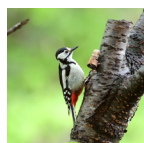


# ルイス酸による炭素-フッ素結合活性化を基盤とする 有機フッ素化合物の新規合成法の開発



研究ノート

西本能弘\*

Development of Novel Synthetic Methods for Organofluorine Compounds  
Based on Lewis Acid-Mediated Carbon-Fluorine Bond Activation

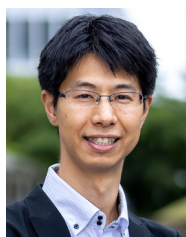
Key Words: Organofluoride, Lewis acid, PFAS

## はじめに

炭素-フッ素結合(以下、C-F結合)は、化学結合の中でも最も強固な結合の一つであり、他の炭素-ハロゲン結合と比較して著しく反応性が低い。このため、C-F結合の変換は有機化学における重要かつ挑戦的な課題として、多くの研究者の関心を集めてきた。近年では、遷移金属触媒や光酸化還元触媒を利用した多様な触媒の変換反応が報告されている。一方で、ルイス酸を用いたC-F結合の活性化は古くから知られており、フッ化物イオンの引き抜きを鍵とする変換反応が報告されている。しかしながら、生成する強固な金属-フッ素結合によりルイス酸の触媒再生が困難であるため、化学量論量の添加が必要となる場合が多い。また、C-F結合の不均一開裂には高いルイス酸性や厳しい反応条件が要求されることが多く、適用範囲にも制限がある。多くの有機化学者による先駆的研究によりルイス酸触媒によるC-F結合変換が実現されているものの、本分野には依然として発展の余地が残されている。さらに、有機フッ素化合物は医薬品や機能性材料において重要であることから、単なる脱フッ素化ではなく、例えばペルフルオロ化合物において特定のC-F結合のみを選択的に変換し、新たな有機フッ素化合物へと誘導する手法の開発が求められている。

フッ素化合物は多くの産業分野で幅広く利用されており、現代社会に欠かせない化合物である。しか

し、近年、フッ素を取り巻く状況は大きく変化しつつある。その要因はPFAS(ペルフルオロアルキル化合物)による環境汚染である。PFASはフッ素化合物の中でも特異的に安定であるために自然界では分解されず、人為的な処理でもPFASを分解もしくは化学変換することは非常に困難である。実用化されている廃棄処理は、1000度以上での高温焼却によって蛍石にまで無機化する方法であり、莫大なエネルギー損失とフッ化水素の発生による特殊な焼却装置の設置コストなどの問題がある。また、ペルフルオロオクタン酸(PFOA)の有機化学的分解を利用した無機化は報告されているが、フッ素資源の観点から考えれば、複数のフッ素原子を含むPFASを無機化して廃棄することはもったいないと言える。なぜなら、フッ素の天然資源は蛍石だけであり、産出地域での資源枯渇や、中国の輸出制限などの様々な問題が絡み合い、その持続的供給が危惧されている。そのために日米欧では蛍石は戦略的資源に指定されているほどである。したがって、PFASを有機合成化学的にフッ素資源として有効活用(アップサイクル)することができれば、PFASの処理問題とフッ素資源の枯渇問題のどちらの問題解決にもつながり、フッ素化合物・フッ素材料の環境調和型の持続的供給に資するはずである。以上の背景のもと、本稿では、著者らが取り組んできたルイス酸によるC-F結合活性化を基盤とする有機フッ素化合物合成の新規反応の開発について紹介する。



\* Yoshihiro NISHIMOTO

1983年2月生まれ  
大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻  
博士後期課程 修了  
現在、大阪大学 大学院工学研究科 応用化学専攻 精密資源化学領域 准教授  
博士(工学) 有機化学  
TEL: 06-6879-7386  
E-mail: nishimoto@chem.eng.osaka-u.ac.jp

## 炭素-フッ素結合への1炭素ユニットの挿入反応によるフッ素化合物の新規合成法

先に述べたように、C-F結合の開裂を伴う変換反応は普遍的かつ挑戦的な課題として、多くの研究者の関心を集めてきた。一方で、これと対をなすC-F結合の形成もまた重要な反応である。C-F結合の「開

裂」と「形成」は本質的に相反する過程であるが、これらを単一の反応系で両立可能な形式として、「C-F結合への炭素ユニットの挿入反応」が挙げられる(図1)。本挿入反応は、C-F結合の開裂を伴いながら炭素骨格の拡張を実現し、同時にC-F結合を再構築する点において、複雑な有機フッ素化合物を一挙に構築可能な魅力的な分子変換様式である。

このような背景のもと、著者らはルイス酸触媒として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いることで、ジアゾエステルを1炭素ユニット源とするC-F結合への挿入反応を達成した(図2)<sup>1)</sup>。本反応の最大の特徴は、通常は相反しうるC-F結合の開裂と再形成を、単一の触媒系で両立している点にある。すなわち、 $\text{BF}_3$ はベンジルフロリドからフッ化物イオンを引き抜くことでC-F結合の開裂を促進すると同時に、生成したカルボカチオン中間体へ再びフッ化物イオンを供与することでC-F結合の再形成を担う、特異なルイス酸触媒として機能する。さらに、量子化学計算に基づく反応機構解析により、この特異的な触媒挙動は $\text{BF}_3$ が有する中程度のフッ化物イオン親和性に起因することを明らかにした。

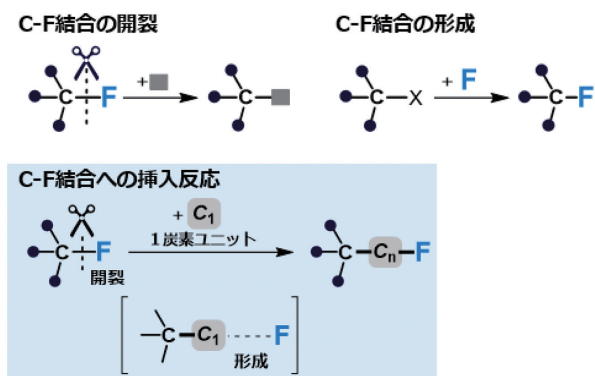


図1. C-F結合への炭素ユニットの挿入のコンセプト

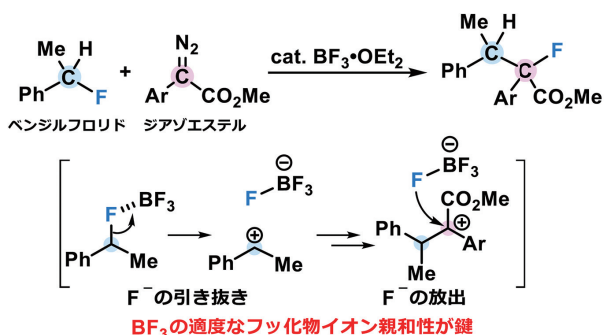


図2.  $\text{BF}_3$ 触媒によるC-F結合への1炭素ユニットの挿入反応

一般的に、有機分子にフルオロ(F)基を導入することで、医薬品や農薬における薬理活性や物性の向上が期待できる。実際に、現在上市されている医薬品の約30%がフッ素原子を含む。このような背景のもと、本反応の有用性を示すため、薬理活性化合物のフッ素類縁体の合成を検討した(図3)。ベンジルフロリドとジアゾエステルとの反応により、高いジアステレオ選択性で所望の $\alpha$ -フルオロエステルを合成した。続いて、エステル部位の加水分解およびアミド化を経て、最終的に塩酸塩とすることで目的化合物の合成を達成した。合成したこの化合物は、transient receptor potential (TRP) チャネル阻害剤として知られる薬理活性物質のフッ素類縁体であり、本手法が薬理活性分子の構造多様化に有効であることを示すことができた。

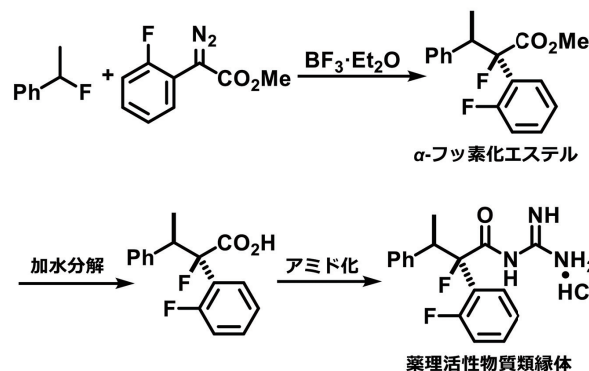


図3. 薬理活性物質類縁体の合成

### ペルフルオロアルキル化合物の変換反応～PFASのアップサイクル有機合成を指向して～

ペルフルオロアルキル化合物(ポリフルオロアルキル化合物)はPFASとして総称されており、それらの極めて高い環境残留性や生態蓄積性から、永遠の化学物質(never chemicals)と呼ばれている。これらの環境への残留および健康被害、生物への影響が近年、世界的な環境問題へと発展している。このような背景のもと、光触媒と可視光照射条件下で励起光触媒からの一電子還元によってPFASの一つであるペルフルオロアルキル芳香族化合物を活性化できることを見出し、PFASから高付加価値フッ素化合物への変換反応に成功した(図4)。医薬品や農薬などの高付加価値フッ素化合物はPFAS規制の対象外であり、PFAS廃棄物から高付加価値化合物を合成できることから、本反応は“フッ素の錬金術”と言える(PFASのアップサイクル有機合成)。

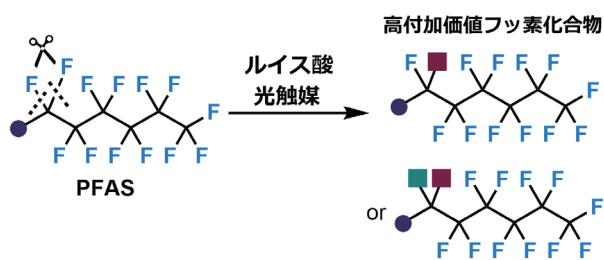


図4. PFASのアップサイクル有機合成

イリジウム光触媒および可視光照射条件下、PFASとアリルスズを反応させることで、ベンジル位選択的C-F結合のアリル化が進行した(図5)<sup>2,3)</sup>。量子化学計算により、可視光により励起されたイリジウム触媒からPFASへの一電子還元による活性化とルイス酸性有機スズによるフッ素アニオンの捕捉が本反応を促進していることが明らかになった。すなわち、ルイス酸と光触媒の協奏的触媒効果が成功の鍵であった。また、本反応を活用することでPFASから薬理活性物質のフッ素類縁体の多段階合成を行った。第一段階のC-F結合のアリル化がこの多段階合成の鍵であり、著者らが目指すPFASのアップサイクル有機合成の一例を示すことができた。

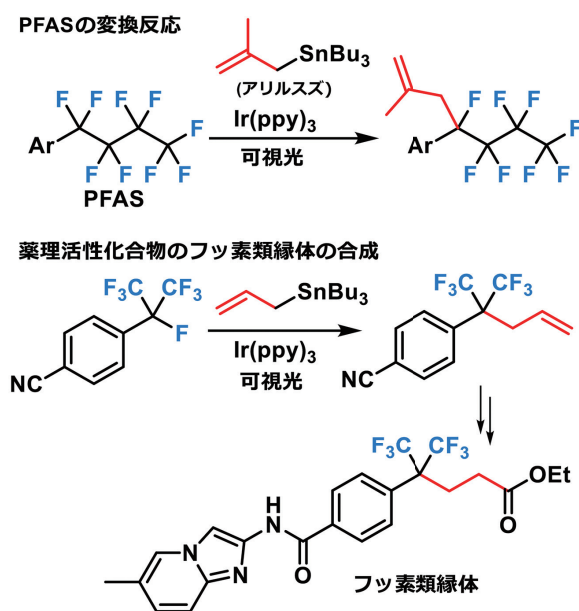
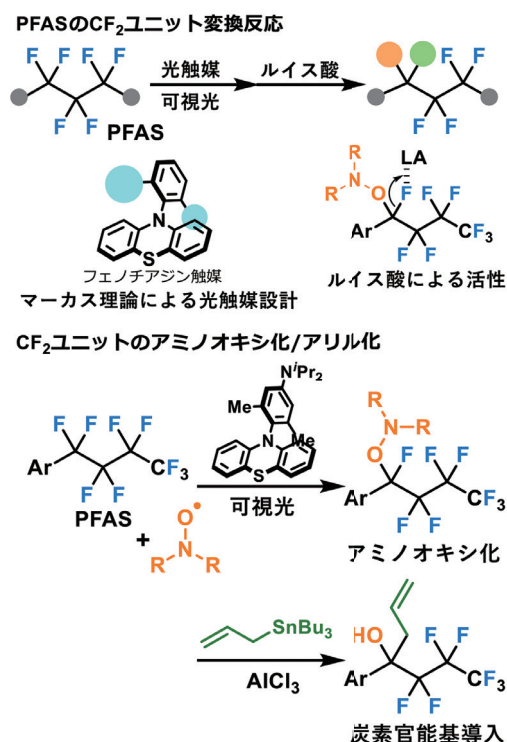


図5. PFASのアリル化および薬理活性物質のフッ素類縁体合成

PFASは複数のC-F結合を有している。その一つを前述した光触媒反応により変換することができた(図5)。この成果より得られた知見を基盤として、二つのC-F結合を変換することを目標として研究を進めた。その結果、ルイス酸もしくは光触媒による

二種類の新規C-F結合変換反応を見出し、ペルフルオロアルキル基のCF<sub>2</sub>部位の二つのC-F結合を二種類の異なる官能基へと変換する手法を確立した(図6)<sup>4)</sup>。フェノチアジン光触媒存在下、可視光を照射することにより、PFASとアミノキシフリーラジカルとの反応が進行し、C-F結合がC-O結合へと変換される(アミノオキシ化)。続けて、AlCl<sub>3</sub>ルイス酸触媒存在下、アリルスズとの反応により二つ目のC-F結合がC-C結合へと変換されて高度に官能基化されたペルフルオロアルキルアルコールが生成する(炭素官能基導入)。本研究の特筆すべき点は光触媒の設計にある。マーカス理論の観点から触媒分子設計を行うことで、PFASの活性化と光触媒の再生に関連する電子の授受が効率よく進行する新規フェノチアジン触媒を開発した。このフェノチアジン光触媒により、広範なペルフルオロアルキル化合物に対するアミノオキシ化を確立した。続くAlCl<sub>3</sub>ルイス酸触媒を用いたフッ素原子の置換反応では様々な炭素官能基の導入が可能である。以上のように、PFASから高度に官能基化されたペルフルオロアルキルアルコールの合成手法を確立した。

図6. PFASのCF<sub>2</sub>ユニット変換反応によるペルフルオロアルキルアルコールの合成手法

## おわりに

本研究では、有機フッ素化合物のC-F結合変換反応を鍵とする新たな合成手法を確立した。強固なC-F結合を変換するという挑戦的な課題に取り組むと同時に、有用なフッ素化合物を効率よく合成する道筋を示すことができた。今後、PFASを有機合成の観点からフッ素資源として有効に活用(アップサイクル)できるようになれば、PFASの処理問題とフッ素資源の枯渇という二つの課題の解決につながる可能性がある。本研究を出発点として、環境と調和した持続的なフッ素化合物・フッ素材料の供給に向けた研究を、今後も進めていきたい。

## 参考文献

- 1) Insertion of Diazo Esters into C-F Bonds toward Diastereoselective One-Carbon Elongation of Benzylic Fluorides: Unprecedented BF<sub>3</sub> Catalysis with C-F Bond Cleavage and Reformation, Fei Wang, Yoshihiro Nishimoto, Makoto Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20616–20621.
- 2) Photoredox-Catalyzed C-F Bond Allylation of Perfluoroalkylarenes at the Benzylic Position. Naoki Sugihara, Kensuke Suzuki, Yoshihiro Nishimoto, Makoto Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9308–9313.
- 3) C(sp<sup>3</sup>)-F Bond Transformation of Perfluoroalkyl Compounds Mediated by Visible-Light Photocatalysis: Spin-Center Shift and Radical/Polar Crossover Process via Anionic Intermediates. Yoshihiro Nishimoto, Naoki Sugihara, and Makoto Yasuda, *Synthesis* **2022**, *54*, 2765–2777.
- 4) Sequential C-F Bond Transformation of the Difluoromethylene Unit in Perfluoroalkyl Groups: A Combination of Fine-Tuned Phenothiazine Photoredox Catalyst and Lewis Acid. Naoki Sugihara, Yoshihiro Nishimoto, Yasuko Osakada, Mamoru Fujitsuka, Manabu Abe, Makoto Yasuda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202401117.

