

# マイクロリアクターを用いたペルフルオロアルキルリチウムの発生と反応

SATテクノロジー・ショーケース2017

## ■ はじめに

大陽日酸(株)化学合成技術部合成技術課では、有機合成の新しいツールの一つであるマイクロリアクター技術に着目し研究を行っている。今回このマイクロリアクターの利用により、ペルフルオロアルキル化合物を効率的に合成できる手法を開発したので報告する。

マイクロリアクターは従来のフラスコとは異なる新しい化学反応デバイスであり、一般には幅数百 $\mu$ m以下の空間(=マイクロ空間)を用いたフロー型反応器の事を指す。通常用いられているフラスコのようなバッチ型反応器と比べ、マイクロリアクターは下記特長を有する。

### ① 混合効率向上

- ・2種類の液体を瞬時に混合させることが可能
- ・気-液などの異相混合の混合効率が向上

### ② 温度制御の高精度化

- ・単位体積あたりの表面積が大きく、発熱反応制御の高精度化が可能

### ③ 反応時間制御の高精度化

- ・反応時間をミリ秒単位で精密に制御でき、不安定活性種発生後、分解前に次反応へ利用可能

例えばDIBAL還元のような不安定活性種を経由する反応の場合、活性種の分解を防ぐために極低温で反応が行われる。このような反応系にマイクロリアクターを用いることで温和な反応温度条件で反応が実施でき、また反応収率の向上が期待できる。

## ■ ペルフルオロアルキル化合物の合成法開発

### 1. 有機フッ素化合物合成法開発の重要性

フッ素原子を含む有機化合物はその特異的な性質から、医薬品や機能性材料に広く利用されている。しかし有機フッ素化合物は天然には殆ど存在しないため、小分子から人工的に合成していく必要がある。フッ素原子やそれを含む化合物は特異的な反応性を示す事が多く、それに応じた特殊な合成法の開発が必要とされる。

例えばペルフルオロアルキル基を化合物に導入する手法は報告例が非常に少ない。特にペルフルオロアルキルリチウム種のような活性種を用いた反応は、その不安定さから-78度以下の極低温条件が必要であり、大量合成には不向きであった。

## 2. マイクロリアクターを用いたペルフルオロアルキルリチウム種の発生と反応

今回我々は、マイクロリアクターを用いてペルフルオロアルキルリチウム種を発生させ、それが分解する前に瞬時に求電子剤を混合させ反応させる検討を行った(図1)。原料を-68度にて混合させ活性種を発生させた後、150ミリ秒後に求電子剤を混合し1.9秒間反応させ、最後にメタノールを加えてクエンチを行った。

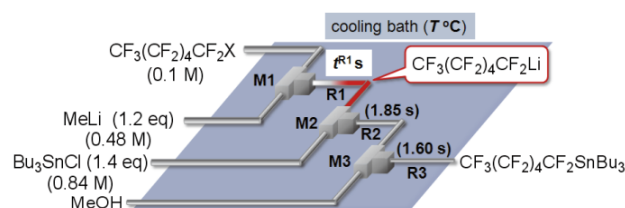
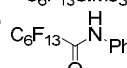
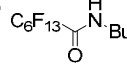


図1. 求電子剤としてBu<sub>3</sub>SnClを用いた際の反応条件

反応条件最適化の結果、求電子剤としてBu<sub>3</sub>SnClを用いた場合、炭素数が2から6のペルフルオロアルキルスズ化合物を合成することができた(表1)。またその他各種求電子剤と反応させる事で、対応する目的物を高収率で得る事ができた。

表1. 各求電子剤と対応する反応収率

CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CF <sub>2</sub> X	electrophile	product	Yield (%)
CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> I	Bu <sub>3</sub> SnCl	C <sub>n</sub> F <sub>2n+1</sub> SnBu <sub>3</sub>	98
CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> I		(n = 2, 3, 4, 5, 6)	70
CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> I			84
CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> I			90
CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> I			87
CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> Br			75
CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> I	Me <sub>3</sub> SiOTf	C <sub>6</sub> F <sub>13</sub> SiMe <sub>3</sub>	82
CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> I	PhNCO		87
CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CF <sub>2</sub> I	BuNCO		91

## ■ 関連情報等(特許関係、施設)

1. 国立大学法人京都大学、大陽日酸株式会社. 含フッ素置換化合物の製造方法. 特許第5964812号, 2016-7-8.
2. A. Nagaki, et al. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 7559.

代表発表者 徳岡 慎也 (とくおか しんや)  
 所属 大陽日酸株式会社開発・エンジニアリング本部  
 つくば研究所化学合成技術部合成技術課  
 問合せ先 〒300-2611 茨城県つくば市大久保 10  
 TEL:0285-29-8315 FAX:029-865-2714  
 Shinya.Tokuoka@tr-sanso.co.jp

■キーワード: (1) マイクロリアクター  
 (2) 有機フッ素化学  
 (3) 有機金属化学