総合論文

ポリフルオロ芳香族化合物の高効率合成法の確立とその工業化

中 村 智 明*・海江田 修**

Effective Synthesis of Polyfluoroaromatic Compounds and Their Production.

Toshiaki NAKAMURA* and Osamu KAIEDA**

Polyfluoroaromatic compounds are now widely recognized as the important intermediates of bioactive materials and information recording media, because some of their fluorine atoms can be easily substituted to another functional groups by nucleophilic substitution reaction. However, as the effective fluorination method was not found, polyfluoroaromatic compounds were not yet produced in commercial scale. Among polyfluoroaromatic compounds, pentafluorobenzoic acid (PFBA) is an important raw material for photosensitive agents and bactericidal agents related to quinolone carboxylic acids.

In 1984, we established the full commercial scale technology to produce PFBA started from benzonitrile by 1) vapour phase chlorination to pentachlorobenzonitrile (PCBN), 2) halogen exchange reaction of PCBN to pentafluorobenzonitrile (PFBN), 3) hydrolysis of PFBN to PFBA.

This technology can be widely applied to production of tetrafluorophthalic acids, polyfluoropyridines and other polyfluoroaromatic compounds.

As many patents and technical papers related to application of polyfluoroaromatic compounds are published lately, our technology will be expected to extend to various fields in the near future.

1. はじめに

近年、ポリフルオロ芳香族化合物はその求核置換による置換基の導入の容易さから種々の生理活性物質や情報記録材料などの中間体として多彩な応用が期待されている化合物群である。

ベンゼン核にフッ素基を導入する方法としては、芳香族アミンを無水フッ酸中で亜硝酸ナトリウムを用いて低

温でジアゾ化し、加熱分解するシーマン型の反応と、フッ化アルカリを用いて芳香環の塩素をフッ素に交換するハロゲン交換反応が一般に用いられる。

しかしながら、前者の方法はアニリンやトルイジンのような簡単な芳香族アミンにしか適用できない。また後者の方法ではシアノ基やニトロ基など電子吸引基のメタ位置が交換され難いという欠点を有し、いままでに工業的に実施された例がなかった。

ポリフルオロ芳香族化合物のなかでも、ペンタフルオロ安息香酸(PFBA)は画像安定性の良いカラー写真感光材料¹⁾やキノロンカルボン酸系抗菌剤の中間体²⁾として有用な化合物である。

筆者らは、PFBAの工業的な合成ルートとして原料面、コスト面を考慮した結果、ベンズニトリル(BN)を原料とする次の3工程を経るのが最適と考え合成法確立と工業化を目指した研究を行った。

* 日本触媒化学工業(株)開発部( )

* Technology Development Dept. Nippon Shokubai Kagaku Kogyo Co., Ltd. ( )

** 日本触媒化学工業(株)筑波研究所( )

** Tsukuba Research Laboratory, Nippon Shokubai Kagaku Kogyo Co., Ltd. ( )

$$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH} + \text{Cl}_2 \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_4\text{OH} + \text{HCl}$$

(BN) (PCBN)

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_2 - \text{Cl} \\ | \\ \text{Cl} \end{array} + \text{KF} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{F} - \text{C}_6\text{H}_2 - \text{F} \\ | \\ \text{F} \end{array} + \text{KCl}$$

(PCBN) (PFBN)

$$\text{(PFBN)} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{(PFBA)} + \text{NH}_3$$

以下、ペンタフルオロ安息香酸の合成法、本プロセスの応用例などについて解説する。

触媒としてアルミナ、シリカ、活性炭などを検討した結果、活性炭が最も高活性、高選択性を示した³⁾。更に活性炭に金属元素を担持させることにより性能が向上する。

The chemical structure shows a central 1,3,5-triazine ring. Each of its three nitrogen atoms is bonded to a 2,4,6-trichlorophenyl group. The phenyl rings are oriented such that their 1-position is connected to the triazine ring, and their 2, 4, and 6 positions are substituted with chlorine atoms. The triazine ring has double bonds between the nitrogens and the ring carbons, and single bonds connecting the nitrogens to the phenyl rings.

Porosity (cc/g)	Life (hr)
0.80	90
0.85	125
0.90	165
0.95	220

Temp. 350°C, BN Conc. 5.0 vol%, SV, 1000 hr⁻¹, Cl₂/BN, 7.5

2.1.2. 反応条件の検討 図3に反応温度, 図4に Cl_2/BN モル比と反応結果を示したが, 低級塩素化物を

SV 350 hr⁻¹, BN Conc. 2.5 vol%, Cl₂/BN, 7.5

Fig. 4 Effect of Cl_2/BN mol ratio on chlorination reaction.

Temp. 320°C , SV 350 hr^{-1} , BN Conc. 2.5 vol %

含まないペンタクロロベンゼンニトリル (PCBN) を高収率で得るには、 300°C 以上、モル比 6 以上で反応を行うことが望ましい。

2.1.3. プロセス 図 5 に示した通り、高性能触媒を充填したニッケル製多管式反応管へ BN, Cl_2 , N_2 を通し、生成した PCBN を捕集する。未反応の Cl_2 は次の反応式に従って排ガス処理器で処理する。

Fig. 5 Flow-sheet of chlorination reaction.

操作条件	結果
反応温度 $300\text{--}350^\circ\text{C}$	BN 転化率 100 %
SV $350\text{--}500\text{ hr}^{-1}$	収率(対 BN) 95 mol %
BN 濃度 2.5-3.5 vol %	PCBN 純度 99 % 以上
Cl_2/BN 6.5	

2.2. フッ素化反応 一般にシアノ基のような電子吸引基を持つ芳香族塩素化合物をハロゲン交換反応でフッ素化する場合、電子吸引基のメタ位置は交換されがたい。

PCBN の場合も比較的低温で 3,5-ジクロロ-2,4,6-トリフルオロベンゼンニトリル ($\text{Cl}_2\text{F}_3\text{-BN}$) は得られるが、全置換されたペンタフルオロベンゼンニトリル (PFBN) を得るには 300°C 以上で反応する必要がある。

J. M. Birchall ら⁴⁾はこの反応を無溶媒下、オートクレープを用いて行った結果(表 1)を報告している。

この方法は次のような問題点があり工業的実施は困難である。

Table 1 Result of fluorination reaction by J. M. Birchall.

Temp. ($^\circ\text{C}$)	Time (hr)	KF/PCBN (mol)	PFBN (mol %)
300	40	20.3	3.0
350	20	20.3	70.0

①溶媒を使わないため発熱反応による温度制御困難。

②反応終了後生成物が固化し取り出し困難。

③収率が低くコスト高。

2.2.1. 溶媒の選択 筆者らは、この反応を工業的に実施するには溶媒が不可欠と考え、溶媒の探索を行った。一般にこの種の反応では DMF, DMSO などの非プロトン性極性溶媒が良好とされているが、メタ位置の置換が起こる 300°C 以上では、分解が激しくこの反応には不適當であった。

種々の溶媒を検討した結果、一般には非プロトン性極性溶媒ではないベンゼンニトリルが意外にも最も良好な溶媒であることを見いだした⁵⁾。

ハロゲン交換反応では水分の存在は反応を著しく阻害するばかりではなく、材質腐食の原因となる。PCBN のハロゲン交換反応の場合も、表 2 に示したように生成物である PFBN や、中間生成物である 3-クロロ-2,4,5,6-テトラフルオロベンゼンニトリル ($\text{ClF}_4\text{-BN}$) は水分による分解が激しく起こる。DMF, DMSO のように水との親和性が強く吸湿性のある非プロトン性極性溶媒を用いる場合、反応直前に溶媒の脱水工程が必要である。

ベンゼンニトリルは吸湿性がまったくないので、この脱水工程を必要としないことは工業上利点大きい。

また、この反応の場合表 3 に示すように、反応生成物

Table 2 Stability of reaction products.
 330°C , 18 hr in BN and KF.

Compound	H_2O content	Decomposition (%)
PFBN	none	2.1
	0.2%	22.1
$\text{ClF}_4\text{-BN}$	none	3.9
	0.2%	69.5

Table 3 Boiling point of reaction products.

Compound	Boiling point ($^\circ\text{C}$)
PFBN	161
$\text{ClF}_4\text{-BN}$	191
$\text{Cl}_2\text{F}_3\text{-BN}$	223
BN	191

中目的とする PFBN の沸点が最も低い。精留により目的物の PFBN だけを留出させ、残りの低フッ素化物を含むベンズニトリルを反応系へリサイクル使用することにより、PFBN の収率が大幅に向上する⁶⁾。同時に、分離、精製を簡略化できることは工業的实施において大きな利点である。

2.2.2. 反応条件の検討 ベンズニトリルを溶媒とした場合、この反応の温度、KF/PCBN(mol 比)の影響を図6, 7に示した。

温度 320°C 以上、KF/PCBN(mol 比)5.5 以上で PFBN の収率 80 % が得られる。無溶媒で行った Birchall らの実験結果より良好な結果が得られた。

2.2.3. プロセス 図8にフッ素化工程のフローシートを示した。加圧反応器に PCBN, KF およびリサイクルしてきた低級フッ素化物を含む BN を仕込み反応させる。終了後、生成物を蒸発器に移し、減圧下蒸発乾固させる。得られた揮発性有機物は精留操作により、最も沸点の低い目的生成物 PFBN のみ留出させる。残った低

Fig. 8 Flow-sheet of fluorination reaction.

フッ素化物を含む BN は再び反応器へリサイクルし次の反応に供される。

このようにして副生する低フッ素化物を溶媒と共にリサイクルし、次の反応でさらにフッ素化して目的物の PFBN として取り出すため、供給 PCBN に対しては一段反応よりはるかに高い収率で PFBN のみを得られる。

蒸発残さは KCl, 未反応 KF, 僅かのタール状有機物からなるが、無害化処理を行った後廃棄する。

操作条件およびその結果は次の通りである。

操作条件	結果
反応温度 320-330°C	PCBN 転化率 100 %
反応圧力 15-18 kg/cm ²	PFBN 収率 91-93 mol %
反応時間 15-18 hrs	
KF/Cl 1.10-1.20	

2.3. 加水分解反応 ニトリル基の加水分解反応は酸の水溶液でもアルカリの水溶液でも容易に起こる。PFBN の場合、アルカリ水溶液ではシアノ基のパラ位置に求核置換により OH 基が入るので、硫酸水溶液で行うことが望ましい。

2.3.1. 反応条件の検討 図9に硫酸濃度および温度の影響、図10に反応時間の影響を示した。70 % 硫酸水溶液を用い、沸点の 160°C で9時間以上反応することにより、目的の PFBA は定量的に得られる。

2.3.2. プロセス 図11に加水分解工程のフローシー

Fig. 6 Effect of temperature on fluorination reaction.
Time 18 hr, KF/PCBN 6.0

Fig. 7 Effect of KF/PCBN mol ratio on fluorination reaction.
Temp. 330°C, Time 18 hr

Fig. 9 Effect of H₂SO₄ concentration on hydrolysis reaction.
Time 12 hr, Temp. bp

Fig. 10 Effect of reaction period on hydrolysis reaction.
H₂SO₄ Conc. 70 %, Temp. 160°C

Fig. 11 Flow-sheet of hydrolysis reaction.

トを示した。攪拌機を有する反応器に PFBN, H₂SO₄, H₂O を仕込み、還流下反応させる。冷却後析出した PFBA をろ過分離し、含有する硫酸アンモニウムを除去するため水洗する。これを減圧下乾燥することにより純度 99 % 以上の PFBA が得られる。PFBA の水への溶解度による取得ロスを防ぐため、ろ液および水洗水は反応に再使用し、廃水の量を出来るだけ少なくしている。

操作条件およびその結果は次の通りである。

操作条件		結 果	
反応温度	155-165°C	収 率	95 mol %
反応時間	10 hrs	純 度	99.5 % 以上
硫酸濃度	68-70 wt %		
PEBN 濃度	30-40 wt %		
PFBA の物性は次の通りである。			

		溶 解 度	
外 観	白色結晶	水	3 g/100 g H ₂ O
pK _a	3.38 (25°C)	アセトン	可 溶
		メタノール	可 溶
		ベンゼン	微 溶

3. 本技術の応用

3.1. ペンタフルオロベンゾニトリル(PFBN)の応用
本技術で工業的に生産される PFBN は、シアノ基の利用および 4 位置の求核置換反応を利用して多彩な化合物

Fig. 12 Reaction scheme of PFBN.

が誘導される。図 12 にその代表的な反応スキームおよび、中間体として用いられる用途を示した。

3.2. テトラフルオロフタルニトリル類製造技術への応用
本技術は図 13 のスキームで示されるテトラフルオロフタルニトリル類、あるいは、テトラフルオロフタル酸類の製造技術にも応用できる^{15,16)}。

テトラフルオロフタルニトリルは含フッ素フタルシアン等の機能性色素の中間体として用途開発が行われている¹⁷⁾。テトラフルオロフタル酸を脱炭酸して得られる 2,3,4,5-テトラフルオロ安息香酸は、効力の強いキノロンカルボン酸系抗菌剤の原料として特に最近注目を集めている¹⁸⁾。テトラフルオロイソフタルニトリルの 4 位置の求核置換誘導体は防カビ剤として有用である¹⁹⁾。

3.3. その他の応用
本プロセスは、またピリジン類、シアノピリジン類等にも適用が可能である²⁰⁾。

その反応式を図 14 に示す。現在、これらの化合物は具体的な用途はないが、置換反応による誘導体の豊富さから将来の展開が大きく期待される。

Fig. 13 Reaction scheme of phthalonitriles.

Fig. 14 Reaction scheme of pyridine and cyanopyridines.

4. おわりに

本プロセスは、特殊な触媒を用いる気相塩素化反応と特殊な溶媒を用いるフッ素化反応の組み合わせによるポリフルオロ芳香族化合物の製造法である。

従って、本稿ではペンタフルオロ安息香酸のようにベンゼン核がフッ素により全置換された化合物に限って製造法および応用について解説した。

本プロセスのフッ素化工程は、ベンゼン核の特定の位置にあるクロール基のハロゲン交換反応にも広く適用可能である。特にシアノ基、ニトロ基のような電子吸引基のメタ位置のハロゲン交換反応に有効である。

ベンゼン核の特定の位置がフッ素で置換された化合物についての合成法および応用についての総説²¹⁾は多くあるので参照されたい。

近年、ポリフルオロ芳香族化合物の生理活性物質や情報記録材料への利用に関する特許、文献が多く見られ、世界的にその需要が高まりつつあることから、本プロセスの今後の展開を期待している。

(昭和 63 年 9 月 5 日受理)

文 献

- 1) 佐々木喬, 金子 豊, 石井文雄, 津田泰雄, 木村和彦, 加藤勝徳, 日特開 昭 59-31953 (1984)
- 2a) 宮本皓之, 江川宏, 松本純一, 中村信一, 日特開 昭 62-201869 (1987)
- b) T.F. ミック, J.M. ドーマガラ, 日特開 昭 61-243077 (1986)
- c) 寺地 務, 松島 巨, 山村 敦, 日特開 昭 63-2979 (1988)
- 3) 大原 隆, 二宮道和, 海江田修, 日特公 昭 44-29853 (1969)
- 4) J.M. Birchall, R.N. Haszeldine, M.E. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 1341
- 5) 海江田修, 栗島 優, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 59-152361 (1984)
- 6) 海江田修, 広田幸逸, 富永信雄, 中村智明, 日特開 昭 60-184057 (1985)
- 7a) 海江田修, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 60-204742 (1985)
- b) 奥村 淳, 井上俊英, 日特開 昭 62-39543 (1987)
- c) 奥村 淳, 片岡志郎, 日特開 昭 62-72720 (1987)
- 8a) 海江田修, 広田幸逸, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 60-204744 (1985)
- b) 西村繁広, 佐野慎則, 近松清文, 南 賢次, 谷森 滋, 日特開 昭 61-7311 (1986)
- 9a) 石川隆一, 海江田修, 日特開 昭 62-148466 (1987)
- b) C. Jamborski, *USP* 3,459,794 (1966)
- 10a) 福本佳之, 八谷秀孝, 林 利生, 前田 勇, 日特開 昭 63-39832 (1988)
- b) C.S. スルコウスキー, J.L. ペルゲイ, 日特開 昭 57-158782 (1982)
- 11) K. ナウマン, V. ベーレンツ, I. ハマン, 日特開 昭 61-218 542 (1986)
- 12a) J.M. Birchall, R.N. Haszeldine, M.E. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 1343
- b) E. Dorfman, R.L.K. Carr, C.T. Bean, *USP* 3,375,267 (1968)
- c) C.A. Hemrick, R.L. Carnoy, L. Robert, J.N. Labovitz, *USP* 4,178,293 (1979)

- 13) J.M. Birchall, R.N. Hanszeldine, M.E. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 1343
- 14) J. Duncan, M.W. Buxton, *BP* 1,237,364 (1971)
- 15a) 海江田修, 栗島 優, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 60-94919 (1985)
- b) 海江田修, 栗島 優, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 60-112750 (1985)
- c) 海江田修, 栗島 優, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 60-112751 (1985)
- d) 海江田修, 栗島 優, 広田幸逸, 中村智明, 日特開 昭 61-200955 (1986)
- 16) 冲高 勲, 広田幸逸, 伊東秀記, 海江田修, 日特開 昭 61-268649 (1986)
- 17a) 海江田修, 冲高 勲, 伊東秀記, 日特開 昭 63-30566 (1988)
- b) 冲高 勲, 伊東秀記, 海江田修, 日特開 昭 63-141982 (1988)
- 18a) M.P. ハット, T.F. ミック, T.P. クルバートン, 日特開 昭 60-260573 (1985)
- b) J.N. ウェンブル, J.R. ゼラー, J.M. ドーマガラ, 日特開 昭 62-167769 (1987)
- 19a) 石川延男, 高岡昭生, 磯野 卓, 元吉政俊, 小島一弘, 日特開 昭 61-57542 (1986)
- b) 石川延男, 高岡昭生, 元吉政俊, 成田吉平, 林良 宏, 日特開 昭 62-5936 (1987)
- c) 石川延男, 元吉政俊, 日特開 昭 62-81361 (1987)
- 20a) 海江田修, 栗島 優, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 60-112763 (1985)
- b) 海江田修, 栗島 優, 冲高 勲, 中村智明, 日特開 昭 60-149566 (1985)
- 21a) 石川延男, 菅原駿吾, 有合化, 27, 174 (1969)
- b) 石川延男, 工化, 73, 447 (1970)
- c) 石川延男, 有合化, 25, 808 (1967)
- d) 塚本悟郎, 科学と工業, 60, 446 (1986)

次 号 予 定

巻 頭 言

1990 年代を迎える我国の産業.....中 根 久

総説および総合論文

有機スズ反応剤と精密化学合成.....野 崎 一
大 寺 純 蔵
佐 藤 恒 夫
活性化有機スズ錯体および有機アンチモンを用いた位置・官能基選択的合成反応.....馬 場 章 夫
松 田 治 和
メントンをキラルテンプレートに用いるプロキラルポリオールのエナンチオ選択的変換反応.....原 田 俊 郎
エナンチオ選択的およびジアステレオ選択的オレフィン水素化の進歩.....山 本 經 二
中・大員環化合物の立体化学制御.....高 橋 孝 志
土 井 隆 行
根 本 尚 夫
非ケクレ分子の化学.....塚 田 秀 行
務 台 潔

ケミカルス覚え書き

1,2,4-ベンゼントリカルボン酸無水物.....小 松 眞

十 字 路

Nazarov 閉環 } .....野 崎 一
ジスタノキサラン }
速度論文分割 } .....山 本 經 二
重複不斉誘導 }

REVINDEX, 新しい合成, ほか