

フッ素化剤 N-フルオロピリジニウム塩(F-PLUS™)の特徴と応用

東ソー・エフテック株式会社

河田 恒佐
温井 和則
荒井 昭治

1. はじめに

近年、医薬品・農業をはじめとする生理活性物質や各種機能性材料の研究開発において、ある特定の位置や場所をフッ素原子で置換した、含フッ素化合物の研究が活発に行われるようになってきた。これは、フッ素原子が有する安定化効果、mimic効果、極性効果といった特異な性質を利用して、生理活性作用や効果の増強、新規機能の発現などを期待した方法であり、事実、効果的な含フッ素新規化合物が数多く見出され、上市されてきている^{1,2)}。一般に、含フッ素化合物の合成方法には、比較的小分子のフッ素化合物を出発原料にして、各種合成手法を駆使して目的化合物を創り上げていく「ビルディングブロック法」と、フッ素化剤などを用いて有機化合物に直接フッ素原子を導入する「フッ素化法」とがある。また、後者の「フッ素化法」に用いるフッ素化剤は、フッ素アニオンを活性種とする「求核的フッ素化剤」と、電子欠乏性のフッ素原子を活性種とする「親電子的フッ素化剤」に分類することができる。いずれの方法を用いても、いかに効率よく1~2個のフッ素原子を、目的の位置や場所に導入するかが、新規含フッ素化合物開発の成否の鍵となっている。そのため、より複雑な化合物に対しても、効果的にフッ素原子を導入できる、取り扱い易いフッ素化剤の開発が必要であった。

本稿では、「親電子的フッ素化剤」に分類され、当社が積極的に事業化検討を進めているN-フルオロピリジニウム塩について紹介する。

2. N-フルオロピリジニウム塩の特徴³⁾

N-フルオロピリジニウム塩は、ピリジン骨格上にN-F結合を有するカチオン部分と、対塩のアニオン部分とから成る親電子型フッ素化剤である(図1)。その構造から、ピリジン環の置換基と対塩Xの種類によって様々な組み合わせが考えられる。一方、N-フルオロピリジニウム塩型フッ素化剤のフッ素化力は、ピリジン骨格上のN⁺位の電子密度に依存しており、置換基R₂~R₆の種類を変えるとフッ素化力が大きく変化する。

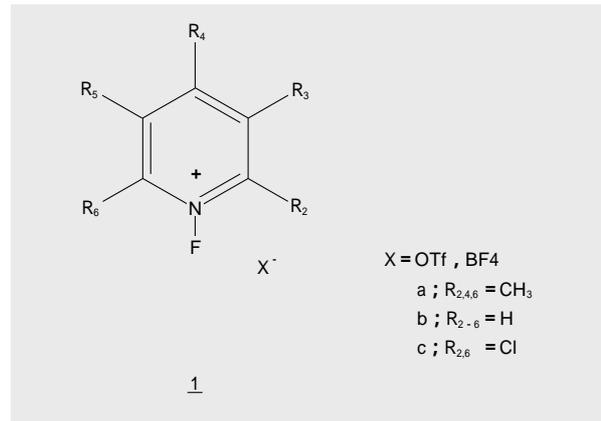


図1 N-フルオロピリジニウム塩の構造

すなわち、電子供与性置換基を有するフッ素化剤aは、無置換のbより温和なフッ素化剤となり、逆に、電子吸引性置換基を有するcはbよりも強力なフッ素化剤となる。N-フルオロピリジニウム塩型フッ素化剤は、フッ素化したい基質の位置や場所に応じて、最適な組み合わせからなるフッ素化剤を選択することが可能となり、これが、本フッ素化剤の際立った第1の特徴となっている。第2の特徴は、その安定性および取り扱いの容易さにある。N-フルオロピリジニウム塩は

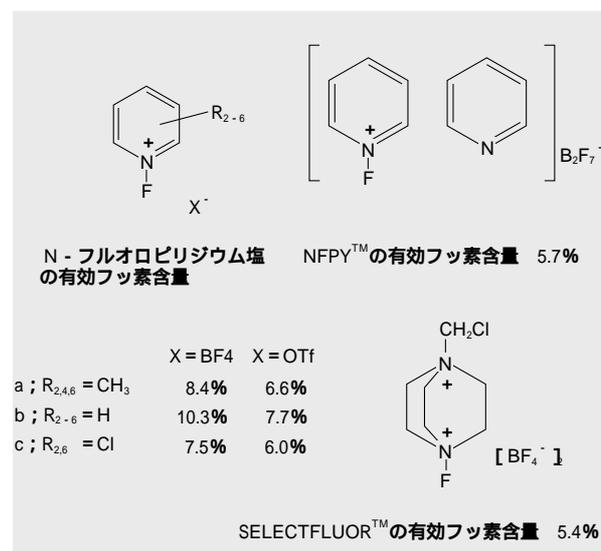


図2 親電子型フッ素化剤の有効フッ素含量比較

大気中で安定であるうえ、フッ素化反応は、常圧下で一般的な有機反応試薬と同様に取り扱うことができる。

本フッ素化剤の第3の特徴は、他の親電子型フッ素化剤に比べて、フッ素化に利用できる1kgあたり有効フッ素含量が多いことである(図2)。これらの3つ

の特徴が、工業的に大量に使用されはじめている理由となっている。現在当社では、6種類のフッ素化剤を品揃えし、利用者が、目的とする基質のフッ素化反応条件に合う、最適なフッ素化剤を選択できるよう、供給体制を整えている(図3)。

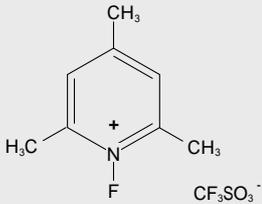
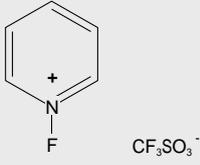
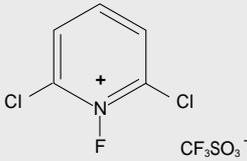
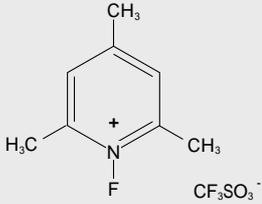
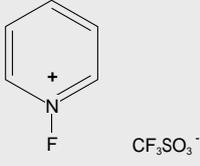
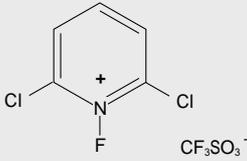
FPLUS Tシリーズ			
商品名	FPLUS T300	FPLUS T500	FPLUS T800
化合物	N-Fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium triflate	N-Fluoropyridinium triflate	N-Fluoro-2,6-dichloropyridinium triflate
			
分子量	289.25	247.17	316.06
融点()	168.5-170	185-187	151-153
外観	無色結晶	無色結晶	無色結晶
溶解度 25 (アセトニトリル)	0.37g/ml	0.69g/ml	0.38g/ml
CAS Reg. No.	107264-00-6	107263-95-6	130433-68-0
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> ← 弱い フッ素化力 強い → </div>			
FPLUS Bシリーズ			
商品名	FPLUS B300	FPLUS B500	FPLUS B800
化合物	N-Fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium tetrafluoroborate	N-Fluoropyridinium tetrafluoroborate	N-Fluoro-2,6-dichloropyridinium tetrafluoroborate
			
分子量	226.98	184.90	253.79
融点()	217-217	197-198	203-205
外観	無色結晶	無色結晶	無色結晶
溶解度 25 (アセトニトリル)	0.10g/ml	0.20g/ml	0.16g/ml
CAS Reg. No.	109705-14-8	107264-09-5	140623-89-8

図3 N-フルオロピリジニウム塩の品揃え

3. N-フルオロピリジニウム塩の製法

Meinertらは、1965年に、フロン11を溶媒として、 -80 の低温下に、窒素で希釈したフッ素ガスとピリジン (Py) とを反応させると、 $\text{Py} \cdot \text{F}_2$ 付加体が生成することを報告した⁴⁾。しかし、この付加体は、非常に不安定であり、 -2 以上になると、付加体中の F^- イオンが求核的にピリジンの 位を攻撃し、N-F結合の解裂を伴いながら爆発的に分解する。この不安定さを解消するために、 F^- イオンを求核性のないアニオンと交換し、安定な結晶として単離したのがN-フルオロピリジニウム塩である。N-フルオロピリジニウム塩の製造は、母核となるピリジン化合物とフッ素ガスを、対塩を形成させるための強酸、または強酸の金属塩の存在下に反応させることによって行う⁵⁾ (式1)。

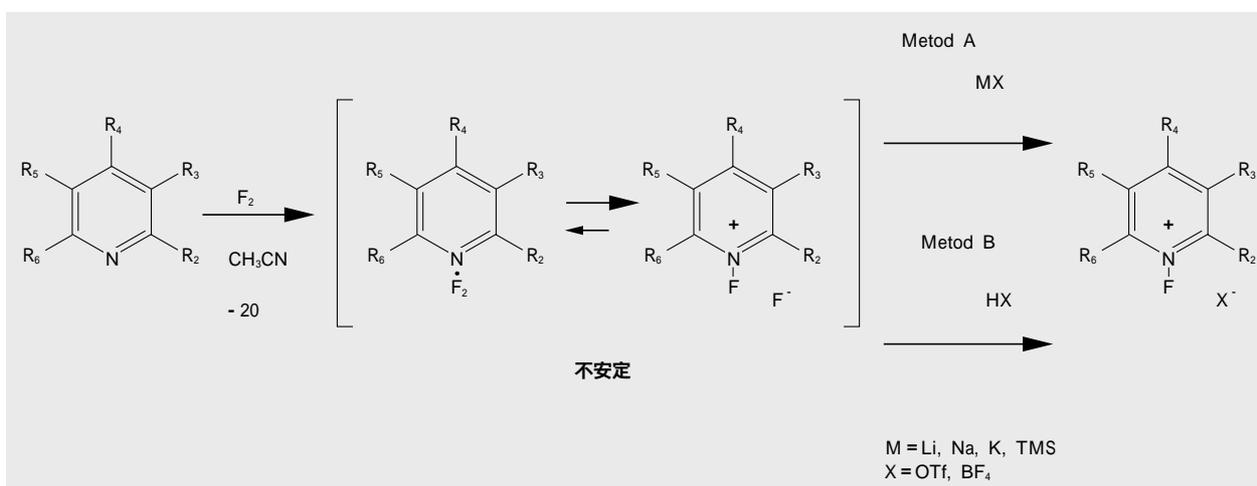
強酸の金属塩として、Na塩などを用いると、反応後に析出する金属フッ化物 (NaF) をろ別し、次いで反応液を濃縮する操作が必要になる。この煩雑さを除けば、金属塩法は、基本的に、中性条件下での塩交換反応となるため、比較的温和な条件でフッ素化を行うことのできる、本フッ素化剤の製造方法である。一方、強酸を用いると、反応後に HF が生成することを考慮しなくてはならない。そのため、使用する反応釜の材質等に注意を必要とするが、強酸法には、反応液を直接濃縮できるという利点がある。いずれの場合にも、濃縮後に得られる粗結晶を再結晶するだけでN-フルオロピリジニウム塩が高収率で得られるため、この製造方法の簡便さが、本フッ素化剤を工業的に利用価値の高いものになっている。工業プロセスを確立するには、

反応熱 ($54 \sim 57 \text{kcal/mol}$; 実測値) の対策、未反応フッ素ガスの効果的な除去法などの技術開発を必要としたが、現在は、強酸法による製造プロセスを確立し、数トン/年レベルの生産体制を整えている。

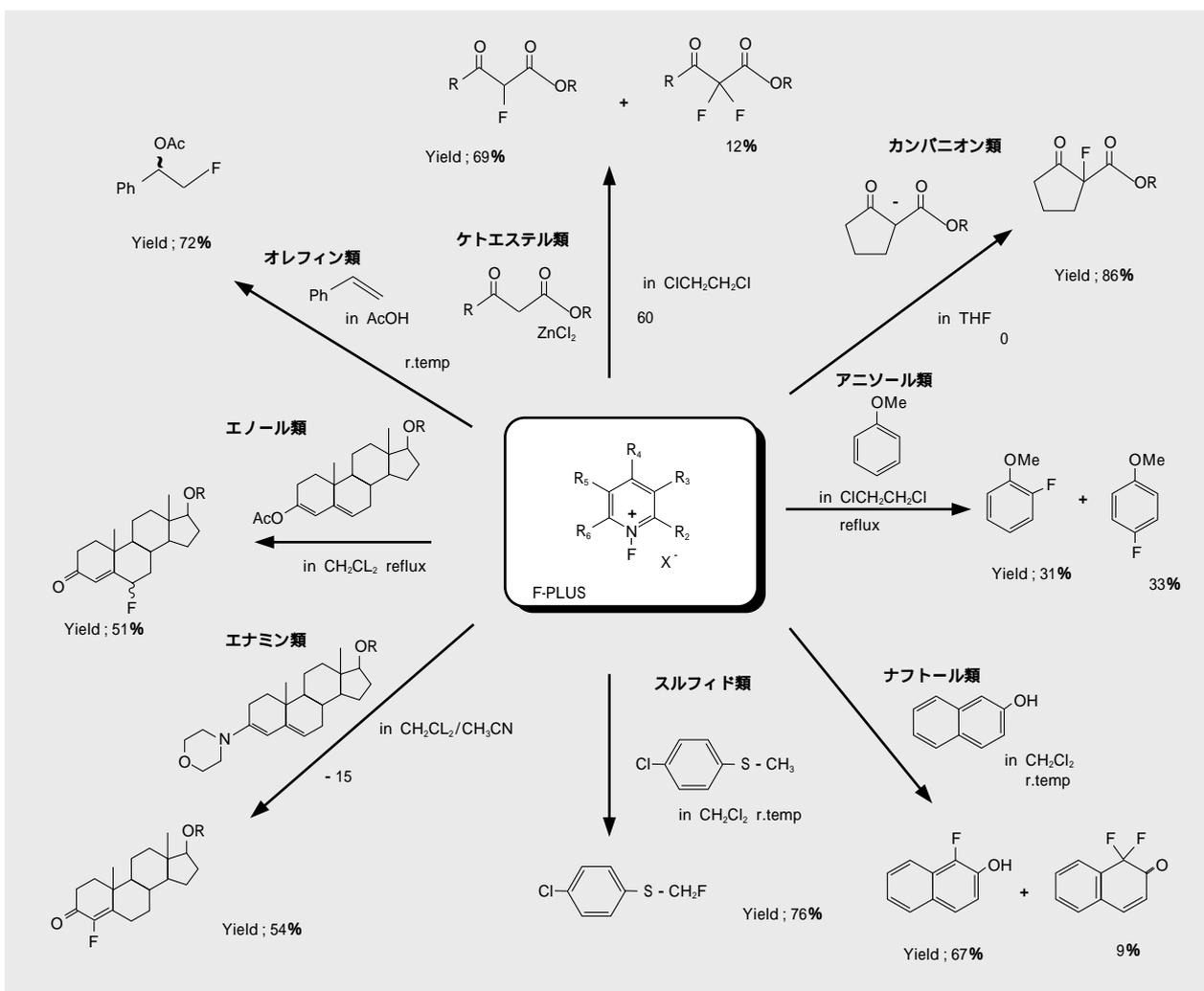
4. N-フルオロピリジニウム塩の応用例

本フッ素化剤を用いるフッ素化反応では、基質の性質に合わせて、最適なフッ素化剤を選択することによって、各種エノール誘導体、芳香族、カルバニオン類、エナミン類、スルフィド類、オレフィン類など、幅広い化合物に対して位置選択的なフッ素化を高収率で行うことができるようになった⁶⁾ (式2)。著者らの経験によれば、エノール誘導体などの反応性の高い基質に対しては弱いフッ素化剤を選択すると、また芳香族や、オレフィン類などの反応性の低い基質に対しては、強いフッ素化剤を選択すると良い結果が得られている。一方、本フッ素化剤により、カルバニオンやエナミン類などの基質をフッ素化すると、これらの基質が求核性の塩基として働き、ピリジン環上の 位または 位を攻撃して、フッ素化剤自体が分解する。このため、収率が著しく低下してしまう。このような基質のフッ素化には、ピリジン環上の 位と 位がメチル基で置換された、コリジンタイプのフッ素化剤を使用すると高収率で目的物が得られる。(式3)。最近ではこれらカルバニオン類のフッ素化応用例として、光学活性な -アルキルマロン酸エステル誘導体のエナンチオ選択的なフッ素化の実施例も報告されており⁷⁾、今後の展開が期待される (式4)。

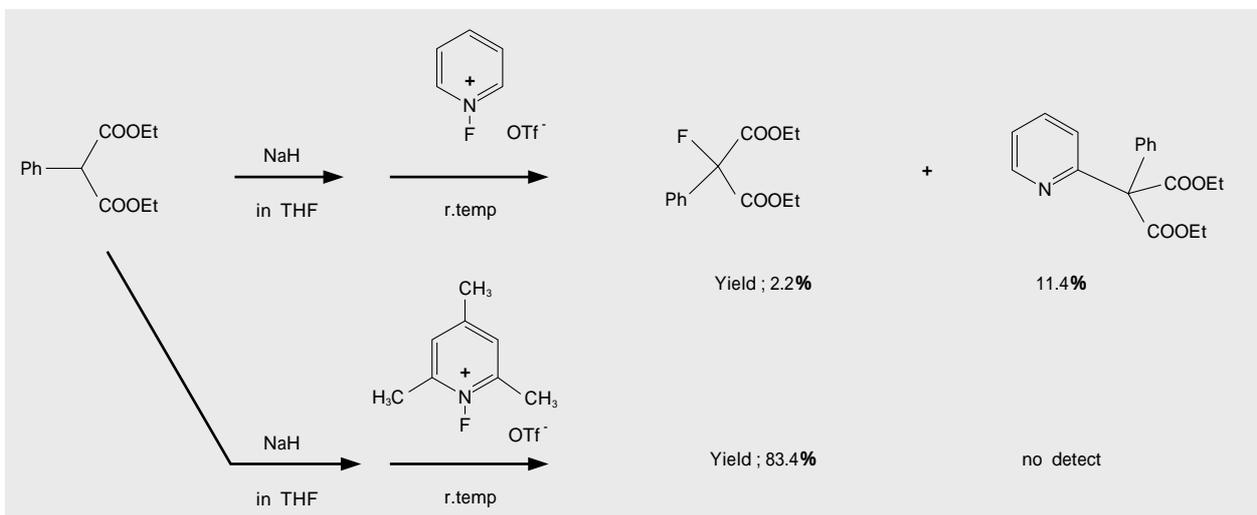
式1 N-フルオロピリジニウム塩の製造方法



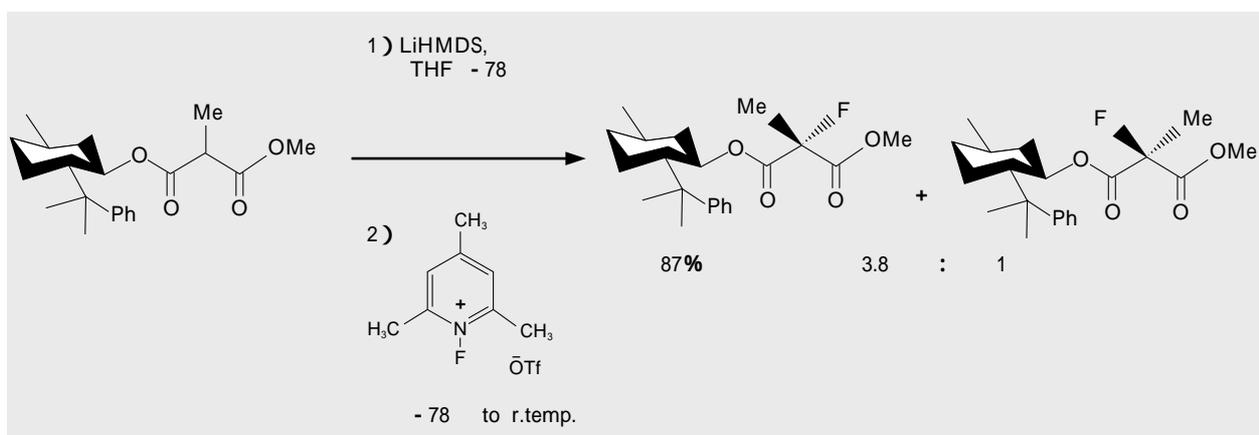
式2 N-フルオロピリジニウム塩によるフッ素化反応例



式3 カルバニオンのフッ素化反応例



式4 不斉フッ素化反応例



5. おわりに

目的とする基質の、特定の位置をフッ素化する「フッ素化剤」として、N-フルオロピリジニウム塩の特徴と製造法、応用例について紹介してきた。当社が、本フッ素化剤を工業化したことによって、本フッ素化剤を使用して、誰にでも簡単に、実験室レベルでフッ素化を検討することができるようになった。このことにより、フッ素化学が一般化され、新しい含フッ素化合物が開発されている。しかし、本フッ素化剤を用いて、新規含フッ素化合物を、ラボレベルで合成できたとしても、工業化スケールにまで拡大するには、フッ素化反応で副生するHFの取り扱い、フッ素化剤の後始末など、技術やノウハウを必要とする。現在当社では、N-フルオロピリジニウム塩をそのまま販売するだけではなく、本フッ素化剤を用いた受託フッ素化の依頼にも積極的に対応できる体制を整え、顧客のニーズに応えている。

6. 参考文献

- 1) 石川延男、フッ素化合物の合成と機能(1987)、シーエムシー
- 2) 小林義郎、熊懷稜丸、田口武夫、フッ素薬学(1993)、廣川書店
- 3) 特許第1610630号, 特許第2859451号, 特許第3038065号, 特許第3207522号.
- 4) H. Meinert, *Z. Chim.*, 5, 64 (1965)
- 5) T. Umemoto and K. Tomita, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3271 (1986)
- 6) T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harsawa, K. Kawada and K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8563 (1990)
- 7) M. Ihara, N. Taniguchi, T. Kai, K. Satoh and K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans1.*, 221 (1992)