学位論文題名

Development of Novel Methodology for the Fluorination of Organic Compounds Using HF-Base Complexes

(フッ化水素-塩基錯体を用いる有機化合物の新規フッ素化法の開発)

学位論文内容の要旨

有機フッ素化合物は、その特異な物理的・化学的性質から医・農薬中間体のみならず、近年、機能性材料の合成原料としても注目されている。従って、高選択的かつ高効率なフッ素化剤およびフッ素化反応の開発は有機工業化学における基本的な重要課題である。フッ化水素(HF)は、フッ素化学のキーマテリアルとして位置付けられ、安価かつ入手も容易であるが、強い腐食性や毒性が激しくその取り扱いが煩雑であることに加えて、強酸性の故に反応制御が困難であるなどの問題点があり、これを用いる効率的有機フッ素化合物合成反応の開発が工業的な利用につながる極めて重要な研究課題であるにもかかわらず、その研究は数少ない。本論文は、HFが様々な塩基と安定で取り扱いの容易な錯体(HF-塩基錯体)を形成し、そのHF含有量によって反応性を制御することが可能となる特性に着目し、これを用いる高選択的な新規フッ素化反応の開発を目的とする研究に関するものである。

序論では、本研究の背景と目的および本論文の概要について述べた。

第一章では、ラクタムの直接電解フッ素化反応について述べた。従来、ラクタムの位置選択的電解フッ素化には、ケイ素や硫黄置換基により活性化する必要があったが、今回、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ を支持電解質として用いることにより、N-アセチルおよびエトキシカルボニルラクタムの α 位が位置選択的かつ効率良くフッ素化されることを明らかにした。

第二章では、フェノール類の電解酸化的フッ素化反応について述べた。フェノール類の電解酸化に関する研究は多く、フッ素化反応に関しては、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ を支持電解質として用いる電解酸化反応により、4,4'-ジフルオロシクロヘキサ-2,5-ジエノンを与えることが報告されていたが、その収率は低く再現性に乏しい。申請者は、この反応を $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ 中で行うことにより、フェノールの電解酸化反応が効率良く進行し、続く還元反応により、4-フルオロフェノールを高収率で得られることを明らかにした。また、本研究により、フェノールの電解酸化機構およびフッ素化反応機構に関して新たな知見を得た。

第三章では、ヨードアルカンの電解フッ素化反応について述べた。ヨードアルカンの電解酸化では、ヨウ素と様々な求核種の置換反応が起きることが報告されているが、フッ素化反応への応用例はない。本研究では、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ を支持電解質として用いるヨードアルカンの電解酸化反応を

行い、対応するフルオロアルカンが高収率で得られることを見出した。また、本反応はヨウ素の置換反応のみが選択的に起こり、基質中の他の官能基は影響を受けないことを明らかにした。

第四章では、ジフルオロヨードトルエンを用いるオレフィン類の *vic*-ジフッ素化反応について述べた。ジフルオロヨードアレーン類は、アリル置換されたオレフィンと反応し、アリル基の転移を伴って *gem*-ジフッ素化体を与えることが知られているが、この反応は *vic*-ジフッ素化へは応用されていなかった。本研究により、末端オレフィンおよびシクロヘキセン誘導体とジフルオロヨードトルエンの反応が、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ の存在下に速やかに進行し、相当する *vic*-ジフルオロアルカンが高収率で得られることを明らかにした。

第五章では、不飽和アルコールおよびカルボン酸のフルオロ環化反応について述べた。N-ハロスクシンイミドなどの求電子的ハロゲン化剤を用いるハロ環化反応は既知の反応であるが、フルオロ環化反応に関する研究はほとんど行われていない。前章で明らかにしたオレフィン類の *vic*-ジフッ素化反応を応用して、不飽和アルコールおよびカルボン酸とジフルオロヨードトルエンの反応を検討した結果、HF-塩基錯体存在下でフルオロ環化反応が速やかに位置選択的に進行し、相当するフルオロ環状エーテルおよびフルオロラクトンが得られることを見いだした。

第六章では、ジフルオロヨードトルエンを用いるヨードアルカンの酸化的フッ素化反応について述べた。ヨードアルカンは、 XeF_2 やジフルオロヨードアレーンと反応し、ジフルオロヨードアルカンの生成を経て、相当するフルオロアルカンを与えることが報告されているが、この反応の応用は、橋頭炭素のフッ素化などに限られていた。本研究では、ジフルオロヨードトルエンによるヨードアルカンの酸化的フッ素化を、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 4\text{HF}$ 存在下に行う事により相当するフルオロアルカンが、高収率で得られることを見出した。反応は官能基選択的に進行し、通常の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の条件では、容易に置換されるトシル基も影響を受けないことを明らかにした。

第七章では、芳香族ジアゾニウム塩およびその類縁体の HF-塩基錯体中での光化学的脱ジアゾフッ素化反応について述べた。アレーンジアゾニウム塩の熱的な脱ジアゾ化によるフッ素化は、Baltz-shiemann 反応として知られており、フルオロアレーン合成の優れた方法の一つであるが、水酸基やハロゲンなどの極性基によって置換されたフルオロアレーンの合成には適していない。しかし、アレーンジアゾニウム塩をピリジン- $n\text{HF}$ 存在下に光照射を行うことにより、様々な置換基を有するフルオロアレーンが高収率で得られることを明らかにし、アニリン類の一段法脱アミノ光フッ素化反応の工業化に寄与する有用な基礎的データを得た。

以上、取り扱いの容易で経済性のある HF-塩基錯体を用いる、効率的な有機化合物の新規フッ素化法の開発に成功した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	米田	徳彦
副査	教授	徳田	昌生
副査	教授	宮浦	憲夫
副査	教授	横田	和明
副査	教授	山中	寛城 (京都工芸繊維大学)
副査	助教授	原	正治

学位論文題名

Development of Novel Methodology for the Fluorination of Organic Compounds Using HF-Base Complexes

(フッ化水素-塩基錯体を用いる有機化合物の新規フッ素化法の開発)

有機フッ素化合物はその特異な物理的・化学的性質から医・農薬の原体や中間体のみならず、近年、機能性材料の合成原料としても注目されている。従って、高選択的かつ高効率なフッ素化剤およびフッ素化反応の開発は有機工業化学における基本的な重要課題である。フッ化水素 (HF) はフッ素化学のキーマテリアルとして位置付けられ、安価かつ入手も容易であるが、強い腐食性や毒性が激しくその取り扱いが煩雑であることに加えて、強酸性の故に反応制御が困難であるなどの問題点がある。従って、これを用いる効率的有機フッ素化合物合成反応の開発が工業的な利用につながる極めて重要な研究課題であるが、その研究は数少ない。

本研究は、HF が様々な塩基と安定で取り扱いの容易な錯体 (HF-塩基錯体) を形成し、そのHF含有量によって反応性を制御することが可能となる HF-塩基錯体の特性に着目し、これを用いる高選択的な新規フッ素化反応の開発に関するものであり、その成果は以下のように要約される。

1) 反応基質を電気化学的に酸化することでラジカルカチオンさらにはカチオンを創製し、このような活性種にアニオン種であるフッ素イオンを求核的に反応させて通常の化学反応では合成することの困難な有機フッ素化合物の合成に成功している。すなわち、反応基質としてのラクタム、フェノール、ヨードアルカンなどに対して、HF-塩基錯体である $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ を支持電解質かつ反応溶媒とする電解部分フッ素化反応を行い、N-アセチルおよびエトキシカルボニルラクタムの α 位が位置選択的かつ効率良くフッ素化されること、フェノールからはジフルオロセミキノン体

を高い収率で得て、その還元を行うことで医・農薬の重要な中間体であるフルオロフェノールを高い収率で合成できることを明らかにしている。さらに、フェノールの電解酸化反応機構について、これまで最終酸化物であるとされていたジフェノンやジフェノールがさらに電解酸化を受けることなど、フェノールの電解酸化機構およびフッ素化反応機構に関して新たな知見を得ている。また、ヨードアルカンの電解酸化反応を $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ を支持電解質として行ない、対応するフルオロアルカンが高収率で得られること、すなわち電解酸化的フッ素置換反応を見いだしている。本反応では、ヨウ素の置換反応のみが選択的に起こり、基質中の他の官能基は影響を受けないなどの新知見を得ている。

2) 超原子価ヨード化合物であるジフルオロヨードトルエンを用いる有機化合物のいくつかの興味深い新規フッ素化反応を明らかにしている。すなわち、ジフルオロヨードアレン類がアリル置換オレフィンと反応して、アリル基転移を伴う gem-ジフッ素化体を与えることが知られているが、本研究では $\text{Et}_3\text{N}\cdot 5\text{HF}$ の存在下で速やかにオレフィン類の vic-ジフッ素化反応が行えることを明らかにした。また、不飽和アルコールおよびカルボン酸とジフルオロヨードトルエンの反応についても検討し、HF-塩基錯体存在下でフルオロ環化反応が速やかに位置選択的に進行して相当するフルオロ環状エーテルおよびフルオロラクトンが得られることを見いだした。さらに、ジフルオロヨードトルエンを用いるヨードアルカンの酸化的フッ素化反応の開発に成功し、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 4\text{HF}$ 存在下に行う事により相当するフルオロアルカンを高収率で得られることを見出している。反応は、通常の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の条件で容易に置換されるトシル基も影響を受けない、官能基選択的なフッ素化反応であることも明らかにしている。

3) フルオロ芳香族化合物は生理活性物質や機能性素材の重要な中間体として位置付けられているが、芳香核へのフッ素化方法は至難であり、有機工業化学分野での最重要研究課題の一つである。以上の観点からアニリンのジアゾ化-脱ジアゾフッ素化反応は工業化するに非常に魅力的な反応とされているが、本研究では、アニリンのジアゾ化反応で生成する芳香族ジアゾニウム塩およびその類縁体の HF-塩基錯体溶媒中での光化学的脱ジアゾフッ素化反応について詳細な検討を行い、アニリンからのフルオロ芳香族合成、すなわち、アニリン類の一段法脱アミノ光フッ素化反応の工業化に寄与する有用な基礎的データを与えた。

これを要するに、著者はフッ素化学のキーマテリアルである HF をフッ素源とするフッ素化反応を、取り扱いの容易な HF-塩基錯体を用いることにより行ない、効率的な有機フッ素化合物新規合成法の開発に成功し、HF の工業的利用展開につながる有用な諸知見を明らかにし、有機工業化学の発展に大きく寄与した。よって著者は北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。