

ルイス酸存在下でのホスファイトと ベンズアルデヒド誘導体の反応における 置換基効果

山名 賢治・尾崎 順子・中野 博文

はじめに

ホスホン酸エステルを有する化合物には、生理活性を有するものが多く、その形成反応は有機合成的に重要であり、多くの研究者によって、反応と合成に関する研究が行われてきた^{1),2)}。ホスファイト **2** はよく知られた求核試薬であり、Arbuzov 反応^{3),4),5)}によって、ホスホン酸エステル誘導体 **3** を生成することが知られている。



Arbuzov reaction

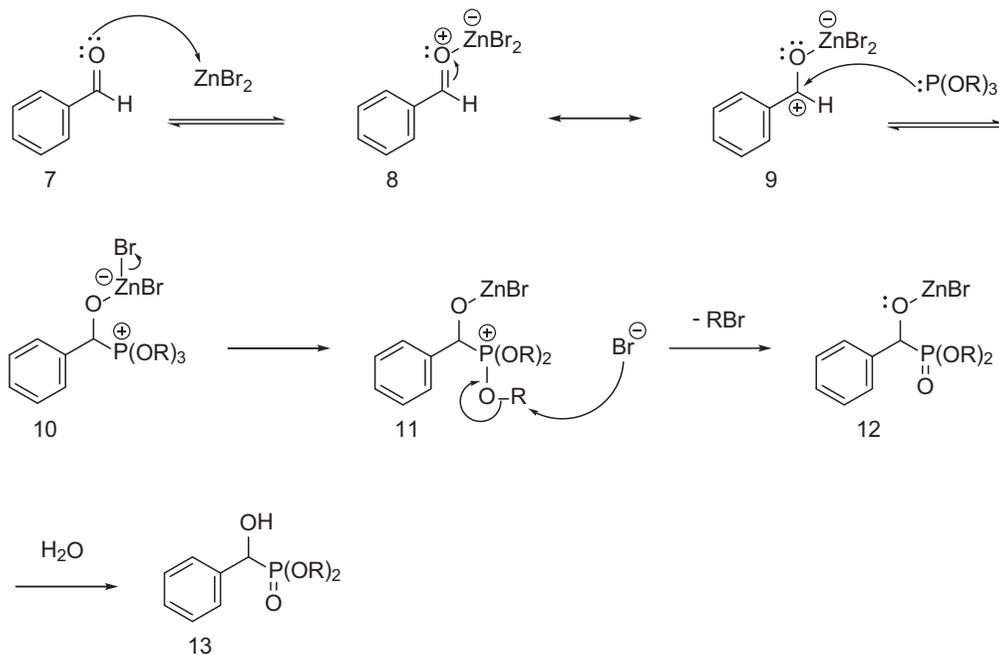
筆者らは、ルイス酸の存在下での、芳香族アルデヒドとホスファイトの反応による、複素環形成反応についての研究を継続的に行ってきた^{6),7)}。その結果、ホスファイトはホルミル基に対して選択的に求核攻撃を起こすことが確認された⁸⁾。また、その合成的応用として、 α -ヒドロキシホスホナートの生成反応についても報告した⁹⁾。さらに、Shibasaki らによって、アルデヒドとジアルキルホスファイトによる、高エナンチオ選択的な α -ヒドロキシホスホナート生成法も報告されている¹⁰⁾。本研究では、さらなる反応的考察として、ルイス酸存在下でのホスファイト **5** とベンズアルデヒド誘導体 **4** との反応における両者の置換基効果について検討することにした (Scheme 1)。



Scheme 1

1. 反応機構

ルイス酸には、前回の報告で最適であると判断した、臭化亜鉛 (II) を用いることにした。本反応では、まず、ベンズアルデヒド **7** のカルボニル基の酸素原子に臭化亜鉛 (II) が配位し、カルボニル炭素をトリアルキルホスファイトが求核攻撃を起こす。続いて、臭化亜鉛 (II) から臭化物イオンが脱離し、脱離した臭化物イオンがホスファイトのアルキル基を攻撃する Arbusov 反応が起こる。水による後処理により、ルイス酸を脱離させ、目的物であるジメチル [=ヒドロキシ (フェニル) メチル] ホスホナート **13** が生成する。



Scheme 2

2. ベンズアルデヒドの置換基効果

ベンズアルデヒドの置換基効果について検討した結果、置換基の電子求引性が増すと収率が向上することがわかった (Table 1)。例えば、電子求引性が比較的高い置換基であるクロロ基を有する場合は、収率が向上するが (65%, Table 1. Entry 2)、最も電子供与性の高いメトキシ基を有する場合は、最も収率が低下する (28%, Table 1. Entry 5)。ただし、ニトロ基は最も電子求引性の高い置換基ではあるが、電子供与性基を有する場合よりも収率が低下することが確認された。これは、ルイス酸である臭化亜鉛 (II) がニトロ基に配位してしまい、カルボニル炭素が活性化されにくくなるため、ホスファイトのカルボニル炭素への求核攻撃が起こりにくくなってしまったためであると考えられる。

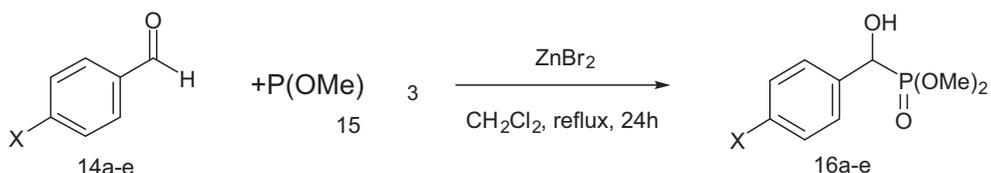
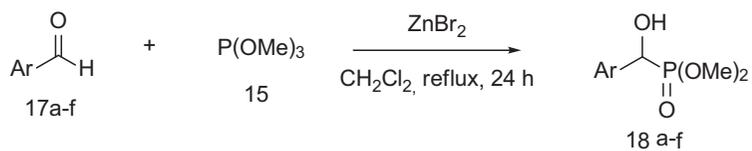


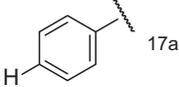
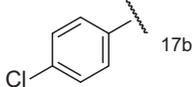
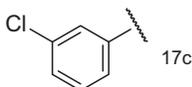
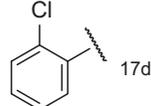
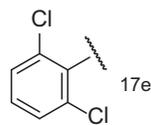
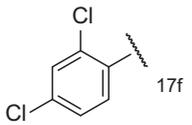
Table1. Substituent effect of benzaldehyde on the Aruzov reaction.

Entry	X	Products	Yields ^{a,b} (%)
1	NO ₂ 14a	16a	8.4
2	Cl 14b	16b	65
3	H 14c	16c	47
4	Me 14d	16d	48
5	OMe 14e	16e	28

a Yield of dimethyl [hydroxy(phenyl)methyl]phosphonate derivative. b Determined by HPLC analysis.

最も高収率で目的物が得られたクロロ基を用いて、さらに、置換基効果の検討を行った。その結果、電子求引基であるクロロ基を有する場合、ベンズアルデヒドに対しては、すべてにおいて収率の向上が確認された (Table 2)。また、モノ置換ベンズアルデヒド類においては、誘起効果が最も強くあらわれるオルト位にクロロ基を有するとき、最も収率が高かったが (75%)、パラ位とメタ位の収率については、それぞれ65%、61%であったため、大きな差は確

Table 2. Substituent effect of benzaldehyde on the Arubzov reaction.^a

Entry	Ar	Products	Yields ^{a,b} (%)
1		18a	47
2		18b	65
3		18c	61
4		18d	75
5		18e	61
6		18f	80

a Yield of dimethyl [hydroxy(phenyl)methyl]phosphonate derivatives. b Determined by HPLC analysis.

認できなかった (Table 2. Entry 2-4)。さらに、2,6-ジクロロベンズアルデヒド **17e** は、オルト位の置換基効果により、最も高収率で目的物が得られることが期待されたが、2-クロロベンズアルデヒド **17d** より収率は低下した (61%, Table 2. Entry 4, 5)。これは、ホルミル基の両サイドにクロロ基を有することによる、立体障害によるものと考えられる。一方、2,4-ジクロロベンズアルデヒド **17f** は、2-クロロベンズアルデヒド **17d** より収率は向上した (80%, Table 2. Entry 6)。これは、2,6-ジクロロベンズアルデヒドより立体障害が少なく、パラ位に電子求引基であるクロロ基の誘起効果が加わったためであると考えられる。

3. ホスファイトの置換基効果

ホスファイトのアルキル基の置換基効果については、メチル基とエチル基の間では、顕著な傾向は現れていないが (Table 3. Entry 1, 2)、より嵩高いアルキル基を有するイソプロピル基の場合は、高収率で目的物が得られている (Table 3. Entry 3)。これは、より嵩高いアルキル基を有するホスファイトほど求核性が増し、収率が向上することを示唆している。この傾向は、過去に報告したイソベンゾフランの生成反応とは、異なったものである。イソベンゾフランの生成反応においては、ホスファイトがカルボニル炭素への求核攻撃を起こす際、立体障害の影響を受けると考えられる。それに比べ、今回の反応においては、ホスファイトの求核攻撃を受けるカルボニル炭素が立体的に混み合っていないため、求核剤が嵩高さは求核攻撃を阻害する原

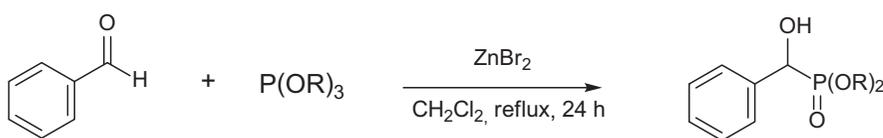


Table 3. Effect of alkyl substitution of the phosphite on the Arubzov reaction.

Entry	R	Yields ^{a,b} (%)
1	Me	47
2	Et	49
3	<i>i</i> -Pr	76

a Yield of dimethyl [hydroxy(phenyl)methyl]phosphonate derivatives. b Determined by HPLC analysis.

因とはなっていないと考えられる。その結果、アルキル基が嵩高くなるにつれ、ホスファイト求核性は増加することによって、収率が向上したと考えられる。

おわりに

受容体の置換基効果については、ニトロ基を除いて、電子求引性を有するほうが、電子供与性を有するときよりも、高収率で目的物が得られることを確認した。これらは誘起効果によるものであり、ホルミル基により近い2位にあることが、最も効果的であることも確認された。さらに、より多くの電子求引基を有する場合、より高収率で目的物が得られることも確認された。ただし、ジ置換ベンズアルデヒド類については、立体障害の影響を受けるため、2,6位より、2,4位に電子求引性の置換基を有する場合のほうが、高収率で目的物が得られることがわかった。さらに、ホスファイトの置換基効果については、複素形成反応のときのような立体障害の影響を受けないため、より求核性の高い置換基を有すると、より高収率で目的物が得られることがわかった。

Experimental Section

Melting points were obtained with a Yanako micro melting point apparatus and are uncorrected. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL EX-400 in CDCl_3 , with TMS as an internal standard. Mass spectra were determined with a JEOL JMS-DX300, by GC inlet, and measured by Finnigan MA^+ mass spectrometer.

General Procedure for the Synthesis of Dimethyl [(Hydroxy(phenyl)methyl]phosphonate Derivatives.

Lewis acid was added to a solution of benzaldehyde (1 mmol) in dichloromethane (3 mL) at 0°C , after the mixture was stirred at this temperature for 0.5 h, trialkyl phosphite (1 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux in dichloromethane. The reaction was quenched by the addition of HCl solution, and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2 , washed with aq NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 , and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel (AcOEt: hexane = 1:1) to give hydroxyphosphonates.

Dimethyl [(2-Chlorophenyl)(hydroxy)methyl]phosphonate

Colorless crystals (from ethyl acetate); mp $85.0\text{--}86.0^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) $\delta = 3.16$ (1H,

dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 11.6$ Hz, OH), 3.63 (3H, d, $^3J_{\text{PH}} = 10.6$ Hz, POCH₃), 3.80 (3H, d, $^3J_{\text{P-H}} = 10.6$ Hz, POCH₃), 5.56 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 11.6$ Hz, CH), 7.27 (1H, dt, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz, arom. H), 7.32 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, arom. H), 7.35–7.38 (1H, m, arom. H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 53.79$ (qd, $^2J_{\text{CP}} = 6.6$ Hz, P-OCH₃), 53.92 (qd, $^2J_{\text{C-P}} = 7.4$ Hz, P-OCH₃), 67.00 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 160.4$ Hz, CH), 127.18 (dd, $J_{\text{CP}} = 2.5$ Hz, arom. C), 129.02 (dd, $J_{\text{CP}} = 4.1$ Hz, arom. C), 129.48 (dd, $J_{\text{CP}} = 2.5$ Hz, arom. C), 129.57 (dd, $J_{\text{CP}} = 3.3$ Hz, arom. C), 132.91 (sd, $J_{\text{CP}} = 8.3$ Hz, arom. C), 134.29 (s, arom. C); Found: C, 43.07; H, 4.87%, Calcd for C₉H₁₂ClO₄P: C, 43.13; H, 4.83%.

Dimethyl [(2,4-Dichlorophenyl)(hydroxy)methyl]phosphonate

Colorless crystals (from ethyl acetate); mp 118.5–119.5 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) $\delta = 3.28$ (1H, d, $J = 3.0$ Hz, OH), 3.63 (3H, d, $^3J_{\text{PH}} = 10.5$ Hz, POCH₃), 3.79 (3H, d, $^3J_{\text{P-H}} = 10.6$ Hz, POCH₃), 5.49 (1H, dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 11.6$ Hz, CH), 7.31 (1H, dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, arom. H), 7.38 (1H, t, $J = 1.6$ Hz, arom. H), 7.64 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.5$ Hz, arom. H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 53.85$ (qd, $^2J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, P-OCH₃), 54.01 (qd, $^2J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, P-OCH₃), 66.62 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 161.3$ Hz, CH), 127.57 (d, $J_{\text{CP}} = 3.3$ Hz, arom. C), 129.22 (d, $J_{\text{CP}} = 2.5$ Hz, arom. C), 130.00 (dd, $J_{\text{CP}} = 4.1$ Hz, arom. C), 133.01 (s, arom. C), 133.03 (s, arom. C), 134.81 (s, arom. C); Found: C, 37.79; H, 4.00%, Calcd for C₉H₁₁Cl₂O₄P: C, 37.92; H, 3.89%.

References

- 1) Ruzziconi, R.; Gourves, H. C.; Grouves, J. P.; Corbel, B. *Synlett* **2001**, 703.
- 2) Erker, T.; Handler, N. *Synthesis* **2004**, 668.
- 3) Arbuzov A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, *38*, 687.
- 4) Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415.
- 5) Waszkuc, W.; Janecki, T. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2966.
- 6) Yamana, K.; Nakano, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5963.
- 7) Yamana, K.; Ibata, T.; Nakano, H. *Synthesis* **2006**, *24*, 4124.
- 8) 『愛知学院大学教養部紀要』第54巻4号, **2007**, 55–63.
- 9) 『愛知学院大学教養部紀要』第54巻2号, **2006**, 83–90.
- 10) Arai, T.; Bougauchi, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2926.