亜リン酸シリルエステルの化学

畑 辻 明*・関 根 光 雄*

Chemistry of Silyl Phosphites.

Tsujiaki HATA* and Mitsuo SEKINE*

This review describes the preparation and reactions of silyl phosphites which may be widely applicable to the synthesis of organophosphorus compounds.

1. はじめに

Wittig 反応を中心として有機リン化合物は合成化学の中で親しみやすい試薬とはなったが近年、農薬や洗剤など工業的に多量に合成されていた有機リン化合物は、公害問題とからみこれを避けようとする動きの中でどちらかといえば有害な化合物として低迷していたように思われる。しかし、他方では生体内できわめて重要な役割を果たしている有機リン酸化合物に対する関心はこれらとは無関係にますます増大し、関連化合物の合成研究^{1a)}は生命現象の解明のために材料を提供する意味で重要視され、地味ではあるが着々と進展してきた。一方、有機ケイ素化合物は Kipping らの研究を基礎として発展してきた^{1b)}。われわれの身近かなものではたとえば、ガスクロマトグラフィーにおけるトリメチルシリル化による揮発性分子への変換などはよく知られたことである。ところが 1960 年代の後半に Stork と House^{1c)} がカルボニル化合物のエノレートアニオンの固定にトリメチルシリル化反応を活用しはじめてから、ケイ素を含む有機化合物は合成中間体としていろいろな研究が展開され、合成化学で重要な位置を占めるようになった。

さて、話はもとに戻るが 3 価のトリアルキルホスファイト $(\text{RO})_3\text{P}$ は有機リン化合物を合成する出発原料としてきわめて有用な試薬であり、これを用いて有機リン化合物の化学は大きな展開をみた。一方、ジアルキルホスホネートのアニオン $(\text{RO})_2\text{P}-\text{O}^-$ のほうが反応性が高いのでこのアニオンを用いる研究も並行して数多くお

こなわれてきている。しかし、この場合にはジアルキルホスホネートのナトリウム塩を用いることが多く反応系は強い塩基性になる欠点をもつ。ジアルキルホスホネートは下式のようにホスホネート構造 1 をとっているが、強い塩基性条件でこのアニオンは反応性の高いホスファイト構造 2 をとっている。そこでこのアニオンを固定するのにシリル化反応は有効であるものと考えた。

亜リン酸のトリメチルシリルあるいはトリエチルシリルエステルはすでに 1965 年 Voronkov²⁾ によって報告されている既知の物質である。しかし、その化学反応についてはほとんど系統的な研究はされていなかった。われわれはジアルキルホスホネートのトリアルキルシリル化を拡張して無機亜リン酸のトリス（トリメチルシリル）エステルを用いる反応を種々検討したところ、この化合物が有機リン化合物の合成できわめて有用な試薬であることがわかった。以下その応用も含めて、新しく得られた知見をまとめて述べる。

2. トリス（トリメチルシリル）ホスファイトの合成

Voronkov²⁾ は 1965 年はじめてトリス（トリメチルシリル）ホスファイト（以下、TMSP と略す）を合成している。彼は三塩化リンとエチルトリメチルシリルエーテルを塩化亜鉛の存在で反応させ 39% の収率で得ている。その後 Orlov³⁾ は亜リン酸と塩化トリメチルシリルをトリエチルアミンの存在で反応させ 78% の収率で TMSP を得ている。この方法は実験室的な方法なので再検討してみたが、実際に蒸留して得られる bp 90~92° (20 mm)

* 東京工業大学大学院総合理工学研究科生命化学（XXXXXXXXXX）

* Department of Life Chemistry, Tokyo Institute of Technology（XXXXXXXXXX）

の物質は TMSP とビス (トリメチルシリル) ホスホネート (以下 BMSP と略す) の混合物であることがわかった。

そこで, BMSP が活性水素 [H-P(O)] をもつことに着目し, 蒸留で得られた混合物を金属ナトリウムで処理してから再蒸留したところ, 純粋な TMSP を得ることができた⁴⁾。このとき生じた BMSP のナトリウム塩は不均化反応をおこし, BMSP は一部 TMSP に変化するのでこの処理は BMSP を除去するだけでなく, TMSP の収率を向上させることができる。このようにして得られた TMSP は空气中にさらすと一時的にホスファイト臭が感じられるが, ただちに空气中の湿気で加水分解されるため, トリエチルホスファイトのような悪臭が長時間たちこめることはない。また, 湿気を断って保存すれば長期間安定であり, 反応操作は注射器を用いて行える取り扱い易い 3 価のリン化合物である。

3. 脱酸素反応

有機化合物から酸素原子を除去する反応は合成反応の手法として有用な反応の一つである。3 価の有機リン化合物はこの目的のために有用な試薬である。脱酸素と並んでよく利用される脱硫反応にはトリス (ジメチルアミノ) ホスフィンなどがよく用いられている。一般にこれらの脱酸素, 脱硫反応においては 3 価のリン原子上の電子密度が高いか, あるいは逆に低いことが望ましい。

われわれは TMSP の脱酸素能力を他の 3 価のリン化合物と比較する目的でメチルフェニルスルホキシド **3** を基質に選び検討した⁵⁾。

TMSP と **3** を室温で混合し放置してもまったく変化はみとめられないが, これを 150℃ に加熱すると徐々

に反応が進行し, メチルフェニルスルフィドを与える。

これに対し, 一般に, トリエチルホスファイトはきわめて除去し易い酸素原子をもつ化合物 (過酸化化合物や特殊なエポキシド) 以外脱酸素化剤として利用できない。これはトリエチルホスファイトが 150℃ 程度に加熱すると孤立電子対をもたないジエチルエチルホスホネートに熱異性化するためである。TMSP はこのような異性化したビス (トリメチルシリル) トリメチルシリルホスホネート **4** の構造は不安定でとり得ないことから高温でも有効に脱酸素化剤として作用する。

Smith⁶⁾ は 3 価のリン化合物で脱酸素能力をもつ条件としてそのリン原子上の置換基が強い電子吸引基であるか, あるいは強い電子供与基 (たとえば, ジメチルアミノ基) のいずれかであることが望ましいとしている。すなわち, 前者の場合は反応の第一段階でスルホキシドの酸素原子がリン原子の空の d 軌道へ攻撃することにより反応がおこり, 後者の場合はリンの孤立電子対がスルホキシドの硫黄原子を攻撃する機構を経由しておこるものと考えている。

TMSP の反応性をほかの 3 価のリン化合物の脱酸素能力と比較した結果を表 1 に示す⁵⁾。この結果から TMSP はすぐれた脱酸素化試薬であることが理解されよう。

Table 1 Reactions of trivalent phosphorus compounds with methyl phenyl sulfoxide.

Compound	Time (h)	Yield of MeSPh (%)
P(OSiMe ₃) ₃	8.5	72 (NMR)
	20	65
P(NMe ₂) ₃	20	39
P(NEt ₂) ₃	20	31
P(Bu-n) ₃	20	no reaction

TMSP はニトロ化合物からも脱酸素できる。2-ニトロビフェニルと 3 当量の TMSP を 130℃ に 5 時間加熱するとカルバゾール **5** が 84% の好収率で得られる。この方法によるとカルバゾールは反応後, 水を加えただけでリン化合物を除去できるので単離が簡便である。

シリルホスファイトを用いる脱酸素反応を逆利用すると亜リン酸エステルをスルホキンドで酸化してリン酸エステルに変換することができる。たとえば、2',3'-*O*-イソプロピリデンウリジン 5'-ホスホネート **6** をビス(トリメチルシリル) アセトアミド (BSA) でトリメチルシリル化し、その後ジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて室温で反応させ、トリメチルシリル基を加水分解で除去すると 2',3'-*O*-イソプロピリデンウリジン 5'-ホスフェート **7** が 93% の収率で得られる。

以上述べたように TMSP を用いる脱酸素反応では TMSP が高温時においてもホスホネート型に異性化することがなく、トリメチルシリルオキシ基が 3 個のリン原子上の電子密度を高める効果もあって反応性に富む脱酸素化剤となる。

4. ヌクレオシドホスホロセノエートの合成⁷⁾

チミジン 5'-ホスホネート **8** に BSA の存在下、DMF 中で単体セレンの粉末を室温で作用させるとチミジン 5'-ホスホロセノエートと自動酸化された Se-Se 結合をもつヌクレオチドジセレニド誘導体それぞれ 10% および 81% の収率で得られる。反応液を空气中にさらすとすべて Se-Se 結合をもつジセレニド誘導体に変化する。一方、反応液に水を加え臭化エチルを用いて DMF-水を溶媒として反応させると Se-エチルチミジン 5'-ホスホロセノエート **9** が 65% の収率で得られる。

このようにして得られた **9** は酸性条件、たとえば

80% 酢酸中、室温で 2 日間あるいはアルカリ性条件、たとえば濃アンモニア水中、室温で 2 時間または 1 M 水酸化ナトリウム中 0℃ で 30 分間では安定であり、-20℃ の冷凍庫に保管すれば長期間保存できる。

エチルセレン基はピリジン中、ヨウ素で処理すると簡単に除去でき、チミジン 5'-ホスフェートを与える。また、硝酸銀 16 当量でピリジン-水 (2:1 v/v) の溶液中で処理しても除去できる。

一方、芳香族セレンオエステルである Se-フェニルチミジン 5'-ホスホロセノエートはチミジン 5'-ホスフェートを出発原料としてジフェニルジセレニドとトリブチルホスフィンを用いる方法や、上述の **8** に BSA とジフェニルジセレニドを作用させる方法でも合成できる。フェニルセレン基はエチルセレン基をもつヌクレオチドにくらべて不安定であり室温でも徐々に分解する。

5. ジアリールジスルフィドとの反応

TMSP とジフェニルジスルフィドを室温で反応させたのち水を加えると S-フェニルホスホロチオエート **10** がほぼ定量的に得られる⁸⁾。

一般にリン酸の OH をアルキルチオ基あるいはアリールチオ基で置換した誘導体はホスホリル基がいわゆる hard な酸であるのに対し、RS 基は soft な塩基であり、P-SR 結合は反応性の高い活性エステルである。上記の合成法は亜リン酸がジスルフィドにより酸化される過程で得られるために hard-soft の P-SR 結合の生成の困難さは克服され、同時に反応系が単純なためにホスホロチオエートの純度がきわめて高い。得られたホスホロチオエートは反応性に富む化合物であり中性の条件下でも比較的不安定である。一方、ジエステル型 S-フェニルホスホロチオエートは安定である。たとえば、8 をそれぞれ 5 当量の塩化トリメチルシリルとトリエチルアミンを加えてチミジン 5'-ビス (トリメチルシリル) ホスファイト 11 とし、これを単離することなく少過剰のジフェニルジスルフィドと反応させ、水を加えて処理すると安定な、チミジン S-フェニル 5'-ホスホロチオエート 12 が 97% の好収率で得られる。

フェニルチオ基はヨウ素を作用させると簡単に除去できる。

一方、ヌクレオシドホスホネートをトリメチルシリル化し、ヌクレオシドビス (トリメチルシリル) ホスファイトとしたのち、ジスルフィドとして 2,2'-ジピリジルジスルフィドを作用させ、水を加えると S-ピリジルチオールエステルになるがこのピリジルチオ基はきわめて反応性が高く、水を加えると瞬時に加水分解され、ヌクレオチドを与える⁹⁾。したがって、この反応はヌクレオシドの亜リン酸エステルをヌクレオチドに変換するジスルフィドを用いる酸化反応であり、従来のヘキサクロアセトンを用いる方法¹⁰⁾などに比べてはるかに条件は緩和である。また収率もほぼ定量的であることからこの方法はきわめて緩和な亜リン酸基の酸化反応として活用できる。

6. イソシアナートおよびイソチオシアナートとの反応¹¹⁾

向山ら¹²⁾ はイソシアナートおよびイソチオシアナートにトリアルキルホスファイトを高温で反応させると対応するイソニトリルを与えることを報告している。TMSP はフェニルイソシアナートと発熱を伴い反応するが、ベンゾイソニトリルを与えずカルボニル付加物 13 を 94% の収率で与える。これをアニリンを含むメタノールで処理すると対応するフェニルカルバモイルホスホネートのアニリニウム塩 14 が 98% で得られる。

一方、フェニルイソチオシアナートと TMSP を室温で 2 時間反応させると付加物 15 をほぼ定量的に与える。しかし、この付加物は熱的に不安定で蒸留する

と原料のフェニルイソチオシアナートと TMSP に分解する。しかし、付加物を蒸留せずアニリンを含むメタノール溶液で処理すると、フェニルチオカルバモイルホスホン酸のモノアニリニウム塩 **16** が 95% の収率で得られる。

他方、アルキルイソシアナートとして *n*-ブチルイソシアナートを選び TMSP と室温で 1.5 時間反応させ減圧下 100°C 以下の温度に保ち短時間で蒸留すると付加物 **17** が 93% の収率で得られる。この場合も脱酸素反応はおこらず加熱すると原料の *n*-ブチルイソシアナートと TMSP に分解する。

一方、*i*-ブチルイソチオシアナートと TMSP は室温で発熱して反応がおこり付加物 **18** を与える。この反応混合物を 100°C で 3 時間加熱すると脱硫反応がおこり、*i*-ブチルイソニトリルが蒸留により 90% の収率で得ら

19

れる。付加物は単離できないが、これが生成したことは反応液をアニリンを含むメタノールで処理すると 60% の収率で対応するアニリニウム塩 **19** が得られることからわかる。

7. ハロゲン化アルキルとの反応

トリアルキルホスファイトとハロゲン化アルキルの反応は Arbuzov 反応あるいは Michaelis-Arbuzov 反応²⁴⁾ としてよく知られており、3 価の有機リン化合物の特徴を示す典型的な反応である。

TMSP に対し、2 当量の臭化ブチルを溶媒を用いず 110°C で 7 時間加熱するとビス(トリメチルシリル)ブチルホスホネートが 89% の収率で得られる¹²⁾。臭化ブチルの代りにヨウ化ブチルを用いると種々の副生物を生じて反応は複雑である。塩化ブチルを用いると同じ条件では反応はおこらない。

一方、2.5 当量の臭化ベンジルを TMSP に対して用い、160°C で 6 時間加熱すると 91% の収率でビス(トリメチルシリル)ベンジルホスホネートが得られる。ハロゲン化ベンジルの場合には塩化ベンジルを用いても 80% の収率で同一物質が得られるが、ヨウ化ベンジルの場合には反応はおこるが反応系は複雑となり、着色もいちじるしい。

以上のことをまとめると TMSP を用いる Arbuzov 反応では臭化アルキルを用いるのがもっともよいように思われる。

トリアルキルホスファイトを用いた Arbuzov 反応では、反応で生じるハロゲン化アルキルが再度トリアルキ

ルホスファイトに反応するが、このような副反応は TMSP を用いたときにはハロゲン化トリメチルシリルが TMSP と反応しないのでまったくおこらない。

この方法で得られたビス(トリメチルシリル)アルキルホスホネートは室温で水と処理すれば定量的に対応するアルキルホスホン酸になる。同じ化合物を得るのにトリアルキルホスファイトを用いた場合には、塩酸中で加熱還流する方法を用いるのにくらべるとはるかに条件は緩和である。一方、Voronkov¹³⁾ はメチルエステルに臭化トリメチルシリルを作用させシリルエステルに変換する方法を報告している。したがって、これを加水分解する方法が上述の TMSP を用いる方法より好都合な場合もある。

8. 酸塩化物との反応

トリアルキルホスファイトは酸塩化物と反応して対応するジアルキルアシルホスホン酸を与えることが知られている。このアシルホスホン酸のリン酸基に結合するエステルのアルキル基を通常の酸あるいはアルカリ加水分解により除去してエステル化されていないアシルホスホン酸を得ようとするときアシルホスホン酸の P-C 結合の方向が開裂しやすく目的を達することはできない。

TMSP は酸塩化物と反応させると対応するビス(トリメチルシリル)アシルホスホン酸 **20** を与える¹⁴⁾。

この化合物のトリメチルシリル基は水やアルコールで加溶媒分解すると P-C 結合の開裂を伴わず容易に除去できて対応するエステル化されていないアシルホスホン酸 **21** を与える(表 2)¹⁴⁾。

Table 2 Reactions of tris(trimethylsilyl) phosphite with acyl chlorides.

RCOCl R	Compound 20 Yield/%	Compound 21 Yield/%
Ph	72	93
4-ClC ₆ H ₄	77	94
4-MeOC ₆ H ₄	72	99
Me	50	89
Et	63	92
OEt	92	98
OCH ₂ CCl ₃	91	96

9. アルデヒド、ケトン、および α, β -不飽和カルボニル化合物との反応

トリアルキルホスファイトと一般のアルデヒドとは反応しにくい温度を高めると対応するカルボニル付加物を与える。しかし、反応は単純でなくホスファイトに対し、1:1^{15a)}, 1:2^{15b)}, 1:3^{15c)} の付加物を与えることが知られている¹⁵⁾。一方、Pudovik¹⁶⁾ はカルボニル化合物とジエチルトリメチルシリルホスファイトを反応させると単純に 1:1 付加物だけを与えることを報告している。

TMSP は種々のカルボニル化合物ときわめて円滑に反応し、対応する 1:1 付加物 **23** だけを与える¹⁷⁾。

このようにして得られた付加物はメタノール中で加水分解を受け対応する α -ヒドロキシアルキルホスホン酸 **24** にほぼ定量的に変換できる(表 3)。

Table 3 Reactions of aldehydes or ketones with TMSP^{a)}.

R ¹	R ²	Yield of 23 (%)	Yield of 24 (%)
Ph	H	88	98 ^{b)}
4-ClC ₆ H ₄	H	91	93 ^{b)}
4-MeOC ₆ H ₄	H	83	97 ^{b)}
Et	H	85	quant. ^{b)}
<i>i</i> -Pr	H	82	quant. ^{b)}
Ph	CH ₃	75	97 ^{c)}
CH ₃	CH ₃	90	96 ^{c)}

a) The reaction was carried out at room temperature except in the case of acetone (under reflux).

b) Free acid. c) Monoanilinium salt.

一方、 α, β -不飽和カルボニル化合物と TMSP の反応では α, β -不飽和アルデヒドとケトンおよびエステルでは付加生成物が異なる。

Kamai ら¹⁸⁾ は α, β -不飽和アルデヒドとトリエチルホスファイトを 120℃ に加熱するとマイケル付加がおこ

り, 1,4-付加物を 20% の収率で与えると報告している。TMSP の場合には α, β -不飽和アルデヒドを反応させると 1,2-付加物 **25** を優先的に与える¹⁷⁾。

他方, α, β -不飽和ケトンや α, β -不飽和エステルと TMSP の反応は 1,4-付加物 **26** を与える。これらの結果を表 4 に示す¹⁷⁾。

Table 4 Reactions of α, β -unsaturated carbonyl compounds with TMSP^{a)}.

R ¹	R ²	Reaction		Yield of 25 (%)	Yield of 26 (%)
		temp.	time (hr)		
H	H	r. t.	4	94	—
CH ₃	H	r. t.	4	89	—
Ph	H	r. t.	4	84	—
H	CH ₃	r. t.	4	—	84
Ph	Ph	reflux	4	—	75
CH ₃	OEt	reflux	7	—	45 (71) ^{b)}

a) The reaction was carried out in dry benzene.

b) Dioxane was used as solvent.

1,2-および 1,4-付加物は加溶媒分解することによって対応する遊離のアルキルホスホン酸誘導体に定量的に変換することができる。

10. シリルホスファイトとカルボニル化合物の付加生成物の利用

TMSP がカルボニル化合物に対して容易に付加するのはシリルエステルがアルキルエステルにくらべてリン原子上の電子密度を高めていること, および, カルボニル基の炭素原子に TMSP のリン原子が攻撃したときに生じるホスホニウム塩からカルボニルの酸素原子上に 1 個の

トリメチルシリル基が容易に転位できることによる。

このことからわかるように 3 個のリン原子に結合する置換基はすべてトリメチルシロキシ基である必要はなく, 最小限 1 個のトリメチルシロキシ基があれば C-P 結合は容易に生成するはずである。この目的のためにジエチルホスホネートと塩化トリメチルシリルから簡単に合成できるジエチルトリメチルシリルホスファイトを TMSP のかわりに用いて検討した。

10.1. 非対称ケトンおよび β -置換カルボン酸エステルの合成¹⁹⁾ アルデヒドにジエチルトリメチルシリルホスファイト (以下 DTSP と略す) を反応させて得られる付加物の α 水素をリチウムジイソプロピルアミド (LDA) で処理すると α -位にアニオン **27** を生じる。このアニオンは α -トリメチルシロキシ基とジエトキシホスホリル基によって安定化されている。このことはアルデヒドにシリルシアニドを作用させて得られるシアニヒドリンのシリルエーテルから生じさせたアニオン **28** とよく似ている。

Hünig²⁰⁾ らは α -トリメチルシリルオキシシアニドのアニオンにハロゲン化アルキルを反応させて, 非対称ケトン合成しているがこの場合には出発原料のアルデヒドは芳香族アルデヒドに限られている。

ジエチルトリメチルシロキシメチルホスホネート **29a** を 1.1 当量の LDA と THF 中 -78°C で 1 時間処理したのち, ヨウ化メチル (1.1 当量) を同温度 (-78°C) で 30 分間反応させたところ目的とする C-アルキル化生成物は得られず原料のトリメチルシリル基が Wittig 転位をおこした結果生成したジエチルヒドロキシ (トリメチルシリル) メチルホスホネート **30a** であることが

わかった。そこで種々の 1-トリメチルシリルオキシアルキルホスホネートを用いて LDA によるトリメチルシリル基の転位反応を -78°C および室温でおこない、その生成物を調べたところ表 5 のような結果が得られた。

Table 5 Treatment of 29 with LDA.

	R	The ratio of 30/29 (%)	
		-78°C	r. t.
29 a	H	87/0	78/0
29 b	Me	91/0	42/22
29 c	Et	37/45	0/40
29 d	iPr	0/85	0/32

この転位反応は α -カルバニオンと対応するオキシドイオンの平衡が存在し、その平衡は α 位のアルキル基の影響、すなわち α -置換基のかさ高さや電子的な効果および反応温度の影響を大きく受けている。すなわち、Wittig 転位生成物に相当するアニオンはリチウムが O^- アニオンと隣接する $\text{P}=\text{O}$ 結合の酸素原子との間でキレート化することによって安定化でき、カルバニオンとの平衡では温度が低いほどキレート化した構造がとり易くなっている。

実際のことを考慮し、 -78°C でカルバニオンを生じさせアルキル化剤の存在下ゆっくりと -78°C から室温まで昇温させたところ C-アルキル化生成物が好収率で得られた。

THF は一般にこのような場合にはよい溶媒であるが、ヘプチアルデヒドから誘導した化合物の場合にはジメトキシエタンの方がよい。ホルムアルデヒドから得られ

る付加物は段階的に二つの異なったアルキル基を導入できるので有用な合成中間体である。

以上の方法で得られたアルキル化生成物は 1N 水酸化ナトリウム-エタノール (1:1, v/v) で処理するか、一たん触媒量のトシル酸でトリメチルシリル基を除去したのち、上記アルカリ条件で処理することによって非対称ケトンに誘導できる。

つぎに、 α, β -不飽和アルデヒドと DTSP の反応から高収率で得られる 1,2-付加物 31 を用いるアルキル化反応について述べる。

付加物 31 を THF 中 -78°C で LDA (1.1 当量) と 30 分間反応させてリチオ化したのち、ひき続きハロゲン化アルキル (1.1 当量) を加え、 -78°C で 1 時間反応させるとアルキル化された生成物 32 が得られる。また、32 を単離することなく、溶媒を除去したあと触媒量のトシル酸を含むエタノールで処理すると β -アルキル置換エステル 33 が得られる。

この反応はアルキル化生成物 32 をトシル酸の存在下でエタノールで処理してトリメチルシリル基を除去すると、その結果生じるアシルホスホネート 34 はエタノールの攻撃をうけて容易にその $\text{P}-\text{C}$ 結合が開裂し、対応

するエステルを与えるものと思われる。

他方、 -78°C でリチオ化された誘導体のアニオンが α 位か γ 位かを確かめる目的でリチオ化したのち重水で処理してみると α 位が重水素化され、 γ 位には重水素化されない。このことからアルキル化反応は α 位では隣接するジエチルホスホリル基とトリメチルシリルオキシ基の立体障害により γ 位に選択的に起こるものと思われる。

10.2. α -ヒドロキシベンジルアニオン等価体 つぎにベンズアルデヒドと DTSP の付加物と酸塩化物の反応²³⁾ について簡単に述べる。ベンズアルデヒドと DTSP の付加物 **35** から LDA を用いて生じるアニオン **36** は前述したようにフェニル基、ホスホリル基の効果で上述の Wittig 転位の心配はない。このアニオンは見かけ上、アルキル化すればアシルアニオン等価体 **37** であり、後述するようにアシル化反応を考えると α -ヒドロキシベンジルアニオン等価体 **38** とみなすことができる。

35 を THF 中 -78°C で LDA で処理し酸塩化物 (1 当量) と反応させると収率よくアシル化生成物 40 が得られる。

脂肪族アシル化反応では酸塩化物を用いるよりも酸無水物を用いた方がよい結果が得られる。これらの α -アシル化生成物からトリメチルシリル基とジエトキシホスホリル基を除去し、対応する α -ジケトン **41** を得ようとしてアルカリ処理したところ、**41** は 10 % 以下の収率であり、 α -ヒドロキシケトン **42** が主生成物 (56~88 %) として得られた。

このように主生成物が **42** となるのはトリメチルシリル基が除去されたあと α -ヒドロキシホスホネート **43** からジエトキシホスホリル基が炭素原子から酸素原子へ P-C 結合の開裂を伴って転位する反応が起こるものと思われる。

11. α -ハロカルボニル化合物との反応

前述したように TMSP はカルボニル化合物とは容易に反応し、対応する付加化合物を与える。また、ハロゲン化アルキルとは Arbuzov 反応^{24a,b)}をおこし、ホスホン酸誘導体を与える。一般に α -ハロカルボニル化合物とトリアルキルホスファイトは Arbuzov 反応とエノールホスフェート **44** を与える Perkow 反応^{24c)} のどちらか一方あるいは両方がおこることが知られている。

THF 中クロロアセトンと TMSP を反応させると Perkow 反応生成物でも Arbuzov 反応生成物でもなくクロロアセトンのカルボニル基に TMSP が単純に付加した化合物 **45** だけが 92% の収率で得られた²⁵⁾。同様

にブromoアセトン、メシロキシアセトンのような電子吸引基を α 位にもつカルボニル化合物の場合にもそれぞれ 92% の収率でカルボニル付加物が得られた。一般にこれらのケトンを用いたトリアルキルホスファイトやトリフェニルホスフィンとの反応では Arbuzov 反応生成物を与えることが知られており、この結果は興味深い。

一方、トリアルキルホスファイトの場合 Perkow 反応生成物を優先的に与えることが知られている二置換 α -クロロケトン、三置換環状 α -ハロケトン、 α -クロロアルデヒド類を用い TMSP と反応させるとこの場合も単純なカルボニル付加生成物を与え、Perkow 反応は認められない。

しかし、塩化フェナシルの場合には TMSP と反応させると Perkow 反応生成物が 74% の収率で得られた。臭化フェナシルでは Perkow 反応生成物 (61%) と同時に Arbuzov 反応生成物 (14%) が得られ、カルボニル付加物は認められなかった。クロロ酢酸エチルは TMSP とは室温では反応しないが加熱還流すると対応する Arbuzov 反応生成物が 66% で得られ、ブromo酢酸エチルの場合には室温でも反応が進行し、84% の収率で Arbuzov 型生成物が得られた。

Borowitz²⁶⁾ は最近 Perkow 反応の機構は、まずホスファイトのリン原子がカルボニル炭素を攻撃し、生じた

ホスホニウム塩から 3 員環遷移状態を経由してエノールホスフェートになる機構を提案している。

TMSP を用いて得られた結果は、生じたホスホニウム塩からシリル基が容易にカルボニル酸素原子に転位してカルボニル付加の状態では反応が捕捉されたものと考えれば Borowitz の機構を支持しているものと思われる^{4,25)}。この際、カルボニル炭素原子を攻撃するときに生じるホスホニウム塩とこの 3 員環中間体 **47** との間に下図に示すような平衡が存在し、 R^3 がフェニル基やエトキシカルボニル基の場合には P-C 結合が切れるとき生じるカルバニオンが安定化されるため 3 員環が開裂しやすくなり、エノールホスフェートを優先的に与えるものと考えられる。

上述の方法で得られたビス (トリメチルシリル) ホスフェートあるいはホスホネート誘導体はアニリンを含むエタノールで処理すると、高収率で従来合成が困難とされていたエノールホスフェート (後述) や 1-ヒドロキシ-2-ハロアルキルホスホン酸を与える。また、カルボニル付加物 **45** をエタノール中ナトリウムエトキシドで処理し、再び塩化トリメチルシリルでシリル化するとエポキシホスホネートが蒸留により得られ、これにアニリンを含むアルコールで処理すると対応するエポキシホスホネート **48** が純粋に得られる。

12. エノールホスフェートの合成

Voronkov^{13a)} はリン酸のメチルエステルに臭化トリメチルシリルを作用させるとリン酸のトリメチルシリルエ

ステルに変換できることを報告している。McKenna^{13b,13c)} はホスホン酸のジアルキルエステルにこの方法を適用し、ホスホン酸のビス(トリメチルシリル)エステルを得ている。この形式のエステルのアルキル基の除去はカルボン酸の場合に最近、Jung^{27,28)} がヨウ化トリメチルシリルを用いてカルボン酸のトリメチルシリルエステルに変換する方法を見だしており、いずれも脱アルキル化によるすぐれたエステルの除去法である。また、桜井ら²⁹⁾ の簡便な改良法もある。

一方、トリメチルホスファイトと α -ハロカルボニル化合物から合成できるエノールホスフェートのジメチルエステル **49** に臭化トリメチルシリルを作用させると選択的にメチル基のみがトリメチルシリル基に変換され、エノールホスフェートのビス(トリメチルシリル)エステル **50** が高収率で得られる。これを前述の方法で加水分解すると一般に合成しにくい遊離のエノールホスフェート **51** を収率よく得ることができる³⁰⁾。

13. ホスホエノールピルビン酸の合成³¹⁾

ホスホエノールピルビン酸 (PEP) はエノールホスフェートの中でもとくに生体内における高エネルギーリン化合物 ($\Delta G^\circ: -14.8 \text{ kcal/mole}$) の一つであり、その合成は価値がある。従来、種々の方法が検討されてきたがいずれも満足する結果ではなく最終的に得られた PEP の収率は 50% 以上にはならなかった。リン酸のトリメチルシリル誘導体の特徴を生かした PEP の合成法を検討した結果、ピルビン酸を出発物質としてシリルホスファイトを用い、全工程を経て 72% の収率で得られるようになった。すなわち、ピルビン酸、2 当量の塩化トリメチルシリルとトリエチルアミンを触媒量のジメチル

ルアミノピリジンの存在下反応させると、ピルビン酸のビストリメチルシリル誘導体 **52** が 80% の収率で得られる。これを蒸留により単離精製したのち、ジクロロメタン中で 1 当量の臭素を作用させるとブロモピルビン酸トリメチルシリル **53** と臭化トリメチルシリルがほぼ定量的に生成する。ここでさらに 0.9 当量のジメチルトリメチルシリルホスファイト **54** を加えると Perkow 反応がおこり、PEP のジメチルトリメチルシリルエステル **55** と臭化トリメチルシリルが生成する。この反応系には 2 当量よりやや過剰の臭化トリメチルシリルが共存するので **55** は自動的に PEP のトリス(トリメチルシリル)エステル **56** に変換される。

ここまでの反応は一つのフラスコ中で一挙におこない、反応後蒸留すると **56** が 90% の収率で得られる。このようにして得られた PEP のトリス(トリメチルシリル)エステルにエーテル中で 3 当量のナトリウムメトキシドを加えることにより PEP のトリナトリウム塩の 3 水和物 **57** が収率 96% で得られる。

この方法の特徴は反応の過程で副生してくる臭化トリメチルシリルを脱メチル化に有効に活用できるので外部から臭化トリメチルシリルを加える必要がないこと、さらに中間に生成するエノールホスフェートを単離することなく一挙に PEP のトリス(トリメチルシリル)エステルまで反応を進行させることができるので、単離操作による収率の低下を防ぐことができることである。

14. アジドとの反応

アジド化合物としてヌクレオシドアジド誘導体はヌクレオシドに四臭化炭素とトリフェニルホスフィン存在下、アジ化リチウムを反応させ一挙に合成することができる³²⁾。

5'-アジド-5'-デオキシチミジン **58** にトリフェニルホスフィンを反応させたのち、反応中間体を濃アンモニア水で加水分解すると 5'-アミノ-5'-デオキシチミジンが得られることが Letsinger ら³³⁾ により報告された。

TMSP をアジドヌクレオシドに直接作用させると糖水酸基や塩基のアミド結合にシリル化剤として消費されてしまう。したがって、TMSP を用いるアジド基の還元反応は BSA などのシリル化剤を共存させて行う必要がある。

この方法により 5'-アジド-5'-デオキシウリジン **59** は塩基の二重結合の還元などの副反応もなく 5'-アミノ-5'-デオキシウリジン **60** に 85% の収率で変換できる。

5'-アミノ-5'-デオキシチミジンも同様な方法を用いて 94% の収率で得られる。アデノシンやシチジン 5'-アジド誘導体も同様にして得られた。反応の条件については表 6 に示す³⁴⁾。

この反応は TMSP がアジドの末端窒素原子を攻撃し、付加物を経て窒素ガスを脱離しながら加水分解されて対応するリン酸アミドを与えるものと考えられるが、このホスホロアミドは不安定で薄層クロマトグラフでは検知できるがさらに加水分解されてリン酸を脱離してアミンになるものと思われる。

この反応を 3' 位に亜リン酸基をもつヌクレオシドと 5' 位にアジド基をもつヌクレオシドの間でおこなうと興味深い化合物が得られる。すなわち、チミジン 3'-ホスホネート **61** と 2 当量の **58** を 9 当量の BSA で処理すると 3'-ホスホネートはチミジン 3'-ビス (トリメチルシ

Table 6 Synthesis of 5'-amino-5'-deoxyribonucleosides.

5'-azidonucleoside	(mmol)	Step 1			Step 2		5'-Amino-nucleoside	
		BSA (mmol)	pyridine (ml)	time (min)	P (OSiMe ₃) ₃ (mmol)	time (hr)	yield (%)	m. p. (°C)
N ⁶ -benzoyladenine	0.5	1.88	2.5	60	1.0	6	79	125~128
N ⁴ -benzoylcytidine	0.5	1.88	2.5	60	1.0	6	57	143 (dec.)
uridine	1.0	4.00	1.25	45	2.0	4	85	70 (dec.)*
thymidine	1.0	2.50	5.0	30	2.0	5	94	175~177

*Methanol adduct.

リル) ホスファイトに変化する。これに他方のチミジンの 5'-アジド基が反応し、水を加えたのち処理すると P-N 結合をもつジチミジンホスホアミデート誘導体 **62** が 49% の収率で得られる。

この方法をさらに分子内にホスホネート基とアジド基をもつ 5'-アジド-5'-デオキシチミジン 3'-ホスホネート **63** に適用するとピリジン中 8 当量の BSA を 110℃ に加熱している溶液に上記のホスホネートを加え 2.5 時間攪拌し、水を加えてシリル基を除去したあと注意深くろ紙電気泳動で分離すると 5'-アミノ-5'-デオキシチミジン 3',5'-環状ホスホアミデート **64** が 66% の収率で得られる。

15. 次亜リン酸のトリメチルシリルエステル

以上、TMSP を活用する種々の反応について述べてきたがいくつかの例、たとえば、炭素-炭素結合生成反応においては TMSP よりもジエチルトリメチルシリルホスファイトの方が有用であり、ホスホエノールピルビン酸の合成ではジメチルトリメチルシリルホスファイトが有用であった。このようにシリルホスファイトは TMSP を中心として種々のシリルホスファイトの誘導体をその目的にあうように使い分けることができる。

ここでは亜リン酸のシリルエステルをさらに拡張し、次亜リン酸のシリルエステルを合成し、その反応を試みたのでこれについて簡単に触れることにする。

次亜リン酸のビストリメチルシリルエステルはすでに Voronkov ら³⁵⁾ によって 1971 年に報告されているがこの化合物の反応についてはほとんど研究されていない。

ビス(トリメチルシリル)ハイポホスファイト (BTSP) は次亜リン酸のピリジニウム塩に 2 当量の塩化トリメチルシリルとトリエチルアミンを作用させるかあるいは BSA を反応させれば得られる。後者の方法では無水 THF 中アルゴン置換した容器の中で次亜リン酸のピリジニウム塩に 1 当量の BSA を室温で 3 時間反応させると 73% の収率で蒸留によって得られる。

この化合物は空气中にさらすと発火し、橙色の炎をあげて燃える。このことから実験をおこなうにあたり、この化合物を単離精製することなく、次亜リン酸のピリジニウム塩と BSA を反応させたのち *in situ* でさらに求電子試薬を加えて反応させる方法を採用した。

求電子試薬としてベンズアルデヒドを加えると室温で反応が進行し対応するベンズアルデヒドに BTSP の付加した生成物 **65** が得られる。これを常法によりアニリンを含むエタノールで処理すると α -ヒドロキシベンジル亜ホスホン酸アニリニウム塩 **66** が 59% の収率で得られる³⁶⁾。

同様にして種々の脂肪族・芳香族アルデヒドから同様な付加物が得られる。

一方, BTSP にジアリールジスルフィドを2当量作用させると反応は室温で進行し, *S,S*-ジアリールホスホロジチオエートが83~85%収率でシクロヘキシルアミン塩 **67** として得られる³⁷⁾。この方法は目的物が純粋に得られるので実用価値が高く, 実際にヌクレオチドの保護基をもつ誘導体の合成に利用されている^{37~39)}。アリール基としてはフェニルあるいは *p*-メトキシフェニル基が利用されるが, *p*-メトキシフェニル基の方が安定で取り扱い易い。ここではこれら核酸誘導体の利用については省略する。

16. ま と め

以上, TMSP を中心にシリルホスファイトの反応を述べたが, シリルホスファイトの特徴は本来安定なホスホネート型の構造を強塩基で反応性の高いホスファイトイオンとして活用する代りに, トリメチルシリル基の hard な性質を利用してこのイオンをトリメチルシリル基で固定したものである。その結果, シリルホスファイトは反応性の高い中性の蒸留可能な物質として単離することができ, さらに反応後簡単に加アルコール分解によってトリメチルシリル基が除去できる利点をもつのでエステル化されていない従来不安定でつくりにくかった種々の有機リン酸化合物の合成にきわめて有用である。

(昭和56年4月20日受理)

文 献

- 1a) G. M. Kosolapoff and L. Maier (Ed.), "Organic Phosphorus Chemistry", vol. 1~7 (1972~1976), Wiley
- b) V. Bazánt, V. Chvalovský, J. Rathouský (Ed.), "Handbook of Organosilicon Compounds", vol. 1~4 (1973), Dekker
- c) H. O. House, B. M. Trost, *J. Org. Chem.*, **30**, 1341, 2502 (1965); G. Stork, P. F. Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4462, 4464 (1968)
- 2) M. G. Voronkov, Yu. I. Skorik, *Zh. Obshch. Khim.*, **35**, 106 (1965); *Chem. Abstr.*, **62**, 13173d (1965)
- 3) N. F. Orlov, E. V. Sudakova, *Zh. Obshch. Khim.*, **39**, 222 (1969); *Chem. Abstr.*, **70**, 87881 (1969)
- 4) M. Sekine, K. Okimoto, K. Yamada, T. Hata, *J. Org. Chem.*, **46**, 2097 (1981)
- 5) M. Sekine, H. Yamagata, T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 375
- 6) E. H. Amonoo-Neizer, S. K. Ray, R. A. Shaw, B. C. Smith, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4296
- 7) M. Sekine, T. Hata, *Chem. Lett.*, **1979**, 801
- 8) T. Hata, M. Sekine, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7363 (1974)
- 9) T. Hata, M. Sekine, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3943
- 10) A. Holy, J. Smrt, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **31**, 1528 (1966)
- 11) M. Sekine, H. Yamagata, T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3013
- 12) T. Hata, M. Sekine, N. Kagawa, *Chem. Lett.*, **1975**, 635
- 13a) M. S. Voronkov, W. N. Zagonnik, *Zh. Obshch. Khim.*, **27**, 1483 (1957)
- b) C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M. C. McKenna, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 155
- 14) M. Sekine, T. Hata, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 285
- 15a) V. S. Abramov, *Kokl. Acad. Nauk. SSSR*, **95**, 991 (1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 6084 (1955)
- b) F. Ramirez, A. V. Patwardhan, S. R. Heller, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 514 (1964)
- c) V. A. Ginsburg, A. Y. Yakubovich, *Zh. Obshch. Khim.*, **30**, 3979 (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 22099 (1961)
- 16a) I. V. Konovalova, L. A. Burnaeva, N. Sh. Saifullina, A. N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.*, **46**, 18 (1976)
- b) Z. S. Novikova, S. N. Mashoshina, T. A. Sapozhnikova, I. F. Lutsenko, *ibid.*, **41**, 2662 (1971)
- c) Z. S. Novikova, I. F. Lutsenko, *ibid.*, **40**, 2129 (1970); L. V. Nesterov, N. E. Krepyshva, R. A. Sabirova, G. N. Romanova, *ibid.*, **41**, 2449 (1971)
- 17) M. Sekine, I. Yamamoto, A. Hashizume, T. Hata, *Chem. Lett.*, **1977**, 485
- 18) G. Kamai, V. A. Kukhtin, *Zh. Obshch. Khim.*, **27**, 2376 (1956); *Chem. Abstr.*, **52**, 7127 (1958)
- 19) T. Hata, M. Nakajima, M. Sekine, *Tetrahedron Lett.*, 2047 (1979)

- 20) K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig, *Synthesis*, **1973**, 777
- 21a) G. Wittig, L. Löhmann, *Ann.*, **550**, 260 (1942)
- b) G. Wittig, *Experientia*, **14**, 389 (1958)
- c) A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 77 (1974)
- 22) R. West, R. Lose, H. F. Stewart, A. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 282 (1971)
- 23) T. Hata, A. Hashizume, M. Nakajima, M. Sekine, *Chem. Lett.*, **1979**, 519
- 24a) A. E. Arbuzov, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **38**, 687 (1906); *Chem. Zentr.*, **II**, 1639 (1906)
- b) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber.*, **31**, 1048 (1898)
- c) W. Perkow, K. Ullrich, F. Meyer, *Naturwiss.*, **39**, 353 (1952)
- 25) M. Sekine, K. Okimoto, T. Hata, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1001 (1978)
- 26a) I. J. Borowitz, S. Firstenberg, E. W. R. Casper, R. K. Crouch, *J. Org. Chem.*, **36**, 3282 (1971)
- b) I. J. Borowitz, S. Firstenberg, G. B. Borowitz, D. Schuessler, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1623 (1972)
- 27) M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 869 (1977)
- 28) M. E. Jung, W. A. Andrus, P. L. Ornstein, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4175
- 29) T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai, *ibid.*, **1978**, 2523
- 30) T. Hata, K. Yamada, T. Futatsugi, M. Sekine, *Synthesis*, **1979**, 189
- 31) M. Sekine, T. Futatsugi, K. Yamada, T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 371
- 32a) T. Hata, I. Yamamoto, M. Sekine, *Chem. Lett.*, **1975**, 977
- b) I. Yamamoto, M. Sekine, T. Hata, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1980**, 306
- 33) W. S. Mungall, G. L. Gveene, G. A. Heavner, R. L. Letsinger, *J. Org. Chem.*, **40**, 1659 (1975)
- 34) T. Hata, I. Yamamoto, M. Sekine, *Chem. Lett.*, **1976**, 601
- 35) M. G. Voronkov, L. Z. Marmur, O. N. Dolgov, V. A. Pestunovich, E. I. Pokvuskii, J. Popelis, *Zh. Obshch. Khim.*, **41**, 1087 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 34326 (1972)
- 36) T. Hata, H. Mori, M. Sekine, *Chem. Lett.*, **1977**, 1431
- 37) M. Sekine, K. Hamaoki, T. Hata, *J. Org. Chem.*, **44**, 2325 (1979)
- 38) M. Sekine, K. Hamaoki, T. Hata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 印刷中
- 39) M. Sekine, T. Matsuzaki, T. Hata, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3209 (1981)

書 評

N-15 NMR の 応 用

G. C. Levy・R. L. Lichter 共著

荒田洋治・甲斐荘正恒 共訳

培風館発行

211 ページ ; 3,200 円

本書は N-15 を用いた核磁気共鳴スペクトルを、具体的解析例、データを中心に解説した唯一最新の書であり、原著および翻訳を通じて多くの読者を得ている G. C. Levy, G. L. Nelson: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists の姉妹編ともいべき性格を持つ。

本書は 1, 序章 2, ^{15}N NMR 実験法 3, ^{15}N の化学シフト 4, ^{15}N のスピン結合 5, ^{15}N スピン緩和 6, ^{15}N NMR の応用分野 の 6 章よりなる。

第 1, 2 章は窒素 NMR の発展の歴史に始まり、分光計およびその測定感度の向上と最適化についてとりあげている。実際の測定方法、測定装置についても、具体的、簡潔にポイントが述べられ初心者にも親しみやすい。第 3, 4 章では化学シフトとスピン結合定数を取りあげ、広範囲の化合物が多数のテーブルにまとめられ、これから

^{15}N NMR を実際に利用しようとする人には大変便利である。続いて第 5 章では ^{15}N スピン緩和の問題を実験と理論の両面からとりあげ、最後の章では ^{15}N NMR が化学や生化学の分野でどのように応用されるかについて、具体的に最新の文献 (1975 ~ 1980) を集めて解説されており、フレッシュな印象を与える。

今や、 ^{13}C NMR は化学の分野において不可決の手段である。 ^{15}N NMR も今後 ^1H NMR や ^{13}C NMR に欠けている部分を補う手段としてますます魅力をますます思われる。かかる折、本書のような優れた解説書が翻訳書として手軽に利用できるのは、大変ありがたいことである。また、本書の訳者もかかる分野の第一線で活躍されている方であり、訳が正確で抵抗なく読めるのもよい。

(中山重蔵)