助成番号　210193	５－２

研 究 成 果 報 告 書

（国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿）

研究テーマ（和文）	新規リン不斉中心構築法の開発			
研究テーマ（英文）	A New Method for Accessing Phosphorus Asymmetric Centers			
研究期間	2021 年 ～ 2024 年		研究機関名　早稲田大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	山本　佳奈	
		（カタカナ）	ヤマモト　カナ	
		（英文）	YAMAMOTO KANA	
	所属機関・職名		早稲田大学　国際理工学センター　・　准教授	
共同研究者（１名をこえる場合は、別紙追加用紙へ）	氏名	（漢字）		
		（カタカナ）		
		（英文）		
	所属機関・職名			

概要　（600 字～800 字程度にまとめてください。）

不斉化合物とは、分子内に不斉中心という原子を持ち、そのため鏡像異性体（左右対称ではない形態）が存在する化合物を指す。リンが不斉中心となる化合物はリン不斉化合物と呼ばれ、触媒や医薬品などに広く利用されてきたが、特に核酸医薬品合成には課題があり、未開発の部分が多い。本研究では、我々が独自に開発した(補酵素)フラビン誘導体触媒を用いるリン不斉酸化反応(一方の鏡像異性体のみが反応する反応)を通じて、リン不斉化合物の新しい合成法の開発を目指した。

研究では最初に最適化した反応条件(クロロホルム、トリエチルアミン、フラビン触媒の使用―選択性27%)を基準として、選択性向上を目指して詳細な条件検討を行った。その結果、キラルなアミンの使用により選択性が 27%→30%、アセトニトリル溶媒の使用により 27%→42%まで向上した。

次に、触媒系の構造-選択性相関の確立するため、15 種類のフラビン誘導体を用いて、基準条件下での選択性を検討した。選択性の向上は見られなかったが、幾つかの重要な知見が得られた。例えば、不斉誘起には触媒架橋部位の一つの不斉中心のみが関与し、その側鎖や基本骨格の構造が選択性に影響を与えることが確認された。これにより大幅な触媒の簡易化が可能となった。

更に、通常の不斉反応では、反応が半分進んだ時点で選択性は一旦最大となり、その後は低下するが、本反応では選択性は反応完結まで単調増加する。この挙動を説明するため検証した結果、反応系には二つの反応経路があり、各々逆の立体特異性で進行する、広義のパラレル型光学分割が起こっていることが示された。

最終的には、これまで最大 27%であった立体選択性を 42%に向上させることに成功した。高い選択性を得られなかったが、新たなリンの酸化反応機構として、パラレル型光学分割という珍しい機構を見出すことができた。

発表文献 （この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録 （100 語～200 語程度にまとめてください。）

Chiral compounds contain an asymmetric center, leading to the existence of mirror-image isomers. When phosphorus acts as the asymmetric center, the compound is called a *P*-chiral compound, widely used in pharmaceuticals and catalysts. However, synthetic methods for these compounds, especially in the context of nucleotide therapeutics, remain underdeveloped. This study aims to develop a new synthesis method for *P*-chiral compounds, building on an asymmetric oxidation reaction using co-factor flavin catalyst, which is developed in our laboratory.

Initial conditions for the reaction, optimized using chloroform, triethylamine, and flavin catalyst with 27% selectivity, were further refined. The use of chiral amines and acetonitrile solvent improved selectivity to 30% and 42%, respectively. Additionally, 15 flavin derivatives were prepared and tested to establish structure-selectivity correlations. Although no significant improvement in selectivity was observed, key findings included that only one asymmetric center in the catalyst participates in inducing chirality, significantly simplifying its structure.

Furthermore, unlike typical asymmetric reactions, where selectivity decreases after reaching a peak, this reaction showed steadily increasing selectivity. This behavior was explained by the presence of two reaction pathways with opposite stereoselectivity, indicating a unique parallel-type optical resolution mechanism. In summary, our work improved selectivity to 42% and uncovered a new mechanism for phosphorus oxidation.