

研究成果報告（概要）

1. 研究課題

和文
ペンタフルオロスルファニル基及び関連する官能基を導入するための新試薬の開発
英文
Development of Novel Reagents for Synthesis of Pentafluorosulfanyl and Related Compounds

2. 申請者名(代表研究者)

氏名	ローマ字表記
柴田 哲男	SHIBATA, Norio
所属大学・機関名	英訳表記
名古屋工業大学大学院工学研究科	Nagoya Institute of Technology
研究科専攻名・部課名等	英訳表記
共同ナノメディシン科学専攻	Department of Nanopharmaceutical Science
役職名	英訳表記
教授	Professor

3. 共同研究者（下段 英訳表記）

氏名	所属機関名・研究科等名・役職
(氏名) 徳永恵津子	名古屋工業大学・特任研究員
(英訳表記) TOKUNAGA Etsuko	(英訳表記) Nagoya Institute of Technology・Researcher
(氏名)	
(英訳表記)	(英訳表記)
(氏名)	
(英訳表記)	(英訳表記)

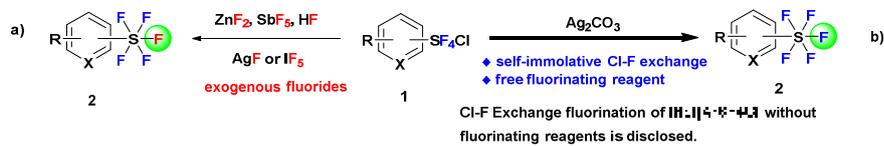
4.研究について

研究目的

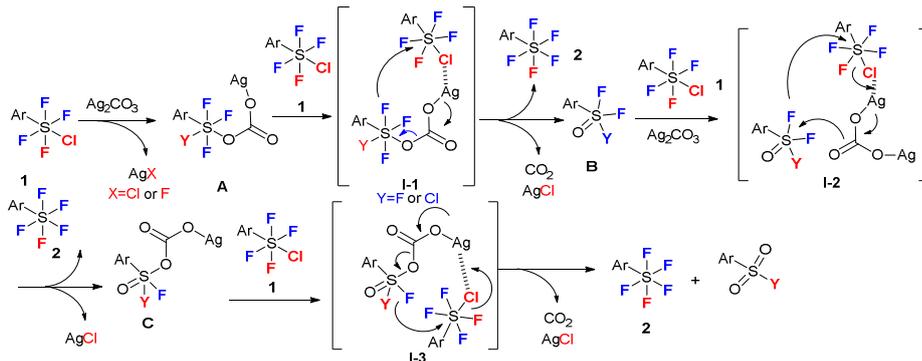
ペンタフルオロスルファニル (SF₅)基は、5つのフッ素原子を周辺に持つ6価の硫黄官能基である。フッ素原子の強力な電気陰性度から連想されるように、SF₅基はニトロ基に匹敵する電子求引性を示し、同時に高い脂溶性を有する。医薬品市場でよく見かけるトリフルオロメチル(CF₃)基の性質をさらに顕著にした置換基といえることから、スーパーCF₃基とも言われる。また高さはCF₃基がイソプロピル基に近いと考えられるのに対し、SF₅基は*t*-ブチル基に近く、酸やアルカリに対する安定性もCF₃基に比べて高い。このような性質から、SF₅基をベースにした生理活性物質のデザインが学術的・産業的に注目されはじめた。しかしながら、SF₅基を持つ化合物の合成例は少ない。そもそもSF₅基は今から半世紀以上も前に、その存在が確認された官能基であるにも関わらず、最近までほとんど研究が行われていなかった。というのもその導入法は有毒なSF₅BrやSF₅Clもしくはフッ素ガスを用いる手法などに限られているため、特殊な実験装置が不可欠であり、小スケールでの使用は困難といえる。そこで、当該研究では、SF₅基を直接的に小スケールで標的分子の導入する試薬を開発する。さらには、その関連化合物としてテトラフルオロスルファニル (SF₄)基を持つ化合物の合成へと展開した。

成果 1: 芳香族及び複素環に SF₅ 基を有する化合物の自壊型合成法の開発¹

試薬として利用可能なSF₅基を持つ芳香族及び複素環化合物 **2** の合成は、我々の研究グループを含め最近になって数例報告されている。中でも最も信頼性が高い手法は、ジスルフィドから酸化塩化フッ素化によってテトラフルオロスルファニルクロリド (SF₄Cl) 化合物 **1** を合成した後、残る一つの塩素をフッ素で置換する2段階手法である。しかしながら、2段階目の塩素/フッ素交換反応は、実は簡単ではない。これは芳香環上の置換基の種類、例えば電子吸引性基、電子供与性基などの違いでSF₄Cl部位の反応に大きな差が生じるためである。特にフッ素化試薬の種類の影響が大きく、各基質に応じてフッ素化試薬及び反応条件を調整する必要がある。例えば、HF, AgF, ZnF₂, IF₅ などといった具合である (式 a)。我々はどのような基質でも同じ試薬で変換できる手法を種々検討した結果、芳香族および複素環 SF₄Cl **1** から対応する SF₅ 化合物 **2** に、置換基の影響を受けることなく、同条件で変換する手法を見出した (式 b)。驚くべきことに、この新手法はフッ素化試薬を一切使用しない。添加剤には、炭酸銀(I)を用いるのみである。



反応は炭酸銀の仲介により SF₄Cl **1** 自身がフッ素源として自壊的に反応が進行する。



成果 2 : SF₄Cl ピリジン類のラジカル付加反応の開発²

芳香族および複素環 SF₄Cl **1** から対応する SF₅ 化合物 **2** への変換手法を見出したので、次にフッ素ではなく、炭素を SF₄Cl と反応させる塩素/炭素置換反応を検討した。その結果、トリエチルボランの存在下、アルキンやアルケン類と速やかに反応して付加体 **3** が生成することがわかった。即ち、フェニル基上の置換基が水素や電子供与基を有する反応基質を用いた場合、いずれの基質も良好な収率で目的化合物が得られた。電子求引基であるフルオロ基・ジフルオロ基・ニトロ基置換体の場合でも反応は円滑に進行した。脂肪鎖の長い末端アルキンを用いても鎖の長さによらずいずれも中程度から高収率で目的物が得られた。シクロプロピル基やベンジル基を有するアルキンと反応を行った際、シクロプロパンの開環や寿命が長いベンジルラジカルが生じたため、目的物が低い収率で得られる結果となった。

なお、興味深いことに生成物のテトラフルオロスルファニル化合物 **3** は、アルキンとイソスターの関係にあることが DFT 計算によって明らかになった。

今後の見通し³

これまで合成困難であった芳香族および複素環 SF₅ 化合物の合成に成功した。さらには、SF₄Cl ピリジン類のラジカル付加反応を開発することにより、これまでほとんど研究されていない SF₄ 化合物の合成にも成功した。今回開発した化合物 **1** および **2** を販売することが出来れば、多くの研究者らがこれらを試薬として利用し、ペンタフルオロスルファニル基の化学が一挙に開花する可能性がある。今後、SF₅ 化反応の研究に加え、SF₄ 化反応の研究が世界規模で発達していくと予想されるが、本研究の合成例が先駆的な役割を果たし、本分野の研究がますます発展していくことを期待している。

発表論文

1. Cui, B.; Jia, S.; Tokunaga, E.; Saito, N.; Shibata, N.* *Chem. Commun.* **2017**, 53,12738-12741. **Inside Cover Picture** に採択
2. Das, P.; Takada, M.; Tokunaga, E.; Saito, N.; Shibata, N. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 719-724. **Front Cover** に採択
3. Das, P.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4803-4815 (Digest paper).

