

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K05779

研究課題名(和文)フルオロメチル基とジフルオロメチル基を有する有機分子の合成研究

研究課題名(英文) Study on the synthesis of organic molecules with monofluoromethyl or difluoromethyl group

研究代表者

花本 猛士 (hanamoto, takeshi)

佐賀大学・理工学部・教授

研究者番号：20228513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：有機フッ素化合物は医薬品や農薬のファインケミカル分野、液晶や電子素子のマテリアルサイエンスの分野、電池や輸送のエネルギーの分野と幅広く利用され現代社会を支えている。その中でも部分フッ素化有機化合物の果たす役割は大きい。フッ素を含む置換基として代表的なトリフルオロメチル基の合成や反応は良く知られているが、類似するモノフルオロメチル基やジフルオロメチル基に関する情報は比較すると少なかった。今回、ジフルオロメチル基の性質や反応性はトリフルオロメチル基にほぼ等しい。しかし、モノフルオロメチル基は導入も比較的困難で、さらに電子求引性や安定性に関してもやや劣ることを明らかにすることが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未知の分子を設計・合成し、従来から知られている分子にはなかった機能を持たせることができれば、これまでに未解決だった諸問題に対して新たな指針やひいては解答を与えることも可能となる。有機フッ素化合物は自然界にほとんど存在しない珍しい有機分子のため、フッ素を含む置換基を有機分子の特定の位置に自在に導入できる方法の確立は新規な有機フッ素化合物を合成する上で大変重要である。フッ素を含む置換基としてトリフルオロメチル基を持つ分子の合成や反応は広く検討されてきたが、これまで情報量の少なかった類似部分構造のジフルオロメチル基やモノフルオロメチル基に関する新たな知見を加えることができた意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Organic molecules bearing fluorine atom(s) significantly contribute to the development in various fields including medicines, agrochemicals, materials, and energy. Among them, we paid attention to organic fluorine compounds containing a monofluoromethyl group or a difluoromethyl group. We demonstrate the following two findings; 1) The property and reactivity of the difluoromethyl group are quite similar to those of the trifluoromethyl group. 2) The chemistry of monofluoromethyl group is slightly different from that of trifluoromethyl group in regard of reactivity, electronic effect, and stability.

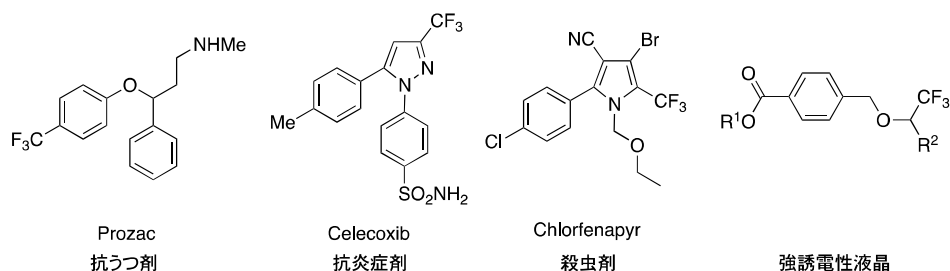
研究分野：化学

キーワード：有機フッ素化学 有機合成反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでに多くの有機フッ素化合物が合成され、医薬品・電子材料などの多方面で利用されて来た。有機フッ素化合物の主要な置換基としてはトリフルオロメチル基 (CF_3) が代表的で、多くの研究がこの置換基に関するものであった(下図)。これに対し、ジフルオロメチル基 (CF_2H) とモノフルオロメチル基 (CFH_2) を持つ化合物の合成に関する研究の報告例は比較的少なかった。一見すると、これらの置換基の差はフッ素の数と水素の数の一つか二つの増減のみであるが、このわずかな違いが有機分子全体に及ぼす性質や合成時における反応性や安定性に及ぼす効果は明確でなかった。そこで、これらの点を少しでも明確にし、今後の含フッ素有機分子設計・合成における新たな指針を与えることを念頭に置いた。

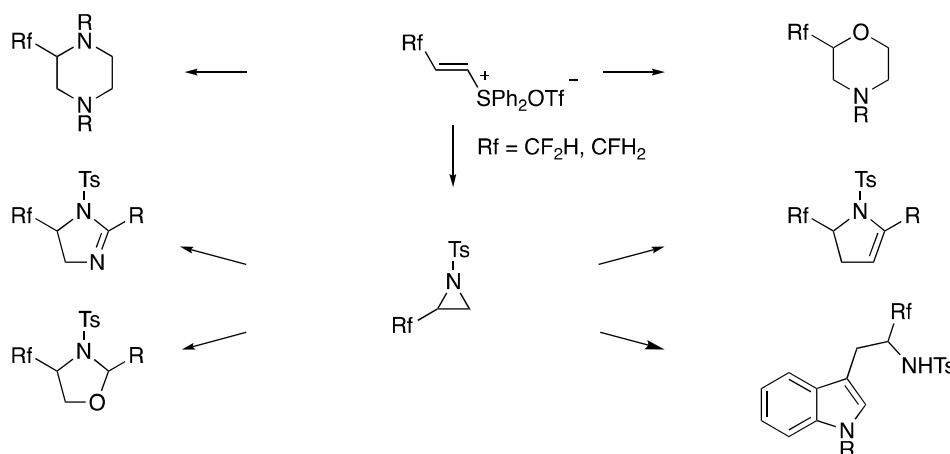


2. 研究の目的

既存の生理活性有機化合物や機能性材料有機分子の基本骨格を変化させずに、この基本骨格にプラスの置換基としてジフルオロメチル基 (CF_2H) とモノフルオロメチル基 (CFH_2) を導入する。そうすることで既存の分子との差を容易に比較することが可能である。とりわけ、トリフルオロメチル基を持つ有機分子の、トリフルオロメチル基のみを上述の二つの置換基で変換出来れば、得られる誘導体分子の反応性や安定性の比較が行いやすい。しかも、分子構造解析に用いる機器分析装置の基本的な解析データ、例えば、NMR のケミカルシフトの差やカップリング定数、結晶であれば、融点の温度差や X 線構造解析による結合長や結合角の変化などの基本的なデータの蓄積もできる。一般的に、置換基としてのフッ素原子団は、同一炭素上のフッ素原子数が増加するにつれて、置換基全体の電気陰性度が増加し、立体的嵩高さも大きくなる。また、脂溶性も上がる反面、極性は低下する。その逆に、フッ素が水素に置き換わることで、水素結合が可能になり、極性が増加することなども考えられる。以上のように有機分子の物性変化ならびに化合物合成に与える反応性の影響を及ぼす因子を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

この目標を達成するために、有機合成反応の開発を基盤として、ジフルオロメチル基 (CF_2H) とモノフルオロメチル基 (CFH_2) を有するビルディングブロックを合成し、その合成化学的利用を実現する。含フッ素ビルディングブロックの鍵骨格は当研究室ですでに開発したビニルスルホニウム塩とし、それを利用することにより反応性の高い三員環化合物の含フッ素アジリジンや含フッ素シクロプロパンを合成することでさらに多くの誘導体に導く計画を立てた。



4. 研究成果

(1) ジフルオロメチル基 (CF₂H) を有する有機フッ素化合物の合成

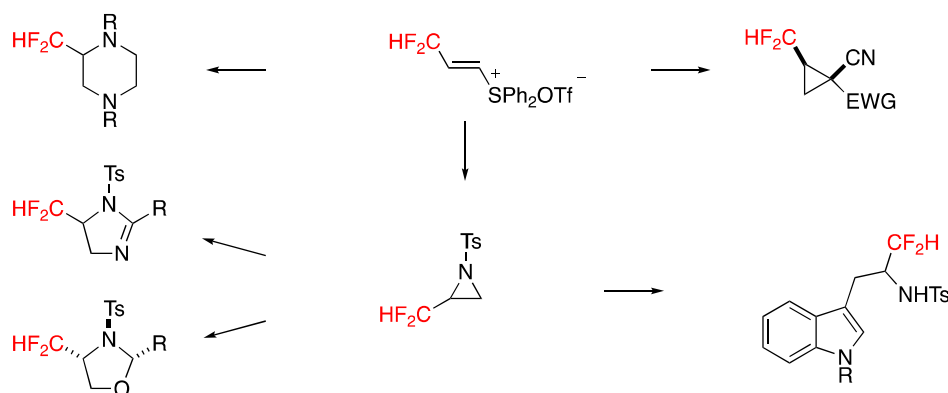
位にジフルオロメチル基を有するビニルスルホニウム塩を用い、活性メチレン化合物との環化反応で対応するシクロプロパン誘導体を合成した。様々な電子求引基を持つ活性メチレン化合物が利用でき、特にシアノ基を持つ活性メチレン化合物との反応では、生成物の立体選択性が非常に高く、ジフルオロメチル基とシアノ基がシス配置を持つことを X 線構造解析から明らかにした。

ビニルスルホニウム塩と 1,2-ジアミノエチレン誘導体を反応させると、環化反応が進行し、対応するピペラジンが一段階で生成することを見いだした。1,2-ジアミノエチレン誘導体の窒素上の保護基が重要で、電子供与性のベンジル基を用いることが重要で、電子求引基のトシル基などを用いると環化反応が進行せずに鎖状化合物が得られることを明らかにした。

ビニルスルホニウム塩とトシルアミドから対応する CF₂H-*N*-Ts-アジリジンを容易に合成した。このアジリジンを用いて、種々の求核剤と開環反応を行った。まず、ルイス酸に AgSbF₆ を用いて、アジリジンとアルデヒドの [3+2] 環化付加反応を行うと、位置ならびに立体選択的に対応する 4-ジフルオロメチル-1,3-オキサゾリジンが高収率で得られることを見いだした。

上記のアジリジンとニトリルの [3+2] 環化付加反応をルイス酸に TiF₄ を用いて行うと、位置選択的に対応する 4-ジフルオロメチル-2-イミダゾリンが高収率で得られることを見いだした。

上記のアジリジンと置換インドールをジエチル亜鉛存在下で反応を行うと、対応するトリプタミン誘導体が選択的に得られることを見いだした。

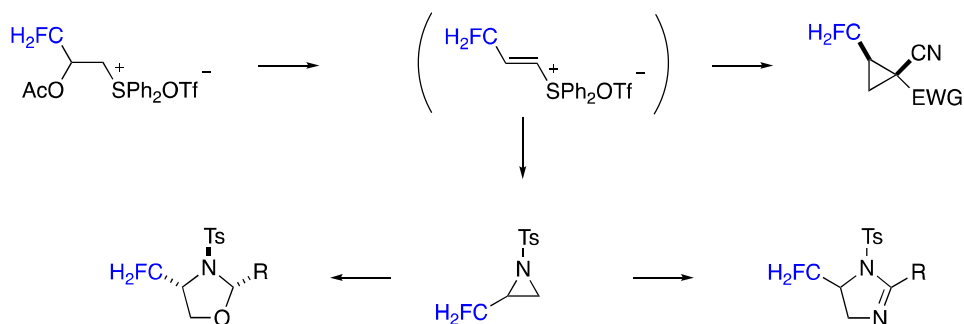


(2) モノフルオロメチル基 (CFH₂) を有する有機フッ素化合物の合成

位にモノフルオロメチル基を有するビニルスルホニウム塩の単離、合成は出来なかったため、位にフッ素、位にアセトキシ基を持つプロピルスルホニウム塩を合成した。これを系中で塩基と処理することで、位にモノフルオロメチル基を有するビニルスルホニウム塩に変換し、活性メチレン化合物との環化反応で対応するシクロプロパン誘導体を合成した。様々な電子求引基を持つ活性メチレン化合物が利用でき、特にシアノ基を持つ活性メチレン化合物との反応では、生成物の立体選択性が非常に高く、モノフルオロメチル基とシアノ基がシス配置を持つことを X 線構造解析から明らかにした。

系中で調製したビニルスルホニウム塩とトシルアミドから対応する CFH₂-*N*-Ts-アジリジンを容易に合成した。アジリジンとアルデヒドの [3+2] 環化付加反応をルイス酸に BF₃·OEt₂ を用いて行うと、比較的高い位置選択性と立体選択性で対応する *cis*-4-モノフルオロメチル-1,3-オキサゾリジンが良い収率で得られることを見いだした。上述のジフルオロメチル基を持つ 1,3-オキサゾリジンとは性質が異なり、加水分解反応を容易に受けることも見いだした。

上記のアジリジンとニトリルの[3+2]環化付加反応をルイス酸に $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて行うと、比較的高い位置選択性で対応する 4-モノフルオロメチル-2-イミダゾリンが得られることを見いだしたが、位置選択性に関してはX線構造解析による裏付けが必要であり検討を続けている。



結論として、ジフルオロメチル基はトリフルオロメチル基と比較してその電子求引性、立体的嵩高さが非常に類似している。一方、モノフルオロメチル基はトリフルオロメチル基と比較して電子求引性ならびに立体的嵩高さがやや劣ることを明らかにした。今後、これらの知見をもとに二つの置換基を導入した生理活性化合物の合成や電子材料への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yuuri Fujiwara, Ryuhei Muta, Keiichi Sato, Hiroaki Haramura, Yasunori Yamada, Takeshi Hanamoto	4. 巻 29
2. 論文標題 A -Fluoro -Acetoxypropyl Sulfonium Salt as an Equivalent of a (Fluoromethyl)vinyl Sulfonium Salt: Reagent for the Facile Synthesis of Monofluoromethylated Cyclopropanes or Aziridines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2372-2376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611000	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 Yui Fukuda, Takumi Kikumura, Saki Sakoda, Genki Ikeda, Yuki Nakamura, Masakazu Dojyo, Yasunori Yamada, Takeshi Hanamoto	4. 巻 30
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of (Z)-2-Bromo-2-CF ₃ -Vinyl Phenyl Sulfide and its Sonogashira Cross-Coupling Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 837-840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611750	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 Hanamoto Takeshi, Hirotaki Kensuke, Irie Akiko, Nakamura Yuki	4. 巻 49
2. 論文標題 Three-Component One-Pot Reactions of 2-Trifluoromethyl-N-nosylaziridine, Primary Amines, and Vinylsulfonium Salts for Convenient Access to CF ₃ -Containing Piperazines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 2488 ~ 2494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1558963	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 該当する
1. 著者名 花本 猛士	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 含フッ素ビニルスルホニウム塩の合成と合成化学的展開	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 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 石川卓也、吉木道哉、田中智也、尾形健有、山田泰教、花本猛士	4. 巻 48
2. 論文標題 Regioselective Synthesis of Difluoromethylated Oxazolidines and 2-Imidazolines	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1322, 1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0035-1560414	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 廣瀧謙亮、山口浩平、花本猛士	4. 巻 27
2. 論文標題 Base-Free Synthesis of CF ₃ -Containing -Triptamine Derivatives from N-Nosyl-2-CF ₃ -Aziridine and Indoles	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2846, 2850
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588601	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16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 藤原夕莉、牟田龍平、花本猛士
2. 発表標題 -CH ₂ F-ビニルスルホニウム塩等価体の合成と反応
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田優衣、藤原夕莉、池田源己、牟田龍平、中村祐輝、花本猛士
2. 発表標題 -プロモ- -CF ₃ -ビニルスルフィドの選択的合成と反応
3. 学会等名 第55回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤原夕莉、牟田龍平、佐藤慧一、原村浩彰、山田泰教、花本猛士
2. 発表標題 -CH ₂ F-ビニルスルホニウム塩等価体の合成とCFH ₂ 含有三員環への展開
3. 学会等名 第41回フッ素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田優衣、藤原夕莉、池田源己、菊村拓己、迫田紗紀、中村祐輝、山田泰教、花本猛士
2. 発表標題 -プロモ- -CF ₃ -ビニルスルフィドの合成化学的利用
3. 学会等名 第41回フッ素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福田優衣、花本猛士
2. 発表標題 Cross-coupling reaction of -bromo- -CF ₃ -vinyl sulfide
3. 学会等名 The 2nd Tri-U Soochow-Saga-Daegu University International Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花本猛士
2. 発表標題 Synthesis and applications of fluorine(s)-containing vinyl sulfonium salts
3. 学会等名 The 2nd Tri-U Soochow-Saga-Daegu University International Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村祐輝、花本猛士
2. 発表標題 -(トリフルオロメチル)ピニル誘導体の簡便合成
3. 学会等名 第27回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花本猛士
2. 発表標題 Ring-opening reaction of 2-trifluoromethyl-N-nosyl-aziridine under neutral conditions
3. 学会等名 the 10th Japanes-French Joint Seminar on Fluorine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村祐輝、花本猛士
2. 発表標題 フルオロアセチレン誘導体の合成研究
3. 学会等名 第40回フッ素化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣瀧謙亮、入江晶子、中村祐輝、花本猛士
2. 発表標題 CF ₃ 基を含むピペラジンの簡便合成
3. 学会等名 第40回フッ素化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村祐輝、花本猛士
2. 発表標題 Study on the preparation of fluoroacetylene derivatives
3. 学会等名 the Tri-U International Joint Symposium 2017 Daegu-Saga-Soochow University (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花本猛士
2. 発表標題 Synthesis and reactions of fluorinated aziridines
3. 学会等名 the Tri-U International Joint Symposium 2017 Daegu-Saga-Soochow University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Hanamoto, Takuya Ishikawa, Michiya Yoshiki, Fumihiro kurosato, Tomoya Tanaka, Kentoo Ogata, Yasunori Yamada
2. 発表標題 Regioselective ring-opening reactions of 2-difluoromethyl-N-Ts-aziridines
3. 学会等名 18th European Symposium on Fluorine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 道城正和、花本猛士
2. 発表標題 含フッ素不飽和スルホニウム塩の合成と反応
3. 学会等名 第39回フッ素化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 中村祐輝、花本猛士
2. 発表標題 トリフルオロエチリデンマロン酸エステルの合成と反応
3. 学会等名 第39回フッ素化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 廣瀧謙亮、山口浩平、花本猛士
2. 発表標題 2-CF3-Ns-アジリジンとインドールの熱による開環反応
3. 学会等名 第39回フッ素化学討論会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔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