$ (c 0.51, CHCl_3).

4・4・12 1,2,4,6-テトラ-*O*-アセチル-5-デオキシ-3-*O*-メチル-1,5-*C*- (フェニルホスフィニリデン) -*L*-イドラノース (58) の合成

付加物 [51a, ido] 1.40 g (3.94 mmol) の THF (10 ml) 溶液に 0.7 mol $\cdot \text{dm}^{-3}$ 塩酸 (50 ml) を加え、窒素雰囲気下で3時間加熱還流ののち、減圧下で水を留去した。残留物を 50 ml の水に溶かしイオン交換樹脂アンバーライト IR A-410 で処理した。ふたたび減圧下で水を除去して化合物 55 0.82 g を収率82 %で得た。化合物 55 を 0.82 g (2.60 mmol) とナトリウムメトキシド

0.14 g (2.60 mmol) を乾燥メタノール (30ml) に溶かし 4・4・6 の方法と同様にしてアルデヒド 56 0.78 g を定量的に得た。化合物 52 (0.78 g) の乾燥メタノール (25 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 0.99 g (26.2 mmol) を加え 4・4・7 の方法と同様にしてアルコール 57 を得、つづいてピリジン (10ml) と無水酢酸 (6 ml) を用い室温で3日間反応させ 4・4・11 の方法と同様の方法により後処理をしたのち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離(酢酸エチル/石油エーテル= 5 / 1 (v / v))して 58 0.060 g を全収率 3.2 %で得た。 $[\alpha]^{26}_D +1.05^\circ$ (c 0.86, CHCl₃)。 IR ν^{KBr}_{max} (cm⁻¹) ; 1750, 1440, 1180, 720.

¹H NMR (CDCl₃) δ , 2.03 and 2.18 (2s, 12H, 40Ac), 3.64 and 3.83 (2s, 6H, OCH₃ and OCH₃'), 3.9-4.5 (m, 3H, C_{5, 6, 6'}-H), 4.9-5.3 (m, 2H, C_{3, 4}-H), 5.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.6H, C_{1'}-H), 5.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.4H, C₂-H), 6.00 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.6H, C_{2'}-H), 6.13 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.4H, C₁-H), 7.1-8.9 (m, 5H, Ph). MS m/z: 470 (M⁺).

4・4・13 1,2,4,6-テトラ-O-アセチル-5-デオキシ-3-O-メチル-1,5-C- (メトキシホスフィニリデン) -L-イドース (63) の合成

化合物 51d 1.20 g (3.4 mmol) をメタノール (25 ml) に溶かし、ナトリウムメトキシド 0.275 g (5.1 mmol) を加え、4・4・6 と同様の方法によりアルデヒド 59 0.75 g を 68% の収率で得た。アルデヒド 59 0.70 g (2.2 mmol) の THF (50 ml) 溶液に SDMA 2.7 g (13.2 mmol) を加え 0 °C で 2 時間反応させたのち、希塩酸により弱酸性にして 24 時間加熱還流した。反応後溶媒を除去し、残留物にピリジン (50 ml) と無水酢酸 (30 ml) を加え室温で 7 日間かきまぜた。反応混合物にクロロホルムを加え、不溶物をろ別し、減圧下で

低沸点物を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル = 5 / 1 (v / v)) により分離し、ジアゾメタンで処理すると化合物 63 0.117 g が全収率 12 % で得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.90 (s, 12H, 4AcO), 3.1-3.4 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.12 and 3.20 (2s, 3H, OMe), 3.38 (d, $J_{\text{POCH}} = 11.0$ Hz, 3H, POME), 3.7-4.0 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.0-4.2 (m, 2H, $\text{C}_{6,6'}\text{-H}$), 4.6-5.1 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.4-5.8 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$). IR ν^{max} ; 1260 (P=O), 1180 (POME), 1040 (P-O-C), 720 (C-P). MS m/z : 424 (M^+).

4.4.14 ジフェニルメタノール誘導体 42a-c の脱酸素化反応

検量線の作成を次のように行なった。ジフェニルメタノール (42a) 11.1 mg (60.2 μmol) をクロロホルム 10 ml に溶解し HPLC の圧力を 70 kg / cm^2 としてピークの大きさを測定した。この溶液を 5 等分し、そのうち 3 溶液を希釈してそれぞれを測定した。ピークの面積より 42a を定量することによって検量線を求めた。同様に $\text{R} = \text{CH}_3, \text{OCH}_3$ 置換体についても測定した。

ジフェニルメタノール (42a) 21.8 mg (0.12 mmol), 四ヨウ化ニリン 68.3 mg (0.12 mmol) をそれぞれクロロホルムに溶解し、それぞれ 10 ml, 20 ml の溶液とした。25 $^{\circ}\text{C}$ の恒温に保ち反応させた。時間ゼロにおいて窒素雰囲気下ジフェニルメタノール溶液を四ヨウ化ニリン溶液へすばやく滴下して反応を開始させた。1 分間隔で注射器を用いて反応混合物を取出し、予め用意した亜硫酸ナトリウム水溶液と振り混ぜて反応を停止させた。有機層を分離した後、HPLC で原料のピークを測定した。

4・4・15 ジフェニルホスフィンボランとアセトンとの付加反応

ジフェニルホスフィンボランは文献に従って合成した。²⁶⁾ ナトリウムメトキシド 0.5 g をメタノール (10 ml) に加え、加熱溶解し、これにジフェニルホスフィンボラン 0.14 g (0.7 mmol), アセトン 0.7 ml (8.6 mmol) を加えて 4.5 時間かきまぜた。反応混合物にドライアイスの小片を加えて中和し、析出した結晶をろ別し、溶媒を留去して (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル) ジフェニルホスフィンボラン (44b) 0.13 g を収率 71 % で得た。mp 129-130 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ, 1.45 (d, 6H, J = 13.0 Hz, 2CH₃), 1.7-3.1 (br, 3H, BH₃), 1.8 (br, 1H, OH), 7.4-8.2 (m, 10H, 2Ph). MS, m / z, 258 (M⁺).

4・4・16 (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ジフェニルホスフィンスルフィド (47c) の合成

ジフェニルホスフィン 1.0 g (5.4 mmol), 硫黄 0.18 g (5.6 mmol), アセトン 2.0 ml をフラスコに入れて 12 時間かきまぜた。生成した沈殿物を吸引濾過して付加物である (1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ジフェニルホスフィンスルフィド (47c) 0.7 g を収率 47 % で得た。mp 112-114 °C (文献値 mp 118-120 °C). ¹H NMR は文献と一致した。²⁷⁾

文 献

- 1) V. S. Abramov, *Dokl. Acad. Nauk SSSR*, 95, 991 (1954).
- 2) M. Yamashita, P. T. Long, M. Shibata, and S. Inokawa, *Carbohydr. Res.*, 84, 35 (1980).
- 3) T. Gomyo, H. Yoshida, T. Ogata, and S. Inokawa, *Nippon Kagaku Kaishi*, 1974, 1093.
- 4) H. Suzuki and T. Fuchita, *ibid*, 1977, 1679.
- 5) D. Howells and S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1973, 1472.
- 6) L. Horner, P. Beck, and V. G. Toscano, *Chem. Ber.*, 94, 1317 (1961).
- 7) A. H. Davidson, I. Fleming, J. I. Grayson, A. Pearce, R. L. Snowden, and S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1977, 550.
- 8) S. Trippett, *J. Chem. Soc.*, 1961, 2813.
- 9) a) H. Suzuki, H. Tani, H. Kubota, N. Sato, J. Suzuki, and A. Osuka, *Chem. Lett.*, 1983, 247. b) H. Suzuki, H. Tani, H. Kubota, N. Sato, J. Tsuji, and A. Osuka, *ibid*, 1983, 909.
- 10) A. G. Rowley, "Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis," ed by J. I. G. Cadogan, Academic Press, London (1979), Chap. 7.
- 11) A. N. Pudpvik and L. V. Banderova, *Khim. Org. Soedin, Fosfora. Acad. Nauk SSSR, Otd. Obshch. Tekh. Khim.*, 1967, 21; *Chem. Abstr.*, 69, 67485 (1968).
- 12) M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1980, 1505.
- 13) M. Green and R. F. Hudson, *J. Chem. Soc.*, 1963, 540.
- 14) T. J. de Boer and H. J. Backer, *Org. Synth. Coll. Voll. W*, 250 (1963)

- 15) D. Howells and S. J. Warren, *J. Chem. Soc.*, Perkin II, 1973 1472.
- 16) L. Horner, P. Beck, and V. G. Toscano, *Chem. Ber.*, 94, 1317 (1961).
- 17) A. H. Davidson, I. Fleming, J. I. Grayson, A. Pearce, and R. L. Snowden, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, 1977, 550.
- 18) S. J. Trippett, *J. Chem. Soc.*, 1961, 2813.
- 19) H. Suzuki and H. Tani, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, 43, 76 (1985); *Chem. Abstr.*, 102, 104957 (1985).
- 20) E. Schaumann, "Methoden der Organischen Chemie," E. Muller., Ed., Vol. W/1b, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1984, p. 900.
- 21) W. E. Noland, *Chem. Rev.*, 55, 137 (1955).
- 22) P. A. Bartlett, F. R. Green, and T. R. Webb, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 331.
- 23) J. E. McMurry and J. Melton, *J. Org. Chem.*, 38, 4367 (1973).
- 24) United Kingdom Atomic Energy Authority, Fr 131470 Jpn., 11 (1963); *Chem. Abstr.*, 59, 2860b (1963).
- 25) 鈴木仁美, 淵田豊郎, 日本化学会誌, 1977, 1679.
- 26) T. Imamoto, T. Kusumoto, N. Suzuki, and K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 5301 (1985).
- 27) G. Peters, *J. Org. Chem.*, 27, 2198 (1962).

第 5 章

光学活性アミノホスホン酸誘導体の不斉合成

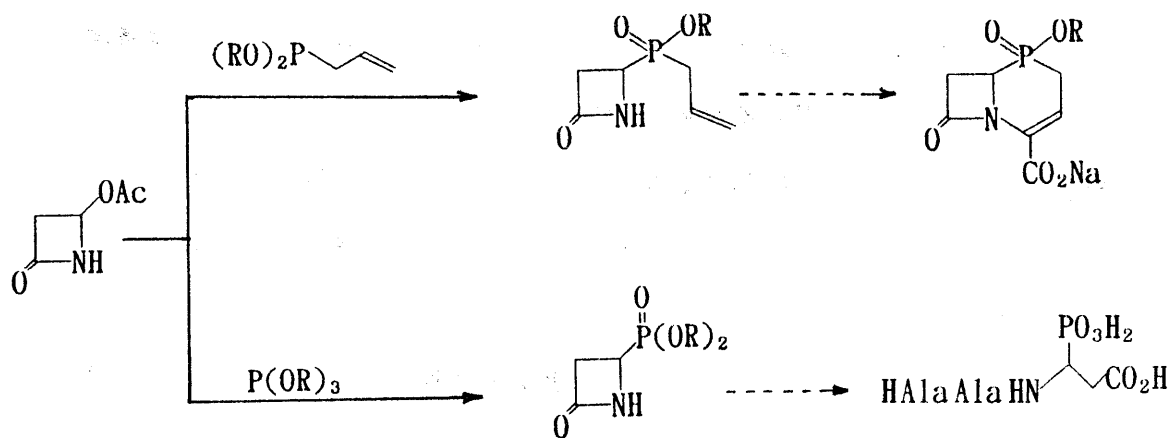
アミノホスホン酸の構造は、そのアミノ酸類似構造を持つホスホン酸誘導体であり、また生体内の核酸のように正リン酸の C-O-P 結合と等電子構造を持つ C-C-P 結合を持つ 5 価のリン化合物誘導体として存在するという理由から興味ある化合物として古くから研究がされてきた。炭素-リン結合を有するアミノホスホン酸のペプチド誘導体（例えばアラホスフィン¹⁾ やホスホノトリシン¹⁶⁾）のように抗菌性を示す事実が確認され、合成法の開発および新規化合物合成が期待されているにもかかわらず、その合成物のほとんどがラセミ体として得られこの分野での不斉合成に関する報告例はきわめて少ない。特に、本章で述べる 1-アミノエチルホスホン酸はアラホスフィンの原料であり、その抗菌性は β -ラクタム系抗生物質として開発されたチエナマイシンと同様に細胞の細胞壁の生合成を阻害する物質として知られている。

一般に 1-アミノアルキルホスホン酸の合成に関しては、次に示す合成法が知られている。Schiff 塩基への P-H を有するリン化合物の付加反応²⁾、1-ヒドロキシアルキルホスホナートとフタルイミドの Mitsunobu 反応³⁾、ホスホノ酢酸アルキルエステルとヒドラジンの縮合反応⁴⁾、1-オキソアルキルホスホナートのジメチルヒドラゾン⁵⁾の接触還元、*t*-ブチルジアゾ（ジエトキシホスホリル）アセタートの還元⁶⁾、ジエチル 1-(ホルミルアミノ)アルキルホスホナートの加水素分解⁷⁾、1-(エトキシカルボニルアミノ)-1-(エチルチオ)メチルホスホナートのアルキル化反応⁸⁾が知られている。1-アミノアルキルホスホン酸の不斉合成に関しては、(R) または (S)-フェニルエチルアミンから導いた尿素誘導体とアルデヒドおよび亜リン酸トリフェニルとの反応¹¹⁾、アルデヒドと (R) または (S)-フェニルエチルアミンから得られる Schiff 塩基のホスホン酸ジアルキルの付加反応^{9, 10)}が知られている。しかしながら、その光学収率は低く、前述の光学活性尿素誘導体からの不斉合成

においては反応機構さえ検討されていない。著者は、これら光学活性尿素誘導体またはカルバマートを用いる反応機構を解明することによって、この不斉合成の発展を生じることがを指向した。また、この反応の利点は簡便な操作方法であることに着目し、工業化に耐えうる結果を生じうるかを種々の chiral auxiliary を用いて検討した。

一方、第1章で示した生理活性物質ホスホトリシンのようなアミノホスホン酸はアミノ基とホスホン酸基以外にカルボキシル基を分子内に持ち合わせている。このようなアミノホスホン酸誘導体合成は種々の官能基変換を伴う多段階合成を経て得られるという欠点を有している。そこで、これら誘導体の短段階合成に関してβ-ラクタムが基質として最適であることに着目し、2-アミノグルタル酸類似構造の新規アミノホスホン酸合成についても検討した。即ち、分子内にアミノ基、ホスホン酸基およびカルボキシル基を持ち合わせ、ペプチド誘導体に導くと、ある種のアミノホスホン酸構造に限定されるものの抗菌性を示すことが知られていることから、ホスホン酸基を有するアミノ酸の合成は重要といえる。次に示す4-アセトキシ-2-アゼチジノンと亜リン酸トリアルキルから Arbuzov 反応で導かれるホスホン酸誘導体を加水分解後、ペプチドに変換するとブドウ菌に対して弱い抗菌性を示すことが報告された。¹²⁾ この報告を契機としてペニシリンに代表されるセファロスポリン骨格における環内のイオウ原子や酸素原子をリン原子に置き換える合成にも発展してきた。

¹³⁾ 以下に参考例を示す。

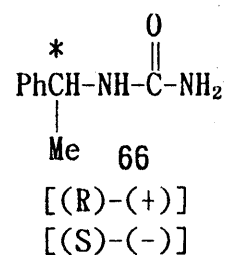
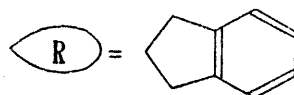
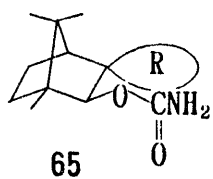
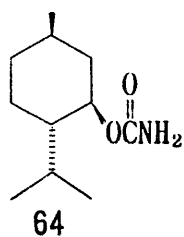


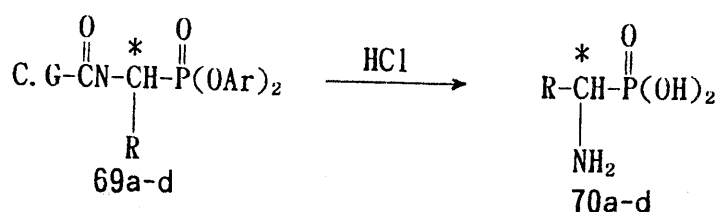
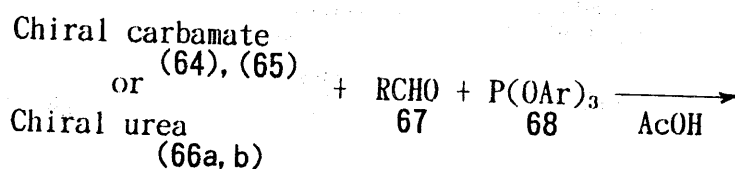
5・2 光学活性尿素誘導体を用いる1-アミノアルキルホスホン酸

誘導体の不斉合成

—結果および考察—

用いた光学活性カルバマート誘導体は、chiral auxiliary として (-)-メントール、1,7,7-トリスメチルスピロ(ビシクロ[2.2.1]-ヘプタン-3,2'-インダノン) 2-オールから導き 64 および 65 とした。また、光学活性尿素誘導体は (R)-(+)-と (S)-(-)-フェニルエチルアミンから導き 66a および 66b とした。





C. G = Chiral auxiliary group

(-)-メンチルカルバマート (64) と亜リン酸トリアリール (68) およびアルデヒド化合物 67 との反応で得られた 1-アミノアルキルホスホン酸誘導体 70 の旋光性はすべて左旋性であった。また, (+)-イソメンチルカルバマートとの反応からは, 低い光学純度の, あるいはラセミ体の 1-アミノホスホン酸誘導体 70 が与えられた。一方, キラルなカルバマート 65 からは, 右旋性のアミノホスホン酸 70 が得られた。1-アミノホスホン酸において左旋性の物質は (S) の立体配置を, 右旋性の物質は (R) の立体配置を保持していることが知られている。¹⁴⁾ したがって, 光学活性カルバマート 64 から導かれたアミノホスホン酸 70a-d は (S), 65 から導かれた 70a-d は (R) の立体位置をそれぞれ有している。(S) および (R)-(1-フェニルエチル) 尿素 66 から導かれた 70 については, 66a からは (R)-70a-d を, 66b からは (S)-70a-d がそれぞれ与えられた。メンチルカルバマート (64) から導かれた 1-アミノホスホン酸の結果を Table 13 に示す。

Table 13.

Preparation of Optically Active 1-Aminoalkylphosphonic Acids 70 from (-)-Menthyl Carbamate, Aldehydes, and Phosphite

P(OAr) ₃ Ar	70a-d R	1-Aminoalkylphosphonic acids					
		Mp/°C [lit] ^{a)}	C.Y./%	[α] _D ¹⁷ observed	[α] _D lit ^{b)}	O.Y./%	Configuration
Ph	a Ph	278—279 [278—279]	47	-7.6° (c 1.4, 1 M ^{b)} NaOH) {-0.6° (c 1.0, 1 M NaOH) ^{c)}	-18°	42.2	(S)
Ph	b <i>i</i> -Pr	277—278 [277—278]	51	-3.6° (c 2.0 1 M NaOH) [racemic form] ^{c)}	-10°	(3.3) 36.0	(S) (S)
Ph	c CH ₃	224—225 [223—224]	52	-1.4° (c 1.0, 1 M NaOH)	-16.9°	8.3	(S)
Ph	d CH ₃ CH ₂	265—266 [264—266]	54	-2.6° (c 1.0, 1M NaOH)	—	—	(S)
<i>o</i> -Methylphenyl	a Ph	278—279	45	-5.7° (c 1.0, 1 M NaOH)	-18°	31.7	(S)
<i>o</i> -Methylphenyl	b <i>i</i> -Pr	277—278	49	-3.9° (c 1.3, 1 M NaOH)	-10°	39.0	(S)
<i>o</i> -Methylphenyl	d CH ₃	224—225	50	-2.3° (c 1.0, 1 M NaOH)	-16.9°	13.6	(S)

a) Ref. 16. b) 1 M=1 mol dm⁻³. c) (+)-Isomenthyl carbamate.

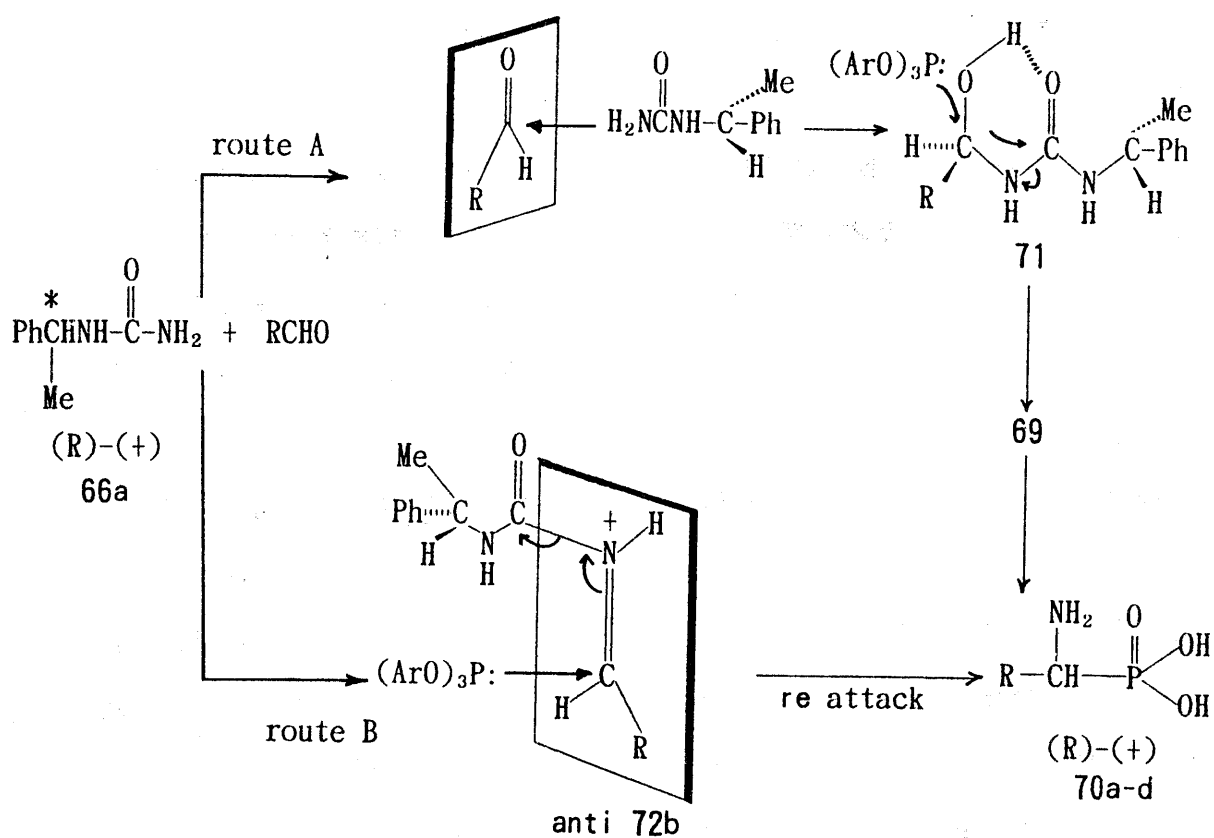
Table 14.

Preparation of Optically Active 1-Aminoalkylphosphonic Acids 70a-d from (*R*)-(+)- and (*S*)-(-)-(1-Phenylethyl)urea 66a, b, Aldehydes, and Phosphite

Urea Configuration	P(OAr) ₃ Ar	70, R	1-Aminophosphonic acid			
			C.Y.(%)	[α] _D ¹⁷ observed	O.Y.(%)	Configuration
(<i>R</i>)	Ph	a Ph	55	+6.2° (c 0.5, 1M NaOH)	34.3	(<i>R</i>)
(<i>S</i>)	Ph	Ph	56	-5.9° (c 1.7, 1M NaOH)	32.6	(<i>S</i>)
(<i>R</i>)	Ph	b <i>i</i> -Pr	60	+1.4° (c 1.0, 1M NaOH)	14.0	(<i>R</i>)
(<i>S</i>)	Ph	<i>i</i> -Pr	59	-1.3° (c 1.0, 1M NaOH)	13.0	(<i>S</i>)
(<i>R</i>)	Ph	c CH ₃ CH ₂	65	+3.2° (c 1.2, 1M NaOH)	—	(<i>R</i>)
(<i>S</i>)	Ph	CH ₃ CH ₂	65	-3.3° (c 1.1, 1M NaOH)	—	(<i>S</i>)
(<i>R</i>)	Ph	d CH ₃	54	+1.4° (c 1.0, 1M NaOH)	8.3	(<i>R</i>)
(<i>S</i>)	Ph	CH ₃	56	-1.5° (c 1.0, 1M NaOH)	8.9	(<i>S</i>)
(<i>R</i>)	<i>o</i> -Methylphenyl	a Ph	49	+5.6° (c 1.1, 1M NaOH)	30.8	(<i>R</i>)
(<i>S</i>)	<i>o</i> -Methylphenyl	Ph	48	-5.5° (c 1.0, 1M NaOH)	30.2	(<i>S</i>)
(<i>R</i>)	<i>o</i> -Methylphenyl	d CH ₃	52	+2.3° (c 1.1, 1M NaOH)	13.6	(<i>R</i>)
(<i>S</i>)	<i>o</i> -Methylphenyl	CH ₃	54	-2.2° (c 1.0, 1M NaOH)	13.0	(<i>S</i>)

光学活性尿素誘導体 66a, b からの反応結果をまとめると、いずれの場合も尿素有キラリティーが保持されたアミノホスホン酸が得られたことは、この反応が立体選択性を有していることを示している。これらの結果を Table 14 に示す。これら立体選択性に関して反応機構の点から考察した。Scheme 14 に示すような反応過程、すなわち尿素誘導体がアルデヒドのカルボニル炭素へ付加

して生じたアルコールの水素原子が、尿素のカルボニル酸素原子と分子内水素結合を起こし、安定な六員環中間体 **70** を形成¹⁹⁾するルート (route A) およびイミニウムイオン形成²⁰⁾を経るルート (route B) が考えられる。いずれにしても亜リン酸トリアリールは、炭素-窒素結合生成後、アルデヒド炭素へ攻撃しなければならない。したがって、この攻撃が立体選択性を示す機構を以下に考察した。反応機構を Scheme 14 に示す。



Scheme 14

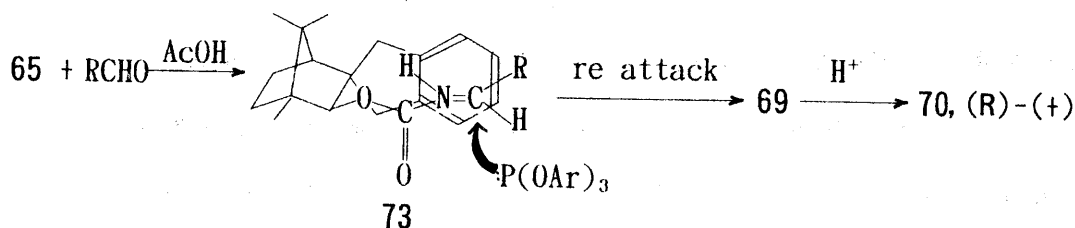
route A; (S)および (R)-(1-フェニルエチル) 尿素 66 はアルデヒドの re および si 平面のどちらかから接近しなければならない。66a の場合を例にとり、得られた生成物の立体配置の結果から推察すると、66a はアルデヒドの si 面を攻撃するのが優先され中間体 71 を生成したものである。中間体 71 は分子内水素結合し熱力学的に安定な六員環を形成している可能性がある。

キラル中心の立体化学を保持する (R)-アミノホスホン酸が生成するためには、亜リン酸トリアリールが中間体 71 のヒドロキシル基と同方向から攻撃しなければならない。したがって、(R)-(+)-(1-フェニルエチル) 尿素 66a からは右旋性の、(S)-(-)-66b からは左旋性の 1-アミノアルキルホスホン酸が生成したものと考えられる。一般に亜リン酸トリアルキルとハロゲン化アルキルとの Arbuzov 反応における律速段階で生成するホスホニウム塩へのキラルアルコールの付加反応に関して、アルコールの立体反転を伴ったアルキルハライドが生成することが知られている。²¹⁾ この報告された反応機構は上述の亜リン酸トリアリールの攻撃の方向とは逆であるため、従って route A を経て反応が進行したのとは考えにくい。

route B; この過程を経る中間体イミニウムイオン 72 には、syn, anti 体が存在する。熱力学的見地から比較すれば syn 体 72b よりも anti 体 72a の方が安定であろう。亜リン酸トリアリールは anti 72a の chiral auxiliary の Ph 基とは反対方向からイミン炭素へ接近してきたものと考えられる。それゆえ (R)-(+)-(1-フェニルエチル) 尿素 66a からは (R)-(+)-1-アミノアルキルホスホン酸が生成したと思われる。以上の考察から、この反応の反応機構は、route A よりもむしろ route B を経る経路がことを優先されるものと推測される。

この反応がイミニウムイオンを生成し、その炭素-窒素二重結合のエナンチオ面を亜リン酸トリアリールが区別した反応機構を確認するため、新規カルバ

マートの分子設計について検討した。用いる亜リン酸トリアリールは立体的には相当程度嵩高い反応試剤といえることを考慮すると、やはり chiral inducing group も嵩高いアルコールから導かれる尿素誘導体を用いることが有効であることが発想される。そのような嵩高い誘導体を用いた例としては、エノールエーテル、 α, β -不飽和ケトンやアクリル酸エステルのエナンチオ面区別アルキル化反応、あるいは不斉 Diels-Alder 反応などがある。²²⁾ これらの反応では同一分子内に反応に関与しない官能基を反応点とを parallel に存在させた構造となっている。一方、エナンチオ面のどちらか一方の面への試薬の接近を強制的に妨害するアルコール誘導体が近年開発されてきた。²³⁾ そこで、これらの chiral auxiliary を参考にしながら、concave type に属するカルバマート誘導体合成を試み、前述の反応への適用を指向した。この考えに適したアルコール誘導体として 1,7,7-トリメチル(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3,2'-インダン)-2-イルカルバマート (65) との反応を検討した。従来 65 の合成について詳細に明記されていないため、本研究において改めて検討した。反応結果を Table 15 に、また与えられたアミノホスホン酸の ¹H NMR の結果を Table 16 に示す。



Scheme 15

Table 15. Preparation of Optically Active 1-Aminophosphonic Acids 70 from Chiral Carbamate 65

P(OAr) ₃ Ar	Produced 70a, b		1-Aminoalkylphosphonic acids 70a, b			
	70	R	C.Y.(%)	[α] _D ²⁵ observed	O.Y. (%)	Configuration
Ph	a	Ph	45	+4.6° (c 0.8, 1 M NaOH)	25.4	(R)
Ph	b	CH ₃	51	+2.2° (c 1.0, 1 M NaOH)	13.0	(R)

Table 16. ¹H NMR Data of Optically Active 1-Aminoalkylphosphonic Acids 70a-d

70a-d	¹ H NMR, δ (CF ₃ CO ₂ H, TMS)
a	3.11—3.75 (m, 1H, P-CH), 7.00 (s, 5H, Ph)
b	0.80 (s, 3H, CH ₃), 0.92 (s, 3H, CH ₃), 1.81—2.41 (m, 1H, CH), 2.85—3.59 (m, 1H, P-CH)
c	0.80 (t, J=8.0 Hz, 3H, CH ₃), 1.45—2.12 (m, 2H, CH ₂), 3.04—3.64 (m, 1H, P-CH)
d	1.39 (dd, J _{HH} =7.8 Hz, J _{PCH} =15.6 Hz, 3H, CH ₃), 3.09—3.87 (m, 1H, P-CH)

a) Microanalyses agreed satisfactorily with the calculated values.

カルバマート 65 を用いた結果から、初期に予想したとおり (R)-(+)-1-アミノアルキルホスホン酸が与えられた。仮に、このカルバマート 65 を用いた反応中間体が Scheme 14 に示した環状中間体 71 ならば、65 の構造の嵩高さから考え、立体障害をおこすことが予想されるため環状中間体 71 を形成してはいないであろう。また、イミニウムイオン中間体 72 ならば si 面がスピロ環によって妨害されているため、明らかに亜リン酸トリアリールが re 面へ接近しやすい環境を作り出していると思われる。

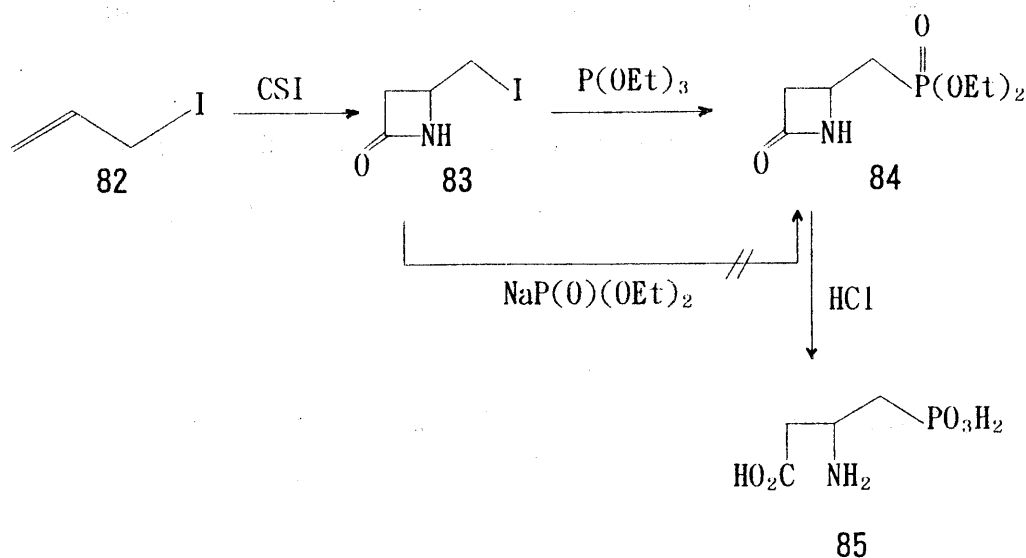
以上これらの結果に基づいて検討したところ、光学活性 O-カルバマートおよび尿素誘導体を用いることにより抗生物質であるアラホスファリン (R = CH₃) の基質である 1-アミノメチルホスホン酸の不斉合成に初めて成功した。しかし、光学収率が全般的に必ずしも高いとは言えない。これは chiral auxiliary と反応点との距離が離れているためであろう。フェニルエステルの代わりに、亜リン酸トリ-(o-メチルフェニル)を用いてみたが光学収率に大きな影響はなかった。

誘導体の簡便合成

—結果および考察—

ヨウ化アリル (82) は臭化アリルとヨウ化ナトリウムからのハロゲン交換反応から調製したものをを用いた。[2 + 2] 環化付加反応は常法に従ってクロロスルホニルイソシアナート (CSI) から光を遮断した密閉状態で1週間室温で放置して反応させ、化合物 83 を収率 45 % で合成した。

化合物 83 と亜リン酸トリエチルとの Arbuzov 反応で、基質に対して過剰量の亜リン酸トリエチルを用い反応をおこさせた結果、好収率で化合物 84 が与えられた。しかし、Michaelis-Becker 反応では 84 がまったく生成せず、むしろ反応は複雑になっていることをTLCから確認した。この原因は $(\text{EtO})_2\text{P}(0)^-$ が塩基として働き、脱離反応を伴ったために反応が複雑になったものと思われる。化合物 84 の加水分解処理を常法にしたがって行い、収率 79 % で 3-アミノ-4-ホスホノブタン酸 (85) を結晶として得た。さらに 85 の構造を NMR から確認するために、ジアゾメタンで処理することによりカルボキシル基、ホスホン酸基をメチルエステル化した結果、 δ 3.67 ppm と 3.74 ppm にメチル基が観測されたこと、また元素分析や質量分析からも 85 の構造を支持する結果が得られた。以上によりβ-ラクタムを基質としたアミノホスホン酸の従来にない短段階合成に成功した。この手法を用いたアミノホスホン酸合成は、種々の官能基変換操作をすることなく合成できるので、この分野における今後の発展性を秘めていると言えるであろう²⁴⁾。



Scheme 16

5・4 実験

5・4・1 試薬

(R)-(+)- および (S)-(-)- (1-フェニルエチル) 尿素誘導体 66a, b は既知の方法¹⁴⁾に従って合成した。

5・4・2 (-)-メンチルカルバマート (64) の標準的な合成

(-)-メントール 7.8 g (50 mmol) とシアン酸ナトリウム 6.5 g (100 mmol) のベンゼン(30 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (8.0 ml) を室温でゆっくり加えた。反応混合物は直ちにケーキ状態となった。その後、激しく室温で3時間かきまぜた。反応混合物をろ別し、結晶をベンゼン、水で十分に洗浄した。得ら

れた白色結晶をデシケータ中、減圧下、一夜放置して乾燥し、化合物 64 6.7 g を収率 67 % で得た。mp 156-157 °C; IR (cm⁻¹), 3400 (NH₂), 1720 (C=O); [α]_D¹⁷ -125° (c 0.60, CHCl₃)。

(+)-イソメンチルカルバマートを同様に合成した。収率 57 %。mp 61-63 °C; IR (cm⁻¹), 3400 (NH₂), 1720 (C=O); [α]_D¹⁹ +23.7° (c 1.1, CHCl₃)。

5・4・3 1,7,7-トリメチルスピロ [ピシクロ [2.2.1] ヘプタン-3,2'-インダン] -2-イルカルバマート (65) の合成¹⁵⁾

カンファー 4.4 g (28.7 mmol) と NaNH₂ 2.5 g (63.2 mmol) のトルエン (30 ml) 溶液をアンモニアガスの発生が止むまで 100-105 °C で加熱した。この溶液に α, α'-ジクロロ-o-キシレン 5.0 g (28.7 mmol) のトルエン (20 ml) 溶液をゆっくりと加えた。さらに反応混合物を 3 時間還流させた。室温にもどし、反応溶液に水 (20 ml) を加えた。生成物をベンゼン (20 ml x 2) から抽出、有機層を集め無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下除去し、シロップ状の物質を得た。未反応のカンファーを除去するために、真空ポンプで減圧除去した。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で分離精製し (展開溶媒; PhH / hexane = 4 / 1 = v / v) シロップ状の 1,7,7-トリメチルスピロ (ピシクロ [2.2.1] ヘプタン-3,2'-インダン) -2-オンを収率 39 % で得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ, 0.92 (s, 3H, CH₃), 0.96 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 1.55-2.01 (m, 8H, 4CH₂), 3.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CH), 7.04 (s, 4H, C₆H₄)。

上で合成した物質 1.3 g (5.1 mmol) の THF (10 ml) 溶液を水素化リチウムアルミニウム 0.20 g (5.3 mmol) の THF (10 ml) 懸濁溶液に室温でゆ

つくりと滴下した。その後室温で2時間かきませた。反応溶液に希釈した塩酸水溶液を加えて、反応を停止させた。生成物をエーテル (30 ml x 3) で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒をエバポレータで除去し、シロップ状の残留物を得た。薄層クロマトグラフィーで 1,7,7-トリメチルスピロ (ピシクロ [2.2.1] ヘプタン-3,2'-インダン) -2-オールを分離精製し収率 95 % で得た。¹H NMR (CDCl₃) δ, 0.98 (s, 9H, 3CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.55-1.79 (m, 8H, 4CH₂), 2.80 (dd, J = 15.0 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, CH), 3.38 (br s, 1H, OH), 3.52 (s, 1H, CH), 7.09 (s, 4H, C₆H₄)。さらに上の合成で得られたアルコールを 5・4・2 (-)-メンチルカルバマート合成と同条件下で合成し、カルバマート 65 を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ, 0.90 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.61-1.82 (m, 8H, 4CH₂), 3.03-3.18 (m, 2H, 2CH), 4.55 (s, 2H, NH₂), 7.09 (s, 4H, C₆H₄)。 [α]_D²² +21.9° (c 2.1, EtOH)。

5・4・4 1-アミノアルキルホスホン酸 70 の標準的合成

亜リン酸トリフェニル 3.1 g (10 mmol), ベンズアルデヒド 1.6 g (15 mmol), (-)-メンチルカルバマート (64) 2.0 g (10 mmol) を酢酸 (10 ml) に溶解させ室温でかきませた。直ちに反応溶液は、穏やかな発熱をともなった。そのまま室温で 0.5 時間かきませた。さらに反応混合物を 85°C で1時間加熱した。室温にもどし濃塩酸 (15 ml) を加え、7時間還流した。反応溶液から加水分解で生成したフェノールとメントールを除去するためにベンゼンで洗浄した。得られた水溶液を減圧下、水を除去した。残留物を少量のメタノール (3 ml) に溶解し、プロピレンオキシドを pH 6 になるまで加えた。沈澱してきた白色結晶をろ別し、結晶を EtOH-水から再結晶すると 1-アミノベンジルホスホン酸 70a を得た。結果を Table 13 および Table 14 に示す。

5・4・5 4-ヨードメチルアゼチジノン-2-オン (83) と亜リン酸
トリエチルとの反応²⁶⁾

4-ヨードメチルアゼチジノン-2-オン (83) は文献²⁴⁾に従ってヨウ化アリルとクロルスルホニルイソシアナート (CSI) の [2 + 2] 環化付加反応から合成した。亜リン酸トリエチルは市販のものを再蒸留して使用した。

4-ヨードメチルアゼチジノン-2-オン (83) (1.0 g) と亜リン酸トリエチル (4 ml) の混合物を窒素雰囲気下 150 °C に加熱した。4 時間後さらに亜リン酸トリエチル (4 ml) を加え、全体で 10 時間同温で加熱した。室温に戻し、過剰の亜リン酸トリエチルを減圧下留去した。残留物を塩化メチレンに溶解させ有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で分離 (展開溶媒; PhH / AcOEt = 1 / 1 (v / v)) し、シロップ状の 84 2.8 g を収率 89 % で得た。¹H NMR (CDCl₃) δ, 1.30 (t, *J* = 8.0 Hz, 6H, P(OCH₂CH₃)₂), 2.12 (dd, *J*_{PCH} = 18.0 Hz, *J*_{HH} = 11.2 Hz, 2H, PCH₂), 2.83 (m, 1H, CH(C-3)), 3.08 (m, 1H, CH(C-3')), 3.96 (m, 1H, CH(C-4)), 4.13 (dq, *J*_{POCH} = 8.0 Hz, *J*_{HCC} = 8.0 Hz, 4H, POCH₂), 6.88 (br, 1H, NH). IR (cm⁻¹), 3200 (NH), 1760 (C=O), 1220 (P=O).

5・4・6 3-アミノ-4-ホスホノブタン酸 (85) の合成

化合物 84 (0.5 g) に 6M 塩酸 (20 ml) を加え 90 °C で 20 時間加熱した。溶媒を減圧下除去するとシロップ状の残留物が与えられた。この残留物に 60 % 熱エタノール (30 ml) を加えて溶解させ、少量の活性炭を添加して脱色し、熱エタノール溶液を熱いうちにろ別した。ろ液をエバポレータで濃縮後、残留物に少量のメタノール (2 ml) を加えて溶解させた。この溶液にプロピレ

ンオキシドを沈殿が析出しなくなるまで加え、冷蔵庫の中で一夜放置した。沈殿物をろ別して目的物の 85 0.3 g を収率 79 % で得た。mp 223 °C (分解); IR (cm^{-1}), 3400 (OH), 3050 (NH_2), 2700-2500 (NH^{+3}), 1750 (C=O), 1270 (P=O).

化合物 61 をジアゾメタン処理し、メチルエステル化した。

^1H NMR (CDCl_3) δ , 1.27 (br s, 2H, NH_2), 2.66 (dd, $J_{\text{PCH}} = 18.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, 2H, P- CH_2), 3.10 (m, 2H, 2CH), 3.46 (m, 1H, CH), 3.67 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.74 (d, $J_{\text{POCH}} = 10.0$ Hz, 6H, POCH_3).

文 献

- 1) F. R. Atherton, C. H. Hassal, and R. W. Lambert, *J. Med. Chem.*, 29, 29 (1986) and references therein.
- 2) J. Lukszo and R. Tyka, *Synthesis*, 1976, 239.
- 3) D. G. Baraldi, M. Guarnel, F. Moroder, G. P. Pollini, and D. Simoni, *ibid*, 1982, 653.
- 4) J. R. Chambers and A. F. Isbell, *J. Org. Chem.*, 29, 832 (1964).
- 5) Z. H. Kudzin and A. Kotynski, *Synthesis*, 1980, 1028.
- 6) C. Shirai, H. Saito, K. Takahashi, C. Urakawa, and T. Hirata, *ibid*, 1988, 399.
- 7) J. Rachon, V. Schollkopf, and T. Wintel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 709.
- 8) W. J. Stec and K. Lesiak, *J. Org. Chem.*, 41, 3757 (1976).
- 9) a) W. F. Gilmore and H. A. McBride, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4361 (1972); b) R. Tyka, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 677.
- 10) T. Glowiak and W. S. Dobrowolska, *ibid*, 1977, 3965.
- 11) J. W. Hubber and W. F. Gilmore, *ibid*, 1979, 3049.
- 12) J. Oleksyszyn and R. Tyka, *ibid*, 1977, 2823.
- 13) J. Oleksyszyn, L. Subotkowska, and P. Mastslarz, *Synthesis*, 1979, 985.
- 14) S. R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Group Preparation," Academic Press, New York (1971), Vol 2, p. 241.
- 15) G. Helmchen, A. Selim, D. Dorsch, and I. Taufer, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 3213.
- 16) R. S. Edmunson, "Dictionary of Organophosphorus Compounds,

- "Chapman and Hall Ltd., London (1988), and references therein.
- 17) G. H. Birum, *J. Org. Chem.*, 39, 209 (1974).
 - 18) K. Harada and T. Yoshida, *ibid*, 37, 4366 (1972).
 - 19) S. R. Landauer and H. N. Ryndon, *J. Chem. Soc.*, 1953, 2224.
 - 20) T. Hori, M. Horiguchi, and A. Hayashi, "Biochemistry of Natural C-P Compounds," Maruzen Ltd., Tokyo (1984), pp 24-44.
 - 21) a) M. M. Campbell, N. I. Carruthers, S. J. Mickel, and P. H. Winton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 200. b) M. M. Campbell and N. I. Carruthers, *ibid*, 1980, 730.
 - 22) a) H. Satoh and T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 1733.
b) *Idem*, *ibid*, 1984, 1737.
 - 23) a) G. Helmchen, A. Selim, D. Dorsch, and I. Taufer, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 3213.
b) T. Tanaka and T. Miyadera, *Heterocycles*, 19, 1497 (1982).
 - 24) M. M. Campbell, N. I. Carruthers, and S. J. Mickel, *Tetrahedron*, 38, 2513 (1982).
 - 25) G. Helmchen and R. Schmierer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 20, 205 (1981).
 - 26) 押川, 山下, 日本国特許 特開昭 64-045389 (1989)

第 6 章

基質の立体配置を保持した生理活性物質の合成と反応

不斉合成に関する研究の報告例は非常に多く、今後もさらに発展していく分野であろう。¹⁾ これらの研究の中でも α -アミノ酸合成に関する不斉合成技術は完成の域に達していると言ってよいだろう。¹⁾ しかしながら、第5章でも述べた α -アミノホスホン酸の不斉合成や本章で述べる光学活性 2-アミノホスホン酸の合成などに見られる種々のアミノホスホン酸誘導体の不斉合成に関して、近年やっと研究が活発^{2, 3, 4)} となってきたと言ってよいだろう。本章では安価で入手容易な光学活性 α -アミノ酸を出発物質として選び、その基質の立体配置を保持した光学活性2-アミノホスホン酸の合成に関して検討した。

現在、抗生物質として臨床で用いられている唯一の炭素-リン結合を有するホスホマイシンはエポキシ構造をもつものであり、意外に簡単な構造を有している。しかしながら、その光学活性体を得る方法として光学分割法のみが工業的に採用されている。そこで、従来報告されてきた方法を調べ問題点を挙げると次のようになる。即ち、従来からの合成法である炭素-炭素二重結合の酸化反応では中程度の収率であり、⁵⁾ またプロモヒドリンの塩基処理によるエポキシ生成においては、後で光学分割⁶⁾ しなければならないといった不便さを克服するために、ホスホマイシンの1位が(S)の立体配置であることに注目し、L-乳酸を出発物質として選択した。L-乳酸から容易に合成できる(1S)-ベンジルオキシプロパノールから中性、塩基性、およびキレート条件下のそれぞれのもとで、ホスホン酸ジメチルのカルボニル基に対する立体選択的付加反応に関して検討し、さらに、立体選択的なホスホマイシンの合成について研究を行なった。

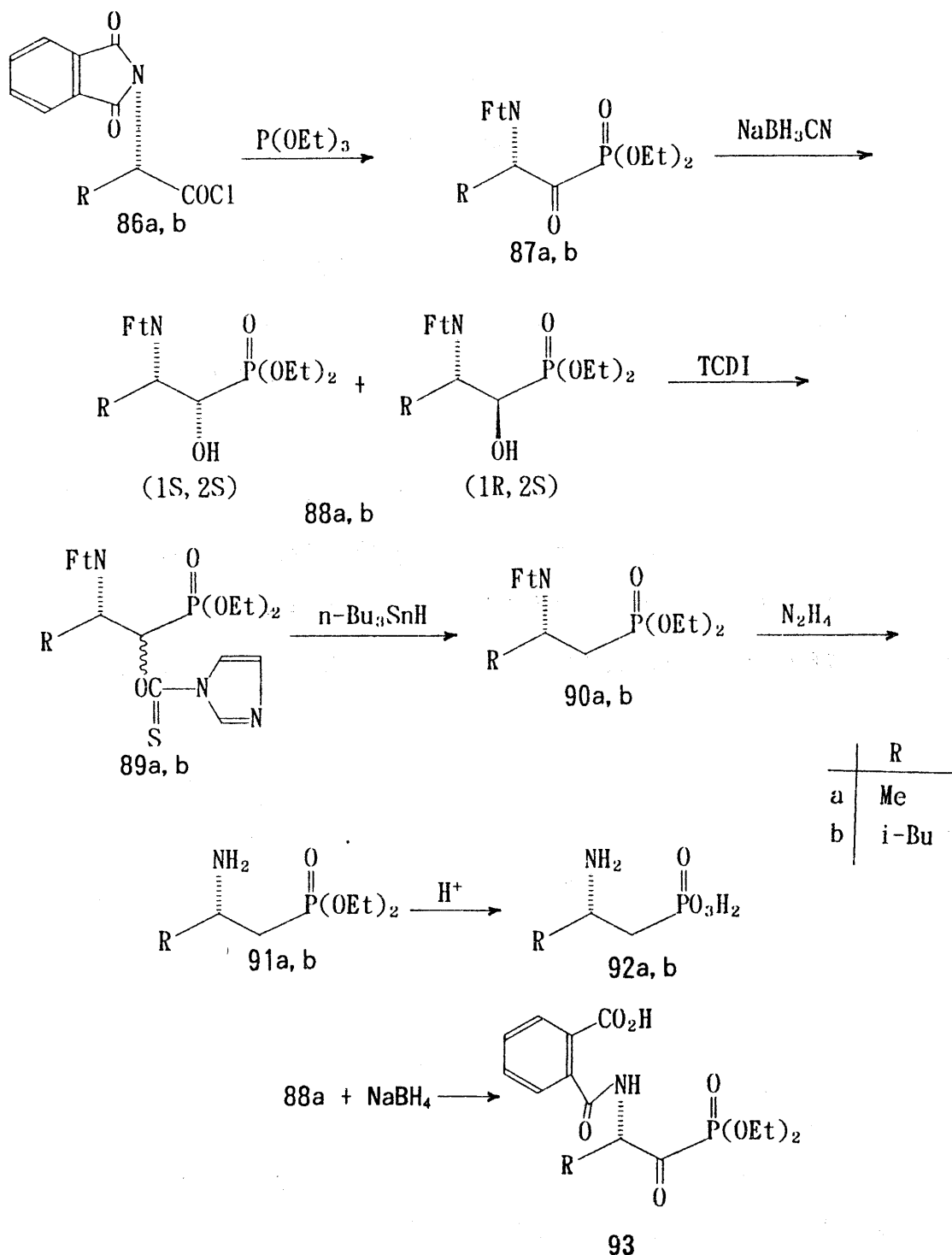
6・2 (1S)-アミノ酸から (2S)-アミノホスホン酸誘導体の合成

—結果および考察—

2-アミノアルキルホスホン酸は、生化学的に興味ある化合物として古くから研究されてきた物質である。⁷⁾ その合成法には Hoffmann 分解反応が代表例⁸⁾として知られてきた。しかし、これらの合成手法ではラセミ体としてのみ 2-アミノホスホン酸が与えられてきた。⁹⁾ また、光学活性体を得るには光学分割¹⁰⁾が行なわれてきた。本合成手法は立体配置が (S) の α -アミノ酸を出発物質として用い、この出発物質の立体配置を保持する光学活性 2-アミノアルキルホスホン酸合成に関して検討した。

出発物質の α -アミノ酸誘導体は、(S)-(+)-アラニン、(S)-(-)-ロイシンを用いた。2-フタルイミドアルカン酸クロリド 86a (R = CH₃), 86b (R = iso-Bu) は文献^{11, 12)}にしたがって、対応する α -アミノ酸誘導体から合成した。炭素-リン結合生成反応は、酸クロリド 86a, 86b と亜リン酸トリエチルとの Arbuzov 反応から 87a, 87b を高収率で得た。以下、反応の合成過程で生成物がラセミ化を起こしていないことを確認するために、単離した生成物の旋光度を測定しながら合成を進めていった。化合物 87a, 87b の α -カルボニル基を水素化シアノホウ素ナトリウムで還元し、1-ヒドロキシ化合物 88a, 88b に変換した。この化合物 87 の還元の場合、ヒドリドイオンによる α -カルボニル基のエナンチオ面を若干区別した選択性が見られたことを HPLC から観測した。化合物 88 はジアステレオマーであり、その生成比は 88a の場合、2 / 1であった。また、88b では 3 / 1 であった。主生成物の立体配置は (1S, 2S) であり、Prelog 則^{*}) に従ってヒドリドイオンがフタルイミド基とは反対側からカルボニル基の平面に接近してきたと推定される。しかし、これらジアステレオマーの混合物は、本合成の次の段階で脱酸素化反応を行なう都合上、それぞれ

の異性体としては単離しなかった。1-ヒドロキシアシルホスホナートの1-ヒドロキシル基の脱酸素化反応については第4章で述べた直接脱酸素化反応^{13, 14, 15)} および1-イミダゾイルチオカルボニルオキシ誘導体からラジカル



Scheme 17

反応を経る脱酸素化^{4, 10)}の二方法について試みた。1-イミダゾイルチオカルボニルオキシ誘導体 89 は, 88 をチオカルボニルジイミダゾール (TCDI) との処理によって高収率でそれぞれの誘導体 (a, R = CH₃; b, R = i-Bu) を合成した。化合物 89 を n-Bu₃SnH で処理し高収率で 90 に変換した。このラジカルを経る脱酸素化反応で得られた化合物 90 の¹H NMR 観測結果から, P-CH₂ が δ 1.69-2.88 ppm に見られたにことより, 脱酸素化が起きていることを確認した。一方, PCl₃ / NaI 系を用いた 88a の直接脱酸素化反応では, 収率 12 % で 2-アミノ-1-プロピルホスホン酸 92a がワンポットで与えられた。この反応の場合, 88a のフタルイミド基およびリン酸エステル基が酸性反応条件下のため, 脱酸素化反応と同時に両官能基が加水分解されたものと思われる。化合物 90a, b はヒドラジンで処理することによりフタルイミド基をアミノ基に変換して 2-アミノアルキルホスホナート 91a, b とした。さらに化合物 91a, b を加水分解して最終目的物のアミノホスホン酸 92a, b を 88a, b から全収率それぞれ 56 %, 44 % で合成した。これらの合成反応式を Scheme 16 に示す。

合成した 92a, b がこれら合成過程の中, ラセミ化を起こさず合成されてきたことを確認するために, 光学活性シフト試薬 Eu(tfc)₂ を用い, また 91a を (R)-(+)-2-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (MTPA) から導いたアミド誘導体に変換して¹H NMR の観測をおこなった。その結果, Eu(tfc)₂ を用いた場合, アミノ基および N-CH が Eu(tfc)₂ の加える濃度が高くなるにつれ低磁場にシフトしていくことが観測され, 高磁場にシフトする吸収が見られなかったことから, 立体配置は明らかに (S) を保持しているものと思われる。⁹⁾ さらに, MTPA から導いたアミド誘導体の¹H NMR 測定結果から >99 % e. e. の純度であることを確認した。ラジカル反応を経て合成した化合物 92a および直接脱酸素化反応で得られた化合物 92a は, とともに比旋光度が文献値⁹⁾ と一致したことから, 合成過程で全くラセミ化せずに出発物質

のキラリティーが保持されていたことがわかった。以上、これらの合成は光学活性 2-アミノアルキルホスホン酸合成の最初の成功例である。また、直接脱酸素化反応では官能基変換操作を必要とせず、直接アミノホスホン酸 92 へ導くことが可能と言えるものの低収率であった。尚、カルボニル基還元のために水素化ホウ素ナトリウムを基質と等モル量用いて、化合物 87 の還元を試みた。その結果、アルコール 88 はまったく得られず結晶性化合物 93 が定量的に得られた。

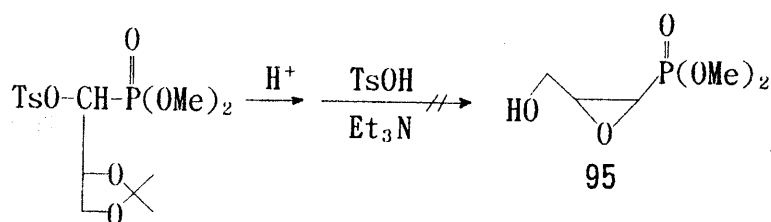
合成中間体である化合物 88 の構造は、アミノアルコールホスホン酸誘導体であることがわかる。一般に生理活性物質または天然物には、このようなアミノアルコール誘導体構造を持つものが見られる。¹⁷⁾ そこで、化合物 88 に類似する構造を持つ分子内にカルボキシル基、アミノ基およびヒドロキシル基を共存させている生理活性物質を調査した結果、高血圧抑止剤として近年開発された KRI-1314¹⁷⁾ のアミノ酸部分構造に化合物 88 の構造が酷似していることが判った。これらのことから目的の光学活性 2-アミノアルキルホスホン酸合成の成功とともに重要なペプチド合成の基質をも提供したと言える。しかしながら、現在までの生理活性試験の結果からは化合物 88b の保護基を除去した化合物である (1RS, 2S)-1-ヒドロキシ-4-メチル-2-(アミノ)ペンチルホスホン酸についてのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用(抗痴呆薬)を目的とした試験では活性が認められていない。

6・3 L-乳酸からホスホマイシンジメチルエステルの合成

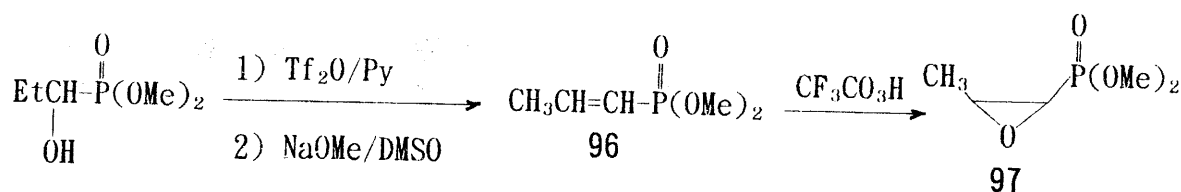
—結果および考察—

基礎実験としてグリセルアルデヒド誘導体とホスホン酸ジメチルの付加体であるヒドロキシル化合物 94 の分子内エポキシ化反応を試みた。この反応は強

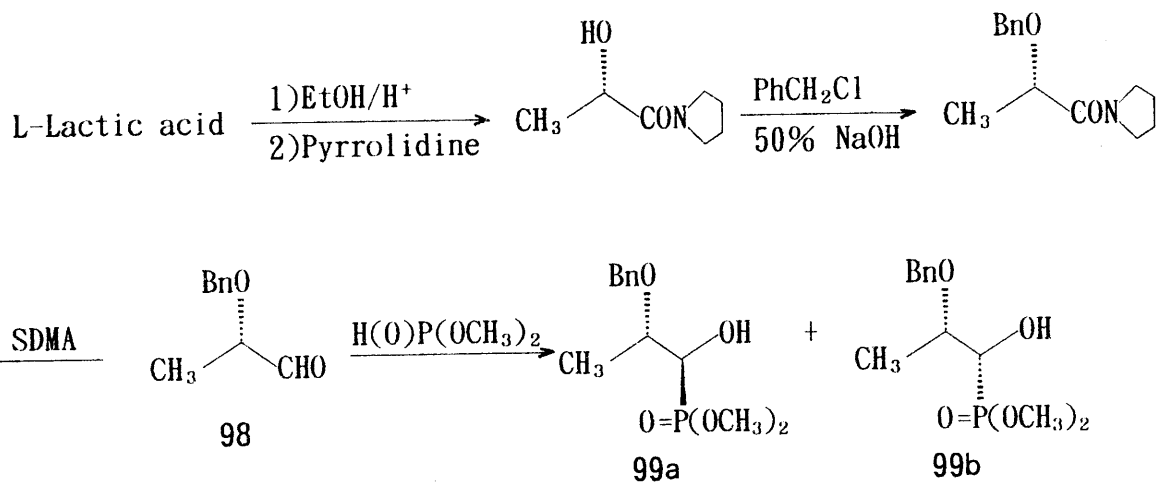
力な有機塩基である DBU の存在下，カルボニル基へのホスホン酸ジメチルの付加反応と同時に 1-ヒドロキシル基の酸素原子が 2-トシラート炭素原子に分子内求核攻撃して置換反応をすることによりエポキシ体を生成する反応であるが，カルボニル基への P-H 基の付加および分子内置換反応のいずれ反応も進行せず原料が回収された。



一方，常法に従って合成した不飽和化合物 96 の過酸化物を用いる酸化によるエポキシド生成についても検討した。酸化剤として過酸化水素，過酢酸，およびトリフルオロ過酢酸を用いた結果，最も強い酸の過酸化物であるトリフルオロ過酢酸の場合が最もエポキシド 97 の収率が高かった。しかしながら，工業化を念頭において考えた場合，トリフルオロ過酢酸による酸化はきわめて危険性を伴うし高価なために不経済である。



そこで，ホスホマイシンの 2 位が (S) の立体配置であることに着目し，L-乳酸を基質とするホスホマイシン合成を検討した。光学活性 (1S)-ベンジロキシプロピオンアルデヒド 98 は文献¹⁸⁾に従って合成した。カルボニル化合物への P-H を有するリン化合物の付加反応は，一般に塩基性条件下で行なうが，ここでは塩基性条件のみならず中性条件下，キレート条件下のそれぞれのもとでアルデヒドへのホスホン酸ジメチルの付加反応の立体選択性を検討した (Scheme 18)。結果を Table16 に示す。



Scheme 18

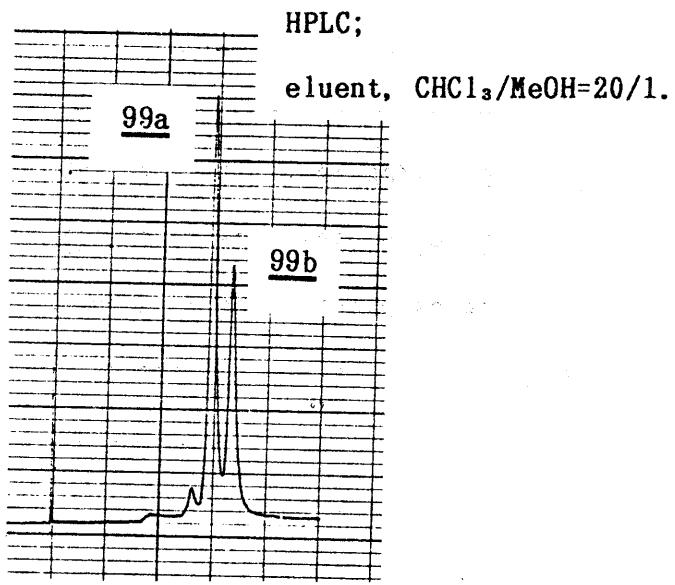
Table 17. Yields and diastereomeric ratios for the conversion of aldehyde to 1-hydroxyalkylphosphonate

Entry	Solvent	React Temp (°C)	Additive	Phosphite or phosphonate	Ratio of <u>99a</u> / <u>99b</u>	Yield (%)
1	TMSOP(OMe) ₂ ^a	r. t	Non	TMSOP(OMe) ₂ ^d	63 / 37	Quant
2	DMF	r. t	KF	H(O)P(OMe) ₂	65 / 35	85
3	THF	-78	Non	Li(O)P(OMe) ₂ ^b	63 / 37	95
4	CH ₂ Cl ₂	0	(9S)-(+)- Cinchonine	TMSOP(OMe) ₂ ^d	68 / 32	31
5	CH ₂ Cl ₂	r. t	iPr ₂ NEt	H(O)P(OMe) ₂	47 / 53	89
6	CH ₂ Cl ₂	r. t	Et ₃ N	H(O)P(OMe) ₂	42 / 58	95
7	Et ₃ N	r. t	Non	H(O)P(OMe) ₂	69 / 31	89
8	CH ₂ Cl ₂	0	MgBr ₂	TMSOP(OMe) ₂	24 / 76	20
9	CH ₂ Cl ₂	r. t	Ti(OiPr) ₄	H(O)P(OMe) ₂	30 / 70	89

a); Excess dimethyl trimethylsilyl phosphite instead of solvent. b); Lithiated phosphonate was prepared by reaction of dimethyl phosphonate with n-BuLi in THF at room temperature. c); Triethylamine. d); 1-O-Trimethylsilylated reaction product was treated by small amount of trifluoroacetic acid in dichloromethane.

中性条件下でのアルデヒドの付加反応のリン試薬として亜リン酸ジメチルトリメチルシリルを用いた。この反応の場合、無溶媒で反応し1-ヒドロキシル化合物 99a, b を定量的に得た。ジアステレオマーである1-ヒドロキシル化合物 99a, b の立体配置を決定するためにシリカゲルカラムクロマトグラフィ（展開溶媒；酢酸エチル/n-ヘキサン = 1 / 10）や薄層クロマトグラフィ（展開溶媒；酢酸エチル/n-ヘキサン = 1 / 10）を使用したが、それぞれのジアステレオマーは分離できなかった。しかし、高速液体クロマトグラフィ（展開溶媒；クロロホルム/メタノール = 20 / 1）ではそれぞれのジアステレオマーの分離はできたが、定量定性分析用カラムのため大量分取までには至らなかった（高速液体クロマト

グラフィの結果を右記に示す）。したがって、生成した1-ヒドロキシル化合物 99a, b 試料の一部分を分離して、それぞれの成分に単離したジアステレオマーを $^1\text{H NMR}$ により立体配置の決定を試みた。リン化合物の α 位および β 位の炭素上の水素原子は vicinal の関係にあり、リン化合物においても



Karplus like の相関関係が成り立つことが知られている。¹⁹⁾ 99a と 99b の $^{13}\text{C NMR}$ および $^1\text{H NMR}$ におけるそれぞれの $\text{C}\alpha$ および $\text{C}\beta$ の炭素と水素の化学シフトをTable17-1に示す。 $^1\text{H NMR}$ において、 $\text{C}\beta\text{-H}$ の場合 99a が 99b よりもカップリング定数が大きく化学シフトが若干ではあるが低磁場に現われている。また、 $^{13}\text{C NMR}$ において、一般に嵩高い置換基がより重なるような立体配置 (threo) を有している立体異性体では、その置換基が重ならないような立体配置 (erythro) の異性体よりも高磁場に現われるという「立体効果」

が報告されている。²⁰⁾ 以上の¹H NMRにおける Karplus like の相関関係および¹³C NMRにおける「立体効果」から、99aは(1R, 2S)であり、99bは(1S, 2S)であると推定された。

Table 17-1 ¹³C and ¹H NMR data for compounds 99a, b

¹³ C NMR					¹ H NMR	
<u>99a</u> (1R, 2S)		<u>99b</u> (1S, 2S)		C _n -H	<u>99a</u>	<u>99b</u>
C _n	δ ^{a)}	J _{PC} ^{b)}	δ	J _{PC}	δ ^{a)} J _{PH} ^{c)}	δ ^{a)} J _{PH} ^{c)}
C ₁	69.78(68.48)		69.09(89.97)		C ₁ -H 4.04(8.8) ^b	4.01(8.4) ^b
C ₂	73.91(32.90)		74.58(20.15)		C ₂ -H 3.85(9.6) ^b	3.82(4.8) ^b
CH ₃	16.24(8.73)		15.48(4.03)		CH ₃ 1.36(6.4)	1.37(6.4)
POCH ₃	53.58(6.72)		53.16(6.72)		POCH ₃ 3.78(10.6) ^b	3.78(10.6) ^b

a) Chemical shifts (ppm). b) Coupling constants (Hz).

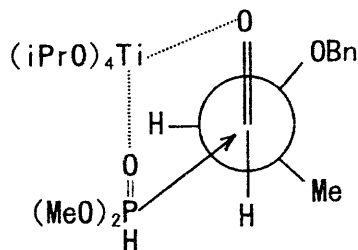
c) Coupling constants (Hz).

次に塩基性条件下での付加反応を検討した。塩基性条件下においては塩基としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの有機塩基を用いた場合、99a / 99b の生成比が 50 / 50であった。また、L-フェニルアラニンから導かれる光学活性アルデヒドとホスホン酸ジアルキルのジアステレオ選択的付加反応に関して Patel らはフッ化カリウムを反応系内に存在させ、立体制御することにより (1R, 2S)-1-ヒドロキシ-2-アミノ誘導体を与えることを報告

している。²¹⁾ これらの報告を参考に同様にしてフッ化カリウムを共存して反応 (Table 17, Entry 2) を行なったが, 99a / 99b の生成比は 65 / 35 であり, Entry 1 の結果とほぼ同じ生成比であった。近年, ホスホン酸誘導体の α -アニオンの立体選択的アルキル化や転位反応が報告されている。²³⁾ この立体選択性の起源となる因子は α -アニオンを形成する際の RLi のリチウムが P=O の酸素原子に配位することによるものと報告²³⁾ されている。そこで, リチウムの酸素原子への親和性を期待して, ホスホン酸ジメチルを n-BuLi で処理することによりリンアニオンとしてアルデヒドと反応させた結果 (Table 17, Entry 3), その生成比は Entry 1 の結果と同様であった。次にキレート制御した付加反応に関して検討した。臭化マグネシウムを共存させ亜リン酸ジメチルトリメチルシリルとアルデヒドとの反応では 1-ヒドロキシル化合物 99a / 99b の生成比が 24 / 76 と高い選択性を示し, しかも Table 17, Entry 1 の反応条件下の結果とは逆の生成比を示した。しかしながら, 化学収率は低かった (収率 20%)。この高い選択性はマグネシウムがアルデヒドのベンジルオキシ基とカルボニル基の酸素原子もしくは P-O-SiMe₃の酸素原子に配位しているか, またはその全ての酸素原子間でキレート形成していることによることが予想される。以上のことから, 中性や塩基性よりもキレート制御した反応のほうが立体選択性が高いことが判明した。化学収率を向上させ, さらに高い選択性を起こさせるキレート剤を調査検討した結果, チタニウムテトライソプロポキシド [Ti(OiPr)₄] が最適であると判断し, 同条件下で付加反応をおこなった結果, 99a / 99b の生成比 30 / 70, 収率 89% で 1-ヒドロキシル化合物を得た。一般にジアステレオ選択的炭素-炭素結合生成反応における光学活性アルデヒドと Ti(OiPr)₄ とのキレートは, ベンジルオキシ基の酸素原子とカルボニル基の酸素原子との間でチタニウム原子が配位していると考えられ, 求核試薬はそのキレート中間体の立体障害の少ない側から接近すると報告されている。²⁴⁾ しかしながら, 本反応におけるリン原子のカルボニル基の sp²

炭素への接近に関しては、キレート中間体の立体障害の少ない側から接近するという点では前述と同様であると考えられる。しかしながら反応中間体は先に述べた炭素-炭素結合形成反応とは異なるように思われる。カルボニル基 (C=O) とホスホリル基 (P=O) の双極子モーメントを比較すればホスホリル基 (P=O) の双極子モーメントの方が大きい。²⁵⁾ すなわち分極が高いわけであるからチタニウム原子は P=O に配位していると考えられる。この考えを前提に反応中間体を推定してみると次の Scheme 19 に示すようにリン原子が、カルボニル炭素へ接近していると推定される。

先に述べたようにジアステレオマーである 1-ヒドロキシル化合物 99a, b のそれぞれの立体配置の推定をさらに確定的にするため、Ti(OiPr)₄ を共存させた反応条件下で得られた 1-ヒドロキシル化合物 99a, b (異性体混合物) からホスホマイシン誘導体を合成することによって抗生物質ホスホマイシンの立体配置 (1R, 2S)²¹⁾ と比較することにより立体構造を決定することを

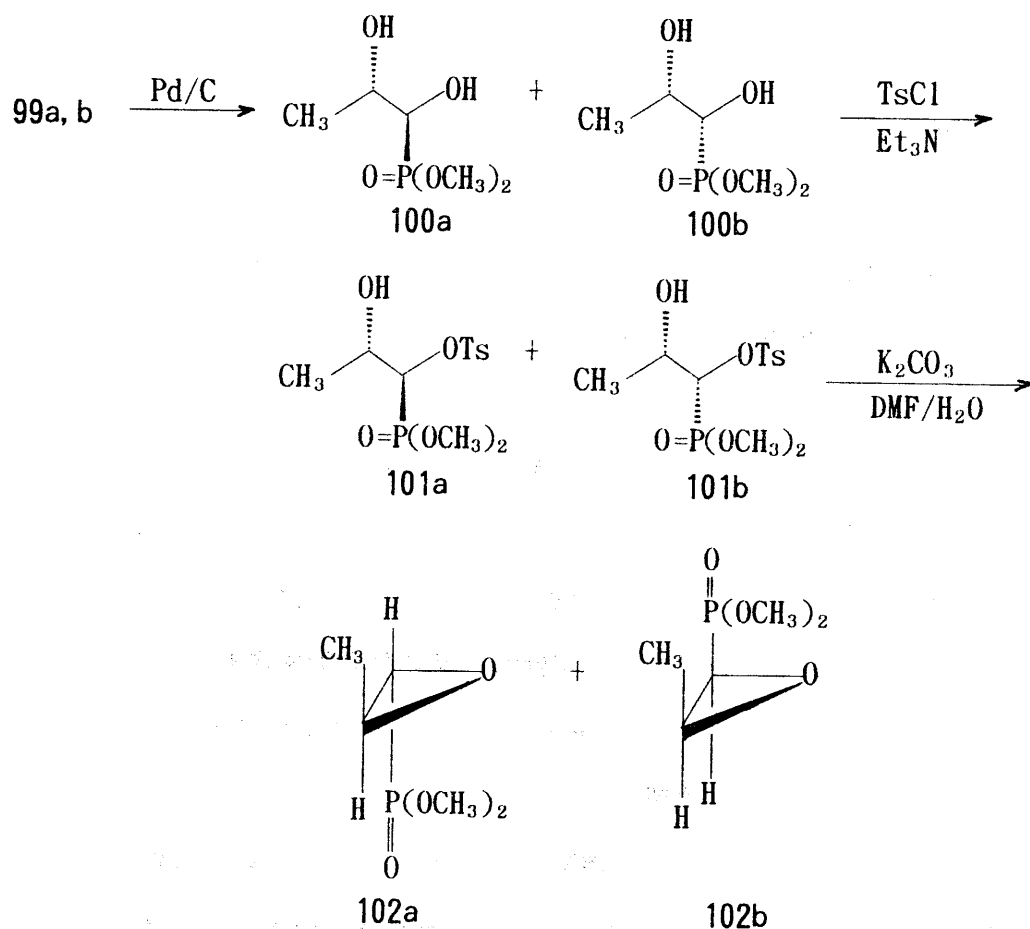


Scheme 19

試みた。1-ヒドロキシル化合物のベンジル基を常法に従い 10% Pd/C で加水素分解し 1,2-ジオール誘導体 100a, b を定量的に合成した。次いで 1,2-ジオール化合物 100a, b を塩化 p-トルエンスルホンクロリドでモノトシル化を試みた。モノトシル化された化合物 101a, b の ¹H NMR から δ 4.87 ppm (dd) に 1 位の水素のシグナルが 2 位の水素よりも低磁場に現われたことから、位置選択的に 1 位のヒドロキシル基がトシル化されていることがわかった。この選択的トシル化の原因は、P=O の酸素原子と 2 位の OH 基との間で分子内水素結合を形成するため、1 位のヒドロキシル基がより自由となって位置選択的にト

シル化が起こったものと考えられる。

合成したモノトシル化合物 101a, b からエポキシ化反応を次に検討した。通常ジオール誘導体やジオールのモノトシル化物からもエポキシドへ変換できる合成反応も多く知られているが、²²⁾ その多くはホスファイトもしくはホスフィンなどのリン化合物を用いる脱水縮合反応などの合成法が用いられてきた。²³⁾ これらの合成法の欠点は脱酸素化したホスフィンオキシドが有機溶媒に溶けるため生成物との分離をしなければならないことにある。また、前述のようにホスホマイシンの工業的な簡便合成を指向するためには、より安価で容易な合成法の確立を行なう必要がある。得られたモノトシル化物を無水DMF中、



Scheme 20

炭酸カリウムで処理したところ全く反応は進行しなかった。次に同条件下で水を少量加えたところ反応は容易に進行し、収率 95 % でホスホマイシン誘導体 102a, b が合成された。得られたエポキシドの立体化学は文献¹⁶⁾に従いシフト試薬 Eu(DPM)₃ (8.3 mmol %)を添加し、¹H NMR より検討した。その結果 (1R, 2S)-エポキシド 102b の C₂-CH₃ ($\Delta\delta = 0.62$ ppm) が対応する (1S, 2S)-エポキシド 102a ($\Delta\delta = 0.23$ ppm) のそれよりも化学シフト差が大きくなったことが文献と一致し、また旋光度からもホスホマイシンジメチルエステルの文献値^{17, 18)}と近い値を示した。以上のことから Ti(OiPr)₄ によるキレート制御から得られた 1-ヒドロキシル化合物 99 の主生成物の立体配置は (1S, 2S) であることが判明した。

6・4 実 験

6・4・1 ジエチル (S)-2-(フタルイミド)プロピオニルホスホナート (87a) の合成； 標準的合成：

(S)-(+)-アラニン 10.0 g (112 mmol) と無水フタル酸 16.7 g (113 mmol) のトルエン (60 ml) 溶液を 12 時間還流し、Dean-Stark water trap を用いて生成した水を集めた。この熱トルエン溶液に塩化チオニル 14.2 g (120 mmol) を滴下し、さらに還流を 1.5 時間続けた。反応混合物を室温まで冷却し過剰の塩化チオニルと溶媒のトルエンをエバポレータで除去すると、シロップ状の 86a が与えられた。蒸留精製した亜リン酸トリエチル 23.2 g (140 mmol) を 86a に氷冷しながら滴下、1 時間かきまぜた。過剰の亜リン酸トリエチルを反応混合物から減圧下蒸留除去した。得られた残留物から目的物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で分離した (展開溶媒；PhH /

AcOEt = 1 / 1 (v / v))。化合物 87a 36.2 g を収率 95 % で得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.34 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 4.17 [dq, $J_{\text{POCH}} = J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.89-5.38 (m, 1H, CH), 7.50-7.84 (m, 4H, aroma). IR (cm^{-1}), 1780 and 1710 (C=O), 1250 (P=O).

同様にジエチル (S)-4-メチル-2-(フタルイミド)ペンタノイルホスホナート (87b) を合成し、収量 20.2 g 収率 95 % であった。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 0.91 [d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.32 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.81-2.56 (m, 3H, CH- CH_2), 4.16 [dq, $J_{\text{POCH}} = J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.78-5.35 (m, 1H, CH), 7.51-7.85 (m, 4H, aroma). IR (cm^{-1}), 1780 and 1710 (C=O), 1250 (P=O).

6 · 4 · 2 ジエチル (1RS, 2S)-1-ヒドロキシ-2-(フタルイミド)プロピルホスホナート (88a) の合成; 標準的合成:

化合物 87a 0.50 g (1.3 mmol) の THF (20 ml) 溶液に水素化シアノホウ素ナトリウム 0.40 g (5 x 1.3 mmol) を加え、室温で 24 時間かきませた。過剰の水素化物を水 (5 ml) を加えて分解させ、反応溶液を酢酸で中和させた。この水溶液をクロロホルム (10 ml x 3) から抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ液をエバポレータで濃縮し、シロップ状の残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で生成物を単離し (PhH / AcOH = 1 / 1 = v / v), 定量的に 88a を 0.5 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.26 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 4.00-5.15 [m, 6H, 2CH, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 7.50-7.84 (m, 4H, aroma). IR (cm^{-1}), 3300 (OH), 1700 (C=O), 1250 (P=O). HPLC; ratio of (1S, 2S)-88a / (1R, 2S)-88a = 2 / 1. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -0.8^\circ$

(c 1.45, AcOEt).

同様にジエチル (1RS, 2S)-1-ヒドロキシ-4-メチル-2-(フタルイミド)ペンチルホスホナート (88b) を 0.7 g 収率 98 %で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 0.98(d, $J = 4.5$ Hz, 6H, 2CH_3), 1.25 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.46-2.19 (m, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 4.33-4.81 [m, 6H, 2CH, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 7.54-7.80 (m, 4H, aroma). IR (cm^{-1}), 3300 (OH), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1250 ($\text{P}=\text{O}$). HPLC; ratio of (1S, 2S)-88b / (1R, 2S)-88b = 3 / 1. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -5.2^\circ$ (c 0.71, AcOEt).

6 · 4 · 3 ジエチル (1RS, 2S)-1-(1-イミダゾイルチオカルボニルオキシ)-2-(フタルイミド)ペンチルホスホナート (89a) の合成; 標準的合成:

1,1-チオカルボニルジイミダゾール 0.30 g (0.9 mmol) を化合物 88a 0.3 g (0.9 mmol)の乾燥した1,2-ジクロロエタン (20 ml) 溶液に加え, 70°Cで3時間加熱した。反応混合物を室温にもどし, この反応混合物を 1M 塩酸水溶液 (3 ml), 50 %炭酸水素ナトリウム (5 ml), 水 (5 ml) の順に洗浄した。有機層を集め無水硫酸ナトリウムで乾燥後, ろ別, ろ液を濃縮してシロップ状の化合物 89a を 0.39 g 収率 99 %で得られた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.35 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.91-4.42 [m, 5H, N-CH, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.79-5.28 (m, 1H, P-CH-O), 6.96 (s, 1H, imida), 7.62-7.87 (m, 4H, aroma), 7.55, 8.25 (2s, 2 x 1H, imida). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -1.2^\circ$ (c 1.55, AcOEt).

同様にジエチル(1RS, 2S)-1-(1-イミダゾイルチオカルボニルオキシ)-4-メチル-2-(フタルイミド)ペンチルホスホナート (89b) を 0.4 g 収率 95 %で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 0.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 6H, 2CH_3), 1.32 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.50-2.61 (m, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.79-4.28 [m, 5H, $\text{N}-\text{CH}$, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.53-5.28 (m, 1H, $\text{P}-\text{CH}-\text{O}$), 6.92 (s, 1H, imida), 7.62-7.86 (m, 4H, aroma), 7.56, 8.25 (2s, 2 x 1H, imida). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -8.5^\circ$ (c 1.22, AcOEt).

6・2・4 ジエチル (S)-2- (フタルイミド) プロピルホスホナート

(90a)の合成； 標準的合成：

窒素雰囲気下、化合物 (89a) 0.20 g (0.40 mmol) の乾燥トルエン(20 ml) 溶液に水素化 tri-n-ブチルスズ 0.20 g (0.70 mmol) を注射器を用いて注入し、反応混合物を 2.5時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をアセトニトリル (10 ml) に溶解させ、ヘキサン (15 ml) でアセトニトリル層を洗浄した。その後アセトニトリル溶液を濃縮し、残留物から薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) にて生成物を単離 (展開溶媒； $\text{PhH} / \text{AcOH} = 1 / 1$ (v/v)) して 0.13 g 収率 92 %で (90a) が与えられた。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.30 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.09-2.88 (m, 2H, $\text{P}-\text{CH}_2$), 4.09 [dq, $J_{\text{POCH}} = J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.47-5.01 (m, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 7.63-7.85 (m, 4H, aroma). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -2.6^\circ$ (c 0.23, AcOEt).

同様にしてジエチル (S)-4-メチル-2- (フタルイミド) ペンチルホスホナート (90b) を 0.31 g 収率 91 %で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H, 2CH_3), 1.10-1.58 (m, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.32 [t, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.69-2.05 (m, 2H, $\text{P}-\text{CH}_2$), 3.99 [dq, $J_{\text{POCH}} = J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, $\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$], 4.51-4.81 (m, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 7.63-7.85 (m, 4H, aroma). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -0.6^\circ$ (c 0.89, AcOEt).

6・4・5 ジエチル (S)-2-アミノプロピルホスホナート (91a) の合成；

標準的合成：

化合物 90a 0.20 g (0.60 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液にヒドラジン・一水和物 (2 ml) を加え、室温で8時間かきまぜた。沈澱してきた白色結晶をろ別、ろ液を濃縮した。残留物をクロロホルム (10 ml) に溶解させ、水 (5 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を除去した。得られた生成物 (91a) は 0.13 g 定量的な収率であった。また、¹H NMR より殆ど純粋な生成物であった。

¹H NMR (CDCl₃) δ, 1.30 [t, J = 8.0 Hz, 6H, P(OCH₂CH₃)₂], 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.95 (br s, 2H, NH₂), 1.23-2.20 (m, 2H, P-CH₂), 3.43 (m, 1H, N-CH), 4.09 [dq, J_{POCH} = J_{HH} = 8.0 Hz, 4H, P(OCH₂CH₃)₂].

同様にしてジエチル (S)-2-アミノ-4-メチルペンチルホスホナート (91b) を 0.15 g 収率 95 % で合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ, 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 6H, 2CH₃), 1.11-1.58 (m, 3H, CH-CH₂), 1.31 [t, J = 8.0 Hz, 6H, P(OCH₂CH₃)₂], 1.69-2.05 (m, 2H, P-CH₂), 1.82 (br s, 2H, NH₂), 3.99 [dq, J_{POCH} = J_{HH} = 8.0 Hz, 4H, P(OCH₂CH₃)₂].

6・4・6 (S)-2-アミノプロピルホスホン酸 (92a) の合成；

標準的合成：

化合物 91a 0.20 g (1.0 mmol) の酢酸 (1 ml) 溶液に濃塩酸 (5 ml) を加え、8時間還流した。反応混合物を減圧下、低沸点物を除去し、残留物に少量のメタノール (0.5 ml) を加えて溶解させた。この溶液にプロピレンオキシドを pH 6 に達するまで加え、室温で放置すると結晶が沈澱した。生成した沈澱物をエ

タノール-水から再結晶させ、化合物 92a 0.1 g を収率 65 % で得た。

mp 278-284°C (文献値^{**}) mp 278-284°C)。 $[\alpha]_D^{22} +4.8^\circ$ (c 0.78, 1 mol dm⁻³ NaOH), 文献値^{**}) ; $[\alpha]_D +4.9^\circ$ (1 mol dm⁻³ NaOH)。

同様にして (S)-2-アミノ-4-メチルペンチルホスホン酸 (92b) 0.5 g を収率 58 % で合成した。mp 229-231°C, $[\alpha]_D^{26} +1.8^\circ$ (c 0.78, 1 mol dm⁻³ NaOH)。

6・4・7 化合物 88a の直接脱酸素化反応

化合物 88a 0.80 g (2.5 mmol) のクロロホルム (10 ml) とアセトン (5 ml) の混合溶液三塩化リン 2.6 g (18.8 mmol) とヨウ化ナトリウム 4.7 g (28.1 mmol) を加え、室温で12時間かきまぜた。溶媒を除去し、残留物に水 (10 ml) を加えクロロホルムで抽出 (15 ml x 3) した。有機層を捨て、水溶液を減圧下水を除去して濃縮した。残留物に濃塩酸 (15 ml) と酢酸 (10 ml) を加えて6時間還流した。反応混合物をクロロホルムで抽出後、水溶液を濃縮した。残留物にメノール (5 ml) を加えて溶解させ、プロピレンオキシドで pH 6 に調整した。得られた結晶を 90 % エタノールから再結晶し、化合物 92a を 0.02 g 収率 12 % で与えられた。mp 276-284°C (文献値⁹⁾ mp 278-284°C)。

$[\alpha]_D^{22} +4.9^\circ$ (c 0.78, 1 mol dm⁻³ NaOH), 文献値⁹⁾ ; $[\alpha]_D +4.9^\circ$ (1 mol dm⁻³ NaOH)。

6・4・8 ジメチル (1S)-1-ヒドロキシ-2-ベンジルオキシプロピル ホスホナート (99) の合成

(1S)-ベンジルオキシプロピオンアルデヒド (98) 0.34 g (3.1 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にチタニウムテトライソプロポキシド 0.87 g (3.1

mmol) 加え、室温で1時間かきまぜた。ホスホン酸ジメチル 0.34 g (4.9 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下し室温で一夜かきまぜた。反応混合物に水 (10 ml) を加え反応を停止させた。反応混合物をろ過し、ろ液を塩化メチレン (10 ml x 3) で抽出した。有機層を食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) (展開溶媒; ベンゼン/酢酸エチル = 2 / 1 (v / v)) で精製, シロップ状の生成物 99 を 0.57 g 収率 89 % で合成した。 ($[\alpha]^{21}_D +29.9^\circ$ (c 1.1, CHCl_3)); MS, M^+ , 288. ジアテレオマー-混合物 99 の一部を HPLC (展開溶媒; クロロホルム/メタノール = 20 / 1 (v / v)) で各成分を単離した。HPLC は JASCO UNIFLOW-211 (UV detector UVITEC-100-2 / 259 nm) を, カラムは JASCO Finepack SIL (30 Kg/ cm^2) を用いた。

Anti isomer 99a, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.36 (br s, 1H, OH), 3.78 ((d, $J_{\text{POCH}} = 10.6$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$), 3.85 (q, $J_{\text{PCCH}} = J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H, CH_3CH), 4.04 (dd, $J_{\text{PCH}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, 1H, PCH), 4.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, PhCH_2), 7.34 (s, 5H, Ph). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ , 16.24 (CH_3 , d, $J_{\text{P-C}} = 8.70$ Hz), 53.58 (P-O CH_3 , d, $J_{\text{P-C}} = 6.72$ Hz), 69.78 (PCH-OH, d, $J_{\text{P-C}} = 68.48$ Hz), 73.91 (CH_3CH , d, $J_{\text{P-C}} = 32.90$ Hz), 75.45 (PhCH_2), 127.84 (Ph), 127.96 (Ph), 128.41 (Ph), 137.83 (Ph). *Syn isomer 99b*, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.55 (br s, 1H, OH), 3.78 (d, $J_{\text{POCH}} = 10.6$ Hz, 6 H, P-O CH_3), 3.82 (q, $J_{\text{PCCH}} = J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, 1H, CH_3CH), 4.01 (dd, $J_{\text{PCH}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, P-CH), 4.57 (d, $J = 2.90$ Hz, 2H, PhCH_2), 7.33 (s, 5H, Ph). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ , 15.48 (CH_3 , d, $J_{\text{P-C}} = 4.03$ Hz), 53.16 (P-O CH_3 , d, $J_{\text{P-C}} = 6.72$ Hz), 69.09 (PCH-OH, d, $J_{\text{P-C}} = 89.97$ Hz), 74.58 (CH_3CH , d, $J_{\text{P-C}} = 20.15$ Hz), 75.27 (PhCH_2), 127.75 (Ph), 127.84 (Ph), 128.38 (Ph), 137.98 (Ph).

6・4・9 1-ヒドロキシル化合物 99 の脱ベンジル化

1-ヒドロキシル化合物 99 1.67 g (6.1 mmol) をエタノール (5 ml) に溶かし, 10% Pd/C (重量 1%) を加え, 濃塩酸の数滴を加えた後, 水素雰囲気下, 室温で24時間激しくかきまぜた。触媒をろ別, ろ液を減圧下濃縮しシロップ状の生成物 100 を定量的に合成した。 ($[\alpha]^{21}_D +11.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3)).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.30 (d, $J = 6.20$ Hz, 3H, CH_3), 3.84 (d, $J_{\text{POCH}} = 10.6$ Hz, 6H, $\text{P}(\text{OCH}_3)_2$), 3.66-4.27 (m, 2H, P-CH, CH_3CH), 4.49 (br s, 2H, 2OH).

6・4・10 ジオール化合物 100 のモノトシル化

ジオール化合物 100 0.90 g (4.9 mmol) とトリエチルアミン 0.77 g (7.6 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に塩化 p-トルエンスルホニル 1.03 g (5.4 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液を 0°C で滴下した。反応混合物を冷蔵庫中で3日間放置し生成したトリエチルアミン塩酸塩をろ別し, ろ液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で精製した (展開溶媒; クロロホルム/メタノール = 10 / 1 (v / v))。シロップ状のモノトシル化合物 101 を 1.43 g 収率 92% で合成した。 $M^+, m/z$, 338.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3 of tosyl), 2.86 (br s, 1H, OH), 3.66 (d, $J_{\text{POCH}} = 10.40$ Hz, POCH_3 of (1R)-configurate), 3.70 (d, $J_{\text{POCH}} = 10.60$ Hz, POCH_3 of (1S)-configurate), 3.91-4.41 (m, 1H, CH_3CH), 4.78 (dd, $J_{\text{POCH}} = 10.40$ Hz, $J_{\text{HH}} = 4.60$ Hz, 1H, PCH), 7.64 (ABq, $J = 7.0$ Hz and 26.3 Hz, 4H, aroma).

9・4・11 モノトシル化物 101 のエポキシ化

モノトシル化物 101 1.14 g (3.6 mmol) と炭酸カリウム 1.0 g (7.2 mmol) および水 (0.1 ml) の混合物を DMF (5 ml) 中 70℃ で 1 時間かきまぜた。反応混合物をろ別し、ろ液を減圧下に DMF を留去した。残留物を塩化メチレン (15 ml) に溶かし、有機層を水 (10 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留によってホスホマイシンジメチルエステル (102) を 0.65g 収率 95 % で合成した。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} +5.50^\circ$ (c 3.1, CH₃OH) ; b.p. 56 °C / 266.644 Pa. (文献値¹⁷
・¹⁸⁾ $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +6.1^\circ$ (c 4.335, CH₃OH) ; b.p. 55-56 °C / 266.644 Pa. ¹H NMR (CDCl₃) δ , 1.37 (d, $J = 5.2$ Hz, CH₃ of (1 $\underline{\text{S}}$)-configurate)), 1.54 (d, $J = 5.6$ Hz, CH₃ of (1 $\underline{\text{R}}$)-configurate)), 2.89 (dd, 1H, $J_{\text{PCH}} = 18.0$ Hz, $J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, 1H, PCH), 3.11-3.41 (m, 1H, CH₃CH), 3.84 (d, $J_{\text{POCH}} = 10.6$ Hz, 6H, P(OCH₃)₂).

文 献

- 1) P. L. Orstein, *J. Org. Chem.*, 54, 2251 (1989).
- 2) T. Oshikawa and M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 62, 3177 (1989).
- 3) R. M. Valerio, R. F. Alewood, and R. B. Johns, *Synthesis*, 1988, 786.
- 4) J. Barycki, P. Mastalerz, and M. Soroka, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 3147, and references therein.
- 5) R. S. Edmundson, "Dictionary of Organophosphorus Compounds," Chapman and Hall Ltd., London (1988), and references therein.
- 6) T. Yoshida, T. Hata, T. Takita, and U. Umezawa, *J. Antibiot.*, 27, 356 (1974).
- 7) R. C. Job and T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 809 (1974).
- 8) M. Yamashita, K. Tsunekawa, M. Sugiura, T. Oshikawa, and S. Inokawa, *Chem. Lett.*, 1983, 1673.
- 9) *Idem.*, *Synthesis*, 1985, 896.
- 10) M. Yamashita, T. Suzuki, H. Imoto, T. Oshikawa, and S. Inokawa, *ibid.*, 1986, 556.
- 11) K. Seo, *Carbohydr. Res.*, 119, 101 (1983).
- 12) a) K. Iizuka, T. Kamijo, T. Kubota, K. Akahane, H. Harada, I. Shimaoka, H. Umeyama, and Y. Kiso, *Pept. Chem.*, 1987 (pub. 1988), 649; b) *Idem.*, *Eur. Pat. Appl.* EP 244083; *Chem. Abstr.*, 109, 38245r (1988).
- 13) Y. Kobayashi, M. Takase, Y. Ito, and S. Terashima, *ibid.*, 62, 3038 (1989).

- 14) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, and D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 5587.
- 15) (a) S. E. Denmark, H. Stadler, R. L. Dorow, and J-H. Kim., *J. Org. Chem.*, 56, 5063 (1991). (b) S. E. Denmark and R. L. Dorow, *ibid.*, 55, 5926 (1990). (c) *Idem.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 864 (1990).
- 16) Z. Mouloungui, M. Delmas, and A. Gaset, *J. Org. Chem.*, 54, 3936 (1989).
- 17) Y. Koshman and O. Awerbouch, *Tetrahedron*, 27, 5593 (1971).
- 18) (a) D. A. Evans, K. M. Hurst, and J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3467 (1978). (b) N. N. Girotra and N. L. Wedler, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4647.
(c) N. N. Girotra and N. L. Wendler, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4647.
- 19) C. Benezra, *ibid.*, 21, 6890 (1973).
- 20) G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri, and C. Tamasini, *Tetrahedron*, 41, 163 (1985).
- 21) C. Giordano and G. Castaldi, *J. Org. Chem.*, 54, 1470 (1989).
- 22) C. A. Buehler and D. E. Person, "SURVEY OF ORGANO SYNTHESIS," vol 2, John Wiley & Sons (1977).
- 23) a) D. A. Seeley and J. McElwee, *J. Org. Chem.*, 38, 1691 (1973).
b) B. Castro and C. Selve, *Tetrahedron Lett.*, 1973, 4459.
- 24) M. T. Reez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 23, 556 (1984).
- 25) D. E. C. Corbridge, "Studies in Inorganic Chemistry," vol 6, Elsevier Science Publishers (1985).

第 7 章

ホスフィドアニオンの求核置換反応による新規炭素-リン

結合生成反応とその立体化学

前章でも述べてきたように、炭素-リン結合形成反応にはカルボニル基炭素などの sp^2 炭素への P-H を有するリン化合物の付加反応¹⁾ や Arbuzov 反応²⁾ のようにハロゲン化アルキルと三価のリン化合物との反応から炭素-リン結合形成してホスホニウム塩生成後、エステルアルキル基にハライドイオンが攻撃してホスホン酸エステルなどが生成する反応がある。しかしながら、これらの従来の炭素-リン結合形成反応には次に示す問題点があった。a) カルボニル炭素への P-H 付加は容易であるが、³⁾ 生じるヒドロキシル基を化学選択的に水素原子に置き換えるには第4章で述べた P_2I_4 による脱酸素化法のみであった。⁴⁾ b) P_2I_4 による脱酸素化法ではリン酸エステル部が加水分解される。⁵⁾ 以上の問題点を解消するためにオルト位にニトロ基をもたせたヒドラゾンの C=N 結合へ P-H を有するリン化合物の付加反応を試みた。

炭素-リン結合形成反応に用いられるホスフィドアニオンとハロゲン化アルキルとの反応に関しては広く研究されてきたが、⁶⁾ その多くの報告例はホスフィドアニオン生成に不均一系（水素化ナトリウムなど）または均一系（SDMA など）でおこなってきた。^{7, 8)} 還元剤として用いられてきた SDMA は有機リン化学において P-OR から P-H へ変換できる有効な試薬であり、⁹⁾ ヘミアセタール環内にリン原子を導入する際のリン糖合成にとっても重要な試薬である。¹⁰⁾ しかしながら、SDMA によって P-OR から生成するホスフィドアニオンによる炭素-リン結合の挙動に関しては詳細には検討されてこなかった。また、その反応の立体化学の面からも検討されてこなかった。本章ではジフェニルホスフィンオキシドから SDMA によって生じさせたホスフィドアニオンと種々のハロゲン化アルキルやアルコールの p-トルエンスルホナート誘導体とを反応させ、新規炭素-リン結合反応を開発し、立体化学などの課題について種々検討した。

7・2 オキシリン-ヒドラゾン付加物から脱ヒドラジノ化反応の

ニトロ基による促進

—結果および考察—

o- および p-ニトロフェニルスルホニルヒドラゾン 103 はケトンと o- および p-ニトロフェニルスルホニルヒドラジンから 1M 塩酸中で合成した。o-ヒドラゾン 103a とジフェニルホスフィンオキシドとの反応ではアルキルジフェニルホスフィンオキシド 105 が付加物 104a, b とともに得られた。同様の反応を p-ニトロフェニルヒドラゾン 103b で行なったところ、付加物 104b のみを与えられた。これらの結果を Table 18 に示す。

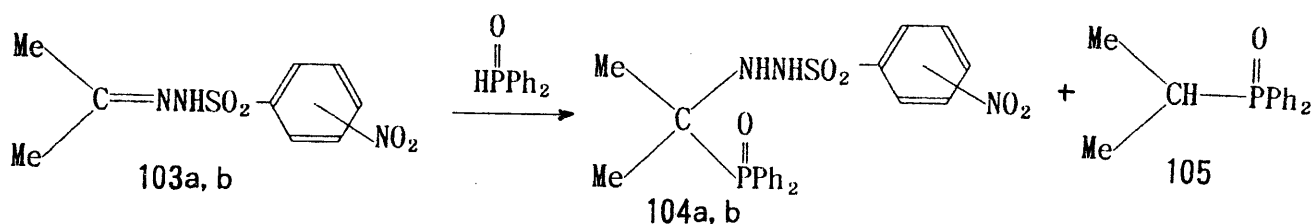


Table 18. Reaction of compound 103 with diphenylphosphine oxide in methanol for 24 h

Compound	o- or p-	Temperature / °C	Yield of product / %	
			<u>104</u>	<u>105</u>
<u>103a</u>	o-	r. t	26	65
<u>103b</u>	o-	45	8	81
<u>103c</u>	p-	r. t	76	—

Table 18 に示すように反応温度が室温よりも高い場合直接脱ヒドラジノ化した生成物 105 の収率が高かった。生成物 105 は中間体の付加物 104 を経て生成したものである。付加物 104b を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、イソプロピルフェニルホスフィンオキシド 105 が得られた (104b から収率 66 %)。

ヒドラゾン 103 とホスホン酸ジメチルとの反応についてはトリフルオロメタンスルホン酸存在下 (条件 A) および過剰のホスホン酸ジメチルを用いる (条件 B) 方法をそれぞれ試みた。その結果を Table 19 に示す。

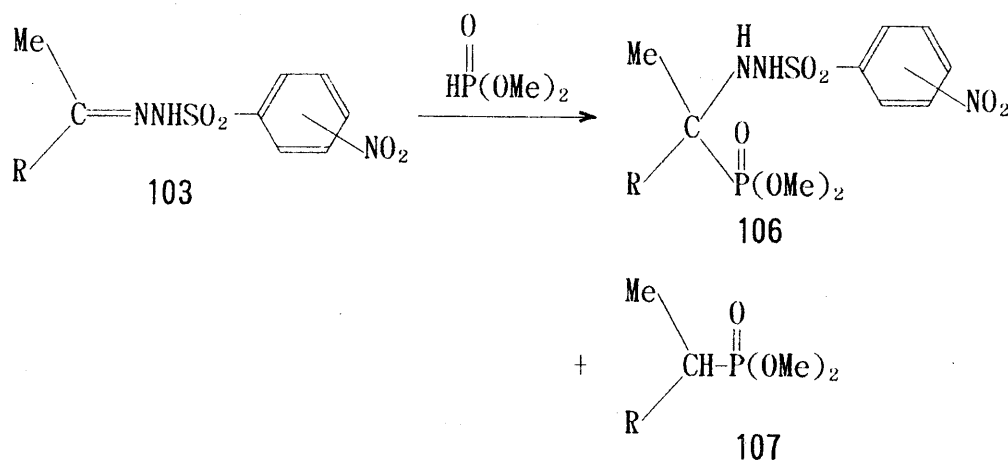


Table 19. Reaction of Compound 103 with Dimethyl Phosphonate

Compound	R in 103	<i>o</i> - or <i>p</i> -	Reaction condition			Yield of product/%	
			A or B ^{a)}	Time/h	Temp/°C		
103 a	Me	<i>o</i> -	A	20	30	—	93
a	Me	<i>o</i> -	B	5	100	18	43
b	Me	<i>p</i> -	A	20	30	35	53
b	Me	<i>p</i> -	B	5	100	61	—
c	Et	<i>o</i> -	A	20	30	—	61
d	Et	<i>p</i> -	A	20	30	—	56
e	Ph	<i>o</i> - ^{b)}	A	20	30	13	38
f	Ph	<i>p</i> - ^{c)}	A	20	30	59	—

a) Reaction conditions A and B show the reaction in the presence of trifluoromethanesulfonic acid and large excess of dimethyl phosphonate, respectively. b), c) Recovered starting material was 31% and 8%, respectively.

以上の結果より、*o*-ニトロフェニルスルホニルヒドラゾンでは化合物 105, 107 を *p*-ニトロフェニルスルホニルヒドラゾンよりも優先的にしかも高収率で与えることがわかった。これは電子吸引性基であるニトロ基のオルト位とパラ位を比較すれば、オルト位にニトロ基がある方がより酸性を高める効果が高いためと思われる。*o*-ニトロ基が *p*-ニトロ基よりも強い電子吸引性であることは、ニトロ基で *o*-置換された安息香酸の酸性度が *p*-置換されたそれよりも高いことから支持される。¹¹⁾ 以上のことからニトロ基によって脱ヒドラジノ化が促進され、炭素-リン結合の形成と続く脱ヒドラジノ化が一段階の操作で進行しホスホン酸やホスフィン酸誘導体を得られたことは重要である。

7・3 SDMAによって生じたホスフィドアニオンの求核置換反応

—結果および考察—

ホスフィドアニオンはジフェニルホスフィンオキシドおよびフェニルホスフィンからSDMAによって調整し、ハロゲン化アルキルおよび *p*-トルエンシルホナート誘導体に対する求核置換反応を試みた。その結果を項目別に分けて述べる。

[ハロゲン化アルキルとの反応] 反応溶媒を種々使い、SDMA存在下ジフェニルホスフィンとハロゲン化アルキルとの反応を還流条件で行ない、対応するアルキルジフェニルホスフィンオキシド 108 を中程度の収率で得た。その結果を Table 20 に示す。ホスフィドアニオンとハロゲン化アルキルとの反応性はハロゲン化アルキルのハロゲン原子の種類に依存し、反応性は Cl < Br < I の順に従って生成物の収率が向上した。また、二級よりも一級ハロゲン化アルキルの方が反応が速く、二級のハロゲン化アルキルでは高い反応温度と長い反応時間が必要であった。ホスフィドアニオン生成にナトリウムアミドや水素化

リチウムアルミニウムが知られているが、¹²⁾ 生成物の収率の点から SDMA を用いる本法の方が優れている。

[*p*-トルエンスルホナート誘導体との反応] ホスフィドアニオンと *p*-トルエンスルホナート誘導体との反応は、溶媒として THF を用い還流条件下でおこなった。その結果は、ハロゲン化アルキルとの反応と比べ、生成物 109 の収率が向上していることがわかった。結果のまとめを Table 21 に示す。

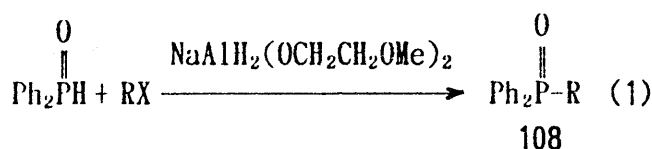
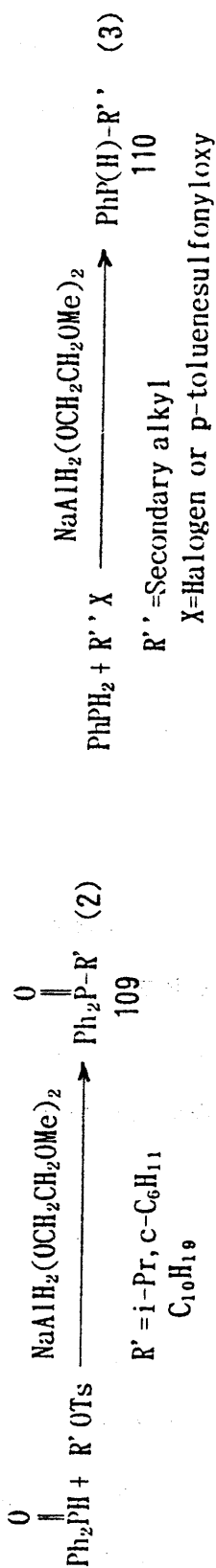


Table 20. REACTION OF DIPIHENYLPHOSPHINE OXIDE WITH ALKYL HALIDES (RX) IN THE PRESENCE OF SDMA

RX	Solvent	Reaction temperature/°C	Reaction time/h	Product	Yield/%
EtBr	THF	65	4.5	Ph ₂ P(O)Et	Quant.
EtI	THF	65	8	Ph ₂ P(O)Et	41
PhCH ₂ Cl	THF	65	6	Ph ₂ P(O)CH ₂ Ph	12 (33) ^{a)}
<i>i</i> -PrBr	THF	65	7	Ph ₂ P(O) <i>i</i> -Pr	12 (46) ^{a)}
<i>i</i> -PrI	THF	65	6	Ph ₂ P(O) <i>i</i> -Pr	91 (98) ^{a)}
<i>i</i> -PrI	THF	65	4.5	Ph ₂ P(O) <i>i</i> -Pr	19 ^{b)}
<i>i</i> -PrI	THF	R.T.	5	Ph ₂ P(O) <i>i</i> -Pr	0 ^{c)}
<i>c</i> -C ₈ H ₁₁ Cl	Toluene	111	11.5	Ph ₂ P(O) <i>c</i> -C ₈ H ₁₁	6
<i>c</i> -C ₈ H ₁₁ Cl	Toluene	111	110.5	Ph ₂ P(O) <i>c</i> -C ₈ H ₁₁	62
<i>c</i> -C ₈ H ₁₁ Cl	Toluene	111	11	Ph ₂ P(O) <i>c</i> -C ₈ H ₁₁	31 ^{d)}
<i>c</i> -C ₈ H ₁₁ Cl	Dioxane	101	10	Ph ₂ P(O) <i>c</i> -C ₈ H ₁₁	6
<i>c</i> -C ₈ H ₁₁ Cl	Diglyme	140	10	Ph ₂ P(O) <i>c</i> -C ₈ H ₁₁	55
<i>c</i> -C ₈ H ₁₁ Br	THF	65	6	Ph ₂ P(O) <i>c</i> -C ₈ H ₁₁	21
<i>c</i> -C ₈ H ₁₁ I	THF	65	6	Ph ₂ P(O) <i>c</i> -C ₈ H ₁₁	38
2-C ₈ H ₁₇ Cl	THF	65	8	Ph ₂ P(O)2-C ₈ H ₁₇	7
C ₁₀ H ₁₉ Cl ^{e)}	Toluene	111	16	Ph ₂ P(O)C ₁₀ H ₁₉ ^{f)}	11
C ₁₀ H ₁₉ Br ^{g)}	THF	65	5.5	Ph ₂ P(O)C ₁₀ H ₁₉ ^{f)}	8

a) Parentheses indicate that the yield was determined from ¹H NMR spectrum. b) Lithium tetrahydridoaluminate was used instead of SDMA. c) Sodium amide was used instead of SDMA. d) Sodium iodide (1 equiv.) was added to the reaction mixture. e) Menthyl chloride. f) Neomenthyl derivative was the major product. g) Menthyl bromide.



REACTION OF PHOSPHORUS COMPOUNDS WITH ALKYL HALIDES OR ALKYL β -TOLUENESULFONATES (RX) IN THE PRESENCE OF SDMA

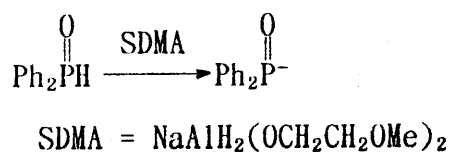
Table 21.

RX	Phosphorus compound	Solvent	Reaction temperature/ $^{\circ}\text{C}$	Reaction time/h	Product	Yield/%
$i\text{-PrO}(\text{Ts})^a$	$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$	THF	65	10	$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})i\text{-Pr}$	94
$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{OTs}^b$	$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{H}$	THF	65	10	$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{19}^c$	55
$c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{OTs}^d$	PhPH_2	Toluene	75-80	9	$\text{PhP}(\text{H})c\text{-C}_6\text{H}_{11}$	75
$i\text{-PrBr}$	$\text{PhP}(\text{O})(\text{OMe})\text{Me}$	THF	65	7	$\text{PhP}(\text{O})(\text{Me})i\text{-Pr}$	— (6) ^e
$i\text{-PrI}$	$\text{PhP}(\text{O})(\text{OMe})\text{Me}$	THF	65	11	$\text{PhP}(\text{O})(\text{Me})i\text{-Pr}$	15 (16) ^e
$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{Cl}^f$	$\text{PhP}(\text{O})(\text{OMe})\text{H}$	Diglyme	110	10	$\text{PhP}(\text{O})(\text{H})\text{C}_{10}\text{H}_{19}^g$	86
$i\text{-PrBr}$	PhPH_2	THF	65	6	$\text{PhP}(\text{H})i\text{-Pr}$	Quant.
$c\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{Cl}$	PhPH_2	THF	65	12	$\text{PhP}(\text{H})c\text{-C}_6\text{H}_{11}$	77
$2\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{Cl}$	PhPH_2	THF	65	11	$\text{PhP}(\text{H})2\text{-C}_8\text{H}_{17}$	95
$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{Cl}^f$	PhPH_2	THF	65	32.5	$\text{PhP}(\text{H})\text{C}_{10}\text{H}_{19}^g$	82

a) Isopropyl β -toluenesulfonate. b) Menthyl β -toluenesulfonate. c) Neomenthyl derivative was the major product.
d) Cyclohexyl β -toluenesulfonate. e) Parentheses indicate that the yield was determined from ^1H NMR spectrum.
f) Menthyl chloride. g) The product was a mixture of neomenthyl and menthyl derivatives.

[フェニルホスフィンまたはメチルメチルホスフィナートから生じたホスフィドアニオンとハロゲン化アルキルおよび *p*-トルエンスルホナート誘導体との反応] SDMAの存在下，メチルメチルフェニルホスフィナートとヨウ化

イソプロピルとの反応において（THF中，還流条件下）対応するホスフィンオキシドが収率 46 % で得た。(3)式に示すようにフェニルホスフィンとハロゲン化アルキルまたは *p*-トルエンスルホナート誘導体との反応では好収率で対応する二級ホスフィン誘導体を得られた。これらの結果を Table 21 に示す。



これらの結果をまとめて以下に考察した。シクロヘキシルクロリドとホスフィドアニオンとの反応の場合，反応系内にヨウ化ナトリウムを等モル量存在させておくと収率の向上がみられた。これは反応系内で塩素原子とヨウ素原子のハロゲン交換が進行した結果と考えられる。このようにヨウ化ナトリウムを反応系に共存させておくことは，炭素-リン結合生成反応を促進する点で価値ある結果であった。

ジフェニルホスフィンオキシドから生じさせたホスフィドアニオンとメンチルクロリドとの反応生成物であるジフェニルネオメンチルホスフィンオキシドとジフェニルメンチルホスフィンオキシドの生成比はHPLC測定より 86:14 であると決定された。また，同様にしてメンチルブロミドとの反応では 63:37 であり，メンチル *p*-トルエンスルホナートとの反応では 99:1 であった。フェニルホスフィンとメンチルクロリドとの反応（SDMA存在下）においては，ネオメンチルフェニルホスフィンとメンチルフェニルホスフィンとの生成比

は 51:49 であった。これらのホスフィドアニオンとメンチルクロリドとの反応の結果においては、立体配置が反転したネオメンチル誘導体が主生成物であることから、反応は S_N2 を経て進行していると考えられる。これらの SDMA をホスフィドアニオン化剤として用いる反応は化学収率の点からハロゲン化アルキルよりはむしろ *p*-トルエンスルホナート誘導体の方が収率が高く優れているといえる。そこで、生成物の立体化学に関する検討も含め、メンチル *p*-トルエンスルホナート誘導体とホスフィドアニオンとの反応を次に検討した。反応結果を Table 22 に示す。

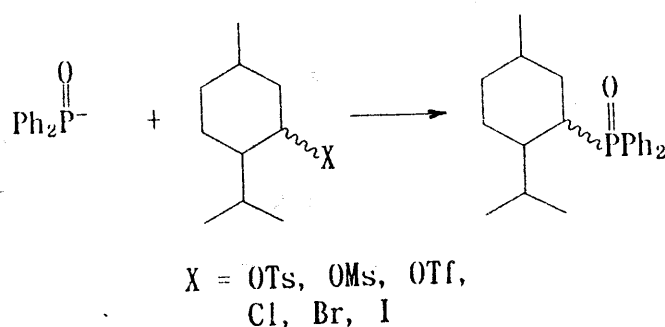


Table 22. REACTION OF MENTHYL OR NEOMENTHYL DERIVATIVES (RX) WITH DIPHENYLPHOSPHINE OXIDE IN THE PRESENCE OF SDMA

RX		Solvent	Reaction temp/°C	Reaction time/h	Recovered RX/%	Yield of phosphines ^{a)} /%	Ratio of neomenthyl- to menthyl-diphenylphosphine oxide
R	X						
Menthyl	Cl	THF	65	10	40	6	91 : 9
		THF	65	10	37	22	88 : 12 ^{b)}
		Toluene	111	16	— ^{c)}	6 ^{d)}	86 : 14
	Br	THF	65	10	27	36	82 : 18
		THF	65	10	5	37	50 : 50
		THF	65	5	75	25	100 : 0
	OTs ^{e)}	THF	65	10	25	55	99 : 1
		THF	65	10	33	16	58 : 42
		THF	65	10	0	26	88 : 12
Neomenthyl	Br	THF	65	10	73	6	0 : 100
		Toluene	111	32	71	10	0 : 100

a) Yields of neomenthyl- and menthyl-diphenylphosphine oxides isolated by preparative TLC. b) One equivalent of sodium iodide was added. c) Not determined. d) Isolated by liquid chromatography. e) *p*-Toluenesulfonate. f) Methanesulfonate. g) Trifluoromethanesulfonate.

メンチルクロリドとホスフィドアニオンとの反応では、ネオメンチルーとメンチルジフェニルホスフィンオキシドの生成比はそれぞれ 10:1 であった。同様にしてヨウ化メンチルとの反応においては 1:1 の生成比であった。また、メンチル *p*-トルエンスルホナートおよびメンチルメタンスルホナートとの反応では、それぞれ 99:1 と 82:18 であった。以上の結果より、前述のようにホスフィドアニオンはメンチルクロリド、ブロミドおよび *p*-トルエンスルホナート誘導体との反応では主に S_N2 反応が優先され、一方ヨウ化メンチル、メンチルメタンスルホナートとの反応においては S_N1 反応が主反応であった。ネオメンチルブロミドとメンチルブロミドの反応性を比較すると、低収率ながらネオメンチルブロミドからは対応するメンチルホスフィンオキシドが 0:100 の極めて高選択性で立体反転した生成物を与えたことから、ホスフィドアニオンはメンチルブロミドのエカトリアル関係にある炭素-臭素結合の開裂で反応が進行するよりも、ネオメンチルブロミドのアキシャル関係にある炭素-臭素結合の開裂のほうが立体的にホスフィドアニオンが接近しやすくなっていることに起因すると思われる。

二級のハロゲン化アルキルとの反応においても 30-48 % 程度の収率でアルキル化されたリン誘導体である生成物が得られたことは、従来の不均一系や均一系の反応条件と比べ、SDMAを用いる炭素-リン結合形成反応は均一反応としてその反応操作性や立体化学、収率などの点で重要であると言える。

7・4 実 験

7・4・1 試 薬

各 *o*-, *p*-ニトロフェニルヒドラジンおよび対応するケトンヒドラゾン、文献に従って合成した。¹³⁾ フェニルホスフィン、メチルフェニルホスフィナ

ートはフェニルホスホナスジクロリドから文献に従って合成した。シクロヘキシルブロミドおよびシクロヘキシルクロリドはシクロヘキサノールから文献にしたがって合成した。¹⁴⁾ ヨウ化シクロヘキシルはシクロヘキセンから、ハロゲン化メンチル誘導体は対応するメントールから文献に従って合成した。

¹⁵⁾

7・4・2 ヒドラゾン 103a とジフェニルホスフィンオキシドとの反応

ヒドラゾン 103a 0.5 g (1.9 mmol) とジフェニルホスフィンオキシド 0.5 g (2.3 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液を室温で 24 時間反応させ、反応混合物をエバポレートした。反応生成物を TLC で分離し 105 0.3 g を収率 65 % で得た。mp 143-144 °C (文献値¹⁷⁾ mp 144-145 °C)。同様にして生成物 104a 0.2 g を収率 26 % で得た。

105a; ¹H NMR (CDCl₃) δ, 1.13 (dd, 6H, J_{HH} = 7.0 Hz, J_{HP} = 16.0 Hz, 2CH₃), 2.1-2.8 (m, 1H, CH), 7.0-8.2 (m, 10H, 2Ph). IR ν^{KBr}_{max} (cm⁻¹), 1440 (P-Ph), 1180 (P=O), 710 (C-P). MS, m/z, 244 (M⁺).

104a; ¹H NMR (CDCl₃) δ, 1.40 (d, 6H, J_{HP} = 16.0 Hz, 2CH₃), 6.9-8.1 (m, 16H, 2Ph, C₆H₄, 2NH).

7・4・3 ヒドラゾン 103a とホスホン酸ジメチルとの反応

ヒドラゾン 103a 0.2 g (0.78 mmol) を過剰のホスホン酸ジメチル (6 ml) に溶解させ、30 °C で 20 時間反応させた。過剰のホスホン酸ジメチルを減圧下留去し生成物 (0.11 g) を収率 93 % で得た。

7・4・4 ヒドラゾン 103b とジフェニルホスフィンオキシドとの反応

ヒドラゾン 103b 0.3 g (1.2 mmol) とジフェニルホスフィンオキシド 0.2 g (1.2 mmol) のメタノール (25 ml) 溶液を室温で 24 時間反応させた。沈澱してきた生成物 105 0.2 g を収率 63 % で得た。mp 101-106 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.20 (d, $J_{\text{HP}} = 16.0$ Hz, 6H, 2CH_3), 3.40 (s, 2H, 2NH), 7.4-8.4 (m, 14H, 2Ph, C_6H_4).

7・4・5 S DMA 存在によるジフェニルホスフィンオキシドとヨウ化イソプロピルとの反応；標準的炭素-リン生成反応

ジフェニルホスフィンオキシド 2.2 g (10 mmol) の THF 溶液に S DMA (70 % トルエン溶液, 4.4 ml, 15 mmol) を窒素雰囲気下で滴下した。滴下終了後ヨウ化イソプロピル 3.1 g (18 mmol) の THF (8 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 6 時間還流し、反応混合物を室温まで冷却し、水 1.5 ml を加え反応を停止させた。混合物をクロロホルム (10 ml x 3) で抽出してイソプロピルジフェニルホスフィンオキシド 4.4 g を粗収率 98 % で得た。生成物を TLC で精製して純物質 4.1 g を収率 91 % で得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.16 (dd, $J_{\text{PCCH}} = 16.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1.63-2.04 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 7.05-8.04 (m, 10H, 2Ph).

7・4・6 S DMA 存在によるジフェニルホスフィンオキシドとメンチルクロリドとの反応；標準的炭素-リン生成反応

ジフェニルホスフィンオキシド 2.0 g (9.9 mmol) のトルエン (80 ml) 溶液に S DMA (70 % トルエン溶液, 5.8 ml, 19.8 mmol) のトルエン (10 ml)

溶液を滴下した。その後メンチルクロリド 1.7 g (9.9 mmol) を窒素雰囲気下で加え、反応混合物を 16 時間還流した。7・8と同様に処理し、反応混合物から低圧の液体クロマトグラフィーで基質のメンチルクロリドを生成物から分離した。ネオメンチルジフェニルホスフィンオキシド 1.5 g を収率 86 % で得た。また同様にメンチルジフェニルホスフィンオキシド 0.2 g を収率 14 % で得た。[α] $^{12.4}_D$ +34.2° (c 0.75, EtOH)。同様にしてメンチルプロミドから得られたネオメンチルおよびメンチルジフェニルホスフィンオキシド (生成比, 63:37) は [α] $^{24}_D$ +2.1° (c 1.6, MeOH)であった。

7・4・7 S DMA 存在によるジフェニルホスフィンオキシドとイソプロピル *p*-トルエンスルホナートとの反応; 標準的反応

ジフェニルホスフィンオキシド 0.4 g (2.1 mmol) の THF (20 ml) 溶液に S DMA (70 % トルエン溶液, 1.0 ml) を加え、次いでイソプロピル *p*-トルエンスルホナート 0.5 g (2.1 mmol) を加えたのち窒素雰囲気下 10 時間還流した。水 1 ml を加えて反応を停止させ、反応混合物を減圧下にて、揮発性物質を除去後、液体クロマトグラフィーで生成物を分離精製して目的物 0.5 g を収率 94 % で得た。

上記反応から得られた生成物の機器分析データを以下に示す。

* *ethyldiphenylphosphine oxide*; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.16 (dt, $J_{\text{PCCH}} = 17.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 3H, Me), 2.26 (dq, $J_{\text{PCH}} = 11.7$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 7.10-8.26 (m, 10H, 2Ph).

* *benzyldiphenylphosphine oxide*; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 3.64 (d, $J_{\text{PCH}} = 14.0$ Hz, 2H, CH_2), 7.08-8.06 (m, 15H, 3Ph).

* *isopropyldiphenylphosphine oxide*; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.16 (dd, $J_{\text{PCCH}} = 16.4$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 6H, 2Me), 1.63-2.04 (m, 1H, P-CH), 7.05-8.04

(m, 10H, 2Ph).

* *cyclohexyldiphenylphosphine oxide*; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 0.74-3.04 (m, 11H, C_6H_{11}), 7.14-8.18(m, 10H, 2Ph); MS m/z , 284 (M^+).

* *neomenthyldiphenylphosphine oxide*; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 0.25-3.05 (m, 19H, Me, CHMe_2 and ring protons), 7.01-8.02 (m, 10H, 2Ph); MS, m/z , 340 (M^+).

* *isopropylphenylphosphine*; $^1\text{H NMR}$ (CDOD_3) δ , 1.01 (pair of dd, $J_{\text{PCCH}} = 18.3$ Hz, $J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, 6H, CHMe_2), 1.8-2.4 (m, 1H, CH), 6.7-7.9(m, 5H, Ph).

* *(1-methylheptyl)phenylphosphine*; $^1\text{H NMR}$ (CDOD_3) δ , 0.41-2.63 (m, 17 H, C_8H_{17}), 7.08-8.02 (m, 5H, Ph).

* *cyclohexylphenylphosphine*; $^1\text{H NMR}$ (CDOD_3) δ , 0.7-2.3 (m, 11H, C_6H_{11}), 7.2-8.1 (m, 5H, Ph).

* *menthylphenylphosphine*; $^1\text{H NMR}$ (CDOD_3) δ , 0.18-2.63 (m, 19H, $\text{C}_{10}\text{H}_{19}$), 6.97-8.14 (m, 5H, Ph).

* *isopropylphenylphosphine oxide*; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.11 (pair of dd, $J_{\text{PCCH}} = 15.8$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 6H, CHMe_2), 1.72 (d, $J_{\text{PCH}} = 12.5$ Hz, 3H, P-Me), 1.42-1.93 (m, 1H, CH), 7.21-8.17 (m, 5H, Ph).

尚, 上記反応条件で得られた化合物中, 二級ホスフィンについては, さらに構造を確認するために生成物を過酸化水素水で酸化の後, ジアゾメタンでホスホン酸のメチルエステル化を行いホスフィナート誘導体に変換した。この結果を以下に示す。

* *methyl isopropylphenylphosphinate*; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ , 1.11 (pair of dd, $J_{\text{PCCH}} = 17.3$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 6H, CHMe_2), 2.01 (dq, $J_{\text{PCH}} = 14.2$ Hz, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 1H, CH), 3.63 (d, $J_{\text{POCH}} = 10.8$ Hz, 3H, POME), 7.1-8.0 (m, 5H, Ph); IR ν^{max} (cm^{-1}), 1203 (P=O), 1032 (P-O-Me); MS

m/z, 198(M⁺).

* *methyl cyclohexylphenylphosphinate*; ¹H NMR (CDCl₃) δ, 0.72-2.42 (m, 11H, C₆H₁₁), 3.65 (d, J_{P_OCH} = 10.8 Hz, 3H, P_OMe), 7.29-8.08 (m, 5H, Ph); IR ν^{neat}_{max} (cm⁻¹), 1215 (P=O), 1033 (P-O-Me); MS m/z, 238 (M⁺).

また, *isopropylphenylphosphine* はヨウ化メチルと反応させることによってホスホニウム塩に変換させた。

* *isopropylmethylphenylphosphonium iodide*; ¹H NMR (CDOD₃) δ, 1.06 (pair of dd, J_{P_CCH} = 14.4 Hz, J_{HH} = 7.2 Hz, 6H, CHMe₂), 1.06 (d, J_{P_CH} = 16.4 Hz, 3H, P-Me), 1.9-2.7 (m, 1H, CH), 7.2-7.9 (m, 5H, Ph).

7・4・8 水素化リチウムアルミニウム存在下のジフェニルホスフィンオキシドとヨウ化イソプロピルとの反応

ジフェニルホスフィンオキシド 0.4 g (2.1 mmol) の THF (50 ml) 溶液に水素化リチウムアルミニウム 0.1 g (2.9 mmol) を徐々に加えた。次にヨウ化イソプロピル 0.4 g (2.6 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で 4.5 時間還流した。常法に従って反応混合物の反応処理を行い、イソプロピルジフェニルホスフィンオキシド 0.08 g を収率 19 % で得た。mp 143-144 °C; IR ν^{KBr}_{max} 1165 cm⁻¹ (P=O)。

文 献

- 1) L. Evelyn, L. D. Hall, L. Lynn, R. R. Steiner, and D. H. Stokes, *Carbohydr. Res.*, 27, 21 (1973).
- 2) R. L. Whistler and C. C. Wang, *J. Org. Chem.*, 33, 4455 (1968).
- 3) H. Paulson and W. Greve, *Chem. Ber.*, 106, 2124 (1973).
- 4) M. Yamashita, K. Tsunekawa, H. Imoto, T. Oshikawa, and S. Inokawa, *Synthesis*, 1986, 556.
- 5) M. Yamashita, K. Tsunekawa, M. Sugiura, T. Oshikawa, and S. Inokawa, *ibid.*, 1985, 896,.
- 6) M. Yamada, M. Yamashita, and S. Inokawa, *Carbohydr. Res.*, C9, 95 (1981).
- 7) P. Luger, M. Yamashita, and S. Inokawa, *Carbohydr. Res.*, 84, 25 (1980).
- 8) L. Maier, "Organic Phosphorus Compounds." ed, by G. M. Kosolapoff, Wiley-Interscience, New York (1972), Vol. 1, Chap. 2.
- 9) P. Luger, M. Yamashita, and S. Inokawa, *Carbohydr. Res.*, 84, 25 (1980).
- 10) M. Yamashita, Y. Nakatsukasa, M. Yoshikane, H. Yoshida, T. Ogata, and S. Inokawa, *Carbohydr. Res.*, 59, C12 (1977).
- 11) L. P. Hammett, "Physical Organic Chemistry," 2nd ed, McGraw-Hill, New York (1970), Chap. 11.
- 12) R. L. Whistler and C. C. Wang, *J. Org. Chem.* 33, 4455 (1968).
- 13) a) A. H. Dann and W. Davies, *J. Chem. Soc.*, 1929, 1050.
- 14) United Kingdom Atomic Energy Authority, Fr, 1, 314, 704 (1963); *Chem. Abstr.*, 59, 2860b (1963).

第 8 章

総 括

本論文では、炭素-リン結合を有する新規な生理活性物質の開発を指向した新規合成および既知の抗生物質等の構造に類似した構造を持ちそのリン誘導体である新規物質はどのような活性を示すのか調べるためにそれら新規化合物を合成することに関連した反応について研究した。

第1章は緒言である。

第2章ではトリアゾリンジオン誘導体 (TAD) の反応、更にトリアゾリンと三価ホスフィンの系によるアルコールの立体特異的ハロゲン化について述べた。この系においてはアルコールの S_N2 反応により立体反転したハロゲン化物が高い光学純度で得られることを明らかにした。

第3章では数多くのヘテロ環化合物の中でも特に生理活性を有するアジリジン誘導体を模倣して、環内にリン原子を有する最小員環化合物であるホスフィラン合成について述べた。これらホスフィラン合成に関しては古くから試みられてきたものの二例を除き単離には至っていなかった。従来は困難であるとされた三価のリン原子の酸化に対する安定化を嵩高い置換基で行なうこととし、三価のリン原子を環内に含む最小員環化合物の合成における置換基の嵩高さの効果、またリン原子の α -炭素をスルホキンド置換基で活性化した化合物の合成、およびその反応生成物の立体化学決定のため行なった反応の結果などを検討した。結果としてはリン原子の周りの立体空間を嵩高い置換基で保護することにより、従来より簡便に安定なホスフィラン合成に成功した。 α -炭素上にフェニルスルフィニル基を置換した場合は、目的のホスフィラン生成と同時に副生成物としてホスフィランが開環した不飽和化合物が与えられた。この不飽和化合物とホスフィランの生成比は、反応で用いる塩基によって影響され、また開環の様式は選択的に *Z*-isomer のみが与えられた。この開環反応に Woodward-Hoffmann 則を適用することより、不飽和化合物を導く中間生成物であるホスフィランの立体化学を推測した。さらに、この推測を立証するために Pummerer 反応を試みた結果、 α , α -水素は互いに anti であることを確認し

た。

第4章では、炭素-リン結合生成反応として重要なカルボニル化合物とホスフィンまたはホスホン酸誘導体との反応で得られる α -ヒドロキシルリン化合物の直接脱酸素化に関して脱酸素化剤、反応条件等を種々検討した。脱酸素化剤として四ヨウ化ニリンを用いた場合、穏和な条件下でしかも高収率で目的の脱酸素化生成物が得られた。しかしながら、四ヨウ化ニリンは分子量が大きいこと、また、この試薬合成の収率は高くなく長期間保存できないことなどの欠点があることがわかった。このような欠点を改良するため反応系内で試薬を調整、また種々の条件下で脱酸素化反応を検討した結果、三塩化リンと金属ヨウ化物の混合物を脱酸素化試剤として α -ヒドロキシルリン化合物に作用させたところ、四ヨウ化ニリンと同様な結果を得た。このことから四ヨウ化ニリンを用いることなくアルコールの脱酸素化反応の改良にも成功した。

第5章では抗生物質として知られる Alaphosphin の原料である α -アミノホスホン酸の不斉合成に関して立体化学と反応機構の両面から検討した。種々の光学活性なカルバマートと尿素誘導体を用いアルデヒドと亜リン酸トリアリールから立体選択的に目的の光学活性アミノホスホン酸誘導体を得た。反応機構はアルデヒドとカルバマートからイミニウムイオンが中間体として生成し、このイミニウムイオンの re 面および si 面を chiral auxiliary によって亜リン酸トリアリールが識別する機構を推測した。これら反応中間体が生成していることを確認するために、chiral auxiliary を含む分子構造が concave type に属するカンフアーから導いたカルバマートを合成し反応させた結果、推測したとおり亜リン酸トリアリールがイミニウムイオンのエナンチオ面を区別した立体配置が (*R*) の 1-アミノアルキルホスホン酸誘導体を与えられた。一般に、アミノホスホン酸合成は種々の官能基変換で合成されてきたので、この章では短段階アミノホスホン酸合成についても検討した。抗生物質である

Phosphonothricin は分子内にアミノ基、ホスホン酸基およびカルボキシル基を持ち合わせている。このような官能基を分子内に持たせ、また官能基変換操作の回数を省くことのできる出発物質としてβ-ラクタム誘導体が最適であると判断し、4-ヨードメチルアゼチジン-2-オンから Arbuzov 反応を経て 2-アミノグルタル酸類似構造体のアミノホスホン酸の短段階合成に成功した。

第6章では安価で入手しやすい光学活性なα-アミノ酸誘導体のキラリティーを利用した 2-アミノホスホン酸合成に関して検討した。炭素-リン結合生成反応はアラニンから導いた酸クロリドと亜リン酸トリエチルから Arbuzov 反応で生成させ、α-カルボニル基を還元し 1-ヒドロキシル化合物とした。このヒドロキシル基をメチレン基に変換するためにラジカルを経る脱酸素化反応および第4章で述べた直接脱酸素化反応の二方法を適用させた。その結果、両反応で脱酸素化に成功したが、直接脱酸素化反応では低収率でアミノホスホン酸が与えられ、一方、ラジカルを経る脱酸素化反応では高収率で目的物が与えられた。最終生成物の光学活性 2-アミノホスホン酸誘導体は比旋光度が文献値と一致し、また ^1H NMR 観測結果からも出発物質であるα-アミノ酸の (S) 立体配置が合成過程でラセミ化せずに保持されていることが観測された。本合成手法は、光学活性 2-アミノアルキルホスホン酸合成に成功した最初の例である。また、同様にして出発物質の立体化学を保持した抗生物質の合成についても検討した。即ち、ホスホマイシン合成を L-乳酸から容易に導かれる光学活性アルデヒドからキレート条件下で立体制御した新規炭素-リン結合形成反応によりホスホマイシン合成に成功した。このホスホマイシンの新合成法は、従来の光学分割で得られてきた方法と比べ、目的の光学活性体を優先的に合成するという新規な発想と簡便な手法であることから今後の工業的な発展が期待される。

第7章では炭素-リン結合形成反応におけるホスフィドアニオンの反応挙動に関して検討した。従来より $\text{O}=\text{PR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ の式で示されるような置換基がそれ

ぞれ非対称のリン化合物を合成することは大変困難であった。しかし、還元剤として用いられている S DMA を $O=P-OR$ から $O=P-H$ への変換に還元剤として用いるだけでなく、ホスフィドアニオン生成にも利用することにより容易にハロゲン化アルキル等と反応することがわかった。また、その立体化学を調べることにより反応の挙動は S_N2 で進行していることも明らかにした。

第 8 章は前章までの結果を総括する。

本章では、これらの研究結果から明らかになった事項を、下記の項目に分けて要約し総括とする。

1. [1,2,4-トリアゾリン-3,5-ジオン (TAD) の電子欠乏環状アゾ化合物の ene 反応, また同様に強力な還元能力を利用する三級ホスフィンとの redox 反応について]

従来, TAD 誘導体の ene 反応に関し, その報告例は数少なく, 特に, exo, endo-オレフィンを有する化合物との反応に関しては報告がなかったが, 著者により TAD が endo-オレフィンよりも exo-オレフィンに対し選択的に付加反応を起こすことを明らかにした。また, 2:1 付加物を与える場合の反応機構を, 中間体として exo-オレフィン(イソプロピリデン基) が生じることを解明した。また, その反応機構の根拠となる反応を 2,3-ジメチル-1-ブテンと反応させ 2:1 付加物を与えたことから反応機構を証明した。これら TAD 誘導体のオレフィンへの付加反応に目的を限定するだけでなく, この化合物の還元能力を利用するために, 反応試剤としての TAD の反応を拡張した。即ち, 三価ホスフィンと TAD 系から与えられるベタイン化学種を, 有機合成化学にとって基本的でありまた重要であるアルコールのハロゲン化アルキルへの変換反応に応用した。その反応挙動は, S_N2 反応で進行することを立体反転した生成物が高収率で与えられたことから確認した。これらの結果, TAD を用いた ene 反応においては新たな結果が得られ, TAD を redox 反応試剤として応用の拡張することにより成功した。

2. [嵩高い保護基で安定化された炭素-リン結合生成によるホスフィラン合成、およびリン原子の α -炭素を活性化する炭素-炭素結合生成によるホスフィラン合成について]

生理活性を示すアジリジン誘導体構造と類似したホスフィラン誘導体の合成に関して、嵩高い立体保護基をリン原子の周りの立体空間に置くことによって、従来よりも簡便に、しかも空気中の酸素に酸化されない安定なホスフィランの合成に、他の研究グループよりも一早く成功した。¹⁾ また、この炭素-リン結合生成によるホスフィラン合成の基質の一つである 2,4,6-トリメチルフェニルホスフィン合成を、従来法とは異なった金属-ハロゲン交換反応から合成した。その結果、従来の Friedel-Crafts 反応よりも格段に収率が向上した。このことはフェニルジクロロホスフィンが市販されており、これを原料として使用することができることを考え合わせると有意義な手法と言えるであろう。炭素-炭素結合生成反応によるホスフィラン合成に際して、リン原子の α -炭素上にフェニルスルフィニル基を置換させることで活性を高めた場合、ホスフィランが開環した副生成物も与えられたが、用いる塩基の種類によっては好収率三員環を保持したままのホスフィランが与えられた。開環した副生成物が Z-geometry であったことから Woodward-Hoffmann 則よりホスフィランの立体化学を推測した結果、(2S, 3S) または (2R, 3R) であることが明らかになった。このことを更に証明するために Pummerer 反応の立体化学を検討した。その結果から前述の推測した構造を支持する結果が与えられた。これらのホスフィランの合成は穏和な条件下で行うことができ、しかも好収率で生成物が得られることがわかり、従来合成が困難であったホスフィランの化学に関して重要な知見を与えた。

3. [光学活性アミノホスホン酸誘導体の合成について]

α -アミノホスホン酸の不斉合成に関して、種々の光学活性なカルバマートおよび尿素誘導体から、目的の (R) や (S)-1-アミノアルキルホスホン酸に導

くことに成功した。これらの反応については以前から知られていたものの、反応機構や不斉合成に関しては検討されてこなかったが、著者により反応中間体およびその機構が推測された。それはイミニウムイオンを経るものであり、P(OAr)₃がそのC=Nエナンチオ面を区別するものであった。得られた1-アミノアルキルホスホン酸の光学収率は必ずしも高いとは言えないが、今後 chiral auxiliary の工夫次第で、さらに高い光学収率が望める基礎を作ったことは重要と言える。なぜなら、この反応は非常に簡便な操作と穏和な条件下で実施できる利点を有しており、反応機構が解明されたことから、さらに広く応用され発展がはかられる期待が持てるからである。リン原子の α -炭素上のヒドロキシル基を水素原子に置き換えることは、生理活性を有する炭素-リン結合を持つ物質合成する上で重要な課題であったが、四ヨウ化二リンを用いる方法およびその関連試薬を用いた改良法を開発することで容易に、しかも高収率で直接脱酸素化反応に成功した。このことは次に述べる光学活性2-アミノホスホン酸合成にも応用できた。これら直接脱酸素化法は、リンの α -炭素上のヒドロキシル基の脱酸素化に適用できるのは勿論のこと、改良法であるPCl₃/KI系は、他のヒドロキシ化合物にも応用可能なことを示唆する資料を同時にこの分野に提供したと言えるであろう。

4. [ホスホマイシンの新規合成法について]

臨床で用いられているホスホマイシンの合成は、現時点で *Z*-プロベニルホスホン酸の酸化によるエポキシド生成の後、光学分割によって (1*R*, 2*S*)-体を得ている。しかし、本研究で成功した立体選択的な炭素-リン結合形成反応によるホスホマイシン合成は全く新しい発想と言える。また、これにより立体制御した炭素-リン結合形成反応の基礎を確立したことは、ホスホマイシン合成に留まらず、C-P結合を有する光学活性体を今後容易に生み出す可能性を提供した。

安価な原料である α -アミノ酸から基質のキラリティーが合成過程で立体保

持された光学活性 2-アミノホスホン酸の合成に成功した。これは同種化合物を光学的に活性のまま合成した最初の例である。このように従来、光学活性体をラセミ体の光学分割でのみ得られてきた手法を、立体選択的に全く別な発想で合成したことは重要である。また、2-アミノホスホン酸の合成中間体である 1-ヒドロキシ-2-アミノホスホン酸誘導体は、ペプチドへ導くことによってレニン阻害剤として効果を示すであろうことを参考論文で筆者は指摘してきた。事実、1-ヒドロキシ-2-アミノホスホン酸の光学活性体を出発物質としてペプチドに導くことによって、レニン阻害剤として効果を示すことが近年発表された。²⁾ これらのことよりこの研究は他の研究グループに対しても重要なインパクトを与えたと言える。また、 β -ラクタム誘導体からも短段階でアミノホスホン酸誘導体合成に成功した。このことは、さらにホスファベネム環合成にも発展できる基礎を確立したと言えるであろう。

5. [ホスフィドアニオンの生成と反応について]

ニトロ基をホルミル基に変換する方法として、オゾン酸化および一重項酸素による酸化により成功した。これらの合成法は従来から知られてきたホルミル基への変換反応とは異なるものである。還元剤として用いられている SDMA を $O=P-OR$ から $O=P-H$ への変換に還元剤として用い、ヘミアセタール環内の酸素原子をリン原子に置き換えたリン糖合成の応用に成功した。また、SDMA から生じるホスフィドアニオンの反応に関する挙動については従前は十分な議論がされてこなかった。しかし、種々の脱離基を有する化合物との反応において本反応が S_N2 で進行することが判明した。

以上、本研究においては独創的発想により、リン原子上の反応性やリン原子についた基の反応性などを明らかにするとともに、その立体化学をコントロールできる例を明らかにした。これらの新しい反応および新しい化合物の発見はリンを含むヘテロ原子化学に重要な知見をもたらし、将来的には新規な生理活性物質の化学合成などの面での応用に期待がもたれるであろう。

文 献

- 1) F. Mathey, *Chem. Rev.*, 90, 997 (1990).
- 2) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, and D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*,
1990, 5587.

本論文に関する研究報告

第2章

1. "Reaction of Some Compounds Having Both Endo and Exo Olefinic Bonds with 1,2,4-Triazoline-3,5-diones,"
T. Oshikawa and M. Yamashita,
Bull. Chem. Soc. Jpn., 56, 2857 (1983).
2. "Conversion of Alcohols into Haloalkanes in Tertiary Phosphine / Methyl Halide / 4-Methyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (MTAD) System,"
T. Oshikawa and M. Yamashita,
Bull. Chem. Soc. Jpn., 57, 2645 (1984).

第3章

3. "Synthesis of Trivalent Phosphiranes (Phosphacyclopropanes),"
T. Oshikawa and M. Yamashita,
Synthesis, 1985, 290.
4. "Convenient Synthesis of 2,4,6-Trimethylphenylphosphine (Mesitylphosphine),"
T. Oshikawa and M. Yamashita,
Chem & Ind (London), 1985, 4126.
5. "Synthesis of Phosphirane Oxide Derivatives Promoted by Introduced Phenylsulfinyl Groups and their Pummerer Reaction,"

T. Oshikawa and M. Yamashita,
Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 3293 (1986).

第4章

6. "Preparation of Diphenylphosphine Oxides by Deoxygenation of an α -Hydroxyl Group with Diphosphorus Tetraiodide,"
M. Yamashita, K. Tsunekawa, M. Sugiura, T. Oshikawa, and
S. Inokawa,
Chem. Lett., 1983, 1673.
7. "Direct Deoxygenation of the Hydroxyl Group of Methyl 1-Hydroxy-alkyl(phenyl)-phosphonates,"
M. Yamashita, K. Tsunekawa, M. Sugiura, T. Oshikawa, and S.
Inokawa,
Synthesis, 1985, 896.
8. "Novel Direct Deoxygenation of the Hydroxyl Group of (1-Hydroxy-alkyl)-diphenylphosphine Oxides,"
M. Yamashita, T. Suzuki, H. Imoto, T. Oshikawa, and S. Inokawa,
Synthesis, 1986, 556.

第5章

9. "Preparation of Optically Active 1-Aminoalkylphosphonic Acids
from Chiral Carbamates and Chiral Ureas,"
T. Oshikawa and M. Yamashita,
Bull. Chem. Soc. Jpn., 62, 3177 (1989).

10. "Synthesis of Aminophosphonic Acid Derivatives of 2-Aminoglutaric Acid Analogues,"

T. Oshikawa and M. Yamashita,

Chem & Ind. (London), 1987, 655.

第 6 章

11. "Preparation of Optically (S)-2-Aminoalkylphosphonic Acids from (S)-Amino Acids without Racemization of the Configuration,"

T. Oshikawa and M. Yamashita,

Bull. Chem. Soc. Jpn., 63, 2728 (1990)

12. "Stereoselective Carbon-Phosphorus Bond Formation and Preparation of Fosfomycin Dimethyl Ester from L-Lactic Acid,"

T. Oshikawa, M. Yamashita, S. Ito, and K. Nanri,

Bull. Chem. Soc. Jpn., (1993) (投稿中)

第 7 章

13. "Nucleophilic Substitution Reaction with Phosphide Anion Prepared by an Action of Sodium Dihydrobis(2-methoxyethanolato)aluminate on Phosphorus Compounds,"

M. Yamashita, N. Suzuki, M. Yamada, H. Yamashita, K. Nakatani,

T. Oshikawa, and S. Inokawa,

Bull. Chem. Soc. Jpn., 56, 219 (1983).

14. "Stereochemistry of Nucleophilic Substitution of Menthyl

Derivatives with Anion of Diphenylphosphine Oxide by an Action

- of Sodium Dihydrobis(2-methoxyethanolato)aluminate,"
M. Yamashita, Y. Soeda N. Suzuki, M. Yamada, K. Tsunekawa,
T. Oshikawa, and S. Inokawa,
Bull. Chem. Soc. Jpn., 56, 1871 (1983).
15. "Promotion of Dehydrazination by Nitrobenzenesulfonyl Group from
Phosphorus-hydrazone Adducts,"
M. Yamashita, J. Takeuchi, K. Nakatani, T. Oshikawa, and S.
Inokawa,
Bull. Chem. Soc. Jpn., 58, 377 (1985).
16. 「 β 一位にニトロ基をもつリン化合物の官能基変換反応およびリン糖の
合成」,
山下光司・山田 学・杉浦基之・野本浩通・押川達夫,
日本化学会誌, 1987, 1207.

謝 辞

本研究は、静岡大学工学部応用化学科（旧合成化学科）応用有機化学講座において行なったものであり、その間山下光司助教授に終始御指導頂いたことに先ず心から深甚なる謝意を表します。また、御協力頂いた当研究室の大学院生および学部生の諸兄に感謝致します。

また、本論文は名古屋大学工学部沢木泰彦教授の御懇篤なる御指導のもとにまとめることができたものであり、沢木泰彦教授に心から感謝致すとともに、御討論、御教示を賜りました名古屋大学工学部江口昇次教授、山本 尚教授、高木克彦助教授、丸岡啓二助教授に心から感謝致します。

また、本論文のまとめやその他いろいろと御教示頂いた静岡大学工学部材料精密化学科金子正治教授、中村 基助教授、化学工学科渥美邦夫教授に感謝致します。さらに、日頃から励ましと御助言を頂きました静岡大学工学部材料精密化学科東 直人博士、山崎清子事務官、同工学部電気工学科水野保則技官に深く感謝致します。また、本論文に関して御親切なお手紙を頂戴いし、励ましていただきました前岡山大学理学部猪川三郎教授にお礼申し上げます。そして著者を支えてくださった多くの方々の御協力を得ましたことに心から感謝致します。

最後に暖かく見守ってくれた妻かよ子に感謝する。