

令和元年6月15日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04146

研究課題名(和文) P=Se基を有するプラットフォーム分子を用いた光学活性有機リン化合物合成法の開発

研究課題名(英文) Development of synthetic methods of optically active organophosphorus compounds with key compounds bearing P=Se group

研究代表者

村井 利昭 (Murai, Toshiki)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：70166239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ビナフチル基とP=Se基を有する化合物を鍵出発化合物として、リン原子上あるいはリン原子に隣接する炭素上がキラルな光学活性化合物の新合成法の開発を行った。すなわち炭素求核剤のリン原子上への組み込み、リン原子隣接炭素からの脱プロトン化続く親電子剤の導入で、目的を達成することができた。これらいずれの場合も、出発化合物に組み込まれたビナフチル基は生成物に残っていた。そこでさらにビナフチル基の取り外しを目指して条件検討を行った結果、ビナフチルホスホン酸エステルにGrignard反応剤を作用させると、ビナフチル基の軸性キラリティーがリン原子上の中心性キラリティーに転写する高効率な反応を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リン原子上やリン原子に隣接する光学活性な有機リン化合物は、医薬品、農薬、遷移金属に対する光学活性配位子として重要な化合物群の一つである。そのためこれまで多くの合成反応が報告されてきた。それでもリン原子周りに組み込む置換基が限定的であったり、合成には多段階の合成が必要である。それに対してここでは入手容易な原料から、高い効率で進行する反応を数段階経るだけで、期待の生成物を導くことができることを明らかにできた。得られた化合物ライブラリーは、その生理活性と構造の相関の解明にも大いに利用できるものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed new synthetic methods for optically active organo@phosphorus compounds having a chiral center on the phosphorus atom or a chiral carbon atom adjacent to the phosphorus atom, using a compound having a binaphthyl group and P = Se group as a key starting compound. Incorporation of a carbon nucleophile on the phosphorus atom and deprotonation from the carbon atom adjacent to the phosphorus atom followed by introduction of the electrophilic agent could achieve the desired products. In each case, the binaphthyl group incorporated into the starting compounds remained in the products. The removal of the binaphthyl group was then carried out. As a result, Grignard reagents allowed for the cleavage of one of the P-O bonds in the binaphthyl phosphonate esters. In this case, the axial chirality of the binaphthyl group is transferred to central chirality on the phosphorus atom with high efficiency.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ビナフチル基 セレリン酸誘導体 P-キラル キラリティー転写 光学活性

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

リン原子上がキラルあるいはリン原子に隣接する炭素原子がキラルで、鎖状の光学活性なリン化合物<sup>1-5)</sup>は、不斉合成化学、生化学・創薬化学さらには、材料科学を含む様々な分野で有用かつ重要な化合物群である。例えば、P-キラル三配位三価光学活性リン化合物は、Knowles らによって不斉水素化反応を触媒する金属錯体への光学活性配位子として利用できることが報告されて以降、今本らを中心にかなりな数の誘導体が導かれ、その有用性が広く実証されてきた。一方でP-キラル四配位五価の有機リン化合物の骨格は、GABA<sub>A</sub>β アゴニストの骨格や農薬さらにはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示す化合物群に見ることができる。とりわけリン原子に組み込むことができる三つの置換基の一つあるいは二つが炭素官能基、残り一つが、酸素原子や硫黄原子を含む官能基を組み込んだ化合物は、様々な生理活性も期待される。さらにリン原子に隣接する炭素上がキラルな化合物としては、抗マラリア薬の基本骨格でも見ることができること、リン酸誘導体は材料科学分野で、単分子膜作成に利用される。

### 2. 研究の目的

この様な背景から、本研究では、リン原子上に酸素や硫黄、セレン原子を組み込んだ、四配位五価有機リン化合物でかつ、リン原子あるいはリン原子に隣接する炭素がキラルで光学活性な化合物を、高効率さらに高選択的に合成する新たな方法の確立を目指した。

### 3. 研究の方法

研究者らは、軸不斉を有するビナフトールと粉末セレン、三塩化リンからビナフチルセレノリン酸塩化物(BISEPCL)**1**の調製に世界で初めて成功している<sup>6</sup>。これまで塩化物**1**のリン原子上へは、求核的に、酸素あるいは窒素官能基の導入に成功していた。そこでここでは炭素官能基の導入方法の条件最適化と得られた一連のセレノホスホン酸エステルを起点とする、光学活性P-キラル化合物さらには、リン原子隣接炭素キラルな有機リン化合物合成法の条件最適化を行った。

### 4. 研究成果

#### (1)BISEPCL**1**に対する炭素官能基の導入

P-C 結合形成を期待して、塩化物**1**に対して有機リチウム反応剤、Grignard 反応剤を加えた。このうち有機リチウム反応剤との反応では、**1**の消失は観測されたものの期待の生成物の収率は低かった。これは期待の反応に加えて、リチウム反応剤が、**1**のセレン原子上への攻撃も引き起こし、それに伴って得られた化合物がさらに複数の経路を経て、複雑な混合物を与えたものと思われる。それに対して、4-メチルフェニル Grignard 反応剤との反応は、比較的良好に進行した。それでも反応溶媒として、通常利用される THF よりもトルエンの方がよかった。また類似の反応をビナフチルリン酸塩化物やビナフチルチオリン酸エステルを用いても行ったところ、前者ではリン原子上での置換反応によって得られた生成物が、この条件ではさらに反応してしまうために、複数の生成物を与えた。またビナフチルチオリン酸エステルでは、**1**と同じ反応条件では、反応は進行しなかった。このことから一連のリン酸塩化物のリン原子の反応性は、P=O, P=Se, P=S であることが類推できた。また**1**のリン原子上に組み込む Grignard 反応剤としては、芳香族、脂肪族、アルケニル、アルキニル置換基と幅広い置換基導入が可能であった。なおこのうち第二級アルキル基の導入に限っては、ビナフチルリン酸塩化物でも良好に進行した。

#### (2)リン原子隣接炭素上への選択的置換基導入

(1)の置換反応で得られたビナフチル基を有するセレノホスホン酸エステルのうち、リン原子上に一級アルキル置換基を組み込んだ誘導体**2**を出発化合物として、炭素官能基の導入に挑戦した。反応条件探索の結果、**2**に対して THF 中低温で、リチウムジイソプロピルアミドを加えて

しばらく攪拌し、そこで親電子剤を加えると、リン原子隣接炭素上へキラリティーを発生させることができた。また反応のジアステレオ選択性は、化合物 **2** のリン原子上の置換基に依存し、親電子剤の種類には依存しなかった。例えばエチル基を有する **2** では選択性はおよそ 65:35 程度に止まったが、フェニルエチル基を有する **2** では、95:5 以上の選択性であった。親電子剤の種類としては、一級、二級アルキル基、カルボニル基、シリル基、スタニル基などの組み込みに成功した。ここでも P=O, P=S, P=Se 基による反応様式の違いを検証するために、ホスホン酸エステル **3** ならびにチオホスホン酸エステル **4** を用いた反応も行った。なおこれらのエステルの合成法は後に示す。

エステル **3** の反応では、対応する生成物の生成は低収率にとどまった。それに加えて、エステル **3** から発生するカルバニオンが出発化合物 **3** を攻撃して得られた化合物や、親電子剤が二つ組み込まれた生成物も観測された。これは **3** から発生されたカルバニオンの反応性の高さを示し、また一旦生成したホスホン酸エステルからさらに脱プロトン化が進行したものと思われる。このことから P=O 基と P=Se 基に隣接する炭素の酸性度は、P-O 基の方が高いことが類推できる。ついでチオホスホン酸エステル **4** の反応も行った。この場合には **2** と同様の生成物を同様の良好なジアステレオ選択性で与えたものの、生成物の収率は **2** の時ほどは高くなく、出発化合物 **4** も回収された。このことから P=S 基の隣接炭素の酸性度は、P=O 基や P=Se 基の酸性度よりも低いことが類推された。

次に得られたリン原子隣接炭素がキラルで二級炭素である化合物 **5** のキラル炭素上にさらに炭素置換基を組み込み四置換炭素の構築を目指した。**5** に対して低温で LDA を加え、脱プロトン化を試みた後、親電子剤を加えたが、目的の四置換炭素を有する化合物の生成は確認されなかった。そこで脱プロトン化のための反応温度を 0°C まで上昇させたが結果は同様であった。これはおそらく **5** が有する三置換炭素の酸性度が小さいためであると考えた。先ほどの三置換炭素の構築を行った際に、P=O 基を有する化合物では一旦得られた生成物がさらに脱プロトン化を受けた生成物も観測されたため、三置換炭素を有するビナフチルホスホン酸エステル **6** を出発化合物として反応を行った。その結果、**6** の脱プロトン化続くアルキル化で目的のリン原子に隣接する炭素上が四置換炭素である生成物が高ジアステレオ選択性で得られた。なおこの場合脱プロトン化のための塩基としては LDA を用いて TMEDA を添加剤として加える必要がある。

### (3) 得られた化合物の変換反応

(1)や(2)の反応で得られた P=Se を有する化合物 **7** の変換反応を行った。まず P=Se 基のセレン原子は、過酸化水素で処理することで P=O 基を有する化合物に容易に変換できる。また Bu<sub>3</sub>P を加えると、リン原子上間でのセレン原子のシフトが起こり、ビナフチル基を有し、リン原子隣接炭素上がキラルで光学活性な亜ホスホン酸エステルを与える。得られた亜ホスホン酸エステルに粉末硫黄を加えるとチオホスホン酸エステルを導くことができることから、P=Se 基を有する化合物は、一連の P=O 基や P=S 基を有する化合物のプラットフォームとして利用できる。また化合物 **7** と BuLi との反応は、**7** の脱セレン化とビナフトールの脱離が進行し、光学活性三級ホスフィンを良好な収率で与える。さらに化合物 **7** の水素化アルミニウムリチウムを用いた還元反応も良好に進行する。P=Se 基は三価リン原子に変換されるとともに、ビナフチルオキシ基は水素に置き換えられて、前例のないリン原子隣接炭素がキラルで光学活性な一級ホスフィンを与える。一般に一級ホスフィンは空気中では、酸化を含むいくつかの反応を容易に受けるために取り扱いが困難であるとされているが、ここで得られた化合物は空気中でも取り扱うことができた。

### (4) ビナフチル基を有するホスホン酸エステルへの炭素官能基の導入：キラリティー転写反応

(1)の反応で得られた P=Se 基を有する生成物 **8** とその P=O 基および P=S 基類縁体である **9** と **10** のさらなる変換反応を行った。まずは **8** から **10** に対して炭素求核剤である Grignard 反応剤を加えた。化合物 **8** では、脱セレン化に加えて複数の反応が進行し、複雑な生成物を与え、一

方で **10** との反応は進行しなかった。最後にホスホン酸エステル **9** に対して Grignard 反応剤を加えた。その結果、エステル **9** が有するビナフチル基に連結する二つの P-O 結合のうち一つだけが開裂するとともに炭素官能基がリン原子上に組み込まれた化合物 **11** が高ジアステレオ選択的に得られた。すなわちビナフチル基が有する軸性キラリティーがリン原子の中心性キラリティーに転写している。またエステル **9** のリン原子上に組み込んだ炭素置換基  $R^1$  に対して Grignard 反応剤  $R^2MgBr$  を加えた場合と、リン原子上に  $R^2$  を組み込んだ **9** に対して  $R^1MgBr$  を加えた場合とでは、リン原子上の立体化学が逆転した生成物が得られた。このことはこのリン原子上での置換反応が、速度論的に支配されていることを示していた。用いることができる Grignard 剤としては、メチル、一級、二級アルキル Grignard、芳香族、アルキニル、アルケニル Grignard である。また総じて反応のジアステレオ選択性は高かった。

以上本研究では、BISECl に対する炭素求核剤の導入を端緒として、リン原子上さらにはリン原子隣接炭素上がキラルで光学活性なホスホン酸エステルやその硫黄、セレン同族体の新合成法を確立することができた。とりわけビナフチル基からのキラリティー転写反応は、前例のない反応様式であり、今後炭素求核剤に加えて、様々な求核剤を用いた新たな展開も期待できる。

#### <引用文献>

1) 今本ら、有合化 **2014**, 72, 1084. 2) Simin W. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12261. 3) Geng Y. et al. *Nature* **2013**, 509, 254. 4) Winzeler, E. A. et al. *Genome Biology* **2009**, 10, R21. 5) Takahara, A. et al. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6824. 6) Murai, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4584.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Synthesis of P-Stereogenic Phosphinates via an Axis-to-Center Chirality Transfer by the Reaction of Phosphonates Having a Binaphthyloxy Group with Grignard Reagents, Maekawa, Y.; Kuwabara, K.; Sugiyama, A.; Iwata, K.; Maruyama, T.; Murai, T. *Chem. Lett.* **2017** 46(8), 1068-1071. 査読有
- ② Sequential Deprotonation-Alkylation of Binaphthyloxy-Substituted Phosphonochalcogenoates: Chiral Tri- and Tetrasubstituted Carbon Centers Adjacent to a Phosphorus Atom, Maekawa, Y.; Maruyama, T.; Murai, T. *Org. Lett.* **2016**, 18(20), 5264-5267. 査読有
- ③ Phosphonoselenoic Acid Esters from the Reaction between Phosphoroselenoyl Chlorides and Grignard Reagents: Synthetic and Stereochemical Aspects, Murai, T.; Maekawa, Y.; Hirai, Y.; Kuwabara, K.; Minoura, M. *RSC Advances* **2016**, 6, 15180-15183. 査読有

[学会発表] (計 24 件)

- ① 桑原一真・前川侑輝・村井利昭、リン原子がキラルなビナフチルカルコゲノホスホン酸エステルの合成と不斉反応への利用、平成 28 年 9 月 2 日、第 27 回基礎有機化学討論会、2P-152、広島国際会議場、広島
- ② 前川侑輝・村井利昭、カルコゲノホスホン酸エステルの脱プロトン化-アルキル化を経由する高選択的な不斉炭素導入法の開発、平成 28 年 9 月 27 日、第 46 回複素環化学討論会、2O-20、金沢歌劇座、金沢
- ③ 前川侑輝・村井利昭、脱プロトン-アルキル化を経由する不斉炭素を有するホスホン酸エステルの合成と応用、平成 28 年 12 月 9 日、第 43 回有機典型元素化学討論会、P-19、仙台市民会館、仙台
- ④ 杉山 綾・前川 侑輝・桑原 一真・村井利昭、ビナフチル基を有するカルコゲノホスホン酸エステルと Grignard 反応剤の反応による P-キラル化合物の立体選択的合成、平成 29 年 3 月 18 日、第 97 回春季年会、2PB-054、慶応義塾大学、日吉
- ⑤ 岩田 孝司・前川 侑輝・村井利昭、アリル基を有するビナフチルセレノホスホン酸エステ

- ルの合成と還元および環化反応、平成 29 年 3 月 17 日、第 97 回春季年会、1E8-36、慶応義塾大学、日吉
- ⑥ 前川 侑輝・村井利昭、三置換、および四置換炭素を有するビナフチルホスホン酸エステル、カルコゲノホスホン酸エステルの合成と利用、平成 29 年 3 月 17 日、第 97 回春季年会、1E8-37、慶応義塾大学、日吉
- ⑦ 桑原 一真・前川 侑輝・村井利昭、不斉転写を経由したビナフチル基を有する P-キラルカルコゲノホスホン酸誘導体の合成、平成 29 年 3 月 18 日、第 97 回春季年会、2E8-17、慶応義塾大学、日吉
- ⑧ Kazuma Kuwabara, Yuuki Maekawa, Toshiaki Murai, *P-Chiral Phosphonochalcogenoates Having a Binaphthyl group: Synthesis and Applications*, 平成 29 年 6 月 12 日、12<sup>th</sup> International Conference of Heteroatom Chemistry, 010 Vancouver Canada
- ⑨ Kazuma Kuwabara, Toshiaki Murai, *Synthesis of P-Stereogenic Phosphonothioic Acids via Axis-to-Center Chirality Transfer*, 平成 29 年 11 月 16 日、11th International Symposium on Integrated Synthesis, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji Island, Japan
- ⑩ 岩田孝司・前川侑輝・村井利昭、末端アルケニル基を有するビナフチルセレノホスホン酸エステルの合成と還元および環化反応、平成 29 年 11 月 12 日、第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2PC15、岐阜大学、岐阜
- ⑪ 桑原 一真・村井利昭、不斉転写による P-キラルチオホスホン酸の合成と利用、平成 29 年 12 月 17 日、第 44 回有機典型元素化学討論会、O-9
- ⑫ 村井利昭、典型元素が関わる予期せぬ反応挙動を端緒とした新反応・新規機能性分子の開発、平成 30 年 3 月 2 日、第 3 回岡山理科大学プロジェクト研究推進事業講演会、岡山理科大学、岡山
- ⑬ Toshiaki Murai, *Phosphoroselenoic Acid Derivatives with a Binaphthyloxy Group as Chiral Molecular Tools*, 平成 30 年 3 月 8 日、INTERNATIONAL CONGRESS ON PURE & APPLIED CHEMISTRY 2018, Sokhalay Angkor Resort & Spa, Siem Reap, Cambodia
- ⑭ 和田龍太・前川侑輝・岩田孝司・村井利昭、ビナフチル基を有するセレノホスホン酸エステルを用いたキラル一級ホスフィンの合成、平成 30 年 3 月 22 日、第 98 回春季年会、2PC-059、日本大学、船橋
- ⑮ 杉山 綾・桑原一真・村井利昭、光学活性なビナフチル基を有するホスホン酸エステルと有機金属反応剤による P-キラル有機リン化合物の立体選択的合成、平成 30 年 3 月 22 日、第 98 回春季年会、3G5-01、日本大学、船橋
- ⑯ 桑原一真・村井利昭、不斉転写によるビナフチル P-キラルチオホスホン酸の合成と利用、平成 30 年 6 月 6 日、第 113 回有機合成シンポジウム、A-6、名古屋大学、名古屋
- ⑰ Kazuma Kuwabara, Toshiaki Murai, *Synthesis of P-Stereogenic Phosphonothioic Acid Derivatives via Axis-to-Center Chirality Transfer*, 平成 30 年 8 月 27 日、The 28<sup>th</sup> International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, OB-5、東京工業大学、東京
- ⑱ 桑原一真・村井利昭、不斉転写による軸性および P-中心性キラリティーを有するホスホン酸誘導体の合成と利用、平成 30 年 11 月 4 日、第 49 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2PB-22、名古屋大学、名古屋
- ⑲ Kazuma Kuwabara, Toshiaki Murai, *Synthesis of P-Stereogenic Phosphonothioic Acid Derivatives via Axis-to-Center Chirality Transfer and Their Applications*, 平成 30 年 11 月 14 日、The 14<sup>th</sup> International Kyoto Conference of Organic Chemistry、ホテルリーガロイヤル、京都
- ⑳ 杉山 綾・桑原一真・村井利昭、光学活性なビナフチル基を有するホスホン酸エステルと有機金属反応剤の反応による P キラル有機リン化合物の合成、平成 30 年 12 月 14 日、第 45 回有機典型元素化学討論会、P-21、朱鷺メッセ、新潟
- ㉑ 桑原一真・村井利昭、不斉転写を基軸とした P-キラルチオホスホン酸エステルの合成、平成 31 年 3 月 16 日、第 99 回日本化学会春季年会、1I5-32、甲南大学、岡本

- ② 和田龍太・前川侑輝、村井利昭、リン原子の隣接炭素上がキラルな一級ホスフィンの合成と反応性の解明、平成 31 年 3 月 16 日、第 99 回日本化学会春季年会、115-33、甲南大学、岡本
- ③ Motoji Sakai, Kkazuma Kuwabara, Toshiaki Murai、Chiral discrimination of amines using P-stereogenic phosphonothioic acids、平成 30 年 3 月 18 日、第 99 回日本化学会春季年会、3PC-004、甲南大学、岡本
- ④ Shunya Ono, Kazuma Kuwabara, Toshiaki Murai、Synthesis of *P*-stereogenic phosphonoamidites based on axis-to-center chirality transfer、平成 30 年 3 月 18 日、第 99 回日本化学会春季年会、3PC-005、甲南大学、岡本

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等：[https://www1.gifu-u.ac.jp/~murai\\_ap/murai\\_lab/Welcome.html](https://www1.gifu-u.ac.jp/~murai_ap/murai_lab/Welcome.html)

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：芝原文利

ローマ字氏名：Shibahara, Fumitoshi

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：工学部

職名：准教授

研究者番号（8 桁）：60362175

### (2)研究分担者

研究分担者氏名：宇田川太郎

ローマ字氏名：Udagawa, Taro

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：工学部

職名：助教

研究者番号（8 桁）：70509356

### (3)研究分担者

研究分担者氏名：海老原昌弘

ローマ字氏名：Ebihara, Masahiro

所属研究機関名：岐阜大学

部局名：工学部

職名：教授

研究者番号（8 桁）：80201961

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。