

令和 3 年 5 月 4 日現在

機関番号：12701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23625

研究課題名（和文）フルオロアルコール集積化戦略に基づく機能性分子・高分子材料創成

研究課題名（英文）Development of functional molecules and polymer materials based on the integration of fluorinated alcohols

研究代表者

信田 尚毅（Shida, Naoki）

横浜国立大学・大学院工学研究院・助教

研究者番号：20839972

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、フッ素官能基を有するアルコール、すなわちフルオロアルコールを鍵骨格とし、これを集積化した機能性分子合成と物性解明に挑戦した。フルオロアルコールは電子吸引性のフッ素基を多く含むために耐酸化性が高く、またアルコール基の分極が大きいため水素結合供与性が非常に強いという特徴がある。市販のフルオロアルコールを溶媒や添加物として有機反応に用いた研究例は数多く報告されている一方で、フルオロアルコールを機能性の官能基と考え、積極的に分子・材料設計に応用した例は限られている。そこで本研究では、フルオロアルコールを集積化した機能性分子を合成し、その分子機能の調査を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アニオンは負電荷を帯びているため電子豊富であり、有機化学的には求核的な反応性を示すことが多い。アニオンの求核性の高さはすなわち、カチオンに対する配位が強いことを意味し、ときにはカチオン部を利用した分子材料の機能発現を阻害することにつながる。

本研究において申請者は、弱配位性アニオンその相互作用を可能とする材料、すなわちアニオンレセプターの開発を行なった。優れた水素結合供与能を示すフルオロアルコールを鍵骨格とし、これを1分子中に複数個集積化させることで、高機能アニオンレセプターを合成することに成功した。ここで開発された分子は、様々なイオン性分子材料の機能向上に寄与するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we have investigated the synthesis and properties of fluorinated alcohols, which are functionalized with fluorine functional groups, as a key framework. Fluorinated alcohols are unique in that they have high oxidation resistance due to the high content of electron-withdrawing fluorine groups and very strong hydrogen bond donating ability due to the large polarization of the alcohol group. While there are many reports on the use of commercially available fluorinated alcohols as solvents and additives in organic reactions, there are only a few examples of the application of fluorinated alcohols as functional groups in the design of functional molecules and materials. In this study, we synthesized fluorinated alcohol-integrated functional molecules and investigated their molecular functions.

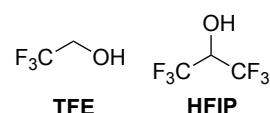
研究分野：有機化学

キーワード：フルオロアルコール アニオンバインディング 弱配位性アニオン 水素結合 分光分析

1. 研究開始当初の背景

フルオロアルコールは、電子吸引性のフッ素基を有するアルコール類を指し、有機合成では特に 2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE) や 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) などが溶媒や添加剤として頻用される。これらのフルオロアルコールは、Figure 1 に列挙する特性を有しており、酸化反応が関与する化学プロセスに有用な溶媒として、あるいは強い水素結合ドナー性を利用した触媒として様々な有機反応で利用されてきた¹。

フルオロアルコールは、柔軟な構造を有する強力な水素結合ドナーであるため、多種多様なアニオンとの相互作用が期待でき、フルオロアルコール集積化分子はアニオンを適切に補足するアニオンバインディング能が期待できる。フルオロアルコールを集積化した分子を用いたアニオンバインディング挙動の研究として、市販のアルコールを用いて種々のアニオンとの会合定数を求め、フッ素基の有無による会合定数の違いを比較した研究例を以下に示す。この報告により、フルオロアルコールはフッ素基を持たないアルコールと比較して様々なアニオンと強い相互作用を示すことが明らかとなった (Table 1)²。さらにアルコール部位を 2 つ有するレセプターは 1 つのレセプターより優れたアニオンバインディング能を有することが示された。しかしながら、含フッ素多価アルコールの合成法は非常に限られており、長時間の反応時間や多段階反応を有することから合成が困難であることが課題となっている。



特徴:

- (1) 酸化耐性が高い
- (2) 求核性が非常に低い
- (3) 強い水素結合ドナー性
- (4) アニオンと強く相互作用
- (5) 極性が高い
- (6) ラジカルカチオンを安定化

Figure 1. TFE と HFIP の骨格とフルオロアルコールの特徴

Table 1. Association constants (K_a) for the binding of compounds 1-4 to various anions (as Bu₄N salts) in CD₃CN at 25°C.

Anion	1	2	3	4
F ⁻ ^a	- ^b	2200 ^c	- ^d	n.d. ^e
Cl ⁻	310	n.d. ^e	84	24
Br ⁻	46	11	14	< 10
NO ₃ ⁻	19	< 10	< 10	< 10
H ₂ PO ₄ ⁻	66 ^c	660 ^c	24 ^c	n.d. ^e
HCO ₃ ^{-f}	- ^d	54 ^c	- ^d	n.d. ^e
OAc ⁻	> 10 ^{4c}	290 ^c	3100	n.d. ^e
OBz ⁻	> 10 ⁴	160 ^c	n.d. ^e	n.d. ^e
SO ₄ ²⁻	> 10 ⁴	1400 ^c	1800 ^c	n.d. ^e

^a Added as the trihydrate (Bu₄NF·3H₂O). ^b Most likely deprotonation of both hydroxyl groups occurs upon addition of anion. ^c Broadening of the OH signal occurred and association constants were determined from the change in chemical shift of the *ortho*-CH. ^d Data suggests that deprotonation of the receptor occurs upon addition of anion (most likely mono deprotonation). ^e Unable to determine chemical shift. ^f Added as Et₄N salt.

2. 研究の目的

本研究では、フルオロアルコール集積化分子を用いた新規アニオンレセプター分子の開発を目的とした。電子求引性のフッ素基によって優れた水素結合供与能を示す HFIP を鍵骨格とし、これを 1 分子中に複数個集積化させることで、効率的なアニオンレセプターとする。弱配位性アニオンとして知られるアニオン群の配位性をさらに低下させることに挑戦した。

3. 研究の方法

①HFIP 集積型分子の合成

HFIP 集積型分子 **MonoHFIP**、**BisHFIP**、**TrisHFIP**、**TetrakisHFIP** を設計し、Scheme 3 に示すように、官能基許容性が高くかつ副反応を生じにくい thiol-ene 反応を用いて 1,1,1-trifluoro-2-(trifluoromethyl)-4-penten-2-ol とチオグリコール酸エステルから 1 ステップで合成を行った。Trifluoro-2-(trifluoromethyl)-4-penten-2-ol、チオグリコール酸エステル、AIBN をアルゴン雰囲気下 toluene 中で混合し、24 時間加熱攪拌することで反応を行った。反応終了後、室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行った。

②Job plot の作成と ESI-TOF-MS 測定

レセプター分子とアニオンの相互作用の化学量論を確認するために、塩化物イオンを用い Job plot の作成と ESI-TOF-MS 測定を行った。Et₄NCl とレセプター分子 (IPA、HFIP、**MonoHFIP**、**BisHFIP**、**TrisHFIP**、**TetrakisHFIP**) の 10 mM (CDCl₃) ストック溶液をそれぞれ用意した。そして、異なるモル比 (9 : 1、8 : 2、7 : 3、6 : 4、5 : 5、4 : 6、3 : 7、2 : 8、1 : 9、0 : 10) で混合した溶液を調製し、NMR チューブに 500 μ L ずつ加え、NMR プロブの温度が 25 $^{\circ}$ C で一定に保たれた状態で ¹H NMR 測定を行った。ESI-TOF-MS 測定は、HFIP 集積型分子と Et₄NCl の混合溶液 (MeCN) を用いて行った。

④結合定数の算出

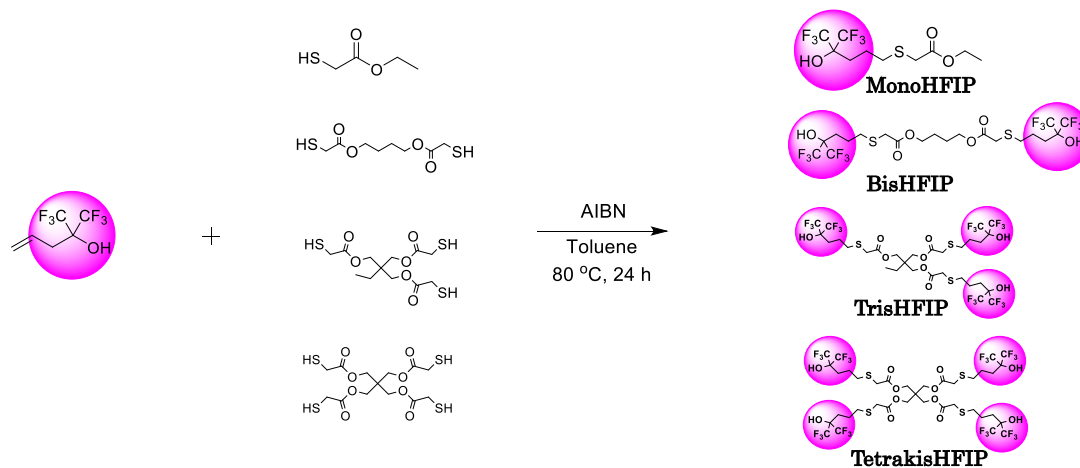
HFIP および 1~4 個の HFIP 部位を有するレセプター分子の会合能について、アニオンに種々のアンモニウム塩を用い、¹H NMR 滴定実験による評価を行った。

Cl⁻、Br⁻、I⁻、TsO⁻、TfO⁻、ClO₄⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、TFSI⁻のアンモニウム塩 (Et₄N 塩または Bu₄N 塩) の 100 mM 溶液 (CDCl₃) とレセプター分子の 2.5 mM 溶液 (CDCl₃) をそれぞれ調製し、レセプター溶液 600 μ L を NMR チューブに加えた。そこへアニオン溶液を一定量ずつ添加していった。NMR プロブ内の温度が 25 $^{\circ}$ C で一定に保たれた状態でアニオン溶液を滴下した後 ¹H NMR 測定を行った。化学シフトの変化を追跡することで滴定曲線を作成し、1 : 1 の非線形最小二乗法によるカーブフィットによって各種アニオンレセプター分子の組み合わせについて会合定数 (K_a) を求めた。なお、 K_a の算出には Bindfit (supramolecular.org) を用いた。

4. 研究成果

①HFIP 集積型分子の合成

Scheme 3 に従い合成を行ったところ、HFIP の 1 付加体 **MonoHFIP** (黄色液体, 75%)、2 付加体 **BisHFIP** (黄色粘性液体, 79%)、3 付加体 **TrisHFIP** (黄色粘性液体, 68%)、4 付加体 **TetrakisHFIP** (黄色粘性液体, 42%) を得た。¹H, ¹³C, ¹⁹F NMR および ESI-TOF-MS の結果から目的物の同定を行い、生成を確認した。



Scheme 3. Synthesis of HFIP-integrated molecules.

② Job plot の作成

MonoHFIP、**BisHFIP**、**TrisHFIP**、**TetrakisHFIP** は、いずれもアニオンの濃度変化に応じて ^1H NMR における 4 ppm 付近に観測されるヒドロキシ基のピークが低磁場側に移動した。従って、HFIP および 1~4 個の HFIP 部位を有するレセプター分子はそれぞれ、ヒドロキシ基の水素結合を介して塩化物イオンと相互作用していることが示唆された。Job plot は、HFIP のヒドロキシ基に隣接するメチンプロトンおよび **MonoHFIP**、**BisHFIP**、**TrisHFIP**、**TetrakisHFIP** のヒドロキシ基のピークの変化を追跡することで作成した (Figure 2)。5 種類いずれのレセプター分子においてもモル比 0.5 に極大を持つプロットが得られ、これらのレセプター分子と塩化物イオンは 1:1 で会合していることが明らかとなった。

ESI-MS 測定の結果、レセプター分子と塩化物イオンが 1:1 で配位した錯体の分子量に相当するピークが検出された (Figure 3)。この結果は、Job plot の結果と一致しており、いずれのレセプター分子においても 1:1 の相互作用が支配的であることが示唆された。

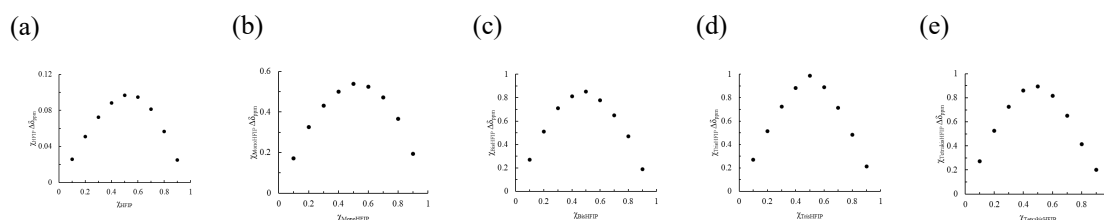


Figure 2. Job plot for Et_4NCl and HFIP-derivatives traced by CH or OH proton. (a) HFIP, (b) **MonoHFIP**, (c) **BisHFIP**, (d) **TrisHFIP**, (e) **TetrakisHFIP**.


④ 結合定数の算出

算出された結合定数を Table 2 にまとめる。測定に用いたアニオンは、ドナー数の序列で表記している⁵。測定した大部分のアニオンについて、HFIP 部位の数が増加するに従い会合定数の値が増加したことから、HFIP 部位を集積化することで効果的にアニオンを捕捉していることが示唆された。また、1 分子中にヒドロキシ基を複数個含む **Bis**、**Tris**、**TetrakisHFIP** においては、全てのヒドロキシ基シグナルの化学シフトが等価にシフトしていることから、レセプター分子中のすべてのヒドロキシ基が、 ^1H NMR 測定のタイムスケールにおいて等しく関与していると考えられる。

HFIP は、ヒドロキシ基のシグナル消失やメチンプロトンのシフトが確認されなかったことが

ら相互作用を確認することができないアニオンが存在した。ヒドロキシ基のシグナル消失の原因としては、アニオンとのプロトン交換速度が速いためにシグナルがブロード化し、観測出来なくなったと考えられる。一方で1~4個のHFIP部位を有するレセプター分子については、BF₄⁻やPF₆⁻、TFSI⁻といった弱配位性アニオンに対しても相互作用が確認された。アルコール型のアニオンレセプター分子において、これらの弱配位性アニオンとの相互作用が報告された例はこれまでになく、本研究において合成したレセプター分子はアニオンのドナー性の大小または幾何構造の違いに関わらず相互作用を示す優れたアニオンバイディング能を有することが明らかとなった。ClO₄⁻、PF₆⁻、TFSI⁻についてはレセプター分子が有するHFIP部位の個数と会合定数の大きさに相関関係が見られなかったが、これはレセプター分子とアニオンが形成する錯体の構造の違いに起因すると考えられる。

Table 2-2. Association constants (K_a) for the binding of receptors to various anions (as Bu₄N-salts) in CDCl₃ at 25 °C.

Donor ₁) number	Anion	HFIP CH / OH	MonoHFIP	BisHFIP	TrisHFIP	TetrakisHFIP	
 High	Cl ⁻ ^a	6029 / n.d. ^b	78	563	1577	1029	
	Br ⁻ ^a	2392 / 2838	71	154	478	601	
	I ⁻	213 / 255	35	40	92	141	
	TsO ⁻	293 / n.d. ^b	77	285	613	884	
	TfO ⁻	- ^c / n.d. ^b	31	52	122	194	
	ClO ₄ ⁻	- ^c / n.d. ^b	179	135	126	111	
	BF ₄ ⁻	142 / n.d. ^b	45	55	69	141	
	PF ₆ ⁻	33 / 159	177	334	269	131	
	 Low	TFSI ⁻	- ^c / n.d. ^b	152	214	173	111

All results were fitted to a 1 : 1 model. ^a Added as the Et₄N-salts. ^b Most likely due to the complete deprotonation of OH group. ^c No changes in chemical shift.

以上より、本研究ではフルオロアルコール集積化の概念に基づき、HFIP部位を複数導入した分子の合成とアニオンレセプターとしての利用を検討した。Thiol-ene反応を用いた合成により、所望の分子の高収率グラムスケールに成功した。Job plotの作成、およびESI-TOF-MSの測定から、集積化したHFIP部位の数に関わらず、レセプター分子と塩化物イオンの1:1の相互作用が示唆された。また、結合定数の算出により、HFIP集積型分子はいずれも広範なドナー性のアニオンと相互作用を示すことが明らかとなった。多くのアニオンにおいて、HFIP部位を増やすことでより強固な相互作用が発現することが確認され、フルオロアルコール集積化が、優れたレセプター開発における重要な指針であることを見出した。さらに、HFIP集積型分子はClO₄⁻、BF₄⁻、PF₆⁻、(CF₃SO₂)N⁻といった弱配位性のアニオンと相互作用することが明らかとなった。弱配位性アニオンとアルコール型レセプターの相互作用を観測した報告例はこれまでになく、本研究で開発したレセプター分子の優れたアニオンバイディング特性を示している。

参考文献

- (1) I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0088.
- (2) N. Busschaert, J. Jaramillo-Garcia, M. E. Light, J. Herniman, G. J. Langley, P. A. Gale, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5389–5393.
- (3) Z.-Y. Yang, J.-L. Zeng, N. Ren, W. Meng, J. Nie, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6364.
- (4) A. Shokri, S. H. M. Deng, X. B. Wang, S. R. Kass, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 54
- (5) M. Schmeisser, P. Illner, R. Puchta, A. Zahl, R. van Eldik, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10969.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ninomiya Kazuyuki, Shida Naoki, Nishikawa Takanobu, Ishihara Takuya, Nishiyama Hiroki, Tomita Ikuyoshi, Inagi Shinsuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Postfunctionalization of a Perfluoroarene-Containing -Conjugated Polymer via Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Macro Letters	6. 最初と最後の頁 284 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmacrolett.9b01020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shida Naoki, Imada Yasushi, Okada Yohei, Chiba Kazuhiro	4. 巻 2020
2. 論文標題 Mechanistic Insights on Concentrated Lithium Salt/Nitroalkane Electrolyte Based on Analogy with Fluorinated Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 570 ~ 574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901576	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sekino Katsutoshi, Shida Naoki, Shiki Ryosuke, Takigawa Natsuki, Nishiyama Hiroki, Tomita Ikuyoshi, Inagi Shinsuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Fluoride-Ion-Catalyzed Synthesis of Ladder-type Conjugated Benzobisbenzofurans via Intramolecular Nucleophilic Aromatic Substitution Reaction under Metal-free and Mild Conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2892 ~ 2896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00531	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shida Naoki, Owaki Satoshi, Eguchi Hiroshi, Nishikawa Takanobu, Tomita Ikuyoshi, Inagi Shinsuke	4. 巻 49
2. 論文標題 Bis(pentafluorophenyl)-o-carborane and its arylthio derivatives: synthesis, electrochemistry and optical properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 12985 ~ 12989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0DT02205E	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shida Naoki, Ninomiya Kazuyuki, Takigawa Natsuki, Imato Keiichi, Ooyama Yousuke, Tomita Ikuyoshi, Inagi Shinsuke	4. 巻 54
2. 論文標題 Diversification of Conjugated Polymers via Postpolymerization Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions with Sulfur-, Oxygen-, and Nitrogen-Based Nucleophiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Macromolecules	6. 最初と最後の頁 725 ~ 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.macromol.0c02395	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 信田尚毅、西山寛樹、Feng Zheng、Shuyang Ye、Dwight S. Seferos、富田育義、稲木信介
2. 発表標題 2,5-ジアリールテルロフェンの電解酸化と配位化学
3. 学会等名 第52回酸化反応討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 信田尚毅、西山寛樹、Feng Zheng、富田育義、稲木信介
2. 発表標題 拡張テルロフェン類の電気化学的フッ素化
3. 学会等名 第42回フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoki Shida
2. 発表標題 Redox and coordination chemistry of tellurophenes
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Shida, Hiroki Nishiyama, Feng Zheng, Shuyang Ye, Dwight S. Seferos, Ikuyoshi Tomita, Shinsuke Inagi
2. 発表標題 Electrochemical Redox Chemistry of Tellurophenes
3. 学会等名 8th German Japanese (Global Joint) Symposium on Electrosynthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白須友季菜、信田尚毅、富田育義、稲木信介
2. 発表標題 HFIP集積型分子の合成とアニオンバインディング特性の評価
3. 学会等名 第43回フッ素化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 白須友季菜、信田尚毅、富田育義、稲木信介
2. 発表標題 フルオロアルコール集積型分子の合成と電気化学的手法を用いたアニオンバインディング挙動の調査
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ
<http://www.echem.titech.ac.jp/~inagi/ShidaProfile.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------