

平成30年9月19日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880128

氏名 柳 智征

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

- 派遣先：都市名 タラゴナ (国名 スペイン)
- 研究課題名 (和文)：二酸化炭素を用いたアリールスルフィドの触媒的カルボキシル化反応の開発
- 派遣期間：平成30年 5月 9日 ~ 平成30年 8月 12日 (95日間)
- 受入機関名・部局名：Institute of Chemical Research of Catalonia

5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

カルボン酸は多くの医薬品や機能性材料に含まれる極めて重要な化合物群であり、新規合成ルート
の開発が現在でも盛んに行われている。なかでも、派遣先研究室はニッケル触媒系を用いた二酸化
炭素と有機ハロゲン化合物の還元的なクロスカップリング反応によるカルボン酸合成において分野
をリードする実績を数多く残している。本研究では、有機ハロゲン化合物に代わる新たなカップリ
ングパートナーとしてアリールスルフィドとアジリジンをを用いた新規カルボキシル化反応の開発を
行った。

(1) 二酸化炭素を用いたアリールスルフィドの触媒的カルボキシル化反応の開発

アリールスルフィドのスルファニル基を擬ハロゲンとみなし、ニッケル触媒によるカルボキシル化
を試みた。初期の検討ではアリールスルフィドの転換率が悪く、反応後回収されることが問題とな
った。この結果から硫黄-炭素結合のニッケル触媒への酸化的付加が困難であることが問題であると
考え、酸化的付加の促進を狙い硫黄上の置換基を電子不足なものへ変更し、さらに添加物や各種反
応パラメーターの検討を行ったが、残念ながら目的のカルボン酸を得ることはできなかった。

(2) アジリジンのカルボキシル化によるβ-アミノ酸合成

アリールスルフィドの代わりに、カルボキシル化生成物として有用なβ-アミノ酸を与える含窒素三
員環化合物であるアジリジンに着目し、反応一般性と反応機構の検討を行った。反応の進行にはア
ジリジン環上の窒素の保護基の選択が重要であった。本反応は官能基許容性が高く、多様な官能基
を有するアジリジンをβ-アミノ酸へ変換可能であるが、多置換アジリジンはほぼ生成物を与えない
ことがわかった。本反応では、アジリジンのニッケルへの酸化的付加段階と、鍵段階である二酸化
炭素の挿入段階において、いくつかの反応経路が想定されていた。そこで、重水素ラベルされたア
ジリジンの合成、カルボキシル化を行い反応機構の推定を行った。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

(1) 二酸化炭素を用いたアリールスルフィドの触媒的カルボキシル化反応の開発

今後は、これまで基質として検討を行っていたアリールスルフィドをアルキル化することで容易に得られるアリールスルホニウム塩を基質とした検討を行う予定である。本戦略の採用によってアリールスルホニウム種への変換という工程が必要となるものの、これによりアリールスルフィドの反応において問題だと考察される炭素-硫黄結合のニッケルへの酸化的付加が有利になるため、目的の反応がよりスムーズに進行すると考えられる。続いて、種々の官能基を有する基質を用いた反応の一般性の検討を行う。さらに、反応機構に関する知見を得るべく触媒サイクル中のニッケル錯体の単離や構造特定、その反応性の検討を行う予定である。本反応が実現すれば通常クロスカップリング反応に置いて求電子剤として振る舞うアリールスルフィドやスルホニウムを極性転換し求核剤として利用できるという点から興味深い。二酸化炭素に限らず様々な求電子剤をパートナーとする還元的クロスカップリングへの展開も考えている。現時点では、研究成果の発表のめどは立っていないが、共同研究の成果として学会発表や専門誌への投稿を行う予定である。

(2) アジリジンのカルボキシル化による β -アミノ酸合成

本反応を活用した複雑な構造を有する生物活性物質の合成を視野に入れ、現状適用困難な多置換アジリジンを用いた際の条件の最適化を進める。生物活性物質の合成に際しては、反応の立体選択性も非常に重要な要素となるため検討を行う。具体的には単一の光学異性体からなるアジリジンが、光学純度を保ったまま生成物のカルボン酸を与えるかなどを確認する。もし反応が立体特異的ではなくラセミ化が併発した場合でも、外部キラル源を用いた不斉反応へと展開することで反応の価値の大幅な向上が可能であると考えられる。現時点では、今年度以内をめどとして学会発表や専門誌への投稿を行う予定である。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

遷移金属触媒反応は有機合成化学において非常に活発に研究が行われている分野の1つだが、これまで私はほとんど携わる機会がなかった。本留学によって自身の経験や感覚と結びついた触媒反応を研究するための技術や知識を獲得することができた。全く異なる文化を有する研究室で研究を遂行するのは初めてのことで、使い慣れた実験器具や分析機器が使えないことや、ルールがいろいろと異なったため、しばらくは思うようにいかないことも多くストレスを感じることもあったが、派遣先研究室のしきたりや実験上のテクニックには見習うべき点が多く、メンバーの実験操作を観察し、優れていると思ったものについては取り入れていくことに努めた。

派遣先研究室はスペインの機関に所属するが、メンバーの半数以上は外国人であり、研究室内の伝達などはすべて英語で行われていた。英語能力不足が原因で、伝えたいことがなかなか伝わらない歯がゆい思いをすることも多かったが、メンバーの英語が不自由な私を決して面倒くさがることなく理解してくれようとする姿勢がとても救いとなった。派遣先ではメンバーが自然と集まり一緒に昼食をとることが習慣となっており、英語を母国語としないメンバー達も特に不自由な様子も見せず英語でジョークを飛ばし、笑いが沸き起こる光景が日々繰り返られていた。私の英語能力は渡航前と比較すればかなり向上したとは感じているが、グループの会話に割り込んでいくのはまだ容易ではなく、この輪に不自由なく混じれるようになりたいという気持ちが今後の英語学習のモチベーションとなった。

海外滞在中に様々な人々との交流し、これまで出会うことのなかった多様な文化や価値観に触れたことが、自身の価値観や人生観に変化をもたらしてくれたと実感している。このような機会をくださった本プログラムには大変感謝している。