

【近況報告】 ～幸運の採択から1年後～

貴財団から頂いた機会「マサチューセッツ工科大学化学科での1年間の研究」が瞬く間に過ぎました。これまで一人で海外に行ったことのない私にとって、海外で生活することは、研究とは別のところで、多くのことを体験させてくれました。電車の切符購入に始まり、スーパーでの買い物、銀行口座の開設すべてのことが、新鮮で刺激的な経験でした。

今回の海外留学で、私にとって非常に良い影響となった一つのこととして、さまざまな国の出身の方と話をする機会があったことです。これまで、私は、日本や海外のことについて積極的に関心をもったことがありませんでした。しかし、他の国の出身の方は、日本での生活習慣から教育システム、政治の体制に至るまで興味をもって質問をしてくる。答えられない質問を聞かれることもありました。そんなときは、調べて後で答えます。そんなやり取りを繰り返しているうちに、気が付くと、他の国はどのような国なのか、他の国と日本とはどのような違いがあるのかということを知ることは非常に興味深いことに気がつかされました。今後も日本のことはもちろんですが、ほかの国のことについて調べるのが続きそうです。

研究においては、こちらで初めて英語での発表を経験しました。恥ずかしながら、英語での発表を行ったことのない私は、緊張しすぎていたため、博士課程の研究テーマ発表終了後、立っていることがやっとでした。しかし、教授と研究室のメンバーから拍手を頂いたことはいまでも鮮明に覚えています。1年経った今では、隔週で行っている実験報告をつたなくではあるものの英語で発表し、質疑応答もなんとかこなせるようになってきました。そして、研究室では、ラボのメンバーと研究について英語で議論できるようにもなってきました。研究室の会話では、もちろん文法や単語も必要ですが、話したい、伝えたいという気持ちを持ち続けることが大切と感じています。

この1年間精一杯やってきたつもりですが、いま振り返ると、もっとできたのではないかと思うところもあります。今後はより多くのことを経験できるように積極的にいろいろなことへチャレンジし続けて、これらの経験を自分の人生で生かせるようにしたいと強く思っています。貴財団からのご支援を頂いたからこそ、このような貴重な体験を経験することができました。ここに改めて厚く御礼申し上げますとともに、これからもできる限り多くの研究者が、海外での研究と生活を体験できるように、ご支援をしていただけるようお願い申し上げます。本当にありがとうございます。

研究経過および成果報告

研究の背景

多置換含窒素複素環骨格は、多くの生理活性物質および天然物に含まれる重要な骨格であり、これらの骨格の新規合成法の開発は、今日、精力的に研究されている。近年では、遷移金属触媒反応を中心に新しい複素環骨格構築法が数多く開発されてきているものの、これらの多くは単数の複素環骨格を構築する手法として開発されている。しかしながら、生理活性物質に含まれる含窒素複素環化合物の骨格は多種多様である。そのため、効率的な創薬研究のためには、これら一連の含窒素複素環化合物をその誘導体も含めて簡便かつ迅速に合成する必要があり、1つの比較的単純な合成中間体から多様な多置換複素環骨格を構築する方法論の開発が必要不可欠となる。そこで、本研究では、重要中間体として複数の多置換複素環骨格を与え得る *N*-ビニルイミンに注目をした。すなわち、TMS-アルドイミン(Unit A)とビニルハライド(Unit B)との新規カップリング反応を開発することにより、従来合成困難であった置換様式の *N*-ビニルイミンを合成する。そして、それに続く、*N*-ビニルイミンとジエノフィル(Unit C)との Diels-Alder 反応により多種多様な含窒素複素環骨格の構築法を開発する(Figure 1)。

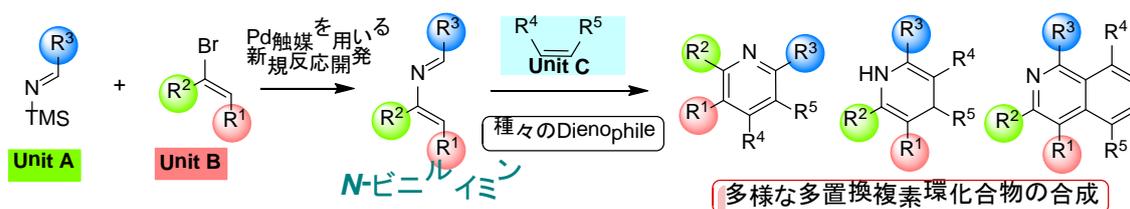


Figure 1. 本研究における新規含窒素複素環構築法

研究経過

これまでに、炭素-窒素結合形成反応に良好な活性を示すリガンドとして、SPhos **1**、XPhos **2**、BrettPhos **3** が報告され、すでに市販されている(Figure 2)。しかしながら、これらのリガンドは、非常に高価である。そのため、これらのリガンドを用いて、本研究を進めた際に、安価で含窒素複素環化合物を提供することが困難となる。そこで、安価で含窒素複素環化合物を提供することを目指し、より安価で C-N 結合形成反応に活性を示す新しいリガンドを開発することにまず着手した。

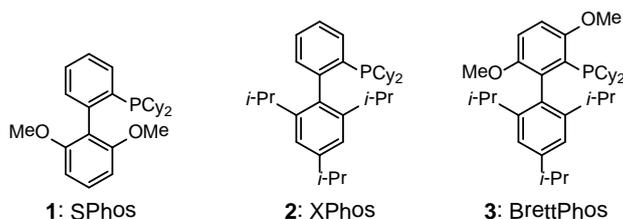


Figure 2. 既存のリガンド

既存のリガンド **1-3** が高価である原因の 1 つとして、これらの原料となるジシクロヘキシルフォスフィンクロライド (**4**) を用いていることが挙げられる (Figure 3)。高価な **4** に対し、アリールフォスフィンクロライド **6** は、比較的安価で入手可能である。そこで、より安価で炭素-窒素結合形成反応に活性なりガンドを創出するべく、われわれは、**1-3** のフォスフィン部位を置換アリール構造に変換したリガンド **7, 8** および **9** を計 12 分子設計し、これらを合成し、それらの活性を調べることにした (Figure 4)。これまでに、これらのジアリールフォスフィンリガンドについての報告はなされておらず、これらの活性について調べることは、安価なりガンド開発だけにとどまらず、学術的視点からも重要な研究である。

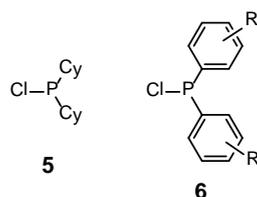


Figure 3. リガンドの原料となるフォスフィンクロライド

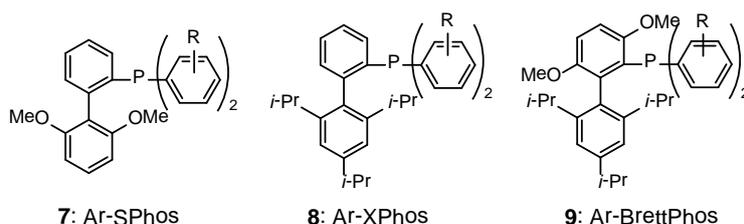
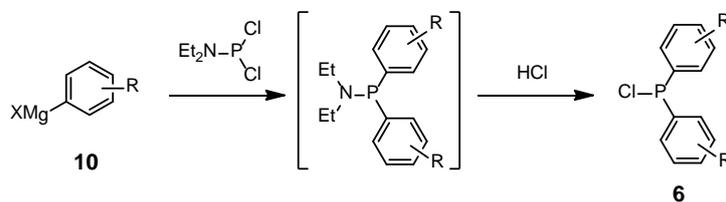


Figure 4. 本研究でデザインしたリガンド

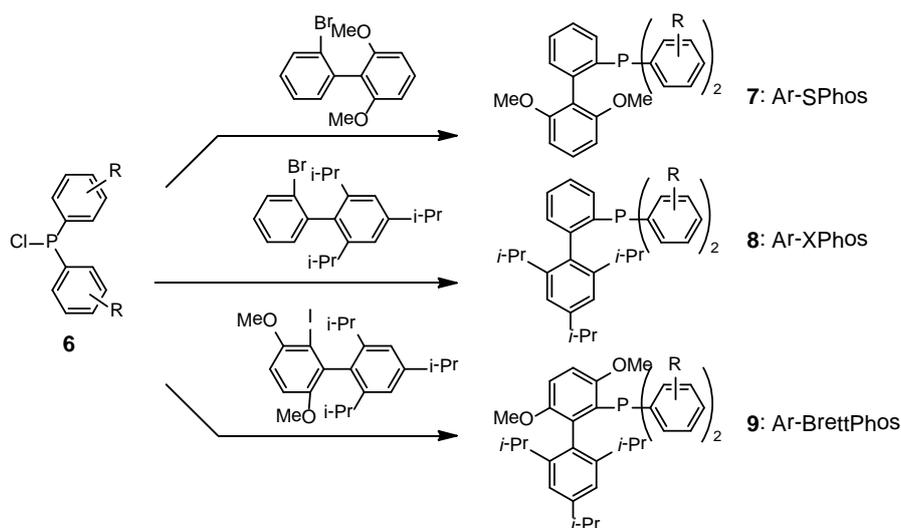
実験結果

まず、リガンド **7, 8** および **9** を合成するにあたり、アリールフォスフィンクロライド **6** を Scheme 1 に示した調製法で相当するアリールグリニャール試薬 **10** を用いて合成し、すべての場合で、目的の化合物を良好な収率で得ることができた。



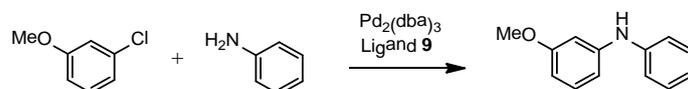
Scheme 1. アリールフォスフィンクロライドの調製法

このようにして得たアリールフォスフィンクロライド **6** を用いて、Ar-SPhos **7**、Ar-XPhos **8** および Ar-BrettPhos **9** を Scheme 2 に示した合成法でそれぞれ調製した。



Scheme 2. リガンド合成

次に、調製したリガンド **7-9** について、Scheme 3 に示したアリアルクロライドとアミンとの炭素-窒素結合形成反応を用いて、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 存在下にてその活性を調べた。その結果、リガンド **8** と **9** で良好な結果を得ることができた。特に、リガンド **9** を用いた場合は、触媒量 0.01 mol% と少量でも効率よく反応が進行した。



Scheme 3. リガンド **9** を用いた炭素-窒素結合形成反応

そこで、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ および **9** 存在下、種々のアリアルクロライドおよびアミンを用いて、反応を行った。その結果、リガンド **9** を用いた触媒系は、高い官能基許容性と広い基質適応範囲を示すことが明らかとなった。

現在は、新たに開発したリガンド **9** の触媒系を用いた炭素-窒素結合形成反応の公文化、および多種多様な含窒素複素環骨格の構築法を開発に展開中である。