

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03353

研究課題名(和文)ジアニオン触媒を基軸とする選択的フッ素化法の開拓

研究課題名(英文) Selective Fluorofunctionalization with Dianionic Catalysts

研究代表者

濱島 義隆 (Hamashima, Yoshitaka)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：40333900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：薬物を構成する元素を生体内に存在しないフッ素で置換するとしばしば親化合物の体内動態、代謝安定性および標的分子との親和性が改善される。創薬においてフッ素置換はよく検討されるが、フッ素化合物の合成法は発展途上である。我々は、これまでほとんど知られていなかったアルケンをはじめとする不飽和化合物の不斉フッ素化反応の実現を目指し、ジアニオン性相間移動触媒を設計・開発した。カチオン性フッ素化剤との組み合わせにより系内で発生させたキラルなフッ素化剤は、アルケンのフッ素二官能基化およびヒドロキシアレン類の脱芳香族型フッ素化に適用でき、光学活性な新規フッ素化合物群の創出を可能とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フッ素は最大の電気陰性度を示す元素であるため、他の原子では見られないユニークな性質を化合物に付与することができる。そのため、材料科学や創薬科学研究においてフッ素置換はよく検討されている。創薬では3次元的な広がりを持つ分子の重要性が再認識されており、これに関連して本研究ではキラルフッ素化合物の供給法を開発した。我々は、これまで困難であったアルケンの不斉フルオロ二官能基化ならびにヒドロキシアレン類の脱芳香族不斉フッ素化反応の開発に成功した。本手法で合成される光学活性フッ素化合物は新規物質群であり、新たな創薬シーズの手がかりとして期待される。

研究成果の概要(英文)：Fluorine substitution technique is common to improve the efficacy of pharmaceutical drugs. However, efficient reaction for the synthesis of optically active organofluorine compounds remains elusive. In this study, we developed novel dianionic phase transfer catalysts in combination with cationic fluorine sources. The catalyst was found powerful for producing novel fluorinated compounds by highly enantioselective fluoro-difunctionalization of various cyclic and acyclic alkenes and dearomatizing fluorination of hydroxy arenes, which had been difficult to achieve with conventional methods.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フッ素 不斉合成 有機触媒 相間移動触媒 創薬化学

1. 研究開始当初の背景

フッ素は電気陰性度が全元素中最大、水素について2番目に小さい、分極しにくく分子間力が小さいという特徴を示すため、有機分子中の水素をフッ素に置換することで立体的変化を最小限にしつつ近傍の官能基の化学的性質を大きく変化させることができる。また、C-F結合はC-H結合に比べて強く、フッ素置換された部分構造は酸化などの代謝に対して抵抗性を示す。そのため生物活性物質の適切な位置へフッ素を導入することにより、代謝安定性、脂溶性および体内動態を改善し、生物活性を向上させることができる。このような特性から、フッ素置換は生命科学研究において非常に重要な戦略の一つとなっている。しかし、フッ素を含む天然有機化合物はほとんど存在しないため、含フッ素有機化合物を供給するには化学合成が必須となる。また生体内がキラルな環境であることを考慮して、フッ素医薬品合成におけるキラリティー制御には国内外で強い関心ももたれている。

これまでの不斉フッ素化反応はカルボニル基を足掛かりとするものがほとんどであったが、多種多様なフッ素化合物を供給するためにはカルボニル基に依存しない新しい方法の開発が必要である。入手容易なアルケンの不斉フッ素化は、二官能基化により高度に官能基化されたフッ素化合物を与える有用な反応である。しかしながら、フッ素カチオン等価体とアルケンのハード・ソフト性が一致しないため、強力なフッ素化剤が必要となる。そのため、自発的なラセミ反応が進行しやすく、またエナンチオマー間の遷移状態のエネルギー差が小さくなるため、重ハロゲン原子によるアルケンのハロゲン化反応と異なり、アルケンの不斉フッ素化は困難な課題として残されていた。

2. 研究の目的

我々は本研究を開始するにあたり、ジアニオン型相間移動触媒 **1** を開発し、これを用いる不斉フルオロアミド環化反応を開発した。この反応では、アルケンと自発的に反応しうる強力なフッ素化剤である Selectfluor (**2**) が溶解しない非極性溶媒を用いることで自発的なラセミ反応を抑制しつつ、**1** と **2** からイオン交換により系中で生成するキラルなフッ素化剤に対し、基質が水素結合を形成しながら反応することで立体選択性が制御される (図1)。

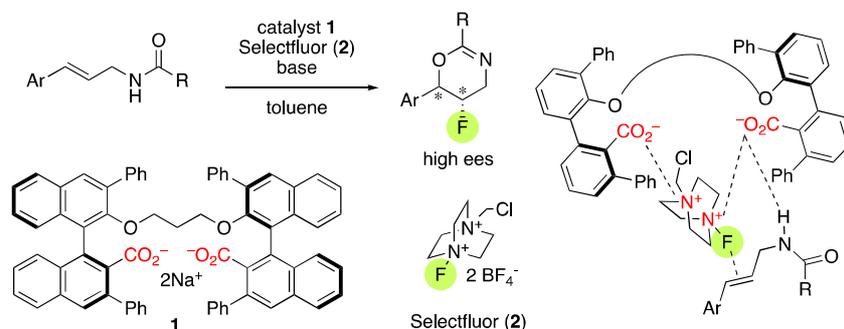


図1 アリルアミドの不斉フッ素化と想定される遷移状態

図1に示すイオン結合と水素結合からなる複合体を活用すれば、選択的な含フッ素化合物合成における新領域を拓けると考えられたが、触媒 **1** はアリルアミドに対して適用されただけであり、基質適用範囲は未検討であった。そこで本研究では、独自の多機能性ジアニオン型相間移動触媒の化学を基盤としてアルケンをはじめとする不飽和結合の不斉フッ素化を飛躍的に発展させることを目的とした。また、動的なイオン対形成と水素結合による複合的な組織化が、不斉分子触媒の制御因子として有効かどうかについても検証を行う。

3. 研究の方法

本研究では、独自に導出されたジアニオン型相間移動触媒 **1** を活用して種々の不飽和結合に対する不斉フッ素化反応を検討し、これまで入手困難であった光学活性フッ素化合物の合成法を開発する。本研究では、相間移動によりキラル空間内で反応を進行させる触媒原理をフッ素化に応用し、イオン対や水素結合により触媒、基質、フッ素化剤の三者を会合させることにより反応促進と選択性制御を同時に行う。また、正負ともに有機イオンの構造を変化させることで反応場の構造を柔軟にチューニングすることで反応効率の改善を行うことも可能である。

具体的な課題として、まず先行研究をもとにアリルアミドのアルケン部位の置換様式を検討し、反応の一般性を確認する。また、先行研究では基質と相間移動触媒との間に形成される水素結合が不斉制御に重要であることが示唆されているため、本研究ではアミドに代わる水素結合ドナーを検討する。水素結合ドナーとしてアルコール、フェノール性ヒドロキシ基、オキシム、スルホンアミドなどを有する不飽和化合物の反応を調査する。これにより分子内求核剤の適用

範囲が拡大され、種々のフッ素含有ヘテロ環化合物の合成を実現する。

4. 研究成果

(1) 様々な置換様式をもつアリルアミドの対する不斉フッ素化反応

先に開発した触媒 **1** は二置換アリルアミドに対して高エナンチオ選択的にフルオロ環化反応を進行させたことから、まずはアリルアミドの置換様式について一般性を詳細に検討した。 β,γ,γ -三置換アルケン基質 **3** をフッ素化反応の条件に付したところ、反応は高エナンチオ選択的に進行したものの、フルオロ環化体 **4** とともに脱プロトン化体 **5** も多く生成することが明らかとなった(図2)。ともにほぼ同じエナンチオ選択性が観察されたことからフルオロカルボカチオンが共有の中間体と推察される。フッ化アリルは有用化合物であるにも関わらずその合成法は限られている。そこでアミドの求核力を低下させれば環化反応を抑制し脱プロトン化を有利にできると考え、ベンズアミド基をトリフルオロアセトアミド基に変更した。その結果、期待通り脱プロトン化が優先しフッ化アリル体 **7** を高収率、高エナンチオ選択的に得ることができた。また興味深いことに、**3** の γ 位のメチル基をエチル基に置換したところ脱プロトン化は起こらず、もっぱら環化反応が進行しオキサジン誘導体 **9** が極めて立体選択的に合成できることを明らかにした。本反応は触媒量を 2 mol% に減じてスケールアップしても問題なく実施できるため、実用的な反応といえる。

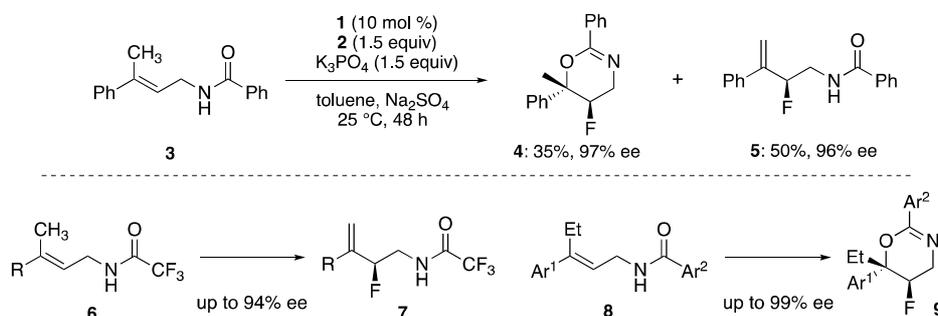


図2 γ,γ -二置換アリルアミドの不斉フッ素化

(2) 水素結合ドナーの検討

触媒 **1** を用いる不斉フッ素化反応では、触媒のアニオン部位と基質が水素結合を形成することが不斉制御に重要であると考えられる。そこで、フルオロ環化反応の一般性を拡大するためにアミドと同程度またはそれ以下の酸性度を示す水素結合ドナーに着目した(図3)。

まず、求核力が低いスルホンアミドを水素結合ドナーとした場合、脱プロトン型フッ素化反応が高立体選択的に進行することを確認した。これに関連して、水素結合ドナーとして *N*-アシルスルホンアミドを有するインドール酢酸誘導体 **12** のフルオロ環化反応を実施したところ、生物活性物質の特権構造として重要なピロロインドリン化合物の種々の類縁体 **13** を立体選択的に合成できた。従来法が超低温条件を必要とするのに対して本反応は室温でも高い選択性を示し、またインドール環上のすべての置換様式に対応できる点がすぐれている。詳細は不明であるが、本反応では微量の水を添加することが再現性の確保のために必須であった。

また、触媒 **1** はアミドと同程度の pK_a を示すオキシム類 **14** にも適用でき、エナンチオ選択性には改善の余地があるものの、生物活性物質によく見られるイソオキサゾリンのフッ素誘導体 **15** の新たな合成法を開発することができた。オキシムに関連して、脂肪族アルコールを有するアルケン基質の適用可能性を検討したところ、不斉誘導が観察された。収率とジアステレオ選択性を改善する必要があるものの、含フッ素環状エーテルを合成する新規方法として興味深い知見を得ることができた。

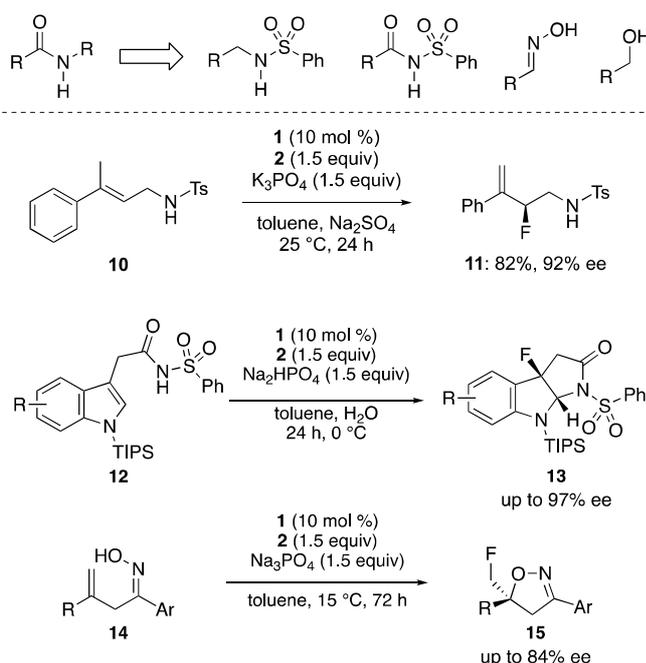


図3 水素結合ドナーの適用性

(3) 脱芳香環化型不斉フッ素化反応

アミドよりも酸性度が高いフェノール性ヒドロキシ基は、カルボキシラートとの水素結合に適用可能と予想される。フェノールやナフトールなどは様々な天然物に見出される基本骨格であり、その酸化代謝物も含めて数多くの生物活性物質が報告されている。フッ素がヒドロキシ基の生物学的等価体として利用されるため、ヒドロキシアレーン類の脱芳香環化型フッ素化を検討した。創薬化学的に興味深い反応であるが、その不斉合成法はほぼ未開拓であった。まず、ナフトール類の反応を検討した(図4)。1位置換-2-ナフトール類 **16** を用いて条件検討を行ったところ、ジクロロメタン中、0°Cにて炭酸ナトリウムを塩基として用いると高い不斉選択性で反応が進行し、ナフトレノン誘導体 **17** が収率よく得られることを見出した。本反応の官能基許容性は極めて高い。1位の置換基については、アリール基だけでなくアルキル置換基も許容であり、ナフトール環の様々な位置に複数の置換基が同時に置換していても高度な不斉誘導が可能であった。生成物 **17** はエノン骨格を有するため、さらなる化学修飾が可能である。一例としてエポキシ化を紹介するが、化合物 **18** が単一生成物として得られ、おそらくフッ素の立体電子効果によると考えられるが、結晶中では高いフェニル基が擬アキシャル位に位置する立体配座を取っていた。

また、脱芳香環化型フッ素化反応の展開として1,3-レゾルシノール類のフッ素化にも挑戦した。レゾルシノールは反応性が高く、また触媒と水素結合を形成できるヒドロキシ基が2つあるため位置および立体選択性の制御が困難になると予想される。そこで、先述の2-ナフトールの研究成果を参照してナフトレゾルシノールのフッ素化を検討したところ、室温では反応が複雑化したが、-20°Cで行うことによりジフッ素化体 **19** が得られた。**19** のX線結晶構造解析を行ったところ、2つのフッ素原子がシス配置であり、有機基が擬アキシャル方向に配置されていることが確認されたことから、ジフッ素化がユニークな立体配座異性体の構築に有効な方法になることが示唆された。さらに、対称レゾルシノール **20** のジフッ素化反応では、最高95% eeにて目的のジフッ素化体 **21** を得ることができた。平面性の高い分子を特異な3次元構造をもつ分子へと変換する脱芳香環化型不斉(ジ)フッ素化は、今後の創薬研究での応用が期待される。

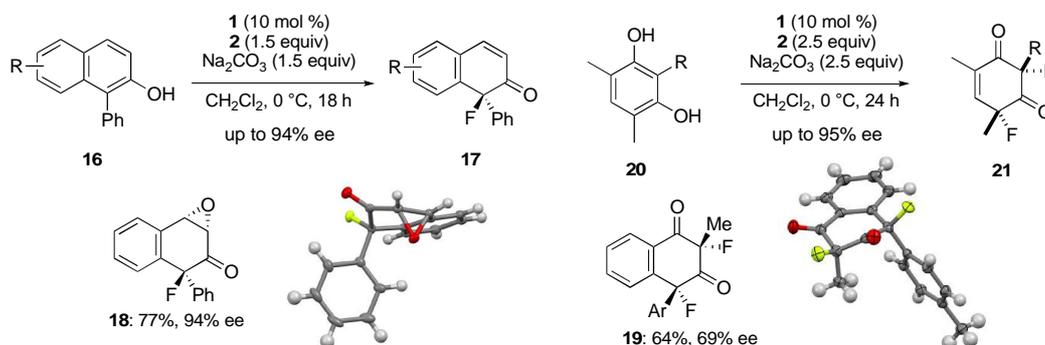


図4 脱芳香族型不斉フッ素化の例

(4) ジアニオン型相間移動触媒を用いた不斉フッ素化の反応機構解析

以上のように触媒 **1** は水素結合ユニットを有する種々の不飽和化合物の不斉フッ素化に有効であることを明らかにできたが、反応機構については不明のままであった。アリルアミド類の反応の生成物について改めて絶対立体配置を整理すると、フッ素が付加する面選択性がアリルアミド基質のγ位が一置換であるか二置換であるかによって逆転することがわかった(図5、化合物 **9** と **23**)。シス異性体を基質に用いた比較実験より、基質構造依存的に絶対配置がスイッチする現象は、アルケン部位の幾何異性に依って特定の触媒に対する基質の配向が変化するという単純なモデルでは説明できないことが示唆された。

そこで詳細な反応機構解析を実施した。NMR実験による触媒構造と基質との相互作用に関する情報収集、非線形効果の検証、速度論解析による反応速度式の導出、および速度論的同位体効果の検証を行い、図5に示す触媒サイクルを提唱するに至った。すなわち、触媒前駆体であるジカルボン酸は塩基により容易に脱プロトン化され、発生したジアニオン触媒はジカチオン種である Selectfluor (**2**) とイオン交換を起こし、不活性なイオン対触媒会合体が生成する。反応性の高いγ,γ-二置換アルケン基質を用いた場合は触媒活性種の生成が律速段階であり、活性会合体が遊離すると速やかに反応が進行する(サイクルA)。一方、反応性が低いγ-一置換アルケン基質ではより活性の高いモノマー種が遊離し、律速段階であるフッ素化を促進する(サイクルB)。今回の研究では、触媒の会合が関与する場合、基質の反応性の違いにより触媒活性種の変更を伴う反応経路のスイッチが起こり、結果として不斉フッ素化反応の面選択性が逆転することが示された。アリルアミドの反応について関与が明らかとなったイオン対触媒会合体の平衡は、

その他の基質の反応にも大きく影響している可能性があるが、現在のところ詳細は不明である。

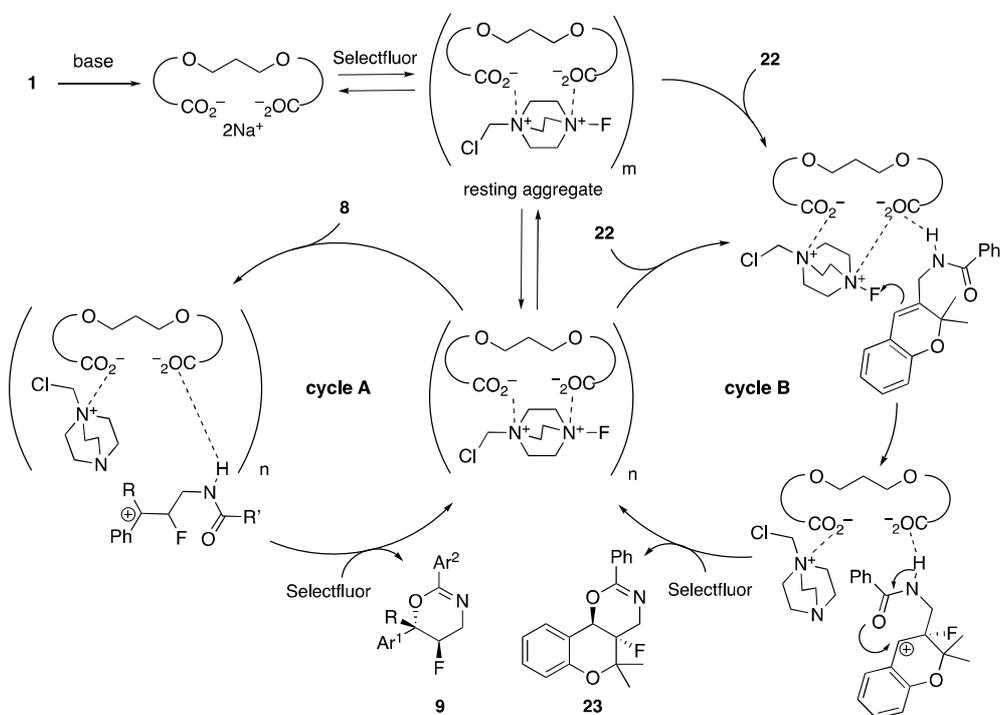


図5 想定される触媒サイクル

(5) 最後に

以上、本研究では独自に開発したジアニオン性相間移動触媒 **1** が種々の不斉フッ素化に有効であることを明らかにし、構造的にユニークで、またこれまで合成できなかった光学活性フッ素含有化合物を供給する方法を開発した。得られた成果は学術的新規性が高く、また医薬品などの有用物質合成への応用発展性が高いと考えている。

詳細な説明は省略するが、本研究を通じてアルケンのフッ素化ではハロニウムイオンではなくフルオロカルボカチオンが中間体として発生することが示唆された。そこで水素結合ドナーの求核力を低下させれば、カチオン種に対する外部求核剤との分子間反応が可能と考えられる。さらにイオン対触媒の動的挙動を解析し、触媒の会合状態と反応性の関係について興味深い知見を得ることができた。この知見は、会合型触媒の構造を計画的に変化させることで触媒機能を操作する技術に応用可能と考えられる。

また、本研究では触媒 **1** から生成するキラルフッ素剤と炭素ラジカル種の不斉フッ素化も検討した。ラジカル開始剤を用いて炭素ラジカルを発生させた場合、50%程度の不斉誘導が認められ、炭素ラジカル種の不斉フッ素化の実現可能性を確認できた。しかしながら、反応が複雑化するため収率が低い点が問題である。さらに、ベンゾフェノン類縁体を光触媒として用いる水素引き抜き反応との組み合わせも種々検討したが、反応液が懸濁しているためか、反応を進行させることは困難であった。C-H 結合の直接的フッ素化における立体選択性制御は今後の課題として残されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 0件）

1. 著者名 Otsubo Minami, Sakimoto Kousuke, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 96
2. 論文標題 Dearomative enantio- and diastereoselective difluorination of resorcinol derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132355~132355
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2021.132355	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 Niwa Tomoki, Nishibashi Kousuke, Sato Hitomi, Ujiie Kiyoshi, Yamashita Kenji, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 143
2. 論文標題 Structure Dependence in Asymmetric Deprotonative Fluorination and Fluorocyclization Reactions of Allylamine Derivatives with Linked Binaphthyl Dicarboxylate Phase-Transfer Catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 16599~16609
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.1c06783	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 Hiromichi Egami, Ryo Hotta, Minami Otsubo, Taiki Rouno, Tomoki Niwa, Kenji Yamashita, Yoshitaka Hamashima	4. 巻 22
2. 論文標題 Asymmetric Dearomatizing Fluoroamidation of Indole Derivatives with Dianionic Phase-Transfer Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5656-5660
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.0c02026	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 Hiromichi Egami, Taiki Rouno, Tomoki Niwa, Kousuke Masuda, Kenji Yamashita, Yoshitaka Hamashima	4. 巻 59
2. 論文標題 Asymmetric Dearomative Fluorination of 2-Naphthols with Dicarboxylate Phase-Transfer Catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew. Chem., Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 14101-14105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202005367	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 Hiromichi Egami, Satoshi Nakagawa, Yuki Katsura, Masakatsu Kanazawa, Shingo Nishiyama, Toshihiro Sakai, Yasushi Arano, Hideo Tsukada, Osamu Inoue, Kenichiro Todoroki, Yoshitaka Hamashima	4. 巻 18
2. 論文標題 18F-Labeled dihydromethidine: Positron emission tomography radiotracer for imaging of reactive oxygen species in intact brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 2387-2391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B00126K	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 Rouno Taiki, Niwa Tomoki, Nishibashi Kousuke, Yamamoto Nobuharu, Egami Hiromichi, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 24
2. 論文標題 Enantioselective 5-exo-Fluorocyclization of Ene-Oximes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3464 ~ 3464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24193464	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 Anna Okamoto, Hiroyuki Koide, Naoki Morita, Yusuke Hirai, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima, Tomohiro Asai, Takehisa Dewa, Naoto Oku	4. 巻 295
2. 論文標題 Rigorous control of vesicle-forming lipid pKa by fluorine-conjugated bioisosteres for gene-silencing with siRNA	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Control. Release	6. 最初と最後の頁 87-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2018.12.044	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 江上寛通、濱島義隆	4. 巻 10
2. 論文標題 相間移動触媒の設計に基づくオレフィン類の不斉フッ素官能基化反応の開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊ファインケミカル	6. 最初と最後の頁 22-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 江上寛通、濱島義隆	4. 巻 9
2. 論文標題 アニオン性相関移動触媒の創成と不斉フッ素化	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊化学工業	6. 最初と最後の頁 6-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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23件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 崎元耕祐、大坪海波、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 レゾルシノール類の脱芳香環化型不斉ジフッ素化反応
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江上 寛通・丹羽 智紀・西橋 幸佑・佐藤 瞳・氏家 清・山下 賢二・濱島 義隆
2. 発表標題 ジアニオン型相関移動触媒を用いるアリルアミドの不斉フッ素化反応とその反応機構に関する研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川原 史也、藤原 優希、山下 賢二、濱島 義隆
2. 発表標題 ラジカル/カチオン交差反応によるベンジル位 C-H 結合の官能基化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiromichi Egami, Taiki Rouno, Tomoki Niwa, Kousuke Masuda, Kenji Yamashita, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Asymmetric Dearomative Fluorination of 2-Naphthols with Dicarboxylate Phase-Transfer Catalyst
3. 学会等名 AIMECS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江上寛通、蛸野大輝、大坪海波、崎元耕祐、増田航佑、丹羽智紀、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 ナフトール類およびレゾルシノール類の脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第44回フッ素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崎元耕祐、大坪海波、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 レゾルシノール類の脱芳香環化型不斉ジフッ素化反応
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉山右京、廣川遼、小郷尚久、浅井章良、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 二環性ピリミジンのフッ素誘導体化の研究
3. 学会等名 第50回複素環化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 崎元耕祐、大坪海波、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 レゾルシノール類の脱芳香環化型不斉ジフッ素化反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江上寛通、蛸野大輝、堀田亮、大坪海波、崎元耕祐、増田航佑、丹羽智紀、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 相間移動触媒を用いる脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原優希、山下賢二、濱島義隆
2. 発表標題 アミドが促進する銀触媒を用いたC-Hフッ素化反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大坪海波、堀田亮、蛸野大輝、丹羽智紀、山下賢二、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 相間移動触媒を用いたインドール誘導体の脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丹羽 智紀、蠅野 大輝、増田 航佑、山下 賢二、江上 寛通、濱島 義隆
2. 発表標題 ジアニオン型相間移動触媒による2-ナフトール類の不斉脱芳香族型フッ素化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 丹羽智紀、佐藤 瞳、堀田 遼、蠅野大輝、氏家 清、川戸勇士、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 ジアニオン型相間移動触媒の創成と不斉フッ素化反応への応用
3. 学会等名 第17回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoki Niwa, Hitomi Sato, Ryo Hotta, Taiki Rouno, Kiyoshi Ujiie, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Dianionic phase-transfer catalyst for asymmetric fluorofunctionalization
3. 学会等名 20th Tetrahedron Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蠅野大輝、丹羽智紀、西橋幸佑、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 エン・オキシムの不斉フッ素環化反応の開発
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西橋幸佑、丹羽智紀、佐藤 瞳、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 、 -二置換アリルアミドの不斉フルオロ脱プロトン化および環化反応
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromichi Egami, Ryo Hotta, Minami Otsubo, Taiki Rouno, Kenji Yamashita, Tomoki Niwa, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Asymmetric Dearomatizing Fluorination of Indole Derivatives under Phase-Transfer Catalysis
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoki Niwa, Hitomi Sato, Ryo Hotta, Taiki Rouno, Kiyoshi Ujiie, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Dianionic Phase transfer catalyst for asymmetric fluorofunctionalizations
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蠟野大輝、丹羽智紀、増田航佑、江上寛通、濱島義隆
2. 発表標題 ナフトール類の脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoki Niwa, Hitomi Sato, Kousuke Nishibashi, Yuji Kawato, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Dianionic phase-transfer catalyst for asymmetric fluorofunctionalizations of allylic amide
3. 学会等名 France-Japan Joint Forum on Organofluorine Chemistry for Future Pharmaceutical/Agricultural and Material Sciences (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江上寛通、堀田 亮、大坪海波、蛸野大輝、山下賢二、丹羽智紀、濱島義隆
2. 発表標題 相間移動触媒を用いたインドール類の脱芳香環化型不斉フッ素化反応
3. 学会等名 第42回日本フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromichi Egami, Taiki Rouno, Minami Otsubo, Ryo Hotta, Kousuke Masuda, Kenji Yamashita, Tomoki Niwa, Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Asymmetric Dearomatizing Fluorinations under Phase-Transfer Catalysis
3. 学会等名 第12回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshitaka Hamashima
2. 発表標題 Dianionic Phase-Transfer Catalyst for Asymmetric Fluorination
3. 学会等名 The 8th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 有機合成化学協会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 224
3. 書名 有機合成のための新触媒反応101	

1. 著者名 Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima	4. 発行年 2020年
2. 出版社 World Scientific	5. 総ページ数 821
3. 書名 Frontiers of Organofluorine Chemistry_Recent Advancements in Monofluorination Reactions	

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立薬学部医薬品創製化学分野 https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/Isocus/ 静岡県立大学医薬品創製化学分野 https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/Isocus/

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