

報道関係各位

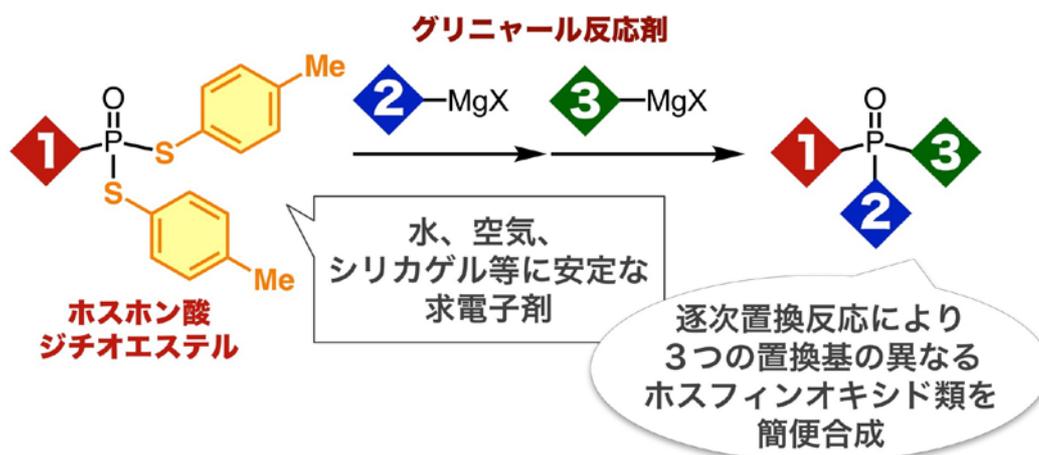
平成29年7月14日

国立大学法人 東京医科歯科大学

## 「3つの異なる置換基を有するホスフィンオキシド類の合成法の開発」 — 医薬品開発などに役立つ逐次置換反応 —

### 【ポイント】

- 3つの異なる置換基を有するホスフィンオキシド類の高効率合成法の開発に成功しました。
- ホスホン酸ジチオエステル類が、高い安定性と適度な反応性を併せ持ち、逐次置換反応に適した出発原料であることを明らかにしました。
- 本手法を用いることにより、シンプルな3種類の原料から多彩な有機リン化合物を合成でき、新しい医農薬品や遷移金属触媒の配位子の開発などに役立ちます。



【図1】3つの異なる置換基を有するホスフィンオキシド類の簡便合成法

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生命有機化学分野の細谷孝充 教授、吉田 優 准教授、西山義剛 助教の研究グループは、3つの置換基がそれぞれ異なるホスフィンオキシド類の簡便合成法の開発に成功しました(図1)。高い安定性と適度な反応性を併せ持つホスホン酸ジチオエステル類を出発原料として用いることで、高効率な逐次置換反応を実現し、この技術により、シンプルな3種類の原料から、多様性に富んだ有機リン化合物を簡便に合成できます。そのため、新しい医農薬品や遷移金属触媒の配位子の開発などに役立つ

ことが期待されます。この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、2017年7月11日に、アメリカの有機化学専門誌 Organic Letters のオンライン版で発表されました。

### 【研究の背景】

有機リン化合物は、医農薬品の候補化合物や触媒反応に用いられる遷移金属の配位子などに汎用される重要な化合物群です。しかし、その重要性にもかかわらず、リン上の置換基が異なるホスフィンオキシドなど、複雑な有機リン化合物の合成は容易ではありません。従来は、高い脱離能を示すクロロ基などが置換したホスフィン類を出発原料として用いてホスフィンオキシド類の合成が行われていましたが、この場合には、出発原料が水やシリカゲルなどに不安定で取り扱いにくいことに加え、逐次置換反応の効率が低いことから、3つの異なる置換基を有する有機リン化合物を、効率的に合成することは困難でした。

### 【研究成果の概要】

本研究グループは、「ホスホン酸ジチオエステル」が、水、空気、シリカゲルなどに安定で取り扱いやすい一方で、有機マグネシウム試薬であるグリニヤール反応剤との反応においては適度に高い反応性を示すことを見いだしました。ホスホン酸ジチオエステル類を出発原料として用い、これに対して2種類のグリニヤール反応剤を順に反応させることで、3つの異なる置換基を有するさまざまなホスフィンオキシド類を効率的に合成できることを明らかにしました(図1)。本反応を利用することで、求電子剤であるホスホン酸ジチオエステルと求核剤である2種類のグリニヤール反応剤といったシンプルな3種類の原料から、多彩な有機リン化合物を簡便に合成できます。実際に本研究グループは、リン-硫黄結合の安定性を利用し、臭素-マグネシウム交換反応を経る1,2-ジホスフィノベンゼン誘導体や環状ホスフィン酸エステルといった有機リン化合物の効率的合成にも成功しました。

### 【研究成果の意義】

本研究では、ホスホン酸ジチオエステルのリン上にある2つのチオ基の適度な反応性に着目し、これらを順に脱離基として利用することで、高効率な逐次置換を達成しました。本手法を用いることで、従来法では容易ではなかった有機リン化合物の合成を簡便に行えることから、有機リン化合物が重要な役割を果たしている医農薬品や遷移金属触媒の配位子の開発などといった広範な研究分野の発展に貢献することが期待されます。

### 【論文情報】

掲載誌: Organic Letters

論文タイトル: Synthesis of Unsymmetrical Tertiary Phosphine Oxides via Sequential Substitution Reaction of Phosphonic Acid Dithioesters with Grignard Reagents

**【問い合わせ先】**

**<研究に関すること>**

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

生命有機化学分野 細谷 孝充(ホソヤ タカミツ)

吉田 優(ヨシダ スグル)

TEL:03-5280-8114 FAX:03-5280-8114

E-mail: thosoya.cb@tmd.ac.jp(細谷)、s-yoshida.cb@tmd.ac.jp(吉田)

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp