

使用済み代替フロン類のアップサイクル: 有機太陽電池用フッ素化ヘテロ環の新規合成

岐阜大学 工学部 化学・生命工学科

水野 翔太

1. はじめに

フロン類(フルオロカーボン)は、無色・無臭・不燃性・低毒性であり、かつ化学的に極めて安定であるという優れた性質を併せもつ。この特性のため、エアコンや冷蔵庫などの冷媒をはじめ、電子部品の洗浄剤、発泡剤、スプレー噴射剤など、社会基盤を支える幅広い用途で利用されてきた[1]。一方で、フロン類は環境への影響からその種類が世代交代を重ねてきた。第一世代の CFC(クロロフルオロカーボン)は強いオゾン層破壊作用のため既に全廃された。続く第二世代の HCFC(ハイドロクロロフルオロカーボン)はオゾン層破壊作用が相対的に小さいものの依然として破壊性を有するため、現在は回収対象とされ、2030 年までに全廃される予定である。これらに代わって現在主に利用されているのが第三世代の HFC(ハイドロフルオロカーボン)であるが、HFC はオゾン層を破壊しない反面、地球温暖化係数(GWP)が高く、温室効果ガスとして排出削減の対象となっている。そこで近年では、より低い GWP をもつ第四世代の HFO(ハイドロフルオロオレフィン)の利用が進められている[2]。今後、HFO の利用拡大に伴って、使用後に排出・廃棄される量の増大も見込まれる。実際、使用済み HFO は現在、主に焼却処理されているのが現状である。

このような背景のもと、本研究では、廃棄される HFO を単に同一用途へ戻す「リサイクル」にとどめず、化学変換によって付加価値の高い有用物質へと変換する「アップサイクル」を志向した(図1) [3]。

HFO は分子内にフッ素官能基を備えるため、これを活かれば医薬・農薬や機能性材料に有用なフッ素化合物の原料へと転換できると考えた。

これまでに、第四世代 HFO の一つである HFO-

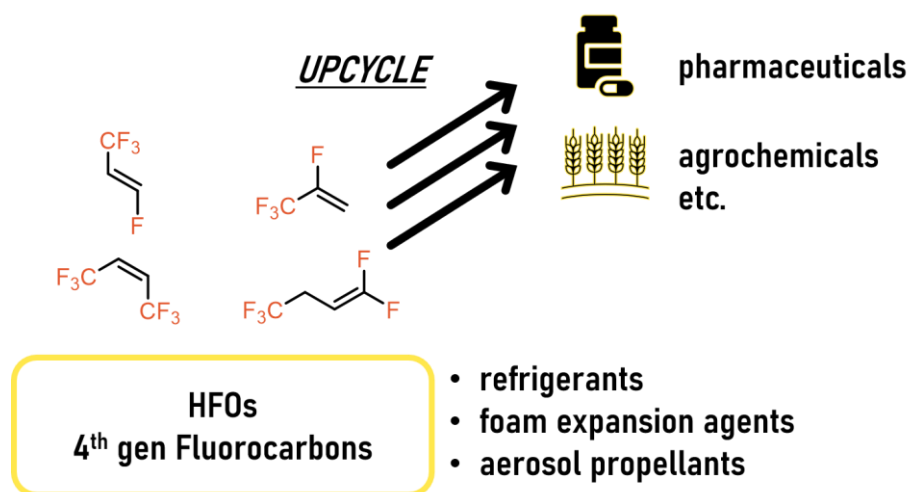


図1. 研究の概要

1234ze(*E*) (CF₃CH=CHF)を出発原料として、3-トリフルオロメチルインドールを合成することに成功している[4]。3-トリフルオロメチルインドール骨格は医薬・農薬だけでなく、機能性色素分子の重要な部分構造であり、本成果は HFO のアップサイクルの一例を示すものである。

本報告では、上記の先行研究を踏まえ、HFO-1234ze(*E*)を直接の出発原料として用いる別ルートでの 3-トリフルオロメチルインドール合成、すなわちビニル位フッ素置換(S_NV)反応と分子内 Heck 型環化を組み合わせた新規経路の確立について述べる。

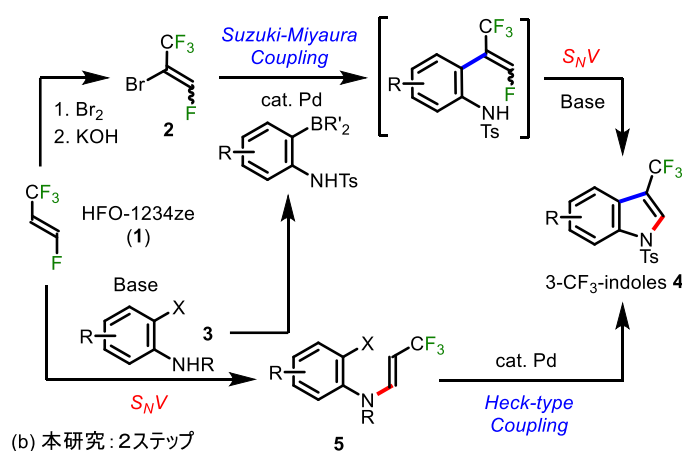
2. 3-CF₃ インドールの合成法

CF₃ 基は強い電子求引性をもち分

子物性に大きな影響を与えるため、(a) 先行研究: 4ステップ

有機機能材料や生理活性化合物の鍵官能基として広く用いられている[5]。なかでも CF₃基をインドール骨格上にもつ化合物は代表例であり、3-CF₃ インドールの合成法の開発は重要な課題である。

先行研究では、HFO-1234ze (1)を臭素化・脱 HBr して得た 2-ブロモテトラフルオロプロペン 2 と、ブロモアニリンから調製したボリル化アニリンとの



鈴木-宮浦カップリングを行い、続く

図 2. 本研究での新規合成アプローチ
S_NV 型 5-endo-trig 環化により 3-CF₃インドール 4 を構築した(図 2a) [4]。この戦略は HFO 由来のビルディングブロックから確実に 3-CF₃インドールを与えるが、1 の臭素化と 3 のボリル化という前段の誘導体化が必要で、計 4 工程を要する。

そこで本研究では、HFO-1234ze (1)をそのまま出発原料に用いる、より直截的な別ルートを設計した(図 2b)。パラジウム触媒下で 1 とアニリンの C-C 結合を形成する代わりに、まず 1 と *o*-ハロアニリン 3 との間で S_NV 反応により C-N 結合を形成して環化前駆体 5 を調製し、続いて Pd 触媒による 5-endo Heck 型環化で含窒素五員環を構築する、という二段階の経路である。ビニル位・アリル位のフッ素の電子効果により、1 の S_NV 反応が選択的に進行すると見込んだ。

3. S_NV 反応の適用範囲

環化前駆体 5 の合成を最適化するため、2-ブロモ-*N*-トシルアニリン(3a)と HFO-1234ze(*E*) (1E)雰囲気下での反応を、塩基を変えて検討した(表 1)。予備的検討で有効であった KHCO₃ は、基質 3a では反応性が低下した (entry 1)。より強い塩基である NaH では 22%にとどまり、アルカリ金属水酸化物

(NaOH, KOH)はいずれも 19%と低収率であった(entries 2-4)。K₂CO₃ では 48%まで向上し、無水 K₃PO₄ が最も有効で、**5a** をジアステレオ選択的に 62%(単離収率)で与えた (entry 6)。なお、含水の K₃PO₄·5H₂O では 30%に低下し、本反応が水により阻害されることが示された (entry 7)。

最適条件(K₃PO₄)のもとで、種々の *N*-置換 2-ハロアニリン **3** を用いて適用範囲を調べた(図 2)。まず電子供与基の効果を検討すると、メチル基をもつ **3b**・**3c** はいずれも同等の 77%で対応する **5b**・**5c** を与え、メチル基の位置による影響は小さかった。tBu・MeO・PhO 基をもつ基質もそれぞれ良好に進行し、**5d** (70%)、**5e** (84%)、**5f** (45%)を与えた。ハロゲンで

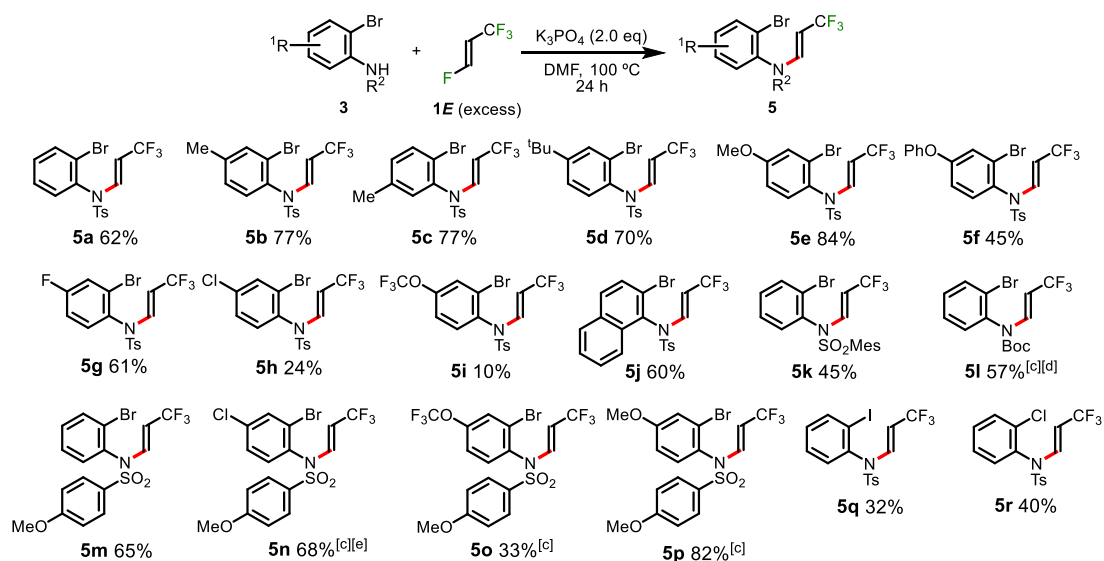
はフッ素置換体 **5g** が 61%で得られた一方、塩素置換体 **5h** は 24%にとどまった。電子求引基をもつ基質は反応性が低く、CF₃O 基をもつ **5i** は 10%であった。 π 拡張したナフチルアミン誘導体 **5j** は 55%で得られた。

次に窒素上の置換基の効果調べた。*N*-ノシル体では S_NV 生成物が 3%しか得られなかったが、かさ高いメシチル基では **5k** が 45%で得られた。Me・Bn・PMB 基では低収率にとどまった一方、*N*-Boc

表 1. S_NV 反応の反応条件最適化^[a]

Entry	Base	5a (%) ^[b]
1	KHCO ₃	41
2	NaH	22
3	NaOH	19
4	KOH	19
5	K ₂ CO ₃	48
6	K ₃ PO ₄	62
7	K ₃ PO ₄ ·5H ₂ O	30

[a] Reaction conditions: **4a** (1.2 mmol) and base (2.4 mmol) in DMF (4.0 mL) at 100 °C under a **1E** atmosphere. [b] Isolated yield.



[a] Conditions: **3** (1.2 mmol) and K₃PO₄ (2.4 mmol) in DMF (4.0 mL) at 100 °C under a **1E** atmosphere. [b] Isolated yield. [c] High-pressure conditions (1000 kPa) in an autoclave. [d] NaH (2.4 mmol) instead of K₃PO₄. [e] 72 h.

図 2. S_NV 反応の適用範囲

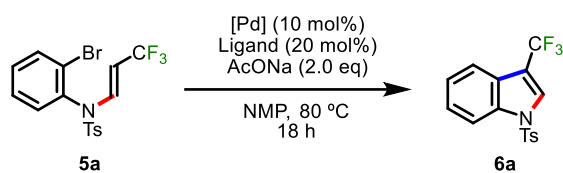
体 **3l** はオートクレーブ中 NaH を塩基として用いると、過酷な条件ながら **5l** を 57% で与えた。これらの結果は、本反応が窒素上の高い電子密度を要することを示唆する。実際、電子供与性アリール基をもつ *N*-(*p*-メキシベンゼンスルホニル)体では **5m** が 65% で得られ、この保護基を用いることで、上記で低収率であった塩素・CF₃O 置換基質においても **5n** (Cl, 68%) および **5o** (CF₃O, 33%) と収率が改善した。アニリンとスルホニルベンゼンの両方にメキシ基をもつ **5p** は 82% で得られた。さらに本 S_NV 反応はブロモアニリンに限らず、ヨウ素体・塩素体 (**3q**, **3r**) も **5q** (32%) および **5r** (40%) を与えた。

表2. パラジウム触媒による環化反応の反応条件最適化^[a]

4. パラジウム触媒反応による 3-CF₃インドール合成: Heck 型 5-endo 環化

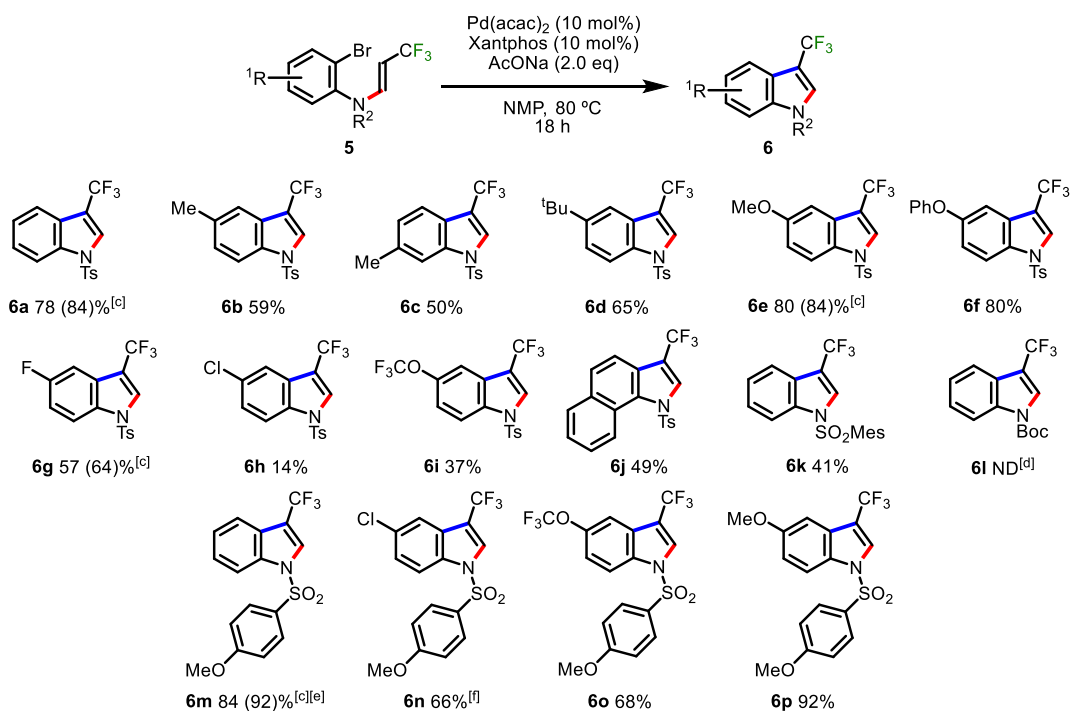
得られた環化前駆体 **5** のパラジウム触媒環化を検討した(表 2)。まず **5a** を標準的な Heck 反応条件 (Pd(OAc)₂ 10 mol%、AcONa 2 当量、NMP、80 °C) に付したところ、目的の 3-CF₃インドール **6a** が 29% で得られた (entry 1)。種々の Pd(II)触媒を比較した結果、Pd(acac)₂ が最も良好で 59% を与えた (entries 2-5)。Pd(0) 触媒 (Pd₂(dba)₃·CHCl₃、Pd(PPh₃)₄) でも反応は進行したが、Pd(acac)₂ を上回らなかった (entries 6 and 7)。次に Pd(acac)₂ と各種配位子の組合せを検討すると、単座配位子では 28~40% と顕著な改善はなかった (entries 8-10)。一方、二座配位子では環化収率が配位子の配位狭角 (bite angle) と相関し、狭いバイトアングルの dppm (72°) では 32% にとどまったのに対し、広いバイトアングルの Xantphos (111°) では 84% まで向上した (entries 11-15)^[6]。

最適条件 (Pd(acac)₂/Xantphos、AcONa、NMP、80 °C) のもとで適用範囲を調べた (図 3)。**5a** は **6a** を 78% (単離収率) で与えた。電子供与基 (Me, *t*Bu, MeO, PhO) をもつ基質はいずれも円滑に進行し、50~80% で対応する生成物を与えた。メチル基の位置による影響は小さく、**6b**・**6c** はそれぞれ 59%・50% であった。ハロゲンは F (**6g**,



Entry	[Pd]	Ligand	bite angle (°)	6a (%) ^[b]
1	Pd(OAc) ₂	—	—	29
2	[Pd(allyl)Cl] ₂	—	—	43
3	PdCl ₂ (MeCN) ₂	—	—	34
4	PdCl ₂	—	—	55
5	Pd(acac) ₂	—	—	59
6	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	—	—	31
7	Pd(PPh ₃) ₄	—	—	54
8	Pd(acac) ₂	PPh ₃	—	28
9	Pd(acac) ₂	SPhos	—	38
10	Pd(acac) ₂	XPhos	—	40
11	Pd(acac) ₂	dppm ^[c]	72	32
12	Pd(acac) ₂	dppe ^[c]	85	54
13	Pd(acac) ₂	dppp ^[c]	91	53
14	Pd(acac) ₂	dppf ^[c]	99	65
15	Pd(acac) ₂	Xantphos ^[c]	111	84

[a] Conditions: **5a** (0.2 mmol), [Pd] (0.02 mmol), Ligand (0.04 mmol) and AcONa (0.4 mmol) in NMP (0.2 mL) at 80 °C under Ar. [b] ¹⁹F NMR yield based on an internal standard PhCF₃. [c] Ligand (0.02 mmol).



[a] Conditions: **5** (0.2 mmol), Pd(acac)₂ (0.02 mmol), Xantphos (0.02 mmol) and AcONa (0.4 mmol) in NMP (0.2 mL) at 80 °C under Ar.
 [b] Isolated yield. [c] ¹⁹F NMR yield based on PhCF₃ internal standard in parentheses. [d] Not detected. [e] 40 h. [f] 72 h.

図 3. 3-CF₃ インドール合成

57%)・Cl(**6h**, 14%)が許容されたが塩素で収率が低下し、電子求引性の CF₃O 基(**6i**, 37%)でも収率が下がるなど、本環化が大きな電子効果を受けることが分かった。ナフチル基(**6j**, 49%)も適合した。窒素上保護基の影響は大きく、メチルスルホニル(**6k**, 41%)に対し Boc 体(**6l**)は目的物を与えなかった。スルホニル部のアリール環に電子供与性メキシ基を導入すると収率が大きく向上し(**6m**, 84%)、この *N*-(*p*-メキシベンゼンスルホニル)基を用いることで、電子不足で反応性が低かった塩素・CF₃O 置換体でも **6n**(Cl, 66%)・**6o**(CF₃O, 68%)と改善し、ジメキシ体 **6p** は 92%で得られた。

興味深いことに、電子不足のアリールハライド **5** が電子豊富な基より低収率となる傾向は、通常の Heck 反応とは逆である[7]。この事実から、本環化は一般的な Heck 触媒サイクルとは異なる機構で進むと考えられた。そこで反応機構を検討した(図 4)。一般的な Heck 経路(経路 A)では、酸化付加で生じたアリールパラジウム錯体 I において、一般に不利とされる 5-

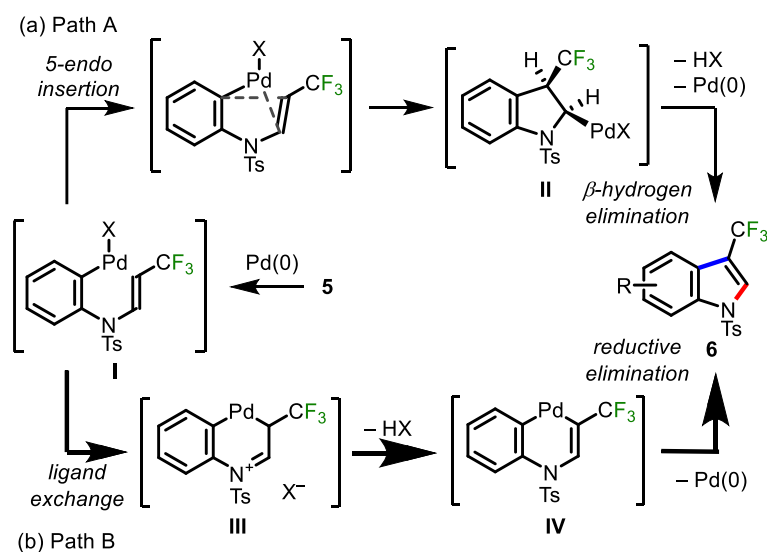


図 4. 推定反応機構

endo アルケン挿入が必要であり、さらに続く中間体 II では β 水素がパラジウムに対しアンチに位置するため、Heck 反応に通常みられるシン脱離ではなく異例のアンチ脱離を要する。したがって本反応は古典的経路では進みにくい[8,9]。一方、別経路(経路 B)では、錯体 I にエナミン部位が求核攻撃して配位子交換が起こり、パラダサイクル III を与え、続く還元的脱離により環化体 6 が生成する。この経路は、電子供与性置換基で高収率となる実験事実とよく整合する。なお、この反応経路に関しては理論計算によっても妥当である経路であることが判明している。

8. まとめ

本研究では、使用済み代替フロン類(HFO)のアップサイクルを基軸として、有機太陽電池をはじめとする光機能材料への展開を視野に入れたフッ素化ヘテロ環の新規合成に取り組んだ。

第一に、第四世代 HFO である HFO-1234ze(E)を直接の出発原料とし、 S_NV 反応による C-N 結合形成と、それに続くパラジウム触媒による 5-*endo* Heck 型環化を組み合わせることで、わずか 2 工程で 3-CF₃インドールを合成する手法を確立した。続く環化は Pd(acac)₂ と広いバイトアングルをもつ Xantphos の組合せが最適で、機構解析と理論計算により、不利な 5-*endo* 挿入を回避してパラダサイクル形成/還元的脱離を経る、通常の Heck 反応とは異なる経路で進むことを明らかにした。本法は先行の鈴木-宮浦ルート(4 工程)に比べ前段の誘導体化を要さず、工業廃ガスから直接フッ素化ヘテロ環へ至る、実用的で持続可能なルートである。

以上のように、本研究は廃棄される HFO を有用なフッ素化ヘテロ環へと変換するアップサイクルの有効性を示すとともに、得られたヘテロ環骨格が生理活性分子の部分構造から極限環境用の光機能材料に至るまで幅広く展開しうることを明らかにした。これらの成果は、HFO の持続的なアップサイクルと、フッ素化ヘテロ環を基盤とする機能性材料開発の双方に資するものである。

謝辞

本研究は(公益財団法人)天野工業技術研究所、2025 年研究助成を受けて実施されました。

参考文献

- [1] N. Kumma, S.S H. Kruthiventi, "Current status of refrigerants used in domestic applications: A review" *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2024**, *189*, 114073.
- [2] X. Zhang, Y. Li, "A review of recent research on hydrofluoroolefin (HFO) and hydrochlorofluoroolefin (HCFO) refrigerants" *Energy* **2024**, *311*, 133223.
- [3] A. J. Sicard, R. T. Baker, "Fluorocarbon Refrigerants and their Syntheses: Past to Present" *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9164.
- [4] S. Mizuno, F. Yotsume, R. Kasahara, M. Inoue, J. Ichikawa, T. Fujita, "Synthesis of 3-CF₃ Indoles from HFO-1234ze(E) via Cross-Coupling and Intramolecular Cyclization" *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 3455.
- [5] M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, "Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals" *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633.

- [6] P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, et al., "Ligand Bite Angle Effects in Metal-catalyzed C–C Bond Formation" *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.
- [7] J. T. Link, "Chapter 2, The intramolecular Heck reaction", in *Organic Reactions*, vol. 60, edited by L.E. Overman, Wiley, (2002). <https://doi.org/10.1002/0471264180.or060.02>
- [8] E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, T. Mita, T. Sugihara, J. M. Tour, "Palladium-Catalyzed Carbonylative Cyclization of 1-Iodo-2-alkenylbenzenes" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5904.
- [9] S.-Y. Tang, J. Zhang, Y. Fu, "Theoretical study on β -H elimination in Heck reactions of heterocyclic substrates" *Comput. Theor. Chem.* **2013**, *1007*, 31.