

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：12301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26550074

研究課題名(和文) 産業廃棄物質の有用フッ素化合物への変換：「真の触媒化」への挑戦

研究課題名(英文) Development of the Transformation of Fluorinated Industrial Wastes

研究代表者

網井 秀樹 (Amii, Hideki)

群馬大学・大学院理工学府・教授

研究者番号：00284084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：有機フッ素化合物は、医薬、農薬、液晶化合物、高分子材料など様々な産業分野において利用されている。芳香族化合物へのトリフルオロメチル基の導入反応が世界中で活発に研究されており、これまでに多様な反応例が報告されてきた。一方、有機フッ素化合物中の炭素-水素結合の効率的活性化と、その触媒的変換反応の開発は制限が多く、実用性に乏しい現状である。私たちは、フッ素系産業廃棄物を有用化合物に変換する基幹反応を見いだした。特に、塩基による含フッ素化合物の脱プロトン化と求電子剤との反応、およびシリル化トリフルオロメチルヘミアミナルを用いるクロスカップリング反応の触媒活性の飛躍的向上を実現した。

研究成果の概要(英文)： Fluorine-containing organic molecules play a pivotal role in the remarkable progress of medicinal, agricultural, and material sciences. Nucleophilic introduction of fluoroalkyl groups is one of the most powerful methods for the synthesis of organofluorine compounds. α -Fluorobenzyl anions were generated by deprotonation of benzylic fluorides upon treatment with lithium tetramethylpiperidide (LTMP). Nucleophilic reactions using fluorobenzyl anions with electrophiles led to the formation of monofluoroalkyl and difluoroalkyl compounds. Previously, we reported the catalytic procedure for aromatic trifluoromethylation by the use of trifluoroacetaldehyde hemiaminal derivative as a cross-coupling partner in the presence of 10 mol% of CuI and 1,10-phenanthroline (phen). After undertaking a survey of Cu catalysts, we found that for the cross-coupling reactions with aryl iodides, the use of copper thiophene-2-carboxylate (CuTC) as a source of copper(I) affords much improved results.

研究分野：有機化学

キーワード：リサイクル フッ素 物質変換 不活性結合活性化 有機フッ素化合物 カルボアニオン クロスカップリング

1. 研究開始当初の背景

有機フッ素化合物は、フッ素原子が醸し出す特異な性質により、医薬・農薬、並びに液晶等の機能性材料として注目を浴びている。有機化合物へのフルオロメチル基導入反応は、学術的にも産業的にも価値が高い。芳香族トリフルオロメチル化合物は、医薬・農薬の基本骨格であるが、その合成には、使用するフッ素化試薬の取り扱いの困難さ、反応条件の過酷さ、基質の適用範囲の狭さなど、多くの問題点を抱えている。従って、芳香族トリフルオロメチル化合物の医薬品への応用例は非常に多いが、これらの医薬品を合成する際には、「官能基を有する芳香族トリフルオロメチル化合物」が出発原料となる。

一方、触媒的クロスカップリング反応による芳香族トリフルオロメチル化反応が大きな注目を浴びている。2009年以降、その開発例は急速に増え、芳香族トリフルオロメチル化については現在、数多くの有機化学者たちが研究競争を繰り広げている。研究競争の初期(2009年)において、本申請者らは少量の銅錯体の使用によって進行する芳香族トリフルオロメチル化クロスカップリング反応を世界で初めて実現した。

2. 研究の目的

本計画研究の全体構想は、触媒的物質変換反応の新規開発である。具体的には、フッ素系産業廃棄物を有用化合物に変換する触媒反応を開拓することである。例えば、テフロン製造時に大量に副生するフルオロホルム(HCF₃、HFC-23)は地球温暖化係数が非常に大きいガスであり、一部の国ではその処理技術の不十分さから漏えいが懸念され、国際問題に発展しているほどである。本研究は、フッ素系産業廃棄物を原料として用いて、有用なフッ素化合物を得ることを目標とする。特に、有機フッ素化合物中の炭素-水素結合の効率的活性化と、その変換反応の開発を目的とする。

3. 研究の方法

有機フッ素化合物中の炭素-水素結合は、フッ素の強い電子求引性によって、非フッ素系有機化合物中の炭素-水素結合と比較すると強固であり、その切断が非常に困難である。本反応を検討する前に、対象化合物に構造が類似したモデル基質を用いて「反応の実現の可能性」から探索した。

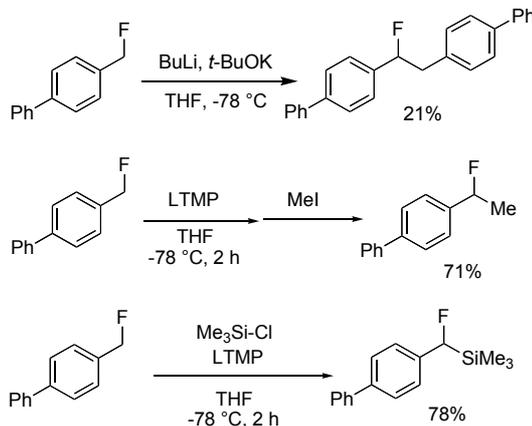
4. 研究成果

(1) 有機フッ素化合物中の炭素-水素結合の活性化の検討

有機フッ素化合物中の炭素-水素結合の切断が非常に困難であるので、本反応を檢

討する前に、対象化合物に構造が類似したモデル基質を用いて「反応の実現の可能性」から探索した。モデル検討実験については、反応基質や求電子剤のスクリーニングなど多くの条件検討を行った。モデル基質として「フルオロメチル基を有する化合物」を用いる反応系においては、種々の条件検討の結果、炭素-水素結合活性化による置換基導入が可能となった。具体的には、フッ化ベンジルに強塩基を作用させると、脱プロトン化反応によるカルボアニオン発生、それに続くフッ化ベンジルの求核置換反応が進行し、自己縮合体が得られた。この結果は、求電子剤を選択することにより、クロスカップリング生成物を得ることが期待できたので、一般的なハロゲン化アルキルとの反応を検討した。低温条件下、かさ高い塩基を用いると炭素-水素結合が効率よく活性化され、求電子剤との反応が円滑に進行することを見いだした(Scheme 1)。

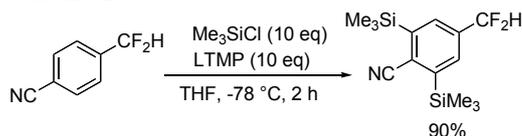
Scheme 1



興味深いことに、塩基性条件下でも、本反応系で、脱フッ素化生成物の生成は確認されず、選択的に目的の炭素-水素結合活性化が進行した。かさ高い塩基を用いることにより、強固な炭素-水素結合が活性化されて、フッ素化ベンジルアニオン種が発生した。そのベンジルアニオン種はハロゲン化アルキルや塩化トリメチルシリルなどの求電子剤で捕捉することができた。このように「フルオロメチル基を有する有機化合物」を用いる反応系においては、炭素-水素結合活性化による置換基導入が可能となった。

さらに有機フッ素化合物中の炭素-水素結合活性化の適用基質を拡張し、「ジフルオロメチル基を有する有機化合物」について検討した。その結果、前述の反応とは異なる反応挙動を示した(Scheme 2)。

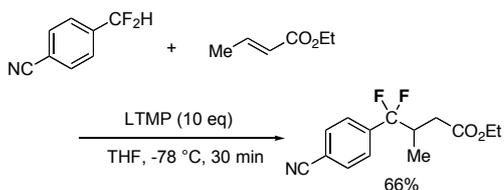
Scheme 2



塩化トリメチルシリルを求電子剤として用いた場合には、目的のベンジル位シリル化反応は全く進行しなかった。その代わりに、芳香環の脱プロトン化も併発した。構造解析の結果、ベンゼン環上のシアノ基のオルト位（2点）がシリル化された生成物が高収率で得られた。

一連の検討実験で、「フルオロメチル基を有する有機化合物」と「ジフルオロメチル基を有する有機化合物」は全く化学反応性が異なることがわかった。「ジフルオロメチル基を有する有機化合物」化合物からの脱プロトン化で発生するカルボアニオンは、反応相手となる求電子剤の選択が非常に重要であることがわかった。特に、求電子剤として不飽和エステルを用いると、1,4-付加反応が円滑に進行した (Scheme 3)。

Scheme 3



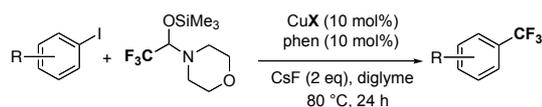
現在、得られた知見を基にして、フッ素系産業廃棄物を基質とするカルボアニオン反応を検討している。

(2) 銅触媒フッ素官能基導入クロスカップリング反応の高効率化

Langlois らの報告 (*Org. Lett.* **2000**, *2*, 2101) によりフルオロホルム (産業廃棄物) とホルムアミドから得られるシリル化トリフルオロメチルヘミアミンアルを用いる芳香族トリフルオロメチル化クロスカップリング反応の触媒活性の向上を図った。β炭素脱離 (レトロ・トリフルオロメチル化) によって芳香族トリフルオロメチル化における銅触媒の使用量軽減化が達成できると考えた。

触媒精査の結果、CuTC-phen 錯体は、従来の CuI-phen 錯体よりも触媒活性が高く、芳香族トリフルオロメチル化合物の収率の飛躍的向上につながった (Scheme 4)。

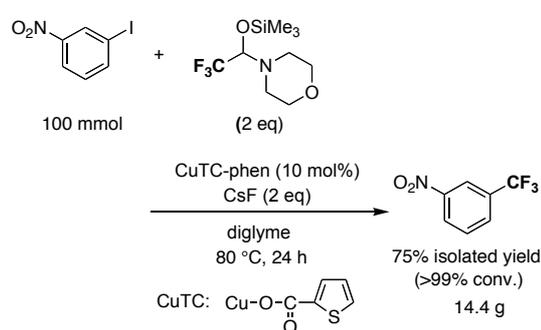
Scheme 4



entry	iodoarene	product	yield/%	
			X = I	X = TC
1			90	>95
2			60	75
3			30	91
4			53	83
5			42	91

さらに、CuTC-phen 錯体触媒を用いると、10 g 以上のスケールで、再現性良くクロスカップリング反応を実施できることがわかった (Scheme 5)。

Scheme 5



私たちは今後、さらなるフッ素官能基導入反応の開発に取り組み、産業廃棄物のフッ素化合物の有効活用、および触媒的クロスカップリング反応を利用した生理活性物質の効率的合成に展開したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- (1) T. Sugiishi, D. Kawauchi, M. Sato, T. Sakai, and H. Amii, 'A Convenient Method for Catalytic Aromatic Pentafluoroethylation Using Potassium (Pentafluoroethyl)trimethoxyborate', *Synthesis*, **2017**, *49*, 1874-1878, 査読付.
- (2) 杉石露佳, 網井秀樹, '便利! 汎用試薬

- を使うトリフルオロメチル化反応’, 化学, **2017**, 72, 66-67, 査読付.
- (3) N. Shimizu, H. Kondo, M. Oishi, K. Fujikawa, K. Komoda, and H. Amii, ‘Trifluoromethylation of Aryl Iodides Catalyzed by the Copper(I)-Phen Complex’, *Org. Synth.*, **2016**, 93, 147-162: 査読付.
- (4) T. Sugiishi, H. Amii, K. Aikawa, and K. Mikami, ‘Carbon-carbon bond cleavage for Cu-mediated aromatic trifluoromethylations and pentafluoroethylations’, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, 11, 26661-26670: 査読付.

[学会発表] (計 6 件)

- (1) 甲谷 渉, 杉石 露佳, 網井 秀樹, アリールジフルオロメチルアニオン種を用いる炭素-炭素結合形成反応, 日本化学会 第 97 春季年会, 横浜, 2017.3.16~2017.3.19.
- (2) H. Amii, ‘Recent Progress in Nucleophilic Fluoroalkylations’, 14th National Meeting on Fluorine Chemistry, Fuzhou, China, 2016.11.19~2016.11.20 (招待講演).
- (3) H. Amii, ‘Recent Progress in Catalytic Aromatic Trifluoromethylation’, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2016 (C&FC 2016), Taipei (Taiwan), 2016.11.10~2016.11.14, (招待講演).
- (4) H. Amii, Recent Progress in Catalytic Aromatic Trifluoromethylation, 3rd International Conference on Past and Present Research Systems of Green Chemistry, Las Vegas, USA, 2016.9.19~2016.9.21 (招待講演).
- (5) T. Sugiishi, D. Kawauchi, M. Sato, T. Sakai, and H. Amii, A Convenient Protocol for Catalytic Aromatic Pentafluoroethylation Using Potassium (Pentafluoroethyl)trimethoxyborate, 20th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHCXX), Kyoto, Japan, 2016.7.10~2017.7.15.
- (6) T. Kitahara, T. Sugiishi, and H. Amii, ‘Generation and Reactions of Fluoroalkyl Carbanion by Deprotonation’, The 13th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (IKCOC-13), November, Kyoto, Japan, 2015.11.9~2015.11.13.

[図書] (計 1 件)

- ① 網井 秀樹(分担執筆), (独) 日本学術振興会編・フッ素化学第 155 委員会編,

フッ素化学入門 2015, 三共出版, 2015, pp. 121-124, 133-136, 144-147, 269-273, 282-285.

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)
 名称: 企業との秘密保持契約に基づき非公開 (その1)
 発明者: 網井 秀樹, 他 5 名
 権利者: 国立大学法人群馬大学, 他
 種類: 特許権
 番号: 特願 2016-154640
 出願年月日: 2016 年 8 月 5 日
 国内外の別: 国内

名称: 企業との秘密保持契約に基づき非公開 (その2)
 発明者: 網井 秀樹, 他 3 名
 権利者: 国立大学法人群馬大学, 他
 種類: 特許権
 番号: 特願 2017-063336
 出願年月日: 2017 年 3 月 10 日
 国内外の別: 国内

名称: 企業との秘密保持契約に基づき非公開 (その3)
 発明者: 網井 秀樹, 他 4 名
 権利者: 国立大学法人群馬大学, 他
 種類: 特許権
 番号: 特願 2017-063336
 出願年月日: 2017 年 3 月 28 日
 国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)
 なし

[その他]

ホームページ等
<http://www.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者
網井 秀樹 (AMII HIDEKI)
 群馬大学・大学院理工学府・教授
 研究者番号: 00284084

(2)研究分担者
 ()

研究者番号:

(3)連携研究者
 ()

研究者番号: