

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 付加反応における置換基効果と律速段階の検討

山名 賢治・尾崎 順子・中野 博文

はじめに

種々のカルボニル化合物からのホスホン酸誘導体の生成反応については、生理活性を示す機能性分子の構築において重要であるため、様々な研究が行われている^{1)~6)}。特に、ベンズアルデヒド誘導体等のカルボニル化合物とホスホナートやシリル基を有するホスファイトとの反応による、C-P結合の生成反応について、多くの報告がなされている^{7)~10)}。その一方で、トリアルキルホスファイトとの報告はなされていない。そこで、我々は、ベンズアルデヒド誘導体とトリアルキルホスファイトを用いた α -ヒドロキシホスホナート誘導体の合成について、反応機構と反応の律速段階を検討し、置換基が反応に及ぼす影響を確認した¹¹⁾。さらに、本反応の応用として、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物である(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン(カルコン) (**1**)とトリメチルホスファイトとの反応について考察した結果、トリメチルホスファイトが(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンの β 位を選択的に攻撃することを確認した。また、種々のルイス酸を用いて、反応条件の最適化や予想される反応機構の考察を行った¹²⁾。今回は、本反応について、種々の置換基効果と律速段階について検討することにした。

ホスファイトの置換基効果

本反応に及ぼす、ホスファイトの置換基効果について検討することにした。最適なルイス酸とその当量については、トリメチルホスファイトを用いたときの最適条件であった、塩化チタン(IV)を0.5当量を適用することにした。この条件下において、種々のアルキル基を有するホ

スファイトを用いて反応を行った結果、アルキル基がメチル基のとき、最も収率が高く (Table 1. Entry 1)、ほぼ定量的に付加体が得られた。エチル基の場合も高収率で付加体が得られると予想したが、収率は61%と大きく低下した (Table 1. Entry 2)。さらに、プロピル基、イソプロピル基と、アルキル基が嵩高くなるにつれ、収率は低下した (Table 1. Entry 3, 4)。アルキル基がイソプロピル基のときの収率は、メチル基の場合の約半分に低下している。アルキル基が嵩高くなるにつれ、収率が低下するという傾向は、トリアルキルホスファイトを用いた、*o*-フタルアルデヒドからのホスホリル基を有するイソベンゾフランの生成反応においても見られたが^{13,14)}、本反応のほうが、立体障害の効果と考えられる収率の低下が、より顕著にあらわれている。一方、トリアルキルホスファイトを用いた、ベンズアルデヒド誘導体からの α -ヒドロキシホスホナート誘導体の生成反応においては、アルキル基が嵩高くなると、収率が向上しており⁷⁾、本反応とは逆の傾向を示している。ホスファイトのアルキル基が嵩高くなるにつれ、ホスファイトの求核性は増すと考えられるが、その一方で、立体障害が大きくなる。本反応においては、C-P 結合を形成する炭素原子にフェニル基を有していることと、ルイス酸である塩化チタン(IV) に 2 配位していることから、C-P 結合を形成する反応点が立体的に混み合っているため、嵩高いホスファイトでは収率が低下したと考えられる。

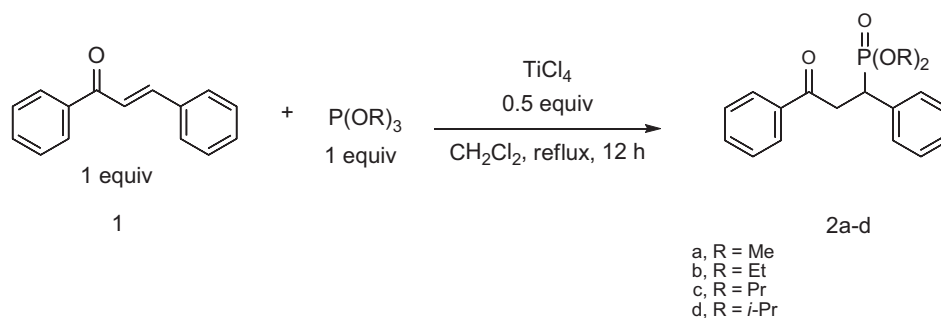


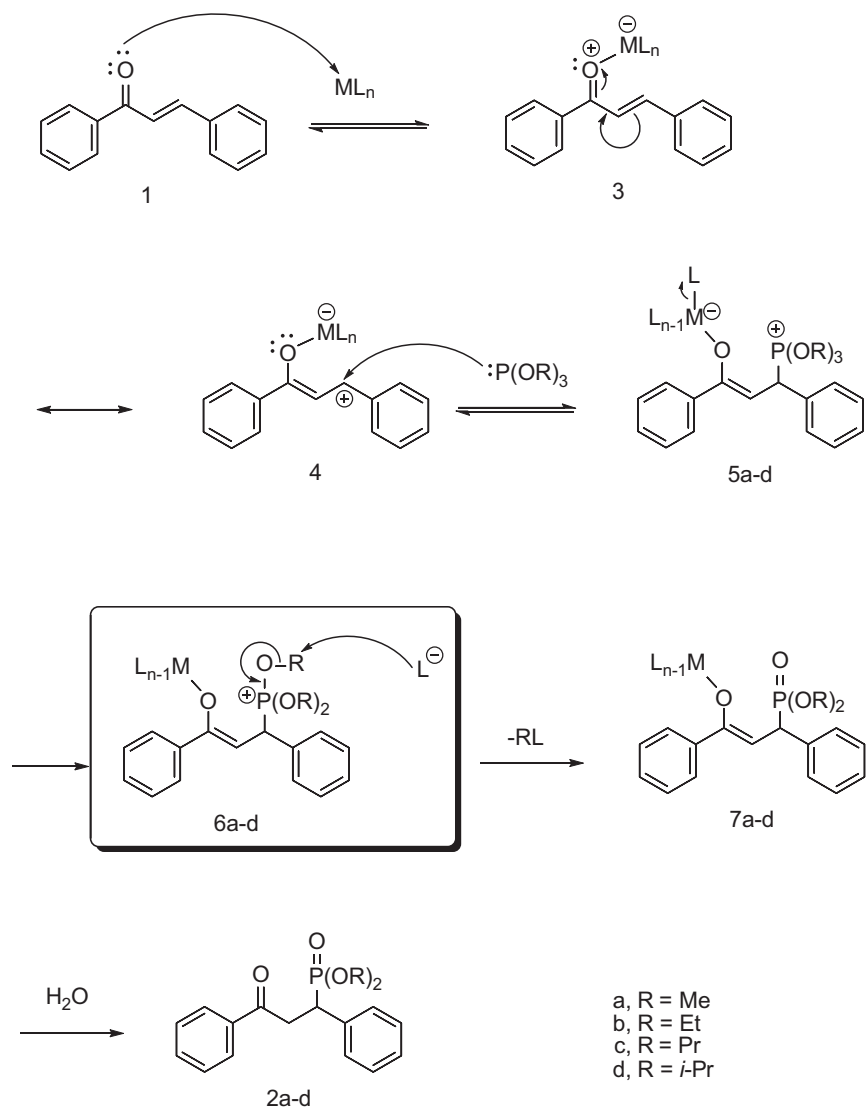
Table 1. Effect of the alkyl substitution for the reaction of (*E*)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one **1** with trialkyl phosphite **2a-d**

Entry	R	Yield ^{a, b} (%)
1	Me	>99
2	Et	61
3	Pr	56
4	<i>i</i> -Pr	50

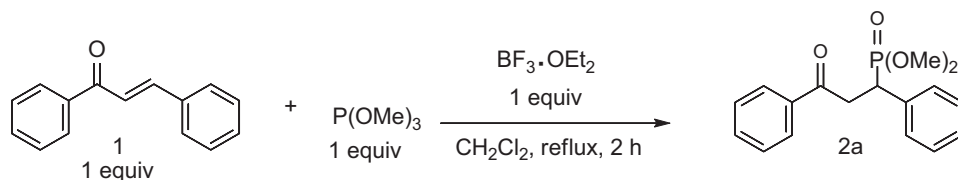
a Yield of dialkyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate **2a-d**. b Determined by HPLC analysis.

律速段階の検討

先回の報告でも示したように、反応機構は以下のものであると考えられる (Scheme 1)。ホスファイトのアルキル基による収率への影響は、 α -ヒドロキシホスホナート誘導体とは異なった傾向を示したものの、イソベンゾフラン誘導体とは同様の傾向を示している。したがって、本反応においても、律速段階は同様の反応であると考え (Scheme 1. 6 \rightarrow 7)、塩化物イオンより求



Scheme 1.

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

Entry	KI / equiv	Yield ^{a, b} (%)
1	none	19
2	1.0	58

^a Yield of dimethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate **2a-d**. ^b Determined by HPLC analysis.

核性の高いヨウ化物イオンを発生するヨウ化カリウムを反応系中に存在させ、律速段階の検討を行った (Table 2.)。なお、本検討においては、ヨウ化カリウムを加えた効果を明確するために、ルイス酸から発生するハロゲン化物イオンの中で最も求核性が弱いポロントリフルオロド-エチルエーテルコンプレックスを用いた。また、ホスファイトにはトリメチルホスファイトを用いた。これは、イソベンゾフラン誘導体の生成反応において、ホスファイトのアルキル基が、イソプロピル基のような嵩高いアルキル基より、メチル基のほうが、ヨウ化カリウムを加えた効果ははっきり現れたからである¹⁰⁾。その結果、ヨウ化カリウムを加えなかったときは、収率が19%にすぎなかったが、ヨウ化カリウムを加えると、収率は58%となり、大幅に向上した。よって、本反応においても、律速段階は同様の反応であることが確認できた。

フェニル基の電子求引基の影響

(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (**8**) の3位のフェニル基の電子求引基の影響を検討した (Table 3.)。電子求引基を有すると、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンより求電子性が増加するため、収率が向上すると予想された。しかし、3位のフェニル基のオルト位に電子求引基であるクロロ基を有する場合、僅かではあるが、収率が低下した (Table 3. Entry 2)。これは、電子求引基であるクロロ基によって、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン誘導体の電子求引性は増加するものの、C-P結合を形成する炭素原子が立体的に混み合うため、その立体障害によって、ホスファイトの求核攻撃が抑制されるためであると考えられる。一方、パラ

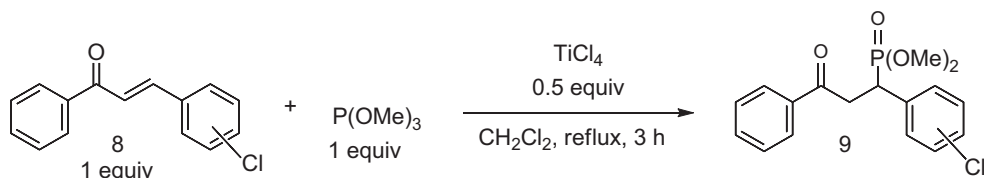


Table 3. Effect of Chloro Group for the reaction of (*E*)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one (**8**) with trimethyl phosphite.

Entry	Cl	Yield ^{a, b} (%)
1	-	75
2	<i>o</i>	70
3	<i>p</i>	87

a Yield of dimethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate **9**. b Determined by HPLC analysis.

位にクロロ基を有する場合は収率が向上した (Table 3. Entry 3)。これは、パラ位であれば立体障害が生じにくく、また、クロロ基の電子求引性のために、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (**8**) より求電子性が増加するため、収率が向上したと考えられる。本結果からも、トリアルキルホスファイトを用いた、ベンズアルデヒド誘導体からの α -ヒドロキシホスホナート誘導体の生成反応より⁷⁾、本反応は立体障害の影響を大きく受けることが確認された。

まとめ

律速段階は、トリアルキルホスファイトとベンズアルデヒドからの α -ヒドロキシホスホナート誘導体生成反応と同様の反応であることが確認された。ただし、トリアルキルホスファイトの置換基効果を検討した結果、アルキル基が高高くなると、立体障害が大きくなるため、収率が低下した。反応機構は同様であるにもかかわらず、トリアルキルホスファイトのアルキル基の効果は、逆の傾向を示した。また、立体障害の影響は、(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (**8**) の 3 位のフェニル基の電子求引基の効果の検討の際にも見られている。今後は、1 位のフェニル基の置換基など、様々な置換基効果について検討する。

Experimental Section

Melting points were obtained with a Yanaco 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 with a Finnigan MAT mass spectrometer.

General Synthesis of dialkyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate derivative.

Lewis acid was added to a solution of (*E*)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one (1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (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 dry CH_2Cl_2 . The reaction mixture was quenched by the addition of aq HCl, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was 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 the phosphonate.

Diethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate (2b).

Colorless oil (from ethyl acetate); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 1.08 (3 H, t, J = 6.9 Hz, CH_3), 1.28 (3 H, t, J = 6.9 Hz, CH_3), 3.62-4.14 (7 H, m, CH, $\text{CH}_2 \times 3$), 7.21-7.57 (8 H, m, arom. H), 7.92-7.95 (2 H, d, arom. H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 16.17 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 6.1 Hz, CH_3), 16.20 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 6.1 Hz, CH_3), 38.95 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 140.4 Hz, CH), 39.07 (CH_2), 61.93 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7.3 Hz, P-O CH_2), 62.90 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7.3 Hz, P-O CH_2), 127.25, 128.03, 128.47, 128.58, 129.19, 129.29, 133.26, 135.91, 136.02, 136.49 (arom. C), 196.23 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 14.7 Hz, C=O); HRMS (EI) m/z M^+ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{P}$ 346.1335, Found 346.1334.

Dipropyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate (2c).

Colorless oil (from ethyl acetate); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 0.71 (3 H, t, J = 6.9 Hz, CH_3), 0.83 (3 H, t, J = 6.9 Hz, CH_3), 1.38 (2 H, qt, J = 7.3, 6.8 Hz, CH_2), 1.57 (2 H, qt, J = 7.3, 6.8 Hz, CH_2), 3.52-3.75 (4 H, m, $\text{CH}_2 \times 3$), 3.86-3.91 (4 H, m, CH, CH_2), 7.13-7.46 (8 H, m, arom. H), 7.85-7.87 (2 H, d, arom. H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 9.90 (CH_3), 10.06 (CH_3), 23.72 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 6.1 Hz, P-O CH_2CH_2), 23.85 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 6.1 Hz, P-O CH_2CH_2), 38.90 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 140.4 Hz, CH), 39.14 (CH_2), 67.47 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7.3 Hz, P-O CH_2), 68.38 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7.3 Hz, P-O CH_2), 127.22, 127.27, 128.10, 128.47, 128.51, 128.62, 129.22, 129.31, 133.31, 136.06 (arom. C), 196.26 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 14.7 Hz, C=O); HRMS (EI) m/z M^+ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{P}$ 374.1648, Found 374.1615.

Diisopropyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate (2d).

Colorless oil (from ethyl acetate); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 0.83 (3 H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.21 (3 H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.27 (3 H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.29 (3 H, d, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 3.86-3.91 (3 H, m, CH, CH₂), 4.39 (1 H, dsept, *J* = 6.9, 6.3 Hz, CH₂), 4.68 (1 H, dsept, *J* = 6.9, 6.3 Hz, CH₂), 7.16-7.57 (8 H, m, arom. H), 7.92-7.96 (2 H, d, arom. H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 23.72 (d, ³*J*_{CP} = 6.1 Hz, P-OCHCH₃), 23.79 (d, ³*J*_{CP} = 6.1 Hz, P-OCHCH₃), 23.98 (d, ³*J*_{CP} = 6.1 Hz, P-OCHCH₃), 24.24 (d, ³*J*_{CP} = 6.1 Hz, P-OCHCH₃), 39.37 (CH₂), 39.68 (d, ¹*J*_{CP} = 140.4 Hz, CH), 70.28 (d, ²*J*_{CP} = 7.3 Hz, P-OCH), 71.47 (d, ²*J*_{CP} = 7.3 Hz, P-OCH), 127.11, 128.01, 128.18, 128.30, 128.50, 128.54, 133.18, 136.36, 136.56 (arom. C), 196.35 (d, ³*J*_{CP} = 14.7 Hz, C=O); Anal Calcd for C₂₁H₂₇O₄P: C, 67.37; H, 7.27. Found C, 67.27; H, 7.24.

References

- 1) Nakanishi, K.; Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6415.
- 2) Zhang, F.; Jiang, M.; Liu, J.-T. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1871.
- 3) Zhang, L.; Kim, J. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1985.
- 4) Li, G.; Wang, L.; Yao, Z.; Xu, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 989.
- 5) Lenker, H. K.; Richard, M. E.; Reese, K. P.; Carter, A. F.; Zawisky, J. D.; Winter, E. F.; Bergeron, T. W.; Guydon, K. S.; Stockland, R. A., Jr. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1378.
- 6) Strappaveccia, G.; Bianchi, L.; Ziarelli, S.; Santoro, S.; Lanari, D.; Pizzoa, F.; Vaccaro, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3521.
- 7) Gangaram, P.; Manab, Chakravarty; Manoj, K.S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *12*, 7140.
- 8) Zhao, D.; Yuan, Y.; Chan, A. S. C.; Wang, R. *Chem.Eur. J.* **2009**, *12*, 2738.
- 9) Kondoh, A.; Aoki, T.; Terada, M. *Chem.Eur. J.* **2017**, *12*, 2769.
- 10) Zhang, A.; Cai, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Heteroatom Chemistry* **2013**, *5*, 345.
- 11) 『愛知学院大学教養部紀要』第64巻2号, **2017**, 35-42.
- 12) 『愛知学院大学教養部紀要』第64巻3号, **2017**, 57-64.
- 13) Yamana, K.; Nakano, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5963.
- 14) Yamana, K.; Ibata, T.; Nakano, H. *Synthesis* **2006**, *24*, 4124.