

令和元年6月10日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05703

研究課題名(和文) フッ素化反応の原料転換を目指した新規フッ素化反応の開発

研究課題名(英文) Development of New Fluorination Reactions Aiming for Conversion of Raw Materials in Fluorination

研究代表者

北村 二雄 (KITAMURA, Tsugio)

佐賀大学・理工学部・教授

研究者番号：00153122

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：従来のフッ素化反応ではフッ素源としてフッ素ガスが必須となっている。そのため、危険なフッ素ガスを用いない、安全で取り扱いやすいフッ素化反応の開発が切望されている。我々は、危険なフッ素ガスに代わり、より安全で取り扱いやすいフッ化水素酸類をフッ素源に用い、超原子価ヨウ素をメディエーターとする安全で簡便なフッ素化反応を開発し、最終的には、ヨードベンゼン類を触媒とするフッ素化反応を開発した。これにより、フッ素ガスを原料として利用する従来のフッ素化反応の原料転換を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発される技術は、従来のフッ素ガスを用いる方法では為し得なかった、安全かつ選択的フッ素化反応が進行させることができる優れた製造方法である。安全性と製造工程の簡便性、さらに重要なコスト面において、従来法をしのぐフッ素化技術である。これまでのフッ素化技術を一変させるフッ素化反応として産業界へ大きく貢献できる意義ある研究である。

研究成果の概要(英文)：In general, fluorination reactions need fluorine gas as a fluorine source. A safe and convenient fluorination reaction without fluorine gas is desirable. We have developed the safe and convenient fluorine reactions mediated by hypervalent iodine, where safer HF reagents are used as the fluorine source instead of dangerous fluorine gas. Furthermore, catalytic fluorination reactions using iodobenzenes have been developed. We are challenging the raw material conversion of fluorination reactions replacing conventional fluorination reactions using fluorine gas.

研究分野：有機化学

キーワード：フッ素化反応 超原子価ヨウ素 有機フッ素化合物 触媒反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

フッ素化合物は医薬・農薬、機能性材料の分野において広く利用される重要な化合物であるが、これらフッ素化合物の合成として、国内外でこれまで行われてきた方法はフッ素導入としてのフッ素化反応は危険なフッ素ガスを用いるものや Selectfluor 等の高価なフッ素化剤を利用するものが大部分で、また、それらフッ素化剤もフッ素ガスを用いて合成されるため、フッ素ガスは必須となっている。そこで、危険なフッ素ガスを用いない、安全で取り扱いやすいフッ素化反応の開発が切望されている。

近年では、ジフルオロヨードトルエンや Togni フッ素化剤のような超原子価ヨウ素反応剤を用いるフッ素化反応が研究されてきたが、予めジフルオロヨードトルエンや Togni 反応剤の合成が必要であるなど、反応が多段階となり効率が低下するという欠点がある。

以上のように、これまでフッ素化合物の重要性が認識されているにもかかわらず、それらフッ素化合物の合成には改善すべき重要な問題点が残されているのが現状である。このようなフッ素化反応の問題点を解決するため、我々は超原子価ヨウ素の特異な性質に着目し、下記の点をフッ素化反応に利用することを考案した。

超原子価ヨウ素によりフッ化水素を捕捉し、ジフルオロヨードアレーンを調製できれば、フッ化水素酸をフッ素化反応のフッ素源に利用することが可能となる。

ジフルオロヨードアレーンは反応後ヨードアレーンとなるため、酸化により再びジフルオロヨードアレーンへ変換できれば、ヨードアレーンによる触媒的フッ素化反応が達成できる。

2. 研究の目的

従来のフッ素化反応ではフッ素ガスがフッ素源として必須となっている。そのため、危険なフッ素ガスを用いない、安全で取り扱いやすいフッ素化反応の開発が切望されている。

我々は、危険なフッ素ガスに代わり、より安全で取り扱いやすいフッ化水素酸類をフッ素源に用い、超原子価ヨウ素をメディエーターとする安全で簡便なフッ素化反応を開発し、最終的には、ヨードベンゼン類を触媒とするフッ素化反応を実現することを目的とする。これにより、フッ素ガスを原料として利用する従来のフッ素化反応の原料転換を目指し、安心して安全なフッ素化合物の合成法を確立する。

具体的には、フッ化水素をフッ素源とするフッ素化反応を確立するため、1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応の開発、オレフィン類のフッ素化反応の開発、およびアセチレン類のフッ素化反応の開発について行う。

3. 研究の方法

(1) 1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応の開発

我々がすでに開発したヨードシルベンゼンとフッ化水素酸から成るフッ素化剤は、単に混ぜ合わせるだけという簡便な操作でフッ素化反応が実施できるが、ヨードシルベンゼンは長期保存ができない、基質によっては収率の低下がみられる、ヨードベンゼンが副生するため原子効率が悪いなどの問題点があった。また、ヨードベンゼンを触媒とするフッ素化でも、触媒効率が低い、酸化剤が mCPBA に限定されるなどの課題が残されていた。

そこで、これらの問題点・課題を解決し、優れた 1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応条件を確立する。また、触媒的フッ素化反応はヨードアレーンの再酸化に酸化剤を必要とするため、酸化されやすい基質は不向きであるため、量論的フッ素化反応の開発も重要な課題である。

(1-1) 超原子価ヨウ素を用いる量論反応の検討

安定で取り扱いやすいヨードシルベンゼン誘導体を開発する。ヨードシルベンゼンのさらなる機能化並びに結晶性の向上を追求することにより、優れた量論的フッ素化反応が開発できる。

(1-2) 触媒的フッ素化反応の検討

反応後副生するヨードシルベンゼンを再酸化することによりヨードベンゼンを触媒とする全く新しいタイプのフッ素化反応へと展開可能であることを我々は明らかにしたが [Tetrahedron Lett., 2013, 54, 6118] 実用的に利用できる、さらに高効率の触媒反応を開発する。

汎用の酸化剤でも再酸化されるヨードアレーン誘導体をデザインし触媒効率を高めるとともに、mCPBA に代わる安価な再酸化剤のスクリーニングを行い、優れた触媒系を確立する。

本触媒的フッ素化反応では、フッ化物イオンは酸化されにくいいため、強い酸化剤でも選択的にヨードアレーンを酸化できるので、種々の触媒系が構築できるものと考えられる。

(2) オレフィン類のフッ素化反応の開発

芳香族オレフィン類のフッ素化反応はアリール基の転位を伴い gem-ジフルオロエチルアレーンを与える。このため、本法は、ジフルオロエチル基への官能基変換法としても重要である。前述の量論的及び触媒的フッ素化反応で得られた反応条件を芳香族オレフィン類のフッ素化反応に利用することにより、目的の gem-ジフルオロエチルアレーン誘導体の簡便合成法を確立する。

(3) アセチレン類のフッ素化反応の開発

アセチレン類のフッ素化では、フルオロビニルヨードニウム塩が生成することを予備的に見出しているため、簡便合成法とヨードニウム塩を用いる新しい合成法を開発する。

4. 研究成果

従来のフッ素化反応ではフッ素ガスがフッ素源として必須となっている。そのため、危険なフッ素ガスを用いない、安全で取り扱いやすいフッ素化反応の開発が切望されている。我々は、危険なフッ素ガスに代わり、より安全で取り扱いやすいフッ化水素酸類をフッ素源に用い、超原子価ヨウ素をメディエーターとする安全で簡便なフッ素化反応を開発し、最終的には、ヨードベンゼン類を触媒とするフッ素化反応を実現することを目的とする。これにより、フッ素ガスを原料として利用する従来のフッ素化反応の原料転換を目指し、安心して安全なフッ素化合物の合成法を確立する。

(1) 1,3-ジカルボニル化合物のフッ素化反応の開発

触媒の効率を高めるための触媒条件の検討を行った。反応後副生するヨウ素ベンゼンを再酸化することによりヨードベンゼンを触媒とする触媒的フッ素化反応を明らかにしたが、実用的に利用できる、さらに高効率の触媒反応を開発した。従来 20 mol%のヨードベンゼンを触媒として用いていたが、5 mol%の触媒量で良好な結果が得られることを明らかにした。

(2) オレフィン類のフッ素化反応の開発

これまでオレフィンとしてスチレンのような芳香族アルケンのフッ素化反応を行ってきたが、オレフィン類としてホモアリルアミン誘導体のフッ素化反応を検討した。量論的並びに触媒的フッ素化反応を行い、3-フルオロピロリジン誘導体を得ることに成功した。オレフィン類として官能基を有するアルケンのフッ素化反応を行った。カルコン類やシンナミルアルコール類のフッ素化反応に成功した。超原子価ヨウ素とHF反応剤を用いる反応によりカルコン類から1,2-アリール転位を伴った3,3-ジフルオロエチルケトン類が得られた。ヨードトルエンのようなヨウ化物を触媒とするフッ素化反応によっても合成することができた。シンナミルアルコール類のフッ素化反応も超原子価ヨウ素とHF反応剤を用いるフッ素化によりアルコール部位を損なうことなく、フッ素化反応が進行し、3,3-ジフルオロプロパノール誘導体を得ることに成功した。

(3) アセチレン類のフッ素化反応の開発

アセチレン類のフッ素化反応の開発では、フルオロビニルヨードニウム塩が立体選択的に得ることに成功していたが、ヨードアレーンを用いてもフルオロビニルヨードニウム塩を合成できることを明らかにし、簡便な合成法を確立した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7件)

Tsugio Kitamura, Kazuhiro Morita, Haruka Nakamori, Juzo Oyamada, Synthesis of [1]Benzothieno[3,2-b]benzothiophene Derivatives via Successive Iodocyclization/Photocyclization of Alkynes, 査読有, Vol. 84, 印刷中, 2019

DOI: 10.1021/acs.joc.9b002213

Tsugio Kitamura, Kento Yoshida, Shota Mizuno, Azusa Miyake, Juzo Oyamada, Difluorination of Functionalized Aromatic Olefins Using Hypervalent Iodine/HF Reagents, J. Org. Chem., Vol. 83, pp. 14853-14860, 2018

DOI: 10.1021/acs.joc.8b02473

Tsugio Kitamura, Shota Mizuno, Kensuke Muta, Juzo Oyamada, Synthesis of β -Fluorovinylidonium Salts by the Reaction of Alkynes with Hypervalent Iodine/HF Reagents, J. Org. Chem., Vol. 83, pp. 2773-2778, 2018

DOI: 10.1021/acs.joc.7b03223

Tsugio Kitamura, Azusa Miyake, Kensuke Muta, Juzo Oyamada, Hypervalent Iodine/HF Reagents for the Synthesis of 3-Fluoropyrrolidines, J. Org. Chem., Vol. 82, pp. 11721-11726, 2017

DOI: 10.1021/acs.joc.7b01266

Tsugio Kitamura, Keisuke Gondo, Juzo Oyamada, Hypervalent Iodine/Triflate Hybrid Benzdiyne Equivalents: Access to Controlled Synthesis of Polycyclic Aromatic Compounds, J. Am. Chem. Soc., Vol. 139, pp. 8416-8419, 2017

DOI: 10.1021/jacs.7b04483

Tsugio Kitamura, Rin Yamada, Keisuke Gondo, Nobuo Eguchi, Juzo Oyamada, Copper-Free Double Silylation of 1,2-Dibromobenzenes Using Mg/LiCl/DMI System, Synthesis, 査読有, Vol. 49, pp. 2495-2500, 2017

DOI: 10.1055/s-0036-1588726

北村二雄, 超原子価ヨウ素を用いるフッ素化反応: 触媒的および量論的フッ素化反応の開発, 有機合成化学協会誌, 査読有, Vol. 75, pp. 134-143, 2017

DOI: <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.75.134>

[学会発表](計 27件)

Tsugio Kitamura, Kazuhiro Morita, Haruka Nakamori, Juzo Oyamada, New Synthesis of Benzothienobenzothiophene (BTBT) Derivatives, 日本化学会第99春季年会、平成31年3月16日 - 19日、甲南大学、神戸

北村二雄、吉田健人、水野翔太、三宅あずさ、小山田重蔵、超原子価ヨウ素を用いる HF 反応剤による官能基をもつアルケンのフッ素化反応、第 45 回有機典型元素化学討論会、平成 30 年 12 月 13 日 - 15 日、朱鷺メッセ、新潟

吉田健人、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素/HF 反応剤を用いるカルコン類のフッ素化反応、第 21 回ヨウ素学会シンポジウム、平成 30 年 9 月 14 日、千葉大学

Tsugio Kitamura, Kazuhiro Morita, Haruka Nakamori, and Juzo Oyamada, Synthesis of [1]Benzothieno[3,2-b][1]benzothiophene (BTBT) Derivatives via Successive Iodocyclization/Photocyclization of Alkynes, 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, 平成 30 年 8 月 26 日 - 31 日、東京工業大学

Tsugio Kitamura, Recent Development of Hypervalent Iodine Benzyne Equivalents, 6th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, 平成 30 年 7 月 1 日 - 4 日、Cardiff 大学、英国

吉田健人、水野翔太、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いるカルコン誘導体のフッ素化反応、第 55 回化学関連支部合同九州大会、平成 30 年 6 月 30 日、北九州国際会議場

菅 紗弥、北村二雄、小山田重蔵、嵩高い置換基をもつ超原子価ヨウ素化合物の合成と反応、第 55 回化学関連支部合同九州大会、平成 30 年 6 月 30 日、北九州国際会議場

福盛湧基、小山田重蔵、北村二雄、アルキニルヨードニウム塩を用いるイミダゾール誘導体の合成、第 55 回化学関連支部合同九州大会、平成 30 年 6 月 30 日、北九州国際会議場

吉田健人、水野翔太、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いる芳香族オレフィン類のフッ素化反応の開発、第 28 回万有福岡シンポジウム、平成 30 年 5 月 12 日、九州大学百年講堂

北村二雄、権藤圭祐、中村葵、小山田重蔵、超原子価ヨウ素ベンズジイン発生剤の合成と反応、第 44 回有機典型元素化学討論会、平成 29 年 12 月 8 日 - 10 日、仙台市民会館、仙台

Shota Mizuno, Kensuke Muta, Juzo Oyamada, Tsugio Kitamura, Convenient Fluorination of Alkynes Using Hypervalent Iodine Reagents, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry, 平成 29 年 9 月 12 日 - 15 日、犬山、愛知

Tsugio Kitamura, Hypervalent Iodine-Mediated Fluorination, The 8th International Meeting on Halogen Chemistry, 平成 29 年 9 月 12 日 - 15 日、犬山、愛知

北村二雄、権藤圭祐、中村葵、小山田重蔵、超原子価ヨウ素 1,4-ベンズジイン発生剤の合成と反応、第 20 回ヨウ素学会シンポジウム、平成 29 年 9 月 8 日、千葉大学

福盛湧基、北村二雄、小山田重蔵、ベンゾイル酢酸エチルの触媒的フッ素化反応の開発、第 54 回化学関連支部合同九州大会、平成 29 年 7 月 1 日、北九州国際会議場

森田一弘、北村二雄、小山田重蔵、2,7-ジメトキシ[1]ベンゾチエノ[3,2-b][1]ベンゾチオフェン(BTBT)の新規合成法、第 54 回化学関連支部合同九州大会、平成 29 年 7 月 1 日、北九州国際会議場

水野翔太、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いるアルキン類の簡便フッ素化反応、第 54 回化学関連支部合同九州大会、平成 29 年 7 月 1 日、北九州国際会議場

三宅あずさ、牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いたアルケンの分子内環化フッ素化反応の開発、第 54 回化学関連支部合同九州大会、平成 29 年 7 月 1 日、北九州国際会議場

中森晴香、小山田重蔵、北村二雄、ベンゾチエノベンゾチオフェン(BTBT)誘導体の新規合成法、第 54 回化学関連支部合同九州大会、平成 29 年 7 月 1 日、北九州国際会議場

Tsugio Kitamura, Azusa Miyake, and Juzo Oyamada, Hypervalent Iodine-Mediated Intramolecular Aminofluorination of Homoallylamines, 第 23 回日本化学会九州支部・韓国化学会釜山支部合同セミナー、平成 29 年 6 月 14 日 - 16 日、釜山、韓国

水野翔太、牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いたアルキン類の簡便フッ素化反応の開発、2016 ハロゲン利用ミニシンポジウム、平成 28 年 11 月 25 日、佐賀大学

⑳ 三宅あずさ、牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素によるアルケンの分子内アミノフッ素化反応、2016 ハロゲン利用ミニシンポジウム、平成 28 年 11 月 25 日、佐賀大学

㉑ 水野翔太、牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いるアルキン類の簡便フッ素化反応、第 39 回フッ素化学討論会、平成 28 年 9 月 29 日 - 30 日、アバンセ、佐賀市

㉒ 三宅あずさ、牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素によるアルケンの分子内アミノフッ素化反応、第 39 回フッ素化学討論会、平成 28 年 9 月 29 日 - 30 日、アバンセ、佐賀市

㉓ 三宅あずさ、牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素によるアルケンの分子内アミノフッ素化反応、第 19 回ヨウ素学会シンポジウム、平成 28 年 9 月 16 日、千葉大学

- ②5 水野翔太、牟田健祐、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いるアルキン類の簡便フッ素化反応、第 19 回ヨウ素学会シンポジウム、平成 28 年 9 月 16 日、千葉大学
- ②6 Tsugio Kitamura、Hypervalent Iodine-Mediated Fluorination: Catalytic and Stoichiometric Approaches、5th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry、平成 28 年 7 月 3 日 - 6 日、Les Diablerets, Switzerland
- ②7 水野翔太、小山田重蔵、北村二雄、超原子価ヨウ素を用いるアルキン類の簡便フッ素化反応の開発
第 53 回化学関連支部合同九州大会、平成 28 年 7 月 2 日、北九州国際会場

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：小山田 重蔵

ローマ字氏名：(OYAMADA, juzo)

所属研究機関名：佐賀大学

部局名：理工学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁) : 60525393