

研究成果概要

1. 研究課題

和 文

炭素－フッ素結合への挿入反応を活用した新規フッ化糖ライブラリ構築

英 文

Development of Library for Glycosyl Fluorides by C-F Bond Insertion

2. 申請者名(代表研究者)

氏 名

西本 能弘

ローマ字表記

Yoshihiro Nishimoto

所属大学・機関名

大阪大学

英訳表記

Osaka University

研究科専攻名・部課名等

大学院工学研究科応用化学専攻

英訳表記

Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering

役職名

准教授

英訳表記

Associate Professor

3.研究目的、成果、今後の見通し

(1) 研究目的

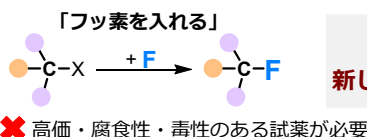
・研究背景

フッ素は、医薬品や農薬、潤滑剤、撥水剤、界面活性剤やさらには有機電子材料などの現代社会を支える高付加価値化合物において重要な置換基である。医薬品や農薬においては、フッ素の導入は代謝安定性や酵素に認識されるミミック効果などの薬剤活性を飛躍的に向上させる。事実、1991～2017年に発売された医薬品の16%にフッ素置換基が含まれる。したがって、有機フッ素化合物の新しい合成方法の開発は現代社会において大きな意義を持つ。しかし、従来法は、フッ素置換基を有機化合物に導入する方法に限られており（従来法：「フッ素を入れる」）、しかも、高価で腐食性・毒性の高いフッ素化試薬が必要である点が問題であった。すなわち、フッ素化合物の合成法の新しい方法論の確立が喫緊の課題となっている。このような背景の中で、応募者は2021年に世界で初めての炭素-フッ素結合への1炭素ユニットの挿入反応によるフッ素化合物の合成法を報告した（申請者のこれまでの研究 *JACS*, **2021**, 20616）。この反応では「フッ素を切る＆つなげる」という革新的なコンセプトが鍵であり、従来法とは全く異なるフッ素化合物の合成法として本提案研究の基礎となっている。

フッ素化合物の重要性



従来の合成法と問題点

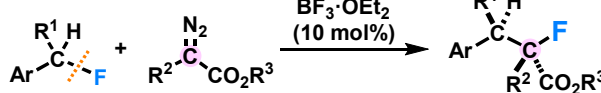


喫緊の課題

新しい方法論が必要

申請者のこれまでの研究

世界初の合成法
「フッ素を切る＆つなげる」



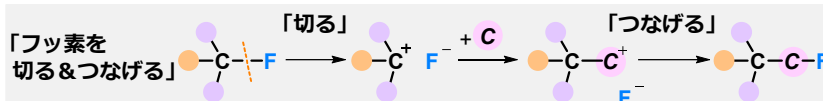
西本能弘, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 20616.



・研究目的

本研究では、炭素-フッ素結合を切断し（切る）、新しい炭素骨格を導入し、再び炭素-フッ素結合を形成する（つなげる）という炭素-フッ素結合への挿入反応を鍵とした革新的なフッ素化合物の合成手法の確立を目的とする（「フッ素を切る＆つなげる」）。上述した応募者独自の炭素-フッ素結合への挿入反応を基盤とする（*JACS*, **2021**, 20616）。この反応形式を様々な反応へ発展させることで、従来法では合成不可能な新しいフッ素化合物を数多く合成し、フッ素化合物の未開拓のケミカルスペースの探索を行い、フッ素機能性材料の発展に大きく貢献する。

目的：「フッ素を切る＆つなげる」による革新的なフッ素化合物の合成方法の確立

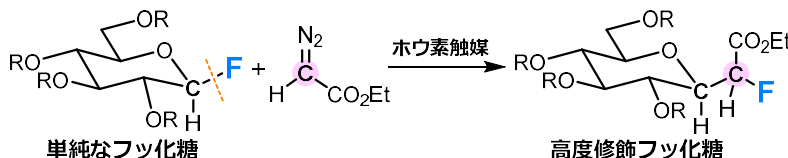


未知のケミカルスペースの開拓
フッ素機能性材料の発展に貢献

具体的な目標としては、単純なフッ化糖からの高度に官能基化されたフッ化糖の合成を行う（高度修飾フッ化糖合成）。近年、高度に修飾された糖鎖はバイオ医薬品として注目されており、フッ素導入による薬理活性の向上が渴望されているが、従来法では困難であった。しかし、応募者の独自手法を用いれば、高度修飾フッ化糖ライブラリの構築が可能となり、次世代バイオ医薬品分野に大きな波及効果をもたらす。

目標：高度修飾フッ化糖合成

次世代バイオ医薬品として注目

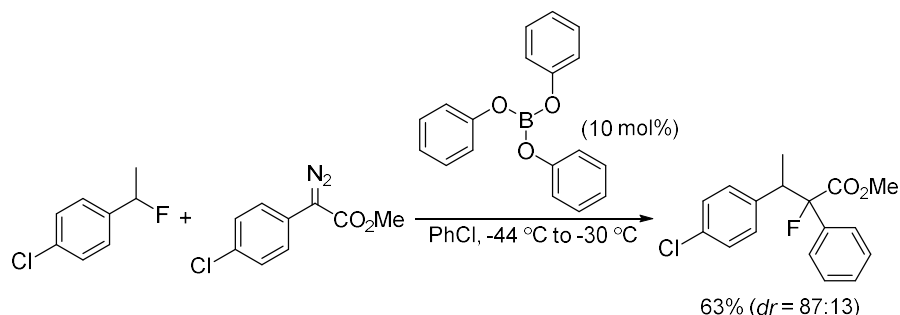


糖鎖のフッ化物ライブラリ構築

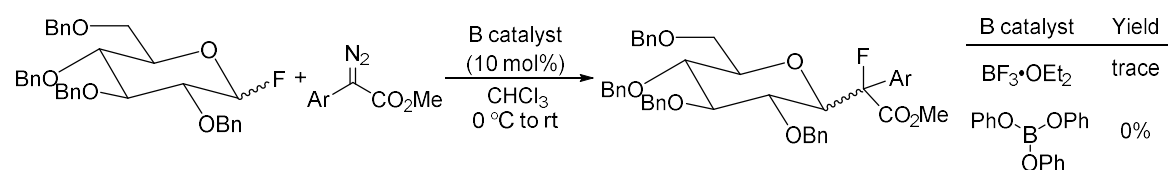
従来法では合成困難
申請者の独創的な化合物群

(2) 成果

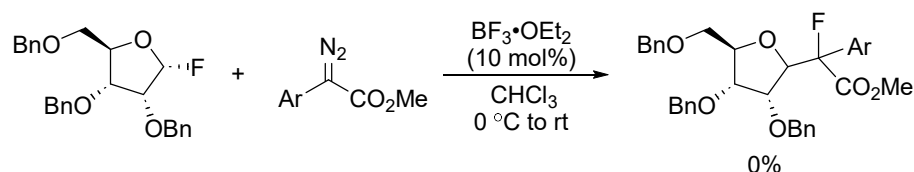
フッ化糖など様々な反応基質に対して適用可能なホウ素触媒を開発するために、モデル反応（ベンジルフルオリドの炭素－フッ素結合へのジアゾエステルへの挿入反応）において、様々なホウ素化合物の触媒能の探索を行った。フッ化アルキル化合物に対しては $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ が適した触媒であった（*JACS*, **2021**, 20616. 初期触媒）。検討の結果、 $\text{B}(\text{OPh})_3$ が $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と同程度の触媒活性を有することを見出した。



そこで、フッ化糖の一種である 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl Fluoride を反応基質として、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ および $\text{B}(\text{OPh})_3$ を触媒とすることでジアゾエステルの挿入反応の検討を行った。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 触媒ではわずかに目的生成物が検出された。一方、 $\text{B}(\text{OPh})_3$ 触媒存在下では、目的の反応は進行しなかった。



次に、フルクトース由来のフッ化糖を反応基質として、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を触媒とすることでジアゾエステルの挿入反応の検討を行った。この場合にも、残念ながら目的生成物は得られなかった。今後、フッ化糖の炭素－フッ素結合へのジアゾエステルの挿入反応の条件検討をさらにっていく予定である。



(3) 今後の見通し

フッ化糖など様々な反応基質に対して適用可能なホウ素触媒を開発する。本研究期間内で $\text{B}(\text{OPh})_3$ が触媒活性を示すことを見出した。この知見を基に、立体的因子と電子的因子でチューニング可能な第三世代触媒を開発する。フッ化糖への応用を指向したモデル化合物 **A** を用いて、最適な触媒チューニングを検討する。