

新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による
革新的反応技術の創出

2020 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書

安田 誠

大阪大学 大学院工学研究科
教授

「ルイス酸－外部刺激」系によるイオン性中間体の活性化

§ 1. 研究成果の概要

外部刺激を用いたルイス酸触媒の新規反応の開発を行なっている検討の過程において、今年度は触媒的変換がきわめて困難な C-F 結合の活性化について、3つの新反応を見出した。(1)ルイス酸-光照射協働作用による、選択的アリル化型 C-F 活性化反応:有機化合物中の C-F 結合を活性化し、他の官能基に変換することは、新材料および創薬の観点から重要な位置付けとなっている。しかし C₃ 以上のパーフルオロアルキル基の触媒的変換例は皆無であった。今回、photoredox 触媒とアリルスズを協働的に作用させることで、パーフルオロアルキル基の選択的アリル化を達成した。光励起した photoredox 触媒からパーフルオロ化合物への一電子移動と、スズのルイス酸性によるフッ素の引き抜きが重要であることが量子化学計算より判明した。また、アリルスズ化合物のラジカル受容能の高さも鍵であった。(2)ルイス酸触媒による1炭素導入型 C-F 活性化反応:有機フッ素化合物の C-F 結合への1炭素導入触媒反応はこれまで報告がなく、新材料および創薬の観点からきわめて興味深い。ベンジルフルオリド系化合物とジアゾカルボニル化合物の反応において、BF₃·OEt₂が、形式的に C-F 結合に1炭素を導入する反応を触媒することを見出した。ホウ素がフッ素の引き抜きと供与の両方を司る反応場として作用することが鍵であることが量子化学計算により判明した。本手法により、TRPC channel inhibitor のフッ素類縁体合成を達成した。(3)フッ化糖のグリコシル化における BF₃·OEt₂の触媒作用の解明と実践的反応開発:フッ化糖の触媒的なグリコシル化の実用的な手法として、当モルの添加剤や過剰の脱水剤を加える系が一般に行われている現状があった。今回、窒素雰囲気グローブボックスで完全に水分を遮断した系において、BF₃·OEt₂の触媒量の添加のみで効率的に反応が進行することを見出した。この手法を活用することで、連続的なグリコシル化にも成功し、α-Gal の合成に応用することができた。

§ 2. 研究実施体制

(1) 安田グループ

- ① 研究代表者: 安田 誠 (大阪大学大学院工学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・カゴ型ルイス酸設計と反応開発に関する研究-電解および光照射の活用
 - ・可視光酸化還元触媒による新規反応の開発
 - ・マイクロ波の非熱的効果の解明と新規反応開発に関する研究

(2) 深瀬グループ

- ① 主たる共同研究者: 深瀬 浩一 (大阪大学大学院理学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・外部刺激制御によるグリコシル化反応の開発
 - ・集積型グリコシル化と late-stage グリコシル化による生物制御分子の創製
 - ・テルペノイド合成

(3) 清水グループ

- ① 主たる共同研究者: 清水 章弘 (大阪大学大学院基礎工学研究科 准教授)
- ② 研究項目
 - ・ルイス酸触媒共存下での電解による多段階ワンポットグリコシル化
 - ・電解応答型カゴ型ルイス酸設計と反応開発に関する研究
 - ・ルイス酸-電解融合系による新規反応開発

(4) 高橋グループ

- ① 主たる共同研究者: 高橋 大介 (慶應義塾大学理工学部 准教授)
- ② 研究項目
 - ・マイクロ波制御グリコシル化反応の開発
 - ・有機光酸触媒の開発と光制御グリコシル化反応の開発
 - ・マイクロフロー法への応用と有用配糖体合成
 - ・外部刺激制御 late-stage グリコシル化反応への応用と有用配糖体合成

【代表的な原著論文情報】

- 1) Naoki Sugihara, Kensuke Suzuki, Yoshihiro Nishimoto, Makoto Yasuda “Photoredox-Catalyzed C-F Bond Allylation of Perfluoroalkylarenes at the Benzylic Position”, Journal of the American Chemical Society, vol. 143, No. 25, pp.9308-9313, 2021
- 2) Wang, Fei, Nishimoto, Yoshihiro, Yasuda, Makoto “Insertion of Diazo Esters into C-F Bonds toward Diastereoselective One-Carbon Elongation of Benzylic Fluorides: Unprecedented BF₃ Catalysis with C-F Bond Cleavage and Re-formation”, Journal of the American Chemical

Society, vol. 143, No. 49, pp.20616–20621, 2021

- 3) Yoshiyuki Manabe, Takuya Matsumoto, Yuka Ikinaga, Yuya Tsutsui, Shota Sasaya, Yuichiro Kadonaga, Akihito Konishi, Makoto Yasuda, Tomoya Uto, Changhao Dai, Kumpei Yano, Atsushi Shimoyama, Ayana Matsuda, Koichi Fukase “Revisiting Glycosylations Using Glycosyl Fluoride by BF₃·Et₂O: Activation of Disarmed Glycosyl Fluorides with High Catalytic Turnover”, *Organic Letters*, vol. 24, No. 1, pp.6–10, 2022
- 4) Asuka Shirakawa, Yoshiyuki Manabe, Roberta Marchetti, Kumpei Yano, Seiji Masui, Alba Silipo, Antonio Molinaro, Koichi Fukase “Chemical Synthesis of Sialyl N-Glycans and Analysis of Their Recognition by Neuraminidase” , *Angewante Chemie International Edition*, vol. 60, No. 46, pp 24686–24693, 2021.
- 5) Atsushi Shimoyama, Flaviana Di Lorenzo, Haruki Yamaura, Keisuke Mizote, Angelo Palmigiano, Molly D. Pither, Immacolata Speciale, Tomoya Uto, Seiji Masui, Luisa Sturiale, Domenico Garozzo, Koji Hosomi, Naoko Shibata, Kazuya Kabayama, Yukari Fujimoto, Alba Silipo, Jun Kunisawa, Hiroshi Kiyono, Antonio Molinaro, Koichi Fukase “Lipopolysaccharide from Gut-Associated Lymphoid Tissue-Resident *Alcaligenes faecalis*: Complete Structure Determination and Chemical Synthesis of its Lipid A” , *Angewante Chemie International Edition*, vol. 60, No. 18, pp 10023–10031, 2021.