

令和 元年 9月 1日
 所属:名古屋大学大学院
 工学研究科 有機・高分子化学専攻
 氏名 佐原 直登



平成31年度 助成 海外調査研究終了報告書

※ゴシック文字で記入下さい。

<p>渡航目的</p>	<p>有機分子触媒を用いる反応開発及び、その反応機構研究に関する技術習得・情報調査</p>
<p>渡航日程と海外での成果 (発表・調査など)</p>	<p>渡航日程 2019年6月1日～2019年8月31日</p> <p>2019年6月1日から2019年8月31日まで、英国のオックスフォード大学Darren J. Dixon教授の下、同研究室での研究活動を通じ技術を習得する。</p> <p>研究成果 Dixon研究室で開発された二官能基性イミノホスホラン(Bifunctional Iminophosphorane)触媒(BIMP)を用いたホスホン酸エステルの不斉非対称化反応の開発及びその生成物を有用物質への誘導研究を行った。本手法では様々なホスホン酸エステルを高い化学収率、及び不斉収率で得ることができる。また、得られた生成物に対して糖やヌクレオチドや不斉収率を損なうことなく、導入することにも成功した。</p>
<p>研究内容の概要</p>	<p>5価のリンはDNAやRNAなどの天然物や医薬品に含まれる基本構造の一つである。5価のリンは炭素原子と同様に不斉中心になりうる。そして、リン上のキラリティーが薬理活性に大きく影響を与えることがわかっている。しかし、これまでにリン上にキラリティーをもつキラルリン化合物の合成法の開発は十分に行われてきておらず、その効率的な手法の確率が強く求められている。そこで、私は調製の容易なホスホン酸エステル(1)を原料とし、Dixon研究室で開発された二官能基性イミノホスホラン(Bifunctional Iminophosphorane)触媒(BIMP触媒)存在下、エナンチオ選択的非対称化反応の開発を行った。さらに、得られた光学活性なホスホン酸エステルを様々な求核剤と反応させることで有用物質への誘導を試みた。触媒を検討した結果、下に示すBIMP触媒が最も高い不斉収率を与えることがわかった。また、原料のエステル部位はオルト位にニトロ基を有するフェノールが最も良い結果を与えることがわかった。最適化された条件をもとに、様々な基質を検討した結果、10例以上の基質に適応することができた。次に、得られた生成物の誘導を行った。DBUなどの有機塩基を用いた場合は、生成物のラセミ化が起こってしまうことがわかった。一方で、tBuMgClを塩基に用いて反応を行うと、ラセミ化を伴うことなく、生成物の誘導に成功した。求核種には、酸素求核種、窒素求核種および硫黄求核種を用いることができた。また、糖やヌクレオチドなども導入することが可能であり、医薬品に含まれる構造に誘導することに成功した。本手法は遷移金属触媒を用いない反応であり、環境低負荷な手法であると言える。また、得られた生成物は様々なキラルリン化合物に誘導可能であり、新たなキラルリン化合物の合成法になりうる。</p> <div style="text-align: center;"> <p>Reaction scheme showing the asymmetric synthesis of a chiral phosphonate ester using a BIMP catalyst (15 mol%) and subsequent nucleophilic substitution (Nu-H). The yield is up to 96% and the enantiomeric excess (ee) is up to 92%.</p> </div>

提出期限: 帰国後すみやかに助成金の「必要経費使途明細書」「領収書」と合わせて提出下さい。