UDC 577.164.12/.13

152. 田中照夫：リン酸化の研究(第2報*) Diphenyl Chlorophosphite を用いた
Riboflavin 5'-Phosphite および Pyridoxine 5-Phosphite の合成

Teruo Tanaka: Studies on Phosphorylation. II. Syntheses of Riboflavin
5'-Phosphite and Pyridoxine 5-Phosphite by Use of
Diphenyl Chlorophosphite.

(Research Laboratory, Toa Alimentary Chemical Industries, Ltd.**)

Reaction of diphenyl chlorophosphite and alcohols, in the presence of a base, and hydrolysis of the product gives the monoester of phosphorous acid. Using this reaction, isobutyl, *sec*-butyl, cyclohexyl, and benzyl esters were obtained in 60~80% yield from the corresponding alcohols. By a similar process, riboflavin 5'-phosphite was prepared from riboflavin and pyridoxine 5-phosphite from isopropylidene-pyridoxine.

(Received December 5, 1958)

著者は生化学的に重要なリン酸モノエステルを亜リン酸モノエステルを経て合成する研究の一段階として、前報においては 2-chloro-5,6-benzo-1,3,2-dioxaphosphorin-4-one (I) を使用する亜リン酸モノエステルの製法について報告した。本報では diphenyl chlorophosphite (II) を使用する亜リン酸モノエステルの製法について報告するが、従来 diphenyl chlorophosphate をリン酸化剤とするリン酸エステルの合成は多数報告されているのに反し、diphenyl chlorophosphite またはその類似試薬を用いた亜リン酸モノエステルの製法については全く報告がない。

前報の方法では isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, cyclohexyl, benzyl 等のアルコールから対応する亜リン酸モノエステルが 20~40%の収率で得られたがフェノールから monophenyl phosphite を得ることはできなかった。この理由は亜リン酸のフェニルエステルがかなり容易に加水分解されるためと思われる。そこで著者はフェニル基を含む亜リン酸トリエステルを適当な条件で分解すればフェニル基のみをさきに除くことが出来るであろうと予想した。

塩基の存在で (II) とアルコール類を反応させると alkyl diphenyl phosphite (III) が得られる。この研究の目的は糖またはヌクレオシド系化合物の亜リン酸モノエステルを得ることにあるので、(III) の部分的加水分解はできるだけ緩和な条件で行なうことが望ましい。trialkyl phosphite を酸またはアルカリで注意して分解すると monoalkyl phosphite が得られることは知られている。研究の結果 (III) は炭酸水素ナトリウムを加えた水と加熱するだけで monoalkyl phosphite になるがさらに分解が進んで亜リン酸を生ずることは殆んどないことが判った。生成物は Fe^{III} 塩として沈殿させた後、シクロヘキシルアンモニウム塩に変えて単離確認した (Table I)。収率は前報の方法に比し良好であつたが *tert*-butanol から対応する phosphite を得ることはできなかった。

つぎに (II) と riboflavin をフェノール中で反応させると 70%の収率で riboflavin 5'-phosphite が得られた。反応過程において中間体と考えられる diphenyl riboflavin 5'-phosphite は薄紙クロマトグラフィーによつて検索したが見出すことはできなかった。これらのことは (I) を riboflavin と反応させた場合と全く同様で

* 第1報; 田中: 本誌 79, 437(1959).

** Iisaka-machi, Fukushima.

1) K. Dimroth, R. Ploch: Ber. 90, 801(1958); G. M. Kosolapoff: "Organophosphorous Compounds" John Wiley & Sons, Inc., New York (1950).

Table I. $[(\text{RO})\text{HPO}_2]^-[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_3]^+$

R	m.p.(°C)	Yield (%)	Formula	Calcd. (%)		Found (%)	
				N	P	N	P
Isobutyl	119	67	$\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{NP}$	5.90	13.05	6.05	13.00
sec-Butyl	92	61				6.17	12.92
Cyclohexyl	167	80	$\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{NP}$	5.32	11.76	5.43	11.68
Benzyl	115	70	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NP}$	5.16	11.42	5.22	11.34

あつた。また riboflavin と triphenyl phosphite をフェノール中で 50° に加温すると riboflavin phosphite の生成が認められる。同じ条件で triphenyl phosphate は riboflavin phosphate を生成しないから triphenyl phosphite のフェニル基はかなり動き易いものとみられる。

isopropylidenepyridoxine (IV) はピリジンまたは冷アルカリ中で diphenyl chlorophosphate と反応しないと報告²⁾ されているが、(II) とは容易に反応し生成物を 50% 酢酸で分解すると isopropylidene 基が除かれて pyridoxine 5-phosphite が得られた。

以上のように diphenyl chlorophosphite は diphenyl chlorophosphate より反応性に富みフェニル基の脱離も容易であるが、isopropylidene 基を持つ化合物に応用してフェニル基のみを除き isopropylidene 化合物の重リン酸モノエステルを得ることは困難なように思われる。

終りに本研究に御指導を賜わった千葉大学宮本高明教授、林 誠助教授に感謝する。

実 験 の 部

Monoalkyl phosphite アルコール類 0.02 mol, ピリジン 1.8 g (または Et_3N 2.0 g), CCl_4 10 cc の混合物を 0° に冷却、かきまぜながらこれに $(\text{PhO})_2\text{PCl}$ (II) 5.1 g, CCl_4 10 cc の混合物を滴下、30 分室温に放置後アミン HCl 塩を沝去。沝液を減圧で濃縮、残留した油状物に NaHCO_3 2 g, 水 50 cc を加え 100° に 2 時間加熱した後少量の油状物を Et_2O で抽出除去、水層を 10% HCl で pH 3.0 に調節、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の 20% 溶液 10 cc を加え生成した沈殿を沝別水洗、沈殿を水に取りシクロヘキシルアミンを加えて Fe^{III} 塩を分解し $\text{Fe}(\text{OH})_3$ を沝去水洗。沝液を減圧で蒸発、残渣を Me_2CO から再結すれば monoalkyl phosphite の cyclohexylammonium salt を吸湿性針状晶として得。 P_2O_5 上 57° 真空で乾燥分析 (Table I)。

Riboflavin 5'-phosphite riboflavin 3.7 g を 50° に加温した無水フェノール 40 g に懸濁、ふりまぜながら $(\text{PhO})_2\text{PCl}$ 2.7 g を 2 回に分けて加えると riboflavin は溶解して透明な溶液を得。冷後 Et_2O 200 cc 中に注ぎ沈殿を沝別、 Et_2O で洗う。沈殿を水 30 cc に懸濁、 N NaOH で pH 7.0 に調節して溶解させ Amberlite IRC-50 のカラム (H^+ 型, 80~200 mesh, 5×45 cm) の上部に流し込む。水を流してクロマトを行ない、目的とする部分を集め N NaOH で pH 7.0 に中和、減圧で濃縮、 Me_2CO で結晶を析出させる。 P_2O_5 上真空 110° で乾燥分析。収量 3.2 g (70%)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4\text{PNa}$ 計算値 N 12.12, P 6.70, 実験値 N 11.92, P 6.68。前報の方法にしたがつて KMnO_4 で酸化すると riboflavin 5'-phosphate を得。

Pyridoxine 5-phosphite isopropylidenepyridoxine²⁾ (IV) 4.2 g, Et_3N 2.3 g を CHCl_3 20 cc に溶解、 0° に冷却、かきまぜながら $(\text{PhO})_2\text{PCl}$ 5.6 g, CHCl_3 10 cc の混液を滴下。30 分室温に放置し $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ を沝去、沝液を減圧で濃縮、残留した油状物に 50% AcOH 50 cc を加えて 75° に 2 時間加熱後減圧で濃縮、残留したシロップに Me_2CO を加えて結晶を析出させる。水から再結。 P_2O_5 上真空 110° で乾燥分析。収量 3.0 g (64%)。 mp 196° (decomp)。熱湯にとけ EtOH , Me_2CO に難溶。 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5\text{NP}$ 計算値 C 41.21, H 5.19, N 6.01, P 13.28, 実験値 C 40.98, H 5.17, N 6.29, P 13.29。

東亜栄養化学工業株式会社研究所