

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14451

研究課題名(和文) フッ化水素酸からのHF捕捉を鍵とする不斉相間移動触媒の開発と応用

研究課題名(英文) Development of HF capturing asymmetric phase-transfer catalysts using hydrofluoric acid and application

研究代表者

有光 暁 (Arimitsu, Satoru)

琉球大学・理学部・助教

研究者番号：30546982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：まず、本研究で提案した新規触媒合成の確立を目指し研究を展開した。当初想定していたウレア触媒のモデル骨格の合成には成功したが、その後、基質拡張に困難があることが判明した。そのため、当初予定していたウレア部位ではなく、同様にHFを補足しうる別の官能基を模索した。その結果、非常に強い水素結合受容体であるNオキシド部位に着目し、様々なシンコナルカロイド由来のNオキシド化合物の合成に成功した。合成した触媒はフッ化水素と混合し ^{19}F NMRを測定することで会合を確認することができた。引き続き、置換基が会合にどのような影響を与えるか、また想定している不斉フッ素化反応が可能かどうかを確認する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、当初提案していたウレア触媒の合成を達成したものの、基質適応範囲の拡張が困難であることがわかった。しかし、同様のHF捕捉機能を持つNオキシドに着目し、シンコナルカロイド由来のNオキシド化合物の合成を達成し、実際にHFと会合することがわかった。本研究成果はHF水溶液を触媒反応に応用できる可能性を秘めており、今後引き続き触媒のデザインと反応開発を研究していく。

研究成果の概要(英文)：First, the synthetic route for the our designed urea catalysts was established as expected. However, it was revealed expanding the substrate scopes is very difficult with this methodology. Therefore, other types of catalysts bearing strong hydrogen bonding acceptor groups were searched, and we found N-oxide is promising candidate. The many types of chinchona-based N-oxide catalysts were prepared, and we analyzed its potential of association with HF by ^{19}F NMR, and it revealed that chinchona-based N-oxide catalysts actually has the ability to associate with HF. Next, the substrate effects of catalysts are now examined and will be applied for the asymmetric fluorination.

研究分野：有機化学

キーワード：フッ素 有機触媒 不斉反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は、医・農薬、電子材料において非常に特異な性質を示すことから、様々なフッ素化反応が開発されてきた。しかし、一般な精密有機化学に使用されるフッ素化剤は、化学廃棄物が多く出るためアトムエコノミーが低いという問題点があった。理想的にはフッ化水素(HF)を直接使用することが望ましいが、HFは非常に有害な揮発性のガスで、特別な設備・技術が必要なために、精密有機合成への応用は実践的ではない。そこでHFガスを安定に使用方法として、HF・アミン錯体やHF・DMPU錯体が開発され、幅広い精密有機化学へと応用されているが、その調製にはHFガスが用いられており、間接的であるとはいえHFガスに依存している。

2. 研究の目的

フッ化水素の水溶液である“フッ化水素酸(HF水)”は、HFによる危険性に配慮する必要があるものの、扱いやすい溶液で安価なフッ素化剤として工業的な利用が進んでおり、現代社会を支える重要な基幹原料である。しかし、HF水の精密有機化学への応用は、特殊な実験設備・技術を必要とせず、一般的な有機化学実験に近い実験操作が可能であるにもかかわらず、シリル基の脱保護など非常にシンプルな反応に限定されている。その理由としては、水溶液状態のフッ化水素(HF)が、安定な水和物として存在し反応性が下がっていること、また水の存在下で使用できる有機合成反応が少ないことが挙げられる。この問題を解決するためには、水中から効果的にHFを捕捉し、疎水性の反応場に移動させ有機反応を達成するという合成手法の開発が不可欠である。相間移動触媒は、水層と有機層を行き来することのできる両親媒性触媒で、水溶性の反応種と相互作用することで反応活性種となり、その後、有機溶媒層へと移動することで反応を達成する。このコンセプトを応用し、水層より効果的にHFを捕捉し、有機層へ移動する相間移動触媒を開発すれば、HF水を直接用いたフッ素化反応が達成できると考えた。

3. 研究の方法

一般的にHFを捕捉する戦略として、アミン化合物との酸塩基反応が用いられてきたが、反応系内が塩基性に傾くことによる副反応が問題視されていた。近年、この問題を解決するため、水素結合を介した新しいHFの捕捉タイプが注目され、DMPUのウレア部位が効果的にHF・DMPU錯体を形成することが報告された(JACS, 2014, 14381)。そこで、この知見をもとに、不斉ピナフチル骨格を有するDMPU類縁体を不斉相間移動触媒としてデザインした。ウレア部位は高い水素結合受容能力を有するだけでなく、親水性基であるため効果的に水層からHFを捕捉するものと期待される。また、ピナフチル基の3,3'-位にある置換基との相互作用により、反応する求電子剤の立体が触媒により認識され、さらにフッ素の攻撃面も不斉触媒のウレア部位を介することで立体的に制御されているため、効果的な不斉フッ素化が期待される。

4. 研究成果

まず、本研究で提案した新規触媒合成の確立を目指し研究を展開した。当初想定していたウレア触媒のモデル骨格の合成には成功したが、その後、基質拡張に困難があることが判明した。そのため、当初予定していたウレア部位ではなく、同様にHFを補足しうる別の官能基を模索した。その結果、非常に強い水素結合受容体であるNオキシド部位に着目し、様々なシンコナルカ

ロイド由来のNオキシド化合物の合成に成功した。合成した触媒はフッ化水素と混合し¹⁹F NMRを測定することで会合を確認することができた。引き続き、置換基が会合にどのような影響を与えるか、また想定しているフッ素化反応が可能かどうかを確認する。

また、触媒合成の過程で非常に興味深いアミン触媒を合成することに成功したので、有機触媒としてアルデヒド、ケトン類のフッ素化反応へと応用した。その結果、今まで報告のない反応性、選択性を発現することを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kuraoku Daiki , Yonamine Tsunaki , Koja Genta , Yoshida Norio , Arimitsu Satoru , Higashi Masahiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Effects of Water Addition on a Catalytic Fluorination of Dienamine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MOLECULES	6. 最初と最後の頁 3428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24193428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Satoru Arimitsu , Koki Oshiro , Katsuki Endo , Emi Gima , Samira Poorsadeghi	4. 巻 9
2. 論文標題 Preparation of Enantiomerically Pure , -Diaryl -Hydroxy- -Amino Acids and Evaluation of Their Potential as Organocatalysts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 238-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900694	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 Satoru Arimitsu, Kazuto Terukina, Tatsuro Ishikawa	4. 巻 29
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of 4-Substituted 2, 4-Dichloro-2-butenals by -and -Regioselective Double Chlorination of Dienamine Catalysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1887-1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1609559	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 Satoru Arimitsu, Makoto Nakasone and Emi Gima	4. 巻 59
2. 論文標題 Diastereoselective synthesis of 5,5-disubstituted 3,3-difluorotetrahydrofurans	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 887-890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.01.053	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 Satoru Arimitsu, Makoto Nakasone, Emi Gima	4. 巻 59
2. 論文標題 Diastereoselective synthesis of 5,5-disubstituted 3,3-difluorotetrahydrofurans	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 887-890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.01.053	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 Satoru Arimitsu, Tsunaki Yonamine, Masahiro Higashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Cinchona-Based Primary Amine Catalyzed a Proximal Functionalization of Dienamines: Asymmetric α -Fluorination of α -Branched Enals	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4736-4740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.7b01178	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 Satoru Arimitsu, Mari Oshiro, Tsunaki Yonamine	4. 巻 58
2. 論文標題 A new umpolung for direct α -regioselective nucleophilic addition of alcohols to α -enolizable α,β -unsaturated aldehydes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 2517-2520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2017.05.058	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 石川 達郎、有光 暁
2. 発表標題 ジアステレオ選択的 α -置換 α,β -ジフルオロ- α,β -ブチロラクトン
3. 学会等名 第100回日本化学春年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩佐 颯起、有光 暁
2. 発表標題 相間移動触媒による α -イノンエステルの不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第100回日本化学春年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 儀間 恵美、有光 暁
2. 発表標題 エノール化する α,β -不飽和アルデヒドの不斉 α -オキシ化反応
3. 学会等名 第100回日本化学春年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoru Arimitsu
2. 発表標題 Stereoselective fluorination of multi-substituted carbonyls with aminocatalysts
3. 学会等名 19th European Symposium on Fluorine Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoru Arimitsu
2. 発表標題 Cinchona-based primary amine catalyzed α -proximal fluorination of dienamines: Importance of C-H hydrogen bonding for stereoselectivity
3. 学会等名 1st International Conference on Noncovalent Interaction (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoru Arimitsu
2. 発表標題 Fluorination of dienamine catalysis and applicaitons
3. 学会等名 France-Japan Joint Forum on Organofluorine Chemistry for Future Pharmaceutical/Agricultural and Material Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有光 暁
2. 発表標題 高付加価値フッ化ビルディングブロックの創製と応用
3. 学会等名 第9回フッ素若手の会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 儀間恵美、有光暁
2. 発表標題 有機触媒による含フッ素合成素子の立体選択的合成とその応用
3. 学会等名 第8回 フッ素化学若手の会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石川達郎、有光暁
2. 発表標題 有機触媒によるフッ素化アリル化合物の立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 第8回 フッ素化学若手の会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Samira Poorsadeghi, Katsuki Endo, Satoru Arimitsu
2. 発表標題 Highly stereoselective fluorination of -substituted -diketones
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有光暁
2. 発表標題 エノール化する不飽和アルデヒドを用いた新規有機触媒反応
3. 学会等名 第2回有機合成若手講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Satoru Arimitsu and Masahiro Higashi	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 39
3. 書名 Noncovalent Interactions in Catalysis: Chapter 2 Importance of C-H Hydrogen Bonding in Asymmetric Catalysis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----