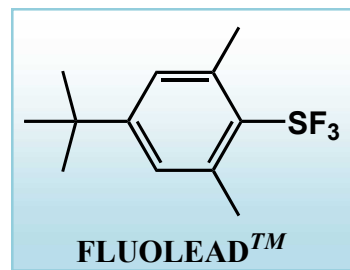


FLUOLEAD™ 求核型フッ素化試薬フルオリード

4-tert-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfur trifluoride

A widely applicable fluorinating agent with high stability and ease of handling

フッ素化剤“FLUOLEAD™ (フルオリード)”は、分子中にフッ素原子を簡便に導入するために開発された新規のフッ素化剤です。特に、フッ素材料の導入が検討されている医農薬、エレクトロニクス分野の研究者の方々へのご利用を想定しています。FLUOLEAD™は、いわゆる求核型のフッ素化剤で、脱酸素的フッ素化反応への適用を目的として開発致しました。



CAS # 947725-04-4

優れたハンドリング性能と熱安定性能：

FLUOLEAD™は、結晶状の粉末で、水との加水分解反応も非常に穏やかに進行するため、開封時のヒューム発生等は無く、計量および仕込み作業も容易です。また、100℃を超える温度での優れた熱安定性を有することから、DAST および Deoxo-fluor®等の従来の脱酸素的フッ素化剤では対応できなかった高温でのフッ素化反応を可能にします。

FLUOLEAD™の物性：

化学式: C₁₂H₁₇F₃S
 分子量 250.32 g/mol
 外観: 結晶状の粉末 (白色から薄いピンク色)
 融点: 66-67 °C (Purity ~95%)
 沸点: 92-93 °C/0.5 mmHg
 溶解性: 有機溶媒 (トルエン・ヘキサン) に易溶



お問い合わせ：

FLUOLEAD™は、下記の試薬会社より購入可能です。

ABCR GmbH & Co. KG (DE)

Sigma-Aldrich (US)

Apollo Scientific LTD (UK)

東京化成工業株式会社 (日本)

1Kg を超えるご注文につきましては、弊社にてご対応させていただきます。下記の宛先までお気軽にお問い合わせ下さい。また、使用条件や反応条件等の技術的なお問い合わせも下記までお願い申し上げます。

宇部興産株式会社 医薬事業部 医薬品営業部

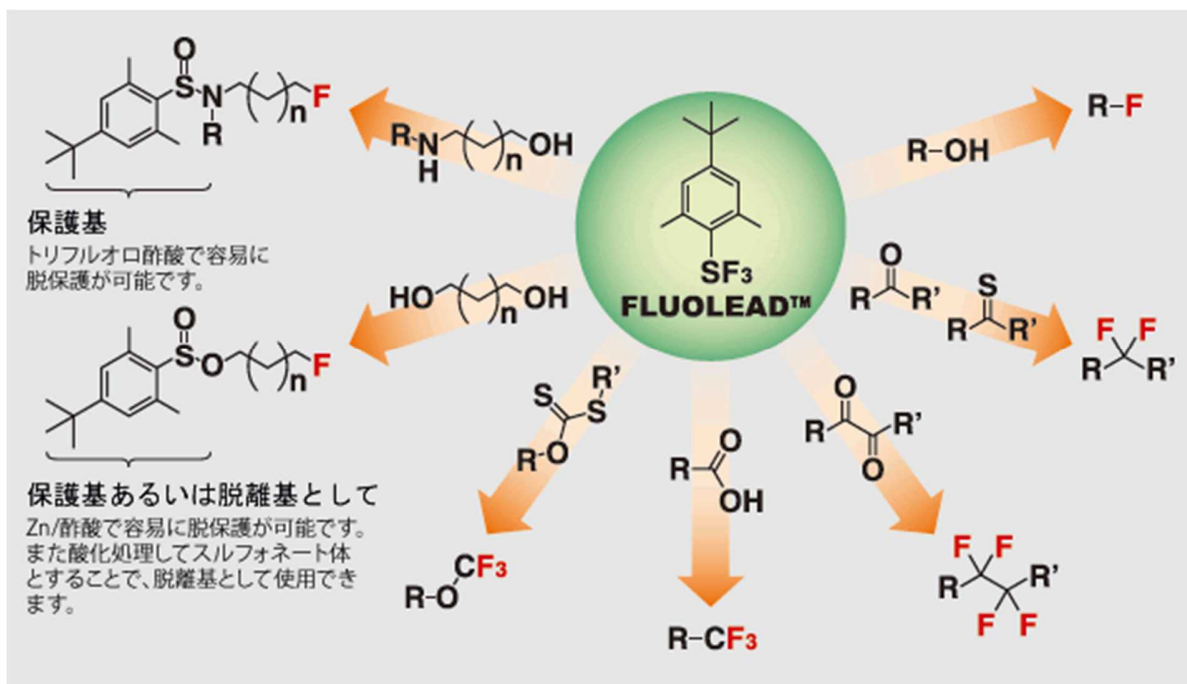
〒105-8449 東京都港区芝浦 1-2-1 シーバンス館

Phone/FAX 03-5419-6178 / 6257

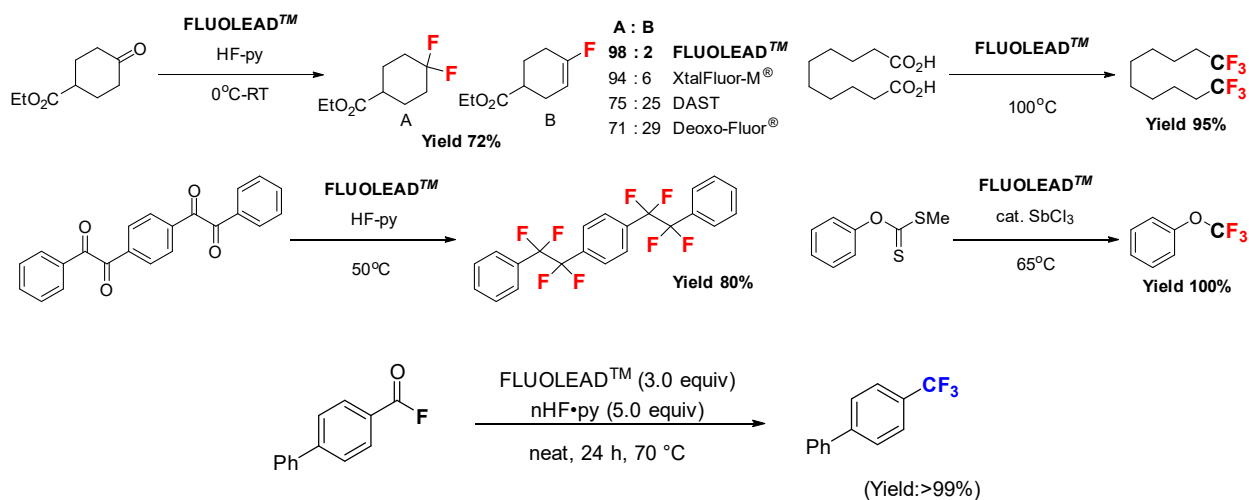
E-mail: osamu.nagata@ube-ind.co.jp 担当：長田

1. FLUOLEAD™のフッ素化反応 ^{1), 2)}

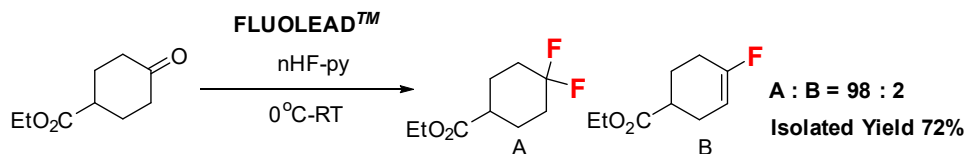
これまでの求核型フッ素化剤と同様に、FLUOLEAD™は、水酸基 (-OH)、カルボニル基を、それぞれ対応する、モノフルオロ基 (-F) およびジフルオロ基 (>CF₂) に変換できます。また、チオケトン基 (>C=S) も先のカルボニル基と同様にジフルオロ基 (>CF₂) に変換できます。更には、高温でのフッ素化反応に適用できることから、カルボキシル基 (-COOH) やスルフィド化合物 (-CS₂) をトリフルオロメチル基 (-CF₃) に変換します。また、FLUOLEAD™によるフッ素化反応は、酸性条件での使用が望ましく、このために少量のオーラ試薬 (HF-Py : HF とピリジンの混合物、HF 濃度 70%) の添加が効果的です。FLUOLEAD™の反応例をいくつかご紹介いたします。



特徴的な反応例 :



FLUOLEAD™の使用例：



窒素雰囲気下、フッ素樹脂製反応器中のヘキサン 80ml へ、22.5g の **FLUOLEAD™** (90 mmol) を溶解し、氷浴にて冷却した。オラー試薬 (nHF·py) 5.72ml を添加し、次いで 10.2 g (60 mmol) の Ethyl 4-cyclohexanonecarboxylate を滴下した。反応容器より氷浴を外し、室温で 5 時間攪拌した。得られた反応混合物を氷浴し、15.8ml のエタノールを添加し、続いて 1 時間、室温にて攪拌した。反応混合物を 235g の 24% 炭酸カリウム水溶液に少しずつ添加した。中和を確認した後、分液、ヘキサンで抽出後、得られた有機層を水および 1M HCl で洗浄した。溶媒を留去して得られた濃縮物を減圧蒸留により精製し、8.34g の Ethyl 4,4-difluorocyclohexanecarboxylate を得た(収率 72%)。

FLUOLEAD™を使用した豊富な反応例が、末尾の参考文献 1) および 2) に掲載されておりますので、ぜひこちらも参照下さい。

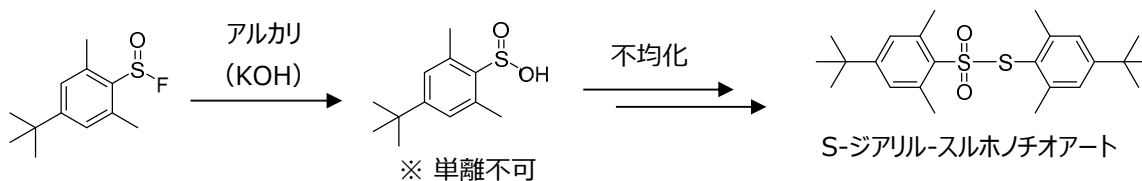
2. フッ素化反応の副生物と後処理について - 加水分解処理とアミノアルコール処理プロセス

FLUOLEAD™を使用したフッ素化反応において、副生物としてフッ化水素 (HF：沸点 19.5°C) およびアリールフッ化スルフィン酸 (4-tert-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfinyl fluoride [Ar-SOF; Ar=4-tert-butyl-2,6-dimethylphenyl]) が形成されます。この Ar-SOF の除去方法については、種々の方法が考えられますが、以下の 2 つの処理方法についてご紹介します。

加水分解処理プロセス

Ar-SOF は、その対応する塩化物や臭化物に比べ、加水分解に対する耐性が高いことが知られています。水酸化カリウム (KOH) 等の強アルカリ水を使用した加水分解においても、完全な分解には室温で一晩の時間を要します。また、この加水分解反応は、目的とするアリールスルフィン酸 (Ar-SO₂H) を与えません。これは、加水分解過程で複数の不均化反応を受けるため、最終的には複雑な S-ジアリール-スルホノチオアート [Ar-S(O₂)-S-Ar] を与えます (Scheme 1)。得られた S-ジアリール-スルホノチオアートは、極性が低く、カラムクロマトグラフィーにより目的物から効果的に分離が可能です。

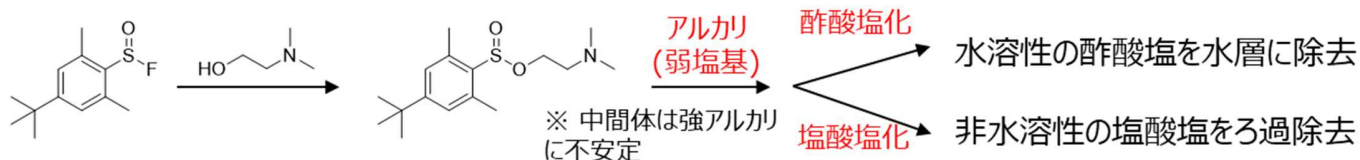
Scheme 1：強アルカリによる加水分解処理プロセス



アミノアルコール処理プロセス :

上記の不均化反応を避けた、Ar-SOF の簡便な除去法として、アミノアルコール処理を開発致しました。アミノアルコールを反応後の混合物に直接添加することで、Ar-SOF を対応するスルフィン酸エステルに変換します。このエステルは硫黄化合物にしばしば見られる複雑な不均化反応を抑制します。使用するアミノアルコールは、アミノ基が Ar-SOF と反応することを抑制するため、3 級アミンのアミノアルコールの使用が望ましいです。スルフィン酸エステル形成後に、反応液中に残存しているフリーの HF を塩基処理する際には、エステルが強塩基に不安定であるため、炭酸カリウムのような弱塩基を使用します。その後、酢酸処理することにより、スルフィン酸エステルは水溶性の酢酸塩に変換され、水層へ除去することが可能です。また、酢酸の代わりに塩酸で処理することで、非水溶性の塩酸塩に変換することができ、こちらはろ過による除去が効果的です (Scheme 2)。

Scheme 2 : アミノアルコール処理プロセス

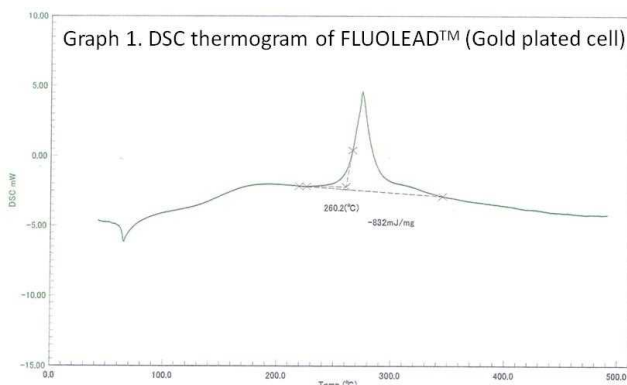


3. FLUOLEAD™の熱安定性について

FLUOLEAD™は、既存の脱酸素的フッ素化反応のフッ素化試薬である DAST および Deoxo-fluor® に比して、格段に優れた熱安定性を有します。FLUOLEAD™の熱安定性について、弊社では DSC 法 (示差走査熱分析) 法および ARC 法 (Accelerating Rate Calorimeter: 暴走反応の熱量測定) にて評価致しました。

DSC 法による熱安定性評価 :

FLUOLEAD™の DSC チャートを Graph 1 に示します (測定セル: 金メッキ)。Graph 1 より、FLUOLEAD™の分解温度は 260℃で、またその際の発熱量は 832 J/g でした。これに対して、文献より報告されている DAST の分解温度は、140℃と報告されています。³⁾



ARC 法による熱安定性評価 :

反応性のある化学物質の製造・貯蔵時の熱安定性を評価する目的で、FLUOLEAD™を ARC 法にて評価致しました。その結果、FLUOLEAD™の熱分解による自己発熱の開始温度は 170℃でした (測定セル: ハステロイ C)。

最大反応速度到達時間 (TMR) 測定において、FLUOLEAD™を自己発熱の開始温度である 170℃に保った場合、約 10 分間で最大発熱速度 (爆発) に達することが確認されました (測定セル: ハステロイ C)。

この TMR 測定結果より、熱暴走温度 (TNR) の推定値を求め Table 1 にまとめました。また TNR 値より、SADT 値 (1 週間貯蔵して自己加速分解を起こす温度) を計算致しました (Table 1)。

Table 1. Estimated TNR and SADT values of FLUOLEAD™ obtained by ARC

	25L Drum	210L Drum
TNR	158.5°C (Hastelloy C)	157.3°C (Hastelloy C)
	152.6°C (SS316)	151.5°C (SS316)
SADT	157°C (Hastelloy C)	155°C (Hastelloy C)
	151°C (SS316)	150°C (SS316)

Table 1 より、**FLUOLEAD™**は、210L のスケールにおいても、150℃を超える温度での熱安定性を示していることから、高温でのフッ素化反応に適用可能で、商業用途のバルクスケールにも対応できる脱酸素的フッ素化剤であると考えられています。

4. FLUOLEAD™の供給について：

FLUOLEAD™は量産製造体制を構築しており、現状、年産 12MT の能力を有しております。バルクスケールでのご使用に関しても、お気軽にお問い合わせ下さい。

5. FLUOLEAD™の荷姿について：

FLUOLEAD™は内面をフッ素ガスにて処理した 3L の広口 HDPE 容器(パッキン：PTFE)に 2kg を充填し、シリカゲルと共にアルミラミネートでシールしたものが最小の梱包単位となっております。

使用時・保管時の注意事項：

FLUOLEAD™をご使用の際は、必ず局所排気設備を有した場所でご使用下さい。また、**FLUOLEAD™**の保管に際しては、乾燥し、直射日光を避けた常温にて保管下さい。**FLUOLEAD™**は、水および湿気により徐々に分解し、フッ化水素（HF）が発生します。このため、ガラス容器での使用は避け、フッ素樹脂あるいは金属性の保管容器および反応容器をお使い下さい。また、ご使用の際は、皮膚や目等に付着した場合は、直ちに水で 15 分間以上洗い流して下さい。洗浄後、直ちに医者診断を要します。

FLUOLEAD™の毒性評価として、変異原性試験（Ames 試験）および急性毒性試験を行っております。Ames 試験結果は陰性で、急性毒性値は LD₅₀（経口、ラット）50mg/kg～300 mg/Kg でした。取り扱いの際には、適切な保護具を着用し、換気設備等十分に配慮された場所でご使用下さい。ご使用の際には、製品安全データシート（SDS）を確認下さい。

ここに記載した情報は、現時点で弊社が知りうる限りの情報を正確に記載致しましたが、すべてが正確であるとは限りません。ご使用の際の指針としてご活用頂ければ幸いです。宇部興産株式会社は、お客様の **FLUOLEAD™**のご使用により生じた損害につきましては、一切の責任を負いません。

参考文献：

- 1) T. Umemoto, R. P. Singh, Y. Xu, and N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010** *132* (51), 18199-18205
- 2) Y. Liang, A. Taya, Z. Zhao, N. Saito, and N. Shibata, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020** *16*, 3052–3058
- 3) G. S. Lal, *et al. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.