キラルシフト試薬としての光学活性 Phosphinothioic acidの利用

森 山 勝*

Application of Optically Active Phosphinothioic Acid as Chiral Shift Reagent to Determination of Enantiomeric Purity.

Masaru MORIYAMA*

Phosphinothioic acid has tetrahedral structure in which the phosphorus atom becomes chiral center and the hydrogen oxide group has strong hydrogen bonding power. Fortunately, it is readily resolved into two enantiomers, which are stable to treat. The optically active phosphinothioic acids, especially phenyl-*t*-butylphosphinothioic acid (1), can induce chemical shift non-equivalence of enantiomers in the ^1H NMR spectra of chiral compounds such as phosphinates, phosphonates, phosphine oxides, phosphinic amides, phosphinothioic acids, phosphonothioic acids, amines, and alcohols. The non-equivalence is due to the formation of diastereomeric complexes in which optically active acid is hydrogen bonded to the phosphoryl, amino, or hydroxy groups of the enantiomers.

Thus, the enantiomeric purities can be easily and accurately determined from the relative intensities (peak heights) of the two signals. Preparation of the thioacid (1) and recovery from the NMR solution are described in detail with the chemical shift non-equivalence data.

1. はじめに

^1H NMR がはじめて、光学純度決定法として利用されはじめたころは、ジアステレオマー（塩も含む）を合成し、その特定のプロトンシグナルの magnetic resonance non-equivalence に基づく方法がとられた。以後、(–)-2, 2, 2-トリフルオロフェニルエタノールのようなキラル溶媒中で、さらにはキラルランタニドシフト試薬 (Eu(hfc)₃ など) の存在下で測定する方法が開発され今日に到っている¹⁾。しかし、キラル溶媒にしても、ランタニド試薬にしても、研究者自らが合成する場合は、相当困難を伴うし、また市販品もかなり高価である。一方、ごく最近では、キラルカラムを用いる HPLC 法が試みられ、実用化されつつある。しかし、この方法も条件設定など

で困難な点も多く、まだ一般的に利用できるまでにはなっていない。光学活性化合物を取り扱う機会がますます多くなった今日、より簡便な光学純度測定法が必要となってきた。

Harger は 1978 年に Phosphinothioic acid がキラルシフト試薬として有用であることをはじめて示唆している²⁾。筆者らもほぼ時を同じくして、その化合物に着目し、光学活性リン化合物などの光学純度測定に有効であることを確認した³⁾。Phosphinothioic acid は、有機リン化合物であり一般にはまだまじみ薄いが、他で使用された例は見うけられない。この場をかりて、Harger と筆者らの使用経験とその合成法を、できるだけ具体的に紹介したい。

2. Phosphinothioic acid の性質

Phosphinothioic acid (1; 以下 Thioacid と略す) は四面体構造を持つ故に、リン原子が不斉中心となり得、しかも都合の良いことには、カルボン酸と同様にそのすぐ近傍に強力な水素結合の donor (OH) と acceptor (P=S)

* 鐘紡 (株) 薬品研究所 ()

* Pharmaceuticals Research Center, Kanebo, Ltd.
()

を持っている。

Harger はこれらの Thioacid が下記のように Phosphinic amide と非極性溶媒中で会合し、 ^1H NMR のケミカルシフトが non-equivalence 現象を示すことをはじめ

て報告した²⁾。すなわち、(A) では、Thioacid の Ph 基と同じ側に P-Me プロトンがあり、しゃへい効果を強く受け、高磁場にシフトしている。さらに興味あることには、その程度は嵩高い t-Bu 基が結合していると大きくなる。このことは、(C) のように t-Bu 基の立体効果によって、P-Ph 結合の回転が阻害され、ベンゼン環面が P-t-Bu 結合に直面するコンホメーションを採りやすいことによって説明される。この配置で、P-Me プロトンはベンゼン環のしゃへい効果を最も受けやすいからである。

この現象を光学純度測定法へと拡大を図り、有用性が確認された例を次に示す。

3. 光学純度測定への応用

メチルフェニルホスフィン酸メチル (3) の四塩化炭素中での 100 MHz ^1H NMR において、P-OMe プロトンは等モルの (+)-(R)-Thioacid (1) ($[\alpha]_D + 28.1^\circ$, メタノール) 存在下で、7.0 Hz 分裂 ($\Delta\delta$) する。このシグナルの相対強度 (ピークの高さ) 比から計算された光学純

度と比旋光度からのそれとは、表 1 のように良い一致を示した⁴⁾。ここでも、t-Bu 基をもつ Thioacid (1) による $\Delta\delta$ (7.0 Hz) がメチル体 (2) のそれ (5.4 Hz) より

Table 1 Enantiomeric purities obtained from optical rotation and 100 MHz ^1H NMR.

$[\alpha]_D$ (benzene) of (3)	Composition (%) ^{a)} of (–)-(3)	High-field enantiomer (%)
–57.8	99.8	≥99.4
–51.7	94.6	93.9
–37.3	82.2	82.3
–25.8	72.2	72.4
–13.4	61.6	61.9
0.0	50.0	50.3
+11.2	40.3	41.1

a) Based on $[\alpha]_D - 58.0$ (benzene) for optically pure (–)-(3).

大きいことが再確認され、t-ブチル体 (1) がより有用であることが示唆された。

また、ホスフィンオキシド (4) でも、比旋光度 ($[\alpha]_D - 35.0^\circ$, メタノール) からの光学純度 (68%) と良い一致 ($70 \pm 2\%$) が見られている³⁾。

さらに、 $\Delta\delta$ に対する温度、溶媒、濃度効果についても詳しく調べられている⁵⁾。

(+)-(R)-Thioacid (1) と Phosphinate (3) の等モル混合溶液の 100 MHz ^1H NMR で、表 2 のような結果が得られた。すなわち、温度が低くなるほど、OMe と P-Me シグナルの $\Delta\delta$ は大きくなっている。

Table 2 Effect of temperature on chemical shift non-equivalence of phosphinate (3).

Temp. (°C)	+60	+27	–4	–20
$\Delta\delta$ (Hz)				
O-Me	6.0	7.0	8.0	8.5
P-Me	0.0	0.0	1.0	2.0

一方、極性溶媒 (d_6 -DMSO, d_4 -メタノール) 中では、下に示すように OMe シグナルは分裂しない。Thioacid (1) と Phosphinate (3) の間の会合が阻止されるからである。

CCl_4 (6.6), CDCl_3 (5.1), CH_2Cl_2 (4.9), C_6H_6 (4.1)

d_6 -Acetone (1.9), d_6 -DMSO (0.0), d_4 -Methanol (0.0)

また、等モルまでは Thioacid (1) の添加量に比例して、 $\Delta\delta$ は増加するが、それ以上では、ごくわずかの増

Table 3 Chemical shift non-equivalence ($\Delta\delta$) of enantiomers induced by adding optically active phosphinothioic acid (1) or (2)^{a)}.

Compound & $\Delta\delta$ (Hz)	Solvent	Ratio (acid/ compd.)	^1H NMR (MHz)	Lit.	Compound & $\Delta\delta$ (Hz)	Solvent	Ratio (acid/ compd.)	^1H NMR (MHz)	Lit.
	CCl_4	1.0	100	5		CCl_4	1.0	100	5
	CCl_4	1.0	100	5		CCl_4	1.0	100	5
	CCl_4	1.0	100	5		CCl_4	1.0	100	5
	CCl_4	1.0	100	5		CCl_4	1.0	100	5
	CCl_4	1.0	100	5		C_6D_6	0.75	90	3
	CCl_4	0.25	90	3		CCl_4	1.2	90	3
	C_6D_6 (CCl_4) ^{c)}	1.2	60 (60) ^{e)}	3		CCl_4	1.0	100	5
	C_6D_6	1.1	90	3		CDCl_3	1.15	90	3
	CCl_4	1.4	90	3		CCl_4	0.8	90	3
	CCl_4	1.0	100	5		C_6D_6	0.8	90	3
	CCl_4	1.0	100	5		CDCl_3	1.0	100	2
	CCl_4	1.0	100	5		CDCl_3	1.0	100	2
	CCl_4	1.0	100	5		CDCl_3	1.0	100	2
	CCl_4	1.0	100	5		CDCl_3	1.0	100	2
	CCl_4	1.0	100	5					

Compound & $\Delta\delta$ (Hz)	Solvent	Ratio (acid/ compd.)	$^1\text{H NMR}$ (MHz)	Lit.	Compound & $\Delta\delta$ (Hz)	Solvent	Ratio (acid/ compd.)	$^1\text{H NMR}$ (MHz)	Lit.
$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagup \\ \text{Me}_3\text{C}-\text{P}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{OH} \\ 2.6 \end{array}$	CDCl_3	1.0	100	2	$\begin{array}{c} \text{Ph}-\text{CH}-\text{Me} \\ \quad \\ \text{OH} \quad 2.1 \end{array}$	CCl_4	1.5	90	3
$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \diagup \\ \text{MeO}-\text{P}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{OH} \\ 10.7(6.1) \end{array}$	CDCl_3	1.0	100	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}-\text{Me} \\ \quad \\ \text{OH} \quad 2.2 \end{array}$	CCl_4	1.0	90	3

a) (+)-(R)-(1) or (-)-(S)-(2) is used in the literatures 2) and 5). The values in the latter case are put in parentheses.

On the other hand, those in the literature 3) are obtained by adding (-)-(S)-(1).

b) The both enantiomeric purities obtained from optical rotation and $^1\text{H NMR}$ are equal.

c) The values in parentheses are obtained by adding $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

加し示さなかった。故に等モル以上使用してもあまり意味がない。

4. ケミカルシフト non-equivalence の測定例

実際に光学活性 Thioacid (1) および (2) の存在下で、そのシグナル分裂 ($\Delta\delta$) が測定された例をまとめて表 3 に挙げる²⁻⁵⁾。

今まで簡便な光学純度測定法がなかった種々の Phosphinate, Phosphonate, Phosphine oxide, Phosphinic amide, Phosphinothioic acid, Phosphonothioic acid など広範なリン化合物に適用可能である。ただ, Thio-phosphoryl 基 ($\text{P}=\text{S}$) を持つ一連の Phosphinothio-nate $\text{RR}'\text{P}(\text{S})\text{OR}''$ では、分裂が観測されなかった。水素結合能が弱いからであろう。

表 3 の中で, Phosphonothiolate (7) については、キラルランタニドシフト試薬 $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ 添加時の値も併記してある。見かけ上の $\Delta\delta$ は 4.8 および 3.0 Hz と Thio-acid (1) 添加時のそれら (2.3 と 1.9) と比較して大き

い。しかし、図 1 および図 2 に示されるように、前者のシグナルはブロード化しており、実際にはシャープな後者の方が光学純度を決めやすい。

Thioacid (1) の *t*-Bu 基のシグナルが目的のシグナルに重なり、見分けがつかなくなる場合がある。しかし、Thioacid (2) を用いるか、または溶媒変換、添加量調節などによって、*t*-Bu シグナルを移動させることにより、その問題はほぼ回避できる。

5. 光学活性 Thioacid の合成法

ジクロロフェニルホスフィンと光学活性 α -メチルベンジルアミンは市販されているので、光学活性 Thioacid の合成は以下に示すように、比較的容易に行える。中間体 *t*-ブチルフェニルホスフィン (5) および Thioacid (1) の合成と分割、さらに NMR 溶液からの回収に関して、具体的に述べる^{2,3,6)}。

5.1. *t*-ブチルフェニルホスフィンオキシド (5) の合成⁶⁾ エーテル 200 ml 中 Mg 9.7 g (0.40 モル) と

Fig. 1 60 MHz $^1\text{H NMR}$ spectrum for Phosphonothiolate (7) in CCl_4 in the presence of $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

Fig. 2 60 MHz ^1H NMR spectrum for Phosphonothiolate (7) in CCl_4 in the presence of (–)-Thioacid (1).

$t\text{-BuCl}$ 37 g (0.40 モル) からつくられた $t\text{-BuMgCl}$ をエーテル 50 ml 中の PhPCl_2 17.8 g (0.10 モル) に攪拌しつつ加えた後、15 時間 reflux し、一夜室温で放置した。飽和 NH_4Cl 水で処理後、水洗し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧留去後、減圧蒸留し、 $t\text{-BuPhPH}$ 3.9 g (bp 62~64°C/2.3 mmHg) と $t\text{-BuPhP(O)H}$ (5) 8.5 g (bp 105~107°C/0.16 mmHg) を得た。 $t\text{-BuPhPH}$ は H_2O_2 、 $t\text{-BuOOH}$ などによる通常の酸化により容易に、ほぼ定量的に $t\text{-BuPhP(O)H}$ (5) に変換できる。

5.2 Thioacid (1) の合成と分割^{2,3)} $t\text{-BuPhP(O)H}$

(5) 13.3 g (0.073 モル) と (–)- α -メチルベンジルアミン 9.2 g (0.076 モル) のベンゼン溶液 250 ml の中に、5~10°C で、硫黄粉末 2.5 g (0.076 モル) をゆっくり加えた。室温で 2 時間攪拌後、生じた固体をアセトンを加

えることによりほぼ溶解し、残った不溶物をろ別した。母液に n -ペンタンを加え、そのまま室温で放置し、塩を晶出させた。このものをアセトン-リグロインで 2 回再結晶し、図 3 の ^1H NMR で示すように、完全に一方のジアステレオマーの塩 (6) 5.3 g (22%) を得た。その塩 (6) を 10% aq. NaOH にとかし、遊離した (–)- α -メチルベンジルアミンはベンゼン抽出 (3 回) によって回収した。水溶液は、冷時、濃硫酸により酸性化し、遊離した (+)-Thioacid (1) をクロロホルム抽出 (4 回) した。そのクロロホルム溶液を MgSO_4 で乾燥後、溶媒をエバポレートし、得られた固体をリグロインから再結晶して、(+)-Thioacid (1) 2.8 g (83%) を得た。 $[\alpha]_D^{25} +29.5^\circ$ ($c=1.85$, メタノール); mp 106~107°C。上記と同様

にして、母液から回収された Thioacid と (+)- α -メチルベンジルアミンとの塩 (6) を 2 回再結晶して、4.6 g (19%) を得た。この塩 (6) から同様にして (–)-

Fig. 3 *t*-Butyl proton signals of 60 MHz ^1H NMR for the amine salt (6) in CDCl_3 .

Thioacid (1) 2.5 g (85 %) を得た。 $[\alpha]_D^{25} -29.3^\circ$ ($c=1.62$, メタノール); mp $105\sim 106^\circ\text{C}$.

このようにして、回収を繰返すことにより、Thioacid (1) と光学活性 α -メチルベンジルアミンを 90 % 以上、有効に利用できる。

その他、下記のようにあらかじめ Thioacid (1) のラセミ体を合成した後、分割してもよい。

5.3. 光学活性 Thioacid (1) の回収³⁾ ^1H NMR 測定溶液を集めておいて、溶媒を留去後、10% aq. NaOH 添加、ベンゼン洗浄、濃硫酸添加による酸性化、クロロホルム抽出など、上記と同様に後処理して、光学活性 Thioacid をラセミ化させることなく、容易に回収できる。

光学活性 Thioacid (2) の合成に関しては文献を参照されたい²⁾。

6. おわりに

現在用いられているキラルランタニドシフト試薬 ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$ など) あるいは、キラル溶媒 ($\text{PhCH}(\text{OH})\text{CF}_3$) と比較して、この Thioacid には次のような長所を指摘出来る。

a) 研究者自身が両方の光学異性体の合成および分割を、比較的容易に行える。

b) NMR 測定溶液からの回収が容易である。

c) ランタニドシフト試薬は吸湿して分解しやすいが、Thioacid は安定であり取り扱いが簡単である。

d) 種々の溶媒に溶解する。

e) 両者の存在モル比が、 ^1H NMR で同時にモニター可能である。

f) ランタニドシフト試薬が時々ブロード化したシグナルを与えるのに対し、Thioacid は常にシャープなシグナルを与えるので、光学純度測定が行い易い。

g) ^1H NMR シグナルとしてスペクトル上に出現するのは *t*-Bu (または Me) と Ph プロトンだけなので、目的化合物のシグナルと重なることが少ない。

h) Thioacid の使用量は 2~20 mg と少なくすむ。

今後、他の関連 Thioacid の開発、リン化合物以外の化合物への拡張等について、さらに詳しい検討を期待したい。また、関連化合物で詳しく比較検討すれば、絶対配置決定にも応用が可能である。

本稿をまとめるにあたり、終始激励いただいた塚本悟郎博士に厚く感謝いたします。

(昭和 59 年 1 月 5 日受理)

文 献

- 1) M. Raban, K. Mislow, *Top. Stereochem.*, 2, 199 (1967); W. H. Pirkle, D. J. Hoover, *ibid.*,

- 13, 263 (1982) results
- 2) M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1978, 326 4) M. J. P. Harger, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 2927
- 3) M. Moriyama, W. G. Bentrude, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 4727; W. G. Bentrude, M. Moriyama, H. -D. Mueller, A. E. Sopchik, *ibid.*, 1983, 6053; 5) M. J. P. Harger, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1980, 1505
- M. Moriyama, W. G. Bentrude, unpublished 6) H. Hoffmann, P. Schellenbeck, *Chem. Ber.*, 1966, 1134

勤務先・住所などの変更についてお願い

住所、勤務先などに移動のあった場合は下記ひな型に従い「はがき」でご連絡下さるようお願い致します。変更通知のない場合は当協会からの諸通知や、会誌などがとどきません。会員諸氏のご協力を願います。

会 員 No.	氏 名
勤務先(所在地) 新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧
住 所(自宅) 新 " 電話番号ならびに郵便番号	旧
◎連絡先は○を付けご指定下さい。	

あと先 有機合成化学協会 会員係 106 東京都港区麻布台 2-2-12 三貴ビル
特にお願!!

会社の寮、公営住宅等の入居者は名称、棟号、室番号まで所在を詳記して下さい。

◎本会では会員のための欄が設けられておりますのでご利用下さい。!!

会 員 の 声

“こだま” 欄について

会員から開設の要望がありました会員の声欄を「こだま」という愛称名で第 34 巻から開設しています。

有機合成化学工業および技術に関連した興味ある話題、有機合成に関した海外事情の紹介、本会に対する建設的なご意見、ご提案等を歓迎します。

また会員相互の情報交換にもご利用下さい。

1. 原稿は 1 編 2 枚(本会規定の原稿用紙)以内を

原則とします。

2. 原稿には必ず氏名、勤務先(または学校名)、連絡先を明記して下さい。
(匿名希望の場合はその旨をお書き下さい。)
3. 原稿の採否決定は編集委員会にご一任願います。
4. 採用の原稿に対しましては規定の原稿料をお支払いします。
5. 採否にかかわらず原稿は一切返却致しません。
会員諸氏は以上の要項に従って気軽にご利用下さい。