

ヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体の合成

Synthesis of Phosphonic Acid Derivatives Having Heterofunctional Groups

東京薬科大学 薬学部 助教授 湯浅 洋子
YOKO YUASA

教授 渋谷 皓
SHIROSHI SHIBUYA

School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy & Life Science

1. はじめに

アミノ基や水酸基などのヘテロ原子団を有するホスホン酸の誘導体は天然から **fosfomycin**¹⁾、**fosmidomycin**²⁾、**L-phosphinothrixin**³⁾、**L-tyrosine** のホスホン酸類縁体 **1**⁴⁾ など特異な生理活性を示すもの多く見出されており、さらに生物活性化合物の探索を目的に活発な合成が展開されている (**Fig. 1**)。

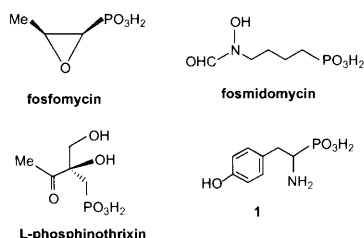


Fig. 1

ホスホン酸はカルボキシル基の生物学的等価体として機能し、生物活性化合物の構造修飾においてカルボキシル基をホスホン酸に置換する手法が取り入れられている。 ω 位カルボキシル基をホスホン酸に構造変換する例として **NMDA** 受容体拮抗作用を有する **AP-5**⁵⁾、**AP-7**⁵⁾、**CGS**⁵⁾、**CGP**⁵⁾ などがある (**Fig. 2**)。著者らは kainoid 誘導体のホスホン類縁体 **2** を合成した⁶⁾。

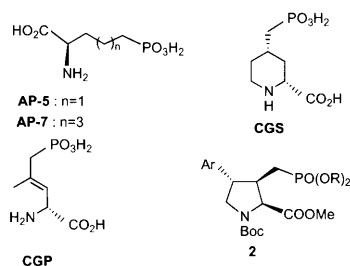


Fig. 2

α 位あるいは β 位にアミノ基やヒドロキシル基を有するホスホン酸あるいはホスフィン誘導体はペプチド結合の加水分解遷移状態をミミックしたもので、ジペプチドイソスター (**Fig. 3**) としてレニン阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤など種々のプロテアーゼ阻害剤の合成に利用されている⁸⁾。

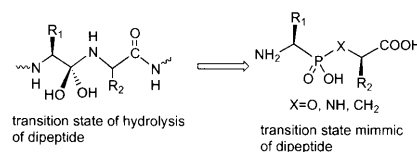


Fig. 3

メチレンホスホン酸誘導体及びその水酸基置換体あるいはフッ素原子置換体は生体内リン酸エステルの安定なミミック (**Fig. 4**) として酵素阻害剤やヌクレオチドアナログのリン酸部の構造修飾に利用され、生物活性化合物の機能性素子として期待されている⁹⁾。

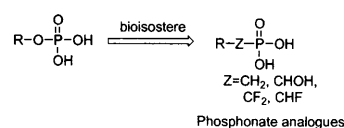


Fig. 4

臨床に利用されている α -置換 α -ヒドロキシビスホスホンの誘導体の例として、骨粗鬆症の治療薬として用いられているものを **Fig. 5** に示す。

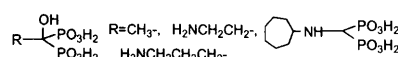


Fig. 5

このようにヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体は生理活性の面から興味をもたれ広く医薬の創製に活用されるようになった⁷⁻⁹⁾。本稿は主としてアミノ基あるいは

ヒドロキシル基などのヘテロ原子団を有するホスホン酸および類縁体の合成について、C-P結合の生成、C-C結合の生成、その他の官能基の変換反応に分けて述べる。

2. 炭素-リン結合の生成による α -ヒドロキシホスホン酸の合成

α -ヒドロキシホスホン酸誘導体には生理活性を示すものが多く知られており、一例を挙げると**3**及び**4** (**Fig. 6**)はshikimate-3-phosphate (**S3P**)と生物学的に等価な機能を有し、5-enolpyruvoylshikimate-3-phosphate (**EPSP**)合成酵素の良好な基質であり、EPSP合成酵素に対する阻害活性を有する¹⁰⁾。EPSP合成酵素は植物やバクテリアなどに存在するシキミ酸経路のS3PからEPSPが生成する経路を触媒する酵素である。これらはアルデヒド類のヒドロホスホニル化によって得られる。

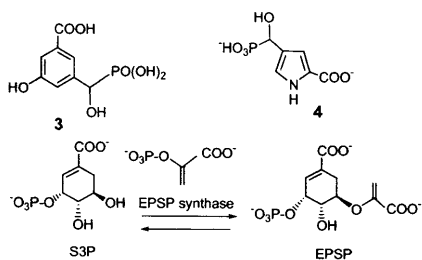


Fig. 6

β -アミノ- α -ヒドロキシホスホン酸はレニン阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤の創製に利用されている¹¹⁾。 α -ヒドロキシホスホン酸は α -アミノホスホン酸の前駆体として利用される。

2.1 アルデヒドのPudovik反応およびAbramov反応

塩基触媒の存在下、亜リン酸ジアルキルとアルデヒドより α -ヒドロキシホスホナートが生成する反応はPudovik反応として知られている。亜リン酸ジアルキルは通常リン原子が5価のホスホナート型**[A]**と3価のホスファイト型**[B]**との互変異性体の混合物として存在する。亜リン酸ジアルキルは中性条件下では主としてホスホナート型**[A]**で存在しており、カルボニルへの求核性は殆ど示さないが、

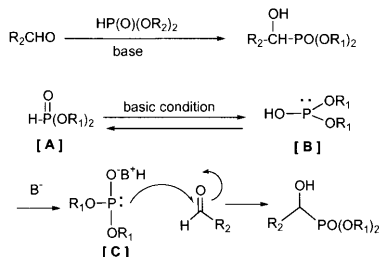


Fig. 7

塩基性条件下ではその平衡はホスファイト型**[B]**に傾き、生成するアニオン**[C]**がカルボニル炭素に求核攻撃してC-P結合が形成される (**Fig. 7**)。

トリアルキルホスファイトとアルデヒドより α -ヒドロキシホスホナートが生成する反応はAbramov反応として知られており、Pudovik反応とともに α -ヒドロキシホスホン酸を合成する最も有用な反応である。 α -ヒドロキシホスホナートのキラル合成が活発に行われている。酢酸ビニルの存在下、Lipase PS触媒を用いるラセミ体の速度論的アシル基転移反応を応用するキラル合成も報告されている¹²⁾。 α -アシルオキシホスホナートのリパーゼ触媒を用いる不斉加水分解反応により α -ヒドロキシホスホナートが高い光学純度で得られる (**Fig. 8**)¹³⁾。

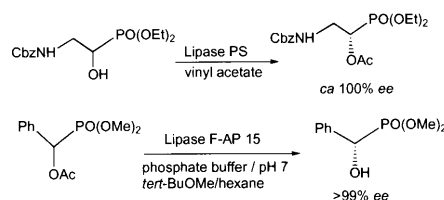


Fig. 8

リパーゼ触媒による速度論的アシル基転移反応および不斉加水分解反応は2つのエナンチオマーを速度論的に分割するので両エナンチオマーのそれぞれを得ることができる利点があるが、収率は50%を超えない。しかし、ルテニウム触媒と組み合わせて行うと動的速度論的分割により一方のエナンチオマーのみが高エナンチオ選択的に得られる (**Fig. 9**)¹⁴⁾。

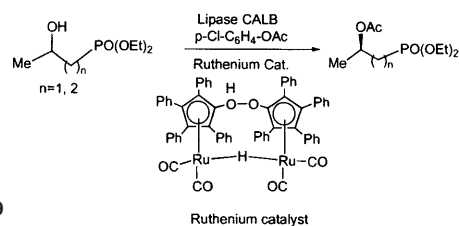


Fig. 9

Pudovik反応においてキラルな塩基を使用するとヒドロホスホニル化反応がエナンチオ面選択的に進行することが期待できる。事実、*o*-ニトロベンズアルデヒドをキニーネの存在下、亜リン酸 *t*-ブチルエステルと反応させると80-85% eeで付加体が生成する (**Fig. 10**)¹⁵⁾。

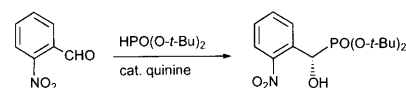
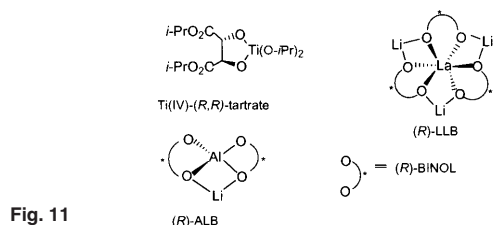


Fig. 10

Pudovik反応において、有機塩基に代わる活性化剤として $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ や $\text{La}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ などの多価金属複合体が有効であり、不斉ヒドロホスホニル化反応にTiが酒石酸エステルに配位したTi(IV)-(R,R)-tartrateや金属がBINOLに配位したLa-Li-BINOL複合体(LLB)、Al-Li-BINOL複合体(ALB)などが用いられる(**Fig. 11**)。



ベンズアルデヒド類とジエチルホスファイトとの反応においてTi(IV)-(R,R)-tartrateあるいは(R)-LLBを触媒として用いるとエナンチオ選択的に α -ヒドロキシホスホナートが得られる(**Fig. 12**)^{16),17)}。

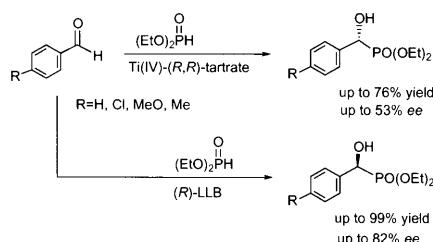


Fig. 12

ヒドロホスホニル化反応において、ベンゼン環上に電子求引性置換基をもつベンズアルデヒドの場合(R)-LLBよりも(R)-ALBの方が高いエナンチオ選択性がみられる。電子供与性の置換基をもつベンズアルデヒドの場合は(R)-LLBの方が好結果を与える(**Fig. 13**)¹⁷⁾。

Fig. 13 shows the reaction of benzaldehydes with dimethyl phosphite using $(R)\text{-LLB}$ or $(R)\text{-ALB}$ as catalysts. The reaction yields α -hydroxy phosphonates with high enantioselectivity (up to 99% yield, up to 82% ee).

R	(R)-LLB		(R)-ALB	
	yield (%)	ee (%)	yield (%)	ee (%)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$	88	61	95	16
	94	92	47	56
	87	93	88	78
	88	95	no reaction	
	88	79	95	90
	85	36	68	79
	80	63	80	83

Fig. 13

Abramov反応の改良法として、シリルジアルキルホスファイトがよく利用される。ルイス酸存在下アルデヒドをシ

リルジアルキルホスファイトと反応させると α -ヒドロキシホスホナートが生成する。本反応を α -オキシアルデヒドのヒドロホスホニル化反応に応用すると相当する α,β -ジヒドロキシホスホナート誘導体がジアステレオ選択的に得られる。 TiCl_4 の存在下、光学活性なベンジルオキシアルデヒド類に $t\text{-BuMe}_2\text{SiOP}(\text{OMe})_2$ を反応させると高いジアステレオ選択性でトレオ型付加体が生成する。Bonginiら¹⁸⁾は α -シロキシアルデヒドとシリルホスファイトとの反応において、シロキシアルデヒドのケイ素原子上の置換基によってトレオ選択性に差が生じることを見いだした。本反応は、5配位シリカート中間体を経て進行すると予想される(**Fig. 14**)。ラクトアルデヒドから得られるジオールを経てfosfomycinに誘導される¹⁹⁾。

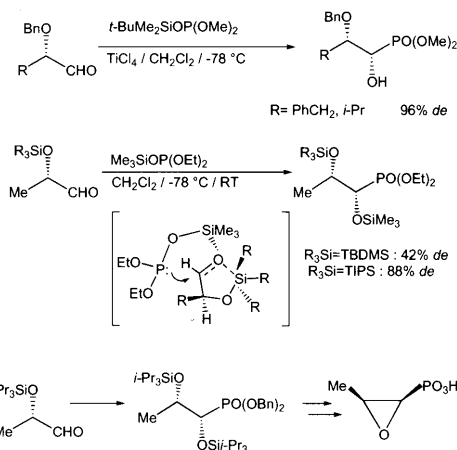


Fig. 14

本反応を利用して α -アミノアルデヒドから合成される β -アミノ- α -ヒドロキシホスホナートを取り込んだオリゴペプチド類はレニン阻害活性を示し²⁰⁾、 β -アミノ- α -ヒドロキシホスフィン酸²¹⁾はHIVプロテアーゼ阻害剤の創製に利用されている(**Fig. 15**)。

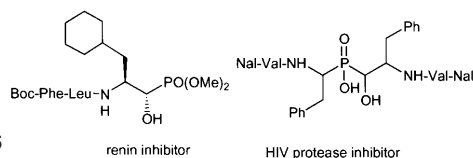


Fig. 15

N-Boc-シクロヘキシルアラニナルをDMF中フッ化カリウムを触媒に使用して亜リン酸ジメチルと反応させると比較的高いトレオ選択性で付加体が得られるが、エリスロ異性体との分離は困難である^{20),22)}。さらに高いジアステレオ選択性で付加体を得る方法も多く検討されている(**Fig. 16**)。



Fig. 16

TiCl₄、Et₂AlCl、BF₃·Et₂Oなどのルイス酸存在下、 α -ジベンジルアミノアルデヒド類をシリルホスファイトと反応させると非キレート遷移状態を経てエリスロ体が高選択的に生成する。一方、過剰のTiCl₄存在下ジエチルホスファイトと反応させるとキレート遷移状態を経てトレオ体が選択的に生成する (Fig. 17)。このように α -ジベンジルアミノアルデヒドのヒドロホスホニル化反応をキレート制御下あるいは非キレート制御下で行うことによって β -アミノ- α -ヒドロキシホスホナート類の立体分岐的合成法が可能になる²³⁾。

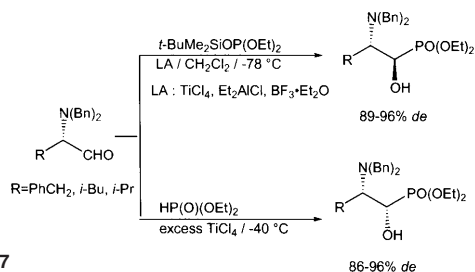


Fig. 17

ガーナアルデヒドの亜リン酸ジメチルによるホスホニル化はTi(O-*i*-Pr)₄存在下ではジアステレオ選択性は極めて低い、KFあるいはCsFなどのフッ素化物の存在下では(1*R*,2*S*)体が高いジアステレオ選択性[(1*S*,2*S*): (1*R*,2*S*) = 1:9]で得られた²⁴⁾ (Fig. 18)。

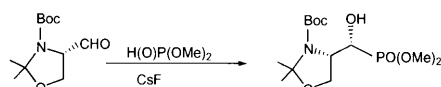


Fig. 18

リン原子上にキラル補助基を有するリン求核種を用いるヒドロホスホニル化も検討されている。リン求核種の合成においてリン原子上の不斉によるジアステレオマーの混合物が生成するため、まずリン求核種をジアステレオ選択的に合成するかあるいはジアステレオマーを分離して単一のジアステレオマーが得られなければ必ずしも効率のよい方法とはいえない。エフェドリンからほぼ単一のジアステレオマーとして誘導されるホスホロジアミダイトのベンズアルデヒド誘導体へのヒドロホスホニル反応ではリン原子の不斉が保持され、付加体が高い選択性で得られる²⁵⁾ (Fig. 19)。

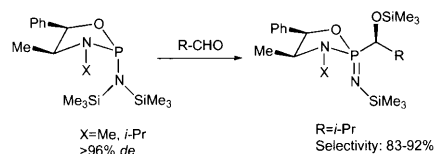


Fig. 19

軸対称性キラル亜リン酸アミドからアニオンを生成するにはLDAなどの強塩基を必要とする欠点があるが、低温でプロキラルアルデヒドのエナントオ面を識別し相当する α -ヒドロキシホスホナートが高いジアステレオ選択性で生成する (Fig. 20)²⁶⁾。

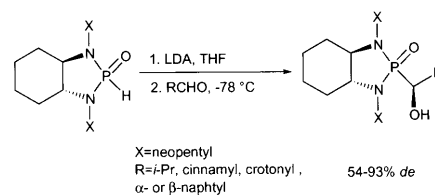


Fig. 20

2.2 アセタール、エポキシのリン求核種による開裂反応

アルデヒドから誘導されるホモキラルジオキサンアセタールは、ルイス酸存在下、求核剤を反応させるとC-O結合の開裂がジアステレオ選択的に起こる。不斉補助基は容易に除去できるのでアルコール類のキラル合成によく利用されている²⁷⁾。ルイス酸の存在下、トリアルキルホスファイトを反応させると30-96% *de*で開環生成体が得られる。Swern酸化によりケトンとした後、酸で処理して不斉補助基を除去すると対応する α -ヒドロキシホスホナートが生成する²⁸⁾ (Fig. 21)。環開裂のジアステレオ選択性は基質及び酸触媒のルイス酸性により大きく異なる。本反応は不斉ホスホニル化試剤を必要とせず、ジオキサン環の開裂反応がS_N2反応で進行することが確認されているので、生成する α -ヒドロキシホスホナートの絶対構造を予想することができる利点がある。本法を利用してフェニルアラニン誘導体からホスホチロシンアナログが合成された (Fig. 21)²⁹⁾。

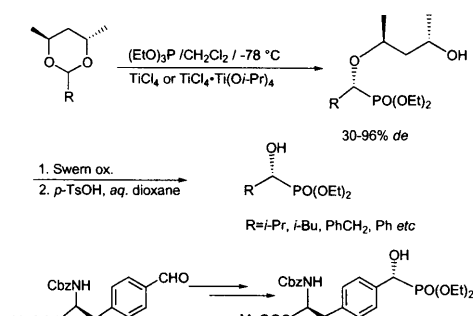
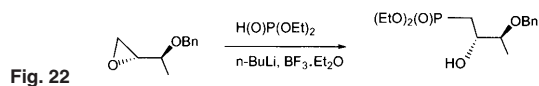


Fig. 21

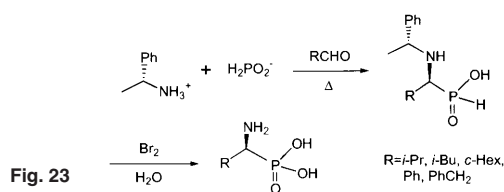
エポキシ環はカルボアニオンの攻撃によって開環しアルコールが生成する。エポキシ体と $\text{LiCH}_2\text{PO}(\text{OEt})_2$ との反応で γ -ヒドロキシホスホナートが得られるが、リン求核種との反応によっても開環し β -ヒドロキシホスホナートが生成する (Fig. 22)³⁰⁾。



2.3 シッフ塩基のヒドロホスホニル化反応

α -アミノホスホン酸は α -アミノ酸のバイオイソスターとして生理活性化合物の合成に利用されており、 α 位の立体化学が生理活性発現に大きく関与していることからその効率のよいキラル合成は多くの人が関心をもっている。窒素原子上に適当な不斉補助基をもつアルドイミンへのジアルキルホスファイトあるいはトリアルキルホスファイトの求核付加反応はキラルな α -アミノホスホン酸エステルを得る有用な方法の一つである。

古典的な反応であるが、キラルアミン、アルデヒドおよびホスホニル化合物を反応させると α -アミノホスホン酸エステルが生成することが知られている。 α -フェネチルアミンの次亜リン酸塩をBaylisの方法に従いアルデヒドと縮合させると対応するアミノホスフィン酸が単一のジアステレオマーとして得られる。次いで臭素と反応させるとキラル補助基の除去とホスホン酸への酸化が同時に進行しアミノホスホン酸が生成する (Fig. 23)³¹⁾。



この反応はキラルなアミンとアルデヒドから得られるシッフ塩基にリン求核種を反応させるとキラルな α -アミノホスホン酸エステルが得られることを示唆している。(R)-(+)- α -フェネチルアミンとアルデヒドを LiClO_4 の存在下反応させると(R,S)-体が中程度のジアステレオ選択性で得られる。(S)-配位のアミンを用いると新しく(R)-配位のキラル中心が生成する。アルドイミンを $\text{LiP}(\text{O})(\text{OMe})_2$ と反応させるとホスホニル化が高ジアステレオ選択的に進行する。キラル補助基を除去すると相当する α -アミノホスホン酸が生成する (Fig. 24)³²⁾。

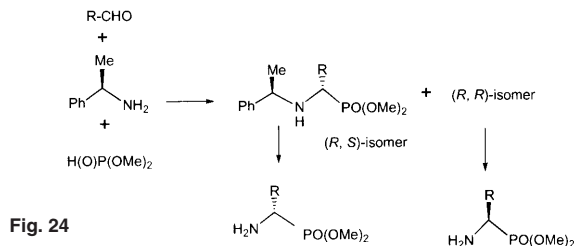


Fig. 24

窒素原子上に不斉補助基を有するアルドイミンに対するリン求核種の付加反応は α -アミノホスホン酸の不斉合成によく利用されている。アルドイミンを $\text{LiPO}(\text{OEt})_2$ と反応させると高いジアステレオ選択性で付加体を与える³²⁾ (Fig. 25)。高いジアステレオ選択性の発現はリチウムカチオンがエーテル酸素原子とイミン窒素原子にキレートし5員環を形成することでホスファイトアニオンがre面から攻撃するように制御されていると考えられている。キラル補助基が安価に入手できること、容易に除去できること、ジアステレオ選択性が高いことが重要な要素であるが、本反応はキラル補助基が容易に除去可能であるので、キラルなアミノホスホン酸を得る一般性の高い簡便な合成法と言える³³⁾。

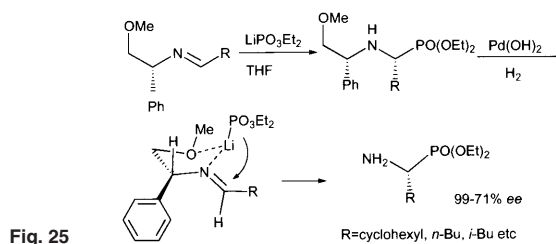


Fig. 25

キラル補助基として糖類も用いられている。 $\text{LiP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ のN-グリコシルニトロンの付加は比較的高いジアステレオ選択性で α -ヒドロキシアミノホスホナート誘導体を与える (Fig. 26)³⁴⁾。N-ガラクトイミンを用いるとアノメリック炭素上の配位の異性化を伴うため反応は複雑となり可能な4つのジアステレオマーが副生する³⁵⁾。

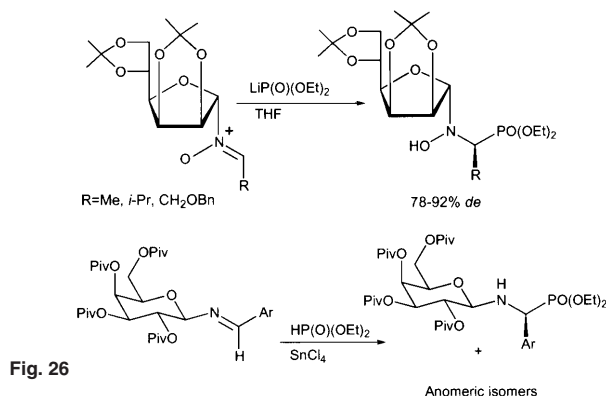


Fig. 26

ジアルキルホスファイトのアルキル基をキラルなものへ変えたホスファイトはシッフ塩基に付加して50~90% *de*で相当する α -アミノホスホナートを与える (**Fig. 27**)³⁶⁾。

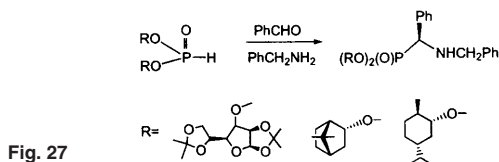


Fig. 27

La-K-BINOL複合体 (LPB) 触媒の存在下でのジメチルホスファイトのアルドイミンへの付加反応は柴崎らによりよく検討されており、高エナンチオ選択的に α -アミノホスホン酸誘導体が合成された。本反応は α -アミノホスホン酸のキラル合成として大量生産にも応用できる極めて効率のよい反応であろう (**Fig. 27**)³⁷⁾。配位子の金属をYbに変えた (*R*)-YbPB触媒を用いてジメチルホスファイトをthiazolidineへ付加させるとペニシラミンのホスホン酸アナログの前駆体として有用な4-チアゾリニウムホスホナートが高エナンチオ選択的に得られる (**Fig. 28**)³⁸⁾。

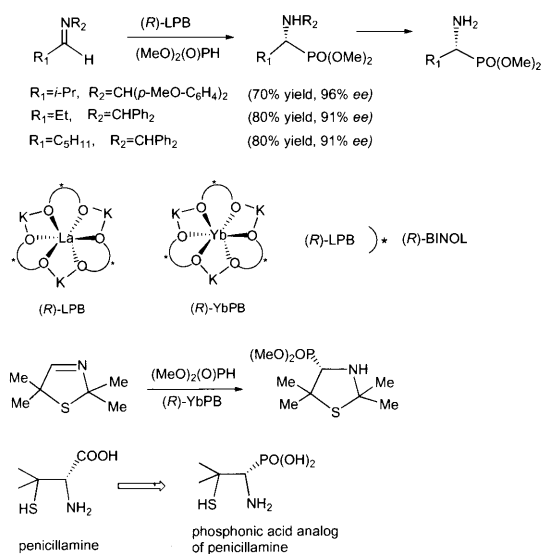


Fig. 28

光学活性な α -シロキシアリデヒドをLiN(TMS)₂と反応させて得られるイミンをシリルホスファイトと反応させると高いトレオ選択性でホスホニル化が進行し、スレオニンのホスホン酸類縁体得られる。この反応において高いジアステレオ選択性が得られるのは反応系内のリチウムカチオンがシロキシ酸素原子とイミン窒素原子で環状キレートを形成し、立体障害の少ない*Pro* S面から(2+3)型環状付加反応が進行することに起因すると考えられて

いる (**Fig. 29**)³⁹⁾。本法を応用してアミノ酸基を有する α -シクロヘキシルアミノホスホナートが94-96% *de*で合成される⁴⁰⁾ (**Fig. 30**)。

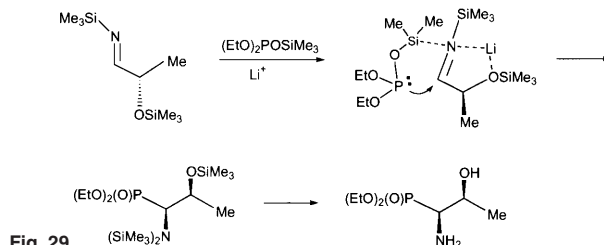


Fig. 29

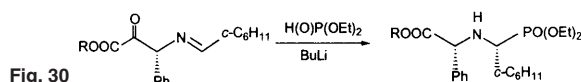


Fig. 30

N-アシルイミニウムイオンは活性な親電子試薬であり、リン求核種を反応させると窒素原子の α 位にリン原子団を導入できるが、ジアステレオ選択性は高くない (**Fig. 31**)⁴¹⁾。ペプチドを酸で処理して生成するイミニウムイオン中間体はホスファイト類と反応してホスホプロリンを含むペプチドが得られる⁴²⁾。この閉環反応にはジアステレオ選択性は認められず分離も困難であるが、脱保護すると分離可能な2つのジアステオマーが得られる (**Fig. 32**)。

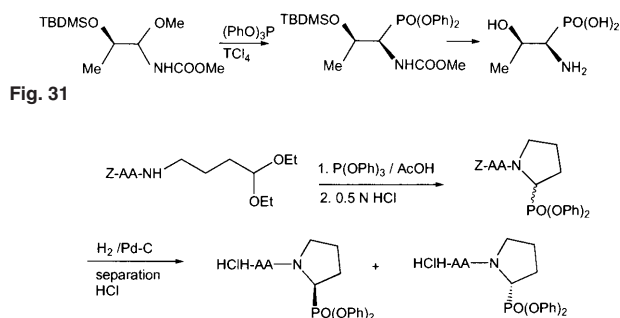


Fig. 32

AA= L-Phe, L-Ala, L-Cyclohexylala, L-1-Naphtylala

3. 炭素-炭素結合反応によるホスホン酸誘導体の合成

3.1 ホスホグリシン誘導体のアルキル化反応

ホスホナートの α 位メチレン水素は活性水素であるので塩基により容易に引き抜かれカルボアニオンを与える。CH₃PO(OR)₂を*n*-BuLiで処理して得られるLiCH₂PO(OR)₂はアルデヒド類と反応し β -ヒドロキシホスホナートが生成する (**Fig. 33**)¹⁴⁾。

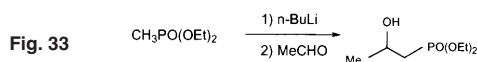


Fig. 33

ホスホグリシンエステルを塩基で処理して得られるカルボアニオンのアルキル化は α -アミノホスホン酸誘導体を合成する最も簡便な方法である。キラルなカルボニル化合物とホスホグリシンエステルから得られるシッフ塩基から生成されるカルボアニオンをアルキル化するとジアステレオ選択的にアルキル化が進行し、 α -アルキル- α -アミノホスホン酸エステルが生成する。アルキル化のジアステレオ選択性を高めるには立体化学的にアルキル化を制御できるものがよい。高い光学純度の両エナンチマーが入手できること、安価であることなどの理由で、シッフ塩基の生成にはカンファー及びその誘導体がよく使われている。 (R) -camphorとホスホグリシンエステルから得られるシッフ塩基をBuLiで処理し、次いでアルキル化すると (S) -異性体が選択的に生成する(**Fig. 34**)。メチル化ではジアステレオ選択性(56% *de*)は低いが、ベンジル化及びアリル化の場合は π - π 相互作用により高ジアステレオ選択的にアルキル化が進行する⁴³⁾。キラル補助基を除去すると (S) -アミノホスホン酸エステルが得られる。

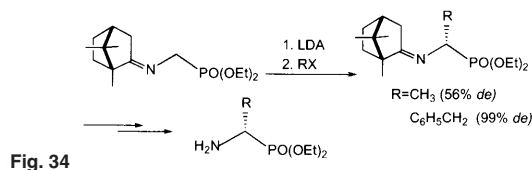


Fig. 34

ビニルホスホナートへのMichael付加体からグルタミン酸のホスホン酸アナログが79% *ee*で、アクリル酸エステルのMichael付加体から (S) -プロリンのホスホン酸アナログが95% *ee*で得られる⁴⁴⁾。桂皮酸エステルに対するMichael付加反応も高ジアステレオ選択的に進行する(**Fig. 35**)⁴⁵⁾。

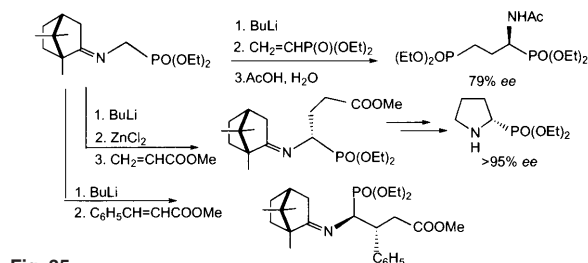


Fig. 35

(R) -カンファーの代わりに (R) -(+)-ketopinic acidのアミドのシッフ塩基も利用されている。メチル基やエチル基など低分子量のアルキル基の導入においても高収率、高ジアステレオ選択的に進行する(**Fig. 36**)⁴⁶⁾。

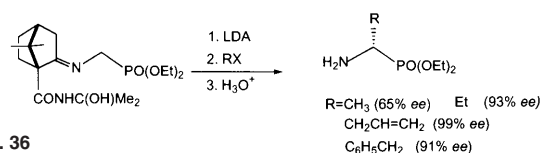


Fig. 36

キラル補助基として2-hydroxypinan-3-oneのシッフ塩基を用いても高ジアステレオ選択的にアルキル化され、 (R) -アミノホスホナートに誘導される。本反応を利用してアルキル化剤を選択することによりホモセリン、ホモプロリンが得られ、アクリル酸との反応成績体からグルタミン酸のホスホン酸アナログが得られる(**Fig. 37**)⁴⁷⁾。

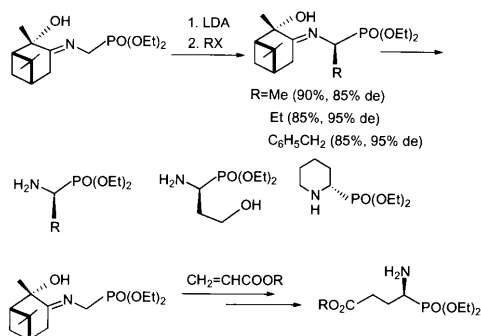


Fig. 37

この方法は α -アルキルホスフィン酸の合成にも応用されている(**Fig. 38**)。グリシンエステル、アミノホスホナート、アミノホスフィナートのシッフ塩基のそれぞれのベンジル化におけるジアステレオ選択性を比較するとCOOEt < PO(OEt)₂ < PO(OEt)CH(OEt)₂の順に向上する。

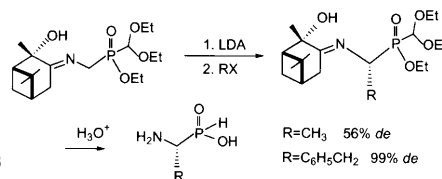


Fig. 38

(R) -(-)-フェニルグリシノール、亜リン酸ジメチルおよびホルムアルデヒドから得られるホスホグリシンエステル誘導体をアルキル化し、次いでキラル補助基を除去すると相当する α -アミノホスホナートが得られる(**Fig. 39**)⁴⁸⁾。

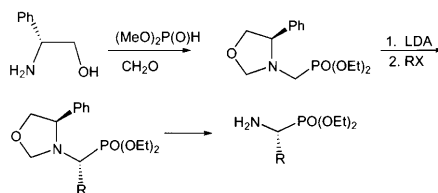


Fig. 39

リン原子上に不斉補助基を有するホスホグリシン誘導体のアルキル化を行う場合、キラル補助基の選択にはリン原子上に不斉が生じることを考慮してジアステレオマ

ーを容易に分離できるものあるいは軸対称性のものを選択した方がよい。エフェドリンから誘導されるホスホグリシン誘導体のジアステレオマーを分離したものについてアルキル化するとジアステレオ選択性が73-92% *de*で進行する⁴⁹⁾ (**Fig. 40**)。

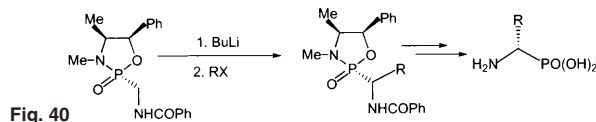


Fig. 40

キラル補助基として軸対称性のキラルアミンを用いるとジアステレオマーの分離の問題は生じない。イミノメチレンジチオランのアルキル化反応ではメタルカチオンがイミノメチレンジチオランの窒素原子とホスホノジアミドの酸素原子に配位した遷移状態を経由して高ジアステレオ選択的に進行する (**Fig. 41**)⁵⁰⁾。補助基を除去すると α -アミノホスホン酸が生成する。

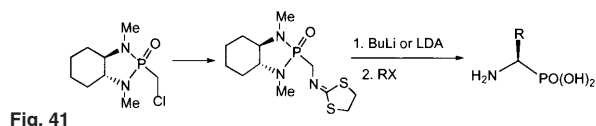


Fig. 41

ヘテロ原子団を有するカルボアニオンとホスホナート基を有する親電子試薬との反応により種々のホスホナート誘導体が合成されている。カルボアニオン等価体としてヒドラゾンを利用するとカルボニル基を有するホスホナートに誘導することができる (**Fig. 42**)⁵¹⁾。グリシン由来のカルボアニオンを用いるとアミノ酸基を有するホスホナートが得られる。合成例として (**Fig. 43**)⁵²⁾、(**Fig. 44**)⁵³⁾、(**Fig. 45**)⁵⁴⁾ などがある。

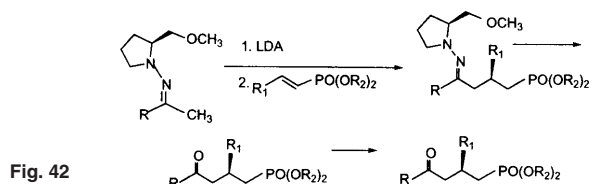


Fig. 42

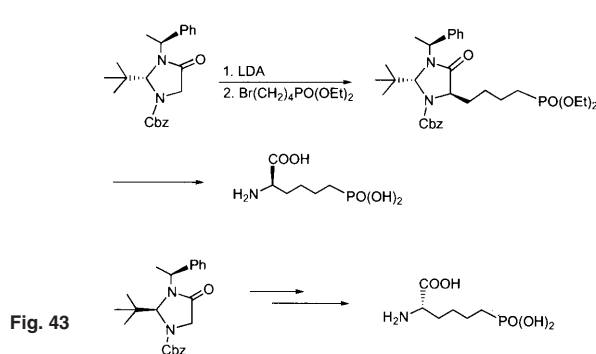


Fig. 43

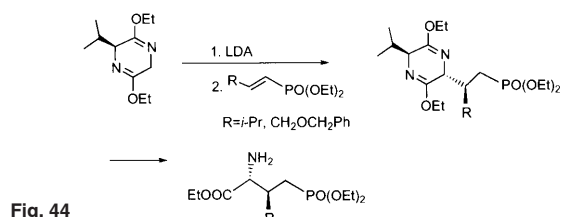


Fig. 44

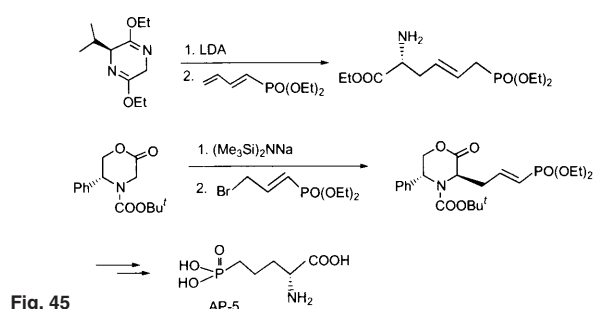


Fig. 45

4. 官能基の変換反応

合成化学において、望む化合物を効率よく合成するには容易に合成可能な中間体の官能基変換を上手に利用することである。ここでは、カルボニルの還元、炭素-炭素二重結合の変換について述べる。

4.1 ケトホスホナートの還元

カルボニル基は水酸基やアミノ基に容易に変換できるので、 α 位あるいは β 位にカルボニル基を有するホスホナートはヘテロ原子団をもつホスホン酸誘導体の前駆体として用いられている。 α -ケトホスホナートがoxazaborolidine錯体触媒の存在下、カテコールボランで還元すると相当する α -ヒドロキシホスホナートが高収率、高エナンチオ選択的に生成する (**Fig. 46**)⁵⁵⁾。 β -及び γ -ケトホスホナートの還元についても検討されているが、 γ -ケトホスホナートの場合はエナンチオ選択性はかなり低下する。

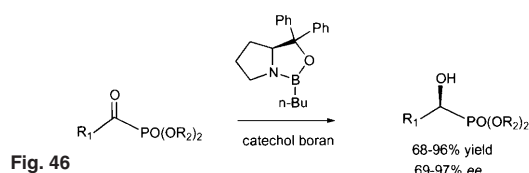


Fig. 46

ラセミ体の α -アミノ- β -ケトホスホナートを (*R*)-BINAP-Ru^{II} 触媒を用いて接触還元すると反応速度が $k_R > k_{inv}$ 、 $k_{inv} > k_S$ であるので、動的速度論的分割が進行して相当する α -アミノ- β -ヒドロキシ体が高立体選択的に得られる⁵⁶⁾。カルボニルへの水素化が**Fig. 47**に示す遷移状態を

経路して立体選択的に進行する。本反応を利用して α -プロモ- β -ケトホスホナートからfosfomycinが合成される (Fig. 47)⁵⁷⁾。

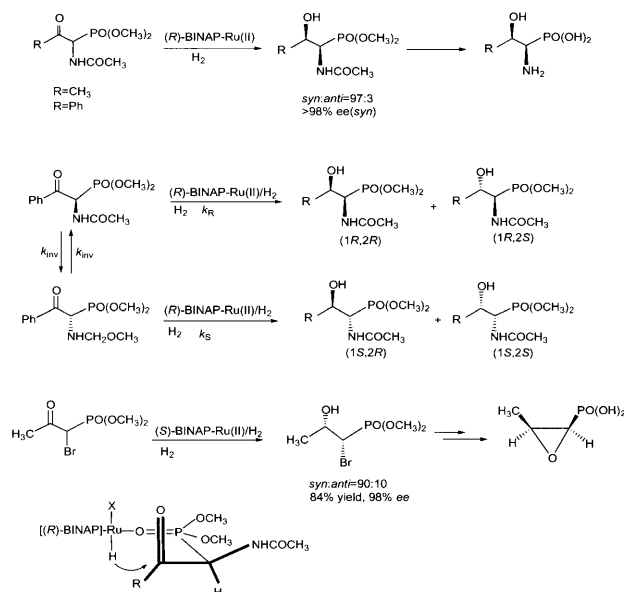


Fig. 47

β -ケトホスホナートを還元パン酵母で還元すると高エナンチオ選択的に β -ヒドロキシ体が得られる。本反応を鍵反応として利用してホスホGABOBおよびホスホカルニチンが合成される⁵⁸⁾。

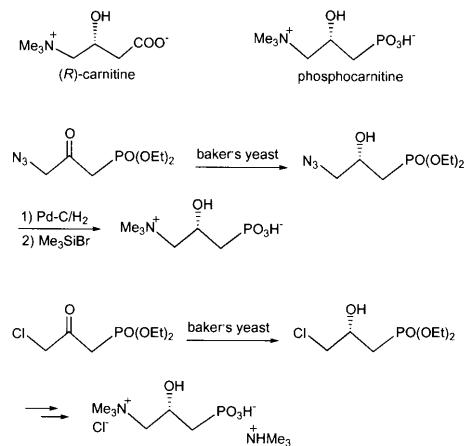


Fig. 48

4.2 ビニルホスホナートの変換反応

炭素-炭素二重結合の官能基変換反応にはエポキシ化、ジヒドロキシ化反応、アミノヒドロキシ化反応、ハイドロボレーションなど、ヘテロ原子団に変換できる反応が多く知られている。ビニルホスホナートのAD-mix系酸化剤を用いる不斉ジヒドロキシ化反応は立体選択的に α 、 β -ジヒドロキシホスホナートを与える (Fig. 49)⁵⁹⁾。 α 、 β -

ジヒドロキシホスホナートは水酸基の一つを選択的にアミノ基に変換することができ、また、エポキシホスホナートを合成する有用な前駆体として利用される。AD反応は炭素-炭素二重結合から vic -ジオールを得る反応で Sharplessらにより開発された合成化学上有用な反応である⁶⁰⁾。エナンチオ選択性は β 位の置換基により大きく異なり、アルキル置換基の場合は概して低い、芳香族置換の場合は高い。 p -アニシル基の場合に最も高いエナンチオ選択性が観察される⁶⁰⁾。ここで得られるジオールはTBDMS-Clでシリル化すると β 位のヒドロキシル基が高度に識別され、位置選択的にシリル化される。 α 位水酸基を N_3H を用いて光延法によりアチド基に変え、次いで還元することにより β -ヒドロキシ- α -アミノホスホン酸誘導体が得られる。一方、ベンゼン環の酸化的分解、次いで還元することで、トリオールに変換さる。

ビニルホスホナートのエポキシ化反応の例は多く知られている⁶¹⁾。

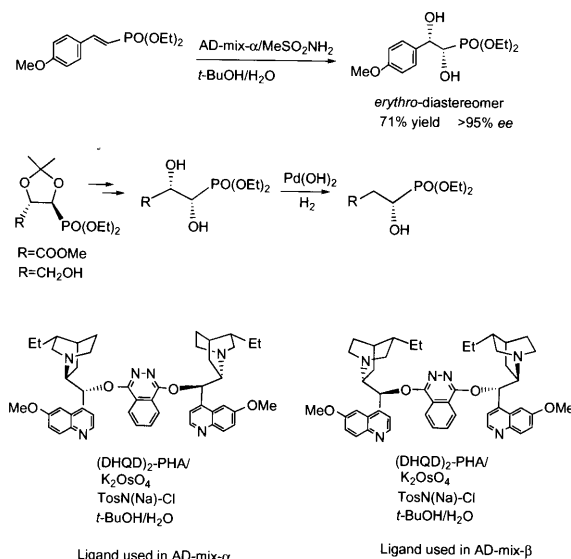


Fig. 49

5. おわりに

以上、ヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体について比較的有用な基礎的な合成法について述べた。ホスホン酸誘導体は生物活性化合物の構造修飾においてその有用性が明らかになるにつれ、今後はさらに利用されると期待される。本稿では触れなかったが、ヌクレオチドアナログのリン酸部の構造修飾においても活発に利用されている。

文献

- 1) G. Rouser, G. Krichevsky, D. Heller, E. Lieber, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1967, **40**, 425
- 2) T. Kamiya, K. Hemmi, H. Takeno, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 95; K. Hemmi, H. Takeno, M. Hashimoto, T. Kamiya, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 99.
- 3) E. Takahashi, T. Kimura, K. Nakamura, M. Arahisa, M. Iida, *J. Antibiot.*, 1995, **48**, 1125; T. Kimura, K. Nakamura, E. Takahashi, *J. Antibiot.*, 1995, **48**, 1130; K. Nakamura, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 437.
- 4) J. Kowalic, J. Zygmunt, P. Mastalerz, Phosphorus & Sulfur, 1983, **18**, 393; N. Hirayama, M. Kasai, K. Shirata, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1991, **38**, 20.
- 5) J. P. Whitten, B. L. Harrison, H. J. R. Weintraub, I. A. McDonald, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 1509; J. W. Skiles, P. P. Giannousis, K. R. Fales, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 963.
- 6) Y. Yuasa, N. Fujimaki, T. Yokomatsu, J. Ando, S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1998**, 3577.
- 7) K. B. Kafarrski, B. Lejczak, Phosurus *Sulfur Silicon*, 1991, **63**, 193; B. P. Morgan, J. M. Scholtz, M. D. Ballinger, H. D. Zipkin, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 297.
- 8) M. Collinsova, J. Jiracek, *Current Medicinal Chemistry*, 2000, **7**, 629.
- 9) G. M. Blackburn, *Chem. Ind.*, **1981**, 134.
- 10) M. L. Peterson, S. D. Corey, J. L. Font, M. C. Walker, J. A. Sikorski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 2853.
- 11) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5587; D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5591; D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, C. A. Free, W. L. Rogers, S. A. Smith, J. M. DeForrest, R. S. Oehl, E. W. Petrillo, Jr., *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4557.
- 12) A. Heisler, C. Rabiller, R. Douillard, N. Goalou, G. Hagele, F. Levayer, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 959; Y.-F. Li, F. Hammerschmidt, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 109;
- 13) M. Drescher, Y.-F. Li, F. Hammerschmidt, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 4933.
- 14) O. Pamiesm, J.-E. Backvall, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4815.
- 15) H. Wynberg, A. A. Smaardijk, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 5899; A. A. Smaardijk, S. Noorda, F. Bolhuis, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 493.
- 16) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron:Asymmetry*, 1993, **4**, 1779; T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1783; T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1997**, 1527.
- 17) H. Sasai, M. Bougauchi, T. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2717; T. Arai, M. Bougauchi, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2926.
- 18) A. Bongini, M. Panunzio, E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, *Synlett*, **1995**, 461.
- 19) E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, M. Panunzio, *Tetraheron:Asymmetry*, 1995, **6**, 2127.
- 20) D. V. Pater, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5587; D. V. Pater, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5591.
- 21) B. Stowasser, K.-H. Budt, J.-Q. A. Reyman, D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6625.
- 22) R. T. Wester, R. J. Chamber. M. D. Green, W. R. Murphy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, **4**, 2005.
- 23) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1403.
- 24) A. E. Wroblewski, K. B. Balczak, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 427.
- 25) V. Sum, T. P. Kee, *J. Chem.Soc.,Chem. Commun.*, **1993**, 1369; V. Sum, T. P. Kee, *J. Chem.Soc.,Chem. Commun.*, **1994**, 743; M. J. Chain, C. A. Baird, T. P. Kee, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **35**, 8671.
- 26) V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**, 4991; V. J. Blazis, K. J. Koeller, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 931 .
- 27) S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8089; S. E. Denmark, N. G. Almstead, *J. Org. Chem.*, 1991, **54**, 6485.
- 28) T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **3**, 327.
- 29) T. Yokomatsu, T. Yamagishi, K. Matsumoto, S. Shibuya, *Tetrahedron*, 1996, **36**, 11725.
- 30) Z. Li, S. Racha, L. Dan, H. El-Subbagh, E. Abunshanab, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 5779; P. V. P. Pragnacharyulu, E. Abunshanab, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 5507; P. Page, C. Blonski, J. Perie, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 8027.
- 31) R. Hamilton, B. Walker, B. J. Walker, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 4451.
- 32) A. Heydari, A. Karimian, J. Ipaktschi, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6729.

- 33) K. M. Yager, C. M. Taylor, A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **36**, 4451.
- 34) U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1992**, 903.
- 35) M. Ferrari, J. Jommi, G. Miglierini, R. Pagliarin, M. Sisti, *Synthetic Commun.*, 1992, **22**, 107
- 36) O. I. Kolodiaznyi, E. V. Grishkun, S. Sheiko, O. Demchuk, H. Thoennessen, P. G. Jones, R. Schmutzler, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1989, **9**, 1645.
- 37) H. Sasai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 199.
- 38) H. Groger, Y. Saida, S. Arai, J. Martens, H. Sasai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 9291; H. Groger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 3089.
- 39) A. Bongini, R. Camerini, S. Hofman, M. Panuzio, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 8045.
- 40) A. B. Smith III, K. M. Yager, C. M. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10879.
- 41) P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1986, **25**, 843.
- 42) A. Belyaev, M. Borloo, K. Augustyns, A.-M. Lambeir, I. D. Mester, S. Scharpe, N. Blaton, O. M. Peeters, C. D. Ranter, A. Haemers, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3755.
- 43) J. M. McIntosh, R. K. Leavitt, P. Mishra, K. C. Cassidy, J. E. Drake, R. Chadha, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1947; J. M. McIntosh, P. Mishra, *Can. J. Chem.*, 1986, **64**, 726.
- 44) U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 117; U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1992**, 903
- 45) Y. Song, D. Nieder, P. M. Lane-Bell, L. K. P. Lam., S. Grawley, M. M. Palcic, M. A. Pickard, D. L. Pruess, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 5784..
- 46) G. Gabella, G. Jommi, R. Pagliarin, G. Sello, M. Sisti, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 1817.
- 47) F. Ouzzani, M.-L. Roumestant, P. Viallefon, A. E. Halloui, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **2**, 913; U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 903; U. Groth, L. Richter, U. Schollkopf, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 117; M. Ferrari, G. Jommi, G. Miglierini, R. Pagliarin, M. Sisti, *Synthetic Commun.*, 1992, **22**, 107.
- 48) C. Mauri, J. Royer, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6127.
- 49) M. Sting, W. Steglich, *Synthesis*, **1990**, 132.
- 50) S. Hanessian, Y. L. Bennani, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **45**, 6465; S. Hanessian, Y. L. Bennani, Y. Harve, *Synlett*, **1993**, 35.
- 51) D. Enders, H. Wahl, K. Papadopoulos, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1995**, 1177; D. Enders, H. Wahl, K. Papadopoulos, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **53**, 12961.
- 52) O. Garcia-Barrasas, E. Juiristri, *Tetrahedron*, 1995, **40**, 3423; *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 1511.
- 53) V. Ojea, M. Ruiz, G. Shapiro, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 3273; G. Shapiro, D. Buechler, V. Ojea, E. Pombo-Villar, M. Ruiz, H. P. Webber, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 6255; M. Ruiz, V. Ojea, G. Shapiro, H. P. Webber, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 4551; V. Ojea, C. Fernandez, M. Ruiz, J. Quintela, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 5801; V. Ojea, M. Ruiz, J. Villar, J. Quintela, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 3335.
- 54) P. L. Ornsterin, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 2251.
- 55) C. Meier, W. H. G. Laux, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 589; C. Meier, W. H. G. Laux, J. W. Bats, *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1963; C. Meier, W. H. G. Laux, J. W. Bats, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 89.
- 56) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Pham, W. D. Lubell, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 576.
- 57) M. Kitamura, M. Tokunaga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 2931.
- 58) M. Mikolajczyk, J. Kuczak, P. Kielbasinski, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 7872; K. Wang, Y. Zhang, C. Yuan, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 3564. and reference cited therein.
- 59) T. Yokomatsu, Y. Yoshida, K. Suemune, T. Yamagishi, S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 365; T. Yokomatsu, T. Yamagishi, K. Suemune, Y. Yoshida, S. Shibuya, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 767.
- 60) U. Schollkopf, U. Busse, R. Ronsky, R. Heinrichs, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1986**, 2150; H. J. Zeiss, *Tetrahedron Lett.*, C. Vorcetoran, J. M. Green, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6827; A. Belyaev, M. Borloo, K. Augustyns, A.-M. Lambeir, I. D. Mester, S. Sharpe, N. Blaton, O. M. Peeters, C. D. Ranter, A. Haemers, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3755.
- 61) B. Iorga, E. Eymery, P. Sabignac, *Synthesis*, **1999**, 207.