

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：32619

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05567

研究課題名(和文)新規HF-塩基錯体の合成とフッ素資源循環プロセスへの展開

研究課題名(英文) Synthesis of Novel HF-Base Complexes and Their Application to Fluorine Recycling System

研究代表者

田嶋 稔樹 (Tajima, Toshiki)

芝浦工業大学・工学部・教授

研究者番号：50361770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：KFと固体酸のカチオン交換反応に基づき定量的に生成したHFを利用し、HFと種々の塩基を作用させることで求核性の高い多種多様なHF-塩基錯体(求核的フッ素化剤)を合成することに成功した。さらに、アリールエポキシドの開環フッ素化をモデル反応とすることで、合成したHF-塩基錯体の反応性評価を行った。その結果、用いる塩基の塩基性度や構造によって、HF-塩基錯体の反応性が大きく変化することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機フッ素化合物は医薬品や農薬、機能性材料などにおいて幅広く利用されており、その需要は益々高まっている。これに対し、本研究成果は有機フッ素化合物を合成するためのフッ素化剤(HF-塩基錯体)の新たな合成法を提供するものであり、さらにHF-塩基錯体の反応性を学術的に明らかにした。また、HF-塩基錯体を固体塩基に応用することで、HFを含む廃液からのHFの回収の実現について、その可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：We have successfully synthesized a variety of HF-base complexes (nucleophilic fluorinating agents) based on cation exchange reaction between KF and a solid-supported acid. Furthermore, the reactivity of the synthesized HF-base complexes was evaluated by using the ring-opening fluorination of aryl epoxide as a model reaction. As a result, it was clarified that the reactivity of the HF-base complexes changes greatly depending on the basicity and structure of the base used.

研究分野：有機電気化学

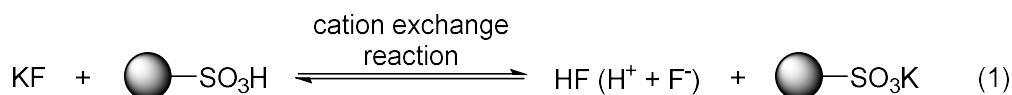
キーワード：HF-塩基錯体 有機強塩基 KF 固体酸 カチオン交換反応 電解フッ素化 求核的フッ素化

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は医薬品の20%以上、農薬の30%以上を占めており、その重要性は益々高まっている。しかしながら、有機フッ素化合物は天然にはほとんど存在しないことから、その新たな合成法の開発は非常に重要な研究課題である。また、有機化合物にフッ素を導入するためのフッ素化剤として、フッ化水素 (HF) およびフッ素ガス (F₂) が広く利用されているが、これらは強い毒性、腐食性、さらには爆発性を有することから、より安全なフッ素化剤の開発が強く求められている。これに対し、フッ化カリウム (KF) は最も安全かつ安価なフッ素化剤の1つとして知られている。しかしながら、KFはほとんどの有機溶媒に対して難溶であり、有機溶媒中での使用は困難である。

有機溶媒中でKFをフッ素化剤として用いるために、①高沸点の極性有機溶媒中でKFの解離を促進する方法または②クラウンエーテルなどの相間移動触媒を用いてKFの解離を促進する方法が報告されており、特に②はKFをフッ素化剤として用いるフッ素化法の最も有力な手法として知られている。しかしながら、クラウンエーテルは非常に高価であり、その再利用も困難である。

これに対し、我々は金属イオン (K⁺など) とのカチオン交換能を有する固体酸に着目し、KFと固体酸のカチオン交換反応に基づきアセトニトリル中でKFの解離を促進することに成功した (Eq. 1)。さらに、KFと固体酸のカチオン交換反応の反応プロセスを最適化することで、KFから定量的にHFを生成することにも成功した。生成したHFのフッ化物イオンは求核性が低いことから、フッ化物イオンの求核性を向上させることが研究開始当初の課題であった。



2. 研究の目的

本研究では、KFと固体酸のカチオン交換反応 (Eq. 1) に基づき定量的に生成したHFを利用し、HFと種々の塩基を作用させることで求核性の高い多種多様なHF-塩基錯体を合成し、その反応性と塩基 (塩基性度や構造) の関係を体系的に明らかにすることを目的とした。さらに、本研究で得られたHF-塩基錯体の知見を元に、HF-塩基錯体をキーマテリアルとする新たなフッ素資源循環プロセスを構築することを更なる目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新規 HF-塩基錯体の合成と構造解析

KFと固体酸のカチオン交換反応 (Eq. 1) により定量的に生成したHFに対し種々の塩基を作用させることで、新たなHF-塩基錯体を合成した (Fig. 1)。さらに、得られたHF-塩基錯体についてNMRや単結晶X線構造解析を行った。

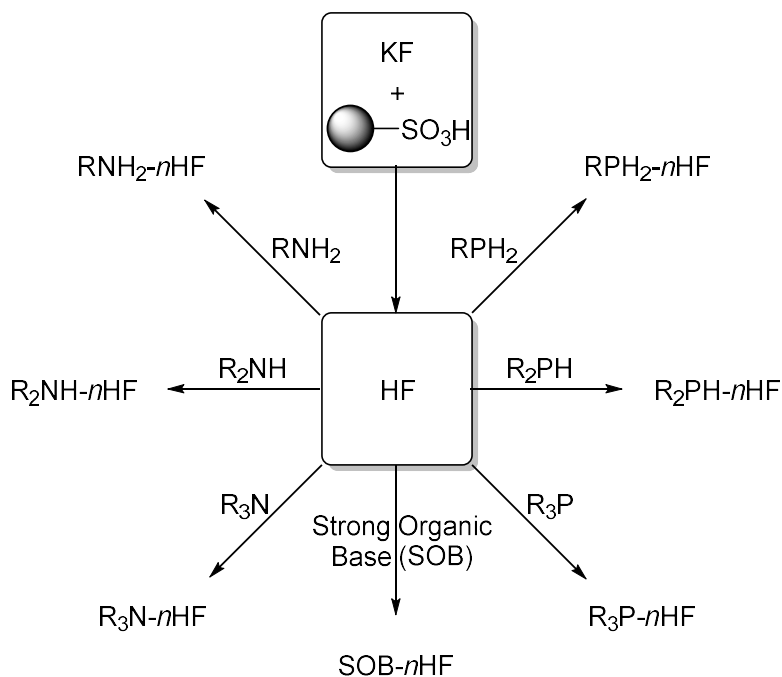


Fig. 1 KFと固体酸のカチオン交換反応に基づくHF-塩基錯体の合成

(2) HF-塩基錯体の反応性評価とそのデザイン指針

アリールエポキシドの開環フッ素化は、酸存在下では S_N1 反応が、酸非存在下では S_N2 反応が進行することが知られている (Fig. 2)。そこで、新たに合成した HF-塩基錯体の反応性を評価するために、HF-塩基錯体を用いてアリールエポキシドの開環フッ素化を行った。

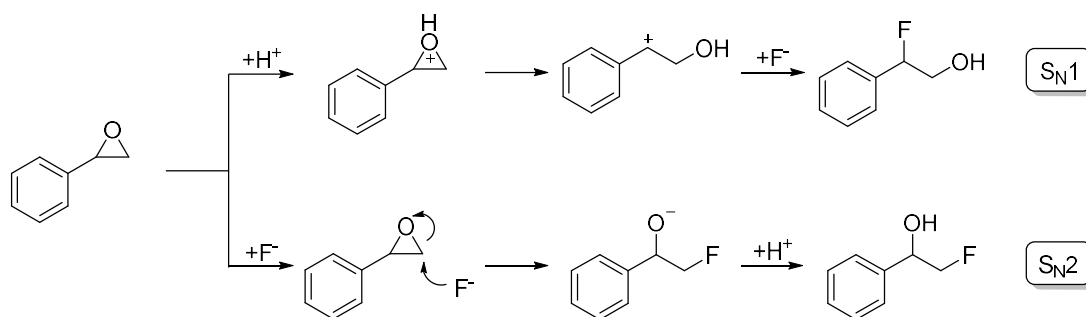


Fig. 2 アリールエポキシドの開環フッ素化

4. 研究成果

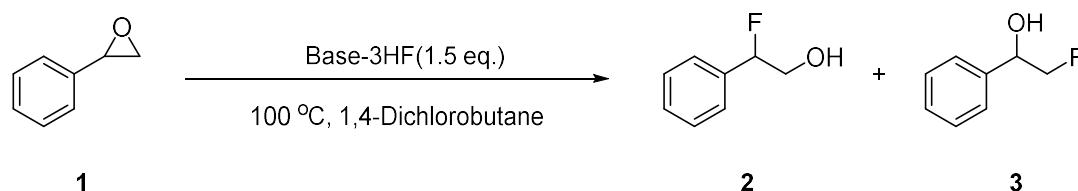
(1) 新規 HF-塩基錯体の合成と構造解析

KF と固体酸のカチオン交換反応 (Eq. 1) により定量的に生成した HF に対し、種々のホスフィン、アミン (第一級、第二級、第三級アミン)、さらに 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)、1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)、7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (MTBD) などの有機強塩基を作用させたところ、ホスフィンには 1.5HF 錯体、アミンおよび有機強塩基は 3HF 錯体が減圧下でも安定な錯体として得られることが明らかになった。

(2) HF-塩基錯体の反応性評価とそのデザイン指針

まず、ヘキシルアミン (n -HexNH₂)、ジヘキシルアミン (n -Hex₂NH) およびトリヘキシルアミン (n -Hex₃N) の 3HF 錯体を用いて、**1** の開環フッ素化を行った (Table 1)。第一級アミンである n -HexNH₂ (Entry 1) および第二級アミンである n -Hex₂NH (Entry 2) を用いたところ、主に S_N1 反応が進行し、フッ素化体 **2** が選択的に生成した。これに対し、第三級アミンである n -Hex₃N を用いたところ (Entry 3)、 S_N2 反応がわずかに進行し、 S_N1 生成物である **2** に加え、 S_N2 生成物であるフッ素化体 **3** が生成した。一方、対カチオンが嵩高いとフッ化物イオンがより裸の状態に近づき、その求核性が向上することが知られている。そこで、HF に作用させる塩基の嵩高さがフッ化物イオンの求核性に影響しているのではないかと考え、嵩高さの異なる第三級アミンとして Et₃N (Entry 4) および n -Oct₃N (Entry 5) の 3HF 錯体を用いて開環フッ素化を行ったが、反応の選択性に大きな差は見られなかった。これはアミンの嵩高さが HF の配位空間に大きく影響していないことを示唆している。これらの結果から、第一級アミンおよび第二級アミンの構造がフッ化物イオンの求核性に影響していることが示唆された。すなわち、第一級アミンおよび第二級アミンは窒素原子上に水素を持っているため水素結合ドナーとして働き、フッ化物イオンの求核性を低下させているものと考えられる。

Table 1 アミン-3HF 錯体を用いた **1** の開環フッ素化

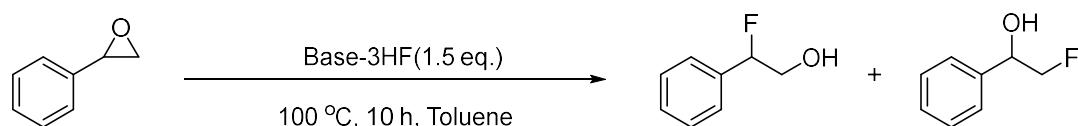


Entry	Base	Time (h)	Yield of 2 and 3 (%) ^{a)}	2 : 3 ^{a)}
1	n -HexNH ₂	1	62	99 : 1
2	n -Hex ₂ NH	0.5	65	98 : 2
3	n -Hex ₃ N	6	64	89 : 11
4	Et ₃ N	6	64	90 : 10
5	n -Oct ₃ N	6	55	90 : 10

^{a)} Determined by ¹⁹F NMR spectroscopy.

次に、有機強塩基である DBU (Entry 1)、TBD (Entry 2) および MTBD (Entry 3) の 3HF 錯体を用いて開環フッ素化を行ったところ、アミン-3HF 錯体を用いた場合と比較して、より S_N2 反応が進行した (Table 2)。これは HF に作用させる塩基の塩基性が高いと HF のプロトンが強く捕捉され、フッ化物イオンがより裸の状態に近づいたためにその求核性が向上したものと考えられる。また、これらの有機強塩基-3HF 錯体の反応性を比較すると、反応選択性が塩基性のみ依存していないことが明らかとなった。例えば、TBD は最も高い塩基性を持つにもかかわらず、ほかの有機強塩基と比べて、 S_N2 生成物である **3** の選択性が低くなった。この TBD も第一級および第二級アミンと同様に窒素原子上に水素を持っているため水素結合ドナーとして働き、フッ化物イオンの求核性を低下させているものと考えられる。

Table 2 有機強塩基-3HF 錯体を用いた **1** の開環フッ素化



1			2	3
Entry	Base	pK_a (in MeCN)	Yield of 2 and 3 (%) ^{a)}	2 : 3 ^{a)}
1	DBU	24.34	55	67 : 33
2	TBD	26.03	62	77 : 23
3	MTBD	25.49	64	61 : 39

^{a)} Determined by ^{19}F NMR spectroscopy.

以上より、HF に作用させる塩基の塩基性度や構造がフッ化物イオンの求核性に寄与していることが示唆された。またアミン-3HF 錯体を比べて、より強い塩基である有機強塩基-3HF 錯体の方がフッ化物イオンの求核性が高いことが明らかとなった。これらは新たな HF-塩基錯体のデザイン指針となるものである。さらに、HF-塩基錯体を固体塩基に応用することで「HF を含む廃液からの HF 回収」が可能となり、これにより「フッ素資源循環プロセス」が構築されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Toshiki TAJIMA, Kaito Santa, Tsubasa Aoki, Masahide Yamada
2. 発表標題 Synthesis of Various HF-Base Complexes and Their Application to Anodic Fluorination
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三田海人, 浅野武蔵, 青木翼, 田嶋稔樹
2. 発表標題 種々の有機強塩基-3HF 錯体を用いたベンジル位の電解フッ素化
3. 学会等名 第43回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村岡慶一, 浅野武蔵, 三田海人, 青木翼, 田嶋稔樹
2. 発表標題 種々のアミン-3HF 錯体を用いたベンジル位の電解フッ素化
3. 学会等名 第43回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三田海人, 浅野武蔵, 青木翼, 田嶋稔樹
2. 発表標題 種々の有機強塩基-3HF錯体の合成とそのベンジル位の電解フッ素化への応用
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村岡慶一, 浅野武蔵, 三田海人, 青木翼, 田嶋稔樹
2. 発表標題 種々のアミン-3HF錯体によるベンジル位の電解フッ素化
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三田海人, 浅野武蔵, 村岡慶一, 田嶋稔樹
2. 発表標題 アミンおよび有機強塩基を用いた HF 錯体の合成とベンジル位の電解フッ素化への応用
3. 学会等名 第42回フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村岡慶一, 田嶋稔樹
2. 発表標題 種々の HF 錯体を用いたエポキシドの開環フッ素化
3. 学会等名 第42回フッ素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十嵐有生, 村岡慶一, 田嶋稔樹
2. 発表標題 エポキシドの開環フッ素化を利用した有機塩基-3HF錯体の反応性評価
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水省吾, 落合雄匠, 五十嵐有生, 村岡慶一, 田嶋稔樹
2. 発表標題 アミンおよび有機強塩基-3HF錯体を用いたメシラートの求核的フッ素化
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田嶋稔樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 有機電解合成の新潮流, 固体酸・塩基を用いる有機電解合成 (第21章)	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 グアニジン誘導体 - H F 錯体化合物	発明者 田嶋稔樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-191449	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 アミン-三フッ化水素錯体化合物	発明者 田嶋稔樹, 磯貝智弘, 後藤章広	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-191563	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------