ミニレビュー

旭硝子の含フッ素化合物合成技術[#]

中野 貴志*

旭硝子株式会社 AGC 化学品カンパニー開発部

(2015 年 11 月 16 日受理)

Synthetic Technology of Fluorine-Containing Organic Compounds in Asahi Glass

Takashi NAKANO

Yokohama Technical Center, Asahi Glass Co., Ltd., AGC Chemicals Research & Development Division,
Yokohama, Kanagawa 221-8755, Japan

Keywords: Nucleophilic fluorination, Electrophilic fluorination, Selective direct fluorination, Difluoromethylation.

はじめに

近年、小さな原子サイズや高い電気陰性度等、そのユニークな性質からもたらされる、さまざまな効果により、フッ素原子が導入された医薬、農薬の割合は増加の一途を辿っている。そのため、含フッ素化合物の合成技術の重要性は、ますます高まっており、世界的にも多くの研究者によって新しい手法や反応剤等の開発が盛んに行われている。

旭硝子株式会社は、その社業の成り立ちから、塩素、フッ素を中心とするハロゲンを含むケミカルチェーンを有しており、含フッ素化合物を合成する技術に古くから取り組んで来た。

本講では、含フッ素化合物の合成技術について、最近のトピックスを交えながら、旭硝子の有する原料や得意とする技術、反応例等を紹介する。

含フッ素化合物の合成法は、結合形成の観点から分類すると、C-F 結合形成反応と C-C 結合形成反応に分けられる

(図 1)。

C-F 結合形成反応としては、フッ素原子を所望の分子に直接導入するフッ素化反応になるが、これは、反応の形式ごとに、求核的反応、求電子の反応、ラジカル反応にさらに分類できる。求核的反応としては、ハロゲン交換反応 (HALEX 反応)、ジアゾフッ素化 (Balz-Schiemann 反応)、また、求核的フッ素化剤を使用するフッ素化反応に分けられる。求電子的な反応としては、窒素-フッ素結合を持つような反応剤や、フッ素ガスを極性溶媒中で分極させ、 F^+ のような化学種でフッ素化する反応が挙げられる。さらに、ラジカル反応では、分子中のすべての水素原子をフッ素原子で置換するような完全フッ素化が可能となる。

C-C 結合形成反応では、フッ素原子を直接導入するのではなく、すでにフッ素原子を有しているユニットを主に炭素-炭素結合形成反応を用いて導入する手法といえる。このような手法に分類されるのが、トリフルオロメチル化剤などの含フッ素アルキル基の導入反応、そして含フッ素ビルディングブロックの利用である。

1. C-F 結合形成

1.1. 求核的フッ素化反応

ハロゲン交換反応 (HALEX 反応) は、含フッ素芳香族化

[#] 第 40 回大会シンポジウムを取りまとめた解説。

* 〒221-8755 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町 1150

E-mail: takashi-nakano@agc.com

© 日本農薬学会

得たのち、熱や光によって分解させると、窒素と三フッ化ホウ素を放出しながら、フッ素化体が生成する。無置換か電子供与基が存在する方が高収率なので、その意味で、電子吸引基を必要とする HALEX 反応と相補的な関係にあると言える。

ジアゾフッ素化反応がヘテロ環化合物に適用されている例を二つほど示す。イミダゾール化合物、チオフェン等で報告

されている (図4)^{2,3)}。

図5には、各種の求核的なフッ素化剤の例を示した。HF、フッ化水素は、最も安価な求核的フッ素化剤だが、低沸点 (bp. 19.5°C) で毒性が高く扱いにくいのが欠点である。そのため、ピリジンやトリエチルアミンとの錯体の形になったものが、比較的扱いやすい反応剤として利用されている。

SF₄は、カルボキシル基をトリフルオロメチル基に変換し

図4. ヘテロ環化合物のジアゾフッ素化反応の報告例。

図5. 求核的フッ素化剤。

たり、カルボニル基をジフルオロメチレン基に変換することができる反応剤として知られているが、常温で気体であり、やはり毒性が高いので、取扱には厳重な注意を要する。SF₄に対応する求核的フッ素化剤として、DASTやより熱安定性を高めたDeoxofluor、モルフォリノサルファトリフルオリド (Morph-DAST) がある。さらに最近になって、固体で安定性が高く取扱に優れた Xtalfluor, Fluolead などの反応剤が開発された。特に Fluolead は、カルボキシル基を CF₃ 基に変換することができるため有用である⁴⁾。

FAR (フルオロアルキルアミン反応剤) も 1950 年代の終わりに開発された古くから知られている求核的フッ素化剤だが、比較的取り扱いやすく、また、フッ素系モノマーに対するアミンの付加反応によって合成できるため、工業的にも使用可能なフッ素化剤の一つといえることができる。

図6にHF、あるいはフルオロアルキルアミン反応剤による水酸基のフッ素原子への変換の例を示した。1級、2級、3級アルコールの水酸基をフッ素に置換することができる。また、フルオロアルキルアミン反応剤を用いた場合には、立体化学は、反転することが知られている。反応機構は、アミ

ンの窒素原子によって活性化されたα位のフッ素原子とアルコールとの間の水素結合を介してアルコールが分極、活性化し、中間体を形成した後、フッ化物イオンが攻撃し置換するような機構で説明されている (図7)⁵⁾。

次に求核的フッ素化剤によるジフルオロメチレン基の構築法に関して示す。すでに述べたように、カルボニル基に対して、SF₄やDAST系の求核的フッ素剤を反応させることにより、ジフルオロメチレン基に変換することが可能だが、これを工業的スケールで行うのは、容易ではない。弊社では、シクロヘキサノン誘導体に対して、五塩化リン等を用いて塩素化体に変換した後、HFでフッ素を導入し、ジフルオロメチレン基にできることを見出している (図8)⁶⁾。この際、塩素化体は、このようなジクロロメチレン化合物と塩化水素が脱離したクロロオレフィンの混合物となるが、これらをこのままHF等でフッ素化することにより、ジフルオロメチレン基を有するシクロヘキサノン誘導体に変換することができる。また、モルフォリノサルファトリフルオリドを用いたエノン類のカルボニル基のジフルオロ化の反応は、弊社と参天製薬で共同開発したプロスタグランジン誘導体の製造にも利用して

図6. 求核的フッ素化反応による水酸基のフッ素原子への変換。

図7. フルオロアルキルアミン反応剤を用いた水酸基のフッ素原子への変換における反応機構。

図8. シクロヘキサノンのカルボニル基のジフルオロメチレン基への変換反応.

図9. 緑内障治療薬の製造に用いられているエノン類のジフルオロ化反応.

いる(図9)⁷⁾. 原体の構造は、PGF_{2α}誘導体で、大きな特徴は、側鎖部分のジフルオロメチレン構造となっている. 合成は、エノン化合物に対して、モルフォリノサルファトリフルオリドを反応させ、 ω 鎖と呼ばれる側鎖にCF₂基を導入し、続いて α 鎖をWittig反応を用いて導入する. このように合成されるタフルプロストは、緑内障治療薬として、2008年に国内で上市され、現在、米国を含め世界60カ国以上で販売されている. 本化合物の特徴は、天然のPGF_{2α}の15位の水酸基をジフルオロメチレン基に変換していることである. 以前よりこの部分の水酸基は、活性の発現に非常に重要と考えられていたが、フッ素置換基がレセプターに対して、類似の親和性を有することは非常に興味深い. また、フッ素原子導入によって、脂溶性の増大による活性の増強や代謝安定性の向上などにも寄与していると考えている.

1.2. 求電子的フッ素化反応

次に求電子的なフッ素化剤について述べたい. 求電子的なフッ素化剤としては、図10に示したようなものが挙げられる. フッ素ガスは、極性溶媒中で最も単純な求電子的なフッ素化剤として振舞う. フッ素ガスをフッ素化剤として使用する場合には、その極めて激しい反応性を弱めるために、窒素などの不活性ガスで希釈して使用するのが一般的である.

一方、キセノンは不活性ガスであるが、フッ素と反応してフッ化物を生成する. XeF₂(二フッ化キセノン)は、常温で結晶性の固体でスルフィドの α 位のフッ素化や、脂肪族のカルボキシル基をフッ素に置換するなど、いくつかの特徴的な反応が報告されているフッ素剤の一つで市販もされている.

酸素-フッ素結合を持つ、比較的汎用のフッ素化剤としては、ROFのような一般式で表されるハイポフルオライト類がある. これらの化合物は、対応するアルコール、カルボン酸とフッ素ガスの反応から生成し、フッ素ガスと比較して穏和な求電子的フッ素化剤として利用することができる.

実験室レベルで用いるのに最も取扱が容易な求電子的フッ素化剤が、窒素-フッ素結合を持つ化合物群である. 以下N-F試薬と呼ぶが、化学構造から、中性のスルホンイミド型のもの、ピリジニウム塩の形のもの、飽和系のアンモニウム塩型のものの三つのタイプに分けることができる. これらのうち、NFSIと呼ばれる、ビスベンゼンスルホンイミド、ピリジニウム塩、そしてDABCOの誘導体であるアンモニウム塩型のものが市販されている.

図11にN-F試薬を用いたフッ素化の反応例を示した. カルボニル基の α 位の水素をLDA等の塩基で引き抜き、生成したアニオンに対して、NFSIを反応させることでフッ素原子を導入することができる. さらに、臭化マンガンと二当量の塩基、過剰のNFSIを用いることで、一段階で二つのフッ素原子を導入することができる. これは、一つ目のフッ素原子が入った後のエノラートをマンガンが安定化するためではないかと考えている.

このジフルオロ化反応は、プロスタグランジンPGI₂の誘導体合成に利用された⁸⁾. 図12に示したようにラク톤のカルボニル基の α 位に一段階でフッ素原子を二つ導入することができた. このような α 位に二つのフッ素原子を有するラク톤化合物のカルボニル基は、通常反応が進行しないWittig反応が進行し、側鎖を導入する方法に用いている.

図10. 求電子的フッ素化剤.

図11. N-F試薬を用いたカルボニル基のα位のジフルオロ化反応.

このカルボニル基のα位のジフルオロ化反応の基質一般性に関して、調べた結果を図13に示した。ベンジル位、または、テトラロンのカルボニルのα位に収率、選択性良くジフルオロ化が進行する。

次に、フッ素ガスを用いたフッ素化反応について述べる。フッ素ガスは、最も安価な求電子的なフッ素化剤であると言えるが、その激しい反応性のために使用し易い反応剤とは言

えない。通常、反応性を抑えるために、数%~10%, 20%程度に窒素ガス等の不活性ガスで希釈して用いる。また、極性溶媒中でフッ素分子を分極させることにより、求電子的なF⁺様の反応剤として作用させることができる。使用可能な溶媒の条件は、フッ素ガスがある程度溶解させることができること、フッ素ガスに対して不活性、つまり反応してしまわないこと、高い誘電率を有することが挙げられ、アセトニト

図12. ラクトン類のジフルオロ化反応とプロスタグランジンI₂類の合成.

$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^2 \xrightarrow[\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2]{\text{MnBr}_2, (\text{PhSO}_2)_2\text{NF}}$			
substrate	difluorinated product	yield (%)	selectivity (di : mono)
		93	>99 : 1
		80	>98 : 2

図13. NFSIとMnBr₂を用いたカルボニル基のα位のジフルオロ化反応の一般性.

リル、ギ酸、濃硫酸などが用いられている⁹⁾.

1,3-ジカルボニル化合物は、選択的 direct フッ素化反応の比較的良好な基質であり、ヘテロ環合成にも非常に有用な化合物である. 図14にフッ素化に対する反応性の序列について示した. 上に位置しているものほど反応性が高いが、基本的にエノール化しやすい化合物ほど容易にフッ素化されと考えられる. エノール化率の高い環状の1,3-ジケトン類が最も反応性が高く、以下、下へ行く順番に反応性が下がっていく. マロン酸エステルなどは、フッ素化しにくい基質であるが、Chambersらは、硝酸銅などの金属塩を触媒として加えることで、比較的良好な収率でフッ素化できることを報告してい

る¹⁰⁾.

直接フッ素化では、基質を極性溶媒に溶解し、フッ素ガスを通じる、気-液の反応であるので、フッ素ガスを効率的に反応させること、また、C-H結合がC-F結合に変換されることに伴う、大きな発熱をいかに除熱するかが、鍵となるので、マイクロリアクターを用いた検討もさかんに研究されている(図15)¹¹⁾. 2位がフッ素化されたβ-ケトエステルは、メチルヒドラジンと反応させることにより、フッ素化されたピラゾール化合物に誘導することができる¹²⁾.

芳香族化合物の選択的 direct フッ素化反応は、電子吸引基を有する基質で良好な結果を与える. これは、電子吸引基によ

図14. 選択的直接フッ素化反応における反応性の序列.

図15. マイクロリアクターを用いた選択的直接フッ素化反応と、ヘテロ環化合物の合成の例.

solvent	% conv.	% yield
HCO ₂ H	52	22
H ₂ SO ₄	85	48

図16. 芳香族化合物の選択的直接フッ素化.

り適度に電子欠乏の基質の方が、フッ素ガスとの反応性が抑えられるため、電子豊富な系では、フッ素が複数導入され系が複雑になりやすい傾向にある。図16に示したのは、4-フルオロ安息香酸の例で、溶媒として濃硫酸を用いると良好な結果が得られている¹³⁾。

1.3. ラジカルフッ素化反応

弊社では、フッ素ガスを用いて、基質のすべてのC-H結合をC-F結合に変換するペルフルオロ化反応を開発している(図17)¹⁴⁾。本反応では、極性溶媒を利用する選択的フッ素化反応とは異なり、反応性を抑えるのではなく、積極的に

図19. 亜鉛試薬を用いたヘテロ環化合物のジフルオロメチル化反応の例.

図20. ジフルオロ酢酸から誘導される各種ヘテロ環化合物.

フルオロメチル化反応の例を図19に示す¹⁵⁾. Zinc difluoromethanesulfinateと過酸化 $tert$ -ブチルを用いて、ヘテロ環のC-H結合をジフルオロメチル基に変換することが可能である. 種々のヘテロ環に適用可能で、実験室的にジフルオロメチル基を有するヘテロ環合成に大変有用ではないかと思う. 近年、このような反応剤や新しい反応系の開発がさかんに行われており、さまざまな含フッ素のヘテロ環化合物の合成が可能になってきた.

2.2. 含フッ素ビルディングブロックの利用

ジフルオロメチル基を有するヘテロ環合成に関しては、プロダクションスケールにおいては、ジフルオロ酢酸誘導体の利用が有用である. 弊社でも、ジフルオロ酢酸誘導体を用いたジフルオロメチル基含有ヘテロ環化合物の製造技術を有し

ている(図20). また、図21に示したような、1,3-ビストリフルオロメチルベンゼン誘導体の各種変換反応、製造に関しても技術を有している.

各種フッ素樹脂の原料となるフッ素系モノマーを用いた含フッ素化合物の構築例を図22に示す. 代表的なフッ素樹脂の一つであるPTFEの原料のテトラフルオロエチレンは、各種アルコール類を付加することができる. フェノール類と反応させると、形式上、フェノール性水酸基が、テトラフルオロエトキシ基に変換された化合物が得られる¹⁶⁾. 含フッ素ヘテロ環化合物の合成例としては、ピリジニウム化合物とフッ素系モノマーの環化反応による含フッ素インドリジン類の合成がChenらによって報告されている¹⁷⁾.

図21. 1,3-ビス（トリフルオロメチル）ベンゼンの各種変換反応，誘導体.

図22. フェノール性水酸基のテトラフルオロエトキシ基への変換.

図23. テトラフルオロエチレンを用いる含フッ素インドリジン類の合成.

おわりに

以上、含フッ素化合物の合成技術に関して述べたが、近年、多種多様な含フッ素置換基が導入された医薬、農薬原体が開発されており、今後もその傾向が続くのではないかと考えられる。そのような観点から、弊社の有する含フッ素化合物群と合成技術をさらに深化発展させていくことが、今後この分野に更に貢献していく上で非常に重要であると考えている。また、これまでに用いられたことのない含フッ素置換基に関しても、それらを導入することで、新しい活性化合物が得られる可能性があると考えており、そのような情報に関しても発信していきたいと考えている¹⁸⁾。

引用文献

- 1) A. J. Cresswell, S. G. Davies, P. M. Roberts and J. E. Thomson: *Chem. Rev.* **115**, 566–611 (2015).
- 2) J. Hajduch, J. C. Cramer and K. L. Kirk: *J. Fluor. Chem.* **129**, 807–810 (2008).
- 3) A. A. Kiryanov, A. J. Seed and P. Sampson: *Tetrahedron Lett.* **42**, 8797–8800 (2001).
- 4) T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu and N. Saito: *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 18199–18205 (2010).
- 5) 北爪智哉, 石原 孝, 田口武夫: フッ素の化学, 講談社サイエンスフィク, p. 45, 1993.
- 6) 王 舒鐘, 林 一彦, 嘉賀晋介, 大春一也 (旭硝子): 特許第

- 4222029号.
- 7) Y. Matsumura, N. Mori, T. Nakano, H. Sasakura, T. Matsugi, H. Hara and Y. Morizawa: *Tetrahedron Lett.* **45**, 1527–1529 (2004).
- 8) T. Nakano, M. Makino, Y. Morizawa and Y. Matsumura: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 1019–1021 (1996).
- 9) R. D. Chambers, J. Hutchinson and G. Sandford: *J. Fluor. Chem.* **100**, 63–73 (1999).
- 10) R. D. Chambers and J. Hutchinson: *J. Fluor. Chem.* **92**, 45–52 (1998).
- 11) R. D. Chambers, M. A. Fox and G. Sandford: *Lab Chip* **5**, 1132–1139 (2005).
- 12) 高岡昭生, M. K. Ibrahim, S. R. F. Kagaruki, 石川延男: 日本化学会誌 2169–2176 (1985).
- 13) R. D. Chambers, C. J. Skinner, J. Hutchinson and J. Thomson: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 605–609 (1996).
- 14) T. Okazoe: *J. Fluor. Chem.* **174**, 120–131 (2015).
- 15) Y. Fujiwara, J. A. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, D. D. Dixon, M. R. Collins, D. G. Blackmond and P. S. Baran: *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 1494–1497 (2012).
- 16) 北 健史, 横山健二, 渭原 聡, 浅井智之, 高 英昌 (AGC セイメイケミカル): WO2013031603.
- 17) K. Wu and Q.-Y. Chen: *Synthesis* 35–40 (2003).
- 18) 森澤義富, 高平祐介 (旭硝子): WO2015105129.

略 歴

中野貴志 (なかの たかし)

生年月日: 1968年6月11日

最終学歴: 英国Durham大学理学部化学科Ph.D. コース

研究テーマ: Methodologies for Selective Electrophilic Fluorination

趣味: マラソン, ソフトバレーボール