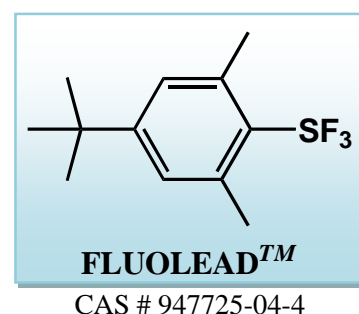


FLUOLEAD™ 求核型フッ素化試薬フルオリード

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

A new, 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(デオキシフッ素化反応)への適用を目的として開発致しました。FLUOLEAD™によるフッ素化反応は四フッ化硫黄(SF₄)と同等な挙動を示しますが、FLUOLEAD™の方がフッ素化性能に優れるため、より効果的な検証が可能です。実験室的に使用不可能な SF₄ の代替としても有効です。



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の際、容易にお取り扱い可能です。また、FLUOLEAD™は、優れた熱安定性が大きな特徴です。実際の使用条件に近い状態での熱安定性を評価する手法の一つである、ARC による熱安定性試験では、150℃を超える条件での熱安定性が実証されています。この優れた熱安定性により、FLUOLEAD™は、既存の DAST および Deoxo-fluor™等では難しいとされた加熱条件下でのフッ素化反応への適用が可能です。

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: 一般的な有機溶媒に易溶(トルエンに易溶)



お問い合わせ:

FLUOLEAD™は、下記の試薬会社よりご購入可能です。

ABCR GmbH & Co. KG (DE)

Apollo Scientific LTD (UK)

Oakwood Products Inc. (US)

東京化成工業

Sigma-Aldrich (US)

新製品: ハンドリングに優れ、使いやすい溶液型のフルオリードもご利用頂けます。

FLUOLEAD™ Solution : 濃度 30wt%、溶媒トルエン、安定剤 KF を含有(1wt%)

UBE INDUSTRIES, LTD.

宇部興産株式会社 医薬事業部

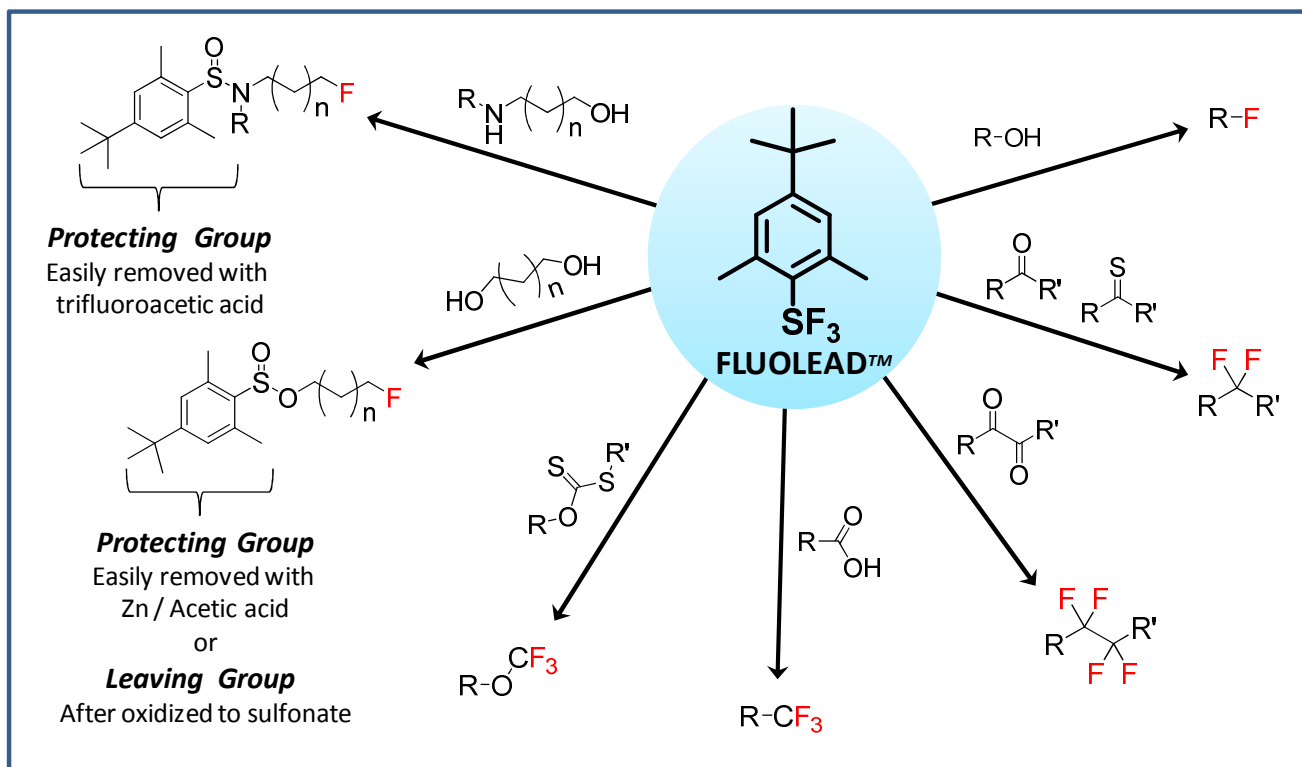
<http://www.ube-ind.co.jp/japanese/index.htm>

Phone: 03(5419)6178

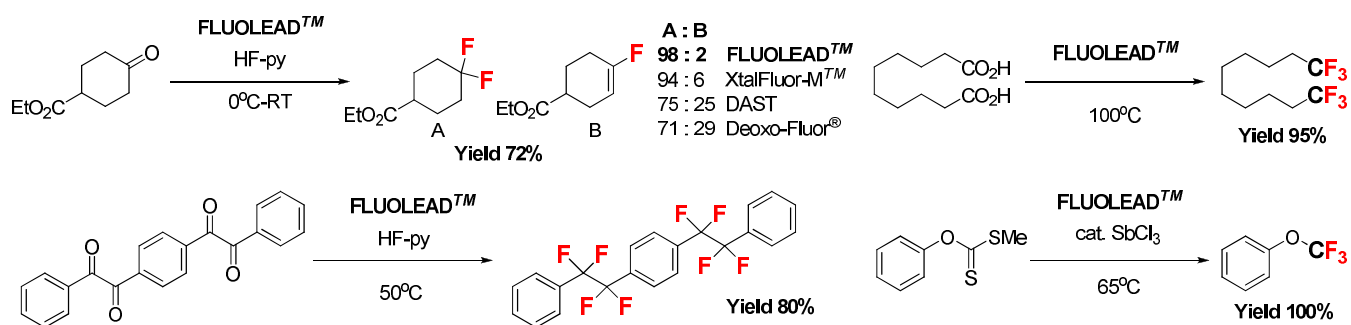
FAX: 03(5419)6257

FLUOLEAD™のフッ素化反応 ^{1, 2, 3)}

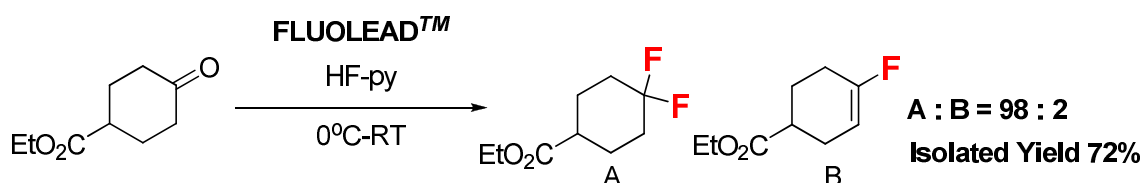
これまでの求核型フッ素化剤と同様に、FLUOLEAD™は、水酸基(-OH)、カルボニル基を、それぞれ対応する、モノフルオロ基(-F)およびジフルオロ基(>CF₂)に変換できます。また、チオケトン基(>C=S)も先のカルボニル基と同様にジフルオロ基(>CF₂)に変換できます。更には、カルボキシル基(-COOH)やスルフィド化合物(-CS₂)をトリフルオロメチル基(-CF₃)に変換することができ、これは FLUOLEAD™の特筆すべき反応性の一つです。FLUOLEAD™の持つ優れた反応例をいくつかご紹介いたします。



特徴的な反応例:



FLUOLEAD™の使用例:

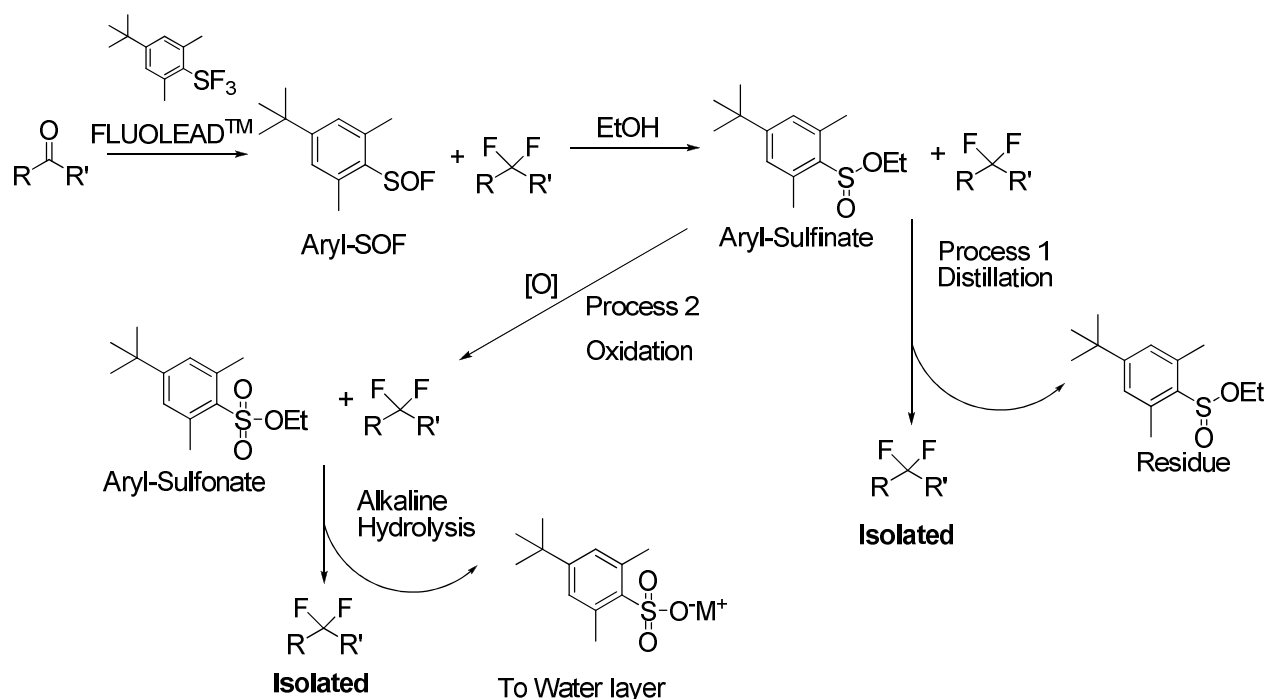


窒素雰囲気下、フッ素樹脂製反応器に、ヘキサン 80ml へ、22.5g の FLUOLEAD™ (90 mmol) を溶解し、氷浴にて冷却した。HF-py 5.72ml を添加し、次いで 10.2 g (60 mmol) の Ethyl 4-cyclohexanonecarboxylate を滴下した。反応容器より氷浴を外し、室温で 5 時間攪拌した。得られた反応混合物を氷浴し、15.8ml のエタノールを添加し、続いて 1 時間、室温にて攪拌した。反応混合物を 235g の 24% 炭酸カリウム水溶液に少しずつ添加した。中和を確認した後、分液、ヘキサンで抽出後、得られた有機層を水および 1M 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%)。

参考文献1)および1)のサポートインフォメーションには、FLUOLEAD™の豊富な反応例が掲載されておりますので、ぜひそちらも参照ください。

フッ素化反応の副生物と効果的な後処理について - 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:毒物: bp 19.5°C)およびアリルフッ化スルフィン酸(4-*tert*-Butyl-2,6-dimethylphenylsulfinyl fluoride [Aryl-SOF; Aryl=4-*tert*-butyl-2,6-dimethylphenyl])が形成されます。Aryl-SOF の除去方法については、種々の方法が考えられますが、弊社の知見では、上記の使用例にも述べました、アルコール処理が効果的です。アルコール処理により、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、Scheme 1 に示す Aryl-Sulfinate を単一の副生成物として処理することができます。アルコール処理後の Aryl-Sulfinate は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで除く以外にも2通りの除去方法があります。Scheme 1 に示しました、蒸留法(Process 1)と酸化法(Process 2)で効果的に除去し、フッ素化合物を精製することが可能です。実験室でご検討の際にご活用ください。



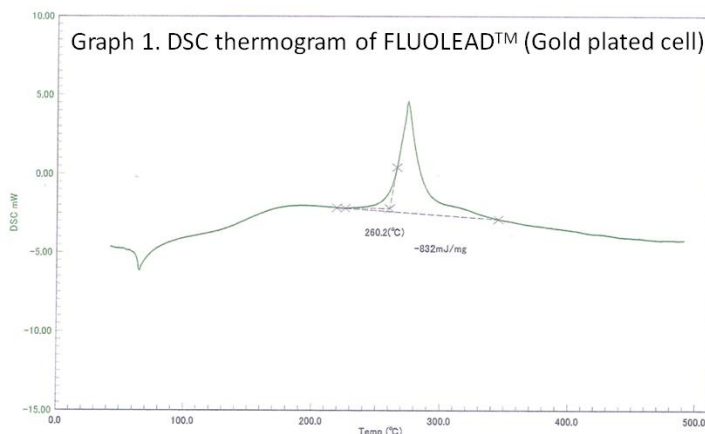
Scheme 1: アルコール処理プロセス

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™の熱安定について、弊社では DSC(示差走査熱分析)法 および ARC(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:

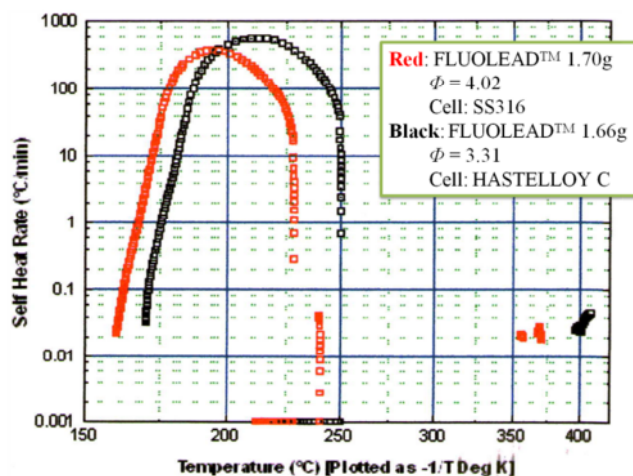
FLUOLEAD™の DSC チャートを Graph 1 に示します(測定セル: 金メッキセル)。Graph 1 より、FLUOLEAD™の分解温度は 260°Cで、またその際の発熱量は 832 J/g でした。これに対して、文献より報告されている DAST の分解温度は、140°Cと報告されています。また、分解時の発熱量に関しては、DAST および Deoxo-fluor™ は、それぞれ 1700 J/g および 1100 J/g と報告されています⁴⁾。



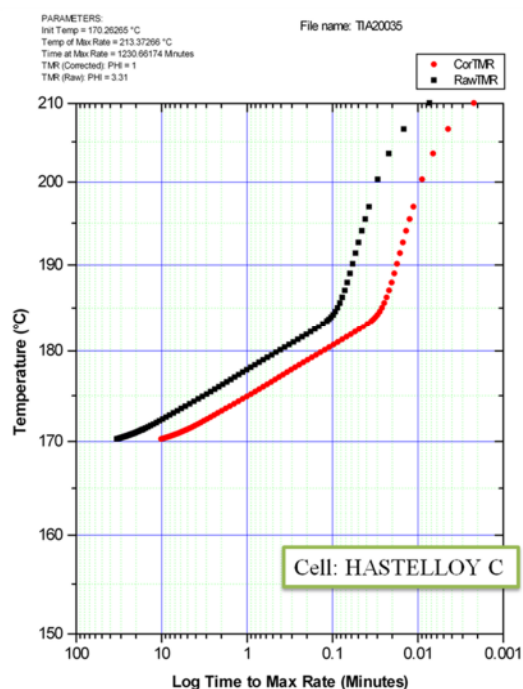
ARC による熱安定性評価:

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(Accelerating Rate Calorimeter: 暴走反応測定装置)にて評価致しました。Graph 2 に FLUOLEAD™の自己発熱速度 (SHR) の測定結果を示します。この測定結果より、FLUOLEAD™の熱分解による自己発熱の開始温度は 170°Cであることが示されています(測定セル: ハステロイ C)。

Graph 2. SHR thermograms of FLUOLEAD™ in Hastelloy C and SS 316 cell



Graph 3. Time to Maximum Rate (TMR) measurement



最大反応速度到達時間(TMR)の測定結果を Graph 3 に示します。Graph 3 から、FLUOLEAD™を自己発熱の開始温度である 170°Cに保った場合、約 10 分間で最大発熱速度(爆発)に達することを示しています(Graph 3 の赤点、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)を推定し、Table 1 にその結果をまとめました。また、この TNR 値を用いて SADT 値(1週間貯蔵して自己加速分解を起こす温度)を推定し、その結果につきましても Table 1 に併せて記載しました。

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、150°Cを超える温度での熱安定性が確保されていることが分かります。これは、100°Cを超えるフッ素化反応においても、FLUOLEAD™が適用できることを示唆しております。更には、既存の脱酸素的フッ素化反応のフッ素化試剤では難しいとされた工業生産用途への適用についても、FLUOLEAD™が適用可能であることを示しています。

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ください。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ください。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ください。また、ご使用の際、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、直ちに医者への診断を要します。

FLUOLEAD™の毒性:

FLUOLEAD™の毒性について、Ames 試験および経口毒性試験を行っております。Ames 試験結果は陰性で、経口毒性値は、LD₅₀ 50mg/kg~300 mg/Kg でした。これらの結果だけでは分からない危険リスクも存在しますので、取り扱いの際には、換気設備等十分に配慮された場所でご使用下さい。また、上記の毒性および安全情報は、製品安全データシート(MSDS)にも記載されておりますので、ご使用の際には、こちらも参照下さい。

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。このため、ご使用の際の指針としてご活用頂ければ幸いです。弊社は、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*, 18199–18205.
- 2) T. Umemoto and Y. Xu; *US patent* 7,265,247 B1.
- 3) T. Umemoto and R. P. Singh; *US patent* 7,381,846 B2.
- 4) G. S. Lal, et al.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048–7054.

UBE INDUSTRIES, LTD.

宇部興産株式会社 医薬事業部

<http://www.ube-ind.co.jp/japanese/index.htm>

Phone: 03(5419)6178

FAX: 03(5419)6257