

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007 ～ 2010

課題番号：19350048

研究課題名（和文） 基盤型キラル分子ツールの開発と展開

研究課題名（英文） Development and application of fundamental chiral molecular tools

研究代表者

村井 利昭 (MURAI TOSHIAKI)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：70166239

研究成果の概要（和文）：リン原子上に光学活性なビナフチル基を組込んだセレンリン酸塩化物を出発化合物に用いて、光学活性な二級アルコールを識別する方法、脂肪族置換基のみを有するアルコールやアミンを高い光学純度で導く方法の開発を行った。すなわち塩化物をセレンリン酸エステルに変換し、 ^1H , ^{13}C , ^{31}P さらには ^{77}Se NMR の化学シフトの一般的傾向からアルコールの絶対配置を推定する方法を確立した。またエステルとアミンとの反応は立体反転で進行することを利用して、光学活性な 2-アルキルピペリジンを導く一般的な方法も開発した。塩化物をセレンリン酸塩さらにはセレンリン酸へと変換し、有機触媒としても用いた。また一連の研究の中で、フッ素原子のリン原子への高い親和性が明らかになった。すなわちセレンリン酸エステルやリン酸エステルに対してフッ化テトラブチルアンモニウムを作用させることで、これらエステルのフッ素化加水分解が進行しモノフッ化リン酸塩を導くことができることも見いだした。

研究成果の概要（英文）：Methods for the discrimination of secondary optically active alcohols with aliphatic substituents and for the synthesis of optically active cyclic amines have been developed. As a key starting material, phosphoroselenoyl chloride with optically active 1,1'-2-binaphthyl groups are used. The reaction of the chlorides with alcohols proceeded smoothly to give the corresponding esters. The general tendency of the ^1H , ^{13}C , ^{31}P , and ^{77}Se NMR spectra of the esters was disclosed, and on the basis of these values, the method for the determination of the absolute configuration of secondary alcohols was established. The reaction of esters with amines proceeds with the inversion of the configuration at the carbon atom attached to the oxygen atom. With this properties, the ester derived from a diol was reacted with benzylamine to leads to 2-alkylpiperidine in good yield. The chloride was converted to phosphoroselenic acids and their salts. The acids were tested as organocatalysts. During these studies, the high affinity of the fluorine atom toward the phosphorus atom was revealed. With this property, the fluoridative hydrolysis of phosphoric acid esters was achieved to give phosphorofluoridate monoesters with high efficiency.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	6,700,000	2,110,000	8,810,000
2008年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,330,000	18,430,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：キラル分子ツール、セレノリン酸塩化物、セレノリン酸エステル、セレノリン酸塩、フッ素化加水分解

1. 研究開始当初の背景

炭素上に異なる四つの置換基を有するキラルな化合物を高い光学純度で提供することは、合成化学に於ける重要な課題の一つである。これまでこの課題を解決するために様々な反応系の開拓が行われて多大な成果をもたらされてきた。これらは多くの場合、炭素上に組込まれた置換基の一つに不飽和部位を有する化合物に適用されている。それに対して、炭素上に類似の置換基を有するキラルな化合物を高い光学純度で導くことは容易ではなかった。それでも自然界に存在する化合物の中には、3-オクタノールの様に、類似の置換基を炭素上に有する光学異性体で、アリのフェロモンとして、しかも異性体によって異なる役割を果たす化合物も存在している。

2. 研究の目的

その中、本研究では、リン原子上に、光学活性な 1,1'-ビ-2-ナフチル基とセレン原子を組込んだ塩化物(BISEPCI と呼ぶ)を基盤的キラル分子ツールとして開発することにした。BISEPCI を起点として類似の置換基を有するアルコールの識別や単離の一般的な手法を提供するとともに、新しい金属配位子の提供なども目指した。

3. 研究の方法

基本となる出発化合物である BISEPCI とそれに置換基を組込んだ化合物を起点として、様々な誘導体を導き、キラルツールとしての利用を拡大した。

4. 研究成果

1、BISEPCI およびその修飾体の合成

1,1'-ビ-2-ナフトールおよびその 3,3' 位に置換基が組込まれた誘導体数十種類と三塩化リンと粉末セレンとをアミン存在下で反応させた。組込まれる置換基によって、目的化合物の収率にばらつきがあった。反応時間を延ばすこと、あるいは反応温度を高くすることでいずれの場合でも目的の塩化物を良好に得ることができた。

2、セレノリン酸エステル

2.1.合成した BISEPCI と様々なキラル二級

アルコールとの反応を行った。アリルアルコールやアリールアルキルアルコールとの反応は、アリル基やアリール基の転位反応も進行し、単一のエステルを得ることはできなかった。一方、単純な脂肪族置換基をキラル炭素上に有する場合には、対応する

エステルを高収率で与えた。しかもいずれの場合にも ^{31}P ならびに ^{77}Se NMR スペクトルでジアステレオマーを識別することもできた。なかでも 1-アリール-2-プロパノールについては、 ^1H および ^{13}C NMR との組合せから、芳香環に組込まれた置換基に関わらず、これらのスペクトルの高磁場あるいは低磁場に観測される傾向が一致した。そこでこの結果を利用して、絶対配置が決定されていない 1-(4-フルオロフェニル)-2-プロパノールの絶対配置の決定を行った。またこれらのエステルは、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、再結晶あるいは HPLC を用いた分離方法を組み合わせることで、光学純度の高いジアステレオマーを得ることができた。さらに分離した光学活性体を BuLi で処理することで、光学純度の高いアルコールを導くこともできた。

一連のセレノリン酸エステルとアミンとの反応も検討した。一般にエステルに対してアミンは、アルコール由来の O-C 結合の炭素上に攻撃することを明らかにできた。しかも反応は立体反転で進行する。

エステル合成のためのアルコールとして、1,n-ジオールも用いた。まずは生成物が安定に単離できるかを確認するために、1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-アルカンジオールを反応させた。そのうち、1,2-および 1,3-ジオールの反応は複雑な混合物を与えたが他の場合には良好な収率で対応するエステルを与えた。二倍当量の BISEPCI を用いるとジオールの二つの水酸基のいずれにも BISEPCI が組込まれた化合物を与えるが、収率は中程度であった。そこで一度、片側の水酸基を BISEPCI 化し、ついでもう一方のアルコール部位を反応させた。この際、反応性は、一級、二級の順で三級アルコールは反応しなかった。ジオールとから導かれたジエステルに対してもアミンを反応させた。ベンジルアミンとの反応ではエステル内に二カ所ある C-O 結合がいずれも切断され、含窒素六員環化合物である 2-アルキルピペリジンの塩酸塩をよい収率で与えた。しかも高いジアステレオマー比を示すエステルを用いると、光学活性なピペリジンを導くことができる。

2.2 ついで遠隔位にキラリティを有する一級アルコールを用いてエステルの合成を行った。キラル中心が三級炭素ならびに四級炭素であるアルコールを反応させた。エステル化反応はスムーズに進行したが、BISEPCI の 3,3' 位に置換基を組込んだ誘導

体を用いた場合には、系中にわずかに存在する水との反応が優先して進行し、セレノリン酸塩が多量に副生した。そこでモレキュラーシーブ 4A を添加することで、この塩の副生は抑制された。エステル合成自体は成功したものの、ジアステレオマー混合物を分離することで、高いジアステレオマー比で、それぞれを単離することは困難であった。

3、リン酸エステルのフッ素化加水分解

一連の研究を行っている際に、リン酸エステルをフッ化物イオンで処理すると、これまでにはない新しい型の反応が進行することがわかった。ここでは Bu_4NF (フッ化テトラブチルアンモニウム) をフッ化物イオン源として用いている。

3.1. リン酸エステルと Bu_4NF との反応は室温で良好に進行した。すなわちリン酸エステルに組込まれている二つのアリアルオキシ基が脱離し、替わってフッ素原子と水酸基が組込まれ、これがさらに Bu_4NF と反応しフッ化リン酸モノエステルアンモニウム塩が得られた。リン酸エステルに組込まれているアルキルオキシ基は反応に関与せず、生成物に組込まれたままである。このアンモニウム塩をイオン交換樹脂であるアンバーリストで処理することで対応するモノフッ化リン酸を導くことができる。この酸は通常のリン酸よりも酸性度が高いことが期待されること、またアルキルオキシ基と疎水性部位が、他の疎水性部位を有する化合物と親和性を示し、有機溶媒を用いない反応のブレンステッド酸として利用できるのではないかと考えた。そこでフェネチルアルコールによる α -ブromo酢酸のエステル化反応を無溶媒条件下、先の酸を触媒量加えて行った。アルキルオキシ基の置換基によって対応するエステルの収率に違いがあったことから、酸の有効性を示している。しかも他の酸を用いた場合には、フェニルアルコールからの脱水反応が優先する系でも、モノフッ化リン酸を用いれば、対応するエステルを合成することができる。

3.2 チオリン酸エステルと Bu_4NF との反応も先のリン酸エステルとの反応と同様の反応様式で進行する。ただしここで得られるモノフッ化チオリン酸アンモニウム塩はリン原子上がキラルいわゆる P-キラルであるため、光学活性はリン酸塩を導くことを目論んだ。すなわちビナフチル基を有するチオリン酸エステルを出発化合物に用いた。またアルキルオキシ基としてメンチル基、コレステリル基など光学活性な置換基をこの部分にも導入した。それらのチオリン酸エステルを Bu_4NF と反応させたところ、いずれの場合にも高い光学純度で期待のモノフッ化チオリン酸塩を与えた。しかもアル

コール由来の部位とビナフチル基由来の様々なチオリン酸エステルの反応を検討したところ、ビナフチル基のキラリティがリン原子上に転写されてことも明らかにできた。得られた塩を酸に変換し、さらにピリジニウム塩に変換し、得られた固体の X 線構造解析により、リン原子の絶対配置を決定した。また CD スペクトルの測定を行ったところ、光学異性体に逆のコットン効果を示すスペクトルも得られた。

4、セレノリン酸塩の合成と利用

BISEPCI と三級アミンを水存在下で反応させることでセレノリン酸三級アンモニウム塩を調製することができた。さらにこれを酸加水分解することで、セレノリン酸にも変換できた。近年、ビナフチル基を有するリン酸が有機触媒として様々な利用されている。そこで、ここでも得られた酸を触媒に Hantch エステルを用いたイミンの還元反応を行ってみた。反応は良好に進行するものの、セレン原子が組込まれることで、格段の向上は観測されなかった。

5、まとめ

以上、BISEPCI を起点として、それから導かれるセレノリン酸エステルを用いた絶対配置決定法、光学活性なアミン合成法などを確立することができた。さらに一連の研究のなかで、フッ化物イオンがリン酸エステルに対して特異な親和性を示すことを見だし、この基本反応を適用した光学活性なチオリン酸塩を導くこともできた。ここで得られた光学活性合成法を利用することで、不斉合成反応に展開できる配位子の調製へも展開できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Assignment of the Absolute Configurations of 1-Aryl-2-propanols with the Use of Phosphoroselenoyl Chlorides as Chiral Derivatizing Agents, Murai, T.; Tsuji, H.; Imaizumi, S.; Maruyama, T. *Chem. Lett.* **2010**, 39(5), 524-526. 査読有
2. Synthesis and Properties of Phosphoroselenoic acids and Their Salts Bearing Binaphthyl Groups, Murai, T.; Monzaki, M.; Katoh, T.; Suzuki, T.; Akiyama, T. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2010**, 185, 964-973. 査読有
3. Syntheses and Fluoride-ion-mediated Hydrolysis of Phosphoroselenoic Acid Ester and Amides, Murai, T.; Inaji, S.; Takenaka, T. *Heteroat. Chem.* **2009**, 20(5), 255-261. 査読有
4. Phosphorofluoridic Acid-catalyzed

Condensation Reaction of Carboxylic Acids with 1-Arylalkylalcohols Leading to Esters under Solvent-free Conditions, Murai, T.; Tanaka, N.; Higashijima, S.; Miura, H. *Chem. Lett.* **2009** 38(7), 668-669. 査読有

5. Fluoride-ion Mediated Hydrolysis of Phosphoric Acid Esters, Amides, and Phosphorous Acid Esters Leading to Phosphorofluoridic, Phosphoramidic, and Phosphonic Acid Monoester Salts, Murai, T.; Takenaka, T.; Inaji, S.; Tonomura, Y. *Chem. Lett.* **2008**, 37(12), 1198-1199. 査読有
6. Phosphoroselenic acid Derivatives Bearing a Binaphthyl Group as a Chiral Molecular Tool, Murai, T. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2008**, 183(4), 889-896. 査読有
7. Synthesis of 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl Phosphoroselenic Ammonium Salts and Their Conversion to Optically Active Dialkyl Diselenides, Murai, T.; Monzaki, M.; Shibahara, F. *Chem. Lett.* **2007**, 36(7), 852-853. 査読有

[学会発表] (計 24 件)

1. H. Ito, T. Murai, Synthesis and application of phosphoroselenic acid esters derived from alcohols possessing a chiral carbon atom remote from a hydroxyl group, 平成 22 年 12 月 18 日、The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、ホノルル (ハワイ)、講演番号 1683
2. K. Yamada, T. Murai, T. Takenaka, Reaction of phosphorothioic acid esters with TBAF leading to phosphorothiofluoridic acid salts, 平成 22 年 12 月 18 日、The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、ホノルル (ハワイ)、講演番号 1635
3. T. Ando, M. Monzaki, T. Murai, Radical addition reaction of phosphoroselenic acid esters bearing a binaphthyl group to alkenes, 平成 22 年 12 月 18 日、The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、ホノルル (ハワイ)、講演番号 1648
4. 山田恭平、武仲徹、村井利昭、ビナフチル基を有するチオリン酸エステルとフッ化物イオンからのモノフッ化チオリン酸塩の合成と性状の解明、平成 22 年 11 月 7 日、第 41 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、豊橋科学技術大学、講演番号 2P45
5. 伊藤光、村井利昭、ビナフチル基を有するセレンリン酸エステルを用いたキラルアルコール識別・分割法及び絶対配置

推定法の開発、平成 22 年 9 月 11 日、第 21 回基礎有機化学討論会、名古屋大学、名古屋、講演番号 3P08

6. 山田恭平、武仲徹、村井利昭、ビナフチル基を有するチオリン酸エステルとフッ化物イオンとの反応による P-キラルなモノフッ化リン酸塩の合成、平成 22 年 3 月 26 日、日本化学会第 90 春季年会、近畿大学、東大阪、講演番号 1G3-45
7. 伊藤光、武仲徹、村井利昭、遠隔位キラル炭素を有するアルコール由来のセレンリン酸エステルの識別と反応、平成 22 年 3 月 26 日、日本化学会第 90 春季年会、近畿大学、東大阪、講演番号 1G3-44
8. 山田恭平、武仲徹、村井利昭、ビナフチル基を有するチオリン酸エステルとフッ化物イオンとの反応による光学活性モノフッ化リン酸塩の合成、平成 21 年 11 月 7 日、第 40 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 岐阜大学 岐阜 講演番号 2P66
9. 殿村佑介・武仲徹・村井利昭、モノフッ化リン酸の合成及び反応性の解明、平成 21 年 11 月 7 日、第 40 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 岐阜大学 岐阜 講演番号 2P65
10. 今泉覚子、辻ひろみ、村井利昭、ビナフチル基を有するセレンリン酸 2 級アルキルエステルの合成とキラル識別、平成 21 年 11 月 7 日、第 40 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 岐阜大学 岐阜 講演番号 2P60
11. 伊藤光、武仲徹、村井利昭、水酸基の遠隔位にキラル炭素を有するアルコールの鏡像体識別、平成 21 年 3 月 29 日、日本化学会第 89 春季年会、日本大学、船橋 講演番号 3PC-059
12. 山田恭平、武仲徹、村井利昭、チオリン酸エステルとフッ化物イオンとの反応によるモノフッ化リン酸塩の合成、平成 21 年 3 月 29 日、日本化学会第 89 春季年会、日本大学、船橋 講演番号 3PC-058
13. 殿村佑介、武仲徹、村井利昭、リン酸エステルおよびアミドとフッ化物イオンとの反応によるモノフッ化リン酸塩の合成、平成 21 年 3 月 29 日、日本化学会第 89 春季年会、日本大学、船橋 講演番号 3G5-16
14. 今泉覚子、辻ひろみ、村井利昭、ビナフチル基を有するセレンリン酸エステルを用いたアルカン-2-オールキラル識別、平成 21 年 3 月 28 日、日本化学会第 89 春季年会、日本大学、船橋 講演番号 2E3-01
15. 村井利昭、リン・セレン原子が鍵とな

- るキラル分子ツール：発見と展開、平成21年2月13日、大阪科学技術センター、近畿化学協会ヘテロ原子部会第3回懇話会
16. M. Monzaki, T. Murai, Synthesis and Properties of Phosphoroseleonic Acid Derivatives Bearing Various Binaphthyl Groups, 平成20年9月6日 第5回集積型合成国際シンポジウム 舞子ビラ神戸 講演番号 P-8
17. 今泉覚子・辻ひろみ・村井利昭、ビナフチル基を有するセレノリン酸エステルを用いた2級アルコールのキラル識別、平成20年3月29日 日本化学会第88春季年会 立教大学 池袋 講演番号 4PB-055
18. 門崎正樹、村井利昭、種々のビナフチル基を有するセレノリン酸誘導体の合成と性質、平成20年3月26日 日本化学会第88春季年会 立教大学 池袋 講演番号 2H4-08A
19. 武仲徹、稲次進介、村井利昭、種々のリン酸エステルとフッ化物イオンとの反応によるフッ化モノリン酸塩の合成と性状の解明、平成20年3月26日 日本化学会第88春季年会 立教大学 池袋 講演番号 1H4-49A
20. 門崎正樹、村井利昭、ビナフチル基を有するセレノリン酸塩およびセレノリン酸：合成と性質、平成19年12月12日 第34回有機典型元素化学討論会 大阪大学 吹田 講演番号 P-21
21. 武仲 徹、稲次進介、村井利昭、種々のリン酸エステルとフッ化物イオンとの反応、平成19年12月12日 第34回有機典型元素化学討論会 大阪大学 吹田 講演番号 P-20
22. H. Tsuji, D. Matsuoka, T. Murai, Synthesis and Properties of Phosphoroseleonic Acid Esters Bearing a Binaphthyl Group, 平成19年9月23日 第4回集積型合成国際シンポジウム 琵琶湖研修センター 能登川 講演番号 P-13
23. T. Takenaka, S. Inaji, T. Murai, Reactions of Phosphoric Acid Esters with Fluoride Ion, 平成19年9月23日 第4回集積型合成国際シンポジウム 琵琶湖研修センター 能登川 講演番号 P-12
24. T. Murai, Phosphoroseleonic Acid Derivatives Bearing a Binaphthyl Group as a Chiral Molecular Tool, 平成19年6月24日 第10回セレン・テルル化合物化学国際会議 ウッジ (ポーランド)

[その他]

ホームページ等

http://www1.gifu-u.ac.jp/~murai_ap/

6. 研究組織

(1)研究代表者

村井 利昭 (MURAI TOSHIAKI)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：70166239

(2)研究分担者

芝原 文利 (SHIBAHARA FUMITOSHI)

岐阜大学・工学部・助教

研究者番号：60362175