

Environment Research and Technology Development Fund

環境研究総合推進費 終了研究成果報告書

2RF-1901 回収フロン₂の直接的化学変換による再利用法
(J P M E E R F 2 0 1 9 2 R 0 1)

令和元年度～令和3年度

Reuse of Recovered Fluorocarbons by Direct Chemical Transformation

〈研究代表機関〉
筑波大学

○図表番号の付番方法について

「Ⅰ. 成果の概要」の図表番号は「0. 通し番号」としております。なお、「Ⅱ. 成果の詳細」にて使用した図表を転用する場合には、転用元と同じ番号を付番しております。

「Ⅱ. 成果の詳細」の図表番号は「サブテーマ番号. 通し番号」としております。なお、異なるサブテーマから図表を転用する場合は、転用元と同じ図表番号としております。

令和4年5月

目次

I. 成果の概要	1
1. はじめに（研究背景等）	
2. 研究開発目的	
3. 研究目標	
4. 研究開発内容	
5. 研究成果	
5-1. 成果の概要	
5-2. 環境政策等への貢献	
5-3. 研究目標の達成状況	
6. 研究成果の発表状況	
6-1. 査読付き論文	
6-2. 知的財産権	
6-3. その他発表件数	
7. 国際共同研究等の状況	
8. 研究者略歴	
II. 成果の詳細	
II-1 回収フロンの直接的化学変換による再利用法 (筑波大学)	15
要旨	
1. 研究開発目的	
2. 研究目標	
3. 研究開発内容	
4. 結果及び考察	
5. 研究目標の達成状況	
6. 引用文献	
III. 研究成果の発表状況の詳細	31
IV. 英文Abstract	33

I. 成果の概要

課題名 2RF-1901 回収フロン₂の直接的化学変換による再利用法

課題代表者名 藤田 健志 (筑波大学 助教)

重点課題 主：【重点課題⑥】気候変動の緩和策に係る研究・技術開発

副：【重点課題⑩】廃棄物の適正処理と処理施設の長寿命化・機能向上に資する研究・
技術開発

行政要請研究テーマ (行政ニーズ) (2-3) 冷凍冷蔵及び空調機器等からのフロン類の回収技術高度化に関する研究開発

研究実施期間 令和元年度～令和3年度

研究経費

6,000千円 (合計額)

(各年度の内訳：令和元年度：2,000千円、令和2年度：2,000千円、令和3年度：2,000千円)

研究体制

(サブテーマ1) 回収フロン₂の直接的化学変換による再利用法 (筑波大学)

他のサブテーマはない。

研究協力機関

研究協力機関はない。

本研究のキーワード フロン₂、化学変換、有機合成化学、触媒、フッ素、再利用、医薬、農薬、機能性材料、C-F結合活性化

1. はじめに（研究背景等）

フッ素を含む化合物であるフロン類は、冷蔵庫、冷凍庫、エアコンなどの冷媒や消火剤として20世紀に開発され、世界中で広く使用されてきた。しかしながら、フロン類のうちクロロフルオロカーボン（CFC）およびヒドロクロロフルオロカーボン（HCFC）は、1987年のモントリオール議定書においてオゾン層破壊物質として指定されて規制対象となった。また、代替フロンとして開発されたフッ素と炭素と水素のみからなるヒドロフルオロカーボン（HFC）も温室効果が指摘され、1997年の京都議定書および2016年のモントリオール議定書キガリ改訂において規制対象となった（図1.3）。また、消火剤として用いられる臭素を含むフロン類（ハロン）の一部も規制対象となっている。そこで、これらのフロン類は世界中で年々排出規制が厳しくなり、回収や破壊処理が進められている。

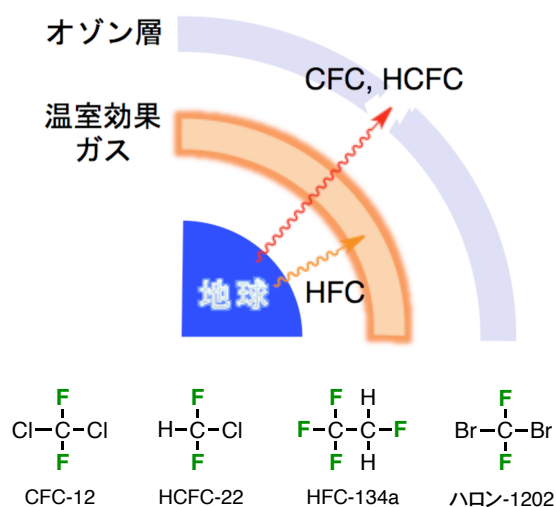


図1.3 フロンガスによる環境問題

2. 研究開発目的

製品において用いられているフロン類は、たいてい混合物として用いられているため、再生または工業的に



図1.4 フロン処理の従来法（燃焼法）

に利用するには沸点の近いフロン類どうしを分別蒸留で精製する必要があった。また、回収後のフロン類を処理する場合は燃焼法が使われているが、この場合には炭素どうしの結合は全て切断されて二酸化炭素となり、それとともに有毒なフッ化水素が発生する（図1.4）。ここで発生するフッ化水素は再利用することなく廃棄されるため、フッ素資源も喪失することになる。そこで研究代表者は、フロン類の炭素骨格とフッ素原子を活かしたまま、炭素-フッ素結合の効率的な切断を基盤とする有用物質への化学変換法を開発し、フロン類の回収・処理の問題を一挙に解決しようと考えた。フロン類はたいてい複数の

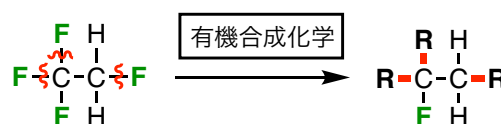
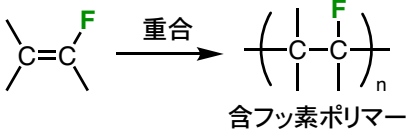
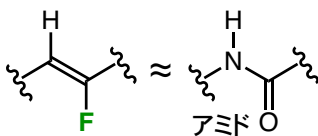


図1.5 有機合成化学によるフロン類の選択的変換

のフッ素を持っているため、このうちいくつかのフッ素のみを選択的に切断する化学変換は、生成する有機化合物中にフッ素を残すことができる（図1.5）。近年、フッ素を含む化合物は材料や医農薬として広く用いられているため、フロン類を有用な含フッ素化合物へアップサイクルできると考えた。また、温室効果を持たない新しい冷媒として注目されているヒドロフルオロオレフィン（HFO）についても変換反応を開発する。HFOを使用する製品が将来的に廃棄される場合や製造中止になった場合に、大量のHFOが廃棄されることになるため、これに先んじてHFOのアップサイクル法も開発する。近年ではフッ素の安定供給が難しくなっていることから、以上の研究課題を達成することでフロン類の持つフッ素を有効活用し、フッ素資源の循環する社会の構築を目指す。

3. 研究目標

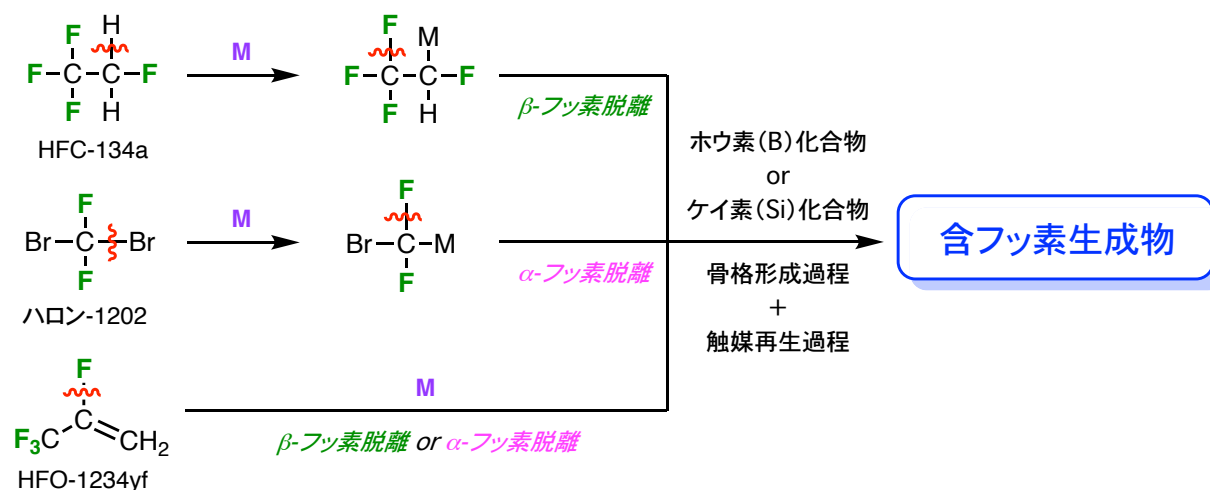
<p>全体目標</p>	<p>有機合成反応では、生成物の収率でおおむね80%あれば効率的な反応と言える。また、新規な触媒反応として、学術的には10 mol%（物質量比で反応物の10%）で100%の収率が出せる効率、すなわちターンオーバー数が10あれば、成功と言える。そこで、これからの目標として、新規に見出した触媒反応について、反応条件のさらなるスクリーニングにより、フロン類を基準として収率80%かつターンオーバー数10までの効率上昇を目指す。</p> <p>また、フロン類の変換反応の実用化を目指すために、生成物をどのように応用するかを明確にしていきたい。ポリマー材料は需要量が多く、今まで開発した反応では原料モノマーとなり得る含フッ素アルケン合成できているため、含フッ素ポリマー材料としての応用を探る（図1.1）。フッ素を含むポリマーは、テフロンに代表されるように、撥水性、撥油性、耐熱性、耐薬品性を持つことが期待される。需要量としては少ないが、単価の高い医薬品についても、応用の可能性を探る。フルオロアルケン部位はアミドの生物学的等価体（バイオイソスター）として知られるので、ペプチドミメティクスとしての応用も期待できる（図1.2）。製薬会社や農薬会社と共同研究を行うことで、生成物の含フッ素化合物がどのような生理活性を持つか評価をおこなっていきたい。</p> <p>研究対象のフロン類の拡張については、キックオフ会合・アドバイザリーボード会合で議論があった。本研究課題では、実用化の種になる変換反応を見出すことが目的であるため、幅広いフロン類をこれから検討する予定である。特に、代替フロンとして現在でも広く使われているハイドロフルオロカーボン（HFC）は、年々規制が厳しくなっているが、回収効率が上がっていない。このことから、効率的な変換反応を先に見出して付加価値の高い含フッ素化合物へと変換することで、フロン類を回収に出すことが利益になるようなシステムを創製し、回収効率を改善したいと考えている。例えば、HFC-32（CH₂F₂）はエアコン冷媒として現在でも世界的に使用されているため、この再利用法の開発は大きな意義がある。また、ハロン類のハロン1202（CBr₂F₂）やハイドロフルオロオレフィンのHFO-1233zd（CF₃C(H)=CHCl）も入手容易なため、これらの変換反応を開発する。</p> <div style="text-align: center;">  <p>図1.1 含フッ素ポリマー合成</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>図1.2 バイオイソスター</p> </div>
サブテーマ1	回収フロンの直接的化学変換による再利用法
サブテマリーダー/所属機関	藤田 健志/筑波大学
目標	全体目標に同じ

4. 研究開発内容

4.1 フロン類の化学変換による含フッ素化合物の合成

フロン類に含まれる炭素-フッ素結合は高い結合エネルギーを持つ安定な化学結合であるため、その切断を伴う化学変換は長年困難とされてきた。近年では、遷移金属錯体による酸化的付加 (図1.6a) という反応過程を利用した炭素-フッ素結合切断法が開発されているが、安定で強固な炭素-フッ素結合をこの反応過程で切断するには過酷な反応条件をししば必要としてきた。これに対し研究代表者は、遷移金属触媒およびホウ素・ケイ素化合物を用いた「フッ素脱離」という手法を開発し、穏和な条件下で含フッ素化合物の炭素-フッ素結合を新たな炭素-炭素結合や炭素-窒素結合に変換する反応の開発に成功している。この反応では、金属が結合する炭素 (β炭素) やその隣の炭素 (α炭素) にフッ素が結合した中間体をセットアップし、フッ素を切断する (図1.6b: β-フッ素脱離; 図1.6c: α-フッ素脱離)。ここでは、ホウ素やケイ素といったフッ素と親和性の高い元素の添加剤を用い、フッ素脱離後の金属からフッ素を捕捉して金属を活性種へ戻し、触媒化が可能となっている。これらの反応では、複数のフッ素置換基を有する含フッ素アルケンを経てもなお、有用な含フッ素置換基を生成物内に残すことができている。

研究代表者は、上述の脱フッ素反応が気体の含フッ素化合物に適用できることに着目し、これらの反応をさらに発展させてフロンガスに適用することを着想した。すなわち、金属錯体の存在下にハイドロフルオロオレフィン (HFO) やハロンを含むフロン類を反応させ、ホウ素やケイ素の添加剤を用いて、脱フッ素型の直接的または間接的な化学変換法を開発することとした (図1.8)。ここでは、金属触媒やホウ素・ケイ素化合物のスクリーニングによって、フロンの高効率な変換反応を探る。



M: 金属触媒 (Ni, Cu, Co, Mn, Pd, Rh, etc)

図1.8 フロン類の脱フッ素型変換反応

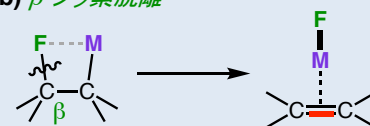
また上述の反応では、フロン類から切断されたフッ素は使われることなく失われる。現在ではフッ素は貴重な資源となっているため、フッ素を余すところなく使用する化学変換法も開発する。そこで本研究課題では、フッ素の脱離を経由しないフロン類の化学変換法も開発する。すなわち、フロン類の炭素

(a) 酸化的付加

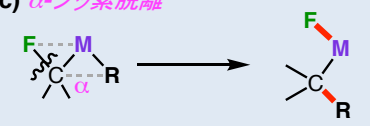


激しい条件を必要とする

(b) β-フッ素脱離



(c) α-フッ素脱離



穏和な条件下で進行する

図1.6 炭素-フッ素結合の切断過程

-フッ素結合の切断を伴わない反応を開発する。金属触媒を用いると含フッ素化合物のフッ素が脱離し易いことが分かっているが、反応条件のスクリーニングにより、フッ素が脱離しない条件を探る (図 1.10上)。また、金属錯体によるフッ素脱離が起こる反応系でも、脱離したフッ素が再度化合物の異なる部位に戻ってくることができたら、フッ素を失わない反応となる (図1.10下)。

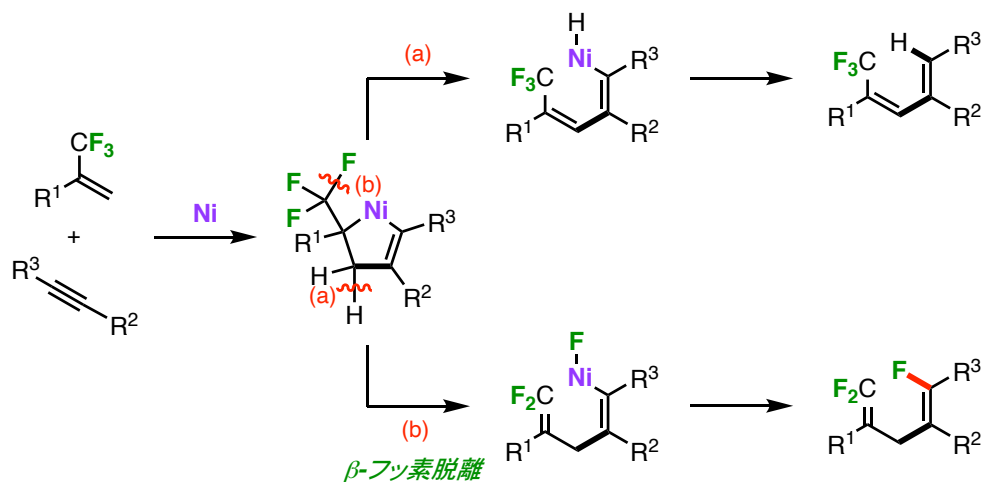


図1.10 フッ素を失わないフロン類の変換反応

4.2 含フッ素生成物の応用研究

以上のように、フロン類の化学変換法を開発できれば、含フッ素化合物の一連のライブラリを作成することができる。これらの含フッ素化合物について、共同研究先と実用化に向けた物性評価を行う。得られる化合物が含フッ素アルケンであれば、ポリマー化により含フッ素高分子を合成し、その機能を評価する。また、その他の含フッ素生成物が医農薬に有望な生理活性を持つか評価を行う。製薬会社や農薬会社と共同研究を行うことで、生成物の含フッ素化合物がどのような生理活性を持つか評価を行っていきたい。

5. 研究成果

5-1. 成果の概要

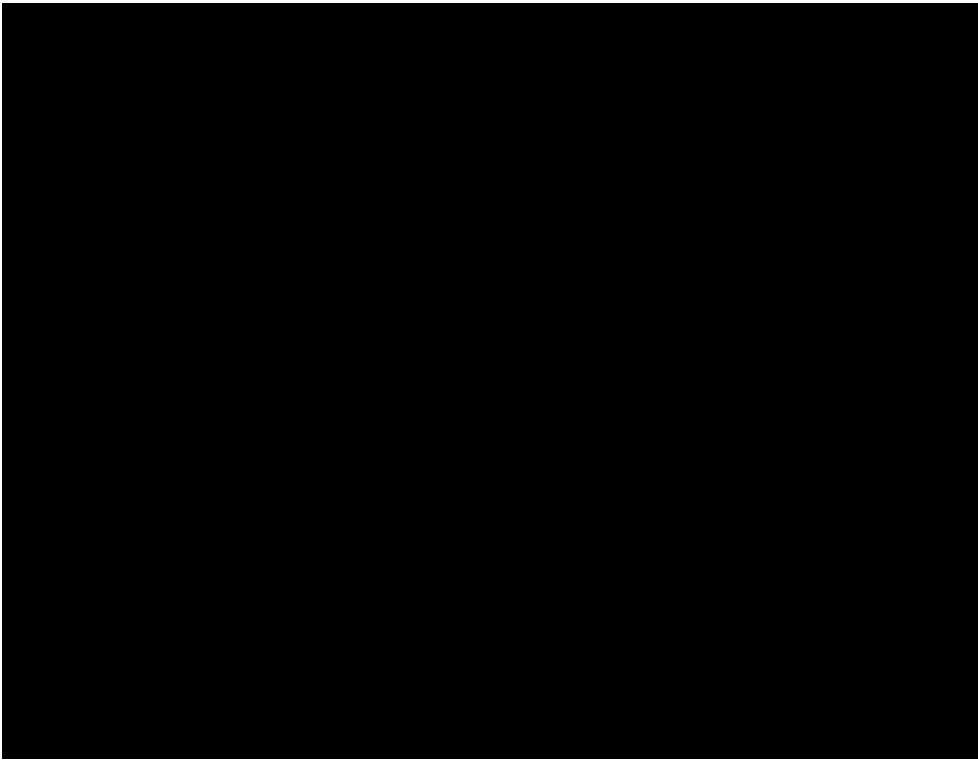
5-1-1. フロン類の化学変換法の開発

[Redacted content]

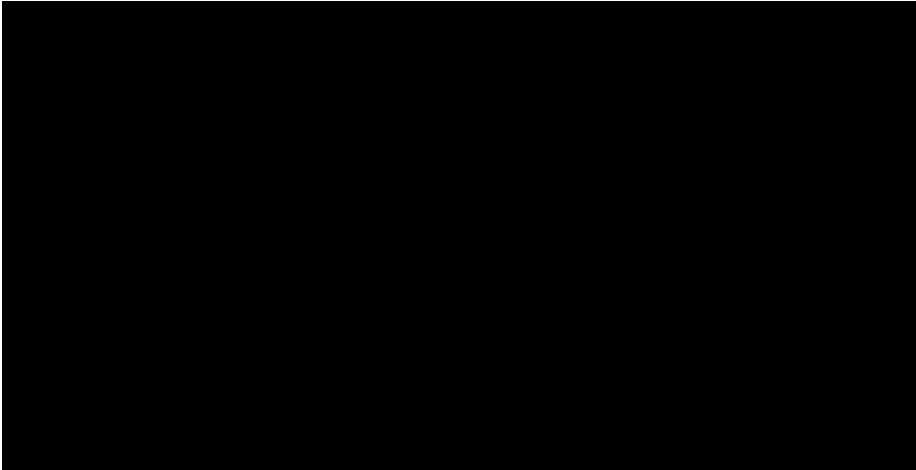


[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of approximately 15 lines of blacked-out content]



5-1-1-4. 含フッ素小分子の化学変換法の開発

フロン類似の含フッ素2炭素または3炭素ユニットの反応も開発した。これらの反応は、構造的な類似性から、将来的にフロン類に適用できると考えている。

1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (**13**) は、炭素、水素、フッ素、ヨウ素からなる2炭素ユニットである。**13**を出発物質として容易に調製できる**14**に対してアレーン**15**を塩化アルミニウム存在下で作用させると、分子間で炭素-炭素結合が形成し、2-アリーールベンゾフラン**16**が得られた (図0.3)。この反応は、遷移金属を用いずにC-F結合とC-H結合をカップリングさせる反応の世界初の例となり、学術的にも価値ある成果となった。この反応は様々な置換基を持つ2-フルオロベンゾフラン**14**やアレーン**15**に適用でき、種々の2-アリーールベンゾフラン**16**を合成することができた。この反応を応用して、抗真菌性の天然物であるEupomatenoid-6の合成も達成した (図1.19)。この成果について、学術論文1件を報告した。

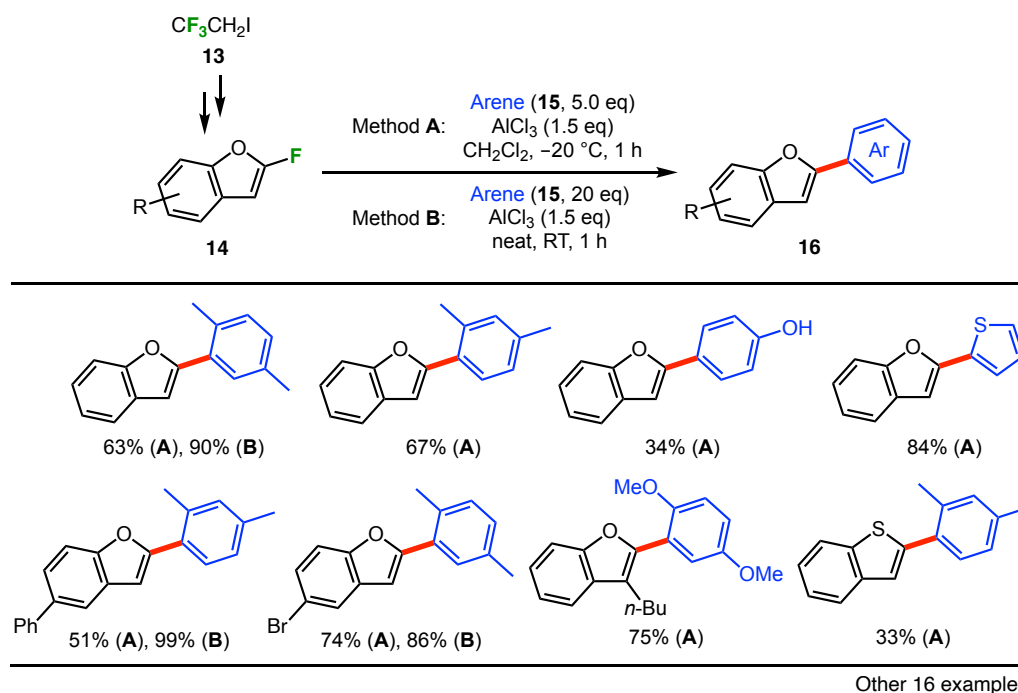


図0.3 1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタンを出発物質とする2-アリーールベンゾフランの合成

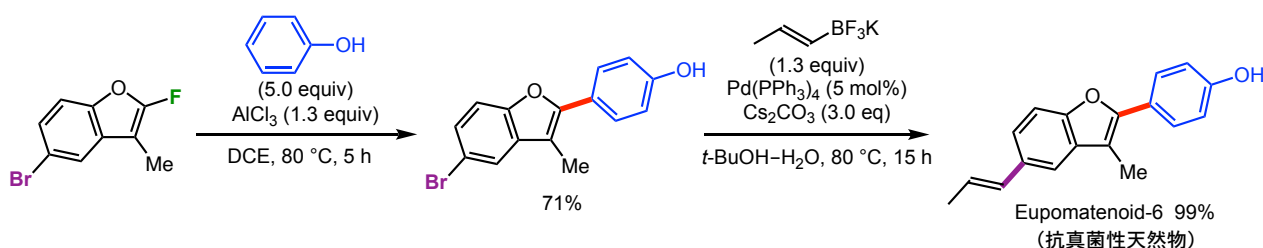


図1.19 生理活性天然物の合成

上記の反応は分子間反応であるが、分子内反応にも応用することができ、ヘテロ環を持つ多環式芳香族化合物の合成も可能であった。ここでは、回収が進められているハロン類のハロン-1202 (ジブromोजフルオロメタン、**17**) を出発物質として、ピアリーール部位を有する2-フルオロベンゾフラン**18**あるいは2-フルオロインドール**18'** が得られる (図1.20)。2-フルオロベンゾフラン**18**あるいは2-フルオロインドール**18'** に対して塩化アルミニウムを作用させると、五環式または六環式多環式芳香族化合物**19**や**19'** が得られた。この成果について、学術論文1件を投稿中である。

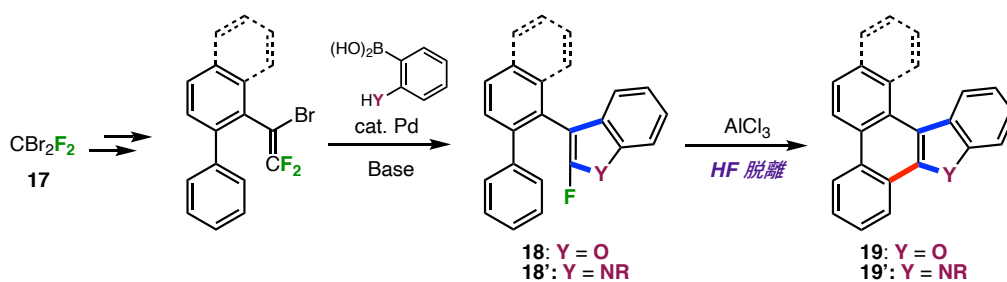


図1.20 ハロン-1202を出発物質とする多環式芳香族化合物の合成

また3-ブromo-3,3-ジフルオロプロペン (20) は、消火作用のある含フッ素3炭素ユニットである。これを出発物質として、有機合成化学の一般的な手法によってアリルジフルオリド21が合成できる。ニッケル触媒、マンガン、およびクロロシランの存在下、アリルジフルオリド21に対してアリールヨード22を作用させると、両基質からそれぞれフッ素とヨウ素が脱離しながらカップリングが進行し、アリール置換モノフルオロアルケン23が得られた。この反応は様々な置換基を持つアリルジフルオリド21やアレーン22に適用でき、種々のモノフルオロアルケン23を合成することができた (図1.21)。反応機構を検討した結果、この反応ではニッケルによるβ-フッ素脱離過程が含まれていると推測される。この成果について、学術論文1件を報告した。

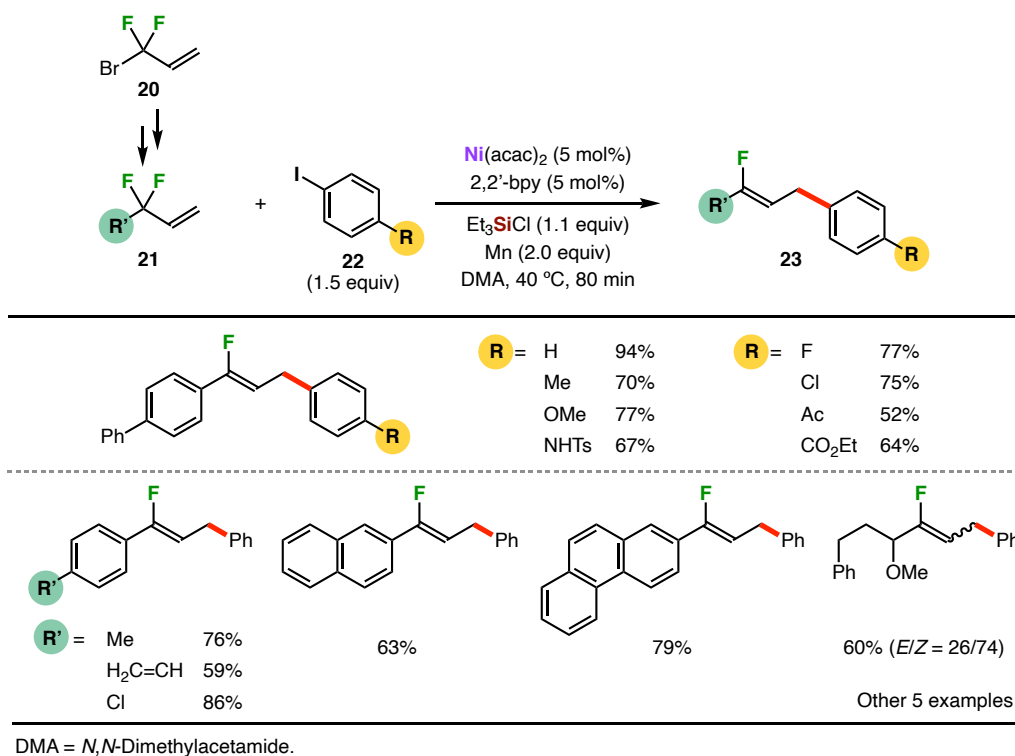
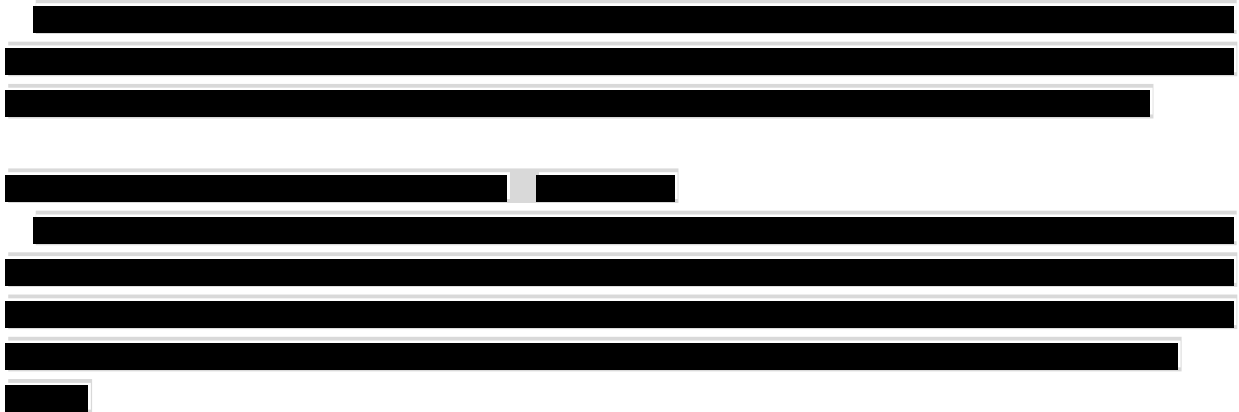


図1.21 3-ブromo-3,3-ジフルオロプロペンを出発物質とするアリール置換モノフルオロアルケンの合成



5-2. 環境政策等への貢献

本研究課題では、精製や処理の従来法に問題のあったフロン類を種々の有用物質に変換できる手法を開発している。これを達成した場合は、回収したフロン混合物から付加価値の高い含フッ素化合物へと直接変換することができるため、フロン類の回収・処理法の新たな展開が望める。また、フロン類の回収・処理が抱えるこれらの諸問題は、これから冷媒として用いられるハイドロフルオロオレフィン（HF0）についても同じことが言える。これを見越して、フロン類を含フッ素骨格として用いる一連の変換法を開発してきた。本研究課題の成果について、(i) フロン類の回収・処理 および (ii) 含フッ素生成物の材料・医農薬への実用化、といった産業への活用を考えている。フロン類の変換によってさまざまな含フッ素化合物を提供することで (ii) の可能性を見出し、(i) に関して問題となっているフロン類の回収効率の改善を実現したい。

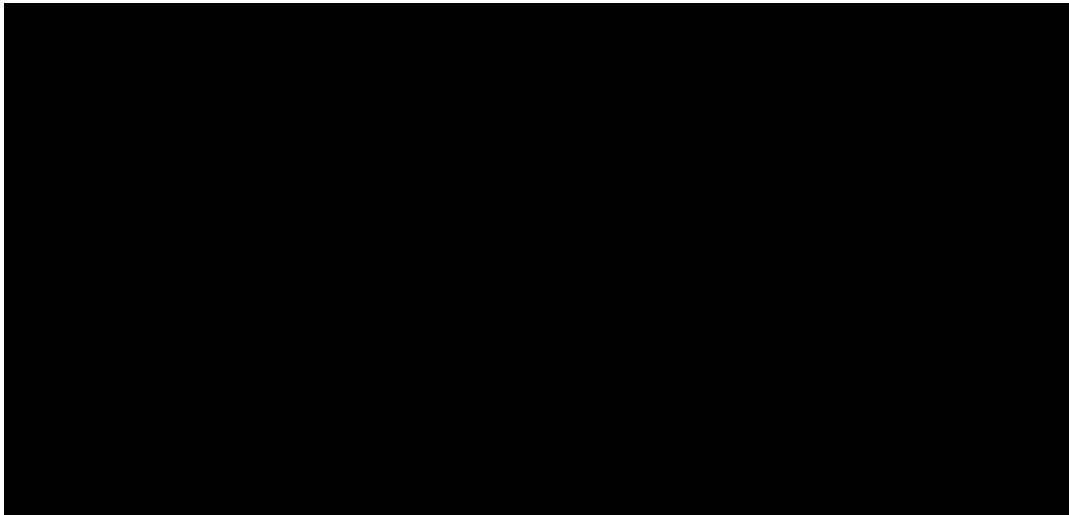
また、フッ素は天然には有機物としてほぼ存在せず、医農薬や材料として使われる含フッ素化合物はほとんどが蛍石（CaF₂）を原料としている。近年では、蛍石の需要が増加していることから産出国側で輸出量の規制や輸出税の賦課が行われているため、安定供給への不安が懸念されている。そのため、本研究の成果の応用によりフロン類をフッ素の再生可能資源とできれば、フッ素供給の持続可能な社会を実現できる。

<行政等が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。



[REDACTED]



[REDACTED]

5-3. 研究目標の達成状況 <一部非公開>

目標1	HFC, HF0, およびハロン類の炭素-フッ素結合を変換する新規反応の開発 数値目標: 収率80%以上、触媒ターンオーバー数10以上
達成状況	HFC-134a, HF0-1234yf, HF0-1234ze, ハロン-1202の化学変換を達成した。 収率80%を超える反応を5種類(生成物の骨格の種類として5種類)見出した。 収率80%以上かつ触媒ターンオーバー数10以上の反応も2種類(図1. 16, 1. 21)見出した。
自己評価	目標を大きく上回る成果をあげた
エビデンス	5-1-1, 図0.1-0.3, 1.16, 1.19-1.21参照
目標2	副生成物のホウ素・ケイ素フッ化物を用いたフッ素化反応の開発 数値目標: 収率80%以上
達成状況	次項の追加された目標1を参照
自己評価	評価なし(次項の追加された目標1を参照)
追加された目標1	<2019年度のAD会合におけるP0・ADとの議論において、上記目標2の代わりに目的を同じくする下記目標を重点的に行うことになった> HFC, HF0, およびハロン類のフッ素を失わない新規反応の開発 数値目標: 収率80%以上、触媒ターンオーバー数10以上
達成状況	HF0-1234yfのフッ素を失わない化学変換を達成した。収率80%を超えることもできた。
自己評価	目標を上回る成果をあげた
エビデンス	5-1-1-2, 図0.2参照
目標3	応用研究に向けた企業との共同研究
達成状況	[REDACTED]
自己評価	目標を上回る成果をあげた
エビデンス	5-1-1-1, 5-1-1-2, 5-1-1-3, 5-1-3および下記 説明文参照
追加された目標2	<2020年度の間接評価で追加された目標> 研究成果の発表
達成状況	中間評価後に学術論文の発表2件(さらに投稿中1件)、特許の出願2件を行った。
自己評価	目標を大きく上回る成果をあげた
エビデンス	【学術論文】 1) <i>Chem. Commun.</i> , 57 , 8500-8503 (2021) (IF:6.222) 2) <i>Chem. Eur. J.</i> , 28 , e202103643 (2022) (IF:5.236) 【特許】 1) 特願2022-035453、令和4年3月8日出願 2) 特願2022-035313、令和4年3月8日出願 詳細は「6. 研究成果の発表状況」参照

図0.5 研究目標の達成状況

本研究課題ではこれまで、フロン類の炭素-フッ素結合切断を経由する複数の新規触媒反応をすで
 にいくつか見出している。ここでは、回収が急務のHFCや将来的に大量の廃棄物になると思われる
 HF0の反応を中心に、ハロン類やフロン類似の含フッ素小分子を基質とする反応も開発した。研究目
 標に掲げていた研究対象であるHFC、HF0、およびハロン類のなかでは、HFC-134a、HF0-1234yf、
 HF0-1234ze、およびハロン-1202など8種類（生成物の骨格の種類として8種類）の化学変換に成功し
 た。数値目標は、収率80%またはターンオーバー数10までの効率上昇を目標としていた。1段階ごと
 で見れば、収率80%を超える反応は5種類（生成物の骨格の種類として5種類）開発することができ
 た。また、HF0-1234zeの直接的な化学変換では、収率80%かつターンオーバー数10を達成する反応も
 見出した。またHF0の一種であるHF0-1234yfの反応では、炭素-フッ素結合の切断を伴わない変換反
 応についても見出した。これは、当初予定では「ホウ素・ケイ素フッ化物を用いたフッ素化反応の
 開発」を行うことを考えていたが、「フロン類のフッ素を余すところなく再利用する」という意味
 で同一の目的を達成できるため、2019年度のアドバイザリーボード会合での議論から生じた目標で
 あった。この反応についても収率80%を超えることができた。目標に及ばない反応でも学術論文とし
 て受理されているものもあり、一定の効率は認められている。以上に関する成果発表として、学術
 論文2件の報告と特許2件の出願を達成した。投稿中の論文や出願準備中の特許もまだあるが、中間
 評価で追加された目標である成果発表を最終年度に十分達成できたと考えている。

またHF0については、冷媒用スプレー缶が市販されており、試薬会社から購入するより格安で入手
 することができた（試薬会社：¥14,300/100 g、市販スプレー缶：¥13,200/6 kg <200 g x 30缶
 >）。反応には全く問題なく使用することができ、売れ残ったり廃棄したりで回収されるスプレー
 缶のガスをそのまま使えることを証明した。回収フロンはそもそも研究用サンプルが入手できるか
 不明であったが、自治体に報告すれば所属する事業所（筑波大学など）から入手してよいことが調
 査の結果分かった。今後は回収されたフロン混合物の直接的な化学変換反応の開発を目指してい
 きたい。

6. 研究成果の発表状況

6-1. 査読付き論文

<件数>

2件

<主な査読付き論文>

- 1) T. FUJITA, R. MORIOKA, T. FUKUDA, N. SUZUKI, J. ICHIKAWA: *Chem. Commun.*, **57**, 8500-8503 (2021) (IF:6.222) .
 Acid-Mediated Intermolecular C-F/C-H Cross-Coupling of 2-Fluorobenzofurans with Arenes: Synthesis of 2-Arylbenzofurans.
- 2) T. FUJITA, Y. KOBAYASHI, R. MORIOKA, I. TAKAHASHI, T. ICHITSUKA, J. ICHIKAWA: *Chem. Eur. J.*, **28**, e202103643 (2022) (IF:5.236) .

Nickel-Catalyzed Reductive Allyl-Aryl Cross-Electrophile Coupling via Allylic C-F Bond Activation.

6-2. 知的財産権

- 1) 市川淳士、藤田健志、北島昌樹、高橋一光：筑波大学；「HFO-1234yfを用いるテトラフルオロトリエン、（トリフルオロメチル）アレーン、および（トリフルオロメチル）シクロブテンの合成法」、特願2022-035313、令和4年3月8日
- 2) 市川淳士、藤田健志、有本日南人、佐野公祐：筑波大学；「HFC-134aを出発物質とするジフルオロメチル置換ピラゾールの合成法」、特願2022-035453、令和4年3月8日

6-3. その他発表件数

査読付き論文に準ずる成果発表	0件
その他誌上発表（査読なし）	0件
口頭発表（学会等）	15件
「国民との科学・技術対話」の実施	0件
マスコミ等への公表・報道等	0件
本研究に関連する受賞	2件

7. 国際共同研究等の状況

本研究課題に関連して、計算化学の専門家であるFreiburg大学のIngo Krossing教授およびDaniel Himmel博士と、開発した炭素-フッ素結合変換反応の機構の解明を行っている。反応機構を明らかにすることで、フロン類に対してどのような反応条件を用いればよいか予測できるようになると期待している。

8. 研究者略歴

研究代表者

藤田 健志

東京大学大学院理学系研究科博士課程修了、博士（理学）、現在、筑波大学助教

II. 成果の詳細

II-1 回収フロンの直接的化学変換による再利用法

筑波大学

数理物質系

藤田 健志

[要旨]

1. 研究開発目的

フロン類は、オゾン層破壊効果や温室効果が認められたため、規制の対象となっている。回収後のフロン類を処理する場合は燃焼法が使われているが、この場合には炭素骨格やフッ素原子が失われる。そこで研究代表者は、フロン類の炭素骨格とフッ素原子を活かしたまま、炭素-フッ素結合の効率的な切断を基盤とする有用物質への化学変換法を開発し、材料や医薬品として有望な含フッ素化合物へアップサイクルする手法の開発を目指した。

2. 研究目標

有機合成反応では、生成物の収率でおおむね80%あれば効率的な反応と言える。また、新規な触媒反応として、学術的には10 mol% (物質量比で反応物の10%) で100%の収率が出せる効率、すなわちターンオーバー数が10あれば、成功と言える。そこで、これからの目標として、新規に見出した触媒反応について、反応条件のさらなるスクリーニングにより、フロン類を基準として収率80%かつターンオーバー数10までの効率上昇を目指す。

また、フロン類の変換反応の実用化を目指すために、生成物をどのように応用するかを明確にしていきたい。ポリマー材料は需要が多く、今まで開発した反応では原料モノマーとなり得る含フッ素アルケン合成できているため、含フッ素ポリマー材料としての応用を探る (図1.1)。フッ素を含むポリマーは、テフロンに代表されるように、撥水性、撥油性、耐熱性、耐薬品性を持つことが期待される。需要量としては少ないが、単価の高い医薬品についても、応用の可能性を探る。フルオロアルケン部位はアミドの生物学的等価体 (バイオイソスター) として知られるので、ペプチドミメティクスとしての応用も期待できる (図1.2)。製薬会社や農薬会社と共同研究を行うことで、生成物の含フッ素化合物がどのような生理活性を持つか評価をおこなってきたい。

研究対象のフロン類の拡張については、キックオフ会合・アドバイザリーボード会合で議論があった。本研究課題では、実用化の種になる変換反応を見出すことが目的であるため、幅広いフロン類をこれから検討する予定である。特に、代替フロンとして現在でも広く使われているハイドロフルオロカーボン (HFC) は、年々規制が厳しくなっているが、回収効率が上がっていない。このことから、効率的な変換反応を先に見出して付加価値の高い含フッ素化合物へと変換することで、フロン類を回収に出すことが利益になるようなシステムを創製し、回収効率を改善したいと考えている。例えば、HFC-32 (CH_2F_2) はエアコン冷媒として現在でも世界的に使用されているため、この再利用法の開発は大きな意義がある。また、ハロン類のハロン1202 (CBr_2F_2) やハイドロフルオロオレフィンのHF0-1233zd ($\text{CF}_3\text{C}(\text{H})=\text{CHCl}$) も入手容易なため、これらの変換反応を開発する。

3. 研究開発内容

研究代表者はこれまでに、金属触媒による β -および α -フッ素脱離を活用したフルオロアルケンの脱フッ素カップリング反応を開発してきた。この手法は、切断し難い炭素-フッ素結合を穏和な条件で切断し、骨格形成反応を行える。本研究課題では、これらの反応をさらに発展させてフロン類に適用することを目指した。ここでは、HFC、ハロン、HF0やフロン類似の含フッ素小分子を基質として用い、脱フッ素型の直接的または間接的な化学変換法を開発を行った。また、フッ素資源の循環

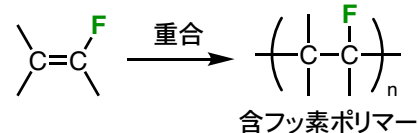


図1.1 含フッ素ポリマー合成

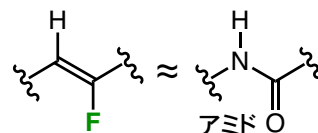


図1.2 バイオイソスター

する社会の構築を目指して、フッ素の脱離を経由しないフロン類の化学変換法も併せて開発した。含フッ素アルケンからは機能性ポリマーの合成が期待され、含フッ素ヘテロ環化合物は医農薬としての応用が期待される。共同研究によって、含フッ素生成物の物性評価を行う。

5. 研究目標の達成状況

フロン類または類似化合物の炭素-フッ素結合を変換する反応を複数開発し、フッ素を失わない反応も見出した。また、目標としていた収率80%またはターンオーバー数10も複数の反応で達成し、それに及ばない反応でも学术论文として受理されるレベルで効率化に成功した。また、学术论文2件を報告し、特許2件を出願したことから、研究期間内に成果報告を行うという目標を達成した。研究期間中、企業6社と共同研究を行った。2社からはフロン類の試薬の提供を受け、そのうち1社とは研究期間内に秘密保持契約を締結した。他の4社とは農薬開発に向けた生理活性評価に関する共同研究を行い、そのうち1社とは研究期間内に秘密保持条項を含む成果有体物提供契約を締結した。

1. 研究開発目的

フッ素を含む化合物であるフロン類は、冷蔵庫、冷凍庫、エアコンなどの冷媒や消火剤として20世紀に開発され、世界中で広く使用されてきた。しかしながら、フロン類のうちクロロフルオロカーボン（CFC）およびハイドロクロロフルオロカーボン（HCFC）は、1987年のモントリオール議定書においてオゾン層破壊物質として指定されて規制対象となった。また、代替フロンとして開発されたフッ素と炭素と水素のみからなるハイドロフルオロカーボン（HFC）も温室効果が指摘され、1997年の京都議定書および2016年のモントリオール議定書キガリ改訂において規制対象となった（図1.3）。また、消火剤として用いられる臭素を含むフロン類（ハロン）の一部も規制対象となっている。そこで、これらのフロン類は世界中で年々排出規制が厳しくなり、回収や破壊処理が進められている。

製品において用いられているフロン類は、たいてい混合物として用いられているため、再生または工業的に利用するには沸点の近いフロン類どうしを分別蒸留で精製する必要がある。また、回収後のフロン類を処理する場合は燃焼法が使われているが、この場合には炭素どうしの結合は全て切断されて二酸化炭素となり、それとともに有毒なフッ化水素が発生する（図1.4）。ここで発生するフッ化水素は再利用することなく廃棄されるため、フッ素資源も喪失することになる。そこで研究代表者は、フロン類の炭素骨格とフッ素原子を活かしたまま、炭素-フッ素結合の効率的な切断を基盤とする有用物質

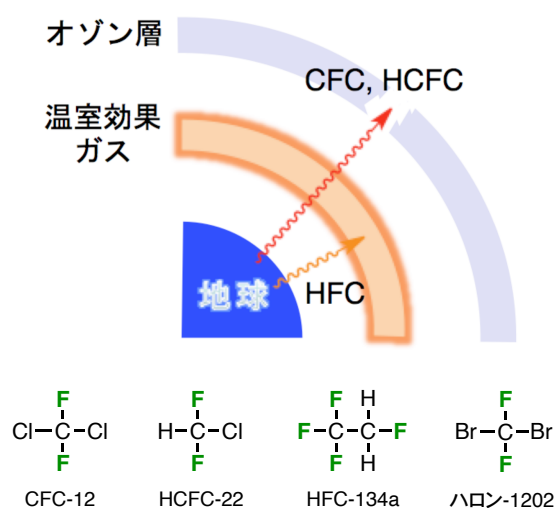


図1.3 フロンガスによる環境問題

への化学変換法を開発し、フロン類の回収・処理の問題を一挙に解決しようと考えた。

フロン類はたいいてい複数のフッ素を持っているため、このうちいくつかのフッ素のみを選択的に切断する化学変換は、生成する有機化合物中にフッ素を残すことができる(図1.5)。近年、フッ素を含む化合物は材料や医薬品として広く用いられているため、フロン類を有用な含フッ素化合物へアップサイクルできると考えた。また、温室効果を持たない新しい冷媒として注目されているハイドロフルオロオレフィン(HFO)についても変換反応を開発する。HFOを使用する製品が将来的に廃棄される場合や製造中止になった場合に、大量のHFOが廃棄されることになるため、これに先んじてHFOのアップサイクル法も開発する。近年ではフッ素の安定供給が難しくなっていることから、以上の研究課題を達成することでフロン類の持つフッ素を有効活用し、フッ素資源の循環する社会の構築を目指す。



図1.4 フロン処理の従来法(燃焼法)

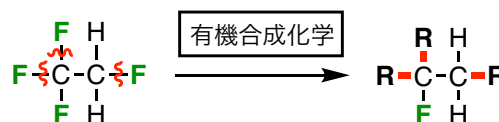


図1.5 有機合成化学によるフロン類の選択的変換

2. 研究目標

有機合成反応では、生成物の収率でおおむね80%あれば効率的な反応と言える。また、新規な触媒反応として、学術的には10 mol% (物質量比で反応物の10%) で100%の収率が出せる効率、すなわちターンオーバー数が10あれば、成功と言える。そこで、これからの目標として、新規に見出した触媒反応について、反応条件のさらなるスクリーニングにより、フロン類を基準として収率80%かつターンオーバー数10までの効率上昇を目指す。

また、フロン類の変換反応の実用化を目指すために、生成物をどのように応用するかを明確にしていきたい。ポリマー材料は需要量が多く、今まで開発した反応では原料モノマーとなり得る含フッ素アルケン合成できているため、含フッ素ポリマー材料としての応用を探る(図1.1)。フッ素を含むポリマーは、テフロンに代表されるように、撥水性、撥油性、耐熱性、耐薬品性を持つことが期待される。需要量としては少ないが、単価の高い医薬品についても、応用の可能性を探る。フルオロアルケン部位はアミドの生物学的等価体(バイオイソスター)として知られるので、ペプチドミメティクスとしての応用も期待できる(図1.2)。製薬会社や農薬会社と共同研究を行うことで、生成物の含フッ素化合物がどのような生理活性を持つか評価をおこなってきたい。

研究対象のフロン類の拡張については、キックオフ会合・アドバイザーボード会合で議論があった。本研究課題では、実用化の種になる変換反応を見出すことが目的であるため、幅広いフロン類をこれから検討する予定である。特に、代替フロンとして現在でも広く使われているハイドロフルオロカーボン(HFC)は、年々規制が厳しくなっているが、回収効率が上がっていない。このことから、効率的な変換反応を先に見出して付加価値の高い含フッ素化合物へと変換することで、フロン類を回収に出すことが利益になるようなシステムを創製し、回収効率を改善したいと考えている。例えば、HFC-32(CH₂F₂)はエアコン冷媒として現在でも世界的に使用されているため、これの再利用法の開発は大きな意義がある。また、ハロン類のハロン1202(CBr₂F₂)やハイドロフルオロオレフィンのHFO-1233zd(CF₃C(H)=CHCl)も入手容易なため、これらの変換反応を開発する。

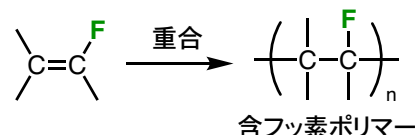


図1.1 含フッ素ポリマー合成

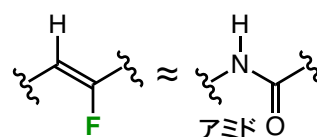


図1.2 バイオイソスター

3. 研究開発内容

3.1 フロン類の化学変換による含フッ素化合物の合成

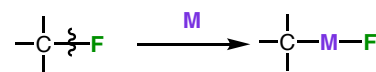
フロン類に含まれる炭素-フッ素結合は高い結合エネルギーを持つ安定な化学結合であるため、その切断を伴う化学変換は長年困難とされてきた。近年では、遷移金属錯体による酸化的付加（図1.6a）という反応過程を利用した炭素-フッ素結合切断法が開発されているが、安定で強固な炭素-フッ素結合をこの反応過程で切断するには過酷な反応条件をししばし必要としてきた。このため、穏和な条件下で炭素-フッ素結合を切断する手法の開発は、有機合成化学者にとって挑戦的かつ喫緊の課題であった。

一方、炭素-フッ素結合を遷移金属が切断する素反応過程として、 β -フッ素脱離や α -フッ素脱離がある。有機金属化合物において金属の β あるいは α 炭素上にフッ素置換基が存在すると、フッ素が脱離して金属-フッ素結合を生じ、同時に炭素-炭素二重結合（ β -フッ素脱離；図1.6b）や炭素-炭素単結合（ α -フッ素脱離；図1.6c）が形成する。こうした β -および α -フッ素脱離は、不活性な炭素-フッ素結合でも穏

和な反応条件下で切断できるため、フロン類の化学変換に有望な素反応過程である。しかし、特に金属を用いるフッ素脱離を経由する反応では不活性な金属-フッ素結合が生成し、金属を触媒活性種へ戻すことが困難であった。このため、 β -および α -フッ素脱離を有効活用した合成反応は見られなかった。

研究代表者はこれまでに、金属触媒による β -および α -フッ素脱離を活用したフルオロアルケンの脱フッ素カップリング反応を開発してきた。例えば、ニッケル触媒存在下に（トリフルオロメチル）アルケンとアルキンとを作用させると、酸化的環化により生成するメタラサイクルから β -フッ素脱離が起こることを見出した。ここで、フッ素と親和性の高いホウ素の化合物としてジボロンを作用させると、 β -フッ素脱離がもう一度進行し、フルオロシクロペンタジエンが得られた（図1.7a上）^{2,3)}。一方、同様にフッ素との親和性の高いケイ素の化合物であるトリアルキルシランを作用させると、ジフルオロジエンが得られた（図1.7a下）⁴⁾。このように、添加剤の違いによって、生成物の作り分けに成功している。この反応は、気体の3,3,3-トリフルオロプロペンにも適用できた。また、ニッケル触媒存在下に気体の1,1-ジフルオロエチレンとアルキンとを反応させると、酸化的環化および α -フッ素脱離によって、フルオロアレーンを生成物として与えた（図1.7b）⁵⁾。この場合もホウ素の化合物であるアニオン性の化合物のボラートを用いることで、触媒的な反応に成功している。これらの反応では、生成する金属-フッ素結合をフッ素と親和性の高いホウ素やケイ素の化合物によって変換し、反応活性種へ戻している。これらの反応では、複数のフッ素置換基を有する含フッ素アルケンを経由しているため、炭素-フッ素結合の切断を経てもなお、有用な含フッ素置換基を生成物内に残すことができている。

(a) 酸化的付加



激しい条件を必要とする

(b) β -フッ素脱離



(c) α -フッ素脱離



穏和な条件下で進行する

図1.6 炭素-フッ素結合の切断過程

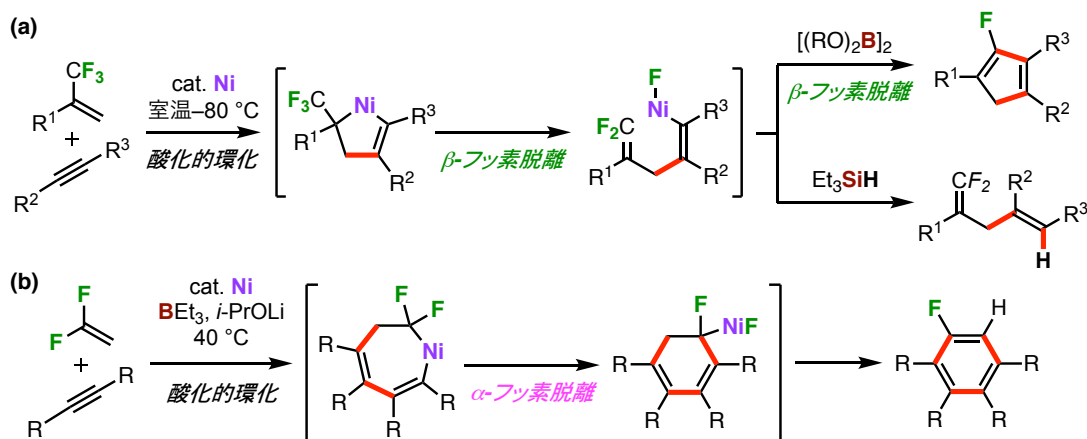
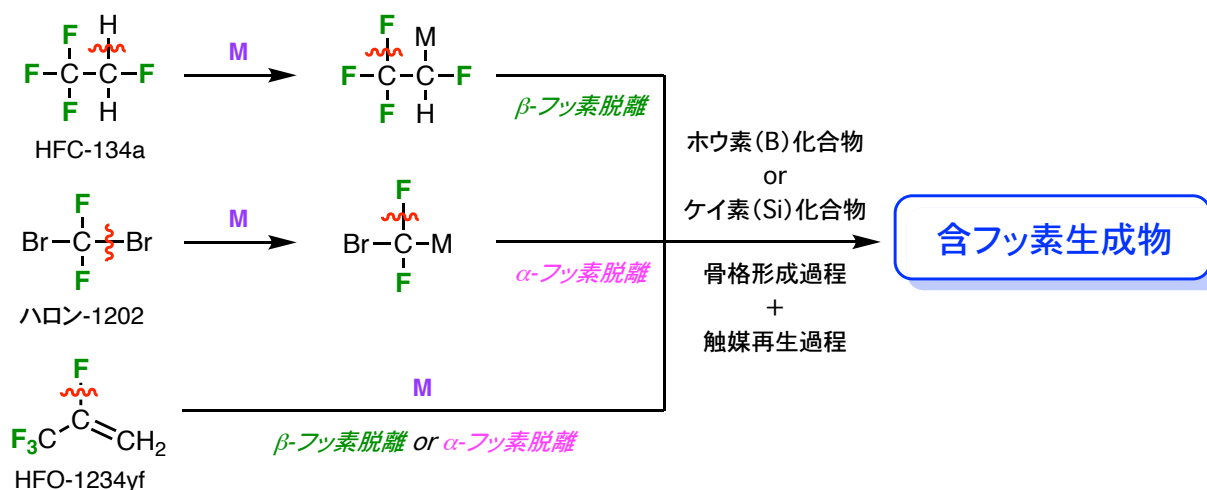


図1.7 炭素-フッ素結合切断を経る有機合成反応

研究代表者は、上述の脱フッ素反応が気体の含フッ素化合物に適用できることに着目し、これらの反応をさらに発展させてフロンガスに適用することを着想した。すなわち、金属錯体の存在下にハイドロフルオロオレフィン (HFO) やハロンを含むフロン類を反応させ、ホウ素やケイ素の添加剤を用いて、脱フッ素型の直接的または間接的な化学変換法を開発することとした (図1.8)。ここでは、金属触媒やホウ素・ケイ素化合物のスクリーニングによって、フロンの高効率な変換反応を探る。

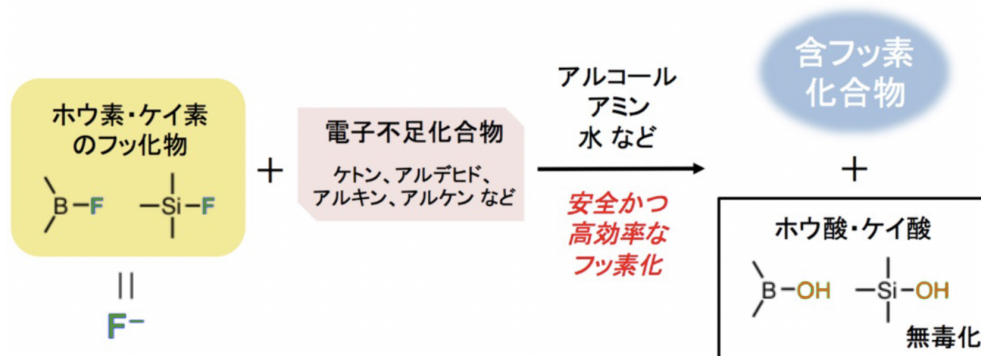


M: 金属触媒 (Ni, Cu, Co, Mn, Pd, Rh, etc)

図1.8 フロン類の脱フッ素型変換反応

また上述の反応では、フロン類から切断されたフッ素は使われることなく失われる。現在ではフッ素は貴重な資源となっているため、フッ素を余すところなく使用する化学変換法も開発する。そこで、(i) 副生するホウ素やケイ素のフッ化物をフッ素化剤として用いる反応、または (ii) フッ素の脱離を経由しないフロン類の化学変換法も開発する。(i) では、反応で副生するホウ素やケイ素のフッ化物を単離して、有機化合物のフッ素化剤として用いる (図1.9)。ホウ素やケイ素のフッ化物は、水や弱酸性水溶液を加えると徐々にフッ化水素を発生して、エネルギー的により安定なホウ酸やケイ酸またはそれらの誘導体になると考えられる。ここで、フッ化水素は工業的にフッ素化剤として用いられているため、フッ化水素と反応するアルケン、アルキン、その他の化合物をフッ素化し、含フッ素化合物を合成することができる。この手法では、有毒なフッ化水素が急激に生成することなく、生成するホウ酸やケイ酸は無毒であるため、環境調和型の反応となる。一方 (ii) では、フロン類の炭素-フッ素結合の

切断を伴わない反応を開発する。金属触媒を用いると含フッ素化合物のフッ素が脱離し易いことが分かっているが、反応条件のスクリーニングにより、フッ素が脱離しない条件を探る (図1.10上)。また、金属錯体によるフッ素脱離が起こる反応系でも、脱離したフッ素が再度化合物の異なる部位に戻ることができたら、フッ素を失わない反応となる (図1.10下)。例えば、光レドックス触媒などを用いて金属中心の酸化還元を制御することで、フッ素の脱離と再結合を経由する反応を開発できると考えた。



1. 図1.9 ホウ素・ケイ素の化合物によるフッ素化反応

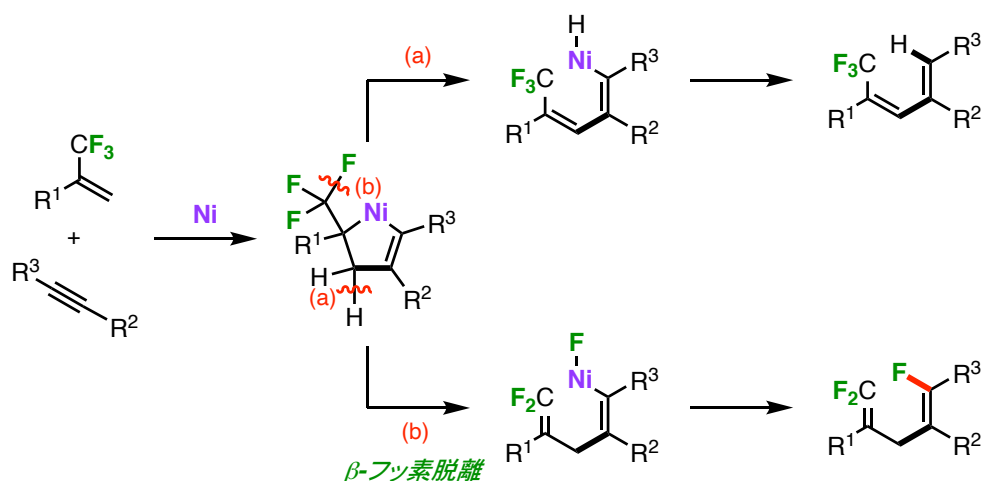


図1.10 フッ素を失わないフロン類の変換反応

3.2 含フッ素生成物の応用研究

以上のように、フロン類の化学変換法を開発できれば、含フッ素化合物の一連のライブラリを作成することができる。これらの含フッ素化合物について、共同研究先と実用化に向けた物性評価を行う。例えば、得られる化合物が含フッ素アルケンであれば、ポリマー化により含フッ素高分子を合成する。フッ素を含むポリマーは、テフロンに代表されるように、撥水性、撥油性、耐熱性、耐薬品性を持つことが期待される (図1.1)。また、その他の含フッ素生成物が医農薬に有望な生理活性を持つか評価を行う。フルオロアルケン部位はアミドの生物学的等価体 (バイオイソスター) として知られるので、ペプチドミメティクスとしての応用も期待できる (図1.2)。製薬会社や農薬会社と共同研究を行うことで、生成物の含フッ素化合物がどのような生理活性を持つか評価を行っていききたい。

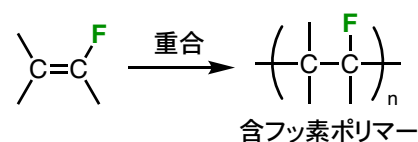


図1.1 含フッ素ポリマー合成

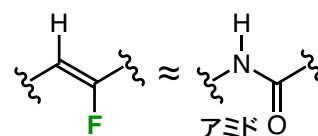
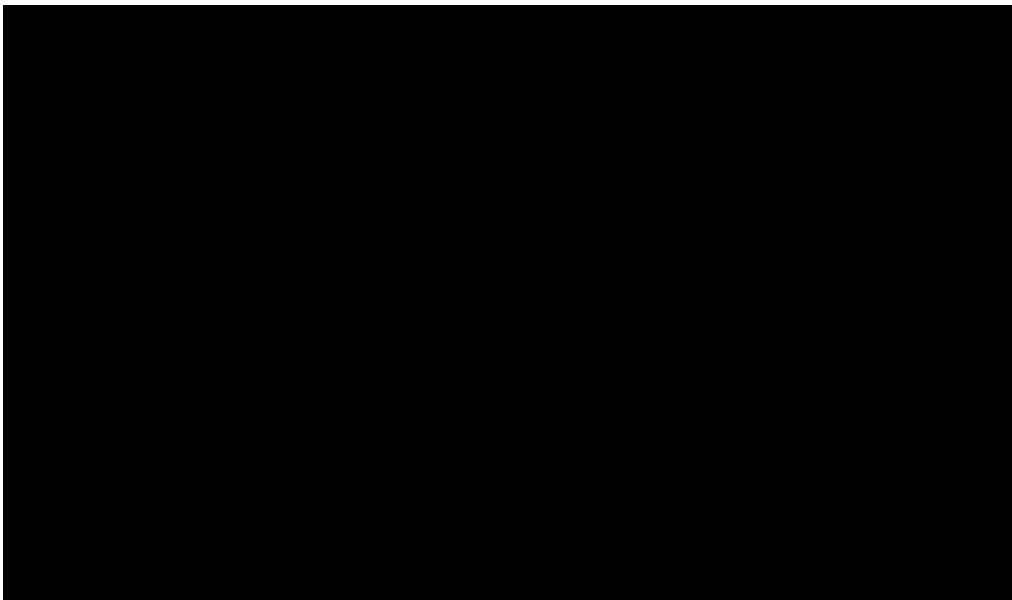


図1.2 バイオイソスター

4. 結果及び考察

4.1 フロン類の化学変換法の開発

[Redacted text block]

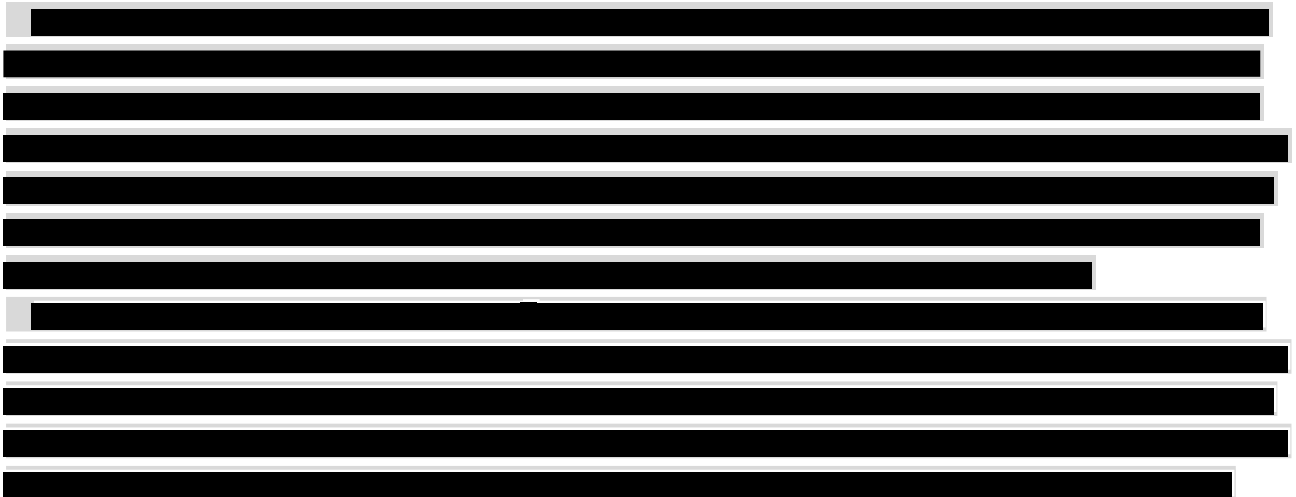
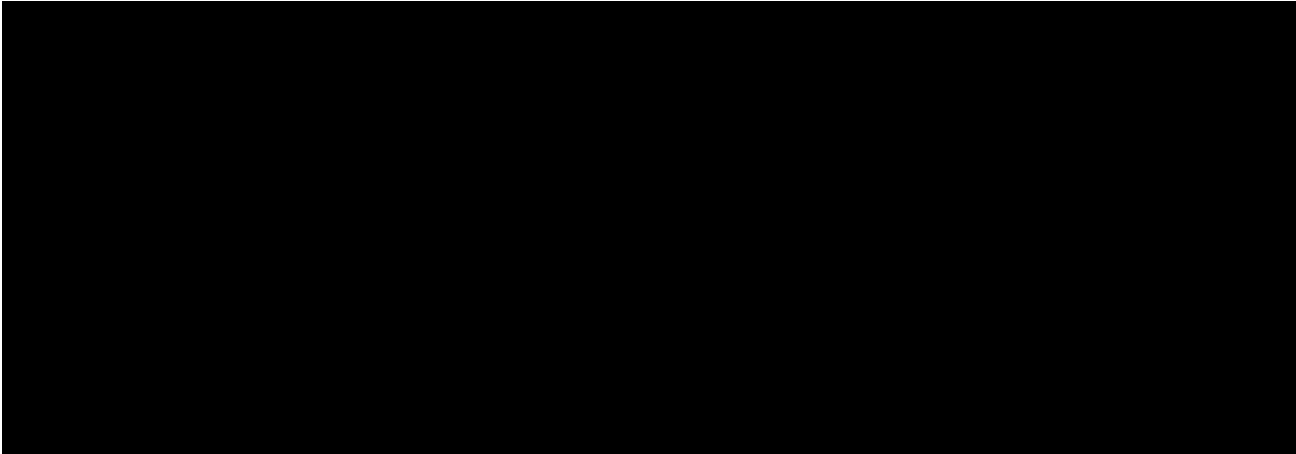


[Redacted text block]



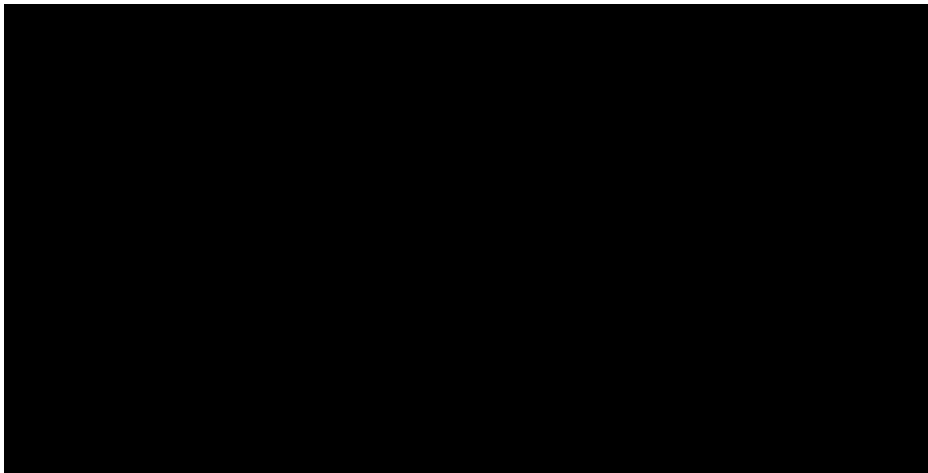
[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out text]



[Redacted text block consisting of a few lines of blacked-out text]

4.1.4 含フッ素小分子の化学変換法の開発

フロン類似の含フッ素2炭素または3炭素ユニットの反応も開発した。これらの反応は、構造的な類似性から、将来的にフロン類に適用できると考えている。

1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン (**13**) は、炭素、水素、フッ素、ヨウ素からなる2炭素ユニットである。研究代表者は、**13**を出発物質として2-フルオロベンゾフラン**14**を調製する手法をすでに報告している (図1.17)⁸⁾。塩化アルミニウム存在下で**14**に対してアレーン**15**を作用させると、分子間で炭素-炭素結合が形成し、2-アリアルベンゾフラン**16**が得られた (図1.18)。この反応では、塩化アルミニウムと微量の水とから生成するプロトンが**14**と反応し、フッ素で安定化されたカルボカチオンが生成する。これに対してアレーン**15**が反応して続くHF脱離が進行することで、**16**を与える。この反応は、遷移金属を用いずにC-F結合とC-H結合をカップリングさせる反応の世界初の例となり、学術的にも価値ある成果となった。この反応は様々な置換基を持つ2-フルオロベンゾフラン**14**やアレーン**15**に適用でき、種々の2-アリアルベンゾフラン**16**を合成することができた。この反応を応用して、抗真菌性の天然物であるEupomatenoid-6の合成も達成した (図1.19)。この成果について、学術論文1件を報告した⁹⁾。

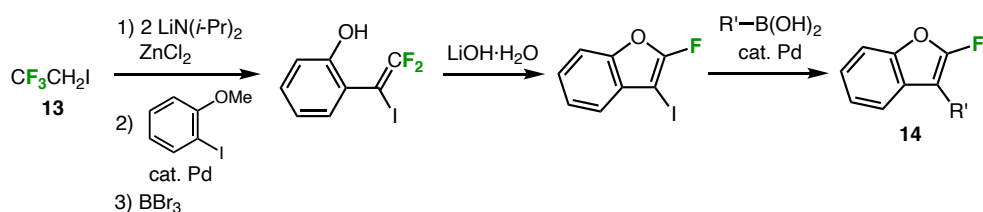


図1.17 1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタンの化学変換

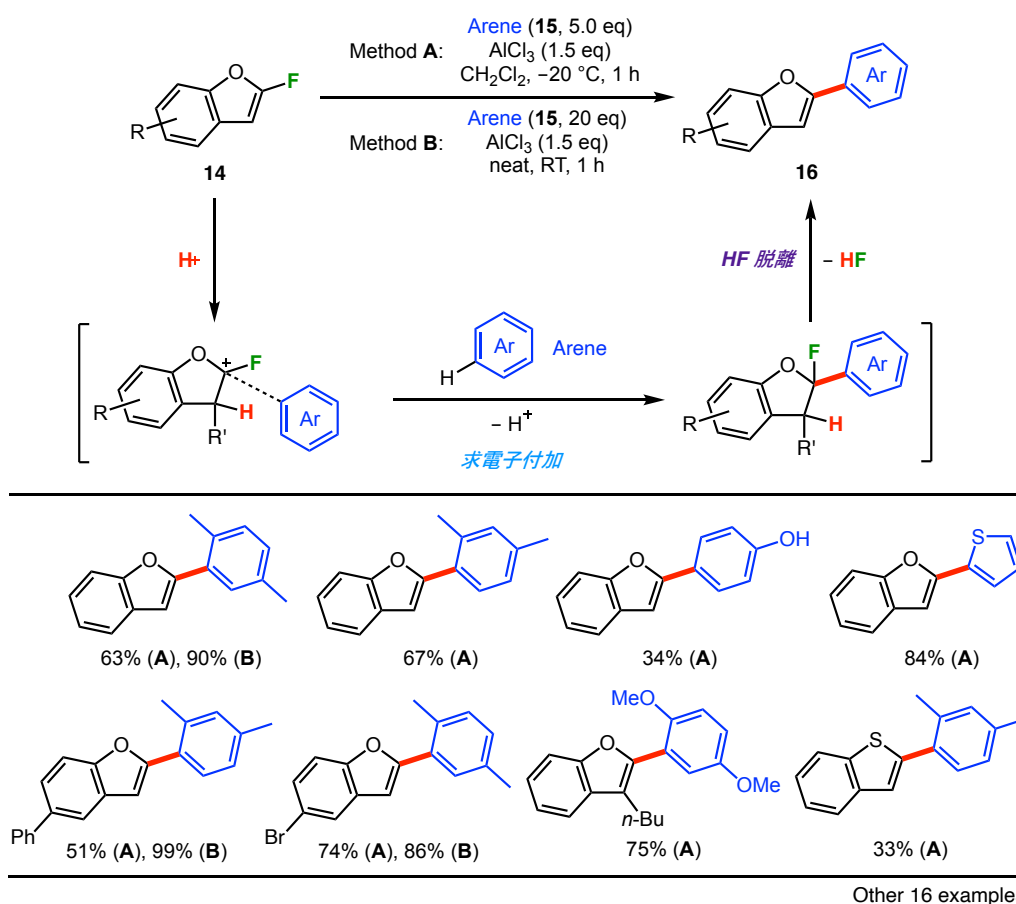


図1.18 2-フルオロベンゾフランとアレーンのC-F/C-Hカップリング

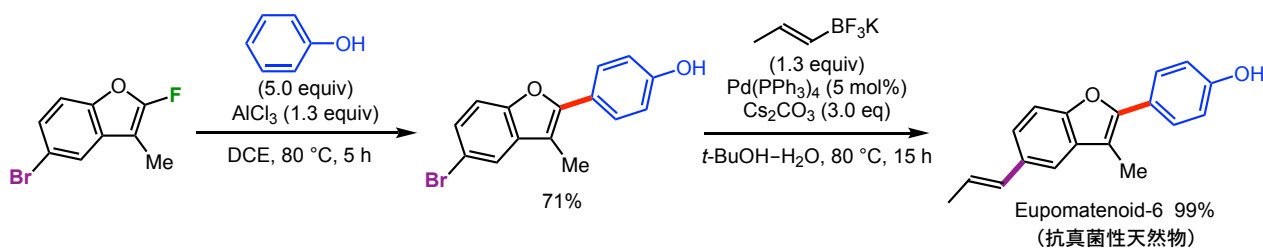


図1.19 生理活性天然物の合成

上記の反応は分子間反応であるが、分子内反応にも応用することができ、ヘテロ環を持つ多環式芳香族化合物の合成も可能であった。ここでは、回収が進められているハロン類のハロン-1202（ジブromoジフルオロメタン、**17**）を出発物質として、ビアリール部位を有する2-フルオロベンゾフラン**18**あるいは2-フルオロインドール**18'**が得られる（図1.20）。2-フルオロベンゾフラン**18**あるいは2-フルオロインドール**18'**に対して塩化アルミニウムを作用させると、五環式または六環式が多環式芳香族化合物**19**や**19'**が得られた。この成果について、学術論文1件を投稿中である¹⁰⁾。

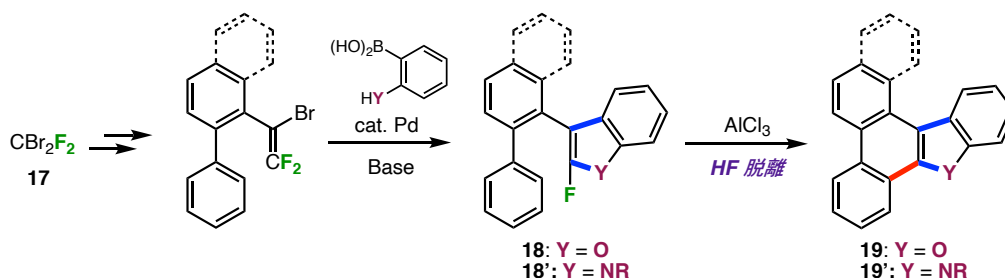
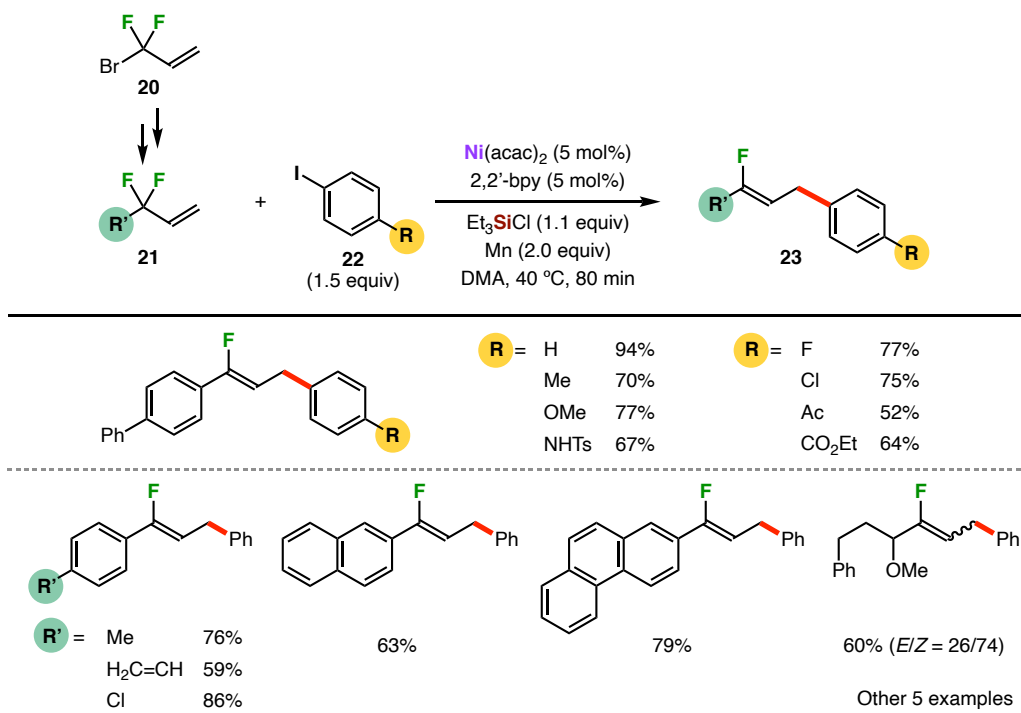


図1.20 ハロン-1202を出発物質とする多環式芳香族化合物の合成

また3-ブromo-3,3-ジフルオロプロペン（**20**）は、消火作用のある含フッ素3炭素ユニットである。これを出発物質として、有機合成化学の一般的な手法によってアリルジフルオリド**21**が合成できる。ニッケル触媒、マンガ、およびクロロシランの存在下、アリルジフルオリド**21**に対してアリールヨード**22**を作用させると、両基質からそれぞれフッ素とヨウ素が脱離しながらカップリングが進行し、アリール置換モノフルオロアルケン**23**が得られた。この反応は様々な置換基を持つアリルジフルオリド**21**やアレーン**22**に適用でき、種々のモノフルオロアルケン**23**を合成することができた（図1.21）。反応機構を検討した結果、この反応ではニッケルによるβ-フッ素脱離過程が含まれていると推測される。この成果について、学術論文1件を報告した¹¹⁾。



DMA = *N,N*-Dimethylacetamide.

図1.21 3-ブロモ-3,3-ジフルオロプロペンを出発物質とするアリール置換モノフルオロアルケンの合成

5. 研究目標の達成状況 <一部非公開>

目標1	HFC, HF0, およびハロン類の炭素-フッ素結合を変換する新規反応の開発 数値目標: 収率80%以上、触媒ターンオーバー数10以上
達成状況	HFC-134a, HF0-1234yf, HF0-1234ze, ハロン-1202の化学変換を達成した。 収率80%を超える反応を5種類(生成物の骨格の種類として5種類)見出した。 収率80%以上かつ触媒ターンオーバー数10以上の反応も2種類(図1.16, 1.21)見出した。
自己評価	目標を大きく上回る成果をあげた
エビデンス	4.1.1-4.1.4, 図1.11, 1.12, 1.15-1.21参照
目標2	副生成物のホウ素・ケイ素フッ化物を用いたフッ素化反応の開発 数値目標: 収率80%以上
達成状況	次項の追加された目標1を参照
自己評価	評価なし(次項の追加された目標1を参照)
追加された目標1	<2019年度のAD会合におけるPO・ADとの議論において、上記目標2の代わりに目的を同じくする下記目標を重点的に行うことになった> HFC, HF0, およびハロン類のフッ素を失わない新規反応の開発 数値目標: 収率80%以上、触媒ターンオーバー数10以上
達成状況	HF0-1234yfのフッ素を失わない化学変換を達成した。収率80%を超えることもできた。
自己評価	目標を上回る成果をあげた
エビデンス	4.1.2, 図1.13参照
目標3	応用研究に向けた企業との共同研究
達成状況	[Redacted]
自己評価	目標を上回る成果をあげた
エビデンス	4.1.1-4.1.3, 4.2および下記説明文参照
追加された目標2	<2020年度の間評価で追加された目標> 研究成果の発表
達成状況	中間評価後に学術論文の発表2件(さらに投稿中1件)、特許の出願2件を行った。
自己評価	目標を大きく上回る成果をあげた
エビデンス	【学術論文】 3) <i>Chem. Commun.</i> , 57 , 8500-8503 (2021) (IF:6.222) 4) <i>Chem. Eur. J.</i> , 28 , e202103643 (2022) (IF:5.236) 【特許】 3) 特願2022-035453、令和4年3月8日出願 4) 特願2022-035313、令和4年3月8日出願 詳細は「Ⅲ. 研究成果の発表状況の詳細」参照

図1.23 研究目標の達成状況

本研究課題ではこれまで、フロン類の炭素-フッ素結合切断を経由する複数の新規触媒反応をすでいくつか見出している。ここでは、回収が急務のHFCや将来的に大量の廃棄物になると思われるHF0の反応を中心に、ハロン類やフロン類似の含フッ素小分子を基質とする反応も開発した。研究目標に掲げていた研究対象であるHFC、HF0、およびハロン類のなかでは、HFC-134a、HF0-1234yf、HF0-1234ze、およびハロン-1202など8種類（生成物の骨格の種類として8種類）の化学変換に成功した。数値目標は、収率80%またはターンオーバー数10までの効率上昇を目標としていた。1段階ごとで見れば、収率80%を超える反応は5種類（生成物の骨格の種類として5種類）開発することができた。また、HF0-1234zeの直接的な化学変換では、収率80%かつターンオーバー数10を達成する反応も見出した。またHF0の一種であるHF0-1234yfの反応では、炭素-フッ素結合の切断を伴わない変換反応についても見出した。これは、当初予定では「ホウ素・ケイ素フッ化物を用いたフッ素化反応の開発」を行うことを考えていたが、「フロン類のフッ素を余すところなく再利用する」という意味で同一の目的を達成できるため、2019年度のアドバイザリーボード会合での議論から生じた目標であった。この反応についても収率80%を超えることができた。目標に及ばない反応でも学術論文として受理されているものもあり、一定の効率は認められている。以上に関する成果発表として、学術論文2件の報告と特許2件の出願を達成した。投稿中の論文や出願準備中の特許もまだあるが、中間評価で追加された目標である成果発表を最終年度に十分達成できたと考えている。

またHF0については、冷媒用スプレー缶が市販されており、試薬会社から購入するより格安で入手することができた（試薬会社：¥14,300/100 g、市販スプレー缶：¥13,200/6 kg <200 g x 30缶>）。反応には全く問題なく使用することができ、売れ残ったり廃棄したりで回収されるスプレー缶のガスをそのまま使えることを証明した。回収フロンはそもそも研究用サンプルが入手できるか不明であったが、自治体に報告すれば所属する事業所（筑波大学など）から入手してよいことが調査の結果分かった。今後は回収されたフロン混合物の直接的な化学変換反応の開発を目指していきたい。

6. 引用文献

- 1) 環境省ホームページ「令和2年度フロン排出抑制法に基づく業務用冷凍空調機器からのフロン類充填量及び回収量等の集計結果について」：<http://www.env.go.jp/press/110357.html> 2021年12月24日。
- 2) T. ICHITSUKA, T. FUJITA, T. ARITA, J. ICHIKAWA: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 7564-7568 (2014) (IF:15.336), Double C-F Bond Activation through β -Fluorine Elimination: Nickel-Mediated [3+2] Cycloaddition of 2-Trifluoromethyl-1-alkenes with Alkynes.
- 3) T. FUJITA, T. ARITA, T. ICHITSUKA, ICHIKAWA: *Dalton Trans.*, **44**, 19460-19463 (2015) (IF:4.390), Catalytic Defluorinative [3 + 2] Cycloaddition of Trifluoromethylalkenes with Alkynes via Reduction of Ni(II) Fluoride Species.
- 4) T. ICHITSUKA, T. FUJITA, J. ICHIKAWA: *ACS Catal.*, **5**, 5947-5950 (2015) (IF:13.084), Nickel-Catalyzed Allylic C(sp³)-F Bond Activation of Trifluoromethyl Groups via β -Fluorine Elimination: Synthesis of Difluoro-1,4-dienes.
- 5) T. FUJITA, Y. WATABE, T. ICHITSUKA, ICHIKAWA: *Chem. Eur. J.*, **21**, 13225-13228 (2015)

(IF:5.236) , Ni-Catalyzed Synthesis of Fluoroarenes via [2 + 2 + 2] Cycloaddition Involving α -Fluorine Elimination.

- 6) 市川淳士、藤田健志、有本日南人、佐野公祐：筑波大学；「HF C-1 3 4 aを出発物質とするジフルオロメチル置換ピラゾールの合成法」、特願2022-035453、令和4年3月8日
- 7) 市川淳士、藤田健志、北島昌樹、高橋一光：筑波大学；「HF O-1 2 3 4 y fを用いるテトラフルオロトリエン、(トリフルオロメチル)アレーン、および(トリフルオロメチル)シクロブテンの合成法」、特願2022-035313、令和4年3月8日
- 8) R. MORIOKA, T. FUJITA, J. ICHIKAWA: *Helv. Chim. Acta.*, **23**, e2000159 (2020)
(IF:2.164) , Facile Synthesis of 2-Fluorobenzofurans: 5-*endo-trig* Cyclization of β, β -Difluoro-*o*-hydroxystyrenes.
- 9) T. FUJITA, R. MORIOKA, T. FUKUDA, N. SUZUKI, J. ICHIKAWA: *Chem. Commun.*, **57**, 8500-8503 (2021) (IF:6.222) , Acid-Mediated Intermolecular C-F/C-H Cross-Coupling of 2-Fluorobenzofurans with Arenes: Synthesis of 2-Arylbenzofurans.
- 10) T. FUJITA, T. FUKUDA, N. SUZUKI, J. ICHIKAWA: *Eur. J. Org. Chem.*, (IF:3.021) 投稿中, Rapid Synthesis of Fused Polycyclic Heteroaromatics via Successive Vinylic/Aromatic C-F Bond Activation.
- 11) T. FUJITA, Y. KOBAYASHI, R. MORIOKA, I. TAKAHASHI, T. ICHITSUKA, J. ICHIKAWA: *Chem. Eur. J.*, **28**, e202103643 (2022) (IF:5.236) , Nickel-Catalyzed Reductive Allyl-Aryl Cross-Electrophile Coupling via Allylic C-F Bond Activation.

Ⅲ. 研究成果の発表状況の詳細

(1) 誌上発表

<査読付き論文>

【サブテーマ1】

- 1) T. FUJITA, R. MORIOKA, T. FUKUDA, N. SUZUKI, J. ICHIKAWA: *Chem. Commun.*, **57**, 8500-8503 (2021) (IF:6.222), Acid-Mediated Intermolecular C-F/C-H Cross-Coupling of 2-Fluorobenzofurans with Arenes: Synthesis of 2-Arylbenzofurans.
- 2) T. FUJITA, Y. KOBAYASHI, R. MORIOKA, I. TAKAHASHI, T. ICHITSUKA, J. ICHIKAWA: *Chem. Eur. J.*, **28**, e202103643 (2022) (IF:5.236), Nickel-Catalyzed Reductive Allyl-Aryl Cross-Electrophile Coupling via Allylic C-F Bond Activation.

<知的財産権>

【サブテーマ1】

- 1) 市川淳士、藤田健志、北島昌樹、高橋一光：筑波大学；「HF O-1 2 3 4 y f を用いるテトラフルオロトリエン、(トリフルオロメチル)アレーン、および(トリフルオロメチル)シクロブテンの合成法」、特願2022-035313、令和4年3月8日
- 2) 市川淳士、藤田健志、有本日南人、佐野公祐：筑波大学；「HF C-1 3 4 a を出発物質とするジフルオロメチル置換ピラゾールの合成法」、特願2022-035453、令和4年3月8日

(2) 口頭発表 (学会等)

【サブテーマ1】

○は講演者

- 1) ○藤田健志、鈴木直人、福田拓也、市川淳士、「酸を用いた炭素-フッ素結合活性化を経る多環式芳香族炭化水素の合成法」、第115回有機合成シンポジウム、OB-04、2019年6月4日、東北大学(宮城県仙台市)
- 2) ○藤田健志、渡部陽太、佐野公祐、武石匡史、市川淳士、「ロジウム触媒によるビニル炭素-フッ素結合/酸素結合の活性化：ビフェニレンとの[4 + 2]環化を経る置換フェナントレンの合成」、第66回有機金属化学討論会、01-02、2019年9月14日、首都大学東京(東京都八王子市)
- 3) ○佐野公祐、渡部陽太、武石匡史、藤田健志、市川淳士、「ロジウム触媒によるビフェニレンとジフルオロアルケンとの[4 + 2]環化：フルオロフェナントレンの合成」、第42回フッ素化学討論会、2002、2019年11月22日、神戸大学(兵庫県神戸市)
- 4) ○武石匡史、藤田健志、市川淳士、「銅(I)触媒によるアジドとジフルオロビニル亜鉛との脱フッ素[3 + 2]環化：フッ素置換トリアゾールの合成」、日本化学会第100春季年会、1H4-32、2020年3月22日、東京理科大学(千葉県野田市)
- 5) ○樋熊竜也、渡部陽太、井出啓介、藤田健志、市川淳士、「ニッケル触媒を用いるトリフルオロメチルアルケンのC-F結合活性化：インドールの位置選択的ジフルオロアリル化」、日本化学会第100春季年会、1H1-43、2020年3月22日、東京理科大学(千葉県野田市)
- 6) ○久保輝彦、藤田健志、市川淳士、「Ni触媒を用いるスチレンとアラインの[4 + 2]付加環化反応：ジヒドロフェナントレンの合成」、日本化学会第100春季年会、1H1-44、2020年3月22日、東京理科大学(千葉県野田市)
- 7) ○樋田源太郎、森岡龍太郎、藤田健志、市川淳士、「3,3-ジフルオロペンタ-1,4-ジエンのC-F結合活性化を経るNazarov型環化：フッ素置換シクロペンタジエンの合成」、日本化学会第100春季年会、3B4-31、2020年3月24日、東京理科大学(千葉県野田市)
- 8) ○藤田健志、「フッ素脱離の制御を鍵とする含フッ素化合物の変換法」、有機合成化学協会

- 「Mukaiyama Award・奨励賞」受賞講演会、2020年9月17日、オンライン開催 【招待講演】
- 9) ○森岡龍太郎、在田知央、藤田健志、市川淳士、「フルオロアルケンの求核的5-endo-trig環化による環フッ素化フラン類の合成」、第43回フッ素化学討論会、2016、2020年10月29日、オンライン開催
 - 10) ○森岡龍太郎、福田拓也、藤田健志、市川淳士、「酸を用いるベンゾフランとアレーンのC-F/C-Hカップリング」、日本化学会第101春季年会、A10-3pm-03、2021年3月21日、オンライン開催
 - 11) ○藤田健志、「フッ素脱離の制御を鍵とする含フッ素化合物の変換法」、第17回フッ素相模セミナー、2021年7月2日、オンライン開催 【招待講演】
 - 12) ○藤田健志、「フッ素脱離による炭素-フッ素結合活性化 ～柔よくフッ素を制す～」、第55回有機反応若手の会、2021年8月18日、オンライン開催 【招待講演】
 - 13) ○有本日南人、佐野公祐、藤田健志、市川淳士、「銅触媒によるビニル位炭素-フッ素結合活性化を経る[4+1]環化：ジフルオロメチル置換ピラゾールの合成」、日本化学会第102春季年会、D202-1am-08、2022年3月23日、オンライン開催
 - 14) ○北島昌樹、藤田健志、市川淳士、「ニッケル触媒による2,3,3,3-テトラフルオロプロペン(HFO-1234yf)とアルキンのカップリング」、日本化学会第102春季年会、D203-1am-09、2022年3月23日、オンライン開催
 - 15) ○木下僚、戸村文弥、藤田健志、市川淳士、「トロポーン-トリアリールボラン錯体の合成とその芳香族性」、日本化学会第102春季年会、K2-1pm-08、2022年3月23日、オンライン開催

(3) 「国民との科学・技術対話」の実施

【サブテーマ1】

特に記載すべき事項はない。

(4) マスコミ等への公表・報道等>

【サブテーマ1】

特に記載すべき事項はない。

(5) 本研究費の研究成果による受賞

- 1) 藤田健志、令和元年度有機合成化学奨励賞、有機合成化学協会、2019年12月
- 2) 藤田健志、2020 BEST FACULTY MEMBER、筑波大学、2020年12月

IV. 英文Abstract

Reuse of Recovered Fluorocarbons by Direct Chemical Transformation

Principal Investigator: Takeshi FUJITA

Institution: University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8571, JAPAN

Tel: +81-29-853-4514 / Fax: +81-29-853-4514

E-mail: fujita@chem.tsukuba.ac.jp

[Abstract]

Key Words: Fluorocarbons, Chemical transformation, Synthetic organic chemistry, Catalyst, Fluorine, Reuse, Pharmaceuticals, Agrochemicals, Functional materials, C-F bond activation

Although fluorocarbons have been widely used as refrigerants and fire extinguishing agents, they are now subject to close regulation because of their ozone-depleting and greenhouse effects, and thus their recovery is an urgent task. In addition, most of recovered fluorocarbons are treated by combustion at present, in which carbon skeletons and fluorine of fluorocarbons are lost. To solve this problem, we investigated methods for recycling fluorocarbons by chemical transformation into high value-added compounds using synthetic organic chemistry.

The carbon-fluorine bond of fluorocarbons is a stable chemical bond with high bond energy. However, our research group has recently developed an efficient method for converting carbon-fluorine bonds by metal catalysts or acids under mild conditions, called "fluorine elimination". In this research, we developed various methods for chemical transformation of fluorocarbons based on the "fluorine elimination" strategy.

Herein we achieved an efficient chemical conversion of one of hydrofluorocarbons (HFCs), which have served as alternative chlorofluorocarbons (CFCs), to fluorine-containing heterocyclic compounds using a copper catalyst. We also succeeded in producing fluorine-containing alkene and arene compounds from hydrofluoroolefins (HFOs), next-generation refrigerants, using a nickel catalyst. Furthermore, we also developed reactions of fluorocarbon-like fluorine-containing small molecules. These reactions are expected to be applied to fluorocarbons in the future. The fluorine-containing small molecules including chlorofluorocarbons usually contain multiple fluorine atoms, and the reaction developed in this research can selectively cleave only some of these fluorines, leaving fluorine in the obtained products. Nowadays, fluorine-containing compounds have attracted much attention in pharmaceutical, agrochemical, and materials sciences. In particular, fluorine-containing heterocyclic compounds are widely used as pharmaceuticals and agrochemicals. Fluorine-containing alkenes and arenes are promising candidates for monomers toward functional polymers and organic semiconductors, respectively. Thus, we opened up the possibility of recycling, or even up-cycling, fluorocarbons into useful compounds. Furthermore, as the stable supply of fluorine has recently become difficult, we expect that the effective use of fluorine atoms contained in fluorocarbons will contribute to building a society that recirculates fluorine resources.