

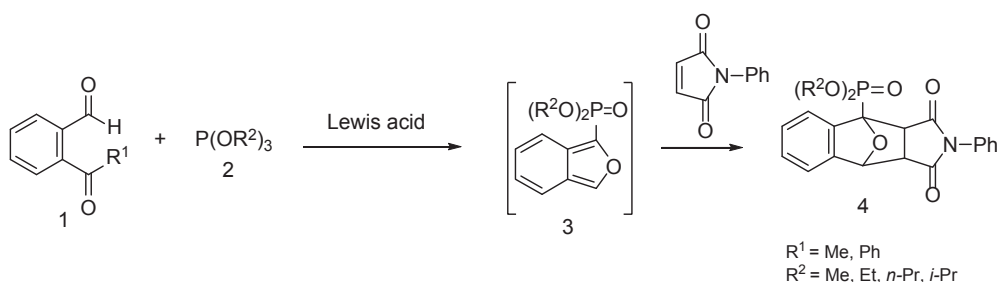
# ルイス酸存在下でのトリメチルホスファイトの (*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンへの 付加反応

山名 賢治・尾崎 順子・中野 博文

## はじめに

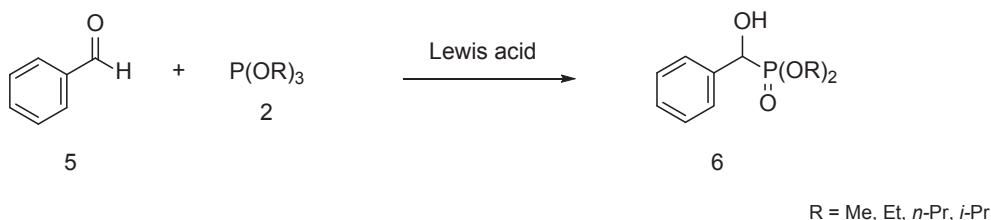
複素環を有するホスホン酸誘導体は、例えば、ホスホマイシン等<sup>1),2)</sup>、特異な生理活性を示すものが報告されている。これらのホスホン酸誘導体については、C-P結合の生成や不斉合成等に関する、様々な検討が行われている<sup>3),4),5),6)</sup>。

筆者らは、ルイス酸を存在させることにより、新規なホスファイトと芳香族アルデヒドとの反応によって、複素環を有するホスホン酸エステル誘導体 **4** の合成に成功し、種々の反応条件の検討により、反応機構を明らかにした (Scheme 1)<sup>7),8)</sup>。



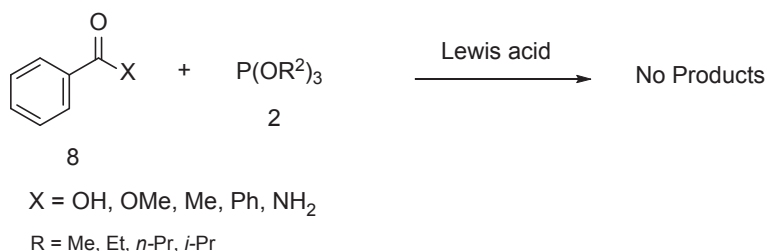
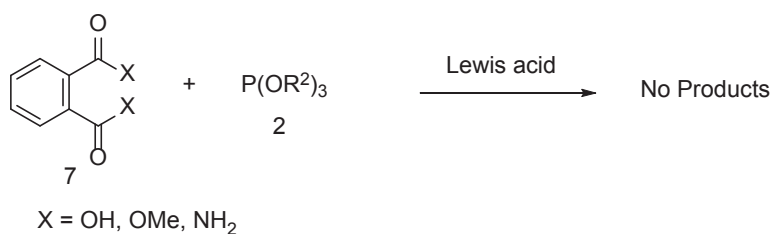
Scheme 1

また、上記の反応は、同様の反応条件により、 $\alpha$ -ヒドロキシホスホナート誘導体 **6** の生成にも応用できることを確認した<sup>9)</sup>。本反応は、ホスファイトがホルミル基のカルボニル炭素へ求核攻撃し、それに続く Arbuzov 反応<sup>10)</sup>により生成物 **6** を与える (Scheme 2)。



Scheme 2

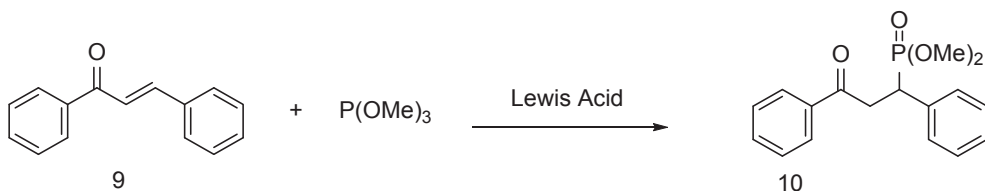
さらに、カルボン酸、エステル、アミドなどのカルボニル化合物への応用を試みたが、カルボニル炭素への求核攻撃による Arbusov 反応が進行せず、複素環の形成や、ホスホン酸エステル誘導体の生成は確認できなかった (Scheme 3)<sup>11)</sup>。



Scheme 3

これらの結果より、上記反応は、アルデヒド以外のカルボニル化合物とは同様の反応が進行しないことがわかった。ただし、シリル基を有するホスファイト等と  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物との反応は既に報告されている<sup>12), 13), 14), 15)</sup>。そこで、さらなる反応的考察として、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (カルコン、ベンザルアセトフェノン) との反応への応用を検討した。その結果、ホスファイトが (*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (9) の  $\beta$  位を選択的に攻撃した化合物 10 が生成することを確認した (Scheme 4)。

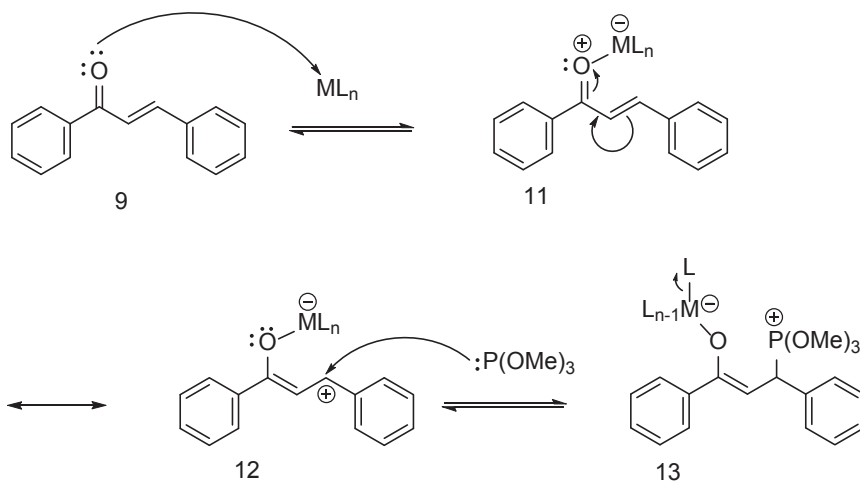
ルイス酸存在下でのトリメチルホスファイトの (*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンへの付加反応

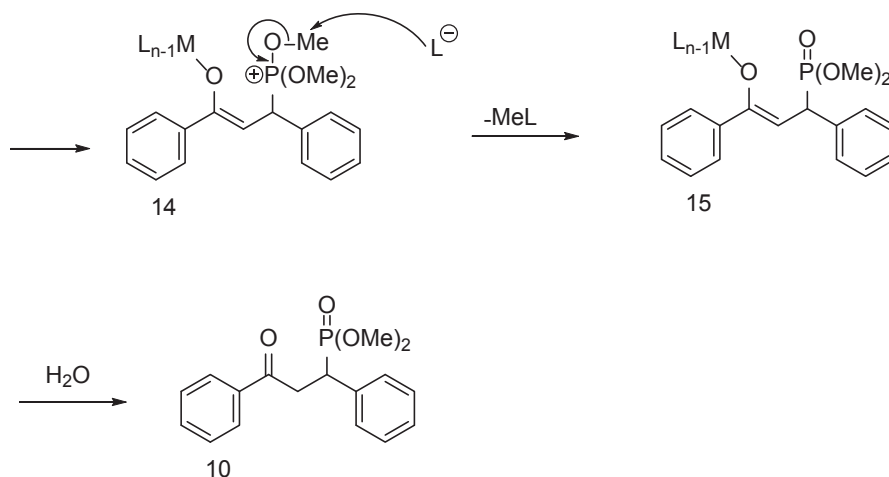


Scheme 4

## 1. 反応機構

まず、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (**9**) のカルボニル基の酸素原子にルイス酸が配位し、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンの 3 位をトリメチルホスファイトが攻撃して **13** となる。続いて、ルイス酸から L が脱離し、脱離した L がホスファイトのメチル基を攻撃する Arbuzov 反応が起って **15** となる。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= (3-オキソ-1,3-ジフェニルプロピル) ホスホナート (**10**) が生成する。





## 2. ルイス酸の検討

反応溶媒としてジクロロメタン、ホスファイトにトリメチルホスファイトを用い、反応時間12時間、加熱還流という条件下で、種々のルイス酸を0.50または1.0当量用いて、最適なルイス酸を検討することにした。その結果、塩化チタン(IV)を0.50当量用いたとき、最も高収率で付加体を生成することがわかった (Table 1, Entry 6)。また、本反応はルイス酸の非存在下 (Table 1, Entry 1)、およびハロゲンを有しないルイス酸であるチタンテトライソプロポキシド (Table 1, Entry 8, 9) では進行しないことがわかった。これは、本反応が進行するには、ルイス酸によりカルボニル基が活性化され、ハロゲン化物イオンによるホスファイトのアルキル基への攻撃が必要であるためと考えられる。

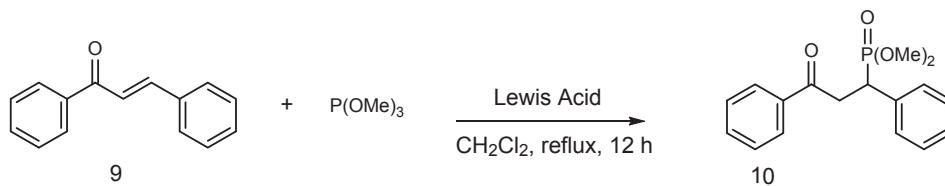


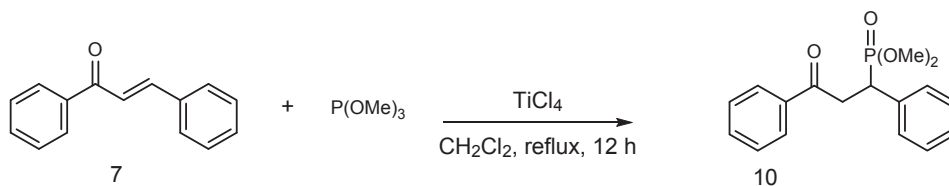
Table 1. Effect of Lewis acid for the reaction of (*E*)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one with trimethyl phosphite.

Entry	Lewis Acid	equiv	Yield <sup>a, b</sup> (%)
1	none	-	-
2	AlCl <sub>3</sub>	0.50	6
3	AlCl <sub>3</sub>	1.0	15
4	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	0.50	13
5	BF <sub>3</sub> · OEt <sub>2</sub>	1.0	27
6	TiCl <sub>4</sub>	0.50	87
7	TiCl <sub>4</sub>	1.0	63
8	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	0.50	-
9	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub>	1.0	-
10	ZnCl <sub>2</sub>	0.50	42
11	ZnCl <sub>2</sub>	1.0	70
12	ZnBr <sub>2</sub>	0.50	52
13	ZnBr <sub>2</sub>	1.0	54

<sup>a</sup> Yield of dimethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

### 3. 当量の検討

最適なルイス酸であった塩化チタン(IV)の当量が、反応の収率に及ぼす影響について調べた。その結果、0.50当量用いたとき、最も高収率で付加体が得られることがわかった。1.0当量より、0.50当量のほうが、高収率で付加体が得られたのは、ルイス酸のチタン原子にカルボニル炭素が2つ配位して、反応が進行するためであると考えられる。1.0当量の塩化チタン(IV)を用いたときは、過剰に存在する塩化チタン(IV)がホスファイトと配位し、ホスファイトがカルボニル炭素を攻撃できなくなり、反応の進行を妨げていると考えられる。ただし、0.25当量では収率が低下した。さらに塩化チタン(IV)の当量を低下させ、0.10当量としたとき、収率がさらに低下している。したがって、塩化チタン(IV)が触媒量では、不十分である。これは、ルイス酸存在下での複素環形成反応でも見られた結果と同様である。さらに最適な反応条件であった塩化チタン(IV) 0.50当量を用いて、ホスファイトの当量を2.0当量、3.0当量、5.0当量と変化させたが、収率に変化はなかった。

Table 2. Effect of Molar Amounts of  $\text{TiCl}_4$  and  $\text{P}(\text{OMe})_3$  on the Yield.

Entry	$\text{TiCl}_4$ equiv	$\text{P}(\text{OMe})_3$ equiv	Yield <sup>a, b</sup> (%)
1	0.10	1.0	18
2	0.25	1.0	41
3	0.50	1.0	87
4	1.0	2.0	87
5	1.0	3.0	87
6	1.0	5.0	87
7	1.0	1.0	63
8	1.0	1.0	60

<sup>a</sup> Yield of dimethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

## おわりに

ルイス酸存在下でのホスファイトの反応を、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物に対し応用することができた。トリメチルホスファイトと (*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンとの反応による、ジメチル(3-オキソ-1,3-ジフェニルプロピル)ホスホナート生成の最適な条件を検討した結果、ルイス酸は塩化チタン(IV)が最適であることを確認した。また、塩化チタン(IV)を0.50当量用いたとき、最も良好な収率で生成物が得られていることから、塩化チタン(IV)にカルボニル酸素が2つ配位して、反応が進行していると考えられる。さらに、過剰に存在するルイス酸は本反応を阻害し、ホスファイトは過剰に加えても収率は向上しないことも確認した。今後は、本反応について、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンとホスファイトの置換基効果等について検討する。

## Experimental Section

Melting points were obtained with a Yanaco micro melting point apparatus and are uncorrected.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a JEOL EX-400 in  $\text{CDCl}_3$ , with TMS as an internal standard. Mass

spectra were determined with a JEOL JMS-DX300, by GC inlet, and measured by Finnigan MA<sup>+</sup> mass spectrometer.

#### Synthesis of dimethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate.

Lewis acid was added to a solution of (*E*)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one (1 mmol) in dichloromethane (3 mL) at 0 °C, after the mixture was stirred at this temperature for 0.5 h, trimethyl phosphite (1 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux in dichloromethane. The reaction was quenched by the addition of aq HCl, and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was washed with aq NaHCO<sub>3</sub>, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel (AcOEt : hexane = 1 : 1) to give the phosphonate.

#### Dimethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate.

Colorless oil (from ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 3.49 (3 H, d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 10.6 Hz, POCH<sub>3</sub>), 3.72 (3 H, d, <sup>3</sup>J<sub>PH</sub> = 10.6 Hz, POCH<sub>3</sub>), 3.73–3.80 (2 H, m, CH<sub>2</sub>), 4.02 (1 H, ddd, *J* = 22.2 Hz, *J* = 9.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, CH), 7.23 (1 H, tdd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, arom. H), 7.23 (1 H, tdd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 3.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, arom. H), 7.31 (2 H, t, *J* = 7.7 Hz, arom. H), 7.42–7.46 (4 H, m, arom. H), 7.55 (1 H, tt, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, arom. H), 7.94 (2 H, dt, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, arom. H), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ = 37.76 (d, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 140.2 Hz, CH), 39.04 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 1.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 52.72 (qd, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7.4 Hz, P-OCH<sub>3</sub>), 53.67 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7.4 Hz, P-OCH<sub>3</sub>), 127.37 (d, *J*<sub>CP</sub> = 3.2 Hz, arom. C), 128.06 (arom. C), 128.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 7.5 Hz, arom. C), 128.61 (d, <sup>4</sup>J<sub>CP</sub> = 6.4 Hz, arom. C), 133.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 7.4 Hz, arom. C), 135.68, 136.47 (arom. C), 196.15 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 14.9 Hz, C=O); HRMS (EI) *m/z* M<sup>+</sup> Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>P 318.1022, Found 318.0998.

#### References

- 1) Inouye, S.; Niizato, T.; Takeda, U.; Koeda, T. *J. Pharm. Dyn.* **1982**, *5*, 659.
- 2) Inouye, S.; Niizato, T.; Izumi, K.; Yuda, Y.; Yamada, Y. *J. Pharm. Dyn.* **1982**, *5*, 941.
- 3) Zhao, D.; Yuan, Y.; Chan, A. S. C.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2738.
- 4) Li, G.; Wang, L.; Yao, Z.; Xu, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 989–996.
- 5) Ruzziconi, R.; Gourves, H. C.; Grouves, J. P.; Corbel, B. *Synlett*, **2001**, 703.
- 6) Erker, T.; Handler, N. *Synthesis* **2004**, 668.
- 7) Yamana, K.; Nakano, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5963.
- 8) Yamana, K.; Ibata, T.; Nakano, H. *Synthesis* **2006**, *24*, 4124.
- 9) 『愛知学院大学教養部紀要』第54巻2号, **2006**, 83–90.

- 10) Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 38, 687.
- 11) 『愛知学院大学教養部紀要』第54巻4号, **2007**, 55-63.
- 12) Strappaveccia, G.; Bianchi, L.; Ziarelli, S.; Santoro, S.; Lanari, D.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3521.
- 13) Zhang, A.; Cai, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Heteroatom Chemistry* **2013**, 24, 345.
- 14) Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2228.
- 15) Thottathil, J. K.; Ryono, D. E.; Przybyla, C. A.; Moniot, J. L.; Neubeck, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4741.