

Fluorination of Organosulfur Compounds Using IF_5

(IF_5 を利用した有機イオウ化合物のフッ素化反応)

学位論文内容の要旨

近年の有機フッ素化学の急速な進展に伴い、優れた材料物性や特異な生理活性を示す有機フッ素化合物が数多く見出されてきた。しかし、フッ素は天然には比較的多く存在するものの、ほとんどはホタル石をはじめとする無機塩であり、有機フッ素化合物としてはフルオロ酢酸以外はほとんど使われていない。このため、有機フッ素化合物を得るには、有機分子中にフッ素を人工的に導入する必要がある。機能材料や医薬品の開発においては、位置、立体、官能基選択性が高く、また温和な条件下で反応が進行するフッ素化反応が求められる。このような要求を満たす方法として、酸化的フッ素化法がある。これは酸化剤により基質を活性化することで、比較的求核性の低いフッ化物イオンを使用し、効率よくフッ素化する方法である。有機イオウ化合物はイオウが酸化を受けやすく酸化的フッ素化に適している。また他の官能基への変換に利用できるため、生成したフッ素化物の様々な利用が期待できる。さらに含フッ素有機イオウ化合物それ自身が生理活性を有する場合があります、これらの理由から有機イオウ化合物のフッ素化反応の研究は精力的に行なわれている。これまで種々の酸化剤、フッ素化剤が利用されてきたが、試薬が高価である、基質の汎用性がないといった問題点があった。 IF_5 はこれまで無機物の酸化的フッ素化剤として用いられてきたが、有機物の反応にはほとんど利用されてこなかった。本研究は、 IF_5 を酸化剤兼フッ素化剤として利用して、種々のフッ素化された有機イオウ化合物の選択的合成の開発を目的としている。

本論分は 4 章から構成されており、第 1 章では序論として本研究の背景と目的について述べた。

第 2 章では、 $\text{IF}_5 \cdot \text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ を利用した有機イオウ化合物のフッ素化反応について述べた。 IF_5 単独ではその高い反応性をコントロールする事が難しいため、 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ と混合することで、その反応性を穏やかに、かつ取り扱いを容易にしている。この $\text{IF}_5 \cdot \text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ を利用して、有機イオウ化合物のフッ素化反応を行なったところ、電子吸引基とイオウ原子の間に挟まれたメチレン水素のモノおよびジフッ素化反応が選択的に進行した。電子吸引基としては、エステル、

ケトン、アミド、ニトリル、スルホン、トリフルオロメチル基が利用できる。また他のフッ素化剤では副反応が問題となる基質や、厳しい条件が必要な基質においても、温和な条件かつ良好な収率で目的のフッ素化生成物が得られる。系中で生成すると考えられる IF_3 から IF_5 が再生するため、ジフッ素化の場合でも $\text{IF}_5 \cdot \text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ は 1.2 当量で反応が進行することを見出した。

第 3 章では、 IF_5 を利用したチオアリール基の転移を伴ったアルキルアリールスルフィドのポリフッ素化反応について述べた。アルキルアリールスルフィドを基質として用い、 IF_5 とヘキサン溶媒を密封した Teflon PFA 容器中、 40°C で反応を行なうと、アルキル鎖上の大部分がフッ素に置換した生成物が得られた。通常、活性化されていないアルキル鎖の水素を直接フッ素に置換するには、 F_2 ガスなどの危険な試薬や特殊な装置を必要とするが、本反応では簡単な操作で、かつ温和な条件で反応が進行する。*n*-エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチルスルフィドでは、炭素鎖の長さに対応し、3 つ、5 つ、7 つのフッ素が導入された生成物が得られた。2 級のアルキルスルフィドを基質に用いたところ 1 級のフッ素化されたアルキルスルフィドが得られたことから、チオアリール基の転移が進行していることを見出した。官能基としてエステル、アミドが基質内にあっても反応は進行する。反応機構は、エプスルホニウムイオンを経由したチオアリール基の転移を伴ってフッ素反応が進行すると考えられる。考えられる反応中間体を別途合成し、それを基質として反応させて反応機構の考察を行なった。

第 4 章では、 IF_5 を利用したアルキルアリールスルフィドのトリフッ素化反応について述べた。基質と IF_5 をヘプタン溶媒中、還流下で反応を行なうと、1,1,2-トリフルオロアルキル-2-アリールスルフィドが選択的に得られた。本反応は、アルキル鎖の長さに関わらず、チオアリール基は 1 度だけ転移し、それに伴いトリフッ素化反応が進行した。官能基としてエステル、アミドを有する基質が利用できる。第 3 章で述べたアルキルアリールスルフィドのポリフッ素化反応と比較すると、反応条件を選択する事で、同じ基質から異なった生成物が得られる。基質が *n*-プロピルスルフィドの場合、第 3 章での反応条件では 1,2,2,3,3-ペンタフルオロプロピル-1-アリールスルフィドが得られるのに対し、本反応では 1,1,2-トリフルオロプロピル-2-アリールスルフィドが得られる。この違いを、生成物および中間体の酸化電位の測定、ならびに反応時間に対する各生成物の収率の変化を追う事により考察した。

以上、申請者は IF_5 を酸化剤兼フッ素化剤として利用する事により、イオウの α 位のモノおよびジフッ素化反応、アルキルアリールスルフィドのポリおよびトリフッ素化反応により、種々のフッ素化された有機イオウ化合物の選択的合成を達成した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 原 正 治

副 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 教 授 大 熊 毅

学 位 論 文 題 名

Fluorination of Organosulfur Compounds Using IF_5

(IF_5 を利用した有機イオウ化合物のフッ素化反応)

近年の有機フッ素化学の急速な進展に伴い、優れた物性や特異な生理活性を示す有機フッ素化合物が数多く見出されてきた。しかし、フッ素は天然には比較的多く存在するものの、ほとんどはホタル石をはじめとする無機塩であり、有機フッ素化合物としてはフルオロ酢酸以外はほとんど知られていない。このため、有機フッ素化合物を得るには、有機分子中にフッ素を人工的に導入する必要がある。機能材料や医薬品の開発においては、位置、立体、官能基選択性が高く、また温和な条件下で反応が進行するフッ素化反応が求められる。このような要求を満たす方法として、酸化的フッ素化法がある。これは酸化剤により基質を活性化することで、比較的求核性の低いフッ化物イオンを使用して効率よくフッ素化する方法である。有機イオウ化合物はイオウが酸化を受けやすく酸化的フッ素化に適している。また他の官能基への変換に利用できるため、生成したフッ素化合物の様々な利用が期待できる。さらに含フッ素有機イオウ化合物自身が生理活性を有する場合があります、これらの理由から有機イオウ化合物のフッ素化反応の研究は精力的に行なわれている。これまで種々の酸化剤、フッ素化剤が利用されてきたが、試薬が高価である、基質の汎用性がないといった問題点があった。 IF_5 はこれまで無機化合物の酸化的フッ素化剤として用いられてきたが、有機化合物の反応にはほとんど利用されてこなかった。本研究は、 IF_5 を酸化剤兼フッ素化剤として利用して、種々のフッ素化された有機イオウ化合物の選択的合成法の開発を目的としている。

本論文は 4 章から構成されており、第 1 章では序論として本研究の背景と目的について述べた。

第 2 章では、 $\text{IF}_5\cdot\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ を利用した有機イオウ化合物のフッ素化反応について述べた。 IF_5 単独ではその高い反応性をコントロールする事が難しいため、 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ と混合することで、その反応性を穏やかに、かつ取り扱いを容易にしている。この $\text{IF}_5\cdot\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ を利用して、有機イオウ化合物のフッ素化反応を行なったところ、電子求引基とイオウ原子の間に挟まれたメチレン水素のモノおよびジフッ素化反応が選択的に進行した。電子求引基としては、エステル、ケトン、アミド、ニトリル、スルホン、トリフルオロメチル基が利用できる。また他のフッ素化剤では副反応が問題となる基質や、厳しい条件が必要な基質においても、温和な条件かつ良好な収率で目的のフッ素化生成物が得られる。ジフッ素化反応の場合でも $\text{IF}_5\cdot\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ は 1.2 当量で反応が進行することを見出した。

第3章では、 IF_5 を利用したチオアリール基の転移を伴ったアルキルアリールスルフィドのポリフッ素化反応について述べた。アルキルアリールスルフィドを基質として用い、 IF_5 とヘキサン溶媒を密封した Teflon PFA 容器中、 40°C で反応を行なうと、アルキル鎖上の大部分の水素がフッ素に置換した生成物が得られた。通常、活性化されていないアルキル鎖の水素を直接フッ素に置換するには、 F_2 ガスなどの危険な試薬や特殊な装置を必要とするが、本反応では簡単な操作で、かつ温和な条件で反応が進行する。エチル、プロピル、ブチルスルフィドでは、炭素鎖の長さに対応し、3個、5個、7個のフッ素が導入された生成物が得られた。2級のアルキルスルフィドを基質に用いたところ1級のフッ素化されたアルキルスルフィドが得られたことから、チオアリール基の転移が進行していることを見出した。官能基としてエステル、アミドが基質内にあっても反応は進行する。反応機構は、エピスルホニウムイオンを経由したチオアリール基の転移を伴ってフッ素化反応が進行すると考えられる。予想される反応中間体を別途合成し、それを IF_5 と反応させて反応機構の考察を行なった。

第4章では、 IF_5 を利用したアルキルアリールスルフィドのトリフッ素化反応について述べた。基質と IF_5 をヘプタン溶媒中、還流下で反応を行なうと、1,1,2-トリフルオロアルキル-2-アリールスルフィドが選択的に得られた。本反応は、アルキル鎖の長さに関わらず、チオアリール基は1度だけ転移し、それに伴いトリフッ素化反応が進行した。官能基としてエステル、アミドを有する基質が利用できる。第3章で述べたアルキルアリールスルフィドのポリフッ素化反応と比較すると、反応条件を選択する事で、同じ基質から異なった生成物が得られる。基質がプロピルスルフィドの場合、第3章での反応条件では1,2,2,3,3-ペンタフルオロプロピル-1-アリールスルフィドが得られるのに対し、本反応では1,1,2-トリフルオロプロピル-2-アリールスルフィドが得られる。この違いを、生成物および中間体の酸化電位の測定、ならびに反応時間に対する各生成物の収率の変化を追う事により考察した。

これを要するに、著者は、 IF_5 を酸化剤兼フッ素化剤として利用する事により、イオウの α 位のモノおよびジフッ素化反応、アルキルアリールスルフィドのポリおよびトリフッ素化反応により、種々のフッ素化された有機イオウ化合物の選択的合成を達成した。得られた種々のフッ素化合物は、官能基変換等により機能材料や医農薬への利用が期待される。このことから本研究は有機合成化学の分野における興味に留まらず、機能材料や医農薬の分野に対しても貢献するところ大なるものがある。

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。