様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４ 年　４ 月 ２６ 日現在

機関番号：１７２０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：１９Ｋ０５４２３

研究課題名（和文）超原子価ヨウ素によるフッ素の極性変換を利用する新規フッ素化反応の開発と応用

研究課題名（英文）Development and application of new fluorination reactions utilizing the umpolung of fluorine by hypervalent iodine

研究代表者
北村　二雄（Kitamura, Tsugio）
佐賀大学・理工学部・客員研究員
研究者番号：００１５３１２２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：従来困難であったHF反応剤によるフッ素化反応を開発し、より安全で簡便なフッ素化反応を開発した。
含フッ素アルケン合成として有用な、環状のベンズヨードキソール構造を付与させた安定なβ-フルオロアルケニルヨードニウム塩の合成法を開発した。o-ヨードシル安息香酸/HF反応剤を用いて芳香族アルケンのフッ素化を行うとともに、反応後ヨウ素反応剤を回収する有用なフッ素化反応技術を開発した。種々の含フッ素化合物合成のビルディングブロックとして有用なヨウ素を用いるアルケンのフッ素化反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の特徴は、フッ化物イオンを陽イオンに極性変換することに着目したところである。フッ化物イオンの極性変換は困難であるが、超原子価ヨウ素を用いて最も電気陰性度の高いフッ素の極性変換を行うもので、独創的で、極めて意義ある研究である。さらに、ヨードベンゼンを触媒とする触媒的フッ素化反応にも応用することができる。
超原子価ヨウ素を利用することにより、従来困難であったフッ化水素反応剤によるフッ素化反応を開発し、医薬・農薬の原料として有用な有機フッ素化合物をより安全に、かつ簡便な操作で合成し、安価なフッ素化合物を提供し、社会に貢献することができる。

研究成果の概要（英文）：This report describes the development of safer and more convenient fluorination reactions using HF reagents. Important results include (1) synthesis of β-fluoroalkenyl iodonium salts bearing a cyclic benziodoxole structure, (2) fluorination of alkenes with o-iodosylbenzoic acid/HF reagents and recovery of o-iodobenzoic acid, and (3) iodofluorination of alkenes using iodine. The products obtained in this study are useful as building blocks for synthesizing various fluorine-containing compounds.

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　求電子的フッ素化　触媒的フッ素化　含フッ素有機化合物　フッ化水素

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

有機フッ素化合物はフッ素の特異な性質により生物活性化合物や機能性材料として重要な化合物で、フッ素化反応はこれら有機フッ素化合物合成の必須の手段となっている。しかしながら、従来のフッ素化反応はフッ素ガスを用いて行われている。また、Selectfluor 等の有用なフッ素化剤もフッ素ガスを用いて合成されるため、これまでの有機フッ素化合物の合成はほとんどフッ素ガスを用いて行われているといっても過言ではない。しかしながら、フッ素ガスは毒性が高く取り扱いが困難で、熟練した技術や特殊な設備が必要とされる。このため、フッ素ガスを使用しない、より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。

そこで、申請者は、フッ酸は安価な液体で、フッ素ガスに比べると安全に取り扱いができるため、その利用を検討し、フッ素ガスから液体のフッ酸に代替するフッ素化の原料転換を図ることを考案した。

フッ化水素をフッ素化剤として利用するには、求核的なフッ化物イオンを求電子的なフッ素カチオンに変換する必要がある。それが達成できれば、フッ素ガス同様の優れた求電子的反応性を示すと考えられる。しかしながら、フッ素原子は電気陰性度が最も高く、一般に極性変換は困難である。そこで、超原子価ヨウ素を利用することによりフッ化物の求核性を保ちながら求電子性を創出させる、すなわち、$ArIF_2$ は F^+の合成的等価体（Synthon）としてフッ素化に利用できると考えた。

ヨードシルアレーン（ArIO）とフッ酸を混ぜて得られる ArIO/HF 反応剤は、$[ArI^+F\ FHF^-]$のように活性化しフッ素化反応を行うことができるため、$ArIF_2$ の調製と $ArIF_2$ の活性化を一挙に行えるという優れたフッ素化反応剤となる。

２．研究の目的

超原子価ヨウ素を利用することにより、従来困難であった HF 反応剤によるフッ素化反応を開発し、医薬・農薬の原料として有用な有機フッ素化合物をより安全に、かつ簡便な操作で合成し、安価なフッ素化合物を提供し、社会に貢献することを本研究の目的とする。

本研究の特徴は、フッ化物イオンを極性変換することに着目したところである。求核剤の極性変換はこれまで研究例があるが、フッ化物イオンの極性変換を提唱する研究は我々が最初である。これは、超原子価ヨウ素を用いて最も電気陰性度の高いフッ素の極性変換を行うもので、独創的で、極めて意義ある研究である。さらに、ヨードアレーンを触媒とする触媒的フッ素化反応にも応用できるものである。

超原子価ヨウ素の求電子性を利用して、フッ化物イオンの求核性を維持したままフッ素化反応を行うという手法は、超原子価ヨウ素化合物とフッ酸を混ぜるだけという極めて簡便な操作で、$ArIF_2$ の調製と HF による $ArIF_2$ の活性化の二つを一挙に実施するという操作上極めて簡便かつより安全なフッ素化反応となっている。

３．研究の方法

（１）医薬品への応用を目指した含フッ素化合物の合成法の開発

ペプチドミミックとして有用なβ-フッ化ビニル化剤の合成と応用について検討した。フッ化ビニル構造はペプチド内のアミド構造のミメティックとして有用であるため、フッ化ビニル化剤の開発は創薬研究において重要である。フッ化ビニル化剤として、すでにβ-フルオロアルケニルヨードニウム塩の合成を明らかにしたが、このヨードニウム塩は安定性に乏しく、改善が必要であった。そこで、本研究では、環状のベンズヨードキソール構造を付与させることにより安定化を図り、安定なフッ化ビニル化剤の開発を行い、一般性のある有用な合成方法を確立する。

（２）高効率触媒的フッ素化反応のための新規触媒の探索とフッ素化への応用

申請者は、ArI を触媒とするフッ素化反応が実施できることを世界的に初めて報告した。しかしながら、これまで用いられたヨードベンゼンやヨードトルエンは通常 20 mol%の触媒が必要である。高性能で高活性な触媒を検討する。

（３）ヨウ素を用いるフッ素化反応の開発

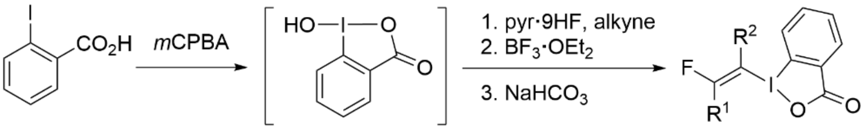
超原子価ヨウ素を用いるアルケンのフッ素化反応では、ビシナルあるいはジェミナルなジフッ素化物が生成する。この反応はβ-フルオロアルキルヨージナン中間体を経て進行する。そこで、超原子価ヨウ素の代わりにヨウ素を用いることにより、β-フルオロアルキルアイオダイドが得られ、β-フルオロアルキル化剤として含フッ素化合物合成に利用できることを検討する。

４．研究成果

（１）医薬品への応用を目指した含フッ素化合物の合成法の開発

フッ化ビニル化剤として、すでにβ-フルオロアルケニルヨードニウム塩の合成を明らかにしたが、このヨードニウム塩は安定性に乏しく、改善が必要であった。そこで、環状のベンズヨー

ドキソール構造を付与させた安定なβ-フルオロアルケニルヨードニウム塩の合成を行った。*o*-ヨード安息香酸を mCPBA で処理したのち、HF・ピリジン錯体とアルキンを反応させた。反応混合物を BF_3・エーテル錯体で処理したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチすると、*β*-fluorovinylbenziodoxolone を得ることができた。内部アルキンに対しては中程度の収率であったが、末端アルキンに対して良い収率で生成物を得ることができた。この反応は、*o*-ヨード安息香酸は 1-hydroxy-1,2-benziodoxolone を経て進行すると考えられたため、1-hydroxy-1,2-benziodoxolone を用いて同様にアルキンと反応させると、良好な収率で β-fluorovinylbenziodoxolone が得られることがわかった（Scheme 1）。

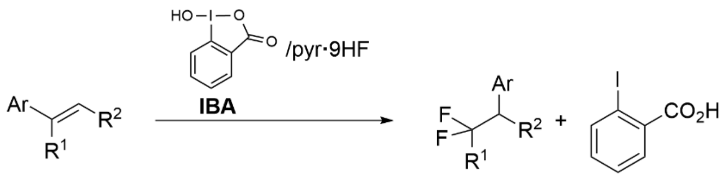


Scheme 1

このようにして得られた *β*-fluorovinylbenziodoxolone は安定な結晶で取り扱いやすいため、有用なβ-フルオロアルケン合成のビルディングブロックとして有用である。

（２）高効率触媒的フッ素化反応のための新規触媒の探索とフッ素化への応用

1,3-ジカルボニル化合物においては、従来 20 mol%のヨードアレーン触媒を 5 mol%まで減少できたが、アルケンのフッ素化反応では良好な結果が得られなかった。そこで、ヨードアレーン回収を目的とした ArIO/HF 反応剤によるフッ素化反応を検討した。*o*-ヨードシル安息香酸 (IBA) は反応後 *o*-ヨード安息香酸に還元されるため、容易に回収可能である。そこで、他の超原子価ヨウ素/HF 反応剤との反応性の比較及びヨウ素反応剤の回収を目的に IBA/HF 反応剤による芳香族オレフィンのフッ素化反応を行った。スチレンや置換スチレンに対して 2,2-ジフルオロエチルベンゼン誘導体が良好な収率で得られ、1-フェニル-1-プロペンや 1,1-ジフェニルエチレンに対しても対応するフッ素化物が良い収率で得られた（Scheme 2）。一方、反応溶液をアルカリ抽出することにより *o*-ヨード安息香酸を回収することができた。

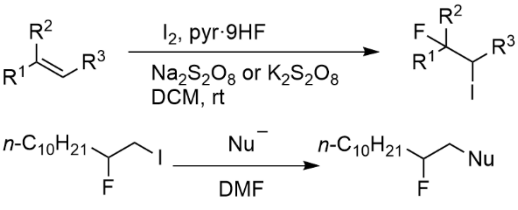


Scheme 2

IBA を用いるフッ素化反応はこれまでの PhIO 等の非環状超原子価ヨウ素化合物に比べ反応性は劣るが、電子豊富な芳香族オレフィンに対してフッ素化反応が良好に進行し、ArIO は *o*-ヨード安息香酸として回収し再利用できることがわかった。

（３）ヨウ素を用いるフッ素化反応の開発

超原子価ヨウ素を用いるアルケンのフッ素化反応では、フッ素化された超原子価ヨウ素中間体は不安定で直ちにジフッ素化生成物になる。超原子価ヨウ素の代わりにヨウ素分子を用いることにより、フッ素化された中間体を捕捉でき、合成ビルディングブロックとして利用できると考えた。酸化剤として $K_2S_2O_8$ 又は $Na_2S_2O_8$ 存在下でアルケンをヨウ素及び HF・ピリジン錯体と反応させると、ヨウ素−フッ素化反応が進行し、2-フルオロアルキルアイオダイドが良好な収率で得られた。さらに、得られた 2-フルオロアルキルアイオダイドを求核剤と作用させることにより含フッ素化合物を高収率で合成することができ、種々の含フッ素化合物合成のビルディングブロックとして有用であることがわかった（Scheme 3）。



Scheme 3

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計5件（うち査読付論文　3件／うち国際共著　2件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Han Jianlin、Butler Greg、Moriwaki Hiroki、Konno Hiroyuki、Soloshonok Vadim A.、Kitamura Tsugio	４．巻 25
２．論文標題 Kitamura Electrophilic Fluorination Using HF as a Source of Fluorine	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Molecules	６．最初と最後の頁 2116～2116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules25092116	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 Li Wang、Kitamura Tsugio、Zhou Yangliu、Butler Greg、Han Jianlin、Soloshonok Vadim A.	４．巻 240
２．論文標題 Electrophilic fluorination using PhIO/HF・THF reagent	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Journal of Fluorine Chemistry	６．最初と最後の頁 109670～109670
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jfluchem.2020.109670	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 Kitamura Tsugio、Sato Rinka、Morita Hikari、Kitamura Daichi、Oyamada Juzo、Higashi Masahiro、Kishikawa Yosuke	４．巻 2020
２．論文標題 Convenient access to stable β-fluorovinyl-substituted 1,2-benziodoxolones	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Arkivoc	６．最初と最後の頁 25～34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24820/ark.5550190.p011.291	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 北村二雄	４．巻 2019
２．論文標題 超原子価ヨウ素ベンザイン・ベンズジイン発生剤の開発	５．発行年 2019年
３．雑誌名 SIS Letters	６．最初と最後の頁 2-10
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 北村二雄	４．巻 49
２．論文標題 超原子価ヨウ素を利用するフッ化水素反応剤によるフッ素化反応の開発	５．発行年 2020年
３．雑誌名 ファインケミカル	６．最初と最後の頁 5-16
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10件（うち招待講演　2件／うち国際学会　5件）

１．発表者名 Tsugio Kitamura, Kento Yoshida, Shota Mizuno, Azusa Miyake, Juzo Oyamada, Masahiro Higashi, Yosuke Kishikawa
２．発表標題 HYPERVALENT IODINE-PROMOTED FLUORINATION OF FUNCTIONALIZED AROMATIC OLEFINS
３．学会等名 International Conference on Fluorine Chemistry 2019 Himeji（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Hikari Morita, Juzo Oyamada, Tsugio Kitamura, Masahiro Higashi, Yosuke Kishikawa
２．発表標題 Convenient Synthesis of beta-Fluorovinyliodanes from Alkynes and Iodoarenes
３．学会等名 The 24th Joint Seminar of the Kyushu Branch of the CSJ and the Busan Branch of KCS（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Tsugio Kitamura, Hikari Morita, Shota Mizuno and Juzo Oyamada
２．発表標題 HYPERVALENT IODINE-MEDIATED FLUORINATION OF ALKYNES. SYNTHESIS OF 2-FLUOROVINYL IODONIUM SALT
３．学会等名 The XIII International Conference on Heteroatom Chemistry（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 菅紗弥、小山田重蔵、北村二雄
２．発表標題 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
３．学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 河本龍一、小山田重蔵、北村二雄
２．発表標題 ヨウ素をメディエーターとするHF反応剤によるアルケン類のフッ素化反応
３．学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 中村勇太、辻有紗、小山田重蔵、北村二雄
２．発表標題 ヨードアレーン触媒を用いるフッ素化反応と触媒の回収
３．学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
４．発表年 2019年

１．発表者名 河本龍一、小山田重蔵、北村二雄、東　昌弘、岸川洋介
２．発表標題 ヨウ素をメディエーターとするHF反応剤によるアルケンのフッ素化反応
３．学会等名 第22回ヨウ素学会シンポジウム
４．発表年 2019年

１．発表者名 Tsugio Kitamura
２．発表標題 Convenient Access to beta-Fluoroalkenyl-lamda3-iodanes
３．学会等名 The 9th International Meeting on Halogen Chemistry（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Tsugio Kitamura
２．発表標題 Iodocyclization/photocyclization approach to diverse benzothienobenzothiophene (BTBT) derivatives
３．学会等名 The 11th International Symposium on Nano & Supramolecular Chemistry（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 北村二雄、森田　光、佐藤鈴佳、小山田重蔵
２．発表標題 酸化剤存在下o-ヨード安息香酸を用いるアルキンのフッ素化反応
３．学会等名 第45回有機典型元素化学討論会
４．発表年 2019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
研究分担者	小山田　重蔵 (Oyamada Juzo) (60525393)	佐賀大学・理工学部・助教 (17201)	

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