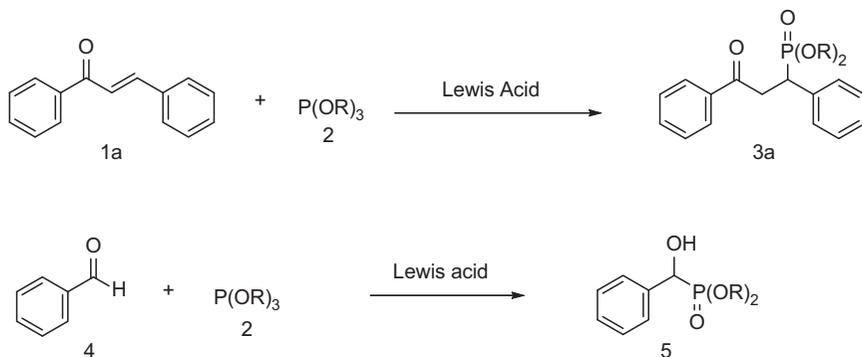


ルイス酸存在下でのトリメチルホスファイトの (*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンへの 付加反応における置換基効果と種々の α,β -不飽和 カルボニル化合物との反応における位置選択性

山名 賢治・尾崎 順子・中野 博文

はじめに

有機リン化合物は、生理活性を示す機能性分子の構築において重要であり、ホスホン酸誘導体の容易な合成は、合成中間体、農業および医薬品の調整において重要である¹⁾⁻⁶⁾。種々のカルボニル化合物と3価または5価の有機リン化合物の反応による、リン酸エステルの生成については、多くの研究が行われており⁷⁾⁻¹⁵⁾、我々は、トリアルキルホスファイトとベンズアルデヒド誘導体による α -ヒドロキシホスホナート誘導体の合成や (*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン



R = Me, Et, Pr, *i*-Pr

Scheme 1

-1-オン（カルコン）との反応について、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報告した^{16), 17)}。今回は、トリアルキルホスファイト (**2**) と (*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (**1a**) の反応において、更なる置換基効果の検討と、その合成的応用と反応的考察として、種々の α,β -不飽和カルボニル化合物との反応について検討した。

(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン誘導体のフェニル基の置換基効果

(*E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (**1a**) の3位のフェニル基の電子求引基の影響について、3位のフェニル基のパラ位に電子求引基であるクロロ基を有すると、電子求引性が増加するため収率が向上するが、3位のフェニル基のオルト位にクロロ基を有する場合、立体障害により、僅かではあるが、収率が低下すると報告した¹⁸⁾。更なる置換基効果の検討として、3位のフェニル基の電子求引基の影響だけでなく、1位のフェニル基の置換基が収率に及ぼす影響を検討した (Table 1.)。その結果、1位のフェニル基のパラ位にクロロ基を有する場合、最も

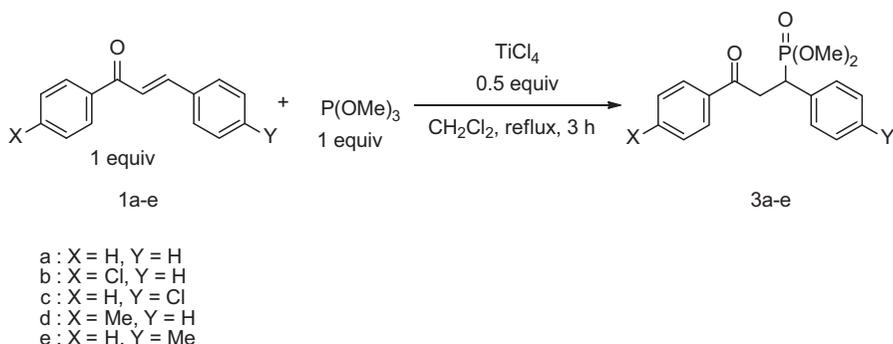


Table 1. Effect of the substituent X and Y for the reaction of (*E*)-1,3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives (**1a-e**) with trimethyl phosphite.

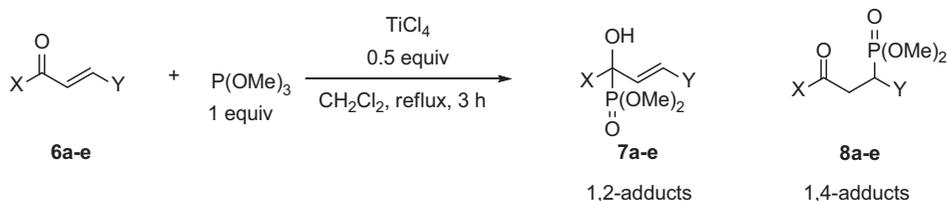
Entry	X	Y	Yields ^{a, b} (%)
1	H	H	75
2	Cl	H	90
3	H	Cl	87
4	Me	H	69
5	H	Me	76

a Yield of dimethyl (3-oxo-1,3-diphenylpropyl)phosphonate derivatives (**3a-e**). b Isolated yield.

高収率で付加体を得られた (Table 1. Entry 2)。さらに、電子供与基であるメチル基を有するときは、1位のフェニル基パラ位と3位のフェニル基パラ位のいずれにおいても、収率が低下することを確認した (Table 1. Entry 4, 5)。電子求引基、電子供与基の収率に及ぼす影響は、3位のフェニル基の置換基より、1位のフェニル基の置換基のほうが強く現れていることから、ホスファイトが付加を起こす3位の炭素より、カルボニル炭素の活性を促す1位の電子密度のほうが、反応に及ぼす影響が強いと考えられる。

種々の α,β -不飽和カルボニル化合物への応用

トリアルキルホスファイトと (*2E*)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン (カルコン) の反応の発展として、トリメチルホスファイトと α,β -不飽和カルボニル化合物との反応について検討した。(3*E*)-4-フェニルブタ-3-エン-2-オン (**7b**) と (*2E*)-4-フェニルブタ-2-エン-1-オン (**7c**) とトリメチルホスファイトの反応においては、1,4-付加が起こった生成物を得られ、1,2-付加物は



- a : X = Ph, Y = Ph
 b : X = Me, Y = Ph
 c : X = Ph, Y = Me
 d : X = OMe, Y = Ph
 e : X = H, Y = Ph

Table 2. The reaction of α, β -unsaturated carbonyl compounds (**6a-e**) with trimethyl phosphite.

Entry	X	Y	Yields ^{a,b} (%)	
			7a-e	8a-e
1	Ph	Ph	-	>99
2	Me ₃	Ph	-	46
3	Ph	Me ₃	-	43
4	OMe	Ph	-	-
5	H	Ph	31	-

^a Yield of the phosphonates (**7a-e**) and (**8a-e**). ^b Isolated yield.

得られなかった。一方、ルイス酸の存在下では、トリアルキルホスファイトとホルミル基を有する化合物の反応においては、 α -ヒドロキシホスホナートが生成することを確認しているため¹⁶⁾、(2*E*)-3-フェニルプロパ-2-エナール（シナムアルデヒド）(7e)とトリメチルホスファイトとの反応においては、1,2-付加と1,4-付加の競争反応が起こると考えられた。しかし、本反応条件下では、1,2-付加が起こった生成物のみが得られ、1,4-付加が起こった生成物は得られなかった。今後は、塩化チタン(IV)以外のルイス酸や溶媒効果、種々の条件検討を行い、1,2-付加と1,4-付加の競争反応の制御について検討する。

まとめ

本反応における、(E)-1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンのフェニル基の置換基効果については、電子供与基を有すると収率が低下し、電子求引基を有すると収率が向上することが確認された。また、収率への置換基の影響は、3位のフェニル基より、1位のフェニル基のほうが、より顕著に表れることも認した。また、種々の α,β -不飽和カルボニル化合物とトリメチルホスファイトの反応については、本反応条件下では、1,2-付加と1,4-付加が高選択的に進行したが、反応基質によるもの結論づけることはできず、今後は、種々のルイス酸や立体障害の影響等を検討する。

Experimental Section

Melting points were obtained with a Yanaco micro melting point apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a JEOL EX-400 in CDCl₃, with TMS as an internal standard.

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 CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂. The reaction mixture was quenched by the addition of aq HCl, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was washed with aq NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. The residue was chromatographed on silica gel (AcOEt : hexane = 1 : 1) to give the phosphonate.

Dimethyl 3-(4-chlorophenyl)-3-oxo-1-phenylpropylphosphonate (3b).

Colorless crystals: mp 120.5 – 121.0 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 3.46 (3 H, d, ³J_{H,P} = 10.5 Hz, CH₃), 3.58–3.73 (2 H, m, CH₂), 3.64 (3 H, d, ³J_{H,P} = 10.5 Hz, CH₃), 3.96 (1 H, ddd, *J* = 22.1, 8.8, 4.7 Hz, CH), 7.21 (1 H, s, arom. H), 7.29 (2 H, t, *J* = 7.4 Hz, arom. H), 7.40 (4 H, dt, *J* = 6.7, 2.5 Hz, arom. H), 7.85 (4 H, dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, arom. H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 38.48 (d, ¹J_{C,P} = 140.6 Hz, CH), 39.11 (d, ²J_{C,P} = 1.7 Hz, CH₂), 52.73 (d, ²J_{C,P} = 7.4 Hz, P-OCH₃), 53.74 (d, ²J_{C,P} = 7.4 Hz, P-OCH₃), 127.47 (d, *J*_{C,P} = 3.3 Hz, arom. C), 128.67 (d, *J*_{C,P} = 2.5 Hz, , arom. C), 128.96 (arom. C), 129.12 (d, *J*_{C,P} = 6.6 Hz, arom. C), 129.49 (arom. H), 134.80 (d, *J*_{C,P} = 1.7 Hz, arom. H), 135.52 (d, *J*_{C,P} = 7.4 Hz, , arom. C), 139.85 (arom. C), 194.98 (C=O); Anal. Calcd for C₁₇H₁₈ClO₄P: C, 57.88; H, 5.14. Found: C, 58.17; H 5.37.

Dimethyl 1-(4-chlorophenyl)-3-oxo-3-phenylpropylphosphonate (3c).

Yellow oil ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 3.46 (3 H, d, ³J_{H,P} = 10.7 Hz, CH₃), 3.53–3.69 (2 H, m, CH₂), 3.63 (3 H, d, ³J_{H,P} = 10.7 Hz, CH₃), 3.90 (1 H, dt, *J* = 22.4, 6.7 Hz, CH), 7.09–7.16 (1 H, m, arom. H), 7.25 (1 H, d, *J* = 6.8 Hz, arom. H), 7.32–7.36 (4 H, m, arom. H), 7.44–7.48 (1 H, m, arom. H), 7.84 (2 H, d, *J* = 7.8 Hz, arom. H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 37.97 (d, ¹J_{C,P} = 140.6 Hz, CH), 38.72 (d, ²J_{C,P} = 1.7 Hz, CH₂), 52.73 (d, ²J_{C,P} = 7.4 Hz, P-OCH₃), 53.52 (d, ²J_{C,P} = 7.4 Hz, P-OCH₃), 127.25 (d, *J*_{C,P} = 6.6 Hz, arom. C), 127.88 (d, *J*_{C,P} = 2.5 Hz, , arom. C), 128.51 (arom. C), 129.03 (d, *J*_{C,P} = 7.4 Hz, , arom. C), 129.64 (d, *J*_{C,P} = 2.5 Hz, , arom. C), 133.31 (arom. C), 134.17 (d, *J*_{C,P} = 2.5 Hz, , arom. C), 136.08 (d, *J*_{C,P} = 1.7 Hz, , arom. C), 137.77 (d, *J*_{C,P} = 6.6 Hz, , arom. C), 194.98 (C=O).

Dimethyl [3-(4-methylphenyl)-3-oxo-1-phenylpropyl]phosphonate (3d).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 2.37 (3 H, s, CH₃), 3.46 (3 H, d, ³J_{H,P} = 10.6 Hz, CH₃), 3.57–3.74 (2 H, m, CH₂), 3.69 (3 H, d, ³J_{H,P} = 10.6 Hz, CH₃), 4.00 (1 H, ddd, *J* = 22.1, 9.1, 4.3 Hz, CH), 7.21 (3 H, dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, arom. H), 7.27 (2 H, t, *J* = 7.8 Hz, arom. H), 7.41 (2 H, dt, *J* = 6.4, 1.5 Hz, arom. H), 7.81 (4 H, dd, *J* = 6.6, 1.3 Hz, arom. H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ = 26.62 (CH₃), 38.49 (d, ¹J_{C,P} = 139.8 Hz, CH), 38.88 (CH₂), 52.70 (d, ²J_{C,P} = 7.4 Hz, P-OCH₃), 53.64 (d, ²J_{C,P} = 7.4 Hz, P-OCH₃), 127.33 (d, *J*_{C,P} = 3.3 Hz, arom. C), 128.19 (arom. C), 128.59 (d, *J*_{C,P} = 2.5 Hz, arom. C), 129.19 (d, *J*_{C,P} = 3.3 Hz, arom. C), 129.29 (arom. C), 134.09 (arom. C), 135.80 (d, *J*_{C,P} = 6.6 Hz, arom. C), 144.17 (arom. C), 195.75 (C=O); Anal. Calcd for C₁₈H₂₁ClO₄P: C, 65.05; H, 6.37. Found: C, 64.91; H 6.39.

Dimethyl [1-(4-methylphenyl)-3-oxo-3-phenylpropyl]phosphate (3e).

Yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ = 2.17 (3 H, s, CH_3), 3.40 (3 H, d, $^3J_{\text{HP}} = 10.5$ Hz, CH_3), 3.51–3.68 (2 H, m, CH_2), 3.60 (3 H, d, $^3J_{\text{HP}} = 10.5$ Hz, CH_3), 3.89 (1 H, ddd, $J = 22.1, 9.1, 4.3$ Hz, CH), 7.00 (2 H, d, $J = 7.6$ Hz, arom. H), 7.31 (2 H, d, $J = 7.6$ Hz, arom. H), 7.42 (2 H, d, $J = 7.3$ Hz, arom. H), 7.82 (2 H, d, $J = 7.1$ Hz, arom. H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ = 26.62 (CH_3), 37.75 (d, $^1J_{\text{CP}} = 140.6$ Hz, CH), 38.72.11 (CH_2), 52.48 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, P-O CH_3), 53.38 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, P-O CH_3), 127.79 (arom. C), 128.72 (d, $J_{\text{CP}} = 6.6$ Hz, arom. C), 128.94 (arom. C), 129.08 (dd, $J_{\text{CP}} = 3.3$ Hz, arom. C), 132.25 (sd, $J_{\text{CP}} = 7.4$ Hz, arom. C), 133.04 (arom. C), 136.24 (arom. C), 136.72 (sd, $J_{\text{CP}} = 3.3$ Hz, arom. C), 194.98 (C=O).

References

- 1) Zhang, F.; Jiang, M.; Liu, J.-T. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1871.
- 2) Zhang, L.; Kim, J. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1985.
- 3) Strappaveccia, G.; Bianchi, L.; Ziarelli, S.; Santoro, S.; Lanari, D.; Pizzoa, F.; Vaccaro, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3521.
- 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) Kotani, S.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6415.
- 7) Vamisetti, G. B.; Chowdhury, R.; Ghosh, S. K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3869.
- 8) Zhang, G. P.; Pan, J. K.; Zhang, J.; Wu, Z. X.; Liu, D. Y.; Zhao, L. *J. Heterocyclic. Chem.* **2017**, *54*, 2548.
- 9) Kondoh, A.; Aoki, T.; Terada, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *12*, 2769.
- 10) Gangaram, P.; Manab, C.; Manoj, K. S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *12*, 7140.
- 11) Pallikonda, G.; Chakravarty, M.; Sahoo, M. K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7140.
- 12) Zhang, A.; Cai, L.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Heteroatom Chemistry* **2013**, *5*, 345.
- 13) Zhao, D.; Yuan, Y.; Chan, A. S. C.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *12*, 2738.
- 14) Yamana, K.; Nakano, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5963.
- 15) Yamana, K.; Ibata, T.; Nakano, H. *Synthesis* **2006**, *24*, 4124.
- 16) 『愛知学院大学教養部紀要』第64巻2号, **2017**, 35–42.
- 17) 『愛知学院大学教養部紀要』第64巻3号, **2017**, 57–64.
- 18) 『愛知学院大学教養部紀要』第65巻1号, **2017**, 89–95.