

リン不斉化合物の不斉酸化反応

Asymmetric Oxidation of *P*-Chiral Compounds

早稲田大学 山本 佳奈



リン原子が不斉中心となる化合物は、医薬品や触媒として幅広く利用されている重要な分子である。しかし、その効率的な合成法はいまだ限られている¹⁾。そこで、新しいリン不斉中心構築法の開発を目指し、まずは触媒的なリン化合物の酸化反応を探索したところ、補酵素フラビン誘導体が促進することを見出した。本研究では、この反応の応用として、キラルなフラビン誘導体を触媒とする新しいリン不斉中心構築法の開発を目指した。

研究を進める中で、当初の予想とは異なる興味深い現象が観測された。通常、この種の反応では反応が完結すると生成物の光学純度は失われると考えられるが、本反応では反応終了後も光学純度が保持されていたのである。この結果を説明するために反応機構を詳細に検討したところ、従来想定していた単一の反応経路ではなく、「立体反転」と「立体保持」という二つの反応経路が同時に進行している可能性が示唆された。

補酵素フラビンの反応性については多くの研究が行われている²⁾ことから、反応機構の仮説を立ててみた。フラビン骨格のB環の電子的性質により、どちらの反応経路が優勢になるかが決定されるという仮説である。そこで、B環の電子的性質の異なる（キラル要素を含まない）フラビン誘導体をデザイン・合成し、それぞれが二つの反応経路にどのような影響を与えるかを調べた。その結果、フラビン骨格の電子的性質により、反応経路の寄与が変化することが示された。

一方、立体選択性の向上のため、触媒構造や基質構造を系統的に変化させて、二つの反応経路の寄与や立体選択性にどのような影響を与えるかを調べた。その結果、触媒や基質の構造は反応経路の選択に影響を及ぼすものの、立体障害や電子効果だけでは説明できない複雑な挙動を示すことが明らかとなった。現在は計算科学を用いて、それぞれの反応経路の遷移状態を解析し、この複雑な立体選択性発現機構の理解を進めている。

本講演では、新しい触媒反応の開発を目指す中で、予想外の実験結果をきっかけとして反応機構の再考へと研究が展開した経緯と、期待した結果が得られなかった実験からどのように仮説を組み立て直したかについて紹介する。

【キーワード】 リン不斉化合物、不斉酸化反応、フラビン誘導体、反応機構、立体選択性

【参考文献】

- 1) (a) Imamoto, T. P-Stereogenic Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **2024**, 124 (14), 8657–8739. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00875>. (b) Liu, J.; Chen, H.; Wang, M.; He, W.; Yan, J. L. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of P-Stereogenic Molecules. *Front. Chem.* **2023**, 11 (February), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1132025>.
- 2) Iida, H.; Imada, Y.; Murahashi, S. I. Biomimetic Flavin-Catalysed Reactions for Organic Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (28), 7599–7613. <https://doi.org/10.1039/c5ob00854a>.