

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K05508

研究課題名(和文) 非配位性アニオン・キラル四炭素置換ボレートによるカチオン種の不斉認識

研究課題名(英文) Non-coordinating anion, chiral tetra-carbon substituted borates as chiral solvating agents for cationic species

研究代表者

田山 英治 (Tayama, Eiji)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号：90372474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素原子上に光学活性ビナフチル骨格から構成される置換基を4つ直接導入したボレートを合成し、それを第四級アンモニウム塩の不斉認識剤として用いることで、第四級アンモニウム塩の光学純度をNMR測定により決定する手法を開発した。キラルボレートは2つの基本骨格、光学活性ビナフチル部位と、ホウ素原子とのリンカー部位、から成り立っている。リンカー部位の構造と化学的性質が、各種キラルボレートを合成するために最も重要な要素であることがわかった。光学活性ビナフチル部位の置換基修飾が可能であり、かつ収率良くキラルボレートが得られるリンカーを見出した。その知見から各種キラルボレートを合成することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、非配位性キラルアニオンに着目した研究が盛んに行われている。本研究で扱ったキラルアニオン、キラルボレートは、ホウ素原子上に直接4つの炭素置換基を導入した構造(四炭素置換型)であることから、化学的安定性に優れ、実験上の取扱も容易である。第四級アンモニウム塩の不斉認識剤として機能させた本研究成果は、キラル四炭素置換ボレートを有効利用できた最初の例である。類似の化合物についての過去の合成例と利用例は今日でも尚、限られていることから、今後の研究により新規機能の開拓が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：We synthesized chiral borates with four chiral binaphthyl-derived substituents directly introduced onto the boron atom. The borates were applied as chiral recognition agents for quaternary ammonium salts. The optical purities of quaternary ammonium salts were determined by NMR. The chiral borates consist of two basic skeletons: optically active binaphthyl moieties and linker moieties with a boron atom. The structure and chemical properties of the linker were found to be the most important factors in producing various types of chiral borates in good yields. We have discovered a linker that allows modification of the optically active binaphthyl moiety with substituents and provides chiral borates in good yields. Based on this knowledge, we synthesized various types of chiral borates successfully.

研究分野：有機合成化学

キーワード：キラルボレート 第四級アンモニウム塩 キラルアニオン 不斉識別 不斉認識 光学活性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光学活性有機化合物の光学純度を決定することは不斉合成の研究において必須の作業であるが、化合物の性質によっては方法や条件を見出すことに時間を要することも多い。光学純度決定において最も信頼性があり多用される方法は「光学異性体分離カラムを用いた HPLC 分析」であるが、信頼性あるデータを得るには UV 吸収置換基がある化合物を UV 検出器で検出する必要がある。従って UV 吸収置換基が無い化合物の場合、更なる官能基変換を行って対処することになるが、既存の置換基によっては困難となる。この問題を解決する方法の一つが「不斉識別試薬」である。ジアステレオマー混合物に変換し、その NMR 測定からジアステレオマー比を求めて光学純度を決定する。

研究代表者は第四級アンモニウム塩に関する研究を行っており、過去の研究において、その光学純度の決定が必要となる場面があった。第四級アンモニウム塩の化学的性質もあり、前述の2つの方法でも決定できる状況が限られていることに苦慮してきた。この背景の下、「不斉識別試薬」として光学活性ピナフチル骨格を基本骨格とするキラルボレートを作成し、それを第四級アンモニウム塩に作用させてイオン交換を行い、生成するジアステレオマー混合物塩のプロトン NMR 分析により光学純度を決定する方法を考えた。キラルボレートは新たな「不斉識別試薬」の形である。その骨格チューニングにより不斉識別能の向上、および適用範囲の拡大(調整)も可能となる。更に、この検討で得られる知見を活かせば、カルボカチオンなどの第四級アンモニウム以外のカチオン種に新たな機能を付与できるのではと考えた。

2. 研究の目的

研究代表者が扱うキラルボレートは2つの基本骨格、光学活性ピナフチル部位、ホウ素原子とのリンカー部位、から成り立っている。キラルボレートを合成するにあたり、それぞれの化学的性質により合成上の制限が発生する。そこでまず、光学活性ピナフチル部位へ置換基導入が可能なリンカー、かつ収率良くかつ容易にキラルボレートを合成できるリンカーを明らかにする。その結果を基に各種キラルボレートを合成し、第四級アンモニウム塩の不斉認識剤として用いることで、それぞれの不斉認識能を評価する。「不斉認識能が高い」キラルボレートが得られたならば、第四級アンモニウム以外のカチオン種にも適用し、キラルボレート・カチオン複合体を生成させる。その化学的性質について知見を得る。

3. 研究の方法

(1)キラルボレートの不斉認識能評価

キラルボレートの不斉認識能を評価するための検体として、不斉原子を持つ第四級アンモニウム塩を調製する。これを有機溶媒に溶かし、キラルボレートナトリウム塩を加えてイオン交換を行う。有機溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムで精製することでジアステレオマー混合物塩を得る。この塩を重クロロホルムに溶かし、プロトン NMR 分析を行う。2種のジアステレオマー混合物であることから各プロトンのピークは1:1のペアとして観測される。第四級アンモニウムカチオンのプロトンに着目し、ある特定位置のケミカルシフトについて分裂幅を求める。以下(2)で合成した各種キラルボレートそれぞれを用いた際の分裂幅を求めて比較する。大きい分裂幅を示したキラルボレートを「不斉認識能が高い」として評価する。

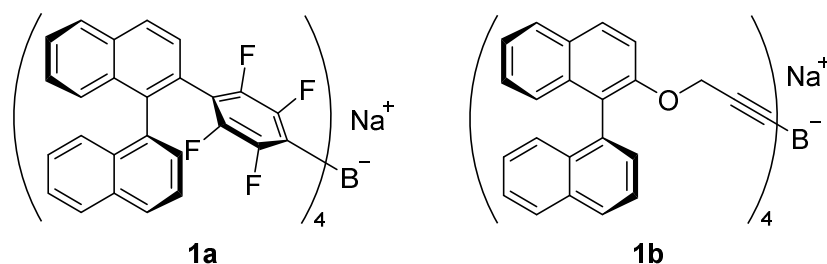
(2)キラルボレートリンカー部の検討と合成

キラルボレートの光学活性ピナフチル部位とホウ素原子を繋ぐ新規リンカーとして、2,3,5,6-テトラフルオロフェニルエーテル基を設定し、そのキラルボレートを各種合成する。市販の光学活性 BINOL を出発原料とし、既知手法により2位に水酸基、2'位に置換基を持つ光学活性ピナフチルを合成する。これを DMSO 中、炭酸セシウム存在下、ペンタフルオロベンゼンと反応させることで2位を2,3,5,6-テトラフルオロフェニルエーテル基とし、キラルボレート前駆体とする。この前駆体をジエチルエーテルに溶かし、もしくは懸濁させ、-78℃に冷却する。ノルマルブチルリチウムで処理することで、2,3,5,6-テトラフルオロフェニルエーテル基の4位をリチオ化する。次いで三塩化ホウ素を加え、室温に昇温して反応させることでキラルボレートリチウム塩を生成させる。これをジクロロメタンに溶かし、塩化ナトリウム水溶液で処理してキラルボレートナトリウム塩とする。抽出によりジクロロメタン溶液を得た後、減圧下でジクロロメタンを除去し、残渣をシリカゲルカラムで精製することでキラルボレートナトリウム塩を得る。これを(1)に記載の不斉認識能評価を行い、2'位の置換基がキラルボレート合成に与える影響を明らかにする。

4. 研究成果

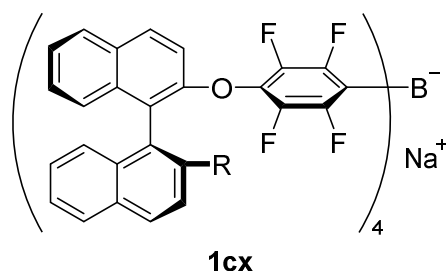
(1) 非フッ素系キラルボレートの不斉認識剤としての利用

研究代表者は先行研究において(*Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 803)、Pommereningらによって合成されたキラルボレート、リンカー部が2,3,5,6-テトラフルオロフェニル基となる **1a** (*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2312)が、第四級アンモニウム塩に対する不斉認識剤として機能したことを報告している。また、研究代表者が新規に合成したキラルボレート、リンカー部がプロパルギルエーテル基である **1b** は、**1a** と比較して若干低い不斉認識能であったことを報告している。この背景の下、第四級アンモニウム塩に対する不斉認識剤として **1a** と **1b** の適用範囲を明らかにする実験を行った。その結果、窒素原子上が不斉中心となり分子内に水酸基がある第四級アンモニウム塩に **1a** を用いると、不斉認識能を評価するプロトン NMR 分析においてケミカルシフトが激しく分裂し、光学純度の決定ができない結果が得られた。これは **1a** の骨格内に存在するフッ素原子と第四級アンモニウム塩の水酸基との間に相互作用が発生したためと判断した。そこでフッ素原子を有していない **1b** を用いたところ良好なプロトン NMR スペクトルが得られ、窒素原子上が不斉中心となり分子内に水酸基がある第四級アンモニウム塩の光学純度を決定することに成功した。若干低い不斉認識能とされていたキラルボレート **1b** の有用性を明らかにした。



(2) キラルボレートのリンカー部の検討と合成

研究代表者は4つの光学活性ピナフチル部位から構成されるキラルボレート **1** において、ピナフチル部位とホウ素原子を繋ぐリンカー部位について検討を行った。各種リンカーを合成してキラルボレート合成を試みたものの、良好な収率で合成できたキラルボレートは(1)で示した **1a** と **1b**、そして **1b** のピナフチル部位へ置換基を導入した修飾体という結果となった。**1a** では光学活性ピナフチル部位とホウ素原子を繋ぐリンカーが2,3,5,6-テトラフルオロフェニル基であり、**1b** ではプロパルギルエーテル基である。前述のリンカーにはそれぞれ長所と短所があり、**1a** は良好な不斉認識能を有するものの、合成に手間とコストがかかることが欠点であった。**1b** は合成容易かつ低コストであるものの、不斉認識能が若干低いことが欠点であった。更に、両者それぞれに合成上の特徴(欠点)があることで、ピナフチル部位への置換基導入による修飾体合成(構造チューニング)に大きな制限があった。この背景の下、2,3,5,6-テトラフルオロフェニルエーテル基をリンカーとした **1cx** とすることでピナフチル部位への置換基導入の制限を解決でき、かつ **1a** と **1b** 両者の長所を併せ持つキラルボレートが合成できることがわかった。この知見を基に、各種キラルボレート **1cx** を合成することに成功した。



光学活性ピナフチルの2位に2,3,5,6-テトラフルオロフェニルエーテル基、2'位に各種置換基Rを導入したキラルボレート前駆体を調製し、そこから **1cx** を合成した。次いで、ラセミ体バリン(-アミノ酸)から調製した第四級アンモニウム塩とのイオン交換を行った。得られたジアステレオマー塩のプロトン NMR 測定を行い、1:1 ジアステレオマー混合物塩生成に伴うケミカルシフトの分裂幅を測ることで、それぞれの不斉認識能を評価した。2'位に2-ナフチル基(R = 2-naphthyl)を導入すると、テトラフルオロフェニル基をリンカーとしたキラルボレート **1a** と同レベルの不斉認識能を示すことがわかった。

(3) 国内外における位置づけと今後の展望

近年、キラルアニオンに着目した研究が盛んに行われている。本研究で合成したキラルアニオン、すなわちキラルボレート **1** は、ホウ素原子上に4つの炭素置換基が直接導入された構造(四炭素置換型)であることから、化学的安定性に優れ扱いやすい。この利点により有機合成化学において今後の利用と応用が期待できる。本研究成果は四炭素置換型キラルボレートを有効利用できた数少ない例である。類似の化合物について過去の合成例と利用例は現在でも限られていることから、今後の研究により新規機能の開拓が見込まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Eiji Tayama and Ryotaro Nishio	4. 巻 114
2. 論文標題 Chiral tetraalkynylborate as a chiral solvating agent for N-chiral tetraalkylammonium salts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132783
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2022.132783	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------